

瑞马唑仑防治髋部骨折老年患者围术期神经认知障碍的作用研究进展

Research progress on the role of remazolam in the prevention and treatment of perioperative neurocognitive disorders in elderly patients with hip fracture

赵炬仙, 张拴军, 李 雯,
王彩红, 汪惠文

(中国人民解放军联勤保障部队 第九四〇医院
麻醉科, 甘肃 兰州 730000)

ZHAO Ju-xian,
ZHANG Shuan-jun,
LI Wen, WANG Cai-hong,
WANG Hui-wen

(Department of Anesthesiology, 940
Hospital of Joint Logistics Support Force
of Chinese People's Liberation Army,
Lanzhou 730000, Gansu Province,
China)

基金项目: 甘肃省自然科学基金资助项目
(21JR11RA007、23JRRA540)

作者简介: 赵炬仙(1986-), 女, 主治医师, 主要
从事临床麻醉与麻醉技术相关研究

通信作者: 汪惠文, 主任医师, 硕士研究生导师
MP: 18693176231
E-mail: 42898414@qq.com

摘要: 髋部骨折老年患者围术期神经认知障碍(PND)发生率高、预后差、资源消耗大。瑞马唑仑具有酯酶代谢、可预测苏醒及血流动力学友好等药代学优势,并可被氟马西尼快速逆转,使其适用于高龄、脏器储备不足或认知并发症高风险人群。近年研究显示,瑞马唑仑可降低术后炎症标志物水平、改善早期认知功能及减少谵妄发生率,同时保留了较好的血流动力学稳定性与可控苏醒特征。其潜在机制涉及抑制微胶质过度激活与神经炎症反应、减轻全身炎症反应、降低应激与疼痛强度以及减少脑低灌注事件等多通路产生神经保护效应。因此,本文整合了瑞马唑仑在防治髋部骨折老年患者围术期神经认知障碍的分子机制、药理特性与临床应用方面的最新证据,更强调其在优化老年髋部骨折围术期麻醉管理中的潜在价值。期望为未来高质量、多中心、长期随访的临床研究提供理论依据,并为个体化围术期策略制定及PND防治提供参考。

关键词: 瑞马唑仑; 老年患者; 髋部骨折; 术后认知功能障碍; 术后谵妄

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.22.018

中图分类号: R969.3 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2025)22-3270-07

Abstract: Elderly patients with hip fracture have a high incidence of perioperative neurocognitive disorders (PND), poor prognosis and high resource consumption. Remazolam has the pharmacokinetic advantages of esterase metabolism, predictable recovery and hemodynamic friendliness, and can be quickly reversed by flumazenil, making it suitable for people with advanced age, insufficient organ reserve or high risk of cognitive complications. Recent studies have shown that remazolam can reduce the level of postoperative inflammatory markers, improve early cognitive function and reduce the incidence of delirium, while retaining good hemodynamic stability and controllable recovery characteristics. The underlying mechanism involves the inhibition of excessive activation of microglia and neuroinflammatory response, reduction of systemic inflammatory response, reduction of stress and pain intensity, and reduction of cerebral hypoperfusion events and other pathways to produce neuroprotective effects. Therefore, this paper integrates the latest evidence of the molecular mechanism, pharmacological characteristics and clinical application of remazolam in the prevention and treatment of perioperative neurocognitive disorders in elderly patients with hip fracture, and emphasizes its potential value in optimizing perioperative anesthesia management of elderly hip fracture. It is expected to provide a

theoretical basis for future high - quality, multi - center, long - term follow - up clinical research, and provide reference for individualized perioperative strategy formulation and PND prevention and treatment.

Key words: remazolam; elderly patients; hip fracture; postoperative cognitive dysfunction; postoperative delirium

老年髋部骨折患者中,围术期神经认知障碍(periooperative neurocognitive disorders, PND)发生率可达30%~50%,显著影响功能恢复、住院时间与长期生存^[1-2]。因此,优化麻醉策略、降低PND风险成为围术期管理核心目标。瑞马唑仑是一种近年来广泛关注的超短效苯二氮草类麻醉药,其代谢途径独特、起效迅速且可被特异性拮抗剂氟马西尼逆转,在老年围术期人群中的应用潜力备受关注^[3]。有研究显示,与丙泊酚相比,瑞马唑仑在老年髋关节置换术患者中具有相当的麻醉和镇痛效果,但其对呼吸和循环系统的抑制作用较小,能够显著缓解术后应激反应和认知功能障碍,且不良反应发生率较低^[4]。近年来,多项研究探讨了瑞马唑仑在髋部骨折手术老年患者中对认知功能的影响及其作用机制,为优化麻醉策略、降低PND风险提供了新的思路。本文将结合近年最新研究进展,阐述瑞马唑仑的药理学特征、其在改善老年髋部骨折患者术后认知功能方面的作用机制及安全性研究进展,并展望未来研究方向。

1 瑞马唑仑的作用机制与药理学特征

瑞马唑仑主要通过选择性结合中枢神经系统 γ -氨基丁酸A受体(γ -aminobutyric acid type A receptor, GABA_A)受体苯二氮草结合位点,增强内源性GABA诱导的氯离子(chloride ion, Cl⁻)内流,从而产生镇静、催眠、抗焦虑及遗忘等药理效应。药代动力学研究显示,瑞马唑仑经组织与血浆非特异性酯酶快速水解为无活性代谢产物,呈线性清除、器官依赖性低、半衰期短,因此苏醒可预测性强、蓄积风险低,特别适用于肝肾功能储备下降的老年患者^[3,5]。与丙泊酚相比,其循环抑制更轻、低血压发生率更低,是其围术期优势的关键来源^[6]。近年研究发现,瑞马唑仑在特定病理条件下可能具有抑制外周及中枢炎症、改善线粒体稳态与突触功能的潜在神经保护效应,但该作用属于继发性或伴随性药理效应,而非其主要药理机制^[7-8]。

瑞马唑仑在分子机制、药代动力学及临床药效学方面均区别于传统药物,在老年围术期应用中具有独特优势。在分子层面上,瑞马唑仑作为GABA_A受体的正向变构调节剂,可增强 γ -氨基丁酸介导的Cl⁻内流,产生镇静、催眠及抗焦虑效应^[9]。其化学结构

中引入可被酯化水解的侧链,不仅保留了苯二氮草的核心特性,还带来超短效药理学基础,适合围术期短时、可逆镇静^[5]。药代动力学研究表明,瑞马唑仑清除过程对肝肾功能依赖性低,避免了老年患者延迟苏醒风险^[10]。同时,其敏感半衰期短,药物暴露与输注时间相关性弱,使苏醒过程快速且可预测^[10]。在临床药效学方面,与丙泊酚相比,瑞马唑仑在诱导和维持期能更好地稳定平均动脉压和心率,降低低血压发生率^[11],且提示其具备保护脑灌注的作用^[11]。此外,瑞马唑仑镇静作用可控,可被氟马西尼迅速拮抗。在急诊手术、术后需早期评估神经功能等情况时均可通过拮抗剂快速逆转镇静,提升围术期安全与灵活性^[12]。总之,瑞马唑仑以其独特的分子结构、器官非依赖性代谢、血流动力学友好性及可逆性,展现出在老年围术期麻醉中的显著优势,为提高麻醉安全性、优化神经保护与个体化围术期管理提供了新的药理学选择。

2 瑞马唑仑防治髋部骨折老年患者PND的作用机制

PND的病理过程包括外周-中枢炎症协同、脑灌注/代谢失衡、氧化应激与突触可塑性受损等环节。近年来研究显示,瑞马唑仑通过多通路、多环节协同作用减轻这些致病过程,从而改善老年髋部骨折患者的术后认知结局。

2.1 抑制神经炎症与调控小胶质细胞谱系

有研究表明,瑞马唑仑能够显著抑制由脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、心肺旁路或其他外周应激因子诱发的海马区及皮层炎症反应^[7]。可通过抑制小胶质细胞向促炎M1表型活化,同时促进其向抗炎M2表型极化,从而降低炎症微环境对神经元的损伤^[7,13]。伴随这一表型转变,促炎细胞因子如白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的表达显著下调,而抗炎因子表达则相应上升,为中枢神经系统提供直接保护^[7,13]。同时,瑞马唑仑通过多条信号通路协同作用发挥神经保护效应。有研究显示,瑞马唑仑可上调 α 7烟碱型乙酰胆碱受体(α 7 nicotinic acetylcholine receptor, α 7nAChR)-核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)/血红素加氧

酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)抗氧化通路,减轻氧化应激对神经元的损伤,同时调控线粒体转位蛋白表达,改善线粒体功能,并抑制 NLRP3 炎症小体(NOD-like receptor protein 3 inflammasome, NLRP3)炎症小体活性,降低促炎信号级联反应^[14]。此外,瑞马唑仑还能保护关键突触蛋白脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)和突触后致密蛋白 95(postsynaptic density protein 95, PSD95)及学习记忆相关的环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(cAMP response element-binding protein, CREB)通路,最终在行为学水平上改善动物模型的认知功能与记忆能力^[14]。总之,瑞马唑仑通过双向调控小胶质细胞表型及炎症信号通路,能够在围术期提供直接且显著的中枢神经保护作用,为老年髋部骨折患者术后认知功能的保护提供了潜在的药理学基础。

2.2 维持脑灌注与代谢稳态

在老年髋部骨折患者的围术期管理中,维持稳定的脑灌注和代谢稳态对于降低 PND 的发生风险至关重要^[15]。研究表明,麻醉药物的血流动力学特性直接影响脑灌注压力,从而影响术后认知功能恢复^[16]。多项研究显示,与丙泊酚相比,瑞马唑仑组术中低血压、心动过缓的发生率显著降低,平均动脉压与心率更为稳定^[16-17]。此外,一项针对老年髋部骨折患者的回顾性队列研究表明,瑞马唑仑组在诱导和维持麻醉期间低血压与心动过缓发生率低于丙泊酚组,且拔管时间与恢复室出院时间更短,提示其在维持麻醉期间具有更好的血流动力学稳定性和更快的苏醒速度^[18]。瑞马唑仑的血流动力学优势可能通过减少血管扩张作用、降低交感神经活性、改善微循环发挥作用。瑞马唑仑通过与 γ -氨基丁酸受体结合,增强中枢神经系统的抑制作用,从而降低交感神经张力并减少外周血管阻力,这些机制可解释其对血压和心率的温和影响^[15]。瑞马唑仑可能通过改善微循环、增强组织灌注,从而在理论上减少术后认知功能障碍的风险,但关于其对脑灌注直接影响的临床脑生理/近红外/脑氧监测研究仍有限^[19-20]。然而,尽管瑞马唑仑在维持麻醉期间展现出良好的血流动力学稳定性,但其对术后认知功能的长期影响仍需进一步研究。目前的研究主要集中在短期认知功能的评估,缺乏对长期认知功能的系统评估。因此,未来的研究应关注瑞马唑仑对术后长期认知功能的影响,以全面评估其在老年髋部骨折患者中的应用价值。

2.3 缩短深镇静暴露并降低药物相关谵妄风险

瑞马唑仑具有典型的“超短效”药动力学特征,其分子结构经过优化,可被广泛存在于组织中的非特异性酯酶迅速水解为无活性代谢物 CNS7054^[5,21]。这一机制显著缩短了敏感半衰期,降低了药物在体内的累积风险,从而减少了老年患者在围术期出现深镇静或残余镇静状态的时间^[5,21]。有研究表明,相较于传统苯二氮草类药物和丙泊酚,瑞马唑仑在相同镇静深度下可显著缩短患者处于深镇静状态的总体时长,这对于高危老年患者而言尤为重要,因为深镇静暴露时间延长被认为是围术期谵妄发生的独立危险因素^[22]。瑞马唑仑的镇静作用可通过特异性拮抗剂氟马西尼迅速逆转,使麻醉团队能够根据临床需要主动缩短镇静窗口^[23]。这一可逆性为早期神经功能评估和谵妄早期干预提供了可操作的机会,使药物相关谵妄风险得到有效控制。机制上,瑞马唑仑通过增强 GABA_A受体介导的抑制性神经递质作用实现镇静,其可逆性特征来源于药物与受体的快速解离及代谢物无活性作用,避免了持续中枢抑制和神经功能延迟恢复的可能性。此外,临床研究显示,在老年髋部骨折手术中,瑞马唑仑联合氟马西尼逆转镇静,可使术后谵妄发生率显著低于丙泊酚或传统苯二氮草类药物单用组,同时缩短了拔管至清醒时间和恢复室停留时间^[22]。这表明,药代动力学特性与可逆性结合,不仅优化了镇静管理,更为降低药物相关谵妄提供了可靠的临床策略。

2.4 抑制外周与中枢炎症

围术期手术创伤及疼痛能够升高 IL-6、TNF- α 等促炎细胞因子,通过外周炎症级联反应放大中枢炎症,导致微胶质细胞和星形胶质细胞的活化,进而加速神经炎症和认知功能障碍的发展^[24-25]。这种外周-中枢炎症的相互作用被认为是 PND 发生的重要机制之一。近年来,多项临床研究及随机对照试验显示,采用瑞马唑仑为基础的全静脉麻醉方案能够显著降低血清 IL-6、TNF- α 及 S100 β 等围术期外周炎症标志物水平,同时在改善术后早期的认知评分与谵妄指标上表现出优势,这提示瑞马唑仑可能通过抑制外周炎症反应而间接改善中枢功能^[26-28]。有研究表明,瑞马唑仑通过增强 GABA_A受体介导的中枢抑制,抑制微胶质细胞的促炎激活,还能在外周抑制巨噬细胞、单核细胞的促炎因子产生,从而削弱外周炎症信号向中枢的传递^[7-8]。这种系统性抗炎效应在老年高危患者中尤为重要,因为年龄相关免疫反应增强和血脑屏障通透性增加会放大外周炎症对中枢的

影响^[29]。综上,瑞马唑仑通过中枢直接抗炎与外周炎症抑制的双重作用,有效干预了“外周→中枢”炎症耦合过程,从系统层面降低 PND 的发生风险。

2.5 改善围术期睡眠结构

围术期睡眠结构的破坏及褪黑素分泌紊乱已被广泛认为是术后谵妄的重要可改变量。手术创伤、疼痛、围术期环境干扰及传统镇静药物常导致深度或非生理性镇静状态,扰乱患者的觉醒节律,增加谵妄及短期认知功能障碍的风险。瑞马唑仑作为 GABA_A 受体的调节剂,能够可逆、可快速苏醒的轻、中度镇静,而非持续深度抑制状态,这一特性有利于维持睡眠-觉醒节律并减少残余镇静^[9,30]。众多研究显示,使用瑞马唑仑进行围术期镇静时,患者术后褪黑素水平受干扰程度较低,且在苏醒后昼夜节律恢复相对较快^[31]。这种接近自然睡眠的镇静特性不仅有助于维护内源性昼夜节律,还可能通过调节中枢神经系统对环境时间线索的响应,降低昼夜节律紊乱相关的谵妄触发因素。有关机制研究显示,瑞马唑仑通过选择性增强 GABA_A 介导的抑制性神经传导温和抑制中枢兴奋性,同时其与对下丘脑-松果体轴的影响相对有限,可能不显著抑制内源性褪黑素的昼夜分泌节律,从而在生理上有助于维持昼夜节律的自然振幅与相位^[30,32]。此外,瑞马唑仑的可逆性镇静与低残留效应允许临床团队根据需要快速调整镇静深度、实现早期苏醒,这一优势也有助于早期恢复患者接收外界时间线索,进而促进昼夜节律的再同步并降低昼夜节律紊乱相关谵妄风险^[33]。尽管该方向的临床证据仍有限,但现有初步数据为瑞马唑仑在术后谵妄预防中提供了合理的生理学依据,为进一步高质量随机对照试验奠定了基础。

2.6 调控相关信号通路

2.6.1 调控 Nrf2/HO-1 信号通路

越来越多的证据支持胆碱能抗炎通路在围术期神经保护中的重要性。有动物实验显示,瑞马唑仑能显著上调 $\alpha 7$ nAChR 的表达与功能,进而通过胞内信号级联促进 Nrf2 从细胞质向细胞核转位,激活下游抗氧化酶 HO-1 及一系列抗氧化防御基因,整体增强细胞对氧化应激的清除能力并抑制 TNF- α 、IL-1 β 促炎因子的表达^[7]。Nrf2 通路既能减少 ROS 生成、稳定线粒体膜电位与抑制线粒体途径的细胞凋亡信号,又可抑制小胶质细胞的 M1 极化,降低促炎细胞因子溢出,从而减轻海马与皮层神经元的炎症损伤与突触蛋白丢失。动物行为学指标进一步证明,Nrf2 通路的激活伴随学习记忆能力的显著改善,且突触相关分

子如 BDNF、PSD95 及 CREB 的表达得到保留或恢复^[7,34]。此外,研究显示,瑞马唑仑通过外周中枢胆碱能轴激活 $\alpha 7$ nAChR 上调 Nrf2/HO-1,实现了对中枢炎症反应的调节与神经保护^[35]。虽然目前证据主要来自动物与细胞模型,但这些研究为将胆碱能靶点与 Nrf2 信号作为围术期预防或治疗术后认知障碍的潜在策略提供了可操作的分子基础。

2.6.2 抑制 NLRP3 炎症小体信号通路

NLRP3 炎症小体近年被视为围术期与手术诱导神经炎症的关键“执行器”之一。其激活能够招募含 CARD 结构域的凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)、触发半胱天冬酶-1 (caspase-1) 的自我切割与活化,进而催化前体性 IL-1 β /IL-18 的成熟释放,并通过促炎细胞因子与细胞焦亡放大全身及中枢的炎症级联反应,最终损害突触稳定性与神经回路功能^[36-37]。研究表明,围术期心肺旁路、脑缺血再灌注或广泛组织缺血再灌注均可诱导脑内 NLRP3 的上调与活化,且术后血清和脑组织中 NLRP3 水平与短期神经认知不良结局呈正相关,提示该炎症小体在 PND 发生中具有重要可塑性意义^[38-39]。有研究发现,瑞马唑仑在脑缺血再灌注、深低温循环或 LPS 诱导的全身炎症模型中,减少 ASC 聚集与 caspase-1 活化、成熟 IL-1 β 释放,以及减弱与之同步的神经元凋亡与细胞焦亡标志物,能够显著抑制 NLRP3 的组装与下游信号传导^[40]。相应地,瑞马唑仑可促使小胶质细胞表型由促炎的 M1 倾向向相对保护性的 M2 倾向转变,抑制炎性介质的局灶累积,从而减轻突触形态学损伤与学习记忆功能缺陷,发挥神经保护作用^[41]。瑞马唑仑作为一种具有快速代谢与可逆性镇静特征的新型 GABA_A 调节剂,展现出可抑制 NLRP3 及其下游效应器而减轻微胶质细胞 M1 极化与神经毒性的能力^[40]。尽管这些结果为瑞马唑仑在外科围术期防治 PND 提供了有力的机制学支撑,但仍需更多跨物种、含功能性神经行为学终点与长期随访的研究来验证其转化临床效用,尤其是在心胸外科与脑血管手术等高风险人群中的实施策略与时间窗仍需进一步明确。

2.6.3 干预 TLR4/MAPK/PI3K 信号通路

在外周免疫细胞(尤其是巨噬细胞)中,瑞马唑仑能够在炎症反应的发挥干预作用,从而抑制外周与中枢炎症耦合并降低随后的神经毒性风险。有研究显示,瑞马唑仑能够抑制由细菌脂多糖激活的 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 信号通路上游事件,

包括迅速诱导的丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)家族成员与磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)通路的磷酸化活化,从而在早期阶段就削弱了核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)介导的促炎基因转录及促炎细胞因子(TNF- α 、IL-6、IL-1 β)的释放^[42-43]。更为关键的是,瑞马唑仑对TLR4呈膜定位和胞吞动力学也有直接影响。有研究显示,LPS刺激后早期发生的TLR4内吞是启动下游内体信号与深化炎症反应的重要步骤,而瑞马唑仑不仅在15 min内抑制MAPK/PI3K激活,还在随后时程显著扰动Ras相关蛋白5a(Ras-related protein 5a, Rab5a)相关的TLR4膜表达与内吞共定位,从而减少细胞表面可用的受体数量与内体信号强度,整体上降低初始炎症触发的强度与持续时间^[42]。由于外周促炎因子与活化免疫细胞可通过破坏血脑屏障或通过内皮/星形胶质细胞间接激活中枢免疫反应,瑞马唑仑在外周阶段对TLR4依赖通路的早期干预为阻断外周与中枢炎症级联提供了可行的分子基础^[44]。

2.6.4 保护突触可塑性与神经营养因子

瑞马唑仑对海马与前额叶的分子表征具有保护作用。多项研究表明,接受瑞马唑仑处理后可检测到CREB磷酸化水平的维持或上调,伴随BDNF表达及突触结构蛋白PSD95的恢复或增高,这些分子学改变与Morris水迷宫等行为学测试中空间学习与回忆能力的改善呈一致性^[7]。CREB-BDNF轴作为突触可塑性与长期记忆巩固的核心通路,其被保护意味着在细胞层面维持了转录激活、突触蛋白合成与树突棘稳定的分子基础,进而有助于抵御围术期由炎症与氧化应激引发的突触退化。有研究表明,瑞马唑仑可通过抑制微胶质细胞的促炎表型及降低促炎细胞因子溢出,减少神经炎症环境对CREB磷酸化与BDNF转录翻译的干扰,使突触相关蛋白得以保留^[14,45]。此外,有研究指出,瑞马唑仑对线粒体稳态与氧化还原平衡亦具有正向调控作用,瑞马唑仑通过减轻活性氧负荷与维持线粒体膜电位,药物间接保证了能量供应与突触蛋白的合成与运输,从而促进PSD95等结构蛋白在突触后致密区的稳定定位^[7,46]。总而言之,瑞马唑仑可通过维持CREB-BDNF通路及突触稳态,从分子到行为学层面改善围术期学习—记忆,未来仍需要通过严格设计的多中心临床试验,验证这一分子学保护是否能转化为老年髋部骨折等高危围术期人群的

可重复、可测量的神经认知获益。

3 讨论

近年来老年髋部骨折发病率持续上升,PND已成为影响患者术后恢复与生活质量的关键问题。瑞马唑仑作为新一代超短效苯二氮䓬类麻醉药,因其可逆镇静、快速代谢及血流动力学稳定等特性,在老年围术期管理中具有潜在优势。现有基础与临床研究提示,瑞马唑仑可能通过抑制神经炎症、降低促炎因子水平、调控NLRP3炎症小体及TLR4相关信号、改善突触可塑性等多通路发挥认知保护作用;同时,其稳定循环与可快速拮抗特点有助于降低药物相关谵妄,支持睡眠—觉醒节律维持。然而,目前证据多基于动物实验或短期随访,仍缺乏长期神经结局验证。

展望未来,瑞马唑仑在PND防治研究中仍有多方面值得深入探索。首先,应开展多中心、大样本、长期随访的随机对照试验,评估其对术后长期认知功能和生活质量的影响,并明确最佳镇静策略和剂量方案。其次,可结合脑灌注监测、神经影像学及外周和中枢炎症生物标志物,系统评估瑞马唑仑对炎症、氧化应激及突触可塑性的调控作用,以建立机制—临床关联。第三,针对心胸外科、脑血管手术及多重合并症高危老年患者,探索瑞马唑仑联合其他神经保护策略(如褪黑素、抗炎药或认知训练)的协同效应,为个体化围术期管理提供依据。此外,分子机制研究可进一步解析瑞马唑仑对NLRP3炎症小体、TLR4信号及 α 7nAChR-Nrf2/HO-1通路的调控特性,明确作用时窗与剂量依赖性,为临床应用提供精准指导。最后,随着术中监测技术和多模态评估工具的发展,将瑞马唑仑的应用与个体化脑保护方案相结合,有望在老年髋部骨折患者围术期认知保护领域取得突破性进展。

总之,瑞马唑仑通过中枢与外周双向抗炎、血流动力学稳定、突触可塑性保护及睡眠—觉醒节律维持等多重机制,为老年髋部骨折患者围术期PND的防治提供了新的药理学和临床思路,其广泛应用前景值得进一步探索。

参考文献:

- [1] TAYLOR N F, RIMAYANTI M U, PEIRIS C L, *et al.* Hip fracture has profound psychosocial impacts: A systematic review of qualitative studies[J/OL]. *Age Ageing*, 2024, 53(9): afae194. 2024-09-01 [2025-09-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39238124/>.

- [2] 段功宸, 吴继敏, 徐巧敏, 等. 瑞马唑仑对髋部骨折老年患者术后早期认知功能的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2024, 29(2): 146—153.
- [3] DESSAI S, NINAVE S, BELE A. The rise of remimazolam: A review of pharmacology, clinical efficacy, and safety profiles [J/OL]. *Cureus*, 2024, 16(3): e57260. 2024-03-30 [2025-09-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38686236/>.
- [4] ZHANG J, WANG X, ZHANG Q, *et al.* Application effects of remimazolam and propofol on elderly patients undergoing hip replacement[J]. *BMC Anesthesiol*, 2022, 22(1): 118.
- [5] BROHAN M, BROHAN J, GOUDRA B. Remimazolam and its place in the current landscape of procedural sedation and general anesthesia[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(15): 4362.
- [6] CHOE J W, CHUNG M J, PARK S W, *et al.* Safety and efficacy of remimazolam versus propofol during EUS: A multicenter randomized controlled study [J]. *Gastrointest Endosc*. 2024, 100(2): 183—191.
- [7] ZHOU Z, YANG Y, WEI Y, *et al.* Remimazolam attenuates I κ B - derived cognitive dysfunction *via* subdiaphragmatic vagus nerve target α 7nAChR - mediated Nrf2/HO - 1 signal pathway [J]. *Neurochem Res*, 2024, 49(5): 1306—1321.
- [8] TSUKIMOTO S, KITaura A, KURODA H, *et al.* Anti - inflammatory potential of remimazolam: A laboratory and clinical investigation[J/OL]. *Immun Inflamm Dis*, 2024, 12(3): e1218. 2024-05-12 [2025-09-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38483030/>.
- [9] NOOR N, LEGENDRE R, CLOUTET A, *et al.* A comprehensive review of remimazolam for sedation[J]. *Health Psychol Res*, 2021, 9(1): 24514.
- [10] STÖHR T, COLIN P J, OSSIG J, *et al.* Pharmacokinetic properties of remimazolam in subjects with hepatic or renal impairment[J]. *Br J Anaesth*, 2021, 127(3): 415—423.
- [11] HE M, GONG C, CHEN Y, *et al.* Effect of remimazolam *vs.* propofol on hemodynamics during general anesthesia induction in elderly patients: Single - center, randomized controlled trial[J]. *J Biomed Res*, 2023, 38(1): 66—75.
- [12] WEI Y, ZHU M, MAN Y, *et al.* Clinical study of flumazenil antagonizing remimazolam on nausea and vomiting after gynecologic day surgery nrf2/ho - 1 signal pathway[J/OL]. *Drug Des Devel Ther*, 2024, 18: 631—638. 2024-03-04 [2025-09-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38465267/>.
- [13] ZHOU L, SHI H, XIAO M, *et al.* Remimazolam attenuates lipopolysaccharide - induced neuroinflammation and cognitive dysfunction[J/OL]. *Behav Brain Res*, 2025, 476: 115268. 2024-09-23 [2025-09-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39322063/>.
- [14] WEI Y, PAN S, ZHOU Z, *et al.* Remimazolam attenuated lipopolysaccharide - induced behavioral deficits and neuronal injury *via* activation of the Nrf2 pathway [J]. *Scientific Reports*, 2025, 15(1): 13784.
- [15] WAHBA A, KUNST G, DE SOMER F, *et al.* 2024 EACTS/EACTAIC/EBCP Guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery[J]. *Br J Anaesth*, 2025, 134(4): 917—1008.
- [16] QIU Y, GU W, ZHAO M, *et al.* The hemodynamic stability of remimazolam compared with propofol in patients undergoing endoscopic submucosal dissection: A randomized trial [J/OL]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 938940. 2022-08-08 [2025-09-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36004376/>.
- [17] LIU X, ZHANG L, ZHAO L, *et al.* Comparison of the safety of remimazolam and propofol during general anesthesia in elderly patients: Systematic review and Meta - analysis[J/OL]. *Front Med (Lausanne)*, 2025, 12: 1409495. 2025-02-07 [2025-09-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39991057/>.
- [18] LIANG J, WANG Q, WAN J. Anesthetic effects and safety of remimazolam tosylate in elderly patients with hip fractures: A retrospective cohort study [J]. *Ann Ital Chir*, 2025, 96(7): 973—981.
- [19] ZHANG L, WANG Z, LIU Y, *et al.* Comparison of remimazolam tosylate and propofol sedation on the early postoperative quality of recovery in patients undergoing day surgery: A prospective randomized controlled trial[J/OL]. *Drug Des Devel Ther*, 2024, 18: 1743—1754. 2024-05-23 [2025-09-15]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38803562/>.
- [20] PARK C G, LEE D, JUNG W S, *et al.* Impact of remimazolam versus sevoflurane anesthesia on cerebral oxygenation and intracranial pressure during gynecological laparoscopy with mild hypercapnia[J/OL]. *Med Sci Monit*, 2023, 29: e941315. 2023-09-17 [2025-09-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37717140/>.
- [21] KILPATRICK G J. Remimazolam: Non - clinical and clinical profile of a new sedative/anesthetic agent [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 690875. 2021-07-20 [2025-09-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34354587/>.
- [22] TOYOTA Y, KONDO T, OSHITA K, *et al.* Remimazolam - based anesthesia with flumazenil allows faster emergence than propofol - based anesthesia in older patients undergoing spinal surgery: A randomized controlled trial[J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(46): e36081. 2023-11-17 [2025-09-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37986333/>.
- [23] LEE H J, LEE H B, KIM Y J, *et al.* Comparison of the recovery profile of remimazolam with flumazenil and propofol anesthesia for open thyroidectomy[J]. *BMC Anesthesiol*, 2023, 23(1): 147.
- [24] ZHU X, LIN J, YANG P, *et al.* Surgery induces neurocognitive disorder *via* neuroinflammation and glymphatic dysfunction in middle - aged mice with brain lymphatic drainage impairment [J/OL]. *Front Neurosci*, 2024, 18: 1426718. 2024-06-20 [2025-09-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38975244/>.
- [25] SAXENA S, KRUY S, VAMECQ J, *et al.* The role of microglia in perioperative neuroinflammation and neurocognitive disorders [J/OL]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 671499. 2021-25-28 [2025-09-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34122048/>.
- [26] LEE H, KIM K, LEE C. Remimazolam - based anesthesia and systemic inflammatory biomarkers in relation to postoperative delirium in elderly patients: A retrospective cohort study [J].

- Medicina (Kaunas)*, 2025, 61(6): 1023.
- [27] SUN Y, ZHANG J, FENG S. Remimazolam supplemented to general anesthesia alleviates stress and cognitive impairment in elder patients after hip surgery[J]. *Psychiatry Investig*, 2023, 20(4): 301—306.
- [28] LIAO Y Q, MIN J, WU Z X, *et al.* Comparison of the effects of remimazolam and dexmedetomidine on early postoperative cognitive function in elderly patients with gastric cancer[J/OL]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15: 1123089. 2023-06-05 [2025-09-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37342357/>.
- [29] ZHANG W, XIAO D, MAO Q, *et al.* Role of neuroinflammation in neurodegeneration development[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 267.
- [30] MCPHADEN E, TOBIAS J D, SMITH A. Clinical experience with remimazolam in neuroanesthesiology and neurocritical care: An educational focused review[J]. *J Clin Med Res*, 2025, 17(3): 125—135.
- [31] YAQIU L, HENG Z, RUI MIN W, *et al.* Effects of remimazolam and propofol on sleep rhythm and delirium after spinal surgery in elderly patients[J]. *Perioperative Medicine*, 2025, 14(1): 18.
- [32] KALSBECK A, CUTRERA R A, VAN HEERIKHUIZE J J, *et al.* GABA release from suprachiasmatic nucleus terminals is necessary for the light-induced inhibition of nocturnal melatonin release in the rat[J]. *Neuroscience*, 2021, 91(2): 453—461.
- [33] YANG C, ZHANG L, CHENG Y, *et al.* The effect of remimazolam and propofol on post-hysteroscopy sleep quality under general anesthesia: A post hoc analysis[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1618190. 2025-07-08 [2025-09-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40697665/>.
- [34] DUAN M, YU N, LIU J, *et al.* Remimazolam suppresses oxidative stress and apoptosis in cerebral ischemia/reperfusion injury by regulating AKT/GSK-3 β /NRF2 pathway[J/OL]. *Drug Des Devel Ther*, 2025, 19: 111—128. 2025-01-08 [2025-09-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39807342/>.
- [35] LIU CHUNG MING C, WANG X, GENTILE C. Protective role of acetylcholine and the cholinergic system in the injured heart[J]. *iScience*, 2024, 27(9): 110726.
- [36] 夏行宇, 王东硕, 林彬燕, 等. 没食子酸靶向 β -arrestin2抑制星形胶质细胞炎症的机制研究[J]. *南京中医药大学学报*, 2025, 41(3): 341—351.
- [37] 郭敏芳, 章培军, 于婧文, 等. 法舒地尔通过抑制NLRP3炎症小体激活抑制A β 1-42诱导的小胶质细胞炎症反应[J]. *中国免疫学杂志*, 2024, 40(9): 1833—1837.
- [38] MA G, SUN P, CHEN Y, *et al.* NLRP3 inflammasome activation contributes to the cognitive decline after cardiac surgery[J/OL]. *Front Surg*, 2022, 9: 992769. 2022-11-02 [2025-09-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36406365/>.
- [39] FRANKE M, BIEBER M, KRAFT P, *et al.* The NLRP3 inflammasome drives inflammation in ischemia/reperfusion injury after transient middle cerebral artery occlusion in mice[J/OL]. *Brain Behav Immun*, 2021, 92: 223—233. 2021-12-09 [2025-09-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33307174/>.
- [40] SHI M, CHEN J, LIU T, *et al.* Protective effects of remimazolam on cerebral ischemia/reperfusion injury in rats by inhibiting of NLRP3 inflammasome-dependent pyroptosis[J/OL]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 413—423. 2022-09-18 [2025-09-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35210755/>.
- [41] WEN T, WEN J, YAO C. Remimazolam inhibits postoperative cognitive impairment after cardiopulmonary bypass by alleviating neuroinflammation and promoting microglia M2 polarization[J/OL]. *Brain Research*, 2024, 1838: 148975. 2024-05-01 [2025-09-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38702024/>.
- [42] LIU X, LIN S, ZHONG Y, *et al.* Remimazolam protects against lps-induced endotoxicity improving survival of endotoxemia mice[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 739603. 2021-11-19 [2025-09-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34867346/>.
- [43] XU H, CHEN Y, XIE P, *et al.* Remimazolam attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting the NF- κ B pathway of macrophage inflammation[J/OL]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 965: 176276. 2023-12-17 [2025-09-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38113966/>.
- [44] MAO Q, LIANG B, LENG Z, *et al.* Remimazolam ameliorates postoperative cognitive dysfunction after deep hypothermic circulatory arrest through HMGB1-TLR4-NF- κ B pathway[J/OL]. *Brain Res Bull*, 2024, 217: 111086. 2024-09-23 [2025-09-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39322063/>.
- [45] SHI W, WU X, YUAN C, *et al.* Effect of remimazolam toluene sulfonate on the cognitive function of juveniles and its mechanism of action[J]. *Eur J Med Res*, 2024, 29(1): 543.
- [46] CHEN C, LAN L, XU K. Remimazolam combined with andrographolide improve postoperative cognitive dysfunction in rats after cardiopulmonary bypass through the AMPK/SIRT1 signaling pathway[J]. *J Integr Neurosci*, 2025, 24(1): 25665.

(收稿日期 2025-09-29)