

Research Progress of Remimazolam on Postoperative Delirium in Elderly Patients

Ziwei Zhang Yingchun Song*

Affiliated Hospital of Hebei Chengde Medical College, Chengde, Hebei 067000, China

Abstract

With the increasing aging population, more and more elderly patients require surgical treatment. Postoperative delirium (POD) is a common complication in elderly patients after surgery. In recent years, with in-depth research on the mechanism of POD, remifentanyl has become a new sedative drug. Recent studies have shown that remifentanyl has potential value in preventing and reducing POD in elderly patients. This paper reviews the research progress of remifentanyl in preventing postoperative delirium in elderly patients and explores its application effect in clinical practice. This paper provides an overview of POD, its related mechanisms, and the clinical research progress of remifentanyl in preventing POD, in order to further optimize perioperative management, reduce the occurrence of POD, and provide a basis for the clinical prevention and treatment of POD in elderly patients.

Keywords

remazolam; postoperative delirium; old age

瑞马唑仑对老年患者术后谵妄的研究进展

张子微 宋莺春*

河北承德医学院附属医院, 中国·河北承德 067000

摘要

随着老龄化人口不断增加,越来越多的老年患者需要接受手术治疗。术后谵妄(POD)是老年患者术后常见并发症,近年来,随着对POD机制的深入研究,瑞马唑仑作为一种新型镇静药物,近年来的研究表明瑞马唑仑在预防和减少老年患者POD方面具有潜在价值。本文综述了瑞马唑仑预防老年患者术后谵妄的研究进展,探讨其在临床实践中的应用效果。本文综述了POD的概述、相关机制和瑞马唑仑预防POD的相关机制及其临床研究进展,以进一步优化围术期管理,减少POD的发生,为老年患者POD的临床防治工作提供依据。

关键词

瑞马唑仑; 术后谵妄; 老年

1 引言

谵妄是一种急性脑功能障碍,以注意力、认知、意识水平、睡眠周期和情绪障碍为特征,并伴随认知功能障碍,其生理学机制复杂且不明确^[1]。谵妄是老年患者术后死亡的独立危险因素,它发生是由于大脑功能对病理生理应激源的脆弱性,是老年人术后最常见的并发症之一^[2]。我国数据显示,65岁以上非心脏手术患者术后谵妄(postoperative delirium, POD)发生率为6.1%~57.1%,总体发病率为11.1%^[3]。POD可增加患者术后其他并发症发生率、延长住院时间、增加医疗费用和30d再入院率,从而影响患者预

后^[3-4]。因此,寻求预防老年患者围术期POD已经成为临床急需解决的问题。

瑞马唑仑是一种新型的超短效苯二氮卓类药物,对POD的影响尚不明确,目前缺乏临床大样本研究来探讨其在临床应用中对POD的影响,且各研究对其影响POD发生率的结论不一。本文从POD的概述、瑞马唑仑药理机制及相关临床研究方面进行综述,为探索POD的干预手段提供新思路。

2 POD概述

POD是老年患者最常见的手术并发症之一,POD通常是指患者经历外科手术后1周(主要发生在术后1~3d)内,急性发作且病程短暂的脑功能障碍综合征,具有明显的波动性,以注意力障碍、意识水平紊乱和认知功能改变为主要表现^[5]。根据POD的临床表现通常将其分为高活动型、低活动型和混合型^[6],分别占25%、50%和25%。在临床工作中,

【作者简介】张子微(1996-),女,中国河北邯郸人,硕士,从事临床麻醉研究。

【通讯作者】宋莺春(1980-),女,满族,中国河北承德人,硕士,副教授,从事临床麻醉研究。

高活动型容易被识别，低活动型多被忽视。

影响POD的危险因素有很多,其中包括高龄、长期酗酒、代谢和生理紊乱、脑血管疾病、糖尿病、手术类型、围手术期用药及手术损害后的炎症反应、术中低血压和术后疼痛等^[7]。高龄(尤其是>65岁以上)是POD重要危险因素^[8]。有研究表明,围手术期用药,尤其是苯二氮卓类药物会增加POD的风险^[9]。在老年外科病人的麻醉中,苯二氮卓类药物作为POD的关键和潜在干预因素而受到关注。

3 POD 相关机制

3.1 神经元损害

酸性钙结合蛋白(calcium-binding protein, S-100 β)是目前比较公认的急性脑损伤指标,在脑血管意外、脑外伤等情况下升高。S100 β 是一种钙致盲蛋白,主要由星形胶质细胞分泌,被认为是血脑屏障通透性增加的生物标志物^[10]。许多研究文献发现血清中S-100 β 升高的患者,POD发生率显著升高,并证明术后1d的S-100 β 浓度是预测POD发生的独立危险因素,提示在术后早期检测S-100 β 可能有助于早期识别POD的高危患者。

3.2 神经炎症学说

神经炎症是指由手术、创伤或感染引发的外周炎症反应。手术解剖及其相关创伤会导致细胞死亡,进而导致细胞内成分释放到细胞外间隙。先天免疫系统以核因子- κ β (NF- κ β) 依赖性方式被激活,这导致多种促炎介质的释放,引起大量炎症介质如白细胞介素(IL)-6、IL-1 β 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 穿过血脑屏障(BBB),诱发对中枢神经元和突触的损伤^[11,13]。外周炎症可导致血脑屏障结构和功能完整性的丧失,随后炎症细胞和介质易位进入中枢神经系统,炎症介质的积累导致突触可塑性丧失,神经细胞凋亡,神经发生受损^[12]。在POD患者中,与无谵妄的患者相比,谵妄患者的肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素-10(L-10)、C反应蛋白(CRP)和促炎/抗炎比值(P/A)升高^[9,13]

3.3 神经退行性

谵妄与各向异性分数FA的减少和平均弥散率MD的增加有关,主要发生在额叶、顶叶和颞叶的大脑白质中,在右半球略显突出。谵妄的严重程度和发生率与脑室周围、额叶和颞叶白质的纵向弥散变化有关。弥散变化也与1年内认知能力的变化相关,尽管认知变化与谵妄的严重程度或发生率没有显著关联。谵妄对大脑微观结构异常的发展有影响的可能性,这可能反映了认知轨迹背后的大脑变化^[14]。

3.4 神经递质

γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)是人类中枢神经系统中主要的抑制性神经递质,在调节神经元兴奋性中起重要作用。衰老与GABA能的减少有关。GABA能活性降低也常见于谵妄^[12]。

4 瑞马唑仑预防 POD 的相关机制

谵妄是老年患者术后死亡的独立危险因素,POD是术后严重并发症,但目前治疗手段有限,因此,围术期预防POD十分重要。

瑞马唑仑是一种新型苯二氮类物质,于2020年上市,为我国1.1类新药^[15]。瑞马唑仑为咪达唑仑的衍生物,主要作用于 γ -氨基丁酸(GABA)受体,提高神经细胞对氯离子的通透性,而氯离子通过浓度差进入神经细胞内,导致神经细胞内膜电位增加而出现超极化状态,进一步使神经细胞活动受到抑制,降低神经细胞的兴奋性,引起机体活动减少、镇静、遗忘等^[16]。瑞马唑仑具有快速起效和快速恢复、镇静效果明显和无注射痛特点。瑞马唑仑与人血清蛋白结合率约为90%,主要与人血清蛋白(HAS)可逆结合,主要通过血液中非特异性酯酶代谢,特别是通过CES-1A,迅速代谢为无活性代谢物,可长期输注而不积累。目前研究认为,对于轻度或中度肝损害的患者,不需要调整瑞马唑仑剂量;但对于重度肝损害的患者,建议减量使用瑞马唑仑;肾功能不全基本不影响瑞马唑仑的药代动力学,因此,对于肾功能不全患者无需调整剂量^[17]。此外,瑞马唑仑全身清除率约为咪达唑仑的3倍,因此,它可能提供一种更快,更高质量的麻醉苏醒。瑞马唑仑能改善CPB大鼠的记忆和学习能力,抑制CPB大鼠海马组织细胞凋亡和神经炎症^[18]。瑞马唑仑已被证明可以减轻神经性疼痛,使NLRP3炎症小体通路的表达下调,抑制炎症因子表达和释放,减少脑缺血/再灌注(I/R)损伤^[19],瑞马唑仑通过抑制巨噬细胞介导的炎症,减轻心肌梗死,增强心功能,具有明显的抗心肌(ischemia/reperfusion, I/R)缺血/再灌注损伤活性。

5 临床研究

目前已有相关研究表明瑞马唑仑可以减少老年患者POD的发生, Daichi Fujimoto等^[20]一项单中心回顾性观察性研究,对于接受全身麻醉的65岁及以上股骨近端骨折患者。麻醉诱导时给予瑞马唑仑12 mg/kg/h泵输注,插入声门上气道(SGA)后,采用瑞马唑仑0.5~1.0 mg/kg/h连续输注至手术结束。采用CAM进行评估,瑞马唑仑组术后3d内POD总发生率为14.8%(8/54),显著低于非瑞马唑仑组的患者29.5%(52/176)($p=0.03$)。王建中等^[21]分析了160名年龄在65-80岁行脊柱手术的老年患者。在麻醉诱导时给予瑞马唑仑0.3 mg/kg单次给药并以采0.3~0.8mg/kg/h连续输注至手术结束。与对照组丙泊酚相比减少了POD。

然而, Jin-Jin Yang^[22]等分析了320例年龄在60岁以上的美国麻醉医师协会(ASA) I-III的接受骨科手术的患者。在麻醉诱导时采用雷马唑仑(0.2~0.3 mg/kg)单次给药,采用吸入地氟醚0.3年龄调整最小肺泡浓度(MAC)联合静脉输注瑞马唑仑维持麻醉。采用CAM进行评估,单次给药联合术中持续输注瑞马唑仑的患者POD发生率为15.6%,对

照组异丙酚组 POD 发生率为 12.4%。两组患者比较瑞马唑仑并没有减少术后谵妄, 差异无统计学意义。

关于瑞马唑仑预防老年患者 POD 的研究结论不一致, 尚且存在相关研究也比较少。在支持瑞马唑仑减少老年你 POD 的研究中, 可能是由于瑞马唑仑减少术后炎症反应, 从而减少术后谵妄。如果手术类型及受试者人群不太发生术后谵妄, 瑞马唑仑减少术后谵妄的效果可能有限。目前, 已有的研究还不能最终得出最佳剂量和给药方式。

6 结语

随着老年患者手术数量的增加, 作为 POD 的高发人群, 对此我们、应该更加重视此群体。瑞马唑仑在不增加围术期心血管不良事件的同时对降低 POD 有一定的效果, 但也存在一些问题和争议, 可能和受试者人群、手术类型、给药时间及给药剂量的差异有关。因此需要更大样本的研究来证实, 还需要更加深入的研究来探索预防 POD 的发生机制。

参考文献

- [1] 围术期老年患者谵妄的研究进展[J]. 中华麻醉学杂志, 2022, 42(4): 497-503.
- [2] Swarbrick, C J, and J S L Partridge. Evidence-based strategies to reduce the incidence of postoperative delirium: a narrative review[J]. *Anaesthesia* vol. 77 Suppl 1 (2022): 92-101.
- [3] 中国老年医学学会麻醉学分会. 中国老年患者术后谵妄防治专家共识[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2023, 44(1): 1-27.
- [4] Feinkohl I, Janke J, Slooter AJC, Winterer G, Spies C, Pischon T; BioCog Consortium. Metabolic syndrome and the risk of postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction: a multi-centre cohort study[J]. *Br J Anaesth.* 2023 Aug; 131(2): 338-347.
- [5] van Sleuwen, Meike et al. Physiological Assessment of Delirium Severity: The Electroencephalographic Confusion Assessment Method Severity Score (E-CAM-S)[J]. *Critical care medicine* vol. 50, 1 (2022): e11-e19
- [6] Xiao MZ, Liu CX, Zhou LG, Yang Y, Wang Y. Postoperative delirium, neuroinflammation, and influencing factors of postoperative delirium: A review[J]. *Medicine (Baltimore).* 2023; 102(8): e32991.
- [7] Li T, Li J, Yuan L, Wu J, Jiang C, Daniels J, Mehta RL, Wang M, Yeung J, Jackson T, Melody T, Jin S, Yao Y, Wu J, Chen J, Smith FG, Lian Q; RAGA Study Investigators. Effect of Regional vs General Anesthesia on Incidence of Postoperative Delirium in Older Patients Undergoing Hip Fracture Surgery: The RAGA Randomized Trial[J]. *JAMA.* 2022 Jan 4; 327(1): 50-58.
- [8] Fondeur J, Escudero Mendez L, Srinivasan M, et al. Dexmedetomidine in Prevention of Postoperative Delirium: A Systematic Review[J]. *Cureus.* 2022; 14(6): e25639. Published 2022 Jun 3.
- [9] Rump K, Holtkamp C, Bergmann L, et al. Midazolam impacts acetyl-And butyrylcholinesterase genes: An epigenetic explanation for postoperative delirium[J]. *PLoS One.* 2022; 17(7): e0271119.
- [10] Wang, Yiru, and Xia Shen. Postoperative delirium in the elderly: the potential neuropathogenesis[J]. *Aging clinical and experimental research* vol. 30, 11 (2018): 1287-1295.
- [11] Xiao MZ, Liu CX, Zhou LG, Yang Y, Wang Y. Postoperative delirium, neuroinflammation, and influencing factors of postoperative delirium: A review[J]. *Medicine (Baltimore).* 2023; 102(8): e32991.
- [12] Jin, Zhaosheng et al. Postoperative delirium: perioperative assessment, risk reduction, and management[J]. *British journal of anaesthesia* vol. 125, 4 (2020): 492-504
- [13] Alam A, Hana Z, Jin Z, et al. Surgery, neuroinflammation and cognitive impairment[J]. *EBioMedicine*, 2018, 37: 547-556.
- [14] Cavallari, Michele et al. Longitudinal diffusion changes following postoperative delirium in older people without dementia[J]. *Neurology* vol. 89, 10 (2017): 1020-1027.
- [15] Keam, Susan J. Remimazolam: First Approval[J]. *Drugs* vol. 80, 6 (2020): 625-633.
- [16] Jacob TC, Moss SJ, Jurd R. GABA(A)receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2008, 9(5): 331-343.
- [17] Stöhr T, Colin PJ, Ossig J, Pesic M, Borkett K, Winkle P, Struys MMRF, Schippers F. Pharmacokinetic properties of remimazolam in subjects with hepatic or renal impairment[J]. *Br J Anaesth.* 2021 Sep; 127(3): 415-423.
- [18] Wen, Tao et al. Remimazolam inhibits postoperative cognitive impairment after cardiopulmonary bypass by alleviating neuroinflammation and promoting microglia M2 polarization[J]. *Brain research* vol. 1838 (2024): 148975.
- [19] Liao, Yong Qing et al. Comparison of the effects of remimazolam and dexmedetomidine on early postoperative cognitive function in elderly patients with gastric cancer[J]. *Frontiers in aging neuroscience* vol. 15 1123089. 5 Jun. 2023.
- [20] Fujimoto, Daichi et al. Effectiveness of remimazolam in preventing postoperative delirium in elderly patients with proximal femoral fractures[J]. *Journal of anesthesia* vol. 38, 4 (2024): 475-482.
- [21] 王建中, 李婷婷, 姜红英, 等. 瑞马唑仑对老年患者脊柱手术后睡眠节律和谵妄的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2024, 40(07): 693-698.
- [22] Yang, Jin-Jin et al. Effect of Remimazolam on Postoperative Delirium in Older Adult Patients Undergoing Orthopedic Surgery: A Prospective Randomized Controlled Clinical Trial[J]. *Drug design, development and therapy* vol. 17 143-153. 20 Jan.