

Narcotrend 监测下全麻剖宫产中麻醉药物剂量对产妇和新生儿的影
响

方案版本号和日期：版本号 1.0 日期：2018-10

课题负责人：

职务：

科室：

2018 年 10 月

目录

摘要	3
一、研究背景	5
二、研究的目的和内容	8
三、总体设计	8
四、统计学考虑	15
五、数据管理	15
六、临床研究的质量控制	16
七、临床研究的伦理问题及知情同意	16
八、对不良事件报告的规定	17
九、保密原则及研究结果发表的约定	17
十、参考文献	18

摘要

临床研究名称	Narcotrend 监测下全麻剖宫产中麻醉药物剂量对产妇和新生儿的影响
研究目的	<ol style="list-style-type: none">1. 记录手术过程中产妇 Narcotrend 脑电监测的麻醉深度、静脉及吸入麻醉药物的使用情况、各阶段的血流动力学、出血量等围手术期指标及娩出新生儿 Apgar 评分、脐带动脉血气分析等指标；2. 计算各组七氟烷的 ED50 及 95%置信区间；3. 分析瑞芬太尼的使用及其用量对产妇和新生儿的影响；4. 分析分娩过程中吸入麻醉浓度与新生儿 Apgar 评分的相关性；5. 探讨产科全麻有效的最低吸入麻醉浓度，为产科全麻手术的麻醉方案提供临床参考价值。
研究设计	随机对照试验
样本量	90
目标人群	单胎足月妊娠择期行剖宫产的住院患者
病例选择	<p>病例组：入选标准（试验前，受试者必须满足以下所有要求，方可入组）：</p> <ol style="list-style-type: none">1 年龄 ≥ 18 岁；2 单胎足月妊娠择期行剖宫产的住院患者；3 美国麻醉师协会（ASA）分级 I~II 级；4 受试者知情自愿参加，并签署知情同意书； <p>排除标准（试验前，受试者若满足以下任一项要求，不可入组）：</p> <ol style="list-style-type: none">1 患有严重的心、肺、肝、肾等器官疾病、出血性疾病或其他系统疾病者；2 潜在困难气道（改良 Mallampati 四级或已知上呼吸道

	<p>或颈部病理改变)；</p> <p>3 胃食管反流性疾病患者；</p> <p>4 宫内受限或胎儿损害者；</p> <p>5 BMI\geq35 kg/m² 者；</p> <p>6 语言障碍、心理障碍、认知功能障碍或神经肌肉疾病患者；</p> <p>7 对拟使用的药物过敏者；</p> <p>8 酗酒或滥用药物者；</p> <p>9 合并重症肌无力或支气管哮喘者；</p> <p>10 合并糖尿病、高血压、低血压者；</p> <p>11 主管医师认为不适合参加该临床研究者。</p>
试验周期	3d
观察指标	<p>①产妇一般资料：姓名、民族、年龄、身高、体重、孕周、生育史等；</p> <p>观察时间点：筛选期</p> <p>②术前检查：血常规、尿常规、血型、凝血功能、感染性疾病筛查（乙肝、丙肝、艾滋病、梅毒等）、生化检查（包括肝肾功能、电解质、血糖）、心电图检查、胎儿超声检查、胎儿电子监护；</p> <p>观察时间点：筛选期</p> <p>③产妇相关指标：Narcotrend 脑电监测的麻醉深度，静脉及吸入麻醉药物的使用情况，术中出血量，切皮至胎儿娩出时间，麻醉诱导至胎儿娩出时间，麻醉诱导前、诱导后、放置 SLMA 后及手术开始后产妇血流动力学（HR、平均动脉压），停药至患者清醒的时间，产后第一天出血量及产后前三天总出血量，手术一天后麻醉满意度；</p> <p>观察时间点：围手术期</p> <p>④新生儿相关指标：性别，出生体重，脐带动脉血气分析，娩出后第 1、5、10 min Apgar 评分</p>

	观察时间点：胎儿娩出后
统计分析	采用 SPSS23.0 统计学软件进行统计分析。计量资料以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组内比较采用配对 t 检验，组间比较采用独立样本 t 检验。对于计数资料，采用 χ^2 检验或 Fisher's 精确概率法进行组间比较，等级资料的比较采用秩和检验， $P \leq 0.05$ 认为差异有统计学意义。
研究期限	

一、研究背景

剖宫产是产科常见的一种手术，首选的麻醉方式一般为椎管内麻醉，其相对

全身麻醉而言对产妇和新生儿也比较安全。在我国绝大多数医院，全身麻醉主要用于凶险性前置胎盘、凝血功能障碍、脊柱畸形、椎管内穿刺失败等孕妇。随着麻醉技术的不断提高、新型麻醉药物和工具的问世，全身麻醉的风险也在逐渐降低^[1]。与其他麻醉方式相比，全身麻醉所用药物种类多、剂量大，部分药物可经胎盘循环对胎儿产生一定的影响，选择最佳的麻醉药物并合理控制其剂量对保障产妇和胎儿的安全具有重要意义。

麻醉深度对接受全麻手术的病人至关重要。如果麻醉药物使用过多导致麻醉深度超过了保持病人昏迷的需要，可能会增加麻醉相关疾病的风险，如术后恶心、呕吐和认知功能障碍；如果麻醉过轻，病人可能没有完全昏迷而导致术中知晓。术中知晓是一个相对罕见的事件，但随着时间的推移可能会导致抑郁、焦虑和创伤后应激障碍^[2]。英国第五次国家审计项目（NAP5）显示全麻手术中术中知晓的总体发生率是 1/20000，危险因素包括麻醉中未使用阿片类药物、困难气道管理、紧急或计划外的手术以及使用肌肉松弛剂等。在这其中，接受全麻剖宫产的产科病人术中知晓的发生率最高，达 1/670^[3]。因此，避免术中知晓是全麻剖宫产手术中面临的重要问题。Narcotrend 脑电监测仪是一种以脑电分析为基础的麻醉深度监测仪，与 BIS、AEP 和 EI 等相比 Narcotrend 检测仪数据分级完善，可定量、动态反应意识的持续变化和麻醉深度的变化。此外，研究显示 Narcotrend 能准确反应吸入性麻醉药或静脉麻醉药的麻醉深度，且麻醉深度与药物剂量存在依赖关系^[4,5]，因此 Narcotrend 脑电监测仪可以指导麻醉药物的用量，达到精准麻醉的目的。

全身麻醉的诱导和最初的手术切口可引起明显的交感神经兴奋，并导致不良反应，如在子痫前期等合并症的情况下发生颅内出血。因此，在诱导全身麻醉和开始剖宫产前，常常需要抑制交感神经^[6,7]。阿片类药物是诱导全身麻醉时使用的一种高效的交感神经抑制剂，而是否应该将其应用于剖宫产术麻醉诱导一直存在争论。早前的观点认为胎儿娩出前应避免给予阿片类药物，以避免对胎儿的副作用，特别是呼吸抑制^[8,9]。考虑到产妇在分娩前可能出现镇痛深度不足、术中知晓，目前越来越多的观点认为产妇麻醉诱导中可以应用较新的、作用时间更短阿片类药物（如芬太尼和瑞芬太尼），以保持血流动力学稳定（避免高血压和心动过速），并尽可能降低术中知晓的风险^[10]。瑞芬太尼作为超短效 μ_1 受体激动

剂被推荐作为长效阿片类的替代药物应用于全麻剖宫产术中^[11, 12]。虽然瑞芬太尼可以迅速穿过胎盘，但同时通过血浆中非特异性酯酶的降解和/或再分布可以迅速从新生儿循环中消失^[13]。几项 meta 分析显示，瑞芬太尼的使用对新生儿 Apgar 评分无显著影响，但仍需要更多的试验来评估其对新生儿的安全性^[14, 15]。此外，有研究显示瑞芬太尼对气管插管时的心率增快和血压升高反应的抑制作用具有剂量依赖性，且应用较高剂量的瑞芬太尼可能导致产妇发生低血压^[16, 17]。因此，需要进一步的研究来明确剖宫产术全身麻醉时应用瑞芬太尼的安全性及其量效关系，以获得适合产妇和胎儿的最佳剂量。

怀孕的生理变化导致产科气道管理的复杂性，包括催产素相关的水潴留、分娩过程中瓦氏动作导致的粘膜毛细血管充盈和水肿等。长期以来，气管插管一直被认为是产科气道管理的标准护理，但伴随困难插管的风险，可能出现危及生命的情况^[18]。第二代声门上气道设备常被用作插管失败后的抢救气道设备，如 Proseal 喉罩式气道（PLMA）和 Supreme 喉罩式气道（SLMA）。SLMA 是一种单次使用的 LMA，具有双腔设计，允许呼吸道和消化道分离，降低吸入风险。我科对全麻剖宫产手术中 SLMA 的应用多有研究，几项临床试验均显示，SLMA 与气管插管的插入成功率相似，且减少了换气时间和血流动力学变化，可以作为气管插管的一种有效替代方法用于低风险产科人群^[19, 20]。

对于实施全身麻醉剖宫产的产妇，除了防止术中知晓，维持满意的子宫收缩也很重要。吸入麻醉中发生术中知晓的可能性较静脉麻醉低，但应用高浓度的吸入麻醉药在胎儿娩出前可能导致新生儿呼吸抑制，即使胎儿娩出后也存在剂量依赖性肌松特性，从而抑制子宫收缩^[21]。因此，在剖宫产术的整个麻醉过程中，应避免挥发性麻醉剂的浓度高于最小肺泡浓度（MAC）。有限的证据显示，七氟烷作为一种新型快速起效吸入麻醉药已成为剖宫产全身麻醉中主要选择的麻醉维持剂^[22, 23]。吸入低浓度七氟烷对宫缩无明显抑制，对新生儿 Apgar 评分无影响^[24]。因此，探索合适的七氟烷浓度，在保证麻醉深度防止术中知晓的情况下尽可能降低对产妇和新生儿的影响具有重要的临床意义。

全身麻醉作为剖宫产手术中替代椎管内麻醉的一种重要麻醉方式，深入地研究全身麻醉药物对产妇及胎儿的影响很有必要。借助我科在全身麻醉剖宫产手术中的成熟应用和广泛研究，本研究拟纳入来我院择期行全麻剖宫产的孕妇，分析

瑞芬太尼的使用及其用量对新生儿的影响以及分娩过程中麻醉药物的用量与新生儿 Apgar 评分的相关性，探讨产科全麻有效的最低吸入麻醉浓度，为产科全麻手术的麻醉方案提供临床参考价值。

二、研究的目的是和内容

（一）研究目的

1. 记录手术过程中产妇 Narcotrend 脑电监测的麻醉深度、静脉及吸入麻醉药物的使用情况、各阶段的血流动力学、出血量等围手术期指标及娩出新生儿 Apgar 评分、脐带动脉血气分析等指标；

2. 计算各组七氟烷的 ED50 及 95%置信区间；

3. 分析瑞芬太尼的使用及其用量对产妇和新生儿的影响；

4. 分析分娩过程中吸入麻醉浓度与新生儿 Apgar 评分的相关性；

5. 探讨产科全麻有效的最低吸入麻醉浓度，为产科全麻手术的麻醉方案提供临床参考价值。

（二）项目内容

本临床研究采用随机对照研究设计，对择期行全麻剖宫产的产妇分别使用丙泊酚和罗库溴铵联合 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 瑞芬太尼、1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 瑞芬太尼及 NS 对产妇进行全麻诱导，在 Narcotrend 脑电监测下通过 Dixon 上下序贯法调整吸入麻醉药七氟烷的浓度，记录产妇 Narcotrend 脑电监测的麻醉深度、静脉及吸入麻醉药物的使用情况、各阶段的血流动力学、出血量等围手术期指标及娩出新生儿 Apgar 评分、脐带动脉血血气分析等指标，计算各组七氟烷的 ED50 及 95%置信区间，分析瑞芬太尼的使用及其用量对新生儿的影响，分析分娩过程中麻醉药物的用量与新生儿 Apgar 评分的相关性，探讨产科全麻有效的最低吸入麻醉浓度，为产科全麻手术的麻醉方案提供临床参考价值。

三、总体设计

（一）试验设计

1. 试验方法选择

该临床研究是一项随机对照研究设计。按 1:1:1 比例将受试者随机分为 3 组，A 组：0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 瑞芬太尼，B 组：1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 瑞芬太尼和 C 组：NS 组，即列出流水号为 001~90 所对应的治疗分配（随机编码表），且流水号与受试者编号对应，随机编码表由指定人员保管。受试者入选后，研究者将相应的受试者编号通知随机编码表保管者，由后者根据随机编码表下达该入选受试者应进入 A 组、B 组还是 C 组的指令，研究者接指令后应有相应的记录，并遵照指令实施相应的分配。

2. 减少、避免偏倚的措施

主要从以下两个方面控制偏倚：

(1) 随机设计：本研究采用随机对照设计，能够最大程度地避免研究设计、实施过程中可能出现的各种偏倚，平衡潜在的混杂因素，提高统计学检验的有效性和研究过程的科学性。

(2) 研究者的培训：临床研究开始前，研究负责人应对参与人员进行研究方案的培训，以让参与人员了解并熟悉该临床研究方案。

3. 诊疗方法（请根据实际临床调整）

所有产妇术前严格禁食 6~8 h，禁饮 4 h。产妇入室后，通过向左倾斜手术床 30°的体位，以减轻巨大子宫对下腔静脉和腹主动脉压迫，预防仰卧位低血压综合征的发生。该体位应尽量维持到胎儿取出、子宫压迫解除为止。建立上肢外周静脉通路后，以 0.9%NS 维持。同时，给予面罩吸氧，连接多功能监护仪包括 Narcotrend 脑电监护仪、连续心电监护仪和自动无创血压监护仪，常规监测麻醉深度、无创血压（NIBP）、心电图（ECG）、脉搏血氧饱和度（ SpO_2 ）、心率（HR）、呼气末 CO_2 和通气参数（每分通气量、潮气量、呼吸频率和最大吸气压力）。手术消毒铺巾后开始麻醉诱导，A 组：静推 2~3mg/kg 丙泊酚、0.5mg/kg 罗库溴铵，静脉泵注 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 瑞芬太尼进行麻醉诱导；B 组：静推 2~3mg/kg 丙泊酚、0.5mg/kg 罗库溴铵，静脉泵注 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 瑞芬太尼；C 组：静推 2~3mg/kg 丙泊酚、0.5mg/kg 罗库溴铵，静脉泵注 NS；三组后续步骤均相同。麻醉诱导 1 min 后放置 SLMA 并接麻醉机行机械通气，打开吸入麻醉挥发罐吸入七氟烷（氧流量 6 L/min）。七氟烷浓度按 Dixon 上下序贯法方案给药，即选择一系列按等差数列排列的浓度

(间隔 0.1 MAC), 对病人一个一个用序贯法进行研究。参照有关资料, 本研究中每组第一例所采用的七氟烷浓度为 1.0 MAC, 监测 Narcotrend 及生命体征, 若病人 Narcotrend 显示 D1 级及以下则认为达到麻醉状态, 为“反应阴性”, 则下一个病人所用七氟烷的浓度降低 0.1 MAC; 若病人 Narcotrend 显示 D0 级及以上则为“反应阳性”, 下一个病人所用七氟烷的浓度就增加 0.1 MAC。患者达到目标浓度 3 min 后开始手术, 根据血压心律变化调节吸入麻醉药用量以加深或减浅麻醉; 手术取出胎儿, 评估新生儿活力并做好新生儿复苏准备; 手术取出胎盘, 给缩宫素促进宫缩; 当缝皮完成后立即停止给药。手术完成后, 运送至恢复室, 给予新斯的明和阿托品拮抗肌松药, 待患者完全清醒时送回病房。

4. 受试者选择

(1) 入选标准 (试验前, 受试者必须满足以下所有要求, 方可入组)

- 1.1 年龄 ≥ 18 岁;
- 1.2 单胎足月妊娠择期行剖宫产的住院患者;
- 1.3 美国麻醉师协会 (ASA) 分级 I ~ II 级;
- 1.4 受试者知情自愿参加, 并签署知情同意书;

(2) 排除标准 (试验前, 受试者若满足以下任一项要求, 不可入组):

2.1 患有严重的心、肺、肝、肾等器官疾病、出血性疾病或其他系统疾病者;

2.2 潜在困难气道 (改良 Mallampati 四级或已知上呼吸道或颈部病理改变);

2.3 胃食管反流性疾病患者;

2.4 宫内受限或胎儿损害者;

2.5 BMI ≥ 35 kg/m² 者;

2.6 语言障碍、心理障碍、认知功能障碍或神经肌肉疾病患者;

2.7 对拟使用的药物过敏者;

2.8 酗酒或滥用药物者;

2.9 合并重症肌无力或支气管哮喘者;

2.10 合并糖尿病、高血压、低血压者;

2.11 主管医师认为不适合参加该临床研究者;

(3) 中止试验/试验治疗的标准和程序

3.1 中止试验:

3.1.1 在研究中发现所定临床研究方案有重大失误, 难以计算七氟烷 ED50 并评价麻醉药物的用量对产妇和新生儿的影响;

3.2 停止试验治疗:

3.2.1 受试者方面原因要求中途退出研究;

3.2.1.1 未能按研究计划随诊者;

3.2.1.2 受试者自身其他原因退出;

3.2.2 医护方面原因决定受试者中途退出验证;

3.2.2.1 依从性差者;

3.2.2.2 发生严重不良事件者;

(4) 入组时间

签署《知情同意书》并符合入排标准后, 分配随机号即可入组, 入组时间为分配随机号当天。

5. 临床研究方法

(1) 病例收集方法

查阅并分析国内外文献, 和统计专家以及相关临床专家讨论, 设计用于收集入选病例基本信息及其他研究相关情况的病例报告表(Case Report Form, CRF), 以下简称 CRF。所有病例收集按入组顺序进行并完整真实地填写 CRF 中各项内容。

(2) 主要观察指标及观察时间点

①产妇一般资料: 姓名、民族、年龄、身高、体重、孕周、生育史等;

观察时间点: 筛选期

②术前检查: 血常规、尿常规、血型、凝血功能、感染性疾病筛查(乙肝、丙肝、艾滋病、梅毒等)、生化检查(包括肝肾功能、电解质、血糖)、心电图检查、胎儿超声检查、胎儿电子监护;

观察时间点: 筛选期

③产妇相关指标: Narcotrend 脑电监测的麻醉深度, 静脉及吸入麻醉药物的使用

情况，术中出血量，切皮至胎儿娩出时间（I-D），麻醉诱导至胎儿娩出时间，麻醉诱导前、诱导后、放置 SLMA 后及手术开始后产妇血流动力学（HR、平均动脉压），停药至患者清醒的时间，产后第一天出血量及产后前三天总出血量，手术一天后麻醉满意度；

观察时间点：围手术期

产后出血量用称重法进行计算：产后出血体积=失血质量 / 血液比重=（有血敷料或产妇垫-敷料或产妇垫净重）/1.05

麻醉满意度：手术一天后由同一个评估员对患者进行评估，询问患者“从 0 到 100%，您如何评价您对麻醉护理的总体满意度？”。

④新生儿相关指标：性别，出生体重，脐带动脉血气分析，娩出后第 1、5、10 min Apgar 评分

观察时间点：胎儿娩出后

6. 试验流程图

项目 \ 访视	筛选期 (-3~0d)	住院期间	随访 (胎儿 7-14d)
填写人口学资料	√		
生命体征检查	√		
病史采集	√		
入选/排除标准	√		
血常规	√		
血型	√		
尿常规	√		
凝血功能	√		
肝功能	√		
肾功能	√		
电解质	√		
血糖	√		

感染性疾病筛查	√		
产前心电图检查	√		
胎儿超声检查	√		
胎儿电子监护	√		
产妇相关指标		√	
新生儿相关指标		√	√
合并用药		√	√
不良事件		√	√
试验总结			√

7. 试验流程

(1) 筛选期，按纳入/排除标准筛选病例

1.1 签署知情同意书；

1.2 基线资料的收集：姓名、民族、年龄、身高、体重、孕周等；

1.3 采集病史，包括既往史、现病史、生育史，并进行常规体格检查和一般检查；

1.4 实验室及其它检查：血常规、尿常规、血型、凝血功能、感染性疾病筛查（乙肝、丙肝、艾滋病、梅毒等）、生化检查（包括肝肾功能、电解质、血糖）、心电图检查、胎儿超声检查、胎儿电子监护；

(2) 围手术期及随访期

2.1 生命体征检查和监测；

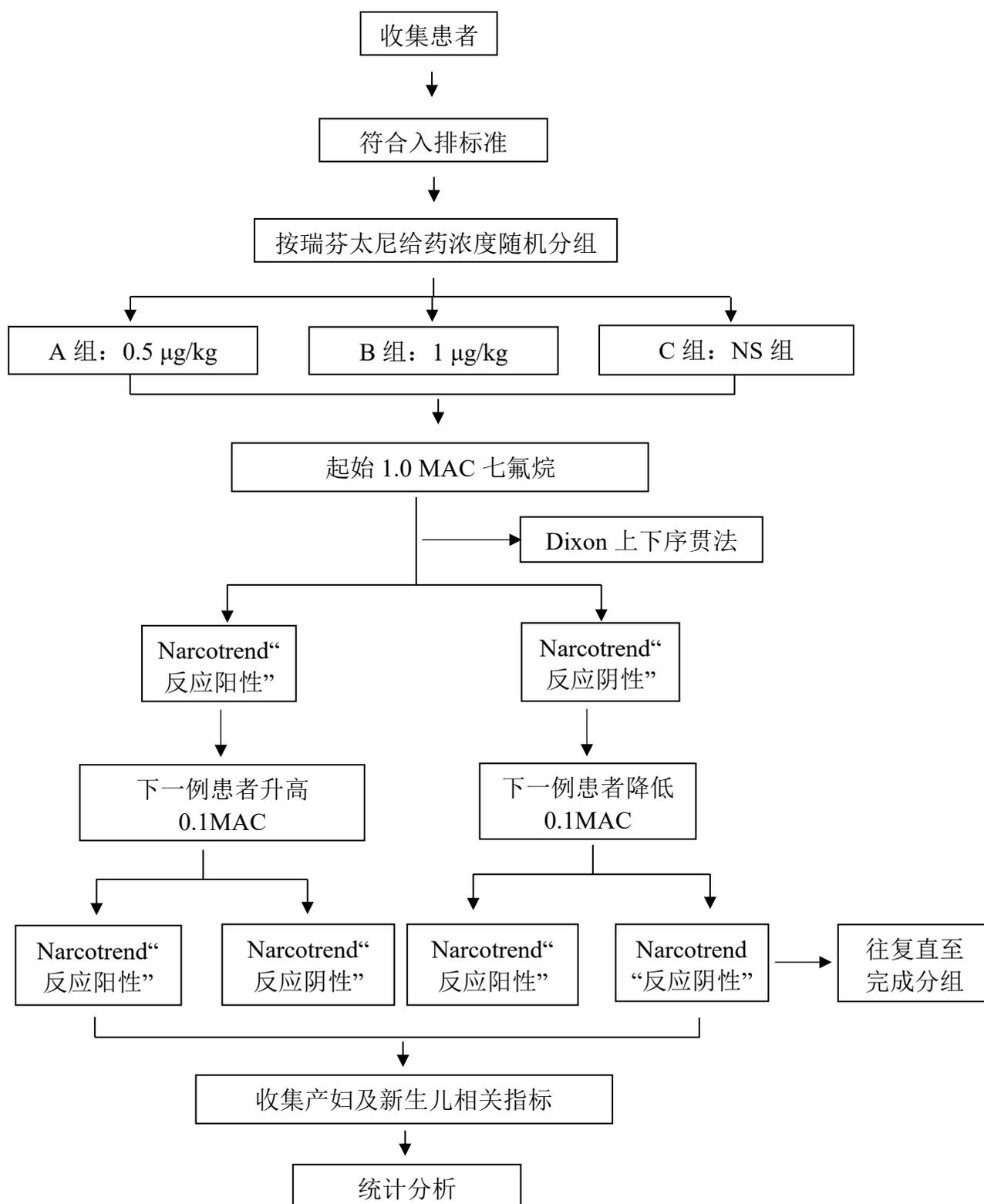
2.2 产妇相关指标：Narcotrend 脑电监测的麻醉深度，静脉及吸入麻醉药物的使用情况，术中出血量，I-D，麻醉诱导至胎儿娩出时间、麻醉诱导前、诱导后、放置 SLMA 后及手术开始后产妇血流动力学（HR、平均动脉压），停药至患者清醒的时间，产后第一天出血量及产后前三天总出血量，术后一天麻醉满意度；

2.3 新生儿相关指标：性别，出生体重，脐带动脉血气分析，娩出后第 1、5、10 min Apgar 评分。

8. 病例收集

本研究的病例收集成员由医院妇产科医生和护士共同组成。研究开始前，所有成员接受统一的培训，明确此次研究的目的，技术路线，实施过程以及研究成果的意义，从而保证病例收集的质量。

9.技术路线图



四、统计学考虑

(一) 统计学设计、方法和分析规程

1. 统计学设计

本临床研究采用随机对照研究设计。

2. 样本量

研究表明，使用 Dixon 上下序贯法进行麻醉研究，每组通常需要 20~30 名受试者。预留 10% 退出率，预计总样本量为 90。

3. 统计分析规程

(1) 一般原则：所有统计学检验均采用双侧检验，P 值 ≤ 0.05 将被认为所检验的差别有统计学意义。所有统计分析均采用 SPSS23.0 统计专业分析软件完成。

(2) 统计学描述：定量指标的描述将计算均数、标准差、中位数、最小值及最大值，正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。计数资料以例数和构成比(N(%))表示。

(3) 统计分析方法：采用成组 F 检验、Wilcoxon 秩和检验或 χ^2 检验来比较人口学资料和其他基线值指标，以衡量组间的均衡性。采用 t 检验和 Wilcoxon 秩和检验比较计量资料之间的差异，对于计数资料，采用 χ^2 检验或 Fisher's 精确概率法进行比较。以 Probit 回归法分析七氟烷 ED50 及其 95% 置信区间。

五、数据管理

临床研究过程中，受试者的数据收集在原始资料上，由研究者将数据誊抄到 CRF 中。研究者必须按临床研究方案要求完整、真实地记录。对于显著偏离临床可接受范围的数据，须加以核实，并做必要的说明。完成的 CRF 经核查后，移交数据管理部门进行数据录入、管理及统计工作。移交后，CRF 的内容不再做修改。

六、临床研究的质量控制

（一）临床研究准备过程中的质量控制

1.与临床专家、统计学专家共同商定起草研究方案、CRF 和知情同意书等临床研究文件；

2.获得医院伦理委员会批准；

3.对临床研究参与人员进行培训，使其明确该临床研究的目的是、实施过程、注意事项和研究意义。

（二）临床研究过程中的质量控制

1.按照临床研究方案要求，对临床研究过程及资料进行检查，了解并记录研究进展情况，讨论以往问题，了解现存问题。

2.检查受试者原始记录，将 CRF 与原始记录核对，标出疑问数据，请研究人员确认或更正。

3.检查知情同意书，签字日期与入选日期以及签名情况。

4.检查随机编码表的实施及入选排除标准的对应情况。

（三）数据管理和统计过程中的质量控制

每个入选病例必须由研究者填写、完成 CRF。经核对无误后，移交数据管理部门进行数据的录入、管理和统计工作。对病例报表中存在的疑问，数据管理人员将产生疑问解答表(DRQ)，向研究者发出询问，研究者应尽快解答并返回，数据管理人员根据研究者的回答进行数据修改，确认与录入，必要时可以再次发出 DRQ。

七、临床研究的伦理问题及知情同意

（一）伦理方面的考虑

临床研究必须遵循赫尔辛基宣言和我国有关临床研究规范、法规进行。在临床研究开始之前，由临床研究负责单位的伦理委员会批准该临床研究方案后方可实施临床研究。

每一位受试者入选本研究前，研究者有责任以书面形式，向其完整、全面地介绍本研究的目的是、过程和可能的风险，应让受试者知道他们有权随时退出本研究。入选前必须给每位受试者一份书面知情同意书，研究者有责任让每位受试者在进入研究之前已签署知情同意书，知情同意书应作为临床研究文档保留备查。

（二）知情同意过程和知情同意书文本

由研究者向受试者详细介绍本临床研究的背景、目的、步骤、风险等情况，并解答受试者提出的研究相关的问题。

受试者充分了解本研究的背景、目的、步骤、风险等情况，对提出的问题得到答复后，在自愿参加本研究的前提下签署知情同意书。

《知情同意书》（另附）。

八、对不良事件报告的规定

不良事件，是指在临床研究过程中出现的不利的医学事件，无论是否与该研究相关，都应记录在病例报告表的不良事件表上。研究者对观察到的或受试者陈述的不良事件进行评价，包括发生日期、持续时间、性质、所作的检查、严重度，转归等。每次新发生的不良事件，或者再次发生的不良事件，均需填写新的表格。

在临床研究过程中出现不良事件甚至严重不良事件的，研究者应当立即对受试者采取适当的治疗措施，同时书面报告所属医院伦理机构。

九、保密原则及研究结果发表的约定

本研究方案属保密资料，用于提供给与本研究相关的医学专家、参加本研究的研究者等研究相关的工作人员及承担本临床研究的医疗机构、伦理委员会等相关业务委托机构。除向受试者说明情况之外，在未得到研究者书面同意的情况下，不得向第三方公开或泄露本研究方案的任何内容。

最终的研究结果可以作为科学文献公开，也可另做他用，由研究者决定，第一作者和通讯作者也由该研究课题组协商后决定。

十、参考文献

- [1] H. Sumikura, H. Niwa, M. Sato, T. Nakamoto, T. Asai, S. Hagihira, Rethinking general anesthesia for cesarean section, *Journal of Anesthesia* 30(2) (2016) 268-273.
- [2] M.F. Khan, K. Samad, F. Shamim, H. Ullah, Awareness during anesthesia--an update, *Middle East journal of anaesthesiology* 19(4) (2008) 723-35.
- [3] J.J. Pandit, J. Andrade, D.G. Bogod, J.M. Hitchman, W.R. Jonker, N. Lucas, J.H. Mackay, A.F. Nimmo, K. O'Connor, E.P. O'Sullivan, R.G. Paul, J.H.M.G. Palmer, F. Plaat, J.J. Radcliffe, M.R.J. Sury, H.E. Torevell, M. Wang, J. Hainsworth, T.M. Cook, J. Armstrong, J. Bird, A. Eddy, W. Harrop-Griffiths, N. Love, R. Mahajan, A. Mallick, I. Barker, A. Kirkpatrick, J. Molodynski, K. Poonnusamy, R. Moonesinghe, D. Weatherill, D. Smith, M. Humphrey, M. Casserly, S. Drake, J. Rangasami, 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: summary of main findings and risk factors, *Br. J. Anaesth.* 113(4) (2014) 549-559.
- [4] G.N. Schmidt, P. Bischoff, T. Standl, K. Jensen, M. Voigt, J.S.A. Esch, Narcotrend (R) and Bispectral Index (R) monitor are superior to classic electroencephalographic parameters for the assessment of anesthetic states during propofol-remifentanil anesthesia, *Anesthesiology* 99(5) (2003) 1072-1077.
- [5] 纪浩聪, 黄卓梅, 杨骥云, Narcotrend 与 BIS 监测在患儿七氟醚吸入麻醉的比较, *临床麻醉学杂志*, 31(02) (2015) 139-140.
- [6] F.A. Khan, H. Ullah, Pharmacological agents for preventing morbidity associated with the haemodynamic response to tracheal intubation, *Cochrane Database of Systematic Reviews* (7) (2013).
- [7] J.P. Desborough, The stress response to trauma and surgery, *Br. J. Anaesth.* 85(1) (2000) 109-117.
- [8] W.D.N. Kee, K.S. Khaw, K.C. Ma, A.S.Y. Wong, B.B. Lee, F.F. Ng, Maternal and neonatal effects of remifentanil at induction of general anesthesia for cesarean delivery - A randomized, double-blind, controlled trial, *Anesthesiology* 104(1) (2006) 14-20.
- [9] A. McGlennan, A. Mustafa, General anaesthesia for Caesarean section, *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain* 9(5) (2009) 148-151.
- [10] M. Van de Velde, The use of remifentanil during general anesthesia for caesarean section, *Current Opinion in Anesthesiology* 29(3) (2016) 257-260.
- [11] C.P. McCarroll, L.D. Paxton, P. Elliott, D.B. Wilson, Use of remifentanil in a patient with peripartum cardiomyopathy requiring Caesarean section, *Br. J. Anaesth.* 86(1) (2001) 135-138.
- [12] R.M. Orme, C.S. Grange, Q.P. Ainsworth, C.R. Grebenik, General anaesthesia using remifentanil for caesarean section in parturients with critical aortic stenosis: a series of four cases, *International journal of obstetric anaesthesia* 13(3) (2004) 183-7.
- [13] T.D. Egan, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil: an update in the year 2000, *Current opinion in anaesthesiology* 13(4) (2000) 449-55.
- [14] M. HEESSEN, S. KLÖHR, T. HOFMANN, R. ROSSAINT, S. DEVROE, S. STRAUBE, M. VAN DE VELDE, Maternal and foetal effects of remifentanil for general anaesthesia in parturients undergoing caesarean section: a systematic review

and meta-analysis, 57(1) (2013) 29-36.

[15] L.D. White, A. Hodsdon, G.H. An, C. Thang, T.M. Melhuish, R. Vlok, Induction opioids for caesarean section under general anaesthesia: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials, *International journal of obstetric anaesthesia* (2019).

[16] B.Y. Park, C.W. Jeong, E.A. Jang, S.J. Kim, S.T. Jeong, M.H. Shin, J. Lee, K.Y. Yoo, Dose-related attenuation of cardiovascular responses to tracheal intubation by intravenous remifentanyl bolus in severe pre-eclamptic patients undergoing Caesarean delivery, *Br J Anaesth* 106(1) (2011) 82-7.

[17] K.Y. Yoo, D.H. Kang, H. Jeong, C.W. Jeong, Y.Y. Choi, J. Lee, A dose-response study of remifentanyl for attenuation of the hypertensive response to laryngoscopy and tracheal intubation in severely preeclamptic women undergoing caesarean delivery under general anaesthesia, *International journal of obstetric anaesthesia* 22(1) (2013) 10-8.

[18] M.C. Mushambi, S.M. Kinsella, Obstetric Anaesthetists' Association/Difficult Airway Society difficult and failed tracheal intubation guidelines--the way forward for the obstetric airway, *Br J Anaesth* 115(6) (2015) 815-8.

[19] W.Y. Yao, S.Y. Li, B.L. Sng, Y. Lim, A.T.H. Sia, The LMA Supreme™ in 700 parturients undergoing Cesarean delivery: an observational study, *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie* 59(7) (2012) 648-654.

[20] W.Y. Yao, S.Y. Li, Y.J. Yuan, H.S. Tan, N.R. Han, R. Sultana, P.N. Assam, A.T. Sia, B.L. Sng, Comparison of Supreme laryngeal mask airway versus endotracheal intubation for airway management during general anesthesia for cesarean section: a randomized controlled trial, *BMC anesthesiology* 19(1) (2019) 123.

[21] A. Pillai, D. Bogod, Chestnut's *Obstetric Anesthesia: Principles and Practice*, *Br. J. Anaesth.* 114(5) (2015) 861.

[22] H. Murdoch, M. Scrutton, C.H. Laxton, Choice of anaesthetic agents for caesarean section: a UK survey of current practice, *International journal of obstetric anaesthesia* 22(1) (2013) 31-5.

[23] S. Devroe, M. Van de Velde, S. Rex, General anesthesia for caesarean section, *Current opinion in anaesthesiology* 28(3) (2015) 240-6.

[24] Z.P. Wang, J. Ma, S. Wang, L.N. Yu, J.F. Wei, J.D. Xu, [Application of sevoflurane and laryngeal mask in cesarean section in women with heart disease], *Nan fang yi ke da xue xue bao = Journal of Southern Medical University* 38(2) (2018) 229-233.

Article information: <https://dx.doi.org/10.21037/apm-21-2664>