

## 重症加强治疗病房成人患者浅镇静治疗进展

李双玲 王东信 杨拔贤

100034 北京大学第一医院重症医学科(李双玲、王东信); 100044 北京大学人民医院麻醉科(杨拔贤)

通讯作者: 李双玲, Email: lishuangling888@hotmail.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.01.019

**【摘要】** 对重症加强治疗病房(ICU)成人患者镇静方面的最新进展进行综述,强调浅镇静策略是目前ICU危重患者镇静的最主要治疗原则,其主要内容包括:①目标导向的浅镇静应常规化,尽可能在镇静早期即达标;②应摒弃常规使用苯二氮草类药物,尤其对有谵妄风险或已经有谵妄的患者;③联合药物或非药物的有效方法预防和治疗躁动;④制定纳入疼痛、躁动和谵妄三者预防和治疗的ICU规范,将浅镇静策略融合在其中执行。浅镇静也是目前ICU成人患者镇静策略优化选择的结果,但必须针对每位患者的需要进行个体化选择。如何在国内目前医疗条件下做好具体可行的浅镇静方案仍需深入的研究,应进一步普及浅镇静的理念和可靠的评估标准、培训等,制定适合自身ICU的规范。

**【关键词】** 重症加强治疗病房; 浅镇静; 成人患者

**基金项目:** 国家临床重点专科建设项目(2012-649)

**The progress of light sedation for critically ill adult patients in intensive care unit** Li Shuangling, Wang Dongxin, Yang Baxian

Department of Critical Care Medicine, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China (Li SL, Wang DX);

Department of Anesthesiology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China (Yang BX)

Corresponding author: Li Shuangling, Email: lishuangling888@hotmail.com

**【Abstract】** The latest advance of sedation for critically ill adult patients in intensive care unit (ICU) was reviewed in order to provide certain clinical information for the ICU physicians about sedation. Guidelines, clinical research, Meta-analysis, and reviews in recent years were collected using electronic data base. Discussions included: ① the definition of light sedation, and its effects on clinical outcome, stress, sleep and delirium; ② light sedation strategies included: the target population, the target sedation strategy and daily sedation interruption, clinical assessment and monitoring of sedation, selection of sedative drugs, light sedation extenuation; ③ light sedation strategies and pain, agitation, delirium control bundles; ④ the problems and prospects of light sedation. Light sedation is the main principle of currently ICU sedation strategy in critically ill adult patients. Goal-directed light sedation should be considered as a routine therapy in most clinical situation, and its goal should be achieved as early as possible in the early stage of sedation. Routine use of benzodiazepines should be avoided, especially in patients with or at a risk of delirium. Prevention and treatment of agitation with a combination of non-pharmacologic or pharmacologic methods; ICU specification rules for pain, agitation and delirium prevention and treatment should be made. Light sedation is the main ICU sedation strategy in adult patients now, but must be individualized for each patient.

**【Key words】** Intensive care unit; Light sedation; Adult patient

**Fund program:** National Clinical Key Specialty Construction Project of China (2012-649)

重症加强治疗病房(ICU)危重患者因为病情、治疗必需的各种干预措施以及ICU的特殊环境,ICU镇静治疗已成为一项基本的治疗措施,尤其对于机械通气和交流困难的患者。镇静治疗可预防和治疗ICU患者的躁动及其不良后果,可提供身体和精神上的舒适性(如减少焦虑、促进睡眠、一定程度上消除不良记忆)、安全有效性(尤其对接受机械通气和其他高级生命支持患者)和器官保护(降低伤害刺激的传入、降低交感张力等),还可减少谵妄和认知功能障碍的发生等,其最终目的是为了最大程度地改善危重患者的预后。

浅镇静已经成为目前镇静策略的主流实施方案,是近年ICU成人患者镇静的最主要进展。2013年美国重症医学会发布的“ICU成人患者疼痛(pain)、躁动(agitation)和谵妄(delirium)治疗临床实践指南”(PAD指南)中对于浅镇静给予了强力推荐,即推荐滴定调整镇静药物剂量,以维持浅镇静而非深镇静,除非有临床禁忌(+1B)<sup>[1]</sup>。这就要求临床医师能够深入理解其意义并在具体实施时能够做到合理有效,以改善危重患者的预后。现对成人危重患者以目标为导向的浅镇静策略(TSS)的必要性和在具体实施方案上的进展进行综述。

## 1 ICU患者浅镇静的必要性

**1.1 浅镇静的定义:**浅镇静水平为患者可唤醒并遵嘱简单动作,即睁眼、眼神交流、伸舌、握拳、扭动脚趾5个动作中能做到3个<sup>[1]</sup>。深镇静指患者对疼痛无反应。镇静程度的评估除了临床指标外,最有效、可靠的床旁量表为Richmond躁动-镇静评分(RASS)和Riker镇静-躁动评分(SAS)。浅镇静定义为:RASS评分-2~0分,但也有研究认为-2~1分为浅镇静<sup>[2]</sup>;SAS评分为3~4分<sup>[3]</sup>。

**1.2 浅镇静与临床结局:**机械通气仍然是ICU持续镇静的主要适应证。Shehabi等<sup>[4]</sup>的研究提示,ICU机械通气48h内发生过度镇静的患者比例高达68%。长期深镇静的不利之处在于:不能及时评判患者意识,增加并发症(如肌肉萎缩和无力)、呼吸机依赖、静脉血栓栓塞病、压疮和谵妄,抑制循环和胃肠蠕动,延长脱机时间和ICU住院时间,增加获得性呼吸机相关性肺炎(VAP)的风险等<sup>[5]</sup>。尤其是镇静药物引起的昏迷可能增加ICU患者的病死率,延长插管时间和ICU住院时间,并引起长期神经心理功能障碍<sup>[1]</sup>。大多数ICU患者通过浅镇静能够有效避免过度镇静并保证患者舒适而安全有效,足够清醒有反应,容易判断能否脱机和拔管,配合疼痛和谵妄评估,更易进行早期活动<sup>[3]</sup>。2013年的研究表明,浅镇静和使用非苯二氮草类药物有助于改善患者的临床结局,包括缩短机械通气时间和ICU住院时间,减少谵妄和认知功能障碍的发生等<sup>[1]</sup>。

**1.3 浅镇静与应激:**有研究表明浅镇静会增加生理应激反应,但并不伴随心肌缺血发生率增加<sup>[1]</sup>,对其他器官的影响尚需进一步研究。镇静深度与患者转出ICU后心理应激的关系并不密切。有研究证实浅镇静可以缩短机械通气时间,降低创伤患者出院后4周内心理应激的发生率<sup>[6]</sup>;但2014年的综述又显示:浅镇静不能减少创伤后应激障碍(PTSD),但可以缩短ICU住院时间和机械通气时间<sup>[7]</sup>。

**1.4 浅镇静与睡眠:**ICU镇静对患者睡眠质量的影响也是近年来的研究热点。2012年有研究表明,ICU机械通气患者使用右美托咪定夜间镇静(21:00~06:00,RASS评分-1~-4分)时仍存在明显的睡眠紊乱,但该研究缺乏对照组<sup>[8]</sup>。2014年的一项研究显示,血流动力学稳定的ICU患者,使用右美托咪定维持浅镇静(RASS评分-1~-2分)可在一定程度上改善睡眠周期和结构<sup>[9]</sup>。但至今尚缺乏大样本的研究证实浅镇静对ICU患者睡眠的影响。

**1.5 浅镇静与谵妄:**至今尚无随机对照研究表明浅镇静较深镇静可以减少谵妄。也有研究者质疑药物昏迷、深镇静和谵妄之间的联系。最近一项在马来西亚11家医院进行的旨在探讨镇静深度对机械通气重症患者( $n=259$ )远期预后影响的多中心研究显示,除去药物选择的因素,早期镇静过深(机械通气开始48h内)是脱机时间延长、院内病死率和180d病死率升高的独立危险因素,但与谵妄的发生无关<sup>[5]</sup>。另外一项国际多中心研究(2个国家25家医院251例患者)<sup>[4]</sup>也是针对早期镇静对机械通气重症患者长期病死率的影响,结果显示,早期深度镇静是延迟拔管和180d病死率的独立

负性预测指标,但与谵妄的发生无关,该研究还特别强调了应重视开始机械通气后4h内的镇静深度。

## 2 ICU浅镇静的具体实施方案

**2.1 实施浅镇静的目标人群:**没有一种镇静策略能适合所有ICU患者。不同患者病情不同,同一位患者的不同阶段所需的镇静深度也不同。浅镇静不适宜的人群包括:咪唑安定撤药综合征、使用肌松药物、急性冠脉综合征24h内、严重颅内高压、多发肋骨骨折(链枷胸)、缺血缺氧性脑病继发抽搐、重度急性呼吸窘迫综合征(ARDS)急性期等。临床医师以患者为中心的床旁监测和药物滴定是调整合适镇静深度的最佳方法。镇静目标需要根据患者的情况随时进行评估和调整,以避免镇静过浅或过深。在药物的使用中应遵循最小化镇静原则,即使用能达到目标镇静的最小药物剂量。

**2.2 浅镇静的实施方案:**ICU机械通气患者的浅镇静应以镇痛为先,在此基础上可以通过TSS或每日镇静中断(DSI)来实施,两者均可减少插管时间,DSI还可减少住院天数<sup>[1]</sup>。但是没有高质量的对比研究确定DSI和TSS对于患者舒适度、VAP、谵妄预防及ICU成本的影响。因为目前DSI和TSS的循证证据相同,PAD指南中推荐二者均可用于机械通气ICU患者的每日自主呼吸试验(SBT)以减少机械通气时间和持续镇静的需要,因此还需要更多的研究来确定这两种方法的获益<sup>[1]</sup>。在撤机过程中使用TSS进行SBT前,不需要停止镇静药物,只要ICU患者可以有足够的自主呼吸驱动、咳嗽、合作即可<sup>[3]</sup>。PAD指南中并不推荐在TSS的基础上联合使用DSI,2012年的一项多中心研究也表明,联合TSS或DSI镇静策略对于ICU患者没有净获益<sup>[10]</sup>。

DSI在2002年美国发布的镇静指南中得到推荐,因为在单中心、128例患者的随机研究中发现其能明显缩短ICU患者的机械通气时间和ICU住院时间,但在之后的随机研究并未得到一致结果。相关研究方法学上的局限有:单中心研究、撤机过程不规范、DSI由研究人员执行等。近期也有研究者质疑DSI的临床可行性<sup>[10-11]</sup>。2012年一项研究<sup>[10]</sup>对比了DSI和TSS( $n=423$ ),发现两组患者在机械通气时间、ICU住院时间和总住院时间上均无差异,但DSI组需要更多的阿片类和苯二氮草类药物,护士工作量增加。DSI的益处更依赖于当地的镇静实践方法,如果患者处于浅镇静,DSI并无额外的益处,反而增加了护士的工作量和药物使用<sup>[10]</sup>。

**2.3 ICU浅镇静的评估和监测:**镇静评估是ICU患者使用镇静药物的基础,在进行镇静之前,首先要确定ICU工作人员了解了评估指标和患者镇静的需要,如果不使用量表评估滴定镇静药物已达到特定的镇静终点,往往会使镇静过度或过浅<sup>[12]</sup>。所有ICU患者都必须评估和记录镇静评分(RASS或SAS),至少2~3h1次,如果需要应该更频繁监测。

其他镇静监测和评估脑功能的指标,如听觉诱发电位(AEP)、脑电双频指数(BIS)等,建议用于特殊人群,如昏迷、瘫痪或接受肌松剂的ICU患者的辅助评估。尤其是使用肌松剂的患者需要充分的深镇静,药物剂量要比普通剂量大,须使用BIS或AEP来监测镇静深度。目前BIS监测在ICU

患者中并未常规使用,其是否获益还有争论,因为头皮肌肉的肌电图可引起伪差影响监测结果。脑电图的监测可用于已知或高危癫痫(颅内出血、脑外伤、不明原因的昏迷、脑血管意外)或怀疑有癫痫的患者来监测无抽搐型癫痫活动,或用于颅内高压患者滴定电抑制药物以达到爆发抑制<sup>[1]</sup>。

在镇静过程中,对ICU患者生命体征的监测及镇静作用的监测也很重要,因为ICU患者在疾病的发展过程中也有可能合并其他脑病而出现意识问题,而深镇静可能会掩盖相应的临床表现,所以应注意鉴别诊断。

**2.4 ICU浅镇静药物的选择:**苯二氮草类药物(特别是咪唑安定)、异丙酚和右美托咪定是临床使用最多的镇静药物。阿片类药物也有镇痛镇静作用,巴比妥类、安定、氯胺酮、抗精神病类药物、七氟醚极少用于成人镇静。PAD指南建议在镇静策略中优先选用非苯二氮草类药物(异丙酚或右美托咪定)而不是苯二氮草类药物以改善机械通气患者的临床结局(+2B)<sup>[1]</sup>。在浅镇静策略中也是如此。

2013年的一篇纳入6个研究共1235例患者的Meta分析显示,与苯二氮草类药物(咪唑安定、劳拉西泮)相比,非苯二氮草类药物镇静(右美托咪定、异丙酚)可减少ICU住院时间约1.6d,减少机械通气持续时间约1.9d,但两种镇静方式间谵妄发生率和短期病死率相似<sup>[13]</sup>。此次Meta分析更加支持PAD指南中推荐的ICU镇静首选非苯二氮草类药物。也有研究表明,减少苯二氮草类药物的使用是预防谵妄和缩短其持续时间的重要策略<sup>[14]</sup>。但值得强调的是,PAD指南并没有强调在ICU镇静中不能使用苯二氮草类药物。因为此类药物的抗焦虑、遗忘和抗惊厥作用仍然在ICU患者镇静中较为重要。苯二氮草类药物也可为ICU患者使用异丙酚和(或)右美托咪定不能有效或不能耐受镇静时提供药物协同作用,也可以复合药物以减少阿片类药物的使用<sup>[3]</sup>。

近年来右美托咪定在ICU中的镇静地位得到了广泛认可并开始常规使用。与传统镇静药物不同,右美托咪定的作用位点不是下丘脑的 $\gamma$ -氨基丁酸系统,也无抗胆碱能作用,而是作用于脑干蓝斑核诱发自然睡眠,使患者更易唤醒,可合作。右美托咪定的镇痛机制仍有争论,但其具有的中等程度的镇痛作用可以减少阿片类药物的使用。右美托咪定的药理作用还包括可以减少皮质和皮质下层的投射系统释放组胺,阻止组胺诱发的支气管痉挛。临床试验已经证明,大剂量和长时间输注右美托咪定( $1.0 \sim 1.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ , 28d)也是安全的<sup>[1]</sup>。右美托咪定最常见的副作用是心动过缓和低血压、高血压,有可预见性,因为副作用主要发生在快速的剂量调整和给予负荷剂量时,因此,右美托咪定可能并不是治疗急性躁动的最佳选择。已有研究证明,非负荷剂量输注右美托咪定在ICU机械通气外科患者中可以避免对血流动力学的影响,而不影响其有效性<sup>[15]</sup>。研究表明,无论在外科还是内科ICU,右美托咪定都是进行浅镇静的可行选择<sup>[16]</sup>;ICU患者进行6h以上的右美托咪定镇静,不仅可预防也可治疗谵妄<sup>[17]</sup>,但仍需更大规模设计良好的研究来证明。右美托咪定可有效治疗ICU患者的疼痛、躁动和谵妄,

在机械通气患者中其与苯二氮草类药物相比可以改善患者预后<sup>[14]</sup>,但在特殊人群如神经外科手术、创伤和产科患者中的作用仍待确定。国内有研究比较了早期中重度颅脑损伤患者应用右美托咪定和异丙酚的镇静效果,结果显示,右美托咪定的镇静效果优于异丙酚,且能在早期轻度升高血浆 $\beta$ -内啡肽,减轻应激反应<sup>[18]</sup>。来自5个国家68个ICU的数据,对ICU长期使用镇静药物的患者中右美托咪定和咪达唑仑的经济成本进行了比较,结果显示,连续使用右美托咪定能显著缩短住院时间及机械通气时间,从而显著降低了ICU总费用(约9679美元)<sup>[19]</sup>。

2012年Jakob等<sup>[20]</sup>探讨了异丙酚和右美托咪定镇静对长期机械通气患者( $n=498$ )预后的影响,结果表明两者之间机械通气时间、ICU住院时间、总住院时间和病死率均无差异,但研究中未涉及两者对谵妄的影响。Xia等<sup>[21]</sup>荟萃分析(10项RCT研究, $n=1202$ )表明,与异丙酚相比,右美托咪定缩短了ICU住院时间( $<1\text{d}$ ),同时降低了谵妄的发生率,但两者间机械通气时间和病死率无差异。国内的另外一项荟萃分析也显示,与咪达唑仑和异丙酚比较,右美托咪定可以显著缩短重症患者的ICU住院时间和机械通气时间,降低谵妄的发生率<sup>[22]</sup>。鉴于已证明谵妄对ICU患者预后具有重要影响,所以需要更多研究来证实以便于今后浅镇静药物的选择。

常用的阿片类镇痛药如吗啡既有镇痛作用,又有镇静作用,有些研究中所谓的“no sedation”中其实使用了吗啡,所以并不是无镇静。因为芬太尼的短效、无中间活性代谢产物、血流动力学相对稳定等特点,其使用范围日益广泛,但其时-量相关半衰期较长,还有肾脏蓄积、镇静效果弱于吗啡等问题,因此其替代吗啡的临床获益仍需进一步验证<sup>[23]</sup>。

新型异丙酚与异丙酚不同,其为水溶性,通过碱性磷酸酶作用生成异丙酚起作用。新型异丙酚对ICU机械通气患者有很好的耐受性,短期镇静(12h)有效,但对于浅镇静相关的研究尚无报道<sup>[24]</sup>。

没有任何一种药物绝对优于其他药物可以满足所有临床情况的需要。需强调的是,联合使用两种或多种镇静药物也许更能可靠地维持按患者需求而设定的浅镇静目标,而不是非此即彼的药物选择策略。Shehabi等<sup>[2]</sup>进行的前瞻性多中心RCT研究结果显示,与传统的镇静策略相比,以右美托咪定为基础镇静药、采用异丙酚调节镇静深度,早期浅镇静目标为导向(early goal-directed sedation),将患者在接受机械通气的早期镇静水平维持在RASS评分-2~1分,能够降低过度镇静的发生率,临床可行并安全,可以减少苯二氮草类和异丙酚的用量以及物理束缚的使用。虽然此研究的样本量较少,但验证了其可靠性和安全性,已经开始国际性多中心研究的进一步论证。

选择浅镇静药物必须根据患者情况和临床环境,需要考虑的核心因素有:①个体化镇静方案:患者躁动的原因、镇静的特定适应证和镇静目标、镇静需要的持续时间。②镇静药物在特殊人群中的作用:需考虑镇静药物的起效

时间、作用时间、副作用,与其他药物的相互作用,ICU的相对禁忌证(年龄、肝肾功能、血流动力学和呼吸状态可以耐受的程度)和药物的相互作用。选择药物后复合和维持剂量除了上述因素外,还应考虑体质量、饮酒史、用药史等。

③ 使用某种镇静药物时的总医疗费用,而非只是药物费用。

**2.5 ICU 浅镇静的撤除:**撤除浅镇静应该个体化。在长时间的镇静治疗后,脂溶性药物在外周组织的积聚需要逐渐清除。如果镇静药物的使用小于7d,或使用药物虽大于7d而无药物蓄积作用,可以不用减量而停药。但是如果镇静药物使用大于7d,表现出快速耐受(增加剂量才能达到同样深度的镇静),则需要每日逐渐减少原剂量的10%~25%。撤药过程中需严密监测是否出现撤除综合征,异丙酚、苯二氮草类药物、阿片类药物、右美托咪定都会出现此问题,可以逐步减量或加用相应口服药物来预防,但上述结果大多只是来自于病例报告<sup>[25-26]</sup>,仍需进一步研究。如果患者是联合用药,建议最后停用阿片类药物以避免患者从疼痛中醒来。

### 3 浅镇静策略与 ICU 疼痛、躁动、谵妄的整体治疗策略

疼痛、躁动和谵妄三者密不可分,镇静策略应融合在ICU对于疼痛、躁动和谵妄的整体治疗策略中(ICU PAD care bundle),应常规对每一位患者进行疼痛、镇静和谵妄的评估,进行疼痛的有效管理和浅镇静策略,预防躁动和谵妄,将对三者的整体治疗结合起来制定符合自身ICU的规范,已经有研究表明,ICU PAD care bundle可以明显改善ICU患者的预后及降低医疗费用<sup>[3]</sup>。

躁动通常是多因素的,在镇静治疗之前,必须确定躁动的原因并进行处理。躁动的原因主要有焦虑、疼痛、谵妄、呼吸困难等,可能是一种或多种,每个原因都应有相应的目标治疗,对于多种原因引起的要联合用药。在使用药物的同时,还要应用非药物措施,如与患者经常沟通、家属定期探望,建立正常的睡眠周期改善睡眠、早期活动等,以及认知行为治疗,如音乐疗法、引导性的想象、放松疗法等。所有的药物和非药物措施首先要确定其对患者的安全性。需要综合措施和多学科的支持,包括医师、护士、呼吸治疗师、药师、医院管理者、患者和家属的参与,ICU患者和家属可以协助具体实践措施的实行和维持。推荐多学科联合的ICU团队以促进PAD指南的临床应用,还有制定镇静流程规范、质控清单、医嘱套餐和ICU质量查房讨论等手段,以加强对镇静的管理<sup>[1]</sup>,使浅镇静成为每位患者每日PAD整体治疗的一部分。在具体实践中,也依赖于护士/患者比例、护士受训练的程度和当地的医疗实践。

### 4 ICU 浅镇静存在的问题和展望

浅镇静是现有医疗条件下镇静策略优化选择的结果,目前存在的问题有浅镇静适应人群的选择和时机的选择,需要及时识别不适宜浅镇静的人群;镇静药物的选择及联合应用问题;对于特殊人群及时的临床监测等。如何在国内目前医疗条件下做好具体可行的浅镇静方案仍需进一步的深入研究,应进一步普及浅镇静的理念和可靠的评估标准,适当增加护士数量和培训,制定适合自身ICU的PAD规范

等。目前浅镇静相关的研究焦点为:早期目标浅镇静,联合措施达到目标浅镇静,实施浅镇静对器官功能的影响,尤其是浅镇静诱发的神经-内分泌反应模式及其可能介导的次级损害、临床效益比等<sup>[27]</sup>。

### 5 小结

浅镇静策略是目前ICU危重患者镇静推荐的治疗原则,但必须针对每位患者的需要实行个体化:①首先进行有效的疼痛治疗;②目标导向的浅镇静常规化,尽可能在镇静早期即达标;③摒弃常规使用苯二氮草类药物,尤其在有谵妄风险或已经有谵妄的患者;④用药物或非药物的联合有效的方法预防和治疗躁动;⑤纳入疼痛、躁动和谵妄三者预防和治疗ICU规范,将浅镇静策略融合在其中执行,是避免过度镇静的可行方法,目的是为ICU患者提供舒适和最大程度的改善预后。

### 参考文献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] Barr J, Pandharipande PP. The pain, agitation, and delirium care bundle: synergistic benefits of implementing the 2013 Pain, Agitation, and Delirium Guidelines in an integrated and interdisciplinary fashion [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41 (9 Suppl 1): S99-115. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182a16ff0.
- [4] Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, et al. Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186 (8): 724-731. DOI: 10.1164/rccm.201203-0522OC.
- [5] Shehabi Y, Chan L, Kadiman S, et al. Sedation depth and long-term mortality in mechanically ventilated critically ill adults: a prospective longitudinal multicentre cohort study [J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39 (5): 910-918. DOI: 10.1007/s00134-013-2830-2.
- [6] Treggiari MM, Romand JA, Yanez ND, et al. Randomized trial of light versus deep sedation on mental health after critical illness [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37 (9): 2527-2534. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181a5689f.
- [7] Croxall C, Tyas M, Garside J. Sedation and its psychological effects following intensive care [J]. *Br J Nurs*, 2014, 23 (14): 800-804. DOI: 10.12968/bjon.2014.23.14.800.
- [8] Oto J, Yamamoto K, Koike S, et al. Sleep quality of mechanically ventilated patients sedated with dexmedetomidine [J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38 (12): 1982-1989. DOI: 10.1007/s00134-012-2685-y.
- [9] 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.
- [10] Mehta S, Burry L, Cook D, et al. Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2012, 308 (19): 1985-1992. DOI: 10.1001/jama.2012.13872.
- [11] Augustes R, Ho KM. Meta-analysis of randomised controlled trials on daily sedation interruption for critically ill adult patients [J]. *Anaesth Intensive Care*, 2011, 39 (3): 401-409.

- [12] Botha JA, Mudholkar P. The effect of a sedation scale on ventilation hours, sedative, analgesic and inotropic use in an intensive care unit [J]. *Crit Care Resusc*, 2004, 6 (4): 253-257.
- [13] Fraser GL, Devlin JW, Worby CP, et al. Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41 (9 Suppl 1): S30-38. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182a16898.
- [14] Brummel NE, Girard TD. Preventing delirium in the intensive care unit [J]. *Crit Care Clin*, 2013, 29 (1): 51-65. DOI: 10.1016/j.ccc.2012.10.007.
- [15] Ickeringill M, Shehabi Y, Adamson H, et al. Dexmedetomidine infusion without loading dose in surgical patients requiring mechanical ventilation: haemodynamic effects and efficacy [J]. *Anaesth Intensive Care*, 2004, 32 (6): 741-745.
- [16] Reardon DP, Anger KE, Adams CD, et al. Role of dexmedetomidine in adults in the intensive care unit: an update [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2013, 70 (9): 767-777. DOI: 10.2146/ajhp120211.
- [17] Mo Y, Zimmermann AE. Role of dexmedetomidine for the prevention and treatment of delirium in intensive care unit patients [J]. *Ann Pharmacother*, 2013, 47 (6): 869-876. DOI: 10.1345/aph.1AR708.
- [18] 郝江, 罗积慎, 翁奇, 等. 右美托咪定与异丙酚对颅脑创伤患者  $\beta$ -内啡肽水平的影响及镇静疗效对比研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25 (6): 373-376. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.06.014.  
Hao J, Luo JS, Weng Q, et al. Effects of dexmedetomidine on sedation and  $\beta$ -endorphin in traumatic brain injury: a comparative study with propofol [J]. *Chin Crit Care Med*, 2013, 25 (6): 373-376. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.06.014.
- [19] Dasta JF, Kane-Gill SL, Pencina M, et al. A cost-minimization analysis of dexmedetomidine compared with midazolam for long-term sedation in the intensive care unit [J]. *Crit Care Med*, 2010, 38 (2): 497-503. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181bc81e9.
- [20] Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials [J]. *JAMA*, 2012, 307 (11): 1151-1160. DOI: 10.1001/jama.2012.304.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] Shehabi Y, Bellomo R, Mehta S, et al. Intensive care sedation: the past, present and the future [J]. *Crit Care*, 2013, 17 (3): 322. DOI: 10.1186/cc12679.
- [24] Candiotti KA, Gan TJ, Young C, et al. A randomized, open-label study of the safety and tolerability of fospropofol for patients requiring intubation and mechanical ventilation in the intensive care unit [J]. *Anesth Analg*, 2011, 113 (3): 550-556. DOI: 10.1213/ANE.0b013e31821d7faf.
- [25] Honey BL, Benefield RJ, Miller JL, et al. Alpha2-receptor agonists for treatment and prevention of iatrogenic opioid abstinence syndrome in critically ill patients [J]. *Ann Pharmacother*, 2009, 43 (9): 1506-1511. DOI: 10.1345/aph.1M161.
- [26] Al-Qadheeb NS, Roberts RJ, Griffin R, et al. Impact of enteral methadone on the ability to wean off continuously infused opioids in critically ill, mechanically ventilated adults: a case-control study [J]. *Ann Pharmacother*, 2012, 46 (9): 1160-1166. DOI: 10.1345/aph.1R132.
- [27] 马朋林. 正确理解与合理实施浅镇静策略 [M] // 中华医学会. 重症医学 2014. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 331-334.  
Ma PL. Correct understanding and reasonable implementation of light sedation strategy [M] // Chinese Medicine Association. Year book of critical care medicine: 2014. Beijing: People's Medical Publishing House, 2014: 331-334.

(收稿日期: 2015-09-01)

(本文编辑: 保健媛, 李银平)

## • 科研新闻速递 •

### p38 丝裂素活化蛋白激酶抑制剂 Dilmapiomod (度马莫得)

#### 用于防治严重创伤合并急性呼吸窘迫综合征患者的安全性:

#### 一项 II 期剂量递增试验结果分析

目前尚无对急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 预防和治疗的药物方案。早期炎症失调很可能对 ARDS 的发展和预后产生重要的影响。p38 丝裂素活化蛋白激酶 (p38MAPK) 是多种炎性介质参与的急性器官功能障碍的关键调节因子, 是一类新兴细胞因子抑制类抗炎药物作用的靶点。一些临床前研究结果显示, p38MAPK 抑制剂能够减轻胰腺炎和烧伤后引起的肺损伤。为此, 美国的研究人员进行了一项 II 期多中心随机双盲安慰剂对照平行试验, 以评估一种新型 p38MAPK 抑制剂 Dilmapiomod (度马莫得) 用于损伤程度评分 > 16 分、存在 ARDS 发生风险患者 (排除颅脑外伤患者) 的疗效。研究人员将受试者随机分为 4 个独立的队列, 分别静脉输注不同剂量的 Dilmapiomod 4 h 或 24 h (连续 3 d) 或给予安慰剂治疗。结果显示: 该研究共纳入 77 例患者, 尽管危重患者中出现不良事件的情况较为普遍, 但总体来说患者对 Dilmapiomod 的耐受性良好, 均未出现临床相关的安全性问题。药代动力学模型显示, 给予高剂量 Dilmapiomod (10 mg) 并连续输注超过 24 h 的给药方案可以达到最佳的血药浓度, 且 C-反应蛋白、白细胞介素 (IL-6、IL-8) 和可溶性肿瘤坏死因子受体 1 (sTNFR1) 的差异在高剂量组与安慰剂组间最大。虽然该研究并未特别针对 ARDS 进行评价, 但 ARDS 的发生率较低 (2.6%, 2/77)。研究人员据此得出结论: 新型 p38MAPK 抑制剂 Dilmapiomod 的耐受性良好, 值得进行更大规模的临床试验以进一步评估其在 ARDS 和其他器官损伤中的预防作用。

罗红敏, 编译自《*Crit Care Med*》, 2015, 43 (9): 1859-1869