

自发性颅内出血术后早期应用 短期深镇静策略的随机对照研究

王助衡 史春芝 孙立平 郭清华 乔薇 周冠华

102600 北京,首都医科大学大兴教学医院重症医学科

通讯作者:王助衡, Email: 1147070617@qq.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.11.009

【摘要】 **目的** 评价短期深镇静策略治疗自发性颅内出血(ICH)术后患者的有效性和安全性。**方法** 采用前瞻性随机对照平行研究方法,选择2015年12月至2016年11月首都医科大学大兴教学医院住院治疗的自发性ICH且接受开颅手术的成年患者,按随机数字表法将患者分为短期深镇静组和轻中度镇静组。所有患者采用舒芬太尼作为术后镇痛药物、咪达唑仑作为术后镇静药物。轻中度镇静组给予患者负荷量咪达唑仑0.05~0.10 mg/kg,以轻度或中度镇静[Richmond镇静-躁动量表(RASS)评分-2~1分]为镇静目标;短期深镇静组给予患者负荷量咪达唑仑0.1~0.2 mg/kg,以深镇静(RASS评分-4~-3分)为镇静目标,持续时间不超过12 h。记录两组患者术后镇静情况、血压变化、实验室指标、残余血肿及临床结局。**结果** 研究期间共入选自发性ICH患者183例,排除年龄>65岁、合并休克、术前格拉斯哥昏迷评分(GCS)为3分的患者,最终106例患者纳入分析。短期深镇静组和轻中度镇静组各53例。轻中度镇静组有4例患者因再出血而再次接受手术,短期深镇静组无再出血发生,两组差异有统计学意义($\chi^2=4.000, P=0.045$);且短期深镇静组接受气管切开的患者较轻中度镇静组明显减少(9例比21例, $P<0.05$)。与轻中度镇静组比较,短期深镇静组患者术后12 h内RASS评分较低[分:4 h为-4(-4, -2)比-2(-3, -1), 8 h为-4(-4, -2)比-1(-2, 0), 12 h为-3(-4, -2)比0(-2, 1), 均 $P<0.01$],且患者突发躁动的次数显著减少[次:1(0, 1)比3(2, 3), $P<0.01$],术后镇静持续时间明显延长[h:14.0(8.3, 20.8)比8.9(3.4, 15.3), $P<0.05$]。短期深镇静组术后12 h内收缩压(SBP)和舒张压(DBP)均较轻中度镇静组显著降低[SBP(mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa):136.8±30.5比149.1±33.5, DBP(mmHg):85.0(70.8, 102.3)比89.0(69.2, 116.7), 均 $P<0.05$]。两组患者术后24 h动脉血气分析、血常规、凝血功能指标差异均无统计学意义。与轻中度镇静组比较,短期深镇静组术后2、7、14 d残余血肿量显著减少(mL:2 d为16.4±15.6比38.2±22.2, 7 d为9.6±8.7比20.6±18.6, 14 d为1.2±1.0比4.4±3.6, 均 $P<0.05$);且3个月死亡患者显著减少(5例比13例),3个月预后良好患者明显增多(39例比12例, 均 $P<0.05$)。**结论** 短期深镇静策略可减少自发性ICH患者相关不良事件的发生,改善预后,用于术后早期镇静治疗安全有效。

【关键词】 颅内出血,自发性; 镇静; 病死率

基金项目:北京市职工创新工作室科技项目(20147028);北京市大兴区科技计划项目(2016-17-32)

Short-term deep sedation strategy in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: a randomized controlled trial Wang Zhuoheng, Shi Chunzhi, Sun Liping, Guo Qinghua, Qiao Wei, Zhou Guanhua

Department of Critical Care Medicine, Daxing Teaching Hospital of Capital Medical University, Beijing 102600, China

Corresponding author: Wang Zhuoheng, Email: 1147070617@qq.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the efficacy and safety of short-term deep sedation strategy in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage (ICH) after surgery. **Methods** A perspective, randomized, parallel-group study was conducted. Adult patients with spontaneous ICH and undergoing craniotomy admitted to Daxing Teaching Hospital of Capital Medical University from December 2015 to November 2016 were enrolled. The patients who received surgery were randomly divided into a short-term deep sedation and a slight and middle sedation group. Sufentanil was used as an analgesic drug in all patients and midazolam was used as a sedative after the operation. The patients in the slight and middle sedation group received midazolam 0.05-0.10 mg/kg with a goal of mild sedation [Richmond agitation and sedation scale (RASS) score of -2-1]. The patients in the short-term deep sedation group received midazolam 0.1-0.2 mg/kg with a goal of deep sedation (RASS score of -4 to -3) and a duration of no more than 12 hours. Postoperative sedation, blood pressure changes, laboratory indexes, residual hematoma and clinical outcomes were recorded in two groups. **Results** During the study, a total of 183 patients with spontaneous ICH were collected, excluding who was older than 65 years, with shock, and with preoperative Glasgow coma score (GCS) of 3. 106 patients were enrolled in this study, and 53 patients were assigned to the short-term deep sedation group and slight and middle sedation group, respectively. In the slight and middle sedation group, 4 patients received reoperation because of repeated hemorrhage and no patient operated repeatedly in the short-term deep sedation group, and there was a significant difference between the two groups ($\chi^2 = 4.000, P = 0.045$). The number of patients undergoing tracheotomy in the short-term deep sedation group was significantly lower than that in the slight and middle sedation group (9 cases vs. 21 cases,

$P < 0.05$). RASS score within 12 hours after operation of the patients in the short-term deep sedation group was lower than that in slight and middle sedation group [$-4 (-4, -2)$ vs. $-2 (-3, -1)$ at 4 hours, $-4 (-4, -2)$ vs. $-1 (-2, 0)$ at 8 hours, $-3 (-4, -2)$ vs. $0 (-2, 1)$ at 12 hours, all $P < 0.01$], sudden restlessness was significantly reduced [times: 1 (0, 1) vs. 3 (2, 3), $P < 0.01$], and postoperative sedation duration was significantly prolonged [hours: 14.0 (8.3, 20.8) vs. 8.9 (3.4, 15.3), $P < 0.05$]. Systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) within 12 hours after operation in the short-term deep sedation group were significantly lower than those of the slight and middle sedation group [SBP (mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa): 136.8 ± 30.5 vs. 149.1 ± 33.5 , DBP (mmHg): 85.0 (70.8, 102.3) vs. 89.0 (69.2, 116.7), both $P < 0.05$]. There were no significant differences in the arterial blood gas, routine blood test or coagulation function between the two groups at 24 hours after operation. The volume of residual hematoma at 2, 7 and 14 days after operation in the short-term deep sedation group was significantly decreased as compared with slight and middle sedation group (mL: 16.4 ± 15.6 vs. 38.2 ± 22.2 at 2 days, 9.6 ± 8.7 vs. 20.6 ± 18.6 at 7 days, 1.2 ± 1.0 vs. 4.4 ± 3.6 at 14 days, all $P < 0.05$), number of deaths in 3 months were significantly less (5 cases vs. 13 cases), and the patients with favorable prognosis were increased significantly (39 cases vs. 12 cases, both $P < 0.05$). **Conclusion** The study results showed that short-term deep sedation strategy after surgery can reduce the incidence of adverse events and improve the prognosis of patients with spontaneous ICH, so it is safe and effective.

【Key words】 Intracerebral hemorrhage, spontaneous; Sedation; Mortality

Fund program: Beijing Municipal Staff Innovation Studio Science and Technology Project (20147028); Daxing District Science and Technology Planning Project in Beijing (2016-17-32)

自发性颅内出血(ICH)患者治疗过程中发生躁动和谵妄非常普遍^[1-3]。因此,通过镇静镇痛治疗来减少躁动和谵妄的发生就成为 ICH 患者治疗方案中非常重要的内容。目前尚无临床工作指南或诊疗规范对自发性 ICH 患者的镇痛镇静治疗提出统一的推荐意见,通常是按照重症患者的镇静指南实施,镇静治疗的目标是轻度和中度镇静^[4-6]。在临床实践中,由于自发性 ICH 患者的认知能力和行为控制能力均严重受损,因此,轻度和中度镇静并不能有效减少此类患者躁动和谵妄的发生^[7-8]。本研究旨在评价给予自发性 ICH 术后患者短期深镇静治疗的有效性和安全性,同时采取优化措施来控制与深镇静相关的不良事件和并发症的发生。

1 资料和方法

1.1 研究对象:采用前瞻性随机对照平行研究方法,选择 2015 年 12 月至 2016 年 11 月首都医科大学大兴教学医院住院患者。

1.1.1 纳入标准:主要诊断为自发性 ICH 且接受开颅手术的成年患者,不包括接受单独钻孔血肿穿刺引流或脑室引流的患者。ICH 且接受开颅手术的适应证:幕上出血 > 30 mL;幕下出血 > 10 mL;瞳孔不等大;中线移位 > 1 cm;意识恶化。

1.1.2 排除标准:① 年龄 > 65 岁;② 术前出现休克需要应用血管活性药物;③ 术前格拉斯哥昏迷评分(GCS)为 3 分;④ 术前诊断为呼吸衰竭且需要机械通气;⑤ 术后需要应用肌松剂治疗。

1.1.3 剔除标准:① 中途要求退出研究;② 拒绝接受镇静治疗。

1.1.4 伦理学:本研究符合医院伦理学标准,经医

院伦理委员会批准(审批号:KY2015-11-007)并接受其监督,所有纳入的患者家属都签署了书面的知情同意书。

1.2 患者随机分组及隐藏:将所有患者按 1:1 比例生成的随机数字表分配到轻中度镇静组和短期深镇静组。产生随机分配序列和确定受试对象合格性(被纳入)的工作由 2 名研究人员分别完成;产生和保存随机分配序列的人员不参与试验。产生的随机分配序列被放入按顺序编码、密封、不透光的信封中。当研究人员确定受试对象的合格性后,按顺序拆开信封并将受试对象分配到相应的试验组。

1.3 干预措施:所有患者术后即转入重症医学科(ICU),采用舒芬太尼作为术后镇痛药物、咪达唑仑作为术后镇静药物,术后不应用肌松剂。所有患者接受固定剂量的舒芬太尼 $0.2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,咪达唑仑输入剂量基于 Richmond 镇静-躁动量表(RASS)评分^[9-10]进行滴定调整。轻中度镇静组给予患者负荷量咪达唑仑 $0.05 \sim 0.10$ mg/kg 后,滴定调整咪达唑仑的泵入剂量以维持 RASS 评分在 $-2 \sim -1$ 分。短期深镇静组给予患者负荷量咪达唑仑 $0.1 \sim 0.2$ mg/kg,之后滴定调整咪达唑仑的泵入剂量以维持 RASS 评分在 $-4 \sim -3$ 分^[10],持续时间不超过 12 h。所有患者的镇静治疗均持续到术后次日 08:00;术后 24 h 内对所有患者进行 RASS 评分,4 h 1 次。

1.4 其他治疗措施:对于血压升高的患者,给予盐酸乌拉地尔或硝普钠持续泵入,使收缩压(SBP)和舒张压(DBP)分别控制在 160 mmHg 和 90 mmHg 以下(1 mmHg=0.133 kPa)。给予机械通气治疗,直到停止镇静治疗后患者自主呼吸完全恢复时撤离。

对于存在呼吸道梗阻或昏迷时间 >7 d 的患者给予气管切开。患者转出 ICU 的标准包括气道通畅、呼吸功能正常和血流动力学稳定。

1.5 数据收集: ① 一般资料: 记录患者年龄、性别、高血压病史、入院时主要诊断、纳入研究前接受的降压和抗血小板治疗。② 术前指标: 记录患者术前(入院时)意识状态、血压、GCS 评分、颅内血肿量(美国 GE 公司 Hispeed FX/I 64 排螺旋 CT 机计算)、自发性颅内出血评分量表(Hemphill ICH)评分^[11]。③ 术后指标: 记录患者术后 12 h 内 RASS 评分、突发躁动(RASS 评分 ≥ 3 分)^[10]次数、血压、接受降压治疗患者数、降压药物种类、需要气管切开患者数及 24 h 内血气分析、血常规、凝血功能指标。记录患者机械通气时间、ICU 住院时间、颅内残余血肿量、再出血和再次手术例数; 术后 2、7、14 d 头颅 CT 检查结果, 并计算颅内残余血肿量。血肿量减少定义为: 术后 2 d 残余血肿量较术前减少超过 30% 或 10 mL。再出血定义为: 术后 2 d 残余血肿量较术前无变化或增加。④ 预后指标: 呼吸机相关性肺炎(VAP)发生例数、术后 3 个月死亡例数和 3 个月改良 Rankins 评分(mRS, 0~3 分定义为预后良好, 4~5 分定义为预后不良)。VAP 的诊断参照《呼吸机相关性肺炎诊断、预防和治疗指南(2013)》的标准^[12]。

1.6 计算样本量: 以 3 个月预后作为主要终点指标。参照统计学模型(Post-hoc), 采用 PASS 11.0 软件计算样本量。满足 I 类错误低于 0.05(单侧), 检验效能不低于 0.8, 且假定研究过程中各种原因导致的数据缺失率为 5%, 两组分别需要纳入至少 52 例患者。

1.7 统计学方法: 采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。计量资料如符合正态分布以均数 ± 标准差

($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验; 如不符合正态分布以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$] 描述集中和离散趋势, 组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验(期望值 ≤ 5)。组间不同时间点的血压和 RASS 评分比较采用重复测量的方差分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况(表 1): 研究期间共入选自发性 ICH 患者 183 例, 排除 >65 岁 66 例, 合并休克 7 例、术前 GCS 评分为 3 分 4 例, 最终 106 例患者纳入分析; 其中男性 54 例、女性 52 例, 男女比例约为 1:1; 平均年龄(56.0 ± 7.1) 岁。短期深镇静组和轻中度镇静组患者均为 53 例; 两组患者性别、年龄、既往高血压病史、接受降压和抗血小板治疗、入院时主要诊断、心率、血压、GCS 评分、颅内血肿量以及 Hemphill ICH 评分等一般临床资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 说明两组基线资料均衡, 具有可比性。

2.2 手术和术后治疗情况(表 2): 轻中度镇静组 4 例患者因再出血而再次接受手术, 短期深镇静组无再出血发生, 两组差异有统计学意义($P < 0.05$); 且短期深镇静组接受气管切开的患者较轻中度镇静组明显减少($P < 0.05$)。两组入院至手术开始时间、手术持续时间、术后接受降压治疗和降压药物种类, 以及接受有创机械通气时间差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.3 术后镇静情况(表 3): 两组患者术后转入 ICU 即刻 RASS 评分比较差异无统计学意义, 短期深镇静组入 ICU 后 4、8、12 h RASS 评分均显著低于轻中度镇静组(均 $P < 0.01$); 且短期深镇静组术后

表 1 不同镇静方案两组自发性颅内出血(ICH)且接受开颅手术患者人口学和一般临床资料比较

组别	例数(例)	男性(例)	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	高血压病史(例)	脑血管病史(例)	降血压治疗(例)	抗血小板治疗(例)	昏迷(例)	就诊至住院时间[h, $M(Q_L, Q_U)$]	术前 GCS(分, $\bar{x} \pm s$)
轻中度镇静组	53	26	56.2 ± 7.3	45	25	43	34	45	2.4(1.7, 6.1)	6.41 ± 2.37
短期深镇静组	53	28	55.9 ± 7.0	46	27	41	36	43	2.3(1.4, 5.6)	6.32 ± 2.65
$\chi^2/t/Z$ 值		0.074	0.867	0.011	0.077	0.048	0.057	0.045	0.793	1.008
<i>P</i> 值		0.786	0.632	0.916	0.781	0.827	0.811	0.832	0.573	0.563

组别	例数(例)	入组时 SBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	入组时 DBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	入组时 HR(次/min, $\bar{x} \pm s$)	幕上血肿(例)	颅内血肿量(mL, $\bar{x} \pm s$)	破入脑室(例)	Hemphill ICH 评分[分, $M(Q_L, Q_U)$]	右侧颅内血肿(例)
轻中度镇静组	53	178.2 ± 29.6	109.7 ± 19.8	89.4 ± 14.5	52	55.3 ± 30.8	25	2(2, 3)	23
短期深镇静组	53	180.8 ± 32.2	112.3 ± 22.1	90.9 ± 13.2	51	58.0 ± 29.6	27	2(2, 3)	26
$t/\chi^2/Z$ 值		1.026	1.190	1.204	0.010	1.395	0.077	0.568	0.184
<i>P</i> 值		0.532	0.498	0.451	0.920	0.375	0.781	0.884	0.668

注: GCS 为格拉斯哥昏迷评分, SBP 为收缩压, DBP 为舒张压, HR 为心率, Hemphill ICH 为自发性颅内出血评分量表; 1 mmHg=0.133 kPa

12 h 内患者出现突发躁动的次数显著少于轻中度镇静组, 术后镇静持续时间较轻中度镇静组明显延长 (均 $P < 0.05$)。

2.4 术后血压情况 (表 4): 短期深镇静组术后 SBP 和 DBP 均较轻中度镇静组显著降低, 且短期深镇静组 SBP > 160 mmHg 和 DBP > 90 mmHg 的情况较轻中度镇静组明显减少 (均 $P < 0.05$)。

2.5 术后实验室检查结果 (表 5): 两组患者术后转入 ICU 即刻和 24 h 动脉血气分析、血常规、凝血功能指标结果比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

2.6 残余血肿量和临床结局 (表 6): 短期深镇静组术后 2、7、14 d 残余血肿量较轻中度镇静组明显减少 (均 $P < 0.05$); 且术后再出血、3 个月死亡患者明显减少, 3 个月预后良好患者显著增多 (均 $P < 0.05$)。

两组术后 24 h 残余血肿量减少、VAP 发生率和 ICU 住院时间差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

表 4 不同镇静方案两组自发性脑出血 (ICH) 且接受开颅手术患者术后血压的比较

组别	例数 (例)	术后血压 [mmHg, $M(Q_L, Q_U)$]	
		术后 SBP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	术后 DBP (mmHg, $M(Q_L, Q_U)$)
轻中度镇静组	53	149.1 \pm 33.5	89.0 (69.2, 116.7)
短期深镇静组	53	136.8 \pm 30.5	85.0 (70.8, 102.3)
t/Z 值		3.485	2.795
P 值		0.006	0.019
组别	例数 (例)	血压升高发生率 [% (例次 / 例次)]	
		SBP > 160 mmHg	DBP > 90 mmHg
轻中度镇静组	53	29.95 (189/631)	64.66 (408/631)
短期深镇静组	53	11.00 (69/627)	52.95 (332/627)
χ^2 值		56.969	6.568
P 值		0.000	0.010

注: SBP 为收缩压, DBP 为舒张压; 1 mmHg = 0.133 kPa

表 2 不同镇静方案两组自发性颅内出血 (ICH) 且接受开颅手术患者手术和术后治疗情况比较

组别	例数 (例)	入院至手术开始时间 (h, $\bar{x} \pm s$)	手术持续时间 (h, $\bar{x} \pm s$)	再次手术 (例)	降压治疗 (例)	降压药物 (例)		有创机械通气时间 (h, $\bar{x} \pm s$)	气管切开 (例)
						硝普钠	乌拉地尔		
轻中度镇静组	53	4.09 \pm 1.69	3.52 \pm 1.49	4	49	26	37	12.7 \pm 7.8	21
短期深镇静组	53	4.21 \pm 1.52	3.69 \pm 1.28	0	47	28	33	18.1 \pm 5.6	9
t/χ^2 值		0.598	0.654	4.000	0.042	0.074	0.229	1.857	4.800
P 值		0.873	0.732	0.045	0.838	0.786	0.632	0.175	0.028

表 3 不同镇静方案两组自发性颅内出血 (ICH) 且接受开颅手术患者术后镇静情况比较 [$M(Q_L, Q_U)$]

组别	例数 (例)	RASS 评分 (分)				突发躁动 (次)	术后镇静持续时间 (h)
		入 ICU 即刻	入 ICU 4 h	入 ICU 8 h	入 ICU 12 h		
轻中度镇静组	53	-4 (-4, -3)	-2 (-3, -1)	-1 (-2, 0)	0 (-2, 1)	3 (2, 3)	8.9 (3.4, 15.3)
短期深镇静组	53	-4 (-4, -2)	-4 (-4, -2)	-4 (-4, -2)	-3 (-4, -2)	1 (0, 1)	14.0 (8.3, 20.8)
Z 值		-1.029	4.157	4.986	3.982	5.117	3.124
P 值		0.304	0.000	0.000	0.000	0.000	0.012

注: RASS 为 Richmond 镇静 - 躁动量表, ICU 为重症医学科

表 5 不同镇静方案两组自发性颅内出血 (ICH) 且接受开颅手术患者术后 24 h 实验室结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	动脉血气			血常规			凝血功能	
		pH 值	PCO ₂ (mmHg)	PO ₂ (mmHg)	WBC ($\times 10^9/L$)	HGB (g/L)	PLT ($\times 10^9/L$)	PT (s)	APTT (s)
轻中度镇静组	53	7.38 \pm 0.14	39.4 \pm 5.3	95.6 \pm 7.1	8.96 \pm 0.74	115.3 \pm 9.8	115.2 \pm 12.7	10.9 \pm 2.3	38.6 \pm 4.5
短期深镇静组	53	7.39 \pm 0.11	38.9 \pm 4.7	94.2 \pm 9.3	9.02 \pm 0.69	113.8 \pm 7.6	120.5 \pm 11.9	11.7 \pm 1.9	40.4 \pm 7.5
t 值		0.464	0.497	0.514	0.501	0.486	0.491	0.509	0.537
P 值		0.996	0.953	0.937	0.949	0.972	0.959	0.943	0.897

注: PCO₂ 为血二氧化碳分压, PO₂ 为血氧分压, WBC 为白细胞计数, HGB 为血红蛋白, PLT 为血小板计数, PT 为凝血酶原时间, APTT 为活化部分凝血活酶时间; 1 mmHg = 0.133 kPa

表 6 不同镇静方案两组自发性颅内出血 (ICH) 且接受开颅手术患者术后残余血肿量和临床结局比较

组别	例数 (例)	残余血肿量 (mL, $\bar{x} \pm s$)			术后 24 h 残余血肿量减少 (例)	再出血 (例)	VAP (例)	3 个月死亡 (例)	3 个月预后良好 (例)	ICU 住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)
		术后 2 d	术后 7 d	术后 14 d						
轻中度镇静组	53	38.2 \pm 22.2	20.6 \pm 18.6	4.4 \pm 3.6	19	12	7	13	12	2.2 \pm 0.7
短期深镇静组	53	16.4 \pm 15.6	9.6 \pm 8.7	1.2 \pm 1.0	22	1	8	5	39	2.1 \pm 0.7
t/χ^2 值		2.231	2.618	3.147	0.220	9.308	0.067	5.258	14.294	0.892
P 值		0.032	0.013	0.007	0.639	0.002	0.796	0.021	0.000	0.597

注: VAP 为呼吸机相关性肺炎, ICU 为重症医学科

3 讨论

自发性 ICH 患者治疗过程中发生躁动和谵妄非常普遍,其原因包括脑功能受损、颅内压升高和医源性刺激(主要包括开颅手术、气管插管和机械通气)等。躁动和谵妄可导致氧消耗增加、过度的应激反应、颅内压升高、血压剧烈波动,从而增加再出血和血肿增大的风险,使脑功能进一步恶化^[3]。因此,通过镇痛镇静治疗来减少躁动和谵妄的发生是 ICH 患者治疗方案中的重要内容。目前对于自发性 ICH 患者给予镇痛镇静治疗的策略已广泛应用于临床实践当中^[4-5],然而到目前为止,尚无临床工作指南或诊疗规范对自发性 ICH 患者的镇痛镇静治疗提出统一的推荐意见。对于自发性 ICH 患者的镇痛镇静治疗通常是按照重症患者的镇静指南实施的。因此,自发性 ICH 患者的传统镇静治疗目标是轻度和中度镇静,而非深镇静^[4,6]。在临床实践中,由于自发性 ICH 患者的认知能力和行为控制能力均严重受损,因此轻度和中度镇静并不能有效减少此类患者躁动和谵妄的发生^[7-8]。对于已经处于中度镇静水平的自发性 ICH 患者,躁动的发生仍是非常普遍的现象,这种现象会引起血压和颅内压的剧烈波动,甚至导致患者总体病情迅速恶化。因此,对于自发性 ICH 患者,轻度和中度镇静可能是“镇静不足”,需要更深程度的镇静治疗。

本研究中采用短期深镇静策略有效加深了术后早期患者的镇静深度,使患者处于深镇静状态,即 RASS 评分 < -3 分。通过加深患者的镇静深度,使患者突发躁动次数的中位数由 3 次减少至 1 次,有效减少了术后早期躁动的发生。本研究还显示,无论是血压的绝对值还是出现高血压(SBP > 160 mmHg 或 DBP > 90 mmHg)次数,短期深镇静组均低于轻中度镇静组,虽然较深的镇静可影响血压,但更主要的原因可能是减少了患者躁动的发生。还有研究表明,处于镇静治疗中的患者被频繁唤醒可引起促肾上腺皮质激素和皮质醇水平升高,加剧血压波动,进而导致颅内压升高,加重脑损伤,并进一步指出,对于脑损伤患者,轻度和中度镇静可能并不理想^[13-14]。本研究结果证实,深镇静可有效减少突发躁动的发生,从而有利于 ICH 患者术后早期血压的平稳控制。

颅骨切除术后血肿或颅内出血血肿增大也是导致 ICH 患者术后颅内压以及血压升高的重要原因^[15-16]。有研究结果显示,早期降压治疗可以抑制 ICH 患者颅内血肿增大,最终改善临床预后^[17]。本

研究显示,两组患者术后早期接受的降压治疗相似,但短期深镇静组颅内血肿量较轻中度镇静组明显减少。虽然尚不能确定血压升高和血肿增大之间的因果关系,但可以确定二者具有密切联系,本研究中采用的镇静策略对这两者均产生了有益的影响。

本研究表明,短期深镇静组患者的临床结局优于轻中度镇静组。导致该结果的原因可能有两个方面的因素:首先,短期深镇静组术后 2、7、14 d 残余血肿量较轻中度镇静组显著减少,与较好的临床结局密切相关。Zuo 等^[18]的一项长期随访研究结果显示,术后血肿 < 3 mL 的患者表现出低水平的炎症反应和脑水肿,其临床结局明显优于术后血肿 > 5 mL 的患者。其次,短期深镇静组术后再出血的发生率显著低于轻中度镇静组。Morgenstern 等^[19]的研究显示,手术后再出血是导致 ICH 患者病情恶化、神经功能衰竭及死亡的主要因素。本研究中短期深镇静组只有 1 例患者发生再出血,显著少于轻中度镇静组的 12 例,提示短期深镇静策略可以通过减少再出血的发生而降低病死率,改善患者的预后。

本研究表明,短期深镇静组机械通气时间与轻中度镇静组虽无统计学差异,但有延长趋势。机械通气时间延长对患者的影响尚不确定:一方面,可能增加 VAP 的发生风险(本研究显示两组间无差异);另一方面,理论上可以为患者提供较充分的氧输送,减少与缺氧相关的不良事件。以重症患者为研究对象的研究显示,镇静过深会增加肌肉萎缩、肺炎、呼吸机依赖、血栓栓塞疾病、神经紧张、压力溃疡、谵妄等并发症的发生风险,并延长机械通气时间和 ICU 住院时间,最终对患者的预后产生不良影响,且这些不良事件与镇静的深度和持续时间有关^[4-7]。因此,本研究在实现深镇静的同时强调短期,将深镇静的持续时间控制在 12 h 以内,以减少与深镇静相关不良事件的发生风险。结果显示,两组 ICU 住院时间和 VAP 发生率无显著差异。因此,本研究采用的镇静治疗策略在安全性上是可以接受的。

本研究的不足之处:首先,由于技术和设备条件的限制,本研究没有评价不同镇静深度对颅内压和脑灌注影响的差异。其次,在评价术后降压治疗中没有纳入和评价预防性应用钙离子拮抗剂的情况。最后,由于对患者安全性的考虑未采用盲法。

综上,自发性 ICH 术后患者早期短期应用以深镇静为目标的镇静治疗策略有助于调控血压,减少再出血,改善预后,但远期效果还需长期随访证实。

参考文献

- [1] 王光胜, 王少丹, 周业庭, 等. 脓毒症相关性脑病是幕上脑出血患者发生院内昏迷的独立危险因素: 一项 261 例患者的回顾性队列研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28 (8): 723-728. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.08.011.
- Wang GS, Wang SD, Zhou YT, et al. Sepsis associated encephalopathy is an independently risk factor for nosocomial coma in patients with supratentorial intracerebral hemorrhage: a retrospective cohort study of 261 patients [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28 (8): 723-728. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.08.011.
- [2] Naidech AM, Beaumont JL, Rosenberg NF, et al. Intracerebral hemorrhage and delirium symptoms. Length of stay, function, and quality of life in a 114-patient cohort [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188 (11): 1331-1337. DOI: 10.1164/rccm.201307-1256OC.
- [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. Survey of the occurrence and identification of delirium in the intensive care unit [J]. Chin Crit Care Med, 2012, 24 (8): 493-494. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.08.013.
- [4] 宋瑞霞, 李俊艳, 董晨明, 等. 右美托咪定在 ICU 机械通气集束化治疗中的临床应用研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (10): 836-840. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.10.011.
- Song RX, Li JY, Dong CM, et al. A study of using dexmedetomidine in ventilator bundle treatment in an ICU [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (10): 836-840. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.10.011.
- [5] 翁云龙. 机械通气患者过度镇静与临床预后关系的回顾性队列研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22 (5): 508-512. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.05.014.
- Weng YL. The relationship between over sedation and clinical outcomes of patients under mechanical ventilation: a retrospective cohort study [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22 (5): 508-512. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.05.014.
- [6] 李志芹. 脑出血患者的急诊室救治与护理 [J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2013, 1 (5): 295-296. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2013.05.007.
- Li ZQ. The first aid and nursing for patients with cerebral hemorrhage in emergency medicine department [J/CD]. Pract J Organ Transplant (Electronic Version), 2013, 1 (5): 295-296. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2013.05.007.
- [7] 李玉伟, 王助衡, 孙立平, 等. 镇静深度对机械通气的重症患者远期预后的影响 [J]. 北京医学, 2016, 38 (6): 539-543. DOI: 10.15932/j.0253-9713.2016.6.014.
- Li YW, Wang ZH, Sun LP, et al. Effect of sedation depth on the long-term prognosis in mechanically ventilated critically ill adults [J]. Beijing Med J, 2016, 38 (6): 539-543. DOI: 10.15932/j.0253-9713.2016.6.014.
- [8] 魏雁虹, 杨广民, 谢凤. (1 → 3)-β-D-葡聚糖检测对深部真菌感染早期诊断的意义 [J]. 实用检验医师杂志, 2011, 3 (4): 220-222. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2011.04.007.
- Wei YH, Yang GM, Xie F. The meaning of (1 → 3)-β-D-glucan-detection in the early diagnosis of deep fungal infection [J]. Chin J Clin Pathol, 2011, 3 (4): 220-222. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2011.04.007.
- [9] Trivedi V, Iyer VN. Utility of the Richmond Agitation-Sedation Scale in evaluation of acute neurologic dysfunction in the intensive care unit [J]. J Thorac Dis, 2016, 8 (5): E292-294. DOI: 10.21037/jtd.2016.03.71.
- [10] Ely EW, Truman B, Shintani A, et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) [J]. JAMA, 2003, 289 (22): 2983-2991. DOI: 10.1001/jama.289.22.2983.
- [11] Hemphill JC, Bonovich DC, Besmertis L, et al. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage [J]. Stroke, 2001, 32 (4): 891-897.
- [12] 中华医学会重症医学分会. 呼吸机相关性肺炎诊断、预防和治疗指南 (2013) [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (4): 315. DOI: 10.3760/j.issn.1003-0603.2015.04.028.
- Chinese Society of Critical Care Medicine. Chinese guideline of ventilator associated pneumonia (2013) [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (4): 315. DOI: 10.3760/j.issn.1003-0603.2015.04.028.
- [13] Skoglund K, Hillered L, Purins K, et al. The neurological wake-up test does not alter cerebral energy metabolism and oxygenation in patients with severe traumatic brain injury [J]. Neurocrit Care, 2014, 20 (3): 413-426. DOI: 10.1007/s12028-013-9876-4.
- [14] 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 [J]. Crit Care, 2012, 16 (6): R226. DOI: 10.1186/cc11880.
- [15] 郑蓓蓓, 王迪芬, 付江泉. 右美托咪定与咪达唑仑在机械通气重症患者镇静治疗中的比较研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22 (3): 307-311. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.03.020.
- Zheng BB, Wang DF, Fu JQ. A comparison on sedative effects between dexmedetomidine and midazolam for severe patients undergoing mechanical ventilation in intensive care unit [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22 (3): 307-311. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.03.020.
- [16] Cong W, Zhongxin Z, Tianguai L, et al. Risk factors for rebleeding of aneurysmal subarachnoid hemorrhage based on the analysis of on-admission information [J]. Turk Neurosurg, 2012, 22 (6): 675-681. DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.5054-11.1.
- [17] Anderson CS, Huang Y, Arima H, et al. Effects of early intensive blood pressure-lowering treatment on the growth of hematoma and perihematomal edema in acute intracerebral hemorrhage: the Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT) [J]. Stroke, 2010, 41 (2): 307-312. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.561795.
- [18] Zuo Y, Cheng G, Gao DK, et al. Gross-total hematoma removal of hypertensive basal ganglia hemorrhages: a long-term follow-up [J]. J Neurosci Sci, 2009, 287 (1-2): 100-104. DOI: 10.1016/j.jns.2009.08.046.
- [19] Morgenstern LB, Demchuk AM, Kim DH, et al. Rebleeding leads to poor outcome in ultra-early craniotomy for intracerebral hemorrhage [J]. Neurology, 2001, 56 (10): 1294-1299.

(收稿日期: 2017-05-08)

• 科研新闻速递 •

快速全基因组测序在危重患儿诊断中的应用

近年来,人们对快速全基因组测序在危重患儿诊断中的应用进行了探讨,希望能替代目前一些费时、有创的诊断性检测。以往有回顾性研究表明,快速全基因组测序的诊断率可达 57%,但其研究对象都是一些被高度怀疑有遗传性疾病的患者。最近荷兰学者进行了一项前瞻性研究,旨在评估快速全基因组测序在危重患儿诊断中的临床应用前景。研究人员纳入了 23 例危重患儿 (年龄 < 12 个月),经过常规临床评估和相关检查后并不能得出明确诊断。通过快速全基因组测序筛查 3 426 个已知的疾病相关基因后,结果显示:共发现有 7 例患儿患有基因相关疾病 (占 30%),中位诊断时间为 12 (5, 23) d。研究人员在 EPG5 基因、RMND1 基因和 EIF2B5 基因中发现了复合杂合突变,在 KLHL41 基因、GFER 基因和 GLB1 基因中发现了纯合突变。另外,研究人员还在 1 例心肌病患儿中发现其 1p36.33p36.32 染色体微缺失。研究人员据此得出结论,快速全基因组测序结合拷贝数变异检测为危重患儿的快速诊断提供了新手段,其能对 30% 的危重患儿提供快速诊断,而这部分患儿应用常规的临床诊断方法难以确诊。

罗红敏, 编译自《Pediatrics》, 2017, 140 (4). pii : e20162854