

· 临床研究 ·

瑞马唑仑对老年患者腹腔镜术后苏醒质量的影响

姚文壮 刘苏漫 贺小玲 张涵云 吕洁萍

【摘要】 目的 探讨瑞马唑仑与丙泊酚用于全麻诱导和维持对老年患者腹腔镜术后苏醒质量的影响。**方法** 选择择期在全麻下行腹腔镜手术的老年患者 84 例,男 41 例,女 43 例,年龄 65~80 岁,BMI 18.5~25.0 kg/m²,ASA II 或 III 级。采用随机数字表法将患者分为两组:丙泊酚组和瑞马唑仑组,每组 42 例。麻醉诱导:丙泊酚组静脉注射丙泊酚 1~2 mg/kg,瑞马唑仑组静脉注射瑞马唑仑 0.15~0.20 mg/kg。麻醉维持:丙泊酚组静脉泵注丙泊酚 4~8 mg·kg⁻¹·h⁻¹,瑞马唑仑组静脉泵注瑞马唑仑 0.5~1.0 mg·kg⁻¹·h⁻¹,其余用药相同。记录停药后 10、20、30 min 的改良警觉镇静评分(MOAA/S)、Steward 苏醒评分。分别于麻醉诱导前、术毕即刻、术后 24 h 抽取肘静脉血,检测血清 S100β 蛋白、IL-6、丙二醛(MDA)浓度。记录术毕睁眼时间、拔管时间、PACU 停留时间。记录术中低血压、注射痛、呛咳、术后恶心呕吐(PONV)等不良反应的发生情况。**结果** 与麻醉诱导前比较,两组术毕即刻、术后 24 h 血清 S100β 蛋白、IL-6 浓度明显升高($P<0.05$),术后 24 h 血清 MDA 浓度明显降低($P<0.05$)。与丙泊酚组比较,瑞马唑仑组术毕即刻、术后 24 h 血清 S100β 蛋白、IL-6 浓度明显降低($P<0.05$),睁眼时间明显延长($P<0.05$),注射痛和术中低血压发生率明显降低($P<0.05$)。两组停药后 10、20、30 min MOAA/S 评分、Steward 评分、拔管时间、PACU 停留时间差异无统计学意义。**结论** 丙泊酚与瑞马唑仑对老年患者腹腔镜术后苏醒质量的影响无明显差异。

【关键词】 瑞马唑仑;老年;恢复质量;苏醒期谵妄;认知功能

Effects of remimazolam on awakening quality in elderly patients undergoing laparoscopic surgery

YAO Wenzhuang, LIU Suman, HE Xiaoling, ZHANG Hanyun, LYU Jieping. School of Anesthesia, Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China

Corresponding author: LYU Jieping, Email: 691597018@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the effect of remimazolam and propofol on awakening quality in elderly patients undergoing laparoscopic surgery. **Methods** Eighty-four elderly patients undergoing laparoscopic surgery, 41 males and 43 females, aged 65–80 years, ASA physical status II or III, were divided into two groups by random number table method: propofol group and remimazolam group, 42 patients in each group. Anesthesia induction: the propofol group was received intravenous injection of 1–2 mg/kg of propofol, while the remimazolam group was received intravenous injection of 0.15–0.20 mg/kg of remimazolam. During maintenance of anesthesia, the propofol group was maintained by pumping propofol at 4–8 mg·kg⁻¹·h⁻¹, while the remimazolam group was maintained by pumping remimazolam at 0.5–1.0 mg·kg⁻¹·h⁻¹. MOAA/S score and Steward score of 10, 20, and 30 minutes after drug withdrawal were recorded. S100β protein, IL-6 and malondialdehyde (MDA) were detected before induction, immediately after surgery and 24 hours after surgery. Eye opening time, extubation time and PACU residence time were recorded after operation. The occurrence of intraoperative hypotension, injection pain, cough reaction, post-operative nausea and vomiting (PONV), and other adverse reactions were recorded. **Results** Compared with before induction, serum S100β and IL-6 protein concentrations were significantly increased in both groups immediately after surgery and 24 hours after surgery ($P<0.05$), serum MDA concentration decreased significantly 24 hours after operation ($P<0.05$). Compared with propofol group, in remimazolam group serum S100β protein and IL-6 concentrations were significantly decreased immediately after surgery and 24 hours after surgery ($P<0.05$), eye opening time was significantly prolonged ($P<0.05$), the incidence of injection pain and hypotension were significantly reduced ($P<0.05$). There were no significant differences in 10, 20 and 30 minutes MOAA/S scores, Steward scores, extubation time, and PACU resi-

DOI:10.12089/jca.2023.10.004

基金项目:山西省医师协会医师临床科研项目(YSXH-RF2022MZ005)

作者单位:030000 太原市,山西医科大学麻醉学院

通信作者:吕洁萍,Email: 691597018@qq.com

dence time between the two groups. **Conclusion** Compared with propofol, remimazolam has no significant differences in the awakening quality of elderly patients after laparoscopic surgery.

【Key words】 Remimazolam; Aged; Quality of recovery; Emergence delirium; Cognitive function

随着微创医疗理念和技术的更新,更多的老年患者选择接受腹腔镜手术,而老年患者出现的围术期神经认知功能障碍(periooperative neurocognitive disorders, PND)问题不容忽视^[1]。PND 是老年患者术后最常见的并发症之一,严重影响患者的预后,降低远期生存率,增加住院时间和再住院率,加重家庭和社会的经济负担^[2]。围术期合理选择麻醉药物对于降低脑损伤风险进而减轻术后早期认知功能障碍意义重大。瑞马唑仑是一种新型短效苯二氮草类镇静药,在体内经非特异性的羧酸酯酶-1 水解为无活性的代谢产物,时-量相关半衰期不受输注时间的影响^[3-4],其镇静作用可被氟马西尼拮抗,具有起效失效迅速,循环和呼吸系统抑制程度可控,药物间相互作用的潜在性较低等特点^[5-7]。瑞马唑仑已被批准用于全麻的诱导和维持,但其对老年患者术后苏醒质量和认知功能影响的研究较少。本研究探讨瑞马唑仑与丙泊酚用于全麻诱导与维持对接受腹腔镜手术的老年患者术后苏醒质量的影响。

资料与方法

一般资料 本研究经医院伦理委员会批准(KYLL-2023-002),患者或家属签署知情同意书。选择 2022 年 12 月至 2023 年 2 月拟在全麻下行择期腹腔镜手术的老年患者,性别不限,年龄 65~80 岁, BMI 18.5~25.0 kg/m², ASA II 或 III 级,手术预计时间为 1~2 h。排除标准:对苯二氮草类药物过敏,精神类疾病或神经系统疾病,阿片类药物依赖或耐受,脑血管意外病史,严重的心血管系统、呼吸系统、肝肾疾病,入院后简易精神状态量表评分<24 分,无法理解试验的书面信息或知情同意书。剔除标准:手术时间>2 h,术中中转开腹。采用随机数字表法将患者分为两组:丙泊酚组和瑞马唑仑组。

麻醉方法 患者术前常规禁饮禁食 8 h,入室后监测 ECG、HR、BP、SpO₂ 和 BIS,必要时监测 IBP 及 CVP,开放外周静脉通道,面罩吸氧 5 L/min。患者均无术前用药。麻醉诱导:丙泊酚组静脉注射丙泊酚 1~2 mg/kg、舒芬太尼 0.3 μg/kg、顺式阿曲库铵 0.15 mg/kg;瑞马唑仑组静脉注射瑞马唑仑 0.15~0.20 mg/kg、舒芬太尼 0.3 μg/kg、顺式阿曲库铵 0.15 mg/kg。气管插管连接麻醉机,选择容量控制

通气, V_T 6~8 ml/kg, I:E 1:2, RR 10~16 次/分,维持 P_{ET}CO₂ 35~45 mmHg。麻醉维持:丙泊酚组泵注丙泊酚 4~8 mg·kg⁻¹·h⁻¹、瑞芬太尼 0.05~0.20 μg·kg⁻¹·min⁻¹;瑞马唑仑组泵注瑞马唑仑 0.5~1.0 mg·kg⁻¹·h⁻¹、瑞芬太尼 0.05~0.20 μg·kg⁻¹·min⁻¹。术中根据血流动力学情况和 BIS 调整泵注剂量,维持 HR、BP 波动幅度小于基础值的 20%,维持 BIS 40~60。外科缝皮时停止泵注丙泊酚或瑞马唑仑,维持瑞芬太尼 0.05 μg·kg⁻¹·min⁻¹泵注至术毕,同时给予 0.5%罗哌卡因 12 ml 进行切口局部逐层浸润麻醉。两组均未用氟马西尼,待患者呼之睁眼、意识清醒、自主呼吸恢复,满足拔管指征并拔除气管导管,送至 PACU 观察苏醒。

观测指标 以丙泊酚或瑞马唑仑停止输注时间为起点,记录停药后 10、20、30 min 的 MOAA/S 评分、Steward 评分。于麻醉诱导前、术毕即刻、术后 24 h 采集患者外周静脉血 2~5 ml,以 3 500 r/min 离心 10 min,取上层血清,保存于-80℃冰箱中待检测,采用 ELISA 检测 S100β 蛋白、IL-6 浓度;采用 TBA 微板法检测丙二醛(malondialdehyde, MDA)浓度。记录术中低血压、注射痛、呛咳、术后恶心呕吐(postoperative nausea and vomiting, PONV)等不良反应的发生情况。

统计分析 采用 PASS 15 软件计算样本量,根据预试验结果,丙泊酚组和瑞马唑仑组睁眼时间分别为(11.1±1.7)min 和(12.4±1.6)min,假设 α=0.05(双侧),1-β=0.9,假设脱落率为 20%,最终拟纳入每组 44 例。

采用 Excel 2019 建立数据库,SPSS 25.0 软件进行统计分析,采用 GraphPad Prism 8 软件进行图表说明。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验,重复测量资料比较采用重复测量方差分析;非正态分布计量资料以中位数(*M*)和四分位数间距(IQR)表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ² 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

本研究初始纳入患者 88 例,剔除手术时间>2 h 2 例、术中中转开腹 2 例,最终纳入 84 例,丙泊酚组

42 例,瑞马唑仑组 42 例。两组患者性别、年龄、BMI、ASA 分级、手术时间、手术类型、受教育水平、高血压、糖尿病、冠心病比例差异无统计学意义(表 1)。

表 1 两组患者一般情况的比较

指标	丙泊酚组 (n=42)	瑞马唑仑组 (n=42)
男/女(例)	20/22	21/21
年龄(岁)	69.8±3.0	69.4±3.2
BMI(kg/m ²)	22.5±1.5	22.8±1.6
ASA II/III 级(例)	30/12	27/15
手术时间(min)	86.4±12.9	88.8±13.6
手术类型[例(%)]		
腹腔镜胆囊切除术	28(67)	32(76)
腹腔镜阑尾切除术	14(33)	10(24)
受教育水平[例(%)]		
小学	16(38)	14(33)
初中	13(31)	14(33)
高中	7(17)	8(20)
大学	6(14)	6(14)
高血压[例(%)]	19(45)	22(52)
糖尿病[例(%)]	8(19)	5(12)
冠心病[例(%)]	9(21)	7(17)

两组 MOAA/S 评分、Steward 评分差异无统计学意义(表 2)。

与麻醉诱导前比较,两组术毕即刻、术后 24 h 血清 S100β 蛋白、IL-6 浓度明显升高($P<0.05$),术毕即刻血清 MDA 浓度明显升高($P<0.05$),术后 24 h 血清 MDA 浓度明显降低($P<0.05$)。与丙泊酚组比较,瑞马唑仑组术毕即刻、术后 24 h 血清 S100β 蛋白、IL-6 浓度明显降低($P<0.05$)。两组术后 24 h 血清 MDA 浓度差异无统计学意义(表 3)。

表 2 两组患者停药后不同时间点 MOAA/S 评分和 Steward 评分的比较[分, $M(IQR)$]

指标	组别	例数	停药 10 min	停药 20 min	停药 30 min
MOAA/S 评分	丙泊酚组	42	2.0(1.0~3.0)	4.0(4.0~5.0)	5.0(5.0~5.0)
	瑞马唑仑组	42	2.0(1.8~3.0)	4.0(3.0~5.0)	5.0(4.8~5.0)
Steward 评分	丙泊酚组	42	1.0(1.0~2.0)	4.0(3.8~5.0)	5.0(5.0~6.0)
	瑞马唑仑组	42	1.0(1.0~2.0)	4.0(3.0~5.0)	5.5(5.0~6.0)

与丙泊酚组比较,瑞马唑仑组睁眼时间明显延长($P<0.05$)。两组拔管时间、PACU 停留时间差异无统计学意义(表 4)。

与丙泊酚组比较,瑞马唑仑组注射痛、术中低血压发生率明显降低($P<0.05$)。两组 PONV、呛咳发生率差异无统计学意义(表 5)。

讨 论

老年人大脑萎缩、神经元减少、特异性受体及神经递质相对减少,记忆力减退,即使相对较小的手术(如白内障摘除术)也与 PND 相关^[8],体现出这一人群的特殊易感性。合理的麻醉药物选择可以提高麻醉恢复质量,降低患者术后认知损伤,减少麻醉相关并发症。相关证据表明瑞马唑仑用于老年患者安全可靠^[9-10]。静脉注射瑞马唑仑后最大血药浓度不受肝肾损害的影响,无需调整剂量,且在肾或肝损伤的受试者中未发现与之相关的不良事件^[4]。由于其不依赖肝肾代谢及长时间输注的蓄积效应小,一定程度上减轻了老年患者的器官负担。

本研究结果显示,与丙泊酚比较,瑞马唑仑用于老年腹腔镜手术,患者睁眼时间延长,但拔管时间、PACU 停留时间及术后 MOAA/S 评分、Steward 评分无明显差异,提示瑞马唑仑在没有氟马西尼拮抗的条件下,仍表现出和丙泊酚相似的苏醒质量,这与 Li 等^[11]的研究结果相符。此外,Li 将手术时长分层,当手术时间大于 1 h 时采用瑞马唑仑的患者在术后 5、20、30 min 时的 MOAA/S 评分和拔管后 15 和 30 min 的 Aldrete 评分均高于丙泊酚的患者,恢复时间和质量更优。这可能与瑞马唑仑独特的酯酶代谢方式有关,并且通过氟马西尼拮抗可避免丙泊酚麻醉时出现的持久过度镇静,对于患者全麻后恢复是有益的,但是仍需警惕清醒后再镇静的风险^[12]。

S100β 蛋白被认为是一种预测 PND 的特异性生化标志物,在大脑神经元受损时,血脑屏障通透

表 3 两组患者不同时点 S100 β 蛋白、IL-6、MDA 浓度的比较($\bar{x}\pm s$)

指标	组别	例数	麻醉诱导前	术毕即刻	术后 24 h
S100 β 蛋白(pg/ml)	丙泊酚组	42	477.2 $\pm$ 90.0	1 108.1 $\pm$ 101.9 ^a	711.4 $\pm$ 97.0 ^a
	瑞马唑仑组	42	459.1 $\pm$ 98.8	985.7 $\pm$ 92.6 ^{ab}	547.4 $\pm$ 98.7 ^{ab}
IL-6(pg/ml)	丙泊酚组	42	14.9 $\pm$ 1.6	46.2 $\pm$ 1.8 ^a	28.4 $\pm$ 1.5 ^a
	瑞马唑仑组	42	15.4 $\pm$ 1.5	39.9 $\pm$ 2.1 ^{ab}	24.5 $\pm$ 1.4 ^{ab}
MDA(nmol/ml)	丙泊酚组	42	5.5 $\pm$ 1.0	7.2 $\pm$ 1.0 ^a	4.5 $\pm$ 1.0 ^a
	瑞马唑仑组	42	5.4 $\pm$ 0.9	7.8 $\pm$ 0.8 ^{ab}	4.8 $\pm$ 0.8 ^a

注:与麻醉诱导前比较,^a $P<0.05$;与丙泊酚组比较,^b $P<0.05$

表 4 两组患者睁眼时间、拔管时间和 PACU 停留时间的比较(min, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	睁眼时间	拔管时间	PACU 停留时间
丙泊酚组	42	12.4 $\pm$ 1.6	14.9 $\pm$ 1.8	27.9 $\pm$ 6.0
瑞马唑仑组	42	13.6 $\pm$ 1.7 ^a	15.6 $\pm$ 2.3	28.7 $\pm$ 6.8

注:与丙泊酚组比较,^a $P<0.05$

表 5 两组患者不良反应的比较[例(%)]

组别	例数	PONV	注射痛	呛咳	术中低血压
丙泊酚组	42	3(7)	16(38)	6(14)	18(43)
瑞马唑仑组	42	4(10)	1(3) ^a	5(12)	7(17) ^a

注:与丙泊酚组比较,^a $P<0.05$

性增高,S100 β 蛋白从受损的胶质细胞或神经元中释放入血液,其在血液中的浓度与脑损伤程度相关^[13]。IL-6 参与早期炎症反应和组织损伤,其表达水平与炎症反应的严重程度有关。本研究结果显示,虽然两种麻醉药物均导致老年中枢神经系统不同程度的损伤,但是瑞马唑仑术后 S100 β 蛋白、IL-6 浓度更低,表明瑞马唑仑对老年患者认知功能影响较轻,可能通过抑制神经炎症反应和调节氧化应激从而减轻认知功能损伤。瑞马唑仑可以体外抑制脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的炎症反应,明显降低 TNF- α 、IFN- γ 、IL-6 和 IL-1 水平^[14]。此外,Tang 等^[15]比较了瑞马唑仑和丙泊酚对心脏手术中多种炎性因子的影响,结果表明,瑞马唑仑术后 12 h 的 TNF- α 、IL-6、皮质醇、肾上腺素、葡萄糖水

平均低于丙泊酚,有效减轻了胸腔镜心脏手术患者的全身炎症和应激反应,虽然研究对象和手术类型不同,但仍有重要的参考意义。

MDA 是一种由自由基介导的脂质过氧化产生的生物活性醛,是反映氧化应激的重要指标^[16]。丙泊酚作为最常用的静脉麻醉药已被证明具有抗氧化特性,主要机制有诱导血红素氧化酶-1 表达上调;与自由基反应形成苯氧基;调节 SH-SY3Y 细胞中的铁稳态和靶向 JAK/STAT5 信号传导通路^[17-19]。在本研究中,两组患者术后 24 h 血清 MDA 浓度均较术前明显降低,提示瑞马唑仑可能同样具有抗氧化应激的潜力。但与丙泊酚比较,另一种苯二氮䓬类药物咪达唑仑用于心脏手术患儿,患儿术后 IL-6、IL-8、MDA 浓度明显升高^[20]。丙泊酚抑制炎症和抗氧化应激的能力在其广泛应用的背景下或许已经使某些患者受益,瑞马唑仑则仍需更多的临床实践。

本研究也存在一些不足。首先,样本量小,为了得到更可靠的结论,未来需要更大样本量的研究。其次,不确定瑞马唑仑组的麻醉深度在整个手术过程中是最佳的。瑞马唑仑麻醉期间的 BIS 高于丙泊酚,在某些情况下 BIS 超过 60^[21]。当 BIS>60 时,调整瑞马唑仑的剂量可能并不准确。此外,本研究所纳入手术类型单一,手术时间短,缺少长时间麻醉效果的观察,后续可进一步探究瑞马唑仑用于长时间手术麻醉效果及对患者远期认知功能的影响。

综上所述,瑞马唑仑与丙泊酚用于患者老年腹腔镜手术后对苏醒质量的影响无明显差异,但瑞马唑仑对术后炎症反应和炎性因子的影响较小,且不良反应较少。

参 考 文 献

- [1] Evered LA, Silbert BS. Postoperative cognitive dysfunction and noncardiac surgery. *Anesth Analg*, 2018, 127(2): 496-505.
- [2] Deiner S, Silverstein JH. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Br J Anaesth*, 2009, 103 Suppl 1 (Suppl 1): i41-i46.
- [3] Keam SJ. Remimazolam: first approval. *Drugs*, 2020, 80(6): 625-633.
- [4] Stöhr T, Colin PJ, Ossig J, et al. Pharmacokinetic properties of remimazolam in subjects with hepatic or renal impairment. *Br J Anaesth*, 2021, 127(3): 415-423.
- [5] Chen X, Sang N, Song K, et al. Psychomotor recovery following remimazolam-induced sedation and the effectiveness of flumazenil as an antidote. *Clin Ther*, 2020, 42(4): 614-624.
- [6] Kilpatrick GJ. Remimazolam: Non-clinical and clinical profile of a new sedative/anesthetic agent. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 690875.
- [7] Kim KM. Remimazolam: pharmacological characteristics and clinical applications in anesthesiology. *Anesth Pain Med (Seoul)*, 2022, 17(1): 1-11.
- [8] Mansouri N, Nasrollahi K, Shetabi H. Prevention of cognitive dysfunction after cataract surgery with intravenous administration of midazolam and dexmedetomidine in elderly patients undergoing cataract surgery. *Adv Biomed Res*, 2019, 8: 6.
- [9] Nakayama J, Ogihara T, Yajima R, et al. Anesthetic management of super-elderly patients with remimazolam: a report of two cases. *JA Clin Rep*, 2021, 7(1): 71.
- [10] Oka S, Satomi H, Sekino R, et al. Sedation outcomes for remimazolam, a new benzodiazepine. *J Oral Sci*, 2021, 63(3): 209-211.
- [11] Li J, Zhou D, Jin Y, et al. Difference between remimazolam toluenesulfonic acid and propofol in waking quality and conscious state after general anesthesia. *Ibrain*, 2021, 7(3): 171-180.
- [12] Yamamoto T, Kurabe M, Kamiya Y. Re-sleeping after reversal of remimazolam by flumazenil. *J Anesth*, 2021, 35(2): 322.
- [13] Schmidt AP, Carmona M. Serum biomarkers of brain injury: S100B protein, cognitive dysfunction, and major non-cardiac surgery. *Braz J Anesthesiol*, 2020, 70(6): 570-572.
- [14] Xie H, Lu F, Liu W, et al. Remimazolam alleviates neuropathic pain via regulating bradykinin receptor B1 and autophagy. *J Pharm Pharmacol*, 2021, 73(12): 1643-1651.
- [15] Tang F, Yi JM, Gong HY, et al. Remimazolam benzenesulfonate anesthesia effectiveness in cardiac surgery patients under general anesthesia. *World J Clin Cases*, 2021, 9(34): 10595-10603.
- [16] Wu C, Gao B, Gui Y. Malondialdehyde on postoperative day 1 predicts postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after hip fracture surgery. *Biosci Rep*, 2019, 39(6): BSR20190166.
- [17] Senoner T, Velik-Salchner C, Luckner G, et al. Anesthesia-induced oxidative stress: are there differences between intravenous and inhaled anesthetics. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 8782387.
- [18] Zhang Y, Zuo Y, Li B, et al. Propofol prevents oxidative stress and apoptosis by regulating iron homeostasis and targeting JAK/STAT3 signaling in SH-SY5Y cells. *Brain Res Bull*, 2019, 153: 191-201.
- [19] Liang C, Cang J, Wang H, et al. Propofol attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury partially using heme oxygenase-1. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2013, 25(3): 311-316.
- [20] Xia WF, Liu Y, Zhou QS, et al. Comparison of the effects of propofol and midazolam on inflammation and oxidative stress in children with congenital heart disease undergoing cardiac surgery. *Yonsei Med J*, 2011, 52(2): 326-332.
- [21] Doi M, Hirata N, Suzuki T, et al. Safety and efficacy of remimazolam in induction and maintenance of general anesthesia in high-risk surgical patients (ASA Class III): results of a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group comparative trial. *J Anesth*, 2020, 34(4): 491-501.

(收稿日期:2023-03-08)