

瑞马唑仑用于老年无痛胃肠镜检查的研究进展

蒋伟 罗红霞*

重庆医科大学附属永川医院

DOI:10.12238/bmtr.v7i1.11805

[摘要] 胃肠镜是临床常用的诊疗方式,但是由于胃肠镜是侵入性操作,刺激胃肠道后会诱导交感神经发生过度兴奋,进而导致血压升高、躁动等应激反应发生。尤其是对于老年患者而言,自身耐受度低,更容易发生应激反应,近年来无痛胃肠镜的出现为这一问题的解决提供了新途径。瑞马唑仑作为最常用的无痛胃肠镜麻醉药物之一在临床上应用比较广泛。为了更好的了解瑞马唑仑在老年无痛胃肠镜检查中的应用情况,笔者对近年来的相关文献进行了综述,阐述了瑞马唑仑的麻醉机制及优势,介绍了在老年患者胃肠镜检查中瑞马唑仑联合用药情况以及使用剂量,认为瑞马唑仑对患者具有循环影响小、呼吸抑制轻、快速恢复、剂量较小且药物追加次数少、安全性高等优势,但是如何选择最优的麻醉方案仍然需要更多的临床研究。

[关键词] 瑞马唑仑; 老年; 无痛胃肠镜; 苯二氮卓

中图分类号: R256.3 **文献标识码:** A

Remazolam for painless gastroenteroscopy in the elderly

Wei Jiang Hongxia Luo*

Yongchuan Hospital Affiliated to Chongqing Medical University

[Abstract] Gastroenteroscopy is a common clinical diagnosis and treatment, but because gastroenteroscopy is an invasive operation, stimulation of the gastrointestinal tract will induce sympathetic nerve overexcitation, and then lead to the increase of blood pressure, agitation and other stress reactions. Especially for elderly patients, their own tolerance is more prone to stress reaction. The emergence of painless colonoscopy in recent years has provided a new way to solve this problem. As one of the most commonly used painless gastrointestinal anesthetic drugs, Remazolam is widely used in clinical practice. In order to better understand the application of ramazolam in elderly painless gastrointestinal examination, the author reviewed the relevant literature in recent years, expounds the anesthesia mechanism and advantages, introduces the gastrointestinal examination in elderly patients with ramazolam combination situation and dosage, that patients have small influence on circulation, light respiratory inhibition, rapid recovery, small dose and drug additional times, high safety advantages, but how to choose the optimal anesthesia scheme still need more clinical studies.

[Key words] Remamazolam; elderly; painless gastroenteroscopy; benzodiazepine

前言

胃肠镜是临床常用的诊疗方式,能够直接观察到胃肠道内的情况,对于胃肠道黏膜损伤、炎症、息肉、肿瘤等病变,胃肠镜检查可以提供明确的诊断^[1]。但是由于胃肠镜是侵入性操作,刺激胃肠道后会诱导交感神经发生过度兴奋,进而导致血压升高、躁动等应激反应发生。尤其是对于老年患者而言,自身耐受度低,更容易发生应激反应,甚至使检查无法顺利进行^[2]。近年来无痛胃肠镜的出现为这一问题的解决提供了新途径。无痛胃肠镜是指患者在进行胃肠镜检查时进行全身麻醉,这样患者在检查过程中就没有感觉。通常全麻的药物是在检查前数分钟通

过静脉通路注射进入体内,患者在很短的时间内进入睡眠状态,意识完全消失^[3]。检查后,患者通常会在十到十五分钟内渐渐清醒。这种检查方式避免了应激反应对患者的痛苦和损伤,使老年患者接受良好。但是无痛胃肠镜对麻醉药物的要求较高,既要求起效快,又要求代谢快,镇痛效果要好,同时对患者的呼吸系统和循环系统的影响又不能太大^[4]。而瑞马唑仑作为最常用的无痛胃肠镜麻醉药物之一在临床上应用比较广泛。为了更好的了解瑞马唑仑在老年无痛胃肠镜检查中的应用情况,笔者对近年来的相关文献进行了综述,为后续临床工作的开展提供依据。

1 瑞马唑仑的麻醉机制及优势

瑞马唑仑属于苯二氮卓类静脉镇静剂，由Paion公司研发。作为一种水溶性的超短效镇静和麻醉药物，瑞马唑仑的研发是基于咪达唑仑的结构进行优化的。为了提升药物的特性和效果，咪达唑仑的母环被接入丙酸甲酯侧链，这一改进使得新药瑞马唑仑可以通过血液中的组织酯酶实现快速水解，从而大大提高了药物的效用和安全性^[5]。

自瑞马唑仑被发现以来，其在全球范围内引发了广泛的关注和研究。至今，多个国家和地区的科研团队已进入到瑞马唑仑的相关研究中。然而，瑞马唑仑的游离碱形态存在一定的不稳定性，这对药物的储存和使用带来了一定的挑战。为了克服这一问题，研究人员致力于通过改善瑞马唑仑的理化性质来增强其稳定性。在众多方法中，成盐技术被广泛应用^[6]。通过成盐，不仅可以提高药物的稳定性，还能优化其溶解度和生物利用度。在成盐的选择上，Paion公司及其合作伙伴选用了苯磺酸盐，从而得到了苯磺酸瑞马唑仑。而另一家知名的制药公司恒瑞，则选择了甲苯磺酸进行成盐，制备出了甲苯磺酸瑞马唑仑。这两种形式的瑞马唑仑均能进一步增加其使用中的安全性、稳定性。

γ -氨基丁酸A (GABAA) 受体是苯二氮卓类药物的作用目标，GABAA是人体中枢神经系统发挥重要作用的神经递质^[7]，其受体的本质是配体门控离子通道，在中枢神经系统中存在，并能够为内源性GABAA激活，进行抑制性信息的传递。而瑞马唑仑具有高亲和性和高选择性与GABAA受体结合的能力^[8]。很多研究发现^[9]，瑞马唑仑只对GABAA受体具有选择性和亲和性，而不对其他任何受体具有亲和力，有研究对瑞马唑仑的代谢产物CNS7054测试发现，该产物对所有能够检测的作用靶点均无亲和力。而瑞马唑仑尤其对GABAA受体的 $\alpha 1$ 亚型亲和力更为明显，这也进一步解释了其为何能产生苯二氮卓类药物特有的镇静效果。

在给药途径方面，虽然有研究探索了经鼻和经口给药的可能性，但由于这两种途径的生物利用率相对较低，因此并未被推荐为首选给药方式。目前，静脉给药被认为是瑞马唑仑的最佳给药途径^[10]。

对瑞马唑仑进行药代动力学特性的研究结果发现，药效与药物剂量呈线性关系，但是清除率与体重不相关^[11-13]。研究数据显示瑞马唑仑在人体的清除率为 $(70.3 \pm 13.9) \text{ L/h}$ ，而平均稳态分布容积为 $(34.8 \pm 9.4) \text{ L}$ ^[14]。这说明瑞马唑仑的清除率非常快，接近咪达唑仑的3倍，稳态分布容积超过咪达唑仑的一倍。因此瑞马唑仑在人体中的代谢速度极快，在停止用药后的几十分钟甚至十几分钟就能够代谢出机体，患者迅速恢复神智^[15]。

在药效学方面^[16]，瑞马唑仑展现出了显著的镇静效果，而且这种镇静效果是能够通过剂量进行控制。研究已经表明，给予患者的用药剂量如果为 0.30 mg/kg ，则有3/5的患者意识消失5min的时间^[17]。药物的剂量越高，患者的脑电双频指数会出现浓度依赖性降低，而停药后则会迅速恢复^[18]。

总体来说，与咪达唑仑相比，瑞马唑仑镇静起效时间更短，麻醉效果更强^[19]。与丙泊酚相比，瑞马唑仑的镇静深度和不良反应均能够被更好的控制。因此瑞马唑仑的临床应用范围更为广阔。

2 在老年患者胃肠镜检查中瑞马唑仑联合用药情况

在老年患者无痛胃肠镜检查的麻醉方案中，一般来说是使用联合用药。但是不同文献中瑞马唑仑的联合用药方案有所不同，而在不同的方案中探索出一个更为安全有效的方案也是临床工作的重点内容之一。

杨建功^[20]等研究了甲苯磺酸瑞马唑仑复合瑞芬太尼或阿芬太尼对无痛胃肠镜的麻醉效果。该研究将264例患者随机分为瑞芬太尼组(瑞芬太尼 $0.25 \mu\text{g/kg}$ +瑞马唑仑 0.3 mg/kg)和阿芬太尼组(阿芬太尼 $4 \mu\text{g/kg}$ +瑞马唑仑 0.3 mg/kg)各132例，结果发现两组患者的麻醉效果、起效时间、离室时间、定向力恢复时间等均无明显差异，但是瑞芬太尼组患者苏醒时间更短，阿芬太尼组患者对血液循环的影响更小，不良反应更小。

李富贵^[21]等将60例患者随机分为A、B组，A组丙泊酚 $1-2 \text{ mg/kg}$ +阿芬太尼 $4 \mu\text{g/kg}$ ，B组苯磺酸瑞马唑仑 7 mg +阿芬太尼 $4 \mu\text{g/kg}$ ，以观察何种麻醉方案对胃肠镜检查的老年患者的血流动力学影响更小。结果发现两组患者的镇痛效果均非常理想，但是使用瑞马唑仑的患者的血流动力学波动更小，对呼吸的抑制性更轻微，在检查过程中追加麻醉用药的次数和剂量均更少，患者苏醒期躁动不安情况发生率也更低。因此认为瑞马唑仑更适合血流动力学不稳定的老年患者。

总体来说，对于老年胃肠镜无痛检查，瑞马唑仑可与多种药物联合应用，而且均表现出良好的安全性和安全性。既能够与瑞芬太尼、阿芬太尼等阿片受体激动剂药物联合应用，又能够与丙泊酚联合应用，在与丙泊酚联合用药过程中能够减少丙泊酚的用药剂量，从而提高用药的安全性^[22]。无论是哪种方案，瑞马唑仑都能发挥协同作用，减少单一药物的副作用，提升患者的舒适度和检查的安全性。这些联合用药方案为老年患者提供了更为温和且安全的无痛胃肠镜检查选择^[23]。

3 在老年患者胃肠镜检查中瑞马唑仑的使用剂量

无痛胃肠镜麻醉用药剂量一直是临床所重视的问题，尤其是老年患者，自身耐受性差，基础疾病多，麻醉药物用量大了增加不良反应发生率，甚至引起严重后果^[24]。但是用量不足会影响麻醉效果。因此对于瑞马唑仑用于老年无痛胃肠镜检查中的剂量也有多项研究。

刘俊^[25]随机选择老年无痛胃肠镜检查的患者188例，分为A组(瑞马唑仑 0.2 mg/kg +阿芬太尼 $3 \mu\text{g/kg}$)、B组(瑞马唑仑 0.3 mg/kg +阿芬太尼 $3 \mu\text{g/kg}$)、C组(瑞马唑仑 0.4 mg/kg +阿芬太尼 $3 \mu\text{g/kg}$)、D组(丙泊酚 1.5 mg/kg +阿芬太尼 $3 \mu\text{g/kg}$)，结果发现B组患者不仅镇静效果最理想，同时患者的血流动力学也最平稳，术后早期认知功能恢复良好，呼吸抑制等并发症发生率低，具有很好的镇静效果和安全性。

陶勇^[26]将202例进行老年无痛肠镜检查的患者分为低剂量

组、中剂量组和高剂量组,瑞马唑仑的剂量分别为0.1、0.15、0.2mg/kg。结果发现三组患者的镇静效果无明显差异,但是高剂量组麻醉起效时间短,术后苏醒时间短,低血压发生率更低,因此将0.2mg/kg作为推荐剂量。就随着甲苯磺酸瑞马唑仑的剂量增加,患者的苏醒时间呈现出明显的缩短趋势这一现象,研究者认为这与麻醉中的追加剂量有关。因为高剂量组患者因为麻醉效果好,所以在胃肠镜检查过程中需要追加麻醉药物的次数和剂量明显减少。这表明,较高的初始剂量能够在一定程度上维持药物在体内的有效浓度,从而减少了追加药物的需求,因此总的用量反而减少,患者术后苏醒时间缩短。

总体而言,在老年无痛胃肠镜检查中瑞马唑仑的用量0.2-0.3mg/kg,在这一剂量范围内镇静效果好,安全性高。而且提倡使用足够的初始剂量,避免检查过程中反复追加药物,反而延长了苏醒时间。

4 结束语

综上所述,作为新型的麻醉药物,在进行无痛胃肠镜检查时,展现出了显著的优势:(1)对患者循环影响小:瑞马唑仑作为一种超短效的苯二氮卓类麻醉剂,其对患者的循环系统影响较小,有助于保持患者在检查过程中的生理稳定。(2)呼吸抑制轻:与传统的镇静药物相比,如丙泊酚,瑞马唑仑造成的呼吸抑制明显较轻。这减少了检查过程中需要辅助呼吸的风险,提高了患者的安全性。(3)快速恢复:瑞马唑仑的代谢产物几乎不具有药物活性,这大大缩短了麻醉后的苏醒时间。其血药浓度在1分钟左右就可以达到峰值,代谢非常迅速,有助于患者快速恢复到正常状态。(4)剂量较小且药物追加次数少:由于其超短效的特性,瑞马唑仑在使用时可以采用较小的剂量,并且在肠镜检查期间,药物追加的次数也相对较少。这不仅简化了操作过程,还减少了药物副作用的风险。(5)安全性高:瑞马唑仑的镇静效应可被氟马西尼迅速逆转,这进一步增强了其使用的安全性。在临床试验中,瑞马唑仑也展现出了良好的安全性能,使得医生在使用时更加放心。但是对于老年无痛胃镜的麻醉方案,如何进一步优化仍然是临床探讨的课题。

[参考文献]

[1]WANG J F, XU H J, HE X M, et al. Predicting the best fit based on the synergistic interaction of remifentanyl and propofol at the corrected dose in elderly patients undergoing painless gastroscopy[J].Am J Transl Res,2022,14(11):8390-8397.

[2]杨宝兵,陈良,曹旭升.无痛胃肠镜检查临床麻醉用药的研究进展[J].中国医刊,2022,57(4):378.

[3]余婉秋,李禹琼,朱圣姬,等.苯磺酸瑞马唑仑与丙泊酚用于无痛结肠镜检查的有效性及安全性的随机、单盲、平行对照研究[J].贵州医药,2020,44(6):846-849.

[4]Nimmaanrat S,Jongjitrarnitarn M,Prathep S,et al.Prem edication with oral paracetamol for reduction of propofol injection pain:A randomized placebo controlled trial [J].BMC

Anesthesiology,2019,19(1):100-107.

[5]王春艳,于泳浩.瑞马唑仑临床研究进展[J].中华麻醉学杂志,2019,39(3):261-263.

[6]尹晓俊.瑞马唑仑联合纳布啡在无痛胃肠镜检查中的麻醉效果[J].中国药物与临床,2024,24(05):310-313.

[7]于健,郭庆夺,齐英凯,等.瑞马唑仑复合艾司氯胺酮抑制老年患者胃镜置入反应的半数有效剂量[J].临床麻醉学杂志,2023,39(11):1221-1223.

[8]窦豆,栗亚茹,王璐,等.新型镇静药物瑞马唑仑的研究进展[J].中国医药,2023(3):453-457.

[9]Sheng XY,Liang Y,Yang XY,et al. Safety,pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of single ascending dose and continuous infusion of remimazolam besylate in healthy Chinese volunteers[J].Eur J Clin Pharmacol,2020,76(3):383-391.

[10]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 [J].Anesthesiology, 2020,132(4):636-651.

[11]Pescic M,Stöhr T,Ossig J,et al. Remimazolam has low oral bioavailability and no potential for misuse in drug-facilitated sexual assaults,with or without alcohol: results from two randomised clinical trials[J].Drugs R D,2020,20(3):267-277.

[12]周磊,杨冯睿.不同剂量甲苯磺酸瑞马唑仑全麻诱导对老年患者镇静深度的影响[J].医药前沿,2021,11(13):201-203.

[13]CHEN J J, ZOU X H, CHEN J, et al. Effects of different doses of alfentanil combined with propofol on painless gastroscopy[J].Journal of Clinical Anesthesiology,2022,38(1):46-51.Chinese.

[14]SCHULT A L, BOTTERI E, HOFF G, et al. Women require routine opioids to prevent painful colonoscopies: a randomized controlled trial[J].Scand J Gastroenterol,2021,56(12):1480-1489.

[15]SNEYD J R,ABSALOM A R,BAREND S C R M,et al. Hypotension during propofol sedation for colonoscopy: a retrospective exploratory analysis and Meta-analysis[J]. Br J Anaesth, 2022,128(4):610-622.

[16]Pescic M,Schippers F,Saunders R,et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intranasal remimazolam—a randomized controlled clinical trial[J].Eur J Clin Pharmacol,2020, 76(11):1505-1516.

[17]Zhu Y,Li C,Yu J,et al. Interaction of remimazolam benzenesulfonate and human serum albumin:a simulated physiological study[J].Luminescence,2022,37(1):51-57.

[18]Stöhr T,Colin PJ,Ossig J,et al.Pharmacokinetic proper

ties of remimazolam in subjects with hepatic or renal impairment[J]. Br J Anaesth, 2021, 127(3): 415-423.

[19] Masui K, Stöhr T, Pesic M, et al. A population pharmacokinetic model of emimazolam for general anesthesia and consideration of remimazolam dose in clinical practice[J]. J Anesth, 2022, 36(4): 493-505.

[20] 杨建功, 赵利芳, 孟瑞霞, 等. 甲苯磺酸瑞马唑仑复合瑞芬太尼或阿芬太尼在无痛胃肠镜检查中的应用[J]. 郑州大学学报(医学版), 2023, 58(3): 433-437.

[21] 李富贵, 王云, 马颖才. 苯磺酸瑞马唑仑在老年无痛胃肠镜检查中的应用及对患者血流动力学的影响[J]. 陕西医学杂志, 2022, 51(2): 222-225.

[22] Zhou J, Curd L, Lohmer L, et al. A population pharmacodynamic Markov mixed-effects model for determining remimazolam-induced sedation when co-administered with fentanyl in procedural sedation[J]. Clin Transl Sci, 2021, 14(4): 1554-1565.

[23] Sinha J, Duffull SB, Green B, et al. Evaluating the relationship between lean liver volume and fat-free mass[J]. Clin

Pharmacokinet, 2020, 59(4): 475-483.

[24] Hu K, Xiang Q, Wang Z, et al. Effects of vitamin D receptor, cytochrome P450 3A, and cytochrome P450 oxidoreductase genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of remimazolam in healthy Chinese Volunteers[J]. Clin Pharmacol Drug Dev, 2021, 10(1): 22-29.

[25] 刘俊, 孙俊娜, 李晓芳, 等. 瑞马唑仑复合阿芬太尼在老年患者无痛胃肠镜检查中的临床效果与安全性分析[J]. 中国内镜杂志, 2024, 30(1): 7-14.

[26] 陶勇, 李琼, 孙婷婷, 等. 不同剂量甲苯磺酸瑞马唑仑对老年患者无痛肠镜检查镇静程度及血流动力学的影响[J]. 重庆医学, 2022, 051(9): 1506-1515.

作者简介:

蒋伟(1995--), 男, 汉族, 重庆人, 本科, 执业医师, 研究方向: 临床麻醉学。

罗红霞, 女, 汉族, 重庆人, 硕士研究生导师, 研究方向为临床麻醉学、小儿麻醉。