

# 水合氯醛口服溶液用于儿童镇静催眠安全性的系统评价<sup>Δ</sup>

陈哲<sup>1,2,3\*</sup>, 林茂<sup>1,2,3,4</sup>, 曾力楠<sup>1,2,3</sup>, 黄亮<sup>1,2,3</sup>, 俞丹<sup>1,2,3,5</sup>, 张伶俐<sup>1,2,3#</sup>(1.四川大学华西第二医院药学部, 成都 610041; 2.四川大学华西第二医院循证药学中心, 成都 610041; 3.出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 成都 610041; 4.四川大学华西药学院, 成都 610041; 5.四川大学华西第二医院儿科, 成都 610041)

中图分类号 R725;R971<sup>+</sup>.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)09-1124-08

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.09.19

**摘要** 目的:系统评价水合氯醛口服溶液用于儿童镇静催眠的安全性,为其临床应用提供循证参考。方法:检索文献数据库9个(PubMed、Cochrane 图书馆、Embase、CINAHL、International Pharmaceuticals、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、万方数据库和维普网)、临床试验注册平台3个(Clinical Trials、Cochrane 临床试验数据库、世界卫生组织临床试验数据库)和不良反应监测网站18个(如世界卫生组织、美国、瑞士、中国等国家/地区/组织的不良反应检测网站),检索时限均为建库起至2019年3月,收集水合氯醛对比其他干预措施(空白对照、安慰剂或其他镇静催眠药物)用于儿童镇静催眠安全性的随机对照试验、队列研究、病例对照研究、病例系列研究、病例报告、横断面调查研究和不良反应监测网的报告。对符合纳入标准的文献进行资料提取,并采用Cochrane 偏倚风险评价手册(随机对照试验)、纽卡斯尔-渥太华量表评价工具(队列研究和病例对照研究)、澳大利亚JBI 质量评价工具(病例系列研究和病例报告)等对纳入研究进行质量评价后,采用Rev Man 5.3 软件进行Meta 分析,或进行描述性分析。结果:共纳入研究54 项,其中随机对照试验13 项、队列研究9 项、病例系列研究17 项、病例报告13 项、不良反应监测网报告2 项。基于随机对照试验和队列研究结果显示,水合氯醛口服溶液不良事件发生率为7.25%。水合氯醛口服溶液与咪达唑仑在消化系统[RR=0.87, 95% CI(0.14, 5.42), P=0.88]、神经系统[RR=0.13, 95% CI(0.01, 2.41), P=0.17]和心血管系统[RR=2.12, 95% CI(0.08, 56.57), P=0.65]的不良事件发生率比较差异均无统计学意义,但水合氯醛口服溶液呼吸系统的不良事件发生率高于咪达唑仑[RR=3.07, 95% CI(1.94, 4.86), P<0.01]。水合氯醛口服溶液与地西洋的消化系统不良事件发生率比较,差异无统计学意义[RR=0.71, 95% CI(0.47, 1.10), P=0.13]。水合氯醛口服溶液与巴比妥类药物在消化系统、神经系统、心血管系统的不良事件发生率比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。结论:水合氯醛口服溶液在消化系统、神经系统、心血管系统不良事件发生率与咪达唑仑、地西洋和巴比妥类药物相当,但其呼吸系统不良事件发生率高于咪达唑仑。

**关键词** 水合氯醛;口服溶液;儿童;镇静催眠;安全性;系统评价

## Safety on Chloral Hydrate Oral Solution for Sedative and Hypnotic in Children: A Systematic Review

CHEN Zhe<sup>1,2,3</sup>, LIN Mao<sup>1,2,3,4</sup>, ZENG Linan<sup>1,2,3</sup>, HUANG Liang<sup>1,2,3</sup>, YU Dan<sup>1,2,3,5</sup>, ZHANG Lingli<sup>1,2,3</sup>(1.Dept. of Pharmacy, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Evidence-based Pharmacy Center, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3.Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Ministry of Education, Chengdu 610041, China; 4.West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 5.Dept. of Pediatrics, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To systematically evaluate the safety of Chloral hydrate (CH) oral solution for sedative and hypnotic in children, and to provide evidence-based reference for clinical use. METHODS: Retrieved from 9 electronic databases (PubMed, Cochrane Library, Embase, CINAHL, International Pharmaceuticals, CNKI, CBM, Wanfang Database, VIP), 3 clinical trial registry platforms (Clinical Trials, Cochrane Clinical Trial Database, WHO Clinical Trial Database) and 18 adverse drug reaction (ADR) monitoring systems (ADR monitoring websites of WHO, USA, Switzerland, China and other countries/areas/international organizations), during the date of database establishment to March 2019, the reports of randomized controlled trials, cohort

<sup>Δ</sup> 基金项目:国家科技重大专项课题(No.2017ZX09304029);国家卫生和计划生育委员会药政司课题(No.药政[2017]3号)

\* 硕士研究生。研究方向:循证药学研究与实践。电话:028-85503205。E-mail:chenzhexh@163.com

# 通信作者:主任药师,博士生导师,博士。研究方向:循证药物决策与管理、循证临床药学研究与实践。电话:028-85503205。E-mail:zhanglingli@scu.edu.cn

studies, case-control studies, case series studies, case reports, cross-sectional studies and adverse reactions monitoring network of chloral hydrate versus other interventions (blank control, placebo or other sedative hypnotics) for children's sedative and hypnotic safety were collected. After data extraction of included literatures met inclusion criteria, quality evaluation of included studies with Cochrane bias risk

evaluation manual (RCT), Newcastle-Ottawa scale evaluation tool (Cohort study and case control study), Australian JBI quality assessment tool (case series study and case report study), Meta-analysis was performed by Rev Man 5.3 software, or descriptive analysis was conducted. RESULTS: A total of 54 studies were included, among which there were 13 RCTs, 9 cohort studies, 17 case series studies, 13 case reports, and 2 reports from ADR monitoring network. Based on the results of RCT and cohort studies, the incidence of Chloral hydrate oral solution adverse events was 7.25%. There was no statistical significance in the incidence of digestive system [RR=0.87, 95% CI (0.14, 5.42),  $P=0.88$ ], nervous system [RR=0.13, 95% CI (0.01, 2.41),  $P=0.17$ ], cardiovascular system [RR=2.12, 95% CI (0.08, 56.57),  $P=0.65$ ] adverse event between Chloral hydrate oral solution and midazolam. The incidence of respiratory system adverse events induced by Chloral hydrate oral solution was higher than that of midazolam [RR=3.07, 95% CI (1.94, 4.86),  $P<0.01$ ]. There was no statistical significance in the incidence of digestive system adverse events between Chloral hydrate oral solution and diazepam [RR=0.71, 95% CI (0.47, 1.10),  $P=0.13$ ]. There was no statistical significance in the incidence of digestive system, nervous system and cardiovascular system adverse events between Chloral hydrate oral solution and barbiturates ( $P>0.05$ ). CONCLUSIONS: Chloral hydrate oral solution is similar to midazolam, diazepam and barbiturates in terms of digestive, nervous and cardiovascular systems adverse events, but the incidence of respiratory system adverse events is higher than midazolam.

**KEYWORDS** Chloral hydrate; Oral solution; Child; Sedative and hypnotic; Safety; Systematic review

镇静催眠药在辅助儿童完成医学检查或手术中的应用日趋广泛,主要用于缓解儿童焦虑、减轻疼痛和控制其过度活动<sup>[1]</sup>。临床常用的镇静催眠药包括苯二氮草类药物(如咪达唑仑、地西泮)、巴比妥类药物(如苯巴比妥、戊巴比妥)、醛类药物(如水合氯醛)等<sup>[2]</sup>。目前,水合氯醛广泛用于儿童眼科、牙科和放射科等检查或治疗前的镇静催眠,主要给药途径为口服和直肠给药<sup>[2]</sup>。

水合氯醛口服溶液剂已在澳大利亚、英国和瑞士注册上市,但在国内只作为医院制剂使用。2008年,美国急诊医师学院(American College of Emergency Physicians)在《临床政策:急诊科小儿患者镇静的关键问题》(*Clinical Policy: Critical Issues in the Sedation of Pediatric Patients in the Emergency Department*)中推荐:儿童在无痛检查前使用水合氯醛镇静是有效的,但应进行适当监测和管理,且不应用于神经发育障碍儿童<sup>[3]</sup>。2010年,英国国家卫生与保健研究所(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)在《19岁以下镇静剂:将镇静剂用于诊断和治疗程序》(*Sedation in under 19s: Using Sedation for Diagnostic and Therapeutic Procedures*)指南中推荐:可将水合氯醛用于15 kg以下患儿的无痛检查前镇静<sup>[4]</sup>。两部指南推荐意见均表明水合氯醛用于儿童镇静催眠的有效性,但未说明水合氯醛口服溶液的安全性。同时,目前尚无水合氯醛口服溶液用于儿童镇静催眠的安全性的系统评价。因此,本研究系统评价了水合氯醛口服溶液用于儿童镇静催眠的安全性,为临床儿童使用水合氯醛口服溶液进行镇静催眠提供循证证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(RCT)、队列研究、病例对照研究、病例系列研究、病例报告、横断面调查研究、不良反应监测网报告。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 年龄为0~18岁的儿童,性别和种族

不限。

1.1.3 干预措施 ①试验组:水合氯醛,剂量和疗程不限;②对照组:空白对照、安慰剂或其他镇静催眠药物(包括苯二氮草类药物、巴比妥类药物、哌啶酮类药物、溴化物类药物、环吡咯酮类药物等),剂量和疗程不限。

1.1.4 结局指标 不良事件发生类型及发生率。

1.1.5 排除标准 ①重复发表的文献;②非中、英文文献;③原文无法获取的文献。

### 1.2 检索策略

计算机检索生物医学文献数据库9个(PubMed、Cochrane 图书馆、Embase、CINAHL、International Pharmaceuticals、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、万方数据库和维普网)、临床试验注册平台3个[Clinical Trials、Cochrane 临床试验数据库(Cochrane Central Registry of Controlled Trials)、世界卫生组织(WHO)临床试验数据库(The World Health Organization Clinical Trials Registry Platform)]、不良反应监测网站18个(具体网站见表1),另外阅读已检索资料的参考文献,补充检索可纳入的文献。检索时限均为自建库起至2019年3月。英文检索词包括“Chloral hydrate”“Somnos”“Nyc-ton”“Dormal”“Child”“Newborn”“Infant”“Neonate”“Toddler”“Teenager”“Adolescent”“Pediatric”;中文检索词包括“水合氯醛”“水化氯醛”“儿童”“新生儿”“婴儿”“幼儿”“青少年”“儿科”。运用逻辑符、通配符、范围运算符等制定检索式。

### 1.3 资料提取和质量评价

两位研究者独立筛选文献及提取资料,并进行交叉核对;若有争议,由第三人裁定。提取内容包括文献作者、发表年限、研究对象、文献类型、干预措施、结局测量与评价、是否采用盲法、是否采用分配隐藏、是否进行随访、有无失访等。

采用Cochrane 偏倚风险评价手册评价RCT的质量,采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa scale,

表1 不良反应监测网站

Tab 1 ADR monitoring websites

国家/组织/机构	网站名称	网址
World Health Organization	WHO Pharmaceuticals Newsletter	http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en/
The Uppsala Monitoring Centre (UMC)	VigiBase-WHO Global Database of Individual Case Safety Reports	http://www.vigiaccess.org/
美国 Food and Drug Administration	FDA Drug Safety Newsletter Fact Sheet	http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/default.htm
	FDA Medwatch Safety Alert	http://www.fda.gov/medwatch
加拿大 Health Canada	Canadian Adverse Reaction Newsletter (CARN)	http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/index-eng.php
	Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database	http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/databasdon/index-eng.php
澳大利亚 The Therapeutic Goods Administration	Database of Adverse Event Notifications (DAEN)	https://www.tga.gov.au/database-adverse-event-notifications-daen
	The Australian Adverse Drug Reactions Bulletin	http://www.tga.gov.au/publication/australian-adverse-drug-reactions-bulletin
	Medicines Safety Update	http://www.tga.gov.au/publication/medicines-safety-update
新西兰 New Zealand Pharmacovigilance Centre	Centre for Adverse Reactions Monitoring	http://www.medsafe.govt.nz/publications/prescriber-update-index.asp
欧洲 Council of Europe	European Directorate for the Quality Medicines (EDQM)	http://www.edqm.eu/en/edqm-homepage-628.html
欧洲 European Medicines Agency	European Public Assessment Reports	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=W00b01ac058001d125
瑞士 Swiss Medic	The Adverse Drug Reactions Bulletin	https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home.html
英国 Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency	Drug Safety Update	https://www.gov.uk/drug-safety-update
	Alerts and Recalls for Drugs and Medical Devices	https://www.gov.uk/drug-device-alerts?keywords=&issued_date%5Bfrom%5D=&issued_date%5Bto%5D
	Safety Warnings, Alerts and Recalls	http://webarhive.nationalarchives.gov.uk/20141205150130 http://mhra.gov.uk/safetyinformation/safetywarningsalertsandrecalls/index.htm
	Safety Public Assessment Reports	http://www.mhra.gov.uk/safety-public-assessment-reports/index.htm
中国国家药品监督管理局国家药品不良反应监测中心	The Adverse Drug Reactions Bulletin	http://www.cdr-adr.org.cn/sy_80/

NOS)评价工具评价队列研究和病例对照研究的质量<sup>[5]</sup>,采用澳大利亚 Joanna Briggs Institute (JBI)质量评价工具评价病例系列研究和病例报告研究的质量<sup>[6-7]</sup>。质量评价由两位研究者独立完成;若有争议,由第三人裁定。

#### 1.4 统计学方法

采用 Rev Man 5.3 软件对所得数据进行 Meta 分析。二分类变量的合并效应量以相对危险度 (RR) 及 95% 置信区间 (CI) 表示。连续变量的合并效应量以均数差 (MD) 及 95% CI 表示,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。采用  $\chi^2$  检验分析各研究间统计学异质性,若各研究结果间无统计学异质性 ( $P > 0.10, I^2 \leq 50\%$ ), 则采用固定效应模型分析;若各研究结果存在统计学异质性,则进一步分析异质性来源,在排除明显的临床异质性的影响后,采用随机效应模型分析。明显的临床异质性采用亚组分析或敏感性分析等方法进行处理。此外,若分析结果异质性仍较大或无法找寻异质性来源时或不能合并的结果,则仅进行描述性分析<sup>[8]</sup>。不良反应事件发生率采用无对照二分类数据的 Meta 分析<sup>[9]</sup>,其中  $Pf(95\% CI)$  值指通过校正相关因素后提供的效应量及其 95% CI 的数据。不良事件累及系统分类标准参照《国际医学用语词典》(MedDRA) 20.1 版,包括心血管系统、消化系统、神经系统等<sup>[10]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 纳入研究基本信息

检索获得文献 5 255 篇,根据纳入与排除标准纳入文献 54 篇,其中 RCT 13 篇<sup>[11-23]</sup>、队列研究 9 篇<sup>[24-32]</sup>、病例系列研究 17 篇<sup>[33-49]</sup>、病例报告 13 篇<sup>[50-62]</sup>、不良反应监测网报告 2 篇<sup>[63-64]</sup>。文献筛选流程见图 1。

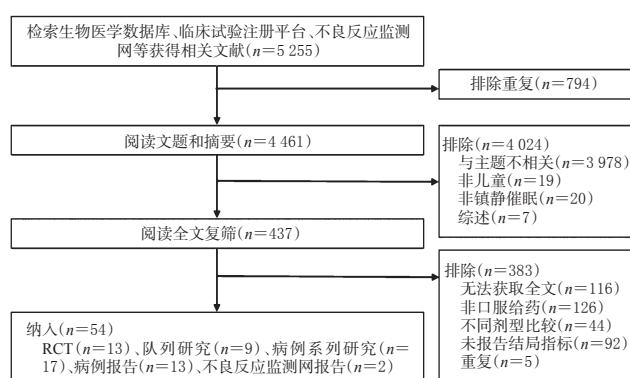


图1 文献筛选流程图

Fig 1 Literature screening process

### 2.2 文献质量评价结果

纳入 13 项 RCT<sup>[11-23]</sup>,质量评价结果显示:76.9% (10/13) 的研究数据报告完整、无选择性报告结果,61.5% (8/13) 的研究报告了随机分配方法,但仅 23.1% (3/13) 的研究中受试者和研究者采用盲法、无其他偏倚,仅 15.4% (2/13) 的研究对结局测量者采用盲法,仅 7.7% (1/13) 的研究报告了分配隐藏方案,提示 RCT 整体质量较低。RCT 的质量评价结果见表 2。

纳入 9 项队列研究<sup>[24-32]</sup>,质量评价结果显示:100% (9/9) 的研究确定了暴露因素,88.9% (8/9) 的研究的暴露组样本选择具有代表性、充分评价了结局指标,77.8% (7/9) 的研究的非暴露组样本选择具有代表性,仅 11.1% (1/9) 的研究随访时间足够长、随访完整,所有研究均在起始时确定了要观察的结局指标,无研究考虑暴露组和未暴露组的可比性,多数研究质量评价得分为 4~6 分,提示队列研究整体研究质量一般。队列研究的质量评



价结果见表3。

表2 RCT的质量评价结果

Tab 2 Quality evaluation results of RCT

第一作者及发表年份	偏倚风险							其他偏倚
	随机分配方法	分配方案隐藏	对受试者和研究者采用盲法	对结局测量者采用盲法	结果数据完整性	选择性报告结果	其他偏倚	
D'Agostino J(2000) <sup>[11]</sup>	低风险	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	
Malviya S(2004) <sup>[12]</sup>	低风险	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险	不清楚	
Da Costa LR(2007) <sup>[13]</sup>	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	低风险	不清楚	不清楚	
Layangool T(2008) <sup>[14]</sup>	低风险	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险	低风险	
宗淑君(2010) <sup>[15]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	高风险	
Ashrafi MR(2013) <sup>[16]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	
Azikhani R(2014) <sup>[17]</sup>	低风险	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚	
Hijazi OM(2014) <sup>[18]</sup>	低风险	低风险	低风险	不清楚	低风险	低风险	低风险	
Gumus H(2015) <sup>[19]</sup>	低风险	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	高风险	
陈卓毅(2016) <sup>[20]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险	
屈双权(2016) <sup>[21]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚	
Cao Q(2017) <sup>[22]</sup>	低风险	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	不清楚	
Yuen VM(2017) <sup>[23]</sup>	低风险	不清楚	低风险	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	

纳入17项病例系列研究<sup>[33-49]</sup>,质量评价结果显示:94.1%(16/17)的研究清晰报告了研究对象的人口信息和病例结局或随访结果,82.4%(14/17)的研究有明确的病例纳入标准且连贯纳入研究对象,64.7%(11/17)的

表4 病例系列研究的质量评价结果

Tab 4 Quality evaluation results of case series studies

第一作者及发表年份	是否有明确的病例纳入标准	是否采取标准、可信的方法确定病例的疾病或健康问题	是否采取有效方法确定疾病或健康问题	研究对象的纳入是否连贯	研究对象的纳入是否全面	是否清晰报告研究对象的人口信息	是否清晰报告对象的临床信息	是否清晰报告病例结局或随访结果	是否清晰报告病例的地理/社会信息	统计分析方法是否恰当
黄芳(2008) <sup>[33]</sup>	是	否	是	是	不清楚	是	否	是	否	是
雷淑妃(2007) <sup>[34]</sup>	是	否	是	是	是	否	否	是	否	是
李燕奎(2010) <sup>[35]</sup>	是	否	否	否	否	是	是	是	否	不清楚
白汝芬(2005) <sup>[36]</sup>	是	是	否	否	否	是	是	否	否	否
许江涛(1999) <sup>[37]</sup>	否	否	是	不清楚	不清楚	是	是	是	否	不清楚
龙娟(2013) <sup>[38]</sup>	是	不清楚	是	是	是	是	否	是	否	不清楚
周月娥(2008) <sup>[39]</sup>	否	是	不清楚	是	是	是	否	是	否	是
Finnemore A(2014) <sup>[40]</sup>	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
Heistein LC(2006) <sup>[41]</sup>	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是
Avlonitou E(2011) <sup>[42]</sup>	是	是	是	是	是	是	不清楚	是	是	是
Delgado J(2015) <sup>[43]</sup>	是	不清楚	是	是	是	是	是	是	否	是
Valenzuela DG(2016) <sup>[44]</sup>	是	是	否	是	是	是	否	是	否	不清楚
West SK(2013) <sup>[45]</sup>	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
Lee YJ(2012) <sup>[46]</sup>	是	不清楚	不清楚	是	是	是	不清楚	是	是	是
Bailey MA(2016) <sup>[47]</sup>	是	不清楚	不清楚	是	不清楚	是	否	是	否	不清楚
Bracken J(2012) <sup>[48]</sup>	否	不清楚	否	是	是	是	否	是	否	是
Wandalsen GF(2016) <sup>[49]</sup>	是	是	是	是	是	是	否	是	是	不清楚

纳入13项病例报告研究<sup>[50-62]</sup>,质量评价结果显示:100%(13/13)的研究描述了不良反应事件和未预期的事件,84.6%(11/13)的研究清晰描述了患者既往史和研究干预和(或)治疗措施,76.9%(10/13)的研究清晰描述了患者人口学特征,69.2%(9/13)的研究清晰描述了干预后患者的健康状况,61.5%(8/13)的研究描述了该研究的启示,53.8%(7/13)的研究清晰呈现了患者当前的临床健康问题,但仅23.1%(3/13)的研究清晰描述了诊断、评估方法以及结果,提示病例报告整体研究质量较高。病例报告的质量评价结果见表5。

表3 队列研究的质量评价结果

Tab 3 Quality evaluation results of cohort study

第一作者及发表年份	暴露组的代表性	非暴露组的代表性	暴露因素确定	确定研究起始时观察的结局指标	设计时考虑暴露组和未暴露组的可比性	统计分析和暴露组结局指标的充分评价	随访时间足够长	暴露组和未暴露组随访的完整性	总分
Rooks VJ(2003) <sup>[24]</sup>	1	1	1	0	0	1	1	1	6
Abulebda K(2017) <sup>[25]</sup>	1	1	1	0	0	1	0	0	4
Hassanzadeh A(2016) <sup>[26]</sup>	1	1	1	0	0	1	0	0	4
Mason KP(2004) <sup>[27]</sup>	1	0	1	0	0	1	0	0	3
Nicolson SC(2010) <sup>[28]</sup>	1	1	1	0	0	0	0	0	3
Campbell RL(1998) <sup>[29]</sup>	0	0	1	0	0	1	0	0	2
梁雪梅(2015) <sup>[30]</sup>	1	1	1	0	0	1	0	0	4
张中华(2007) <sup>[31]</sup>	1	1	1	0	0	1	0	0	4
周庆春(2016) <sup>[32]</sup>	1	1	1	0	0	1	0	0	4

研究纳入研究对象全面,58.8%(10/17)的研究采取有效的方法确诊疾病或健康问题且统计分析方法恰当,41.2%(7/17)的研究清晰报告了研究对象的临床信息,但仅35.3%(6/17)的研究清晰报告了病例的地理/社会信息,17.6%(3/17)的研究采取标准、可信的方法确定病例的疾病或健康问题,提示病例系列研究整体研究质量较好。病例系列研究的质量评价结果见表4。

### 2.3 水合氯醛口服溶液不良事件类型和发生率

RCT、队列研究共纳入患儿6 290例,涉及不良事件456例,不良事件发生率为7.25%。其中,神经系统不良事件发生率为12.98%,主要表现为脑电波异常、镇静效果不佳、易怒、躁动;呼吸系统不良事件发生率为10.49%,主要表现为呼吸抑制、咳嗽、憋气;消化系统不良事件发生率为5.90%,主要表现为恶心、呕吐、腹部不适;心血管系统不良事件发生率为2.54%,主要表现为心动过缓、血氧饱和度降低、心律失常;免疫系统不良事件发生率为0.97%,主要表现为过敏。水合氯醛口服溶

液不良事件发生率见表6,其在人体各系统中的不良事件发生率见表7。

表5 病例报告的质量评价结果

Tab 5 Quality evaluation results of case reports

第一作者及发表年份	患者人口学特征是否描述清晰	患者既往史是否描述清晰且以时间表形式呈现	患者当前临床健康问题是否清晰呈现	诊断评估方法及结果是否清晰描述	预防和(或)治疗措施是否清晰描述	预后患者健康状况是否清晰描述	不良反应事件和未预期的事件是否描述	病例报告是否提供一些启示
杨晓梅(1996) <sup>[50]</sup>	是	是	是	否	是	是	是	否
张伟(2005) <sup>[51]</sup>	否	是	是	是	是	是	是	是
苏文清(2006) <sup>[52]</sup>	是	是	否	是	是	否	是	否
刘齐兴(2013) <sup>[53]</sup>	是	是	否	是	是	是	是	是
侯俏珍(2013) <sup>[54]</sup>	是	否	是	否	是	否	是	是
韩爱莲(2000) <sup>[55]</sup>	是	是	否	否	是	是	是	是
宁永红(2012) <sup>[56]</sup>	是	是	是	否	是	是	是	是
米弘璞(2013) <sup>[57]</sup>	是	是	是	否	是	是	是	否
Nordenberg A(1971) <sup>[58]</sup>	否	否	否	否	否	否	是	否
Hirsch IA(1986) <sup>[59]</sup>	是	是	是	否	是	是	是	是
Slatt KA(2009) <sup>[60]</sup>	否	是	否	否	否	否	是	否
Nordt SP(2014) <sup>[61]</sup>	是	是	否	否	是	是	是	是
Lin YC(2006) <sup>[62]</sup>	是	是	是	否	是	是	是	是

表6 水合氯醛口服溶液不良事件发生率

Tab 6 Adverse event rates of Chloral hydrate oral solution

累及系统	不良事件发生例数	总例数	不良事件发生率, %
神经系统	203	1 564	12.98
呼吸系统	70	667	10.49
消化系统	146	2 476	5.90
心血管系统	35	1 377	2.54
免疫系统	2	206	0.97
合计	456	6 290	7.25

病例系列研究分析结果显示,水合氯醛导致神经系统不良事件300例,包括躁动多动222例、镇静延长78例;消化系统不良事件595例,包括呕吐593例、腹胀2例;呼吸系统不良事件83例,包括呼吸抑制77例、咳嗽5例、打嗝1例;心血管系统不良事件32例,包括心动过缓27例、心动过速1例、低血压4例;免疫系统不良事件30例,包括皮疹10例、过敏反应20例;其他不良事件32例,如反常反应、哭闹等。

病例报告分析结果显示,水合氯醛导致严重不良事件11例,包括死亡1例,心跳呼吸骤停、神志不清、全身发绀2例,心律失常8例(其中有2例伴有恶心呕吐等症状)。其中4例为过量服用水合氯醛口服溶液所致。一般不良反应事件7例,包括变态反应5例,主要表现为过敏性皮疹;躁动不安、剧烈哭闹不止、面色苍白1例;情绪行为异常1例。

#### 2.4 水合氯醛口服溶液与其他镇静催眠药物的不良事件比较

对水合氯醛口服溶液与其他镇静催眠药物在人体各系统的不良反应事件发生率进行亚组分析,结果显示,与空白对照相比,水合氯醛口服溶液可显著增加神经系统的不良反应事件发生率[RR=8.00,95%CI(1.06,

表7 水合氯醛口服溶液在人体各系统中的不良事件发生率

Tab 7 Adverse event incidence of Chloral hydrate oral solution in various human systems

累及系统及临床表现	不良事件发生例数	总例数	不良事件发生率, %	PI(95%CI)	P
神经系统					
脑电波异常	145	245	0.59	0.39(0.16,0.52)	0.005
镇静延长	12	83	0.14	0.26(-0.38,0.50)	0.27
镇静效果不佳	4	30	0.13	0.12(0.01,0.20)	0.03
易怒	20	482	0.041	0.09(0.02,0.15)	0.02
躁动	20	524	0.038	0.04(0.00,0.08)	0.05
共济失调	1	100	0.01	0.01(-0.01,0.03)	0.31
眩晕	1	100	0.01	0.01(-0.01,0.03)	0.31
呼吸系统					
憋气	20	50	0.40	0.29(0.21,0.35)	<0.01
咳嗽	19	50	0.38	0.28(0.20,0.34)	<0.01
喉痉挛	18	50	0.36	0.26(0.19,0.33)	<0.01
呼吸抑制	13	517	0.025	0.02(0.00,0.04)	0.03
消化系统					
腹部不适	7	63	0.11	0.10(0.03,0.16)	0.005
恶心	48	576	0.083	0.12(0.06,0.17)	<0.01
排便习惯改变	4	70	0.057	0.06(0.00,0.10)	0.04
呕吐	81	1 565	0.052	0.05(0.03,0.06)	<0.01
打嗝	4	132	0.030	0.03(0.00,0.06)	0.04
纳差	2	70	0.029	0.03(-0.01,0.07)	0.15
心血管系统					
血压波动	14	281	0.050	0.04(0.01,0.07)	0.01
心动过缓	3	107	0.028	0.03(0.00,0.06)	0.08
低氧和	17	658	0.026	0.01(0.00,0.02)	0.02
血管损伤	1	331	0.003 0	0.00(0.00,0.01)	0.32
免疫系统					
过敏反应	2	206	0.009 7	0.01(0.00,0.02)	0.16

60.21), $P=0.04$ ]<sup>[30]</sup>;与咪达唑仑相比,水合氯醛口服溶液可显著增加呼吸系统的不良反应事件发生率[RR=3.08,95%CI(1.94,4.90), $P<0.01$ ],而两者在消化、神经、心血管系统的不良事件发生率相当<sup>[18,20-21]</sup>;水合氯醛口服溶液与地西洋在消化系统的不良事件发生率相当<sup>[15]</sup>;水合氯醛口服溶液与巴比妥类药物在消化、神经、心血管和呼吸系统的不良反应事件发生率相当<sup>[12]</sup>。水合氯醛口服溶液与其他镇静催眠药物间的不良事件发生率亚组分析结果见表8。

#### 2.5 不良反应监测网报告

针对水合氯醛(未区分剂型和给药方式),WHO国际药物不良反应数据库VigiBase显示,1968年1月1日—2018年7月7日,水合氯醛的不良反应报告共1 128次,主要为皮肤过敏(397例,35.20%)、神经系统损害(226例,20.04%)等;其中,0~18岁儿童发生不良反应共514例,占46%<sup>[63]</sup>。澳大利亚卫生部药物管理局不良反应数据库显示,1971年1月1日—2018年1月19日,水合氯醛不良反应共85例,主要为皮肤过敏、呕吐等<sup>[64]</sup>。美国、加拿大不良反应监测中心和药物警戒中心、新西兰不良反应监测中心、瑞士药物警戒中心、以及中国国家药品不良反应监测中心均未见发布水合氯醛不良反应信息通报。

表8 水合氯醛口服溶液与其他镇静催眠药物间的不良事件发生率亚组分析结果

Tab 8 Subgroup analysis results of adverse event incidence between Chloral hydrate oral solution and other sedative and hypnotic drugs

干预措施	结局指标	研究类型	纳入研究数	患者数	RR(95%CI)	I <sup>2</sup> , %	P
水合氯醛口服溶液 vs. 空白对照	消化系统不良事件	RCT	1 <sup>[23]</sup>	22	5.00(0.29,86.43)		0.27
		队列研究	2 <sup>[20-21]</sup>	448	0.72(0.10,5.22)	16	0.75
水合氯醛口服溶液 vs. 咪达唑仑	神经系统不良事件	队列研究	1 <sup>[20]</sup>	62	8.00(1.06,60.21)		0.04
		RCT	3 <sup>[11,14,21]</sup>	357	0.87(0.14,5.42)	82	0.88
	消化系统不良事件	RCT	4 <sup>[14,18,20-21]</sup>	740	0.13(0.01,2.41)	84	0.17
	心血管系统不良事件	RCT	2 <sup>[18,21]</sup>	376	2.12(0.08,56.57)	60	0.65
	呼吸系统不良事件	RCT	3 <sup>[18,20-21]</sup>	476	3.08(1.94,4.90)	0	<0.01
水合氯醛口服溶液 vs. 地西洋	消化系统不良事件	RCT	1 <sup>[15]</sup>	110	6.00(0.76,47.29)		0.13
水合氯醛口服溶液 vs. 巴比妥类药物	消化系统不良事件	RCT	1 <sup>[23]</sup>	70	6.00(0.76,47.29)		0.09
		队列研究	3 <sup>[24,27,32]</sup>	2282	2.56(0.83,7.87)	0	0.10
	神经系统不良事件	RCT	1 <sup>[23]</sup>	70	0.91(0.62,1.33)		>0.05
		队列研究	2 <sup>[24,27]</sup>	1991	2.83(0.35,22.99)	0	0.33
		RCT	1 <sup>[27]</sup>	1316	8.91(0.36,218.18)		0.18
	心血管系统不良事件	队列研究	1 <sup>[27]</sup>	1316	8.91(0.36,218.18)		0.18
	呼吸系统不良事件	队列研究	2 <sup>[24,27]</sup>	1991	2.83(0.35,22.99)		0.33

异质性大,进行描述性分析:1篇结果显示水合氯醛口服溶液的呼吸系统不良反应事件发生率高于巴比妥类药物[RR=10.42,95%CI(2.17,49.89),P<0.01]<sup>[26]</sup>;1篇结果显示水合氯醛口服溶液的呼吸系统不良反应事件发生率与巴比妥类药物相当[RR=1.18,95%CI(0.41,29.21),P>0.05]<sup>[27]</sup>

### 3 讨论

本次系统评价共纳入中英文研究54项,以不良事件发生类型及其发生率作为安全性评价指标,与空白对照和其他镇静催眠药相比,评价了水合氯醛口服溶液用于儿童镇静催眠的安全性。

#### 3.1 水合氯醛口服溶液与其他镇静催眠药用于儿童镇静催眠的安全性对比

水合氯醛口服溶液对比咪达唑仑,两者主要不良事件均主要表现为呼吸抑制、恶心呕吐等,且不良事件发生率相当。但两者引起不良反应的机制存在差异:水合氯醛不良反应可能与其在体内经乙醛脱氢酶作用,产生具有活性的三氯乙醇相关<sup>[3]</sup>;咪达唑仑不良事件可能与其影响γ-氨基丁酸(GABA)受体而产生药理作用相关。两者不良反应基本均可随药物代谢后自愈。

水合氯醛口服溶液对比巴比妥类药物,两者在消化系统、呼吸系统的不良事件发生率均无统计学差异,该结果与Fong CY等<sup>[65]</sup>的研究结果一致。但两者引起不良反应的机制存在差异:巴比妥类药物不良反应与其抑制脑干网状激活系统,影响延髓、下丘脑等部位相关,不良事件表现为恶心呕吐、便秘等胃肠道反应等。

#### 3.2 水合氯醛用于儿童镇静催眠的临床建议

在用法用量方面,2017年发布的《小儿手术室外麻醉/镇静专家共识》建议水合氯醛用量为10%水合氯醛50 mg/kg,最大剂量不能超过1 g/d,月龄不足1个月的早产儿、新生儿、重症先天性心脏病患儿,起始剂量需要酌情减至20~40 mg/kg<sup>[1]</sup>。2017年《英国国家儿童处方集》(British National Formulary for Children)指出:水合氯醛对新生儿的给药剂量为30~50 mg/kg,最大剂量为100 mg/kg;1个月~11岁儿童的给药剂量为30~50 mg/kg,最大剂量为1 g;12~17岁儿童给药剂量为1~2 g;均应在检查前45~60 min给药<sup>[66]</sup>。鉴于尚无不同剂量水合

氯醛用于儿童镇静催眠的安全性研究数据,笔者建议临床综合考虑患儿体质量、年龄等因素使用低中剂量。

#### 3.3 本研究局限及未来研究建议

本研究纳入RCT、队列研究、病例系列研究和病例报告数量有限,整体质量不高且样本量多数较小;纳入文献语言限定为中文、英文,可能存在语言偏倚。建议今后可开展不同剂量水合氯醛口服溶液用于儿童镇静催眠的安全性研究,或水合氯醛口服溶液不同给药途径间患儿的依从性研究,为水合氯醛口服溶液的合理使用提供更加全面的证据。

[致谢:感谢教育部长江学者创新团队基金(No.IRT0935)以及国际合理用药网络中国中心组高风险用药人群药物管理组对本研究的支持!]

#### 参考文献

- [1] 上官王宁,尹宁,左云霞,等.小儿手术室外麻醉/镇静专家共识[EB/OL].[2020-02-29]. [http://www.csahq.cn/guide/detail\\_394.html](http://www.csahq.cn/guide/detail_394.html).
- [2] 张宝霞.镇静催眠药使用现状[J].天津药学,2014,26(6):67-70.
- [3] MACE SE, BROWN LA, FRANCIS L, et al. Clinical policy: critical issues in the sedation of pediatric patients in the emergency department[J]. *J Emerg Nurs*, 2008, 34(3): e33-e107.
- [4] National Institute for Health and Care Excellence(NICE). Sedation in under 19s: using sedation for diagnostic and therapeutic procedures[EB/OL]. [2019-11-13]. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg112>.
- [5] HIGGINS J, GREEN S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions[EB/OL]. [2019-11-13]. <https://training.cochrane.org/handbook>.
- [6] Joanna Briggs Institute. *Joanna Briggs Institute reviewers manual*[EB/OL].[2019-11-13]. <https://wiki.joannabriggs>.



org/display/MANUAL/Appendix+7.3+Critical+appraisal+checklists+for+case+series.

- [7] 顾莺,张慧文,周英凤,等. JBI循证卫生保健中心关于不同类型研究的质量评价工具:系统评价的方法学质量评价[J]. 护士进修杂志, 2018, 33(8): 701-703.
- [8] 王丹,翟俊霞,牟振云,等. Meta分析中的异质性及其处理方法[J]. 中国循证医学杂志, 2009, 9(10): 1115-1118.
- [9] 胡晶,徐荣彬,高乐,等. 银杏叶提取物注射液不良反应事件发生率的Meta分析[J]. 药物流行病学杂志, 2017, 26(5): 339-344.
- [10] ICH. *Introductory guide MedDRA version 20.1*[EB/OL]. [2019-11-13]. <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/%E4%B8%AD%E6%96%87>.
- [11] D'AGOSTINO J, TERNDROP TE. Chloral hydrate versus midazolam for sedation of children for neuroimaging: a randomized clinical trial[J]. *Pediatr Emerg Care*, 2000, 16(1): 1-4.
- [12] MALVIYA S, VOEPEL-LEWIS T, TAIT AR, et al. Pentobarbital vs chloral hydrate for sedation of children undergoing MRI: efficacy and recovery characteristics[J]. *Paediatr Anaesth*, 2004, 14(7): 52089-52595.
- [13] DA COSTA LR, DA COSTA PS, LIMA AR. A randomized double-blinded trial of chloral hydrate with or without hydroxyzine versus placebo for pediatric dental sedation[J]. *Braz Dent J*, 2007, 18(4): 334-340.
- [14] LAYANGOOL T, SANGTAWESIN C, KIRAWITTAYA T, et al. A comparison of oral chloral hydrate and sublingual midazolam sedation for echocardiogram in children[J]. *J Med Assoc Tha*, 2008, 91(Suppl 3): S45-S52.
- [15] 宗淑君. 水合氯醛与地西洋用于儿童面部清创缝合术中的疗效相比[J]. 当代护士, 2010(12): 42-43.
- [16] ASHRAFI MR, AZIZI MR, ZAMANI GR, et al. Sleep inducing for EEG recording in children: a comparison between oral midazolam and chloral hydrate[J]. *Iran J Child Neurol*, 2013, 7(1): 15-19.
- [17] AZIZKHANI R, KANANI S, SHARIFI A, et al. Oral chloral hydrate compare with rectal thiopental in pediatric procedural sedation and analgesia: a randomized clinical trial[J]. *Emerg: Tehran*, 2014, 2(2): 85-89.
- [18] HIJAZI OM, AHMED AE, ANAZI JA, et al. Chloral hydrate versus midazolam as sedative agents for diagnostic procedures in children[J]. *Saudi Med J*, 2014, 35(2): 123-131.
- [19] GUMUS H, BAYRAM AK, POYRAZOGLU HG, et al. Comparison of effects of different dexmedetomidine and chloral hydrate doses used in sedation on electroencephalography in pediatric patients[J]. *J Child Neurol*, 2015, 30(8): 983-988.
- [20] 陈卓毅,林创兴,陈洁玲. 咪达唑仑联合水合氯醛在儿童纤维支气管镜检查中的镇静效果观察[J]. 广东医学, 2016, 37(21): 3278-3279.
- [21] 屈双权,王瑞珂,肖婷,等. 水合氯醛和咪达唑仑用于儿科门诊镇静的给药途径研究[J]. 儿科药学杂志, 2016, 22(7): 17-19.
- [22] CAO Q, LIN Y, XIE Z, et al. Comparison of sedation by intranasal dexmedetomidine and oral chloral hydrate for pediatric ophthalmic examination[J]. *Paediatr Anaesth*, 2017, 27(6): 629-636.
- [23] YUEN VM, LI BL, CHEUK DK, et al. A randomised controlled trial of oral chloral hydrate vs. intranasal dexmedetomidine before computerised tomography in children[J]. *Anaesth*, 2017, 72(10): 1191-1195.
- [24] ROOKS VJ, CHUNG T, CONNOR L, et al. Comparison of oral pentobarbital sodium (nembutal) and oral chloral hydrate for sedation of infants during radiologic imaging: preliminary results[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2003, 180(4): 1125-1128.
- [25] ABULEBDA K, PATEL VJ, AHMED SS, et al. Comparison between chloral hydrate and propofol-ketamine as sedation regimens for pediatric auditory brainstem response testing[J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2017, 85(1): 32-33.
- [26] HASSANZADEH A, AMINZAD EH. The Comparison between effect of chloral hydrate and diphenhydramine on sedating for electroencephalography[J]. *Iran J Child Neurol*, 2016, 10(4): 25-29.
- [27] MASON KP, SANBORN P, ZURAKOWSKI D, et al. Superiority of pentobarbital versus chloral hydrate for sedation in infants during imaging[J]. *Radiology*, 2004, 230(2): 537-542.
- [28] NICOLSON SC, MONTENEGRO LM, COHEN MS, et al. A comparison of the efficacy and safety of chloral hydrate versus inhaled anesthesia for sedating infants and toddlers for transthoracic echocardiograms[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2010, 23(1): 38-42.
- [29] CAMPBELL RL, ROSS GA, CAMPBELL JR, et al. Comparison of oral chloral hydrate with intramuscular ketamine, meperidine, and promethazine for pediatric sedation: preliminary report[J]. *Anesth Prog*, 1998, 45(2): 46-50.
- [30] 梁雪梅. 10%水合氯醛在小儿行MR扫描中的应用体会[J]. 北方药学, 2015, 12(3): 189.
- [31] 张中华,粟尤菊,王平方,等. 小儿CT检查不同制动方法的观察[J]. 中国实用医刊, 2007, 34(12): 34-35.
- [32] 周庆春,滕录霞,梁金花. 小儿影像学检查中3种镇静催眠剂的有效性和安全性[J]. 儿科药学杂志, 2016, 22(5): 31-33.
- [33] 黄芳,魏翠芬,刘艳. 10%水合氯醛口服在小儿ABR检查前的镇静探讨[J]. 全科护理, 2008, 6(8): 686-687.
- [34] 雷淑妃. 10%水合氯醛在小儿CT检查前的镇静探讨[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2007, 28(5): 549-550.
- [35] 李燕奎,吕访贤. 儿童MR检查前10%水合氯醛口服镇静效果观察[J]. 淮海医药, 2010, 28(1): 77-78.

- [36] 白汝芬,王丽丽,王晓娟.口服水合氯醛557例[J].第四军医大学学报,2005,26(14):1306.
- [37] 许江涛.口服水合氯醛在小儿眼部检查中的应用[J].中国斜视与小儿眼科杂志,1999,7(3):141.
- [38] 龙娟,曾甜甜,肖秋英,等.小儿听觉诱发电位检查前口服水合氯醛镇静作用的观察[J].中国卫生产业,2013(27):88-89.
- [39] 周月娥,张宏,李小艳,等.新生儿应用水合氯醛的安全性护理[J].护士进修杂志,2008,8(19):1771-1772.
- [40] FINNEMORE A, TOULMIN H, MERCHANT N, et al. Chloral hydrate sedation for magnetic resonance imaging in newborn infants[J]. *Paediatr Anaest*, 2014, 24 (2) : 190-195.
- [41] HEISTEIN LC, RAMACIOTTI C, SCOTT WA, et al. Chloral hydrate sedation for pediatric echocardiography: physiologic responses, adverse events, and risk factors[J]. *Pediatr*, 2006.DOI: 10.1542/peds.2005-1445.
- [42] AVLONITOU E, BALATSOURAS DG, MARGARITIS E, et al. Use of chloral hydrate as a sedative for auditory brainstem response testing in a pediatric population[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2011, 75(6) : 760-763.
- [43] DELGADO J, TORO R, RASCOVSKY S, et al. Chloral hydrate in pediatric magnetic resonance imaging: evaluation of a 10-year sedation experience administered by radiologists[J]. *Pediatr Radiol*, 2015, 45(1) : 108-114.
- [44] VALENZUELA DG, KUMAR DS, ATKINS CL, et al. Chloral hydrate sedation for auditory brainstem response (ABR) testing in children: safety and effectiveness[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2016, 83(4) : 175-178.
- [45] WEST SK, GRIFFITHS B, SHARIF Y, et al. Utilisation of an outpatient sedation unit in paediatric ophthalmology: safety and effectiveness of chloral hydrate in 1 509 sedation episodes[J]. *Br J Ophthalmol*, 2013, 97(11) : 1437-1442.
- [46] LEE YJ, KIM DKK, KWAK YH, et al. Analysis of the appropriate age and weight for pediatric patient sedation for magnetic resonance imaging[J]. *Am J Emerg Med*, 2012, 30(7) : 1189-1195.
- [47] BAILEY MA, SARASWATULA A, DALE G, et al. Paediatric sedation for imaging is safe and effective in a district general hospital[J]. *Br J Radiol*, 2016.DOI: 10.1259/bjr.20150483.
- [48] BRACKEN J, HEASLIP I, RYAN S. Chloral hydrate sedation in radiology: retrospective audit of reduced dose[J]. *Pediatr Radiol*, 2012, 42(3) : 349-354.
- [49] WANDALSEN GF, LANZA FC, NOGUERIA MCP, et al. Efficacy and safety of chloral hydrate sedation in infants for pulmonary function tests[J]. *Rev Paul Pediatr*, 2016, 34(4) : 408-411.
- [50] 杨晓梅,李丽红,胡雪篱.水合氯醛口服致眼部过敏反应1例[J].中国斜视与小儿眼科杂志,1996,4(1):22.
- [51] 张伟,吴小君.水合氯醛致变态反应2例[J].护理研究, 2005,19(10B):2155.
- [52] 苏文清.1例服用水合氯醛过量患儿的抢救及护理[J].首都食品与医药,2006(10):37-38.
- [53] 刘齐兴,刘鸿圣,聂丽怡.1例婴幼儿口服水合氯醛致过敏皮疹临床分析[J].广州医药,2013.DOI:10.3969/j.issn.1000-8535.2013.03.035.
- [54] 侯俏珍,何雅雅,黄晓燕,等.水合氯醛不良反应2例[J].中国临床研究,2013,26(5):507.
- [55] 韩爱莲.水合氯醛过量1例护理体会[J].实践医学杂志, 2000,13(2):127-128.
- [56] 宁永红,姚芳,徐倩,等.水合氯醛致过敏反应1例[J].临床合理用药杂志,2012,5(29):73.
- [57] 米弘瑛,马燕.婴儿口服10%水合氯醛致药疹1例[J].皮肤病与性病,2000,22(2):47.
- [58] NORDENBERG A, DELISLE G, IZUKAWA T. Cardiac arrhythmia in a child due to chloral hydrate ingestion[J]. *Pediatr*, 1971, 47(1) : 134-135.
- [59] HIRSCH IA, ZAUDER HL. Chloral hydrate: a potential cause of arrhythmias[J]. *Anaesthesia*, 1986, 65 (6) : 691-692.
- [60] SLATT KA. Crazy with chloral hydrate[J]. *Gastroenterol Nurs*, 2009(4) : 296-297.
- [61] NORDT SP, RANGAN C, HARDMASLANI M, et al. Pediatric chloral hydrate poisonings and death following outpatient procedural sedation[J]. *J Med Toxicol*, 2014, 10 (2) : 1-4.
- [62] LIN YC, MA JY. Severe esophageal burn following chloral hydrate overdose in an infant[J]. *J Formos Med Assoc*, 2006, 105(3) : 235-237.
- [63] World Health Organization. *WHO pharmaceuticals newsletter*[EB/OL].[2019-11-13].[http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/PharmNewsletter09\\_4/en/](http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/PharmNewsletter09_4/en/).
- [64] Australian Government Department of Health Therapeutic Goods Administration. *Database of adverse event notifications-medicines* [EB/OL].[2019-11-13].<http://search.health.gov.au/s/search.html?query=chloral+hydrate&collection=health&profile=health&Submit>.
- [65] FONG CY, TAY CG, ONG LC, et al. Chloral hydrate as a sedating agent for neurodiagnostic procedures in children [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017.DOI: 10.25754/pjp.2018.15019.
- [66] British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society. *British national formulary for children*[M]. 2016-2017 edition. London: BMJ Group and Pharmaceutical Press, 2016:1-23.

(收稿日期:2019-12-13 修回日期:2020-03-02)  
(编辑:刘明伟)