

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.10.026

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms2/detail//50.1097.R.20221229.0848.003.html>(2022-12-29)

## 镇痛-伤害感受指数的临床研究进展\*

罗晓然 综述,左云霞<sup>△</sup>审校  
(四川大学华西医院麻醉科,成都 610041)

**[摘要]** 围手术期疼痛的诊断和治疗依赖于伤害性刺激监测的可靠性和敏感性。近年来,在心率变异性(HRV)基础上衍生出的镇痛监测参数镇痛-伤害感受指数(ANI)为客观评估伤害性刺激导致的疼痛带来了新发展。与传统的镇痛监测方法相比,ANI有明显的优势和应用前景。该综述就 ANI 的发展、临床研究情况和优劣势等方面进行介绍,以期为 ANI 的临床应用提供依据。

**[关键词]** 镇痛-伤害感受指数;心率变异性;伤害性刺激;疼痛管理;麻醉;综述

**[中图分类号]** R402 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)10-1570-06

## Progress in clinical research in analgesia-nociception index\*

LUO Xiaoran, ZUO Yunxia<sup>△</sup>

(Department of Anesthesiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

**[Abstract]** The diagnosis and treatment of perioperative pain depend on the reliability and sensitivity of the monitoring of traumatic stimuli. In recent years, the analgesic-nociceptive index (ANI), an analgesic monitoring parameter derived from heart rate variability (HRV), has brought new development for the objective assessment of pain caused by traumatic stimuli. ANI has specific advantages and potential applications over traditional analgesic monitoring methods. This review introduced the development, clinical studies, advantages and disadvantages of ANI, in order to provide a basis for clinical application of ANI.

**[Key words]** analgesia-nociception index; heart rate variability; traumatic stimuli; pain management; anesthesia; review

疼痛作为继呼吸、体温、脉搏、血压之后的“第五大生命体征”,其最新的定义为“疼痛是一种与实际或潜在的组织损伤相关的不愉快的感觉和情绪情感体验,或与此相似的经历”<sup>[1]</sup>。与其他生命体征不同的是,疼痛是一种主观体验,对于语言表达缺乏或语言表达不能(如婴幼儿、气管插管患者)等特殊人群难以进行评估。目前评估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),但该方法仅适用于清醒可沟通的患者。全身麻醉时患者意识消失,无法表达疼痛,但手术创伤引起的伤害性刺激会诱发全身应激反应、血流动力学反应和免疫抑制等,所以术中伤害性刺激的客观监测显得尤为重要。近年来,科学家们提出了疼痛评估的新指标——镇痛-伤害感受指数(analgesia-nociception index, ANI),可用于客观地判断无意识或沟通障碍患者的疼痛情况,进而优化镇痛药物的使用,减少过度镇痛带来的不良反应或镇痛不足带来的生理心理影响。本综述主要总结近年来 ANI 的研究进展。

### 1 ANI 的概念及原理

ANI 是评价伤害性刺激/抗伤害性刺激平衡的指标,由心率变异性(heart rate variability, HRV)衍生而来。由于呼吸对 R-R 间期的影响,连续心动周期之间存在心率的波动,即 HRV,其反映交感神经和副交感神经的紧张性和均衡性。当副交感神经张力占优势时,每一个呼吸周期(人工和自主呼吸)会引起副交感神经张力短暂下降,从而导致 R-R 间期快速短暂地缩短和呼吸性窦性心律不齐。

运用特殊计算方法可将 HRV 中不同频率成分所占功率进行分解从而得到 HRV 的频谱。HRV 的典型频谱主要有两个:(1)完全由副交感神经张力所介导的高频段频谱(HF, 0.15~0.40 Hz)<sup>[2]</sup>;(2)由交感神经和副交感神经共同介导的低频段频谱(LF, 0.04~0.15 Hz)<sup>[3]</sup>。

为了实时连续地监测伤害性刺激引起的 R-R 间期改变,LOGIER 等<sup>[4]</sup>研发了 ANI 监测仪 PhysioDoloris TM(MDoloris Medical Systems SAS, 法国里

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81873808)。 作者简介:罗晓然(1995—),住院医师,在读硕士研究生,主要从事小儿麻醉及疼痛研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: zuoyunxia@scu.edu.cn。

尔)。该仪器采用 250 Hz 数字心电图,将 R-R 间期作为心动周期,对一系列 R-R 间期进行数据处理得到 HF 信号<sup>[5-6]</sup>。计算 HF 信号曲线下面积以评估副交感神经张力。ANI 值为曲线下面积占采样窗口总面积的百分比,取值为 0~100,连续分析采样窗口便可实现实时连续测量 ANI 值。当伤害性刺激/抗伤害性刺激平衡失衡时,曲线下面积会发生变化,即 ANI 值变化。一些研究表明,机体受到伤害性刺激时,交感神经张力增加,副交感神经张力相对下降,呼吸周期对 HRV 的影响变小,HF 功率下降,曲线下面积占比减少,ANI 值低;反之,当机体无痛或无伤害性刺激时,副交感神经张力相对增强,呼吸周期对 HRV 的影响变大,表现为吸气时心率增快,呼气时心率减慢,HF 功率升高,ANI 值高<sup>[7]</sup>。因此,ANI 值能反映伤害性刺激的大小。同时,ANI 也能反映镇痛的效果。镇痛充分时,ANI 值高;镇痛不足时,则 ANI 值低。

## 2 ANI 的临床验证与临床应用

### 2.1 应用范围

目前有多项临床研究将 ANI 用于监测清醒、镇静镇痛、全身麻醉患者的伤害性刺激反应,同时还应用于反映人情绪状态的变化及预测一些临床事件。

#### 2.1.1 清醒

JESS 等<sup>[8]</sup>通过在健康清醒志愿者的右前臂上随机施加 4 种刺激(突然电疼痛刺激、预期刺激、非痛性刺激、预期虚假刺激),比较 ANI 值与疼痛数字评分法(NRS)评分,结果发现 ANI 值与疼痛 NRS 评分不具有相关性( $P=0.97$ )。ISSA 等<sup>[9]</sup>通过在健康清醒志愿者手腕处施加电刺激(电流强度以 5 mA 为增量从 0 增加到 30 mA,每个级别保持恒定 3 min),研究 ANI 值与疼痛 NRS 评分的关系,结果发现二者呈弱负相关( $r=-0.089, P=0.045$ )。在 YAN 等<sup>[10]</sup>的研究中观察到,对清醒志愿者施加疼痛刺激(电流刺激、冷压刺激)时,ANI 值与疼痛 VAS 评分相关性很弱( $P=0.017$ )。两项相似的研究结果提示,在清醒状态下,可能因为自主神经张力受焦虑、恐惧等情绪影响,从而让 ANI 无法准确反映伤害性刺激。因此,ANI 难以用于评估健康清醒志愿者的疼痛反应。

#### 2.1.2 镇静镇痛

SORAL 等<sup>[11]</sup>将接受无痛肠镜检查的患者分为 ANI 监测(ANI 维持在 50~70)组和非监测组,对比两组的镇静镇痛效果和瑞芬太尼累积量。结果发现,ANI 值与肠镜检查开始时疼痛 NRS 评分呈负相关( $P=0.003$ ),监测组的瑞芬太尼累积量少于非监测组。研究者认为 ANI 可保证足够镇静镇痛状态下,减少阿片类药物的用量从而提高患者的安全性。对于不能语言表达的患者,CHANQUES 等<sup>[12]</sup>比较重症监护室(ICU)中非昏迷危重患者的 ANI 和行为疼痛量表(behavioral pain scale, BPS)评分,结果指出即时 ANI(ANI<sub>i</sub>,在 64 s 内计算的平均值)与 BPS 评分呈负相关( $P<0.001$ ),且 ANI<sub>i</sub>比 BPS 对疼痛变化更

敏感。ANI<sub>i</sub>的受试者工作特征(ROC)曲线提示,约登指数最大时对应的 ANI<sub>i</sub>值为 42.5,即平衡灵敏度和特异度最佳点(阈值),此时检测到疼痛特异度(77.4%)和灵敏度(61.4%)较低,同时其阴性预测值是 90.4%,即在未检测到疼痛(ANI<sub>i</sub>>42.5)的受试者中实际未表现出疼痛(ANI<sub>i</sub>>42.5, BPS 评分<5 分)的受试者所占比例为 90.4%,这意味着 ANI 可用于排除语言表达缺乏(如失语症)或者不能语言表达(如婴幼儿、重症患者等)人群的严重疼痛,同时减少过量的阿片类药物对呼吸循环的抑制作用。BOSEL-LI 等<sup>[13]</sup>研究利用 ANI 评估催眠镇静下健康志愿者的相对副交感神经张力,对比舒适坐姿时、催眠诱导时、催眠诱导中及恢复意识之前几个时间节点的 ANI 值,结果提示:志愿者在催眠诱导中的 ANI 值均高于其他时间点(84±12),并且女性的 ANI 值中位数高于男性(90 vs. 74)。由此得出结论,ANI 监测可能在镇静程度方面提供一个较为客观的依据。

#### 2.1.3 全身麻醉

在全身麻醉过程中,ANI 可以反映患者受到伤害性刺激时副交感神经张力的变化,并且比传统的血流动力学监测更敏感。田华<sup>[14]</sup>认为,ANI 能敏感和有效地反映伤害性刺激/抗伤害性刺激平衡情况。SUS-ANO 等<sup>[15]</sup>观察发现,在气管插管后到切皮之前通过四肢电刺激刺激患者,在不同浓度的瑞芬太尼滴定下,ANI 值在刺激后的 120 s 较刺激前 60 s 明显下降( $P<0.01$ ),并且相较于血流动力学指标和脑电双频指数(BIS),ANI 值在电刺激后出现明显下降,这证明 ANI 能较好地反映伤害性刺激。FUNCKE 等<sup>[16]</sup>研究指出,ANI 对血流动力学反应性的预测价值一般( $P_k=0.70$ )。THEERTH 等<sup>[17]</sup>研究发现,ANI<sub>i</sub>和平均 ANI(ANI<sub>m</sub>,在 2 min 内计算的平均值)预测血流动力学 20%变化的 ROC 曲线下面积有明显差异( $P<0.001$ )。在 ANI 预测心率和平均血压增加 20%的 ROC 曲线上,ANI 的阈值分别为 59(ANI<sub>i</sub>)、64(ANI<sub>m</sub>)和 57(ANI<sub>i</sub>)、72(ANI<sub>m</sub>)。ANI 的阈值越高,检测伤害性刺激的灵敏度越高,但特异度会降低,即排除未受到伤害性刺激的受试者的准确性降低,这可能会使得麻醉医生误判患者受到伤害性刺激的情况而造成阿片类药物的过量使用。ANI 临界值为 50 时较适宜指导围手术期芬太尼的使用。但由于不同的研究是在不同的伤害性刺激和阿片类药物浓度背景下完成,得出检测伤害性刺激的最佳 ANI 值不同,所以总结出当 ANI 值介于 50~70 时,提示伤害性刺激与抗伤害性刺激达到相对平衡,表明镇痛充分。

#### 2.1.4 小儿麻醉

年龄较小的患儿无法通过自我评估疼痛量表得到有意义的评估结果,而 ANI 监测可提供较客观的评估结果。GALL 等<sup>[18]</sup>研究发现,对于 1~3 岁术后急性疼痛的患儿,ANI 值与特殊患者疼痛行为评分量表(the face, legs, activity, cry, consolability behavioral

tool,FLACC)评分呈负性相关( $P<0.001$ ),ANI值为56时对中重度疼痛(FLACC $\geq 4$ 分)有较好的预测作用。JULIEN-MARSOLLIER等<sup>[19]</sup>比较2~12岁患儿切皮前后 ANI 值的变化,结果表明:ANI<sub>i</sub>和 ANI<sub>m</sub>的相对变化 $[\Delta ANI=(ANI_i-ANI_m)/ANI_m]$ 对围手术期伤害性刺激有诊断价值,而血流动力学指标预测价值低或没有预测价值。WEBER等<sup>[20]</sup>对比研究2~12岁小儿吸入麻醉,在 ANI $<50$ 时,1 min之内 ANI 值从 $\pm 55$ 降至 $\pm 35$ ,给予1 mg/kg 芬太尼后,ANI 值在2 min内升高至 $\pm 60$ ,这一现象未在心率(HR)变化上观察到;同时在 ANI $>50$ 时,给予芬太尼并不影响 ANI 与 HR 值,最后得出结论:ANI 较 HR 能更好地检测到患儿围手术期镇痛不足,从而改善镇痛药间断用药的时机,及时镇痛。

### 2.1.5 术后疼痛的监测及预防

虽然 ANI 难以用于评估健康清醒志愿者的疼痛反应,但对于麻醉手术后患者急性疼痛的监测及预防有一定意义,这是由于麻醉苏醒后即刻的交感神经反应多由疼痛引起,排除了压力和焦虑等干扰因素。BOSELLI等<sup>[21]</sup>研究发现,拔管前 ANI<sub>i</sub> 值与苏醒后即时疼痛 NRS 评分相关( $P<0.01$ ),且当 ANI 阈值为50时,区分轻度疼痛(NRS $\leq 3$ 分)和中重度疼痛(NRS $>3$ 分)患者的灵敏度和特异度都是86%,阳性预测值为77%,阴性预测值为92%,即 ANI 值为50时,区分轻度疼痛和中重度疼痛的能力较好,当 ANI $\geq 50$ 时可表明92%的患者镇痛足够,这对沟通不良患者的术后镇痛有重要意义。研究还发现,与静吸复合麻醉后相比,全凭静脉麻醉后 ANI 值更高,这可能是由于静吸复合麻醉术后机体具有更高的交感神经张力,影响了 ANI 测量。这一结论与 ABDULLAYEV 等<sup>[22]</sup>研究中得到的结论一致。但 LEE 等<sup>[23]</sup>研究发现,ANI 值与疼痛 NRS 评分之间呈弱负相关( $r=-0.288, P<0.001$ ),且当 ANI 阈值为63时,并不能区分中度疼痛(NRS $>3\sim 7$ 分)和重度疼痛(NRS $>7\sim 10$ 分)。ANI 用于区分术后疼痛程度的能力有待进一步研究。RAMOS-LUENGO 等<sup>[24]</sup>研究发现,ANI $>50$ 的日间手术患者住院时间更短,这表明 ANI 指导用药可提供足够的镇痛水平,加速患者康复。

### 2.1.6 指导围手术期镇痛用药

SABOURDIN 等<sup>[25]</sup>研究发现在全凭静脉麻醉中,ANI 监测下(调节瑞芬太尼浓度维持 ANI 值在50~70之间)围手术期瑞芬太尼的总消耗量较麻醉医生根据临床经验下的总消耗量少( $P=0.0026$ ),但两组术后短期或长期疼痛无明显差异。LE GALL 等<sup>[26]</sup>研究显示,在减重手术中 ANI 监测组平均每小时舒芬太尼的消耗量少于非 ANI 监测组。UPTON 等<sup>[27]</sup>对比 ANI 监测和麻醉医师经验性给予芬太尼术后疼痛情况,结果表明:监测组患者术后疼痛较经验组轻( $P=0.01$ ),且恶心呕吐、寒战的发生率更低,这

与时胜男等<sup>[28]</sup>的研究结论一致。SUSANO 等<sup>[15]</sup>研究提示,与血流动力学指标和 BIS 值相比,ANI 与不同浓度的瑞芬太尼呈正相关( $r=0.959, P=0.01$ )。

### 2.1.7 预测临床事件

近年来,ANI 在预测临床事件方面有了新的应用。JENDOUBI 等<sup>[29]</sup>通过评估 ANI 在选择性剖宫产手术产妇行椎管内麻醉后出现动脉性低血压风险的预测能力,结果发现:椎管内麻醉后3 min ANI 值(ANI<sub>i</sub>和 ANI<sub>m</sub>)在发生低血压组明显降低( $P=0.001, 0.004$ )。而体位为坐位到侧卧位椎管内麻醉3 min内 ANI<sub>i</sub>变化(即 $\Delta ANI_i$ )的 ROC 曲线提示, $\Delta ANI_i$ 下降4.5的阈值可以预测产妇低血压,其灵敏度为75%,特异度为36%( $P<0.001$ )。除此之外,ARAGÓN-BENEDÍ 等<sup>[30]</sup>的一项试点研究发现,在14例 ICU 接受机械通气的新型冠状病毒感染肺炎患者中,比较生存组与非生存组 ANI<sub>m</sub> 与 R-R 间期的标准差(the standard deviation of RR intervals, SDNN)来反映病情严重患者交感神经系统衰竭而导致副交感神经系统占优势,结果表明:非生存组的 ANI<sub>m</sub> 值更高(93 vs. 64,  $P=0.003$ ),且与更高的白细胞介素(IL)-6 水平相关( $P=0.020$ );而 SDNN 则与判断新型冠状病毒感染肺炎严重程度的全身感染相关器官功能衰竭评分(sequential organ failure assessment scores, SOFA 评分)和更短的生存日期呈负相关( $P=0.039, 0.046$ )。ANI<sub>m</sub> 与 SDNN 预测病死率的 ROC 曲线提示,ANI<sub>m</sub> 的阈值为80时,预测病死率的灵敏度为100%,特异度为85.7%,而 SDNN 的阈值为0.41 ms 时,预测病死率的所有预测值均为71.4%。由此可见,ANI 监测下的 ANI<sub>m</sub> 和 SNDD 可作为病情严重新型冠状病毒感染肺炎患者疾病严重程度和病死率的一种预测指标,但仍需要大样本量的前瞻性研究证实这一结果的可靠性。

### 2.1.8 反映情绪状态

ANI 除了能监测机体接受伤害性刺激时的反应,还能可以通过监测自主神经张力的变化反映人情绪状态的变化。个人对情绪的调节能力取决于机体自主神经的适应性,而这一适应性主要依赖于迷走神经(主要构成副交感神经的大部分),所以副交感神经张力的变化能够影响人从警觉状态转变到平静状态的方式。由此,ABDULLAYEV 等<sup>[31]</sup>将一段60 s 的音乐录音作为情绪刺激,研究20位健康志愿者在情绪刺激前后 ANI 值的变化,结果表明:与接受音乐刺激前相比,音乐结束时与接受音乐刺激第3分钟的 ANI 值均明显降低,由 $90.1\pm 5.9$ 分别降至 $81.8\pm 11.4$ 和 $78.1\pm 11.0$ ( $P=0.009$ )。由此得出结论,ANI 可用于评估有意识患者情绪状态相关的副交感神经变化。

## 2.2 与其他伤害性刺激监测指标相比

### 2.2.1 ANI 与皮肤电导(skin conductance, SC)

SC 用来评估外周交感神经系统的活动性。SAB-

OURDIN 等<sup>[32]</sup>研究了 12 例 3~15 岁全身麻醉下行中耳手术的患儿,结果发现:ANI 比 SC、HR、收缩压(SBP)监测围手术期伤害性刺激的灵敏度更高。

### 2.2.2 ANI 与手术容积指数(surgical pleth index, SPI)

SPI 由 HUIKU 等<sup>[33]</sup>为客观评估麻醉患者手术应激水平而发明,其取值为 0~100,超过 50 或短时间波动幅度超过 10 则代表镇痛不足。LEE 等<sup>[23]</sup>研究表明,在不同麻醉方式下,ANI 和 SPI 检测到术后有意识患者疼痛(NRS>0 分)的阈值是相似的(ANI=63, SPI=44),且当 ANI<63(灵敏度为 50%,特异度为 82%),SPI>44(灵敏度为 84%,特异度为 53%)时,并不能区分中度疼痛和重度疼痛( $P=0.740, 0.808$ )。DOSTALOVA 等<sup>[34]</sup>研究证明,与根据血流动力学指导给予舒芬太尼镇痛相比,ANI 和 SPI 指导下的舒芬太尼给药时间均明显提前(第 3~5 次给药  $P=0.001, 0.003, 0.009$ ),但舒芬太尼的总用量( $P=0.225$ )、术后皮质醇水平( $P=0.491$ )和术后疼痛 VAS 评分( $P=0.066$ )方面组间无明显差异。

### 2.2.3 ANI 与瞳孔直径变异率(variation coefficient of pupillary diameter, VCPD)

瞳孔直径(pupillary diameter, PD)是交感和副交感神经放电达到平衡的结果,可以反映人体的交感/副交感神经张力和伤害性刺激/抗伤害性刺激的平衡状态<sup>[35]</sup>。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。CHARIER 等<sup>[36]</sup>观察了全身麻醉下 ANI<sub>i</sub>、VCPD 与术后疼痛 VAS 评分的相关性,结果表明:VCPD 与疼痛 VAS 评分呈强相关性( $r=0.78, P<0.0005$ ),ANI<sub>i</sub> 与疼痛 VAS 评分呈弱相关性( $r=-0.15, P=0.006$ )。

### 2.2.4 ANI 与熵指数(entropy)

熵指数监测是一种能快速判断麻醉深度同时有效监测疼痛的方法,其原理是通过采集不同频率的脑电信号和额肌电信号,从而输出两种电信号,分别为状态熵(the state entropy, SE)和反应熵(the response entropy, RE)。SE 可反映大脑皮层受抑制程度,所以仅能监测麻醉深度;而 RE 还可以反映前额骨骼肌兴奋程度,所以能够监测术中镇痛不足的情况<sup>[37]</sup>。KOMMULA 等<sup>[38]</sup>对比研究全身麻醉下行开颅手术患者的术中 ANI<sub>m</sub>、血流动力学参数及熵指数对伤害性刺激的反映情况,结果表明:ANI 与 RE 不相关( $P=0.861$ )。给予一定剂量的芬太尼前、中、后,RE 值和 SE 值均无明显变化( $P=0.663, 0.907$ ),但 ANI<sub>m</sub> 值有明显变化( $P<0.001$ ),从 49 增大至 63。所以,在监测围手术期伤害性刺激方面,ANI 优于 RE。

### 2.3 局限性

有许多生理、心理及药物方面的因素都可能影响 ANI 的准确性。(1)ANI 值受呼吸影响,JEANNE 等<sup>[2]</sup>观察到当肺牵张感受器感受到肺膨胀带来的牵张时,ANI 值才是有意义的。麻醉诱导气管插管实施

过程中,患者无呼吸,此时的 ANI 值不可信。气管插管完成后机械通气时的呼吸性窦性心律失常现象也可造成 ANI 偏差。待机械通气稳定一定时间后,ANI 值较为可信。(2)ANI 受自主神经张力影响,清醒患者可能出现的压力、焦虑、紧张状态会影响 ANI 值的可靠性。(3)GRUENEWALD 等<sup>[39]</sup>及 DACCACHE 等<sup>[40]</sup>发现,ANI 产生的基础是副交感神经反射弧激动窦房结导致心率的变化,所以能明显影响副交感神经活动的药物(阿托品、儿茶酚胺、麻黄碱<sup>[41]</sup>、艾司洛尔等)、严重的心律失常、体外循环下的心脏停搏或心脏起搏器都会影响 ANI 监测的准确性。(4)其他如术中电刀的干扰或电极放置部位的不准确也会影响 ANI 值。

### 3 小 结

ANI 监测具有无创、实时、连续、量化等优点,其在预测血流动力学改变、减少镇痛药物使用量,以及对语言表达缺乏或不能患者的疼痛管理方面有一定优势。ANI 虽然不能预测清醒健康志愿者的疼痛程度,但可预测和区分术后苏醒阶段急性疼痛程度及清醒患者的情绪状态变化,在指导术后苏醒阶段急性疼痛管理方面有一定优势。同时,ANI 监测还可以预测一些临床事件。目前临床上观察性研究的样本量相对较小,研究人群范围较窄[主要是美国麻醉医师协会(ASA) I~II 级]及影响 ANI 测量的因素较多,给研究结果带来了一些局限性,仍需多中心、大样本试验证明 ANI 作为围手术期客观疼痛监测指标的可靠性。

### 参考文献

- [1] RAJA S N, CARR D B, COHEN M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises[J]. Pain, 2020, 161(9): 1976-1982.
- [2] 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.
- [3] LOGIER R, JEANNE M, DE JONCKHEERE J, et al. PhysioDoloris: a monitoring device for analgesia/nociception balance evaluation using heart rate variability analysis [J]. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, 2010, 2010: 1194-1197.
- [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, 2004: 3937-3940.

- [5] 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, 2006:4303-4306.
- [6] PICHOT V, GASPOZ J M, MOLLIEUX S, et al. Wavelet transform to quantify heart rate variability and to assess its instantaneous changes [J]. *J Appl Physiology* (1985), 1999, 86 (3): 1081-1091.
- [7] MIU A C, HEILMAN R M, 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.
- [8] JESS G, POGATZKI-ZAHN E M, ZAHN P K, et al. Monitoring heart rate variability to assess experimentally induced pain using the analgesia nociception index: a randomised volunteer study [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2016, 33(2): 118-125.
- [9] ISSA R, JULIEN M, DÉCARY E, et al. Evaluation of the analgesia nociception index (ANI) in healthy awake volunteers [J]. *Can J Anaesth*, 2017, 64(8): 828-835.
- [10] YAN Q, AN H Y, 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.
- [11] SORAL M, ALTUN G T, DINÇER P, et al. Effectiveness of the analgesia nociception index monitoring in patients who undergo colonoscopy with sedo-analgesia [J]. *Turk J Anaesthesiol Reanim*, 2020, 48(1): 50-57.
- [12] 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.
- [13] BOSELLI E, MUSELLEC H, MARTIN L, et al. Effects of hypnosis on the relative parasympathetic tone assessed by ANI (Analgesia/Nociception Index) in healthy volunteers: a prospective observational study [J]. *J Clin Monit Comput*, 2018, 32(3): 487-492.
- [14] 田华. 腹腔镜腹部外科手术全身麻醉时镇痛/伤害性刺激指数的变化研究 [J]. *中国内镜杂志*, 2018, 24(4): 51-55.
- [15] SUSANO M J, VIDE S, FERREIRA A D, et al. Effects of varying remifentanyl concentrations on analgesia nociception index<sup>®</sup> under propofol: an observational study [J]. *J Clin Monit Comput*, 2021, 35(1): 199-205.
- [16] FUNCKE S, SAUERLAENDER S, PINNSCHMIDT H O, et al. Validation of innovative techniques for monitoring nociception during general anesthesia: a clinical study using tetanic and intracutaneous electrical stimulation [J]. *Anesthesiology*, 2017, 127(2): 272-283.
- [17] THEERTH K A, SRIGANESH K, REDDY K M, et al. Analgesia nociception index-guided intraoperative fentanyl consumption and postoperative analgesia in patients receiving scalp block versus incision-site infiltration for craniotomy [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2018, 84 (12): 1361-1368.
- [18] GALL O, CHAMPIGNEULLE B, SCHWEITZER 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.
- [19] JULIEN-MARSOLLIER F, RACHDI K, CABALLERO M J, et al. Evaluation of the analgesia nociception index for monitoring intraoperative analgesia in children [J]. *Br J Anaesth*, 2018, 121(2): 462-468.
- [20] WEBER F, GEERTS N J E, ROELEVELD H G, et al. The predictive value of the heart rate variability-derived analgesia nociception index in children anaesthetized with sevoflurane: An observational pilot study [J]. *Eur J Pain*, 2018, 22(9): 1597-1605.
- [21] 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.
- [22] ABDULLAYEV R, ULUDAG O, CELIK B. Analgesia nociception index: assessment of acute postoperative pain [J]. *Braz J Anesthesiol*, 2019, 69(4): 396-402.
- [23] LEE J H, CHOI B M, JUNG Y R, et al. Evaluation of surgical pleth index and analgesia nociception index as surrogate pain measures in conscious postoperative patients: an observational study [J]. *J Clin Monit Comput*, 2020, 34 (5): 1087-1093.
- [24] RAMOS-LUENGO A, GARDETA PALLARÉS A, ASENSIO MERINO F. Usefulness of ANI (analgesia nociception index) monitoring for outpatient saphenectomy surgery outcomes: an observational study [J]. *J Clin Monit Comput*,

- 2021,35(3):491-497.
- [25] SABOURDIN N, BUREY J, TUFFET S, et al. Analgesia nociception index-guided remifentanyl versus standard care during propofol anesthesia: a randomized controlled trial [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(2): 333.
- [26] 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 [J]. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2019, 38(1): 35-39.
- [27] UPTON H D, LUDBROOK G L, WING A, et al. Intraoperative "analgesia nociception index"-guided fentanyl administration during sevoflurane anesthesia in lumbar discectomy and laminectomy: a randomized clinical trial [J]. *Anesth Analg*, 2017, 125(1): 81-90.
- [28] 时胜男, 姚兰, 冯艺. 镇痛-伤害性刺激指数与脑电双频指数指导下的瑞芬太尼复合丙泊酚靶控输注在腹腔镜胆囊切除术中的应用 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2013, 29(9): 867-869.
- [29] JENDOUBI A, KHALLOUFI A, NASRI O, et al. Analgesia nociception index as a tool to predict hypotension after spinal anaesthesia for elective caesarean section [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2021, 41(2): 193-199.
- [30] ARAGÓN-BENEDÍ C, OLIVER-FORNIÉS P, GA LLUCCIO F, et al. Is the heart rate variability monitoring using the analgesia nociception index a predictor of illness severity and mortality in critically ill patients with COVID-19? A pilot study [J/OL]. *PLoS One*, 2021, 16(3): e0249128 [2022-07-21]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249128>.
- [31] ABDULLAYEV R, YILDIRIM E, CELIK B, et al. Analgesia nociception index; heart rate variability analysis of emotional status [J/OL]. *Cureus*, 2019, 11(4): e4365 [2022-07-21]. <http://doi:10.7759/cureus.4365>.
- [32] 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]. *Paediat Anaesth*, 2013, 23(2): 149-155.
- [33] 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.
- [34] DOSTALOVA V, SCHREIBEROVA J, BARTOS M, et al. Surgical pleth index and analgesia nociception index for intraoperative analgesia in patients undergoing neurosurgical spinal procedures: a comparative randomized study [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2019, 85(12): 1265-1272.
- [35] LOWENSTEIN O, LOEWENFELD I E. Electronic pupillography; a new instrument and some clinical applications [J]. *AMA Arch Ophthalmol*, 1958, 59(3): 352-363.
- [36] CHARIER D, VOGLER M C, ZANTOUR D, et al. Assessing pain in the postoperative period: analgesia Nociception Index™ versus pupillometry [J]. *Bri J Anaesth*, 2019, 123(2): 322-327.
- [37] TAKAMATSU I, OZAKI M, KAZAMA T. Entropy indices vs the bispectral index for estimating nociception during sevoflurane anaesthesia [J]. *Br J Anaesth*, 2006, 96(5): 620-626.
- [38] KOMMULA L K, BANSAL S, UMAMAHESWARA RAO G S. Analgesia nociception index monitoring during supratentorial craniotomy [J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2019, 31(1): 57-61.
- [39] 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.
- [40] DACCACHE G, JEANNE M, FLETCHER D. The analgesia nociception index: tailoring opioid administration [J]. *Anesth Analg*, 2017, 125(1): 15-17.
- [41] STATLER A K, MAANI C V, KOHLI A. Ephedrine [M]. Treasure Island: Stat Pearls Publishing, 2022.