

[32] Mu J, Xie R, Shen F, et al. Cadherin-13 in primary and blast crisis chronic myeloid leukaemia; declining expression and negative correlation with the BCR/ABL fusion gene[J]. Br J Biomed Sci, 2009, 66(1):20-24.

[33] Shivapurkar N, Takahashi T, Reddy J, et al. Presence of simian virus 40 DNA sequences in human lymphoid and

hematopoietic malignancies and their relationship to aberrant promoter methylation of multiple genes[J]. Cancer Res, 2004, 64(11):3757-3760.

(收稿日期:2017-01-11 修回日期:2017-03-19)

• 综 述 •

心率变异性分析及镇痛/伤害性刺激平衡指数评价镇痛水平

杨丽娜¹综述, 岳云², 冯艺¹审校

(1. 北京大学人民医院麻醉科 100044; 2. 首都医科大学附属北京朝阳医院麻醉科 100020)

关键词: 麻醉深度; 心率变异性分析; 镇痛/伤害性刺激指数; 疼痛管理

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.09.057 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2017)09-1351-03

疼痛作为继血压、呼吸、脉搏、体温之后的“第五大生命体征”, 目前对于疼痛的研究越来越被重视。疼痛是患者的主观感受, 复杂的生理反应、社会预期值过高、焦虑情绪、慢性病史及表达能力有限等因素都在一定程度上限制了医务人员对于患者疼痛状态的客观评估。此前尚无有效的监测手段可用于监测患者的镇痛水平并在一定程度上指导镇痛药物的使用。目前有望通过心率变异性分析(HRV)得到的镇痛/伤害性刺激平衡指数(ANI)成为评价疼痛刺激对机体影响强度的客观指标, 完善麻醉深度的监测, 保障患者安全。

1 HRV

HRV 是指逐次心搏间期的微小差异, 由于自主神经系统对心脏窦房结的调控作用, 使得心搏间期心率变异性存在几十毫秒的差异和波动, 它的变化代表了交感神经和副交感神经从中枢神经系统发出传导至心脏窦房结这一过程的水平。大量实验报道指出, HRV 可用于评价自主神经系统(ANS)活性。

典型的 HRV 光谱图包括两个主要的光谱变量样本函数: 低频部分(LF)和低频部分(HF)^[1]。有实验选择性地应用交感神经和副交感神经受体阻滞剂进行研究, 认为 HRV 大于 0.15 Hz 的 HF 完全由副交感神经组成, 而 LF 则由交感神经和副交感神经共同组成。HRV 具有一定的临床应用价值, HRV 的下降可用于预测心血管疾病或老年疾病的远期病死率等。越来越多的证据表明, 在成人中, 疼痛可引起 HRV 的下降, 特别是 HF 能量的下降, 预示着当不愉快刺激或情绪存在时, 迷走神经张力出现下降趋势^[2-3]。

Logier 等^[4]指出, HRV 可用于表示术中镇痛和伤害性刺激的平衡情况。他们通过 HRV 分析编辑了一种可用于评价镇痛/伤害性刺激平衡的计算法则, 并由此设计了一款检测设备(Physio Doloris), 应用 ANI 评价患者的镇痛/伤害性刺激平衡状态。

2 ANI 基本原理

ANI 是通过 RR 间期的实时分析与计算得出的。监护仪根据公认数值发出 256 Hz 采样率的数字化模拟信号用以捕捉心电图^[5]。由临界值挑选法选出自主 R 波。将 RR 间期可视化后便可检测到异常 R 波或异位起搏波形的 R 波。异位起搏波形的 R 波通过演算可人为被替换为与 R 波左右相邻的正常 R 波^[4]。此后系统再对重新定义的数据进行小波转换分析。与经典的傅里叶转换相比, 小波转换可以对不稳定的信号进行分析, 因此对于瞬时变化的 HRV 更加适用。通过对 RR

间期能量的每一等级的小波参数进行平方和计算, 便可得到 HF 与 LF。HF 与 LF 之和代表信号的总能量^[6]。HF、LF 的绝对数值以及标准化单位在经过系统分析后可用于描绘 HRV 的不同成分, 用于解释研究对象在接受伤害性刺激之后的反应^[7]。

此外小波转换也可以作为带通滤波器加以使用。在没有相对位移的情况下, 小波转换可以排除信号中一个或多个频率区间, 从而保留研究所需区间部分。为了实现带通滤波, 实验采用了 4 个参数的 Daubechie 小波分析^[6], 直接对不同能级的数据进行时时计算。每一能级相对应不同的频率区间, 再对选定的能级进行小波转换的逆运算, 得到相应时间区间下有相对意义的滤波信号(即 HF)^[8]。

因 HRV 中 HF 完全由副交感神经组成, 故副交感神经张力可通过计算曲线下面积进行评估^[9]。检测图形的最大值及最小值, 在 16 秒窗口中得到包围在最大值及最小值之间的曲线下面积(AUC) T1、T2、T3、T4。定义: $AUC_{min} = \min(T1, T2, T3, T4)$ 。ANI 为其所示面积占总窗口面积的百分比, 数值在 0~100 之间; $ANI = 100 \times (\alpha \times AUC_{min} + \beta) / 12.8$ (当 $\alpha = 5.1, \beta = 1.2$ 时可保证呼吸对 RR 间期影响的有效性与 ANI 定量测定方法之间存在一定相关性。)镇痛充足情况下副交感神经张力相对较高, 曲线下面积相对较大。然而镇痛不足情况下副交感神经张力相对较低, 故曲线下面积缩小, 引起心率及血压升高。

3 ANI 的临床研究

目前已有多项临床研究应用 ANI 观察患者在全身麻醉、分娩等情况下的镇痛及伤害性刺激的平衡情况。ANI 数值为 50~70 时认为患者镇痛效果满意, ANI 数值低于 50 时认为患者镇痛不足, 有可能引起高血流动力学反应。

3.1 全身麻醉 2009 年 Jeanne 等^[10]应用 ANI 观察了 49 名全凭静脉麻醉下接受手术的患者术中的情况。应用丙泊酚及不同阿片类药物(舒芬太尼、阿芬太尼、瑞芬太尼)进行麻醉维持, 术中在患者对手术刺激出现反应时(体动、咳嗽、心率或收缩压较术前升高 20%), 舒芬太尼组及阿芬太尼组单次追加相应镇痛药物, 瑞芬太尼组则在术中逐渐降低输注速率。笔者将麻醉稳定后尚未接受手术刺激前的患者情况定义为“无疼痛刺激”, 将“镇痛充足”定义为随后的 30 min 内不需要阿片类药物注射镇痛, 将“镇痛不足”定义为随后的 5 min 内需要阿片类药物注射镇痛。为了评价 HRV 是否在镇痛不足前有所变化, 出

现“镇痛不足”前的 5 min 定义为“早期轻度镇痛”，观察患者在麻醉诱导阶段、麻醉维持阶段不存在手术刺激时、手术进行过程中这 3 个阶段，ANI 与血流动力学反应及疼痛反应之间是否存在一定关系。结论认为“早期轻度镇痛”情况下存在手术刺激时 HF 与标准化高频功率 (HFnu) 可出现早期变化，而心率与“无疼痛刺激”时相比无明显变化。与心率变异性相比，HFnu 变化与镇痛/伤害性平衡状态更具相关性，HFnu 可在早期预测患者是否存在镇痛不足的情况。在另一篇全凭静脉麻醉下行止血带全膝关节置换术的观察研究中，作者应用丙泊酚维持麻醉深度，在出现高血流动力学反应时[动脉血压 (ABP) 增加 20%] 单次输注舒芬太尼，将给药后 ANI 的相对反应分为低 ANI 组及高 ANI 组，试探索出现高血流动力学反应原因^[11]。在低 ANI 组中 (即认为镇痛不足时) 静脉注射舒芬太尼后可见 ABP 下降，提示可能由于手术疼痛原因导致 ABP 升高故镇痛有效。在高 ANI 组中 (即认为镇痛充足时) 静脉注射舒芬太尼后 ABP 不变，而使用降压药后可见 ABP 明显下降，提示此时并非完全由手术疼痛原因引起 ABP 增加，镇痛无效而使用降压药物有效。结论指出 ANI 对于止血带下全膝关节置换术中诊断血压升高的原因具有提示作用，可减少麻醉医生的判断时间并避免使用不必要的阿片类药物。

Mathieu 等^[9] 人又利用 ANI 对全凭静脉麻醉下行气腹手术的 15 例患者在麻醉诱导前、麻醉维持阶段无手术刺激时、尺神经强直刺激、切皮、气腹、出现高血流动力学反应时 (HR 和/或收缩压较基础值增加 20%)、手术结束时进行观察。丙泊酚维持适当麻醉深度，根据血流动力学反应调节瑞芬太尼效应室浓度。结论指出，所有的 15 例患者都至少在人工气腹建立后的 8 min 内出现了一次高血流动力学反应，麻醉诱导后可见血流动力学数值下降伴随 ANI 数值升高。在尺神经强直刺激时患者血流动力学并无明显改变，但在刺激结束后的 30 s 内可见 ANI 出现明显下降，提示 ANI 在反应患者镇痛/伤害性刺激平衡时可能较血流动力学反应更加敏感。此后该作者又对 9 例丙泊酚-瑞芬太尼全凭静脉麻醉下行胆囊切除术的患者在麻醉诱导机械通气后、术中维持阶段、出现高血流动力学反应及术后机械通气时患者生命体征及 ANI 进行观察^[12]。结论提示麻醉诱导后无手术刺激时副交感神经张力最高，手术开始后副交感神经张力下降且在出现高血流动力学反应时副交感神经张力进一步下降。但以上观察数量偏少也给实验研究带来了一定的局限性。

3.2 分娩镇痛 Le Guen 等^[13] 对 45 例需要硬膜外镇痛的临产妇进行临床观察，不论宫缩与否每 5 min 进行一次视觉模拟评分法 (VAS) 评分，并将 ANI 与 VAS 评分进行对比，结论指出 ANI 与 VAS 评分成负性相关，宫缩时可见 ANI 显著下降。Ursulet 等^[14] 进一步应用 ANI 对 28 例择期剖宫产孕妇进行了床旁研究，试讨论 ANI 可否用来预测脊髓麻醉后出现的低血压。术前嘱临产妇模拟“倾斜试验”，仰卧位平卧 5 min 后直立端坐 5 min，记录血流动力学反应及 ANI 数值，随后常规行脊髓麻醉，并根据麻醉后血压变化进行分组，定义低血压组为收缩压小于 100 mm Hg 或收缩压降低 20% 以上，对照组则血流动力学较为平稳。结果显示，与对照组相比，低血压组中 ANI 数值在该临产妇仰卧位及直立端坐位时更高。ANI 数值较原有基础值增加 5 时，观察临产妇“倾斜试验”预测脊髓麻醉后低血压的敏感度为 80%，特异度为 76.5%，提示术前床旁 HRV 有助于预测择期剖宫产患者脊髓麻醉后出现的低血压。

3.3 小儿麻醉 Gall 等^[15] 对 32 例 1~3 岁术后伴随急性疼

痛，进入恢复室后需要进行阿片类药物注射的患儿进行研究，观察给药前及给药后间隔 5 min 的心率、特殊病人疼痛评估 (FLACC) 及 ANI 反应。结果显示 ANI 数值增加与滴定剂量相关，ANI 与 FLACC 成负性相关，提示 ANI 对于衡量患儿术后疼痛程度尤其对不能使用 VAS 评分的患儿有较好的指导作用。

Sabourdin 等^[16] 应用皮肤电导与 ANI 进行比较，观察对比 12 名青春期患儿地氟烷-瑞芬太尼麻醉下鼓室成形术中非侵入性疼痛评估设备的表现。结论提示评价伤害性刺激时监测心副交感神经张力比监测心率变化或外周交感神经张力更加敏感。皮肤电导最适于对清醒或镇静患儿进行疼痛监测，ANI 在监测麻醉患儿疼痛程度方面可能弥补这一监测手段的不足^[17]。

3.4 术后急性疼痛的监测及预测 ANI 可对患者进行术后镇痛监测，辅助医生进行镇痛治疗并观察疗效。Ledowski 等^[18] 应用 ANI 及数字疼痛量表 (NRS) 在对 120 例行非急诊手术患者进入麻醉恢复室 (PACU) 进行术后疼痛监测时发现，在监测术后急性疼痛时，ANI 与数字疼痛量表数据差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。Boselli 等^[19-20] 的研究针对 200 例耳鼻喉手术术后返回麻醉恢复室进行术后疼痛监测的临床研究同样证实了这一点。Guldem 等^[21] 应用 ANI 对 30 例进行全麻脊柱手术的患者进行术中及术后 30 min 持续监测时发现，ANI 可以有效预测患者在术后早期的镇痛需求。

3.5 血流动力学反应预测 ANI 一直被认为可以对全麻术中发生的不同伤害性刺激水平做出反应，且 ANI 变化与血流动力学反应同时发生，甚至可以预测血流动力学反应的发生。而 Ledowski^[22] 等的另一项针对 30 例气管插管和切皮刺激的患者研究则表明，ANI 可以对不同伤害性刺激水平做出反应，然而并不能在血流动力学反应发生之前做出明确预测。

4 小 结

综上所述，术中应用 ANI 可在早期预测患者是否存在镇痛不足的情况，可能较血流动力学反应更加敏感。对于诊断术中血压升高的原因具有一定提示作用，可减少麻醉医生的判断时间并避免使用不必要的阿片类药物。术前床旁应用 ANI 分析有助于预测择期剖宫产患者脊髓麻醉后出现的低血压。对于衡量患儿术后疼痛程度尤其对不能使用 VAS 评分的患儿有较好的指导作用。有助于对患者术后急性疼痛进行监测以便辅助医生进行镇痛治疗，并有效预测患者在术后早期的镇痛需求。虽然 ANI 可以对不同伤害性刺激水平做出反应，但不能在血流动力学反应发生之前做出明确预测。但以上临床观察由于患者数量相对较少也给实验研究的结论带来了一定的局限性，仍需要进行大量临床研究论证 ANI 是否可以反应患者镇痛是否充足。

参考文献

- [1] Notarius CF, Floras JS. Comment on point: counterpoint: “cardiovascular variability is/is not an index of autonomic control of circulation” [J]. *J Appl Physiol*, 2007, 102(6): 2406.
- [2] Miu AC, Heilman RM, Miclea M. Reduced heart rate variability and vagal tone in anxiety: trait versus state, and the effects of autogenic training [J]. *Auton Neurosci*, 2009, 145(1/2): 99-103.
- [3] Appelhans BM, Luecken LJ. Heart rate variability and

- pain: associations of two interrelated homeostatic processes[J]. Biol Psychol, 2008, 77(2): 174-182.
- [4] Logier R, De Jonckheere J, Dassonneville A. An efficient algorithm for R-R intervals series filtering[J]. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2004, 6: 3937-3940.
- [5] Camm AJ, Malik M, Bigger JT, et al. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use[J]. Europ Heart J, 1996, 17(3): 354-381.
- [6] Verlinde D, Beckers F, Ramaekers D, et al. Wavelet decomposition analysis of heart rate variability in aerobic athletes[J]. Auton Neurosci, 2001, 90(1/2): 138-141.
- [7] Logier R, Jeanne M, Tavernier B, et al. Pain/analgesia evaluation using heart rate variability analysis [J]. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2006, 1: 4303-4306.
- [8] Pichot V, Gaspoz JM, Molliex S, et al. Wavelet transform to quantify heart rate variability and to assess its instantaneous changes[J]. J Appl Physiol (1985), 1999, 86(3): 1081-1091.
- [9] Mathieu J, Clement 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.
- [10] 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.
- [11] Tuncali B, Karci A, Bacakoglu AK, et al. Controlled hypotension and minimal inflation pressure: a new approach for pneumatic tourniquet application in upper limb surgery[J]. Anesth Analg, 2003, 97(5): 1529-1532.
- [12] Mathieu J, Clement C, De Jonckheere J, et al. Analgesia nociception index online computation and preliminary clinical test during cholecystectomy under remifentanyl-propofol anaesthesia[J]. J Clin Monit Comput, 2011, 25: 33-43.
- [13] Le Guen M, Jeanne M, Sievert K, et al. The analgesia nociception index: a pilot study to evaluation of a new pain parameter during labor[J]. Int J Obstet Anesth, 2012, 21(2): 146-151.
- [14] Ursulet L, Cros JJ, Jonckheere D, et al. Bedside analysis of Heart rate variability with Analgesia Nociception Index(ANI) predicts hypotension after spinal anesthesia for elective cesarean delivery[J]. Europ J Anaesthes, 2012, 29(10): 5.
- [15] Gall O, Champigneulle B, Schiweitzer B, et al. Postoperative pain assessment in children: a pilot study of the usefulness of the analgesia nociception index[J]. Br J Anaesth, 2015, 115(6): 890-895.
- [16] Sabourdin N, Arnaout M, Louvet N, et al. Pain monitoring in anesthetized children: first assessment of skin conductance and analgesia-nociception index at different infusion rates of remifentanyl[J]. Paediatr Anaesth, 2013, 23(2): 149-155.
- [17] Constant I, Sabourdin N. Monitoring depth of anesthesia: from consciousness to nociception[J]. Paediatr Anaesth, 2015, 25(1): 73-82.
- [18] Ledowski T, Tiong WS, Lee C, et al. Analgesia nociception index: evaluation as a new parameter for acute postoperative pain[J]. Br J Anaesth, 2013, 111(4): 627-629.
- [19] Boselli E, Daniela-Ionescu M, Begou G, et al. Prospective observational study of the non-invasive assessment of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index (ANI) [J]. Br J Anaesth, 2013, 111(3): 453-459.
- [20] Boselli E, Jeanne M. Analgesia/nociception index for the assessment of acute postoperative pain[J]. Br J Anaesth, 2014, 112(5): 936-937.
- [21] Guldem T, Arzu Y, Yildiz K, et al. Analgesia Nociception Index for perioperative analgesia monitoring in spinal surgery[J]. Rev Bras Anesthesiol, 2016, 66(6): 557-571.
- [22] Ledowski T, Averbhoff L, Tiong WS, et al. Analgesia Nociception Index (ANI) to predict intraoperative haemodynamic changes: results of a pilot investigation [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2014, 58(1): 74-79.

(收稿日期:2016-12-26 修回日期:2017-02-19)

• 综 述 •

免疫检查点 PD-1 及其抗体在肿瘤中的研究进展

谢璐鸿¹综述, 张文玲^{2△}审校

(中南大学湘雅医学院: 1. 2013 级医学检验技术专业; 2. 检验系, 长沙 410000)

关键词: 程序性死亡受体-1; 细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4; 单克隆抗体; 肿瘤; 免疫治疗

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2017. 09. 058 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)09-1353-04

程序性死亡受体-1(PD-1)是继细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTAL-4)之后的又一免疫检查点, 免疫检查点是人体免疫系统中的调节点, 可调控 T 细胞的相关应答使其维持相应稳定, 防止 T 细胞过度活化。由于免疫检查点亦可表达于

肿瘤细胞中, 故肿瘤细胞可通过表达过度免疫检查点分子来抑制相关免疫反应, 逃避机体免疫监视和清除而促进更多的肿瘤细胞生成。在病理状态下, T 细胞表面的 PD-1 受体与其配体 PD-L1、PD-L2 相互作用, 可抑制 T 细胞的增殖活化, 从而使得

△ 通信作者, E-mail: zhangwenling73@126.com。