·综 述·

瑞马唑仑在无痛纤维支气管镜诊疗中的应用进展

刘 鹏，王韶双，关 正，袁 慧*
（西安交通大学第一附属医院麻醉手术科，陕西西安 710061）

摘要：注射用甲苯磺酸瑞马唑仑（remimazolam）是一种新型的苯二氮䓬类药物，属超短效镇静/麻醉药物，对心血管、呼吸抑制轻微，且无注射痛。苯二氮䓬类拮抗剂氟马西尼（flumazenil）可逆转瑞马唑仑的不良反应，并进一步缩短恢复时间。该文简要综述瑞马唑仑的药理学特性、在无痛纤维支气管镜领域的临床应用及安全性，以期为临床提供参考。

关键词：瑞马唑仑；无痛支气管镜；苯二氮䓬类药物；镇静
中图分类号：R971 ＋ .2 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2023)07-0680-03
DOI：10.13683/j.wph.2023.07.003

Application progress of remimazolam in painless fiberoptic bronchoscopy

LIU Peng, WANG Shaoshuang, GUAN Zheng, YUAN Hui*
(*Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China*)

Abstract: Remimazolam mesylate is a new benzodiazepine, which is an ultra-short-acting sedative/anesthetic drug with mild cardiovascular and respiratory depression and no injection pain. Flumazenil, a benzodiazepine antagonist, reverses the adverse effects of remimazolam and further shortens the recovery time. This article reviewed the pharmacological properties, clinical application and safety of remimazolam in the field of painless bronchoscopy, in order to provide reference for clinical practice.

Keywords: remimazolam; painless bronchoscopy; benzodiazepines; sedation

近年来，随着科学技术及经济的进步，人们对舒适化医疗及无痛技术的需求日益增加，推动相关技术不断发展。无痛纤维支气管镜是指在支气管镜的诊疗过程中应用局部麻醉药物联合静脉镇静、镇痛药物和（或）吸入麻醉药物等，使患者进入短暂镇静或麻醉状态，以减轻诊疗过程中的痛苦。患者一般在操作完毕后能在短时间内迅速苏醒，对整个操作过程无记忆，且对下一次诊疗无排斥心理[1]。

瑞马唑仑（remimazolam）是一种新型苯二氮䓬类药物，属超短效镇静/麻醉药物，临床可用于治疗和诊断性操作时的镇静、全麻诱导和维持以及重症监护室镇静。瑞马唑仑是在咪达唑仑（midazolam）的化学结构上引入1个丙酸甲酯，分子式为$C_{21}H_{19}BrN_4O_2$，其保留了苯二氮䓬类药物的药理学特性，主要通过体内非特异性组织羧酸酯酶代谢，而其代谢产物唑仑丙酸，药理活性极低，因此被归类为一种“软性药物”[2]。本文通过综述瑞马唑仑的药理学特性在无痛纤维支气管镜领域的应用，为瑞马唑仑在本领域的使用提供一定的参考。

1 药理学特性

瑞马唑仑通过与大脑中γ-氨基丁酸（γ-aminobutyric acid，GABA）受体上的苯二氮䓬结合位点结合产生镇静作用，与其他苯二氮䓬类药物相同，瑞马唑仑对GABA受体亚型没有明显的选择性[3]。

收稿日期：2022-11-03
作者简介：刘鹏，硕士研究生，研究方向：围术期管理及无痛内镜。
通信作者：袁慧，主治医师，研究方向：围术期管理、重症及无痛内镜。
基金项目：陕西省自然科学基金(2020JM-389)

瑞马唑仑的药代动力学特征不受肾功能、年龄、性别、种族及体质量的影响，在静脉给药后能够迅速分布（平均分布半衰期 0.5 ～ 2.0 min），累积剂量与浓度 - 时间曲线下面积之间存在近似剂量比例关系，主要与血清白蛋白结合 [3]。有学者认为，其血药浓度的药代学和药效学以及结果测量可以通过再循环模型实现 [4]。

2 瑞马唑仑在纤维支气管镜中的应用

纤维支气管镜在临床被广泛应用，内镜医生可通过支气管肺泡刷片、灌洗、活检、电磁导航、超声内镜、热消融、冷消融及支架置入等多种方法，对纵隔及肺部结节、肿块，以及不明原因的咳嗽、咳痰、喘鸣、咯血、良恶性气道狭窄和肺不张（pulmonary atelectasis）等诸多病症进行病因学和病理学诊断、治疗 [5]。纤维支气管镜是一种侵入性操作，可能会导致呼吸道水肿、出血、喉痉挛及支气管痉挛等并发症 [6]，需要一种安全、适宜的麻醉方式为其保驾护航。

目前，丙泊酚（propofol）仍然是主流静脉麻醉药物，但其对呼吸具有抑制作用，在纤维支气管镜期间应用会给围手术期管理带来一定困难。研究显示，在纤维支气管镜检查中，应用丙泊酚者低氧血症（hypoxemia）发生率为 15% ～ 31%，大多发生在诱导期；此外，血氧水平降低可能引起呼吸衰竭（respiratory failure）及心律失常（arrhythmia）等不良事件，且 74% 的患者需要呼吸道支持 [7—9]。故在纤维支气管镜中应用丙泊酚不良事件发生风险较高，临床亟需更好的替代药物。

目前已有较多研究探讨在纤维支气管镜期间应用瑞马唑仑的镇静效果。一项Ⅲ期临床研究显示，在接受纤维支气管镜检查的患者中，瑞马唑仑组的镇静成功率为 80.6%，显著高于咪达唑仑组及安慰剂组，且起效时间及苏醒时间更短 [10]。贾真等 [11] 研究证实，瑞马唑仑可有效用于纤维支气管镜检查的中深度镇静。另一项多中心、随机、双盲、阳性对照Ⅲ期临床研究评估纤维支气管镜检查中应用瑞马唑仑镇静的有效性及安全性。结果显示，0.2 mg/kg 的瑞马唑仑用于纤维支气管镜镇静安全、有效，其镇静效果与 2 mg/kg 丙泊酚相当，但意识丧失和恢复时间稍长 [12]。有学者比较瑞马唑仑与右美托咪定（dexmedetomidine）用于门诊无痛纤维支气管镜的有效性及安全性，结果发现，瑞马唑仑组患者各项有效性及安全性指标均与右美托咪定组相当，且瑞马唑仑组患者血流动力学指标更稳定 [13]。该结果与之前的 meta 分析结论一致 [14]。有研究比较瑞马唑仑或丙泊酚联合阿芬太尼（alfentanil）及米库氯铵（mivacurium）在纤维支气管镜中的镇静效果，结果显示，瑞马唑仑组患者血压高于丙泊酚组患者，且术中不良反应（如术中低血压、不自主运动等）发生率低于对照组 [15]。

在无痛纤维支气管镜检查中应用瑞马唑仑镇静的推荐初始剂量为 0.04 ～ 0.20 mg/kg（1 min 内单次静脉注射）[16]，追加剂量一般为 2.5 mg 静脉推注，1.5 ～ 6.4 min 起效，一般以改良警觉 / 镇静评分≤ 3 分定义为镇静成功 [17]。Doi 等 [10] 的研究表明，在全身麻醉中维持脑电双频指数＜ 53 时，老年患者瑞马唑仑的平均输注速率为 0.72 mg/kg·h，而青年患者中平均输注速率为 1.02 mg/kg·h，说明随着年龄的增加，患者对于瑞马唑仑的敏感程度增加。

笔者团队前期进行文献检索发现，有关纤维支气管镜中应用瑞马唑仑镇静的已发表论文数极少；目前，仍有不少相关研究尚处于进行中，未来或能为临床提供大量支持证据。参考前文所述研究以及前期预实验，笔者发现，以 0.2 mg/kg 瑞马唑仑诱导，0.5 ～ 1 mg/kg·h 维持麻醉深度，能很好满足临床工作需求，且术中不良事件发生风险较低，术后患者苏醒质量高，舒适度及满意度良好，即使是高龄、合并症多或美国麻醉医师协会分级较高的患者也能安全、有效的完成纤维支气管镜诊疗，但还需复合其他麻醉药物，故笔者团队的剂量设置仅供参考。

3 安全性

无论何种给药方式，瑞马唑仑均有可能引起血

压异常及心动过缓等不良事件[16]，而不自主运动是瑞马唑仑镇静维持期间常见不良反应之一[18]。另一项研究报告，静脉注射瑞马唑仑苏醒后最常见的不良事件是头痛、嗜睡[19]。氟马西尼（flumazenil）是苯二氮䓬类药物的特异性拮抗剂，能够快速拮抗其带来的不适症状，为患者安全提供保障。研究显示，氟马西尼能有效拮抗瑞马唑仑，帮助患者快速苏醒，且不影响正常镇静作用[11,20]。这种特异性拮抗剂能加快无痛纤维支气管镜诊疗患者的苏醒，有利于提高临床工作的周转速度。

4 结语

瑞马唑仑对呼吸、循环系统的抑制作用小，不良事件发生率低，同时能够被快速拮抗，在纤维支气管镜诊疗中具有广泛的应用前景，但目前尚缺乏其在全麻手术方面高质量研究数据的支持，仍需更多临床研究提供支撑。

参考文献：

[1] 袁媛, 裴迎华, 张杰. 无痛支气管镜研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(2): 157-160.

[2] 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.

[3] Lee A, Shirley M. Remimazolam: a review in procedural sedation[J]. Drugs, 2021, 81(10): 1193-1201.

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

[5] 中华医学会呼吸病学分会介入呼吸病学学组. 成人诊断性可弯曲支气管镜检查术应用指南(2019年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(8): 573-590.

[6] Miller RJ, Casal RF, Lazarus DR, *et al*. Flexible bronchoscopy[J]. Clin Chest Med, 2018, 39(1): 1-16.

[7] Clarkson K, Power CK, O'Connell F, *et al*. A comparative evaluation of propofol and midazolam as sedative agents in fiberoptic bronchoscopy[J]. Chest, 1993, 104(4): 1029-1031.

[8] Schlatter L, Pflimlin E, Fehrke B, *et al*. Propofol versus propofol plus hydrocodone for flexible bronchoscopy: a randomised study[J]. Eur Respir J, 2011, 38(3): 529-537.

[9] Stolz D, Kurer G, Meyer A, *et al*. [J]. Eur Respir J, 2009, 34(5): 1024-1030.

[10] 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.

[11] 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.

[12] Zhou YY, Yang ST, Duan KM, *et al*. Efficacy and safety of remimazolam besylate in bronchoscopy for adults: a multicenter, randomized, double-blind, positive-controlled clinical study[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1005367.

[13] Chen X, Xin D, Xu G, *et al*. The efficacy and safety of remimazolam tosilate versus dexmedetomidine in outpatients undergoing flexible bronchoscopy: a prospective, randomized, blind, non-inferiority trial[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 902065.

[14] 刘鹏, 梁赟, 张闪闪, 等. 瑞马唑仑与丙泊酚应用于无痛胃肠镜安全性及有效性meta分析[J]. 陕西医学杂志, 2022, 51(6): 753-759.

[15] 渠明翠, 张彤彤, 邢飞, 等. 瑞马唑仑-阿芬太尼-米库氯铵用于纤维支气管镜检查术的效果[J]. 中华麻醉学杂志, 2021, 41(5): 563-566.

[16] 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.

[17] Oka S, Satomi H, Sekino R, *et al*. Sedation outcomes for remimazolam, a new benzodiazepine[J]. J Oral Sci, 2021, 63(3): 209-211.

[18] Schuttler 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.

[19] Antonik LJ, Goldwater DR, Kilpatrick GJ, *et al*. A placebo- and midazolam-controlled phase Ⅰ single ascending-dose study evaluating the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of remimazolam (CNS 7056): part Ⅰ. safety, efficacy, and basic pharmacokinetics[J]. Anesth Analg, 2012, 115(2): 274-283.

[20] Worthington MT, Antonik LJ, Goldwater DR, *et al*. A phase Ⅰb, dose-finding study of multiple doses of remimazolam (CNS 7056) in volunteers undergoing colonoscopy[J]. Anesth Analg, 2013, 117(5): 1093-1100.

（编辑：王 佳）