

DOI: 10.12235/E20210726

文章编号: 1007-1989 (2022) 07-0021-05

论 著

甲苯磺酸瑞马唑仑复合小剂量丙泊酚应用于 无痛胃镜诊疗中的临床观察

郭顺, 刘香玉, 赵晓咏, 李波, 贺彬彬, 徐伟, 夏瑞

[长江大学附属第一医院(荆州市第一人民医院) 麻醉科, 湖北 荆州 434000]

摘要: 目的 探讨甲苯磺酸瑞马唑仑复合小剂量丙泊酚在无痛胃镜诊疗中的安全性和有效性。**方法** 选取150例择期行无痛胃镜的患者, 随机分为3组($n=50$): 甲苯磺酸瑞马唑仑组(R组)、丙泊酚组(B组)和甲苯磺酸瑞马唑仑复合丙泊酚组(RB组)。R组和B组分别静脉给予甲苯磺酸瑞马唑仑0.20 mg/kg和丙泊酚2.00 mg/kg, RB组依次静脉给予甲苯磺酸瑞马唑仑0.15 mg/kg及丙泊酚0.50 mg/kg, 30~40 s内缓慢推注, 均于用药前5 min使用芬太尼1 μ g/kg预镇痛进行静脉麻醉。睫毛反射消失之后, 由同一医师进行内镜操作。记录并比较3组患者镇静成功率、体动情况和围术期不良事件, 以及3组患者诱导起效时间、唤醒时间、离室时间。**结果** 3组患者镇静均未失败, 成功率为100.0%。RB组术中体动发生率(8.0%)低于R组(28.0%), 与B组(4.0%)比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。RB组低血压、心动过缓和低氧血症发生率均低于B组($P<0.05$), 与R组比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。RB组的注射痛发生情况少于B组($P<0.05$), 与R组比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。术后恶心、呕吐及头晕方面, 3组患者比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。RB组诱导起效时间较R组短($P<0.05$), 与B组相比, 诱导起效时间长($P<0.05$)。3组患者唤醒时间和离室时间比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 甲苯磺酸瑞马唑仑复合小剂量丙泊酚的安全性及有效性优于两者单独使用, 应用于无痛胃镜诊疗有重要的临床价值。

关键词: 无痛胃镜; 甲苯磺酸瑞马唑仑; 丙泊酚; 麻醉; 镇静

中图分类号: R614

Clinical observation of Remimazolam tosylate combined with low-dose Propofol in painless gastroscopy

Shun Guo, Xiang-yu Liu, Xiao-yong Zhao, Bo Li, Bin-bin He, Wei Xu, Rui Xia

[Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Yangtze University (the First People's Hospital of Jingzhou), Jingzhou, Hubei 434000, China]

Abstract: Objective To explore the efficacy and safety of Remimazolam tosylate combined with low-dose Propofol in painless gastroscopy. **Methods** 150 patients scheduled for painless gastroscopy, were randomly divided into 3 groups ($n=50$): Remimazolam group (group R), Propofol group (group B), and the Remimazolam combined with Propofol group (Group RB). Group R was given 0.20 mg/kg of Remimazolam tosylate intravenously, group B was given 2.00 mg/kg of Propofol intravenously, and group RB was given 0.15 mg/kg of Remimazolam tosylate and 0.50 mg/kg of Propofol intravenously. All group injected slowly at 30~40 s and use Fentanyl 1 μ g/kg for intravenous analgesia. Gastroscopy was performed by the same physician when the eyelash reflex disappeared. The success rate of sedation, body movement and the perioperative adverse events were recorded, and the induction time,

收稿日期: 2021-12-02

[通信作者] 夏瑞, E-mail: 879560350@qq.com

emergence time and discharge time were compared. **Results** The success rate of sedation was 100.0% in all the three groups. The incidence of intraoperative body movement in group RB (8.0%) was lower than that in group R (28.0%), and there was no difference between group RB and group B (4.0%). The rates of hypotension, bradycardia and hypoxemia in group RB were lower than that in group B, and did not differ from that in group R. The rate of injection pain in group RB was lower than that in group B, and there was no difference between group RB and group R. There was no significant difference in the incidence of postoperative nausea, vomiting and dizziness among the three groups. The induction time of group RB was shorter than that of group R ($P < 0.05$) and slightly longer than that of group B ($P < 0.05$). There was no difference in emergence time and discharge time among the three groups. **Conclusion** The safety and efficacy of Remimazolam tosylate combined with low-dose Propofol is better than that of both alone and it has important clinical value in the painless gastroscopy.

Keywords: painless gastroscopy; Remimazolam tosylate; Propofol; anesthesia; sedation

消化内镜常用于消化道疾病的诊疗,但它会带给患者不同程度的痛苦,无痛技术的需求日益增多^[1]。丙泊酚常用于无痛胃镜,但可明显抑制呼吸循环及引起注射痛^[2]。甲苯磺酸瑞马唑仑是新型苯二氮草类药物,已在我国上市,并应用于无痛胃镜,属超短效镇静药,起效快,持续时间短,较少影响呼吸和循环^[3-6]。但单用甲苯磺酸瑞马唑仑可能麻醉偏浅(体动频繁),影响操作,且甲苯磺酸瑞马唑仑起效慢于丙泊酚^[7]。本研究探讨甲苯磺酸瑞马唑仑复合小剂量丙泊酚在无痛胃镜诊疗中的安全性和有效性,以期为无痛诊疗工作寻找更优的麻醉方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料

经本院伦理委员会同意(伦审第L20210403号),选取2021年9月—2021年10月在本院择期行无痛胃

镜的患者150例,按随机数表法将其分成3组(每组50例):甲苯磺酸瑞马唑仑组(R组)、丙泊酚组(B组)和甲苯磺酸瑞马唑仑复合丙泊酚组(RB组)。纳入标准:①年龄18~60岁,体重指数(body mass index, BMI)18~28 kg/m²;②美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级I级至II级;③无心、肺、肝和肾等重要器官功能障碍;④患者充分理解并同意参与。排除准则:①长期使用精神药物及认知功能有障碍的患者;②患有传染性疾病者;③对甲苯磺酸瑞马唑仑和丙泊酚等过敏者;④评估为困难气道的患者:改良马氏评分III级及以上;⑤怀孕和哺乳期患者;⑥近期有生育计划者;⑦有严重酗酒史者;⑧3个月内有参与任何临床试验者;⑨拒绝参加本试验研究的患者。3组患者一般情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1。

表1 3组患者一般情况比较

Table 1 Comparison of general information among the three groups

组别	性别/例		年龄/岁	BMI/(kg/m ²)	ASA 分级/例		胃镜时长/min
	男	女			I 级	II 级	
R 组($n = 50$)	21	29	44.66±10.57	22.41±2.72	39	11	4.96±1.26
B 组($n = 50$)	18	32	42.76±11.20	22.58±2.36	41	9	4.88±1.14
RB 组($n = 50$)	19	31	43.02±10.14	22.65±2.51	38	12	5.06±1.25
F/χ^2 值	0.39 [†]		0.47	0.12	0.56 [†]		0.27
P 值	0.821		0.627	0.890	0.757		0.761

注: †为 χ^2 值

1.2 麻醉方法

患者常规空腹就诊,进行麻醉前评估。患者无明显麻醉禁忌,符合标准,告知研究情况,签署参加本试验知情同意书及麻醉同意书。进入诊室后取左侧卧位躺下,接心电监护,开放外周输液通路,放入口垫。插入胃镜前5 min给予芬太尼1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (批号01D06021,宜昌人福药业有限责任公司),使用鼻导管吸氧,氧流量为3 L/min。同一术者进行内镜操作。R组静脉给予甲苯磺酸瑞马唑仑0.20 mg/kg (批号200814AK,江苏恒瑞医药股份有限公司),B组静脉给予丙泊酚2.00 mg/kg (批号E21061403,四川科伦药业股份有限公司),RB组静脉依次给予甲苯磺酸瑞马唑仑0.15 mg/kg及丙泊酚0.50 mg/kg (于预实验中得出的剂量配比),30~40 s内缓慢推注,注意观察患者情况。给药后每隔5 min或患者体动则进行追加,R组追加甲苯磺酸瑞马唑仑,每次2.5 mg,B组追加丙泊酚,每次0.50 mg/kg,RB组追加甲苯磺酸瑞马唑仑,每次2.5 mg。

1.3 观察指标

1.3.1 围术期指标 分别记录3组患者镇静成功率、术中体动发生率和围术期不良事件发生率(低血压、心动过缓、低氧血症、注射痛、恶心、呕吐和头晕等)。评判标准:①不需要使用路线以外的镇静药就可以完成镇静操作,各组在任意15 min内药物追加次数<5次,则视为镇静成功;②若患者无创收缩压低于80 mmHg或降幅超过基础值的30%,则视为低血压,给予血管活性药物升压处理;心率(heart rate, HR)小于50次/min为心动过缓,给与阿托品处理;经皮动脉血氧饱和度(percutaneous arterial oxygen saturation, SpO_2)<90%视为低氧血症,以托下颌处理或应用改良鼻咽通气道给氧,若无改善,立即退出内镜行面罩加压给氧。

1.3.2 麻醉指标 比较3组患者诱导起效时间、唤醒时间和离室时间。①诱导起效时间:定义为从给药(甲苯磺酸瑞马唑仑或丙泊酚)到睫毛反射消失的时间,诱导起效后进镜;②唤醒时间:定义为末次推药到患者轻唤睁眼的时间;③离室时间:定义为从患者睁眼到满足离室标准的时间(离室标准:生命体征稳定在基础值 $\pm 20\%$ 之间10 min以上;不给氧后 SpO_2

维持在95%以上;无恶心或仅轻微恶心,无呕吐;神志清楚,无头晕,步态正常)。

1.4 统计学方法

采用SPSS 25.0软件进行统计分析。正态分布及近似正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行单因素方差分析,进一步两两比较,采用方差分析事后检验;计数资料以百分率(%)表示,行 χ^2 检验或Fisher确切概率法。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者麻醉镇静效果比较

3组患者均未出现镇静失败的情况,均未使用补救药物,镇静成功率为100.0%。术中体动发生率:R组为28.0%,B组为4.0%,RB组为8.0%。RB组术中体动发生率低于R组,差异有统计学意义($\chi^2 = 6.78$, $P = 0.009$),与B组比较,差异无统计学意义($P = 0.678$),R组术中体动发生率高于B组,差异有统计学意义($\chi^2 = 10.71$, $P = 0.001$)。

2.2 3组患者不良事件发生率比较

RB组低血压、心动过缓和低氧血症发生率(分别为4.0%、2.0%和10.0%)较B组的发生率(分别为20.0%、22.0%和34.0%)低,差异有统计学意义($P < 0.05$),与R组(分别为2.0%、4.0%和8.0%)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。RB组出现1例注射痛,发生率为2.0%,低于B组的22.0% ($P < 0.05$),与R组的0.0%比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。RB组恶心、呕吐和头晕发生率分别为2.0%、0.0%和6.0%,B组分别2.0%、0.0%和18.0%,R组分别为4.0%、2.0%和6.0%,3组患者比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

2.3 3组患者麻醉及苏醒时间比较

RB组诱导起效时间(45.60 ± 9.35) s,较R组(60.54 ± 13.00) s短($P < 0.05$),较B组(30.60 ± 6.52) s长($P < 0.05$)。RB组唤醒时间和离室时间为(7.48 ± 1.83)和(18.22 ± 1.46) min,R组为(7.92 ± 1.97)和(17.86 ± 1.65) min,B组为(8.14 ± 1.31)和(18.04 ± 1.56) min,3组患者比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

表 2 3组患者不良事件发生率比较 例(%)
Table 2 Comparison of adverse events among the three groups n (%)

组别	低血压	心动过缓	低氧血症	注射痛	恶心	呕吐	头晕
R组(n=50)	1(2.0) ¹⁾	2(4.0) ¹⁾	4(8.0) ¹⁾	0(0.0) ¹⁾	2(4.0)	1(2.0)	3(6.0)
B组(n=50)	10(20.0)	11(22.0)	17(34.0)	11(22.0)	1(2.0)	0(0.0)	9(18.0)
RB组(n=50)	2(4.0) ¹⁾	1(2.0) ¹⁾	5(10.0) ¹⁾	1(2.0) ¹⁾	1(2.0)	0(0.0)	3(6.0)
χ ² 值	—	—	14.61	—	—	—	5.33
P值	0.005 ²⁾	0.001 ²⁾	0.001	0.000 ²⁾	1.000 ²⁾	1.000 ²⁾	0.069

注：1) 与B组比较，差异有统计学意义 (P<0.05)；2) 采用Fisher确切概率法

表 3 3组患者麻醉和苏醒时间比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison of anesthesia and awakening among the three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	诱导起效时间/s	唤醒时间/min	离室时间/min
R组(n=50)	60.54±13.00	7.92±1.97	17.86±1.65
B组(n=50)	30.60±6.52	8.14±1.31	18.04±1.56
RB组(n=50)	45.60±9.35	7.48±1.83	18.22±1.46
F值	112.45	1.89	0.66
P值	0.000	0.154	0.516
P ₁ 值	0.000	0.884	1.000
P ₂ 值	0.000	0.578	0.753
P ₃ 值	0.000	0.118	1.000

注：P₁值为R组与B组比较的值；P₂值为R组与RB组比较的值；P₃值为B组与RB组比较的值

3 讨论

内镜的诊疗过程常伴随难以忍受的痛苦，随着生活水平及患者就医需求的提高，无痛内镜诊疗已广泛开展。丙泊酚常用于无痛胃镜，既有起效快、作用时间短和恢复迅速等优点，又有引起剂量相关的循环呼吸抑制及注射痛等缺点^[2]。甲苯磺酸瑞马唑仑是一种新型超短效苯二氮䓬类药物，起效和代谢迅速，对呼吸循环影响小，并且有特殊拮抗剂氟马西尼，与丙泊酚相比，在安全性及注射痛方面更具优势^[8]。无痛胃镜诊疗操作时，因体位限制不便托下颌，患者面部被占据，使得面罩给氧困难，且患者禁饮禁食，血容量不足，容易出现循环抑制。由此看，甲苯磺酸瑞马唑仑更适用于无痛胃镜的诊疗。但单独使用甲苯磺酸瑞马唑仑会使麻醉偏浅（体动频繁），影响操作，且甲苯磺酸瑞马唑仑起效慢于丙泊酚，这都限制了甲苯磺酸瑞马唑仑在快节奏无痛胃镜诊疗中的应用。

药物作用于相同受体的不同部位，其相互作用可

表现为协同。有研究^[9]表明，丙泊酚和依托咪酯之间存在协同作用，两者均作用于γ-氨基丁酸受体。同理，甲苯磺酸瑞马唑仑与γ-氨基丁酸A型受体上的BZ受点结合可产生中枢抑制效应^[10]，与丙泊酚复合使用，可能也会产生类似的协同效果。

本研究显示，3组患者镇静成功率均为100.0%，均未使用路线以外的镇静药物，且任意15 min内追加药物次数均小于5次。RB组术中体动少于R组，与B组无差异，说明甲苯磺酸瑞马唑仑复合小剂量丙泊酚可达到单纯使用丙泊酚的效果，也提示了甲苯磺酸瑞马唑仑无镇痛作用，体动频繁会影响内镜操作，仅使用甲苯磺酸瑞马唑仑镇静，势必需要更大剂量的镇痛药物或更大剂量的甲苯磺酸瑞马唑仑，进而加重呼吸循环抑制。丙泊酚明显影响呼吸循环，影响程度与剂量明显相关，RB组仅使用小剂量的丙泊酚，其呼吸循环相关抑制发生率明显低于B组，与R组无差异。本研究显示，RB组注射痛发生率低于B组，与R组无差异，考虑原因为：先静注甲苯磺酸瑞马唑仑起到

了一定的镇静效果, 或丙泊酚剂量过小。在术后恶心呕吐头晕方面, 3组患者无明显差异。R组诱导起效时间长于B组, 与CHEN等^[7]报道甲苯磺酸瑞马唑仑起效慢于丙泊酚相符, RB组的起效时间明显短于R组。丙泊酚及甲苯磺酸瑞马唑仑均为短效镇静药物, 3组患者的唤醒时间及离室时间无差异。

本研究中, RB组减少了甲苯磺酸瑞马唑仑及丙泊酚的用量, 也起到了一定的镇静效果, 其催眠效应也表现出一定的协同作用, 而RB组与R组在抑制呼吸循环方面无差异, 不良反应方面的协同效应不明显。两者联合使用产生的协同效果, 可能与两者都作用于 γ -氨基丁酸受体不同亚型有关。本研究样本量少, 甲苯磺酸瑞马唑仑复合丙泊酚的用量是否是最佳也未考证, 后期还需改进。

综上所述, 甲苯磺酸瑞马唑仑复合小剂量丙泊酚保留了甲苯磺酸瑞马唑仑对呼吸循环影响小及无明显注射痛的优势, 避免了术中体动的缺点, 起效恢复迅速, 其有效性与丙泊酚相当, 但对呼吸循环抑制明显减轻, 注射痛等不良反应发生率低, 安全性及有效性优于两者单独使用, 应用于无痛胃镜诊疗中有重要的临床价值。

参 考 文 献 :

- [1] Standards of Practice Committee of the American Society for Gastrointestinal Endoscopy, LICHTENSTEIN D R, JAGANNATH S, et al. Sedation and anesthesia in GI endoscopy[J]. *Gastrointest Endosc*, 2008, 68(5): 815-826.
- [2] BAREND S C R M, ABSALOM A R, STRUYS M M R F. Drug selection for ambulatory procedural sedation[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2018, 31(6): 673-678.
- [3] BORKETT K M, RIFF D S, SCHWARTZ H I, et al. A Phase IIa, randomized, double-blind study of remimazolam (CNS 7056) versus midazolam for sedation in upper gastrointestinal endoscopy[J]. *Anesth Analg*, 2015, 120(4): 771-780.
- [4] PAMBIANCO D J, BORKETT K M, RIFF D S, et al. A phase IIb study comparing the safety and efficacy of remimazolam and midazolam in patients undergoing colonoscopy[J]. *Gastrointest Endosc*, 2016, 83(5): 984-992.

- [5] ANTONIK L J, GOLDWATER D R, KILPATRICK G J, 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[J]. *Anesth Analg*, 2012, 115(2): 274-283.
- [6] WILTSHIRE H R, KILPATRICK G J, TILBROOK G S, et al. A placebo- and midazolam-controlled phase I single ascending-dose study evaluating the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of remimazolam (CNS 7056): Part II. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling and simulation[J]. *Anesth Analg*, 2012, 115(2): 284-296.
- [7] CHEN S H, WANG J, XU X H, et al. The efficacy and safety of remimazolam tosylate versus propofol in patients undergoing colonoscopy: a multicentered, randomized, positive-controlled, phase III clinical trial[J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(8): 4594-4603.
- [8] REX D K, BHANDARI R R, DESTA T 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[J]. *Gastrointest Endosc*, 2018, 88(3): 427-437.
- [9] 陈鸿, 潘宁玲, 崔旭蕾. 等辐射分析法研究全身麻醉诱导丙泊酚、依托咪酯催眠相互作用[J]. *临床麻醉学杂志*, 2005, 21(7): 445-447.
- [9] CHEN H, PAN N L, CUI X L. Isobolographic analysis of hypnotic interactions between propofol and etomidate[J]. *Journal of Clinical Anesthesiology*, 2005, 21(7): 445-447. Chinese
- [10] 刘颜. 瑞马唑仑衍生物的设计合成及其生物活性研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2016.
- [10] LIU Y. Design, synthesis and biological evaluation of remimazolam derivatives[D]. Chongqing: ChongQing Medical University, 2016. Chinese

(吴静 编辑)

本文引用格式:

郭顺, 刘香玉, 赵晓咏, 等. 甲苯磺酸瑞马唑仑复合小剂量丙泊酚应用于无痛胃镜诊疗中的临床观察[J]. *中国内镜杂志*, 2022, 28(7): 21-25.
GUO S, LIU X Y, ZHAO X Y, et al. Clinical observation of Remimazolam tosylate combined with low-dose Propofol in painless gastroscopy[J]. *China Journal of Endoscopy*, 2022, 28(7): 21-25. Chinese