doi:10.11659/jjssx.08E024014

·临床研究·

瑞马唑仑对颈动脉内膜剥脱术神经电生理与脑氧监测的影响

王福朝[1],陈诺娅[1],王 瑶[1],刘爽爽[1],毛建辉[2],张 敬[3] (1.衡水市人民医院麻醉科,河北 衡水 053000;2.衡水市人民医院神经外科,河北 衡水 053000;3.衡水市人民医院神经功能检查科,河北 衡水 053000)

[摘 要] **目的** 观察瑞马唑仑应用于颈动脉内膜剥脱术(CEA)患者全身麻醉对电生理监测指标及脑氧饱和度(ScO_2)的影响。**方法** 选取2022年7月至2024年6月于我院神经外科择期行CEA的患者,采用随机数字表法将其分为瑞马唑仑组(R组)和丙泊酚组(P组)。2组患者皆采用丙泊酚1.5~2.0 mg/kg、顺式阿曲库铵0.1~0.2 mg/kg和舒芬太尼0.3~0.4 μg/kg行麻醉诱导。麻醉维持:R组患者静脉泵注瑞马唑仑0.5~1.0 $mg\cdot kg^{-1}\cdot h^{-1}$,P组患者静脉泵注丙泊酚5.0~7.0 $mg\cdot kg^{-1}\cdot h^{-1}$,2组患者均复合静脉输注瑞芬太尼0.1~0.2 $\mu g\cdot kg^{-1}\cdot min^{-1}$进行麻醉维持。记录2组患者的手术时间、颈动脉阻断时间、术中输液量、瑞芬太尼及去甲肾上腺素用量、苏醒时间。观察并比较2组患者麻醉前(T0)、麻醉后(T1)、阻断前5 min(T2)、阻断后5 min(T3)、解除阻断后5 min(T4)、手术结束(T5)时的血流动力学与脑氧指标、诱发电位波幅及潜伏期,随访并统计患者术后并发症总发生率。**结果** 与P组相比,R组患者术中去甲肾上腺素用量减少($P<0.05$),苏醒时间缩短($P<0.05$)。在T2时,R组患者的平均动脉压(MAP)高于P组($P<0.05$);在T3时,R组患者的ScO_2明显高于P组($P<0.05$),运动诱发电位(MEP)潜伏期延长百分比与波幅降低百分比明显低于P组($P<0.05$),下肢感觉诱发电位(SSEP)波幅降低百分比低于P组($P<0.05$);在T5时,R组患者MEP波幅较T2时明显增高,P组患者MEP波幅较T2时降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。2组患者术后并发症总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 瑞马唑仑作为全身麻醉维持药物用于CEA可获得满意的麻醉效果,术中血流动力学更平稳,且于颈动脉阻断期间较丙泊酚对ScO_2与诱发电位监测的影响更小,安全性更高。

[关键词] 瑞马唑仑;颈动脉内膜剥脱术;神经电生理监测;脑氧饱和度
[中图分类号] R614.2 [文献标志码] A [收稿日期] 2024-08-05

Effects of remazolam on neuroelectrophysiological and cerebral oxygen monitoring in carotid endarterectomy

WANG Fu-chao[1], CHEN Nuo-ya[1], WANG Yao[1], LIU Shuang-shuang[1], MAO Jian-hui[2], ZHANG Jing[3] (1. Department of Anesthesiology, Hengshui People's Hospital, Hengshui Hebei 053000, China; 2. Department of Neurosurgery, Hengshui People's Hospital, Hengshui Hebei 053000, China; 3. Department of Neurological Function Examination, Hengshui People's Hospital, Hengshui Hebei 053000, China)

Abstract: Objective To observe the effects of general anesthesia with remazolam on electrophysiological monitoring indicators and cerebral oxygen saturation (ScO_2) in patients undergoing carotid endarterectomy (CEA). **Methods** Patients who underwent elective CEA from July 2022 to June 2024 in neurosurgery department of our hospital were randomly divided into the ramazolam group (R group) and the propofol group (P group). Patients in both groups were given propofol 1.5 to 2.0 mg/kg, cisatracurium 0.1 to 0.2 mg/kg, and sufentanil 0.3 to 0.4 μg/kg for anesthesia induction. Anesthesia maintenance: patients in the R group received intravenous infusion of remifentanil 0.5 to 1.0 $mg\cdot kg^{-1}\cdot h^{-1}$, while patients in the P group received intravenous infusion of propofol 5.0 to 7.0 $mg\cdot kg^{-1}\cdot h^{-1}$. Both groups received intravenous infusion of remifentanil 0.1 to 0.2 $\mu g\cdot kg^{-1}\cdot min^{-1}$ for anesthesia maintenance. The operation time, carotid artery occlusion time, intraoperative infusion volume, remifentanil and norepinephrine dosage, and awakening time of patients in the two groups were recorded. The hemodynamic and cerebral oxygen indicators, amplitude and latency of evoked potentials before anesthesia (T0), after anesthesia (T1), 5 minutes before blockade (T2), 5 minutes after blockade (T3), 5 minutes after unblocking (T4) and at the end of surgery (T5) of patients in the two groups were observed and compared, and the total incidence of postoperative complications was followed up and calculated. **Results** Compared with the P group, the dosage of intraoperative norepinephrine of patients in the R group was reduced ($P<0.05$), and the awakening time was shortened ($P<0.05$). At T2, the average arterial pressure (MAP) of patients in the R group was higher than that in the P group ($P<0.05$). At T3, the ScO_2 of patients in the R group was significantly higher than that in the P group, and the percentages of prolonged latency and decreased amplitude of motor evoked potentials (MEP) were significantly lower than those in the P group ($P<0.05$), the percentage of decreased amplitude of lower limb somatosensory evoked potentials (SSEP) was lower than that in the P group ($P<0.05$); At T5, the MEP amplitude of patients in the R group was significantly increased compared to that at T2, while the MEP amplitude of patients in the P group

[基金项目] 河北省卫生健康委医学科学研究课题计划(20240946)
[通信作者] 王福朝,E-mail:wfchhs@163.com

was significantly decreased compared to that at T2, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the total incidence of postoperative complications between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** As a general anesthesia maintenance drug, remazolam can achieve satisfactory anesthesia effects for CEA, with more stable intraoperative hemodynamics, and less impact on ScO_2 and evoked potential monitoring during carotid artery occlusion compared to propofol, resulting in higher safety.

Keywords: remazolam; carotid endarterectomy; neuroelectrophysiological monitoring; cerebral oxygen saturation

颈动脉内膜剥脱术(carotid endarterectomy,CEA)是治疗颈动脉狭窄的重要术式,术中常应用诱发电位等技术监测损伤和缺血等病理生理过程,以减少围术期神经系统并发症的发生,但术中需常规阻断颈动脉,导致脑血流减少、脑灌注异常,且手术患者多为高龄,基础疾病较多,颈动脉压力感受器功能与脑血流自主调节功能下降,术中循环波动会加重患者的脑供血不足,甚至可导致术后神经系统功能受损[1-6]。因此,选择对循环抑制轻、血流动力学波动小的麻醉药物,对于接受CEA的患者至关重要[7]。丙泊酚作为电生理监测过程的常用药物,对于循环的抑制作用尤为显著,对运动诱发电位(motor evoked potentials,MEP)可产生剂量依赖性抑制作用。依托咪酯对于循环抑制轻,但其代谢缓慢,易导致烦躁、清醒困难,不推荐长期输注,且诱导时易发生肌颤的副作用限制了其在神经外科手术中的应用。瑞马唑仑具有优异的镇静效果,相较于传统的丙泊酚对循环波动、呼吸影响小[8],但目前其在神经电生理监测手术中应用的相关研究较少。因此,本研究系统性研究瑞马唑仑应用于CEA全身麻醉中对电生理监测指标及脑氧饱和度(cerebral oxygen saturation,ScO_2)的影响,为其在临床麻醉的应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2022年7月至2024年6月于我院神经外科择期行CEA的患者,采用随机数字表法将其分为瑞马唑仑组(R组)和丙泊酚组(P组)。本研究经我院医学伦理委员会审查(批准号:2023137),患者或其家属签署对本研究的知情同意书。本研究纳入患者97例,最终成功实施手术并进入数据分析88例,其中R组43例,P组45例。2组患者性别、年龄、体质量指数(body mass index,BMI)、美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists,ASA)分级及侧支循环等术前一般情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

纳入标准:①经术前超声或数字减影血管造影证实为颈动脉重度狭窄,择期行CEA;②年龄35~80岁,BMI<30 kg/m^2;③ASA分级Ⅱ级或Ⅲ级;④无严重心、脑血管疾病;⑤无精神和神经系统疾病及认知功能障碍;⑥无严重肝、肾和凝血功能异常。排除标准:①术前肌力检查异常,存在肢体传导通路损伤或合并电生理监测禁忌;②有语言和听力等沟通障碍;③对本研究所用药物过敏;④长期服用镇静、镇痛药物;⑤颈动脉闭塞;⑥术前2周内有新发脑梗死、术前3周内有缺血性脑卒中或术前3个月内有颅内出血;⑦存在串联型血管狭窄病变或伴发其他可能妨碍研究结果的疾病。剔除标准:①不配合研究;②患者本人或家属要求退出研究;③术中或术后发生严重不良事件。

1.2 方法

术前1 d进行3次血压监测确定基础值,入室后进行心电图、血氧饱和度、有创血压、麻醉深度、鼻咽温以及ScO_2监测。2组患者皆采用丙泊酚1.5~2.0 mg/kg、顺式阿曲库铵0.1~0.2 mg/kg和舒芬太尼0.3~0.4 μg/kg行麻醉诱导,气管插管后行机械通气,呼吸参数设定为吸入纯氧2 L/min,潮气量8 mL/kg,吸呼比1∶2。根据血气结果调整呼吸频率,维持动脉血二氧化碳分压在35~45 mmHg,使用保温毯维持体温在36~37 ℃。麻醉维持:R组患者静脉泵注瑞马唑仑0.5~1.0 mg·kg^{-1}·h^{-1},P组患者静脉泵注丙泊酚5.0~7.0 mg·kg^{-1}·h^{-1},2组患者均复合静脉输注瑞芬太尼0.1~0.2 μg·kg^{-1}·min^{-1},维持麻醉深度40~60。由神经电生理医师放置并固定经颅多普勒超声监测探头、诱发电位电极,持续监测并采集脑血流、体感诱发电位(somatosensory evoked potentials,SSEP)、MEP及脑电图指标,当四个成串刺激(train of four stimulation,TOF)值>0.7时,记录MEP与SSEP基线值。所有患者均采用纵切式内膜切除术。麻醉均由同一位高年资医师实施。术中维持平均动脉压(mean arterial pressure,MAP)于基础值的20%范围内波动,必要时使用血管活性药物,并于手术阻断前升高基础值的20%~30%,保证脑组织灌注,解除阻断前降低基础值的10%~20%,避免过度灌注。当ScO_2下降50%或降低幅度超过基础值的20%以上时,通过适当升高血压提高ScO_2。

术后由神经外科医师进行神经功能评估,由另一位不知晓分组情况的专职麻醉护理人员进行随访并详细记录术后并发症发生情况。

1.3 观察指标

比较2组患者麻醉后(T1)、阻断前(T2)、阻断后5 min(T3)、解除阻断后5 min(T4)、手术结束(T5)时的MAP、心率(heart rate,HR)、ScO_2、诱发电位波幅及潜伏

期数值。比较2组患者的手术时间、颈动脉阻断时间、术中输液量、瑞芬太尼及去甲肾上腺素用量、苏醒时间等指标,统计2组患者术后术侧新发脑卒中、脑组织过度灌注、心力衰竭、肺部感染、手术切口并发症发生率和病死率。

1.4 统计分析

采用SPSS 26.0统计软件进行分析。符合正态分布的计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用t检验,不同时间点计量资料的组内比较使用重复测量方差分析,非正态分布的计量资料采用中位数(四分位数间距)[$M(IQR)$]表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以率(%)表示,两组间比较采用χ^2检验,P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者不同时间点MAP、HR和ScO_2比较

在T2时,R组患者的MAP高于P组,差异有统计学意义(P<0.05);在T3时,R组患者的ScO_2高于P组,差异有统计学意义(P<0.05);2组患者各时间点HR比较,差异均无统计学意义(P>0.05);2组患者T2~T5时的MAP、HR、ScO_2与同组T1时比较,差异均有统计学意义(P<0.05),见表1。

表1 2组患者MAP、HR和ScO_2比较($\bar{x}\pm s$)

指标		T1	T2	T3	T4	T5
MAP(mmHg)	P组	108.6±7.2	92.05±6.7*	114.6±6.2*	86.1±6.2*	79.9±8.2*
	R组	107.2±6.5	100.1±7.2*	114.2±5.8*	85.6±5.7*	79.5±7.6*
	t	0.445	−7.907	0.310	0.743	0.925
	P	0.330	0.007	0.756	0.690	0.360
HR(次/分)	P组	83.8±5.4	80.9±3.57*	70.9±9.8*	82.2±8.5*	77.2±7.8*
	R组	83.4±5.2	80.2±3.95*	72.6±10.5*	81.7±9.2*	76.9±6.5*
	t	0.445	0.324	0.522	0.913	0.214
	P	0.780	0.690	0.610	0.510	0.810
ScO_2(%)	P组	67.9±3.9	73.9±2.7*	62.2±5.9*	66.2±5.3*	66.7±4.6*
	R组	68.3±2.9	73.9±2.8*	66.2±4.2*	65.9±4.8*	67.2±4.5*
	t	−0.745	1.012	−9.012	0.283	−0.994
	P	0.390	0.150	<0.001	0.930	0.120

*:与T1比较,P<0.05

2.2 患者诱发电位波幅与潜伏期改变程度比较

在T3时,R组患者MEP潜伏期延长百分比与波幅降低百分比明显低于P组,SSEP波幅降低百分比低于P组,差异均有统计学意义(P<0.05);在T5时,R组患者MEP波幅较T2时明显增高,P组患者MEP波幅较T2时降低,差异有统计学意义(P<0.05)。2组患者其他时间点潜伏期与波幅改变相比,差异均无统计学意义(P>0.05),见表2。

表2 2组患者诱发电位波幅与潜伏期与T2基线值比较[$M(IQR)$,%]

指标			T3/T2	T4/T2	T5/T2
MEP	潜伏期	P组	128.6(25.2)	98.5(11.6)	101.6(3.8)
		R组	119.4(21.1)	97.6(9.3)	100.6(4.2)
		Z	3.967	0.847	0.995
		P	<0.001	0.270	0.350
	波幅	P组	55.8(12.8)	73.6(17.7)	95.6(20.2)
		R组	64.6(14.2)	70.6(13.5)	105.8(23.2)
		Z	−5.915	1.102	−3.688
		P	<0.001	0.070	<0.001
SSEP	潜伏期	P组	117.2(22.2)	98.5(11.6)	101.6(3.6)
		R组	119.4(23.9)	97.6(9.3)	100.6(4.2)
		Z	−0.969	0.721	0.105
		P	0.150	0.390	0.930
	波幅	P组	80.1(8.2)	93.2(12.1)	100.6(10.0)
		R组	86.8(11.8)	91.8(11.8)	102.8(11.4)
		Z	−3.769	0.147	0.693
		P	0.007	0.810	0.170

2.3 患者手术指标比较

与P组相比,R组患者术中去甲肾上腺素用量及苏醒时间减少/缩短,差异有统计学意义(P<0.05);2组患者其他手术指标比较,差异均无统计学意义(P>0.05),见表3。

表3 2组患者手术指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	颈动脉阻断时间(min)	手术时间(min)	术中输液量(mL)	去甲肾上腺素用量(μg)	瑞芬太尼用量(μg)	苏醒时间(min)
P组	45	25.1±5.8	131±25	1 170±320	482±174	1 091.0±112.5	20.1±5.8
R组	43	24.2±6.1	128±24	1 210±280	397±196	1 068.3±110.1	12.9±6.8
t		0.680	0.890	−0.247	3.012	0.735	6.720
P		0.840	0.380	0.582	0.021	0.797	0.032

2.4 患者术后并发症发生情况

2组均无死亡病例发生,2组患者术后并发症总发生率比较,差异无统计学意义(P>0.05),见表4。

表4 2组患者术后并发症发生情况[例(%)]

组别	n	新发脑卒中、脑组织过度灌注	心力衰竭	肺部感染	手术切口并发症	合计
P组	45	2(4.44)	1(2.22)	0(0)	2(4.44)	5(11.11)
R组	43	1(2.32)	0(0)	1(2.32)	2(4.65)	4(9.30)
χ^2						0.078
P						0.780

3 讨论

CEA作为治疗颅外段颈动脉狭窄的“金标准”手术,需要阻断颈总动脉,剥除斑块,恢复血流,从而预防脑卒中的发生。术中完善的神经功能监测是防止神经功能损伤的重要保证[9]。因此,手术过程中不仅需要良好的镇静深度、保障循环平稳与脑组织的灌注氧合,还需要良好的神经功能监测环境,以保证手术操作的顺利进行。丙泊酚作为神经外科的经典用药,具有诱导迅速、苏醒快等优势,其对于心脑血管系统的抑制作用也尤为显著[10]。近年来,有研究指出丙泊酚对MEP可产生剂量依赖性抑制作用,从而增加了监测过程中假阳性的发生率[11-12]。瑞马唑仑镇静效果较好,对呼吸循环的影响较小[13],故将其应用于CEA,观察并评价其有效性与安全性。

本研究结果显示,2组患者HR变化趋势一致,R组在颈动脉阻断前血压控制更优、血流动力学更平稳,在阻断后脑组织氧合显著优于P组,表明瑞马唑仑用于CEA可获得满意的麻醉效果。MEP波幅和潜伏期是反映脊髓运动通路的神经传导功能,其变化与脊髓血流灌注和神经元电生理状态密切相关。血流动力学指标(如MAP、ScO_2)直接或间接影响脊髓氧供和代谢,进而可能影响MEP波幅。本研究中,R组患者颈动脉阻断期间的ScO_2更高,MEP波幅降低程度更小,这可能与瑞马唑仑在颈动脉阻断前通过维持较高MAP预防早期缺血,并在颈动脉阻断后通过改善氧合保护神经元功能有关。据报道,丙泊酚存在输注综合征的风险[14-15],即便是在推荐剂量内的成人中也常有发生,且对于MEP波幅的剂量依赖性抑制也引起了广泛关注,但瑞马唑仑的麻醉效应主要通过中枢抑制产生,而对于周围血管扩张的作用较弱,因此在使用瑞马唑仑维持麻醉时,通常不会引起明显的血管舒张和血流动力学波动,且在颈动脉阻断期间能较好地保证脑组织的灌注和血流,从而减少了对诱发电位及脑氧指标的影响。

目前瑞马唑仑较多应用于内镜、脊柱手术以及老年患者,可实现比现有药物更好的镇静作用,起效快,恢复时间短,可明显降低低血压和呼吸抑制发生率[16-18]。Pastis等[19]在支气管镜研究中也发现,应用瑞马唑仑作为镇静剂,即使发生了深镇静,患者生命体征仍然稳定。本研究结果显示,相较于丙泊酚,瑞马唑仑全身麻醉用于CEA患者,同等的麻醉深度下达到目标血压需要的去甲肾上腺素用量更少,术后苏醒时间更短,这与其不依赖肝肾功能代谢的作用机制密切相关,在临床应用更为可控,与目前大多数研究结果一致[14,17]。

本研究尚存在不足,样本量较小,所有受试者均来自衡水市人民医院,医疗资源和诊疗习惯等差异会限制研究结果外部有效性,故后期仍需联合多地区医院开展多中心、大样本临床试验对瑞马唑仑进一步研究。

综上所述,瑞马唑仑作为全身麻醉维持用药用于CEA患者可获得满意的麻醉效果,术中血流动力学更平稳,颈动脉阻断期间对ScO_2与诱发电位监测的影响较小,安全性更高。

[参考文献]

[1] 余秋男,王 璧,刘建中. 颈动脉内膜剥脱手术进展[J]. 中国疗养医学,2023,32(12):1329-1334. doi:10.13517/j.cnki.ccm.2023.12.022.

[2] 宋亚峰. 颈动脉内膜剥脱术与经皮支架植入术治疗中、重度颈动脉狭窄效果对比研究[J]. 河南外科学杂志,2024,30(1):30-33.

[3] 康德智. 积极稳妥地开展神经外科术中神经电生理监测[C]. 第八届全国立体定向和功能性神经外科学术会议论文集,2009:86-87.

[4] Wood MD, Jacobson JA, Maslove DM, et al. The physiological determinants of near-infrared spectroscopy-derived regional cerebral oxygenation in critically ill adults[J]. Intensive Care Med Exp,2019,7(1):23. doi:10.1186/s40635-019-0247-0.

[5] 刘秀兰,李荣华,孙文浩,等. 丙泊酚复合依托咪酯麻醉对颈动脉内膜剥脱术患者脑组织氧饱和度、术后认知功能的影响[J]. 血管与腔内血管外科杂志,2022,8(6):723-728. doi:10.19418/j.cnki.issn2096-0646.2022.06.17.

[6] Guo WT, Ma H, Liu J, et al. Dynamic cerebral autoregulation remains stable during the daytime (8 a.m. to 8 p.m.) in healthy adults[J]. Front Physiol,2018,9:1642. doi:10.3389/fphys.2018.01642.

[7] 张君宝,杨满平,石力文,等. 瑞马唑仑围手术期应用研究进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志,2022,43(4):396-400. doi:10.3760/cma.j.cn321761-20210210-10004.

[8] 康佳敏,元 元,于泳浩,等. 瑞马唑仑临床研究进展[J]. 中华麻醉学杂志,2022,42(8):1020-1024. doi:10.3760/cma.j.cn131073.20220321.00828.

[9] 朝 博,王 涛. 颈动脉内膜斑块剥脱术中监测的研究进展[J]. 中国临床神经外科杂志,2015,20(4):247-250. doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2015.04.021.

[10] 余婉秋,李禹琼,朱圣姬,等. 苯磺酸瑞马唑仑与丙泊酚用于无痛结肠镜检查的有效性及安全性的随机、单盲、平行对照研究[J]. 贵州医药,2020,44(6):846-849. doi:10.3969/j.issn.1000-744X.2020.06.002.