·综 述·

新型镇静药瑞马唑仑的临床研究进展

谌天奇，李香洁，尹杏杏，张永明*
（联勤保障部队第九八四医院麻醉科，北京 100094）

摘要：瑞马唑仑（remimazolam）是一种新型短效苯二氮䓬类药物，作用于γ氨基丁酸受体。瑞马唑仑通过组织酯酶快速水解为无活性的羧酸代谢物，代谢不依赖肝肾功能，半衰期短且不受输注时长影响，长时间输注不易发生蓄积并可以被氟马西尼（flumazenil）拮抗，对血流动力学和呼吸影响较轻。这些特点使得瑞马唑仑成为较理想的镇静药物，近些年临床上开始应用于无痛诊疗、重症监护室的镇静以及全身麻醉的诱导和维持，是一种应用前景广阔的镇静药物。现就瑞马唑仑的作用机制、药代动力学、对器官功能的影响及临床应用研究进展进行综述，以为其临床应用提供理论依据。

关键词：瑞马唑仑；苯二氮䓬类药物；γ氨基丁酸受体
中图分类号：R971+.3　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2022)11-1511-05
DOI：10.13683/j.wph.2022.11.021

Progress on the clinical study of the new sedative remimazolam

SHEN Tianqi, LI Xiangjie, YIN Xingxing, ZHANG Yongming*
(*Department of Anesthesiology, No.984 Hospital of Joint Logistics Force, Beijing 100094, China*)

Abstract: Remimazolam is a new ultrashort-acting benzodiazepine that acts on the γ-aminobutyric acid receptor. Remimazolam is rapidly hydrolyzed into inactive carboxylic acid metabolite by esterase metabolism, and its metabolism is independent on liver and kidney function. It has a short half-life and is not affected by the infusion time. Long time infusion is not easy to accumulate and can be antagonized by flumazenil, which has less impact on hemodynamics and respiration. These characteristics make remimazolam an ideal sedative drug. In recent years, it has been used in painless diagnosis and treatment, sedation of ICU, and the induction and maintenance of general anesthesia, the prospects of application are board. This paper mainly reviews the mechanism of action, pharmacokinetics, the influence on organ function, and the research progress of clinical application, so as to provide a theoretical basis for its clinical application.

Key words: remimazolam; benzodiazepine; γ-aminobutyric acid receptor

自乙醚（ethyl ether）作为麻醉药物公开展示以来，麻醉药物的更新研发推动着该领域的发展，其中苯二氮䓬类药物是一类通过多突触途径抑制直接与γ-氨基丁酸（γ-aminobutyric acid，GABA）受体相互作用的药物。在麻醉过程中，苯二氮䓬类药物的抗焦虑特性使其成为良好的镇静药物[1]。麻醉领域学者也一直在寻找更为理想的麻醉药物，如可同时具有起效快、镇静催眠作用强、安全性高以及对非活性代谢物作用可预测等特点的药物[2]。20 世纪 90 年代末，美国葛兰素史克公司将易于生物转化的基团加到变构的已有药物上，以尝试获得药理学活性相似且易于转化为无活性代谢产物的新型药物[3]。瑞马唑仑（remimazolam）于 2007 年被首次合成并报道，其对 $GABA_A$ 受体具有高亲和力，能够代谢为低亲和力的非活性羧酸代谢物[4]。2019 年 12 月被国

收稿日期：2022-02-21；修回日期：2022-05-01
作者简介：谌天奇，主治医师，研究方向：无痛诊疗技术。
通信作者：张永明，副主任医师，研究方向：术后镇痛研究。

家药品监督管理局批准用于临床麻醉，2020 年 7 月全球同步上市，为我国 1.1 类新药 [5]。本文主要综述了瑞马唑仑的作用机制、药代动力学、对器官功能的影响及临床应用研究进展，以为其临床应用提供理论依据。

1 瑞马唑仑的作用机制

瑞马唑仑是一种短效 $GABA_A$ 受体激动剂，分子式为 $C_{21}H_{19}BrN_4O_2$，其在咪达唑仑（midazolam）的结构基础上添加 1 个酯侧基团，为水溶性，故注射部位疼痛较轻。瑞马唑仑对脑内 $GABA_A$ 受体上的苯二氮䓬位点具有高亲和力，结合在 α 和 γ 亚基之间的界面上，通过增加细胞内氯离子水平，导致膜超极化，抑制神经元动作电位传导，增强中枢神经系统的抑制。与一些苯二氮䓬类药物不同，瑞马唑仑在 4 种主要 $GABA_A$ 受体亚型（$\alpha_1\beta_2\gamma_2$、$\alpha_2\beta_2\gamma_2$、$\alpha_3\beta_2\gamma_2$ 及 $\alpha_5\beta_2\gamma_2$）之间不表现出选择性，这与咪达唑仑相似。$GABA_A$ 的 $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ 亚型被认为是介导镇静、顺行性遗忘和抗惊厥作用的蛋白，瑞马唑仑较咪达唑仑亲和力更高 [1]。除镇静作用外，瑞马唑仑的衍生物通过下调核因子 -κB 通路诱导胶质瘤细胞凋亡，其中涉及的机制尚不清楚 [6]。近来也有报道称瑞马唑仑通过调节缓激肽 B1 受体和自噬来缓解神经性疼痛 [7]。目前尚未明确瑞马唑仑本身是否具有上述作用，通过对其他苯二氮䓬类药物及苯二氮䓬受体拮抗剂氟马西尼（flumazenil）开展研究或能确定上述作用是否通过 $GABA_A$ 受体介导。

2 瑞马唑仑的药代动力学

瑞马唑仑的起效时间为 1 ～ 3 min，早于咪达唑仑的 3 ～ 5 min。瑞马唑仑的药代动力学特征与剂量呈线性关系，其全身清除率为 70.30 L/h，约为咪达唑仑的 3 倍 [8]。瑞马唑仑口服生物利用度低（1.10% ～ 2.20%），鼻内粉末给药生物利用度小于 50%[9]。

因具有相似的基团结构，与瑞芬太尼（remifentanil）一样，瑞马唑仑具有较快水解速度 [10]。参与瑞马唑仑水解的主要酯酶为羧酸酯酶 1，可将瑞马唑仑分解为羧酸代谢物唑仑丙酸和甲醇 [11]，使瑞马唑仑成为可在肝肾功能不全患者中安全应用的药物 [1]。

与其他苯二氮䓬类药物一样，瑞马唑仑的镇静作用可被氟马西尼逆转。研究显示，对于 30 min 内未苏醒者，氟马西尼具有较好的拮抗镇静作用 [12-13]。Yoshida 等 [14] 在开颅手术中应用氟马西尼拮抗瑞马唑仑的麻醉作用，以达到术中唤醒的目的。氟马西尼是一种酯基药物，半衰期和作用时间均较短，因此可能需要多次重复给药以维持拮抗效果 [15]。

3 瑞马唑仑对器官功能的影响

研究表明，瑞马唑仑在临床应用方面具有良好的有效性和安全性。其起效时间和代谢率快于咪达唑仑，同时呼吸循环功能抑制较丙泊酚（propofol）轻微；与瑞芬太尼联用不会增加呼吸道敏感性，产生支气管痉挛或其他不利状况 [16]。连续输注瑞马唑仑所产生的循环或呼吸抑制十分轻微，并表现出良好的血流动力学稳定性，连续静脉应用瑞马唑仑期间，受试者的平均动脉血压轻度下降，心率轻度加快 [16]，且不延长 PR 间期或 QRS 持续时间 [17]。独特的水解代谢方式使得瑞马唑仑的代谢可独立于 P450 酶代谢 [18]，为肝肾功能下降的老年患者的镇静及麻醉提供了新选择。

有证据表明，术后认知功能障碍与麻醉过程可能存在关联 [19]。Chen 等 [20] 发现瑞马唑仑对记忆存储有不良影响，且无法被氟马西尼逆转。此外，该研究表明瑞马唑仑治疗组镇静后精神和运动能力恢复更快，但患者仍然需要在出院前进行精神运动评估 [20]。

Tsurumi 等 [21] 报道 1 例麻醉诱导期间瑞马唑仑过敏反应的病例，行气管插管并多次应用麻黄碱、肾上腺素等药物抗休克处理，生命体征平稳后入重症监护室（intensive care unit，ICU）继续观察，4 周后行过敏原检测显示，瑞马唑仑和咪达唑仑的皮试结果呈阳性，证实由于瑞马唑仑与咪达唑仑存在相似的结构，故需警惕发生交叉过敏反应。

4 瑞马唑仑的临床应用研究进展

4.1 无痛诊疗

随着我国民众生活水平及对侵入性检查舒适性要求的不断提高，无痛诊疗技术应用越来越广泛，国内麻醉科通常采用丙泊酚和右美托咪定（dexmedetomidine）等药物来满足无痛诊疗中的镇静要求，但丙泊酚对患者的循环及呼吸系统有一定的抑制作用，术中低血压和低氧血症的发生率较高，并伴有明显的注射痛。瑞马唑仑可以很好地弥补上述缺点，国内外多数医院已将瑞马唑仑应用于无痛诊疗，并取得不错的效果。

多项对瑞马唑仑应用于胃镜、结肠镜、支气管镜、宫腔镜和人工流产术等无痛诊疗技术的安全性及有效性研究[22-29]，结果显示，瑞马唑仑的诱导速度介于咪达唑仑与丙泊酚之间，但较咪达唑仑及丙泊酚具有更平稳的术中血流动力学参数、更短的苏醒时间、以及更低的低氧血症发生率。此外，Rex 等[23]指出，在缺乏专业麻醉医生参与的情况下，约 1% 应用瑞马唑仑的患者会出现缺氧，但未观察到药物相关的严重不良反应发生。杨婉等[25]和李文瑶等[26]则发现，与丙泊酚相比，瑞马唑仑具有更好的镇痛效果，且对认知功能影响更小；瑞马唑仑与氟马西尼联用还可进一步提高老年患者的麻醉安全性。

贾真等[30]发现，瑞马唑仑复合舒芬太尼（sufentanil）用于纤维支气管镜检查中深度镇静的半数有效剂量（50% effect dose，ED_{50}）为 0.17 mg/kg；95% 的有效药物剂量（95% effect dose，ED_{95}）为 0.22 mg/kg。有学者采用 Dixon 改良序贯法分别对瑞马唑仑复合瑞芬太尼和舒芬太尼，抑制患者上消化道内镜置入反应的 ED_{50} 进行研究，发现瑞马唑仑复合 0.50 μg/kg 瑞芬太尼用于无痛胃镜检查的 ED_{50} 及 ED_{95} 分别为 0.19 和 0.31 mg/kg[31]，而联合 0.10 μg/kg 舒芬太尼时瑞马唑仑用于无痛胃镜的 ED_{50} 及 ED_{95} 分别为 0.14 和 0.17 mg/kg[32]。

4.2 ICU 镇静

ICU 内的危重患者常需进行多种侵入性操作以监测和维持生命体征稳定，侵入性操作会造成应激性刺激，加重各系统及器官的损耗，故有必要辅以镇静镇痛措施。研究显示，将瑞马唑仑应用于 ICU 内接受机械通气的患者，可获得较满意的镇静效果，且对血流动力学影响小，安全性好[33]；剂量为 0.20 ～ 0.40 mg/（kg·h）的瑞马唑仑镇静效果最佳，且镇静效果与剂量呈相关性。目前对瑞马唑仑在 ICU 镇静的研究数据较少，部分临床研究仍在进行中（NCT04790734、NCT05152303、NCT04815265），期待更多有关瑞马唑仑在 ICU 应用时的安全性和有效性研究数据。

4.3 全身麻醉的诱导和维持

苯二氮䓬类药物已作为麻醉的催眠成分被应用，但由于效果不稳定，限制了其广泛应用。瑞马唑仑半衰期受输注时间的影响较小，在输注 2 h 时达最大半衰期（6 ～ 11 min）[34]，这为麻醉维持和诱导过程中长时间持续的输注药物提供了更好的可控性，但由于药代动力学模型不同，现有目标靶控输注设备并不适用于瑞马唑仑的静脉持续泵注[35]。有学者在Ⅱb/Ⅲ期和临床研究中采用持续注射瑞马唑仑，与阿片类镇痛药物（芬太尼或瑞芬太尼）和神经肌肉阻断剂（罗库溴铵）共同使用，结果显示，瑞马唑仑可成功诱导并维持麻醉，且起效迅速，术后快速恢复，手术过程中无觉醒迹象，亦无任何术中知晓情况出现[13-14]。但 Shirozu 等[36]研究表明，瑞马唑仑麻醉下患者双频指数和患者状态指数相对较高，而频谱边界频率或瞳孔直径可以更好地反映瑞马唑仑麻醉期间的镇静水平，避免术中知晓或爆发性抑制的发生。

Tang 等[37]对心胸外科接受手术的 80 例患者开展双盲对照研究，分别用瑞马唑仑（0.30 mg/kg）和丙泊酚（1.50 mg/kg）进行麻醉诱导，结果显示，瑞马唑仑组与丙泊酚组在心率、平均动脉压、心脏指数及每波容积指数方面无统计学差异，气管插管及切断胸骨后，瑞马唑仑组的氧合指数明显高于丙泊酚组；与应用丙泊酚者相比，应用瑞马唑仑者的血

流动力学指标更平稳，提示瑞马唑仑更适用于接受心脏手术的全身麻醉患者。马垚等[38]对瑞马唑仑的安全性研究结果显示，中、高剂量瑞马唑仑（0.15 mg/kg 和 0.25 mg/kg）联合丙泊酚具有使患者循环呼吸抑制轻、机体应激反应弱、苏醒质量高、并发症少的特点。与丙泊酚相比，应用瑞马唑仑者低血压、心动过缓的发生率及注射痛程度均较低，而丙泊酚的优势在于术后恶心呕吐（postoperative nausea and vomiting，PONV）发生风险较低[13]，进一步探索应用瑞马唑仑后 PONV 的发生率具有一定的临床意义。动物实验及病例报道显示，长期使用苯二氮䓬类药物可能降低瑞马唑仑的镇静作用及耐受性[39-40]。

5 结语

瑞马唑仑对 $GABA_A$ 受体具有高亲和力，具有镇静催眠作用。瑞马唑仑可被组织酶水解，而不依赖肝肾功能代谢，且水解产物为无活性。其起效快，清除率高，半衰期稳定，恢复迅速，对血流动力学及呼吸功能影响较小，且能被氟马西尼快速逆转，故理论上适用于日间手术、住院短小手术的镇静、困难气道患者的麻醉诱导，以及 ICU 患者镇静等。因仍缺乏特殊人群相关研究，故目前瑞马唑仑仍无法应用于儿童及孕产妇。此外，有关瑞马唑仑的研究样本量较小，还需更多大样本研究以明确瑞马唑仑在不同临床应用情况下的最佳剂量、疗效及不良反应。

参考文献：

[1] Noor N, Legendre R, Cloutet A, *et al*. A comprehensive review of remimazolam for sedation[J]. Health Psychol Res, 2021, 9(1): 24514.

[2] Tanious MK, Beutler SS, Kaye AD, *et al*. New hypnotic drug development and pharmacologic considerations for clinical anesthesia[J]. Anesthesiol Clin, 2017, 35(2): e95-e113.

[3] Birgenheier NM, Stuart AR, Egan TD. Soft drugs in anesthesia: remifentanil as prototype to modern anesthetic drug development[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2020, 33(4): 499-505.

[4] 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.

[5] 罗凯, 符黄德, 姚洁民. 瑞马唑仑临床应用的研究进展[J]. 中华重症医学电子杂志, 2021, 7(1): 71-75.

[6] Xu W, Hu J, Liu W, *et al*. Remimazolan inhibits glioma cell growth and induces apoptosis through down-regulation of NF-κB pathway[J]. IUBMB Life, 2021, 73(2): 341-348.

[7] Xie H, Lu F, Liu W, *et al*. Remimazolam alleviates neuropathic pain *via* egulating bradykinin receptor B1 and autophagy[J]. J Pharm Pharmacol, 2021, 73(12): 1643-1651.

[8] Sheng XY, Liang Y, Yang XY, *et al*. Safety, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of single ascending dose and continuous infusion of remimazolam besylate in healthy Chinese volunteers[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2020, 76(3): 383-391.

[9] Pesic M, Stöhr T, Ossig J, *et al*. Remimazolam has low oral bioavailability and no potential for misuse in drug-facilitated sexual assaults, with or without alcohol: results from two randomised clinical trials[J]. Drugs R D, 2020, 20(3): 267-277.

[10] Zhou Y, Hu P, Jiang J. Metabolite characterization of a novel sedative drug, remimazolam in human plasma and urine using ultra high-performance liquid chromatography coupled with synapt high-defifinition mass spectrometry[J]. J Pharm Biomed Anal, 2017, 137: 78-83.

[11] Sneyd JR, Rigby-Jones AE. Remimazolam for anaesthesia or sedation[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2020, 33(4): 506-511.

[12] Doi M, Morita K, Takeda J, *et al*. Efficacy and safety of remimazolam versus propofol for general anesthesia: a multicenter, single-blind, randomized, parallel-group, phase Ⅱb/Ⅲ trial[J]. J Anesth, 2020, 34(4): 543-553.

[13] Doi M, Hirata N, Suzuki T, *et al*. 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[J]. J Anesth, 2020, 34(4): 491-501.

[14] Yoshida A, Kurata S, Kida K, *et al*. Anesthetic management for the sleep-awake-sleep technique of awake craniotomy using a novel benzodiazepine remimazolam and its antagonist flumazenil[J]. JA Clin Rep, 2021, 7(1): 14.

[15] Kilpatrick GJ. Remimazolam: non-clinical and clinical profile of a new sedative/anesthetic agent[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 690875.

[16] Pambianco DJ, Borkett KM, Riff DS, *et al*. A phase Ⅱb

study comparing the safety and efficacy of remimazolam and midazolam in patients undergoing colonoscopy[J]. Gastrointest Endosc, 2016, 83(5): 984-992.

[17] Schüttler J, Eisenried A, Lerch M, *et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remimazolam(CNS 7056) after continuous infusion in healthy male volunteers: part Ⅰ. Pharmacokinetics and clinical pharmacodynamics[J]. Anesthesiology, 2020, 132(4): 636-651.

[18] Hu K, Xiang Q, Wang Z, *et al*. Effects of vitamin D receptor, cytochrome P450 3A, and cytochrome P450 oxidoreductase genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of remimazolam in healthy Chinese volunteers[J]. Clin Pharmacol Drug Dev, 2021, 10(1): 22-29.

[19] Belrose JC, Noppens RR. Anesthesiology and cognitive impairment: a narrative review of current clinical literature[J]. Bio Med Central Anesthesiol, 2019, 19(1): 241.

[20] Chen X, Sang N, Song K, *et al*. Psychomotor recovery following remimazolam-induced sedation and the effectiveness of flumazenil as an antidote[J]. Clin Ther, 2020, 42(4): 614-624.

[21] Tsurumi K, Takahashi S, Hiramoto Y, *et al*. Remimazolam anaphylaxis during anesthesia induction[J]. J Anesth, 2021, 35(4): 571-575.

[22] Chen SH, Yuan TM, Zhang J, *et al*. Remimazolam tosilate in upper gastrointestinal endoscopy: a multicenter, randomized, non-inferiority, phase Ⅲ trial[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2021, 36(2): 474-481.

[23] Rex DK, Bhandari R, Desta T, *et al*. A phase Ⅲ study evaluating the efficacy and safety of remimazolam(CNS 7056) compared with placebo and midazolam in patients undergoing colonoscopy[J]. Gastrointest Endosc, 2018, 88(3): 427-437.

[24] 赵俊, 娄丽丽. 瑞马唑仑与丙泊酚分别联合舒芬太尼在患者无痛胃镜检查中的应用[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(12): 2143-2144.

[25] 杨婉, 孔令锁, 陈兰仁. 甲苯磺酸瑞马唑仑在老年患者无痛胃肠镜检查的应用[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(20): 2665-2669.

[26] 李文瑶, 陶国才, 牛洋, 等. 瑞马唑仑联合氟马西尼在老年患者胃镜检查中的应用[J]. 实用医院临床杂志, 2021, 18(4): 89-91.

[27] Pastis NJ, Yarmus LB, Schippers F, *et al*. Safety and efficacy of remimazolam compared with placebo and midazolam for moderate sedation during bronchoscopy[J]. Chest, 2019, 155(1): 137-146.

[28] 张慧. 苯磺酸瑞马唑仑与丙泊酚用于无痛人工流产术有效性及安全性的比较[D]. 青岛: 青岛大学, 2021.

[29] Zhang S, Wang J, Ran R, *et al*. Efficacy and safety of remimazolam tosylate in hysteroscopy: a randomized, single-blind, parallel controlled trial[J]. J Clin Pharm Ther, 2022, 47(1): 55-60.

[30] 贾真, 任丽霞, 范叶铁, 等. 甲苯磺酸瑞马唑仑用于纤维支气管镜检查中深度镇静的有效剂量观察[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(11): 813-816.

[31] 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.

[32] 孙虎, 王涛, 陈晓芳, 等. 甲苯磺酸瑞马唑仑联合舒芬太尼抑制上消化道内镜置入反应的半数有效剂量[J].中国临床药理学杂志, 2021, 37(14): 1855-1858.

[33] 叶冲冲, 谢永鹏, 骆继业, 等. 不同剂量瑞马唑仑在ICU机械通气患者中的镇静效果及对血流动力学的影响[J]. 中国医药导报, 2021, 18(22): 121-124.

[34] Schüttler J, Eisenried A, Lerch M, *et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remimazolam(CNS 7056) after continuous infusion in healthy male volunteers: part Ⅰ. Pharmacokinetics and clinical pharmacodynamics[J]. Anesthesiology, 2020, 132(4): 636-651.

[35] Sneyd JR, Rigby-Jones AE. Remimazolam for anaesthesia or sedation[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2020, 33(4): 506-511.

[36] Shirozu K, Nobukuni K, Tsumura S, *et al*. Neurological sedative indicators during general anesthesia with remimazolam[J]. J Anesth, 2022, 36(2): 194-200.

[37] Tang F, Yi JM, Gong HY, *et al*. Remimazolam benzenesulfonate anesthesia effectiveness in cardiac surgery patients under general anesthesia[J]. World J Clin Cases, 2021, 9(34): 10595-10603.

[38] 马垚, 周易, 张秋实, 等. 甲苯磺酸瑞马唑仑在面部微整形手术麻醉中的应用及安全性评价[J]. 麻醉安全与质控, 2021, 5(5): 271-275.

[39] Io T, Saunders R, Pesic M, *et al*. A miniature pig model of pharmacological tolerance to long-term sedation with the intravenous benzodiazepines, midazolam and remimazolam[J]. Eur J Pharmacol, 2021, 896: 173886.

[40] Yoshikawa H, Hosokawa M, Kashima Y, *et al*. Remimazolam tolerance in long-term benzodiazepine users: a case report of 2 cases[J]. A A Pract, 2021, 15(5): e01460.

(编辑：王　佳)