

DOI: 10.19338/j.issn.1672-2019.2024.01.011

· 临床研究 ·

瑞马唑仑对心脏瓣膜置换术全麻诱导期间血流动力学及术后认知功能的影响研究*

史梦圆¹, 肖洒²

(1.郑州市第七人民医院 麻醉科, 河南 郑州 450000; 2.郑州大学第二附属医院 肿瘤科, 河南 郑州 450000)

摘要: **目的** 观察瑞马唑仑对心脏瓣膜置换术患者全麻诱导期间的血流动力学及术后即刻认知功能的影响。**方法** 本文为前瞻性研究, 病例纳入时间为 2020 年 6 月至 2023 年 5 月, 研究对象为郑州市第七人民医院收治的 98 例心脏瓣膜置换术患者, 采用随机数字表法对入组患者进行分组, 分别列为观察组 (49 例) 和对照组 (49 例), 对照组实施常规全身麻醉, 观察组采用瑞马唑仑辅助全身麻醉, 比较两组患者全麻诱导期间的血流动力学变化情况, 麻醉镇静深度, 术后即刻认知功能及麻醉相关副反应发生情况。**结果** 给药前 (T0), 给药后即刻 (T1), 诱导 5 min 时 (T2) 两组的心率 (HR)、平均动脉压 (MAP) 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 气管插管即刻 (T3) 时, 观察组的 HR 为 (79.25 ± 10.17) 次/min, MAP 为 (115.74 ± 20.61) mmHg, 均低于对照组 [(85.75 ± 10.24) 次/min、 (130.41 ± 20.77) mmHg]; 插管后 5 min 时 (T4), 观察组的 HR 为 (78.62 ± 10.61) 次/min, MAP 为 (108.44 ± 20.25) mmHg, 均低于对照组 [(84.27 ± 10.32) 次/min、 (120.25 ± 20.27) mmHg], 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。在不同麻醉方案下, 观察组诱导后脑电双频指数 (BIS) ≤ 60 耗时为 (60.25 ± 10.36) s, 气管插管前 BIS 值为 (58.24 ± 10.61) , 均低于对照组 [(67.25 ± 10.41) s、 (65.77 ± 10.46)], 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。在不同麻醉方案下, 观察组术后即刻的简易精神状态检查量表 (MMSE) 评分为 (26.62 ± 5.13) 分, 蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) 评分为 (25.45 ± 5.17) 分, 均高于对照组 [(23.11 ± 5.46) 分、 (22.16 ± 5.24) 分], 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。在不同麻醉方案下, 观察组的麻醉相关不良反应发生率为 12.24% (6/49), 略高于对照组 10.20% (5/49), 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 瑞马唑仑辅助全身麻醉能有效维持心脏瓣膜置换术患者诱导期间的血流动力学稳定, 对帮助患者更快达到满意麻醉深度并降低术后即刻认知障碍均有积极意义, 联合应用此药未明显增加不良反应发生风险, 安全性较高。

关键词: 心脏瓣膜置换术; 全身麻醉; 瑞马唑仑; 血流动力学; 认知功能

中图分类号: R614

Effects of remazolam on hemodynamics and immediate postoperative cognitive function during general anesthesia induction in heart valve replacement surgery*

SHI Mengyuan¹, XIAO Sa²

(1. Department of Anesthesiology, Zhengzhou Seventh People's Hospital, Zhengzhou, Henan 450000, China;

2. Department of Oncology, Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450000, China)

Abstract: **[Objective]** To observe the effect of remazolam on hemodynamics during induction of general anesthesia and immediate postoperative cognitive function in patients undergoing heart valve replacement surgery. **[Methods]** This is a prospective cohort study. The patients were included from June 2020 to May 2023. The study subjects were 98 patients with heart valve replacement. The enrolled patients were divided into the observation group (49 cases) and the control group (49 cases) by using the random number table. The control group was given routine general anesthesia. The observation group was given ramazolam assisted general anesthesia. The hemodynamic changes, depth of anesthesia and sedation, immediate postoperative cognitive function, and occurrence of anesthesia related side effects of the patients in the two groups were compared during the

收稿日期: 2023-06-29

* 基金项目: 河南省医学科技攻关项目 (LHGJ20210012216)

induction of general anesthesia. **【Results】** There was no statistically significant difference in heart rate (HR) and mean arterial pressure (MAP) between the two groups of patients before administration (T0), immediately after administration (T1), and after induction for 5 minutes (T2) ($P>0.05$). At the instant of tracheal intubation (T3), HR and MAP of the observation group were 79.25 ± 10.17 times/min and 115.74 ± 20.61 mmHg, respectively, which were lower than those of the control group (85.75 ± 10.24 times/min and 130.41 ± 20.77 mmHg). At 5 minutes after intubation (T4), the HR and MAP of the observation group were 78.62 ± 10.61 times/min and 108.44 ± 20.25 mmHg, respectively; compared with the control group (84.27 ± 10.32 times/min and 120.25 ± 20.27 mmHg), the above indicators were lower ($P<0.05$). Under different anesthesia schemes, the time of bilateral bispectral index (BIS) ≤ 60 after induction in the observation group was 60.25 ± 10.36 s, and the BIS value before tracheal intubation was 58.24 ± 10.61 ; compared with the control group (67.25 ± 10.41 s, 65.77 ± 10.46), the above indicators were lower ($P<0.05$). Under different anesthesia regimens, the Mini-Mental State Examination (MMSE) score and Montreal Cognitive Assessment (MoCA) score of the observation group immediately after surgery were 26.62 ± 5.13 and 25.45 ± 5.17 , respectively; compared with the control group 23.11 ± 5.46 and 22.16 ± 5.24 , the above scores were higher ($P<0.05$). Under different anesthesia regimens, the incidence of anesthesia related adverse reactions in the observation group was 12.24% (6/49), which was similar to 10.20% (5/49) in the control group ($P>0.05$). **【Conclusion】** Remazolam assisted general anesthesia can effectively maintain hemodynamic stability during induction in patients undergoing heart valve replacement surgery, and has a positive significance in helping patients achieve satisfactory anesthesia depth faster and reducing immediate postoperative cognitive impairment. The combined use of this drug does not significantly increase the risk of adverse reactions and has high safety.

Keywords: heart valve replacement surgery; general anesthesia; remazolam; hemodynamics; cognitive function

心脏瓣膜病为一种因心脏瓣膜狭窄或关闭不全所致心脏疾病，一般是因先天性心脏发育异常或风湿性心脏病引起，因心脏负荷过重，此类患者临床多伴有不同程度心慌、气短、疲乏倦怠或活动耐力明显减低表现，部分患者因夜间呼吸困难甚至无法平卧休息^[1-2]。心脏瓣膜置换术为目前治疗各类心脏瓣膜病的主要术式，心脏瓣膜置换术患者自身心功能较为低下，对麻醉药物的耐受性较差，部分患者可在全麻诱导期间或行气管插管时因出现血流动力学紊乱或体征波动而发生多种心脑血管意外，在其手术期间做好麻醉管理并合理选择麻醉药物是降低手术风险并改善患者预后的重要手段^[3-4]。此前常用于此类患者全麻诱导的药物主要包括咪达唑仑及丙泊酚等，上述药物在抑制患者多种生理反射同时亦会明显影响心血管功能，且传统镇静药物的半衰期均较长，部分患者还可因药物代谢缓慢而发生术后即刻认知障碍^[5]。瑞马唑仑为一种超短效苯二卓类镇静药，与其他镇静药相比，此药具有起效迅速、体内滞留时间短、对呼吸循环系统影响小等诸多优势^[6]。本研究旨在分析瑞马唑仑对心脏瓣膜置换术患者全麻诱导期间的血流动力及术后即刻认知功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本文为前瞻性研究，选取 2020 年 6 月至 2023 年 5 月郑州市第七人民医院收治的 98 例心脏瓣膜置换术患者，采用随机数字表法对入组患者进行分组，分为观察组（49 例）和对照组（49 例），观察组中男 25 例，女 24 例，年龄 40~70 岁，平均 (55.25 ± 5.31) 岁，手术耗时 3~6 h，平均 (4.52 ± 1.31) h，美国麻醉医师学会（ASA）麻醉分级^[7]：Ⅱ级 30 例，Ⅲ级 19 例；对照组中男 29 例，女 20 例，年龄 42~68 岁，平均 (56.13 ± 5.25) 岁，手术耗时 4~5 h，平均 (4.55 ± 1.26) h，ASA 麻醉分级：Ⅱ级 32 例，Ⅲ级 17 例，两组患者一般资料比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)，具有可比性。本次研究已获得郑州市第七人民医院伦理委员会批准（E3782）。

纳入标准：①入组患者均符合心脏瓣膜置换术治疗指征^[8]且自愿接受手术治疗；②手术耗时均 ≤ 6 h；③符合全身麻醉指征^[9]；④符合 ASA 麻醉分级中Ⅱ级、Ⅲ级标准；⑤均知情、同意且自愿参与本研究。

排除标准：①恶性肿瘤者；②有感染性症状或免疫功能异常者；③有严重出血风险或凝血功能异常者；④肝肾、心肺功能障碍者；⑤伴精神、认知障碍性疾病者。

1.2 方法

对照组实施常规全麻：①术前常规予以禁食、禁水后开放外周静脉通路，连接心电监护设备密切关注手术期间的血压、心率、血氧饱和度等体征指标，并应用脑电双频指数（BIS）全程监测麻醉深度。②麻醉诱导方案如下：按 1.0 mg/kg 剂量经静脉推注丙泊酚（四川国瑞药业，H20030115，20 mL：0.2 g），按 0.3 μg/kg 剂量经静脉推注舒芬太尼（宜昌人福药业，H20054171，1 mL：50 μg），按 0.2 mg/kg 剂量经静脉推注依托咪酯（江苏恒瑞医药，H32022379，10 mL：20 mg），按 0.15 mg/kg 剂量经静脉推注顺阿曲库铵（四川科伦制药，H20223546，5 mL），肌松满意后观察 BIS 值并使其维持在 45~60 之间后采用单腔气管插管实施机械通气，通气时潮气量维持在 6~8 mL/kg，呼吸频率维持在 12~16 次/min，呼气末二氧化碳分压维持在 35~45 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa）。③麻醉维持方案如下：按 0.3~0.4 μg/kg 经静脉推注舒芬太尼，按 4~6 mg/（kg·h）速率经静脉持续输注丙泊酚，并按 0.05~2 μg/（kg·min）速率输注瑞芬太尼（江苏恩华药业，H20143314，1 mg）。④术后镇痛：手术结束前 10 min 连接静脉自控镇痛泵（PCIA），取 1.5 μg/kg 舒芬太尼、2 mg/kg 酮络酸氨丁三醇（上海永信药品，H20090110，1 mL：30 mg）、0.2 mg/kg 托烷司琼（四川瑞阳制药，H20060460，5 mg），一同加入至 100 mL 生理盐水中混合为镇痛药液，PCIA 的背景速度为 2 mL/h，每次 1.5 mL，锁定 15 min。观察组采用瑞马唑仑（宜昌人福药业，H20200006，25 mg）辅助全身麻醉，于麻醉诱导时按 0.3 mg/kg 剂量经静脉推注瑞马唑仑，

30 s 内推注完毕，其余麻醉方法及术后镇痛方法同对照组。

1.3 观察指标

①于给药前（T0），给药后即刻（T1），诱导 5 min 时（T2），气管插管即刻（T3），插管后 5 min 时（T4）等不同时间点记录并对比两组患者的血流动力学变化情况，评估指标包括心率（HR）、平均动脉压（MAP）。②比较两组患者诱导期间的麻醉深度，评估指标包括诱导后 BIS≤60 耗时以及气管插管前 BIS 值等。③于术前、术后即刻分别采用简易精神状态检查量表（MMSE）^[10]、蒙特利尔认知评估量表（MoCA）^[11] 评估两组患者的认知功能，MMSE 量表满分 30 分，分值越高提示认知能力越强；MoCA 量表满分 30 分，分值越高提示认知功能越好。④统计并对比两组患者的麻醉相关不良反应发生情况以评估麻醉安全性，主要包括胃肠不适、呼吸抑制、认知障碍、苏醒期躁动等四种。

1.4 统计学方法

采用统计学软件 SPSS 22.0 处理数据。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，比较用 *t* 检验；计数资料以百分率 (%) 表示，比较用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组诱导期间血流动力学比较

在不同麻醉方案下，两组 T0、T1、T2 时的 HR、MAP 差异无统计学意义 (*P* > 0.05)；观察组 T3、T4 时的 HR、MAP 均低于对照组，差异有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 1。

表 1 两组诱导期间的血流动力学比较 (*n*=49, $\bar{x} \pm s$)

组别	HR/(次/min)					MAP/(mmHg)				
	T0	T1	T2	T3	T4	T0	T1	T2	T3	T4
观察组	75.22±10.36	74.24±10.44	73.36±10.32	79.25±10.17	78.62±10.61	108.45±20.33	107.66±20.41	107.21±20.36	115.74±20.61	108.44±20.25
对照组	75.35±10.11	75.21±10.36	74.29±10.21	85.75±10.24 [†]	84.27±10.32 [†]	109.15±20.12	108.82±20.33	107.92±20.45	130.41±20.77 [†]	120.25±20.27 [†]
<i>t</i>	0.063	0.024	0.448	3.153	2.672	0.171	0.282	0.172	3.510	2.885
<i>P</i>	0.950	0.981	0.655	0.002	0.009	0.864	0.779	0.864	0.001	0.005

注：†与 T0 比较，*P* < 0.05。

2.2 两组麻醉镇静深度比较

在不同麻醉方案下，观察组诱导后 BIS≤60 耗时、插管前 BIS 值均低于对照组，差异有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 2。

表 2 两组的麻醉镇静深度比较 (*n*=49, $\bar{x} \pm s$)

组别	BIS≤60 耗时/s	气管插管前 BIS 值
观察组	60.25±10.36	58.24±10.61
对照组	67.25±10.41	65.77±10.46
<i>t</i>	3.336	3.538
<i>P</i>	0.001	0.001

2.3 两组术后即刻认知功能比较

两组术前认知功能差异无统计学意义 ($P>0.05$); 在不同麻醉方案下, 观察组术后即刻的 MMSE、MoCA 评分均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 3。

表 3 两组术后即刻认知功能比较 ($n=49, \bar{x} \pm s$, 分)

组别	MMSE		MoCA	
	术前	术后即刻	术前	术后即刻
观察组	27.45±5.13	26.62±5.13	26.25±5.17	25.45±5.17
对照组	27.33±5.25	23.11±5.46 [†]	26.33±5.23	22.16±5.24 [†]
<i>t</i>	0.114	3.280	0.076	3.129
<i>P</i>	0.909	0.001	0.940	0.002

注: [†]与术前比较, $P<0.05$ 。

2.4 两组麻醉安全性比较

在不同麻醉方案下, 观察组的麻醉相关不良反应发生率 12.24% (6/49) 略高于对照组 10.20% (5/49), 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 4 两组麻醉安全性比较 [$n=49, n(\%)$]

组别	胃肠不适	呼吸抑制	认知障碍	苏醒期躁动	合计
观察组	2(4.08)	3(6.12)	0(0.00)	1(2.04)	6(12.24)
对照组	1(2.04)	1(2.04)	2(4.08)	1(2.04)	5(10.20)
χ^2	0.702	2.127	4.165	0.000	0.044
<i>P</i>	0.402	0.145	0.041	1.000	0.835

3 讨论

目前认为, 心脏瓣膜置换术患者多伴有瓣膜狭窄、关闭不全等典型表现, 因心脏负荷过大、心输出量降低, 此类患者大多存在不同程度的心功能障碍, 在对此类患者实施相关手术治疗时做好围手术期麻醉管理十分必要, 维持患者围术期血流动力学稳定也是降低手术风险的重要举措^[12]。此前临床多会通过患者在全身麻醉中应用丙泊酚、依托咪酯等长效镇静药, 上述药物可有效抑制术中多种生理反射, 对减轻患者手术疼痛及防御性应激反应均有积极作用。研究指出^[13], 起效迅速, 术后苏醒较快, 可通过抑制咽喉反射而降低气管插管相关应激反应, 但此药对呼吸循环系统产生一定抑制作用。依托咪酯对呼吸系统产生的抑制作用较小, 但在麻醉诱导期应用此药却可能损伤手术患者的肾上腺皮质功能^[14]。部分患者可因诱导期间血流动力学紊乱而发生多种心脑血管意外。

瑞马唑仑为一种具水溶性特征的超短效苯二卓类药^[15]。本研究结果显示, 在不同麻醉方案下,

两组患者 T0、T1、T2 时的 HR、MAP 均差异无统计学意义, 但观察组经瑞马唑仑辅助全麻后, T3、T4 时的 HR、MAP 均低于对照组, 提示瑞马唑仑在维持患者诱导期间血流动力学稳定方面更具临床优势, 考虑原因如下: 瑞马唑仑为一种选择性 γ -氨基丁酸 A (GABAA) 受体抑制剂, 可通过抑制神经元中 GABAA 受体而降低神经兴奋性并减少机体活动, 能有效避免其他镇静药物对心血管系统产生的负面影响^[16]。杨成迪等^[17]研究结果显示, 瑞马唑仑组不同时间点的 HR、MAP 等血流动力学指标均低于丙泊酚组, 该学者认为, 相较于丙泊酚而言, 瑞马唑仑能有效避免患者全麻期间发生血流动力学紊乱, 与本研究结果一致。目前认为, 在心脏瓣膜置换术麻醉期间密切监测 BIS 值降低麻醉风险、获得满意镇静效果的重要手段若诱导期间 BIS>60 时则提示镇静不足, 此时常需追加相应剂量的镇静药^[18]。本研究中, 观察组经瑞马唑仑辅助全麻后, 对应的 BIS≤60 耗时、插管前 BIS 值均低于对照组。相关药代动力学研究表明^[18], 瑞马唑仑经静脉给药 1 min 后, 其药物浓度即可达到峰值, 此药可经非特异性血浆酯酶迅速代谢, 0.075~0.3 mg/kg 均为其镇静效果递增的有效剂量范围, 与丙泊酚等常规镇静药相比, 瑞马唑仑能更快达到满意镇静深度^[19]。另有研究指出^[20], 瑞马唑仑的代谢产物为不具药理活性对坐仑丙酸, 通过抑制神经元兴奋性产生镇静效果后, 其残余药效也不会患者在体内产生蓄积, 除可有效避免药物代谢不佳导致的术后即刻认知障碍外, 联合应用此药也不会明显增加麻醉相关不良反应发生风险。本研究中, 观察组术后即刻的 MMSE、MoCA 评分均高于对照组, 而不良反应发生率与对照组无明显区别。

综上所述, 瑞马唑仑能有效维持心脏瓣膜置换术患者诱导期间的血流动力学稳定, 对促进患者更快达到满意镇静深度、减轻术后即刻认知损伤均有积极意义, 联合应用此药未明显增强麻醉风险, 安全性较高。

参考文献

[1] PETERS AS, DUGGAN JP, TRACHIOTIS GD, et al. Epidemiology of valvular heart disease[J]. Surg Clin North Am, 2022, 102(3): 517-528.
[2] 李宇, 郭爱林, 苏力德, 等. 瓣膜置换术联合射频消融对瓣膜性心脏病治疗效果及生活质量的影响[J]. 河北医药, 2021, 43(24): 3780-3782.

- [3] 刘斌. 心脏手术体外循环转流期间麻醉优化管理[J]. 中国体外循环杂志, 2021, 19(3): 129-130, 174.
- [4] 刘昂, 苏斌, 张孟元, 等. 合并心脏瓣膜疾病和血小板减少高龄患者髋部手术的麻醉与围术期管理[J]. 中华麻醉学杂志, 2021, 41(5): 519-522.
- [5] 张亚杰, 郑云燕, 张革. 心脏瓣膜置换术后病人认知功能障碍与康复情况分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(11): 1881-1884.
- [6] 崔家田, 杨扬, 邱丽, 等. 不同剂量瑞马唑仑麻醉诱导对瑞芬太尼抑制气管插管反应的半数有效血浆靶浓度的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2022, 38(12): 1278-1281.
- [7] KNUF KM, MANOHAR CM, CUMMINGS AK. Addressing inter-rater variability in the ASA-PS classification system[J]. Mil Med, 2020, 185(5/6): e545-e549.
- [8] 李玲, 刘遵季, 郭永忠. 二尖瓣关闭不全患者心脏瓣膜置换术后发生低心排综合征的相关因素及预测模型构建[J]. 河北医学, 2022, 28(2): 295-301.
- [9] 譙瞧, 宋平义, 官彬, 等. 气管插管全身麻醉行腹部手术老年患者肺部感染的危险因素及预测模型构建[J]. 重庆医学, 2022, 51(7): 1167-1171, 1176.
- [10] JIA XF, WANG ZH, HUANG FF, et al. A comparison of the Mini-Mental State Examination (MMSE) with the Montreal Cognitive Assessment (*MoCA*) for mild cognitive impairment screening in Chinese middle-aged and older population: a cross-sectional study [J]. BMC Psychiatry, 2021, 21(1): 485.
- [11] CARSON N, LEACH L, MURPHY KJ. A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (*MoCA*) cutoff scores[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2018, 33(2): 379-388.
- [12] 陆志强, 汤英华, 胥建党. PiCCO 技术对老年骨折患者全身麻醉手术中血流动力学评估的作用[J]. 徐州医科大学学报, 2021, 41(1): 39-44.
- [13] 阿尔达克·夏买提, 魏靖茹, 陆天佑, 等. 胸腹按压对无痛胃镜患者丙泊酚镇静引起呼吸抑制的预防[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2022, 43(4): 631-638.
- [14] 王东, 彭彤, 贺建刚, 等. 依托咪酯联合丙泊酚靶控输注全麻对老年手术患者血流动力学及肾上腺皮质功能的影响[J]. 老年医学与保健, 2020, 26(3): 432-435.
- [15] LEE A, SHIRLEY M. Remimazolam: a review in procedural sedation[J]. Drugs, 2021, 81(10): 1193-1201.
- [16] 段怡, 王晓宇, 高志峰, 等. 瑞马唑仑用于老年患者椎管内麻醉程序性镇静的半数有效剂量[J]. 临床麻醉学杂志, 2023, 39(1): 34-38.
- [17] 杨成迪, 徐海龙, 李健, 等. 瑞马唑仑与丙泊酚全麻诱导对颈动脉内膜剥脱术老年患者脑氧饱和度及脑血流的影响[J]. 沈阳药科大学学报, 2022, 39(12): 1515-1520.
- [18] 李陆军, 张绍刚, 曹雪莲, 等. BIS 监测应用于七氟醚吸入全身麻醉对老年腹腔镜胆囊切除术患者苏醒质量、应激反应和认知功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(17): 3289-3293.
- [19] 刘爱芬, 卢悦淳. 瑞马唑仑优势分析及在麻醉领域应用进展[J]. 沈阳药科大学学报, 2022, 39(7): 893-898.
- [20] 贾涛, 刘辉, 滕金亮. 瑞马唑仑的药理特点、安全性及联合用药研究进展[J]. 中国药房, 2023, 34(8): 1020-1024.

(方丽蓉 编辑)