

# 中国成人重症患者镇痛管理专家共识

中华医学会重症医学分会重症呼吸学组, 中国临床实践指南联盟

疼痛是指与实际或潜在组织损伤相关的不愉快的感觉和情绪体验, 当患者表现不适时需要考虑存在疼痛。重症患者遭遇疼痛的比例很高, 安静时中重度疼痛的发生率为33%~51%<sup>[1]</sup>, 接受各种操作治疗时疼痛的发生率以及严重程度进一步增加<sup>[2]</sup>。疼痛可引起严重负面效应, 如心肺损伤、免疫抑制等, 需要积极控制<sup>[3]</sup>。目前阿片类药物是首选的镇痛药物<sup>[4]</sup>, 临床常用的阿片类药物见表1。然而面对具体的临床情况, 临床医师如何选择镇痛策略仍存在较大差异。为进一步规范临床问题导向的合理镇痛策略, 笔者依据国内外最新的研究进展及专家意见, 归纳和总结21个有关镇痛的临床问题, 依据牛津循证医学中心2011版证据质量评估工具制定本共识。

## 方法学

### 一、确定共识范畴

专家组通过开放式讨论、问卷调查以及个人访谈的方式提出了一系列该领域中具备争议或不确定性的临床问题, 并通过评估问题的重要性和普遍性, 最终筛选确定了21个关于重症患者镇痛的关键临床问题纳入本共识。

### 二、证据总结

专家组将上述21个临床问题依据PICO形式[即人群(patient)、干预措施(intervention)、对照措施(comparison)和结局(outcome)]转换成研究问题, 并针对每一个问题进行了系统的研究证据检索和总结。工作组的信息科学家在专家组的配合下系统地检索了Cochrane图书馆、PubMed、EMBASE、中国知网、万方和中国生物医学文献数据库。检索根据镇痛、镇痛治疗方

式、疾病等检索词, 检索年限从数据库最早收录年份至2022年8月。文献筛查由两组人员负责, 一组筛查, 另一组核查, 首先通过题目摘要初步筛查, 然后对所有可能纳入的文献基于全文进行筛查。对于纳入和排除意见不一致的文献, 由两组讨论后做最后决策, 必要时由第三人协助判断。

每一个临床问题优先选择参考系统评价类研究证据, 然后按照《牛津循证医学中心2011版证据质量表》中所列举的证据质量等级依次选择其他类型的研究证据。

### 三、证据评价与分级

专家组针对纳入的不同研究类型, 采用恰当的质量评价工具进行评价。系统评价与Meta分析的质量采用AMSTAR评价, 随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)采用Cochrane偏倚风险评价工具评价, 观察性研究质量采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa scale, NOS)评价。

专家组成员依据牛津循证医学中心2011版证据质量评估工具对纳入的文献进行证据评级(表2), 默认一级证据为高质量证据, 二级证据为中等质量证据, 三级证据为低质量证据, 四级和五级证据为极低质量证据, 但是评级过程中结合GRADE对证据评价的指导原则根据研究质量、精确度、间接性, 各个研究间不一致性等因素对证据质量评级进行调整, 例如, 若绝对效应值小, 证据等级会被调低; 反之等级会被上调。指南将推荐强度分为强和弱两个级别, 通常情况下, 高质量和中等质量的研究证据可支持强推荐, 低或者极低质量研究证据支持弱推荐。当某一临床问题的证据难以通过评级进行总结, 但专家组一致认为干预措施明显利大于弊时, 则使用最佳实践声明(best practice statement, BPS)来表达推荐意见。

### 四、形成推荐意见

专家组基于每个临床问题所采集的研究证据对

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2096-1537.2023.02.001

通信作者: 邱海波, Email: haiboq2000@163.com; 夏君, Email: Jun.xia@nottingham.ac.uk; 李建国, Email: drljg1817@163.com

表1 重症患者常用阿片类镇痛药物特点

阿片类药物	起效时间 (min)	半衰期	负荷剂量	维持剂量	注意事项
吗啡	5~10	3~4 h	2~4 mg	2~30 mg/h	剂量蓄积可造成肝肾功能损伤；可引起组织胺释放
布托啡诺	1~2	4.7~5.8 h	5~10 mg	10~20 µg/min	有肝肾损伤的患者应减少初始剂量，随后的剂量依据患者反应调整；该药会增加肺血管阻力，增加心脏负担
芬太尼	1~2	2~4 h	0.35~0.5 µg/kg	0.7~10 µg/(kg·h)	剂量蓄积可造成肝肾功能损伤；不释放组胺；较之吗啡，更少出现低血压
瑞芬太尼	1~3	3~10 min	0.5~1 µg/kg, 0.02~0.15 µg/(kg·min) iv (>1 min)		对肝肾功能无损害；若实际体质量>130%理想体质量，使用理想体质量计算用量
舒芬太尼	1~3	13 h	0.2~0.5 µg/kg	0.2~0.3 µg/(kg·h)	剂量个体差异性较大，需个体化给药；该药分布半衰期短，代谢半衰期长，长期使用可能增加机械通气时间

表2 文献的证据等级(牛津循证医学中心2011版)

(临床) 问题	步骤1	步骤2	步骤3	步骤4	步骤5
	(等级1*)	(等级2*)	(等级3*)	(等级4*)	(等级5*)
这个疾病有多普遍? (患病率)	当地的，当前的随机样本调查 (或普查)	与当地情况相匹配调查的系统评价**	当地的，非随机样本调查**	病例系列**	N/A
诊断或监测实验是否准确 (诊断)	一致地应用了参考标准和盲法的横断面研究的系统评价	一致地应用了参考标准和盲法的横断面研究	非连续病例研究，或研究未能一致地应用参考标准**	病例对照研究，或应用了差的或非独立的参考标准**	基于机制的推理
若不给予这个治疗会发生什么? (预后)	起始队列研究的系统评价	起始队列研究	队列研究或随机研究的对照组*	病例系列或病例对照研究，或低质量预后队列研究**	N/A
这个治疗有用吗? (治疗效益)	随机试验或单病例随机对照试验的系统评价	随机试验或具有巨大效果的观察性研究	非随机对照队列/随访研究**	病例系列，病例对照研究，或历史对照研究**	基于机制的推理
这个治疗常见的伤害是什么 (治疗伤害)	随机试验的系统评价，巢式病例对照研究的系统评价，针对你所提临床问题患者的n-of-1试验，具有巨大效果的观察性研究	单个随机试验或(特殊的)具有巨大效果的观察性研究	非随机对照队列/随访研究(上市后监测)提供，足够数量来排除常见的伤害(对长期伤害需要足够长的随访时间)**	病例系列，病例对照研究，或历史对照研究**	基于机制的推理
这个治疗少见的伤害是什么? (治疗伤害)	随机试验或n-of-1试验的系统评价	随机试验或(特殊的)具有巨大效果的观察性研究	—	—	—
这个实验(早期发现)值得吗? (筛查)	随机研究的系统评价	随机试验	非随机对照队列/随访研究*	病例系列，病例对照研究，或历史对照研究**	基于机制的推理

注：\*根据研究质量、精确度、间接性，各个研究间不一致，若绝对效应值小，证据等级会被调低，若效应值很大，证据等级会被上调；\*\*系统评价普遍地优于单项研究

干预措施之间的利弊平衡进行评估，同时考虑中国患者以及指南其他用户群体的偏好与价值观、各项干预措施对卫生体系公平性的影响，临床可及性以

及可行性后，初步拟定推荐意见，采用无记名投票形式对每一条推荐意见进行投票，共识率达到80%以上即达成专家共识。

## 临床问题

### 问题1: 镇痛是否应作为重症患者管理的重要组成部分?

#### (一) 背景

疼痛是重症患者的常见症状, 可导致器官功能进一步受损, 也会引起躁动, 导致意外拔管等事件发生<sup>[5-6]</sup>。充分镇痛是减轻疼痛导致负面影响的重要措施, 但也存在一定的风险。

#### (二) 证据总结

一项单中心前瞻性对照试验评估了重症患者镇痛对预后的影响, 结果显示系统评估并积极镇痛, 可以显著减少躁动的发生率、机械通气时间和医院获得性感染发生率<sup>[6]</sup>。另一项前瞻性试验发现, 流程化镇痛能将疼痛的发生率从16%下降至6%, 不良事件的发生率从37%降至17%<sup>[7]</sup>。

#### (三) 专家共识

镇痛是重症患者治疗的重要组成部分 (BPS)。

#### (四) 实施的注意事项

在实施镇痛治疗时, 应该充分考虑到镇痛药物的各种副作用, 以及过度镇痛后的不良后果。需要在疼痛评估的基础上, 考虑不同疾病状态下, 如意识障碍、休克、心肌梗死等不同疾病的特点, 合理选择不同的镇痛药物和镇痛方法, 避免镇痛治疗的不足或过度。

### 一、镇痛评估

#### 问题2: 重症患者如何进行疼痛评估?

#### (一) 背景

重症患者普遍存在疼痛问题, 但由于疼痛的程度常依赖于患者主观描述, 而重症患者经常会存在意识障碍、接受机械通气、镇静肌松药物治疗等情况, 严重影响患者的主观表达, 对不同意识状态的患者需要采取不同的评估方法。

#### (二) 证据总结

研究显示对患者进行疼痛评估, 有助于进行恰当的镇痛治疗, 缩短ICU住院时间<sup>[5, 8-9]</sup>、机械通气时间<sup>[5]</sup>, 降低呼吸机相关性肺炎的发生率<sup>[6]</sup>。另外, 定时对患者进行疼痛评估并及时治疗, 疼痛的发生率及疼痛程度较未评估组有显著降低<sup>[6, 10-11]</sup>。一项队列研究表明进行常规的疼痛评估有助于降低病死率<sup>[12]</sup>。

数字评分量表 (numeric rating scale, NRS) 对

清醒能配合的患者, 成功率最高, 且敏感度佳, 准确率高, 同时简单易行, 是最适合的评估工具。Rahu等<sup>[13]</sup>的研究证实了对于接受机械通气但能自主表达的患者, NRS评分有较好的疼痛评价效果。同时对于清醒患者使用疼痛行为评分量表或重症疼痛观察工具 (critical-care pain observation tool, CPOT) 评分, 结果跟NRS评分有较好的相关性<sup>[14]</sup>。针对意识障碍患者, 一篇系统评价比较了5种疼痛评价工具, 结果显示疼痛行为评分量表和CPOT在质量评估中优于其他的评估工具<sup>[15]</sup>。最近一项纳入11项研究的系统评价表明, CPOT和疼痛行为评分量表都表现出良好的可靠性和有效性, 是评估ICU无法自诉疼痛患者疼痛程度的良好工具<sup>[16]</sup>。2项临床观察性研究比较了疼痛行为评分量表和CPOT在心脏手术后以及神经外科手术后患者疼痛评估中的应用效果<sup>[17-18]</sup>, 结果CPOT因为其在评估手术期间疼痛方面的高可靠性和有效性被首选, 而疼痛行为评分量表是一个合适的替代工具。

#### (三) 专家共识

1. 对重症患者, 应常规进行疼痛评估 (BPS)。
2. 对意识清醒能够自述疼痛程度的患者, 推荐采用NRS量表进行评估 (低质量等级证据, 强推荐)。
3. 对无法自述疼痛程度的患者, 推荐采用CPOT或疼痛行为评分量表进行评估 (低质量等级证据, 强推荐)。

#### (四) 实施的注意事项

需要对所有重症患者进行疼痛评估, 且需要进行动态连续的评估, 并且在评估的基础上进行镇痛药物的治疗调整, 在充分镇痛的同时避免镇痛过度。为增加对重症患者疼痛评估的准确性, 需要对医务人员针对所采用的疼痛评估工具使用进行培训。

### 二、镇痛方式

#### 问题3: 重症患者是否需要目标导向的流程化镇痛策略?

#### (一) 背景

临床工作中是否需要明确患者的镇痛目标, 并且围绕该目标制定执行的流程, 需要根据循证医学证据判断。

#### (二) 证据总结

镇痛评估导向镇痛策略显著缩短ICU住院时间

及机械通气时间,降低呼吸机相关肺炎发生率<sup>[5]</sup>。但也有研究显示与未设定镇痛目标相比,目标性镇痛并不减少ICU住院时间<sup>[6, 19]</sup>。Rose等<sup>[8]</sup>研究发现,在不同的ICU中,设定镇痛目标后,仅心血管重症患者住院时间有缩短,其他重症患者在ICU住院时间均未减少,且所有患者机械通气时间差异均无统计学意义。近期一项RCT研究,一共纳入了117例重症患者,对其进行目标性镇痛,结果不减少患者病死率、ICU住院时间和机械通气时间<sup>[20]</sup>。一项系统评价显示目前的证据水平不足以得出目标导向的镇痛优于无目标导向的镇痛<sup>[21]</sup>。目前缺乏目标导向的流程化镇痛的高质量随机对照研究,且上述系统评价将混合性数据纳入分析,因此将证据质量降级为低质量。尽管临床研究的证据尚不足以支持目标导向性程序化镇痛可以降低重症患者病死率、ICU住院时间以及机械通气时间,考虑到明确镇痛目标,并围绕镇痛目标制定镇痛流程有利于护理操作,因此专家组认为制定镇痛流程是合理的。

### (三) 专家共识

对重症患者尤其是机械通气患者,建议采用目标导向的流程化镇痛策略(低质量证据,弱推荐)。

### (四) 实施的注意事项

镇痛的目的在于缓解患者的不适,最大限度地保护器官功能,镇痛需要根据患者的病情、基础状态、器官功能等情况设置不同的镇痛目标,然后根据此目标制定合理的镇痛流程并动态评估。

**问题4: 重症患者的疼痛辅助治疗中是否推荐非阿片类镇痛药?**

#### (一) 背景

阿片类药物是ICU中镇痛的一线药物<sup>[22-25]</sup>,然而阿片类药物常会出现肠梗阻、免疫抑制、呼吸抑制等副作用。为减少阿片类药物使用剂量和提高镇痛效果,非阿片类药物的使用越来越多地受到关注。

#### (二) 证据总结

一项纳入50例心脏术后患者的单中心RCT,对照组使用吗啡自控泵,干预组加用对乙酰氨基酚及曲马多口服。结果表明,对照组患者吗啡使用总量高于干预组,且机械通气时间、ICU住院时间、不良事件发生率均高于干预组<sup>[26]</sup>。一项系统评价纳入了6项RCT研究表明<sup>[27]</sup>,静脉使用阿片类药物

联合非甾体抗炎药与单独静脉使用阿片类药物相比,镇痛效果2组类似,但联合用药组减少24h吗啡口服量。另一项系统评价主要纳入ICU术后及吉兰-巴雷综合征的患者<sup>[28]</sup>,联合使用作为阿片类药物佐剂的非甾体抗炎药,阿片类药物消耗量显著减少,患者恶心和呕吐的不良事件发生率显著降低。氯胺酮作为镇痛经典药物,没有呼吸抑制等副作用,目前也在ICU广泛使用。一项系统评价分析显示氯胺酮可减少阿片类药物的用量,氯胺酮作为一种辅助镇痛镇静药有可能减少ICU术后和机械通气患者的阿片类药物的使用<sup>[29]</sup>。另一项针对104例机械通气患者的回顾性研究显示,使用氯胺酮24h后,总镇痛-镇静输注药物治疗相对减少,里士满躁动镇静评分(Richmond agitation-sedation scale, RASS)达标的时间显著改善<sup>[30]</sup>。但是相关系统评价纳入的研究异质性较大,精准度低,证据等级不足,因此降为低质量证据。

### (三) 专家共识

建议非阿片类镇痛药物可作为重症患者疼痛的辅助治疗(低质量证据,弱推荐)。

### (四) 实施的注意事项

使用非甾体抗炎药需要注意其不良反应,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,长期大量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、穿孔等情况。

### 问题5: 非药物镇痛策略能用于重症患者?

#### (一) 背景

镇痛药物是重症患者疼痛管理中的基本手段,但常伴随不良反应。除药物镇痛外,临床上开始使用音乐、按摩、针灸、心理疗法、冷热敷等非药物镇痛策略,用于帮助患者减少疼痛和焦虑<sup>[3]</sup>,但是非药物镇痛是否能辅助重症患者镇痛,仍需要根据循证医学证据进一步进行判断。

#### (二) 证据总结

3项RCT显示音乐疗法可以显著减轻疼痛<sup>[31-33]</sup>,其中1项显示音乐疗法还可以显著降低焦虑等发生率。1项纳入18项RCT共1173例患者的系统评价显示,音乐治疗可有效减轻成年重症患者的疼痛<sup>[34]</sup>。按摩治疗也可以降低术后转入重症患者的镇痛评分<sup>[35-37]</sup>。对于重症患者,与非针灸干预组相比,针灸干预组患者的镇痛评分更低,镇痛达

标率更高,镇痛达标时间更短,不良反应如恶心呕吐、低血压等发生率明显下降<sup>[38]</sup>。此外,有研究表明冷热敷治疗也可以减轻患者镇痛程度<sup>[39-40]</sup>。虽然纳入研究多为RCT,但考虑各研究结果精准度较低,偏倚风险较大,因此笔者将证据等级降为中等质量。

### (三) 专家共识

推荐采用非药物镇痛(音乐、按摩、针灸、心理疗法等)作为重症患者的辅助镇痛方式(中等质量证据,强推荐)。

### (四) 实施的注意事项

在非药物镇痛治疗过程中,要掌握非药物镇痛措施的适用对象,选择适合患者的非药物镇痛措施。对于具有严重的情绪问题、精神病史患者,采用非药物镇痛可能会影响患者生活质量甚至适得其反。

### 问题6: 患者自控镇痛能否用于重症患者?

#### (一) 背景

患者自控镇痛(patients control analgesia, PCA)是一种新型给药方式,容许患者自行通过微量注射泵按需获取设定剂量的镇痛药物,达到及时缓解疼痛的目的<sup>[41]</sup>。PCA具有个体化及时给药的优势<sup>[42-43]</sup>,目前在术后患者中应用广泛,然而是否对重症患者有益,仍需要根据循证医学证据进一步进行判断。

#### (二) 证据总结

共11项RCT比较了术后转入ICU的PCA和非自控镇痛<sup>[43-53]</sup>,其中8项RCT研究结果显示重症PCA可显著降低患者的疼痛评分<sup>[43, 45-49, 51-52]</sup>,1项RCT报告自控镇痛模式有效提高患者舒适度评分<sup>[53]</sup>,1项RCT报告了减少恶心呕吐等不良反应的发生率<sup>[49]</sup>。ICU自控镇痛报告不良反应的RCT较少,还需更多的临床试验探索。考虑到上述纳入研究证据体内目标人群、干预措施以及结局指标异质性较大,研究结果精准度较低,因此笔者将证据等级降为中等质量。

#### (三) 专家共识

对有自控能力的重症患者,可采用自控镇痛方式(中等质量证据,弱推荐)。

#### (四) 实施的注意事项

(1) 采用自控镇痛时,需注意患者的认知功能、血流动力学参数和既往阿片类药物用药史,综

合评估患者是否具有自控镇痛行为能力;(2) 向患者充分说明镇痛泵的结构,使用方法及镇痛的原理;(3) PCA药物的不良反应尚未能完全消除,应加强对自控镇痛患者的巡视。

### 问题7: 多模式镇痛是否更有利于重症患者?

#### (一) 背景

多模式镇痛是通过联合不同作用机制的镇痛药物和方法,阻断疼痛病理生理机制的不同时相和靶位,减少外周和中枢敏化而获得较佳的疗效<sup>[54]</sup>。目前关于重症患者的多模式镇痛治疗存在诸多不足与分歧,需要根据循证医学证据进行判断。

#### (二) 证据总结

共6项RCT比较了多种药物联合镇痛或多种镇痛方式联合镇痛与单一药物镇痛或单一镇痛方案的差异<sup>[55-60]</sup>。所有RCT针对重症患者进行,均报告了镇痛评分<sup>[55-60]</sup>,其中,2项RCT研究结果表明药物联合镇痛可以显著降低患者视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)<sup>[55, 58]</sup>。2项RCT报告了恶心呕吐、皮肤瘙痒和呼吸抑制等副作用<sup>[56-57]</sup>。除了药物在多模式镇痛中应用以外,临床上使用的音乐、按摩、针灸、心理疗法、冷热敷等非药物参与的多模式镇痛策略,也可用于帮助患者减少疼痛和焦虑,减少不良反应的发生率。考虑到上述纳入研究结果精准度较低,加之研究存在较大异质性,因此专家组将证据等级降为中等质量证据。

#### (三) 专家共识

对重症患者建议采用多模式镇痛以加强镇痛效果和减少副作用发生(中等质量证据,弱推荐)。

#### (四) 实施的注意事项

多模式镇痛在临床使用时应根据患者的实际情况,包括身体状况、经济基础和个人意愿等与临床镇痛需求进行衡量。同时也需要注意各种镇痛药物以及镇痛方式的副作用。

### 三、不同疾病状态的镇痛

### 问题8: 意识障碍患者如何实施镇痛治疗?

#### (一) 背景

镇痛药在意识障碍患者中的运用仍缺乏高级别循证医学证据,随着近年来新的研究证据出现和认识更新,临床医师明确了在这些情况下应用镇痛药物不仅在于提高患者舒适度,更重要的是降低脑部氧耗,降低颅内压力,发挥脑保护作用,但具体如何镇痛需要循证医学证据。

## (二) 证据总结

在ICU内接受机械通气的意识障碍尤其是合并重症脑损伤的患者中实施镇痛治疗非常常见<sup>[61]</sup>。其目的不单是减少了患者躁动和改善人机协调性,还可以减少应激时循环动力学波动导致的脑内血流改变<sup>[62]</sup>,降低颅内压和脑代谢,从而发挥脑保护的作用<sup>[63]</sup>。另外当这类患者需要接受低温治疗的时候,标准流程几乎都联用了镇痛药物来控制寒战<sup>[64]</sup>。上述有关疗效与安全性的研究证据多数来自系统评价,但是因其纳入研究的样本量有限导致Meta分析的精准度受损,加之研究本身存在一定程度的偏倚风险,故将证据整体降级为中等质量证据。至于具体的镇痛策略,已有RCT研究评估了镇痛在意识障碍患者中的作用<sup>[65-66]</sup>。

Bourgoin等<sup>[65]</sup>的研究发现对于接受机械通气的重度脑损伤患者,在咪达唑仑镇静的基础上,氯胺酮镇痛组与舒芬太尼镇痛组2组患者的颅内压和脑灌注压无显著差异。氯胺酮组在治疗第3天和第4天的心率显著高于舒芬太尼组,舒芬太尼组在第一个治疗日需要更多的液体和血管升压药<sup>[64]</sup>。潘小东等<sup>[66]</sup>研究发现以右美托咪定镇静的基础上,相较于芬太尼组,布托啡诺组对创伤性颅脑损伤的患者疼痛评分和生命体征的改善更加明显,但机械通气时间、ICU住院时间、住院时间等临床结局及不良事件均无显著差异。虽然这两个研究纳入患者数量较少,干预措施及主要观察终点不一,但均主要选择阿片类药物进行镇痛治疗,且在研究过程中观察到其对呼吸循环抑制的副作用较少,甚至有改善氧分压,减少循环波动等的获益。上述RCT研究证据因样本量小,偏倚风险高,以及证据体的精准度受损被降级为低质量证据。

## (三) 专家共识

1. 对接受机械通气的意识障碍患者,应予以镇痛治疗(中等质量证据,强推荐)。
2. 对机械通气的意识障碍患者,建议使用阿片类药物进行镇痛治疗(低质量证据,弱推荐)。

## (四) 实施的注意事项

针对意识障碍患者,强调密切监测的必要性。除了常规的生命体征和疼痛评分外,更需要结合患者颅脑功能指标的监测,如颅内压、脑血流、脑电图等来调整镇痛深度。

## 问题9: 接受机械通气的哮喘/COPD患者如何实施镇痛治疗?

### (一) 背景

哮喘/慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)急性发作的患者主要以呼气流速受限为主要病理生理特点,部分患者需要接受机械通气治疗。合适的镇痛不但可以提高患者舒适度,改善人机协调性,更关键的是可以避免过高的呼吸频率而导致肺过度充气,但具体的镇痛策略尚不明确。

### (二) 证据总结

6项RCT评价了不同镇痛策略对COPD患者的影响<sup>[67-72]</sup>。其中2项研究比较了实施镇痛镇静与不实施镇静镇痛对预后的影响<sup>[67, 70]</sup>,4项在镇静的基础上比较镇痛与不镇痛对预后的影响<sup>[68-69, 71-72]</sup>。虽然这些研究中纳入样本量较小,具体镇痛策略和主要研究终点也不统一,但结果均提示针对机械通气的COPD患者使用阿片类药物进行镇痛治疗可以改善患者的舒适度,同时具有减少循环动力学波动,减慢呼吸频率以及改善血气水平的作用。上述研究的样本量小,效应值的精准度受损,且存在一定的偏倚风险,所以降级为中等质量证据。需要注意的是,早期的一些病例报告和小样本队列研究发现以吗啡为代表的阿片类药物由于会引起组胺释放,导致哮喘患者的支气管痉挛加重和出现其他I型超敏反应<sup>[68, 70, 72]</sup>。另外一项病例系列研究则发现吗啡、可待因、哌替啶导致组胺释放的作用最明显,而曲马多、芬太尼、瑞芬太尼则无此现象。

### (三) 专家共识

1. 接受机械通气的哮喘/COPD患者应进行镇痛治疗(BPS)。
2. 对机械通气的COPD患者,推荐阿片类药物进行镇痛治疗(中等质量证据,强推荐)。
3. 对机械通气的哮喘患者不建议选择吗啡、可待因、哌替啶等药物进行镇痛治疗,建议选择曲马多、芬太尼、瑞芬太尼等药物进行镇痛治疗(低质量证据,弱推荐)。

### (四) 实施的注意事项

哮喘/COPD的患者急性加重时往往伴有小气道痰栓的形成和呼吸肌肉的疲劳,常常由于咳嗽能力下降而导致气道分泌物引流不畅。因此在这类患者行镇痛治疗前和实施过程中应做好气道分泌物的

充分引流，密切观察呼吸力学指标的变化。此外，需要严密进行评估，防止镇痛过度。

#### 问题 10：重症创伤患者如何实施镇痛？

##### （一）背景

创伤患者由于疾病本身就会带有很强的躯体疼痛感，而重症创伤患者合并有器官功能不全，需要更多的医疗干预，会增加患者的疼痛感受，因此对于入住ICU的重症创伤患者需要充分的镇痛治疗，但这种患者的镇痛方式、药物选择等尚未明确。

##### （二）证据总结

4项RCT评价了不同镇痛策略对创伤患者镇痛效果和预后的影响<sup>[73-76]</sup>。Fulda等<sup>[74]</sup>的研究结果表明对于急性胸部创伤的患者，雾化吸入或静脉滴注吗啡均可达到满意的镇痛效果，雾化吸入吗啡组患者心率减慢更明显，且呼吸抑制的表现更少。Hakim等<sup>[75]</sup>的研究结果表明同样对于严重胸部创伤的患者，分别经胸椎和腰椎进行硬膜外吗啡注射的2组患者在疼痛评分和ICU住院时间上均无显著性差异。Blancher等<sup>[73]</sup>的研究结果表明对于急性创伤患者，鼻腔注射舒芬太尼在疼痛减轻方面优于静脉注射吗啡，且2组患者发生呼吸抑制的比例相近。虽然以上研究在具体药物和给药模式上均不相同，但均选择了阿片类药物进行镇痛，且在研究过程中观察到的副作用较少。上述RCT的研究证据存在一定的偏倚风险，多数是精准度有限的小样本量研究，所以降级为中等质量证据。

对于多发性肋骨骨折患者，一项回顾性研究显示肋间阻滞镇痛与硬膜外镇痛相比可以减少住院时间<sup>[77]</sup>。而一项纳入多发性肋骨骨折的60例ICU患者的RCT研究，使用语言描述评分法（verbal rating scale, VRS）评估疼痛程度，研究显示无论是静息状态还是咳嗽、深呼吸时，硬膜外镇痛组患者的疼痛评分均较肋间阻滞组低，且ICU住院时间及总住院时间均低于肋间阻滞组<sup>[78]</sup>。一项纳入19项创伤性肋骨骨折研究的系统评价显示硬膜外镇痛效果较肋间阻滞更好。而硬膜外镇痛与全身静脉镇痛相比，ICU住院时间、总住院时间、机械通气时间以及并发肺部感染等方面都没有观察到差异<sup>[79]</sup>。但是该系统评价纳入的研究总样本量较小，且研究的异质性也较大，因此被降级为低质量证据。

##### （三）专家共识

1. 对创伤重症患者应予以充分的镇痛治疗

（BPS）。

2. 对创伤重症患者推荐使用阿片类药物进行镇痛（中等质量证据，强推荐）。

3. 对多发性肋骨骨折的重症患者，硬膜外镇痛优于肋间神经阻滞镇痛（低质量证据，弱推荐）。

##### （四）实施的注意事项

在重症创伤患者中实施镇痛治疗，除了关注患者舒适程度外，还需关注是否达到了保护器官功能的目的，同时密切关注可能的不良反应，进行滴定式给药。另外在临床实践中除了静脉注射之外，还存在多种镇痛给药方式，但这些模式的优势仍然有待证明。

#### 问题 11：急性呼吸窘迫综合征患者如何实施镇痛治疗？

##### （一）背景

急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome, ARDS）患者疼痛的比例非常高，同时患者的呼吸窘迫也需要镇痛去处理。针对ARDS患者给予恰当的镇痛治疗意义重大，需要通过循证医学判断ARDS的镇痛目标以及合适的药物选择。

##### （二）证据总结

阿片类药物镇痛效果强，可以显著改善患者舒适性，是ARDS患者的一线镇痛药。在阿片类镇痛药物的基础上，加用其他镇痛药比如非甾体抗炎药、氯胺酮等是否有助于减少阿片类药物的用量存在不确定性。近期一项单中心的RCT，40%的纳入患者为呼吸衰竭，在瑞芬太尼镇痛的基础上，加用氯胺酮并没有减少瑞芬太尼的消耗量，但可以减少谵妄的发生率<sup>[80]</sup>。

阿片类药物可以有效抑制呼吸中枢<sup>[81]</sup>，ARDS患者常常因过强的自主呼吸加重肺损伤，临床通常在充分镇痛的前提下联合使用镇静甚至肌松药物抑制自主呼吸，实施肺保护通气。瑞芬太尼可以显著降低呼吸频率，延长呼气时间，但并不显著降低吸气努力<sup>[82]</sup>。目前尚缺乏比较不同阿片类药物对ARDS患者吸气努力影响的研究。现有的研究证据虽为RCT研究，但研究人群均为非ARDS患者的间接证据，且研究结果的精准度低，因此将证据质量降级为低质量，但是专家组考虑过强的自主吸气努力必须通过抑制来减轻肺损伤，给予充分镇痛治疗的利大于弊，所以综合考虑后推荐对于存在吸气

努力强的患者进行充分镇痛。

不同的阿片类药物会影响机械通气患者预后，最近一项纳入 737 例机械通气患者的随机对照研究比较了芬太尼和吗啡镇痛对机械通气时间的影响，结果显示与吗啡相比，芬太尼可以显著增加 28 d 内无机械通气时间 [26.1 (20.7, 27.3) vs 25.3 (19.1, 27.2),  $P < 0.001$ ] [83]。与其他阿片类药物相比，瑞芬太尼也可以显著缩短机械通气时间。2 项 Meta 分析显示，与其他阿片类药物相比，瑞芬太尼可以缩短机械通气时间 [22, 84]。目前获得的研究证据均为以机械通气患者为研究对象的间接证据，但因绝大多数的 ARDS 患者均接受机械通气治疗，所以专家组认为此干预效果可以转化到 ARDS 患者人群作为参考。但是证据体因为间接性和较差的精准度，被降级为低质量证据。

### (三) 专家共识

1. 对 ARDS 患者应予以镇痛治疗 (BPS)。
2. 推荐使用阿片类药物进行镇痛，对自主吸气努力过强的 ARDS 患者，需要联合镇静甚至肌松抑制吸气努力 (低质量证据，强推荐)。
3. 与其他阿片类药物相比，建议选择瑞芬太尼进行镇痛 (低质量证据，弱推荐)。

### (四) 实施的注意事项

目前的证据均来自接受机械通气的患者，尚缺乏针对 ARDS 患者不同镇痛方案对预后的影响。ARDS 使用阿片类药物镇痛时，除了评估疼痛之外，还需要注意患者的吸气努力。

**问题 12: 急性心肌梗死患者如何实施镇痛治疗?**

#### (一) 背景

胸痛是急性心肌梗死的常见症状。胸痛明显增加心肌氧耗，控制胸痛可以显著降低急性心肌梗死时的心肌氧耗。然而，也有研究显示镇痛类药物的使用存在一定的风险。因此，对于急性心肌梗死患者是否可以常规使用镇痛药物，需要进行评价。

#### (二) 证据总结

缓解胸痛症状是急性心肌梗死患者重要的治疗措施，不仅可以减轻应激反应，减轻心肌氧耗，同时可以缓解疼痛导致的血管收缩，降低心脏后负荷。阿片类药物是急性心肌梗死患者控制胸痛的一线用药，但阿片类药物与口服 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂存在相互作用，会延缓 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂的吸收，

导致氯吡格雷或替卡格雷的血药浓度降低，从而影响抗血小板效应，增加冠状动脉血栓事件发生的风险 [85-87]。近期一项 RCT 显示吗啡和芬太尼对替卡格雷抑制血小板的作用没有显著差异 [88]。与非甾体抗炎镇痛药相比，芬太尼导致急性心肌梗死患者替卡格雷的血浆浓度显著降低，但不降低血小板反应性 [89]。小样本 RCT 显示阿片类药物不影响急性心肌梗死患者的病死率。一项纳入 57 309 例心肌梗死患者的大型队列研究结果显示，早期使用吗啡是增加病死率的独立危险因素，经过倾向性匹配后结果仍未改变 [90]。一项纳入 Meta 分析也表明吗啡与急性冠脉综合征的病死率显著相关，但由于研究之间的高度异质性，使得增加病死率这一结论的可信度较低 [91]，但阿片类药物显著降低 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂的抗血小板活性的证据等级很高 [91]。专家组考虑到纳入 Meta 分析的研究为小样本的 RCT 和观察性研究，研究之间也存在较高的异质性，因此将质量等级从高质量下调至中等质量证据。

非甾体抗炎药物是临床常用的镇痛药物，然而非甾体抗炎药会导致梗死的心肌愈合受损，增加透壁心肌梗死心脏破裂的风险，增加上消化道出血以及急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 的发生率。3 项大型队列研究显示，服用非甾体抗炎药物可以显著增加急性心肌梗死患者的病死率以及再梗发生率 [92]。一项包含了 14 个研究的系统评价显示急性心肌梗死患者使用非甾体抗炎与死亡风险增加显著相关 [93]。专家组认为该项系统评价纳入的研究绝大部分为观察性研究，因此将质量等级由高调整为中等质量证据。

### (三) 专家共识

1. 对没有明显胸痛的急性心肌梗死患者，不推荐常规镇痛 (中等质量证据，强推荐)。
2. 当急性心肌梗死患者出现严重胸痛时，推荐使用阿片类进行镇痛 (低质量证据，强推荐)。
3. 当急性心肌梗死患者出现严重胸痛时，不推荐使用非甾体抗炎药进行镇痛 (中等质量证据，强推荐)。

### (四) 实施的注意事项

鉴于阿片类药物以及非甾体抗炎药物治疗均有其副作用，甚至有增加急性心肌梗死患者死亡的风险，因此，建议不常规进行镇痛治疗。针对存在胸

痛的治疗,建议在评估的基础上予以阿片类药物的治疗,并监测P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂的血液浓度或抗血小板聚集的作用,必要时选择其他作用机制的抗血小板药物。

### 问题 13: 休克患者如何实施镇痛治疗?

#### (一) 背景

合适的镇痛镇静有助于抑制休克患者交感兴奋,降低应激反应,增加毛细血管血流改善微循环。然而,镇痛药物可能影响血流动力学,导致休克进一步加重,因此需要进一步评价休克患者如何合理运用镇痛药物。

#### (二) 证据总结

阿片类药物具有抑制心血管反应从而影响血流动力学<sup>[94]</sup>。与阿片类药物相比,其他镇痛药如氯胺酮等对血流动力学的影响显著减小<sup>[95]</sup>。动物研究显示,与腺苷、利多卡因以及镁剂镇痛相比,丁丙诺啡镇痛导致失血性休克低血压的时间显著延长,并降低存活率。静脉使用吗啡可以引起组胺释放,导致血管扩张<sup>[96]</sup>。与芬太尼和瑞芬太尼相比,吗啡导致低血压的风险更高<sup>[97]</sup>。使用阿片类药物时,联合其他非阿片类药物或者局部神经阻滞以及非药物镇痛策略,可以减少阿片类药物剂量,从而减小对血流动力学的影响。但上述结果来自对非休克患者血流动力学影响的研究,因此专家组因证据的间接性将质量等级调整为低质量证据。

#### (三) 专家共识

1. 对休克患者,推荐使用对血流动力学影响较小的镇痛策略(BPS)。
2. 对休克患者,建议避免使用吗啡(低质量证据,弱推荐)。

#### (四) 实施的注意事项

由于休克患者导致镇痛药物的清除率显著降低,研究显示当休克发生时,芬太尼的血液浓度显著升高,因此需要注意药物的使用剂量,在监测的情况下尽可能使用较小的镇痛药物达到镇痛效果。

### 问题 14: 急腹症患者如何实施镇痛治疗?

#### (一) 背景

急腹症是指腹腔内、盆腔和腹膜后组织和脏器发生急剧的病理变化,以急性腹痛为主要特点,呈现出起病急、发展快,病情多变为特征的临床综合征<sup>[98]</sup>。传统观念认为在急腹症病因未明时不宜镇

痛,以避免镇痛药物掩盖病情干扰临床评估。但剧烈疼痛会影响呼吸、循环等系统,使机体处于应激状态。如不控制,甚至会加重原发病或造成其他并发症<sup>[99]</sup>。对于正在ICU接受治疗的急腹症患者,应审慎地给予适当的镇痛药进行治疗<sup>[100]</sup>。

#### (二) 证据总结

一项纳入8项RCT的系统评价研究了急腹症患者的镇痛治疗<sup>[101]</sup>,研究结果显示使用阿片类镇痛药可以显著降低急腹症患者的疼痛强度<sup>[102-108]</sup>。按不同药物进行亚组分析,发现吗啡和罂粟碱镇痛治疗效果显著优于曲马多。一项纳入4项RCT共262例患者的系统评价显示与安慰剂相比,吗啡治疗在急腹症患者体格检查改变方面无明显差异<sup>[103-104, 106, 108]</sup>。另外一项纳入6项RCT的系统评价显示应用阿片类镇痛药与安慰剂相比,2组在急腹症误诊上无显著差异<sup>[102-107]</sup>,但因其所纳入的研究偏倚风险较高,所以将证据体降级为中等质量证据。基于上述纳入8项RCT的系统评价结果<sup>[101]</sup>,阿片类镇痛药可以显著降低急腹症患者的疼痛强度。另外一项纳入25项RCT的系统评价研究了不同类型非阿片类镇痛药的联合使用在额外镇痛需求中的作用,其中仅有3项RCT显示非阿片类镇痛药联合使用能改善止痛效果,作者不建议在急腹症中联合使用非阿片类镇痛药<sup>[109]</sup>。该系统评价结果显示阿片类与非阿片类镇痛药的联合使用可以提高镇痛质量,减少额外镇痛需求中阿片类镇痛药的剂量。根据德国疼痛治疗跨学科协会(Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie, DIVS)的急性围术期和创伤后疼痛治疗S3指南<sup>[110]</sup>,该系统分析建议在NRS≤3分的疼痛强度下使用非阿片类镇痛药,并在NRS>3分的强度下联合使用非阿片类和阿片类镇痛药。然而上述研究证据均未有阿片类与非阿片类镇痛药直接对比,均是以联合应用镇痛方案为研究对象的间接证据,证据体降级为低质量。

#### (三) 专家共识

1. 急腹症患者推荐按需进行镇痛治疗(中等质量证据,强推荐)。
2. 对中、重疼痛程度的急腹症患者,推荐选择阿片类镇痛药(低质量证据,强推荐)。

#### (四) 实施的注意事项

急性疼痛期间的交感神经应激反应以及动力性

肠梗阻可导致胃肠运动减弱和微循环障碍, 从而影响口服和直肠给药的吸收。对于怀疑肠道吸收受损的急性腹痛患者, 应进行静脉镇痛, 以避免胃肠道系统并迅速起效<sup>[111]</sup>。阿片类镇痛药应在已知或怀疑的胃肠道梗阻(包括麻痹性肠梗阻)中谨慎使用。对于急性胆系感染, 非甾体抗炎药是一线疗法。若镇痛效果不理想, 阿片类药物是可接受的镇痛替代品<sup>[112-113]</sup>。

#### 问题 15: 腹高压患者如何实施镇痛治疗?

##### (一) 背景

腹高压在危重症患者中很常见, 当腹内压力持续升高并出现新的器官功能不全或衰竭时则为腹腔间隔综合征<sup>[114]</sup>, 严重影响预后。适当的镇痛可能会改善腹壁顺应性、减少腹部肌张力降低腹内压<sup>[115]</sup>。作为原发病治疗中重要的辅助治疗手段, 镇痛药物选择与使用方法都需要根据循证医学证据判断。

##### (二) 证据总结

一项观察性研究显示在腹腔镜妇科手术后患者中, 芬太尼可能激发主动相呼吸活动导致腹内压升高<sup>[116]</sup>。另一项纳入 188 例患者的前瞻性研究比较硬膜外镇痛和静脉应用阿片类镇痛药对创伤合并腹高压患者的影响。结果显示硬膜外镇痛患者组在镇痛第 2 天, 腹内压从  $(16.82 \pm 4.56)$  mmHg 持续下降至  $(6.30 \pm 3.11)$  mmHg ( $1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$ ) ( $P < 0.001$ ), 而阿片类药物组的腹内压在治疗前后无显著差异<sup>[117]</sup>。该临床问题下纳入的均为观察性研究, 样本量较小, 研究偏倚风险高, 因此将证据体从低质量进一步降级为极低质量。

##### (三) 专家共识

腹高压患者建议进行镇痛治疗(极低质量证据, 弱推荐)。

##### (四) 实施的注意事项

腹高压患者往往存在肠道功能障碍, 阿片类镇痛药作用于内源性阿片类受体, 抑制胃肠神经元活动, 降低肠道运动, 从而进一步加重腹高压<sup>[118]</sup>。硬膜外阻滞镇痛可能是较好的选择措施, 但需要进一步研究证实。

#### 问题 16: 急性重症胰腺炎如何实施镇痛治疗?

##### (一) 背景

腹痛是急性胰腺炎的主要症状, 剧烈的疼痛会造成患者烦躁不安、呼吸受限不能配合治疗, 从而

使炎症加剧, 严重者损害脏器功能。因此镇痛治疗是重症胰腺炎重要的辅助治疗措施之一<sup>[119]</sup>, 优化镇痛药物治疗仍需循证医学证据判断。

##### (二) 证据总结

共有 9 项 RCT 评价了阿片类或非阿片类药物镇痛在急性胰腺炎中的作用。一项纳入 4 项 RCT 的系统评价显示, 与安慰剂相比, 药物镇痛治疗在 24 h 内显著降低 VAS 评分[加权均数差 (weighted mean difference, WMD): 18.46, 95%CI: 0.84~36.07]<sup>[120-123]</sup>。一项纳入 6 项 RCT 的系统评价显示与非阿片类镇痛药相比, 阿片类应用于急性胰腺炎需要追加镇痛需求的比率更低 (OR: 0.25, 95%CI: 0.07~0.86)<sup>[124-129]</sup>。亚组分析中, 将研究局限于比较阿片类药物和非甾体抗炎药时, 未观察到急救镇痛需求的显著差异。然而, 将阿片类药物与全身使用局部麻醉药普鲁卡因进行比较时, 阿片类需要追加镇痛需求的比率显著降低<sup>[125-126]</sup>。一项纳入 3 项 RCT 的系统评价显示应用阿片类与非阿片类镇痛药物在胰腺炎并发症上并无差异 (RR: 1.05, 95%CI: 0.82~1.34)<sup>[125-126, 129]</sup>; 其他不良反应包括恶心呕吐等也无显著差异<sup>[125, 129]</sup>。上述研究证据受到药物剂量和类型等药理学因素影响, 研究结果的精度低, 偏倚风险高, 系统评价结果具有较高异质性, 因此将证据体降级为低质量证据。

一项单中心回顾性研究评价急性重症胰腺炎患者早期接受胸段硬膜外镇痛 (thoracic segment epidural analgesia, TEA) 对预后的影响。多因素回归分析显示 TEA 组与死亡风险降低有关, 并且 TEA 组显著降低 ARDS 和 AKI 发生率, 减少有创机械通气和持续肾脏替代治疗的比例<sup>[130]</sup>。一项多中心回顾性倾向性分析表明接受 TEA 的 ICU 住院的急性胰腺炎患者, 其病死率较未接受 TEA 患者显著下降<sup>[131]</sup>。目前关于急性重症胰腺炎使用 TEA 的研究多数为回顾性研究或者前后对照研究, 尚缺乏高质量前瞻性 RCT 研究。

##### (三) 专家共识

急性重症胰腺炎患者建议选择阿片类药物进行镇痛(低质量证据, 弱推荐)。

##### (四) 实施的注意事项

急性重症胰腺炎患者容易并发腹高压, 使用阿片类药物需要监测腹内压变化, 同时要注意阿片类药物的呼吸抑制作用。Oddi 括约肌对阿片类药物

非常敏感，高剂量吗啡会导致胆管括约肌压力升高<sup>[132]</sup>，因此使用阿片类药物时需动态监测胆源性胰腺炎患者是否出现症状恶化。此外，新兴的镇痛方式还有TEA、胸椎旁阻滞、胸膜间阻滞与不同药物多模式联合镇痛等<sup>[133-134]</sup>。

#### 问题 17：术后患者如何实施镇痛治疗？

##### （一）背景

疼痛是术后患者最常见的症状，术后入住ICU的重症患者予以合理的镇痛可改善临床预后。因此，目前出现了很多改良的术后镇痛方案，但具体镇痛策略仍需要我们去进行科学的研判。

##### （二）证据总结

静脉使用阿片类药物是目前的主流术后镇痛方式。硬膜外镇痛在术后也广泛运用。一项Cochrane系统评价<sup>[135]</sup>共纳入15项RCT包括1498例开放性腹主动脉择期手术患者，与静脉使用阿片类相比，硬膜外镇痛轻微降低术后第1天静息状态下的VAS评分，但显著降低运动时的VAS评分；不降低住院病死率和30d病死率，也不降低术后心源性事件的发生率；纳入的部分研究显示硬膜外麻醉显著缩短机械通气时间和ICU住院时间，但不减少总住院时间。对于经胸手术或腹部术后患者来说，硬膜外或局部神经阻滞的镇痛作用显得更为重要。多项Meta分析显示，对于心外科、胸外科、胰十二指肠切除术及中线开腹的患者，硬膜外或局部神经阻滞可显著降低疼痛评分，减少阿片类药物用量，缩短住院时间<sup>[136-139]</sup>。另一项Cochrane系统评价<sup>[140]</sup>纳入32项RCT研究，比较了下腹部手术（如：子宫切除术、根治性前列腺切除术、剖宫产、结肠直肠手术）术后镇痛方式的差异，发现静息状态下硬膜外镇痛相较于静脉镇痛能有效降低疼痛评分，但对临床结局没有显著影响。对于心脏外科术后的患者，一项Cochrane系统评价<sup>[141]</sup>纳入69篇RCT研究，比较了硬膜外镇痛与其他模式的镇痛方式，发现前者减轻了术后72h的疼痛，但对于临床结局（病死率、肺炎、呼吸抑制等）无影响或依据不足。

##### （三）专家共识

术后重症患者应常规予以镇痛治疗，推荐使用阿片类药物作为基础镇痛方案（BPS）。

##### （四）实施的注意事项

临床上应该根据患者的不同病情选择合适的镇痛方案。采用全身阿片类药物输注时注意不良反应

如呼吸抑制、胃肠道功能障碍等的发生情况。采用局部神经阻滞时利用超声引导可有效改善成功率，降低并发症。ICU重症患者需要综合的治疗措施来改善预后，良好的镇痛是其中重要一环，但缺少特别针对外科术后重症ICU患者的镇痛策略研究。

#### 问题 18：颅脑手术术后患者如何实施镇痛治疗？

##### （一）背景

择期开颅术后疼痛的发生率预计在69%~87%，控制不佳的疼痛会导致严重不适和躁动，引起术后并发症风险增加。尽管形成了一些针对该类患者镇痛治疗的专家意见，仍有许多关于治疗方案及药物选择方面的争议存在，需要我们继续进行探索归纳。

##### （二）证据总结

对乙酰氨基酚是颅脑术后常用的镇痛药物，但其镇痛作用存在一定争议。一项纳入5项RCT，共包含2635例颅脑术后患者的Meta分析显示<sup>[142]</sup>，静脉注射对乙酰氨基酚与安慰剂组对比，显著降低了颅脑术后（幕上颅骨切开术）患者的疼痛评分，然而研究之间的异质性非常大。对乙酰氨基酚还显著缩短ICU住院时间，但对总住院时间没有影响。另一项Cochrane系统评价回顾了不同药物选择或止痛方式对颅脑术后镇痛的作用<sup>[143]</sup>。其中一些高质量的RCT研究针对非甾体抗炎药与对照组相比较，发现非甾体抗炎药可以显著减轻颅脑术后（经蝶骨颅脑手术、幕上颅骨切开术）急性疼痛。一项较早的系统评价<sup>[144]</sup>比较了阿片类药物与其他镇痛药物，结果显示阿片类药物在颅脑术后的镇痛效果更佳且无明显副作用，但研究的质量较低，无法形成专家共识。国内研究联合使用瑞芬太尼和右美托咪定可以改善颅脑术后ICU患者的镇静镇痛效果<sup>[145]</sup>。最近的Meta分析发现<sup>[146]</sup>，头皮神经阻滞在头钉操作、开颅动脉瘤夹闭、幕上颅骨切开术等开颅术后早期（24h）显著降低疼痛评分并减少吗啡用量，同时对循环影响小。但这种效果在术后48h即消失。专家组认为目前尚缺乏不同镇痛药物对颅脑术后患者预后的影响，因此不针对具体药物进行推荐。对于颅内压升高的患者（如严重颅脑外伤者），去骨瓣减压仍是最切实有效的处理方法<sup>[147-149]</sup>。虽然有专家共识建议优化镇静镇痛以减少呼吸机对抗及颅内压升高<sup>[148]</sup>，但对于具体的镇

痛药物缺乏有质量的研究，无法形成推荐意见。

### （三）专家共识

颅脑术后的重症患者应予以镇痛治疗（BPS）。

### （四）实施的注意事项

颅脑手术后的患者受到本身病情的影响，更易出现躁动等症状，同时病情变化往往较快，使用镇痛药物后需密切观察意识水平的变化，精准分辨患者由躁动转为安静是药物的作用还是病情恶化所致。而由于缺少除对乙酰氨基酚外的其他药物的高质量研究，因此阿片类药物在颅脑术后的使用尚待研究明确。对于严重颅脑创伤导致颅内压升高的患者，优化镇痛措施可能有利于防止颅压升高，但缺乏有质量的研究支持，对于药物选择也无法形成推荐意见。

## 问题 19：心脏大血管手术术后患者如何实施镇痛治疗？

### （一）背景

心脏大血管术后疼痛可能造成住院时间延长，甚至增加病死率。在系统使用阿片类药物镇痛的基础上联合使用其他镇痛治疗措施，可以取得更好的效果。对现有证据进行评估，以评价不同疼痛管理技术的效益，指导临床实践。

### （二）证据总结

2021年一项针对冠状动脉旁路移植术后患者的前瞻性随机对照研究表明，与常规静脉镇痛组的患者相比，胸骨旁肋间阻滞镇痛组患者的休息以及呼吸运动期间的疼痛评分显著降低，并且恶心、呕吐、瘙痒和过度镇静的发生率显著降低<sup>[150]</sup>。类似的，一项针对心脏术后收治ICU的患者，与常规镇痛组相比，在常规镇痛的基础上加胸肋间筋膜阻滞的患者6h和12h的NRS评分显著降低，并且显著减少了芬太尼使用剂量<sup>[151]</sup>。

Barr等<sup>[152]</sup>发现使用罗哌卡因进行胸骨旁肋间神经阻滞使镇痛评分显著减少了几近50% [(29.5±24.3)分 vs (53.2±24.1)分,  $P=0.001$ ]，且术后12h内吗啡用量显著减少 [(12.0±5.4)mg vs (23.2±8.3)mg,  $P<0.001$ ]。另外2项研究取得了类似结果，并且显示胸骨旁肋间神经阻滞可以显著缩短住院时间<sup>[153-154]</sup>。根据一项综述类证据图谱，纳入10项研究，由于样本量小、异质性大，未做Meta分析，故认为是低质量证据。

在联合用药方面，研究发现在心脏手术期间和

术后24h静脉注射对乙酰氨基酚减少了阿片类药物的消耗，提高了患者对整体疼痛体验的满意度，但没有减少阿片类药物的副作用<sup>[57]</sup>；冠脉搭桥术后患者使用PCA模式联合口服曲马多+对乙酰氨基酚可以减少对吗啡的需求达50%，同时改善镇痛效果<sup>[26]</sup>；而冠状动脉搭桥术（coronary artery bypass graft, CABG）术后联合使用吗啡与硫酸镁较单用吗啡VAS评分更低，镇痛效果更佳<sup>[55]</sup>。但是由于样本量小，异质性大，缺乏证据全貌，存在间接性，故笔者将证据级别降为低质量证据。

### （三）专家共识

1. 心脏大血管开胸手术患者在阿片类药物基础上建议联合胸骨旁肋间神经阻滞镇痛（低质量证据，弱推荐）。

2. 心脏大血管手术患者建议联合使用阿片类药物和其他镇痛药物（低质量证据，弱推荐）。

### （四）实施的注意事项

为改善心脏大血管术后患者的镇痛管理，需要外科医生与麻醉科医生共同努力，协同合作以达到目标。对实施PCA模式的患者要做好宣教工作，引导患者正确且更积极地使用自控镇痛装置，但也要注意观察相关不良反应，特别是呼吸抑制等。

## 问题 20：重症终末期患者镇痛治疗应该如何实施？

### （一）背景

疼痛是生命终末期（end of life）患者最为常见也是最为显著的表现，对无法治愈的患者给予镇痛治疗，确保其生命最后阶段的质量是需要做出的临床决策。

### （二）证据总结

生命终末期患者往往存在严重的疼痛，需要予以镇痛治疗减轻患者不适。2020年的一项系统评价<sup>[155]</sup>共纳入13项有关ICU临终患者镇痛药物使用的观察性研究。8项研究<sup>[156-163]</sup>采用了阿片类药物进行镇痛治疗，占到总纳入病例数的82%，其中60%的患者使用了吗啡，是应用最为广泛的阿片类药物，其次为舒芬太尼（58%）和芬太尼（19%）。5项研究<sup>[156, 159, 161-163]</sup>比较了患者在限制或停止生命支持前后吗啡的用量，在做出姑息治疗的决策后患者的吗啡用量（中位剂量6~17.6mg/h）显著增加。尚无研究比较不同镇痛药物治疗的相对效果。另外3项研究<sup>[164-166]</sup>报道了非药物性策略减轻临终患者痛苦，如

家人的陪伴、单间病房、精神抚慰和安静的病房环境。上述系统评价纳入的研究证据均为观察性研究，偏倚风险较高，数据整合的精准度低，且缺乏各镇痛药物之间的比较效果，故将证据体降级为低质量。

### （三）专家共识

可给予生命终末期的重症患者镇痛治疗（低质量证据，弱推荐）。

### （四）实施的注意事项

生命终末期患者的镇痛决策制定前需要与患者或家属充分沟通。目前终末期患者镇痛药物使用最广泛的仍为阿片类药物，药物剂量应结合患者年龄、体质量、饮酒史和药物成瘾情况，同时结合原发疾病和疼痛评估等综合确定。其他辅助镇痛措施包括了单间病房、精神抚慰、家人陪伴和安静的病房环境。此外，辅助镇静药物可选用咪达唑仑或者丙泊酚。

#### 问题 21：重症患者操作性疼痛应该如何预防？

##### （一）背景

重症患者在接受大多数的生命监测技术和支持手段时都会经历外源性导管内置入与拔除的过程，在此过程中伴随的疼痛不适就是操作性疼痛。研究显示ICU住院患者50%~80%的疼痛感受来源于上述日常操作与护理，且未得到有效重视<sup>[167]</sup>。

##### （二）证据总结

局部浸润麻醉（指将局麻药注入身体局部，可暂时阻断神经的传导，起到麻醉的作用）和表面麻醉（指将穿透力强的局麻药施用于黏膜表面，使其透过黏膜而阻滞位于黏膜下的神经末梢，使黏膜产生麻醉效果）是最为常见的预防操作性疼痛的方式。利多卡因及其相关的复方制剂，具有良好的局部麻醉效果，起效迅速，不良反应少，是目前临床使用最为广泛的预防疼痛药物。一项纳入43项研究的系统评价表明在动脉穿刺前实施局部浸润麻醉应该成为标准操作。表面麻醉起效时间慢，镇痛效果不确切，不适用于重症患者穿刺前的疼痛预防<sup>[168]</sup>。在静脉穿刺方面，一项纳入37项研究的网状Meta分析也认为在静脉穿刺前实施局部浸润麻醉可有效预防穿刺带来的疼痛<sup>[169]</sup>。

在鼻胃管留置方面，一项纳入10项RCT研究的系统评价显示在操作前使用利多卡因雾化吸入或者含利多卡因凝胶涂抹实施鼻黏膜的表面麻醉可有效降低患者不适感<sup>[170]</sup>。2项早期的RCT研究表明

利多卡因乳膏涂抹在导尿管外周可以减轻导尿给患者带来的疼痛<sup>[171-172]</sup>。

导管的拔除过程同样会带来疼痛感，一项2004年在心胸外科手术术后患者中完成的双盲RCT研究提示，在拔除胸腔引流管之前注射吗啡（4 mg）或者酮咯酸氨丁三醇30 mg均可有效减轻疼痛<sup>[173]</sup>。随后的一项RCT研究也表明拔除胸腔引流管之前使用伐地昔布表面麻醉镇痛效果显著<sup>[174]</sup>。一项国际性多中心前瞻性队列研究显示，重症患者气管插管前应用阿片类药物的比例达51%<sup>[175]</sup>。多项研究证实氯胺酮应用于紧急气管插管术前诱导效果优于依托咪酯<sup>[176-178]</sup>。2项RCT研究对比了瑞芬太尼、芬太尼、舒芬太尼和氯胺酮等药物对气管插管过程中血流动力学的影响，未发现显著性差异<sup>[179-180]</sup>。上述证据来自多个高质量的RCT研究，但因研究之间应用的干预措施有差异，故不能实施整合分析，导致证据体未达到最低信息量（optimal information size, OIS），将证据体质量降级为中等质量。

### （三）专家共识

1. 在ICU各项操作前应对可能出现的疼痛进行评估，将预防或减少操作性疼痛作为目标（BPS）。
2. 建议在胸腔导管拔除前进行表面麻醉或静脉使用镇痛药物等方法预防疼痛（中等质量证据，弱推荐）。
3. 重症患者实施气管插管术前，推荐给予阿片类药物进行镇痛（中等质量证据，强推荐）。

### （四）实施的注意事项

重症患者预防操作性疼痛时，需要针对不同的操作选择合理的镇痛策略，同时需要注意各种镇痛方式带来的不良反应。

#### 共识编写工作组

组长：谢剑锋（江苏省重症医学重点实验室 东南大学附属中大医院重症医学科）；罗云（武汉大学中南医院重症医学科）

编者（按姓氏汉语拼音排序）：桑岭（广州医科大学附属第一医院重症医学科）；王常松（哈尔滨医科大学附属第一医院重症医学科）；吴宗盛（江苏省重症医学重点实验室 东南大学附属中大医院重症医学科）；夏君（宁波诺丁汉大学）；於江泉（江苏省苏北人民医院重症医学科）；郑霞（浙江大学医学院附属第一医院重症医学科）；钟鸣（复旦大学附属中山医院重症医学科）

#### 共识指导专家组

邱海波（江苏省重症医学重点实验室 东南大学附属中

大医院重症医学科); 李建国 (武汉大学中南医院重症医学科); 黎毅敏 (广州医科大学附属第一医院重症医学科); 康焰 (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); 严静 (浙江医院重症医学科); 马晓春 (中国医科大学附属第一医院重症医学科); 郑瑞强 (江苏省苏北人民医院重症医学科); 刘玲 (江苏省重症医学重点实验室 东南大学附属中大医院重症医学科)

### 参 考 文 献

- Chanques G, Sebbane M, Barbotte E, et al. A prospective study of pain at rest: incidence and characteristics of an unrecognized symptom in surgical and trauma versus medical intensive care unit patients [J]. *Anesthesiology*, 2007, 107(5): 858-860.
- Puntillo KA, Max A, Timsit JF, et al. Determinants of procedural pain intensity in the intensive care unit. The Europain® study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(1): 39-47.
- 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.
- 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-e73.
- Payen JF, Bosson JL, Chanques G, et al. Pain assessment is associated with decreased duration of mechanical ventilation in the intensive care unit: a post Hoc analysis of the DOLOREA study [J]. *Anesthesiology*, 2009, 111(6): 1308-1316.
- Chanques G, Jaber S, Barbotte E, et al. Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(6): 1691-1699.
- de Jong A, Molinari N, de Lattre S, et al. Decreasing severe pain and serious adverse events while moving intensive care unit patients: a prospective interventional study (the NURSE-DO project) [J]. *Crit Care*, 2013, 17(2): R74.
- Rose L, Haslam L, Dale C, et al. Behavioral pain assessment tool for critically ill adults unable to self-report pain [J]. *Am J Crit Care*, 2013, 22(3): 246-255.
- Meehan DA, McRae ME, Rourke DA, et al. Analgesic administration, pain intensity, and patient satisfaction in cardiac surgical patients [J]. *Am J Crit Care*, 1995, 4(6): 435-442.
- Voigt L, Paice JA, Pouliot J. Standardized pain flowsheet: impact on patient-reported pain experiences after cardiovascular surgery [J]. *Am J Crit Care*, 1995, 4(4): 308-313.
- 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.
- Radtke FM, Heymann A, Franck M, et al. How to implement monitoring tools for sedation, pain and delirium in the intensive care unit: an experimental cohort study [J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38(12): 1974-1981.
- Rahu MA, Grap MJ, Ferguson P, et al. Validity and sensitivity of 6 pain scales in critically ill, intubated adults [J]. *Am J Crit Care*, 2015, 24(6): 514-523.
- Ahlers SJ, van der Veen AM, van Dijk M, et al. The use of the Behavioral Pain Scale to assess pain in conscious sedated patients [J]. *Anesth Analg*, 2010, 110(1): 127-133.
- Pudas-Tähkä SM, Axelin A, Aantaa R, et al. Pain assessment tools for unconscious or sedated intensive care patients: a systematic review [J]. *J Adv Nurs*, 2009, 65(5): 946-956.
- Birkedal HC, Larsen MH, Steindal SA, et al. Comparison of two behavioural pain scales for the assessment of procedural pain: A systematic review [J]. *Nurs Open*, 2021, 8(5): 2050-2060.
- Severgnini P, Pelosi P, Contino E, et al. Accuracy of Critical Care Pain Observation Tool and Behavioral Pain Scale to assess pain in critically ill conscious and unconscious patients: prospective, observational study [J]. *J Intensive Care*, 2016, 4: 68.
- Rijkenberg S, Stijlma W, Bosman RJ, et al. Pain measurement in mechanically ventilated patients after cardiac surgery: comparison of the behavioral pain scale (BPS) and the critical-care pain observation tool (CPOT) [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2017, 31(4): 1227-1234.
- Williams TA, Martin S, Leslie G, et al. Duration of mechanical ventilation in an adult intensive care unit after introduction of sedation and pain scales [J]. *Am J Crit Care*, 2008, 17(4): 349-356.
- Georgiou E, Paikousis L, Lambrinou E, et al. The effectiveness of systematic pain assessment on critically ill patient outcomes: a randomised controlled trial [J]. *Aust Crit Care*, 2020, 33(5): 412-419.
- Georgiou E, Hadjibalassi M, Lambrinou E, et al. The impact of pain assessment on critically ill patients' outcomes: a systematic review [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 503830.
- Yang S, Zhao H, Wang H, et al. Comparison between remifentanyl and other opioids in adult critically ill patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(38): e27275.
- Pota V, Coppolino F, Barbarisi A, et al. Pain in intensive care: a narrative review [J]. *Pain Ther*, 2022, 11(2): 359-367.
- Nordness MF, Hayhurst CJ, Pandharipande P. Current perspectives on the assessment and management of pain in the Intensive Care Unit [J]. *J Pain Res*, 2021, 14: 1733-1744.
- Chanques G, Constantin JM, Devlin JW, et al. Analgesia and sedation in patients with ARDS [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(12): 2342-2356.
- Altun D, Çınar Ö, Özker E, et al. The effect of tramadol plus paracetamol on consumption of morphine after coronary artery bypass grafting [J]. *J Clin Anesth*, 2017, 36: 189-193.
- Wheeler KE, Grilli R, Centofanti JE, et al. Adjuvant analgesic use in the critically ill: a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care Explor*, 2020, 2(7): e0157.
- Zhao H, Yang S, Wang H, et al. Non-opioid analgesics as adjuvants to opioid for pain management in adult patients in the ICU: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Crit Care*, 2019, 54: 136-144.
- Chan K, Burry LD, Tse C, et al. Impact of Ketamine on analgesedative consumption in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Pharmacother*, 2022, 56(10): 1139-1158.
- Garber PM, Droege CA, Carter KE, et al. Continuous infusion Ketamine for adjunctive analgesedation in mechanically ventilated, critically ill patients [J]. *Pharmacotherapy*, 2019, 39(3): 288-296.
- Ames N, Shuford R, Yang L, et al. Music listening among postoperative patients in the intensive care unit: a randomized controlled trial with mixed-methods analysis [J]. *Integr Med Insights*, 2017, 12: 1178633717716455.
- Kyavar M, Karkhaneh S, Rohanifar R, et al. Effect of preferred music listening on pain reduction in mechanically ventilated patients after coronary artery bypass graft surgery [J]. *Cardiovasc Med*, 2016, 5: 8.
- Sanjuán Naváis M, Via Clavero G, Vázquez Guillaumet B, et al. Effect

- of music on anxiety and pain in patients with mechanical ventilation [J]. *Enferm Intensiva*, 2013, 24(2): 63-71.
- 34 Richard-Lalonde M, Gélinas C, Boitor M, et al. The effect of music on pain in the adult intensive care unit: a systematic review of randomized controlled trials [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2020, 59(6): 1304-1319.e6.
- 35 Boitor M, Gélinas C, Richard-Lalonde M, et al. The effect of massage on acute postoperative pain in critically and acutely ill adults post-thoracic surgery: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Heart Lung*, 2017, 46(5): 339-346.
- 36 Jagan S, Park T, Papathanassoglou E. Effects of massage on outcomes of adult intensive care unit patients: a systematic review [J]. *Nurs Crit Care*, 2019, 24(6): 414-429.
- 37 Martorella G, Boitor M, Michaud C, et al. Feasibility and acceptability of hand massage therapy for pain management of postoperative cardiac surgery patients in the intensive care unit [J]. *Heart Lung*, 2014, 43(5): 437-444.
- 38 AminiSaman J, Mohammadi S, Karimpour H, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation at the acupuncture points to relieve pain of patients under mechanical ventilation: a randomized controlled study [J]. *J Acupunct Meridian Stud*, 2018, 11(5): 290-295.
- 39 Seweid MM, Ahmed NT, Ramadan BA, et al. Effect of cold application on incisional pain associated with incentive spirometry after coronary artery bypass graft surgery [J]. *Int J Afr Nurs Sci*, 2021, 15: 100315.
- 40 Zencir G, Eser I. Effects of cold therapy on pain and breathing exercises among median sternotomy patients [J]. *Pain Manag Nurs*, 2016, 17(6): 401-410.
- 41 Momeni M, Crucitti M, De Kock M. Patient-controlled analgesia in the management of postoperative pain [J]. *Drugs*, 2006, 66(18): 2321-2337.
- 42 Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult [J]. *Crit Care Med*, 2002, 30(1): 119-141.
- 43 Morad AH, Winters BD, Yaster M, et al. Efficacy of intravenous patient-controlled analgesia after supratentorial intracranial surgery: a prospective randomized controlled trial [J]. *J Neurosurg*, 2009, 111(2): 343-350.
- 44 Goharian V, Tabatabaee SA, Mozafarhashemi S, et al. A comparison between subpleural patient-controlled analgesia by bupivacaine and intermittent analgesia in post-operative thoracotomy: a double-blind randomized clinical trial [J]. *J Res Med Sci*, 2011, 16(9): 1210-1216.
- 45 Imantalab V, Mirmansouri A, Mohammadzadeh Jouryabi A, et al. Comparing the effectiveness of patient control analgesia pump and bolus Morphine in controlling pain after cardiopulmonary bypass graft surgery [J]. *Anesth Pain Med*, 2017, 7(5): e12756.
- 46 Lakdzaji S, Zamanzadeh V, Zia Totonchi M, et al. Impact of patient-controlled analgesia on pain relief after coronary artery bypass graft surgery: a randomized clinical trial [J]. *J Caring Sci*, 2012, 1(4): 223-229.
- 47 Maca J, Neiser J, Grasslova L, et al. Patient-controlled epidural analgesia versus conventional epidural analgesia after total hip replacement - a randomized trial [J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2020, 164(1): 108-114.
- 48 Strike E, Arklina B, Stradins P, et al. Postoperative pain management strategies and delirium after transapical aortic valve replacement: a randomized controlled trial [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2019, 33(6): 1668-1672.
- 49 Zgâia AO, Lisencu CI, Rogobete A, et al. Improvement of recovery parameters using patient-controlled epidural analgesia after oncological surgery. A prospective, randomized single center study [J]. *Rom J Anaesth Intensive Care*, 2017, 24(1): 29-36.
- 50 Forst J, Wolff S, Thamm P, et al. Pain therapy following joint replacement. A randomized study of patient-controlled analgesia versus conventional pain therapy [J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 1999, 119(5-6): 267-270.
- 51 Myles PS, Buckland MR, Cannon GB, et al. Comparison of patient-controlled analgesia and nurse-controlled infusion analgesia after cardiac surgery [J]. *Anaesth Intensive Care*, 1994, 22(6): 672-678.
- 52 Pettersson PH, Lindskog EA, Owall A. Patient-controlled versus nurse-controlled pain treatment after coronary artery bypass surgery [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2000, 44(1): 43-47.
- 53 Tsang J, Brush B. Patient-controlled analgesia in postoperative cardiac surgery [J]. *Anaesth Intensive Care*, 1999, 27(5): 464-470.
- 54 Cottrell J, O'Connor JP. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on bone healing [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2010, 3(5): 1668-1693.
- 55 Ahmad RA, Ahmad SS, Hamid W, et al. Comparing the efficacy of Morphine alone with Morphine and Mgso4 in pain management after coronary artery bypass surgery [J]. *Pak J Med Sci*, 2018, 34(2): 352-356.
- 56 Guillou N, Tanguy M, Seguin P, et al. The effects of small-dose ketamine on morphine consumption in surgical intensive care unit patients after major abdominal surgery [J]. *Anesth Analg*, 2003, 97(3): 843-847.
- 57 Jelacic S, Bollag L, Bowdle A, et al. Intravenous Acetaminophen as an adjunct analgesic in cardiac surgery reduces opioid consumption but not opioid-related adverse effects: a randomized controlled trial [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2016, 30(4): 997-1004.
- 58 Memis D, Inal MT, Kavalci G, et al. Intravenous paracetamol reduced the use of opioids, extubation time, and opioid-related adverse effects after major surgery in intensive care unit [J]. *J Crit Care*, 2010, 25(3): 458-462.
- 59 Tempel G, von Hundelshausen B, Reeker W. The opiate-sparing effect of dipyrone in post-operative pain therapy with morphine using a patient-controlled analgesic system [J]. *Intensive Care Med*, 1996, 22(10): 1043-1047.
- 60 Yarramalle SP, Munta K, Rao SM, et al. Comparison of analgesic efficacy of Tramadol infusion versus tramadol plus Ondansetron infusion in Medical Intensive Care Unit [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2018, 22(5): 353-356.
- 61 Wunsch H, Kahn JM, Kramer AA, et al. Use of intravenous infusion sedation among mechanically ventilated patients in the United States [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(12): 3031-3039.
- 62 Gemma M, Tommasino C, Cerri M, et al. Intracranial effects of endotracheal suctioning in the acute phase of head injury [J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2002, 14(1): 50-54.
- 63 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.
- 64 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.
- 65 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.
- 66 潘小东, 邢超, 汤鲁明, 等. 布托啡诺联合右美托咪定对创伤性颅脑损伤患者镇痛效果的评价 [J/OL]. *中华重症医学电子杂志*, 2019, 5(3): 235-238.
- 67 陈思, 陈鹏. 镇痛为基础的镇静在慢性阻塞性肺疾病机械通气中的意义 [J]. *浙江实用医学*, 2014, 19(5): 344-346.

- 68 葛保国. ICU 慢性阻塞性肺疾病机械通气应用咪达唑仑联合芬太尼的镇静效果 [J]. 中国医药指南, 2015, 13(26): 109.
- 69 梁安平, 李岸芳. 咪达唑仑联合芬太尼对 ICU 慢性阻塞性肺疾病机械通气患者的镇静效果评价 [J]. 海南医学, 2014, 25(2): 188-190.
- 70 王先圆. 右美托咪定联合舒芬太尼在 AECOPD 机械通气患者镇痛镇静的效果影响 [J/CD]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(2): 29, 36.
- 71 王艳华, 张青青, 李莉红, 等. 咪达唑仑联合芬太尼对 AECOPDII 型呼吸衰竭气管插管患者 ICU 内住院时间及住院费用的研究 [J]. 中国实用医药, 2015, 10(23): 188-189.
- 72 杨贺英, 朱明, 曲海, 等. 咪达唑仑和吗啡联合治疗 COPD 有创通气患者的临床效果观察 [J]. 昆明医学院学报, 2011, 32(11): 115-117.
- 73 Blancher M, Maignan M, Clapé C, et al. Intranasal sufentanil versus intravenous morphine for acute severe trauma pain: A double-blind randomized non-inferiority study [J]. PLoS Med, 2019, 16(7): e1002849.
- 74 Fulda GJ, Giberson F, Fagraeus L. A prospective randomized trial of nebulized morphine compared with patient-controlled analgesia morphine in the management of acute thoracic pain [J]. J Trauma, 2005, 59(2): 383-388; discussion 389-390.
- 75 Hakim SM, Latif FS, Anis SG. Comparison between lumbar and thoracic epidural morphine for severe isolated blunt chest wall trauma: a randomized open-label trial [J]. J Anesth, 2012, 26(6): 836-844.
- 76 Moskowitz EE, Garabedian L, Hardin K, et al. A double-blind, randomized controlled trial of gabapentin vs. placebo for acute pain management in critically ill patients with rib fractures [J]. Injury, 2018, 49(9): 1693-1698.
- 77 Sheets NW, Davis JW, Dirks RC, et al. Intercostal nerve block with liposomal Bupivacaine vs epidural analgesia for the treatment of traumatic rib fracture [J]. J Am Coll Surg, 2020, 231(1): 150-154.
- 78 Hashemzadeh S, Hashemzadeh K, Hosseinzadeh H, et al. Comparison thoracic epidural and intercostal block to improve ventilation parameters and reduce pain in patients with multiple rib fractures [J]. J Cardiovasc Thorac Res, 2011, 3(3): 87-91.
- 79 Peek J, Smeeing D, Hietbrink F, et al. Comparison of analgesic interventions for traumatic rib fractures: a systematic review and meta-analysis [J]. Eur J Trauma Emerg Surg, 2019, 45(4): 597-622.
- 80 Perbet S, Verdonk F, Godet T, et al. Low doses of ketamine reduce delirium but not opiate consumption in mechanically ventilated and sedated ICU patients: a randomised double-blind control trial [J]. Anaesth Crit Care Pain Med, 2018, 37(6): 589-595.
- 81 Montandon G, Slutsky AS. Solving the opioid crisis: respiratory depression by opioids as critical end point [J]. Chest, 2019, 156(4): 653-658.
- 82 Costa R, Navalesi P, Cammarota G, et al. Remifentanil effects on respiratory drive and timing during pressure support ventilation and neurally adjusted ventilatory assist [J]. Respir Physiol Neurobiol, 2017, 244: 10-16.
- 83 Casamento AJ, Serpa Neto A, Young M, et al. A Phase II cluster-crossover randomized trial of Fentanyl versus Morphine for analgesedation in mechanically ventilated patients [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2021, 204(11): 1286-1294.
- 84 Zhu Y, Wang Y, Du B, et al. Could remifentanil reduce duration of mechanical ventilation in comparison with other opioids for mechanically ventilated patients? A systematic review and meta-analysis [J]. Crit Care, 2017, 21(1): 206.
- 85 Hobl EL, Stimpfl T, Ebner J, et al. Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(7): 630-635.
- 86 Ibrahim K, Shah R, Goli RR, et al. Fentanyl delays the platelet inhibition effects of oral Ticagrelor: full report of the PACIFY randomized clinical trial [J]. Thromb Haemost, 2018, 118(8): 1409-1418.
- 87 Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, et al. Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial [J]. Eur Heart J, 2016, 37(3): 245-252.
- 88 Iglesias JF, Valgimigli M, Carbone F, et al. Comparative effects of fentanyl versus morphine on platelet inhibition induced by ticagrelor in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Full results of the PERSEUS randomized trial [J]. Cardiol J, 2022, 29(4): 591-600.
- 89 Tavenier AH, Hermanides RS, Ottervanger JP, et al. Impact of opioids on P2Y12 receptor inhibition in patients with ST-elevation myocardial infarction who are pre-treated with crushed ticagrelor: Opioids and crushed Ticagrelor in Myocardial infarction evaluation (ON-TIME 3) trial [J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2022, 8(1): 4-12.
- 90 Gross GJ, Gross ER, Peart JN. Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: results from the CRUSADE quality improvement initiative [J]. Am Heart J, 2005, 150(6): e3.
- 91 Duarte GS, Nunes-Ferreira A, Rodrigues FB, et al. Morphine in acute coronary syndrome: systematic review and meta-analysis [J]. BMJ Open, 2019, 9(3): e025232.
- 92 Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction [J]. Circulation, 2006, 113(25): 2906-2913.
- 93 Boulakh L, Gislason GH. Treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients after myocardial infarction - a systematic review [J]. Expert Opin Pharmacother, 2016, 17(10): 1387-1394.
- 94 Baldo BA. Toxicities of opioid analgesics: respiratory depression, histamine release, hemodynamic changes, hypersensitivity, serotonin toxicity [J]. Arch Toxicol, 2021, 95(8): 2627-2642.
- 95 Barrett W, Buxhoeveden M, Dhillon S. Ketamine: a versatile tool for anesthesia and analgesia [J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2020, 33(5): 633-638.
- 96 Letson HL, Dobson GP. Buprenorphine analgesia reduces survival with alm resuscitation in a rat model of uncontrolled hemorrhage: concerns for trauma-related research [J]. Shock, 2021, 55(3): 379-387.
- 97 Benthuyzen JL, Foltz BD, Smith NT, et al. Prebypass hemodynamic stability of sufentanil-O<sub>2</sub>, fentanyl-O<sub>2</sub>, and morphine-O<sub>2</sub> anesthesia during cardiac surgery: a comparison of cardiovascular profiles [J]. J Cardiothorac Anesth, 1988, 2(6): 749-757.
- 98 Mayumi T, Yoshida M, Tazuma S, et al. Practice guidelines for primary care of acute abdomen 2015 [J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2016, 23(1): 3-36.
- 99 Ranji SR, Goldman LE, Simel DL, et al. Do opiates affect the clinical evaluation of patients with acute abdominal pain? [J]. JAMA, 2006, 296(14): 1764-1774.
- 100 Sinert R, Blackstock U. Evidence-based emergency medicine/systematic review abstract. Analgesia in patients with acute abdominal pain: to withhold or not to withhold? [J]. Ann Emerg Med, 2008, 52(5): 563-566.
- 101 Manterola C, Vial M, Moraga J, et al. Analgesia in patients with acute abdominal pain [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011, (1): CD005660.
- 102 Attard AR, Corlett MJ, Kidner NJ, et al. Safety of early pain relief for acute abdominal pain [J]. BMJ, 1992, 305(6853): 554-556.

- 103 Pace S, Burke TF. Intravenous morphine for early pain relief in patients with acute abdominal pain [J]. *Acad Emerg Med*, 1996, 3(12): 1086-1092.
- 104 LoVecchio F, Oster N, Sturmman K, et al. The use of analgesics in patients with acute abdominal pain [J]. *J Emerg Med*, 1997, 15(6): 775-779.
- 105 Vermeulen B, Morabia A, Unger PF, et al. Acute appendicitis: influence of early pain relief on the accuracy of clinical and US findings in the decision to operate--a randomized trial [J]. *Radiology*, 1999, 210(3): 639-643.
- 106 Thomas SH, Silen W, Cheema F, et al. Effects of morphine analgesia on diagnostic accuracy in Emergency Department patients with abdominal pain: a prospective, randomized trial [J]. *J Am Coll Surg*, 2003, 196(1): 18-31.
- 107 Gallagher EJ, Esses D, Lee C, et al. Randomized clinical trial of morphine in acute abdominal pain [J]. *Ann Emerg Med*, 2006, 48(2): 150-160, 160.e1-4.
- 108 Amoli HA, Golozar A, Keshavarzi S, et al. Morphine analgesia in patients with acute appendicitis: a randomised double-blind clinical trial [J]. *Emerg Med J*, 2008, 25(9): 586-589.
- 109 Lange H, Kranke P, Steffen P, et al. Combined analgesics for postoperative pain therapy. Review of effectivity and side-effects [J]. *Anaesthesist*, 2007, 56(10): 1001-1016.
- 110 Laubenthal H, Becker M, Neugebauer E, et al. Guideline: "Treatment of acute perioperative and posttraumatic pain". Updating from the S2- to the S3-level: a preliminary report [J]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2006, 41(7-8): 470-472.
- 111 Falch C, Vicente D, Häberle H, et al. Treatment of acute abdominal pain in the emergency room: a systematic review of the literature [J]. *Eur J Pain*, 2014, 18(7): 902-913.
- 112 Akriviadis EA, Hatzigavriel M, Kapnias D, et al. Treatment of biliary colic with diclofenac: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Gastroenterology*, 1997, 113(1): 225-231.
- 113 Henderson SO, Swadron S, Newton E. Comparison of intravenous ketorolac and meperidine in the treatment of biliary colic [J]. *J Emerg Med*, 2002, 23(3): 237-241.
- 114 Roberts DJ, Ball CG, Kirkpatrick AW. Increased pressure within the abdominal compartment: intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2016, 22(2): 174-185.
- 115 De Laet IE, Malbrain M, De Waele JJ. A clinician's guide to management of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in critically ill patients [J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 97.
- 116 Drummond GB, Duncan MK. Abdominal pressure during laparoscopy: effects of fentanyl [J]. *Br J Anaesth*, 2002, 88(3): 384-388.
- 117 Hakobyan RV, Mkhoyan GG. Epidural analgesia decreases intraabdominal pressure in postoperative patients with primary intra-abdominal hypertension [J]. *Acta Clin Belg*, 2008, 63(2): 86-92.
- 118 Kurz A, Sessler DL. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies [J]. *Drugs*, 2003, 63(7): 649-671.
- 119 Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, et al. Acute pancreatitis [J]. *Lancet (London, England)*, 2020, 396(10252): 726-734.
- 120 Ebbenhøj N, Friis J, Svendsen LB, et al. Indomethacin treatment of acute pancreatitis. A controlled double-blind trial [J]. *Scand J Gastroenterol*, 1985, 20(7): 798-800.
- 121 Huang Z, Ma X, Jia X, et al. Prevention of severe acute pancreatitis with Cyclooxygenase-2 inhibitors: a randomized controlled clinical trial [J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115(3): 473-480.
- 122 Layer P, Bronisch HJ, Henniges UM, et al. Effects of systemic administration of a local anesthetic on pain in acute pancreatitis: a randomized clinical trial [J]. *Pancreas*, 2011, 40(5): 673-679.
- 123 Stevens M, Esler R, Asher G. Transdermal fentanyl for the management of acute pancreatitis pain [J]. *Appl Nurs Res*, 2002, 15(2): 102-110.
- 124 Gülen B, Dur A, Serinken M, et al. Pain treatment in patients with acute pancreatitis: a randomized controlled trial [J]. *Turk J Gastroenterol*, 2016, 27(2): 192-196.
- 125 Jakobs R, Adamek MU, Von Bubnoff AC, et al. Buprenorphine or procaine for pain relief in acute pancreatitis. A prospective randomized study [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2000, 35(12): 1319-23.
- 126 Kahl S, Zimmermann S, Pross M, et al. Procaine hydrochloride fails to relieve pain in patients with acute pancreatitis [J]. *Digestion*, 2004, 69(1): 5-9.
- 127 Kumar NS, Muktesh G, Samra T, et al. Comparison of efficacy of diclofenac and tramadol in relieving pain in patients of acute pancreatitis: a randomized parallel group double blind active controlled pilot study [J]. *Eur J Pain*, 2020, 24(3): 639-648.
- 128 Mahapatra SJ, Jain S, Bopanna S, et al. Pentazocine, a Kappa-Opioid agonist, is better than diclofenac for analgesia in acute pancreatitis: a randomized controlled trial [J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(5): 813-821.
- 129 Peiró AM, Martínez J, Martínez E, et al. Efficacy and tolerance of metamizole versus morphine for acute pancreatitis pain [J]. *Pancreatol*, 2008, 8(1): 25-29.
- 130 Wang Q, Fu B, Su D, et al. Impact of early thoracic epidural analgesia in patients with severe acute pancreatitis [J]. *Eur J Clin Invest*, 2022, 52(6): e13740.
- 131 Jabaudon M, Belhadj-Tahar N, Rimmelé T, et al. Thoracic epidural analgesia and mortality in acute pancreatitis: a multicenter propensity analysis [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46(3): e198-e205.
- 132 Thavanesan N, White S, Lee S, et al. Analgesia in the initial management of acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *World J Surg*, 2022, 46(4): 878-890.
- 133 De Pinto M, Dagal A, O'Donnell B, et al. Regional anesthesia for management of acute pain in the intensive care unit [J]. *Int J Crit Illn Inj Sci*, 2015, 5(3): 138-143.
- 134 Windisch O, Heidegger CP, Giraud R, et al. Thoracic epidural analgesia: a new approach for the treatment of acute pancreatitis? [J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 116.
- 135 Guay J, Kopp S. Epidural pain relief versus systemic opioid-based pain relief for abdominal aortic surgery [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 2016(1): CD005059.
- 136 Bailey JG, Morgan CW, Christie R, et al. Continuous peripheral nerve blocks compared to thoracic epidurals or multimodal analgesia for midline laparotomy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Korean J Anesthesiol*, 2021, 74(5): 394-408.
- 137 Groen JV, Khawar A, Bauer PA, et al. Meta-analysis of epidural analgesia in patients undergoing pancreatoduodenectomy [J]. *BJS Open*, 2019, 3(5): 559-571.
- 138 Guerra-Londono CE, Privorotskiy A, Cozowicz C, et al. Assessment of intercostal nerve block analgesia for thoracic surgery: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(11): e2133394.
- 139 Jack JM, McLellan E, Versyck B, et al. The role of serratus anterior plane and pectoral nerves blocks in cardiac surgery, thoracic surgery and trauma: a qualitative systematic review [J]. *Anaesthesia*, 2020, 75(10): 1372-1385.

- 140 Salicath JH, Yeoh EC, Bennett MH. Epidural analgesia versus patient-controlled intravenous analgesia for pain following intra-abdominal surgery in adults [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 8(8): CD010434.
- 141 Guay J, Kopp S. Epidural analgesia for adults undergoing cardiac surgery with or without cardiopulmonary bypass [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 3(3): CD006715.
- 142 Ghaffarpasand F, Dadgostar E, Ilami G, et al. Intravenous Acetaminophen (Paracetamol) for postcraniotomy pain: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *World Neurosurg*, 2020, 134: 569-576.
- 143 Galvin IM, Levy R, Day AG, et al. Pharmacological interventions for the prevention of acute postoperative pain in adults following brain surgery [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 2019(11): CD011931.
- 144 Tsaousi GG, Logan SW, Bilotta F. Postoperative pain control following craniotomy: a systematic review of recent clinical literature [J]. *Pain Pract*, 2017, 17(7): 968-981.
- 145 张瑞华, 郭晓霞. 盐酸瑞芬太尼联合右美托咪定用于ICU高血压脑出血患者术后镇痛镇静中的价值探究 [J/CD]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2020, 8(31): 48-49.
- 146 Fu PH, Teng IC, Liu WC, et al. Association of scalp block with intraoperative hemodynamic profiles and postoperative pain outcomes at 24-48 hours following craniotomy: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies [J]. *Pain Pract*, 2023, 23(2): 136-144.
- 147 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.
- 148 Hawryluk G, 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.
- 149 Iaccarino C, Lippa L, Munari M, et al. Management of intracranial hypertension following traumatic brain injury: a best clinical practice adoption proposal for intracranial pressure monitoring and decompressive craniectomy. Joint statements by the Traumatic Brain Injury Section of the Italian Society of Neurosurgery (SINch) and the Neuroanesthesia and Neurocritical Care Study Group of the Italian Society of Anesthesia, Analgesia, Resuscitation and Intensive Care (SIAARTI) [J]. *J Neurosurg Sci*, 2021, 65(3): 219-238.
- 150 Vilvanathan S, Saravanababu MS, Sreedhar R, et al. Ultrasound-guided modified parasternal intercostal nerve block: role of preemptive analgesic adjunct for mitigating poststernotomy pain [J]. *Anesth Essays Res*, 2020, 14(2): 300-304.
- 151 Kumar AK, Chauhan S, Bhoi D, et al. Pectointercostal Fascial Block (PIFB) as a novel technique for postoperative pain management in patients undergoing cardiac surgery [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2021, 35(1): 116-122.
- 152 Barr AM, Tutungi E, Almeida AA. Parasternal intercostal block with ropivacaine for pain management after cardiac surgery: a double-blind, randomized, controlled trial [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2007, 21(4): 547-553.
- 153 Dowling R, Thielmeier K, Ghaly A, et al. Improved pain control after cardiac surgery: results of a randomized, double-blind, clinical trial [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003, 126(5): 1271-1278.
- 154 Rahman S, Siddiqi TA, Husain A, et al. Efficacy of parasternal injection of Bupivacaine on postoperative pain for early extubation in patients undergoing coronary artery bypass surgery [J]. *JCCR*, 2016, 6.
- 155 Laserna A, Durán-Crane A, López-Olivo MA, et al. Pain management during the withholding and withdrawal of life support in critically ill patients at the end-of-life: a systematic review and meta-analysis [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(9): 1671-1682.
- 156 Wilson WC, Smedira NG, Fink C, et al. Ordering and administration of sedatives and analgesics during the withholding and withdrawal of life support from critically ill patients [J]. *JAMA*, 1992, 267(7): 949-953.
- 157 Keenan SP, Busche KD, Chen LM, et al. A retrospective review of a large cohort of patients undergoing the process of withholding or withdrawal of life support [J]. *Crit Care Med*, 1997, 25(8): 1324-1331.
- 158 Hall RI, Rocker GM. End-of-life care in the ICU: treatments provided when life support was or was not withdrawn [J]. *Chest*, 2000, 118(5): 1424-1430.
- 159 Chan JD, Treece PD, Engelberg RA, et al. Narcotic and benzodiazepine use after withdrawal of life support: association with time to death? [J]. *Chest*, 2004, 126(1): 286-293.
- 160 Rocker GM, Heyland DK, Cook DJ, et al. Most critically ill patients are perceived to die in comfort during withdrawal of life support: a Canadian multicentre study [J]. *Can J Anaesth*, 2004, 51(6): 623-630.
- 161 Epker JL, Bakker J, Kompanje EJ. The use of opioids and sedatives and time until death after withdrawing mechanical ventilation and vasoactive drugs in a dutch intensive care unit [J]. *Anesth Analg*, 2011, 112(3): 628-634.
- 162 Mazer MA, Allgood CM, Wu Q. The infusion of opioids during terminal withdrawal of mechanical ventilation in the medical intensive care unit [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2011, 42(1): 44-51.
- 163 Epker JL, Bakker J, Lingsma HF, et al. An observational study on a protocol for withdrawal of life-sustaining measures on two non-academic intensive care units in the Netherlands: few signs of distress, no suffering? [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2015, 50(5): 676-684.
- 164 Daly BJ, Thomas D, Dyer MA. Procedures used in withdrawal of mechanical ventilation [J]. *Am J Crit Care*, 1996, 5(5): 331-338.
- 165 Hall RI, Rocker GM, Murray D. Simple changes can improve conduct of end-of-life care in the intensive care unit [J]. *Can J Anaesth*, 2004, 51(6): 631-636.
- 166 Brown CE, Engelberg RA, Nielsen EL, et al. Palliative care for patients dying in the intensive care unit with chronic lung disease compared with metastatic cancer [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2016, 13(5): 684-689.
- 167 Guo NN, Wang HL, Zhao MY, et al. Management of procedural pain in the intensive care unit [J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(5): 1473-1484.
- 168 Gonella S, Clari M, Conti A, et al. Interventions to reduce arterial puncture-related pain: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Nurs Stud*, 2022, 126: 104131.
- 169 Bond M, Crathorne L, Peters J, et al. First do no harm: pain relief for the peripheral venous cannulation of adults, a systematic review and network meta-analysis [J]. *BMC Anesthesiol*, 2016, 16(1): 81.
- 170 Lor YC, Shih PC, Chen HH, et al. The application of lidocaine to alleviate the discomfort of nasogastric tube insertion: a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine*, 2018, 97(5): e9746.
- 171 Siderias J, Gaudio F, Singer AJ. Comparison of topical anesthetics and lubricants prior to urethral catheterization in males: a randomized controlled trial [J]. *Acad Emerg Med*, 2004, 11(6): 703-706.
- 172 Chung C, Chu M, Paoloni R, et al. Comparison of lignocaine and water-based lubricating gels for female urethral catheterization: a randomized controlled trial [J]. *Emerg Med Australas*, 2007, 19(4): 315-319.
- 173 Puntillo K, Ley SJ. Appropriately timed analgesics control pain due to chest tube removal [J]. *Am J Crit Care*, 2004, 13(4): 292-301;

- discussion 2; quiz 3-4.
- 174 Singh M, Gopinath R. Topical analgesia for chest tube removal in cardiac patients [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2005, 19(6): 719-722.
- 175 Russotto V, Myatra SN, Laffey JG, et al. Intubation practices and adverse peri-intubation events in critically ill patients from 29 countries [J]. *JAMA*, 2021, 325(12): 1164-1172.
- 176 Jabre P, Combes X, Lapostolle F, et al. Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients: a multicentre randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2009, 374(9686): 293-300.
- 177 Matchett G, Gasanova I, Riccio CA, et al. Etomidate versus ketamine for emergency endotracheal intubation: a randomized clinical trial [J]. *Intens Care Med*, 2022, 48(1): 78-91.
- 178 Foster M, Self M, Gelber A, et al. Ketamine is not associated with more post-intubation hypotension than etomidate in patients undergoing endotracheal intubation [J]. *Am J Emerg Med*, 2022, 61: 131-136.
- 179 Ferguson I, Buttfield A, Burns B, et al. Fentanyl versus placebo with ketamine and rocuronium for patients undergoing rapid sequence intubation in the emergency department: the FAKT study-a randomized clinical trial [J]. *Acad Emerg Med*, 2022, 29(6): 719-728.
- 180 Pouraghaei M, Moharamzadeh P, Soleimanpour H, et al. Comparison between the effects of alfentanil, fentanyl and sufentanil on hemodynamic indices during rapid sequence intubation in the emergency department [J]. *Anesth Pain Med*, 2014, 4(1): e14618.

(收稿日期: 2023-03-13)

(本文编辑: 卫轲)

中华医学会重症医学分会重症呼吸学组, 中国临床实践指南联盟. 中国成人重症患者镇痛管理专家共识[J/OL]. *中华重症医学电子杂志*, 2023, 9(2): 97-115.



中华医学会