

• 专家共识 •

神经重症患者镇痛镇静治疗中国专家共识(2023)

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

通信作者:周建新,首都医科大学附属北京世纪坛医院重症医学科,北京 100038, Email: Zhouxj.cn@icloud.com; 张琳琳,首都医科大学附属北京天坛医院重症医学科,北京 100070, Email: abluelemon@163.com

【摘要】 镇痛镇静治疗在神经重症领域具有重要作用,但对其评估、实施、减停等具体实践仍存在一定争议。随着神经重症医学的发展、循证医学证据的更新和新型镇痛镇静药物的上市,考虑到我国神经重症从业人员对镇痛镇静认知和实践的差异,由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组织全国本领域内专家组成《神经重症患者镇痛镇静治疗中国专家共识》工作组,基于现有的循证医学证据,对《重症脑损伤患者镇痛镇静专家共识》(2013 年版)进行了更新,针对神经重症患者镇痛镇静治疗的目的、镇痛镇静治疗过程中的监测、镇痛镇静药物选择,以及镇痛镇静治疗在难治性颅内高压和目标温度管理中的应用等 5 个方面的 18 个问题,共给出 31 条推荐意见,旨在指导临床诊疗,提高神经重症医疗质量,改善神经重症患者预后。

【关键词】 神经重症; 镇痛; 镇静; 谵妄; 专家共识

基金项目:北京市卫生健康科技成果和适宜技术推广项目(BHTPP2022026);首都临床诊疗技术研究及转化应用项目(Z201100005520050)

实践指南注册:国际实践指南注册与透明化平台,PREPARE-2023CN332

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230731-00568

Chinese expert consensus on sedation and analgesia for neurocritical care patients (2023)

National Center for Healthcare Quality Management in Neurological Diseases, Chinese Society of Critical Care Medicine, Working Group of the Chinese Expert Consensus on Sedation and Analgesia for Neurocritical Care Patients

Corresponding author: Zhou Jianxin, Department of Critical Care Medicine, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China, Email: Zhouxj.cn@icloud.com; Zhang Linlin, Department of Critical Care Medicine, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China, Email: abluelemon@163.com

【Abstract】 Sedation and analgesia therapy play important roles in neurocritical care, but there are still some controversies regarding its assessment, implementation, and reduction. With the development of neurocritical care medicine, the update of evidence-based medicine and the marketing of new analgesic and sedative drugs, considering the differences in the cognition and practice of analgesic and sedative medicine among neurocritical care practitioners in China, the National Center for Healthcare Quality Management in Neurological Diseases and Chinese Society of Critical Care Medicine organized experts in this fields to form a Working Group of the Chinese Expert Consensus on Sedation and Analgesia for Neurocritical Care Patients. Based on existing evidence-based medical evidence, the expert group updated the *Expert consensus on sedation and analgesia for patients with severe brain injury (2013)*. The update focused on 5 domains involving 18 questions related to analgesic and sedative therapy for neurocritical care patients, including the purpose of analgesic and sedative therapy, monitoring during analgesic and sedative therapy, drug selection, and the application for refractory intracranial hypertension and targeted temperature management. A total of 31 recommendations were provided on these topics. This update aimed to renew the existing evidence-based consensus to guide clinical diagnosis and treatment, improve the quality of neurocritical care and enhance outcomes of neurocritical patients.

【Key words】 Neurocritical care; Analgesia; Sedation; Delirium; Expert consensus

Fund program: Beijing Municipal Health Commission of Science and Technology (BHTPP2022026); Capital Clinical Diagnosis and Therapy Technology Research and Translational Application (Z201100005520050)

Practice guideline registration: Practice Guideline Registration for Transparency, PREPARE-2023CN332

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230731-00568

镇痛镇静治疗在重症医学中具有重要作用,在神经重症领域亦是如此。尽管镇痛镇静在神经重症临床中应用已久,但对其评估、实施、减停等具体实践仍存在一定争议。2013 年,由周建新教授执笔,中国医师协会神经外科医师分会神经重症专业委员会发起制订的《重症脑损伤患者镇痛镇静专家共

识》^[1],对重症脑损伤患者的镇痛镇静治疗具有重要指导作用。随着神经重症医学的发展、循证医学证据的更新和新型镇痛镇静药物的研发,对于该共识的更新迫在眉睫。基于此,在 2023 年国家神经系统疾病医疗质量控制中心工作年会上,由周建新教授牵头,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联合发起,组织神经重症、重症医学、神经外科、神经内科及方法学专家成立专家组,对 2013 版共识进行更新,目的在于更新现有循证医学证据,以指导临床诊疗,提高神经重症医疗质量,以期改善神经重症患者预后。

1 共识的应用范围

本共识主要针对成人神经重症患者制订。神经重症患者是罹患原发或继发的神经系统疾病,并存在或潜在器官功能障碍,需要重症加强医疗监测和治疗的患者^[2]。共识使用单位为收治神经重症患者的医疗单元。共识使用者为神经重症医师、收治神经重症患者相关的重症医学、神经外科、神经内科、急诊科及相关科室医师和护理人员等。本共识旨在为规范化管理神经重症患者镇痛镇静治疗提供参考依据。

2 共识的编写方法

本共识的制订由周建新教授发起和负责制订,已在国际实践指南注册与透明化平台进行双语注册(注册号:PREPARE-2023CN332)。专家共识工作组由指导委员会、共识制订小组、秘书组、外部专家评议小组构成。指导委员会成员共 2 人,主要负责:① 邀请多学科领域专家组建共识制订小组、秘书组和外部专家评议小组;② 确定共识编写日程;③ 确定文献检索的主题和范围;④ 方法学指导及质量控制;⑤ 组织召开共识会议;⑥ 审定专家共识全文并决定是否发表。共识制订小组成员共 37 人,主要负责:① 评估专家共识的范围和所涵盖问题的科学性及准确性;② 完成德尔菲问卷并多次讨论,商定推荐意见;③ 推广专家共识。秘书组成员主要负责:① 协调各项工作,记录此次制订共识的完整过程;② 进行共识注册,在指南方法学专家的指导下起草计划书;③ 设计问卷调查,初步整理调研神经重症患者镇痛镇静相关临床问题;④ 根据 PICO 原则^[3],从共识适用的实践领域、目标人群、干预措施、临床结局(包括利和弊)4 个方面,确定专家共识范围;⑤ 完成系统、全面的文献检索和证据汇总,设计德尔菲问卷,统计问卷结果并反馈给共识制订小组;⑥ 撰写专家共识初稿,并根据共识制订小组、指导委员会、外部专家评议小组建议修改专家共识。

本共识纳入指南、共识、系统评价、荟萃分析、随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)等证据,检索数据库包括 Web of Science、PubMed,谷

歌学术、中国知网(CNKI)、万方数据库、中国生物医学文献服务系统等中、英文数据库,检索时间段为从建库开始至 2023 年 4 月。经共识制订小组讨论,结合循证医学证据和专家意见,确定本共识对以下 5 个方面进行内容更新,包括:① 神经重症患者镇痛镇静治疗的目的;② 神经重症患者在镇痛镇静治疗过程中的监测;③ 镇痛镇静药物选择;④ 镇痛镇静治疗在难治性颅内高压(refractory intracranial hypertension, RIH)中的应用;⑤ 镇痛镇静治疗在目标温度管理(targeted temperature management, TTM)中的应用。

本共识采用改良德尔菲法,最终形成一份以循证医学证据为基础,结合专家组成员意见的专家共识。2023 年 7 月至 8 月进行 3 轮德尔菲问卷调查及面对面会议。问卷内容主要包括针对每个推荐意见的 Likert 量表评分及可自由填写的意见和建议区域。针对每一条推荐意见,采用 Likert 5 级量表(5-point Likert scale)进行评分^[4-5],得分从 1 分(非常不同意)到 5 分(非常同意),达成共识的规则如下:若参与共识投票的专家非常同意或同意该条推荐意见的比例 $\geq 75\%$ ^[6],则达成共识,最终形成 31 条推荐意见(表 1)。本共识专家推荐程度以“共识度”标注,共识度=评分 ≥ 4 分的专家数/专家总数 $\times 100\%$,正文中每条具体推荐意见后标注共识度和评分 ≥ 4 分的专家数/专家总数。

3 神经重症患者镇痛镇静治疗的目的

临床问题 1:神经重症患者应用镇痛镇静治疗的目的是什么?

背景:重症患者处于重症加强医疗病房(intensive care unit, ICU)环境中,由于原发疾病、医疗护理操作带来的疼痛,对于疾病预期和远离家人带来的恐惧及焦虑,各种声光等刺激造成的睡眠障碍,同时重症患者亦常处于应激状态而出现心动过速、人机对抗、组织氧耗增加,甚至引起谵妄,导致非计划拔管等不良事件,因此镇痛镇静治疗在重症患者中具有重要作用,其基本目的包括减轻/消除疼痛、焦虑、躁动,改善睡眠,减轻应激等。

神经重症患者常面临更为复杂的情况。除上述情况外,神经重症患者常伴有神经功能障碍,如意识障碍患者常因缺乏气道保护性反射而保留人工气道,据统计,高达 20% 的急性神经系统疾病住院患者需要气管插管和机械通气^[7]。神经重症加强医疗单元(neurocritical care unit, NCU)患者平均机械

表1 《神经重症患者镇痛镇静治疗中国专家共识(2023)》推荐意见汇总

推荐意见	共识度
1 神经重症患者镇痛镇静治疗的目的	
① 镇痛镇静是神经重症患者治疗的重要组成部分之一。神经重症患者应用镇痛镇静治疗的一般目的是减轻/消除疼痛、焦虑、躁动,改善睡眠并诱导遗忘,减轻应激,降低氧耗,提高舒适性,改善人机失调	100%
② 对存在IH等继发性脑损伤风险的神经重症患者,镇痛镇静治疗的目的应兼顾脑保护层面,包括控制ICP、维持脑灌注、抑制交感神经兴奋、控制癫痫发作和预防/减轻继发性脑损伤等	100%
③ 镇痛镇静治疗是神经重症患者出现IH时的基础治疗	100%
④ 神经重症患者进行TTM时可给予镇痛镇静治疗	100%
2 神经重症患者在镇痛镇静治疗过程中的监测	
⑤ 神经重症患者应进行疼痛评估	100%
⑥ 应基于神经重症患者的意识水平以及语言功能选择合适的疼痛评估工具	97.2%
⑦ 对于能够自我评估的神经重症患者,可供选择的工具包括NRS、VAS、长海痛尺;对于无法准确自我评估的神经重症患者,可供选择的疼痛评估工具有面部表情评分法、BPS、CPOT、NVPS-R、PLR等	97.2%
⑧ 不推荐单独以生命体征变化作为疼痛的评估方法,但可作为辅助手段,用于发现潜在疼痛	100%
⑨ 神经重症患者应进行镇静评估	100%
⑩ 对于神经重症患者,可供选择的主观镇静评估工具包括SAS、RASS等,但对于持续昏迷的患者应用价值有限	100%
⑪ 依据神经重症患者的特点,可选择使用qEEG、BIS等客观评估工具评估镇静水平	97.2%
⑫ 在强烈怀疑有IH等器官功能不稳定的情况下,对神经重症患者不应进行浅镇静(RASS评分-2~1分,SAS评分3~4分)器官功能趋于稳定后,可考虑由深镇静向浅镇静/无镇静过渡	97.2%
⑬ 神经重症患者有必要考虑NWT以评估神经系统功能,但应在平衡获益与风险的基础上决定NWT的时机	100%
⑭ 在强烈怀疑有IH等严重情况下不应神经重症患者常规进行NWT	100%
⑮ 神经重症患者镇痛镇静治疗时仍应进行神经系统检查。神经系统检查应包括意识评估、瞳孔反应、神经系统体格检查(如颅神经、运动、感觉、呼吸模式、脑干反射等)、实验室检查以及影像学检查等	100%
⑯ 多模态监测技术可从不同角度动态评估镇痛镇静治疗的安全性及有效性	100%
⑰ 神经重症患者应进行谵妄评估。不应因已有/潜在的神经功能缺损而忽略谵妄评估	100%
⑱ 对于神经重症患者,常用的谵妄评估工具有CAM-ICU或ICDSC。4AT等快速筛查工具有助于早期识别谵妄	97.2%
⑲ 对于存在意识障碍、失语症等神经功能缺损的神经重症患者,应根据具体情况选择合适的评估工具,同时谨慎解读谵妄的评估结果。对于失语症患者,ICDSC比CAM-ICU更有价值	97.2%
⑳ 神经重症患者谵妄发生的危险因素有年龄、机械通气、脓毒症、失语症、睡眠剥夺、物理约束、额部病变等	100%
3 镇痛镇静药物选择	
㉑ 对于神经重症患者镇痛镇静药物的选择目前尚无最优策略。阿片类药物、咪达唑仑和丙泊酚是最常用的镇痛镇静药物	100%
㉒ 应基于患者特点、治疗需求以及药物药理学特点选择镇痛镇静药物。应用镇痛镇静药物(特别是阿片类药物)需警惕药物不良反应,如呼吸抑制、低血压、对意识的影响、药物耐受和戒断综合征等,尤其在特殊人群中(如血流动力学不稳定、肝肾功能不全、老年或肥胖患者)	100%
㉓ 当有准确、快速评估神经重症患者神经功能的需求时,短效/超短效镇痛镇静药物可能是更合适的选择	100%
㉔ 神经重症患者应谨慎使用氯胺酮	94.4%
㉕ 右美托咪定预防和治疗神经重症患者谵妄的有效性有待进一步证实	94.4%
4 镇痛镇静治疗在RIH中的应用	
㉖ 神经重症患者出现RIH时,应强化镇痛镇静治疗	97.2%
㉗ 应用大剂量镇静药物时需警惕药物不良反应,如PRIS等	100%
㉘ 对其他保守措施治疗无效的RIH患者可使用巴比妥类药物	91.7%
5 镇痛镇静治疗在TTM中的应用	
㉙ 应基于患者特点、治疗需求以及药物药理学特点选择镇痛镇静药物进行TTM,鉴于低温时药物代谢和消除减慢、作用时间延长,此时短效镇痛镇静药物可能是更合适的选择	97.2%
㉚ 目前尚无证据支持何种镇痛镇静药物最适用于神经重症患者的TTM。芬太尼、咪达唑仑和丙泊酚是最为常用的镇痛镇静药物	100%
㉛ 对于神经重症患者的TTM,避免常规使用神经肌肉阻滞药物	100%

注: IH为颅内高压, ICP为颅内压, TTM为目标温度管理, NRS为疼痛数字评价量表, VAS为视觉模拟评分法, BPS为行为疼痛量表, CPOT为重症监护疼痛观察工具, NVPS-R为修订的成人非语言疼痛量表, PLR为瞳孔对光反射, SAS为Riker镇静-躁动评分, RASS为Richmond躁动-镇静评分, qEEG为量化脑电图, BIS为脑电双频指数, NWT为神经唤醒试验, CAM-ICU为ICU意识模糊评估法, ICDSC为重症监护谵妄筛查量表, 4AT为4项谵妄快速诊断方案, RIH为难治性颅内高压, PRIS为丙泊酚输注综合征

通气时间为18 h^[8],且人机失调的现象普遍存在^[9]。对于急性期的神经重症患者,交感神经兴奋也是常见的表现之一^[10]。综上,结合神经重症患者面临的监护环境、医疗护理操作和身体约束状态等,镇痛镇静治疗在减轻应激、疼痛、焦虑、躁动,同时改善

人机失调、提高舒适性、抑制交感神经兴奋性、降低脑代谢^[11-12]等方面发挥着重要的作用,这些都为建立稳定的神经保护奠定了基础。2019年,在西雅图国际严重颅脑创伤共识会议(the Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference,



SIBICC)提出的分级治疗策略中, T1~T3阶段的镇痛镇静治疗应以降低颅内压(intracranial pressure, ICP)为目标,实现脑保护^[13]。这是神经重症患者的特殊性,即如何预防和减轻脑损伤后的二次伤害。除此之外,一些特殊情况如TTM、难治性癫痫持续状态、阵发性交感神经兴奋(paroxysmal sympathetic hyperactivity, PSH)等可以考虑进行镇痛镇静治疗。

证据总结:2019年SIBICC中提出关于重型颅脑损伤(severe traumatic brain injury, sTBI)患者的基础救治措施,包括镇痛镇静以减轻疼痛、预防躁动、改善人机不同步等;当患者有ICP增高的风险时,应在ICP监测指导下采取强化镇痛镇静以降低ICP^[13]。此前,2017年美国脑外伤基金会学会第4版《重症创伤性颅脑损伤管理指南》也指出,镇痛镇静是治疗sTBI常用的重要手段,其作用包括预防或控制颅内高压(intracranial hypertension, IH),以及治疗癫痫^[14]。

推荐意见1:镇痛镇静是神经重症患者治疗的重要组成部分之一。神经重症患者应用镇痛镇静治疗的一般目的是减轻/消除疼痛、焦虑、躁动,改善睡眠并诱导遗忘,减轻应激,降低氧耗,提高舒适性,改善人机失调。(共识度:100%;36/36)

推荐意见2:对存在IH等继发性脑损伤风险的神经重症患者,镇痛镇静治疗的目的应兼顾脑保护层,包括控制ICP、维持脑灌注、抑制交感神经兴奋、控制癫痫发作和预防/减轻继发性脑损伤等。(共识度:100%;36/36)

临床问题2:神经重症患者出现IH时是否应进行镇痛镇静治疗?

背景:IH是神经重症患者危及生命的严重并发症。控制ICP的基本措施包括入住ICU、气管插管和机械通气、神经系统评估、床头抬高、预防人机不同步、温度管理、保持气道通畅、监测中心静脉压(central venous pressure, CVP)和呼气末二氧化碳、维持血红蛋白>70 g/L、持续血流动力学监测等,镇痛镇静治疗也是重要组成部分。此外还包括高渗透治疗、巴比妥类药物治疗、脑脊液引流、去骨瓣减压术等。疼痛、躁动、人机失调等情况可能引起ICP升高,这均是镇痛镇静的适应证。因此,如何恰当地实施镇痛镇静(包括药物选择、镇静深度等)是控制IH的关键措施之一。2017年美国第4版sTBI管理指南和2019年SIBICC均将镇痛镇静治疗纳入了ICP管理的基础治疗^[13-14]。值得注意的是,对于IH合

并血流动力学不稳定的患者,或患者处于诊断尚不明确的阶段时,镇痛镇静治疗可能加重或掩盖病情,此时IH的治疗策略应权衡利弊进行分层综合管理。

证据总结:关于镇痛药物的特性,Wiener等^[15]的一项系统评价总结了阿片类药物对急性期颅脑损伤(traumatic brain injury, TBI)脑生理学的影响,阿片类药物在镇痛和镇静方面是有益的,但研究结果存在较大异质性。总体来说,静脉输注阿片类药物对ICP及脑灌注压(cerebral perfusion pressure, CPP)无明显影响。Roberts等^[16]的一项系统评价提示大剂量阿片类药物对sTBI患者ICP和CPP具有潜在的风险,而不同镇静药物之间对脑生理学参数的影响无显著差异。Gu等^[17]的一项系统评价纳入了4项研究,发现丙泊酚与咪达唑仑对sTBI患者的格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale, GCS)、病死率、ICP和CPP有相似影响,但两者之间无显著差异。另外,右美托咪定也被广泛应用于神经重症患者。Tran等^[18]的系统评价纳入了7项研究,评估了 α_2 受体激动剂在接受机械通气的NCU患者中的安全性和有效性,结果表明,右美托咪定可维持目标镇静水平,同时可减少其他辅助镇静剂和镇痛剂的需求,且未引起血流动力学障碍。对于巴比妥类药物,一项RCT研究纳入了40例NCU患者,结果显示,丙泊酚和低剂量硫喷妥钠可降低ICP,但两者之间无显著差异^[19]。

推荐意见3:镇痛镇静治疗是神经重症患者出现IH时的基础治疗。(共识度:100%;36/36)

临床问题3:神经重症患者进行TTM时是否应进行镇痛镇静治疗?

背景:TTM常用于心搏骤停后神经系统损伤、sTBI、重症蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)、大面积脑梗死以及癫痫持续状态等情况以预防继发性脑损伤,治疗RIH。在TTM过程中,镇痛镇静治疗发挥了重要作用,其主要目的包括控制ICP、预防寒战、改善人机失调、减轻应激反应、降低氧耗等^[20]。

证据总结:关于TTM的大多数研究在治疗过程中整合了镇痛镇静治疗。2010年,Chamorro等^[21]的一项系统评价纳入了44项研究,报告了1997至2009年不同国家的68个ICU应用镇痛镇静药物和神经肌肉阻滞药物进行治疗性低温(therapeutic hypothermia, TH)治疗心搏骤停后昏迷患者的方案。2019年,Chen等^[22]的一项荟萃分析纳入23项研究,

聚焦在 TBI 患者 TH 对病死率的影响,其中也不乏治疗过程中镇痛镇静方案的报道。Andrews 等^[23]的一项 RCT 研究 TH 对 sTBI 患者预后的影响,其中镇痛镇静治疗方案更多用于寒战的处理。2023 年的一项国际多中心 TTM 试验分析了 18 个中心的 614 例心肺复苏 (cardiopulmonary resuscitation, CPR) 后患者,发现该研究中芬太尼 (51%) 和丙泊酚 (70%) 分别是最常用的镇痛、镇静药物^[24]。总体上,TTM 过程中镇痛镇静方案在不同研究中差异较大。

推荐意见 4:神经重症患者进行 TTM 时可给予镇痛镇静治疗。(共识度:100%;36/36)

4 神经重症患者在镇痛镇静治疗过程中的监测

临床问题 4:神经重症患者是否应进行疼痛评估?

临床问题 5:神经重症患者的疼痛评估工具应如何选择?

背景:神经重症患者经历的疼痛可能远超预料。不同程度的神经功能缺陷可能干扰对该患者群体的疼痛和躁动的评估,但医护人员对这个问题的认知导致的评估不足可能影响更大。事实上,70% 的神经重症患者能使用疼痛数字评价量表 (numerical rating scale, NRS)、长海痛尺等报告自己的疼痛程度,与此同时,临床医护人员也可通过行为疼痛量表 (behavior pain scale, BPS) 等工具评估患者的疼痛。对于存在意识障碍、或处于镇痛镇静状态而无法通过语言等方式沟通的神经重症患者,在疼痛评估时具有一定的难度。除患者主诉外,其他指标如疼痛刺激前后心率的动态变化也可能提示疼痛的存在。目前普遍应用的疼痛评估量表可能不能代表神经重症患者群体所表达的行为反应,例如 TBI 患者表达疼痛的方式有可能是非典型的,如脸部潮红、突然睁眼、流泪和四肢屈伸等。因此,目前对神经重症患者的疼痛评估仍具有挑战性。

证据总结:近年来有关 NCU 患者疼痛的评估与监测,国外鲜有系统评价的报道,多数为观察性研究。Suksompong 等^[25]研究发现,开颅术后中度至重度疼痛的发生率高达 75%,并且几乎所有患者术后都接受了静脉注射阿片类药物和口服对乙酰氨基酚进行镇痛治疗。Boitor 等^[26]验证了生命体征在成人 sTBI 患者疼痛检测中的应用,发现致痛性操作前后心率的动态变化可能提示疼痛的存在,利用面部疼痛报告表 (faces pain thermometer, FPT) 发现收缩压升高与疼痛呈正相关,然而生命体征的变化并

不具有特异性。一项 RCT 研究对颅内肿瘤切除术后患者采取视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 进行疼痛评估^[27]。Kim 等^[28]对颅内肿瘤开颅术后患者也采用了 VAS 评估术后疼痛,然而该研究排除了术后新发神经功能障碍或由于意识水平降低而无法评估疼痛的患者。Ribeiro 等^[29]发现,对 TBI 患者进行致痛性操作 (吸痰) 时,其心率、血压明显增加,同时验证了巴西版 BPS 评估疼痛的有效性和可靠性。Joffe 等^[30]发现,对脑损伤患者采取致痛性操作 (翻身) 时,其重症监护疼痛观察工具 (critical-care pain observation tool, CPOT) 评分更高,并且与 FPT 明显相关,提示 CPOT 在脑损伤群体中具有有效性和可靠性。一项国际多中心研究验证了 CPOT-Neuro 对脑损伤患者疼痛评估的有效性^[31]。3 项观察性研究显示,对 TBI 患者采取致痛性操作时疼痛行为明显增加,常观察到的疼痛行为包括面部表情提肌收缩、突然睁眼、皱眉、嘴唇变化、四肢活动、颈部僵硬、叹气或呻吟,甚至有一些非典型行为^[32-34]。Topolovec-Vranic 等^[35-36]也在创伤和神经外科重症病房验证了修订的成人非语言疼痛量表 (the revised adult nonverbal pain scale, NVPS-R) 和 CPOT 的可行性。对于镇静状态和意识障碍患者,疼痛行为可能表现不明显, Martineau-Lessard 等^[37]的研究显示,瞳孔对光反射 (pupil light reflex, PLR) 可用于处于镇静状态的 TBI 患者在进行致痛性操作前的疼痛评估。国内一项荟萃分析显示,CPOT 对于操作性疼痛具有较好的判别效度^[38]。一项观察性研究显示,对于颅脑肿瘤开颅术后且行机械通气的患者,应用 CPOT 进行疼痛评估具有较好的有效性和可靠性,特别是存在表达障碍的患者中区别度良好^[39]。另外 2 项观察性研究分别显示出 CPOT 对神经外科开颅术后患者在致痛性操作和静息痛评估时的良好信度与效度^[40-41]。对于植物状态或最小意识状态的患者,一项观察性研究显示,改良的伤害性疼痛刺激 (nociception coma scale-revised, NCS-R) 在这些患者的疼痛评估方面具有良好的敏感性^[42]。

推荐意见 5:神经重症患者应进行疼痛评估。(共识度:100%;36/36)

推荐意见 6:应基于神经重症患者的意识水平以及语言功能选择合适的疼痛评估工具。(共识度:97.2%;35/36)

推荐意见 7:对于能够自我评估的神经重症患

者,可供选择的工具包括 NRS、VAS、长海痛尺;对于无法准确自我评估的神经重症患者,可供选择的疼痛评估工具包括面部表情评分法、BPS、CPOT、NVPS-R、PLR 等。(共识度:97.2%;35/36)

推荐意见 8:不推荐单独以生命体征变化作为疼痛的评估方法,但可作为辅助手段,用于发现潜在疼痛。(共识度:100%;36/36)

临床问题 6:神经重症患者是否应进行镇静评估?

临床问题 7:神经重症患者的镇静评估方法应如何选择?

背景:神经重症患者的镇静评估也是一个复杂的问题。无论躁动,还是过于安静,都可能是潜在的神经系统病变的临床表现,而非单纯镇静不足或深镇静导致的。此外,躁动也不仅是 IH 的外在表现,也可能引起 ICP 升高,影响患者预后。对于给予基础疼痛治疗后仍存在躁动的患者,应采取联合镇静治疗达到减少躁动、降低 ICP 等目的。对于镇静深度的评估,ICU 常用的镇静评估量表有 Richmond 躁动-镇静评分(Richmond agitation-sedation scale, RASS)、Riker 镇静-躁动评分(sedation-agitation scale, SAS)、Ramsay 评分等。然而对于神经重症患者镇静评估工具的选择值得进一步研究。对于持续昏迷(GCS≤8分)的患者,尽管 RASS 等评估量表仍可应用,但分值缺乏动态变化,因此价值有限。除主观评估工具外,一些客观监测是否可以作为评估镇静水平的辅助手段联合应用同样值得探讨。

证据总结:近年来尚缺乏对 NCU 患者躁动/镇静的系统评价。研究报道,无论是颅脑肿瘤开颅术后患者还是 TBI 患者,躁动都是一种常见并发症,并且与意外拔管以及不良预后相关^[43-44]。危重症患者常用的镇静评估工具也常应用于 NCU 患者,但鲜见有关信度和效度的报道。当患者处于镇静或插管状态,或其他无法准确评估镇静水平的情况下,镇静深度的客观监测手段主要是量化脑电图(quantitative electroencephalography, qEEG)监测技术,包括脑电双频指数(bispectral index, BIS)、Narcotrend 指数(narcotrend index, NI)、脑状态指数(cerebral state index, CSI)、听觉诱发电位(auditory evoked potential, AEP)和熵指数(state entropy, SE)。一项基于脑电图(electroencephalography, EEG)监测指导重症成人患者的镇静治疗共识认为额叶加工脑电图(processed electroencephalography, pEEG)足以监测镇静水平,

尤其是在接受神经肌肉阻滞药物而无法获得主观镇静评估的患者中。pEEG 是一项特定监测技术,需要经过特定培训方可实施^[45]。在神经重症领域中,EEG 是一项重要的监测技术,可用于癫痫持续状态、非惊厥癫痫持续状态的监测和诊断,但 ICU 背景对 EEG 干扰较大且镇静也可能会干扰 EEG 和连续脑电图(continuous electroencephalography, cEEG)^[46]。2018 年, Drohan 等^[47]的一项研究探讨了在心搏骤停(cardiac arrest, CA)的昏迷幸存者中应用镇静药物对 qEEG 的潜在混杂影响,结果显示较高的振幅整合脑电图(amplitude-integrated electroencephalography, aEEG)和较低的抑制比(suppression ratio, SR)可预测 CA 后的存活率;镇静会影响 aEEG 和 SR,但并未影响这些参数值与存活率之间的关系。Ebtehaj 等^[48]研究发现,在脑外伤患者中 GCS 评分与 BIS 平均值有明显的相关性($r=0.88, P<0.05$),提示 BIS 或可以作为 GCS 评分的补充,用于预测该群体的预后。另一项观察性研究显示, BIS 可能是评估丙泊酚镇静效果的客观工具,并且具有连续性^[49]。Yan 等^[50]研究发现, BIS 可用于指导维持更稳定的镇静状态并保持 ICP 的稳定,尤其是镇静水平较深时。一项 RCT 研究表明,联合 BIS 监测明显减少了用于达到相同临床镇静水平的镇静剂总剂量,从而缩短了苏醒时间,且未发现任何不良反应^[51]。近年来有关压力反应指数(pressure reactivity index, PRx)的研究逐步开展, Froese 等^[52]观察了 5 例 TBI 患者 PRx 与 BIS 之间的关系,发现 BIS 与 PRx 呈抛物线关系,表明可能存在个体的最佳镇静深度。

推荐意见 9:神经重症患者应进行镇静评估。(共识度:100%;36/36)

推荐意见 10:对于神经重症患者,可供选择的主观镇静评估工具包括 SAS、RASS 等,但对于持续昏迷的患者应用价值有限。(共识度:100%;36/36)

推荐意见 11:依据神经重症患者的特点,可选择使用 qEEG、BIS 等客观评估工具评估镇静水平。(共识度:97.2%;35/36)

临床问题 8:神经重症患者镇静深度如何选择?

背景:ICU 中关于镇静深度的问题,目前广泛的推荐意见是遵循 eCASH(early Comfort using Analgesia, minimal Sedatives and maximal Humane care, 早期舒适化,使用镇痛、最小化镇静和最大

化人文关怀)及PADIS〔疼痛(pain)、躁动/镇静(agitation/sedation)、谵妄(delirium)、制动(immobility)、睡眠紊乱(sleep disruption)〕等理念,最小程度地镇静以最大限度地减少镇静药物剂量,减少对保护性约束的需求以及缩短机械通气时间等^[53-54]。而对于应用神经肌肉阻滞药物、癫痫持续状态、IH、人机失调以及严格制动等情况时,应考虑采取深镇静策略(RASS评分-3~-4分,SAS评分2分)。神经重症患者合并以上情况时也不例外,深镇静有助于神经功能保护,但也可能妨碍对神经重症患者神经系统功能的判断,在合适的时机过渡到浅镇静/无镇静有助于神经功能的评估及机械通气的撤离等,因此,镇静深度的选择需根据患者的情况权衡利弊动态评估。

证据总结:关于神经重症患者镇静深度的研究,目前尚缺乏相关系统评价。Kandelman等^[55]在最初24h内对急性脑损伤(acute brain injury,ABI)患者采取了深镇静策略,之后每日评估停止镇静的可能性。国内2项研究均采取了短期深镇静策略^[56-57]。杨贵荣等^[58-59]进行的2项RCT研究均对ABI患者采取了早期目标导向镇静(early goal directed sedation,EGDS)策略,证明了其可行性及对脑氧代谢等的影响。值得注意的是,该研究中ABI患者的ICP始终在20mmHg(1mmHg≈0.133kPa)以内,因此,相比于该群体而言,具有IH或潜在IH风险的患者是否适合EGDS尚不确定。

推荐意见12:在强烈怀疑有IH等器官功能不稳定的情况下,对神经重症患者不应进行浅镇静(RASS评分-2~1分,SAS评分3~4分)。器官功能趋于稳定后,可考虑由深镇静向浅镇静/无镇静过渡。(共识度:97.2%;35/36)

临床问题9:神经重症患者是否应进行神经唤醒试验(neurological wake-up test,NWT)?

背景:由于神经功能监测的需要,对神经重症患者实施镇痛镇静和NWT一直存在争议。在ICU患者中,应用镇痛镇静治疗常依据2018年PADIS指南采取镇痛优先、轻度镇静的策略^[53],然而相关研究将脑损伤患者排除在外^[60],因此该策略是否适用于神经重症患者有待讨论。NWT是一种通过中断镇静治疗以评估神经系统功能的“金标准”,是在没有镇静药物干扰的情况下通过简单指令甚至疼痛刺激等操作获得最佳格拉斯哥昏迷评分-运动反应(Glasgow coma scale-motor response,GCS-M),并关注

瞳孔反应以及四肢局灶性神经功能缺损^[61]。目前尚无关于神经重症患者实施中断镇静获益与否的直接证据。NWT的时机也存在争议,主要是考虑到IH等潜在脑损伤风险,贸然实施NWT可能会对患者造成二次伤害。然而如仅通过ICP监测或影像学评估等手段而不考虑进行NWT,将会缺少部分神经系统检查(如瞳孔检测或肢体运动评估等),可能会漏诊或延迟诊断新发的神经功能障碍。即便处于镇静状态,神经系统检查也不应完全被影像学检查、多模态监测等手段取代。一般来讲,当患者ICP相对稳定时,实施NWT可能是安全的。但当患者处于明显高热、癫痫持续状态和(或)接受巴比妥类药物治疗等情况下,应避免使用NWT^[62]。SIBICC也未就中断镇静达成一致,而是采取热图的形式,在瞳孔状态、GCS-M评分、改良CT分类、可接受的ICP时长,以及之前任何IH所需的治疗程度(无、1级、2级或3级)等不同条件下进行综合评估,最大限度地提高中断镇静的安全性^[13]。其他需要进行风险分层的情况包括血流动力学不稳定、近期心肌缺血、颅内顺应性降低等。因此,需要在评估神经功能带来的获益与风险的基础上综合考虑NWT。

证据总结:2013年Skoglund等^[63]收集了16个NCU中镇痛镇静的使用情况,发现有50%的中心从未进行过NWT。而近年来神经重症患者的NWT逐渐被重视,但是出于对NWT过程中潜在风险的担忧,仍然缺乏统一的管理策略。Kandelman等^[55]考虑到镇静治疗是ABI患者初始治疗方案的必要组成部分,因此在最初的24h内未进行常规镇静中断或减少试验,但每4h使用RASS评估1次镇静深度;然后在最初24h后每日评估停止镇静的可能性。2023年Schmidbauer等^[64]进行横断面调查发现,在非创伤性SAH患者中,62.2%(23/37)的神经重症患者进行了定期NWT。Esnault等^[65]的研究发现,在纳入的242例进行气管插管的TBI患者中,有40%实施了早期神经唤醒试验(early neurological wake-up test,ENWT),成功率为60.5%,失败原因主要为27例(71%)患者出现神经功能恶化,10例(26%)患者出现呼吸窘迫表现。如果硬膜下血肿的厚度>5mm或初始GCS<5分,可能会出现ENWT失败。

Skoglund等^[66]的早期研究显示,在对TBI或SAH患者进行NWT时ICP均有升高,多数CPP水平也适度增加。该研究团队随后发现sTBI患者在进

行 NWT 时肾上腺皮质激素和皮质醇水平升高^[67]。因此, NWT 引起的应激反应对脑代谢或脑氧合等的影响也不容忽视。2012 年, Helbok 等^[68]对 20 例重症 ABI 患者进行了多模态神经监测, 分析了中断镇静试验期间的脑乳酸、丙酮酸、葡萄糖水平及 ICP、CPP、脑组织氧分压 (partial pressure of brain oxygen, PbtO₂), 在 1 次 (2%) 中断镇静测试中发现了新的神经功能缺损, 1/3 的中断镇静测试由于高 ICP (>20 mmHg)、躁动或全身血氧饱和度降低被迫中止。在不得不中止的中断镇静测试中, 观察到 ICP 显著增加和 PbtO₂ 显著下降 (均 $P < 0.05$), 包括 67% 的 PbtO₂ 临界值 < 20 mmHg, 有脑代谢障碍的趋势 ($P < 0.07$)。基于该研究, 有学者建议在 NCU 中应避免使用 NWT。2014 年, Skoglund 等^[69]研究发现, NWT 没有明显改变 PbtO₂, 颈静脉球血氧饱和度 (jugular bulb venous oxygen saturation, S_{jo}O₂) 也无病理性改变, 说明 NWT 可以在大多数 sTBI 患者中安全进行。

推荐意见 13: 神经重症患者有必要考虑 NWT 以评估神经系统功能, 但应在平衡获益与风险的基础上决定 NWT 的时机。(共识度: 100%; 36/36)

推荐意见 14: 在强烈怀疑有 IH 等严重情况下不应对神经重症患者常规进行 NWT。(共识度: 100%; 36/36)

临床问题 10: 神经重症患者镇痛镇静治疗时是否应进行神经系统检查?

背景: 神经重症患者早期常出现疼痛、躁动等临床表现, 这也是镇痛镇静的适应证。然而, 若因镇痛镇静治疗而忽视神经系统检查, 可能会漏诊新发的神经系统病变。

证据总结: 2014 年神经危重症监护中多模态监测国际多学科共识对临床评估给予了 7 条推荐意见, 其中包括推荐对于所有的成人 ABI 患者常规使用格拉斯哥昏迷评分-瞳孔反应 (Glasgow coma scale-pupils, GCS-P) 或全面无反应性量表 (full outline of unresponsiveness, FOUR) 评估^[70]。

2014 年欧洲危重病医学会指南建议 ICU 患者均应进行常规神经系统检查, 不仅如此, 昏迷患者应包括对刺激的反应、脑干评估、运动反应和呼吸模式等额外评估, 并且在特殊条件下影像学检查也有助于发现不明原因的意识障碍^[71]。即便患者接受镇痛镇静治疗也不例外。Yan 等^[72]的研究中有 48.19% 的脑卒中患者接受镇静治疗, GCS、RASS、SAS 以

及肌肉活动评分法 (motor activity assessment scale, MAAS) 可以作为 NCU 的意识筛查工具。Kandelman 等^[55]在 ABI 患者镇静期间采取 GCS-M、格拉斯哥昏迷评分-睁眼反应评估 (Glasgow coma scale-eye opening, GCS-E)、FOUR、脑干反射评估、RASS 等进行神经系统检查。Hosseini 等^[73]的研究显示 GCS、FOUR 具有良好地预测 TBI 患者病死率的能力。

推荐意见 15: 神经重症患者镇痛镇静治疗时仍应进行神经系统检查。神经系统检查应包括意识评估、瞳孔反应、神经系统体格检查 (如颅神经、运动、感觉、呼吸模式、脑干反射等)、实验室检查以及影像学检查等。(共识度: 100%; 36/36)

临床问题 11: 神经重症患者镇痛镇静治疗过程中是否应使用 1 种或多种脑功能多模态监测技术来进行客观监测?

背景: 临床医生常采取主观评估的方式判断 ICU 患者镇痛镇静的有效性。然而在镇痛镇静治疗时预计 NWT 风险较高的患者群体中, 采取多模态监测技术或可从不同角度进行脑功能评估。ICP 监测可以判断是否存在 IH; 经颅多普勒检测 (transcranial Doppler, TCD) 有助于脑血流的动态评估; 近红外光谱脑血氧饱和度监测可反映血流量与脑氧平衡的变化; PRx 可辅助判断目前的镇静治疗是否处于最优。联合以上单一或多种方式的监测技术有助于镇痛镇静的精细化管理, 达到脑保护的目的。

证据总结: Poignant 等^[74]进行的一项单日横断面调查显示, 超过 60% 的镇静患者进行了脑功能监测, IH 患者接受脑功能监测的比例为 74%。Amantini 等^[75]进行的一项前瞻性观察研究纳入了 68 例 NCU 患者, 其中约 60% 为深镇静状态, 对其进行连续 EEG-体感诱发电位 (somatosensory evoked potentials, SEP) 监测, 能够最大程度地识别脑功能的恶化。SEP 的动态变化可能早于 ICP 的升高, 提前发现神经功能恶化。sTBI 患者脑组织氧监测和管理第二阶段试验 (brain oxygen optimization in severe traumatic brain injury phase-II, BOOST-II) 是一项多中心 RCT 研究, 纳入了 119 例 sTBI 患者, 结果显示, 通过结合 ICP 和脑组织氧的多模态监测 sTBI 患者的管理减少了脑组织缺氧, 与单纯基于 ICP 监测的治疗相比, 有降低病死率和实现更有利结局的趋势^[76]。Froese 等^[52]的研究提示, 若能通过 PRx 等指标发现“最佳”镇静深度, 可以最大程度地制订个

体化镇静方案,从而避免镇静不足或镇静过度给脑组织带来的潜在危害。

推荐意见 16: 多模态监测技术可从不同角度动态评估镇痛镇静治疗的安全性及有效性。(共识度: 100%; 36/36)

临床问题 12: 神经重症患者是否应进行谵妄评估?

临床问题 13: 神经重症患者的谵妄评估工具应如何选择?

背景: 根据美国精神病学协会的第 5 版《精神疾病诊断与统计手册》(DSM-V), 谵妄是一组以脑功能障碍急性发作为特征的临床综合征, 其特点包括急性起病及短暂而波动的病程^[77]。谵妄可导致机械通气时间及住院时间延长, 增加住院费用, 并与远期认知功能障碍相关。由于神经重症患者存在 / 潜在神经功能障碍, 既往有关谵妄的研究常将神经重症患者群体排除在外。神经重症患者存在基础的神经系统器质性病变, 谵妄的发生风险可能更高, 而评估不足可能导致这部分患者的谵妄发生率被低估。近年来已有诸多聚焦在神经重症患者谵妄方面的研究, 包括脑卒中、TBI、脑血管疾病以及脑肿瘤切除术后患者等群体。目前, 重症患者谵妄评估常用的工具包括 ICU 意识模糊评估法 (confusion assessment model for intensive care unit, CAM-ICU) 和重症监护谵妄筛查量表 (intensive care delirium screening checklist, ICDSC) 等, 但其是否适用于神经重症患者仍需验证。另外, 由于神经重症患者常伴有神经功能缺损 (昏迷、痴呆、失语、偏瘫等), 同时镇痛镇静药物的使用可能会影响对患者神经功能的判断, 因此, 一方面, 在该群体中谵妄往往不易被识别; 另一方面, 部分患者难以进行谵妄评估。

证据总结: 2022 年 Lawson 等^[78]的一项范围综述纳入 18 项研究, 结果显示, 脑卒中患者谵妄的发生率为 12% ~ 75%。谵妄的预测因素包括老龄、既往痴呆症病史、疾病严重程度较高和使用物理约束措施。2018 年 Patel 等^[79]的一项系统评价共纳入 7 项研究, 总计 1 173 例神经重症患者, 研究显示, 对诊断为原发性神经系统疾病的患者可进行谵妄评估, 谵妄发生率为 12% ~ 43%, 与 ICU 住院时间和总住院时间延长以及神经功能不良预后增加有关。2019 年 Mansutti 等^[80]的一项系统评价显示, 在急性脑卒中患者的谵妄筛查工具中, 4 项谵妄快速诊断方案 (the 4-item assessment test, 4AT) 和 CAM-ICU

应用广泛, 4AT 的敏感度为 90.2% ~ 100%, 特异度为 64.5% ~ 86.0%; CAM-ICU 的敏感度为 76%, 特异度为 98%。

多项观察性研究也对谵妄的筛查工具进行了评价, 并报告了脑卒中、TBI 等神经重症患者谵妄的发生率^[81-88]。有研究显示, CAM-ICU 和 ICDSC 是诊断谵妄的有效工具, 然而 Frenette 等^[82]发现, CAM-ICU 和 ICDSC 在中度创伤性疾病和深度镇静患者中的特异度较低; Weiss 等^[83]亦发现, 镇静会明显影响 CAM-ICU 和 ICDSC 对谵妄的筛查。值得注意的是, 有研究显示谵妄阳性的患者存在较高比例的神经系统缺陷, 如意识障碍、表达性失语、语言理解能力受损和偏侧忽略症, 这可能会混淆其评估, 导致漏诊^[84]。Reznik 等^[85]研究发现, 超过 1/3 可疑谵妄的脑卒中患者可能被 CAM-ICU 遗漏; 而对于脑卒中后失语症患者, ICDSC 包含非语言特征, 这可能使其比 CAM-ICU 对神经功能障碍患者更有价值^[86]。Boßelmann 等^[87]对脑卒中后失语患者进行谵妄筛查, 发现 ICDSC 的截断值提高到 ≥ 5 分时, 敏感度为 90.0% [95% 可信区间 (95% confidence interval, 95%CI) 为 81.9% ~ 95.8%], 特异度为 75.0% (95%CI 为 67.2% ~ 81.8%)。谵妄的危险因素很多, 多数观察性研究也报道了可能的危险因素以及不良预后, 涉及病种覆盖脑卒中、TBI、急性颅内出血、SAH 等。主要危险因素包括年龄、物理约束、脓毒症、机械通气、失语症、脑白质病变等^[88-97]; 国内亦有研究报道, 主要聚焦群体为急性脑血管病、颅脑肿瘤开颅术后患者, 年龄、术中因素以及术后发热、疼痛、物理约束、睡眠剥夺、双侧额部积气等与谵妄发生可能相关^[98-101]。

推荐意见 17: 神经重症患者应进行谵妄评估。不应因已有 / 潜在的神经功能缺损而忽略谵妄评估。(共识度: 100%; 36/36)

推荐意见 18: 对于神经重症患者, 常用的谵妄评估工具有 CAM-ICU 或 ICDSC。4AT 等快速筛查工具有助于早期识别谵妄。(共识度: 97.2%; 35/36)

推荐意见 19: 对于存在意识障碍、失语症等神经功能缺损的神经重症患者, 应根据具体情况选择合适的评估工具, 同时谨慎解读谵妄的评估结果。对于失语症患者, ICDSC 比 CAM-ICU 更有价值。(共识度: 97.2%; 35/36)

推荐意见 20: 神经重症患者谵妄发生的危险因素有年龄、机械通气、脓毒症、失语症、睡眠剥夺、



物理约束、额部病变等。(共识度:100%;36/36)

5 镇痛镇静药物选择

临床问题 14:神经重症患者的镇痛镇静药物如何选择?

背景:迄今尚无证据表明某种镇痛镇静药物具有绝对的选择优势。在进行药物选择时,临床医生常考虑药物的可及性、有效性和安全性,既要达到设定的镇痛镇静目标,也要避免其不良反应,如呼吸抑制、循环抑制和对其他器官(如肝脏和肾脏等)产生的不良作用。神经重症患者尤为特殊的一点在于脑功能障碍与镇痛镇静药物对神经功能的影响并存,导致临床情况更为复杂。神经重症患者在选择镇痛镇静药物时应遵循 2 个基本原则,即对中枢神经系统无附加损害且药物作用能够快速消除^[102]。目前常用的镇痛类药物包括阿片类药物和非阿片类药物;镇静类药物包括苯二氮草类、丙泊酚、右美托咪定等。表 2 列出了常用镇痛镇静药物对颅内血流动力学的影响;表 3 列出了常用镇痛镇静药物的主要药理学特点;表 4~5 列出了常用镇痛镇静药物的优缺点。

如前所述,镇痛药物的治疗可减轻疼痛、躁动,有利于医疗护理期间的操作,同时可控制 ICP。阿片类药物是 ICU 患者疼痛管理中的基本药物之一,然而由于神经重症患者常合并意识障碍,且具有潜在呼吸中枢受累和气道梗阻的风险,阿片类药物的使用可能会干扰神经功能评估,甚至引起呼吸抑制、低血压等不良事件。因此,神经重症患者在镇痛药物的选择上有别于其他危重症患者,不仅需要考虑到药物的特点和患者的情况,还需要考虑神经功能

评估的需求。

芬太尼和舒芬太尼均属短效 μ 阿片受体激动剂,起效迅速,单次应用后作用时间短,持续应用后由于分布于外周组织的药物重新回到血浆,使得消除时间延长;而瑞芬太尼属超短效 μ 阿片受体激动剂,由非特异性酯酶代谢,药物消除迅速。短效、超短效的药物能够在停药后快速进行神经功能评估。

近年来布托啡诺、纳布啡等阿片受体激动-拮抗剂,由于呼吸抑制作用相对较轻,在重症患者的镇痛中有一定的应用,但需要注意主要作用于 κ 受体的药物可能对意识状态产生影响,从而导致唤醒障碍,影响神经功能评估。此外, μ 、 κ 双阿片受体激动剂羟考酮,由于胃肠功能影响小、呼吸抑制相对轻等优点也受到关注并逐步应用于重症患者镇痛管理中。上述药物在神经重症患者中的疗效与安全性有待更多研究开展加以验证。不同药物的作用位点具体见表 3。

阿片类药物的代谢产物活性及毒性问题也需加以关注。吗啡、布托啡诺、羟考酮药物代谢产物有活性,持续使用时镇痛作用时间可能延长。吗啡和氢吗啡酮的代谢产物(吗啡-3-葡萄糖醛酸和氢吗啡酮-3-葡萄糖醛酸)与神经毒性有关,包括癫痫发作、震颤和肌阵挛^[103]。急性神经重症和肾功能损害患者应谨慎使用,大剂量和长时间使用时更应注意。

另外,非甾体抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drug, NSAID)也是神经重症患者常用的镇痛药物之一。NSAID 能有效抑制细胞膜花生四烯酸代谢过程中环氧酶的生物活性,减少前列腺素的合成与聚集,具有解热、镇痛、抗炎及抗风湿等药理作用。

表 2 神经重症患者常用镇痛镇静药物对颅内血流动力学的影响

药物类别	药物名称	心率	心排血量	周围血管阻力	平均动脉压	颅内压	脑灌注压	脑血流量	脑代谢
镇静药物	咪达唑仑	无影响/升高	降低/无影响	降低/无影响	降低	降低	降低	降低	降低
	丙泊酚	无影响	降低	明显降低	明显降低	降低	降低	降低	降低
	环泊酚	无影响	尚不确定	尚不确定	明显降低	尚不确定	尚不确定	尚不确定	尚不确定
	瑞马唑仑	尚不确定	降低	尚不确定	降低	尚不确定	尚不确定	明显降低	先升高后降低
	巴比妥类	升高	降低	升高/降低	明显降低	明显降低	明显降低	明显降低	明显降低
	右美托咪定	降低	降低	无影响/升高	降低	尚不确定	尚不确定	明显降低	无影响
镇痛药物	吗啡	降低	无影响	降低/无影响	降低	升高 ^a /无影响	降低/无影响	无影响	降低
	芬太尼	降低	无影响	降低/无影响	降低	升高 ^a /无影响	降低/无影响	无影响	降低
	瑞芬太尼	降低	无影响	降低/无影响	降低	升高 ^a /无影响	降低/无影响	无影响	降低
	舒芬太尼	降低	无影响	降低/无影响	降低	升高 ^a /无影响	降低/无影响	无影响	降低
	氢吗啡酮	无影响	无影响	尚不确定	无影响	尚不确定	尚不确定	明显升高	尚不确定
	羟考酮	降低	降低	降低/无影响	降低	尚不确定	尚不确定	降低	降低
	布托啡诺	降低	升高	升高	降低	升高	降低	尚不确定	尚不确定
	纳布啡	无影响/降低	无影响	无影响	无影响/降低	升高	降低	尚不确定	尚不确定
	氯胺酮	升高	升高	升高	升高	尚不确定	尚不确定	尚不确定	尚不确定

注:a为静脉推注、短时间或高剂量静脉输注



表 3 神经重症患者常用镇痛镇静药物的主要药理学特点

类别	机制	药物名称	起效时间 (min)	血药浓度达峰时间 (min)	作用时间 (min)	表观分布容积 (L/kg)	血浆蛋白结合率 (%)	代谢途径	排泄途径	消除半衰期 (h)	治疗指数 (LD ₅₀ /ED ₅₀)	活性代谢产物
镇静药物	GABA 受体激动剂 α ₁ 、α ₂ 受体	咪达唑仑	2.0	3~5	60~120	1.1~1.8	97	肝脏 CYP3A4	肾脏	1.8~6.4	暂无数据	有活性
	GABA 受体激动剂 β ₁ 、β ₂ 、β ₃ 受体	丙泊酚	0.50~0.67	1.50~1.67	4~6	3.5~4.5	98	肝脏/肝外	肝脏/肾脏	4.0~23.5	5	无
	GABA-A 受体激动剂	环泊酚	1.1±0.4	2~3	10.0	3.9~8.1	99	肝脏	肾脏(多数)、粪便(少数)	2~5	7	无
	GABA 受体激动剂	依托咪酯	0.5~1.0	2.0	3~5	4.5	75	肝脏	肾脏	2.9~5.3	26	无
		磷丙泊酚二钠	2.9	4.8	32.3	0.39±0.07	98	碱性磷酸酶	肝脏/肾脏	0.44±0.10	暂无数据	丙泊酚
		瑞马唑仑	1~3	1.0	19±7	1.0~1.7	90	血液中的非特异性酯酶	肾脏	0.7	暂无数据	无
		戊巴比妥	15~30	暂无数据	180~360	0.9	5	肝脏 CYP 2C19	肾脏(多数)、粪便(少数)	22.0	暂无数据	无
		硫喷妥钠	0.50~0.67	30.0	≤15	0.42~4.00	75~90	肝脏 CYP 2C19	0.3% 原药经肾脏排泄,余同戊巴比妥	5.5~8.9	暂无数据	戊巴比妥
α ₂ -肾上腺素能受体激动剂	右美托咪定	10~15	25~30	随输注时间增加显著延长	1.3	94	肝脏	肾脏	2~3	暂无数据	无	
镇痛药物	阿片类镇痛药	μ 受体激动剂 芬太尼	1.0	4.0	30~60	4.0	80	肝脏	肾脏	3.7	277	无
		瑞芬太尼	0.75	1.80	3~10	0.2~0.3	70	血液和组织中的非特异性酯酶(不经血浆胆碱酯酶代谢)	肾脏	0.17~0.33	8 998	无
		舒芬太尼	1.0	5.6	20~60	2.5~3.0	93	肝和小肠	肾脏	1.50~1.85	25 211	无
	μ、κ 及 δ 受体激动剂	氢吗啡酮	10~15	15~30	120~180	1.22	8~19	肝脏	肾脏	2.3	暂无数据	无
		吗啡	7.5	19.0	240~360	3~5	26~36	肝脏	主要经肾脏,少量经胆汁和乳汁排出	1.7~3.0	70	吗啡-3-葡萄糖醛酸,吗啡-6-葡萄糖醛酸
		μ、κ 双受体激动剂 羟考酮	2~3	5.0	240	2~3	38~45	肝脏	肾脏	3~5	暂无数据	去甲羟考酮、羟吗啡酮
		激动-拮抗剂 κ 完全激动 μ 部分拮抗 纳布啡	2~3	30~60	180~360	4.02~6.88	60~70	肝脏	肠道,小部分经肾脏清除	5.0	暂无数据	无
		激动-拮抗剂 κ 部分激动 μ 部分拮抗 地佐辛	15~30	10~90	240~360	10.0	92	肝脏	肾脏	2.4	暂无数据	无
	κ 受体激动剂 μ 受体激动拮抗剂 布托啡诺	10~15	30~60	180~360	50.0	80	肝脏	肾脏	2.5~3.5	暂无数据	羟化布托啡诺	
	NMDA 受体拮抗剂 氯胺酮	0.5~1.0	静注 1 min 肌注 25 min	10~15	2.4	12	肝脏脱甲基和羟基化	肾脏	2~3	暂无数据	去甲氯胺酮	
	非阿片类镇痛药	非阿片中枢性镇痛药 曲马多	20~30	96~114	360	2.6~2.9	20	肝脏	肾脏	6.3±1.4	暂无数据	邻去甲基曲马多、N-去甲基曲马多及对应次级代谢产物
			解热镇痛抗炎药 帕瑞昔布钠	暂无数据	静注 30 min 肌注 60 min	暂无数据	55.0	98	肝脏	肾脏	8.0	暂无数据
氟比洛芬酯		5 min 完全水解 ^b	6~7	暂无数据	暂无数据	暂无数据	血液羧酸酯酶	肾脏	5.8	暂无数据	2-(4'-羟基-2-氟-4-联苯基)丙酸及其聚合物	
布洛芬 ^a		暂无数据	60~120	暂无数据	0.1	99	肝脏	肾脏	1.2~2.0	暂无数据	羟基化和羧化衍生物	

注:GABA 为 γ-氨基丁酸,GABA-A 为 γ-氨基丁酸-A 受体,NMDA 为 N-甲基-D-天冬氨酸,LD₅₀ 为半数致死率,ED₅₀ 为半数有效量; a 布洛芬为口服制剂,其他药物均为注射剂;b 氟比洛芬酯在人体内水解为氟比洛芬从而发挥其镇痛疗效;由于参考资料来源不同,包括米勒麻醉学、药理学(第 9 版)、药物说明书、用药助手等,小数点位数无法统一



表 4 神经重症患者常用镇痛药物的优缺点

类别	药物名称	镇痛效果 ^a	安全性				优缺点		特殊人群用药				
			低血压	心动过缓	呼吸抑制	过敏反应	特异性拮抗剂	优点	缺点	老年患者	肥胖患者	肝功能不全患者 ^b	肾功能不全患者 ^b
阿片类镇痛药	吗啡	1	+	+	+	+	纳洛酮/纳美芬	镇咳;降低气管插管反应;适用于哮喘及支气管痉挛患者;欣快感	呼吸抑制是最常见的不良反应;镇痛作用个体差异大、致幻作用;急性神经重症禁用(可能引发强直-阵挛发作)	清除率降低	以总体质量计算剂量时可导致药物过量	重度肝功能不全者禁用	对于肾清除机制有严重改变的患者不建议使用
	芬太尼	100	+	+	+	-	纳洛酮	起效迅速且强效;单次应用作用时间短;镇咳、抗毒蕈碱、抗组胺、抗 5-羟色胺、缓解哮喘及支气管痉挛效果强于吗啡	致幻作用;偶发局灶性中枢异常兴奋;大剂量用药停药后痛觉过敏;蛋白结合力受酸碱平衡影响	老年患者药代动力学或清除率改变,发生呼吸抑制的风险更高	以总体质量计算剂量时可导致药物过量	肾功能不全者慎用,注意监测芬太尼毒性症状,必要时可减量	
	瑞芬太尼	100~200	+	+	+	+	纳洛酮/纳美芬	起效迅速且强效;单次应用作用时间短;相比芬太尼起效更迅速,适合快速滴定;在发生 ARDS 的急性肺损伤及脓毒血症患者 ARDS 中存在获益;苏醒更迅速	大剂量用药停药后痛觉过敏;局部脑代谢亢进;可能引发强直-阵挛发作;与术中低温无关的术后寒战发生率增加	年龄与中央室表现分布容积、清除率和效能呈负相关	重度肥胖者药物分布与清除受影响;依据总体质量制定药物剂量相比依据瘦体质量,瑞芬太尼在效应部位的浓度增高	肾功能不全者一般无需调整剂量;重度肝功能不全者对瑞芬太尼呼吸抑制,敏感性增强,使用时应监测	
	舒芬太尼	1000	+	+	+	+	纳洛酮/纳美芬	起效迅速且强效;单次应用作用时间短;相比芬太尼起效更迅速,适合快速滴定;镇痛-镇静达标时间短	偶发局灶性中枢异常兴奋;蛋白结合力受酸碱平衡影响;诱发危及生命的血清素综合征	老年患者药代动力学特征或清除率不同,更易发生危及生命的呼吸抑制	以总体质量计算剂量时可导致药物过量,对肥胖患者应酌情调整剂量	肝功能不全者,谨慎用药,注意监测	
	氢吗啡酮	10	+	+	+	未见报道	纳洛酮	起效时间比吗啡更短;在肾功能不全者中耐受性较吗啡更好	安全性同吗啡一致;致幻作用;急性神经重症禁用(可能引发强直-阵挛发作);可诱发肝酶升高	老年患者药代动力学特征或清除率不同,更易发生危及生命的呼吸抑制	不明/暂未见报道	中度肝功能不全(Child-Pugh B 级)者初始剂量应减为 1/2~1/4,并严密观察。尚无重度肝功能不全者数据	视肾功能不全程度首次剂量减至 1/4~1/2,并严密监测;中度肾功能不全者剂量减至 1/2;重度减至 1/4
	羟考酮	缓解内脏痛能力高于吗啡	+	-	+	+	纳洛酮	用于术后镇痛;内脏痛镇痛效果强;不增加组胺释放;循环稳定;呼吸抑制低;胃肠道不良反应小;免疫抑制低	镇痛镇静效能低于芬太尼	应从最低起始剂量开始滴定	不明/暂未见报道	中/重度肝功能不全患者禁用	重度肾功能不全(肌酐清除率 < 10 mL/min)者禁用
	纳布啡	稍弱于吗啡	+	+	+	+	纳洛酮/纳美芬	用于术后镇痛和慢性疼痛;预防吗啡鞘内注射引起的瘙痒症;抑制寒战;呼吸抑制作用有限	镇痛、镇静作用有限	老年患者药代动力学特征或清除率不同,更易发生危及生命的呼吸抑制	不明/暂未见报道	肾功能不全者慎用,需减少剂量	
	地佐辛	与吗啡相似	+	+	+	+	纳洛酮	起效比吗啡快;围手术期疼痛替代治疗;呼吸抑制弱于吗啡	恶心发生率较高	不明/暂未见报道	不明/暂未见报道	肾功能不全者慎用,低剂量给药	
	布托啡诺	5~8	-	-	+	-	纳洛酮	药物滥用及成瘾现象较弱;肌内注射起效迅速;呼吸抑制作用弱	仅供胃肠外使用;困倦、出汗、恶心及中枢刺激症状;增加心肺负荷	消除半衰期延长	不明/暂未见报道	肾功能不全者需延长给药时间(初始剂量间隔 6~8 h),后视患者反应个体化给药	

续表

类别	药物名称	镇痛效果 ^a	安全性					优缺点			特殊人群用药		
			低血压	心动过缓	呼吸抑制	过敏反应	特异性拮抗剂	优点	缺点	老年患者	肥胖患者	肝功能不全患者 ^b	肾功能不全患者 ^b
NMDA受体拮抗剂	氯胺酮	辅助镇痛, 减少阿片类药物用量	少见	少见	少见	+	无	分布快、清除率高; 一般不抑制心肺功能; 在慢性疼痛患者中具潜在神经保护功能; 给药途径多; 易透过血脑屏障	颅内压升高可能; 诱发精神症状、认知功能障碍; 禁用于术后可能发生谵妄的患者; 诱发高血压、心动过速; 禁止单独用于心脏疾病、动脉瘤患者; 诱发药物性肝损伤(常见胆汁淤积型肝功能不全)	不明/暂未见报道	不明/暂未见报道	不明/暂未见报道	不明/暂未见报道
	帕瑞昔布	辅助镇痛, 减少阿片类药物用量	+	+	-	+	无	术后疼痛的短期治疗; 可与阿片类药物联用; 可降低阿片类药物用量	妊娠晚期禁用; 与口服抗凝药物联用增加出血风险; 诱发胃肠道反应; 诱发超敏反应; 可诱发转氨酶升高; 可诱发急性肾衰竭	老年患者一般无需调整剂量, 但低体质量者(低于50 kg)初始剂量应减至1/2且每日最高剂量不超过40 mg	不明/暂未见报道	不明/暂未见报道	不明/暂未见报道
	氟比洛芬酯	辅助镇痛, 减少阿片类药物用量	-	-	-	+	无	用于术后中度疼痛; 可联用阿片类药物辅助治疗中-重度疼痛	诱发新发高血压或高血压加重; 诱发胃肠道反应; 增加高血压、心血管疾病风险; 肝毒性、肾毒性	老年患者不良反应频率增加, 尤其是胃肠道出血和穿孔, 建议小剂量开始慎重给药	不明/暂未见报道	不明/暂未见报道	不明/暂未见报道
解热镇痛抗炎药	布洛芬 ^c	辅助镇痛, 减少阿片类药物用量	-	-	-	+	无	可联用阿片类药物辅助治疗中-重度疼痛	诱发高血压及心血管不良事件; 诱发胃肠道反应; 诱发过敏反应; 可引起阿司匹林敏感性哮喘恶化; 肝毒性、肾毒性(可能加速肾病患者肾功能障碍进展)	老年患者发生严重胃肠道事件的风险更高	不明/暂未见报道	不明/暂未见报道	不明/暂未见报道

注: + 为有相关作用, - 为无相关作用; a 镇痛效果以吗啡作为基准, 将吗啡的镇痛效果视为1; b 镇痛药物受肝肾功能不全的影响, 镇痛药物对于肝肾功能的影响详见“缺点”一列; c 布洛芬为口服制剂, 其他药物均为注射剂

药物名称	安全性							优缺点			特殊人群用药		
	低血压	心动过缓	呼吸抑制	高三酰甘油血症	注射痛	过敏反应	特异性拮抗剂	优点	缺点	老年患者	肥胖患者	肝功能不全患者 ^a	肾功能不全患者 ^a
咪达唑仑	+	-	+	-	-	+	氟马西尼	镇静效果好, 适用于长时间镇静; 起效迅速; 遗忘作用; 血流动力学稳定	苏醒延迟; 弱活性代谢产物; 长期用药可能引起药物蓄积	表观分布容积增加; 消除半衰期延长	表观分布容积增加; 消除半衰期延长	药物消除在肝功能不全者中可能延长	药物消除在慢性肾功能不全者中消除较慢
丙泊酚	+	+	+	+	+	+	无	镇静效果好; 起效迅速; 快速清醒	呼吸/循环抑制; 无特异性拮抗剂; 注射痛; 丙泊酚输注综合征; 高三酰甘油血症	中央室分布容积降低; 清除率降低; 老年患者用药易发生严重低血压	表观分布容积增加; 清除率增加	肝功能不全者应谨慎给药, 并且给药速度应减慢	
环泊酚	+	+	+	+	+	暂未见报道	无	起效迅速; 镇静效果与丙泊酚相当, 效价是丙泊酚的4~5倍; 治疗指数较丙泊酚高, 安全窗更宽; 注射痛发生率低	循环抑制(血流动力学影响与丙泊酚相当)	老年患者用药经验少, 谨慎给药	不明/暂未见报道	轻/中度肝功能不全(Child-Pugh分级A/B级)者一般无需调整剂量; 重度肝功能不全者无证据, 建议慎用	轻/中度肾功能不全者(eGFR: 30~89 mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)一般无需调整剂量; 重度肾功能不全者无证据, 建议慎用

续表

药物名称	安全性							优缺点		特殊人群用药			
	低血压	心动过缓	呼吸抑制	高三酰甘油血症	注射痛	过敏反应	特异性拮抗剂	优点	缺点	老年患者	肥胖患者	肝功能不全患者 ^a	肾功能不全患者 ^a
瑞马唑仑	+	+	+	-	-	+	氟马西尼	起效迅速;代谢快;清除率高;更快恢复神经精神功能	镇静深度不确切;循环抑制(血流动力学影响与丙泊酚相当);头晕、头痛,影响操作和驾驶等反应能力;过敏;粉剂,配药浓度高易沉淀;BIS 值偏高,不易监测镇静深度	尚无研究证实,谨慎用药	不明/暂未见报道	轻/中度肝功能不全者,无需调整剂量;重度肝功能不全者,建议减量使用	肾功能不全者无需调整剂量
巴比妥类药物	+	+	+	-	+	+	无	起效迅速;透过血脑屏障速度快	遗忘作用弱于苯二氮草类药物;中度剂量依赖性呼吸/循环抑制;注射并发症(可能引发机体异常变态反应);卟啉病患者禁忌	中央室分布容积降低,清除率降低,从而药效增强	表观分布容积增加;消除半衰期延长	苯巴比妥:肝功能不全者禁用;异戊巴比妥:肝功能不全者慎用;慎用硫喷妥钠;重度肝功能不全者慎用	苯巴比妥:肾功能不全者禁用;异戊巴比妥:肾功能不全者慎用;硫喷妥钠:重度肾功能不全者慎用,可发生免疫性溶血性贫血伴肾功能衰竭
右美托咪定	+	+	+	-	-	不明/暂未见报道	无	同时具有镇静、抗焦虑、催眠、镇痛和交感神经阻滞作用;镇静同时保持患者清醒;无明显呼吸抑制	心动过缓;联用丙泊酚时低血压风险增加;起效慢于丙泊酚和咪达唑仑	老年患者肾功能降低,药物代谢减慢	不明/暂未见报道	肝肾功能不全者可能需要考虑减少给药剂量	

注: + 为有相关作用, - 为无相关作用; eGFR 为估算的肾小球滤过率, BIS 为脑电双频指数; ^a 镇静药物受肝肾功能不全的影响, 镇静药物对于肝肾功能的影响详见“缺点”一列

NSAID 类药物的不良反应包括胃肠道的饱胀不适、腹痛、恶心、呕吐、反酸、食欲减退等情况, 不当使用可能导致凝血功能障碍、骨髓抑制等情况, 甚至可能会导致消化道出血、穿孔等。除上述药物外, 加巴喷丁、氯胺酮等也越来越受到关注。加巴喷丁药物具有拮抗 N- 甲基 -D- 天冬氨酸受体以及拮抗钙离子通道等作用, 可以用于癫痫、三叉神经痛、带状疱疹以及围手术期治疗等。口服加巴喷丁常见的不良反应包括嗜睡、眩晕、周围性水肿、共济失调、胃肠胀气、腹泻、眼球震颤、便秘等, 少部分患者也会出现视觉障碍、情绪化倾向以及抑郁症等。氯胺酮主要是 N- 甲基 -D- 天冬氨酸受体的竞争性拮抗剂, 也作用于阿片类受体 (μ)、毒蕈碱受体以及钠离子通道; 具有镇痛、催眠、麻醉和拟交感神经的特性。氯胺酮的使用一直存在争议, 近年来氯胺酮在神经重症人群中的应用价值受到了重新审视^[104], 以目前的证据水平尚无法得出关于获益 / 风险的结论。如确需使用, 需关注氯胺酮对 ICP 的影响。

性阿片受体激动剂是热门位点之一, 其机制主要针对受体下游信号通路, 从分子层面高度选择 G 蛋白通路, 减少 β - 抑制蛋白通路的激活, 从而保证镇痛效果的同时减少不良反应。目前 μ 阿片受体偏向激动剂 TRV130(富马酸奥赛利定) 已在中国获批上市, 其对神经重症患者的相关研究鲜见报道。

镇静对于脑保护的作用体现为降低脑代谢、减少脑氧耗、控制脑血流量、抑制癫痫发作以及控制皮质扩散去极化。咪达唑仑、丙泊酚是神经重症患者最常用的镇静药物^[74]。 α_2 受体激动剂如右美托咪定也越来越多地应用于神经重症患者。

咪达唑仑广泛应用于 ICU, 但长时间使用会出现药物蓄积、苏醒延迟等, 不利于神经功能评估。2013 版 ICU 成人患者疼痛、躁动和谵妄临床实践 (the clinical practice guidelines for the management of pain, delirium and delirium in adult patients in ICU, PAD) 指南基于长效苯二氮草类药物劳拉西泮的研究结果提示, 苯二氮草类药物可能是谵妄发生的高危因素^[105]; 然而近年来多项研究显示, 应用非苯二

氮草类药物的患者谵妄发生率和短期病死率并不优于应用苯二氮草类药物的患者^[54, 106-109]。目前在神经重症领域中尚无苯二氮草类药物与谵妄预防和发生的相关研究。

丙泊酚属于剂量依赖性镇静药物,广泛用于控制IH以及癫痫持续状态。然而,丙泊酚对血流动力学的影响较大,且当丙泊酚剂量过大且应用时间过长时可能增加丙泊酚输注综合征(propofol infusion syndrome, PRIS)的发生风险,一旦怀疑患者发生PRIS,应立即停药。2017年美国第4版sTBI管理指南明确,当长时间(>48 h)使用丙泊酚时应谨慎,剂量不宜 $>4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ^[14]。右美托咪定是一种高选择性中枢 α_2 受体激动剂^[110-111],具有镇静作用同时兼顾镇痛,其优势在于可减少阿片类药物及其他镇静药物的剂量,可在一定程度上控制IH,其主要不良反应是心动过缓。

近年来,一些新型镇静药物陆续上市,如环泊酚、瑞马唑仑等。环泊酚在丙泊酚分子结构基础上引入环丙基,保留丙泊酚快速起效、快速清除等特点。瑞马唑仑是一种新型短效苯二氮草类药物,由血液中非特异性酯酶代谢。对于神经重症患者,这些药物的相关研究有限。

镇痛药物的证据总结:关于神经重症患者镇痛药物的选择,国内外使用情况存在差异。我国一项横断面调查研究显示,以阿片类药物为主,其中芬太尼和舒芬太尼是最常用的阿片类药物^[112]。而来自法国、加拿大、美国、澳大利亚和新西兰5个国家的横断面研究显示,阿片类药物和对乙酰氨基酚/扑热息痛是最常用的镇痛药物。镇痛药物的选择因患者神经病理学特征而异,其中,在TBI、SAH等疾病中,阿片类药物是一线镇痛药物;在脑肿瘤、癫痫、脱髓鞘病变、三叉神经痛等疾病中,对乙酰氨基酚是一线药物^[113]。

2019年一项基于22项研究的系统评价分析了阿片类药物对神经重症患者脑生理功能的影响,结果提示,单次快速静脉注射或短时间内给予较大剂量阿片类药物会导致ICP升高,而缓慢滴定式给予阿片类药物可避免此类情况的发生;对不同阿片类药物进行比较,如芬太尼与舒芬太尼、芬太尼与吗啡、舒芬太尼与阿芬太尼等,未发现显著差异^[15]。阿片类药物的不同输注方式对颅内血流动力学的影响也需加以关注,尽可能选择对颅内血流动力学特别是ICP、CPP不良影响更小的输注方式。

神经重症患者中比较不同阿片类药物对预后影响的研究较少。2022年一项回顾性研究显示,舒芬太尼较芬太尼在机械通气时间、达到目标镇痛镇静所需时间及ICU住院时间等方面更有优势^[114]。早期一项研究评估了瑞芬太尼在神经重症患者中的应用价值,表现为以瑞芬太尼为基础的镇痛镇静策略使患者的苏醒更迅速,停药后能够在可预测的时间内进行神经功能评估^[115]。

关于氯胺酮在神经重症患者中的使用此前一直存在争议,主要是由于其对ICP的不利影响^[116-117],但该结果在近年来发表的研究中未得到验证^[118-120]。2020年Gregers等^[121]的一项系统评价中6项研究评估了氯胺酮对成人患者ICP的影响,其中有3项研究显示,氯胺酮与对照组ICP无明显差异;1项研究显示,尽管应用了氯胺酮,但ICP升高是发生在吸痰过程中;1项研究显示,尽管ICP升高,但没有证据表明会造成危害。总体而言,没有发现脑损伤患者使用氯胺酮后出现与ICP增加或病死率增加相关的持续不良反应。同时,多项小样本研究提示,与其他镇静药物相比,氯胺酮能够有效减少播散性去极化的发生,且呈剂量依赖关系^[122-125]。

镇静药物的证据总结:2013年Skoglund等^[63]进行的一项多中心横断面调查研究显示,约50%的NCU以丙泊酚作为首选镇静药物,其余的NCU则以咪达唑仑作为首选镇静药物。2022年法国的一项横断面调查研究显示,常用的镇静药物是咪达唑仑(58.1%)和丙泊酚(40.5%)^[74]。2022年Cinotti等^[126]关于神经重症患者拔管的国际多中心前瞻性观察研究中,共纳入1512例尝试拔管或气管切开的神经重症患者,该队列入群镇静药物使用排名前2位分别是丙泊酚和咪达唑仑。我国相关研究显示,咪达唑仑和丙泊酚最常用于脑损伤患者^[112]。总体来说,咪达唑仑和丙泊酚是最常用的两种镇静药物。

2019年一项前瞻性研究显示,咪达唑仑可有效控制无需神经肌肉阻滞药物的sTBI患者的ICP($\text{ICP} \leq 20 \text{ mmHg}$)^[127]。也有大量研究比较了咪达唑仑与丙泊酚在危重症患者镇静治疗中的作用,目前尚无确定性证据表明孰优孰劣^[53]。关于咪达唑仑与丙泊酚在神经重症患者中的比较研究也未得出阳性结果^[16]。近年来对于右美托咪定在神经重症中有效性和安全性的研究逐渐深入,2019年一项回顾性队列研究显示,右美托咪定可减少发生IH事件的sTBI患者对抢救性高渗透治疗的需求^[128]。2017年

2 项研究评估了右美托咪定防治 PSH 的效果,发现右美托咪定可减轻 PSH 患者的症状,但不能防止 PSH 复发^[129]。右美托咪定对于 sTBI 术后患者的 PSH 有预防作用,但并不能缩短患者 ICU 住院时间和总住院时间,也不能改善格拉斯哥预后评分(Glasgow outcome scale, GOS)^[130]。2019 年一项前瞻性 RCT 研究显示,在行经皮气管切开术的神外重症患者中持续输注低剂量右美托咪定较舒芬太尼可显著减少患者术中移动的次數和咳嗽事件,降低镇痛镇静药物补救剂量以及心动过速、高血压和呼吸抑制的发生率,显示出其在有创操作中的应用价值^[131]。James 等^[132]比较了丙泊酚与右美托咪定对机械通气脑损伤患者的脑生理影响,两者对脑生理学指标的影响无显著差异且与不良反应无关。2014 年 Srivastava 等^[133]比较了右美托咪定、丙泊酚和咪达唑仑对术后机械通气的神经外科患者的短期镇静作用,结果表明,与丙泊酚和咪达唑仑相比,右美托咪定是更安全和同样有效的药物,用于神经外科机械通气患者的镇静,血流动力学稳定性好,拔管时间与丙泊酚所需时间一样,右美托咪定也减少了术后芬太尼的需求。2014 年 Erdman 等^[134]比较了使用右美托咪定与丙泊酚的神经重症患者严重血流动力学事件的发生率,在接受右美托咪定或丙泊酚的神经重症患者中,严重的低血压和心动过缓的发生率相似。2013 年 Wang 等^[135]研究发现,右美托咪定可用于 TBI 患者且无影响脑组织氧合的风险。2011 年 Yokota 等^[136]的一项回顾性观察研究显示,右美托咪定可以安全地用于未破裂颅内动脉瘤开颅术后插管和拔管的患者,但其显著降低了心率;该研究结果还表明,在管理插管患者时,最好在右美托咪定的基础上加用低剂量丙泊酚。

对于神经重症患者的临床预后评估,多项比较咪达唑仑与丙泊酚镇静效果的研究显示,GOS 评分、病死率等终点指标均无显著差异^[16, 137-138]。以上研究表明,常用的几种镇静药物均可在控制 ICP 的同时保证安全性。需注意的是,2023 年一项荟萃分析表明,与其他镇静药物相比,丙泊酚可能会降低围手术期和危重患者的生存率,且该风险并不能归因于急性反应(如过敏)。该研究提示应对 PRIS、相关感染风险、对其他干预措施的器官保护的抑制作用、血流动力学不稳定等加以关注^[139]。

在某些特殊情况下(躁动、谵妄、NWT 等),不同药物显示出不同的特点。一项荟萃分析显示,在

具体临床环境中,丙泊酚更常用于躁动管理,右美托咪定更常用于神经系统检查期间加速拔管、酒精戒断和镇静治疗,丙泊酚组病死率显著更高,右美托咪定组入院 CGS 评分平均值较高^[140]。2021 年 Burry 等^[141]一项针对综合 ICU 重症患者的系统回顾和网状荟萃分析对比了预防重症患者谵妄的药物与非药物干预措施,结果显示,仅右美托咪定可能减少谵妄的发生。2021 年 He 等^[142]进行的一项单中心 RCT 研究共纳入了 60 例开颅术后入住 ICU 的成人患者,结果显示,低剂量右美托咪定可安全地用于开颅术后患者的谵妄预防,但在谵妄的发生率方面未显示出显著差异。

新型镇静药物环泊酚、瑞马唑仑已有在综合 ICU 的应用数据。2023 年, Liu 等^[143]的一项多中心 RCT 研究显示,与丙泊酚相比,环泊酚镇静成功率相当,恢复时间显著延长(min:4.8±9.8 比 1.6±2.8, $P=0.003$);治疗后出现不良事件(treatment emergent adverse event, TEAE)及药物相关 TEAE 的发生率在两组间差异均无统计学意义(63.3% 比 75.6%, 24.4% 比 35.6%, 均 $P>0.05$)。2022 年 Tang 等^[144]的一项单中心随机预研究显示,与丙泊酚相比,瑞马唑仑镇静达标率相当(69.3% 比 67.8%, $P=0.269$),无补救镇静的的时间百分比相当[82.8% (65.6%, 100%) 比 73.2% (41.5%, 97.3%), $P=0.269$],两组之间预后指标及心血管事件(低血压和心动过速)无显著差异。

推荐意见 21: 对于神经重症患者镇痛镇静药物的选择目前尚无最优策略。阿片类药物、咪达唑仑和丙泊酚是最常用的镇痛镇静药物。(共识度: 100%; 36/36)

推荐意见 22: 应基于患者特点、治疗需求以及药物药理学特点选择镇痛镇静药物。应用镇痛镇静药物(特别是阿片类药物)需警惕药物不良反应,如呼吸抑制、低血压、对意识的影响、药物耐受和戒断综合征等,尤其在特殊人群中(如血流动力学不稳定、肝肾功能不全、老年或肥胖患者)。(共识度: 100%; 36/36)

推荐意见 23: 当有准确、快速评估神经重症患者神经功能的需求时,短效/超短效镇痛镇静药物可能是更合适的选择。(共识度: 100%; 36/36)

推荐意见 24: 神经重症患者应谨慎使用氯胺酮。(共识度: 94.4%; 34/36)

推荐意见 25: 右美托咪定预防和治疗神经重症患者谵妄的有效性有待进一步证实。(共识度:

94.4% ; 34/36)

6 镇痛镇静治疗在 RIH 中的应用

临床问题 15 : 神经重症患者出现 RIH 时, 是否应强化镇痛镇静治疗?

背景 : IH 是神经重症患者的严重并发症, 持续 IH 可导致脑组织灌注不足, 引起缺血缺氧, 加重脑损伤, 严重情况下可发生脑疝危及生命。因此, 积极控制 ICP 是预防和减少继发性脑损伤的关键环节。2017 年美国第 4 版 sTBI 管理指南、2019 年 SIBICC 等明确, IH 时应采取阶梯式策略 (T1 ~ T3), 尽管目前尚无足够多的证据支持某一种治疗措施能够必然改善患者的临床结局, 但其一致目的均是控制 IH, 维持足够的脑灌注^[13-14]。

疼痛、躁动等情况可导致 ICP 升高, 因此镇痛镇静治疗是治疗 IH 中的一个基础部分。常规疗法无效的 IH 状态称为 RIH^[145]。当处于 RIH 状态时, 为控制 ICP 而不得不增加镇痛镇静药物剂量, 此时药物的安全性需要重视, 应考虑联合其他降低 ICP 的措施。

证据总结 : 近年来有关 RIH 镇痛镇静的证据较少。2019 年 Schomer 等^[128]发现, 右美托咪定用于 RIH 的辅助治疗, 可避免挽救性治疗需求 (高渗透治疗、脑室外引流) 的增加, 并且在神经危重症患者中使用具有安全的药理学特征。

美国第 4 版 sTBI 管理指南提出丙泊酚是一种强效心血管抑制剂, 当大剂量、长时间使用时需监测药物的安全性, 以防 PRIS; 当 TBI 以外的神经重症患者出现 RIH 时, 也可借鉴该指南的内容进行实践管理^[14]。

推荐意见 26 : 神经重症患者出现 RIH 时, 应强化镇痛镇静治疗。(共识度 : 97.2% ; 35/36)

推荐意见 27 : 应用大剂量镇静药物时需警惕药物不良反应, 如 PRIS 等。(共识度 : 100% ; 36/36)

临床问题 16 : 神经重症患者出现 RIH 时是否推荐使用巴比妥类药物?

背景 : 对于其他保守治疗无效的 IH, 或者作为去骨瓣减压术 (decompressed craniectomy, DC) 治疗前的抢救手段, 巴比妥类药物可作为更为积极的治疗手段。巴比妥类药物可降低脑代谢和脑血流量, 改善脑组织氧合水平。但由于巴比妥类药物代谢时间长的特点, 患者也面临着无法进行更为频繁的神功能评估以发现潜在的新发病变等风险。因此, 未来仍需更多的高质量研究对 RIH 患者的治疗和

临床转归进行探索。

证据总结 : Roberts 和 Sydenham^[146]的一项系统评价分析了 6 项 RCT, 尽管没有证据表明巴比妥类药物可以改善 RIH 患者的预后, 但巴比妥类药物可控制部分急性 TBI 患者的 ICP。需要注意的是, 即便巴比妥类药物可以降低 ICP, 但其同时也有导致低血压的风险。Marshall 等^[147]的回顾性研究表明, 巴比妥类药物治疗是在常规治疗和脑脊液引流未能控制 ICP 的情况下启动, 但该中心接受戊巴比妥昏迷 (pentobarbital coma, PBC) 治疗的患者仅占 1.1% (58/4 934)。Ryu 等^[148]的研究中, 脑肿瘤切除术后接受巴比妥酸盐昏迷疗法 (barbiturate coma therapy, BCT) 的患者同样比例很低, 仅占 1.7% (73/4 296), 当 BCT 治疗后 6 h 内 ICP 仍高于 22 mmHg 是 BCT 后死亡的重要预测因素。2021 年 Kajiwar 等^[149]的研究也发现, 预防性巴比妥酸盐疗法具有控制 ICP 升高的作用。

推荐意见 28 : 对其他保守措施治疗无效的 RIH 患者可使用巴比妥类药物。(共识度 : 91.7% ; 33/36)

7 镇痛镇静治疗在 TTM 中的应用

临床问题 17 : 神经重症患者 TTM 时镇痛镇痛药物如何选择?

临床问题 18 : 对于神经重症患者的 TTM, 是否推荐辅助使用神经肌肉阻滞药物?

背景 : TTM 常用于心搏骤停后神经系统损伤、sTBI、SAH、大面积脑梗死以及癫痫持续状态等情况以预防继发性脑损伤, 治疗顽固性 IH。TTM 可以降低脑代谢, 调节脑血流量, 减轻脑水肿并降低 ICP。Chen 等^[22]的一项荟萃分析纳入 23 项研究, 结果显示, 在 24 h 内启动 TH 可以使 TBI 患者获益。然而, 由于中深度低温可能会伴随潜在风险, 且现有的循证医学证据不足以支持其神经保护作用, 如 Andrews 等^[150]的 RCT 研究结果虽然将低温作为控制 ICP 的一线措施, 但考虑到其治疗过程中的严重并发症 (如寒战、低血压等), 并且对重症患者未观察到明显的临床获益, 因此仍需更多有关 TTM 的高质量循证医学证据来支持进一步的临床推广。

TTM 的实施常通过物理降温联合药物的手段控制核心温度, 具体流程和相关注意事项可参见《神经重症目标温度管理中国专家共识 (2022 版)》^[151]。值得强调的是, TTM 与寒战有关, 导致机体代谢及氧耗增加, 而镇痛镇静治疗是重要的药物辅助手段, 甚至联用神经肌肉阻滞药物缓解寒战。在诱导、维



持、复温阶段,应不断调整镇痛镇静(包括神经肌肉阻滞药物)方案以达到最佳的治疗效果。目前为止,TTM研究方案差异化明显,短效药物如丙泊酚和瑞芬太尼等理论上可能减少药物蓄积及避免延迟苏醒,但未检索到对比不同镇痛镇静方案对预后影响的相关研究,因此尚无最佳镇痛镇静药物在TTM中的推荐意见。

证据总结:《欧洲复苏委员会和欧洲危重病医学会指南2021:心肺复苏后治疗》提出,对于CPR后自主循环恢复(return of spontaneous circulation, ROSC)仍无反应的成人推荐使用TTM,这其中涉及镇痛镇静治疗^[152]。考虑到TTM时药物代谢的变化,建议使用短效镇静剂和阿片类药物。对于神经肌肉阻滞药物的益处多在急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)患者的研究中被证实,而在TTM时神经肌肉阻滞药物的证据不足,应避免常规使用神经肌肉阻滞药物,但在TTM期间出现寒战时可考虑使用。

工作组汇总了关于TTM的4篇荟萃分析^[21-22, 153-154]以及其他RCT和观察性研究^[23, 155-157]共计77项,其中有17项研究未报道镇痛、镇静或神经肌肉阻滞药物治疗方案;另外60项研究中,35项研究报道了镇痛治疗方案,其中以芬太尼最为常见(26项);49项研究报道了镇静治疗方案,其中以咪达唑仑(33项)和丙泊酚(12项)最为常见。50项涉及神经肌肉阻滞药物的研究中,常见药物为泮库溴铵(17项)、顺式阿曲库铵(10项)以及维库溴铵(7项),其他还包括罗库溴铵、阿曲库铵、诺库溴铵。另外还有5项研究使用了冬眠合剂。

推荐意见 29:应基于患者特点、治疗需求以及药物药理学特点选择镇痛镇静药物进行TTM,鉴于低温时药物代谢和消除减慢、作用时间延长,此时短效镇痛镇静药物可能是更合适的选择。(共识度:97.2%; 35/36)

推荐意见 30:目前尚无证据支持何种镇痛镇静药物最适用于神经重症患者的TTM。芬太尼、咪达唑仑和丙泊酚是最为常用的镇痛镇静药物。(共识度:100%; 36/36)

推荐意见 31:对于神经重症患者的TTM,避免常规使用神经肌肉阻滞药物。(共识度:100%; 36/36)

本共识在制订过程中遵循美国医学科学院(Institution of Medicine, IOM)临床实践指南的定

义,依据《世界卫生组织指南制定手册》和《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)》,参考了最新研究进展及相关指南,并通过专家组多次讨论审阅而最终成稿,目的在于为临床医生提供参考。在神经重症患者的镇痛镇静治疗中,临床上仍有诸多问题需要探究,期待未来的临床研究能够给神经重症患者提供更多高质量的证据。本共识仅代表参与编写讨论专家的观点,不具备法律效力。随着相关研究进展及循证医学证据不断增多,《神经重症患者镇痛镇静治疗中国专家共识(2023)》也将不断修改和完善。

项目主持者 周建新(首都医科大学附属北京世纪坛医院重症医学科)

执笔者 张琳琳(首都医科大学附属北京天坛医院重症医学科),刘帅(首都医科大学附属北京天坛医院重症医学科),王淑雅(首都医科大学附属北京天坛医院重症医学科)

共识编写专家委员会(按姓氏拼音为序) 陈晗(福建省立医院重症医学三科),方文华(福建医科大学附属第一医院神经外科),冯光(河南省人民医院神经外科),高亮(上海市第十人民医院神经外科),胡锦涛(复旦大学附属华山医院神经外科),胡颖红(浙江大学医学院附属第二医院脑重症医学科),黄齐兵(山东大学齐鲁医院神经外科重症监护室),江荣才(天津医科大学总医院神经外科),姜利(首都医科大学宣武医院重症医学科),李立宏(空军军医大学唐都医院急诊科),李文雄(首都医科大学附属北京朝阳医院外科重症医学科),刘丽萍(首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心),隆云(北京协和医院重症医学科),马驰原(东部战区总医院神经外科),马龙(新疆医科大学第一附属医院重症医学中心三科),马朋林(贵黔国际医院重症医学科),欧阳彬(中山大学附属第一医院重症医学科),彭志勇(武汉大学中南医院重症医学科),钱传云(昆明医科大学第一附属医院急诊科),秦秉玉(河南省人民医院重症医学科),邱炳辉(南方医科大学南方医院神经外科),曲鑫(首都医科大学宣武医院神经外科),石广志(首都医科大学附属北京天坛医院重症医学科),王美平(首都医科大学宣武医院重症医学科),王宁(首都医科大学宣武医院神经外科),谢筱琪(四川大学华西医院重症医学科),徐磊(天津市第三中心医院重症医学科),尤永平(江苏省人民医院神经外科),于荣国(福建省立医院重症医学三科),于湘友(新疆医科大学第一附属医院重症医学中心),虞剑(复旦大学附属华山医院神经外科),张琳琳(首都医科大学附属北京天坛医院重症医学科),赵鹤龄(河北省人民医院重症医学科),周飞虎(解放军总医院第一医学中心重症医学科),周敏(中国科学技术大学附属第一医院神经重症科),朱波(首都医科大学附属复兴医院重症医学科),祝新根(南昌大学第二附属医院神经外科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国医师协会神经外科医师分会神经重症专家委员会. 重症脑损伤患者镇痛镇静专家共识[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(7): 387-393. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.07.003.
- [2] Wijdicks EFM. The history of neurocritical care [J]. Handb Clin Neurol, 2017, 140: 3-14. DOI: 10.1016/B978-0-444-63600-3.00001-5.
- [3] Eriksen MB, Frandsen TF. The impact of patient, intervention, comparison, outcome (PICO) as a search strategy tool on literature

- search quality: a systematic review [J]. *J Med Libr Assoc*, 2018, 106 (4): 420-431. DOI: 10.5195/jmla.2018.345.
- [4] 吴永泽, 王文娟. 不同应答等级对 likert 量表特性的影响 [J]. *中国慢性病预防与控制*, 2010, 18 (2): 215-217. DOI: 10.16386/j.cjpcd.issn.1004-6194.2010.02.003.
- [5] Leung SO. A comparison of psychometric properties and normality in 4-, 5-, 6-, and 11-point likert scales [J]. *J Soc Serv Res*, 2011, 37 (4): 412-421. DOI: 10.1080/01488376.2011.580697.
- [6] Diamond IR, Grant RC, Feldman BM, et al. Defining consensus: a systematic review recommends methodologic criteria for reporting of Delphi studies [J]. *J Clin Epidemiol*, 2014, 67 (4): 401-409. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2013.12.002.
- [7] Burns KEA, Rizvi L, Cook DJ, et al. Ventilator weaning and discontinuation practices for critically ill patients [J]. *JAMA*, 2021, 325 (12): 1173-1184. DOI: 10.1001/jama.2021.2384.
- [8] 张琳琳, 马旭东, 何璇, 等. 2013年—2017年全国三级公立医院神经重症医疗质量现状分析 [J]. *中国卫生质量管理*, 2020, 27 (6): 33-36. DOI: 10.13912/j.cnki.chqm.2020.27.6.09.
- [9] Luo XY, He X, Zhou YM, et al. Patient-ventilator asynchrony in acute brain-injured patients: a prospective observational study [J]. *Ann Intensive Care*, 2020, 10 (1): 144. DOI: 10.1186/s13613-020-00763-8.
- [10] Baguley IJ, Slewa-Younan S, Heriseanu RE, et al. The incidence of dysautonomia and its relationship with autonomic arousal following traumatic brain injury [J]. *Brain Inj*, 2007, 21 (11): 1175-1181. DOI: 10.1080/02699050701687375.
- [11] Perkes I, Baguley IJ, Nott MT, et al. A review of paroxysmal sympathetic hyperactivity after acquired brain injury [J]. *Ann Neurol*, 2010, 68 (2): 126-135. DOI: 10.1002/ana.22066.
- [12] Goddeau RP Jr, Silverman SB, Sims JR. Dexmedetomidine for the treatment of paroxysmal autonomic instability with dystonia [J]. *Neurocrit Care*, 2007, 7 (3): 217-220. DOI: 10.1007/s12028-007-0066-0.
- [13] Hawryluk GWJ, Aguilera S, Buki A, et al. A management algorithm for patients with intracranial pressure monitoring: the Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference (SIBICC) [J]. *Intensive Care Med*, 2019, 45 (12): 1783-1794. DOI: 10.1007/s00134-019-05805-9.
- [14] Carney N, Totten AM, O'Reilly C, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition [J]. *Neurosurgery*, 2017, 80 (1): 6-15. DOI: 10.1227/NEU.0000000000001432.
- [15] Wiener J, McIntyre A, Janzen S, et al. Opioids and cerebral physiology in the acute management of traumatic brain injury: a systematic review [J]. *Brain Inj*, 2019, 33 (5): 559-566. DOI: 10.1080/02699052.2019.1574328.
- [16] Roberts DJ, Hall RI, Kramer AH, et al. Sedation for critically ill adults with severe traumatic brain injury: a systematic review of randomized controlled trials [J]. *Crit Care Med*, 2011, 39 (12): 2743-2751. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318228236f.
- [17] Gu JW, Yang T, Kuang YQ, et al. Comparison of the safety and efficacy of propofol with midazolam for sedation of patients with severe traumatic brain injury: a meta-analysis [J]. *J Crit Care*, 2014, 29 (2): 287-290. DOI: 10.1016/j.jcrc.2013.10.021.
- [18] Tran A, Blinder H, Hutton B, et al. Alpha-2 agonists for sedation in mechanically ventilated neurocritical care patients: a systematic review protocol [J]. *Syst Rev*, 2016, 5 (1): 154. DOI: 10.1186/s13643-016-0331-4.
- [19] Yaghoobi S, Khezri MB, Alamouti AM. A pilot study of cerebral and hemodynamic changes during sedation with low dose of thiopental sodium or propofol in patients with acute brain injury [J]. *J Clin Diagn Res*, 2015, 9 (8): UC05-UC07. DOI: 10.7860/JCDR/2015/13955.6383.
- [20] Dell'Anna AM, Taccone FS, Halenarova K, et al. Sedation after cardiac arrest and during therapeutic hypothermia [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2014, 80 (8): 954-962.
- [21] Chamorro C, Borralló JM, Romera MA, et al. Anesthesia and analgesia protocol during therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a systematic review [J]. *Anesth Analg*, 2010, 110 (5): 1328-1335. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181d8eacf.
- [22] Chen HB, Wu F, Yang PL, et al. A meta-analysis of the effects of therapeutic hypothermia in adult patients with traumatic brain injury [J]. *Crit Care*, 2019, 23 (1): 396. DOI: 10.1186/s13054-019-2667-3.
- [23] Andrews PJ, Sinclair HL, Rodríguez A, et al. Therapeutic hypothermia to reduce intracranial pressure after traumatic brain injury: the Eurotherm3235 RCT [J]. *Health Technol Assess*, 2018, 22 (45): 1-134. DOI: 10.3310/hta22450.
- [24] Ceric A, May TL, Lybeck A, et al. Cardiac arrest treatment center differences in sedation and analgesia dosing during targeted temperature management [J]. *Neurocrit Care*, 2023, 38 (1): 16-25. DOI: 10.1007/s12028-022-01564-6.
- [25] Suksompong S, Chaikittisilpa N, Rutchadawong T, et al. Pain after major craniotomy in a university hospital: a prospective cohort study [J]. *J Med Assoc Thai*, 2016, 99 (5): 539-548.
- [26] Boitor M, Richard-Lalonde M, Bérubé M, et al. Vital signs fluctuations and their relationship with pain in the brain-injured adult critically ill. A repeated-measures descriptive-correlational study [J]. *Intensive Crit Care Nurs*, 2019, 55: 102743. DOI: 10.1016/j.iccn.2019.07.002.
- [27] Batoz H, Verdonck O, Pellerin C, et al. The analgesic properties of scalp infiltrations with ropivacaine after intracranial tumoral resection [J]. *Anesth Analg*, 2009, 109 (1): 240-244. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181a4928d.
- [28] Kim YD, Park JH, Yang SH, et al. Pain assessment in brain tumor patients after elective craniotomy [J]. *Brain Tumor Res Treat*, 2013, 1 (1): 24-27. DOI: 10.14791/btrt.2013.1.1.24.
- [29] Ribeiro CJN, Araújo ACS, Brito SB, et al. Pain assessment of traumatic brain injury victims using the Brazilian version of the behavioral pain scale [J]. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2018, 30 (1): 42-49. DOI: 10.5935/0103-507x.20180009.
- [30] Joffe AM, McNulty B, Boitor M, et al. Validation of the critical-care pain observation tool in brain-injured critically ill adults [J]. *J Crit Care*, 2016, 36: 76-80. DOI: 10.1016/j.jcrc.2016.05.011.
- [31] Gélinas C, Bérubé M, Puntillo KA, et al. Validation of the critical-care pain observation tool-neuro in brain-injured adults in the intensive care unit: a prospective cohort study [J]. *Crit Care*, 2021, 25 (1): 142. DOI: 10.1186/s13054-021-03561-1.
- [32] López-López C, Arranz-Esteban A, Arias-Rivera S, et al. Application of the behavioural indicators of pain scale in patients with traumatic brain injury [J]. *J Adv Nurs*, 2020, 76 (7): 1862-1870. DOI: 10.1111/jan.14400.
- [33] Arbour C, Choinière M, Topolovec-Vranic J, et al. Detecting pain in traumatic brain-injured patients with different levels of consciousness during common procedures in the ICU: typical or atypical behaviors? [J]. *Clin J Pain*, 2014, 30 (11): 960-969. DOI: 10.1097/AJP.000000000000061.
- [34] Nazari R, Pahlevan Sharif S, Allen KA, et al. Behavioral pain indicators in patients with traumatic brain injury admitted to an intensive care unit [J]. *J Caring Sci*, 2018, 7 (4): 197-203. DOI: 10.15171/jcs.2018.030.
- [35] Topolovec-Vranic J, Canzian S, Innis J, et al. Patient satisfaction and documentation of pain assessments and management after implementing the adult nonverbal pain scale [J]. *Am J Crit Care*, 2010, 19 (4): 345-354; quiz 355. DOI: 10.4037/ajcc2010247.
- [36] Topolovec-Vranic J, Gélinas C, Li YM, et al. Validation and evaluation of two observational pain assessment tools in a trauma and neurosurgical intensive care unit [J]. *Pain Res Manag*, 2013, 18 (6): e107-e114. DOI: 10.1155/2013/263104.
- [37] Martineau-Lessard C, Arbour C, Germéus NÉ, et al. Pupil light reflex for the assessment of analgesia in critically ill sedated patients with traumatic brain injury: a preliminary study [J]. *J Neurosci Nurs*, 2022, 54 (1): 6-12. DOI: 10.1097/JNN.0000000000000627.
- [38] 陈静然, 单凯, 陈光强, 等. 重症监护疼痛观察工具用于重症脑损伤患者疼痛评价的荟萃分析 [J]. *中华重症医学电子杂志 (网络版)*, 2019, 5 (4): 338-345. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2096-1537.2019.04.009.
- [39] 杨燕琳, 陈光强, 何璇, 等. 危重患者疼痛观察工具在颅脑肿瘤开颅术后疼痛评估中的应用 [J]. *首都医科大学学报*, 2019, 40 (5): 758-763. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2019.05.018.
- [40] 曹炜, 野翠杰, 郝晓琦, 等. 重症患者疼痛观察工具在开颅术后患者静息状态下疼痛评估中的应用效果 [J]. *中华现代护理杂志*, 2019, 25 (4): 400-404. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2019.04.002.
- [41] 陈晗, 武元星, 李桂云, 等. 危重患者疼痛观察工具对开颅术后患者疼痛的评价效果 [J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28 (1): 44-49. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.01.009.
- [42] Chatelle C, Majerus S, Whyte J, et al. A sensitive scale to assess nociceptive pain in patients with disorders of consciousness [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83 (12): 1233-1237. DOI: 10.1136/jnnp-2012-302987.
- [43] Chen L, Xu M, Li GY, et al. Incidence, risk factors and consequences of emergence agitation in adult patients after elective craniotomy for brain tumor: a prospective cohort study [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (12): e114239. DOI: 10.1371/journal.pone.0114239.



- [44] Williamson DR, Cherifa SI, Frenette AJ, et al. Agitation, confusion, and aggression in critically ill traumatic brain injury—a pilot cohort study (ACACIA-PILOT) [J]. *Pilot Feasibility Stud*, 2020, 6 (1): 193. DOI: 10.1186/s40814-020-00736-5.
- [45] Rasulo FA, Hopkins P, Lobo FA, et al. Processed electroencephalogram-based monitoring to guide sedation in critically ill adult patients: recommendations from an international expert panel-based consensus [J]. *Neurocrit Care*, 2023, 38 (2): 296–311. DOI: 10.1007/s12028-022-01565-5.
- [46] Herman ST, Abend NS, Bleck TP, et al. Consensus statement on continuous EEG in critically ill adults and children, part I: indications [J]. *J Clin Neurophysiol*, 2015, 32 (2): 87–95. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000166.
- [47] Drohan CM, Cardi AI, Rittenberger JC, et al. Effect of sedation on quantitative electroencephalography after cardiac arrest [J]. *Resuscitation*, 2018, 124: 132–137. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2017.11.068.
- [48] Ebtahaj M, Yaqubi S, Seddighi AS, et al. Correlation between BIS and GCS in patients suffering from head injury [J]. *Ir J Med Sci*, 2012, 181 (1): 77–80. DOI: 10.1007/s11845-011-0768-3.
- [49] Ogilvie MP, Pereira BMT, Ryan ML, et al. Bispectral index to monitor propofol sedation in trauma patients [J]. *J Trauma*, 2011, 71 (5): 1415–1421. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182178b8b.
- [50] 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. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.11.079.
- [51] Olson DM, Thoyre SM, Peterson ED, et al. A randomized evaluation of bispectral index-augmented sedation assessment in neurological patients [J]. *Neurocrit Care*, 2009, 11 (1): 20–27. DOI: 10.1007/s12028-008-9184-6.
- [52] Froese L, Dian J, Gomez A, et al. Sedation and cerebrovascular reactivity in traumatic brain injury: another potential avenue for personalized approaches in neurocritical care? [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2021, 163 (5): 1383–1389. DOI: 10.1007/s00701-020-04662-6.
- [53] 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.
- [54] 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.
- [55] Kandelman S, Allary J, Porcher R, et al. Early abolition of cough reflex predicts mortality in deeply sedated brain-injured patients [J]. *PeerJ*, 2020, 8: e10326. DOI: 10.7717/peerj.10326.
- [56] Hou DP, Liu BB, Zhang J, et al. Evaluation of the efficacy and safety of short-course deep sedation therapy for the treatment of intracerebral hemorrhage after surgery: a non-randomized control study [J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 2670–2678. DOI: 10.12659/msm.899787.
- [57] 王助衡, 史春芝, 孙立平, 等. 自发性颅内出血术后早期应用短期深镇静策略的随机对照研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29 (11): 1004–1009. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.11.009.
- [58] 杨贵荣, 郭晓东, 毛更生, 等. 早期目标导向镇静在急性脑损伤中的应用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (3): 345–349. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200106-00092.
- [59] 杨贵荣, 杨长春, 毛更生, 等. 早期目标导向镇静对急性脑损伤患者脑氧代谢的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33 (1): 79–83. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200615-00467.
- [60] Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, et al. Early goal-directed sedation versus standard sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a pilot study [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41 (8): 1983–1991. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31828a437d.
- [61] Marklund N. The neurological wake-up test: a role in neurocritical care monitoring of traumatic brain injury patients? [J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 540. DOI: 10.3389/fneur.2017.00540.
- [62] Oddo M, Crippa IA, Mehta S, et al. Optimizing sedation in patients with acute brain injury [J]. *Crit Care*, 2016, 20 (1): 128. DOI: 10.1186/s13054-016-1294-5.
- [63] Skoglund K, Enblad P, Marklund N. Monitoring and sedation differences in the management of severe head injury and subarachnoid hemorrhage among neurocritical care centers [J]. *J Neurosci Nurs*, 2013, 45 (6): 360–368. DOI: 10.1097/JNN.0b013e3182a3cf4f.
- [64] Schmidbauer ML, Lanz H, Maskos A, et al. Sedation protocols in non-traumatic SAH (SPRINT-SAH): a cross-sectional survey among German-speaking neurointensivists [J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1058804. DOI: 10.3389/fneur.2023.1058804.
- [65] Esnault P, Montcriol A, D'Aranda E, et al. Early neurological wake-up test in intubated brain-injured patients: a long-term, single-centre experience [J]. *Aust Crit Care*, 2017, 30 (5): 273–278. DOI: 10.1016/j.aucc.2016.10.002.
- [66] Skoglund K, Enblad P, Marklund N. Effects of the neurological wake-up test on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in brain-injured patients [J]. *Neurocrit Care*, 2009, 11 (2): 135–142. DOI: 10.1007/s12028-009-9255-3.
- [67] Skoglund K, Enblad P, Hillered L, et al. The neurological wake-up test increases stress hormone levels in patients with severe traumatic brain injury [J]. *Crit Care Med*, 2012, 40 (1): 216–222. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31822d7dbd.
- [68] Helbok R, Kurtz P, Schmidt MJ, et al. Effects of the neurological wake-up test on clinical examination, intracranial pressure, brain metabolism and brain tissue oxygenation in severely brain-injured patients [J]. *Crit Care*, 2012, 16 (6): R226. DOI: 10.1186/cc11880.
- [69] Skoglund K, Hillered L, Purins K, et al. The neurological wake-up test does not alter cerebral energy metabolism and oxygenation in patients with severe traumatic brain injury [J]. *Neurocrit Care*, 2014, 20 (3): 413–426. DOI: 10.1007/s12028-013-9876-4.
- [70] Le Roux P, Menon DK, Citerio G, et al. The International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring in Neurocritical Care: a list of recommendations and additional conclusions [J]. *Neurocrit Care*, 2014, 21 Suppl 2 (Suppl 2): S282–S296. DOI: 10.1007/s12028-014-0077-6.
- [71] Sharshar T, Citerio G, Andrews PJD, et al. Neurological examination of critically ill patients: a pragmatic approach. Report of an ESICM expert panel [J]. *Intensive Care Med*, 2014, 40 (4): 484–495. DOI: 10.1007/s00134-014-3214-y.
- [72] Yan XX, Xiao LJ, Liao MX, et al. The validity, reliability and feasibility of four instruments for assessing the consciousness of stroke patients in a neurological intensive care unit compared [J]. *BMC Med Res Methodol*, 2022, 22 (1): 102. DOI: 10.1186/s12874-022-01580-2.
- [73] Hosseini SH, Ayyasi M, Akbari H, et al. Comparison of Glasgow coma scale, full outline of unresponsiveness and acute physiology and chronic health evaluation in prediction of mortality rate among patients with traumatic brain injury admitted to intensive care unit [J]. *Anesth Pain Med*, 2017, 7 (5): e33653. DOI: 10.5812/aapm.33653.
- [74] Poignant S, Vigué B, Balram P, et al. A one-day prospective national observational study on sedation–analgesia of patients with brain injury in French intensive care units: the SEDA–BIP–ICU (sedation–analgesia in brain injury patient in ICU) study [J]. *Neurocrit Care*, 2022, 36 (1): 266–278. DOI: 10.1007/s12028-021-01298-x.
- [75] Amantini A, Fossi S, Grippo A, et al. Continuous EEG–SEP monitoring in severe brain injury [J]. *Neurophysiol Clin*, 2009, 39 (2): 85–93. DOI: 10.1016/j.neucli.2009.01.006.
- [76] Okonkwo DO, Shutter LA, Moore C, et al. Brain oxygen optimization in severe traumatic brain injury phase– II : a phase II randomized trial [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45 (11): 1907–1914. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002619.
- [77] Slooter AJC, Otte WM, Devlin JW, et al. Updated nomenclature of delirium and acute encephalopathy: statement of ten societies [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46 (5): 1020–1022. DOI: 10.1007/s00134-019-05907-4.
- [78] Lawson TN, Balas MC, McNett M. A scoping review of the incidence, predictors, and outcomes of delirium among critically ill stroke patients [J]. *J Neurosci Nurs*, 2022, 54 (3): 116–123. DOI: 10.1097/JNN.0000000000000642.
- [79] Patel MB, Bednarik J, Lee P, et al. Delirium monitoring in neurocritically ill patients: a systematic review [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46 (11): 1832–1841. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003349.
- [80] Mansutti I, Saiani L, Palese A. Detecting delirium in patients with acute stroke: a systematic review of test accuracy [J]. *BMC Neurol*, 2019, 19 (1): 310. DOI: 10.1186/s12883-019-1547-4.
- [81] Mitasova A, Kostalova M, Bednarik J, et al. Poststroke delirium incidence and outcomes: validation of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM–ICU) [J]. *Crit Care Med*, 2012, 40 (2): 484–490. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318232da12.
- [82] Frenette AJ, Bebawi ER, Deslauriers LC, et al. Validation and



- comparison of CAM-ICU and ICDS-C in mild and moderate traumatic brain injury patients [J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42 (1): 122-123. DOI: 10.1007/s00134-015-3964-1.
- [83] Weiss B, Paul N, Spies CD, et al. Influence of patient-specific covariates on test validity of two delirium screening instruments in neurocritical care patients (DEMON-ICU) [J]. *Neurocrit Care*, 2022, 36 (2): 452-462. DOI: 10.1007/s12028-021-01319-9.
- [84] von Hofen-Hohloch J, Awissus C, Fischer MM, et al. Delirium screening in neurocritical care and stroke unit patients: a pilot study on the influence of neurological deficits on CAM-ICU and ICDS-C outcome [J]. *Neurocrit Care*, 2020, 33 (3): 708-717. DOI: 10.1007/s12028-020-00938-y.
- [85] Reznik ME, Daiello LA, Thompson BB, et al. Fluctuations of consciousness after stroke: associations with the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and potential undetected delirium [J]. *J Crit Care*, 2020, 56: 58-62. DOI: 10.1016/j.jcrc.2019.12.008.
- [86] Reznik ME, Drake J, Margolis SA, et al. Deconstructing poststroke delirium in a prospective cohort of patients with intracerebral hemorrhage [J]. *Crit Care Med*, 2020, 48 (1): 111-118. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004031.
- [87] Boßelmann C, Zurlö J, Stefanou MI, et al. Delirium screening in aphasic patients with the intensive care delirium screening checklist (ICDS-C): a prospective cohort study [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 1198. DOI: 10.3389/fneur.2019.01198.
- [88] Bryczkowski SB, Lopreiato MC, Yonclas PP, et al. Risk factors for delirium in older trauma patients admitted to the surgical intensive care unit [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2014, 77 (6): 944-951. DOI: 10.1097/TA.0000000000000427.
- [89] Duceppe MA, Williamson DR, Elliott A, et al. Modifiable risk factors for delirium in critically ill trauma patients: a multicenter prospective study [J]. *J Intensive Care Med*, 2019, 34 (4): 330-336. DOI: 10.1177/0885066617698646.
- [90] Naidech AM, Beaumont JL, Rosenberg NF, et al. Intracerebral hemorrhage and delirium symptoms. Length of stay, function, and quality of life in a 114-patient cohort [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188 (11): 1331-1337. DOI: 10.1164/rccm.201307-1256OC.
- [91] Robinson D, Thompson S, Bauerschmidt A, et al. Dispersion in scores on the Richmond agitation and sedation scale as a measure of delirium in patients with subdural hematomas [J]. *Neurocrit Care*, 2019, 30 (3): 626-634. DOI: 10.1007/s12028-018-0649-y.
- [92] Reimann F, Rinner T, Lindner A, et al. Hyperactive delirium in patients after non-traumatic subarachnoid hemorrhage [J]. *J Crit Care*, 2021, 64: 45-52. DOI: 10.1016/j.jcrc.2021.02.010.
- [93] Rollo E, Callea A, Brunetti V, et al. Delirium in acute stroke: a prospective, cross-sectional, cohort study [J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28 (5): 1590-1600. DOI: 10.1111/ene.14749.
- [94] Rosenthal LJ, Francis BA, Beaumont JL, et al. Agitation, delirium, and cognitive outcomes in intracerebral hemorrhage [J]. *Psychosomatics*, 2017, 58 (1): 19-27. DOI: 10.1016/j.psych.2016.07.004.
- [95] Rollo E, Brunetti V, Scala I, et al. Impact of delirium on the outcome of stroke: a prospective, observational, cohort study [J]. *J Neurol*, 2022, 269 (12): 6467-6475. DOI: 10.1007/s00415-022-11309-2.
- [96] Wilson LD, Maiga AW, Lombardo S, et al. Prevalence and risk factors for intensive care unit delirium after traumatic brain injury: a retrospective cohort study [J]. *Neurocrit Care*, 2023, 38 (3): 752-760. DOI: 10.1007/s12028-022-01666-1.
- [97] Fialho Silva IT, Assis Lopes P, Timotio Almeida T, et al. Impact of delirium and its motor subtypes on stroke outcomes [J]. *Stroke*, 2021, 52 (4): 1322-1329. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.026425.
- [98] Chen H, Jiang H, Chen BN, et al. The incidence and predictors of postoperative delirium after brain tumor resection in adults: a cross-sectional survey [J]. *World Neurosurg*, 2020, 140: e129-e139. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.04.195.
- [99] Wang CM, Huang HW, Wang YM, et al. Incidence and risk factors of postoperative delirium in patients admitted to the ICU after elective intracranial surgery: a prospective cohort study [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2020, 37 (1): 14-24. DOI: 10.1097/EJA.0000000000001074.
- [100] Wang J, Ji YY, Wang N, et al. Risk factors for the incidence of delirium in cerebrovascular patients in a neurosurgery intensive care unit: a prospective study [J]. *J Clin Nurs*, 2018, 27 (1-2): 407-415. DOI: 10.1111/jocn.13943.
- [101] 张琳琳, 杨燕琳, 周益民, 等. 颅内肿瘤开颅术后双侧额部积液与术后谵妄的相关性研究 [J]. *中华神经外科杂志*, 2022, 38 (7): 718-722. DOI: 10.3760/cma.j.cn112050-20200619-00361.
- [102] Bauerschmidt A, Al-Bermani T, Ali S, et al. Modern sedation and analgesia strategies in neurocritical care [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2023, 23 (4): 149-158. DOI: 10.1007/s11910-023-01261-7.
- [103] Lee KA, Ganta N, Horton JR, et al. Evidence for neurotoxicity due to morphine or hydromorphone use in renal impairment: a systematic review [J]. *J Palliat Med*, 2016, 19 (11): 1179-1187. DOI: 10.1089/jpm.2016.0101.
- [104] Godoy DA, Badenes R, Pelosi P, et al. Ketamine in acute phase of severe traumatic brain injury "an old drug for new uses?" [J]. *Crit Care*, 2021, 25 (1): 19. DOI: 10.1186/s13054-020-03452-x.
- [105] 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. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182783b72.
- [106] Wang E, Belley-Côté EP, Young J, et al. Effect of perioperative benzodiazepine use on intraoperative awareness and postoperative delirium: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies [J]. *Br J Anaesth*, 2023, 131 (2): 302-313. DOI: 10.1016/j.bja.2022.12.001.
- [107] Fraser GL, Devlin JW, Worby CP, et al. Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41 (9 Suppl 1): S30-S38. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182a16898.
- [108] Shehabi Y, Howe BD, Bellomo R, et al. Early sedation with dexmedetomidine in critically ill patients [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380 (26): 2506-2517. DOI: 10.1056/NEJMoa1904710.
- [109] Greengrass RA. Midazolam and delirium: can you have it both ways? [J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2022, 47 (7): 449-450. DOI: 10.1136/rapm-2022-103607.
- [110] Chrysostomou C, Schmitt CG. Dexmedetomidine: sedation, analgesia and beyond [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2008, 4 (5): 619-627. DOI: 10.1517/17425255.4.5.619.
- [111] Paris A, Tonner PH. Dexmedetomidine in anaesthesia [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2005, 18 (4): 412-418. DOI: 10.1097/01.aco.0000174958.05383.d5.
- [112] Chen K, Yang YL, Li HL, et al. A gap existed between physicians' perceptions and performance of pain, agitation-sedation and delirium assessments in Chinese intensive care units [J]. *BMC Anesthesiol*, 2021, 21 (1): 61. DOI: 10.1186/s12871-021-01286-w.
- [113] Zeiler FA, AlSubaie F, Zeiler K, et al. Analgesia in neurocritical care: an international survey and practice audit [J]. *Crit Care Med*, 2016, 44 (5): 973-980. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001602.
- [114] Xia WH, Yang CL. Safety and efficacy of sufentanil and fentanyl analgesia in patients with traumatic brain injury: a retrospective study [J]. *Med Sci Monit*, 2022, 28: e934611. DOI: 10.12659/MSM.934611.
- [115] Karabinis A, Mandragos K, Stergiopoulos S, et al. Safety and efficacy of analgesia-based sedation with remifentanyl versus standard hypnotic-based regimens in intensive care unit patients with brain injuries: a randomised, controlled trial [ISRCTN50308308] [J]. *Crit Care*, 2004, 8 (4): R268-280. DOI: 10.1186/cc2896.
- [116] White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine: its pharmacology and therapeutic uses [J]. *Anesthesiology*, 1982, 56 (2): 119-136. DOI: 10.1097/0000542-198202000-00007.
- [117] Green SM, Andolfatto G, Krauss BS. Ketamine and intracranial pressure: no contraindication except hydrocephalus [J]. *Ann Emerg Med*, 2015, 65 (1): 52-54. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2014.08.025.
- [118] Zeiler FA, Teitelbaum J, West M, et al. The ketamine effect on intracranial pressure in nontraumatic neurological illness [J]. *J Crit Care*, 2014, 29 (6): 1096-1106. DOI: 10.1016/j.jcrc.2014.05.024.
- [119] Bourgoin A, Albanèse J, Wereszczynski N, et al. Safety of sedation with ketamine in severe head injury patients: comparison with sufentanil [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31 (3): 711-717. DOI: 10.1097/01.CCM.0000044505.24727.16.
- [120] Patanwala AE, Martin JR, Erstad BL. Ketamine for analgesedation in the intensive care unit: a systematic review [J]. *J Intensive Care Med*, 2017, 32 (6): 387-395. DOI: 10.1177/0885066615620592.
- [121] Gregers MCT, Mikkelsen S, Lindvig KP, et al. Ketamine as an anesthetic for patients with acute brain injury: a systematic review [J]. *Neurocrit Care*, 2020, 33 (1): 273-282. DOI: 10.1007/s12028-020-00975-7.
- [122] Stevens RD, Koehler RC. Pathophysiological insights into spreading depolarization in severe traumatic brain injury [J]. *Neurocrit Care*,



- 2019, 30 (3): 569–571. DOI: 10.1007/s12028-019-00705-8.
- [123] Hertle DN, Dreier JP, Woitzik J, et al. Effect of analgesics and sedatives on the occurrence of spreading depolarizations accompanying acute brain injury [J]. *Brain*, 2012, 135 (Pt 8): 2390–2398. DOI: 10.1093/brain/aw5152.
- [124] Hertle DN, Heer M, Santos E, et al. Changes in electrocorticographic beta frequency components precede spreading depolarization in patients with acute brain injury [J]. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127 (7): 2661–2667. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.04.026.
- [125] Carlson AP, Abbas M, Alunday RL, et al. Spreading depolarization in acute brain injury inhibited by ketamine: a prospective, randomized, multiple crossover trial [J]. *J Neurosurg*, 2018, 1–7. DOI: 10.3171/2017.12.JNS171665.
- [126] Cinotti R, Mijangos JC, Pelosi P, et al. Extubation in neurocritical care patients: the ENIO international prospective study [J]. *Intensive Care Med*, 2022, 48 (11): 1539–1550. DOI: 10.1007/s00134-022-06825-8.
- [127] George SE, Mathew JE. Midazolam is effective in controlling intracranial pressure in severe traumatic brain injury [J]. *J Health Res*, 2019, 6 (4): 242–247. DOI: 10.4103/cjhr.cjhr_111_18.
- [128] Schomer KJ, Sebat CM, Adams JY, et al. Dexmedetomidine for refractory intracranial hypertension [J]. *J Intensive Care Med*, 2019, 34 (1): 62–66. DOI: 10.1177/0885066616689555.
- [129] Peng Y, Zhu HF, Chen HD, et al. Dexmedetomidine attenuates acute paroxysmal sympathetic hyperactivity [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (40): 69012–69019. DOI: 10.18632/oncotarget.16920.
- [130] Tang QL, Wu X, Weng WJ, et al. The preventive effect of dexmedetomidine on paroxysmal sympathetic hyperactivity in severe traumatic brain injury patients who have undergone surgery: a retrospective study [J]. *PeerJ*, 2017, 5: e2986. DOI: 10.7717/peerj.2986.
- [131] Gao J, Wei LM, Xu GJ, et al. Effects of dexmedetomidine vs sufentanil during percutaneous tracheostomy for traumatic brain injury patients: a prospective randomized controlled trial [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98 (35): e17012. DOI: 10.1097/MD.00000000000017012.
- [132] James ML, Olson DM, Graffagnino C. A pilot study of cerebral and haemodynamic physiological changes during sedation with dexmedetomidine or propofol in patients with acute brain injury [J]. *Anaesth Intensive Care*, 2012, 40 (6): 949–957. DOI: 10.1177/0310057X1204000605.
- [133] Srivastava VK, Agrawal S, Kumar S, et al. Comparison of dexmedetomidine, propofol and midazolam for short-term sedation in postoperatively mechanically ventilated neurosurgical patients [J]. *J Clin Diagn Res*, 2014, 8 (9): GC04–GC07. DOI: 10.7860/JCDR/2014/8797.4817.
- [134] Erdman MJ, Doepker BA, Gerlach AT, et al. A comparison of severe hemodynamic disturbances between dexmedetomidine and propofol for sedation in neurocritical care patients [J]. *Crit Care Med*, 2014, 42 (7): 1696–1702. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000328.
- [135] Wang XM, Ji JH, Fen L, et al. Effects of dexmedetomidine on cerebral blood flow in critically ill patients with or without traumatic brain injury: a prospective controlled trial [J]. *Brain Inj*, 2013, 27 (13–14): 1617–1622. DOI: 10.3109/02699052.2013.831130.
- [136] Yokota H, Yokoyama K, Noguchi H, et al. Post-operative dexmedetomidine-based sedation after uneventful intracranial surgery for unruptured cerebral aneurysm: comparison with propofol-based sedation [J]. *Neurocrit Care*, 2011, 14 (2): 182–187. DOI: 10.1007/s12028-010-9485-4.
- [137] Kurmi M, Kaloria N, Hazarika A, et al. Comparison of midazolam and propofol infusion to suppress stress response in patients with severe traumatic brain injury: a prospective, randomized controlled trial [J]. *Korean J Neurotrauma*, 2023, 19 (1): 70–81. DOI: 10.13004/kjnt.2023.19.e4.
- [138] Tanguy M, Seguin P, Laviolle B, et al. Cerebral microdialysis effects of propofol versus midazolam in severe traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2012, 29 (6): 1105–1110. DOI: 10.1089/neu.2011.1817.
- [139] Kotani Y, Pruna A, Turi S, et al. Propofol and survival: an updated meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Crit Care*, 2023, 27 (1): 139. DOI: 10.1186/s13054-023-04431-8.
- [140] Owusu KA, Kurczewski L, Armahizer MJ, et al. DEXmedetomidine compared to PROpofol in NEurocritical Care [DEXPRONE]: a multicenter retrospective evaluation of clinical utility and safety [J]. *J Crit Care*, 2020, 60: 79–83. DOI: 10.1016/j.jccr.2020.07.021.
- [141] Burry LD, Cheng W, Williamson DR, et al. Pharmacological and non-pharmacological interventions to prevent delirium in critically ill patients: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47 (9): 943–960. DOI: 10.1007/s00134-021-06490-3.
- [142] He X, Cheng KM, Duan YQ, et al. Feasibility of low-dose dexmedetomidine for prevention of postoperative delirium after intracranial operations: a pilot randomized controlled trial [J]. *BMC Neurol*, 2021, 21 (1): 472. DOI: 10.1186/s12883-021-02506-z.
- [143] Liu YJ, Peng ZY, Liu SQ, et al. Efficacy and safety of ciprofol sedation in ICU patients undergoing mechanical ventilation: a multicenter, single-blind, randomized, noninferiority trial [J/OL]. *Crit Care Med*, 2023 [2023-07-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37272947/>. [published online ahead of print June 2, 2023]. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005920.
- [144] Tang Y, Yang XB, Yu Y, et al. Remimazolam besylate versus propofol for long-term sedation during invasive mechanical ventilation: a pilot study [J]. *Crit Care*, 2022, 26 (1): 279. DOI: 10.1186/s13054-022-04168-w.
- [145] Stocchetti N, Zanaboni C, Colombo A, et al. Refractory intracranial hypertension and "second-tier" therapies in traumatic brain injury [J]. *Intensive Care Med*, 2008, 34 (3): 461–467. DOI: 10.1007/s00134-007-0948-9.
- [146] Roberts I, Sydenham E. Barbiturates for acute traumatic brain injury [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 12 (12): CD000033. DOI: 10.1002/14651858.CD000033.pub2.
- [147] Marshall GT, James RF, Landman MP, et al. Pentobarbital coma for refractory intra-cranial hypertension after severe traumatic brain injury: mortality predictions and one-year outcomes in 55 patients [J]. *J Trauma*, 2010, 69 (2): 275–283. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181de74c7.
- [148] Ryu JA, Jung W, Jung YJ, et al. Early prediction of neurological outcome after barbiturate coma therapy in patients undergoing brain tumor surgery [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (4): e0215280. DOI: 10.1371/journal.pone.0215280.
- [149] Kajiura S, Hasegawa Y, Negoto T, et al. Efficacy of a novel prophylactic barbiturate therapy for severe traumatic brain injuries: step-down infusion of a barbiturate with normothermia [J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2021, 61 (9): 528–535. DOI: 10.2176/nme.0a.2021-0097.
- [150] Andrews PJD, Rodriguez A, Suter P, et al. Mortality risk stratification after traumatic brain injury and hazard of death with titrated hypothermia in the Eurotherm3235 Trial [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45 (5): 883–890. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002376.
- [151] 中国医师协会神经外科分会神经重症专业委员会, 北京医学会神经外科分会神经外科危重症学组, 中国神经外科重症管理协作组. 神经重症目标温度管理中国专家共识 (2022 版) [J]. *中华神经医学杂志*, 2022, 21 (7): 649–656. DOI: 10.3760/ema.j.cn115354-20220515-00336.
- [152] Nolan JP, Sandroni C, Böttiger BW, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine guidelines 2021: post-resuscitation care [J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47 (4): 369–421. DOI: 10.1007/s00134-021-06368-4.
- [153] Yang ZY, Song Z, Hou M. Target temperature management versus normal temperature management for cardiac arrest after traumatic brain injury patient: a meta-analysis and systemic review [J]. *Ther Hypothermia Temp Manag*, 2022, 12 (3): 139–145. DOI: 10.1089/ther.2022.0007.
- [154] Lewis SR, Baker PE, Andrews PJ, et al. Interventions to reduce body temperature to 35 °C to 37 °C in adults and children with traumatic brain injury [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 10 (10): CD006811. DOI: 10.1002/14651858.CD006811.pub4.
- [155] Hui JY, Feng JF, Tu Y, et al. Safety and efficacy of long-term mild hypothermia for severe traumatic brain injury with refractory intracranial hypertension (LTH-1): a multicenter randomized controlled trial [J]. *eClinicalMedicine*, 2021, 32: 100732. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100732.
- [156] Rass V, Huber L, Janosi BA, et al. The effect of temperature increases on brain tissue oxygen tension in patients with traumatic brain injury: a collaborative European neurotrauma effectiveness research in traumatic brain injury substudy [J]. *Ther Hypothermia Temp Manag*, 2021, 11 (2): 122–131. DOI: 10.1089/ther.2020.0027.
- [157] Bernstein JE, Ghanchi H, Kashyap S, et al. Pentobarbital coma with therapeutic hypothermia for treatment of refractory intracranial hypertension in traumatic brain injury patients: a single institution experience [J]. *Cureus*, 2020, 12 (9): e10591. DOI: 10.7759/cureus.10591.

(收稿日期: 2023-07-31)

(责任编辑: 张松非 保健媛 李银平)

