

· 临床研究 ·

不同剂量瑞马唑仑复合丙泊酚应用于无痛胃镜检查的效果

王倩 王茂华 杨天爽 朱越 张建友 孙建宏

【摘要】 目的 比较不同剂量瑞马唑仑复合丙泊酚在无痛胃镜检查中的应用效果。**方法** 选择 2020 年 11—12 月拟行无痛胃镜检查的患者 160 例,男 76 例,女 84 例,年龄 18~64 岁,BMI 18~30 kg/m²,ASA I 或 II 级。采用随机数字表法将患者分为四组:丙泊酚 2 mg/kg 组(C 组)、瑞马唑仑 0.1 mg/kg 复合丙泊酚 1 mg/kg 组(R1 组)、瑞马唑仑 0.2 mg/kg 复合丙泊酚 1 mg/kg 组(R2 组)和瑞马唑仑 0.3 mg/kg 复合丙泊酚 1 mg/kg 组(R3 组),每组 40 例。C 组静脉注射丙泊酚 2 mg/kg;R1 组、R2 组和 R3 组先分别静脉注射瑞马唑仑 0.1、0.2 和 0.3 mg/kg,随后静脉注射丙泊酚 1 mg/kg。术中发生呛咳或体动反应时,追加丙泊酚 0.5 mg/kg。15 min 内追加不超过 3 次且每次追加间隔时间 1 min 以上视为镇静成功。记录镇静成功例数、丙泊酚用量、胃镜检查时间、苏醒时间和离院时间。记录术中呛咳、体动、呃逆、心动过缓、低血压、低氧血症等不良反应的发生情况。**结果** 与 C 组比较,R1 组镇静成功率明显降低($P<0.05$),术中呛咳、体动发生率明显升高($P<0.05$);R1 组、R2 组和 R3 组丙泊酚用量明显减少($P<0.05$),术中呃逆发生率明显升高($P<0.05$),低血压和低氧血症发生率明显降低($P<0.05$);R1 组和 R2 组苏醒时间和离院时间明显缩短($P<0.05$);R3 组苏醒时间和离院时间明显延长($P<0.05$)。与 R1 组比较,R2 组和 R3 组镇静成功率明显升高($P<0.05$),丙泊酚用量明显减少($P<0.05$),术中呛咳、体动发生率明显降低($P<0.05$);R3 组苏醒时间和离院时间明显延长($P<0.05$)。与 R2 组比较,R3 组苏醒时间和离院时间明显延长($P<0.05$)。**结论** 瑞马唑仑 0.2 mg/kg 复合丙泊酚 1 mg/kg 镇静成功率高,对呼吸和循环影响小,苏醒时间和离院时间短,可安全有效地用于无痛胃镜检查。

【关键词】 瑞马唑仑;丙泊酚;无痛胃镜;镇静

Effect of different doses of remimazolam combined with propofol in painless gastroscopy WANG Qian, WANG Maohua, YANG Tianshuang, ZHU Yue, ZHANG Jianyou, SUN Jianhong. Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou 225012, China
Corresponding author: SUN Jianhong, Email: jianhongsun@163.com

【Abstract】 Objective To compare the effect of different doses of remimazolam combined with propofol in painless gastroscopy. **Methods** A total of 160 patients from November 2020 to December 2020 scheduled for painless gastroscopy, 76 males and 84 females, aged 18–64 years, BMI 18–30 kg/m², ASA physical status I or II, were randomly divided into four groups using random number table method: propofol 2 mg/kg group (group C), remimazolam 0.1 mg/kg combined with propofol 1 mg/kg group (group R1), remimazolam 0.2 mg/kg combined with propofol 1 mg/kg group (group R2), and remimazolam 0.3 mg/kg combined with propofol 1 mg/kg group (group R3), 40 patients in each group. The doses of remimazolam injected in group R1, group R2 and group R3 were 0.1, 0.2 and 0.3 mg/kg, respectively, followed by propofol 1 mg/kg intravenously while the dose of propofol injected was 2 mg/kg in group C. Propofol 0.5 mg/kg was added for intraoperative cough or body movement. It was defined as sedation success when no more than 3 times were added within 15 minutes and the interval of each addition was more than 1 minutes. The success rate of sedation, dosages of propofol, the operation time, recovery time and departure time were recorded. The occurrence of cough, body movement, hiccup, bradycardia, hypotension and hypoxemia during operation were recorded. **Results** Compared with group C, the success rate of sedation were significantly decreased in group R1 ($P<0.05$), and the occurrence of cough, body movement were significantly increased in group R1 ($P<0.05$); the dosage of propofol was significantly decreased in groups R1, R2 and R3 ($P<0.05$), the occurrence of hiccup was significantly increased in groups R1, R2 and R3 ($P<0.05$), and the occurrences of hypotension and hypoxemia were significantly decreased in groups R1, R2

DOI:10.12089/jca.2022.02.011

作者单位:225012 扬州大学附属医院麻醉科

通信作者:孙建宏,Email: jianhongsun@163.com

and R3 ($P < 0.05$); the recovery time and depature time were significantly shortened in groups R1 and R2 ($P < 0.05$); and the recovery time and depature time were significantly prolonged in group R3 ($P < 0.05$). Compared with group R1, the success rate of sedation were significantly increased in groups R2 and R3 ($P < 0.05$), the dosage of propofol was significantly decreased in groups R2 and R3 ($P < 0.05$), and the occurrence of cough, body movement were significantly decreased in groups R2 and R3 ($P < 0.05$); the recovery time and depature time were significantly prolonged in group R3 ($P < 0.05$). Compared with group R2, the recovery time and depature time were significantly prolonged in group R3 ($P < 0.05$). **Conclusion** Remimazolam 0.2 mg/kg combined with propofol 1 mg/kg had a high sedation success rate, had small effect on respiration and circulation, and had short recovery time and depature time, so it can be safely and effectively used in painless gastroscopy.

【Key words】 Remimazolam; Propofol; Painless gastroscopy; Sedation

丙泊酚是无痛胃镜检查中最常用的麻醉药物,其起效快、镇静效果好,但诱导期易发生呼吸抑制和低血压^[1]。瑞马唑仑是一种新型苯二氮草类药物,不仅有起效快、代谢快等优点,还具备对呼吸和循环影响小的特性^[2-4]。本研究通过比较不同剂量瑞马唑仑复合丙泊酚在无痛胃镜检查中的应用效果,探讨两药复合应用的合理剂量,为临床提供参考。

资料与方法

一般资料 本研究经医院伦理委员会审批(2020-YKL10-25),患者或家属签署知情同意书。选择 2020 年 10—12 月行无痛胃镜检查的患者,性别不限,年龄 18~64 岁, BMI 18~30 kg/m², ASA I 或 II 级。排除标准:对苯二氮草类药物过敏,长期使用苯二氮草类药物,妊娠或哺乳期,有吸毒或酗酒史,胃镜检查时间 15 min 以上或需要行胃镜下治疗。采用随机数字表法将患者分成四组:丙泊酚 2 mg/kg 组(C 组)、瑞马唑仑 0.1 mg/kg 复合丙泊酚 1 mg/kg 组(R1 组)、瑞马唑仑 0.2 mg/kg 复合丙泊酚 1 mg/kg 组(R2 组)和瑞马唑仑 0.3 mg/kg 复合丙泊酚 1 mg/kg 组(R3 组)。

麻醉方法 患者入室后开放外周静脉通路,监测 HR、BP、SpO₂,予以经鼻导管吸氧(5 L/min)。麻醉诱导:R1 组、R2 组和 R3 组先分别静脉注射瑞马唑仑 0.1、0.2 和 0.3 mg/kg,再静脉注射丙泊酚 1 mg/kg, C 组静脉注射丙泊酚 2 mg/kg。待患者睫毛反射消失且 MOAA/S 评分 < 3 分时开始入胃镜。术中发生呛咳或体动反应时,追加丙泊酚 0.5 mg/kg。15 min 内追加不超过 3 次且每次追加间隔时间 1 min 以上视为镇静成功。术中患者 SBP 下降幅度超过基础值 20% 或 SBP < 80 mmHg 时静注麻黄碱 6 mg, HR < 50 次/分时静注阿托品 0.5 mg, SpO₂ < 90% 时行托下颌或简易呼吸囊辅助通气处理。

观察指标 记录镇静成功例数、丙泊酚用量、胃镜检查时间、苏醒时间(从最后一次给药结束到 MOAA/S 评分等于 5 分的时间)和离院时间(从最后一次给药结束到患者离院的时间)。MOAA/S 评分:5 分,完全清醒,对正常呼名的反应正常;4 分,对正常呼名的反应迟钝;3 分,仅对大声和/或反复呼名有反应;2 分,仅对轻微推动或轻微晃动身体有反应;1 分,仅对疼痛刺激有反应;0 分,对疼痛刺激无反应。离院标准采用镇静/麻醉后离院评分量表^[5],评分 > 9 分方可离院。记录术中呛咳、体动、呃逆、心动过缓(HR < 50 次/分)、低血压(SBP 下降幅度超过基础值的 20% 或 SBP < 80 mmHg)、低氧血症(SpO₂ < 90%)等不良反应的发生情况。

统计分析 以镇静成功率为主要结局指标,根据预试验结果, C 组、R1 组、R2 组和 R3 组镇静成功率分别为 95%、80%、100% 和 100%, 假设 $\alpha = 0.05$, $1 - \beta = 0.9$, 采用 PASS 15 软件计算得样本量 124 例,考虑到 20% 的脱落率,最终至少需要样本量 155 例。

采用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据分析。正态分布计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用单因素方差分析。计数资料以例 (%) 表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究共纳入患者 160 例。四组患者性别、年龄、BMI、ASA 分级差异无统计学意义(表 1)。

与 C 组比较, R1 组镇静成功率明显降低($P < 0.05$), R1 组、R2 组和 R3 组丙泊酚用量均明显减少($P < 0.05$), R1 组和 R2 组苏醒时间和离院时间均明显缩短($P < 0.05$), R3 组苏醒时间和离院时间明显延长($P < 0.05$)。与 R1 组比较, R2 组和 R3 组镇静成功率明显升高($P < 0.05$), 丙泊酚用量明显减少($P < 0.05$); R3 组苏醒时间和离院时间明显延长。

表 1 四组患者一般情况的比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	ASA I / II 级(例)
C 组	40	20/20	51.2±10.1	23.8±3.0	21/19
R1 组	40	19/21	49.5±11.1	23.4±2.9	20/20
R2 组	40	19/21	49.3±11.2	23.6±3.0	22/18
R3 组	40	18/22	50.0±11.4	23.1±2.8	21/19

与 R2 组比较, R3 组苏醒时间和离院时间明显延长 ($P<0.05$)。四组胃镜检查时间差异无统计学意义 (表 2)。

与 C 组比较, R1 组术中呛咳、体动发生率明显升高 ($P<0.05$); R1 组、R2 组和 R3 组术中呃逆发生率明显升高 ($P<0.05$), 低血压和低氧血症发生率明显降低 ($P<0.05$)。与 R1 组比较, R2 组和 R3 组术中呛咳、体动发生率明显降低 ($P<0.05$) (表 3)。

讨 论

随着舒适化医疗技术的推广, 丙泊酚在无痛胃镜检查中的应用已非常广泛。丙泊酚单独应用时常因用药剂量过大引起呼吸、循环抑制, 临床上常将其与其他药物复合应用以减少相关并发症^[6-7]。Neves 等^[8]研究表明, 咪达唑仑复合丙泊酚时可减

少丙泊酚用量, 降低丙泊酚不良反应的发生率。瑞马唑仑作为新一代超短效苯二氮䓬类药物, 与咪达唑仑比较, 其起效和代谢更快^[9-10]。理论上, 瑞马唑仑复合丙泊酚在无痛胃镜检查中更具优势。

瑞马唑仑复合丙泊酚用于无痛胃镜检查, 在保证镇静成功的同时可明显降低呼吸、循环抑制的发生率。丙泊酚对呼吸的抑制作用主要与其影响中枢化学感受器的敏感性、降低机体对高碳酸血症和缺氧的反应性、引起呼吸频率下降和潮气量减少有关; 同时丙泊酚通过直接抑制心肌收缩和扩张外周血管双重作用引起血压下降, 且丙泊酚对呼吸和循环的抑制程度呈剂量依赖性^[11]。本研究结果显示, 瑞马唑仑 0.2 mg/kg 和 0.3 mg/kg 复合丙泊酚 1 mg/kg 的镇静成功率与单纯丙泊酚 2 mg/kg 之间差异无统计学意义, 且两药复合的患者术中低血压和低氧血症发生率明显低于单纯应用丙泊酚的患者, 这可能与丙泊酚用量减少有关。

小剂量瑞马唑仑复合丙泊酚用于无痛胃镜检查, 患者苏醒时间和离院时间明显缩短。瑞马唑仑经组织酯酶代谢, 代谢产物唑仑丙酸对 GABA 受体的亲和力仅为瑞马唑仑的 1/400, 几乎无药理活性, 因此患者苏醒快^[12]。本研究结果显示, 瑞马唑仑 0.1 mg/kg 或 0.2 mg/kg 复合丙泊酚的苏醒时间和离院时间明显短于单纯应用丙泊酚的患者, 这可能与丙泊酚的用量减少有关, 而当瑞马唑仑剂量达到

表 2 四组患者镇静成功率、丙泊酚用量、胃镜检查时间、苏醒时间和离院时间的比较

组别	例数	镇静成功 [例(%)]	丙泊酚用量 (mg)	胃镜检查时间 (min)	苏醒时间 (min)	离院时间 (min)
C 组	40	38(95)	144.7±16.7	5.2±1.7	10.0±3.3	30.0±9.3
R1 组	40	32(80) ^a	96.6±13.2 ^a	5.1±1.9	6.9±4.2 ^a	22.0±9.0 ^a
R2 组	40	40(100) ^b	72.6±10.5 ^{ab}	5.3±2.0	7.8±4.0 ^a	24.3±8.5 ^a
R3 组	40	40(100) ^b	67.6±9.7 ^{ab}	5.2±1.8	12.7±4.8 ^{abc}	36.8±9.6 ^{abc}

注: 与 C 组比较, ^a $P<0.05$; 与 R1 组比较, ^b $P<0.05$; 与 R2 组比较, ^c $P<0.05$

表 3 四组患者术中不良反应的比较[例(%)]

组别	例数	呛咳	体动	呃逆	心动过缓	低血压	低氧血症
C 组	40	4(10)	6(15)	4(10)	1(3)	16(40)	8(20)
R1 组	40	10(25) ^a	11(28) ^a	9(23) ^a	0(0)	10(25) ^a	2(5) ^a
R2 组	40	4(10) ^b	4(10) ^b	10(25) ^a	0(0)	8(20) ^a	1(3) ^a
R3 组	40	1(3) ^b	2(5) ^b	12(30) ^a	0(0)	9(23) ^a	2(5) ^a

注: 与 C 组比较, ^a $P<0.05$; 与 R1 组比较, ^b $P<0.05$

0.3 mg/kg 时,苏醒时间和离院时间则长于单纯应用丙泊酚的患者,可能与瑞马唑仑剂量过大有关。虽然瑞马唑仑代谢产物的活性很低,但它的消除半衰期长达 116 min^[13],当瑞马唑仑剂量过大时,它的代谢产物蓄积,发挥了镇静作用,导致苏醒时间和离院时间延长^[14]。

本研究结果显示,丙泊酚复合瑞马唑仑呃逆发生率明显升高,这可能是由于苯二氮䓬类药物会引起呃逆^[15]。关于如何抑制瑞马唑仑呃逆的不良反应有待进一步研究。

综上所述,瑞马唑仑 0.2 mg/kg 复合丙泊酚 1 mg/kg 镇静成功率高,对呼吸和循环影响小,苏醒和离院时间短,可安全有效地用于无痛胃镜检查。

参 考 文 献

- [1] Wadhwa V, Issa D, Garg S, et al. Similar risk of cardiopulmonary adverse events between propofol and traditional anesthesia for gastrointestinal endoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15 (2): 194-206.
- [2] Antonik LJ, Goldwater DR, Kilpatrick GJ, et al. A placebo- and midazolam-controlled phase I single ascending-dose study evaluating the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of remimazolam (CNS 7056): Part I. Safety, efficacy, and basic pharmacokinetics. *Anesth Analg*, 2012, 115(2): 274-283.
- [3] Lee A, Shirley M. Remimazolam: a review in procedural sedation. *Drugs*, 2021, 81(10): 1193-1201.
- [4] Chen W, Chen S, Huang Y. Induction and maintenance of procedural sedation in adults: focus on remimazolam injection. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2021, 14(4): 411-426.
- [5] 中华医学会麻醉学分会, 中华医学会消化内镜学分会. 中国消化内镜诊疗镇静/麻醉的专家共识. *临床麻醉学杂志*, 2014, 30(9): 920-927.
- [6] Chen J, Ying X, Yang D. Propofol combined with remifentanyl reduces the adverse reactions of patients undergoing laparoscopic cholecystectomies. *Am J Transl Res*, 2021, 13(6): 6560-6567.
- [7] 唐曙华, 斯妍娜, 鲍红光, 等. 丙泊酚复合纳布啡对无痛肠镜检查患者膈肌运动的影响. *临床麻醉学杂志*, 2019, 35(1): 42-46.
- [8] Neves JF, Araújo MM, Araújo Fde P, et al. Colonoscopy sedation: clinical trial comparing propofol and fentanyl with or without midazolam. *Rev Bras Anesthesiol*, 2016, 66(3): 231-236.
- [9] Rex DK, Bhandari R, Desta T, et al. A phase III study evaluating the efficacy and safety of remimazolam (CNS 7056) compared with placebo and midazolam in patients undergoing colonoscopy. *Gastrointest Endosc*, 2018, 88(3): 427-437.
- [10] Pastis NJ, Yarmus LB, Schippers F, et al. Safety and efficacy of remimazolam compared with placebo and midazolam for moderate sedation during bronchoscopy. *Chest*, 2019, 155(1): 137-146.
- [11] Sahinovic MM, Struys M, Absalom AR. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol. *Clin Pharmacokinet*, 2018, 57(12): 1539-1558.
- [12] Wesolowski AM, Zaccagnino MP, Malapero RJ, et al. Remimazolam: pharmacologic considerations and clinical role in anesthesiology. *Pharmacotherapy*, 2016, 36(9): 1021-1027.
- [13] 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. *Anesthesiology*, 2020, 132(4): 636-651.
- [14] Masui K. Remimazolam besilate, a benzodiazepine, has been approved for general anesthesia. *J Anesth*, 2020, 34(4): 479-482.
- [15] Liu CC, Lu CY, Changchien CF, et al. Sedation-associated hiccups in adults undergoing gastrointestinal endoscopy and colonoscopy. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(27): 3595-3601.

(收稿日期:2021-04-06)