

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.1911147

论著·临床研究

## 咪达唑仑滴鼻用于新生儿磁共振镇静的效果研究 ——前瞻性单盲随机对照研究

王芳会 张洁 肖谧 吴芳 刘俐 周熙惠

(西安交通大学第一附属医院新生儿科, 陕西 西安 710061)

**[摘要]** **目的** 观察并比较咪达唑仑经鼻吸收与苯巴比妥钠肌肉注射对于新生儿头颅磁共振检查时的镇静效果。**方法** 将2017年9月至2019年3月间行头颅磁共振检查的70例新生儿随机分为观察组和对照组, 每组35例。观察组给予咪达唑仑滴鼻(0.3 mg/kg), 对照组给予苯巴比妥钠肌肉注射(10 mg/kg)。应用改良Ramsay镇静评分表评估新生儿镇静情况; 同时比较两组磁共振完成情况及不良反应发生情况。**结果** 观察组给药后20 min时镇静评分最高, 后逐渐降低, 70 min时降至最低; 对照组给药后10 min时镇静评分最低, 后逐渐增高, 40 min、50 min时达最高, 再逐渐降低。两组各时间段镇静评分比较, 给药后40 min前观察组镇静评分均高于对照组( $P<0.05$ ); 40~70 min两组镇静评分比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。观察组磁共振检查成功率(89%)高于对照组(69%,  $P<0.05$ )。两组不良反应比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 咪达唑仑滴鼻用于新生儿头颅磁共振检查的镇静效果优于苯巴比妥钠肌肉注射, 且快速易行, 安全有效。

[中国当代儿科杂志, 2020, 22(5): 441-445]

**[关键词]** 咪达唑仑; 苯巴比妥钠; 镇静; 新生儿

### Sedative effect of intranasal midazolam in neonates undergoing magnetic resonance imaging: a prospective single-blind randomized controlled study

WANG Fang-Hui, ZHANG Jie, XIAO Mi, WU Fang, LIU Li, ZHOU Xi-Hui. Department of Neonatology, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China (Zhou X-H, Email: zhouxih@mail.xjtu.edu.cn)

**Abstract: Objective** To compare intranasal midazolam and intramuscular phenobarbital sodium for their sedative effect in neonates undergoing magnetic resonance imaging (MRI). **Methods** A total of 70 neonates who underwent cranial MRI from September 2017 to March 2019 were randomized into an observation group and a control group, with 35 cases in each group. The observation group received intranasal drops of midazolam (0.3 mg/kg), and the control group received intramuscular injection of phenobarbital sodium (10 mg/kg). The sedation status of the neonates was evaluated using the Ramsay Sedation Scale. Meanwhile, the two groups were compared for the success rate of MRI procedure and incidence of adverse reactions. **Results** In the observation group, the sedation score was the highest at 20 minutes post administration, then was gradually decreasing, and decreased to the lowest level at 70 minutes post administration. In the control group, the sedation score was the lowest at 10 minutes post administration, then was gradually increasing, and increased to the highest level at 40 minutes and 50 minutes post administration, followed by a gradual decrease. Comparison of the sedation score at each time period suggested that the sedation score was significantly higher in the observation group than in the control group within 40 minutes post administration ( $P<0.05$ ), while there were no significant differences between the two groups in the sedation score after 40 minutes post administration ( $P>0.05$ ). The success rate of MRI procedure was significantly higher in the observation group than in the control group (89% vs 69%,  $P<0.05$ ). There was no significant difference between the two groups in the incidence of adverse reactions ( $P>0.05$ ). **Conclusions** Intranasal midazolam is superior to intramuscular phenobarbital sodium in the sedative effect in neonates undergoing MRI, with the benefits of being fast, convenient, safe, and effective.

[Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(5): 441-445]

**Key words:** Midazolam; Phenobarbital sodium; Sedation; Neonate

[收稿日期] 2019-11-26; [接受日期] 2020-04-15

[作者简介] 王芳会, 女, 硕士, 住院医师。

[通信作者] 周熙惠, 女, 主任医师。Email: zhouxih@mail.xjtu.edu.cn。

磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 广泛应用在新生儿中枢神经系统检查中, 对于脑发育、脑白质损伤、颅内出血、蛛网膜囊肿、透明膜囊肿、胼胝体发育异常、核黄疸、脑皮质发育异常、脑室扩大等诊断相当可靠, 其可以帮助临床医师指导治疗和了解预后。为保证新生儿头颅 MRI 检查的顺利进行, 镇静尤为重要。若镇静不佳, 新生儿出现头颅晃动可导致图像伪影或无法扫描, 而且随着 MRI 技术的发展, 要求更薄的层厚、更高的场强, 这将会导致更高的磁场梯度噪声<sup>[1]</sup>, 故而良好的镇静效果对于保证 MRI 检查的顺利完成异常重要, 简便易行且无创有效的镇静药物及方法是目前研究的方向。咪达唑仑滴鼻是一种安全有效的镇静方式, 其在控制新生儿和儿童惊厥及术前诱导中已广泛应用<sup>[2-4]</sup>, 但在新生儿头颅 MRI 检查前的镇静中报道较少。本研究通过比较咪达唑仑经鼻吸收与苯巴比妥钠肌肉注射的镇静情况, 进一步了解其在 MRI 检查前的镇静效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本研究为前瞻性单盲随机对照研究。选取我院 2017 年 9 月至 2019 年 3 月间行头颅 MRI 检查的新生儿共 70 例为研究对象。纳入标准: 吸吮力好, 全胃肠道营养, 近 1 周体重增长良好, 无特殊治疗用药。排除标准: (1) 近 1 周有反复呕吐、胃食管反流; (2) 近 1 周有呼吸暂停、呼吸困难、喘息、发绀等需要监护、呼吸支持或者吸氧的情况; (3) 近 1 周心血管状态不稳定 (心律失常、复杂先天性心脏病); (4) 可能导致正压通气困难的颅面部或气道畸形; (5) 近 1 周有惊厥、高颅压; (6) 颅脑超声筛查发现 3~4 级颅内出血或颅内占位性疾病; (7) 先天性遗传代谢病。本研究经西安交通大学第一附属医院伦理委员会批准, 获得家属同意, 并签署知情同意书。采用随机数字表法将患儿随机分为观察组和对照组, 每组 35 例。

MRI 常规扫描采用了 GE Signa HDxt 3.0T 超导 MRI 扫描仪、8 通道正交头颅线圈。所有序列扫描基线为矢状位前连合 - 后连合的连线, 其扫描序

列包括: T2 Propeller、DTI、BOLD、DKI、3D-T1 FSPGR、ESWAN 图像, 共用时 40~50 min。

### 1.2 研究方法

以往研究中咪达唑仑鼻内给药剂量为 0.1~0.4 mg/kg, 大多数采用 0.2~0.3 mg/kg<sup>[5]</sup>。研究开始前, 随机选取行头颅 MRI 检查的 6 例新生儿分别予 0.2 mg/kg、0.3 mg/kg 咪达唑仑 (江苏恩华药业, 2 mL, 2 mg) 鼻内给药, 每个剂量各 3 例, 发现 0.2 mg/kg 剂量的镇静效果欠佳, 仅 1 例完成 MRI 检查; 0.3 mg/kg 剂量的镇静效果良好, 均完成 MRI 检查, 且无呼吸抑制发生。故选用 0.3 mg/kg 剂量作为观察组用药剂量。

观察组于 MRI 检查前 30 min 给予咪达唑仑 0.3 mg/kg 滴鼻, 对照组于 MRI 检查前 30 min 给予注射用苯巴比妥钠 (上海新亚药业, 0.1 g) 10 mg/kg 肌肉注射, 用药剂量参考药品说明书。

由新生儿医师评估患儿检查前情况, 咪达唑仑滴鼻由新生儿医师给药, 苯巴比妥钠肌肉注射由护士给药。陪同检查医师在不知用药的情况下, 对 MRI 检查前镇静效果进行评估并记录; 陪同检查医师和 MRI 室医师共同对 MRI 检查中镇静效果进行评估并记录。

### 1.3 观察指标

给药后每 10 min 应用改良 Ramsay 镇静评分表记录镇静评分<sup>[6]</sup>, 1分: 烦躁不安; 2分: 清醒 (对声音刺激有反应); 3分: 入睡 (轻扣眉间反应敏捷); 4分: 入睡 (轻扣眉间反应迟钝); 5分: 入睡 (对刺激无反应)。MRI 检查前共评 3 次。MRI 检查过程中镇静评分: 听到哭声评 1 分; 头颅晃动明显影响结果分析评 2 分; 有伪影但不影响结果分析评 3 分; 成像清楚、少有伪影评 4 分; 成像非常清楚、无伪影评 5 分。改良 Ramsay 镇静评分结果在 3~5 分提示镇静良好。MRI 检查过程中共评 4 次。完成 MRI 检查且 MRI 图像清晰可判读即为 MRI 检查成功。监测镇静剂使用前和 MRI 检查后新生儿心率、氧合、血压及呼吸情况。

### 1.4 统计学分析

应用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组间比较采用两样本  $t$  检验或配对  $t$  检验; 非正态分布计量资料以中位数 (四分位数间距)  $[M (QR)]$  表示, 两组间比较应用 Mann-

Whitney *U* 检验。计数资料采用百分率 (%) 表示, 两组间比较采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基本情况

观察组和对照组性别、纠正胎龄和 MRI 检查时体重比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性, 见表 1。

表 1 两组患儿一般情况比较 (n=35)

组别	性别 (男/女, 例)	纠正胎龄 [M(QR), 周]	MRI 检查时体重 [M(QR), kg]
对照组	13/22	40.57(1.43)	3.30(1.03)
观察组	12/23	40.57(4.00)	3.09(1.15)
$\chi^2/Z$ 值	0.062	-0.670	-0.153
<i>P</i> 值	0.803	0.503	0.879

### 2.2 镇静效果

观察组给药后 20 min 时镇静评分最高, 后逐渐降低, 70 min 时降至最低; 对照组给药后 10 min 时镇静评分最低, 后逐渐增高, 40 min、50 min 时达最高, 再逐渐降低。两组各时间段镇静评分比

较, 给药后 40 min 前观察组镇静评分均高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 40~70 min 两组镇静评分比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 MRI 完成情况

观察组 35 例患儿中, MRI 检查成功率为 89% (31/35); 对照组 35 例患儿中, MRI 检查成功率为 69% (24/35); 观察组 MRI 检查成功率高于对照组 ( $\chi^2=4.158, P=0.041$ )。

### 2.4 不良反应情况

观察组 35 例患儿中, 有 2 例 (6%) 均在经鼻给药后 10 min 左右出现呼吸暂停、氧合下降, 最低降至 85%, 给予刺激呼吸并吸氧后很快好转。这 2 例患儿分别为胎龄 28<sup>+6</sup> 周、30<sup>+2</sup> 周早产儿, 于纠正胎龄 40<sup>+5</sup> 周、38<sup>+3</sup> 周行头颅 MRI 检查。对照组 35 例患儿中无不良反应的发生。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义 ( $\chi^2=2.059, P=0.151$ )。

观察组用药前与 MRI 检查后心率、呼吸、氧合及血压情况比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 3。

对照组用药前与 MRI 检查后心率、呼吸、氧合及血压情况比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 4。

表 2 两组给药后各时间点改良 Ramsay 镇静评分比较 (n=35,  $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	10 min	20 min	30 min	40 min	50 min	60 min	70 min
对照组	2.8 ± 0.6	3.0 ± 0.6	3.4 ± 0.6	3.4 ± 0.8	3.4 ± 0.8	3.3 ± 0.9	3.2 ± 1.0
观察组	3.5 ± 0.8	3.9 ± 0.5	3.7 ± 0.7	3.7 ± 0.8	3.6 ± 0.9	3.5 ± 1.0	3.3 ± 1.1
<i>t</i> 值	4.127	7.263	2.385	1.277	0.813	0.850	0.340
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	0.020	0.206	0.419	0.398	0.735

表 3 观察组用药前及检查后生命体征比较

(n=35,  $\bar{x} \pm s$ )

时间	心率 (次/min)	呼吸 (次/min)	氧合 (%)	血压 (mm Hg)
用药前	142 ± 8	45.5 ± 1.9	94.7 ± 1.2	53 ± 6
检查后	145 ± 5	45.5 ± 2.1	94.5 ± 1.7	51 ± 5
<i>t</i> 值	0.577	-0.093	0.620	1.426
<i>P</i> 值	0.568	0.927	0.539	0.163

表 4 对照组用药前及检查后生命体征比较

(n=35,  $\bar{x} \pm s$ )

时间	心率 (次/min)	呼吸 (次/min)	氧合 (%)	血压 (mm Hg)
用药前	139 ± 11	45.9 ± 2.0	95.1 ± 1.5	55 ± 7
检查后	143 ± 11	45.7 ± 2.0	94.8 ± 1.3	54 ± 5
<i>t</i> 值	-1.774	0.334	1.055	1.313
<i>P</i> 值	0.085	0.741	0.299	0.198

### 3 讨论

MRI检查因其对软组织的高对比分辨率、无损伤、无电离辐射等优点成为临床上重要的检查手段,尤其是新生儿。新生儿头颅MRI是了解颅内病变及辅助判断预后非常重要的方法,但其检查持续时间相对较长,MRI运转时可产生较大噪音,3.0 T MR可产生103.5~111.3分贝,最高125.7~130.7分贝的噪音<sup>[7-8]</sup>。另外,新生儿由于无法配合,为了能顺利完成检查,保证图像的高质量,常需要深度镇静<sup>[9-11]</sup>。本研究应用咪达唑仑滴鼻和苯巴比妥钠肌肉注射行新生儿头颅MRI检查前的镇静,通过比较用药后镇静评分和头颅MRI的完成情况,评价两种不同镇静药物的镇静效果。

新生儿最常用的镇静药物为苯巴比妥钠、水合氯醛和咪达唑仑<sup>[12]</sup>。水合氯醛镇静效果不稳定,苯巴比妥钠给药途径为静脉或肌肉注射,在执行方面有诸多不便,尤其门诊病人。咪达唑仑被认为是黄金标准的镇静剂<sup>[13]</sup>,是临床应用的唯一的水溶性苯二氮草类药物,其作用机制与酪氨酸(GABA型受体)及其门控的氯离子通道复合物有关,使细胞膜去极化,进而达到抑制神经的效果。咪达唑仑由于可以经黏膜吸收,故而可以选择无创、便捷的口服或滴鼻给药<sup>[14]</sup>。经鼻给药可提供快速有效的镇静作用并能及时控制临床惊厥发作<sup>[15]</sup>。鼻内给药可快速起效,减少了首过代谢,生物利用度高,与静脉给药相当<sup>[16]</sup>。此外,它具有较好的耐受性,不需要患儿合作,并且没有刺激性的味道。一般给药后2~4 min起效,半衰期为1.5~2.5 h,明显短于其他苯二氮草类药物,因其在体内易于清除,所以在临床中更易于控制药效,更适用于儿科患者,尤其是新生儿<sup>[17-18]</sup>。然而其对呼吸系统有抑制作用,抑制的程度与剂量相关,对心血管系统影响比较轻微,偶可诱发惊厥<sup>[19]</sup>。新生儿尤其是早产儿,神经系统发育不成熟,更易出现上述不良反应。因此,镇静时应严密观察呼吸、氧合等一般情况。

本研究发现咪达唑仑滴鼻后镇静评分在20 min时最高,对照组40 min、50 min时镇静评分最高。提示咪达唑仑起效时间较快,用药后20 min时镇静效果最好,苯巴比妥钠起效较慢,用药后40 min、50 min时镇静效果最好。两组各

时间段改良 Ramsay 镇静评分比较:40 min前咪达唑仑镇静效果优于苯巴比妥钠,40~70 min两者镇静效果无差异。MRI检查的成功率在咪达唑仑组明显高于苯巴比妥钠组。两组药物不良反应方面比较差异无统计学意义。故咪达唑仑滴鼻在新生儿头颅MRI检查时镇静效果优于苯巴比妥钠肌肉注射,且安全可靠。使用咪达唑仑滴鼻,无创、易操作,起效迅速,患儿入睡较快,且表现出良好的镇静效果。故临床上需要镇静的检查前可以应用咪达唑仑滴鼻,但因其呼吸抑制与剂量相关,本研究虽然在比较两种药物不良反应时差异无统计学意义,但仍有2例应用咪达唑仑滴鼻镇静时出现氧合下降,因其呼吸系统抑制作用与剂量相关,故可选用0.25 mg/kg镇静,同时严密观察新生儿呼吸及氧合情况。

综上所述,咪达唑仑滴鼻较苯巴比妥钠肌肉注射用于新生儿头颅MRI检查前的镇静,效果更好,无需静脉穿刺,更易于执行,且无明显不良反应。

#### [参 考 文 献]

- [1] 李欢,杨健. MRI噪声对听力影响的研究进展[J]. 中华放射学杂志, 2016, 50(2): 158-160.
- [2] Dao K, Giannoni E, Diezi M, et al. Midazolam as a first-line treatment for neonatal seizures: retrospective study[J]. *Pediatr Int*, 2018, 60(5): 498-500.
- [3] 周光勇,许畅,于志华,等. 咪达唑仑鼻内给药治疗儿童癫痫持续状态的Meta分析[J]. 安徽医药, 2019, 23(2): 386-390.
- [4] Sulton C, Kamat P, Mallory M, et al. The use of intranasal dexmedetomidine and midazolam for sedated magnetic resonance imaging in children: a report from the pediatric sedation research consortium[J]. *Pediatr Emerg Care*, 2020, 36(3): 138-142.
- [5] Sado-Filho J, Viana KA, Corrêa-Faria P, et al. Randomized clinical trial on the efficacy of intranasal or oral ketamine-midazolam combinations compared to oral midazolam for outpatient pediatric sedation[J]. *PLoS One*, 2019, 3: e0213074.
- [6] Ghai B, Jain K, Saxena AK, et al. Comparison of oral midazolam with intranasal dexmedetomidine premedication for children undergoing CT imaging: a randomized, double-blind, and controlled study[J]. *Paediatr Anaesth*, 2017, 27(1): 37-44.
- [7] Lim EY, Tang IP, Peyman M, et al. 3 Tesla magnetic resonance imaging noise in standard head and neck sequence does not cause temporary threshold shift in high frequency[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2015, 272(11): 3109-3113.
- [8] Jin C, Li H, Li X, et al. Temporary hearing threshold shift in healthy volunteers with hearing protection caused by acoustic noise exposure during 3-T multisequence MR neuroimaging[J].

- Radiology, 2018, 286(2): 602-608.
- [9] Coté CJ, Wilson S. Guidelines for monitoring and management of pediatric patients before, during, and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures[J]. *Pediatr Dent*, 2019, 41(4): 26E-52E.
- [10] Boriosi JP, Eickhoff JC, Klein KB, et al. A retrospective comparison of propofol alone to propofol in combination with dexmedetomidine for pediatric 3T MRI sedation[J]. *Paediatr Anaesth*, 2017, 27(1): 52-59.
- [11] Schulte-Uentrop L, Goepfert MS. Anaesthesia or sedation for MRI in children[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2010, 23(4): 513-517.
- [12] Carter BS, Brunkhorst J. Neonatal pain management[J]. *Semin Perinatol*, 2017, 41(2): 111-116.
- [13] Sahoo S, Kaur M, Tripathy HK, et al. Comparative evaluation of midazolam and clonidine as pediatric oral premedication[J]. *Anesth Essays Res*, 2013, 7(2): 221-227.
- [14] Gupta A, Dalvi NP, Tendolkar BA. Comparison between intranasal dexmedetomidine and intranasal midazolam as premedication for brain magnetic resonance imaging in pediatric patients: a prospective randomized double blind trial[J]. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2017, 33(2): 236-240.
- [15] Baleine J, Milési C, Mesnage R, et al. Intubation in the delivery room: experience with nasal midazolam[J]. *Early Hum Dev*, 2014, 90(1): 39-43.
- [16] Yildirim SV, Guc BU, Bozdogan N, et al. Oral versus intranasal midazolam premedication for infants during echocardiographic study[J]. *Adv Ther*, 2006, 23(5): 719-724.
- [17] 杨净月, 徐美玉. 新生儿机械通气的镇痛、镇静药物治疗[J]. *江苏医药*, 2019, 45(6): 614-618.
- [18] 石海艳. 咪达唑仑治疗癫痫持续状态的研究进展[J]. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2016, 25(3): 166-167.
- [19] 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.

( 本文编辑: 万静 )

· 消息 ·

## 2020年《中国当代儿科杂志》征稿征订启事

《中国当代儿科杂志》是由中华人民共和国教育部主管、中南大学及中南大学湘雅医院主办的国家级儿科专业学术期刊。本刊为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),中国科学引文数据库(CSCD)核心期刊,北京大学图书馆中文核心期刊和国际权威数据库美国MEDLINE/PubMed、美国《化学文摘》(CA)、美国EBSCO、荷兰《医学文摘》(EM)及世界卫生组织西太平洋地区医学索引(WPRIM)收录期刊,同时被中国学术期刊(光盘版)、中国科学院文献情报中心、中国社会科学院文献信息中心评定为《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊,并获评2016中国国际影响力优秀学术期刊。2019年9月进入国家首批发布的临床医学领域高质量科技期刊目录,这将推动同等水平的国内外期刊等效使用。

本刊内容以儿科临床与基础研究并重,反映我国当代儿科领域的最新进展与最新动态。辟有论著(临床研究、罕见病/疑难病研究、病例分析、儿童保健、流行病学调查和实验研究)、临床经验、专家讲座、述评、综述及国外儿科动态等栏目。读者对象主要为从事儿科及相关学科的临床、教学和科研工作者。

本刊为月刊,每月15日出版,向国内外公开发行人。欢迎全国各高等医学院校,各省、市、自治区、县医院和基层医疗单位,各级图书馆(室)、科技情报研究所及广大医务人员和医学科技人员订阅。每期定价20元,全年240元。邮发代号:国内42-188;国外3856(BM)。可通过全国各地邮局订阅或直接来函与本刊编辑部联系订阅。

向本刊投稿一律通过网上稿件处理系统(www.zgddek.com),免审稿费,审稿周期2~4周。欲详细了解本刊,请扫描下方二维码或微信公众平台二维码。网站提供免费全文下载。



杂志官方网址



微信公众平台

《中国当代儿科杂志》编辑部