

- quence of Notch1 proteolysis in vivo with NIP-CRE[J]. Development, 2007, 134(3):535-544.
- [17] Stanger BZ, Datar R, Murtaugh LC, et al. Direct regulation of intestinal fate by Notch[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(35):12443-12448.
- [18] Zecchini V, Domaschek R, Winton D, et al. Notch signaling regulates the differentiation of post-mitotic intestinal epithelial cells[J]. Genes Dev, 2005, 19(14):1686-1691.
- [19] Kim YS, Ho SB. Intestinal goblet cells and mucins in health and disease; recent insights and progress[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2010, 12(5):319-330.
- [20] Ohning GV. Intestinal mucins: the first line of defense [J]. J Clin Gastroenterol, 2013, 47(2):104-105.
- [21] Gersemann M, Stange EF, Wehkamp J. From intestinal stem cells to inflammatory bowel diseases[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(27):3198-3203.
- [22] Zheng X, Tsuchiya K, Okamoto R, et al. Suppression of
- 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.35.048
- hath1 gene expression directly regulated by hes1 via notch signaling is associated with goblet cell depletion in ulcerative colitis[J]. Inflamm Bowel Dis, 2011, 17(11):2251-2260.
- [23] Benson RA, Adamson K, Corsin-Jimenez M, et al. Notch1 co-localizes with CD4 on activated T cells and Notch signaling is required for IL-10 production[J]. Eur J Immunol, 2005, 35(3):859-869.
- [24] Amsen D, Blander JM, Lee GR, et al. Instruction of distinct CD4 T helper cell fates by different notch ligands on antigen-presenting cells[J]. Cell, 2004, 117(4):515-526.
- [25] Tu L, Fang TC, Artis D, et al. Notch signaling is an important regulator of type 2 immunity[J]. J Exp Med, 2005, 202(8):1037-1042.

(收稿日期:2015-05-12 修回日期:2015-07-10)

小儿全身麻醉苏醒期谵妄的研究进展*

刘书婷 综述,王寿勇[△] 审校

(重庆医科大学附属儿童医院麻醉科/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/儿科学重庆市重点实验室/重庆市儿童发育重大疾病诊治与预防国际科技合作基地 400014)

[关键词] 谵妄;儿童;全身麻醉

[中图分类号] R614.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)35-5035-03

小儿全身麻醉苏醒期谵妄(emergency delirium, ED)主要表现为对周围环境的认知和注意力发生紊乱,出现定向障碍及知觉改变,包括对刺激敏感和运动亢进的行为。其发生率高,多见于2~5岁的学龄前儿童,且与麻醉药物、手术部位等多种因素有关^[1]。小儿ED不但影响苏醒质量,还可能伴随潜在的身体伤害效应,是小儿围麻醉期值得重点关注的临床问题。本文就小儿ED的诱发因素、诊断及防治等方面的进展综述如下。

1 小儿ED的诱发因素

一般认为,小儿ED的发生是多因素作用的结果,其中,主要的诱发因素包括吸入麻醉剂、疼痛及术前焦虑。

1.1 吸入麻醉剂 吸入麻醉剂的使用被认为是引起小儿ED的重要因素。在吸入麻醉时,小儿ED发生率甚至可高达40%^[2]。Chandler等^[2]发现,七氟烷麻醉后患儿ED的发生率明显高于丙泊酚-瑞芬太尼麻醉组的患儿,其中,七氟烷组为38.3%,而丙泊酚-瑞芬太尼组仅为14.9%。Pedersen等^[3]研究发现,在行磁共振成像(MRI)检查时,使用七氟烷麻醉的患儿ED发生率较丙泊酚麻醉者更高。除七氟烷外,当前临床常用的异氟烷和地氟烷也被认为是引起小儿ED的重要因素。研究显示,采用七氟烷、异氟烷和地氟烷麻醉的患儿,术后ED发生率没有显著差异^[4-6]。有关吸入麻醉剂引发小儿ED的机

制,目前尚不完全清楚。有研究认为,这可能与吸入麻醉剂改变了大脑功能连接性有关。Martin等^[7]发现,采用七氟烷麻醉后,出现ED的小儿其额叶功能连接性增强。另有研究表明,与正常苏醒小儿相比,出现ED的小儿其大脑顶叶皮质乳酸、葡萄糖含量增加,磷酸肌酸含量减少,这种脑代谢改变同样预示着大脑功能连接性的改变^[8]。此外,有观点认为,七氟烷麻醉后的苏醒过快可能是引起ED的重要原因之一。在快速苏醒时,中枢各部分恢复时间不一致,在大脑皮质还处于抑制状态时,皮质下中枢首先恢复功能,影响小儿对外界刺激的反应及处理能力,从而导致精神及行为分离障碍。ED的行为表现与小儿夜惊时的行为表现非常相似,在一定程度上也可说明其与睡眠过程中的突然苏醒有相关联系。脑电图监测发现,发生ED的小儿在苏醒前脑电图呈短期的非睡眠样波形^[7],这可能是由于小儿苏醒过快,从而缺少足够时间进入正常的睡眠状态所致。

1.2 疼痛 疼痛一直以来都被认为是导致ED的重要原因。较高的疼痛评分往往伴随较高的ED评分。同时,阿片类镇痛药物能有效减少ED的发生率,也可间接说明疼痛对其的影响^[9]。但是,对于疼痛是否成为小儿ED的重要诱因并未取得一致意见。Locatelli等^[4]观察了247例行下腹部手术的患儿,在全身麻醉的同时,联合实施骶管神经阻滞,以达到充分的苏

* 基金项目:国家临床重点专科建设基金资助项目(国卫办医函[2013]544)。 作者简介:刘书婷(1989-),硕士,主要从事全身麻醉及相关并发症的研究。 [△] 通讯作者, Tel:15683827075; E-mail:wangshyong@126.com。

醒期镇痛效果,术后仍有 62 例患儿出现了 ED。此外,在 MRI 检查这类无痛性操作中,麻醉苏醒期也有 ED 的发生^[3]。作者认为,术后疼痛参与了小儿 ED 的发生,但并非所有的 ED 过程均涉及疼痛。

1.3 焦虑 焦虑是小儿麻醉手术前常见的异常心理状态,其发生率可高达 60%,主要影响因素包括手术方式、年龄、性格、住院史、家庭背景等。不但如此,患儿父母、亲属的焦虑情绪也会对患儿术前心理状态产生明显影响。研究发现,小儿术前焦虑评分每增加 10 分,ED 主要症状出现的概率就增加 10%^[10],虽然研究并没有涉及二者间明确的因果关系,但仍肯定了术前焦虑是参与 ED 形成的重要因素。

2 临床表现及诊断

2.1 临床表现 ED 主要表现为恢复期的躁动,以及不能识别所处环境的混乱行为状态。ED 多在麻醉苏醒期的前 30 min 内发生,平均可持续 5~15 min 且多有自限性,但其临床表现缺乏特异性。Malarbi 等^[11]将 ED 的行为表现归纳为特征性表现及次要表现。特征性表现为不能与护理人员进行眼神接触,包括长时间的斜视、凝视某一方向、闭眼、目光涣散等,多出现在 ED 早期,对判断 ED 有较高的敏感性(81.8%)及特异性(90.3%);不能被安慰且没有目的性的躁动是 ED 的另一主要表现,包括挥动双臂、捶打、踢打、翻滚等行为。次要表现则包括尖叫、哭泣、胡言乱语等,没有明显特异性。ED 具有自限性,但也可能发生远期不良效应,多表现为在术后一段时间内出现新的适应不良行为,包括失眠、尿床、噩梦、发脾气、注意力缺乏和分离性焦虑等表现。

2.2 诊断标准 目前,有关小儿 ED 的诊断并没有统一的标准。迄今为止已有 15 种以上的评估量表涉及 ED 的评估。其中以 Sikich 等^[12]在 2004 年提出的小儿麻醉苏醒期谵妄量表(pediatric anesthesia emergence delirium, PAED)使用最为广泛,主要评分项目包括:(1)患儿与护理者眼神接触;(2)患儿的动作有目的性;(3)患儿能认知周围环境;(4)患儿焦躁不安;(5)患儿极度沮丧,难以安慰。其中(1)、(2)、(3)项每项评分如下:完全没有=4 分,有一点=3 分,较多=2 分,非常多=1 分,总是=0 分;(4)、(5)项评分如下:完全没有=0 分,有一点=1 分,较多=2 分,非常多=3 分,总是=4 分。PAED 评分为 5 项每项相加的总分。而 ED 的程度与 PAED 评分呈正相关。以评分大于或等于 10 分可作为判定 ED 发生的标准,敏感性和特异性分别为 0.64 及 0.86。但近来有观点认为以 PAED \geq 12 分作为诊断 ED 的标准,具有更高的灵敏性,同时不会显著降低特异性^[13]。也有观点认为,在无痛的状态下,仅使用 PAED 前 3 项总分来评价 ED 灵敏性更高^[4]。此外,虽然 PAED 量表本身是客观有效的评价手段,但实际操作中,其评价结果不可避免会受到评价者主观因素的影响。总之,虽然有 PAED 量表的客观评估,但对 ED 的诊断目前仍缺少确诊的“金标准”。

3 ED 的预防及治疗

针对小儿 ED 的诱发因素,其预防及治疗手段主要分为药物和非药物 2 种。

3.1 药物手段 术前及术中予以镇静、镇痛及其它辅助药物,可以有效降低全身麻醉后小儿 ED 的发生率及其严重程度,或使已经出现的 ED 发作提前终止。

有研究表明,术前口服咪达唑仑(0.5 mg/kg)能有效抑制七氟烷诱发的 ED^[14]。Cho 等^[15]发现在手术结束前静脉注射

咪达唑仑(0.03 mg/kg),能有效降低 PAED 评分,同时不影响复苏时间。在七氟烷吸入麻醉结束前,给予小剂量丙泊酚静脉注射,或采用七氟烷-丙泊酚复合麻醉维持方案,均能有效降低 ED 的发生率^[16-17]。

镇痛药物通过缓解术后疼痛,抑制疼痛引起的躁动和其它不适,可有效预防及治疗 ED 的发生。研究表明,芬太尼、舒芬太尼、可乐定、右美托咪定、氯胺酮等均能减少 ED 的发生^[1]。右美托咪定作为一种新型的 α_2 受体激动剂,同时拥有较强的镇静镇痛效果,被认为是预防及治疗小儿 ED 的较理想药物。Yang 等^[18]研究发现,麻醉诱导后立即给予 1.0~1.43 μ g/kg 的右美托咪定,可使七氟烷引起的 ED 发生率大大降低,同时不增加苏醒过程。此外,静脉注射硫酸镁、骶管阻滞以及中医针刺疗法等,也被证明对 ED 的预防及治疗有一定的作用^[1,19-20]。

3.2 非药物手段 非药物手段主要通过采取各种措施使患儿及家长在麻醉前维持良好的心理状态,以消除或缓解诱发 ED 的焦虑情绪。在家庭成员陪伴下完成麻醉诱导及复苏过程,对所有家庭成员进行心理干预,被证明是缓解患儿及家庭成员焦虑状态的有效手段,甚至与口服咪达唑仑效果相当,且对患儿麻醉苏醒期 ED 有更好的预防作用^[21]。Seiden 等^[22]观察发现,麻醉前为门诊手术患儿提供平板电脑娱乐活动等措施,在缓解家长及患儿焦虑情绪方面,比口服咪达唑仑(0.5 mg/kg)效果更好,患儿术后 ED 发生率更低,解除监护的时间也更短。

值得注意的是,虽然小儿 ED 持续时间短,具有自限性,但 ED 发作时可能给患儿带来潜在的伤害效应,如切口污染、气管导管异位、引流及静脉管路拔出、坠床等。由于诱发因素众多,临床上根据 ED 发作的诱因及严重程度选择正确的干预措施,就显得非常重要。对程度较轻的 ED,可以尝试语言安慰,适当采用束缚带并将患儿置于光线柔和的环境中。ED 严重者,应根据患儿手术及麻醉经过,尽量考虑采用多模式处理方案。对存在明显疼痛的患儿,应当首先给予适当阿片类药物,然后再根据情况给予镇静药物。对麻醉前存在明显焦虑及部分沟通困难的患儿,麻醉诱导后即应尽早采取预防措施,包括提前给予咪达唑仑或右美托咪定,术中尽量采用局部浸润或区域阻滞以减轻术后疼痛,尽量采取让家长陪同苏醒等方法,以预防或减轻 ED 的发生。采用药物干预 ED 后,可能延长患儿苏醒过程,应加强用药后的监护,并适当延长观察时间,以保证安全。

参考文献

- [1] Dahmani S, Delivet H, Hilly J. Emergence delirium in children; an update[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2014, 27(3): 309-315.
- [2] Chandler JR, Myers D, Mehta D, et al. Emergence delirium in children; a randomized trial to compare total intravenous anesthesia with propofol and remifentanyl to inhalational sevoflurane anesthesia[J]. *Pediatr Anesth*, 2013, 23(4): 309-315.
- [3] Pedersen NA, Jensen AG, Kilmoose L, et al. Propofol-remifentanyl or sevoflurane for children undergoing magnetic resonance imaging? a randomised study[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2013, 57(8): 988-995.
- [4] Locatelli BG, Ingelmo PM, Emre S, et al. Emergence delir-

- ium in children; a comparison of sevoflurane and desflurane anesthesia using the Paediatric Anesthesia Emergence Delirium scale[J]. *Pediatr Anesth*, 2013, 23(4): 301-308.
- [5] Sethi S, Ghai B, Ram J, et al. Postoperative emergence delirium in pediatric patients undergoing cataract surgery—a comparison of desflurane and sevoflurane [J]. *Pediatr Anesth*, 2013, 23(12): 1131-1137.
- [6] Meyer RR, Muenster P, Werner CA. Isoflurane is associated with a similar incidence of emergence agitation/delirium as sevoflurane in young children—a randomized controlled study[J]. *Pediatr Anesth*, 2007, 17(1): 56-60.
- [7] Martin JC, Liley DT, Harvey A, et al. Alterations in the functional connectivity of frontal lobe networks preceding emergence delirium in children[J]. *Anesthesiology*, 2014, 121(4): 740-752.
- [8] Jacob Z, Li HF, Makaryus R, et al. Metabolomic profiling of children's brains undergoing general anesthesia with sevoflurane and propofol [J]. *Anesthesiology*, 2012, 117(5): 1062-1071.
- [9] Bortone L, Bertolizio G, Engelhardt T, et al. The effect of fentanyl and clonidine on early postoperative negative behavior in children; a double-blind placebo controlled trial [J]. *Pediatr Anesth*, 2014, 24(6): 614-619.
- [10] 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.
- [11] Malarbi S, Stargatt R, Howard K, et al. Characterizing the behavior of children emerging with delirium from general anesthesia [J]. *Pediatr Anesth*, 2011, 21(9): 942-950.
- [12] Sikich N, Lerman J. Development and psychometric evaluation of the pediatric anesthesia emergence delirium scale [J]. *Anesthesiology*, 2004, 100(5): 1138-1145.
- [13] Bajwa SA, Costi D, Cyna AM. A comparison of emergence delirium scales following general anesthesia in children [J]. *Pediatr Anesth*, 2010, 20(8): 704-711.
- [14] Zhang CM, Li JJ, Zhao D, et al. Prophylactic midazolam and clonidine for emergence from agitation in children after emergence from sevoflurane anesthesia; a meta-analysis [J]. *Clin Ther*, 2013, 35(10): 1622-1631.
- [15] Cho EJ, Yoon SZ, Cho JE, et al. Comparison of the effects of 0.03 and 0.05 mg/kg midazolam with placebo on prevention of emergence agitation in children having strabismus surgery [J]. *Anesthesiology*, 2014, 120(6): 1354-1361.
- [16] Kim MS, Moon BE, Kim H, et al. Comparison of propofol and fentanyl administered at the end of anaesthesia for prevention of emergence agitation after sevoflurane anaesthesia in children [J]. *Br J Anaesth*, 2013, 110(2): 274-280.
- [17] Liang C, Ding M, Du F, et al. Sevoflurane/propofol coadministration provides better recovery than sevoflurane in combined general/epidural anesthesia; a randomized clinical trial [J]. *J Anesth*, 2014, 28(5): 721-726.
- [18] Yang S, Lee H. A dose-finding study of preoperative intravenous dexmedetomidine in children's emergence delirium after epiblepharon surgery [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2014, 24(3): 417-423.
- [19] Abdulatif M, Ahmed A, Mukhtar A, et al. The effect of magnesium sulphate infusion on the incidence and severity of emergence agitation in children undergoing adenotonsillectomy using sevoflurane anaesthesia [J]. *Anaesthesia*, 2013, 68(10): 1045-1052.
- [20] Acar HV, Yilmaz A, Demir G, et al. Capsicum plasters on acupoints decrease the incidence of emergence agitation in pediatric patients [J]. *Pediatr Anesth*, 2012, 22(11): 1105-1109.
- [21] Kain ZN, Caldwell-Andrews AA, Mayes LC, et al. Family-centered preparation for surgery improves perioperative outcomes in children—A randomized controlled trial [J]. *Anesthesiology*, 2007, 106(1): 65-74.
- [22] Seiden SC, McMullan S, Sequera-Ramos L, et al. Tablet-based Interactive Distraction (TBID) vs oral midazolam to minimize perioperative anxiety in pediatric patients: a noninferiority randomized trial [J]. *Pediatr Anesth*, 2014, 24(12): 1217-1223.

(收稿日期: 2015-05-08 修回日期: 2015-07-05)

(上接第 5032 页)

- [6] 周仁实, 刘晓云. 经皮椎体后凸成形术治疗老年骨质疏松椎体压缩性骨折的临床疗效 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, 9(9): 2555-2556.
- [7] 王柳妍, 单治, 陈欢欢, 等. 椎基静脉孔与椎体内裂隙相通可能是后凸成形术骨水泥渗漏的危险因素 [J]. *中华骨科杂志*, 2014, 34(4): 373-379.
- [8] 庞彬, 钟传礼, 翁玄. 单侧经皮球囊扩张椎体后凸成形术治疗 26 例胸、腰椎压缩性骨折的近期疗效观察 [J]. *重庆医学*, 2012, 41(15): 1492-1493, 1495.
- [9] 唐良华, 程志刚, 钟凯, 等. 经皮椎体后凸成形术治疗老年骨质疏松椎体压缩性骨折的早期效果 [J]. *重庆医学*, 2013, 42(24): 2837-2838, 2841.
- [10] 吴爱悯, 倪文飞, 池永龙. 椎体内裂隙征的形成机理、影像学特征及手术治疗 [J]. *脊柱外科杂志*, 2012, 10(1): 56-59.
- [11] Kottner J, Audigé L, Brorson S, et al. Guidelines for reporting reliability and agreement studies (GRRAS) were proposed [J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(1): 96-106.

(收稿日期: 2015-05-15 修回日期: 2015-07-22)