

中图分类号: R969.4; R971⁺.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)23-0111-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.23.023



甲苯磺酸瑞马唑仑用于有创机械通气重症患者镇静效果观察*

董芳, 邓淑萍, 韩姣, 吴群

(湖北省武汉市第三医院, 湖北 武汉 430060)

摘要:目的 探讨甲苯磺酸瑞马唑仑用于行有创机械通气重症患者镇静的有效性、安全性及对预后的影响。方法 选取医院重症医学科(ICU)2020 年 11 月至 2021 年 12 月收治的行有创机械通气重症患者 112 例, 随机分为对照组和观察组, 各 56 例。在机械通气过程中, 两组患者均予注射用盐酸瑞芬太尼。在此基础上, 对照组患者加用咪达唑仑注射液, 观察组患者加用注射用甲苯磺酸瑞马唑仑。结果 治疗期间, 两组患者的镇静目标达标率、镇静效率、补救镇静治疗比例、呼吸抑制发生率、意外拔管发生率、谵妄发生率及 28 d 病死率均相当($P > 0.05$), 观察组患者出科时急性生理与慢性评分系统(APACHE II)评分、器官衰竭(SOFA)评分、低血压、获得性肌无力均显著低于对照组($P < 0.05$), 停药后苏醒时间、机械通气时间、ICU 住院时间均显著短于对照组($P < 0.05$)。结论 甲苯磺酸瑞马唑仑用于行有创机械通气重症患者的镇静效果较好, 可改善预后, 且恢复快, 安全性良好。

关键词: 甲苯磺酸瑞马唑仑; 有创机械通气; 重症; 镇静; 有效性; 安全性; 预后

Effect of Remimazolam Tosilate for Injection on Sedation in Severe Patients Undergoing Invasive Mechanical Ventilation

DONG Fang, DENG Shuping, HAN Jiao, WU Qun
(Wuhan Third Hospital, Wuhan, Hubei, China 430060)

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy and safety of remimazolam tosylate in severe patients undergoing invasive mechanical ventilation, and its effect on the patients' prognosis. **Methods** A total of 112 severe patients underwent invasive mechanical ventilation in the intensive care unit (ICU) of the hospital from November 2020 to December 2021 were selected and randomly divided into the control group and the observation group, with 56 cases in each group. During the mechanical ventilation, the patients in the two groups were given Remifentanyl Hydrochloride for Injection, on this basis, the patients in the control group were treated with Midazolam Injection, while the patients in the observation group were treated with Remimazolam Tosilate for Injection. **Results** During the treatment, the sedation target achievement rate, sedation efficiency, proportion of salvage sedation

*基金项目: 湖北省自然科学基金[2024AFB1031]; 中华国际医学交流基金会中青年医学研究专项基金[Z-2018-35-2001]。

第一作者: 董芳, 女, 硕士研究生, 主任医师, 研究方向为重症感染、多器官功能障碍综合征的诊治及镇痛镇静, (电子信箱) weiyuyan1981@163.com。

JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2020, 146(5):421-428.

[13] GHANIE A, PARAMITA L, WIDYASARI F, et al. Factors affecting intratympanic corticosteroids injection therapy results in sudden deafness patients at Dr Mohammad Hoesin Hospital Palembang[J]. Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine and Translational Research, 2021, 5(4):988-996.

[14] 崔云云, 胡成功, 刘书磊. 神经节苷脂钠对重症颅脑损伤病人机体应激、神经损伤程度、神经功能重建相关因子及凝血指标的影响[J]. 海南医学院学报, 2019, 25(2):141-144.

[15] INAMORI KI, INOKUCHI JI. Ganglioside GM3 synthase deficiency in mouse models and human patients[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(10):5368.

[16] CUTILLO G, SAARIAHO AH, MERI S. Physiology of gangliosides and the role of antiganglioside antibodies in human diseases[J]. Cellular & Molecular Immunology, 2020, 17(4):313-322.

[17] LI Y, LI A, WANG C, et al. The Ganglioside Monosialotetrahexosylganglioside Protects Auditory Hair Cells Against Neomycin-Induced Cytotoxicity Through Mitochondrial Antioxidation: An in vitro Study[J]. Front Cell Neurosci, 2021, 15:751867.

[18] FENG T, ZHANG QQ, WEI JS, et al. Effects of alprostadil combined with hyperbaric oxygen on hearing recovery and hemorheology in patients with sudden sensorineural hearing loss and analysis of related influencing factors[J]. Exp Ther Med, 2022, 23(3):242.

[19] 李欣, 陈雯婧, 伊海金, 等. 巴曲酶联合甲强龙对突发性聋患者听力和凝血功能、血流变学的影响[J]. 血栓与止血学, 2020, 26(3):444-445.

[20] 张明, 李云霞, 杨志远. 高压氧辅助前列地尔联合鼓室注射地塞米松对突发性耳聋患者听力恢复和血流变学的影响[J]. 中国临床医生杂志, 2017, 45(11):75-77.

[21] 王政林, 蔡克万, 刘文婷, 等. 葛根素联合神经节苷脂钠对突发性耳聋患者血液流变学及血管内皮功能的影响[J]. 中国药业, 2018, 27(9):60-63.

(收稿日期: 2025-03-06; 修回日期: 2025-06-28)

treatment, incidence of respiratory depression, incidence of accidental extubation, incidence of delirium, and mortality rate within 28 d were comparable between the two groups ($P > 0.05$). The acute physiology and chronic scoring system (APACHE II) scores, sequential organ failure assessment (SOFA) scores, hypotension, acquired myasthenia gravis lower; the recovery time after drug withdrawal, mechanical ventilation time, and ICU stay time in the observation group were significantly shorter than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Remimazolam tosilate has a good sedative effect on sever patients undergoing invasive mechanical ventilation, it can improve the patients' prognosis, and has fast recovery and good safety.

Key words: remimazolam tosilate; invasive mechanical ventilation; severe illness; sedation; efficacy; safety; prognosis

机械通气是重症医学科(ICU)的常规救治措施,通过人工气道与呼吸机辅助,确保患者的气道畅通,有效缓解由重症疾病引发的呼吸衰竭,进而为治疗基础疾病和挽救患者生命提供必要的前提条件^[1]。镇痛、镇静是重症患者治疗的重要部分,通过降低应激反应保护脏器,对重症患者的预后起重要作用^[2]。有效的镇静不仅能缓解应激反应,减轻患者的生理及心理创伤,提高舒适度,而且能减少人机对抗,降低氧耗,保证机械通气治疗的效果,故行机械通气的重症患者予镇静措施十分必要^[3]。《中国成人ICU镇痛和镇静治疗指南》^[2]建议将丙泊酚与苯二氮革类作为镇静的的基本药物,以改善重症患者的疼痛、躁动、谵妄、焦虑等症,从而保护各脏器功能。但行机械通气的重症患者使用丙泊酚或咪达唑仑镇静可能出现循环、呼吸抑制等药品不良反应(ADR)。甲苯磺酸瑞马唑仑作为一种新的苯二氮革类药物,其通过血浆酯酶快速代谢,对多脏器功能衰竭(特别是肝肾功能不全)患者的代谢途径不影响,可缩短机械通气时间,具有快速、可逆的镇静效果^[4-5]。甲苯磺酸瑞马唑仑作为短效水溶性制剂,不易蓄积,长时间使用也不会导致高脂血症,可用于重症患者的镇静,且对循环系统的抑制作用较轻,对肝肾功能的依赖小,对肝肾功能不全或多器官功能障碍的重症患者具有优势,有潜力成为重症患者的镇静用药^[6]。本研究中探讨了甲苯磺酸瑞马唑仑用于有创机械通气重症患者的安全性、有效性及对预后的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:行有创机械通气 ≥ 48 h;年龄 ≥ 18 岁。

本研究方案经医院医学伦理委员会批准(批件号:武三医伦 KY2020 - 077),患者及家属均签署知情同意书。

排除标准:脑血管意外、颅脑损伤、心肺复苏术后等严重脑功能损伤,无法评估镇静深度;无法使用镇静药物;严重心力衰竭或严重肾功能衰竭;痴呆或心理疾病;妊娠期;恶性肿瘤晚期;精神分裂症或严重抑郁状态。

病例选择与分组:选取我院 ICU 2020 年 11 月至 2021 年 12 月收治的行有创机械通气重症患者 112 例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各 56 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。详见表 1。

1.2 方法

根据疾病阶段及个体化 Richmond 躁动 - 镇静量表(RASS)评分制订镇痛镇静深度目标,轻症急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、外伤、重症感染等使用浅镇静(RASS 评分为 - 2 ~ 0 分),中重度 ARDS 等需保护性肺通气策略者使用深镇静(RASS 评分为 - 5 ~ - 3 分)。两组患者均按相关疾病诊疗指南治疗,并予镇痛镇静治疗,静脉滴注注射用盐酸瑞芬太尼[宜昌人福药业有限责任公司,国药准字 H20030199,规格为每支 2 mg(按 $C_{20}H_{28}N_2O_5$ 计)],初始剂量 0.5 ~ 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$,维持剂量 0.02 ~ 0.15 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$,采用重症监护室疼痛观察工具(CPOT)法观察至 CPOT 评分 ≤ 2 分。在此基础上,观察组患者加用注射用甲苯磺酸瑞马唑仑[江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H20190034,规格为每瓶 36 mg(按 $C_{21}H_{19}BrN_4O_2$ 计)]静脉滴注,负荷剂量 0.2 mg/kg,维持剂量 0.1 ~ 1.0 mg/(kg·h);

表 1 两组患者一般资料比较($n = 56$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 56$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	检查指标					原发疾病[例(%)]					镇静程度[例(%)]			疾病史[例(%)]		APACHE II	SOFA
			白细胞计数 ($\times 10^9/\text{L}$)	C 反应蛋白 (mg/L)	降钙素原 (ng/L)	白细胞介素 6 (pg/mL)	血乳酸 (mmol/L)	急性呼吸窘 迫综合征	脓毒症	慢性阻塞 性肺疾病	手术或 创伤	其他 ^a	轻度	中度	重度	高血压	糖尿病	评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)
观察组	29/27	58.1 $\pm$ 7.9	14.57 $\pm$ 5.16	92.18 $\pm$ 25.71	2.57 $\pm$ 0.86	167.82 $\pm$ 45.67	3.1 $\pm$ 1.1	36(64.29)	8(14.29)	4(7.14)	5(8.93)	3(5.36)	12(21.43)	20(35.71)	24(42.86)	47(83.93)	16(28.57)	18.6 $\pm$ 4.2	8.5 $\pm$ 1.4
对照组	31/25	57.6 $\pm$ 8.2	12.83 $\pm$ 4.76	101.13 $\pm$ 28.69	3.11 $\pm$ 1.43	146.29 $\pm$ 38.45	2.7 $\pm$ 0.7	32(57.14)	13(23.21)	3(5.36)	3(5.36)	5(8.93)	10(17.86)	23(41.07)	23(41.07)	35(62.50)	10(17.86)	18.9 $\pm$ 4.5	8.9 $\pm$ 1.6
χ^2 / t 值	0.07	0.24	1.36	1.27	1.77	1.52	1.68		0.32				0.93			3.51	0.73	0.27	1.03
P 值	0.79	0.81	0.18	0.21	0.08	0.13	0.10		0.57				0.82			0.17	0.15	0.79	0.31

注: *包括癫痫、喉头水肿、主动脉瘤等。

Note: * includes epilepsy, laryngeal edema, aortic aneurysm, etc.

对照组患者加用咪达唑仑注射液(宜昌人福药业有限责任公司,国药准字H20067041,规格为每支 2 mL:10 mg)静脉滴注,负荷剂量 0.01~0.05 mg/kg,维持剂量 0.02~0.10 mg/(kg·h)。由 ICU 临床经验丰富的医师每 4 h 进行 1 次 RASS 及 CPOT 评分,监测过程如发现镇静未达标,则可使用丙泊酚辅助治疗,帮助镇静达标。所有患者均实施每日唤醒,并进行综合评估。

1.3 观察指标

1)有效性。包括镇静目标达标率[达标率(%) = 镇静达标次数 / 累积评估次数 × 100%],镇静效率[镇静效率(%) = 镇静达标时间 / 总镇静时间 × 100%],每日人机对抗发生次数,气道平台压,气道峰压,转出 ICU 时急性生理与慢性评分系统(APACHE II)评分,器官衰竭(SOFA)评分。2)安全性。包括低血压,心动过缓,呼吸抑制,意外拔管(如气管插管、动静脉置管、胃管、导尿管及各种引流管),谵妄,获得性肌无力等不良事件发生情况及停药后苏醒时间。3)预后及结局。包括机械通气时间,ICU 住院时间,28 d 病死及生存情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;28 d 生存情况行 Kaplan-Meier 生存分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 4 及图 1。

表 2 两组患者安全性指标比较($n = 56$)

组别	不良事件[例(%)]						停药后苏醒时间 ($\bar{x} \pm s, \text{min}$)
	低血压	心动过缓	呼吸抑制	意外拔管	获得性肌无力	谵妄	
观察组	2(3.57)	2(3.57)	2(3.57)	1(1.79)	4(7.14)	6(10.71)	8.6 ± 3.1
对照组	5(8.93)	4(7.14)	5(8.93)	2(3.57)	8(14.29)	10(17.86)	30.5 ± 8.1
χ^2/t 值	3.670	0.185	1.670	0.185	4.320	1.920	13.831
P 值	0.017	0.667	0.197	0.667	0.038	0.167	0.008

表 3 两组患者有效性指标比较($n = 56$)

组别	镇静目标达标率(%)	镇静效率(%)	每日人机对抗发生次数($\bar{x} \pm s, \text{次}$)	气道峰压($\bar{x} \pm s, \text{cmH}_2\text{O}$)	气道平台压($\bar{x} \pm s, \text{cmH}_2\text{O}$)	补救镇静治疗[例(%)]	出科 APACHE II 评分($\bar{x} \pm s, \text{分}$)	SOFA 评分($\bar{x} \pm s, \text{分}$)
观察组	96.67	96.81	1.08 ± 0.27	22.4 ± 3.5	19.5 ± 1.9	5(8.93)	11.4 ± 1.8	3.2 ± 1.0
对照组	90.00	95.73	1.15 ± 0.35	23.7 ± 4.1	20.1 ± 2.3	6(10.71)	14.6 ± 2.5	3.9 ± 1.6
χ^2/t 值	0.268	1.676	0.867	1.320	1.101	1.927	2.134	2.032
P 值	0.605	0.195	0.389	0.192	0.275	0.171	0.037	0.047

注:1 cmH₂O = 0.098 kPa。
Note:1 cmH₂O = 0.098 kPa.

表 4 两组患者预后与结局比较($n = 56$)

Tab. 4 Comparison of prognosis and outcomes between the two groups ($n = 56$)			
组别	机械通气时间($\bar{x} \pm s, \text{h}$)	ICU 住院时间($\bar{x} \pm s, \text{h}$)	28 d 死亡[例(%)]
观察组	78.61 ± 20.35	120.91 ± 28.57	7(12.50)
对照组	90.71 ± 24.78	136.98 ± 33.21	11(19.64)
t/χ^2 值	2.140	2.010	1.270
P 值	0.032	0.029	0.260

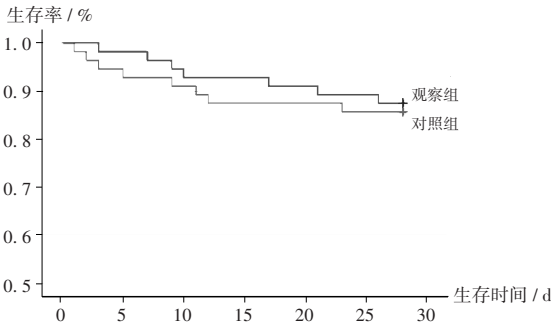


图 1 两组患者 28 d 生存情况比较

Fig. 1 Comparison of 28 d survival rate between the two groups

3 讨论

重症患者常处于强烈应激中,疾病或有创治疗带来的躯体疼痛,噪声、灯光长明导致睡眠剥夺,目睹死亡及抢救后的恐惧和焦虑等强烈的应激会对患者的生理和心理造成严重影响[7]。镇痛、镇静是危重患者治疗必不可少的。有创机械通气是 ICU 常用的呼吸支持治疗,其治疗过程中最常见的并发症有人机不协调、气管插管或气管切开增加疼痛、谵妄、躁动不适、意外拔管、器官代谢增加等,最终导致通气失败,甚至危及生命,故镇痛、镇静成为有创机械通气过程中的重要辅助治疗手段,可减轻患者的痛苦及焦虑和各器官的代谢负担,让患者更好地配合治疗。一项流行病学统计显示,美国每 10 万名成年人中约有 310 人因非手术适应证而接受有创机械通气[8],55% 的有创机械通气治疗患者可能会出现精神错乱[9-10]。目前,ICU 镇静方案倾向于采用多模式治疗策略,故有必要进一步探讨 ICU 有创机械通气重症患者镇痛、镇静的理论基础,为临床安全、合理使用镇静药物提供理论依据。

本研究结果显示,观察组患者出科时的APACHE II评分、SOFA评分均显著低于对照组($P < 0.05$),机械通气时间及ICU住院时间均显著短于对照组($P < 0.05$),推测其主要原因为重症患者常伴随着肝、肾等多脏器功能不全和血流动力学不稳定,而甲苯磺酸瑞马唑仑不经肝、肾途径代谢,不增加肝、肾等器官的负担,对脏器功能影响相对较小^[11-12],而咪达唑仑的代谢途径主要依赖于肝、肾功能,这一特性使甲苯磺酸瑞马唑仑在行有创机械通气重症患者的镇静方面更具优势。同时,观察组患者的低血压、获得性肌无力均显著低于对照组($P < 0.05$),停药后苏醒时间显著短于对照组($P < 0.05$),可能对临床结局产生积极影响。

有研究显示,行机械通气重症患者中有6.6%的患者发生一次非计划性拔管事件,其发生率为每100个机械通气日1.06次^[13]。本研究中,意外拔管事件发生情况包括观察组发生1例深静脉置管意外拔管,对照组发生1例深静脉置管拔管事件及1例气管内插管拔管事件。其中,气管内插管拔管事件发生在患者唤醒过程中,由于持续观察未见明显苏醒迹象而突然出现躁动,导致了插管的非计划拔除。可见,在咪达唑仑使用过程中,唤醒时间的不可控性可能会增加意外拔管的风险。

目前,常用镇静药物有巴比妥类、苯二氮䓬类等^[14]。甲苯磺酸瑞马唑仑是一种新型的苯二氮䓬类药物,主要作用于 γ -氨基丁酸(GABA)受体,通过抑制相关神经元,降低兴奋性,从而使机体遗忘、活动减少,实现镇静^[15-16]。甲苯磺酸瑞马唑仑可在体内迅速被血浆酯酶水解成唑仑丙酸,唑仑丙酸与GABA受体的亲和力仅为甲苯磺酸的1/400^[17],几乎无药理学活性,具有水溶性、超短效等特征。一项单中心随机双盲的I期临床试验结果表明,以递增剂量(0.01~0.03 mg/kg)的方法使用甲苯磺酸瑞马唑仑,其在体内的平均滞留时间仅为咪达唑仑的1/7^[18],故甲苯磺酸瑞马唑仑的恢复时间远远短于咪达唑仑。此外,观察组患者的机械通气时间、ICU住院时间均显著短于对照组($P < 0.05$),28 d死亡例数与对照组相当($P > 0.05$)。

综上所述,甲苯磺酸瑞马唑仑用于有创机械通气重症患者的镇静效果较好,可改善预后,恢复快,且安全性良好。但本研究为小样本、单中心的临床研究,存在一定局限性,有待进一步的多中心、大样本研究证实其结论。

参考文献

- [1] 台瑞,方芳,杨富,等.综合重症监护室患者过渡期护理方案的构建与应用[J].解放军护理杂志,2021,38(3):10-13.
- [2] 中华医学会重症医学分会.中国成人ICU镇痛和镇静治疗指南[J].中华危重病急救医学,2018,30(6):497-514.
- [3] 方敏,余鹏.持续浅镇静对ICU机械通气患者的镇静效果及认知功能的影响[J].贵州医科大学学报,2022,47(4):

467-471.

- [4] KILPATRICK GJ. Remimazolam: Non - Clinical and Clinical Profile of a New Sedative / Anesthetic Agent[J]. Front Pharmacol, 2021,12:690875.
- [5] YANG FY, YI SF, XING J, et al. Cost - Effectiveness Analysis of Remimazolam and Midazolam in Goal - Guided Sedation in ICU[J]. Altern Ther Health Med, 2024,2024:AT10928.
- [6] 《瑞马唑仑临床应用专家指导意见》专家组.瑞马唑仑临床应用专家指导意见[J].国际麻醉学与复苏杂志,2023,44(6):561-566.
- [7] 赵鹏,姚方超,郑毅,等.瑞马唑仑在ICU机械通气老年患者中的镇静效果及对循环系统的影响[J].中国医师进修杂志,2024,47(7):640-646.
- [8] MEHTA AB, SYEDA SN, WIENER RS, et al. Epidemiological trends in invasive mechanical ventilation in the United States: A population - based study [J]. J Crit Care, 2015, 30(6):1217-1221.
- [9] ROOD P, HUISMAN - DE WAAL G, VERMEULEN H, et al. Effect of organisational factors on the variation in incidence of delirium in intensive care unit patients: A systematic review and meta - regression analysis [J]. Aust Crit Care, 2018, 31(3):180-187.
- [10] WILSON JE, MART MF, CUNNINGHAM C, et al. Delirium[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020,6(1):94.
- [11] 罗凯,符黄德,姚洁民.瑞马唑仑临床应用的研究进展[J].中华重症医学电子杂志,2021,7(1):71-75.
- [12] 王春艳,于永浩.瑞马唑仑临床研究进展[J].中华麻醉学杂志,2019,39(3):261-263.
- [13] LI PB, SUN ZH, XU JY. Unplanned extubation among critically ill adults: A systematic review and Meta - analysis[J]. Intensive Crit Care Nurs, 2022,70:103219.
- [14] 赵以琳,罗爱琳.2018版美国麻醉医师协会适度镇静和镇痛指南解读[J].临床外科杂志,2019,27(1):24-28.
- [15] HU Q, LIU X, WEN CL, et al. Remimazolam: An Updated Review of a New Sedative and Anaesthetic [J]. Drug Des Devel Ther, 2022,16:3957-3974.
- [16] 黄景贤,黄华庚,秦东全,等.瑞马唑仑对老年患者气管插管时依托咪酯半数有效血浆浓度的影响[J].中国药业,2023,32(17):104-107.
- [17] EL - TAHAN M, WARDA OM, YASSEEN AM, et al. Preoperative ketorolac - acetaminophen - lidocaine with soflurane - propofol anaesthesia for Caesarean section in a patient with infective endocarditis [J]. Brit J Anaesth, 2008, 101(4):578-579.
- [18] ANTONIK LJ, GOLD WATER DR, KILPATRICK GJ, et al. A placebo and midazolam - controlled phase I single ascending - dose study evaluating the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of remimazolam (CNS 7056): Part I. Safety, efficacy, and basic pharmacokinetics [J]. Anesth Analg, 2012,115(2):274-283.

(收稿日期:2025-03-27;修回日期:2025-09-11)