

瑞马唑仑麻醉诱导剂量与老年全麻手术患者血流动力学稳定的剂量-反应关系

杜燕梅¹, 彭佳芮¹, 汪文刚²

1. 四川省眉山市第二人民医院, 四川 眉山 620000; 2. 四川省凉山彝族自治州第一人民医院, 四川 西昌 615000

【摘要】 目的 探讨瑞马唑仑麻醉诱导剂量与老年全麻手术患者血流动力学稳定的剂量-反应关系。**方法** 选取本院收治行气管插管全麻手术患者 108 例, 按随机数字表法分为丙泊酚(P)组、小剂量瑞马唑仑(LR)组、中剂量瑞马唑仑(MR)组及高剂量瑞马唑仑(HR)组 4 组各 27 例, 于麻醉诱导阶段行 0.5 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 瑞芬太尼静脉注射后, 分别行 1.5 mg/kg 丙泊酚、0.2 mg/kg 、0.30 mg/kg 及 0.4 mg/kg 瑞马唑仑静脉注射, 于术中测定镇静起效时间、麻醉诱导追加镇痛次数及麻醉诱导 2 min 时 MOAA/S 评分以评估镇静效果, 比较四组血流动力学变化, 包括麻醉诱导时(T1)及麻醉诱导后 1min(T2)、2 min(T3)、3 min(T4)及 5 min(T5)心率(HR)及平均动脉压(MAP); 比较四组围术期注射痛、低血压、心动过缓、低氧血症及呛咳等不良反应发生率。**结果** 四组镇静起效时间、麻醉诱导追加镇痛次数比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。LR 组镇静起效时间、麻醉诱导追加镇痛次数高于 P 组, MR 组镇静起效时间高于 P 组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); P 组、HR 组 T2~T4 时点 HR、MAP 低于 T1, LR 组、MR 组 T2 时点 HR、MAP 低于 T1, 差异均有统计学意义($P<0.05$); LR 组、MR 组 T2、T3 及 T4 时点 HR、MAP 高于 P 组($P<0.05$); LR 组、MR 组及 HR 组注射痛发生率低于 P 组, LR 组、MR 组低血压发生率低于 P 组($P<0.05$)。**结论** 中剂(0.3 mg/kg)量瑞马唑仑与丙泊酚镇痛效果相当, 对呼吸循环抑制效果较小, 安全性稍优于丙泊酚, 推荐用于老年气管插管全麻心脏手术患者麻醉诱导。

【关键词】 全麻; 老年; 瑞马唑仑; 瑞芬太尼; 血流动力学;

【中图分类号】 R614.2

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2025)04-0179-04

Dose-response relationship between the anesthesia induction dose of remimazolam and hemodynamic stability in elderly patients undergoing general anesthesia DU Yan-mei¹, PENG Jia-rui¹, WANG Wen-gang² 1. Meishan Second People's Hospital, Meishan 620000, China; 2. The First People's Hospital of Liangshan Autonomous Prefecture, Xichang 615000, China

【Abstract】 Objective To investigate the dose-response relationship between the induction dose of remifentanyl anesthesia and hemodynamic stability in elderly patients undergoing general anesthesia surgery. **Methods** A total of 108 patients who underwent tracheal intubation general anesthesia surgery in our hospital from March 2022 to March 2024 were selected. The patients were divided to a propofol (P) group, a low dose remazolam (LR) group, a medium dose remazolam (MR) group and a high dose remazolam (HR) group by random number table method, 27 in each group. After 0.5 $\mu\text{g}/\text{mg}$ intravenous injection of remifentanyl in the anesthesia induction stage, 1.5 mg/kg propofol, 0.2 mg/kg , 0.3 mg/kg and 0.4 mg/kg intravenous injection of remazolam were administered successively. The onset time of sedation, the numbers of additional analgesia induced by anesthesia and the MOAA/S score after 2 min of anesthesia induction were measured to evaluate the sedation effect. The hemodynamic changes such as heart rate (HR) and mean arterial pressure (MAP) at induction of anesthesia (T1) and 1min (T2), 2min (T3), 3min (T4) and 5min (T5) after induction of anesthesia were compared among the four groups. The incidence of adverse reactions such as injection pain, hypotension, bradycardia, hypoxemia and cough were also compared among the four groups. **Results** There were significant differences in the effective time of sedation and the numbers of additional analgesia induced by anesthesia among the four groups ($P<0.05$). The onset time of sedation and the numbers of additional analgesia induced by anesthesia in the LR group were higher than those in the P group and the onset time of sedation in the MR group was higher than that in the P group ($P<0.05$). The HR and MAP at T2~T4 in the P group and HR group were lower than those at T1, while the HR and MAP at T2 in the LR group and the MR group were lower than those at T1 ($P<0.05$). The HR and MAP at T2, T3 and T4 in the LR group and the MR group were higher than those in the P group ($P<0.05$). The incidence of injection pain in the LR group, MR group and HR group was lower than that in the P group. The incidence of hypotension in the LR group and MR group was lower than that in the P group ($P<0.05$). **Conclusions** Medium-dose remimazolam (0.3 mg/kg) has an analgesic effect comparable to that of propofol. It also has a less depressive effect on respiratory circulation, and is slightly safer than propofol. The dose is recommended for anesthesia induction in elderly patients undergoing cardiac surgery with endotracheal intubation and general anesthesia.

【Key words】 General anesthesia; Elderly; Remazolam; Remifentanyl; Hemodynamics

随着人口老龄化加剧, 接受全麻外科手术老年人群亦日益增多, 借助成熟外科技术及规范的围术

期护理措施, 死亡风险得到极大降低^[1]。但老年人群通常伴有心脏等重要器官系统的功能下降, 在接受全身诱导时较常出现血流动力学不稳定, 可增加外科术后不良事件发生风险^[2]。目前起效迅速、镇静作用确切的丙泊酚在麻醉中获得广泛应用, 但剂

【基金项目】 四川省医学会专项科研项目 (编号: SC202402); 眉山市科技计划 (指导性) 项目 (编号: 2020KJZD13)

量依赖性 & 肾脏代谢特征使得该类药物应用过程中可能因呼吸循环抑制导致血流动力学改变,且低血压、注射痛等不良反应常见^[3]。故在全麻诱导时选择合适麻醉药物对于老年患者来说具有重要意义。作为超短效水溶性苯二氮卓类药物的瑞马唑仑,可结合 GABA 受体诱使氯离子内流,进而抑制神经元电活动发挥镇静效果,且通过广泛组织脂酶降解,清除迅速,对血流动力学影响轻微,不依靠细胞色素 P450 肾脏代谢,药物不易在机体蓄积。此外,无注射痛等不良反应具有较高安全性^[4]。已有多项临床试验证据证实瑞马唑仑具有可靠镇静效力^[5,6],并在 2019 年被我国药品监督管理局批准用于手术室外镇静/麻醉和手术室内全身麻醉^[7]。考虑到瑞马唑仑在血流动力学及不良反应方面具有一定优势,将其用于老年手术患者麻醉诱导具有较好应用前景。但目前瑞马唑仑麻醉诱导剂量与老年全麻手术患者血流动力学稳定的剂量-反应关系

尚未阐明^[8]。本文在早期序贯试验下对瑞马唑仑剂量进行分组,以期探讨老年全麻手术患者麻醉诱导时血流动力学稳定的最佳剂量,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 3 月至 2024 年 3 月经本院收治行气管插管全麻手术患者,纳入标准:①均为心脏手术,拟行气管插管全麻;②年龄 65 ~ 85 岁;③ ASA 分级 I ~ III 级;排除标准:①过敏史;②合并严重肝肾功能不全;③合并凝血系统异常;④合并精神认知障碍。本文以镇静效果估算总样本量为 108 例。按随机数字表法分为丙泊酚(P)组、小剂量瑞马唑仑(LR)组、中剂量瑞马唑仑(MR)组及高剂量瑞马唑仑(HR)组各 27 例。四组性别、年龄、BMI 及 ASA 分级资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。所有患者对研究知情,且签署知情同意书;研究获经医院伦理委员会审查通过。

表 1 四组一般资料比较

组别	性别[n(%)]		年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	ASA 分级[n(%)]		
	男	女			I 级	II 级	III 级
P 组(n=27)	15(55.56)	12(44.44)	71.4±3.8	23.2±2.3	10(37.04)	13(48.15)	4(14.81)
LR 组(n=27)	17(62.96)	10(37.04)	71.0±4.0	23.3±2.4	12(44.44)	13(48.15)	2(7.41)
MR 组(n=27)	14(51.85)	13(48.15)	70.9±3.9	23.5±2.3	9(33.33)	9(33.33)	3(11.11)
HR 组(n=27)	15(55.56)	12(44.44)	71.3±4.0	23.0±2.2	13(48.15)	11(40.74)	3(11.11)

1.2 方法 所有患者均采用全麻,入室后密切监测生命体征,建立静脉通路,以 2 L/min 行面罩吸氧。麻醉诱导阶段 P 组、LR 组、MR 组及 HR 组行 0.5 μg/mg 瑞芬太尼静脉注射后,分别给予 1.5 mg/kg 丙泊酚、0.2 mg/kg、0.30 mg/kg 及 0.4 mg/kg 瑞马唑仑静脉注射,监测脑电双屏指数(BIS),并评估 MOAA/S 评分,若同时满足 BIS<60 及 MOAA/S 评分为 0 时,可行气管插管,反之,若前者持续 ≥60 时,视为不完全镇静,P 组予以丙泊酚补救镇静,剂量 0.5 mg/kg,LR 组、MR 组及 HR 组予以 0.05 mg/kg 补救镇静。若进行多次补救镇静,应保证连续给药间隔>1 min,直至 BIS<60。于术中测定镇静起效时间、麻醉诱导追加镇痛次数及麻醉诱导 2 min 时 MOAA/S 评分综合评估各组镇静效果。并于麻醉诱导时(T1)、麻醉诱导后 1min(T2)、2 min(T3)、3 min(T4)及 5 min(T5)使用 STAR 8000E 型心电监护仪(深圳市科曼医疗设备有限公司)记录心率(HR)及平均动脉压(MAP)评估各组血流动力学。统计围术期注射痛、低血压、心动过缓、低氧血症及呛咳等不良反应发生率。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析。正态分布计量资料以均数±标准差表示,多组间比较行 F 分析,组内两两比较行 HSD 检验法,

非正态分布计量资料以 M(Q1,Q3)表示,多组间比较行 Kruskal-Wallis 检验,组内两两比较行 Kruskal-Wallis H 检验,计数资料以例数/(%)表示,组间比较行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组镇静效果比较 各组麻醉诱导 2 min 时 MOAA/S 评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);各组镇静起效时间、麻醉诱导追加镇痛次数比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);LR 组镇静起效时间、麻醉诱导追加镇痛次数高于 P 组($P<0.05$),MR 组镇静起效时间高于 P 组,差异均有统计学意义($P<0.05$),HR 组与 P 组镇静起效时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2、表 3。

2.2 四组血流动力学比较 各组 T1 时 HR 及 MAP 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);P 组、HR 组 T2 ~ T4 时点 HR、MAP 低于 T1,LR 组、MR 组 T2 时点 HR、MAP 低于 T1,差异均有统计学意义($P<0.05$),HR 组与 P 组 T2 ~ T4 时点 HR、MAP 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.3 四组不良反应发生率比较 MR 组及 HR 组注射痛发生率低于 P 组,LR 组、MR 组低血压发生率低于 P 组($P<0.05$)。见表 4。

表 2 四组镇静效果比较

组别	n	镇静起效时间(s)	追加镇痛次数(次)	MOAA/S 评分(例)					
				0	1	2	3	4	5
P 组	27	10.5±2.6	1(0,2)	18	8	1	0	0	0
LR 组	27	16.7±4.2 ^a	2(0,2) ^a	10	12	5	0	0	0
MR 组	27	13.5±3.4 ^{ab}	1(0,2) ^b	14	10	3	0	0	0
HR 组	27	11.2±2.7 ^{bc}	1(0,2) ^b	16	9	2	0	0	0

a 与 P 组比较, $P<0.05$; b 与 LR 组比较, $P<0.05$; c 与 MR 组比较, $P<0.05$

表 3 四组血流动力学比较

项目		P 组	LR 组	MR 组	HR 组
HR(次/min)	T1	78.5±8.1	79.1±8.0	78.6±8.0	78.2±8.2
	T2	65.3±9.4 ^a	75.2±7.5 ^b	74.4±7.5 ^b	67.4±9.3 ^{acd}
	T3	64.5±10.2 ^a	73.8±7.1 ^{ab}	72.9±7.2 ^{ab}	65.6±10.6 ^{acd}
	T4	66.7±7.2 ^a	76.6±7.9 ^b	75.7±7.9 ^b	67.0±7.1 ^{acd}
	T5	74.7±7.7	78.1±8.1	77.9±8.0	75.3±7.7
MAP(mmHg)	T1	86.8±9.8	86.9±9.8	87.1±9.6	87.0±9.9
	T2	76.2±8.5 ^a	83.3±8.7 ^b	82.4±8.7 ^b	77.2±8.4 ^{ac}
	T3	74.3±11.4 ^a	80.6±10.8 ^{ab}	80.5±10.8 ^{ab}	75.8±11.4 ^{ac}
	T4	79.2±8.9 ^a	84.2±8.6 ^b	84.2±8.6 ^b	80.1±8.8 ^{ac}
	T5	83.5±9.9	86.4±9.4	86.4±9.5	84.2±9.6

a 与 T1 比较, $P<0.05$; b 与 P 组比较, $P<0.05$; c 与 LR 组比较, $P<0.05$; d 与 MR 组比较, $P<0.05$

表 4 四组不良反应发生率比较 [n(%)]

指标	P 组(n=27)	LR 组(n=27)	MR 组(n=27)	HR 组(n=27)	χ^2	P
注射痛	10(37.04)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	-	<0.001
低血压	15(55.56)	2(7.41)	4(14.81)	7(25.93)	2.160	0.031
心动过缓	2(7.41)	0(0.00)	0(0.00)	1(3.70)	-	0.432
低氧血症	3(11.11)	0(0.00)	0(0.00)	2(7.41)	-	0.538

3 讨论

基于《中国老年患者围术期麻醉管理指导意见》^[8]:老年手术患者推荐静脉全麻,麻醉诱导时应密切监测麻醉深度用以确定药物最佳剂量,并实时监测血流动力学指标便于呼吸循环异常情况及时处理。故在研究设计时,需严格把控研究药物使用剂量,以药物使用说明书为参照。

成人患者丙泊酚全麻诱导剂量及瑞芬太尼复合剂量区间及梯度如下,前者区间为 2.0~2.5 mg/kg,后者梯度为 0.25、0.5 μ g/kg,检索既往文献证据^[9,10],结合医院老年患者临床麻醉实际,本文将对对照组中丙泊酚、瑞芬太尼剂量分别确定为 1.5 mg/kg、0.5 μ g/kg。瑞马唑仑使用说明书推荐固定用量,一般 5 mg 便可发挥良好镇静作用。但 Liu 等^[11]研究观点指出体重虽不影响瑞马唑仑的清除效率,但瑞马唑仑剂量与镇静水平呈正相关。且与年轻患者相比,老年(≥ 70 岁)瑞马唑仑 ED_{50} 、 ED_{95} 均更低。陈瑜等^[12]研究亦指出瑞马唑仑在 0.075~0.3

mg/kg 的剂量范围内增加时镇静效果会逐步加深。故本研究不推荐老年患者瑞马唑仑按固定方式给药,与个体化麻醉要求不符,且为保证瑞马唑仑在老年全麻手术患者中安全应用,在早期开展序贯试验发现老年全麻手术患者麻醉诱导时瑞马唑仑 ED_{50} 、 ED_{95} 依次为 0.182、0.330 mg/kg,基于此,本文将瑞马唑仑按 0.1 mg/kg 为剂量差值分为 0.2、0.3、0.4 mg/kg 三个梯度。

本研究结果表明 P 组镇静起效时间低于 LR 组、MR 组。提示瑞马唑仑在镇静起效时间不如丙泊酚迅速。这与 Shirozu 等^[13]研究发现麻醉插管后即刻瑞马唑仑 BIS 高于丙泊酚研究相符。丙泊酚及不同剂量瑞马唑仑均可发挥良好镇静作用,瑞马唑仑镇静起效时间延长在可接受范围。但丙泊酚组麻醉诱导追加镇痛次数增加,表明 0.2 mg/kg 瑞马唑仑无法达到最佳镇静深度,需行补救镇静。故从镇静效果方面斟酌,瑞马唑仑剂量选择 0.3、0.4 mg/kg 相对合理。

此外,本研究结果显示,丙泊酚对于老年全麻患者呼吸循环抑制真实存在,原因可能与丙泊酚剂量依赖性特征有关。而瑞马唑仑在高剂量(0.4 mg/kg)造成的呼吸循环抑制与丙泊酚相当,但在低剂量(0.2 mg/kg)及中剂量(0.3 mg/kg)下对呼吸循环干扰较小,有助于维持血流动力学稳定^[13]。在临床上依托咪酯用于成人麻醉诱导血流动力学影响较小,但针对老年患者来说,依托咪酯可能引起血压波动,且发生心率改变,瑞马唑仑作用温和,可维持血压相对稳定,对心脏自主神经系统影响更小,心率也相对稳定。而维持血流动力学稳定可使手术顺利实施,并有效降低患者全麻术后出现心脑血管不良事件发生风险,有利于术后恢复及生活质量提高。一项荟萃 11 项研究结论证实^[14],相比于传统镇静剂,应用瑞马唑仑手术成功率更高(RR:1.28;95% CI:1.07 ~ 1.52),术后恢复时间更短(SMD:-0.56;95% CI:-0.98 ~ -0.14)及出院时间更早(SMD:-0.37;95% CI:-0.49 ~ -0.25),可间接佐证本研究结果。

本研究,显示瑞马唑仑在降低不良反应发生率方面较丙泊酚具有一定优势,这与 Chang 等^[15]荟萃研究类似。但本研究并未证实瑞马唑仑、丙泊酚在心动过缓上存在差异,可能与纳入对象例数过少有关,有待扩大样本量做进一步分析。分析不同剂量下瑞马唑仑不良反应发生率发现,应用 0.4 mg/kg 瑞马唑仑进行麻醉诱导,低血压发生例数与丙泊酚组比较,差异无统计学意义;而应用 0.2、0.3 mg/kg 瑞马唑仑低血压例数远低于丙泊酚组。提示应用 0.2、0.3 mg/kg 瑞马唑仑不良反应更少,具有更高安全性。且低血压亦是反映血流动力学的相对客观指标。综合镇痛效果、血流动力学及不良反应三方面斟酌考虑,0.3 mg/kg 瑞马唑仑用于老年全麻手术患者麻醉诱导无疑是最佳选择。但本文存在以下局限:①研究受试者例数较少,仅 108 例,研究结论有一定偏倚;②本研究主要侧重于全麻诱导时瑞马唑仑的使用,未对麻醉维持期间进行相关研究,有待相关研究做进一步证实;③本文限定了复合麻醉药物瑞芬太尼的剂量,关于瑞马唑仑与瑞芬太尼的最佳剂量组合有待进一步研究探索。

综上所述,镇痛方面,中剂量及高剂量瑞马唑仑与丙泊酚效果相当,在血流动力学方面,高剂量瑞马唑仑与丙泊酚造成的呼吸循环抑制效果相当,小剂量及中剂量瑞马唑仑对呼吸循环抑制效果较小,安全性方面,小剂量、中剂量及高剂量瑞马唑仑安全性稍优于丙泊酚,推荐采用中剂量(0.3 mg/kg)瑞马唑仑用于老年气管插管全麻心脏手术患者麻醉诱导。

【参考文献】

- [1] Jin N, Xue Z. Benefits of remimazolam as an anesthetic sedative for older patients: A review[J]. *Heliyon*, 2024, 10(4): e25399.
- [2] Zhao TY, Chen D, Sun H, et al. Moderate sedation with single-dose remimazolam tosylate in elderly male patients undergoing transurethral resection of the prostate with spinal anesthesia: a prospective, single-arm, single-centre clinical trial[J]. *BMC Anesthesiol*, 2022, 22(1): 247.
- [3] Sahinovic MM, Struys MMR, Absalom AR. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2018, 57(12): 1539-1558.
- [4] Hu Q, Liu X, Wen C, et al. Remimazolam: an updated review of a new sedative and anaesthetic[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 3957-3974.
- [5] Chen S, Wang J, Xu X, et al. The efficacy and safety of remimazolam tosylate versus propofol in patients undergoing colonoscopy: a multicenter, randomized, positive-controlled, phase III clinical trial[J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(8): 4594-4603.
- [6] Chen SH, Yuan TM, Zhang J, et al. Remimazolam tosylate in upper gastrointestinal endoscopy: A multicenter, randomized, non-inferiority, phase III trial[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 36(2): 474-481.
- [7] 瑞马唑仑临床应用专家指导意见专家组. 瑞马唑仑临床应用专家指导意见[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2023, 44(6): 561-566.
- [8] 中华医学会麻醉学分会老年人麻醉与围术期管理学组, 国家老年疾病临床医学研究中心, 国家老年麻醉联盟. 中国老年患者围手术期麻醉管理指导意见(2020版)(二)[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(33): 2565-2578.
- [9] You AH, Kim JY, Kim DH, et al. Effect of remifentanyl and midazolam on ED95 of propofol for loss of consciousness in elderly patients: A randomized, clinical trial[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(16): e15132.
- [10] Ahn JH, Kim D, Chung IS, et al. Pre-administration of remifentanyl in target-controlled propofol and remifentanyl anesthesia prolongs anesthesia induction in neurosurgical patients: A double-blind randomized controlled trial[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(3): e14144.
- [11] Liu M, Sun Y, Zhou L, et al. The median effective dose and bispectral index of remimazolam tosylate for anesthesia induction in elderly patients: an up-and-down sequential allocation trial[J]. *Clin Interv Aging*, 2022, 17: 837-843.
- [12] 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.
- [13] Shirozu K, Nobukuni K, Tsumura S, et al. Neurological sedative indicators during general anesthesia with remimazolam[J]. *J Anesth*, 2022, 36(2): 194-200.
- [14] Tang Y, Yang X, Yu Y, et al. Remimazolam versus traditional sedatives for procedural sedation: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety outcomes[J]. *Minerva Anesthesiol*, 2022, 88(11): 939-949.
- [15] Chang Y, Huang YT, Chi KY, et al. Remimazolam versus propofol for procedural sedation: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Peer J*, 2023, 11: e15495.

(收稿日期: 2024-12-14; 修回日期: 2025-03-20)

(本文编辑: 侯晓林)