

• 临床研究 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.09.018

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250710.1220.002\(2025-07-10\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250710.1220.002(2025-07-10))

昂丹司琼对 ICU 患者谵妄发生风险的影响*

赵睿¹, 成黎明¹, 卫芋君², 霍戩³, 胡安民³, 陈伟涛^{4△}

(1. 昆明市儿童医院麻醉科, 昆明 650034; 2. 昆明医科大学第二附属医院精神科, 昆明 650032; 3. 深圳华盟智算科技有限公司波士顿智能医学研究中心, 美国波士顿 02110; 4. 中山市中医院麻醉科, 广东中山 528400)

[摘要] **目的** 探讨 ICU 患者谵妄评估前 24 h 内使用昂丹司琼对谵妄发生风险的影响。**方法** 所有数据来自重症监护医学信息数据库(MIMIC)-Ⅲ、MIMIC-Ⅳ和 eICU 合作研究数据库, 研究对象为首次进入 ICU 接受治疗且存在谵妄评估记录的患者, 研究变量为谵妄评估前 24 h 内是否使用昂丹司琼, 以患者进入 ICU 后是否发生谵妄为主要观察指标, 以患者是否住院死亡或出院回家作为次要观察指标。倾向性评分匹配消除混杂因素, 采用逐步 logistic 回归和最邻近匹配法分析影响因素。**结果** 存在谵妄评估记录的患者共 78 364 例, 其中评估结果为阳性的患者有 22 158 例。将谵妄评估前 24 h 内使用昂丹司琼的 294 例患者作为昂丹司琼组, 未使用昂丹司琼的 78 070 例患者作为对照组。倾向性评分匹配矫正了两组间大部分协变量。多因素 logistic 回归分析结果显示, 使用昂丹司琼是谵妄发生的保护因素($OR=0.72, 95\%CI: 0.53\sim0.96$), 最邻近匹配法分析结果亦支持这一关联($OR=0.48, 95\%CI: 0.31\sim0.76$); 而使用昂丹司琼对重症患者住院死亡或出院回家的结局无影响($P>0.05$)。**结论** 昂丹司琼可能是预防或治疗危重患者谵妄的有效药物。

[关键词] 昂丹司琼; 谵妄; 危重症; 大数据; 倾向性评分匹配**[中图法分类号]** R969**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2025)09-2103-04

Impact of ondansetron on risk of delirium occurrence in ICU patients*

ZHAO Rui¹, CHENG Liming¹, WEI Yujun², HUO Jian³, HU Anmin³, CHEN Weitao^{4△}

(1. Department of Anesthesiology, Kunming Municipal Children's Hospital, Kunming, Yunnan 650034, China; 2. Department of Psychiatry, Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650032, China; 3. Boston Intelligent Medical Research Center, Shenzhen United Scheme Technology Co., Ltd, Boston, Massachusetts 02110, United States; 4. Department of Anesthesiology, Zhongshan Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhongshan, Guangdong 528400, China)

[Abstract] **Objective** To explore the impact of ondansetron's use within 24 h before delirium assessment in ICU patients on the risk of delirium occurrence. **Methods** All data were derived from the Critical Care Medical Information Database (MIMIC)-Ⅲ, MIMIC-Ⅳ and the eICU Collaborative Research Database. The research subjects were the patients who were admitted to ICU for treatment for the first time and had records of delirium assessment. The research variable was whether ondansetron was used within 24 h before delirium assessment. The main observation indicator was whether delirium occurred after the patient entering to ICU, and whether the patient died during hospitalization or was discharged and returned home was taken as the secondary observation indicator. The propensity score matching eliminated confounding factors, and the stepwise logistic regression and nearest neighbor matching were used to analyze the influencing factors. **Results** A total of 78 364 patients had the delirium assessment records, among them 22 158 patients had the positive assessment results. A total of 294 patients who used ondansetron within 24 h before delirium assessment were taken as the ondansetron group, and 78 070 patients who did not use ondansetron were taken as the control group. Propensity score matching corrected most of the covariates between the two groups. The results of multivariate logistic regression analysis showed that the use of ondansetron was a protective factor for the delirium occurrence ($OR=0.72, 95\%CI: 0.53-0.96$), and the results of nearest neighbor matching analysis also supported this association ($OR=0.48, 95\%CI: 0.31-0.76$). However, the use of ondansetron had no effect on

* 基金项目: 广东省卫生健康委员会医学科研基金项目(A2021058); 广东省临床用药研究基金项目(2022MZ12)。△ 通信作者, E-mail: 540138690@qq.com。

the outcome of in-hospital death or discharge home for critically ill patients ($P>0.05$). **Conclusion** Ondansetron may be an effective drug for the prevention or treatment of delirium in critically ill patients.

[Key words] ondansetron; delirium; critical illness; big data; propensity score matching

谵妄被定义为与意识水平改变或思维过程紊乱相关的认知波动和注意力不集中的急性发作^[1]。ICU 患者的谵妄发生率可达 32.5%^[2]。谵妄可导致机械通气时间延长、ICU 停留时间延长、医疗费用增加、出院后日常生活能力下降、预后不良^[3-5]，早期准确识别和纠正谵妄的可逆原因尤为重要^[6-9]。观察性研究显示谵妄患者的血清素水平较健康者更高^[10]，谵妄是血清素综合征的主要表现这一观点进一步得到了支持。昂丹司琼可特异性拮抗 5-羟色胺受体 3[5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 3, 5-HT3]，通常用于术后恶心呕吐，在心脏手术后谵妄的治疗中具有积极作用^[11]。因此，本研究假设 ICU 患者使用昂丹司琼对谵妄发生可能存在影响，试图通过结构化的大数据验证昂丹司琼与 ICU 患者谵妄的关系，并验证昂丹司琼是否影响 ICU 患者的预后，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

所有数据来自重症监护医学信息数据库(medical information mart for intensive care, MIMIC)-Ⅲ、MIMIC-Ⅳ和 eICU 合作研究数据库^[12-14]。纳入标准：(1)首次进入 ICU 接受治疗的患者；(2)患者数据中存在谵妄评估记录，对于存在评估结果阳性的患者，纳入其首次评估结果为阳性的记录；对于评估结果全部为阴性的患者，纳入其首次评估记录。对于 MIMIC-Ⅲ和 MIMIC-Ⅳ数据，通过重症监护病房意识障碍评估法(comparison of the confusion assessment method for the intensive care unit, CAM-ICU)评估谵妄；对于 eICU 数据，谵妄记录存在于 ICD 诊断编号或护士记录中。排除标准：记录缺失值>5%参数的患者。本研究已获得数据库使用授权，原始数据收集已获得当地机构审查委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

本研究中所有数据通过结构化查询语言(structured query language, SQL)提取，提取内容包括患者性别、年龄、首日急性生理学及慢性健康状况评分系

统Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ, APACHE Ⅱ)评分、心率、平均动脉压、呼吸频率、脉搏氧、体温、WBC、PLT、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、白蛋白、尿素氮、血肌酐、ICU 停留时间、住院时间。

1.2.2 观察指标

主要观察指标为患者进入 ICU 后是否发生谵妄；次要观察指标为患者是否住院死亡或出院回家。

1.3 统计学处理

采用 R4.4.0 软件进行数据分析，计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示，比较采用秩和检验；计数资料以例数或百分比表示，比较采用 χ^2 检验；逐步 logistic 回归和最近邻匹配法分析危险因素，存在缺失值的特征变量通过随机森林多重插补算法依次进行建模插补^[15]；倾向性评分匹配消除混杂因素，按照 1:1 匹配，选择卡钳值为 0.01^[16]，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 数据清洗与筛选

存在谵妄评估记录的患者共 78 364 例，其中评估结果为阳性的患者有 22 158 例。将谵妄评估前 24 h 内使用昂丹司琼的 294 例患者作为昂丹司琼组，未使用昂丹司琼的 78 070 例患者作为对照组。

2.2 倾向性评分匹配

倾向性评分匹配前，两组年龄、平均动脉压、脉搏氧、WBC、PLT、APTT、INR、白蛋白、尿素氮、血肌酐、ICU 停留时间、住院时间比较，差异有统计学意义($P<0.05$)；倾向性评分匹配后，两组仅脉搏氧、体温、WBC、PLT、APTT、住院时间比较，差异有统计学意义($P<0.05$)，大部分协变量较匹配前得到了矫正，见表 1。

2.3 影响因素分析

多因素 logistic 回归分析和最邻近匹配法分析结果显示，使用昂丹司琼是 ICU 患者谵妄发生的保护因素($P<0.05$)，而使用昂丹司琼对 ICU 患者住院死亡或出院回家的结局无影响($P>0.05$)，见表 2。

表 1 两组一般资料比较

项目	倾向性评分匹配前			倾向性评分匹配后		
	对照组 (n=78 070)	昂丹司琼组 (n=294)	P	对照组 (n=292)	昂丹司琼组 (n=292)	P
男/女(n/n)	42 508/35 562	157/137	0.763	153/139	157/135	0.804
年龄[n(%)]			0.003			0.598
18~<46 岁	10 485(13.4)	42(14.3)		43(14.7)	41(14.0)	
46~<66 岁	27 421(35.1)	96(32.7)		93(31.8)	96(32.9)	

续表 1 两组一般资料比较

项目	倾向性评分匹配前			倾向性评分匹配后		
	对照组 (<i>n</i> =78 070)	昂丹司琼组 (<i>n</i> =294)	<i>P</i>	对照组 (<i>n</i> =292)	昂丹司琼组 (<i>n</i> =292)	<i>P</i>
66~<81 岁	25 777(33.0)	122(41.5)		113(38.7)	121(41.4)	
81~89 岁	10 771(13.8)	29(9.8)		32(11.0)	29(9.9)	
>89 岁	3 616(4.7)	5(1.7)		11(3.8)	5(1.8)	
首日 APACHEII 评分 [<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃),分]	39(28,53)	35(28,51)	0.773	35(27,48)	35(28,51)	0.122
心率[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃),次/min]	85(75,97)	83(73,94)	0.083	82(75,95)	83(73,94)	0.768
平均动脉压[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃), mmHg]	85(75,93)	78(72,88)	<0.001	78(71,88)	78(72,88)	0.791
呼吸频率[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃),次/ min]	19(16,22)	19(15,22)	0.980	18(16,22)	19(15,22)	0.458
脉搏氧[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃),%]	97(96,99)	97(95,98)	0.001	97(96,99)	97(95,98)	<0.001
体温[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃),℃]	36.8(36.6,37.1)	36.9(36.6,37.1)	0.396	36.9(36.7,37.2)	36.9(36.6,37.1)	0.009
WBC[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃),×10 ⁹ /L]	11.3(8.6,13.8)	12.8(10.4,17.1)	<0.001	11.7(9.2,14.8)	12.8(10.5,17.2)	0.008
PLT[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃),×10 ⁹ /L]	219(158,253)	169(135,230)	<0.001	190(144,241)	169(135,231)	0.012
APTT[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃),s]	34(29,39)	28(25,33)	<0.001	31(27,37)	28(25,33)	0.006
INR[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)]	1.3(1.2,1.6)	1.2(1.2,1.4)	0.002	1.3(1.2,1.5)	1.2(1.2,1.4)	0.247
白蛋白[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃),g/dL]	3.3(3.0,3.5)	3.4(3.2,3.7)	<0.001	3.4(3.2,3.7)	3.4(3.2,3.7)	0.180
尿素氮[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃),mg/dL]	20.1(15.0,29.0)	16.0(12.0,22.0)	<0.001	16.7(12.0,23.1)	16.0(12.0,22.2)	0.947
血肌酐[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃),mg/dL]	1.1(0.8,1.4)	0.9(0.7,1.2)	0.034	0.9(0.7,1.3)	0.9(0.7,1.2)	0.389
ICU 停留时间[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃), h]	73(14,535)	1 002(597,1 399)	<0.001	565(83,1 185)	1 002(596,1 400)	0.113
住院时间[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃),h]	292(73,1 657)	1 924(1 200,4 900)	0.032	1 421(403,4 092)	1 924(1 202,4 902)	0.038

表 2 影响因素分析

项目	单因素 logistic 分析		多因素 logistic 分析		最邻近匹配法	
	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
谵妄	0.82(0.63~1.06)	0.15	0.72(0.53~0.96)	0.03	0.48(0.31~0.76)	<0.01
住院死亡	0.94(0.60~1.40)	0.77	0.94(0.57~1.49)	0.80	1.56(0.71~3.52)	0.27
出院回家	1.01(0.80~1.26)	0.96	0.93(0.72~1.19)	0.54	1.13(0.78~1.63)	0.51

3 讨 论

既往两项多中心研究结果显示,患有惊恐障碍和社交恐惧症的患者可以从长期口服昂丹司琼的治疗中获益^[17-18]。昂丹司琼因其抗精神病作用而被用于治疗精神分裂症,并因其抗焦虑作用而被用于治疗社交恐惧症^[19]。这些研究表明,昂丹司琼可能有助于治疗焦虑症和惊恐障碍,而不会产生严重不良反应。KAMAL 等^[20]研究证实,使用昂丹司琼后,冠状动脉手术患者在 ICU 中的谵妄评分更低。此外 HAQUE 等^[21]研究分析了有关心脏术后和创伤的患者,结果发现昂丹司琼能有效降低术后谵妄发生率,这与本研究结果一致。

谵妄的主要病理生理学机制为神经递质假说,该

假说指出大脑中氧化代谢的减少会导致各种神经递质系统的异常,其中原因可能与胆碱能缺乏、多巴胺能过剩及血清素异常相关^[21-22]。迄今为止,大多数预防或治疗谵妄的研究都集中在多巴胺能系统上,而抗精神病药物(阻止多巴胺过量的影响)降低了谵妄的发生风险^[22]。但抗精神病药物存在锥体外系不良反应,而昂丹司琼则不会引起这些不良反应,因此,在预防或治疗谵妄方面可能是抗精神病药物的有效替代品,并可作为抗精神病药物的保护剂。

胆碱能和血清素系统之间的这种相互作用为本课题组提供了理论基础^[23]。作为竞争性血清素 5-HT3 受体拮抗剂,昂丹司琼通过阻止 5-HT3 的激活从而减缓患者的恶心呕吐,这可能同时减轻了异常的

血清素对神经系统的影响,进而降低了谵妄的发生率。另有研究指出,5-HT₃受体与胆碱能神经系统相关联从而影响认知功能,抑制 5-HT₃能够提高乙酰胆碱水平^[24],这可能也是昂丹司琼减少谵妄发生的原因之一。对于 ICU 患者,有研究指出,其脑内神经网络连接受损,大脑不同区域之间功能连接中断,昂丹司琼通过稳定 5-HT₃信号,可能有助于恢复丘脑-皮层等通路的正常连通以减少谵妄发生^[25]。

综上所述,ICU 患者使用昂丹司琼后可能降低谵妄发生的风险。本研究也存在不足之处:(1)尽管采用倾向性评分匹配来控制 ICU 患者的混杂因素,但偏差可能仍然存在。(2)使用昂丹司琼的患者仅占总体评估患者的一小部分,统计分析的亚群可能存在潜在的选择偏倚,因此这一结论可能不适用于所有的 ICU 患者。(3)本研究未进行昂丹司琼与其他药物在降低谵妄风险的进一步比较,当前也不提倡首选昂丹司琼预防 ICU 患者的谵妄发生。

参考文献

- [1] LIU S B, WU H Y, DUAN M L, et al. Delirium in the ICU: how much do we know? A narrative review [J]. *Ann Med*, 2024, 56 (1): 2405072.
- [2] EREL S, MACIT AYDIN E, NAZLIEL B, et al. Evaluation of delirium risk factors in intensive care patients[J]. *Turk J Anaesthesiol Reanim*, 2024, 52(6): 213-222.
- [3] HOOGMA D F, MILISEN K, REX S, et al. Postoperative delirium: identifying the patient at risk and altering the course: a narrative review[J]. *Eur J Anaesthesiol Intensive Care*, 2023, 2(3): e0022.
- [4] SAKUSIC A, RABINSTEIN A A. ICU delirium[J]. *Neurol Clin*, 2025, 43(1): 1-13.
- [5] XIAO M Z, LIU C X, ZHOU L G, et al. Postoperative delirium, neuroinflammation, and influencing factors of postoperative delirium: a review[J]. *Medicine*, 2023, 102(8): e32991.
- [6] MIRANDA F, GONZALEZ F, PLANA M N, et al. Confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) for the diagnosis of delirium in adults in critical care settings[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, 11 (11): CD013126.
- [7] OTHMAN S M A, AZIZ M A A, SRIWAYYA-PRAM C, et al. Systematic literature review on early detection of postoperative delirium in adult patients after cardiac surgery[J]. *J Cardio-thorac Surg*, 2024, 19(1): 678.
- [8] TUOMISTO A, KENNEDY P. Improving the recognition and assessment of ICU delirium [J]. *J Contin Educ Nurs*, 2024, 55 (11): 530-534.
- [9] LU Z, WANG X, WANG J, et al. The intersection of delirium and long-term cognition in older adults: the critical role of delirium prevention[J]. *J Neurol*, 2025, 272(6): 381.
- [10] SCHWAB H, SINES B, MORETON E, et al. The association between selective serotonin reuptake inhibitors and the incidence of delirium in critically ill patients: a systematic review[J]. *Crit Care Explor*, 2025, 7(2): e1217.
- [11] SHIN H J, YOON J, NA H S. 5-HT₃ receptor antagonists decrease the prevalence of postoperative delirium in older patients undergoing orthopedic lower limb surgery [J]. *Perioper Med*, 2021, 10(1): 51.
- [12] JOHNSON A E W, POLLARD T J, SHEN L, et al. MIMIC-III, a freely accessible critical care database[J]. *Sci Data*, 2016, 3: 160035.
- [13] JOHNSON A E W, BULGARELLI L, SHEN L, et al. MIMIC-IV, a freely accessible electronic health record dataset[J]. *Sci Data*, 2023, 10(1): 1.
- [14] POLLARD T J, JOHNSON A E W, RAFFA J D, et al. The eICU collaborative research database, a freely available multi-center database for critical care research[J]. *Sci Data*, 2018, 5: 180178.
- [15] TANG F, ISHWARAN H. Random forest missing data algorithms[J]. *Stat Anal Data Min*, 2017, 10 (6): 363-377.
- [16] HU A M, ZHONG X X, LI Z, et al. Comparative effectiveness of midazolam, propofol, and dexmedetomidine in patients with or at risk for acute respiratory distress syndrome: a propensity score-matched cohort study[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 614465.
- [17] PLAZNIK A, STEFANSKI R, JESSA M, et al. Central serotonergic system and mechanism of anxiolytic action[J]. *Acta Physiol Hung*, 1996, 84(4): 449-451.
- [18] KHAN K I, AL SHOULI R, ALLAKKY A, et al. Safety and efficacy of ondansetron and simvastatin as potential adjunctive treatment for patients with schizophrenia: a systematic review of randomized controlled trials [J]. *Cureus*, 2023, 15(6): e40474.