

## 右美托咪定对全麻患儿术后负面行为影响的研究进展

石梦竹 张慧 王东玥 肖晗冰 刘金东

对于患儿而言,全麻和手术过程是种不愉快的体验,有高达 2/3 的患儿术后会出现负面行为,如苏醒期躁动(emergence agitation, EA)和术后不良行为改变(negative postoperative behavioural changes, NPOBCs)。目前用于预防术后负面行为的措施多种多样,包括药物治疗和行为干预等。其中,右美托咪定作为一种高选择性的  $\alpha_2$  肾上腺素受体激动药,用于减轻患儿苏醒期躁动的研究越来越多,也出现将其用于改善患儿术后不良行为改变的报道。本文综述近年来国际上关于右美托咪定在减轻患儿术后负面行为方面的文献,为临床提供参考。

### 全麻患儿术后负面行为

术后负面行为主要包括苏醒期躁动/谵妄和术后不良行为改变<sup>[1]</sup>。

**苏醒期躁动** 早在 20 世纪 60 年代,有学者首次描述患儿于麻醉后恢复期的术后行为障碍<sup>[2]</sup>,并将这些异常行为定义为“苏醒期兴奋(emergence excitement)”。随着麻醉技术的发展,人们对该现象有了更深层次的认识,它是指患儿在全身麻醉苏醒期出现的一种意识与行为分离的精神状态,并将其更名为“苏醒期躁动/谵妄(emergence agitation/delirium, EA/ED)”,典型表现为哭喊、无法安抚、手脚乱动、语无伦次、定向障碍、类似偏执狂的思维以及无法辨认以往熟悉的人或物<sup>[3]</sup>。研究表明,患儿全麻后躁动发生率平均达 25% 以上,波动于 10%~80%,远大于成人患者的 5%<sup>[4]</sup>。患儿 EA 多发生在拔管后 15 min 左右。虽然具有自限性,约 5~15 min 自行缓解,但是不同水平的躁动会造成患儿自我伤害、手术部位出血、切口裂开、气管导管或静脉输液管道脱落、坠床引起肢体损伤等,严重时可能导致误吸、心脑血管意外、窒息等风险。同时,苏醒期躁动还会延长 PACU 停留时间,引起患儿父母的不满和焦虑,并且需要额外的护理和其他医疗费用。

**术后不良行为改变** 虽然多数 EA 的发作及持续时间短暂,但有证据表明有一些影响已超出了麻醉恢复期间。1966 年, Vernon 等<sup>[5]</sup>指出这些行为改变包括焦虑、饮食紊乱、情绪暴躁和冷漠退缩。据报道,在全身麻醉后有多达 80.4% 的患儿在术后第 1 天出现 NPOBCs, 54% 的患儿手术

后 2 周仍然存在 NPOBCs, 20% 可延续到术后 6 个月,甚至有 7.3% 可持续至术后 1 年<sup>[6]</sup>,而且术后发生 EA 的患儿出现 NPOBCs 的风险是未发生 EA 患儿的 1.43 倍<sup>[7]</sup>。这种 NPOBCs 不仅会给患儿家庭带来经济和精神上的负担,若长期存在,甚至会影响患儿情感和认知功能的发展,使性格发生改变,并可能导致未来患儿与医疗保健行业互动的困难。

### 围术期影响术后负面行为的相关因素

虽然目前术后负面行为改变的病因学及确切机制尚不清楚,但是了解其相关危险因素有助于寻求更好的方法来预防和处理。多项研究已经表明,术后负面行为与患儿年龄、性格特征、术前焦虑、麻醉方式、手术类型、疼痛等因素有关。

**年龄和性格特征** 术后行为问题似乎更容易出现在年幼的患儿中,尤其是小于 4 岁的患儿<sup>[8]</sup>。Fortier 等<sup>[9]</sup>研究在排除了疼痛、手术类型和麻醉方式等混杂因素后,发现内向且不善交际的患儿术后更容易出现负面行为,并且患儿年龄越小,越容易发生分离焦虑,抑制型气质可引起患儿术后睡眠障碍。相反地,外向而善于交际性格的患儿不易发生术后负面行为。

**术前焦虑** 术前焦虑水平是术后负面行为的良好预测指标。焦虑的原因主要包括患儿对身体不适或伤害的感知、与父母分离、暴露于陌生的环境以及对丧失控制力和自主权感到的威胁。Kain 等<sup>[7]</sup>研究表明,改良的耶鲁术前焦虑量表(mYPAS)评分每增加 10 分,EA 发生率升高 10%,出现术后负面行为的几率增加 12.5%,因而认为术前焦虑对术后不良行为改变有预示作用。但也有研究并不支持这一观点。Tripi 等<sup>[10]</sup>研究认为,虽然术前焦虑的患儿 EA 发生率明显升高,但在对这些患儿进行术后 1 周和 4 周随访后发现,术前焦虑的患儿并没有表现出长期持续的心理行为变化。另外,也有研究表明,父母术前的焦虑程度与患儿术后负面行为之间也存在一定联系<sup>[8]</sup>。

**麻醉方式** 七氟醚因其无色透明、无恶臭味、对心血管和呼吸功能影响小等优点而被广泛应用于儿科麻醉中。但七氟醚麻醉苏醒迅速,而患儿缺乏快速适应苏醒前后外部环境急剧变化的能力,神经系统恢复不一造成的分离状态使得患儿对环境极度敏感,从而易造成苏醒期的躁动。Kain 等<sup>[7]</sup>研究表明,NPOBCs 的发生与患儿 EA 密切相关。最近的一篇对 6~12 岁患儿行扁桃体腺样体切除术的文献报道,使用全凭静脉麻醉比七氟醚麻醉术后负面行为的发生率要明显降低,即使 6 个月后这种行为改变的差异仍然存在<sup>[11]</sup>。国内也有研究得出相似的结论<sup>[12]</sup>。但是,先前的一

DOI: 10.12089/jca.2019.06.023

基金项目:徐州市科技计划项目(KC17199)

作者单位:221004 徐州市,徐州医科大学研究生院(石梦竹、张慧、王东玥、肖晗冰);徐州医科大学附属医院麻醉科(刘金东)

通信作者:刘金东,Email: liujindong1818@163.com

项研究认为,与氟烷比较,七氟醚麻醉并不会增加患儿苏醒期躁动和术后不良行为改变的发生率,也不会引起患儿睡眠障碍<sup>[13]</sup>。因而,仍需更深入的研究来明确二者的关系。

**手术类型** 眼、耳鼻喉等五官科手术 EA 发生率较其他手术类型高,这可能是由于手术后患者往往不能说话和交流,存在所谓的苏醒期“窒息感”,故易产生不安和恐惧。对于 NPOBCs,目前大多数研究并未发现其与手术类型之间存在相关性。但是,Cai 等<sup>[14]</sup>对 78 例行扁桃体切除术的学龄前患儿进行了一项随机对照研究,在出院后 2~3 d 和 1~2 周随访发现,行全部扁桃体切除术组患儿的 PHBQ (post hospitalisation behaviour questionnaire) 得分均明显高于部分扁桃体切除术组,同时,两组患儿术后疼痛等级分布情况相似。

**术后疼痛** 疼痛和术后负面行为之间是否相关一直存在分歧。早期一些研究否认这种相关性。但随着疼痛评估和因果因素评估方法的进步,随后的研究表明术前焦虑、术后疼痛和术后负面行为之间存在关联<sup>[6]</sup>。疼痛管理是围术期管理的重点,但是并没有任何研究表明术后疼痛与术后负面行为之间直接的因果关系,只是减轻术后疼痛有可能减少患儿术后不良行为。

**住院时间** 与住院患儿比较,日间门诊手术患儿 NPOBCs 发生率较低,而且与住院 2~3 d 的患儿比较,住院时间超过 4 d 的患儿发生 NPOBCs 的风险增加<sup>[8,15]</sup>。

#### 右美托咪定在预防术后负面行为方面的应用概况和疗效分析

右美托咪定是一种高选择性的  $\alpha_2$  肾上腺素受体激动药,与  $\alpha_2$  受体的亲和力约为可乐定的 8 倍,通过激活脑干蓝斑核内的  $\alpha_2$  肾上腺素受体而产生镇静、催眠和抗焦虑作用,引发并维持自然非动眼睡眠,通过激动脊髓背角的  $\alpha_2$  受体抑制感觉神经递质的释放而产生镇痛作用,同时还能抑制交感神经活性,减少去甲肾上腺素的释放,降低机体的应激反应,该药不良反应较少且轻微。右美托咪定给药方式多样,包括口服、滴鼻、皮下注射、肌内注射、静脉注射等,给药方式不同,其起效时间、达峰时间、峰浓度水平均有差异。目前临床上多以静脉给药为主,右美托咪定静脉注射后,分布半衰期大约为 6 min,消除半衰期约为 2 h。此外,右美托咪定在人体内的清除率和半衰期等药代动力学指标的个体差异较小,成人患者和患儿之间并无明显差异。

**右美托咪定与苏醒期躁动** 目前临床上将右美托咪定用于减轻患儿全麻 EA 的研究越来越多,多项 Meta 分析结果表明,右美托咪定在预防苏醒期躁动方面可能存在独特优势<sup>[1,16]</sup>。但是,各文献中报道的右美托咪定预防 EA 的给药时机、剂量、途径等并不一致。右美托咪定常规静脉给药,但是经鼻腔给药因简便无创、不需患儿配合、耐受性较好等优势已逐渐成为研究热点,对于术前极度焦虑或行为异常的患儿,研究表明术前经鼻滴注右美托咪定 1~2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  可降低七氟醚麻醉相关的 EA 发生率,减轻其严重程度,提高麻醉诱导质量及患儿父母满意度<sup>[17]</sup>。右美托咪定还可经鼻黏膜雾

化给药,与滴鼻给药方式比较,生物利用度差异无统计学意义,并且能产生相似的镇静效果<sup>[18]</sup>。还有一些学者将右美托咪定用于麻醉诱导后或术中,发现不管是静脉单次给予还是术中连续泵注,麻醉后 EA 发生率明显降低,严重程度明显减轻,并有呼吸抑制轻、恶心、呕吐反应少等阿片类药物不具有的优势,但患儿苏醒及拔管时间可能会有不同程度的延长<sup>[16,19]</sup>。右美托咪定会产生剂量依赖性的心率及血压下降,这可能与中枢交感神经张力降低和迷走神经张力增加有关。但是,在以上所提及的研究中,即使是单次静脉快速输注右美托咪定 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ <sup>[19]</sup>,甚至剂量为 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  也未见受试者因血流动力学不稳定发生心血管意外而进行抢救干预<sup>[20]</sup>。

此外,尚有研究认为,右美托咪定并不能有效降低 EA 发生率及严重程度,并且该研究发现,苏醒时间是术后躁动的重要预测因素,苏醒时间每增加 1 min,出现躁动的几率就降低 7%<sup>[21]</sup>。所以,该研究结果支持延长苏醒时间可能会改善患儿苏醒质量的观点。最近,Keles 等<sup>[22]</sup>对 100 例行拔牙手术的学龄前患儿进行了一项回顾性分析,研究发现术前 45 min 口服右美托咪定 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  可提供较好的镇静水平和面罩诱导配合度,可减轻分离焦虑,但是并不能有效预防患儿 EA。分析这种阴性结果,该作者提到可能与给药至儿童苏醒期躁动评分 (pediatric anesthesia emergence delirium, PAED) 时间长于右美托咪定作用半衰期有关。

**右美托咪定与术后不良行为改变** 2014 年 Pickard 等<sup>[1]</sup>发表了术中静脉应用  $\alpha_2$  肾上腺素受体激动药对患儿术后行为影响的 Meta 分析及系统综述,指出静脉应用可乐定或右美托咪定均可有效降低患儿苏醒期躁动发生率,但是该类药对于患儿术后超过 24 h 的不良行为改变的影响目前尚缺乏科学数据。自此以来,国内外陆续出现将右美托咪定用于改善 NPOBCs 方面的临床随机对照研究。

赵燕等<sup>[23]</sup>对行高位疝囊结扎术的 60 例全麻患儿研究表明,麻醉诱导前 30 min 给予右美托咪定 2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  滴鼻不仅可以降低术前焦虑程度、苏醒期躁动评分、术后恶心呕吐发生率、镇痛药补救率,而且可以降低术后 1、7 d 患儿不良行为改变发生率,这种差异主要体现在分离焦虑和饮食障碍方面,而在术后 30 d,这种组间差异性消失。

最近, Lee-Archer 等<sup>[24]</sup>于 *BMJ Open* 上发表了一项关于 NPOBCs 的随机、双盲的安慰剂对照研究的方案,文中指出,目前大多数有 NPOBCs 的研究均是从缓解术前焦虑的角度出发的,但是右美托咪定不仅有镇静催眠、抗焦虑作用,还有脑保护、抗炎及镇痛作用,因而术中给予右美托咪定是否也能产生同样积极的效果? 该研究拟分为三组:预给药组,术中给药组和安慰剂对照组。于术后 3、14 和 28 d 采用 PHBQ-AS (post hospitalisation behaviour questionnaire for ambulatory surgery) 量表对术后不良行为改变的发生率进行统计研究,并探讨不同给药时机对该行为变化的改善作用。目前,该研究尚在进行中,研究结论尚未发表,右美托咪定对患儿术后行为是否有长期影响还需继续追踪。

## 小 结

综上所述,影响术后负面行为的因素众多,了解这些危险因素对于更好地预防和处理术后负面行为有一定的指导作用。右美托咪定已广泛应用于儿科临床麻醉中,但大多数研究均是围绕苏醒期躁动/谵妄进行,或躁动与 NPOBCs 之间有无原因相关性。右美托咪定对患儿 NPOBCs 的长期效应仍需要更多高质量的前瞻性随机对照研究来提供更高级别的临床证据。未来的研究应该结合强大的研究设计,以克服早期研究的局限性。此外,应进行研究以确定可安全应用并能达到患儿所需预防或治疗效果的右美托咪定的最佳剂量和给药方式。

## 参 考 文 献

- [1] Pickard A, Davies P, Birnie K, et al. Systematic review and meta-analysis of the effect of intraoperative  $\alpha_2$ -adrenergic agonists on postoperative behaviour in children. *Br J Anaesth*, 2014, 112(6): 982-990.
- [2] Eckenhoff JE, Kneale DH, Dripps RD. The incidence and etiology of postanesthetic excitement. A clinical survey. *Anesthesiology*, 1961, 22(5): 667.
- [3] Mason KP. Paediatric emergence delirium: a comprehensive review and interpretation of the literature. *Br J Anaesth*, 2017, 118(3): 335-343.
- [4] Moore AD, Anghelescu DL. Emergence delirium in pediatric anesthesia. *Pediatric Drugs*, 2017, 19(1): 11-20.
- [5] Vernon DT, Schulman JL, Foley JM. Changes in children's behavior after hospitalization. Some dimensions of response and their correlates. *Am J Dis Child*, 1966, 111: 581-593.
- [6] Fortier MA, Kain ZN. Treating perioperative anxiety and pain in children: a tailored and innovative approach. *Paediatr Anaesth*, 2015, 25(1): 27-35.
- [7] Kain ZN, Caldwell-Andrews AA, Maranets I, et al. Preoperative anxiety and emergence delirium and postoperative maladaptive behaviours. *Anesth Analg*, 2004, 99(6): 1648-1654.
- [8] Power NM, Howard RF, Wade AM, et al. Pain and behaviour changes in children following surgery. *Arch Dis Child*, 2012, 97(10): 879-884.
- [9] Fortier MA, Del Rosario AM, Rosenbaum A, et al. Beyond pain: predictors of postoperative maladaptive behavior change in children. *Paediatr Anaesth*, 2010, 20(5): 445-453.
- [10] Tripi PA, Palermo TM, Thomas S, et al. Assessment of risk factors for emergence distress and postoperative behavioural changes in children following general anaesthesia. *Paediatr Anaesth*, 2004, 14(3): 235-240.
- [11] Stipic SS, Carev M, Kardum G, et al. Are postoperative behavioural changes after adenotonsillectomy in children influenced by the type of anaesthesia? A randomised clinical study. *Eur J Anaesthesiol*, 2015, 32(5): 311-319.
- [12] 张扬, 黄天丰, 王存金, 等. 不同麻醉方式对全身麻醉患儿术后行为改变的影响. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2016, 37(8): 710-713.
- [13] Kain ZN, Caldwell-Andrews AA, Weinberg ME, et al. Sevoflurane versus halothane: postoperative maladaptive behavioral changes: a randomized, controlled trial. *Anesthesiology*, 2005, 102(4): 720-726.
- [14] Cai Y, Lopata L, Dodhia S, et al. Differences in postoperative maladaptive behavioral changes between partial and total tonsillectomy patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2018, 106: 55-58.
- [15] Yuki K, Daaboul DG. Postoperative maladaptive behavioral changes in children. *Middle East J Anaesthesiol*, 2011, 21(2): 183-189.
- [16] 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. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0123728.
- [17] Yao Y, Qian B, Lin Y, et al. Intranasal dexmedetomidine premedication reduces minimum alveolar concentration of sevoflurane for laryngeal mask insertion and emergence delirium in children: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Paediatr Anaesth*, 2015, 25(5): 492-498.
- [18] Li A, Yuen VM, Goulay-Dufay S, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of intranasal and intravenous dexmedetomidine. *Br J Anaesth*, 2018, 120(5): 960-968.
- [19] Hauber JA, Davis PJ, Bendel LP, et al. Dexmedetomidine as a rapid bolus for treatment and prophylactic prevention of emergence agitation in anesthetized children. *Anesth Analg*, 2015, 121(5): 1308-1315.
- [20] Chen F, Wang C, Lu Y, et al. Efficacy of different doses of dexmedetomidine as a rapid bolus for children: a double-blind, prospective, randomized study. *BMC Anesthesiol*, 2018, 18(1): 103.
- [21] Bong CL, Lim E, Allen JC, et al. A comparison of single-dose dexmedetomidine or propofol on the incidence of emergence delirium in children undergoing general anaesthesia for magnetic resonance imaging. *Anaesthesia*, 2015, 70(4): 393-399.
- [22] Keles S, Kocaturk O. The effect of oral dexmedetomidine premedication on preoperative cooperation and emergence delirium in children undergoing dental procedures. *Biomed Res Int*, 2017; 6742183.
- [23] 赵燕, 高巨, 林舜艳, 等. 右美托咪定术前滴鼻对全麻患儿术后行为改变的影响. *临床麻醉学杂志*, 2016, 32(3): 222-225.
- [24] Lee-Archer P, McBride C, Paterson R, et al. Does dexmedetomidine given as a premedication or intraoperatively reduce post-hospitalisation behaviour change in children? A study protocol for a randomised controlled trial in a tertiary paediatric hospital. *BMJ Open*, 2018, 8(4): e019915.

(收稿日期:2018-06-07)