

瑞马唑仑与右美托咪定、咪达唑仑、丙泊酚在非全身麻醉辅助镇静中的对比分析研究进展

蔡亚霖¹, 杨毅^{2*}

¹大理大学临床医学院, 云南 大理

²大理大学第一附属医院麻醉科, 云南 大理

收稿日期: 2024年5月28日; 录用日期: 2024年6月23日; 发布日期: 2024年6月29日

摘要

全身麻醉是目前临床麻醉工作中应用最为普遍的麻醉方式, 但因实施全身麻醉过程中应用的麻醉药品较多, 对于一些单纯的上或下肢的手术或合并全身麻醉禁忌症, 不需要或不能接受全身麻醉的病人, 椎管内麻醉和神经阻滞这些非全身麻醉方法仍是临床麻醉中不可缺少的麻醉方式, 以往非全身麻醉围手术期管理的理念仅仅只关注于术中镇痛忽视了术中镇静。随着中国经济的飞速增长, 人民生活的水平不断提高以及麻醉学科的迅速发展, 患者及其家属对围手术期的舒适化过程提出了更高要求, 同时麻醉医生对临床麻醉工作的要求也不断提高, 麻醉医生不光要关注围手术期的疼痛还需考虑到患者的心理变化, 通过辅助一些镇静药物使患者达到睡眠状态, 来帮助患者舒适的度过围手术期这一医疗过程。在过去的很长一段时间里, 麻醉镇静药物几乎没有更新, 直到一种新型苯二氮卓类药物甲苯磺酸瑞马唑仑的上市, 给麻醉医生在围手术期镇静药物的选择上增加了一种选择, 本文综述的重点是总结瑞马唑仑在临床应用中的最新进展, 以及瑞马唑仑和其他几种常见的镇静药物在非全身麻醉中辅助镇静的优缺点对比, 为临床麻醉工作提供一些参考。

关键词

瑞马唑仑, 非全身麻醉, 辅助镇静, 咪达唑仑, 右美托咪定, 丙泊酚

Advances in the Comparative Analysis of Remimazolam and Dexmedetomidine, Midazolam, and Propofol in Non-General Anesthesia-Assisted Sedation

Yalin Cai¹, Yi Yang^{2*}

*通讯作者。

文章引用: 蔡亚霖, 杨毅. 瑞马唑仑与右美托咪定、咪达唑仑、丙泊酚在非全身麻醉辅助镇静中的对比分析研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(6): 1357-1365. DOI: 10.12677/acm.2024.1461921

¹Clinical Medical College of Dali University, Dali Yunnan

²Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan

Received: May 28th, 2024; accepted: Jun. 23rd, 2024; published: Jun. 29th, 2024

Abstract

General anesthesia is the most commonly used anesthesia method in clinical anesthesia at present. However, due to the large number of narcotic drugs used in the process of general anesthesia, for some patients who do not need or cannot receive general anesthesia due to simple upper or lower extremity surgery or contraindications of general anesthesia, Intra-spinal anesthesia and nerve block are still indispensable anesthesia methods in clinical anesthesia. The previous concept of perioperative management of non-general anesthesia only focused on intraoperative analgesia and ignored intraoperative sedation. With the rapid growth of China's economy, the continuous improvement of people's living standards and the rapid development of anesthesia, patients and their families have put forward higher requirements for the perioperative comfort process, and anesthesiologists' requirements for clinical anesthesia work have also been increasing. Anesthesiologists should not only pay attention to the perioperative pain but also take into account the psychological changes of patients. By assisting some sedative drugs to make patients sleep, to help patients comfortably through the perioperative period of this medical process. For a long time in the past, anesthetic sedation drugs have hardly been updated, until a new benzodiazepine drug remimazolam toluene sulfonate came on the market, giving anesthesiologists an additional option in the choice of perioperative sedation drugs. The focus of this review is to summarize the latest progress of remimazolam in clinical application. The advantages and disadvantages of remimazolam and other common sedative drugs in non-general anesthesia were compared to provide some references for clinical anesthesia work.

Keywords

Remimazolam, Non-General Anesthesia, Assisted Sedation, Midazolam, Dexmedetomidine, Propofol

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

在常见的非全身麻醉方式例如椎管内麻醉、神经阻滞麻醉的围手术期过程中,患者始终处于一种清醒的状态,手术室监护设备的报警声、手术室明亮的灯光、医护人员的交谈声、手术器械操作过程中发出的声响等等,一系列声、光刺激均会引起患者的恐惧及焦虑的情绪,加重患者的应激反应,引起生命体征的波动,不利于维持机体的稳态,引起一些全身系统并发症的同时也给患者的心理及精神造成创伤[1]-[3],因此需要在镇痛的基础辅助使用一些对患者呼吸系统及循环系统影响最小、恢复最快和无镇静残留的镇静药物显得尤为重要,以最大限度地减少患者的不适,使患者的围手术期过程变得舒适化。另外苯二氮卓类药物的顺行性遗忘作用可以使患者遗忘围手术期产生的不愉快记忆,提高患者术后的睡眠质量[4]。目前在临床麻醉工作中辅助镇静使用较为广泛的镇静药物有,咪达唑仑、右美托咪定、丙泊酚,与另一种在2019年12月获国家药品监督管理局批准上市的新型苯二氮卓类药物瑞马唑仑,然而它们的代谢、消除和不良反应在临床实践中存在各自的优缺点,本文将会对其在临床实践应用中的优缺点进一

步的讨论。

2. 新型苯二氮卓类药物瑞马唑仑

2.1. 瑞马唑仑的研发史和化学结构

自上世纪 60 年代, 因苯二氮卓类药物良好的镇静催眠作用, 被开始用于失眠患者的治疗。上世纪 70 年代末, 一种长效水溶性苯二氮卓类药物咪达唑仑, 被广泛应用于临床镇静和全麻诱导至今, 但因其代谢产物仍具有活性, 将显著延长患者苏醒时间。为研发出代谢更为迅速的药物, 科学家受到瑞芬太尼合成过程的启发, 从软药角度出发, 摒弃了从苯二氮卓类药物主环修饰的观念, 在苯二氮卓母环上引入了丙酸甲酯侧链, 研发出了瑞马唑仑, 上世纪 90 年代末年由 Glaxo Smith Kline 申请的新化合物专利, 2008 德国 Paion 公司获得了超短效苯二氮卓类新药瑞马唑仑的所有权, 2013 年江苏恒瑞医药股份有限公司对瑞马唑仑做了甲苯磺酸成盐修饰, 获得自主知识产权并申请专利, 2013 年~2017 年分别开展了 I~III 期临床实验, 2019 年 12 月获国家食药局批准上市。随后于 2020 年 1 月在日本上市, 同年陆续在欧美上市[5]-[8]。

瑞马唑仑是科学家在咪达唑仑的苯二氮卓母环结构上引入了一个可以代谢的丙酸甲酯侧链, 得到的一种起效、苏醒时间短, 持续输注无蓄积, 代谢产物无活性的新型超短效镇静药物。分子式为 $C_{21}H_{19}BrN_4O$, 平均质量为 439.305 Da, 单同位素质量为 438.069122 Da [9]。

2.2. 瑞马唑仑的作用机制

瑞马唑仑作用 γ -氨基丁酸 A 型(GABA_A)受体, GABA_A 受体是氯离子通道的门控受体, 当瑞马唑仑作用于 GABA_A 受体时, 使氯离子通道开放频率增加, 神经细胞膜对氯离子的通透增加, 细胞外高浓度一侧的氯离子顺浓度梯度进入神经细胞膜内一侧, 进而使得神经细胞膜内一侧的电位增大产生超极化现象, 从而使神经元的兴奋性降低, 通过抑制边缘系统、中脑、脑干和脊髓的神经元, 引起机体活动减少、抗焦虑、镇静、中枢性肌肉松弛和抗惊厥、遗忘的作用, 并且该作用可被氟马西尼拮抗[10]。其分解代谢不依赖肝肾等器官, 通过血浆中非特异性胆碱酯酶水解, 水解产物为唑仑丙酸, 主要经尿液排出, 该水解产物与 GABA_A 受体亲合力, 仅为瑞马唑仑的 1/400 [11], 几乎不具备药理作用, 这也就是瑞马唑仑在临床使用过程中很少发生蓄积和代谢产物持续作用的原因。

2.3. 瑞马唑仑药物代谢动力学

一项 Jürgen Schüttler, M. D.等人关于 CNS 7056 的药代动力学和药效学研究发现, 瑞马唑仑的药物代谢模型为三室效应模型, 其代谢产物唑仑丙酸为两室效应模型[12]。在目前上市的注射用瑞马唑仑快速吸收入血后约 90%与血清蛋白结合, 进一步分布至中央室与外周室, 分布容积 1.0~1.7 L/kg [13]。另外该药高清除率高、低分布容积, 体重与其清除率之间无明显相关性, 表明长时间和大剂量使用也不易发生药物蓄积。但维生素 D 受体的基因多态性会影响该药药代动力学[14]。

2.4. 瑞马唑仑在非全身麻醉辅助镇静中的用法用量

目前瑞马唑仑用于非全身麻醉辅助镇静的给药方式多为先单次静注一个小剂量负荷量, 紧接着再微量泵持续输注, 这样既可以避免首剂产生过度镇静, 又可以在手术开始微量泵持续输注后患者能快速达到一种合适的镇静状态。现有临床研究中单次静注负荷剂量总药量多采用单位体质量计算, Antonik LJ 等人实施的一项评估(CNS 7056)安全性、有效性的研究[15]。表明单次静注瑞马唑仑的总量对 MOAA/S 评分的影响和脑电双频谱指数(Bispectralindex, BIS)的影响具有相关性, 瑞马唑仑单次静注剂量 $\leq 0.05 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 时, 对患者意识状态、BIS 几乎无影响; 瑞马唑仑单次静注剂量 $\geq 0.075 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 时, 患者 BIS

将迅速下降, MOAA/S 评分降低, 意识状态下降; 瑞马唑仑单次静注剂量 $\geq 0.3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 时, 记录到有患者 MOAA/S 评分为 0, 因此目前大部分临床研究中推荐的单次静注负荷剂量为 $0.05\sim 0.075 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。最近的几项关于不同剂量瑞马唑仑在非全身麻醉中镇静效果的比较研究中, 微量泵持续输注剂量推荐选择 $2\sim 3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 。胡贵等[16]的一项关于不同剂量瑞马唑仑镇静效果比较的实验中, 选取了 90 例行髋关节置换术的老年患者, 根据瑞马唑仑输注剂量的不同, 将 90 例患者分为低中高三组, 低剂量组($2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)、中剂量组($3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)和高剂量组($4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$), 镇静后三组收缩压、舒张压均升高, 心率增快, 但低剂量组波动度较中、高剂量组小; 三组患者间的血氧饱和度和呼末二氧化碳分压组间比较差异均无统计学意义, 但低剂量组高于中、高剂量组; 低剂量组患者 BIS、MOAA/S 镇静评分均略高于中、高剂量组, RASS 评分低于中、高剂量组; 三组恶心、低血压、低氧血症不良反应总发生率分别为 13.33%、30%、46.67%; 因此低剂量瑞马唑仑既可以满足满意的镇静效果, 还可以避免大剂量瑞马唑仑对呼吸循环系统等造成的不良影响, 使围手术期各项生命体征更平稳, 减轻应激反应, 利于患者术后早期康复。陈清瑞等[17]的一项研究中将 103 例在腰-硬联合阻滞下行髋关节置换术的老年患者分为 R2、R4 两组, R2 组泵注 $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 瑞马唑仑; R4 组泵注 $4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 瑞马唑仑, 镇静后 R2 组与 R4 组相比, R2 组 BIS、MOAA/S 评分均高于 R4; R2 组平均动脉压、血氧饱和度、心率波动更小; R2 组苏醒时间短于 R4 组, 镇静起效时间长于 R4 组; R2、R4 两组不良反应总发生率分别 19.61%、71.15%。证实泵注 $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 术中各项生命体征更平稳, 苏醒更快, 即能满足合适的镇静的同时安全性高也更高, 不良反应也更少。胡光俊等[18]的一项研究中将在 CSEA 下行髋关节置换术的 90 例患者分为三组, 分别泵注 $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 、 $3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 、 $4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 的瑞马唑仑, 发现泵注瑞马唑仑 $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 、 $3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 、 $4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 患者, 术中低血压发生率分别为 17%、20%、30%, 最后研究表明泵注 $3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 具有更好的镇静效果且不良反应更少。陈瑾等[19]的一项研究中发现, 女性患者瑞马唑仑的使用剂量明显多于男性患者, 这提示其药效学和药代动力学存在一定的性别差异。

3. 瑞马唑仑与其余几种常见镇静药物在非全身麻醉中辅助镇静时有效性及安全性的对比分析

3.1. 瑞马唑仑与右美托咪定的对比分析

盐酸右美托咪定是一种高选择性的 α_2 肾上腺素受体激动剂, 主要通过作用于中枢和外周神经系统上的 α_2 受体, 产生镇静、镇痛、抗焦虑、降低应激反应等作用。其镇静作用主要是通过作用于内源性睡眠通路关键核团蓝斑, 抑制其活性从而产生类似于生理睡眠状态的镇静效果, 并且它在非全身麻醉辅助镇静中使用时对呼吸的抑制轻微这是其优点之一[4]。芦相玉等人[20]的一项研究中表明右美托咪定的起效和苏醒较慢, 静脉注射后需 15 分钟左右才能达到满意的镇静效果, 另外因其抑制了交感神经的活动, 降低心率的作用比较明显, 在使用过程中需要密切监测患者的心率, 对于心率较慢或者存在传导阻滞的患者不宜使用。Yimin Xiao 等[21]的一项关于瑞马唑仑与右美托咪定用于超声下腹横肌平面阻滞和腹直肌鞘阻滞中手术镇静的有效性和安全性随机对照实验中, 将 150 名患者随机分为 3 组每组患者个 50 例: (R 组)瑞马唑仑组、(D 组)右美托咪定组、(M 组)咪达唑仑组, 三组患者在进行超声引导神经阻滞前均单次静注舒芬太尼 $5 \mu\text{g}$, 另外在此基础上, R 组静注瑞马唑仑 5 mg , D 组静注右美托咪定 $0.6 \mu\text{g}/\text{kg}$, M 组静注咪达唑仑 $0.025 \text{ mg}/\text{kg}$ 。如果未达到目标镇静水平, R 组可单次静注瑞马唑仑 2.5 mg , D 组可单次静注右美托咪定 $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$, M 组可单次静注咪达唑仑 $0.01 \text{ mg}/\text{kg}$ 。研究结果表明 D 组相比 R 组给药后短时间内 MOAA/S 下降即可下降且下降程度更明显, R 组低氧血症和注射痛的发生率略高(无统计学显著差异)。R 组患者心动过缓发生率显著降低, 无明显血流动力学波动, 在一些研究中, 瑞马唑仑的注射痛程度与

咪达唑仑相似, 但瑞马唑仑引起注射痛的机制还有待进一步讲究和阐明。另一项 Hansol Kim Hansol Kim 等[22]的研究结果表明右美托咪定组与瑞马唑仑组, 镇静不成功补救给药率分别为(39.2% vs 0%); 心动过缓发生率分别为(25.5% vs 0%); 手术中高血压发生率分别为(0% vs 21.6%); 呼吸抑制发生率分别为(21.2% vs 2.0%); 手术中低血压的发生率分别为(23.5% vs 30.8%); 手术后 PACU 中低血压发生率分别为(1.9% vs 29.4%), 该研究表明右美托咪定组镇静不成功的几率较高, 而瑞马唑仑组患者镇静成功率高且给药后提供的更一致的镇静深度且镇静深度更深、还有逆行性遗忘可能。瑞马唑仑组术后低血压、恶心呕吐发生率更低, 恢复更快, PACU 停留时间更短患者满意度更高, 但不可忽视的是瑞马唑仑组呼吸抑制发生率更高, 虽然研究者发现发生呼吸抑制的患者呼吸抑制的程度较轻且时间短暂, 没有患者需要通过手动通气来纠正缺氧的患者, 仅需头部转动侧向一侧、或推下颌即可逆转, 但这提醒麻醉医生选择瑞马唑仑作为辅助镇静剂时, 需关注患者血氧饱和度的变化。

3.2. 瑞马唑仑与咪达唑仑的对比分析

咪达唑仑一种经典的长效苯二氮卓类药物, 在与相应受体位点结合后, 受体上的氯离子通道开放频率增加, 神经细胞膜对氯离子的通透增加, 细胞外高浓度一侧的氯离子顺浓度梯度进入神经细胞膜内一侧, 进而使得神经细胞膜内一侧的电位增大产生超极化现象, 从而起到镇静催眠、抗焦虑、抗惊厥、肌松以及顺行性的遗忘的作用[23]。咪达唑仑也存在一些缺点, 咪达唑仑主要经肝肾代谢, 其代谢产物 α -羟基咪达唑仑仍具有药理活性, 残留在体内会继续产生药理作用, 长时间或频繁的使用还会产生组织蓄积尤其是在肝肾功能障碍的患者更著, 这些因素会导致术后的苏醒时间延长, 有的患者还会出现多语、躁动、定向障碍等, 增加了患者术后观察的需要, 虽然咪达唑仑能被氟马西尼拮抗, 但长时间或频繁的使用咪达唑仑, 会因咪达唑仑蓄积、再分布、其代谢产物 α -羟基咪达唑仑具有药理活性和氟马西尼的半衰期有限等因素导致拮抗后再镇静效应[24] [25]。最近几项关于比较瑞马唑仑与咪达唑仑用于非全身麻醉中辅助镇静的对照实验一致表明瑞马唑仑相比较于咪达唑仑镇静成功率更高、起效时间更短、苏醒更快、术后不良反应的发生率更低[26]-[30], 例如崔芝红等[26]的一项研究表明, 瑞马唑仑组患者镇静起效和清醒时间分别为(3.77 ± 1.04)、(11.49 ± 3.19) min, 咪达唑仑组镇静起效和清醒时间分别为(1.81 ± 0.92)、(6.71 ± 2.72) min。Li X 等[27]的一项研究中观察了患者术后 4、8、12、24 小时的不良反应, 其中咪达唑仑组 42 名患者中头疼 6 例, 头晕 4 例, 恶心 3 例, 呕吐 4 例, 宿醉 4 例, 而瑞马唑仑组 41 名患者中头晕 4 例其余患者无其它不良反应。张玉姣等[28]的一项研究中, 发现瑞马唑仑组患者达到实验预期镇静深度 (BIS < 75) 的时间和苏醒 (BIS > 90) 的时间均比咪达唑仑组时间短, 咪达唑仑组与瑞马唑仑组咳嗽、谵妄躁动、打嗝不良反应的发生率分别为(0% vs 3.3%)、(16.7% vs 0%)、(3.3% vs 0%)。另外在非全身麻醉中选择瑞马唑仑和咪达唑仑辅助镇静时瑞马唑仑相较于咪达唑仑, 瑞马唑仑对患者的 SPO₂、HR、MAP 的影响更轻微, 例如崔芝红等[26]的一项研究中, 瑞马唑仑组患者给药后的 MAP 与术前相比有轻微下降的趋势但无显著差异, 咪达唑仑组的 HR、MAP 与术前相比显著下降, 而瑞马唑仑组患者的 HR、MAP 在手术过程中显著高于咪达唑仑组, 另外该研究还发现瑞马唑仑组的 HR 在给药后呈现出增快的趋势。在 Doi M 等[31]的一项研究中也报道了在使用瑞马唑仑诱导期间患者的 MAP 下降, HR 增快, 这可能与瑞马唑仑对交感神经的活性抑制作用较轻, 手术侵入性操作的刺激导致茶酚胺分泌增加, 从而出现了血压轻微上升与心率轻微增快。

3.3. 瑞马唑仑与丙泊酚的对比分析

丙泊酚, 化学名称 2, 6-二异丙基苯酚, 与其他静脉麻醉药物一样主要通过激活 GABA 受体来发挥作用, 丙泊酚是麻醉医生使用最为广泛的一种镇静催眠剂, 具有快速起效和极短的半衰期, 静脉给予诱

导剂量后约 30~40 秒就能快速产生镇静作用, 药效可以维持 4~8 min 左右[32], 这意味着使用丙泊酚麻醉和镇静后能快速觉醒和认知功能恢复, 一直以来深受麻醉医生的青睐因此丙泊酚在临床麻醉的应用场景非常广泛, 例如全身麻醉的诱导和维持、无痛胃肠镜无痛人流等各种无痛检查、短小的日间门诊小手术、ICU 患者的镇静以及非全身麻醉的辅助镇静等, 随着丙泊酚的广泛应用其相关不良事件也被报道出来, 静脉注射丙泊酚最大的缺点就是注射痛, 也因其注射痛使患者的体验感极差, 有学者报道丙泊酚的注射痛可以通过静脉阻断与利多卡因配合使用可在一定程度上缓解丙泊酚引起的注射痛, 另外丙泊酚对呼吸循环系统的抑制作用也较为明显[33]-[36]。在师永花等[37]的一项对比研究中发现, 丙泊酚组患者药物起效时间、操作时间短于瑞马唑仑组患者, 瑞马唑仑组患者苏醒时间、离室时间短于丙泊酚组但二两组差异无统计学意义; 睫毛反射消失时和操作时, 瑞马唑仑组对患者 HR、SBP 的影响较丙泊酚组影响小; 两组患者术中不良反应发生率比较, 瑞马唑仑组低于丙泊酚组; 两组患者术后不良反应比较, 瑞马唑仑组低于丙泊酚组。2024, Yu Chang 等[38]; 2023, Kuo-Chuan Hung 等[39]的研究中也一致表明, 瑞马唑仑组患者在镇静成功率、苏醒时间、恢复出院时间、PONV 风险、头晕方面与丙泊酚组患者无差异, 但瑞马唑仑组术中心动过缓、低血压、呼吸抑制、注射痛方面发生率明显低于丙泊酚组患者。

4. 其他

4.1. 瑞马唑仑对机体氧化应激反应、术后认知功能影响相关研究报道

近年来, 随着瑞马唑仑的安全性、有效性得到了越来越多学者的证实, 瑞马唑仑被更多的麻醉医生熟悉并应用于各类患者, 有关瑞马唑仑对脑灌注、氧化应激反应、术后认知功能、细胞免疫和肾上腺皮质功能影响的临床试验也逐步开展。李会新等[40]; 段金娟等[41]; 李娜等[42]; 王昱等[43]的研究中表明使用了瑞马唑仑组的患者在围手术期间血流动力更平稳保证了脑灌注, 减少了术后不良反应有利于术后认知功能的恢复。血乳酸是一种糖类物质在体内无氧酵解的产物, 其浓度可以作为评价微循环灌注的指标, 李会新等[40]的研究中发现瑞马唑仑组患者血乳酸浓度低于其他未使用瑞马唑仑的组, 这提示瑞马唑仑组患者围手术期器官灌注和组织供氧更好。丙二醛(MDA)是一种由自由基引起的脂质过氧化过程中生成的醛类物质, 丙二醛(MDA)水平升高、超氧化物歧化酶(SOD)水平下降引发机体的氧化应激反应, 导致细胞的损伤或者死亡, 李娜等[42]的研究中发现瑞马唑仑组患者 MDA 水平低于未使用瑞马唑仑组, SOD 水平高于未使用瑞马唑仑组, 提示使用瑞马唑仑可以减轻氧化应激反应; 血清 PGE2 是机体在应激状态下释放的一种促痛物质, 而血清 NPY 具有抑制疼痛的作用, 王曙等[44]的一项研究中, 研究结果表明瑞马唑仑的应用能抑制 PGE2 的释放, 促进 NPY 的释放。从另一角度提示瑞马唑仑能减轻氧化应激反应。S100 β 、IL-6 作为 POCD 的危险因素, 刘博文等[45]的研究中表明使用了瑞马唑仑组的患者 S100 β 、IL-6 浓度均下降; 董永良等[46]的研究中发现, 瑞马唑仑组患者术后 2、8、16 小时的 S100 β 水平相比较于未使用瑞马唑仑组更低, 8、16、24 小时皮质醇水平相比较于未使用瑞马唑仑组更低, 以上研究数据都提示瑞马唑仑对患者术后认知功能具有一定的保护作用。

4.2. 额外镇静药物的使用和 BMI 与瑞马唑仑导致缺氧相关性研究报道

Kelsey L 等[47]的一项回顾性研究中发现, 应用瑞马唑仑导致的缺氧与患者的 BMI 和使用额外的镇静药物之间有显著相关性, 患者 BMI 每增加 5 kg/m², 缺氧几率上升 25%; 单用瑞马唑仑辅助镇静缺氧几率为 8.6%, 在应用了瑞马唑仑的基础上使用额外的镇静药物缺氧的几率为 23.8%。

4.3. 瑞马唑仑输注过程中形成沉淀的研究报告

Sasaki H 等[48]的一项研究中发现手术过程中微量泵泵注瑞马唑仑溶液会在三通旋钮处和静脉输注

的醋酸钠林格氏液产生沉淀, 随后他们将瑞马唑仑溶于盐水配制为三种不同的浓度(1.0 mg/mL, 2.5 mg/mL, 5.0 mg/mL), 使用微量泵通过三通旋钮注入三种不同输注速度(100 ml/h, 150 ml/h, 300 ml/h)的醋酸钠林格氏液中, 1 mg/ml 的瑞马唑仑注入三种不同输注速度的醋酸钠林格氏液均不会在静脉输液管中产生沉淀; 2.5 mg/ml、5 mg/ml 的瑞马唑仑注入 100 ml/h、150 ml/h 的醋酸钠林格氏液中大约 2 min 左右会产生沉淀, 并且会在静脉输液管中逐渐增多; 5 mg/h 的瑞马唑仑注入到 300 ml/h 的醋酸钠林格氏液中在三通旋钮连接处发现沉淀, 但在静脉输液管内未发现沉淀, 在之后的实验中将醋酸钠林格氏液换为乳酸钠林格氏液也发现形成了沉淀, 1 mg/ml、1.5 mg/ml 的瑞马唑仑注入三种不同输注速度的乳酸林格氏液中均未形成沉淀; 5 mg/ml 的瑞马唑仑注入到 100 ml/h、150 ml/h 的乳酸钠林格氏液中也会产生沉淀, 只是沉淀形成速度较在醋酸钠林格氏液中慢, 这提示沉淀的形成与瑞马唑仑溶液的浓度、输注液体的速度有一定相关性, 瑞马唑仑浓度越高, 输注液体速度越慢越容易形成沉淀, 虽然目前国内的研究报告中暂无有关于瑞马唑仑输注形成沉淀的相关报道, 但在临床工作中使用瑞马唑仑时我们需要关注这一现象。

5. 小结与展望

瑞马唑仑是一种起效、苏醒迅速, 代谢产物无药理活性, 持续输注无蓄积, 有特异性拮抗药物, 对呼吸、循环系统抑制轻微, 安全性高、可控性好的新型镇静药物, 提高了手术室的周转效率。但有关瑞马唑仑对新生儿、儿童呼吸循环系统的影响, 剖宫产患者子宫收缩力影响, 全身麻醉术中知晓风险, 非全身麻醉辅助镇静时对遗忘作用的影响以及适合瑞马唑仑麻醉深度监测的设备和指标等有待进一步的研究。

基金项目

云南省教育厅科学研究基金(2024Y913)。

参考文献

- [1] 舒礼佩, 吉杰梅, 赖坚, 等. 强化麻醉前医患沟通与知情同意在防治椎管内麻醉神经并发症中的应用研究[J]. 微创医学, 2021, 16(4): 475-478.
- [2] 李盼盼, 饶德新, 张艳杰. 对腹腔镜手术患者术中知晓及创伤后应激障碍的影响分析[J]. 现代诊断与治疗, 2021, 32(22): 3591-3592.
- [3] 胡晓清, 郑小艳, 马文霞, 等. 星状神经节阻滞在慢性鼻窦炎合并高血压患者围手术期中的应用[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(33): 2591-2595.
- [4] 温亚彬, 颜如玉, 马晓静, 赵通, 王维刚, 赵建辉, 姜博, 宋铁鹰. 右美托咪定辅助镇静对老年患者椎管内麻醉术后睡眠功能的影响[J]. 河北医药, 2016, 38(8): 1228-1230.
- [5] 张玉姣. 瑞马唑仑和咪达唑仑在腰硬联合麻醉膝关节置换术中镇静效果的比较[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛大学, 2021. <https://doi.org/10.27262/d.cnki.gqda.2021.000823>
- [6] 王春艳, 于泳浩. 瑞马唑仑临床研究进展[J]. 中华麻醉学杂志, 2019, 39(3): 261-263.
- [7] 张建忠. 2020 年 7 月 FDA 批准新药概况[J]. 上海医药, 2020, 41(19): 79.
- [8] 童珊珊, 闵苏. 新型镇静药瑞马唑仑的临床研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2021, 40(5): 351-355.
- [9] Sneyd, J.R. (2012) Remimazolam: New Beginnings or Just a Me-Too? *Anesthesia & Analgesia*, **115**, 217-219. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e31823ac95>
- [10] Worthington, M.T., Antonik, L.J., Goldwater, D.R., Lees, J.P., Wilhelm-Ogunbiyi, K., Borkett, K.M., et al. (2013) A Phase Ib, Dose-Finding Study of Multiple Doses of Remimazolam (CNS 7056) in Volunteers Undergoing Colonoscopy. *Anesthesia & Analgesia*, **117**, 1093-1100. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3182a705ae>
- [11] Courrèges, P. and Ecoffey, C. (2006) SROS enfants-adolescents et nécessité du maintien de la compétence en anesthésie-réanimation pédiatrique. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, **25**, 445-450. <https://doi.org/10.1016/j.annfar.2005.10.024>

- [12] Schüttler, J., Eisenried, A., Lerch, M., Fechner, J., Jeleazcov, C. and Ihmsen, H. (2020) Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remimazolam (CNS 7056) After Continuous Infusion in Healthy Male Volunteers. *Anesthesiology*, **132**, 636-651. <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000003103>
- [13] 窦豆, 栗亚茹, 王璐, 冯艺, 姜陆洋. 新型镇静药物瑞马唑仑的研究进展[J]. 中国医药, 2023, 18(3): 453-457.
- [14] 官学海, 焦梓茵(综述), 龚晓芳, 曹慧钰, 许冰(审校). 新型苯二氮[卅卓]类镇静剂瑞马唑仑的临床研究进展[J]. 现代医药卫生, 2022, 38(4): 599-603.
- [15] Antonik, L.J., Goldwater, D.R., Kilpatrick, G.J., Tilbrook, G.S. and Borkett, K.M. (2012) A Placebo- And Midazolam-Controlled Phase I Single Ascending-Dose Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Remimazolam (CNS 7056). *Anesthesia & Analgesia*, **115**, 274-283. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e31823f0c28>
- [16] 胡贵, 连志鹏, 朱文涛. 不同剂量瑞马唑仑用于髋关节置换术老年患者腰-硬联合阻滞的镇静效果比较[J]. 临床合理用药杂志, 2023, 16(26): 96-99.
- [17] 陈清瑞, 刘雨林, 苏长生, 朱国绍, 李顺元. 不同剂量瑞马唑仑复合罗哌卡因腰-硬联合阻滞对老年髋关节置换术患者的影响[J]. 中外医学研究, 2024, 22(2): 137-141.
- [18] 胡光俊, 蒋筱杨, 汪刚, 陈卓. 不同剂量瑞马唑仑在老年患者腰-硬联合麻醉术中镇静效果的比较[J]. 临床麻醉学杂志, 2022, 38(3): 238-241.
- [19] 陈瑾, 马红, 刘美玉. 瑞马唑仑复合瑞芬太尼用于无痛胃镜检查的半数有效剂量[J]. 临床麻醉学杂志, 2021, 37(9): 953-956.
- [20] 芦相玉, 王宏涛, 王世端, 李瑜. 比较右美托咪定、丙泊酚、咪达唑仑辅助硬膜外麻醉镇静的效果[J]. 中国新药与临床杂志, 2011, 30(11): 873-877.
- [21] Xiao, Y., Wei, R., Chen, L., Chen, Y. and Kong, L. (2023) Correction: Efficacy and Safety of Remimazolam for Procedural Sedation during Ultrasound-Guided Transversus Abdominis Plane Block and Rectus Sheath Block in Patients Undergoing Abdominal Tumor Surgery: A Single-Center Randomized Controlled Trial. *BMC Anesthesiology*, **23**, Article No. 46. <https://doi.org/10.1186/s12871-023-02008-0>
- [22] Weerink, M.A.S., Struys, M.M.R.F., Hannivoort, L.N., Barends, C.R.M., Absalom, A.R. and Colin, P. (2017) Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. *Clinical Pharmacokinetics*, **56**, 893-913. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0507-7>
- [23] Ito, H., Watanabe, Y., Isshiki, A. and Uchino, H. (1999) Neuroprotective Properties of Propofol and Midazolam, but Not Pentobarbital, on Neuronal Damage Induced by Forebrain Ischemia, Based on the GABA_A Receptors. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, **43**, 153-162. <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.1999.430206.x>
- [24] Pastis, N.J., Yarmus, L.B., Schippers, F., Ostroff, R., Chen, A., Akulian, J., et al. (2019) Safety and Efficacy of Remimazolam Compared with Placebo and Midazolam for Moderate Sedation during Bronchoscopy. *Chest*, **155**, 137-146. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.09.015>
- [25] Muller, S., Borowics, S.M., Fortis, E.A.F., Stefani, L.C., Soares, G., Maguilnik, I., et al. (2008) Clinical Efficacy of Dexmedetomidine Alone Is Less than Propofol for Conscious Sedation during ERCP. *Gastrointestinal Endoscopy*, **67**, 651-659. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2007.09.041>
- [26] 崔芝红, 朱贤林. 瑞马唑仑与咪达唑仑对髋关节骨折围术期患者血流动力学及镇静的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(21): 64-68.
- [27] Li, X., Tian, M., Deng, Y., She, T. and Li, K. (2023) Advantages of Sedation with Remimazolam Compared to Midazolam for the Removal of Impacted Tooth in Patients with Dental Anxiety. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, **81**, 536-545. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2023.02.001>
- [28] 靳乐, 蒋留琴, 李娜. 不同剂量瑞马唑仑在老年患者全膝关节置换术麻醉中的镇静效果比较[J]. 贵州医药, 2024, 48(5): 763-765.
- [29] Pantos, M.M., Kennedy, D.R. and Nemec, E.C. (2021) Remimazolam: A Novel Option for Procedural Sedation in High Risk Patients. *Journal of Pharmacy Practice*, **36**, 149-154. <https://doi.org/10.1177/08971900211027303>
- [30] Stehr-Pingel, L., Maagaard, M., Tvarnø, C.D., Andersen, L.P.K., Andersen, J.H. and Mathiesen, O. (2023) Remimazolam for Sedation: A Protocol for a Systematic Review with Meta-Analysis, Trial Sequential Analysis, and Grade Approach. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, **67**, 1432-1438. <https://doi.org/10.1111/aas.14316>
- [31] Doi, M., Hirata, N., Suzuki, T., Morisaki, H., Morimatsu, H. and Sakamoto, A. (2020) Safety and Efficacy of Remimazolam in Induction and Maintenance of General Anesthesia in High-Risk Surgical Patients (ASA Class III): Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Comparative Trial. *Journal of Anesthesia*, **34**, 491-501. <https://doi.org/10.1007/s00540-020-02776-w>

- [32] Chawla, N., Boateng, A. and Deshpande, R. (2017) Procedural Sedation in the ICU and Emergency Department. *Current Opinion in Anaesthesiology*, **30**, 507-512. <https://doi.org/10.1097/aco.0000000000000487>
- [33] Marik, P. (2004) Propofol: Therapeutic Indications and Side-Effects. *Current Pharmaceutical Design*, **10**, 3639-3649. <https://doi.org/10.2174/1381612043382846>
- [34] Qadeer, M.A., Vargo, J.J., Khandwala, F., Lopez, R. and Zuccaro, G. (2005) Propofol versus Traditional Sedative Agents for Gastrointestinal Endoscopy: A Meta-Analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **3**, 1049-1056. [https://doi.org/10.1016/s1542-3565\(05\)00742-1](https://doi.org/10.1016/s1542-3565(05)00742-1)
- [35] Galgon, R.E., Strube, P., Heier, J., Groth, J., Wang, S. and Schroeder, K.M. (2014) Magnesium Sulfate with Lidocaine for Preventing Propofol Injection Pain: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Anesthesia*, **29**, 206-211. <https://doi.org/10.1007/s00540-014-1892-9>
- [36] Ivano, F.H., Romeiro, P.C.M., Matias, J.E.F., Baretta, G.A.P., Kay, A.K., Sasaki, C.A., et al. (2010) Estudo comparativo de eficácia e segurança entre propofol e midazolam durante sedação para colonoscopia. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, **37**, 010-016. <https://doi.org/10.1590/s0100-69912010000100004>
- [37] 师永花, 陈良. 比较苯磺酸瑞马唑仑、依托咪酯-丙泊酚、丙泊酚在无痛舒适医疗中的镇静效果及安全性分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2022, 43(18): 1728-1731.
- [38] Chang, Y., Huang, Y., Chi, K. and Huang, Y. (2023) Remimazolam versus Propofol for Procedural Sedation: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PeerJ*, **11**, e15495. <https://doi.org/10.7717/peerj.15495>
- [39] Hung, K., Chen, I. and Liu, P. (2023) The Effect of Remimazolam on Hypotension Risk during Procedural Sedation. *International Journal of Surgery*, **110**, 1841-1842. <https://doi.org/10.1097/js9.0000000000001012>
- [40] 李会新, 邢飞, 张卫, 杨建军, 王中玉, 袁静静. 瑞马唑仑和丙泊酚对目标导向血流动力学管理策略老年患者术后恢复质量影响的比较[J]. 中华麻醉学杂志, 2021, 41(12): 1433-1436.
- [41] 段金娟, 徐四七, 孙灵璐, 王胜斌. 瑞马唑仑和丙泊酚对髋关节置换术老年患者苏醒期躁动的影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2023, 42(7): 448-451.
- [42] 李娜. 瑞马唑仑对宫腔镜手术腰硬联合麻醉患者的应用效果[J]. 河南医学研究, 2023, 32(6): 1088-1091.
- [43] 王昱, 徐敏, 张辉, 齐敦益. 瑞马唑仑在老年患者行前列腺电切术治疗中的麻醉效果研究[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2023, 29(12): 2081-2084
- [44] 王曙, 高园园, 蔡国森, 等. 超声引导肋间神经阻滞联合瑞马唑仑对单孔胸腔镜肺部手术麻醉患者的影响[J]. 医学理论与实践, 2023, 36(17): 2946-2949. <https://doi.org/10.19381/j.issn.1001-7585.2023.17.022>
- [45] 刘博文. 瑞马唑仑对老年全髋置换患者术后认知功能的影响[D]. [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2023.
- [46] 董永良, 张冰琼, 吴骁. 瑞马唑仑联合选择性头皮神经阻滞在开颅手术中的临床应用[J]. 中国医药指南, 2023, 21(32): 77-79. <https://doi.org/10.15912/j.cnki.gocm.2023.32.044>
- [47] Johnson, K.L., Meyers, J.S., Mortensen, G.N., Steege, J.R., Mara, K.C. and Brinkman, N.J. (2024) Remimazolam: A Retrospective Study of Initial Safety and Recovery Data in Diverse Procedural Sedation. *Clinical Therapeutics*, **46**, 90-95. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.11.004>
- [48] Sasaki, H., Hoshijima, H. and Mizuta, K. (2021) Ringer's Acetate Solution-Induced Precipitation of Remimazolam. *British Journal of Anaesthesia*, **126**, e87-e89. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.11.021>