

以瑞芬太尼镇痛为基础的镇静治疗对危重患者谵妄发生的影响

吕杰 刘丹 安友仲 冯艺

【摘要】 目的 观察在瑞芬太尼镇痛基础上给予咪唑安定镇静治疗方案对重症加强治疗病房 (ICU) 危重患者谵妄发生的影响。**方法** 采用单中心前瞻性随机对照研究方法。选择 2014 年 2 月至 2015 年 1 月北京大学人民医院 ICU 连续收治的机械通气时间 ≥ 24 h、需要镇静治疗的危重症患者 140 例,按计算机生成的随机数字表法将患者分为两组,每组 70 例。观察组给予瑞芬太尼 $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 镇痛,同时静脉推注 1 mg/mL 咪唑安定 0.05 mg/kg ,继而 $0.02 \sim 0.10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 持续泵入镇静;对照组则单纯应用咪唑安定镇静治疗。主要观察指标:谵妄发生率和谵妄持续时间;次要观察指标:镇静、镇痛药物用量,镇静前后平均动脉压 (MAP),唤醒时间,机械通气时间,ICU 住院时间,28 d 全因病死率。采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析患者 28 d 生存情况。**结果** 观察组瑞芬太尼用量为 $(98.6 \pm 24.9) \text{ mg/d}$,且咪唑安定用量明显少于对照组 (mg/d : 160.6 ± 33.3 比 178.9 ± 43.4 , $t=2.829$, $P=0.005$),谵妄发生率则明显低于对照组 [22.9% ($16/70$) 比 57.1% ($40/70$), $\chi^2=15.700$, $P<0.001$],谵妄持续时间略短于对照组 (h : 162.9 ± 78.0 比 194.8 ± 117.3 , $t=0.947$, $P=0.348$)。发生谵妄的患者中,观察组右美托咪定用量明显少于对照组 (mg/d : 0.54 ± 0.11 比 0.64 ± 0.14 , $t=2.112$, $P=0.041$)。观察组与对照组镇静前后 MAP [mmHg ($1 \text{ mmHg}=0.133 \text{ kPa}$)] 均无明显改变,且两组间差异也无统计学意义 (治疗前: 84.7 ± 16.2 比 89.5 ± 37.7 ,治疗后: 82.3 ± 10.7 比 80.8 ± 13.9 ,均 $P>0.05$)。观察组患者唤醒时间与对照组无明显差异 (h : 2.3 ± 0.9 比 2.4 ± 0.8 , $t=0.487$, $P=0.627$);机械通气时间 (h : 143.4 ± 138.3 比 163.9 ± 158.9 , $t=0.812$, $P=0.418$)、ICU 住院时间 (d : 8.8 ± 7.7 比 10.0 ± 7.8 , $t=0.917$, $P=0.361$) 和 28 d 病死率 [11.4% ($8/70$) 比 20.0% ($14/70$), $\chi^2=1.941$, $P=0.245$] 略低于对照组,但差异均无统计学意义。Kaplan-Meier 生存曲线分析显示,观察组患者 28 d 累积存活率略高于对照组 ($\chi^2=1.647$, $P=0.199$)。**结论** 在瑞芬太尼镇痛基础上应用咪唑安定镇静较单纯咪唑安定镇静可以降低危重患者谵妄发生率,即使发生谵妄,其谵妄程度也可能较轻。

【关键词】 瑞芬太尼; 咪唑安定; 镇静; 镇痛; 谵妄; 危重症

The influence of the sedation based on remifentanyl analgesia on the occurrence of delirium in critically ill patients Lyu Jie*, Liu Dan, An Youzhong, Feng Yi. *Department of Surgical Intensive Care Unit, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

Corresponding author: Feng Yi, Email: yifeng65@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the influence of the midazolam sedation based on remifentanyl analgesia on the occurrence of delirium in critically ill patients in intensive care unit (ICU). **Methods** A single-center prospective randomized controlled trial was conducted. 140 consecutive critically ill patients admitted to ICU of Peking University People's Hospital, undergoing mechanical ventilation longer than 24 hours, with the need of sedation, from February 2014 to January 2015 were enrolled. They were randomly divided into two groups by computer generated random numbers table, each $n = 70$. The patients in observation group received midazolam $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ for sedation, and 1 mg/mL remifentanyl for analgesia with 0.05 mg/kg intravenous bolus, then continuous infusion of $0.02 \sim 0.10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$. The patients in control group received midazolam for sedation only. The data were recorded as follows: the main indices for observation included the occurrence of delirium and its duration; the second item for observation was consumption of drug for sedation, followed by the mean arterial pressure (MAP) before and after sedation, the time of wake-up, duration of mechanical ventilation, the length of ICU stay, and 28-day fatality rate. The 28-day survival was analyzed by Kaplan-Meier survival curve. **Results** The dosage of remifentanyl used in observation group was $(98.6 \pm 24.9) \text{ mg/d}$, the dosage of midazolam was significantly lower than that of the control group (mg/d : 160.6 ± 33.3 vs. 178.9 ± 43.4 , $t = 2.829$, $P = 0.005$), the incidence of delirium was obviously lower than that of the control group [22.9% ($16/70$)

DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2015.10.013

基金项目:首都临床特色应用研究项目 (Z131107002213153)

作者单位: 100044 北京大学人民医院 SICU (吕杰、刘丹、安友仲), 麻醉科 (冯艺)

通讯作者: 冯艺, Email: yifeng65@sina.com

vs. 57.1% (40/70), $\chi^2 = 15.700$, $P < 0.001$], and the time of delirium was slightly shorter than that of the control group (hours: 162.9 ± 78.0 vs. 194.8 ± 117.3 , $t = 0.947$, $P = 0.348$). Among the patients with delirium, the dosage of dexmedetomidine used in observation group was significantly less than that of the control group (mg/d: 0.54 ± 0.11 vs. 0.64 ± 0.14 , $t = 2.112$, $P = 0.041$). The MAP before sedation was similar as the MAP after sedation in both groups, and there was no significant difference between observation group and control group [mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), before treatment: 84.7 ± 16.2 vs. 89.5 ± 37.7 , after treatment: 82.3 ± 10.7 vs. 80.8 ± 13.9 , both $P > 0.05$]. There was no significant difference in the time of waking-up between observation group and control group (hours: 2.3 ± 0.9 vs. 2.4 ± 0.8 , $t = 0.487$, $P = 0.627$). The duration of mechanical ventilation (hours: 143.4 ± 138.3 vs. 163.9 ± 158.9 , $t = 0.812$, $P = 0.418$), the length of ICU stay (days: 8.8 ± 7.7 vs. 10.0 ± 7.8 , $t = 0.917$, $P = 0.361$) and 28-day fatality rate [11.4% (8/70) vs. 20.0% (14/70), $\chi^2 = 1.941$, $P = 0.245$] in observation group were slightly lower than those of the control group without significant difference. Kaplan-Meier survival curve showed that the cumulative 28-day survival rate in observation group was slightly higher than that of control group ($\chi^2 = 1.647$, $P = 0.199$).

Conclusion Analgesia based on sedation may reduce the occurrence of delirium and its severity, furthermore, even if delirium occurs, it may be less severe.

【Key words】 Remifentanyl; Midazolam; Sedation; Analgesia; Delirium; Critical care medicine

危重症患者合并急、慢性脑功能障碍已成为一种复杂且严峻的社会问题^[1],特别是在重症加强治疗病房(ICU)中,导致脑功能障碍的危险因素众多且复杂^[2]。急性脑功能障碍最常见的临床表现即为谵妄,可导致重症患者近期和远期病死率升高^[3]。

镇痛和镇静治疗是应用药物手段消除患者疼痛、减轻焦虑和躁动、催眠并诱导顺行性遗忘的治疗手段,能够降低危重症患者氧耗与器官代谢应激,调节氧供与氧耗平衡,保护器官功能,在ICU治疗中占有举足轻重的地位^[4-5]。但镇痛、镇静治疗是一把“双刃剑”,不恰当的镇痛、镇静治疗可导致机械通气时间及ICU住院时间延长^[6],增加重症患者谵妄的发生。近年来对脓毒症患者的研究显示,苯二氮草类等镇静药物可能增加脓症患者谵妄的发生,甚至导致其病死率上升^[7]。“以镇痛为基础的镇静治疗”这一概念早在多年前就已提出^[8-9],但相对镇静的广泛认知,ICU医生对镇痛的认知仍存在不足。以镇痛为基础的镇静策略在脑功能保护方面的作用,目前国内外尚无相关研究报道。有效的镇痛治疗可能减少镇静药物用量,从而减少因应用镇静药物而导致的谵妄。因此我们假设,在镇痛基础上给予苯二氮草类药物进行镇静,可能会减少谵妄的发生。故本研究通过比较单纯镇静与瑞芬太尼镇痛基础上镇静对危重患者谵妄发生的影响,探讨这种不改变镇静药物而基于用药方案的变化,是否可以减少谵妄的发生。

1 资料与方法

1.1 病例入选及排除标准:本研究为单中心前瞻性随机对照研究。收集2014年2月至2015年1月本院收治的危重患者。

1.1.1 入选标准:①入住ICU的危重患者;②需要机械通气且预期机械通气时间 ≥ 24 h;③需要镇静治疗;④年龄50~85岁;⑤知情同意。

1.1.2 排除标准:①存在谵妄、酒精戒断症状、精神系统疾病及颅内病变者;②使用过抗精神病药物或催眠药物、有酗酒史及神经外科术后者;③存在精神状态改变的严重疾病,如感染中毒性休克、肝性脑病、肺性脑病等不能配合观察者;④妊娠或哺乳期妇女;⑤已知对研究用药过敏或有其他禁忌证者;⑥符合入选标准,但停用镇静、镇痛药6 h仍未能排除镇静、镇痛药物蓄积作用者。

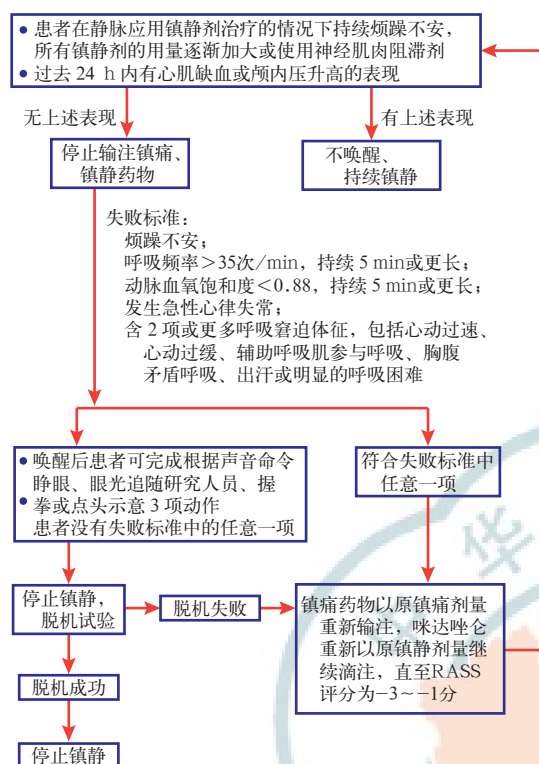
本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准(批准文号:2013-14),所有用药和监测获得患者家属的知情同意。

1.2 分组与治疗:按照SAS 9.1软件程序产生的随机数字表法将患者分为瑞芬太尼镇痛+咪唑安定镇静组(观察组)和单纯咪唑安定镇静组(对照组)。

1.3 研究方法

1.3.1 用药方法:观察组患者入组时泵入瑞芬太尼 $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 镇痛;同时静脉推注 1 mg/mL 咪唑安定 0.05 mg/kg ,继而 $0.02 \sim 0.10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 持续泵入镇静。用Richmond躁动-镇静评分(RASS)评价镇静深度,调整咪唑安定用量维持RASS评分在-3~-1分。对照组患者入组时只给予咪唑安定镇静,用法及用量调整同观察组。部分谵妄患者应用盐酸右美托咪定控制症状,用量为 $0.3 \sim 0.6 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。

1.3.2 每日唤醒及谵妄的评估:每日凌晨4时停用镇静药物并唤醒(流程见图1),采用ICU患者意识模糊评估法(CAM-ICU)评估谵妄评分,1项和2项加3项或4项可以诊断为谵妄。



注: ICU 为重症加强治疗病房, RASS 为 Richmond 躁动-镇静评分

图 1 ICU 危重患者镇静治疗中每日唤醒流程

1.3.3 用药终点: 患者脱机拔管或用药开始后 7 d。

1.3.4 观察终点: 患者死亡或从观察日起 28 d。

1.4 观察指标: ① 基线资料: 性别、年龄、体质量、原发病; 治疗前 RASS 评分、格拉斯哥昏迷评分 (GCS); 纳入试验后 24 h 内急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分、血肌酐; 血管活性药物日均用量。② 主要观察指标: 谵妄发生率和谵妄持续时间。③ 次要观察指标: 咪唑安定、瑞芬太尼的日均用量以及右美托咪定的用量, 应用镇痛、镇静药物前后平均动脉压 (MAP), 平均唤醒时间 (每日从停止镇静到患者 RASS 评分 >0 分的时间), 机械通气时间、ICU 住院时间, 28 d 全因病死率。

1.5 统计学分析: 采用 SPSS 15.0 软件对数据进行统计分析, 连续变量数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两样本均数比较采用 t 检验, 多个样本均数比较采用 F 检验; 分类变量采用 χ^2 检验; 生存分析采用 Kaplan-Meier 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况 (表 1): 共入选 140 例患者, 其中男性 74 例, 女性 66 例; 年龄 50 ~ 85 岁; 原发病: 腹腔大手术后, 多发伤术后, 化疗及白血病骨髓移植后肺部感染, 实体器官移植术后, 妇科恶性肿瘤术

后, 心脏及大血管术后等。观察组和对照组各 70 例, 两组患者性别、年龄、体质量、原发病及 APACHE II 评分差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 说明两组基线资料均衡, 有可比性。

表 1 不同镇静方案两组 ICU 危重患者一般情况比较

组别	例数 (例)	性别 (例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	体质量 (kg, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性			
观察组	70	40	30	66.1 $\pm$ 11.9	70.6 $\pm$ 13.4	19.2 $\pm$ 4.2
对照组	70	34	36	64.5 $\pm$ 10.0	65.7 $\pm$ 12.3	21.1 $\pm$ 6.6
χ^2/t 值		1.032		0.618	0.708	1.446
P 值		0.310		0.538	0.118	0.154

注: 观察组为瑞芬太尼镇痛 + 咪唑安定镇静组, 对照组为单纯咪唑安定镇静组; ICU 为重症加强治疗病房, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分系统 II

2.2 镇痛、镇静药物使用情况及用药前后 MAP 的变化比较 (表 2): 观察组 70 例患者共使用瑞芬太尼 (98.6 ± 24.9) mg/d。观察组咪唑安定日均用量较对照组明显减少 ($P < 0.01$); 两组患者镇静前后 MAP 均无显著改变, 且两组间差异也无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

表 2 不同镇静方案两组 ICU 危重患者镇痛、镇静药物使用情况及镇静前后 MAP 的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	瑞芬太尼用量 (mg/d)	咪唑安定用量 (mg/d)	MAP (mmHg)	
				镇静前	镇静后
观察组	70	98.6 $\pm$ 24.9	160.6 $\pm$ 33.3	84.7 $\pm$ 16.2	82.3 $\pm$ 10.7
对照组	70		178.9 $\pm$ 43.4	89.5 $\pm$ 37.7	80.8 $\pm$ 13.9
t 值			2.829	0.688	0.492
P 值			0.005	0.494	0.625

注: 观察组为瑞芬太尼镇痛 + 咪唑安定镇静组, 对照组为单纯咪唑安定镇静组; ICU 为重症加强治疗病房, MAP 为平均动脉压; 1 mmHg = 0.133 kPa; 空白代表无此项

2.3 谵妄发生、谵妄持续时间及右美托咪定使用情况比较 (表 3): 观察组患者谵妄发生率明显低于对照组 ($P < 0.01$); 谵妄持续时间虽较对照组缩短, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组谵妄患者右美托咪定日均用量明显低于对照组 ($P < 0.05$)。

表 3 不同镇静方案两组 ICU 危重患者谵妄发生及右美托咪定使用情况比较

组别	例数 (例)	谵妄发生率 [% (例)]	谵妄持续时间 (h, $\bar{x} \pm s$)	右美托咪定用量 (mg/d, $\bar{x} \pm s$)
观察组	70	22.9 (16)	162.9 $\pm$ 78.0 (16)	0.54 $\pm$ 0.11 (16)
对照组	70	57.1 (40)	194.8 $\pm$ 117.3 (40)	0.64 $\pm$ 0.14 (40)
χ^2/t 值		15.700	0.947	2.112
P 值		< 0.001	0.348	0.041

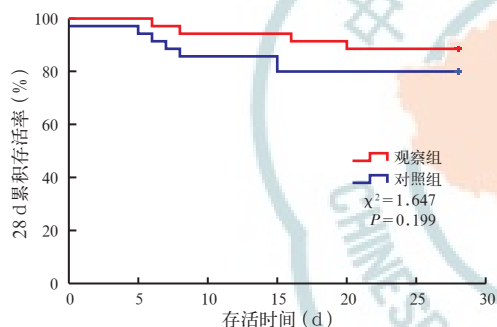
注: 观察组为瑞芬太尼镇痛 + 咪唑安定镇静组, 对照组为单纯咪唑安定镇静组; ICU 为重症加强治疗病房; 括号内为病例数

2.4 预后相关指标的比较 (表 4; 图 2): 两组平均唤醒时间未见明显差异; 观察组机械通气时间、ICU 住院时间和 28 d 病死率虽较对照组有减少趋势, 但差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。Kaplan-Meier 法分析显示, 观察组患者生存情况略好于对照组, 但差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.647, P = 0.199$)。

表 4 不同镇静方案两组 ICU 危重患者预后指标比较

组别	例数	唤醒时间 (h, $\bar{x} \pm s$)	机械通气时间 (h, $\bar{x} \pm s$)	ICU 住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	28 d 病死率 [% (例)]
观察组	70	2.3 $\pm$ 0.9	143.4 $\pm$ 138.3	8.8 $\pm$ 7.7	11.4 (8)
对照组	70	2.4 $\pm$ 0.8	163.9 $\pm$ 158.9	10.0 $\pm$ 7.8	20.0 (14)
t/χ^2 值		0.487	0.812	0.917	1.941
P 值		0.627	0.418	0.361	0.245

注: 观察组为瑞芬太尼镇痛 + 咪唑安定镇静组, 对照组为单纯咪唑安定镇静组; ICU 为重症加强治疗病房



注: 观察组为瑞芬太尼镇痛 + 咪唑安定镇静组, 对照组为单纯咪唑安定镇静组; ICU 为重症加强治疗病房

图 2 不同镇静方案两组 ICU 危重患者的 28 d Kaplan-Meier 生存曲线

3 讨论

ICU 内谵妄发生率高达 80%, 可导致患者远期认知功能障碍^[1], 病死率增加, 住院时间延长, 医疗费用增加^[10-12]。已有学者提出将神经系统功能尤其是谵妄状态的评价作为“第六生命体征”进行常规监测^[13], 应该给予足够的重视, 采取必要的预防和治疗谵妄的措施已迫在眉睫。

镇痛、镇静治疗与谵妄的发生有着千丝万缕的关系^[14]。近年来大量研究提示, 多种镇静药物均可增加重症患者谵妄的发生, 其中苯二氮䓬类药物更被密切关注。来自内科 ICU^[15]、外科和创伤 ICU^[16]及烧伤 ICU^[17]的多项研究结果显示, 应用最为广泛的苯二氮䓬类镇静药物可能会使谵妄的发生风险增加。但是, 已在失眠、焦虑等大量人群中应用逾半个世纪的苯二氮䓬类药物既往并未被报道会增加谵妄的发生, 何以在重症患者可显著增加谵妄的发生? 有方案深入研究重症与药物在谵妄发生中的作

用孰重孰轻? 结合对上述现象的思考, 我们认为: 重症患者无论感染与否, 其强烈的全身炎症反应和大脑皮质末梢循环灌注的损伤可能是谵妄物质基础的“雪”, 而多种影响神经细胞代谢的药物则可能是在其基础上最终诱导谵妄发生的“霜”。这也是我们设计本研究的初衷之一: 在充分镇痛的基础上, 减少干扰神经递质代谢药物的剂量, 可否保持减轻神经细胞及机体代谢应激的疗效, 从而减少谵妄的发生。本研究以单纯应用咪唑安定镇静为对照, 观察在瑞芬太尼镇痛基础上给予咪唑安定镇静对危重患者谵妄发生是否有明显影响, 结果显示: 与对照组相比, 观察组患者谵妄发生率明显降低。目前, 右美托咪定在 ICU 镇痛、镇静中的应用越来越多^[18]。Pasin 等^[19]通过 Meta 分析发现, 右美托咪定可减少谵妄的发生风险。故本研究对谵妄患者应用了右美托咪定泵入以控制谵妄发展, 结果显示, 观察组右美托咪定日均用量明显少于对照组。由此可见, 以镇痛为基础的镇静治疗不仅可以减少患者谵妄的发生, 而且即使发生谵妄, 其严重程度也可能比单纯镇静治疗要轻一些。

镇痛、镇静二者密不可分, 以镇痛为基础的镇静治疗早已被提出。但目前的现状是, 相对镇静的广泛认知, 人们对镇痛的认知仍存在不足。严重疼痛本身即可加重应激反应, 引起睡眠不足、定向力异常、焦虑, 甚至包括谵妄和创伤后应激在内的脑功能障碍。研究表明, 充分有效的镇痛可以减少镇静药物的需求和用量^[20]。本研究结果也显示, 观察组咪唑安定用量明显少于对照组, 却达到了与对照组相同的镇静效果, 这恰恰可能是观察组患者谵妄发生率偏低的原因之一。

与镇静药物相似, 大部分镇痛药物同样存在组织大量蓄积以及抑制呼吸、循环、神经肌肉兴奋和肠蠕动的副作用, 因此影响了其临床应用。瑞芬太尼作为新型阿片类药物的代表, 是一种 μ 受体激动剂, 能够被血液或组织中的非特异性酯酶水解代谢, 而不依赖肝肾代谢清除, 具有起效快、持续时间短的特点^[3, 21], 从而可减少组织蓄积, 易于临床把控。一项随机双盲研究结果显示, 与吗啡相比, 瑞芬太尼在达到最佳觉醒时间、减少镇静药物使用、缩短拔管时间方面显示出一定的优势^[22]。本研究结果显示, 观察组与对照组患者镇静前后 MAP 均无明显改变, 与汪文杰等^[23]研究表明镇痛联合镇静治疗较单纯镇静治疗更有利于患者血流动力学稳定的结论一致。提

示以瑞芬太尼镇痛为基础的镇静治疗可减少谵妄,可能并非由于其改善了皮质组织的血流灌注,而是减少了神经细胞中镇静药物的蓄积所致,而且这一结论也被观察组谵妄持续时间有缩短趋势的结果所支持。镇痛药物,特别是传统阿片类药物,如芬太尼、吗啡等,与谵妄的关系也同样存在争议。有资料显示,芬太尼是外科及创伤 ICU 患者发生谵妄的危险因素^[16];但也有相反的研究结果显示,芬太尼可以降低谵妄的发生率^[24]。国外研究报道,瑞芬太尼联合丙泊酚的治疗方案可缩短外科 ICU 患者机械通气时间和 ICU 住院时间^[25],而瑞芬太尼与谵妄之间的关系国内外尚无结论,这也是本研究的目的之一。本研究结果显示,观察组患者机械通气时间、ICU 住院时间及 28 d 病死率均低于对照组,这可能与以瑞芬太尼镇痛为基础的镇静治疗能够更好地降低器官代谢负担,减轻谵妄程度,缩短谵妄时间,从而降低患者谵妄所致的代谢应激程度有关。但因为样本量较小,导致结果尚未表现出统计学差异。

综上所述,在瑞芬太尼镇痛基础上应用咪唑安定镇静较单纯咪唑安定镇静可以显著降低 ICU 危重患者谵妄的发生率,即使发生谵妄,其程度也可能较轻,从而有可能使危重患者的预后获益。

参考文献

- [1] Morandi A, Jackson JC. Delirium in the intensive care unit: a review [J]. *Neurol Clin*, 2011, 29 (4): 749-763.
- [2] 姚娜,王迪芬,宋曦,等.依达拉奉联合异丙酚预处理对大鼠离体脑皮质细胞缺血/再灌注损伤保护作用的研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2012, 24 (5): 286-289.
- [3] Dahaba AA, Grabner T, Rehak PH, et al. Remifentanyl versus morphine analgesia and sedation for mechanically ventilated critically ill patients: a randomized double blind study [J]. *Anesthesiology*, 2004, 101 (3): 640-646.
- [4] 马朋林,刘京涛.“无镇静”:梦想还是梦魇? [J]. *中华危重病急救医学*, 2012, 24 (5): 257-259.
- [5] 安友仲.重症患者的镇痛镇静治疗——理想与现实的渐近[J]. *医学与哲学*, 2013, 34 (24): 23-24.
- [6] Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, et al. The use of continuous i.v.sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation [J]. *Chest*, 1998, 114 (2): 541-548.
- [7] Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial [J]. *JAMA*, 2009, 301 (5): 489-499.
- [8] Kapfhammer HP, Rothenhäusler HB, Krauseneck T, et al. Posttraumatic stress disorder and health-related quality of life in long-term survivors of acute respiratory distress syndrome [J]. *Am J Psychiatry*, 2004, 161 (1): 45-52.
- [9] 章向成,臧奎,郭世光,等.布托啡诺联合咪达唑仑对危重病机械通气患者镇静镇痛效果的分析[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2015, 22 (2): 157-159.
- [10] Girard TD. Brain dysfunction in patients with chronic critical illness [J]. *Respir Care*, 2012, 57 (6): 947-955.
- [11] Pisani MA, Kong SY, Kasl SV, et al. Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180 (11): 1092-1097.
- [12] Shehabi Y, Riker RR, Bokesch PM, et al. Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients [J]. *Crit Care Med*, 2010, 38 (12): 2311-2318.
- [13] Flaherty JH, Rudolph J, Shay K, et al. Delirium is a serious and under-recognized problem: why assessment of mental status should be the sixth vital sign [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2007, 8 (5): 273-275.
- [14] 李杰峰,许献文,王燕冰,等. ICU 机械通气患者镇痛镇静治疗的相关风险因素以及预防措施[J]. *中国实用医药*, 2015, 10 (17): 46-47.
- [15] Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients [J]. *Anesthesiology*, 2006, 104 (1): 21-26.
- [16] Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, et al. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients [J]. *J Trauma*, 2008, 65 (1): 34-41.
- [17] Agarwal V, O'Neill PJ, Cotton BA, et al. Prevalence and risk factors for development of delirium in burn intensive care unit patients [J]. *J Burn Care Res*, 2010, 31 (5): 706-715.
- [18] 徐杰,马明远,潘永,等.右美托咪定对肺挫伤机械通气患者的保护作用[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2014, 21 (3): 225-228.
- [19] Pasin L, Landoni G, Nardelli P, et al. Dexmedetomidine reduces the risk of delirium, agitation and confusion in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2014, 28 (6): 1459-1466.
- [20] Zaal IJ, Devlin JW, Peelen LM, et al. A systematic review of risk factors for delirium in the ICU [J]. *Crit Care Med*, 2015, 43 (1): 40-47.
- [21] 刘坤彬,王东浩,马赞,等.瑞芬太尼在重症监护病房机械通气患者镇痛镇静中的应用研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25 (3): 167-170.
- [22] Brummel NE, Girard TD. Preventing delirium in the intensive care unit [J]. *Crit Care Clin*, 2013, 29 (1): 51-65.
- [23] 汪文杰,鲁厚清,邵仁德,等.咪唑安定与芬太尼联合用药多发伤患者的血流动力学变化[J]. *中华危重病急救医学*, 2012, 24 (11): 687-688.
- [24] Tokita K, Tanaka H, Kawamoto, et al. Patient-controlled epidural analgesia with bupivacaine and fentanyl suppresses postoperative delirium following hepatectomy [J]. *Masui*, 2001, 50 (7): 742-746.
- [25] Rozendaal FW, Spronk PE, Snellen FF, et al. Remifentanyl-propofol analgo-sedation shortens duration of ventilation and length of ICU stay compared to a conventional regimen: a centre randomised, cross-over, open-label study in the Netherlands [J]. *Intensive Care Med*, 2009, 35 (2): 291-298.

(收稿日期: 2015-03-17)

(本文编辑:保健媛)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对标注染色方法及放大倍数的有关要求

本刊从 2012 年 1 期起,论文图片说明中标注的染色方法及放大倍数,均使用“低倍放大”、“中倍放大”或“高倍放大”表示。图片放大倍数低于 200 倍为低倍,等于 200 倍为中倍,大于 200 倍为高倍,例如“HE 染色 ×40”将标注为“HE 染色 低倍放大”,不再标注具体放大倍数。