

• 麻醉专题 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.10.003
网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250814.1131.008\(2025-08-14\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250814.1131.008(2025-08-14))

瑞马唑仑诱导学龄前儿童意识消失的半数有效量及临床应用观察^{*}

陈垂凯,梁明超,张世涛,王 庆,李 艳
(海南省妇女儿童医学中心麻醉科,海口 570100)

[摘要] **目的** 研究瑞马唑仑用于学龄前儿童全身麻醉诱导时意识消失的半数有效量(ED₅₀)和 95%有效量(ED₉₅),并观察其安全性和有效性。**方法** 选择 2024 年 3—10 月接受气管插管全身麻醉的择期手术患儿为研究对象。改良序贯法计算瑞马唑仑的 ED₅₀、ED₉₅,在此基础上,继续纳入 68 例研究对象,随机分入瑞马唑仑组(R 组)34 例、丙泊酚组(P 组)34 例,记录两组患儿诱导前(T₀)、瑞马唑仑或丙泊酚给药后 1 min(T₁)、3 min(T₂)的呼吸频率(RR)、脑电双频指数(BIS),记录 T₀、T₁、T₂、气管插管后 1 min(T₃)的血氧饱和度(SpO₂)、心率(HR)、平均动脉压(MAP),比较两组诱导镇静成功率、血流动力学稳定性及诱导期间注射痛、心动过缓、低血压、惊恐等不良反应的发生率。**结果** Probit 模型概率回归分析结果表明,学龄前儿童使用瑞马唑仑诱导意识消失的 ED₅₀ 为 0.414 mg/kg,95%CI:0.381~0.448;ED₉₅ 为 0.474 mg/kg,95%CI:0.443~0.826。两组患儿镇静成功率均为 100%。R 组的睫毛反射消失时间为(59.44±5.24)s,长于 P 组的(29.79±4.04)s(*P*<0.001);R 组在 T₁、T₂ 时的 RR、BIS 均高于 P 组,在 T₁、T₂、T₃ 时的 HR、MAP 均高于 P 组(*P*<0.05)。R 组的注射痛、心动过缓、低血压发生率均低于 P 组(*P*<0.05),R 组有 1 例患儿发生惊恐。**结论** 瑞马唑仑在学龄前儿童全身麻醉诱导中意识消失时的 ED₅₀ 为 0.414 mg/kg,ED₉₅ 为 0.474 mg/kg。其在学龄前儿童全身麻醉诱导中镇静效果确切,血流动力学稳定,不良反应发生率低,可应用于学龄前儿童全身麻醉诱导。

[关键词] 瑞马唑仑;丙泊酚;儿童;全身麻醉;半数有效量
[中图法分类号] R726.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)10-2252-06

Observation on the 50% effective dose and clinical application of remimazolam in inducing the loss of consciousness in preschool children^{*}

CHEN Chuikai,LIANG Mingchao,ZHANG Shitao,WANG Qing,LI Yan
(Department of Anesthesiology,Hainan Women and Children's Medical Center,
Haikou,Hainan 570100,China)

[Abstract] **Objective** To study the 50% effective dose (ED₅₀) and ED₉₅ of remimazolam in the induction of general anesthesia in preschool children,and to observe its safety and efficacy. **Methods** Children undergoing elective surgery who received endotracheal intubation and general anesthesia from March to October 2024 were selected as the research objects. The ED₅₀ and ED₉₅ of remimazolam were calculated by the modified sequential method. On this basis the additional,the additional 68 subjects were randomly divided into the remimazolam group (group R,*n*=34) and the propofol group (group P,*n*=34). The respiratory rate (RR) and bispectral index (BIS) before induction (T₀),1 min (T₁) and 3 min (T₂) after administration of remimazolam or propofol in each group were recorded,and the oxygen saturation (SpO₂),heart rate (HR) and mean arterial pressure (MAP) at T₀,T₁,T₂,and 1 min after tracheal intubation (T₃) were recorded. The success rate of sedation induction,hemodynamic stability and the incidence of adverse reactions such as injection pain,bradycardia,hypotension and panic during induction were compared between the two groups. **Results** Probit regression analysis showed that the ED₅₀ of remimazolam for inducing loss of consciousness in preschool children was 0.414 mg/kg,95%CI:0.381—0.448,and the ED₉₅ was 0.474 mg/kg,95%CI:0.443—0.826. The success rate of sedation induction in both groups was 100%. The disappearance time of eyelash reflex in group

^{*} 基金项目:海南省卫生健康科技创新联合项目(WJSJK2024MS210)。

R was (59.44 ± 5.24) s, which was longer than (29.79 ± 4.04) s in group P ($P < 0.001$). The RR and BIS of group R at T_1 and T_2 were higher than those of group P, and the HR and MAP of group R at T_1 , T_2 and T_3 were also higher than those of group P ($P < 0.05$). The incidence of injection pain, bradycardia and hypotension in group R was lower than that in group P ($P < 0.05$). There was 1 case of panic in group R. **Conclusion** The ED_{50} and ED_{95} of remimazolam for loss of consciousness during general induction in preschool children are 0.414 mg/kg and 0.474 mg/kg respectively. It has a definite sedative effect, stable hemodynamics and a low incidence of adverse reactions for the induction of general anesthesia in this population, demonstrating its suitability for clinical use.

[Key words] remimazolam; propofol; children; general anesthesia; 50% effective dose

丙泊酚是儿童麻醉中使用较为广泛的静脉全身麻醉药物,其起效快,半衰期短,麻醉深度易于控制,但具有明显的呼吸抑制、注射痛、低血压等不良反应^[1-2]。而学龄前儿童围术期即使是短暂的呼吸抑制或低血压,也可能会导致缺氧或脏器灌注不足,引起严重的相关并发症,从而延长住院时间并增加死亡率,故学龄前患儿对用药安全性及围术期生命体征平稳方面的要求更高,因此,临床上一直在寻找更好的其他麻醉替代药物。瑞马唑仑是一种新型短效苯二氮革类镇静药物,具有起效快、不依赖器官代谢、半衰期短、无注射痛、对呼吸循环影响小、可被氟马西尼快速拮抗等特点^[3-4]。目前,关于瑞马唑仑在学龄前儿童全身麻醉诱导中的应用研究较少,因此,本文旨在分析瑞马唑仑对学龄前儿童全身麻醉诱导期患儿的镇静效能及起效时间,比较瑞马唑仑与丙泊酚在学龄前儿童全身麻醉诱导中的安全性和有效性,并观察各自不良反应的差异,为瑞马唑仑的临床应用提供循证医学参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2024 年 3—10 月预行气管插管全身麻醉的择期手术患儿为研究对象。纳入标准:(1)年龄 3~6 岁;(2)性别不限;(3)美国麻醉医师学会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级为 I、II 级。排除标准:(1)可预见困难气道的患儿;(2)有支气管哮喘病史的患儿;(3)精神系统疾病,有服用精神类药物史的患儿;(4)近 3 个月以来参与过其他临床试验的患儿;(5)对苯二氮革类药物及乳制品过敏的患儿;(6)BMI 超过同年龄、同性别的第 95 百分位的患儿。样本量计算:本研究采用改良序贯法计算瑞马唑仑半数有效量(50% effective dose, ED_{50})、95%有效量(95% effective dose, ED_{95}),序贯试验以出现 7 次阴性与阳性交叉后终止纳入研究,纳入样本量 30 例;对照研究以不良反应为结局指标,设双侧 $\alpha = 0.05$,把握度为 90%,考虑 15%临时拒绝参与研究的情况,纳入样本量为 68 例。因此,整体研究总共纳入样本量为

98 例。本研究已通过本院伦理委员会批准(审批号:HNWCMC 伦审 2024 年第 12 号),患儿监护人均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 麻醉与分组

所有患儿术前未用药,采用棒棒糖、动画视频陪伴等物理方式增加患儿配合度。入室后,常规监测心电图(electrocardiogram, ECG)、血氧饱和度(peripheral oxygen saturation, SpO_2)、上肢袖带血压(non-invasive blood pressure, NIBP)、脑电双频指数(bispectral index, BIS)。

将注射用苯磺酸瑞马唑仑(宜昌人福药业有限责任公司)用 0.9%氯化钠溶液稀释至 25 mL,根据患儿体重及用药剂量计算给药量,静脉推注,20 s 内注射完毕,静脉注射瑞马唑仑后 3 min 内评估患儿意识情况。根据预试验结果设定起始诱导剂量为 0.4 mg/kg,下一例患儿的诱导剂量根据上一例患儿诱导出现的结果而定,阴性反应的评估标准为睫毛反射消失^[5]。假如患儿出现阴性反应,下一例患儿诱导剂量下降一个浓度梯度,浓度梯度差值为 0.02 mg/kg,直至患儿出现阳性反应。假如上一例患儿出现阳性反应,则下一例患儿诱导剂量上升一个浓度梯度,直至患儿出现阴性反应。以此类推,出现 7 次阴性与阳性交叉后终止纳入研究。患儿诱导出现阳性反应时,追加瑞马唑仑 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{次}^{-1}$,当追加瑞马唑仑 2 次后效果不佳,改用丙泊酚注射液 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{次}^{-1}$ 。计算出瑞马唑仑的 ED_{50} 、 ED_{95} 。

在此基础上,继续纳入 68 例研究对象,按随机数字法分为两组,瑞马唑仑组(R 组)34 例,给予瑞马唑仑 ED_{95} 剂量诱导镇静(给药时间 $\leq 1 \text{ min}$);丙泊酚组(P 组)34 例,给予丙泊酚 2.23 mg/kg ^[6]诱导镇静(给药时间 $\leq 1 \text{ min}$)。

待患儿诱导给药达到镇静要求,均静脉注射舒芬太尼 $0.3 \mu\text{g/kg}$ 、顺阿曲库铵 0.2 mg/kg ,肌肉松弛完善后进行气管内插管。术中以静脉持续泵入丙泊酚、瑞芬太尼、顺阿曲库铵等复合气道吸入七氟醚维持麻

醉。连接麻醉机进行机械通气,调整氧浓度 40%、潮气量 10 mL/kg、呼吸频率 20 次/min、吸呼比 1:2,维持血氧饱和度(oxygen saturation, SpO₂) 98%~100%、呼末二氧化碳分压(partial end-tidal carbon dioxide, PETCO₂) 35~45 mmHg、BIS 在 40~60,维持心率(heart rate, HR)及血压波动幅度不超过基础值的 20%。

1.2.2 不良反应应对措施

对于诱导过程中 HR 减慢者(HR<65 次/min),给予阿托品 0.01 mg/kg 静脉注射;对于平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)降幅超过基础值 20%者,给予去氧肾上腺素 0.5 μg/kg 静脉注射;当 SpO₂<95%时即为发生低氧血症,应托下颌或辅助呼吸处理,必要时进行正压通气。

1.3 观察指标

改良序贯试验中患儿瑞马唑仑的使用剂量及诱导后睫毛反射消失(意识消失)的时间;分别记录各组患儿诱导前(T₀)、瑞马唑仑或丙泊酚给药后 1 min(T₁)、3 min(T₂)的呼吸频率(respiratory rate, RR)、BIS,记录 T₁、T₂、气管插管后 1 min(T₃)的 HR、MAP;记录给药后注射痛、心动过缓、低血压、惊恐等不良反应的发生情况,并记录发生不良反应使用的药物情况。诱导后惊恐表现为对周围环境恐惧、肢体运动不安、大声呼叫。采用 Ambesh 四分法评估诱导时的注射痛,标准为:无疼痛,注射无任何反应为 0 分;轻度疼痛,有注射痛但患儿无肢体反应为 1 分;中度疼痛,自述有疼痛,有明显的肢体动作反应为 2 分;重度疼痛,自述疼痛激烈,有哭闹、肢体躲避反应等行为为 3 分。当评分≥1 分,则评估为注射痛。

1.4 统计学处理

采用 SPSS27.0 软件对数据进行统计分析。计数资料采用例数或百分比描述,组间比较采用 χ^2 检验/Fisher 精确概率法,计量资料采用 Shapiro-Wilk test 检验其正态性,对符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,组内两两比较采用配对 t 检验,组间两两比较两独立样本 t 检验,多组间比较采用方差分析;采用 Probit 模型概率回归分析法分析麻醉药物剂量有效性;检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 ED₅₀、ED₉₅

通过 Probit 模型概率回归分析,计算瑞马唑仑的 ED₅₀ 为 0.414 mg/kg,95%CI:0.381~0.448;ED₉₅ 为 0.474 mg/kg,95%CI:0.443~0.826。

2.2 两组一般资料比较

两组性别、年龄、身高、体重、BMI 和 ASA 分级比

较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.3 两组睫毛反射消失时间比较

R 组的睫毛反射消失时间为(59.44±5.24)s,长于 P 组(29.79±4.04)s,差异有统计学意义($P<0.001$),见表 2。

2.4 两组生命体征及监测指标变化

与 T₀ 时比较,两组 RR 均在 T₁ 时降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。组间比较,T₁、T₂ 时,R 组 RR 均高于 P 组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。两组均未发生低氧血症。

与 T₀ 时比较,两组 BIS 在 T₁、T₂ 时降低,差异有统计学意义($P<0.05$);P 组 T₂ 时 BIS 较 T₁ 时降低,差异有统计学意义($P<0.05$);R 组 T₂ 时 BIS 较 T₁ 时降低,但差异无统计学意义($P>0.05$)。组间比较,T₁、T₂ 时,R 组 BIS 均高于 P 组,差异有统计学意义($P<0.001, P<0.05$),见表 2。

与 T₀ 时比较,R 组 HR 在 T₁、T₂ 时降低,差异有统计学意义($P<0.05$),在 T₃ 时较 T₁、T₂ 时升高,差异有统计学意义($P<0.05$),但 R 组 HR 在 T₃ 时与 T₀ 时比较,差异无统计学意义($P>0.05$);与 T₀ 时比较,P 组 HR 在 T₁、T₂、T₃ 时均降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。组间比较,T₁、T₂、T₃ 时,R 组 HR 均高于 P 组,差异有统计学意义($P<0.001$)。

与 T₀ 时比较,R 组 MAP 在 T₁、T₂ 时降低,差异有统计学意义($P<0.05$),在 T₃ 时较 T₂ 时升高,差异有统计学意义($P<0.05$),但 T₃ 时与 T₀、T₁ 时比较,差异无统计学意义($P>0.05$);与 T₀ 时比较,P 组 MAP 在 T₁、T₂、T₃ 时均降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。组间比较,T₁、T₂、T₃ 时,R 组 MAP 均高于 P 组,差异有统计学意义($P<0.001$),见表 2。

表 1 两组一般资料比较			
项目	P 组($n=34$)	R 组($n=34$)	P
性别[$n(\%)$]			0.457
女	12(35.3)	15(44.1)	
男	22(64.7)	19(55.9)	
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	3.68±1.39	3.47±1.38	0.541
身高($\bar{x} \pm s$, cm)	101.44±9.48	100.00±9.58	0.535
体重($\bar{x} \pm s$, kg)	15.31±2.89	14.84±2.97	0.510
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	14.81±1.19	14.74±1.19	0.824
ASA 分级[$n(\%)$]			0.493
I 级	30(88.2)	28(82.4)	
II 级	4(11.8)	6(17.6)	

2.5 两组不良反应发生率比较

P 组的注射痛、心动过缓、低血压发生率均高于 R 组,差异有统计学意义($P<0.001$);R 组发生 1 例惊

恐,见表3。

表 2 两组不同时间点生命体征及监测指标比较($\bar{x}\pm s$)

项目	<i>n</i>	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃
RR(次/min)					
R 组	34	21.21±1.95	19.94±1.76 ^a	19.82±0.97 ^a	
P 组	34	21.53±2.06	16.44±1.37 ^a	16.15±0.96 ^a	
<i>P</i>		0.509	<0.001	0.005	
BIS					
R 组	34	94.74±1.24	85.53±3.63 ^a	84.24±3.04 ^a	
P 组	34	94.74±1.42	68.15±4.86 ^a	63.44±2.16 ^{ab}	
<i>P</i>		1.000	<0.001	<0.001	
HR(次/min)					
R 组	34	109.91±10.73	107.94±10.44 ^a	102.62±9.56 ^a	109.68±8.99 ^{bc}
P 组	34	111.97±11.28	97.47±9.81 ^a	90.68±8.01 ^a	93.62±7.52 ^a
<i>P</i>		0.443	<0.001	<0.001	<0.001
MAP(mmHg)					
R 组	34	66.35±3.75	65.76±3.52 ^a	64.59±3.27 ^a	67.09±3.19 ^a
P 组	34	67.65±3.18	63.59±2.55 ^a	61.12±2.17 ^a	63.62±2.15 ^a
<i>P</i>		0.130	<0.001	<0.001	<0.001

^a:*P*<0.05,与同组 T₀ 时比较;^b:*P*<0.05,与同组 T₁ 时比较;^c:*P*<0.05,与同组 T₂ 时比较。

表 3 两组不良反应发生率比较[*n*(%)]

项目	P 组(<i>n</i> =34)	R 组(<i>n</i> =34)	<i>P</i>
注射痛	31(91.2)	0	<0.001
心动过缓	12(35.3)	0	<0.001
低血压	8(23.5)	0	0.012
惊恐	0	1(2.9)	1.000

部分患者出现多种不良反应。

3 讨 论

瑞马唑仑是一种新型短效 γ-氨基丁酸 A 型(γ-aminobutyric acid type A,GABAA)受体激动剂,是在咪达唑仑的结构基础上增加了羧酸脂部分,并通过与瑞芬太尼类似的结构修饰组成药物^[7]。其对苯二氮草类药物位点 GABA-A 受体具有高度亲和力,通过增强作用于 GABA-A 受体亚型细胞中的 GABA 电流,增加细胞内的氯离子浓度,导致细胞膜超极化,从而抑制神经元动作电位的传导,抑制中枢神经系统活性,达到镇静、催眠的作用^[8]。其平均分布半衰期为 0.5~2.0 min,通过胆碱酯酶迅速代谢,连续输注不蓄积,其镇静作用可被氟马西尼快速拮抗逆转^[9-10]。

本研究改良序贯法测量结果表明,对于学龄前儿童,瑞马唑仑全身麻醉诱导意识消失的 ED₅₀ 是 0.414 mg/kg,95% *CI*: 0.381~0.448;ED₉₅ 是 0.474 mg/kg,95% *CI*: 0.443~0.826。而王少超等^[11] 在研

究学龄前儿童支气管镜检查应用中发现瑞马唑仑诱导儿童意识消失的 ED₅₀ 为 0.461 mg/kg,ED₉₅ 为 0.515 mg/kg,略大于本研究结果,这可能与评定意识消失的标准不一致有关,本研究仅以睫毛反射消失为评定意识消失的标准,而王少超等的研究是以睫毛反射消失加改良警觉/镇静评分量表(modified observer's assessment of alertness/sedation scale,MOAA/S)评分达到 0 分为结局指标。另外,肖洪一等^[12] 在成人妇科宫腔镜检查中观察到,瑞马唑仑致意识消失的 ED₅₀ 为 0.175 mg/kg,ED₉₅ 为 0.255 mg/kg,小于本研究结果,这可能与儿童中央室分布容积大及身体组成成分与成人不同有关,相对于成人,学龄前儿童液体总量相对较高,脂肪和肌肉含量相对较低,水溶性药物分布容积较大,需较大剂量才能达到所需的血药浓度。

本研究通过比较瑞马唑仑与丙泊酚用于学龄前儿童的全身麻醉诱导镇静有效率,以睫毛反射消失作为全身麻醉诱导意识消失的评估标准^[5]。两组镇静有效率均达到 100%,无一例患儿需要进行药物补救。虽然研究结果表明 R 组睫毛反射消失时间长于 P 组,但未对临床麻醉工作造成影响。P 组睫毛反射消失时间短,这可能与丙泊酚具有较高的亲脂性和较快的初始分布速度,易穿过血脑屏障有关^[13]。虽然本研究未进行苏醒指标的比较,但张彤彤等^[14] 的研究表明,

瑞马唑仑在苏醒及拔管时间上的表现比丙泊酚更佳。

全身麻醉药物可能会对患儿呼吸功能产生影响,致使 RR 下降,二氧化碳潴留等^[15]。为保障患儿的安全,本研究给药前均检查麻醉机、监护仪、气管插管物品及必要的麻醉药品和抢救药品。研究结果显示,R 组在 T_1 、 T_2 时的 RR 均高于 P 组。在 T_2 、 T_3 组间比较中,P 组 RR 下降较 R 组更明显,表明相较于丙泊酚,瑞马唑仑对呼吸的影响较小。此外,齐孟娜^[16]在儿童无痛胃肠镜检查中同样观察到,与使用丙泊酚比较,使用瑞马唑仑具有更稳定的呼吸循环功能。这可能与瑞马唑仑属于苯二氮䓬类药物有关,苯二氮䓬类药物分解后可直接作用于气道平滑肌受体 M 受体,促使气道平滑肌松弛,解除气道痉挛,可改善呼吸功能^[17]。本研究中两组患儿均未观察到低氧血症发生,未对患儿进行托下颌或加压吸氧。

诱导期间的血流动力学稳定性评价方面,本研究以 HR、MAP 为观察指标。结果显示,R 组在 T_1 、 T_2 、 T_3 时的 HR 及 MAP 均高于 P 组。R 组在 T_1 、 T_2 时的 HR、MAP 均高于 P 组,表明瑞马唑仑具有更良好的血流动力学稳定性,且低血压发生率较低。虽然丙泊酚是一种作用起效快、短效的常见静脉全身麻醉药物之一,然而其心肌抑制作用明显且可扩张外周血管,降低血管平滑肌对血管紧张素 II 的反应,继而引起心率和血压的降低,这对于儿童患者,尤其是在发生低血容量、休克、循环系统疾病、低体重、早产等患儿中会增加严重不良心血管事件的风险^[18],相比之下,瑞马唑仑对血管收缩及心肌收缩的影响均较小^[19]。此外,SNEYD 等^[20]在儿童胃肠镜检查中观察到,丙泊酚术中低血压发生率是瑞马唑仑的 2.15 倍。而 DAI 等^[21]的研究同样显示瑞马唑仑引起低血压的风险明显低于丙泊酚。本研究中还观察到在 T_3 时,两组 HR、MAP 均上升,R 组比 P 组上升更明显,表明可能诱导意识消失剂量不足以抑制插管应激反应。

有研究显示,BIS 与许多全身麻醉药物(丙泊酚、咪达唑仑、七氟醚、右美托咪定等)的血药浓度有良好的相关性^[22],其中 BIS 与丙泊酚的相关性最佳^[23],与本研究结果相一致。在 P 组中,BIS 在 T_2 时明显低于给药前;与 R 组比较,P 组具有更低的 BIS,因此,获得相同的镇静深度,R 组的 BIS 更高,具有更好的安全性。但也有学者提出不同的看法,DENMAN 等^[24]认为儿童在生长发育过程中,随着年龄增长,脑电图形式存在明显差异,脑电波在各个年龄阶段均不相同,儿童大脑发育及突触形成要持续到 5 岁,不同的儿童在脑神经发育过程中并不完全一致,故儿童监测镇静深度仍缺乏金标准。因此 BIS 在本研究中不作为评估意识消失的标准,而采用睫毛反射消失,但仍

参考 BIS 的变化趋势。即便如此,学龄前儿童麻醉过程中使用 BIS 监测,仍可以帮助麻醉医生在合适的范围内,对预测麻醉深度、意识消失及恢复起到一定的指导作用。

本研究中出现的不良反应主要有注射痛、心动过缓、低血压和惊恐。研究显示,高达 91.2% 的患儿注射丙泊酚时出现疼痛,注射痛可使患儿体动应激反应增加,可增加患儿拔除输液通路、坠床等事件的发生率,但未观察到与瑞马唑仑相关注射痛的发生。P 组的心动过缓及低血压发生率均高于 R 组,但均在可接受范围,无须药物干预。在本研究中瑞马唑仑组出现 1 例惊恐,患儿拟行腹腔镜下内环口结扎术,瑞马唑仑诱导后患儿立即表现出对周围环境的恐惧,观察药物起效后惊恐症状消失,手术及苏醒过程未见异常,术后随访患儿无异常表现,分析其原因可能与药物个体化或给药速度快有关。虽然发生例数少,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),但在临床工作中应给予重视。

本研究存在一定的局限性。首先,虽然可以通过改良序贯法快速测定药物的有效剂量,但样本量较少,仅能为麻醉药物临床应用提供参考。其次,纳入研究的患儿局限于学龄前儿童,是 ASA 分级为 I~II 级且无严重基础疾病的患儿,未对 >6 岁儿童、新生儿、婴儿及 ASA 分级高的患儿进行研究。未来的研究应当细化年龄分层及进行多中心、大样本临床研究,帮助优化小儿临床麻醉管理策略。

综上所述,瑞马唑仑在学龄前儿童全身麻醉诱导中意识消失时的 ED_{50} 为 0.414 mg/kg, ED_{95} 为 0.474 mg/kg,镇静效果确切,血流动力学稳定,不良反应发生率低,可应用于学龄前儿童全身麻醉诱导。

参考文献

- [1] BAKIER E M. The most commonly used intravenous anesthetic drugs for induction of general anesthesia by anesthesiologists in Misurata hospitals [J]. Alsatil, 2021, 16(27): 25-38.
- [2] ZENG Y, WANG D, LIN Z, et al. Efficacy and safety of HSK3486 for the induction and maintenance of general anesthesia in elective surgical patients: a multicenter, randomized, open-label, propofol-controlled phase 2 clinical trial [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2022, 26(4): 1114-1124.
- [3] KEAM S J. Remimazolam: first approval [J]. Drugs, 2020, 80(6): 625-633.

- [4] DOI M,HIRATA N,SUZUKI T,et al. Safety and efficacy of remimazolam in induction and maintenance of general anesthesia in high-risk surgical patients(ASA class III):results of a multicenter,randomized, double-blind, parallel-group comparative trial[J]. J Anesth,2020,34(4):491-501.
- [5] 郭富全,邢慧琴. 意识与睫毛反射消失所需麻醉水平观察[J]. 山西医药杂志,2007,36(5):240-241.
- [6] WANG F,ZHANG J,YU J,et al. Variation of bispectral index in children aged 1—12 years under propofol anesthesia: an observational study[J]. BMC Anesthesiol,2019,19(1):145.
- [7] BUCHWALD P,BODOR N. Recent advances in the design and development of soft drugs [J]. Pharmazie,2014,69(6):403-413.
- [8] KILPATRICK G J,MCINTYRE M S,COX R F,et al. CNS 7056: a novel ultra-short-acting Benzodiazepine[J]. Anesthesiology,2007,107(1):60-66.
- [9] SNEYD J R,GAMBUS P L,RIGBY-JONES A E. Current status of perioperative hypnotics, role of benzodiazepines, and the case for remimazolam;a narrative review[J]. Br J Anaesth,2021,127(1):41-55.
- [10] JOKELAINEN J,MUSTONEN H,KYLÄNPÄÄ L,et al. Assessment of sedation level for endoscopic retrograde cholangiopancreatography:a prospective validation study[J]. Scand J Gastroenterol,2018,53(3):370-375.
- [11] 王少超,王磊,王超,等. 复合舒芬太尼时甲苯磺酸瑞马唑仑用于儿童意识消失的药效学[J]. 中华麻醉学杂志,2024,44(1):63-65.
- [12] 肖洪一,李子超,李耀祖,等. 序贯试验法测定苯磺酸瑞马唑仑在女性患者致意识消失的半数有效量[J]. 国际麻醉学与复苏杂志,2022,43(7):686-689.
- [13] 肖兴鹏,郭明,马岚,等. 瑞马唑仑-丙泊酚-舒芬太尼用于无痛胃镜检查术患者麻醉的效果[J]. 中华麻醉学杂志,2021,41(2):192-194.
- [14] 张彤彤,邢飞,李岩,等. 瑞马唑仑复合丙泊酚用于患儿门诊根管治疗术镇静的效果[J]. 中华麻醉学杂志,2022,42(2):213-216.
- [15] 李璐,王晓飞,张伟,等. 瑞马唑仑用于颈内静脉穿刺术镇静时抑制患者通气功能的效力[J]. 中华麻醉学杂志,2021,41(12):1451-1453.
- [16] 齐孟娜. 瑞马唑仑用于无痛胃肠镜检查麻醉对患者呼吸、循环系统的影响[J]. 医学理论与实践,2022,35(9):1515-1517.
- [17] 渠明翠,张彤彤,邢飞,等. 瑞马唑仑-阿芬太尼-米库氯铵用于纤维支气管镜检查术的效果[J]. 中华麻醉学杂志,2021,41(5):563-566.
- [18] HAN D,LIU Y G,PAN S D,et al. Comparison of sufentanil-midazolam and sevoflurane for anesthesia induction in children undergoing cardiac surgery by real-time hemodynamic and cardiac efficiency monitoring: a prospective randomized study[J]. Heart Surg Forum,2019,22(1):E38-44.
- [19] 渠明翠,张彤彤,邢飞,等. 瑞马唑仑-阿芬太尼-米库氯铵用于纤维支气管镜检查术的效果[J]. 中华麻醉学杂志,2021,41(5):563-566.
- [20] 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.
- [21] DAI G,PEI L,DUAN F,et al. Safety and efficacy of remimazolam compared with propofol in induction of general anesthesia[J]. Minerva Anesthesiol,2021,87(10):1073-1079.
- [22] SHARMA P,JULKA A,GADIA R,et al. Evaluation of single-stage adjustable strabismus surgery under conscious sedation[J]. Indian J Ophthalmol,2009,57(2):121-125.
- [23] 纪均,黄慧敏,姜虹,等. 脑电双频指数评估小儿术后镇静深度的可行性[J]. 上海交通大学学报(医学版),2007,27(2):218-220.
- [24] DENMAN W T,SWANSON E L,ROSOW D,et al. Pediatric evaluation of the bispectral index (BIS) monitor and correlation of BIS with end-tidal sevoflurane concentration in infants and children[J]. Anesth Analg,2000,90(4):872-877.

(收稿日期:2025-01-08 修回日期:2025-07-20)

(编辑:姚雪)