

Effect of Remazolam on Inflammatory Response of Upper Limb Tourniquet and Patient Comfort

Mengmeng Li^{1,2} Xingliao Luo² Chongyang Zhao² Ziyuan Wang² Ruhong Li^{1*}

1. Department of Anesthesiology, the Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China
2. Department of Anesthesiology General Hospital of Huabei Petroleum Administration Bureau, Cangzhou, Hebei, 062550, China

Abstract

Objective: Exploring the effects of Remazolam on tourniquet inflammation and patient comfort. **Methods:** Forty patients who plan to undergo elective surgery for forearm and hand injuries were randomly divided into an experimental group and a control group, with 20 patients in each group. After brachial plexus block on the surgical side, the experimental group was given remazolam sedation, and an equal amount of physiological saline was given to the illumination. The degree of tourniquet pain, the time of tourniquet pain onset, and the patient's evaluation of perioperative satisfaction were recorded for both groups of patients. The content of Serum tumor necrosis factor (TNF- α) and malondialdehyde (MDA) were measured at T1 and T3. **Results:** The degree of pain in the tourniquet, the onset time of pain, and patient satisfaction in the experimental group were better than those in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$); The content of TNF- α and MDA in experimental group on T3 were significantly lower than that of the control group. **Conclusion:** In surgery for forearm and hand injuries, patients who receive remazolam assisted sedation have a lower incidence of tourniquet pain, reduced inflammatory response, and higher patient comfort.

Keywords

remazolam; brachial plexus block; tourniquet; inflammation

苯磺酸瑞马唑仑对上肢止血带炎症反应及患者舒适度的影响

李蒙蒙^{1,2} 罗星燎² 赵重阳² 王子源² 李汝泓^{1*}

1. 承德医学院附属医院麻醉科, 中国·河北承德 067000
2. 华北石油管理局总医院麻醉科, 中国·河北沧州 062550

摘要

目的: 探究苯磺酸瑞马唑仑对止血带炎症反应及患者舒适度的影响。**方法:** 40例拟择期行前臂及手部外手术的患者随机分为实验组和对照组, 每组20例。术侧臂丛神经阻滞, 实验组给予瑞马唑仑镇静, 对照组给予等量生理盐水, 记录两组患者止血带疼痛程度和开始时间以及患者对围术期满意度的评价, 并于T1、T3时测定血清中肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和丙二醛 (MDA) 的含量。**结果:** 实验组止血带疼痛程度和起始时间及患者满意度情况均优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 实验组T3时TNF- α 和MDA含量明显低于对照组。**结论:** 在前臂及手部外手术中, 实施瑞马唑仑辅助镇静的患者止血带疼痛发生率低, 炎症反应减轻, 患者的舒适体验度更高。

关键词

苯磺酸瑞马唑仑; 臂丛神经阻滞; 止血带; 炎症

1 引言

机体组织及脏器代谢功能的维持离不开正常的血液循环, 不同原因导致组织器官缺血, 可使细胞及组织发生缺血性的损伤, 即使再次恢复血液灌注, 该部分细胞结构破坏及代谢功能障碍非但未减轻反而会进一步加重, 这种现象称为

缺血再灌注损伤 (ischemia-reperfusion injury IRI)^[1]。目前, 研究表明, 氧自由基的脂质氧化和炎症反应是被许多学者认可的导致 IRI 的关键病理生理机制^[2,3]。臂丛神经阻滞具有完善阻滞支配前臂和手部区域的神经的效果, 是目前肘关节远端手术常用的麻醉方法, 但止血带疼痛反应是其常见的并发症^[4]。临床工作中为缓解患者的紧张焦虑, 手术前可以给予其一定的镇静催眠药, 如瑞马唑仑, 可以帮助患者进入睡眠, 使其对手术的过程产生顺行性遗忘, 减轻痛苦, 提高患者的舒适度。因此, 本研究以上肢手术应用止血带为模型, 探究瑞马唑仑是否可以通过减轻氧化应激的炎症反应, 减轻止血带疼痛, 为临床的应用提供可靠依据。

【作者简介】 李蒙蒙 (1991-), 女, 中国河北任丘人, 在读硕士, 主治医师, 从事临床麻醉学研究。

【通讯作者】 李汝泓 (1962-), 男, 中国河北承德人, 本科, 教授, 从事临床麻醉学研究。

2 对象与方法

2.1 研究对象

选取从2023年6月至2023年9月在华北石油管理局总医院择期行上肢手术患者40例，年龄18~65岁，其中男性20例，女性20例，采用数字表法将其随机分为实验组和对照组，每组各20例。

2.1.1 纳入与排除标准

ASA分级I-II级，预计手术时间>2h；排除臂丛神经阻滞禁忌者、认知功能障碍无法配合者、有严重呼吸系统的患者。本研究经医院伦理委员会批准，所有患者自愿签署书面知情同意书。

2.1.2 一般处理

术前嘱患者禁食6h，禁饮2h，入手术室后采用多功能监护仪，测量患者的袖带血压(BP)、心电图(ECG)、心率(HR)、指脉氧饱和度(SpO₂)及呼吸频率(RR)，面罩吸氧氧流量5L/min，开放外周静脉，并启动数据采集系统。

2.1.3 麻醉管理

两组患者均先采用肌间沟入路臂丛神经阻滞：患者仰卧位，头稍偏向对侧，B超于前中斜角肌区域扫描臂丛神经，超声引导下平面内法进针，在臂丛神经附近注射0.5%罗哌卡因20mL，使局部麻醉药在神经周围均匀分布；之后采用腋路臂丛神经阻滞：患者仰卧位，患侧上肢外展90°，肘部弯曲显露腋窝。超声实时引导下定位腋动脉，平面内法进针，分别在桡神经、尺神经、正中神经周围注射0.5%罗哌卡因总量15mL。实验组静脉给予瑞马唑仑(宜昌人福药业有限公司生产，产品批号20T09081)6mg缓慢静脉注射，后0.5mg/kg/h持续泵入，对照组泵入同等量的生理盐水。所有穿刺操作均使用同一超声仪，同型号气压止血带，充气压力均为250mmHg。

2.1.4 术中不良事件处理

患者舌后坠SpO₂<90%时，采用面罩加压给氧，必要时放置口咽通气道；血压低于基础值20%，给予麻黄碱6mg；血压高于基础值20%，给予乌拉地尔5mg；心率低于45次/分，给予阿托品0.5mg；术后苏醒延迟者给予氟马西

尼0.2mg拮抗。

2.1.5 观察指标

①臂丛阻滞麻醉效果评估。阻滞成功：麻醉完成后15min，手部和前臂无疼痛感觉。阻滞失败：麻醉完成后15min操作区域疼痛，无法进行手术。阻滞失败者剔除样本研究，改为全身麻醉进行手术。②止血带疼痛程度评估。止血带充气后每隔10min进行数字疼痛评分(NRS)，轻度疼痛(NRS<3分，无需干预)、中度疼痛(NRS为3~6分，需镇痛药物干预)、重度疼痛(NRS>6分，改为全身麻醉)。③止血带疼痛开始时间。④通过电脑数据采集观察患者的MAP、HR、SpO₂、RR生命体征及波形趋势。⑤患者对围手术期的满意度评价(满意/一般/不满意)。⑥止血带加压时间。⑦于打止血带前(T1)和松止血带30min后(T3)抽取患侧上肢静脉血5mL，应用酶联免疫吸附法检测肿瘤坏死因子-α(TNF-α)，使用硫代巴比妥酸法测定血清丙二醛(MDA)水平，试剂盒均购自武汉伊莱瑞特。

2.2 统计方法

数据采用SPSS 26.0软件分析，计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，组间数据比较采用独立样本t检验；计数资料以例百分比(%)表示，组间比较采用χ²检验；P<0.05为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者基本信息比较

两组患者基本信息包括年龄、身高、体重及入室后的MAP、HR及手术中应用止血带时长等数据经统计分析，均无统计学差异(P>0.05)，说明两组患者数据具有可比性，见表1。

实验组止血带疼痛程度明显低于对照组，疼痛起始时间明显晚于对照组，患者围术期满意度明显提高(P<0.05)，见表2。

实验组患者用药后平均压和心率较平稳(P<0.05)；而对照组血压和心率波动较大，随着手术操作有上升趋势，差异有统计学意义(P<0.05)，见表3。

两组数据T3含量均高于T1，但组间比较，实验组的炎症因子含量低于对照组(P<0.05)，见表4。

表1 两组患者术前基本信息比较($\bar{x} \pm s$, n=20)

组别	年龄(岁)	身高(cm)	体重(kg)	MAP(mmHg)	HR(次/分)	止血带时间(min)
实验组	30.55±4.77	173.15±5.97	68.4±7.59	77.75±7.90	67.9±5.55	55.55±12.64
对照组	32.15±4.62	174.55±5.86	66.4±8.42	74.9±6.73	69.55±3.97	58.75±13.88

表2 两组患者止血带疼痛情况及患者满意度比较($\bar{x} \pm s$, n=20)

组别	例数	止血带疼痛程度			疼痛起始时间	患者满意度		
		轻度	中度	重度		满意	一般	不满意
实验组	20	2	0	0	90.34±13.23	20	0	0
对照组	20	5	1	0	50.54±10.01	17	2	1

表3 两组各时间点 MAP、HR 和 RR 比较 ($\bar{x} \pm s$, n=20)

	MAP (mmHg)			HR (次/分)			RR (次/分)		
	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3
实验组	80.75 ± 7.90	75.4 ± 7.6 ^{4*}	73.9 ± 7.79 ⁵	65.4 ± 6.09 ⁶	64.8 ± 5.85 ⁵	65.1 ± 5.53 ⁶	18.2 ± 1.52	16.9 ± 1.34	14.55 ± 1.96 [*]
对照组	82.3 ± 7.98	88.35 ± 8.03 ^{**}	90.25 ± 7.48 ^{**}	69.95 ± 6.26 ^{**}	75.45 ± 5.26 ^{**}	85.05 ± 7.11 ^{**}	17.3 ± 2.42	19.1 ± 1.34	19.55 ± 1.96 [*]

注: 与 T1 比较, *P < 0.05, **P < 0.01; 与对照组比较, *P < 0.05, **P < 0.01。

表4 两时间点血清肿瘤坏死因子-α (TNF-α) 和丙二醛 (MDA) 的含量比较 ($\bar{x} \pm s$, n=20)

	TNF-α (ng/L)		MDA (μmol/L)	
	T1	T3	T1	T3
实验组	13.3 ± 1.2	15.8 ± 1.6	5.4 ± 0.7	6.9 ± 1.0a
对照组	12.3 ± 1.1	17.0 ± 1.8	5.2 ± 0.7	7.8 ± 1.2

4 讨论

手术中应用止血带可以明显降低出血量, 维持术野清晰保证手术顺利进行, 在四肢手术中较常见^[5]。随着止血带的广泛应用, 其导致的 IRI 也逐渐显现并受到重视, IRI 不仅可以造成肌腱和血管损伤, 而且会引起心脏、肺脏、肝脏等重要器官的损伤^[6]。目前对骨骼肌 IRI 及其产生病理生理机制的认识通常归因于其对远端的缺血肢体和深部肌肉及组织的机械性压迫^[7]。机械性因素比如止血带的宽度、形状和充气压力以及使用时间均会对止血带疼痛的程度产生影响^[8]。但大量研究证实, 骨科止血带引发 IRI 的主要机制是由于氧自由基脂质氧化作用致使机体氧化应激水平和中性粒细胞在炎症因子参与下介导的炎症反应增强^[9]。一方面, 氧自由基通过脂质的过氧化作用损害细胞, 氧自由基与细胞膜上的不饱和脂肪酸发生反应, 形成脂质过氧化物破坏生物膜, 不稳定的脂质过氧化物进而降解形成稳定的丙二醛 (malondialdehyde, MDA), MDA 不仅可使细胞的 DNA 和蛋白质发生交联聚合, 而且会影响线粒体呼吸链复合物及关键酶的活性而导致细胞能量代谢紊乱, MDA 还能使细胞通透性增加, 溶酶体释放, 导致细胞氧化程度进一步加重^[10,11]。另一方面, 组织发生缺血缺氧后, TNF-α 会表达增加。TNF-α 是一种主要由巨噬细胞产生的早期促炎因子, 参与全身炎症反应和微血管内皮细胞的损伤, 缺血后再灌注使缺血区产生大量炎症因子激活炎症信号通路, 引起组织损伤^[12]。因此, 本研究考虑检测 MDA 和 TNF-α 可以用于评估机体 IRI 严重程度。如何预防骨科止血带所引发的 IRI, 降低术后并发症是困扰麻醉和骨科医生的难题。缺血预处理 (Ischemia preconditioning IPC) 作为一种预防措施逐渐得到重视, IPC 通过触发机体组织内源性的保护机制而起到预防和缓解 IRI 的办法^[13]。已有大量研究表明, 多种药物可以起到 PPC 的效果, 如右美托咪啶、舒芬太尼、布托非诺及艾司氯胺酮等^[14]。瑞马唑仑是一种超短效的苯二氮卓类创新药, 主要作用于 γ-氨基丁酸受体 (GABA), 具有镇静催眠和顺行性遗忘等作用, 该药物药效和药代动力学比较稳定, 清除率高且半衰期短, 清除率与体重无确切相关性, 对

呼吸抑制轻微, 无注射痛, 并且可以被氟马西尼拮抗^[15]。近年研究进展, 瑞马唑仑已被广泛用于无痛内镜诊疗与各类外科手术全麻的诱导及维持^[16], 另外一些动物实验发现瑞马唑仑通过抑制 MAPK 和 PI3K 信号通路激活, 干扰细胞表面与 Rab5a 相关因子的表达, 进而减轻小鼠巨噬细胞炎症反应^[17]。此外, 瑞马唑仑还可能通过激活外周苯二氮卓受体抑制巨噬细胞 p38 磷酸化, 减轻脓毒症急性肝损伤大鼠的炎症反应^[18]。上述动物实验说明该药或许可减轻人体相关的炎症反应。综上所述, 目前研究的主要关注点在于药物预处理对人体 IRI 的保护作用, 而有关镇静催眠药预处理对骨科止血带所引发的 IRI 保护作用的相关报道较少。本研究通过对患者进行瑞马唑仑预处理后, 对应用骨科止血带所致的疼痛反应及缺血再灌注损伤的炎症因子水平进行检测, 探讨瑞马唑仑预处理对止血带所引发 IRI 的保护作用及其可能机制。

本研究表明, 两组患者止血带疼痛发生率均较低, 即使出现了止血带疼痛, 也多以轻度为主, 无需更改麻醉方式。两组止血带耐受时间长短具有明显差异。研究显示, 对照组在没有应用其他药物情况下, 耐受时间为 50min。而实验组在镇静作用下, 这一间隔时间可延长至 90min; 根据监护仪数据采集波形分析, 实验组术中生命体征更加平稳; 各时间点 TNF-α 和丙 MDA 组间比较, 实验组的炎症因子含量低于对照组。综上所述, 在前臂及手部外伤手术中, 实施瑞马唑仑辅助镇静的患者止血带疼痛发生率更低, 炎症反应更轻, 生命体征更加平稳, 患者舒适满意度更高。

参考文献

- [1] 杨毅峰, 黄健, 叶楠, 等. 全膝关节置换中的缺血再灌注损伤[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(6): 955-960.
- [2] SÁNCHEZ-HERNÁNDEZ CD, TORRES-ALARCÓN LA, GONZÁLEZ-CORTÉS A, et al. Ischemia/reperfusion injury: Pathophysiology, current clinical management, and potential preventive approaches[J]. Mediators Inflamm, 2020, 2020: 8405370.
- [3] ELTZSCHIG HK, ECKLE T. Ischemia and reperfusion from

- mechanism to translation[J]. *NatMed*,2011, 17(11): 1391-1401.
- [4] 信烨,李炎,漆勇,等. 锁骨下和腋窝入路臂丛神经阻滞对上肢止血带疼痛反应的影响[J]. *Modern Practical Medicine*, March 2021, Vol.33, No. 3326-3327.
- [5] FARHAN-ALANIE M M, TROMPETER A J, WALL P, et al. Tourniquet use in lower limb trauma and fracture surgery[J]. *Bone Joint J*, 2021, 103-B(5): 809-812.
- [6] LEURCHARUSMEE P, SAWADDIRUK P, PUNJASAWADWONG Y, et al. The possible pathophysiological outcomes and mechanisms of tourniquet-induced ischemia-reperfusion injury during total knee arthroplasty[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 8087598.
- [7] KAM P C, KAVANAGH R, YOONG F F. The arterial tourniquet: pathophysiological consequences and anaesthetic implications[J]. *Anaesthesia*, 2001, 56(6): 534-545.
- [8] ESTEBE J P, LE NAOURES A, CHEM - ALY L, et al. Tourniquet pain in a volunteer study: effect of changes in cuff width and pressure[J]. *Anaesthesia*, 2000, 55(1): 21-26.
- [9] 彭雅琪, 王丹, 赵丽霞, 等. 布托啡诺不同给药时机对骨科止血带所致缺血再灌注损伤的氧化应激和炎症反应的影响[J]. *天津医药*, 2022, 50(8): 849-851.
- [10] ZHANG Y, LI C, ZHANG H, et al. Color-coded digital subtraction angiography for assessing acute skeletal muscle ischemia-reperfusion injury in a rabbit model[J]. *Acad Radiol*, 2018, 25(12): 1609-1616.
- [11] Carollo D S, Nossaman B D, Ramadhyani U. Dexmedetomidine: a review of clinical applications[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2008, 21(4): 457-461.
- [12] SUGANO M, HATA T, TSUCHIDA K, et al. Local delivery of soluble TNF-alpha receptor 1 gene reduces infarct size following ischemia/reperfusion injury in rats[J]. *Mol Cell Biochem*, 2004, 266(1/2): 127-132.
- [13] Dahmani S, Rouelle D, Gressens P, et al. Effects of dexmedetomidine on hippocampal focal adhesion kinase tyrosine phosphorylation in physiologic and ischemic conditions. *Anesthesiology*, 2005, 103(5): 969-977.
- [14] 旷光华, 徐伟, 夏瑞. 瑞马唑仑的应用现状及其研究进展. *实用医学杂志*, 2022, 13(38): 1695-1700.
- [15] 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, 8(42): 1020-1023.
- [16] Liu X, Lin S, Zhong Y, et al. Remimazolam protects against LPS-induced endotoxicity improving survival of endotoxemia mice[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 739-603.
- [17] Fang H, Zhang Y, Wang J, et al. Remimazolam reduces sepsis-associated acute liver injury by activation of peripheral benzodiazepine receptors and p38 inhibition of macrophages[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101(PtB): 108331.
- [18] 孙加晓, 郑娟娟, 谢文钦. 瑞马唑仑诱导对脓毒症小鼠免疫和肾上腺皮质功能的影响[J]. *福建医科大学学报*, 2021, 55(4): 300-304.