小剂量瑞马唑仑复合依托咪酯或丙泊酚用于老年人胃肠镜检查的效果观察

张建文，杨智虎，渠明翠，马巧玲，邢 飞，张 卫，邢 娜*
（郑州大学第一附属医院麻醉与围术期医学部，河南郑州 450052）

摘要：目的 评价小剂量瑞马唑仑复合依托咪酯或丙泊酚用于老年人无痛胃肠镜的镇静效果。**方法** 选择我院行无痛胃肠镜检查术患者 129 例，随机数字表法分为瑞马唑仑 - 依托咪酯组（RE 组）、瑞马唑仑 - 丙泊酚组（RP 组）及丙泊酚组（P 组），每组 43 例。当患者改良警觉 / 镇静评分≤ 1 分进镜。于诱导前（T0）、胃镜抵达咽腔时（T1）、给药后 3 min（T2）和 5 min（T3）记录血压（blood pressure，BP）、平均动脉压（mean arterial pressure，MAP）、心率及血氧饱和度，记录 3 组诱导时间、内镜检查时间、完全苏醒时间、离院时间以及不良事件发生情况。**结果** P 组 42 例、RE、RP 组各 43 例患者完成试验。与 P 组比较，RE、RP 组的完全苏醒时间与离院时间均缩短（$P < 0.05$）；RE 组 T1、T2、T3 的 BP、MAP 均较高，低血压、心动过缓和血管活性药物使用率均明显降低（$P < 0.05$），RP 组心动过缓、血管活性药物使用率均明显降低（$P < 0.05$）。3 组患者的呼吸抑制、低氧血症、头晕以及恶心呕吐等比较均无明显差异（$P > 0.05$）。**结论** 联合阿芬太尼 4 μg/kg 时，瑞马唑仑 0.05 mg/kg 复合依托咪酯 0.15 mg/kg 对循环抑制轻微，恢复时间短，可安全应用于老年人群行无痛胃肠镜检查。

关键词：老年人群；瑞马唑仑；依托咪酯；二异丙酚；胃肠镜检查
中图分类号：R614 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2023）07-0734-06
DOI：10.13683/j.wph.2023.07.013

Efficacy of low-dose remimazolam combined with etomidate or propofol for gastrointestinal endoscopy in the elderly patients

ZHANG Jianwen, YANG Zhihu, QU Mingcui, MA Qiaoling, XING Fei, ZHANG Wei, XING Na*
(*Department of Anesthesiology, Pain and Perioperative Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, Henan province, China*)

Abstract: ***Objective*** To evaluate the sedative effect of low-dose remimazolam combined with etomidate or propofol for painless gastrointestinal endoscopy in the elderly patients. ***Methods*** A total of 129 patients underwent painless gastrointestinal endoscopy in our hospital were selected and divided into remimazolam-etomidate group (group RE), remimazolam-propofol group (group RP) and propofol group (group P) by random number table method, with 43 cases in each group. When a modified observer's assessment of alertness/sedation score≤1, patients were admitted to the endoscope. Blood pressure (BP), mean arterial pressure (MAP), heart rate and pulse oxygen saturation were recorded before induction (T0), when gastroscope reached pharyngeal cavity (T1), 3 min (T2) and 5 min (T3) after administration. The induction time, endoscopic examination time, recovery time, discharge time and the incidence of adverse events were recorded in the 3 groups. The cases of using cardiovascular drugs and the incidence of adverse reactions including hypoxia, hypotension, bradycardia, dizziness and postoperative nausea and vomiting (PONV) were recorded. ***Results*** Forty-two patients in group P, 43 patients in group RE and RP completed the test. Compared with group P, the recovery time and discharge time were significantly shorter in group RE and RP ($P<0.05$). BP and MAP were higher in group RE at T1, T2, T3, and the utilization rate of hypotension, bradycardia and vasoactive drugs was significantly lower ($P<0.05$). The utilization rate of bradycardia and vasoactive drugs in group RP was significantly lower ($P<0.05$). There were no significant difference in the incidence of respiratory depression,

收稿日期：2022-10-14
作者简介：张建文，主治医师，研究方向：小儿、老年麻醉和手术室外麻醉。
通信作者：邢娜，主任医师，研究方向：手术室外麻醉，脑损伤与认知。

hypoxia, dizziness, nausea and vomiting among the 3 groups ($P>0.05$). ***Conclusions*** When combined with affintanil 4 μg/kg, remimazolam 0.05 mg/kg combined with etomidate 0.15 mg/kg has slight circulatory inhibition and short recovery time, which can be safely and effectively used for gastrointestinal endoscopy sedation in elderly patients.

Key words：elderly patients; remimazolam; etomidate; propofol; gastrointestinal endoscopy

消化道内镜检查在消化道疾病诊疗中有不可替代的作用，随着我国社会人口结构改变，无痛消化内镜检查的老龄患者比例日渐增高。老年人机体代谢和器官功能衰退，血流动力学易发生波动，导致镇静相关不良事件的发生率增高[1]。丙泊酚和依托咪酯是目前临床上常用于胃肠镜镇静的药物，但二者可能会引起低氧血症、低血压、肌颤及注射痛等不良事件[2—3]。瑞马唑仑是一种新型的苯二氮䓬类药物，具有起效快、代谢迅速的特点，已有研究证实可用于老年胃肠镜检查中，但血流动力学事件发生率仍可达 15% 左右[4—6]。本研究拟评价小剂量瑞马唑仑复合依托咪酯或丙泊酚诱导用于老年无痛胃肠镜镇静中的效果，为老年人临床安全提供更优用药方案。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入 2022 年 2 月至 8 月在本中心行无痛胃肠镜检查的老年患者 129 例。纳入标准：①性别不限。②年龄≥ 65 岁。③体质量指数（body mass index，BMI）18.0 ～ 28.0 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：对研究中涉及到的药物过敏。②哮喘发作期。③未经控制的严重高血压（收缩压≥ 180 mmHg）、不稳定心绞痛。④肝肾功能不全。⑤严重精神疾病。⑥未经处理的消化道梗阻、消化道出血等。随机数字表法分为瑞马唑仑 - 依托咪酯组（RE 组）、瑞马唑仑 - 丙泊酚组（RP 组）及丙泊酚组（P 组），每组 43 例，P 组 1 例男性患者改变术式（肠黏膜剥离术）被剔除，最终 128 例患者完成研究。本研究经过郑州大学第一附属医院伦理委员会批准（2022-KY-0754-003），所有患者或其家属均签署知情同意书。

1.2 研究方法

检查前禁食 8 h、禁水 2 h，建立右上肢静脉通路。入诊室后患者取左侧卧位，常规监测血氧饱和度（saturation of blood oxygen，SaO_2）、心率（heart rate，HR）、呼吸频率及左上肢无创血压，测量改良警觉 / 镇静评分（modified observes's assessment of alertness/sedation，MOAA/S），戴咬口、鼻导管（4 L/min）吸氧，吸氧时间不少于 3 min。3 组均缓慢静脉注射阿芬太尼（13S09051，宜昌人福药业，4 μg/kg），RE 组、RP 组分别依次注射瑞马唑仑（10T07071，宜昌人福药业，0.05 mg/kg），注射时间＞ 60 s，依托咪酯（YT220202，江苏恩华药业，0.15 mg/kg），和丙泊酚（X21045A，阿斯利康公司，0.75 mg/kg）；P 组注射丙泊酚 1.5 mg/kg，注射时间＞ 60 s，所有患者都进行胃镜加肠镜检查，先做胃镜再做肠镜。待患者睫毛反射消失、MOAA/S ≤ 1 分开始胃镜检查，进镜时托起下颌以更好的显露咽腔结构、协助进镜。麻醉维持：P 组静脉泵注丙泊酚 4 ～ 6 mg/kg·h，RE 组和 RP 组静脉泵注瑞马唑仑 0.3 ～ 0.4 mg/kg·h，待肠镜插入回盲部后停止泵注。镇静过程中若发生心动过缓（HR ＜ 50 次 /min 且持续时间＞ 1 min），则静脉注射阿托品 0.3 ～ 0.5 mg；发生低血压，即平均动脉压（mean arterial pressure，MAP）＜ 60 mmHg 或收缩压（systolic blood pressure，SBP）降低幅度超过基础值 20% 且持续时间＞ 1 min，则给予去甲肾上腺素 8 μg，必要时重复；发生呼吸抑制及呼吸道梗阻者进行挤压腹部、抬下颌、置入鼻咽通气导管等处理，当 SaO_2 ＜ 90%，则进行辅助通气；如镇静中发生体动，P 组静脉注射丙泊酚每次 0.5 mg/kg，RE 组、RP 组静脉注射瑞马唑仑 2.5 mg/ 次，给药时

间不少于 15 s，给药间隔至少＞ 2 min。

1.3 观察指标

于诱导前（T0）、胃镜抵达咽腔时（T1）、给药后 3 min（T2）及给药后 5 min（T3）的舒张压（diastolic pressure，DBP）、SBP、MAP、HR 及 SaO_2。记录诱导时间、内镜检查时间、完全苏醒时间、离院时间，并记录低血压、心动过缓、呼吸抑制、低氧血症、头晕、恶心呕吐等不良事件发生率。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据分析。正态分布的计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用单因素方差分析；偏态分布的计量资料以 $M(Q)$ 表示，组间比较采用秩和检验。计数资料比较采用 χ^2 检验，$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况及内镜检查时间

3 组患者性别、年龄及 BMI 等一般情况比较，差异均无统计学意义（$P > 0.05$）；3 组患者内镜检查时间比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。详见表 1。

2.2 SaO_2 及血流动力学变化

3 组各时间点 SaO_2 比较差异无统计学意义（$P > 0.05$）。3 组诱导前 BP、MAP、HR 比较差异无统计学意义（$P > 0.05$），与 P 组比较，RE 组 T1、T2 和 T3 时 MAP、HR 均更为平稳，差异具有统计学意义（$P < 0.05$），RP 组 T1、T2 和 T3 时 HR 均更为平稳，差异具有统计学意义（$P < 0.05$）。详见表 2。

2.3 诱导时间、完全苏醒时间及离院时间的比较

与 P 组比较，RE、RP 组诱导时间差异无统计学意义（$P > 0.05$），RE、RP 组完全苏醒时间及离院时间均缩短，差异具有统计学意义（$P < 0.05$）。详见表 3。

2.4 不良反应发生率

与 P 组比较，RE、RP 组低血压、术中血管活性药物应用及心动过缓的发生率均降低，差异具有统计学意义（$P < 0.05$）；与 RP 组比较，RE 组低血压、术中血管活性药物应率及心动过缓的发生率均降低，差异具有统计学意义（$P < 0.05$）；3 组其余不良反应发生率比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），详见表 4。

3 讨论

咪达唑仑 - 依托咪酯或丙泊酚 - 阿片类药物联用被广泛用于消化内镜检查[7—8]。瑞马唑仑作为超短效苯二氮䓬类药物，具有消除半衰期短、不依赖于细胞 P450 酶代谢及代谢产物无活性等特点，失效迅速，及镇静恢复快[9]，其较咪达唑仑可能更适合用于胃肠镜检查。已有研究证实，瑞马唑仑复合丙泊酚可安全用于全麻诱导和一般人群无痛胃镜检查[10—11]，但联合依托咪酯或丙泊酚用于老年人无痛胃肠镜的方案仍缺乏研究。阿芬太尼起效快、持续时间短及呼吸抑制发生率低[12]；结合预试验结果，本研究选择阿芬太尼（4 μg/kg）- 瑞马唑仑（0.05 mg/kg）- 依托咪酯（0.15 mg/kg）或丙泊酚（0.75 mg/kg），并以 0.3 ～ 0.4 mg/kg·h 瑞马唑仑维持麻醉。

表 1 3 组一般资料各指标和内镜检查时间的比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 1 Comparison of baseline characteristics of patients and the time of gastrointestinal endoscopic procedures among three groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	性别（男/女）/n（%）	年龄/岁	BMI/kg·m^{-2}	内镜检查时间/min
P组（n=42）	23（54.8）/19（45.2）	69.8±5.2	23.0±2.3	26.0（11.8）
RE组（n=43）	27（62.8）/16（37.2）	70.3±4.6	23.6±2.6	21.0（8.0）
RP组（n=43）	24（55.8）/19（44.2）	69.8±4.3	24.0±2.3	22.0（6.0）
χ^2/F值	0.668	0.179	2.208	1.523
P值	0.716	0.836	0.136	0.331

表 2 3 组患者各时点相关指标的比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 2 Comparison of relevant indexes among three groups at different time points（$\bar{x}\pm s$）

指标	组别	T0	T1	T2	T3
SBP/mmHg	P组（n=42）	137.5±15.1	119.1±15.5	113.0±20.0	111.0±15.5
	RE组（n=43）	138.9±15.9	127.0±15.4	122.7±15.2*	123.2±15.6*
	RP组（n=43）	137.6±15.0	123.8±14.6	116.6±11.7	116.3±10.6
F值		0.112	2.901	4.057	8.028
P值		0.894	0.059	0.020	0.001
DBP/mmHg	P组（n=42）	79.5±13.5	67.2±13.8	65.9±12.0	64.8±12.5
	RE组（n=43）	84.4±12.4	74.9±11.0*	74.3±11.5*	73.2±12.5*
	RP组（n=43）	83.7±12.2	71.8±11.8	70.1±9.5	67.6±10.0
F值		1.826	4.363	6.097	8.028
P值		0.165	0.015	0.003	0.001
MAP/mmHg	P组（n=42）	97.9±13.5	84.0±12.9	80.9±14.3	79.6±12.6
	RE组（n=43）	101.9±12.4	91.6±12.3*	89.8±12.0*	89.3±12.8*
	RP组（n=43）	100.8±11.4	89.0±11.6	84.9±8.3	83.4±8.7
F值		1.171	4.209	6.180	7.707
P值		0.314	0.017	0.003	0.001
HR/次·min^{-1}	P组（n=42）	72.9±11.0	64.9±8.0	64.4±7.2	63.8±7.0
	RE组（n=43）	77.6±12.3	74.1±10.4*	72.2±10.8*	71.8±11.4*
	RP组（n=43）	77.2±10.9	74.1±9.5*	71.5±9.9*	71.4±10.3*
F值		2.287	13.691	8.855	9.151
P值		0.106	0.000	0.000	0.000
SpO_2/%	P组（n=42）	97.5±1.3	99.3±1.7	98.8±2.1	99.0±1.5
	RE组（n=43）	97.1±1.9	98.8±2.9	99.0±1.2	98.7±3.6
	RP组（n=43）	97.3±1.7	98.9±1.8	98.9±1.3	99.0±1.2
F值		0.573	0.541	0.240	0.261
P值		0.565	0.584	0.787	0.771

注：与 P 组比较，*P < 0.05。

Note: *vs* group P, *P < 0.05.

表 3 3 组患者诱导时间、完全苏醒时间和离院时间的比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 3 Comparison of Induction time, complete awakening time and discharge time among three groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	诱导时间/s	完全苏醒时间/min	离院时间/min
P组（n=42）	84.5±12.6	13.7±2.7	32.9±5.0
RE组（n=43）	85.2±24.8	12.5±3.2*	25.3±6.7*
RP组（n=43）	88.7±18.2	12.4±2.4*	26.2±4.5*
F值	0.810	2.977	31.856
P值	0.447	0.043	0.000

注：与 P 组比较，*P < 0.05。

Note: *vs* group P group, *P < 0.05.

Chen 等[13]证实起始固定剂量法给予瑞马唑仑用于胃镜镇静成功率为 97.35%，而本研究所有患者进镜未见明显呛咳、吞咽反射，均镇静成功，原因在于按体质量个体化用药且联合强效镇静药物，瑞马唑仑的镇静效果得以增强。RE、RP 组诱导时长与 P 组相比未见明显不同，而前期研究则显示瑞马唑仑诱导时间略长[4—6,11—12]，与本研究的镇静深度 MOAA/S ≤ 1 和缓慢的注药速度 60 s 有关，诱导时间大致为 80 ～ 90 s 左右。与 P 组比较，RE 组、RP 组完全苏醒时间、离院时间均缩短，与联合用药时

表 4 3 组不良反应发生率的比较［n(%)］

Table 4 Comparison of adverse reaction rates among three groups［n(%)］

不良反应	P组(n=42)	RE组(n=43)	RP组(n=43)	χ^2值	P值
低血压	21(50.0)	4(9.3)*#	10(23.3)*	18.258	0.000
血管活性药物应用	11(26.2)	2(4.7)*#	7(16.3)*	7.498	0.024
体动反应	10(23.8)	6(14.0)	11(25.6)	2.024	0.364
呼吸抑制	9(21.4)	4(9.3)	11(23.3)	4.034	0.133
低氧血症	4(9.5)	1(2.3)	3(7.0)	1.937	0.380
心动过缓	4(9.5)	0(0)*	0(0)*	8.455	0.015
头晕/乏力	1(2.4)	3(7.0)	2(4.7)	1.005	0.605
恶心、呕吐	0(0)	1(2.3)	1(2.3)	0.992	0.609

注：与 P 组比较，*P < 0.05；与 RP 组比较，#P < 0.05。

Note: *vs* group P, *P < 0.05; *vs* group RP, #P < 0.05.

所有镇静药物用量减少，且持续输注药物维持适当镇静程度，避免检查过程中盲目追加药物造成的过度镇静等因素有关。

丙泊酚镇静时常发生低血压，尤其在老年人群中更为常见，可能会带来一系列的危害（如心肌损伤、急性肾损伤和脑卒中等）[14]；有文献[15]证实使用瑞马唑仑对心血管系统影响较小，表现为心率轻微加快及血压变化稳定，与丙泊酚相比，瑞马唑仑引起的心动过缓率减少及血管加压素使用次数少；依托咪酯不影响压力感受器功能、外周血管舒缩功能以及不抑制心肌收缩力，能更好的维持血流动力学稳定[16]。本研究结果显示，与 P 组比较，RE 组可维持更稳定的 BP、MAP，低血压、心动过缓和血管活性药物使用率均明显降低，其中低血压发生率为 9.3%，低于现有报道的 15%[4—6]；与 P 组比较，RP 组虽然低血压发生率无统计学意义，但其发生率明显降低（50% *vs* 23.3%），且心动过缓、血管活性药物使用率均明显降低；提示瑞马唑仑复合依托咪酯时，安全性更高，在维持老年人血流动力学平稳方面具有明显优势，与文献[9]的结论一致。3 组患者均未见严重不良反应，呼吸抑制多为一过性，通过按压腹部等刺激操作可缓解，未发生严重低氧血症。恶心呕吐在 RE 组和 RP 组各有 1 例，在排气后好转，考虑与内镜注气过度有关。3 组患者发生轻度头晕的发生均为体位性，左侧卧位改为坐位或坐位改为站位时发生，原因在于肠道准备造成的体液丢失，可能老年人对其更为敏感。而预先注射阿芬太尼、瑞马唑仑，也使肌颤和注射痛发生率明显下降。

本研究选择Ⅰ/Ⅱ级的老年患者作为研究对象，对严重系统性疾病的危重或衰弱患者，安全性仍需要进一步研究。

4 结论

瑞马唑仑 0.05 mg/kg 复合依托咪酯 0.15 mg/kg，更有助于维持血流动力学平稳，恢复时间短，用于老年人无痛胃肠镜检查更有优势，值得临床推广。

参考文献：

[1] Razavi F, Gross S, Katz S. Endoscopy in the elderly: risks, benefits, and yield of common endoscopic procedures[J]. Clin Geriatr Med, 2014, 30(1): 133-147.

[2] Wang D, Wang S, Chen J, *et al.* Propofol combined with traditional sedative agents versus propofol-alone sedation for gastrointestinal endoscopy: a meta-analysis[J]. Scand J Gastroenterol, 2013, 48: 101-110

[3] Hüter L, Schreiber T, Gugel M, *et al*. Low-dose intravenous midazolam reduces etomidate-induced myoclonus: a prospective, randomized study in patients undergoing elective cardioversion[J]. Anesth Analg, 2007, 105: 1298-1302.

[4] Jian G, Qian Y, Zhang X, *et al.* Remimazolam tosilate compared with propofol for gastrointestinal endoscopy in

elderly patients: a prospective, randomized and controlled study[J]. Bio Med Central Anesthesiol, 2022, 22(1): 180.

[5] Liu X, Ding B, Shi F, *et al.* The efficacy and safety of remimazolam tosilate versus etomidate-propofol in elderly outpatients undergoing colonoscopy: a prospective, randomized, single-blind, non-inferiority trial[J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15: 4675–4685.

[6] 孙虎, 王涛, 徐志新, 等. 瑞马唑仑用于老年患者胃镜检查镇静的有效剂量及不良反应分析 [J]. 中华医学杂志, 2022, 102(5): 332-335.

[7] Lee JM, Geeho M, Bora K, *et al*. Using etomidate and midazolam for screening colonoscopies results in more stable hemodynamic responses in patients of all ages[J]. Gut Liver, 2019, 13(6): 649-657.

[8] Gurunathan U, Rahman T, Williams Z, *et al.* Effect of midazolam in addition to propofol and opiate sedation on the quality of recovery after colonoscopy: a randomized clinical trial[J]. Anesth Analg, 2020, 131(3): 741-750.

[9] Alesolowski AM, Zaccagnino MP, Malapero RJ, *et al*. Remimazolam: pharmacologic considerations and clinical role in anesthesiology[J]. Pharmacotherapy, 2016, 36(9): 1021-1027.

[10] 张蓉, 赵泽宇, 王馨雪, 等.瑞马唑仑复合小剂量丙泊酚用于麻醉诱导时镇静的效果[J]. 中华麻醉学杂志, 2021, 41(7): 820-822.

[11] 王倩, 王茂华, 杨天爽, 等.不同剂量瑞马唑仑复合丙泊酚应用于无痛胃镜检查的效果[J]. 临床麻醉学杂志, 2022, 38(2): 163-166.

[12] Liou JY, Ting CK, Teng WN, *et al.* Adaptation of non-linear mixed amount with zero amount response surface model for analysis of concentration-dependent synergism and safety with midazolam, alfentanil, and propofol sedation[J]. Br J Anaesth, 2018, 120(6): 1209-1218.

[13] 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.

[14] Sneyd JR, Absalom AR, M Barends CR, *et al.* Hypotension during propofol sedation for colonoscopy: a retrospective exploratory analysis and meta-analysis[J]. Br J Anaesth, 2022, 128(4): 610-622.

[15] 陈瑜, 蔡姝, 朱晓刚, 等.瑞马唑仑用于老年患者全麻诱导时的镇静效果[J]. 中华麻醉学杂志, 2020, 40(8): 974-976.

[16] Rathore VS, Singh S, Taank P, *et al*. Clinical analysis of propofol, etomidate and an admixture of etomidate and propofol for induction of general anaesthesia[J]. Turk J Anaesthesiol Reanim, 2019, 47(5): 382-386.

（编辑：沈 盈）