

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.05.014

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221031.1533.008.html>(2022-11-01)

瑞马唑仑对胸科手术患者双腔支气管导管 气管插管应激反应的影响^{*}

黄青青¹,代雪梅¹,曾镜铮²,施 琴²,吴 肖²,徐 帅¹,巩 固^{1△}

(1. 西部战区总医院麻醉科,成都 610083;2. 川北医学院麻醉医学系,四川南充 637000)

[摘要] 目的 观察瑞马唑仑用于全身麻醉诱导时对胸科手术患者双腔支气管导管气管插管应激反应的影响。方法 选取 2021 年 11 月至 2022 年 1 月西部战区总医院拟在全身麻醉单肺通气下行胸科手术的 62 例患者为研究对象,采用随机数字表法分为对照组和试验组,每组 31 例。对照组采用丙泊酚 2 mg/kg,试验组采用瑞马唑仑 0.3 mg/kg,两组均联合舒芬太尼 0.5 μg/kg、顺式阿曲库铵 0.2 mg/kg 进行麻醉诱导,诱导完成后两组均置入可视双腔气管导管完成气管插管。记录入手术室后 5 min(T0)、意识消失时(T1)、插管前即刻(T2)、插管后 3 min(T3)及插管后 10 min(T4)的平均动脉压(MAP)和心率;记录诱导期间低血压和心动过缓的发生情况。于 T0、T2 及 T4 抽取患者静脉血 3 mL,采用 ELISA 检测血清促肾上腺皮质激素(ACTH)和去甲肾上腺素(NA)水平。结果 与 T0 比较,对照组 T1~T4 MAP 明显降低,T1、T2 及 T4 心率明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组比较,试验组 T1~T4 MAP 及心率明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与 T0 比较,对照组 T2、T4 ACTH 和 NA 水平明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组比较,试验组 T2、T4 ACTH 和 NA 水平明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组低血压及心动过缓发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 瑞马唑仑可减轻全身麻醉诱导时插管应激反应。

[关键词] 瑞马唑仑;丙泊酚;胸科手术;气管插管全身麻醉;应激

[中图法分类号] R614.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2023)05-0705-05

Effects of remazolam on stress response of trachea intubation with double lumen bronchotube in patients undergoing thoracic surgery^{*}

HUANG Qingqing¹, DAI Xuemei¹, ZENG Jingzheng², SHI Qin², WU Xiao², XU Shuai¹, GONG Gu^{1△}

(1. Department of Anesthesiology, General Hospital of Western Theater Command, Chengdu, Sichuan 610083, China; 2. Department of Anesthesiology, North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effect of remazolam on stress response of double lumen bronchotube intubation in patients undergoing thoracic surgery during general anesthesia induction. **Methods** A total of 62 patients who were going to undergo thoracic surgery under general anesthesia with one-lung ventilation from November 2021 to January 2022 in General Hospital of Western Theater Command were selected as the research objects. The patients were divided into the control group and the experimental group by random number table method, with 31 cases in each group. The control group was induced by propofol 2 mg/kg + sufentanil 0.5 μg/kg + cisatracurium 0.2 mg/kg; the experimental group was induced by remazolam 0.3 mg/kg + sufentanil 0.5 μg/kg + cisatracurium 0.2 mg/kg. After induction, visual double lumen bronchial catheter was placed in both groups to complete bronchial intubation. Mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) were recorded at five minutes after entering the chamber (T0), at the time of loss of consciousness (T1), immediately before intubation (T2), three minutes after intubation (T3), and 10 minutes after intubation (T4). The occurrence of hypotension and bradycardia during induction were recorded. Serum level of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and norepinephrine (NA) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

* 基金项目:2019 军队后勤科研项目(CLB19J051)。 作者简介:黄青青(1993—),住院医师,硕士,主要从事围术期脑保护研究。 △ 通信作者,E-mail:gonggu68@163.com。

using 3 mL of venous blood collected from patients at T0, T2 and T4. **Results** Compared with T0, the MAP of patients in the control group at T1—T4 was significantly decreased, and the HR at T1, T2 and T4 was significantly decreased, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the control group, the MAP and HR at T1—T4 in the experimental group increased significantly, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with T0, the ACTH and NA levels of patients in the control group at T2, T4 were significantly increased, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the control group, the ACTH and NA at T2, T4 in the experimental group decreased significantly, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of hypotension and bradycardia between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Remazolam can attenuate the intubation stress response during general anesthesia induction.

[Key words] remazolam; propofol; thoracic surgery; trachea intubation general anesthesia; stress

在胸外科临床麻醉中,为了提供良好的手术视野,常采用单肺通气技术^[1]。双腔支气管导管是实施单肺通气最常用的气道管理设备,这种类型的气管导管管径较粗,插管时位置较深,需要经过隆突,易引起明显的血压升高、心动过速、呛咳、体动等插管反应^[2-3]。瑞马唑仑作为一种新型超短效苯二氮卓类药物,与麻醉诱导常用镇静药物丙泊酚相比,具有呼吸抑制轻、血流动力学稳定、镇静适当及注射痛发生率低等优点^[4-5]。此外,也有研究报道其在开颅患者中应用可明显降低应激反应^[6]。已有大量文献从疗效、安全性及不良反应等方面对麻醉诱导和麻醉维持期间使用瑞马唑仑或丙泊酚进行了比较,证实了瑞马唑仑是一种安全有效的镇静药物^[7-9]。然而,关于瑞马唑仑和丙泊酚用于全身麻醉诱导期间对插管应激反应比较的研究还比较少。因此,本研究拟比较瑞马唑仑和丙泊酚用于全身麻醉诱导时对胸科手术患者双腔支气管导管插管应激反应的影响,为临床应用提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年11月至2022年1月西部战区总医院在全身麻醉单肺通气下行胸科手术的62例患者为研究对象。纳入标准:(1)美国麻醉医师协会(ASA)分级I~Ⅲ级;(2)年龄18~60岁;(3)BMI≤28 kg/m²;(4)左侧插管;(5)采用可视双腔支气管导管干预用于诊断;(6)肺功能基本正常;(7)未合并严重心、脑等重要脏器病变;(8)签署知情同意书。排除标准:(1)对苯二氮卓药物及注射用苯磺酸瑞马唑仑任何成分过敏;(2)精神分裂症或严重抑郁状态;(3)长期镇静镇痛药物服用史;(4)吸毒或酗酒史;(5)有困难气道的患者;(6)发热、声音嘶哑或咽喉痛;(7)有左主支气管病变狭窄的任何影响双腔管放置的疾病。剔除标准:(1)无法耐受双腔支气管导管手术治疗;(2)发生不可预料的不良事件(如药物过敏、麻醉和手术意外等);(3)患者失访。所有患者均由同一名医生操

作。按照随机数字表法将患者以1:1分为对照组和试验组,每组31例。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表1。本研究为前瞻性、随机对照研究,通过西部战区总医院伦理委员会审核(伦理批件号:2021XJS023-1),所有患者签署知情同意书。

表1 两组一般资料比较($n=31$)

项目	对照组	试验组	χ^2/t	P
男/女(n/n)	13/18	17/14	1.033	0.309
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	47.10±9.05	45.06±8.33	0.920	0.361
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	21.63±2.57	20.92±2.98	1.004	0.319
ASAI/II/Ⅲ级($n/n/n$)	2/23/6	5/21/5	1.468	0.480
手术时间($\bar{x}\pm s$,min)	166.68±28.07	173.68±30.14	-0.946	0.348

1.2 方法

1.2.1 样本量计算

假设两组之间的促肾上腺皮质激素(ACTH)水平差异为1.2 pg/μL(δ)具有临床相关性,血ACTH水平的标准差为3.0 pg/μL(σ), α 为0.05,效能1- β 为0.9,按照两组样本量1:1分配,PASS11.0计算出所需的样本量为每组28例。考虑到10%的脱落率,本研究设定每组研究例数为31例。

1.2.2 麻醉方法

所有患者术前均常规禁饮食。入手术室后,局部麻醉下行桡动脉穿刺置管监测有创动脉压并行血气分析,常规监测心电图、血氧饱和度、呼气末二氧化碳分压和脑电双频指数(BIS),开放外周静脉,超声引导下行右侧颈内静脉穿刺置管。麻醉诱导:对照组采用丙泊酚2 mg/kg,试验组采用甲苯磺酸瑞马唑仑(江苏恒瑞医药股份有限公司,批号:211110AK)0.3 mg/kg^[10],均联合舒芬太尼0.5 μg/kg、顺式阿曲库铵0.2 mg/kg进行麻醉诱导。待BIS<60达到气管插管条件后,两组均通过普通喉镜完成左可视双腔支气管导管(江西诺捷科技股份有限公司)插管,在视频下可以看到声门、气管、气管隆嵴、右主支气管开口直至左侧

蓝色小套囊进入左主支气管,完成支气管插管,见图 1。插管完成后连接呼吸机控制通气。呼吸机参数设置为:双肺通气时潮气量 9 mL/kg,呼吸频率 11 次/分钟,单肺通气时潮气量 7 mL/kg,呼吸频率 13~16 次/分钟,I:E 为 1.0:1.5,呼气末二氧化碳分压控制在 35~45 mm Hg。两组术中均行静-吸复合麻醉:静脉泵注瑞芬太尼 0.2~0.4 μg·kg⁻¹·min⁻¹,丙泊酚 4~8 mg·kg⁻¹·h⁻¹,辅以适当浓度的七氟烷,维持 BIS 为 40~60,间断追加顺式阿曲库铵。术毕待患者达到拔管指征(意识清醒、自主呼吸、肌力恢复等)后拔除气管导管,送返病房。

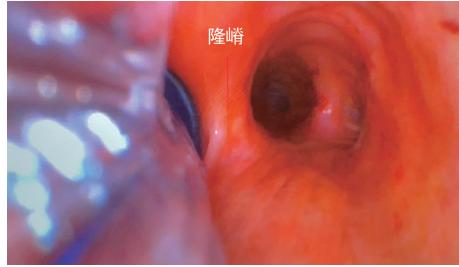


图 1 可视双腔支气管导管图像

1.2.3 观察指标

(1)一般资料:记录患者年龄、性别、BMI、ASA 分级及手术时间。(2)主要指标:记录入手术室后 5 min (T0)、意识消失时(T1)、插管前即刻(T2)、插管后 3

min(T3)及插管后 10 min(T4)的平均动脉压(MAP)和心率;于 T0、T2 及 T4 时抽取患者静脉血 3 mL,采用 ELISA 法(试剂盒购自上海泛柯实业有限公司)检测血清 ACTH 和去甲肾上腺素(NA)水平。(3)不良反应:麻醉诱导期间低血压和心动过缓的发生情况。

1.3 统计学处理

采用 SPSS25.0 软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验或 Fisher 检验,等级资料采用非参数检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组各时间点 MAP 和心率比较

与 T0 比较,对照组 T1~T4 MAP 明显降低,T1、T2 及 T4 心率明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组比较,试验组 T1~T4 MAP 及心率明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.2 两组 ACTH 和 NA 水平比较

与 T0 比较,对照组 T2、T4 ACTH 和 NA 水平明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组比较,试验组 T2、T4 ACTH 和 NA 水平明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 2 两组各时间点 MAP 和心率比较($n=31, \bar{x} \pm s$)

项目	T0	T1	T2	T3	T4
MAP(mm Hg)					
对照组	79.52±7.73	68.52±5.93 ^b	70.93±6.13 ^b	74.29±6.32 ^b	71.81±6.19 ^b
试验组	80.23±6.37	76.94±6.12 ^a	77.16±6.05 ^a	78.98±6.22 ^a	77.81±6.07 ^a
心率(次/分钟)					
对照组	75.94±6.12	70.35±5.43 ^b	70.61±5.51 ^b	73.52±5.71	71.48±5.65 ^b
试验组	77.52±5.93	75.19±5.75 ^a	75.66±7.09 ^a	77.16±7.24 ^a	76.42±7.43 ^a

^a: $P < 0.05$, 与对照组同时间点比较; ^b: $P < 0.05$, 与同组 T0 比较。

表 3 两组 ACTH 和 NA 水平比较($n=31, \bar{x} \pm s$)

项目	T0	T2	T4
ACTH(pg/mL)			
对照组	22.283±4.922	28.744±5.907 ^b	33.619±6.498 ^b
试验组	22.912±6.150	24.057±6.457 ^a	25.468±7.108 ^a
NA(nmol/L)			
对照组	1.156±0.078	1.223±0.082 ^b	1.329±0.090 ^b
试验组	1.163±0.085	1.173±0.086 ^a	1.201±0.090 ^a

^a: $P < 0.05$, 与对照组同时间点比较; ^b: $P < 0.05$, 与同组 T0 比较。

2.3 两组不良反应发生情况比较

两组低血压及心动过缓发生率比较,差异无统计

学意义($P > 0.05$),见表 4。

表 4 两组不良反应发生情况比较($n=31, n(\%)$)

项目	对照组	试验组	χ^2	P
低血压	4(12.9)	1(3.2)	1.958	0.354
心动过缓	3(9.7)	1(3.2)	1.069	0.612

3 讨 论

行双腔支气管导管插管术时,喉镜片和支气管导管置入对口咽部、气管和隆突会产生强烈的刺激,引发系列应激反应,激活交感-肾上腺髓质和肾素-血管紧张素系统,促使血儿茶酚胺、ACTH 及内啡肽等分泌增加,引起心动过速、血压升高、心律失常等一系列临床表现^[11-12]。研究表明,过高的血压、心率会使围

术期心脑血管疾病的发生率明显增加^[13],因此,麻醉诱导维持患者循环稳定极其重要。

目前,丙泊酚因半衰期短,可快速恢复,且具有良好的镇静效果,广泛用于全身麻醉的诱导,然而其具有明显的心肌抑制及外周血管扩张作用,会引起严重的血流动力学波动且具有明显的剂量相关性^[14-15]。因此,作为麻醉医师,寻求镇静效果好、副作用相对较小的镇静剂显得尤为迫切。瑞马唑仑作为一种新型超短效苯二氮卓类药物和超短效γ-氨基丁酸a受体激动剂,因其将羧酸酯部分结合到苯二氮卓核心中,使其对非特异性组织酯酶非常敏感,并迅速被代谢为无药理活性的代谢物 CNS7054^[16-17]。与临床常用的传统苯二氮卓类药物咪达唑仑相比,瑞马唑仑起效更快,作用持续时间更短^[18],然而目前其在临床麻醉中的应用还处于探索阶段。已有的研究表明,瑞马唑仑可作用于肾上腺素受体,抑制NA释放,降低儿茶酚胺水平及交感神经兴奋性,加速房室传导,增强心肌收缩力^[19]。TANG等^[19]研究发现,与丙泊酚相比,心脏手术患者全身麻醉下利用瑞马唑仑诱导更能减少手术引起的血流动力学波动及手术应激反应,从而降低麻醉相关的不良反应发生。此外,DAI等^[20]也通过试验发现与丙泊酚用于全身麻醉诱导相比,瑞马唑仑是一种更安全有效的诱导期镇静药物,对ASAⅠ或Ⅱ级患者的全身麻醉不良反应更少。NAKANISHI等^[5]也证实,在严重主动脉狭窄的老年患者的麻醉诱导时,应用瑞马唑仑在这类极易发生血流动力学恶化的患者中可以发挥优势作用,避免应激带来的心血管不良事件的发生。在瓣膜置换手术中也发现,使用瑞马唑仑诱导与丙泊酚相比,室性心律失常的风险发生率更低,且在气管插管后1 min心率慢于丙泊酚组^[21]。本研究试验组插管后的血压、心率较术前无明显变化;应激反应相关指标ACTH和NA水平明显低于同时间点对照组,表明瑞马唑仑能有效降低胸科手术患者插管前后的应激反应,使得循环更加稳定。

综上所述,瑞马唑仑用于胸科手术患者全身麻醉诱导时,可使患者循环更加稳定,对插管应激反应的刺激更弱,且不增加不良反应发生率,值得临床推广应用。但本研究还存在以下的不足:(1)未纳入行右侧单肺通气的患者;(2)未对瑞马唑仑的浓度设置梯度进行探讨;(3)本研究为单中心研究,需进一步行多中心研究。

参考文献

- [1] MENG J, LV Q, YAO J, et al. Effect of dexmedetomidine on postoperative lung injury during one-lung ventilation in thoracoscopic surgery [J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 4976205.
- [2] 陈南瑾,梁文华,应婷婷,等.序贯法测定阿芬太尼复合丙泊酚时抑制双腔支气管插管反应的半数有效剂量[J].实用医学杂志,2022,38(7):889-892.
- [3] 罗宏,陶凡,汪国香,等.靶控输注丙泊酚时舒芬太尼抑制肺结核患者双腔气管导管插管反应的量效关系[J].中华麻醉学杂志,2017,37(2):199-201.
- [4] REX D K, BHANDARI R, DESTA 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.
- [5] NAKANISHI T, SENTO Y, KAMIMURA Y, et al. Remimazolam for induction of anesthesia in elderly patients with severe aortic stenosis:a prospective, observational pilot study[J]. BMC Anesthesiol, 2021, 21(1): 306.
- [6] 龙超,张邠,董文理,等.瑞马唑仑联合头皮神经阻滞对颅内动脉瘤夹闭术后早期康复的影响[J].中国新药与临床杂志,2021,40(12):835-838.
- [7] QIU Y, GU W, ZHAO M, et al. The hemodynamic stability of remimazolam compared with propofol in patients undergoing endoscopic submucosal dissection:a randomized trial[J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 938940.
- [8] TANAKA R, SATO A, SHINOHARA K, et al. Comparison of sensory evoked potentials during neurosurgery under remimazolam anesthesia with those under propofol anesthesia[J]. Minerva Anestesiol, 2022, 88(1): 81-82.
- [9] ZHANG S, WANG J, RAN R, et al. Efficacy and safety of remimazolam tosylate in hysteroscopy: a randomized, single-blind, parallel controlled trial[J]. J Clin Pharm Ther, 2022, 47(1): 55-60.
- [10] 刘东志,孙成亮,赵志斌.不同剂量瑞马唑仑用于全身麻醉诱导的临床效果[J].中国当代医药,2021,28(28):122-125.
- [11] 李印玉,侯俊峰,张利,等.内窥镜在右侧双腔支气管导管插管中的临床应用[J].中国处方药,2016,14(5):118-119.
- [12] 丁蕾,陈冀衡.羟考酮与舒芬太尼用于全身麻醉诱导时患者对双腔支气管导管插管反应和切皮

- 反应的比较[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(17): 1979-1983.
- [13] GRANEL M, PETRINI G, KOT P, et al. Intubation with vivasight double-lumen tube versus conventional double-lumen tube in adult patients undergoing lung resection:a retrospective analysis[J]. Ann Card Anaesth, 2022, 25(3):279-285.
- [14] STOGLIANNOU D, PROTOPAPAS A, TZIO-MALOS K. Is propofol the optimal sedative in gastrointestinal endoscopy? [J]. Acta Gastroenterol Belg, 2018, 81(4):520-524.
- [15] 杨静洁, 王凯利, 李治松. 甲苯磺酸瑞马唑仑与丙泊酚用于老年无痛结肠镜检查的有效性及安全性[J]. 河南外科学杂志, 2022, 28(2):37-39.
- [16] SONG X, WANG F, DONG R, et al. Efficacy and safety of remimazolam tosilate combined with esketamine for analgesic sedation in mechanically ventilated ICU patients:a single-arm clinical study protocol[J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9:832105.
- [17] OKA S, SATOMI H, SEKINO R, et al. Sedation outcomes for remimazolam, a new benzodi-
- azepine[J]. J Oral Sci, 2021, 63(3):209-211.
- [18] GUO J, QIAN Y, ZHANG X, et al. Remimazolam tosilate compared with propofol for gastrointestinal endoscopy in elderly patients: a prospective, randomized and controlled study[J]. BMC Anesthesiol, 2022, 22(1):180.
- [19] TANG F, YI J M, GONG H Y, et al. Remimazolam benzenesulfonate anesthesia effectiveness in cardiac surgery patients under general anesthesia[J]. World J Clin Cases, 2021, 9(34): 10595-10603.
- [20] DAI G, PEI L, DUAN F, et al. Safety and efficacy of remimazolam compared with propofol in induction of general anesthesia[J]. Minerva Anestesiol, 2021, 87(10):1073-1079.
- [21] LIU T, LAI T, CHEN J, et al. Effect of remimazolam induction on hemodynamics in patients undergoing valve replacement surgery:a randomized, double-blind, controlled trial[J]. Pharmacol Res Perspect, 2021, 9(5):e00851.

(收稿日期:2022-06-10 修回日期:2022-10-10)

(上接第 704 页)

- [8] 吴楠景. 肥胖儿童和青少年代谢综合征的研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(5): 966-968.
- [9] ROHM T V, MEIER D T, OLEFSKY J M, et al. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders[J]. Immunity, 2022, 55(1):31-55.
- [10] BARBER T M, KYROU I, RANDEVA H S, et al. Mechanisms of insulin resistance at the crossroad of obesity with associated metabolic abnormalities and cognitive dysfunction[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(2):546.
- [11] VALAIYAPATHI B, GOWER B, ASHRAF A P. Pathophysiology of type 2 diabetes in children and adolescents[J]. Curr Diabetes Rev, 2020, 16(3):220-229.
- [12] ACAR S, ÇATLI G, KÜME T, et al. Increased

concentrations of serum nesfatin-1 levels in childhood with idiopathic chronic malnutrition [J]. Turk J Med Sci, 2018, 48(2):378-385.

- [13] LUO J J, WEN F J, QIU D, et al. Nesfatin-1 in lipid metabolism and lipid-related diseases[J]. Clin Chim Acta, 2021, 522:23-30.
- [14] LIU Y, CHEN X, QU Y, et al. Central nesfatin-1 activates lipid mobilization in adipose tissue and fatty acid oxidation in muscle via the sympathetic nervous system[J]. Biofactors, 2020, 46(3):454-464.
- [15] GUILLEBAUD F, ROUSSEL G, FÉLIX B, et al. Interaction between nesfatin-1 and oxytocin in the modulation of the swallowing reflex[J]. Brain Res, 2019, 1711:173-182.

(收稿日期:2022-04-26 修回日期:2022-09-28)