

· 临床研究 ·

右美托咪定对全麻患儿术后行为改变的影响

石梦竹 王东玥 张慧 顾天楚 肖晗冰 刘金东

【摘要】 目的 观察术中输注右美托咪定对全麻患儿术后行为改变的影响。**方法** 择期在全麻下行扁桃体切除术患儿 90 例,男 67 例,女 23 例,年龄 2~7 岁,体重 10~40 kg,ASA I 或 II 级。采用随机数字表法将其分为两组,每组 45 例。D 组患儿在麻醉诱导后静脉泵注右美托咪定 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$,C 组患儿在相同时点给予等量的生理盐水,两组泵注时间均为 10 min。记录 PACU 期间躁动发生例数、躁动评分和疼痛发生率、疼痛评分;记录拔管及苏醒时间、拔管后 PACU 停留时间、术后不良事件发生情况及镇痛药物补救例数。采用术后行为量表,分别在术后 1、7、30 d 对患儿父母进行术后问卷调查及电话随访,获得患儿术后不良行为改变情况。**结果** 与 C 组比较,D 组苏醒期躁动发生率、躁动评分、疼痛发生率、疼痛评分均明显降低($P<0.05$),拔管及苏醒时间明显延长($P<0.01$)。两组患儿镇痛药补救率、拔管后 PACU 停留时间、术后恶心呕吐等不良事件发生率差异无统计学意义。与术后 1 d 比较,术后 30 d 两组术后不良行为改变发生率均明显下降($P<0.01$)。与 C 组比较,术后 1、7 d D 组术后不良行为改变发生率明显降低($P<0.05$)。术后 30 d 两组术后不良行为改变发生率差异无统计学意义。**结论** 术中输注右美托咪定 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 不仅可有效预防苏醒期躁动,还能降低全麻患儿术后行为改变的发生率,以改善分离焦虑尤为明显。

【关键词】 右美托咪定;患儿;苏醒期躁动;术后行为改变

Effect of low-dose dexmedetomidine on postoperative behavioral changes in children with general anesthesia SHI Mengzhu, WANG Dongyue, ZHANG Hui, GU Tianchu, XIAO Hanbing, LIU Jindong. Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China

Corresponding author: LIU Jindong, Email: liujindong1818@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effect of intraoperative dexmedetomidine on postoperative behavioral changes in children with general anesthesia. **Methods** Ninety children scheduled for elective tonsillectomy, 67 males and 23 females, aged 2 - 7 years, weighing 10 - 40 kg, ASA physical status I or II, were equally divided into 2 groups using a random number table, 45 cases in each group. After induction of anesthesia, children were respectively received 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ of dexmedetomidine (group D) or volume-matched normal saline (group C). The infusion time of both groups was 10 min. The incidence and severity of emergence agitation, the occurrence of pain, the time of extubation and emergence, PACU length of stay after extubation, adverse events, and the percentage of patients requiring rescue analgesic were recorded. The post hospitalization behavior questionnaire (PHBQ) was used to observe negative postoperative behavioural changes (NPOBCs) 1, 7 and 30 days after discharge via parent phone surveys. **Results** Compared with group C, the incidence of agitation and pain, agitation scores and pain scores in group D were significantly lower ($P < 0.05$), but extubation time and emergence time were significantly longer ($P < 0.01$). There was no significant difference in the percentage of patients requiring rescue analgesic, PACU length of stay after extubation, and the incidence of adverse events. Compared with 1 day after surgery, the incidence of NPOBCs 30 days postoperatively in the two groups was significantly decreased ($P < 0.01$). Compared with group C, the incidence of NPOBCs in group D was significantly lower 1 and 7 days after surgery ($P < 0.05$), but there was no significant difference on 30th day after operation. **Conclusion** Intraoperative dexmedetomidine 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ can reduce the incidence of postoperative behavioral changes in children with general anesthesia.

【Key words】 Dexmedetomidine; Preschool children; Emergence agitation; Postoperative behavioral changes

DOI:10.12089/jca.2019.08.014

作者单位:221004 徐州医科大学研究生院(石梦竹、王东玥、张慧、顾天楚、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

手术和麻醉过程会对患儿造成精神及心理创伤,常在术后表现为一系列负面行为,如苏醒期躁动,甚至在出院后相当长的时间内出现焦虑、饮食紊乱、睡眠障碍等不良行为改变。近年来多项 Meta 分析表明右美托咪定在预防患儿全麻苏醒期躁动方面可能存在独特优势^[1-2],但是研究仅限于苏醒期,静脉应用右美托咪定对于患儿术后超过 24 h 的术后不良行为改变(NPOBCs)的影响,仍缺乏科学数据。此外,目前有关 NPOBCs 的研究均聚焦在缓解术前焦虑方面,而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,并且苏醒期躁动与 NPOBCs 之间存在联系,那么术中应用是否也能从降低苏醒期躁动的角度产生相似的效果,目前尚未得到充分评估。本研究拟观察术中输注右美托咪定对全麻患儿术后行为改变的影响,为临床应用提供参考。

资料与方法

一般资料 本研究已获医院伦理委员会通过(XYFY2018-KL036-01),并与患儿监护人签署知情同意书。选择 2018 年 3—7 月在我院择期全麻下行扁桃体切除术的患儿,性别不限,年龄 2~7 岁,体重 10~40 kg,ASA I 或 II 级。排除标准:急诊或眼科手术,术前已插管或术后不拔管的危重患儿,合并先天性心脏病、肝肾功能不全或肺部疾病,术前 1 个月家中有重大变化(如父母离婚、亲人去世、搬新家、换新幼儿园等),智力障碍或伴有类似躁动样症状的神经疾病,发育迟缓或体重>40 kg,对右美托咪定过敏。剔除标准:受试者用药方案明显违背,干预期间出现威胁生命的严重并发症,术后因不良事件需二次手术。

分组与处理 采用随机数字表法分为两组:右美托咪定组(D 组)和对照组(C 组)。随机序列及分组情况保存在一个密封的、不透光的信封内,在研究前由一名不参与手术的研究人员打开信封确定分组,给予研究者事先准备好的贴有空白标签的试验药物。D 组在麻醉诱导后静脉泵注右美托咪定 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (浓度为 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$,泵注时间为 10 min)。C 组在相同时间点泵注生理盐水 0.5 ml/kg(泵注时间为 10 min)。参与本研究的麻醉科医师不知晓静脉泵注的药物种类。

麻醉方法 所有患儿禁食 6 h,禁饮 2 h,术前均不使用镇静催眠药。于麻醉诱导前 30 min 由家长陪同进入手术室等候区,并采用改良耶鲁围术期焦

虑量表(the modified Yale preoperative anxiety scale, mYPAS)评估患儿术前焦虑情况。患儿入室后,常规监测 ECG、 SpO_2 、NIBP、BIS。面罩下吸入 5%~8% 七氟醚诱导,纯氧流量 4~5 L/min,待患儿睫毛反射消失,建立静脉输液通道,给予依托咪酯 0.3 mg/kg、芬太尼 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、顺式阿曲库铵 0.2 mg/kg,气管插管后行容量控制通气。通气参数选择: V_T 8~10 ml/kg、RR 12~20 次/分、I:E 1:1.5、维持 $P_{ET}\text{CO}_2$ 35~45 mmHg。麻醉维持:七氟醚复合纯氧 1~2 L/min,监测并维持呼气末七氟醚浓度达 1~2 MAC;瑞芬太尼 0.2~0.3 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 。各组患儿均予静脉注射地塞米松 0.2 mg/kg 和多拉司琼 0.3 mg/kg 预防术后恶心呕吐、疼痛。术中维持 BIS 值 40~60,通过调整七氟醚浓度或应用血管活性药物将收缩压、HR 波动幅度维持在基础值的 20% 内。手术结束时停用七氟醚及瑞芬太尼。

患儿术后均转入 PACU 内等待苏醒,继续予呼吸循环支持,机械通气模式为压力控制-同步间歇指令通气(PC-SIMV),压力水平 8~15 cmH_2O 、RR 12~20 次/分、压力上升时间 30 s、 FiO_2 60%。当出现体动或呼唤有反应时拔除气管导管,并给予新斯的明 0.02 mg/kg、阿托品 0.01 mg/kg 拮抗残余肌松。所有患儿拔管后至少观察 30 min,当 Steward 苏醒评分 ≥ 4 分时将患儿送至病房。

观察指标及评分标准 患儿于苏醒后即刻开始,每 5 分钟评估患儿苏醒期躁动评分^[3](pediatric anesthesia emergence delirium, PAED)、疼痛评分^[4](face, legs, activity, cry, consolability, FLACC)。PAED 评分包括患儿服从指令并有眼神交流、行为具有目的性、关注周围环境、焦躁不安、无法安慰的哭闹五项指标,每项 0~4 分,评分 10~14 分为苏醒期躁动, ≥ 15 分为严重躁动。FLACC 评分^[4]通过患儿面部表情、腿部活动、肢体活动度、哭闹、可安慰度五个方面的行为变化综合评估,每项 0~2 分,评分 ≥ 4 分为患儿存在疼痛。记录麻醉时间、手术时间、拔管时间(停药至拔除气管导管的时间)、苏醒时间(停药至呼之睁眼的的时间)、拔管后 PACU 停留时间、住院时间。记录 PACU 内心动过缓、恶心呕吐、喉痉挛、氧饱和度下降等不良事件发生情况、镇痛药物补救率。术后 1、7、30 d 电话随访患儿父母或监护人对患儿术后的行为学改变情况进行评估,记录 NPOBCs 发生情况(PHBQ 评分)。PHBQ 评分^[5]包括整体焦虑、分离焦虑、睡眠焦虑、饮食障碍、攻击性和冷漠退缩 6 个范畴,共 27 项测评。由

父母对比患儿手术前后行为划分为五个等级(I级,显著减轻;II级,轻微减轻;III级,与术前相当;IV级,轻微加重;V级,显著加重),每一项中,若父母评估等级为IV或V,则计为1分,若术前术后均不存在该行为变化或术后父母评估等级为I—III,则计为0分。总分>0分为发生NPOBCs,并记录出现行为改变的分类表现。以上所有指标的评估均由一名不知晓分组情况的麻醉科医师完成。

样本量计算 根据预试验及既往数据库资料,全麻患儿术后行为改变发生率约为60%,若D组较C组发生率下降30%为有临床差异,定义检验效能为80%,检验水准为0.05,采用PASS 11.0软件计算每组所需的样本量为41例,若允许有15%的数据脱落率,则每组所需样本量约为48例。

统计分析 采用SPSS 24.0统计软件处理。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;非正态分布计量资料以中位数(M)和四分位间距(IQR)表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数和百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率检验,组内不同时间点样本率的比较,采用Cochran's Q 检验,事后两两比较采用Bonferroni法

调整 α 水平。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究初始纳入患儿96例,剔除6例(1例术中发生支气管痉挛,1例术后出血进行二次手术,4例失访),最终纳入90例。两组患儿性别、年龄、体重、mYPAS评分、手术史、手术类型及父母文化水平差异均无统计学意义(表1)。

与C组比较,D组拔管时间及苏醒时间明显延长($P < 0.01$),两组麻醉时间、手术时间、拔管后PACU停留时间以及住院时间差异无统计学意义(表2)。

与C组比较,D组苏醒期躁动发生率、躁动评分、疼痛发生率、疼痛评分均明显降低($P < 0.05$),术后1d父母满意度评分明显提高($P < 0.01$)。两组镇静或镇痛药物补救率差异无统计学意义(表3)。

两组术中及PACU内不良事件发生率差异无统计学意义,无一例喉痉挛发生(表4)。

与术后1d比较,术后30d两组NPOBCs发生率均明显降低($P < 0.01$);与C组比较,D组术后1、7d NPOBCs发生率明显降低($P < 0.05$),术后30d两组差异无统计学意义(表5)。术后1、7d D组

表1 两组患儿一般情况的比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁)	体重 (kg)	mYPAS 评分	手术史 [例(%)]	扁桃体切除术/ 扁桃体腺样体 切除术(例)	父母文化水平 低等/中等/高等 (例)
C组	45	33/12	5.0(4.0~6.0)	20.0(16.0~23.0)	29.1(22.9~45.8)	5(11.1)	19/26	12/18/15
D组	45	34/11	5.0(4.0~6.0)	20.0(17.0~25.0)	33.3(29.1~50.0)	6(13.3)	16/29	16/15/14

表2 两组患儿术中和术后各项时间的比较

组别	例数	麻醉时间 (min)	手术时间 (min)	拔管时间 (min)	苏醒时间 (min)	拔管后 PACU 停留时间(min)	住院时间 (d)
C组	45	45.5±21.5	36.5±17.9	23.7±8.8	24.2±8.5	35.0(30.0~35.0)	7.0(6.0~9.0)
D组	45	40.8±16.2	32.2±15.7	31.7±9.8 ^a	32.3±10.0 ^a	35.0(30.0~40.0)	7.0(7.0~8.0)

注:与C组比较,^a $P < 0.01$

表3 两组患儿术后恢复情况的比较

组别	例数	躁动 [例(%)]	躁动评分 (分)	疼痛 [例(%)]	疼痛评分 (分)	镇静或镇痛药补救 [例(%)]	父母满意度评分 (分)
C组	45	24(53)	9.8±5.8	26(58)	4.0(2.0~6.0)	17(38)	9.0(8.0~10.0)
D组	45	14(31) ^a	7.1±4.8 ^a	13(29) ^b	2.0(0.0~4.0) ^a	9(20)	10.0(9.0~10.0) ^a

注:与C组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$

PHBQ 量表中分离焦虑的发生率明显低于 C 组 ($P < 0.01$), 两组术后不同时点其他行为改变发生率差异无统计学意义 (表 6)。

表 4 两组患儿术中及 PACU 内不良事件发生情况的比较 [例 (%)]

组别	例数	恶心呕吐	氧饱和度下降	心动过缓	严重咳嗽
C 组	45	2(4)	1(2)	1(2)	2(4)
D 组	45	0(0)	2(4)	2(4)	0(0)

表 5 两组患儿术后 NPOBCs 发生率的比较 [例 (%)]

组别	例数	1 d	7 d	30 d
C 组	45	27(60)	21(47)	8(18) ^b
D 组	45	15(33) ^a	11(24) ^a	5(11) ^b

注:与 C 组比较,^a $P < 0.05$;与术后 1 d 比较,^b $P < 0.01$

表 6 两组患儿术后行为改变分类发生率的比较 [例 (%)]

指标	组别	例数	1 d	7 d	30 d
整体焦虑	C 组	45	9(20)	7(16)	3(7)
	D 组	45	5(11)	2(4)	3(7)
分离焦虑	C 组	45	25(56)	19(42)	3(7)
	D 组	45	13(29) ^a	8(18) ^a	1(2)
睡眠焦虑	C 组	45	11(11)	7(6)	0(0)
	D 组	45	5(24)	4(9)	0(0)
饮食障碍	C 组	45	9(20)	4(9)	1(2)
	D 组	45	7(16)	5(11)	0(0)
攻击性	C 组	45	9(20)	9(20)	4(9)
	D 组	45	6(13)	5(11)	2(4)
冷漠退缩	C 组	45	3(7)	2(4)	1(2)
	D 组	45	3(7)	2(4)	1(2)

注:与 C 组比较,^a $P < 0.05$

讨 论

NPOBCs 是全麻患儿术后或出院后常出现的负面行为,主要表现为术后过分依赖父母、饮食及睡眠紊乱、情绪暴躁和冷漠退缩等,相关数据表明,该发生率高达 73%^[6]。而苏醒期躁动是全麻患儿于苏醒期内出现的一种意识与行为分离的精神状态,虽然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。Kain 等^[7]认为,术后发生躁动的患儿出现 NPOBCs 的风险是未发生躁动患

儿的 1.43 倍。这种 NPOBCs 不仅会影响手术疗效,给患儿家庭带来经济以及精神上的负担,若长期存在,甚至会影响患儿情感及认知功能的发展,使性格发生改变,并可能导致患儿未来就医抵触,难以配合治疗。因而,积极预防 NPOBCs 具有重要的现实意义。

右美托咪定作为一种高选择性的 α_2 肾上腺素受体激动药^[8],具有镇静、催眠及抗焦虑作用,引发并维持自然非动眼睡眠,同时还可产生镇痛作用,降低应激反应,对心脏、脑等器官产生保护作用。目前临床上多以静脉给药为主,右美托咪定单次静脉负荷给药(0.5~0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}$,给药时间 10 min)后起效时间 10~15 min,达峰时间 25~30 min,消除半衰期约 2 h。基于预试验结果示五官科手术平均时长约 30 min,故本研究右美托咪定给药时机选择在麻醉诱导后,确保患儿于苏醒期体内药物达到峰浓度,从而发挥药物的最大效应。

本研究显示右美托咪定可明显降低患儿苏醒期躁动发生率及严重程度,同时还有一定的镇痛作用,但是两组患儿苏醒期补救镇痛率差异无统计学意义。术后疼痛是躁动的危险因素,但是对于学龄前患儿来说,两者关系很难区分,并且患儿父母不可进入手术无菌区域,所以当患儿 PAED 评分 ≥ 10 分时,规定首先给予口头安抚,若无效则需分析原因,并结合 FLACC 评分,予芬太尼补救镇痛,从而尽量避免阿片类药物滥用对患儿造成的呼吸抑制等不良反应,这可能导致 C 组患儿补救镇痛趋于谨慎,缩小了两组间的差异。研究结果显示,即使是单次静脉输注右美托咪定 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$,患儿拔管及苏醒时间仍有不同程度的延长,这与既往部分研究观点一致^[2],但是 Tsiotou 等^[9]认为,麻醉诱导后予右美托咪定 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 并不延长拔管时间,且该研究中右美组患儿平均拔管时间为 6.2 min,明显短于本研究中的 31.7 min,这是因为本研究中所有患儿术后均转入 PACU 等待“自然”苏醒,期间不予拮抗药及任何外部刺激,故拔管时间较长。但是,本研究发现这并不影响拔管后 PACU 停留时间、住院时间,究其原因,可能与躁动发作及持续时间短暂有关。

术后行为量表(PHBQ)^[5]常用于评估各种临床术后或出院后行为改变,是目前诊断 NPOBCs 的标准方法,具有较高的信度和效度。但是,该量表的主要问题之一是判定发生 NPOBCs 的界值尚无统一的标准。本研究采用的标准为国内常用的,即总得分大于 0 分者为发生 NPOBCs。另一问题是该量表

在临床应用时有绝对和相对两个版本,因有学者提出相对版本在诊断 NPOBCs 时敏感性更高^[10],所以本研究中采用相对版本。

本研究结果显示,术后 1 d NPOBCs 发生率约 60.0%,术后 1 周仍有 46.7% 的患儿存在 NPOBCs,甚至有 17.8% 可延续至术后 1 个月。并且在术后 1、7 d, D 组患儿 NPOBCs 发生率明显低于 C 组,提示静脉输注右美托咪定可对其产生一定的预防作用,但是这种预防作用在术后 30 d 并不明显,这与赵燕等^[11]研究结果一致。目前有关术后行为改变的发生机制尚不明确,但其危险因素众多,包括患儿年龄、性格、术前焦虑、麻醉方式、手术类型、术后疼痛等,另外本研究结果提示右美托咪定对患儿 NPOBCs 的预防作用可能与躁动严重程度的降低有关,但是两者间的量效关系还有待进一步的临床观察和研究。另外,本研究结果表明,右美托咪定在预防患儿术后分离焦虑方面可能更具优势。

右美托咪定可导致心率减慢、一过性高血压、低血压等不良反应,尤其在注射速度过快时更易发生^[12]。而本研究中右美托咪定应用剂量为 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$,且泵注时间为 10 min,在手术及 PACU 期间, D 组患儿发生心动过缓 2 例, C 组 1 例,但是并无患儿发生血压剧烈波动进行抢救。另外,两组患儿 PACU 期间恶心呕吐、氧饱和度下降等不良事件差异并无统计学差异,予多拉司琼、面罩吸氧等干预后均得到有效缓解。

本研究的局限之处:首先,虽然本研究采用 PHBQ 量表的相对版本,但是随访结果主要依赖于患儿父母的主观性观察与反馈,易受父母文化程度、受访时情绪等因素影响。其次,部分患儿出院后仍可能存在疼痛,而疼痛是发生术后行为改变的危险因素,但是本研究并未对患儿出院后疼痛情况作出评价,因而会对最终分析结果造成影响。最后,本研究为单中心的临床随机对照研究,研究结果不具有普适性,客观、准确的结论尚需进行多中心大样本的研究来证实。

综上所述,术中输注右美托咪定 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 不仅可有效预防苏醒期躁动,还能降低全麻患儿术后

行为改变的发生率,以改善分离焦虑尤为明显。

参 考 文 献

- [1] Pickard A, Davies P, Birnie K. Systematic review and meta-analysis of the effect of intraoperative α_2 -adrenergic agonists on postoperative behaviour in children. *Br J Anaesth*, 2014, 112(6): 982-990.
- [2] Ni J, Wei J, Yao Y, et al. Effect of dexmedetomidine on preventing postoperative agitation in children: a meta-analysis. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0128450.
- [3] Ringblom J, Wählin I. A psychometric evaluation of the pediatric anesthesia emergence delirium scale. *Paediatr Anaesth*, 2018, 28(4): 332-337.
- [4] Willis MH, Merkel SI, Voepel-Lewis T, et al. FLACC behavioral pain assessment scale: a comparison with the child's self-report. *Pediatr Nurs*, 2003, 29(3): 195-198.
- [5] 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.
- [6] Power NM, Howard RF, Wade AM, et al. Pain and behaviour changes in children following surgery. *Arch Dis Child*, 2012, 97(10): 879-884.
- [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] 中华医学会麻醉学分会. 右美托咪定临床应用指导意见 (2013). *中华医学杂志*, 2013, 93(35): 2775-2777.
- [9] Tsiotou AG, Malisiova A, Kouptsova E, et al. Dexmedetomidine for the reduction of emergence delirium in children undergoing tonsillectomy with propofol anesthesia: A double-blind, randomized study. *Paediatr Anaesth*, 2018, 28(7): 632-638.
- [10] Karling M, Hägglöf B. Child behaviour after anaesthesia: association of socioeconomic factors and child behaviour checklist to the post-hospital behaviour questionnaire. *Acta Paediatrica*, 2007, 96(3): 418-423.
- [11] 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.
- [12] 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.

(收稿日期:2018-08-05)