临床研究 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001353

右美托咪定预防门诊七氟醚吸入麻醉患儿苏醒期躁动的适宜剂量

黄贵金，龙 颖，郝 葱

（重庆医科大学附属口腔医院麻醉科、口腔疾病与生物医学重庆市重点实验室、重庆市高校市级口腔生物医学工程重点实验室，重庆 401147）

【摘 要】**目的**：探讨右美托咪定预防门诊七氟醚吸入麻醉患儿苏醒期躁动的适宜剂量。**方法**：择期拟在门诊吸入全麻下行龋齿治疗的患儿 22 例，ASA 分级Ⅰ或Ⅱ级，年龄 2~7 岁，性别不限。面罩吸入 8%七氟醚进行麻醉诱导，置入喉罩后静脉输注右美托咪定 10 min 预防患儿苏醒期躁动，采用序贯法确定右美托咪定输注剂量。第 1 例患儿输注右美托咪定的剂量为 0.5 μg/kg，相邻剂量差值为 0.1 μg/kg。2%~4%七氟醚吸入维持麻醉，术中保持自主呼吸，术毕停用七氟醚，待患儿苏醒。以儿童麻醉苏醒期躁动量表（pediatric anesthesia emergence delirium scale，PAED）评分作为判断患儿发生苏醒期躁动的标准，分别于术后 5、10、15、20、25、30 min 记录 PAED 评分，取评分的最高值，评分≥10 分视为苏醒期躁动。分别于苏醒后即刻（T_0）、10 min（T_1）、20 min（T_2）记录改良东安大略儿童医院疼痛量表（modified children's hospital of eastern ontario pain scale，m-CHEOPS）评分评价疼痛程度。计算右美托咪定预防 50%、95%患儿门诊七氟醚吸入麻醉后苏醒期躁动的剂量（ED_{50}、ED_{95}）及其 95%可信区间。**结果**：与无苏醒期躁动组比较，发生苏醒期躁动组 T_0 时 m-CHEOPS 评分增加（$P<0.05$）；两组 $T_{1\text{-}2}$ 时 m-CHEOPS 评分无统计学差异（$P>0.05$）；2 组患儿的年龄、体质量、身长、手术时间、苏醒时间无统计学差异（$P>0.05$）。右美托咪定预防门诊七氟醚吸入麻醉患儿苏醒期躁动的 ED_{50} 及其 95%可信区间为 0.58（0.43~0.73）μg/kg，ED_{95} 及其 95%*CI* 为 0.78（0.67~2.27）μg/kg。**结论**：右美托咪定预防门诊七氟醚吸入麻醉患儿苏醒期躁动的 ED_{50} 为 0.58 μg/kg，ED_{95} 为 0.78 μg/kg。

【关键词】右美托咪定；剂量效应关系；药物；精神运动性激动；儿童；麻醉药；吸入

【中图分类号】R614.2+1，R788+.1 【文献标志码】A 【收稿日期】2016-09-29

Optimum dose of dexmedetomidine for prevention of emergence agitation after sevoflurane anesthesia in children undergoing ambulatory surgery

Huang Guijin, Long Ying, Yu Cong

(Department of Anesthesiology, The Stomatologic Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing Key Laboratory of Oral Diseases and Biomedical Sciences, Chongqing Municipal Key Laboratory of Oral Biomedical Engineering of Higher Education)

【Abstract】***Objective***: To determine the optimum dose of dexmedetomidine for prevention of emergence agitation after sevoflurane anesthesia in children undergoing ambulatory surgery. ***Methods***: Twenty-two ASA Ⅰ or Ⅱ children of both sexes aged 2-7 years undergoing elective dental repair under sevoflurane anesthesia were studied. Laryngeal mask airway (LMA) was inserted after induction of anesthesia with inhalation of 8% sevoflurane by mask. Dexmedetomidine was intravenous infused for 10 minutes to prevent emergence agitation after LMA insertion. The dose of dexmedetomidine was determined by using Dixon's up-and-down method (increment or decrement of 0.1 μg/kg). The initial dose of dexmedetomidine was 0.5 μg/kg. Anesthesia was maintained with 2%~4% sevoflurane and spontaneous breathing was maintained throughout the surgery. Sevoflurane inhalation was terminated at the end of surgery. The Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale (PAED) was used to assess emergence agitation. The PAED score was recorded every 5 minutes within 30 minutes after surgery. And the max score more than ten was considered emergence agitation. The modified Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale (m-CHEOPS) score was recorded immediately after recovery (T_0), and 10 and 20 minutes (T_1, T_2) after recovery for evaluating the pain degree. The ED_{50}, ED_{95} and 95% confidence inter-

作者介绍：黄贵金，Email：hgjcqmu@126.com，研究方向：麻醉与认知功能障碍。

通信作者：郝 葱，Email：yucongab@sina.com。

基金项目：重庆市科委重点资助项目（编号：cstc2014yykfB10010）；重庆高校创新团队建设计划资助项目（编号：CXTDG201602006）；重庆市高校市级口腔生物医学工程重点实验室资助项目。

优先出版：http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20170626.1150.028.html（2017-06-26）

val(*CI*) of dexmedetomidine for prevention of emergence agitation were calculated. ***Results***: The m-CHEOPS score was significantly increased at T_0 in emergence agitation group than in no emergence agitation group($P<0.05$). There was no significant difference between the two groups in m-CHEOPS score at T_{1-2}($P>0.05$). There was no significant difference between the two groups in terms of age, weight, height, operation time and emergence time($P>0.05$). The ED_{50} of dexmedetomidine for prevention of emergence agitation after sevoflurane anesthesia in children undergoing ambulatory surgery was 0.58 μg/kg(95%*CI*=0.43 to 0.73 μg/kg). ED_{95} was 0.78 μg/kg(95%*CI*=0.67 to 2.27 μg/kg). ***Conclusion***: The ED_{50} and ED_{95} of dexmedetomidine for prevention of emergence agitation after sevoflurane anesthesia in children undergoing ambulatory surgery are 0.58 μg/kg and 0.78 μg/kg respectively.

【Key words】dexmedetomidine; dose-response relationship; drug; psychomotor agitation; child; anesthetics; inhalation

七氟醚具有呼吸道刺激小、起效快和苏醒迅速等优点，广泛用于包括口腔颌面部手术在内的小儿麻醉。但苏醒期躁动为小儿七氟醚复合麻醉后恢复期的常见并发症，可导致患儿意外伤害，造成家属满意度下降及增加医务人员负担，降低医疗质量。大量研究探讨了小儿苏醒期躁动的预防性药物治疗，包括使用阿片类镇痛药、丙泊酚、咪达唑仑、氯胺酮、α_2 肾上腺素能受体激动剂等[1]。右美托咪定是一种新型高选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂，具有剂量依赖性镇静、镇痛和抗交感作用。Meta 分析表明，右美托咪定可以减轻小儿七氟醚复合麻醉后苏醒期躁动[2]，其使用剂量为 0.2~1.43 μg/kg[3-7]。以往的研究多集中于探讨右美托咪定的应用能否减轻苏醒期躁动，对于右美托咪定过量所引起的并发症研究较少。不适宜的剂量可导致患儿苏醒时间、气管导管拔管时间延长，影响术后恢复，还可引起心动过缓、低血压等心血管系统不良反应[7-9]。本研究拟探讨在门诊七氟醚吸入加喉罩麻醉下使用右美托咪定预防患儿苏醒期躁动的适宜剂量，为临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择在本院门诊吸入全麻下行龋齿治疗的患儿 22 例，ASA 分级Ⅰ或Ⅱ级，年龄 2~7 岁，性别不限。合并神经精神系统疾病或窦性心动过缓、房室传导阻滞的患儿不纳入研究，术中发生药物过敏者排除研究。

1.2 麻醉方法

术前常规禁食、禁饮，均未给予术前用药。入室后常规监测 ECG、HR、BP 和 SPO_2。面罩吸入 8%七氟醚(批号16032831，上海恒瑞医药有限公司)、氧流量 5 L/min 行麻醉诱导，患儿睫毛反射消失后建立上肢静脉通路，滴注钠钾镁钙葡萄糖注射液。下颌松弛后置入相应型号喉罩(2.0#、2.5# 喉罩分别用于体质量 10~20、20~30 kg 的患儿)，连接麻醉机，保持自主呼吸，维持 $P_{ET}CO_2$ 35~45 mmHg(1 mm Hg=0.133 kPa)。吸入 2%~4%七氟醚、氧流量 2 L/min，维持 HR、BP 在正常范围和 BIS 值 45~60。手术结束时停用七氟醚，吸尽咽喉部分泌物后拔除喉罩，面罩吸氧(流量 5 L/min)待患儿苏醒。

1.3 试验方法及苏醒期躁动评价标准

采用 Dixon 序贯法[10]进行试验。第 1 例患儿静脉输注右美托咪定(批号 1512051，四川国瑞药业有限责任公司)0.5 μg/kg，之后患儿使用右美托咪定的剂量参照前一例的反应情况，相邻剂量差值为 0.1 μg/kg，如果发生苏醒期躁动，下一例患儿增加 0.1 μg/kg，如果苏醒期无躁动，则下一例患儿减少 0.1 μg/kg，直至出现 7 个从发生躁动到未发生躁动的横跨点。右美托咪定用生理盐水稀释至 4 μg/mL，于喉罩置入后经 10 min 静脉输注完。记录窦性心动过缓、房室传导阻滞、低血压(收缩压较基础值降低>20%)等心血管不良反应和呼吸抑制的发生情况。发生心动过缓(HR<60 次/min)时使用阿托品纠正；发生低血压时使用麻黄碱纠正；发生呼吸抑制(SPO_2<90%或 $P_{ET}CO_2$>45 mmHg)时予以手控辅助呼吸。手术结束后由专人采用儿童麻醉苏醒期躁动量表(pediatric anesthesia emergence delirium scale，PAED)[11] 评分评价患儿躁动程度并记录手术时间和苏醒时间。待患儿苏醒后采用改良东安大略儿童医院疼痛评分量表(modified children's hospital of eastern ontario pain scale，m-CHEOPS)评分评价疼痛程度。PAED 量表评分标准包括 5 项：患儿服从指令并可交流；患儿行为具有目的性；患儿关注周围环境；患儿不安静；患儿哭闹无法安慰。每项分为 5 个等级，前 3 项依次为无(4 分)，差(3 分)，良(2 分)，好(1 分)，极好(0 分)；后 2 项依次为极重(4 分)，重(3 分)，中(2 分)，轻(1 分)，无(0 分)，取分值总和。分别于术后 5、10、15、20、25、30 min 记录 PAED 评分，取评分的最高值，评分≥10 分视为苏醒期躁动。分别于苏醒后即刻(T_0)、苏醒后 10 min(T_1)、苏醒后 20 min(T_2)记录 m-CHEOPS 评分。

1.4 统计分析

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，组间比较采用两独立样本

t检验，重复测量资料的组间比较采用单因素方差分析；采用 Probit 法计算右美托咪定预防门诊七氟醚吸入麻醉患儿苏醒期躁动的 ED_{50}、ED_{95} 及其可信区间，检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 一般资料

共纳入 22 例患儿完成研究，男性 14 例，女性 8 例，年龄（4.5 ± 1.4）岁，体质量（18.4 ± 5.0）kg，身长（105.8 ± 10.6）cm，手术时间（90.2 ± 27.7）min，苏醒时间（13.0 ± 3.3）min。

2.2 序贯试验结果

如图 1 所示，右美托咪定输注剂量为 0.5 μg/kg 时，7 例中有 2 例未发生苏醒期躁动；输注剂量为 0.6 μg/kg 时，8 例中有 5 例未发生苏醒期躁动；输注剂量为 0.7 μg/kg 时，4 例中有 3 例未发生苏醒期躁动；其余 2 例输注剂量为 0.4 μg/kg 均发生了苏醒期躁动，1 例输注剂量为 0.8 μg/kg 未发生苏醒期躁动。采用 Probit 法计算右美托咪定预防门诊七氟醚吸入麻醉患儿苏醒期躁动的 ED_{50} 为 0.58 μg/kg，其 95%*CI*=0.43~0.73 μg/kg，ED_{95} 为 0.78 μg/kg，其 95%*CI*=0.67~2.27 μg/kg。

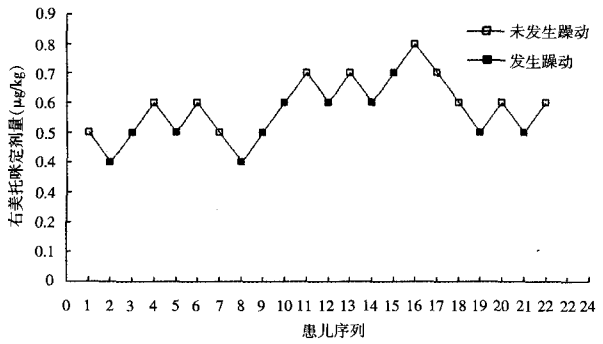


图 1 右美托咪定预设剂量下预防患儿苏醒期躁动的序贯反应序列

Fig.1 Data sequence of prevention of emergence agitation over predetermined dose of dexmedetomidine

2.3 发生苏醒期躁动组与无躁动组患儿一般资料及 m-CHEOPS 评分结果

22 例患儿中 11 例无苏醒期躁动，11 例发生了苏醒期躁动。与无苏醒期躁动组比较，发生苏醒期躁动组 T_0 时 m-CHEOPS 评分增加（P<0.05）；2 组 $T_{1\text{-}2}$ 时 m-CHEOPS 评分无统计学差异（P>0.05），见表 1。2 组患儿的年龄、体质量、身长、手术时间、苏醒时间等一般资料比较无统计学差异（P>0.05），见表 2。

2.4 不良反应发生情况

第 17 例患儿使用右美托咪定 0.7 μg/kg 出现心动过缓，阿托品处理后恢复正常。无 1 例患儿发生房室传导阻滞、低血压或呼吸抑制。

3 讨 论

小儿乳牙龋齿根管治疗术创伤小、刺激轻，选择七氟醚吸入麻醉配合喉罩保持自主呼吸，不需行气管插管和使用其他静脉麻醉药，完全能满足手术需要。但七氟醚吸入麻醉后苏醒期躁动的发生率较高，表现为麻醉后立即出现的儿童注意力、定向力、认知能力的紊乱和对外界刺激的高反应性，通常发生在麻醉苏醒后 30 min 内[11]。目前认为，吸入麻醉药作用时间短、患儿术后苏醒快以及术中镇痛不足等均是导致苏醒期躁动的原因[1]。右美托咪啶作用于蓝斑核的 α_2 肾上腺素能受体，具有镇静、镇痛和抗交感作用，不抑制呼吸为其突出优点，能减轻小儿苏醒期躁动，且效果优于咪达唑仑、氯胺酮、丙泊酚和芬太尼[12]。

表 1 发生苏醒期躁动组与无躁动组患儿各时点 m-CHEOPS 评分的比较（分）

Tab.1 Comparison of m-CHEOPS score in emergence agitation group and no emergence agitation group(score)

组别	T_0	T_1	T_2
无苏醒期躁动组	2.73 ± 0.65	1.91 ± 0.70	1.36 ± 0.81
苏醒期躁动组	4.09 ± 0.83	2.36 ± 0.67	1.45 ± 0.69
F 值	18.443	2.404	0.081
P 值	0.000	0.137	0.779

表 2 发生苏醒期躁动组与无躁动组患儿一般资料的比较

Tab.2 Comparison of patient characteristics in emergence agitation group and no emergence agitation group

组别	年龄（岁）	体质量（kg）	身长（cm）	手术时间（min）	苏醒时间（min）
无苏醒期躁动组	4.6 ± 1.4	19.4 ± 4.9	108.7 ± 11.0	83.2 ± 27.8	13.9 ± 3.0
苏醒期躁动组	4.4 ± 1.3	17.3 ± 5.0	102.9 ± 9.6	97.3 ± 27.0	12.0 ± 3.5
t 值	-0.198	-0.990	-1.313	1.205	-1.366
P 值	0.845	0.334	0.204	0.242	0.187

右美托咪定的临床推荐负荷剂量为 1 μg/kg，半衰期约 2 h。由于手术类型、手术时间和苏醒期躁动评价方法的差异，不同研究者应用右美托咪定减轻苏醒期躁动的用法和剂量有较大差异。Shukry 等报道，对日间手术患儿，气管插管后静脉输注右美托咪定 0.2 μg/(kg·h)直至入 PACU 后 15 min 停药，可有效减少苏醒期躁动发生[3]；Hauber 等[5]报道，对行扁桃体切除术的患儿，手术结束前 5 min 快速静脉给予右美托咪定 0.5 μg/kg，可有效减少苏醒期躁动发生且减少术后镇痛药物的使用；Kim 等[7]报道，对行门诊疝手术的患儿，麻醉诱导后静脉给予负荷量右美托咪定 1 μg/kg，继以 0.1 μg/(kg·h)维持至术毕，可有效减少苏醒期躁动但心动过缓发生率较高。对行门诊口腔颌面外科手术的成人，使用右美托咪定 1.0 μg/kg 负荷量后以 0.2~0.8 μg/(kg·h)维持至术毕，可明显延长苏醒时间[13]。因此本研究探讨在门诊七氟醚吸入加喉罩麻醉下使用右美托咪定预防患儿苏醒期躁动的适宜剂量，确定其在有效预防躁动的前提下不导致苏醒延迟和心血管不良反应的合适剂量。序贯法研究结果显示其预防患儿苏醒期躁动的 ED_{50} 为 0.58 μg/kg，ED_{95} 为 0.78 μg/kg，患儿苏醒迅速，术中未出现严重的心血管不良反应。

术后疼痛是导致苏醒期躁动的影响因素之一，使用镇痛药物可减少躁动发生[1]。本研究发现无苏醒期躁动组患儿苏醒即刻疼痛评分降低，可能与右美托咪定有一定镇痛作用有关。乳牙龋齿根管治疗术疼痛较轻，故患儿苏醒后疼痛评分即无差异。

本研究的不足之处是患儿均未用术前药，而术前焦虑状态也是苏醒期躁动的影响因素之一[1]，术前焦虑状态对右美托咪定预防小儿吸入麻醉后苏醒期躁动的影响有待进一步研究。苏醒期躁动的诊断和评估量表较多，尚无统一标准，本研究参照文献[1]、[5]和[11]，选择 PAED 量表评估苏醒期躁动，该量表可靠性和特异度较高，但由于没有具体的诊断阈值，给评估带来一定难度[11]，有待日后不断完善。

综上所述，右美托咪定预防门诊七氟醚吸入麻醉患儿苏醒期躁动的 ED_{50} 为 0.58 μg/kg，ED_{95} 为 0.78 μg/kg。

参 考 文 献

[1] Kanaya A. Emergence agitation in children: risk factors, prevention, and treatment[J]. J Anesth, 2016, 30(2): 261-267.

[2] Zhang C, Hu J, Liu X, et al. Effects of intravenous dexmedetomidine on emergence agitation in children under sevoflurane anesthesia: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. PLoS One, 2014, 9(6): e99718.

[3] Shukry M, Clyde MC, Kalarickal PL, et al. Does dexmedetomidine prevent emergence delirium in children after sevoflurane-based general anesthesia[J]. Paediatr Anaesth, 2005, 15(12): 1098-1104.

[4] Ali MA, Abdellatif AA. Prevention of sevoflurane related emergence agitation in children undergoing adenotonsillectomy: a comparison of dexmedetomidine and propofol[J]. Saudi J Anaesth, 2013, 7(3): 296-300.

[5] Hauber JA, Davis PJ, Bendel LP, et al. Dexmedetomidine as a rapid bolus for treatment and prophylactic prevention of emergence agitation in anesthetized children[J]. Anesth Analg, 2015, 121(5): 1308-1315.

[6] Yang S, Lee H. A dose-finding study of preoperative intravenous dexmedetomidine in children's emergence delirium after epiblepharon surgery[J]. Eur J Ophthalmol, 2014, 24(3): 417-423.

[7] Kim NY, Kim SY, Yoon HJ, et al. Effect of dexmedetomidine on sevoflurane requirements and emergence agitation in children undergoing ambulatory surgery[J]. Yonsei Med J, 2014, 55(1): 209-215.

[8] Zhu M, Wang H, Zhu A, et al. Meta-analysis of dexmedetomidine on emergence agitation and recovery profiles in children after sevoflurane anesthesia: different administration and different dosage[J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0123728.

[9] Su F, Hammer GB. Dexmedetomidine: pediatric pharmacology, clinical uses and safety[J]. Expert Opin Drug Saf, 2011, 10(1): 55-66.

[10] Dixon WJ. Staircase bioassay: the up-and-down method[J]. Neurosci Biobehav Rev, 1991, 15(1): 47-50.

[11] Sikich N, Lerman J. Development and psychometric evaluation of the pediatric anesthesia emergence delirium scale[J]. Anesthesiology, 2004, 100(5): 1138-1145.

[12] Fang XZ, Gao J, Ge YL, et al. Network meta-analysis on the efficacy of dexmedetomidine, midazolam, ketamine, propofol, and fentanyl for the prevention of sevoflurane-related emergence agitation in children[J]. Am J Ther, 2016, 23(4): e1032-1042.

[13] Makary L, Vornik V, Finn R, et al. Prolonged recovery associated with dexmedetomidine when used as a sole sedative agent in office-based oral and maxillofacial surgery procedures[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2010, 68(2): 386-391.

（责任编辑：张辉洁）