

· 论著 ·

重症监护病房谵妄患者 24 h 连续睡眠监测及褪黑素动态水平变化的研究

孙婷 韩芳 孙运良 刘江华 杨加彬 王晓芝

【摘要】 目的 动态监测及分析重症监护病房(ICU)谵妄患者睡眠特点和褪黑素水平的变化。方法 采用前瞻性观察性研究方法,对 2013 年 12 月至 2014 年 4 月滨州医学院附属医院 ICU 住院超过 72 h 的患者采用 ICU 意识模糊评估法(CAM-ICU)进行评估,根据有无谵妄序贯收集患者并分为谵妄组及非谵妄组。入组后所有患者采用多导睡眠仪连续 24 h 动态监测睡眠状况;监测期间每 4 h 留取 1 次静脉血,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血浆褪黑素水平。结果 共收入 ICU 住院患者 18 例,其中谵妄患者 9 例。多导睡眠监测分析显示,所有患者均存在睡眠障碍,表现为快动眼期(REM 期)睡眠减少[为(5.91 ± 5.26)%],觉醒频繁[觉醒指数为(15.40 ± 12.79)次/h],而 3 期睡眠处于低限水平[为(14.67 ± 11.10)%]。与非谵妄组相比,谵妄组患者 REM 期缺失差异有统计学意义[(0.10 ± 0.20)% 比(8.83 ± 3.81)% , $t=4.782, P=0.001$]。动态检测褪黑素的结果显示,所有患者褪黑素水平昼夜低高的分泌节律性均丧失,谵妄组与非谵妄组各时间点褪黑素水平差异无统计学意义(时间效应 $F=1.370, P=0.287$, 组间效应 $F=1.646, P=0.250$, 交互效应 $F=1.558, P=0.247$)。谵妄组褪黑素水平在 06:00 及 14:00 时出现两个高峰,分别为(137.84 ± 62.21) ng/L 和(148.24 ± 58.87) ng/L,最低值出现在 22:00,为(64.47 ± 26.97) ng/L;而非谵妄组褪黑素峰浓度出现在 02:00,为(63.52 ± 39.75) ng/L,最低值出现在 10:00,为(44.87 ± 11.19) ng/L。结论 ICU 患者存在睡眠障碍,谵妄患者 REM 期缺失较非谵妄患者明显。ICU 患者褪黑素分泌均失去正常昼夜变化的节律性变化,谵妄患者褪黑素峰值移至日间出现。

【关键词】 重症监护病房; 睡眠障碍; 谵妄; 多导睡眠监测; 褪黑素

Research of 24-hour dynamic sleep monitoring and melatonin changes in patients with delirium in intensive care unit Sun Ting*, Han Fang, Sun Yunliang, Liu Jianghua, Yang Jiabin, Wang Xiaozhi. * Sleep Center, Affiliated Hospital of Binzhou Medical College, Binzhou 256603, Shandong, China
Corresponding author: Wang Xiaozhi, Email: hxiciuwz@163.com

【Abstract】 Objective To dynamic monitor and analyze the characteristic of polysomnography (PSG) and melatonin levels of delirium patients in intensive care unit (ICU). **Methods** A prospective observational study was performed from December 2013 to April 2014. The patients admitted to ICU of Affiliated Hospital of Binzhou Medical College for more than 72 hours were evaluated with confusion assessment method for the ICU (CAM-ICU), and were divided into delirium group and non-delirium group. Sleep patterns of all the patients underwent continuous PSG for up to 24 hours were evaluated. Melatonin levels were determined every 4 hours with enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) duration sleep monitoring. **Results** Eighteen patients were enrolled, and 9 were delirium patients. All the patients had sleep disorders: a decrease in rapid eye movement (REM) sleep [(5.91 ± 5.26)%], an increase in the sleep fragmentations [arousal index was (15.40 ± 12.79) times/h], and the N3 sleep stage was on the lower limit of normal [(14.67 ± 11.10)%]. Compared with non-delirium group, the REM sleep was significantly decreased in delirium group [(0.10 ± 0.20)% vs. (8.83 ± 3.81)% , $t=4.782, P=0.001$]. Melatonin levels lost rhythm between day and night, and there was no difference in melatonin between delirium group and non-delirium group (time effect: $F=1.370, P=0.287$; between-group effect: $F=1.646, P=0.250$; interaction effect: $F=1.558, P=0.247$). The peak of melatonin levels of delirium group appeared on 06:00 [(137.84 ± 62.21) ng/L] and 14:00 [(148.24 ± 58.8) ng/L], the minimum value on 22:00 [(64.47 ± 26.97) ng/L]. But in non-delirium group, the peak of melatonin levels appeared on 02:00 [(63.52 ± 39.75) ng/L], the minimum value on 10:00 [(44.87 ± 11.19) ng/L]. **Conclusions** ICU patients have sleep disorders, and the delirium patients have less REM stage. Normal rhythmic melatonin secretion changes of ICU patients were lost. The delirium peak of patients appears in the daytime.

【Key words】 Intensive care unit; Sleep disorders; Delirium; Polysomnography; Melatonin

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.10.010

基金项目:山东省自然科学基金(ZR2012HM001);山东省科技发展计划项目(2011GSF11830);山东省“泰山学者”岗位项目基金资助(2011-111)

作者单位:256603 山东, 滨州医学院附属医院呼吸睡眠医学中心(孙婷、韩芳、孙运良、刘江华、杨加彬),重症医学科(孙婷、王晓芝)
通信作者:王晓芝, Email: hxiciuwz@163.com

重症监护病房(ICU)患者的谵妄是指危重症患者在 ICU 住院期间发生的急性脑功能障碍,近年来研究发现,睡眠障碍与谵妄的发生有着重要的关系。入住 ICU 的危重患者因疾病的痛苦、环境的干扰、各种医疗操作的影响,可出现严重的睡眠障碍^[1-3]。

而睡眠障碍是 ICU 患者发生谵妄的独立危险因素之一^[4-5],并可导致患者呼吸机依赖和撤机失败,机械通气时间延长^[6],同时增加镇静药物的使用^[7],因此,对于 ICU 谵妄患者的研究具有重要意义。但是,目前国内对于 ICU 谵妄的认知仍有缺乏,没有针对这部分患者睡眠监测及生物指标的研究^[8]。褪黑素水平及昼夜分泌节律在维持人类正常睡眠方面起着重要的调节作用。本研究采用多导睡眠仪连续 24 h 动态监测方法观察 ICU 谵妄患者睡眠情况和睡眠质量,并动态检测褪黑素水平以反映 ICU 患者睡眠节律变化,探讨谵妄患者睡眠结构的特殊性及其褪黑素变化的特殊性。

1 对象与方法

1.1 研究对象:采用前瞻性观察性单盲研究方法,对 2013 年 12 月至 2014 年 4 月在滨州医学院附属医院重症医学科的住院患者进行研究。

1.1.1 入选标准:选择 ICU 住院时间超过 72 h 的患者,采用 ICU 意识模糊评估法(CAM-ICU)进行评估:①意识状态的急性改变或反复波动;②注意力缺失;③思维紊乱;④意识程度的改变。同时存在 a、b、c 或 a、b、d 项时,考虑存在谵妄。根据评估结果序贯纳入患者,并分为谵妄组与非谵妄组。

1.1.2 排除标准:中枢神经系统病变、脊髓损伤、行血液净化治疗、入住 ICU 时处于昏迷状态、术后全麻后不足 24 h、严重肝肾功能不全、精神疾病患者。

1.1.3 剔除标准:①已入组的非谵妄患者在睡眠监测当天出现谵妄症状者;②患者进行睡眠监测及留取标本期间行血液净化治疗者。

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,所有内容获得患者或家属知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 睡眠监测方法:使用澳大利亚康迪公司生产的 Siesta 系列多导睡眠监测系统(PSG),24 h 连续动态监测患者的睡眠状况,包括脑电图(EEG)、眼电图(EOG)、肌电图(EMG);同时进行心电、氧饱和度监测和胸腹部运动监测。

参考美国睡眠研究会最新睡眠分期标准^[9],由专业技师配合医师进行分图、记录。记录患者的总睡眠时间、睡眠分期、觉醒次数,并计算睡眠结构及觉醒指数。

1.2.2 褪黑素检测:患者常规留置中心静脉导管,在进行 24 h 睡眠监测期间同步留取血标本,每 4 h 取血 3 mL 放入乙二胺四乙酸(EDTA)试管内抗凝,在室温下,3 000 r/min(离心半径 30 cm)离心 15 min,

取血浆置于 -80 ℃ 冰箱备检。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测褪黑素,按照试剂盒(美国 R&D 公司)说明书操作。

1.3 统计学方法:采用 SPSS 19.0 软件,数据用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 *t* 检验及重复测量方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料(表 1):共收集 18 例 ICU 患者,其中谵妄患者 9 例。原发病:肺部感染 5 例,失血性休克 3 例,多发骨折术后 2 例,急性胰腺炎 2 例,感染性休克 2 例,慢性阻塞性肺疾病 2 例,心功能衰竭 2 例。谵妄组与非谵妄组患者一般资料比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),说明基线资料均衡,有可比性。

表 1 两组 ICU 患者一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性		
谵妄组	9	5	4	45.6 ± 21.2	12.3 ± 3.9
非谵妄组	9	6	3	52.5 ± 21.2	10.9 ± 5.2
检验值		$\chi^2=0.701$		$t=1.386$	$t=0.923$
<i>P</i> 值		0.561		0.210	0.378

注:ICU 为重症监护病房,APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分系统 II

2.2 24 h 连续动态 PSG 监测结果:24 h 睡眠监测分析显示,18 例患者存在睡眠障碍。与健康人群睡眠数据[1+2 期睡眠占 47%~60%,3 期睡眠占 13%~23%,快动眼期(REM 期)睡眠占 20%~25%^[10]]相比,所有患者的 REM 期睡眠均明显减少,觉醒次数明显增加,而 3 期睡眠处于正常低限水平(表 2)。谵妄组患者的 REM 期睡眠较非谵妄组明显减少($P < 0.01$;表 3)。

表 2 18 例 ICU 患者 24 h 连续动态多导睡眠监测结果

指标	患者数值($\bar{x} \pm s$)	正常参考值
24 h 总睡眠时间(h)	4.73 ± 1.32	7~9
1+2 期睡眠(%)	79.42 ± 16.30	47~60
3 期睡眠(%)	14.67 ± 11.10	13~23
REM 期睡眠(%)	5.91 ± 5.26	20~25
觉醒指数(次/h)	15.40 ± 12.79	

注:ICU 为重症监护病房,REM 期为快动眼期;空白代表无此项

2.3 睡眠监测期间褪黑素检测结果(表 4):18 例患者 24 h 内各时间点褪黑素水平差异无统计学意义($F=1.370, P=0.287$),说明患者丧失了正常昼夜节律变化;在谵妄组及非谵妄组均是如此。谵妄组与非谵妄组褪黑素水平比较差异无统计学意义($F=$

表 3 两组 ICU 患者 24 h 连续动态多导睡眠监测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	24 h 睡眠 时间(h)	1+2 期 睡眠(%)	3 期睡眠 (%)	REM 期 睡眠(%)	觉醒指数 (次/h)
谵妄组	9	4.50 ± 0.02	90.55 ± 16.8	9.35 ± 7.30	0.10 ± 0.20	8.35 ± 5.82
非谵妄组	9	4.84 ± 0.96	73.84 ± 13.2	17.33 ± 12.12	8.83 ± 3.81	18.92 ± 14.13
t 值		0.698	0.532	1.396	4.782	1.756
P 值		0.691	0.790	0.263	0.001	0.189

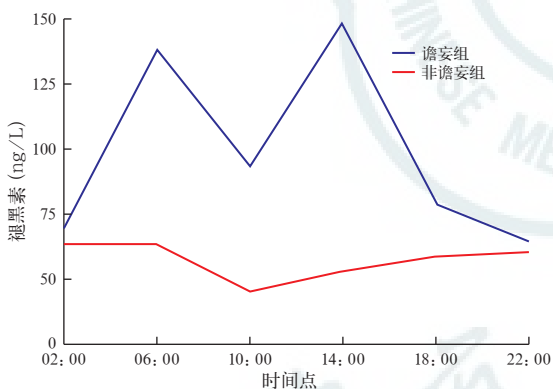
注:ICU 为重症监护病房,REM 期为快动眼期

表 4 ICU 患者 24 h 连续动态多导睡眠监测期间褪黑素检测结果

组别	例数 (例)	各时间点褪黑素(ng/L)					
		02:00	06:00	10:00	14:00	18:00	22:00
全体患者	18	65.46 ± 37.22	88.16 ± 49.98	60.98 ± 21.21	84.75 ± 35.26	65.29 ± 38.96	61.60 ± 43.61
谵妄组	9	69.33 ± 39.49	137.84 ± 62.21	93.18 ± 44.92	148.24 ± 58.87	78.58 ± 36.68	64.47 ± 26.97
非谵妄组	9	63.52 ± 39.75	63.36 ± 46.62	44.87 ± 11.19	53.01 ± 28.82	58.64 ± 40.97	60.16 ± 28.62

注:ICU 为重症监护病房;时间效应 $F=1.370$ 、 $P=0.287$,组间效应 $F=1.646$ 、 $P=0.250$,交互效应 $F=1.558$ 、 $P=0.247$

1.646, $P=0.250$),但时间变化趋势(图 1)显示,谵妄组患者在 02:00 及 22:00 褪黑素水平较低,而在 06:00 及 14:00 出现两个高峰;非谵妄组患者褪黑素水平最低值出现在 10:00,最高点出现在 02:00。组间及时间之间无交互效应($F=1.558$, $P=0.247$)。



注:ICU 为重症监护病房

图 1 两组 ICU 患者 24 h 连续动态多导睡眠监测期间褪黑素水平变化趋势

3 讨论

睡眠对于人体的重要意义主要表现为非快动眼期(NREM 期)的身体修复及 REM 期的大脑修复功能。而 ICU 是重症患者及各种医疗设备最集中的地方,患者受到噪声、光线、疼痛、医疗操作等多种因素影响,因此睡眠障碍是 ICU 常见问题^[1,11]。国外对 ICU 患者的睡眠质量调查问卷表明,ICU 有 59% 的患者自述睡眠差或极差^[12]。为了解决患者的睡眠障碍问题,镇静治疗已经成为目前 ICU 治疗的必备内容之一,但是到目前为止,尚无完全理想的镇静药物能符合理想 ICU 镇静的所有要求,都不能完全做

到起效快、易控制、对呼吸和循环功能影响小,并且关于镇静药物是否能减少谵妄发生并无定论^[13-14]。而睡眠障碍会给 ICU 患者带来多方面的损害,增加潜在疾病风险,包括免疫功能下降、加重交感神经疲劳、导致认知障碍及精神异常等^[15-16]。其中谵妄是近几年才被临床重症医学医师所重视的一种特殊疾病,ICU 危重症患者发生谵妄后可导致肺梗塞、医源性肺炎、误吸等并发症的发生率增加,ICU 住院时间、总住院时间、病死率及住院费用显著增加^[17-19]。近年来,越来越多的危重症医学专家关注到 ICU 谵妄给危重症患者带来的危害,但睡眠障碍导致谵妄的具体作用机制尚不明确^[19]。

2010 年一项涉及 5 个国家 68 个教学医院 ICU 的临床研究表明,重症患者谵妄发生率高达 64.4%,谵妄组患者 30 d 全因病死亡率明显高于非谵妄组^[20]。因此,对于 ICU 患者睡眠障碍及睡眠节律的研究意义重大。本研究为准确判断 ICU 患者的睡眠状况,进行了 24 h 连续 PSG 监测及 4 h 1 次动态检测褪黑素水平。结果进一步证实,ICU 患者存在明显的睡眠障碍,尤其是 REM 期减少及觉醒次数增加,同时发现谵妄患者 REM 期缺失,其中 4 例谵妄患者在 24 h 睡眠中完全没有 REM 期,提示谵妄的发生可能与 REM 期睡眠缺失导致神经修复及神经-内分泌调节障碍有关,如能得到进一步证实,那么 REM 期缺失可能预示 ICU 患者的谵妄发生。

目前,谵妄诊断主要依照医护人员主观评估的方法,用 CAM-ICU 或谵妄筛查检查表(ICDSC)^[21],尽管国际组织推荐的上述两种方法均具有较高的特异性和敏感性,但也存在着主观性和延迟性的缺陷。由于缺乏谵妄的生物学监测指标和方法,75% 的谵妄不能被识别^[22]。因此,寻找客观指标及临床特征是亟待解决的临床问题。

褪黑素又称松果体素,是由松果腺细胞分泌产生的吲哚类激素中生物活性最高的一种吲哚类神经激素,其分泌具有昼夜节律,人类在正常情况下于 03:00 至 04:00 分泌达到高峰^[23],并且其分泌与年龄有相关性^[24]。褪黑素的分泌对生物的昼夜节律和

人体睡眠-觉醒节律调节有重要作用^[25]。目前关于褪黑素分泌特点及其与谵妄的研究提示,血浆褪黑素水平变化或昼夜节律异常在术后谵妄的发生、严重程度及对预后的影响中可能起到一定作用^[26];有国外小样本研究显示,褪黑素水平可能与谵妄、病情严重程度、睡眠剥夺有关,但尚无定论^[27-29]。本研究采用每 4 h 动态检测褪黑素水平,在国内尚属首次报道,结果显示入组患者的褪黑素分泌失去昼夜节律,但各时间点无统计学差异。针对谵妄组与非谵妄组的统计显示无明显组间差异,但谵妄组患者表现日间褪黑素高峰的趋势,而非谵妄组患者的褪黑素谷值仍出现在 02:00。虽然由于入组例数较少,未能做出统计学差异,但是我们发现了谵妄患者褪黑素分泌的趋势特点,有一定提示价值。

综上所述,ICU 患者睡眠障碍严重,主要表现为睡眠结构及节律紊乱,ICU 谵妄患者 REM 期睡眠较非谵妄患者缺失明显。在 ICU 进行动态 PSG 监测可能是早期发现睡眠障碍及谵妄预警的较好方法。但由于本研究纳入谵妄患者的例数较少,因此,我们的研究团队正在根据初步研究结果,进行下一步的临床观察研究。

参考文献

- [1] Fanfulla F, Ceriana P, D'Artavilla Lupo N, et al. Sleep disturbances in patients admitted to a step-down unit after ICU discharge: the role of mechanical ventilation [J]. *Sleep*, 2011, 34 (3): 355-362.
- [2] 秦亚敏. ICU 患者睡眠剥夺原因分析结合预见性护理效果分析 [J]. *国际护理学杂志*, 2012, 31(6): 972-974.
- [3] 施巍, 姜虹, 朱也森, 等. 机械通气对重症监护病房患者睡眠影响的研究 [J]. *上海医学*, 2010, 33(2): 132-135.
- [4] Trompeo AC, Vidi Y, Locane MD, et al. Sleep disturbances in the critically ill patients: role of delirium and sedative agents [J]. *Minerva Anestesiologica*, 2011, 77(6): 604-612.
- [5] 黄洁, 肖倩, 吴瑛, 等. ICU 谵妄危险因素的 Meta 分析 [J]. *中华护理杂志*, 2010, 45(1): 6-9.
- [6] 王志勇, 张杰, 李军. 右美托咪定在谵妄患者撤机中的作用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26(5): 355-356.
- [7] 牛思萌, 周宁. 右美托咪定对重症监护病房患者镇痛效果的评价 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2013, 20(3): 165-167.
- [8] 承韶晖, 潘爱军, 陈晓蓉, 等. 重症监护病房患者谵妄发生率与识别率的现状 [J]. *中国危重病急救医学*, 2012, 24(8): 493-494.
- [9] Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine [J]. *J Clin Sleep Med*, 2012, 8(5): 597-619.
- [10] Hirshkowitz M. Normal human sleep: an overview [J]. *Med Clin North Am*, 2004, 88(3): 551-565, vii.
- [11] Friese RS, Diaz-Arastia R, McBride D, et al. Quantity and quality of sleep in the surgical intensive care unit: are our patients sleeping? [J]. *J Trauma*, 2007, 63(6): 1210-1214.
- [12] Elliott R, McKinley S, Gistulli P, et al. Characterisation of sleep in intensive care using 24-hour polysomnography: an observational study [J]. *Crit Care*, 2013, 17(2): R46.
- [13] 张妍, 姜利军, 朱吉祥, 等. 右美托咪定用于重症监护病房躁动患者的临床观察 [J]. *中国危重病急救医学*, 2011, 23(7): 439-440.
- [14] 卢院华, 陈志, 杨春丽. 右美托咪定与咪达唑仑和丙泊酚镇静对重症患者预后影响的 Meta 分析 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2013, 20(2): 99-104.
- [15] Little A, Ethier C, Ayas N, et al. A patient survey of sleep quality in the Intensive Care Unit [J]. *Minerva Anestesiologica*, 2012, 78(4): 406-414.
- [16] Orwelius L, Nordlund A, Nordlund P, et al. Prevalence of sleep disturbances and long-term reduced health-related quality of life after critical care: a prospective multicenter cohort study [J]. *Crit Care*, 2008, 12(4): R97.
- [17] Friese RS. Sleep and recovery from critical illness and injury: a review of theory, current practice, and future directions [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(3): 697-705.
- [18] Pun BT, Ely EW. The importance of diagnosing and managing ICU delirium [J]. *Chest*, 2007, 132(2): 624-636.
- [19] Shehabi Y, Riker RR, Bokesch PM, et al. Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients [J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(12): 2311-2318.
- [20] Watson PL, Ceriana P, Fanfulla F. Delirium: is sleep important? [J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2012, 26(3): 355-366.
- [21] 廖金敏, 王希林. 谵妄评估工具的研究现状 [J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2012, 11(11): 878-880.
- [22] Spronk PE, Riekerk B, Hofhuis J, et al. Occurrence of delirium is severely underestimated in the ICU during daily care [J]. *Intensive Care Med*, 2009, 35(7): 1276-1280.
- [23] 向小卫, 韩继媛. 褪黑素的危重症治疗进展 [J]. *职业与健康*, 2011, 27(16): 1897-1900.
- [24] Karasek M, Reiter RJ. Melatonin and aging [J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2002, 23(1): 14-16.
- [25] 刘丹, 安友仲. 褪黑素与谵妄 [J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25(6): 382-384.
- [26] Miyazaki T, Kuwano H, Kato H, et al. Correlation between serum melatonin circadian rhythm and intensive care unit psychosis after thoracic esophagectomy [J]. *Surgery*, 2003, 133(6): 662-668.
- [27] Mistrarelli G, Carloni E, Cigada M, et al. Sleep and delirium in the intensive care unit [J]. *Minerva Anestesiologica*, 2008, 74(6): 329-333.
- [28] Olofsson K, Alling C, Lundberg D, et al. Abolished circadian rhythm of melatonin secretion in sedated and artificially ventilated intensive care patients [J]. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2004, 48(6): 679-684.
- [29] Yousaf F, Seet E, Venkatraghavan L, et al. Melatonin and postoperative delirium: a possible link? [J]. *Can J Anaesth*, 2010, 57(8): 794-795.

(收稿日期: 2014-07-01)

(本文编辑: 李银平)

欢迎订阅《中华危重病急救医学》杂志 CN 12-1430/R

中文核心期刊 中国科技论文统计源期刊 中华医学会主办

电子版杂志网址: <http://www.cccm-em120.com> 投稿邮箱: cccm@em120.com

全国各地邮局订阅, 邮发代号: 6-58 定价: 每期 14 元 全年 168 元

本刊社地址: 天津市和平区睦南道 122 号 电话: 022-23197150