

药物辅助治疗撤机困难患者的临床研究

贾丽静 李宏亮 白宇 朱曦

【摘要】目的 探讨药物干预治疗对撤机困难患者的临床价值。**方法** 采用前瞻性随机对照单盲研究,选择 2008 年 1 月至 2013 年 12 月北京大学第三医院危重医学科 120 例撤机困难的患者,按照计算机生成的随机数字表将患者分为治疗组和对照组,每组 60 例。治疗组患者在撤机前 3 d 开始每日应用呋塞米控制液体平衡直到撤机后 48 h;撤机前 1 d 给予灌肠治疗降低腹压;撤机当日加用硝酸甘油,并给予倍他乐克或西地兰以预防和控制撤机过程中的血压升高和心率增快;拔管前 2 h 静脉泵入微量山莨菪碱以减少气道分泌。对照组按常规撤机处理。比较两组患者研究开始时的心率、呼吸频率(RR)、平均动脉压(MAP)、脉搏血氧饱和度(SpO_2)、血气指标、血红蛋白(HG)、白蛋白(ALB)、肌酐(Cr);撤机困难的原因、镇静或镇痛药物的选择、撤机前腹胀情况和拔管前吸痰间隔时间;研究开始至撤机前、撤机后 24 h 和 48 h 的液体平衡情况,纳入研究后自主呼吸试验(SBT)失败次数、机械通气时间和重症监护病房(ICU)治疗时间以及住院期间总机械通气时间和 ICU 总治疗时间。**结果** 两组患者研究开始时心率、RR、MAP、 SpO_2 、血气指标、HG、ALB、Cr 比较差异均无统计学意义。两组患者撤机困难的主要原因均为气道和呼吸功能障碍、心功能不全、中枢神经系统功能障碍。治疗组患者使用丙泊酚联合右美托咪定治疗的比例明显高于对照组[16.7% (10/60) 比 1.7% (1/60), $\chi^2=8.107$, $P=0.004$],而两组患者其余镇静、镇痛用药方案比较差异无统计学意义。治疗组撤机前的腹胀比例明显低于对照组[10.0% (6/60) 比 25.0% (15/60), $\chi^2=4.675$, $P=0.031$],拔管前吸痰间隔时间较对照组明显延长[h: 1 (1, 2) 比 1 (1, 1), $Z=-2.209$, $P=0.027$],纳入研究后的 SBT 失败次数明显少于对照组[次: 0 (0, 1) 比 1 (1, 2), $Z=-6.561$, $P=0.000$]。治疗组研究开始至撤机前、撤机后 24 h 及 48 h 液体平衡量均少于对照组[撤机前: -567.71 (-755.95, -226.41) 比 1 256.76 (472.48, 1 796.63), $Z=-9.038$, $P=0.000$;撤机后 24 h: -5.03 (-530.28, 245.09) 比 342.28 (125.36, 613.25), $Z=-4.711$, $P=0.000$;撤机后 48 h: 115.50 (-450.26, 485.00) 比 330.00 (16.25, 575.25), $Z=-1.932$, $P=0.053$]。与对照组比较,治疗组纳入研究后的机械通气时间[d: 1.0 (1.0, 2.0) 比 2.0 (2.0, 3.0), $Z=-6.545$, $P=0.000$]、ICU 治疗时间[d: 3.0 (3.0, 4.0) 比 4.0 (4.0, 5.0), $Z=-6.545$, $P=0.000$]以及住院期间总机械通气时间[d: 8.0 (6.0, 12.0) 比 11.0 (8.0, 15.0), $Z=-4.091$, $P=0.000$]、ICU 总治疗时间[d: 12.5 (9.2, 19.0) 比 17.0 (12.0, 29.5), $Z=-2.722$, $P=0.006$]均明显缩短。**结论** 药物辅助治疗有助于撤机困难患者尽早撤机,并能缩短撤机过程,减少机械通气时间及 ICU 治疗时间;在镇静药物的选择上,丙泊酚联合右美托咪定更有助于撤机。

【关键词】 困难撤机; 药物辅助治疗; 镇静; 镇痛

Investigation of adjuvant treatment for difficult weaning from mechanical ventilation Jia Lijing, Li Hongliang, Bai Yu, Zhu Xi. Department of Critical Care Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Corresponding author: Zhu Xi, Email: xizhucm@163.com

【Abstract】Objective To investigate the value of drug intervention for difficult weaning from mechanical ventilation. **Methods** A prospective single-blind randomized controlled trial was conducted. 120 patients with difficult weaning from mechanical ventilation encountered in Department of Critical Care Medicine of Peking University Third Hospital from January 2008 to December 2013 were included, and the patients were divided into treatment group and control group according to random number table, with 60 cases in each group. Patients received furosemide therapy in the treatment group 3 days before weaning up to 48 hours after weaning in order to control negative liquid balance. Enema was given the day before weaning to reduce abdominal pressure. On the weaning day, all of the patients received nitroglycerin and beta blocker or cedilanid to prevent or control elevation of blood pressure and heart rate in the process of weaning. All patients in treatment group received anisodamine in small dosage 2 hours before extubation.

DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2014.12.001

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81372043);首都医学发展基金项目(2009-1014)

作者单位:100191 北京大学第三医院危重医学科(贾丽静现在沧州市人民医院重症医学科工作)

通信作者:朱曦, Email: xizhucm@163.com

The patients in control group received conventional treatment without drug intervention. Baseline indexes of two groups were compared, including the heart rate, respiration rate (RR), mean arterial pressure (MAP), pulse blood oxygen saturation (SpO₂), blood gas, hemoglobin (HG), albumin (ALB) and creatinine (Cr). The main reasons of difficulty in weaning, sedative and analgesic drug selection, presence of abdominal discomfort before weaning, interval between sputum suction before extubation, liquid balance at the beginning of the investigation and at time of weaning, 24 hours and 48 hours after weaning, failures of spontaneous breathing test (SBT), length of mechanical ventilation, length of ICU stay, and total length of mechanical ventilation and total length of ICU stay during hospitalization. **Results** There was no statistically significant difference in the heart rate, RR, MAP, SpO₂, blood gas, HG, ALB, Cr at the beginning of the investigation between the two groups. The main reasons for difficult weaning in both groups of patients were respiratory dysfunction, cardiac insufficiency, and central nervous system dysfunction. The use of propofol combined dexmedetomidine in the treatment group was more frequent than the control group [16.7% (10/60) vs. 1.7% (1/60), $\chi^2 = 8.107$, $P = 0.004$], and there was no statistically significant difference in the use of other combinations of sedative drugs between the two groups. Abdominal discomfort before weaning was milder in treatment group as compared with control group [10.0% (6/60) vs. 25.0% (15/60), $\chi^2 = 4.675$, $P = 0.031$]. The interval between sputum suction before extubation in the treatment group was significantly longer than that of the control group [hours : 1 (1, 2) vs. 1 (1, 1), $Z = -2.209$, $P = 0.027$]. SBT failure was less frequent in treatment group compared with control group [times : 0 (0, 1) vs. 1 (1, 2), $Z = -6.561$, $P = 0.000$]. Liquid balance was better in the treatment group than the control group at time of weaning, 24 hours and 48 hours after weaning [at time of weaning : -567.71 (-755.95, -226.41) vs. 1 256.76 (472.48, 1 796.63), $Z = -9.038$, $P = 0.000$; 24 hours after weaning : -5.03 (-530.28, 245.09) vs. 342.28 (125.36, 613.25), $Z = -4.711$, $P = 0.000$; 48 hours after weaning : 115.50 (-450.26, 485.00) vs. 330.00 (16.25, 575.25), $Z = -1.932$, $P = 0.053$]. Compared with control group, length of mechanical ventilation [days : 1.0 (1.0, 2.0) vs. 2.0 (2.0, 3.0), $Z = -6.545$, $P = 0.000$], ICU stay time [days : 3.0 (3.0, 4.0) vs. 4.0 (4.0, 5.0), $Z = -6.545$, $P = 0.000$], and total length of mechanical ventilation [days : 8.0 (6.0, 12.0) vs. 11.0 (8.0, 15.0), $Z = -4.091$, $P = 0.000$] and total length of ICU stay during hospitalization [days : 12.5 (9.2, 19.0) vs. 17.0 (12.0, 29.5), $Z = -2.722$, $P = 0.000$] were all significantly shorter in the treatment group. **Conclusions** Adjuvant drugs therapy is helpful in patients weaning from the mechanical ventilation, and can shorten length of mechanical ventilation and ICU stay time. Propofol, combined dexmedetomidine, is helpful for weaning.

【Key words】 Difficult weaning; Adjuvant drugs treatment; Sedation; Analgesia

机械通气是抢救及治疗危重病患者的重要手段,当导致急、慢性呼吸衰竭的因素得到纠正后,及时撤机尤为重要。目前,国际上根据撤机的难易程度及撤机时间,将机械通气患者分为3类:①简单撤机:患者顺利通过第一次自主呼吸试验(SBT),并成功拔管;②困难撤机:患者第一次 SBT 失败,但撤机前总 SBT 次数 < 3 次,或者从第一次 SBT 至撤机拔管时间 < 7 d;③延长撤机:患者需要至少 3 次 SBT,或者第一次 SBT 至撤机拔管时间 > 7 d^[1]。困难撤机及延长撤机患者均被认为是撤机困难者。临床上约有 20% ~ 30% 机械通气患者存在困难撤机或延迟撤机的现象^[1],如果不采取积极有效的措施解决该问题,无疑将会增加患者及其家属的经济负担,且呼吸机治疗时间的延长与重症患者病死率的增加密切相关^[2-3]。有研究发现,撤机困难的原因主要有 5 个方面,即气道和呼吸功能障碍(A)、中枢神经系统(NS)功能障碍(B)、心功能不全(C)、呼吸肌功能障碍(D)、内分泌和代谢功能障碍(E),其中 A、B、C 是最重要的原因^[4]。针对上述环节,本研究

在患者撤机过程中采取了药物辅助治疗,拟探讨药物干预治疗对撤机困难患者的临床应用价值,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例入选及排除标准:采用前瞻性随机对照单盲研究方法,选择 2008 年 1 月至 2013 年 12 月北京第三医院危重医学科收治的机械通气患者。

1.1.1 入选标准:①年龄 18 ~ 80 周岁;②机械通气 > 24 h 者;③接受抗感染、营养支持、纠正电解质及酸碱平衡紊乱等综合治疗者;④困难撤机或延迟撤机者;⑤最终成功撤机者。

1.1.2 排除标准:①年龄 < 18 岁或 > 80 岁;②机械通气 ≤ 24 h 者;③简单撤机者;④血流动力学不稳定,存在活动性心肌缺血、低血压需要血管活性药物治疗(多巴胺或多巴酚丁胺 > 10 μg·kg⁻¹·min⁻¹)者。

1.1.3 剔除标准:①未撤机即转科者;②长期依赖呼吸机治疗者;③最终死亡或放弃治疗者。

本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准,并获得患者家属知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 分组:研究期间危重医学科共收治患者 5 028 例,最终入选 120 例撤机困难患者,并按照计算机生成的随机数字表分为治疗组与对照组,每组 60 例。

1.2.2 撤机方法:呼吸机的撤离参照《机械通气临床应用指南(2006)》^[5],目前通行的呼吸机撤机步骤是:去除机械通气的原因后进行撤机筛查试验,通过筛查试验后进行 3 min SBT,通过后继续进行 30~120 min SBT,如患者能耐受,可以确定撤机成功,拔除气管插管;未通过 SBT 者应采用不导致呼吸肌疲劳的机械通气方式,并查找 SBT 失败的原因,原因纠正后每 24 h 进行 1 次 SBT,直至成功。

1.2.2.1 撤机筛查试验:① 导致呼吸衰竭的基础疾病好转。② 氧合充分:氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) $>150\sim 200$ mmHg (1 mmHg=0.133 kPa),呼气末正压(PEEP) $\leq 5\sim 8$ cmH₂O (1 cmH₂O=0.098 kPa),吸入氧浓度(FiO_2) $\leq 0.40\sim 0.50$, pH 值 ≥ 7.25 ;慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者 pH 值 >7.30 ,动脉血氧分压(PaO_2) >50 mmHg, $\text{FiO}_2<0.35$ 。③ 血流动力学稳定,没有活动性心肌缺血,临床上无显著低血压(不需要血管活性药物治疗,或只需要小剂量血管活性药物,如多巴胺或多巴酚丁胺 $<10\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$);④ 患者有自主呼吸触发。

1.2.2.2 SBT:符合筛查标准的患者实施 3 min SBT,医生床旁密切观察患者的生命体征,当患者不符合以下指标时应中止 SBT,转为机械通气:① 浅快呼吸指数[RSBI,即呼吸频率/潮气量(RR/V_T)] <105 次 $\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{L}^{-1}$;② $\text{RR}>8$ 次/min 或 <35 次/min;③ 自主呼吸时 $V_T>4$ mL/kg;④ 心率 <140 次/min 或变化 $<20\%$,没有新发心律失常;⑤ 动脉血氧饱和度(SaO_2) >0.90 。

1.2.3 撤机成功/失败的标准^[1]:① 撤机成功的标准:撤机拔管,并且 48 h 内不需要机械通气支持。② 撤机失败的标准:SBT 失败,48 h 内再插管和(或)需要恢复通气支持,或者拔管 48 h 内死亡。

1.2.4 治疗:治疗组撤机前 3 d,每日给予呋塞米

10~20 mg 入壶,控制液体达负平衡,直到撤机后 48 h;撤机前 1 d 灌肠 1~2 次,保证患者无明显腹胀,肠鸣音正常;撤机当日予硝酸甘油 30 mg + 生理盐水至 50 mL 静脉泵入 3~6 mL/h,控制收缩压在 110~130 mmHg,予西地兰 0.4 mg 入壶(出现心力衰竭)或倍他乐克 12.5~25.0 mg 入胃管(未出现心力衰竭),控制心率在 60~90 次/min;拔管前 2 h 予微量山莨菪碱 10 mg + 生理盐水至 50 mL 静脉泵入 1~3 mL/h,以减少气道分泌物。对照组则不予上述治疗。两组患者拔除气管插管前均给予糖皮质激素治疗。通过 SBT 则拔除气管插管,如失败则恢复机械通气,次日再进行筛查和 SBT,直至成功。

1.3 观察项目:主要指标为两组患者纳入研究后的 SBT 失败次数、机械通气时间和重症监护病房(ICU)治疗时间。次要指标为住院期间总机械通气时间、ICU 总治疗时间。其他指标为研究开始时的心率、RR、平均动脉压(MAP)、脉搏血氧饱和度(SpO_2)、血气指标、血红蛋白(HG)、白蛋白(ALB)、肌酐(Cr);撤机困难原因、镇静或镇痛药物选择、撤机前腹胀和拔管前吸痰间隔时间;撤机前及撤机后 24 h、48 h 液体平衡情况。

1.4 统计学方法:应用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析,采用 Kolmogorov-Smirnov Z 方法对计量资料进行正态性检验,正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,组间比较采用非参数检验 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数(率)表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线情况比较:两组患者年龄、性别、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分、手术治疗、基础疾病情况比较均无差异(均 $P>0.05$;表 1);研究开始时的心率、RR、MAP、 SpO_2 、血气指标、HG、ALB、Cr 比较也均无差异(均 $P>0.05$;表 2)。说明两组资料均衡,具有可比性。

表 1 药物辅助治疗与常规治疗撤机困难患者的一般情况比较

组别	例数 (例)	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	男性 [例(%)]	APACHE II (分, $\bar{x}\pm s$)	手术治疗 [例(%)]	基础疾病[例(%)]				
						高血压	冠心病	心功能不全	糖尿病	COPD
对照组	60	62.85 \pm 18.12	34 (56.7)	16.78 \pm 5.23	34 (56.7)	29 (48.3)	9 (15.0)	1 (1.7)	11 (18.3)	4 (6.7)
治疗组	60	66.25 \pm 17.82	42 (70.0)	15.98 \pm 6.93	38 (63.3)	29 (48.3)	13 (21.7)	2 (3.3)	15 (25.0)	4 (6.7)
t/χ^2 值		-1.036	2.297	0.714	0.556	0.000	0.891	0.342	0.786	0.000
P 值		0.302	0.130	0.477	0.456	1.000	0.345	1.000	0.375	1.000

注: APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分系统 II, COPD 为慢性阻塞性肺疾病

表 2 药物辅助治疗与常规治疗撤机困难患者研究开始时相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	心率 (次/min)	RR (次/min)	MAP (mmHg)	SpO ₂	HG (g/L)	ALB (g/L)	Cr (μmol/L)
对照组	60	84.50 ± 12.10	19.25 ± 4.09	83.99 ± 10.25	0.981 ± 0.078	99.54 ± 11.82	31.28 ± 3.27	93.63 ± 77.88
治疗组	60	83.25 ± 12.86	18.68 ± 4.50	83.66 ± 9.57	0.981 ± 0.077	94.88 ± 16.52	30.60 ± 2.94	103.41 ± 93.56
<i>t</i> 值		0.548	0.722	0.187	-0.024	1.734	1.012	-0.534
<i>P</i> 值		0.872	0.258	0.575	0.935	0.505	0.302	0.569

组别	例数 (例)	pH 值	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	BE (mmol/L)	SaO ₂
对照组	60	7.457 ± 0.572	122.89 ± 30.96	39.04 ± 7.67	27.88 ± 4.55	3.77 ± 4.04	0.986 ± 0.013
治疗组	60	7.461 ± 0.591	124.97 ± 30.21	38.90 ± 7.94	28.05 ± 5.26	4.05 ± 4.87	0.986 ± 0.014
<i>t</i> 值		-0.330	-0.373	0.097	-0.189	-0.335	0.290
<i>P</i> 值		0.897	0.905	0.737	0.289	0.210	0.603

注: RR 为呼吸频率, MAP 为平均动脉压, SpO₂ 为脉搏血氧饱和度, HG 为血红蛋白, ALB 为白蛋白, Cr 为肌酐, PaO₂ 为动脉血氧分压, PaCO₂ 为动脉血二氧化碳分压, BE 为剩余碱, SaO₂ 为动脉血氧饱和度; 1 mmHg = 0.133 kPa

表 3 药物辅助治疗与常规治疗撤机困难患者撤机困难原因及镇静、镇痛情况比较

组别	例数 (例)	撤机困难原因 [例 (%)]						镇静、镇痛情况 [例 (%)]				
		气道和呼吸功能障碍	心功能不全	CNS 功能障碍	腹部因素	呼吸肌无力	复合原因	咪达唑仑 + 芬太尼	丙泊酚 + 芬太尼	咪达唑仑 + 右美托咪定	丙泊酚 + 右美托咪定	非联合用药
对照组	60	37 (61.7)	6 (10.0)	8 (13.3)	3 (5.0)	1 (1.7)	5 (8.3)	35 (58.3)	15 (25.0)	4 (6.7)	1 (1.7)	4 (6.7)
治疗组	60	34 (56.7)	13 (21.7)	5 (8.3)	3 (5.0)	3 (5.0)	2 (3.3)	30 (50.0)	10 (16.7)	7 (11.7)	10 (16.7)	3 (5.0)
χ^2 值		0.310	3.064	0.776	0.000	0.342	1.365	0.839	1.263	0.901	8.107	0.152
<i>P</i> 值		0.577	0.080	0.378	1.000	1.000	0.436	0.360	0.261	0.343	0.004	1.000

注: CNS 为中枢神经系统

表 4 药物辅助治疗与常规治疗撤机困难患者撤机前后相关指标比较

组别	例数 (例)	腹胀 [例 (%)]	吸痰间隔时间 [h, M (Q _L , Q _U)]	SBT 失败次数 [次, M (Q _L , Q _U)]	液体平衡 [mL, M (Q _L , Q _U)]		
					撤机前	撤机后 24 h	撤机后 48 h
对照组	60	15 (25.0)	1 (1, 1)	1 (1, 2)	1 256.76 (472.48, 1 796.63)	342.28 (125.36, 613.25)	330.00 (16.25, 575.25)
治疗组	60	6 (10.0)	1 (1, 2)	0 (0, 1)	-567.71 (-755.95, -226.41)	-5.03 (-530.28, 245.09)	115.50 (-450.26, 485.00)
χ^2/Z 值		4.675	-2.209	-6.561	-9.038	-4.711	-1.932
<i>P</i> 值		0.031	0.027	0.000	0.000	0.000	0.053

注: SBT 为自主呼吸试验

2.2 两组患者撤机困难原因比较 (表 3): 治疗组患者撤机困难的原因依次为气道和呼吸功能障碍、心功能不全、CNS 功能障碍等; 对照组患者撤机困难的原因依次为气道和呼吸功能障碍、CNS 功能障碍、心功能不全等。两组患者撤机困难的原因比较差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

2.3 两组患者镇静、镇痛情况比较 (表 3): 治疗组有 3 例、对照组有 4 例患者未采用联合用药镇静、镇痛治疗, 两组联合用药患者均实行每日唤醒方案。治疗组丙泊酚与右美托咪定联合用药比例明显高于对照组 ($P < 0.01$), 其他联合用药方案两组间均无差异 (均 $P > 0.05$)。

2.4 两组患者撤机前后相关指标比较 (表 4~5): 治疗组撤机前患者腹胀比例明显低于对照组, 且拔管前吸痰间隔时间较对照组明显延长 (均 $P <$

0.05)。治疗组 SBT 失败次数明显少于对照组 ($P < 0.01$)。治疗组撤机前、撤机后 24 h 液体为负平衡, 对照组为正平衡, 两组间比较差异有统计学意义 (均 $P < 0.01$)。治疗组纳入研究后的机械通气时间、ICU 治疗时间及住院期间总机械通气时间、ICU 总治疗时间均较对照组明显缩短 (均 $P < 0.01$)。

表 5 药物辅助治疗与常规治疗撤机困难患者机械通气时间和 ICU 治疗时间比较 [M (Q_L, Q_U)]

组别	例数 (例)	纳入研究后 (d)		住院期间 (d)	
		机械通气时间	ICU 治疗时间	总机械通气时间	ICU 总治疗时间
对照组	60	2.0 (2.0, 3.0)	4.0 (4.0, 5.0)	11.0 (8.0, 15.0)	17.0 (12.0, 29.5)
治疗组	60	1.0 (1.0, 2.0)	3.0 (3.0, 4.0)	8.0 (6.0, 12.0)	12.5 (9.2, 19.0)
<i>Z</i> 值		-6.545	-6.545	-4.091	-2.722
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.006

注: ICU 为重症监护病房

3 讨论

本研究发现,在困难撤机的原因中,气道和呼吸功能障碍、心功能不全及 CNS 功能障碍为主要原因,与文献结果一致^[4]。呼吸负荷和呼吸功能之间不平衡可引起呼吸功能衰竭。呼吸负荷取决于气道阻力、肺和胸壁的活动,而呼吸机相关性肺炎或者腹胀可引起呼吸负荷增加^[6]。由此可见,加强气道管理、降低腹内压(IAP)有助于减少呼吸负荷,改善呼吸功能。在心功能方面,有研究表明,撤机过程可以增加交感神经活动、呼吸功和左室负荷,从而增加耗氧量^[7-12],因此容易诱发冠心病患者心肌缺血发作^[9,11-12]。另有研究表明,患者撤机时由正压通气变为自主呼吸,胸腔内负压增加回心血量和左室前、后负荷,引起左室舒张功能障碍,导致急性肺淤血,诱发心功能障碍患者的肺水肿^[13-14];心功能障碍患者不能适时地增加撤机过程中的每搏量和心排血量,从而引起心脏供给和需求的失衡,进一步引起肺水肿^[15]。强化液体管理,清除肺间质多余水分,可以促进肺顺应性好转,使肺泡通气量增大,改善机体氧合情况^[16-17];预防肺间质结构破坏^[18];使心脏前负荷下降,对改善心功能大有好处^[19-20]。

呋塞米为袢利尿剂,利尿作用强大,除利尿作用可降低心脏前负荷之外,还具有扩血管作用,包括扩张肾血管,增加尿量;扩张肺静脉,降低肺毛细管的通透性,使回心血量减少^[21],从而减少心脏前负荷。硝酸甘油为硝基血管扩张药,在临床上广泛用于治疗心绞痛,其对血管平滑肌有舒张作用。小剂量时可扩张静脉系统,使静脉回流减少,左室舒张期末压下降,减轻心脏前负荷,降低心肌耗氧量;中等剂量时可扩张传输动脉、冠状动脉,缓解冠状动脉痉挛,增加血流量和侧支循环;大剂量时可扩张阻力小动脉,降低血压,减轻心脏后负荷^[22],从而降低心脏做功和耗氧量。倍他乐克为 β -受体阻断剂,能减慢心率、抑制心收缩力、降低心脏自律性和延缓房室传导时间,其对支气管平滑肌的收缩作用较弱,因此对呼吸道的影 响较小^[22]。西地兰为快速强心药,能增加心肌收缩、减慢心率先与传导^[22]。山莨菪碱为莨菪类药物,是 M-胆碱受体阻滞药,能松弛支气管平滑肌,改善肺泡通气,抑制支气管腺体与肥大细胞增生,减少黏液分泌,改善纤毛功能,减轻支气管黏膜水肿,降低气道阻力^[23]。本研究治疗组患者在撤机前后根据患者情况相应加用呋塞米、硝酸甘油、山莨菪碱、西地兰或倍他乐克进行干预,意在增加液体

出量、减少液体潴留、控制心率和血压、减小心脏前后负荷、减少气道分泌物、防止气管痉挛,预防撤机过程中心肺负担增加导致的心肺功能异常。结果显示,治疗组自入 ICU 至撤机前液体平衡情况总体保持在负平衡,且治疗组患者 SBT 失败次数较少,撤机前吸痰间隔时间较长,机械通气时间及 ICU 治疗时间均较对照组缩短,表明本研究采取的 药物干预有助于减少痰液分泌、改善心肺功能、缩短撤机过程及治疗时间,有助于患者尽早撤机。

此外, IAP 增高亦会影响到心肺功能,一般情况下,正常机体在自主呼吸时, IAP 为 0 或轻微负压;机械通气时 IAP 为轻微正压。在病理条件下, IAP 会升高。目前认为, IAP ≥ 12 mmHg 称为腹腔内高压(IAH), IAP 增高可通过机械压迫及压力传导引起心、肺、肝、肾、胃肠、中枢神经系统等多个系统器官功能障碍,当 IAP 升高到腹腔内器官血流受阻,器官组织功能和活力受到威胁时,即形成腹腔间隔室综合征(ACS),危及生命^[24-25]。随着 IAP 的增加,心排血量将减少,并伴有心率和 MAP 下降^[26];肺顺应性降低,肺内中性粒细胞聚集及炎症介质释放,导致肺水肿、肺不张、低氧血症、高碳酸血症^[27]。本研究治疗组在撤机前 1 d 行灌肠治疗以降低 IAP,从而减轻 IAP 增高对心肺功能的影响。结果显示,治疗组患者撤机前腹胀情况明显好于对照组。

机械通气期间,适当镇静能有效减少危重患者不适,降低机体应激反应,增加患者对气管内导管、机械通气的耐受。脑干蓝斑是大脑内负责调节睡眠与觉醒的关键部位,该区域最密集的中枢神经系统受体为 α_2 受体,而右美托咪定作为一种高选择性的 α_2 受体激动剂,可激动中枢蓝斑受体,产生具有拟睡眠状态的镇静、镇痛、抗焦虑作用,且无呼吸抑制,有助于撤机困难者撤机及拔除气管导管^[28-30]。研究表明,与咪达唑仑比较,应用右美托咪定镇静的患者更易唤醒,可减少机械通气时间^[31];此外,右美托咪定更能稳定围拔管期患者的心血管反应^[32],降低谵妄发生率,缩短重症患者 ICU 住院时间^[33]。丙泊酚为烷基酚类的短效镇静催眠药,起效快,作用时间短,撤药后患者清醒迅速,镇静深度呈剂量依赖性,容易控制^[34]。美国 2013 镇静镇痛指南中已明确提出,对于接受机械通气的成年 ICU 患者建议使用非苯二氮草类镇静药物(丙泊酚或右美托咪定)而不是苯二氮草类药物(咪达唑仑或劳拉西泮)^[35]。本研究治疗组应用丙泊酚联合右美托咪定镇静治疗

的比例明显高于对照组,亦证实了丙泊酚联合右美托咪定有助于撤机困难患者尽早撤机拔管。

ICU 患者易存在气道细菌定植,文献报道的 ICU 多重耐药菌定植菌定植率为 46.34%^[36]。据国外文献报道,30%~40% 普通住院患者住院 48 h 内即有细菌定植,而危重患者则达 70%~75%^[37]。据我们的经验,这类患者撤机后抗菌药物应继续使用 1 周,以防止再次出现肺部感染。

本研究较为局限,只针对撤机困难原因中的气道和呼吸功能障碍、CNS 功能障碍、心功能不全进行了探讨,而对呼吸肌功能障碍、内分泌和代谢功能障碍等关注不够,同时缺乏对心功能、呼吸功能及 IAP 评价的定量指标,如 B 型钠尿肽 (BNP)、心脏超声、气道阻断压、最大吸气压、膀胱内压、肾上腺皮质功能、甲状腺功能等,仍需要严格的多中心研究来进一步验证。

参考文献

- [1] Boles JM, Bion J, Connors A, et al. Weaning from mechanical ventilation [J]. *Eur Respir J*, 2007, 29 (5): 1033-1056.
- [2] Peñuelas O, Frutos-Vivar F, Fernández C, et al. Characteristics and outcomes of ventilated patients according to time to liberation from mechanical ventilation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184 (4): 430-437.
- [3] Epstein SK. Weaning from ventilatory support [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2009, 15 (1): 36-43.
- [4] Heunks LM, van der Hoeven JG. Clinical review: the ABC of weaning failure—a structured approach [J]. *Crit Care*, 2010, 14 (6): 245.
- [5] 中华医学会重症医学分会. 机械通气临床应用指南 (2006) [J]. *中国危重病急救医学*, 2007, 19 (2): 65-72.
- [6] Perren A, Brochard L. Managing the apparent and hidden difficulties of weaning from mechanical ventilation [J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39 (11): 1885-1895.
- [7] Scharf SM, Brown R, Tow DE, et al. Cardiac effects of increased lung volume and decreased pleural pressure in man [J]. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 1979, 47 (2): 257-262.
- [8] Buda AJ, Pinsky MR, Ingels NB Jr, et al. Effect of intrathoracic pressure on left ventricular performance [J]. *N Engl J Med*, 1979, 301 (9): 453-459.
- [9] Lemaire F, Teboul JL, Cinotti L, et al. Acute left ventricular dysfunction during unsuccessful weaning from mechanical ventilation [J]. *Anesthesiology*, 1988, 69 (2): 171-179.
- [10] Richard C, Teboul JL, Archambaud F, et al. Left ventricular function during weaning of patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Intensive Care Med*, 1994, 20 (3): 181-186.
- [11] Grasso S, Leone A, De Michele M, et al. Use of N-terminal pro-brain natriuretic peptide to detect acute cardiac dysfunction during weaning failure in difficult-to-wean patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35 (1): 96-105.
- [12] Lamia B, Maizel J, Ochagavia A, et al. Echocardiographic diagnosis of pulmonary artery occlusion pressure elevation during weaning from mechanical ventilation [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37 (5): 1696-1701.
- [13] Lemaire F, Teboul JL, Cinotti L, et al. Acute left ventricular dysfunction during unsuccessful weaning from mechanical ventilation [J]. *Anesthesiology*, 1988, 69 (2): 171-179.
- [14] Ranieri VM, Dambrosio M, Brienza N. Intrinsic PEEP and cardiopulmonary interaction in patients with COPD and acute ventilatory failure [J]. *Eur Respir J*, 1996, 9 (6): 1283-1292.
- [15] Jubran A, Mathru M, Dries D, et al. Continuous recordings of mixed venous oxygen saturation during weaning from mechanical ventilation and the ramifications thereof [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 158 (6): 1763-1769.
- [16] Roch A, Guervilly C, Papazian L. Fluid management in acute lung injury and ards [J]. *Ann Intensive Care*, 2011, 1 (1): 16.
- [17] 陈纹颖, 陈愉生, 洪如钧, 等. 老年重症肺炎危险因素及预后分析 [J]. *临床肺科杂志*, 2011, 16 (4): 499-501.
- [18] Sartori C, Rimoldi SF, Scherrer U. Lung fluid movements in hypoxia [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2010, 52 (6): 493-499.
- [19] 邹宝明, 郝建, 鲍振毅, 等. 血流动力学指标监测在肺心病心衰治疗中的指导意义 [J]. *临床肺科杂志*, 2009, 14 (9): 1153-1154.
- [20] 李娜, 陆士奇, 金钧, 等. 急性肺损伤患者液体管理的临床研究 [J]. *中国急救医学*, 2010, 30 (1): 9-11.
- [21] 王海涛, 韩继斌. 静脉滴注咪唑啉预防急性呼吸窘迫综合征患者呼吸机撤离失败的价值 [J]. *中国药物与临床*, 2012, 12 (z1): 7-9.
- [22] 李端. 药理学 [M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 184.
- [23] 张国旗, 白玉芹. 并用硫酸镁和山莨菪碱治疗支气管哮喘持续状态 32 例 [J]. *中国危重病急救医学*, 1999, 11 (2): 81.
- [24] Burch JM, Moore EE, Moore FA, et al. The abdominal compartment syndrome [J]. *Surg Clin North Am*, 1996, 76 (4): 833-842.
- [25] Hedenstierna G, Larsson A. Influence of abdominal pressure on respiratory and abdominal organ function [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2012, 18 (1): 80-85.
- [26] Bloomfield GL, Blocher CR, Fakhry IF, et al. Elevated intra-abdominal pressure increases plasma renin activity and aldosterone levels [J]. *J Trauma*, 1997, 42 (6): 997-1004; discussion 1004-1005.
- [27] Balogh Z, McKinley BA, Cox Jr CS, et al. Abdominal compartment syndrome: the cause or effect of postinjury multiple organ failure [J]. *Shock*, 2003, 20 (6): 483-492.
- [28] 中华医学会重症医学分会. 重症加强治疗病房病人镇痛和镇静治疗指南 (2006) [J]. *中国实用外科杂志*, 2006, 26 (12): 893-901.
- [29] 姚莉, 周小妹, 赵晶晶. 右美托咪定在重症监护病房应用的研究 [J]. *中国危重病急救医学*, 2010, 22 (10): 632-634.
- [30] Maldonado JR, Wysong A, van der Starre PJ, et al. Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery [J]. *Psychosomatics*, 2009, 50 (3): 206-217.
- [31] 万林骏, 黄青青, 岳锦熙, 等. 右美托咪定与咪达唑仑用于外科重症监护病房术后机械通气患者镇静的比较研究 [J]. *中国危重病急救医学*, 2011, 23 (9): 543-546.
- [32] 王志勇, 张杰, 李军. 右美托咪定在谵妄患者撤机中的作用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (5): 355-356.
- [33] 卢院华, 陈志, 杨春丽. 右美托咪定与咪达唑仑和丙泊酚镇静对重症患者预后影响的 Meta 分析 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2013, 20 (2): 99-104.
- [34] 姚尚龙, 王俊科. 临床麻醉学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 93-94.
- [35] 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: executive summary [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2013, 70 (1): 53-58.
- [36] 陈振华, 刘文恩, 邹明祥, 等. ICU 多重耐药菌定植调查及耐药性分析 [J]. *中国感染控制杂志*, 2010, 9 (3): 155-159.
- [37] Apisarnthanarak A, Pinitchai U, Thongphubeth K, et al. A multifaceted intervention to reduce pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* colonization and infection in 3 intensive care units in a Thai tertiary care center: a 3-year study [J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 47 (6): 760-767.

(收稿日期: 2014-09-24)

(本文编辑: 李银平)