【临床经验】

# 瑞马唑仑对妇科腹腔镜手术患者术后恶心呕吐的影响

滕云鹏，薛荣亮，熊虹飞，李思远，韩潇瑶，何家璇*
（西安国际医学中心医院麻醉与舒适化医疗部，陕西西安 710100）

**摘要：目的** 探讨瑞马唑仑对妇科腹腔镜手术（laparoscopic operation，LO）患者术后恶心呕吐（postoperative nausea and vomiting，PONV）的影响。**方法** 将择期行妇科 LO 的患者随机分为对照组和试验组，每组 40 例，两组均采用全麻。对照组静脉注射丙泊酚、舒芬太尼、顺阿曲库铵行全麻诱导，丙泊酚、瑞芬太尼靶控输注（target-controlled infusion，TCI），行麻醉维持；试验组静脉注射瑞马唑仑、舒芬太尼、顺阿曲库铵，行全麻诱导，瑞马唑仑、瑞芬太尼 TCI，行麻醉维持。记录术后 0 ～ 8 h 内、术后 8 ～ 24 h 内 PONV 发生情况；记录麻醉诱导前（T0）、麻醉诱导后（T1）、手术结束时（T2）的平均动脉压（mean arterial pressure，MAP）、心率（heart rate，HR）及血氧饱和度；记录术后 24 h 内头疼、眩晕和嗜睡发生情况。**结果** 术后 0 ～ 8 h，试验组 PONV 发生率低于对照组（10.0% *vs* 32.5%，$P < 0.05$）。对照组 T1 较 T0 时 MAP 明显下降，HR 明显减慢（$P < 0.05$）。T1 对照组 MAP 较试验组明显下降，HR 明显减慢（$P < 0.05$）。对照组术后头痛发生率高于试验组，差异有统计学意义（27.5% *vs* 5.0%，$P < 0.05$）。**结论** 瑞马唑仑较丙泊酚用于妇科 LO 患者的全麻镇静，术后 0 ～ 8 h 内 PONV 发生率更低，术中血流动力学更平稳，且不良反应的发生率更低。

**关键词：**瑞马唑仑；妇科腹腔镜手术；恶心呕吐；丙泊酚
**中图分类号：**R614；R713 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2023）07-0714-05
DOI：10.13683/j.wph.2023.07.009



# Effects of remimazolam on postoperative nausea and vomiting in patients undergoing gynecological laparoscopic operation

TENG Yunpeng, XUE Rongliang, XIONG Hongfei, LI Siyuan, HAN Xiaoyao, HE Jiaxuan*
(*Department of Anesthesia and Comfort Medicine, Xi'an International Medical Center Hospital, Xi'an 710100, Shaanxi Province, China*)

**Abstract:** ***Objective*** To investigate the effects of remimazolam on postoperative nausea and vomiting (PONV) in patients undergoing gynecological laparoscopic operation (LO). ***Methods*** The patients undergoing gynecological LO were randomly divided into control group and experimental group, 40 cases in each group, both groups were given intravenous anesthesia. The control group received intravenous injection of propofol, sufentanil and cisatracurium for general anesthesia induction, and target-controlled infusion (TCI) of propofol and remifentanil for anesthesia maintenance. The experimental group received intravenous injection of remimazolam, sufentanil and cisatracurium for general anesthesia induction, and TCI of remimazolam and remifentanil for anesthesia maintenance. The occurrence of PONV within 0 – 8 h and 8 – 24 h after surgery were recorded. Mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR) and pulse oxygen saturation were recorded before anesthesia induction (T0), after anesthesia induction (T1) and end of surgery (T2). The incidence of headache, dizziness and drowsiness within 24h after surgery were recorded. ***Results*** The incidence of PONV in experimental group was lower than that in control group 0 – 8 h after operation (10.0% *vs* 32.5%, $P<0.05$). In control group, MAP and HR decreased

收稿日期：2022-10-28；修回日期：2023-06-12
作者简介：滕云鹏，副主任医师，研究方向：老年、小儿以及妇产科麻醉。
通信作者：何家璇，副主任医师，研究方向：临床麻醉及重要脏器缺血再灌注与器官保护。

significantly at T1 compared with T0 ($P<0.05$). The MAP and HR in control group were significantly lower than those in experimental group at T1 ($P<0.05$). The incidence of postoperative headache in control group was significantly higher than that in experimental group (27.5% *vs* 5.0%, $P<0.05$). ***Conclusion*** Remimazolam has a lower incidence of PONV within 0 – 8 h after surgery, more stable intraoperative hemodynamics, and fewer adverse reactions than propofol for general anesthesia in patients with gynecological LO.

**Key words:** remimazolam; gynecological laparoscopic operation; nausea and vomiting; propofol

手术和麻醉均可导致术后恶心呕吐（postoperative nausea and vomiting，PONV）的发生。据报道，妇科腹腔镜手术（laparoscopic operation，LO）患者 PONV 发生率可高达 70% ～ 80%[1]。PONV 对患者术后恢复影响较大，合理使用麻醉药或能减少 PONV 的发生。目前关于新型静脉麻醉药物瑞马唑仑对 PONV 影响的报道较少，其作为一种新型苯二氮䓬类药物，可引起神经细胞膜超极化，从而抑制神经元活动，起到镇静作用，在体内可被非特异性血浆酯酶快速水解。因此，使用瑞马唑仑的患者术后清醒较快、恢复时间较短、清醒质量较好。本研究使用瑞马唑仑行麻醉诱导和维持，观察其对妇科 LO 患者 PONV 的影响，具体如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2020 年 1 月至 2021 年 8 月择期行妇科 LO 患者 80 例。本研究获我院医学伦理委员会批准（2020 伦审 012 号），患者及家属均签署麻醉知情同意书。

样本量根据预实验结果，统计术后 0 ～ 8 h 内 PONV 发生率，以发生率差异 30% 有统计学意义，利用在线软件（http://cnstat.org/samplesize/mean）进行计量资料差异性检验样本量计算。设定 $\alpha=0.05$（双侧），$\beta=0.80$，计算出各组所需最低样本量为 38 例。考虑脱落因素，最终每组纳入 40 例。

纳入标准：①择期全身麻醉下行妇科 LO。② 18 ～ 64 岁。③体质量指数（body mass index，BMI）18.5 ～ 25.0 kg/m$^2$。④美国麻醉医师协会（American Society of Anesthesiologists，ASA）分级Ⅰ～Ⅱ级。排除标准：①严重肝肾功能衰竭、心功能衰竭、呼吸功能衰竭。②近 2 周内服用单胺氧化酶抑制剂。③长期使用镇痛药物或精神系统药物或酒精依赖。④长期使用抑酸药物和促进胃动力药物。⑤研究前 4 周内接受抗肿瘤化疗，或前 8 周内接受过高致吐放疗。⑥既往有明确晕动病病史。⑦对本研究药物过敏或存在麻醉禁忌。

剔除标准：①进行 2 次以上气管插管。②术中出现恶性心律失常，大出血抢救。③手术时间＞ 3 h。④研究过程中受试者依从性差，不能配合完成所有检查和问卷。⑤由于各种原因未完成预定手术。

### 1.2 药品与仪器

注射用甲苯磺酸瑞马唑仑（36 mg，210906AK，江苏恒瑞医药股份有限公司）；丙泊酚乳状注射液（200 mg，X2010313，阿斯利康制药有限公司）；枸橼酸舒芬太尼注射液（50 μg，11A05091，宜昌人福药业）；注射用盐酸瑞芬太尼（2 mg，RT210904，江苏恩华药业股份有限公司）；注射用苯磺顺阿曲库铵（5 mg，GB2111.1，浙江仙琚制药股份有限公司）；盐酸纳布啡注射液（20 mg，11J11011，宜昌人福药业有限公司）；盐酸托烷司琼注射液（5 mg，210901，康普药业股份有限公司）；监护仪（飞利浦 IntelliVue 866066）。

### 1.3 方法

研究按前瞻性、随机、单盲、对照、单中心临床研究方案设计。采用随机数字表法将 80 例患者随机分为试验组和对照组，每组 40 例。

麻醉前所有患者禁饮食 8 h、禁饮 4 h。入室后建立静脉通路，常规监测平均动脉压（mean arterial pressure，MAP）、心率（heart rate，HR）、心电图、血氧饱和度和脑电双频指数（bispectral index，BIS）。

麻醉诱导：试验组静脉注射瑞马唑仑 0.2 mg/kg，

对照组静脉注射丙泊酚 2.5 mg/kg，其余麻醉诱导用药两组相同：舒芬太尼 0.5 μg/kg、顺式阿曲库铵 0.2 mg/kg。

麻醉维持：气管插管后两组开始靶控输注（target-controlled infusion，TCI）泵注瑞芬太尼，血浆靶浓度 4 ng/ml，试验组 TCI 泵注瑞马唑仑，血浆靶浓度 1.7 ～ 2.6 mg/L，对照组 TCI 输注丙泊酚，血浆靶浓度 3 ～ 5 μg/ml。两组术中均维持 BIS 在 40 ～ 60 之间。术中根据肌松监护仪结果间断给予追加顺式阿曲库铵 0.1 mg/kg 维持肌肉松弛，维持呼气末二氧化碳分压在 35 ～ 45 mmHg。缝皮时停用瑞马唑仑和丙泊酚，手术结束后停用瑞芬太尼。拔管后两组患者连接静脉自控镇痛泵（舒芬太尼 0.2 μg/kg ＋纳布啡 1 mg/kg ＋托烷司琼 10 mg ＋ 0.9% 生理盐水至 100 ml，设置背景剂量 2 ml/h），送至麻醉恢复室。

**1.4** 观察指标

主要观察指标：术后 0 ～ 8 h、术后 8 ～ 24 h 内 PONV 发生率。

次要观察指标：麻醉诱导前（T0），麻醉诱导后（T1）及手术结束时（T2）的 MAP、HR 和血氧饱和度；拔管时间及恢复室停留时间；术后 24 h 内头痛、眩晕和嗜睡等不良反应发生情况。

**1.5** 统计学处理

采用 SPSS21.0 软件行统计分析，数据用 Shapiro-Wilk 法进行正态性检验。呈正态分布的连续型数据采用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示；非正态分布的连续型数据采用中位数（IQR）来表示；分类数据采用 $n$(%) 来描述。正态分布数据的组间比较采用 $t$ 检验，非正态分布采用秩和检验，重复测量数据采用多组重复测量方差分析。分类资料采用 $\chi^2$ 或 Fisher 确切概率法检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1** 一般资料

两组患者年龄、BMI、ASA 分级及手术时间等一般资料比较，差异均无统计学意义（$P > 0.05$），详见表 1。

**表 1 两组基线资料比较**

**Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups**

| 项目 | 对照组（$n$=40） | 试验组（$n$=40） | 统计值 | $P$值 |
|---|---|---|---|---|
| 年龄/岁 | 45.8±2.30 | 46.7±3.01 | −1.636 | 0.106 |
| BMI/kg·m$^{-2}$ | 23.50±2.11 | 22.10±4.04 | 1.884 | 0.063 |
| 禁食时间/h | 10.2±1.08 | 10.6±1.00 | −1.963 | 0.058 |
| ASA分级（Ⅰ/Ⅱ）/例 | 35/5 | 36/4 | – | 1.000 |
| 手术时间/h | 128.5±6.27 | 125.9±5.85 | 1.824 | 0.072 |

**2.2** PONV 发生情况比较

术后 0 ～ 8 h，试验组 PONV 发生率低于对照组（10.0% *vs* 32.5%，$\chi^2 = 6.050$，$P = 0.014$）；术后 8 ～ 24 h，两组 PONV 发生率比较，差异无统计学意义（5.00% *vs* 15.00%，$P = 0.263$）。

**2.3** 不同时间点血流动力学和血氧饱和度比较

对照组 T1 与 T0 相比，MAP、HR 显著下降，差异有统计学意义（$P < 0.05$），试验组 T1 与 T0 相比，MAP、HR 差异无统计学意义（$P > 0.05$）；T1 时，试验组 MAP、HR 较对照组高，差异有统计学意义（$P < 0.05$）；T0、T2 时，两组 MAP 和 HR 比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）；两组各时点血氧饱和度比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），见表 2。

**2.4** 拔管时间及恢复室停留时间比较

对照组拔管时间和恢复室停留时间分别为（7.43±1.45）min 和（28.33±3.34）min，试验组分别为（6.98±1.66）min 和（27.65±4.40）min。两组拔管时间和恢复室停留时间比较，差异均无统计学意义（$Z = -1.580$，$P = 0.114$；$Z = -1.802$，$P = 0.072$）。

**2.5** 两组患者术后不良反应比较

术后 24 h 内，对照组头痛 11 例（27.5%），眩晕 6 例（15.0%），嗜睡 4 例（10.0%）；试验组头痛 2 例（5.0%），眩晕 5 例（12.5%），嗜睡 3 例（7.5%）。对照组不良反应发生率试验组低于对照组（$\chi^2 = 6.373$，$P = 0.012$）；两组患者眩晕、嗜睡发生率差异无统计学意义（$\chi^2 = 0.287$，$P = 0.592$）。

## 3 讨论

研究显示，超过 15% 的患者在术后 24 h 内发生

表 2 两组患者不同时点血流动力学比较

Table 2 Comparison of hemodynamics at different time points during operation in two groups

| 项目 | 对照组（$n$=40） | | | 试验组（$n$=40） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | T0 | T1 | T2 | T0 | T1 | T2 |
| MAP/mmHg | 100.73±11.73 | 78.85±8.33* | 99.45±5.87 | 98.83±15.71 | 96.37±12.67# | 97.38±10.12 |
| HR/次·分$^{-1}$ | 81.63±7.76 | 65.48±5.68* | 83.15±6.45 | 83.45±7.22 | 82.87±6.76# | 82.90±6.89 |
| 血氧饱和度/% | 99.97±0.03 | 99.83±0.05 | 99.88±0.02 | 99.81±0.03 | 99.82±0.02 | 99.90±0.05 |

注：较 T0，*$P$ < 0.05；较对照组，#$P$ < 0.05。

Note: *vs* T0, *$P$ < 0.05; *vs* control group, #$P$ < 0.05.

PONV，PONV 显著影响术后恢复，剧烈频繁呕吐还可能导致术后伤口裂开、误吸、脱水及电解质紊乱等严重后果[3]。PONV 高风险因素包括手术、麻醉及患者自身 3 方面因素[4]，本研究的 PONV 高危因素包含不可变的手术类型、头低位及女性，以及可调整用药方式和可选择用药的全身麻醉因素。因此，从可变的麻醉因素入手，预防和减少妇科 LO 患者的 PONV 具有重要临床意义。

丙泊酚是临床最常用的一种静脉麻醉药物，可直接抑制中枢催吐化学感受区迷走神经核，也可通过对皮层下结构和通路调节起到抗呕吐作用，故丙泊酚具有抑制 PONV 作用[5]。Apfel 等[6]、高艳等[7]研究发现，丙泊酚静脉麻醉较吸入麻醉 PONV 发生率降低近 20%，但其对循环及呼吸抑制作用较明显；依托咪酯用于全麻具有诱导快、苏醒快的优点，且对循环、呼吸影响轻微，但其存在肌痉挛、肾上腺皮质抑制等不良反应，一般多用于麻醉诱导。孙璐等[8]对比丙泊酚和依托咪酯 TCI 用于妇科 LO 患者，发现依托咪酯复合瑞芬太尼麻醉维持有助维持血流动力学平稳，但肌发生率高，对肾上腺皮质功能有一过性抑制作用。右美托咪定镇静作用类似于自然睡眠，对呼吸抑制作用轻微，但镇静过程易被唤醒，且低血压及心动过缓发生率高[9]。

本研究显示，在 PONV 高风险患者全身麻醉后，试验组 PONV 发生率 0 ～ 8 h 内为 10.0%，8 ～ 24 h 为 5.0%，较对照组 0 ～ 8 h 内 PONV 发生率（32.5%）低，证明瑞马唑仑在术后早期抗恶心、呕吐作用优于丙泊酚。另外，试验组在麻醉诱导后 MAP 和 HR 下降幅度显著低于对照组，因丙泊酚对循环系统有较强抑制作用，能显著降低外周血管阻力[7]，故术中低血压发生率较高，而瑞马唑仑对血压几乎无影响，也避免了低血压本身引起的 PONV。试验组术后不良反应头疼的发生率低于对照组（5.0% *vs* 27.5%）。既往多项研究显示，瑞马唑仑作为一种新型苯二氮䓬类镇静药物已广泛应用于临床麻醉，其起效快、苏醒快、对循环和呼吸抑制作用小，与本研究结果一致[10—14]。

## 4 结论

瑞马唑仑较丙泊酚用于妇科 LO 患者的全麻镇静时，患者 PONV 发生率低，且术中血流动力学指标更平稳，不良反应少，但其降低 PONV 发生的机制仍需进一步研究。

## 参考文献：


[1] Veiga-Gil L, Pueyo J, López-Olaondo L. Postoperative nausea and vomiting: physiopathology, risk factors, prophylaxis and treatment[J]. Rev Esp Anestesiol Reanim, 2017, 64(4): 223-232.

[2] Stöhr T, Colin PJ, Ossig J, *et al*. Properties of remimazolam in subjects with hepatic or renal impairment[J]. Br J Anaesth, 2021, 127(3): 415-423.

[3] 王英伟, 王国林, 田玉科, 等. 术后恶心呕吐防治专家共识(2014)[J/OL]. 中华医学会麻醉学分会, 2014.

[4] Apfel CC, Kranke P, Piper S, *et al*. Nausea and vomiting in the postoperative phase. expert- and evidence-based recommendations for prophylaxis and therapy[J]. Anaesthesist, 2007, 56(11): 1170-1180.

[5] Kampo S, Afful AP, Mohammed S, *et al*. Sub-hypnotic dose

of propofol as antiemetic prophylaxis attenuates intrathecal morphine-induced postoperative nausea and vomiting, and pruritus in parturient undergoing cesarean section - a randomized control trial[J]. Bio Med Central Anesthesiol, 2019, 19(1): 177.

[6] Apfel CC, Stoecklein K, Lipfert P. PONV: a problem of inhalational anaesthesia?[J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2005, 19(3): 485-500.

[7] 高艳, 刘波, 刘辉, 等. 七氟烷与丙泊酚麻醉对甲状腺术后头痛、头晕及恶心、呕吐的影响[J]. 中国临床医生杂志, 2016, 44(6): 69-71.

[8] 孙璐, 邵忠新, 王鹭蓉, 等. 依托咪酯靶控输注复合瑞芬太尼用于妇科腹腔镜手术病人麻醉的效果[J]. 中华麻醉学杂志, 2013, 33(4): 462-465.

[9] Turan A, Duncan A, Leung S, *et al*. Dexmedetomidine for reduction of atrial fibrillation and delirium after cardiac surgery (DECADE): a randomised placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2020, 396(10245): 177-185.

[10] Wiltshire HR, Kilpatrick GJ, Tilbrook GS, *et al*. A placebo- and midazolam-controlled phase Ⅰ single ascending-dose study evaluating the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of remimazolam (CNS 7056): part Ⅱ. population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling and simulation[J]. Anesth Analg, 2012, 115(2): 284-296.

[11] 管忍, 董希玮, 马宁, 等. 基于计算机模拟概述创新性软药瑞马唑仑[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2020, 41(10): 946-954.

[12] Chen S, Wang J, Xu X, *et al*. The efficacy and safety of remimazolam tosylate versus propofol in patients undergoing colonoscopy: a multicentered, randomized, positive-controlled, phase Ⅲ clinical trial[J]. Am J Transl Res, 2020, 12(8): 4594-4603.

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

[14] Rex DK, Bhandari R, Lorch DG, *et al*. Safety and efficacy of remimazolam in high risk colonoscopy: a randomized trial[J]. Dig Liver Dis, 2021, 53(1): 94-101.

（编辑：虞 瑛）

（上接第713页）

[10] 朱静, 宋悦. 低剂量LBH589通过PI3K/AKT途径诱导对上皮性卵巢癌细胞凋亡作用机制研究[J]. 蚌埠医学院学报, 2019, 44(6): 708-711.

[11] Liu J, Liu R, Meng C, *et al*. Propofol decreases etomidate-related myoclonus in gastroscopy[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(26): e7212.

[12] 朱菁菁, 钱金桥. 丙泊酚、依托咪酯用于无痛人工流产术的效果观察[J]. 昆明医科大学学报, 2020, 41(5): 96-102.

[13] 葛亮, 张鹏, 鲍云成, 等. 丙泊酚联合依托咪酯麻醉对卵巢癌患者麻醉诱导时血流动力学的影响[J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(17): 13-15.

[14] 佟雪光, 丁宝纯, 连颖. 瑞芬太尼依托咪酯利多卡因三种药物分别复合丙泊酚用于门诊无痛人流术中麻醉效果比较[J]. 河北医学杂志, 2019, 25(10): 1654-1658.

[15] 杨晓春, 谢咏秋, 赵婉莹, 等. 不同配比依托咪酯-丙泊酚混合液在无痛胃镜中的应用比较[J]. 临床麻醉学杂志, 2018, 34(3): 246-249.

[16] 马婷婷, 胡兵伟, 周程, 等. 感染性休克患者采用丙泊酚与依托咪酯麻醉对细胞免疫功能的影响研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(12): 2682-2684.

[17] 刘华天, 李恩有. 依托咪酯应用于静脉麻醉的安全性、有效性、实用性新进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2018, 39(12): 1171-1175.

[18] 张杰, 高杰, 方茜, 等. 右美托咪定联合丙泊酚或依托咪酯对开颅手术老年患者围插管期血流动力学的影响[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(16): 2754-2757.

（编辑：虞 瑛）