

- 2020, 39(26): 4925-4943.
- [29] 宋德心,王伟东,高瑞祺,等.肠道菌群在结直肠癌发生发展和诊断治疗中的作用研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2022, 31(4): 527-536.
- [30] FUKATA M, ARDITI M. The role of pattern recognition receptors in intestinal inflammation[J]. Mucosal Immunol, 2013, 6(3): 451-463.
- [31] RUBINSTEIN M R, WANG X W, LIU W, et al. Fusobacterium nucleatum promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ β -catenin signaling via its FadA adhesin[J]. Cell Host Microbe, 2013, 14(2): 195-206.
- [32] GUR C, IBRAHIM Y, ISAACSON B, et al. Binding of the Fap2 protein of Fusobacterium nucleatum to human inhibitory receptor TIGIT protects tumors from immune cell attack[J]. Immunity, 2015, 42(2): 344-355.
- [33] HWANG S, JO M, HONG J E, et al. Zerumbone suppresses enterotoxigenic Bacteroides fragilis infection-induced colonic inflammation through inhibition of NF- κ B[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(18): 4560.
- [34] NOWAK A, PALIWODA A, B? ASIAK J. Anti-proliferative, pro-apoptotic and anti-oxidative activity of Lactobacillus and Bifidobacterium strains: A review of mechanisms and therapeutic perspectives[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2019, 59(21): 3456-3467.
- [35] 卜子晨,夏永军,艾连中,等.益生菌中短链脂肪酸的合成途径及功能性研究[J]. 食品与发酵工业, 2022, 48(14): 286-291, 302.
- [36] 马天翼,王锡山.胆汁酸参与结肠炎症和结肠癌发生的研究进展[J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2021, 10(2): 201-204.
- [37] 张宇坤,张巍远,王玉柳明,等.结肠癌和直肠癌患者肠道菌群构成差异分析[J]. 肿瘤研究与临床, 2021, 33(2): 81-86.

收稿日期:2024-03-08

(本文编辑:钟美春)

闭环麻醉药物输注系统在麻醉管理中的应用研究进展

刘诗琪, 卢波, 李哲

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.07.038

【中图分类号】 R614 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)07-0970-04

闭环麻醉是一种集成了监测和控制功能的先进麻醉技术,旨在实现对患者机械通气、麻醉深度、药物输注、体温监测等围手术期方面的实时监测和调节,以提高麻醉的安全性和有效性^[1]。其中,闭环麻醉药物输注系统是其重要组成部分。将闭环概念整合到围手术期中有重大意义。本文拟对闭环麻醉药物输注系统在临床麻醉管理中的应用与研究进展进行综述。

1 闭环系统的组成及原理

闭环系统是一种自动控制系统,通常由传感器、控制器、效应器和反馈信号组成,通过实时监测反馈信息并根据这些信息调整输出,以维持系统内部稳定性和实现特定的目标。(1) 传感器用于采集系统的输入信息,包括环境参数、物理变量或其他关键数据,并将这些信息转换为电信号或数字信号,以便控

制器进行处理。在闭环麻醉系统中,传感器将输入值发送到控制器。(2) 控制器负责接收传感器采集到的数据,并根据预设的算法和逻辑进行决策和控制。控制器分析输入数据,生成相应的控制信号,并发送给效应器来调节系统的输出。在闭环麻醉系统中,控制器读取并纠正输入和输出之间的错误。(3) 效应器负责根据控制器发送的信号来产生相应的输出,以调节系统的行为。效应器可以是机械执行装置、电动执行元件或其他类型的设备,用于改变系统的状态或执行特定的操作。(4) 反馈信号是闭环系统中至关重要的环节,通过将系统的实际输出信息反馈给控制器,使系统能够及时调整输入以使输出接近预期目标。反馈信号可以帮助控制器识别系统误差并采取纠正措施,以确保系统稳定性和准确性。

2 闭环麻醉药物输注系统在麻醉中的应用

2.1 镇静管理 20 世纪 80 年代末期,麻醉学界便开展了关于将处理后的脑电图(EEG)数据与静脉麻醉药物输送进行闭环管理的初步研究^[2-3]。随着脑电

基金项目: 宁波市医学重点学科(2022-B10)

作者单位: 315211 宁波,宁波大学医学部(刘诗琪、卢波);宁波市第二医院(卢波、李哲)

通信作者: 卢波, Email: nblbmz@hotmail.com

图技术及双谱指数 (BIS) 研究的进步, 以及靶控输注 (TCI) 麻醉技术的发展^[4-5], 现临床利用 BIS 作为 TCI 系统控制变量以调节丙泊酚输注^[6-7]。也证实了闭环管理系统在麻醉深度控制方面的优越性, 包括意识丧失与恢复时间的缩短, 以及血流动力学状态的稳定性^[8-9]。

2006 年, 法国苏雷讷福煦医院麻醉科通过比利时布鲁塞尔自由大学医学院计算机科学系开发的 TOOLBOX 系统进行了一项随机对照研究, 该研究基于 BIS 读数的变化, 使用 TCI 技术调节丙泊酚输注模式^[7]。其他研究者也开发了类似的闭环系统, 这些系统基于 EEG 指标来控制镇静剂的输送。其中绝大多数采用了 BIS 指标, 但也有少数研究使用其他经过处理的脑电图监测技术^[10-11]。这些系统能够更好地控制选定范围内的给定目标^[12], 确保 EEG 值持续处于推荐范围内, 在血流动力学稳定性、唤醒速度及诱导剂量方面表现出了统计学上的差异^[13]。由于计算力的提升和药物模型的优化, 与 TCI 相比更加有优势^[14]。此外, 闭环丙泊酚输注系统能够降低麻醉医生的工作负担, 并减少因分心或疲劳导致的错误风险^[14]。

麻醉镇静的自动化管理仍面临诸多挑战, 如变量选择及监测设备的选择等。众多研究将 BIS 与其他 EEG 参数 (如熵指数) 进行了比较, 大多数研究表明^[15-16], 这两个来源于额叶 EEG 的指数间存在良好的相关性, 尽管偶尔也会观察到某些差异。目前尚无研究明确证明特定 EEG 参数在临床上具有显著优势。

尽管一些闭环传感器成功利用了处理后的指标来指导静脉麻醉, 但这些系统的局限性不容忽视。研究发现^[17], BIS 值在同一患者中可能出现显著变化, 这种变化取决于所采集 EEG 的导联位置 (额叶、中央或顶叶)。在 TCI-丙泊酚麻醉诱导期间, 阿片类药物浓度对 BIS 值的影响也得到了证实^[18]。此外, 肌松剂通过消除面部肌电活动, 进而影响熵指数和 BIS 值^[19]。还有算法计算的延迟和伪影风险 (如电刀、起搏器干扰) 等因素也是影响这些 EEG 指标的其他干扰因素^[20]。因此, 基于经处理 EEG 指数的麻醉药物输送闭环系统, 并不适用于所有情况和环境。麻醉医生必须了解这些处理后的 EEG 指标的局限, 并能够随时进行干预。

不同的麻醉药物对 EEG 产生不同影响, 这些差异可以通过密度谱阵列或频谱图清晰展现^[21]。丙泊酚和七氟烷会增加 α 波和 δ 波的强度, 而氯胺酮则增

加 γ 波的强度。尽管以低剂量作为其他麻醉剂 (如丙泊酚) 的辅助药物时, 氯胺酮对 BIS 的影响可能微乎其微^[22], 但大剂量氯胺酮的推注始终显示出可增加 BIS 值^[23]。此外, 接受相同麻醉的不同个体可能展现出不同的脑电图模式。具有大脑脆弱性的患者在使用丙泊酚或七氟烷进行全身麻醉时, 可能会迅速进入爆发抑制状态, 伴随 α 功率的降低^[24]。而低 α 功率甚至与心脏手术后的谵妄相关^[25]。这些细节信息无法仅从 BIS 等简化处理的脑电图数据中获得, 但在频谱图上则清晰可见。未来, 为脆弱患者提供个性化麻醉管理的可能路径之一是将密度谱阵列分析集成进闭环算法中, 其中模型层可以考虑麻醉和患者特征, 以及检测突发抑制和低 α 功率的自适应层。在此过程中, 控制器可以根据患者的基线特征开始调控, 并根据患者的特定脑电图模式修改麻醉调控。

2.2 疼痛管理 关于围手术期疼痛管理的研究较少, 可能是可靠的全身麻醉下患者疼痛评估参数直到最近才开始出现^[26-27]。传统的心率、血压等自主神经反应来评估全身麻醉术中镇痛效果不够准确, 混杂因素多, 个体差异大。某些自主神经系统的生理变量已被提出用于测量“伤害性应激-抗伤害性应激平衡”的关系, 包括瞳孔扩张变化、手术容积指数 (SPI)、手术应激指数 (SSI)、麻醉伤害感受指数 (ANI)、心率变异性 (HRV)、皮肤电导 (SC)、复合变异指数 (CVI) 及伤害刺激反应性指数 (RN)。

Luginbuhl 等^[28]使用了一个闭环系统, 根据有创平均动脉压的变化给予阿芬太尼 TCI, 与开发的闭环丙泊酚 TCI-BIS 相比, 该控制器表现出相似的设定精度。许多研究者鼓励开发具有多个输入变量的控制器, 以便与不同麻醉药的联合给药。研究者们已通过使用 BIS 将瑞芬太尼调控与丙泊酚调控相结合, 以改进其闭环控制器^[29]。Hemmerling 等^[30]提出了一个闭环系统, 根据其镇静评分控制瑞芬太尼的输注。Jonckheere 等^[31]的研究证明了基于 ANI 的闭环系统用于镇痛药物给药的可行性。

2.3 肌松管理 肌松监测可以在术中指导肌松药的使用, 提示医生调整输注药物的剂量, 从而根据肌肉松弛状态和手术进展情况选择合适的停药时机, 并在术毕时减少术后肌松残余作用。1997 年 Kopman 等将 4 个成串刺激 (TOF) < 0.9 作为标准的定量检

测法,这也是目前最好的肌松监测方式^[32]。

肌松的监测可以通过肌机械描记法、肌电描记图、加速度描记法、压电描记法和肌音描记法来完成。各种肌松监测-拮抗的闭环系统已表现出良好的性能,并且变量/控制器关系相对容易实现^[33]。但是,目前还没有较好的闭环肌松管理系统,主要原因在于闭环肌松管理系统需要较为繁琐的设置,且设备价格昂贵,成本甚至高于肌松拮抗剂的使用。因此,目前更多的是出于科研目的而开发,并且尚未证明闭环肌松管理有明显的临床益处^[34]。但是,在机器人手术逐渐普及后,肌松监测-拮抗的闭环系统可能有潜力应用于需要深肌松、长时间的复杂精细手术。

3 多闭环麻醉药物输注系统的综合运用

单一闭环系统通常只监控和调控一个特定生理参数,这种有限的视角可能导致对生理状态的补偿不充分。通过整合多个闭环系统,可以实现更全面和个性化的精准麻醉管理。研究表明,同时运用多个生理闭环系统是可行的^[35]。2018年West等^[36]通过WAVCNS反馈机制,测试了同时输注丙泊酚和瑞芬太尼闭环系统的可行性。2020年,Joosten等^[37]展示了一个包含三个闭环的麻醉管理系统,在麻醉深度、心脏输出量和保护性肺通气管理方面优于手动控制,并可能对延迟性术后认知功能恢复产生积极影响。2023年Kouz等^[38]研究发现,低血压预测指数(HPI)监测可能有助于减少非心脏手术患者术中低血压的持续时间和严重程度。

目前,多闭环系统的综合应用在临床麻醉领域展现出广阔的应用潜力。尽管在系统协同工作等方面仍需深入研究,但这一方向预计将为医疗专业人员提供更多的工具和支持,从而提高治疗效果和患者安全。

4 闭环麻醉药物输注系统的不足

4.1 稳定性、准确性及安全性 闭环系统必须具备高度的技术稳定性和准确性,实时监测患者生理指标并调整麻醉药物输注量,确保患者处于安全麻醉深度。系统应集成多重安全措施,如设定参数阈值并在监测到异常时发出警报,同时保障操作者能随时介入,手动控制药物输注。

4.2 个体差异 考虑到患者对麻醉药物反应的个体

差异,闭环系统需适应不同患者的特定需求和生理状态,实现个性化麻醉管理。

4.3 成本效益 闭环系统的研发、制造及临床验证需大量专业知识和资金投入,这可能限制其在某些医疗机构的应用。因此,评估闭环系统的成本效益,以确定其在临床实践中的可行性和价值,显得尤为重要。

5 结论

尽管闭环系统在麻醉管理中的角色日益重要,但必须避免过度依赖其自动化功能,以免削弱医疗人员的独立判断和干预能力。强化麻醉医生对闭环系统的培训和教育,强调其辅助性质,确保医疗人员保持独立的临床判断能力,并建立完善的应急处理机制,是确保患者安全和治疗效果的关键。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] LE G M, LIU N, CHAZOT T, et al. Closed-loop anesthesia[J]. *Minerva Anestesiologica*, 2016, 82(5): 573-581.
- [2] SCHWILDEN H, SCHÜTTLER J, STOECKEL H. Closed-loop feedback control of methohexital anesthesia by quantitative EEG analysis in humans[J]. *Anesthesiology*, 1987, 67(3): 341-347.
- [3] SCHWILDEN H, STOECKEL H, SCHÜTTLER J. Closed-loop feedback control of propofol anaesthesia by quantitative eeg analysis in humans[J]. *Br J Anaesth*, 1989, 62(3): 290-296.
- [4] ENGBERS F H M, DAHAN A. Anomalies in target-controlled infusion: An analysis after 20years of clinical use[J]. *Anaesthesia*, 2018, 73(5): 619-630.
- [5] MARTIN J F, NIKLEWSKI P J, WHITE J D. The rise, fall, and future direction of computer-assisted personalized sedation[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2019, 32(4): 480-487.
- [6] ABSALOM A R, SUTCLIFFE N, KENNY G N. Closed-loop control of anesthesia using Bispectral index: Performance assessment in patients undergoing major orthopedic surgery under combined general and regional anesthesia[J]. *Anesthesiology*, 2002, 96(1): 67-73.
- [7] LIU N, CHAZOT T, GENTY A, et al. Titration of propofol for anesthetic induction and maintenance guided by the bispectral index: Closed-loop versus manual control: A prospective, randomized, multicenter study[J]. *Anesthesiology*, 2006, 104(4): 686-695.
- [8] PURI G D, KUMAR B, AVEEK J. Closed-loop anaesthesia delivery system (CLADS) using bispectral index: A performance assessment study[J]. *Anaesth Intensive Care*, 2007, 35(3): 357-362.
- [9] LIU N, CHAZOT T, TRILLAT B, et al. Feasibility of closed-loop titration of propofol guided by the Bispectral Index for general anaesthesia induction: A prospective randomized study[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2006, 23(6): 465-469.
- [10] LIU N, LE GUEN M, BENABBES-LAMBERT F, et al. Feasibility of closed-loop titration of propofol and remifentanyl guided by the

- spectral M-Entropy monitor[J]. *Anesthesiology*, 2012, 116(2):286-295.
- [11] WEST N, DUMONT G A, VAN HEUSDEN K, et al. Robust closed-loop control of induction and maintenance of propofol anesthesia in children[J]. *Paediatr Anaesth*, 2013, 23(8): 712-719.
- [12] BROGIE, CYR S, KAZAN R, et al. Clinical performance and safety of closed-loop systems: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Anesth Analg*, 2017, 124(2):446-455.
- [13] PASIN L, NARDELLI P, PINTAUDI M, et al. Closed-loop delivery systems versus manually controlled administration of total IV anesthesia: A meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Anesth Analg*, 2017, 124(2): 456-464.
- [14] MAHAJAN V, SAMRA T, PURI G D. Anaesthetic depth control using closed loop anaesthesia delivery system vs. target controlled infusion in patients with moderate to severe left ventricular systolic dysfunction[J]. *J Clin Anesth*, 2017, 42: 106-113.
- [15] BONHOMME V, DEFLANDRE E, HANS P. Correlation and agreement between bispectral index and state entropy of the electroencephalogram during propofol anaesthesia[J]. *Br J Anaesth*, 2006, 97(3): 340-346.
- [16] HANS P, DEWANDRE P Y, BRICHANT J F, et al. Comparative effects of ketamine on Bispectral Index and spectral entropy of the electroencephalogram under sevoflurane anaesthesia[J]. *Br J Anaesth*, 2005, 94(3): 336-340.
- [17] PANDIN P, VAN CUTSEM N, TUNA T, et al. Bispectral index is a topographically dependent variable in patients receiving propofol anaesthesia[J]. *Br J Anaesth*, 2006, 97(5): 676-680.
- [18] LYSAKOWSKI C, DUMONT L, PELLEGRINI M, et al. Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanyl and sufentanil on loss of consciousness and bispectral index during propofol induction of anaesthesia[J]. *Br J Anaesth*, 2001, 86(4): 523-527.
- [19] DAHABA A A. Different conditions that could result in the bispectral index indicating an incorrect hypnotic state[J]. *Anesth Analg*, 2005, 101(3): 765-773.
- [20] LOBO F A, SCHRAAG S. Limitations of anaesthesia depth monitoring[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2011, 24(6): 657-664.
- [21] PURDON P L, SAMPSON A, PAVONE K J, et al. Clinical electroencephalography for anesthesiologists: Part I: Background and basic signatures[J]. *Anesthesiology*, 2015, 123(4): 937-960.
- [22] FARAONI D, SALENGROS J C, ENGELMAN E, et al. Ketamine has no effect on bispectral index during stable propofol-remifentanyl anaesthesia[J]. *Br J Anaesth*, 2009, 102(3): 336-339.
- [23] SCHNETZ M P, REON B J, IBINSON J W, et al. Bispectral index changes following boluses of commonly used intravenous medications during volatile anesthesia identified from retrospective data[J]. *Anesth Analg*, 2024, 138(3): 635-644.
- [24] SHAO Y R, KAHALI P, HOULE T T, et al. Low frontal alpha power is associated with the propensity for burst suppression: An electroencephalogram phenotype for a “vulnerable brain”[J]. *Anesth Analg*, 2020, 131(5): 1529-1539.
- [25] KHALIFA C, LENOIR C, ROBERT A, et al. Intra-operative electroencephalogram frontal alpha-band spectral analysis and postoperative delirium in cardiac surgery: A prospective cohort study[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2023, 40(10): 777-787.
- [26] LEDOWSKI T. Objective monitoring of nociception: A review of current commercial solutions[J]. *Br J Anaesth*, 2019, 123(2): 312-321.
- [27] COECKELNBERGH S, RICHEBE P, LONGROIS D, et al. Current trends in anesthetic depth and antinociception monitoring: An international survey[J]. *J Clin Monit Comput*, 2022, 36(5): 1407-1422.
- [28] LUGINBBHL M, BIENIOK C, LEIBUNDGUT D, et al. Closed-loop control of mean arterial blood pressure during surgery with alfentanil: Clinical evaluation of a novel model-based predictive controller[J]. *Anesthesiology*, 2006, 105(3): 462-470.
- [29] DUSSAUSOY C, PERES M, JAOUL V, et al. Automated titration of propofol and remifentanyl decreases the anesthesiologist's workload during vascular or thoracic surgery: A randomized prospective study[J]. *J Clin Monit Comput*, 2014, 28(1): 35-40.
- [30] HEMMERLING T M, ARBEID E, WEHBE M, et al. Evaluation of a novel closed-loop total intravenous anaesthesia drug delivery system: A randomized controlled trial[J]. *Br J Anaesth*, 2013, 110(6): 1031-1039.
- [31] DE JONCKHEERE J, JEANNE M, KERIBEDJ A, et al. Closed-loop administration of analgesic drugs based on heart rate variability analysis [C]. 2018 40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2018.
- [32] DUTU M, IVAACU R, TUDORACHE O, et al. Neuromuscular monitoring: An update[J]. *Rom J Anaesth Intensive Care*, 2018, 25 (1): 55-60.
- [33] ELEVELD D J, PROOST J H, WIERDA J M K H. Evaluation of a closed-loop muscle relaxation control system[J]. *Anesth Analg*, 2005, 101(3): 758-764.
- [34] MURPHY G S. Neuromuscular monitoring in the perioperative period[J]. *Anesth Analg*, 2018, 126(2): 464-468.
- [35] JOOSTEN A, JAME V, ALEXANDER B, et al. Feasibility of fully automated hypnosis, analgesia, and fluid management using 2 independent closed-loop systems during major vascular surgery: A pilot study[J]. *Anesth Analg*, 2019, 128(6): e88-e92.
- [36] WEST N, VAN HEUSDEN K, GIJRGES M, et al. Design and evaluation of a closed-loop anesthesia system with robust control and safety system[J]. *Anesth Analg*, 2018, 127(4): 883-894.
- [37] JOOSTEN A, RINEHART J, BARDAJI A, et al. Anesthetic management using multiple closed-loop systems and delayed neurocognitive recovery: A randomized controlled trial[J]. *Anesthesiology*, 2020, 132(2): 253-266.
- [38] KOUZ K, MONGE GARCIA M I, CERUTTIE, et al. Intraoperative hypotension when using hypotension prediction index software during major noncardiac surgery: A European multicentre prospective observational registry (EU HYPROTECT)[J]. *BJA Open*, 2023, 6: 100140.

收稿日期:2024-03-26

(本文编辑:钟美春)