

## · 继续教育 ·

## 术中伤害性刺激及镇痛水平监测的研究进展

孔昊 张鸿

全身麻醉是一种药物诱导的可逆的意识消失、无痛和肌肉松弛状态。临床上通常认为全身麻醉分为镇静、镇痛和肌肉松弛三部分。术中镇静深度和肌松状态的监测已普遍应用于临床工作中。然而对于术中伤害性刺激及镇痛水平的监测还停留在临床征象(如:HR、BP、流泪、体动等)是唯一标准的阶段。目前缺乏一种相对准确且客观的监测、判断术中伤害性刺激和镇痛水平的工具。

术中伤害性刺激及镇痛水平的监测非常关键。一方面,镇痛不足会导致突发、强烈的自主神经反应(HR 增快、BP 升高)、体动、心脏不良事件(如心肌梗死)等,术中过强的伤害性刺激还可能破坏镇静状态,导致术中苏醒或知晓。另一方面,镇痛药物过量会导致苏醒延迟、呼吸抑制、恶心呕吐、延迟术后胃肠道运动恢复、免疫抑制、甚至肿瘤复发等严重后果<sup>[1]</sup>。因此术中合理使用镇痛药物对于患者围术期的舒适度、疾病的转归具有至关重要的影响。此外,术中伤害性刺激及镇痛平衡的监测可作为闭环麻醉监测的重要部分,为自动化闭环麻醉的实现提供重要的靶控效应目标。

在过去 20 年中,为了评估伤害性刺激及镇痛平衡状态,开发了各种监测系统。主要包括三大类:基于额部脑电图(EEG)和/或肌电图(EMG)反应研发的系统、基于自主神经状态和反应研发的系统及基于反射通路研发的系统。

## EEG 和/或 EMG 反应研发的系统监测

**复合变异指数** 复合变异指数(composite variability index, CVI)监测通过脑电信号来监测镇静深度,尽管 BIS 可能无法直接监测疼痛程度,但 BIS 的升高可以间接的提示镇痛不足。有研究表明疼痛刺激会引起前额 EMG 的变化。CVI 是基于分析 3 min 内 BIS 值及变异度和前额肌电的变异度,通过下面的算法得出,用来评估伤害性刺激及镇痛状态。它由双侧 BIS 电极片连接到 BIS VISTA 监测仪上获取。

$$CVI = 100 \times \left( \frac{1}{1 + e^{-(\alpha_1 \text{BIS} + \alpha_2 \text{sEMG} + \alpha_3 \text{BIS} + \alpha_4)}} \right)$$

注:α 作为特定的值以及 BIS 和 EMG 的预处理过程是开发公司专利

最初的一项研究表明, CVI 对术中伤害性刺激的预测能力高于术中 BP 和 HR。在有伤害性刺激时, CVI 的升高比 BP 和 HR 的变化更快,可以更早地提示镇痛不足<sup>[2]</sup>。之后

的研究显示, CVI 对术中镇痛不足预测的敏感性和特异性相对满意。在没有伤害性刺激时,增加瑞芬太尼的靶控浓度不能降低 CVI;相反地,在有伤害性刺激时,增加瑞芬太尼浓度可以显著降低 CVI<sup>[3]</sup>。

**熵指数** 熵指数也是通过接受前额部的脑电信号和肌电信号生成的指数。分为状态熵(state entropy, SE)和反映熵(response entropy, RE)两部分。SE 由频率 0.8~32 Hz 的 EEG 计算出,范围为 0(等电位 EEG)~91(完全清醒)。RE 由频率范围 0.8~47 Hz 的 EEG 计算出,其中还包含大量的前额部 EMG 信号,范围为 0~100。SE 主要反映镇静深度;RE 和 RE-SE 的升高,反映镇痛深度不足,术中应维持 RE 40~60, RE-SE<10。

Seitonen 等<sup>[4]</sup>研究表明在全身麻醉过程中(不给予肌松药),与不发生体动的患者比较,发生体动的患者 RE 和 RE-SE 明显改变。另有研究表明, RE 和 RE-SE 改变可以预测患者的体动,但不能预测因伤害性刺激导致的血流动力学的变化, RE>55 预测术中体动的预测概率( $P_k$ )为 86%<sup>[5]</sup>。一项随机对照试验研究证实,术中维持 SE 40~60 和 RE-SE<10 可以减少术中阿片类药物的使用,减少不良事件的发生<sup>[6]</sup>。

**qCON 监测** qCON 监测包括两个指数:qCON 指数和 qNOX 指数,前者监测镇静深度,后者监测镇痛水平。原理与熵指数相似,算法略有不同。都是通过分析脑电中的相对低频部分计算镇静深度,相对高频的部分计算镇痛水平。然而最大的区别在于, qNOX 指数的计算仅由 EEG 提取分析,并没有 EMG 参与分析<sup>[7]</sup>。

最早关于 qCON 监测的研究中,对接受全身麻醉(不给予肌松剂)的患者给予伤害性刺激(插入喉罩、放置喉镜或气管插管),发现 qNOX 指数可以预测患者体动<sup>[7]</sup>。另一项研究显示, qNOX 指数对术中伤害性刺激(喉罩置入)的预测能力比 qCON 指数强<sup>[8]</sup>。

**镇痛指数** 额部电极记录到的脑电信号是脑内神经细胞电生理活动的综合反映,它既反映皮层脑电信号活动,也反映皮层下脑电信号活动。利用多功能组合式监护仪采集大脑前额部左右半球两导脑电波信号。通过小波算法脑电分析软件包对脑电信号进行处理,在分解与重构的降噪过程中,结合模式识别等方法,把头皮电极记录到的脑电信号分解为皮层脑电和皮层下脑电数据组。建立两房室模型,通过研究皮层与皮层下脑电活动的协调性,提取出反映大脑对疼痛刺激感受程度的特征性指标疼痛指数(pain index, Pi)和反映大脑对疼痛刺激耐受程度的特征性指标镇痛指数(pain

threshold index, PTi)等一系列反映大脑功能状态的指数。

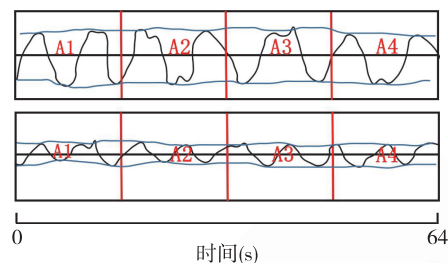
目前 Pi 的准确性仅在清醒患者身上进行过验证,在评估带状疱疹后神经痛、脊髓损伤后遗症等类型的疼痛患者疼痛症状的敏感性和特异性方面,与主观量表 VAS/NRS 评分具有良好的一致性,相关系数 0.797<sup>[9]</sup>。目前已研发出用于麻醉中的患者的 PTi,但尚未得到临床试验的验证。

### 自主神经状态和反应研发的系统监测

**皮肤电导** 情绪和身体的应激刺激会导致交感神经的兴奋,交感神经兴奋会引起手掌和脚掌汗腺的分泌。因此在交感神经刺激之后,电流可以更快地从皮肤表面的一个点传递到另一个点,从而反映皮肤电导(skin conductance, SC)的增加。交感神经刺激和 SC 升高之间的间隔非常短(大约 2 s)。设备可以监测 SC 的峰值、每秒峰值(peaks per second, PPS)和 15 s 内的曲线下面积。使用时将 3 个电极贴在手掌或脚掌的皮肤上,通过一个电极输入交流电,在与其相连的电脑上可以获取测量结果。它分为婴儿、术后疼痛、全麻等几个不同的模式。疼痛或伤害性刺激的严重程度由 pps 决定,分为白色(无痛)、浅黄色、黄色、橘黄色和红色(严重疼痛)。曲线下面积反映镇痛水平,分为白色(镇痛充足)、浅蓝色和蓝色(镇痛不足)。

早期关于 SC 的研究多集中在婴儿和儿童。采婴儿足跟血时,可以看到 SC 升高;当对婴儿进行换洗、喂食等非伤害性刺激时,SC 无变化。在 1~16 岁的清醒儿童,SC 与标准的临床疼痛评估之间,具有很高的敏感性和中度特异性<sup>[10]</sup>。一项研究观察了皮肤电导和围术期应激水平,研究纳入了全身麻醉下行腹腔镜胆囊切除术的成年患者,对比术前、术中和术后的 SC、儿茶酚胺水平、HR、BP 和 BIS,发现 SC 与 BIS、BP 和儿茶酚胺水平相关;在气管插管时,SC 与儿茶酚胺水平变化一致,而 BIS 不能反映儿茶酚胺水平的变化。Gjerstad 等<sup>[11]</sup>研究认为,SC 与术中气管插管等伤害性刺激呈正相关( $r^2 = 0.73, P < 0.0005$ );在患者接受强直刺激后,SC 明显增加( $P < 0.001$ )。

**镇痛与伤害性刺激指数** SC 通过交感神经的反应来评估伤害性刺激及镇痛水平,镇痛与伤害性刺激指数(analgesia nociception index, ANI)则反映的是副交感神经的状态。伤害性刺激会导致副交感神经张力降低。ANI 通过分析呼吸性窦性心律失变的变异度(即窦性心律随着呼吸的变化)来反映伤害性刺激及镇痛水平。设备检测 ECG 信号的每个 R 峰值来构建 RR 序列集(随时间的 R-R 间期演变)。然后将 RR 序列集标准化,并通过带通滤波器保留 0.15~0.4 Hz 的波形,该频率与呼吸周期相关的副交感神经反应相关。为了方便使用,开发成为 1 个数字指数,首先将每 64 秒内的波形按时间平均分为 A1、A2、A3 和 A4 四部分(图 1),然后选取曲线下面积最小的 1 个区域,最后计算 ANI 值,  $ANI = 100 \times (a \times AUC_{min} + b) / 12.8$ , 其中  $a = 5.1, b = 1.2$ 。数值越大,表示副交感神经高张力状态(疼痛水平低),越小表示副交感神经低张力状态(疼痛水平高)<sup>[12]</sup>。



注:上图为镇痛充足时,下图为镇痛不足时

图 1 通过带通滤波器后的波形

Ledowski 等<sup>[13]</sup>在七氟醚全身麻醉中的研究表明,在镇痛不足时给予芬太尼,ANI 可以作出反应。Jeanne 等<sup>[14]</sup>研究表明 ANI 可以早期监测到血流动力学变化(定义为 HR 或 BP 增加 20%),ROC 曲线分析早期监测到血流动力学变化的界值是 63,因此认为 ANI 可以用来监测全麻患者的伤害性刺激/镇痛平衡的状态,应维持术中 ANI 值大于 63。Le Gall 等<sup>[15]</sup>在减肥手术中,使用 ANI 指导术中舒芬太尼的使用,发现 ANI 可以减少术中舒芬太尼的使用量,但不能降低阿片类药物的不良反应。

**手术光电容积脉搏波指数** 早期叫做手术应激指数(surgical stress index, SSI),后更名为手术光电容积脉搏波指数(surgical plethysmographic index, SPI)。外周交感神经兴奋会导致指端末梢血管收缩,血管的收缩程度与交感神经的刺激强度相关;指端末梢血管的收缩会影响脉搏血氧饱和度波形幅度(photoplethysmographic pulse wave amplitude, PPGA),收缩越强烈,PPGA 越小。因此 PPGA 与交感神经的兴奋强度呈负相关。为了增加该参数对疼痛刺激诊断的特异性,同时加入了 HR 的 RR 间期。PPGA 的变化反映的是外周交感血管张力,RR 间期的改变则是自主神经作用于窦房结的结果。将这两个参数进行标准化,并在一个独特的算法中进行处理,  $SPI = 100 - (0.7 \times PPGA_{norm} - HBI_{norm})$ , 最后得出 0~100 之间的数值,0 代表无痛,100 代表极度疼痛;当  $SPI > 50$  或 SPI 升高  $> 10$  时表示镇痛不足。

关于 SPI 的研究有很多。在全身麻醉的成人中,给予伤害性刺激后,SSI/SPI 会增加,并且在阿片类药物给药后以剂量依赖性方式降低<sup>[16]</sup>。SSI 是第一个被证实可以作为镇痛-伤害刺激平衡的药理学反馈的监测手段,它可以用于指导术中瑞芬太尼输注。在 SSI 监测(SSi 目标为 20~50)下,术中瑞芬太尼的用量可以减少 30%,同时可以减少术中体动和剧烈的血流动力学变化<sup>[17]</sup>。Bergmann 等<sup>[18]</sup>研究发现,在门诊手术患者中使用 SPI,可以减少术中瑞芬太尼和丙泊酚的用量,缩短术后患者的睁眼时间和气管导管拔除时间。另一项关于术中使用 SPI 指导阿片类药物使用的 Meta 分析显示,使用 SPI 可以减少术中阿片类药物总量,并缩短拔管时间<sup>[19]</sup>。然而,SPI 评估术后疼痛时的准确性却较差,这可能与苏醒阶段自主神经和心率的快速变化对 SPI 准确性的干扰有关。



## 反射通路研发的系统监测

心血管镇痛深度 (cardiovascular depth of analgesia, CARDEAN) 指数 CARDEAN 指数是基于心脏压力反射设计的指数。正常生理状态下, BP 的升高会伴随 HR 减慢, 来维持正常的心输出量, 这是由心脏压力反射调节的结果。当镇痛充足时, 心脏的压力反射仍然存在; 当镇痛不足时, BP 的升高会伴随 HR 增快, 心脏压力反射消失。该指数使用无创连续动脉测压设备获取 BP 和 HR。CARDEAN 指数的范围 0~100, 60 以上反映 BP 升高和 HR 增快, 即镇痛不足, 60 以下反映 BP 升高和 HR 减慢, 即镇痛足够。

2006 年的一项研究表明, CARDEAN 指数可以提前预测术中的体动, 当 CARDEAN 指数大于 60 时, 之后 5 min 内发生体动的可能性为 30%<sup>[20]</sup>。2010 年的另一项研究发现, 在结肠手术中, 使用 CARDEAN 指数指导阿片类药物使用并维持 BIS<60, 术中体动的发生率可以降低 51%<sup>[21]</sup>。术中 CARDEAN 指数大于 60 与术中高血压和心动过速相关<sup>[22]</sup>。Papaioannou 等<sup>[23]</sup>在烧伤患者换药时对比 ANI 和 CARDEAN 指数, 前者预测疼痛的敏感性和特异性分别为 67% 和 70%, 后者为 77% 和 80%。

瞳孔测量 (pupillometry) 在瞳孔反射中, 对伤害性刺激的瞳孔扩张反射是麻醉科医师比较感兴趣的。在清醒的健康人中, 伤害性刺激会导致瞳孔直径的增加, 增加的程度与刺激强度和受试者疼痛的主观感受相关。从生理学角度讲, 清醒受试者的瞳孔扩张反射是由交感神经介导的。在用异氟醚、地氟醚、七氟醚和丙泊酚麻醉的受试者中, 这种反射持续存在。然而, Larson 等<sup>[24]</sup>研究表明, 与清醒状态比较, 全麻中对伤害性刺激的瞳孔扩张反射可能还有其他神经通路的参与。全身麻醉时, 虽然人体的瞳孔直径减小, 但对伤害性刺激的瞳孔扩张反射仍然存在。

在清醒患者中发现, 瞳孔的扩张大小与患者疼痛的视觉模拟评分相关。在产妇身上有同样的发现, 分娩时宫缩痛的强度与瞳孔大小相关。Larson 等<sup>[25]</sup>发现全麻患者给予伤害性电刺激时, 虽然 BP 和 HR 会升高和增快, 但瞳孔对伤害性刺激的反应更加显著。因此他们得出结论, 与血流动力学变化相比, 瞳孔对伤害性刺激的敏感性更强。Constant 等<sup>[26]</sup>对照了瞳孔测量、BP、HR、BIS 在切皮时的反应, 瞳孔的变化比 BP 和 HR 更加明显, BIS 没有太大的变化。在给予阿片类药物后, 瞳孔直径减小。

伤害性屈曲反射阈值 伤害性屈曲反射 (nociceptive flexion reflex, NFR), 又称 RIII 反射, 如当不小心踩到钉子时, 腿部屈肌群会自主的收缩, 腿部发生躲避运动, 该反射即为伤害性屈曲反射。该反射是多突触的脊髓反射。当去大脑时, 该反射仍然存在。通常在腓肠神经电刺激后通过股二头肌 EMG 评估。NFR 研发的理论基础主要基于 NFR 振幅与主观疼痛程度的相关性以及 NFR 阈值与主观疼痛阈值的相关性, 临床中大家更感兴趣的是伤害性屈曲反射阈值 (nociceptive flexion reflex threshold, NFRT), 因为其测量仅需

要较低的刺激强度, 而不是研究 NFR 振幅所需的更高 (因此更痛苦) 的刺激强度。此外, NFRT 测量伤害感受的能力在全身麻醉期间持续存在。为了测量 NFRT, 已经提出了各种算法, 从短算法 (short algorithms) 和快速算法 (fast algorithms) 到复杂的连续算法 (continuous algorithms)。然而, 目前尚不清楚这些算法测量 NFRT 的准确程度, 以及是否可以进一步优化。目前, 算法的开发和优化是一个复杂的过程, 还需要更多的研究进行验证。

基于 NFRT 研发的系统是一个相对较晚开发的系统, 近几年有一些研究对照了该系统与其他监测方式对丙泊酚或七氟醚麻醉状态下体动的预测能力。von Dincklage 等<sup>[27]</sup>在单纯丙泊酚麻醉下的研究发现, NFRT 对体动的预测能力高于 BIS, 与呼吸末七氟醚浓度相当 (BIS、NFRT 和七氟醚的  $P_{\text{e}}$  分别为 0.79、0.91、0.89)。在丙泊酚-瑞芬太尼麻醉下, 对照几种工具预测置入喉罩和切皮时患者体动和心率反映的能力, NFRT 均高于 BIS、CVI 和丙泊酚/瑞芬太尼靶控效应室浓度<sup>[28]</sup>。

## 小 结

尽管近年来监测伤害性刺激-镇痛平衡的设备层出不穷, 但都有各自的局限性。肌松药对 EMG 的影响会导致熵指数和 CVI 两个指数准确性降低, 因此很难在全身麻醉的患者中得到广泛的使用。完全基于 EEG 研发的 qNOX 指数和 PTi 可以免于肌松药的干扰, 但对于他们准确性的验证仍处于早期阶段。当交感神经活动被强烈抑制时, 例如在全身麻醉下, SC 的准确性较差; 基于 HR 研发的 ANI 和 PSI, 心律失常以及术中使用血管活性药物、 $\beta$  受体阻滞药、氯胺酮、阿托品等药物都可能影响其监测结果; CARDEAN 指数亦会受心律失常和血管活性药物的影响; 瞳孔测量不能够持续监测; 基于 NFRT 研发的系统由于要监测股二头肌 EMG, 因此术中不能使用肌松药, 该监测手段安装电极和设备需要一定的时间 (10~20 min), 使用便捷性较差。因此, 麻醉期间的伤害性刺激-镇痛平衡的监测仍然是一个具有挑战的问题。对于麻醉状态下生理机制了解不足, 以及麻醉药物与患者使用的其他药物之间的复杂相互作用, 是影响伤害性刺激及镇痛水平监测工具研发的主要因素。常见的术中伤害性刺激及镇痛水平监测工具测量结果的准确性易受混杂因素的影响, 使用者应该熟知监测工具的工作原理, 才能正确解读测量结果。目前国内应用到临床中的监测工具并不多, 还需要更多的研究验证他们的实用性。术中伤害性刺激及镇痛水平监测要想实现准确性和便捷性兼顾并广泛应用于临床, 还需要去做更多的工作。

## 参 考 文 献

- [1] Gupta K, Kshirsagar S, Chang L, et al. Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth. *Cancer Res*, 2002, 62 (15): 4491-4498.

- [2] Mathews DM, Clark L, Johansen J, et al. Increases in electroencephalogram and electromyogram variability are associated with an increased incidence of intraoperative somatic response. *Anesth Analg*, 2012, 114(4): 759-770.
- [3] Sahinovic MM, Eleveld DJ, Kalmar AF, et al. Accuracy of the composite variability index as a measure of the balance between nociception and antinociception during anesthesia. *Anesth Analg*, 2014, 119(2): 288-301.
- [4] Seitsonen ER, Korhonen IK, van Gils MJ, et al. EEG spectral entropy, heart rate, photoplethysmography and motor responses to skin incision during sevoflurane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2005, 49(3): 284-292.
- [5] Weil G, Passot S, Servin F, et al. Does spectral entropy reflect the response to intubation or incision during propofol-remifentanyl anesthesia. *Anesth Analg*, 2008, 106(1): 152-159.
- [6] Gruenewald M, Zhou J, Schloerker N, et al. M-Entropy guidance vs standard practice during propofol-remifentanyl anaesthesia: a randomised controlled trial. *Anaesthesia*, 2007, 62(12): 1224-1229.
- [7] Jensen EW, Valencia JF, López A, et al. Monitoring hypnotic effect and nociception with two EEG-derived indices, qCON and qNOX, during general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2014, 58(8): 933-941.
- [8] Melia U, Gabarron E, Agustí M, et al. Comparison of the qCON and qNOX indices for the assessment of unconsciousness level and noxious stimulation response during surgery. *J Clin Monit Comput*, 2017, 31(6): 1273-1281.
- [9] An JX, Wang Y, Cope DK, et al. Quantitative evaluation of pain with pain index extracted from electroencephalogram. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(16): 1926-1931.
- [10] Hullett B, Chambers N, Preuss J, et al. Monitoring electrical skin conductance: a tool for the assessment of postoperative pain in children? *Anesthesiology*, 2009, 111(3): 513-517.
- [11] Gjerstad AC, Storm H, Hagen R, et al. Comparison of skin conductance with entropy during intubation, tetanic stimulation and emergence from general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2007, 51(1): 8-15.
- [12] Logier R, Jeanne M, De Jonckheere J, et al. PhysioDoloris: a monitoring device for analgesia / nociception balance evaluation using heart rate variability analysis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2010, 2010: 1194-1197.
- [13] Ledowski T, Averhoff L, Tiong WS, et al. Analgesia Nociception Index (ANI) to predict intraoperative haemodynamic changes: results of a pilot investigation. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2014, 58(1): 74-79.
- [14] Jeanne M, Delecroix M, De Jonckheere J, et al. Variations of the analgesia nociception index during propofol anesthesia for total knee replacement. *Clin J Pain*, 2014, 30(12): 1084-1088.
- [15] Le Gall L, David A, Carles P, et al. Benefits of intraoperative analgesia guided by the analgesia nociception index (ANI) in bariatric surgery: an unmatched case-control study. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2019, 38(1): 35-39.
- [16] Gruenewald M, Meybohm P, Ilies C, et al. Influence of different remifentanyl concentrations on the performance of the surgical stress index to detect a standardized painful stimulus during sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth*, 2009, 103(4): 586-593.
- [17] Chen X, Thee C, Gruenewald M, et al. Comparison of surgical stress index-guided analgesia with standard clinical practice during routine general anesthesia: a pilot study. *Anesthesiology*, 2010, 112(5): 1175-1183.
- [18] Bergmann I, Göhner A, Crozier TA, et al. Surgical pleth index-guided remifentanyl administration reduces remifentanyl and propofol consumption and shortens recovery times in outpatient anaesthesia. *Br J Anaesth*, 2013, 110(4): 622-628.
- [19] 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 Int Med Res*, 2018, 46(11): 4386-4398.
- [20] Cividjian A, Martinez JY, Combouret E, et al. Beat-by-beat cardiovascular index to predict unexpected intraoperative movement in anesthetized unparalyzed patients: a retrospective analysis. *J Clin Monit Comput*, 2007, 21(2): 91-101.
- [21] Martinez JY, Wey PF, Lions C, et al. A beat-by-beat cardiovascular index, CARDEAN: a prospective randomized assessment of its utility for the reduction of movement during colonoscopy. *Anesth Analg*, 2010, 110(3): 765-772.
- [22] Rossi M, Cividjian A, Fevre MC, et al. A beat-by-beat, on-line, cardiovascular index, CARDEAN, to assess circulatory responses to surgery: a randomized clinical trial during spine surgery. *J Clin Monit Comput*, 2012, 26(6): 441-449.
- [23] Papaioannou V, Chouvarda I, Gaertner E, et al. Heart rate variability and cardiac baroreflex inhibition-derived index predicts pain perception in burn patients. *Burns*, 2016, 42(7): 1445-1454.
- [24] Larson MD, Tayefeh F, Sessler DI, et al. Sympathetic nervous system does not mediate reflex pupillary dilation during desflurane anesthesia. *Anesthesiology*, 1996, 85(4): 748-754.
- [25] Larson MD, Sessler DI, Washington DE, et al. Pupillary response to noxious stimulation during isoflurane and propofol anesthesia. *Anesth Analg*, 1993, 76(5): 1072-1078.
- [26] Constant I, Nghe MC, Boudet L, et al. Reflex pupillary dilatation in response to skin incision and alfentanil in children anaesthetized with sevoflurane: a more sensitive measure of noxious stimulation than the commonly used variables. *Br J Anaesth*, 2006, 96(5): 614-619.
- [27] von Dincklage F, Velten H, Rehberg B, et al. Monitoring of the responsiveness to noxious stimuli during sevoflurane mono-anaesthesia by using RIII reflex threshold and bispectral index. *Br J Anaesth*, 2010, 104(6): 740-745.
- [28] von Dincklage F, Correll C, Schneider MH, et al. Utility of nociceptive flexion reflex threshold, bispectral index, composite variability index and noxious stimulation response index as measures for nociception during general anaesthesia. *Anaesthesia*, 2012, 67(8): 899-905.

(收稿日期: 2019-02-19)