咪达唑仑与右美托咪定/丙泊酚对机械通气危重症患者镇静治疗有效性和安全性的Meta分析Δ

吴佳骞[1*]，苏　丹[1]，邵腾皓[1]，于占彪[1]，赵聪聪[2]，王迎鑫[1#]（1.河北大学附属医院重症医学科，河北 保定 071030；2.河北医科大学附属第四医院重症医学科，石家庄　050035）

中图分类号　R971+.3；R614.2+1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）03-0353-08
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.03.16

摘　要　目的　系统评价咪达唑仑与右美托咪定/丙泊酚在机械通气危重症患者镇静治疗方面的有效性及安全性，为临床治疗提供循证参考。**方法**　计算机检索PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane图书馆、临床试验资料库（Clinical trials.gov）、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库、中国生物医学文献数据库，检索时限均为建库起至2023年3月31日，收集咪达唑仑与右美托咪定/丙泊酚在机械通气危重症患者镇静方面的疗效及安全性数据。对符合纳入标准的临床研究进行资料提取后，采用RevMan 5.3统计软件进行Meta分析。**结果**　共纳入31篇文献，总计2 765例患者。Meta分析结果显示，咪达唑仑组患者机械通气时间[MD＝14.13，95%CI（13.75，14.52），$P<0.000\ 01$]、重症监护病房住院时间[MD＝0.92，95%CI（0.54，1.30），$P<0.000\ 01$]较右美托咪定/丙泊酚组更长；咪达唑仑组患者心动过缓发生率较右美托咪定/丙泊酚组更低[OR＝0.60，95%CI（0.41，0.90），$P=0.01$]，但两组低血压发生率[OR＝0.69，95%CI（0.47，1.01），$P=0.06$]差异无统计学意义；咪达唑仑组患者谵妄[OR＝3.88，95%CI（2.74，5.49），$P<0.000\ 01$]、呼吸机相关性肺炎[OR＝2.32，95%CI（1.19，4.51），$P=0.01$]、呼吸抑制[OR＝5.70，95%CI（3.09，10.52），$P<0.000\ 01$]发生率较右美托咪定/丙泊酚组更高。**结论**　与右美托咪定/丙泊酚类药物比较，咪达唑仑在有效性方面增加了患者的机械通气时间和重症监护病房住院时间，在安全性方面增加了谵妄、肺部并发症的发生风险，但对心血管的影响更小。

关键词　咪达唑仑；右美托咪定；丙泊酚；镇静；机械通气；危重症患者；疗效；安全性

Meta-analysis of efficacy and safety of sedative therapy with midazolam and dexmedetomidine/propofol in critically ill patients undergoing mechanical ventilation

WU Jiaqian[1], SU Dan[1], SHAO Tenghao[1], YU Zhanbiao[1], ZHAO Congcong[2], WANG Yingxin[1]（1. Dept. of Intensive Care Medicine, the Affiliated Hospital of Hebei University, Hebei Baoding 071030, China; 2. Dept. of Intensive Care Medicine, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050035, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To systematically evaluate the efficacy and safety of midazolam and dexmedetomidine/propofol for the sedation of critically ill patients undergoing mechanical ventilation, and to provide evidence-based reference for clinical treatment. **METHODS** Retrieved from PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library, Clinical trials. gov, China Journal Full Text Database, Chinese Science and Technology Journal Database, Wanfang database and China Biomedical Literature Database, the data on the efficacy and safety of midazolam and dexmetomidine/propofol for the sedation of critically ill patients undergoing mechanical ventilation were collected from the establishment of the database to March 31, 2023. After extracting data from clinical studies that met the inclusion criteria, the meta-analysis was conducted by using the RevMan 5.3 statistical software. **RESULTS** A total of 31 literature were included, with a total of 2 765 patients. Results of meta-analysis showed that the mechanical ventilation time [MD＝14.13, 95%CI (13.75, 14.52), $P<0.000\ 01$] and the length of hospitalization in the intensive care unit [MD＝0.92, 95%CI (0.54, 1.30), $P<0.000\ 01$] of patients in the midazolam group was longer than dexmedetomidine/propofol group. The incidence of bradycardia in midazolam group was lower dexmedetomidine/propofol group [OR＝0.60, 95%CI (0.41, 0.90), $P=0.01$], but there was no statistically significant difference in the incidence of hypotension between the two groups [OR＝0.69, 95%CI (0.47, 1.01), $P=0.06$]. The incidence of delirium [OR＝3.88, 95%CI (2.74, 5.49), $P<0.000\ 01$], ventilator-associated pneumonia [OR＝2.32, 95%CI (1.19, 4.51), $P=0.01$], and respiratory depression [OR＝5.70, 95%CI (3.09, 10.52), $P<0.000\ 01$] in midazolam group were higher than dexmedetomidine/propofol group. **CONCLUSIONS** Compared with dexmedetomidine/propofol, midazolam increases patients' mechanical ventilation time and the length of hospitalization in

Δ **基金项目**　河北省科技计划项目（No.2022HBKJ00030）；河北省卫生健康委医学科学研究课题（No.20211786）

＊ **第一作者**　主治医师，硕士。研究方向：脓毒症、机械通气。E-mail：ARDS2023@163.com

\# **通信作者**　主治医师，硕士。研究方向：脓毒症。E-mail：tapse123@163.com

the intensive care unit in terms of efficacy, and increases the risk of delirium and pulmonary complications in terms of safety, but has a smaller cardiovascular impact.

KEYWORDS midazolam; dexmedetomidine; propofol; sedation; mechanical ventilation; critically ill patients; efficacy; safety

危重症患者的镇静治疗是临床治疗中不可或缺的一部分，尤其对于需要接受机械通气的患者来说，合适的镇静治疗可以减少患者的焦虑、恐惧和疼痛，改善机体过度的应激状态，有助于人机协调，实现对机体多器官的保护作用，使患者的生存质量和预后得到改善[1]。为此，选择合适的镇静药物至关重要。苯二氮䓬类药物中的咪达唑仑作是一种强镇静药，该药通过与苯二氮䓬受体结合，发挥中枢神经系统抑制作用，从而发挥镇静、抗焦虑、催眠的作用，其镇静强度为地西泮的2～3倍，起效迅速、半衰期短，可有效提高患者在通气过程中的舒适度，进而减少炎性应激反应，因而受到临床医生的青睐[2]。然而，此类药物也存在一定的副作用，如呼吸抑制、心血管抑制等[2]。非苯二氮䓬类药物中，右美托咪定与丙泊酚为重症监护病房（intensive care unit，ICU）最常见的镇静药物。右美托咪定是一种新型的高选择性α_2肾上腺素能受体激动剂，拥有镇静、镇痛双重功能，已经广泛用于ICU重症患者的镇静镇痛治疗，但据报道患者有产生心动过缓的风险[3－4]。丙泊酚为烷基酸类短效静脉麻醉药，麻醉复苏较快，但由于其具有降低心肌收缩力及心脏后负荷功能，从而存在使患者心动过缓、血压过低等风险[5]。

目前，咪达唑仑与右美托咪定/丙泊酚在危重症患者镇静方面各有利弊，学界尚无统一标准。为了探讨这一问题，本课题组通过对已发表的临床试验进行系统性回顾和分析，比较这两类药物在机械通气危重症患者镇静治疗方面的效果，以期为临床医生在危重症患者镇静治疗方面的决策提供更有力的证据支持。

1 资料和方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

本研究纳入随机对照试验（randomized controlled trial，RCT），语种限定为中英文。

1.1.2 研究对象

本研究纳入需行机械通气的危重症患者。

1.1.3 干预措施

在常规对症治疗基础上，试验组患者使用咪达唑仑，对照组患者使用右美托咪定或丙泊酚。

1.1.4 结局指标

本研究的结局指标包括：（1）疗效指标——机械通气时间和ICU住院时间；（2）安全性指标——低血压、心动过缓、谵妄、呼吸机相关性肺炎和呼吸抑制的发生率。

1.1.5 排除标准

本研究排除：（1）原始文献实验对象为动物或细胞；（2）原始文献可信度过低，存在严重偏倚；（3）原始文献数据不完整；（4）原始文献为综述、病例报告、评论等。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane图书馆、临床试验资料库（Clinical trials.gov）、中国期刊全文数据库（CJFD）、中文科技期刊数据库（VIP）、万方数据库、中国生物医学文献数据库（CBM），检索时限均为建库起到2023年3月31日。中文检索词包括“苯二氮䓬”“非苯二氮䓬”“咪达唑仑”“右美托咪定”“丙泊酚”“镇静”“机械通气”“危重症”“ICU”等。英文检索词包括“benzodiazepine”“non benzodiazepine”“midazolam”“dexmedetomidine”“propofol”“sedation”“mechanical ventilation”“critical illness”“ICU”等。以CJFD为例的检索式为：#1 ICU OR 重症监护室 OR 危重症 OR 镇静；#2 机械通气；#3 苯二氮䓬 OR 非苯二氮䓬；#4 右美托咪定 OR 右美托咪啶；#5 丙泊酚；#6 咪达唑仑；#7 #4 OR #5 OR#6，#1 AND #2 AND（#3 OR #7）。

1.3 资料提取和质量评价

由2位研究者独立进行文献检索和纳入，有争议的部分由第3名具有高级职称的研究者进行协商处理。对纳入的文献采用Cochrane偏倚风险评估工具进行质量评估，该工具主要包括7个维度：（1）随机序列（选择偏倚）；（2）盲法分配（选择偏倚）；（3）研究参与人员设盲（执行偏倚）；（4）结果评估设盲（观察偏倚）；（5）结果数据的完整性（失访偏倚）；（6）选择性报告（报告偏倚）；（7）其他[6]。结果以图表的形式进行绘制与展示。提取的资料包括：（1）标题、年份、研究者姓名等文献基本特征；（2）患者数、干预措施等；（3）结局指标。

1.4 统计学方法

采用RevMan 5.3软件对所纳入的文献进行Meta分析。绘制漏斗图判断研究的发表偏倚，绘制森林图展示结果差异。分类变量采用比值比（OR）作为效应量，连续型变量采用均数差（MD）作为效应量，均计算95%置信区间（confidence interval，CI）。通过χ^2检验分析纳入研究的异质性，当$P\geq0.1$且$I^2\leq50\%$时，表示各研究间没有异质性，选择固定效应模型进行Meta分析，反之则选择随机效应模型进行Meta分析。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

共检出相关文献673篇，按照纳入与排除标准，最后

有31篇文献[7—37]，共计2 765例患者纳入Meta分析。其中26篇文献[7,9,11—13,15—22,24—27,29—37]试验组为咪达唑仑，对照组为右美托咪定；5篇文献[8,10,14,23,28]试验组为咪达唑仑，对照组为丙泊酚，详见图1、表1。

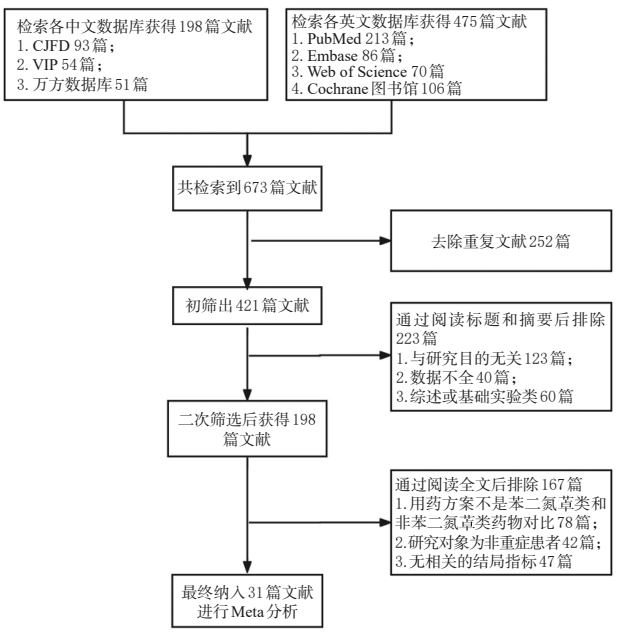


图1　文献筛选流程

2.2　方法学质量评价结果

所有文献均为RCT，对随机序列均有所描述，共有5篇文献[9—11,30,35]描述了研究中的设盲措施，对受试者进行盲法分配，其中4篇文献[9—11,30]对研究参与人员和结果评估设盲，1篇[35]仅对研究参与人员设盲；所有文献数据均完整或对失访情况有详细描述，且未选择性报道数据，详见图2、图3。

2.3　Meta分析结果

2.3.1　机械通气时间

共有涉及500例患者的5篇文献报道了机械通气时间[13,23,27—28,35]，对纳入文献进行异质性检验，结果$P=0.21$且$I^2=32\%$，选择固定效应模型分析。结果显示，试验组机械通气时间显著长于对照组，差异有统计学意义[MD=14.13，95%CI(13.75，14.52)，$P<0.000\ 01$]，详见图4。

2.3.2　ICU住院时间

共有涉及530例患者的7篇文献报道了ICU住院时间[7,13,16—17,21,29,32]，对纳入文献进行异质性检验，结果$P=0.14$且$I^2=38\%$，选择固定效应模型分析。结果显示，试验组患者ICU住院时间显著长于对照组，差异有统计学意义[MD=0.92，95%CI(0.54，1.30)，$P<0.000\ 01$]，详见图5。

表1　纳入文献的基本情况

第一作者及发表年份	研究对象	组别	药物	给药剂量	样本量	结局指标
Elgebaly 2018[7]	ICU行心脏手术者	试验组	咪达唑仑	平均给药剂量1.5 mg/(kg·h)	25	②
		对照组	右美托咪定	平均给药剂量0.8 μg/(kg·h)	25	
Grendelmeier 2014[8]	开胸手术患者	试验组	咪达唑仑	平均给药剂量0.2 μg/(kg·h)	45	③
		对照组	丙泊酚	平均给药剂量1.2 μg/(kg·h)	45	
MacLaren 2015[9]	ICU需要使用机械通气者	试验组	咪达唑仑	2.7～4.5 μg/(kg·h)	12	③④⑤
		对照组	右美托咪定	0.16～0.76 μg/(kg·h)	11	
Ominami 2018[10]	食管鳞状细胞癌	试验组	咪达唑仑	平均给药剂量0.2 μg/(kg·h)	66	③④
		对照组	丙泊酚	平均给药剂量1.2 μg/(kg·h)	66	
Riker 2009[11]	ICU需要使用机械通气者	试验组	咪达唑仑	0.02～0.10 mg/(kg·h)	122	③④⑤
		对照组	右美托咪定	0.2～1.4 μg/(kg·h)	244	
陈凡 2017[12]	ICU需要使用机械通气者	试验组	咪达唑仑	负荷剂量0.05 mg/kg，维持剂量0.02～0.10 mg/(kg·h)	50	③④⑤
		对照组	右美托咪定	负荷剂量1 μg/kg，维持剂量0.2～0.7 μg/(kg·h)	50	
陈锦源 2017[13]	COPD、急性左心衰、重症肺炎、重症哮喘、泌尿系感染、急性心肌梗死、血流感染、多发伤、重症急性胰腺炎、农药中毒、消化道穿孔、急性化脓性胆管炎、重症恙虫病	试验组	咪达唑仑	负荷剂量2～3 mg/(kg·h)，维持剂量0.05 mg/(kg·h)	61	①②③④⑤
		对照组	右美托咪定	负荷剂量0.5～1.0 μg/kg，维持剂量0.2～0.7 μg/(kg·h)	63	
陈少川 2015[14]	AECOPD	试验组	咪达唑仑	负荷剂量0.1 mg/kg，维持剂量30.0～120 μg/(kg·h)	41	③⑤
		对照组	丙泊酚	5 mg/(kg·h)	41	
方卫刚 2015[15]	AECOPD	试验组	咪达唑仑	5 mL/h持续泵入	16	③④⑤
		对照组	右美托咪定	5 mL/h持续泵入	20	
高波 2014[16]	AECOPD	试验组	咪达唑仑	负荷剂量0.05～0.1 mg/kg，维持剂量0.03～0.2 mg/(kg·h)	30	②③④⑤⑥
		对照组	右美托咪定	负荷剂量0.8～1 μg/kg，维持剂量0.2～0.7 mg/(kg·h)	30	
顾娟仙 2012[17]	Ⅱ型呼吸衰竭	试验组	咪达唑仑	0.04～0.2 mg/(kg·h)	36	②⑤
		对照组	右美托咪定	0.2～0.7 μg/(kg·h)	40	
江亚 2019[18]	多发伤后急性呼吸衰竭需机械通气患者	试验组	咪达唑仑	负荷剂量0.05 mg/kg，维持剂量0.04～0.20 mg/(kg·h)	20	⑤
		对照组	右美托咪定	负荷剂量1 μg/kg，维持剂量0.2～0.7 μg/(kg·h)	20	
姜文 2016[19]	AECOPD加重期合并呼吸衰竭	试验组	咪达唑仑	负荷剂量0.06 mg/kg，维持剂量0.04～0.20 mg/(kg·h)	30	③④⑤
		对照组	右美托咪定	负荷剂量1.0 μg/kg，维持剂量0.2～0.7 μg/(kg·h)	30	
康洁 2017[20]	颅脑外伤	试验组	咪达唑仑	负荷剂量0.06 mg/kg，维持剂量0.04～0.06 μg/(kg·h)	50	③④⑤
		对照组	右美托咪定	负荷剂量1.0 μg/kg，维持剂量0.2～1.0 μg/(kg·h)	50	

①机械通气时间；②ICU住院时间；③低血压发生率；④心动过缓发生率；⑤谵妄发生率；⑥呼吸机相关性肺炎发生率；⑦呼吸抑制发生率；COPD：慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease）；AECOPD：COPD急性发作（acute exacerbation of COPD）；ARDS：急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome）。

续表1

第一作者及发表年份	研究对象	组别	药物	给药剂量	样本量	结局指标
李宛霞 2013[21]	AECOPD	试验组	咪达唑仑	负荷剂量0.05 mg/kg,维持剂量0.03～0.20 mg/(kg·h)	30	②⑤⑥
		对照组	右美托咪定	负荷剂量0.5 μg/kg,维持剂量0.2～0.7 μg/(kg·h)	30	
李新兵 2017[22]	ICU需要使用机械通气者	试验组	咪达唑仑	负荷剂量0.06 mg/kg,维持剂量0.04～0.20 mg/(kg·h)	35	③④⑤
		对照组	右美托咪定	负荷剂量1 μg/kg,维持剂量0.2～0.7 μg/(kg·h)	35	
梁智 2021[23]	重症肺炎	试验组	咪达唑仑	负荷剂量0.05 mg/kg,维持剂量0.08～0.15 mg/(kg·h)	65	①
		对照组	丙泊酚	负荷剂量1.5 mg/kg,维持剂量0.3～0.4 mg/(kg·h)	65	
林影芯 2019[24]	神经外科重症患者	试验组	咪达唑仑	负荷剂量0.05 mg/kg,维持剂量0.02～0.08 mg/(kg·h)	60	③④⑤⑦
		对照组	右美托咪定	负荷剂量1 μg/kg,维持剂量0.2～0.7 μg/(kg·h)	60	
刘冰琪 2014[25]	COPD伴呼吸衰竭、重症哮喘、重症肺炎、重症急性胰腺炎、外伤所致呼吸衰竭、其他原因所致呼吸衰竭	试验组	咪达唑仑	负荷剂量0.06 mg/kg,维持剂量0.04～0.20 mg/(kg·h)	20	⑤
		对照组	右美托咪定	负荷剂量1 μg/kg,维持剂量0.2～0.7 μg/(kg·h)	20	
聂爱玲 2015[26]	AECOPD	试验组	咪达唑仑	负荷剂量0.05 mg/kg,维持剂量0.08～0.20 mg/(kg·h)	71	③④⑤⑦⑥
		对照组	右美托咪定	负荷剂量10 μg/kg,维持剂量0.3～0.8 μg/(kg·h)	75	
曲春雨 2017[27]	ICU需要使用机械通气者	试验组	咪达唑仑	负荷剂量3 mg,维持剂量0.05 mg/(kg·h)	40	①③④⑤
		对照组	右美托咪定	维持剂量0.4 μg/(kg·h)	40	
瞿昌晶 2019[28]	ARDS	试验组	咪达唑仑	负荷剂量0.06 mg/kg,维持剂量0.05～0.20 mg/(kg·h)	34	①③④
		对照组	丙泊酚	负荷剂量1 mg/kg,维持剂量1～5 mg/(kg·h)	34	
史君星 2019[29]	食管癌根治术后患者	试验组	咪达唑仑	负荷剂量0.04 mg/kg,维持剂量0.04～0.08 mg/(kg·h)	50	②⑤
		对照组	右美托咪定	负荷剂量0.6 μg/kg,维持剂量0.05～0.7 μg/(kg·h)	50	
田勇刚 2015[30]	ICU需要使用机械通气者	试验组	咪达唑仑	负荷剂量0.06 mg/kg,维持剂量0.4 mg/(kg·h)	29	③④⑤
		对照组	右美托咪定	负荷剂量0.5 μg/kg,维持剂量0.2 μg/(kg·h)	29	
万林骏 2011[31]	ICU行腹部、胸部、下肢及脊柱手术者	试验组	咪达唑仑	平均给药剂量0.06 mg/(kg·h)	98	③④⑤
		对照组	右美托咪定	平均给药剂量0.38 mg/(kg·h)	102	
吴萌 2018[32]	老年重症肺炎	试验组	咪达唑仑	2～100 μg/(kg·h)	30	②③④⑤
		对照组	右美托咪定	0.2～0.7 μg/(kg·h)	30	
徐兰娟 2018[33]	瓣膜疾病	试验组	咪达唑仑	负荷剂量0.06 mg/kg,维持剂量0.04 mg/(kg·h)	34	③④
		对照组	右美托咪定	负荷剂量0.5 μg/kg,维持剂量0.2 μg/(kg·h)	34	
阳书坤 2013[34]	COPD需要使用机械通气者	试验组	咪达唑仑	负荷剂量0.05 mg/kg,维持剂量0.06～0.20 mg/(kg·h)	34	③④⑤
		对照组	右美托咪定	负荷剂量1.0 μg/kg,维持剂量0.2～0.8 μg/(kg·h)	34	
张建功 2021[35]	重症肺炎、复合伤、胃肠肿瘤术后、ARDS、冠脉搭桥术后、开颅术后、脑卒中、AECOPD、食道肿瘤	试验组	咪达唑仑	负荷剂量0.03～0.05 mg/kg,维持剂量0.05 mg/(kg·h)	50	①③④⑤
		对照组	右美托咪定	负荷剂量0.5～1 μg/kg,维持剂量0.2～0.7 μg/(kg·h)	48	
钟盛华 2021[36]	ICU需要使用机械通气者	试验组	咪达唑仑	负荷剂量0.05 mg/kg,维持剂量0.03～0.10 mg/(kg·h)	45	③④⑤
		对照组	右美托咪定	负荷剂量1 μg/kg,维持剂量0.2 μg/(kg·h)	45	
钟志越 2012[37]	ICU需要使用机械通气者	试验组	咪达唑仑	负荷剂量0.05 mg/kg,维持剂量0.03～0.20 mg/(kg·h)	30	③④⑤
		对照组	右美托咪定	负荷剂量1 μg/kg,维持剂量0.2～0.7 μg/(kg·h)	30	

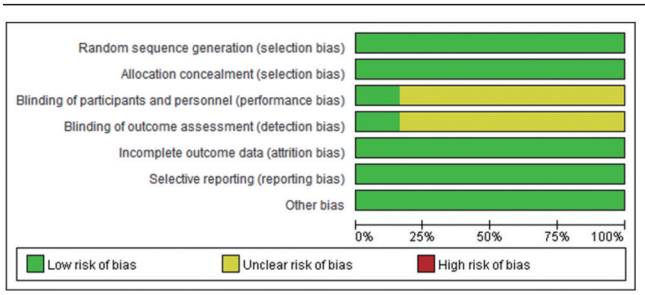


图2　所有纳入研究的偏倚风险图

2.3.3　低血压发生率

共有涉及2 359例患者的24篇文献报道了低血压[8—16,19—20,22,24,26—28,30—37]，对纳入文献进行异质性检验，结果$P<0.000\ 1$且$I^2=60\%$，存在一定异质性，选择随机效应模型分析。结果显示，两组患者低血压发生率比较差异无统计学意义[OR=0.69，95%CI(0.47，1.01)，$P=0.06$]，详见图6。

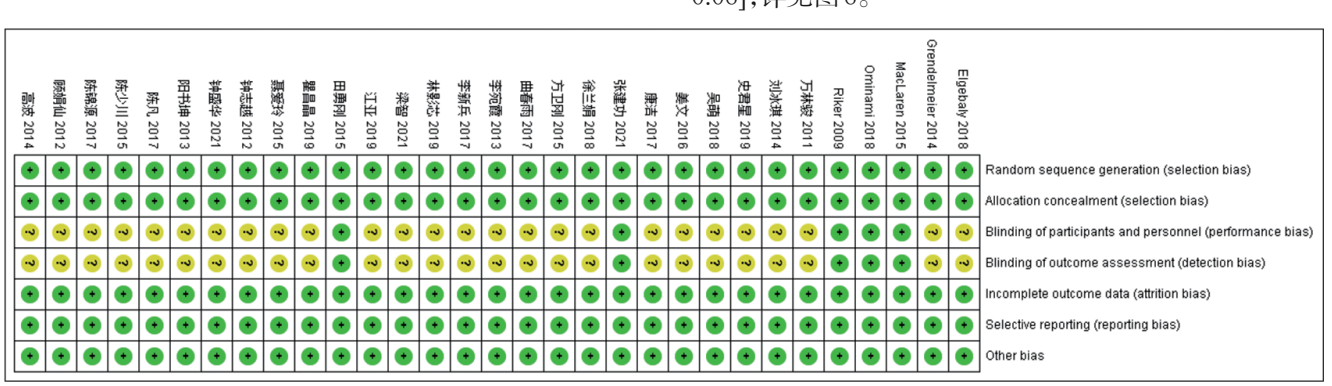


图3　所有纳入研究的偏倚风险总结图

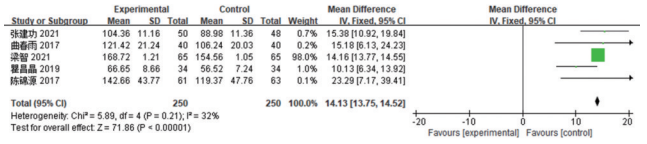


图4　两组药物对危重症患者机械通气时间影响的森林图

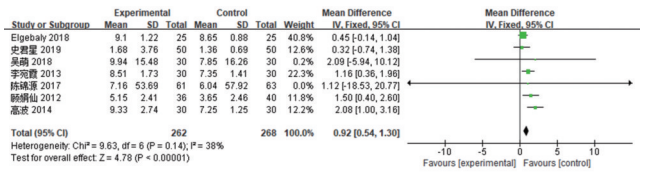


图5　两组药物对危重症患者ICU住院时间影响的森林图

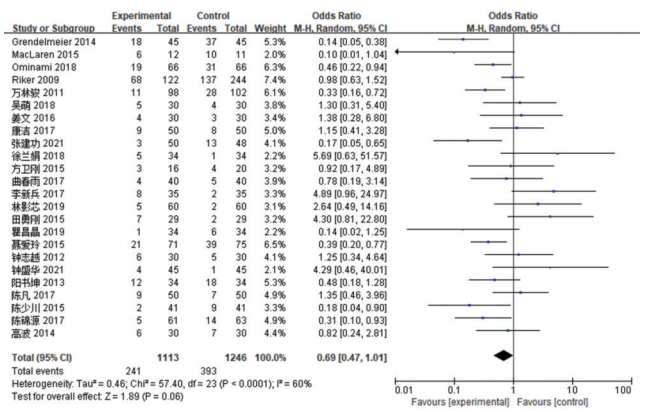


图6　两组药物对危重症患者低血压发生率影响的森林图

2.3.4　心动过缓发生率

共有涉及2 187例患者的22篇文献报道了心动过缓[9-13,15-16,19-20,22,24,26-28,30-37]，对纳入文献进行异质性检验，$P=0.003$且$I^2=52\%$，存在一定异质性，选择随机效应模型分析。结果显示，试验组心动过缓的发生率比对照组低，差异有统计学意义[OR=0.60，95%CI(0.41，0.90)，$P=0.01$]，详见图7。

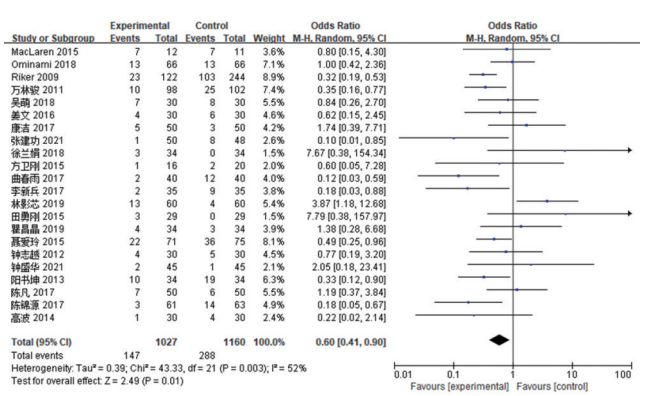


图7　两组对危重症患者心动过缓发生率影响的森林图

2.3.5　谵妄发生率

共有涉及2 289例患者的25篇文献报道了谵妄[9,11-22,24-27,29-32,34-37]，对纳入文献进行异质性检验，结果$P=0.03$且$I^2=38\%$，存在一定异质性，选择随机效应模型分析。结果显示，试验组谵妄的发生率比对照组高，差异有统计学意义[OR=3.88，95%CI(2.74，5.49)，$P<0.000\ 01$]，详见图8。

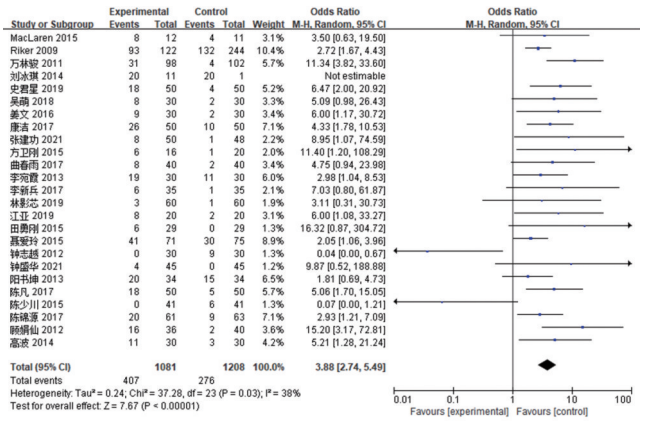


图8　两组药物对危重症患者谵妄发生率影响的森林图

2.3.6　呼吸机相关性肺炎发生率

共有涉及266例患者的3篇文献报道了呼吸机相关性肺炎[16,21,26]，对纳入文献进行异质性检验，结果$P=0.69$且$I^2=0$，选择固定效应模型分析。结果显示，试验组呼吸机相关性肺炎发生率比对照组高，差异有统计学意义[OR=2.32，95%CI（1.19，4.51），$P=0.01$]，详见图9。

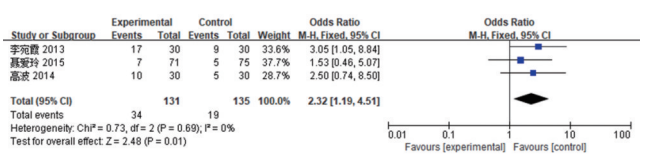


图9　两组药物对危重症患者呼吸机相关性肺炎发生率影响的森林图

2.3.7　呼吸抑制发生率

共有涉及334例患者的3篇文献报道了呼吸抑制发生率[24,26,34]，对纳入文献进行异质性检验，结果$P=0.86$且$I^2=0$，选择固定效应模型分析。结果显示，试验组呼吸抑制发生率比对照组高，差异有统计学意义[OR=5.70，95%CI(3.09，10.52)，$P<0.000\ 01$]，详见图10。

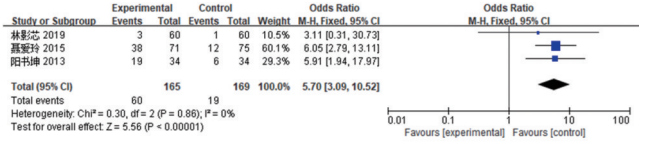


图10　两组药物对危重症患者呼吸抑制发生率影响的森林图

2.4　偏倚分析

以有异质性的低血压发生率为例，漏斗图显示文献分布较为均衡，暂不考虑发表偏倚，详见图11。

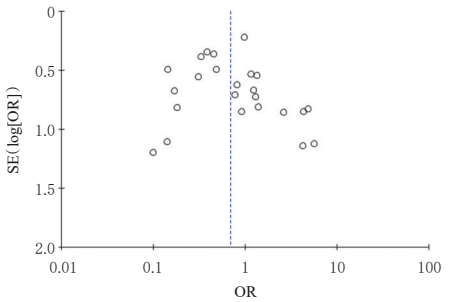


图11　两组药物对危重症患者低血压发生率影响的漏斗图

3　讨论

目前关于咪达唑仑与右美托咪定/丙泊酚在危重症患者镇静方面的优劣尚存在争议。本研究纳入31篇文献，总计2 765例患者，通过Meta分析探讨此两类药物在机械通气危重症患者镇静中的有效性和安全性。低血压、心动过缓、谵妄、呼吸机相关性肺炎与呼吸抑制是药物镇静中常见的并发症，其发生率体现了药物的安全性。而机械通气时间和ICU住院时间的延长将增加上述并发症发生的风险，因此也是评价药物有效性的重要指标。本研究结果显示，与右美托咪定/丙泊酚比较，咪达唑仑有增加机械通气时间和ICU住院时间、呼吸机相关性肺炎发生率、呼吸抑制发生率的风险。王妮等[38]研究发现，咪达唑仑组机械通气时间和ICU住院时间长于右美托咪定组和丙泊酚组，住院时间长于右美托咪定组。更长的机械通气时间与住院时间增大了肺部相关并发症的发病风险，一项比较苯二氮䓬类与非苯二氮䓬类药物对COPD机械通气患者的有效性和安全性研究发现，与非苯二氮䓬类药物比较，苯二氮䓬类药物可延长患者机械通气时间和停药后清醒时间，提高呼吸机相关性肺炎发生率[39]，与本课题组的研究结果较为一致。

在对谵妄不良反应的研究中，咪达唑仑组患者谵妄发生率较右美托咪定/丙泊酚组患者更高。相关研究发现，右美托咪定可改变脑脊液中去甲肾上腺素和乙酰胆碱水平[40]，提示谵妄的改善可能与右美托咪定对中枢神经系统的调节作用有关。虽然右美托咪定在减少机械通气天数和谵妄发生方面表现较好，但其发生心动过缓风险也最大[38]。2020年的Meta分析认为，右美托咪定在安全性和有效性方面明显优于咪达唑仑，是临床上较为理想的镇静药物，但要加强用药期间发生心动过缓的不良反应监测[39]。本研究发现咪达唑仑作为苯二氮䓬类药物，其低血压和心动过缓发生率均明显低于右美托咪定/丙泊酚，说明其对心血管影响更小，具有较好的安全性。

本研究的优势在于具有严格的纳入和排除标准，以及全面的检索策略，使得研究的可信度和普适性较高。然而，本研究也存在一定局限性，如研究间存在一定异质性、右美托咪定/丙泊酚组因丙泊酚文献过少未做亚组分析等，这些因素可能影响了结果的准确性。

综上所述，与右美托咪定/丙泊酚类药物比较，咪达唑仑在有效性方面增加了患者的机械通气时间和ICU住院时间，在安全性方面增加了谵妄、肺部并发症的发生风险，但对心血管的影响更小。因此，在实际临床应用中，应根据患者的具体情况和病情选择合适的镇静药物。

参考文献

[1] STOLLINGS J L, BALAS M C, CHANQUES G. Evolution of sedation management in the intensive care unit: ICU[J]. Intensive Care Med, 2022, 48(11): 1625-1628.

[2] NG E, TADDIO A, OHLSSON A. Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 1(1): CD002052.

[3] 杨吉军，谢礼，桂培根，等. 不同剂量右美托咪定经鼻给药对老年剖腹探查患者术后活跃型谵妄控制的临床研究[J]. 中南医学科学杂志，2019，47(2)：139-142.
YANG J J, XIE L, GUI P G, et al. Clinical study of postoperative active sputum control in elderly patients undergoing laparotomy by different doses of dexmedetomidine [J]. Med Sci J Cent South China, 2019, 47(2): 139-142.

[4] 张辉，邵东华，吴进，等. 右美托咪定对全麻麻醉深度和术后咽喉痛的影响[J]. 江苏大学学报(医学版)，2015，25(5)：412-415.
ZHANG H, SHAO D H, WU J, et al. Effects of dexmedetomidine on depth of anesthesia and sore throat after general anesthesia[J]. J Jiangsu Univ Med Ed, 2015, 25(5): 412-415.

[5] ODDO M, CRIPPA I A, MEHTA S, et al. Optimizing sedation in patients with acute brain injury[J]. Crit Care, 2016, 20(1): 128.

[6] HIGGINS J P, ALTMAN D G, GØTZSCHE P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2011, 343: d5928.

[7] ELGEBALY A S, SABRY M. Sedation effects by dexmedetomidine versus propofol in decreasing duration of mechanical ventilation after open heart surgery[J]. Ann Card Anaesth, 2018, 21: 235-242.

[8] GRENDELMEIER P, TAMM M, JAHN K, et al. Propofol versus midazolam in medical thoracoscopy: a randomized, noninferiority trial[J]. Respiration, 2014, 88(2): 126-136.

[9] MACLAREN R, PRESLASKI C R, MUELLER S W, et al. A randomized, double-blind pilot study of dexmedetomidine versus midazolam for intensive care unit sedation: patient recall of their experiences and short-term psychological outcomes[J]. J Intensive Care Med, 2015, 30(3): 167-175.

[10] OMINAMI M, NAGAMI Y, SHIBA M, et al. Comparison of propofol with midazolam in endoscopic submucosal dissection for esophageal squamous cell carcinoma: a ran-

domized controlled trial[J]. J Gastroenterol, 2018, 53(3): 397-406.

[11] RIKER R R, SHEHABI Y, BOKESCH P M, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial[J]. JAMA, 2009, 301(5): 489-499.

[12] 陈凡,张汉业,胡敏锋,等. 观察右美托咪啶在ICU镇静治疗的效果及安全性[J]. 中国医药科学,2017,7(5):105-107.
CHEN F, ZHANG H Y, HU M F, et al. Efficacy and safety of dexmedetomidine in ICU sedation[J]. China Med Pharm, 2017, 7(5): 105-107.

[13] 陈锦源,赵子贤,李娟红,等. 右美托咪定对有创机械通气患者的镇静作用[J]. 分子影像学杂志,2017,40(3):315-318,322.
CHEN J Y, ZHAO Z X, LI J H, et al. Effect of dexmedetomidine on patients with invasive mechanical ventilation [J]. J Mol Imag, 2017, 40(3): 315-318, 322.

[14] 陈少川,王秋艳,陈亚红. 咪达唑仑对AECOPD患者机械通气引发谵妄症状预防效果研究[J]. 西部医学,2015,27(1):20-22,26.
CHEN S C, WANG Q Y, CHEN Y H. The efficacy of midazolam for prevention of delirium in patients with AECOPD lead to mechanical ventilation[J]. Med J West China, 2015, 27(1): 20-22, 26.

[15] 方卫刚. 右美托咪定对AECOPD机械通气患者镇静的临床观察[J]. 临床急诊杂志,2015,16(1):24-25.
FANG W G. Clinical observation of dexmedetomidine in the sedation of AECOPD patients treated with mechanical ventilation[J]. J Clin Emerg, 2015, 16(1): 24-25.

[16] 高波,盛鹰,王静恩. 右美托咪定在慢性阻塞性肺疾病急性发作患者机械通气镇静中的疗效分析[J]. 临床急诊杂志,2014,15(2):97-100.
GAO B, SHENG Y, WANG J E. Sedtive effects of dexmedetomidine on patients of AECOPD with mechanical ventilation of in intensive care unit[J]. J Clin Emerg, 2014, 15(2): 97-100.

[17] 顾娟仙. 张琴华. 右美托咪定对ICU机械通气患者谵妄的影响[J]. 浙江医学,2012,34:1077-1079.
GU J X, ZHANG Q H. The effect of dexmedetomidine on delirium in ICU mechanically ventilated patients[J]. Zhejiang Med, 2012, 34: 1077-1079.

[18] 江亚. 右美托咪定早期目标镇静在多发伤机械通气中的镇静镇痛效果研究[J]. 中国全科医学,2019,22(增刊1):95-97.
JIANG Y. Study on the sedative and analgesic effects of early target sedation with dexmedetomidine in multiple injury mechanical ventilation[J]. Chin Gen Pract, 2019, 22(Suppl 1): 95-97.

[19] 姜文,陈涛. 右美托咪啶用于慢性阻塞性肺疾病患者机械通气时镇静效果分析[J]. 国际呼吸杂志,2016,36(16):1228-1230.
JIANG W, CHEN T. A analysis of efficacy of sedation with dexmedetomidine in patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing mechanical ventilation [J]. Int J Respir, 2016, 36(16): 1228-1230.

[20] 康洁,王航,杭轶. 右美托咪定和咪达唑仑对脑外伤患者术后谵妄的临床影响比较[J]. 中外医学研究,2017,15(8):14-15.
KANG J, WANG H, HANG Y. Comparative analysis of the influence of postoperative delirium mediated by dexmedetomidine and midazolam in serious traumatic brain injury patients[J]. Chin Foreign Med Res, 2017, 15(8): 14-15.

[21] 李宛霞,陶少宇. 右美托咪定对慢性阻塞性肺疾病急性加重期的镇静效果[J]. 广东医学,2013,34(3):459-460.
LI W X, TAO S Y. Sedative effect of dexmedetomidine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Guangdong Med J, 2013, 34(3): 459-460.

[22] 李新兵,王春风. 右美托咪定应用在ICU机械通气集束化治疗中的效果分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2017,5(14):36-37.
LI X B, WANG C F. Effect analysis of dexmedetomidine in intensive care unit with mechanical ventilation[J]. Cardiovasc Dis J Integr Tradit Chin West Med, 2017, 5(14): 36-37.

[23] 梁智. 丙泊酚与咪达唑仑在重症肺炎患者有创机械通气中的镇静效果比较[J]. 临床合理用药杂志,2021,14(10):22-24.
LIANG Z. Comparison of the sedative effects between propofol and midazolam in invasive mechanical ventilation of patients with severe pneumonia[J]. Chin J Clin Ration Drug Use, 2021, 14(10): 22-24.

[24] 林影芯,张卫星,王昕欣,等. 咪达唑仑与右美托咪啶用于神经外科重症机械通气患者镇静镇痛的临床对比分析[J]. 中国医学创新,2019,16(17):59-63.
LIN Y X, ZHANG W X, WANG X X, et al. Clinical comparative analysis of midazolam and dexmedetomidine for sedation and analgesia in patients with severe mechanical ventilation in neurosurgery[J]. Med Innov China, 2019, 16(17): 59-63.

[25] 刘冰琪,肖敏,万勇. ICU患者应用右美托咪啶与咪达唑仑镇静后谵妄发生率的比较[J]. 实用医院临床杂志,2014,11(4):223-224.
LIU B Q, XIAO M, WAN Y. Comparison of delirium incidence rate between dexmedetomidine and midazolam in ICU patients[J]. Pract J Clin Med, 2014, 11(4): 223-224.

[26] 聂爱玲. 急性加重期COPD患者机械通气治疗中右美托咪定的镇静效果观察[J]. 山东医药,2015,55(15):79-81.
NIE A L. Observation on sedative effect of dexmedetomidine in mechanical ventilation treatment of COPD patients in acute exacerbation[J]. Shandong Med J, 2015, 55(15): 79-81.

[27] 曲春雨. 右美托咪定在机械通气治疗中的临床应用分析[J]. 北方药学,2017,14(7):191.
QU C Y. Clinical application of dexmedetomidine in mechanical ventilation treatment[J]. J N Pharm, 2017, 14(7):191.

[28] 瞿昌晶,郭旋,朱锋,等. 对比咪达唑仑与丙泊酚复合瑞芬太尼对急性呼吸窘迫综合征患者镇静、镇痛的效果[J]. 世界临床药物,2019,40(10):707-711.
QU C J, GUO X, ZHU F, et al. A comparative study of sedative and analgesic effects of midazolam with propofol combined with remifentanil in patients with acute respiratory distress syndrome[J]. World Clin Drugs, 2019, 40(10):707-711.

[29] 史君星,刘杰,邓毛. 右美托咪定对食管癌患者术后谵妄的影响及其作用机制的研究[J]. 湖北医药学院学报,2019,38(6):572-575.
SHI J X, LIU J, DENG M. Effect of dexmedetomidine on postoperative delirium in patients with esophageal cancer and its mechanism[J]. J Hubei Univ Med, 2019, 38(6):572-575.

[30] 田勇刚,乔鲁军,宋秀梅. 右美托咪定对重症监护病房机械通气患者的临床疗效[J]. 中国临床药理学杂志,2015,31(21):2096-2098.
TIAN Y G, QIAO L J, SONG X M. Clinical effect of dexmedetomidine in mechanically ventilated patients in intensive care unit[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2015, 31(21):2096-2098.

[31] 万林骏,黄青青,岳锦熙,等. 右美托咪啶与咪达唑仑用于外科重症监护病房术后机械通气患者镇静的比较研究[J]. 中国危重病急救医学,2011,23(9):543-546.
WAN L J, HUANG Q Q, YUE J X, et al. Comparison of sedative effect of dexmedetomidine and midazolam for post-operative patients undergoing mechanical ventilation in surgical intensive care unit[J]. Chin Crit Care Med, 2011,23(9):543-546.

[32] 吴萌,王平. 右美托咪定在老年重症肺炎有创机械通气患者镇静中的应用效果[J]. 广西医学,2018,40(22):2657-2659.
WU M, WANG P. Efficacy of dexmedetomidine applied to sedation in elderly patients with severe pneumonia undergoing invasive mechanical ventilation[J]. Guangxi Med J,2018,40(22):2657-2659.

[33] 徐兰娟,李保林,杨彩浮,等. 右美托咪定和咪达唑仑对ICU老年患者机械通气的镇静效果研究[J]. 中国现代医学杂志,2018,28(5):97-102.
XU L J, LI B L, YANG C F, et al. Sedative efficiency of dexmedetomidine or midazolam on mechanical ventilation with BIS in elder patients in ICU[J]. China J Mod Med,2018,28(5):97-102.

[34] 阳书坤,谢江霞,霍开秀,等. 右美托咪啶与咪达唑仑对慢性阻塞性肺疾病急性加重期机械通气患者镇静的比较研究[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2013,12(5):481-484.
YANG S K, XIE J X, HUO K X, et al. Dexmedetomidine versus midazolam for sedation of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease underwent mechanical ventilation[J]. Chin J Respir Crit Care Med, 2013,12(5):481-484.

[35] 张建功,马永昌,赵胜雷,等. 机械通气患者右美托咪定和咪达唑仑两种镇静方法的疗效[J]. 药品评价,2021,18(7):421-424.
ZHANG J G, MA Y C, ZHAO S L, et al. Efficacy of dexmedetomidine and midazolam in sedation of patients with mechanical ventilation[J]. Drug Eval, 2021, 18(7):421-424.

[36] 钟盛华,鄢志磊,吴乐峰,等. 右美托咪定与咪达唑仑在机械通气重症患者镇静中的效果比较[J]. 中国现代医生,2021,59(25):35-38.
ZHONG S H, YAN Z L, WU L F, et al. Comparison of the effects of dexmedetomidine and midazolam in the sedation of severely ill patients with mechanical ventilation[J]. China Mod Dr,2021,59(25):35-38.

[37] 钟志越,闵思庆,张琳,等. 右美托咪定和咪达唑仑用于机械通气患者镇静效果的比较[J]. 中华麻醉学杂志,2012,32:1119-1121.
ZHONG Z Y, MIN S Q, ZHANG L, et al. Comparison of sedative effects between dexmedetomidine and midazolam in mechanically ventilated patients[J]. Chin J Anesth, 2012,32:1119-1121.

[38] 王妮,龚勋,谭柏栋,等. 右美托咪定、咪达唑仑和丙泊酚在ICU机械通气患者镇静治疗中的有效性和安全性:基于贝叶斯的网状Meta分析[J]. 巴楚医学,2021,4(1):69-80.
WANG N, GONG X, TAN B D, et al. Efficacy and safety of sedation therapy among dexmedetomidine, midazolam and propofol in patients with mechanical ventilation in ICU: a network meta-analysis based on Bayesian[J]. Bachu Med J,2021,4(1):69-80.

[39] 卿琪,罗燕,严山珊,等. 苯二氮䓬类与非苯二氮䓬类对慢性阻塞性肺疾病机械通气患者镇静的有效性和安全性的Meta分析[J]. 国际呼吸杂志,2016,36(5):331-337.
QING Q, LUO Y, YAN S S, et al. The efficacy and safety of sedation with benzodiazepines and non-benzodiazepines on COPD with mechanical ventilation: a meta analysis[J]. Int J Respir,2016,36(5):331-337.

[40] KLIMSCHA W, TONG C, EISENACH J C. Intrathecal alpha 2-adrenergic agonists stimulate acetylcholine and norepinephrine release from the spinal cord dorsal horn in sheep: an *in vivo* microdialysis study[J]. Anesthesiology, 1997,87(1):110-116.

(收稿日期:2023-06-13 修回日期:2023-11-06)
(编辑:刘明伟)