

ANESTHESIOLOGY 中文版

2021年9月刊
总第3期

Trusted Evidence: Discovery to Practice®

与舒更葡糖和新斯的明相关的
术后肺部并发症：一项回顾性分析

ANESTHESIOLOGY 中文版

原刊网址：

<https://www.anesthesiology.org>

Editor-in-Chief

Evan D. Kharasch, M.D., Ph.D.

Duke University

Durham, NC

editorial-office@asahq.org



ANESTHESIOLOGY 中文版 编辑委员会

荣誉主编

黄宇光 俞卫锋

主编

米卫东

副主编 (以姓氏笔画为序)

马虹 王天龙 刘克玄 袁红斌 曹君利
董海龙 鲁开智 缪长虹

编委会秘书长兼副主编

刘艳红 易杰

编委 (以姓氏笔画为序)

刁玉刚 于永浩 马正良 王月兰 王东信
王秀丽 王英伟 王海云 王强 仓静
方向明 左明章 冯艺 朱涛 刘学胜
严敏 苏帆 苏殿三 李天佐 李文志
李师阳 李军 李洪 杨建军 吴安石
余剑波 闵苏 张加强 张良成 张铁铮
张野 陆智杰 陈世彪 陈向东 陈新忠
邵建林 罗艳 罗爱林 郑宏 思永玉
夏中元 顾卫东 柴小青 徐军美 徐铭军
郭向阳 郭政 黄文起 戚思华 韩如泉
黑子清

致谢

海思科医药集团

宜昌人福药业

Anesthesiology 中文版编辑部地址
北京市朝阳区朝外 MEN 写字中心 B 座 17 层
富博思市场咨询 (北京) 有限公司
联系电话：86 (0) 10-8563 4221
邮箱：mayz@focus-insight.com

©2021 American Society of Anesthesiologists and Wolters Kluwer Health.

The material is published by Focus Insight Strategic Consulting (Beijing) Ltd with the permission of the American Society of Anesthesiologists and Wolters Kluwer Health. Focus Insight Strategic Consulting (Beijing) Ltd can freely distribute it to medical professionals within China. No part of this publication may be reproduced in any form, stored in a retrieval system or transmitted in any form, by any means, without prior written permission from Wolters Kluwer Health.

Opinions expressed by the authors and advertisers are not necessarily those of the American Society of Anesthesiologists, its affiliates, and the Publisher disclaims any liability to any party for the accuracy, completeness, efficacy, or availability of the material contained in this publication (including drug dosages) or for any damages arising out of the use or non-use of any of the material contained in this publication.

Although advertising material is expected to conform to ethical (medical) standards, inclusion in this publication does not constitute a guarantee or endorsement of the quality or value of such product or of the claims made of it by its manufacturer.

Chinese commentaries in this material are provided by Chinese experts and are not a translation of all or part of (Anesthesiology) original content, and the commentaries published in this material only represent the author, not the views of this journal/society/publisher.

2021 年美国麻醉医师学会和 Wolters Kluwer Health 版权信息。

本刊经美国麻醉医师学会 (ASA) 和 Wolters Kluwer Health 授权, 由富博思市场咨询 (北京) 有限公司出版。富博思市场咨询 (北京) 有限公司可以免费分发给中国的医疗专业人士。未经 Wolters Kluwer Health 事先书面许可, 不得以任何形式复制、存储在检索系统中或以任何形式、通过任何方式传播本刊的任何部分。

作者和广告商的意见不一定是 ASA 及其附属机构的意见, 出版商不对任何一方的准确性、完整性、有效性、或本刊所含材料的可用性 (包括药物剂量), 或因使用或不使用本刊所含任何材料而造成的任何损害承担任何责任。

尽管广告材料应符合道德 (医疗) 标准, 但本刊中的内容并不构成对此类产品的质量或价值或制造商对其提出的索赔的保证或认可。

本刊的中文翻译由中国专家提供, 并非全部或部分 (Anesthesiology) 原文内容的翻译, 本刊发表的观点仅代表作者, 不代表本期刊 / 学会 / 出版商的观点。



ANESTHESIOLOGY

Trusted Evidence: Discovery to Practice[®]

The Official Journal of the American Society of Anesthesiologists

anesthesiology.org

Mission: Promoting scientific discovery and knowledge in perioperative, critical care, and pain medicine to advance patient care.

EDITOR-IN-CHIEF

Evan D. Kharasch, M.D., Ph.D.

Editor-in-Chief, ANESTHESIOLOGY

Department of Anesthesiology

Duke University

Durham, North Carolina

Tel: 1-800-260-5631

E-mail: editorial-office@anesthesiology.org

PAST EDITORS-IN-CHIEF

Henry S. Ruth, M.D., 1940–1955

Ralph M. Tovell, M.D., 1956–1958

James E. Eckenhoff, M.D., 1959–1962

Leroy D. Vandam, M.D., 1963–1970

Arthur S. Keats, M.D., 1971–1973

Nicholas M. Greene, M.D., 1974–1976

C. Philip Larson, Jr., M.D., 1977–1979

John D. Michenfelder, M.D., 1980–1985

Lawrence J. Saidman, M.D., 1986–1996

Michael M. Todd, M.D., 1997–2006

James C. Eisenach, M.D., 2007–2016

COVER ART

James P. Rathmell, M.D., Boston, Massachusetts

Annemarie B. Johnson, C.M.I.

Medical Illustrator, Winston-Salem, North Carolina

For reprint inquiries and purchases, please contact reprintsolutions@wolterskluwer.com in North America, and healthlicensing@wolterskluwer.com for rest of world.

Anesthesiology is abstracted or indexed in Index Medicus/MEDLINE, Science Citation Index/SciSearch, Current Contents/Clinical Medicine, Current Contents/Life Sciences, Reference Update, EMBASE/Excerpta Medica, Biological Abstracts (BIOSIS), Chemical Abstracts, Hospital Literature Index, and Comprehensive Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL).

The affiliations, areas of expertise, and conflict-of-interest disclosure statements for each Editor and Associate Editor can be found on the Journal's Web site (www.anesthesiology.org).

CME EDITORS

Leslie C. Jameson, M.D.

Dan J. Kopacz, M.D.

EDITORIAL OFFICE

Ryan Walther, Managing Editor

E-mail: managing-editor@anesthesiology.org

Kiya Myers, Assistant Managing Editor

E-mail: k.myers@anesthesiology.org

Vicki Tedeschi, Digital Communications Director

E-mail: v.tedeschi@anesthesiology.org

Jennifer Workman, Peer Review Supervisor

Philip Jackson

Caitlin Washburn

ANESTHESIOLOGY Journal

1061 American Lane

Schaumburg, IL 60173-4973

Tel: 1-800-260-5631

E-mail: editorial-office@anesthesiology.org

WOLTERS KLUWER HEALTH PUBLICATION STAFF

Miranda Walker, Senior Publisher

Sara Cleary, Senior Journal Production Editor/Team Leader

Cheryl Stringfellow, Senior Journal Production Editor

Colette Lind, Journal Production Associate

Hilary Druker, National Account Manager

ASA OFFICERS

Randall Clark, M.D., President

Michael Champeau, M.D., President-Elect

Beverly K. Philip, M.D., Immediate Past President

Ronald L. Harter, M.D., First Vice-President

All articles accepted for publication are done so with the understanding that they are contributed exclusively to this Journal and become the property of the American Society of Anesthesiologists. Statements or opinions expressed in the Journal reflect the views of the author(s) and do not represent official policy of the American Society of Anesthesiologists unless so stated.

ANESTHESIOLOGY

Trusted Evidence: Discovery to Practice[®]

The Official Journal of the American Society of Anesthesiologists

anesthesiology.org

Mission: Promoting scientific discovery and knowledge in perioperative, critical care, and pain medicine to advance patient care.

EDITOR-IN-CHIEF

Evan D. Kharasch, M.D., Ph.D., Durham, North Carolina

ASSISTANT EDITOR-IN-CHIEF

Michael J. Avram, Ph.D., Chicago, Illinois

EXECUTIVE EDITORS

Deborah J. Culley, M.D., Philadelphia, Pennsylvania
Andrew Davidson, M.B.B.S., M.D., Victoria, Australia
Jerrold H. Levy, M.D., Durham, North Carolina
James P. Rathmell, M.D., Boston, Massachusetts

EDITORS

Brian T. Bateman, M.D., Boston, Massachusetts
J. David Clark, M.D., Ph.D., Palo Alto, California
Amanda A. Fox, M.D., M.P.H., Dallas, Texas
Yandong Jiang, M.D., Ph.D., Houston, Texas
Sachin Kheterpal, M.D., M.B.A., Ann Arbor, Michigan
Martin J. London, M.D., San Francisco, California
Jamie W. Sleigh, M.D., Hamilton, New Zealand
Laszlo Vutskits, M.D., Ph.D., Geneva, Switzerland

STATISTICAL EDITOR

Timothy T. Houle, Ph.D., Boston, Massachusetts

ASSOCIATE EDITORS

Takashi Asai, M.D., Ph.D., Osaka, Japan
Beatrice Beck-Schimmer, M.D., Zurich, Switzerland
James M. Blum, M.D., Atlanta, Georgia
Chad Michael Brummett, M.D., Ann Arbor, Michigan
John Butterworth, M.D., Richmond, Virginia
Maxime Cannesson, M.D., Ph.D., Los Angeles, California
Maurizio Cereda, M.D., Philadelphia, Pennsylvania
Vincent W. S. Chan, M.D., Toronto, Canada

Steven P. Cohen, M.D., Baltimore, Maryland
Melissa L. Coleman, M.D., Hershey, Pennsylvania
Albert Dahan, M.D., Ph.D., Leiden, The Netherlands
Douglas Eleveld, M.D., Groningen, The Netherlands
Holger K. Eitzschig, M.D., Ph.D., Houston, Texas
Charles W. Emala, Sr., M.D., M.S., New York, New York
David Faraoni, M.D., Ph.D., Toronto, Canada
Jorge A. Galvez, M.D., M.B.I., Omaha, Nebraska
Laurent Glance, M.D., Rochester, New York
Stephen T. Harvey, M.D., Nashville, Tennessee
Harriet W. Hopf, M.D., Salt Lake City, Utah
Vesna Jevtovic-Todorovic, M.D., Ph.D., M.B.A., Aurora, Colorado
Ru-Rong Ji, Ph.D., Durham, North Carolina
Cor J. Kalkman, M.D., Utrecht, The Netherlands
Meghan Lane-Fall, M.D., M.H.S.P., Philadelphia, Pennsylvania
Adam B. Lerner, M.D., Boston, Massachusetts
Kate Leslie, M.B.B.S., M.D., M.Epi., Melbourne, Australia
George A. Mashour, M.D., Ph.D., Ann Arbor, Michigan
Daniel McIsaac, M.D., M.P.H., Ottawa, Canada
Jane S. Moon, M.D., Los Angeles, California
Jochen D. Muehlschlegel, M.D., M.M.Sc., Boston, Massachusetts
Paul S. Myles, M.B., B.S., M.P.H., M.D., Melbourne, Australia
Peter Nagele, M.D., M.Sc., Chicago, Illinois
Mark D. Neuman, M.D., M.Sc., Philadelphia, Pennsylvania
Craig Palmer, M.D., Tucson, Arizona
Cyril Rivat, M.D., Montpellier, France
Jeffrey Sall, M.D., Ph.D., San Francisco, California
Warren S. Sandberg, M.D., Ph.D., Nashville, Tennessee
Alan Jay Schwartz, M.D., M.S.Ed., Philadelphia, Pennsylvania
Daniel I. Sessler, M.D., Cleveland, Ohio
Allan F. Simpao, M.D., M.B.I., Philadelphia, Pennsylvania
Nikolaos J. Skubas, M.D., Cleveland, Ohio
Ken Solt, M.D., Boston, Massachusetts
David A. Story, M.B.B.S., B.Med.Sci., M.D., Parkville, Australia
Michel Struys, M.D., Ph.D., Groningen, The Netherlands
Eric Sun, M.D., Ph.D., Palo Alto, California

ANESTHESIOLOGY

Trusted Evidence: Discovery to Practice[®]

The Official Journal of the American Society of Anesthesiologists

anesthesiology.org

Mission: Promoting scientific discovery and knowledge in perioperative, critical care, and pain medicine to advance patient care.

BobbieJean Sweitzer, M.D., Fairfax, Virginia
Marcos F. Vidal Melo, M.D., Ph.D., Boston, Massachusetts
Jonathan P. Wanderer, M.D., M.Phil., Nashville, Tennessee
David S. Warner, M.D., Durham, North Carolina
Duminda N. Wijeyesundera, M.D., Ph.D., Toronto, Canada
Hannah Wunsch, M.D., M.Sc., Toronto, Canada
Michael Zaugg, M.D., M.B.A., Edmonton, Canada

VISUAL TEAM

Christina Boncyk, M.D., Nashville, Tennessee
Jorge A. Galvez, M.D., M.B.I., Omaha, Nebraska
Meghan Lane-Fall, M.D., M.S.H.P., Philadelphia, Pennsylvania
Daniel Larach, M.D., Los Angeles, California
Nicholas W. Markin, M.D., Omaha, Nebraska
Olivia Nelson, M.D., Philadelphia, Pennsylvania
James P. Rathmell, M.D., Boston, Massachusetts
Allan F. Simpao, M.D., M.B.I., Philadelphia, Pennsylvania
Jonathan Tan, M.D., M.P.H., M.B.I., Los Angeles, California
Naveen Vanga, M.D., Houston, Texas
Annemarie B. Johnson, C.M.I., Medical Illustrator, Winston-Salem, North Carolina
Terri Navarette, Graphic Artist, Schaumburg, Illinois

AUDIO TEAM

Jorge A. Galvez, M.D., M.B.I., Omaha, Nebraska
Young-Tae Jeon, M.D., Seoul, Korea
Yandong Jiang, M.D., Ph.D., Houston, Texas
Rie Kato, M.D., D. Phil., Kanagawa, Japan
James P. Rathmell, M.D., Boston, Massachusetts
Cyril Rivat, M.D., Montpellier, France
BobbieJean Sweitzer, M.D., Fairfax, Virginia
Henrique F. Vale, M.D., Jackson, Mississippi

SOCIAL MEDIA TEAM

Rita Agarwal, M.D., Palo Alto, California
Sean Barnes, M.B.A., M.D., Baltimore, Maryland
Gregory Bryson, M.D., B.Sc., M.Sc., Ottawa, Canada
Nabil Elkassabany, M.D., Philadelphia, Pennsylvania
Alana Flexman, M.D., Vancouver, Canada
Jorge A. Galvez, M.D., M.B.I., Omaha, Nebraska
Harriet W. Hopf, M.D., Salt Lake City, Utah
Ruth Landau, M.D., New York City, New York
Edward R. Mariano, M.D., M.A.S., Palo Alto, California
Emily Sharpe, M.D., Rochester, Minnesota
Sasha Shillcutt, M.D., M.S., Lincoln, Nebraska
Caitlin Sutton, M.D., Houston, Texas
Allan F. Simpao, M.D., M.B.I., Philadelphia, Pennsylvania
Ankeet Udani, M.D., M.S.Ed., Durham, North Carolina

目 录

论著

围手术期医学

与舒更葡糖和新斯的明相关的术后肺部并发症：一项回顾性分析 1

Postoperative Pulmonary Complications' Association with Sugammadex *versus* Neostigmine: A Retrospective Registry Analysis. ANESTHESIOLOGY 2021; 134:862–73

姜雯雯 黄方煜 曹学照 译 马虹 审 郭向阳 点评

点评 不同肌松药拮抗剂对术后肺部并发症发生率的影响

妊娠胎龄与产后出血的关系：一项国际队列研究 13

Association of Gestational Age with Postpartum Hemorrhage: An International Cohort Study. ANESTHESIOLOGY 2021; 134:874–86

蒋怡 陈万坤 译 缪长虹 审 黑子清 点评

点评 胎龄在临床评估产妇产后出血中的价值

2010-2020 年北美与欧洲麻醉医师围术期管理指南的证据水平：系统综述 27

Levels of Evidence Supporting the North American and European Perioperative Care Guidelines for Anesthesiologists between 2010 and 2020: A Systematic Review. ANESTHESIOLOGY 2021; 135:31–56 信

茜 译 张奕涵 审 陈新忠 点评

点评 临床实践指南是否可靠

硬膜外联合全身麻醉与单纯全身麻醉后患者长期生存率：一项随机随访试验 54

Long-term Survival after Combined Epidural–General Anesthesia or General Anesthesia Alone: Follow-up of a Randomized Trial. ANESTHESIOLOGY 2021; 135:233–45

赵博 译 雷少青 审 胡霞蔚 方向明 点评

点评 全身麻醉联合硬膜外镇痛对肿瘤患者远期预后的改善是否多此一举？

重症监护医学

COVID-19 患者的紧急气道管理：一项前瞻性国际多中心队列研究 67

Emergency Airway Management in Patients with COVID-19: A Prospective International Multicenter Cohort Study. ANESTHESIOLOGY 2021; 135:292–303

杨谦梓 周芳 译 路志红 审 夏中元 点评

点评 COVID-19 患者的紧急气道管理应重视区域差异

摘要

围手术期医学

超声评价健康足月新生儿喂食配方奶后的胃排空时间 79

Ultrasound Evaluation of Gastric Emptying Time in Healthy Term Neonates after Formula Feeding. ANESTHESIOLOGY 2020;134:845–51

荆娜 译 马虹 审

个体化与固定呼气末正压对肥胖患者术中机械通气的影响：一项二次分析 80

Individualized *versus* Fixed Positive End-expiratory Pressure for Intraoperative Mechanical Ventilation in Obese Patients: A Secondary Analysis. ANESTHESIOLOGY 2021; 134:887–900

姚伟锋 译 李响 审

在疼痛过程中使用咪达唑仑和氯胺酮可导致由记忆、疼痛和恐惧相互形成的神经网络系统发生显著变化 81

Midazolam and Ketamine Produce Distinct Neural Changes in Memory, Pain, and Fear Networks during Pain. ANESTHESIOLOGY 2021; 135:69–82

胡震蔚 译 伍棵杨 审

患者参与麻醉决策：一项膝关节置换术的定性研究 82

Patient Involvement in Anesthesia Decision-making: A Qualitative Study of Knee Arthroplasty. ANESTHESIOLOGY 2021; 135:111–21

刘洋 译 郑君刚 审

重大手术中采用硬膜外复合全身麻醉与全身麻醉对老年患者谵妄的影响：一项随机试验 83

Delirium in Older Patients after Combined Epidural-General Anesthesia or General Anesthesia for Major Surgery: A Randomized Trial. ANESTHESIOLOGY 2021; 135:218–32

徐丽丽 译 陈新忠 审 马正良 点评

点评 老年患者的麻醉管理与术后谵妄的预防

自体血小板和红细胞联合回收：一种新型过滤式自体血回输设备的评价 85

Combined Platelet and Erythrocyte Salvage: Evaluation of a New Filtration-based Autotransfusion Device. ANESTHESIOLOGY 2021; 135:246–57

刘玥 译 孙玉娥 审

计算机辅助个体血流动力学管理减少中高危手术中的术中低血压发生：一项随机对照试验 86

Computer-assisted Individualized Hemodynamic Management Reduces Intraoperative Hypotension in Intermediate-and High-risk Surgery: A Randomized Controlled Trial. ANESTHESIOLOGY 2021; 35:258–72

饶婉宜 译 肖飞 陈新忠 审

疼痛医学

术后持续疼痛的促发因素：患者对术后疼痛的预期 87

Factors Contributing to Lingering Pain after Surgery: The Role of Patient Expectations. ANESTHESIOLOGY 2021; 134:915–24

侯家保 译 夏中元 冷燕 审



ANESTHESIOLOGY

与舒更葡糖和新斯的明相关的术后肺部并发症：一项回顾性分析

Postoperative Pulmonary Complications' Association with Sugammadex *versus* Neostigmine: A Retrospective Registry Analysis

Gen Li, M.Stat., M.Chem., Robert E. Freundlich, Rajnish K. Gupta, Christina J. Hayhurst, Chi H. Le, Barbara J. Martin, Matthew S. Shotwell, Jonathan P. Wanderer

翻译：姜雯雯 黄方煜 曹学照 中国医科大学附属第一医院麻醉科；审校：马虹 中国医科大学附属第一医院

编辑视角

关于本话题的已知内容

- 与新斯的明相比，使用舒更葡糖后显示残余神经肌肉阻滞率有所提高。
- 使用经验证的手术登记结果数据来评估使用舒更葡糖与减少肺部并发症之间的相关性的数据有限。

本文提出的新观点

- 在一家用药完全从新斯的明转化为舒更葡糖的医疗中心，未观察到 7,800 例接受新斯的明的普通外科患者与 2,691 例接受舒更葡糖的普通外科患者肺部并发症发生率方面统计学上的显著差异。
- 尽管普外科手术后肺部并发症的发生率正在下降，但其中一些变化可能是由于实践中的时间趋势引发的。与新斯的明和舒更葡糖的使用无关。

摘要

背景：

神经肌肉阻滞药的肌松残余可能与术后肺部并发症有关。本研究探讨与新斯的明相比，舒更葡糖能否降低因肌松残余引起的术后肺部并发症的发生风险。

方法：

这是一项观察性队列研究。该研究纳入了来自范德比尔特大学医学中心国家外科质量改进计划数据库

2010年1月-2019年7月行全身麻醉的成年患者的数据。2017年初，范德比尔特大学医学中心开始大量使用舒更葡糖代替新斯的明。因此，该研究纳入了所有使用神经肌肉阻滞药的全麻患者，且他们使用新斯的明或舒更葡糖进行肌松拮抗。应用一种反概率治疗加权倾向评分分析方法来控制混杂因素。主要研究结局是术后肺部并发症。该并发症通过回顾性图表分析确定，包括肺炎、机械通气时间延长和非计划插管。

结果：

在纳入的 10,491 例患者中，7,800 例患者使用新斯的明进行肌松拮抗，2,691 例患者使用了舒更葡糖拮抗。575 例（5.5%）患者出现术后肺部并发症（5.9% 新斯的明 *vs.* 4.2% 舒更葡糖）。306 例（2.9%）患者出现术后肺炎（3.2% *vs.* 2.1%）、113 例（1.1%）机械通气时间延长（1.1% *vs.* 1.1%）和 156 例（1.5%）非计划插管（1.6% *vs.* 1.0%）。在倾向评分调整后，术后肺部并发症的绝对发病率随着时间的延长而降低（校正比值为 [odds ratio, OR] 0.91 [每年]；95% CI, 0.87-0.96； $P < 0.001$ ）。应用新斯的明和舒更葡糖的术后肺部并发症发生率没有明显差异（校正 OR, 0.89；95% CI, 0.65-1.22； $P = 0.468$ ）。

结论：

一个单学术三级护理中心的 10,491 例患者中，更换肌松拮抗剂没有改变术后肺部并发症发生率。

神经肌肉阻滞药是全身麻醉的辅助用药之一，不仅用于气管插管，而且能改善手术条件^[1]。但非去极化肌松药会增加肌松残留的风险，引发一系列不良生理反应，如吞咽功能受损、功能残气量下降和缺氧通气反应受损^[2,3]，从而引起倦怠、误吸、再插管以及肺炎等多种术后并发症^[4-8]。因此，通过肌松监测进行肌松拮抗可以有效降低术后肺部并发症的发生风险^[9]。

新斯的明是一种乙酰胆碱酯酶抑制剂，它可降低术后肺炎发生率^[10]。然而，它对深肌松拮抗无效^[11]。如果在神经肌肉功能完全恢复时使用新斯的明还可能导导致反常肌无力^[12]。新斯的明可引起心动过缓、复视、术后恶心呕吐等毒蕈碱样作用，常规使用时需要考虑这些副作用^[13]。舒更葡糖是一种新型肌松拮抗剂，它在2015年获得美国食品和药物管理局（银泉，马里兰州）批准，开始作为新斯的明替代品广泛投入使用。研究表明，舒更葡糖可以快速肌松拮抗、降低肌松残余发生率^[14]、减少心动过缓及再入院率^[15-16]、改善患者术后转归。然而，舒更葡糖对术后肺部并发症的影响尚不明确。

本研究旨在探讨与新斯的明相比，使用舒更葡糖进行肌松拮抗对术后30天内，肺部并发症的风险是否会降低。我们假设使用舒更葡糖能够减少术后肺部并发症。

资料与方法

本项回顾性观察队列研究获得了范德比尔特大学医学中心（纳什维尔，田纳西州）伦理委员会的批准，所有研究采用加强流行病学观察性研究的报告（The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology, STROBE）声明并遵循相关指南的指导^[17]。

数据收集

本文利用国家手术质量改进计划数据库及整合了电子健康记录、麻醉记录的数据进行研究^[18,19]。将术后肺炎、超过48小时机械通气和非计划插管三项作为主要观察指标，同时应用总体排序综合方法对肺部并发症按严重程度进行等级划分^[20]。数据结果是通过结合当地国家外科质量改进计划的数据与当地已识别的电子健康记录数据获得的。范德比尔特大学医学中心国家手术质量改进计划的数据是由经过培训的外科临床评审员从病历中提取的。在将去标识化的数据传送给国家手术质量改进计划后，我们的国家手术质量改进计划图表提取团队会从国家手术质量改进计划网站下载数据，然后再创建一个本地标识化副本。我们将这些数据按季

度存入我们的围术期数据库。我们设计了一个电子数据查询系统，从范德比尔特大学医学中心国家手术质量改进计划数据库的副本中收集基线、围术期和术后数据，以及来自范德比尔特大学医学中心围术期数据库的人口统计学、临床、与术中药物相关的补充数据。应用数据来源于国家手术质量改进计划和范德比尔特大学医学中心围术期数据库；国家手术质量改进计划未验证本研究的统计分析或得出的结论，也不对其有效性负责。样本量基于现有的国家手术质量改进计划数据，并在研究前对病例组和对照组进行了统计功效分析。

临床实践改变

2016年5月，范德比尔特大学医学中心引进了舒更葡糖，最初仅限于罗库溴铵快速顺序插管后的紧急拮抗，手术室应用较少。2017年3月，舒更葡糖经批准的适应证范围扩大，允许用于手术室常规肌松拮抗，至此，舒更葡糖迅速、大规模地替代了新斯的明。

我们之前已经描述过，我院和同行机构一样，已在手术室逐步采用肺保护性通气策略。^[21]除了在似乎没有积极的质量改进意图的情况下发生的实践变化外，我们还开发并实施了临床决策支持系统，用于识别存在急性肺损伤风险的患者，并推荐使用肺保护性通气策略。分别在2014年6月和2017年3月进行了两次独立的临床决策支持干预。对这些变化的分析表明，它们是无效的（即，当考虑到实践变化的背景率时，不影响采用肺保护性通气策略）。此外，我们在2017年4月修改了默认的呼吸机设置，将潮气量从600 ml降至450 ml，将呼气末正压从0增至5 cm H₂O。

本机构也致力于制定和实施术后加速康复方案，减少术前、术中和术后阿片类药物用量。方案还强调目标导向液体治疗、术后恶心呕吐预防、血糖控制和肺保护性通气的重要性。我们在结直肠患者^[22]和手术减重患者群体^[23]中使用了该方案。在结直肠患者中表明，此方案可以有效减少术后并发症。

除了这些临床实践变化，我们还重点改进了对神经肌肉阻滞深度的记录。如前文所述，这项工作从2015年9月开始，一直持续到2016年11月。^[25]这些变化对数据记录的影响不大。

患者纳入

一般资料：选择2010年1月-2019年7月接受全身麻醉，并使用非去极化肌松药进行手术的患者。这些病

例之前已被国家手术质量改进计划抽样方法选中，然后由经过培训的外科临床评审员使用一致的数据定义。值得注意的是，在研究期间，国家外科质量改进计划引入了一些抽样方法的变化。尽管在 2011 年 1 月之前，所有病例都是根据美国外科医生学会（芝加哥，伊利诺斯州）规定的随机化时间表纳入的，但此后，医院被允许在“程序目标计划”下有选择性地纳入更多选定病例。同时在 2015 年 1 月对目标抽样进行了改动，取消腹腔镜修补术，改为数量多、风险低的阑尾切除术，但它可能会导致并发症增加。

纳入标准：对于符合条件的病例，我们确定了术中给予神经肌肉阻滞的患者，然后使用逆转剂（新斯的明或舒更葡糖）。患者术中应用了中时效非去极化肌松药（顺式阿曲库铵、维库溴铵或罗库溴铵）^[26]，随后使用了肌松拮抗药（新斯的明或舒更葡糖）。

排除标准：儿科患者（出生 < 18 岁）、移植患者以及在过去 30 天内因其他诊断或外科手术产生并发症的患者^[10]，应用顺阿曲库铵的患者不进行进一步分析。同时排除应用舒更葡糖和新斯的明的患者。另外还排除了术中神经肌肉阻滞药和拮抗药用药记录不完整的病例。

主要结果

本研究术后肺炎的定义是依据国家手术质量改进计划对术后肺炎的定义，即至少一项明确的胸部放射检查和至少一种肺炎症状（发热、白细胞减少、白细胞增多或无其他原因的精神状态改变），以及至少一项微生物实验室结果阳性（血液、支气管肺泡灌洗或胸膜液标本培养阳性），或至少出现以下两种症状（新发脓痰、新发咳嗽加剧、呼吸困难或呼吸急促、罗音或干罗音或气体交换功能下降）^[10,28]。患有潜在肺部或心脏疾病的患者至少需要进行两次或两次以上明确的连续胸部放射检查，排除术前已知或疑似肺炎的患者。值得注意的是，我们在 2012 年更新了肺炎的定义，加强了对放射学和实验室数据的要求，2015 年又增加了补充说明，允许医生记录没有肺炎特异性症状的肺炎的情况。

使用呼吸机超过 48 小时的定义：将术后住院期间以及在术后 30 天内的任何后续住院期间，使用机械辅助通气累计超过 48 小时的患者归类为术后“使用呼吸机超过 48 小时”。^[28]排除术前已插管的患者。

非计划插管的定义：如果患者符合国家手术质量改

进计划对非计划插管的定义，则将其定义为非计划插管。国家手术质量改进计划将非计划插管定义为在手术后 30 天内出现严重呼吸窘迫、缺氧、高碳酸血症或呼吸性酸中毒等呼吸或心脏衰竭的情况，需要行气管插管^[28]。不包括返回手术室的插管。2012 年，非计划插管的定义被扩大到包括任何原因的紧急气道管理，包括离开手术室前的再插管。

使用总体排序综合方法，我们将术后发生肺炎、机械通气时间延长和非计划插管确定为主要结局^[20]。我们将术后肺炎发生率，机械通气时间延长和意外插管定为感兴趣的临床研究终点，然后使用总体排序法合并形成综合结局。总体排序是两个或多个独立评估结局的组合，可以进行自然排序。研究中的非计划插管的排序级别最高，属于最为严重的并发症，其次是长期通气和肺炎。总体排序为术后随访期间所发生最严重结局的等级排序：0 表示无并发症、1 表示肺炎、2 表示机械通气时间延长、3 表示非计划插管。同时，我们还对术后呼吸并发症超过一种的患者的总体排序进行了总结序。因此，从 0-6 的总体排序综合反映了术后肺部并发症的发生率和严重程度。

统计学分析

我们使用参数变量均值 \pm SD 对人口统计学和临床特征进行了描述，非参数变量的中位数和四分位间距以及分类变量的百分比对研究人群进行了描述。使用发生率描述应用新斯的明和舒更葡糖后肺部并发症发生情况进行描述。

我们使用反概率治疗加权倾向评分分析方法对制潜在混杂变量进行了控制^[29]。这是一种模仿匹配分析的倾向评分加权方法。这种方法对所有可用数据适用，所有可用数据，不需要指定匹配算法，从而避免了匹配分析中来源的不确定性^[30]。我们确定了接受过中时效非去极化肌松药（维库溴铵或罗库溴铵）和逆转剂（新斯的明或舒更葡糖）的患者。该模型构建了舒更葡糖 / 新斯的明患者与其相关因素的回归几率曲线。相关因素包括年龄、性别、体重、体重指数、美国麻醉师协会（伊利诺斯州，朔姆堡）身体状况分类、分级、急诊手术状态、手术持续时间、手术类型（使用临床分类软件 Groupers 进行分类）^[31] 以及与术后肺部并发症（慢性肺病、充血性心力衰竭、瘫痪、肝病和心律失常）风险相关的 Elixhauser 合并症^[32]，还包括主要外科医生数量、主要麻醉主治医师数量及手术是否发生在正常工作

时间内等情况。本研究遵循 Harrell 结点位置放置建议,应用受限三次样条方法对患者年龄以非线性关联进行建模。我们将体重指数重新分类为四个等级:体重过轻(体重指数小于或等于 18.5 kg/m^2)、正常(体重指数大于 18.5 且小于或等于 25 kg/m^2)、超重(体重指数大于 25 且小于或等于 30 kg/m^2)和肥胖(体重指数大于或等于 30 kg/m^2)^[33]。将主要外科医生数量(或由主要外科医生执行的手术数量)建模成两个级别的变量:低手术量(小于或等于 100 例)和高手术量(超过 100 例)^[10],主治麻醉师的数量或手术量也采用相同的逻辑进行建模。然而可能由于队列分析抽样局限性,此方法会导致登记的手术量低于实际数量。对于有多个主治医生的病例,第一名麻醉主治医师即为主要主治医师。此外,由于数据不完整,没有将使用拮抗剂之前的最后一个成串刺激(train-of-four, TOF)包括在初步分析中。本研究通过计算每个病例的倾向评分权重^[30],使用加权前后的标准化差值来衡量倾向评分加权队列之间的平衡。

本研究对加权队列进行分析,采用多变量加权有序 Logistic 回归分析评估主要变量、使用舒更葡糖与新斯的明同术后肺部并发症总体排序分布之间的关系。将术中其他协变量如手术日期、术中潮气量(理想体重的中位数^[34])和术中阿片类药物(吗啡当量, $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$)作为回归模型中的协变量进行控制,减少了混杂因素及长期趋势的干预,从而提高了研究结果准确性。我们使用序数 OR 和 95% CI 总结关联性, Wald-type 检验进行统计, I 类错误率为 5%。OR 解释如下:肺部并发症的序数总体排序组合由 Y 表示,用 γ 表示其中一个级别(例如, 0、1、2、3、4、5 或 6)。序数几率指的是 $Y \geq \gamma$ 的几率,也就是 $Y \geq \gamma$ 除以 1 减去自身 $\left(\frac{p}{1-p}\right)$ 的概率^[35]。因此, OR 表明与舒更葡糖和新斯的明相关的术后严重肺部并发症发生几率的差异倍数。为了区分模型拟合,我们还进行了诊断性拟合优度检验^[36]。

敏感性分析

我们预先指定了几项敏感性分析。本研究使用加权多变量 Logistic 回归作为敏感性分析,评估和总结了舒更葡糖和新斯的明拮抗与患者结局(即肺炎、机械通气时间延长和非计划插管)发生几率之间的关系。在所有三个 Logistic 回归模型中,我们将手术日期、术中潮气量和术中阿片类药物应用作为协变量进行控制。

此外,为了评估倾向评分-加权有序逻辑回归长期

趋势的可能性,我们用中断时间序列分段回归进行了敏感性分析。按手术日期将队列分为三组:2013 年 1 月 1 日之前(新斯的明 I 期[在新的呼吸机相关事件定义实施之前]),2013 年 1 月 1 日-2017 年 3 月 31 日(新斯的明 II 期[在新的呼吸机相关事件定义实施之后]),以及 2017 年 4 月 1 日之后(舒更葡糖期)。三组数据分成季度亚组,根据病例数量的变化进行调整。

在访问数据前,本文作者编写了 *priori* 分析计划方案,提交给范德比尔特大学医学中心的伦理委员会并审批通过。所有统计数据均经 SAS 9.4 (SAS Institute Inc., USA) 软件进行处理分析。 P 值小于 0.05 的双侧假设检验表示具有统计学意义。

结果

本研究纳入 10,817 例手术病例,患者接受全身麻醉,术中给予神经肌肉阻滞药,然后使用拮抗剂。其中,排除 326 例 1 例在手术时未满 18 岁,9 例同时应用了舒更葡糖和新斯的明,52 例术中用药记录不完整,264 例应用了顺式阿曲库铵。通过 *priori* 功效分析可知,为了使应用两种拮抗剂患者的临床 OR 比达到 0.7,统计功效达到 0.8,我们至少需要研究 3,919 例病例(2,506 例应用新斯的明,1,413 例应用舒更葡糖),实际我们共纳入了 10,491 例符合标准的病例。其中,7,800 例患者应用了新斯的明,2,691 例患者应用了舒更葡糖;新斯的明亚组术后肺部并发症的总体发生率为 5.9%,舒更葡糖亚组为 4.2%。具体共有 306 例(2.9%)患者出现术后肺炎(3.2% 新斯的明 vs. 2.1% 舒更葡糖)、113 例(1.1%)机械通气时间延长(1.1% vs. 1.1%)和 156 例(1.5%)非计划插管(1.6% vs. 1.0%; 表 1)。

表 2 列出了倾向评分加权前后患者人口统计学和临床特征的标准化均差。标准化差异比较了汇总 SD 单位的均值差异,从而能够比较不同单位的变量的相对平衡。图 1 显示了两组的标准化差异。经过倾向评分加权后,患者的年龄、性别、体重指数、选定的 Elixhauser 合并症、ASA 分级、急诊手术状况、手术时间、手术类型、主要外科医生、主要麻醉医生和总 Logit 倾向评分的差异在组间保持平衡,所有标准化差异均小于 0.05。

初步分析结果显示,手术日期延后与肺部并发症的发生率降低有关(校正 OR, 0.91[每年]; 95% CI, 0.87-0.96; $P < 0.001$)。而术中潮气量(校正 OR, 0.98 [每 ml/kg]; 95% CI, 0.95-1.00; $P = 0.078$)和阿片类

表 1. 研究样本的患者人口统计学和临床特征

变量	新斯的明拮抗 (n=7,800)	舒更葡糖拮抗 (n=2,691)
年龄, 岁, 平均值 ±SD	52 ± 16	51 ± 17
体重指数, kg/m ² , 平均值 ±SD	29.8 ± 8.1	29.9 ± 8.1
重量, kg, 平均值 ±SD	89.0 ± 27.4	89.4 ± 27.1
性别 (%)		
女性	4,163 (53.4%)	1,414 (52.6%)
ASA 分级 (%)		
I	289 (3.7%)	145 (5.4%)
II	2,765 (35.5%)	843 (31.3%)
III	4,462 (57.2%)	1,601 (59.5%)
IV和V	284 (3.6%)	102 (3.8%)
ASAE 级 (%)	627 (8.0%)	294 (10.9%)
主要外科医生数量 (%)		
高容量	6,318 (81.0%)	1,890 (70.2%)
主要主治麻醉医生数量 (%)		
高容量	4,832 (62.0%)	1,085 (40.3%)
手术持续时间, 分钟, 中位数 (四分位距)	176 (127–247)	190 (130–268)
住院时长, 中位数 (四分位距)	3 (1–6)	3 (1–5)
术中潮气量 (每理想体重的中位数), ml/kg,		
中位数 (四分位距)	8.3 (7.4–9.4)	7.5 (6.8–8.3)
术中使用阿片类药物 (吗啡当量), mg·kg ⁻¹ ·h ⁻¹ ,		
中位数 (四分位距)	0.1 (0.1–0.2)	0.1 (0.0–0.1)
手术服务 (%)		
普外科	4,515 (57.9%)	1,361 (50.6%)
肿瘤外科	1,202 (15.4%)	376 (14.0%)
创伤外科	912 (11.7%)	364 (13.5%)
急诊外科	320 (4.1%)	306 (11.4%)
血管外科	500 (6.4%)	171 (6.4%)
肝胆外科	312 (4.0%)	107 (4.0%)
其他	39 (0.5%)	6 (0.2%)
正常工作时间手术 (%)		
是	6,823 (87.5%)	2,495 (92.7%)
选定的 Elixhauser 合并症 (%)		
慢性肺病	399 (5.1%)	436 (16.2%)
充血性心力衰竭	243 (3.1%)	162 (6.0%)
麻痹	28 (0.4%)	20 (0.7%)
肝脏疾病	308 (4.0%)	381 (14.2%)
心律失常	432 (5.6%)	448 (16.7%)
手术年份		
2010	974 (12.5%)	—
2011	1,080 (13.9%)	—
2012	1,074 (13.8%)	—
2013	1,153 (14.8%)	—
2014	1,085 (13.9%)	—
2015	1,121 (14.3%)	—
2016	1,064 (13.6%)	3 (0.1%)
2017	241 (3.1%)	921 (34.2%)
2018	8 (0.1%)	1,121 (41.7%)
2019	—	646 (24.0%)
肺部并发症发生率 (%)		
肺炎	249 (3.2%)	57 (2.1%)
机械通气时间延长	84 (1.1%)	29 (1.1%)
非计划插管	128 (1.6%)	28 (1.0%)

ASA, 美国麻醉医生协会

药物应用（校正 OR，1.07[每 mg·kg⁻¹·h⁻¹]; 95% CI, 0.52-2.17; P=0.856）与术后肺部并发症无关。两组患者应用不同的肌松拮抗药，其术后肺部并发症的发生率无显著差异（校正 OR，0.89; 95% CI, 0.65-1.22, P=0.468），拟合优度检验中，Logit 连接函数为最佳推导方式（P=0.020; 补充数字内容 1, <http://links.lww.com/ALN/C565>，其中包含完整的模型结果和诊断）。

三项敏感性分析显示，个体之间关联密切。与新斯

的明亚组相比，舒更葡糖亚组术后肺炎的校正 OR 为 0.94（95% CI, 0.66-1.34; P=0.750），机械通气时间延长为 0.83（95% CI, 0.48-1.44; P=0.508），非计划插管为 1.17（95% CI, 0.73-1.86; P=0.509）。

本研究通过中断时间序列分段分析来评估术后肺部并发症随时间变化的发生率。由于同时使用两种拮抗药，我们剔除了 104 例患者其中，89 例新斯的明期患者(3.3%)使用了舒更葡糖,15 例舒更葡糖期患者(0.2%)

表 2. 反概率治疗倾向评分加权前后新斯的明拮抗组和舒更葡糖拮抗组之间的标准化差异

变量	观测值	平均差	SD	标准化差异	降低百分比	方差比
Logit 倾向评分	全部	0.64	0.8	0.80	98.3%	1.6
	加权	-0.01		-0.01		0.9
ASA 等级	全部	0.02	0.6	0.03	69.0%	1.1
	加权	-0.01		-0.01		1.1
年龄	全部	-0.88	16	-0.05	93.9%	1.1
	加权	0.05		0.00		1.1
体重	全部	0.87	27.3	0.03	0.0%	1.0
	加权	-1.02		-0.04		0.9
体重指数	全部	0.00	0.8	0.01	31.9%	1.0
	加权	0.00		0.00		1.0
住院时长	全部	-0.19	5	-0.04	28.4%	0.9
	加权	0.13		0.03		1.4
手术程序	全部	-0.93	51.6	-0.02	0.0%	1.0
	加权	-1.95		-0.04		0.9
手术持续时间	全部	18.61	112	0.17	90.8%	1.4
	加权	-1.71		-0.02		1.1
慢性肺病 (Elixhauser)	全部	0.11	0.3	0.36	98.5%	2.8
	加权	0.00		-0.01		1.0
充血性心力衰竭 (Elixhauser)	全部	0.03	0.2	0.14	74.2%	1.9
	加权	0.01		0.04		1.2
麻痹 (Elixhauser)	全部	0.00	0.1	0.05	73.9%	2.1
	加权	0.00		0.01		1.2
肝脏疾病 (Elixhauser)	全部	0.10	0.3	0.36	97.3%	3.2
	加权	0.00		-0.01		1.0
心律失常 (Elixhauser)	全部	0.11	0.3	0.36	99.1%	2.6
	加权	0.00		0.00		1.0
性别	全部	-0.01	0.5	-0.01	86.0%	1.0
	加权	0.00		0.00		1.0
急诊病例	全部	-0.02	0.3	-0.07	55.8%	1.2
	加权	-0.01		-0.03		1.1
工作时间内	全部	0.01	0.2	0.05	53.4%	1.2
	加权	0.01		0.02		1.1
主要主治麻醉医生人数	全部	0.22	0.5	0.44	99.4%	1.0
	加权	0.00		0.00		1.0
主要外科医生人数	全部	0.10	0.4	0.23	93.9%	1.3
	加权	0.01		0.01		1.0

所有观测值的 SD 用于计算标准化差异
ASA, 美国麻醉医生协会

应用了新斯的明。研究表明，新斯的明 I 期（4.7%-5.2%， $P=0.719$ ）、新斯的明 II 期（3.8%-2.6%， $P=0.156$ ）和舒更葡糖期的术后复合肺部并发症的发生率无显著趋势变化（3.0%-2.2%， $P=0.335$ ）。然而，通过合并新斯的明 I 期和 II 期，可观察到显著下降趋势（斜率， -0.03 ； $P=0.004$ ），这与初步分析一致。从新斯的明 I 期过渡到新斯的明 II 期（5.2% [偏移] -3.8% ； $P=0.167$ ）以及从新斯的明 II 期过渡到舒更葡糖期（2.6% [偏移] -3.0% ； $P=0.660$ ；图 2），未发现明显改变。

为减少 2013 年和 2015 年抽样政策改变导致的潜在影响，我们将病例限制在 2013 和 2015 年后。通过 *posthoc* 敏感性分析，我们发现 2013 年以后应用舒更葡糖的患者术后肺部并发症的发生率无显著性差异（校正 OR，0.88；95% CI，0.58-1.33； $P=0.540$ ，2015 年以后，校正 OR，0.80%；95% CI，0.45-1.27； $P=0.296$ ）。此外，我们还评估了单纯使用新斯的明患者（未广泛使用舒更葡糖之前）的前后变化，结果显示，手术日期越晚，发生术后肺部并发症的可能性就越低（校正 OR，0.89 [每年]；95% CI，0.84-0.95； $P<0.001$ ）。

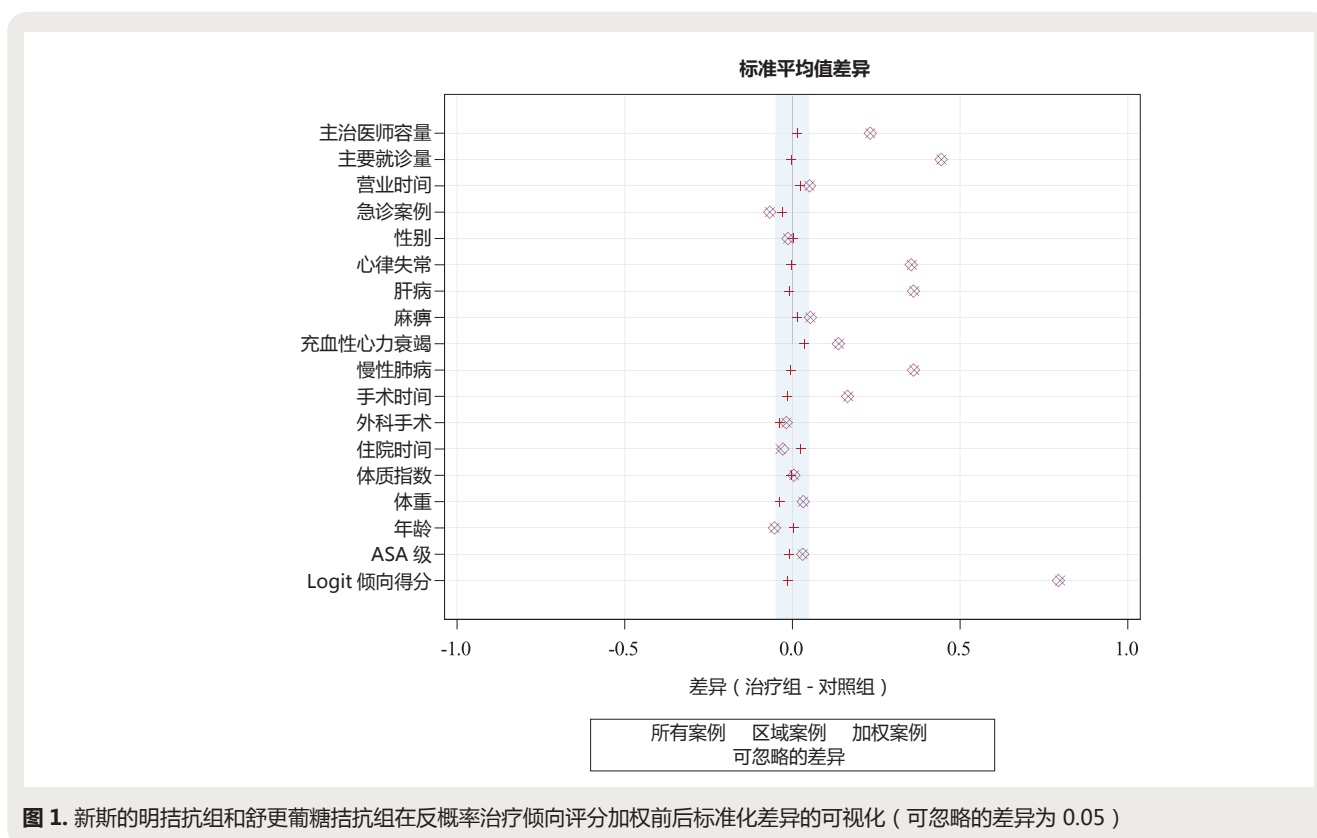
讨论

在这项回顾性观察研究中，我们发现全麻中选用不

同的肌松拮抗药与术后肺部并发症的发生率无关。

本研究阐述了新斯的明和舒更葡糖与呼吸系统并发症之间的关联性。尽管有研究表明舒更葡糖可以减少术后肌松残余和轻症呼吸事件的发生，但 Abad-Gurumeta 等人对 1,553 例患者进行了系统评价，发现其在插管、有创或无创通气等关键呼吸事件方面没有差异^[37]。同样，2017 年 Cochrane 综述表明，两种药物在包括肺炎和呼吸衰竭的病例等任何剂量下发生严重不良事件的风险没有差异。^[15]。一项对 22,803 例欧洲患者进行的多中心观察性队列研究（使用肌松剂后的麻醉后肺部并发症；POPULAR）表明，以舒更葡糖代替新斯的明与改善肺部结局（包括疑似肺部感染）无关^[38]。Chae 等人还报告，使用舒更葡糖和乙酰胆碱酯酶抑制剂术后 30 天的转归上没有差异^[39]。因此，我们的结果与之前发表的研究结果是一致的。

最近的一项观察性研究发现，在使用舒更葡糖替代新斯的明期间，再插管和无创通气的启动减少了 31%，但该作者将这种显著变化归因于对无创通气的需求减少，而且由于发病率较低，该研究没有足够的效力对插管差异进行检测^[40]。而 Carron 等人的 meta 分析发现，与新斯的明亚组相比，舒更葡糖组呼吸不良事件发生率更低，但他们的分析并未根据严重程度对事件进行分层



^[41]。此外，Kheterpal 等人最近的一项多中心观察性队列研究（舒更葡糖与新斯的明拮抗神经肌肉阻滞和术后肺部并发症；STRONGER）报告，与新斯的明相比，应用舒更葡糖可使肺部并发症的风险降低 30%；然而，鉴于其研究期长达 5 年，时间偏倚可能是导致并发症减少的原因之一^[32]。

与之前的研究相比，我们严格规范了相关定义，通过对肺炎、机械通气时间延长和术后 30 天内非计划插管三项指标进行总体排序，更加全面地分析了肺部并发症情况。具体来讲，与应用新斯的明相比，应用舒更葡糖组在术后 30 天内未出现肺部并发症风险的明显降低。尽管在设计严谨的研究中，舒更葡糖可降低术后肌松残余的风险，但无法显著改善临床预后，对术后肺部并发症的影响也尚待研究^[42,43,44]。在日常临床实践中，关于其对术后肺部并发症影响的数据好坏参半。我们观察到，术后肺部并发症的绝对发生率会随时间降低。然而，我们无法将其与我们在队列中观察到的背景改善区分开来。虽然本研究未发现术中潮气量与肺部并发症发生率之间的相关性，但我们通过改善肺保护性通气策略，减少了术后肺部并发症的发生^[21,24]。与其他医院相比^[45]，我们机构能够很好地控制术后肺部并发症的发生率，然

而从新斯的明改用舒更葡糖期间，未检测出能够改善并发症的相关指标。此外，我们的统计功效可能会造成一些指标的遗漏，而这些指标有可能具有临床意义，不排除使用其他统计方式得出相反结论的可能性。

本研究观察到术后肺部并发症随时间总体呈下降趋势（校正 OR, 0.91[每年]），甚至在 2013 年后的新斯的明期也呈下降趋势。有报道指出，可通过几项措施来减少普外科患者术后肺部并发症的发生^[45,46]。如在 2013 年，国家医疗安全网实行了呼吸机相关肺炎的新定义，规范了呼吸机相关肺炎标准^[47]。数据抽样也对其产生了影响，例如，我们从 2015 年开始对阑尾切除术进行过度抽样。尽管阑尾切除术具有突发性，但其肺部并发症的发生风险并不高。在此期间，我们机构还实行了术后加强恢复方案，该方案可缩短住院时间并降低并发症的发生率^[48]。最后，为鼓励使用 TOF 监测，我们科室改进了多项质量控制措施^[25]。因此，术后肺部并发症的减少发生在使用舒更葡糖前，因而这属于多种因素影响的结果，不应简单归因于更换肌松拮抗药。*Posthoc* 敏感性分析也进一步证实了这一结论。

本研究未观察到舒更葡糖组肺部并发症发生率的下降，但其可以减少术后残余的神经肌肉阻滞及相关

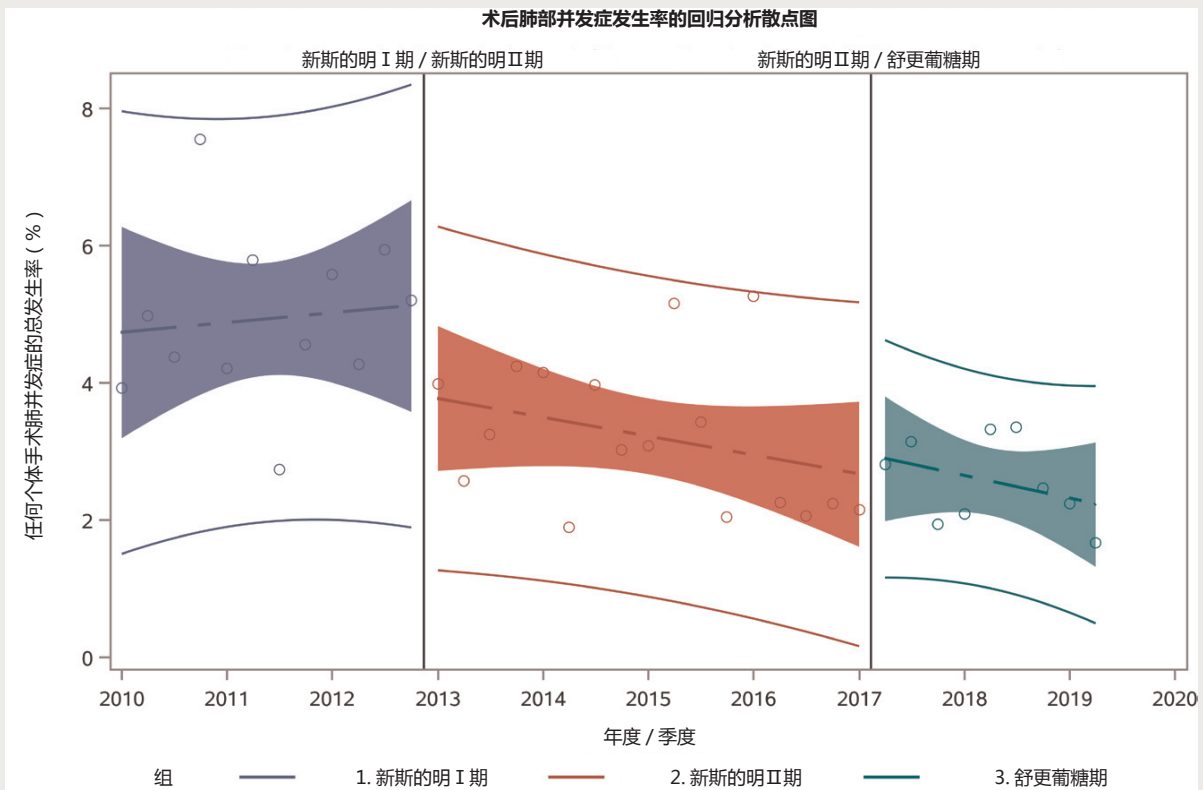


图 2. 术后肺部并发症的总体发生情况随时间推移的可视化

并发症^[38]。2017年Cochrane综述表明,舒更葡糖拮抗神经肌肉阻滞的速度比新斯的明快17倍,具体情况取决于剂量^[15]。此外,舒更葡糖的总体不良事件约减少40%,尤其是术后恶心呕吐、心动过缓和残余阻滞^[15]。

我们的研究存在一些重大局限性。首先,存在由于混杂因素,回顾性研究设计容易产生偏倚。通过反概率治疗加权倾向评分分析方法,我们对已知混杂因素进行了调整。此外,由于本研究分析了抽样队列,极大低估了外科医生和主治医师的手术量,有可能导致抽样误差。而且,尽管在倾向性评分加权法后,无法从统计学角度对两个研究组之间测量的管理诊断进行区分,但其他未测量的围术期数据是否均衡尚不知晓。在初步分析中并没有控制一些如麻醉实施者类型、液体管理和最后TOF值等潜在混杂因素。由于缺失约40%的患者数据,我们无法控制最后的TOF值,这可能导致两个亚组在拮抗时神经肌肉阻滞的深度不匹配。因此,需要进一步的研究来确定最后的TOF值是否对我们的发现存在意义。其次,由于缺少术后肺部并发症的标准化定义,我们使用了不同个体的不良结局组合来进行评估^[44]。美国内科医生学会(费城,宾夕法尼亚州)的系统评价表明,在16项研究调查中约有60%使用了肺炎和呼吸衰竭的组合来定义术后肺部并发症^[49]。虽然尚未证实复合肺部结局是术后肺部并发症的可靠标志,但总体排序方法已广泛用于临床试验^[20,50]。此外,呼吸机相关事件定义的改变对本研究结果的影响不在考虑范围内。第三个研究局限性是,在研究期间,我们机构对舒更葡糖的采用及广泛使用,这种改变的时间性质是一个潜在的混杂因素,无法通过倾向评分匹配方法来加以控制,所以我们采用*posthoc*敏感度分析和中断时间序列分段分析来对调整新斯的明和舒更葡糖的使用周期进行了调整,未观察到肺部并发症的差异。此外,虽尽管国家手术质量改进计划具备自身优势但由于单中心数据性质,本研究的数据对普通外科的侧重,以及数据抽样方法发生的变化,受众人群众普及性较差。

综上所述,我们对10,491例普外科患者进行的单中心回顾性观察研究显示,与应用新斯的明相比,舒更葡糖组在术后30天内,由肺炎、机械通气时间延长和非计划插管导致的复合肺部并发症结局风险没有显著差异。未来需要进行大规模、多中心、随机、对照试验对我们的发现进行验证,还需要对肺部并发症的不同风险亚组以及使用舒更葡糖的成本效益进一步评估。

资助

Research Support

Dr. Freundlich receives ongoing support from the National Institutes of Health, National Center for Advancing Translational Sciences (Bethesda, Maryland; No. 1KL2TR002245). Drs. Li and Freundlich receive ongoing support from the National Heart, Lung, and Blood Institute (Bethesda, Maryland; No. K23HL148640).

利益冲突

Competing Interests

Dr. Li owns stock in Johnson and Johnson (New Brunswick, New Jersey). Dr. Freundlich reports grant funding and consulting fees from Medtronic (Minneapolis, Minnesota) and owns stock in Johnson and Johnson and 3M (Saint Paul, Minnesota). The other authors declare no competing interests.

通信地址

Correspondence

Address correspondence to Dr. Wanderer: Vanderbilt University Medical Center, 1301 Medical Center Drive, 4648 The Vanderbilt Clinic, Nashville, Tennessee 37232- 5614. jon.wanderer@vumc.org. This article may be accessed for personal use at no charge through the Journal Web site, www.anesthesiology.org.

参考文献

References

1. Brueckmann B, Sasaki N, Grobara P, Li MK, Woo T, de Bie J, Maktabi M, Lee J, Kwo J, Pino R, Sabouri AS, McGovern F, Staehr-Rye AK, Eikermann M: Effects of sugammadex on incidence of postoperative residual neuromuscular blockade: A randomized, controlled study. *Br J Anaesth* 2015; 115:743–51
2. Sundman E, Witt H, Olsson R, Ekberg O, Kuylenskierna R, Eriksson LI: The incidence and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans: Pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry after atracurium. *ANESTHESIOLOGY* 2000; 92:977–84
3. Eriksson LI, Sundman E, Olsson R, Nilsson L, Witt H, Ekberg O, Kuylenskierna R: Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans: Simultaneous videomanometry and mechanomyography of awake human volunteers. *ANESTHESIOLOGY* 1997; 87:1035–43
4. Mirzakhani H, Williams JN, Mello J, Joseph S, Meyer MJ, Waak K, Schmidt U, Kelly E, Eikermann M: Muscle weakness predicts pharyngeal dysfunction and symptomatic aspiration in long-term ventilated patients. *ANESTHESIOLOGY* 2013; 119:389–97
5. Cedborg AI, Sundman E, Bodén K, Hedström HW, Kuylenskierna R, Ekberg O, Eriksson LI: Pharyngeal function and breathing pattern during partial neuromuscular block in the elderly: Effects on airway protection. *ANESTHESIOLOGY* 2014;

- 120:312–25
6. Naguib M, Kopman AF, Ensor JE: Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarisation: A meta-analysis. *Br J Anaesth* 2007; 98:302–16
 7. Murphy GS, Brull SJ: Residual neuromuscular block: Lessons unlearned. Part I: Definitions, incidence, and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. *Anesth Analg* 2010; 111:120–8
 8. Berg H, Roed J, Viby-Mogensen J, Mortensen CR, Engbaek J, Skovgaard LT, Krintel JJ: Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective, randomised, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41:1095–103
 9. McLean DJ, Diaz-Gil D, Farhan HN, Ladha KS, Kurth T, Eikermann M: Dose-dependent association between intermediate-acting neuromuscular-blocking agents and postoperative respiratory complications. *A_{NESTHESIOLOGY}* 2015; 122:1201–13
 10. Bulka CM, Terekhov MA, Martin BJ, Dmochowski RR, Hayes RM, Ehrenfeld JM: Nondepolarizing neuromuscular blocking agents, reversal, and risk of postoperative pneumonia. *A_{NESTHESIOLOGY}* 2016; 125:647–55
 11. Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, Soto RG: Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: A randomized comparison with neostigmine. *A_{NESTHESIOLOGY}* 2008; 109:816–24
 12. Phillips S, Stewart PA: Catching a unicorn: Neostigmine and muscle weakness-not neostigmine for all, but quantitative monitoring for everyone! *A_{NESTHESIOLOGY}* 2018; 129:381–2
 13. Ledowski T, Falke L, Johnston F, Gillies E, Greenaway M, De Mel A, Tiong WS, Phillips M: Retrospective investigation of postoperative outcome after reversal of residual neuromuscular blockade: Sugammadex, neostigmine or no reversal. *Eur J Anaesthesiol* 2014; 31:423–9
 14. Alday E, Muñoz M, Planas A, Mata E, Alvarez C: Effects of neuromuscular block reversal with sugammadex *versus* neostigmine on postoperative respiratory outcomes after major abdominal surgery: A randomized-controlled trial. *Can J Anaesth* 2019; 66:1328–37
 15. Hristovska AM, Duch P, Allingstrup M, Afshari A: Efficacy and safety of sugammadex *versus* neostigmine in reversing neuromuscular blockade in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 8:CD012763
 16. Togioka BM, Yanez D, Aziz MF, Higgins JR, Tekkali P, Treggiari MM: Randomised controlled trial of sugammadex or neostigmine for reversal of neuromuscular block on the incidence of pulmonary complications in older adults undergoing prolonged surgery. *Br J Anaesth* 2020; 124:553–61
 17. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative: The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 2007; 370:1453–7
 18. Hall BL, Hamilton BH, Richards K, Bilimoria KY, Cohen ME, Ko CY: Does surgical quality improve in the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program: An evaluation of all participating hospitals. *Ann Surg* 2009; 250:363–76
 19. Vaid S, Bell T, Grim R, Ahuja V: Predicting risk of death in general surgery patients on the basis of preoperative variables using American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program data. *Perm J* 2012; 16:10–7
 20. Subherwal S, Anstrom KJ, Jones WS, Felker MG, Misra S, Conte MS, Hiatt WR, Patel MR: Use of alternative methodologies for evaluation of composite end points in trials of therapies for critical limb ischemia. *Am Heart J* 2012; 164:277–84
 21. Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Epstein RH, Kor DJ, Bartz RR, Fernandez-Bustamante A, Vidal Melo MF, Blum JM: Temporal trends and current practice patterns for intraoperative ventilation at U.S. academic medical centers: A retrospective study. *BMC Anesthesiol* 2015; 15:40
 22. McEvoy MD, Wanderer JP, King AB, Geiger TM, Tiwari V, Terekhov M, Ehrenfeld JM, Furman WR, Lee LA, Sandberg WS: A perioperative consult service results in reduction in cost and length of stay for colorectal surgical patients: evidence from a healthcare redesign project. *Perioper Med (Lond)* 2016; 5:3
 23. King AB, Spann MD, Jablonski P, Wanderer JP, Sandberg WS, McEvoy MD: An enhanced recovery program for bariatric surgical patients significantly reduces perioperative opioid consumption and postoperative nausea. *Surg Obes Relat Dis* 2018; 14:849–56
 24. Hawkins AT, Geiger TM, King AB, Wanderer JP, Tiwari V, Muldoon RL, Ford MM, Dmochowski RR, Sandberg WS, Martin B, Hopkins MB, McEvoy MD: An enhanced recovery program in colorectal surgery is associated with decreased organ level rates of complications: A difference-in-differences analysis. *Surg Endosc* 2019; 33:2222–30
 25. Dunworth BA, Sandberg WS, Morrison S, Lutz C, Wanderer JP, O’ Donnell JM: Implementation of acceleromyography to increase use of quantitative neuromuscular blockade monitoring: A quality improvement project. *AANA J* 2018; 86:269–77
 26. Grosse-Sundrup M, Henneman JP, Sandberg WS, Bateman BT, Uribe JV, Nguyen NT, Ehrenfeld JM, Martinez EA, Kurth T, Eikermann M: Intermediate acting non-depolarizing neuromuscular blocking agents and risk of postoperative respiratory complications: Prospective propensity score matched cohort study. *BMJ* 2012; 345:e6329
 27. Kopman AF: Sugammadex: A revolutionary approach to

- neuromuscular antagonism. *ANESTHESIOLOGY* 2006; 104:631–3
28. American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS NSQIP): ACS NSQIP: How It Works. Chicago, American College of Surgeons, 2012, pp 1–11
 29. Austin PC, Stuart EA: Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. *Stat Med* 2015; 34:3661–79
 30. Austin PC: A comparison of 12 algorithms for matching on the propensity score. *Stat Med* 2014; 33:1057–69
 31. HCUP Clinical Classifications Software (CCS) for ICD9-CM: Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP). Rockville, MD, Agency for Healthcare Research and Quality, 2006-2009
 32. Kheterpal S, Vaughn MT, Dubovoy TZ, Shah NJ, Bash LD, Colquhoun DA, Shanks AM, Mathis MR, Soto RG, Bardia A, Bartels K, McCormick PJ, Schonberger RB, Saager L: Sugammadex *versus* Neostigmine for Reversal of Neuromuscular Blockade and Postoperative Pulmonary Complications (STRONGER): A multicenter matched cohort analysis. *ANESTHESIOLOGY* 2020; 132:1371–81
 33. Centers for Disease Control and Prevention: How is BMI interpreted for adults? Available at: http://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/adult_bmi/#InterpretedAdults. Accessed November 25, 2015.
 34. Devine BJ: Gentamicin therapy. *Drug Intell Clin Pharm* 1974; 8:650–5
 35. Freundlich RE, Li G, Grant B, St Jacques P, Sandberg WS, Ehrenfeld JM, Shotwell MS, Wanderer JP: Patient satisfaction survey scores are not an appropriate metric to differentiate performance among anesthesiologists. *J Clin Anesth* 2020; 65:109814
 36. Liu Q, Shepherd BE, Li C, Harrell FE Jr: Modeling continuous response variables using ordinal regression. *Stat Med* 2017; 36:4316–35
 37. Abad-Gurumeta A, Ripollés-Melchor J, Casans-Francés R, Espinosa A, Martínez-Hurtado E, Fernández-Pérez C, Ramírez JM, López-Timoneda F, Calvo-Vecino JM, Evidence Anaesthesia Review Group: A systematic review of sugammadex *vs* neostigmine for reversal of neuromuscular blockade. *Anaesthesia* 2015; 70:1441–52
 38. Kirmeier E, Eriksson LI, Lewald H, Jonsson Fagerlund M, Hoefft A, Hollmann M, Meistelman C, Hunter JM, Ulm K, Blobner M; POPULAR Contributors: Post-anaesthesia pulmonary complications after use of muscle relaxants (POPULAR): A multicentre, prospective observational study. *Lancet Respir Med* 2019; 7:129–40
 39. Chae YJ, Joe HB, Oh J, Lee E, Yi IK: Thirty-day postoperative outcomes following sugammadex use in colorectal surgery patients: Retrospective study. *J Clin Med* 2019; 8:97
 40. Krause M, McWilliams SK, Bullard KJ, Mayes LM, Jameson LC, Mikulich-Gilbertson SK, FernandezBustamante A, Bartels K: Neostigmine *versus* sugammadex for reversal of neuromuscular blockade and effects on reintubation for respiratory failure or newly initiated noninvasive ventilation: An interrupted time series design. *Anesth Analg* 2020; 131:141–51
 41. Carron M, Zaranonello F, Tellaroli P, Ori C: Efficacy and safety of sugammadex compared to neostigmine for reversal of neuromuscular blockade: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Anesth* 2016; 35:1–12
 42. Abola RE, Romeiser J, Rizwan S, Lung B, Gupta R, Bennett-Guerrero E: A randomized-controlled trial of sugammadex *versus* neostigmine: Impact on early postoperative strength. *Can J Anaesth* 2020; 67:959–69
 43. Han J, Ryu JH, Koo BW, Nam SW, Cho SI, Oh AY: Effects of sugammadex on post-operative pulmonary complications in laparoscopic gastrectomy: A retrospective cohort study. *J Clin Med* 2020; 9:1232
 44. Miskovic A, Lumb AB: Postoperative pulmonary complications. *Br J Anaesth* 2017; 118:317–34
 45. Cassidy MR, Rosenkranz P, Macht RD, Talutis S, McAneny D: The I COUGH multidisciplinary perioperative pulmonary care program: One decade of experience. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2020; 46:241–9
 46. Wren SM, Martin M, Yoon JK, Bech F: Postoperative pneumonia-prevention program for the inpatient surgical ward. *J Am Coll Surg* 2010; 210:491–5
 47. Centers for Disease Control and Prevention: Ventilator-associated event. Available at: https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/10-VAE_FINAL.pdf. Accessed February 23, 2020.
 48. Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC: Enhanced recovery after surgery: A review. *JAMA Surg* 2017; 152:292–8
 49. Smetana GW, Lawrence VA, Cornell JE; American College of Physicians: Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: Systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2006; 144:581–95
 50. O' Connor CM, Whellan DJ, Fiuzat M, Punjabi NM, Tasissa G, Anstrom KJ, Benjafield AV, Woehrle H, Blase AB, Lindenfeld J, Oldenburg O: Cardiovascular outcomes with minute ventilation-targeted adaptive servo-ventilation therapy in heart failure: The CAT-HF trial. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69:1577–87

点评

不同肌松药拮抗剂对术后肺部并发症发生率的影响

郭向阳 北京大学第三医院

既往研究表明,使用神经肌肉阻滞药物(即肌松药)有术后肌松残余的风险,而且与术后肺部并发症(postoperative pulmonary complications, PPC)的发生相关^[1]。PPC的发生可能引发心血管并发症发生率升高,ICU停留时间延长,住院日延长、外科手术后死亡等一系列问题。因此,如何降低PPC风险,改善患者术后成为了一项重要的课题。既往常用新斯的明来进行肌松拮抗,但心血管副作用明显,不能逆转深度阻滞,新型肌松药拮抗剂舒更葡糖钠可以逆转深度阻滞,起效迅速,在临床上应用越来越广泛。那么舒更葡糖钠能否降低PPC,改善近、远期预后成为临床上关注的问题。

国内就舒更葡糖钠和PPC之间的关系进行了一些中心小样本的探索。与新斯的明组相比,在胸腹腔镜食管癌根治术、腹腔镜胃癌根治术等背景下均发现舒更葡糖钠组的肌松残余发生率、PPC发生率等观察终点均显著下降^[2]。近两年国际上有多项研究发表。一项纳入200例70岁以上患者,在3小时以上手术中进行的随机对照研究表明,尽管存在肌松残余,与新斯的明组相比,舒更葡糖钠组在术后30天再入院率等指标上都表现更好,但PPC的发生并无显著差异^[3]。在ASA III级以上的高危患者中进行的前瞻性随机双盲研究发现,舒更葡糖钠组患者在肺部并发症及转归方面有一定程度的改善^[4]。STRONGER研究是一项纳入了45,712名患者的多中心匹配队列研究,采用术后主要PPC如肺炎、呼吸衰竭、肺栓塞等作为复合终点,观察了舒更葡糖钠和新斯的明的效果,结果发现舒更葡糖钠与PPC降低30%相关^[5]。

本期选择的这篇论著纳入了10年超过10,000例患者的回顾性研究的研究结果,并未发现舒更葡糖钠和新斯的明组在PPC发生率上存在明显差异。由于研究时间跨度大,研究期间围术期综合改进措施如液体管理、加速康复外科等理论及技术的不断更新,随着时间持续,PPC的发生率逐渐呈下降趋势,提示围术期麻醉管理及麻醉技术的提高在改善患者PPC及整体预后上可能起着更重要的作用。综上,由于手术类型、手术时长、患者合并症,手术和麻醉技术改进等多项混杂因素的影响,在舒更葡糖钠能否降低PPC的问题上尚无确切结论,因此需要高质量的多中心随机对照研究进行验证如何根据我国具体国情,开展舒更葡糖钠的卫生经济学研究可能具有重要的现实意义。

参考文献

1. Bulka, C.M., Terekhov, M.A., Martin, B.J., Dmochowski, R.R., Hayes, R.M., and Ehrenfeld, J.M., Nondepolarizing Neuromuscular Blocking Agents, Reversal, and Risk of Postoperative Pneumonia. *Anesthesiology*, 2016. 125(4): 647-655.
2. 周一, 赵博, 李长生, 吕帅国, 缪长虹, 卢锡华, 舒更葡糖钠拮抗老年患者腹腔镜胃癌根治术后残余肌松的效果. *中华麻醉学杂志*, 2021(第1期): 59-62.
3. Togioka, B.M., Yanez, D., Aziz, M.F., Higgins, J.R., Tekkali, P., and Treggiari, M.M., Randomised controlled trial of sugammadex or neostigmine for reversal of neuromuscular block on the incidence of pulmonary complications in older adults undergoing prolonged surgery. *Br J Anaesth*, 2020. 124(5): 553-561.
4. Ledowski, T., Szabó-Maák, Z., Loh, P.S., Turlach, B.A., Yang, H.S., de Boer, H.D., Asztalos, L., Shariffuddin, I.I., Chan, L., and Fülesdi, B., Reversal of residual neuromuscular block with neostigmine or sugammadex and postoperative pulmonary complications: a prospective, randomised, double-blind trial in high-risk older patients. *Br J Anaesth*, 2021. 127(2): 316-323.
5. Kheterpal, S., Vaughn, M.T., Dubovoy, T.Z., Shah, N.J., Bash, L.D., Colquhoun, D.A., Shanks, A.M., Mathis, M.R., Soto, R.G., Bardia, A., Bartels, K., McCormick, P.J., Schonberger, R.B., and Saager, L., Sugammadex versus Neostigmine for Reversal of Neuromuscular Blockade and Postoperative Pulmonary Complications (STRONGER): A Multicenter Matched Cohort Analysis. *ANESTHESIOLOGY*, 2020. 132(6): 1371-1381.

This Chinese commentary is provided by the editorial board members of the Chinese local edition of *Anesthesiology* and is not a translation of all or part of *Anesthesiology* original content, and has not been peer-reviewed."

本中文评论由《麻醉学》中文版编委会成员提供,并非全部或部分为《麻醉学》原文的翻译,未经同行评审。

ANESTHESIOLOGY

妊娠胎龄与产后出血的关系：一项国际队列研究

Association of Gestational Age with Postpartum Hemorrhage: An International Cohort Study

Alexander J Butwick, Can Liu, Nan Guo, Jason Bentley, Elliot K Main, Jonathan A Mayo, Gary M Shaw, Olof Stephansson

翻译：蒋怡 陈万坤 复旦大学附属中山医院麻醉科；审校：缪长虹 复旦大学附属中山医院麻醉科

编辑视角：

关于本话题的已知内容

- 产后出血在产妇中的发病率仍然较高。
- 虽然已经确定了一些产后出血的危险因素，但胎龄和产后出血之间的关系尚不清楚。

本文提出的新观点

- 对加利福尼亚和瑞典的妊娠登记册产妇的回顾性分析中，产后出血的发生率为 3.2% -7.1% 不等
- 与 37-38 周孕周分娩相比，在 41-42 周分娩的加利福尼亚州产妇产后出血风险增加一倍，瑞典产妇产后出血风险增加 62%。

摘要

背景：

产后出血的危险因素，如绒毛膜羊膜炎和多胎妊娠，已在以往的流行病学研究中得到确定。然而，现有关于分娩时胎龄与产后出血之间联系的现有数据是相互矛盾的。因此，本项研究的目的是评估分娩时胎龄与产后出血之间的关系。

方法：

作者分别对 2014-2017 年间在瑞典和 2011-2015 年间在加利福尼亚州活产分娩的妇女进行了一项回顾性队列研究。主要研究对象为分娩时的胎龄。主要研究结果为产后出血（加利福尼亚州采用第九次修订版国际疾病分类，瑞典采用出生失血量超过 1000 ml 进行分类）。本研究将人口统计学和产科因素作为分析中的潜在混杂因素。

结果：

瑞典产妇产后出血的发生率（23,323/328,729；7.1%）与加利福尼亚州产妇产后出血的发生率（66,583/2,079,637；3.2%）并无可比性。在瑞典和加利福尼亚州，妊娠 41-42 周分娩的产后出血发生率最高（分别为 7,186/75,539[9.5%] 和 8,921/160,267[5.6%]）。与妊娠 37-38 周分娩相比，妊娠 41-42 周分娩的产后出血校正率最高（瑞典为 1.62[95% CI, 1.56-1.69]，加利福尼亚州为 2.04[95% CI, 1.98-2.09]）。在这两组队列中，作者观察到胎龄与产后出血风险之间存在非线性（J 型）相关，以 39 周为最低点。在敏感性分析中，当产后出血仅按国际疾病分类——第 10 版临床修订码进行分类，并排除胎盘异常的妇女之后，仅在剖宫产分娩中观察到类似的结果。

结论：

瑞典和加利福尼亚州产后出血的发生率不具备可比性。在评估妇女产后出血的风险时，临床医生应该对妊娠 41-42 周分娩妇女存在更高产后出血发生率提高警惕。

产后出血是导致美国在内的发达国家可预防性孕产妇死亡的主要原因之一，在孕产妇中的发病率较高^[1-4]。因此，孕产妇安全机构，如国家孕产妇安全伙伴（华盛顿特区妇女保健患者安全委员会），建议所有患者进行产后出血风险评估^[5]。该评估主要针对先兆子痫、羊水过多、绒毛膜羊膜炎、多胎妊娠、引产和剖宫产等危险因素进行评估^[6-10]。然而，根据一大型管理数据库的数据，39% 产后严重出血的美国妇女并无可识别的危险因素^[7]。因此，需要进行全人群范围的研究，以确定现有

管理数据中尚未确定的潜在临床危险因素。

妊娠胎龄可能是产后出血的一个重要而未被充分重视的危险因素。体外研究结果表明，与足月妊娠相比，过期妊娠产妇的子宫肌层收缩力降低^[11]，提示这类女性无张力性出血的风险增加。其他结果表明，由于胎盘受损，早产妇发生产后出血的风险可能更高^[12-14]。然而，关于胎龄和产后出血之间潜在关系现有的流行病学结果相互矛盾。在两个独立的加拿大人群队列中，研究发现胎龄和产后出血之间的风险并无相关性^[9,15]。相比之下，来自法国和美国人群队列的结果显示，妊娠41周后分娩的产妇发生产后出血的风险比接近足月妊娠分娩的产妇高1.2倍^[15,16]。此类相互矛盾的发现可能与发生产后出血女性在产妇和产科相关特征方面的地理差异性有关^[17]。如果胎龄和产后出血风险之间的关联存在地理差异，那么这对产妇的健康具有重要意义。例如，一个国家的产后出血风险评估指南需要考虑特定国家和地区胎龄相关风险。因此，对资源充足的各个国家，应优先开展对胎龄与产后出血风险之间关系的探索。

我们假说出生时的胎龄与产后出血的发生率之间存在非线性关联，其中妊娠37周前和41周后分娩的产妇发生产后出血的概率最高。本研究致力于评估和比较来自瑞典和美国两个不同国家的当代大型分娩人群队列中分娩时的胎龄与产后出血之间的关系。我们利用来自瑞典妊娠登记册和美国加利福尼亚州的相关出生证明以及产妇出院数据库的数据，并为本研究开发了基于人群的分析样本。

材料和方法

我们对在加利福尼亚州和瑞典住院分娩的产妇进行了一项回顾性队列研究。本研究的机构审查委员会获得了斯坦福大学机构审查委员会和瑞典斯德哥尔摩地区伦理审查委员会的批准。我们采用加强流行病学观察性研究报告（Strengthening The Reporting of Observational Studies in Epidemiology, STROBE）作为本项目队列研究的指南。

信息来源

我们分析了加利福尼亚州的相关出院数据和住院分娩产妇的分娩统计数据。产妇、产科和包括分娩时胎龄在内的分娩数据可在孕产妇相关出院和出生证明数据中获得。这些数据来自于加利福尼亚州孕产妇质量护理协作数据中心。我们应用先前发布的修订版算法，将孕产妇和新生儿的出院记录用与出生证明相匹配的算法进行概率关联^[18,19]，超过96%的记录归为有效关联^[20]。此外，

相关的人口水平数据库可提供瑞典详细的产科和出生数据。我们分析了瑞典妊娠登记册的数据，其中包括助产士在第一次产前检查时收集的包含孕产妇社会人口信息的电子病历^[21]。

我们研究了2011-2015年间在加利福尼亚州和2014-2017年间在瑞典的住院分娩数据。这些时间段是根据具有重叠时间段数据的可用性进行分析而选择的。这两个队列纳入了15-50岁接受阴道或剖宫产分娩的单胎妊娠女性，并排除了分娩时胎龄数据缺失、妊娠期小于22周或超过42周、多胎妊娠或终止妊娠的女性。在加利福尼亚州人群队列中，我们排除了在家中、分娩中心和军队医院分娩的病例以及缺少产后出血数据的病例。在瑞典人群队列中，我们排除了缺少失血量数据或失血量少于50 ml（临床上认为这是不可信的）的分娩病例。图1显示了我们分析队列的流程图，包括缺失数据病例的频率计数。

研究结果

预先确定的主要结局是产后出血。在加利福尼亚州人群队列中，采用第九次修订版国际疾病分类——临床修订版（International Classification of Diseases, Ninth Revision — Clinical Modification, ICD-9-CM）诊断代码666.x来确定产后出血。在瑞典人群队列中，可在瑞典妊娠登记册获得估计的失血量，因此我们将瑞典人群队列中估计失血量大于1000 ml的情况定义为产后出血。我们选定的切点与瑞典妇产科协会使用的产后出血的定义一致^[22]。在我们对瑞典人群队列的主要分析中，未使用国际疾病分类代码对产后出血进行分类。

披露

分娩时的妊娠胎龄是主要的披露信息，通过加利福尼亚州人群队列的出生证明和瑞典人群队列的瑞典妊娠登记册获得。在这两个队列中，胎龄均基于结合超声检查的最准确的产科评估。美国国家卫生统计中心自2007年以来一直将产科评估作为胎龄测定的标准方法^[23]，且这种方法比使用末次月经推算法更为准确^[24]。此外，美国妇产科学院、母-胎医学协会和美国超声医学研究所联合指南指出，在研究和监测中应当以最准确的产科评估作为胎龄的衡量标准^[25]。在无法获得最佳产科评估数据的情况下，加利福尼亚州分娩病例使用末次月经估计胎龄；瑞典分娩病例使用体外妊娠的胚胎植入日期或末次月经或分娩时的临床评估（按降序排列）作为估计妊娠胎龄的办法。基于对先前描述的早产亚群以及早

产、足月分娩和晚期分娩定义的回顾，将胎龄分为小于28周，28-31周，32-34周，35-36周，37-38周，39-40周和41-42周^[26,27]。

协变量

在这两个队列中，根据文献综述以及临床和生物学的合理性^[7,9,27-38]，我们选择了以下一组协变量作为胎龄

与产后出血之间关联的潜在混杂因素：产妇年龄、体重指数、产次、妊娠期高血压病、前置胎盘、绒毛膜羊膜炎、巨大儿和羊水过多。在加利福尼亚州人群队列中，其他选定的协变量为种族和保险类型。在瑞典人群队列中，其他协变量为出生地。根据加利福尼亚州队列使用的ICD-9-CM代码（642.3x；642.4x；642.5x；642.6x）

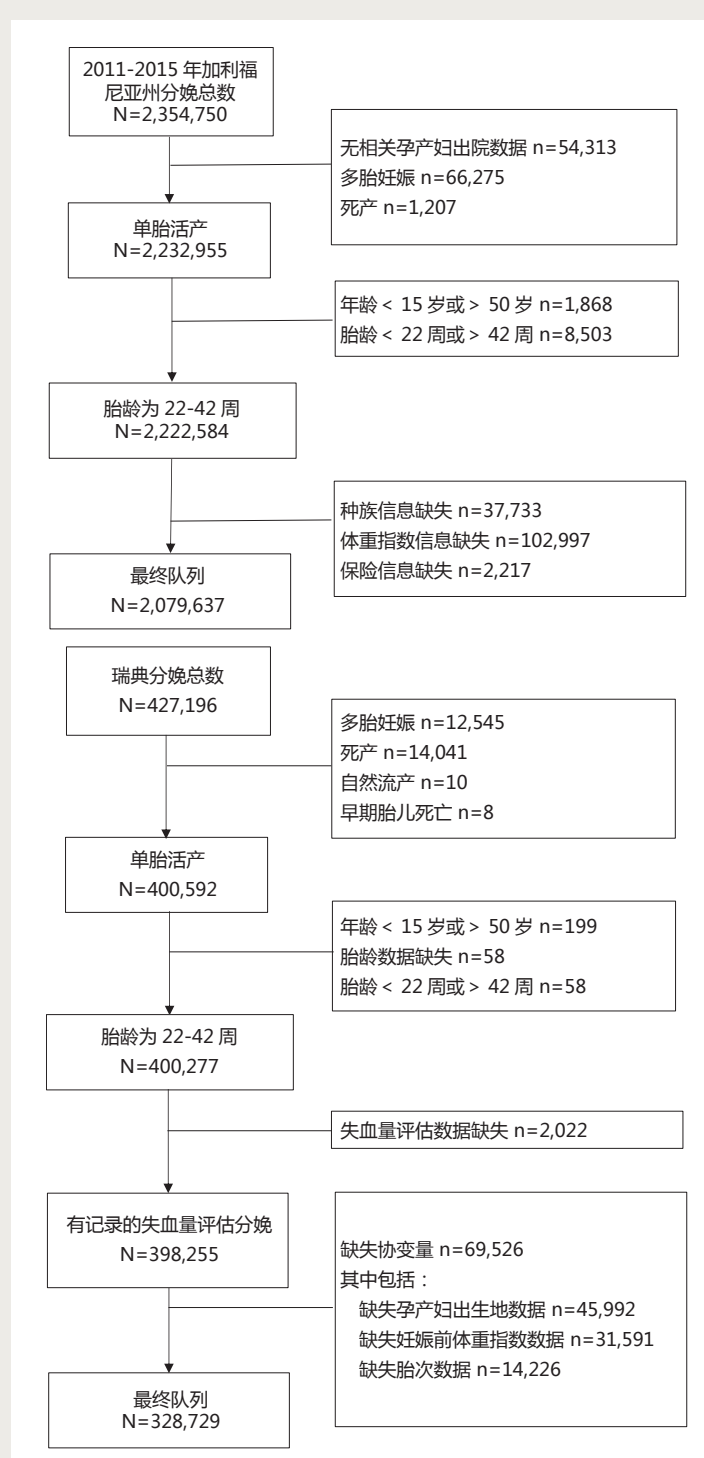


图 1. 加利福尼亚州和瑞典人群队列的研究流程图

和瑞典队列使用的第十次修订版国际疾病分类——临床修订版 (International Classification of Diseases, Tenth Revision—Clinical Modification, ICD-10-CM) 代码 (O13.x; O14.x; O15.x), 将妊娠期高血压病 (以下简称高血压病) 按以下情况进行分类: 妊娠期高血压、子痫前期或子痫。在加利福尼亚州人群队列中, 产妇的种族被分为非西班牙裔白种人、非西班牙裔黑种人、非西班牙裔黄种人、西班牙裔和其他人种。在瑞典人群队列中, 产妇的出生地按世界卫生组织 (瑞士日内瓦) 对世界地区的分类进行分类: 非洲地区、美洲地区、东南亚地区、欧洲地区、地中海东部地区和西太平洋地区。加利福尼亚州人群队列可以获得孕前体重指数的数据; 瑞典留有首次产前检查 (妊娠约 10 周) 时孕妇体重指数的数据。在这两个队列中, 依据世界卫生组织国际分类^[39] 将体重指数分为: 低体重 (小于 18.5 kg/m^2), 正常体重指数 ($18.5\text{-}24.9 \text{ kg/m}^2$), 超重 ($25\text{-}29.9 \text{ kg/m}^2$), I 级肥胖 ($30\text{-}34.9 \text{ kg/m}^2$), II 级肥胖 ($35\text{-}39.9 \text{ kg/m}^2$), 和 III 级肥胖 (大于或等于 40 kg/m^2)。

统计分析

在初步获数据后, 我们制定了数据分析计划。在进行数据初步分析之前, 所有研究人员于 2020 年 4 月对主要目标和分析计划进行了回顾。我们分别分析了每个队列的数据。在本节中, 我们将对我们预先制定的计划进行了分析。我们对每个队列中总体的产后出血发生率和各个孕周分娩的产后出血发生率进行了计算。我们使用逻辑回归估计了未校正和校正优势比的 95% 置信区间 (confidence interval, CI)。我们还使用限制性立方样条检验了胎龄与产后出血发生率之间存在非线性关联的可能性^[40]。我们使用 Stata macro `mkspline` 进行分析。利用该函数, 在第一个结前获得连续平滑 (线性) 函数, 在相邻结之间获得分段立方多项式, 然后在最后一个结后获得线性函数。对于三次样条结构, 我们根据赤池信息准则 (Akaike information criteria, AIC) 选择了最佳结数^[41]。在这两个队列中, 三结模型的 AIC 最低; 这些结分别在加利福尼亚州队列的妊娠 37 周 (第 10 百分位)、39 周 (第 50 百分位) 和 40 周 (第 90 百分位) 以及瑞典队列的妊娠 38 周 (第 10 百分位)、39 周 (第 50 百分位) 和 40 周 (第 90 百分位) 产生。

我们没有进行先验统计功效计算或评估最小的临床意义关联。因为我们对大数据集进行了分析, 所以我们不着重强调统计假设检验和 *P* 值报告。根据美国统计协会的指南^[42], 我们的重点在于描述效应估计值 (优势比)

和 95% CI。

先验敏感性分析

我们进行了三次敏感性分析。首先, 截至 2017 年美国产后出血的定义因分娩方式而异 (阴道分娩后失血量大于 500 ml, 剖宫产术后失血量大于 1000 ml)^[43,44]。鉴于美国和瑞典剖宫产术后出血的失血量标准相同, 我们仅对两国接受剖宫产的产妇进行了额外分析。其次, 胎盘异常即对于前置胎盘或植入胎盘的产妇, 发生产后严重出血的风险非常高。在分娩计划上, 美国妇产科学院建议对怀疑在 34-35 周内出现植入胎盘和在 36-37 周内出现前置胎盘的女性进行剖宫产分娩^[45]。为减轻以上情况对我们胎龄特定风险评估的潜在影响, 我们从两个分析队列中排除了出现前置胎盘和植入胎盘的产妇。在加利福尼亚州人群队列中使用 ICD-9-CM 代码 641.0 和 641.1 来鉴定前置胎盘; 在瑞典人群队列中使用 ICD-10-CM 代码 O44.x 来鉴定前置胎盘。在加利福尼亚州人群队列中使用 Creanga 等^[46] 先前描述的 ICD-9-CM 代码来鉴定植入胎盘; 在瑞典人群队列中使用 ICD-10-CM 代码 O43.2x 的方法鉴定植入胎盘。再者, 自 2015 年以来, 加利福尼亚州的医院已将产妇出院数据转换为 ICD-10-CM 代码。鉴于这一新近发生的变化且缺乏对产科相关的 ICD-10-CM 代码的数据验证, 我们探讨了 2016 年 1 月 1 日 -2017 年 12 月 31 日期间加利福尼亚州和瑞典分娩时胎龄与产后出血 (仅使用 ICD-10-CM 代码 O72.x 和 O67.8 进行分类) 之间的关系。为确保两国的产后出血定义应用一致, 瑞典模型的产后出血定义中未包含失血数据。

先验二次分析

虽然宫缩无力被认为是产后出血最常见的病因^[7], 但非子宫张力性病因, 胎盘如滞留, 在早产妇中可能更为常见。因此, 我们探讨了胎龄是否对不同病因 (分为宫缩无力型和非子宫张力性) 下的产生出血率存在不同的影响。宫缩无力根据 ICD-9-CM 代码 666.1x 分类, 而非子宫张力性病因根据 ICD-9-CM 代码 666.0x、666.2x 和 666.3x 进行分类。我们仅针对加利福尼亚州队列进行了分层分析, 因为瑞典的数据不包含 ICD-9-CM 代码, 且 ICD-10-CM 编码不能明确区分宫缩乏力和非子宫张力性病因。由于加利福尼亚州每个分层队列妊娠少于 31 周分娩的产妇中, 产后出血产妇人数较少, 因此我们只进行了未校正的逻辑回归分析。

审查员要求进行事后二次和敏感性分析

在同行审查的过程中, 要求还需进行事后二次和敏

表 1. 患者特征

特征	加利福尼亚州			瑞典		
	分娩数 (N=2,079,637)	无产后出血 (N=2,013,054)	产后出血 (N=66,583)	分娩数 (N=328,729)	无产后出血 (N=305,406)	产后出血 (N=23,323)
年龄 (岁)						
< 20	135,821 (6.5%)	131,341 (6.5%)	4,480 (6.7%)	3,105 (0.9%)	2,962 (1.0%)	143 (0.6%)
20-34	1,546,493 (74.4%)	1,498,058 (74.4%)	48,435 (72.8%)	253,645 (77.2%)	236,461 (77.4%)	17,184 (73.7%)
35-39	315,854 (15.2%)	305,203 (15.2%)	10,651 (16.0%)	58,203 (17.7%)	53,510 (17.5%)	4,693 (20.1%)
≥ 40	81,469 (3.9%)	78,452 (3.9%)	3,017 (4.5%)	13,776 (4.2%)	12,473 (4.1%)	1,303 (5.6%)
种族						
非西班牙裔白种人	558,344 (26.8%)	541,703 (26.9%)	16,641 (25.0%)	不适用	不适用	不适用
非西班牙裔黑种人	103,359 (5.0%)	100,225 (5.0%)	3,134 (4.7%)	不适用	不适用	不适用
亚洲太平洋岛民	276,583 (13.3%)	265,417 (13.2%)	11,166 (16.8%)	不适用	不适用	不适用
非西班牙裔	1,037,314 (49.9%)	1,005,228 (49.9%)	32,086 (48.2%)	不适用	不适用	不适用
西班牙裔人	6,087 (0.3%)	5,866 (0.3%)	221 (0.3%)	不适用	不适用	不适用
美洲印第安 / 阿拉斯加土著	97,950 (4.7%)	94,615 (4.7%)	3,335 (5.0%)	不适用	不适用	不适用
其他	1,007,580 (48.4%)	979,220 (48.7%)	28,360 (42.6%)	不适用	不适用	不适用
保险类型						
政府	999,536 (48.1%)	962,766 (47.8%)	36,770 (55.2%)	不适用	不适用	不适用
私人	72,521 (3.5%)	71,068 (3.5%)	1,453 (2.2%)	不适用	不适用	不适用
其他 / 未知	1,007,580 (48.4%)	979,220 (48.7%)	28,360 (42.6%)	不适用	不适用	不适用
产妇出生地						
非洲	不适用	不适用	不适用	17,548 (5.3%)	16,284 (5.3%)	1,264 (5.4%)
美洲	不适用	不适用	不适用	4,072 (1.3%)	3,713 (1.2%)	359 (1.6%)
东南亚	不适用	不适用	不适用	4,647 (1.5%)	405 (1.7%)	4,647 (1.5%)
欧洲	不适用	不适用	不适用	269,789 (82.1%)	250,548 (82.1%)	19,241 (82.5%)
东地中海	不适用	不适用	不适用	27,007 (8.2%)	25,555 (8.4%)	1,452 (6.2%)
西太平洋	不适用	不适用	不适用	5,261 (1.6%)	4,659 (1.5%)	602 (2.6%)
体重指数 *						
低体重	82,313 (4.0%)	80,044 (4.0%)	2,269 (3.4%)	8,563 (2.6%)	8,077 (2.6%)	486 (2.1%)
正常体重	996,021 (47.9%)	964,396 (47.9%)	31,625 (47.5%)	191,341 (58.2%)	178,533 (58.4%)	12,808 (54.9%)
超重	541,244 (26.0%)	523,373 (26.0%)	17,871 (26.8%)	84,181 (25.6%)	77,806 (25.5%)	6,375 (27.3%)
I 级肥胖	272,760 (13.1%)	263,934 (13.1%)	8,826 (13.3%)	31,411 (9.6%)	28,889 (9.5%)	2,522 (10.8%)
II 级肥胖	117,062 (5.6%)	113,385 (5.6%)	3,677 (5.5%)	9,998 (3.0%)	9,161 (3.0%)	837 (3.6%)
III 级肥胖	70,237 (3.4%)	67,922 (3.4%)	2,315 (3.5%)	3,235 (1.0%)	2,940 (1.0%)	295 (1.3%)
产次						
初产妇	822,863 (39.6%)	790,637 (39.3%)	32,226 (48.4%)	138,900 (42.3%)	127,209 (41.6%)	11,691 (50.1%)
经产妇	1,256,774 (60.4%)	1,222,417 (60.7%)	34,357 (51.6%)	189,829 (57.8%)	178,197 (58.4%)	11,632 (49.9%)
前置胎盘	14,320 (0.7%)	12,821 (0.6%)	1,499 (2.3%)	1,774 (0.5%)	1,236 (0.4%)	538 (2.3%)
植入胎盘	850 (0%)	358 (0%)	492 (0.7%)	149 (0.1%)	43 (0%)	106 (0.5%)
妊娠期高血压病 †	116,673 (5.6%)	109,058 (5.4%)	7,615 (11.4%)	15,910 (4.8%)	14,183 (4.6%)	1,727 (7.4%)
羊水过多	11,298 (0.5%)	10,836 (0.5%)	462 (0.7%)	1,513 (0.5%)	1,307 (0.4%)	206 (0.9%)
巨大儿	49,700 (2.4%)	47,351 (2.4%)	2,349 (3.5%)	6,198 (1.9%)	5,214 (1.7%)	984 (4.2%)
绒毛膜羊膜炎	55,683 (2.7%)	50,152 (2.5%)	5,531 (8.3%)	1,024 (0.3%)	861 (0.3%)	163 (0.7%)
引产术	317,983 (15.3%)	303,269 (15.1%)	14,714 (22.1%)	30,454 (9.3%)	27,379 (9.0%)	3,075 (13.2%)
分娩方式						
阴道分娩	1,409,901 (67.8%)	1,361,194 (67.6%)	48,707 (73.2%)	274,160 (83.4%)	257,723 (84.4%)	16,437 (70.5%)
剖宫产分娩	669,736 (32.2%)	651,860 (32.4%)	17,876 (26.8%)	54,569 (16.6%)	47,683 (15.6%)	6,886 (29.5%)

数据以 n (%) 表示。

* 加利福尼亚州使用孕前体重指数；瑞典使用第一次产前检查时的体重指数。† 包括妊娠期高血压、子痫前期和子痫。

感性分析。由于每个数据集都包含产妇分娩的医院，因此我们使用家庭二项分布和 logit 连接函数的广义估计方程模型来解释院内聚类。对于聚类分析，我们将每个队列限定在平均年分娩量大于或等于 100 次的医院。

由于连续标度协变量（产妇年龄和体重指数）的分类可能产生残余混淆，我们最初使用局部加权散点图平滑曲线来评估产妇年龄和体重指数之间的关系。基于这一信息，在加利福尼亚州和瑞典的多变量模型中，产妇年龄作为连续变量，体重指数作为二次项。

最后，我们通过将这些变量添加到完整多变量模型的上述协变量中，探讨了引产和分娩方式（作为加速分娩的干预措施）是否会影响胎龄 - 产后出血的相关性。所有数据均使用 Stata14 进行分析。

结果

最终的分析样本包括加利福尼亚州的 2,079,637 例妊娠和瑞典的 328,729 例妊娠。我们假设缺失数据为完全随机缺失，因而我们进行了完整的病例分析。表 1 列出了最终分析样本中基线特征的分布，并根据是否存在产后出血进行分层。在这两个国家，年龄大于 34 岁、超重、初产妇、前置胎盘、植入胎盘、妊娠期高血压病、羊水过多、巨大儿、绒毛膜羊膜炎和引产的产妇发生产后出血的可能性更大。在加利福尼亚州，亚洲太平洋岛民、有私人保险和阴道分娩的产妇更有可能发生产后出血。在瑞典，西太平洋地区、肥胖和剖宫产后的产妇发生产后出血的可能性更大。

加利福尼亚州产后出血的发生率为 66,583/2,079,637 (3.2%)。根据估计的失血量标准，瑞典产后出血的发生率为 23,323/328,729 (7.1%)，而仅使用 ICD-10-CM 代码得出的发生率为 23,838/328,729 (7.3%)。加利福尼亚州和瑞典按孕周划分的产后出血发生率如图 2 和图 3 所示。在这两组队列中，产后出血的发生率根据胎龄呈双峰分布，加利福尼亚州的峰值为 22 周和 42 周，瑞典的峰值为 26 周和 42 周。补充数据 1 (<http://links.lww.com/ALN/C550>)、补充数据 2 (<http://links.lww.com/ALN/C551>)、补充数据 3 (<http://links.lww.com/ALN/C552>) 和补充数据 4 (<http://links.lww.com/ALN/C553>) 中使用限制性立方样条表示出胎龄与产后出血之间未校正和校正关系曲线。未校正和校正样条曲线模拟了加利福尼亚州和瑞典在妊娠 39 周左右的拐点区域，22-39 周产后出血的发生率稳步下降，然后在 42 周后迅速上升。瑞典和

加利福尼亚州未校正模型的曲线形状相似 (J 型)；然而，经过校正后，瑞典的曲线在妊娠 22-39 周之间更为平坦。

按照我们预先选择的胎龄分类，产后出血的发生率如表 2 所示。在加利福尼亚州和瑞典，妊娠 41-42 周分娩的产后出血发生率最高（分别为 8,921/160,267[5.6%] 和 7,186/75,539[9.5%]）。与妊娠 37-38 周分娩的产妇（对照组）相比，41-42 周分娩的产妇产后出血的校正优势比最高（加利福尼亚州的校正优势比为 2.04，95% CI，1.98-2.09，瑞典校正优势比为 1.62，95% CI，1.56-1.69）。妊娠 37 周之前，加利福尼亚州妊娠 22-27 周分娩的孕妇产后出血的发生率最高（校正优势比为 1.48；95% CI，1.33-1.65）。相比之下，对于在 22-27 周之间分娩的瑞典产妇，胎龄与产后出血的发生率之间无关联（校正优势比为 1.01；95% CI，0.75-1.38）。在加利福尼亚州和瑞典的校正模型中，相比于对照组，妊娠 28-31 周、32-34 周和 35-36 周分娩的产妇产后出血的发生率略高或没有更高。最终模型中包含的所有协变量的点估计值见补充数据 5 (<http://links.lww.com/ALN/C554>)。

先验敏感性分析

在加利福尼亚州和瑞典人群队列中，仅包含剖宫产分娩和排除前置胎盘和植入胎盘分娩的孕产妇模型的校正优势比与我们的主要分析一致（表 3）。在这两组队列中，与对照组相比，2016-2017 年之间任何早产亚组的产妇产后出血的发生率都不高。然而，两组队列中在 39-40 周和 41-42 周之间分娩的产妇的点估计值明显高于对照组，以在妊娠 41-42 周分娩的产妇发生率最高（加利福尼亚州：校正优势比为 1.94；95% CI，1.86-2.02；瑞典：校正优势比为 1.64；95% CI，1.55-1.74）。

先验二次分析

我们的模型根据加利福尼亚州产后出血病因（宫缩乏力和非子宫张力性病因）分层的结果见补充数据 6 (<http://links.lww.com/ALN/C555>)。在单变量模型中，早产产妇非张力性病因致产后出血的未校正优势比随着胎龄的降低而增加。在妊娠 38 周后分娩的产妇中，非张力性病因致产后出血的发生率仅在妊娠 41-42 周期间分娩的产妇中更高（未校正优势比为 1.52；95% CI，1.43-1.61）。我们发现与对照组相比，早产组的胎龄与宫缩乏力所致的产后出血发生率之间的相关性均无统计学意义。妊娠 39-40 周分娩（未校正优势比为 1.15；95% CI，1.13-1.18）和 41-42 周分娩（未校正优势比为 2.23；95% CI，2.16-2.30）的产妇产后出血的发生率分

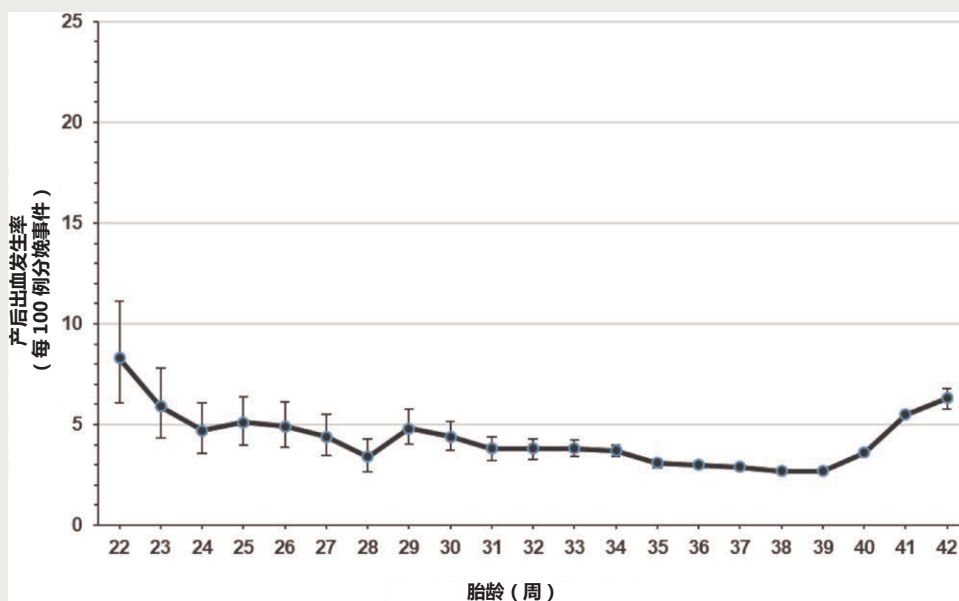


图 2. 加利福尼亚州产后出血的胎龄特定发生率

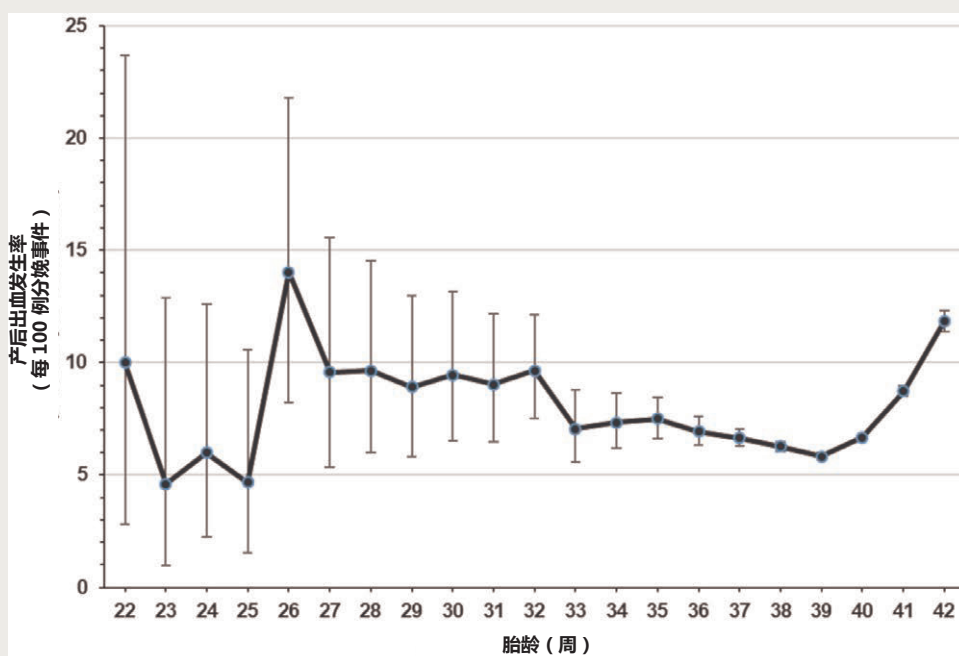


图 3. 瑞典产后出血的胎龄特定发生率

别高出 1.1 倍和 2.2 倍。

审查员要求的事后二次和敏感性分析

我们分别对加利福尼亚州的 252 家和瑞典的 39 家医院进行了院内聚类的额外建模。由于该方法计算的矩阵大小有限，我们从每个分析样本中提取 20% 的随机样本，然后应用广义估计方程的方法。结果见补充数据 7 (<http://links.lww.com/ALN/C556>)。除了在妊娠 21-27 周期间分娩的产妇外，我们发现相对于我们的主要分

析，所有其他胎龄亚组产后出血发生率的点估计值均有适度衰减。在两组队列中，妊娠 41-42 周分娩的产妇产后出血的发生率仍然最高（加利福尼亚州：校正优势比为 1.64；95% CI, 1.53-1.76；瑞典：校正优势比为 1.57；95% CI, 1.41-1.75）。

在加利福尼亚州和瑞典多变量模型的敏感性分析中，我们将产妇年龄作为连续变量，将体重指数作为二次项。在这两个地区的模型中，我们发现了与主要分析

表 2. 加利福尼亚州和瑞典按胎龄划分的产后出血风险的单变量和多变量模型

胎龄 (周)	加利福尼亚州			瑞典		
	产后出血发生率	单变量模型	多变量模型*	产后出血发生率	单变量模型	多变量模型†
	n/N (%)	优势比 (95% CI)	校正优势比 (95% CI)	n/N (%)	优势比 (95% CI)	校正优势比 (95% CI)
22-27	365/7,099 (5.1%)	1.91 (1.72-2.13)	1.48 (1.33-1.65)	48/572 (8.4%)	1.35 (1.00-1.81)	1.01 (0.75-1.38)
28-31	477/11,650 (4.1%)	1.51 (1.37-1.65)	1.12 (1.02-1.24)	113/1,225 (9.2%)	1.49 (1.23-1.82)	1.14 (0.93-1.39)
32-34	1,196/32,059 (3.7%)	1.37 (1.29-1.45)	1.10 (1.04-1.17)	276/3,588 (7.7%)	1.23 (1.08-1.39)	0.99 (0.87-1.13)
35-36	2,658/87,929 (3.0%)	1.10 (1.05-1.15)	0.98 (0.94-1.02)	692/9,697 (7.1%)	1.13 (1.04-1.23)	0.97 (0.89-1.06)
37-38	13,949/506,079 (2.8%)	对照组	对照组	4,167/65,435 (6.4%)	对照组	对照组
39-40	39,017/1,274,554 (3.1%)	1.11 (1.09-1.14)	1.17 (1.15-1.20)	10,841/172,673 (6.3%)	0.98 (0.95-1.02)	1.07 (1.03-1.11)
41-42	8,921/160,267 (5.6%)	2.08 (2.02-2.14)	2.04 (1.98-2.09)	7,186/75,539 (9.5%)	1.55 (1.49-1.61)	1.62 (1.56-1.69)

* 根据产妇年龄、种族、保险类型、孕前体重指数、产次、妊娠期高血压病、前置胎盘、巨大儿、绒毛膜羊膜炎和羊水过多进行校正。† 根据产妇年龄、出生地(世界地区)、首次产前检查时的体重指数、产次、妊娠期高血压病、前置胎盘、巨大儿、绒毛膜羊膜炎和羊水过多进行校正。

表 3. 剖宫产分娩、或植入胎盘的分娩和 2016-2017 年的分娩的敏感性分析

胎龄 (周)	加利福尼亚州			瑞典		
	产后出血发生率	单变量模型	多变量模型	产后出血发生率	单变量模型	多变量模型
	n/N (%) 排除前置胎盘	优势比 (95% CI)	校正优势比 (95% CI)	n/N (%)	优势比 (95% CI)	校正优势比 (95% CI)
仅剖宫产分娩 (加利福尼亚州 N=669,736, 瑞典 N=54,569) *						
22-27	154/4,156 (3.7%)	1.61 (1.37-1.90)	1.21 (1.02-1.43)	37/339 (10.9%)	1.03 (0.73-1.45)	0.97 (0.68-1.38)
28-31	299/7,372 (4.1%)	1.77 (1.57-2.00)	1.30 (1.15-1.47)	99/810 (12.2%)	1.17 (0.94-1.45)	1.13 (0.90-1.41)
32-34	648/16,271 (4.0%)	1.74 (1.60-1.90)	1.35 (1.24-1.47)	179/1,655 (10.8%)	1.02 (0.86-1.19)	0.91 (0.77-1.08)
35-36	1,054/34,862 (3.0%)	1.31 (1.22-1.40)	1.08 (1.01-1.16)	350/2,727 (12.8%)	1.23 (1.09-1.39)	1.01 (0.89-1.15)
37-38	3,655/157,038 (2.3%)	对照组	对照组	2,095/19,632 (10.7%)	对照组	对照组
39-40	9,762/405,184 (2.4%)	1.04 (1.00-1.08)	1.13 (1.08-1.17)	2,427/19,678 (12.3%)	1.18 (1.11-1.25)	1.26 (1.18-1.34)
41-42	2,304/44,853 (5.1%)	2.27 (2.15-2.40)	2.06 (1.94-2.18)	1,699/9,728 (17.5%)	1.77 (1.65-1.90)	1.89 (1.76-2.04)
排除前置胎盘和植入胎盘的分娩 (加利福尼亚州 N=2,065,235, 瑞典 N=326,863) †						
22-27	326/6,835 (4.8%)	1.81 (1.62-2.03)	1.47 (1.32-1.65)	40/548 (7.3%)	1.23 (0.89-1.70)	0.99 (0.71-1.37)
28-31	374/11,085 (3.4%)	1.26 (1.14-1.40)	1.01 (0.91-1.12)	104/1,170 (8.9%)	1.52 (1.24-1.87)	1.26 (1.02-1.54)
32-34	955/30,647 (3.1%)	1.16 (1.09-1.24)	1.00 (0.94-1.07)	225/3,446 (6.5%)	1.09 (0.95-1.25)	0.95 (0.83-1.10)
35-36	2,337/85,043 (2.7%)	1.02 (0.98-1.07)	0.96 (0.92-1.00)	556/9,366 (5.9%)	0.99 (0.90-1.08)	0.91 (0.83-1.00)
37-38	13,478/501,191 (2.7%)	对照组	对照组	3,890/64,622 (6.0%)	对照组	对照组
39-40	38,721/1,270,491 (3.0%)	1.14 (1.12-1.16)	1.18 (1.16-1.20)	10,754/172,285 (6.2%)	1.04 (1.00-1.08)	1.08 (1.04-1.12)
41-42	8,888/159,943 (5.6%)	2.13 (2.07-2.19)	2.04 (1.98-2.10)	7,156/75,426 (9.5%)	1.64 (1.57-1.70)	1.65 (1.58-1.72)
2016-2017 年的分娩 (加利福尼亚州 N=850,549, 瑞典 N=168,983) *						
22-27	135/2,808 (4.8%)	1.43 (1.20-1.70)	1.13 (0.95-1.35)	24/300 (8.0%)	1.27 (0.83-1.93)	1.03 (0.67-1.57)
28-31	203/4,792 (4.2%)	1.25 (1.08-1.44)	0.97 (0.84-1.12)	52/638 (8.2%)	1.29 (0.97-1.72)	1.01 (0.76-1.36)
32-34	587/13,920 (4.2%)	1.24 (1.14-1.36)	1.04 (0.95-1.14)	129/1,805 (7.2%)	1.12 (0.93-1.35)	0.93 (0.77-1.12)
35-36	1,404/37,373 (3.8%)	1.10 (1.04-1.17)	1.00 (0.95-1.06)	343/4,939 (6.9%)	1.09 (0.97-1.23)	0.93 (0.83-1.05)
37-38	7,085/207,273 (3.4%)	对照组	对照组	2,185/34,061 (6.4%)	对照组	对照组
39-40	19,323/518,351 (3.7%)	1.17 (1.06-1.13)	1.19 (1.14-1.21)	5,952/88,805 (6.7%)	1.05 (1.00-1.10)	1.13 (1.07-1.19)
41-42	4,329/66,032 (6.6%)	1.98 (1.91-2.06)	1.94 (1.86-2.02)	3,701/38,435 (9.6%)	1.55 (1.47-1.64)	1.64 (1.55-1.74)

* 加利福尼亚州多变量模型根据产妇年龄、种族、保险类型、孕前体重指数、妊娠期高血压病、产次、前置胎盘、巨大儿、绒毛膜羊膜炎和羊水过多进行校正。瑞典多变量模型根据产妇年龄、出生地(世界地区)、首次产前检查时的体重指数、产次、妊娠期高血压病、前置胎盘、巨大儿、绒毛膜羊膜炎和羊水过多进行校正。† 加利福尼亚州多变量模型根据产妇年龄、种族、保险类型、孕前体重指数、妊娠期高血压病、产次、巨大儿、绒毛膜羊膜炎和羊水过多进行校正。瑞典多变量模型根据产妇年龄、出生地(世界地区)、首次产前检查时的体重指数、产次、妊娠期高血压病、巨大儿、绒毛膜羊膜炎和羊水过多进行校正。

相似的点估计(补充数据 8, <http://links.lww.com/ALN/C557>)。加利福尼亚州和瑞典妊娠 41-42 周分娩产妇的产后出血校正优势比分别为 2.03 (95% CI, 1.97-2.09) 和 1.61 (95% CI, 1.55-1.68), 与主要分析(表 2)的结果基本相同。

为了探讨引产和分娩方式是否可能改变我们主要分

析中相关性的方向和统计学意义, 我们将这两个变量作为协变量纳入每组队列的完整模型中。结果见补充数据 9 (<http://links.lww.com/ALN/C558>)。加利福尼亚州和瑞典妊娠 41-42 周分娩的产妇产后出血的校正优势比分别为 1.92 (95% CI, 1.86-1.97) 和 1.83 (95% CI, 1.75-1.91)。在这两组队列中, 添加协变量没有改变我们主

要分析中的相关性方向，也没有显著改变点估计值周围的 CI 朝向或远离空值。

讨论

在我们对来自加利福尼亚州和瑞典的人群队列的分析中，妊娠 41-42 周分娩的产妇产后出血的发生率最高（加利福尼亚州为 5.6%，瑞典为 9.5%），且校正优势比也最高。人口统计学和产科因素的校正仅略微减弱了其相关性。由于目前的风险评估工具不包括胎龄相关风险，故而可能需要纳入妊娠 41-42 周分娩作为危险因素。我们的分析结果也表明，加利福尼亚州产妇中，胎龄与早产（早于妊娠 37 周分娩）产后出血的发生率之间存在反比关系。然而，由于两组队列的数据不足，我们无法对妊娠 31 周前分娩产妇的产后出血发生率进行精确和一致的评估。

我们研究过程中的一项重大发现：尽管加利福尼亚州和瑞典两组队列存在产妇基线特征差异，但两个地区的产妇均在妊娠 41-42 周分娩时产后出血的发生率和校正优势比最高。希望出血风险评估工具的开发人员和公共卫生研究人员重点关注妊娠胎龄远离最低点（39 周）分娩的产妇，特别是妊娠 41-42 周的产妇和加利福尼亚州妊娠 22-27 周分娩的产妇。虽然这些相关性在统计学上并不显著，但我们确实观察到，与妊娠 37-38 周分娩的产妇相比，妊娠 28-31 周分娩的瑞典产妇产后出血的发生率和校正优势比更高。这些胎龄亚组中 CI 与空值重叠的原因可能是数据不足。

两个不同地区的孕产妇中，妊娠 38 周后（尤其是 41-42 周）分娩者产后出血发生率较高，生物学或病理学因素可能解释这一相关性。先前研究发现晚期妊娠样本子宫肌层收缩力降低^[11]，这可能意味着这类产妇有无张力性出血的风险。其他生物学因素可能解释胎龄与妊娠 37 周前分娩的出血风险之间的负相关性。例如，研究表明，胎盘滞留与早产有关^[12-14]，胎盘缺陷或受损也可能是潜在机制之一^[47]。此外，我们的二次分析结果表明，胎龄与产后出血发生率的相关性可能因出血病因而异。仍需进一步研究分娩时胎龄、子宫肌层收缩力（包括外源性催产素的收缩反应）、胎盘改变和其他有出血风险的病因之间的相互关系。从临床角度来看，我们认为在两极胎龄分娩的产妇不能仅靠在妊娠 39 周时进行分娩来降低出血风险。了解潜在的发病机制可能降低胎龄分布在曲线两极的产妇产后出血的风险。

在我们的分析中，加利福尼亚州和瑞典产后出血的总发生率明显不同（3.2% 和 7.1%）。这一发现可能有以下几个原因。国家之间在失血量测量方式以及产后出血诊断、报告和编码方法上可能存在差异。瑞典标准化的电子出生记录包含所有患者分娩后失血量的估计数据，而加利福尼亚州没有同等的分娩数据。即使在 2016-2017 年期间使用 ICD-10-CM 代码对产后出血进行分类，加利福尼亚州的发病率仍然与瑞典存在差异。产时实践的差异也可能与瑞典和加利福尼亚州不同的产后出血发生率有关。虽然每个地区产后出血的总发生率有很大差异，但这并不影响总体关联性指标，因为我们在每组队列中应用了一致的产后出血定义。

我们的研究有几项优势。从两个资源充足的国家抽取的大型分娩队列中获取人口水平数据，可以对我们感兴趣的主要关联进行详细检查。瑞典妊娠登记册和相关出生证明（加利福尼亚州的产妇出院数据）中的胎龄和产妇数据的可用性克服了政府部门数据集的局限性，例如，全国住院患者样本往往缺乏胎龄数据^[7,48,49]。

我们的研究也存在一些局限性。首先，加利福尼亚州分娩数据库无失血数据。虽然我们使用 ICD-9-CM 或 ICD-10-CM 代码对加利福尼亚州的产后出血进行了分类，但验证研究报告了高阳性预测值（ICD-9-CM 代码大于 73%，ICD-10-CM 代码大于 92%）和中高阴性预测值（ICD-9-CM 代码为 81%，ICD-10-CM 代码为 98%-99%）^[50-53]。尽管瑞典人群队列有失血数据，但妊娠登记册中没有关于瑞典各医院用于量化失血量的测量方式的记录。目测估计通常会低估实际失血量^[54]，这可能意味着瑞典的产后出血发生率被低估了。此外，我们没有关于各个地区产科护理人员是如何对产后出血的信息进行检测或诊断的。如果我们假设对结果进行了均衡性错分，那么我们的点估计值可能偏向于空值。其次，瑞典和美国在研究期间关于产后出血的定义不同^[22,43]。为克服这一局限性，我们仅针对剖宫产分娩进行了敏感性分析，因为两国在此种分娩方式上对产后出血的定义是相同的。我们使用 ICD-10-CM 代码对两个地区 2016-2017 年期间的分娩进行了额外的敏感性分析。这些敏感性分析的结果表明，加利福尼亚州人群队列中早产产妇的点估计值有适度的可变性。然而，在两组队列的所有敏感性分析中，妊娠 41-42 周分娩的产妇产后出血的发生率始终最高。再次，两组队列中用于校正的混杂因素不同。但这些混杂因素是依据两个数据集中的可用数据选择的，以求风险估计的偏差达到最小。残余混淆可

能部分解释了我们在研究中观察到的相关性，尤其是妊娠 38 周后分娩的产妇。第四，在敏感性分析中，我们排除了前置胎盘或植入胎盘的产妇。然而，没有植入胎盘的 ICD-9-CM 代码，其 ICD-10-CM 代码也尚未得到验证。由于患有这些疾病的产妇产后严重出血的风险很高，并且可能在妊娠 37 周前分娩^[55]，因此这一范围内的点估计值趋于空值。第五，所有数据集都缺乏与出血管理相关的更详细的临床数据，如宫缩乏力治疗或抗纤溶剂的应用。

综上所述，我们的研究表明，分娩时的胎龄对产妇产后出血的风险有所影响。临床医生应当意识到，妊娠 41-42 周分娩的产妇产后出血的发生率增加。这些发现也为未来产后出血风险评估指南提供了思路。

资助

Research Support

The study was funded internally by the Department of Anesthesiology, Perioperative, and Pain Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, California. Partial funding was provided by the March of Dimes Prematurity Research Center at Stanford University (MOD PR625253) and Stanford Child Health Research Institute. Dr. Stephansson was funded by the Swedish Research Council (Stockholm, Sweden; 2019-01275) and the Strategic Research Program in Epidemiology at Karolinska Institutet (Solna, Sweden).

利益冲突

Competing Interests

The authors declare no competing interests.

通信地址

Correspondence

Address correspondence to Dr. Butwick: Department of Anesthesiology, Perioperative, and Pain Medicine (MC: 5640), Stanford University School of Medicine, 300 Pasteur Drive, Stanford, California 94305. ajbut@stanford.edu. This article may be accessed for personal use at no charge through the Journal Web site, www.anesthesiology.org.

参考文献

References

1. Kassebaum NJ, Bertozzi-Villa A, Coggeshall MS, Shackelford KA, Steiner C, Heuton KR, Gonzalez-Medina D, Barber R, Huynh C, Dicker D, Templin T, Wolock TM, Ozgoren AA, Abd-Allah F, Abera SF, Abubakar I, Achoki T, Adelekan A, Ademi Z, Adou AK, Adsuar JC, Agardh EE, Akena D, Alasfoor D, Alemu ZA, Alfonso-Cristancho R, Alhabib S, Ali R, Al Khabouri MJ, Alla F, Allen PJ, AlMazroa MA, Alsharif U, Alvarez E, Alvis-Guzmán N, Amankwaa AA, Amare AT, Amini H, Ammar W, Antonio CA, Anwari P, Arnlöv J, Arsenijevic V, Artaman A, Asad MM, Asghar RJ, Assadi R, Atkins LS, Badawi A, Balakrishnan K, Basu A, Basu S, Beardsley J, Bedi N, Bekele T, Bell ML, Bernabe E, Beyene TJ, Bhutta Z, Bin Abdulhak A, Blore JD, Basara BB, Bose D, Breitborde N, Cárdenas R, Castañeda-Orjuela CA, Castro RE, Catalá-López F, Cavlin A, Chang JC, Che X, Christophi CA, Chugh SS, Cirillo M, Colquhoun SM, Cooper LT, Cooper C, da Costa Leite I, Dandona L, Dandona R, Davis A, Dayama A, Degenhardt L, De Leo D, del Pozo-Cruz B, Deribe K, Dessalegn M, deVeber GA, Dharmaratne SD, Dilmen U, Ding EL, Dorrington RE, Driscoll TR, Ermakov SP, Esteghamati A, Faraon EJ, Farzadfar F, Felicio MM, Fereshtehnejad SM, de Lima GM, Forouzanfar MH, França EB, Gaffikin L, Gambashidze K, Gankpé FG, Garcia AC, Geleijnse JM, Gibney KB, Giroud M, Glaser EL, Goginashvili K, Gona P, González-Castell D, Goto A, Gouda HN, Gughani HC, Gupta R, Gupta R, Hafezi-Nejad N, Hamadeh RR, Hammami M, Hankey GJ, Harb HL, Havmoeller R, Hay SI, Pi IB, Hoek HW, Hosgood HD, Hoy DG, Husseini A, Idrisov BT, Innos K, Inoue M, Jacobsen KH, Jahangir E, Jee SH, Jensen PN, Jha V, Jiang G, Jonas JB, Juel K, Kabagambe EK, Kan H, Karam NE, Karch A, Karema CK, Kaul A, Kawakami N, Kazanjan K, Kazi DS, Kemp AH, Kengne AP, Kereselidze M, Khader YS, Khalifa SE, Khan EA, Khang YH, Knibbs L, Kokubo Y, Kosen S, Defo BK, Kulkarni C, Kulkarni V, Kumar GA, Kumar K, Kumar RB, Kwan G, Lai T, Lalloo R, Lam H, Lansingh VC, Larsson A, Lee JT, Leigh J, Leinsalu M, Leung R, Li X, Li Y, Li Y, Liang J, Liang X, Lim SS, Lin HH, Lipshultz SE, Liu S, Liu Y, Lloyd BK, London SJ, Lotufo PA, Ma J, Ma S, Machado VM, Mainoo NK, Majdan M, Mapoma CC, Marcenes W, Marzan MB, Mason-Jones AJ, Mehndiratta MM, Mejia-Rodriguez F, Memish ZA, Mendoza W, Miller TR, Mills EJ, Mokdad AH, Mola GL, Monasta L, de la Cruz Monis J, Hernandez JC, Moore AR, Moradi-Lakeh M, Mori R, Mueller UO, Mukaigawara M, Naheed A, Naidoo KS, Nand D, Nangia V, Nash D, Nejjari C, Nelson RG, Neupane SP, Newton CR, Ng M, Nieuwenhuijsen MJ, Nisar MI, Nolte S, Norheim OF, Nyakarahuka L, Oh IH, Ohkubo T, Olusanya BO, Omer SB, Opio JN, Orisakwe OE, Pandian JD, Papachristou C, Park JH, Caicedo AJ, Patten SB, Paul VK, Pavlin BI, Pearce N, Pereira DM, Pesudovs K, Petzold M, Poenaru D, Polanczyk GV, Polinder S, Pope D, Pourmalek F, Qato D, Quistberg DA, Rafay A, Rahimi K, Rahimi-Movaghgar V, ur Rahman S, Raju M, Rana SM, Refaat A, Ronfani L, Roy N, Pimienta TG, Sahraian MA,

- Salomon JA, Sampson U, Santos IS, Sawhney M, Sayinzoga F, Schneider IJ, Schumacher A, Schwebel DC, Seedat S, Sepanlou SG, Servan-Mori EE, Shakh-Nazarova M, Sheikhabaehi S, Shibuya K, Shin HH, Shiue I, Sigfusdottir ID, Silberberg DH, Silva AP, Singh JA, Skirbekk V, Sliwa K, Soshnikov SS, Sposato LA, Sreeramareddy CT, Stroumpoulis K, Sturua L, Sykes BL, Tabb KM, Talongwa RT, Tan F, Teixeira CM, Tenkorang EY, Terkawi AS, Thorne-Lyman AL, Tirschwell DL, Towbin JA, Tran BX, Tsilimbaris M, Uchendu US, Ukwaja KN, Undurraga EA, Uzun SB, Valley AJ, van Gool CH, Vasankari TJ, Vavilala MS, Venketasubramanian N, Villalpando S, Violante FS, Vlassov VV, Vos T, Waller S, Wang H, Wang L, Wang X, Wang Y, Weichenthal S, Weiderpass E, Weintraub RG, Westerman R, Wilkinson JD, Woldeyohannes SM, Wong JQ, Wordofa MA, Xu G, Yang YC, Yano Y, Yentur GK, Yip P, Yonemoto N, Yoon SJ, Younis MZ, Yu C, Jin KY, El Sayed Zaki M, Zhao Y, Zheng Y, Zhou M, Zhu J, Zou XN, Lopez AD, Naghavi M, Murray CJ, Lozano R: Global, regional, and national levels and causes of maternal mortality during 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384:980-1004
2. Berg CJ, Harper MA, Atkinson SM, Bell EA, Brown HL, Hage ML, Mitra AG, Moise KJ Jr, Callaghan WM: Preventability of pregnancy-related deaths: Results of a state-wide review. *Obstet Gynecol* 2005; 106:1228-34
 3. Grobman WA, Bailit JL, Rice MM, Wapner RJ, Reddy UM, Varner MW, Thorp JM Jr, Leveno KJ, Caritis SN, Iams JD, Tita AT, Saade G, Sorokin Y, Rouse DJ, Blackwell SC, Tolosa JE, Van Dorsten JP; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network: Frequency of and factors associated with severe maternal morbidity. *Obstet Gynecol* 2014; 123:804-10
 4. Metz TD: Eliminating preventable maternal deaths in the United States: Progress made and next steps. *Obstet Gynecol* 2018; 132:1040-5
 5. Main EK, Goffman D, Scavone BM, Low LK, Bingham D, Fontaine PL, Gorlin JB, Lagrew DC, Levy BS; National Partnership for Maternal Safety; Council on Patient Safety in Women's Health Care: National Partnership for Maternal Safety: Consensus bundle on obstetric hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2015; 126:155-62
 6. Al-Zirqi I, Vangen S, Forsen L, Stray-Pedersen B: Prevalence and risk factors of severe obstetric haemorrhage. *BJOG* 2008; 115:1265-72
 7. Bateman BT, Berman MF, Riley LE, Leffert LR: The epidemiology of postpartum hemorrhage in a large, nationwide sample of deliveries. *Anesth Analg* 2010; 110:1368-73
 8. Khireddine I, Le Ray C, Dupont C, Rudigoz RC, Bouvier-Colle MH, Deneux-Tharaux C: Induction of labor and risk of postpartum hemorrhage in low risk parturients. *PLoS One* 2013; 8:e54858
 9. Mehrabadi A, Hutcheon JA, Lee L, Kramer MS, Liston RM, Joseph KS: Epidemiological investigation of a temporal increase in atonic postpartum haemorrhage: A population-based retrospective cohort study. *BJOG* 2013; 120:853-62
 10. von Schmidt auf Altenstadt JF, Hukkelhoven CW, van Roosmalen J, Bloemenkamp KW: Pre-eclampsia increases the risk of postpartum haemorrhage: A nationwide cohort study in the Netherlands. *PLoS One* 2013; 8:e81959
 11. Arrowsmith S, Quenby S, Weeks A, Burdyga T, Wray S: Poor spontaneous and oxytocin-stimulated contractility in human myometrium from postdates pregnancies. *PLoS One* 2012; 7:e36787
 12. Endler M, Grünewald C, Saltvedt S: Epidemiology of retained placenta: Oxytocin as an independent risk factor. *Obstet Gynecol* 2012; 119:801-9
 13. Adelusi B, Soltan MH, Chowdhury N, Kangave D: Risk of retained placenta: Multivariate approach. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76:414-8
 14. Coviello EM, Grantz KL, Huang CC, Kelly TE, Landy HJ: Risk factors for retained placenta. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213:864.e1-11
 15. Bonnet MP, Basso O, Bouvier-Colle MH, Dupont C, Rudigoz RC, Fuhrer R, Deneux-Tharaux C: Postpartum haemorrhage in Canada and France: A population-based comparison. *PLoS One* 2013; 8:e66882
 16. Caughey AB, Stotland NE, Washington AE, Escobar GJ: Maternal and obstetric complications of pregnancy are associated with increasing gestational age at term. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:155.e1-6
 17. Knight M, Callaghan WM, Berg C, Alexander S, Bouvier-Colle MH, Ford JB, Joseph KS, Lewis G, Liston RM, Roberts CL, Oats J, Walker J: Trends in postpartum hemorrhage in high resource countries: A review and recommendations from the International Postpartum Hemorrhage Collaborative Group. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009; 9:55
 18. Herrchen B, Gould JB, Nesbitt TS: Vital statistics linked birth/infant death and hospital discharge record linkage for epidemiological studies. *Comput Biomed Res* 1997; 30:290-305

19. Jaro MA: Probabilistic linkage of large public health data files. *Stat Med* 1995; 14:491–8
20. Lyndon A, Lee HC, Gilbert WM, Gould JB, Lee KA: Maternal morbidity during childbirth hospitalization in California. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25:2529–35
21. Stephansson O, Petersson K, Björk C, Conner P, Wikström AK: The Swedish Pregnancy Register - For quality of care improvement and research. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018; 97:466–76
22. Swedish Society for Obstetrics and Gynecology:[Diagnostic coding in obstetrics and gynecology], 5th edition. Stockholm, Swedish Society of Obstetrics and Gynecology, 2014
23. Martin JA, Osterman MJ, Kirmeyer SE, Gregory EC: Measuring gestational age in vital statistics data: Transitioning to the obstetric estimate. *Natl Vital Stat Rep* 2015; 64:1–20
24. Duryea EL, McIntire DD, Leveno KJ: The rate of preterm birth in the United States is affected by the method of gestational age assignment. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213:231.e1–5
25. American College of Obstetricians and Gynecologists: Committee Opinion No 700: Methods for estimating the due date. *Obstet Gynecol* 2017; 129:e150–4
26. Spong CY: Defining “term” pregnancy: Recommendations from the Defining “Term” Pregnancy Workgroup. *JAMA* 2013; 309:2445–6
27. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R: Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371:75–84
28. American College of Obstetricians and Gynecologists: Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists’ Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122:1122–31
29. American College of Obstetricians and Gynecologists: Macrosomia: ACOG Practice Bulletin, Number 216. *Obstet Gynecol* 2020; 135:e18–e35
30. Auger N, Hansen AV, Mortensen L: Contribution of maternal age to preterm birth rates in Denmark and Quebec, 1981–2008. *Am J Public Health* 2013; 103:e33–8
31. Dashe JS, Pressman EK, Hibbard JU: SMFM Consult Series #46: Evaluation and management of polyhydramnios. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219:B2–8
32. Koullali B, van Zijl MD, Kazemier BM, Oudijk MA, Mol BWJ, Pajkrt E, Ravelli ACJ: The association between parity and spontaneous preterm birth: A population based study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2020; 20:233
33. Kramer MS, Dahhou M, Vallerand D, Liston R, Joseph KS: Risk factors for postpartum hemorrhage: Can we explain the recent temporal increase? *J Obstet Gynaecol Can* 2011; 33:810–9
34. Schummers L, Hutcheon JA, Hacker MR, VanderWeele TJ, Williams PL, McElrath TF, Hernandez-Diaz S: Absolute risks of obstetric outcomes by maternal age at first birth: A population-based cohort. *Epidemiology* 2018; 29:379–87
35. Shaw GM, Wise PH, Mayo J, Carmichael SL, Ley C, Lyell DJ, Shachar BZ, Melsop K, Phibbs CS, Stevenson DK, Parsonnet J, Gould JB; March of Dimes Prematurity Research Center at Stanford University School of Medicine: Maternal prepregnancy body mass index and risk of spontaneous preterm birth. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2014; 28:302–11
36. Gyamfi-Bannerman C, Srinivas SK, Wright JD, Goffman D, Siddiq Z, D’Alton ME, Friedman AM: Postpartum hemorrhage outcomes and race. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219:185.e1–10
37. Zlatnik MG, Cheng YW, Norton ME, Thiet MP, Caughey AB: Placenta previa and the risk of preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007; 20:719–23
38. Butwick AJ, Abreo A, Bateman BT, Lee HC, El-Sayed YY, Stephansson O, Flood P: Effect of maternal body mass index on postpartum hemorrhage. *ANESTHESIOLOGY* 2018; 128:774–83
39. World Health Organization: Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation, World Health Organization Technical Report Series. Geneva, World Health Organization, 2000
40. Durrleman S, Simon R: Flexible regression models with cubic splines. *Stat Med* 1989; 8:551–61
41. Harrell FE Jr: Regression modeling strategies: With applications to linear models, logistic regression, and survival analysis. New York, Springer, 2001
42. Wasserstein RL, Lazar NA: The ASA statement on p-values: Context, process, and purpose. *Am Stat* 2016; 70:129–33
43. American College of Obstetricians and Gynecologists: Practice Bulletin No. 76: Postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2006; 108:1039–47
44. American College of Obstetricians and Gynecologists: Practice Bulletin No. 183: Postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2017; 130:e168–86
45. American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Committee Opinion No. 764 Summary: Medically indicated late-preterm and earlyterm deliveries. *Obstet Gynecol* 2019; 133:400–3

46. Creanga AA, Bateman BT, Butwick AJ, Raleigh L, Maeda A, Kuklina E, Callaghan WM: Morbidity associated with cesarean delivery in the United States: Is placenta accreta an increasingly important contributor? *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213:384.e1–11
47. Endler M, Saltvedt S, Cnattingius S, Stephansson O, Wikström AK: Retained placenta is associated with pre-eclampsia, stillbirth, giving birth to a small-for-gestational-age infant, and spontaneous preterm birth: A national register-based study. *BJOG* 2014; 121:1462–70
48. Kramer MS, Berg C, Abenhaim H, Dahhou M, Rouleau J, Mehrabadi A, Joseph KS: Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209:449.e1–7
49. Marshall AL, Durani U, Bartley A, Hagen CE, Ashrani A, Rose C, Go RS, Pruthi RK: The impact of post-partum hemorrhage on hospital length of stay and inpatient mortality: A National Inpatient Sample-based analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217:344.e1–6
50. Lain SJ, Roberts CL, Hadfield RM, Bell JC, Morris JM: How accurate is the reporting of obstetric haemorrhage in hospital discharge data? A validation study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008; 48:481–4
51. Romano PS, Yasmeen S, Schembri ME, Keyzer JM, Gilbert WM: Coding of perineal lacerations and other complications of obstetric care in hospital discharge data. *Obstet Gynecol* 2005; 106:717–25
52. Butwick AJ, Walsh EM, Kuzniewicz M, Li SX, Escobar GJ: Accuracy of International Classification of Diseases, Ninth Revision, codes for postpartum hemorrhage among women undergoing cesarean delivery. *Transfusion* 2018; 58:998–1005
53. Ladfors LV, Muraca GM, Butwick A, Edgren G, Stephansson O: Accuracy of postpartum hemorrhage coding in the Swedish Pregnancy Register. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2021; 100:322–30
54. American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Committee Opinion, Number 794. Quantitative blood loss in obstetric hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2019; 134:e150–6
55. Vahanian SA, Lavery JA, Ananth CV, Vintzileos A: Placental implantation abnormalities and risk of preterm delivery: A systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213(4 suppl):S78–90

点评

胎龄在临床评估产妇产后出血中的价值

黑子清 中山大学附属第三医院

随着医疗水平的不断发展以及产科治疗水平（包括产妇、胎儿两方面）的不断提升，逐渐增多的多合并病理妊娠或合并产后并发症的患者受到越来越多的重视。然而，产后出血仍是包括美国在内的各个发达国家孕妇产后死亡的首要原因，而这一严重产后并发症是可以预防的^[1,2]。因此，建议对所有的产妇进行系统性、多方面的产后出血评估^[3]。

已知造成产妇产后出血的危险因素有很多，但由于妊娠属于自然过程，我们在临床工作中很少关注分娩时胎龄这一因素对产后出血所造成的影响。有研究显示，与足月妊娠相比，过期妊娠子宫肌层收缩力明显降低，表明此类产妇有产后出血的风险^[4]，故胎龄可能是产后出血的一个重要的且未得到充分重视的危险因素，但目前现有相关研究资料仍不明确。该研究创新性地引入了“分娩时胎龄”这一变量，它可能是产后出血的重要且被低估的“新”的危险因素。

尽管现有流行病学资料显示胎龄与产后出血存在矛盾性潜在联系^[5,6]，Butwick AJ等^[7]人分别纳入了2011-2015年在加利福尼亚州（美国）的2,079,637例产妇与2014-2017年期间在瑞典的328,729例产妇，并进行了一项基于人群的回溯性队列研究来评估胎龄和产后出血之间的关联。两个队列回顾性分析结果显示，产后出血发生率为3.2%-7.1%。在对胎龄和产后出血之间关联的潜在混杂因素协变量进行选择时，除了产妇生理和病理的因素和分娩方式，还应考虑到地域差异如：加利福尼亚州的种族、民族和保险类型等。且通过分析显示，除了我们临床中一般关注到的如产妇年龄（>34岁）、超重、合并前置胎盘、植入胎盘、妊娠期高血压病、羊水过多、巨大儿、引产等这些常见的产妇产后出血的高危因素外，该研究还进一步剖析出地域因素导致的产后出血：加利福尼亚州中亚裔、有私人保险、经阴道分娩后的产妇更容易发生产后出血，而瑞典来自西太平洋的肥胖剖宫产产妇更容易发生产后出血。Butwick AJ等人的研究利用折线趋势图清楚地呈现了两个队列产妇的妊娠完整周产后出血的孕龄特异性发生率，即根据胎龄呈双峰分布，加利福尼亚州为22和42周，瑞典为26和42周。结果显示，无论在瑞典还是在加利福尼亚州，妊娠41-42周之间的产妇分娩产后出血发生率最高（分别是9.5%和5.6%），且两个队列中胎龄与产后出血风险存在非线性J形关联，最低点为39周。该研究通过对胎龄进行分层：小于28周、28-31周、32-34周、35-36周、37-38周、39-40周与41-42周。研究建立了两个队列不同胎龄的产后出血风险的单变量模型，显示胎龄37-38周的产妇分娩产后出血发生率最低（2.8%）；与之相比，胎龄41-42周的产妇产后出血的风险大大增加（加利福尼亚州的产妇风险增加一倍，瑞典产妇风险增加了62%）。Butwick AJ等人的研究证明了产妇分娩时的胎龄会对产后出血的风险产生影响，临床医生尤其应警惕：孕期为41-42周的产妇发生产后出血的可能性更大。在这一结论的基础上，对于产妇最佳分娩时胎龄的选择是否可以成为临床中产妇剖宫产的指征值得深入思考。

参考文献

1. KASSEBAUM N J, BERTOZZI-VILLA A, COGGESHALL M S, et al. Global, regional, and national levels and causes of maternal mortality during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. *Lancet*, 2014,384(9947): 980-1004.
2. HIGGINS N, PATEL S K, TOLEDO P. Postpartum hemorrhage revisited: new challenges and solutions[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2019,32(3): 278-284.
3. MAIN E K, GOFFMAN D, SCAVONE B M, et al. National Partnership for Maternal Safety: Consensus Bundle on Obstetric Hemorrhage[J]. *Obstet Gynecol*, 2015,126(1): 155-162.
4. MEHRABADI A, HUTCHEON J A, LEE L, et al. Epidemiological investigation of a temporal increase in atonic postpartum haemorrhage: a population-based retrospective cohort study[J]. *BJOG*, 2013,120(7): 853-862.
5. BONNET M P, BASSO O, BOUVIER-COLLE M H, et al. Postpartum haemorrhage in Canada and France: a population-based comparison[J]. *PLoS One*, 2013,8(6): e66882.
6. BUTWICK A J, LIU C, GUO N, et al. Association of Gestational Age with Postpartum Hemorrhage: An International Cohort Study[J]. *Anesthesiology*, 2021,134(6): 874-886.

This Chinese commentary is provided by the editorial board members of the Chinese local edition of *Anesthesiology* and is not a translation of all or part of *Anesthesiology* original content, and has not been peer-reviewed.”

本中文评论由《麻醉学》中文版编委会成员提供，并非全部或部分为《麻醉学》原文的翻译，未经同行评审。

ANESTHESIOLOGY

2010-2020 年北美与欧洲麻醉医师围术期管理指南的证据水平：系统综述

Levels of Evidence Supporting the North American and European Perioperative Care Guidelines for Anesthesiologists between 2010 and 2020: A Systematic Review

Andres Laserna, Daniel A. Rubinger, Julian E. Barahona-Correa, Noah Wright, Mark R. Williams, Julie A. Wyrobek, Linda Hasman, Stewart J. Lustik, Michael P. Eaton, Laurent G. Glance

翻译：信茜 天津市第三中心医院麻醉科；审校：张奕涵 中山大学附属第三医院麻醉科

编辑视角

关于本话题的已知内容

- 麻醉临床实践指南提出了旨在优化患者预后的推荐条目。这些条目在多大程度上得到高质量证据的支持目前尚不清楚。

本文提出的新观点

- 对北美和欧洲主要协会发布的 60 份指南中的 2,280 条推荐条目进行了系统性回顾，其中一半推荐条目得到了低水平证据的支持。
- 2010 -2020 年，得到高水平证据支持的推荐条目所占的比例没有增加。

摘要

背景：

尽管在麻醉学临床实践指南中有数千条已发表的推荐条目，但这些推荐条目在多大程度上得到了高水平证据的支持尚不清楚。本研究假设临床实践指南中的大多数推荐条目都是由低水平的证据支持的。

方法：

我们对 PubMed 和 EMBASE 中 2010 年 1 月 -2020 年 9 月北美和欧洲主要麻醉学会的麻醉推荐条目进行了一项注册的 (Prospero CRD42020202932) 系统综述。我们根据美国心脏病学会 / 美国心脏协会分类系

统或衡量、制定与评判推荐条目的评分系统 (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation, GRADE) 划分 A、B 或 C 证据级别和每项建议的推荐强度 (强或弱)。主要结果是证据级别 A、B 和 C 推荐条目的比例。同时评估证据级别随时间的变化。通过研究和评估指南评价 (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation, AGREE) II 检测偏倚风险。

结果：

我们共审查了 60 项指南，包含 2,280 条推荐条目。16% (2,280 条中的 363 条) 的推荐条目和 19% 的强推荐条目 (1,506 条中的 288 条) 为证据级别 A。51% 的推荐条目 (2,280 条中的 1,160 条) 和强推荐条目的 50% (1,506 条中的 756 条) 为证据级别 C。在所有指南中，73% (44/60) 的偏倚风险较低。在修订后的指南中，与证据级别 C 的推荐条目占比相比，证据级别 A 的条目占比 (相对风险比率 [relative risk ratios, RRR], 0.93; 95% CI, 0.18-4.74; $P=0.933$) 或证据级别 B 的条目占比 (RRR, 1.63; 95% CI, 0.72-3.72; $P=0.243$) 没有增加。与证据级别 C 比较，发表年份与证据级别 A (RRR, 1.07; 95% CI, 0.93-1.23; $P=0.340$) 或证据级别 B (RRR, 1.05; 95% CI, 0.96-1.15; $P=0.283$) 推荐条目占比的增加无关。

结论：

麻醉学临床实践指南中一半的推荐条目基于低级别

证据，且不会随着时间而改变。这些发现提示我们在提高用于指导麻醉决策的证据级别方面应更为努力。

(ANESTHESIOLOGY 2021; 135:31–56)

在美国，围术期死亡是仅次于心脏病和癌症的第三大死因^[1]。60多年前，Beecher曾报道每1,560例手术中就有1例与麻醉相关的死亡^[2]。现代的数据分析报告显示，与麻醉有关的死亡率已降至每百万外科手术患者中有8.2例死亡，下降了近99%^[3]。然而，这一分析报告低估了麻醉管理对结果的影响，因为它只将因麻醉药过量、麻醉药副作用、恶性高热、困难气管插管或插管失败导致的死亡归为麻醉所致死亡^[3]。这种分析忽略了麻醉医生能够通过优化患者生理机能来预防心肌梗死、肾损伤和卒中等并发症方面发挥的作用^[3]。

为减少术后可预防的死亡和并发症，我们需要更好地了解目前麻醉医生用于临床决策的循证证据存在的缺陷。近三十年来，各麻醉学会出版了关于手术和其他操作的围术期管理临床实践指南。麻醉医生依靠这些建议来指导决策，因为临床实践指南代表了循证医学的“缩影”。这些推荐条目基于现有的最佳证据制定，是围术期管理的最佳实践框架。然而，临床实践指南只有在有科学依据有效的情况下才有效。Tricoci等^[4]于2009年发表的具有里程碑意义的研究中称，只有11%的美国心脏病学会/美国心脏协会指南是基于最高水平的证据，而近一半的指南仅基于专家意见或案例研究。这种对专家意见的依赖是有问题的，因为仅从其定义来看，专家意见尚未得到科学验证。十年后的如今，心血管指南对专家意见的依赖程度并没有发生显著变化^[5]。在其他内科和外科亚专业也有类似的现象^[6-8]。迄今为止，尚未有文章报道麻醉学临床实践指南的证据质量。

我们报道了由北美和欧洲主要协会和麻醉学亚专业协会发布的麻醉学循证临床实践指南的系统综述结果。我们的主要目标是评估麻醉学临床实践指南的证据质量；次要目标是审查支持这些临床实践指南的证据质量随时间的变化。我们的目的是为了更好地了解麻醉实践的循证基础，并就提高外科患者围术期管理的循证质量所需步骤进行讨论。

资料与方法

协议与注册

我们使用Cochrane方法进行系统回顾。根据编

辑审核过程中收到的意见，我们扩大了分析范围，纳入了美国以外发布的指南。经过初步同行评审后，修订方案发表在国际系统评审注册中心Prospero（CRD420202932，2020年6月9日）^[9]。该报告遵循系统评价和荟萃分析的首选报告项目声明^[10]。

纳入标准

我们审查了北美和欧洲主要麻醉学会2010年1月1日-2020年9月9日期间制定的围术期临床实践指南。我们纳入了所有明确声明为临床实践指南并列出了其推荐条目证据级别的文件，剔除与重症监护和慢性疼痛相关的指南。我们在主要分析中排除了先前出版的指南版本，同时剔除了实践建议类文件，因为它们所代表的推荐级别低于临床实践指南^[11]。

检索策略

一位图书管理员（L.H.）制定了一个特定且敏感的检索策略，包括北美和欧洲主要麻醉学会及主要亚专业学会的名称，以及10个影响因子最高的麻醉学期刊名称（影响因子分数源自Scimago）^[12]，最后与“临床实践指南”相关的术语和同义词作为并列条件检索：（（“美国麻醉医师协会”、“美国区域麻醉与疼痛医学学会”、“产科麻醉和围产期学会”、“心血管麻醉医师学会”、“门诊麻醉学会”、“麻醉与睡眠医学学会”、“重症监护麻醉医师学会”、“儿科麻醉学会”、“创伤麻醉学会”、“麻醉学和重症监护神经科学学会”、“气道管理学会”、“麻醉学和围术期医学学术协会”、“移植麻醉促进协会”、“美国加速康复协会”、“美国疼痛学会”、“欧洲麻醉学协会”、“欧洲区域麻醉和疼痛治疗学会”、“欧洲小儿麻醉学会”、“欧洲心胸麻醉学会”、“神经麻醉和重症监护学会”、“产科麻醉医师协会”、“困难气道协会”、“ERAS学会”、“麻醉医师协会”、“皇家麻醉医师学院”、“加拿大麻醉医师学会”、“区域麻醉和疼痛医学”、《麻醉学》、《英国麻醉学杂志》、《麻醉》、《欧洲麻醉学杂志》、《加拿大麻醉学杂志》、《儿科麻醉》、《斯堪的纳维亚麻醉学报》、《麻醉重症监护与疼痛医学》））以及（“实践指南”、“指南*”、“循证”、“工作组”）

时间筛选范围是2010年1月1日-2020年9月9日。三位麻醉医师（L.G.G.、J.A.W.和M.R.W.）决定了检索策略中纳入或排除的学会。

资料来源

我们在PubMed和EMBASE上搜索2010年1月1

日-2020年9月9日期间由北美和欧洲主要麻醉学学会制定的临床实践指南，没有对语言进行限制。我们还搜索了这些学会的网页。

资料选择

两名研究人员独立使用系统评价软件 Abstrackr 从检索结果中筛选所有参考文献的标题和摘要^[13]。对相关引文的全文进行了审查，并进一步筛选其合格性。最后，根据 Cochrane 系统评价手册^[14,15]和 PRISMA 声明清单^[10]的建议，由研究人员协商解决参考文献数据提取的分歧。分析样本包括 60 项指南和其中的 2,280 条推荐条目。

数据采集过程

两名研究人员从纳入的指南中独立收集数据。需要获取以下数据：指南标题、发起人（例如，美国麻醉医师协会）、出版年份、更新状态、用于对证据进行分级的方法、资助来源、人群或指南重点，以及麻醉亚专业（如果适用）。比较获取的结果以确保评审人员之间的一致性，分歧通过共识解决。如果指南是针对多学科（例如，2010 年胸主动脉疾病患者诊断和管理指南^[16]和 2011 年冠状动脉旁路移植术指南^[17]），我们只考虑针对麻醉医生的推荐条目。

证据级别的获取

纳入本次审查的指南使用了不同的方法评估证据级别。有三分之一的推荐条目（796 条）采用 GRADE 进行分级。根据 GRADE 系统，证据级别 A 被定义为“来自良好随机对照试验的一致证据或其他形式的压倒性证据”；证据级别 B 是“来自具有重大局限性的随机对照试验的证据或其他形式的非常强有力的证据”；证据级别 C 是“来自观察性研究、非系统性临床经验或来自具有严重缺陷的随机对照试验的证据”^[18]（表 1）。我们将其余推荐条目（1,484 条）归类为采用美国心脏病学会 / 美国心脏协会分类系统进行评级：证据级别 A 包括来自多个随机对照试验或荟萃分析的数据，证据级别 B 代表来自单一随机对照研究或观察性研究的数据，证据级别 C 仅限于来自病例报告和专家意见的数据^[4]（表 1）。对于那些没有特别说明使用美国心脏病学会 / 美国心脏协会或 GRADE 分类系统对证据级别分类明确的指南，两位研究人员独立地使用最接近指南中使用的分级系统（美国心脏病学会 / 美国心脏协会或 GRADE）对推荐条目进行分类（表 1）。根据 Cochrane 系统评价手册^[14]，评估者通过协商达成一致意见。

表 1 证据级别和推荐强度的定义

美国心脏病学会 / 美国心脏协会		衡量、制定与评判推荐条目的评分系统 (GRADE)
证据级别		
A	来自多个随机临床试验或荟萃分析的数据	来自良好随机对照试验的一致证据或其他形式的压倒性证据；进一步的研究不太可能改变我们对收益和风险估计的信心
B	来自单一随机临床试验或非随机研究的数据	来自具有重大局限性（不一致的结果、方法学缺陷、间接或不精确）的随机对照试验的证据，或其他形式的非常有力的证据；进一步的研究（如果进行）可能会影响我们对收益和风险估计的信心，并可能改变评估
C	专家、案例研究或管理标准的共识意见	来自观察性研究、非系统性临床经验或有严重缺陷的随机对照试验的证据；任何对效果的估计都是不确定的
推荐强度		
强推荐	第 I 类 = 益处明显大于风险；推荐条目使用术语“应该”、“被推荐”、“适用于”、“有用”、“有效”或“有益” 第 III 类 = 没有益处，没有帮助，或有害；推荐条目使用术语“不推荐”、“不适用于”、“不应进行”、“不应该给予”、“没有用”、“没有益处”、“无效”、“潜在有害”或“造成伤害”	受益明显大于风险和负担，反之亦然。应该使用术语“我们推荐...”或“我们不推荐”
弱推荐	第 II 类 = 益处大于风险，但需要有针对性的额外研究；益处与风险密切平衡；推荐条目使用术语“合理”、“可能有用”、“可能有效”、“可能有益”、“可能受到推荐”、“可能适用于”、“可能被考虑”、“可能是合理的”、“用途 / 有效性未知”或“尚未确定”	受益与风险和负担紧密平衡 弱建议应该使用不明确的措辞，如“我们建议...”

推荐强度的提取

采用 GRADE 系统分类将推荐条目 (796 条) 分为强推荐 (受益明显大于风险和负担, 反之亦然) 或弱推荐 (受益与风险和负担紧密平衡)^[19]。其余采用美国心脏病学会 / 美国心脏协会分类系统 (表 1) 对推荐条目 (1484 条) 进行分类。经过三位研究者 (A.L., D.A.R., J.E.B.-C) 独立审阅之后, 后者被分为强推荐或弱推荐, 强推荐: 第 I 类 (益处明显大于风险) 或第 III 类 (没有益处、没有帮助、有害); 或弱推荐: 第 II 类 (益处与风险密切平衡)^[20]。图 A1 展示了使用 GRADE 或美国心脏病学会 / 美国心脏协会分类系统将推荐条目映射到美国心脏病学会 / 美国心脏协会推荐强度的短语。例如, I 类推荐条目是指有证据且受到普遍认可为治疗有用或有效。这些推荐条目会用“应该”、“推荐”、“适用”和“有用 / 有效 / 有益”等术语表述。根据 Cochrane 系统评价手册, 评估人员之间通过协商达成一致意见^[14]。

单个研究中的偏倚风险

纳入的所有文件均由三位研究人员使用 AGREE II 工具独立评估^[21]。AGREE II 是一个评估指南质量的框架, 它使“指南制定的潜在偏倚得到了充分的解决”^[21,22]。在完成 AGREE II 工具的 23 项评估条目后, 研究人员根据评估过程中的标准对指南的质量做出判断。在总体评估中, 标化百分比达到 70% 阈值可判定为偏倚风险最低的最高质量指南。这个阈值由研究人员协商一致决定^[21,23]。

分析

描述性分析 我们首先报告了证据级别为 A、B 和 C 的推荐条目的比例。然后报告了按推荐强度 (强或弱)、分类系统 (GRADE 或美国心脏病学会 / 美国心脏协会) 和专业分层 (普通麻醉、心血管、产科、儿科、急性疼痛和区域和神经麻醉) 进行分类的证据级别 A、B 和 C 的推荐条目比例。为简明起见, 术语“普通麻醉”用于指代非专业麻醉管理。我们使用多项 logistic 回归建模, 结果仅保留截距项, 根据结果将证据级别 A 与证据级别 B 支持的推荐条目比例分别与证据级别 C 支持的推荐条目比例进行比较。

统计分析 采用双变量多项 logistic 回归分别检验临床实践指南的证据质量与 (1) 亚专业, (2) 推荐强度 (强 vs 弱), (3) 地区 (美国、欧洲或多国), (4) 用于对证据质量进行分级的方法学 (美国心脏病学会 / 美国心脏协会或 GRADE) 和 (5) 偏倚风险 (AGREE II 总分

< 70% 或 ≥ 70% [其中得分越高表示偏倚风险越低]) 之间的关系。因变量为分类指标: 证据级别 A、B 或 C。

我们随后采用多项 logistic 回归检验了临床实践指南的证据质量是否随时间而改变。分析样本包括所有经过修订的全科指南 (519 项先前的建议和 590 项修订后的建议)。由于亚专业指南很少更新, 我们将其排除。因变量为分类指标: 证据级别 A、B 或 C。主要自变量为该推荐条目是否包含在原指南或修订指南中。我们在主分析中估测了一个未调整的模型, 然后进行敏感性分析。敏感性分析过程中我们建立了一个非简约多变量模型, 调整了亚专业、推荐强度 (强 vs 弱)、地区 (美国、欧洲或多国) 及证据质量的分级方法 (美国心脏病学会 / 美国心脏协会或 GRADE)。我们没有对 AGREE II 进行调整, 因为在描述性双变量分析中它的效应量没有临床意义。接下来, 我们针对完整的推荐条目进行了二次分析, 包括先前版本的修订指南 (来自当前指南的 2,280 条推荐条目和来自先前指南修订的 580 条推荐条目)。主要自变量是指南发布的年份, 将其指定为一个连续变量。如上所述, 我们还进行了敏感性分析, 调整了亚专业、推荐强度 (强 vs 弱)、地区 (美国、欧洲或多国) 以及证据质量分级方法 (美国心脏病学会 / 美国心脏协会或 GRADE)。

我们发表的研究方案中没有预先指定使用多项 logistic 回归。我们选用这种方法而未选用 logistic 回归, 是为了避免将三个证据级别 (证据级别 A、B 和 C) 折叠成两类 (证据级别 A 和 B vs 证据级别 C) 时发生信息丢失。我们选用多项 logistic 回归而不是有序 logistic 回归, 是因为条件不满足有序 logistic 回归中的平行回归假设^[24]。

所有分析均使用 STATA 16.1 (StataCorp, 美国)。由于同一指南中的推荐条目可能不是独立的, 因此我们使用以指南为聚类单位的聚类稳健方差预估^[25]。研究结果以 RRR 表示。双尾 P 值 < 0.05 为差异有统计学意义。

研究开始前未进行统计功效计算。样本量基于可用数据。

结果

资料选择和特点

共检索到 7,808 篇引文, 其中, 我们审查了 271 篇全文, 纳入 70 个文件 (60 项指南和 2,280 条推荐条目) 用于数据提取 (图 A2, 表 2)。总体而言, 29 项指南

表 2. 纳入分析指南的描述性特征

地区	学会	证据分级系统	类似的分级系统	目标人群	N	作者和发表年份
欧洲	ESA	ESC	ACC/AHA	接受区域麻醉（和抗血栓治疗）的患者	58	Gogarten 等 2010 ^[28]
欧洲	ESA	SIGN	ACC/AHA	围术期患者	13	Smith 等 2011 ^[29]
欧洲	ESC/ESA	AHA	ACC/AHA	非心脏手术：心血管评估和管理	121	Kristensen 等 2014 ^[30]
欧洲	ESA	文献证据级别	ACC/AHA	术后谵妄患者	40	Aldecoa 等 2017 ^[31]
欧洲	ESA	GRADE	GRADE	术后患者（严重出血）	161	Kozek-Langenecke 等 2017 ^[32]
欧洲	ESC	ACC/AHA	ACC/AHA	患有心血管疾病的妊娠患者	13	Regitz-Zagrosek 等 2018 ^[33]
欧洲	ESA	GRADE	GRADE	围术期静脉血栓栓塞的预防	11	Ahmed 等 2018 ^[34]
				围术期静脉血栓栓塞的预防	14	Faraoni 等 2018 ^[35]
				围术期静脉血栓栓塞的预防	10	Jenny 等 2018 ^[36]
				围术期静脉血栓栓塞的预防	10	Llau 等 2018 ^[37]
				围术期静脉血栓栓塞的预防	18	Vendauskas 等 2018 ^[38]
				围术期静脉血栓栓塞的预防	5	Comes 等 2018 ^[39]
				围术期静脉血栓栓塞的预防	8	Afshari 等 2018 ^[40]
				围术期静脉血栓栓塞的预防	36	Ahmed 等 2018 ^[41]
				围术期静脉血栓栓塞的预防	4	Ducloy-Bouthors 等 2018 ^[42]
				围术期静脉血栓栓塞的预防	7	Kozek-Langenecker 等 2018 ^[43]
				围术期静脉血栓栓塞的预防	7	Vendauskas 等 2018 ^[44]
欧洲	ESA/EBA	GRADE	GRADE	接受程序性镇静和镇痛的成年患者	27	Hinkelbein 等 2018 ^[45]
欧洲	ESA	GRADE	GRADE	接受择期非心脏外科手术的患者	119	De Hert 等 2018 ^[48]
欧洲	EACTS/EACTA/EBCP	ACC/AHA	ACC/AHA	接受体外循环心脏手术的成年患者	51	Wahba 等 2020 ^[46]
欧洲	ESA	GRADE	GRADE	需要超声引导建立血管通道的患者	35	Lamperti 等 2020 ^[47]
欧洲	ESA/ESICM	GRADE	GRADE	围术期低氧血症患者	17	Leone 等 2020 ^[48]
欧洲	EACTS/EACTA	ACC/AHA	ACC/AHA	接受心脏手术的成年患者	45	Boer 等 2018 ^[49]
欧洲	APAGBI	SIGN	ACC/AHA	围术期小儿患者	30	Morgan 等 2018 ^[50]
欧洲	困难气道学会	循证医学中心	ACC/AHA	行清醒气管插管的患者	76	Ahmad 2019 ^[51]
美国	ASA	ASA 类别、级别、方向	ACC/AHA	心脏手术、非心脏手术及术后重症监护的手术患者及潜在手术患者；该指南不适用于非手术患者的评估，也不适用于外科患者出院后的随访评估	11	ASA 2010 ^[52]
美国	ACC/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM	ACC/AHA	ACC/AHA	除主动脉瓣病变外，累及胸主动脉任何部位或所有部位的患者；包括合并有腹主动脉病变等胸主动脉相邻病变者	23	Hiratzka 等 2010 ^[16]
美国	ACC/AHA	ACC/AHA	ACC/AHA	接受冠状动脉旁路移植术的患者	82	Hillis 等 2012 ^[17]
美国	ASA	ASA 类别、级别、方向	ACC/AHA	接受住院或门诊手术的成年（包括老年）和儿童患者	37	ASA 2012 ^[53]

表 2. 续表

地区	学会	证据分级系统	类似的分级系统	目标人群	N	作者和发表年份
美国	ACC/AHA	ASA 类别、级别、方向	ACC/AHA	需要进行血管内置管的成人和儿童患者	11	Troianos 等 2012 ^[54]
美国	ASA	ASA 类别、级别、方向	ACC/AHA	接受全身麻醉、局部麻醉或中度或深度镇静的各年龄段患者	39	Apfelbaum 等 2013 ^[55]
美国	ASA	ASA 类别、级别、方向	ACC/AHA	困难气道患者	31	Apfelbaum 等 2013 ^[56]
美国	ACC/AHA, ACS, ASA, ASE, ASNC, HRS, SCA, STS	ACC/AHA	ACC/AHA	接受非心脏手术的患者	71	Fleisher 等 2014 ^[57]
美国	ASA	ASA 类别、级别、方向	ACC/AHA	阻塞性睡眠呼吸暂停患者	45	ASA 2014 ^[58]
美国	ASA	ASA 类别、级别、方向	ACC/AHA	在手术或其他侵入性操作中发生或预计会出现大量失血的患者的围术期管理	49	ASA 2015 ^[59]
美国	胸腔外科医师协会, 心血管麻醉医师协会和体外技术	ACC/AHA	ACC/AHA	接受体外循环的患者	9	Englman 等 2015 ^[60]
美国	美国疼痛学会、美国区域麻醉和疼痛医学学会和 ASA	GRADE	GRADE	术后患者 (疼痛)	32	Chou 等 2016 ^[61]
美国	ASA	ASA 类别、级别、方向	ACC/AHA	分娩期间的产妇、非手术分娩、手术分娩的麻醉管理, 以及产后管理和镇痛的选择	77	ASA 2016 ^[62]
美国	ASA	ASA 类别、级别、方向	ACC/AHA	接受硬膜外或蛛网膜下腔内阿片类药物治疗的住院患者	39	ASA 2016 ^[63]
美国	SAS	GRADE	GRADE	计划进行择期手术的成人手术患者	18	Chung 等 2016 ^[64]
美国	ASA	ASA 类别、级别、方向	ACC/AHA	接受择期手术操作的所有年龄段的健康患者	21	ASA 2017 ^[65]
美国	麻醉学和重症监护神经科学学会	ACC/AHA	ACC/AHA	行脑室外引流和腰大池引流的成年患者的围术期管理	35	Lele 等 2017 ^[66]
美国	ACC, AHA, AATS, ASE, SCAI, SCA, STS	ACC/AHA	ACC/AHA	心脏瓣膜病患者	4	Nishimura 等 2017 ^[67]
美国	ASRA, AAP ASA	USPSTF 为 ASIPP 修改	GRADE	需要静脉用氟胺酮治疗急性疼痛的患者	14	Schwenk 等 2018 ^[68]
美国	STS/SCA/AmSECT	ACC/AHA	ACC/AHA	接受体外循环手术的患者	17	Shore-Lesserson 等 2018 ^[69]
美国	ASA	ASA 类别、级别、方向	ACC/AHA	需要给予中度镇静和镇痛的成人和儿童患者	71	ASA 2018 ^[70]
美国	STS	ACC/AHA	ACC/AHA	体外循环需要抗凝治疗的患者	17	Shore-Lesserson 等 2018 ^[71]
美国	SASM	GRADE	GRADE	阻塞性睡眠呼吸暂停患者	11	Memtsoudis 等 2018 ^[72]
美国	ASRA	证据级别和推荐强度	ACC/AHA	需要椎管内和外周区域麻醉 / 镇痛阻滞的患者	90	Horioker 等 2018 ^[73]
美国	AACE/ACE, TOS, ASM&BS, OMA, ASA	AAACE G4GAC : 证据评级	ACC/AHA	接受减重手术的患者	46	Mechanick 等 2019 ^[74]
美国	ASRA	AAOS 临床实践指南和系统评价方法	ACC/AHA	接受骨科手术的患者	8	Fillingham 等 2019 ^[75]

表 2. 续表

地区	学会	证据分级系统	类似的分级系统	目标人群	N	作者和发表年份
美国	ASA	ASA 类别、级别、方向	ACC/AHA	接受择期中心静脉置管手术的患者	57	ASA 2020 ^[76]
美国	ASRA	ASA 类别、级别、方向	ACC/AHA	有术后恶心呕吐发生风险的患者	96	Gan 等 2020 ^[77]
美国	麻醉学和重症监护神经科学学会	ACC/AHA	ACC/AHA	在非心脏手术期间或术后发生卒中的高风险患者	40	Vlissides 等 2020 ^[78]
US-EU	ERAS	GRADE	GRADE	接受膀胱切除术的患者	10	Cerantola 等 2013 ^[79]
US-EU	ERAS	GRADE	GRADE	接受胃切除术的患者	24	Mortensen 等 2014 ^[80]
US-EU	ERAS	GRADE	GRADE	接受肝脏手术的患者	10	Melloul 等 2016 ^[81]
US-EU	ERAS	GRADE	GRADE	接受减重手术的患者	22	Thorell 等 2016 ^[82]
US-EU	ERAS	GRADE	GRADE	接受肺部手术的患者	27	Batchelor 等 2019 ^[83]
US-EU	ERAS	GRADE	GRADE	接受剖宫产手术的患者	4	Wilson 等 2018 ^[84]
US-EU	ERAS	GRADE	GRADE	接受剖宫产手术的患者	5	Caughey 等 2018 ^[85]
US-EU	ERAS	AHA	ACC/AHA	接受心脏手术的患者	11	Engelman 等 2019 ^[86]
US-EU	ERAS	GRADE	GRADE	接受结肠手术的患者	18	Gustafsson 等 2018 ^[87]
US-EU	ERAS	GRADE	GRADE	接受食管切除术的患者	27	Low 等 2019 ^[88]
US-EU	ERAS	GRADE	GRADE	接受妇科肿瘤手术的患者	16	Nelson 等 2019 ^[89]
US-EU	ERAS	GRADE	GRADE	接受剖宫产手术的患者	4	Macones 等 2019 ^[90]
US-EU	ERAS	GRADE	GRADE	接受小肠手术的新生儿	10	Brindle 等 2020 ^[91]
US-EU	ERAS	GRADE	GRADE	接受细胞减灭术的患者	25	Hübner 等 2020 ^[92]
US-EU	ERAS	GRADE	GRADE	接受外阴阴道手术患者	18	Altman 等 2020 ^[93]
US-EU	ERAS	GRADE	GRADE	接受胰十二指肠切除术的患者	12	Melloul 等 2020 ^[94]

AAACE, 美国临床内分泌医师协会; AAOS, 美国骨科医师协会; AAP, 美国儿科学会; AATS, 美国胸外科协会; ACC, 美国心脏病学会; ACR, 美国放射学会; AHA, 美国心脏协会; AmSECT, 美国体外技术学会; APAGBI, 大不列颠及爱尔兰儿科麻醉医师协会; ASA, 美国麻醉医师协会; ASE, 美国超声心动图学会; ASER, 美国加速康复协会; ASM&BS, 美国代谢和减肥外科学会; ASNC, 美国心脏协会; ASRA, 美国区域麻醉和疼痛医学学会; EACTS, 欧洲心胸外科协会; EACTA, 欧洲心胸麻醉协会; EBA, 欧洲麻醉学委员会; EBCP, 欧洲心血管灌注委员会; ERAS, 加速康复外科协会; ESA, 欧洲麻醉学会; ESC, 欧洲心脏病学会; ESICM, 欧洲重症监护医学学会; GRADE, 衡量、制定与评判推荐条目的评分系统; HRS, 美国心律学会; OMA, 肥胖医学协会; SASM, 麻醉与睡眠医学学会; SCA, 美国心血管麻醉医师协会; SCAI, 美国心血管造影和介入学会; SIGN, 苏格兰临床指南网络; SIR, 美国介入放射学会; STS, 美国胸外科医师协会; SVM, 美国血管医学学会; US-EU, 美国和欧洲; USPSTF, 美国预防服务工作组。

由美国制定，15 项指南由欧洲制定，16 项指南由两者共同制定。这些指南中有 16 项由美国麻醉医师协会（绍姆堡，伊利诺伊州）制定或合作制定，10 项指南由欧洲麻醉学会（布鲁塞尔，比利时）制定或合作制定。在 2,280 条推荐条目中，60% 针对全身麻醉实践；22%（511 条）针对心血管麻醉，6%（140 条）针对区域麻醉和急性疼痛，5%（123 条）针对产科麻醉，4%（93 条）针对小儿麻醉，2%（51 条）针对神经麻醉。

推荐条目的证据级别

我们将个别指南的证据级别与美国心脏病学会 / 美国心脏协会和 GRADE 系统使用的证据级别进行了映射（定义见表 1）。证据级别 A 的推荐条目占 16%（2,280 条中的 363 条），证据级别 B 的推荐条目占 33%（2,280 条中的 757 条），证据级别 C 的推荐条目占 51%（2,280 条中的 1,160 条）。仅评估强推荐时，19%（1,506 条中的 288 条）为证据级别 A，31% 为证据级别 B（1,506 条中的 462 条），50%（1,506 条中的 756 条）为证据级

别 C（图 1）。通过分类系统（GRADE vs 美国心脏病学会 / 美国心脏协会）对这一分析进行分层后，我们发现证据级别的分布在性质上与上述相似（图 1）。

临床实践指南的偏倚风险

各临床实践指南的 AGREE II 分值见表 2。44 项临床实践指南（73%）的得分超过了 70% 阈值（表 3）。与偏倚风险较高的推荐条目相比，偏倚风险较低的推荐条目（AGREE II 大于或等于 70%）得到 A 级证据支持的可能性并不高于 C 级证据（RRR, 0.91; 95% CI, 0.32-2.57; $P=0.857$; 图 3a）。与偏倚风险较高的推荐条目相比，偏倚风险较低的推荐条目得到证据级别 B 支持的可能性并不高于证据级别 C（发病率比, 1.05; 95% CI, 0.53-2.06; $P=0.897$; 图 3b）。

按亚专业分层的推荐条目的证据级别

图 2 描述了根据证据级别分类系统（GRADE vs 美国心脏病学会 / 美国心脏协会）分层的不同亚专业的证据级别分布。与普通麻醉相比，神经麻醉（RRR, 0.06;

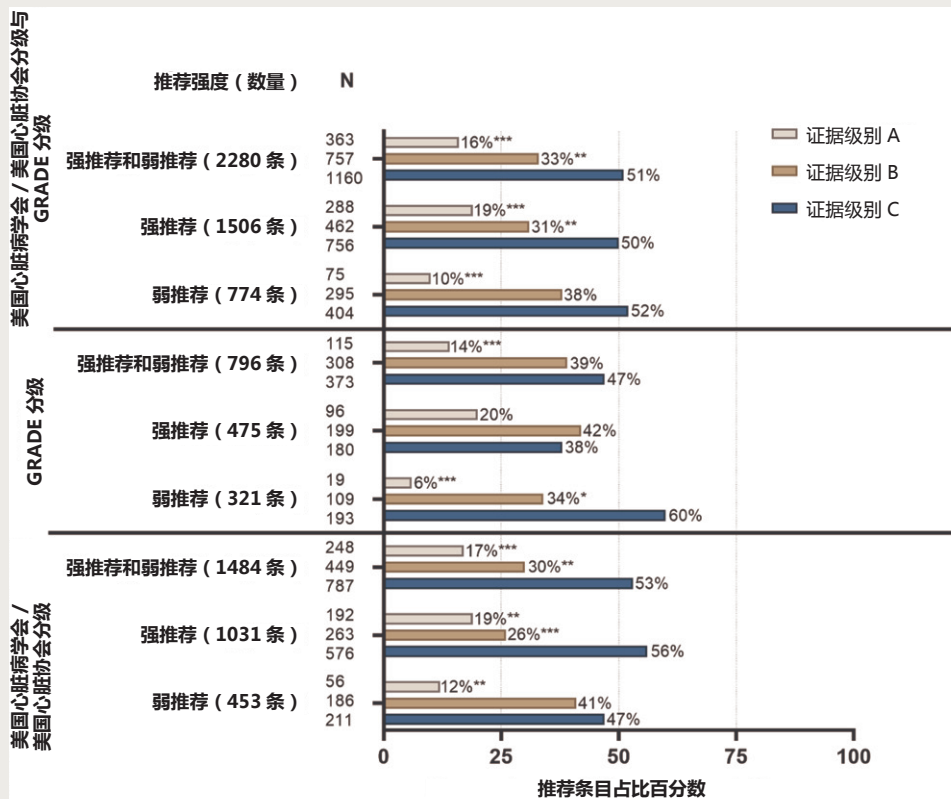


图 1. 根据分级系统和推荐强度分层的推荐条目证据级别。每一条形代表的是证据 A、B 或 C 级别推荐条目的百分比。因为所有的百分比都被四舍五入为整数，所以在所有情况下，总和并不都为 100%。证据级别 A vs 证据级别 C、证据级别 B vs 证据级别 C 的 P 值仅基于带有截距项的多项 logistic 回归。* $P<0.05$; ** $P<0.01$; *** $P<0.001$ 。N 为推荐条目的数量。在美国心脏病学会 / 美国心脏协会中，证据级别 A 包括来自多个随机对照试验或荟萃分析的证据，证据级别 B 包括来自单个随机对照试验或观察性研究的证据，证据级别 C 包括来自病例报告和专家意见的证据。在 GRADE 系统中，证据级别 A 包括表现良好的随机对照试验或其他形式的压倒性证据，证据级别 B 包括来自具有极大局限性的随机对照试验的证据（结果不一致、存在方法学缺陷、间接或不精确）或其他形式的非常强有力的证据，证据级别 C 包括来自观察性研究、非系统性临床试验或存在严重缺陷的随机对照试验的证据。

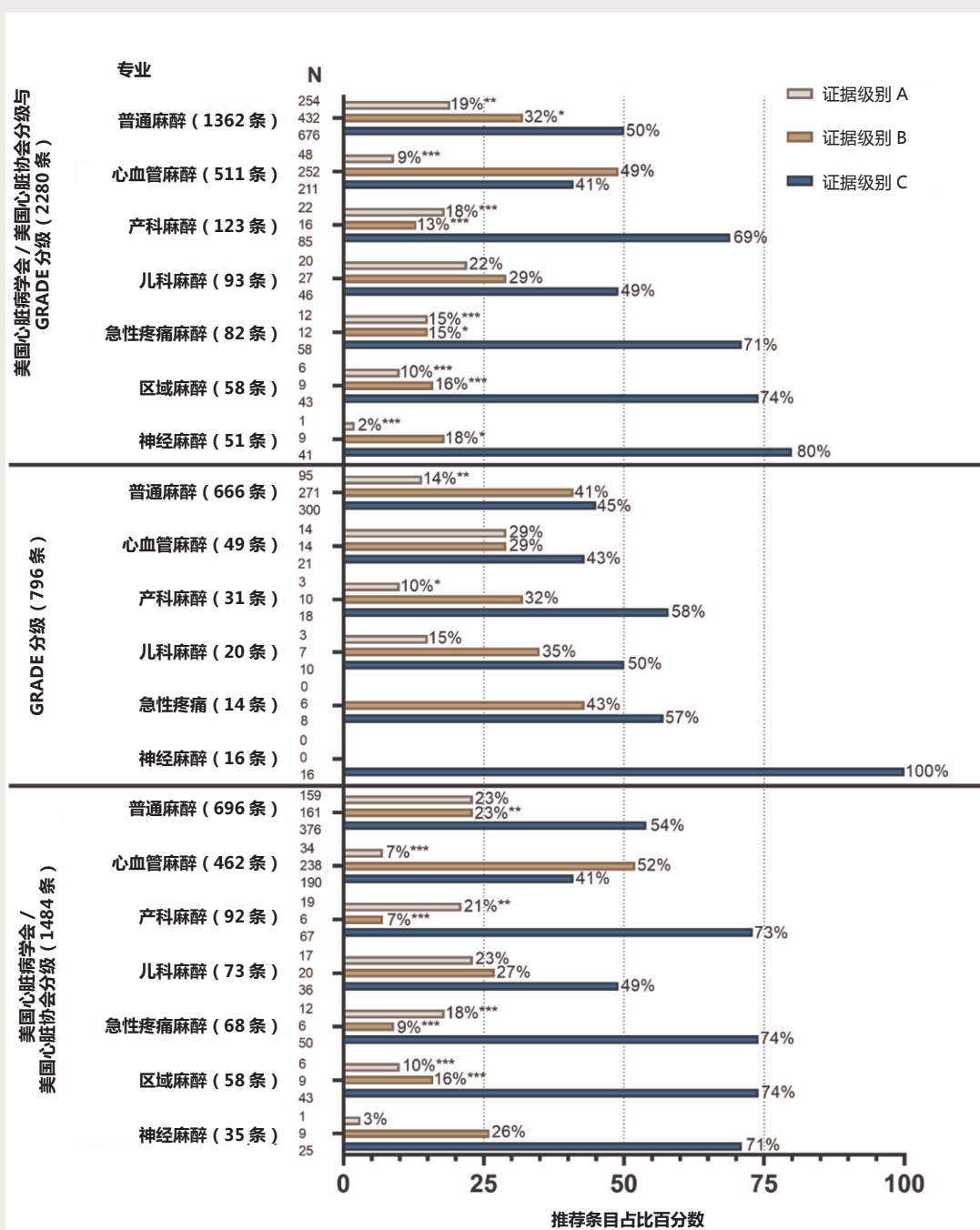


图 2. 按亚专业分层的推荐证据级别。每条条形图代表的是证据级别 A、B 或 C 推荐条目所占有的百分比。N = 推荐条目的数量。证据级别 A 与证据级别 C、证据级别 B 与证据级别 C 比较的 P 值仅基于带有截距项的多项 logistic 回归。* $P < 0.05$ ；** $P < 0.01$ ；*** $P < 0.001$ 。在美国心脏病学会 / 美国心脏协会的系统中，证据级别 A 包括来自多个随机对照试验或 meta 分析的证据，证据级别 B 包括来自单个随机对照试验或观察性研究的证据，证据级别 C 包括来自病例报告和专家意见的证据^[4,20]。在 GRADE 系统中，证据级别 A 包括表现良好的随机对照试验或其他形式的压倒性证据，证据级别 B 包括来自具有重要局限性的随机对照试验的证据（结果不一致、方法学缺陷、间接或不精确）或其他形式的非常有力的证据，证据级别 C 包括来自观察性研究的证据，非系统性临床经验的证据，或来自有严重缺陷的随机对照试验的证据^[18,19]。所有百分比都四舍五入为整数；因此，将各个百分比相加，得出的结果可能大于或小于 100%。

95% CI, 0.02-0.21; $P < 0.001$) 和区域麻醉 (RRR, 0.37; 95% CI, 0.20-0.68; $P = 0.001$) 与证据级别 A 的相关性低于证据级别 C (图 3a, 图 3b)。与普通麻醉相比, 心血管麻醉临床实践指南中的推荐条目与证据级别 B 的相关性高于证据级别 C (RRR, 1.87; 95% CI, 1.02-3.43;

$P = 0.043$) (图 3a, 图 3b)。与普通麻醉相比, 急性疼痛 (RRR, 0.32; 95% CI, 0.11-0.97; $P = 0.044$)、产科麻醉 (RRR, 0.29; 95% CI, 0.11-0.82; $P = 0.019$) 和区域麻醉 (RRR, 0.33; 95% CI, 0.22-0.49; $P < 0.001$) 与证据级别 B 的相关性低于证据级别 C (图 3a, 图 3b)。

表 3. 使用 AGREE II 对指南进行质量评估

范围 and 目的	利益相关者参与度	制定的严谨性	描述的清晰度	适用性	编辑的独立性	整体评分	推荐
2011年 ACC/AHA 冠状动脉旁路移植手术指南：美国心脏病学会 / 美国心脏协会实践指南工作组的报告；与美国胸外科协会、心血管麻醉医师协会和胸外科医师协会合作制定 ^[17]	64.87	91.7	98.1	77.8	100.0	94.4	是
172014年 ACC/AHA 非心脏手术患者围术期心血管评估和管理指南：执行摘要；美国心脏病学会 / 美国心脏协会工作组关于实践指南的报告；与美国胸外科医师学会、美国麻醉师学会、美国超声心动图学会、美国心脏病学会、心律学会以及心血管血管造影和干预学会合作开发制定 ^[57]	74.1	80.6	96.3	44.4	100.0	88.9	是
2014 ESC/ESA 非心脏手术指南：心血管评估和管理：非心脏手术联合工作组：ESC 和 ESA 的心血管评估和管理 ^[30]	61.1	61.8	94.4	63.9	97.2	88.9	是
2018年 ESC 妊娠期心血管疾病管理指南 ^[33]	63.0	70.8	96.3	59.7	97.2	83.3	是
2019年 EACTS/EACTA/ EBCP 成人心脏手术体外循环指南 ^[46]	64.8	83.3	98.1	50.0	100.0	83.3	是
接受减肥手术患者围术期营养、代谢和非手术支持的临床实践指南：2019年更新；由美国临床内分泌学家协会 / 美国内分泌学会、肥胖学会、美国代谢和减肥科学会、肥胖医学协会共同发起，和美国麻醉医师协会 ^[74]	72.2	70.1	94.4	48.6	80.6	66.7	是
胃切除术后加速康复共识指南：ERAS 协会推荐 ^[80]	50.0	66.0	94.4	33.3	80.6	66.7	是
新生儿肠道手术围术期管理共识指南：ERAS 协会推荐 ^[91]	75.9	75.0	96.3	48.6	88.9	83.3	是
使用静脉注射氯胺酮进行急性疼痛管理的共识指南美国区域麻醉和疼痛医学学会、美国疼痛医学学会和美国麻醉师学会 ^[68]	59.3	68.1	90.7	38.9	80.6	66.7	是
困难气道协会成人清醒气管插管指南 ^[51]	83.3	84.0	83.3	55.6	100.0	77.8	是
欧洲围术期静脉血栓预防指南 ^[26]	51.9	63.2	88.9	27.8	97.2	77.8	是
欧洲麻醉学会和欧洲麻醉学委员会成人程序镇静和镇痛指南 ^[45]	55.6	78.5	90.7	30.6	100.0	72.2	是
欧洲麻醉学会术后谵妄循证共识指南 ^[34]	59.3	84.0	90.7	77.8	100.0	83.3	是
欧洲麻醉学会围术期超声引导建立血管通路指南 (PERSEUS 血管通路) ^[47]	59.3	88.2	98.1	68.1	100.0	88.9	是
术后恶心和呕吐管理共识指南第四版 ^[77]	61.1	63.2	70.4	54.2	94.4	77.8	YWM
剖宫产前和术前管理指南：ERAS 学会推荐 (第 1 部分) ^[84]	50.0	66.7	90.7	40.3	66.7	72.2	YWM
肺部手术后加速康复指南：ERAS 学会和欧洲胸外科学会的建议 ^[83]	50.0	57.6	92.6	36.1	69.4	72.2	YWM
剖宫产术中管理指南：ERAS 学会推荐 (第 2 部分) ^[85]	44.4	60.4	88.9	41.7	83.3	72.2	是
实施超声引导的血管内置管指南：美国超声心动图学会和心血管麻醉师学会的推荐 ^[54]	57.4	75.7	81.5	47.2	77.8	66.7	是
膀胱癌根治性膀胱切除术围术期管理指南：ERAS 学会推荐 ^[79]	55.6	66.7	87.0	40.3	100.0	72.2	是
肝脏手术围术期管理指南：ERAS 学会推荐 ^[81]	53.7	72.9	88.9	26.4	77.8	66.7	是
胰十二指肠切除术围术期管理指南：ERAS 学会推荐 ^[94]	57.4	73.6	88.9	31.9	75.0	72.2	是
减重手术围术期管理指南：ERAS 学会推荐 ^[82]	53.7	77.8	90.7	45.8	100.0	77.8	是

表 3. 续表

范围和目的	利益相关者参与度	制定的严谨性	描述的清析度	适用性	编辑的独立性	整体评分	推荐
心脏手术围术期管理指南：ERAS 学会推荐 ^[86]	53.7	76.4	87.0	40.3	70.8	77.8	是
择期结肠手术围术期管理指南：2018 年 ERAS 学会推荐 ^[87]	55.6	68.1	85.2	47.2	75.0	72.2	YWM
食管切除术围术期管理指南：ERAS 学会推荐 ^[88]	53.7	63.9	87.0	50.0	75.0	66.7	是
妇科/肿瘤科围术期管理指南：ERAS 学会推荐-2019 年更新 ^[89]	50.0	68.1	81.5	50.0	100.0	72.2	是
剖宫术后管理指南：ERAS 学会推荐 ^[90]	46.3	59.0	87.0	48.6	55.6	66.7	是
外阴和阴道手术指南：ERAS 学会推荐 ^[93]	46.3	63.2	87.0	27.8	80.6	66.7	YWM
术后疼痛管理：美国疼痛学会、美国区域麻醉和疼痛医学学会以及美国麻醉医师协会区域麻醉委员会的临床实践指南 ^[61]	61.1	95.8	90.7	43.1	100.0	77.8	YWM
围术期严重出血的处理：欧洲麻醉学会指南 ^[32]	53.7	88.2	92.6	50.0	100.0	77.8	是
围术期低氧血症患者的无创呼吸支持：ESA/ESICM 联合指南 ^[48]	57.4	82.6	94.4	33.3	97.2	83.3	YWM
非心脏、非神经外科手术期间或术后卒中高危患者的围术期管理：麻醉学和危重症监护神经科学学会 2020 年指南 ^[78]	64.8	75.0	92.6	26.4	83.3	83.3	是
成人和儿童围术期禁食：欧洲麻醉学会指南 ^[29]	59.3	75.7	90.7	27.8	100.0	66.7	是
成年脑室和腰大池引流患者的围术期管理：麻醉学和重症监护神经科学学会指南 ^[66]	64.8	71.5	92.6	20.8	80.6	77.8	是
2020 年中心静脉通路实践指南：美国麻醉医师协会中心静脉通路工作组的最新报告 ^[76]	61.1	78.5	92.6	52.8	94.4	77.8	YWM
困难气道管理的实践指南：美国麻醉医师协会困难气道管理工作组的更新报告 ^[56]	57.4	72.9	90.7	44.4	61.1	72.2	是
2018 年中度程序镇静镇痛实践指南：美国麻醉医师协会中度程序镇静和镇痛工作组、美国口腔颌面外科医师协会、美国放射学会、美国牙科协会、美国牙医麻醉师协会的报告和介入放射学会 ^[70]	66.7	80.6	88.9	55.6	80.6	77.8	YWM
产科麻醉实践指南：美国麻醉医师协会产科麻醉工作组和产科麻醉和围产期学会的最新报告 ^[62]	66.7	79.2	92.6	56.9	88.9	72.2	是
围术期血液管理实践指南 ^[59] ：美国麻醉医师协会围术期血液管理工作组的最新报告	66.7	81.3	96.3	61.1	88.9	83.3	是
围术期经食管超声心动图的实践指南：美国麻醉医师协会和心血管麻醉医师协会经食管超声心动图工作组的最新报告 ^[52]	66.7	79.2	88.9	50.0	55.6	72.2	YWM
麻醉后管理实践指南：美国麻醉医师协会麻醉后管理工作组的最新报告 ^[55]	66.7	78.5	90.7	45.8	55.6	72.2	YWM
术前禁食和使用药物降低误吸风险的实践指南：适用于接受择期手术的健康患者；美国麻醉医师协会标准和实践参数委员会的更新报告 ^[65]	59.3	70.8	90.7	52.8	77.8	72.2	YWM
阻塞性睡眠呼吸暂停患者围术期管理实践指南：美国麻醉医师协会阻塞性睡眠呼吸暂停患者围术期管理工作组的最新报告 ^[58]	66.7	79.9	92.6	44.4	88.9	77.8	是
与椎管内阿片类药物给药相关的呼吸抑制的预防、监测和管理实践指南：美国麻醉医师协会椎管内阿片类药物工作组和美国区域麻醉和疼痛医学学会的最新报告 ^[63]	66.7	79.2	90.7	44.4	100.0	77.8	YWM

表 3. 续表

范围和目的	利益相关者参与度	制定的严谨性	描述的清析度	适用性	编辑的独立性	整体评分	推荐
小儿围术期静脉血栓栓塞的预防：来自 APAGBI 的指南 ^[50]	64.8	77.1	94.4	16.7	97.2	72.2	YWM
区域麻醉和抗血栓药物：ESA 推荐 ^[28]	46.3	47.2	75.9	29.2	77.8	55.6	YWM
接受抗血栓或溶栓治疗患者的区域麻醉：美国医学学会 区域麻醉和疼痛医学循证指南（第四版） ^[73]	57.4	59.7	88.9	31.9	66.7	61.1	是
麻醉与睡眠医学学会阻塞性睡眠呼吸暂停成年患者术中管理指南 ^[72]	59.3	81.3	88.9	47.2	100.0	83.3	是
麻醉和睡眠医学学会关于阻塞性睡眠呼吸暂停成年患者术前筛查和 评估的指南 ^[64]	61.1	80.6	92.6	63.9	94.4	88.9	是
STS/SCA/AmSECT 临床实践指南：体外循环期间的抗凝 ^[69]	63.0	75.0	90.7	48.6	66.7	72.2	是
胸外科医师协会、心血管麻醉医师协会和美国体外技术协会：体 外循环的临床实践指南 - 体外循环时的温度管理 ^[60]	51.9	73.6	92.6	37.5	66.7	66.7	是
胸外科医师协会、心血管麻醉医师协会和美国体外技术协会：体 外循环的临床实践指南 - 体外循环时的温度管理 ^[60]	53.7	73.6	79.6	37.5	66.7	66.7	是
氨甲环酸在全关节置换术：美国髌关节和膝关节外科医生协会， 美国区域麻醉和疼痛医学学会，美国骨科医师学会和颞关节学会的 临床实践指南 ^[75]	55.6	73.6	87.0	31.9	100.0	66.7	是
2010 年 ACC/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM 胸主动脉疾病患者诊断和管理指南：执行摘要：ACC, AHA, AATS, ACR, ASA, SCA, SCAI, SIR, STS 和 SVM ^[16]	66.7	87.5	94.4	70.8	95.8	94.4	是
2017 年 AHA/ACC 重点更新 2014 年 AHA/ACC 瓣膜病患者管理 指南：美国心脏病学会 / 美国心脏病学会任务小组的临床实践指南 报告 ^[67]	61.1	83.3	90.7	43.1	97.2	88.9	是
2017 年成人心脏手术患者血液管理 EACTS/EACTA 指南 ^[49]	57.4	73.6	81.5	36.1	83.3	66.7	YWM
伴有或不伴有腹腔热灌注化疗的肿瘤细胞减灭术围术期管理指南： ERAS 协会的建议 - 第一部分：术中和术中管理 ^[92]	53.7	63.9	87.0	50.0	75.0	66.7	是
围术期急性疼痛管理的实践指南：ASA 工作小组关于急性疼痛管 理的最新报告 ^[53]	66.7	80.2	94.4	79.2	75.0	83.3	是
成人择期非心脏手术的术前评估：ESA 最新指南 ^[1,8]	63.0	80.6	92.6	52.8	100.0	88.9	是
中位数	59.3	75.0	90.7	45.8	88.9	72.2	
第一个四分位数	53.7	68.1	87.5	36.1	75.0	66.7	
第三个四分位数	64.8	80.6	92.6	52.8	100.0	83.3	

AATS, 美国胸外科协会；ACC, 美国心脏病学会；ACR, 美国放射学院；AHA, 美国心脏协会；AmSECT, 美国体外技术学会；APAGBI, 大不列颠和爱尔兰儿科麻醉医师协会；ASA, 美国麻醉医师协会；EACTS, 欧洲胸外科协会；EACTA, 欧洲心胸麻醉医师协会；EBCP, 欧洲心胸麻醉医师协会；ERAS, 加速术后康复；ESA, 欧洲麻醉学会；ESC, 欧洲心脏病学会；ESICM, 欧洲重症监护医学学会；SCA, 心血管麻醉医师协会；SCAI, 心血管导管造影和介入学会；SIR, 介入放射学会；STS, 胸外科医师协会；SVM, 血管医学学会；YWM, 修订后可推荐

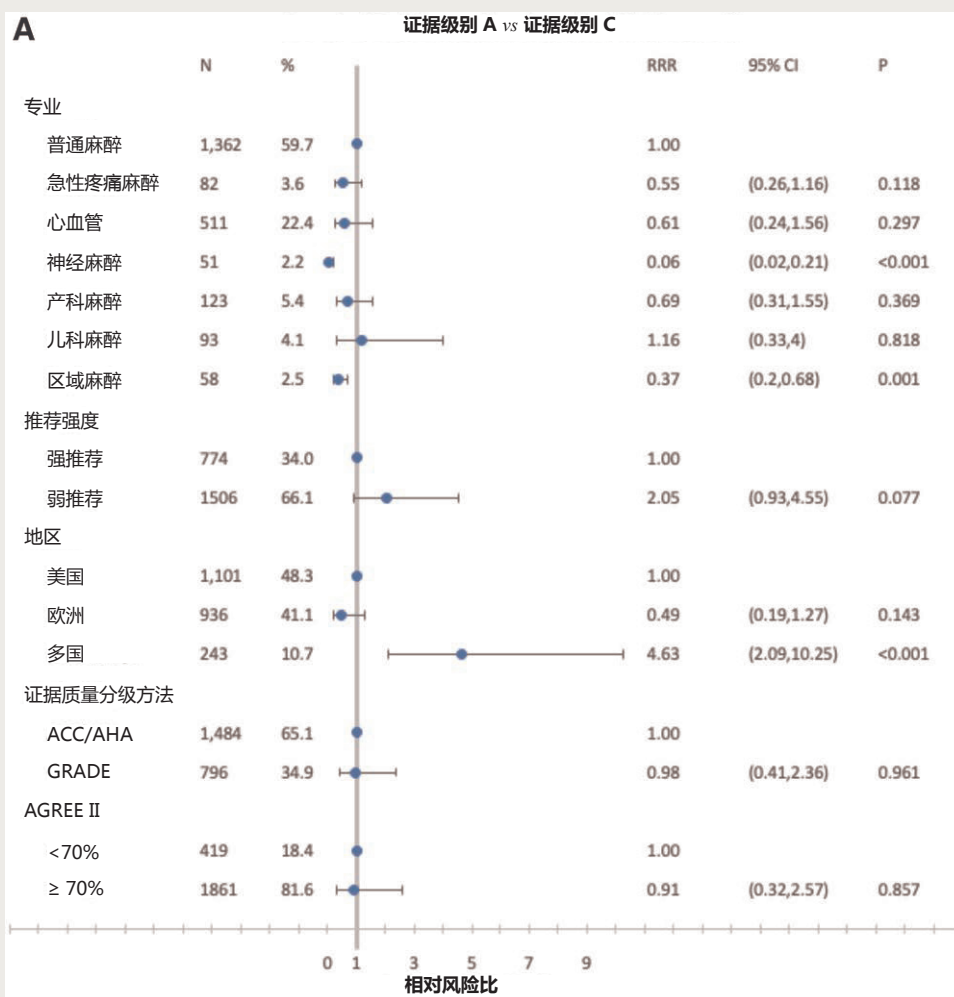


图 3. (A) 双变量分析的结果检验证据级别 A vs 证据级别 C 的推荐条目与专业、推荐强度之间的相关性，以及与使用多项 logistic 回归估算的推荐条目与研究评价指南评估 (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation, AGREE) II 评分的相关性。(B) 双变量分析的结果检验了证据级别 B vs 证据级别 C 的推荐条目与专业、推荐强度之间的相关性，和与使用多项 logistic 回归估算的推荐条目与 AGREE II 评分之间的相关性。

推荐强度

与弱推荐条目相比，强推荐条目与证据级别 A 相关的可能性并未显著高于证据级别 C (RRR, 2.05; 95% CI, 0.93-4.55; $P=0.077$)，强推荐条目与证据级别 B 相关的可能性也并未显著高于证据级别 C (RRR, 0.84; 95% CI, 0.54-1.29; $P=0.419$)。

地区差异

共有 29 项美国指南、15 项欧洲指南 (25 份文件) 和 16 项多国术后加速康复指南 (美国和欧洲; 表 A1)。与美国指南相比，美国与欧洲联合制定的指南得到 (1) 证据级别 A 支持的可能性高于证据级别 C (RRR, 4.63; 95% CI, 2.09-10.3; $P<0.001$) 和 (2) 证据级别 B 支持的可能性也高于证据级别 C (RRR, 3.06; 95% CI, 1.57-5.96; $P=0.001$)。

证据级别分级方法：美国心脏病学会 / 美国心脏协会 vs GRADE

与使用美国心脏病学会 / 美国心脏协会方法评级的文件相比，使用 GRADE 系统对证据水平进行分类的指南，与证据级别 A (RRR, 0.98; 95% CI, 0.41-2.36; $P=0.961$) 或证据级别 B (RRR, 1.45; 95% CI, 0.79-2.65; $P=0.231$) 的相关性并不显著高于证据级别 C。

动态变化趋势

与原始指南中的推荐条目相比，修订指南中的推荐条目得到证据级别 A 支持的可能性并不高于证据级别 C (RRR, 0.93; 95% CI, 0.18-4.74; $P=0.933$)。修订指南中的推荐条目得到证据级别 B 支持的可能性也并不高于证据级别 C (RRR, 1.63; 95% CI, 0.72-3.72; $P=0.243$)。在敏感性分析中，我们对推荐强度、地区

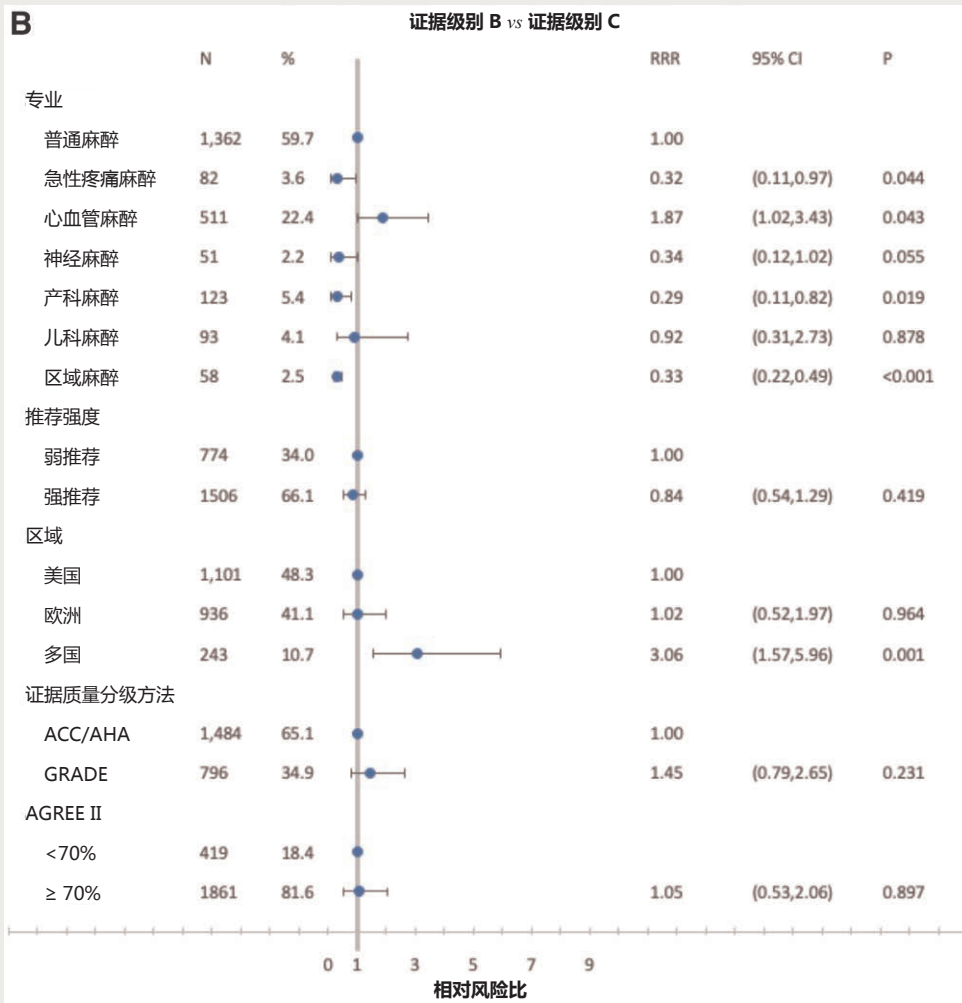


图 3. 续表

和评级方法进行了调整，与原始指南的推荐条目相比，修订指南的推荐条目得到证据级别 A 支持 (RRR, 1.08; 95% CI, 0.24-4.88; $P=0.921$) 或证据级别 B 支持的可能性均不高于证据级别 C (RRR, 2.08; 95% CI, 0.92-4.69; $P=0.077$) (图 4)。在基于完整推荐条目集合 (包括先前版本的修订指南) 的二次分析中，出版年份与证据级别无关，无论是与证据级别 A (RRR, 1.07; 95% CI, 0.93-1.23; $P=0.340$) 还是证据级别 B (RRR, 1.05; 95% CI, 0.96-1.15; $P=0.283$) 的相关性均不高于证据级别 C。经调整后推荐强度、地区和评级方法的敏感性分析结果如图 A3 (a 和 b) 所示。

讨论

在本篇关于美国和欧洲麻醉学会制定的临床实践指南的系统综述中，只有 16% 的推荐条目得到了高水平证据 (证据级别 A) 的支持。总的来说，51% 的推荐条

目得到了低水平证据 (证据级别 C) 的支持。更引人注目的是，在所有强推荐条目中，仅有 50% 得到了低水平证据的支持。与证据级别 C 相比，由证据级别 A 或 B 支持的推荐条目所占比例并未随时间发展而增加。最后，多国指南中的推荐条目得到证据级别 A 支持的可能性是美国指南中推荐条目的四倍。

既往的研究也评估了其他医疗组织发布的临床实践指南中推荐条目的证据水平，例如美国心脏协会、美国心脏病学会、欧洲心脏病学会 (索菲亚科技园, 法国)、重症监护医学学会 (芒特普罗斯佩克特, 伊利诺伊州) 和美国妇产科学院 (华盛顿哥伦比亚区) [5-8,95,96]。与麻醉学相似，医学专业的大多数推荐条目是基于低水平的证据，而不是高质量的证据。除了美国传染病学会 (阿灵顿县, 弗吉尼亚州) 发布的指南之外，其余指南对专家意见的依赖并没有随着时间而改变 [95]。

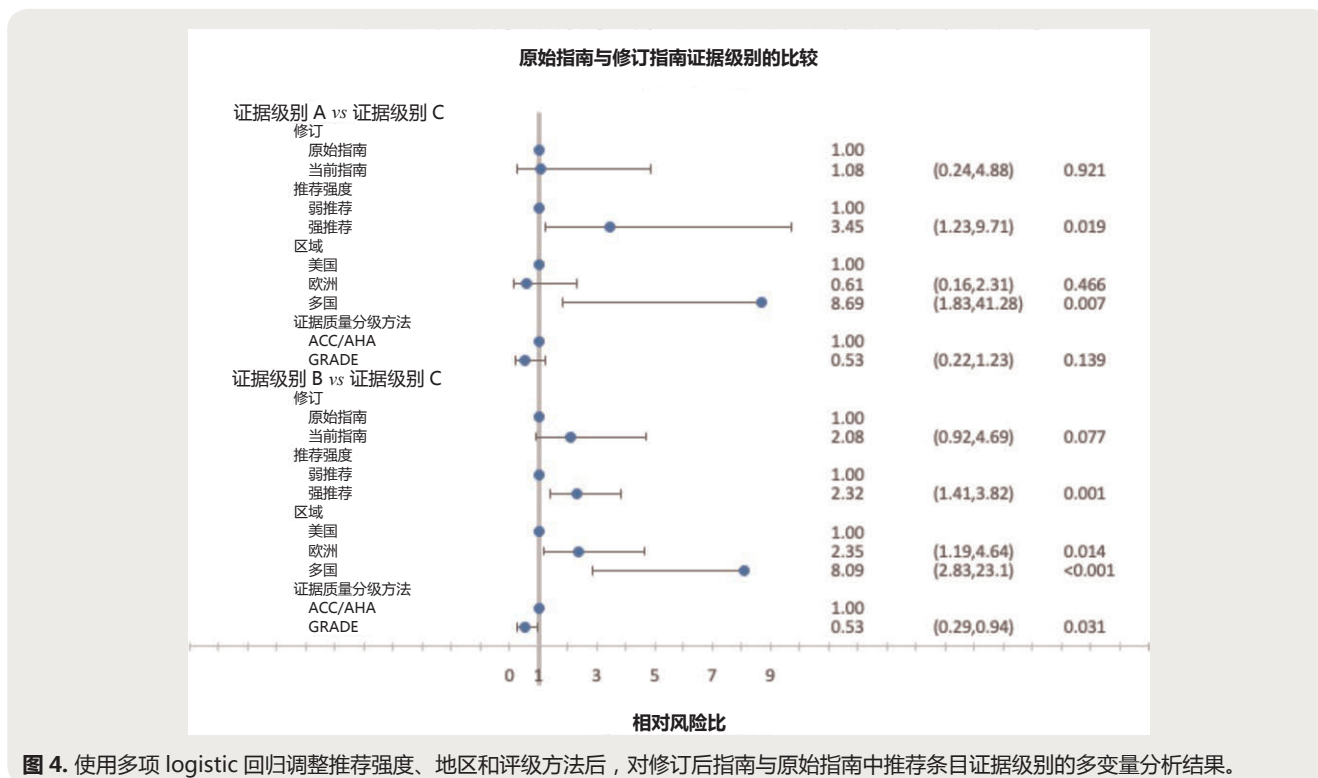


图 4. 使用多项 logistic 回归调整推荐强度、地区和评级方法后，对修订后指南与原始指南中推荐条目证据级别的多变量分析结果。

麻醉临床实践中有大量的推荐条目仅基于低质量证据，这一情况令人担忧。在过去，与心脏病学等其他领域相比，围术期医学相关的大型临床试验并不常见^[97]。然而，高质量的围术期医学大型临床试验的数量在过去 10 年内显著增加。这些临床试验主要集中于阿司匹林、可乐定和 β -受体阻滞剂在接受非心脏手术患者中的使用^[98-100]； N_2O 的安全性^[101]；癌症手术患者避免全身麻醉^[102]；浅麻醉和深麻醉的安全性比较^[103]；应用 BIS 减少术中知晓^[104]；挥发性麻醉药的心脏保护作用^[105]；输血阈值^[106]。尽管如此，仍有许多重要的基础性问题有待回答。例如，尽管观察性研究表明低血压和终末器官损伤之间存在很强的相关性^[100,107]，我们仍然缺乏高级别的证据来支持在围术期质量倡议共识声明中提出的特定平均动脉压目标^[108]。

我们和其他研究人员的研究结果均表明，临床实践指南很大程度上是基于低水平的证据^[109]。然而，尽管近期围术期医学相关的大规模随机临床试验有所增加，但考虑到成本问题和时间限制，随机对照试验永远无法取代较低水平的证据^[109]。随机对照试验费用昂贵，通常需要数年时间完成，而且当研究人群不能代表总体人群时，可能缺乏外部有效性。因为非随机试验可能无法控制未知的预后因素，通常不鼓励从观察性试验中得出因果推断^[110]，但是随机研究和观察性研究之间通常有很好的相关性^[111,112]。

在缺乏随机临床试验的情况下，许多临床问题可以通过良好的观察性研究来解决。混杂偏倚是观察性研究的主要局限性，我们可以利用包含大多数预后因素的综合数据库和（在某些情况下）使用倾向评分、工具变量分析和逆概率加权等统计技术来减少偏倚。依据 GRADE 方法学的定义，具备极大效应量或较大效应量且完成较好的观察性研究可分别作为证据级别 A 或 B^[113]。我们发现，临床实践指南中超过一半的推荐条目仅基于较低水平的证据，这应该促使我们更努力地进行健全的随机和观察性研究。然而，我们也应该认识到，一些麻醉的最佳实践，如脉搏血氧饱和度和二氧化碳图研究，虽然没有高级别证据的支持，但仍被认为是麻醉管理的基础。最后，在获得更高质量的证据前，专家的意见可以帮助指导临床实践。

我们的研究存在几个重要的局限性。首先，针对北美和欧洲主要麻醉学协会制定的麻醉学临床实践指南中推荐条目证据级别的评估结果，不能概括为麻醉学和围术期医学所有证据的基础。其次，麻醉学临床实践指南缺乏一个统一的分级系统来分配证据级别及其推荐强度。美国心脏病学会 / 美国心脏协会和 GRADE 系统使用不同的证据级别标准。例如，美国心脏病学会 / 美国心脏协会将基于专家意见或案例研究的建议归类为证据级别 C。另一方面，GRADE 将来自观察性研究或有严

重缺陷的随机对照试验的证据分为证据级别 C。然而，尽管使用了两种不同的分类系统，我们仍发现，无论使用哪种分级系统，大多数指南都是基于证据级别 C 制定。第三，对于那些使用与美国心脏病学会 / 美国心脏协会或 GRADE 系统相似但不完全相同的分级系统的指南，我们将它们的分级系统映射到美国心脏病学会 / 美国心脏协会或 GRADE，以提供一个用于对推荐强度和证据级别进行分类的标准化框架。我们通过安排多位评估人员来尽量减小映射过程中产生偏倚的风险。第四，美国心脏病学会 / 美国心脏协会对证据级别的定义随着时间的推移会发生轻微变化。我们使用了 Tricoci 等^[4]的开创性文章中所归纳的美国心脏病学会 / 美国心脏协会的证据级别定义。因为这一定义最接近于美国心脏病学会 / 美国心脏协会分类系统在其制定的各种指南中的分级方法。最后，我们剔除了没有明确证据级别分类的临床实践指南，以最大限度地降低证据级别分类错误的风险。我们还剔除了仅基于专家意见的共识声明。排除共识声明可能导致我们低估了证据级别 C 推荐条目的比例。

结论

综上所述，麻醉学临床实践指南中只有不到 1/5 的推荐条目是由证据级别 A 支持的，而有一半是由证据级别 C 支持的。麻醉学临床实践指南的证据质量在过去 10 年内没有得到提高。鉴于术后死亡是导致死亡的主要原因，我们的研究结果强调需要增加围术期医学相关的优质的随机和观察性试验的数量，以减少麻醉和围术期管理中对低水平证据的依赖。为了实现这一目标，我们需要增加美国国立卫生研究院对围术期医学的资助，创建全面的研究计划，让麻醉医师、外科医生、公共卫生专家和患者共同努力，改善围术期预后。

致谢

Acknowledgments

The authors appreciate the contributions of Cosmo Fowler, M.D. (Rochester, New York), in the guidelines' appraisal with the AGREE II tool; Daniela Martinez, B.S. (Rochester, New York), for her assistance with Microsoft Excel data calculations; and Courtney Vidovich, B.S. (Rochester, New York), for her contributions in the screening of searched references.

研究支持

Research Support

Supported by the Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine at the University of Rochester School of Medicine and Dentistry (Rochester, New York).

利益冲突

Competing Interests

The authors declare no competing interests.

通信地址

Correspondence

Address correspondence to Dr. Glance: University of Rochester School of Medicine, Rochester, New York 14642. laurent_glance@urmc.rochester.edu. This article may be accessed for personal use at no charge through the Journal Web site, www.anesthesiology.org.

参考文献

References

1. Bartels K, Karhausen J, Clambey ET, Grenz A, Eltzschig HK: Perioperative organ injury. *Anesthesiology* 2013; 119:1474–89
2. Beecher HK, Todd DP: A study of deaths associated with anesthesia and surgery. *Int Anesthesiol Clin* 2007; 45:1–6
3. Li G, Warner M, Lang BH, Huang L, Sun LS: Epidemiology of anesthesia-related mortality in the United States, 1999–2005. *Anesthesiology* 2009; 110:759–65
4. Tricoci P, Allen JM, Kramer JM, Califf RM, Smith SC Jr: Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. *JAMA* 2009; 301:831–41
5. Fanaroff AC, Califf RM, Windecker S, Smith SC Jr, Lopes RD: Levels of evidence supporting American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology guidelines, 2008–2018. *JAMA* 2019; 321:1069–80
6. Sims CR, Warner MA, Stelfox HT, Hyder JA: Above the GRADE: Evaluation of guidelines in critical care medicine. *Crit Care Med* 2019; 47:109–13
7. Duarte-García A, Zamore R, Wong JB: The evidence basis for the American College of Rheumatology practice guidelines. *JAMA Intern Med* 2018; 178:146–8
8. Chauhan SP, Berghella V, Sanderson M, Magann EF, Morrison JC: American College of Obstetricians and Gynecologists practice bulletins: An overview. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:1564–75
9. Laserna A, Rubinger D, Barahona JE, Williams MR, Wyrobek JA, Hasman L, Lustik SJ, Eaton MP, Glance LG: Levels of evidence supporting the North American and European perioperative care guidelines for anesthesiologists between 2010–2020. PROSPERO 2020:CRD420202932. Available at: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD420202932. Accessed July 1, 2020.
10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group: Preferred reporting items for systematic reviews

- and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ* 2009; 339:b2535
11. Joshi GP, Benzon HT, Gan TJ, Vetter TR: Consistent definitions of clinical practice guidelines, consensus statements, position statements, and practice alerts. *Anesth Analg* 2019; 129:1767–70
 12. SCImago: SJR: SCImago Journal and Country Rank [Portal]. Available at: <https://www.scimagojr.com/journalrank.php?category=2703&area=2700&-year=2019>. Accessed September 1, 2020.
 13. Abstrackr. Available at: <http://abstrackr.cebm.brown.edu/>. Accessed October 1, 2020.
 14. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ WV: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, version 6.2. Cochrane, 2021. Available at: <http://www.training.cochrane.org/hand-book>. Accessed October 1, 2020.
 15. Boutron I, Page MJ, Higgins JP, Altman DG, Lundh A, Hróbjartsson A: Considering bias and conflicts of interest among the included studies, *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2019. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119536604.ch7>. Accessed September 1, 2020.
 16. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE Jr, Eagle KA, Hermann LK, Isselbacher EM, Kazerooni EA, Kouchoukos NT, Lytle BW, Milewicz DM, Reich DL, Sen S, Shinn JA, Svensson LG, Williams DM; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Association for Thoracic Surgery; American College of Radiology; American Stroke Association; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Interventional Radiology; Society of Thoracic Surgeons; Society for Vascular Medicine: 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: Executive summary: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Anesth Analg* 2010; 111:279–315
 17. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, Cigarroa JE, DiSesa VJ, Hiratzka LF, Hutter AM, Jessen ME, Keeley EC, Lahey SJ, Lange RA, London MJ, Mack MJ, Patel MR, Puskas JD, Sabik JF, Selnes O, Shahian DM, Trost JC, Winniford MD, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Anesth Analg* 2012; 114:11–45
 18. De Hert S, Staender S, Fritsch G, Hinkelbein J, Afshari A, Bettelli G, Bock M, Chew MS, Coburn M, De Robertis E, Drinhaus H, Feldheiser A, Geldner G, Lahner D, Macas A, Neuhaus C, Rauch S, Santos-Ampuero MA, Solca M, Tanha N, Traskaite V, Wagner G, Wappler F: Preoperative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2018; 35:407–65
 19. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group: GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336:924–6
 20. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, Foster E, Hlatky MA, Hodgson JM, Kushner FG, Lauer MS, Shaw LJ, Smith SC Jr, Taylor AJ, Weintraub WS, Wenger NK, Jacobs AK; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: Executive summary: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2010; 122:2748–64
 21. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna SE, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L; AGREE Next Steps Consortium: AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010; 182:E839–42
 22. AGREE Next Steps Consortium: The AGREE II Instrument, 2017. Available at: <http://www.agreetrust.org>. Accessed January 1, 2021.
 23. Hoffmann-Eßer W, Siering U, Neugebauer EA, Brockhaus AC, Lampert U, Eikermann M: Guideline appraisal with AGREE II: Systematic review of the current evidence on how users handle the 2 overall assessments. *PLoS One* 2017; 12:e0174831
 24. Long JS, Freese J: *Stata Bookstore: Regression Models for Categorical Dependent Variables Using Stata*, 3rd edition. College Station, Texas, Stata Press, 2014

25. Williams RL: A note on robust variance estimation for cluster-correlated data. *Biometrics* 2000; 56:645–6
26. Afshari A, Ageno W, Ahmed A, Duranteau J, Faraoni D, Kozek-Langenecker S, Llau J, Nizard J, Solca M, Stensballe J, Thienpont E, Tziridis E, Venclauskas L, Samama CM; ESA VTE Guidelines Task Force: European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Executive summary. *Eur J Anaesthesiol* 2018; 35:77–83
27. Duranteau J, Taccone FS, Verhamme P, Ageno W; ESA VTE Guidelines Task Force: European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Intensive care. *Eur J Anaesthesiol* 2018; 35:142–6
28. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, Llau JV, Samama CM; European Society of Anaesthesiology: Regional anaesthesia and antithrombotic agents: Recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27:999–1015
29. Smith I, Kranke P, Murat I, Smith A, O’Sullivan G, Søreide E, Spies C, in’t Veld B; European Society of Anaesthesiology: Perioperative fasting in adults and children: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28:556–69
30. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, De Hert S, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Gorenek B, Heyndrickx R, Hoeft A, Huber K, Iung B, Kjeldsen KP, Longrois D, Lüscher TF, Pierard L, Pocock S, Price S, Roffi M, Sirnes PA, Sousa-Uva M, Voudris V, Funck-Brentano C: 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: Cardiovascular assessment and management. *Eur Heart J* 2014; 35:2383–431
31. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Audisio R, Borzodina A, Cherubini A, Jones C, Kehlet H, MacLulich A, Radtke F, Riese F, Slooter AJ, Veyckemans F, Kramer S, Neuner B, Weiss B, Spies CD: European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34:192–214
32. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, De Robertis E, Faraoni D, Filipescu DC, Fries D, Haas T, Jacob M, Lancé MD, Pitarch JVL, Mallett S, Meier J, Molnar ZL, Rahe-Meyer N, Samama CM, Stensballe J, Van der Linden PJF, Wikkelsø AJ, Wouters P, Wyffels P, Zacharowski K: Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34:332–95
33. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cífková R, De Bonis M, Iung B, Johnson MR, Kintscher U, Kranke P, Lang IM, Morais J, Pieper PG, Presbitero P, Price S, Rosano GMC, Seeland U, Simoncini T, Swan L, Warnes CA; ESC Scientific Document Group: 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018; 39:3165–241
34. Ahmed AB, Koster A, Lance M, Faraoni D; ESA VTE Guidelines Task Force: European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Cardiovascular and thoracic surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2018; 35:84–9
35. Faraoni D, Comes RF, Geerts W, Wiles MD; ESA VTE Guidelines Task Force: European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Neurosurgery. *Eur J Anaesthesiol* 2018; 35:90–5
36. Jenny JY, Pabinger I, Samama CM; ESA VTE Guidelines Task Force: European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Aspirin. *Eur J Anaesthesiol* 2018; 35:123–9
37. Llau JV, Kamphuisen P, Albaladejo P; ESA VTE Guidelines Task Force: European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Chronic treatments with antiplatelet agents. *Eur J Anaesthesiol* 2018; 35:139–41
38. Venclauskas L, Llau JV, Jenny JY, Kjaersgaard-Andersen P, Jans Ø; ESA VTE Guidelines Task Force: European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Day surgery and fast-track surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2018; 35:134–8
39. Comes RF, Mismetti P, Afshari A; ESA VTE Guidelines Task Force: European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Inferior vena cava filters. *Eur J Anaesthesiol* 2018; 35:108–11
40. Afshari A, Fenger-Eriksen C, Monreal M, Verhamme P; ESA VTE Guidelines Task Force: European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Mechanical prophylaxis. *Eur J Anaesthesiol* 2018; 35:112–5
41. Ahmed A, Kozek-Langenecker S, Mullier F, Pavord S, Hermans C; ESA VTE Guidelines Task Force: European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Patients with preexisting coagulation disorders and after severe perioperative bleeding. *Eur J Anaesthesiol* 2018; 35:96–107
42. Ducloy-Bouthors AS, Baldini A, Abdul-Kadir R, Nizard J; ESA VTE Guidelines Task Force: European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Surgery during pregnancy and the immediate postpartum period. *Eur J Anaesthesiol* 2018; 35:130–3

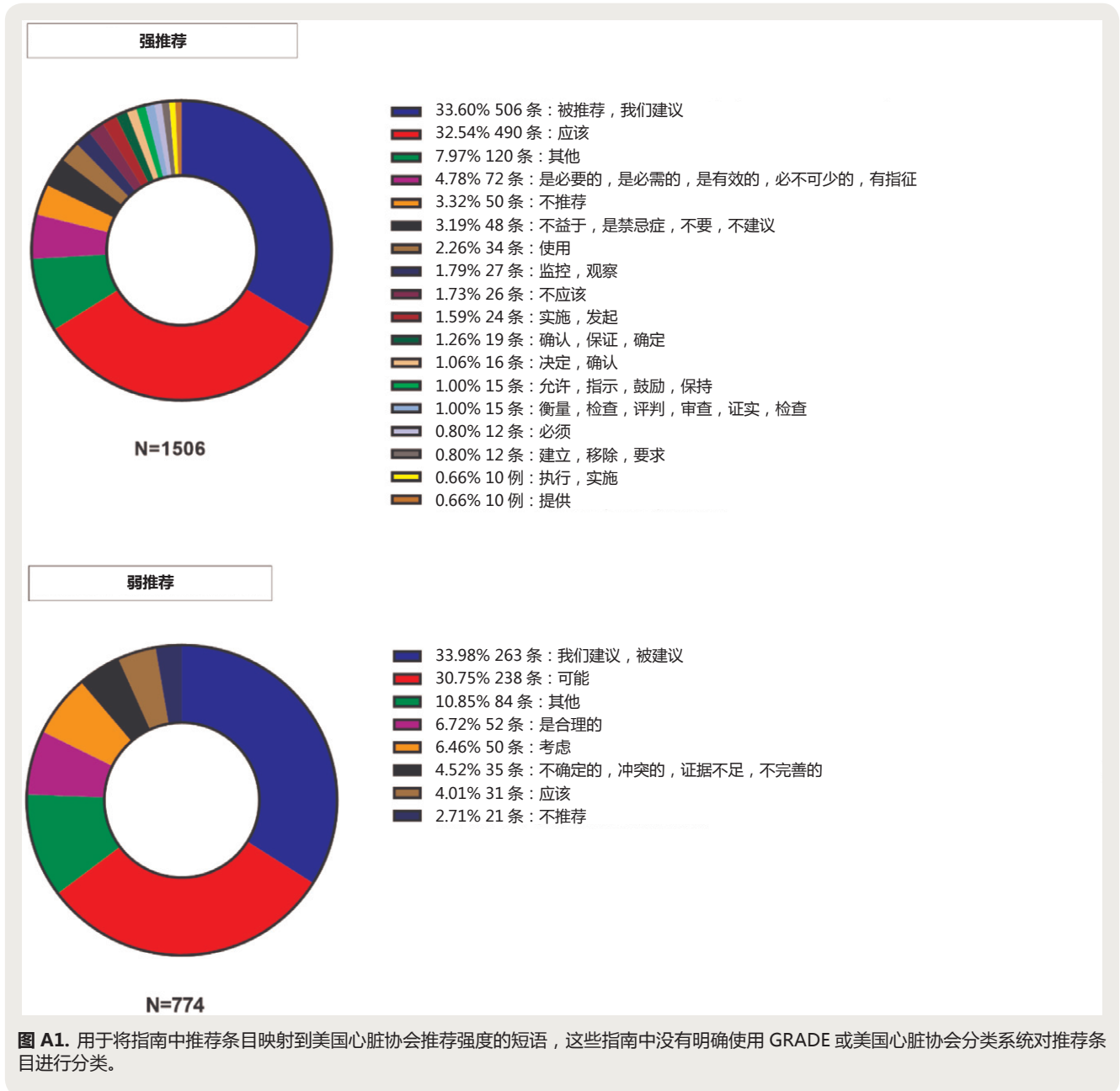
43. Kozek-Langenecker S, Fenger-Eriksen C, Thienpont E, Barauskas G; ESA VTE Guidelines Task Force: European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Surgery in the elderly. *Eur J Anaesthesiol* 2018; 35:116–22
44. Venclauskas L, Maleckas A, Arcelus JI; ESA VTE Guidelines Task Force: European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Surgery in the obese patient. *Eur J Anaesthesiol* 2018; 35:147–53
45. Hinkelbein J, Lamperti M, Akeson J, Santos J, Costa J, De Robertis E, Longrois D, Novak-Jankovic V, Petrini F, Struys MMRF, Veyckemans F, Fuchs-Buder T, Fitzgerald R: European Society of Anaesthesiology and European Board of Anaesthesiology guidelines for procedural sedation and analgesia in adults. *Eur J Anaesthesiol* 2018; 35:6–24
46. Wahba A, Milojevic M, Boer C, De Somer FMJJ, Gudbjartsson T, van den Goor J, Jones TJ, Lomivorotov V, Merkle F, Ranucci M, Kunst G, Puis L, Alston P, Fitzgerald D, Nikolic A, Onorati F, Steen Rasmussen B, Svenmarker S: 2019 EACTS/EACTA/EBCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020; 57:210–51
47. Lamperti M, Biasucci DG, Disma N, Pittiruti M, Breschan C, Vailati D, Subert M, Traškaitė V, Macas A, Estebe JP, Fuzier R, Boselli E, Hopkins P: European Society of Anaesthesiology guidelines on perioperative use of ultrasound-guided for vascular access (PERSEUS vascular access). *Eur J Anaesthesiol* 2020; 37:344–76
48. Leone M, Einav S, Chiumello D, Constantin JM, De Robertis E, De Abreu MG, Gregoretti C, Jaber S, Maggiore SM, Pelosi P, Sorbello M, Afshari A; Guideline contributors: Noninvasive respiratory support in the hypoxaemic perioperative/periprocedural patient: A joint ESA/ESICM guideline. *Intensive Care Med* 2020; 46:697–713
49. Boer C, Meesters MI, Milojevic M, Benedetto U, Bolliger D, Heymann C von, Jeppsson A, Koster A, Osnabrugge RL, Ranucci M, Ravn HB, Vonk ABA, Wahba A, Pagano D: 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018; 32:88–120
50. Morgan J, Checketts M, Arana A, Chalmers E, Maclean J, Powis M, Morton N; Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland Guidelines Working Group on Thromboprophylaxis in Children: Prevention of perioperative venous thromboembolism in pediatric patients: Guidelines from the Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland (APAGBI). *Paediatr Anaesth* 2018; 28:382–91
51. Ahmad I, El-Boghdadly K, Bhagrath R, Hodzovic I, McNarry AF, Mir F, O’Sullivan EP, Patel A, Stacey M, Vaughan D: Difficult Airway Society guidelines for awake tracheal intubation (ATI) in adults. *Anaesthesia* 2020; 75:509–28
52. Practice guidelines for perioperative transesophageal echocardiography. *Anesthesiology* 2010; 112:1084–96
53. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting. *Anesthesiology* 2012; 116:248–73
54. Troianos CA, Hartman GS, Glas KE, Skubas NJ, Eberhardt RT, Walker JD, Reeves ST: Guidelines for performing ultrasound guided vascular cannulation. *Anesth Analg* 2012; 114:46–72
55. Apfelbaum JL, Silverstein JH, Chung FF, Connis RT, Fillmore RB, Hunt SE, Nickinovich DG, Schreiner MS, Silverstein JH, Apfelbaum JL, Barlow JC, Chung FF, Connis RT, Fillmore RB, Hunt SE, Joas TA, Nickinovich DG, Schreiner MS; American Society of Anesthesiologists Task Force on Postanesthetic Care: Practice guidelines for postanesthetic care: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Postanesthetic Care. *Anesthesiology* 2013; 118:291–307
56. Apfelbaum JL, Hagberg CA, Caplan RA, Blitt CD, Connis RT, Nickinovich DG, Hagberg CA, Caplan RA, Benumof JL, Berry FA, Blitt CD, Bode RH, Cheney FW, Connis RT, Guidry OF, Nickinovich DG, Ovassapian A; American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway: Practice guidelines for management of the difficult airway: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. *Anesthesiology* 2013; 118:251–70
57. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, Davila-Roman VG, Gerhard-Herman MD, Holly TA, Kane GC, Marine JE, Nelson MT, Spencer CC, Thompson A, Ting HH, Uretsky BF, Wijeyesundera DN: 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 130:2215–45
58. Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 2014; 120:268–86
59. Practice guidelines for perioperative blood management. *Anesthesiology* 2015; 122:241–75
60. Engelman R, Baker RA, Likosky DS, Grigore A, Dickinson

- TA, Shore-Lesserson L, Hammon JW: The Society of Thoracic Surgeons, the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and the American Society of ExtraCorporeal Technology: Clinical Practice Guidelines for Cardiopulmonary Bypass—Temperature Management During Cardiopulmonary Bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015; 29:1104–13
61. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, Carter T, Cassidy CL, Chittenden EH, Degenhardt E, Griffith S, Manworren R, McCarberg B, Montgomery R, Murphy J, Perkal MF, Suresh S, Sluka K, Strassels S, Thirlby R, Viscusi E, Walco GA, Warner L, Weisman SJ, Wu CL: Management of postoperative pain: A clinical practice guideline from the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain* 2016; 17:131–57
 62. Practice guidelines for obstetric anesthesia. *Anesthesiology* 2016; 124:270–300
 63. Practice guidelines for the prevention, detection, and management of respiratory depression associated with neuraxial opioid administration. *Anesthesiology* 2016; 124:535–52
 64. Chung F, Memtsoudis SG, Ramachandran SK, Nagappa M, Opperer M, Cozowicz C, Patrawala S, Lam D, Kumar A, Joshi GP, Fleetham J, Ayas N, Collop N, Doufas AG, Eikermann M, Englesakis M, Gali B, Gay P, Hernandez AV, Kaw R, Kezirian EJ, Malhotra A, Mokhlesi B, Parthasarathy S, Stierer T, Wappler F, Hillman DR, Auckley D: Society of Anesthesia and Sleep Medicine guidelines on preoperative screening and assessment of adult patients with obstructive sleep apnea. *Anesth Analg* 2016; 123:452–73
 65. Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: Application to healthy patients undergoing elective procedures. *Anesthesiology* 2017; 126:376–93
 66. Lele AV, Hoefnagel AL, Schloemerker N, Wyler DA, Chaikittisilpa N, Vavilala MS, Naik BI, Williams JH, Venkat Raghavan L, Koerner IP; Representing SNACC Task Force for Developing Guidelines for Perioperative Management of External Ventricular and Lumbar Drains: Perioperative management of adult patients with external ventricular and lumbar drains: Guidelines from the society for neuroscience in anesthesiology and critical care. *J Neurosurg Anesthesiol* 2017; 29:191–210
 67. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, Jneid H, Mack MJ, McLeod CJ, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM, Thompson A: 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017; 135:e1159–95
 68. Schwenk ES, Viscusi ER, Buvanendran A, Hurley RW, Wasan AD, Narouze S, Bhatia A, Davis FN, Hooten WM, Cohen SP: Consensus guidelines on the use of intra-venous ketamine infusions for acute pain management from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Reg Anesth Pain Med* 2018; 43:456–66
 69. Shore-Lesserson L, Baker RA, Ferraris V, Greilich PE, Fitzgerald D, Roman P, Hammon J: STS/SCA/AmSECT clinical practice guidelines: Anticoagulation during cardiopulmonary bypass. *J Extra Corpor Technol* 2018; 50:5–18
 70. Practice guidelines for moderate procedural sedation and analgesia 2018. *Anesthesiology* 2018; 128:437–79
 71. Shore-Lesserson L, Baker RA, Ferraris VA, Greilich PE, Fitzgerald D, Roman P, Hammon JW: The Society of Thoracic Surgeons, the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and the American Society of ExtraCorporeal Technology: Clinical practice guidelines—Anticoagulation during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2018; 126:413–24
 72. Memtsoudis SG, Cozowicz C, Nagappa M, Wong J, Joshi GP, Wong DT, Doufas AG, Yilmaz M, Stein MH, Krajewski ML, Singh M, Pichler L, Ramachandran SK, Chung F: Society of Anesthesia and Sleep Medicine guideline on intraoperative management of adult patients with obstructive sleep apnea. *Anesth Analg* 2018; 127:967–87
 73. Horlocker TT, Vandermeulen E, Kopp SL, Gogarten W, Leffert LR, Benzon HT: Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine evidence-based guidelines (fourth edition). *Reg Anesth Pain Med* 2018; 43:263–309
 74. Mechanick JI, Apovian C, Brethauer S, Garvey WT, Joffe AM, Kim J, Kushner RF, Lindquist R, Pessah-Pollack R, Seger J, Urman RD, Adams S, Cleek JB, Correa R, Figaro MK, Flanders K, Grams J, Hurley DL, Kothari S, Seger MV, Still CD: Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures –2019 update: Cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists/

- American College of Endocrinology, the Obesity Society, American Society for Metabolic & Bariatric Surgery, Obesity Medicine Association, and American Society of Anesthesiologists. *Surg Obes Relat Dis* 2020; 16:175–247
75. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, Yates AJ, Bini SA, Clarke HD, Schemitsch E, Johnson RL, Memtsoudis SG, Sayeed SA, Sah AP, Della Valle CJ: Tranexamic acid in total joint arthroplasty: The endorsed clinical practice guides of the American Association of Hip and Knee Surgeons, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, American Academy of Orthopaedic Surgeons, Hip Society, and Knee Society. *Reg Anesth Pain Med* 2019; 44:7–11
 76. Practice Guidelines for Central Venous Access 2020. *Anesthesiology* 2020; 132:8–43
 77. Gan TJ, Belani KG, Bergese S, Chung F, Diemunsch P, Habib AS, Jin Z, Kovac AL, Meyer TA, Urman RD, Apfel CC, Ayad S, Beagley L, Candiotti K, Englesakis M, Hedrick TL, Kranke P, Lee S, Lipman D, Minkowitz HS, Morton J, Philip BK: Fourth consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2020; 131:411–48
 78. Vlisides PE, Moore LE, Whalin MK, Robicsek SA, Gelb AW, Lele AV, Mashour GA: Perioperative care of patients at high risk for stroke during or after non-cardiac, non-neurological surgery: 2020 guidelines from the Society for Neuroscience in Anesthesiology and Critical Care. *J Neurosurg Anesthesiol* 2020; 32:210–26
 79. Cerantola Y, Valerio M, Persson B, Jichlinski P, Ljungqvist O, Hubner M, Kassouf W, Muller S, Baldini G, Carli F, Naesheimh T, Ytrebo L, Revhaug A, Lassen K, Knutsen T, Aarsether E, Wiklund P, Patel HR: Guidelines for perioperative care after radical cystectomy for bladder cancer: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) society recommendations. *Clin Nutr* 2013; 32:879–87
 80. Mortensen K, Nilsson M, Slim K, Schäfer M, Mariette C, Braga M, Carli F, Demartines N, Griffin SM, Lassen K; Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Group: Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Br J Surg* 2014; 101:1209–29
 81. Melloul E, Hübner M, Scott M, Snowden C, Prentis J, Dejong CH, Garden OJ, Farges O, Kokudo N, Vauthey JN, Clavien PA, Demartines N: Guidelines for perioperative care for liver surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations. *World J Surg* 2016; 40:2425–40
 82. Thorell A, MacCormick AD, Awad S, Reynolds N, Roulin D, Demartines N, Vignaud M, Alvarez A, Singh PM, Lobo DN: Guidelines for perioperative care in bariatric surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations. *World J Surg* 2016; 40:2065–83
 83. Batchelor TJP, Rasburn NJ, Abdelnour-Berchtold E, Brunelli A, Cerfolio RJ, Gonzalez M, Ljungqvist O, Petersen RH, Popescu WM, Slinger PD, Naidu B: Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: Recommendations of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Eur J Cardiothorac Surg* 2019; 55:91–115
 84. Wilson RD, Caughey AB, Wood SL, Macones GA, Wrench IJ, Huang J, Norman M, Pettersson K, Fawcett WJ, Shalabi MM, Metcalfe A, Gramlich L, Nelson G: Guidelines for antenatal and preoperative care in cesarean delivery: Enhanced Recovery After Surgery Society recommendations (Part 1). *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219:523.e1–e15
 85. Caughey AB, Wood SL, Macones GA, Wrench IJ, Huang J, Norman M, Pettersson K, Fawcett WJ, Shalabi MM, Metcalfe A, Gramlich L, Nelson G, Wilson RD: Guidelines for intraoperative care in cesarean delivery: Enhanced Recovery After Surgery Society recommendations (Part 2). *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219:533–44
 86. Engelman DT, Ben Ali W, Williams JB, Perrault LP, Reddy V, Arora RC, Roselli EE, Khoynzhad A, Gerdisch M, Levy JH, Lobdell K, Fletcher N, Kirsch M, Nelson G, Engelman RM, Gregory AJ, Boyle EM: Guidelines for perioperative care in cardiac surgery: Enhanced Recovery After Surgery Society recommendations. *JAMA Surg* 2019; 154:755–66
 87. Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, Nygren J, Demartines N, Francis N, Rockall TA, Young-Fadok TM, Hill AG, Soop M, de Boer HD, Urman RD, Chang GJ, Fichera A, Kessler H, Grass F, Whang EE, Fawcett WJ, Carli F, Lobo DN, Rollins KE, Balfour A, Baldini G, Riedel B, Ljungqvist O: Guidelines for perioperative care in elective colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations: 2018. *World J Surg* 2019; 43:659–95
 88. Low DE, Allum W, De Manzoni G, Ferri L, Immanuel A, Kuppusamy M, Law S, Lindblad M, Maynard N, Neal J, Pramesh CS, Scott M, Mark Smithers B, Addor V, Ljungqvist O: Guidelines for perioperative care in esophagectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *World J Surg* 2019; 43:299–330
 89. Nelson G, Bakkum-Gamez J, Kalogera E, Glaser G, Altman A, Meyer LA, Taylor JS, Iniesta M, Lasala J, Mena G, Scott M, Gillis C, Elias K, Wijk L, Huang J, Nygren J, Ljungqvist O, Ramirez PT, Dowdy SC: Guidelines for perioperative care in gynecologic/oncology: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations–2019 update. *Int*

- J Gynecol Cancer 2019; 29:651–68
90. Macones GA, Caughey AB, Wood SL, Wrench IJ, Huang J, Norman M, Pettersson K, Fawcett WJ, Shalabi MM, Metcalfe A, Gramlich L, Nelson G, Wilson RD: Guidelines for postoperative care in cesarean delivery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations (part 3). *Am J Obstet Gynecol* 2019; 221:247.e1–9
 91. Brindle ME, McDiarmid C, Short K, Miller K, MacRobie A, Lam JYK, Brockel M, Raval MV, Howlett A, Lee KS, Offringa M, Wong K, de Beer D, Wester T, Skarsgard ED, Wales PW, Fecteau A, Haliburton B, Goobie SM, Nelson G: Consensus guidelines for perioperative care in neonatal intestinal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *World J Surg* 2020; 44:2482–92
 92. Hübner M, Kusamura S, Villeneuve L, Al-Niaimi A, Alyami M, Balonov K, Bell J, Bristow R, Guiral DC, Fagotti A, Falcão LFR, Glehen O, Lambert L, Mack L, Muenster T, Piso P, Pocard M, Rau B, Sgarbura O, Somashekhar SP, Wadhwa A, Altman A, Fawcett W, Veerapong J, Nelson G: Guidelines for perioperative care in Cytoreductive Surgery (CRS) with or without hyperthermic IntraPeritoneal chemotherapy (HIPEC): Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations – Part II: Postoperative management and special considerations. *Eur J Surg Oncol* 2020; 46:2311–23
 93. Altman AD, Robert M, Armbrust R, Fawcett WJ, Nihira M, Jones CN, Tamussino K, Schouli J, Dowdy SC, Nelson G: Guidelines for vulvar and vaginal surgery: Enhanced Recovery After Surgery Society recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 223:475–85
 94. Melloul E, Lassen K, Roulin D, Grass F, Perinel J, Adham M, Wellge EB, Kunzler F, Besselink MG, Asbun H, Scott MJ, Dejong CHC, Vrochides D, Aloia T, Izbicki JR, Demartines N: Guidelines for perioperative care for pancreatoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) recommendations 2019. *World J Surg* 2020; 44:2056–84
 95. Khan AR, Khan S, Zimmerman V, Baddour LM, Tleyjeh IM: Quality and strength of evidence of the Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines. *Clin Infect Dis* 2010; 51:1147–56
 96. Alseieri M, Meyer KB, Wong JB: Evidence underlying KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) guideline recommendations: A systematic review. *Am J Kidney Dis* 2016; 67:417–22
 97. Devereaux PJ, Chan MTV, Eisenach J, Schrickler T, Sessler DI: The need for large clinical studies in perioperative medicine. *Anesthesiology* 2012; 116:1169–75
 98. Devereaux PJ, Mrkobra M, Sessler DI, Leslie K, Alonso-Coello P, Kurz A, Villar JC, Sigamani A, Biccard BM, Meyhoff CS, Parlow JL, Guyatt G, Robinson A, Garg AX, Rodseth RN, Botto F, Lurati Buse G, Xavier D, Chan MT, Tiboni M, Cook D, Kumar PA, Forget P, Malaga G, Fleischmann E, Amir M, Eikelboom J, Mizera R, Torres D, Wang CY, VanHelder T, Paniagua P, Berwanger O, Srinathan S, Graham M, Pasin L, Le Manach Y, Gao P, Pogue J, Whitlock R, Lamy A, Kearon C, Baigent C, Chow C, Pettit S, Chrolavicius S, Yusuf S; POISE-2 Investigators: Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2014; 370:1494–503
 99. Devereaux PJ, Sessler DI, Leslie K, Kurz A, Mrkobra M, Alonso-Coello P, Villar JC, Sigamani A, Biccard BM, Meyhoff CS, Parlow JL, Guyatt G, Robinson A, Garg AX, Rodseth RN, Botto F, Lurati Buse G, Xavier D, Chan MT, Tiboni M, Cook D, Kumar PA, Forget P, Malaga G, Fleischmann E, Amir M, Eikelboom J, Mizera R, Torres D, Wang CY, Vanhelder T, Paniagua P, Berwanger O, Srinathan S, Graham M, Pasin L, Le Manach Y, Gao P, Pogue J, Whitlock R, Lamy A, Kearon C, Chow C, Pettit S, Chrolavicius S, Yusuf S; POISE-2 Investigators: Clonidine in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2014; 370:1504–13
 100. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): A randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:1839–47
 101. Myles PS, Leslie K, Chan MTV, Forbes A, Peyton PJ, Paech MJ, Beattie WS, Sessler DI, Devereaux PJ, Silbert B, Schrickler T, Wallace S: The safety of addition of nitrous oxide to general anaesthesia in at-risk patients having major non-cardiac surgery (ENIGMA-II): A randomised, single-blind trial. *Lancet* 2014; 384:1446–54
 102. Sessler DI, Pei L, Huang Y, Fleischmann E, Marhofer P, Kurz A, Mayers DB, Meyer-Treschan TA, Grady M, Tan EY, Ayad S, Mascha EJ, Buggy DJ; Breast Cancer Recurrence Collaboration: Recurrence of breast cancer after regional or general anaesthesia: A randomised controlled trial. *Lancet* 2019; 394:1807–15
 103. Short TG, Campbell D, Frampton C, Chan MTV, Myles PS, Corcoran TB, Sessler DI, Mills GH, Cata JP, Painter T, Byrne K, Han R, Chu MHM, McAllister DJ, Leslie K; Australian and New Zealand College of Anaesthetists Clinical Trials Network; Balanced Anaesthesia Study Group: Anaesthetic depth and complications after major surgery: An international, randomised controlled trial. *Lancet* 2019;

- 394:1907–14
104. Avidan MS, Jacobsohn E, Glick D, Burnside BA, Zhang L, Villafranca A, Karl L, Kamal S, Torres B, O'Connor M, Evers AS, Gradwohl S, Lin N, Palanca BJ, Mashour GA; BAG-RECALL Research Group: Prevention of intraoperative awareness in a high-risk surgical population. *N Engl J Med* 2011; 365:591–600
105. Landoni G, Lomivorotov VV, Nigro Neto C, Monaco F, Pasyuga VV, Bradic N, Lembo R, Gazivoda G, Likhvantsev VV, Lei C, Lozovskiy A, Di Tomasso N, Bukamal NAR, Silva FS, Bautin AE, Ma J, Crivellari M, Farag AMGA, Uvaliev NS, Carollo C, Pieri M, Kunstýř J, Wang CY, Belletti A, Hajjar LA, Grigoryev EV, Agrò FE, Riha H, El-Tahan MR, Scandroglio AM, Elnakera AM, Baiocchi M, Navalesi P, Shmyrev VA, Severi L, Hegazy MA, Crescenzi G, Ponomarev DN, Brazzi L, Arnoni R, Tarasov DG, Jovic M, Calabrò MG, Bove T, Bellomo R, Zangrillo A; MYRIAD Study Group: Volatile anesthetics *versus* total intravenous anesthesia for cardiac surgery. *N Engl J Med* 2019; 380:1214–25
106. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, Belley-Cote E, Connolly K, Khanykin B, Gregory AJ, de Médicis É, Carrier FM, McGuinness S, Young PJ, Byrne K, Villar JC, Royse A, Grocott HP, Seeberger MD, Mehta C, Lellouche F, Hare GMT, Painter TW, Fremes S, Syed S, Bagshaw SM, Hwang NC, Royse C, Hall J, Dai D, Mistry N, Thorpe K, Verma S, Jüni P, Shehata N; TRICS Investigators and Perioperative Anesthesia Clinical Trials Group: Six-month outcomes after restrictive or liberal transfusion for cardiac surgery. *N Engl J Med* 2018; 379:1224–33
107. Wesselink EM, Kappen TH, Torn HM, Slooter AJC, van Klei WA: Intraoperative hypotension and the risk of postoperative adverse outcomes: A systematic review. *Br J Anaesth* 2018; 121:706–21
108. Sessler DI, Bloomstone JA, Aronson S, Berry C, Gan TJ, Kellum JA, Plumb J, Mythen MG, Grocott MPW, Edwards MR, Miller TE, Miller TE, Mythen MG, Grocott MP, Edwards MR; Perioperative Quality Initiative-3 workgroup; POQI chairs; Physiology group; Preoperative blood pressure group; Intraoperative blood pressure group; Postoperative blood pressure group: Perioperative quality initiative consensus statement on intraoperative blood pressure, risk and outcomes for elective surgery. *Br J Anaesth* 2019; 122:563–74
109. Frieden TR: Evidence for health decision making: Beyond randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2017; 377:465–75
110. Agoritsas T, Merglen A, Shah ND, O'Donnell M, Guyatt GH: Adjusted analyses in studies addressing therapy and harm: Users' guides to the medical literature. *JAMA* 2017; 317:748–59
111. Concato J, Shah N, Horwitz RI: Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000; 342:1887–92
112. Ioannidis JPA, Contopoulos-Ioannidis DG, Haidich AB, Pappa M, Pantazis N, Kokori SI, Tektonidou MG, Contopoulos-Ioannidis DG, Ioannidis JPA, Lau J: Comparison of evidence of treatment effects in randomized and nonrandomized studies. *JAMA* 2001; 286:821–30
113. Brozek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, Lang D, Jaeschke R, Williams JW, Phillips B, Lelgemann M, Lethaby A, Bousquet J, Guyatt GH, Schünemann HJ; GRADE Working Group: Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines: Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions. *Allergy* 2009; 64:669–77



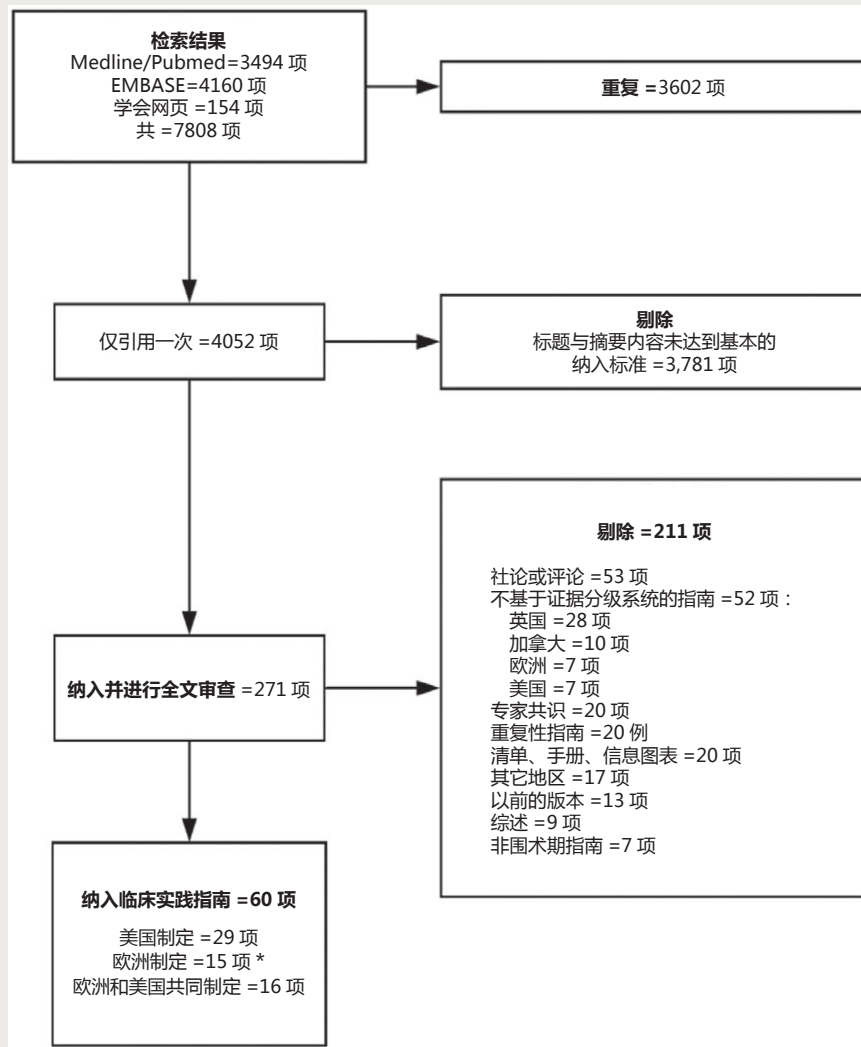


图 A2. PRISMA 流程图。* 一份指南^[26]发表在 12 篇不同的文章中。其中 1 篇文章因内容针对重症监护而被排除在外^[27]，其余 11 份文件被视为同一指南。

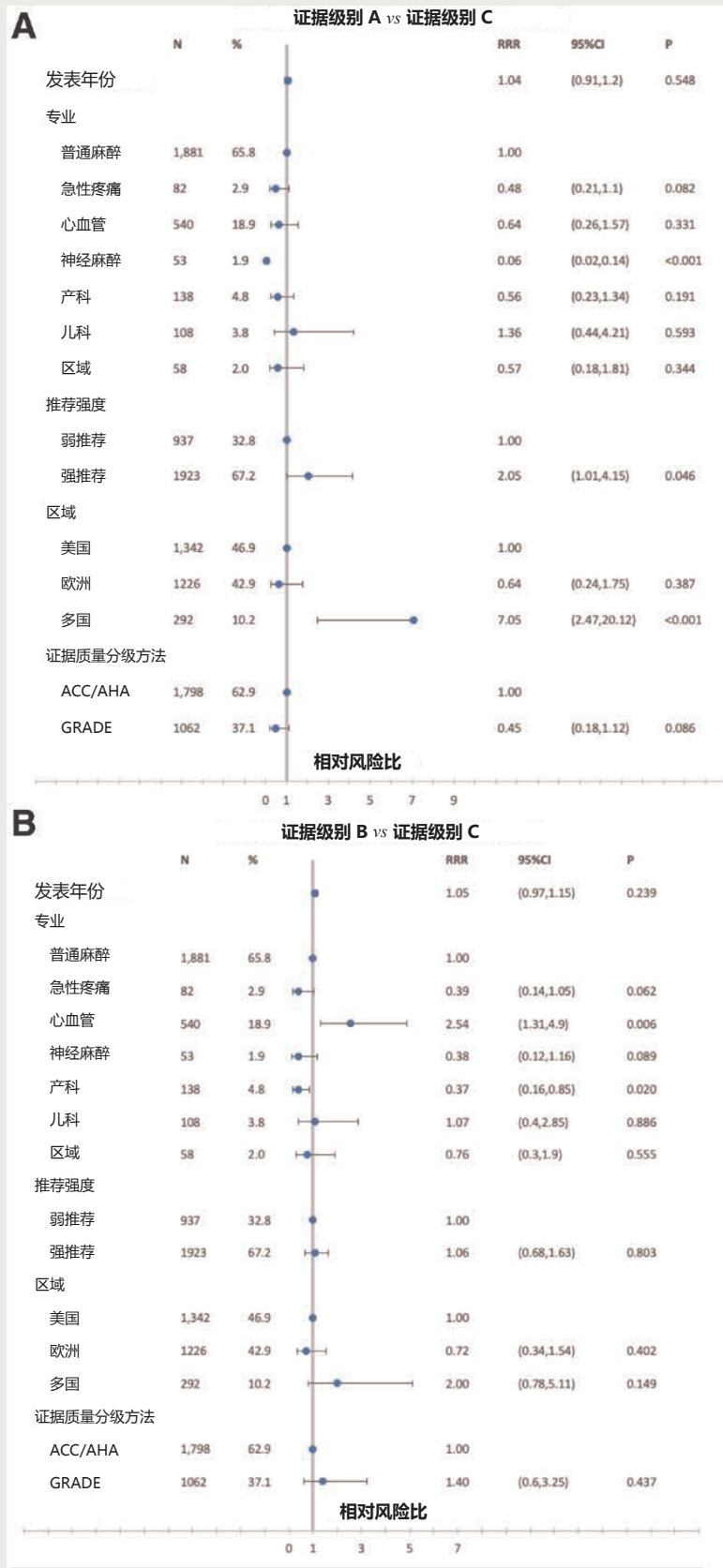


图 A3. (A) 多变量分析结果, 检验证据级别 A 与证据级别 C 推荐条目与发表年份、专业、推荐强度、地区和使用多项 logistic 回归的分级方法之间的关联。该分析包括原始和更新的指南。(B) 多变量分析的结果, 检验证据级别 B 和证据级别 C 推荐条目与发表年份、专业、推荐强度、地区和使用多项 logistic 回归的分级方法之间的关联。该分析包括原始和更新的指南。

点评

临床实践指南是否可靠

陈新忠 浙江大学医学院附属妇产科医院

临床实践指南是指根据特定的临床情况，系统制定的、能够帮助临床医生和患者做出恰当处理的指导意见。随着时代的发展和医学科技的进步，临床医学学科的划分逐渐明细，临床实践所需的知识呈几何级增长。为了提高救治成功率，降低患者死亡率和其他不良结局的发生率，必须规范临床诊疗行为。临床实践指南是规范临床诊疗行为的最佳准则。临床指南应避免偏倚，指南的推荐意见应基于对现有证据通过系统综述形成的证据以及对各种可选的干预方式进行利弊分析后提出的最佳的指导意见^[1]。因此，指南的质量等级完全取决于所采用的证据（特别是循证医学证据）的等级。

近期，Laserna 等^[2]在《Anesthesiology》杂志上发表了一篇文章，系统分析了 2010 年-2020 年支撑北美和欧洲围术期（麻醉）临床指南的证据等级。结果发现，不足 1/5 的指南推荐意见是基于 A 级证据，1/2 的指南推荐意见基于 C 级证据，而且从 2010 年-2020 年的 10 年间，麻醉临床实践指南的证据等级没有显著提升。既然大部分指南的推荐意见所基于的证据等级都较低或很低，是否说明现有的临床麻醉指南不可靠？我们还有必要遵循吗？

其实，大部分麻醉临床实践指南，特别是国内外权威学术组织如 ASA、ESA 及 CSA 等制定的指南，都是经过一整套严格的程序，由临床权威专家和循证医学专家共同讨论、分析并最终制定的。虽然某些推荐意见（如麻醉过程中必须监测血氧饱和度和呼气末二氧化碳）所依据的证据等级较低，但因为这类证据很难在临床中获得，且开展这类证据有关的临床研究往往有违基本伦理规范，因此依然是临床麻醉必须遵循的基础。这是由于权威的麻醉专家在把控临床实践指南的推荐意见方面起到了至关重要的作用。因此，即使现有的临床麻醉实践指南所依据的证据等级普遍较低，临床麻醉医生（特别是低年资麻醉医生）仍须遵守。如果临床医生想突破指南的束缚开展相关临床研究，必须进行科学分析，提供充分的理由，经相关组织（如伦理委员会、学术委员会）的批准，并得到受试者的同意。

Laserna 的研究结果同时也提示我们，有必要开展更多有关麻醉治疗的高质量、多中心、大样本随机临床研究，为更高质量临床指南提供更高等级的证据。当然，考虑到这类研究耗时长、耗费大，也可以开展大样本的临床观察性研究。设计科学、样本量充足的临床观察性研究结果的证据等级可视为 A 级或 B 级^[3]。

综上所述，现有的临床麻醉实践指南依然是实施临床麻醉必须遵循的规则，进一步的高质量临床研究可为后续（新版）临床指南提供更高等级的证据。

参考文献

1. Joshi GP, Benzon HT, Gan TJ, Vetter TR. Consistent Definitions of Clinical Practice Guidelines, Consensus Statements, Position Statements, and Practice Alerts. *Anesth Analg* 2019; 129: 1767-70.
2. Laserna A, Rubinger DA, Barahona-Correa JE, et al. Levels of Evidence Supporting the North American and European Perioperative Care Guidelines for Anesthesiologists between 2010 and 2020: A Systematic Review. *Anesthesiology* 2021; 135: 31-56.
3. Brozek JL, Akl EA, Jaeschke R, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines: Part 2 of 3. The GRADE approach to grading quality of evidence about diagnostic tests and strategies. *Allergy* 2009; 64: 1109-16.

This Chinese commentary is provided by the editorial board members of the Chinese local edition of *Anesthesiology* and is not a translation of all or part of *Anesthesiology* original content, and has not been peer-reviewed.”

本中文评论由《麻醉学》中文版编委会成员提供，并非全部或部分为《麻醉学》原文的翻译，未经同行评审。

ANESTHESIOLOGY

硬膜外联合全身麻醉与单纯全身麻醉后患者长期生存率：一项随机随访试验

Long-term Survival after Combined Epidural–General Anesthesia or General Anesthesia Alone: Follow-up of a Randomized Trial

Ya-Ting Du, Ya-Wei Li, Bin-Jiang Zhao, Xiang-Yang Guo, Yi Feng, Ming-Zhang Zuo, Cong Fu, Wei-Jie Zhou, Huai-Jin Li, Ya-Fei Liu, Tong Cheng, Dong-Liang Mu, Yuan Zeng, Peng-Fei Liu, Yan Li, Hai-Yan An, Sai-Nan Zhu, Xue-Ying Li, Hui-Juan Li, Yang-Feng Wu, Dong-Xin Wang, Daniel I. Sessler

翻译：赵博 武汉大学人民医院；审校：雷少青 武汉大学人民医院麻醉科

编辑视角

关于本话题的已知内容：

- 一些实验和观察研究结果表明，硬膜外联合全身麻醉可以提高癌症患者术后的长期生存率。

本文提出的新观点：

- 在 60-90 岁接受大型非心脏性胸腹部手术的患者中，与单纯全身麻醉相比，硬膜外联合全身麻醉并不能提高总体或癌症特异性长期生存率。
- 硬膜外联合全身麻醉也不能改善无复发生存率。

摘要

背景：

实验性和观察性的研究表明硬膜外联合全身麻醉可通过减少麻醉剂和阿片类药物的应用以及减轻手术相关的炎性反应，从而改善癌症患者的术后长期生存率。本研究旨在验证硬膜外联合全身麻醉可提高老年患者长期生存率的基本假设。

方法：

本文介绍了先前在 5 家医院进行的试验中登记患者的长期随访研究。患者年龄在 60-90 岁间，拟行非心脏胸腹部手术，随机分为硬膜外联合全身麻醉及术后采用硬膜外镇痛组和单纯全身麻醉及术后采用静脉镇痛组。主要结局是术后总生存率。次要结局包括癌症特异性、无复发及无事件生存率。

结果：

在纳入并随机分组的 1,802 例患者中，1,712 例被纳入长期分析；92% 的患者接受了外科手术治疗癌症。中位随访时间为 66 个月（四分位范围 [interquartile range, IQR], 61-80）。在接受硬膜外联合全身麻醉的 853 例患者中，有 355 例（42%）死亡。在而接受单纯全身麻醉的 859 例患者中，有 326 例（38%）死亡；调整后的风险比（hazard ratio, HR）为 1.07（95% 置信区间 [confidence interval, CI], 0.92-1.24； $P=0.408$ ）。硬膜外联合全身麻醉（327/853[38%]）和单纯全身麻醉（292/859[34%]）患者在癌症特异性生存率方面相近：调整后的风险比为 1.09（95% CI, 0.93-1.28； $P=0.290$ ）。采用硬膜外联合全身麻醉的患者，无复发生存率为 401/853[47%]，而单纯全身麻醉的患者，无复发生存率为 389/859[45%]；调整后的风险比为 0.97（95% CI, 0.84-1.12； $P=0.692$ ）。硬膜外联合全身麻醉患者的无事件生存率为 466/853 [55%]，而单纯全身麻醉患者的无事件生存率为 450/859 [52%]；调整后的风险比，0.99（95% CI, 0.86-1.12； $P=0.815$ ）。

结论：

在接受大型胸腹部手术的老年患者中，硬膜外联合全身麻醉及术后采用硬膜外镇痛并没有改善总体或癌症特异性长期死亡率。硬膜外镇痛也不能改善无复发生存率。因此，可以根据患者和临床医生的偏好合理选择两种疗法。

(ANESTHESIOLOGY 2021; 135:233-45)

癌症作为导致患者死亡的第二大原因，其发病率和死亡率持续上升^[1]。根据全球癌症数据统计，仅2018年内年新确诊的癌症患者就高达1,810万例，且960万例患者死于癌症^[1]。手术切除仍然是大多数实体肿瘤首选的治疗方法。然而，尽管对肿瘤学和外科手术的研究取得了进展，然而，癌症经常会复发—而复发通常最终是致命的。

肿瘤转移是癌症患者死亡的主要原因^[2]。肿瘤是否转移在很大程度上取决于宿主的防御系统（尤其是自然杀伤细胞）和残余癌细胞植入、增殖和新血管形成之间的平衡^[3]。麻醉和手术均可导致该平衡向肿瘤转移的方向发展。例如挥发性麻醉剂和阿片类药物会抑制免疫功能，尽管尚不清楚这是否会影响癌症的复发^[3,4]。此外，手术应激可以直接或间接损害细胞介导的免疫反应，进而促进癌症的发展^[5,6]。

鞘内（硬膜外或蛛网膜下腔）麻醉和镇痛可能会影响因挥发性吸入麻醉剂、阿片类药物和手术等造成的癌症相关效应。例如当行硬膜外联合全身麻醉时，采用硬膜外镇痛可减少麻醉剂和阿片类药物的用量，同时减轻手术引起的应激反应和炎症反应，从而保护细胞的免疫功能^[7-9]。与这一理论相一致的是，鞘内麻醉可减少大鼠肿瘤的转移^[10]。因此，我们假设硬膜外麻醉和镇痛可能改善癌症手术后的长期生存率。然而，对人类的研究主要是观察性的，且结果不一致^[11-13]；临床上关于鞘内麻醉对癌症复发影响的大型试验尚未发表。

在先前的一项多中心试验中，我们随机选取了1,802例进行大型非心脏手术的老年患者，接受硬膜外联合全身麻醉或单纯全身麻醉^[14]。短期研究结果显示，硬膜外联合全身麻醉可减少麻醉药物和阿片类药物的使用量，改善术后疼痛，减少术后谵妄。超过90%的入组患者接受了癌症手术。我们在此报告5年总生存率和癌症无复发生存率，两者均符合预先计划结果。我们在数据收集后报告了无事件生存率和癌症特异性死亡率，并将其纳入分析。无事件生存期是指从手术到癌症复发/转移、新发癌症、导致再次住院的新的严重非癌症疾病或任何原因导致死亡的时间。

材料与方法

本基础试验已在www.chictr.org.cn（注册号：ChiCTR-TRC-09000543）和ClinicalTrials.gov（注册号：NCT01-661907）注册。该研究得到了各机构的机构审查委员会的批准并获得了所有受试者的书面知情同意。本试验的

理论基础和设计在先前已有相关研究报道^[14]，其中研究的短期结果发表在我们的配套文章中^[15]。

目前的分析方案已获得北京大学第一医院临床研究伦理委员会（中国北京；2014 [744]；2014年8月8日，主要研究者：王东信）和其他中心批准，并在ClinicalTrials.gov注册（注册号：NCT03012945）。研究方案和统计分析计划外的更改见补充数字内容1（<http://links.lww.com/ALN/C626>）。由于患者同意了基础试验，而且没有新的干预措施，伦理委员会批准了电话随访和在没有额外书面同意的情况下查看医疗记录。尽管如此，患者和/或家庭成员依然被告知了该研究的目的，并在收集数据前获得了口头同意。

患者、随机化及干预措施

该基础试验招募患者的时间为2011年11月21日-2015年5月25日。选取的1,802例患者年龄在60-90岁，计划进行大型非心脏胸腹部外科手术。他们被随机两组，一组为单纯全身麻醉+术后静脉镇痛组，另一组为硬膜外联合全身麻醉+术后硬膜外镇痛组^[14,15]。

具体而言，对于单纯全身麻醉的患者，使用咪达唑仑、异丙酚、舒芬太尼和罗库溴铵进行麻醉诱导，并使用静脉（异丙酚）麻醉、吸入（七氟醚含或不含一氧化二氮）麻醉，或静脉-吸入联合麻醉进行麻醉维持。其他阿片类药物（瑞芬太尼、舒芬太尼、芬太尼或吗啡）和肌肉松弛剂（罗库溴铵、阿曲库铵或顺阿曲库铵）按需给药。术后给予患者静脉自控镇痛泵：用50 mg吗啡和100 ml生理盐水配制（程序为2 ml快速推注，锁定时间6-10 min，背景输注1 ml/h）。

对于接受硬膜外联合全身麻醉的患者，全麻诱导前行硬膜外置管。硬膜外试验剂量为3-4 ml的2%利多卡因，以确认硬膜外阻滞成功。随后与单纯全麻组相同，进行全麻诱导和维持，同时硬膜外腔给予0.375%-0.5%的罗哌卡因。术后给予患者自控硬膜外镇痛泵，将0.12%罗哌卡因和0.5 μg/ml舒芬太尼加于250 ml生理盐水中（程序为2 ml快速推注，锁定时间20 min，背景输注4 ml/h）。

与单纯全身麻醉组相同，对硬膜外阻滞不成功患者给予全身麻醉和术后静脉镇痛。然而，在我们的主要意向治疗分析中，这些患者的结果被纳入硬膜外联合全身麻醉联合组。

长期随访

进行长期随访的研究人员在原始研究期间并没有参

与患者管理，因此他们不知道研究组的分配情况。他们在开始数据收集之前接受了主要研究人员的培训并得到了授权。根据美国癌症联合委员会第8版癌症分期系统^[16]对癌症手术后患者的病理结果（包括肿瘤淋巴结转移分期）进行分类，并从住院病历系统收集。出院后评估的结果来自门诊病历记录。对住院和门诊电子病历系统进行审查，并在每次随访之前由研究人员收集相关信息。

截至2019年9月30日，长期随访人员每年通过电话与患者和/或熟悉他们病情的家庭成员联系，了解患者的信息。在每次通话中收集的信息包括：（1）复查结果（通常包括影像学检查和血清生物标志物等）。对于行癌症手术的患者，癌症复发被定义为同一癌症的原发部位或器官/淋巴结附近再次出现病灶，癌症转移被定义为同一种癌症在身体的其他部位出现，与原发部位有一定距离。外科医生（和/或放射科医生）根据复查结果诊断癌症复发和/或转移（2）主要外科疾病的术后治疗：对于癌症患者，抗癌疗法包括放疗、化疗、再次手术及介入治疗等。（3）术后的再入院治疗。记录导致再次住院的原因，包括原发肿瘤的复发/转移、新发癌症、新的严重的非癌症疾病等。新发癌症被定义为确诊但与原发癌症不同的癌症。新的严重的非癌症疾病被定义为需要再次住院和/或进行另一次手术。（4）在随访中出现死亡的患者，记录其死亡原因。癌症特异性死亡定义为排除了如中风和心肌梗死等其他原因，单纯由第一次手术所针对的癌症导致的死亡，过程通常涉及癌症复发和/或转移^[17]，记录每一次事件的最早日期。

3年内，我们通过使用一个包含12个问题的认知状态的改良电话访谈问卷评估患者的认知功能。分数范围是0-50分，得分越高意味着认知功能越好^[18]，最小差异0.4 SD即有临床意义^[19]。我们还使用世界卫生组织生活质量简版对生活进行了评估，该简版是一份包含24个问题的问卷，用于评估身体、心理、社会关系和环境领域的生活质量。每个领域的分数从0-100不等，得分越高表示功能越好^[20]，最小差异0.5 SD即有临床意义^[21]。

我们将连续五天回访却无法联系上患者或家庭成员的情况定义为失访。对于这些无法联系到的患者，我们也会查阅病历以获取可用的信息。对失访患者最后一次就诊时间进行审查。所有结果输入研究数据库（EpiData 3.1, EpiData 协会，丹麦）。

主要终点为术后总生存率。次要终点为：（1）癌

症特异性生存期，定义为从进行手术到癌症特异性死亡的时间，对死于其他原因的患者进行审查；（2）无复发生存期定义为从进行手术到再次确诊癌症复发/转移或因任何原因死亡的时间；（3）无事件生存期定义为从进行手术到癌症复发/转移、新发癌症、出现新的严重非癌症疾病或任何原因导致死亡的第一天的时间。

其他预后包括最初接受癌症手术的患者的总生存率、癌症特异性生存率、无复发生存率和无事件生存率。同时我们还评估了3年存活患者的认知功能和生活质量等次要结局，但该次要结局在数据分析之前已被降为三级结局，因为分析仅限于3内存活的患者。根据年龄、性别、体重指数、Charlson 共病指数、手术类型、手术部位、癌症类型、肿瘤淋巴结转移分期、研究中心和术后抗癌治疗，进行术后亚组分析。

数据分析

主要分析是改良意向治疗，所有患者均按其所分配的组进行分析，不包括随机化错误、取消手术、麻醉前撤回同意或重复招募的患者。按照方案对主要终点进行分析。

使用绝对标准化差异评估组间基线变量的平衡，定义为均值、平均等级或比例的绝对差异除以合并SD。基线变量与绝对标准差值大于或等于0.095被认为是平衡的（如， $1.96 \times \sqrt{(n_1+n_2)/(n_1+n_2)}$ ）^[22]。

使用Kaplan-Meier估计值分析手术后的总生存率，并通过数秩检验评估各组间的差异；Cox比例风险模型用于调整预定因素，包括年龄、性别、体重指数、Charlson 共病指数、手术类型、手术部位、癌症类型、肿瘤-淋巴结转移分期和研究中心。使用Cox比例风险模型测试预定义亚组的主要结局差异。通过协变量相互作用分别评估每个预定义因素的治疗。

使用Kaplan-Meier估计值分析次要结局，包括癌症特异性、无复发和无事件生存率，并通过数秩检验评估各组间的差异。Cox比例风险模型用于调整前一段列出的预先指定因素。对于其他结局，采用独立样本t检验或Mann-Whitney U检验分析数值变量。使用最小二乘法估计麻醉组间差异及其95% CIs。用卡方检验或连续性校正卡方检验对分类变量进行分析。采用Kaplan-Meier估计值对时间-事件变量进行评估，使用数秩检验评估各组间差异。采用Cox比例风险模型估计差异及其95% CIs。

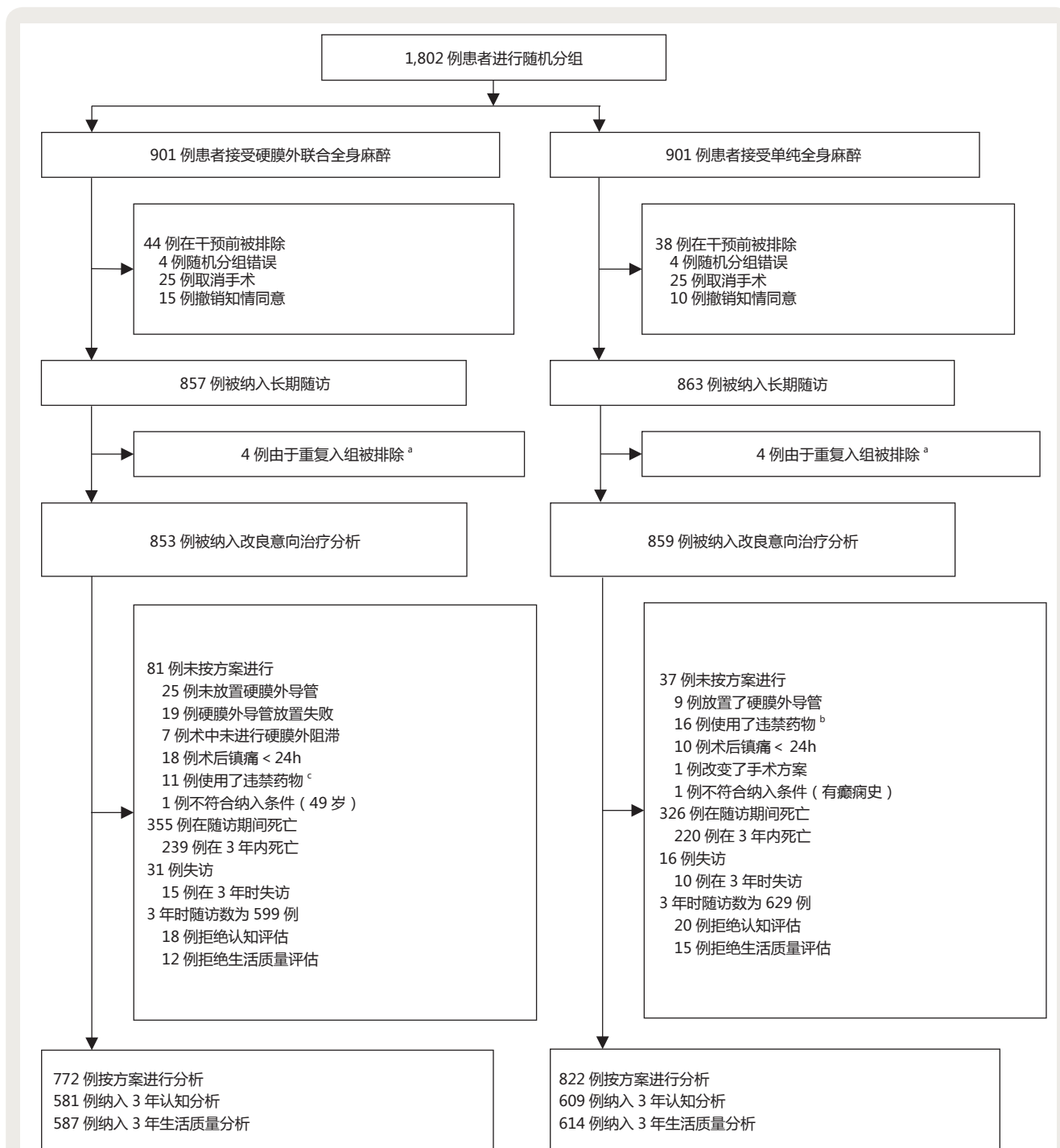


图 1. 试验概况。^a 患者因进行了不同的手术而被两次纳入分析。仅考虑对他们第一次手术进行分析。^b 15 例使用右美托咪定, 1 例使用东莨菪碱。^c 使用右美托咪定。

对于每一个假设, 双尾 $P < 0.05$ 被认为有统计学意义。对于治疗效果和预先选择的协变量之间的交互作用, $P < 0.10$ 被认为具有统计学意义。采用 SPSS 25.0 软件包 (IBM SPSS Inc., USA) 进行统计分析。使用 GraphPad Prism 7.0 (GraphPad Software, USA) 绘制森林图。

结果

在基础试验招募和随机分配的 1,802 例患者中, 共有 1,720 例完成了随访并纳入本次分析。其中有 8 例患者因进行两次不同的手术而被纳入两次分析, 但我们只将第一次纳入最终分析。因此共 1,712 例患者纳入长期随访分析, 其中 853 例患者接受硬膜外联合全身麻醉,

859例接受单纯全身麻醉。术后3年内有25例患者(1%)失访,38例拒绝认知评估,27例拒绝生活质量评估。在整个随访期结束后,术后中位随访时间为66个月(IQR, 61-80),47例患者(3%)失访(图1)。随访工作于2019年9月30日结束。

在1,712例长期随访患者中,1,574例(92%)接受了癌症手术。基线变量,包括病理诊断癌症的比例和肿瘤淋巴结转移分期的分布,在两组之间具有可比性,但术前高血压并不常见,硬膜外联合全身麻醉患者的淋巴结分期更晚(表1;表S1和S2见补充数字内容2, <http://links.lww.com/ALN/C627>)。

在术中及术后期间,硬膜外联合全身麻醉组给予了较少的吸入麻醉剂(一氧化二氮和/或者七氟醚)、阿片类药物、止吐药,但给予更多的血管升压药和胶体药物,他们的平均动脉压较低,但心率较快,尿量较多。在硬膜外联合全身麻醉组中,较少患者需要带气管插管进入重症加强护理病房。但硬膜外腔给予舒芬太尼较多,较少静脉注射吗啡,且在7天内较少出现谵妄。各组术后随访持续时间相似(表2;表S3见补充数字内容2, <http://links.lww.com/ALN/C627>)。

两组患者的总生存期没有差异(图2)。在853例硬膜外联合全身麻醉患者中,报告了355例患者(42%)死亡,而在859例单纯全身麻醉患者中报告了326例(38%)死亡(调整后的风险比为1.07;95% CI, 0.92-1.24; $P=0.408$)。未违反比例风险假设($P=0.374$)。按方案进行的分析也显示两组之间没有显著差异:在772例硬膜外联合全身麻醉的患者中有311例(40%)死亡,而在822例单独全身麻醉的患者中有309例(38%)死亡,调整后的风险比为1.03(95% CI, 0.88-1.20; $P=0.749$;表3)。

在任何预先确定的因素上,麻醉分组和总死亡率之间都没有显著的相互作用(图3)。在癌症特异性、无复发或无事件生存率方面没有统计学意义或临床意义的差异(表3;图2;图S1和表S4见补充数字内容2, <http://links.lww.com/ALN/C627>)。在以癌症为手术指标的亚组患者中,两组患者的总生存率、癌症特异性生存率、无复发生存率和无事件生存率也没有统计学意义或临床意义的差异(表3;图S2和S3见补充数字内容2, <http://links.lww.com/ALN/C627>)。

在为期3年的随访中每组的认知功能相似。硬膜外

联合全身麻醉患者的生活质量在身体方面得分(平均差值1.9,95% CI, 0.4-3.4; $P=0.015$)和心理方面得分(平均差值1.6;95% CI, 0.1-3.1; $P=0.033$)高于单纯全身麻醉患者(表S5见补充数字内容2, <http://links.lww.com/ALN/C627>),但差异无临床意义。在社会关系和环境领域无显著差异。

讨论

正如预期的那样,被分配到硬膜外联合全身麻醉的患者对吸入麻醉剂和长效阿片类药物^[9,23]的需求量较少。既往研究表明,这些患者的应激反应和炎症反应也比接受单纯全身麻醉的患者要少^[7,8,24]。这些因素中的每一个都被认为是可以降低可能治愈的肿瘤切除术后癌症复发的关键因素^[3,25]。尽管如此,在随机接受硬膜外联合全身麻醉+硬膜外镇痛和单独全身麻醉+静脉镇痛的患者中,总生存率是相似的。在接受硬膜外联合全身麻醉的患者中,在重大胸腹手术后的肿瘤特异性生存率、无复发生存率和无事件生存率也相似。

关于局部镇痛和术后癌症复发的现有证据主要来自实验模型^[10,24]、观察性分析^[24-26]和随机试验的事后分析^[11]。动物研究结果一致表明,区域麻醉可以降低手术的应激反应^[27]、挥发性麻醉剂^[28]和阿片类药物的使用^[28,29]会促进癌症的复发。回顾性观察分析结果则不一致,其中许多显示出获益^[13],而其余则没有发现差异^[12]。

有四项关于癌症复发的事后分析,这些患者可能由于种种原因被随机分配接受硬膜外联合全身麻醉或单纯全身麻醉^[11]。在一项177例结肠癌手术患者的为期1.5年的随访中发现,没有转移的患者使用硬膜外镇痛能提高其生存率—但这项事后亚组分析结果令人难以置信^[30]。在另一项99例行根治性前列腺切除术的患者中,全麻联合硬膜外麻醉并没有显著提高无癌生存率(风险比1.33;95% CI, 0.64-2.77; $P=0.44$)^[31]。另一项临床研究观察了132例因癌症接受大型腹部手术的患者,硬膜外镇痛可改善无复发生存率(43% vs 24%),但无显著性差异^[32]。最大的一项临床试验包含了503例行腹部肿瘤手术的患者,他们随机接受硬膜外麻醉或全麻。硬膜外麻醉并没有提高无癌生存率(调整后的风险比0.95;95% CI, 0.78-1.15; $P=0.61$)^[33]。

还有两项随机试验以癌症复发为主要结局。两者都测试了椎旁镇痛用于乳房手术的效果。对180例接受乳

表 1. 基线数据

	硬膜外联合全身麻醉 (n=853)	单纯全身麻醉 (n=859)	绝对标准差
年龄, 岁	69±6	70±6	0.072
男性, n (%)	539 (63)	579 (67)	0.089
体重指数 (kg/m ²)	24±3	24±3	0.033
教育年限 (年)	10±5	10±4	0.023
共病, n (%)			
中风	37 (4)	48 (6)	0.058
短暂性脑缺血发作	10 (1)	13 (2)	0.030
高血压	334 (39)	377 (44)	0.096
冠心病	89 (10)	77 (9)	0.050
心律失常	28 (3)	35 (4)	0.042
慢性支气管炎	19 (2)	13 (2)	0.053
COPD	16 (2)	16 (2)	0.001
哮喘	14 (2)	13 (2)	0.010
糖尿病	153 (18)	159 (19)	0.015
甲状腺疾病 [*]	23 (3)	22 (3)	0.008
肝功能不全 [†]	8 (<1)	7 (<1)	0.013
肾功能不全 [‡]	4 (<1)	4 (<1)	<0.001
患癌史 [§]	18 (2)	17 (2)	0.009
慢性吸烟史	209 (25)	206 (24)	0.012
酗酒史, n (%) [#]	61 (7)	60 (7)	0.006
Charlson 共病指数 ^{**}	2 (2-3)	2 (2-3)	0.028
麻醉史, n (%)	391 (46)	402 (47)	0.019
纽约心脏协会分类, n (%)			0.004
I 级	644 (75)	647 (75)	
II 级	209 (25)	212 (25)	
ASA 分级, n (%)			0.055
I 级	63 (7)	60 (7)	
II 级	735 (86)	729 (85)	
III 级	55 (6)	70 (8)	
术前实验室检查结果			
红细胞压积 (%)	38.0±5.1	38.2±5.4	0.036
白蛋白 (g/l)	40.1±4.4	40.2±4.4 ^[1]	0.032
血糖 <4.0 或 >10.0 mM, n (%)	46 (5)	58 (7)	0.057
Na ⁺ <135.0 或 >145.0 mM, n (%)	49 (6)	68 (8)	0.086
K ⁺ <3.5 或 >5.5 mM, n (%)	82 (10)	78 (9)	0.018
肌酐 >133 μmol/l, n (%)	18 (2)	31 (4)	0.090
术前谵妄, n (%)	0 (<1)	0 (<1)	<0.001
Mini- 精神评分 ^{††}	29 (27-30) [13]	29 (27-30) [13]	0.020
Barthel 指数, 评分 ^{†††}	100 (100, 100) [12]	100 (100, 100) [9]	0.058
病理诊断为癌症, n (%)	781 (92)	793 (92)	0.028
癌症类型, n (%) ^{§§}			0.044
非癌症	72 (8)	66 (8)	
胃肠道癌症	292 (34)	295 (34)	
肝胆胰腺癌 ^{##}	80 (9)	71 (8)	
肺-食管-胸腺癌 ^{***}	180 (21)	171 (20)	
生殖器-尿道和其他癌症 ^{††††}	229 (27)	256 (30)	
淋巴结转移分期, n (%) ^{†††††}			0.050
非癌症或 0	85 (10)	77 (9)	
I	171 (20)	185 (22)	
II	249 (29)	282 (33)	
III	250 (29)	234 (27)	
IV	98 (11)	81 (9)	
研究中心, n (%)			0.012
中心 1	778 (91)	784 (91)	
中心 2	18 (2)	15 (2)	
中心 3	19 (2)	18 (2)	
中心 5	1 (<1)	3 (<1)	
中心 6	37 (4)	39 (5)	

数据为均值 ±SD, n (%) 或中位数 (四分位范围)。方括号中的数字表示数据缺失的患者数。绝对标准差 ≥ 0.095 则被认为是两组之间不平衡。

^{*} 包括甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、结节性甲状腺肿、桥本甲状腺炎和甲状腺腺瘤。[†] 丙氨酸转氨酶和 / 或天冬氨酸转氨酶高于 5 倍正常上限值。[‡] 肌酐 >177 μmol/l。[§] 经病理检查证实。^{||} 每天抽半包 (10 支烟) 至少 1 年, 无论是以前吸烟还是现在吸烟。[#] 每天或每周喝两杯或两杯以上相当于 150 ml 酒精的饮料。^{**} 根据不含年龄的 Charlson 共病指数。^{††} 评分范围为 0-30, 分数越高表明功能越好。^{†††} 评分范围为 0-100, 分数越高表明功能越好。^{§§} 参见补充数字内容 2 中的表 S2 (<http://links.lww.com/ALN/C627>)。^{||||} 包括胃癌、小肠癌、阑尾癌、大肠癌。^{##} 包括肝癌、胆道癌、胆囊癌及胰腺癌。^{***} 包括肺癌、食管癌及恶性胸腺瘤。^{††††} 包括肾癌、膀胱癌、输尿管癌、前列腺癌及盆腔内的其他癌症。^{†††††} 根据美国癌症联合委员会第 8 版癌症分期系统分期; 参见补充数字内容 2 (<http://links.lww.com/ALN/C627>) 中的表 S2; ASA, 美国麻醉医师学会; COPD, 慢性阻塞性肺疾病。

根治性切除术的患者进行观察性研究，发现局部镇痛没有任何益处，尽管该试验的说服力不够^[34]。第二组随机选取了2,132例接受过乳腺癌手术的女性。椎旁镇痛尽管可以减少挥发性麻醉剂和阿片类药物的使用，但椎旁镇痛仍没有获益^[35]。因此，两项针对局部镇痛和癌症复发的随机试验结果的显示无益处。然而两者都仅

局限于乳房手术，这类手术引起的应激反应和术后疼痛要比大型腹部或胸部手术小得多。因此，对于较大的手术而言，区域镇痛对癌症复发的假定益处仍然值得探讨^[36]。然而，我们对1,712例进行大型腹部或胸部手术的研究结果为局部镇痛并不能改善总体和癌症特异性死亡率和无复发生存率提供了强有力的证据。综上所述

表 2. 围术期及随访数据

	硬膜外联合全身麻醉 (n=853)	单纯全身麻醉 (n=859)	P 值
术中数据			
麻醉时间, h	4.8 (3.7, 6.0)	4.8 (3.7, 6.1)	0.806
术中药物			
咪达唑仑, mg	1.5 (1.0, 2.0)	1.5 (1.2, 2.0)	0.181
异丙酚, mg	780 (209, 1,165)	840 (300, 1,275)	0.058
氧化亚氮, n (%)	534 (63)	599 (70)	0.002
七氟烷, n (%)	441 (52)	491 (57)	0.023
瑞芬太尼, µg	120 (0, 763)	1200 (600, 1,860)	<0.001
舒芬太尼, µg	20 (15, 30)	35 (25, 45)	<0.001
升压药, n (%) *	491 (58)	384 (45)	<0.001
糖皮质激素, n (%) †	771 (90)	775 (90)	0.908
术中 MAP, mmHg‡			
SBP < 80 mmHg, min	0 (0, 4)	0 (0, 2)	<0.001
SBP > 180 mmHg, min	0 (0, 0)	0 (0, 2)	<0.001
术中风险比, 次/min ‡	69 ± 10	67 ± 10	0.003
HR < 40 次/min, min	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0.439
HR > 100 次/min, min	0 (0, 2)	0 (0, 2)	0.274
手术时间, h	3.8 (2.8, 5.0)	3.8 (2.8, 5.2)	0.902
手术部位, n (%)			
胸腔内	205 (24)	197 (23)	
腹腔内	648 (76)	662 (77)	
手术类型, n (%)			
开放性手术	587 (69)	574 (67)	0.377
胸/腹腔镜手术	266 (31)	285 (33)	
失血量, ml	100 (50, 300)	110 (50, 300)	0.469
术中输血量, n (%)	122 (14)	139 (16)	0.279
术后数据			
术后入 ICU, n (%)	158 (19)	179 (21)	0.228
气管插管, n (%)	73 (9)	108 (13)	0.007
术后阿片类镇痛			
硬膜外舒芬太尼, µg	124 (118, 125)	0 (0, 0)	<0.001
静脉注射吗啡, mg	0 (0, 0)	43 (38, 50)	<0.001
其他阿片类药物, n (%)	96 (11)	95 (11)	0.898
术后 7 天内谵妄, n (%)	15 (2)	43 (5)	<0.001
30 天内的其他并发症, n (%)	186 (22)	209 (24)	0.215
住院时间, 天	9 (7, 13)	9 (7, 13)	0.574
30 天死亡率, n (%)	6 (<1)	2 (<1)	0.283
围术期数据			
舒芬太尼当量, µg§	165 (145, 222)	203 (147, 274)	<0.001
非甾体抗炎药, n (%)	370 (43)	407 (47)	0.096
长期随访数据			
到最后一次随访时间, 月 #	66 (61, 80)	66 (61, 80)	0.820
术后抗癌治疗, n (%)			
放疗	30 (4) [14]	45 (5) [6]	0.089
化疗	203 (24) [14]	178 (21) [6]	0.101
再次手术	41 (5) [14]	32 (4) [6]	0.250
介入治疗	8 (<1) [14]	13 (2) [6]	0.401

数据为中位数 (四分位范围), n (%) 或均值 ± SD。方括号中的数字表示数据缺失的患者数。

* 包括麻黄素、苯肾上腺素、血管加压素、肾上腺素和去甲肾上腺素。† 包括地塞米松、甲基强的松和氢化可的松。‡ 麻醉期间平均值。§ 包括术中和术后用药 (手术后 7 天)。舒芬太尼 10 µg (iv) = 舒芬太尼 10 µg (硬膜外) = 芬太尼 100 µg (iv) = 瑞芬太尼 100 µg (iv) = 10 mg 吗啡 (iv) = 吗啡 30 mg (口服) = 羟考酮 15 mg (口服) = 地佐辛 10 mg (iv) = 曲马多 100 mg (iv) = 哌替啶 100 mg (iv)。|| 术中和术后 (术后 7 天内) 服用氟比洛芬酯和帕瑞昔布。

从手术日期到 2019 年 9 月 30 日。

HR, 心率; ICU, 重症加强护理病房; MAP, 平均动脉压; NSAIDs, 非甾体抗炎药; SBP, 收缩压。

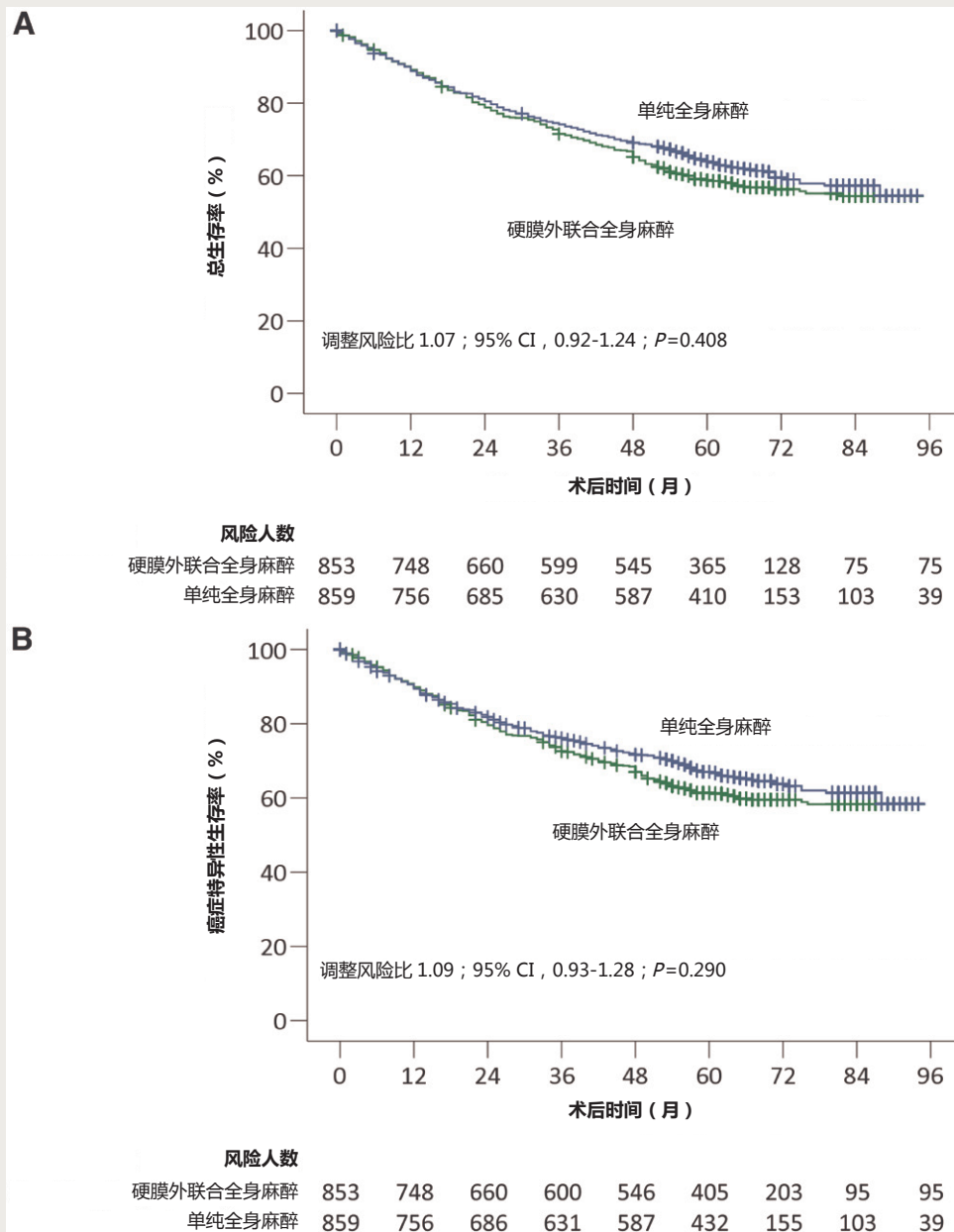


图 2. 总生存率 (A) 和癌症特异性生存率 (B) 的 Kaplan-Meier 生存曲线。多变量 Cox 比例风险模型根据年龄、性别、体重指数、Charlson 共病指数、手术类型、手术部位、癌症类型、肿瘤淋巴结转移分期和研究中心进行调整。交叉表示受审查的患者

述，事后和特定随机试验的可用数据表明，局部镇痛对癌症复发或患者的总体生存率没有显著影响。

在当前的研究中，硬膜外联合全身麻醉的患者在术后 3 年内的生理和心理得分略高，然而差异没有临床意义，同时生活质量的其余两个区域没有显著差异。同样两种麻醉方式对患者认知功能的影响也无差异。因此，尽管硬膜外联合全身麻醉在术后最初 7 天可以显著减少谵妄的发生，但对我们的长期结局没有任何改善。

在最初的随机患者中，95.0% (1,712 例 /1,802 例) 纳入了我们本次的长期随访分析。患者被排除的主要原

因是技术原因，因此不太可能由失访偏倚造成。同样，2.7% 的患者失访，但失访似乎是完全随机的，因此不太可能影响我们的结论。同时，大约 8% 的患者接受了非癌症手术，但这一比例在各组中具有可比性。两组之间的基线特征平衡，符合预期。

本研究的不足之处是本次试验的样本量是基于术后谵妄建立的而不是基于长期生存率。尽管如此，在为期 5.5 年的中位随访中，有 681 例死亡，我们的研究能够很好地检测硬膜外镇痛的 10% 获益，同时也有 99% 的效力证实 20% 的差异。

表 3. 长期随访结果

	事件, n (%)	未调整 风险比 (95% CI) *	P 值	调整后 风险比 (95% CI) †	P 值
主要终点					
总生存期					
硬膜外联合全身麻醉 (n=853)	355 (42)	1.14 (0.98-1.32)	0.095	1.07 (0.92-1.24)	0.408
单纯全身麻醉 (n=859)	326 (38)	供参考		供参考	
总生存期 (按方案分析)					
硬膜外联合全身麻醉 (n=772)	311 (40)	1.10 (0.94-1.29)	0.230	1.03 (0.88-1.20)	0.749
单纯全身麻醉 (n=822)	309 (38)	供参考		供参考	
次要终点					
癌症特异性生存率 ‡					
硬膜外联合全身麻醉 (n=853)	327 (38)	1.17 (1.00-1.37)	0.055	1.09 (0.93-1.28)	0.290
单纯全身麻醉 (n=859)	292 (34)	供参考		供参考	
无复发生存率 §					
硬膜外联合全身麻醉 (n=853)	401 (47)	1.05 (0.92-1.21)	0.462	0.97 (0.84-1.12)	0.692
单纯全身麻醉 (n=859)	389 (45)	供参考		供参考	
无事件生存率					
硬膜外联合全身麻醉 (n=853)	466 (55)	1.05 (0.92-1.20)	0.442	0.99 (0.86-1.12)	0.815
单纯全身麻醉 (n=859)	450 (52)	供参考		供参考	
癌症患者的预期结局					
总生存率					
硬膜外联合全身麻醉 (n=781)	342 (44)	1.14 (0.98-1.33)	0.088	1.06 (0.91-1.24)	0.449
单纯全身麻醉 (n=793)	316 (40)	供参考		供参考	
癌症特异性生存率 ‡					
硬膜外联合全身麻醉 (n=781)	327 (42)	1.18 (1.01-1.38)	0.039	1.09 (0.93-1.28)	0.290
单纯全身麻醉 (n=793)	292 (37)	供参考		供参考	
无复发生存率 §					
硬膜外联合全身麻醉 (n=781)	388 (50)	1.06 (0.92-1.22)	0.448	0.97 (0.84-1.11)	0.631
单纯全身麻醉 (n=793)	379 (48)	供参考		供参考	
无事件生存率					
硬膜外联合全身麻醉 (n=781)	442 (57)	1.05 (0.92-1.20)	0.451	0.98 (0.86-1.12)	0.743
单纯全身麻醉 (n=793)	429 (54)	供参考		供参考	

* 生存分析和 log-rank 检验。† 根据年龄、性别、体重指数、Charlson 共病指数、手术类型、手术位置、癌症类型、肿瘤-淋巴结转移分期和研究中心调整的多变量 Cox 比例风险模型。‡ 癌症特异性死亡。§ 死亡、复发或转移，以先出现者为准。|| 死亡、复发、转移、新发癌症（经病理检查证实）或新发非癌症疾病（需再次住院和/或手术，见补充数字内容 2 的表 S4，<http://links.lww.com/ALN/C627>），以先出现者为准。

我们在此报告了一项基于基础试验的患者随访结果，该试验预设了术后长期总生存率为主要终点。正如在其他大型试验中常见的，我们分别比较了之前的短期结局和现在的长期结局。对于每个部分的结局分析，其在生理学上是完全不同的，并将其按年份分开。因此，我们没有去纠正多种结果。同时多样性的补偿也不会改变我们的最终结局。

对接受硬膜外镇痛的患者给予硬膜外舒芬太尼（一种短效阿片类药物），而对接受静脉镇痛的患者给予静脉内吗啡（一种长效阿片类药物）。这两种阿片类药物

可能对癌症生长、肿瘤发生和免疫抑制有不同的作用，可能会使我们对研究结果的解释复杂化^[37]。最后，一些未知因素可能影响患者的生存，特别是肿瘤特征。但在这个大型随机试验中，似乎不太可能存在与麻醉管理相关的系统性差异。

综上所述，在接受大型非心脏的胸腹手术的老年患者中，硬膜外联合全身麻醉 + 硬膜外镇痛并没有改善患者的总生存率或肿瘤特异性生存率。因此，可以根据短期结局，以及患者和临床医生的偏好，合理选择硬膜外联合全身麻醉或单纯全身麻醉与静脉阿片类药物镇痛。

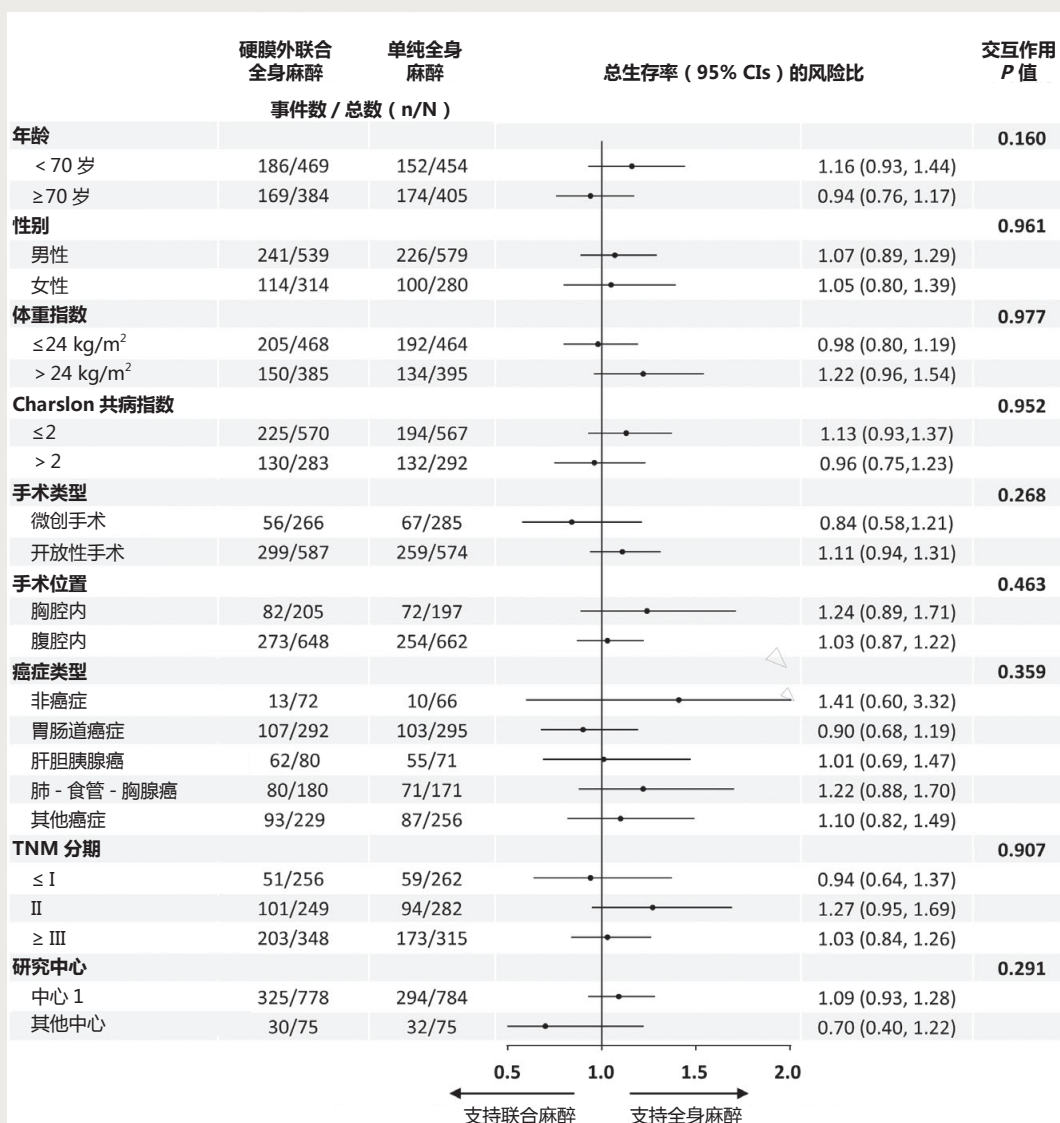


图 3. 所有患者的森林图。森林图评估预先选择的基线因素之间的相互作用，以及硬膜外联合全身麻醉与单纯全身麻醉对总生存率的影响。图中列出了风险比和调整后的 95% CI。用多变量 Cox 比例风险模型估计总风险比，该模型根据年龄、性别、体重指数、Charlson 共病指数、手术类型、手术部位、癌症类型、肿瘤淋巴结转移分期和研究中心等预选基线因素进行调整。对于亚组分析，我们调整相同的基线变量，通过主要结局的协变量相互作用来评估治疗。

致谢

Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge Kun Yu, B.S.Med. (Peking University First Hospital, Beijing, China), Guan-Nan Kang, M.D. (Peking University People's Hospital, Beijing, China), Xin-Guang Wang, M.D., and Yan-Li Li, M.D. (Peking University Third Hospital, Beijing, China), and Jun-Jie Zheng, M.D. (Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, China) for their help in acquisition of data and/or classification of the tumor-node-Metastasis stage. The authors also thank all the participating patients and their family

members.

资助

Research Support

Supported by National Key R&D Program of China (Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China, Beijing, China) grant No. 2018YFC2001800 and Peking University (Beijing, China) Clinical Research Program grant No. PUCRP201101.

利益冲突

Competing Interests

The authors declare no competing interests.

可再生科学

Reproducible Science

Full protocol available at: dxwang65@bjmu.edu.cn. Raw data available at: dxwang65@bjmu.edu.cn.

通信地址

Correspondence

Address correspondence to Dr. Wang: Peking University First Hospital, Beijing 100034, China. dxwang65@bjmu.edu.cn or wangdongxin@hotmail.com. This article may be accessed for personal use at no charge through the Journal Web site, www.anesthesiology.org.

参考文献

References

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:394–424
- Fokas E, Engenhart-Cabillie R, Daniilidis K, Rose F, An HX: Metastasis: The seed and soil theory gains identity. *Cancer Metastasis Rev* 2007; 26:705–15
- Sessler DI: Long-term consequences of anesthetic management. *A_{NESTHESIOLOGY}* 2009; 111:1–4
- Dubowitz JA, Sloan EK, Riedel BJ: Implicating anaesthesia and the perioperative period in cancer recurrence and metastasis. *Clin Exp Metastasis* 2018; 35:347–58
- Yamaguchi K, Takagi Y, Aoki S, Futamura M, Saji S: Significant detection of circulating cancer cells in the blood by reverse transcriptase–polymerase chain reaction during colorectal cancer resection. *Ann Surg* 2000; 232:58–65
- Melamed R, Rosenne E, Shakhar K, Schwartz Y, Abudarham N, Ben-Eliyahu S: Marginating pulmonary- NK activity and resistance to experimental tumor metastasis: Suppression by surgery and the prophylactic use of a β -adrenergic antagonist and a prostaglandin synthesis inhibitor. *Brain Behav Immun* 2005; 19:114–26
- Ezhevskaya AA, Ovechkin AM, Prusakova ZB, Zagrekov VI, Mlyavykh SG, Anderson DG: Relationship among anesthesia technique, surgical stress, and cognitive dysfunction following spinal surgery: A randomized trial. *J Neurosurg Spine* 2019 [Epub ahead of print]
- Ahlers O, Nachtigall I, Lenze J, Goldmann A, Schulte E, Hohne C, Fritz G, Keh D: Intraoperative thoracic epidural anaesthesia attenuates stress-induced immunosuppression in patients undergoing major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2008; 101:781–7
- Hodgson PS, Liu SS: Epidural lidocaine decreases sevoflurane requirement for adequate depth of anesthesia as measured by the Bispectral Index monitor. *A_{NESTHESIOLOGY}* 2001; 94:799–803
- Bar-Yosef S, Melamed R, Page GG, Shakhar G, Shakhar K, Ben-Eliyahu S: Attenuation of the tumor-promoting effect of surgery by spinal blockade in rats. *A_{NESTHESIOLOGY}* 2001; 94:1066–73
- Cakmakaya OS, Kolodzie K, Apfel CC, Pace NL: Anaesthetic techniques for risk of malignant tumour recurrence. *Cochrane DB Syst Rev* 2014:Cd008877
- Grandhi RK, Lee S, Abd-Elseyed A: The relationship between regional anesthesia and cancer: A metaanalysis. *Ochsner J* 2017; 17:345–61
- Lusty AJ, Hosier GW, Koti M, Chenard S, Mizubuti GB, Jaeger M, Siemens DR: Anesthetic technique and oncological outcomes in urology: A clinical practice review. *Urol Oncol* 2019; 37:845–52
- Li YW, Li HJ, Li HJ, Feng Y, Yu Y, Guo XY, Li Y, Zhao BJ, Hu XY, Zuo MZ, Zhang HY, Wang MR, Ji P, Yan XY, Wu YF, Wang DX: Effects of two different anesthesia-analgesia methods on incidence of postoperative delirium in elderly patients undergoing major thoracic and abdominal surgery: Study rationale and protocol for a multicenter randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol* 2015; 15:144
- Li Y-W, Li H-J, Li H-J, Zhao B-J, Guo X-Y, Feng Y, Zuo M-Z, Yu Y-P, Kong H, Zhao Y, Huang D, Deng CM, Hu X-Y, Liu P-F, Li Y, An H-Y, Zhang H-Y, Wang M-R, Wu Y-F, Wang D-X, Sessler DI; Peking University Clinical Research Program study group: Delirium in older patients after combined epidural–general anesthesia or general anesthesia for major surgery: A randomized trial. *A_{NESTHESIOLOGY}* 2021 [Epub ahead of print]
- AJCC (American Joint Committee on Cancer): Cancer Staging Manual, 8th edition. Chicago, Springer, 2017
- Sarfati D, Blakely T, Pearce N: Measuring cancer survival in populations: Relative survival vs. cancer-specific survival. *Int J Epidemiol* 2010; 39:598–610
- Meng C, Zhang XQ, Bi ZY, Wei GZ, Zhou JS, Wang H, Sun HL: Telephone interview for cognitive status- modified used in screening cognitive impairment. *Zhong Hua Shen Jing Ke Za Zhi* 2005; 38:30–3
- Howard R, Phillips P, Johnson T, O’ Brien J, Sheehan B, Lindsay J, Bentham P, Burns A, Ballard C, Holmes C, McKeith I, Barber R, Denning T, Ritchie C, Jones R, Baldwin A, Passmore P, Findlay D, Hughes A, Macharouthu A, Banerjee S, Jones R, Knapp M, Brown RG, Jacoby R, Adams

- J, Griffin M, Gray R: Determining the minimum clinically important differences for outcomes in the DOMINO trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26:812–7
20. Hao YT, Fang JQ, Power M, Wu SM, Zhu SM: The equivalence of WHOQOLBREF among 13 culture versions. *Zhong Guo Xin Li Wei Sheng Za Zhi* 2006; 20:71–5
 21. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW: Interpretation of changes in health-related quality of life: The remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care* 2003; 41:582–92
 22. Austin PC: Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. *Stat Med* 2009; 28:3083–107
 23. Thepsoparn M, Sereeyotin J, Pannangpetch P: Effects of combined lower thoracic epidural/general anesthesia on pain control in patients undergoing elective lumbar spine surgery: A randomized controlled trial. *Spine (Phila Pa 1976)* 2018; 43:1381–5
 24. Chamaraux-Tran TN, Piegeler T: The amide local anesthetic lidocaine in cancer surgery: Potential antimetastatic effects and preservation of immune cell function? A narrative review. *Front Med (Lausanne)* 2017; 4:235
 25. Tedore T: Regional anaesthesia and analgesia: Relationship to cancer recurrence and survival. *Br J Anaesth* 2015; 115(Suppl 2):ii34–45
 26. Wall T, Sherwin A, Ma D, Buggy DJ: Influence of perioperative anaesthetic and analgesic interventions on oncological outcomes: A narrative review. *Br J Anaesth* 2019; 123:135–50
 27. Grosu I, Lavand'homme P: Continuous regional anesthesia and inflammation: A new target. *Minerva Anesthesiol* 2015; 81:1001–9
 28. Kim R: Effects of surgery and anesthetic choice on immunosuppression and cancer recurrence. *J Transl Med* 2018; 16:8
 29. Boland JW, Pockley AG: Influence of opioids on immune function in patients with cancer pain: From bench to bedside. *Br J Pharmacol* 2018; 175:2726–36
 30. Christopherson R, James KE, Tableman M, Marshall P, Johnson FE: Long-term survival after colon cancer surgery: A variation associated with choice of anesthesia. *Anesth Analg* 2008; 107:325–32
 31. Tsui BC, Rashid S, Schopflocher D, Murtha A, Broemling S, Pillay J, Finucane BT: Epidural anesthesia and cancer recurrence rates after radical prostatectomy. *Can J Anaesth* 2010; 57:107–12
 32. Binczak M, Tournay E, Billard V, Rey A, Jayr C: Major abdominal surgery for cancer: Does epidural analgesia have a long-term effect on recurrence-free and overall survival? *Ann Fr Anesth Reanim* 2013; 32:e81–8
 33. Myles PS, Peyton P, Silbert B, Hunt J, Rigg JR, Sessler DI; ANZCA Trials Group Investigators: Perioperative epidural analgesia for major abdominal surgery for cancer and recurrence-free survival: Randomised trial. *BMJ* 2011; 342:d1491
 34. Karmakar MK, Samy W, Lee A, Li JW, Chan WC, Chen PP, Tsui BCH: Survival analysis of patients with breast cancer undergoing a modified radical mastectomy with or without a thoracic paravertebral block: a 5-year follow-up of a randomized controlled trial. *Anticancer Res* 2017; 37:5813–20
 35. Sessler DI, Pei L, Huang Y, Fleischmann E, Marhofer P, Kurz A, Mayers DB, Meyer-Treschan TA, Grady M, Tan EY, Ayad S, Mascha EJ, Buggy DJ; Breast Cancer Recurrence Collaboration: Recurrence of breast cancer after regional or general anaesthesia: A randomised controlled trial. *Lancet* 2019; 394:1807–15
 36. Sessler DI, Riedel B: Anesthesia and cancer recurrence: Context for divergent study outcomes. *ANESTHESIOLOGY* 2019; 130:3–5
 37. Carli M, Donnini S, Pellegrini C, Coppi E, Bocci G: Opioid receptors beyond pain control: The role in cancer pathology and the debated importance of their pharmacological modulation. *Pharmacol Res* 2020; 159:104938

点评

全身麻醉联合硬膜外镇痛对肿瘤患者远期预后的改善是否多此一举？

胡霞蔚 方向明 浙江大学医学院附属第一医院

2018 年全球新诊断的癌症病例数达 1,810 万例，960 万例死于癌症^[1]。化疗和放疗在肿瘤治疗中取得了相当显著的进展，但外科手术切除癌性病灶是大部分实体瘤患者的首选治疗方式^[2]。进行手术时离不开麻醉，麻醉医师在制定麻醉方案时，不仅要关注安全性，也要重视患者术后快速康复和远期的预后。

Ya-Ting Du 等^[3]学者于 2015 年开展的多中心、开放性、随机、平行对照的临床研究中，纳入了 1,802 例胸或腹部肿瘤根治手术的老年患者，分别采用术中硬膜外 - 全身麻醉联合术后硬膜外镇痛或术中全身麻醉联合术后静脉镇痛。研究发现，硬膜外 - 全身麻醉联合方案减少了围术期全身麻醉药物和阿片类药物的用量，减少了术后谵妄的发生，下调了手术应激反应和炎症反应。而在 5 年远期预后随访时发现，使用两种麻醉方案的患者，总体预后无显著性差异。远期预后参数包括病理诊断癌症分数、肿瘤 - 淋巴结 - 转移分期的分布、癌症特异性生存期、无复发生存期和无事件生存期。在随访的第 3 年，该研究通过电话访谈 12 项和 24 项问卷记录分别来评估受试者的术后认知功能和术后生活质量。研究结果报道，使用硬膜外 - 全身麻醉联合方案的患者的生活质量存在高于单纯全身麻醉组患者的倾向，但该差异无临床意义。

该研究虽然是一个阴性结果，但是前瞻性队列研究纳入研究人数之多、观察时间之长，对临床麻醉工作者的麻醉方式选择有一定的指导意义。尽管如此，我们也不应认为硬膜外 - 全身麻醉联合术后硬膜外镇痛对改善老年肿瘤患者远期预后是多此一举。

然而，本研究仍存在待完善之处，如有关认知功能和生活质量随访评估的研究时期和其他重要参数的一致性，肿瘤患者远期康复指标能结合肿瘤患者分子水平的分期分级、肿瘤靶向治疗方案的均质性。

参考文献

1. Bray, F. et al., Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018. 68(6): p. 394-424.
2. Miller, K.D. et al., Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*, 2016. 66(4): p. 271-89.
3. Li, Y.W. et al., Effects of two different anesthesia-analgesia methods on incidence of postoperative delirium in elderly patients undergoing major thoracic and abdominal surgery: study rationale and protocol for a multicenter randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*, 2015. 15: p. 144.

This Chinese commentary is provided by the editorial board members of the Chinese local edition of *Anesthesiology* and is not a translation of all or part of *Anesthesiology* original content, and has not been peer-reviewed.”

本中文评论由《麻醉学》中文版编委会成员提供，并非全部或部分为《麻醉学》原文的翻译，未经同行评审。

ANESTHESIOLOGY

COVID-19 患者的紧急气道管理：一项前瞻性国际多中心队列研究

Emergency Airway Management in Patients with COVID-19: A Prospective International Multicenter Cohort Study

Danny J. N. Wong, Kariem El-Boghdadly, Ruth Owen, Craig Johnstone, Mark D. Neuman, Paweł Andruszkiewicz, Paul A. Baker, F.A.N.Z.C.A., Bruce M. Biccard, Gregory L. Bryson, Matthew T. V. Chan, Ming Hua Cheng, Ki Jinn Chin, Mark Coburn, Malin Jonsson Fagerlund, Clara A. Lobo, Eugenio Martinez-Hurtado, Sheila N. Myatra, Paul S. Myles, Guillermo Navarro, Ellen O' Sullivan, Laura Pasin, Kathleen Quintero, Nabil Shallik, Faisal Shamim, Wilton A. van Klei, Imran Ahmad

翻译：杨谦梓 周芳 空军军医大学西京医院麻醉科；审校：路志红 空军军医大学西京医院麻醉科

编辑视角

关于本话题的已知内容

- IntubateCOVID 是一个大型的、多国的、多专业的、自愿的、自我报告的数据库，该数据库是围绕 2020 年 3 月大范围爆发 COVID-19 后对已知或疑似 COVID-19 患者进行过插管的医护人员建立的数据库。主要收集与插管相关的从业人员和医院层面的特征信息，不收集患者的相关信息。医疗从业者在该数据库中记录任何后续可能提示感染了 COVID-19 的症状或阳性检验的结果。

本文提供的新观点

- 在针对 32 个国家 / 地区 607 家机构的 1,722 名临床医师完成的 4,476 次插管中，对与首次插管成功这一主要结局相关的插管和操作者的特征进行了二次分析，并考虑了高收入和低中收入国家之间的成功率差异。
- 尽管 89.7% 的插管操作在首次尝试时成功，但仍有 0.5% 的插管需要四次或以上的尝试，还有 0.2% 的插管需要进行紧急手术以建立气道，多因素共同导致的插管失败占 0.8%。
- 多变量分析结果表明，在快速顺序插管中，当操作者使用电动滤尘呼吸器且经验更丰富时，首次成功插管的可能性更大。

- 与高收入国家相比，中低收入国家首次插管成功的可能性约为 50%。
- 上述结果为全球和地方制定有关本次及未来流行病的决策提供了可能有用的信息。然而，由于观察研究为性质，且缺乏患者层面的特征，因此仍有很大的研究空间。

摘要

背景：

COVID-19 患者接受有创机械通气时需要行气管插管。本文旨在描述紧急插管的实践，预估插管操作的成功率和并发症，并探讨高收入国家和中低收入国家插管操作和结局方面的差异。作者推测 COVID-19 患者紧急气道管理是否成功与地域和操作步骤等因素有关。

方法：

作者对 2020 年 3 月 23 日-10 月 24 日期间的案例进行前瞻性队列观察研究，其中包括 32 个国家 607 个机构的 1,722 名临床医师对需要行机械通气的疑似或确诊 COVID-19 感染患者进行的 4,476 次紧急气管插管。作者研究了插管操作与操作者特征间的关联，主要指标是首次插管成功。

结果：

有 4,017 次 /4,476 次（89.7%）操作是首次气管插

管成功，而 4,476 次中有 23 次 (0.5%) 需要四次或更多次的插管。共有 10 例需行紧急手术建立气道—发生率大约为 1/450 (4,476 次中有 10 次)。插管失败 (定义为进行四次或以上的紧急手术建立气道，或最终放置声门上气道工具) 发生率大约是 1/120 (4,476 次中有 36 次)。相比于非快速顺序诱导，首次插管成功更有可能发生在快速顺序诱导时 (调整后的比值比 [odds ratio, OR] 为 1.89; 95% 置信区间 [confidence interval, CI], 1.49-2.39; $P < 0.001$)，以及当操作者使用电动滤尘呼吸器而不是非电动呼吸器时 (校正 OR, 1.60; 95% CI, 1.16-2.20; $P = 0.006$)，或是由具有 COVID-19 插管经验的操作者来进行时 (校正 OR, 每次额外插管的调整后 OR, 1.03; 95% CI, 1.01-1.06; $P = 0.015$)。与高收入国家相比，在中低收入国家首次插管成功的可能性较小 (校正 OR, 0.57; 95% CI, 0.41-0.79; $P = 0.001$)。

结论：

作者报告了 COVID-19 患者需要进行紧急气道管理时的气管插管失败率和需要进行紧急手术建立气道的发生率，并分析了成功插管的相关因素。在管理 COVID-19 患者时应考虑气管插管的风险因素。

(ANESTHESIOLOGY 2021; 135:292-303)

气道管理一般比较安全，且对其的了解较为清晰，在不同情况下进行气管插管的风险相对明确^[1,2]。然而，自世界卫生组织 (日内瓦，瑞士) 2020 年 3 月 11 日宣布 COVID-19 流行以来^[3]，先前从未考虑过的新因素正在使临床操作变得复杂，各个国家的气道管理方式均面临改变。

对疑似或确诊的 COVID-19 患者进行气管插管可能给患者和医护人员带来极大风险。此外，气道管理过程中含 SARS-CoV-2 的患者分泌物可能会被雾化。气道管理人员及其医疗团队必须穿戴合适的个人防护设备，以尽量减少自己和他人的感染风险^[4,5]。基于上述原因，传染病流行期间的气道管理安全一直是文献中密切关注的话题^[6-9]。

与疫情期间的许多临床操作一样，气道管理策略在这一阶段发生了快速变化，但新发展仍缺乏有力的证据支持。临床专家在疫情早期发布了指导专业人员进行气管插管操作的指南，以最大程度地保障患者和医护人员的安全^[10-12]。这些指南的共同主题包括：限制参加操作

的人员数量；穿戴合适的个人防护装备；部署最熟练的气道管理人员进行气道干预管理；使用可视喉镜作为主要插管设备；以及避免进行可能产生雾化的操作，如高流量鼻导管吸氧和球囊面罩通气^[13]。

关于医疗人员安全操作流程的循证医学证据虽然在逐步增加，但 COVID-19 患者气道管理的操作和以患者为中心的风险尚未见广泛报道。此外，气道管理及其成效也可能存在地区和全球差异，特别是在医疗系统发达的高收入国家和资源较少的中低收入国家之间，但目前学界仍未有可对比的数据。同时，许多已发表文章中的建议都来自于高收入国家的临床医师，很少考虑到在资源相对匮乏的环境中可能存在的气道工具、资源、培训和 / 或人员配置的差异。

因此，我们试图用 intubateCOVID 登记的数据来分析疫情期间国际上气道管理的情况。IntubateCOVID 是一个由参与过疑似和确诊 COVID-19 患者气道管理的医护人员组成的多国合作组织，并且在 COVID-19 疫情公布后迅速召集而成^[14]。本研究的目标是：(1) 评估气管插管的成功率和并发症；(2) 描述国际上对于疑似或确诊的 COVID-19 患者进行气道管理的实践；(3) 明确高收入国家和中低收入国家在插管操作和成效方面的全球性差异。我们的假设是 COVID-19 患者紧急气道管理是否成功与地域和操作因素有关。

材料和方法

我们进行了一项前瞻性、国际性、多中心、观察性队列研究，并按照加强流行病学观察研究报告 (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology, STROBE) 指南报告了的研究结果^[15]。从 intubateCOVID 国际化的用户报告登记系统中提取数据，该系统登记的是对疑似或确诊的 COVID-19 患者进行气道管理的案例。收集数据的目的是调查参与 COVID-19 气道管理的医护人员中 COVID-19 的传播风险。本次我们对这些数据进行了二次分析。研究纳入的是 2020 年 3 月 23 日 -2020 年 10 月 24 日进行气道管理的案例。通过国内和国际专业组织以及社交媒体获知这一登记系统后，参与疑似或确诊 COVID-19 患者气道管理操作的医护人员将受邀报告他们对疑似或确诊的 COVID-19 患者气道管理的情况。

数据集细节和变量

注册数据是通过一个安全的网络数据库 (Knack.

com; Evenly Odd, Inc., 美国)收集的。在注册时, 用户提供了他们的基础信息, 包括机构和国籍, 此后使用注册表记录所有气管插管操作的细节。用户可以提交他们参与的任何气道管理事件的数据, 无论是作为操作者(执行气道操作的医师)还是作为助手(手术期间出现在床边, 但不直接执行气道手术的医师)。注册表中还会收集个人防护装备的使用情况、气道管理程序的执行情况以及气道管理的结果等数据, 包括具体的操作细节(如是否进行快速顺序诱导)、使用的喉镜设备、室息氧合、面罩通气和声门上气道设备。所有的数据均为必填项, 以减少数据丢失的风险。推导出一个计算变量用来代表 COVID-19 气管插管的累积临床经验, 其定义为同一操作者在当前插管操作之前, 已在系统中记录的先前插管次数(例如, 对于在系统中记录了三次插管的医护人员, 第一次将记录为 0, 第二次将记录为 1 次, 第三次将记录前两次的插管次数, 即为 2)。关于 intubateCOVID 系统数据收集过程的更多细节, 包括完整的纳入和排除标准已在既往文献中描述^[14]。为确保不进行重复分析, 仅纳入了执行气道管理的操作者报告的对疑似或确诊的 COVID-19 患者的气道管理操作, 这些患者需要气管插管的适应证包括 COVID-19 导致的原发性呼吸系统恶化: 呼吸衰竭恶化需要机械通气、格拉斯哥昏迷评分较低患者的气道保护和心搏呼吸停止。我们排除了以下情况的气道管理案例: 择期气管造口术插管、全麻手术、重症加强护理病房(intensive care unit, ICU)内的其他气道操作, 如更换气管导管, 以及其它情况。

国家收入水平的定义来自经济合作与发展组织(巴黎, 法国)下属发展援助委员会的官方发展援助名单, 该名单列出了所有具有资格接受官方发展援助的国家和地区, 并以人均国民总收入为基础(见: <http://www.oecd.org/dac/financing-sustainable-development/development-finance-standards/>; 2021 年 4 月 13 日)。该名单将中低收入国家定义为 2016 年人均国民总收入低于或等于 12,235 美元的国家。本研究纳入的国家及其国民收入的完整清单见补充材料(<http://links.lww.com/ALN/C617>)。

本文分析的主要指标是首次行气管插管的成功率, 次要指标是紧急气道手术的发生率(针式环甲膜切开术、套管式环甲膜切开术或气管切开术)和气管插管失败的发生率。根据困难气道协会(伦敦, 英国)的指南, 将失败的气管插管定义为需要行四次或更多次尝试的插管, 放置声门上气道装置作为最终记录的气道装置, 或

需要行紧急气道手术^[16]。

研究管理

本研究的机构审查是由英国盖伊和圣托马斯国民保健信托基金会(伦敦, 英国)完成的, 根据英国卫生研究局(伦敦, 英国)的服务评估指南(服务评估识别号 10769), 登记在册的数据收集不需要进行伦理审批。随后, 其他参与国中至少有一个国家的医院也获得了类似认可。(其他司法管辖区的更多管理批准细节可在以下网站获得: <https://intubatecovid.org/supporting-documents>; 2021 年 4 月 13 日)。数据的存储和处理符合欧盟通用数据保护条例和欧盟-美国隐私保护框架(华盛顿哥伦比亚特区)。个人用户的注册及随后的数据提交完全自愿。在网上注册详细资料时, 所有参与者均同意保持联系以进行后续的跟踪研究, 并同意将其数据纳入本研究进行展示或发表以及存储在一个线上加密数据库中。根据数据保护条例原则, 只有研究小组成员可以访问这些数据。

统计分析

对气管插管的特征和结果进行描述性统计, 按国家收入水平进行汇总和分层报告。对于符合正态分布或均匀分布的连续变量采用均值 \pm 标准差(standard deviation, SD)表示; 偏态分布的数据用中位数(四分位数)表示; 离散变量则用数字与比例报告。

在比较中低收入国家和高收入国家之间的某些插管特征的比例时, 采用双样本卡方独立性检验和耶茨连续性校正。为了说明操作者气管插管经验的聚类特性, 在单变量和多变量分析中使用了带有随机截距的混合效应逻辑回归模型。首先, 进行单变量分析, 研究插管信息和操作者特征与首次插管成功这一预先指定的二元结果之间的关联。其次, 对所有在单变量分析中具有显著性差异的协变量进行多变量拟合, 从而在调整混杂因素的同时确定哪些变量与结果独立相关。回归模型中的变量是根据临床上和科学上可能影响插管成功率的因素来选择的。为了便于混合效应模型的拟合, 使用总平均值中心化将年龄进行标准化处理, 并重新调整 SD 单位。所有变量均不作为效应修饰因素进行分析。

将变量与结果之间的关系用一个有向无环图来进行说明(补充材料数字内容 1, 补充材料图 1, <http://links.lww.com/ALN/C617>)。随后, 我们进一步采用敏感性分析来探究信息簇的大小是否对我们的研究结果产生实质性影响, 因为簇大小与结局有关(插管次数增加与较

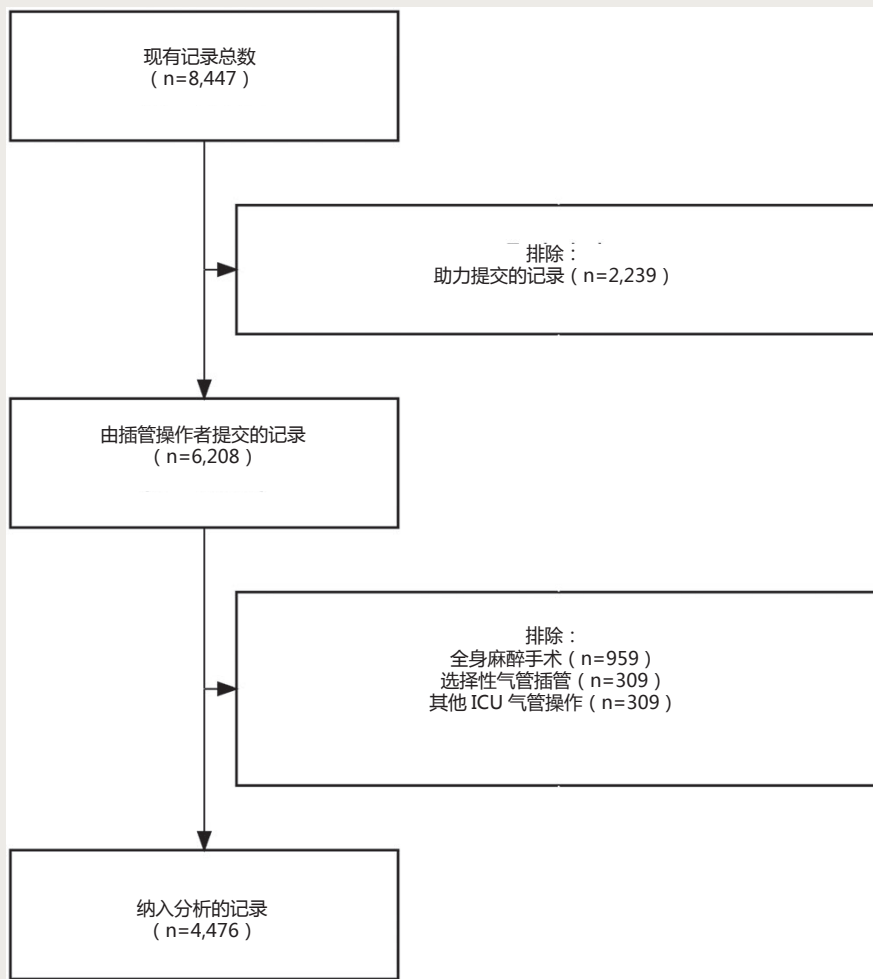


图 1. 分析中纳入和排除案例的流程图。ICU，重症加强护理病房

高的首次尝试成功率有关)。在敏感性分析中，我们只分析每位操作者的首次插管记录，从而消除了聚类影响。我们使用固定效应的逻辑回归模型，用相同的协变量减去先前 COVID-19 插管次数，重复进行多变量分析。

对于所有的统计检验，双侧 P 值小于 0.05 被认为具有统计学意义。本研究没有进行样本量分析，而是最大限度地利用该时间段内所有符合条件的样本。数据分析和统计计划是在获取数据后编写的。所有的分析都是在 R 版本 3.5.2 (R Foundation for Statistical Computing, 维也纳, 奥地利) 中进行。本文所报告的所有去识别化个体参与者数据都可以按需提供，同时配有统计分析代码。

结果

经排除，共有 4,476 例气管插管案例纳入统计 (图 1)。这些记录来自 32 个国家的 607 个机构 (图 2 和补充材料数字内容 1, 补充材料表 1, <http://links.lww.com/>

ALN/C617)，由 1,772 名操作者提交。无数据遗漏。大多数气管插管是在确诊 COVID-19 患者的气道管理过程中进行的 ($n=3,017$; 67.4%)。操作者报告的气管插管操作的中位数 (四分位数范围) 为 1 (1-3) 次。操作者的其他特征详见表 1。

在全球病例中，有 3,457 例 (77.2%) 气管插管案例使用了快速顺序诱导，889 例 (19.9%) 气管插管案例使用了球囊面罩通气。3,366 (75.2%) 例案例在首次插管尝试时选择了可视喉镜。高收入国家在首次尝试气管插管时使用可视喉镜的比例高于中低收入国家 (分别为 81.9% 和 43.9%; $P<0.001$)。中低收入国家在气管插管时使用室息氧合技术的情况 (82.0%) 多于高收入国家 (51.8%; $P<0.001$)。表 2 总结了所记录的气管插管的其他特征。

个人防护装备

个人防护装备的使用情况普遍良好 (图 3)，大多

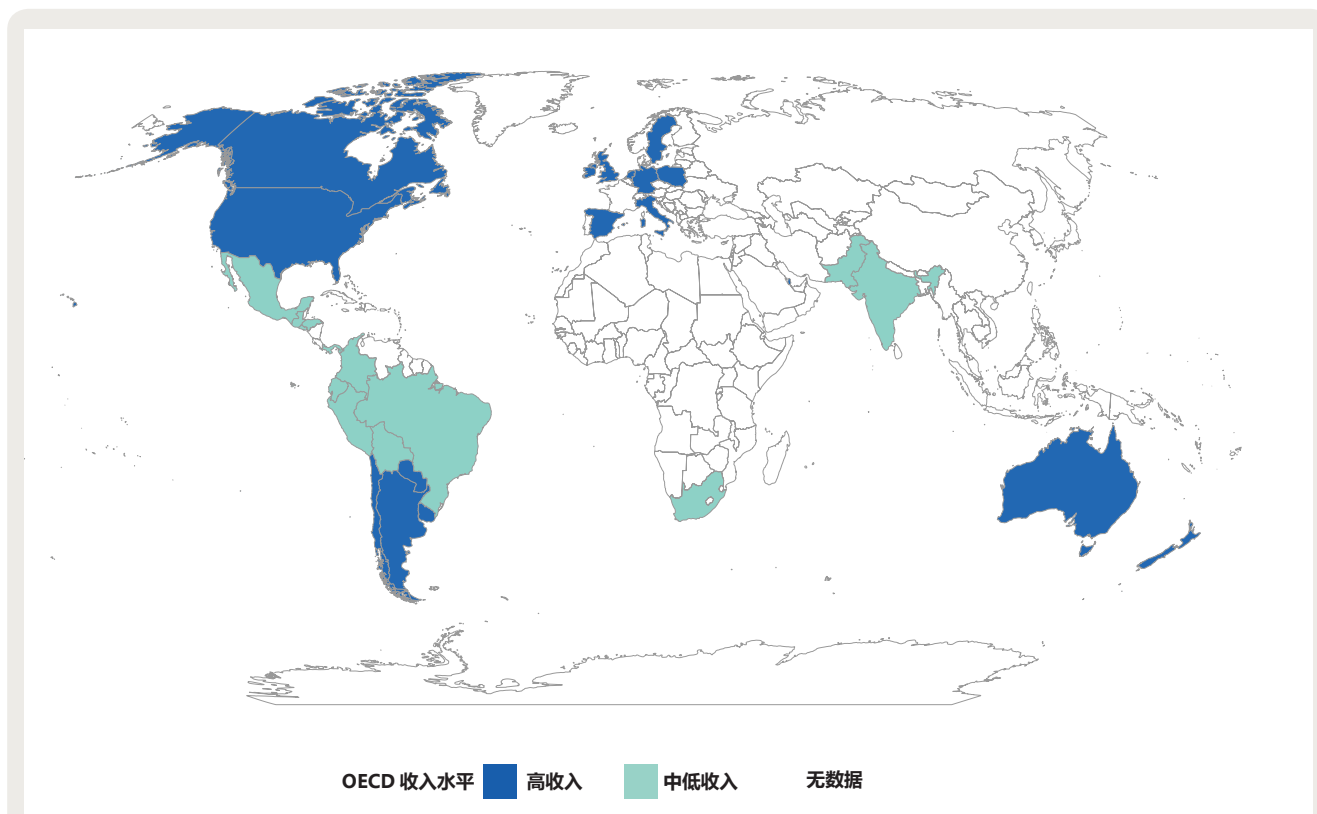


图 2. 数据提供者所属国家，按经济合作与发展组织提供的收入水平涂色

数操作者 ($n=3,930$; 87.8%) 在气管插管期间使用了世界卫生组织推荐的最低标准个人防护设备 (护目镜、呼吸器面罩、隔离衣和手套)。中低收入国家使用世界卫生组织推荐的最低标准个人防护设备的比例高于高收入国家 (分别为 93.2% 和 86.6%; $P<0.001$)。中低收入国家使用塑料洞巾 / 盒的比例 (36.4%) 也明显高于高收入国家 (5.1%; $P<0.001$)。

结果和并发症

4,017 例 (89.7%) 气管插管首次操作成功，而有 23 例 (0.5%) 需要进行四次或更多次尝试 (表 3)。总共报告了 10 例紧急气道手术—比例大约为 1/450。最后有 6 例放置了声门上气道装置 (0.1%)。气管插管失败的总比率为 0.8%，比例大约为 1/120 ($n=36$; 见补充数字内容 1, 补充材料表 2, <http://links.lww.com/ALN/C617>, 以了解困难插管和失败插管案例的特征)。

在多变量混合效应模型中，先前记录的完成 COVID-19 患者插管次数越多的操作者，首次插管成功的概率越大 (每次额外插管的校正 OR, 1.03; 95% CI, 1.01-1.06; $P=0.015$; 图 4)。操作者佩戴电动滤尘呼吸器的插管成功率比佩戴非电动呼吸器面罩 (如：

FFP2/FFP3/N95/N99) 的插管成功率更高 (校正 OR, 1.60; 95% CI, 1.16-2.20; $P=0.006$)。快速顺序诱导与首次插管尝试成功的可能性增加有关 (校正 OR, 1.89; 95% CI, 1.49-2.39; $P<0.001$)。使用可视喉镜、无动力呼吸机面罩、塑料洞巾 / 插管盒、插管位置和插管指征似乎与首次尝试的成功无关。高收入国家的气管插管首次插管成功率 (90.3%) 高于中低收入国家 (87.1%; 中低收入国家首次尝试成功的未校正 OR, 0.59; 95% CI, 0.42-0.82; $P=0.002$)。在完整的多变量回归模型中，对其他协变量进行调整后，这一影响依然存在 (校正 OR, 0.57; 95% CI, 0.41-0.79; $P=0.001$) (表 4)。对每个操作者所记录的第一次插管情况进行分析，结果没有显示出与主要结局的实质性关联 (补充数字内容 1, 补充表 3, <http://links.lww.com/ALN/C617>)。

讨论

我们对 COVID-19 重症患者的气道管理进行了大规模的前瞻性研究，研究获得的新数据有助于了解需要紧急气管插管的患者所面临的风险。在世界范围内，对 COVID-19 患者使用可视喉镜和气管插管的首次成功率都很高。插管困难或插管失败的发生率约为 1/120，而

表 1. 参与者特征

	总体 (n=1,772)
年龄, 岁, 中位数 (四分位数范围)	40 (34, 46)
性别	
男性, 数量 (%)	1,119 (63.1)
专业, 数量 (%)	
麻醉科	1,444 (81.5)
重症监护医学	272 (15.3)
其他	56 (3.2)
职位, 数量 (%)	
医师 (顾问/主治级)	1,285 (72.5)
医师 (培训级别)	372 (21.0)
非医师	115 (6.5)
国家, 数量 (%)	
澳大利亚	125 (7.1)
加拿大	49 (2.8)
智利	10 (0.6)
德国	33 (1.9)
香港特别行政区	25 (1.4)
印度	81 (4.6)
爱尔兰	23 (1.3)
巴基斯坦	19 (1.1)
波兰	32 (1.8)
卡塔尔	19 (1.1)
南非	52 (2.9)
西班牙	11 (0.6)
瑞典	70 (4.0)
荷兰	28 (1.6)
英国	700 (39.5)
美国	449 (25.3)
其他	46 (2.6)
国家收入状况, 数量 (%)	
高收入	1,595 (90.0)
中低收入	177 (10.0)

非医师职位包括注册麻醉护士和其他注册护理人员、手术室从业人员、医师助理、麻醉助理、高级重症监护从业者和医务辅助人员。参与者少于 10 人的国家被重新归类为“其他”，包括阿根廷、玻利维亚、巴西、哥伦比亚、厄瓜多尔、萨尔瓦多、危地马拉、洪都拉斯、意大利、墨西哥、新西兰、巴拿马、巴拉圭、秘鲁、新加坡和乌拉圭。

需行紧急手术建立气道的发生率约为 1/450。在快速顺序诱导过程中，当操作者佩戴电动滤尘呼吸器，以及当操作者先前有多次 COVID-19 气管插管记录时，首次气管插管的成功率较高。我们的数据突出了中低收入国家和高收入国家在气管插管操作和首次插管成功率方面可能存在的差异（校正 OR, 0.57; 95% CI, 0.41-0.79）。

COVID-19 患者的气管插管对于患者和执行操作的

医护人员均是一项高风险的操作^[10]。因 COVID-19 引起呼吸衰竭从而需入院进行有创机械通气的患者通常死亡率较高^[17-20]。迄今为止的文献主要关注了 COVID-19 患者在插管及长期机械通气后的中长期发病率和死亡率，而报道气管插管期间有关即刻出现并发症的报道很少，但此时患者发生急性并发症的风险最大。有关插管患者急性并发症的相关研究在 COVID-19 流行前已被广泛报道，本文仅增加了 COVID-19 患者的相关数据，可用于 COVID-19 患者和非 COVID-19 患者的气道管理。

在多种为非 COVID-19 患者进行气道管理的情况下，以前报告的气管插管失败率约为 1/700^[21]，而紧急手术建立气道的概率在单一国家的数据中估计在 1/1,400^[21,22]-1/50,000 之间^[1,2,23]；然而，在紧急情况下，插管失败的风险显然更高^[2,24]。既往数据显示，危重患者需紧急手术建立气道的比例从 0- 约 1/500 不等^[25,26]。事实上，我们的报告率与 Lockey 等有关院前创伤的危险环境中的插管失败率和紧急手术建立气道率相似，分别为 0.7% 和 0.5%^[27]。队列报告中的高风险可能是由多因素造成，涉及到患者和众多因素之间复杂的相互影响，如：患者可能出现生理上的困难气道、合并早期失代偿从而需要快速进行手术建立紧急气道，同时，操作者获得 COVID-19 气道管理培训的机会不同，患者管理中后勤方面的挑战，操作者对病毒传播的焦虑对工作表现的潜在影响，个人防护设备有可能影响沟通、舒适度和操作的熟练程度。我们的发现支持后一种可能性，即，使用电动滤尘呼吸器可以提高首次气管插管成功率。这可能是由于舒适度和能见度的提高带来的结果，也有可能受残留混杂因素影响，如高收入国家较高的资源可用性也会提高插管成功率。关于个人防护设备对患者风险的影响，虽然在临床前研究中已经有了相关数据^[28]，但都不是在 COVID-19 实践中得出的，因此还需要进一步研究。值得注意的是，对困难插管的定义不尽相同，因此，将我们的研究结果与其他数据进行比较十分具有挑战性。

我们发现，先前对 COVID-19 患者行插管的操作者的插管经验已报道，即将其记录为在当前插管事件之前开展的 COVID-19 插管次数，该次数与操作者首次插管尝试的成功率增加显著相关。这些结果表明，在实行 COVID-19 气管插管时，经验最丰富的气管操作者在进行该操作时成功率最高。后续的研究可以关注技能培训或模拟训练，以提高 COVID-19 患者插管成功率。此外，临床医师对高风险环境的适应，以及个人防护装备舒适

表 2. 气管插管特征

	总体情况 (n=4,476)	高收入 (n=3,683)	中低收入 (n=793)	P 值
地点				< 0.001
重症加强护理病房	2,818 (63.0)	2,179 (59.2)	639 (80.6)	
急诊科	781 (17.4)	705 (19.1)	76 (9.6)	
手术室套间	118 (2.6)	112 (3.0)	6 (0.8)	
医院其它地点	759 (17.0)	687 (18.7)	72 (9.1)	
指征				0.199
恶化的呼吸衰竭	3,999 (89.3)	3,300 (89.6)	699 (88.1)	
对低格拉斯哥昏迷评分者的气道保护	287 (6.4)	225 (6.1)	62 (7.8)	
心搏骤停	190 (4.2)	158 (4.3)	32 (4.0)	
插管时工作人员总数				< 0.001
1	33 (0.7)	11 (0.3)	22 (2.8)	
2	286 (6.4)	213 (5.8)	73 (9.2)	
3	2,681 (59.9)	2,084 (56.6)	597 (75.3)	
4	925 (20.7)	853 (23.2)	72 (9.1)	
5+	551 (12.3)	522 (14.2)	29 (3.7)	
操作者的职位				< 0.001
麻醉医师	3,648 (81.5)	3,096 (84.1)	552 (69.6)	
重症监护医师	595 (13.3)	378 (10.3)	217 (27.4)	
麻醉护士 / 手术室医务人员	127 (2.8)	127 (3.4)	0 (0.0)	
其他医师	67 (1.5)	45 (1.2)	22 (2.8)	
其他	39 (0.9)	37 (1.0)	2 (0.3)	
气道管理助手				< 0.001
麻醉护士 / 手术室医务人员	1,816 (40.6)	1,676 (45.5)	140 (17.7)	
麻醉医师	584 (13.0)	482 (13.1)	102 (12.9)	
重症监护医师	473 (10.6)	241 (6.5)	232 (29.3)	
其他医师	162 (3.6)	97 (2.6)	65 (8.2)	
其他护士	934 (20.9)	719 (19.5)	215 (27.1)	
其他	507 (11.3)	468 (12.7)	39 (4.9)	
快速顺序诱导	3,457 (77.2)	2,828 (76.8)	629 (79.3)	0.134
首次尝试的喉镜设备				< 0.001
直接喉镜	1,100 (24.6)	655 (17.8)	445 (56.1)	
可视喉镜	3,366 (75.2)	3,018 (81.9)	348 (43.9)	
光纤插管	10 (0.2)	10 (0.3)	0 (0.0)	
使用的室息氧合装置				< 0.001
面罩吸氧*	1,790 (40.0)	1,370 (37.2)	420 (53.0)	
传统的鼻插管	273 (6.1)	169 (4.6)	104 (13.1)	
高流量鼻腔吸氧	493 (11.0)	367 (10.0)	126 (15.9)	
非上述装置	1,920 (42.9)	1,777 (48.2)	143 (18.0)	
使用球囊面罩通气	889 (19.9)	657 (17.8)	232 (29.3)	< 0.001
个人防护设备面罩				0.129
仅无动力呼吸器	3,510 (78.4)	2,909 (79.0)	601 (75.8)	
电动滤尘呼吸器	905 (20.2)	724 (19.7)	181 (22.8)	
无口罩或仅有外科口罩	61 (1.4)	50 (1.4)	11 (1.4)	

数据为数量 (百分比)。

* 面罩吸氧是指在不使用球囊面罩通气的情况下, 使用面罩为呼吸暂停的患者输送氧气。

度的提高, 也可能有一定作用。

可以预见, 可视喉镜将广泛应用于 COVID-19 患者的气道管理过程中, 这一趋势值得关注。关于可视喉镜与直接喉镜的安全性和有效性的争论一直在持续^[29], 而且有研究呼吁在当前新型冠状病毒肺炎流行期间在重症监护环境中普及可视喉镜。然而, 我们的数据并没有显示出两者的首次插管成功率差异, 也没有显示出使用可视喉镜与 SARS-CoV-2 传播之间的关联^[14]。在对

COVID-19 患者进行气道管理时, 可视喉镜可能优于直接喉镜, 但本文的数据无法得到此结论。未来可以开展一些具有临床意义和临床价值的研究, 操作者和助手与患者气道的接近程度、插管速度、视野质量或术中的缺氧程度等方面的差异值得进一步研究。在本研究中, 参与研究的中低收入国家医院的可视喉镜使用率(50.1%) 低于高收入国家(82.2%), 但中低收入国家的资源可用性差别较大, 而我们的研究有可能更多来自于资源

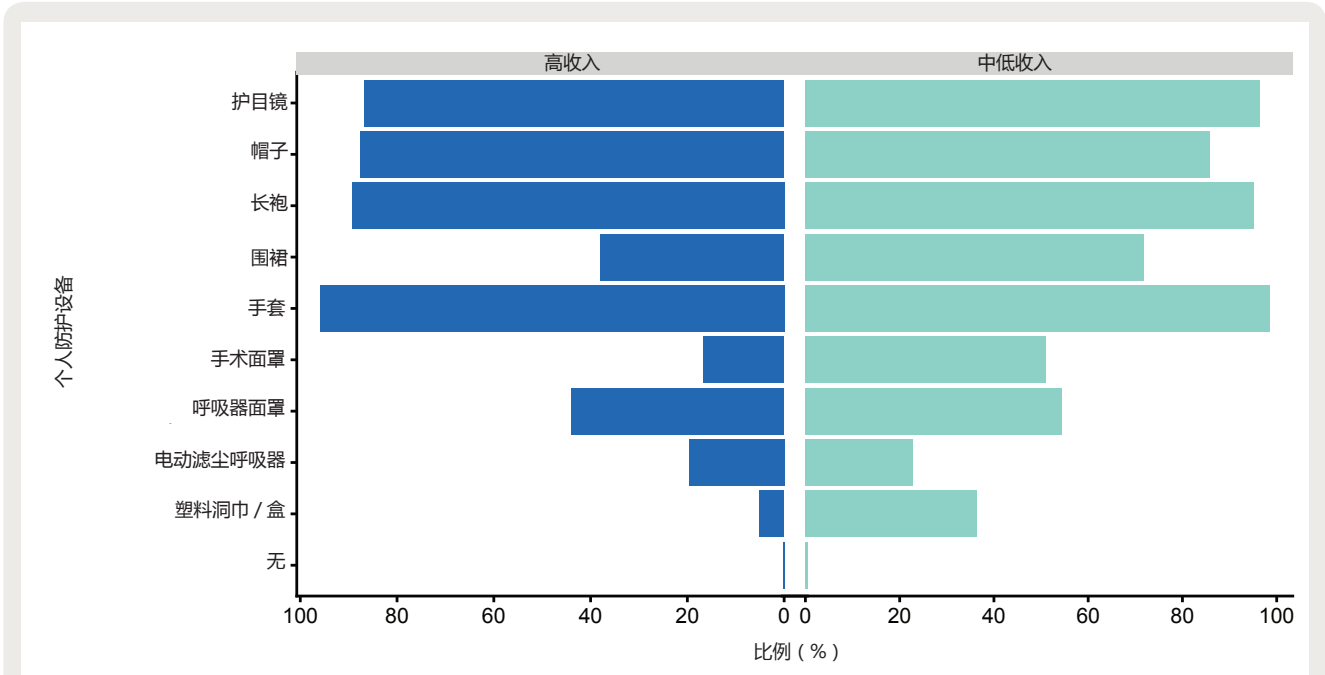


图 3. 操作者在气管插管过程中使用的个人防护设备，按经济合作与发展组织提供的收入状况进行分层。

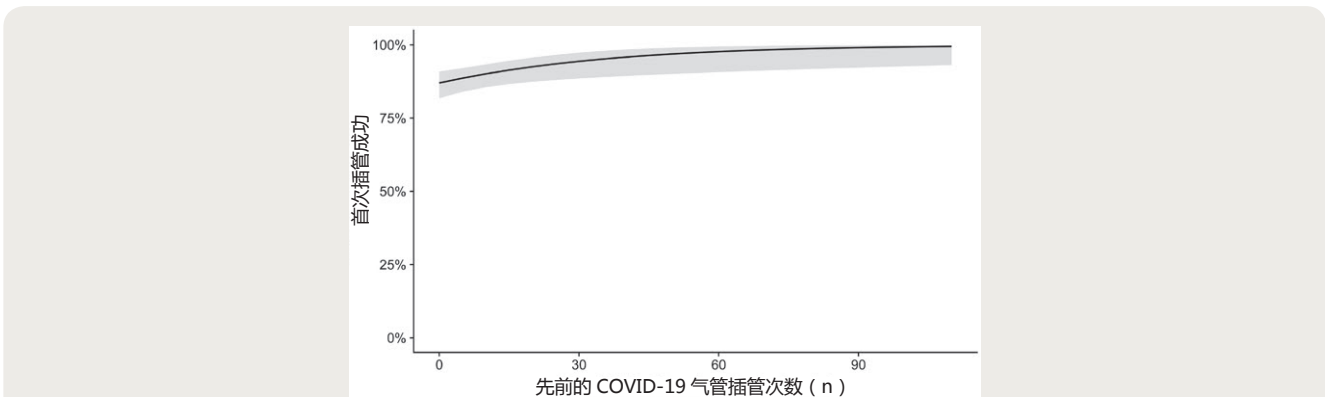


图 4. 当前插管事件之前的 COVID-19 气管插管次数与首次插管成功的可能性（从混合效应逻辑回归模型计算出的预测成功率）之间的关系图。在这个图中，其他模型协变量被设置为平均值（对于数值变量）或设置为其参考水平（对于分类变量）。黑线表示根据其他协变量调整后的先前 COVID-19 气管插管次数的预测估计值，灰色区域表示预测值的 95% CI。

表 3. 气管插管的尝试次数

尝试插管的次数	例数	%
1	4,017	89.7
2	361	8.1
3	75	1.7
4+	23	0.5

丰富的机构。这也可以从中、低等收入国家比高收入国家使用了更多的世界卫生组织标准个人防护装备这一点看出。

中低收入国家的首次插管成功率可能较低。造成这种情况的原因可能包括资源（设备和人员）的差异、当地插管指征的差异和患者入院时疾病的严重程度，以及

其他可能影响患者获得医疗服务的社会经济因素。此外，中低收入国家和高收入国家之间还有其他值得考虑的差异，例如中低收入国家的气管插管更多由重症监护医师执行，较少经培训的麻醉护士提供协助，以及中低收入国家进行插管工作的人员较少。由于对现有资源的需求不同，卫生系统的功能在重压下可能表现不佳。这一基于假设得出的发现具有重要且广泛的意义，值得进一步探讨。

然而，此处须强调研究的一些局限性。首先，对于一个自我报告的登记数据库而言，数据收集的性质可能会带来报告偏差。其次，参与 intubateCOVID 登记的操作者大多来自高收入国家，而来自经济合作与发展

表 4. 与首次插管成功有关的因素

		首次尝试成功率*	单变量†		多变量‡	
		数量 (%) 或 平均值 ±SD	OR (95% CI)	P 值	校正 OR (95% CI)	P 值
国家收入状况	高收入	3,326 (82.8)	--	0.002	--	0.001
	中低收入	691 (17.2)	0.59 (0.42-0.82)		0.57 (0.41-0.79)	
COVID-19 状态	确诊	2,711 (67.5)	--	0.466	--	--
	疑似	1,306 (32.5)	0.92 (0.73-1.16)		--	--
地点	其他医院地点	683 (17.0)	--	0.322	--	--
	急诊科	690 (17.2)	0.87 (0.61-1.25)		--	--
	重症加强护理病房	2,544 (63.3)	1.05 (0.77-1.43)		--	--
	手术间	100 (2.5)	0.65 (0.337-1.24)		--	--
适应证	恶化的呼吸衰竭	3,606 (89.8)	--	0.064	--	--
	心搏骤停	162 (4.0)	0.61 (0.385-0.98)		--	--
	对低格拉斯哥昏迷评分者行气道保护	249 (6.2)	0.74 (0.50-1.11)		--	--
快速顺序诱导	否	862 (21.5)	--	< 0.001	--	< 0.001
	是	3,155 (78.5)	1.95 (1.53-2.48)		1.89 (1.49-2.39)	
首次插管的设备	直接喉镜	982 (24.4)	--	0.027	--	0.050
	可视喉镜	3,029 (75.4)	1.04 (0.79-1.36)		0.87 (0.66-1.14)	
	光纤插管	6 (0.1)	0.108 (0.022-0.53)		0.152 (0.033-0.69)	
操作者	麻醉医师	3,295 (82.0)	--	0.106	--	--
	非麻醉医师	722 (18.0)	0.79 (0.60-1.05)		--	--
使用塑料洞巾 / 插管箱	未使用	3,585 (89.2)	--	0.649	--	--
	使用	432 (10.8)	0.91 (0.60-1.37)		--	--
操作人员的资历	非顾问 / 主治	1,005 (25.0)	--	0.037	--	0.367
	顾问 / 出主治	3,012 (75.0)	1.33 (1.02-1.74)		1.14 (0.85-1.54)	
口罩	仅有无动力呼吸器	3,121 (77.7)	--	0.002	--	0.006
	电动滤尘呼吸器	845 (21.0)	1.72 (1.23-2.39)		1.60 (1.16-2.20)	
	无口罩或仅有外科口罩	51 (1.3)	0.64 (0.291-1.39)		0.62 (0.287-1.33)	
先前的 COVID-19 插管次数, 数量	平均值 ±SD (成功)	4.1±11.0	1.03 (1.00-1.05)	0.038	1.03 (1.01-1.06)	0.015
	平均值 ±SD (失败)	2.2±5.0				
操作者年龄 (重新标定) §	平均值 ±SD (成功)	41.8±9.1	1.15 (1.01-1.31)	0.035	1.10 (0.95-1.27)	0.201
	平均数 ±SD (失败)	40.5±8.3				

数据为数量 (百分比)、比值比 (95% CI; P 值) 或平均值 ±SD。

* 首次尝试成功插管的总数 (N=4,017)。† 对于单变量模型, 采用混合效应逻辑回归模型, 对操作者的随机截距与每个单独变量分别构建。‡ 对于多变量模型, 构建了一个单一的混合效应逻辑回归模型, 其随机截距为操作者与所有在单变量模型中发现的显著变量。§ 对于混合效应模型, 年龄通过以平均数为中心进行重定, 并以 SD 单位进行缩放。|| 为便于解释, 此处操作者年龄的平均值 ±SD 未经重新标定。

组织定义的最不发达国家 (人均国民总收入低于或等于 1,005 美元的国家) 的数据很少。因此, 我们的研究结果可能不适用于医疗资源极为匮乏的最低收入国家, 危重 COVID-19 患者的结局可能更为糟糕。第三, 由于其研究设计, intubateCOVID 登记数据库没有收集患者层面的信息, 如插管时使用的麻醉药物、患者的合并症和生理指标, 也没有收集其他相关的患者层面的结局和并发症, 如插管时的心血管衰竭、心跳停止或死亡。可以想象, 由于 COVID-19 或其他基础疾病影响, 疾病的严重程度可能会影响气管插管的困难程度, 而这些困难在目前的模型中无法获得, 而且插管潜在的严重并发症可能会进一步加剧报告偏差, 因为在插管期间的死亡可能会导致此次插管从数据收集中完全遗漏。第四, 除了未观察到的特征外, 我们所观察到的气道管理特征之间可能还存在残留的和未解释的混杂因素。例如, 使用电

动滤尘呼吸器和成功的气管插管之间的关联也可能受到医院可及性、国家、经验水平、患者的风险状况, 甚至气管插管发生时间的影响。同样, 预估气道并发症风险低的患者更有可能接受快速顺序诱导。此外, 可能存在急诊科医师报告不足的情况, 这可能会影响我们结果的普遍性。最后, 我们使用了先前记录的 COVID-19 插管次数这一衍生变量, 作为临床医师在这种情况下进行气管插管手术经验的标志; 但是, 我们不能确定研究参与者在数据库中是否如实记录了他们所有的气管插管次数, 因此, 我们有可能低估了操作者既往进行的插管次数。

结论

已知或疑似 COVID-19 感染的患者发生气管插管困难或失败的可能性更高, 需要行紧急手术建立气道的需

求逐渐提高。在计划对 COVID-19 呼吸衰竭患者启动有创机械通气时，必须考虑到可能增加气道并发症的发生风险。优化操作者因素，如进行快速顺序诱导、使用电动滤尘呼吸器、增加既往的 COVID-19 气管插管经验，有可能有助于提高操作者的首次气管插管成功率。

资助

Research Support

Supported by grants from the Difficult Airway Society (London, United Kingdom; to Dr. El-Boghdadly), American Society of Anesthesiologists (Schaumburg, Illinois; to Dr. Neuman), Anesthesia Patient Safety Foundation (Rochester, Minnesota; to Dr. Neuman), and International Anesthesia Research Society (San Francisco, California; to Dr. Neuman).

利益冲突

Competing Interests

Dr. Baker reports a grant from Fisher and Paykel Healthcare (Auckland, New Zealand) and is the owner, manufacturer, and patent holder for the ORSIM Bronchoscopy Simulator (Airway Limited, New Zealand). Dr. Navarro reports consultancy fees from Medcaptain (Shenzhen City, China). The other authors declare no competing interests.

通信地址

Correspondence

Address correspondence to Dr. El-Boghdadly: Department of Theatres, Anaesthesia, and Perioperative Medicine, Guy's and St Thomas' National Health Service Foundation Trust, Great Maze Pond, London SE1 9RT, United Kingdom. elboghdadly@gmail.com. Anesthesiology's articles are made freely accessible to all readers, for personal use only, 6 months from the cover date of the issue.

参考文献

References

1. Cook TM, Woodall N, Frerk C; Fourth National Audit Project: Major complications of airway management in the UK: Results of the Fourth National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists and the Difficult Airway Society. Part 1: Anaesthesia. *Br J Anaesth* 2011;106:617–31
2. Cook TM, Woodall N, Harper J, Benger J; Fourth National Audit Project: Major complications of airway management in the UK: Results of the Fourth National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists and the Difficult Airway Society. Part 2: Intensive care and emergency departments. *Br J Anaesth* 2011;106:632–42
3. Ghebreyesus TA: WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. Available at: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-atthe-media-briefing-on-covid-19--11-march-2020>. Accessed November 8, 2020.
4. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J: Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: A systematic review. *PLoS One* 2012; 7:e35797
5. Weissman DN, de Perio MA, Radonovich LJ Jr: COVID-19 and risks posed to personnel during endotracheal intubation. *JAMA* 2020; 323:2027–8
6. Cheung JC, Ho LT, Cheng JV, Cham EYK, Lam KN: Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong. *Lancet Respir Med* 2020;8:e19
7. De Jong A, Pardo E, Rolle A, Bodin-Lario S, Pouzeratte Y, Jaber S: Airway management for COVID-19: A move towards universal videolaryngoscope? *Lancet Respir Med* 2020; 8:555
8. Meng L, Qiu H, Wan L, Ai Y, Xue Z, Guo Q, Deshpande R, Zhang L, Meng J, Tong C, Liu H, Xiong L: Intubation and ventilation amid the COVID-19 outbreak. *Anesthesiology* 2020; 132:1317–32
9. Yao W, Wang T, Jiang B, Gao F, Wang L, Zheng H, Xiao W, Yao S, Mei W, Chen X, Luo A, Sun L, Cook T, Behringer E, Huitink JM, Wong DT, Lane-Fall M, McNarry AF, McGuire B, Higgs A, Shah A, Patel A, Zuo M, Ma W, Xue Z, Zhang LM, Li W, Wang Y, Hagberg C, O' Sullivan EP, Fleisher LA, Wei H; collaborators: Emergency tracheal intubation in 202 patients with COVID-19 in Wuhan, China: Lessons learnt and international expert recommendations. *Br J Anaesth* 2020; 125:e28–37
10. Cook TM, El-Boghdadly K, McGuire B, McNarry AF, Patel A, Higgs A: Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19: Guidelines from the Difficult Airway Society, the Association of Anaesthetists the Intensive Care Society, the Faculty of Intensive Care Medicine and the Royal College of Anaesthetists. *Anaesthesia* 2020; 75:785–99
11. Patwa A, Shah A, Garg R, Divatia JV, Kundra P, Doctor JR, Shetty SR, Ahmed SM, Das S, Myatra SN: All India difficult airway association (AIDAA) consensus guidelines for airway management in the operating room during the COVID-19 pandemic. *Indian J Anaesth* 2020; 64:107–15
12. Sullivan EH, Gibson LE, Berra L, Chang MG, Bittner EA: In-hospital airway management of COVID-19 patients. *Crit Care* 2020; 24:292
13. Casey JD, Janz DR, Russell DW, Vonderhaar DJ, Joffe AM, Dischert KM, Brown RM, Zouk AN, Gulati S, Heideman BE, Lester MG, Toporek AH, Bentov I, Self WH, Rice

- TW, Semler MW; PreVent Investigators and the Pragmatic Critical Care Research Group: Bagmask ventilation during tracheal intubation of critically ill adults. *N Engl J Med* 2019; 380:811–21
14. El-Boghdady K, Wong DJN, Owen R, Neuman MD, Pocock S, Carlisle JB, Johnstone C, Andruszkiewicz P, Baker PA, Biccard BM, Bryson GL, Chan MTV, Cheng MH, Chin KJ, Coburn M, Jonsson Fagerlund M, Myatra SN, Myles PS, O' Sullivan E, Pasin L, Shamim F, van Klei WA, Ahmad I: Risks to healthcare workers following tracheal intubation of patients with COVID-19: A prospective international multicentre cohort study. *Anaesthesia* 2020; 75:1437–47
 15. Elm E von, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP: The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 2007; 370:1453–7
 16. Frerk C, Mitchell *Vs*, McNarry AF, Mendonca C, Bhagrath R, Patel A, O' Sullivan EP, Woodall NM, Ahmad I; Difficult Airway Society intubation guidelines working group: Difficult Airway Society 2015 guidelines for management of unanticipated difficult intubation in adults. *Br J Anaesth* 2015; 115:827–48
 17. Quah P, Li A, Phua J: Mortality rates of patients with COVID-19 in the intensive care unit: A systematic review of the emerging literature. *Crit Care* 2020; 24:285
 18. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, Holden KA, Read JM, Dondelinger F, Carson G, Merson L, Lee J, Plotkin D, Sigfrid L, Halpin S, Jackson C, Gamble C, Horby PW, Nguyen-Van-Tam JS, Ho A, Russell CD, Dunning J, Openshaw PJ, Baillie JK, Semple MG: Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: Prospective observational cohort study. *Br Med J* 2020; 369:m1985
 19. Becher T, Frerichs I: Mortality in COVID-19 is not merely a question of resource availability. *Lancet Respir Med* 2020; 8:832–3
 20. The RECOVERY Collaborative Group; Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffrey K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ: Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384:693–704
 21. Rosenstock CV, Nørskov AK, Wetterslev J, Lundstrøm LH; Danish Anaesthesia Database: Emergency surgical airway management in Denmark: A cohort study of 452 461 patients registered in the Danish Anaesthesia Database. *Br J Anaesth* 2016; 117:i75–82
 22. Huitink JM, Lie PP, Heideman I, Jansma EP, Greif R, van Schagen N, Schauer A: A prospective, cohort evaluation of major and minor airway management complications during routine anaesthetic care at an academic medical centre. *Anaesthesia* 2017; 72:42–8
 23. Cook TM, MacDougall-Davis SR: Complications and failure of airway management. *Br J Anaesth* 2012; 109(suppl 1):i68–85
 24. Sakles JC, Laurin EG, Rantapaa AA, Panacek EA: Airway management in the emergency department: A one-year study of 610 tracheal intubations. *Ann Emerg Med* 1998; 31:325–32
 25. Jaber S, Amraoui J, Lefrant JY, Arich C, Cohendy R, Landreau L, Calvet Y, Capdevila X, Mahamat A, Eledjam JJ: Clinical practice and risk factors for immediate complications of endotracheal intubation in the intensive care unit: A prospective, multiple-center study. *Crit Care Med* 2006; 34:2355–61
 26. Martin LD, Mhyre JM, Shanks AM, Tremper KK, Kheterpal S: 3,423 emergency tracheal intubations at a university hospital: Airway outcomes and complications. *ANESTHESIOLOGY* 2011; 114:42–8
 27. Lockey D, Crewdson K, Weaver A, Davies G: Observational study of the success rates of intubation and failed intubation airway rescue techniques in 7256 attempted intubations of trauma patients by pre-hospital physicians. *Br J Anaesth* 2014; 113:220–5
 28. Schumacher J, Arlidge J, Dudley D, Sicinski M, Ahmad I: The impact of respiratory protective equipment on difficult airway management: A randomised, crossover, simulation study. *Anaesthesia* 2020; 75:1301–6
 29. Lewis SR, Butler AR, Parker J, Cook TM, Smith AF: Videolaryngoscopy *versus* direct laryngoscopy for adult patients requiring tracheal intubation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11:CD011136

点评

COVID-19 患者的紧急气道管理应重视区域差异

夏中元 武汉大学人民医院

一般来说，气道管理是相对安全的，并且我们很清楚不同情况下气管插管的风险。然而，自2020年3月COVID-19大流行以来，我们遇到了前所未有的挑战。疑似或确诊COVID-19患者气管插管可能会给医护人员带来重大风险。此外，在气道管理期间，患者含有SARS-CoV-2的分泌物可能会雾化。呼吸道管理人员必须穿戴适当的个人防护装备，以最大限度地减少对自己和他人的风险^[1]。临床专家在大流行早期就发表了建议，其中包括：限制参与手术的人员数量、佩戴适当的个人防护装备、部署最熟练的气道管理人员进行气道管理干预、使用视频喉镜作为主要插管设备并避免使用可能产生气溶胶的程序，如高流量鼻腔氧合和袋阀面罩通气等^[2-4]。

值得注意的是，在气道管理方面可能存在区域和全球差异，特别是在卫生保健系统较发达的高收入国家与资源较少的中低收入国家之间。我们应重视资源不丰富的环境中可能存在的获取气道工具、资源、培训和/或人员方面的潜在差异。

Wong DJN 等^[5]开展了一项前瞻性国际多中心队列研究，旨在探讨COVID-19患者急诊气道管理与地理和程序因素的相关性。该项研究包括了32个国家607家机构的1,722名临床医生对需要机械通气的疑似或确诊COVID-19患者进行的4,476次紧急气管插管。其研究结果显示89.7% (4,017/4,476)的患者首次气管插管成功，而0.5% (23/4,476)的患者需要四次或四次以上的尝试，其中10例 (10/4,476)需要紧急进行外科气道手术。进行快速序列诱导、使用电动空气净化呼吸器或有更多COVID-19插管记录的操作者时，首次尝试插管成功的可能性更大。此外，与高收入国家相比，中低收入国家插管首次尝试成功的可能性更低。这项研究报告了需要行紧急气道管理的COVID-19患者的气管插管和急诊手术气道失败率，并确定了与成功率增加相关的因素。因此，临床处理COVID-19时应考虑气管插管失败和成功的风险。尽管如此，本研究的数据收集主要集中在与插管相关的医生和医院层面的特征，没有收集患者本身可识别的影响气管插管的特征，因而存在不确定性。

参考文献

References

1. Weissman DN, de Perio MA, Radonovich LJ. COVID-19 and risks posed to personnel during endotracheal intubation. *JAMA* 2020, 323:2027–2028.
2. Cook TM, El-Boghdadly K, McGuire B, et al. Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19: Guidelines from the Difficult Airway Society, the Association of Anaesthetists the Intensive Care Society, the Faculty of Intensive Care Medicine and the Royal College of Anaesthetists. *Anaesthesia* 2020, 75:785–799.
3. Patwa A, Shah A, Garg R, et al. All India difficult airway association (AIDAA) consensus guidelines for airway management in the operating room during the COVID-19 pandemic. *Indian J Anaesth* 2020, 64:107–115.
4. Sullivan EH, Gibson LE, Berra L, et al. In-hospital airway management of COVID-19 patients. *Crit Care* 2020, 24:292.
5. Wong DJN, El-Boghdadly K, Owen R, et al. Emergency Airway Management in Patients with COVID-19: A Prospective International Multicenter Cohort Study. *Anesthesiology* 2021 Aug, 135(2): 292-303.

This Chinese commentary is provided by the editorial board members of the Chinese local edition of *Anesthesiology* and is not a translation of all or part of *Anesthesiology* original content, and has not been peer-reviewed.”

本中文评论由《麻醉学》中文版编委会成员提供，并非全部或部分为《麻醉学》原文的翻译，未经同行评审。

ANESTHESIOLOGY

超声评价健康足月新生儿喂食配方奶后的胃排空时间

Ultrasound Evaluation of Gastric Emptying Time in Healthy Term Neonates after Formula Feeding

Jennifer J. Lee, Jerri C. Price, Andrew Duren, Alon Shertzer, Robert Hannum III, Francis A. Akita, Shuang Wang, Judy H. Squires, Oliver Panzer, Jacquelin Herrera, Lena S. Sun, Nicholas A. Davis

翻译：荆娜 中国医科大学附属第一医院麻醉科；审校：马虹 中国医科大学附属第一医院麻醉科

摘要

背景：

目前，美国麻醉师协会的禁食指南建议，喂食配方奶的婴儿术前禁食 6 小时。在非常小的婴儿中，禁食时间过长会增加低血糖和脱水的风险，并引起患儿不适和患儿父母不满。本研究旨在通过超声对健康新生儿的胃窦进行连续评估，确定喂食配方奶后胃排空的时间。作者假设喂食配方奶的新生儿胃排空时间明显短于目前指南建议的 6 小时禁食时间。

方法：

该研究经机构审查委员会批准和父母书面知情同意后，对健康足月新生儿在配方奶喂食前及喂食后每 15 分钟进行超声检查，直到恢复至基线水平。通过测量胃窦的超声图像以获得横截面面积，从而评估胃窦容积。

结果：

48 例新生儿中 46 例纳入最终分析。在整体研究分组中，胃排空时间范围从 45-150 分钟不等，平均 92.9 分钟（95% 可信区间 [confidence interval, CI]: 80.2-105.7 分钟；99% CI: 76.0-109.8 分钟）。男性和女性新生儿之间胃排空时间没有显著差异（男性：平均 93.3 [95% CI: 82.4-104.2 分钟]；女性：平均 92.6 [95% CI: 82.0-103.2 分钟]； $P=0.930$ ）；阴道分娩与剖宫产分娩的新生儿之间胃排空时间也没有显著差异（阴道分娩：平均 93.9 [95% CI: 81.7-106.1 分钟]；剖宫产分娩：平均 92.2 [95% CI: 82.5 -101.9 分钟]； $P=0.819$ ）。

结论：

结果表明，健康足月新生儿喂食配方奶后的胃排空时间明显少于目前禁食指南建议的 6 小时。

(ANESTHESIOLOGY 2021; 134:845-51)

ANESTHESIOLOGY

个体化与固定呼气末正压对肥胖患者术中机械通气的影响：一项二次分析

Individualized *versus* Fixed Positive End-expiratory Pressure for Intraoperative Mechanical Ventilation in Obese Patients: A Secondary Analysis

Philipp Simon, Felix Girrbach, David Petroff, Nadja Schlieve, Gunther Hempel, Mirko Lange, Thomas Bluth, Marcelo Gama de Abreu, Alessandro Beda, Marcus J Schultz, Paolo Pelosi, Andreas W Reske, Hermann Wrigge

翻译：姚伟锋 中山大学附属第三医院；审校：李响 中山大学附属第三医院

摘要

背景：

全身麻醉可能导致肥胖患者肺不张和氧合恶化，文献作者推测与固定呼气末正压（positive end-expiratory pressure, PEEP）相比，个体化 PEEP 可改善术中氧合和通气分布。

方法：

该二次分析纳入的肥胖患者来自于莱比锡大学医院一项 PEEP 保护性术中通气（PROBESE）多中心研究（n=42）和当地医院的一项单中心研究（n=54）。两项试验的纳入标准包括：择期腹腔镜腹部手术，体重指数 $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ ，加泰罗尼亚手术患者呼吸风险（Assess Respiratory Risk in Surgical Patients in Catalonia, ARISCAT）评分 ≥ 26 。在 PROBESE 研究中，患者被随机分为 4 cm H₂O PEEP（n=19）组和肺复张手法后应用 12 cm H₂O PEEP（n=21）组。在当地医院的单中心研究中，患者被随机分为 5 cm H₂O PEEP（n=25）和肺复张手法后应用基于电阻抗成像的个体化 PEEP（n=25）两组。本研究主要结局指标为拔管前 Pa₂O/吸入氧浓度，次要结局指标包括下肺的术中潮气量分布和驱动压。

结果：

在合并两个下肺的较低 PEEP 组后，共有 90 例患者被纳入分析，并被分为三组。个体化 PEEP 的中位数

为 18 cm H₂O（四分位间距，16-22；范围 10-26）。拔管前的 Pa₂O/吸入氧浓度为 515 mmHg（个体化 PEEP 组）、370 mmHg（固定 12 cm H₂O PEEP 组）和 305 mmHg（固定 4-5 cm H₂O PEEP 组）（与个体化 PEEP 组相比，固定 12 cm H₂O PEEP 组均差为 145；95% 置信区间 [confidence interval, CI], 91-200；低 PEEP 组均差为 210，95% CI, 164-257, $P < 0.001$ ）。术中潮气量在下肺区占比分别为 43.9%（个体化 PEEP 组）、25.9%（固定 12 cm H₂O PEEP 组）和 26.8%（低 PEEP 组）（与个体化 PEEP 组相比，固定 12 cm H₂O PEEP 组均差为 18%，95% CI, 8.0-20.7，三组相比具有统计学意义（ $P < 0.001$ ）；低 PEEP 组均差为 17.1%；95% CI, 10.0-20.6，三组相比具有统计学意义（ $P < 0.001$ ）。平均术中驱动压分别为 9.8 cm H₂O（个体化 PEEP 组）、14.4 cm H₂O（固定 12 cm H₂O PEEP 组）和 18.8 cm H₂O（低 PEEP 组）， $P < 0.001$ 。

结论：

本研究发现接受腹腔镜手术的肥胖患者采用个性化 PEEP 通气策略后能够获得更好的氧合作用和更低的通气驱动压力，同时电阻抗成像测得的潮气量向下肺区的再分配更好。但上述结论对患者预后的影响仍需要进一步探讨。

(ANESTHESIOLOGY 2021; 134:887-900)

ANESTHESIOLOGY

在疼痛过程中使用咪达唑仑和氯胺酮可导致由记忆、疼痛和恐惧相互形成的神经网络系统发生显著变化

Midazolam and Ketamine Produce Distinct Neural Changes in Memory, Pain, and Fear Networks During Pain

Keith M Vogt, James W Ibinson, C Tyler Smith, Ally T Citro, Caroline M Norton, Helmet T Karim, Vencislav Popov, Aman Mahajan, Howard J Aizenstein, Lynne M Reder, Julie A Fiez

翻译：胡霞蔚 浙江大学医学院附属第一医院麻醉科；审校：伍棵杨 浙江大学医学院附属第一医院麻醉科

摘要

背景：

众所周知，咪达唑仑和氯胺酮有包括镇静和记忆障碍在内的临床影响，但这些不同药物在人体内的神经机制尚不完全清楚。作者假设这两种药物都有影响回忆性记忆、任务相关性大脑活动以及大脑组织结构之间用于记忆编码、疼痛处理和恐惧学习的远程连接。

方法：

在这项以 26 例健康成人为对象的随机受试者内交叉临床研究中，作者采用行为测量法和功能磁共振成像技术，在使用周期性疼痛的实验性记忆模式中，研究了镇静剂量下咪达唑仑和氯胺酮两种麻醉剂。此研究的主要结局是回忆记忆表现，用 d' 值量化（成功识别与错误识别之间的 z 分数差异）。次要结局是熟悉记忆表现、连续任务反应时间、任务相关的大脑反应和来自 17 个预选解剖种子区域的潜在大脑连接。在生理盐水和药物稳态浓度下测定所有指标。

结果：

与生理盐水 ($d'=1.78[1.61-1.96]$) 和氯胺酮 ($d'=1.55[1.12-1.96]$) 相比，使用咪达唑仑（中位数 95% 置信区间 [confidence interval, CI], $d'=0.73[0.43-1.02]$ ）的受试者回忆记忆减少， $P<0.0001$ 。在生理盐水输注下检测记忆、疼痛和恐惧相关区域，尤其是海马、岛叶和杏仁核区域的任务相关脑活动。与生理盐水相比，咪达唑仑增加了与 20 个大脑区域的功能连接，楔前叶、后扣带回和左侧岛叶等种子区域的功能连接减少至 8 个。与生理盐水相比，氯胺酮减少了与 17 个大脑区域的功能连接，海马、海马旁、杏仁核以及前躯体感觉皮层和初级躯体感觉皮层等 8 个种子区域的功能连接增加至 2 个。

结论：

人体在使用轻度镇静剂量的咪达唑仑（而非氯胺酮）期间，随着大脑连接性增强，疼痛刺激增强，即使细节不太可能被回忆为外显记忆。

(ANESTHESIOLOGY 2021; 135:69-82)

ANESTHESIOLOGY

患者参与麻醉决策：一项膝关节置换术的定性研究

Patient Involvement in Anesthesia Decision-making: A Qualitative Study of Knee Arthroplasty

Veena Graff, Justin T. Clapp, Sarah J. Heins, Jamison J. Chung, Madhavi Muralidharan, Lee A. Fleisher, Nabil M. Elkasabany

翻译：刘洋 湖州市中心医院麻醉科；审校：郑君刚 浙江省宁波市第一医院麻醉科

摘要

背景：

让患者更好地参与麻醉决策（例如，采用医患共同决策）的呼声越来越高。然而，鉴于麻醉会诊的一些特点，应该如何让患者更好地参与决策尚不明确。有关共同决策麻醉方案的可行性和可取性的评估，需要建立在对术前麻醉会诊充分理解的基础上。本定性研究旨在探讨首次行膝关节置换术的患者如何在术前麻醉会诊中初步确立麻醉方案。

方法：

该民族志研究是在一家美国学术医学中心进行的。作者通过录音记录了首次行膝关节置换术患者（36例）与麻醉医师（8名）的访谈情况。患者和麻醉医师共同参与了半结构式访谈，将咨询和访谈记录在一个迭代过程中进行编码，由此说明麻醉医师和患者是如何共同决策初步麻醉方案的。

结果：

本研究将麻醉医师和患者在麻醉会诊中是共同决策，还是患者被单向告知作为变量。根据医患共同参与程度的不同，麻醉会诊包括多种决策模式：从麻醉医师（单方面做出决定）不提供选择，到麻醉医师严格遵守共同参与；然而，大多数医患共同参与的度都处于这两个极端之间：麻醉医师提供选择，推荐其中一个，并说服犹豫不决的患者接受。麻醉医师将麻醉方案与患者较为熟悉的经历做广泛对比，使患者对其建议的方案更加满意。

结论：

麻醉会诊是多方面的，具有多种功能。在某些情况下，患者参与确定麻醉方法可能不是这些功能中最重要。应广泛考虑麻醉会诊中共同决策的适用性和可行性。让患者更多地参与到麻醉决策中有潜在的优势，但也要考虑到采用共同决策可能会使麻醉医师减少对于其他重要人文沟通方面（如减少患者焦虑）的关注。

(ANESTHESIOLOGY 2021; 135:111-21)

ANESTHESIOLOGY

重大手术中采用硬膜外复合全身麻醉与全身麻醉对老年患者谵妄的影响：一项随机试验

Delirium in Older Patients after Combined Epidural-General Anesthesia or General Anesthesia for Major Surgery: A Randomized Trial

Ya-Wei Li, Huai-Jin Li, Hui-Juan Li, Bin-Jiang Zhao, Xiang-Yang Guo, Yi Feng, Ming-Zhang Zuo, Yong-Pei Yu, Hao Kong, Yi Zhao, Da Huang, Chun-Mei Deng, Xiao-Yun Hu, Peng-Fei Liu, Yan Li, Hai-Yan An, Hong-Ye Zhang, Mei-Rong Wang, Yang-Feng Wu, Dong-Xin Wang, Daniel I. Sessler

翻译：徐丽丽 浙江大学医学院附属妇产科医院麻醉科；审校：陈新忠 浙江大学医学院附属妇产科医院麻醉科

摘要

背景：

谵妄是一种常见的严重术后并发症，主要多发于老年患者。硬膜外麻醉可通过改善镇痛、减少阿片类药物的使用量和减弱手术应激反应来降低谵妄的发生率。因此，本研究对硬膜外麻醉联合全身麻醉可降低老年患者非心脏大手术后恢复期谵妄发生率这一假设进行了验证。

方法：

本研究纳入年龄 60-90 岁的老年患者，计划进行预计持续 2 h 或更长时间非心脏胸腹部大手术。受试者按照 1:1 的比例被随机分至硬膜外复合全身麻醉 + 术后硬膜外镇痛组或全身麻醉 + 术后静脉镇痛组。主要结局为谵妄的发生率。谵妄的诊断采用重症加强护理病房意识模糊评估法，术后 7 天内每日评估两次。

结果：

2011 年 11 月 -2015 年 5 月，1,802 例患者被随机分配至硬膜外复合全身麻醉组 (n=901) 和全身麻醉组 (n=901)。其中，1,720 例患者 (平均年龄 70 岁；女

性比例 35%) 完成了研究，并被纳入统计分析。硬膜外复合全身麻醉组患者谵妄发生率 (857 例患者中有 15 例 [1.8%]) 明显低于全身麻醉组 (863 例患者中有 43 例 [5.0%])；相对风险，0.351；95% 置信区间 [confidence interval, CI], 0.197-0.627; $P<0.001$; 31 例患者需要治疗)。与全身麻醉组相比，硬膜外复合全身麻醉组患者术中低血压 (收缩压低于 80 mmHg) 的发生率明显增加 (421 例 [49%] vs 288 例 [33%])；相对风险，1.47；95% CI, 1.31-1.65; $P<0.001$)，血管加压药的使用率更高 (495 例 [58%] vs 387 例 [45%])；相对风险，1.29；95% CI, 1.17-1.41; $P<0.001$)。

结论：

老年患者接受硬膜外复合全身麻醉时行非心脏胸腹部大手术，谵妄发生率为全身麻醉组的三分之一，但低血压的发生率较高，为 50%。临床医师应考虑对有术后谵妄高风险的患者使用硬膜外复合全身麻醉，并避免对有低血压高风险的患者使用复合麻醉法。

(ANESTHESIOLOGY 2021; 135:218-32)

点评

老年患者的麻醉管理与术后谵妄的预防

马正良 南京大学医学院附属鼓楼医院麻醉科

随着人口老龄化进程的不断加剧以及相关致病因素的增加,老年患者对手术的需求不断增长。老年人群由于机体主要脏器功能储备衰退,代谢与适应机制改变,且常合并多种慢性基础疾病,如高血压、糖尿病及心脏病等,对于手术创伤的耐受能力降低,术后并发症的发生率、死亡率均高于青壮年患者。术后谵妄、延迟的神经认知恢复与术后神经认知障碍统称为围术期神经认知紊乱(periooperative neurocognitive disorders, PND),是一种常见于老年患者的术后神经系统并发症^[1],显著延长了术后住院时间、增加了医疗费用及术后死亡率,导致了老年患者预后不良,是影响老年患者术后结局与长期生活质量的关键因素^[2,3]。PND的发病机制尚未完全阐明,高龄、术前伴有认知功能障碍、炎症反应、术后疼痛及全身麻醉药物等均为其可能的危险因素^[3,4]。

研究提示,麻醉方式与麻醉药物的选择可能影响术后并发症的发生与患者的预后。国内王东信教授的团队通过前瞻性纳入1,802例预计手术时间超过2小时、年龄在60-90岁之间的患者,将其随机分为硬膜外复合全身麻醉组与全身麻醉组,术后镇痛分别采用硬膜外镇痛与静脉镇痛。其中,1,720例患者(平均年龄为70岁,女性患者占35%)完成了研究。分析结果显示,硬膜外复合全身麻醉组术后谵妄的发生率(857例患者中有15例[1.8%])显著低于全身麻醉组(863例患者中有43例[5.0%]),但术中低血压(收缩压低于80 mmHg)在硬膜外复合全身麻醉组患者中更常见(421例[49%]中有288例[33%])^[5]。Weinstein SM等人回顾性分析了41,766例行全膝或全髋关节置换术的患者信息,结果显示,与全身麻醉相比,硬膜外麻醉(OR, 0.59; 95% CI, 0.38-0.93)、腰麻(OR, 0.55; 95% CI, 0.37-0.83)或腰硬联合麻醉(OR, 0.56; 95% CI, 0.40-0.80)显著降低了术后谵妄的发生率,而术中给予氯胺酮(OR, 1.27; 95% CI, 1.01-1.59)或阿片类药物(OR, 1.25; 95% CI, 1.09-1.44)则显著增加了术后谵妄的发生风险^[6]。此外,针对目前临床上应用较多的区域神经阻滞的系统性综述显示:全身麻醉与区域阻滞对髋部骨折术后谵妄发生率影响的差异无统计学意义^[7]。

老年患者的麻醉管理与术后谵妄的研究结论仍存在不一致性与不确定性,其原因可能与研究对象、手术种类、炎症与应激、麻醉用药及睡眠状况等多种因素有关。麻醉医生应在术前对老年患者进行充分的风险评估,以制定出优化的个体化麻醉方案与围术期管理方案,预防术后谵妄。

参考文献

1. Evered L, Silbert B, Knopman DS, et al. Recommendations for the Nomenclature of Cognitive Change Associated with Anaesthesia and Surgery-2018. *Anesthesiology* 2018;129:872-9.
2. Aitken SJ, Blyth FM, Naganathan V. Incidence, prognostic factors and impact of postoperative delirium after major vascular surgery: A meta-analysis and systematic review. *Vasc Med* 2017; 22:387-97.
3. Brown CH 4th, LaFlam A, Max L, et al. Delirium after spine surgery in older adults: Incidence, risk factors, and outcomes. *J Am Geriatr Soc* 2016; 64:2101-8.
4. Scholz AF, Oldroyd C, McCarthy K, et al. Systematic review and meta-analysis of risk factors for postoperative delirium among older patients undergoing gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2016; 103:e21-8.
5. Li YW, Li HJ, Li HJ, et al. Delirium in Older Patients after Combined Epidural-General Anesthesia or General Anesthesia for Major Surgery: A Randomized Trial. *Anesthesiology* 2021;135:218-32.
6. Weinstein SM, Poultsides L, Baaklini LR, et al. Postoperative delirium in total knee and hip arthroplasty patients: a study of perioperative modifiable risk factors. *Br J Anaesth* 2018; 120: 999-1008.
7. Steenberg J, Møller AM. Systematic review of the effects of fascia iliaca compartment block on hip fracture patients before operation. *Br J Anaesth* 2018;120: 1368-1380.

This Chinese commentary is provided by the editorial board members of the Chinese local edition of *Anesthesiology* and is not a translation of all or part of *Anesthesiology* original content, and has not been peer-reviewed."

本中文评论由《麻醉学》中文版编委会成员提供,并非全部或部分为《麻醉学》原文的翻译,未经同行评审。

ANESTHESIOLOGY

自体血小板和红细胞联合回收：一种新型过滤式自体血回输设备的评价

Combined Platelet and Erythrocyte Salvage: Evaluation of a New Filtration-based Autotransfusion Device

Alexandre Mansour, Benoit Decouture, Mikaël Roussel, Charles Lefevre, Lucie Skreko, Véronique Picard, Alexandre Ouattara, Christilla Bachelot-Loza, Pascale Gaussem, Nicolas Nessler, Isabelle Gouin-Thibault

翻译：刘玥 南京大学医学院附属鼓楼医院麻醉科；审校：孙玉娥 南京大学医学院附属鼓楼医院麻醉科

摘要

背景：

SAME 设备 (i-SEP, 法国) 是一种新型过滤式自体血回输设备, 能够回收和洗涤红细胞和血小板。本研究使用人全血回收, 对设备性能进行了评估, 假设该设备能够回收血小板, 同时实现 80% 的红细胞产率、90% 的肝素去除率和 80% 的主要血浆蛋白去除率, 且不会引起回收细胞的显著激活。

方法：

在两个连续的处理周期内, 收集 30 个健康人的全血 (中位数, 478 ml), 使用设备对全血进行稀释、肝素化和处理。对采集池和浓缩血液中的样本进行分析: 进行全血细胞计数, 以检测血细胞回收率, 流式细胞术评估血小板和白细胞的活化状态和功能。检测肝素和血浆蛋白水平, 评估洗涤效能。

结果：

总红细胞产量为 88.1% (84.1%-91.1%; 中位数 [25%-75% 百分位数]), 第一个周期和第二个周期处理后的红

细胞压积分别为 48.9% (44.8%-51.4%) 与 51.4% (48.4%-53.2%)。激光衍射法检测未见红细胞形态改变。血小板回收率为 36.8% (26.3%-43.4%), 第一个周期和第二个周期处理后的血小板计数分别为 $88 \times 10^9/L$ ($73-101 \times 10^9/L$) 和 $115 \times 10^9/L$ ($95-135 \times 10^9/L$)。回收的血小板表现为基础 P-选择素表达水平较低, 为 10.8% (8.1%-15.2%), 并且对凝血酶激活肽反应强烈。白细胞产量为 93.0% (90.1%-95.7%), 无激活或细胞死亡。肝素、白蛋白和纤维蛋白原的整体去除率分别为 98.3% (97.8%-98.9%)、98.2% (96.9%-98.8%) 和 88.3% (86.6%-90.7%)。第一个周期和第二个周期的处理时间分别为 4.4 分钟 (4.2-4.6 min) 和 4.4 分钟 (4.2-4.7 min)。

结论：

这项研究证明了 SAME 设备的性能: 自体回收血液中, 红细胞和血小板的细胞完整性和功能没有受到显著影响。同时, 白细胞没有被激活。此外, 该设备的洗涤质量可以有效防止高浓度肝素和血浆蛋白的回输。

(ANESTHESIOLOGY 2021; 135:246-57)

ANESTHESIOLOGY

计算机辅助个体血流动力学管理减少中高危手术中的术中低血压发生：一项随机对照试验

Computer-assisted Individualized Hemodynamic Management Reduces Intraoperative Hypotension in Intermediate-and High-risk Surgery: A Randomized Controlled Trial

Alexandre Joosten, Joseph Rinehart, Philippe Van der Linden, Brenton Alexander, Christophe Penna, Jacques De Montblanc, Maxime Cannesson, Jean-Louis Vincent, Eric Vicaut, Jacques Duranteau

翻译：饶婉宜 浙江大学医学院附属妇产科医院麻醉科；

审校：肖飞 嘉兴市妇幼保健院麻醉科 陈新忠 浙江大学医学院附属妇产科医院麻醉科

摘要

背景：

术中个体化血流动力学管理需要精准血管升压药的滴定和液体输注来调控。在此背景之下，计算机系统应运而生，协助麻醉医生进行血管升压药和液体的干预。本研究旨在验证计算机辅助个体血流动力学管理能降低中高危手术患者术中低血压发生率的假设。

方法：

该单中心、前瞻性、随机平行双臂对照单盲研究纳入了 38 例接受腹部或骨科手术的患者。所有患者在麻醉诱导后进行桡动脉置管，并连接至一简易的脉搏曲线监测装置。在目标导向治疗的手动调整组（N=19）中，个体化血流动力学管理包括：人工滴定去甲肾上腺素维持平均动脉压的波动在 10% 基线值以内；以小量液体负荷（100 ml）实现心搏量指数最大化。在计算机辅助组（N=19）中，采用相同的管理方法，去甲肾上腺素采用闭环系统进行滴定，小容量的液体负荷（100 ml）由“决策-

支持”系统来启动输注。主要结局是术中低血压，定义为患者术中平均动脉压低于术前基础值 90% 的时间占总时长的百分比。次要结局是术后轻微并发症的发生率。

结果：

所有患者均纳入分析。计算机辅助组术中低血压发生率为 1.2% [0.4-2.0%]（中位 [25th-75th] 百分位数），而目标导向治疗手动调整组术中低血压发生率为 21.5% [14.5-31.8%]，两组存在差异（-21.1, [95% CI, -15.9 - -27.6%]； $P < 0.001$ ）。两组之间术后轻微并发症的发生率没有差异（42% vs 58%； $P = 0.330$ ）。计算机辅助组的平均心搏量指数和心指数均显著高于手动调整组（ $P < 0.001$ ）。

结论：

与手动控制的目标导向治疗相比，在中高危手术患者中，计算机辅助个体化血流动力学管理可显著减少术中低血压的发生。

(ANESTHESIOLOGY 2021; 135:258-72)

ANESTHESIOLOGY

术后持续疼痛的促发因素：患者对术后疼痛的预期

Factors Contributing to Lingering Pain after Surgery: The Role of Patient Expectations

Mark D Willingham, Molly R Vila, Arbi Ben Abdallah, Michael S Avidan, Simon Haroutounian

翻译：侯家保 武汉大学人民医院麻醉科；审校：夏中元 冷燕 武汉大学人民医院麻醉科

摘要

背景：

术后持续数周的急性疼痛是术后慢性疼痛的重要危险因素。本研究旨在检验以下假说：患者术后疼痛的预期与术后疼痛的持续时间呈独立相关性。

方法：

本研究纳入 2015 年 2 月 -2016 年 10 月在美国一家三级医院接受不同手术的 3,628 例患者，并参与了为期一年的手术结果调查（Services Following Yearlong Surgical Outcomes Surveys, SATISFY-SOS）观察性研究后的系统评估和针对性的服务改进。术前询问患者对术后 1 个月的疼痛预期；在术后 1-3 个月的随访调查中，如果患者认为与手术相关的部位有疼痛，则认为存在术后持续疼痛。评估了预先选择的围手术期变量与术后持续疼痛之间的独立相关性。

结果：

在研究队列中，36% 的患者（1,308/3,628）经历了术后持续疼痛。研究显示，近三分之二的患者

（2,414/3,628）预期术后无疼痛或较术前改善，其中 73% 的患者达到预期。19% 的患者（686/3,628）预期术后存在新的、未减轻或更严重的疼痛，其中只有 39% 患者（257/661）的消极预期与实际一致。术后疼痛的消极预期最常见于合并术前与手术无关的疼痛患者中，且进行手术的目的并不是为了帮助缓解术前疼痛。患者的消极预期与术后疼痛的持续时间呈独立相关性（优势比，1.56；95% CI，1.23-1.98； $P<0.001$ ）。与术后持续疼痛相关的其他主要因素包括严重急性术后疼痛回忆（优势比，3.13；95% CI，2.58-3.78； $P<0.001$ ）、接受了通常为缓解疼痛而进行的手术（优势比，2.18；95% CI，1.73-2.75； $P<0.001$ ）以及与手术相关的术前疼痛（优势比，1.91；95% CI，1.52-2.40； $P<0.001$ ）。

结论：

持续性术后疼痛常见于多种手术后，它与手术固有特征和如疼痛预期与严重急性术后疼痛等潜在可改变的因素相关。

（ANESTHESIOLOGY 2021; 135:915-24）

ASA + YOUR EDUCATION

Improve your patient care and expertise through evidence-based learning experiences.



Explore education created and vetted by leading anesthesiologists.

Choose from a wide range of patient safety, practice management, and quality courses that fit your goals, interests, and learning style including:

- ACE
- Summaries of Emerging Evidence (SEE)
- Diagnostic POCUS Certificate Program
- Anesthesia SimSTAT
- Fundamentals of Patient Safety
- Lessons Learned in Caring for Patients During the COVID-19 Pandemic and Beyond
- Perioperative Brain Health – An International Perspective



American Society of
Anesthesiologists[®]

Find your next education experience
asahq.org/virtual-education

ANESTHESIOLOGY

CHINESE EDITION

线上读书会

震撼来袭

Anesthesiology 中文版全新推出线上交流学习新平台——线上读书会。Anesthesiology 中文版线上读书会将以全球排名前三的顶级麻醉医学杂志 Anesthesiology 刊登的权威学术进展为基础，为麻醉医生提供更便捷和更前沿的学术进展解读，从而打造麻醉领域专科医生学科交流新渠道。

热点话题精选组合 结合 Anesthesiology 期刊内容及国际学术风向进行讲解、探讨

优秀讲者深度分享 特邀 Anesthesiology 编委会成员独家分享

全新形式便捷参与 采用微信群组进行组织管理，语音+图文多群同步直播

关注官方联络账号 及时获取线上读书会最新话题进展



ANESTHESIOLOGY 中国联络官
(微信号 Anesthesiology_china)

添加时请备注 姓名+城市+医院

Anesthesiology 最新 SCI 影响因子为 7.892

美国麻醉医师学会 (ASA) 官方出版物

思舒宁®

国药准字号:H20200013,H20210007
辽药广审(文)第251210-00534号

海思科医药集团
HAISCO PHARMACEUTICAL GROUP



首个自主化合物创新静脉麻醉1类新药
思舒宁®—环泊酚注射液

隆重上市

2020

平稳舒适麻醉的全新选择

- ⚡ 起效迅速，苏醒及时
- 💉 效价高，用药剂量少
- 🧠 呼吸抑制少
- 👤 注射痛少
- 💚 总体不良反应发生率少
- 👉 脂质输注量少

思舒宁®简要处方资料

【通用名称】环泊酚注射液
【商品名称】思舒宁®
【适应症】本品适用于消化道内镜检查中的镇静和全身麻醉诱导。
【规格】20ml:50mg;5ml:50mg
【用法用量】
应根据患者个体特征、内镜检查要求及合并用药等情况，实行个体化给药。
本品应在设施齐备的诊室内由麻醉医师使用。给药过程中，应始终监测循环和呼吸功能、气道辅助功能、人工通气及其他复苏装置也需要随时可及。可根据临床需要使用镇痛药。

【生产企业】辽宁海思科制药有限公司

成年人剂量按按体重(kg)计算，推荐首次负荷剂量不超过0.4 mg/kg，给药时间30秒。
内镜检查操作过程中根据患者的反应可以追加剂量，推荐每次追加剂量不超过0.2 mg/kg，给药时间10秒，每次追加间隔≥2分钟，推荐每15分钟内追加次数不超过5次。
全身麻醉诱导时建议缓慢静脉给药，同时观察患者的反应，直至临床体征表明诱导成功。
如首次给药诱导未成功，可以进行追加，推荐每次追加剂量不超过0.2 mg/kg，给药时间10秒，追加间隔约1分钟。通常追加次数不超过2次即可实现全身麻醉诱导。
【不良反应】详见说明书
【禁忌】已知对本品中任何成份过敏者禁用。对大豆过敏者禁用。



宜昌人福药业
YICHANG HUMANWELL



锐马®
注射用苯磺酸瑞马唑仑
(Remazolam Benzoin for Injection)

1.1类新药
全球同步

镇静新锐 安全可控

理想镇静的优选用药

锐马® 经组织酯酶代谢的短效镇静催眠药

精准高效

超短效的GABA_A受体激动剂；
经组织酯酶代谢，肝肾无负担，且代谢产物无活性
起效快，代谢迅速，患者恢复质量高。

安全可控

剂量相关半衰期不受输注时间的影响，可被氟马
西尼拮抗；
药代动力学呈线性相关，清除与体重无关；呼吸抑
制、低血压等不良反应发生率显著低于丙泊酚。

全球同步

目前，全球共有八个国家和地区参与苯磺酸瑞马
唑仑的研发。作为全球主流之选，其安全性和有
效性等得到国际一致认可。