

瞳孔测量指导非体外循环冠状动脉搭桥术中阿片类药物使用

孙乐英, 邱 爽, 石存现, 马加海*

青岛大学附属烟台毓璜顶医院麻醉科, 山东 烟台

收稿日期: 2025年4月21日; 录用日期: 2025年5月13日; 发布日期: 2025年5月21日

摘 要

目的: 本研究拟通过瞳孔测量指导非体外循环冠状动脉搭桥术中阿片类药物使用, 评估其术中使用的安全性和有效性。方法: 择期非体外循环下冠状动脉搭桥术ASA分级II~III级患者60例, 随机将60位患者分为对照组与实验组, 每组30例。实验组采用手持式单目瞳孔计测量PD, 根据PD变化调整舒芬太尼用量, 对照组根据麻醉医生临床经验调整舒芬太尼用量。记录术中舒芬太尼、丙泊酚、艾司洛尔、尼卡地平和去甲肾上腺素总量、手术时间、麻醉时间; 入手术室后麻醉前(T0)、切皮前2 min (T1)、切皮时(T2)、劈胸骨时(T3)、缝皮时(T4)记录HR、MAP、PD; 手术结束至拔管时间、ICU时间、住院时间; 苏醒后0 h、6 h、24 h、48 h VAS评分以及补充镇痛药物情况; 恶心呕吐(PONV)、谵妄、慢性疼痛例数。结果: 与对照组相比, 实验组舒芬太尼用量减少($p < 0.05$)、去甲肾上腺素使用减少($p < 0.05$)、拔管时间缩短($p < 0.05$); PD组间比较T2、T3、T4实验组大于对照组, 差异有统计学意义($p < 0.05$)。结论: 瞳孔测量指导非体外循环下冠状动脉搭桥术中阿片类药物使用明显减少了术中阿片类用量, 同时升压药物使用减少, 拔管时间缩短, 而术后VAS评分和不良反应未见增加。

关键词

瞳孔测量, 非体外循环冠状动脉搭桥术, 舒芬太尼

Pupillometry Guides Opioid Use during Off-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery

Leying Sun, Shuang Qiu, Cunxian Shi, Jiahai Ma*

Department of Anesthesiology, Yantai Yuhuangding Hospital Affiliated to Qingdao University, Yantai Shandong

Received: Apr. 21st, 2025; accepted: May 13th, 2025; published: May 21st, 2025

*通讯作者。

文章引用: 孙乐英, 邱爽, 石存现, 马加海. 瞳孔测量指导非体外循环冠状动脉搭桥术中阿片类药物使用[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 1323-1329. DOI: 10.12677/acm.2025.1551497

Abstract

Objective: The purpose of this study was to evaluate the safety and efficacy of pupillometry monitoring opioid use during Off-pump coronary artery bypass graft surgery. **Methods:** Sixty patients, ASA grade II~III, who were scheduled for elective off-pump coronary artery bypass graft surgery, were randomly divided into observation group and control group, with 30 cases in each group. PD was measured by handheld monocular pupillometer in the experimental group, and the dosage of sufentanil was adjusted according to PD changes, while the dosage of sufentanil was adjusted according to the clinical experience of anesthesiologists in the control group. The total amount of sufentanil, propofol, esmolol, nicardipine and norepinephrine, operation time and anesthesia time were recorded. HR, MAP and PD were recorded before anesthesia (T0), 2 min before skin incision (T1), during skin incision (T2), breast bone splitting (T3) and skin suture (T4); Time from the end of surgery to extubation, ICU time and hospital stay; Scores of 0 h, 6 h, 24 h, 48 h VAS and supplemental analgesic drugs after recovery; nausea and vomiting (PONV), delirium, chronic pain cases. **Results:** Compared with the control group, the dosage of sufentanil in experimental group was decreased ($p < 0.05$), the use of norepinephrine was decreased ($p < 0.05$), and the extubation time was shortened ($p < 0.05$). Compared among PD groups, the T2, T3 and T4 experimental groups were larger than the control group, and the difference was statistically significant ($p < 0.05$). **Conclusions:** The use of opioids guided by pupil measurement during off-pump coronary artery bypass graft surgery significantly reduced the intraoperative opioid consumption, decreased the use of pressor drugs, and shortened the extubation time, while the postoperative VAS score and adverse reactions did not increase.

Keywords

Pupillometry, Off-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery, Sufentanil

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

非体外循环冠状脉搭桥术是冠心病的常用治疗手段,阿片类药物因其确切的镇痛作用和心脏保护作用在心脏手术中得到广泛应用[1]。但是,阿片类药物过量可能引起循环不稳定、术后恶心、呕吐、呼吸抑制等[2][3],从而造成患者术后机械通气脱机延迟、住院时间延长等[4];镇痛不足不仅会引起血流动力学不良改变,还有可能引发术后慢性疼痛,进而对患者产生不利影响。因此,精准使用阿片类药物对于优化冠脉搭桥术麻醉管理、加快患者康复十分必要[5]。

瞳孔直径(pupillary diameter, PD)变化受交感神经和副交感神经张力的影响,当机体受伤害性刺激时交感神经张力增高,引起神经反射性瞳孔扩张,通过分析 PD 的改变可以对疼痛进行客观评估[6]。瞳孔测定法已经被证实可以在非心脏外科手术中评估镇痛效果[7][8]。然而,心脏外科手术患者病情的复杂性以及术中高剂量血管活性药物和麻醉药物的应用使其效果评估较为困难。

本研究的意义在于探索更精准的阿片类药物使用方式,以减少其副作用并促进患者术后康复。在心脏手术中,阿片类药物的精准使用至关重要,既要保证镇痛效果,又要避免过量带来的风险。本研究尝试将瞳孔测量作为一种客观指标,指导阿片类药物的个体化给药,具有潜在的临床应用价值。

2. 实验方法

2.1. 病例选择与分组

经烟台毓璜顶医院伦理委员会批准(烟毓医伦理审 2021-457 号), 国家临床试验中心注册(注册号 ChiCTR2100054386), 征得患者及家属同意并签署知情同意书。选取 2023 年 10 月至 2024 年 4 月在烟台毓璜顶医院行择期非体外循环下冠状动脉搭桥术 ASA 分级 II~III 级患者 60 例, 排除标准: 术前认知功能障碍; 慢性疼痛、长期服用镇痛或镇静药物; 患有眼科疾病。采用计算机随机分配法将 60 位患者分为对照组与实验组, 每组 30 例。

2.2. 麻醉方法

患者术前禁食 8 h、禁饮 2 h, 入手术室前 30 min 所有患者常规静脉泵注右美托咪定 $0.5 \mu\text{g/kg/h}$, 入手术室后采用多功能生命体征监测仪常规监测 ECG、BP、HR、 SpO_2 、脑电双频指数(BIS), 18 G 留置针建立外周静脉通路, 静脉滴注乳酸林格液。20 G 动脉穿刺针在局麻下行桡动脉穿刺置管监测有创动脉压。

麻醉诱导: 咪达唑仑 0.05 mg/kg 、舒芬太尼 $0.5 \mu\text{g/kg}$ 、依托咪酯 0.2 mg/kg 、罗库溴铵 0.6 mg/kg , 药物起效行气管插管。气管插管后所有患者采用容量控制模式机械通气, 吸入氧浓度为(FiO_2) 60%, 流量 2 L/min , 调整呼吸机参数维持呼气末二氧化碳分压(PetCO_2) $35\sim 45 \text{ mmHg}$ 。诱导后超声引导下颈内静脉穿刺置管监测中心静脉压, 连接 Flotrac 监护仪监测心排量, 安放经食道超声探头监测超声心动图, 超声引导下双侧胸横肌平面阻滞辅助镇痛(每侧 0.25% 罗哌卡因 20 ml)。

麻醉维持: 持续静脉泵注丙泊酚 $2\sim 5 \text{ mg/kg/h}$ 、右美托咪定 $0.5 \mu\text{g/kg/h}$, 吸入 1% 七氟烷维持麻醉, 调节丙泊酚泵注速度维持术中 BIS 值在 40~60, 间断追加罗库溴铵维持肌松, 如心率 $> 70 \text{ 次/min}$, 排除麻醉过浅、低血容量、缺氧等原因后给予艾司洛尔 0.5 mg/kg 静脉注射。

舒芬太尼维持用药实施方案:

实验组以 $0.8 \mu\text{g/kg/h}$ 起始速度静脉泵注舒芬太尼, 在切皮时(T2)、劈胸骨时(T3)、缝皮时(T4)以及每一次血流动力学发生改变(收缩压 $\text{SBP} > 130 \text{ mmHg}$ 或平均动脉压 $\text{MAP} < 65 \text{ mmHg}$)时采用手持式单目瞳孔测量仪(设备型号 PLR-3000, 美国 Neuroptics)测量 PD, 为减少试验偏差, 所有患者均统一测量右眼 D。根据 PD 的变化调整舒芬太尼用量。当 PD 较基线增加 30% 以上时, 舒芬太尼泵注速度增加 $0.1 \mu\text{g/kg/h}$ 。如果 PD 较基线增加 5~30%, 则不更改舒芬太尼用量。如果 PD 保持在基线的 5% 以内或低于基线值, 舒芬太尼泵注速度降低 $0.1 \mu\text{g/kg/h}$ 。血流动力学发生改变时, 如果 $\text{SBP} > 130 \text{ mmHg}$ 伴 PD 增加 $> 30\%$, 舒芬太尼泵注速度增加 $0.1 \mu\text{g/kg/h}$; $\text{SBP} > 130 \text{ mmHg}$ 伴 PD 增加 $< 30\%$, 逐次给予尼卡地平 0.2 mg , 直至血压控制到目标值; 如果 $\text{MAP} < 65 \text{ mmHg}$, PD 增加 $< 5\%$, 舒芬太尼泵注速度降低 $0.1 \mu\text{g/kg/h}$; 如果 $\text{MAP} < 65 \text{ mmHg}$, PD 增加 $> 5\%$, 给予补液或去甲肾上腺素直至血压控制到目标值。

对照组以 $0.8 \mu\text{g/kg/h}$ 起始速度静脉泵注舒芬太尼, 术中根据麻醉医生临床经验调整舒芬太尼泵速。另有独立的观察者在切皮时(T2)、劈胸骨时(T3)、缝皮时(T4)、以及每一次血流动力学发生改变(收缩压 $\text{SBP} > 130 \text{ mmHg}$ 或平均动脉压 $\text{MAP} < 65 \text{ mmHg}$)时测量患者 PD 但不干涉麻醉管理, 且负责麻醉的医师对 PD 测量的结果不知情。

术后采用静脉自控镇痛, 镇痛泵药液配置如下: 布托啡诺 $8\sim 12 \text{ mg}$ + 生理盐水稀释至 100 ml , 持续输注背景剂量为 2 ml/h , 单次追加剂量为 0.5 ml/次 , 锁定时间为 10 min , 均保留气管导管转入心外科重症监护室。

2.3. 观察指标

术中观察指标: 舒芬太尼、丙泊酚、艾司洛尔、尼卡地平和去甲肾上腺素总量、手术时间、麻醉时

间；在入手术室后麻醉前(T0)、切皮前 2 min (T1)、切皮时(T2)、劈胸骨时(T3)、缝皮时(T4)记录心率(heart rate, HR)、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、PD 值。

术后观察指标：手术结束至拔管时间、ICU 时间、住院时间；苏醒后 0 h、6 h、24 h、48 h VAS 评分以及补充镇痛药物情况；恶心呕吐(PONV) (术后 2 天)、谵妄(术后 5 天)、慢性疼痛(术后三个月随访)例数。

2.4. 统计学处理

采用 SPSS 27.0 软件进行分析，正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示，组间比较采用独立样本 T 检验，计数资料以例数(n)表示，采用 χ^2 检验。 $p < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

3. 结果

(1) 两组患者的性别、年龄、BMI、ASA 分级、EuroSCOREII 评分等一般资料对比差异均无统计学意义，具有可比性($p > 0.05$)，见表 1。

Table 1. Comparison of general data between the two groups
表 1. 两组患者一般资料比较

资料	对照组(n = 30)	实验组(n = 30)	p 值
性别(男/女)	20/10	24/6	0.409
年龄(岁)	62.40 $\pm$ 6.65	63.47 $\pm$ 9.03	0.715
BMI (kg/m ²)	26.89 $\pm$ 1.53	27.00 $\pm$ 1.68	0.858
ASA 分级(II/III)	8/22	6/24	0.666
EuroSCOREII	1.93 $\pm$ 0.96	2.00 $\pm$ 0.93	0.848

(2) 两组术中观察指标比较，舒芬太尼和去甲肾上腺素用量差异有统计学意义($p < 0.05$)；丙泊酚、艾司洛尔、尼卡地平、手术时长、麻醉时长比较差异无统计学差异($p > 0.05$)，见表 2；T0~T4 时间点 HR、MAP 两组间比较差异无统计学差异($p > 0.05$)，见表 3；PD 两组间比较 PD2、PD3、PD4 差异有统计学意义($p < 0.05$)，PD0、PD1 差异无统计学意义($p > 0.05$)，见表 4。

Table 2. Comparison of intraoperative observation indexes between the two groups
表 2. 两组患者术中观察指标比较

指标	对照组(n = 30)	实验组(n = 30)	p 值
舒芬太尼(μ g)	348.01 $\pm$ 32.34	230.67 $\pm$ 41.83	<0.01
丙泊酚(mg)	346.67 $\pm$ 65.40	388.03 $\pm$ 45.10	0.053
去甲肾上腺素(μ g)	197.33 $\pm$ 74.5	132.00 $\pm$ 64.50	0.016
艾司洛尔(mg)	27.67 $\pm$ 40.57	26.01 $\pm$ 62.90	0.903
尼卡地平(mg)	0.31 $\pm$ 0.49	0.38 $\pm$ 0.5	0.69
手术时间(min)	238.67 $\pm$ 27.22	246.33 $\pm$ 22.79	0.108
麻醉时间(min)	280.07 $\pm$ 26.63	298.67 $\pm$ 34.37	0.107

Table 3. Comparison of HR (times /min) and MAP (mmHg) indexes at T0~T4 time points between the two groups
表 3. 两组 T0~T4 时间点 HR (次/min)、MAP (mmHg)指标比较

	对照组(n = 30)	实验组(n = 30)	p 值
HR ₀ (次/min)	68.30 ± 7.761	66.4 ± 5.275	0.530
HR ₁ (次/min)	63.10 ± 5.363	63.00 ± 3.742	0.962
HR ₂ (次/min)	65.30 ± 4.084	66.40 ± 3.169	0.510
HR ₃ (次/min)	67.70 ± 3.850	68.40 ± 6.441	0.744
HR ₄ (次/min)	67.70 ± 5.498	66.80 ± 7.099	0.755
MAP ₀ (mmHg)	79.20 ± 10.497	77.70 ± 8.982	0.735
MAP ₁ (mmHg)	75.30 ± 9.068	73.00 ± 7.717	0.549
MAP ₂ (mmHg)	74.50 ± 7.807	74.00 ± 7.055	0.882
MAP ₃ (mmHg)	75.80 ± 7.786	74.50 ± 7.962	0.716
MAP ₄ (mmHg)	73.20 ± 6.613	72.7 ± 6.255	0.864

Table 4. Comparison of PD indexes at T0~T4 time points between the two groups
表 4. 两组 T0~T4 时间点 PD 指标比较

PD	对照组(n = 30)	实验组(n = 30)	p 值
PD ₀ (cm)	2.14 ± 0.315	2.08 ± 0.298	0.646
PD ₁ (cm)	1.73 ± 0.198	1.79 ± 0.168	0.475
PD ₂ (cm)	1.45 ± 0.138	1.77 ± 0.265	0.003
PD ₃ (cm)	1.51 ± 0.133	1.80 ± 0.253	0.005
PD ₄ (cm)	1.48 ± 0.162	1.82 ± 0.273	0.003

(3) 两组术后观察指标比较, 拔管时间(h)差异有统计学意义(10.56 ± 3.700 vs 5.89 ± 2.543 , $p < 0.01$), ICU 时间(天) (1.74 ± 0.162 vs 1.62 ± 0.256)和住院时间(天) (8.80 ± 1.656 vs 8.53 ± 1.407)差异无统计学意义($p > 0.05$); 术后 VAS 评分和补救镇痛药使用差异均无统计学意义($p > 0.05$), 见表 5。

Table 5. Comparison of postoperative VAS scores and use of remedial analgesics between the two groups
表 5. 两组患者术后 VAS 评分和补救镇痛药使用比较

	对照组(n = 30)	实验组(n = 30)	p 值
VAS 评分			
H0	1.00 ± 1.07	0.93 ± 0.80	0.848
H6	2.27 ± 1.39	2.67 ± 0.98	0.369
H24	2.93 ± 1.03	2.93 ± 1.22	1.0
H48	1.98 ± 0.86	1.67 ± 0.62	0.61
补救镇痛药(例)			
吗啡	2	3	0.624
地佐辛	8	10	0.456

续表

氨酚双氢可待因	7	6	0.713
并发症(例)			
PONV	6	5	0.705
谵妄	4	3	0.666
慢性疼痛	1	2	0.543

4. 讨论

疼痛刺激会诱发自主神经反应,其特征是交感神经活动增加,副交感神经活动减少,两者都会导致心率增快和血压升高。然而,在麻醉状态下,这些血流动力学反应会被病理生理变化、手术操作以及使用药物等情况所改变或掩盖。镇痛不足会引起术中知晓、患者体内应激激素和炎症介质释放,导致血流动力学不良改变,还可能引发术后慢性疼痛,进而对患者产生不利影响。近年来,不同的监测设备已经可以用来评估麻醉状态下镇痛的效果,如镇痛与伤害性刺激指数(analgesia nociception index, ANI)、皮肤导电性(skin conductance, SC)、外科容积指数(surgical pleth index, SPI)、瞳孔直径(pupil diameter, PD)、熵指数、综合变异指数等[9]-[11]。其中,通过瞳孔扩张反射评估疼痛因其使用方便快捷引起关注。

PD 变化受交感神经和副交感神经张力的双重影响,交感神经张力增高引起瞳孔扩张,副交感神经引起瞳孔收缩[12]。在清醒的受试者中,疼痛刺激引发的瞳孔扩张主要由交感神经激活介导。然而,在麻醉状态下,瞳孔扩张主要是由副交感神经抑制引起的 Edinger-Westphal 核通路介导[13]。阿片类药物通过增加 Edinger-Westphal 核和瞳孔之间的传出副交感神经通路活性导致瞳孔括约肌收缩直接影响瞳孔直径[14]。所以通过 PD 改变评估术中痛觉-抗痛觉平衡有助于麻醉医师实现患者阿片类药物个体化给药。

PD 测定法已经被证实可以在非心脏外科手术中评估镇痛效果[7][8]。Sabourdin 等的研究探讨了瞳孔扩张 5%和 30%作为调整瑞芬太尼用量的节点,并证实了 PD 测量可以减少术中阿片类药物的用量改善手术患者镇痛管理[15]。然而冠心病患者常合并高龄、脑血管疾病、代谢性疾病,加之手术操作复杂、时间长、创伤大、术中高剂量血管活性药物和麻醉药物的应用等使术中镇痛效果评估较为困难。Berthoud 等初步探索了应用瞳孔疼痛指数指导体外循环下心脏外科手术术中镇痛方案的可能,结果发现其可减少舒芬太尼剂量,且未增加术后吗啡用量及慢性疼痛发生率[16]。上述研究与 Sabourdin 等利用 PD 指导术中镇痛方案的结果相同。因此,本试验力求验证 PD 测量法在指导非体外循环下冠状动脉搭桥术中阿片类药物使用的指导意义。PD 测量明显减少了术中阿片类药物用量等结论与 Berthoud 等研究相似,另外本研究显示,PD 指导下患者术中去甲肾上腺素使用减少、拔管时间缩短,可能与传统经验阿片类药物使用过量有关。本研究还有一定的局限性:目前 PD 测量技术无法实时连续监测,为避免眼部并发症我们的 PD 数据均为右眼单一测量结果,如果能够几次测量取平均值,准确度会更高;另外,本研究纳入患者心功能相对较好,术中并没有发生室颤等恶性事件,所以 PD 测量指导危重心脏病患者手术镇痛是否有意义需要进一步研究。

5. 总结

综上所述,瞳孔测量指导非体外循环下冠状动脉搭桥术术中阿片类药物使用明显减少了术中阿片类药物用量,同时升压药物使用减少,拔管时间缩短,而术后 VAS 评分和不良反应未见增加。

参与本试验患者均签署知情同意书。

基金项目

山东省医学会临床科研资金——齐鲁专项(YXH2022ZX02101), 项目负责人: 孙乐英。

参考文献

- [1] Headrick, J.P., See Hoe, L.E., Du Toit, E.F. and Peart, J.N. (2015) Opioid Receptors and Cardioprotection—“Opioidergic Conditioning” of the Heart. *British Journal of Pharmacology*, **172**, 2026-2050. <https://doi.org/10.1111/bph.13042>
- [2] Hemmings, H.C. and Lambert, D.G. (2019) The Good, the Bad, and the Ugly: The Many Faces of Opioids. *British Journal of Anaesthesia*, **122**, 705-707. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.04.003>
- [3] Fletcher, D. and Martinez, V. (2014) Opioid-Induced Hyperalgesia in Patients after Surgery: A Systematic Review and a Meta-Analysis. *British Journal of Anaesthesia*, **112**, 991-1004. <https://doi.org/10.1093/bja/aeu137>
- [4] Jakuscheit, A., Weth, J., Lichtner, G., Jurth, C., Rehberg, B. and von Dincklage, F. (2017) Intraoperative Monitoring of Analgesia Using Nociceptive Reflexes Correlates with Delayed Extubation and Immediate Postoperative Pain. *European Journal of Anaesthesiology*, **34**, 297-305. <https://doi.org/10.1097/eja.0000000000000597>
- [5] Wong, W., Lai, V.K., Chee, Y.E. and Lee, A. (2016) Fast-Track Cardiac Care for Adult Cardiac Surgical Patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2016**, CD003587. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003587.pub3>
- [6] Guglielminotti, J., Grillo, N., Paule, M., Mentré, F., Servin, F., Montravers, P., *et al.* (2015) Prediction of Movement to Surgical Stimulation by the Pupillary Dilation Reflex Amplitude Evoked by a Standardized Noxious Test. *Anesthesiology*, **122**, 985-993. <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000000624>
- [7] Wildemeersch, D., Peeters, N., Saldien, V., Vercauteren, M. and Hans, G. (2018) Pain Assessment by Pupil Dilation Reflex in Response to Noxious Stimulation in Anaesthetized Adults. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, **62**, 1050-1056. <https://doi.org/10.1111/aas.13129>
- [8] Wildemeersch, D., Baeten, M., Peeters, N., *et al.* (2018) Pupillary Dilation Reflex and Pupillary Pain Index Evaluation during General Anaesthesia: A Pilot Study. *Romanian Journal of Anaesthesia and Intensive Care*, **25**, 19-23.
- [9] Bergmann, I., Göhner, A., Crozier, T.A., Hesjedal, B., Wiese, C.H., Popov, A.F., *et al.* (2013) Surgical Pleth Index-Guided Remifentanyl Administration Reduces Remifentanyl and Propofol Consumption and Shortens Recovery Times in Outpatient Anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, **110**, 622-628. <https://doi.org/10.1093/bja/aes426>
- [10] Chen, X., Thee, C., Gruenewald, M., Wnent, J., Illies, C., Hoecker, J., *et al.* (2010) Comparison of Surgical Stress Index-Guided Analgesia with Standard Clinical Practice during Routine General Anesthesia. *Anesthesiology*, **112**, 1175-1183. <https://doi.org/10.1097/aln.0b013e3181d3d641>
- [11] 陈黎明, 于布为. 全身麻醉术中伤害性刺激监测的研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2020, 40(2): 271-275.
- [12] Ishikawa, M. (2021) Clinical Factors Affecting Pupillary Light Reflex Parameters: A Single-Centre, Cross-Sectional Study. *Ophthalmic and Physiological Optics*, **41**, 952-960. <https://doi.org/10.1111/opo.12858>
- [13] Larson, M.D., Tayefeh, F., Sessler, D.I., Daniel, M. and Noorani, M. (1996) Sympathetic Nervous System Does Not Mediate Reflex Pupillary Dilation during Desflurane Anesthesia. *Anesthesiology*, **85**, 748-754. <https://doi.org/10.1097/00000542-199610000-00009>
- [14] Larson, M.D. (2008) Mechanism of Opioid-Induced Pupillary Effects. *Clinical Neurophysiology*, **119**, 1358-1364. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.01.106>
- [15] Sabourdin, N., Giral, T., Wolk, R., Louvet, N. and Constant, I. (2017) Pupillary Reflex Dilation in Response to Incremental Nociceptive Stimuli in Patients Receiving Intravenous Ketamine. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, **32**, 921-928. <https://doi.org/10.1007/s10877-017-0072-5>
- [16] Berthoud, V., Nguyen, M., Appriou, A., Ellouze, O., Radhouani, M., Constandache, T., *et al.* (2020) Pupillometry Pain Index Decreases Intraoperative Sufentanyl Administration in Cardiac Surgery: A Prospective Randomized Study. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 21056. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78221-5>