

# 瑞马唑仑在老年患者全身麻醉中的研究进展

郑仕平<sup>1, 2</sup> 黄红梅<sup>1\*2</sup> 李惠雯<sup>1, 2</sup> 王梦雪<sup>1, 2</sup>

1. 右江民族医学院研究生院 广西百色 533000

2. 右江民族医学院附属西南医院 广西百色 533000

**摘要:** 瑞马唑仑是一种新型超短效苯二氮卓类药物, 与其他苯二氮卓类药物相比, 其起效更迅速, 恢复时间更快, 长时间应用不会蓄积, 且对呼吸循环影响小等特点。由于其涉及组织酯酶的独特代谢途径, 不会增加肝肾代谢负担, 是老年患者理想的麻醉药物之一。本文就近年来瑞马唑仑应用于老年患者全身麻醉的研究进行综述, 为更广泛应用于老年患者麻醉提供参考。

**关键词:** 瑞马唑仑; 老年患者; 全身麻醉

## 引言

据第七次全国人口普查结果显示, 我国60岁及以上的人口占总人口18.7%<sup>[1]</sup>, 中度老龄化社会加速到来, 老年人已成为当前看病就医的主要人群。老年患者常常合并心、肺、脑等基础疾病, 无疑给麻醉带来众多挑战。对老年患者行全身麻醉时, 选择合适的药物是必要的。瑞马唑仑是一种新型苯二氮卓类药物, 由于其药理学特点及药代动力学特性, 自2020年首次在日本批准用于全身麻醉以来<sup>[2]</sup>, 目前已经广泛被应用。本文就瑞马唑仑药理作用及在老年患者全身麻醉中的诱导、维持、对苏醒期影响及对术后认知功能影响等方面进行详细阐述。

## 一、瑞马唑仑的作用机制及药理学特点

瑞马唑仑, 一种新型苯二氮卓类药物, 作用于 $\gamma$ -氨基丁酸A型(GABA<sub>A</sub>)受体, 促使神经细胞膜的氯离子通道通透性增加, 它利用氯离子浓度差, 引导氯离子内流进入细胞, 进而引发细胞内电位上升, 形成超极化状态。有效减缓了神经元放电活动, 实现了镇定作用。瑞马唑仑主要与血清白蛋白相联结, 其血浆蛋白质结合比例大约为92%, 在生物体内, 被非特异性的组织酯酶快速代谢为CNS7054<sup>[3]</sup>, 而产生的代谢产物主要通过尿液途径排出体外。相较于其他苯二氮卓类药物, 瑞马唑仑

展现出起效快, 恢复迅速, 对循环影响轻微<sup>[4, 5]</sup>, 长时间使用无累积效应等显著优势<sup>[6]</sup>。

瑞马唑仑的药代动力学特征表现为线性关系, 在健康志愿者参与的I期研究中<sup>[3, 7, 8]</sup>发现, 该药物展现出显著的清除率(1.15L/min)、较低的稳态分布体积(35.4L)和较短的终末半衰期(70min)。全身清除效率与体重的多寡并无显著相关性。在给予瑞马唑仑4h后, 观察到其时效相关的半衰期约为6.8min; 而在注射后的短短5分钟内, 患者即可出现意识不清, 终止给药大约19分钟后, 患者便能完全恢复清醒。瑞马唑仑的镇静效果可被氟马西尼迅速逆转, 这一特点与其他苯二氮卓类药物相仿。

## 二、瑞马唑仑用于老年患者全身麻醉诱导

全身麻醉诱导后低血压的发生在老年患者中很常见, 应做好预防以减少围术期并发症。Oh等人<sup>[9]</sup>研究了不同年龄组麻醉诱导期间实现意识丧失的瑞马唑仑95%有效剂量(ED<sub>95</sub>), 其中在老年组为0.249 mg/kg (95% CI[0.199, 0.288]), 且研究过程中所有患者均可维持稳定的血流动力学。同样Chae Dongwoo等<sup>[10]</sup>在一项研究中发现, 对于年龄60-80岁的患者, 瑞马唑仑诱导全身麻醉95%(ED<sub>95</sub>)有效剂量为0.19-0.25mg/kg, 而对于>80岁的老年患者来说, 有效剂量则为0.14-0.19mg/kg。丙泊酚作为全身麻醉最常用的诱导药物之一, 具有起效快的特点, 但具有明显的呼吸循环抑制, 对于老年人尤甚, 因此一项单中心、前瞻性、随机对照试验<sup>[11]</sup>表明, 相较于丙泊酚, 瑞马唑仑在诱导期间对血流动力学的稳定作用更为显著, 这可能归因于它对维持全身血管阻力水平方面更具优势。另外, Xu及其团队<sup>[12]</sup>深入分析了瑞马唑仑与丙泊酚在麻醉诱导过程中对患有轻微高血压的老年

**第一作者:** 郑仕平(2000--), 男, 汉族, 河南南阳人, 研究生在读, 右江民族医学院研究生院, 老年人麻醉。

**通讯作者:** 黄红梅(1983--), 女, 壮族, 广西天等人, 硕士研究生, 副主任医师, 右江民族医学院附属西南医院, 神经阻滞麻醉、老年人麻醉。

群体血流动力学的作用差异。研究发现接受瑞马唑仑诱导的患者在血流动力学方面波动幅度小,循环系统保持稳定,从而我们推断轻微高血压的老年患者采用瑞马唑仑进行麻醉诱导更为适宜。依托咪酯由于对循环影响较小而被常常用于老年患者的诱导,但是容易出现肌肉震颤和注射痛。Chen等<sup>[13]</sup>对接受非心脏手术的120例老年高血压患者研究发现,与E组(依托咪酯0.3mg/kg)相比,RL(瑞马唑仑0.2mg/kg)和RH(瑞马唑仑0.3mg/kg)组患者注射疼痛和肌阵挛的发生率显著降低。且瑞马唑仑小剂量(0.2mg/kg)应用于老年高血压患者非心脏手术的麻醉过程中,能更有效地保持循环系统稳定,且伴随的副作用明显减少。一项前瞻性观察性研究中<sup>[14]</sup>,对于65岁及以上接受TAVR或SAVR治疗严重AS(主动脉瓣狭窄)的患者使用瑞马唑仑进行诱导,在适时给予血管活性药物的条件下,诱导过程平稳,无严重不良事件发生。因此,对于老年患者使用瑞马唑仑诱导剂量选择为0.2-0.3mg/kg。瑞马唑仑对于血流动力学干扰小,无注射痛等特点,可作为老年患者全身麻醉诱导的新选择。

### 三、瑞马唑仑用于老年患者全身麻醉维持

近年来,瑞马唑仑用于老年患者麻醉维持,展现出显著的优势。在一项由Jeon团队<sup>[15]</sup>实施的一项单盲、平行组随机对照试验,他们选取了132名年龄介于65至80岁之间的患者,这些病人要么接受了腹腔镜胆囊切除术,要么进行了经尿道膀胱肿瘤切除术,参与者被随机分为丙泊酚组和瑞马唑仑组(术中以1-2mg/kg/h维持),研究结果表明,采用瑞马唑仑维持手术期间出现低血压的频率显著低于丙泊酚组。赵松雅等人<sup>[16]</sup>分析瑞马唑仑和丙泊酚对胸腹腔镜食管癌根治术老年患者术后恢复质量的影响,研究中,接受瑞马唑仑维持的R组(术中静脉泵注瑞马唑仑0.4-1.0mg/kg/h)患者麻醉期间心动过缓、低血压发生率及血管活性药物使用率分别为5.6%(3/54)、35.2%(19/54)和27.8%(15/54),均低于使用丙泊酚维持的P组:33.3%(18/54)、63.0%(34/54)和55.6%(30/54),各差异均具有统计学显著性。两组病例在术后恢复水平上均达到预期,然而,瑞马唑仑组在手术过程中的血液循环动力学表现更为稳定,且出现的不良反应比例有所减少。Xin<sup>[17]</sup>等人选取108例择期行ERCP的高龄衰弱患者(年龄>75岁)作为研究对象,分为丙泊酚组和瑞马唑仑组(术中泵注0.4-0.8mg/kg/h),瑞马唑仑组采用瑞马唑仑进行诱导和维持,结果与丙泊酚相比,瑞马唑仑可降低接受ERCP的老年虚弱患者的术中低血压、心动过缓、注射疼痛和术中血管活性药

物使用的发生率,且使用瑞马唑仑的血流动力学比较稳定。同样在最近的一次荟萃分析中<sup>[18]</sup>也提到,与丙泊酚相比,使用瑞马唑仑进行麻醉维持,显著降低了低血压、心动过缓和注射痛的风险,尽管意识丧失的时间较丙泊酚增加。瑞马唑仑似乎是接受全身麻醉的老年患者丙泊酚的有效且耐受性良好的替代品。对于使用瑞马唑仑进行全麻维持,剂量可为0.4-1.5mg/kg/h。

### 四、瑞马唑仑对老年患者全身麻醉恢复期的影响

由于老年患者重要脏器代偿功能较差,药物清除速度变慢,容易发生苏醒期躁动和苏醒延迟,那么制定合适的麻醉计划及选择合适的麻醉药物至关重要。Duan等人<sup>[19]</sup>对60例接受髋关节置换的老年患者研究,结果显示与丙泊酚相比,瑞马唑仑可显著降低苏醒躁动发生率,这是由于瑞马唑仑的药理特性,在体内被组织酯酶水解而不依赖肝肾代谢,因此瑞马唑仑可以被认为接受手术的老年患者的可行替代麻醉剂。陈红芽等<sup>[20]</sup>比较了瑞马唑仑与丙泊酚对老年眼底日间手术患者全麻恢复质量的影响,瑞马唑仑组术后24h的QoR-15评分与丙泊酚组相当,术后第2、3天QoR-15评分比较无统计学意义,也就是说,应用瑞马唑仑诱导及维持,可以达到与丙泊酚效果相同的恢复质量。但瑞马唑仑可使患者苏醒及拔管更快,麻醉恢复的效率更高,因此,瑞马唑仑也更适用于老年日间手术患者。帝文帝等<sup>[21]</sup>发现,对于年龄>75岁的衰弱患者行检测麻醉内镜下逆行胰胆管造影术(ERCP)来说,瑞马唑仑组患者苏醒时间为(11.8±3.0)min,长于丙泊酚组的(10.3±3.3)min(P=0.016),但苏醒期躁动发生率为3.8%(2/53),低于丙泊酚组的16.4%(9/55)(P=0.031)。瑞马唑仑组术后第一天QoR-15评分升高(P<0.05),因此与丙泊酚相比较,瑞马唑仑虽然使高龄衰弱患者苏醒时间延长,但苏醒期躁动发生率降低,PACU停留时间并未明显延长,未影响术后早期恢复质量。姚文壮等<sup>[22]</sup>也对比了瑞马唑仑与丙泊酚对老年患者苏醒期质量的影响,得出了相似的结论:使用瑞马唑仑在没有氟马西尼拮抗的前提下,仍表现出与丙泊酚相似的苏醒质量。

### 五、瑞马唑仑对老年患者全身麻醉术后谵妄及认知功能的影响

老年患者神经系统存在不同程度的退行性病变,全身麻醉后容易出现术后认知功能障碍(POCD)和谵妄(POD),且发生率高于年轻患者。当前研究发现,瑞马唑仑并不会增加老年患者围术期谵妄的发生,甚至可以减少其发生率<sup>[23]</sup>。在一项单中心回顾性观察研究

中<sup>[24]</sup>纳入了230例65岁以上因股骨近端骨折接受全身麻醉的患者,使用瑞马唑仑维持麻醉的患者POD的发生率为26.1%,术后3天内POD的发生率显著低于另一组(14.8%vs.29.5%, $P=0.03$ ),表明使用瑞马唑仑与POD发病率的降低独立相关,可考虑作为减少老年患者POD的一种选择。Kuang等<sup>[25]</sup>进行了一项前瞻、双盲、随机、对照研究,探讨了瑞马唑仑对老年肺叶切除术患者术后认知功能的影响,结果表明:瑞马唑仑(与丙泊酚相比)可能会减轻标准神经心理学测试测量的短期术后认知功能障碍的程度。另外,Fang等人<sup>[26]</sup>研究了瑞马唑仑与丙泊酚相比对接受髋关节手术的老年患者POD的影响,选取的728例患者中,接受瑞马唑仑治疗的有42例(11.5%)发生POD,接受丙泊酚治疗的有38例(10.4%)发生POD,也就是说,与丙泊酚相比,瑞马唑仑在接受髋关节手术的老年POD发生率方面的非劣效性。同样的,段功宸等学者<sup>[27]</sup>基于随机对照试验评估瑞马唑仑对髋部骨折老年患者术后早期认知功能的影响,发现与丙泊酚相比,使用瑞马唑仑术后第7天Hopkins言语学习测试评分下降幅度更小( $3.9 \pm 3.9$  vs.  $6.2 \pm 4.6$ ,  $P < 0.05$ ),术后谵妄、术后DNR发生率显著降低(7.5% vs. 28.3%, 5.7% vs. 20.8%,  $P < 0.05$ ),说明瑞马唑仑对于术后早期神经认知功能影响小。而另一项由Liu等人<sup>[28]</sup>比较了瑞马唑仑与丙泊酚对老年腹腔镜结肠癌根治术患者术后谵妄的影响中得出:瑞马唑仑并没有改善或者加重谵妄的发生率和持续时间。总之,瑞马唑仑并没有增加老年病人术后谵妄和早期认知损害的发生,但其对术后长期认知功能的影响有待于进一步的研究。

### 总结

瑞马唑仑,作为新型苯二氮卓类药物,以其迅速显效、快速恢复、对血液循环和呼吸系统影响微弱而备受瞩目。可作为老年患者全身麻醉的首要选择。在未来,仍需大量研究来评估瑞马唑仑对老年患者术后恶心呕吐发生率、免疫功能、炎症因子的影响,以便更安全应用于老年患者。

### 参考文献

[1]李时鸿,邵叶波,周建军.国家区域医疗中心创建老年友善医院实践探索[J].中国医院,2024,28(7):102-104.  
[2]Keam S J. Remimazolam: First approval[J]. Drugs, 2020, 80(6): 625-633.

[3]Schüttler 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]Zhao M J, Hu H F, Li X L, et al. The safety and efficacy between remimazolam and propofol in intravenous anesthesia of endoscopy operation: A systematic review and meta-analysis[J]. International Journal of Surgery (London, England), 2023, 109(11): 3566-3577.

[5]Fechner J, El-Boghdady K, Spahn D R, et al. Anaesthetic efficacy and postinduction hypotension with remimazolam compared with propofol: A multicentre randomised controlled trial[J]. Anaesthesia, 2024, 79(4): 410-422.

[6]Hirota K. Remimazolam: A new string to the TIVA bow[J]. Journal of Anesthesia, 2023, 37(3): 335-339.

[7]Eisenried A, Schüttler J, Lerch M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remimazolam (CNS 7056) after continuous infusion in healthy male volunteers: Part II. Pharmacodynamics of electroencephalogram effects[J]. Anesthesiology, 2020, 132(4): 652-666.

[8]Chen Y, Gong C, Liu F, et al. Toward model-informed precision dosing for remimazolam: A population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis[J]. Pharmaceutics, 2024, 16(9): 1122.

[9]Oh J, Park S Y, Lee S Y, et al. Determination of the 95% effective dose of remimazolam to achieve loss of consciousness during anesthesia induction in different age groups[J]. Korean Journal of Anesthesiology, 2022, 75(6): 510-517.

[10]Chae D, Kim H C, Song Y, et al. Pharmacodynamic analysis of intravenous bolus remimazolam for loss of consciousness in patients undergoing general anaesthesia: A randomised, prospective, double-blind study[J]. British Journal of Anaesthesia, 2022, 129(1): 49-57.

[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]. Journal of Biomedical Research, 2023, 38(1): 66-75.

- [12] Xu Q, Wu J, Shan W, et al. Effects of remimazolam combined with sufentanil on hemodynamics during anesthetic induction in elderly patients with mild hypertension undergoing orthopedic surgery of the lower limbs: A randomized controlled trial[J]. *BMC anesthesiology*, 2023, 23(1): 311.
- [13] Chen J, Zou X, Hu B, et al. Remimazolam vs etomidate: Haemodynamic effects in hypertensive elderly patients undergoing non-cardiac surgery[J]. *Drug Design Development and Therapy*, 2023, 17: 2943-2953.
- [14] Nakanishi T, Sento Y, Kamimura Y, et al. Remimazolam for induction of anesthesia in elderly patients with severe aortic stenosis: A prospective, observational pilot study[J]. *BMC anesthesiology*, 2021, 21(1): 306.
- [15] Jeon Y G, Kim S, Park J H, et al. Incidence of intraoperative hypotension in older patients undergoing total intravenous anesthesia by remimazolam versus propofol: A randomized controlled trial[J]. *Medicine*, 2023, 102(49): e36440.
- [16] 赵松雅, 卢锡华, 吕帅国, 等. 瑞马唑仑和丙泊酚对胸腹腔镜食管癌根治术老年患者术后恢复质量的影响[J]. *中华医学杂志*, 2023, 103 ( 17 ): 1303-1309.
- [17] Xin W D, Cui B, Zhaozhu Z Z, et al. [comparison of the efficacy of remimazolam and propofol on hemodynamics and quality of early postoperative recovery in elderly patients with frailty undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography][J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2024, 104(31): 2936-2942.
- [18] Pereira E M, Moraes V R, Gaya Da Costa M, et al. Remimazolam vs. propofol for general anaesthesia in elderly patients: A meta-analysis with trial sequential analysis[J]. *European Journal of Anaesthesiology*, 2024.
- [19] Duan J, Ju X, Wang X, et al. Effects of remimazolam and propofol on emergence agitation in elderly patients undergoing hip replacement: A clinical, randomized, controlled study[J]. *Drug Design Development and Therapy*, 2023, 17: 2669-2678.
- [20] 陈红芽, 王惠军, 王月, 等. 瑞马唑仑与丙泊酚对老年眼底日间手术患者全麻恢复质量的影响[J]. *实用医学杂志*, 2024, 40 ( 8 ): 1052-1057.
- [21] Xin W D, Cui B, Zhaozhu Z Z, et al. [comparison of the efficacy of remimazolam and propofol on hemodynamics and quality of early postoperative recovery in elderly patients with frailty undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography][J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2024, 104(31): 2936-2942.
- [22] 姚文壮, 刘苏漫, 贺小玲, 等. 瑞马唑仑对老年患者腹腔镜术后苏醒质量的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2023, 39 ( 10 ): 1031-1035.
- [23] Zhou L, Xiao M, Shi H, et al. Remimazolam attenuates lipopolysaccharide-induced neuroinflammation and cognitive dysfunction[J]. *Behavioural Brain Research*, 2024: 115268.
- [24] Fujimoto D, Obata N, Mizobuchi S. Effectiveness of remimazolam in preventing postoperative delirium in elderly patients with proximal femoral fractures[J]. *Journal of Anesthesia*, 2024, 38(4): 475-482.
- [25] Kuang Q, Zhong N, Ye C, et al. Propofol versus remimazolam on cognitive function, hemodynamics, and oxygenation during one-lung ventilation in older patients undergoing pulmonary lobectomy: A randomized controlled trial[J]. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2023, 37(10): 1996-2005.
- [26] Fang P P, Hu J, Wei Q F, et al. Effect of remimazolam besylate vs propofol on incidence of postoperative delirium in older patients undergoing hip surgery: A randomized non-inferiority trial[J]. *International Journal of Surgery*, 2024.
- [27] 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.
- [28] Liu T, Zhao H, Zhao X, et al. Comparison of remimazolam and propofol on postoperative delirium in elderly patients undergoing radical resection of colon cancer: A single-center prospective randomized controlled study[J]. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 2024, 30: e943784.