

瑞马唑仑在全凭静脉麻醉下行甲状腺癌根治术中疗效

伊万青¹, 胡淇云¹, 钱少杰², 刘金涛², 毛慧², 蔡放², 王文元²

(1 浙江中医药大学, 杭州 310053; 2 浙江省人民医院/杭州医学院附属人民医院, 杭州 310014)

[摘要] **目的:**评价瑞马唑仑在全凭静脉麻醉(total intravenous anesthesia, TIVA)下行甲状腺癌根治术的麻醉效果。**方法:**选取拟在 TIVA 下行择期甲状腺癌根治手术患者, 年龄 18~65 岁; ASA 分级: I~II 级。本研究分为 2 部分: 第 1 部分应用改良序贯法探究瑞马唑仑的麻醉诱导剂量, 第 2 部分评价瑞马唑仑在 TIVA 中的麻醉维持效果。研究对象随机分为两组: 对照组丙泊酚组(P 组)和试验组瑞马唑仑组(R 组)。麻醉诱导气管插管后, 继之以丙泊酚或瑞马唑仑在 TIVA 下完成手术。比较两组起效时间、气管插管时间、药物总用量及术中关键时点的血流动力学指标差异。同时评估两组患者术后苏醒时间及不良反应; 应用 MMSE 及 MoCA 量表评估认知功能变化等。**结果:**序贯法研究发现丙泊酚的诱导剂量为 $1.76 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 相应的瑞马唑仑诱导剂量为 $0.43 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。两组起效时间无明显差异($P>0.05$); R 组气管插管时间为 $(103.23 \pm 9.14) \text{ s}$, 比 P 组 $(86.58 \pm 8.32) \text{ s}$ 略延长($P<0.05$)。在 TIVA 中, 瑞马唑仑平均泵速为 $1.12 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 。与 P 组相比, R 组在目标麻醉深度下血流动力学更加平稳 [$P<0.05$, P 组 MAP 为 $(77.9 \pm 7.4) \text{ mmHg}$, R 组 MAP 为 $(88.2 \pm 8.4) \text{ mmHg}$; P 组 HR 为 $(68.8 \pm 6.5) \text{ 次}\cdot\text{min}^{-1}$, R 组 HR 为 $(74.2 \pm 7.1) \text{ 次}\cdot\text{min}^{-1}$]。R 组患者术后苏醒时间为 $(19.31 \pm 4.26) \text{ min}$ 比 P 组 $(13.86 \pm 3.65) \text{ min}$ 略延长($P<0.05$)。两组术后不良反应及认知功能比较无明显统计学差异($P>0.05$)。**结论:**瑞马唑仑可安全应用于 TIVA 诱导及麻醉维持行甲状腺癌根治术, 其在 TIVA 应用中血流动力学更趋于平稳。

[关键词] 苯二氮革类; 全凭静脉麻醉; 镇静; 认知功能**[中图分类号]** R971.4; R969.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)12-1237-06

The effects of remimazolam in total intravenous anesthesia patients undergoing radical thyroidectomy

YI Wan-qing¹, HU Qi-yun¹, QIAN Shao-jie², LIU Jin-tao², MAO Hui², CAI Fang², WANG Wen-yuan²

(1 Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2 Zhejiang Provincial People's Hospital, Affiliated People's Hospital, Hangzhou Medical College, Hangzhou 310014, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the anesthetic effects of remimazolam in total intravenous anesthesia (TIVA) patients undergoing radical thyroidectomy. **Methods:** Patients aged 18~65 with ASA physical status I~II were scheduled for radical thyroidectomy under TIVA. The current study consisted of two parts. Part I: The anesthetic induction dose of remimazolam was determined using modified Dixon's up-and-down method. Part II: The effect of remimazolam in anesthetic maintenance of TIVA was evaluated. The patients were randomly divided into two groups, propofol as control P group and remimazolam as experimental R group. After endotracheal intubation, propofol or remimazolam was continuously infused under TIVA to complete surgery. The onset time, intubation time, drug consumption and hemodynamics at certain time points were analyzed. In addition, the awakening time and adverse effects were also compared. The cognitive functions were evaluated by scale of MMSE and MoCA.

[基金项目] 浙江省医药卫生科研项目(2023KY048)**[作者简介]** 伊万青, 女, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 麻醉药物代谢。E-mail: tewwy-6@163.com。**[通讯作者]** 王文元, 男, 博士, 副主任医师, 研究方向: 全麻药作用机理。E-mail: wangwenyuan@hmc.edu.cn。

Results: The anesthetic induction doses of propofol and remimazolam were $1.76 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ and $0.43 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ respectively. The onset time of the two groups had no significant difference ($P > 0.05$). However, the intubation time of remimazolam group (103.23 ± 9.14) s was significantly increased than that of the control group (86.58 ± 8.32) s ($P < 0.05$). The mean pump speed of remimazolam was $1.12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ in TIVA. The hemodynamics of remimazolam group [MAP: (88.2 ± 8.4) mmHg; HR: (74.2 ± 7.1) per minute] was more stable than that of the control group [MAP: (77.9 ± 7.4) mmHg; HR: (68.8 ± 6.5) per minute] ($P < 0.05$). The awakening time of remimazolam group (19.31 ± 4.26) min was enhanced compared with the control group (13.86 ± 3.65) min ($P < 0.05$). The adverse effects and cognitive functions of the two groups had no statistical differences ($P > 0.05$). **Conclusion:** Remimazolam is safe for clinical anesthetic induction and intraoperative maintenance undergoing radical thyroidectomy, and the hemodynamics is more stable in TIVA.

[Key words] benzodiazepines; total intravenous anesthesia; sedation; cognitive function

瑞马唑仑 (remimazolam) 是一种新型的水溶性超短效苯二氮草类药物, 主要作用于 γ -氨基丁酸 A (GABA_A) 受体, 使神经细胞膜对氯离子通道的通透性增加, 导致细胞内膜电位增大而产生超极化, 从而抑制神经元电活动, 降低兴奋性, 产生镇静、催眠及遗忘等全身麻醉效应^[1]。

有报道显示瑞马唑仑可用于无痛内镜检查或辅助麻醉诱导, 然而其在全凭静脉麻醉 (total intravenous anesthesia, TIVA) 中较长时间、较大剂量应用 (包括麻醉诱导及全程麻醉维持) 时对围手术期血流动力学和术后认知功能等的影响尚未明确。本研究旨在评价瑞马唑仑在 TIVA 诱导及维持中的麻醉效果, 并为其在临床麻醉中更广泛的应用提供参考依据。

资料与方法

1 病例选择

1.1 纳入标准 本研究为随机、双盲、平行对照药物临床试验 (注册号: ChiCTR2000039881), 获得本单位医学伦理委员会批准 (审批号: 2020KY013), 并与患者或家属签订知情同意书。择期行甲状腺癌根治术患者; 年龄 18 ~ 65 岁, 性别不限; 美国麻醉医师协会 (ASA) 分级 I ~ II 级; 所有患者拟行 TIVA 气管插管全身麻醉。

1.2 排除标准 已知对苯二氮草类药物及围术期可能用到的其他药物过敏者; 长期服用苯二氮草类

安眠药; 近 1 周内曾应用镇静或阿片类镇痛药; 体重指数 (BMI) $> 30 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$; 晕车、晕船病史; 研究者认定具有其他临床意义的禁忌证, 包括: 气管插管困难、严重抑郁症、精神分裂症、痴呆以及脑卒中后遗症等神经系统疾病; 严重心脏、肺脏、肝脏、肾脏等重要脏器功能不全患者。

1.3 剔除标准 因各种原因导致术中改变手术方式, 如意外大出血严重影响血流动力学波动的患者; 术后出现发热、感染等并发症可能影响认知功能改变的患者。

1.4 脱落标准 患者依从性差, 不能按照试验方案完成试验者; 术后不能配合完成相关认知功能评估。

1.5 样本量计算 第 1 部分研究的样本量由改良序贯法本身所决定, 从初始剂量开始直到剂量曲线出现 7 次转折。两组实际样本量为 28 例 (丙泊酚组) 和 30 例 (瑞马唑仑组); 第 2 部分研究样本量由 G Power 软件估算: Effect size d 设定为 0.5; α err prob 设定为 0.05; 检验效能 Power ($1 - \beta$ err prob) 设定为 0.8; 计算所得每组样本量为 51 例。考虑到可能的失访、脱落或剔除病例等情况, 第 2 部分研究两组各纳入 60 例。研究过程中瑞马唑仑组剔除 1 例; 丙泊酚组脱落 1 例。本研究丙泊酚组共计 87 例, 瑞马唑仑组共计 89 例, 两组共计 176 例, 两组患者的性别、年龄、身高、体重及 ASA 分级比较无统计学差异 ($P > 0.05$)。两组的人口学资料和一般资料方面具有良好的可比性, 见表 1。

表 1 丙泊酚组和瑞马唑仑组人口学和一般资料比较

组别	性别(男/女)	年龄/岁	身高/cm	体重/kg	体重指数/ $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$	ASA 分(I/II)
丙泊酚组	39/48	52.24 ± 4.56	163.75 ± 6.61	62.92 ± 7.23	24.68 ± 1.78	25/62
瑞马唑仑组	40/49	51.86 ± 4.73	164.25 ± 7.26	63.18 ± 6.95	24.49 ± 1.69	23/66

2 试验药品

试验药:注射用甲苯磺酸瑞马唑仑(江苏恒瑞医药股份有限公司,规格:36 mg,按 $C_{21}H_{19}BrN_4O_2$ 计,批号:201114AK,国药准字 H20190034)。对照药:丙泊酚(广东嘉博制药有限公司,丙泊酚中/长链脂肪乳注射液,规格:200 mg·20 mL⁻¹,化学成分为 2,6-二异丙基苯酚,批号:2C210404-1)。

3 治疗方案

3.1 麻醉诱导 患者入室后常规心电监护,并开通外周静脉。嘱患者安静放松 3 min 后行静脉全身麻醉诱导。依据文献^[2]设定全麻诱导初始剂量:丙泊酚组初始剂量为 1.0 mg·kg⁻¹,瑞马唑仑组初始剂量为 0.3 mg·kg⁻¹缓慢静注(30 s),观察熵指数是否可以到达目标值[反应熵(RE)=50]。由于瑞马唑仑为短效镇静药,时量相关半衰期($t_{1/2}CS$)为 6.8 min^[3],因此我们在单次给药后设定的观察时间为 10 min。如果在 10 min 内未达到目标熵指数值,依据序贯法原理^[4]将下一位受试者的诱导剂量增加 10%;若受试者在给药后到达目标熵指数值,并且稳定在低于 50 达 5 s 以上,则下一位受试者的诱导剂量在前一剂量的基础上降低 10%。待麻醉药剂量变化发生 7 次转折后的剂量即为适宜的诱导剂量。

3.2 麻醉维持 第 2 部分研究中,麻醉诱导时应用第 1 部分所得丙泊酚或瑞马唑仑的适宜诱导剂量,继以持续静脉泵注。丙泊酚初始泵速为 5.0 mg·kg⁻¹·h⁻¹;瑞马唑仑初始泵速为 1.0 mg·kg⁻¹·h⁻¹。然后依次缓慢给予舒芬太尼 0.3~0.5 μg·kg⁻¹(批号:11A01191,宜昌人福药业有限责任公司)和顺苯磺酸阿曲库铵 0.2 mg·kg⁻¹(批号:201229AJ,江苏恒瑞医药股份有限公司)。面罩加压去氮给氧,待肌松完善后行气管内插管。术中调节麻醉药泵速使熵指数目标值维持在 40~60 之间。根据手术应激状况适当追加舒芬太尼 5~10 μg,根据心率及血压状况给予阿托品 0.5 mg 或麻黄碱 6 mg。术毕两组同时停止麻醉药输注,并给予止吐药帕洛诺司琼 0.25 mg,肌松药残余应用新斯的明 2 mg 和阿托品 1 mg 拮抗。

3.3 术后复苏及评估 患者进入复苏室后每隔 5 min 评估一次意识情况。待达到拔管指征后拔除气管内插管,并给予面罩吸氧(2 L·min⁻¹)。密切观察可能出现的不良反应情况,具体包括:恶心、呕吐、头晕及呼吸抑制等。拔管 10 min 后,应用改良警醒与镇静评分量表(modified observer's assessment of

alertness and sedation scale, MOAAS)进行镇静状况评估。手术前 1 d,所有患者均进行简易智能精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)初次评估。术后 d 1 随访时,应用该量表进行再次认知功能评估,并询问术中知晓情况。MMSE 包括定向力、记忆力、注意力及计算力、回忆能力、语言能力,5 个方面共计 30 项题目,量表总分为 30 分。MoCA 包括注意与集中、执行功能、记忆力、语言能力、视空间、抽象思维、计算和定向力等 8 个认知领域的 11 个检查项目,总分 30 分。

4 监测指标

术中常规监测无创血压、心电图、指脉搏血氧饱和度以及熵指数,记录两组序贯法各剂量所对应的最低熵指数值。记录睫毛反射消失时间(起效时间)及气管插管时间。气管插管时间判定方法:从麻醉诱导给药全部结束,到研究者评估可以进行气管插管(镇静深度达到 RE=50 稳定超过 5 s,肌松完善,氧合充分,血流动力学稳定)时的时间。记录各时间点(T0:入室安静后基础值;T1:麻醉诱导至熵指数 RE=50 时;T2:气管插管后即刻;T3:手术划皮时;T4:手术结束缝皮时;T5:复苏室气管内插管拔除后)的血流动力学指标:平均动脉压(MAP)和心率(HR);记录手术时间以及术中药物(丙泊酚、瑞马唑仑及舒芬太尼)总用量(包括麻醉诱导和维持期间)。记录麻醉苏醒时间(从停药至呼唤睁眼的的时间)。记录术后并发症发生率及拔管 10 min 后 MOAAS 评分。记录术前 1 d 及术后 d 1 的 MMSE 和 MoCA 评分;询问并记录患者术中知晓情况。

5 安全性评价

术中以血压、心电图、指脉搏血氧饱和度以及熵指数,术后以心电监护指标、呼吸频率、MOAAS 评分,术后 d 1 以 MMSE 和 MoCA 评分评价药物安全性。

6 统计学分析

数据采用 SPSS 25.0 软件进行统计学处理。计量资料采用均数±标准差表示。两组计量资料比较采用 *t* 检验,比较采用 χ^2 检验。作图应用 Graphpad Prism 8.0 软件。以 $P < 0.05$ 为具有显著统计学差异。

结 果

1 疗效比较

1.1 诱导剂量及熵指数比较 应用序贯法麻醉深度达到目标熵指数值(RE=50)时获得丙泊酚诱

导剂量为 $1.76 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$; 瑞马唑仑诱导剂量为 $0.43 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。两组剂量变化趋势图见图 1A 和图

1B。两组在各个剂量所对应的最低熵指数变化趋势见图 1C 和图 1D。

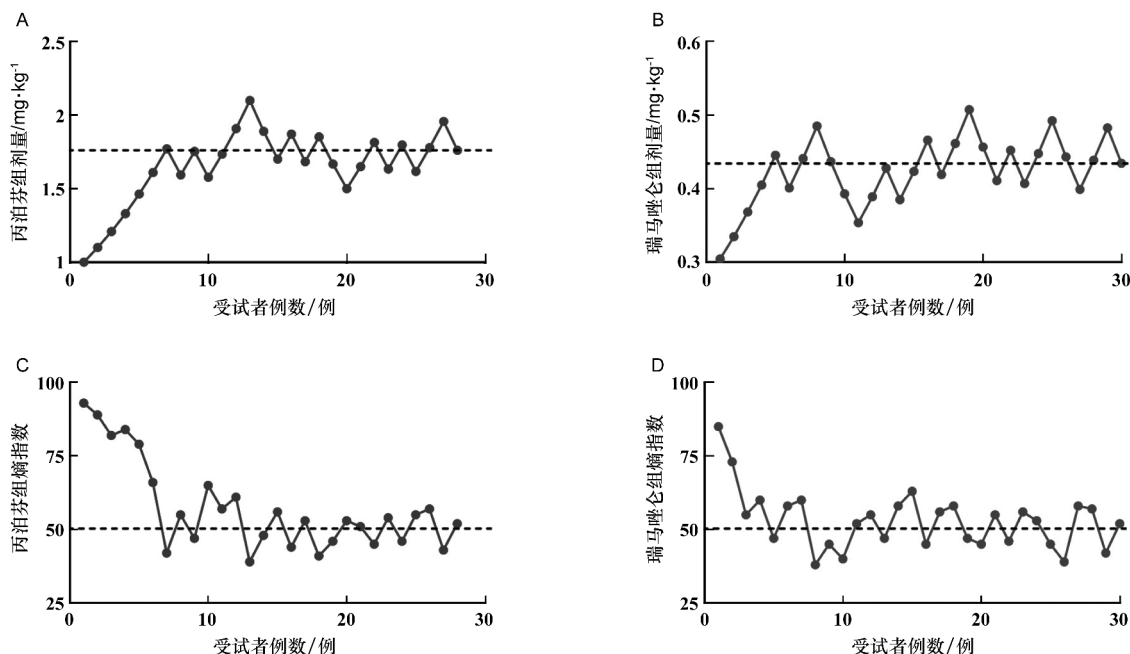


图 1 序贯法研究两组诱导剂量及熵指数比较

1.2 气管插管及麻醉药用量比较 两组患者的麻醉起效时间无明显统计学差异 ($P > 0.05$), 但瑞马唑仑组患者气管插管时间 [$(103.23 \pm 9.14) \text{ s}$] 相比丙泊芬组 [$(86.58 \pm 8.32) \text{ s}$] 略延长 ($P < 0.05$)。两组患者的手术时间及舒芬太尼的总用量无明显统

计学差异 ($P > 0.05$)。围手术期间丙泊酚总用量为 $(607.52 \pm 55.41) \text{ mg}$, 由此计算术中丙泊酚平均泵速为 $(6.23 \pm 0.52) \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 而围手术期瑞马唑仑总用量为 $(106.4 \pm 11.38) \text{ mg}$, 由此计算出瑞马唑仑平均泵速为 $(1.12 \pm 0.13) \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 见表 2。

表 2 两组术中情况比较

组别	起效时间/s	插管时间/s	手术时间 /min	舒芬太尼用量 / μg	镇静剂用量 /mg	平均泵速 / $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$
丙泊芬组	69.76 ± 7.75	86.58 ± 8.32	76.24 ± 12.23	36.82 ± 6.45	607.52 ± 55.41	6.23 ± 0.52
瑞马唑仑组	72.34 ± 8.25	103.23 ± 9.14^a	74.79 ± 11.35	38.67 ± 7.25	106.4 ± 11.38	1.12 ± 0.13

与对照组比较, a: $P < 0.05$

1.3 血流动力学比较 与基础值 T0 时间点相比, 在 T1 时间点时两组 MAP 均明显降低 ($P < 0.05$)。在 T1 时间点, 丙泊芬组 MAP 为 $(88.2 \pm 8.4) \text{ mmHg}$, 比瑞马唑仑组 MAP [$(77.9 \pm 7.4) \text{ mmHg}$] 明显增高 ($P < 0.05$)。HR 方面, 丙泊芬组在 T1 时间点的 HR 为 $(68.8 \pm 6.5) \text{ 次} \cdot \text{min}^{-1}$, 比 T0 时间点的 HR [$(80.2 \pm 6.6) \text{ 次} \cdot \text{min}^{-1}$] 明显降低 ($P < 0.05$); 瑞

马唑仑组 HR 在 T0 和 T1 时间点相比无明显统计学差异 ($P > 0.05$)。然而在 T1 时间点, 丙泊芬组 HR [$(68.8 \pm 6.5) \text{ 次} \cdot \text{min}^{-1}$] 较瑞马唑仑组 HR [$(74.2 \pm 7.1) \text{ 次} \cdot \text{min}^{-1}$] 明显降低 ($P < 0.05$)。在 T2, T3, T4 和 T5 各时间点, 两组患者的 MAP 和 HR 血流动力学指标未见明显统计学差异 ($P > 0.05$), 见表 3。

表3 两组血流动力学比较

组别		T0	T1	T2	T3	T4	T5
MAP/mmHg	丙泊芬组	98.2 ± 8.8	77.9 ± 7.4 ^a	85.8 ± 8.9	79.9 ± 6.6	82.4 ± 7.5	91.9 ± 8.0
	瑞马唑仑组	97.8 ± 9.2	88.2 ± 8.4 ^{a,b}	88.1 ± 8.7	80.3 ± 7.0	83.3 ± 7.4	93.3 ± 7.8
HR/次·min ⁻¹	丙泊芬组	80.2 ± 6.6	68.8 ± 6.5 ^a	72.8 ± 6.2	68.6 ± 4.4	69.6 ± 5.2	76.3 ± 6.3
	瑞马唑仑组	79.9 ± 7.2	74.2 ± 7.1 ^b	75.1 ± 6.3	69.3 ± 5.3	71.6 ± 5.0	77.0 ± 5.8

与 T0 时间点比较, a: $P < 0.05$; 与对照组比较, b: $P < 0.05$

1.4 不良反应及认知行为学比较 两组患者进入麻醉复苏室后, 瑞马唑仑组苏醒时间 [(19.31 ± 4.26) min] 比丙泊芬组苏醒时间 [(13.86 ± 3.65) min] 略长 ($P < 0.05$)。气管插管拔管 10 min 后, MOAAS 评分两组未见显著统计学差异 ($P > 0.05$)。两组患者术后并发症方面, 瑞马唑仑组 1 例出现恶心, 给予氟哌利多 1 mg 复合地塞米松 5 mg 处理后明显好

转; 瑞马唑仑组出现轻微头晕 2 例, 自行缓解。丙泊芬组 3 例出现呼吸抑制, 给予置入口咽通气道后得以缓解。在认知功能方面, 两组的术前 1 d 及术后 1 d 的 MMSE 和 MoCA 评分均无显著统计学差异 ($P > 0.05$)。术后随访中两组患者均未报告术中知晓事件, 见表 4。

表4 两组术后不良反应比较

组别	苏醒时间/min	MOAAS	恶心 /n(%)	呕吐 /n(%)	头晕 /n(%)	呼吸抑制 /n(%)	MMSE 评分	MoCA 评分
丙泊芬组	13.86 ± 3.65	4.62 ± 0.31	0	0	0	3(3.4)	28.26 ± 1.45	27.88 ± 2.05
瑞马唑仑组	19.31 ± 4.26 ^a	4.55 ± 0.29	1(1.1)	0	2(2.2)	0	27.35 ± 1.98	27.02 ± 2.23

与对照组比较, a: $P < 0.05$

2 安全性分析

丙泊酚组术后出现呼吸抑制发生率为 3.4% (3/87), 瑞马唑仑组出现恶心发生率 1.1% (1/89), 瑞马唑仑组出现头晕发生率为 2.2% (2/89)。两组总不良反应比较未见显著统计学差异 ($P > 0.05$), 见表 4。其余各不良事件的发生率无统计学差异。整个临床试验期间无任何严重不良反应发生。

讨 论

瑞马唑仑是一种新型的镇静催眠药, 近期有研究发现瑞马唑仑可用于无痛胃肠镜^[5-6]和纤维支气管镜^[7]检查时的患者镇静。也有报道显示瑞马唑仑还可用于围手术期麻醉诱导^[8]。分析这些研究大多是属于单次小剂量或较短时间应用瑞马唑仑作为辅助麻醉或镇静, 然而其在围手术期 TIVA 中较长时间持续输注的应用以及对认知功能的影响有待进一步评价。在本研究中, 我们从 TIVA 诱导及持续维持全程输注瑞马唑仑, 并对围手术期几个关键时间点的血流动力学、主要不良反应及术后认知功能等方面进行了较为全面的评估。

TIVA 与吸入全身麻醉相比具有麻醉起效快、诱

导平稳、苏醒快、无污染等优点。目前常用于 TIVA 的麻醉药主要是丙泊酚, 丙泊酚虽然具有起效迅速、无蓄积以及清醒质量高等特点, 但丙泊酚麻醉诱导时容易发生循环抑制, 这可能是由丙泊酚可使体循环血管阻力降低、心肌收缩力和前负荷下降等因素引起。丙泊酚在 TIVA 中引起的血流动力学波动在体位发生改变时尤其明显^[9]。新型麻醉药瑞马唑仑的出现可为临床麻醉提供新的选择。本研究发现瑞马唑仑麻醉诱导时血流动力学比丙泊酚更稳定。此外, 丙泊酚的注射痛也在一定程度上影响了麻醉诱导的舒适性, 但有报道显示瑞马唑仑并不产生明显注射痛^[10]。

以往研究显示瑞马唑仑在无痛内镜检查过程中麻醉剂量为 0.1 ~ 0.2 mg·kg⁻¹^[11], 瑞马唑仑在老年患者中的诱导剂量为 0.3 mg·kg⁻¹^[8], 该剂量略低于本研究应用序贯法得到的诱导剂量 (0.43 mg·kg⁻¹), 分析其原因一方面可能因为本研究中受试对象主要为中青年患者, 所需诱导剂量相对老年患者偏大; 另一方面, 选择脑电双频指数 (BIS) 值 60 作为气管插管指征。由于瑞马唑仑半衰期较短, 在本研究中为了更严格地避免可能的术中知晓事件, 我们选取熵

指数 50 作为气管插管指征,这可能是本研究中瑞马唑仑诱导剂量略高的原因。

在术后认知功能评价方面,本研究应用 MMSE 和 MoCA 这 2 种量表进行评估。在以往研究中,麻醉后认知功能评估多采用 MMSE 量表,该量表对痴呆等存在较为明显认知功能障碍的患者比较敏感。本研究中所采用的 MoCA 量表是一种用于对轻中度认知功能异常进行快速筛查评估的工具,其灵敏度及特异度均较高^[12]。2 种方法互补、相互印证,能够更精确和高效地筛查术后认知功能障碍。研究发现,两组患者均未出现术后认知功能异常,该结果提示瑞马唑仑用于麻醉诱导和维持并不增加术后认知功能障碍风险。

本研究依据序贯法得出的瑞马唑仑适宜诱导剂量有别于以往研究中的瑞马唑仑剂量。在无痛内镜检查的研究中^[11,13],患者虽然意识和睫毛反射消失,但麻醉深度偏浅。有研究显示,睫毛反射消失时 BIS 可高于 60,复合阿片类药物时 BIS 值可高于 70^[14]。然而该麻醉深度并不足以消除内隐记忆,仍可能给患者留下不快的回忆^[15]。若以 BIS 为 60 作为气管插管指征,初始剂量后需要反复追加补救^[8]。本研究第一部分以熵指数 50 作为气管插管指征,得出瑞马唑仑适宜诱导剂量。在第二部分研究中对该剂量进行验证发现麻醉深度稳定,气管插管完成后熵指数仍在 60 以内,无需再次追加瑞马唑仑,术后患者未报告术中知晓。本研究结果能为临床提供更精确的瑞马唑仑诱导剂量和麻醉深度指导,体现了当今所倡导的精准医学和舒适化医疗的理念。

瑞马唑仑具有起效快、作用时间短、体内无蓄积、代谢不依赖肝肾功能以及代谢呈线性等特点,这些特性使其尤其适用于围术期持续泵注给药。本研究发现,在 TIVA 中瑞马唑仑适宜的气管插管诱导剂量为 $0.43 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,术中平均输注速度为 $1.12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。与丙泊酚相比,瑞马唑仑在麻醉诱导过程中血流动力学更加平稳,术后随访未见明显不良反应及认知功能异常。本研究为瑞马唑仑在 TIVA 中的应用提供了参考。

[参 考 文 献]

- [1] KILPATRICK GJ, MCINTYRE MS, COX RF, *et al.* CNS 7056: a novel ultra-short-acting benzodiazepine [J]. *Anesthesiology*, 2007, 107(1): 60–66.
- [2] UPTON RN, MARTINEZ AM, GRANT C. Comparison of the sedative properties of CNS 7056, midazolam, and propofol in sheep[J]. *Br J Anaesth*, 2009, 103(6): 848–857.
- [3] 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.
- [4] YU WT, WU XY, LIU LD, *et al.* The median effective dose of one intravenous bolus of oxycodone for postoperative analgesia after myomectomy and hysterectomy with local ropivacaine wound infiltration: An up-down dose-finding study[J]. *Anesth Analg*, 2020, 131(5): 1599–1606.
- [5] 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.
- [6] BORKETT KM, RIFF DS, SCHWARTZ HI, *et al.* A phase IIa, randomized, double-blind study of remimazolam (CNS 7056) versus midazolam for sedation in upper gastrointestinal endoscopy [J]. *Anesth Analg*, 2015, 120(4): 771–780.
- [7] NJP A, LBYD B, FS C, *et al.* Safety and efficacy of remimazolam compared with placebo and midazolam formoderate sedation during bronchoscopy[J]. *Chest*, 2019, 155(1): 137–146.
- [8] CHEN Y, CAI S, ZHU XG, *et al.* Sedative effect of remimazolam for induction of general anesthesia in elderly patients [J]. *Chin J Anesthesiol*, 2020, 40(8): 974–976.
- [9] SUDHEER PS, LOGAN SW, ATELEANU B, *et al.* Haemodynamic effects of the prone position: a comparison of propofol total intravenous and inhalation anaesthesia[J]. *Anaesthesia*, 2006, 61(2): 138–141.
- [10] GUAN XH, JIAO ZY, GONG XF, *et al.* Efficacy of pre-treatment with remimazolam on prevention of propofol-induced injection pain in patients undergoing abortion or curettage: A prospective, double-blinded, randomized and placebo-controlled clinical trial[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 4(15): 4551–4558.
- [11] TAN YJ, OW, TANG YZ, *et al.* Effect of remimazolam tosylate on early cognitive function in elderly patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy[J]. *J Gastroen Hepatol*, 2022, 37(3): 576–583.
- [12] NASREDDINE ZS, PHILLIPS NA, BEDIRIAN V, *et al.* The montreal cognitive assessment, moca: a brief screening tool for mild cognitive impairment[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53(4): 695–699.
- [13] 何江,付宝军,叶艳霞,等. 瑞马唑仑在肝硬化患者无痛胃镜检查中的应用[J]. *今日药学*, 2022, 32(8): 618–622.
- [14] MI WD, ZHANG H. Detection of anesthesia levels of unconsciousness and loss of eyelash reflex[J]. *Chin J Anesthesiol*, 1999, 19(2): 96–98.
- [15] WANG Y, YUE Y, SUN YH, *et al.* the effect of different levels of propofol sedation on learning and memory[J]. *J Psychol Sci*, 2003, 26(3): 491–493.

编辑:杨青/接受日期:2022-12-28