

## · 临床用药与评价 ·

## 瑞马唑仑联合丙泊酚在鼻部整形手术中的麻醉效果观察

肖兴鹏 李思琦 郑岚 汪华新 马岚

(武汉大学人民医院麻醉科 武汉 430060)

**摘要 目的:**观察瑞马唑仑联合丙泊酚在面部整形手术麻醉中的有效性及安全性。**方法:**自愿实施鼻部整形手术的女性患者 80 例随机分为瑞马唑仑组(RM 组,瑞马唑仑联合丙泊酚麻醉)和丙泊酚组(PR 组,单纯丙泊酚麻醉)各 40 例。两组患者分别按相应方案完成麻醉。比较两组患者麻醉前(T0)、丙泊酚使用后 1 min(T1)、丙泊酚使用后 3 min(T2)、苏醒睁眼时(T3)时的收缩压(SBP)、心率(HR)、脉搏氧饱和度(SpO<sub>2</sub>)、Nacortrend 指数(NT 值)变化,记录两组患者麻醉中丙泊酚用量、静脉麻醉时间、局部麻醉注射时间,以及麻醉中体动和呼吸情况(呼吸频率、呼吸道梗阻、SpO<sub>2</sub> 低于 90%和麻醉中辅助呼吸情况)。**结果:**麻醉后各时点, RM 组患者的 SpO<sub>2</sub> 及 NT 值, PR 组患者的 SBP、HR、SpO<sub>2</sub> 及 NT 值均较 T0 时明显降低( $P < 0.05$ ),但 RM 组患者 T1、T2 时点的 SBP、HR 及 SpO<sub>2</sub> 均高于 PR 患者( $P < 0.05$ ),变化幅度较小。RM 组患者丙泊酚使用量显著少于 PR 组,麻醉时间及苏醒时间明显短于 PR 组,呼吸道梗阻及 SpO<sub>2</sub> 低于 90%的患者比例均低于 PR 组( $P < 0.05$ );两组患者麻醉后呼吸频率均较前显著降低( $P < 0.05$ ),但 RM 组患者呼吸频率明显高于 PR 组( $P < 0.05$ )。**结论:**面部整形麻醉中实施瑞马唑仑联合丙泊酚麻醉,能显著降低对患者呼吸系统的抑制,减少丙泊酚用量,是一种安全有效的麻醉方案。

**关键词** 瑞马唑仑;丙泊酚;面部整形;麻醉效果;呼吸

中图分类号:R971<sup>+</sup>.3 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2021)08-0508-04

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.08.002

**Observation of Anesthesia Effect of Remimazolam Combined with Propofol in Rhinoplasty Surgery**

Xiao Xingpeng, Li Siqi, Zheng Lan, Wang Huaxin, Ma Lan

Department of Anesthesia, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

**ABSTRACT Objective:** To observe the effectiveness and safety of remimazolam combined with propofol in anesthesia for facial plastic surgery. **Methods:** 80 female patients who voluntarily performed rhinoplasty were randomly divided into two groups: remimazolam group (RM group, remimazolam combined with propofol anesthesia,  $n = 40$ ) and propofol group (PR group, propofol anesthesia,  $n = 40$ ). The patients in the two groups were anesthetized according to the corresponding anesthesia scheme. The changes of systolic blood pressure (SBP), heart rate (HR), pulse oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>) and nacortrend index (NT) were recorded before anesthesia (T0), 1 min after propofol use (T1), 3 min after propofol use (T2), and when patients waked up and opened their eyes (T3), and other indexes were recorded including the amount of propofol, intravenous anesthesia time, local anesthesia injection time, the case number of body movements and respiration during anesthesia (respiratory rate, the case number of respiratory obstruction, the case number of SpO<sub>2</sub> less than 90% and the case number of assisted breathing). **Results:** After anesthesia, the values of SpO<sub>2</sub> and NT in the RM group, the SBP, HR, SpO<sub>2</sub> and NT values of the patients in the PR group were significantly lower than those at T0. However, the SBP, HR and SpO<sub>2</sub> at T1 and T2 in RM group were higher than those in PR group ( $P < 0.05$ ), and the range of changes was small. The dosage of propofol in RM group was significantly less than that in PR group, the anesthesia time and recovery time were significantly shorter than those in PR group, and the proportion of patients with respiratory airway and SpO<sub>2</sub> lower than 90% in RM group was lower than that in PR group ( $P < 0.05$ ). The respiratory rate of the two groups after anesthesia was significantly lower than that before anesthesia, but the respiratory rate of RM group was significantly higher than that of PR group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Remimazolam combined with propofol anesthesia in nasal plastic anesthesia can significantly reduce the inhibition of the patient's respiratory system and reduce the amount of propofol, which is a safe and effective anesthesia scheme.

**KEY WORDS** Remimazolam; Propofol; Facial plastic surgery; Anesthesia; Respiratory

当今生活中人们越来越注重自身的形体美,很多女性选择进行面部整形手术。由于清醒条件下较大范围及多点多次注射局部麻醉药显著增加了患者痛苦,导致一些患者对实施整形手术产生畏惧。为消除患者疼痛及心理恐惧等负担,提升其整体体验和舒适度,静脉全身麻醉下再追加局部麻醉不失为一个较好的麻醉方案,但静脉麻醉易引起患者呼吸道梗阻或呼吸抑制,脉搏氧饱和度降低,由于患者面部已消毒并铺手术单,麻醉医师不能有效控制患者呼吸系统,导致麻醉风险显著增加<sup>[1,2]</sup>。如何在获得良好静脉麻醉效果的同时,又能降低对患者呼吸功能的影响,始终是麻醉医师关注的问题并促使大家不断探索新型麻醉药物或新的麻醉方案<sup>[3-6]</sup>。瑞马唑仑是 2020 年开始应用于临床的一种新型苯二氮草类镇静药<sup>[7,8]</sup>,临床实践表明该药对患者呼吸影响轻微,合理使用于面部整形手术患者,或许能显著降低患者的呼吸抑制并获得优良效果。因此本文观察瑞马唑仑与丙泊酚联合麻醉用于面部整形手术的有效性及其安全性,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本研究经医院医学伦理管理委员会批准(批准号:2018K-C089),所有患者均自愿参与研究,并签署知情同意书。选择 2020 年 6~10 月在我院行鼻部假体置入手术的女性患者 80 例,美国麻醉师协会(ASA)分级 I~II 级,年龄 18~35 岁,无心、脑、肝、肾、肺等重要脏器相关疾病,无神经、精神系统疾病。采用随机数字表法将入选患者随机分为瑞马唑仑组(RM 组)和丙泊酚组(PR 组),每组 40 例;盲法设置:患者及试验数据记录员对分组不知情,由于具体用药数据及患者的生命体征变化对麻醉管理至关重要,麻醉医师对具体分组是知情的。两组患者的年龄、体重指数(BMI)、ASA 分级等基线资料差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

表 1 两组患者临床资料比较( $\bar{x}\pm s, n, n=40$ )

组别	年龄(岁)	BMI(kg·m <sup>-2</sup> )	ASA 分级(I/II)
RM 组	24.7±5.2	52.6±9.4	39/1
PR 组	25.3±6.1	53.3±10.6	40/0

### 1.2 麻醉方法

所有患者均术前禁食 12 h,禁水 8 h,入手术室前建立外周静脉通路,常规持续监测无创动脉压(SBP)、心率(HR)、心电图(ECG)、脉搏氧饱和度(SpO<sub>2</sub>)及利用 Narcotrend 做麻醉深度监测(NT

值)。两组患者都在面部消毒铺单,鼻氧管经口给氧后开始静脉麻醉。麻醉诱导依次静脉注射氟比洛芬酯 1 mg·kg<sup>-1</sup>、舒芬太尼 0.1 μg·kg<sup>-1</sup>,RM 组患者再给予瑞马唑仑(江苏恒瑞医药股份有限公司,规格:36 mg/支,批号:190905AK)0.15 mg·kg<sup>-1</sup>(注药时间>60 s),PR 组患者给予同等容量的 0.9%氯化钠注射液。2 min 后两组患者给予丙泊酚(西安力邦制药有限公司,规格:0.2 g/20 ml,批号:22101193-2)缓慢静注(注射速度 4 mg·s<sup>-1</sup>)。待患者警觉/镇静评分(observer's assessment of alertness/sedation, OAA/S)为 0,刺激无体动时由同一组医师行鼻部局部浸润麻醉,局麻用药均为 1%利多卡因及 0.25%罗哌卡因混合液。局麻注射完毕后两组患者均静脉给予氟马西尼注射液 0.3 mg。注射局麻药时若患者有体动反应,则追加丙泊酚 0.5 mg·kg<sup>-1</sup>,若 SBP 低于术前 30%或 90 mmHg 时静脉给予麻黄碱,HR 低于 60 次/min 时静注阿托品,SpO<sub>2</sub> 低于 90%时抬起下颌,若 SpO<sub>2</sub> 继续下降至低于 85%时行简易胸部按压辅助呼吸,局麻完成后待患者呼之能睁眼时开始手术操作。

### 1.3 观察指标

由试验数据记录员分别记录患者麻醉前(T0)、丙泊酚使用后 1 min(T1)、丙泊酚使用后 3 min(T2)、患者苏醒睁眼时(T3)时的 SBP、HR、SpO<sub>2</sub> 和 NT 值变化,并记录麻醉中丙泊酚用量、静脉麻醉时间(首次给药停止至呼之能应并能正确回答问题)、局部麻醉注射时间(局部麻醉开始至局部麻醉注射完成)、苏醒时间(局部麻醉注射完毕至呼之睁眼并能正确回答问题时间),以及麻醉中体动与呼吸情况[呼吸频率、呼吸道梗阻(有鼾声或需抬下颌者)、SpO<sub>2</sub> 低于 90%及麻醉中辅助呼吸等情况]。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理,计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,比较采用重复测量方差分析或 *t* 检验;计数资料比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确概率检验, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者麻醉前后生命体征及 NT 值变化比较

RM 组患者麻醉前后各时点的 SBP、HR 值变化较小( $P>0.05$ ),但麻醉后各时点的 SpO<sub>2</sub> 及 NT 值均较 T0 时显著降低( $P<0.05$ );PR 组患者麻醉后各时点的 SBP、HR、SpO<sub>2</sub> 及 NT 值较 T0 时显著降低( $P$

<0.05);麻醉后 T1、T2 时点, RM 组患者的 SBP、HR 及 SpO<sub>2</sub> 水平均高于 PR 组 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

2.2 两组患者术中丙泊酚用量及其他相关指标比较

RM 组患者丙泊酚使用量显著少于 PR 组, 麻醉时间与苏醒时间也明显短于 PR 组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 两组患者的局部麻醉注射时间及麻醉中体动例数差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 2 两组患者麻醉前后各时点生命体征及 NT 值变化比较 ( $n = 40, \bar{x} \pm s$ )

监测指标	组别	T0	T1	T2	T3
SBP (mmHg)	RM 组	120 ± 10	116 ± 11	118 ± 12	116 ± 9
	PR 组	117 ± 13	89 ± 9 <sup>ab</sup>	93 ± 8 <sup>ab</sup>	111 ± 11 <sup>a</sup>
HR (次/min)	RM 组	79 ± 12	82 ± 10	76 ± 11	77 ± 10
	PR 组	75 ± 13	65 ± 10 <sup>ab</sup>	66 ± 9 <sup>ab</sup>	69 ± 9 <sup>ab</sup>
SpO <sub>2</sub> (%)	RM 组	99.5 ± 0.7	96.8 ± 2.7 <sup>a</sup>	96.5 ± 2.5 <sup>a</sup>	97.7 ± 1.4 <sup>a</sup>
	PR 组	99.6 ± 0.5	94.1 ± 3.3 <sup>ab</sup>	95.3 ± 2.1 <sup>ab</sup>	97.3 ± 1.8 <sup>a</sup>
NT 值	RM 组	97.7 ± 1.1	40.1 ± 4.2 <sup>a</sup>	48.7 ± 5.8 <sup>a</sup>	93.1 ± 6.4 <sup>a</sup>
	PR 组	97.5 ± 1.2	38.6 ± 4.8 <sup>a</sup>	42.5 ± 5.3 <sup>ab</sup>	91.6 ± 7.3 <sup>a</sup>

注: 与同组 T0 时相比, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与 RM 组同时点值相比, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者麻醉效果监测指标比较 [ $n = 40, \bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

组别	丙泊酚用量 (mg)	麻醉时间 (min)	局麻注射时间 (min)	苏醒时间 (min)	麻醉中体动
RM 组	35 ± 4	4.6 ± 1.6	2.3 ± 1.1	1.5 ± 0.4	6 (15.0)
PR 组	103 ± 12 <sup>a</sup>	8.5 ± 2.1 <sup>a</sup>	2.4 ± 1.0	5.1 ± 1.3 <sup>a</sup>	4 (10.0)

注: 与 RM 组相比, <sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表 4 两组患者麻醉中呼吸指标比较 [ $n = 40, \bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

组别	呼吸道梗阻		呼吸频率 (次/min)		SpO <sub>2</sub> 低于 90%	麻醉中辅助呼吸
	呼吸道通畅	有鼾声或需抬下颌	麻醉前	麻醉后 1min		
RM 组	29 (72.5)	11 (27.5)	18 ± 4	15 ± 2 <sup>b</sup>	1 (2.5)	0 (0)
PR 组	6 (15.0)	34 (85.0) <sup>a</sup>	16 ± 5	12 ± 3 <sup>ab</sup>	8 (20.0) <sup>a</sup>	1 (2.5)

注: 与 RM 组相比, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与同组麻醉前相比, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

3 讨论

为增强面部整形手术患者的舒适化体验感, 手术麻醉方案逐渐由过去传统的单纯局部麻醉过渡到在静脉全身麻醉的基础上再追加局部麻醉, 待患者清醒后在局麻基础上开始手术, 这种麻醉方案大大减轻了患者恐惧害怕心理, 增强了患者的信心和舒适度。然而静脉麻醉时由于麻醉药物的作用, 患者面部肌肉松弛、舌体下垂并不同程度使咽腔狭窄, 造成呼吸道梗阻; 同时麻醉药物还能抑制患者的呼吸频率及呼吸幅度, 大大降低了每分钟通气量, 轻者导致缺氧及 SpO<sub>2</sub> 降低, 二氧化碳储留, 重者可能危及患者生命<sup>[9, 10]</sup>。在面部整形手术的静脉麻醉过程中, 控制气道最为有效的方法是气管插管, 然而有些面部整形美容手术术中需要患者能密切配合手术操作 (如重睑手术需要患者睁眼动作来指引皮下组织切除的部位和多少), 此时为减轻局部麻醉痛苦而进行气管插管可能给患者和手术医师带来额外的负

2.3 两组患者麻醉中呼吸情况比较

RM 组患者有鼾和及呼吸道梗阻需抬下颌者以及 SpO<sub>2</sub> 低于 90% 者的比例均显著少于 PR 组 ( $P < 0.05$ ); 麻醉后两组患者呼吸频率均低于麻醉前 ( $P < 0.05$ ), 但 RM 组呼吸频率明显高于 PR 组 ( $P < 0.05$ ); 两组患者麻醉中需辅助呼吸的患者比例均较少, 且差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 4。

担而得不偿失。因而本文拟从鼻部整形手术入手, 尝试在面部整形静脉麻醉中优化药物搭配方案, 以期在获得良好麻醉效果的同时能显著降低对呼吸功能的影响<sup>[11, 12]</sup>。

苯二氮草类药物具有良好抗焦虑、镇静催眠作用, 能显著缩短诱导睡眠时间, 提高觉醒阈, 现已广泛应用于临床中的各种镇静及全麻诱导, 且其药理作用均可被氟马西尼逆转, 但目前这类药的共同缺点在于其代谢产物仍具有活性, 使患者恢复及苏醒时间大为延长。2002 年左右科研人员受瑞芬太尼的启发, 在苯二氮草母环上引入侧链, 开发出代谢迅速且代谢产物无明显药理活性的新一代苯二氮草类药物——瑞马唑仑 (remimazolam, 瑞马甲酯, CNS 7056)<sup>[13-15]</sup>。瑞马唑仑静脉注射后血药浓度达峰时间仅为 1 min 左右, 终末半衰期仅为 (0.75 ± 0.15) h, 代谢不受肝肾功能的影响, 清除也与体重无关, 能在血液中迅速被水解为唑仑丙酸 (CNS 7054), 唑仑丙酸对  $\gamma$ -氨基丁酸 A 型 (GABA<sub>A</sub>) 受体的亲和力仅为

瑞马唑仑的 1/400,且几乎不具有药理活性<sup>[16]</sup>。丙泊酚的作用机制较为复杂,但主要作用机制可能仍是对大脑各部位的 GABA<sub>A</sub> 受体发挥作用。丙泊酚作用于蓝斑核 GABA<sub>A</sub> 受体,抑制去甲肾上腺素能神经元,确保前额皮质的去甲肾上腺素释放逐渐减少,丙泊酚还能作用于人体下丘脑视前区腹外侧核以及大脑皮层的 GABA<sub>A</sub> 受体,干扰患者神经突触功能,影响皮层活动而导致患者意识消失产生麻醉作用<sup>[17, 18]</sup>。瑞马唑仑及丙泊酚作用于同一受体,联合使用后能产生协同作用,大大减少了彼此单独的使用量,从而充分发挥了联合使用的优势。

在本研究中 RM 组患者的血压、心率在各个时点降低幅度都较小,尤其是对患者的呼吸道梗阻、呼吸频率等影响极其轻微,脉搏氧饱和度能维持在较高水平,说明瑞马唑仑与丙泊酚联合使用后,使得瑞马唑仑及异丙酚各自的药理作用增强,显著减少了丙泊酚的使用量,减轻了对患者循环和呼吸系统的抑制,提升了丙泊酚的麻醉效果。

在本研究前的预试验中,使用瑞马唑仑后患者的苏醒时间未见明显缩短甚至还稍长于丙泊酚组,未能显示出在使用瑞马唑仑后患者苏醒快的优点,但局部麻醉完成时追加了拮抗药物氟马西尼的患者,大部分均在 1 min 左右迅速苏醒,使得 RM 组患者的麻醉时间、苏醒时间均显著少于 PR 组,这可能与氟马西尼拮抗瑞马唑仑的作用后,瑞马唑仑协同丙泊酚的作用消除,丙泊酚的作用效果也立即降低,患者能快速苏醒,充分体现使用瑞马唑仑能被氟马西尼拮抗且苏醒快的优势,手术医师可以在完成局部麻醉后,立即开始后续的手术,提高了手术医师对良好麻醉效果及患者苏醒快的体验感,增强了麻醉与手术的协调性,也提高了麻醉的安全性及舒适度。有研究表明,氟马西尼可提高丙泊酚全身麻醉患者血浆中的 orexin-A 浓度<sup>[19]</sup>,亦可促使 GABA 释放量下降,氯离子通道关闭,解除抑制性突触后电位,显著增加丙泊酚全身麻醉下患者的脑电双频指数(BIS),也能得到一定的催醒效果<sup>[20]</sup>,但在本研究中,尚未观察到氟马西尼显著的拮抗效果,可能与这类手术的静脉麻醉时间较短有关。

参 考 文 献

1 刘正茂,袁希. 探讨整形美容手术的麻醉安全与防范[J]. 中国医院用药评价与分析,2016,16(S1):238

2 郝学超,闵苏. 美容整形外科手术麻醉安全管理[J]. 临床麻醉学杂志,2016,32(10):1034-1037

3 刘恒意,顾楠. 静脉麻醉药物的新进展[J]. 中华麻醉学杂志,2016,36(6):656-661

4 周蓓清,沙青锋,杨晓珂,等. 无痛麻醉在眼睑整形手术中的应用[J]. 中华眼外伤职业眼病杂志,2017,39(2):126-129

5 王冬梅. 瑞芬太尼用于美容整形手术麻醉的临床分析[J]. 中国卫生标准管理,2017,8(15):117-119

6 肖兴鹏,郭荣,何璇,等. 面部整形手术麻醉方案的可行性研究[J]. 新医学,2018,49(2):113-116

7 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

8 Rex DK, 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

9 范秀芹,李欣芮. 整形美容手术全身麻醉的安全与管理[J]. 中国社区医师,2017,33(19):157-158

10 Kim HJ, Kim SH, Min JY, et al. Determination of the appropriate oropharyngeal airway size in adults: Assessment using ventilation and an endoscopic view[J]. *Am J Emerg Med*, 2017,35(10):1430-1434

11 熊利泽,岳云,张永谦. 全凭静脉麻醉专家共识[J]. 中华麻醉学杂志,2016,36(6):641-649

12 杨威,蒋晖. 日间手术麻醉实施方案的优化策略[J]. 临床麻醉学杂志,2012, 28(3):301-303

13 Pacofsky GJ, Stafford JA, Cox RF, et al. Relating the structure, activity, and physical properties of ultrashort-acting benzodiazepine receptor agonists[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2002, 12(21):3219-3222

14 Stafford JA, Pacofsky GJ, Cox RF, et al. Identification and structure-activity studies of novel ultrashort-acting benzodiazepine receptor agonists[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2002, 12(21):3215-3218

15 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:重庆医科大学博士学位论文,2016

16 Basavana GG, Preet MS. Remimazolam: The future of its sedative potential[J]. *Saudi Anaesth*, 2014, 8(3):388-391

17 顾娟娟,杨静,袁维秀,等. 丙泊酚中枢麻醉作用机制的研究进展[J]. 海军医学杂志,2017,38(1):96-98

18 Yuan X, Zhang D, Mao S, et al. Filling the gap in understanding the mechanism of GABAAR and propofol using computational approaches[J]. *J Chem Inf Model*, 2021,61(4):1889-1901

19 李洪涛,吴秀云,赵芹,等. 氟马西尼对丙泊酚复合舒芬太尼全麻患者血浆中食欲素 A 的影响[J]. 中国临床研究,2017,30(5):592-595

20 罗青妍,黄绍强,周守静. 丙泊酚镇静下氟马西尼对脑电双频指数的影响[J]. 临床麻醉学杂志,2011,27(4):335-336

(2021-03-21 收稿 2021-06-15 修回)