

综述

全身麻醉术中伤害性刺激监测的研究进展

陈黎明, 于布为

上海交通大学医学院附属瑞金医院麻醉科, 上海 200025

[摘要] 全身麻醉术中疼痛的诊断与治疗依赖于伤害性刺激监测。在过去的数十年中, 伤害性刺激监测方法的研究主要集中在自主神经系统变化监测及脑电监测。其中, 监测自主神经系统变化的指标主要包括镇痛与伤害性刺激指数、皮肤导电性、外科容积指数、瞳孔直径。该文主要介绍目前伤害性刺激监测方法的发展和应用情况。这些监测方法有各自的优势及不足, 但尚无一个理想的伤害性刺激监测方法可以推荐应用于临床。

[关键词] 伤害性刺激监测; 镇痛与伤害性刺激指数; 皮肤导电性; 外科容积指数; 瞳孔直径; 脑电监测

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2020.02.022 **[中图分类号]** R614 **[文献标志码]** A

Development of objective assessment of nociception during general anesthesia

CHEN Li-ming, YU Bu-wei

Department of Anesthesiology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

[Abstract] Pain diagnosis and management benefit from the development of objective assessment of nociception during general anesthesia. In the past decades, research addressing this issue has focused on monitoring changes in the autonomic nervous system and monitoring electroencephalograph. The indicators for monitoring changes in the autonomic nervous system include analgesia nociception index, skin conductance, surgical pleth index and pupil diameter. This article introduces the most important developments and usages of current monitoring methods for noxious stimulation, which have their own advantages and disadvantages. There are currently no validated objective assessment of nociception that can be recommended for clinical use.

[Key words] objective assessment of nociception; analgesia nociception index (ANI); skin conductance (SC); surgical pleth index (SPI); pupil diameter (PD); electroencephalograph monitoring

国际疼痛研究学会 (International Association for the Study of Pain, IASP) 将疼痛定义为“与实际或潜在组织损伤相关的令人痛苦的经历, 伴有感觉、情绪、认知和社会成分”。由于疾病本身、手术创伤刺激导致术中患者产生疼痛, 与疼痛相关的不良应激储存在大脑中并引起相关的血流动力学波动、炎症介质大量释放等。因此, 术中充分镇痛成为全身麻醉必不可少的部分。目前评估清醒患者疼痛水平的金标准是疼痛视觉模拟评分量表 (Visual Analogue Scale, VAS), 但该法不适用于全身麻醉患者的疼痛评估。多年来, 科学家们一直致力于研究伤害性刺激的客观评价方法, 以判断无意识患者的疼痛水平。目前临床上出现的伤害性刺激客观监测方法主要包括自主神经系统监测和脑电监测。其中, 自主神经系统监测的指标主要包括 4 种: ①镇痛与伤害性刺激指数 (analgesia nociception index, ANI), 它是通过分析伤害性刺激对呼

吸性窦性心律的影响从而监测伤害性刺激强度的指标。

②皮肤导电性 (skin conductance, SC), 一项因交感神经兴奋导致手足皮肤出汗而引起 SC 改变的监测指标。③外科容积指数 (surgical pleth index, SPI), 一项由标准化心跳间隔和容积描记脉搏波振幅评估手术伤害性刺激水平的监测指标。④瞳孔直径 (pupil diameter, PD), 一项因交感神经兴奋引发瞳孔扩张反射 (pupillary reflex dilatation, PDR) 的监测指标。脑电监测的手段有熵指数、综合变异指数等。本文主要总结近年来术中伤害性刺激客观监测方法的研究进展。

1 自主神经系统监测

1.1 ANI

1.1.1 ANI 的基本原理 ANI 是一项心血管自主神经系

[作者简介] 陈黎明 (1994—), 女, 住院医师, 硕士生; 电子信箱: 982777383@qq.com。

[通信作者] 于布为, 电子信箱: yubuwei_2013@126.com。

[Corresponding Author] YU Bu-wei, E-mail: yubuwei_2013@126.com.

统对伤害性刺激反应的指标, 它基于对心率变异性 (heart rate variability, HRV) 的分析, 计算伤害性刺激对呼吸性窦性心律的影响, 从而连续监测机体的伤害性刺激/抗伤害性刺激平衡。HRV 是指每搏心跳 R-R 间期之间的差值的变化, 反映交感神经和副交感神经对窦房结的共同作用。当交感神经作用占优势时, 副交感神经对窦房结的作用减弱, HRV 减小; 反之, 副交感神经对窦房结作用增强, HRV 增大。因此, 心电活动 R-R 间期随自主神经系统平衡状态改变发生持续的变化。HRV 中的高频成分高特异地反映了副交感神经活性的强弱^[1]。在全身麻醉镇静患者中, 当患者无疼痛刺激时, 副交感神经张力占优势, HRV 增大, ANI 数值升高; 当患者受到疼痛刺激时, ANI 数值降低。

ANI 监测仪采用 3 个电子导联, 采集 R 波, 测量 R-R 间期, 利用计算机软件分析、记录副交感神经张力; 其数值范围为 0 ~ 100, 当 ANI>50 代表镇痛充分, ANI<30 代表镇痛不足。

1.1.2 ANI 的临床应用 在全身麻醉过程中, ANI 可以反映成人及儿童在麻醉状态以及成人在苏醒状态的伤害性刺激变化, 并且较传统的血流动力学监测更敏感。Jeanne 等^[2]发现, 在丙泊酚复合瑞芬太尼全身麻醉下行腹腔镜胆囊或阑尾切除术的患者中, ANI 比血流动力学指标更能敏感地反映伤害性刺激的变化。在同样的麻醉条件下, Gruenewald 等^[3]比较了 ANI 与 SPI 及血流动力学指标在标准化疼痛刺激 (尺神经处的强直刺激 30 s、60 mA、50 Hz) 下变化的情况, 结果发现 ANI 与 SPI 均较血流动力学指标更敏感, 且 ANI 可随刺激变化而实时改变。Julien-Marsollier 等^[4]在全身麻醉状态下的儿童患者中开展了类似工作, 发现七氟醚复合瑞芬太尼麻醉过程中, ANI 对监测手术造成的伤害性刺激有诊断性价值, 相比之下血流动力学对手术刺激的预测价值较低。Daccache 等^[5]认为 ANI 监测可以指导个体化镇痛, 减少阿片类药物用量, 降低术后疼痛发生率。

在术后苏醒阶段, 拔管前即刻的 ANI 可以预测急性术后疼痛程度。Boselli 等^[6]发现拔管前即刻的 ANI 数值与苏醒后的疼痛 VAS 评分具有相关性; 如果 ANI<50, 手术患者 VAS ≥ 3 的敏感度和特异度均为 86%。

在非麻醉状态下, ANI 与患者的疼痛程度相关。Chanques 等^[7]关注了在重症监护室内无法语言交流的重症患者, 对比其 ANI 和疼痛行为评价量表评分之间的相关性, 发现 ANI 与疼痛行为评价量表评分显著相关, 且 ANI>43 对患者疼痛的阴性预测价值为 90%。

1.1.3 ANI 的应用局限 ANI 在全身血容量异常、心脏

节律异常、清醒等状态下不能准确反映伤害性刺激水平, 并且用 ANI 指导术中镇痛是否可以有效减轻手术后疼痛仍存在争议。Gruenewald 等^[3]及 Daccache 等^[5]的研究显示 ANI 监测值受多个因素影响, 如血管容量、体位、镇静深度、安装心脏起搏器、严重心律失常、进行体外循环手术等。Yan 等^[8]测量清醒患者在疼痛刺激 (电流刺激、冷压刺激) 作用后的 ANI 与疼痛数字评分量表 (Numeric Rating Scale, NRS) /VAS 数值, 发现其相关性很弱, 表明 ANI 难以评估清醒患者疼痛水平。Szentel 等^[9]对比了 ANI 指导镇痛与传统麻醉镇痛 2 种方案, 研究结果与上文所提结果不一致; 他们发现应用 ANI 指导术中镇痛与传统镇痛方式相比并无明显优势 (未减轻术后疼痛, 未减少镇痛药物应用等)。

1.2 SC

1.2.1 SC 的基本原理 伤害性刺激作用于人体后激活交感神经, 导致手足皮肤出汗, 皮肤电阻降低, 导电性增加; 通过测量皮肤导电频率和振幅的波动可以了解伤害性刺激的强度。根据 SC 结果获得相关指标, 如皮肤电导每秒波动次数 (the number of fluctuations of skin conductance per second, NFSC) 和每秒皮肤电导变异度 (skin conductance responses per second, SCR); 该两指标均随刺激变化而改变, 从而反映疼痛水平。

测量 SC 需利用 Med-Storm's SCA 仪器, 通过 3 个含有氯化银电极片 (C 电流、R 校正和 M 测量) 收集手掌或脚底皮肤电信号。当伤害性刺激作用人体后, 因手足部位出汗引起皮肤的电阻下降, SC 升高; 伤害性刺激停止, 出汗亦停止, 皮肤电阻升高, SC 下降。

1.2.2 SC 的临床应用 目前研究 SC 在伤害性刺激监测的应用, 主要集中在术后苏醒阶段及非麻醉状态, 缺乏在麻醉状态下的相关临床研究。

在术后苏醒阶段, NFSC 可以反映成人及青少年的伤害性刺激水平。Ledowski 等^[10]比较了成年患者全身麻醉苏醒后的 NRS 与 NFSC 之间的关系; 结果发现, 将 NFSC 界值定为 0.1 时, 其区分术后无疼痛或轻度疼痛与中重度疼痛的敏感度为 88.5%、特异度为 67.7%。Hullett 等^[11]对儿童及青少年患者做了类似研究, 发现在此年龄段的患儿中, 将 NFSC 临界值定为 0.13 时, 其区分术后轻度疼痛与中重度疼痛的敏感度为 90%、特异度为 64%, 与在成人中的结果相似, 但是 NFSC 临界值稍高。

在非麻醉状态, SC 及 SCR 可以快速实时地监测伤害性刺激水平, 具有个体差异, 并且比血流动力学参数具有更高的敏感度和特异度。Storm^[12]及 Hansen 等^[13]研究发

现患者在伤害性刺激作用后 SC 及 SCR 升高, 有创操作进行前的 SCR 值可以预测伤害操作中是否产生疼痛, 但是 SCR 值受紧张情绪影响。

1.2.3 SC 的应用局限 SC 在麻醉状态下缺乏临床研究, 并且其测量值容易受一些因素影响, 如皮肤湿度水平、环境温度 and 湿度、年龄等; 此外, SC 测量值高度个体化。研究者认为应该通过观察同一个体内 SC 数值的连续变化, 而不是通过评价孤立的 SC 数值来判断患者的疼痛水平; 同时, SC 不宜在不同个体间进行比较^[14]。在学龄儿童中, Choo 等^[15]研究术后 NFSC 与疼痛之间的相关性; 该研究采用疼痛 NRS 量化儿童主观疼痛水平, 结果显示 NFSC 与疼痛 NRS 之间相关性较弱, 因此 NFSC 不能很好地用于此年龄段患儿的疼痛评估。

1.3 SPI

1.3.1 SPI 的基本原理 早在 2007 年, Huiku 等^[16]为了能够客观评估麻醉患者手术应激水平, 开发出一种临床指标 SSI (surgical stress index), 后将其改为 SPI。他们评估多种生理指标对于手术刺激的变化程度, 最终确定 SSI 由标准化心跳间隔和标准化容积描记脉搏波振幅 2 个方面共同组成, 即 $SSI = 100 - (0.7 \times \text{标准化容积描记脉搏波振幅} + 0.3 \times \text{标准化心跳间隔})$ 。当伤害性刺激作用于外周感受器, 引起外周去甲肾上腺素释放, 导致血管收缩、末梢微循环血管阻力增高和末梢血流灌注减小、心率增快、脉搏波振幅及心跳间隔减小, SSI 数值增大; 反之, SSI 数值减小; 其取值范围在 0 ~ 100, 一般数值超过 50 或者短时间内波动幅度超过 10 则代表镇痛不足。

1.3.2 SPI 的临床应用 在全身麻醉状态下, SPI 可以反映成人及儿童的伤害性刺激水平, 并可以用于指导术中镇痛。Won 等^[17]的一项 meta 分析纳入了 6 篇随机对照研究, 这些研究均是对 SPI 指导术中镇痛与传统方式镇痛进行比较, 主要观察 2 种镇痛方案在术中阿片类药物应用总量、拔管时间、术后疼痛评分及围术期不良事件之间的差异; 结果发现, 应用 SPI 指导术中镇痛相比传统方式镇痛, 可以减少术中阿片类药物总量, 且患者术后拔管时间更短。Harju 等^[18]发现在 <2 岁的儿童中, SPI 在患儿插管及术中伤害性刺激后会显著改变, 并且伤害性刺激引起的 SPI 波动会在神经阻滞减后减小。

在术后苏醒阶段, 手术结束前 10 min 内的 SPI 值及术中 SPI 值的快速大幅波动与术后疼痛水平相关。Ledowski 等^[19]评估了成年患者在手术结束前 10 min 内的 SPI 值与术后疼痛水平之间的相关性; 研究发现, SPI=30 时, 对术后轻度与中重度疼痛的阴性和阳性预测值为分别 50.0%

和 89.7%。随后在 2017 年, 他们在一项关于儿童术后疼痛水平的研究中发现, SPI=40 时区分术后轻度和中重度疼痛更为合适^[20]。Bapteste 等^[21]在一项前瞻性的单中心研究中, 发现术中出现 1 次及以上的 SPI 值快速上升 (>10) 与术后苏醒室内的严重疼痛相关。

1.3.3 SPI 的应用局限 应用 SPI 指导术中镇痛是否优于传统方式镇痛尚无定论, 且 SPI 测量受多种因素影响。Gruenewald 等^[22]在比较 SPI 指导术中镇痛与传统方式镇痛的研究中, 对不同组患者术中不良体动发生情况、血流动力学波动、术中舒芬太尼总用量、苏醒时间和术后第 1 日疼痛评分及术后不良事件发生率进行评估, 发现应用 SPI 指导舒芬太尼应用并不能改善以上结局。Won 等^[23]在一项随机对照实验中, 比较了在全身麻醉术中应用瑞芬太尼和尼卡地平对 SPI 测量值的影响, 结果发现应用尼卡地平后全身麻醉患者的 SPI 数值与应用瑞芬太尼并无差异, 研究提示血管活性药物如尼卡地平会影响 SPI 对疼痛的测量。还有研究^[24]表明 SPI 易受多种因素影响, 如性别、心血管状态、探头放置部位、体位、清醒及情绪等。此外, 由于新生儿神经系统发育不全, 应用 SPI 测量此年龄段儿童的伤害性刺激水平存在限制和不足^[18]。

1.4 PD 及 PDR

1.4.1 PD 及 PDR 的基本原理 瞳孔大小由瞳孔括约肌和开大肌控制, 它们分别受副交感神经、交感神经支配。瞳孔散大效应主要受开大肌影响, 反映交感神经的功能状况; 瞳孔收缩效应受括约肌作用影响, 主要反映副交感神经的功能状况。PD 是交感和副交感神经相互协调的结果, 可以反映人体的交感和副交感神经张力状态, 反映伤害性刺激 / 抗伤害性刺激的平衡状态^[25]。当伤害性刺激作用于清醒或者麻醉患者后, 交感神经兴奋, 瞳孔扩张, 这一现象称为 PDR。

测量 PD 需使用 NeuroLight Algiscan 瞳孔计。这是一种无创装置, 包括一个覆盖在眼睛四周的橡胶杯和一个红外摄像机。摄像机测量 PD, 识别和跟踪瞳孔变化。每次测量需要打开被测眼睑约 5 s, 测量过程中摄像机不触及眼睛。

1.4.2 PD 及 PDR 的临床应用 在全身麻醉状态下, PD 及 PDR 可以反映成人术中伤害性刺激并指导术中镇痛, 减少术中阿片类药物用量。Guglielminotti 等^[26]研究了在丙泊酚静脉全身麻醉下行人工流产手术的患者, 比较瑞芬太尼浓度和 PDR 对预测术中发生体动反应的准确度, 结果显示伤害性刺激诱发的 PDR 与瑞芬太尼效应室浓度均可以准确预测体动发生。Sabourdin 等^[27]在一项丙泊酚复合瑞芬太

尼靶控输注下行妇科手术的研究中,对比了利用PD指导镇痛组和传统镇痛组对于术中瑞芬太尼总消耗量的区别,结果发现根据PD指导手术镇痛较传统镇痛组瑞芬太尼用量显著减少,且术后12 h内吗啡用量显著减少。

在术后苏醒阶段,PD相关参数可以反映全身麻醉苏醒后患者疼痛水平,其中,瞳孔直径变异率(variation coefficient of pupillary diameter, VCPD)与伤害性刺激的相关性较其他PD参数更强。VCPD是PD的绝对中位差与中位数的比值,代表了PD在中值附近的波动情况。Aissou等^[28]研究了100例普外科手术患者拔管后10 min内的语言评价量表(Verbal Rating Scale, VRS)评分与PDR的相关性;结果显示在术后早期,PDR与VRS显著相关;当PDR=23%时,预测VRS>1分的敏感度和准确度分别为91%和94%。Neice等^[29]、Charier等^[30]及Charier等^[31]研究发现VCPD与NRS的相关性强于PD与NRS的相关性,可以更准确地反映伤害性系统/抗伤害性系统的平衡。

在非全身麻醉下,PD变化可以评估产科患者宫缩痛水平及镇痛情况。Guglielminotti等^[32]在分娩患者中进行了一项前瞻性观察性研究,分别在宫缩前后及硬膜外麻醉前后测量患者的PD及NRS,结果发现PD变化与宫缩痛显著相关,且这种变化在进行硬膜外麻醉后消失。

1.4.3 PD及PDR的应用局限 尽管上述一些研究认为PD或PRD可以反映术中伤害性刺激水平,并随阿片类药物应用发生改变,但是阿片类药物对PD影响的机制仍不明确,并且只能抑制PDR程度,不能显著缩小全身麻醉患者的PD。另外,PDR受抗胆碱药物、血管活性药物、环境明亮程度、年龄、眼部疾患及霍纳综合征等多种因素影响;这些因素可影响瞳孔测量的准确度,进而影响PDR测量疼痛的准确度。

2 脑电监测

2.1 脑电监测的基本原理

疼痛与大脑区域网络的激活有关,包括体感、岛叶、扣带回和前额皮层、丘脑、皮层下区域和脑干。脑电图和脑磁图研究^[33]表明,有害刺激会引起大脑的光谱-时间-空间复合模式改变。另有研究^[34]表明疼痛强度由内侧前额叶皮层的 γ 振荡编码。因此,通过测量相关脑电波进而反映疼痛水平是可行的,临床上常用的一些监测指标有熵指数、综合变异指数等。其中,熵指数采用非线性动力学理论分析原始脑电,得到时间-频率平衡式频谱熵指数,是一种对大脑不规则意识活动程度的测量方法。大脑的生物电活动由不规则逐渐变为规则,从有意识到意识逐渐消

失,熵值定义为由高变低。它包括2个不同数值:反应熵(response entropy, RE)和状态熵(state entropy, SE)。综合变异指数是一种结合脑电双频指数和额肌电图的复合参数,术中伤害性刺激增大,综合变异指数数值也随之升高。

2.2 脑电监测指标的临床应用

一些脑电指标可以用来监测伤害性刺激水平,并在指导术中镇痛方面较血流动力学指标敏感。Mathews等^[35]利用RE与SE之差来指导麻醉和镇痛:当SE>65时,需调整镇静深度;相反,如果SE值处于合适范围而RE与SE的差值超过10,则提示抗伤害程度不够,需增加镇痛药的剂量。宋小星等^[36]在一项研究中,测量在丙泊酚靶控输注的全身麻醉患者,在不同芬太尼浓度作用下,熵指数和血流动力学变化对于伤害性刺激的反映,结果发现熵指数可以迅速准确反映伤害性刺激的发生,比心率、平均动脉压的敏感度高。Shoushtarian等^[37]的研究发现,在丙泊酚复合瑞芬太尼麻醉过程中,综合变异指数可以反映术中伤害性刺激并且预测血流动力学波动和不良体动的发生。

2.3 脑电监测的应用局限

一般认为,疼痛相关的伤害性记忆与皮层下功能相关,皮层脑电主要与镇静水平相关,一般脑电监测很难区分皮层活动和皮层下活动。研究者认为熵指数主要反映大脑皮层的受抑制程度,代表了麻醉中的镇静深度,并不能反映疼痛刺激强度^[38]。熵指数^[36]和综合变异指数^[37]与术中阿片类镇痛药的应用无相关性或相关性较小。此外,脑电信号微弱,虽然脑电监测仪器采用多种放大和抗噪处理手段尽量提高信号保真度,但是脑电监测在临床应用过程中仍会受到电刀、体动反应及一些麻醉药物如氯胺酮和肌松药的干扰,给采集脑电信号带来困难。

3 总结和展望

疼痛和疼痛管理一直是临床医生面临的困难和挑战,尤其在评估无法进行沟通的患者的疼痛水平时更是如此。所以多年以来研究者致力于开发能够评估患者伤害性刺激水平的客观监测手段。理论上理想的监测手段应该与疼痛水平具有高度特异度和敏感度,并且具有可重复性。但是,目前临床上的所有监测手段均未能达到上述要求,也没有足够的证据支持这些监测手段可以准确地判断疼痛客观水平。未来的研究需要进一步寻找能高度特异地反映伤害性刺激/抗伤害性刺激平衡系统的监测指标,或者通过提取皮层下与疼痛相关脑区的脑电,来进一步研究其临床意义。

参·考·文·献

- [1] Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, et al. Heart rate variability during total intravenous anesthesia: effects of nociception and analgesia[J]. *Auton Neurosci*, 2009, 147(1/2): 91-96.
- [2] Jeanne M, Clément C, De Jonckheere J, et al. Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery[J]. *J Clin Monit Comput*, 2012, 26(4): 289-294.
- [3] Gruenewald M, Ilies C, Herz J, et al. Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol-remifentanyl anaesthesia[J]. *Br J Anaesth*, 2013, 110(6): 1024-1030.
- [4] Julien-Marsollier F, Rachdi K, Caballero MJ, et al. Evaluation of the analgesia nociception index for monitoring intraoperative analgesia in children[J]. *Br J Anaesth*, 2018, 121(2): 462-468.
- [5] Daccache G, Jeanne M, Fletcher D. The analgesia nociception index: tailoring opioid administration[J]. *Anesth Analg*, 2017, 125(1): 15-17.
- [6] Boselli E, Bouvet L, Bégou G, et al. Prediction of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index: a prospective observational study[J]. *Br J Anaesth*, 2014, 112(4): 715-721.
- [7] Chanques G, Tarri T, Ride A, et al. Analgesia nociception index for the assessment of pain in critically ill patients: a diagnostic accuracy study[J]. *Br J Anaesth*, 2017, 119(4): 812-820.
- [8] Yan Q, An HY, Feng Y. Pain assessment in conscious healthy volunteers: a crossover study evaluating the analgesia/nociception index[J]. *Br J Anaesth*, 2017, 118(4): 635-636.
- [9] Szentl JA, Webb A, Weeraratne C, et al. Postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy is not reduced by intraoperative analgesia guided by analgesia nociception index (ANI[®]) monitoring: a randomized clinical trial[J]. *Br J Anaesth*, 2015, 114(4): 640-645.
- [10] Ledowski T, Bromilow J, Wu J, et al. The assessment of postoperative pain by monitoring skin conductance: results of a prospective study[J]. *Anaesthesia*, 2007, 62(10): 989-993.
- [11] Hullett B, Chambers N, Preuss J, et al. Monitoring electrical skin conductance: a tool for the assessment of postoperative pain in children?[J]. *Anesthesiology*, 2009, 111(3): 513-517.
- [12] Storm H. Changes in skin conductance as a tool to monitor nociceptive stimulation and pain[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2008, 21(6): 796-804.
- [13] Hansen JO, Storm H, Boglino-Hörlin A, et al. Skin conductance as a pain assessment tool during chest tube removal: an observational study[J]. *Eur J Pain*, 2017, 21(6): 987-996.
- [14] Loggia ML, Juneau M, Bushnell MC. Autonomic responses to heat pain: heart rate, skin conductance, and their relation to verbal ratings and stimulus intensity[J]. *Pain*, 2011, 152(3): 592-598.
- [15] Choo EK, Magruder W, Montgomery CJ, et al. Skin conductance fluctuations correlate poorly with postoperative self-report pain measures in school-aged children[J]. *Anesthesiology*, 2010, 113(1): 175-182.
- [16] Huiku M, Uutela K, van Gils M, et al. Assessment of surgical stress during general anaesthesia[J]. *Br J Anaesth*, 2007, 98(4): 447-455.
- [17] Won YJ, Lim BG, Kim YS, et al. Usefulness of surgical pleth index-guided analgesia during general anesthesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(11): 4386-4398.
- [18] Harju J, Kalliomäki ML, Leppikangas H, et al. Surgical pleth index in children younger than 24 months of age: a randomized double-blinded trial[J]. *Br J Anaesth*, 2016, 117(3): 358-364.
- [19] Ledowski T, Burke J, Hruby J. Surgical pleth index: prediction of postoperative pain and influence of arousal[J]. *Br J Anaesth*, 2016, 117(3): 371-374.
- [20] Ledowski T, Sommerfield D, Slevin L, et al. Surgical pleth index: prediction of postoperative pain in children?[J]. *Br J Anaesth*, 2017, 119(5): 979-983.
- [21] Baptiste L, Szostek AS, Chassard D, et al. Can intraoperative Surgical Pleth Index values be predictive of acute postoperative pain?[J]. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2019, 38(4): 391-392.
- [22] Gruenewald M, Willms S, Broch O, et al. Sufentanil administration guided by surgical pleth index vs standard practice during sevoflurane anaesthesia: a randomized controlled pilot study[J]. *Br J Anaesth*, 2014, 112(5): 898-905.
- [23] Won YJ, Lim BG, Yeo GE, et al. The effect of nicardipine on the surgical pleth index during thyroidectomy under general anesthesia: a prospective double-blind randomized controlled trial[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(6): e6154.
- [24] Cowen R, Stasiowska MK, Laycock H, et al. Assessing pain objectively: the use of physiological markers[J]. *Anaesthesia*, 2015, 70(7): 828-847.
- [25] Lowenstein O, Loewenfeld IE. Electronic pupillometry: a new instrument and some clinical applications[J]. *AMA Arch Ophthalmol*, 1958, 59(3): 352-363.
- [26] Guglielminotti J, Grillot N, Paule M, et al. Prediction of movement to surgical stimulation by the pupillary dilatation reflex amplitude evoked by a standardized noxious test[J]. *Anesthesiology*, 2015, 122(5): 985-993.
- [27] Sabourdin N, Barrois J, Louvet N, et al. Pupillometry-guided intraoperative remifentanyl administration versus standard practice influences opioid use: a randomized study[J]. *Anesthesiology*, 2017, 127(2): 284-292.
- [28] Aïssou M, Snauwaert A, Dupuis C, et al. Objective assessment of the immediate postoperative analgesia using pupillary reflex measurement: a prospective and observational study[J]. *Anesthesiology*, 2012, 116(5): 1006-1012.
- [29] Neice AE, Behrends M, Bokoch MP, et al. Prediction of opioid analgesic efficacy by measurement of pupillary unrest[J]. *Anesth Analg*, 2017, 124(3): 915-921.
- [30] Charier DJ, Zantour D, Pichot V, et al. Assessing pain using the variation coefficient of pupillary diameter[J]. *J Pain*, 2017, 18(11): 1346-1353.
- [31] Charier D, Vogler MC, Zantour D, et al. Assessing pain in the postoperative period: Analgesia Nociception Index[™] versus pupillometry[J]. *Br J Anaesth*, 2019, 123(2): E322-E327.
- [32] Guglielminotti J, Mentré F, Gaillard J, et al. Assessment of pain during labor with pupillometry: a prospective observational study[J]. *Anesth Analg*, 2013, 116(5): 1057-1062.
- [33] Ploner M, Sorg C, Gross J. Brain rhythms of pain[J]. *Trends Cogn Sci*, 2017, 21(2): 100-110.
- [34] Nickel MM, May ES, Tiemann L, et al. Brain oscillations differentially encode noxious stimulus intensity and pain intensity[J]. *Neuroimage*, 2017, 148: 141-147.
- [35] Mathews DM, Cirullo PM, Struys MM, et al. Feasibility study for the administration of remifentanyl based on the difference between response entropy and state entropy[J]. *Br J Anaesth*, 2007, 98(6): 785-791.
- [36] 宋小星, 陶国荣, 彭章龙, 等. 熵指数监测麻醉镇痛的有效性[J]. *上海交通大学学报 (医学版)*, 2007, 27(4): 436-439.
- [37] Shoushtarian M, Sahinovic MM, Absalom AR, et al. Comparisons of electroencephalographically derived measures of hypnosis and antinociception in response to standardized stimuli during target-controlled propofol-remifentanyl anaesthesia[J]. *Anesth Analg*, 2016, 122(2): 382-392.
- [38] 忻纪华, 王祥瑞. 熵指数在临床麻醉中的应用[J]. *上海交通大学学报 (医学版)*, 2007, 27(12): 1516-1519.

[收稿日期] 2019-05-15

[本文编辑] 崔黎明

