

论著·临床研究

非线性混合效应模型基于异速生长方程拟合上下法实验数据
确定儿童右美托咪定半数有效量许文音¹, 黄贞玲², 黄咏磊², 张瑞冬¹, 王璐¹, 张莺¹, 白洁¹, 郑吉建¹

1. 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心麻醉科, 上海 200127; 2. 上海交通大学医学院附属仁济医院麻醉科, 上海 200001

[摘要] **目的**·探索采用非线性混合效应模型基于异速生长方程拟合上下法临床实验数据, 以确定儿童半数有效量 (median effective dose, ED_{50}) 的可行性。**方法**·对22例2~12岁阻塞型睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OSA) 患儿采用右美托咪定复合艾司氯胺酮诱导睡眠并实施气道镜检查 (drug-induced sleep endoscopy, DISE)。患儿静注艾司氯胺酮0.5 mg/kg, 同时开始静脉输注预设剂量右美托咪定10 min, 如置入内镜时无体动和/或呛咳并完成DISE检查视为镇静成功, 反之为镇静失败。根据上下法确定右美托咪定剂量, 初始剂量1.0 $\mu\text{g/kg}$ (剂量间隔1.2倍)。10 min后开始DISE检查。Dixon-Massey公式和非线性混合效应模型拟合用于计算 ED_{50} 。**结果**·9例OSA患儿镇静成功, 13例患儿失败。Dixon-Massey公式计算的右美托咪定 ED_{50} 值1.9 $\mu\text{g/kg}$ 与非线性混合效应模型拟合值2.0 $\mu\text{g/kg}$ 相似。引入异速生长方程模型拟合效果显著改善 ($P<0.05$), 将成人体质量标准化为70 kg后, 儿童 ED_{50} 和 ED_{95} 值分别为 $5.76\times(\text{体质量}/70)$ $\mu\text{g/kg}$ 和 $11.5\times(\text{体质量}/70)$ $\mu\text{g/kg}$, 量效关系的斜率为4.25。**结论**·上下法实验数据可采用非线性混合效应模型基于异速生长方程拟合。相比Dixon-Massey公式的优点是可同时确定药物 ED_{50} 、 ED_{95} 以及量效关系的斜率, 且这种方法有助于确定协变量的影响。

[关键词] 儿童; 右美托咪定; 非线性混合效应; 异速生长; 上下法**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.10.007 **[中图分类号]** R969 **[文献标志码]** A

Half effective bolus dose of dexmedetomidine of children derived from the up-and-down experimental data based on the analysis of nonlinear mixed effects model with allometric equation

XU Wen-yin¹, HUANG Zhen-ling², HUANG Yong-lei², ZHANG Rui-dong¹, WANG Lu¹, ZHANG Ying¹, BAI Jie¹, ZHENG Ji-jian¹

1. Department of Anesthesiology, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China; 2. Department of Anesthesiology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200001, China

[Abstract] **Objective**·To explore the application of nonlinear mixed effects model based on the allometric equation on up-and-down data to determine the half effective dose (ED_{50}) in pediatric patients. **Methods**·Twenty-two pediatric patients aged 2 to 12 years with obstructive sleep apnea (OSA) who were undergoing drug-induced sleep endoscopy (DISE) were enrolled. All patients received intravenous bolus S^+ -ketamine 0.5 mg/kg. At the same time, a predetermined bolus dose of dexmedetomidine was infused continuously over 10 min for anesthesia induction. The bolus dose of dexmedetomidine was calculated according to the Dixon up-and-down method with initial dose 1.0 $\mu\text{g/kg}$ and step size 1.2 times. DISE was conducted 10 min after dexmedetomidine infusion, and the response of the patients to the procedure was recorded. Dixon-Massey formula and nonlinear mixed effects model fitting are used to calculate ED_{50} . **Results**·There were 9 and 13 children with successful and failed sedation. The value of dexmedetomidine ED_{50} 1.9 $\mu\text{g/kg}$, calculated by Dixon-Massey formula was similar to the fitting value, 2.0 $\mu\text{g/kg}$, of nonlinear mixed effects model. The introduction of allometric equation significantly improved the model ($P<0.05$). After normalizing adults' body weight to 70 kg, the ED_{50} and ED_{95} were $5.76\times(\text{body weight}/70)$ $\mu\text{g/kg}$ and $11.5\times(\text{body weight}/70)$ $\mu\text{g/kg}$, and the slope (γ) of the dose-response relationship of dexmedetomidine is 4.25. **Conclusion**·The experimental data from the up-and-down method can be fitted with a nonlinear mixed effects model based on the allometric equation. Compared with the Massey formula, the advantage is that the ED_{50} , ED_{95} and γ can be determined at the same time, and this method helps to determine the possible effect of covariates.

[Key words] children; dexmedetomidine; nonlinear mixed effects; allometric; up-and-down method

气道镜检查为疼痛刺激性诊疗操作, 单纯镇静不能完全满足临床需求。艾司氯胺酮是氯胺酮的右旋对映体, 有镇痛作用但对呼吸和心血管影响小。理论上, 艾司氯胺酮与右美托咪定联合使用可能产生有益的互补作用^[1]。

[基金项目] 上海市科学技术委员会医学引导类 (中、西医) 科技支撑项目 (17411965500)。**[作者简介]** 许文音 (1972—), 女, 主治医师, 学士; 电子信箱: xwy8@sina.com。**[通信作者]** 黄咏磊, 电子信箱: 8771@renji.com。**[Funding Information]** Shanghai Science and Technology Commission Medical Guidance (Chinese and Western Medicine) Science and Technology Support Project (17411965500)。**[Corresponding Author]** HUANG Yong-lei, E-mail: 8771@renji.com。**[网络首发]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2045.R.20210918.1715.028.html> (2021/9/22 15:19:16)

我们前期发现,阻塞型睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)患儿药物诱导睡眠后实施气道镜(drug-induced sleep endoscopy, DISE)检查时,右美托咪定复合氯胺酮同步给药是比较合适的麻醉方案^[2],但未确定右美托咪定的量效关系。随后,我们对OSA患儿同步给予0.5 mg/kg艾司氯胺酮和持续输注右美托咪定诱导睡眠并实施气道镜检查,采用Dixon法确定了右美托咪定的半数有效负荷量(待发表资料)。儿童区别于成人的特点是“生长和发育”,年龄、体质量、体型同步增长,彼此互为共线性关系并可能伴随药效学改变^[3]。本研究旨在探索非线性混合效应模型基于异速生长方程拟合上下法临床实验数据确定半数有效量(median effective dose, ED₅₀)的可行性,讨论2种方法的结果的差异及其优缺点。

1 对象与方法

1.1 研究对象

纳入2020年8月—2021年2月上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心五官科收治的年龄2~12岁、ASA分级Ⅰ和Ⅱ级的OSA患儿,性别不限。入选标准为OSA患儿体检结果与已有检查如鼻咽部侧位X线摄片、多导睡眠监测等不一致。排除标准为近期罹患上呼吸道感染,或已知对研究药物有过敏反应等,或ASA分级Ⅱ~Ⅳ级以及合并先心、肺炎和高热等夹杂症患儿。研究原始方案已获上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心伦理委员会批准(SCMCHIRB-K2018087),并获得患儿监护人签署知情同意。

1.2 实验药品

静脉注射艾司氯胺酮(批号201016BL,江苏恒瑞医药股份有限公司),右美托咪定(批号20041731,扬子江药业集团有限公司),静注阿托品(批号20200402,湖北兴华制药有限公司)。

1.3 麻醉方法

所有患儿均不使用术前药,入手术室后开放外周静脉。连接麻醉监护仪连续监测心电图、心率、血压和氧饱和度(SpO₂)等重要生命体征。患儿不吸氧、自主呼吸状态下取仰卧位。静脉注射艾司氯胺酮0.5 mg/kg;同时开始输注右美托咪定负荷量,持续10 min;随后以相同剂量按每小时静脉输注维持。评估患儿镇静深度,当Ramsay镇静评分>5分后开始检查^[4]。

右美托咪定起始负荷剂量为1 μg/kg,剂量间距为1.2倍。患儿置入内镜无任何不适并顺利完成DISE检查视为镇静成功;如发生体动和/或呛咳且无法完成DISE检查视为镇静失败。前1例患儿镇静成功或失败时,则下1例患儿右美托咪定负荷剂量降低或增加20%(计算得到的负荷剂量通过保留小数点后2位以增加配置精度)。镇静失败患儿随后分次静注艾司氯胺酮0.5 mg/kg直至获得满意镇静深度以完成检查。患儿血氧饱和度低于85%则暂停操作并吸氧;若发生心动过缓(2~10岁儿童心率<60次/min,10岁以上儿童心率<50次/min^[5]),则静注阿托品0.01 mg/kg。

1.4 观察指标

主要指标为每个患儿用药后首次尝试DISE检查的结果(成功或失败)。其他观察指标包括患儿基础状态下、输注右美托咪定负荷剂量5 min、输注右美托咪定负荷剂量10 min和检查时的生命体征及用药后不良反应。

1.5 统计学分析

数据分析统计采用Excel软件。符合正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用团体 t 检验,生命体征比较采用重复测量方差分析。定性资料以频数(百分比)表示并采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。按照Dixon上下法,当完成第6次成功-失败转换后不再招募新患者^[6]。采取下列2种方法计算复合0.5 mg/kg艾司氯胺酮时,右美托咪定半数有效负荷剂量:

① Dixon-Massey公式:计算OSA患儿DISE检查时的半数有效负荷量^[5]。

② S型最大效应公式:

$$P = D^{\gamma} / (D^{\gamma} + D_{50}^{\gamma}) \quad (1)$$

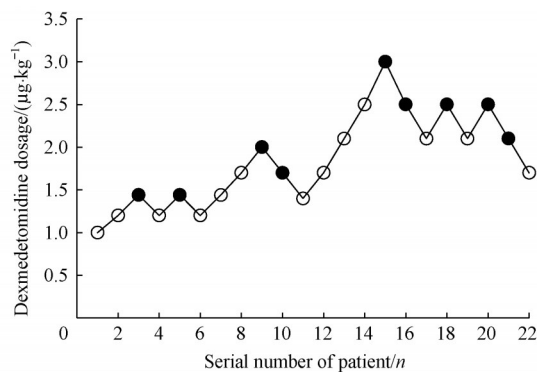
$$D^{\gamma} / (D^{\gamma} + 1/19D_{95}^{\gamma}) \quad (2)$$

公式(1)中, P 为镇静是否成功(成功 $P=1$,失败 $P=0$);换算后等价于公式(2)。 D 为右美托咪定剂量, D_{50} 和 D_{95} 分别为50%和95%患儿镇静成功的剂量, γ 为量效关系曲线的斜率。给予模型参数初始估计值,采用NONMEM软件拟合、优化 D_{50} 、 D_{95} 和 γ 等药效学参数^[7]。在考察体质量对 D_{50} 的影响时,首先将成人体质量标准化为70 kg,患儿体质量以(体质量/70)⁰方式(异速生长方程)引入上述公式,其他纳入量效关系模型探索的协变量包括年龄、性别、身高。自由度=1时,模型拟合目标函数的改变>3.84,表明协变量对药效学参数的影响有统计学意义($P < 0.05$)。

2 结果

2.1 一般情况

共纳入22例OSA患儿，镇静成功患儿以及镇静失败后追加艾司氯胺酮患儿均顺利完成检查。术后随访未发现与研究药物相关的不良反应发生。首次镇静成功和失败的患儿分别为9例和13例，图1示每例患儿的用药量和镇静效果。如表1所示，根据首次镇静结果将患儿分组后，镇静成功患儿的平均年龄、体质量、身高和右美托咪定负荷剂量均低于镇静失败的患儿，差异具有统计学意义（均 $P<0.05$ ），但2组性别构成的差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。



Note: Hollow dots indicate failed sedation and solid dots indicate successful sedation.
图1 患儿给药剂量和镇静效果
Fig 1 Administered dosage and sedative effect on patients

表1 纳入研究患儿的一般情况

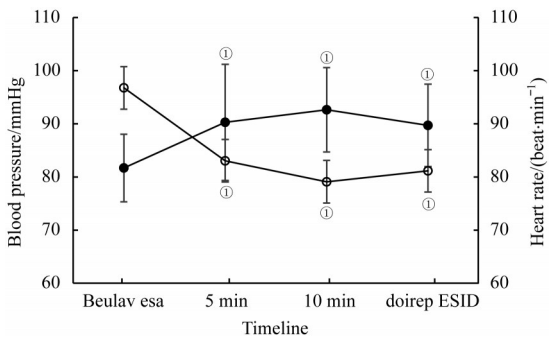
Tab 1 General condition of children included in this study

Item	Success (n=9)	Failure (n=13)	Total (n=22)
Age/year	5.0±2.1 ^①	8.4±2	7.0±2.6
Weight/kg	20.7±7.2 ^②	32.7±13.3	28±12.5
Height/cm	111.9±16.1 ^③	136±14.1	126±19.0
Sex (male/female)/n	3/6 ^④	8/5	11/11
Dose of dexmedetomidine /(µg·kg ⁻¹)	2.1±0.5 ^⑤	1.6±0.5	2.0±0.5

Note: ^① $P=0.001$, ^② $P=0.023$, ^③ $P=0.001$, ^④ $P=0.211$, ^⑤ $P=0.047$, compared to pediatric patients with failed sedation.

2.2 血流动力学和呼吸功能

如图2，研究期间各时点患儿平均动脉压相比基础值升高幅度约10%，心率降低幅度约为15%（相比基础值，均 $P<0.05$ ）。此外，所有患儿的 SpO_2 均维持在93%以上（数据未显示）。在DISE检查期间没有患儿发生心动过缓和严重的呼吸抑制。



Note: Hollow dots indicate heart rate and solid dots indicate blood pressure. ^① $P=0.000$, compared with beulavesa.
图2 患儿检查期间血压和心率的变化
Fig2 Variation in blood pressure and heart rate during examination

2.3 药效学分析

非线性混合效应分析公式（1）的结果见表2。不考虑协变量时模型拟合的目标函数（Obj）值是25.144。患儿性别不影响拟合结果；将患儿体质量标准化至成人70 kg体质量引入模型，拟合显著改善（ $\Delta Obj=-5.800$, $P=0.016$ ），但将其幂指数固定于0.75或求解时，模型拟合均无明显改善（均 $P>0.05$ ）；将患儿年龄中位数（8岁）和身高中位数（130 cm）引入模型，拟合也明显改善（均 $P<0.05$ ），但身高标准化改善模型的幅度低于体质量标准化。将体质量分别与年龄、身高同步引入模型，模型拟合并未进一步改善（均 $P>0.05$ ）。从模型的实用性角度、拟合值的生理意义等考虑，选择体质量标准化作为最终的药效学模型。

表2 模型拟合过程

Tab 2 Model matching process

Run	Covariate	Obj	Degree of Freedom	Comparison	ΔObj	P value
Run1	N/A	25.144	—	—	—	—
Run2	Sex	25.127	1	Run1	-0.017	0.896
Run3 ^①	WT/70	19.344	1	Run1	-5.800	0.016
Run4	(WT/70) ^{0.75}	19.896	1	Run3	-0.448	0.458
Run5	(WT/70) ⁰	18.983	2	Run3	-0.361	0.424
Run6	AGE/8	18.908	1	Run1	-6.236	0.013
Run7	HT/130	20.445	1	Run1	-4.689	0.030
Run8	Run3+AGE/8	18.179	1	Run3	-1.165	0.250
				Run6	-0.729	0.393
Run9	Run3+HT/130	18.309	1	Run3	-1.035	0.309
				Run7	-2.136	0.144

Note: ^①The final pharmacodynamics model; ⁰ the parameter needs to be fitted and solved. WT—the child's weight; HT—height; AGE—age. The median values of age and height of 22 children were 8 years and 130 cm.

OSA患儿采用右美托咪定复合0.5 mg/kg艾司氯胺酮麻醉诱导实施DISE检查时，右美托咪定的 ED_{50} 、 ED_{95}

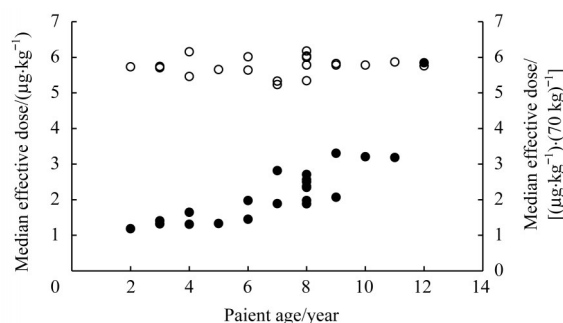
(如果有) 或其表达式见表3; 将成人质量标准化为 70 kg 后, 儿童 ED_{50} 和 ED_{95} 值分别为 $5.76 \times (\text{体质量}/70) \mu\text{g}/\text{kg}$ 和 $11.5 \times (\text{体质量}/70) \mu\text{g}/\text{kg}$, 量效关系的斜率为 4.25。不考虑协变量的情况下, 依据非线性混合效应模型计算的 ED_{50} 值 $2.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ (95%CI 1.46~2.54 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 与上下法 Dixon-Massey 公式的计算结果非常近似。如图 3, 患儿 *post hoc* 右美托咪定 ED_{50} 个体估计值 (实心圆点) 似乎随年龄增长而增加, 但用成人质量 70 kg 标准化 (空心圆

表 3 药效学模型参数拟合结果

Tab 3 Matching results of pharmacodynamics model parameters

Analysis model	$ED_{50}/(\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1})$	$ED_{95}/(\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1})$	γ
Dixon method	1.9 (1.4–2.6)	N/A	N/A
$P = D^{\gamma}/(D^{\gamma} + D_{50}^{\gamma})$			
Without a covariate	2.0 (1.46–2.54)	4.47 (0.65–8.29)	3.67 (0.22–7.12)
WT standardized	$5.76 \times (\text{WT}/70)$	$11.5 \times (\text{WT}/70)$	4.25 (1.47–7.03)

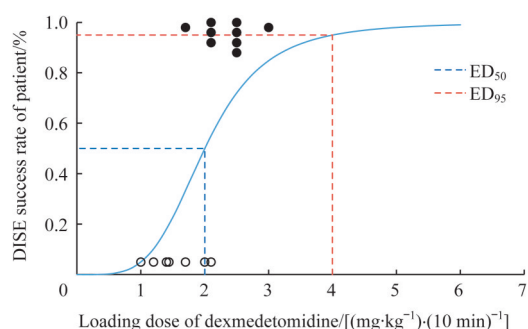
Note: Within the parentheses is 95% confidence interval. N/A—the value cannot be calculated; WT—the weight of the child.



Note: The relationship between half effective dose and age (solid dot ~ subadult) disappeared after adult weight standardization (hollow dot).

图 3 患儿个体 *post hoc* 右美托咪定 ED_{50} 估计值与年龄的关系

Fig 3 Relationship between age and estimated *post hoc* dexmedetomidine ED_{50} in individual children



Note: Hollow dots indicate failed sedation and solid dots indicate successful sedation.

图 4 复合艾司氯胺酮 0.5 mg/kg 时右美托咪定负荷剂量与患儿 DISE 成功率的量效关系

Fig 4 Dose-effect relationship between dexmedetomidine loading dose and DISE success rate in children combined with esketamine 0.5 mg/kg

3 讨论

本研究利用上下法实验数据, 采用 Dixon-Massey 公

点) 后半数有效量随年龄增加的关系消失, 提示右美托咪定半数有效量仅与患儿体质量有关, 而与其年龄无关。引入异速生长模型, 参数拟合稳定, 95%CI 范围收窄。图 4 表达的是复合艾司氯胺酮 0.5 mg/kg 时, 右美托咪定负荷剂量与患儿 DISE 成功概率之间的量效关系; ED_{50} 和 ED_{95} 分别为 $2.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ 和 $4.0 \mu\text{g}/\text{kg}$, 两者非常近似于本组患儿中位数体质量 25.1 kg 标准化为 70 kg 成人计算值 $2.03 \mu\text{g}/\text{kg}$ 和 $4.12 \mu\text{g}/\text{kg}$ 。

式和非线性混合效应分析 2 种方法计算获得的半数有效负荷量相似。但非线性混合效应分析的优点是可基于异速生长方程综合考虑患儿体质量的影响, 并可同时拟合剂量效应关系的斜率, 洞悉量效关系曲线的全貌。

α_2 肾上腺素能激动剂右美托咪定能模拟非快速眼动相睡眠, 即使大剂量给药也无明显呼吸抑制, 因此可作为小儿 DISE 检查的主要麻醉用药^[8-9]。但右美托咪定不适合单独用于侵袭性操作, 因为用量增加会导致严重心动过缓、低血压和苏醒时间显著延长^[9]。氯胺酮的镇痛、保留咽喉反射和不伴有呼吸抑制作用正好可弥补此种缺陷^[1]。艾司氯胺酮有相似作用但精神反应较轻、涎腺分泌减少和苏醒时间缩短, 副作用有所减少^[10]。因此, 本研究采用右美托咪定联合艾司氯胺酮作为 OSA 小儿行 DISE 检查的麻醉方案, 同时探求右美托咪定的半数有效负荷量。

Dixon 等^[6] 的上下法, 优点是较少的样本量即能获得可靠的结果, 缺点是难以洞悉形如图 4 的量效关系全貌。此外, 儿童的特点是“生长和发育”, 年龄、体质量、身高和体型同步增加, 器官功能也逐步完善, 且彼此互为共线性。Dixon-Massey 公式无法探知这些协变量的可能影响, 有时会使得结果难以解释。本研究阐明非线性混合效应模型分析法探测协变量影响的敏感性, 并试图建立半数有效量与其协变量之间的定量关系, 所幸的是结果证实了我们的猜想。目前的分析表明, 患儿体质量是确定右美托咪定负荷量的唯一因素, 此前的药代学研究也证实了这点且同样发现年龄并不影响右美托咪定的代谢^[11]。考虑到半数有效量的异速生长特点, 对于

同龄儿童,体质量越大相应的用量也越大,例如8岁24 kg和35 kg儿童其各自的半数有效量分别为1.94 $\mu\text{g/kg}$ 和3.24 $\mu\text{g/kg}$ 。非线性混合效应分析的优势至少体现在以下几方面:①可直观显示事后估计(*post hoc*)的个体 ED_{50} 与协变量的关系。②分析结果与Dixon-Massey公式的一致性很好。③事后估计值可能使给药剂量更接近“个体”所需。④可拟合剂量效应关系的斜率 γ 。 γ 较大时量效关系曲线陡直,剂量低于 D_{50} 时镇静成功的概率最小,而远大于 D_{50} 时则接近完全成功。 γ 较小时曲线平坦,较小的剂量变化不会引起效应的较大改变^[12]。确定量效关系曲线的全貌有助于进一步药理学研究的剂量确定。

本研究结果解释需考虑以下局限性:①个体 D_{50} 事后估计值依赖于样本“先验分布”。1例12岁体质量71 kg(图3)、体质量指数为27 kg/m^2 的患儿对拟合结果影响较大,将成人体质量标准化至70 kg可能异常增大拟合的典型值(但局限于研究人群时,对 D_{50} 的影响极小)。据此

计算的体质量70 kg成人的95%镇静成功负荷量需11.5 $\mu\text{g/kg}$,这个值显然偏大。提示类似研究应确保患儿同质性。但本研究的目的聚焦于方法学而非指导临床用药,我们不希望丢失有价值的信息,因而依然保留了这例患儿的数据。②量效关系的斜率 γ 很难拟合^[13]。研究中我们没有考虑随机效应或 D_{50} 与 γ 之间的相互作用。因此,虽然我们成功地验证了我们之前的结论,但尚需进一步在方法学及设计上进行改善,以使研究结论更接近于临床。

综上所述,复合艾司氯胺酮0.5 mg/kg , OSA患儿DISE检查诱导睡眠右美托咪定的半数有效负荷量是2.0 $\mu\text{g/kg}$ 。采用非线性混合效应模型基于异速生长方程可同时确定药物 ED_{50} 、 ED_{95} 以及量效关系的斜率,且这种方法有助于定量分析协变量的可能影响。但需注意研究对象的同质性。

参 · 考 · 文 · 献

- [1] Peltoniemi MA, Hagelberg NM, Olkkola KT, et al. Ketamine: a review of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthesia and pain therapy[J]. Clin Pharmacokinet, 2016, 55(9): 1059-1077.
- [2] 张剑蔚,宋蕴安,张瑞冬,等. 右美托咪定复合氯胺酮用于阻塞型睡眠呼吸暂停综合征患儿行药物诱导睡眠气道镜检查的可行性研究[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2021, 42(02): 151-154.
- [3] Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, et al. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children[J]. N Engl J Med, 2003, 349(12): 1157-1167.
- [4] Allen SM, Madrio ME. Ramsay sedation scale project: small, easy changes for a big effect on patient safety[J]. Crit Care Nurse, 2019, 39(4): 64-66.
- [5] Bush B, Tobias JD, Lin C, et al. Postoperative bradycardia following adenotonsillectomy in children: does intraoperative administration of dexmedetomidine play a role?[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2018, 104: 210-215.
- [6] Dixon WJ. The up-and-down method for small samples[J]. J Am Stat Assoc, 1965, 60(312): 967-978.
- [7] Beal SL, Sheiner LB. NONMEM user's guide[M]. San Francisco: NONMEM Project Group, University of California, 1992.
- [8] Ehsan Z, Mahmoud M, Shott SR, et al. The effects of anesthesia and opioids on the upper airway: a systematic review[J]. Laryngoscope, 2016, 126(1): 270-284.
- [9] Mahmoud M, Mason KP. Dexmedetomidine: review, update, and future considerations of paediatric perioperative and periprocedural applications and limitations[J]. Br J Anaesth, 2015, 115(2): 171-182.
- [10] Koinig H, Marhofer P. S⁺-ketamine in paediatric anaesthesia[J]. Paediatr Anaesth, 2003, 13(3): 185-187.
- [11] Pérez-Guillé MG, Toledo-López A, Rivera-Espinosa L, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine in children undergoing ambulatory surgery[J]. Anesth Analg, 2018, 127(3): 716-723.
- [12] Kazama T, Ikeda K, Morita K, et al. Comparison of the effect-site k_{e0} s of propofol for blood pressure and EEG bispectral index in elderly and younger patients[J]. Anesthesiology, 1999, 90(6): 1517-1527.
- [13] 陈怡琦,张马忠,王璐,等. 口服水合氯醛用于先天性心脏病患儿心脏彩超检查镇静的药效学[J]. 中华麻醉学杂志, 2014, 34(2): 199-202.

[收稿日期] 2021-06-15

[本文编辑] 张慧俊

