

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research瑞马唑仑联合艾司氯胺酮全麻诱导对老年严重
膝骨关节炎患者全膝关节置换术后的临床研究Clinical trial of general anesthesia induction with remimazolam
combined with esketamine in elderly patients with severe knee osteoarthritis after
total knee arthroplasty魏纯利^{1,2}, 姚福旺², 冯雨林^{1,2},
孙银贵^{1,2}(1. 山东第二医科大学 麻醉学院, 山东 潍坊
261053; 2. 山东第二医科大学 附属医院 麻醉
科, 山东 潍坊 261031)WEI Chun - li^{1,2}, YAO Fu - wang²,
FENG Yu - lin^{1,2}, SUN Yin - gui^{1,2}(1. College of Anesthesia, Shandong
Second Medical University, Weifang
261053, Shandong Province, China; 2.
Department of Anesthesiology, Affiliated
Hospital of Shandong Second Medical
University, Weifang 261031, Shandong
Province, China)作者简介: 魏纯利(1985 -), 男, 副主任医师,
主要从事临床麻醉与疼痛方面的工作和研究通信作者: 孙银贵, 主任医师, 硕士生导师
MP: 13563666575

E - mail: m13061283582@163.com

摘要:目的 探讨注射用苯磺酸瑞马唑仑联合盐酸艾司氯胺酮注射液全麻诱导对老年严重膝骨关节炎患者全膝关节置换术的临床疗效及安全性。方法 将收治的严重膝骨关节炎并进行全膝关节置换术的老年患者根据麻醉诱导方法分为对照组和试验组。试验组静注 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 注射用苯磺酸瑞马唑仑联合 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 盐酸艾司氯胺酮注射液进行麻醉诱导。对照组采用 $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 咪达唑仑注射液联合 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 丙泊酚乳状注射液进行麻醉诱导。其余麻醉方法一致。比较2组复苏时间、血流动力学、术后疼痛评分(VAS)、术后镇静评分(Ramsay 评分)、焦虑抑郁情绪评分(HAD)、简易精神状态检查表评分(MMSE)和谵妄(POD)发生情况,并进行安全性评价。结果 共入组232例,试验组117例,对照组115例。对照组和试验组的复苏时间分别为 (26.30 ± 4.84) 和 $(24.52 \pm 4.66) \text{ min}$, 诱导后心率分别为 (71.84 ± 4.17) 和 $(73.58 \pm 4.36) \cdot \text{min}^{-1}$, 手术结束时心率分别为 (74.59 ± 4.46) 和 $(76.13 \pm 4.32) \text{ beats} \cdot \text{min}^{-1}$; 诱导后平均动脉压分别为 (81.90 ± 5.69) 和 $(84.11 \pm 5.72) \text{ mmHg}$, 手术结束时平均动脉压分别为 (86.73 ± 5.57) 和 $(88.51 \pm 6.43) \text{ mmHg}$; 术后6 h VAS 评分分别为 (3.77 ± 0.69) 和 (3.53 ± 0.58) 分, 术后12 h VAS 评分分别为 (3.21 ± 0.64) 和 (3.00 ± 0.66) 分; 术后1 h Ramsay 镇静评分分别为 (3.82 ± 0.66) 和 (3.21 ± 0.57) 分, 术后6 h Ramsay 评分分别为 (2.65 ± 0.48) 分和 (2.31 ± 0.46) 分; 术后3 d HAD - A 评分分别为 (10.53 ± 1.86) 和 (9.94 ± 1.73) 分, HAD - D 评分分别为 (10.56 ± 2.10) 和 (9.86 ± 2.05) 分, MMSE 评分分别为 (21.34 ± 1.82) 和 (22.22 ± 1.93) 分; 术后7 d POD 发生率分别为 15.65% (18例/115例) 和 6.84% (8例/117例); 药物不良反应发生率分别为 20.87% (24例/115例) 和 9.40% (11例/117例); 上述指标在组间比较,在统计学上差异均有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$)。试验组和对照组在麻醉诱导期的主要药物不良反应包括低血压、高血压、心动过缓和心动过速。结论 与咪达唑仑注射液联合丙泊酚乳状注射液方案相比,注射用苯磺酸瑞马唑仑联合盐酸艾司氯胺酮注射液麻醉诱导方案可以缩短复苏时间,维持血流动力学平稳,提高镇痛效果,降低抑郁情绪,提高认知功能,且安全性良好。

关键词: 注射用苯磺酸瑞马唑仑; 盐酸艾司氯胺酮注射液; 全膝关节置换术; 麻醉诱导; 临床疗效; 安全性

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.09.009

中图分类号: R614 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2026)09-1251-07

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy and safety of general anesthesia induced by benzenesulfonate remimazolam for injection combined with esketamine hydrochloride injection in elderly patients with

severe knee osteoarthritis undergoing total knee arthroplasty. **Methods** The elderly patients with severe knee osteoarthritis undergoing total knee arthroplasty were divided into control group and treatment group according to the method of anesthesia induction. The treatment group received intravenous injection of $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ benzenesulfonate remimazolam for injection combined with $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ esketamine hydrochloride injection for anesthesia induction. The control group received $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ midazolam injection combined with $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ propofol emulsion injection for anesthesia induction. The other anesthesia methods were consistent between the two groups. The recovery time, hemodynamics, postoperative pain score (VAS), postoperative sedation score (Ramsay sedation scale), anxiety and depression score (HAD), mini-mental state examination score (MMSE), incidence of delirium (POD) and adverse anesthetic events were compared between the two groups. **Results** A total of 232 patients were enrolled, with 115 cases in control group and 117 cases in treatment group. The recovery time of the control group and the treatment group were (26.30 ± 4.84) and (24.52 ± 4.66) min, respectively; heart rate after induction were (71.84 ± 4.17) and (73.58 ± 4.36) beats $\cdot \text{min}^{-1}$, respectively; heart rate at the end of operation were (74.59 ± 4.46) and (76.13 ± 4.32) beats $\cdot \text{min}^{-1}$, respectively; mean arterial pressure after induction were (81.90 ± 5.69) and (84.11 ± 5.72) mmHg, respectively; mean arterial pressure at the end of operation were (86.73 ± 5.57) and (88.51 ± 6.42) mmHg, respectively; VAS scores at 6 h after operation were (3.77 ± 0.54) and (3.53 ± 0.69) points, respectively; VAS scores at 12 h after operation were (3.21 ± 0.64) and (3.00 ± 0.66) points, respectively; the postoperative 1-hour Ramsay sedation scores were (3.82 ± 0.66) and (3.21 ± 0.57) points, respectively, and the postoperative 6-hour Ramsay scores were (2.65 ± 0.48) and (2.31 ± 0.46) points, respectively; at 3 d after operation, HAD-A scores were (10.53 ± 1.86) and (9.94 ± 1.73) points, respectively; HAD-D scores were (10.56 ± 2.10) and (9.86 ± 2.05) points, respectively; MMSE scores were (21.34 ± 1.82) and (22.22 ± 1.93) points, respectively; within 7 d after operation, the incidences of POD were 15.65% (18 cases/115 cases) and 6.84% (8 cases/117 cases), respectively; during anesthesia induction, the incidence of adverse drug reactions were 20.87% (24 cases/115 cases) and 9.40% (11 cases/117 cases), respectively. The differences of above indicators were all statistically significant comparing between the two group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The main adverse drug reactions during the anesthesia induction period in treatment group and control group included hypotension, hypertension, bradycardia and tachycardia. **Conclusion** Compared with the regimen of midazolam injection combined with propofol emulsion injection, the regimen of benzenesulfonate remimazolam for injection combined with esketamine hydrochloride injection for anesthesia induction can shorten recovery time, maintain stable hemodynamics, improve analgesic effect, relieve anxiety and depression, improve cognitive function, and have good safety.

Key words: benzenesulfonate remimazolam for injection; esketamine hydrochloride injection; total knee arthroplasty; anesthesia induction; clinical efficacy; safety

膝骨关节炎是骨关节疾病中发病率最高的一种,其主要病理特征为关节软骨退化及滑膜炎症增生,患者常表现为疼痛、肿胀及功能受限等症状^[1]。老年患者机体代偿能力减退,对麻醉与手术应激更为敏感,对麻醉方案的有效性和安全性提出了更高的要求^[2-3]。术后疼痛、焦虑抑郁情绪及认知功能障碍是影响老年患者术后康复的重要因素,其中抑郁情绪发生率较高,可以显著降低患者康复意愿、延缓功能恢复、降低远期生活质量^[4]。因此,选择既能维持围术期循环稳定、快速复苏,又能改善术后情绪与认知功能的麻醉诱导方案,对老年患者至关重要。瑞马唑仑具有起效快、恢复快、无蓄积等特性,用于老年患者麻

醉时在血流动力学方面具有优势^[5]。艾司氯胺酮具有确切镇痛与麻醉作用,同时具备快速抗抑郁效应,用于围术期可以改善术后情绪状态^[6]。基于此,本研究旨在探讨瑞马唑仑联合艾司氯胺酮全麻诱导对老年严重膝骨关节炎患者全膝关节置换术的临床疗效与安全性,为临床麻醉提供新的思路和方法。

材料、对象与方法

1 病例选择

2023年9月至2025年1月以我院接受全膝关节置换术的老年严重膝骨关节炎患者入选为研究对象。

本研究经山东第二医科大学附属医院医学伦理委员会批准(伦理批号:wyfy-2025-ky-028)。

诊断与入选标准 ①符合《膝骨关节炎中西医结合诊疗指南》^[7]中关于膝关节炎的诊断标准。Kellgren-Lawrence 骨关节炎分级为Ⅲ、Ⅳ级;②单侧、首次全膝关节置换;③成功施行手术治疗;④年龄不低于60岁;⑤美国麻醉医师协会(American society of anesthesiologists, ASA)^[8]分级Ⅱ~Ⅲ级;⑥具备完整临床资料。

排除标准 ①继发性骨关节炎者;②其他类型关节炎者;③伴有严重器质性疾病、合并恶性肿瘤者;④合并精神疾患或认知障碍者;⑤存在急慢性感染者。

2 药品与仪器

注射用苯磺酸瑞马唑仑,规格:每支25 mg,批号:AC4060141,批准文号:国药准字 H20200006、枸橼酸舒芬太尼注射液,规格:每支1 mL/50 μ g,批号:AB40400111,批准文号:国药准字 H20054171,均由湖北宜昌人福药业有限责任公司生产;盐酸艾司氯胺酮注射液,规格:每支2 mL/50 mg,批号:240629BP,批准文号:国药准字 H20193336,江苏恒瑞医药股份有限公司生产;咪达唑仑注射液,规格:每支2 mL/10 mg,批号:TMZ24A05,批准文号:国药准字 H10980025、注射用盐酸瑞芬太尼,规格:每支2 mg,批号:TRT24G03,批准文号:国药准字 H20143315,均由江苏恩华药业股份有限公司生产;丙泊酚乳状注射液,规格:每支50 mL/500 mg,批号:2A241109,批准文号:国药准字 H20133360,广东嘉博制药有限公司生产;苯磺顺阿曲库铵注射液,规格:每支5 mL/10 mg,批号:JB2X4012,批准文号:国药准字 H20233371,齐鲁制药(海南)有限公司生产;硫酸阿托品注射液,规格:每支1 mL/0.5 g,批号:2405211,批准文号:国药准字 H41020324,河南润弘制药股份有限公司生产;盐酸去氧肾上腺素注射液,规格:每支1 mL/10 mg,批号:228240103,批准文号:国药准字 H20233385,广东星昊药业有限公司生产;盐酸乌拉地尔注射液,规格:每支5 mL/25 mg,批号:24031171,批准文号:国药准字 H20233626,河北石家庄四药有限公司生产;氟比洛芬酯注射液,规格:每支5 mL/50 mg,批号:62409243-2,批准文号:国药准字 H20183054,湖北远大医学营养科学(武汉)有限公司生产;盐酸昂丹司琼注射液,规格:每支2 mL/4 mg,批号:4G0091C65,批准文号:国药准字 H10970065,山东齐鲁制药有限公司生产;酮咯酸氨丁三醇注射液,规格:每支1 mL/30 mg,批号:18V144,批准文号:国药准字

H20090110,德全药品(江苏)股份有限公司生产。

Fabius2000 麻醉机,上海德尔格医疗器械有限公司产品。

3 分组与给药方法

按照麻醉诱导方案的不同,将研究对象划分为试验组与对照组。2组患者术前无用药,入室给予心电监护,监测心率(heart rate, HR)、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、血氧饱和度等,建立静脉通路,静注阿托品注射液0.05 mg·kg⁻¹后依次进行麻醉诱导。

麻醉诱导 对照组用0.05 mg·kg⁻¹咪达唑仑注射液与1 mg·kg⁻¹丙泊酚乳状注射液。试验组静注0.1 mg·kg⁻¹注射用苯磺酸瑞马唑仑与0.5 mg·kg⁻¹盐酸艾司氯胺酮注射液。

麻醉维持 2组均用丙泊酚乳状注射液4.0~8.0 mg·(kg·h)⁻¹联合注射用盐酸瑞芬太尼(效应室浓度3 ng·mL⁻¹),维持脑电双频指数在40~60,并持续输注苯磺顺阿曲库铵注射液0.08~0.1 mg·(kg·h)⁻¹。术毕前5 min 停止给药,达到拔管指征后拔管送恢复室。术中HR<60 beats·min⁻¹静注硫酸阿托品注射液0.25~0.50 mg;收缩压低于90 mmHg或低于80%基础值静注盐酸去氧肾上腺素注射液40 μ g;收缩压高于120%基础值静注盐酸乌拉地尔注射液10~20 mg。

术后镇痛 静脉自控镇痛(舒芬太尼注射液100 μ g+氟比洛芬酯注射液400 mg+盐酸昂丹司琼注射液8 mg+生理盐水至150 mL,背景量3 mL·h⁻¹,单次3 mL,锁定15 min,持续48 h),补救镇痛给予酮咯酸氨丁三醇注射液30 mg。

4 观察指标

手术时间、麻醉时间和复苏时间 记录2组患者手术时间、麻醉时间和复苏时间。

血流动力学指标 记录麻醉诱导前(T₀)、诱导后(T₁)、气管插管完成时(T₂)、切皮时(T₃)、手术开始30 min时(T₄)和手术结束时(T₅)的MAP和HR。

术后疼痛评分及镇痛情况 患者疼痛评估用视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)^[9]。0分为无疼痛,1~3分表示轻度疼痛,可以忍受;4~6分代表中度疼痛,影响睡眠;7~10分为剧烈疼痛,难以忍受;记录患者术后48 h 按压自动控制按钮的总次数(patient-controlled analgesia, PCA)和补救镇痛例数。

术后镇静评分 用Ramsay 镇静评分^[10]评估患者术后1、6、12 h 的镇静程度。评分包含1分(烦躁不安)至6分(深睡无反应)6个等级。

焦虑抑郁情绪评分 术前1 d和术后3、7 d用焦虑抑郁量表(hospital anxiety and depression scale, HAD)^[11]评估2组患者焦虑抑郁情况,HAD量表分为焦虑(HAD-A分量表)和抑郁(HAD-D分量表),共14个条目,每个子量表各7个条目,奇数题为焦虑量表,偶数题为抑郁量表,0~7分为阴性;8~10为轻度;11~14分为中度;15~21分为重度。

早期认知功能 评估简易精神状态检查表(minimum mental state examination, MMSE)^[12]及谵妄(postoperative delirium, POD)发生情况,术后1~7 d,每天10:00用意识模糊评估法(confusion assessment method, CAM)行POD评估,CAM评估法主要包括以下4个方面的特征:急性发病或症状反复波动、注意力不足、思维瓦解、意识水平的改变;存在急性发病或症状反复波动、注意力不足、思维瓦解或意识水平改变,可以判定为CAM阳性,即存在谵妄。于术前1 d和术后3、7 d用MMSE对患者认知功能进行评估,MMSE量表共包含多个项目,涵盖定向力、即刻记忆、注意力、计算力、回忆、命名、语言、阅读、执行和绘图等多个认知功能领域,每个项目评分标准为0分或1分,总分30分,根据文化程度判断为MMSE评分文盲 ≥ 17 分、小学 ≥ 20 分、中学 ≥ 22 分、大学及以上 ≥ 23 分为认知正常。

安全性评价 记录2组患者麻醉诱导期药物不良反应发生情况。

5 统计学处理

用SPSS 21.0软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,通过独立样本 t 检验行组间比较,配对 t 检验行组内比较;计数资料用率(%)表示,比较用 χ^2 检验。

结 果

1 一般资料

入组232例患者,试验组与对照组分别为117例和115例。2组患者的性别、年龄、体质指数、膝骨关节炎病程、手术部位、ASA分级等一般资料的比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),组间具有可比性,见表1。

2 2组患者手术时间、麻醉时间和复苏时间的比较

2组患者手术时间和麻醉时间在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。与对照组相比,试验组的复苏时间显著更短($P < 0.01$),见表2。

3 2组患者血流动力学指标的比较

2组患者 T_1 、 T_2 、 T_3 、 T_4 和 T_5 时,HR和MAP较 T_0

时均显著降低(均 $P < 0.05$),试验组患者 T_1 和 T_5 时的HR和MAP水平均显著高于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$),2组患者 T_0 、 T_2 、 T_3 、 T_4 时的HR和MAP比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表3。

4 2组患者术后疼痛评分及镇痛情况的比较

与术后6 h相比,对照组和试验组患者术后12、24、48 h VAS评分均显著降低(均 $P < 0.05$)。与对照组相比,试验组术后6、12 h VAS评分均显著降低($P < 0.05$, $P < 0.01$);2组术后24、48 h VAS评分比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。与对照组相比,试验组的PCA及术后补救镇痛情况在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表4。

5 2组患者术后镇静评分的比较

试验组术后1和6 h的Ramsay镇静评分均显著低于对照组(均 $P < 0.001$);术后12 h,2组评分比较,在统计学上差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表5。

6 2组患者术后早期焦虑抑郁情绪评分的比较

术前1 d,2组患者的HAD-A和HAD-D评分

表1 2组患者一般资料的比较

Table 1 Comparison of general information in two groups

Item	Control($n = 115$)	Treatment($n = 117$)
Sex (male/female)	44/71	41/76
Age (years, $\bar{x} \pm s$)	66.74 $\pm$ 3.18	67.29 $\pm$ 3.31
Body mass index ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$, $\bar{x} \pm s$)	23.81 $\pm$ 2.45	23.63 $\pm$ 2.35
Knee osteoarthritis disease duration (years, $\bar{x} \pm s$)	8.75 $\pm$ 2.53	8.91 $\pm$ 2.67
Surgical site (n , %)		
Left side	52 (45.22)	57 (48.72)
Right side	63 (54.78)	60 (51.28)
ASA classification (n , %)		
II	78 (67.83)	74 (63.25)
III	37 (32.17)	43 (36.75)

ASA: American Society of Anesthesiologists; Control groups: 0.05 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ midazolam combined with 1 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ propofol; Treatment groups: 0.1 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ remimazolam combined with 0.5 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ esketamine.

表2 2组患者手术时间、麻醉时间和复苏时间的比较(min , $\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of operation time, anesthesia time and recovery time between the two groups(min , $\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n = 115$)	Treatment($n = 117$)
Operation time	103.62 $\pm$ 21.58	107.42 $\pm$ 19.77
Anesthesia time	122.97 $\pm$ 16.66	119.44 $\pm$ 17.56
Recovery time	26.30 $\pm$ 4.84	24.52 $\pm$ 4.66 ^{##}

Compared with control group, ^{##} $P < 0.01$.

比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。术后7 d, 2组患者的HAD-A和HAD-D评分较术前1 d均显著降低(均 $P<0.05$)。与对照组相比,试验组术后3、7 d HAD-A和HAD-D评分均显著降低($P<0.05$, $P<0.01$),见表6。

7 2组患者术后早期认知功能的比较

术后3、7 d 2组患者的MMSE评分较术前1 d均显著降低(均 $P<0.05$);2组术前1 d、术后7 d的MMSE评分比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。与对照组相比,试验组术后3 d MMSE评分显著提高($P<0.01$),术后7 d内POD发

生率显著降低($P<0.05$),见表7。

8 安全性评价

对照组在麻醉诱导期麻醉不良事件发生率为20.87%(24例/115例),包括低血压12例、高血压4例、心动过缓5例、心动过速3例;试验组在麻醉诱导期麻醉不良事件发生率为9.40%(11例/117例),包括低血压5例、高血压3例、心动过缓2例、心动过速1例。试验组麻醉诱导期麻醉不良事件发生率显著低于对照组($P<0.05$)。

表5 2组患者术后镇静评分的比较(分, $\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of postoperative sedation scores in two groups (points, $\bar{x}\pm s$)

Item	Control($n=115$)	Treatment($n=117$)
1 h postoperatively	3.82 $\pm$ 0.66	3.21 $\pm$ 0.57 ^{###}
6 h postoperatively	2.65 $\pm$ 0.48	2.31 $\pm$ 0.46 ^{###}
12 h postoperatively	2.11 $\pm$ 0.34	2.03 $\pm$ 0.31

Compared with control group at the same time, ^{###} $P<0.001$.

表6 2组患者术后早期焦虑抑郁情绪评分的比较(分, $\bar{x}\pm s$)

Table 6 Comparison of early postoperative anxiety and depression mood scores between the two groups (points, $\bar{x}\pm s$)

Item	Control($n=115$)	Treatment($n=117$)
HAD-A		
1 d preoperatively	10.48 $\pm$ 1.48	10.32 $\pm$ 1.59
3 d postoperatively	10.53 $\pm$ 1.86	9.94 $\pm$ 1.73 [#]
7 d postoperatively	9.86 $\pm$ 1.58 [*]	9.32 $\pm$ 1.62 ^{*#}
HAD-D		
1 d preoperatively	10.43 $\pm$ 1.57	10.23 $\pm$ 1.63
3 d postoperatively	10.56 $\pm$ 2.10 [*]	9.86 $\pm$ 2.05 ^{*#}
7 d postoperatively	9.72 $\pm$ 1.74 [*]	9.18 $\pm$ 1.61 ^{*##}

HAD: Hospital anxiety and depression scale; Compared with 1 day preoperatively in the same group, ^{*} $P<0.05$; Compared with control group at the same time, [#] $P<0.05$, ^{##} $P<0.01$.

表3 2组患者血流动力学指标的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of hemodynamic indicators in two groups ($\bar{x}\pm s$)

Item	Control($n=115$)	Treatment($n=117$)
HR (beats per minute)		
T ₀	79.09 $\pm$ 5.54	77.85 $\pm$ 5.72
T ₁	71.84 $\pm$ 4.17 [*]	73.58 $\pm$ 4.36 ^{*##}
T ₂	72.93 $\pm$ 4.04 [*]	73.88 $\pm$ 4.24 [*]
T ₃	73.53 $\pm$ 4.13 [*]	74.37 $\pm$ 4.18 [*]
T ₄	73.29 $\pm$ 4.24 [*]	74.23 $\pm$ 4.31 [*]
T ₅	74.59 $\pm$ 4.46 [*]	76.13 $\pm$ 4.32 ^{*##}
MAP (mmHg)		
T ₀	89.58 $\pm$ 7.01	90.39 $\pm$ 7.29
T ₁	81.90 $\pm$ 5.69 [*]	84.11 $\pm$ 5.72 ^{*##}
T ₂	84.47 $\pm$ 5.40 [*]	85.36 $\pm$ 5.52 [*]
T ₃	85.26 $\pm$ 5.06 [*]	85.62 $\pm$ 5.13 [*]
T ₄	84.69 $\pm$ 5.56 [*]	85.49 $\pm$ 5.34 [*]
T ₅	86.73 $\pm$ 5.57 [*]	88.51 $\pm$ 6.43 ^{*#}

T₀: Before anesthesia induction; T₁: After induction; T₂: At completion of tracheal intubation; T₃: At skin incision; T₄: At 30 min after surgery start; T₅: At end of surgery; HR: Heart rate; MAP: Mean arterial pressure; Compared with T₀ in the same group, ^{*} $P<0.05$; Compared with control group at the same time, [#] $P<0.05$, ^{##} $P<0.01$.

表4 2组患者术后疼痛评分及镇痛情况的比较

Table 4 Comparison of postoperative pain scores and analgesic status between the two groups

Item	Control($n=115$)	Treatment($n=117$)
VAS (points, $\bar{x}\pm s$)		
6 h postoperatively	3.77 $\pm$ 0.69	3.53 $\pm$ 0.58 ^{##}
12 h postoperatively	3.21 $\pm$ 0.64 [*]	3.00 $\pm$ 0.66 ^{*#}
24 h postoperatively	2.67 $\pm$ 0.66 [*]	2.54 $\pm$ 0.60 [*]
48 h postoperatively	2.39 $\pm$ 0.56 [*]	2.31 $\pm$ 0.46 [*]
PCA (times, $\bar{x}\pm s$)	9.76 $\pm$ 3.15	10.43 $\pm$ 3.36
Rescue analgesia (n , %)	11(9.57)	8(6.84)

VAS: Visual analogue scale; PCA: Patient-controlled analgesia; Compared with the same group at 6 hours postoperatively, ^{*} $P<0.05$; Compared with control group at the same time, [#] $P<0.05$, ^{##} $P<0.01$.

表7 2组患者术后早期认知功能的比较

Table 7 Comparison of early postoperative cognitive function in two groups

Item	Control($n=115$)	Treatment($n=117$)
MMSE score (points, $\bar{x}\pm s$)		
1 d preoperatively	26.02 $\pm$ 1.57	25.71 $\pm$ 1.66
3 d postoperatively	21.34 $\pm$ 1.82 [*]	22.22 $\pm$ 1.93 ^{*##}
7 d postoperatively	24.83 $\pm$ 1.77 [*]	25.12 $\pm$ 1.64 [*]
POD (n , %)	18(15.65)	8(6.84) [#]

MMSE: Minimum mental state examination; POD: Postoperative delirium; Compared with 1 day preoperatively in the same group, ^{*} $P<0.05$; Compared with control group at the same time, [#] $P<0.05$, ^{##} $P<0.01$.

讨 论

全膝关节置换术是治疗老年严重膝骨关节炎的有效术式,老年患者生理储备下降、对麻醉与手术应激耐受度低,麻醉诱导方案直接影响术中血流动力学平稳、术后苏醒质量与整体安全性,是围术期管理的关键环节^[3]。咪达唑仑复合丙泊酚为临床常用全麻诱导方案,镇静起效快,但对循环存在一定抑制作用,易引发诱导期低血压、心动过缓等不良事件,且药物协同作用可能延长术后复苏时间^[13-14]。瑞马唑仑为新型苯二氮草类镇静药,具有起效迅速、代谢快、无蓄积、对血流动力学干扰小等特点;艾司氯胺酮为N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂,兼具镇痛、镇静与循环稳定作用,2者联用可以实现镇静、镇痛协同,优化麻醉诱导效果^[15-16]。本研究显示,瑞马唑仑联合艾司氯胺酮用于全麻诱导,可以缩短复苏时间、维持血流动力学更平稳、降低诱导期药物不良反应发生率,镇痛效果更优,临床安全性与有效性均显著优于传统咪达唑仑复合丙泊酚方案。

本研究中,试验组复苏时间显著短于对照组,提示瑞马唑仑复合艾司氯胺酮可以加快术后苏醒。分析原因可能与瑞马唑仑与艾司氯胺酮半衰期短,代谢迅速,无明显残留镇静效应有关,停药后苏醒快速且彻底^[5,15]。血流动力学稳定是老年患者麻醉安全的核心,本研究显示,麻醉诱导后各时间点2组的HR和MAP较基础值均下降,但试验组在诱导后即刻、手术结束时的HR与MAP均显著高于对照组,波动幅度更小,这提示,瑞马唑仑与艾司氯胺酮联合使用有助于维持围术期循环稳定,前者对心血管影响温和,后者具有一定的循环支持效应,2者相互配合,可以减少诱导及术毕阶段的血压与HR波动,更适应老年患者循环代偿能力较弱的生理特点。术后镇痛质量直接影响老年患者早期康复与舒适度。本研究中,试验组术后6、12 h VAS评分均显著低于对照组,说明瑞马唑仑复合艾司氯胺酮麻醉诱导的镇痛效果更佳。艾司氯胺酮可以阻断手术创伤引发的痛觉敏化^[17],与瑞马唑仑镇静作用协同,强化围术期镇痛效能,降低术后早期疼痛程度,为早期功能锻炼提供保障。Ramsay镇静评分显示,与对照组相比,试验组术后1、6 h Ramsay评分均显著更低,表明瑞马唑仑联合艾司氯胺酮诱导的患者术后镇静程度更浅、清醒速度更快,这与复苏时间缩短的结果相互印证。

在保障临床疗效的同时,本研究观察到试验组术

后抑郁情绪更轻、认知功能更好、POD发生率更低。瑞马唑仑对中枢抑制温和、苏醒质量高,可以减少麻醉对脑功能的干扰^[18];艾司氯胺酮具有明确的围术期抗抑郁与神经保护效应,可以减轻手术应激导致的中枢炎症与神经功能损伤^[19-20],2者联用不仅提升麻醉临床效果,同时显著降低术后抑郁、认知障碍与POD风险,对老年患者长期康复与生活质量提升具有重要价值^[21]。安全性方面,试验组麻醉诱导期麻醉不良事件发生率显著低于对照组,低血压、心动过缓等循环不良事件明显减少,表明瑞马唑仑复合艾司氯胺酮诱导可以降低诱导期不良事件风险,整体安全性更优。但本研究亦有一定的局限性,本研究为2组麻醉诱导方案的整体对比研究,为双变量替换设计。因此,本研究无法区分复苏时间缩短、血流动力学更平稳、术后抑郁情绪减轻及认知功能改善等获益,究竟来自瑞马唑仑替代丙泊酚、艾司氯胺酮替代咪达唑仑,还是2者的协同作用,上述差异为2种药物共同替换后的整体效应。后续可以开展多组、单变量对照研究,分别探讨瑞马唑仑与艾司氯胺酮的独立效应及量效关系,以进一步明确其作用机制。

本研究提示,瑞马唑仑联合艾司氯胺酮用于老年严重膝骨关节炎患者全膝关节置换术全麻诱导疗效确切,安全性良好,可以缩短复苏时间,维持血流动力学平稳,优化术后早期镇痛,提供更理想的术后镇静水平,同时能够减轻术后抑郁情绪、保护认知功能,降低POD发生率,适合老年患者围术期麻醉管理。

参考文献:

- [1] 汪敏杰,孙大卫,杭明辉,等. 针刺治疗膝骨关节炎的疗效及其机制的研究进展[J]. 世界中医药,2024,19(13):2011—2017.
- [2] COETZEE E, ABSALOM A R. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly: Impact on anesthetics[J]. *Anesthesiol Clin*, 2023,41(3):549—565.
- [3] 中国老年患者膝关节手术围手术期麻醉管理指导意见(2020版)[J]. 中华医学杂志,2020,100(45):3566—3577.
- [4] JING P, LIU H, CAI J, et al. Postoperative anxiety and depression in elderly hip fracture patients: Prevalence and their association with functional rehabilitation outcomes [J]. *Psychiatry Clin Psychopharmacol*, 2025,36(1):84—92.
- [5] 张思童,王妮,肖昭扬. 瑞马唑仑在全身麻醉中的应用进展[J]. 临床麻醉学杂志,2024,40(7):751—756.
- [6] 娄雪杰,邱迪,张广芬,等. 艾司氯胺酮防治围术期抑郁的研究进展[J]. 临床麻醉学杂志,2024,40(6):652—656.
- [7] 中华中医药学会. 膝骨关节炎中西医结合诊疗指南(2023年版)[J]. 中医正骨,2023,35(6):1—10.
- [8] 胡翠纹,郭轩,张琪,等. 美国麻醉医师协会体质分级对老年手

- 术患者心脏自主神经功能的评价意义[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23(5):491—494.
- [9] BIELEWICZ J, DANILUK B, KAMIENIAK P. VAS and NRS, same or different? Are visual analog scale values and numerical rating scale equally viable tools for assessing patients after microdiscectomy [J/OL]. *Pain Res Manag*, 2022, 2022:5337483. 2022-03-29 [2026-01-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35391853/>.
- [10] RAMSAY M A, SAVEGE T M, SIMPSON B R, *et al.* Controlled sedation with alphaxalone – alphadolone [J]. *Br Med J*. 1974, 2(5920):656—659.
- [11] 苏茜, 刘玉萍, 程幼夫, 等. 医院焦虑抑郁量表在健康体检中心应用的信度和效度研究[J]. 四川医学, 2012, 33(1):107—108.
- [12] 王慧云, 郭安娜. 简易精神状态检查量表的汉化及在脑外伤病人中的信效度研究[J]. 护理研究, 2020, 34(24):4488—4490.
- [13] 吴恩刚, 董圣军, 盖宁, 等. 咪达唑仑与丙泊酚用于老年体外循环心脏术后机械通气患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(7):963—967.
- [14] 张珂, 李洪图, 张娜, 等. 阿芬太尼或舒芬太尼复合咪达唑仑与丙泊酚在无痛胃肠镜检查的效果[J]. 临床麻醉学杂志, 2022, 38(11):1163—1166.
- [15] 邵先红, 朱勃朗, 王纯辉, 等. 瑞马唑仑联合艾司氯胺酮对剖宫产手术麻醉效果和精神症状的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2024, 40(7):719—722.
- [16] 吴美潮, 杨芳芳, 马行军, 等. 瑞马唑仑与艾司氯胺酮用于小儿术前镇静的临床效果与安全性对比[J]. 南方医科大学学报, 2023, 43(12):2126—2131.
- [17] WANG J, FENG Y, QI Z, *et al.* The role and mechanism of esketamine in preventing and treating remifentanyl – induced hyperalgesia based on the NMDA receptor – CaMKII pathway [J]. *Open Life Sci*. 2024, 19(1):20220816.
- [18] 贾涛, 刘辉, 滕金亮. 瑞马唑仑的药理特点、安全性及联合用药研究进展[J]. 中国药房, 2023, 34(8):1020—1024.
- [19] JANIK A, QIU X, LANE R, *et al.* Esketamine monotherapy in adults with treatment – resistant depression: A randomized clinical trial [J]. *JAMA Psychiatry*, 2025, 82(9):877—887.
- [20] 张从利, 闫妍, 马俊杰, 等. 艾司氯胺酮改善胸腔镜下肺癌根治术老年衰弱患者术后抑郁状态的随机双盲对照试验[J]. 四川大学学报(医学版), 2025, 56(2):506—513.
- [21] DENG B R, ZHANG Y, XIE Z F, *et al.* Comparative analysis of hemodynamic effects of remimazolam and propofol combined with esketamine in colonoscopic procedures in the elderly [J/OL]. *Drug Design, Development and Therapy*, 2024, 18:5269—5280. 2024-11-19 [2026-01-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39588393/>.

(本文编辑:崔兰卿 收稿日期 2026-01-12)

· 科学文摘 ·

注射用芦康沙妥珠单抗在 EGFR – TKI 耐药的 *EGFR* 突变晚期非小细胞肺癌中的临床研究

引自:FANG W, WU L, MENG X, *et al.* Sacituzumab tirumotecan in EGFR – TKI – resistant, *EGFR* – mutated advanced NSCLC [J]. *N Engl J Med*, 2026, 394(1):13—26.

本研究为一项 3 期临床试验, 纳入了表皮生长因子受体(*EGFR*)突变的局部晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌(NSCLC)患者, 这些患者在 EGFR – 酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗后出现进展。患者以 1:1 的比例随机分配接受注射用芦康沙妥珠单抗(Sac – TMT)单药治疗或培美曲塞联合铂类化疗。主要终点是通过盲法独立审查评估的无进展生存期。总体生存率是经过分层测试的关键次要终点。在通过盲法独立审查评估的无进展生存期中期分析中, sac – TMT 单一疗法符合预先规定的显著性标准(双侧 $P < 0.0001$)。共 376 例患者接受了随机分组, 每组 188 例。中位随访 18.9 个月后, sac – TMT 组的中位无进展生存期为 8.3 个月, 化疗组为 4.3 个月[疾病进展或死亡的风险比为 0.49; 95% 置信区间(CI)为 0.39 ~ 0.62]。sac – TMT 组和化疗组的 18 个月总生存率分别为 65.8% 和 48.0%, sac – TMT 组的总生存期显著长于化疗组(死亡风险比为 0.60; 95% CI 为 0.44 ~ 0.82; 双侧 $P = 0.001$)。58.0% 接受 sac – TMT 的患者和 53.8% 接受化疗的患者发生了 3 级或更高级别的治疗相关不良事件, 最常见的是中性粒细胞计数减少(39.9% *vs.* 33.0%); 治疗相关严重不良事件发生率分别为 9.0% 和 17.6%。在先前 EGFR – TKI 治疗后进展的 *EGFR* 突变晚期或转移性 NSCLC 患者中, sac – TMT 的无进展生存率和总体生存结果均显著优于铂类化疗。