

# 瑞马唑仑在阻生牙拔除术中的应用

巴凯<sup>1</sup> 倪端<sup>2</sup> 杜若冰<sup>1</sup> 魏雪琴<sup>1</sup>

1. 郑州大学第一附属医院口腔医学中心, 郑州 450000; 2. 武警河南总队医院麻醉科, 郑州 450000

**[摘要]** **目的** 比较瑞马唑仑和咪达唑仑在阻生牙拔除术中的镇静效果, 以期为牙科焦虑患者提供更加舒适的镇静治疗。**方法** 采用前瞻性随机对照试验设计, 将60例接受静脉镇静下颌阻生第三磨牙拔除术的患者平均分配到瑞马唑仑组或咪达唑仑组。患者在行神经阻滞麻醉前使用瑞马唑仑或咪达唑仑进行预先镇静, 记录并分析镇静起效、术后苏醒及完全恢复时间, 手术前后改良牙科焦虑量表(MDAS)评分, 医患满意度, 术后24 h不良反应发生率, 不同时间点心率(HR)和平均动脉压(MAP)的变化趋势。**结果** 与咪达唑仑组相比, 瑞马唑仑组患者的镇静起效、术后苏醒及完全恢复时间显著缩短, 术后MDAS评分显著降低, 医患满意度显著提高, 术后不良反应发生率降低, 但差异无统计学意义。**结论** 瑞马唑仑起效和恢复更快, 缓解牙科焦虑效果更好, 医患满意度更高, 在牙科焦虑患者镇静治疗时具有明显的优势。

**[关键词]** 瑞马唑仑; 咪达唑仑; 牙拔除术; 牙科焦虑

**[中图分类号]** R782.05<sup>+</sup>4 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/hxkq.2024.2023450



本文链接 开放科学标识码

## Advantages of remimazolam for sedation in impacted tooth extraction

Ba Kai<sup>1</sup>, Ni Duan<sup>2</sup>, Du Ruobing<sup>1</sup>, Wei Xueqin<sup>1</sup>

1. Dept. of Stomatology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China; 2. Dept. of Anesthesiology, Armed Police Corps Hospital of Henan, Zhengzhou 450000, China

Supported by: Henan Province Science and Technology Research Program (232102310491)

Correspondence: Wei Xueqin, E-mail: 445171632@qq.com

**[Abstract]** **Objective** This study aims to compare the sedative effects of remimazolam and midazolam during impacted tooth extraction to provide a comfortable sedation treatment for patients with dental anxiety. **Methods** A prospective randomized controlled trial was conducted, in which 60 patients undergoing intravenous sedation for mandibular impacted third molar extraction were evenly divided into either the remimazolam or midazolam group. Prior to receiving a nerve blocker, the patients were sedated with remimazolam or midazolam. Various parameters were recorded and analyzed, including onset time, awakening time, recovery time, modified dental anxiety scale (MDAS) scores before and after surgery, patient-doctor satisfaction levels, postoperative side effects within 24 hours, heart rate (HR), and mean arterial pressure (MAP) at different time points. **Results** Compared with the midazolam group, patients in the remimazolam group demonstrated significantly shorter onset, awakening, and recovery times as well as lower postoperative MDAS scores and higher levels of patient-doctor satisfaction. Fewer postoperative side effects were reported in the remimazolam group, although the differences were not statistically significant. **Conclusion** The use of remimazolam demonstrates faster onset and recovery, superior efficacy in reducing dental anxiety, and enhanced satisfaction among patients and doctors, thereby presenting distinct advantages for sedation treatment for patients with dental anxiety.

**[Key words]** remimazolam; midazolam; tooth extraction; dental anxiety

**[收稿日期]** 2023-12-25; **[修回日期]** 2024-04-28

**[基金项目]** 河南省科技攻关项目(232102310491)

**[作者简介]** 巴凯, 副主任医师, 博士, E-mail: k.ba@msn.com

**[通信作者]** 魏雪琴, 副主任医师, 博士, E-mail: 445171632@qq.com

在牙科治疗中, 尤其是诸如阻生牙拔除等门诊手术, 即使进行了局部麻醉, 仍然有可能引起

患者的紧张、焦虑和恐惧。这种牙科焦虑表现为患者敏感性增加和耐受性降低,可能导致他们推迟、回避甚至拒绝必要的牙科护理和治疗,从而对口腔和整体健康产生负面影响<sup>[1]</sup>。研究<sup>[2]</sup>结果显示,中国成年人牙科焦虑症患病率为35.39%。目前,临床上有多种方法可用于缓解患者在治疗过程中的焦虑,包括口服、吸入、静脉镇静和全身麻醉等。然而,与其他门诊治疗不同,牙科手术是在口腔内进行,需要患者大张口及用水冲洗,这就要求他们对语言及触感刺激要持续保持反应以降低误吸风险。因此,为了确保清醒镇静的安全有效,对麻醉医生的技术和镇静药物的选择均提出了更高的要求。

咪达唑仑作为目前牙科舒适化治疗中常用的镇静药物,存在镇静诱导和恢复时间相对较长,代谢产物容易引发术后不良反应等缺点<sup>[3]</sup>。而瑞马唑仑作为一种新型短效的苯二氮草类药物,因其起效快,半衰期短,对呼吸和循环影响小,不良反应发生率低等优点<sup>[4]</sup>,具有良好的临床应用前景。目前,瑞马唑仑已经在内窥镜手术中得到广泛应用,但是用于其他类型手术的研究较少。

因此,基于瑞马唑仑的优势,本研究设计了一项随机对照试验来评估其在阻生牙拔除术中的临床效果。在相同的镇静水平下,与咪达唑仑相比,瑞马唑仑可能在患者术后恢复质量方面存在优势,从而为牙科舒适化治疗中镇静药物的选择提供新的指导依据。

## 1 材料和方法

本研究已获得郑州大学第一附属医院伦理委员会批准(2023-KY-1125-004)。

### 1.1 研究对象

选择在2023年1—12月期间于郑州大学第一附属医院接受静脉镇静下颌阻生第三磨牙拔除术的患者60例。纳入标准:年龄18~60周岁,  $18 \text{ kg/m}^2 \leq$  身体质量指数(body mass index, BMI)  $\leq 30 \text{ kg/m}^2$ , 美国麻醉医师协会分级(American Society of Anesthesiologists, ASA) I~II级, 下颌第三磨牙中、低位阻生, 本人同意并签署临床研究知情同意书。排除标准:有神经系统病史,有严重系统性疾病ASA II级以上,已知对苯二氮草类药物或局麻药物过敏者,妊娠或哺乳期患者,拒绝在镇静下治疗,怀疑或确有酒精、药物滥用病史者。

### 1.2 研究方法

纳入的60例患者被随机平均分配到瑞马唑仑组(30例)或咪达唑仑组(30例)。手术全程监测心率(heart rate, HR)、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)和脉搏血氧饱和度(percutaneous arterial oxygen saturation, SpO<sub>2</sub>),鼻导管吸氧(氧流量为2~4 L/min),并在手背静脉建立输液通道。瑞马唑仑的初始静脉注射剂量为0.1 mg/kg,咪达唑仑的初始静脉注射剂量为0.05 mg/kg。采用改良警觉/镇静观察评分(modified observer's assessment of alertness and sedation, MOAA/S)<sup>[5]</sup>反映患者的镇静状态:用正常语调呼唤姓名反应灵敏记5分,用正常语调呼唤姓名反应迟钝记4分,大声呼唤或反复呼唤姓名才有反应记3分,对轻微的刺激或摇晃有反应记2分,对疼痛刺激有反应记1分,对疼痛刺激无反应记0分。当患者的MOAA/S达到4分时,使用2%利多卡因行下牙槽神经、舌神经和颊神经阻滞麻醉,麻醉起效后开始手术。在手术过程中,MOAA/S维持在4分,瑞马唑仑的追加剂量为2 mg,咪达唑仑的追加剂量为1 mg。所有患者均在同一位医生操作下顺利完成手术,术中SpO<sub>2</sub>保持在98%以上。手术结束后,待患者的麻醉后离院评分(postanesthesia discharge scoring system, PADSS)<sup>[6]</sup>  $\geq 9$ 时,方可离院。

### 1.3 数据收集

记录每位患者的以下指标:镇静起效时间,定义为从给药开始到轻度镇静(MOAA/S  $\leq 4$ )的时间;术后苏醒时间,定义为从手术结束到完全清醒(首个连续3次MOAA/S=5)的时间;完全恢复时间,定义为从完全清醒到准予离院(PADSS  $\geq 9$ )的时间;手术前后改良牙科焦虑量表(modified dental anxiety scale, MDAS)评分<sup>[7]</sup>,是一份由5个问题组成的自填问卷,每个问题的答案从“不焦虑”(1分)到“极度焦虑”(5分),总分为5~25分;患者及手术医生的满意度;术后24 h不良反应的发生率。此外,记录患者在以下时间点的HR和MAP:药物诱导前(t<sub>1</sub>),给药开始(t<sub>2</sub>),麻醉开始(t<sub>3</sub>),手术开始(t<sub>4</sub>)和手术结束(t<sub>5</sub>)。

### 1.4 统计分析

采用SPSS 27.0软件进行数据统计分析。服从正态分布的定量资料以均值 $\pm$ 标准差表示, *t*检验用于评估组间差异。非正态分布的定量资料以中位数和四分位距表示, Mann-Whitney *U*检验用于评估组间差异。分类资料以数字(百分比)表示,  $\chi^2$ 检验用于评估组间差异。HR和MAP以均值 $\pm$ 标

准差表示，重复测量方差分析用于评估组间和组内差异。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 人口学特征及手术时间

瑞马唑仑组和咪达唑仑组患者在年龄、性别、身高、体重、BMI和手术时间方面差异无统计学意义(表1)。

表 1 人口学特征及手术时间比较

Tab 1 Comparison of demographic characteristics and operation time

观测指标	瑞马唑仑组	咪达唑仑组	P值
年龄/岁	29.23±5.35	30.63±6.92	0.384
性别/n (%)			0.602
男	14 (35)	12 (40)	
女	16 (65)	18 (60)	
身高/cm	166.77±7.66	167.07±7.74	0.881
体重/kg	61.03±9.30	62.13±9.62	0.654
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	21.82±1.74	22.12±1.65	0.503
手术时间/min	22.97±3.59	23.77±3.55	0.389

### 2.2 镇静起效、术后苏醒及完全恢复时间

瑞马唑仑组患者的镇静起效、术后苏醒及完全恢复时间均显著短于咪达唑仑组(表2)。

表 2 镇静起效、术后苏醒及完全恢复时间比较

Tab 2 Comparison of onset, awakening and recovery times min

观察时间	瑞马唑仑组	咪达唑仑组	P值
镇静起效时间	1.5 (1.5, 2)	3 (2.5, 3)	<0.001
术后苏醒时间	3 (3, 4)	5.5 (5, 6.5)	<0.001
完全恢复时间	7 (6, 8)	12 (10, 14)	<0.001

注：表内数值为中位数(下四分位数，上四分位数)。

### 2.3 MDAS评分结果

对瑞马唑仑组和咪达唑仑组患者进行比较，术前两组患者之间的MDAS评分差异无统计学意义；术后与咪达唑仑组相比，瑞马唑仑组患者表现出显著降低的MDAS评分水平；此外，两组患者在术后均表现出显著降低的评分水平(表3)。

表 3 MDAS评分比较

Tab 3 Comparison of MDAS scores

MDAS评分	瑞马唑仑组	咪达唑仑组	P值
术前	17.20±1.32	17.50±1.28	0.376
术后	10.47±1.28	13.47±1.48	<0.001
P值	<0.001	<0.001	

### 2.4 医患满意度调查

对患者及手术医生在整个治疗过程中的满意

程度进行比较，0分为非常不满意，10分为非常满意，结果显示：瑞马唑仑组满意度均显著高于咪达唑仑组(表4)。

表 4 医患满意度比较

Tab 4 Comparison of satisfaction levels for patients and doctor

满意度	瑞马唑仑组	咪达唑仑组	P值
患者	9 (8, 9)	8 (7, 8)	<0.001
手术医生	9 (8, 9)	8 (7, 8)	<0.001

注：表内数值为中位数(下四分位数，上四分位数)。

### 2.5 不良反应发生率

术后24h随访，排除手术因素，瑞马唑仑组30例患者出现术后不良反应3例(10%)，其中2例头晕，1例头晕+头痛；而咪达唑仑组30例患者出现术后不良反应8例(26.67%)，其中2例头晕，2例恶心+呕吐，1例嗜睡，1例恶心+头晕，1例头晕+头痛，1例头晕+头痛+乏力(表5)。瑞马唑仑组患者的术后不良反应发生率低于咪达唑仑组，但差异无统计学意义( $\chi^2=2.783, P=0.095$ )。

表 5 术后不良反应发生频次

Tab 5 Frequency of postoperative side effects

组别	恶心	呕吐	头晕	头痛	嗜睡	乏力	合计
瑞马唑仑组	0	0	3	1	0	0	4
咪达唑仑组	3	2	5	2	1	1	14

### 2.6 HR和MAP变化

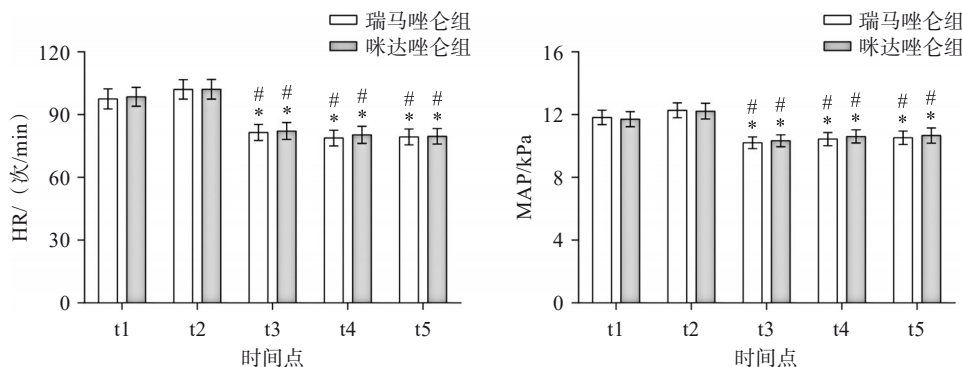
在同一时间点，瑞马唑仑组和咪达唑仑组患者之间HR和MAP的差异无统计学意义。在不同时间点，两组患者的HR和MAP在给药开始时最高，在镇静起效后麻醉开始时降低并维持在稳定水平直至手术结束。其中在t3、t4和t5时间点均显著低于t1和t2时间点，而在t1和t2时间点的差异无统计学意义(图1)。

## 3 讨论

牙科焦虑在牙科治疗中普遍存在，它不仅会降低患者早期就诊率，影响患者配合度，进而降低诊疗质量，最终损害患者口腔健康，而且有可能降低患者满意度并加剧医患矛盾。因此，牙科焦虑已成为阻碍大众口腔健康保健的主要问题之一。引起牙科焦虑的主要因素包括疼痛、出血以及先前不愉快的治疗经历等<sup>[8]</sup>，这些因素会导致患者心理创伤，并可能加重其现有的牙科焦虑。在本研究中，使用瑞马唑仑或咪达唑仑进行预先镇

静的患者,术后MDAS评分均显著降低,进一步证明使用镇静技术可以显著减轻牙科焦虑对个体产生的负面影响<sup>[9]</sup>。同时,紧张情绪会增加内源性儿茶酚胺的释放,导致HR和血压水平升高<sup>[10]</sup>,缓解个体治疗过程中的紧张情绪能够抑制交感神经

活动,从而使得HR和血压水平降低<sup>[11]</sup>。本研究结果显示:患者在给药开始时处于高度紧张状态,导致HR和血压水平升高,当镇静起效后显著降低并维持在稳定水平。



\*表示与t1时间点比较的差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); #表示与t2时间点比较的差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

图1 不同时间点HR(左)和MAP(右)比较

Fig 1 Comparison of HR (left) and MAP (right) at different time points

随着镇静技术的不断发展,牙科舒适化治疗正受到越来越多患者的欢迎,同时医生们也更期望在镇静状态下进行复杂的牙科手术,如阻生牙拔除等。相较于在镇静状态下进行无痛检查或其他无痛治疗,采用镇静方式进行牙科手术更容易引发不良事件。由于牙科镇静通常需要持续较长时间,这可能会增加不良事件的发生率;同时,在确保维持充分镇静状态方面也更具有挑战性,这可能导致过度镇静和相关并发症的发生;此外,某些牙科手术操作行为会阻塞或影响上气道反射功能,从而导致呼吸异常。低氧血症是与牙科手术相关的不良事件中常见的死亡原因之一<sup>[12]</sup>。因此,在实施牙科镇静时,不仅需要专业的技术和知识,还需要选择理想的镇静药物。

目前,临床上常用于无痛检查或治疗的镇静药物,如咪达唑仑、丙泊酚等均存在一定的局限性<sup>[13-14]</sup>,例如血流动力学不稳定、呼吸抑制或镇静恢复缓慢等<sup>[3]</sup>,可能会增加术中或术后并发症的风险。为了同时满足快速起效、充分镇静、完善镇痛、高安全指数、有效抑制应激反应以及可预测非活性代谢物清除等要求,药学家研发出了一种新型速效 $\gamma$ 氨基丁酸A型受体激动剂——瑞马唑仑。单次静注瑞马唑仑后1~3 min起效,作用消退时间为6.8~9.9 min,全身清除率为咪达唑仑的3倍,与体质量无关,在体内停留时间明显短于咪达唑仑<sup>[15-16]</sup>。单次递增剂量和持续输注试验也表明其具有线性药代动力学、高清除率和较短半衰

期<sup>[17-18]</sup>。瑞马唑仑是在咪达唑仑的苯二氮草母环上引入了可以代谢的丙酸甲酯侧链,其代谢途径主要通过组织酯酶(以羧酸酯酶1为主)分解成无活性的羧酸代谢产物唑仑丙酸,不依赖肝肾代谢,其消除动力学为一级消除,代谢产物对 $\gamma$ 氨基丁酸A型受体的亲和力较瑞马唑仑弱300~400倍,基本无药理活性<sup>[15]</sup>。本研究结果中,相较于咪达唑仑组,瑞马唑仑组患者的镇静起效、术后苏醒及完全恢复时间显著缩短,术后不良反应发生率也有所降低。除了起效和代谢迅速、产物无药理活性并能快速清除不蓄积之外,瑞马唑仑还具有几乎无注射痛感、可导致顺行性遗忘、对呼吸和循环系统抑制轻微、对肝功能依赖小、并可被氟马西尼特异性拮抗等特点<sup>[15,19]</sup>。由此看来,瑞马唑仑似乎符合这些理想镇静药物的标准,更具有适用于程序性镇静和无痛诊疗的潜在优势。

本研究通过对比瑞马唑仑和咪达唑仑在阻生牙拔除术中的镇静效果,证实与咪达唑仑相比,瑞马唑仑起效和恢复更快,缓解牙科焦虑效果更好,医患满意度更高,在牙科焦虑患者镇静治疗时具有明显的优势。该研究可能为牙科舒适化治疗中静脉镇静策略提供新的选择。

最后,本研究尚存一定局限性:由于样本量相对较小,瑞马唑仑的术后不良反应发生率虽然低于咪达唑仑,但差异无统计学意义,初步认为瑞马唑仑在不良反应方面不劣于咪达唑仑,仍有待大量样本量统计的结果。

利益冲突声明：作者声明本文无利益冲突。

### [参考文献]

- [1] Hoffmann B, Erwood K, Ncomanzi S, et al. Management strategies for adult patients with dental anxiety in the dental clinic: a systematic review[J]. *Aust Dent J*, 2022, 67(Suppl 1): S3-S13.
- [2] 洪飞若, 陈飘飘, 俞雪芬, 等. 中国成年人牙科焦虑症患者病率的 Meta 分析[J]. *华西口腔医学杂志*, 2023, 41(1): 88-98.
- Hong FR, Chen PP, Yu XF, et al. Prevalence of dental anxiety among adults in China: a Meta-analysis[J]. *West China J Stomatol*, 2023, 41(1): 88-98.
- [3] Kim SH, Fechner J. Remimazolam—current knowledge on a new intravenous benzodiazepine anesthetic agent [J]. *Korean J Anesthesiol*, 2022, 75(4): 307-315.
- [4] Lee A, Shirley M. Remimazolam: a review in procedural sedation[J]. *Drugs*, 2021, 81(10): 1193-1201.
- [5] Chernik DA, Gillings D, Laine H, et al. Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 1990, 10(4): 244-251.
- [6] Chung F. Discharge criteria—A new trend[J]. *Can J Anaesth*, 1995, 42(11): 1056-1058.
- [7] Humphris GM, Morrison T, Lindsay SJ. The modified dental anxiety scale: validation and United Kingdom norms[J]. *Community Dent Health*, 1995, 12(3): 143-150.
- [8] Packyanathan JS, Lakshmanan R, Jayashri P. Effect of music therapy on anxiety levels on patient undergoing dental extractions[J]. *J Family Med Prim Care*, 2019, 8(12): 3854-3860.
- [9] Pourabbas R, Ghahramani N, Sadighi M, et al. Effect of conscious sedation use on anxiety reduction, and patient and surgeon satisfaction in dental implant surgeries: a systematic review and meta-analysis[J]. *Dent Med Probl*, 2022, 59(1): 143-149.
- [10] Sandhu G, Khinda PK, Gill AS, et al. Comparative evaluation of stress levels before, during, and after periodontal surgical procedures with and without nitrous oxide-oxygen inhalation sedation[J]. *J Indian Soc Periodontol*, 2017, 21(1): 21-26.
- [11] Yamashita K, Kibe T, Ohno S, et al. The effects of music listening during extraction of the impacted mandibular third molar on the autonomic nervous system and psychological state[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2019, 77(6): 1153.e1-1153.e8.
- [12] Song S, Han M, Kim J. Safety of chloral hydrate sedation in dental practice for children: an overview[J]. *J Dent Anesth Pain Med*, 2020, 20(3): 107-118.
- [13] Sneyd JR, Absalom AR, Barends CRM, et al. Hypotension during propofol sedation for colonoscopy: a retrospective exploratory analysis and meta-analysis[J]. *Br J Anaesth*, 2022, 128(4): 610-622.
- [14] Zanette G, Manani G, Favero L, et al. Conscious sedation with diazepam and midazolam for dental patient: priority to diazepam[J]. *Minerva Stomatol*, 2013, 62(10): 355-374.
- [15] Kilpatrick GJ. Remimazolam: non-clinical and clinical profile of a new sedative/anesthetic agent[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 690875.
- [16] Antonik LJ, Goldwater 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.
- [17] Schüttler J, Eisenried A, Lerch M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remimazolam (cns 7056) after continuous infusion in healthy male volunteers: part I. Pharmacokinetics and clinical pharmacodynamics [J]. *Anesthesiology*, 2020, 132(4): 636-651.
- [18] Sheng XY, Liang Y, Yang XY, et al. Safety, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of single ascending dose and continuous infusion of remimazolam besylate in healthy Chinese volunteers[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2020, 76(3): 383-391.
- [19] Guo L, Liu T, Zhang Y, et al. Effect of remimazolam versus propofol sedation on the quality of recovery after colonoscopy: a randomised, controlled, noninferiority trial [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2022, 39(12): 953-955.

(本文编辑 张玉楠)