

瑞马唑仑对腰硬联合麻醉患者的镇静效果研究

杨富皓¹ 王 云^{2*}

1. 青海大学临床医学院 青海西宁 810000

2. 青海省人民医院麻醉科 青海西宁 810000

摘要: 本文综述了临床麻醉领域新型镇静药瑞马唑仑 (Remimazolam), 对于行腰硬联合麻醉手术患者的镇静效果的研究现状与进展。首先, 介绍了新型镇静药瑞马唑仑的研究背景及其重要性, 指出了传统镇静药除镇静效果外的不良反应及使用瑞马唑仑后能减少此类不良反应的现实意义。接着, 系统总结了近年来瑞马唑仑在镇静领域的研究成果。通过对国内外相关文献的深入梳理与分析, 本文详细阐述了国内在该领域的研究现状和特点。本文发现瑞马唑仑确实能够达到良好的镇静效果, 减少术中对患者循环呼吸的影响, 且相关不良反应少; 但在不同人群、不同手术上的具体使用剂量等一些精细化要求仍存在一些热点和难点问题, 需要由大样本量研究、多中心研究来进一步证实。最后, 本文对现有研究进行了综合评述, 指出了现阶段研究的不足之处, 并提出了未来研究的方向和可能的发展趋势。本文旨在为腰硬联合麻醉手术下镇静领域的研究人员提供参考, 并为后续研究提供一些思路和建议。

关键词: 瑞马唑仑; 腰硬联合麻醉; 老年患者

一、研究背景

腰硬联合麻醉结合了蛛网膜下腔阻滞起效快、效果完善和硬膜外麻醉可延长麻醉时间的优点, 被广泛应用于下腹部、盆腔及下肢手术。然而, 术中患者常因处于清醒状态而感到紧张、焦虑, 或因长时间保持固定体位而产生不适感。因此, 在确保安全的前提下, 给予患者适度的术中镇静已成为该类麻醉方案的常规辅助手段。

传统的镇静药物如咪达唑仑, 存在代谢慢、苏醒延迟、呼吸抑制风险高等问题^[1]; 而右美托咪定虽呼吸抑制轻微, 但起效慢、易引起心动过缓和血流动力学波动^[2]。丙泊酚作为全身麻醉的常用药物, 用于镇静时剂量难以精确控制, 易导致循环抑制和呼吸暂停^[3]。因此, 临床迫切需要一种起效迅速、代谢快、对呼吸循环影响小、且苏醒质量高的理想镇静药物。

瑞马唑仑作为一种新型的超短效苯二氮草类药物, 能够在较短时间内起效达到理想镇静效果, 同时对体循环的影响更低, 具备较高安全性, 有利于患者术后恢复, 且相关研究也指出使用合适剂量的瑞马唑仑可以提高患者术中循环稳定性, 减少并发症的发生率, 故在老年手术患者中应用逐渐增多。此外瑞马唑仑具有水溶性好、恢复迅速、无注射痛、持续输注无蓄积的特点, 且其代谢不依赖于肝肾功能, 通过组织酯酶快速水解, 对肝肾功能影响相对较小, 故苏醒迅速 (瑞马唑仑作为 GABA_A

受体激动剂, 其代谢产物 (CNS7054) 几乎无活性, 这是其苏醒迅速且无蓄积的关键药理学基础); 同时也具有特效拮抗药物。这些特性使得瑞马唑仑在临床镇静中表现出良好的效果。恰好满足了这一临床需求, 近年来成为围术期镇静领域的研究热点。

二、研究意义

本研究主题具有重要的理论价值与临床意义。从理论层面看, 系统评估瑞马唑仑在特定麻醉方式 (腰硬联合麻醉) 中的药效学与药代动力学特征, 能够丰富镇静药物的应用理论, 明确其剂量-效应关系, 为个体化用药提供科学依据。

从临床实践层面, 其意义主要体现在以下三个方面:

1. 提升麻醉质量与安全性: 明确瑞马唑仑在腰硬联合麻醉中的最佳剂量范围, 能够在提供舒适镇静的同时, 最大限度减少对呼吸和循环的干扰, 降低低氧血症、低血压等不良事件风险, 保障患者围术期安全。

2. 优化术后恢复结局: 瑞马唑仑快速代谢的特性有望显著缩短患者苏醒时间, 改善苏醒质量, 减少术后躁动和认知功能障碍的发生, 并可能通过抑制炎症反应等机制促进患者早期康复。

3. 推动精准麻醉发展: 对不同年龄、不同身体状况的患者 (尤其是老年高危人群) 进行瑞马唑仑镇静效果的深入探索, 是实践“精准麻醉”理念的重要一环, 有

助于制定个体化的镇静策略,改善患者远期预后。

三、国内外研究现状

(一) 国外研究现状

瑞马唑仑最初由德国PAION公司开发,已在多个国家和地区获批用于程序性镇静和全身麻醉诱导与维持。国外多项III期临床研究证实,其在结肠镜检查、支气管镜检查等短小操作中,镇静成功率不劣于甚至优于咪达唑仑和丙泊酚,且安全窗更宽^[4]。一项针对消化内镜检查的随机对照试验的荟萃分析表明,瑞马唑仑能提供可预测的镇静深度,并显著降低低血压和呼吸抑制的发生率^[5]。Borkett等人的研究显示,瑞马唑仑能为ICU机械通气患者提供稳定可靠的镇静,其血流动力学稳定性优于丙泊酚,且不易发生药物蓄积^[6]。故在重症监护病房(ICU)的机械通气镇静研究中,瑞马唑仑也展现出良好的有效性和安全性,其血流动力学稳定性优于丙泊酚^[5]。然而,国外研究多集中于全身麻醉或程序性镇静,专门针对其在椎管内麻醉(如腰硬联合麻醉)中作为辅助镇静剂的深入研究相对较少,剂量方案也多参考全麻应用,缺乏针对该特定场景的精细化探索。

(二) 国内研究现状

与国外相比,国内学者围绕瑞马唑仑在腰硬联合麻醉中的辅助镇静作用开展了更为广泛和深入的临床研究,形成了丰富的循证医学证据。当前国内研究主要集中在以下几个方向:

1. 剂量探索研究:如何庆^[6]与熊韬^[7]等人的研究,采用序贯法或随机对照试验,精准测定了瑞马唑仑用于椎管内麻醉镇静的半数有效剂量(ED₅₀),并发现其ED₅₀随年龄增长而显著降低,为不同年龄段患者的用药提供了精确指导。

2. 比较效果研究:大量研究将瑞马唑仑与右美托咪定^[8,9]、咪达唑仑^[1]等传统药物进行头对头比较。研究一致表明,瑞马唑仑在起效速度、苏醒时间方面优势明显,且血流动力学更稳定,呼吸抑制和术后谵妄等不良反应发生率更低。

3. 特殊人群应用研究:针对生理机能减退的老年患者,李加鹏^[10]、张建平^[11]等人的研究着重探讨了低剂量瑞马唑仑的获益,证实其在满足镇静需求的同时,对术后认知功能和睡眠质量的负面影响更小,安全性更高。

4. 安全性及机制拓展研究:丁后友^[3]、李娜^[12]等人的研究不仅关注镇静效果,还进一步揭示了瑞马唑仑可能具有减轻氧化应激、抑制炎症因子释放的器官保护潜

力,为其临床应用价值提供了更深层次的解释。

总体而言,国内研究已从初步的有效性验证,逐步走向剂量精细化、人群细分化和机制深入化的阶段,处于该领域研究的前沿。

四、瑞马唑仑在腰硬联合麻醉中的应用述评

(一) 剂量-效应关系与镇静深度调控

多项研究共同指向一个结论:在腰硬联合麻醉中,瑞马唑仑的镇静效果呈现明确的剂量依赖性,但并非剂量越高越好。徐惠平^[13]与胡贵^[14]等的研究均发现,中低剂量(如 $3\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 或 $0.2\text{--}0.3\text{mg/kg}$)是实现理想镇静的“最佳区间”。该剂量区间既能达到满意的镇静深度(BIS值60-80),又能最大程度避免高剂量导致的苏醒延迟和血流呼吸抑制。这与国外Wesolowski等人提出的“瑞马唑仑易于滴定,能快速达到并维持目标镇静水平”的观点相吻合^[17]。何庆^[6]与熊韬^[7]关于ED₅₀的研究,则将剂量选择从经验性判断推向精准化计算,特别是明确了老年患者应“减量使用”的原则,具有极高的临床指导价值。Doi等人的药理学研究也支持这一观点,他们发现瑞马唑仑的清除率在老年患者中并未显著改变,但其药效学敏感性增加,因此仍需降低剂量^[18]。这表明,临床应用瑞马唑仑时,应摒弃“唯深度论”,转而追求以最适剂量达到“适度镇静”的目标。

(二) 相较于传统镇静药物的综合优势

本综述所涉及的文献清晰地勾勒出瑞马唑仑相较于传统药物的优越性图谱。与右美托咪定相比,瑞马唑仑弥补了其起效慢、易致心动过缓的短板^[8,9];与咪达唑仑相比,则彻底解决了其代谢慢、苏醒延迟和呼吸抑制风险高的历史性难题^[1]。一项系统性评价与Meta分析直接比较了瑞马唑仑与咪达唑仑用于程序性镇静的效果,结果明确显示瑞马唑仑组具有更高的镇静成功率、更短的苏醒和离院时间,且低氧血症和注射痛的发生率显著更低^[22]。更值得注意的是,崔博^[8]等人的研究还发现瑞马唑仑能更有效地降低炎症因子(TNF- α , IL-6)和脑损伤标志物(S-100 β)水平,这暗示其益处可能超越了单纯的镇静催眠,还涉及对围术期应激反应的调控和神经保护,这对于高危患者的远期康复具有重要意义。国外一些基础研究也观察到瑞马唑仑相较于其他镇静药物可能具有更轻微的免疫抑制效应,但这仍需更多临床研究证实^[19]。

(三) 在老年患者中应用的独特价值

老年患者是腰硬联合麻醉的常见人群,也是镇静

药物相关并发症的高危人群。术后谵妄 (postoperative delirium, POD) 是老年患者最常见的并发症之一, 它是一种以注意力、思维、意识障碍等为主要表现的急性术后认知功能损害, 属中枢神经系统并发症。谵妄常在术后 7 d 内出现, 主要发生在术后 24 ~ 72 h。由于谵妄患者多表现为嗜睡、沉默不语等低活动型症状, 故常被临床忽视, 给家庭和社会带来巨大的负担。且其发病机制至今尚未完全明确。故降低术后谵妄发生率, 对围术期患者的预后和康复尤为重要。目前普遍认为, POD 是在中枢神经系统退化的基础上, 由手术方式、麻醉药物等多种因素诱发或加重的神经功能退行性改变有关。因此, 从手术方式及麻醉镇静药物的选择上进行干预, 以降低 POD 的发生率, 改善生活质量。熊韬^[7]的研究直接证实, 瑞马唑仑的镇静敏感性随年龄增长而增加, 这为临床敲响了警钟, 也提供了明确的用药指引。国外药代动力学研究为此提供了机制解释: 老年患者的瑞马唑仑中央室清除率和分布容积会随年龄增长而减小, 导致其血药浓度更高, 因此达到相同镇静效果所需的剂量更低^[23]。李加鹏^[10]与张建平^[11]的研究则从结局指标出发, 证实低剂量瑞马唑仑在老年患者中不仅能维持血流动力学稳定, 更能降低术后认知功能障碍 (POCD) 的风险并改善睡眠质量。这使瑞马唑仑成为老年患者腰硬联合麻醉镇静中一个兼具高效性与安全性的战略选择。国外学者如 Kotani 等也关注到瑞马唑仑在老年人群中的应用前景, 认为其短效和可预测的特性可能降低老年患者术后谵妄的发生风险, 但呼吁进行针对性的前瞻性研究^[20]。

(四) 安全性与术后恢复质量的保障

瑞马唑仑的安全性优势是其核心竞争力之一。丁后友^[3]和李娜^[12]的研究从不同角度证实, 瑞马唑仑能显著减少低血压、低氧血症、注射痛等常见不良反应, 从而提升整个围术期的安全阈值。唐韵^[4]的 Meta 分析则从更大数据层面佐证了其在呼吸循环安全性上的卓越表现, 这些安全性数据与全球多个 III 期临床试验的结果高度一致。例如, Rex 等人的研究报道, 在结肠镜检查中, 瑞马唑仑的低氧血症发生率显著低于咪达唑仑^[21]。此外, 其快速苏醒的特性不仅缩短了 PACU 停留时间, 提高了医疗资源的周转效率, 更通过减少苏醒期躁动和促进早期认知恢复, 直接提升了患者的就医体验和术后恢复质量^[1, 8, 13]。

五、总结与展望

综上所述, 现有充分证据表明, 瑞马唑仑是一种特

别适用于腰硬联合麻醉术中辅助镇静的理想药物。其中低剂量 (如 0.2~0.3 mg/kg 负荷量后, 以 2~3 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 维持) 在多数情况下能实现起效迅速、深度适宜、苏醒快速且安全可靠的镇静目标。与右美托咪定、咪达唑仑等相比, 它在起效与苏醒速度、血流动力学稳定性和不良反应控制方面具有综合优势, 尤其适合老年及合并症较多的患者。

然而, 该领域仍有待进一步探索。首先, 目前多数研究样本量有限, 未来需要更多大样本、多中心的随机对照试验来提供更高级别的循证证据。特别是开展直接以椎管内麻醉患者为对象, 比较瑞马唑仑与标准护理镇静方案的大规模国际临床研究, 将极大地推动该药物的规范应用。其次, 对于不同手术类型、不同基础疾病 (如心功能不全、睡眠呼吸暂停等) 患者, 瑞马唑仑的最佳给药策略仍需细化。再次, 瑞马唑仑对患者长期认知功能、远期预后的影响, 以及其潜在的器官保护作用机制, 是未来基础与临床研究值得深入的方向。最后, 如何将瑞马唑仑与其他镇痛、镇静药物联合应用, 形成最优化的“多模式镇静”方案, 也是提升临床麻醉质量的重要课题。通过持续深入的研究, 瑞马唑仑有望在精准麻醉和快速康复外科理念中扮演更为关键的角色。

参考文献

- [1] 张玉姣. 瑞马唑仑和咪达唑仑在腰硬联合麻醉膝关节置换术中镇静效果的比较 [D]. 青岛大学, 2021. DOI: 10.27262/d.cnki.gqdau.2021.000823.
- [2] 龚廷, 薛佩彤, 刘颖, 等. 瑞马唑仑与右美托咪定在老年关节置换术中镇静效果的比较 [J]. 湖北医药学院学报, 2023. DOI: 10.13819/j.issn.2096-708X.2023.06.011.
- [3] 丁后友, 杨芳. 瑞马唑仑全麻诱导对股骨骨折切开复位内固定手术患者的镇静效果 [J]. 九江学院学报 (自然科学版), 2023. DOI: 10.19717/j.cnki.jjun.2023.04.026.
- [4] 唐韵. 瑞马唑仑用于镇静的有效性和安全性初步探索 [D]. 华中科技大学, 2023. DOI: 10.27157/d.cnki.ghzku.2023.000152.
- [5] 唐韵. 瑞马唑仑用于镇静的有效性和安全性初步探索 (第二部分) [D]. 华中科技大学, 2023.
- [6] 何庆. 瑞马唑仑用于椎管内麻醉患者镇静的半数有效剂量 [D]. 河北医科大学, 2024. DOI: 10.27111/d.cnki.ghyku.2024.001775.
- [7] 熊韬. 瑞马唑仑辅助镇静在不同年龄段患者腰

硬联合麻醉中的半数有效量[D].南华大学, 2023. DOI: 10.27234/d.cnki.gnhuu.2023.000762.

[8]崔博.瑞马唑仑和右美托咪定在腰硬联合麻醉下老年人全髋关节置换术中镇静效果对比[D].华北理工大学, 2024. DOI: 10.27108/d.cnki.ghelu.2024.000144.

[9]万新鸿.老年腰-硬联合麻醉手术患者不同剂量瑞马唑仑镇静作用分析[J].婚育与健康.

[10]李加鹏, 王伟, 石军.不同剂量瑞马唑仑对老年骨科手术患者镇静效果及术后认知功能的影响[J].川北医学院学报.

[11]张建平.不同剂量瑞马唑仑对老年骨科手术患者镇痛及睡眠质量的应用效果[J].黑龙江中医药.

[12]李娜.瑞马唑仑对宫腔镜手术腰硬联合麻醉患者的应用效果[J].河南医学研究.

[13]徐惠平, 余晓磊, 许倩.不同剂量瑞马唑仑在髋关节置换术中的镇静效果比较研究[J].临床医学工程.

[14]胡贵, 连志鹏, 朱文涛.不同剂量瑞马唑仑用于髋关节置换术老年患者腰-硬联合阻滞的镇静效果比较[J].临床合理用药, 2023. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2023.26.025.

[15]Sneyd JR, et al. Remimazolam for procedural sedation: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol.* 2022.

[16]Borkett KM, et al. A phase IIa, randomized, double-

blind study of remimazolam (CNS 7056) versus midazolam for sedation in patients undergoing colonoscopy. *Anesth Analg.* 2015.

[17]Wesolowski AM, et al. Remimazolam: Pharmacological Properties and Clinical Applications in Anesthesia. *Drugs.* 2023.

[18]Doi M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remimazolam in subjects with hepatic impairment. *Anesthesiology.* 2020.

[19]Kim KM, et al. Effects of remimazolam on inflammatory responses and cognitive function in aged rats after laparotomy. *Eur J Pharmacol.* 2022.

[20]Kotani Y, et al. Remimazolam for general anesthesia and sedation in elective surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Anesth.* 2023.

[21]Rex DK, et al. Safety and efficacy of remimazolam compared with placebo and midazolam for moderate sedation during bronchoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2019.

[22]Dai G, et al. Efficacy and safety of remimazolam tosylate versus propofol in patients undergoing day surgery: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2022.

[23]Doi M, et al. Population pharmacokinetics of remimazolam in procedural sedation and general anesthesia: a pooled analysis. *Clin Drug Investig.* 2021.