

镇静深度与危重症患儿预后的关系

刘绪龙, 王丽杰

中国医科大学附属盛京医院儿科, 辽宁 沈阳 110004

摘要: 儿童重症监护病房(PICU)患儿处于强烈的应激环境中,此时交感神经易过度兴奋而产生“交感风暴”,从而导致一系列并发症,因此镇静镇痛治疗是危重症患儿治疗的重要组成部分。对于镇静深度的选择及镇静评估的相关方法,成人已有较多临床文献及指南支持,但儿童这方面高质量临床证据尚不足。因此,本文主要探讨不同镇静深度与危重症患儿预后的关系,并结合成人相关指南及现有文献对镇静深度的定义、选择及评估进行概述。

关键词: 镇静深度; 危重症; 儿童; 预后; 应激; 轻度镇静; 深度镇静

中图分类号: R459.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)12-1754-04

Relationship between sedation depth and prognosis of critically ill children

LIU Xu-long, WANG Li-jie

Department of Paediatrics, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110004, China

Corresponding author: WANG Li-jie, E-mail: wlj682002@163.com

Abstract: As the children in the paediatric intensive care unit (PICU) are in a strong stress environment, sympathetic nerves are prone to overexcitation and produce a “sympathetic storm”, which leads to a series of complications. Therefore, the treatment of sedation and analgesia is an important for critically ill children. There are a large number of clinical literature and guidelines supporting the selection of sedation depth and sedation evaluation methods in adults, but the high-quality clinical evidence in children is still insufficient. Thus, this review mainly discusses the relationship between different sedation depths and the prognosis of critically ill children, and will summarize the definition, selection and evaluation of sedation depth based on adult guidelines and existing literature.

Keywords: Sedation depth; Critically ill; Children; Prognosis; Stress; Light sedation; Deep sedation

应激反应是由各种应激原引起的非特异性全身反应,强烈、过度的应激反应容易引起交感神经过度兴奋产生交感风暴,进而加大心肺负担,引起严重并发症甚至危及生命。感染、脏器功能衰竭、各种插管、创伤、手术、与父母分离、陌生的环境、陌生的面孔等均是导致儿童重症监护病房(PICU)患儿产生应激的主要原因^[1]。2018 版中国儿童重症监护病房镇静镇痛和治疗专家共识^[1]及 2018 年中国成人 ICU 镇痛和镇静治疗指南^[2]指出,镇静镇痛已成为 PICU 治疗的重要组成部分,镇静不足使重症患者应激反应过度或持续,使疾病本身如神经重症颅内压持续升高,休克患者心率增快,心肌耗氧增加,血管阻力增加,加重组织灌注不足。镇静不足容易使患儿产生不愉快的记忆,易使某些生理指标及应激激素水平等发生改变,而镇静过度易出现院内感染,延长住院时间,导致一系列并发症从而增加病死率^[3-4]。因此,对于镇静镇痛深度的评估很有必要。本文结合成人相关指南及现有文献对镇静深度的定义、选择及评估进行概述,并主要探讨不同镇静深度与危重症患儿预后的关系。

1 轻度镇静与深度镇静的定义

目前对于轻度镇静、中度镇静和深度镇静的定义尚无共识。《诊断和治疗过程中对镇静前、镇静中和镇静后儿科患儿的监测和管理指南》^[5]提出:(1)轻度镇静是一种药物诱导下意识轻度抑制状态,在此期间,能对口头指令做出正常反应;虽然认知功能和协调性可能受损,但通气和心血管功能不受影响;接受了轻度镇静的儿童一般不需要更多的观察和间断镇静水平评估。(2)中度镇静是一种药物引起的意识中度抑制状态,在此期间,患者有目的地对口头命令或轻微触觉刺激做出反应;维持气道通畅不需要任何干预措施,自然通气就足够了;心血管功能通常保持不变。(3)深度镇静是一种药物引起的意识重度抑制状态,在此期间,患者不易被唤醒,可在反复言语或痛苦刺激后有目的地做出反应;从疼痛刺激中条件性撤退不被认为是有目的的反应,更符合全身麻醉状态;独立维持通气功能的能力可能受损,心血管功能通常保持不变;深度镇静状态可能会部分或完全丧失对气道的保护。(4)全

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.12.027

通信作者: 王丽杰, E-mail: wlj682002@163.com

出版日期: 2022-12-20

身麻醉是由药物引起的意识丧失,在此期间,患者即使受到痛苦的刺激也无法唤醒;独立维持通气功能的能力经常受损,心血管功能可能受损;因为自发性通气受抑或药物导致的神经肌肉功能受抑,患儿可能需要正压通气。

在一项荟萃分析的8项研究中,Richmond躁动-镇静量表(Richmond Agitation-Sedation Scale,RASS)用于定义深度镇静,其中7项研究将RASS \leq -3作为深度镇静的临界值,其余1项研究将深度镇静定义为格拉斯哥昏迷评分(GCS) $<$ 9^[6]。根据最近的疼痛、躁动/镇静、谵妄、制动和睡眠中断指南(Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU)^[7], -2 到 $+1$ 的RASS评分被定义为轻度镇静。

2 深度镇静与轻度镇静的选择

深度镇静过去在重症患者中很普遍,而2013版美国疼痛、躁动、谵妄指南(PAD)指南则明确提出通过轻度镇静来改善临床结果的可能性^[8]。但何时深镇静,何时浅镇静,则完全靠临床医生决定,这往往会导致不必要的深度镇静或镇静过浅^[4,9]。尤其在进入ICU的最初几天,当镇静深度的意义不被完全理解及重视时,可能对疾病的进展及预后造成不利影响。

2.1 轻度镇静与预后 一项前瞻性的澳大利亚多中心队列研究显示,在混合ICU人群中,入院后48h内的深度镇静预示着拔管时间延迟,住院和180d死亡的风险增加。随后的一项巴西前瞻性队列研究同样将早期深度镇静与更长的机械通气时间、气管切开风险和更高的死亡率联系在一起,并进一步证明深度镇静对死亡率的影响与疾病的严重程度无关^[10]。最近的证据表明,持续镇静和不同镇静深度对患者预后有重要影响。许多研究都着眼于镇静水平的短期和长期影响,特别是在机械通气过程的早期。在一项多中心的前瞻性纵向队列研究中,Stephens等^[11]发现早期深度镇静(定义为在机械通气的最初48h内)与机械通气时间更长、住院死亡率增加和6个月死亡率更高独立相关。Tanaka等^[12]的另一项多中心前瞻性队列研究,再次显示在最初48h内深度镇静增加了机械通气和住院时间以及住院死亡率。后续研究继续证实这些发现,并显示镇静深度与死亡率、机械通气时间和精神错乱之间存在剂量依赖性关系。基于这些和其他类似的研究,2018年PADIS指南建议机械通气的成年患者使用轻度镇静而不是深度镇静,同时每天中断镇静或程序化靶向镇静^[7]。尽管有这些建议,早期深度镇静仍然很常见。越来越多的数据表明,较轻的镇静水平(RASS -2 ~ $+1$)可能有利于减少ICU的住院时间和减少呼吸机使用4~6d。然而,最近发表的研究表明,高达65%的机械通气(MV)患者RASS持续 \leq -3^[13],这提示促进轻度镇静的建议远没有得到很好的落实。Gottlieb等^[14]所收集的9项研究表明,轻度镇静组的住院死亡率、机械通气天数和ICU住院时间均低于深度镇静组。

上述几项研究表明,较轻的镇静可缩短机械通气时间和在ICU时间或住院时间,目前尚不清楚更深程度的镇静(即

RASS $=-3$)是否会导致更多的精神错乱,但较多文献表明更深程度的镇静可能会导致更高的死亡率^[10,14-15]。尽管许多随机对照试验(RCT)已经评估了轻度镇静策略对临床结果的有效性和安全性^[16],但这些研究之间存在着一定的异质性:(1)对于轻度镇静的定义目前暂无统一的标准;(2)很少有研究评估ICU患者出院以后的转归及预后;(3)轻度镇静对创伤后应激障碍、焦虑和抑郁症状的影响仍未得到很好的评估;(4)缺乏关于镇静选择、镇静深度和影响这种关系的特定患者因素之间相互作用的信息;(5)镇静程度与评估疼痛和精神错乱之间的关系尚未完全阐明。

2.2 深度镇静与预后 深度镇静在机械通气患者中较常见,并且常与较差的预后相关。一项单中心研究显示,急诊科深度镇静与更高的死亡率、更长的机械通气时间和更长的住院时间相关^[11]。这与ICU入院后48h内深度镇静的数据一致,但这是第一次调查插管后即刻深度镇静的影响,随着镇静深度的减轻,结果似乎逐渐改善,RASS为 -2 ;在多个亚组分析中,深度镇静也与死亡率有关。一项巴西的前瞻性多中心队列研究发现,深度镇静与更长的机械通气时间、更高的气管切开率有关,多因素分析显示,深度镇静是增加住院死亡率的独立因素,早期深度镇静是拔管时间和住院死亡率的预测因子,且长时间深镇静还可能造成近期或远期认知功能障碍、更高的创伤后应激障碍(PTSD)发生率及更多的不良事件记忆^[12]。2018中国成人ICU镇静镇痛治疗指南指出,长期深镇静可能会导致ICU获得性肌无力(ICUAW),从而延长机械通气时间和住院时间,恶化远期功能状态,增加死亡率^[2]。

目前,Dalfino等^[17]建议大多数患者优先采用“先镇痛、早期轻度镇静”的策略,最终目标是尽早停止镇静。然而2018中国成人ICU镇静镇痛治疗指南^[2]、2018版PADIS指南^[7]以及2018中国儿童重症监护病房镇静镇痛和治疗专家共识^[1]指出,深度镇静仍然适用于少数情况,包括严重颅脑损伤及其所致的颅内压增高、癫痫持续状态、儿童急性呼吸窘迫综合征(pARDS)、严重人机对抗、神经肌肉阻滞剂使用前等。(1)Juul等^[18]的研究发现,在严重颅脑损伤患者中,无神经功能恶化的患者死亡率为9.6%,预后良好者占67.8%。如果出现神经功能恶化,死亡率为56.4%($P<0.01$),预后良好者占29.1%($P<0.01$);17例患者在神经功能恶化前脑灌注压(CPP) $<$ 60 mm Hg,其中1例的颅内压(ICP)低于20 mm Hg,其中1例预后良好,1例严重残疾,1例死亡;14例ICP $>$ 20 mm Hg、CPP $<$ 60 mm Hg的患者中13例死亡,1例预后良好;在ICP $<$ 20 mm Hg、CPP \geq 70 mm Hg的最佳条件下,死亡率为44%,35%患者预后良好;ICP \geq 20 mm Hg、CPP \geq 70 mm Hg者,死亡率为90%($P<0.05$),预后不佳($P<0.05$);由此Juul等^[18]推测,ICP在20 mm Hg或更高的患者,比ICP低于20 mm Hg的患者死亡率高得多,预后更差,因此,对于严重颅脑损伤患者,尤其是合并有颅内高压甚至是颅高压危象的患者,宜采用大剂量镇静镇痛药,甚至辅助应用神经肌肉阻滞剂以达到治疗性昏迷效果,从而改善预后。(2)Rossetti等^[19]的研究表明,难治性癫痫持续状态(RSE)的短期死亡率估计在16%~

39%, RSE 的死亡率大约是非难治性癫痫持续状态的 3 倍;因此,《癫痫持续状态的评估和处理指南》^[20]指出,癫痫持续状态需要立即积极治疗,宜采用大剂量镇静药物诱导治疗性昏迷以终止癫痫持续状态,防止出现不良预后甚至死亡。(3) 欧洲复苏理事会的指南指出,患者在接受治疗性低温治疗期间需要充分镇静;当体温降低时,骨骼肌不自主收缩产生热量,从而恢复体温^[21]。Oddo 等^[22]的研究表明,在使用物理降温来控制创伤性脑损伤患者持续性和顽固性发热的过程中,寒战的发生与脑组织氧分压的显著降低有关;由此,Oddo 等^[22]猜测,寒战也会对缺氧缺血性脑病(HIE)患者的脑氧合产生一定的有害影响;直接抑制 γ -氨基丁酸(GABA)受体的药物,如异丙酚或苯二氮革类药物,在亚低温治疗过程中削弱了大脑对体温的控制,配合使用止痛药,尤其是阿片类药物,可以增强这一效应。(4) 只有在所有其他方法均未成功的情况下,才会使用神经肌肉阻滞剂来管理通气、控制增加的 ICP、治疗肌肉痉挛和降低氧耗,且神经肌肉阻滞剂无镇静镇痛作用,故须在充分镇静镇痛下使用。Papazian 等^[23]的研究显示,严重 ARDS 患者早期应用神经肌肉阻滞剂治疗 48 h 后,28 d 病死率降低 9.6%,因此目前有专家推荐神经肌肉阻滞剂可用于严重 ARDS 的治疗,但在治疗期间,必须保持深度镇静,即 Ramsay 评分 ≥ 6 分。

虽然 2013 版 PAD 指南建议以浅镇静为临床镇静目标以减少谵妄等并发症发生^[8],但是 2018 中国成人 ICU 镇静镇痛治疗指南^[2]和 2018 版 PADIS 指南^[7]建议不宜盲目浅镇静,应根据患者的病情和器官储备功能等来制定临床镇痛镇静的目标,进行以目标为导向的精准镇静。若病情重、器官功能不稳定,则镇静宜偏深,目的是降低代谢和氧耗,减轻器官应激负荷,保护器官储备功能;若病情不重、器官功能稳定,则镇静宜偏浅,目的是抑制躁动,减少不良事件的发生,同时促进器官功能恢复^[1,24]。目前的大部分指南及专家共识均定位在病情危重缓解阶段,所以大部分都主张浅镇静,但在器官功能不稳定的时候,宜先深镇静,待器官功能稳定后,应尽早改为浅镇静。

3 镇静评估

为了避免因镇静过度或镇静过浅而导致一系列并发症,应对镇静深度进行评估,目前常用的主观评估有舒适度评分法^[25-26]、Ramsay 评分法^[25,27]、镇静躁动评分(SAS)^[28-29]、Richmond 镇静程度评分(RASS)^[30];客观评估有脑电双频指数(BIS)^[31-32]及频谱熵(SEN)^[32-34]。

4 结 语

不稳定的镇静状态可能会影响血流动力学改变、治疗接受度、舒适度和依从性波动。它还可能导致大脑新陈代谢的大幅波动。脑代谢的波动可能会影响脑组织的血流,特别是脑损伤区域的血流,从而导致颅内压的波动^[34]。因此,镇静评估及镇静深度的维持至关重要。目前大部分文献及指南都主张浅镇静比深镇静好,可能是忽略了病情的严重程度。

2018 中国成人 ICU 镇静镇痛治疗指南和 2018 版 PADIS 指南建议若病情重,器官功能不稳定,则镇静宜偏深;若病情不重,器官功能稳定,则镇静宜偏浅^[2,7]。目前关于镇静镇痛深度及其评估的研究存在一定局限性,还有许多问题,包括何时选择浅镇静、何时选择深镇静、不同镇静深度与患儿预后有何关系、不同镇静评估方法之间有何相关性等,仍亟待解决。

利益冲突 无

参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会急救学组,中华医学会急诊医学分会儿科学组,中国医师协会儿童重症医师分会.中国儿童重症监护病房镇痛和镇静治疗专家共识(2018版)[J].中华儿科杂志,2019,57(5):324-330.
The Subspecialty Group of Emergency Medicine, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; the Subspecialty Group of Pediatrics, the Society of Emergency Medicine, Chinese Medical Association; the Society of Pediatric Critical Care, Chinese Medical Doctor Association. Experts' consensus on sedation and analgesia for children in pediatric intensive care unit of China (2018) [J]. Chin J Pediatr, 2019, 57(5): 324-330.
- [2] 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.
Critical Care Medicine Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for analgesia and sedation treatment in intensive care unit of Chinese adults [J]. Chin Crit Care Med, 2018, 30(6): 497-514.
- [3] 王静, 李建国. ICU 镇静深浅谈[J].中华重症医学电子杂志(网络版),2017,3(4):245-249.
Wang J, Li JG. The depth of sedation in intensive care unit [J]. Chin J Crit Care Intensive Care Med Electron Ed, 2017, 3(4): 245-249.
- [4] 许峰. PICU 患儿镇痛镇静治疗的目的和意义[J].中国小儿急救医学,2014,21(2):68-69,73.
Xu F. Goals and objectives of sedation and analgesia in PICU [J]. Chin Pediatr Emerg Med, 2014, 21(2): 68-69, 73.
- [5] Coté CJ, Wilson S, Pediatrics AAO, et al. Guidelines for monitoring and management of pediatric patients before, during, and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures [J]. Pediatrics, 2019, 143(6): e20191000.
- [6] Stephens RJ, Dettmer MR, Roberts BW, et al. Practice patterns and outcomes associated with early sedation depth in mechanically ventilated patients: a systematic review and meta-analysis [J]. Crit Care Med, 2018, 46(3): 471-479.
- [7] 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.
- [8] 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: executive summary [J]. Am J Health Syst Pharm, 2013, 70(1): 53-58.

- [9] 许峰.国内外镇痛镇静指南理念的进展[J].中国小儿急救医学, 2020,27(2):84-85.
Xu F. Evolving concepts in guidelines for analgesic and sedative treatment[J]. Chin Pediatr Emerg Med, 2020, 27(2): 84-85.
- [10] Shah FA, Girard TD, Yende S. Limiting sedation for patients with acute respiratory distress syndrome-time to wake up [J]. Curr Opin Crit Care, 2017, 23(1): 45-51.
- [11] Stephens RJ, Ablordeppey E, Drewry AM, et al. Analgosedation practices and the impact of sedation depth on clinical outcomes among patients requiring mechanical ventilation in the ED: a cohort study[J]. Chest, 2017, 152(5): 963-971.
- [12] Tanaka LMS, Azevedo LCP, Park M, et al. Early sedation and clinical outcomes of mechanically ventilated patients: a prospective multicenter cohort study[J]. Crit Care, 2014, 18(4): R156.
- [13] Gong YC, Yang HL, Xie JQ, et al. ICU physicians' perception of patients' tolerance levels in light sedation impacts sedation practice for mechanically ventilated patients [J]. Front Med (Lausanne), 2019, 6: 226.
- [14] Gottlieb M, Patel KA, McDowell WG. Is the level of sedation depth in the early postintubation period associated with worse patient outcomes? [J]. Ann Emerg Med, 2019, 73(5): 488-490.
- [15] Olsen HT, Nedergaard HK, Strøm T, et al. Nonsedation or light sedation in critically ill, mechanically ventilated patients[J]. N Engl J Med, 2020, 382(12): 1103-1111.
- [16] Devlin JW, Pandharipande PP. Light sedation is the goal: making the evidence heavier [J]. Crit Care Med, 2018, 46(6): 1003-1004.
- [17] Dalfino L, Brienza N, Bruno F. Patient-targeted light sedation in the Intensive Care Unit: are we ready for precision medicine with dexmedetomidine? [J]. Minerva Anesthesiol, 2018, 84(6): 661-663.
- [18] Juul N, Morris GF, Marshall SB, et al. Intracranial hypertension and cerebral perfusion pressure: influence on neurological deterioration and outcome in severe head injury. The Executive Committee of the International Selfotel Trial [J]. J Neurosurg, 2000, 92(1): 1-6.
- [19] Rossetti AO, Lowenstein DH. Management of refractory status epilepticus in adults: still more questions than answers[J]. Lancet Neurol, 2011, 10(10): 922-930.
- [20] Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus[J]. Neurocrit Care, 2012, 17(1): 3-23.
- [21] Deakin CD, Nolan JP, Soar J, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support[J]. Resuscitation, 2010, 81(10): 1305-1352.
- [22] Oddo M, Frangos S, Maloney-Wilensky E, et al. Effect of shivering on brain tissue oxygenation during induced normothermia in patients with severe brain injury[J]. Neurocrit Care, 2010, 12(1): 10-16.
- [23] Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 2010, 363(12): 1107-1116.
- [24] Yan KX, Pang LJ, Gao H, et al. The influence of sedation level guided by bispectral index on therapeutic effects for patients with severe traumatic brain injury [J]. World Neurosurg, 2018, 110: e671-e683.
- [25] 何冠凤,何珊,左泽兰.重症监护室儿童镇静评估的研究进展[J].中国小儿急救医学,2022,29(1):60-64.
He GF, He S, Zuo ZL. Advances on the assessment of sedation in pediatric intensive care unit[J]. Chin Pediatr Emerg Med, 2022, 29(1): 60-64.
- [26] 喻文亮.重症患儿镇静深度的临床评估与客观评估[J].中华急诊医学杂志,2011,20(5):557-560.
Yu WL. Clinical and objective evaluation of sedation depth in critically ill children [J]. Chin J Emerg Med, 2011, 20(5): 557-560.
- [27] Rasheed AM, Amirah MF, Abdallah M, et al. Ramsay sedation scale and Richmond agitation sedation scale: a cross-sectional study [J]. Dimens Crit Care Nurs, 2019, 38(2): 90-95.
- [28] Murray MJ, DeBlock HF, Erstad BL, et al. Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient: 2016 update-executive summary [J]. Am J Health Syst Pharm, 2017, 74(2): 76-78.
- [29] 钟映玉,肖百芳,黄寿新,等.脑电双频指数结合 Ramsay、SAS 评分对机械通气患者镇静的监测评价[J].海南医学,2017,28(22):3720-3722.
Zhong YY, Xiao BF, Huang SX, et al. Monitoring and evaluation of bispectral index combined with Ramsay and SAS scores on sedation in patients with mechanical ventilation [J]. Hainan Med J, 2017, 28(22): 3720-3722.
- [30] Kerson AG, DeMaria R, Mauer E, et al. Validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) in critically ill children [J]. J Intensive Care, 2016, 4: 65.
- [31] Cornelissen L, Kim SE, Purdon PL, et al. Age-dependent electroencephalogram (EEG) patterns during sevoflurane general anesthesia in infants [J]. eLife, 2015, 4: e06513.
- [32] Helakari H, Kananen J, Huotari N, et al. Spectral entropy indicates electrophysiological and hemodynamic changes in drug-resistant epilepsy-A multimodal MREG study [J]. Neuroimage Clin, 2019, 22: 101763.
- [33] Stasiowski M, Duława, Szumera I, et al. Variations in values of state, response entropy and haemodynamic parameters associated with development of different epileptiform patterns during volatile induction of general anaesthesia with two different anaesthetic regimens using sevoflurane in comparison with intravenous induct: a comparative study [J]. Brain Sci, 2020, 10(6): 366.
- [34] Choi SR, Lim YH, Lee SC, et al. Spectral entropy monitoring allowed lower sevoflurane concentration and faster recovery in children [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2010, 54(7): 859-862.

收稿日期:2022-02-27 修回日期:2022-04-25 编辑:石嘉莹