

不同镇静药物对重型颅脑损伤患者脑脊液乳酸影响的研究

张 磊

广西柳州市人民医院重症医学科 广西柳州 545006

〔摘要〕目的 探讨不同镇静药物对重型颅脑损伤患者脑脊液乳酸的影响,以期能指导该类患者镇静药物的选择和应用。方法 收集 2017 年 1 月~2019 年 1 月间我院 ICU 收治的重型颅脑损伤患者 60 例,随机分为 A、B、C 组,每组 20 例,在颅脑损伤常规治疗基础上,A 组给予咪达唑仑,B 组给予丙泊酚,C 组给予右美托咪定,记录镇静治疗前后三组患者脑脊液乳酸、颅内压、心率的变化;记录治疗前后 GCS 评分、APACHE-II 评分;比较各组 ICU 停留时间、镇静药物不良反应发生率、28 天病死率以及 3 个月 GOS 预后良好率。结果 治疗后三组患者脑脊液乳酸、颅内压水平均下降,且三组间差异显著($P<0.05$);B 组和 C 组 ICU 停留时间均较 A 组明显缩短,三组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),但 B 组和 C 组之间不存在统计学差异;三组的药物不良反应发生率无统计学差异;三组间 28 天病死率以及 3 个月 GOS 预后良好率均无统计学差异($P>0.05$)。结论 三种镇静药物均可降低重症颅脑损伤患者脑脊液乳酸,但右美托咪定和丙泊酚的治疗效果较咪达唑仑更好,其原因可能为右美托咪定通过抗交感神经兴奋作用降低患者脑氧耗,改善脑氧代谢,丙泊酚通过降低脑脊液乳酸及颅内压起到脑保护作用。

〔关键词〕镇静药物;重型颅脑损伤;脑脊液乳酸

〔中图分类号〕R614 〔文献标识码〕A 〔文章编号〕2095-7165(2020)09-007-03

〔基金项目〕广西壮族自治区卫计委自筹科研课题(合同号 Z20180334),广西医疗卫生重点学科建设项目

伴随交通事故、高处坠落伤害意外事件高发,重症颅脑损伤发生率逐年升高,据统计我国颅脑损伤的发病率已达到 100 例/10 万人,而重型颅脑损伤可占到 18%~20%^[1]。重型颅脑损伤是指广泛脑挫裂伤、原发或继发性脑干损伤、颅内血肿导致致伤后立即昏迷或意识障碍进行性加重,出现神经系统阳性体征且生命征不稳定,格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale, GCS) ≤ 8 分,时间超过 6h 者,具有病情复杂、进展急骤、治疗困难、致残率及致死率高等特点^[2]。镇静治疗已经被公认为可以减轻重型颅脑损伤患者应激反应和脑能量代谢,起到脑保护作用,但镇静治疗药物的选择尚存在争议^[3]。脑脊液乳酸(Cerebrospinal fluid lactate, CSF-LA)水平已被证实与重型颅脑损伤的严重程度和预后关系密切。为研究不同镇静药物对重型颅脑损伤患者 CSF-LA 的影响,本研究纳入 60 例重型颅脑损伤患者分别给予咪达唑仑、丙泊酚和右美托咪定治疗,对比观察疗效及预后,探究不同镇静药物治疗在重型颅脑损伤患者中的应用价值以及 CSF-LA 的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 1 月~2019 年 1 月间我院 ICU 收治的重型颅脑损伤患者 60 例,随机分为 3 组进行治疗:咪达唑仑组 20 例(A 组)、丙泊酚组 20 例(B 组)、右美托咪定组 20 例(C 组)。

诊断标准:参照《现代颅脑损伤学》中关于重型颅脑损伤的诊断标准。

1.2 纳入及排除标准

入组标准:因广泛脑挫裂伤、原发或继发性脑干损伤、颅内血肿导致昏迷或意识障碍进行性加重,GCS 评分 5~8 分,时间超过 6h;入住 ICU 时心率 ≥ 60 次/分,平均动脉压 ≥ 65 mmHg,动脉血乳酸 ≤ 2 mmol/L,脑脊液乳酸 ≥ 2 mmol/L,生存或住院时间 ≥ 7 d。

排除标准:晚期脑疝,血流动力学不稳定或循环衰竭,有颅脑损伤之外的严重多发伤,有严重中枢神经系统及全身感染,有严重活动性出血,妊娠期、哺乳期的妇女,既往有神经系统疾病、恶性肿瘤、血液疾病、糖尿病以及严重心脏、肺脏、肾脏、肝脏等基础疾病。

1.3 方法

所有患者进入 ICU 后,严密监测颅脑生命征、动脉有创血压、颅内压、心率、CVP 及出入量,予机械通气、镇痛、脱水降颅压、营养脑神经、护胃、预防癫痫、调节体温、控制血糖及对症支持治疗,均留置有脑室外引流管。

A 组给予右美托咪定注射液负荷剂量 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉泵入 10min,再以 $0.2\sim 0.7 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 静脉泵入维持;B 组给予咪达唑仑注射液负荷剂量 $0.06\text{mg}/\text{kg}$ 静脉泵入 10min,再以 $0.08\sim 0.10\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 静脉泵入维持;C 组给予丙泊酚注射液负荷剂量 $0.5\sim 1\text{mg}/\text{kg}$ 静脉泵入 1~5min,再以 $0.3\sim 4.0\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 静脉泵入维持。根据镇静深度调整用药剂量,镇静深度采用 RASS 评分,达到 0~4 分为目标。

颅内压的测定:患者平卧位,无躁动、无咳嗽,未进行吸痰、翻身或给予其他外界刺激下进行,确保脑室引流管通畅,垂直脑室引流管,以两侧外耳道连线为零点,此时引流管中脑脊液高度在量尺上的读数即为颅内压。若已拔除脑室外引流管,则通过无创颅内压监测仪或者腰穿测量颅内压。

脑脊液乳酸的测量:在严格遵循无菌原则前提下,通过脑室引流管三通接头留取脑脊液标本 2ml,5min 内利用床旁血气分析仪检测脑脊液乳酸,并同步抽取动脉血检测动脉血乳酸。如已拔除脑室引流管,则通过腰穿留取脑脊液检测脑脊液乳酸。

1.4 观察指标

每日观察记录患者心率、颅内压、脑脊液乳酸变化,记录治疗前后 GCS 评分、APACHE-II 评分变化,治疗期间是否发生低血压或心律失常等药物不良反应、ICU 停留时间、28 天病死率以及 3 个月后 GOS 预后情况。

1.5 疗效判断标准

根据 Glasgow 评分判断病人的昏迷程度:14~12 分为轻度昏迷,11~9 分为中度昏迷,8~4 分为重度昏迷,3 分罕有生存。根据格拉斯哥结果评分(GOS)分级标准评价预后:I 级为死亡,II 级为植物生存,III 级为重残,神志清楚,生活需要他人照料,IV 级为中残,生活能自理,V 级为良好,能完全独立生活、学习,I~II 级患者视为预后不良,III~IV 级患者视为预后良好。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件对本研究数据进行分析处理,计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用单因素方差分析;计数资料用 n (%) 表示,组间比较

作者简介:张磊,男,副主任医师,学士,研究方向:神经危重症诊疗。

采用 χ^2 检验。P<0.05 代表差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

研究共纳入 2017 年 1 月~2019 年 1 月间我院 ICU 收治的重型颅脑损伤患者 60 例，男 28 例，女 32 例，年龄 28~70 岁，GCS 评分 5~6 分，APACHE II 评分 16~19 分，随机分为三组。三组患者性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义 (P>0.05)。

2.2 治疗前后各指标水平变化情况的比较

1) 治疗后 2d，三组患者脑脊液乳酸、颅内压、心率水平均明显低于治疗前 (P<0.05)，但三组间比较差异无统计学意义 (P>0.05)。2) 从治疗后 4d 开始，三组间患者脑脊液乳酸水平存在显著差异 (P<0.05)；随治疗进展，脑脊液乳酸水平逐渐降低，B 组和 C 组脑脊液乳酸水平变化相似，均较 A 组下降更多。3) 从治疗后 5d 开始，三组间患者颅内压水平存在显著差异 (P<0.05)；其中 B 组颅内压水平下降最大。4) 从治疗后 4d 开始，三组间心率变化表现出明显差异 (P<0.05)，C 组对减慢心率的影响最大。5) 比较三组患者治疗后 GCS 评分、APACHE II 评分，差异无统计学意义 (P>0.05)。详见表 1、表 2。

表 1 续

指标	分组	治疗后 2d	治疗后 3d	治疗后 4d	治疗后 5d	治疗后 6d	治疗后 7d
脑脊液乳酸 (mmol/L)	A 组	6.05±0.67a	5.28±0.82a	4.97±0.86a	4.27±0.58a	3.80±0.53a	3.53±0.51a
	B 组	5.66±0.68a	4.80±0.55a	3.73±0.46a	3.23±0.75a	2.89±0.66a	2.59±0.43a
	C 组	5.64±0.55a	4.82±0.69a	3.74±0.71a	3.30±0.85a	2.93±0.71a	2.58±0.59a
	F 值	2.617	3.005	21.309	12.6	13.045	22.399
	P 值	0.082	0.057	0	0	0	0
颅内压 (mmHg)	A 组	16.80±0.89a	15.30±0.92a	14.90±1.21a	14.80±1.79a	14.25±1.12a	13.30±1.03a
	B 组	16.65±0.99a	15.10±1.17a	14.10±1.21a	12.30±1.03a	11.90±1.45a	11.35±1.50a
	C 组	17.20±1.24a	15.85±1.18a	14.85±1.14a	14.10±0.79a	13.35±1.04a	13.35±0.75a
	F 值	1.464	2.508	2.857	20.345	19.056	20.231
	P 值	0.24	0.09	0.066	0	0	0
心率 (次/分)	A 组	77.95±4.55a	78.30±10.10a	77.35±9.14a	80.50±10.86a	81.15±8.28a	79.00±5.57a
	B 组	77.35±2.37a	76.55±6.20a	75.70±6.59a	76.70±5.55a	78.55±4.72a	78.90±6.75a
	C 组	75.20±4.70a	72.65±4.88a	71.05±4.20a	73.05±2.89a	74.50±5.06a	74.30±6.70a
	F 值	2.594	3.055	4.431	5.301	5.787	3.561
	P 值	0.083	0.055	0.016	0.008	0.005	0.035

注：各组治疗后与治疗前比较，^aP<0.05。

表 2：三组患者 GCS 评分、APACHE II 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, n=20)

指标	时间	A 组	B 组	C 组	F 值	P 值
GCS 评分 (分)	治疗前	5.75±0.44	5.50±0.51	5.60±0.50	1.332	0.272
	治疗后 7d	7.55±0.51	7.50±0.51	7.50±0.51	0.064	0.938
APACHE II 评分 (分)	治疗前	17.25±1.07	17.25±0.91	17.15±0.81	0.076	0.927

2.3 预后和不良反应发生情况的比较

三组患者 ICU 停留时间差异显著 (P<0.05)，B 组和 C 组均较 A 组明显缩短 (P<0.05)，但 B 组和 C 组之间不存在统计学差异 (P>0.05)；三组患者的不良反应发生率、28 天死亡率及 3 个月 GOS 评定预后良好率无明显差异 (P>0.05)。详见表 3。

表 3：三组患者预后和不良反应发生情况的比较

指标	ICU 停留 时间 (d)	不良反应发 生率 [n(%)]	28 天死亡 率 [n(%)]	3 个月 GOS 预后 良好率 [n(%)]
A 组	10.05±1.39	3 (15.0)	0 (0)	17 (85.0)
B 组	9.15±1.27 ^{ab}	2 (10.0) ^b	0 (0)	16 (80.0) ^b
C 组	8.95±1.32 ^{ab}	2 (10.0) ^b	0 (0)	18 (90.0) ^b
F/ χ^2 值	3.896	0.454	-	0.841
P 值	0.026	1	-	0.9

注：与 A 组比较，^aP<0.05；C 组与 B 组比较，^bP>0.05。

3 讨论

严重创伤刺激中枢神经系统导致患者出现严重躁动症状，同时创伤及监护室隔离所致的恐惧、担忧、压抑等心理及疼痛不适、睡眠异常等不良因素，进一步加重患者躁动不安心理。过分的躁

表 1：三组患者治疗前后脑脊液乳酸、颅内压和心率的比较
($\bar{x} \pm s$, n=20)

指标	分组	治疗前	治疗后 1d
脑脊液乳酸 (mmol/L)	A 组	7.59±0.43	7.50±0.44
	B 组	7.37±0.36	7.27±0.36
	C 组	7.40±0.50	7.30±0.43
	F 值	1.594	1.892
	P 值	0.212	0.16
颅内压 (mmHg)	A 组	19.65±0.67	19.35±0.75
	B 组	19.25±0.91	18.80±1.06
	C 组	19.55±0.76	19.15±0.87
	F 值	1.401	1.908
	P 值	0.255	0.158
心率 (次/分)	A 组	86.65±8.07	85.70±7.23
	B 组	85.65±10.85	84.75±9.37
	C 组	86.65±4.67	85.05±3.49
	F 值	0.098	0.093
	P 值	0.907	0.911

动会影响正常治疗实施，干扰正常的意识判断，影响病情评估。镇静治疗是重症患者临床处理的重要组成部分，ICU 患者实施镇静治疗有助于其机体心理状态和生理功能的双重恢复，改善患者的预后。目前很多研究证实，有效的镇静能够明显抑制严重病理损伤后的过度应激反应，使患者处于“休眠”状态，减少不良刺激和交感神经过度兴奋，降低机体炎症因子、儿茶酚胺和神经肽水平，降低机体代谢和组织细胞氧需、氧耗，以便适应损伤后的循环灌注和氧供水平，恢复因交感神经强烈兴奋而引起的高血流动力学状态和重要脏器高负荷状态，减轻机体的代谢紊乱和各脏器的代谢负担，为脏器功能恢复创造条件、赢得时间，最后达到保护和治理器官功能的效果^[4-5]，并可以恢复和维持脑氧供需平衡，减轻脑组织应激后的二次损伤，缓解继发性脑水肿和缺血、缺氧损害，发挥脑保护作用，进而改善脑损伤患者预后和舒适度，且降低并发症的发生率和死亡率^[6-7]。因此在重症颅脑损伤治疗中，选择安全有效的镇静药物具有积极的临床意义。然而目前重症颅脑损伤患者中的镇静应用仍存在较大争议，本研究研究了三种 ICU 常用镇静药物对重症颅脑损伤患者的疗效。

咪达唑仑是常用的苯二氮类镇静药物，具有镇静、抗焦

虑、抗惊厥和癫痫、中枢性肌松等作用，其起效快、静脉推注后 3-5min 起效，苏醒时间为 50-120min，安全性较高，也常被用于镇静和维持。既往研究报道咪达唑仑具有一定的脑保护作用^[8]。丙泊酚是临床上常用的短效静脉麻醉药，烷基类药物，通过激活 GABA 受体-氯离子复合物，发挥镇静催眠作用，起效快、苏醒快。丙泊酚通过多种机制（如抑制糖酵解、调解细胞因子控制炎症反应、抑制氧化应激及细胞凋亡、下调水通道蛋白 4 降低脑水肿等）降低颅内压、脑代谢率、脑组织缺血再灌注损伤、实现脑保护作用^[9-10]。右美托咪定是临床上广泛使用的 α_2 -AR 激动剂，主要用于中重症监护治疗阶段气管插管与应用呼吸机患者的镇静。临床研究中指出，重型颅脑外伤患者于术中应用右美托咪定可改善脑氧代谢与减少术中可能出现的脑缺血缺氧状态，在一定程度上具有脑保护作用^[11-12]。动物实验发现，出血时应用右美托咪定可通过减少脑血流及氧耗而达到不破坏神经的功效^[13]。右美托咪定的脑保护效应主要借助阻碍交感神经兴奋与调节儿茶酚胺释放、调节中枢谷氨酸盐释放与阻滞细胞凋亡与释放炎症因子、抗氧化应激与调节基因表达等途径来实现^[14]。

本研究结果显示，咪达唑仑、丙泊酚、右美托咪定均可降低脑脊液乳酸（CSF-LA）水平，推测这三种镇静药物可能是通过减少脑细胞氧耗，从而降低 CSF-LA 水平发挥脑保护作用。大多数急性重型颅脑损伤患者伴有 ICP 升高，颅脑损伤致残和病死多与 ICP 有关^[15-16]。及时有效地控制 ICP、保护脑组织对于降低急性重型颅脑损伤患者病死率具有重要的临床意义，本研究显示丙泊酚进行镇静镇痛治疗的同时，能显著降低患者颅内压水平。此外，脑氧代谢失衡是颅脑损伤患者出现继发性脑损伤的重要影响因素之一，本研究中右美托咪定引起心率明显降低，通过抗交感神经兴奋作用降低患者脑氧耗，改善脑氧代谢，从而起到脑保护作用，发挥疗效。丙泊酚和右美托咪定治疗可以有效缩短 ICU 停留时间，但两者并无差异。三种镇静药物治疗的不良反发生率、28 天病死率以及 3 个月 GOS 预后良好率均无统计学差异，原因可能为研究样本量较少，缺乏更充实的临床证据明确不同镇静药物对颅脑损伤预后的影响及其不良反应的发生情况。后期有待继续纳入更多病例分析，或设计更加科学缜密的研究探索颅脑损伤的镇静治疗，准确评估，发现优势镇静药物及治疗方式，使颅脑损伤的镇静治疗规范化、程序化、目标化。

综上所述，三种镇静药物均可降低重症颅脑损伤患者脑脊液乳酸，右美托咪定和丙泊酚的治疗效果较咪达唑仑更好，右美托咪定可通过抗交感神经兴奋作用降低患者脑氧耗，改善脑氧代谢，丙泊酚通过降低脑脊液乳酸及颅内压起到脑保护作用。但三者预后无明显差别。

[参考文献]

[1] 王正国. 新世纪道路交通事故的发展趋势 [J]. 中华创伤杂

志, 2002, 18(6):325-328.

[2] 李大鹏, 付继弟. 急性重型颅脑损伤早期气管插管的治疗意义 [J]. 中国急救医学, 2008, 28(3):215-217.

[3] Samir HH, Yaseen MA. Criticalcare management of severe traumatic brain injury in adults [J]. Scand J Trauma Resusc Emerg Med, 2012, 20(1): 12.

[4] 陈锴, 薛鹏, 张兆伟, 等. 不同剂量舒芬太尼应用于颅脑外伤手术的临床效果比较 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(17):30-32.

[5] 苏俊, 张颖, 胡炜, 等. 布托啡诺联合右美托咪定对重症加强治疗病房患者镇痛镇静的疗效分析 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23(2): 168-171.

[6] 郭铁柱, 任新亮, 王向东, 等. 咪唑安定用于高血压脑出血术后镇静疗效分析 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 09(6): 694-695.

[7] 钟志越, 闵思庆, 张琳, 等. 右美托咪定和咪达唑仑用于机械通气患者镇静效果的比较 [J]. 中华麻醉学杂志, 2012, 32(9): 1119-1121.

[8] 徐萍, 郑瑞强, 欧阳峰, 等. 咪达唑仑对中重型颅脑损伤患者炎性介质的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24(2):162-165.

[9] 王家强, 缪长虹, 陈家伟. 丙泊酚的脑保护作用及其机制研究进展 [J]. 中国新药与临床杂志, 2016, 35(8):538-541.

[10] 杨晓琴, 马陈斌, 张艳. 对比丙泊酚与咪达唑仑应用于颅内脑膜瘤切除术患者对血流动力学、脑保护的影响 [J]. 药学与临床研究, 2018, 26(5):339-342.

[11] 马丁雷, 刘苏, 张锦荣, 等. 右美托咪定在重型颅脑外伤患者手术麻醉中脑保护作用研究 [J]. 陕西医学杂志, 2017, 46(1):30-32.

[12] 张楹辉, 高金贵, 张山. 右美托咪定对颅脑损伤患者全麻下开颅术时的脑保护作用 [J]. 中华麻醉学杂志, 2015, 35(1):30-32.

[13] Chi OZ, Hunter C, Liu X, et al. The effects of dexmedetomidine on regional cerebral blood flow and oxygen consumption during severe hemorrhagic hypotension in rats. Anesth Analg, 2018, 113(2):349-355.

[14] 许元明. 右美托咪定对于脑保护的研究现状 [J]. 中国实用医药, 2020, 15(19):210-212.

[15] 周仲明, 李建峰, 秦涛. 损伤控制性手术对重型颅脑损伤的作用 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(19):37-38.

[16] Morganti-Kossmann M C, Rancan M, Otto V I, et al. Role of cerebral inflammation after traumatic brain injury: a revisited concept [J]. Shock, 2001, 16(3): 165-177.

(上接第 6 页)

掌握科学的备孕方法的一种手段，能够从一定程度上增加备孕夫妇的生育知识，预防新生儿出生缺陷。病原体检测与遗传病基因检测可以预测新生儿是否存在疾病或遗传病风险，通过生化检测和 DNA 分析等手段，来确认新生儿是否存在疾病隐患，帮助家属做到早防患、早决策，让备孕夫妇在得知检测结果后，有一个心理准备，决定是否要生下这个孩子。孕前优生健康检查还可以针对特定的疾病及时的进行干预和处理，降低发生新生儿出生缺陷的风险，提高产妇的分娩质量，实现优生优育的目的^[3]。本次研究结果显示，干预组新生儿缺陷预防为（91.36±5.12）分，新生儿出生缺陷率为 2.4%（3/125），优于对照组（70.65±5.98）分、12.8%（16/125）（P<0.05），与侯玉枝^[4]的结果基本一致。表明，孕前优生健康检查可以提升孕妇的分娩质量，减少新生儿患上唐

氏综合征等疾病的几率。

综上所述，想要提高优生优育的质量，可以在孕前进行优生健康检查，增强优生优育相关知识。

[参考文献]

[1] 李婷婷. 孕前优生健康检查在优生优育中的应用价值分析 [J]. 黑龙江医药, 2019, 32(06):1422-1424.

[2] 许丽菊, 茹丽贞. 孕前优生健康检查在优生优育中的应用意义分析 [J]. 医学理论与实践, 2019, 32(12):1958-1959.

[3] 王莉. 探讨孕前优生健康检查在优生优育中的应用意义 [J]. 实用妇科内分泌杂志(电子版), 2018, 5(36):139-140.

[4] 侯玉枝. 孕前优生健康检查对优生优育的影响 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(34):218-219.