

## 研究计划书

1. 诚信申明  
本研究保证操作严格按照试验规程和数据记录的真实性和完整性；无相关利益冲突。
2. 研究题目  
0.25mg/kg 艾司氯胺酮滴鼻复合口服咪唑安定糖浆用于小儿术前镇静的临床序贯研究
3. 研究计划书版本号  
1.0
4. 经费来源  
上海市科学技术委员会基金 (20DZ2306700)
5. 研究事项执行流程图 (表 1), 附 SPIRIT 模版

表 1. 研究方案入选、干预及评估

	研究阶段							
	纳入	分配	分配后				完成	
时间点	研究前 1 天	研究当日	患者 入术 前镇 静室 即刻	入 术前 镇静 室即 刻至 30mi n (间 隔 5min )	入手 术室 即刻 至拔 管后	入苏 醒室 即刻 至 60mi n (间 隔 15mi n)	etc.	患儿苏醒 60min, 满 足出室标准
纳入:								
纳入筛选	X							
知情同意	X							
分配		X						
干预:								
[随机分为 0.25mg/kg 艾司氯胺 酮复合口服咪唑安 定糖浆及单次口服咪 唑安定糖浆]			↔					
评估:								
[体重]	X	X						
[身高]	X	X						

[年龄]	X	X						
[性别]	X	X						
[ASA 分级]	X	X						
[咪达唑仑剂量]			X					X
[镇静水平评分]				X		X		X
[分离焦虑]					X			X
[面罩接受度]					X			X
[静脉穿刺接受度]					X			X
[收缩压]			X	X	X	X		X
[心率]			X	X	X	X		X
[脉氧饱和度]			X	X	X	X		X
[Watcha 评分]						X		X
[术后恶心呕吐]						X		X

## 6. 研究背景

需要实施手术的对象在术前阶段往往倍感紧张焦虑。而对于小儿来说，术前与父母或家人分离会出现更为严重的焦虑。而严重的焦虑会导致小儿的不配合，增加麻醉实施的难度。术前父母的陪伴、恰当的医患交流、术前镇静以及其他办法是有效缓解小儿紧张焦虑情绪的方法，其中药物镇静是运用最广泛也是最有效的方法。理想的术前用药需要包括起效快、持续时间短、用药途径简单易接受、副作用小、减少疼痛以及自主神经反射的特点。但目前术前用药的方式和剂量未有特定的共识。

咪唑安定是一种短效苯二氮卓类药物，有抗焦虑、遗忘、催眠、抗惊厥和骨骼肌松弛的作用。口服咪唑安定糖浆也是目前最常用的术前镇静的的手段。已有联合口服咪唑安定和氯胺酮的报道，结果显示联合两种药物能产生更好的镇静效果和更高的分离评分，但此篇文献中所使用的氯胺酮剂量偏大（2.5mg/kg）。另一篇右美联合氯胺酮作为术前用药的研究论文，显示氯胺酮的剂量同样偏大（2mg/kg）。艾司氯胺酮作为左旋氯胺酮，有更强的效价和更少的副作用。

## 7. 研究目的

因此本研究试图研究小剂量的艾司氯胺酮（0.25mg/kg）联合咪唑安定是否能有效减少单纯口服咪唑安定的用量并产生良好的抗焦虑和镇静作用，从而使更多的幼儿能得到更舒适更安全的术前体验。

## 8. 纳入和排除标准

纳入标准：选择 1-6 岁，ASA1-2，择期行普外科、泌尿外科或其他体表手术的儿童。

排除标准：体重超过 30kg，近期有上呼吸道感染或者明显鼻炎流鼻涕儿童，心理疾病、严重中枢系统疾病，颅内压增高，合并其他严重心肺疾病儿童；术前用过其他镇静药物；对

咪唑安定或者艾司氯胺酮过敏儿童。家长拒绝使用术前用药。

#### 9. 设计方案，设计模式图，附 SPIRIT 模版

术前准备时间大于 30-40 分钟，入术前准备室后，放置于推床上，并开始氧饱和度监测和无创血压监测，并记录基础值心率、血压。然后根据分组情况给予经鼻给予小剂量艾司氯胺酮 (0.25mg/kg, 容量 0.3mL。还是其他剂量需要预实验) 复合口服咪唑安定糖浆或单纯口服咪唑安定糖浆。并根据序贯法，设置剂量变化值分别为 0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、0.55 及 0.6 mg/kg。根据 Excel 表格，给予相应剂量的咪唑安定，并每隔 5min 记录血压、心率及氧饱和度以及镇静程度评分直至 30min，同时观察药物副作用，如呕吐、精神症状以及呼吸抑制等。30min 后与家长分离，并进行分离焦虑评分、面罩接受程度评分以及开通静脉反应。如分离后至入手术室并过床后，分离焦虑评分 $<2$ ，则咪唑安定的剂量足够，判定为成功；如果成功，下一个病例有 1/9 的可能减少一个等级的剂量，8/9 的可能维持原有剂量。如果分离焦虑评分 $\geq 2$  分则判定失败；如果失败，下一个病例增加一个等级的剂量，以此类推。最后纪录手术时间、苏醒拔管时间、拔管后 15、30、45、60min 镇静评分、其他副作用。设计模式图见图 1

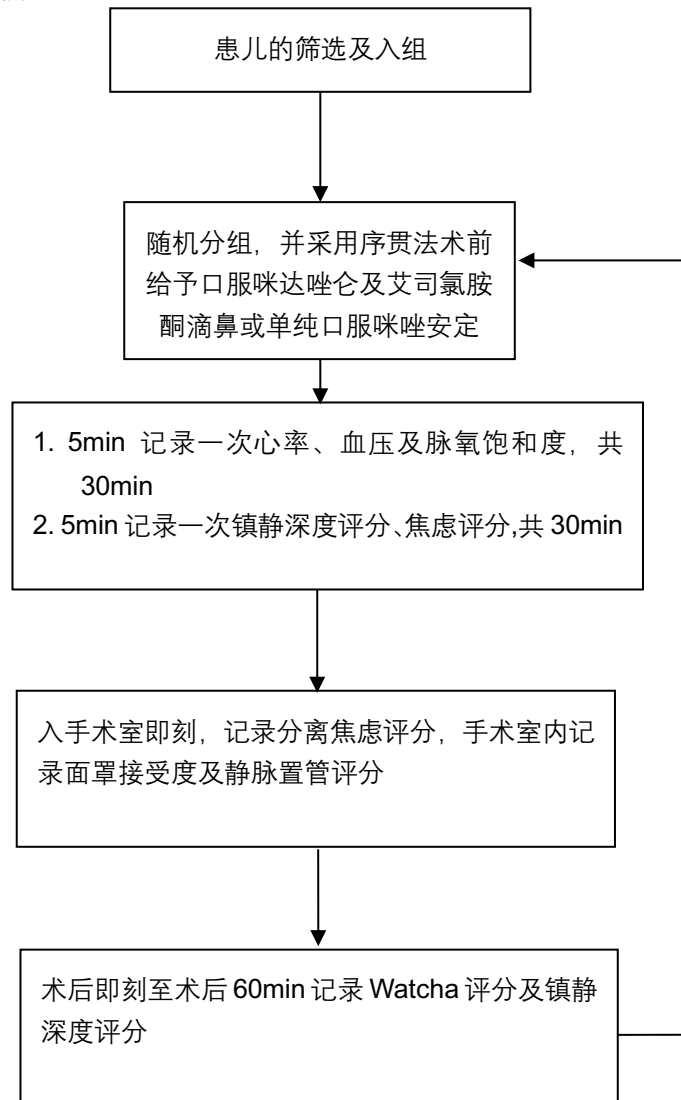


图 1 方案设计模式图

#### 10. 样本量估算

本研究使用序贯法，根据以往研究结果 20-40 例可以计算出剂量的稳定估计值，故本研

究每组纳入 40 例样本量。

#### 11. 随机和隐蔽分组的方法

使用 SPSS 生成随机数并将患儿根据随机数随机分入联合艾司氯胺酮和单纯口服咪唑安定组。

#### 12. 盲法

本研究采用偏倚硬币法决定药物剂量，药物剂量由一位麻醉医生管理（不参与研究的实施）。研究中，给药由一位不涉及评估的护士独立完成，由另一位不知道药物剂量的麻醉护士完成观察指标的监测、记录及整理。最后的指标的有效性及其统计分析由另一位麻醉医生完成，其对药物的剂量也不知晓。直到统计完成后才对药物剂量揭盲。不可避免的是，如果研究过程出现严重不良反应，则采取紧急揭盲。

#### 13. 测量指标

主要指标包括：口服咪达唑仑剂量，由偏倚硬币序贯法得到，为患儿入术前镇静室时产生。

次要指标：镇静水平评分，分术前和术后，术前时间点为患儿入术前镇静室至 30min，每隔 5min 测量一次；术后时间点为拔管入苏醒室至 60min，每隔 15min 测量一次。

分离焦虑：术前时间点为患儿入术前镇静室至 30min，每隔 5min 测量一次。

面罩接受度：为入手术室麻醉诱导即刻。

静脉穿刺接受度：入手术室静脉穿刺时。

安全性指标：Watcha 评分：拔管入苏醒室至 60min，每隔 15min 测量一次。

术后恶心呕吐：术后苏醒期。

#### 14. 对参试者有效性认定的定义

如研究过程中出现违背研究方案的情况，则此病例给予剔除。如出现严重不良反应需要紧急揭盲的，则研究终止。但此病例仍进入最后的全分析集。

#### 15. 不良事件和不良反应的定义、鉴定方法和管理制度

不良反应包括：用药后低血压：收缩压低于基础值 20%。

用药后心动过缓：心率低于基础值 15%。

用药后矛盾反应：表现为患儿用药后出现难以解释的烦躁反应及言语。

呼吸抑制：表现为脉氧饱和度低于 95%，呼吸不规则或消失。

术后烦躁：表现为术后患儿出现烦躁情绪，无法控制的体动，肢体僵直等。

术后恶心呕吐：表现为苏醒期恶心呕吐。

#### 16. 伦理考量

本研究通过上海儿童医学中心伦理委员会审核及批准，审核内容包括研究计划书，知情同意书，研究者简历。本研究开始前，和患儿监护人充分沟通知情同意，告知可能的收益及潜在的风险。签署知情同意书后给予入组。

#### 17. 参试者的招募

患儿由研究前一天行纳入标准的筛选，签署知情同意书后，行基本信息的提取，研究当日通过 EXCEL 得到偏移硬币序贯法的咪达唑仑剂量，所由一位不参与研究操作实施的麻醉医生完成选用剂量的操作。

#### 18. 参试者一般信息的收集

由一位麻醉医生进行患儿的筛选及知情同意书的签署及基线指标的记录，同时管理选用的药物剂量；一位麻醉护士行术前用药；另一位麻醉护士完成研究指标的监测及记录，并对数据进行整理。由另一位麻醉医生完成数据的有效性及其统计学分析。

#### 19. 基线指标和观测项目

基线指标包括：身高、体重、性别、年龄、ASA 分级

#### 20. 标准操作规程

术前准备时间大于 30-40 分钟，入术前准备室后，放置于推床上，并开始氧饱和度监测和无创血压监测，并记录基础值心率、血压。然后根据分组情况给予经鼻给予小剂量艾司氯胺酮 (0.25mg/kg, 容量 0.3mL。还是其他剂量需要预实验) 复合口服咪唑安定糖浆或单纯口服咪唑安定糖浆。并根据序贯法，设置剂量变化值分别为 0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、0.55 及 0.6 mg/kg。根据 Excel 表格，给予相应剂量的咪唑安定，并每隔 5min 记录血压、心率及氧饱和度以及镇静程度评分直至 30min，同时观察药物副作用，如呕吐、精神症状以及呼吸抑制等。30min 后与家长分离，并进行分离焦虑评分、面罩接受程度评分以及开通静脉反应。如分离后至入手术室并过床后，分离焦虑评分 $<2$ ，则咪唑安定的剂量足够，判定为成功；如果成功，下一个病例有 1/9 的可能减少一个等级的剂量，8/9 的可能维持原有剂量。如果分离焦虑评分 $\geq 2$  分则判定失败；如果失败，下一个病例增加一个等级的剂量，以此类推。最后纪录手术时间、苏醒拔管时间、拔管后 15、30、45、60min 镇静评分、其他副作用。

#### 21. 统计分析方法

通过 isotonic 回归确定口服咪达唑仑 ED<sub>90</sub> 及可信区间。计量资料用均数+标准差或中位数 (四分位数间距) 表示，计数资料用率表示。P $<0.05$  则表示有显著性差异。

#### 22. 参试者管理制度

严格遵守研究方案及盲法的实施。

#### 23. 标本管理制度

无

#### 24. 药品和器材管理制度

药物的储存、核对和使用符合我院临床药物管理操作规程。

#### 25. 数据管理制度

一位麻醉护士完成研究指标的监测及记录，并对数据进行整理及归档。由另一位麻醉医生完成数据的有效性 & 统计学分析。

#### 26. 数据安全与监察委员会的组成和工作职责

数据只用于本研究，不涉及患儿隐私。

#### 27. 研究团队

成员来自于上海儿童医学中心麻醉科和国际和平妇幼保健院麻醉科

卞勇 主要参与数据收集及后期数据的处理及统计及后期论文的部分写作

周思易 参与研究数据的监测记录及整理

侯慧艳 数据收集及课题经费支持

徐韬 实验设计和管理

黄悦 研究理念和实验设计

#### 28. 知识产权

无

#### 29. 发表计划

研究计划开展两个月；发表 SCI 一篇。

#### 30. 原始数据共享计划

以 CRF 表的形式行数据采集；原始资料将由 ResMan 保管

#### 31. 试验结束后对参试者的治疗和管理

寻找咪达唑仑及艾司氯胺酮复合使用的最佳剂量，增加这一儿童术前用药的有效性及安全性。