

·论 著·

ICU 谵妄危险因素的 Meta 分析

黄洁 肖倩 吴瑛 王春立 岳鹏 杨莘

【摘要】 目的 通过 Meta 分析明确 ICU 谵妄的危险因素。方法 通过进行文献质量评价,应用 RevMan 4.2 分析软件进行敏感性和异质性分析,并采用固定效应或随机效应模型计算合并后的综合效应。结果 10 篇文献符合纳入标准,共纳入 ICU 谵妄危险因素 21 个,仅酒精滥用、呼吸系统疾病、感染、APACHE、尿素氮升高、低钠血症、高胆红素血症和使用镇静剂具有综合效应,为 ICU 谵妄的独立预测因子。结论 感染、代谢异常或障碍,以及药物作用和酒精戒断作用是 ICU 谵妄的独立预测因子,而通常被认为是 ICU 谵妄危险因素的高龄和缺氧,证据尚不充分。

【关键词】 谵妄; 危险因素; 重症监护病房; Meta 分析

A Meta-analysis of the risk factors of delirium in ICU/HUANG Jie,XIAO Qian,WU Ying,WANG Chun-li,YUE Peng,YANG Xin//Chinese Journal of Nursing,-2010,45(1):6.

【Abstract】 Objective To identify the risk factors of delirium in ICU by Meta-analysis. **Methods** Quality of the studies was assessed in terms of study design,definitions of main variables,statistics,and bias control. Analysis of sensitivity and heterogeneity were performed and cumulative effects were calculated using either fixed or random effects models by RevMan 4.2. **Results** Ten studies met all inclusive and exclusive criteria. Simple sizes range from 100 to 3308. Twenty-one risk factors of delirium in ICU were involved,but only alcohol abuse,respiratory disease,infection,APACHE ,elevated level of serum urea nitrogen,hyponatremia,hyperbilirubinemia and using sedatives were identified as having a cumulative effect on delirium in ICU. **Conclusions** Infection,abnormality or disturbance of metabolism and intoxication or acute withdrawal from drug or alcohol are independent predictors of delirium in ICU,while advanced age and hypoxemia,which are commonly considered as independent risk factors of delirium in ICU,are still inconclusive.

【Key words】 Delirium; Risk Factors; Intensive Care Units; Meta-Analysis

【Author's address】 Capital Medical University Beijing School of Nursing,Beijing,100069,China

谵妄(delirium)是一种注意和认知功能的急性障碍,表现为意识状态的急性改变或反复波动、注意缺损、思维紊乱和意识模糊。由于谵妄常发生于 ICU 的危重症患者,因此,临床常将 ICU 患者发生的谵妄称为 ICU 谵妄 (ICU delirium or intensive care delirium)。国外文献^[1-13]报道,ICU 谵妄的发生率为 4.7%~85.5%,以老年和机械通气患者的发生率最高^[11,14]。ICU 患者发生谵妄后可使医源性肺炎的危险性增加 10 倍,误吸、肺梗塞、压疮等并发症的发生率大大增加,并可造成机械通气患者意外拔管、脱机困难或拔管后再度气管插管等,最终延长住院时间,增加死亡危险性和医疗费用^[15-16]。虽然目前可通过药物治疗谵妄,但 75.7%的谵妄患者在出院时仍然存在部分或全部的认识功能障碍,导致生活质量低下。因此,有效预防 ICU 谵妄,对降低其负面影响至关重要。有效的预防 ICU 谵妄,需要对 ICU 谵妄的危险因素进行充分的认识。为

此,本文对有关 ICU 谵妄的危险因素研究进行 Meta 分析,为临床 ICU 有效预测和预防谵妄提供一定的科学依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略

中文文献应用中国期刊全文数据库(CNKI)、中国科技期刊全文数据库(VIP)、万方数据库等,检索时间定为开始收录时间起到 2008 年,检索词为 ICU 谵妄或 ICU 综合征或 ICU 精神病,危险因素或相关因素或影响因素。外文文献应用 ISI Web of Knowledge、EMBASE、PUBMED、MEDLINE、ELSEVIER、OVID、CINAHL 等数据库,检索时间为从有电子期刊版开始到 2008 年,检索词为 ICU delirium 或 ICU syndrome 或 ICU psychosis 或 intensive care delirium,risk factor 或 predictor。同时进行参考文献的追溯,并注意“灰色”文献,如未发表的学位论文、会议论文等。

1.2 文献筛选标准

文献纳入标准为:①研究场所为各重症监护病房(ICU),病种不限,且研究内容为谵妄的危险因素;②研究性原始论文;③文献研究假设与其研究方法相一致;④对于同一人群的研究文献,只选择信息量最大的 1 篇;⑤研究结果包含至少 1 个危险因素;⑥文献语种不限。排除来源不清、未提供明确的诊断工具或方法、文献资料分析有误及无法获取全

DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2010.01.002

本研究为首都医科大学 2007 年度基础-临床合作课题(编号: 2007JL08)

作者单位:100069 北京市 首都医科大学护理学院(黄洁,肖倩, 吴瑛,王春立,岳鹏);首都医科大学宣武医院护理部(杨莘)

通讯作者:吴瑛,E-mail:helenywu@vip.163.com

黄洁:女,本科,学生,E-mail:huangjie_831106@sina.com

2009-07-17 收稿

文的文献。

1.3 文献质量评价

参考危险因素研究质量评估量表^[17]对收集的文献资料进行质量评价,主要围绕文献的研究设计是否合理、主要特征定义(研究对象、处理因素、效应指标)是否明确、统计方法是否正确、偏倚控制是否得当等进行评价。

1.4 偏倚状况分析

对所获研究结果进行敏感性分析,采用倒漏斗图检查发表偏倚。

1.5 统计分析

采用 RevMan 4.2 分析软件将资料进行综合分析。首先对研究结果进行异质性检验,如果各独立研究的结果是同质的,采用固定效应模型计算合并后的综合效应;如果各独立研究的结果不同质,则采用随机效应模型计算合并后的统计量。计量资料选取加权均数差(WMD)及其 95%置信区间(CI)表示,计数资料选取两个率优势比(OR)及其 95%置信区间(CI)表示。

2 结果

2.1 检索结果

共检索到 42 篇关于 ICU 谵妄危险因素的文獻,其中中文 16 篇,英文 26 篇,进一步阅读全文,排除 32 篇,其中综述 25 篇,研究场所非 ICU 2 篇(英文 1 篇,中文 1 篇),无明确诊断工具 1 篇(英文),无法获取全文 4 篇(中文 1 篇,英文 2

篇,德文 1 篇),最终纳入 10 篇^[4-13]文献,均为英文文献。

2.2 文献基本情况

10 篇文献均为 2001-2008 年刊出,其中前瞻性研究 9 篇,回顾性分析 1 篇。研究样本量 100-3308 例,研究场所包括内科 ICU(MICU)、普外 ICU(SICU)、麻醉后 ICU(PACU)及 CCU,研究持续时间 2-15 个月。在谵妄诊断方法或诊断工具方面,2 篇由精神病学专家进行评估确诊,1 篇使用 ICU 谵妄筛查目录(Intensive Care Delirium Screening Checklist, ICD-SC)进行诊断,1 篇以氟哌啶醇的给予作为谵妄出现的指征,4 篇使用 ICU 患者意识模糊评估法(Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit, CAM-ICU),另外 2 篇使用 Ramsay 量表和 Riker 镇静-躁动量表(Riker Sedation-Agitation Scale, SAS)。这 10 篇文献所报道的 ICU 谵妄的发生率为 4.7%-73.0%(表 1),经检验为正态分布,平均发生率为(35.0±25.0)%。

2.3 文献质量

文献的原研究设计合理,主要特征定义(研究对象、处理因素、效应指标)明确,统计方法正确,偏倚控制得当。

2.4 分析结果

2.4.1 患者因素

研究涉及的患者因素包括年龄、性别、烟酒嗜好及精神活性物质史。Meta 分析结果显示,仅酒精滥用为 ICU 谵妄的独立预测因子(OR=2.56, 95%CI 1.48-4.44),而只有 1 项研究的数据表明精神活性物质史为 ICU 谵妄的危险因素。

表 1 研究基本资料描述

研究者	纳入(I)及排除(E)标准	谵妄诊断方法/工具	谵妄发生率(%)
Aldemir 等 ^[4]	E: 严重痴呆或有药物和酒精滥用史的患者	受培训的临床研究员每日对患者进行结构访谈;精神科医师对意识状态改变的患者进行会诊(DSM-)	11
Dubois 等 ^[5]	I: 年龄≥18 岁;住 ICU 时间>24h;预计可存活>24h	ICU 医生进行初步诊断后精神科医师进行确诊	19.4
Sommer 等 ^[10]	E: 入院时诊断有精神疾病;无诊断相关组	氟哌啶醇的给予作为谵妄出现的指征	无(总 5.3)
McNicol 等 ^[11]	I: 年龄≥65 岁 E: ①没有适当的监护人;②从另一 ICU 转入;③因失语症或老年痴呆或不会英文而无法进行交流	CAM-ICU	61.8
Jaber 等 ^[6]	E: 入院前存在痴呆	临床药剂师使用修正的 Ramsay 量表进行诊断;阅读护理记录	52
Lepouse 等 ^[7]	E: 年龄<15 岁;已诊断为痴呆;行局部麻醉	Riker Sedation-Agitation Scale(SAS)	4.7
Pandharipande 等 ^[12]	I: 年龄≥18 岁;使用机械通气 E: 可混淆谵妄评估的神经疾病	CAM-ICU 和 RASS	33.4
Ouimet 等 ^[8]	I: 年龄≥18 岁;住 ICU 时间>24h E: 不能存活 24h	ICDSC CAM-ICU	31.8 21.7
Lin 等 ^[9]	I: 年龄≥18 岁;机械通气 E: ①慢性痴呆史、精神病、智力低下或其他神经疾病;②接受抗精神病药、大剂量吗啡(>50mg/d)或咪达唑仑[>0.09mg/(kg·h)];③手术后全麻恢复中或使用神经肌肉阻滞剂的严重镇静;④患者或家属拒绝参与	CAM-ICU	70
Pandharipande 等 ^[13]	I: 年龄≥18 岁;需机械通气>24h E: ①显著的基线神经疾病或颅内神经外伤;②不懂英语;③明显的听力损失;④濒死患者,预计无法存活>24h		

2.4.2 疾病因素

2.4.2.1 疾病种类及严重程度

纳入文献研究的疾病种类有9项,疾病严重程度用APACHE 得分表示。经Meta分析,呼吸系统疾病、感染和APACHE 得分为ICU谵妄的独立预测因子(*OR*值分别为7.16,95%*CI* 4.80-10.67;7.57,95%*CI* 5.19-11.03;3.23,95%*CI* 2.10-4.36)。低血压、糖尿病、发热和贫血均只有单项研究的数据表明为ICU谵妄的危险因素。

2.4.2.2 血气及生化指标

在文献中,研究的 PO_2 等15项血气及血液生化指标中,仅尿素氮升高、低钠血症和高胆红素血症为ICU谵妄的独立预测因子(*OR*值分别为3.39,95%*CI* 2.08-5.52;3.72,95%*CI* 2.43-5.68;4.64,95%*CI* 2.76-7.79)。低钙血症、高淀粉酶血症、肝脏酶升高(丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶)和低白蛋白血症均只有单篇文献研究结果表明为ICU谵妄的危险因素。

2.4.3 治疗因素

纳入文献研究的治疗因素有机械通气、手术和药物3类,Meta分析显示,仅镇静剂为ICU谵妄的独立预测因子(*OR*值为2.78,95%*CI* 1.96-3.95)。而只有单项研究的数据表明机械通气、腹部手术、胸部手术和因使用药物导致昏迷为ICU谵妄的危险因素。

3 讨论

3.1 增加ICU谵妄风险的患者因素

酒精和精神活性物质戒断是ICU谵妄的危险因素,但年龄是否是ICU谵妄的独立危险因素尚无法确定。本文分析结果显示,酒精滥用和精神活性物质史可使ICU谵妄发生的风险分别增加2.56和6.86倍,由于酒精和精神活性物质可损害脑细胞的代谢功能,使细胞相互交换信息的能力下降或细胞从非皮质结构接受信息的能力受损,从而导致谵妄^[18]。

另外,随着年龄的增长,一方面神经细胞凋亡增多,脑组织退行性变,大脑功能降低,另一方面,老年人本身具有脑血流量减少、葡萄糖代谢功能降低、对缺氧敏感等特点^[18],因此,老年患者是谵妄的易发人群^[19]。但本分析结果提示,年龄不是ICU谵妄的独立危险因素(*OR*=2.02,95%*CI* 0.37-3.67)。这可能是由于部分研究采用的谵妄诊断量表或方法不能有效判断安静型谵妄,而老年ICU患者发生安静型谵妄的比例很高,可能有很多老年人发生谵妄但未被发现而漏诊;另外,有些研究,如McNicol等^[11],仅纳入65岁及以上的患者,未能显示年龄对ICU谵妄的作用。

3.2 增加ICU谵妄风险的疾病因素

3.2.1 感染是ICU谵妄的独立危险因素

感染被认为是导致ICU患者发生谵妄的原因之一,当患者发生感染时,常伴有发热。本分析结果也显示,ICU患者伴有感染和发热时,可使发生谵妄的风险分别增加7.57和14.77倍。感染增加ICU谵妄发生风险可能是由于感染时释放大量的炎症细胞因子和(或)细菌毒素,增加血脑屏障的通透性,改变神经传递,造成大脑代谢改变而引起精神改变^[4]。发

热是感染最常见的症状,可增加大脑耗氧量,使葡萄糖无氧酵解增强,供给能量受到限制,导致大脑代谢障碍,这可能是伴有发热的感染使谵妄发生风险更大的原因。

3.2.2 代谢异常或障碍是ICU谵妄的独立危险因素

本分析纳入研究所涉及的代谢异常或障碍均用血气或生化指标的异常表示,主要是由于胰腺及肝肾功能障碍导致的血液中电解质、酶及代谢产物的异常,其中胰腺损害所致的低钙血症和高淀粉酶血症可使谵妄发生的危险增加约32-40倍,肝功能障碍增加约4-6倍,肾功能障碍增加约3倍。目前,虽然谵妄发生的确切机制还不清楚,但认为脑内神经递质的障碍可能是谵妄发生的主要病理基础,尤以胆碱能系统最为重要。代谢异常或障碍导致谵妄的原因可能与乙酰胆碱活性异常有关,如钙可以抑制ATP酶,促进乙酰胆碱释放^[20],当低钙血症时,钙对ATP酶的抑制作用减弱,使脑内乙酰胆碱含量增加,从而引起中枢神经兴奋性增强;肝功能障碍时,假性胆碱酯酶合成减少,使胆碱在体内平衡失调^[21],造成乙酰胆碱合成减少而引起脑机功能障碍,引起谵妄。

3.2.3 缺氧是否为ICU谵妄的独立危险因素尚不能确定

缺氧被认为是导致ICU患者发生谵妄的原因之一,但本Meta分析结果显示,低氧血症并不是ICU谵妄的独立危险因素(*OR*=1.75,95%*CI* 0.78-3.92),而呼吸系统疾病却可使发生ICU谵妄的风险增加7.16倍。产生这种现象的原因可能与只有1篇文献(Lin等^[9])研究低氧血症有关,而这项研究把研究对象局限为内科ICU的机械通气患者。一般情况下,内科需机械通气的患者通常是因呼吸系统疾病恶化而无法维持有效通气的患者,而一旦建立机械通气,缺氧状态即可纠正,因此,能观察到缺氧的机械通气患者甚少,但由于呼吸系统疾病恶化导致的低氧血症对中枢神经系统的损害通常不会随着机械通气的建立而消失,因此出现这种矛盾现象。但缺氧到底是否为ICU谵妄的危险因素,还需进一步验证。

3.2.4 其他疾病因素

本分析结果显示,低血压、糖尿病、贫血和APACHE也是ICU谵妄的危险因素,可使患者发生谵妄的风险分别增加20.02、2.79、5.40和3.23倍。疾病是一种应激,可导致肾上腺素和去甲肾上腺素水平持续增高,脑血流加速,氧耗增加,中枢去甲肾上腺素-乙酰胆碱平衡失调。另外,应激可使脑内胆碱酯酶的活性增加,乙酰胆碱代谢加强,使乙酰胆碱含量减少,从而诱发谵妄的发生^[18]。

3.3 增加ICU谵妄风险的治疗因素

药物或化学物质的毒性或戒断作用通常被认为是ICU谵妄的原因之一。本分析结果显示,使用镇静剂可使ICU谵妄发生的风险增加2.78倍。对于镇静剂诱发谵妄的机制,目前尚不十分清楚。本分析涉及的镇静剂主要是地西洋,地西洋可阻断 γ -氨基丁酸泵而影响其再摄取机制,使递质水平升高^[22],另外, γ -氨基丁酸可抑制同一神经元的放电,阻断乙酰胆碱的兴奋作用^[23]。过多使用镇静剂后,增强并延长了中枢神经抑制效应,阻断了胆碱能系统传递,使脑内神经递质系统紊乱,可能导致谵妄的发生。

另外,本分析结果还显示,机械通气、腹部手术和胸部手

术也是 ICU 谵妄的危险因素,可使患者发生谵妄的风险分别增加 2.47、3.01 和 4.49 倍。机械通气增加谵妄的危险可能与其所患疾病有关,而腹部手术和胸部手术通常为比较大型的手术,使患者处于较大的应激之中,从而诱发谵妄的发生。

3.4 局限性

目前,国内外对于 ICU 谵妄的研究较少,由于 Meta 分析对文献要求较高,所以仅有 10 篇纳入最终分析,且均为国外文献,可能对国内临床指导意义有限。基于以上原因,我们目前正在对 ICU 谵妄危险因素的研究。由于纳入的文献数量较少,用于 Meta 分析的样本量和研究数量不够充分,对本研究结果的可靠程度会产生一定的影响。而且因纳入的文献较少,不能绘制漏斗图,可能存在发表偏倚。但本研究仍严格遵循系统评价中的 Meta 分析方法对纳入文献资料进行分析和总结,希望能为今后 ICU 临床实践及相关研究提供一定的参考和帮助。

4 结论

感染、代谢异常或障碍,以及药物作用和酒精戒断作用是 ICU 谵妄的独立危险因素,而年龄、缺氧虽通常被认为是 ICU 谵妄的危险因素,但经 Meta 分析结果显示,证据尚不充分,还需要对 ICU 谵妄的相关危险因素进行进一步的探讨。其他因素如吸烟、呼吸系统疾病等,由于仅有 1 项研究的数据,未获得导致谵妄风险的综合效应,其风险尚需进一步研究确认。

参考文献

- [1] Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) [J]. *JAMA*, 2001, 286: 2703-2710.
- [2] McNicoll L, Pisani MA, Ely EW, et al. Detection of delirium in the intensive care unit: comparison of confusion assessment method for the intensive care unit with confusion assessment method ratings [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53: 495-500.
- [3] Devlin JW, Fong JJ, Schumaker G, et al. Use of a validated delirium assessment tool improves the ability of physicians to identify delirium in medical intensive care unit patients [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(12): 2721-2724.
- [4] Aldemir M, Ozen S, Kara I, et al. Predisposing factors for delirium in the surgical intensive care unit [J]. *Crit Care*, 2001, 5: 265-270.
- [5] Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, et al. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors [J]. *Inten Care Med*, 2001, 27: 1297-1304.
- [6] Jaber S, Chanques G, Altairac C, et al. A prospective study of agitation

- in a medical surgical ICU [J]. *Chest*, 2005, 128: 2749-2757.
- [7] Lepouse C, Lautner CA, Liu L, et al. Emergence delirium in adults in the post-anaesthesia care unit [J]. *Br J Anaesth*, 2006, 96(6): 747-753.
 - [8] Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, et al. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium [J]. *Inten Care Med*, 2007, 33: 66-73.
 - [9] Shu-Min Lin, Chien-Da Huang, Chien-Ying Liu, et al. Risk factors for the development of early-onset delirium and the subsequent clinical outcome in mechanically ventilated patients [J]. *Sepsis*, 2008, 23(3): 72-379.
 - [10] Sommer BR, Wise LC, Kraemer HC, et al. Is dopamine administration possibly a risk factor for delirium? [J]. *Crit Care Med*, 2002, 30(7): 1508-1511.
 - [11] McNicoll L, Pisani MA, Zhang Y, et al. Delirium in the Intensive Care Unit: occurrence and clinical course in older patients [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2003, 51: 591-598.
 - [12] Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients [J]. *Anesthesiology*, 2006, 104(1): 21-26.
 - [13] Pandharipande P, Shintani A, Thompson J, et al. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients [J]. *J Trauma*, 2008, 65(1): 34-41.
 - [14] Wang Z. Brain-Delirium [M]// Wang Z, ed. *Psychiatry*. Beijing: People's Health Press, 2001: 63-65.
 - [15] Ely E, Shintani A, Truman B, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit [J]. *J Am Med Assn*, 2004, 291(14): 1753-1762.
 - [16] Eric B, Stephen D, Patricia L, et al. Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients [J]. *Crit Care Med*, 2004, 32(4): 955-962.
 - [17] Elie M, Martin G, Francois J, et al. Delirium risk factors in elderly hospitalized patients [J]. *J Gen Intern Med*, 1998, 13: 204-212.
 - [18] 周国庆, 王东信. 术后谵妄的临床研究 [J]. *中华现代临床医学杂志*, 2005, 3(4): 314-316.
 - [19] Kalisvaart KJ, Vreeswijk R, de Jonghe FM, et al. Risk factors and prediction of postoperative delirium in elderly hip-surgery patients: implementation and validation of a medical risk factor model [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2006, 54: 817-822.
 - [20] Collier B. 神经生理学手册 (2): 神经递质生理生化学 [M]. 陈国治, 孙以安, 译. 上海: 上海科学技术出版社, 1984: 49.
 - [21] 赵晶平, 张瑞霞, 杨义明. 肝病患者血脂、胆碱酯酶检测的临床价值 [J]. *中国民康医学*, 2007, 19(1): 3-5.
 - [22] Kazmierski J, Kowman M, Banach M, et al. Preoperative predictors of delirium after cardiac surgery: a preliminary study [J]. *Gen Hosp Psychiat*, 2006, 28: 536-538.
 - [23] 高东明, 肖爱珍, 倪忠阁, 等. 乙酰胆碱、谷氨酸与 GABA 对丘脑内侧核神经元活动的影响 [J]. *中国应用生理学杂志*, 1997, 13(1): 60-63.

(本文编辑 马云会)

本刊全体编辑恭祝在临床一线辛勤工作的护理同仁们新春快乐!

欢迎订阅 2010 年《中华护理杂志》和《中华护理教育》杂志