口服咪达唑仑与艾司氯胺酮混合液用于小儿术前镇静的临床研究

刘广博[1,2]，李思远[2]，熊虹飞[2]，张芸芸[2]，卫子雯[2]，梁雯雯[2]，赵雪梅[2]，薛荣亮[2]，马吉光[3]（1. 西安交通大学医学部，陕西 西安 710061；2. 西安国际医学中心医院麻醉手术二科，陕西 西安 710100；3. 西安交通大学第一附属医院麻醉手术部，陕西 西安 710061）

[摘要] **目的**：比较口服咪达唑仑与艾司氯胺酮混合液与单纯口服咪达唑仑用于患儿术前镇静时，在分离及无痛静脉穿刺中的有效性与安全性。**方法**：选取拟在全身麻醉下行择期手术的1～6岁患儿，美国麻醉医师协会（ASA）分级Ⅰ～Ⅱ级，采用随机分组方法分为ME组与M组。ME组术前口服咪达唑仑0.41 mg·kg^{-1}与艾司氯胺酮4.1 mg·kg^{-1}的混合液，M组口服咪达唑仑溶液0.82 mg·kg^{-1}。记录2组患儿服药时行为评分、服药后每5 min改良Ramsay镇静评分、与父母分离时的焦虑评分（parental separation anxiety scale，PSAS）、静脉穿刺时情绪状态评分（emotional state scale，ESS）、镇静成功至分离的时间、补救镇静使用情况、手术时间、苏醒时间、全麻维持药物用量、镇静期间不良反应发生情况以及家长满意度。**结果**：ME组镇静成功率为69.8%（37/53），高于M组的26.8%（15/56），差异具有统计学意义（$P<0.01$）。ME组分离成功率低于M组（75.5% *vs.* 94.6%，$P=0.005$），但静脉穿刺时ME组改良Ramsay镇静评分高于M组（$P=0.002$）。服药时不配合程度方面，ME组行为评分高于M组（$P=0.022$）。ME组发生4例不良反应（烦躁3例、呕吐1例），M组发生2例（烦躁2例），2组不良反应发生率差异无统计学意义（$P=0.433$）。**结论**：口服咪达唑仑与艾司氯胺酮混合液用于小儿术前镇静，可较单纯口服咪达唑仑显著提高镇静成功率，且未增加不良反应发生率，是一种有效且安全的术前用药方案。

[关键词] 咪达唑仑；艾司氯胺酮；小儿；术前镇静
[中图分类号] R971^{+}.2　[文献标识码] A　[文章编号] 1001-5213（2026）17-2046-05　DOI：10.13286/j.1001-5213.2026.17.11

Clinical study of an oral midazolam and esketamine mixture for preoperative sedation in children

LIU Guangbo[1,2], LI Siyuan[2], XIONG Hongfei[2], ZHANG Yunyun[2], WEI Ziwen[2], LIANG Wenwen[2], ZHAO Xuemei[2], XUE Rongliang[2], MA Jiguang[3]（1. Xi'an Jiaotong University Health Science Center, Shaanxi Xi'an 710061, China; 2. Second Department of Anesthesiology and Surgery, Xi'an International Medical Center Hospital, Shaanxi Xi'an 710100, China; 3. Department of Anesthesiology and Operating Theatre, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Shaanxi Xi'an 710061, China）

ABSTRACT: OBJECTIVE To compare the efficacy and safety of an oral midazolam and esketamine mixture versus oral midazolam alone for preoperative sedation in children, with respect to separation from parents and painless venipuncture. **METHODS** Children aged 1 to 6 years scheduled for elective surgery under general anesthesia and classified as American Society of Anesthesiologists（ASA）physical status Ⅰ to Ⅱ were enrolled and randomly assigned to the ME group or the M group. The ME group received an oral mixture of midazolam 0.41 mg·kg^{-1} and esketamine 4.1 mg·kg^{-1} before surgery, while the M group received oral midazolam solution 0.82 mg·kg^{-1}. The following were recorded: behavioral score at drug administration; modified Ramsay sedation score every 5 min after administration; parental separation anxiety scale（PSAS）at separation from parents; emotional state scale（ESS）during venipuncture; time from successful sedation to separation; use of rescue sedation; surgical duration; recovery time; dose of anesthetic maintenance drugs; adverse reactions during sedation; and parental satisfaction. **RESULTS** The sedation success rate was 69.8%（37/53）in the ME group, which was higher than 26.8%（15/56）in the M group, with a statistically significant difference（$P<0.01$）. The separation success rate was lower in the ME group than in the M group（75.5% *vs.* 94.6%, $P=0.005$）, but the modified Ramsay sedation score during venipuncture was higher in the ME group than in the M group（$P=0.002$）. Regarding poor compliance during drug administration, the behavioral score was higher in the ME group than in the M group（$P=0.022$）. Four adverse reactions occurred in the ME group（3 cases of agitation and 1 case of vomiting）, and 2 adverse reactions occurred in the M group（2 cases of agitation）; the difference in adverse reaction rates between the two groups was not statistically significant（$P=0.433$）. **CONCLUSION** An oral midazolam and esketamine mixture for preoperative sedation in children can significantly improve the sedation success rate compared with oral midazolam alone, without increasing the incidence of adverse reactions. It is an effective and safe preoperative medication regimen.

[作者简介] 刘广博，男，本科，主治医师，研究方向：小儿舒适化诊疗　[通信作者] 马吉光，女，博士，博士生导师，副研究员，研究方向：围术期器官保护

KEY WORDS: midazolam; esketamine; children; preoperative sedation

小儿患者在麻醉前普遍存在术前焦虑[1]。术前焦虑不仅对患儿父母及医务人员造成困扰，且对患儿术后恢复产生消极影响[2]。针对这一问题，临床提出多种干预措施，其中药物干预被认为是较有效的方法之一。理想的抗术前焦虑用药应具备起效迅速、持续时间短、易被患儿接受、不良反应小、可以可靠缓解疼痛和调节自主神经反应等特点[3]。

咪达唑仑因口服生物利用度高，且具有起效快、作用时间较短、具有顺行性遗忘等优点，常用于缓解患儿术前焦虑[4]。然而，其可能引起过度镇静、定向力障碍等不良反应[5]。已有研究表明，咪达唑仑与氯胺酮联合使用可协同作用，显著增强镇静和镇痛效果，并缩短起效时间，从而减少药物的不良反应，提高治疗效果[6]。

目前，氯胺酮在国内已停产，其替代药物艾司氯胺酮广泛应用于临床。但国内外关于咪达唑仑与艾司氯胺酮联合用于小儿术前镇静的研究较少，且主要集中在特定手术或人群的术前用药[7-9]，缺乏一个相对普遍适用的联合用药方案。因此，本研究拟探讨口服咪达唑仑与艾司氯胺酮混合液用于小儿术前镇静的临床效果，旨在建立一种安全有效、操作简便的镇静方案，为临床实践提供更优选择。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2023年7月至2024年7月于西安国际医学中心医院行择期手术的112例患儿作为研究对象。纳入标准：拟在全身麻醉下接受择期手术、年龄1～6岁、美国麻醉医师协会（ASA）分级为Ⅰ或Ⅱ级的患儿，性别不限。排除标准：（1）存在营养不良或肥胖；（2）存在严重神经系统、心血管系统、呼吸系统、内分泌系统、血液系统疾病及肝肾功能异常；（3）对研究用药过敏或有相关禁忌证；（4）其他可能干扰试验结果的因素。剔除标准：（1）患儿拒绝参与或无法配合研究；（2）术中更改麻醉方案；（3）术中出现大出血、严重过敏等并发症；（4）术后需转入ICU；（5）研究者判定需终止研究的其他情况。

本研究方案已通过西安国际医学中心医院伦理委员会审批（审批号：20211205），所有患儿的法定监护人均已签署知情同意书。本研究已在中国临床试验注册中心完成注册，注册号为ChiCTR2400080633。

1.2 随机和盲法 一名不参与患儿治疗及随访的统计学家使用SAS软件（SAS Institute，美国）按1∶1的比例生成随机数字序列，将纳入患儿分至咪达唑仑＋艾司氯胺酮（ME）组或咪达唑仑（M）组。麻醉医生在分配完成后可获知患儿所属组别，进行药物配制，但不参与具体的分组操作、数据收集及统计分析工作。患儿监护人负责喂药，研究人员负责数据收集、结果评估，不参与研究的麻醉护士统一负责随访。

在研究全程中，研究人员、麻醉护士及患儿法定监护人均对分组信息不知情。若发生紧急情况，研究负责人可决定揭盲，该病例的相关信息将被详细记录并纳入分析。

1.3 干预和镇静/麻醉方案 所有患儿术前均按要求禁食（固体食物8 h，牛奶及配方奶6 h，母乳4 h，清饮料2 h）后，在父母陪同下进入预麻室，常规连接MX550监护仪（荷兰飞利浦医疗）。

患儿口服溶液按分组给予：M组口服咪达唑仑口服溶液（宜昌人福药业，规格20 mg∶10 mL，批号3L909021）0.82 mg·kg^{-1}；ME组口服咪达唑仑口服溶液0.41 mg·kg^{-1}与盐酸艾司氯胺酮注射液（江苏恒瑞药业，规格50 mg∶2 mL，批号231015BP）4.1 mg·kg^{-1}的混合液。

服药期间研究人员观察并记录患儿服药行为评分。服药后每5 min记录1次改良Ramsay镇静评分（Ramsay Sedation Scale）[10]。当改良Ramsay评分≥3a（a，轻度镇静；b，中度镇静；c，深睡；d，全麻）时尝试与父母分离，并记录分离焦虑评分（parental separation anxiety scale，PSAS）[11]；若PSAS评分＞2分，则继续等待；若改良Ramsay评分进一步增大则再次尝试分离；若等待时间超过30 min或改良Ramsay评分减小，则判定为分离失败，并肌注艾司氯胺酮3 mg·kg^{-1}补救[12]。若PSAS评分≤2分，患儿转入手术室，常规连接心电监护，由一名具备至少5年临床经验且不知分组情况的护士进行静脉穿刺置管，记录穿刺时的改良Ramsay评分和情绪状态评分（emotional state scale，ESS）[13]。随后依次静脉注射丙泊酚3 mg·kg^{-1}、舒芬太尼0.5 μg·kg^{-1}和顺式阿曲库铵0.2 mg·kg^{-1}，5 min后行气管插管，接Primus麻醉机（德国德尔格医疗）机械通气。术中持续静脉泵注丙泊酚与瑞芬太尼维持麻醉。记录患儿手术时间、苏醒时间、全麻维持药物用量、镇静期间的不良反应及家长满意度评分。

1.4 研究指标

1.4.1 主要研究指标 主要研究指标为患儿镇静成功率。镇静是否成功依据患儿与父母分离及静

脉穿刺时的行为反应综合判定，具体标准：改良Ramsay镇静评分≥3a，PSAS评分≤2分，ESS评分≤2分。同时满足以上3项标准定义为镇静成功，任何1项评分未达标则判定为镇静失败。

1.4.2　次要研究指标　（1）分离成功率：根据患儿与父母分离时的改良Ramsay镇静评分及PSAS评分综合判定。改良Ramsay评分≥3a且PSAS评分≤2分判定为分离成功，任何1项未达标则判定为分离失败；（2）静脉穿刺时改良Ramsay镇静评分：记录静脉穿刺操作时患儿的镇静水平；（3）给药时患儿行为评分：评估患儿服药不配合程度，分为1分（安静且配合）、2分（焦虑但可耐受）、3分（无法忍受的焦虑）、4分（哭闹或抗拒）；（4）镇静成功分离时间：从服药结束到成功分离的时间间隔；（5）家长满意度评分：采用5级Likert量表评定：1分（非常不满意）至5分（非常满意）；（6）手术时间与苏醒时间：分别记录从手术开始至结束的时间，以及停药至患儿苏醒的时间；（7）全麻维持药物用量：包括全麻维持期间瑞芬太尼和丙泊酚的用量；（8）记录镇静期间不良反应：包括低氧血症（室内空气下SpO_2<95%）、呼吸抑制（鼻导管吸氧下SpO_2<90%并持续10 s以上）、恶心呕吐、躁动等。

1.5　样本量　本研究为随机对照试验，采用实验组（ME组）与对照组（M组）的比较设计，预实验数据显示ME组镇静成功率为60%，M组为25%。设定检验水准α=0.05（双侧）、把握度（1－β）为90%，采用两独立样本率比较的样本量计算公式：

$$n=\left[Z_{1-\alpha/2}\sqrt{2\bar{p}(1-\bar{p})}+Z_{1-\beta}\sqrt{p_1(1-p_1)+p_2(1-p_2)}\right]^2/(p_1-p_2)^2$$

其中，p_1=0.60，p_2=0.25，$\bar{p}=(p_1+p_2)/2$，$Z_{1-\alpha/2}$=1.96，$Z_{1-\beta}$=1.28。计算结果每组理论需42例，考虑15%的脱落率，样本量调整为每组至少50例。最终，本研究实际纳入112例研究对象，ME组56例、M组56例，脱落后ME组（患儿因服药时哭闹抗拒导致喂药失败脱落3例）53例、M组56例完成分析。

1.6　统计学处理　采用SPSS 25.0软件进行分析。正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，组间比较采用两独立样本t检验。偏态分布的计量资料以中位数和四分位数[$M(P_{25},P_{75})$]表示，组间比较采用秩和检验。分类资料以例数（%）表示，组间比较采用χ^2检验。P<0.05为差异具有统计学意义。

2　结果

2.1　一般资料　2组患儿在年龄、性别、身体质量指数（BMI）及ASA分级等一般资料方面的差异均无统计学意义（P>0.05），组间基线特征具有可比性，见表1。

表1　2组患儿一般资料比较

Tab1　Comparison of general characteristics of children between the two groups

组别	年龄/岁	性别（男/女）	BMI/（kg·m^{-2}）	ASA分级/（Ⅰ/Ⅱ）
ME组	3（1.5，4.0）	28/25	16.3±1.6	42/11
M组	3（2.0，4.8）	37/19	15.8±1.9	49/7
P	0.808	0.159	0.094	0.149

2.2　主要研究指标　ME组53例患儿中，达到镇静成功标准者37例，镇静成功率为69.8%；M组56例患儿中镇静成功15例，成功率为26.8%。两组镇静成功率比较差异具有统计学意义（χ^2=19.82，P<0.01），表明ME组镇静效果优于M组。

2.3　次要研究指标　ME组患儿分离成功40例（75.5%），低于M组的53例（94.6%），差异具有统计学意义（P<0.05）。然而，ME组静脉穿刺时的改良Ramsay镇静评分高于M组（P<0.05）。在服药不配合程度方面，ME组患儿的行为评分高于M组（P<0.05）。此外，两组患儿在家长满意度评分、成功分离时间、手术时间、苏醒时间及全麻维持用药量方面的差异均无统计学意义（P>0.05）。见表2。

在安全性方面，ME组发生4例不良反应（烦躁3例、呕吐1例），M组发生2例（烦躁2例），两组不良反应发生率比较差异无统计学意义（P>0.05），见表3。

3　讨论

约60%的儿童在接受麻醉和手术前会出现明显焦虑[14]。术前高度焦虑与围术期多种不良结局密切相关[15]，有效管理患儿术前焦虑具有重要的临床意义。儿童术前用药的有效性通常通过综合指标进行评估，包括在术前等候区的焦虑与镇静水平，以及在麻醉诱导关键环节（如与父母分离、面罩预氧合或吸入诱导、静脉穿刺置管）中的行为反应[16]。为此，本研究将“镇静成功”定义为同时满足3项条件：分离时改良Ramsay评分≥3a、PSAS评分≤2分、ESS评分≤2分。

咪达唑仑是一种短效苯二氮䓬类药物，口服生物利用度高，广泛用于儿童镇静，且成功率显著，但作用时间短，且没有镇痛效果。艾司氯胺酮通过阻断N-甲基-D-天冬氨酸受体，提供分离性镇静，并伴

表2 次要研究指标比较

Tab 2 Comparison of secondary study outcomes

组别	给药时患儿的行为评分[a]/分	分离成功[b]/[例(%)]	家长满意度评分[b]/分	手术时间[b]/min	镇静成功分离时间[c]/min	静脉穿刺时改良 Ramsay 评分[c]/分	瑞芬太尼[c]/μg	丙泊酚[c]/mg	苏醒时间[c]/min
ME组	1(1，2.5)	40(75.5)	5(4，5)	45(28，96)	22.5(20，25)	4b(3a，5b)	139(73，324)	84(47，215)	26(14.5，41)
M组	1(1，1)	53(94.6)	5(4，5)	66(30，132)	20(20，25)	3a(3a，4b)	140(89，314)	102(50，227)	37(12.25，50)
P	0.022	0.005	0.059	0.3	0.586	0.002	0.704	0.846	0.107

注(note)：a. 所有入组患儿均纳入分析，2组均纳入56例(all enrolled patients were included in the analysis，with 56 cases in each of the two groups)；b. 仅纳入喂药成功的患儿进行分析，ME组53例，M组56例(only children with successful drug administration were included in the analysis，with 53 cases in the ME group and 56 cases in the M group)；c. 仅纳入分离成功的患儿进行分析，ME组40例，M组53例(only patients with successful detachment were included in the analysis，with 40 cases in the ME group and 53 cases in the M group)。

表3 2组不良反应发生率比较

Tab 3 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups

组别	低氧血症/例	呼吸抑制/例	烦躁/例	恶心呕吐/例	合计/[例(%)]
ME组(n=40)[a]	0	0	3	1	4(10)
M组(n=53)[a]	0	0	2	0	2(3.8)
P	-	-	0.746	0.430	0.433

注(note)：[a]仅纳入分离成功的患儿进行分析，ME组40例，M组53例(only patients with successful detachment were included in the analysis，with 40 cases in the ME group and 53 cases in the M group)。

有镇痛效果，但其单独使用作为儿童术前用药因需要剂量较高存有争议。两种药物联合使用，可在保持咪达唑仑抗焦虑作用的同时，增强艾司氯胺酮的镇静和镇痛特性，减轻艾司氯胺酮的精神致幻作用，同时减少单一用药量[17]。

本团队前期于西安国际医学中心医院开展一项单中心剂量递增临床研究(中国临床试验注册中心注册号：ChiCTR2400082312)，纳入62例年龄1～6岁、ASA分级为Ⅰ～Ⅱ级的择期手术患儿，结果发现口服艾司氯胺酮缓解儿童术前焦虑的95%有效剂量(ED_{95})为8.2 mg·kg^{-1}。前期研究发现咪达唑仑口服溶液缓解儿童术前焦虑的ED_{95}为0.82 mg·kg^{-1}[18]。本研究入组人群的人口统计学特征与上述临床研究相匹配，因此采用一半的ED_{95}剂量，即咪达唑仑0.41 mg·kg^{-1}联合艾司氯胺酮4.1 mg·kg^{-1}的混合液作为术前用药方案。结果显示，与单纯口服咪达唑仑相比，联合用药组的镇静成功率提高(69.8% *vs.* 26.8%，P<0.01)，尤其在改善静脉穿刺时情绪状态方面表现更优，且未延长苏醒时间或增加不良事件发生率。这一结果提示咪达唑仑可提供良好镇静基础，艾司氯胺酮则增强镇痛效果，两者协同作用使患儿顺利完成分离与静脉穿刺。Penna等[8]研究也显示联合使用0.5 mg·kg^{-1}咪达唑仑与3 mg·kg^{-1}艾司氯胺酮口服，可显著提高自闭症患儿的镇静深度与静脉穿刺成功率，且不增加不良反应；Moreira等[7]在幼儿牙科治疗中也发现，联合用药较单用咪达唑仑更能改善行为配合度，且安全性良好；孙东燕等[9]采用0.5 mg·kg^{-1}咪达唑仑联合1.5 mg·kg^{-1}艾司氯胺酮同样证实二者镇静效果优越且安全舒适。

在分离成功率方面，联合用药组(ME组)的分离成功率(75.5%)低于咪达唑仑单药组(M组)的94.6%(P=0.005)，但在静脉穿刺时，ME组的改良Ramsay镇静评分却高于M组(P=0.002)。这一矛盾可能主要归因于口服艾司氯胺酮的延迟吸收特性，而非单纯的低生物利用度(8%～11%)[19]。具体而言，口服艾司氯胺酮的峰值血浆浓度通常在服药后30～60 min才能达到[20]，这可能导致在早期分离阶段(平均20～25 min)镇静深度不足，从而降低分离成功率。然而，一旦药物充分吸收，艾司氯胺酮的镇痛和镇静增强作用显现，导致在稍晚的静脉穿刺阶段镇静评分更高。这可能也是ME组成功分离的患儿表现出更深的镇静深度，总体镇静成功率更高的原因，但还需要定时药动学采样(如服药后每10～15 min采集血浆样本，测量艾司氯胺酮及其代谢物的浓度)验证，并优化给药时机或剂量，以最小化早期延迟效应。

本研究还发现，单药组患儿服药行为评分低于联合组且差异具有统计学意义，即配合度更好，原因在于咪达唑仑口服溶液中添加了矫味剂，口感更易被患儿接受，而混合艾司氯胺酮注射液后口感下降，导致服药依从性降低，与Penna等[8]观察一致。

2组均未发生低氧血症、呼吸抑制等严重不良事件，表明2种用药方案均具良好安全性。联合用药组出现3例烦躁和1例呕吐，单药组出现2例烦躁。烦躁可能与咪达唑仑的不良反应有关[21]，呕吐则可能与艾司氯胺酮引起的胃内压升高有关，与Moreira

等[7]报道一致。联合用药组镇静成功至分离的时间为22.5(20,25) min,与单药组差异无统计学意义,与Majidinejad等[22]结果一致。该研究报道的镇静起效时间为(32.87±10.18) min,比本研究的长,可能与其使用较低剂量(0.2 mg·kg^{-1}咪达唑仑+5 mg·kg^{-1}氯胺酮)及以Ramsay 4分作为终点有关。此外,2组苏醒时间无差异,也与既往研究结果[7-8, 22]一致。

本研究仍存在一定局限性:首先,未评估患儿服药前的基线焦虑水平,可能影响对药物效果的准确解读;其次,未设置不同剂量配比组进行优化探索;最后,改良Ramsay评分在儿科中的适用性有限,可能不如耶鲁术前焦虑量表(Yale Preoperative Anxiety Scale)等专用量表精准。未来研究可探索不同剂量配比的效果,并结合更适合儿科的评分系统进行验证。

综上所述,对于1~6岁择期手术患儿,术前口服0.41 mg·kg^{-1}咪达唑仑与4.1 mg·kg^{-1}艾司氯胺酮混合液,较单用咪达唑仑可有效提高镇静成功率,且不延长苏醒时间或增加安全风险,是一种有效、安全的术前用药方案。然而,临床应用时需注意联合用药可能导致分离成功率较低,从而影响工作流程,建议通过优化剂量或结合其他干预措施来平衡分离与穿刺阶段的效果。

参考文献:

[1] 武玉红, 庄蕾, 于布为, 等. 患儿术前焦虑的研究进展[J]. 临床麻醉学杂志, 2022, 38(1): 81-85.
Wu YH, Zhuang L, Yu BW, *et al*. Research progress of preoperative anxiety in children[J]. J Clin Anesthesiol, 2022, 38(1): 81-85.

[2] Watson AT, Visram A. Children's preoperative anxiety and postoperative behaviour[J]. Pediatr Anesth, 2003, 13(3): 188-204.

[3] Kain ZN, Hofstadter MB, Mayes LC, *et al*. Midazolam: effects on amnesia and anxiety in children[J]. Anesthesiology, 2000,93(3):676-684.

[4] 伍金红, 李文献, 吕培培, 等. 口服和静脉注射咪达唑仑用于小儿术前镇静的效果分析[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2021, 42(5): 487-490.
Wu JH, Li WX, Lyu PP, *et al*. Effectiveness of oral administration and intravenous injection of midazolam for preoperative sedation in pediatric surgery[J]. Int J Anesthesiol Resusc, 2021, 42(5): 487-490.

[5] Oriby ME. Comparison of intranasal dexmedetomidine and oral ketamine versus intranasal midazolam premedication for children undergoing dental rehabilitation[J]. Anesth Pain Med, 2019, 9(1): e85227.

[6] Darlong V, Shende D, Subramanyam MS, *et al*. Oral ketamine or midazolam or low dose combination for premedication in children[J]. Anaesth Intensive Care, 2004, 32(2): 246-249.

[7] Moreira TA, Costa PS, Costa LR, *et al*. Combined oral midazolam - ketamine better than midazolam alone for sedation of young children: a randomized controlled trial[J]. Int J Paed Dentistry, 2013, 23(3): 207-215.

[8] de Moraes Penna H, Paiva APM, Romano AJM, *et al*. Comparison between oral midazolam versus oral ketamine plus midazolam as preanesthetic medication in autism spectrum disorder: double-blind randomized clinical trial[J]. Braz J Anesthesiol Engl Ed, 2023, 73(3): 283-290.

[9] 孙东燕, 姜雪丽, 刘清兰, 等. 艾司氯胺酮复合右美托咪定/咪达唑仑术前镇静治疗的临床观察[J]. 大理大学学报, 2022, 7(8): 66-70.
Sun DY, Jiang XL, Liu QL, *et al*. Clinical observation of preoperative sedation with esketamine-dexmedetomidine combination or esketamine-midazolam combination[J]. J Dali Univ, 2022, 7(8): 66-70.

[10] Ramsay MAE, Savege TM, Simpson BRJ, *et al*. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone[J]. Bmj, 1974, 2(5920): 656-659.

[11] Dashiff CJ, Weaver M. Development and testing of a scale to measure separation anxiety of parents of adolescents[J]. J Nurs Meas, 2008, 16(1): 61-80.

[12] Trimmel H, Helbok R, Staudinger T, *et al*. S(+)-ketamine: Current trends in emergency and intensive care medicine[J]. Wien Klin Wochenschr, 2018, 130(9/10): 356-366.

[13] Qiao H, Xie Z, Jia J. Pediatric premedication: a double-blind randomized trial of dexmedetomidine or ketamine alone versus a combination of dexmedetomidine and ketamine[J]. BMC Anesthesiol, 2017, 17(1): 158.

[14] Kain ZN. Preoperative anxiety in children: predictors and outcomes[J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 1996, 150(12): 1238.

[15] Kain ZN, Mayes LC, Caldwell-Andrews AA, *et al*. Preoperative anxiety, postoperative pain, and behavioral recovery in young children undergoing surgery[J]. Pediatrics, 2006, 118(2): 651-658.

[16] Manyande A, Cyna AM, Yip P, *et al*. Non-pharmacological interventions for assisting the induction of anaesthesia in children[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015(7): CD006447.

[17] Darlong V, Shende D, Singh M, *et al*. Low- versus high-dose combination of midazolam-ketamine for oral premedication in children for ophthalmologic surgeries[J]. Singapore medical journal, 2011,52(7):512-516.

[18] Xiong HF, Liu J, Liu GB, *et al*. Effective doses of midazolam oral solution for the prevention of preoperative anxiety in paediatric patients[J]. Int J Paed Dentistry, 2024, 34(5): 621-629.

[19] Fanta S, Kinnunen M, Backman JT, *et al*. Population pharmacokinetics of S-ketamine and norketamine in healthy volunteers after intravenous and oral dosing[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2015, 71(4): 441-447.

[20] Baygin O, Bodur H, Isik B. Effectiveness of premedication agents administered prior to nitrous oxide/oxygen[J]. Eur J Anaesthesiol, 2010, 27(4): 341-346.

[21] Bozkurt P. Premedication of the pediatric patient - anesthesia for the uncooperative child[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2007, 20(3): 211-215.

[22] Majidinejad S, Taherian K, Esmailian M, *et al*. Oral midazolam-ketamine versus midazolam alone for procedural sedation of children undergoing computed tomography; a randomized clinical trial[J]. Emerg (Tehran), 2015,3(2):64-69.

收稿日期/Received:2025-11-12
修回日期/Revised:2026-01-07