

个性化镇静策略的演变进展

胡文静 窦清理

深圳市宝安区人民医院急诊科, 深圳 518100

通信作者: 窦清理, Email: douqingli@163.com

【摘要】 镇静镇痛策略是危重症患者治疗的重要组成部分,能够减少患者的不适感、焦虑及不良医疗意外的发生,使治疗措施得以安全有效地进行,进而改善患者预后。近年来,随着研究的不断深入,指导临床镇静镇痛治疗的理论与策略也逐步发生转变。从持续镇静到镇痛优先和轻度镇静模式的重大转变,再到建议使用丙泊酚和右美托咪定代替苯二氮草类药物,这一系列的转变显示了临床实践的进步。本文从镇静策略的演变、不同镇静剂临床应用效果比较、镇静与谵妄及睡眠、早期舒适化镇痛、最小化镇静和最大化人文关怀(eCASH)等方面对临床不同患者镇静方案的研究进行回顾,以期临床实践中镇静策略的个体化应用提供科学依据。

【关键词】 镇静; 镇痛; 危重症; 谵妄; 睡眠

基金项目: 深圳市宝安区人民医院重点专科院内立项项目(2022-3); 急救与创伤研究教育部重点实验室开放基金资助项目(KLET-202220)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20241029-00888

Evolution and progress of personalized sedation strategies

Hu Wenjing, Dou Qingli

Department of Emergency, People's Hospital of Shenzhen Bao'an District, Shenzhen 518100, China

Corresponding author: Dou Qingli, Email: douqingli@163.com

【Abstract】 Sedation and analgesia strategies are integral components of treatment for critically ill patients. They help to reduce discomfort and anxiety, minimize adverse medical events, enable safe and effective interventions, and ultimately improve patient outcomes. In recent years, with advancing research, the concepts and strategies guiding clinical sedation and analgesia have progressively evolved. Significant shifts have occurred, moving from continuous deep sedation to a model prioritizing analgesia and light sedation, and further to recommendations favoring the use of propofol and dexmedetomidine over benzodiazepines. This series of transitions demonstrates progress in clinical practice. This article will review research on sedation protocols for different patient populations, focusing on the evolution of sedation strategies, comparisons of clinical effects among different sedative agents, the relationships between sedation, delirium, and sleep, and the early comfort using analgesia, minimal sedatives and maximal humane care (eCASH) concept. The aim is to provide a scientific basis for the individualized sedation strategies in clinical practice.

【Key words】 Sedation; Analgesia; Critically ill; Delirium; Sleep

Fund program: Key Specialty Project Established within Shenzhen Bao'an District People's Hospital (2022-3); Open Gene Funding Project of Key Laboratory of Emergency and Trauma Research of Ministry of Education (KLET-202220)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20241029-00888

在危重症医学领域,镇静治疗作为一项重要的干预措施,广泛应用于重症监护病房(intensive care unit, ICU)。近年来随着研究的不断深入,指导临床镇静镇痛治疗的理论与策略也逐步发生转变。本文系统梳理镇静策略的演变历程,比较不同镇静剂的临床应用效果,探讨镇静在危重症与轻症患者中的临床影响及个体化应用策略,分析镇静药物对不同年龄段患者的差异,评估镇痛药物在重症患者中的镇静作用及其临床影响,并探讨镇静药物与危重症患者睡眠、谵妄的关系,以期临床实践中镇静治疗的个体化应用提供科学依据。

1 镇静策略的演变

1.1 每日镇静中断: 早期的研究主要集中于探讨持续镇静所带来的问题,如机械通气时间、ICU 住院时间和总住院时间延长^[1-4]。随着对持续镇静相关不良事件的认知增强, Kress 等^[5]于 2000 年首次提出了“每日唤醒”的概念,并报告这种方法能够缩短机械通气时间和 ICU 住院时间。随后,

2002 年修订的重症患者镇静、镇痛和肌松剂临床实践指南提出,建议通过每日中断镇静来减少镇静剂负剂量^[6]。

尽管有指南的推荐,但随后开展的每日镇静中断相关研究的结果并不一致。一项在 4 个 ICU 中进行的纳入 336 例患者的镇静中断和自主呼吸试验显示,其主要结局指标 28 d 内机械通气时间、ICU 住院时间和 1 年病死率降低,28 d 病死率无显著升高^[7]。然而,该试验存在一定局限性,例如,患者入组时间较晚、镇静水平不具有可比性(对照组昏迷时间较长和深度镇静)以及无法解释的晚期病死率等。随后的研究也未能复制镇静中断所带来的益处^[8-10]。2012 年一项多中心随机试验中尽管使用了咪达唑仑和芬太尼作为主要镇静镇痛药物,但结果仍未显示镇静中断能缩短机械通气时间或 ICU 住院时间^[11]。2014 年的一项荟萃分析也强调,缺乏足够的证据支持镇静中断获益^[12]。这些发现表明在目前的镇静实践中,镇静中断对于镇静结果可能并不那么重要。

1.2 浅镇静:由于深度镇静可增加循环、呼吸、胃肠功能及免疫抑制,诱发谵妄、ICU 获得性衰弱(ICU-acquired weakness, ICU-AW)、深静脉血栓和褥疮等一系列不良事件^[13],浅镇静策略正在逐步被纳入多个临床实践镇静指南^[14-17]。

在实施浅镇静时,需要关注以下几个关键因素。首先,大部分关于镇静的试验并未详细报告危重症患者及疾病早期的镇静策略和深度,尤其是在机械通气开始的最初 48~72 h 内的数据尤为匮乏。目前报告早期镇静深度的相关研究指出,即使在强制实施浅镇静的情况下,大多数患者在开始机械通气后的 2~4 d 内仍处于深度镇静状态^[18-20]。这一观察结果表明,临床医生普遍认为在危重疾病的急性期深度镇静是必要的。其次,关于早期深度镇静与病死率关系的观察数据可能受选择偏倚的影响^[3,21-22]。1 项纳入 8 个随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究和 18 个队列研究的 Meta 分析结果表明,在机械通气危重患者的队列研究中,浅镇静可以缩短机械通气时间、ICU 住院时间和总住院时间,并减少呼吸机相关性肺炎(ventilator associated pneumonia, VAP)的发生;但在该 Meta 分析所包含的 RCT 研究中,浅镇静对谵妄、机械通气时间和住院病死率无显著影响^[23]。浅镇静的获益主要来自低质量证据的观察性研究,可能存在偏倚和混杂因素的影响,因此,解读这些数据时需格外谨慎。此外,只有少数随机临床试验对比了危重患者的浅镇静与深度镇静^[24-25],但这些试验都有明显的局限性,如样本量不足、研究人群同质性高以及观察周期短等,这使得浅镇静的推荐证据等级较低。

尽管如此,一些镇静领域的权威人士、指南制定者以及主流 ICU 医生依然推崇浅镇静策略^[14-18],他们坚信浅镇静对大部分患者总是有益的,但不恰当的镇静深度可能对疾病的进展及预后造成不利影响^[26]。神经重症患者专家共识提出,在强烈怀疑神经重症患者存在颅内高压等器官功能不稳定情况时,不应进行浅镇静;待器官功能趋于稳定后,可考虑由深镇静向浅镇静过渡^[27]。2023 年《成人呼吸危重症患者镇痛镇静管理及相关问题专家共识》^[28]指出,对于呼吸危重症患者,建议实施以治疗目标为导向的镇静策略,根据疾病的类型、阶段以及器官功能状态个体化选择镇静深度,并动态评估,随时调整镇静深度(弱推荐,中级证据质量)。

1.3 无镇静:遵循“应始终针对所有患者进行浅镇静”的主题,Strom 等^[29]进行了一项单中心无镇静剂的随机试验,这种“无镇静”策略主要是用吗啡和氟哌啶醇替代镇静剂,本质上是现有镇痛镇静策略的替代方案。该试验结果显示,与标准镇静方案(包括镇静中断)相比,“无镇静”方案可显著缩短机械通气时间、ICU 住院时间和总住院时间;然而,该研究存在样本量小、标准治疗组在随机分组后 48 h 加入了咪达唑仑,以及排除了 48 h 内死亡或拔管患者等局限性^[29]。

为进一步明确能否从“无镇静”策略中获益,Olsen 等^[30]发起一项多中心 RCT 以评估“无镇静”策略效益,但未能复制单中心试验的结果^[29]。该试验结果显示,“无镇静”策略对主要或任何次要结局都无明显改善,此外,无镇静组中发

生躁动、意外拔管和并发症的情况更多^[30]。为进一步探索危重症患者能否从“无镇静”策略中获益,Eikermann 等^[31]提出采用多模式、以患者为中心的症状控制替代 ICU 镇静策略,研究结果显示,该策略可缩短机械通气时间、ICU 住院时间及总住院时间,减少认知功能障碍,并改善出院时的功能活动性。

1.4 早期活动:在一项观察性队列研究中,Bailey 等^[32]通过评估机械通气时间超过 4 d 的患者早期体力活动的潜在可行性和安全性,发现早期活动可减少 ICU-AW,且其相关不良事件发生率低于 1%。Schweickert 等^[33]的研究评估了早期体力活动和专业治疗对机械通气重症患者的影响,结果显示,与标准治疗组相比,早期体力活动和专业治疗组患者在出院时的独立功能恢复更好,谵妄持续时间更短,且缩短了呼吸机使用天数。另一项多中心 RCT 结果显示,早期活动组的主要结局指标(手术活动度评分)和次要结局指标(出院时功能独立性)均有所改善,对患者病死率无明显影响^[34]。

多项系统评价和 Meta 分析显示,早期活动可以降低 ICU-AW、深静脉血栓和呼吸机相关肺炎的发生率,缩短机械通气时间、ICU 住院时间和总住院时间,并改善肺储备功能及出院时肌肉力量,提高患者生活质量^[35-37]。然而,有研究指出,ICU 新冠病毒感染患者早期运动与住院时间或病死率之间无明显关联^[38]。这些发现提示需要进一步开展多中心随机试验来评估危重症患者早期运动的安全性和有效性,然后再广泛应用于临床实践并在实践指南中推荐。

2 不同镇静剂临床应用效果比较

随着苯二氮䓬类药物的潜在替代镇静剂丙泊酚和右美托咪定在 ICU 机械通气患者中的使用增加^[39-40],以及 ICU 患者中谵妄的高发病率^[41],一系列镇静剂相关的比较试验应运而生。

在一项双盲 RCT 中,纳入 106 例机械通气时间超过 24 h 的成人患者,结果显示,与劳拉西泮相比,右美托咪定显著延长了患者的存活天数,减少了昏迷和谵妄的发生,使接受治疗的患者在目标镇静状态下停留的时间更长^[42]。随后一项全球性的多中心双盲 RCT 纳入 375 例机械通气时间超过 24 h 的成人患者,比较了咪达唑仑与右美托咪定的效果,结果显示,右美托咪定降低了谵妄的发生率,并缩短了拔管时间,但更可能引起心动过缓^[43]。另外两项在机械通气时间超过 24 h 的成人患者中进行的平行双盲 RCT,比较了丙泊酚与右美托咪定以及咪达唑仑与右美托咪定的效果,结果表明,与咪达唑仑相比,右美托咪定缩短了机械通气时间,但与丙泊酚相比则不然;与咪达唑仑或丙泊酚相比,接受右美托咪定治疗的患者互动性更强;然而,右美托咪定组也观察到更多不良事件,例如心动过缓和低血压^[44]。陈显峰等^[45]的研究显示,右美托咪定可能是通过依赖于 Toll 样受体 4(Toll like receptor 4, TLR4)/髓样分化因子 88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)/c-Jun 氨基端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)信号途径,减轻脓毒症合并急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)患者肺损伤时的炎症反应。

虽然这些试验为双盲和多中心试验,但并未对病死率进行检验,并且由于样本量不足,无法进行有意义的亚组分析或评估治疗效果的异质性分析。尽管如此,这些试验仍一致建议,ICU 机械通气患者使用丙泊酚和右美托咪定作为首选镇静剂,而不是苯二氮草类药物^[16,46]。

对 ICU 接受机械通气的患者行镇静治疗是一种普遍存在的干预措施,就像液体和抗菌药物管理一样。目前已经进行了评估常见 ICU 干预措施的大规模试验^[16,47-48],但仍缺乏评估不同镇静剂对危重症患者影响的试验。

3 镇静在危重症与轻症患者中的临床影响及个体化应用策略

镇静治疗在危重症医学领域占据重要地位,其目的在于通过药物干预降低患者的应激反应,维持内环境稳定,同时保障诊疗操作的顺利进行。镇静策略的选择应紧密结合患者的临床状况和治疗目标,实施个体化的镇静方案,并在治疗过程中不断进行动态评估与调整,以确保患者处于最优的镇静深度^[49]。

对于处于急性应激期且器官功能不稳定的危重症患者,深度镇静是首选策略。深度镇静可有效降低患者的代谢率和氧耗,从而减轻组织缺氧,降低气道阻力,改善肺顺应性,并减少人机对抗带来的肺损伤。此外,深度镇静还有助于缩短机械通气时间和 ICU 住院时间,提高患者的生存率和生活质量^[50]。相对而言,对于器官功能相对稳定、处于疾病恢复期的轻症患者,浅镇静则更为适宜。浅镇静能够在保证患者舒适度的同时,减少镇静药物带来的不良反应,如呼吸抑制、血流动力学不稳定等,并有助于促进患者的早期康复^[51]。

在镇静药物的选择上,苯二氮草类、丙泊酚及右美托咪定是 ICU 常用的药物。有研究表明,对于病情较轻、需要机械通气的成人患者,ICU 住院初期大剂量使用丙泊酚是安全的,且对 6 个月病死率、ICU 住院时间或总住院时间、出院去向及气管切开数无显著影响^[52]。另一项纳入 16 个 RCT 的 Meta 分析显示,危重症患者使用丙泊酚进行中长期镇静可显著缩短机械通气时间和 ICU 住院时间,改善患者预后^[53]。然而,另一项关于神经 ICU 机械通气患者的研究表明,单用环泊酚组低血压持续时间较丙泊酚组明显缩短,且与单用镇静方案相比,联用镇静方案对循环稳定性的影响更大^[54]。

因此,目前对于不同患者镇静剂的使用尚无统一标准。这主要是由于患者的个体差异、病情严重程度以及合并症等因素都会影响镇静药物的选择和镇静深度的调控。因此,在实际工作中,医生应根据患者的具体情况制定个体化的镇静策略,选择合适的镇静药物,并在治疗过程中不断进行评估和调整,以确保患者能够获得最佳的镇静效果。

4 镇静药物对不同年龄段患者中的差异

年龄作为一个重要的生理因素,对药物的药效动力学和药代动力学产生显著影响,这在镇静剂的应用中尤为明显。老年患者因常伴随多种合并症且病情较重,对镇痛、镇静和抗精神药物的敏感性增高,同时清除率降低,导致药效增强,不良反应发生风险上升。相比之下,年轻患者可能需要更高剂量的镇痛、镇静剂以达到相同的治疗效果,但这同时也可

能增加某些药物的不良反应发生风险。

一项涉及 3 904 例有创机械通气危重症患者的 RCT 研究根据年龄将患者分为年轻组(<65 岁)与老年组(≥65 岁),研究结果显示,对于老年患者,早期使用右美托咪定进行镇静治疗能够显著降低 90 d 病死率,减少昏迷和谵妄的发生,并缩短呼吸机使用时间;然而,在年轻患者中,早期使用右美托咪定镇静却显著增加了患者的病死率,并导致谵妄和昏迷的风险上升,同时延长了呼吸机使用时间^[55]。值得注意的是,右美托咪定在不同年龄段患者中的病死率存在显著的异质性。为进一步探究其原因,研究者进行了二次队列分析,结果显示,在联合使用右美托咪定和丙泊酚进行镇静的年轻患者中,优先增加丙泊酚的剂量能够有效降低 90 d 病死率。相反,增加右美托咪定的剂量可能增加病死率^[56]。此外,一项针对 60 例危重症老年患者的 RCT 研究结果显示,丙泊酚能够显著提高老年危重症患者的镇静效果,与对照组相比,丙泊酚组患者的镇静满意时间〔即 Richmond 躁动-镇静评分(Richmond agitation-sedation scale, RASS)达到 -1 分〕和停药后苏醒时间均显著缩短,早期精神量表评分显著升高^[57]。另一项涉及 101 例急诊科患者的回顾性研究指出,与 18~64 岁的患者相比,≥65 岁的患者基于总体质量的丙泊酚需求量显著减少^[58]。

综上所述,不同年龄段患者对镇静药物的药效动力学和药代动力学存在显著差异。当前研究普遍认为,在相同体质量下,老年患者所需的镇静药物剂量较年轻患者低。然而,目前关于年龄对镇静药物药效学及药代学机制的研究仍相对有限,未来需要更多的体内外实验进一步探索该领域,以期在临床实践中镇静药物的个性化使用提供更加充分的依据。

5 镇痛药物在重症患者中的镇静作用及其临床影响

ICU 内的患者常经历中度至重度疼痛,特别是在接受各种治疗操作时。据研究统计,安静状态下,重症患者中重度疼痛的发生率为 33%~51%,而在接受治疗时,这一比例及疼痛严重程度均会显著增加。有效的镇痛策略对于减少患者的不适感、缓解焦虑情绪、预防不良医疗事件的发生至关重要,同时也有助于保障治疗措施安全有效地实施,从而改善患者的临床预后^[59]。

目前,阿片类药物在镇痛治疗中占据主导地位。特别是芬太尼和吗啡,这两种药物在机械通气危重症患者的镇痛镇静治疗中应用广泛。有研究表明,高达 81%^[60]和 72%^[61]的机械通气患者分别接受了芬太尼和吗啡作为镇痛药物。一项在两个成人 ICU 中进行的纳入 681 例机械通气成人患者的随机交叉试验结果显示,与吗啡组相比,芬太尼组在第 28 天时的中位呼吸机使用天数显著缩短^[62]。这一发现提示芬太尼在缩短机械通气时间方面具有潜在优势。此外,对于 ICU 机械通气患者,镇痛药物的剂量需求随年龄增长而降低,这一趋势在芬太尼和吗啡的使用中均得到体现^[63]。这一发现提示,在临床实践中可能需要根据患者的年龄来调整镇痛药物的剂量,以确保治疗的安全性和有效性。闫琦和冯艺^[64]使用警觉/镇静观察评分(observer's assessment of

alertness/sedation scale, OAA/S) 比较芬太尼及其衍生物(如舒芬太尼和瑞芬太尼)的镇静效果,结果显示,在镇静效应上,舒芬太尼表现最为显著,其次是瑞芬太尼,而芬太尼相对较弱。这一发现为临床选择镇痛药物提供了有益的参考,同时也提示不同阿片类药物在镇静效果上可能存在差异。有研究表明,有效的镇痛治疗可减少镇静药物用量,从而降低危重症患者谵妄的发生率,缩短机械通气时间和 ICU 住院时间^[65]。另一项关于不同镇痛镇静方案对危重患者肠内营养实施的影响的研究表明,在咪达唑仑镇静的基础上应用芬太尼和瑞芬太尼镇痛的镇痛镇静方案可显著减少咪达唑仑用量;此外,该研究还表明,芬太尼易导致危重患者胃肠道功能障碍,可明显延缓胃肠道功能的恢复,影响肠内营养的实施,而瑞芬太尼的影响较小^[66]。

综上所述,镇痛药物在重症患者的治疗中发挥着重要作用。未来的研究应进一步探讨不同镇痛药物的镇静效果、安全性及最佳用药策略,以期为临床实践提供更有力的支持。

6 镇静药物与危重症患者的睡眠:影响与考量

危重症患者的睡眠模式通常显著紊乱,表现为昼夜节律的失调、部分或完全的睡眠剥夺,以及睡眠结构的显著改变。具体而言,患者睡眠呈碎片化,睡眠潜伏期延长,觉醒次数增加,导致整体睡眠效率显著下降。此外,非快速眼动睡眠(non-rapid eye movement sleep, NREM)的 1 期和 2 期的睡眠时间显著延长,而 NREM 的 3 期和快速眼动睡眠(rapid eye movement sleep, REM)的睡眠时间则显著缩短或几乎消失^[28]。这种睡眠质量的下降主要归因于患者的基线因素,如年龄增长、共病条件、长期的睡眠问题,以及 ICU 本身的因素,如疾病的严重程度、环境噪音、疼痛、光照强度、与护理相关的活动干扰^[67]。这种持续的睡眠剥夺状态不仅影响患者的恢复,还可能增加谵妄和 ICU 综合征的发生风险^[6]。

过去的研究曾主张使用镇静剂来改善患者的睡眠状况,其中右美托咪定和褪黑素被证实能延长危重症患者的睡眠时间并改善其睡眠结构^[68]。有研究进一步表明,夜间连续使用右美托咪定能有效延长患者的总睡眠时间并提升睡眠质量;与接受气管插管机械通气的患者相比,未插管患者的睡眠结构得到了更为显著的优化,特别是在 NREM 的 2 期和 3 期^[69]。然而,有研究证实,丙泊酚和苯二氮草类药物因抑制 REM 睡眠阶段,可能导致患者的睡眠模式进一步恶化^[70-71]。

目前尚无明确证据表明镇静药物能够显著改善 ICU 患者的睡眠质量。最新的临床指南也未就这一问题给出明确的用药建议^[28]。综上所述,当考虑使用镇静药物来改善危重症患者的睡眠时,应持谨慎态度,并充分考虑其潜在的风险与益处。未来的研究需进一步探索有效的药物干预策略,以改善 ICU 患者的睡眠质量。

7 镇静策略与谵妄:危重症患者的治疗考量

谵妄是一种以注意力和认知功能急性障碍为主要特征的急性脑功能障碍,是 ICU 患者认知功能障碍和死亡的独立危险因素^[72]。已有研究证实,恰当有效的镇静策略可减少谵妄发生,改善患者预后^[72]。一项纳入 25 个研究的网状

Meta 分析结果显示,程序性镇静策略对 ICU 机械通气患者谵妄预防效果最佳,其次为目标导向性镇静策略^[73]。

不同镇静剂也会对谵妄产生不同影响。其中,多项研究表明右美托咪定可降低 ICU 患者谵妄的发病率^[42-43]。另外,已有研究证明,与氟哌啶醇相比,右美托咪定可缩短外科 ICU 重症患者因谵妄而插管的机械通气时间,对治疗谵妄更有益^[74];但使用右美托咪定预防术后谵妄是无效的^[75]。一项纳入 77 个随机研究(超过 11 000 例患者)的荟萃分析及系统评价明确证实,右美托咪定可减少机械通气患者谵妄的发生,并缩短 ICU 住院时间^[76]。另有研究表明,苯二氮草类药物是导致老年住院患者急性谵妄最常见的药物^[77]。一项纳入 2 088 例 ICU 肺炎患者的多中心队列研究结果显示,使用苯二氮草类药物可使重症新冠病毒感染患者谵妄发病率增加 59%^[78]。

综上所述,在选择镇静药物时需考虑其对谵妄的影响及其他潜在不良反应,目前仍需进行更多的多中心 RCT 研究,以进一步明确各类药物对谵妄的作用。同时,非药物治疗策略在预防及治疗高危 ICU 人群的谵妄方面也应得到更多的关注和研究。通过综合应用药物治疗和非药物治疗策略,期待为危重症患者提供更加精准和有效的治疗方案^[79-80]。

8 eCASH 理念

早期舒适化镇痛、最小化镇静和最大化人文关怀(early comfort using analgesia, minimal sedatives and maximal humane care, eCASH)理念^[81]于 2016 年由欧洲重症监护医学会首次提出。eCASH 理念是基于镇痛,采用最低剂量的镇静药物,给予足够的人文关怀以达到患者从早期就持续舒适的镇静镇痛策略,被视为疼痛、躁动、谵妄(pain, agitation and delirium, PAD)集束化模式的衍生型策略。该理念自提出以来得到了高度认可和广泛应用,目前主要应用于重症患者的护理。熊梅凤等^[82]的研究显示,eCASH 模式能明显改善行连续性肾脏替代治疗重症患者的负性情绪,提高其舒适度并减少相关不良事件风险的发生。郭昆等^[83]的研究表明,实施以 eCASH 理念指导的舒适化镇痛镇静方案可缩短 ICU 机械通气患者治疗时间,降低不良事件发生风险,减少镇静药物用量。赵先美等^[84]在镇痛的基础上以右美托咪定为主要镇静药物,并遵照 eCASH 理念提倡的目标导向式滴定给药,结果显示,观察组机械通气时间和 ICU 住院天数短于对照组。

9 结 论

综上所述,镇静治疗在危重症医学中具有重要意义。通过个体化的镇静策略和动态评估调整,可以有效维持患者的内环境稳定,提高诊疗效果,改善患者的预后和生活质量。未来研究应进一步关注镇静药物的长期影响、不同患者群体的适宜镇静策略以及镇静治疗与其他治疗手段的联合应用等问题。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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. DOI: 10.1378/chest.114.2.541.

- [2] 曹莉, 韦妍飞, 刘燕, 等. 每日唤醒镇静策略对机械通气患者记忆的影响[J]. 广西医科大学学报, 2013, 30 (1): 76-78. DOI: 10.3969/j.issn.1005-930X.2013.01.023.
- [3] Sedation Practice in Intensive Care Evaluation (SPICE) Study Group investigators. 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.
- [4] 郑盼盼, 章敏, 田小玲, 等. 每日唤醒对机械通气镇痛镇静患者谵妄干预作用的研究[J]. 护士进修杂志, 2016, (2): 102-106. DOI: 10.16821/j.cnki.hsjx.2016.02.003.
- [5] Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, et al. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342 (20): 1471-1477. DOI: 10.1056/NEJM200005183422002.
- [6] Task Force of the American College of Critical Care Medicine of the Society of Critical Care Medicine, the American Society of Health-System Pharmacists, American College of Chest Physicians. Sedation, analgesia, and neuromuscular blockade of the critically ill adult: revised clinical practice guidelines for 2002 [J]. *Crit Care Med*, 2002, 30 (1): 117-118. DOI: 10.1097/00003246-200201000-00019.
- [7] Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (awakening and breathing controlled trial): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2008, 371 (9607): 126-134. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60105-1.
- [8] Carson SS, Kress JP, Rodgers JE, et al. A randomized trial of intermittent lorazepam versus propofol with daily interruption in mechanically ventilated patients [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34 (5): 1326-1332. DOI: 10.1097/01.CCM.0000215513.63207.7F.
- [9] Elliott R, McKinley S, Aitken LM, et al. The effect of an algorithm-based sedation guideline on the duration of mechanical ventilation in an Australian intensive care unit [J]. *Intensive Care Med*, 2006, 32 (10): 1506-1514. DOI: 10.1007/s00134-006-0309-0.
- [10] de Wit M, Gennings C, Jenvey WI, et al. Randomized trial comparing daily interruption of sedation and nursing-implemented sedation algorithm in medical intensive care unit patients [J]. *Crit Care*, 2008, 12 (3): R70. DOI: 10.1186/cc6908.
- [11] SLEAP Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. 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.
- [12] Burry L, Rose L, McCullagh JJ, et al. Daily sedation interruption versus no daily sedation interruption for critically ill adult patients requiring invasive mechanical ventilation [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 2014 (7): CD009176. DOI: 10.1002/14651858.CD009176.pub2.
- [13] Price DR, Mikkelsen ME, Umscheid CA, et al. Neuromuscular blocking agents and neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Crit Care Med*, 2016, 44 (11): 2070-2078. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001839.
- [14] Martin J, Heymann A, Basell K, et al. Evidence and consensus-based German guidelines for the management of analgesia, sedation and delirium in intensive care: short version [J]. *Ger Med Sci*, 2010, 8: Doc02. DOI: 10.3205/0000091.
- [15] ATS/CHEST Ad Hoc Committee on Liberation from Mechanical Ventilation in Adults. An official American Thoracic Society/American College of Chest Physicians clinical practice guideline: liberation from mechanical ventilation in critically ill adults. Rehabilitation protocols, ventilator liberation protocols, and cuff leak tests [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195 (1): 120-133. DOI: 10.1164/rccm.201610-2075ST.
- [16] Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46 (9): e825-e873. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003299.
- [17] Lang J. Appraisal of clinical practice guideline: clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU [J]. *J Physiother*, 2022, 68 (4): 282. DOI: 10.1016/j.jphys.2022.08.005.
- [18] National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network. Early neuromuscular blockade in the acute respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380 (21): 1997-2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1901686.
- [19] Nassar AP Jr, Zampieri FG, Salluh JJ, et al. Organizational factors associated with target sedation on the first 48 h of mechanical ventilation: an analysis of checklist-ICU database [J]. *Crit Care*, 2019, 23 (1): 34. DOI: 10.1186/s13054-019-2323-y.
- [20] ANZICS Clinical Trials Group and the SPICE III Investigators. Early sedation with dexmedetomidine in critically ill patients [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380 (26): 2506-2517. DOI: 10.1056/NEJMoa1904710.
- [21] Sedation Practice in Intensive Care Evaluation (SPICE) Study Investigators, ANZICS Clinical Trials Group. 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.
- [22] Balzer F, Weiß B, Kumpf O, et al. Early deep sedation is associated with decreased in-hospital and two-year follow-up survival [J]. *Crit Care*, 2015, 19 (1): 197. DOI: 10.1186/s13054-015-0929-2.
- [23] Aitken LM, Kydonaki K, Blackwood B, et al. Inconsistent relationship between depth of sedation and intensive care outcome: systematic review and meta-analysis [J]. *Thorax*, 2021, 76 (11): 1089-1098. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216098.
- [24] Finkelman JD. Randomized trial of light versus deep sedation on mental health after critical illness [J]. *Crit Care Med*, 2010, 38 (1): 349, author reply 349-350. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181e30cbe.
- [25] Hyun DG, Ahn JH, Gil HY, et al. Longitudinal trajectories of sedation level and clinical outcomes in patients who are mechanically ventilated based on a group-based trajectory model: a prospective, multicentre, longitudinal and observational study in Korea [J]. *BMJ Open*, 2023, 13 (6): e072628. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-072628.
- [26] 刘绪龙, 王丽杰. 镇静深度与危重症患儿预后的关系[J]. 中国临床研究, 2022, 35 (12): 1754-1757. DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.12.027.
- [27] 国家神经系统疾病医疗质量控制中心神经重症亚专业工作组, 中国病理生理学会危重病医学专业委员会, 《神经重症患者镇痛镇静治疗中国专家共识》工作组. 神经重症患者镇痛镇静治疗中国专家共识(2023)[J]. 中华危重病急救医学, 2023, 35 (9): 897-918. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230731-00568.
- [28] 中华医学会呼吸病学分会, 中国医师协会呼吸医师分会危重症医学专家组. 成人呼吸危重症患者镇痛镇静管理及相关问题专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2023, 46 (12): 1162-1175. DOI: 10.3760/cma.j.cn12147-20230901-00123.
- [29] Strom T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial [J]. *Lancet*, 2010, 375 (9713): 475-480. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)62072-9.
- [30] Olsen HT, Nedergaard HK, Strom T, et al. Nonsedation or light sedation in critically ill, mechanically ventilated patients [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (12): 1103-1111. DOI: 10.1056/NEJMoa1906759.
- [31] Eikermann M, Needham DM, Devlin JW. Multimodal, patient-centred symptom control: a strategy to replace sedation in the ICU [J]. *Lancet Respir Med*, 2023, 11 (6): 506-509. DOI: 10.1016/S2213-2600(23)00141-8.
- [32] Bailey P, Thomsen GE, Spuhler VJ, et al. Early activity is feasible and safe in respiratory failure patients [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35 (1): 139-145. DOI: 10.1097/01.CCM.0000251130.69568.87.
- [33] Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2009, 373 (9678): 1874-1882. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60658-9.
- [34] International Early SOMS-guided Mobilization Research Initiative. Early, goal-directed mobilisation in the surgical intensive care unit: a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2016, 388 (10052): 1377-1388. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31637-3.
- [35] Zang K, Chen BB, Wang M, et al. The effect of early mobilization in critically ill patients: a meta-analysis [J]. *Nurs Crit Care*, 2020, 25 (6): 360-367. DOI: 10.1111/nicc.12455.
- [36] Monsees J, Moore Z, Patton D, et al. A systematic review of the effect of early mobilisation on length of stay for adults in the intensive care unit [J]. *Nurs Crit Care*, 2023, 28 (4): 499-509. DOI: 10.1111/nicc.12785.
- [37] Daum N, Drewniok N, Bald A, et al. Early mobilisation within 72 hours after admission of critically ill patients in the intensive care unit: a systematic review with network meta-analysis [J]. *Intensive Crit Care Nurs*, 2024, 80: 103573. DOI: 10.1016/j.iccn.2023.103573.
- [38] ESICM UNITE COVID Investigators. Early mobilisation in critically ill COVID-19 patients: a subanalysis of the ESICM-initiated UNITE-COVID observational study [J]. *Ann Intensive Care*, 2023, 13 (1): 112. DOI: 10.1186/s13613-023-01201-1.
- [39] DaHLIA Investigators, Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Effect of dexmedetomidine added to standard care on ventilator-free time in patients with agitated delirium: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2016, 315 (14): 1460-1468. DOI: 10.1001/jama.2016.2707. Erratum in: *JAMA*, 2016, 316 (7): 775. DOI: 10.1001/jama.2016.9458.
- [40] Moore JPR, Shehabi Y, Reade MC, et al. Stress response during early sedation with dexmedetomidine compared with usual-care in ventilated critically ill patients [J]. *Crit Care*, 2022, 26 (1): 359. DOI: 10.1186/s13054-022-04237-0.
- [41] Kwizera A, Nakibuuka J, Ssemogerere L, et al. Incidence and risk factors for delirium among mechanically ventilated patients

- in an african intensive care setting: an observational multicenter study [J]. Crit Care Res Pract, 2015, 2015: 491780. DOI: 10.1155/2015/491780.
- [42] 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.
- [43] SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group. 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.
- [44] GUIDE Group. Dexmedetomidine vs other sedatives in critically ill mechanically ventilated adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials [J]. Intensive Care Med, 2022, 48 (7): 811–840. DOI: 10.1007/s00134-022-06712-2.
- [45] 陈显峰, 胡军涛, 张驰, 等. 右美托咪定镇静对脓毒症并发 ARDS 患者肺保护作用的研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30 (2): 151–155. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.02.011.
- [46] Moller MH, Alhazzani W, Lewis K, et al. Use of dexmedetomidine for sedation in mechanically ventilated adult ICU patients: a rapid practice guideline [J]. Intensive Care Med, 2022, 48 (7): 801–810. DOI: 10.1007/s00134-022-06660-x.
- [47] Raghunathan K, Shaw A. Hydroxyethyl starch or saline in intensive care [J]. N Engl J Med, 2013, 368 (8): 774–775. DOI: 10.1056/NEJMc1215977.
- [48] ADRENAL Trial Investigators, the Australian-New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock [J]. N Engl J Med, 2018, 378 (9): 797–808. DOI: 10.1056/NEJMoa1705835.
- [49] 杨杰, 康焰. 镇静对机械通气患者呼吸功能的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29 (9): 857–860. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.09.019.
- [50] Torbic H, Krishnan S, Harnegie MP, et al. Neuromuscular blocking agents for ARDS: a systematic review and Meta-analysis [J]. Respir Care, 2021, 66 (1): 120–128. DOI: 10.4187/respcare.07849.
- [51] Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU [J]. Crit Care Med, 2018, 46 (9): e825–e873. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003299.
- [52] Slingerland-Boot R, Kummerow M, Arbous SM, et al. Association between first-week propofol administration and long-term outcomes of critically ill mechanically ventilated patients: a retrospective cohort study [J]. Clin Nutr, 2024, 43 (1): 42–51. DOI: 10.1016/j.clnu.2023.10.029.
- [53] Ho KM, Ng JY. The use of propofol for medium and long-term sedation in critically ill adult patients: a meta-analysis [J]. Intensive Care Med, 2008, 34 (11): 1969–1979. DOI: 10.1007/s00134-008-1186-5.
- [54] 梁勇, 邹宇, 白杨, 等. 不同镇静方案对神经重症患者循环稳定性的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2023, 30 (4): 476–479. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.04.018.
- [55] SPICE III Study Investigators. Early sedation with dexmedetomidine in ventilated critically ill patients and heterogeneity of treatment effect in the SPICE III randomised controlled trial [J]. Intensive Care Med, 2021, 47 (4): 455–466. DOI: 10.1007/s00134-021-06356-8.
- [56] SPICE III Study Investigators. Dexmedetomidine and propofol sedation in critically ill patients and dose-associated 90-day mortality: a secondary cohort analysis of a randomized controlled trial (SPICE III) [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2023, 207 (7): 876–886. DOI: 10.1164/rccm.202206-1208OC.
- [57] 肖德君, 丙泊酚与咪达唑仑用于老年机械通气患者中镇静效果的研究 [J]. 广东化工, 2022, 49 (23): 62–63, 75. DOI: 10.3969/j.issn.1007-1865.2022.23.020.
- [58] Wells ME, Barnes RM, Caporossi J, et al. The influence of age on propofol dosing requirements during procedural sedation in the emergency department [J]. Adv Emerg Nurs J, 2021, 43 (4): 255–264. DOI: 10.1097/TME.0000000000000371.
- [59] 中华医学会重症医学分会. 中国成人 ICU 镇痛和镇静治疗指南 [J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30 (6): 497–514. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.06.001.
- [60] ANZICS Clinical Trials Group, the SPICE III Investigators. Early sedation with dexmedetomidine in critically ill patients [J]. N Engl J Med, 2019, 380 (26): 2506–2517. DOI: 10.1056/NEJMoa1904710.
- [61] Duprey MS, Dijkstra-Kersten SMA, Zaal IJ, et al. Opioid use increases the risk of delirium in critically ill adults independently of pain [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2021, 204 (5): 566–572. DOI: 10.1164/rccm.202010-37940C.
- [62] Casamento AJ, Serpa Neto A, Young M, et al. A phase II cluster-randomized crossover trial of fentanyl versus morphine for analgesation in mechanically ventilated patients [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2021, 204 (11): 1286–1294. DOI: 10.1164/rccm.202106-15150C.
- [63] Casamento A, Ghosh A, Neto AS, et al. The effect of age on clinical dose equivalency of fentanyl and morphine analgesation in mechanically ventilated patients: findings from the ANALGESIC trial [J]. Aust Crit Care, 2024, 37 (2): 236–243. DOI: 10.1016/j.aucc.2023.07.001.
- [64] 闫琦, 冯艺. 等效镇痛剂量瑞芬太尼、舒芬太尼和芬太尼的镇静效应和不良反应的比较 [J]. 中华麻醉学杂志, 2012, 32 (7): 853–856. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2012.07.022.
- [65] 吕杰, 刘丹, 安友仲, 等. 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 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (10): 845–849. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.10.013.
- [66] 吕杰, 王永慧, 王慧霞, 等. 不同镇痛镇静方案对危重症患者肠内营养实施的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2023, 30 (1): 70–74. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.01.015.
- [67] Honarmand K, Rafay H, Le J, et al. A systematic review of risk factors for sleep disruption in critically ill adults [J]. Crit Care Med, 2020, 48 (7): 1066–1074. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004405.
- [68] Heavner MS, Louzon PR, Gorman EF, et al. A rapid systematic review of pharmacologic sleep promotion modalities in the intensive care unit [J]. J Intensive Care Med, 2024, 39 (1): 28–43. DOI: 10.1177/08850666231186747.
- [69] Gavino L, Willaredt M, Chicche JD, et al. Alpha-2 adrenoreceptor agonists for the intensive care physician [J]. Rev Med Suisse, 2023, 19 (825): 872–877. DOI: 10.53738/REVME.2023.19.825.872.
- [70] Bourne RS, Mills GH. Sleep disruption in critically ill patients—pharmacological considerations [J]. Anaesthesia, 2004, 59 (4): 374–384. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2004.03664.x.
- [71] Kondili E, Alexopoulou C, Xirouchaki N, et al. Effects of propofol on sleep quality in mechanically ventilated critically ill patients: a physiological study [J]. Intensive Care Med, 2012, 38 (10): 1640–1646. DOI: 10.1007/s00134-012-2623-z.
- [72] Wilcox ME, Girard TD, Hough CL. Delirium and long term cognition in critically ill patients [J]. BMJ, 2021, 373: n1007. DOI: 10.1136/bmj.n1007.
- [73] 刘嘉龙, 郭文超, 滕娇, 等. 不同镇静策略对 ICU 机械通气病人谵妄影响的网状 Meta 分析 [J]. 循证护理, 2023, 9 (19): 3421–3427. DOI: 10.12102/j.issn.2095-8668.2023.19.001.
- [74] Reade MC, O'Sullivan K, Bates S, et al. Dexmedetomidine vs. haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomised open-label trial [J]. Crit Care, 2009, 13 (3): R75. DOI: 10.1186/cc7890.
- [75] Sun Y, Jiang M, Ji Y, et al. Impact of postoperative dexmedetomidine infusion on incidence of delirium in elderly patients undergoing major elective noncardiac surgery: a randomized clinical trial [J]. Drug Des Devel Ther, 2023, 17: 2897–2898. DOI: 10.2147/DDDT.S441017.
- [76] GUIDE group. Dexmedetomidine vs other sedatives in critically ill mechanically ventilated adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials [J]. Intensive Care Med, 2022, 48 (7): 811–840. DOI: 10.1007/s00134-022-06712-2.
- [77] Wilcox ME, Girard TD, Hough CL. Delirium and long term cognition in critically ill patients [J]. BMJ, 2021, 373: n1007. DOI: 10.1136/bmj.n1007.
- [78] COVID-19 Intensive Care International Study Group. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study [J]. Lancet Respir Med, 2021, 9 (3): 239–250. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30552-X. Erratum in: Lancet Respir Med, 2021, 9 (3): e29. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00047-3.
- [79] Abrahá I, Trotta F, Rimland JM, et al. Efficacy of non-pharmacological interventions to prevent and treat delirium in older patients: a systematic overview. The SENATOR project ONTOP Series [J]. PLoS One, 2015, 10 (6): e0123090. DOI: 10.1371/journal.pone.0123090.
- [80] Hipp DM, Ely EW. Pharmacological and nonpharmacological management of delirium in critically ill patients [J]. Neurotherapeutics, 2012, 9 (1): 158–175. DOI: 10.1007/s13311-011-0102-9.
- [81] Vincent JL, Shehabi Y, Walsh TS, et al. Comfort and patient-centred care without excessive sedation: the eCASH concept [J]. Intensive Care Med, 2016, 42 (6): 962–971. DOI: 10.1007/s00134-016-4297-4.
- [82] 熊海凤, 陈彩花, 庄海燕, 等. eCASH 模式对重症连续肾脏替代治疗患者负性情绪及相关不良事件风险的影响 [J]. 中国实用护理杂志, 2022, 38 (3): 186–191. DOI: 10.3760/cma.j.cn211501-20210430-01280.
- [83] 郭昆, 张红英, 彭四萍. 每日唤醒与舒适化镇痛镇静两种方案在 ICU 机械通气患者中的应用比较 [J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30 (10): 950–952. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.10.009.
- [84] 赵先美, 叶曼, 李知音, 等. eCASH 理念运用于 ICU 机械通气患者镇静镇痛管理的效果评价 [J]. 中国护理管理, 2018, 18 (4): 533–537. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2018.04.022.

(收稿日期: 2024-10-29)

(本文编辑: 张耘菲)