

· 循证医学 ·

右美托咪定与曲马多治疗寒战效果的比较 Meta 分析

鲁丹 马虹

【摘要】 目的 通过 Meta 分析比较右美托咪定与曲马多治疗寒战的效果。**方法** 计算机检索 2010 年 1 月至 2017 年 12 月在 PubMed、CENTRAL、Embase、中国知网、万方数据库发表的右美托咪定与曲马多治疗麻醉后寒战的随机对照试验(RCT)。从符合纳入及排除标准文献中提取数据,并采用 RevMan 5.3 软件进行分析。**结果** 共纳入 19 篇中英文文献,共计 1 366 例患者。右美托咪定组与曲马多组治疗寒战的有效率差异无统计学意义($RR=1, 95\%CI\ 0.98\sim1.03, P=0.81$);右美托咪定组治疗寒战起效时间明显短于曲马多组($MD=-1.28\ min, 95\%CI\ -1.89\sim-0.67\ min, P<0.001$),寒战复发率明显低于曲马多组($RR=0.26, 95\%CI\ 0.13\sim0.52, P<0.001$),恶心、呕吐发生率明显低于曲马多组($RR=0.08, 95\%CI\ 0.05\sim0.13, P<0.001$),Ramsay 镇静评分明显高于曲马多组($MD=0.97\ 分, 95\%CI\ 0.76\sim1.19\ 分, P<0.001$)。**结论** 右美托咪定治疗寒战的有效率与曲马多相似,但右美托咪定治疗寒战起效时间更短,寒战复发率、恶心呕吐发生率更低,镇静效果更好。

【关键词】 右美托咪定;曲马多;寒战;Meta 分析

Comparison of the efficacy of dexmedetomidine and tramadol in the treatment of shivering: a meta-analysis LU Dan, MA Hong. Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110000, China

Corresponding author: MA Hong, Email: mahong5466@126.com

【Abstract】 Objective To compare the effects of dexmedetomidine and tramadol in the treatment of shivering by meta-analysis. **Methods** PubMed, CENTRAL, Embase, China Knowledge Network, and Wanfang database were searched from January 2010 through December 2017 to identify studies of the efficacy of dexmedetomidine and tramadol in the treatment of shivering. Data were extracted using the inclusion and exclusion criteria and meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. **Results** A total of 19 Chinese and English literatures were included for meta-analysis, totaling 1 366 patients. Meta-analysis showed no statistically significant difference in the efficacy of dexmedetomidine versus tramadol in the treatment of shivering ($RR=1, 95\%CI\ 0.98\ to\ 1.03, P=0.81$). The dexmedetomidine group had a shorter onset time for the treatment of shivering than the tramadol group ($MD=-1.28\ min, 95\%CI\ -1.89\ to\ -0.67\ min, P<0.001$). The recurrence rate of shivering was lower than that of the tramadol group ($RR=0.26, 95\%CI\ 0.13\ to\ 0.52, P<0.001$). The incidence of nausea and vomiting was lower than that of the tramadol group ($RR=0.08, 95\%CI\ 0.05\ to\ 0.13, P<0.001$). The Ramsay sedation score was higher than that of the tramadol group ($MD=0.97, 95\%CI\ 0.76\ to\ 1.19, P<0.001$). **Conclusion** The efficacy of dexmedetomidine and tramadol in the treatment of shivering is similar, but dexmedetomidine has a shorter onset time, lower recurrence rate, lower incidence of nausea and vomiting, and higher sedation effect.

【Key words】 Dexmedetomidine; Tramadol; Shivering; Meta-analysis

寒战是指骨骼肌不随意的节律性收缩的表现,它通常是机体对寒冷的体温调节反应。围术期寒战发生率约为 5%~65%^[1],是常见的并发症之一。研究表明有多种药物^[2-3]能治疗麻醉后寒战,但不能提高体温。多沙普仑通过加快苏醒速度改善通气降低寒战发生的阈值,但该药促进儿

茶酚胺的释放,剂量过大或注射过快易引发不良反应。哌替啶治疗寒战效果较为确切,但不良反应多,如呼吸抑制、头晕、嗜睡、恶心呕吐等。曲马多是临床上常用的药物,但也会导致恶心、呕吐等不良反应。右美托咪定作为选择性 α_2 受体激动药,不仅有镇静镇痛和抑制交感神经活动的作用,还具有止涎、抗寒战^[4]等作用。目前已有较多比较右美托咪定与曲马多治疗麻醉后寒战的临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),但对这两种药物临床效果和不良反应仍缺乏系统评

价。本文系统综述和 Meta 分析右美托咪定和曲马多治疗围术期寒战的研究,评估两种药物的临床效果和不良反应,为临床合理用药提供循证医学证据。

资料与方法

检索策略 计算机检索 PubMed、CENTRAL、Embase 等外文数据库及中国知网、万方数据库等中文数据库,检索词设定为“右美托咪定”、“曲马多”、“寒战”; dexmedetomidine、tramadol、shivering。根据不同数据库的检索规则,将以上检索词自由组合。

纳入与排除标准 2010 年 1 月—2017 年 12 月发表的比较右美托咪定与曲马多治疗麻醉后寒战的 RCT 研究。干预措施:右美托咪定组采用右美托咪定静脉滴注或泵注治疗,曲马多组采用曲马多静脉滴注治疗。纳入文献按 Wrench 寒战分级:0 级,无寒战;1 级,汗毛竖立或外周血管收缩,但没有肉眼可见的寒战;2 级,肌肉收缩仅限于一个肌群;3 级,肌肉收缩超出一个肌群,但不涉及全身;4 级,涉及全身的寒战。纳入文献的寒战分级为 2~4 级,治疗寒战疗效的评定标准:寒战消失、寒战缓解、无明显变化。其中寒战消失或缓解判定为寒战治疗有效。结局指标:治疗寒战的有效率,寒战停止时间,寒战复发率,恶心呕吐发生率及 Ramsay 镇静评分。

文献筛选和资料提取 检索得到文献后,阅读题目和摘要,必要时阅读全文来对文献进行筛查,根据纳入和排除标准确定纳入的文献。

质量评价 方法学质量以 Cochrane 的风险评估工具为准:(1)随机序列产生;(2)分配隐藏;(3)盲法实施;(4)数据完整性;(5)选择性报告;(6)其他偏倚来源。以漏斗图评估发表偏倚。

统计分析 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件进行分析。计数资料以相对危险度(RR)及其 95%可信区间(CI)表示,计量资料以均差(MD)及其 95%CI 表示。对纳入文献进行异质性检验,检验水准为 $\alpha=0.1$,若各文献间 $P \geq 0.1$, $I^2 \leq 50\%$,采用固定效应模型分析;若 $P < 0.1$, $I^2 > 50\%$,采用随机效应模型,并分析异质性产生的原因,分层处理异质性来源。必要时采用敏感性分析,以检验结果的稳定性,对发表偏倚进行分析。

结 果

阅读题目和摘要后,去掉重复文献,从 245 篇研究中筛选出 22 篇文献,阅读全文后,因数据不全等

原因,最终纳入 19 篇^[5-23] RCT,共 1 366 例患者。文献筛选流程及结果见图 1。纳入研究的基本特征见表 1。使用 Cochrane 风险偏倚评估工具进行评估,11 篇文献未提及是否采用随机序列生成,13 篇文献未提及是否采用盲法,15 篇未提及是否有分配隐藏。1 篇文献存在高风险偏倚,主要结局数据不完整,存在选择性报告偏倚(图 2—3)。

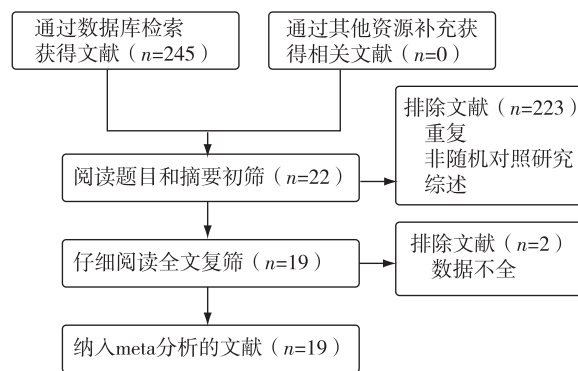


图 1 文献筛选流程图

有 18 项研究^[5-22] 比较围术期寒战治疗效果,各研究间无明显异质性($P=0.05$, $I^2=39\%$),右美托咪定组与曲马多组治疗寒战的有效率差异无统计学意义($RR=1$,95%CI 0.98~1.03, $P=0.81$)。

有 9 项研究^[5-9,13-14,18,22] 比较寒战起效时间,各研究间存在明显异质性($P<0.001$, $I^2=94\%$),右美托咪定组治疗寒战起效时间明显短于曲马多组($MD=-1.28$ min,95%CI -1.89~-0.67 min, $P<0.001$)(图 4)。

有 7 项研究^[5-6,8-9,13-14,22] 比较寒战的复发率,各研究间无明显异质性($P=0.47$, $I^2=0\%$),右美托咪定组寒战复发率明显低于曲马多组($RR=0.26$,95%CI 0.13~0.52, $P<0.001$)(图 5)。

有 18 项研究^[5-18,20-23] 比较恶心、呕吐的发生率,各研究间无明显异质性($P=0.82$, $I^2=0\%$),右美托咪定组治疗后恶心、呕吐发生率明显低于曲马多组($RR=0.08$,95%CI 0.05~0.13, $P<0.001$)(图 6)。

有 9 项研究^[8,10-11,13-14,17,20-21,23] 比较 Ramsay 镇静评分,各研究间有明显异质性($P<0.001$, $I^2=92\%$),右美托咪定组 Ramsay 镇静评分明显高于曲马多组($MD=0.97$ 分,95%CI 0.76~1.19 分, $P<0.001$)(图 7)。

根据恶心呕吐发生率漏斗图分析显示,漏斗图形状不对称,本研究可能存在潜在的发表偏倚(图 8)。

表 1 纳入研究的基本特征

作者	年份	样本量 (研究组/对照组)	手术类型	麻醉 方式	剂量		结局指标
					研究组	对照组	
Kundra 等 ^[5]	2017	50/50	各种	SA	0.5 μg/kg	0.5 mg/kg	①②③④⑤
Venkatraman 等 ^[6]	2016	30/30	不详	SA	0.5 μg/kg	1 mg/kg	①②③④
Fern 等 ^[7]	2015	20/20	骨科、妇科、普外科手术	SA	0.5 μg/kg	0.5 mg/kg	①②④
Keerthi 等 ^[8]	2017	32/32	下腹部、下肢手术	SA	0.5 μg/kg	0.5 mg/kg	①②③④⑤
Mittal ^[9]	2014	25/25	各种	SA	0.5 μg/kg	0.5 mg/kg	①②③④
王淑伟 ^[10]	2015	30/30	腹膜内或腹膜外剖宫产术	SA	0.5 μg/kg	1 mg/kg	①④⑤
张鑫 ^[11]	2015	60/60	剖宫产术	SA	0.5 μg/kg	1 mg/kg	①④⑤
苏玉强 ^[12]	2013	30/30	剖宫产术	SA	0.3 μg/kg	1 mg/kg	①④
王涛 ^[13]	2015	20/20	脊柱手术	GA	0.4 μg/kg	1 mg/kg	①②③④⑤
彭冬华 ^[14]	2017	30/30	脊柱手术	GA	0.4 μg/kg	1 mg/kg	①②③④⑤
林岑 ^[15]	2011	30/30	腹部手术	GA	0.5 μg/kg	1 mg/kg	①④
方晓华 ^[16]	2015	65/65	肠道、阑尾、子宫、卵巢手术	SA	0.4 μg/kg	1 mg/kg	①④
阮开荣 ^[17]	2014	30/30	腹式妇科手术	SA	0.5 μg/kg	1 mg/kg	①④⑤
梁勤敏 ^[18]	2013	35/35	疝修补术, 下肢骨折内固定术等	GA	0.2~0.3 μg/kg	1~2 mg/kg	①②③④
张新科 ^[19]	2014	44/44	未提及	GA	0.75 μg/kg	1 mg/kg	①
李静等 ^[20]	2012	40/40	剖宫产术	SA	0.3 μg/kg	1 mg/kg	①④⑤
李立显等 ^[21]	2014	47/47	剖宫产术	SA	0.3 μg/kg	1 mg/kg	①④⑤
严江等 ^[22]	2011	30/30	胸腹部、泌尿、骨科手术	GA	0.2~0.3 μg/kg	1~2 mg/kg	①②③④
王怡 ^[23]	2016	35/35	择期腹部手术	GA	0.5 μg/kg	1 mg/kg	④⑤

注:SA 为椎管内麻醉,GA 为全身麻醉;①寒战治疗有效率,②寒战缓解时间,③寒战复发率,④恶性、呕吐发生率,⑤Ramsay镇静评分

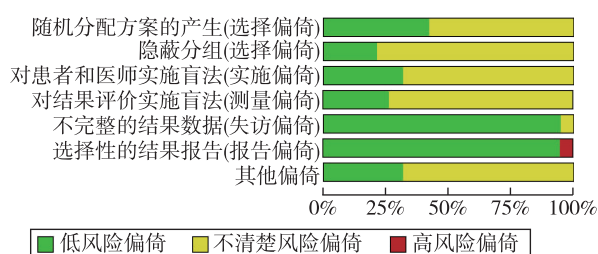


图 2 偏倚风险总结表

讨 论

寒战是围术期常见的并发症之一,物理预防措施包括皮肤保暖、输注预温液体、血液加温、保持适当环境温度等,药物预防主要包括曲马多、右美托咪定、可乐定、昂丹司琼、氯胺酮等。但采用这些措施后仍有患者术中或术后发生寒战。Hidayah 等^[24]研究表明,与对照组相比,椎管内麻醉后预防性给予氯胺酮 0.5 mg/kg 或曲马多 0.5 mg/kg 可降低寒

战发生率,其发生率分别为 8% 和 16%。曲马多是临床上治疗寒战最常用的药物,通过刺激阿片受体和抑制脊髓去甲肾上腺素(NE)和血清素(5-HT)的再摄取,可以有效缓解麻醉后的寒战,机制可能是通过促进 5-HT 的释放,增加脊髓水平的突触 NE 和 5-HT 的浓度,从而防止寒战^[25]。Mathews 等^[26]的研究表明,关闭伤口时应用曲马多 1~2 mg/kg 可降低术后寒战的发生率,但伴随镇静、呕吐等不良反应。

右美托咪定作为一种高选择性的 α_2 受体激动药,目前广泛地应用于围术期镇静,是临床上常用的辅助用药。其治疗寒战的机制可能为作用于 K^+ 通道,使 K^+ 内流增加,神经细胞去极化,冲动传导减慢,导致体温中枢对体温的敏感性降低^[27]。对志愿者的研究表明^[28],右美托咪定血药浓度 0.4 ng/ml 时可使寒颤阈值降低 2 °C。Liu 等^[29]的一项 Meta 分析显示,右美托咪定的抗寒战作用优于安慰剂,但不优于其他抗寒战药物。Bozgeyik 等^[30]研究表

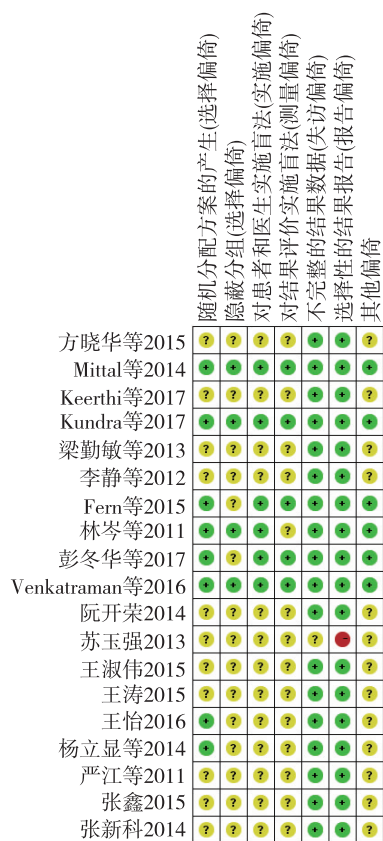


图3 偏倚风险图

明,预防性应用曲马多与右美托咪定可有效预防椎管内麻醉下的寒战,同时右美托咪定可提高镇静水平,可预防患者焦虑并且无任何不良反应。

本研究中有 7 篇 RCT 采用全身麻醉,12 篇采用椎管内麻醉。其中右美托咪定组与曲马多组治疗寒战的有效率无明显差异,因全身麻醉与椎管内麻醉发生寒战的机理不同,有效性的亚组分析显示,全身麻醉和椎管内麻醉亚组右美托咪定和曲马多的有效性也无显著差异。本研究中右美托咪定组恶心呕吐发生率明显低于对照组,与之前的研究^[28,31]一致。Wang 等^[32]的一项 Meta 分析结果表明,围术期右美托咪定可减少腹腔镜手术患者的术后恶心和寒战。本研究结果表明,右美托咪定治疗寒战的起效时间比曲马多更快,与 Shukla 等^[33]的研究一致。

纳入的 19 项研究均未报道使用右美托咪定后持续、不可逆的严重不良反应。右美托咪定导致的副作用中比较多的是心动过缓和低血压,有 7 篇文献^[6-9,11,17,24]报道了心动过缓,3 篇文献^[7-9]报道了低血压,上述不良反应呈一过性,随着药物的代谢消失,对患者的预后及生存并无负面影响。

本研究纳入的文献中高质量文献较少,存在发表偏倚,其中寒战缓解时间和 Ramsay 镇静评分的异质性较高,由于纳入文献数量有限(<10 个),不宜行亚组分析,敏感性分析显示:剔除任意一项研究,异质性仍然较高,因此使用随机效应模型进行分析。治疗寒战起效时间和 Ramsay 镇静评分的结果具有明显异质性,可能导致结果不可信。异质性来源可能与纳入研究的设计质量、干预措施、测量

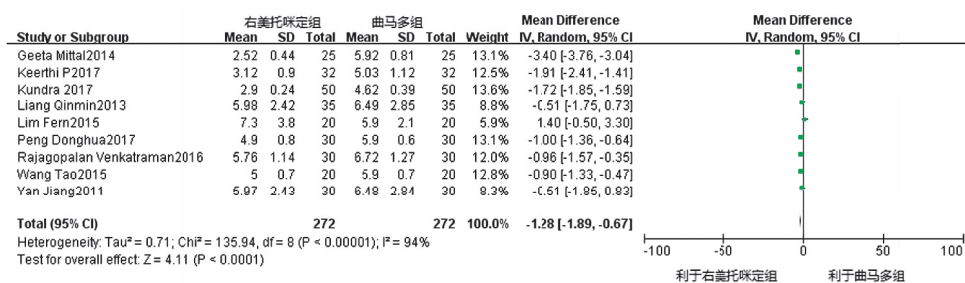


图4 右美托咪定与曲马多治疗后寒战起效时间的比较

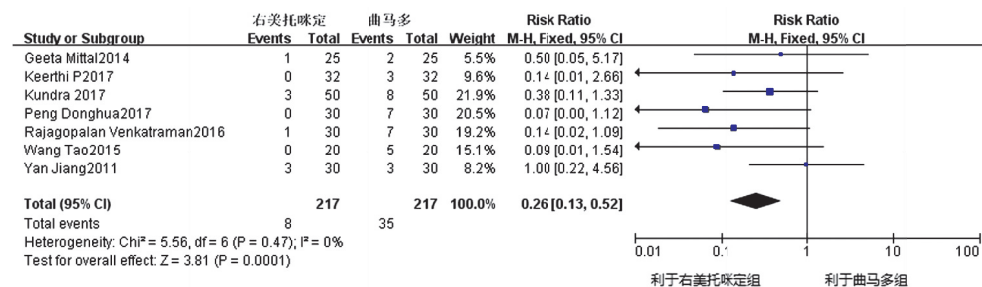


图5 右美托咪定与曲马多治疗后寒战复发率的比较

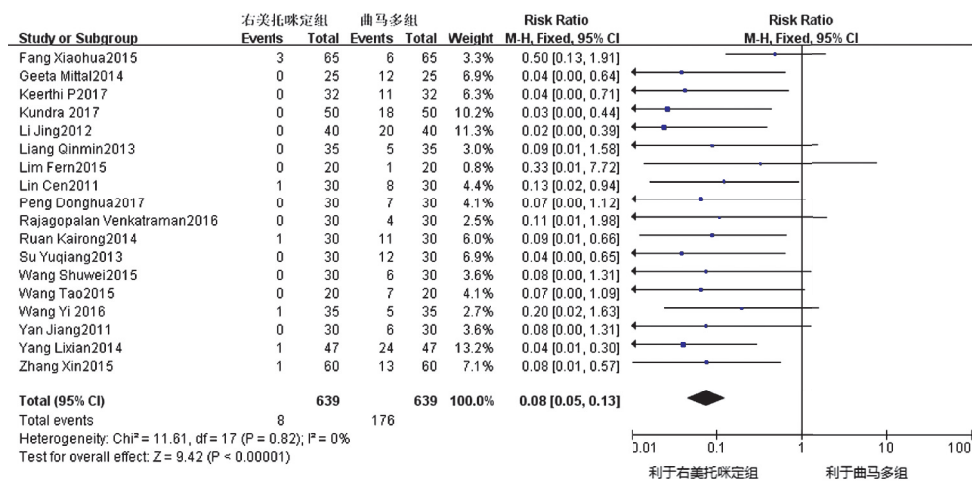


图 6 右美托咪定与曲马多治疗后恶心呕吐发生率的比较

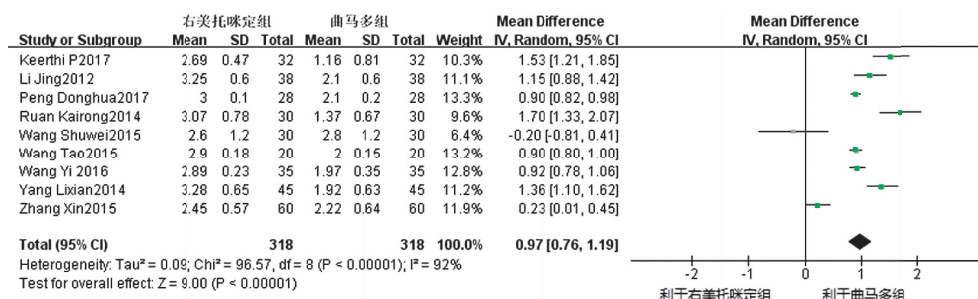


图 7 右美托咪定与曲马多治疗后 Ramsay 镇静评分的比较

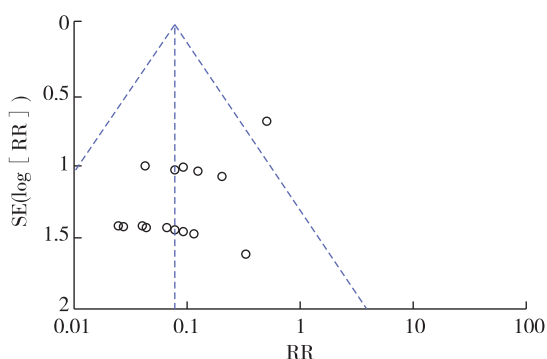


图 8 恶心呕吐发生率的漏斗图

标准不同等相关。纳入的文献都是小样本研究,会增加 I 类错误的概率,且如增刊、会议及灰色文献无法获得全文,因次可能会增加发表偏倚。本研究纳入的文献仅关注 2010 年以后的研究,存在选择性偏倚。

综上所述,右美托咪定与曲马多治疗寒战的有效率无明显差异。与曲马多比较,右美托咪定治疗寒战起效时间短,恶心呕吐发生率低,复发率低,且

Ramsay 镇静评分较高,无不可逆的、严重的不良反应。但研究得出的结论今后还需通过大样本、多中心、多区域、高质量的 RCT 去证实。

参考文献

- [1] Buggy DJ, Crossley AW. Thermoregulation, mild perioperative hypothermia and postanaesthetic shivering. Br J Anaesth, 2000, 84(5): 615-628.
- [2] Park SM, Badjatia N, Segal AZ, et al. Spectrum and efficacy of antishivering treatments: a metaanalysis of published data. Stroke, 2010, 41(4): e384.
- [3] Weant KA, Martin JE, Humphries RL, et al. Pharmacologic options for reducing the shivering response to therapeutic hypothermia. Pharmacotherapy, 2010, 30(8): 830-841.
- [4] Hoffman J, Hamner C. Effectiveness of dexmedetomidine use in general anesthesia to prevent postoperative shivering: a systematic review protocol. JBI Database System Rev Implement Rep, 2015, 13(2): 37-48.
- [5] Kundra TS, Kuthiala G, Shrivastava A, et al. A comparative study on the efficacy of dexmedetomidine and tramadol on post-spinal anesthesia shivering. Saudi J Anaesth, 2017, 11(1): 2-8.
- [6] Venkatraman R, Karthik K, Pushparani A, et al. A prospective,

- randomized, double-blinded control study on comparison of tramadol, clonidine and dexmedetomidine for post spinal anesthesia shivering. *Revista Brasileira De Anesthesiologia*, 2016, 68(1): 42-48.
- [7] Fern L, Misiran K. Comparison of dexmedetomidine, pethidine and tramadol in the treatment of post-neuraxial anaesthesia shivering. *South Afr J Anaesth Analg*, 2015, 21(1): 21-26.
- [8] Keerthi P, Kamath SS. Comparative study of dexmedetomidine, butorphanol and tramadol for post-spinal anesthesia shivering. *Res J Pharmaceutical Biological Chemical Sci*, 2017, 8(1): 1801-1809.
- [9] Mittal G, Gupta K, Katyal S, et al. Randomised double-blind comparative study of dexmedetomidine and tramadol for post-spinal anaesthesia shivering. *Indian J Anaesth*, 2014, 58(3): 257-262.
- [10] 王淑伟. 不同剂量右美托咪定治疗剖宫产患者术中寒战效果观察. *现代中西医结合杂志*, 2015, 24(23): 2592-2594.
- [11] 张鑫. 曲马多、酒石酸布托啡诺与盐酸右美托咪定治疗腰硬联合麻醉剖宫产患者寒战的效果比较. *实用药物与临床*, 2015, 18(3): 284-288.
- [12] 苏玉强. 右美托咪定、曲马多和酒石酸布托啡诺治疗腰-硬联合麻醉后剖宫产患者寒战效果比较. *当代医学*, 2013, 19(25): 135-136.
- [13] 王涛. 右美托咪定对全麻下脊柱手术患者术后寒颤的治疗作用. *川北医学院学报*, 2015, 30(2): 191-194.
- [14] 彭冬华. 右美托咪定对全麻下脊柱手术患者术后寒战的治疗效果分析. *世界临床医学*, 2017, 11(12): 110-111.
- [15] 林岑. 右美托咪定和曲马多治疗术后寒战效果的比较. *临床麻醉学杂志*, 2011, 27(5): 473-474.
- [16] 方晓华. 右美托咪定和曲马多治疗术后寒战效果的对比分析. *医学信息*, 2015, 28(20): 28-29.
- [17] 阮开荣. 右美托咪定与曲马多对椎管内麻醉后寒战治疗效果比较. *中国医药指南*, 2014, 12(18): 37-38.
- [18] 梁勤敏. 右美托咪定与曲马多静脉注射用于治疗术后寒战的疗效比较. *现代养生*, 2013, (12): 152-152.
- [19] 张新科. 右美托咪定与曲马多静脉注射用于治疗术后寒战的疗效比较. *中国现代药物应用*, 2014, 8(23): 55-56.
- [20] 李静, 黄德樱, 向强. 右美托咪定与曲马多治疗剖宫产术中寒战的对比研究. *心理医生杂志*, 2012(4): 323-324.
- [21] 杨立显, 李增运. 右美托咪定治疗剖宫产寒战反应的临床观察. *中国基层医药*, 2014, 21(13): 1959-1960.
- [22] 严江, 区锦燕, 陈寰. 右美托咪啉治疗全身麻醉后重度寒战效果观察. *海南医学*, 2011, 22(16): 16-18.
- [23] 王怡. 曲马多与右美托咪定缓解全身麻醉术后寒战的临床效果比较. *医学综述*, 2016, 22(21): 4348-4350.
- [24] Hidayah MN, Liu CY, Joanna OS. Ketamine and tramadol for the prevention of shivering during spinal anaesthesia. *Clinica Therapeutica*, 2014, 165(4): 193-198.
- [25] Mohta M, Kumari N, Tyagi A, et al. Tramadol for prevention of postanaesthetic shivering: a randomised double-blind comparison with pethidine. *Anaesthesia*, 2009, 64(2): 141-146.
- [26] Mathews S, Al MA, Varghese PK, et al. Postanaesthetic shivering--a new look at tramadol. *Anaesthesia*, 2002, 57(4): 394-398.
- [27] Tobias JD. Bradycardia during dexmedetomidine and therapeutic hypothermia. *J Intensive Care Med*, 2008, 23(6): 403-408.
- [28] Donfas AG, Lin CM, Sdeman MI, et al. Dexmedetomidine and meperidine additively reduce the shivering threshold in humans. *Stroke*, 2003, 34(5): 1218-1223.
- [29] Liu ZX, Xu FY, Liang X, et al. Efficacy of dexmedetomidine on postoperative shivering: a meta-analysis of clinical trials. *Can J Anaesth*, 2015, 62(7): 816-829.
- [30] Bozgeyik S, Mizrak A, Kılıç E, et al. The effects of preemptive tramadol and dexmedetomidine on shivering during arthroscopy. *Saudi J Anaesth*, 2014, 8(2): 238-243.
- [31] Blandszun G, Lysakowski C, Elia N, et al. Effect of perioperative systemic alpha2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*, 2012, 116(6): 1312-1322.
- [32] Wang G, Zhang L, Lou S, et al. Effect of dexmedetomidine in preventing postoperative side effects for laparoscopic surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials and trial sequential analysis (PRISMA). *Medicine*, 2016, 95(10): e2927.
- [33] Shukla U, Malhotra K, Prabhakar T. A comparative study of the effect of clonidine and tramadol on post-spinal anaesthesia shivering. *Indian J Anaesth*, 2011, 55(3): 242-246.

(收稿日期:2018-08-24)