

· 循证医学 ·

昂丹司琼预防麻醉后寒战有效性和安全性的 Meta 分析

黄蓉 魏晓霞

【摘要】 目的 评价昂丹司琼预防麻醉后寒战的有效性和安全性。**方法** 计算机检索 Cochrane Library、PubMed、Embase、CNKI、万方、维普等数据库,检索时间为建库至 2018 年 8 月,纳入以昂丹司琼预防麻醉后寒战为研究目的,研究组为昂丹司琼,对照组为生理盐水或哌替啶或曲马多的随机对照试验,采用 RevMan 5.3 对数据进行 Meta 分析,根据不同对照组、不同麻醉方式及不同剂量进行亚组分析。**结果** 共纳入 16 项研究,1 443 例受试者。有效性方面,研究组寒战发生率明显低于生理盐水组 (RR = 0.42, 95% CI 0.35~0.51, $P < 0.001$);与哌替啶组 (RR = 0.68, 95% CI 0.44~1.05, $P = 0.09$)及曲马多组 (RR = 2.07, 95% CI 0.90~4.75, $P = 0.09$) 差异无统计学意义;在 3 个不同麻醉方式亚组 (RR = 0.44, 95% CI 0.36~0.54, $P < 0.001$), 2 个不同剂量亚组 (RR = 0.41, 95% CI 0.34~0.49, $P < 0.001$) 中,研究组寒战发生率明显低于生理盐水组。安全性方面,研究组术后恶心呕吐发生率明显低于生理盐水组 (RR = 0.27, 95% CI 0.16~0.46, $P < 0.001$)。**结论** 昂丹司琼可有效预防麻醉后寒战的发生,其效果与哌替啶、曲马多相当,并且可明显减少术后恶心呕吐的发生。

【关键词】 昂丹司琼;麻醉后寒战;有效性;安全性;Meta 分析

Efficiency and safety of ondansetron in preventing postanesthesia shivering: a meta-analysis

HUANG Rong, WEI Xiaoxia. Cangnan People's Hospital, Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325800, China

Corresponding author: HUANG Rong, Email: 75412835@qq.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficiency and safety of ondansetron in preventing postanesthesia shivering (PAS). **Methods** Using the computer to search the Cochrane Library, Pubmed, Embase and CNKI, WanFang, VIP databases. The time range of the search is from inception to August 2018. Randomized controlled trials (RCTs) that evaluated the efficiency and safety of ondansetron in the prevention of PAS were included in the Meta analysis. The experimental group was ondansetron, the control group was a placebo (saline) or pethidine or tramadol. RevMan 5.3 was used to perform the meta-analysis. Subgroup analysis was performed according to different control groups, different anesthesia methods and different doses. **Results** Sixteen RCTs with a total of 1 443 subjects were included. Compared with placebo (saline), ondansetron was associated with a significant reduction of PAS (RR = 0.42, 95% CI 0.35-0.51, $P < 0.001$); compared with meperidine group (RR = 0.68, 95% CI 0.44-1.05, $P = 0.09$) and tramadol group (RR = 2.07, 95% CI 0.90-4.75, $P = 0.09$), there was no statistical difference; in three different anesthesia subgroups (RR = 0.44, 95% CI 0.36-0.54, $P < 0.001$), in two different dose subgroups (RR = 0.41, 95% CI 0.34-0.49, $P < 0.001$), the incidence of shivering in the ondansetron group was significantly lower than in the placebo group. The incidence of nausea and vomiting was significantly lower in the ondansetron group than in the placebo group (RR = 0.27, 95% CI 0.16-0.46, $P < 0.001$). **Conclusion** Ondansetron can prevent PAS effectively, the effect is comparable to meperidine, tramadol, and significantly reduce the risk of postoperative nausea and vomiting.

【Key words】 Ondansetron; Post-anesthesia shivering; Efficiency; Safety; Meta-analysis

麻醉后寒战 (post-anesthesia shivering, PAS) 是手术最常见的并发症之一,发病率为 6.3%~66.0%^[1],是机体对麻醉后体核温度下降至寒战阈

值后的一种应激反应。寒战不仅会引起患者不适,加重伤口疼痛,还会引起耗氧量增加,二氧化碳产生增加,心输出量增加,并可能导致乳酸酸中毒等严重并发症^[2]。近几十年来,人们越来越关注 PAS 的防治,提出许多安全有效的物理方法,如加热空气毯和保持环境温度等,许多药物如哌替啶、曲马多、可乐定也被证实可有效防治 PAS^[3],但因以上

DOI:10.12089/jca.2019.08.016

作者单位:325800 温州市,温州医科大学附属苍南医院药剂科(黄蓉);福建省立医院药学部(魏晓霞)

通信作者:黄蓉,Email:75412835@qq.com

药物可能导致术后恶心呕吐 (postoperative nausea and vomiting, PONV)、低血压、心动过缓等不良反应,在临床应用中存在争议^[4]。有 Meta 分析显示昂丹司琼可明显降低 PAS 发生率^[5],但这项分析纳入的研究较少,且数据仅截止于 2016 年 7 月。最近,又有新的关于昂丹司琼预防 PAS 的研究发表。基于此,进行了更新的 Meta 分析,以全面评估昂丹司琼预防 PAS 的有效性和安全性。

资料与方法

资料来源 检索 Cochrane Library、PubMed、Embase、CNKI、万方数据库、维普中文科技期刊数据库,检索时间均为建库至 2018 年 8 月。英文检索词包括:ondansetron、shivering、anesthesia,中文检索词包括:昂丹司琼、恩丹西酮、麻醉、寒战、颤抖,以 AND 和 OR 为逻辑词进行组合检索。

纳入标准 昂丹司琼预防 PAS 为研究目的的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT); 试验组为昂丹司琼,对照组为生理盐水或哌替啶或曲马多;研究结果必须报告 PAS 的发生。排除了评论和信件。

结局指标及评价标准 主要结局为观察患者围术期 PAS 发生率及寒战的严重程度。PAS 发生率=组内发生寒战患者人数/组内患者总人数。次要结局为即安全性,观察患者围术期是否发生 PONV、低血压、心动过缓等不良反应。

文献筛选与质量评价 由 2 名研究者独立检索文献、阅读摘要及全文,并采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 版的文献质量评价标准,包括:随机序列的产生 (选择性偏倚)、随机分配隐藏 (选择性偏倚)、患者盲法 (实施偏倚)、结果评估者盲法 (测量偏倚)、是否明确退出与失访病例 (失访偏倚)、是否选择性报道 (报道偏倚) 及其他偏倚共 7 项,对纳入文献质量进行评估。当研究者出现意见分歧时,通过讨论解决或寻求第三方协助解决。绘制漏斗图对纳入研究的发表偏倚进行定性分析。

数据提取 制定文献登记表,从每项研究中提取以下数据:作者、发表年月、国家、试验设计、患者特征、样本量、手术类型、麻醉方式、干预措施及结局指标。

统计分析 采用 RevMan 5.3 软件对数据进行 Meta 分析,根据不同对照组、不同麻醉方式和不同剂量对各纳入研究进行亚组分析。各研究间的异质性检采用 χ^2 检验,若 $P > 0.1$, $I^2 < 50\%$,可认为多个

研究间异质性低,可采用固定效应模型进行分析;若 $P < 0.1$, $I^2 \geq 50\%$,则认为研究间异质性较高,采用随机效应模型进行分析,并进行敏感性分析,查找异质性的来源。计数资料以相对危险度 (RR) 及其 95% 可信区间 (CI) 表示,组间比较采用 Z 检验和 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

文献检索结果 检索到 42 篇文献,通过阅读摘要或全文,排除不符合纳入标准及重复研究的 24 篇,没有原始数据可提取的 2 篇,最终 16 项 RCT 研究^[6-21] 纳入了本次 Meta 分析,其中英文文献 11 篇^[6-16],中文文献 5 篇^[17-21],具体文献筛选流程和结果见图 1。

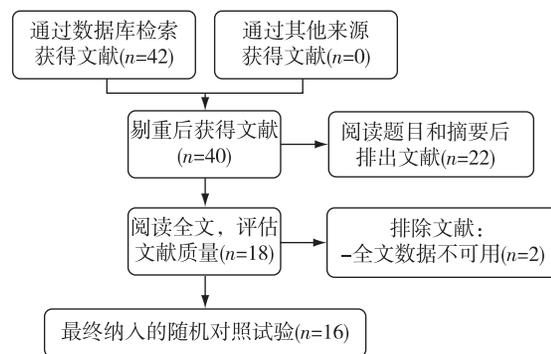


图 1 文献筛选流程及结果

试验特点及偏倚风险评估 16 项研究结果发表于 2000—2014 年,共纳入 1 443 例受试者,其中 605 例接受昂丹司琼 (4 或 8 mg), 145 例接受哌替啶, 110 例接受曲马多, 583 例接受生理盐水,涉及的麻醉类型包括全身麻醉 (GA)、脊髓麻醉 (SA) 和腰-硬联合麻醉 (CSE),具体特征见表 1。纳入的 16 项研究中,只有 5 项^[7,11,13-15] 产生了足够的随机序列, 3 项^[7,11,13] 报道了分配隐藏,国外的 11 项研究^[6-16] 均报道了双盲设计,而国内的 5 项研究^[17-21] 未提及盲法。

主要结局 所有研究都报道了 PAS 发生率,但各项研究对寒战的分级定义、观察时间不同,因此仅分析 PAS 发生率为主要结局,并根据不同对照组、不同麻醉方式、不同剂量进行亚组分析。

不同对照组亚组分析 不同亚组中的各研究间的统计学异质性均较低,采用固定效应模型进行 Meta 分析。16 项研究均进行了昂丹司琼与生理盐水的对比,结果显示,昂丹司琼组 PAS 发生率明显低于生理盐水组 (RR = 0.42, 95% CI 0.35 ~ 0.51, $P <$

表 1 纳入研究的基本特征

文献	国家	试验设计	患者特征	样本量	手术方式	麻醉方法	比较		结局指标
							研究组	对照组	
Nallam 等 2017 ^[11]	印度	随机,生理盐水对照,双盲	22~32 岁, ASA I—II 级	80	剖宫产	SA	昂丹司琼 4 mg	生理盐水 4 ml	寒战、恶心呕吐
Lakhe 等 2017 ^[10]	尼泊尔	随机,多个对照,双盲	18~65 岁, ASA I—II 级	90	妇科、骨科手术	SA	昂丹司琼 4 mg	生理盐水 4 ml、曲马多 0.5 mg/kg	寒战、恶心呕吐
Rai 等 2016 ^[13]	印度	随机,生理盐水对照,双盲	18~60 岁, ASA I—II 级	120	全科、耳鼻喉科、眼科手术	GA SA	昂丹司琼 8 mg 昂丹司琼 8 mg	生理盐水 4 ml 生理盐水 4 ml	寒战
Safavi 等 2015 ^[14]	伊朗	随机,生理盐水对照,双盲	18~65 岁, ASA I—II 级	60	下肢骨科手术	SA	昂丹司琼 8 mg	生理盐水 4 ml	寒战、恶心呕吐
Teymourian 等 2015 ^[16]	伊朗	随机,生理盐水对照,双盲	20~60 岁, ASA I—II 级	80	神经外科	GA	昂丹司琼 4 mg	生理盐水 4 ml	寒战
Safavi 等 2014 ^[15]	伊朗	随机,多个对照,双盲	16~65 岁, ASA I—II 级	120	下肢骨科手术	SA	昂丹司琼 8 mg	生理盐水 4 ml、哌替啶 0.2 mg/kg	寒战
Browning 等 2013 ^[7]	澳大利亚	随机,生理盐水对照,双盲	16~27 岁, ASA I—II 级	116	剖宫产	CSE	昂丹司琼 8 mg	生理盐水 4 ml	寒战
Abdollahi 等 2012 ^[6]	伊朗	随机,多个对照,双盲	ASA I—III 级	90	非体外循环冠状动脉旁路移植术	GA	昂丹司琼 8 mg	生理盐水 4 ml、哌替啶 0.4 mg/kg	寒战
Entezari 等 2012 ^[8]	伊朗	随机,多个对照,双盲	ASA I—II 级	90	妇科手术	GA	昂丹司琼 4 mg	生理盐水 2 ml、哌替啶 0.4 mg/kg	寒战、恶心呕吐
Kelsakaë 等 2006 ^[9]	土耳其	随机,多个对照,双盲	ASA I—II 级	75	未提及	SA	昂丹司琼 8 mg	生理盐水 4 ml、哌替啶 0.4 mg/kg	寒战
Powell 等 2000 ^[12]	美国	随机,生理盐水对照,双盲	18~60 岁, ASA I—II 级	82	整形外科、泌尿科手术	GA	昂丹司琼 4 mg	生理盐水 4 ml	寒战
单立刚等 2013 ^[18]	中国	随机,生理盐水对照	20~55 岁, ASA I—II 级	100	下腹部手术	CSE	昂丹司琼 8 mg	生理盐水 4 ml	寒战、恶心呕吐
曾振平等 2007 ^[17]	中国	随机,生理盐水对照	22~35 岁, ASA I—II 级	80	剖宫产	CSE	昂丹司琼 8 mg	生理盐水 4 ml	寒战、恶心呕吐
邹延红等 2007 ^[21]	中国	随机,多个对照	21~72 岁, ASA I—II 级	90	经皮肾穿刺取石术	CSE	昂丹司琼 8 mg	生理盐水 10 ml、曲马多 50 mg	寒战、恶心呕吐
刘德昭等 2004 ^[19]	中国	随机,多个对照	22~40 岁, ASA I—II 级	90	剖宫产	CSE	昂丹司琼 8 mg	生理盐水 10 ml、曲马多 50 mg	寒战、恶心呕吐
孙申等 2008 ^[20]	中国	随机,多个对照	18~60 岁, ASA I—II 级	80	妇科腹腔镜手术	GA	昂丹司琼 4 mg	生理盐水 10 ml、哌替啶 1.0 mg/kg、曲马多 100 mg	寒战

0.001); 5 项研究^[6,8-9,15,20]进行了昂丹司琼与哌替啶的对比,结果显示,两组差异无统计学意义($RR = 0.68, 95\% CI 0.44 \sim 1.05, P = 0.09$); 4 项研究^[10,19-21]进行了昂丹司琼与曲马多的对比,结果显示,两组差异无统计学意义($RR = 2.07, 95\% CI 0.90 \sim 4.75, P = 0.09$),异质性分别为 $I^2 = 18\%$ 和 $I^2 = 0\%$ (图 3)。

不同麻醉方式亚组分析 由于腰-硬联合亚组中各研究间异质性较大 ($I^2 = 59\%$),故采用随机效应模型进行分析。结果显示,与生理盐水组比较,3 种不同麻醉方式亚组 P 值均小于 0.001,合并后结果同样 ($RR = 0.44, 95\% CI 0.36 \sim 0.54, P < 0.001$),即无论采取哪一种麻醉方式,昂丹司琼均可明显降低 PAS 风险(图 4)。

不同剂量亚组分析 与生理盐水组比较,4 mg 和 8 mg 昂丹司琼两种给药剂量均可明显降低 PAS 风险 ($RR = 0.35, 95\% CI 0.24 \sim 0.51, P < 0.001$), ($RR = 0.44, 95\% CI 0.36 \sim 0.54, P < 0.001$),且两个剂量亚组间几乎无异质性 ($I^2 = 1.1\%$) (图 5)。

次要结局 有 9 项研究^[6,13-19,21]观察手术期间的血压、心率及血氧饱和度,结果显示,试验组与对

照组差异无统计学意义,但多数文中未列举具体数据,故难以比较。有 7 项研究^[8,11,14,17-19,21]观察 PONV 的发生率,因此次要结局主要对 PONV 发生进行对比分析,结果显示,与生理盐水组比较,昂丹司琼组 PONV 发生率明显降低 ($RR = 0.27, 95\% CI 0.16 \sim 0.46, P < 0.001$) (图 6)。

敏感性分析 排除一项 Browning 等^[7]研究后,各个亚组的异质性均有明显降低,这是所有纳入研究中唯一一项发现昂丹司琼不能预防 PAS 或降低寒战严重程度的研究,考虑该项研究为本次 Meta 分析异质性的主要相关。

发表偏倚 漏斗图左右不完全对称,有一项研究落在斜线之外,提示存在发表偏倚可能(图 7)。

讨 论

麻醉后寒战的发生机制至今尚不明确,可能与麻醉后体温调节中枢受抑制、各级神经中枢复苏的速度和顺序不同及低温环境、低温液体输注和冲洗等有关^[22]。目前研究证实,5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素、阿片受体等多种神经递质参与了这一过程^[3]。昂丹司琼作为一种选择性 5-HT₃受体阻滞

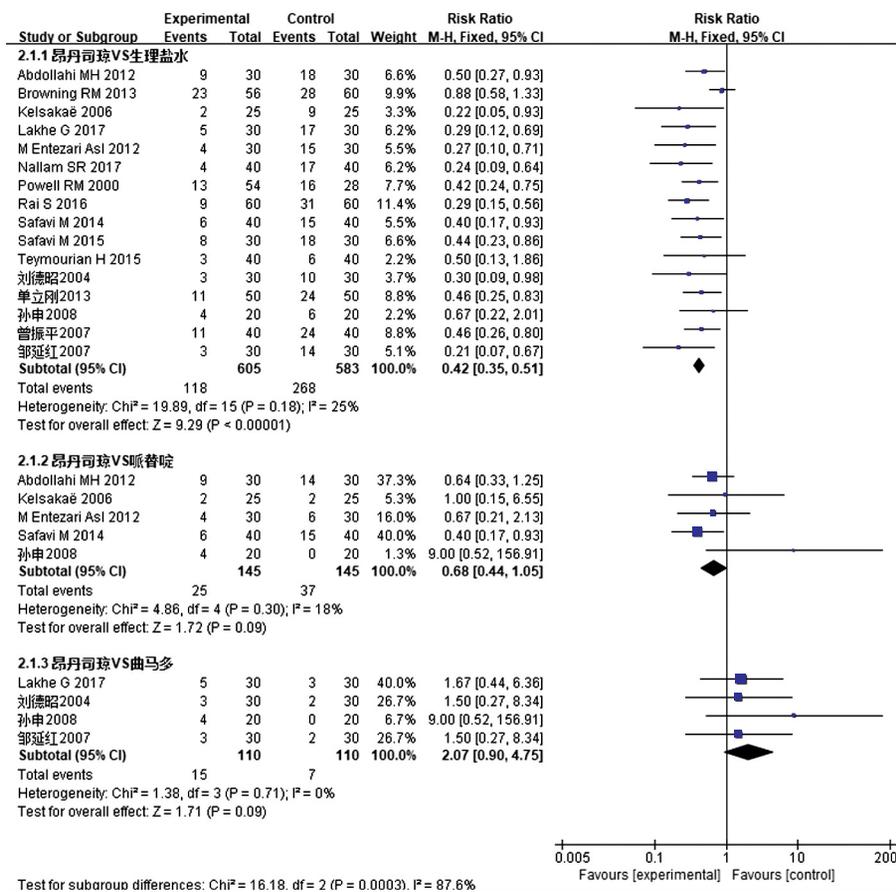


图 3 不同对照组亚组分析 PAS 发生率的森林图

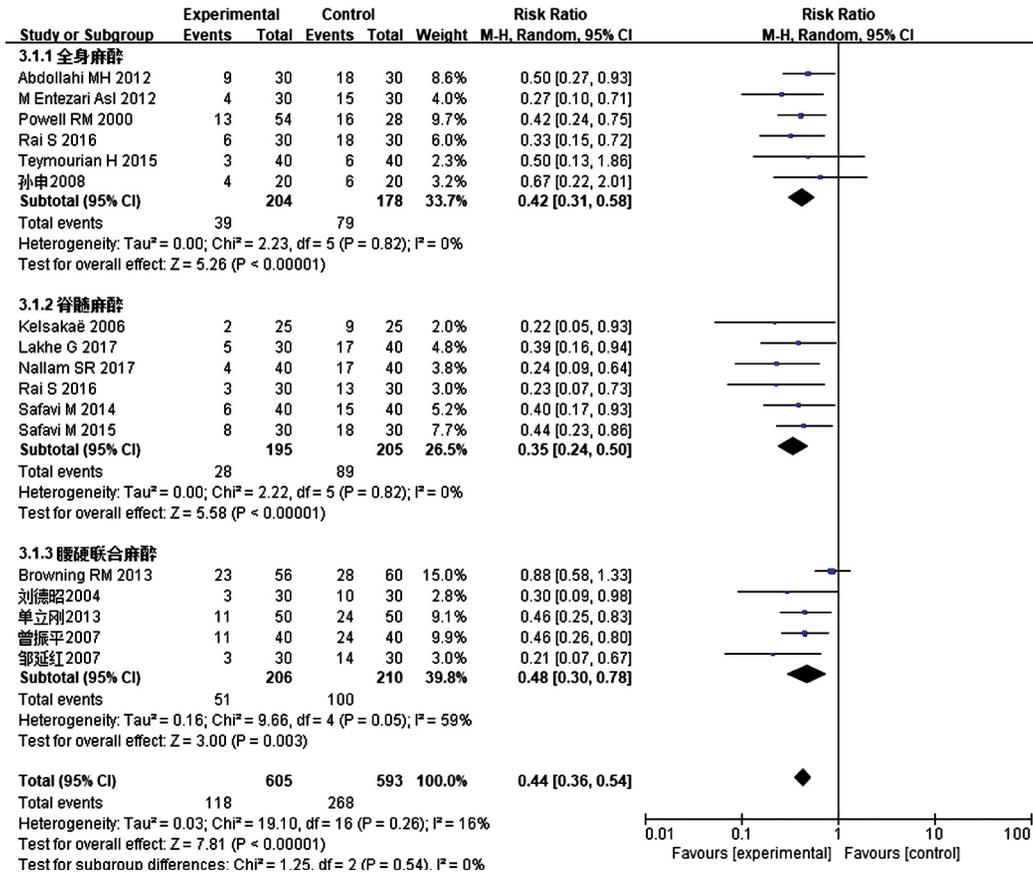


图 4 不同麻醉方式亚组 PAS 发生率的森林图

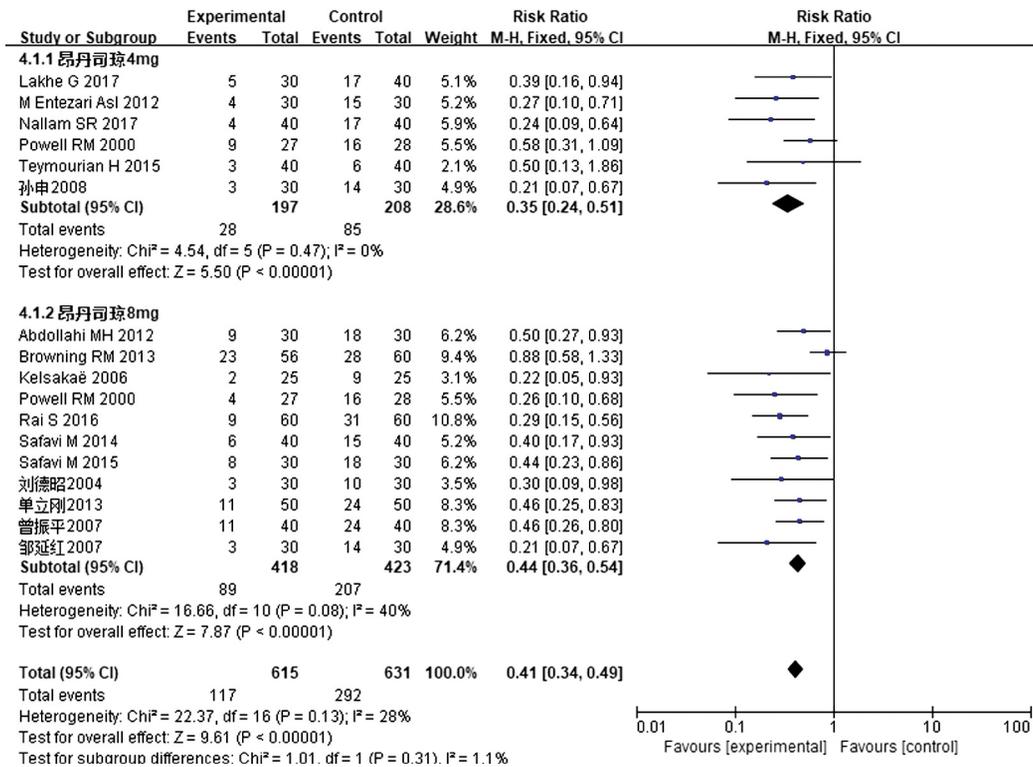


图 5 不同剂量亚组分析 PAS 发生率的森林图

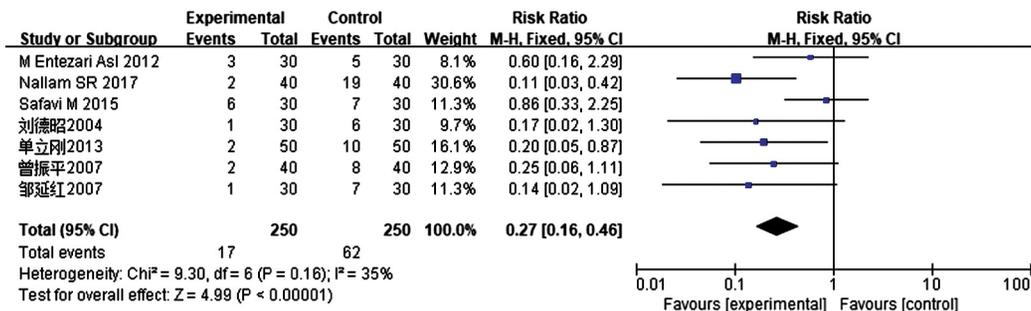


图 6 昂丹司琼组与生理盐水组 PONV 发生率比较的森林图

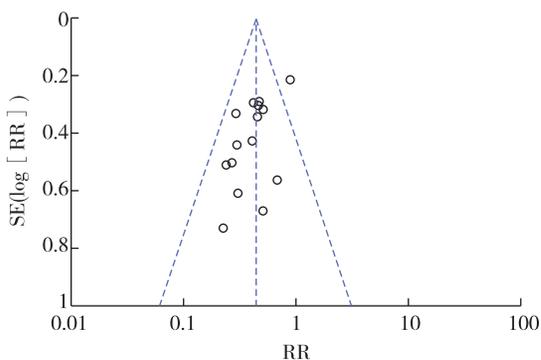


图 7 纳入研究的漏斗图

药,通常用于预防和治疗手术期间的恶心呕吐,其预防 PAS 的机制可能与其抑制了视前下丘脑区 5-HT 的再摄取有关^[5]。

16 项 RCT 试验均报道了 PAS 发生率,但评价寒战严重程度的标准有所不同,有 8 项研究采用 0~4 级评分(Wrench 分级法),3 项研究采用 0~3 级评分,还有 5 项研究没有对寒战程度进行分级评分,而且各个研究观察 PAS 的时点也有所不同,因此本次 Meta 分析只比较了 PAS 发生率,而没有对寒战程度进行对比分析。在 16 项研究中,只有 Browning 等^[7]的研究发现昂丹司琼不能预防 PAS 的发生,仔细阅读了这篇文献,发现研究中的人群是年轻的妊娠妇女,行腰-硬联合麻醉下的剖宫产手术,试验组和对照组分别有 13%和 7%的患者在麻醉前就出现了颤抖,研究者将这部分数据计入最终寒战人数,直接导致了两组间结果无统计学差异,也是导致该研究与其他研究存在较大异质性的主要原因。有研究认为,妊娠和围产期的颤抖与非妊娠人群的体温调节性颤抖有所不同,部分是对胎儿母体输血的免疫反应^[23]。

Powell 等^[12]研究发现,昂丹司琼与 PAS 发生率存在剂量依赖性,但在合并数据分析中未观察到类

似的结果,可能是与各研究中受试者体重不同,而昂丹司琼没有根据不同体重给药有关。

与之前的 Meta 分析^[5,24-25]比较,本文纳入了 2016 年之后发表的最新的 RCT 研究,进行了更细致的亚组分析,进一步强化了之前 Meta 分析的结论,但也存在一定的局限性。首先,16 项研究中只有少数几项研究产生了足够的随机序列和分配隐藏,国内的 5 项研究均未提及盲法,提示文献质量可能存在偏倚风险;其次,在纳入的研究中观察到中度异质性,漏斗图也提示可能存在发表偏倚,虽然通过敏感性分析找到异质性的来源,但仍将其保留;以上均可能影响 Meta 分析结果的可靠性。另外,本次纳入研究大部分集中在亚洲和中东地区,受试者均为 18 岁以上成人,未来还需要涉及更多地区、更多年龄层人群的多中心、大样本的设计严密的随机对照试验,来验证昂丹司琼预防麻醉后寒战的有效性和安全性。

本次 Meta 分析显示,昂丹司琼可明显降低麻醉后寒战的发生率,其效果与哌替啶、曲马多相当,与麻醉方式无关,且昂丹司琼可明显减少 PONV 的发生,无明显低血压、心动过缓等不良反应。

参 考 文 献

- [1] Piper SN, Rohm KD, Maleck WH, et al. Dolasetron for preventing postanesthetic shivering. *Anesth Analg*, 2002, 94 (1): 106-111.
- [2] 张洪,赵刚.麻醉后寒战的原因分析及治疗对策.当代医学, 2010, 16(2): 31-32.
- [3] Alfonsi P. Postanaesthetic shivering. *Epidemiology, pathophysiology and approaches to prevention and management*. *Minerva Anesthesiol*, 2003, 69(5): 438-442.
- [4] Sagir O, Gulhas N, Toprak H, et al. Control of shivering during regional anaesthesia: prophylactic ketamine and granisetron. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2007, 51(1): 44-49.
- [5] Li M, Hu X, Tan Y, et al. Meta-analysis of randomized

- controlled trials on the efficacy and safety of ondansetron in preventing postanesthesia shivering. *Int J Surg*, 2016, 35: 34-43.
- [6] Abdollahi MH, Forouzannia SK, Bagherinasab M, et al. The effect of ondansetron and meperidine on preventing shivering after off-pump coronary artery bypass graft. *Acta Med Iran*, 2012, 50(6): 395-398.
- [7] Browning RM, Fellingham WH, O'Loughlin EJ, et al. Prophylactic ondansetron does not prevent shivering or decrease shivering severity during cesarean delivery under combined spinal epidural anesthesia: a randomized trial. *Reg Anesth Pain Med*, 2013, 38(1): 39-43.
- [8] Entezari Asl M, Isazadehfard K, Akhavanakbari G, et al. The effect of ondansetron in prevention of postoperative shivering after general anesthesia in gynecological surgery. *Iran Red Crescent Med J*, 2012, 14(5): 316-317.
- [9] Kelsaka E, Baris S, Karakaya D, et al. Comparison of ondansetron and meperidine for prevention of shivering in patients undergoing spinal anesthesia. *Reg Anesth Pain Med*, 2006, 31(1): 40-45.
- [10] Lakhe G, Adhikari KM, Khatri K, et al. Prevention of shivering during spinal anesthesia: comparison between tramadol, ketamine and ondansetron. *JNMA J Nepal Med Assoc*, 2017, 56(208): 395-400.
- [11] Nallam SR, Cherukuru K, Sateesh G. Efficacy of intravenous ondansetron for prevention of postspinal shivering during lower segment cesarean section: a double-blinded randomized trial. *Anesth Essays Res*, 2017, 11(2): 508-513.
- [12] Powell RM, Buggy DJ. Ondansetron given before induction of anesthesia reduces shivering after general anesthesia. *Anesth Analg*, 2000, 90(6): 1423-1427.
- [13] Rai S, Verma S, Pandey HP, et al. Role of butorphanol and ondansetron premedication in reducing postoperative shivering after general and spinal anesthesia: a randomized comparative study from North India. *Anesth Essays Res*, 2016, 10(2): 319-323.
- [14] Safavi M, Honarmand A, Mohammadsadeqie S. Prophylactic use of intravenous ondansetron versus ketamine - midazolam combination for prevention of shivering during spinal anesthesia: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Adv Biomed Res*, 2015, 4: 207.
- [15] Safavi M, Honarmand A, Negahban M, et al. Prophylactic effects of intrathecal meperidine and intravenous ondansetron on shivering in patients undergoing lower extremity orthopedic surgery under spinal anesthesia. *J Res Pharm Pract*, 2014, 3(3): 94-99.
- [16] Teymourian H, Mohajerani SA, Bagheri P, et al. Effect of ondansetron on postoperative shivering after craniotomy. *World Neurosurg*, 2015, 84(6): 1923-1928.
- [17] 曾振平. 昂丹司琼预防剖宫产产妇寒战的临床观察. *实用临床医学*, 2007, 8(4): 86-88.
- [18] 单立刚, 周德珠, 彭建良, 等. 昂丹司琼预防腰硬联合麻醉后寒战的临床观察. *海峡药学*, 2013, 25(9): 121-122.
- [19] 刘德昭, 黄品婕, 陈信芝, 等. 恩丹西酮预防剖宫产产妇寒战的临床观察. *广东医学*, 2004, 25(12): 1400-1401.
- [20] 孙中, 黄绍强. 曲马多、哌替啶与恩丹西酮预处理对全麻恢复期寒战的影响. *复旦学报(医学版)*, 2008, 35(4): 548-551.
- [21] 邹延红, 李铁军, 孙继芬. 恩丹西酮预防经皮肾穿刺取石患者寒战效果观察. *新乡医学院学报*, 2007, 24(1): 60-62.
- [22] 文建, 胡啸玲. 麻醉后寒战防治研究进展. *中南医学科学杂志*, 2014, 42(6): 626-629.
- [23] Ravid D, Gidoni Y, Bruchim I, et al. Postpartum chills phenomenon: is it a fetomaternal transfusion reaction? *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2001, 80(2): 149-151.
- [24] He K, Zhao H, Zhou HC. Efficiency and safety of ondansetron in preventing postanaesthesia shivering. *Ann R Coll Surg Engl*, 2016, 98(6): 358-366.
- [25] 胡柏龙, 杜宇, 罗俊. 昂丹司琼预防术后寒战的效果和安全性的 Meta 分析. *华西医学*, 2014, 29(6): 1063-1070.

(收稿日期:2018-09-14)