

DOI: 10.12235/E20250125

文章编号: 1007-1989 (2026) 04-0001-11

论著

## 苯磺酸瑞马唑仑对行内镜逆行胰胆管造影术患者全身麻醉诱导期艾司氯胺酮半数有效量的影响\*

屠亚君, 伊利亚尔·买买提力, 谢妍

(上海市徐汇区中心医院 麻醉科, 上海 200231)

**摘要: 目的** 探究苯磺酸瑞马唑仑对行内镜逆行胰胆管造影术(ERCP)患者全身麻醉诱导期艾司氯胺酮半数有效量(ED50)的影响。**方法** 选取2024年3月—2025年1月于该院接受全身麻醉下ERCP的患者102例,通过分层随机分组,将患者分为R1组、R2组和R3组,各34例。比较3组患者麻醉诱导前( $T_0$ )、内镜置入时( $T_1$ )、十二指肠乳头切开时( $T_2$ )、手术结束时( $T_3$ )和术后10 min( $T_4$ )的应激反应、血清疼痛介质和血流动力学指标。比较3组患者麻醉相关指标、艾司氯胺酮ED50及其95%CI和不良反应发生情况,并绘制艾司氯胺酮序贯图。分析不同苯磺酸瑞马唑仑剂量与全身麻醉下ERCP中诱导期艾司氯胺酮ED50的关系。**结果**  $T_1$ 、 $T_2$ 、 $T_3$ 和 $T_4$ 时点,随着苯磺酸瑞马唑仑剂量的增加,3组患者的血管紧张素II(Ang II)、去甲肾上腺素(NE)、皮质醇(Cor)、前列腺素E2(PGE2)、P物质(SP)和神经肽Y(NPY)水平逐渐降低,但明显高于 $T_0$ 时点,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); $T_1$ 、 $T_2$ 和 $T_3$ 时点,随着苯磺酸瑞马唑仑剂量的增加,3组患者的平均动脉压(MAP)、心率(HR)、呼吸频率(RR)和经皮动脉血氧饱和度( $SpO_2$ )水平逐渐升高,但明显低于 $T_0$ 时点( $P < 0.05$ );随着苯磺酸瑞马唑仑剂量升高,3组患者的苏醒时间和离室时间逐渐缩短( $P < 0.05$ );R1组艾司氯胺酮ED50为0.539 mg/kg (95%CI: 0.295~0.704),R2组艾司氯胺酮ED50为0.509 mg/kg (95%CI: 0.267~0.695),R3组艾司氯胺酮ED50为0.443 mg/kg (95%CI: 0.236~0.529);与R1组相比,R2组和R3组使用艾司氯胺酮行ERCP的麻醉诱导ED50和95%药物有效剂量(ED95)明显降低,且R3组明显低于R2组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 复合苯磺酸瑞马唑仑0.300 mg/kg时,艾司氯胺酮用于全身麻醉下ERCP诱导的ED50为0.443 mg/kg。

**关键词:** 艾司氯胺酮;苯磺酸瑞马唑仑;麻醉;内镜逆行胰胆管造影术;半数有效量(ED50)

**中图分类号:** R614.2

## Effect of remimazolam besylate on the median effective dose of esketamine during the induction period of general anesthesia in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography\*

Tu Yajun, Yiliyaer Maimaitili, Xie Yan

(Department of Anesthesiology, Xuhui Central Hospital, Shanghai 200231, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effect of remimazolam besylate on esketamine median effective dose (ED50) during the induction period of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) under general anesthesia. **Methods** 102 patients who underwent ERCP under general anesthesia in our hospital from March 2024

收稿日期: 2025-03-07

\* 基金项目: 上海市徐汇区卫生健康委员会项目 (SHXHZDXK202324)

[通信作者] 谢妍, E-mail: 3326357@qq.com

to January 2025 were selected for the study. Through stratified random grouping, the patients were divided into R1 group, R2 group and R3 group, with 34 patients in each group. The stress responses, serum pain mediators, hemodynamic indicators before anesthesia induction ( $T_0$ ), during endoscopic insertion ( $T_1$ ), when the duodenal papilla is incised ( $T_2$ ), at the end of the surgery ( $T_3$ ), and 10 min after the operation ( $T_4$ ) in three groups were compared; The anesthesia-related indicators, the ED50 of esketamine and 95% confidence interval (95%CI), and the occurrence of adverse reactions were compared. And draw the sequential diagram of esketamine. The relationship between different doses of remimazolam besylate and the ED50 of esketamine during the induction period of general anesthesia for ERCP was analyzed. **Results** At time points  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_3$ , and  $T_4$ , as the dose of remimazolam besylate increased, the levels of angiotensin II (Ang II), norepinephrine (NE), cortisol (Cor), prostaglandin E2 (PGE2), substance P (SP), and neuropeptide Y (NPY) in the three groups of patients gradually decreased, but were significantly higher than those at the  $T_0$  time point, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). At time points  $T_1$ ,  $T_2$  and  $T_3$ , as the dose of remimazolam besylate increased, the mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), respiratory rate (RR) and percutaneous arterial oxygen saturation ( $SpO_2$ ) levels of the three groups of patients gradually rose, but were significantly lower than those at the  $T_0$  time point ( $P < 0.05$ ). As the dose of remimazolam besylate increased, the awakening time and the time to leave the room for the patients in all three groups gradually shortened ( $P < 0.05$ ). The ED50 of esketamine in group R1 was 0.539 mg/kg (95%CI: 0.295 ~ 0.704), in group R2 it was 0.509 mg/kg (95%CI: 0.267 ~ 0.695), and in group R3 it was 0.443 mg/kg (95%CI: 0.236 ~ 0.529). Compared with the R1 group, the anesthesia induction ED50 and 95% drug effective dose (ED95) for ERCP using esketamine in the R2 and R3 groups were significantly lower, and the R3 group was significantly lower than the R2 group. The differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** When using compound remimazolam besylate 0.300 mg/kg, the ED50 of esketamine for inducing ERCP under general anesthesia was 0.443 mg/kg.

**Keywords:** esketamine; remimazolam besylate; anesthesia; endoscopic retrograde cholangiopancreatography; median effective dose (ED50)

内镜逆行胰胆管造影术 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP) 具有创伤小、恢复期短和患者依从性高等优点, 是临床常用来诊断和治疗胰胆管疾病的方法<sup>[1-2]</sup>。但其操作具有侵入性, 可能会产生疼痛等不适感, 引发刺激反应, 严重时, 可诱发心脑血管系统不良反应, 导致手术被迫中止。有研究<sup>[3]</sup>显示, 联合应用两种麻醉药物相比于单药治疗, 能够明显地提高药物的疗效, 降低并发症的发生风险, 保障麻醉过程中的安全性。由于丙泊酚具有起效迅速、恢复意识快, 以及能有效地抑制咽喉反射等特点, 常与阿片类药物联合应用于麻醉中<sup>[4]</sup>。然而, 丙泊酚亦存在镇痛效果有限、治疗范围狭窄和容易对呼吸功能造成抑制等局限性。超短效苯二氮草类药物苯磺酸瑞马唑仑, 具有半衰期短、起效迅速、对血流动力学影响小和对呼吸抑制轻微等特点<sup>[5]</sup>。艾司氯胺酮为氯胺酮S-对映异构体, 具有起效迅速、恢复时间短、耐受性好和安全性高等特点<sup>[6]</sup>。目前, 临床上

关于苯磺酸瑞马唑仑复合艾司氯胺酮用于ERCP的有效剂量的报道较少。本研究旨在探究苯磺酸瑞马唑仑对行ERCP的患者全身麻醉诱导期艾司氯胺酮半数有效量 (median effective dose, ED50) 的影响, 以期为临床合理控制麻醉药物的用量提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2024年3月—2025年1月于本院接受全身麻醉下ERCP的患者102例, 通过分层随机分组, 将患者分为R1组 (0.100 mg/kg 苯磺酸瑞马唑仑+艾司氯胺酮)、R2组 (0.200 mg/kg 苯磺酸瑞马唑仑+艾司氯胺酮) 和R3组 (0.300 mg/kg 苯磺酸瑞马唑仑+艾司氯胺酮), 各34例。其中, 男57例, 女45例; 年龄18~65岁, 平均 (42.12 ± 5.68) 岁。3组患者性别、年龄、体重指数 (body mass index, BMI)、美国麻醉医师协会 (American Society of Anesthesiologists, ASA)

分级和临床诊断等一般资料比较,差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),具有可比性。见表1。

纳入标准:拟行ERCP者<sup>[7]</sup>;ASA分级为I级、II级或III级;BMI为18~30 kg/m<sup>2</sup>;临床资料完整;患者及家属对本研究方案知情,并签署知情同意书。排除标准:对本研究涉及的药品存在过敏反应;有严

重慢性疾病,如:高血压、糖尿病和冠心病;近期曾接受过阿片类或苯二氮草类药物;存在困难气道者;有重要脏器功能障碍,如:心脏、肝脏和肾脏;有免疫系统或血液系统疾病;有精神障碍,难以配合治疗者。本研究通过本院医学伦理委员会审查,伦理审查批号:1705240106。

表1 3组患者一般资料比较  
Table 1 Comparison of general data among the three groups

组别	性别 例(%)		年龄/岁	BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	ASA分级 例(%)		
	男	女			I级	II级	III级
R1组(n=34)	22(64.71)	12(35.29)	42.15±5.81	23.75±0.56	14(41.18)	9(26.47)	11(32.35)
R2组(n=34)	16(47.06)	18(52.94)	42.47±5.74	24.03±0.49	9(26.47)	14(41.18)	11(32.35)
R3组(n=34)	19(55.88)	15(44.12)	41.74±5.65	23.96±0.52	13(38.24)	12(35.29)	9(26.47)
F/Z/ $\chi^2$ 值	2.15 <sup>1)</sup>		0.14 <sup>2)</sup>	2.65 <sup>2)</sup>	2.51 <sup>3)</sup>		
P值	0.342		0.869	0.076	0.643		

组别	临床诊断 例(%)			
	胆总管结石	胆道狭窄	胆囊瘤	其他
R1组(n=34)	18(52.94)	6(17.65)	4(11.76)	6(17.65)
R2组(n=34)	15(44.12)	8(23.53)	7(20.59)	4(11.76)
R3组(n=34)	16(47.06)	9(26.47)	5(14.71)	4(11.76)
F/Z/ $\chi^2$ 值	2.34 <sup>1)</sup>			
P值	0.886			

注:1)为 $\chi^2$ 值;2)为F值;3)为Z值。

## 1.2 方法

由同一组高年资医师完成镇静和内镜检查。除镇静的麻醉医师知晓分组和药物种类外,其他参与人员(患者、内镜医师、护士、收集数据和复核数据的独立研究人员)均不知晓分组和药物种类。

**1.2.1 术前准备** 术前均未接受任何药物干预措施,术前8 h禁食,4 h禁饮。患者进入手术室后,建立上肢静脉通路,并予以气管插管,吸氧流速为2 L/min。连续监测并记录患者心率(heart rate, HR)、呼吸频率(respiratory rate, RR)、经皮动脉血氧饱和度(percutaneous arterial oxygen saturation, SpO<sub>2</sub>)和平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)。

**1.2.2 麻醉方法** R1组静脉注射苯磺酸瑞马唑仑(生产厂家:宜昌人福药业有限责任公司,批准文号:

国药准字H20200006,规格:25 mg) 0.100 mg/kg, R2组静脉注射苯磺酸瑞马唑仑0.200 mg/kg, R3组静脉注射苯磺酸瑞马唑仑0.300 mg/kg。所有注射操作均在60 s内完成,随后以1 mg/(kg·h)的速率泵注苯磺酸瑞马唑仑。依据序贯法原理,向各组静脉注射艾司氯胺酮(生产厂家:江苏恒瑞医药股份有限公司,批准文号:国药准字H20193336,规格:2 mL:50 mg),30 s内完成注射。于改良警觉/镇静评分(modified observer's assessment of alertness/sedation scale, MOAA/S)为0分时置入内镜,以0.300 mg/kg为艾司氯胺酮的起始剂量。术中体动反应阳性,即患者出现不自主肢体运动时,下1例患者的艾司氯胺酮剂量将上调一个梯度;若未观察到此类活动,则判定为阴性,剂量减少一个梯度,各相邻梯度间的比例为

1.0 : 1.1。阳性与阴性反应交替出现累计达8次时, 终止研究。

**1.2.3 术中处理** 术中患者体动反应为阳性时, 静脉注射0.500 mg/kg丙泊酚。SpO<sub>2</sub>≤90%时, 增加氧气供应, 同时托下颌开放气道。收缩压(systolic blood pressure, SBP) < 90 mmHg或相较于基础值下降>20%时, 静脉注射5 mg麻黄碱。HR < 50次/min时, 静脉注射0.3 mg阿托品。术后若出现恶心和呕吐等不良反应, 静脉注射10 mg阿扎司琼。

### 1.3 观察指标

**1.3.1 应激反应指标和疼痛介质** 于麻醉诱导前(T<sub>0</sub>)、内镜置入时(T<sub>1</sub>)、十二指肠乳头切开时(T<sub>2</sub>)、手术结束时(T<sub>3</sub>)和术后10 min(T<sub>4</sub>), 采集患者空腹肘静脉血5 mL, 加入乙二胺四乙酸抗凝, 以3 000 r/min的转速离心10 min, 取上清液, 再采用酶联免疫吸附试验(试剂盒由上海酶联生物技术有限公司提供), 检测血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ, Ang Ⅱ)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、皮质醇(cortisol, Cor)、前列腺素E<sub>2</sub>(prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>)、P物质(substance P, SP)和神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)水平。

**1.3.2 血流动力学指标** 收集T<sub>0</sub>、T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>、T<sub>3</sub>和T<sub>4</sub>时点患者的HR、MAP、SpO<sub>2</sub>和RR。

**1.3.3 麻醉相关指标** 包括: 起效时间、手术时间、苏醒时间和离室时间。

**1.3.4 ED<sub>50</sub>及其95%CI** 计算艾司氯胺酮的ED<sub>50</sub>及其95%CI, 并绘制序贯图。

**1.3.5 不良反应** 包括: 呼吸抑制、SpO<sub>2</sub>下降、低血压和心动过缓。

### 1.4 样本量计算

通过PASS 14.0软件进行样本量计算, 根据课题组预实验结果及临床经验认为: 艾司氯胺酮ED<sub>50</sub>为0.500 mg/kg时, 能够维持有效的麻醉诱导效果, 假设可使艾司氯胺酮ED<sub>50</sub>下降10%, 设定检验效能为90% (β = 0.1), 检验水准α = 0.05。经计算得出各组最低样本需求量为29例, 考虑15%的病例脱落可能性, 最终确定每组纳入34例受试者。

### 1.5 统计学方法

使用SPSS 23.0统计学软件分析数据。符合正态分布的计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 多组

间比较使用方差分析, 进一步两两比较采用SNK-*q*检验, 组内比较, 采用配对*t*检验; 计数资料以例(%)表示, 组间比较采用χ<sup>2</sup>检验或Fisher确切概率法, 有序资料采用Kruskal-Wallis *H*秩和检验; 采用Probit法测定艾司氯胺酮的ED<sub>50</sub>; 采用Logistic回归模型, 分析苯磺酸瑞马唑仑剂量与全身麻醉下ERCP中诱导期艾司氯胺酮ED<sub>50</sub>的关系。检验水准α = 0.05。

## 2 结果

### 2.1 3组患者不同时点的应激反应指标比较

T<sub>0</sub>时点, 3组患者Ang Ⅱ、NE和Cor比较, 差异均无统计学意义(*P* > 0.05); T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>、T<sub>3</sub>和T<sub>4</sub>时点, 随着苯磺酸瑞马唑仑剂量的增加, 3组患者的Ang Ⅱ、NE和Cor水平逐渐降低, 但明显高于T<sub>0</sub>时点, 差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。见表2和图1。

### 2.2 3组患者血清疼痛介质比较

T<sub>0</sub>时点, 3组患者PGE<sub>2</sub>、SP和NPY比较, 差异均无统计学意义(*P* > 0.05); T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>、T<sub>3</sub>和T<sub>4</sub>时点, 随着苯磺酸瑞马唑仑剂量的增加, 3组患者的PGE<sub>2</sub>、SP和NPY水平逐渐降低, 但明显高于T<sub>0</sub>时点, 差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。见表3和图2。

### 2.3 3组患者不同时点的血流动力学指标比较

T<sub>0</sub>和T<sub>4</sub>时点, 3组患者MAP、HR、RR和SpO<sub>2</sub>水平比较, 差异均无统计学意义(*P* > 0.05); T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>和T<sub>3</sub>时点, 随着苯磺酸瑞马唑仑剂量的增加, 3组患者HR、MAP、SpO<sub>2</sub>和RR水平逐渐升高, 但明显低于T<sub>0</sub>时点, 差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。见表4和图3。

### 2.4 3组患者麻醉相关指标比较

3组患者手术时间和起效时间比较, 差异均无统计学意义(*P* > 0.05); 随着苯磺酸瑞马唑仑剂量的增加, 3组患者离室时间和苏醒时间逐渐缩短, 差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。见表5。

### 2.5 3组患者艾司氯胺酮ED<sub>50</sub>及其95%CI比较

采用Probit法测定, 结果显示, R1组艾司氯胺酮ED<sub>50</sub>为0.539 mg/kg (95%CI: 0.295 ~ 0.704), R2组

表2 3组患者不同时点的应激反应指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 2 Comparison of stress responses index at different time points among the three groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>
Ang II/(ng/L)					
R1组(n=34)	32.16±6.82	48.69±7.15 <sup>1)</sup>	43.57±6.33 <sup>1)</sup>	42.83±6.64 <sup>1)</sup>	41.25±6.63 <sup>1)</sup>
R2组(n=34)	31.79±6.76	43.45±6.93 <sup>1)2)</sup>	39.42±6.86 <sup>1)2)</sup>	38.42±6.58 <sup>1)2)</sup>	37.82±6.11 <sup>1)2)</sup>
R3组(n=34)	30.33±6.73	39.64±6.75 <sup>1)2)3)</sup>	35.72±6.31 <sup>1)2)3)</sup>	34.15±6.47 <sup>1)2)3)</sup>	33.79±6.43 <sup>1)2)3)</sup>
F值	0.70	14.55	12.39	14.87	11.60
P值	0.502	0.000	0.000	0.000	0.000
NE/(ng/L)					
R1组(n=34)	278.65±18.43	356.79±27.63 <sup>1)</sup>	361.44±27.85 <sup>1)</sup>	343.26±26.31 <sup>1)</sup>	332.49±24.37 <sup>1)</sup>
R2组(n=34)	275.14±17.82	337.24±26.87 <sup>1)2)</sup>	341.19±26.74 <sup>1)2)</sup>	312.64±25.49 <sup>1)2)</sup>	301.86±22.75 <sup>1)2)</sup>
R3组(n=34)	272.33±17.49	316.82±26.37 <sup>1)2)3)</sup>	320.16±24.57 <sup>1)2)3)</sup>	295.73±23.11 <sup>1)2)3)</sup>	290.32±21.84 <sup>1)2)3)</sup>
F值	1.06	18.68	20.75	31.56	30.50
P值	0.350	0.000	0.000	0.000	0.000
Cor/(nmol/L)					
R1组(n=34)	219.75±18.82	281.64±23.27 <sup>1)</sup>	282.15±22.46 <sup>1)</sup>	270.39±22.18 <sup>1)</sup>	261.67±21.16 <sup>1)</sup>
R2组(n=34)	218.49±18.79	267.69±22.08 <sup>1)2)</sup>	259.32±21.77 <sup>1)2)</sup>	253.26±21.33 <sup>1)2)</sup>	249.31±20.06 <sup>1)2)</sup>
R3组(n=34)	216.33±18.76	240.82±21.63 <sup>1)2)3)</sup>	246.72±20.96 <sup>1)2)3)</sup>	237.64±20.18 <sup>1)2)3)</sup>	225.82±19.77 <sup>1)2)3)</sup>
F值	0.29	29.33	23.21	20.21	27.26
P值	0.750	0.000	0.000	0.000	0.000

注: 1) 与T<sub>0</sub>时点比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 2) 与R1组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 3) 与R2组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

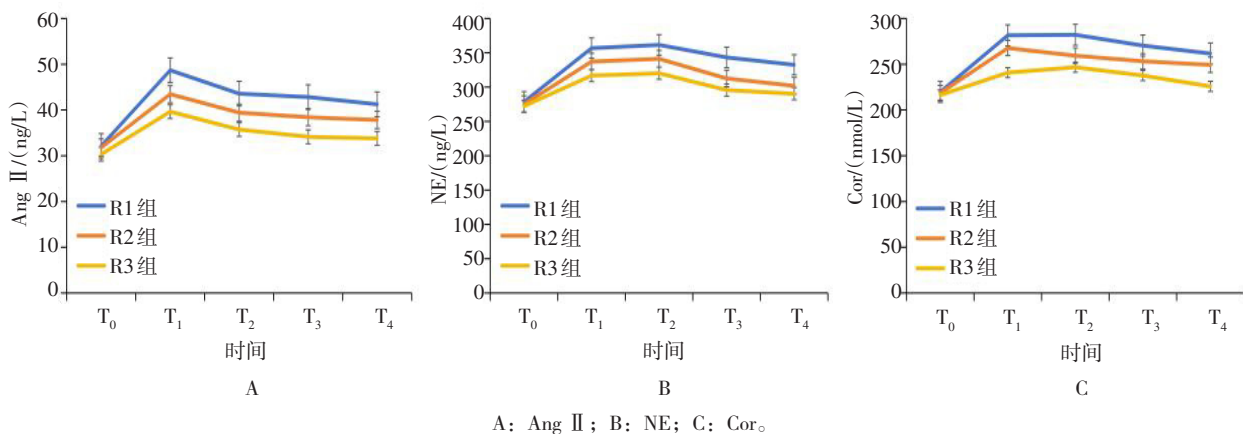


图1 3组患者不同时点应激反应指标比较的折线图

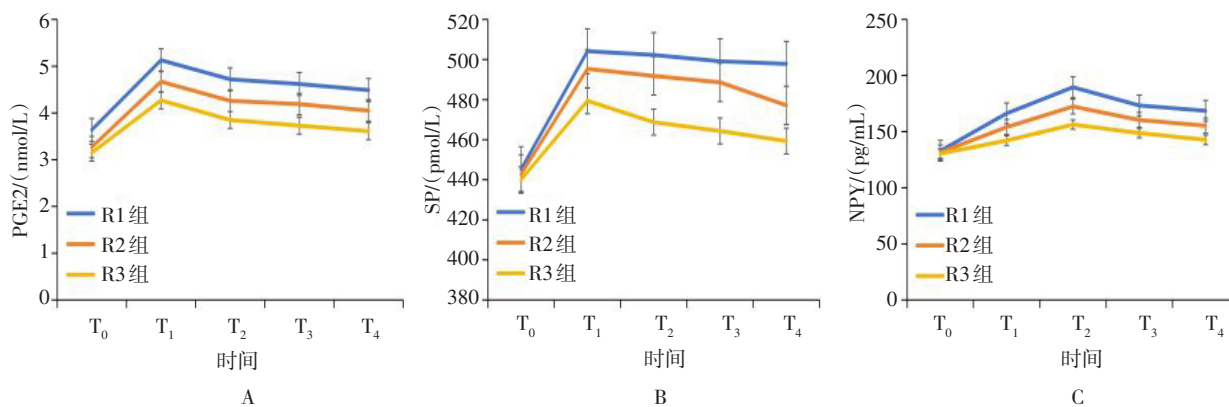
Fig.1 Line graphs of comparison of stress response indicators at different time points among the three groups

表 3 3组患者不同时点血清疼痛介质比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of serum pain mediators at different time points among the three groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>
PGE2/(nmol/L)					
R1组(n=34)	3.54±0.88	5.13±0.77 <sup>1)</sup>	4.72±0.74 <sup>1)</sup>	4.62±0.75 <sup>1)</sup>	4.49±0.86 <sup>1)</sup>
R2组(n=34)	3.27±0.83	4.67±0.74 <sup>1)2)</sup>	4.26±0.83 <sup>1)2)</sup>	4.19±0.76 <sup>1)2)</sup>	4.05±0.75 <sup>1)2)</sup>
R3组(n=34)	3.15±0.76	4.27±0.75 <sup>1)2)3)</sup>	3.85±0.61 <sup>1)2)3)</sup>	3.73±0.71 <sup>1)2)3)</sup>	3.61±0.72 <sup>1)2)3)</sup>
F值	1.99	11.09	12.01	12.29	10.85
P值	0.142	0.000	0.000	0.000	0.000
SP/(pmol/L)					
R1组(n=34)	445.32±35.17	504.17±36.43 <sup>1)</sup>	502.29±36.27 <sup>1)</sup>	499.15±35.82 <sup>1)</sup>	497.86±35.21 <sup>1)</sup>
R2组(n=34)	442.91±35.03	495.36±36.27 <sup>1)2)</sup>	491.82±36.03 <sup>1)2)</sup>	488.63±35.49 <sup>1)2)</sup>	477.14±35.17 <sup>1)2)</sup>
R3组(n=34)	440.15±34.69	479.41±36.08 <sup>1)2)3)</sup>	468.75±35.82 <sup>1)2)3)</sup>	464.32±35.11 <sup>1)2)3)</sup>	459.33±35.06 <sup>1)2)3)</sup>
F值	0.19	4.07	7.71	8.62	10.24
P值	0.830	0.020	0.001	0.000	0.000
NPY/(pg/mL)					
R1组(n=34)	132.96±22.15	166.32±24.11 <sup>1)</sup>	189.64±25.07 <sup>1)</sup>	173.37±23.67 <sup>1)</sup>	168.63±22.41 <sup>1)</sup>
R2组(n=34)	131.52±22.74	154.08±23.64 <sup>1)2)</sup>	172.43±25.09 <sup>1)2)</sup>	160.44±23.17 <sup>1)2)</sup>	155.33±21.84 <sup>1)2)</sup>
R3组(n=34)	130.47±21.03	142.15±23.31 <sup>1)2)3)</sup>	156.33±24.17 <sup>1)2)3)</sup>	148.79±23.26 <sup>1)2)3)</sup>	142.75±21.26 <sup>1)2)3)</sup>
F值	0.11	8.85	15.36	9.41	11.94
P值	0.896	0.000	0.000	0.000	0.000

注：1) 与T<sub>0</sub>时点比较，差异有统计学意义 (P<0.05)；2) 与R1组比较，差异有统计学意义 (P<0.05)；3) 与R2组比较，差异有统计学意义 (P<0.05)。



A: PGE2; B: SP; C: NPY。

图 2 3组患者不同时点血清疼痛介质比较的折线图

Fig 2. Line graph of comparison of serum pain mediators at different time points among the three groups

表4 3组患者不同时点的血流动力学指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of hemodynamic indicators at different time points among the three groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>
HR/(次/min)					
R1组(n=34)	81.42±6.82	70.26±7.94 <sup>1)</sup>	70.89±7.91 <sup>1)</sup>	72.26±7.01 <sup>1)</sup>	83.26±8.63
R2组(n=34)	84.26±8.75	74.15±7.75 <sup>1)2)</sup>	75.44±7.61 <sup>1)2)</sup>	76.82±7.85 <sup>1)2)</sup>	84.53±8.41
R3组(n=34)	84.95±8.62	78.26±7.72 <sup>1)2)3)</sup>	79.72±7.64 <sup>1)2)3)</sup>	80.69±7.91 <sup>1)2)3)</sup>	85.32±8.46
F值	1.81	8.94	11.12	10.48	0.51
P值	0.169	0.000	0.000	0.000	0.603
MAP/(mmHg)					
R1组(n=34)	94.53±8.15	76.32±7.75 <sup>1)</sup>	77.64±8.72 <sup>1)</sup>	78.85±8.82 <sup>1)</sup>	90.36±8.03
R2组(n=34)	94.69±8.27	82.63±7.15 <sup>1)2)</sup>	83.59±8.62 <sup>1)2)</sup>	84.01±9.95 <sup>1)2)</sup>	91.17±9.32
R3组(n=34)	96.82±9.49	86.71±8.79 <sup>1)2)3)</sup>	87.77±8.36 <sup>1)2)3)</sup>	89.09±10.82 <sup>1)2)3)</sup>	93.63±9.14
F值	0.74	14.83	12.00	9.10	1.26
P值	0.479	0.000	0.000	0.000	0.288
SpO <sub>2</sub> /%					
R1组(n=34)	98.57±1.15	95.43±1.04 <sup>1)</sup>	95.92±1.27 <sup>1)</sup>	96.19±1.46 <sup>1)</sup>	98.18±1.16
R2组(n=34)	98.66±1.26	96.41±1.19 <sup>1)2)</sup>	96.82±1.28 <sup>1)2)</sup>	97.28±1.29 <sup>1)2)</sup>	98.26±1.25
R3组(n=34)	98.71±1.23	97.39±1.22 <sup>1)2)3)</sup>	97.73±1.23 <sup>1)2)3)</sup>	97.94±1.27 <sup>1)2)3)</sup>	98.32±1.27
F值	0.12	24.58	17.54	14.73	0.11
P值	0.891	0.000	0.000	0.000	0.895
RR/(次/min)					
R1组(n=34)	17.46±2.33	13.59±2.31 <sup>1)</sup>	13.86±2.34 <sup>1)</sup>	14.33±2.37 <sup>1)</sup>	17.29±2.26
R2组(n=34)	17.58±2.43	15.19±2.48 <sup>1)2)</sup>	15.53±2.36 <sup>1)2)</sup>	15.82±2.43 <sup>1)2)</sup>	17.32±2.47
R3组(n=34)	18.49±2.47	16.82±2.46 <sup>1)2)3)</sup>	16.96±2.48 <sup>1)2)3)</sup>	17.17±2.49 <sup>1)2)3)</sup>	18.41±2.45
F值	1.86	15.17	14.28	11.62	2.41
P值	0.162	0.000	0.000	0.000	0.095

注: 1) 与T<sub>0</sub>时点比较, 差异有统计学意义 (P<0.05); 2) 与R1组比较, 差异有统计学意义 (P<0.05); 3) 与R2组比较, 差异有统计学意义 (P<0.05)。

艾司氯胺酮 ED50 为 0.509 mg/kg (95%CI: 0.267 ~ 0.695), R3 组艾司氯胺酮 ED50 为 0.443 mg/kg (95%CI: 0.236 ~ 0.529)。见表6。

### 2.6 3组患者艾司氯胺酮序贯图

3组患者艾司氯胺酮序贯图见图4。

### 2.7 不同苯磺酸瑞马唑仑剂量与全身麻醉下 ERCP 中诱导期艾司氯胺酮 ED50 的关系

拟合曲线的回归方程为 Y = 823.6 × X - 192.7, 决定系数 R<sup>2</sup> 为 0.983, 与 R1 组相比, R2 组和 R3 组使用

艾司氯胺酮行 ERCP 的麻醉诱导 ED50 和 95% 药物有效剂量 (95% effective dose, ED95) 明显降低, 且 R3 组明显低于 R2 组, 差异均有统计学意义 (P<0.05)。3 组患者使用艾司氯胺酮行 ERCP 的麻醉诱导的剂量-效应曲线图见图5。

### 2.8 3组患者不良反应发生情况比较

3 组患者心动过缓、呼吸抑制、SpO<sub>2</sub> 下降和低压发生率比较, 差异均无统计学意义 (P>0.05)。见表7。

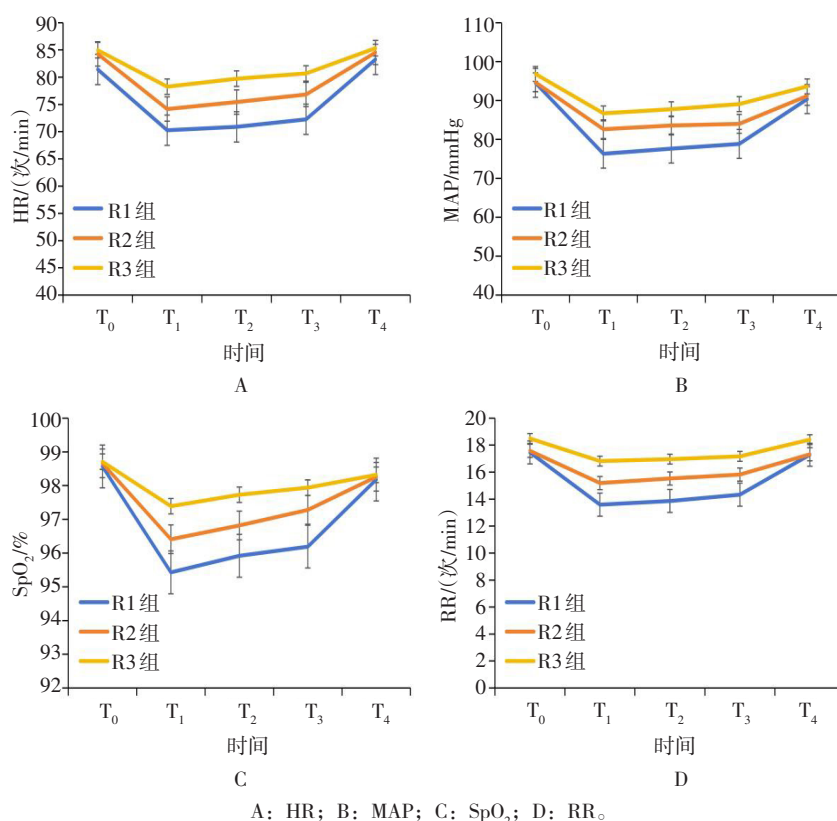


图3 3组患者不同时点血流动力学指标比较的折线图

Fig.3 Line graphs of comparison of hemodynamic indicators at different time points among the three groups

表 5 3组患者麻醉相关指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Comparison of anesthesia-related indicators among the three groups ( $\bar{x} \pm s$ )

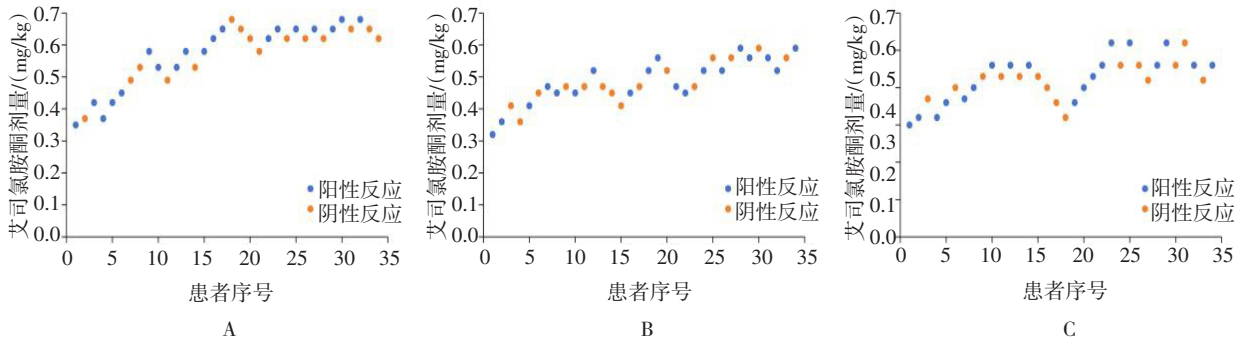
组别	起效时间/min	手术时间/min	苏醒时间/min	离室时间/min
R1组(n = 34)	1.85±0.56	45.62±1.92	6.68±2.08	30.62±6.44
R2组(n = 34)	1.65±0.54	45.32±1.84	4.62±1.58 <sup>1)</sup>	25.79±5.97 <sup>1)</sup>
R3组(n = 34)	1.59±0.61	45.18±1.87	3.50±1.26 <sup>1)2)</sup>	21.56±5.65 <sup>1)2)</sup>
F值	2.02	0.49	31.44	19.23
P值	0.139	0.616	0.000	0.000

注: 1) 与R1组比较, 差异有统计学意义 (P<0.05); 2) 与R2组比较, 差异有统计学意义 (P<0.05)。

表 6 3组患者艾司氯胺酮ED50及其95%CI比较

Table 6 Comparison of ED50 and 95%CI of esketamine among the three groups

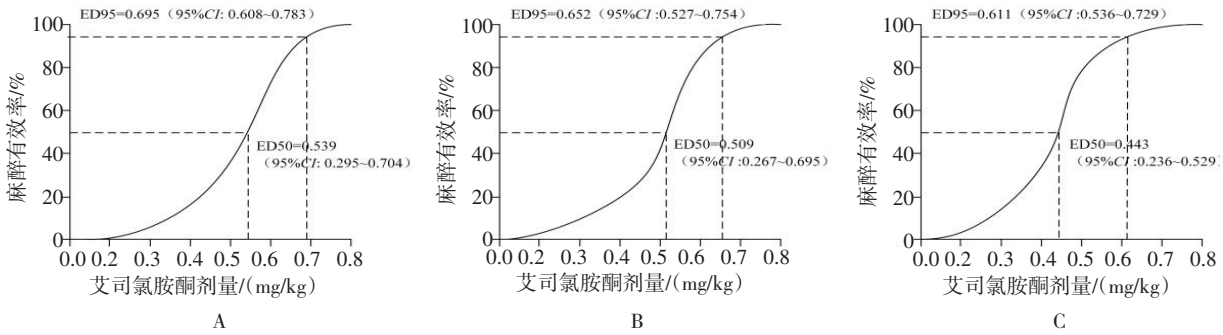
组别	ED50/(mg/kg)	95%CI
R1组	0.539	0.295~0.704
R2组	0.509	0.267~0.695
R3组	0.443	0.236~0.529



A: R1组; B: R2组; C: R3组。

图4 3组患者艾司氯胺酮序贯图

Fig.4 Sequential chart of esketamine administration among the three groups



A: R1组; B: R2组; C: R3组。

图5 3组患者使用艾司氯胺酮行ERCP麻醉诱导的剂量-效应曲线图

Fig.5 Dose-effect curve of anesthesia induction using esketamine for ERCP among the three groups

表7 3组患者不良反应发生率比较 例(%)

Table 7 Comparison of the incidence of adverse reactions among the three groups n (%)

组别	心动过缓	低血压	SpO <sub>2</sub> 下降	呼吸抑制
R1组(n=34)	6(17.65)	5(14.71)	6(17.65)	3(8.82)
R2组(n=34)	3(8.82)	2(5.88)	5(14.71)	1(2.94)
R3组(n=34)	2(5.88)	1(2.94)	3(8.82)	0(0.00)
χ <sup>2</sup> 值	2.65	3.53	1.16	
P值	0.266	0.171	0.560	0.320 <sup>†</sup>

注: †为 Fisher 概率法。

### 3 讨论

#### 3.1 ERCP 麻醉诱导期的药物选择

ERCP是诊断胆管疾病的常用方法,也是诊断胆总管结石的金标准<sup>[8]</sup>。由于ERCP具有操作流程简便和检查细致等特点,已被广泛应用于临床。然而,其手术操作时间较长,容易对胃肠道造成损伤,同时也可能对呼吸系统造成抑制,给患者带来明显不适<sup>[9]</sup>。因此,为确保ERCP操作的平稳进行,检查过程中需

为患者使用安全和有效的麻醉药物,以缓解其痛苦。苯二氮卓类镇静催眠药苯磺酸瑞马唑仑,其在体内的代谢过程无需经过肝脏或肾脏,而是经由血浆酯酶催化水解为不具有药理活性的唑仑丙酸,具有起效迅速和镇静后恢复时间短等特点,是临床中常用的镇静催眠药。苯磺酸瑞马唑仑能够通过结合γ-氨基丁酸受体,抑制神经元活动,降低神经兴奋性,抑制机体活动,从而达到镇静效果<sup>[10-11]</sup>。相比于丙泊酚和咪达唑仑等传统静脉麻醉药物,苯磺酸瑞马唑仑具有起效迅

速、苏醒时间短、对呼吸和循环系统抑制轻微等特点。由于苯磺酸瑞马唑仑不具有镇痛效能，需与其他麻醉镇痛药物联合应用，以达到更高效的麻醉效果。艾司氯胺酮为苯环己哌啶衍生物，与N-甲基-D-天冬氨酸受体和阿片受体的亲和力明显高于氯胺酮，且麻醉镇痛效能更强，仅需半量即可达到等效作用<sup>[12-13]</sup>。与丙泊酚相比，艾司氯胺酮起效迅速，作用时间短，对呼吸和循环的抑制作用轻微，不会引发循环系统明显兴奋。然而，单独使用艾司氯胺酮进行麻醉时，患者可能出现交感神经系统兴奋症状，并伴有恶心、呕吐和体动等不良反应。本研究旨在探究苯磺酸瑞马唑仑对行ERCP患者全身麻醉诱导期艾司氯胺酮ED50的影响，以期为临床用药提供参考依据。

### 3.2 苯磺酸瑞马唑仑用于ERCP对应激指标和疼痛介质的作用

尽管ERCP具有恢复快和切口小等优势，但仍可能对组织产生不同程度的损伤，导致部分患者出现明显的手术疼痛，引发强烈的应激反应。因此，为保障手术操作的安全性和有效性，选取恰当、安全且高效的麻醉策略显得尤为重要。在临床实践中，Ang II、NE和Cor是评估应激程度的重要指标。本研究结果指出，在T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>、T<sub>3</sub>和T<sub>4</sub>时点，随着苯磺酸瑞马唑仑剂量的增加，3组患者Ang II、NE和Cor水平均逐渐降低，但明显高于T<sub>0</sub>时点。这说明：苯磺酸瑞马唑仑剂量的增加，能够明显减轻患者的应激反应，提高镇静效果，与先前的研究结论<sup>[14]</sup>相吻合。PGE<sub>2</sub>、SP和NPY作为临床常见的疼痛介质，具有降低痛觉阈值并加速疼痛信号传递的作用。本研究结果显示，在T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>、T<sub>3</sub>和T<sub>4</sub>时点，随着苯磺酸瑞马唑仑剂量的增加，3组患者PGE<sub>2</sub>、SP和NPY水平逐渐降低，但明显高于T<sub>0</sub>时点。由此可见，外科手术创伤能刺激疼痛介质的释放，而苯磺酸瑞马唑仑剂量的增加，则能有效地抑制这种释放过程，进而增强镇痛效果<sup>[15]</sup>。

### 3.3 苯磺酸瑞马唑仑与艾司氯胺酮联合应用于ERCP对艾司氯胺酮ED50的影响

本研究结果显示，在T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>和T<sub>3</sub>时点，随着苯磺酸瑞马唑仑剂量的增加，3组患者的HR、MAP、SpO<sub>2</sub>和RR水平均逐渐升高，但明显低于T<sub>0</sub>时点。在本研究中，随着苯磺酸瑞马唑仑剂量的增加，ERCP手术过程中，患者的血流动力学指标虽逐渐升高，但仍低于麻醉前基线水平，且保持相对稳定，这一现象

可归因于：麻醉深度调控下，自主神经系统对手术刺激的适度反馈调节，苯磺酸瑞马唑仑与艾司氯胺酮复杂药物协同作用的非线性影响，以及个体差异和麻醉管理因素的综合作用。本研究结果显示，随着苯磺酸瑞马唑仑剂量的增加，3组患者的苏醒时间和离室时间逐渐缩短。这一现象主要归因于：苯磺酸瑞马唑仑快速水解减少体内蓄积，艾司氯胺酮用量随剂量调整而降低，以及两者联合应用对麻醉深度的精准调控，从而在保证麻醉效果的同时，优化了恢复效率。有研究<sup>[16]</sup>指出，与丙泊酚联合右美托咪定相比，苯磺酸瑞马唑仑与艾司氯胺酮联合使用的麻醉效果明显更优，不良反应发生风险更低，与本研究结果一致。分析原因为：苯磺酸瑞马唑仑的起效时间短，恢复迅速，且对呼吸和循环系统的抑制作用轻微；而艾司氯胺酮能够有效地维持患者血流动力学稳定<sup>[17-18]</sup>，两种药物联合使用，能够明显增强镇静和镇痛效能，减轻不良反应。Probit法，亦称上下调整法，旨在测定实验药物的ED50，尤其适用于快速起效的药物评估。该方法通过聚焦于引发约50%最有效反应率的剂量范围，有效地规避了低效反应率的出现，并减少了所需的样本数量，具备样本经济性的优势<sup>[19]</sup>。本研究结果显示，R1组艾司氯胺酮ED50为0.539 mg/kg，R2组艾司氯胺酮ED50为0.509 mg/kg，R3组艾司氯胺酮ED50为0.443 mg/kg。苯磺酸瑞马唑仑给药剂量是影响全身麻醉下ERCP患者诱导期艾司氯胺酮ED50的保护因素。这说明：0.300 mg/kg的苯磺酸瑞马唑仑剂量能有效地减少艾司氯胺酮的用量，与既往研究结果<sup>[20]</sup>相似。

### 3.4 本研究的局限性

本研究纳入的样本量较少，可能影响结论的可靠性，下一步需增加样本量，并采用多中心协作模式，以提高数据的有效性。此外，本研究未对ASA分级>Ⅲ级、肥胖和老年等基础情况较差的患者进行研究，未来需纳入以上患者进行深入研究。且本研究未对患者疼痛阈值进行量化评估，无法分析其对麻醉药物需求量的具体影响。未来可采用疼痛阈值测试工具来量化患者的疼痛阈值，并将其作为重要的协变量，纳入分析模型。

综上所述，复合苯磺酸瑞马唑仑0.300 mg/kg时，艾司氯胺酮用于全身麻醉下ERCP诱导期的ED50为0.443 mg/kg，麻醉过程中，患者各项生理指标均维持在正常范围内，药物相关不良事件发生率较低。

参 考 文 献 :

[1] 吴阳,陈超伍,徐雯丽,等. 内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎的研究进展[J]. 现代消化及介入诊疗, 2023, 28(11): 1444-1448.

[1] WU Y, CHEN C W, XU W L, et al. Research progress on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis[J]. *Modern Interventional Diagnosis and Treatment in Gastroenterology*, 2023, 28(11): 1444-1448. Chinese

[2] GOPAKUMAR H, SINGH R R, REVANUR V, et al. Endoscopic ultrasound-guided vs endoscopic retrograde cholangiopancreatography-guided biliary drainage as primary approach to malignant distal biliary obstruction: a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Am J Gastroenterol*, 2024, 119(8): 1607-1615.

[3] COATES S, LAZARUS P. Hydrocodone, oxycodone, and morphine metabolism and drug-drug interactions[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2023, 387(2): 150-169.

[4] KOTANI Y, PRUNA A, TURI S, et al. Propofol and survival: an updated Meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Crit Care*, 2023, 27(1): 139.

[5] TANG Y, GAO X H, XU J Q, et al. Remimazolam besylate versus propofol for deep sedation in critically ill patients: a randomized pilot study[J]. *Crit Care*, 2023, 27(1): 474.

[6] XU L L, WANG C, DENG C M, et al. Efficacy and safety of esketamine for supplemental analgesia during elective cesarean delivery: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(4): e239321.

[7] AZIMARAGHI O, BILAL M, AMORNYOTIN S, et al. Consensus guidelines for the perioperative management of patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography[J]. *Br J Anaesth*, 2023, 130(6): 763-772.

[8] MANSON D, SOLIMAN F, MOHAMED U, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography as a single-modality 'gold-standard' treatment for common bile duct stones in the elderly[J]. *Postgrad Med J*, 2023, 99(1178): 1253-1257.

[9] RIVAS A, PHERWANI S, MOHAMED R, et al. ERCP-related adverse events: incidence, mechanisms, risk factors, prevention, and management[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 17(11): 1101-1116.

[10] 任青竹,杨寿娟,阮定红,等. 苯磺酸瑞马唑仑复合阿芬太尼在老年患者无痛胃肠镜检查中的应用效果研究[J]. 河北医科大学学报, 2023, 44(3): 338-341.

[10] REN Q Z, YANG S J, RUAN D H, et al. Application effect of remazolam besylate combined with alfentanil in painless gastrointestinal endoscopy in elderly patients[J]. *Journal of Hebei Medical University*, 2023, 44(3): 338-341. Chinese

[11] ZHANG L, YU L, XU L, et al. Effectiveness of remimazolam besylate combined with alfentanil for fiberoptic bronchoscopy with preserved spontaneous breathing: a prospective, randomized, controlled clinical trial[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2023, 27(13): 6071-6080.

[12] ZHANG Y, CUI F, MA J H, et al. Mini-dose esketamine-dexmedetomidine combination to supplement analgesia for

patients after scoliosis correction surgery: a double-blind randomised trial[J]. *Br J Anaesth*, 2023, 131(2): 385-396.

[13] YAN H, CHEN W N, CHEN Y W, et al. Opioid-free versus opioid-based anesthesia on postoperative pain after thoracoscopic surgery: the use of intravenous and epidural esketamine[J]. *Anesth Analg*, 2023, 137(2): 399-408.

[14] LIU J, TIAN J M, LIU G Z, et al. Application of remimazolam transversus abdominis plane block in gastrointestinal tumor surgery[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2023, 15(12): 2101-2110.

[15] SUN B, SUN X L. The effects of remimazolam in combination with estazolam on postoperative hemodynamics and pain intensity in patients undergoing laparoscopic gastrointestinal surgery[J]. *BMC Surg*, 2024, 24(1): 240.

[16] 李爱玲. 苯磺酸瑞马唑仑+艾司氯胺酮静脉麻醉在内镜下逆行胰胆管造影术中的实施效果[J]. 医学理论与实践, 2022, 35(17): 2943-2945.

[16] LI A L. The implementation effect of intravenous anesthesia with remimazolam besylate + esketamine in endoscopic retrograde cholangiopancreatography[J]. *The Journal of Medical Theory and Practice*, 2022, 35(17): 2943-2945. Chinese

[17] LI W, ZHAO J, HAO R P, et al. The efficacy and safety of remimazolam besylate combined with esketamine for outpatient colonoscopy: a prospective, randomized, controlled clinical trial[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2023, 17: 2875-2887.

[18] 袁柳青,李晓玲. 艾司氯胺酮复合瑞马唑仑在老年患者全身麻醉诱导中的应用[J]. 中国新药与临床杂志, 2023, 42(1): 28-31.

[18] YUAN L Q, LI X L. Application of esketamine and remimazolam in induction of general anesthesia in elderly patients[J]. *Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies*, 2023, 42(1): 28-31. Chinese

[19] LIU K, ZHAO P, DING M M, et al. Median effective dose of ropivacaine for prophylactic cervical cerclage in Chinese women: a dose-finding study[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2023, 48(4): 168-172.

[20] 张瑞琪,卢斌,朱婕,等. 复合瑞马唑仑时艾司氯胺酮抑制日间宫腔镜手术体动反应的半数有效剂量[J]. 临床麻醉学杂志, 2024, 40(1): 104-106.

[20] ZHANG R Q, LU B, ZHU J, et al. The median effective dose of esketamine in inhibiting the motor response during day surgery with combined remimazolam[J]. *Journal of Clinical Anesthesiology*, 2024, 40(1): 104-106. Chinese

(吴静 编辑)

本文引用格式:

屠亚君,伊利亚尔·买买提力,谢妍. 苯磺酸瑞马唑仑对行内镜逆行胰胆管造影术患者全身麻醉诱导期艾司氯胺酮半数有效量的影响[J]. 中国内镜杂志, 2026, 32(4): 1-11.

TU Y J, YILIIYAER M M T L, XIE Y. Effect of remimazolam besylate on the median effective dose of esketamine during the induction period of general anesthesia in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography[J]. *China Journal of Endoscopy*, 2026, 32(4): 1-11. Chinese