

·标准与指南·

重症脑损伤患者镇痛镇静专家共识

中国医师协会神经外科医师分会神经重症专家委员会

毋庸置疑,镇痛镇静治疗是重症患者临床处理的重要组成部分,重症脑损伤患者也不例外。然而,现实情况却表现为镇痛镇静在重症脑损伤患者中的应用存在争议,在不同单位中的实施也存在很大差异。造成这种现状的原因主要有两点:首先,镇痛镇静药物对意识评估的影响,是临床医师在对脑损伤患者实施镇痛镇静治疗时的主要担心;其次,对于脑损伤患者的镇痛镇静治疗缺乏高级别的循证医学证据,尤其是对远期神经系统转归的影响。在 2012 年 7 月召开的中国神经重症学术会议上,镇痛镇静论坛共收集到了超过 400 个相关提问,说明临床医师对该问题的重视。基于这一背景,在这次学术会议上,由中国医师协会神经外科医师分会神经重症专家委员会(CCNS-NCCC)发起并组织国内相关领域 21 位专家成立了共识编写组,共同制订了“重症脑损伤患者镇痛镇静专家共识”,目的在于为临床医师提供现有的研究证据,并为今后进一步开展相关研究提供基础资料。

本共识将重症脑损伤患者界定为:因颅脑创伤、出血和缺血性脑卒中、缺血缺氧性脑病、颅内感染、脑肿瘤或其他疾病引起的脑损伤患者,需要重症加强医疗监测和治疗者。共识的制订过程包括:提出关键问题,系统收集相关文献,撰写初稿,提交共识编写组专家函审,提出修改意见。修订后召开专家讨论会,确定终稿,再次提交共识编写组专家审核。共识意见的证据和推荐级别依照推荐等级的评估、制定与评价标准(GRADE 标准)^[1]。证据级别分为高、中、低和极低 4 级(表 1)。根据对共识推荐意见的证据支持级别、效益、风险、负担和费用的综合判断,推荐级别分为强和弱两种。GRADE 标准的优点在于,可以在证据级别低时,也能够根据综合评价,提出强的推荐意见。这尤其适合于缺乏高级别循证医学证据的临床情况,也常是共识制订时选择的分级方法。

表 1 GRADE 证据分级标准

级别	评价依据
高级	进一步研究结果几乎不可能改变对现有证据的信度
中级	进一步研究结果有可能改变对现有证据的信度
低级	进一步研究结果有很大可能改变对现有证据的信度,并可能提出新的结果
极低级	现有证据的信度极不确定

注:GRADE:推荐等级的评估、制定与评价标准

经共识编写组专家讨论,确定本共识涉及以下 5 个关键问题:①重症脑损伤患者镇痛镇静治疗的目的;②重症脑损伤患者在镇痛镇静治疗过程中的监测;③镇痛镇静药物选择;④镇痛镇静治疗在难治性颅高压中的作用;⑤镇痛镇静

药物在低温治疗中的应用。

1 重症脑损伤患者镇痛镇静治疗的目的

流行病学研究显示,镇痛镇静药物在重症脑损伤患者中的应用并不少见^[2-3]。在神经重症加强医疗病房(ICU)中接受机械通气的患者,应用镇静药物的比例与其他专科 ICU 收治的患者相似^[2]。然而,在针对 ICU 患者镇痛镇静的随机对照研究中,多数将脑损伤患者排除,导致多项镇痛镇静指南无法对脑损伤患者的镇痛镇静问题给出相应的推荐意见^[4-6]。

镇痛镇静在危重患者中应用的目的是多元化的,包括控制焦虑、躁动和疼痛^[7];减轻应激反应^[8];提高机械通气的协调性^[9];减轻医疗护理操作对患者造成的伤害性刺激^[10];这些基本目的也同样适用于重症脑损伤患者。重症脑损伤临床治疗的中心在于维持脑氧供需平衡^[11]。疾病和诊疗操作对患者造成的伤害性刺激,无疑均可能导致脑损伤患者脑氧耗水平的升高。以气管内吸引为例,根据吸引过程中是否出现呛咳和体动为标准,将患者分为镇静满意和满意两组。结果发现,镇静不满意患者在实施气管内吸引后颅内压明显升高,颈静脉血氧饱和度明显降低^[12]。伤害性刺激导致的循环波动也会造成颅内血流动力学改变,尤其是当患者脑血管自身调节功能受损时^[13]。在这些情况下应用镇痛镇静药物,其目的不仅在于提高患者舒适度,更重要的是发挥脑保护作用。目前对脑损伤患者镇痛镇静的必要性已经达成共识,但尚缺乏高质量临床研究证据支持镇痛镇静改善脑损伤患者的临床转归^[14]。现有的证据主要来自于镇痛镇静药物对一些生理指标的良性影响,如颅内压、脑氧输送和脑代谢^[15]。目前的主要问题不是讨论镇痛镇静治疗对重症脑损伤患者的必要性和重要性,而是如何恰当地实施。

对于难治性颅高压患者,有时提高脑氧供的空间有限,降低脑氧耗就成为了主要治疗措施。其中最为典型的例子就是大剂量巴比妥类药物的应用,虽然目前尚未获得其改善患者转归的证据,但在欧洲和北美洲针对重症脑损伤治疗的指南中,多推荐将巴比妥类药物作为其他内科和外科治疗手段无效时的挽救性治疗措施^[16]。由于巴比妥类药物对循环的影响可能导致脑灌注压的降低,近年来有部分研究探讨了其他镇静药物在难治性颅高压中的应用^[17]。

低温治疗是难治性颅高压的另一种二线治疗手段。虽然到目前为止,除心搏骤停患者外,尚无确切证据表明低温治疗能够改善其他类型脑损伤患者的临床转归,轻度低温仍然较为普遍地用于难治性颅高压患者的救治。几乎所有低温治疗的标准流程中都联合应用镇痛镇静药物,当镇痛镇静药物不能有效控制寒战时,常同时应用肌肉松弛药物^[18]。

镇静药物也是控制癫痫持续状态的标准用药之一。近年

来已有相关的癫痫指南^[19]发表,本共识不再进行讨论。

共识意见 1: 镇痛镇静是脑损伤患者治疗的重要组成部分。脑损伤患者应用镇痛镇静治疗的目的,除提高患者舒适度、减轻应激反应、利于医疗护理操作外,更为重要的是脑保护作用。(证据级别高、推荐级别强)

共识意见 2: 镇痛镇静药物是低温治疗的常规辅助用药,镇静药物也是控制癫痫持续状态的常用药物之一。(证据级别高、推荐级别强)

共识意见 3: 大剂量镇静药物,尤其是巴比妥类药物,常作为其他内科和外科治疗手段无效时的挽救性治疗措施,用于难治性颅高压的控制。(证据级别低、推荐级别弱)

2 重症脑损伤患者在镇痛镇静治疗过程中的监测

重症脑损伤患者的镇痛镇静治疗应遵循危重患者总的原则,即应用镇静剂前应首先控制疼痛,纠正生理学异常(如低氧血症、低血压和低血糖等)^[4-6]。当以控制躁动为主要目的时,应定时监测镇静程度,宜维持较浅的镇静深度^[6]。对于脑损伤患者,这些原则尤其重要。

某些情况下,躁动是颅内压升高的初期表现,若不排除地应用镇静药物,将可能掩盖颅内病情变化,延误治疗时机^[20]。对于脑损伤患者,应建立定时和及时的意识评估、瞳孔监测和神经系统体检常规。目前临床上最常用的意识评估手段仍然是格拉斯哥昏迷评分(GCS)^[21]。影像学检查,如头颅计算机断层扫描(CT)也是发现和排除颅内病情变化的重要手段。有研究显示,对于重症颅脑创伤患者,与以颅内压和脑灌注压为目标的诊治流程相比,由及时进行意识评估、瞳孔观察和 CT 检查为主要组成部分的诊治流程并未导致患者转归恶化,但却使治疗强度降低^[22-23]。虽然到目前为止,尚未证实任何一种脑功能监测手段能够改善重症脑损伤患者的临床转归,以颅内压、脑氧和能量代谢以及脑电监测为核心的脑功能多元化监测理念仍受到广泛推崇^[24-25]。

镇静深度监测在危重患者中的重要性已经获得广泛认同,将患者维持于较浅的镇静深度是最新指南的特点^[6]。目前临床仍主要应用主观评分系统进行镇静深度评价,其中应用最多、信度和效度最好的评分系统为里士满躁动镇静评分(RASS)和镇静躁动评分(SAS)^[6]。镇静深度的客观监测手段主要是量化脑电图(qEEG)监测技术,包括脑电双频指数(BIS)、Narcotrend 指数(NI)、脑状态指数(CSI)、听觉诱发电位(AEPs)和熵指数(SE)。对于清醒且能够交流的危重患者,目前的证据尚不支持将 qEEG 作为镇静深度监测的首选工具。但是对于接受肌肉松弛药物或不能表达的患者,qEEG 可作为镇静深度监测的辅助工具^[6]。由于多种生理和病理因素均可影响 qEEG 监测数值,如睡眠、体温、低血糖和脑损伤等,qEEG 在镇静深度监测中的作用尚需进一步证实^[26]。目前只有少数小样本研究评估了镇静主观评分系统(RASS、SAS 和 Ramsay 评分)和 qEEG 在脑损伤患者中的相关性^[27-29]。有限的资料表明,镇静主观评分系统在脑损伤患者中的应用具有一定的可行性。但引入主观评分系统是否能减少脑损伤患者镇静药物用量和缩短 ICU 滞留时间,尚有待进一步研究证

实。此外,镇静的评分系统并不适用于严重意识障碍患者。近期的研究提示,外界刺激后的 qEEG 监测数值能够协助判断脑损伤患者的意识状态,当应用于镇静深度监测时,其意义可能在于防止镇静过深^[30-31]。

无论是在操作过程中还是处于静息状态下,ICU 患者普遍存在疼痛问题,且是导致应激的重要因素^[4-6]。由于多数情况下疼痛依赖于患者的主观表达,脑损伤患者疼痛的相关研究较少。尽管如此,不应因为患者缺乏表达疼痛的能力而忽视患者的疼痛问题。除意识障碍以外,影响危重患者疼痛表达能力的情况还包括人工气道、机械通气以及应用镇静和肌肉松弛药物。这种情况下,临床医师应尽一切可能对患者的疼痛进行评估和处理^[32]。对于存在主观表达障碍的内科 ICU 患者、术后患者和创伤患者,现在临床上多采用疼痛的行为学评估系统^[33-35]。这些疼痛评估系统包括了生命体征变化和疼痛的行为学特征,如表情和姿势,分为不同分值,表示疼痛的程度。2013 年美国重症医学会(SCCM)镇痛镇静指南推荐,对于不能表达的 ICU 患者,应使用疼痛的行为学评估系统进行疼痛评价,其中信度和效度最好的是疼痛行为学评分(BPS)和重症疼痛观察工具(CPOT),但适用群体不包括脑损伤患者^[6]。针对创伤/神经外科 ICU 医护人员和患者的历史对照研究显示,临床上推行非语言疼痛评分(NVPS)后,护士进行疼痛评价的次数明显增加,患者自述疼痛的情况明显减少,镇痛药物用量明显降低,医护人员对于疼痛评估和镇痛治疗的信心明显提高^[36]。其他疼痛行为学评估系统是否适用于重症脑损伤患者,尚有待进一步研究。可以明确指出的是,并非所有脑损伤患者均存在严重意识障碍,疼痛评估并非绝对没有可能实施。例如,收治于 ICU 进行术后监测的开颅手术患者,临床医师不应由于担心镇痛药物的副作用而忽视对疼痛的评估和处理。现有指南不推荐单独以生命体征变化作为疼痛评估方法,但可作为辅助手段,用于发现潜在的疼痛。现有证据表明,常规进行疼痛评估可改善综合 ICU 患者临床转归,缩短机械通气时间和 ICU 滞留时间。对于能够表达的患者,疼痛主诉量表化工具是主要的疼痛评估工具^[37]。对于存在表达障碍的患者,应采用疼痛行为学评估系统^[33-35]。虽然目前尚缺乏这种疼痛评估常规是否适用于脑损伤患者的确切证据,但是考虑到潜在的效益和低风险程度,应针对脑损伤患者建立相似的疼痛评估常规。

加强镇痛镇静监测的主要目的在于避免镇静过深。2013 年 SCCM 镇痛镇静指南推荐,对于机械通气患者,可采用镇静药物的每日中断策略(DIS)或浅镇静策略^[6]。近期有研究探讨了针对脑损伤患者的 DIS,结果发现每日中断镇静药物后患者应激激素明显升高,多数患者颅内压明显升高,颅内血流动力学和脑代谢指标发生明显不良变化^[38-40]。因此,对重症脑损伤患者实施 DIS 可能会引起病情恶化,这应引起临床医师的重视。在病情需要停用镇痛镇静药物时,应加强监测,避免对颅内血流动力学和脑代谢造成不良影响。

共识意见 4: 重症脑损伤患者接受镇痛镇静治疗的过程中,应建立多元化监测理念。当患者出现意识变化时,应仔细

鉴别原因,尽一切可能发现颅内病情变化。(证据级别中、推荐级别强)

共识意见 5: 应建立重症脑损伤患者定时意识评估常规,其中应包括意识评估量表(如 GCS)、瞳孔观察和神经系统体检。应建立神经系统影像学检查的标准。(证据级别高、推荐级别强)

共识意见 6: 应建立重症脑损伤患者镇静深度监测和疼痛评估常规。(证据级别高、推荐级别强)

共识意见 7: 针对非脑损伤患者群体的研究提示,信度和效度最好的镇静深度评估工具包括 RASS 和 SAS。对于存在主观表达障碍的非脑损伤患者,推荐应用疼痛的行为学评估系统,其中信度和效度最好的包括 BPS 和 CPOT。对于脑损伤患者,有研究显示 NVPS 可行。可选择这些镇静和疼痛评估工具应用于重症脑损伤患者。(证据级别低、推荐级别弱)

共识意见 8: 重症脑损伤患者实施 DIS 的有效性和安全性尚有待进一步研究证实,目前不宜广泛开展。停用镇痛镇静药物时,应加强监测和评估。(证据级别低、推荐级别强)

3 镇痛镇静药物选择

脑损伤患者镇痛镇静药物的选择应遵循两个基本原则,即对中枢神经系统无附加损害且药物作用能够快速消除。脑损伤患者常用镇痛镇静药物包括丙泊酚、苯二氮䓬类、巴比妥类和阿片类药物。近年来,右美托咪定应用于脑损伤患者的研究逐渐增多。到目前为止,尚无研究证实任何一种镇痛镇静药物具有绝对的选择优势^[15]。表 2 列出了这些镇痛镇静药物的主要药理学特点,表 3 列出了其对颅内血流动力学的影响^[16,41]。

丙泊酚的神经保护作用包括降低脑代谢和颅内压,并提高癫痫抽搐阈值。丙泊酚起效快速,持续应用后药物半衰期(时量相关半衰期)无明显延长,药物作用仍然能够快速消除。这一特点使得丙泊酚停药后能够在短时间内评估患者的意识状态。丙泊酚的主要不良反应在于大剂量给药时导致血压下降,脑灌注压降低。临床应用需要注意丙泊酚输注综合征(PIS),PIS 最初发现于儿童患者,之后有全身麻醉诱导和 ICU 镇静后发生的个案报道,主要表现为应用丙泊酚后出现乳酸酸中毒和心电图改变,之后出现横纹肌溶解、肾功能衰竭和循环衰竭,危险因素包括剂量

超过 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,用药时间超过 48 h,以及同时应用儿茶酚胺类和皮质醇类药物^[42]。回顾性研究显示,PIS 更易发生于脑损伤患者,可能原因有丙泊酚用量较大、时间较长^[43]。因此,脑损伤患者应用大剂量丙泊酚时需密切监测患者磷酸激酶、乳酸、电解质和动脉血气分析,长时间应用(超过 48 h)时剂量应 $< 5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$;当怀疑患者发生 PIS 时应立即停药。

丙泊酚应用于临床之前,苯二氮䓬类是脑损伤患者最常用应用的镇静药物,主要包括咪达唑仑和劳拉西泮。由于国内目前缺乏劳拉西泮的静脉注射制剂,本共识不予讨论。咪达唑仑起效和消除迅速,同样具有降低颅内压和脑代谢的作用,且能提高癫痫抽搐阈值,持续静脉注射对循环的影响轻微。咪达唑仑的主要缺点是产生活性代谢产物,长期应用导致蓄积,使苏醒延迟。长期应用后还可能产生耐受现象,骤然停药时,患者可表现出戒断症状,如血压升高、抽搐和谵妄,这时需加用长效苯二氮䓬类药物过渡,如地西泮。大量研究比较了咪达唑仑和丙泊酚在危重患者镇静治疗中的作用,目前尚无确定性证据表明孰优孰劣^[6]。关于咪达唑仑和丙泊酚在脑损伤患者中的比较研究,也未得出阳性结果,详见下述。

如前所述,疼痛和镇痛是危重患者临床处理中的重要问题,脑损伤患者也不例外。目前尚缺乏脑损伤患者应用镇痛药物的流行病学研究。但是,几乎所有在欧美国家实施的针对重症脑损伤患者的临床研究,均报道了整合镇痛镇静药物的救治策略,阿片类仍然是主要的镇痛药物,其中芬太尼的应用最常见^[44]。由于吗啡的作用时间长,可产生活性代谢产物,且可能诱发抽搐,并不适合脑损伤患者应用^[45]。芬太尼起效迅速,单次应用后作用时间短,持续应用后由于分布于外周组织的药物重新回到血浆,使得消除时间延长。需要注意

表 2 脑损伤患者常用镇痛镇静药物的药理学特点

药物	消除半衰期(h)	清除率($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$)	表观分布容积(L/kg)	血浆蛋白结合率(%)	代谢途径	活性代谢产物
丙泊酚	7.2	24	6.6	98	肝脏	无
咪达唑仑	2.0~2.5	4~8	1.1~4.8	95	CYP 3A4	α -羟基咪达唑仑
硫喷妥钠	5.5~8.9	1.3~4.3	0.42~4.00	75~90	肝脏 CYP 2C19	戊巴比妥
戊巴比妥	22	0.74	0.89	5	肝脏 CYP 2C19	无
吗啡	1.7~4.5	12~23	3.4~4.7	36	葡萄糖醛酸化	吗啡-3-葡萄糖醛酸 吗啡-6-葡萄糖醛酸
芬太尼	3.7	13	4	84	CYP 3A4	无
舒芬太尼	2.7	13	1.7	93	CYP 3A4	无
瑞芬太尼	0.3	44	0.37	70	血浆酯酶	无
右美托咪定	2	8.2	1.3	94	葡萄糖醛酸化和 CYP 2D6	无
氯胺酮	2.6	16	2.4	12	脱甲基和羟基化	去甲氯胺酮

注:CYP:肝脏细胞色素 P450 系统

表 3 镇痛镇静药物对脑损伤患者颅内血流动力学的影响

药物	心率	心排血量	周围血管阻力	平均动脉压	颅内压	脑灌注压	脑血流量	脑代谢
丙泊酚	↔	↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓	↓↓	↓↓
苯二氮䓬类	↔/↑	↓/↔	↓/↔	↓	↓	↓	↓	↓
巴比妥类	↑	↓	↑/↓	↓↓	↓↓	↓	↓↓	↓↓
阿片类	↓	↔	↓/↔	↓	↓/↔	↓/↔	↔	↓
右美托咪定	↓	↓	↔/↑	↓	↓/?	↓/?	↓↓	↔
氯胺酮	↑	↑	↑	↑	↑/?	↔	↑↑	↔

注:↔:无影响,↑:升高,↓:降低,↓↓:明显降低,↑↑:明显升高,?:尚不确定

的是阿片类药物对颅内压和脑灌注压的影响。单次快速静脉注射或短时间内给予较大剂量阿片类药物会导致颅内压升高,原因可能与阿片类药物引起的肌肉僵硬有关^[46-48]。根据患者的反应采用缓慢滴定式给予阿片类药物可避免此类情况的发生^[49]。因此,脑损伤患者应用阿片类药物时应格外注意给药方式和剂量。瑞芬太尼属超短效阿片类镇痛药物,由血浆非特异性酯酶代谢,药物消除迅速。有研究评估了瑞芬太尼在脑损伤患者中的应用,结果显示,以镇痛药(瑞芬太尼)为基础的镇痛-镇静策略(根据需要复合丙泊酚/咪达唑仑)优于以催眠药(丙泊酚/咪达唑仑)为基础的镇痛-镇静策略(根据需要复合芬太尼或吗啡),表现为患者的苏醒更迅速,停药后能够在可预测的时间内进行神经功能评估^[29]。

右美托咪定属高选择中枢 α -2 受体激动剂,具有镇静和弱镇痛作用,特点是在镇静的同时能维持患者意识清醒,且无明显的呼吸抑制作用。针对综合 ICU 患者的研究提示,右美托咪定可降低谵妄的发生率及严重程度^[6]。右美托咪定的主要缺点在于导致心动过缓和低血压,尤其当应用负荷剂量时^[50]。回顾性研究显示,右美托咪定可安全应用于神经外科 ICU 患者^[51-52]。小样本观察性研究也提示,右美托咪定可能有利于颅脑创伤患者的机械通气撤离^[53]。由于对意识和呼吸的影响较轻微,并兼有镇痛作用,使得右美托咪定在脑损伤患者中的应用可能具有一定前景,关于安全性和有效性,尚需进一步研究证实。

虽然对于脑损伤患者应用何种镇痛镇静药物尚无定论,从发表的高质量临床随机对照研究可见,重症脑损伤患者救治流程中都整合了镇痛镇静治疗,常用药物包括丙泊酚、咪达唑仑、芬太尼和吗啡^[23,54]。有关巴比妥类药物将在难治性颅内高压中讨论。

共识意见 9: 目前尚无证据支持何种镇痛镇静药物最适合于脑损伤患者。目前常用于重症脑损伤患者的镇痛镇静药物包括丙泊酚、咪达唑仑、芬太尼和吗啡。(证据级别低、推荐级别弱)

共识意见 10: 当预计将于短时间内进行意识评估时,低剂量丙泊酚持续静脉注射可能是合理的选择。而当预计近时无需进行意识评估时,咪达唑仑则可能是合理的选择。(证据级别低、推荐级别弱)

共识意见 11: 对于超短效阿片类药物瑞芬太尼和高选择中枢 α -2 受体激动剂右美托咪定在脑损伤患者中的应用,尚需进一步研究证实。(证据级别低、推荐级别弱)

4 镇痛镇静治疗在难治性颅内高压中的作用

颅内压升高患者对降压治疗措施的反应性也是决定转归的重要因素^[55-56]。难治性颅内高压的定义目前尚未统一。一部分文献将内科治疗手段无效的颅内压升高归为难治性颅内高压^[55]。多数研究将难治性颅内高压定义为基于治疗(气道、通气、氧合和循环支持)、脑脊液引流以及渗透治疗无法控制的颅内压升高^[57]。这时应启动二线降压措施,主要包括低温治疗、大剂量麻醉镇静药物和去骨瓣减压术。但到目前为止,尚无确定性证据支持任何一种治疗手段可改善患者转归。

对于大剂量麻醉药,欧美国家多采用巴比妥类药物。2012 年发表的 Cochrane 系统评价,共纳入了 7 项巴比妥类药物用于颅脑创伤的随机对照研究,结果并未显示其能够改善患者转归,且应用巴比妥类药物尚存在导致低血压和脑灌注压的危险^[58]。2007 年美国神经外科医师协会(AANS)颅脑创伤指南 II 级推荐意见指出,不建议预防性应用巴比妥类药物,推荐在其他内科和外科降颅内压方法无效时给予大剂量巴比妥类药物,但需维持循环稳定^[16]。当前欧美国家重症颅脑创伤救治流程中多将巴比妥类药物作为去骨瓣减压仍无法缓解颅内高压时的挽救性治疗措施,并应用脑电图监测以达到爆发性抑制状态。然而,近期在欧洲 5 个国家进行的流行病学研究也显示,虽然大剂量巴比妥类药物可使多数患者颅内压有所降低,但即便在应用升压药物的同时,平均动脉压也明显降低,患者转归无明显改善^[59]。目前国内尚未见应用巴比妥类药物治疗难治性颅内高压的报道。

鉴于巴比妥类药物的副作用,有研究选择丙泊酚和咪达唑仑用于重症脑损伤患者的救治。由 11 所医疗中心参加的一项随机对照研究共纳入 42 例中重度颅脑创伤患者,分为丙泊酚组和吗啡组,虽然丙泊酚组的颅内压控制率明显高于吗啡组,但患者的临床转归未见明显改善^[60]。在丙泊酚和咪达唑仑的比较研究中,另一项随机对照研究将重症颅脑创伤患者分为丙泊酚组、咪达唑仑组及两药联合应用组,所有患者均复合应用吗啡,结果表明,无论有效性和安全性,各组间均发现有显著性差异^[61]。针对脑代谢和脑损伤生物标志物的随机对照研究也未显示两种药物间的差别^[62-63]。2010 年发表的系统评价也得出了相似的结论^[64]。大剂量镇静药物用于重症脑损伤或难治性颅内高压患者的理论依据包括两点:首先是这些药物具有降低脑代谢和颅内压的作用;其次是脑代谢和颅内压的降低能够改善患者转归^[16]。现有证据能够证明巴比妥类药物、丙泊酚和咪达唑仑均能够降低脑代谢和颅内压。尽管现行的重症脑损伤救治目标仍然主要是控制颅内压,但是现有证据并不能证实颅内压的控制一定会获得转归的改善。这种情况同样存在于低温和去骨瓣减压的相关研究中。

共识意见 12: 现有证据不支持重症脑损伤患者预防性应用大剂量麻醉镇静药治疗。当其他内科和外科治疗手段仍不能控制患者颅内高压时,可选择大剂量麻醉镇静药作为挽救性治疗措施。(证据级别低、推荐级别弱,参考共识意见 3)

5 镇痛镇静药物在低温治疗中的应用

镇痛镇静药物常用于低温治疗过程中,目的在于辅助降温并预防和控制寒战。尽管如此,目前尚无低温治疗期间应用镇痛镇静药物的共识。2010 年的一项荟萃分析纳入了 44 项心搏骤停后进行低温治疗的临床研究,实施地点包括美国、加拿大、澳大利亚、日本、以色列和 15 个欧洲国家,共 68 个 ICU^[18]。44 项研究中有 4 项在实施低温过程中未使用任何镇痛镇静药物;剩余的 40 项研究中有 27 项(67.5%)应用了咪达唑仑,9 项(22.5%)应用了丙泊酚,2 项同时应用了苯二氮草类和丙泊酚,分别各有 1 项研究应用了劳拉西泮或氯胺酮。在应用镇静药物的 40 项研究中有 11 项未使用镇痛药

物,应用的镇痛药物中最常选择的是芬太尼(20 项研究)。这些研究中仅有 3 项未使用肌肉松弛药物,最常用的药物是泮库溴铵和顺式阿曲库铵。这些药物的应用基本代表了欧美国家在实施低温治疗过程中的常规。

国内低温研究中多采用冬眠合剂用于镇痛镇静治疗^[65-66]。冬眠合剂曾经是低温治疗的标准辅助药物,优点在于降低体温调定阈值,主要缺点在于对循环的影响。

共识意见 13: 脑损伤患者的低温治疗过程中应辅助镇痛镇静和肌肉松弛药物。临床应用中需注意的切忌单独以肌肉松弛药物辅助低温治疗。(证据级别中、推荐级别高)

共识意见 14: 低温治疗常用镇静药物为咪达唑仑和丙泊酚,常用镇痛药物为芬太尼。冬眠合剂可用于低温治疗辅助用药,应注意患者循环状况。(证据级别低、推荐级别弱)

共识意见汇总表 4。

共识编写组名单(按汉语拼音顺序):安友仲(北京大学人民医院);陈荷红(天津市环湖医院);陈文劲(首都医科大学宣武医院);付双林(吉林大学第一医院);高亮(上海华山医院);胡颖红(浙江大学医学院附属二院);康焰(四川大学华西医院);梁玉敏(上海交通大学附属仁济医院);凌锋(首都医科大学宣武医院);钱传云(昆明医科大学第一附属医院);邱炳辉(南方医科大学南方医院);石广志(首都医科大学附属北京天坛医院);王迪芬(贵阳医学院附属医院);王东信(北京大学第一医院);王宁(首都医科大学宣武医院);王首红(广东省人民医院);张国斌(天津市环湖医院);尤永平(江苏省人民医院);于荣国(福建省立医院);周建新(首都

医科大学附属北京天坛医院);朱波(首都医科大学附属复兴医院)。执笔:周建新

参考文献

- [1] Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 2004, 328: 1490.
- [2] Wunsch H, Kahn JM, Kramer AA, et al. Use of intravenous infusion sedation among mechanically ventilated patients in the United States. *Crit Care Med*, 2009, 37: 3031-3039.
- [3] Hukkelhoven CW, Steyerberg EW, Farace E, et al. Regional differences in patient characteristics, case management, and outcomes in traumatic brain injury: experience from the tirilazad trials. *J Neurosurg*, 2002, 97: 549-557.
- [4] Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med*, 2002, 30: 119-141.
- [5] 中华医学会重症医学分会. 中国重症加强治疗病房患者镇痛和镇静治疗指导意见(2006). *中华外科杂志*, 2006, 44: 1158-1166.
- [6] Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*, 2013, 41: 263-306.
- [7] Cohen IL, Gallagher TJ, Pohlman AS, et al. Management of the agitated intensive care unit patient. *Crit Care Med*, 2002, 30: S97-123.
- [8] Blanchard AR. Sedation and analgesia in intensive care. Medications attenuate stress response in critical illness. *Postgrad Med*, 2002, 111: 59-60, 63-64, 67-70.
- [9] Hurford WE. Sedation and paralysis during mechanical ventilation. *Respir Care*, 2002, 47: 334-347.
- [10] Casey E, Lane A, Kuriakose D, et al. Bolus remifentanyl for chest drain removal in ICU: a randomized double-blind comparison of three modes of analgesia in post-cardiac surgical patients. *Intensive*

表 4 重症脑损伤患者镇痛镇静专家共识意见汇总

编号	共识意见	证据级别	推荐级别
1	镇痛镇静是脑损伤患者治疗的重要组成部分。脑损伤患者应用镇痛镇静治疗的目的,除提高患者舒适度、减轻应激反应,利于医疗护理操作外,更为重要的是脑保护作用。	高	强
2	镇痛镇静药物是低温治疗的常规辅助用药,镇静药物也是控制癫痫持续状态的常用药物之一。	高	强
3	大剂量镇静药物,尤其是巴比妥类药物,常作为其他内科和外科治疗手段无效时的挽救性治疗措施,用于难治性颅高压的控制。	低	弱
4	重症脑损伤患者接受镇痛镇静治疗的过程中,应建立多元化监测理念。当患者出现意识变化时,应仔细鉴别原因,尽一切可能发现颅内病情变化。	中	强
5	应建立重症脑损伤患者定时意识评估常规,其中应包括意识评估量表[如格拉斯哥昏迷评分(GCS)]、瞳孔观察和神经系统体检。应建立神经系统影像学检查的标准。	高	强
6	应建立重症脑损伤患者镇静深度监测和疼痛评估常规。	高	强
7	针对非脑损伤患者群体的研究提示,信度和效度最好的镇静深度评估工具包括里士满躁动镇静评分(RASS)和镇静躁动评分(SAS)。对于存在主观表达障碍的非脑损伤患者,推荐应用疼痛的行为学评估系统,其中信度和效度最好的包括疼痛行为学评分(BPS)和重症疼痛观察工具(CPOT)。对于脑损伤患者,有研究显示了非语言疼痛评分(NVPS)的可行性。可选择这些镇静和疼痛评估工具应用于重症脑损伤患者。	低	弱
8	重症脑损伤患者实施每日中断策略(DIS)的有效性和安全性尚有待进一步研究证实,目前不宜广泛开展。停用镇痛镇静药物时,应加强监测和评估。	低	强
9	目前尚无证据支持何种镇痛镇静药物最适合于脑损伤患者。目前常用于重症脑损伤患者的镇痛镇静药物包括丙泊酚、咪达唑仑、芬太尼和吗啡。	低	弱
10	当预计将于短时间内进行意识评估时,低剂量丙泊酚持续静脉注射可能是合理的选择。而当预计近期无需进行意识评估时,咪达唑仑则可能是合理的选择。	低	弱
11	对于超短效阿片类药物瑞芬太尼和高选择中枢 $\alpha-2$ 受体激动剂右美托咪定在脑损伤患者中的应用,尚需进一步研究证实。	低	弱
12	现有证据不支持重症脑损伤患者预防性应用大剂量麻醉镇静药物治疗。当其他内科和外科治疗手段仍不能控制患者的颅高压时,可选择大剂量麻醉镇静药物作为挽救性治疗措施。	低	弱
13	脑损伤患者的低温治疗过程中应辅助镇痛镇静和肌肉松弛药物。临床应用中需注意的切忌单独以肌肉松弛药物辅助低温治疗。	中	高
14	低温治疗常用镇静药物为咪达唑仑和丙泊酚,常用镇痛药物为芬太尼。冬眠合剂可用于低温治疗辅助用药,应注意患者循环状况。	低	弱

- Care Med, 2010, 36: 1380–1385.
- [11] Grant IS, Andrews PJ. ABC of intensive care: neurological support. *BMJ*, 1999, 319: 110–113.
- [12] Gemma M, Tommasino C, Cerri M, et al. Intracranial effects of endotracheal suctioning in the acute phase of head injury. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2002, 14: 50–54.
- [13] Dagal A, Lam AM. Cerebral blood flow and the injured brain: how should we monitor and manipulate it?. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2011, 24: 131–137.
- [14] Martin J, Heymann A, Bäsell K, et al. Evidence and consensus-based German guidelines for the management of analgesia, sedation and delirium in intensive care—short version. *Ger Med Sci*, 2010, 8: Doc02.
- [15] Roberts DJ, Hall RI, Kramer AH, et al. Sedation for critically ill adults with severe traumatic brain injury: a systematic review of randomized controlled trials. *Crit Care Med*, 2011, 39: 2743–2751.
- [16] Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 2007, 24 Suppl 1: S1–106.
- [17] Flower O, Hellings S. Sedation in traumatic brain injury. *Emerg Med Int*, 2012, 2012: 637171.
- [18] Chamorro C, Borralló JM, Romera MA, et al. Anesthesia and analgesia protocol during therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a systematic review. *Anesth Analg*, 2010, 110: 1328–1335.
- [19] Nunes VD, Sawyer L, Neilson J, et al. Diagnosis and management of the epilepsies in adults and children: summary of updated NICE guidance. *BMJ*, 2012, 344: e281.
- [20] Vincent JL, Berré J. Primer on medical management of severe brain injury. *Crit Care Med*, 2005, 33: 1392–1399.
- [21] Stevens RD, Bhardwaj A. Approach to the comatose patient. *Crit Care Med*, 2006, 34: 31–41.
- [22] Cremer OL, van Dijk GW, van Wensen E, et al. Effect of intracranial pressure monitoring and targeted intensive care on functional outcome after severe head injury. *Crit Care Med*, 2005, 33: 2207–2213.
- [23] Chesnut RM, Temkin N, Carney N, et al. A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. *N Engl J Med*, 2012, 367: 2471–2481.
- [24] Oddo M, Villa F, Citerio G. Brain multimodality monitoring: an update. *Curr Opin Crit Care*, 2012, 18: 111–118.
- [25] Miller CM. Update on multimodality monitoring. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2012, 12: 474–480.
- [26] Fraser GL, Riker RR. Bispectral index monitoring in the intensive care unit provides more signal than noise. *Pharmacotherapy*, 2005, 25: 19S–27S.
- [27] Deogaonkar A, Gupta R, DeGeorgia M, et al. Bispectral Index monitoring correlates with sedation scales in brain-injured patients. *Crit Care Med*, 2004, 32: 2403–2406.
- [28] Olson DM, Thoyre SM, Peterson ED, et al. A randomized evaluation of bispectral index-augmented sedation assessment in neurological patients. *Neurocrit Care*, 2009, 11: 20–27.
- [29] Karabinis A, Mandragos K, Stergiopoulos S, et al. Safety and efficacy of analgesia-based sedation with remifentanyl versus standard hypnotic-based regimens in intensive care unit patients with brain injuries: a randomised, controlled trial [ISRCTN50308308]. *Crit Care*, 2004, 8: R268–280.
- [30] Wang Q, Xu M, Lei YN, et al. Use of cerebral state index monitoring to detect purposeful movement in unsedated brain-injured patients. *J Int Med Res*, 2009, 37: 689–696.
- [31] Xu M, Lei YN, Zhou JX. Use of cerebral state index to predict long-term unconsciousness in patients after elective craniotomy with delay recovery. *BMC Neurol*, 2011, 11: 15.
- [32] Anand KJ, Craig KD. New perspectives on the definition of pain. *Pain*, 1996, 67: 3–6, 209–211.
- [33] Puntillo K, Pasero C, Li D, et al. Evaluation of pain in ICU patients. *Chest*, 2009, 135: 1069–1074.
- [34] Li D, Puntillo K, Miaskowski C. A review of objective pain measures for use with critical care adult patients unable to self-report. *J Pain*, 2008, 9: 2–10.
- [35] Pudas-Tähkä SM, Axelin A, Aantaa R, et al. Pain assessment tools for unconscious or sedated intensive care patients: a systematic review. *J Adv Nurs*, 2009, 65: 946–956.
- [36] Topolovec-Vranic J, Canzian S, Innis J, et al. Patient satisfaction and documentation of pain assessments and management after implementing the adult nonverbal pain scale. *Am J Crit Care*, 2010, 19: 345–354, 355.
- [37] Chanques G, Viel E, Constantin JM, et al. The measurement of pain in intensive care unit: comparison of 5 self-report intensity scales. *Pain*, 2010, 151: 711–721.
- [38] Skoglund K, Enblad P, Marklund N. Effects of the neurological wake-up test on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in brain-injured patients. *Neurocrit Care*, 2009, 11: 135–142.
- [39] Helbok R, Kurtz P, Schmidt MJ, et al. Effects of the neurological wake-up test on clinical examination, intracranial pressure, brain metabolism and brain tissue oxygenation in severely brain-injured patients. *Crit Care*, 2012, 16: R226.
- [40] Skoglund K, Enblad P, Hillered L, et al. The neurological wake-up test increases stress hormone levels in patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care Med*, 2012, 40: 216–222.
- [41] Rhoney DH, Parker D Jr. Use of sedative and analgesic agents in neurotrauma patients: effects on cerebral physiology. *Neurol Res*, 2001, 23: 237–259.
- [42] Orsini J, Nadkarni A, Chen J, et al. Propofol infusion syndrome: case report and literature review. *Am J Health Syst Pharm*, 2009, 66: 908–915.
- [43] Cremer OL, Moons KG, Bouman EA, et al. Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. *Lancet*, 2001, 357: 117–118.
- [44] Li LM, Timofeev I, Czosnyka M, et al. Review article: the surgical approach to the management of increased intracranial pressure after traumatic brain injury. *Anesth Analg*, 2010, 111: 736–748.
- [45] Citerio G, Cormio M. Sedation in neurointensive care: advances in understanding and practice. *Curr Opin Crit Care*, 2003, 9: 120–126.
- [46] Sperry RJ, Bailey PL, Reichman MV, et al. Fentanyl and sufentanil increase intracranial pressure in head trauma patients. *Anesthesiology*, 1992, 77: 416–420.
- [47] Albanèse J, Viviani X, Potie F, et al. Sufentanil, fentanyl, and alfentanil in head trauma patients: a study on cerebral hemodynamics. *Crit Care Med*, 1999, 27: 407–411.
- [48] de Nadal M, Munar F, Poca MA, et al. Cerebral hemodynamic effects of morphine and fentanyl in patients with severe head injury: absence of correlation to cerebral autoregulation. *Anesthesiology*, 2000, 92: 11–19.
- [49] Lauer KK, Connolly LA, Schmeling WT. Opioid sedation does not alter intracranial pressure in head injured patients. *Can J Anaesth*, 1997, 44: 929–933.
- [50] Gerlach AT, Dasta JF. Dexmedetomidine: an updated review. *Ann Pharmacother*, 2007, 41: 245–252.
- [51] Aryan HE, Box KW, Ibrahim D, et al. Safety and efficacy of dexmedetomidine in neurosurgical patients. *Brain Inj*, 2006, 20: 791–798.
- [52] Yokota H, Yokoyama K, Noguchi H, et al. Post-operative dexmedetomidine-based sedation after uneventful intracranial surgery for unruptured cerebral aneurysm: comparison with propofol-based sedation. *Neurocrit Care*, 2011, 14: 182–187.
- [53] Grof TM, Bledsoe KA. Evaluating the use of dexmedetomidine in neurocritical care patients. *Neurocrit Care*, 2010, 12: 356–361.

- [54] Cooper DJ, Rosenfeld JV, Murray L, et al. Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury. *N Engl J Med*, 2011, 364: 1493-1502.
- [55] Treggiari MM, Schutz N, Yanez ND, et al. Role of intracranial pressure values and patterns in predicting outcome in traumatic brain injury: a systematic review. *Neurocrit Care*, 2007, 6: 104-112.
- [56] Farahvar A, Gerber LM, Chiu YL, et al. Response to intracranial hypertension treatment as a predictor of death in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurosurg*, 2011, 114: 1471-1478.
- [57] Wijayatillake DS, Shepherd SJ, Sherren PB. Updates in the management of intracranial pressure in traumatic brain injury. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2012, 25: 540-547.
- [58] Roberts I, Sydenham E. Barbiturates for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 12: CD000033.
- [59] Majdan M, Mauritz W, Wilbacher I, et al. Barbiturates use and its effects in patients with severe traumatic brain injury in five European countries. *J Neurotrauma*, 2013, 30: 23-29.
- [60] Kelly DF, Goodale DB, Williams J, et al. Propofol in the treatment of moderate and severe head injury: a randomized, prospective double-blinded pilot trial. *J Neurosurg*, 1999, 90: 1042-1052.
- [61] Sanchez-Izquierdo-Riera JA, Caballero-Cubedo RE, Perez-Vela JL, et al. Propofol versus midazolam: safety and efficacy for sedating the severe trauma patient. *Anesth Analg*, 1998, 86: 1219-1224.
- [62] Tanguy M, Seguin P, Laviolle B, et al. Cerebral microdialysis effects of propofol versus midazolam in severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 2012, 29: 1105-1110.
- [63] Ghorri KA, Harmon DC, Elashal A, et al. Effect of midazolam versus propofol sedation on markers of neurological injury and outcome after isolated severe head injury: a pilot study. *Crit Care Resusc*, 2007, 9: 166-171.
- [64] Meyer MJ, Megyesi J, Meythaler J, et al. Acute management of acquired brain injury part II: an evidence-based review of pharmacological interventions. *Brain Inj*, 2010, 24: 706-721.
- [65] 王卫民, 姜启周, 程军, 等. 选择性脑亚低温治疗重型颅脑损伤疗效的研究. *中国危重病急救医学*, 2002, 14: 35-37.
- [66] 麦达昌, 潘志汉, 吴焕玲, 等. 亚低温冬眠疗法治疗重度脑挫伤的临床研究. *中华神经医学杂志*, 2006, 5: 1040-1042.

(收稿日期: 2013-06-21)

(本文编辑: 李银平)

• 方法介绍 •

新定位法行锁骨下静脉穿刺置管术 429 例

马汤力

传统的锁骨下静脉穿刺置管术是以锁骨为定位标志的,即以锁骨下 1~2 cm 或以锁骨下外 1/3 处为穿刺点。因为锁骨有一定的活动度,定位点随锁骨位置改变而不确定,穿刺难度大,对初学者来说较难掌握^[1],因为肋骨相对固定,这里介绍一种以第二肋骨为定位标志的新定位法,穿刺容易掌握,成功率高,且并发症少。

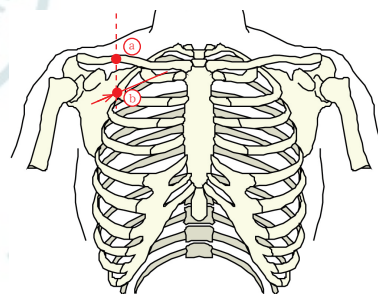
1 资料与方法

1.1 病例: 2007 年 11 月至 2012 年 12 月本院急诊科对 429 例患者应用新定位法行锁骨下静脉穿刺置管术, 年龄 15~89 岁, 平均 (63.65 ± 13.75) 岁; 静脉导管留置时间 7.0~15.5 d, 平均 (18.15 ± 5.54) d。脑梗死 45 例, 脑出血 86 例, 中毒 130 例, 重症肺炎 87 例, 心力衰竭 69 例, 其他 12 例。

1.2 材料: 一次性深静脉穿刺包 1 个, 2%利多卡因 5 ml, 0.9%氯化钠注射液 500 ml, 碘伏消毒液等。

1.3 操作步骤: 患者取平卧位, 头转向对侧, 双上肢置于身体两侧, 常规消毒, 按图 1 所示, 以锁骨外 1/3 处(a)向第二肋骨上缘做假想垂线的交点作为穿刺点(b), 以 2%利多卡因 3~5 ml 做局部逐层浸润麻醉成功后, 换深静脉穿刺针, 针尖指向胸锁关节外侧或甲状软骨下(箭头所指方向), 针体缓慢向前推进, 边前进边回抽, 使针管内始终保持负压, 直到见有暗红色血液, 针体停止推进, 回抽血通畅, 则固定针头不动, 从穿刺针侧孔置入指引导丝, 导丝置入有阻力时应及时调整置入位置, 导丝顺利置入约 12 cm 左右, 拔出深静脉穿刺针, 沿导丝穿入扩张管, 依次扩开皮肤、皮下组织。扩张满意后退出扩张管, 经导丝放入深静脉导管约 12~15 cm, 缓慢退出导

丝, 接注射器回抽有暗红色血液后接肝素盐水封管或接三通连接液体。



注: a: 锁骨外 1/3 处, b: 穿刺点, 箭头指向进针方向

图 1 新定位法行锁骨下静脉穿刺示意图

2 结果

429 例患者均采用新定位法行深静脉置管术, 其中 3 例导管进入同侧颈内静脉, 2 例放弃改为穿刺其他深静脉, 无气胸、误入动脉、臂丛损伤、皮下气肿、导管感染等并发症发生。

3 讨论

新定位法行锁骨下静脉穿刺置管术具有穿刺方便、定位明确、成功率高、易掌握等优点, 与传统定位法相比, 穿刺并发症明显减少, 但较传统定位法易进入同侧颈内静脉, 穿刺过程中应注意调整导丝位置, 使导丝能顺畅置入^[2]。

参考文献

- [1] 何忠杰. 危重患者斜卧位、坐位锁骨下静脉的上、下入路穿刺法. *中国危重病急救医学*, 2001, 13: 403.
- [2] 唐广宁, 梁彦平, 王昌明. 行锁骨下静脉穿刺置管误入颈内静脉原因分析. *中国危重病急救医学*, 2002, 14: 550.

(收稿日期: 2013-01-21) (本文编辑: 李银平)