

右美托咪定减少重症加强治疗病房谵妄发生率及延长谵妄出现时间的研究

郭晋平 冯顺易

(河北省沧州市中心医院急诊科, 河北 沧州 061001)

【摘要】目的 探讨右美托咪定(DEX)对重症加强治疗病房(ICU)患者谵妄发生率及出现时间的影响。**方法** 回顾性分析 2011 年 8 月至 2015 年 6 月河北省沧州市中心医院急诊 ICU 收治的 307 例患者。2011 年 8 月至 2013 年 7 月未应用 DEX 者为非 DEX 组(147 例), 2013 年 8 月至 2015 年 6 月应用 DEX 者为 DEX 组(160 例)。统计两组患者谵妄发生率及谵妄出现时间。**结果** DEX 组谵妄的发生率明显低于非 DEX 组(4.38% 比 10.89%, $P < 0.05$), DEX 组谵妄出现时间较非 DEX 组晚($d: 4.43 \pm 1.72$ 比 3.06 ± 1.00), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** DEX 能降低谵妄发生率并延长谵妄出现时间。

【关键词】 右美托咪定; 谵妄

谵妄是重症加强治疗病房(ICU)常见的并发症之一, 患者表现为思维和定向力障碍、觉醒-睡眠周期紊乱及精神行为异常等。谵妄常表现为两种类型: 活动增多型者易唤醒、多语、运动增多, 或刻板动作或反应敏捷、甚至出现攻击行为; 活动减少型者面部无表情、说话缓慢、运动迟缓、反应迟钝、精神萎靡, 此型表现常被忽视。研究发现, 谵妄具有严重的危害: ① 增加病死率: 谵妄状态对病死率的影响具有累积性, 谵妄状态每持续 1 d, 死亡的危险性就增加 10%。② 增加机械通气患者脱机困难: 谵妄常导致非计划性脱机拔管^[1], 而且导致计划性拔管的失败。③ 延长住院时间: ICU 患者发生谵妄后, 平均住院时间增加 10 d。④ 增加认知障碍的发生率: ICU 患者发生谵妄后, 只有 4% 的患者在出院时神经精神症状全部消失, 约 24% 遗留有长期认知障碍, 老年患者痴呆发生率显著高于未发生谵妄者。右美托咪定(DEX)能降低机械通气患者的谵妄发生率^[2-3], 缩短机械通气时间、拔管时间和 ICU 住院时间, 减少镇痛药物使用量, 降低 ICU 治疗费用, 对机械通气患者有明显治疗作用^[4-5], 但目前 DMX 对气管插管拔除后患者谵妄发生率及谵妄出现时间的影响尚缺乏报道, 本研究进行了相关研究, 报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例纳入和排除标准: ① 纳入标准: ICU 住院时间 > 2 d 或脱机拔管后患者; 基础认知功能良好; 患者或家属知情同意者。② 排除标准: 颅脑损伤导致的意识障碍, 肺性脑病, 精神病史, 痴呆, 智力低下, 不能够配合检查者。

1.2 病例分组及一般情况: 选择 2011 年 8 月至 2015 年 6 月河北省沧州市中心医院收治的 307 例患者。2011 年 8 月至 2013 年 7 月收治的 147 例未用 DEX 者为非 DEX 组; 2013 年 8 月至 2015 年 6 月收治的 160 例应用 DEX 者为 DEX 组, DEX 组中男性 95 例, 女性 65 例; 年龄 16~89 岁, 中位年龄 45.00(31.00)。非 DEX 组中男性 81 例, 女性 66 例; 年龄 10~87 岁, 中位年龄 45.00(32.50)。两组患者性别、年龄、急

性生理学与慢性健康状况评分系统 II(APACHE II)等比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$; 表 1), 有可比性。

表 1 两组患者临床资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 [岁, $M(Q_R)$]	APACHE II [分, $M(Q_R)$]
		男性	女性		
DEX 组	160	95	65	45.00(31.00)	14.00(5.00)
非 DEX 组	147	81	66	45.00(32.50)	14.00(6.00)

1.3 治疗方法: DEX 组给予 DEX $0.1 \sim 0.7 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, 使患者达到轻度镇静状态(Ramsay 评分 2~4 分)。非 DEX 组患者给予其他镇静药物或不用镇静药物。

1.4 观察指标: 观察 DEX 组和非 DEX 组谵妄发生率和出现时间。

1.5 谵妄评价标准: 根据目前广泛使用的重症监护谵妄筛查量表(ICDSC)及判断标准, ≥ 4 分提示有谵妄存在。

1.6 统计学方法: 使用 SPSS 13.0 统计软件处理数据。符合正态分布的计量资料以均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用 t 检验, 不符合正态分布的计量资料用中位数(四分位数)[$M(Q_R)$]表示; 采用非参数检验, 计数资料以率(例)表示, 采用 χ^2 检验; 采用 Kaplan-Meier 法分析谵妄出现时间; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组谵妄发生率的比较(表 2): DEX 组谵妄发生率明显低于非 DEX 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 两组谵妄发生率和出现时间比较

组别	例数 (例)	谵妄发生率 [% (例)]	谵妄出现时间 (d, $\bar{x} \pm s$)
DEX 组	160	4.38(7)	4.43 \pm 1.72
非 DEX 组	147	10.89(16) ^a	3.06 \pm 1.00 ^a

注: 与 DEX 组比较, ^a $P < 0.05$

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.02.022

通讯作者: 郭晋平, Email: guojinping6688@163.com

2.2 两组谵妄出现时间的比较(表 2): DEX 组谵妄出现时间较非 DEX 组晚,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 生存曲线分析(图 1): Kaplan-Meier 生存分析显示, DEX 组出现谵妄的平均时间为 4.0 d, 95% 可信区间(95%CI)为 3.04 ~ 4.96 d, 非 DEX 组出现谵妄的平均时间为 3.0 d, 95%CI 为 2.56 ~ 3.44 d, 说明应用 DEX 能够延长谵妄的出现时间(long-rank 检验, $P = 0.038$)。

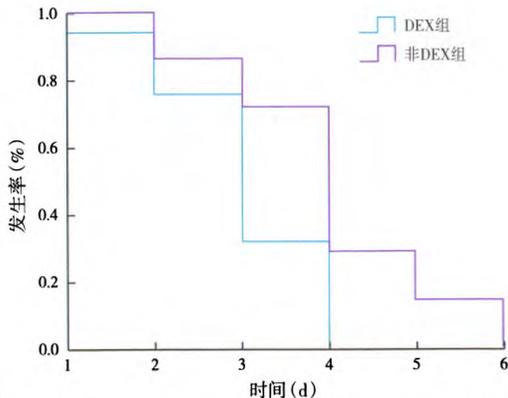


图 1 是否应用右美托咪定两组谵妄发生率的比较

3 讨论

谵妄是一种意识和注意力的障碍,伴有认知功能的改变或感知障碍,以急性起病和病情反复波动为特征,表现为注意力损害,记忆力、定向力损害,思维混乱,意识水平改变,睡眠-觉醒周期改变甚至颠倒,感知障碍,可伴有情感障碍。

ICU 谵妄是由于患者经历一系列打击后所致的一种中枢神经系统急性功能障碍, ICU 患者病情危重,常存在麻醉、缺氧、休克、感染、机械通气、营养不良、免疫力低下、高碳酸血症、疼痛、脱水、电解质紊乱、低血糖或高血糖、剥夺睡眠、长期卧床、活动减少、约束患者低蛋白血症、红细胞比容降低,贫血需多次输血及药物等多种致病因素^[6],加之环境的恐惧^[7],比普通病房患者更容易出现谵妄,表现为广泛的认知功能障碍和意识障碍^[8]。

外科病房术后患者谵妄发生率约为 10% ~ 51%, 其中心胸外科术后发生的风险较高。老年患者中术后一般有 15% ~ 53% 发生谵妄。有报道显示, ICU 患者中谵妄出现率高达 70%, 尤其是老年和机械通气的患者最为明显, 谵妄是影响患者预后的独立危险因素^[9]; 谵妄的出现可增加重症患者并发症, 如气管插管、深静脉置管、尿管、胸腹腔引流管等管路的脱出, 导致呼吸机脱机失败。有研究显示, 谵妄可以导致患者住院时间延长, 住院费用增加, 甚至使病死率增加 20% ~ 30%^[10]; 同时谵妄能影响预期的认知功能, 导致远期痴呆的风险增加^[11]。还有研究显示, 心脏术后发生谵妄的患者比未出现谵妄的患者术后 1 年内认知程度明显下降^[12], 而早期识别及干预能明显降低不良事件的出现^[13]。但约 43% 的患者难以被识别谵妄的出现尤其是早期谵妄的出现^[14], 多数患者要发展到严重的认知功能障碍才得以识别和干预; 活动减少型谵妄因表现为不易唤醒、反应迟钝、交流减少等, 活动增多型谵妄更难以识别, 预后更差。然而目

前对谵妄的评价主要由床旁护士进行, 其对谵妄的了解程度和关注度直接关系到谵妄的识别率和发生率。有调查发现, 护士对谵妄知识的掌握仅为 6.5%^[15], 即使是经过培训的护士对谵妄的识别率也不足 50%^[16]。此外, 无可靠的客观评估工具、认知状态改变呈波动性、医护人员和患者的互动及接触时间少等亦在谵妄发生发展中起重要作用。谵妄不仅识别率低, 精神科会诊的时间亦普遍存在延长的情况, 国外研究显示, 超过一半的患者在发病后 1 周内进行会诊^[17]。

中枢乙酰胆碱在维持意识及觉醒方面起着重要作用, 而谵妄患者的神经功能成像表现异常, 在临床上血清胆碱能活性与谵妄密切相关, 且两者存在量效关系。良好的镇静能保证 ICU 患者的治疗得以顺利进行, 但药物源性的谵妄占据很大比例, 如抗胆碱能药物(阿托品、东莨菪碱)、头孢类抗菌药物、组胺受体阻止剂、抗惊厥药物, 镇静催眠药(安定、麻醉药)等, 其中镇静药物被列为高危因素。苯二氮草类药物能抑制脑内神经递质 γ -氨基丁酸(GABA) 的含量, 降低意识水平, 缩短快动眼睡眠时相, 容易导致术后谵妄的发生, 尤其是劳拉西泮是谵妄发生的独立危险因素, 且咪唑安定亦有增加谵妄发生的可能^[7]。此外苯二氮草类药物的另外一个风险是呼吸抑制, 一旦呼吸抑制必将增加气管插管的发生率。氟哌啶醇是美国精神病学会推荐的一线药物, 在临床中也最为常用, 但是存在 QT 间期延长、尖端扭转室速等心律失常和椎体外系不良反应等的风险, 需要谨慎应用。

DEX 是一种新型的 $\alpha 2$ 受体激动剂, 其作用靶点为突触前后的 $\alpha 2$ 受体, 而 $\alpha 2$ 受体分布最为密集的地方是脑干部位的蓝斑区域, 蓝斑是大脑内负责调解觉醒与睡眠的关键部位, 又是下行延髓-脊髓去甲肾上腺素能通路的起源, 其在伤害性神经递质的调控中起重要作用, DEX 与蓝斑部位的 $\alpha 2$ 受体结合后, 通过调节负责产生觉醒的神经元基质的活性来产生睡眠作用, 其镇静作用相比于传统的镇静药物(如丙泊酚及咪达唑仑等)具有保持觉醒系统活性的镇静优势, 表现为“可以唤醒的镇静”, 通过脑电波研究表明, 其镇静作用模拟了自然睡眠状态, 容易被唤醒。有研究显示, 与以 GABA 受体为靶点的镇静方案相比, 对进行机械通气的内外科 ICU 患者, DEX 更易达到镇静目的, 并缩短谵妄和昏迷时间; 其与咪达唑仑相比, 缩短机械通气时间 1.6 d, 同时气管再插管率降低了 5.8%^[18], 并可降低住院费用^[19]。同时 DEX 具有极低的呼吸抑制出现率, 在其最大推荐剂量的 5 ~ 10 倍时仍保持良好的自主呼吸, 其呼吸抑制方面主要表现为轻度的分钟通气量降低, 但呼吸抑制程度较气体镇静药物明显减轻, 与阿片类药物同时应用时无呼吸抑制的协调作用^[20]。有研究指出, DEX 在维持适当镇静的同时, 不产生呼吸抑制, 减弱拔管时的高动力生理反应, 对于谵妄患者撤机可能是一个理想选择^[21]。此外, DEX 在镇静的同时保留了良好的血流动力学相对稳定性^[22-24], 对血压的影响与剂量和输注速度相关, 低剂量时具有降压作用, 中高剂量时因降低交感神经张力而引起血压下降, 同时反射性地引起心率减慢。对慢性阻塞性肺疾病(COPD) 的患者进行研究发现, DEX 对即使存在高碳酸血症仍无明显的呼吸抑制作用, 可

辅助镇静治疗哮喘持续状态的患者且效果良好^[25]。Meta 分析显示, DEX 作为围手术期及 ICU 镇静用药, 可降低神经认知障碍风险^[26]。

DEX 预防谵妄的机制尚不明确, 可能的理论有: ① 减少抗胆碱药物及镇静镇痛药物的应用: 阿片类及苯二氮草类药物是谵妄发生的主要危险因素, 且抗胆碱能药物能够加重谵妄的程度。② 作用位点相关: 机制可能是 DEX 作用位点不在大脑皮质, 而在蓝斑, 也因此而产生类似于自然睡眠状态, 且可以唤醒。③ 改善中枢神经系统氧代谢及应激反应: 各种原因引起的脑氧供不足, 可能导致术后或苏醒期谵妄或躁动发生率增加, 其原因是释放胆碱能递质的神经原对缺氧特别敏感。此外, 在应激原的作用下, 器官功能紊乱与代谢变化[如儿茶酚胺(CA)、糖皮质激素、急性期蛋白(AAP)、热休克蛋白(HSP)等]增加, 而 DEX 能降低颅脑外伤患者围手术期的脑部氧代谢^[27]及颅脑术后的应激反应^[28]。④ 抗交感神经活性: DEX 作用于脑和脊髓的 α_2 肾上腺素能受体, 抑制神经元放电及交感活动的效应, 降低循环中 CA 的含量, 其交感神经活性降低具有减轻躯体不适、减少交感神经系统的过度兴奋、改善患者睡眠、诱导遗忘、消除痛痛的记忆、减轻焦虑和躁动、降低代谢率、减少氧耗、减轻器官代谢负担等重要作用。对一项用热或电刺激痛的试验模型研究发现, DEX 能减轻疼痛引起的不愉快情感。⑤ 潜在的中枢神经系统功能: DEX 具有神经保护功能, 能够减轻实验动物短暂性整体或局部脑缺血后的神经损伤, 推测可能与降低脑细胞外儿茶酚胺水平、调节细胞凋亡、减少兴奋性神经递质谷氨酸盐等有关。

本研究结果显示, DEX 能降低患者谵妄的发生率, 这与张承华等^[29]研究结果一致。此外, 本研究还显示 DEX 能延长谵妄的出现时间, 这相当于延长了谵妄发生时间窗。对于部分患者来说, 在时间窗内顺利转出 ICU, 脱离孤独恐惧, 促使睡眠-觉醒周期正常化, 则可能避免谵妄的发生。

虽然本研究证实 DEX 能降低 ICU 患者的谵妄发生率, 且与众多的研究相一致, 但是姚月勤等^[30]研究发现, DEX 未降低谵妄的发生率, 这有待于进一步的证实。

参考文献

- [1] 李楠. 重症监护室气管插管患者非计划性拔管原因分析及护理对策[J]. 新乡医学院学报, 2011, 28(1): 108-109.
- [2] 陆洋, 沈浩亮, 王林华, 等. 右美托咪定用于微创机械通气镇静 30 例[J]. 医药导报, 2012, 31(12): 1573-1577.
- [3] 陶少宇, 李宛霞, 齐协飞. 右美托咪定在 ICU 患者镇静中的疗效分析[J]. 中国急救医学, 2011, 31(12): 1103-1105.
- [4] 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.
- [5] 徐杰, 马明远, 潘永, 等. 右美托咪定对肺挫伤机械通气患者的保护作用[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21(3): 225-228.
- [6] 李中巧. 老年非心脏手术患者术后谵妄的临床研究[J]. 大家健康(中旬版), 2012, 6(1): 11-12.
- [7] 薛琿, 胡友斌, 李书清, 等. 重症监护病房谵妄危险因素分析[J]. 中国全科医学, 2011, 14(27): 3094-3097.
- [8] 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.

- [9] Han JH, Shintani A, Eden S, et al. Delirium in the emergency department: an independent predictor of death within 6 months[J]. Ann Emerg Med, 2010, 56(3): 244-252.
- [10] Yu SB. Dexmedetomidine sedation in ICU[J]. Korean J Anesthesiol, 2012, 62(5): 405-411.
- [11] Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, et al. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis[J]. JAMA, 2010, 304(4): 443-451.
- [12] Khadka J, McAlinden C, Pesudovs K. Cognitive trajectories after postoperative delirium[J]. N Engl J Med, 2012, 367(12): 1164-1165.
- [13] Jones SF, Pisani MA. ICU delirium: an update[J]. Curr Opin Crit Care, 2012, 18(2): 146-151.
- [14] 承韶晖, 潘爱军, 陈晓蓉, 等. 重症监护病房患者谵妄出现率与识别率的现状[J]. 中华危重病急救医学, 2012, 24(8): 493-494.
- [15] 胥利, 赵庆华, 刘丽萍, 等. ICU 护士对 ICU 谵妄认知的调查分析[J]. 中华护理杂志, 2012, 47(7): 645-647.
- [16] 刘月英, 饶艳伟, 于欣, 等. 医务人员对 ICU 患者谵妄评估影响的调查研究[J]. 吉林医学, 2012, 33(25): 5539-5540.
- [17] Lyons JS, Hammer JS, Strain JJ, et al. The timing of psychiatric consultation in the general hospital and length of hospital stay[J]. Gen Hosp Psychiatry, 1986, 8(3): 159-162.
- [18] 顾娟仙, 张琴华. 右美托咪定对 ICU 机械通气患者谵妄的影响[J]. 浙江医学, 2012, 34(12): 1077-1079.
- [19] Turunen H, Jakob SM, Ruokonen E, et al. Dexmedetomidine versus standard care sedation with propofol or midazolam in intensive care: an economic evaluation[J]. Crit Care, 2015, 19: 67.
- [20] Tan JA, Ho KM. Use of dexmedetomidine as a sedative and analgesic agent in critically ill adult patients: a meta-analysis[J]. Intensive Care Med, 2010, 36(6): 926-939.
- [21] 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.
- [22] 于涛, 董亮, 刘松桥, 等. 重症患者右美托咪定和咪达唑仑镇静效果的比较: Meta 分析[J]. 中华麻醉学杂志, 2010, 30(11): 1297-1300.
- [23] 罗军, 谭兴福, 邓轩凯, 等. 盐酸右美托咪定在机械通气患者中的应用[J]. 河北医药, 2012, 34(7): 989-990.
- [24] 郭清, 宋铁鹰, 赵建辉, 等. 右美托咪定辅助喉罩全麻对宫腔镜黏膜下肌瘤电切术患者血流动力学的影响[J]. 河北医药, 2012, 34(4): 530-531.
- [25] 田笑, 李海峰, 及志勇, 等. 应用右美托咪定辅助镇静救治哮喘持续状态患者 1 例[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(8): 598-598.
- [26] Li B, Wang H, Wu H, et al. Neurocognitive dysfunction risk alleviation with the use of dexmedetomidine in perioperative conditions or as ICU sedation: a meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(14): e597.
- [27] 李新春, 戚岩, 赵建辉, 等. 不同剂量右美托咪定对颅脑损伤患者围术期脑氧代谢的影响[J]. 河北医药, 2013, 35(3): 356-357.
- [28] 赵建辉, 张伟, 李新春, 等. 右美托咪定对颅内动脉瘤栓塞术患者应激反应的影响[J]. 河北医药, 2013, 35(5): 747-748.
- [29] 张承华, 麻伟青, 杨云丽, 等. 右美托咪定对肺叶切除术患者早期术后谵妄的影响[J]. 昆明医科大学学报, 2012, 33(9): 88-91.
- [30] 姚月勤, 王东信, 史成梅. 右美托咪定对老年重症患者术后谵妄的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2012, 28(7): 700-702.

(收稿日期: 2016-01-04)
(本文编辑: 邱美仙 李银平)