

项目来源与编号:

术前焦虑对围术期并发症的影响及机制研究的临床研究方案

项目名称: 术前焦虑对围术期并发症的影响及机制研究

项目承担单位: 云南省第一人民医院

项目负责人/承担科室: 金华/麻醉科

研究年限: 2022年05月-2024年12月

版本号: V1.0

版本日期: 2022.01.01

一、研究简介

术前焦虑是一种紧张不安、不愉快的状态，继发于疾病、住院、麻醉、手术或其他未知的因素。是一系列的行为表现，与人格特性密切相关。体现为状态、特质焦虑水平及焦虑程度随时间波动，许多研究表明，术前焦虑与围术期不良事件的发生密切相关，如失眠、术后疼痛、术后恶心呕吐、术后瞻望等。这些不良事件的发生会延长住院时间，增加住院费用，降低患者满意度。

1.1 术前焦虑与术后恶心呕吐

5-羟色胺被称为血清素或 5-HT，是一种生物胺。5-HT 在一系列的生理途径中起信号转导的作用，包括参与调节人体情绪、食欲、血流动力学、胃肠的感觉、分泌及运动。昂丹司琼是一种有效的高选择性 5-HT₃ 受体拮抗剂，在预防化疗引起的恶心和呕吐方面具有重要的止吐活性和良好的耐受性。基于此，本研究将探讨术前焦虑患者血清 5-HT 水平的变化，及术前焦虑程度对术后恶心呕吐发生率的影响，运用量表评估患者术前焦虑的情况、测定患者血 5-HT 水平及观察术后恶心呕吐的情况开展研究工作，以期为临床工作提供指导。

1.2 术前焦虑与术后疼痛

术前焦虑与术后疼痛具有高度相关性。许多研究表明，术前焦虑可导致患者术后疼痛敏感性增加。内源性大麻素系统可能在其中扮演了重要角色。内源性大麻素系统简称 ECS,负责调节人体免疫反应、新陈代谢、疼痛、情绪等生理功能。人体有两种主要的内源性大麻素—2-花生四烯酸甘油酯(2-AG)和花生四烯乙醇胺(Anandamide,AEA)。一项新近发表于《自然-神经科学》的研究称，环氧合酶-2 抑制剂可通过激活 ECS 减轻小鼠的焦虑症状，且在这一过程中不伴有明显消化道副作用。此外，ECS 存在于整个疼痛通路中，在急性疼痛、炎症和神经性疼痛的动物模型中具有抗痛觉作用。他们的受体广泛存在于人体各个区域，其中大脑是最重要的区域。此外，有研究发现，较高的焦虑评分与男性 CRP, IL-6 和 TNF-a 的水平升高以及女性 CRP 和 IL-6 的水平升高有关。而越来越多的证据表明，IL-6 和 TNF-a 可通过信号传导机制起作用，诱导前列腺素合成，导致伤害感受器神经元快速致敏，加剧术后疼痛。近几年，非甾体类抗炎药物

逐渐被应用于外科手术镇痛，帕瑞昔布钠和氟比洛芬酯使用较为普遍。其可能通过阻断前列腺素合成途径、减少炎症介质的释放和降低外周及中枢神经系统的致敏作用等机制发挥镇痛作用。但是，帕瑞昔布钠属于高选择性环氧合酶(cyclooxygenase, COX)-2 抑制剂，氟比洛芬酯属于非选择性 COX 抑制剂，前者可透过血脑屏障，可能具备作用于中枢内源性大麻素系统，调节体内炎症因子水平，从而发挥较强的抑制中枢痛觉敏化的作用。

近年来，焦虑障碍与 microRNA 的关联机制引起大家关注。microRNAs (miRNAs) 是一类长度大约 48-22nt 的单链非编码 RNA 分子, miRNA 具有高度保守性、组织的特异性以及时空特异性。现在认为, miRNA 主要通过两种方式对靶基因进行“沉默”, 一种是 miRNA 与靶 mRNA 3'UTR 区结合位点完全匹配, 引起 Ago2(Argonaute 2)蛋白介导的靶 mRNA 剪切, 从而引起 mRNA 分子的快速降解;另一种是 miRNA 与 mRNA 的 3'UTR 区域形成不完全的碱基降解, 这时引起靶 mRNA 的翻译抑制, 以实现靶基因的调控。miRNA 已被发现参与生物体的多项生命活动, 其在细胞内基因表达, 细胞分裂增殖, 细胞分化, 细胞凋亡乃至生物体的发育都起到重要调节作用, 是转录后基因抑制剂。作为重要的调控基因, 哺乳动物约 30%以上 mRNA 的转录受 miRNAs 调控。miRNAs 参与应激相关基因以调控应激状态下的神经转运体, 为分子与躯体应激反应间建立连接, 也参与特定等位基因的调控, 对焦虑障碍的易感性起到作用。有临床实验表明通过改变 miRNAs 的水平, 焦虑样行为可以得到理想的改善。近年来国内外研究表明, 生理条件下 miRNA 在神经系统存在特异性表达并发挥重要作用。而在疼痛的发病中, 多种 miRNAs 在组织中的分布和表达发生改变, 从而对疼痛产生影响, miRNAs 的这一作用对疼痛的病因诊断和治疗意义重大。有研究人员在局部暂时缺血卒中大鼠模型的脑部和血液中发现多种 miRNA 的表达改变, 如 miR-290, miR-292-5P 及 miR-327 等, 并提出应用血液和脑脊液筛检疾病损伤时特异性改变的 miRNA, 并将其作为诊断疾病的生物学标记, 也提高 miRNA 用来筛检疼痛相关疾病的可能性。miRNA 在疼痛发生中的作用是相对新兴的研究方向, 受体介导下 miRNA 水平的调节可能参

与疼痛信号转导通路，miRNA 的进一步研究可对疼痛产生和疼痛缓解有新的了解。进一步研究也发现，多个神经组织中，miRNA 参与炎性肌肉痛和外周神经痛的发生，且 miRNA 的表达有显著改变。综上，本研究将探讨帕瑞昔布钠和氟比洛芬酯预处理对术前焦虑患者术后疼痛及对内源性大麻素，炎症应激反应的影响，为制定更适用于焦虑患者的围术期镇痛方案提供参考，本次研究同时将通过检测低焦虑患者、高焦虑患者真核细胞中 microRNA 表达谱，初步筛选出术前焦虑诱导术后痛觉敏化相关差异表达的 microRNA，为以后在基因层面探究术前焦虑诱导术后痛觉敏化的机制及后续分子生物学层面的探索打下基础。

1.3 术前焦虑与肠道微生态

术前焦虑与术后肠道屏障损伤存在一定关系。大量的研究表明焦虑抑郁患者是肠道屏障损伤的易感人群。焦虑抑郁情绪应激反应会破坏平衡，导致肠道菌群移位，改变肠道菌群以往的结构和丰度，造成菌群失调。肠道菌群移位和失调不但会进一步加剧肠道损伤，而且通过神经内分泌、炎症、免疫反应等多种途径反作用于大脑和中枢神经。肠道屏障由机械屏障，化学屏障，免疫屏障和微生物屏障四个相互协调的部分组成。大量研究表明焦虑抑郁患者对应激源具有高度敏感性，焦虑抑郁情绪会引起机体应激反应。焦虑抑郁症的应激过程中，首先应激反应作用于机体引起交感-肾上腺髓质反应，大量儿茶酚胺释放入血，此外下丘脑-垂体-肾上腺轴（HPA）持续处于激活状态，释放大量的促肾上腺皮质激素释放素和皮质醇等激素，通过应激反应神经冲动经由神经-神经和神经-内分泌-神经方式，最终对肠道黏膜损伤造成一定影响。细胞因子也参与应激反应，患者的焦虑程度与致炎性细胞因子水平呈正相关。

肠道菌群-肠-脑轴是由肠道菌群、肠神经系统、自主神经系统、中枢神经系统和相关内分泌与免疫系统等构成的双向信号调控通路。肠道菌群通过多种途径影响中枢神经系统的功能，包括自主神经系统和递质、免疫系统和肠道菌群代谢产物三种信号途径，肠道菌群通过以上三种信号途径中一条或者多条途径影响大脑功能，且不同途径之间可能存在交叉作用。肠道菌群通过合成分泌

神经递质、神经营养因子或代谢产物，经神经或内分泌途径作用于神经系统和免疫系统。焦虑的发生与 γ -氨基丁酸/5-羟色胺系统异常有关。已经有诸多研究证实了肠道菌群的紊乱和焦虑存在相关性。国际益生菌与益生元科学协会将益生元定义为：能够被宿主体内的菌群选择性利用并转化为有益于宿主健康的物质。低聚果糖和低聚半乳糖等益生元几乎不能被宿主和其他细菌酶解，但是却能促进乳酸菌、双歧杆菌等益生菌增殖，还可以使应激和抗生素或其它药物导致的菌群失调恢复菌群平衡。说明益生元也可以通过作用于肠道菌群-肠-脑轴而发挥抗焦虑作用。越来越多的证据指出，肠道菌群作为菌群-肠-脑轴的中心环节，在神经发育、情绪、行为和认知过程中起到重要作用，有望成为调节精神心理健康的重要靶点。手术麻醉扰乱肠道菌群，破坏肠内分泌细胞和肠道菌群参与的 5-HT 合成和代谢稳态，可导致机体 5-HT 水平波动，进而影响情绪、行为以及术后胃肠蠕动。此外，肠道内乳杆菌、双歧杆菌、链球菌等多种细菌参与谷氨酸代谢合成 GABA 的过程，肠道菌群合成的 GABA 直接刺激肠嗜铬细胞分泌 5-HT，影响脑源性营养因子、多巴胺等的水平。本研究拟探究术前焦虑对肠道手术患者术后肠道屏障损伤的影响，并将对通过益生元来调节肠道菌群失调，从而改善术前焦虑患者的焦虑状态进行研究，探究益生元干预下术前焦虑患者的肠道菌群的变化，为术前抗焦虑提供新的思路及理论支持，更好的保障患者围术期的安全、舒适及术后的恢复。

二、研究目标、实验设计和方法及纳入排除标准

2.1 术前焦虑与术后恶心呕吐

2.1.1 术前焦虑与术后恶心呕吐研究目标

关于术后恶心呕吐的研究目标为明确术前焦虑是否会引起 5-HT 分泌增加，从而增加术后恶心呕吐的发生率。为术前焦虑患者在麻醉诱导前提前静脉给予昂丹司琼提前封闭呕吐相关受体，减少术后恶心呕吐的发生。减轻患者的痛苦提供理论依据。主要研究方法为在需要手术治疗的患者中应用量表评估和抽取手术患者血液标本，用于 ELISA 研究，明确术前焦虑是否会引起 5-HT 分泌增

加，从而增加术后恶心呕吐的发生率。

2.1.2 术前焦虑与术后恶心呕吐的研究设计和方法

我们设想术前焦虑通过引起 5-HT 的增加，从而激动 5-HT₃ 受体引起患者发生术后恶心呕吐。关于术前焦虑对术后恶心呕吐发生率影响的研究分为两部分，第一部分：选取生殖医学科门诊需行无痛取卵和无痛宫腔镜检查的患者 350 例，术前采用焦虑自评量表(SAS)对患者进行焦虑情况评估，根据 SAS 标准分将患者分为焦虑组及非焦虑组，焦虑组患者随机分为 A、B 两组，非焦虑组患者随机分为 C、D 两组。A、C 组患者于术前 15min 静脉推注昂丹司琼 8mg(4ml)。B、D 组给予等容量的生理盐水。电话随访患者术后 24h 发生恶心呕吐的情况。第二部分：选取拟行妇科腹腔镜患者 120 例，术前半小时采用焦虑自评量表(SAS)对患者进行焦虑情况评估，留取 1.5ml 血液。并根据 SAS 标准分将患者分为焦虑组及非焦虑组，焦虑组患者随机分为 A、B 两组，非焦虑组患者随机分为 C、D 两组。A、C 组患者于术前 15min 静脉推注昂丹司琼 8mg (4ml)。B、D 组给予等容量的生理盐水。术后三小时再次留取血液 1.5ml,记录并观察术后 24h 恶心呕吐的情况。血液标本置于无菌密闭的 EP 管中，放于-20℃冰箱冻存，统一检测 5-HT 水平。

2.1.3 术前焦虑与术后恶心呕吐纳入与排除标准

纳入标准：1) 需在云南省第一人民医院生殖医学科行门诊无痛取卵及宫腔镜检查患者 350 例。行腹腔镜手术患者 120 例；2) 年龄 18~65 岁；3) ASA 分级 I~II 级。

排除标准：1) 一周内放化疗史，使用 5-HT 受体阻断剂止吐药者。2) 大量饮酒、认知缺陷、精神障碍者。3) 智力水平受限，不能配合完成量表者。4) 术前 24 小时恶心呕吐严重者。5) 既往有心脑血管疾病史，糖尿病史；凝血功能异常；消化道溃疡；肝肾功能严重异常者。6) 对任何研究药物过敏；

剔除和退出标准：入组患者或家属向医生提出退出者

2.2 术前焦虑与术后疼痛

2.2.1 术前焦虑与术后疼痛的研究目标

关于术后疼痛的研究目标为探讨帕瑞昔布钠和氟比洛芬酯用于术前焦虑患者对患者体内 2-花生四烯酸甘油酯(2-AG)和花生四烯乙醇胺(Anandamide,AEA), 以及 IL-6 和 TNF α 等炎症因子水平的影响, 比较两种药物对术前焦虑患者术后疼痛敏感性的差异, 为焦虑患者围术期镇痛药的选择提供参考。主要研究方法为在需要手术治疗的患者中应用量表评估焦虑状态, 术后使用数值评分量表(NRS)对患者疼痛程度进行评估, 使用定量感觉测试(Quantitative Sensory Testing, QST)仪器对患者进行疼痛敏感性检测, 以及抽取手术患者血液标本, 采用 ELISA 研究患者体内 2-AG、AEA 及炎症因子水平。

我们将通过对全身麻醉的腹腔镜妇科手术患者进行术前焦虑水平评估, 对患者术前、术后行疼痛定量测定后通过检测低焦虑患者、高焦虑患者真核细胞中 microRNA 表达谱, 初步筛选出术前焦虑诱导术后痛觉敏化相关差异表达的 microRNA, 为以后在基因层面探究术前焦虑诱导术后痛觉敏化的机制及后续分子生物学层面的探索打下基础。这有助于临床上针对术前焦虑进行干预措施, 使患者的焦虑水平下降, 减轻患者术后疼痛, 对于日后进一步通过靶基因层面调整围术期镇痛, 提高麻醉和手术治疗质量提供理论依据。

2.2.2 术前焦虑与术后疼痛的研究设计和方法

我们设想术前焦虑可激活中枢内源性大麻素系统, 调节体内炎症因子水平, 诱导中枢痛觉敏化。而 COX-2 抑制剂帕瑞昔布钠可透过血脑屏障, 作用于大脑 ECS, 调节体内炎症因子水平, 与非选择性 COX 抑制剂氟比洛芬酯相比, 具备更强的镇痛作用。关于此部分的研究分为两部分, 第一部分: 选取妇科行择期腹腔镜子宫切除术患者 60 例进行预实验, 以验证术前焦虑引起患者术后疼痛敏感性增加, 术后镇痛药需求量增加。术前半小时采用焦虑自评量表(SAS)评估患者术前焦虑情况, 将患者分为焦虑组和非焦虑组, 留取 1.5ml 血液。QST 测定痛觉基础值, 术中使用麻醉深度监测仪监测镇痛指数和疼痛指数, 术后使用 NRS 和 VAS 评分评定患者疼痛等级, 测定痛觉敏感度, 以及术后镇痛药物需求量。

术后半小时，24 小时分别再次留取血液 1.5ml，ELISA 法检测患者 2-花生四烯酸甘油酯(2-AG)和花生四烯乙醇胺(Anandamide, AEA)，IL-6，TNFa 水平。第二部分：选取妇科择期腹腔镜子宫切除术患者 80 例，术前半小时内采用 SAS 量表评估患者术前焦虑情况。焦虑组随机分为 A、B 两组，非焦虑组随机分为 C、D 两组，留取 1.5ml 血液。A、C 组在手术结束前 30 分钟给予静脉注射氟比洛芬酯 50mg(5ml)。B、D 组在手术结束前 30 分钟给予静脉注射帕瑞昔布钠 40mg(5ml)。术后半小时，1 天采用 VAS 量表和 NRS 量表对患者疼痛程度进行评估，使用定量感觉测试(Quantitative Sensory Testing, QST)仪器对患者进行疼痛敏感性检测，并记录数据。术后半小时，24 小时分别再次留取血液 1.5ml，血液标本置于无菌密闭的 EP 管中，放于-20℃冰箱冻存，ELISA 法检测患者术前以及术后 2-AG、AEA，IL-6，TNFa 水平。

选择云南省第一人民医院择期全麻行腹腔镜妇科手术的患者 6 例。术前焦虑采用阿姆斯特丹术前焦虑与信息量表(APAIS)于患者在手术准备间时评估其焦虑状态，APAIS 焦虑评分<12 分为低焦虑组(L 组)，APAIS 焦虑评分≥12 分为高焦虑组(H 组)。术前使用定量感觉测试仪对患者进行疼痛定量测定；术中记录手术类型、手术时长、麻醉时长。术中丙泊酚及瑞芬太尼用量；术后使用舒芬太尼 PCIA 按压次数；记录术毕(术后患者苏醒后)(T1)、POD18AM(术后第一天晨起 8 点)(T2)、POD18PM(T3) POD2 8AM'(T4)、POD2 SPM(T5)、POD3 8AM (T6)、POD38PM (T7) 患者静息(卧床休息)及活动(改变姿势)两种状态时的 VAS 评分(0 分.无痛;10 分无法忍受的剧痛)，计算各时点两种状态的 VAS 均值作为该时点 VAS 评分，计算术后 3 天 VAS 均值作为术后疼痛强度。术后使用定量感觉测试仪再次对患者进行疼痛定量测定；于术前和术后 24h 采集两组患者外周静脉血，置于无菌密闭的 EP 管中，即放入-20℃的冰箱冻存，高通量测序技术,分别检测低焦虑组(L 组)，和高焦虑组(H 组)患者外周血有核细胞中 miRNA 和 mRNA 表达情况,使用生物信息学算法筛选出二者的差异表达基因；术后记录患者阿片类药物不良反应：便秘、皮肤瘙痒；记录患者的其他不良反应发生情况，包括术后恶心呕吐、呼吸抑制等。

2.2.3 术前焦虑与术后疼痛纳入与排除标准

纳入标准：1) 年龄 20~65 岁，需在云南省第一人民医院生殖医学科行腹腔镜子宫切除手术患者 60 例；2) 年龄 18~65 岁；3) ASA 分级 I~II 级。

排除标准：1) 大量饮酒、认知缺陷、精神障碍者。2) 智力水平受限，不能配合完成量表者。3) 既往有心脑血管疾病史，糖尿病史；凝血功能异常；消化道溃疡；肝肾功能严重异常者。4) 对任何研究药物过敏；5) 术前 3 个月有阿片类药物、镇痛镇静类药物、NSAIDS 使用史；6) 既往存在慢性疼痛史、中枢神经系统损伤或手术史者；

剔除和退出标准：入组患者或家属向医生提出退出者。

2.3 术前焦虑与肠道微生态

2.3.1 术前焦虑与肠道微生态研究目标

研究目标为探究术前焦虑是否会影起应激反应，从而影响肠道黏膜屏障功能。主要研究方法为在需要手术治疗的患者中应用量表评估评估焦虑状态，记录患者术前，术中，术后的心率和平均动脉压，记录整个围术期镇静镇痛肌松药物使用剂量。抽取手术患者血液标本和收集尿液标本用于 ELISA 研究患者体内肠道屏障功能相关蛋白、标志物和细胞因子，术后随访跟踪患者肠道功能恢复情况，明确术前焦虑是否会影响肠道黏膜屏障功能。同时探究术前服用益生元对术前焦虑患者围术期产生的影响，对肠道菌群紊乱和术前焦虑的可能联系进行探讨，以期通过益生元调节肠道菌群紊乱从而缓解择期手术患者术前焦虑提供理论依据，为麻醉医生缓解患者术前焦虑，更好的保障围术期患者的舒适及安全性和术后恢复提供新思路。

2.3.2 术前焦虑与肠道微生态研究设计和方法

选取结直肠癌手术患者 50 例。术前采用焦虑自评量表(SAS)对患者进行焦虑情况评估，根据 SAS 标准分将患者分为焦虑及非焦虑，焦虑患者为术前焦虑组，非焦虑患者为对照组。患者入室后予心电监护监测生命体征，记录患者术前，术中，术后的平均动脉压和心率。两组患者术前准备开通静脉通道采血 4ml 和术后第 1 天和术后第 3 天抽取两组患者静脉血 4ml 血液标本置于无菌密闭

的 EP 管中, 放于 -20°C 冰箱冻存, 统一 ELISA 法检测血浆内毒素, 血浆 D-乳酸, 二胺氧化酶 (DAO) 等, 炎症因子 IL-6、IL-1 β , IL-17A 等, 肿瘤因子 INF- α , INF- γ 等的水平以及统一 WB 法检测肠道连接蛋白 occludin 和 zo-1 等的表达。肠道黏膜通透性增加主要收集两组患者尿液标本 5ml 于一无菌试管中, 放于 $2-8^{\circ}\text{C}$ 冰箱冻存, 使用糖探针分子分析 (尿乳果糖和甘露醇比值 (L/M), 高效液相色谱分析 L/M) 或者肠低灌注 (尿液 24 h 肠型脂肪酸结合蛋白 (IFABP), ELISA 法)。记录患者围术期患者麻醉性镇静, 镇痛, 肌松药的使用量以及术中不良事件发生率和出血量, 以上所有检测手段均测定患者肠道屏障损伤标志物水平, 记录实验数据。患者术后随访记录患者的肠道功能恢复情况, 如: 肠鸣音恢复时间, 排气, 排便时间等。两组患者对比分析得到术前焦虑与术后肠道功能恢复之间的影响关系。

据术前患者填写 PAS-7 量表 (术前焦虑量表) 结果进行初筛, 大于 8 分者填写 SAS 量表 (焦虑自评量表), 选取填写 SAS 量表 ≥ 60 分患者 60 名, 随机分为试验组 (益生元治疗组, A 组), 对照组 (安慰剂组, B 组)。试验组服用益生元 (常益保组合益生元固体饮料, 奇辉生物科技有限公司生产), 40°C 以下温水服用, 术前 1 日早晚各一次, 每次 2g。对照组组同法予服用安慰剂 (葡萄糖粉) 作为对照。在给予患者益生元或安慰剂治疗前, 请患者完成填写 SAS 量表及阿森斯失眠量表 (AIS 量表); 术晨, 待患者入手术室后再次填写 SAS 及 AIS 量表。两组患者均采用相同麻醉方案进行麻醉。记录患者麻醉过程中所使用的镇静、镇痛、肌松、血管活性药物剂量, 出入量, 手术时间, 记录患者入室时 (T0)、插管时 (T1)、插管后 1min (T2)、插管后 3min (T3)、切皮时 (T4)、手术结束时 (T5)、拔管时 (T6) 的血压、心率、氧饱和度。观察有无出现低/高血压 (在基础值上升或下降 20%)、血氧饱和度下降、心率失常、苏醒延迟。住院时间, 术后第一次下地行走时间、进食、进饮时间, 通气、通便时间, 术后 2h、6h、12h、24h、48h 的 VAS 疼痛评分, 术后镇痛药物使用情况; 术后出现恶心呕吐、谵妄、睡眠紊乱等不良事件的发生。随机抽取两组患者中各 10 名患者, 收集患者予益生元或安慰剂前和术后第一次排便粪便。采

集到的样品在提取 DNA 后进行 PCR 扩增, 扩增后的 DNA 序列, 测定其碱基序列, 提取出有效序列后行 OTU 聚类, 并与现有 16srDNA 数据库行比对得到物种信息, 然后进行多样性、物种丰度等后续分析, 并进行对比。

2.3.3 术前焦虑与肠道微生态研究纳入和排除标准

2.3.3.1 纳入标准: 1) 经病理学检查结果证实为结直肠癌; 2) 年龄 40 ~ 75 岁; 3) 患者一般情况良好, 未合并有严重的心、肺功能障碍及代谢性疾病; 4) 患者已知恶性肿瘤病情且时间 ≤ 1 个月, 预计生存时间 ≥ 6 个月; 5) 术前不伴有严重的肠梗阻、肠穿孔, 未接受过放、化疗。6) 可配合完成相关调查; 7) 患者及家属知晓本研究并签署同意书。

排除标准: 1) 伴严重系统性疾病或其它类型恶性肿瘤; 2) 伴严重精神疾病或认知障碍, 患者近期遭遇其它重大精神打击; 3) 患者手术时间超过 8 小时; 4) 出血量大于 500ml; 5) 术中严重低血压, 心脏骤停进行抢救者; 6) 术后未完成随访采血/尿液留存, 或其他原因数据丢失者。

剔除和退出标准: 入组患者或家属向医生提出退出者。

2.3.3.2 纳入标准: 1) ASA 分级 I-III 级, 年龄 18-65 岁择期拟行全麻下腹腔镜经腹全子宫切除术患者; 2) 体重指数 $\leq 28\text{kg}/\text{m}^2$; 3) 经术前焦虑量表评估分数 > 8 分, 再经焦虑自评量表评估 ≥ 60 分的患者; 4) 认知正常, 能用普通话交流, 能够理解问卷问题并能够独立完成, 患者及家属自愿参加本项研究。

排除标准 1) 有不良嗜好 (包括抽烟、饮酒和其他精神活性物质成瘾); 2) 阻塞性睡眠呼吸暂停患者; 3) 合并有电解质紊乱、酸中毒、内分泌疾病、严重心肝肾疾病、精神疾病、睡眠障碍、认知障碍; 4) 合并慢性便秘、腹泻、胃肠道肿瘤、胃排空延迟、胆囊炎等胃肠道疾病; 5) 既往进行过焦虑、抑郁测量或治疗; 6) 入院前两月内服 (或使用) 用过抗生素、类固醇等激素、中草药制剂、微生态调节剂益生菌。

剔除和退出标准: 入组患者或家属向医生提出退出者。

三、受试者保护措施(研究受试者选择的理由, 招募计划及程序, 对征得知情同意过程的说明; 对受试者隐私保护和保守受试者机密信息的措施; 对研究受试者合理补偿的计划; 不良事件报告的计划)。如适用, 还应包括数据和安全监测计划、使用和贮存生物样本的计划等内容。

3.1 受试者风险与受益: 目前国内外的研究表明, 术前焦虑与围术期术后并发症高度相关, 参与本研究的实验组患者我们会通过量表评估患者的术前焦虑水平, 密切关注患者术后并发症的发生情况, 对于术后发生严重并发症的患者我们将依据实验的相关补救措施积极处理, 提高本次手术的舒适度。本研究内容不涉及患者的诊断与治疗。研究结果对患者病情无影响。

3.2 招募计划及程序, 对征得知情同意过程的说明: 在符合纳入标准的手术患者进入预麻间等待手术时, 我们会对患者对本研究进行如实的介绍, 患者完全有权力决定是否参与本研究。对愿意参与本研究的受试者将签署知情同意书。

3.3 患者的隐私: 患者的信息将严格保密。患者问卷及血液标本或尿液标本等将以研究编号加以标识。患者信息将不会透露给研究小组以外的成员。这项研究结果发表时, 也不会披露患者个人的任何资料。

3.4 标本贮存及使用计划及数据录入及使用: 我们将采患者的标本, 仅用于本次实验。不会用做其它任何用途。受试者关于心里问卷的填写情况仅用于评估患者术前焦虑的情况, 不用做其他用途。收集得到的数据由双人核对后录入 excel 表格, 收集得到的相关信息仅用于本研究, 不用作其他用途。

3.5 受试者合理补偿的计划

医生将尽全力预防和治疗由于本研究可能带来的伤害。如果在临床试验中出现不良事件, 医学专家委员会将会鉴定其是否与治疗有关, 并对与试验相关的损害提供治疗的费用及相应的经济补偿。

3.6 不良事件报告的计划

3.6.1 不良事件定义

不良事件 (Adverse event, AE) 是指病人或受试者接受一种药物后出现的任何不良的的医学事件, 该事件需要与药物有可疑的或确定的因果关系。不良事

件包括严重不良事件及非严重不良事件。

3.6.2 严重不良事件定义

严重不良事件（Serious adverse event, SAE）是指临床试验过程中发生需要住院治疗或延长住院时间、伤残、影响工作能力、危及生命或死亡、导致先天畸形等医学事件。包括以下医学事件：

- （1）导致死亡的事件；
- （2）危及生命的事件（定义为受试者在事件发生时有立即死亡的危险）；
- （3）需要住院治疗或延长住院时间的事件；
- （4）可导致永久性或严重残疾/功能不全/影响工作能力的事件；
- （5）先天异常或出生缺陷（本研究已排除妊娠）；
- （6）需要药物或手术干预以避免上述事件发生的情况。

3.6.3 不良事件记录、收集、报告和处理

3.6.3.1 AE的收集、报告和处理

从受试者签署知情同意书后至使用术后住院期间，发生的所有与试验方案规定操作流程相关的AE，均需记录在病例报告表中。

AE的记录应包括：AE及所有相关症状的描述、发生时间、严重程度、持续时间、与试验药物相关性、采取措施以及最终结果和转归。AE的记录必须使用医学术语，如果受试者的症状和体征可以用1个共同的病因来归纳，则应尽量记录诊断结果。

3.6.3.2 SAE的收集和报告

从受试者签署知情同意书后至术后住院期间发生的SAE，需使用 SAE 报告表进行报告。

如发生SAE，研究者应立即对受试者采取适当的治疗措施，保障受试者的安全，同时在24小时内报告国家药品监督管理局、省食品药品监督管理局、临床试验中心伦理委员会以及卫健委医政医管局医疗处。首次报告应包括以下内容：报告来源、试验药物名称、严重不良事件名称、发生时间、严重程度、持续时间、与试验药物相关性、采取的措施和转归。

3.6.3.3 AE严重程度判断标准

研究者将依据 NCI CTCAE5.0版制订的五级判定标准评判AE的严重程度，严重程度为3级及以上者为SAE：

1级，轻度；无症状或有轻微体征；仅为临床或诊断观察，不需要医学干预；

2级，中度；与年龄相符的日常生活功能受限（日常生活功能如：做饭、购物、打电话等）；

3级，严重或有重要医学意义但不会立即危及生命；导致住院或延长住院时间；残疾；日常自理生活活动受限（日常自理生活活动指：洗澡、穿衣、脱衣、吃饭、如厕、服药等，但并非卧床不起）；

4级，危及生命，需要紧急治疗；

5级，AE相关的死亡。

3.6.3.4 严重不良事件随访时研究者的其他责任

研究者应根据临床判断对SAE进行相应的检查和治疗，这包括必要的临床实验室检查、体格检查等。任何检查的结果或获知其他更新的SAE相关信息，必须进行随访报告，随访报告的时限和流程与首次报告相同。

四、参加人员

姓名	职称/专业	任务	GCP 培训（时间）
薄云	副主任医师/麻醉学专业	药物给予,实施麻醉	无
赵艳花	主治医师/麻醉学专业	药物给予,实施麻醉	无
赵薇	住院医师/麻醉学专业	实验数据收集	无
鲁中芸	住院医师/麻醉学专业	实验数据收集	无
邓香	住院医师/麻醉学专业	实验数据整理	无
苏锦峰	住院医师/麻醉学专业	实验数据整理	无
何小莉	住院医师/麻醉学专业	实验数据分析	无
朱绍波	住院医师/麻醉学专业	实验数据分析	无

Article information: <https://dx.doi.org/10.21037/gs-24-175>