

- [15] 王宝泉,张岳林,聂春辉,等.阿帕替尼联合TACE治疗原发性肝癌疗效观察[J].心理医生,2017,23(3):64-66.
- [16] 武健,尹芳,罗贯虹,等.经肝动脉化疗栓塞术联合阿帕替尼治疗中晚期原发性肝癌的效果及安全性分析[J].临床肝胆病杂志,2018,34(4):775-778.
- [17] 曾筱怡.阿帕替尼联合TACE治疗原发性肝癌的临床研究[J].基层医学论坛,2018,22(11):1442-1444.
- [18] TAK WY, LIN SM, WANG Y, et al. Phase III HEAT study adding lyso-thermosensitive liposomal doxorubicin to radiofrequency ablation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma lesions[J]. Clinical Cancer Research, 2018, 24(1):73-83.
- [19] WANG X, XIU P, WANG F, et al. P18 peptide, a functional fragment of pigment epithelial-derived factor, inhibits angiogenesis in hepatocellular carcinoma via modulating VEGF/VEGFR2 signaling pathway[J]. Oncology Reports, 2017, 38(2):755-766.
- [20] COLOMBO J, MACIEL JM, FERREIRA LC, et al. Effects of melatonin on HIF-1 α and VEGF expression and on the invasive properties of hepatocarcinoma cells[J]. Oncol Lett, 2016, 12(1):231-237.
- [21] LAI JP, CONLEY A, KNUDSEN BS, et al. Hypoxia after transarterial chemoembolization may trigger a progenitor cell phenotype in hepatocellular carcinoma[J]. Histopathology, 2015, 67(4):442-450.
- [22] AMAOKA N, OSADA S, KANEMATSU M, et al. Clinicopathological features of hepatocellular carcinoma evaluated by vascular endothelial growth factor expression [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2007, 22(12):2202-2207.
- [23] 孙文早,王亮,黄晶,等.血管内皮生长因子VEGF和转录因子YY1在垂体瘤中表达的意义[J].安徽医药,2015,19(9):1776-1777.
- [24] JUNG YS, LEE SO. Apomorphine suppresses TNF- α -induced MMP-9 expression and cell invasion through inhibition of ERK/AP-1 signaling pathway in MCF-7 cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 487(4):903-909.
- [25] DERYUGINA EI, QUIGLEY JP. Tumor angiogenesis: MMP-mediated induction of intravasation- and metastasis-sustaining neovasculation[J]. Matrix Biol, 2015, 44/46:94-112.
- [26] HATO T, ZHU AX, DUDA DG. Rationally combining anti-VEGF therapy with checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma [J]. Immunotherapy, 2016, 8(3):299-313.
- [27] 陈冰锋,潘楚芝,陈署贤,等.索拉非尼预防原发性肝癌根治性治疗术后复发的临床效果[J].中华肝脏外科手术学电子杂志, 2016, 5(1):38-42. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2016.01.010.
- [28] 姜增凯,叶晓歌,陈琴华.阿帕替尼对肝癌细胞增殖和迁移能力的影响研究[J].中国临床药理学杂志, 2016, 32(15):1422-1424.
- [29] SCOTT AJ, MESSERSMITH WA, JIMENO A. Apatinib: a promising oral antiangiogenic agent in the treatment of multiple solid tumors[J]. Drugs Today (Barc), 2015, 51(4):223-229.

(收稿日期:2019-02-13,修回日期:2019-03-21)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.12.045

◇ 药物与临床 ◇

不同剂量右美托咪定滴鼻对小儿气管插管拔除七氟烷半数有效浓度的影响

谢阳^{1a,2}, 姜文强^{1a}, 周蓓^{1b}, 谢红²作者单位:¹南京医科大学附属苏州市立医院,^a麻醉科,^b科技处,江苏 苏州 215002;²苏州大学附属第二医院麻醉科,江苏 苏州 215004

通信作者:谢红,男,主任医师,博士生导师,研究方向为可视化精准麻醉与重要脏器的保护, E-mail: 153901169@qq.com

摘要:目的 探讨在小儿扁桃体或腺样体手术中,不同剂量右美托咪定术前滴鼻对七氟烷麻醉下平稳拔管的半数有效浓度(ED₅₀)的影响。方法 选取2018年1—10月南京医科大学附属苏州市立医院择期行扁桃体和腺样体切除术的小儿113例,采用随机数字表法将病儿分为四组:D_{1.0}组28例、D_{1.5}组30例、D_{2.0}组27例及对照组(D₀组)28例。在麻醉准备间各组病儿在术前30 min由麻醉医师配置好的滴鼻液,总量均为1 mL,分别为右美托咪定1.0、1.5和2.0 μ g/kg, D₀组为0.9%氯化钠溶液,用滴鼻器经鼻滴入滴鼻液1 mL。30 min后,采取全凭七氟烷吸入麻醉进行诱导,插管成功后连接麻醉机机械通气;术中吸入七氟烷、瑞芬太尼持续泵注维持麻醉,维持Narcotrend指数(NI)值在40~60。手术结束前5 min时停止输注瑞芬太尼;术毕吸痰,维持七氟烷呼气末浓度稳定在目标浓度至少10 min,行气管拔管。各组病儿气管拔管的呼末七氟烷预设最低肺泡有效浓度(MAC)值根据Dixon-Massey序贯法确定。若平稳拔管,则下一例病儿的呼末七氟烷目标MAC值降低0.1,若失败拔管,则下一例病儿目标MAC值升高0.1。重复该过程直到出现第7个转折点(平稳拔管)时停止试验。用Probit概率单位回归法计算各组病儿平稳拔管的七氟烷ED₅₀。采用4分评分法评估拔管后的呛咳严重程度,判断拔管质量;并记录拔管前后的屏气、喉痉挛或支气管痉挛、气道梗阻等呼吸道不良事件。苏醒期躁动评分法(emergence agitation scale, EA评分法)评估术后躁动程度,记录瑞芬太尼补救量和恢复室停留时间。同时观察并记录滴鼻前(T₀)、滴鼻后30 min(T₁)、拔管前(T₂)、拔管后1 min(T₃)、拔管后5 min(T₄)、入恢复室后5 min(T₅)、出恢复室(T₆)和术后1 h(T₇)的血流动力学和呼吸功能变化。结果 四组病儿的一般情况如年龄、体质量、性别构成

比,手术麻醉时间及右美托咪定给药至拔管时间的比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。D₀组及各右美托咪定组患儿在全凭七氟烷吸入麻醉下平稳拔管的ED₅₀依次为1.39 vol%、1.28 vol%、0.83 vol%、0.52 vol%, D_{1.5}、D_{2.0}组的ED₅₀明显低于D₀、D_{1.0}组($P < 0.05$)。拔管后, D_{1.5}、D_{2.0}组轻微呛咳的发生率分别为30%和40.7%,高于D₀组(3.7%)和D_{1.0}组(7.2%)($P < 0.05$); D_{1.5}、D_{2.0}组无一例发生剧烈呛咳,优于D₀组(25%)和D_{1.0}组(21.5%)($P < 0.05$)。D_{1.5}、D_{2.0}组术后躁动的发生率分别为10.0%和7.4%,明显低于D₀组(82.1%)和D_{1.0}组(78.6%)($P < 0.05$); D_{1.5}、D_{2.0}组的清醒患儿多于D₀、D_{1.0}组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。D_{2.0}组患儿镇静过度的发生率为30%,明显高于D₀、D_{1.0}组($P < 0.05$); D_{2.0}组的恢复室停留时间为(38.9 ± 5.2)min明显超过其它三组($P < 0.05$)。在T₁、T₂时点, D_{1.5}、D_{2.0}组的HR和MAP较T₀时点明显下降($P < 0.05$);在T₃、T₄时点, D₀、D_{1.0}组的HR和MAP较T₂时点明显升高($P < 0.05$); D_{1.5}、D_{2.0}组的HR和MAP较T₂时点虽有升高,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 右美托咪定滴鼻对扁桃体或腺样体切除术患儿平稳拔管七氟烷ED₅₀的影响具有剂量依赖性。术前右美托咪定滴鼻1.5 μg/kg 优于1.0 μg/kg 和2.0 μg/kg。

关键词:气管插管拔除方法; 右美托咪定; 投药,鼻内; 围手术期; 儿童,学龄前; 七氟烷; 半数有效浓度(ED₅₀)

Effects of different doses of dexmedetomidine nasal dropping on smooth extubation of sevoflurane ED₅₀ in children

XIE Yang^{1a,2}, JIANG Wenqiang^{1a}, ZHOU Mo^{1b}, XIE Hong²

Author Affiliations: ^{1a}Department of Anesthesiology, ^{1b}Department of Science and Research, Suzhou Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Suzhou Municipal Hospital, Suzhou, Jiangsu 215002, China; ²Department of Anesthesiology and Critical Care, The Second Affiliate Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215004, China

Abstract: Objective: This study was to explore the effects of preoperative nasal drops different dose of dexmedetomidine on the effective dose (ED₅₀) of sevoflurane anesthesia on smooth extubation in children with tonsillectomy or adenoidectomy. **Methods** One hundred and thirteen patients undergoing selective tonsillectomy and adenoidectomy in Suzhou Hospital Affiliated to Nanjing Medical University from January to October 2018 were randomly divided into four groups: dexmedetomidine 1.0 μg/kg (D_{1.0} group, 28 patients), dexmedetomidine 1.5 μg/kg (D_{1.5} group, 30 patients), dexmedetomidine 2.0 μg/kg (D_{2.0} group, 27 patients), and control group (D₀ group, 28 patients). Thirty min pre-operation, patients received intranasal naristillae, the volume is 1 mL. Then patients were transported to operation room. Inhalation induction were performed with sevoflurane under spontaneous ventilation. Anesthesia is maintained with sevoflurane and remifentanyl with continued perfusion until the operation finished. Maintain Narcotrend Index in 40-60, Remifentanyl infusion was stopped at 5 min before the end of surgery. After the operation, adjust the concentration of sevoflurane to the default MAC (minimum alveolar concentration). The end tidal of sevoflurane concentration for each group was maintained for at least 10 minutes before the deep tracheal extubation was performed. ED₅₀ of each group were estimated from the up-and-down method of Dixon-Massey. If smooth extubation, then the next patient's sevoflurane target MAC was decreased by 0.1, if extubation fails, the end tidal of sevoflurane target MAC for the next patient was increased by 0.1. Repeat the process until the seventh turning point (smooth extubation) is stopped. The median effective dose (ED₅₀) of sevoflurane was calculated by Probit regression. The severity of coughing after extubation was assessed by 4 point rating scale. The quality of tracheal extubation was evaluated. The adverse events such as breath-holding, laryngeal spasm or bronchospasm and airway obstruction were recorded during tracheal extubation. The Emergence Agitation Scale (EA scores) assesses the degree of agitation, records the remifentanyl administration and the recovery time. Hemodynamic and respiratory profiles were recorded at the following times: before administration (T₀), after administration (T₁), before extubation (T₂), 1 min after extubation (T₃), 5 min after extubation (T₄), 5 min after enter recovery room (T₅), before leave recovery room (T₆) and postoperative 1 h (T₇). **Results** The demographic data (age, sex and weight), the durations of surgery and anesthesia were similar in four groups ($P > 0.05$). The ED₅₀ of group D₀ and each dexmedetomidine group were 1.39 vol%, 1.28 vol%, 0.83 vol% and 0.52 vol%, respectively. The ED₅₀ of group D_{1.5} and D_{2.0} was significantly lower than that of group D₀ and D_{1.0} ($P < 0.05$). The incidence of mild cough in group D_{1.5}, D_{2.0} was 30% and 40.7%, respectively, which was higher than that in group D₀ (3.7%) and group D_{1.0} (7.2%) ($P < 0.05$). There was no severe cough in group D_{1.5} and D_{2.0} which was superior to group D₀ (25%) and group D_{1.0} (21.5%) ($P < 0.05$). The incidence of agitation in group D_{1.5} and D_{2.0} was 10% and 7.4%, respectively, which was significantly lower than that in group D₀ and D_{1.0} (82.1%, 78.6%) ($P < 0.05$). Awake patients in group D_{1.5} and D_{2.0} were more than that in group D₀ and D_{1.0}, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Comparing with group D₀ and D_{1.0}, the incidence of deep sedation was 30% in group D_{2.0}, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The time of PACU discharge in group D_{2.0} was significantly higher than that in the other three groups ($P < 0.05$). In group D_{1.5} and D_{2.0}, the HR

and MAP of T_1 and T_2 were significantly lower than those of T_0 ($P < 0.05$). In group D_0 and $D_{1.0}$, the HR and MAP of T_3 and T_4 were significantly higher than those of T_2 ($P < 0.05$). In group $D_{1.5}$ and $D_{2.0}$, HR and MAP of T_3 and T_4 were also higher than those in T_2 , but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** The effect of dexmedetomidine on sevoflurane ED_{50} was dose-dependent. In short, Preoperative dexmedetomidine nasal drops of $1.5 \mu\text{g/kg}$ was superior to those of $1.0 \mu\text{g/kg}$ and $2.0 \mu\text{g/kg}$.

Key words: Airway extubation/methods; Dexmedetomidine; Administration, intranasal; Perioperative period; Child, pre-school; Sevoflurane; 50% effective dose(ED_{50})

气管拔管后的呼吸系统并发症较多,是气管插管和麻醉诱导阶段的3倍。有研究指出,全凭七氟烷吸入能够完成深麻醉状态下的气管拔管^[1]。但是,七氟烷浓度的选择即拔管时机的选择是顺利拔管的关键。麻醉过深容易出现舌后坠及呼吸抑制,麻醉太浅则可能诱发喉痉挛。且有研究表明,深麻醉下拔管和清醒拔管术后躁动的发生率相仿^[2]。因此,选择一种安全有效的药物辅助完成七氟烷麻醉下的平稳拔管,维持适当的麻醉深度,既能减少七氟烷的用量,又能减轻小儿麻醉拔管期的应激,保障患儿麻醉苏醒期的舒适安全,对促进其术后恢复具有重要意义。

患儿因年龄较小,手术室环境陌生,接入手术室时多表现为焦虑、恐惧、哭闹,不愿离开父母,发生率高达60%^[3]。作为一种高选择性的 α_2 受体激动剂——右美托咪定(dexmedetomidine),其主要的作用为镇痛、镇静、抗焦虑,不引起呼吸抑制且右美托咪定本身无味、无颜色、没有刺激性,在儿童还未开通静脉通路时,滴鼻用药方便,易被小儿接纳。本研究拟在通过不同剂量右美托咪定术前滴鼻的干预对全凭吸入麻醉平稳性拔管七氟烷半数有效浓度(ED_{50})的影响,并评价患儿术后的恢复状况,为完善患儿全身麻醉的舒适化拔管提供更佳的临床资料和参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,患儿监护人均签署书面知情同意书。选择2018年1—10月南京医科大学附属苏州市立医院择期行腺样体及扁桃体切除手术的患儿113例,美国麻醉师协会(ASA)分级Ⅰ、Ⅱ级,年龄范围为2~7岁,体质量(17 ± 3)kg。所有患儿均无神经系统及心血管系统疾病,无肝、肾功能异常,无过敏史,近期无上呼吸道感染史,术前1个月未使用镇静、镇痛药或影响心血管的药物。

1.2 麻醉方法 所有患儿在术前均禁食6~8 h,禁清饮2 h,无任何术前用药。患儿与父母一同进入麻醉准备室,在其父母陪伴下,采用随机数字表法将患儿分配至以下四组中任意一组:0.9%氯化钠溶液

对照组(D_0 组28例)、鼻滴右美托咪定 $1.0 \mu\text{g/kg}$ 组($D_{1.0}$ 组28例)、 $1.5 \mu\text{g/kg}$ 组($D_{1.5}$ 组30例)和 $2.0 \mu\text{g/kg}$ 组($D_{2.0}$ 组27例)。由麻醉护士配置好滴鼻液,试验组为右美托咪定(江苏恒瑞医药股份有限公司,生产批号190223BP),对照组为0.9%氯化钠溶液(中国大冢制药有限公司,生产批号9D73J2),总量均配制至1 mL,由1名麻醉医师用滴鼻器经鼻滴入滴鼻液,麻醉护士负责记录数据。Datax监护仪监测心电图、心率、平均动脉压(MAP)。滴鼻30 min后将患儿抱至手术室,进行静脉穿刺,记录Funk评分^[4]。于患儿前额部放置Narcotrend麻醉/意识深度监测仪(MonitorTechnik, Bad Bramstedt, 德国)电极片,进行麻醉深度监测,记录Narcotrend指数(NI)。随即用8%七氟烷(上海恒瑞医药有限公司,生产批号18012631),经氧气面罩吸入进行麻醉诱导,氧流量调节至5 L/min,维持呼气末七氟烷浓度 $> 4\%$,待患儿瞳孔缩小并固定于眼球中央后,即行经口明视下气管插管(带钢丝加强型气管导管)。无肌松气管插管由同一名有5年以上小儿麻醉经验的麻醉医生完成。机械通气,新鲜气流量2.0 L/min,潮气量6~10 mL/kg,通气频率16~25次/分钟,吸呼比1:2,维持 $SpO_2 \geq 98\%$ 。麻醉维持:吸入2.5%~3.0%七氟烷和50%氧气,靶控输注瑞芬太尼,血浆靶浓度2~3 ng/mL,维持血压波动幅度不超过基础值的20%,维持NI值在40~60。手术结束前5 min时停止输注瑞芬太尼;术毕吸痰,维持七氟烷呼气末浓度稳定在目标浓度至少10 min(使肺泡-血液-脑中的七氟烷浓度达到平衡,使呼气末七氟烷浓度尽量接近其肺泡气浓度),待患儿自主呼吸恢复,潮气量 $> 6 \text{ mL/kg}$ 、呼末二氧化碳分压($PETCO_2$)为35~45 mmHg时拔除气管导管,面罩吸纯氧,氧流量5 L/min,观察5 min后将患儿送入麻醉恢复室(PACU)。待患儿的皮肤黏膜颜色、呼吸、循环、意识及肌力等评分总和达10分者转出PACU。

各实验组采用Dixon-Massey序贯法调节下一例患儿的呼气末七氟烷最低肺泡有效浓度(MAC)值,若能够平稳拔管,则该组下一例患儿呼末七氟烷目标MAC值降低0.1;若拔管失败,则该组下一例患儿

目标MAC值升高0.1。重复该过程直到出现第7个转折点(平稳拔管)时停止试验。本试验采用盲法,由不参与术前给药的试验组成员记录所有数据。

1.3 观察指标 记录四组患儿 T_0 (鼻滴给药前)、 T_1 (鼻滴后30 min)、 T_2 (拔管前)、 T_3 (拔管后1 min)、 T_4 (拔管后5 min)、 T_5 (入恢复室后5 min)、 T_6 (出恢复室)和 T_7 (术后1 h)的血流动力学指标和呼吸参数,包括心率、MAP等。评估病人拔管后的呛咳严重程度,评定是否平稳拔管,评价拔管质量;记录屏气、喉痉挛、气道梗阻、低氧血症等呼吸道不良事件和术后躁动发生情况。记录每例病人的瑞芬太尼补救量及其恢复室停留时间。

平稳拔管定义为拔管时无肉眼可及的肌肉运动,即气管导管拔除后无呛咳。如果拔管后病人出现呛咳、呼吸抑制或喉痉挛,则认为是失败拔管。采用4分评分法^[5]评价病人拔管后的呛咳严重程度。苏醒期躁动评分法(EA评分法)^[6]:1分即迟钝,对刺激无反应;2分即嗜睡状态,但对刺激和搬动有反应;3分即清醒,安静合作;4分即哭闹,难以安慰;5分即烦躁不安,需要按压制动。术中患儿若出现心率低于其相应年龄的最低值,则单次静脉注射阿托品0.01 mg/kg,必要时可重复给药。若插管失败,则静脉注射罗库溴铵0.6 mg/kg后,再行气管插管,且此例排除。

拔管后患儿若出现舌根后坠,上呼吸道梗阻,则用仰头抬颌法氧气面罩辅助给氧,必要时放置口咽通气道或重新气管插管。患儿苏醒期若出现躁动,可通过安抚或静注瑞芬太尼0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 缓解。

1.4 统计学方法 用SPSS 22.0统计软件包进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,不同时间比较采用重复测量资料的方差分析;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。用Probit概率单位回归法计算深麻醉下平稳拔管的七氟烷 ED_{50} 和95%置信区间(CI)。采用Graphpad Prism 6软件绘制序贯试验图。

2 结果

2.1 一般情况比较 四组患儿的一般情况如年龄、体质量、性别构成比、手术麻醉时间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 深麻醉下平稳拔管七氟烷 ED_{50} 的比较 $D_{1.5}$ 、 $D_{2.0}$ 组的 ED_{50} 明显低于 D_0 、 $D_{1.0}$ 组($P < 0.01$)。可以看出,随着右美托咪定剂量增大,各组平稳拔管的七氟烷 ED_{50} 逐渐下降。见表2。四组患儿深麻醉下平稳拔管和失败拔管的序贯分析图见图1。

表1 四组七氟烷麻醉下扁桃体或腺样体手术患儿的一般情况比较

组别	例数	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	体质量/ (kg, $\bar{x} \pm s$)	性别(男/ 女)/例	手术麻醉 时间/ (min, $\bar{x} \pm s$)
D_0	28	5.3 ± 1.3	19.3 ± 3.5	13/15	32.7 ± 3.7
$D_{1.0}$	28	5.0 ± 1.1	19.2 ± 3.6	15/13	34.1 ± 4.0
$D_{1.5}$	30	5.1 ± 1.0	19.6 ± 3.2	16/14	33.9 ± 4.2
$D_{2.0}$	27	5.0 ± 1.1	19.5 ± 2.9	13/14	33.0 ± 3.4
$F(\chi^2)$ 值		0.65	0.42	(0.12)	0.67
P 值		0.361	0.789	0.899	0.343

注: D_0 组为0.9%氯化钠溶液对照组; $D_{1.0}$ 组、 $D_{1.5}$ 组、 $D_{2.0}$ 组分别为鼻滴右美托咪定1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组、1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组、2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组

表2 四组七氟烷麻醉下扁桃体或腺样体手术患儿平稳拔管的七氟烷半数有效浓度(ED_{50})

组别	例数	$\text{ED}_{50}/\text{vol}\%$	95% CI	P 值
D_0 组	28	1.39	1.09~1.68	0.000
$D_{1.0}$ 组	28	1.28	1.01~1.54	0.000
$D_{1.5}$ 组	30	0.83 ^{ab}	0.61~0.92	0.000
$D_{2.0}$ 组	27	0.52 ^{ab}	0.28~0.62	0.000

注: D_0 组为0.9%氯化钠溶液对照组; $D_{1.0}$ 组、 $D_{1.5}$ 组、 $D_{2.0}$ 组分别为鼻滴右美托咪定1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组、1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组、2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组。与 D_0 组比较,^a $P < 0.01$;与 $D_{1.0}$ 组比较,^b $P < 0.01$

2.3 拔管后呛咳及气道不良事件的比较 拔管后 $D_{1.5}$ 、 $D_{2.0}$ 组轻微呛咳的发生率两两比较差异无统计学意义($\chi^2 = 1.97$, $P = 0.97$),但均高于 D_0 组和 $D_{1.0}$ 组($D_{1.5}$ 比 D_0 , $\chi^2 = 14.70$, $P = 0.0021$; $D_{1.5}$ 比 $D_{1.0}$, $\chi^2 = 11.75$, $P = 0.0083$; $D_{2.0}$ 比 D_0 , $\chi^2 = 19.96$, $P = 0.0002$; $D_{2.0}$ 比 $D_{1.0}$, $\chi^2 = 16.86$, $P = 0.0008$); $D_{1.5}$ 、 $D_{2.0}$ 组无一例发生剧烈呛咳,优于 D_0 组和 $D_{1.0}$ 组($P = 0.00$)。 $D_{1.5}$ 、 $D_{2.0}$ 组无一例发生屏气和气道梗阻, D_0 、 $D_{1.0}$ 组则分别有2例和1例发生屏气,3例和2例发生气道梗阻,与 $D_{1.5}$ 、 $D_{2.0}$ 组比较,均差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。四组患儿拔管后均未出现喉痉挛或支气管痉挛。见表3。

2.4 术后躁动、恢复室停留时间及瑞芬太尼补救量的比较 $D_{1.5}$ 、 $D_{2.0}$ 组术后分别有3例和2例患儿出现躁动,均可被安抚,未给予任何补救药物,其躁动发生率明显低于 D_0 、 $D_{1.0}$ 组($D_{2.0}$ 比 D_0 , $\chi^2 = 30.91$, $P < 0.0001$; $D_{2.0}$ 比 $D_{1.0}$, $\chi^2 = 28.30$, $P < 0.0001$; $D_{1.5}$ 比 D_0 , $\chi^2 = 30.84$, $P < 0.0001$; $D_{1.5}$ 比 $D_{1.0}$, $\chi^2 = 27.77$, $P < 0.0001$)。 D_0 、 $D_{1.0}$ 组躁动的患儿通过安抚或给予瑞芬太尼后即可缓解,瑞芬太尼补救量明显高于 $D_{1.5}$ 、 $D_{2.0}$ 组。 $D_{1.5}$ 、 $D_{2.0}$ 组的清醒患儿多于 D_0 、 $D_{1.0}$ 组,差异有统计学意义($D_{2.0}$ 比 D_0 , $\chi^2 = 32.91$, $P < 0.0001$; $D_{2.0}$ 比 $D_{1.0}$, $\chi^2 = 31.85$, $P < 0.0001$; $D_{1.5}$ 比 D_0 , $\chi^2 = 32.41$, $P < 0.0001$; $D_{1.5}$ 比 $D_{1.0}$, $\chi^2 = 31.25$, $P < 0.0001$)。 $D_{1.5}$ 、 $D_{2.0}$ 组患儿分别有4例(13.3%)和8例(30.0%)

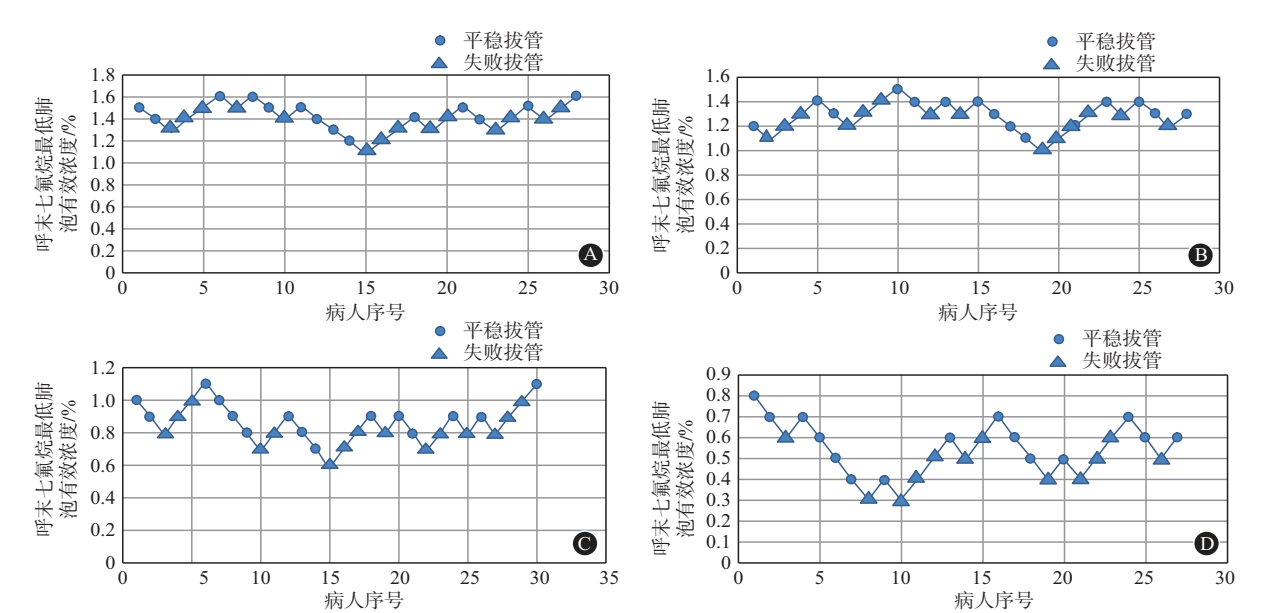


图1 四组七氟烷麻醉下扁桃体或腺样体手术患儿呼末七氟烷浓度序贯分析图比较:A为0.9%氯化钠溶液对照组(D₀组);B、C、D分别为鼻滴右美托咪定1.0 μg/kg组(D_{1.0}组28例)、1.5 μg/kg组(D_{1.5}组)、2.0 μg/kg组(D_{2.0}组)

表3 四组七氟烷麻醉下扁桃体或腺样体手术患儿拔管后呛咳及气道不良事件的比较/例(%)

组别	例数	呛咳评分				屏气	喉痉挛或支气管痉挛	气道梗阻
		1分	2分	3分	4分			
D ₀	28	13(46.3)	1(3.7)	7(25.0)	7(25)	2(7.1)	0(0)	3(10.7)
D _{1.0}	28	13(46.3)	2(7.2)	7(25.0)	6(21.5)	1(3.6)	0(0)	2(7.1)
D _{1.5}	30	17(56.7)	9(30.0) ^{ab}	4(13.3)	0(0) ^{ab}	0(0)	0(0)	0(0)
D _{2.0}	27	15(55.6)	11(40.7) ^{ab}	1(3.7)	0(0) ^{ab}	0(0)	0(0)	0(0)

注:D₀组为0.9%氯化钠溶液对照组;D_{1.0}组、D_{1.5}组、D_{2.0}组分别为鼻滴右美托咪定1.0 μg/kg组、1.5 μg/kg组、2.0 μg/kg组。1分即无呛咳;2分即轻微呛咳(1~2次);3分即中度呛咳(3~4次);4分即剧烈呛咳(5次或更多)。与D₀组比较,^a*P*<0.05;与D_{1.0}组比较,^b*P*<0.05

出现镇静过度,而D₀、D_{1.0}组无镇静过度出现,其中D_{2.0}组的发生率明显高于D₀、D_{1.0}组,差异有统计学意义(D_{2.0}比D₀, $\chi^2=32.93$,*P*<0.000 1;D_{2.0}比D_{1.0}, $\chi^2=32.93$,*P*<0.000 1);D_{2.0}组的恢复室停留时间明显超过其它三组(*P*=0.00)。见表4。

2.5 各时点血流动力学变化的比较 四组患儿各时点心率和MAP整体比较差异有统计学意义(心率:*F*_{组间}=24.35,*P*<0.001;*F*_{时间}=44.69,*P*<0.001;*F*_{交互}=17.94,*P*<0.001;MAP:*F*_{组间}=103.43,*P*<0.001;*F*_{时间}=152.35,*P*<0.001;*F*_{交互}=68.34,*P*<0.001)。在T₁、T₂时点,D_{1.5}、D_{2.0}组的心率和MAP较T₀时点明显下降(*P*<0.05);在T₃、T₄时点,D₀、D_{1.0}组的心率和MAP较T₂时点明显升高(*P*<0.05);D_{1.5}、D_{2.0}组的心率和MAP较T₂时点虽有升高,但差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表5。

3 讨论

针对未开通静脉通路的患儿,可在监护人陪同下,右美托咪定采取经鼻给药途径,减少患儿对血管穿刺的害怕及对抗心理。起效较慢,不会抑制呼吸,其效能类似于正常安睡,待患儿安静或入眠后

将其安置手术室,患儿均有更好的依从性,无紧张不安、害怕恐惧心理。已有研究发现,对小儿右美托咪定1.0 μg/kg滴鼻可产生良好的镇静作用^[7],但也有研究发现右美托咪定2.0 μg/kg滴鼻镇静效果更好^[8]。右美托咪定经鼻滴注的起效时间为15~30 min,终末清除半衰期为2.3 h,生物利用度为65%^[9],给予足够的起效时间,其镇静效果与静脉注射、肌肉注射相当。早期有研究表明,术前肌肉注射右美托咪定可使异氟醚的最低肺泡有效浓度降低50%,Fan等^[10]则证实成人右美托咪定0.7 μg/kg复合七氟烷1 MAC深麻醉状态下,能够安全有效地实施气管拔管并保留病人的自主呼吸。另有研究表明,拔管前给予成年病人右美托咪定0.5 μg/kg相较于0.2 μg/kg的芬太尼,拔管时气道不良反应较少,血流动力学更稳定,且不延长病人的苏醒时间^[11]。因此,右美托咪定可替代阿片类药物用于深麻醉状态下气管拔管。但尚未见有关右美托咪定滴鼻对小儿七氟烷麻醉状态下平稳拔管的影响报道。本试验拟探讨小儿短小手术中,右美托咪定术前滴鼻后,对小儿全凭七氟烷麻醉下平稳拔管的影响,及其确

表4 四七氟烷麻醉下扁桃体或腺样体手术病儿苏醒期躁动、恢复室停留时间及瑞芬太尼补救量的比较

组别	例数	苏醒期躁动评分/例(%)					恢复室停留时间/ (min, $\bar{x} \pm s$)	瑞芬太尼补救量/ (μg , $\bar{x} \pm s$)
		1分	2分	3分	4分	5分		
D ₀	28	0(0)	2(7.1)	3(10.7)	10(35.7)	13(46.4)	24.1±6.7	1.0±0.2
D _{1.0}	28	0(0)	4(14.2)	2(7.1)	11(39.2)	11(39.2)	25.0±5.9	0.4±0.1
D _{1.5}	30	4(13.3) ^{ab}	7(23.3)	16(53.3)	3(10.0) ^{ab}	0(0) ^{ab}	25.6±4.2	0
D _{2.0}	27	8(30.0) ^{ab}	6(22.2)	11(40.7) ^{ab}	2(7.4) ^{ab}	0(0) ^{ab}	38.9±5.2 ^{abc}	0

注: D₀组为0.9%氯化钠溶液对照组; D_{1.0}组、D_{1.5}组、D_{2.0}组分别为鼻滴右美托咪定1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组、1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组、2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组。1分即镇静过度; 2分即嗜睡; 3分即清醒; 4~5分即躁动。与D₀组比较, ^a $P < 0.05$; 与D_{1.0}组比较, ^b $P < 0.05$; 与D_{1.5}组比较, ^c $P < 0.05$

表5 四组七氟烷麻醉下扁桃体或腺样体手术病儿T₀~T₇时点心率、MAP比较/ $\bar{x} \pm s$

指标	组别	例数	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆	T ₇
MAP/mmHg	D ₀ 组	28	81±6	82±8	76±7	85±8 ^a	84±5 ^a	80±10	79±10	77±9
	D _{1.0} 组	28	80±6	77±4	78±8	85±7 ^a	83±6 ^a	79±10	77±9	77±10
	D _{1.5} 组	30	81±6	73±5 ^{bcd}	75±6 ^{bcd}	77±9 ^{cd}	78±7 ^{cd}	78±9	77±6	76±7
	D _{2.0} 组	27	80±6	73±6 ^{bcd}	74±8 ^{bcd}	77±9 ^{cd}	77±6 ^{cd}	78±8	76±5	76±8
心率/(次/分钟)	D ₀ 组	28	108±11	109±10	104±9	115±12 ^a	114±10 ^a	110±8	106±9	108±8
	D _{1.0} 组	28	109±12	103±11	104±9	112±9 ^a	111±9 ^a	112±8	105±10	108±9
	D _{1.5} 组	30	107±9	93±8 ^{bcd}	96±10 ^{bcd}	102±9 ^{cd}	100±12 ^{cd}	104±10	105±7	106±8
	D _{2.0} 组	27	109±11	94±11 ^{bcd}	100±9 ^{bcd}	104±9 ^{cd}	104±9 ^{cd}	108±9	106±9	105±8

注: D₀组为0.9%氯化钠溶液对照组; D_{1.0}组、D_{1.5}组、D_{2.0}组分别为鼻滴右美托咪定1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组、1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组、2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组。T₀为滴鼻前; T₁为滴鼻后30 min; T₂为拔管即刻; T₃为拔管后1 min; T₄为拔管后5 min; T₅为入恢复室5 min; T₆为出恢复室; T₇为术后1 h。同一组中, 与T₀时点比较, ^b $P < 0.05$; 与T₂时点比较, ^a $P < 0.05$; 与D₀组比较, ^c $P < 0.05$; 与D_{1.0}组比较, ^d $P < 0.05$

切的ED₅₀值。同时观察病儿的术后恢复情况及气道不良反应, 从而指导我们选择合适的右美托咪定剂量, 为平稳拔管时机的选择提供参考。

本研究选择了以下3种剂量的右美托咪定滴鼻: 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (D_{1.0}组)、1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (D_{1.5}组)和2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (D_{2.0}组)用于试验和0.9%氯化钠溶液组(D₀组)。结果表明, D₀组及各右美托咪定组平稳拔管的七氟烷ED₅₀依次为1.39 vol%、1.28 vol%、0.83 vol%、0.52 vol%。与D₀组相比, 各右美托咪定组的ED₅₀分别下降了8.3%、42%和64%。由此可见, 术前应用右美托咪定可降低深麻醉状态下平稳拔管的七氟烷ED₅₀, 且随着右美托咪定剂量的增大, 七氟烷ED₅₀亦呈剂量依赖性减低。此外, Valley等^[1]的研究表明, 在没有任何镇痛药物的辅助下, 小儿完成平稳拔管的七氟烷浓度是1.5 vol%。而在本研究中, D₀组的ED₅₀为1.39 vol%, 略低于Valley的研究, 这可能是与术中使用瑞芬太尼泵注有关。气管拔管时由于病人对气管内导管的不耐受性, 常出现剧烈的上呼吸道应激反应, 主要表现为呛咳、屏气等^[12]。其中, 苏醒期拔管所致的呛咳其发生率高达75%, 同时呛咳可继发高血压、心动过速、支气管痉挛及手术创口出血等并发症^[13]。上述并发症均会影响小儿扁桃体的术后恢复。因此, 为了实现安全顺利的气管拔管, 需要有效地抑制气道应激反应。在本试验中, D_{1.5}组和D_{2.0}组拔管后轻微呛咳的例数多于D_{1.0}组

和对照组D₀组, 且D_{1.5}组和D_{2.0}组均未发生剧烈呛咳, 明显优于D_{1.0}组和D₀组。由此可见, 在小儿短小手术中, 术前给予鼻滴右美托咪定可明显提高病人的拔管质量。这可能是因为右美托咪定作为 α_2 受体激动剂, 除作用于脑干蓝斑核产生镇静、催眠、抗焦虑等作用外, 还具有镇痛作用。有效的镇痛可减轻吸痰、拔管等操作带来的刺激。苏醒期躁动是小儿全凭七氟烷麻醉术后常见的并发症之一。有研究表明, 在全凭七氟烷麻醉下完成耳鼻喉科手术的小儿气管拔管期躁动的发生率最高^[14]。术后躁动和拔管后呛咳类似, 也将严重影响小儿的术后恢复。而右美托咪定的镇静、镇痛作用也有利于减少术后躁动的发生, 目前临床上已有研究证实右美托咪定能够预防术后躁动的发生^[15]。Patel等^[16]的研究认为, 右美托咪定通过减少术中麻醉药物的使用和术后麻醉药物的蓄积作用, 促使病人苏醒时安静, 从而减少术后躁动的发生。值得注意的是, 在D_{2.0}组中有8例病儿表现为镇静过度, 6例病儿出现嗜睡, D_{2.0}组病儿在恢复室的停留时间也明显延长。由此可见, 术前使用2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 右美托咪定滴鼻, 虽然在减少七氟烷用量、提高拔管质量、减少术后躁动方面优于D_{1.0}组和D₀组, 但可能存在苏醒延迟的风险。这对手术室的周转并无益处, 同时也增加了恢复室工作人员的工作量。总的来说, 在本试验所选择的三种右美托咪定剂量中, 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 优于1.0

$\mu\text{g/kg}$ 和 $2.0 \mu\text{g/kg}$ 。

右美托咪定通过激动外周神经突触前膜上的 α_2 肾上腺素能受体,引起儿茶酚胺释放减少,继而相应地引起心动过缓、低血压等^[17]。右美托咪定的剂量和给药速度可导致血流动力学改变。如给药时间超过 10 min 或缓慢给药,则可减弱血流动力学改变。Mason 等^[18]的研究也证实在 10 min 内将 $2.0 \mu\text{g/kg}$ 右美托咪定静脉泵入小儿病人体内后,以 $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 维持,患儿血流动力学的变化幅度在临床正常范围内,无须处理即可自动恢复,同时无呼吸抑制。另有研究认为,小儿在静脉注射右美托咪定后出现的心动过缓其心率变化幅度较基础值下降达 30% 是可预见性的生理反应,临床意义不大,可不予处理^[19]。本研究结果也显示,鼻滴右美托咪定后,患儿的心率有所下降,但其下降幅度均在临床正常范围内。此外,在拔管后(T_3 、 T_4), $D_{1.5}$ 、 $D_{2.0}$ 组患儿的心率和 MAP 较 T_2 时点虽有升高,但差异无统计学意义。而 D_0 、 $D_{1.0}$ 组的心率、MAP 较 T_2 时点却有明显升高,证实了右美托咪定辅助小儿气管拔管时能够减少血流动力学的波动。

综上所述,术前右美托咪定滴鼻对扁桃体或腺样体切除术患儿平稳拔管七氟烷 ED_{50} 的影响具有剂量依赖性。随着右美托咪定剂量增大,平稳拔管的七氟烷 ED_{50} 逐渐下降。术前右美托咪定滴鼻 $1.5 \mu\text{g/kg}$ 优于 $1.0 \mu\text{g/kg}$ 和 $2.0 \mu\text{g/kg}$ 。

参考文献

- [1] VALLEY RD, FREID EB, BAILEY AG, et al. Tracheal extubation of deeply anesthetized pediatric patients: a comparison of desflurane and sevoflurane[J]. *Anesth Analg*, 2003, 96(5): 1320-1324.
- [2] LEE YC, KIM JM, KO HB, et al. Use of laryngeal mask airway and its removal in a deeply anaesthetized state reduces emergence agitation after sevoflurane anaesthesia in children[J]. *J Int Med Res*, 2011, 39(6): 2385-2392.
- [3] YUEN VM. Dexmedetomidine: perioperative applications in children[J]. *Paediatr Anaesth*, 2010, 20(3): 256-264.
- [4] FUNK W, JAKOB W, RIEDL T, et al. Oral pre-anaesthetic medication for children: double-blind randomized study of a combination of midazolam and ketamine vs midazolam or ketamine alone[J]. *Br J Anaesth*, 2000, 84(3): 335-340.
- [5] CRAVERO JP, BEACH M, THYR B, et al. The effect of small dose fentanyl on the emergence characteristics of pediatric patients after sevoflurane anesthesia without surgery[J]. *Anesth Analg*, 2003, 97(2): 364-367.
- [6] COLE JW, MURRAY DJ, MCALLISTER JD, et al. Emergence behav-

iour in children: defining the incidence of excitement and agitation following anesthesia[J]. *Pediatric Anaesth*, 2002, 12(5): 442-447.

- [7] YUEN VM, HUI TW, IRWIN MG, et al. A comparison of intranasal dexmedetomidine and oral midazolam for premedication in pediatric anesthesia: a double-blinded randomized controlled trial[J]. *Anesth Analg*, 2008, 106(6): 1715-1721.
- [8] TALON MD, WOODSON LC, SHERWOOD ER, et al. Intranasal dexmedetomidine premedication is comparable with midazolam in burn children undergoing reconstructive surgery[J]. *J Burn Care Res*, 2009, 30(4): 599-605.
- [9] IIROLA T, VILO S, MANNER T, et al. Bioavailability of dexmedetomidine after intranasal administration[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2011, 67(8): 825-831.
- [10] FAN Q, HU C, YE M, et al. Dexmedetomidine for tracheal extubation in deeply anesthetized adult patients after otologic surgery: a comparison with remifentanyl[J]. *BMC Anesthesiol*, 2015, 23(15): 106.
- [11] AKSU R, AKIN A, BICER C, et al. Comparison of the effects of dexmedetomidine versus fentanyl on airway reflexes and hemodynamic responses to tracheal extubation during rhinoplasty: a double-blind, randomized, controlled study[J]. *Curr Ther Res Clin Exp*, 2009, 70(3): 209-220.
- [12] SOLTANI HA, AGHADAVOUDI O. The effect of different lidocaine application methods on postoperative cough and sore throat[J]. *J Clin Anesth*, 2002, 14(1): 15-18.
- [13] 倪欢欢, 何亮, 杨玉玲, 等. 右美托咪定对小儿七氟醚麻醉术后恶心呕吐及躁动的影响[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2015, 35(9): 1308-1310, 1316.
- [14] BERGENDAHL HT, LÖNNQVIST PA, EKSBORG S, et al. Clonidine vs. midazolam as premedication in children undergoing adenotonsillectomy: a prospective, randomized, controlled clinical trial[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2004, 48(10): 1292-1300.
- [15] PESTIEAU SR, QUEZADO ZM, JOHNSON YJ, et al. High-dose dexmedetomidine increases the opioid-free interval and decreases opioid requirement after tonsillectomy in children[J]. *Can J Anaesth*, 2011, 58(6): 540-550.
- [16] PATEL A, DAVIDSON M, TRAN MC, et al. Dexmedetomidine infusion for analgesia and prevention of emergence agitation in children with obstructive sleep apnea syndrome undergoing tonsillectomy and adenoidectomy[J]. *Anesth Analg*, 2010, 111(4): 1004-1010.
- [17] 张光英, 戴伟忻, 舒礼佩, 等. 右美托咪定对扁桃体和腺样体摘除术患儿麻醉诱导时的影响[J]. *中国医药导报*, 2013, 10(15): 117-118, 121.
- [18] MASON KP, ZGLESZEWSKI SE, DEARDEN JL, et al. Dexmedetomidine for pediatric sedation for computed tomography imaging studies[J]. *Anesth Analg*, 2006, 103(1): 57-62.
- [19] MASON KP, LÖNNQVIST PA. Bradycardia in perspective-not all reductions in heart rate need immediate intervention[J]. *Paediatr Anaesth*, 2015, 25(1): 44-51.

(收稿日期: 2019-05-30, 修回日期: 2019-08-04)