

# 模拟人体生物钟镇静在重症加强治疗病房机械通气谵妄防控中的研究

李俊艳 董晨明 张虹 张红松 宋瑞霞 杨朝辉 冯芳 齐艳 杨静

730030 甘肃兰州,兰州大学第二医院重症医学一科

通讯作者:董晨明, Email: dongcm0608@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.01.010

**【摘要】** **目的** 探讨模拟人体生物钟镇静防控对重症加强治疗病房(ICU)机械通气患者谵妄的发生及预后的作用。**方法** 采用前瞻性双盲随机对照试验(RCT)。选取2014年7月至2015年2月入住兰州大学第二医院重症医学科接受机械通气治疗 $\geq 12$  h的患者,所有患者常规应用芬太尼镇痛治疗,按计算机生成的随机数字表将患者分为模拟生物钟组(研究组,35例)与非模拟生物钟组(对照组,35例),两组再依据使用镇静药物的不同分为右美托咪定组(各8例)、丙泊酚组(各14例)、右美托咪定+丙泊酚组(联合镇静组,各13例)3个亚组。应用疼痛视觉模拟评分(VAS)、Richmond躁动-镇静评分(RASS)标准对镇痛镇静的深度进行量化控制,滴定式调节镇静药物剂量,使研究组RASS评分白天维持在0~1分,夜间维持在-1~-2分;对照组RASS评分昼夜均维持在-1~-2分。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测患者第一个昼夜节律不同时间点(06:00、12:00、18:00、24:00)尿液中6-羟基硫酸褪黑素(aMT6s)水平;记录患者谵妄、严重低血压、严重心动过缓等不良反应的发生率以及机械通气时间、拔管时间、ICU住院时间、镇静镇痛药物用量;采用Spearman相关分析患者谵妄发生与其他指标间的相关性。**结果** ① 各组患者性别、年龄、急性生理学与慢性健康状态评分系统II(APACHE II)评分等基线资料差异均无统计学意义,具有可比性。② 两组患者尿液中aMT6s水平均无昼夜节律性,研究组06:00的aMT6s水平较对照组有增高趋势,但差异无统计学意义。③ 研究组患者谵妄发生率较对照组明显降低(14.3%比37.1%, $P=0.029$ ),严重低血压、心动过缓的发生率差异无统计学意义(20.0%比25.7%,11.4%比20.0%,均 $P>0.05$ )。在模拟人体生物钟的研究组患者中,右美托咪定亚组谵妄发生率较丙泊酚亚组低(6.3%比32.1%, $P<0.05$ )。④ 与同种镇静药物对照组比较,研究组机械通气时间、拔管时间、ICU住院时间均明显缩短,镇静药物用量明显减少(均 $P<0.05$ )。在模拟人体生物钟的研究组患者中,右美托咪定亚组机械通气时间较丙泊酚亚组和联合镇静亚组明显缩短( $h: 75.75 \pm 26.78$ 比 $102.00 \pm 26.31$ 和 $100.31 \pm 25.38$ ,均 $P<0.05$ ),ICU住院时间较丙泊酚亚组明显缩短( $d: 5.75 \pm 1.04$ 比 $7.00 \pm 1.52$ , $P<0.05$ )。⑤ 患者谵妄的发生与机械通气时间( $r=0.705$ )、拔管时间( $r=0.704$ )、ICU住院时间( $r=0.666$ )均呈正相关(均 $P=0.000$ ),与06:00、12:00、18:00、24:00尿液中aMT6s水平无明显相关性( $r$ 值分别为-0.135、0.163、0.269、-0.077,均 $P>0.05$ )。**结论** 模拟人体生物钟镇静可缩短ICU机械通气患者机械通气时间、拔管时间、ICU住院时间,减少镇静药物用量,从而降低谵妄发生率。右美托咪定对降低谵妄发生率更为有效,可用于谵妄的防控治疗。**临床试验注册** 中国临床试验中心注册,ChiCTR-IPR-15006644。

**【关键词】** 模拟人体生物钟; 谵妄; 右美托咪定; 6-羟基硫酸褪黑素

**基金项目:** 甘肃省卫生行业科研计划项目(QSWKY-2014-32)

**Study of prevention and control of delirium in ventilated patients by simulating blockage of circadian rhythm with sedative in intensive care unit** Li Junyan, Dong Chenming, Zhang Hong, Zhang Hongsong, Song Ruixia, Yang Zhaohui, Feng Fang, Qi Yan, Yang Jing

Department of Critical Care Medicine, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu, China  
Corresponding author: Dong Chenming, Email: dongcm0608@163.com

**【Abstract】 Objective** To explore the effect of giving sedatives according to the circadian rhythm in prevention of occurrence of delirium and the prognosis of patients undergoing mechanical ventilation in intensive care unit (ICU). **Methods** A prospective double-blinded randomized controlled trial (RCT) was conducted. The patients admitted to Department of Critical Care Medicine of the Second Hospital of Lanzhou University from July 2014 to February 2015, undergoing invasive mechanical ventilation over 12 hours were enrolled. All the patients were given fentanyl for analgesia, and they were randomly divided into simulated circadian clock group (study group,  $n = 35$ ) and non-simulated

circadian clock group (control group,  $n = 35$ ). The patients in each group were subdivided into three subgroups according to the kinds of sedative drugs, namely dexmedetomidine group ( $n = 8$ ), propofol group ( $n = 14$ ), and dexmedetomidine combined with propofol group (combination group,  $n = 13$ ). Visual analogue scale (VAS) standard and Richmond agitation-sedation scale (RASS) were used to control the analgesic and to quantify the depth of sedation by titrating the dose of sedative drugs, the simulated circadian clock was set to control the RASS score at 0-1 during the day, and -1 to -2 at night in study group. The RASS score in the control group was set at -1 to -2 day and night. The urine 6-hydroxy acid melatonin (aMT6s) levels at different time points in the first diurnal rhythm (06:00, 12:00, 18:00, 24:00) were determined by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). The incidence of delirium, severe hypotension, severe bradycardia and other adverse reactions, duration of mechanical ventilation and the time of extubation, length of ICU stay, amount of sedative and analgesic drugs used were recorded. The correlation between delirium and other indexes was analyzed by using Spearman correlation analysis. **Results** ① There were no significant differences in gender, age, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score among groups. ② Urine aMT6s levels did not show circadian rhythm in both groups, aMT6s level at 06:00 in study group showed an increasing tendency as compared with the control group, but the difference was not statistically significant. ③ Compared with the control group, the incidence of delirium was significantly lowered in the study group (14.3% vs. 37.1%,  $P = 0.029$ ), but no significant differences were found in the incidence of severe hypotension or severe bradycardia (20.0% vs. 25.7%, 11.4% vs. 20.0%, both  $P > 0.05$ ). In simulated circadian clock group, the incidence of delirium in dexmedetomidine group was significantly lower than that of the propofol group (6.3% vs. 32.1%,  $P < 0.05$ ). ④ Compared with control group with the same sedative, the duration of mechanical ventilation, extubation time, length of ICU stay were significantly shortened, and the dosage of sedative drugs used was reduced in study group (all  $P < 0.05$ ). In simulated circadian clock group, the duration of mechanical ventilation in dexmedetomidine group was significantly shorter than that of propofol group and combination group (hours:  $75.75 \pm 26.78$  vs.  $102.00 \pm 26.31$  and  $100.31 \pm 25.38$ , both  $P < 0.05$ ), and the length of ICU stay was significantly shorter than that of propofol group (days:  $5.75 \pm 1.04$  vs.  $7.00 \pm 1.52$ ,  $P < 0.05$ ). ⑤ The occurrence of delirium was positively correlated with duration of mechanical ventilation ( $r = 0.705$ ), extubation time ( $r = 0.704$ ), length of ICU stay ( $r = 0.666$ , all  $P = 0.000$ ), and no correlation was found between the occurrence of delirium and aMT6s level at 06:00, 12:00, 18:00, and 24:00 ( $r = -0.135$ ,  $r = 0.163$ ,  $r = 0.269$ ,  $r = -0.077$ , all  $P > 0.05$ ).

**Conclusions** Administration of sedatives according to simulating circadian time could decrease the duration of mechanical ventilation, extubation time, and the length of ICU stay, decrease the dosage of sedative drugs, and reduce the incidence of delirium. Dexmedetomidine could reduce the incidence of delirium, and improve the prognosis of patients.

**Trial registration** Registration of clinical trials in China, ChiCTR-IPR-15006644.

**【Key words】** Simulated circadian clock; Delirium; Dexmedetomidine; 6-hydroxy acid melatonin

**Fund program:** Health Industry Scientific Research Project of Gansu Province (QSWSKY-2014-32)

谵妄通常被定义为一种意识状态改变、注意力不集中、思维混乱且伴有意识状态起伏的临床综合征。研究发现,重症加强治疗病房(ICU)患者谵妄发生率在20%~50%,尤其是接受机械通气的危重患者谵妄发生率高达60%~80%<sup>[1]</sup>,谵妄可导致危重病患者病死率增加,住院时间或ICU住院时间、机械通气时间延长<sup>[2]</sup>,长期认知功能障碍,严重影响了患者的预后并增加了医疗费用。谵妄的发生率高、危害大,且识辨率低<sup>[3]</sup>,目前尚无理想的治疗手段,故对谵妄的防控研究越来越受到人们的关注。

镇静镇痛是ICU机械通气患者的基本治疗手段,且这些患者生物钟是紊乱的,而两者均可诱发谵妄的发生。本研究根据人体正常生物钟昼夜节律的睡眠/清醒特点,使用镇静药物控制患者镇静深度,模拟正常生物钟使患者表现为白天清醒、夜间睡眠,以减少或避免ICU机械通气患者谵妄的诱发因素。

## 1 资料与方法

**1.1 研究病例选择:**本研究采用前瞻性双盲随机对照试验(RCT)。选取2014年7月至2015年2月入住本院重症医学科接受机械通气治疗 $\geq 12$ h的患者84例,其中14例患者因严重的不良反应或未能达到满意的镇静效果被剔除,最终70例患者纳入本研究。70例患者中男性39例,女性31例;年龄18~65岁;急性生理学与慢性健康状况评分系统II(APACHE II)评分8~29分;重症肺炎8例,急性呼吸窘迫综合征(ARDS)4例,多发伤13例,心肺复苏术后4例,重症急性胰腺炎(SAP)6例,脓毒症8例,创伤性脾破裂2例,急性呼吸衰竭12例,慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)10例,腹主动脉瘤破裂2例,多发肝脓肿1例。

排除标准:①昏迷、痴呆患者,颅脑损伤、心脏术后患者;②有酗酒或药物依赖病史合并严重的

并发症,严重肝衰竭、肾衰竭患者;③左心室射血分数 $<0.30$ , II、III级房室传导阻滞,心肌梗死急性期,严重心动过缓,恶性心律失常患者;④妊娠及哺乳期妇女。

**1.2 伦理学审查及注册:**本研究符合医学伦理学标准,通过本院伦理委员会审核批准(编号:2014-204),患者或家属均签署知情同意书。本研究已在中国临床试验中心注册(注册号 ChiCTR-IPR-15006644)。

**1.3 随机分组方法及分配隐藏:**纳入病例均采用气管插管或气管切开行有创机械通气,通气模式采用同步间歇指令通气(SIMV)模式或双水平气道正压通气(Bi-PAP)模式;通过动态监测动脉血气分析,及时调整呼吸机参数,维持体内水、电解质和酸碱平衡,同时规范化抗感染治疗。将计算机产生的随机数字装入密闭、不透光的信封内,所有患者被随机分为模拟生物钟组(研究组)与非模拟生物钟组(对照组),两组再依据使用镇静药物的不同(右美托咪定、丙泊酚、右美托咪定+丙泊酚)分为3个亚组。研究所用镇静药物泵入时均进行必要的遮盖,使患者及谵妄评估者均不知所泵入药物的种类。

**1.4 药物干预:**所有患者先用芬太尼 $0.5 \sim 2.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ 镇痛镇静诱导,然后以 $0.3 \sim 1.0 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 微量泵入维持镇痛。两组均根据Richmond躁动-镇静评分(RASS)标准控制镇静深度,每隔4h进行1次RASS评分,研究组模拟人体正常生物钟,白天保持RASS评分 $0 \sim 1$ 分,夜间保持 $-1 \sim -2$ 分(夜间定义为 $22:00 \sim 07:00$ );对照组白天及夜间保持RASS评分 $-1 \sim -2$ 分。每日 $07:00$ 停止泵入所有镇痛镇静药物,直至患者清醒(清醒定义为至少达到按指令睁眼、握手、伸舌、移动视线4项标准中的3项)或烦躁,然后重新开始持续输注镇静药物以达到预计的镇静深度。右美托咪定亚组以右美托咪定 $0.2 \sim 0.7 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 微量泵入维持;丙泊酚亚组给予丙泊酚负荷量 $1.0 \sim 3.0 \text{mg}/\text{kg}$ ,5min内静脉推注镇静诱导,再予 $0.5 \sim 4.0 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 微量泵入维持;联合镇静亚组给予右美托咪定 $0.2 \sim 0.7 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 微量泵入,辅以丙泊酚 $10 \sim 70 \text{mg}/\text{h}$ 微量泵入维持。

在每日上午对所有患者实行完全唤醒后进行疼痛视觉模拟评分(VAS),当 $\text{VAS} > 4$ 分时,加用芬太尼 $1.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ 。进行自主呼吸试验(SBT)以评价患者脱机条件,达到脱机条件者进行脱机,不能脱机者按所属组别继续原方案治疗。

**1.5 观察指标及方法:**记录患者的性别、年龄、诊断、APACHE II评分;用药后不同时间段的RASS、VAS评分;机械通气时间、拔管时间、ICU住院时间、镇静镇痛药物的总用量;每日采用ICU意识模糊评估(CAM-ICU)及ICU谵妄筛查表(ICDSC)评估谵妄;以及心动过缓、心动过速、高血压、低血压、心血管意外、VAP、恶心等发生率。于第一个昼夜节律内分别收集患者 $06:00$ 、 $12:00$ 、 $18:00$ 、 $24:00$ 尿液 $2 \text{mL}$ ,离心 $10 \text{min}$ 取上清液置于小离心管(EP管),放置于 $-20^\circ\text{C}$ 冰箱冻存待测,待样本收齐后用酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(美国TSZ公司)成批检测反映患者生物钟节律性的6-羟基硫酸褪黑素(aMT6s)含量。

**1.6 统计学处理:**采用SPSS 19.0软件处理数据,符合正态分布的计量数据以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用 $t$ 检验;计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验;变量间的相关性采用Spearman相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 患者基线资料比较(表1):**各组患者性别、年龄、APACHE II评分比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ ),说明各组基线资料均衡,具有可比性。

表1 不同镇静药物治疗各组ICU机械通气患者基线资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	APACHE II 评分(分, $\bar{x} \pm s$ )
		男性	女性		
右美托咪定研究组	8	5	3	$43.25 \pm 12.51$	$12.13 \pm 3.32$
丙泊酚研究组	14	8	6	$49.93 \pm 13.46$	$17.50 \pm 5.59$
联合镇静研究组	13	6	7	$39.38 \pm 15.94$	$16.00 \pm 5.32$
右美托咪定对照组	8	4	4	$45.13 \pm 11.36$	$15.75 \pm 3.69$
丙泊酚对照组	14	9	5	$50.00 \pm 13.99$	$14.79 \pm 3.66$
联合镇静对照组	13	7	6	$47.69 \pm 10.25$	$18.00 \pm 5.13$

注:ICU为重症加强治疗病房,APACHE II为急性生理学与健康状况评分系统II;各组间比较,均 $P > 0.05$

**2.2 各组aMT6s昼夜变化比较(表2;图1):**不同镇静药物两组患者尿液中aMT6s水平均无昼夜节律性;各研究组 $06:00$ 的aMT6s水平较相应对照组有增高趋势,但差异无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。

**2.3 各组临床治疗指标比较(表3):**与同种镇静药物对照组比较,右美托咪定研究组机械通气时间、拔管时间、ICU住院时间均明显缩短,右美托咪定用量



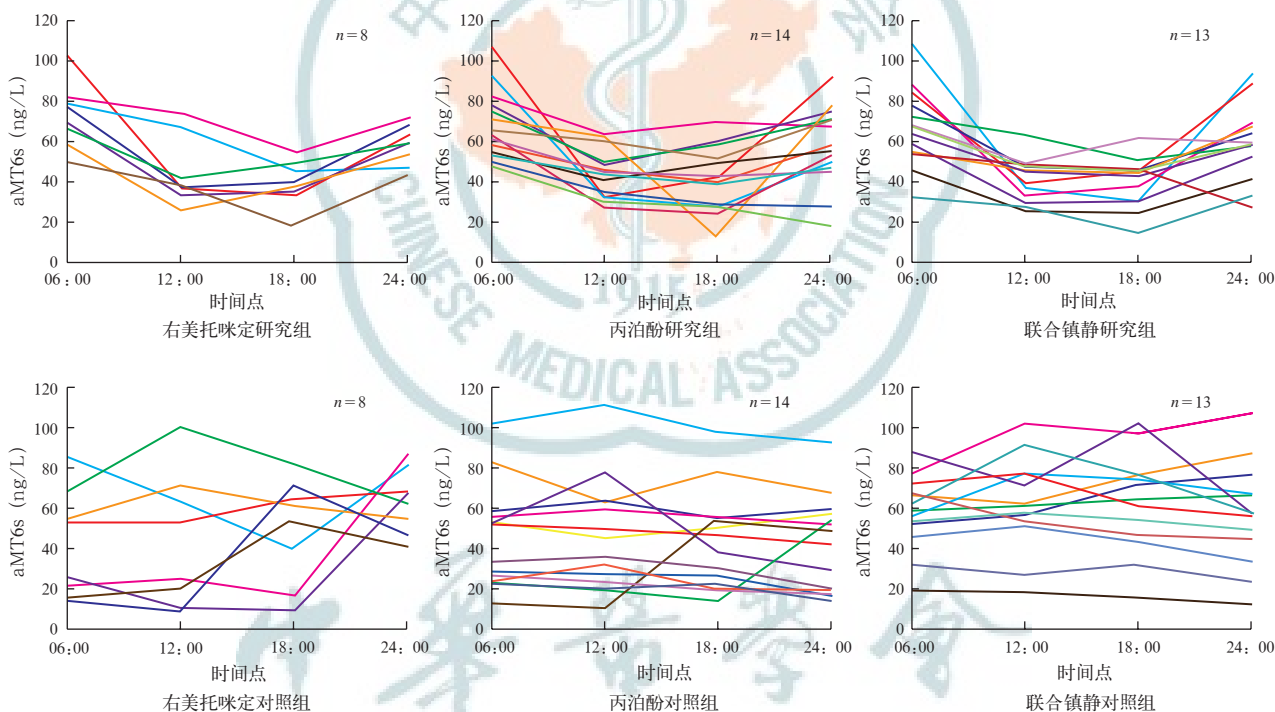
明显减少(均  $P < 0.05$ );丙泊酚研究组机械通气时间、拔管时间均明显缩短,丙泊酚用量明显减少(均  $P < 0.05$ );联合镇静研究组机械通气时间、拔管时间、ICU 住院时间均明显缩短,右美托咪定和丙泊酚用量也明显减少(均  $P < 0.05$ )。在模拟人体生物钟的研究组患者中,右美托咪定组机械通气时间、拔管时间和 ICU 住院时间较丙泊酚组和联合镇静组均明显缩短,联合镇静组的机械通气时间和 ICU 住院时间短于单用丙泊酚组,但差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

2.4 谵妄及不良反应发生率比较(图 2;表 4):研究组患者谵妄发生率明显低于对照组( $P=0.029$ ),

表 2 模拟人体生物钟给予不同镇静药物对 ICU 机械通气患者第一个昼夜节律内不同时间点尿液中 aMT6s 含量的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数(例)	aMT6s (ng/L)			
		06:00	12:00	18:00	24:00
右美托咪定研究组	8	56.08 ± 16.41	44.80 ± 16.94	54.25 ± 11.19	64.98 ± 16.41
丙泊酚研究组	14	52.88 ± 20.65	45.11 ± 22.89	54.01 ± 21.82	61.18 ± 24.73
联合镇静研究组	13	58.02 ± 22.76	49.95 ± 21.97	59.29 ± 21.63	59.31 ± 25.69
右美托咪定对照组	8	42.57 ± 26.71	44.24 ± 33.05	50.10 ± 25.92	63.78 ± 16.10
丙泊酚对照组	14	44.72 ± 25.39	45.54 ± 27.53	43.55 ± 24.07	42.09 ± 23.60
联合镇静对照组	13	57.90 ± 18.39	56.93 ± 25.64	62.91 ± 24.50	62.27 ± 23.10

注:ICU 为重症加强治疗病房, aMT6s 为 6-羟基硫酸褪黑素;各组间比较,均  $P > 0.05$



注:ICU 为重症加强治疗病房, aMT6s 为 6-羟基硫酸褪黑素

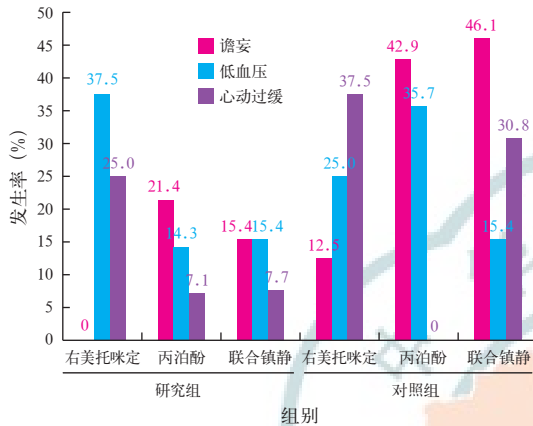
图 1 模拟人体生物钟给予不同镇静药物对 ICU 机械通气患者第一个昼夜节律内不同时间点尿液中 aMT6s 含量变化的影响

表 3 模拟人体生物钟给予不同镇静药物对 ICU 机械通气患者临床指标的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数(例)	机械通气时间(h)	拔管时间(h)	ICU 住院时间(d)	右美托咪定用量( $\mu$ g)	丙泊酚用量(g)
右美托咪定研究组	8	75.75 ± 26.78 <sup>a</sup>	84.13 ± 28.65 <sup>a</sup>	5.75 ± 1.04 <sup>a</sup>	925.00 ± 622.78 <sup>a</sup>	
丙泊酚研究组	14	102.00 ± 26.31 <sup>ab</sup>	103.85 ± 27.18 <sup>a</sup>	7.00 ± 1.52 <sup>b</sup>		2.95 ± 1.48 <sup>a</sup>
联合镇静研究组	13	100.31 ± 25.38 <sup>ab</sup>	103.85 ± 27.18 <sup>a</sup>	6.15 ± 1.99 <sup>a</sup>	876.92 ± 443.76 <sup>a</sup>	2.25 ± 1.09 <sup>a</sup>
右美托咪定对照组	8	109.50 ± 34.79	114.00 ± 35.18	7.63 ± 1.92	1 650.00 ± 665.48	
丙泊酚对照组	14	125.36 ± 27.48	130.93 ± 31.22	8.64 ± 3.05		4.20 ± 1.04
联合镇静对照组	13	122.00 ± 23.46	128.54 ± 27.68	8.38 ± 3.33	1 415.38 ± 634.88	3.67 ± 1.64

注:ICU 为重症加强治疗病房;与同种镇静药物对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与右美托咪定研究组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;空白代表无此项

但两组严重低血压、心动过缓的发生率比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。不同镇静药物之间比较,右美托咪定组谵妄发生率较丙泊酚组明显降低(6.3% 比 32.1%,  $P < 0.05$ ),而右美托咪定组、丙泊酚组与联合镇静组谵妄发生率比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。



注:ICU为重症加强治疗病房

图2 各组ICU机械通气患者的谵妄及不良反应发生率

表4 模拟人体生物钟给予不同镇静药物对ICU机械通气患者谵妄发生率及不良反应的影响

组别	例数(例)	谵妄 [% (例)]	严重低血压 [% (例)]	严重心动过缓 [% (例)]
研究组	35	14.3 (5)	20.0 (7)	11.4 (4)
对照组	35	37.1 (13)	25.7 (9)	20.0 (7)
$\chi^2$ 值		4.786	0.324	0.971
P 值		0.029	0.569	0.324

注:ICU为重症加强治疗病房;严重低血压指收缩压  $< 80$  mmHg或舒张压  $< 50$  mmHg;严重心动过缓指心率  $< 40$  次/min;  $1$  mmHg =  $0.133$  kPa

2.5 相关性分析(表5):用Spearman相关性分析方法分析患者谵妄与机械通气时间、拔管时间、ICU住院时间、各时间点aMT6s水平的关系。结果表明谵妄的发生与患者机械通气时间、拔管时间、ICU住院时间呈正相关(均  $P < 0.01$ ),而与各时间点尿液中aMT6s水平无明显相关性(均  $P > 0.05$ )。

表5 ICU机械通气患者谵妄与各变量间的相关性分析

统计值	谵妄与机械通气时间	谵妄与拔管时间	谵妄与ICU住院时间	谵妄与aMT6s含量			
				06:00	12:00	18:00	24:00
r 值	0.705	0.704	0.666	-0.135	0.163	0.269	-0.077
P 值	0.000	0.000	0.000	0.264	0.178	0.024	0.524

注:ICU为重症加强治疗病房,aMT6s为6-羟基硫酸褪黑素

### 3 讨论

3.1 镇静与谵妄:镇静是发生谵妄的独立危险因素,使用镇静剂可使ICU谵妄发生的风险增加2.78倍。镇静药物对谵妄有双重作用,既能有效缓解疼痛、焦虑等症状,预防谵妄的发生,也会诱发谵妄;镇静药物的选择以及镇静深度可影响谵妄的发生以及患者的预后<sup>[4-6]</sup>,所以临床上需要更加合理、安全、有效地使用镇静催眠类药物。

2013年美国“ICU成人患者疼痛、躁动和谵妄处理指南”<sup>[7]</sup>充分反映了镇痛镇静治疗的最新理念,就是重视谵妄,强调保持轻度镇静,对于机械通气的成人ICU患者,推荐常规采用每日中断镇静或维持轻度镇静目标,并且建议使用非苯二氮草类镇静药物丙泊酚或右美托咪定进行镇静治疗。研究发现,镇静药物一旦过度应用,中枢神经抑制效应将会增强且时间延长,阻断机体胆碱能系统,脑内神经递质发生紊乱,从而导致谵妄的发生<sup>[8]</sup>;轻度镇静可有效减轻ICU患者可能出现的“交感风暴”对机体产生的不良反应<sup>[9]</sup>。本研究维持ICU机械通气患者轻度镇静,采用RASS评估镇静深度,滴定式控制并有效维持预定的镇静深度,结果显示模拟人体生物钟的患者镇静药物用量较非模拟人体生物钟者减少,且谵妄发生率明显降低。

大量临床研究发现,右美托咪定具有镇痛和抑制炎症因子的作用<sup>[9-11]</sup>,可以减少急性脑功能障碍(谵妄、昏迷)的发生,改善患者的交流能力,显著减少谵妄的发生和持续时间,可以用于预防和治疗谵妄。Pasin等<sup>[12]</sup>对14项RCT共3029例患者进行的Meta分析表明,右美托咪定可以明显减少谵妄的发生[右美托咪定组19%(298/1565)比对照组23%(337/1464),相对危险度(RR)=0.68,95%可信区间(95%CI)=0.49~0.96,  $P=0.03$ ],而且较丙泊酚可显著缩短机械通气时间( $d: 7.37 \pm 4.30$  比  $12.88 \pm 15.42$ ,  $P=0.042$ )。另一项纳入10个RCT共1202例患者的Meta分析表明,与丙泊酚比较,右美托咪定可以显著缩短ICU住院时间( $P=0.017$ ),降低谵妄发生率( $P=0.003$ )<sup>[13]</sup>,与本研究结果一致。说明将右美托咪定用于谵妄预防,主要是考虑它与 $\alpha_2$ 受体结合而不与GABA受体结合,因此,研究表明激动GABA受体可增加易于ICU患者谵妄发生的神经递质<sup>[14-16]</sup>。

3.2 模拟人体生物钟的镇静方案与谵妄的发生:由于ICU特殊环境(强光、噪音等)、过度镇静、睡眠剥

夺、药物治疗(如 $\beta$ 受体阻滞剂、可乐定、布洛芬、纳洛酮、乙醇、苯二氮草类药物、吗啡、皮质醇等)、闭眼状态过长、焦虑、自身疾病等因素均可导致机体生物钟紊乱<sup>[17]</sup>,尤其是ICU实施机械通气的危重患者。昼夜节律紊乱可影响ICU患者的睡眠。研究发现,睡眠剥夺、睡眠-清醒周期紊乱、生物钟紊乱与ICU谵妄的发生有显著相关性。入住ICU的危重患者褪黑素昼夜分泌的生理周期是紊乱的,褪黑素系统分泌紊乱与谵妄发生的病理生理学有关<sup>[18]</sup>。大量数据表明,术后患者褪黑素分泌节律紊乱与谵妄的发生有关<sup>[19]</sup>;同时,谵妄常发生于老年人,研究发现老年人白天血浆中褪黑素水平较低,夜间血浆中增高的褪黑素水平显著降低<sup>[20]</sup>。

褪黑素是松果腺分泌的神经-内分泌激素,其分泌呈昼夜节律,即白昼时呈静止状态,夜间合成增加,在正常情况下,人类褪黑素于03:00~04:00分泌达到高峰<sup>[21]</sup>,其分泌是机体内在睡眠/觉醒周期机制的反应。褪黑素在肝脏代谢,最终以aMT6s的形式在尿液中排泄,通过动态监测尿液中aMT6s水平可以反映机体昼夜变化规律。Perras等<sup>[22]</sup>发现,ICU患者褪黑素的分泌节律与疾病的严重程度呈负相关,连续3d评估序贯器官衰竭评分(SOFA)和Ramsay镇静评分与aMT6s分泌无相关性<sup>[23]</sup>。本研究留取患者第一个昼夜节律内06:00、12:00、18:00、24:00时的尿液并动态监测aMT6s水平,结果显示,两组患者aMT6s分泌水平均无昼夜节律性,模拟生物钟的患者06:00时尿液中aMT6s水平较非模拟生物钟的患者有增高趋势,但差异无统计学意义。考虑与留取标本的时间有关,同时包括年龄、性别、苯二氮草类药物、非甾体类抗炎药物、糖皮质激素、 $\beta$ 受体阻滞剂等多种因素均可影响褪黑素的分泌。

尽管镇静不等同于睡眠<sup>[24-25]</sup>,但镇静药物可诱导患者睡眠,从而使患者更接近于生理状态的睡眠过程<sup>[26]</sup>,缓解睡眠的压力。适当的镇静镇痛治疗可保证患者的自然睡眠规律,使患者恢复紊乱的生物钟,以达到预防谵妄的目的<sup>[27]</sup>。轻度镇静可模拟正常的昼夜节律,因此,在很大程度上可以减少ICU患者睡眠障碍和谵妄的发生<sup>[17]</sup>,与本研究结果一致。模拟人体生物钟镇静的的方法,可以延长慢波睡眠和快动眼睡眠时间,改善患者睡眠。GABA受体激动剂可能加重睡眠障碍,是诱发谵妄的独立危险因素,与GABA受体激动剂相比,右美托咪定更接

近于自然的非快速动眼时相睡眠<sup>[28-30]</sup>。研究发现右美托咪定可以维持昼夜的睡眠,部分恢复患者正常的昼夜节律<sup>[31]</sup>。

#### 4 结论

以往尚无有关模拟人体生物钟镇静防控谵妄的研究,本研究显示:ICU机械通气患者谵妄的发生与机械通气时间、拔管时间、ICU住院时间呈正相关;右美托咪定可减少ICU机械通气患者谵妄的发生;通过模拟人体生物钟镇静,可以改善ICU机械通气患者临床预后,减少镇静药物的使用剂量,显著减少ICU机械通气患者谵妄的发生。但本研究为单中心,样本量小,尚需要更多的临床研究进行论证。

#### 参考文献

- [1] Sharma A, Malhotra S, Grover S, et al. Incidence, prevalence, risk factor and outcome of delirium in intensive care unit: a study from India [J]. Gen Hosp Psychiatry, 2012, 34 (6): 639-646. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2012.06.009.
- [2] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.05.016.  
Wang ZY, Zhang J, Li J. The effect of dexmedetomidine in delirium patient during weaning of mechanical ventilation [J]. Chin Crit Care Med, 2014, 26 (5): 355-356. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.05.016.
- [3] 承韶晖, 潘爱军, 陈晓蓉, 等. 重症监护病房患者谵妄发生率与识别率的现状[J]. 中华危重病急救医学, 2012, 24 (8): 493-494. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.08.013.  
Cheng SH, Pan AJ, Chen XR, et al. Occurrence and recognition of delirium in the ICU at the current situation [J]. Chin Crit Care Med, 2012, 24 (8): 493-494. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.08.013.
- [4] 张妍, 姜利军, 朱吉祥, 等. 右美托咪定用于重症监护病房躁动患者的临床观察[J]. 中华危重病急救医学, 2011, 23 (7): 439-440. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.07.017.  
Zhang Y, Jiang LJ, Zhu JX, et al. The clinical observation of dexmedetomidine's application in ICU patients who move more restlessly [J]. Chin Crit Care Med, 2011, 23 (7): 439-440. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.07.017.
- [5] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.02.013.  
Lu YH, Chen Z, Yang CL. The influence of sedation with dexmedetomidine or midazolam/propofol on prognosis of critically ill patients: a meta-analysis [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2013, 20 (2): 99-104. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.02.013.
- [6] 牛思萌, 周宁. 右美托咪定对重症监护病房患者镇痛效果的评价[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20 (3): 165-167. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.03.014.  
Niu SM, Zhou N. Evaluation on analgesic effect of dexmedetomidine in patients at intensive care unit [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2013, 20 (3): 165-167. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.03.014.
- [7] 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 [J]. Crit Care Med, 2013, 41 (1): 263-306. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182783b72.



- [ 8 ] Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, et al. Early goal-directed sedation versus standard sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a pilot study [J]. Crit Care Med, 2013, 41 (8): 1983-1991. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31828a437d.
- [ 9 ] 裴皓. 盐酸右美托咪定的药理作用与临床应用 [J]. 医药导报, 2010, 29 (12): 1603-1607. DOI: 10.3870/yydb.2010.12.025.
- Pei H. The pharmacologic actions and clinical application on dexmedetomidine [J]. Her Med, 2010, 29 (12): 1603-1607. DOI: 10.3870/yydb.2010.12.025.
- [ 10 ] 吉春玲, 瞿详, 任亦频, 等. 右美托咪定对脓毒症大鼠心肌组织水通道蛋白-1 及炎症细胞因子水平的干预作用 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21 (4): 266-269. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.04.007.
- Ji CL, Qu X, Ren YP, et al. Dexmedetomidine intervention effects on aquaporin -1 and inflammatory cytokines in myocardial tissue of septic rat [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2014, 21 (4): 266-269. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.04.007.
- [ 11 ] 张世栋, 田首元, 王杰, 等. 鞘内注射右美托咪定对大鼠慢性神经病理性痛形成的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20 (4): 244-247. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.04.020.
- Zhang SD, Tian SY, Wang J, et al. The influence of dexmedetomidine intrathecal injection on formation of chronic neuropathic pain in rats [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2013, 20 (4): 244-247. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.04.020.
- [ 12 ] 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. DOI: 10.1053/j.jvca.2014.03.010.
- [ 13 ] Xia ZQ, Chen SQ, Yao X, et al. Clinical benefits of dexmedetomidine versus propofol in adult intensive care unit patients: a meta-analysis of randomized clinical trials [J]. J Surg Res, 2013, 185 (2): 833-843. DOI: 10.1016/j.jss.2013.06.062.
- [ 14 ] Kahraman S, Zup SL, McCarthy MM, et al. GABAergic mechanism of propofol toxicity in immature neurons [J]. J Neurosurg Anesthesiol, 2008, 20 (4): 233-240. DOI: 10.1097/ANA.0b013e31817ec34d.
- [ 15 ] 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. DOI: 10.1001/jama.2009.56.
- [ 16 ] Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial [J]. JAMA, 2007, 298 (22): 2644-2653. DOI: 10.1001/jama.298.22.2644.
- [ 17 ] Olofsson K, Alling C, Lundberg D, et al. Abolished circadian rhythm of melatonin secretion in sedated and artificially ventilated intensive care patients [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2004, 48 (6): 679-684. DOI: 10.1111/j.0001-5172.2004.00401.x.
- [ 18 ] 刘丹, 安友仲. 褪黑素与谵妄 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (6): 382-384. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.06.018.
- Liu D, An YZ. Melatonin and delirium [J]. Chin Crit Care Med, 2013, 25 (6): 382-384. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.06.018.
- [ 19 ] Shigeta H, Yasui A, Nimura Y, et al. Postoperative delirium and melatonin levels in elderly patients [J]. Am J Surg, 2001, 182 (5): 449-454. DOI: 10.1016/S0002-9610(01)00761-9.
- [ 20 ] Iguichi H, Kato KI, Ibayashi H. Age-dependent reduction in serum melatonin concentrations in healthy human subjects [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1982, 55 (1): 27-29. DOI: 10.1210/jcem-55-1-27.
- [ 21 ] 向小卫, 韩继媛. 褪黑素的危重症治疗进展 [J]. 职业与健康, 2011, 27 (16): 1897-1900. DOI: 1004-1257(2011)16-1897-04.
- Xiang XW, Han JY. Treatment Progress of Melatonin for Critical Illness [J]. Occup Health, 2011, 27 (16): 1897-1900. DOI: 1004-1257(2011)16-1897-04.
- [ 22 ] Perras B, Kurowski V, Dodt C. Nocturnal melatonin concentration is correlated with illness severity in patients with septic disease [J]. Intensive Care Med, 2006, 32 (4): 624-625. DOI: 10.1007/s00134-006-0069-x.
- [ 23 ] Riutta A, Ylitalo P, Kaukinen S. Diurnal variation of melatonin and cortisol is maintained in non-septic intensive care patients [J]. Intensive Care Med, 2009, 35 (10): 1720-1727. DOI: 10.1007/s00134-009-1565-6.
- [ 24 ] Gabor JY, Cooper AB, Crombach SA, et al. Contribution of the intensive care unit environment to sleep disruption in mechanically ventilated patients and healthy subjects [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 167 (5): 708-715. DOI: 10.1164/rccm.2201090.
- [ 25 ] Lydic R, Baghdoyan HA. Sleep, anesthesiology, and the neurobiology of arousal state control [J]. Anesthesiology, 2005, 103 (6): 1268-1295. DOI: 0000542-200512000-00024.
- [ 26 ] Seymour CW, Pandharipande PP, Koestner T, et al. Diurnal sedative changes during intensive care: impact on liberation from mechanical ventilation and delirium [J]. Crit Care Med, 2012, 40 (10): 2788-2796. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31825b8ade.
- [ 27 ] Rathier MO, Baker WL. A review of recent clinical trials and guidelines on the prevention and management of delirium in hospitalized older patients [J]. Hosp Pract (1995), 2011, 39 (4): 96-106. DOI: 10.3810/hp.2011.10.928.
- [ 28 ] Coull JT, Jones ME, Egan TD, et al. Attentional effects of noradrenaline vary with arousal level: selective activation of thalamic pulvinar in humans [J]. Neuroimage, 2004, 22 (1): 315-322. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2003.12.022.
- [ 29 ] Sanders RD, Maze M. Contribution of sedative-hypnotic agents to delirium via modulation of the sleep pathway [J]. Can J Anaesth, 2011, 58 (2): 149-156. DOI: 10.1007/s12630-010-9421-2.
- [ 30 ] Nelson LE, Lu J, Guo T, et al. The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects [J]. Anesthesiology, 2003, 98 (2): 428-436. DOI: 0000542-200302000-00024.
- [ 31 ] Alexopoulou C, Kondili E, Diamantaki E, et al. Effects of dexmedetomidine on sleep quality in critically ill patients: a pilot study [J]. Anesthesiology, 2014, 121 (4): 801-807. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000361.

(收稿日期: 2015-05-26)

(本文编辑: 保健媛, 李银平)

欢迎订阅 2016 年《中国中西医结合急救杂志》 CN 12-1312/R

中国中西医结合学会主办 中文核心期刊 中国科技论文统计源期刊

全国各地邮局订阅, 邮发代号: 6-93 定价: 每期 26 元 全年 156 元 邮购电话: 022-23197150