

右美托咪定联合舒芬太尼在年轻患者术后谵妄中的应用

赵 博 雷少青 刘 恋 施 思 袁 泉

摘 要 **目的** 观察右美托咪定联合舒芬太尼在年轻患者术后谵妄中的效果。**方法** 选取笔者医院 40 例术后谵妄入 ICU 的年轻患者,随机分为 4 组,右美托咪定组(D 组),舒芬太尼组(S 组),右美托咪定联合舒芬太尼组(DS1 组),小剂量联合组(DS2 组),记录患者术后入 ICU $T_1(0h)$ 、 $T_2(1h)$ 、 $T_3(2h)$ 、 $T_4(4h)$ 、 $T_5(8h)$ 各时间点生命体征、视觉模拟评分(VAS)、镇静-躁动评分(SAS)、CAM-ICU 评分、舒芬太尼总用量及呼吸遗忘次数。**结果** 与 D 组相比较,其余 3 组在 T_2 、 T_3 、 T_4 、 T_5 时刻 VAS、SAS 和谵妄的发生率降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);在 T_3 、 T_4 、 T_5 其余 3 组心率,血压降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);与 S 组相比较,DS1 组在 T_3 、 T_4 、 T_5 时刻 VAS、SAS 和谵妄的发生率显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。DS2 组舒芬太尼使用量,呼吸遗忘明显低于 S 组和 DS1 组($P < 0.05$)。**结论** 对已发生谵妄的年轻患者,抑制疼痛可能是降低谵妄发生的基础,右美托咪定可以减少阿片类药物的使用,从而减轻其不良反应。

关键词 右美托咪定 舒芬太尼 谵妄 年轻

中图分类号 R614

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.10.018

Effect of Dexmedetomidine Combined with Sufentanil in Young Patients with Postoperative Delirium. Zhao Bo, Lei Shaoqing, Liu Lian, et al. Department of Anesthesiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract **Objective** To observe the effect of dexmedetomidine combined with sufentanil in young patients with postoperative delirium. **Methods** Forty young patients in ICU with postoperative delirium were randomly divided into four groups: group D, group S, group DS1 and group DS2. Recording the vital signs, the VAS, SAS score, CAM-ICU score, dosage of sufentanil and complications (breath forgetting) at different time points: $T_1(0h)$, $T_2(1h)$, $T_3(2h)$, $T_4(4h)$, $T_5(8h)$. **Results** When compared with group D, the VAS, the SAS scores and the CAM-ICU score were significantly lower in other three groups at time point of T_2 , T_3 , T_4 , T_5 ($P < 0.05$). The vital signs were significantly lower in other three groups at time point of T_3 , T_4 , T_5 ($P < 0.05$). Compared with S group, the VAS, the SAS scores and the CAM-ICU score were significantly lower in DS1 groups at time point of T_3 , T_4 , T_5 ($P < 0.05$). The dosage of sufentanil and respiratory forgotten times in DS2 group were significantly lower than DS1 group and S group ($P < 0.05$). **Conclusion** Pain suppression might be essential to reduce the occurrence of delirium in young patients, dexmedetomidine can reduce the use of opioid drugs, to reduce the side effects.

Key words Dexmedetomidine; Sufentanil; Delirium; Young

疼痛作为术后谵妄的独立危险因素一直未得到足够重视^[1-3]。国际上已将疼痛列为第 5 生命体征,并将其与体温、脉搏、呼吸和血压共同对所有患者进行评估和记录的趋势。术后疼痛是机体对伤害性刺激做出的反应,是一种急性应激反应。疼痛会导致神经内分泌功能的改变,引起焦虑、紧张、恐惧等情绪反应,导致谵妄的发生以及生理功能的紊乱^[4,5]。而良好的镇痛对预防谵妄有明显效果。谵妄是一种急性暂时性的中枢神经系统功能异常,其特征为:认知

功能障碍、意识下降、注意力不集中、睡眠-觉醒周期紊乱等^[6,7]。谵妄是老年危重症患者术后最为常见的并发症,可增加患者住院时间,术后病死率^[8,9]。因此大部分文献都以报道老年患者术后谵妄为主,而忽视了年轻患者术后谵妄的调查。

年轻患者严重的术后疼痛作为术后谵妄的独立危险因素一直未得到足够重视。因此,本研究拟通过对年轻患者术后疼痛与谵妄进行观察研究,依据《2013 年美国 ICU 成年患者疼痛、躁动和谵妄处理指南》进行指导,以期为临床提供理论依据^[10]。

资料与方法

1. 一般资料:选取笔者医院 2016 年 1 ~ 10 月择

基金项目:湖北省自然科学基金资助项目(2016CFB167)

作者单位:430060 武汉大学人民医院麻醉科

通讯作者:赵博,电子信箱:zb14526@163.com

期行全身麻醉手术患者,患者于术后出现谵妄症状 40 例纳入研究。(1)入选标准:①患者 ASA I,Ⅱ级,患者年龄 20~40 岁;②全身麻醉下行外科手术,术毕患者清醒拔除气管导管;③患者送回 ICU,并在 ICU 停留时间>12h;④患者返回 ICU 后,出现谵妄症状。(2)排除标准:①既往曾有严重脑损伤、脑卒中等中枢神经系统疾病并遗留神经系统后遗症;②既往有精神疾病史;③严重肝肾系统疾病患者;④无法进行正常交流沟通的患者;⑤术中出现心跳骤停和心肺复苏者等严重不良反应;⑥乙醇成瘾或药物滥用史。

2. 分组情况:随机将术后谵妄患者分为 4 组,右美托咪定组(D 组):1.0μg/kg 负荷量泵注 10min 后,0.4μg/(kg·h)维持量泵注维持(江苏恒瑞医药股份有限公司,批号:15040932);舒芬太尼组(S 组):0.2μg/kg 负荷量静脉推注后,0.04μg/(kg·h)维持量持续泵注(宜昌人福药业有限责任公司,批号:1150502);右美托咪定联合舒芬太尼组(DS1 组):0.2μg/kg 静脉推注舒芬太尼负荷量后,右美托咪定 0.4μg/(kg·h),舒芬太尼 0.04μg/(kg·h)维持量持续泵注;右美托咪定联合舒芬太尼组(DS2 组),0.2μg/kg 静脉注射舒芬太尼负荷量后,右美托咪定 0.2μg/(kg·h),舒芬太尼 0.02μg/(kg·h)维持量持续泵注。

3. 观察指标:患者入室 0、1、2、4、8h 分别对应 T₁、T₂、T₃、T₄、T₅ 时刻。(1)记录患者生命体征:包括

心率、血压、氧饱和度。(2)采用疼痛视觉模拟评分(visual analogue scales, VAS)评估患者疼痛,0 分:无痛,1~3 分:有轻微的疼痛,患者能忍受,4~6 分:患者疼痛并影响睡眠,尚能忍受,7~10 分:患者有渐强烈的疼痛,疼痛难忍。(3)采用镇静-躁动评分(sedation agitation scale, SAS)评估患者镇静深度,该量表包括对躁动患者的描述:1 分:不能唤醒,2 分:非常镇静,3 分:镇静,4 分:安静合作,5 分:躁动,6 分:非常躁动,7 分:危险躁动。(4)采用意识模糊评分法(CAM-ICU)对患者进行谵妄评估,该量表包括对谵妄患者 4 项特征的评估:①急性发病或症状反复波动;②注意力不足;③思维瓦解;④意识水平异常,最终特征①和②为阳性加上③和(或)④阳性则判定为谵妄阳性,评估谵妄的发生情况。(5)记录患者舒芬太尼用量及镇痛相关不良反应。

4. 统计学方法:计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料采用百分比(%)表示,组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA)。计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者一般情况比较:与 D 组相比较,其余 3 组在 T₁、T₂ 时刻生命体征差异无统计学意义($P > 0.05$),在 T₃、T₄、T₅ 其余 3 组心率、血压降低,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 1)。

表 1 年轻谵妄患者各时点心率、血压、氧饱和度的比较 (n=10, $\bar{x} \pm s$)

组别		T ₁ (0h)	T ₂ (1h)	T ₃ (2h)	T ₄ (4h)	T ₅ (8h)
D 组	HR(次/分)	112 ± 8	103 ± 7	100 ± 8	96 ± 8	92 ± 5
	SBP(mmHg ^A)	162 ± 9	153 ± 11	155 ± 9	152 ± 8	150 ± 9
	DBP(mmHg)	110 ± 4	94 ± 6	90 ± 7	88 ± 6	91 ± 3
	SpO ₂ (%)	100	100	100	100	100
S 组	HR(次/分)	115 ± 7	98 ± 9	81 ± 4	77 ± 7	78 ± 6
	SBP(mmHg)	166 ± 7	148 ± 8	137 ± 9	133 ± 8	137 ± 8
	DBP(mmHg)	107 ± 3	92 ± 5	76 ± 3	71 ± 4	72 ± 6
	SpO ₂ (%)	100	100	97	99	100
DS1 组	HR(次/分)	114 ± 6	100 ± 7	82 ± 6	79 ± 5	75 ± 4
	SBP(mmHg)	160 ± 8	144 ± 9	132 ± 7	130 ± 9	135 ± 7
	DBP(mmHg)	105 ± 6	93 ± 6	72 ± 3	70 ± 4	71 ± 5
	SpO ₂ (%)	100	100	95	97	96
DS2 组	HR(次/分)	116 ± 4	101 ± 6	81 ± 3	82 ± 7	76 ± 5
	SBP(mmHg)	164 ± 7	147 ± 7	135 ± 8	132 ± 7	134 ± 8
	DBP(mmHg)	104 ± 4	92 ± 4	73 ± 5	70 ± 4	72 ± 3
	SpO ₂ (%)	100	100	100	98	99

同一时间点,与 D 组比较,* $P < 0.05$; ^A1mmHg=0.133kPa

2. 患者各时间点 VAS、SAS、谵妄发生率的比较:与 D 组相比较,其余 3 组在 T₂、T₃、T₄、T₅ 时刻 VAS、

SAS 和谵妄的发生率降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);与 S 组相比较,DS1 组在 T_3 、 T_4 、 T_5 时刻 VAS, SAS 和谵妄的发生率显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 2)。

表 2 年轻谵妄患者各时点 VAS、SAS 及谵妄患者数的比较 ($n = 10, \bar{x} \pm s$)

组别		T ₁ (0h)	T ₂ (1h)	T ₃ (2h)	T ₄ (4h)	T ₅ (8h)
D 组	VAS	7.3 ± 0.4	5.8 ± 0.3	6.2 ± 0.3	6.0 ± 0.4	5.9 ± 0.4
	SAS	6.2 ± 0.3	5.8 ± 0.6	5.7 ± 0.4	6.0 ± 0.3	5.7 ± 0.4
	谵妄发生率 (%)	100	56	40	36	36
S 组	VAS	7.4 ± 0.2	4.4 ± 0.4 *	4.1 ± 0.3 *	3.9 ± 0.2 *	4.1 ± 0.4 *
	SAS	6.3 ± 0.2	4.5 ± 0.4 *	4.4 ± 0.3 *	4.6 ± 0.3 *	4.3 ± 0.4 *
	谵妄发生率 (%)	100	24 *	24 *	16 *	16 *
DS1 组	VAS	7.5 ± 0.4	4.5 ± 0.2 *	3.3 ± 0.3 * #	3.4 ± 0.4 * #	3.4 ± 0.2 * #
	SAS	6.4 ± 0.2	4.4 ± 0.3 *	3.9 ± 0.2 * #	3.8 ± 0.3 * #	3.6 ± 0.2 * #
	谵妄发生率 (%)	100	20	8	8	8
DS2 组	VAS	7.4 ± 0.3	4.4 ± 0.3 *	3.9 ± 0.2 *	4.2 ± 0.3 *	4.0 ± 0.2 *
	SAS	6.3 ± 0.3	4.4 ± 0.6 *	4.3 ± 0.3 *	4.5 ± 0.4 *	4.3 ± 0.2 *
	谵妄发生率 (%)	100	24	16	16	16

同一时间点,与 D 组比较, * $P < 0.05$;与 S 组比较, # $P < 0.05$

3. 患者舒芬太尼及不良反应的比较:舒芬太尼用量与不良反应(呼吸遗忘):D 组未使用舒芬太尼,DS1 组与 S 组舒芬太尼使用量差异无统计学意义($P > 0.05$),而 DS2 组舒芬太尼使用量明显低于其余两组($P < 0.05$)。其不良反应(呼吸遗忘患者),与舒芬太尼使用量呈正相关(表 3)。

表 3 年轻谵妄患者各时点舒芬总用量以及不良反应的比较 ($n = 10, \bar{x} \pm s$)

组别		T ₁ (0h)	T ₂ (1h)	T ₃ (2h)	T ₄ (4h)	T ₅ (8h)
D 组	舒芬太尼总用量(μg)	0	0	0	0	0
	Dex 使用量(μg)	0	28.0 ± 1.3	53.0 ± 2.4	99.0 ± 3.3	194.0 ± 5.3
	呼吸遗忘总次数(次)	0	1	2	2	2
S 组	舒芬太尼总用量(μg)	0	13.6 ± 0.7	15.9 ± 1.3	20.5 ± 1.6	28.7 ± 2.2
	Dex 使用量(μg)	0	0	0	0	0
	呼吸遗忘总次数(次)	0	6	7	8	8
DS1 组	舒芬太尼总用量(μg)	0	13.4 ± 1.1	15.3 ± 1.4	20.1 ± 1.9	28.3 ± 2.5
	Dex 使用量(μg)	0	23.0 ± 1.4	46.0 ± 2.3	94.0 ± 3.5	190.0 ± 4.7
	呼吸遗忘总次数(次)	0	9	13	15	16
DS2 组	舒芬太尼总用量(μg)	0	12.6 ± 0.9	13.8 ± 1.2	15.5 ± 1.7	19.6 ± 2.2
	Dex 使用量(μg)	0	11.0 ± 1.1	23.0 ± 1.4	47.0 ± 1.8	94.0 ± 2.3
	呼吸遗忘总次数(次)	0	6	8	9	9

同一时间点,与 D 组比较, * $P < 0.05$;与 S 组比较, # $P < 0.05$

讨 论

术后谵妄是一种可逆性的认知功能障碍综合征,是术后常见并发症,其多发于术后 1~3 天,主要表现为意识、注意力、思维和认知功能障碍,以老年患者多见^[6,11]。目前就其发生的病理生理机制尚未阐明,主要假设集中在神经传递、炎症和长期应激等方面^[9,12]。在谵妄的药物治疗方面,目前临床用于术后谵妄治疗的主要包括抗精神病药物、苯二氮草类镇静药及抗抑郁药等其他相关药物^[8,13]。忽视了作为独立因素的术后疼痛。疼痛可以通过神经递质、炎症因

子以及应激等多个方面导致谵妄的发生。

本研究发现:术后疼痛可能是引起年轻患者术后谵妄的主要原因^[15,16]。当术后静脉注射小剂量阿片类药物后,患者在 T_2 时刻 VAS,SAS 和谵妄的发生率立即降低,而同一时刻的 D 组,虽然 VAS,SAS 和谵妄的发生率有所下降,但效果不及其余 3 组。在指南中也有阐明,无可靠证据表明右旋美托咪定可以预防 ICU 成年患者谵妄的发生(不推荐)。随着疼痛趋于好转,谵妄发生率随之降低,在 T_3 、 T_4 、 T_5 时刻,各组已经进入相对稳定期。但由于阿片类药物本身作用,

部分患者出现呼吸遗忘的次数增多,虽然生命体征较为稳定,但仍需要提醒患者做深呼吸。

早在 1999 年美国精神病学协会在治疗谵妄的实践指南中推荐氟哌啶醇作为谵妄治疗的首选药物,但由于其严重的心血管事件被苯二氮䓬类镇静药逐渐取代,但随后又有研究证实苯二氮䓬类药物与谵妄症状持续时间延长和恶化相关^[17,18]。在《2013 年美国 ICU 成年患者疼痛、躁动和谵妄处理指南》中提及对于 ICU 内有发生谵妄危险的成年患者,应用右美托咪定镇静谵妄发生低(中度推荐)^[10]。本研究发现,当舒芬太尼与右美托咪定联合应用时,可以在有效减轻患者 VAS,降低谵妄发生率的同时,减少两种药物的用量,从而降低阿片类药物的不良反应。这可能与谵妄患者在疼痛得到缓解后,脑功能的恢复有一定关系。指南中推荐静脉给予阿片类药物作为治疗危重患者非神经性疼痛的一线选择(强推荐)。本研究发现,部分患者即使用药后,仍处于谵妄状态,这些患者大部分为年轻男性并述导尿管部位胀痛,可能与导尿管滞留有关。在给与双氯芬酸钠栓后,部分出现好转。综上所述,对已发生谵妄的年轻患者,抑制疼痛可能是降低谵妄发生的基础,右美托咪定可以减少阿片类药物的使用,从而减轻其不良反应。

参考文献

- 1 Morone NE, Weiner DK. Pain as the fifth vital sign: exposing the vital need for pain education[J]. Clin Ther, 2013, 35(11):1728 - 1732
- 2 Somaini M, Engelhardt T, Fumagalli R, et al. Emergence delirium or pain after anaesthesia - how to distinguish between the two in young children: a retrospective analysis of observational studies [J]. Br J Anaesth, 2016, 116(3):377 - 383
- 3 Purser L, Warfield K, Richardson C. Making pain visible: an audit and review of documentation to improve the use of pain assessment by implementing pain as the fifth vital sign [J]. Pain Manag Nurs, 2014, 15(1):137 - 142
- 4 Kosar CM, Tabloski PA, Travison TG, et al. Effect of preoperative pain and depressive symptoms on the development of postoperative delirium [J]. Lancet Psychiatry, 2014, 1(6): 431 - 436
- 5 Wang R, Chen J, Wu G. Variable lung protective mechanical ventila-

- tion decreases incidence of postoperative delirium and cognitive dysfunction during open abdominal surgery [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(11):21208 - 212014
- 6 Seo JS, Park SW, Lee YS, et al. Risk factors for delirium after spine surgery in elderly patients [J]. J Korean Neurosurg Soc, 2014, 56(1):28 - 33
- 7 Tasker RC, Menon DK. Critical Care and the Brain [J]. JAMA, 2016, 315(8):749 - 750
- 8 Yamamoto M, Yamasaki M, Sugimoto K, et al. Risk evaluation of postoperative delirium using comprehensive geriatric assessment in elderly patients with esophageal cancer [J]. World J Surg, 2016, 40(11):2705 - 2712
- 9 Vega P E, Nazar JC, Rattalino FM, et al. Postoperative delirium among older people [J]. Rev Med Chil, 2014, 142(4):481 - 493
- 10 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
- 11 Gani H, Domi R, Kodra N, et al. The incidence of postoperative delirium in elderly patients after urologic surgery [J]. Med Arch, 2013, 67(1):45 - 47
- 12 Cropsey C, Kennedy J, Han J, et al. Cognitive dysfunction, delirium, and stroke in cardiac surgery patients [J]. Semin Cardiothorac Vasc Anesth, 2015, 19(4):309 - 317
- 13 Zaal IJ, Dexlin JW, Peelen LM, et al. A systematic review of risk factors for delirium in the ICU [J]. Crit Care Med, 2015, 43(1): 40 - 47
- 14 Serafim RB, Dutra MF, Saddy F, et al. Delirium in postoperative nonventilated intensive care patients: risk factors and outcomes [J]. Ann Intensive Care, 2012, 2(1):51
- 15 Somaini M, Sahillioglu E, Marzorati C, et al. Emergence delirium, pain or both? A challenge for clinicians. Paediatr Anaesth [J]. 2015, 25(5):524 - 529
- 16 Kosar CM, Tabloski PA, Travison TG, et al. Effect of preoperative pain and depressive symptoms on the development of postoperative delirium [J]. Lancet Psychiatry, 2014, 1(6): 431 - 436
- 17 李英娜, 刘志建, 黄泽清. 不同剂量右美托咪定对食管癌根治术患者术后谵妄的作用[J]. 医学研究杂志, 2016, 45(9): 141 - 144
- 18 Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in innaive care unit patients [J]. Anesthesiology, 2006, 104(1): 21 - 26

(收稿日期:2016 - 12 - 08)

(修回日期:2016 - 12 - 26)

(上接第 25 页)

- 10 Pang J, Xu Q, Xu X, et al. Hexarelin suppresses high lipid diet and vitamin D3 - induced atherosclerosis in the rat [J]. Peptides, 2010, 31(4): 630 - 638
- 11 Guo S, Gao Q, Jiao Q, et al. Gastric mucosal damage in water immersion stress: mechanism and prevention with GHRP - 6 [J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(24): 3145 - 3155
- 12 丁帆, 程秀丽, 郝维, 等. Hexarelin 的细胞保护作用研究[J]. 医学研究杂志, 2012, 41(10): 21 - 23

- 13 Cao JM, Ong H, Chen C. Functions of ghrelin and synthetic GH secretagogues in cardiovascular system. Trends Endocrinol Metab, 2006, 17(1): 13 - 18
- 14 Vodnik M, Štrukelj B, Lunder M. Ghrelin receptor ligands reaching clinical trials: from peptides to peptidomimetics; from agonists to antagonists [J]. Horm Metab Res, 2016, 48(1): 1 - 15

(收稿日期:2017 - 02 - 02)

(修回日期:2017 - 02 - 09)