

# 儿童MRI检查前联合咪达唑仑镇静时右美托咪定的有效剂量测定

汤坚, 邱金鹏, 屠海亚, 赵佳莲, 胡瑶琴\*

浙江大学医学院附属儿童医院麻醉科/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 浙江杭州 310052

[中图分类号] R394.3 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0375.2024.0304

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 汤坚, 邱金鹏, 屠海亚, 等. 儿童MRI检查前联合咪达唑仑镇静时右美托咪定的有效剂量测定[J]. 解放军医学杂志, 2024, 49(8): 876-880.

[收稿日期] 2023-03-15 [录用日期] 2023-06-30 [上线日期] 2024-03-04

**[摘要]** **目的** 测定儿童磁共振成像(MRI)检查前联合咪达唑仑镇静时右美托咪定的有效剂量。**方法** 本研究为前瞻性改良序贯研究。纳入2023年2—3月在浙江大学医学院附属儿童医院接受MRI检查前行镇静的26例患儿, 年龄2个月至6岁, 体重6.0~23.5 kg。所有患儿给予0.5 mg/kg咪达唑仑口服, 再经鼻滴入右美托咪定。采用改良序贯法测定此联合用药时所需右美托咪定的剂量, 初始剂量为0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 等差剂量为0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 采用probit回归分析法计算右美托咪定的半数有效剂量( $\text{ED}_{50}$ )和95%有效剂量( $\text{ED}_{95}$ )及相应的95%CI, 并记录镇静患儿入睡及苏醒时间、用药前后的生命体征及不良反应。**结果** 所有患儿中, 镇静有效患儿的镇静入睡时间为(31.21 $\pm$ 7.47) min、苏醒时间为(81.21 $\pm$ 26.04) min。MRI检查前镇静中联合0.5 mg/kg咪达唑仑口服时, 右美托咪定滴鼻有效镇静的 $\text{ED}_{50}$ 为0.392  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 95%CI为0.302~0.461  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ;  $\text{ED}_{95}$ 为0.549  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 95%CI为0.473~0.996  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。镇静有效患儿入睡后的心率、舒张压与给药前基础状态比较, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。出现苏醒期躁动2例, 无其他不良反应发生。**结论** 右美托咪定滴鼻联合咪达唑仑用药方案无创, 便于实行, 且安全有效, 可在儿童MRI检查中推广应用。

**[关键词]** 右美托咪定; 咪达唑仑; 镇静; 序贯法; 磁共振成像

## Determination of effective dose of dexmedetomidine administered intranasally combined with oral midazolam sedation for pediatric MRI: a modified sequential study

Tang Jian, Qiu Jin-Peng, Tu Hai-Ya, Zhao Jia-Lian, Hu Yao-Qin\*

Department of Anesthesiology, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine/National Clinical Research Center for Child Health, Hangzhou, Zhejiang 310052, China

\*Corresponding author, E-mail: huyaoqin@zju.edu.cn

**[Abstract]** **Objective** To determine the effective dose of dexmedetomidine administered intranasally combined with oral midazolam sedation before pediatric magnetic resonance image (MRI). **Methods** This is a prospective modified sequential study. Children scheduled for MRI at the Children's Hospital of Zhejiang University School of Medicine from February to March 2023, aged 1 month to 6 years old, with a weight of 6.0-23.5 kg, were enrolled in this study. All children received 0.5 mg/kg oral midazolam, followed by intranasal dexmedetomidine. The initial dose of dexmedetomidine was 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , and the intranasal dose of dexmedetomidine was determined using the modified Dixon's up-and-down method with increments or decrements of 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Probit analysis was used for calculating the half effective dose ( $\text{ED}_{50}$ ), 95% effective dose ( $\text{ED}_{95}$ ) and the corresponding 95% confidence interval (CI) of intranasal dexmedetomidine combined with oral midazolam for pediatric sedation during MRI. The sedation onset time, wake-up time, vital signs and adverse reactions were recorded. **Results** Among all the children, the sedation onset time of successful sedation children was (31.21 $\pm$ 7.47) min, and the wake-up time was (81.21 $\pm$ 26.04) min. The  $\text{ED}_{50}$  for effective sedation with intranasal dexmedetomidine combined with oral medication at a dose of 0.5 mg/kg was calculated to be 0.392  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,

[作者简介] 汤坚, 主要从事儿童临床麻醉方面的研究

[通信作者] 胡瑶琴, E-mail: huyaoqin@zju.edu.cn

with a 95%CI of 0.302-0.461  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; the  $\text{ED}_{95}$  was 0.549  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , with a 95%CI of 0.473-0.996  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . There was a statistically significant difference ( $P<0.05$ ) in heart rate and diastolic blood pressure after sedation compared to the baseline before medication. Two cases of restlessness during the awakening period were observed, but no other adverse reactions occurred. **Conclusions** The sedation regimen of intranasal dexmedetomidine combined with oral midazolam is non-invasive, easy to implement, safe, and effective. It can be widely used in pediatric MRI.

**[Key words]** dexmedetomidine; midazolam; sedation; sequential method; magnetic resonance image

目前, 磁共振成像(magnetic resonance image, MRI)已成为辅助儿童疾病诊断的重要检查<sup>[1]</sup>, 但由于MRI检查噪音大, 持续时间长, 全程要求被检查者静止不动, 因此学龄前儿童常常难以配合, 需使用镇静药物来完成检查。右美托咪定为高选择性 $\alpha_2$ 肾上腺能受体激动剂, 具有抗焦虑、催眠镇静等作用, 对呼吸无明显抑制, 已被证实可有效用于MRI检查前的镇静<sup>[2-3]</sup>。咪达唑仑是一种短效苯二氮草类药物, 具有镇静、抗焦虑、顺应性遗忘等作用, 是临床上儿童术前和检查前常用镇静药物<sup>[4]</sup>。目前已有研究表明, 右美托咪定和咪达唑仑联合使用时一次镇静成功率较高且并发症少<sup>[5]</sup>, 但尚未见关于联合咪达唑仑口服时右美托咪定滴鼻剂量的半数有效剂量(half effective dose,  $\text{ED}_{50}$ )和95%有效剂量(95% effective dose,  $\text{ED}_{95}$ )的研究报道。改良序贯法是测定药物剂量效应关系最常用的方法之一, 已广泛应用于临床研究<sup>[6]</sup>。本研究采用改良序贯法测定儿童MRI检查中联合咪达唑仑口服镇静时右美托咪定的滴鼻有效剂量, 旨在为儿童MRI检查前镇静提供安全且有效的精准用药方案。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 本研究为前瞻性改良序贯研究。纳入2023年2—3月浙江大学医学院附属儿童医院收治的年龄1个月至6岁, 体重6.0~23.5 kg。美国麻醉医师协会(ASA)分级I~II级, 接受MRI检查需行镇静的患儿。排除标准: 鼻黏膜损伤; 严重上呼吸道感染; 肝肾功能障碍; 镇静药物过敏史; 精神或意识障碍; 心律失常尤其是慢性心律失常; 重度肥胖(体重超过标准体重 $\geq 50\%$ ); 随访失踪。所有患儿均进行入组前筛查, 告知家属相关镇静风险, 并签署知情同意书。本研究获浙江大学医学院附属儿童医院医学伦理委员会批准(2022-IRB-275), 并进行临床试验注册(注册号: ChiCTR2300068611)。

**1.2 序贯方法** 咪达唑仑口服剂量保持0.5 mg/kg不变, 采用改良序贯法调整右美托咪定滴鼻剂量。设定右美托咪定初始剂量为0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 等差剂量为0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 根据上一例患儿MRI检查中的镇静效果决定下一例患儿的使用剂量, 如上一例患儿镇静有效, 则降低右美托咪定剂量0.10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; 如镇静无

效, 则增加右美托咪定剂量0.10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 重复此过程。根据改良序贯法, 出现6~8个交换点(镇静由无效转为有效)时即可停止试验<sup>[7]</sup>, 本研究选择在出现8个交换点时停止试验。

**1.3 镇静方法** (1)所有患儿用药前禁清饮2 h、禁母乳4 h、禁配方奶和淀粉类食物6 h、禁油炸和脂类固体食物8 h, 均不用其他镇静药物, 对患儿镇静前睡眠不作要求。(2)由一名不知情的镇静护士为患儿测量并记录用药前生命体征, 包括血压、心率、氧饱和度( $\text{SpO}_2$ )、呼吸频率。(3)检查前40~50 min, 患儿取仰卧位, 由镇静护士给予0.5 mg/kg咪达唑仑口服溶液(宜昌人福药业有限责任公司, 批号1L911011, 规格10 ml: 20 mg)口服, 再经两侧鼻孔滴入右美托咪定(江苏恒瑞医药股份有限公司, 批号220527BP, 规格2 ml: 200  $\mu\text{g}$ )。患儿用药完成后由其家长带至等待区, 等待期间每10 min测量并记录生命体征, 记录患儿入睡时间。在检查时间前5 min, 由另一名不知情的麻醉医师根据改良警觉镇静评分(modified observers assessment of alertness/sedation scale, MOAA/S)量表<sup>[8]</sup>评估患儿的镇静深度, 当镇静评分 $\leq 2$ 分时, 嘱家属平抱患儿进行MRI检查。镇静无效的患儿给予吸入药物七氟烷或静脉给予1~2 mg/kg丙泊酚进行补救镇静。(4)MRI检查结束, 患儿进入复苏区由一名不知情的镇静护士测量一次生命体征, 复苏过程中每10 min测量并记录生命体征, 并根据改良Aldrete苏醒量表(modified Aldrete score, MAS)<sup>[9]</sup>对患儿进行评分, 待患儿自然苏醒, 当MAS评分 $\geq 8$ 分即认定患儿苏醒, 嘱患儿进食清亮液体, 20 min以后无明显不良反应后正常进食。进食后无明显不良反应且患儿MAS评分 $\geq 9$ 分可离院。

**1.4 观察指标及疗效判定标准** MRI检查的镇静效果由一名不知情的麻醉医师和一名不知情的放射科医师共同评价。镇静有效: 患儿安静入睡, 能顺利完成MRI检查, 部分患儿稍有轻微活动, 但未造成图像伪影, 不影响诊断; 镇静无效: 患儿不能安静入睡, 出现明显肢体活动, 影响MRI成像, 甚至出现哭闹、恐惧等拒绝反应不能配合检查。

记录滴鼻给药前即刻(基础值)及给药后至出室前每10 min的血压、心率、 $\text{SpO}_2$ 和呼吸频率。记录镇静入睡时间(患儿给药至MOAA/S评分 $\leq 2$ 分的时

间)、苏醒时间(患儿MOAA/S评分 $\leq 2$ 分至MAS评分 $\geq 8$ 分的时间)、整体镇静时间(患儿给药至MAS评分 $\geq 8$ 分的时间)。观察给药后低血压(收缩压 $<$ 基础值20%)、高血压(收缩压 $>$ 基础值20%)、心动过缓(心率 $<$ 基础值20%)、呼吸抑制( $SpO_2 < 95\%$ )、恶心、呕吐、苏醒延迟(苏醒时间 $> 120$  min)<sup>[10]</sup>、苏醒烦躁等不良反应的发生情况。

**1.5 随访评估** 患儿按时接受访视持续至用药后24 h。由一名对研究剂量不知情的麻醉医师收集相关数据,采用电话记录收集患儿24 h内恶心、呕吐、嗜睡、烦躁、谵妄等不良反应的发生情况。

**1.6 统计学处理** 采用Excel收集记录数据并绘制图表。采用SPSS 22.0软件进行统计分析。计量资料符合正态分布者以 $\bar{x} \pm s$ 表示,镇静有效患儿用药前后生命体征的比较采用配对样本 $t$ 检验。计数资料以例(%)表示,不同年龄段间的镇静效果比较采用 $\chi^2$ 检验。采用probit概率单位回归分析法计算联合用药时右美托咪定有效镇静的 $ED_{50}$ 、 $ED_{95}$ 及相应的95%可信区间(CI)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 镇静患儿的一般资料** 按照改良序贯法,达到第8个交换点即停止试验,共纳入26例患儿,患儿的性别、年龄、体重、ASA分级、镇静入睡时间、苏醒时间、整体镇静时间见表1。其中,镇静有效14例,无效12例。不同年龄段患儿(1~12个月,1~3岁,4~6岁)的镇静效果差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。镇静有效患儿的镇静入睡时间为(31.21 $\pm$ 7.47) min,苏醒时间为(81.21 $\pm$ 26.04) min,整体镇静时间为(112.43 $\pm$ 22.97) min(表1)。

**2.2 镇静序贯试验结果及有效剂量** 序贯试验结果显示,镇静有效14例,无效12例,患儿的具体用药情况见图1。根据计算得出MRI检查中联合0.5 mg/kg咪达唑仑口服时右美托咪定滴鼻有效镇静的 $ED_{50}$ 为0.392  $\mu$ g/kg(95%CI 0.302~0.461  $\mu$ g/kg);  $ED_{95}$ 为0.549  $\mu$ g/kg(95%CI为0.473~0.996  $\mu$ g/kg)(图2)。

**2.3 镇静前后生命体征变化** 镇静有效患儿生命体征变化见表2,镇静入睡后心率减慢、舒张压降低,与给药前基础状态比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而镇静入睡后 $SpO_2$ 、收缩压与基础状态时比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**2.4 不良反应** 患儿镇静后均未发生明显心动过缓、低血压、高血压、呼吸抑制、恶心呕吐、苏醒延迟等不良反应。1例镇静有效的患儿苏醒期出现躁动,1例患儿镇静失败通过七氟烷补救并完成检查后苏醒期出现躁动,家长安抚15 min后均恢复正常,离院后24 h随访均未出现明显不良反应。

表1 镇静患儿的基线资料

Tab.1 General information for sedation children

| 项目                            | 总数(n=26)         | 有效(n=14)           | 无效(n=12)         |
|-------------------------------|------------------|--------------------|------------------|
| 性别(例)                         |                  |                    |                  |
| 男                             | 12               | 8                  | 4                |
| 女                             | 14               | 6                  | 8                |
| 年龄(例)                         |                  |                    |                  |
| 1~12个月                        | 9                | 5                  | 4                |
| 1~3岁                          | 10               | 5                  | 5                |
| 4~6岁                          | 7                | 4                  | 3                |
| 体重(kg, $\bar{x} \pm s$ )      | 12.06 $\pm$ 4.84 | 12.22 $\pm$ 5.00   | 11.87 $\pm$ 4.85 |
| ASA分级(例)                      |                  |                    |                  |
| I级                            | 21               | 11                 | 10               |
| II级                           | 5                | 3                  | 2                |
| 镇静入睡时间(min, $\bar{x} \pm s$ ) | -                | 31.21 $\pm$ 7.47   | -                |
| 苏醒时间(min, $\bar{x} \pm s$ )   | -                | 81.21 $\pm$ 26.04  | -                |
| 整体镇静时间(min, $\bar{x} \pm s$ ) | -                | 112.43 $\pm$ 22.97 | -                |

“-” 无数据或不适用; ASA. 美国麻醉医师协会

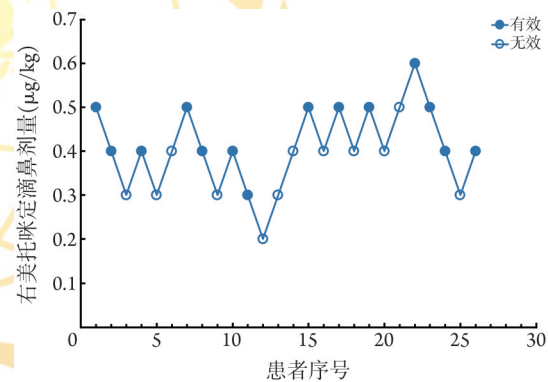


图1 MRI检查中联合咪达唑仑口服时右美托咪定滴鼻镇静效果序贯试验图

Fig.1 Sequential diagram of the sedative effect of intranasal dexmedetomidine combined with oral midazolam during MRI

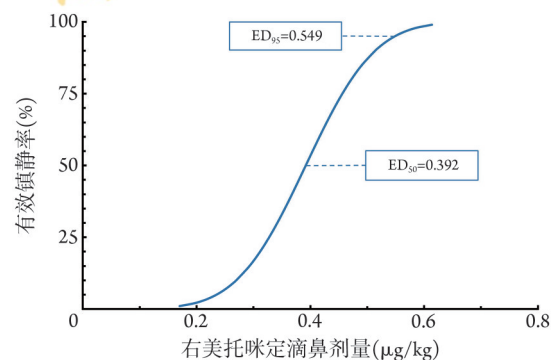


图2 MRI检查中联合咪达唑仑口服时右美托咪定滴鼻有效镇静的量-效关系曲线图

Fig.2 Dose-effect diagram of intranasal dexmedetomidine combined with oral midazolam during MRI

表2 镇静有效患儿给药前和镇静入睡后的生命体征( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=14$ )

Tab. 2 Vital signs of successful sedation children before administration and after sedation ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=14$ )

| 时间点     | SpO <sub>2</sub> (%) | 心率<br>(次/min)            | 收缩压<br>(mmHg) | 舒张压<br>(mmHg)           |
|---------|----------------------|--------------------------|---------------|-------------------------|
| 给药前基础状态 | 97.9±1.5             | 110.4±17.2               | 96.3±9.1      | 59.0±9.6                |
| 镇静入睡后   | 99.0±1.5             | 92.9±15.6 <sup>(1)</sup> | 93.7±7.6      | 47.4±8.3 <sup>(1)</sup> |

SpO<sub>2</sub>: 氧饱和度; 与给药前基础状态比较, (1) $P<0.05$

### 3 讨论

临床上右美托咪定常以滴鼻的给药方式用于儿童镇静, 其生物利用度高, 可达到足够的药物浓度<sup>[11]</sup>。尽管柯昌禄等<sup>[12]</sup>计算得出了右美托咪定单独使用的ED<sub>95</sub>(2.60 μg/kg), 但仍有研究表明, 单独使用右美托咪定时, 患儿易受MRI的声音影响而产生体动, 导致检查失败<sup>[13]</sup>, 且滴鼻后药物作用时间较长<sup>[14]</sup>。单独咪达唑仑口服的镇静效果较弱<sup>[15-16]</sup>, 所需清醒时间长, 苏醒期容易出现躁动<sup>[17-18]</sup>。因此, 临床中常常使用两种药物联合的镇静方案, 既可提高检查的成功率, 又可避免因大剂量单一用药而发生并发症。此外, 还可通过药物协同作用减少两种药物的使用剂量, 并缩短复苏时间<sup>[5]</sup>, 但两种药物联合镇静用于儿童MRI检查时的最佳剂量尚未确定。因此, 本研究通过改良序贯法来测定右美托咪定和咪达唑仑联合镇静时的最佳剂量。

改良序贯法以样本量小和研究合理简单等优势广泛应用于临床试验<sup>[6,19]</sup>, 研究常以出现6~8个拐点时停止试验, 样本量在20~40范围内为宜<sup>[20-21]</sup>。本研究在出现第8个拐点时停止试验, 实际样本量为26, 并采用概率单位回归分析法计算出ED<sub>50</sub>、ED<sub>95</sub>及相应的95%CI。既往有研究显示, 单独口服咪达唑仑达到镇静的最小有效剂量为0.25 mg/kg, 临床上常用剂量为0.5~1.0 mg/kg, 联合用药时常选用0.5 mg/kg口服<sup>[16]</sup>; 单独使用右美托咪定达到镇静的最小有效剂量为1.0 μg/kg, 推荐剂量为2.0 μg/kg<sup>[22]</sup>, 结合临床经验, 本研究中设计的咪达唑仑口服剂量为0.5 mg/kg保持不变, 右美托咪定滴鼻初始剂量为0.5 μg/kg, 等差剂量为0.1 μg/kg。

有多项研究证实, 右美托咪定滴鼻联合咪达唑仑口服是一种安全且有效的镇静方式<sup>[5,23-24]</sup>。但也有研究指出, 手术室外镇静的不良事件发生率为5.3%<sup>[25]</sup>。Bellolio等<sup>[26]</sup>的一项关于儿童镇静的Meta分析发现, 最常见的不良事件是呕吐(5.55%), 使用咪达唑仑的患儿躁动发生率最高(1.82%)。右美托咪定最常见的不良反应是心动过缓<sup>[27]</sup>, 而咪达唑仑对呼

吸系统存在剂量依赖性的抑制作用<sup>[28]</sup>。但本研究并未发生呼吸循环相关的不良反应, 可能与采用序贯法测定有效剂量时使用了较低剂量有关。本研究苏醒期出现躁动2例, 且均为一过性, 在家长安抚后可缓解, 可能与患儿年龄、性格及分离焦虑有关<sup>[29]</sup>。右美托咪定和咪达唑仑药物不良反应均随剂量增加而增加<sup>[16,30-31]</sup>, 本研究确定了两种药物联合使用时的有效剂量, 避免了单一药物用量过大, 可有效减少并发症的发生。

本研究的局限性: 有文献指出, 右美托咪定和咪达唑仑的药效学和药代动力学反应可能随年龄而变化, 可能存在年龄差异<sup>[16,32]</sup>; 而本研究并未划分年龄段进行研究, 结果仅能说明2个月至6岁儿童镇静的有效剂量, 尽管本研究中镇静有效或无效患儿年龄并无统计学差异, 但可能与本研究样本量小有关, 仍需进一步设立不同年龄组进行研究以提供更加个体化的用药依据。此外, 本研究未体现患儿的手术麻醉史、镇静史、禁食导致的饥饿感, 以及镇静前清醒时间等对镇静效果的影响, 仍需进一步研究相关因素的影响。

综上所述, 在儿童MRI检查中右美托咪定滴鼻联合0.5 mg/kg咪达唑仑口服镇静的ED<sub>50</sub>为0.392 μg/kg, ED<sub>95</sub>为0.549 μg/kg, 该用药方案无创、便于实行, 且安全有效, 值得在儿童MRI检查中推广应用。

### 【参考文献】

- [1] 孙海燕, 李荣品, 吴亚兰, 等. 多b值弥散加权成像及常规磁共振成像对儿童急性白血病腰椎骨髓浸润诊断价值评估[J]. 临床军医杂志, 2022, 50(8): 827-830.
- [2] Mason KP, Lubisch NB, Robinson F, et al. Intramuscular dexmedetomidine sedation for pediatric MRI and CT[J]. AJR Am J Roentgenol, 2011, 197(3): 720-725.
- [3] 于家傲, 刘琰. 右美托咪定鼻内给药联合氯胺酮直肠给药在小儿烧伤创面手术中的应用[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2023, 39(11): 1020.
- [4] Bromfalk Å, Myrberg T, Walldén J, et al. Preoperative anxiety in preschool children: a randomized clinical trial comparing midazolam, clonidine, and dexmedetomidine[J]. Paediatr Anaesth, 2021, 31(11): 1225-1233.
- [5] Gu H, Miao L, Bai J, et al. Combined use of intranasal Dexmedetomidine and an oral novel formulation of Midazolam for sedation of young children during brain MRI examination: a prospective, single-center, randomized controlled trial[J]. BMC Anesthesiol, 2022, 22(1): 357.
- [6] Min SK, Kwak YL, Park SY, et al. The optimal dose of remifentanyl for intubation during sevoflurane induction without neuromuscular blockade in children[J]. Anaesthesia, 2007, 62(5): 446-450.
- [7] Liu Y, Yu Q, Sun M, et al. Median effective dose of intranasal dexmedetomidine sedation for transthoracic echocardiography examination in postcardiac surgery and normal children: an up-and-down sequential allocation trial[J]. Eur J Anaesthesiol, 2018, 35(1):

- 43-48.
- [8] Lim S, Cho K, Lee W, *et al.* Comparison of the performance of phase lag entropy and bispectral index for monitoring the depth of sedation under dexmedetomidine sedation: a prospective, observational, and non-inferiority trial[J]. *J Clin Anesth*, 2022, 82: 110945.
- [9] Li S, Liu H, Zhang J, *et al.* The 95% effective dose of intranasal dexmedetomidine sedation for pulmonary function testing in children aged 1-3 years: a biased coin design up-and-down sequential method[J]. *J Clin Anesth*, 2020, 63: 109746.
- [10] Yang F, Liu Y, Yu Q, *et al.* Analysis of 17 948 pediatric patients undergoing procedural sedation with a combination of intranasal dexmedetomidine and ketamine[J]. *Paediatr Anaesth*, 2019, 29(1): 85-91.
- [11] Miller JW, Balyan R, Dong M, *et al.* Does intranasal dexmedetomidine provide adequate plasma concentrations for sedation in children: a pharmacokinetic study[J]. *Br J Anaesth*, 2018, 120(5): 1056-1065.
- [12] 柯昌禄, 纪宏新, 陈文, 等. 改良序贯法测定小儿核磁共振成像检查中右美托咪定滴鼻镇静的有效剂量[J]. *中国药业*, 2015, 24(22): 22-24.
- [13] Heard CMB, Joshi P, Johnson K. Dexmedetomidine for pediatric MRI sedation: a review of a series of cases[J]. *Paediatr Anaesth*, 2007, 17(9): 888-892.
- [14] Jalowiecki P, Rudner R, Gonciarz M, *et al.* Sole use of dexmedetomidine has limited utility for conscious sedation during outpatient colonoscopy[J]. *Anesthesiology*, 2005, 103(2): 269-273.
- [15] Chen Z, Lin M, Huang ZY, *et al.* Efficacy of chloral hydrate oral solution for sedation in pediatrics: a systematic review and meta-analysis[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 2643-2653.
- [16] Feng JF, Wang XX, Lu YY, *et al.* Effects of dexmedetomidine versus midazolam for premedication in paediatric anaesthesia with sevoflurane: a meta-analysis[J]. *J Int Med Res*, 2017, 45(3): 912-923.
- [17] Manso MA, Guittet C, Vandenhende F, *et al.* Efficacy of oral midazolam for minimal and moderate sedation in pediatric patients: a systematic review[J]. *Paediatr Anaesth*, 2019, 29(11): 1094-1106.
- [18] Breschan C, Platzer M, Jost R, *et al.* Midazolam does not reduce emergence delirium after sevoflurane anesthesia in children[J]. *Paediatr Anaesth*, 2007, 17(4): 347-352.
- [19] Pace NL, Stylianou MP. Advances in and limitations of up-and-down methodology: a précis of clinical use, study design, and dose estimation in anesthesia research[J]. *Anesthesiology*, 2007, 107(1): 144-152.
- [20] 张熙哲, 吴新民. 异丙酚靶控输注时瑞芬太尼抑制气管插管反应的半数有效血浆浓度[J]. *中华麻醉学杂志*, 2006, 26(3): 204-206.
- [21] Qiu L, Cao L, Lang Z, *et al.* Preoperative sedation in children with congenital heart disease: 50% and 95% effective doses, hemodynamic effects, and safety of intranasal dexmedetomidine[J]. *J Clin Anesth*, 2022, 81: 110908.
- [22] Lewis J, Bailey CR. Intranasal dexmedetomidine for sedation in children; a review[J]. *J Perioper Pract*, 2020, 30(6): 170-175.
- [23] Cozzi G, Monasta L, Maximova N, *et al.* Combination of intranasal dexmedetomidine and oral midazolam as sedation for pediatric MRI [J]. *Paediatr Anaesth*, 2017, 27(9): 976-977.
- [24] 季莹莹, 薛彬, 黄悦, 等. 小儿磁共振成像检查中咪达唑仑口服复合右美托咪定滴鼻镇静的安全性和有效性[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2020, 40(8): 1098-1102.
- [25] Cravero JP, Blike GT, Beach M, *et al.* Incidence and nature of adverse events during pediatric sedation/anesthesia for procedures outside the operating room: report from the Pediatric Sedation Research Consortium[J]. *Pediatrics*, 2006, 118(3): 1087-1096.
- [26] Bellolio MF, Puls HA, Anderson JL, *et al.* Incidence of adverse events in paediatric procedural sedation in the emergency department: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2016, 6(6): e011384.
- [27] Sulton C, McCracken C, Simon HK, *et al.* Pediatric procedural sedation using dexmedetomidine: a report from the pediatric sedation research consortium[J]. *Hosp Pediatr*, 2016, 6(9): 536-544.
- [28] Irikura M, Minami E, Ishitsuka Y, *et al.* Abnormal movements of Japanese infants following treatment with midazolam in a neonatal intensive care unit: incidence and risk factors[J]. *ISRN Pharmacol*, 2012, 2012: 950603.
- [29] Kain ZN, Caldwell-Andrews AA, Maranets I, *et al.* Preoperative anxiety and emergence delirium and postoperative maladaptive behaviors[J]. *Anesth Analg*, 2004, 99(6): 1648-1654.
- [30] Ahmed SS, Unland T, Slaven JE, *et al.* High dose dexmedetomidine: effective as a sole agent sedation for children undergoing MRI[J]. *Int J Pediatr*, 2015, 2015: 397372.
- [31] Josephine C, Shariffuddin II, Chaw SH, *et al.* Hemodynamic response of high- and low-dose dexmedetomidine of pediatric in general anesthesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Asian J Anesthesiol*, 2021, 59(1): 7-21.
- [32] Yuen VM, Hui TW, Irwin MG, *et al.* Optimal timing for the administration of intranasal dexmedetomidine for premedication in children[J]. *Anaesthesia*, 2010, 65(9): 922-929.

(责任编辑: 张小利)