

椎管内麻醉中常用辅助镇静药物的研究进展

柴欢欢¹, 李玲霞^{2*}

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院麻醉科, 陕西 延安

收稿日期: 2024年3月23日; 录用日期: 2024年4月16日; 发布日期: 2024年4月24日

摘要

近年来, 随着麻醉技术的不断提升和无痛舒适化医疗理念的推广, 麻醉工作不仅仅只局限在术中镇痛, 我们不仅要考虑患者围术期的生理变化, 同时要考虑患者的心理变化。椎管内麻醉在临床麻醉中是不可缺少的麻醉方法, 麻醉后患者意识处于清醒状态, 手术医师的操作, 手术间里的机械声音等会使患者感觉恐惧和不适, 为了减少患者焦虑, 紧张的状态, 麻醉医师常辅助一些镇静药物来使患者达到睡眠状态, 从而使患者在手术过程中不愉快的情绪减少。随着医疗技术不断提高, 不同种类麻醉药物也在不断更新, 选择一种起效快、代谢快、副作用小、安全性高的麻醉药品对麻醉医师来说非常重要。本文就目前几种常用的静脉镇静药物的特点及应用展开综述。

关键词

椎管内麻醉, 镇静, 丙泊酚, 咪达唑仑, 右美托咪定, 瑞马唑仑

Research Progress on Adjuvant Sedative Drugs Commonly Used in Neuraxial Anesthesia

Huanhuan Chai¹, Lingxia Li^{2*}

¹School of Medicine, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Mar. 23rd, 2024; accepted: Apr. 16th, 2024; published: Apr. 24th, 2024

Abstract

In recent years, with the continuous improvement of anesthesia technology and the promotion of

*通讯作者。

the concept of painless and comfortable medical treatment, anesthesia work is not only limited to intraoperative analgesia, we should not only consider the physiological changes of patients during the perioperative period, but also take into account the psychological changes of patients. Neuraxial anesthesia is an indispensable anesthesia method in clinical anesthesia, after anesthesia, the patient's consciousness is in a state of awakening, the operation of the surgeon, the mechanical sound in the operating room, etc., will make the patient feel frightened and uncomfortable, in order to reduce the patient's anxiety and nervousness, the anesthesiologist often assists some sedative drugs to make the patient reach a sleep state, so that the patient's unpleasant emotions during the operation are reduced. With the continuous improvement of medical technology, different types of anesthetic drugs are also constantly updated, and it is very important for anesthesiologists to choose a narcotic drug with fast onset, fast metabolism, few side effects and high safety. This article reviews the characteristics and applications of several commonly used intravenous sedative drugs.

Keywords

Neuraxial Anesthesia, Sedation, Propofol, Midazolam, Dexmedetomidine, Remimazolam

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

椎管内麻醉是外科手术中常见的麻醉方法之一,尤其是在下肢手术过程中,采用椎管内麻醉具有镇痛作用好、麻醉效果好、易管理等优点,但在椎管内麻醉后,患者常处于清醒状态,手术过程中长时间体位摆放,骨科手术止血带反应及手术过程中产生焦虑和紧张情绪等,常导致机体产生一系列应激反应,甚至不能配合完成手术。为使患者能够减少紧张焦虑,更好的配合手术,麻醉医师在临床麻醉过程中常常辅助一些镇静药物来使患者达到充分的镇静状态,使患者进入睡眠,以消除患者的不适。在区域或局部麻醉下,镇静可以使手术顺利进行,减轻患者在手术过程中的恐惧和焦虑,提高患者的满意度[1],并且有防治局麻药中毒反应的作用;部分镇静药物的顺行性遗忘的作用还可以使病人手术过程中产生的不愉快记忆遗忘,改善患者术后的睡眠质量[2]。在生理方面,使用镇静药物还可以降低因为手术以及麻醉的不良刺激而产生的应激反应,从而使患者术中的血流动力学更加平稳,减少术中和术后不良事件的发生。有些镇静药物还有一定的镇痛作用,术中复合应用可以减少其它麻醉镇痛药物的剂量,并且对术后止痛有一定效果。目前临床上应用比较广泛的镇静的药物有丙泊酚、咪达唑仑、右美托咪定等,另外一种新型的苯二氮卓类药物苯磺酸瑞马唑仑于 2019 年 12 月获国家药品监督管理局批准上市,成为近几年的研究热点。这几种镇静药物在使用过程中均有各自的优缺点,本文会逐一进行详细的讨论。

2. 丙泊酚

丙泊酚(propofol)是酚类衍生物的一种,为静脉注射短效麻醉剂,具有起效快、作用时间短、消除快、术后恶心呕吐发生率低等优点,可抑制中枢神经系统,产生镇静和催眠效应,在临床中,丙泊酚常用于全身麻醉的诱导和维持,因其具有作用时间短,撤药后能快速清醒等特点,也常作为 ICU 患者的镇静药物之一,此外,也用于门诊无痛胃肠镜、无痛人流等手术的镇静以及椎管内麻醉和神经阻滞麻醉的辅助镇静[3]。丙泊酚的药代动力学是三室模型,它对血浆蛋白的结合率是 98%,静脉给予诱导剂量后 30~40 秒就会产生镇静作用,并且其药效可以维持 4~8 min 左右[4]。丙泊酚会降低枕叶、额叶、顶叶以及海马

中的新陈代谢作用, 进而使大脑活性降低, 它主要是通过 γ -GABA 受体来调控 GABA 起作用[5]。

静脉注射丙泊酚最常见的不良反应是注射痛, 据文献报道, 在成人麻醉诱导时, 丙泊酚注射痛发生率为 28%~90% [6], 其引起注射痛的发生机制尚不完全明确, 有文献总结出注射痛的发生机制可能有以下几个方面[7]: (1) 较高浓度的游离丙泊酚直接刺激静脉壁内膜, 通过 A δ 纤维向中枢传递痛觉信号引起注射部位疼痛; (2) 游离丙泊酚可作用于血管内皮细胞, 激发激肽释放酶-激肽系统, 释放缓激肽使血管通透性增加, 导致游离丙泊酚与暴露在血管内膜下的神经末梢接触而引起疼痛; (3) 激活伤害性瞬时感受器电位离子通道; (4) 丙泊酚作用于 γ -氨基丁酸受体的不同亚群可以发挥不同的药理作用引起疼痛。相关研究表明, 联合使用阿片类药物[8]、利多卡因[9] [10]等药物可降低因输注丙泊酚引发的疼痛。另外, 丙泊酚也有循环系统抑制[11]等缺点。因丙泊酚具有镇静、易唤醒等多重功效, 有研究表明使用低剂量丙泊酚可有效防治老年人术后谵妄的发生[12]。同其他镇静剂一样, 大剂量或长时间使用丙泊酚后, 因机体蓄积、代谢延迟等原因, 可能会通过对神经系统的抑制作用导致患者出现谵妄。丙泊酚也有一个狭窄的治疗指数, 导致剂量依赖的心血管和呼吸抑制, 使其用于门诊环境中的镇静存在潜在危险[13]。在所有研究中, 1%到 14%的患者发生了与镇静相关的低氧血症, 在 75 岁以上和高于推荐剂量的患者中更常见[14]; 患有潜在心脏疾病或低血容量的患者可能有较高的低血压风险[15], 丙泊酚在老年病患的镇静作用比较敏感, 主要原因可能是因为老年病人清除药物的能力降低导致的, 所以建议在老年患者应用丙泊酚时剂量应降低 20%左右[16]。

丙泊酚因起效快并且可控性强, 在椎管内麻醉辅助镇静中可提供满意的镇静效果[17], 硬膜外麻醉时辅以丙泊酚镇静时能够降低患者的心理和生理应激, 明显缓解患者焦虑情绪, 提高患者的舒适度以及对麻醉的满意程度[18] [19]。但是其对呼吸和循环的抑制作用比较明显[20], 并且其注射痛的缺点使患者的体验感很差。

3. 咪达唑仑

咪达唑仑(midazolam)是一种常见的苯二氮卓类镇静催眠药, 有较好的顺行性的遗忘作用, 广泛应用于临床。苯二氮卓类的药物与相应受体的位点结合, 使受体的结构产生相应的变化, 促进 γ -氨基丁酸(GABA)与相应的受体结合, 使 Cl⁻的向内流动增加, 但是不延长 Cl⁻通道的打开时间, 而是增加通道打开的次数, 从而起到镇静、减轻焦虑和惊厥, 以及顺行性的遗忘作用[21]。但其可操控性能比较差, 容易导致呼吸抑制并且它的代谢产物会遗留在体内产生残留效应, 导致有部分病人发生定向障碍, 有些病人出现多语、躁动等表现, 影响手术的正常实施[22]。

咪达唑仑分布的半衰期约为 5~10 min, 但是其消除的半衰期约为 1.8~6.4 h, 咪达唑仑的代谢产物仍有活性, 可导致术后镇静的时间延长, 导致苏醒延迟[23], 特别是肾功能或肝功能障碍的患者[24], 在老年患者中不良反应会更加严重[25]。咪达唑仑的镇静作用具有剂量性依赖作用, 并且具有抗焦虑的作用。咪达唑仑的代谢受到维生素 D 受体(VDR), 细胞色素 P4503A (CYP3A)和细胞色素 P450 氧化还原酶(POR)基因多态性的影响。如果长期输注或频繁注射会发生组织蓄积, 并且消除时间延长。咪达唑仑可以被氟马西尼拮抗。然而, 虽然给予氟马西尼, 但如果咪达唑仑使用过量, 其残留药物仍然会产生过度的镇静问题。这是因为咪达唑仑可能会积累并随后重新分布, 并且活性代谢产物仍有活性和氟马西尼的半衰期有限都可能会导致反弹镇静[26]。

4. 右美托咪定

右美托咪定(dexmedetomidine)是一种高选择性 α_2 -肾上腺素受体(α_2 -AR)激动药, 其对 α_2 肾上腺素的受体结合能力比可乐定的结合能力高 8 倍, 与 α_2 、 α_1 肾上腺的受体结合的比例为 1620:1, 它的药物代谢

的能力预测性强并且药物分布的半衰期短[27]。通过作用于中枢神经系统和外周神经系统的 α_2 受体产生抗焦虑、镇痛、降低应激反应、抑制唾液腺的分泌并且稳定血流动力学等作用。它在镇静的同时对呼吸抑制轻微也是其优点之一[28]。

静脉用药后, 右美托咪定在体内分布的半衰期一般是 6 min, 在体内清除的半衰一般时间大约是 2 h, 对血浆蛋白的结合率大约是 94%, 主要经过细胞色素 P450 和葡萄糖酸化介导的途径进行代谢, 代谢产物通过肾脏排出体外。右美托咪定发生作用的途径主要是通过对大脑蓝斑 α_2A 受体的亚型进行结合, 从而减少去甲肾上腺素的产出, 并且导致神经细胞的兴奋程度降低。并且, 右美托咪定通过抑制蓝斑核团的活性从而产生类似于睡眠状态的镇静效果[29]。右美托咪定在突触的前膜发挥作用时, 使去甲肾上腺素的产生减少, 从而使疼痛的信号传递得到停止, 进而产生止痛的作用; 在突触的后膜发挥作用时, 使交感神经的活动弱化从而导致心率的减慢和血压的下降, 但是如果右美输注速度较快时, 对血压的影响则较大并且很复杂, 主要表现为患者的血压先升高后降低。

右美托咪定作为医疗工作上比较常使用的静脉麻醉药, 在椎管内的麻醉辅助镇静中也得到了广泛的应用, 国内外学者做了很多相关的研究[30] [31] [32]。椎管内麻醉过程中患者处于清醒状态, 手术麻醉等不良刺激容易让患者产生紧张焦虑, 尤其是老年患者往往复合高血压、冠心病等基础疾病, 这些不良刺激不仅会产生生理上的不良反应, 也会导致心理上的阴影, 老年人甚至会发生术后认知功能障碍[33]。有学者实验表明, 右美能够使大鼠的海马体中的 NF- κ B、TNF- α /IL-1 β 的产生的水平得到抑制, 使大鼠海马的炎症的反应得到改善, 从而降低大鼠术后的认知的功能发生障碍[34]。有研究将右美托咪定用于腰麻下老年 THA 患者, 得出其可减轻应激反应, 减轻肾脏功能损伤, 降低对人体睡眠质量的影响, 减少谵妄的发生率[35]。在一项随机研究中, 通过与异丙酚镇静相比较, 在椎管内麻醉下接受下肢骨科手术的老年患者使用右美托咪定镇静的术后谵妄发生率较低[36]。近期研究表明 Dex 通过抑制 HIF-1 α 表达对 OGD/R 损伤的神经元模型发挥保护作用[37]。右美托咪定的具有一定的止痛作用, 在椎管内麻醉术后多模式的止痛中也得到了广泛的使用, 因其可以使阿片类等止痛药物的使用减量。另外盐酸右美托咪定可以减少心肌细胞的氧耗量, 保持血流动力学的平稳, 从而减少心律失常的发生, 保护心肌, 使术后心脏相关并发症减少[38]。有研究表明右美托咪定可能在围手术期心房和交界性快速性心律失常的急性期具有潜在的治疗作用, 可用于控制心率或转化为正常窦性心律[39]。

但是右美托咪定的起效和苏醒比较慢, 有学者研究表明右美托咪定静脉注射后达到满意镇静效果需要 15 分钟[40], 并且右美托咪定会导致心率减慢[41], 因此对于本身就心率比较慢或者心脏传导阻滞等的病人不宜应用, 正常患者在使用的时候也要密切监测患者的心率, 一旦发现心率下降比较明显, 及时用药处理。

5. 瑞马唑仑

瑞马唑仑(Remimazolam)是一种用于静脉镇静的新型超短效苯二氮卓类药物, 其作用持续时间极短, 最近被批准用于手术镇静和全身麻醉。它作用于 γ -氨基丁酸 A 型(GABAA)受体[42], 并通过组织酯酶迅速转化为无活性代谢物。瑞马唑仑已成功用于内窥镜检查或手术以及全身麻醉诱导和维持, 具有快速和可预测的起效和恢复时间, 手术成功率高, 呼吸和血流动力学波动较小, 且无严重药物相关不良反应。瑞马唑仑的作用可以通过氟马西尼逆转, 可通过拮抗迅速终止镇静。

5.1. 瑞马唑仑的药理作用

5.1.1. 瑞马唑仑的化学结构

瑞马唑仑是最新的苯二氮卓类药物, 具有两种现有麻醉药物的组合特性: 咪达唑仑和瑞芬太尼[43],

其结构与咪达唑仑相似; 它对 GABAA 受体上的 BZD 位点具有高亲和力和选择性配体, 但对其他位点没有亲和力[44]。从软药物的角度来看, 药物化学家受到依托咪酯和瑞芬太尼结构的启发。通过在咪达唑仑的化学结构中引入羧酸酯侧基, 合成了一种新型超短效镇静剂/麻醉剂[43] [44]。

5.1.2. 瑞马唑仑的药代动力学和药效学

1) 药动学

瑞马唑仑在静脉给药后迅速分布。根据在健康成年人中进行的 I 期剂量递增研究, 静脉注射 1 分钟剂量 0.01~0.3 mg/kg 瑞马唑仑后其药代动力学曲线为线性, 在注射后 3 分钟内达到最大镇静效果[46]。本研究的第 I 部分发现, 瑞马唑仑的平均保留时间是咪达唑仑的七分之一[45]。本研究的第 II 部分表明, 瑞马唑仑停药后血药浓度下降 50%所需时间明显短于咪达唑仑时, 瑞马唑仑的药代动力学(PK)在剂量范围内呈线性, 瑞马唑仑从体内的清除与 65~90 kg 体重无关[46]。瑞马唑仑的环境敏感半衰期有助于其快速清除; 瑞马唑仑可在大约 2 小时的输注后达到 7~8 分钟的稳态值[46] [47]。瑞马唑仑对 PR 间期和 QRS 间期无显著影响, QTcI 间期较基线最大变化不超过 10 ms。因此, 在程序镇静和麻醉期间, 没有观察到瑞马唑仑对心脏复极的临床显著影响[47]。此外, 瑞马唑仑对心率(HR)、心电图(CG)、血压(BP)和呼吸频率没有临床影响[45]。根据在绵羊身上进行的临床前研究, 没有观察到瑞马唑仑的突发抑制模式和等脑电图结果[49]。它可以减少妄想和术后认知功能障碍的发生率, 并确保神经功能迅速恢复到基线水平[48] [50]。瑞马唑仑经历器官非依赖的代谢, 并被组织酯酶迅速水解为非活性的羧酸代谢产物(CNS7054), 绕过细胞色素依赖的肝脏途径的作用[44] [46] [47]。大约 99.7%的瑞马唑仑在血浆中转化为 CNS7054, 并在尿中排泄[51]。在健康个体和终末期肾病患者之间未观察到瑞马唑仑的药代动力学有显著差异。瑞马唑仑可用于不同程度肾损害的患者, 无需调整剂量[52] [53]。

2) 药效学

先前的 I 期药代动力学和药效学试验表明, 在健康志愿者中, 最初在 0.05 mg/kg 剂量下观察到瑞马唑仑的快速起效镇静作用, 在 ≥ 0.075 mg/kg 剂量下注射后 1~2 min 内观察到峰值镇静作用。使用较高剂量的瑞马唑仑(0.25、0.3 和 0.4 mg/kg)时, 恢复时间长达 50 min; 此类剂量不适用于短期手术或诊断性镇静, 但可用于麻醉诱导。换句话说, 瑞马唑仑是一种安全、耐受性良好、起效迅速的选择, 具有剂量依赖性药效学特性[45] [54]。2020 年发表了一项关于连续输注瑞马唑仑后的药代动力学和药效学的研究[根据改良的警觉/镇静评估(MOAA/S)量表评估镇静] [47]。该研究表明瑞马唑仑镇静的程度和持续时间是剂量依赖性的, 长期输注或更高剂量不会导致累积和延长的镇静作用。瑞马唑仑镇静作用可被氟马西尼迅速逆转[55], 这些特性使其用作静脉麻醉剂和 ICU 中的镇静剂[48]。

5.2. 瑞马唑仑的临床应用进展

5.2.1. 瑞马唑仑用于程序性镇静

1) 胃肠镜检查

胃肠道内窥镜检查是一种常用的医疗程序, 使用镇静剂可以更好地缓解不适、疼痛或焦虑[56] [57]。

一项瑞马唑仑用于胃镜检查镇静的 IIa 期临床研究结果表明, 单剂量瑞马唑仑(0.10~0.20 mg/kg)可安全有效地用于手术镇静[58]。一项 II 期试验比较了瑞马唑仑与丙泊酚用于胃镜检查的有效性和安全性。结果表明瑞马唑仑组的镇静成功率不劣于丙泊酚, 与丙泊酚组相比, 瑞马唑仑组患者达到充分镇静的时间较长, 但达到完全清醒的时间较短。瑞马唑仑组不良事件发生率低于丙泊酚组。与丙泊酚相比, 瑞马唑仑的恢复时间快, 但在接受胃镜检查的患者中引起心肺抑制的可能性较低[59]。一项 III 期试验结果表明, 适用于接受上消化道内窥镜检查的老年患者镇静的 0.1 mg/kg 瑞马唑仑不仅表现出显著稳定的血流动力学, 而且表现出可接受的神经精神功能[60]。一项临床研究招募了 148 例接受胃镜检查的中国肝硬化

(Child-Pugh A 级)患者,以评价瑞马唑仑镇静与丙泊酚镇静相比的疗效和安全性,该试验表明,对于接受胃镜检查的肝硬化患者,瑞马唑仑联合舒芬太尼辅助治疗优于丙泊酚联合舒芬太尼[61]。一项Ⅲ期试验将 461 例接受结肠镜检查者随机分为瑞马唑仑组(静注 5 mg 后追加,每次不超过 2.5 mg)、安慰剂组(用咪达唑仑挽救)和开放标签的咪达唑仑组。3 组分别有 91.3%、1.7%、25.2%的患者完成检查而未使用挽救性药物,瑞马唑仑组患者恢复时间较咪达唑仑组更短,发生低血压的可能性更低,这项临床试验证明,瑞马唑仑是一种安全有效的镇静剂,可用于接受结肠镜检查的患者[62]。一项临床试验比较了瑞马唑仑与依托咪酯-丙泊酚在接受结肠镜检查的老年门诊患者的有效性和安全性,作者发现,芬太尼和瑞马唑仑的组合在接受结肠镜检查的老年患者中和依托咪酯-丙泊酚比表现出非劣效性和更高的安全性特征[63]。另一项Ⅲ期试验对接受结肠镜检查的 ASA III/IV 患者进行手术镇静,结果显示,瑞马唑仑在接受结肠镜检查的高风险 ASA 患者的手术镇静中安全有效,显示出与低风险 ASA 相当的安全性[64]。一项试验研究出,与丙泊酚相比,瑞马唑仑在门诊结肠镜检查中患者满意度评分更高[65]。

所有临床试验均证实了瑞马唑仑具有一定的潜力,其胃镜检查镇静成功率不劣于丙泊酚,但高于咪达唑仑,安全性更好。

2) 气管镜检查

在一项Ⅲ期试验中,将 446 例接受纤维支气管镜检查者随机分为瑞马唑仑、安慰剂(咪达唑仑挽救)和开放标签的咪达唑仑组,3 组镇静成功率分别为 80.6%、4.8%、32.9%;瑞马唑仑组达到完全清醒的平均时间显著短于安慰剂组和咪达唑仑组。与安慰剂和咪达唑仑相比,瑞马唑仑在神经精神功能恢复方面具有优势[66]。一项前瞻性,随机,双盲试验表明,在 ASA I-II 级接受支气管镜检查的患者中,瑞马唑仑可有效和安全的镇静。患者接受瑞马唑仑 12 mg/kg/h 或右美托咪定 0.5 μg/kg 和镇静使用 1~2 mg/kg/h 的瑞马唑仑或 0.2~0.7 μg/kg/h 的右美托咪定维持(MOAA/S 评分, <3),得出结论瑞马唑仑的起效时间早于右美托咪定;此外,瑞马唑仑组的平均住院时间和出院时间明显缩短,瑞马唑仑比右美托咪定的血流动力学更稳定[67]。

5.2.2. 瑞马唑仑用于全身麻醉的诱导和维持

2020 年 1 月,苯磺酸瑞马唑仑在日本被批准用于全身麻醉的诱导和维持[68]。有两项临床试验讨论了瑞马唑仑在手术患者全身麻醉诱导和维持中的应用。第一项随机 IIb/III 期试验招募了 391 名 ASA I 级或 II 级患者,作者证实,瑞马唑仑耐受性良好,在作为全身麻醉镇静剂的有效性方面不劣于丙泊酚[69]。第二项试验纳入了接受择期普外科手术的高风险患者(ASA III 级),该研究证明了瑞马唑仑的有效性和安全性,与 ASA I-II 级患者相似[70]。一项剂量探索 and 安全性研究评估了麻醉诱导期间静脉推注瑞马唑仑的情况,并报告 LoC 和呼吸抑制具有剂量依赖性,与年轻患者相比,老年患者更容易发生 LoC 和呼吸抑制。剂量估计基于 ED 95;作者推荐年龄 <40 岁、60~80 岁和 >80 岁患者的最佳剂量为 0.25~0.33、0.19~0.25 和 0.14~0.19 mg/kg。研究结果表明,推注瑞马唑仑可以安全地给药,不会引起显著的血流动力学不稳定[71]。此外,瑞马唑仑被证明可有效用于心脏手术患者的全身麻醉,减少血流动力学波动;此外,与异丙酚组相比,去甲肾上腺素的量明显较低[72]。有研究得出结论,瑞马唑仑可以安全地避免严重主动脉狭窄患者全身麻醉时心脏抑制的风险[73]。在接受内镜静脉曲张结扎术(EVL)的肝硬化(ASA II 级或 III 级)患者中,首次比较了瑞马唑仑与丙泊酚用于全身麻醉的情况,该研究表明,在 EVL 期间,瑞马唑仑 + 氟马西尼给药是比丙泊酚更好的全身麻醉选择[74]。

所有临床研究均证实了瑞马唑仑在诱导和维持全身麻醉中的安全性和有效性,无任何严重不良事件[69]-[74]。

5.2.3. 瑞马唑仑用于重症患者镇静

瑞马唑仑通过一级药代动力学消除,并被组织酯酶快速水解为无活性代谢物(CNS 7054),这可能会

减轻肝脏和肾脏的负担, 使其适合用作静脉麻醉剂和 ICU 中的镇静剂[75]。一项关于瑞马唑仑临床前特征和 49 名入住 ICU 的日本患者药代动力学的 II 期研究显示, 所有患者均成功镇静, 未报告重大 AE; 连续输注时间 > 24 小时的患者中有 7 名患者的瑞马唑仑血浆浓度高于预期[76]。瑞马唑仑血浆清除率(CL)的变化与累积剂量无关, 而是与时间有关; 输注 22 小时后瑞马唑仑 CL 降低了 25%。CL 中高血浆浓度的时间相关变化表明, 如果瑞马唑仑治疗持续 1 天或更长时间, 则出现了一定程度的耐受性; 但是, 在此情况下, 如果患者在 ICU 接受≤24 小时的治疗, 则高浓度不会导致过度镇静[77]。一项研究评估了患者对长期在小型猪模型中使用瑞马唑仑进行长期镇静, 并报告瑞马唑仑剂量在 28 天内增加(0~3 倍增加)低于咪达唑仑(增加 2~4 倍), 尽管幅度相同; 此外, 镇静 28 天后对瑞马唑仑的耐受性弱于咪达唑仑, 这表明患者中瑞马唑仑的剂量增加可能低于咪达唑仑[78]。2020 年 8 月瑞马唑仑被批准用于 ICU 镇静, 但瑞马唑仑用于 ICU 重症患者长期镇静的安全性和适用性仍有待证实。

5.2.4. 瑞马唑仑用于区域麻醉的辅助镇静

区域麻醉包括外周神经阻滞和椎管内麻醉, 因其可提供满意的操作条件、良好的术中与术后镇痛以及具有健康经济学方面优势, 已广泛用于临床。为了提高患者对区域麻醉的接受程度和舒适性, 临床常采取辅助镇静的的方式。

近年来, 超声指引下各种神经阻滞在临床麻醉工作中被普遍使用, 可有效减少用药剂量, 提高患者满意度, 降低不良反应发生率[79]。有研究将瑞马唑仑作为臂丛神经阻滞辅助用药, 得出瑞马唑仑辅助镇静可控性好, 对生命体征影响小, 不良反应少[80]。另有研究比较了瑞马唑仑和右美托咪定辅助镇静用于超声引导臂丛神经阻滞下行断指再植手术的麻醉效果, 结果表明瑞马唑仑与右美托咪定两种药物均能满足手术的镇静需求, 并且与右美托咪定比较, 瑞马唑仑镇静可控性更好, 血流动力学更稳定, 循环系统不良事件发生率低[81]。椎管内麻醉也是区域阻滞常见的麻醉方法之一, 尤其用于下肢手术患者的麻醉, 具有麻醉效果好, 镇痛效果好、易管理等优点, 但椎管内麻醉后, 患者常处于清醒状态, 手术过程中长时间体位摆放, 骨科手术止血带反应及手术过程中产生焦虑和紧张情绪等, 常导致机体产生一系列应激反应, 甚至不能配合完成手术。为使患者能够减少紧张焦虑, 更好的配合手术, 麻醉医师在麻醉过程中常常辅助一些镇静药物来使患者达到充分的镇静状态, 使患者进入睡眠状态, 以消除患者的不适。有研究比较了瑞马唑仑与右美托咪定在老年患者关节置换术中的镇静效果, 最终得出结论, 与右美托咪定相比, 瑞马唑仑具有起效快、镇静效果好、并发症更低的优势[82]。另有研究显示脑氧饱和度监测联合瑞马唑仑麻醉能降低老年关节置换手术患者 POD 发生率及血清 S100 β 蛋白水平, 能有效维持生命体征平稳, 且不增加不良反应发生率[83]。也有研究通过接受丙泊酚全身麻醉与接受瑞马唑仑复合腰丛-坐骨神经联合阻滞麻醉用于老年 IFF 手术患者中进行对比, 得出瑞马复合腰丛-坐骨神经联合阻滞麻醉可以稳定患者血流动力学, 且术后对免疫功能及认知功能影响较小[84]。基于以上研究, 瑞马唑仑作为一种新型的苯二氮卓类药物, 对患者生命体征影响较小, 并且呼吸抑制轻微, 安全性高, 在区域阻滞麻醉临床应用前景广阔, 可进一步在临床上推广应用, 进行进一步的临床论证。

5.3. 结论

瑞马唑仑是一种新型快速代谢苯二氮卓类药物, 结合了咪达唑仑和瑞芬太尼的结构特征; 其特征包括起效快、持续时间极短、恢复时间快且无严重药物相关不良事件, 且能被氟马西尼逆转。它作为一种有效、安全的镇静剂, 在程序性镇静、全身麻醉的诱导和维持以及 ICU 患者的镇静中具有广阔的应用前景, 也可能用于区域麻醉的辅助镇静。然而, 需要进一步的研究来评估瑞马唑仑长期镇静的有效性和安全性, 以及 ICU 患者的特殊情况下的镇静。此外, 未来的研究需探索不同临床情况下瑞马唑仑的最佳剂量及应用效果。

参考文献

- [1] Lim, .TW., Choi, Y.H., Kim, J.Y., *et al.* (2020) Efficacy of the Bispectral Index and Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale in Monitoring Sedation during Spinal Anesthesia: A Randomized Clinical Trial. *Journal of International Medical Research*, **48**. <https://doi.org/10.1177/0300060519893165>
- [2] 温亚彬, 颜如玉, 马晓静, 赵通, 王维刚, 赵建辉, 姜博, 宋铁鹰. 右美托咪定辅助镇静对老年患者椎管内麻醉术后睡眠功能的影响[J]. 河北医药, 2016, 38(8): 1228-1230.
- [3] 林兰英, 林财珠. 丙泊酚对老年术后早期认知功能与炎症细胞因子的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2011, 27(3): 254-256.
- [4] Chawla, N., Boateng, A. and Deshpande, R. (2017) Procedural Sedation in the ICU and Emergency Department. *Current Opinion in Anaesthesiology*, **30**, 507-512. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000487>
- [5] Antkowiak, B. and Rammes, G. (2019) GABA(A) Receptor-Targeted Drug Development—New Perspectives in Perioperative Anesthesia. *Expert Opinion on Drug Discovery*, **14**, 683-699. <https://doi.org/10.1080/17460441.2019.1599356>
- [6] Wang, W., Wu, L., Zhang, C., *et al.* (2017) Is Propofol Injection Pain Really Important to Patients? *BMC Anesthesiology*, **17**, Article No. 24. <https://doi.org/10.1186/s12871-017-0321-7>
- [7] 高宏燕, 谭晶. 丙泊酚注射痛的发生机制及其预防药物的研究进展[J]. 中国医药, 2022, 17(2): 312-315.
- [8] 谢本发, 牛居辉, 何睿, 许伟, 朱辉, 张庆兵. 纳布啡在无痛胃肠镜检查中减轻丙泊酚静脉注射痛的效果[J]. 中国内镜杂志, 2023, 29(7): 15-19.
- [9] 林丹丹, 吴声升. 小剂量利多卡因对女性无痛胃镜检查中丙泊酚注射痛的影响[J]. 妇儿健康导刊, 2023, 2(15): 131-133.
- [10] 谭潮, 吴浩, 于乐洋, 严诗婷, 王莹, 田顺平, 周炜, 眭伟, 张转. 预先静脉注射利多卡因预防丙泊酚中/长链脂肪乳注射痛的半数有效量[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(2): 132-136.
- [11] Eleveld, D.J., Colin, P., Absalom, A.R., *et al.* (2018) Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Model for Propofol for Broad Application in Anaesthesia and Sedation. *British Journal of Anaesthesia*, **120**, 942-959. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.01.018>
- [12] 陈丽嫦. 小剂量丙泊酚治疗 40 例老年人术后谵妄的临床观察[J]. 中外医学研究, 2021, 19(17): 157-159.
- [13] Royse, C.F., Liew, D.F., Wright, C.E., Royse, A.G. and Angus, J.A. (2008) Persistent Depression of Contractility and Vasodilation with Propofol But Not with Sevoflurane or Desflurane in Rabbits. *Anesthesiology*, **108**, 87-93. <https://doi.org/10.1097/01.anes.0000296077.32685.26>
- [14] Boules, R., Szkiladz, A. and Nogid, A. (2012) Fospropofol Disodium (Lusedra) Injection for Anesthesia-Care Sedation: A Clinical Review. *PT*, **37**, 395-422.
- [15] Moore, G.D., Walker, A.M. and MacLaren, R. (2009) Fospropofol: A New Sedative-Hypnotic Agent for Monitored Anesthesia Care. *Annals of Pharmacotherapy*, **43**, 1802-1808. <https://doi.org/10.1345/aph.1M290>
- [16] Byrne, M.F. and Baillie, J. (2002) Propofol for Conscious Sedation? *Gastroenterology*, **123**, 373-375. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.34452>
- [17] 杨俊华, 郑光军. 丙泊酚持续静脉输注辅助椎管内麻醉镇静的临床观察[J]. 临床医学工程, 2011, 18(2): 247-248.
- [18] 莫晓飞, 梁慧明, 肖艳红, 等. 丙泊酚镇静辅助硬膜外麻醉对患者心理应激的影响[J]. 南方医科大学学报, 2018, 38(12): 1498-1502.
- [19] 张云飞. 丙泊酚镇静辅助硬膜外麻醉对患者心理应激的影响[J]. 心理月刊, 2021, 16(6): 66-67, 215. <https://doi.org/10.19738/J.Cnki.Psy.2021.06.031>
- [20] Ivano, FH., Romeiro, PC., Matias, JE., *et al.* (2010) Estudo Comparativo de Eficácia e Segurança entre Propofol e Midazolam Durante Sedação Para Colonoscopia [Comparative Study of Efficacy and Safety Between Propofol and Midazolam for Sedation during Colonoscopy]. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, **37**, 10-16. <https://doi.org/10.1590/S0100-69912010000100004>
- [21] Ito, H., Watanabe, Y., Isshiki, A. and Uchino, H. (1999) Neuroprotective Properties of Propofol and Midazolam, But Not Pentobarbital, on Neuronal Damage Induced by Forebrain Ischemia, Based on the GABAA Receptors. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, **43**, 153-162. <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.1999.430206.x>
- [22] Muller, S., Borowics, S.M., Fortis, E.A., *et al.* (2008) Clinical Efficacy of Dexmedetomidine Alone Is Less than Propofol for Conscious Sedation during ERCP. *Gastrointestinal Endoscopy*, **67**, 651-659. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2007.09.041>
- [23] Ustün, Y., Gündüz, M., Erdo Gan, O., *et al.* (2006) Dexmedetomidine versus Midazolam in Outpatient Third Molar

- Surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, **64**, 1353-1358. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2006.05.020>
- [24] Zhou, W.J., Liu, M. and Fan, X.P. (2021) Differences in Efficacy and Safety of Midazolam vs. Dexmedetomidine in Critically Ill Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trial. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **21**, Article Number 156. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9297>
- [25] Akhtar, S. (2018) Pharmacological Considerations in the Elderly. *Current Opinion in Anaesthesiology*, **31**, 11-18. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000544>
- [26] Bauer, T.M., Ritz, R., Haberthür, C., Ha, H.R., Hunkeler, W., Sleight, A.J., Scollo-Lavizzari, G. and Haefeli, W.E. (1995) Prolonged Sedation Due to Accumulation of Conjugated Metabolites of Midazolam. *Lancet*, **346**, 145-147. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)91209-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)91209-6)
- [27] Cakir, M., Polat, A., Tekin, S., et al. (2015) The Effect of Dexmedetomidine Against Oxidative and Tubular Damage Induced by Renal Ischemia Reperfusion in Rats. *Renal Failure*, **37**, 704-708. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2015.1011550>
- [28] Barends, C.R., Absalom, A., Van Minnen, B., Vissink, A. and Visser, A. (2017) Dexmedetomidine versus Midazolam in Procedural Sedation. A Systematic Review of Efficacy and Safety. *PLOS ONE*, **12**, e0169525. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169525>
- [29] Weerink, M.A.S., Struys, M.M.R.F., Hannivoort, L.N., Barends, C.R.M., Absalom, A.R. and Colin, P. (2017) Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. *Clinical Pharmacokinetics*, **56**, 893-913. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0507-7>
- [30] 梁永新, 古妙宁, 王世端, 芦相玉. 硬膜外麻醉下妇科手术患者右美托咪啶和咪达唑仑镇静效果的比较[J]. 中华麻醉学杂志, 2010, 30(7): 887-888.
- [31] 杨明宝. 右美托咪定辅助镇静用于椎管内麻醉患者的效果分析[J]. 智慧健康, 2023, 9(11): 158-161+166. <https://doi.org/10.19335/j.cnki.2096-1219.2023.11.037>
- [32] Cheung, C.W., Ying, C.L., Chiu, W.K., Wong, G.T., Ng, K.F. and Irwin, M.G. (2007) A Comparison of Dexmedetomidine and Midazolam for Sedation in Third Molar Surgery. *Anaesthesia*, **62**, 1132-1138. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2007.05230.x>
- [33] Dumas, J.A. (2017) Strategies for Preventing Cognitive Decline in Healthy Older Adults. *The Canadian Journal of Psychiatry*, **62**, 754-760. <https://doi.org/10.1177/0706743717720691>
- [34] Chen, N., Chen, X., Xie, J., Wu, C. and Qian, J. (2019) Dexmedetomidine Protects Aged Rats from Postoperative Cognitive Dysfunction by Alleviating Hippocampal Inflammation. *Molecular Medicine Reports*, **20**, 2119-2126. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10438>
- [35] 宋歌, 王兵, 李龙, 等. 右美托咪定对腰麻下老年髋关节置换术患者应激反应、肾脏功能及睡眠质量的影响[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(19): 3772-3776, 3753. <https://doi.org/10.13241/J.Cnki.Pmb.2023.19.035>
- [36] Shin, H.J., et al. (2023) Postoperative Delirium after Dexmedetomidine versus Propofol Sedation in Healthy Older Adults Undergoing Orthopedic Lower Limb Surgery with Spinal Anesthesia: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*, **138**, 164-171. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000004438>
- [37] 张雅瑞, 侯庆明. 右美托咪定对神经氧糖剥夺/复氧损伤的保护作用[J/OL]. 青岛大学学报(医学版): 1-5. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/37.1517.r.20240228.1250.001.html>, 2024-03-03.
- [38] Delwadia, S., Naguib, A. and Tobias, J.D. (2012) Dexmedetomidine Controls Supraventricular Tachycardia Following Cardiac Surgery in a Child. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery*, **3**, 406-409. <https://doi.org/10.1177/2150135111421352>
- [39] Chrysostomou, C., Beerman, L., Shiderly, D., Berry, D., Morell, V.O. and Munoz, R. (2008) Dexmedetomidine: A Novel Drug for the Treatment of Atrial and Junctional Tachyarrhythmias during the Perioperative Period for Congenital Cardiac Surgery: A Preliminary Study. *Anesthesia & Analgesia*, **107**, 1514-1522. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e318186499c>
- [40] 芦相玉, 王宏涛, 王世端, 李瑜. 比较右美托咪定、丙泊酚、咪达唑仑辅助硬膜外麻醉镇静的效果[J]. 中国新药与临床杂志, 2011, 30(11): 873-877.
- [41] Jakob, S.M., Ruokonen, E., Grounds, R.M., et al. (2012) Dexmedetomidine vs Midazolam or Propofol for Sedation during Prolonged Mechanical Ventilation: Two Randomized Controlled Trials. *JAMA*, **307**, 1151-1160. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.304>
- [42] Whizar, V., Garnica, C. and Gastelum, R. (2016) Remimazolam: A New Ultra Short Acting Benzodiazepine. *Journal of Anesthesia & Critical Care*, **4**, Article 00166. <https://doi.org/10.15406/jaccoa.2015.04.00166>
- [43] Goudra, B.G. and Singh, P.M. (2014) Remimazolam: The Future of Its Sedative Potential. *Saudi Journal of Anaesthesia*, **8**, 388-391. <https://doi.org/10.4103/1658-354X.136627>

- [44] Kilpatrick, G.J., McIntyre, M.S., Cox, R.F., *et al.* (2007) CNS 7056: A Novel Ultra-Short-Acting Benzodiazepine. *Anesthesiology*, **107**, 60-66. <https://doi.org/10.1097/01.anes.0000267503.85085.c0>
- [45] Antonik, L.J., Goldwater, D.R., Kilpatrick, G.J., Tilbrook, G.S. and Borkett, K.M. (2012) 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. *Anesthesia & Analgesia*, **115**, 274-283. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31823f0c28>
- [46] Wiltshire, H.R., Kilpatrick, G.J., Tilbrook, G.S. and Borkett, K.M. (2012) A Placebo- and Midazolam-Controlled Phase I Single Ascending-Dose Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Remimazolam (CNS 7056): Part II. Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling and Simulation. *Anesthesia & Analgesia*, **115**, 284-296. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e318241f68a>
- [47] Schüttler, J., Eisenried, A., Lerch, M., Fechner, J., Jeleazcov, C. and Ihmsen, H. (2020) Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remimazolam (CNS 7056) after Continuous Infusion in Healthy Male Volunteers: Part I. Pharmacokinetics and Clinical Pharmacodynamics. *Anesthesiology*, **132**, 636-651. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003103>
- [48] Wesolowski, A.M., Zaccagnino, M.P., Malapero, R.J., Kaye, A.D. and Urman, R.D. (2016) Remimazolam: Pharmacologic Considerations and Clinical Role in Anesthesiology. *Pharmacotherapy*, **36**, 1021-1027. <https://doi.org/10.1002/phar.1806>
- [49] Upton, R.N., Somogyi, A.A., Martinez, A.M., Colvill, J. and Grant, C. (2010) Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Short-Acting Sedative CNS 7056 in Sheep. *British Journal of Anaesthesia*, **105**, 798-809. <https://doi.org/10.1093/bja/aeq260>
- [50] Deng, Y., Qin, Z., Wu, Q., *et al.* (2022) Efficacy and Safety of Remimazolam Besylate versus Dexmedetomidine for Sedation in Non-Intubated Older Patients with Agitated Delirium after Orthopedic Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Drug Design, Development and Therapy*, **16**, 2439-2451. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S373772>
- [51] Zhou, Y., Hu, P. and Jiang, J. (2017) Metabolite Characterization of a Novel Sedative Drug, Remimazolam in Human Plasma and Urine Using Ultra High-Performance Liquid Chromatography Coupled with Synapt High-Definition Mass Spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **137**, 78-83. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.01.016>
- [52] Lee, A. and Shirley, M. (2021) Remimazolam: A Review in Procedural Sedation. *Drugs*, **81**, 1193-1201. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01544-8>
- [53] Lohmer, L.L., Schippers, F., Petersen, K.U., Stoehr, T. and Schmith, V.D. (2020) Time-to-Event Modeling for Remimazolam for the Indication of Induction and Maintenance of General Anesthesia. *The Journal of Clinical Pharmacology*, **60**, 505-514. <https://doi.org/10.1002/jcph.1552>
- [54] Sheng, X.Y., Liang, Y., Yang, X.Y., *et al.* (2020) Safety, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Single Ascending Dose and Continuous Infusion of Remimazolam Besylate in Healthy Chinese Volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **76**, 383-391. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02800-3>
- [55] Worthington, M.T., Antonik, L.J., Goldwater, D.R., *et al.* (2013) A Phase Ib, Dose-Finding Study of Multiple Doses of Remimazolam (CNS 7056) in Volunteers Undergoing Colonoscopy. *Anesthesia & Analgesia*, **117**, 1093-1100. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182a705ae>
- [56] Vicari, J.J. (2016) Sedation in the Ambulatory Endoscopy Center: Optimizing Safety, Expectations and Throughput. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, **26**, 539-552. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2016.02.005>
- [57] Moon, S.H., Kim, H.K., Myung, D.S., Yoon, S.M. and Moon, W. (2017) 진정내시경시환자의감감시및관련장비 [Patient Monitoring and Associated Devices during Endoscopic Sedation]. *The Korean Journal of Gastroenterology*, **69**, 64-67. <https://doi.org/10.4166/kjg.2017.69.1.64>
- [58] Borkett, K.M., Riff, D.S., Schwartz, H.I., *et al.* (2015) A Phase IIa, Randomized, Double-Blind Study of Remimazolam (CNS 7056) versus Midazolam for Sedation in Upper Gastrointestinal Endoscopy. *Anesthesia & Analgesia*, **120**, 771-780. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000548>
- [59] Chen, S.H., Yuan, T.M., Zhang, J., *et al.* (2021) Remimazolam Tosilate in Upper Gastrointestinal Endoscopy: A Multicenter, Randomized, Non-Inferiority, Phase III Trial. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **36**, 474-481. <https://doi.org/10.1111/jgh.15188>
- [60] Tan, Y., Ouyang, W., Tang, Y., Fang, N., Fang, C. and Quan, C. (2022) Effect of Remimazolam Tosilate on Early Cognitive Function in Elderly Patients Undergoing Upper Gastrointestinal Endoscopy. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **37**, 576-583. <https://doi.org/10.1111/jgh.15761>
- [61] Cao, Y., Chi, P., Zhou, C., Lv, W., Quan, Z. and Xue, F.S. (2022) Remimazolam Tosilate Sedation with Adjuvant Sufentanil in Chinese Patients with Liver Cirrhosis Undergoing Gastroscopy: A Randomized Controlled Study. *Medical Science Monitor*, **28**, e936580. <https://doi.org/10.12659/MSM.936580>

- [62] Rex, D.K., Bhandari, R., Desta, T., *et al.* (2018) A Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Remimazolam (CNS 7056) Compared with Placebo and Midazolam in Patients Undergoing Colonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*, **88**, 427-437.E6. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2018.04.2351>
- [63] Rex, D.K., Bhandari, R., Lorch, D.G., *et al.* (2021) Safety and Efficacy of Remimazolam in High Risk Colonoscopy: A Randomized Trial. *Digestive and Liver Disease*, **53**, 94-101. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.10.039>
- [64] Rex, D.K., Bhandari, R., Lorch, D.G., Meyers, M., Schippers, F. and Bernstein, D. (2021) Safety and Efficacy of Remimazolam in High Risk Colonoscopy: A Randomized Trial. *Digestive and Liver Disease*, **53**, 94-101. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.10.039>
- [65] Yao, Y., Guan, J., Liu, L., Fu, B., Chen, L. and Zheng, X. (2022) Discharge Readiness after Remimazolam versus Propofol for Colonoscopy: A Randomised, Double-Blind Trial. *European Journal of Anaesthesiology*, **39**, 911-917. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001715>
- [66] Pastis, N.J., Yarmus, L.B., Schippers, F., *et al.* (2019) Safety and Efficacy of Remimazolam Compared with Placebo and Midazolam for Moderate Sedation during Bronchoscopy. *Chest*, **155**, 137-146. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.09.015>
- [67] Chen, X., Xin, D., Xu, G., Zhao, J. and Lv, Q. (2022) The Efficacy and Safety of Remimazolam Tosilate versus Dexmedetomidine in Outpatients Undergoing Flexible Bronchoscopy: A Prospective, Randomized, Blind, Non-Inferiority Trial. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 902065. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.902065>
- [68] Masui, K. (2020) Remimazolam Besilate, A Benzodiazepine, Has Been Approved for General Anesthesia! *Journal of Anesthesia*, **34**, 479-482. <https://doi.org/10.1007/s00540-020-02755-1>
- [69] Doi, M., Morita, K., Takeda, J., Sakamoto, A., Yamakage, M. and Suzuki, T. (2020) Efficacy and Safety of Remimazolam versus Propofol for General Anesthesia: A Multicenter, Single-Blind, Randomized, Parallel-Group, Phase IIb/III Trial. *Journal of Anesthesia*, **34**, 543-553. <https://doi.org/10.1007/s00540-020-02788-6>
- [70] Doi, M., Hirata, N., Suzuki, T., Morisaki, H., Morimatsu, H. and Sakamoto, A. (2020) Safety and Efficacy of Remimazolam in Induction and Maintenance of General Anesthesia in High-Risk Surgical Patients (ASA Class III): Results of A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Comparative Trial. *Journal of Anesthesia*, **34**, 491-501. <https://doi.org/10.1007/s00540-020-02776-w>
- [71] Chae, D., Kim, H.C., Song, Y., Choi, Y.S. and Han, D.W. (2022) Pharmacodynamic Analysis of Intravenous Bolus Remimazolam for Loss of Consciousness in Patients Undergoing General Anaesthesia: A Randomised, Prospective, Double-Blind Study. *British Journal of Anaesthesia*, **129**, 49-57. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2022.02.040>
- [72] Luo, L., Jiang, J., Zhang, M., Guo, Z., Zhang, X., Wang, F. and Yang, F. (2023) Comparative Study about Different Doses of Remimazolam in Short Laparoscopic Surgery: A Randomized Controlled Double-Blind Trial. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, **19**, 829-837. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S428278>
- [73] Furuta, M., Ito, H. and Yamazaki, M. (2021) Anaesthetic Management Using Remimazolam in a Patient with Severe Aortic Stenosis: A Case Report. *BMC Anesthesiology*, **21**, Article No. 202. <https://doi.org/10.1186/s12871-021-01422-6>
- [74] Shi, F., Chen, Y., Li, H., Zhang, Y. and Zhao, T. (2022) Efficacy and Safety of Remimazolam Tosilate versus Propofol for General Anesthesia in Cirrhotic Patients Undergoing Endoscopic Variceal Ligation. *International Journal of General Medicine*, **15**, 583-591. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S345390>
- [75] Liu, S., Su, L., Zhang, B., *et al.* (2021) The Availability and Safety Study of Remimazolam Besylate for Injection on Sedation of ERAS Patients under Mechanical Ventilation in ICU: Protocol for a Randomized, Open-Label, Controlled Trial. *Frontiers in Medicine*, **8**, Article 735473. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.735473>
- [76] 刘超, 周岐龙, 陈建国, 等. 瑞马唑仑用于重症患者镇静的研究进展[J]. 现代医药卫生, 2021, 37(20): 3492-3496.
- [77] Zhou, J., Leonowens, C., Ivaturi, V.D., *et al.* (2020) Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling for Remimazolam in the Induction and Maintenance of General Anesthesia in Healthy Subjects and in Surgical Subjects. *Journal of Clinical Anesthesia*, **66**, Article ID: 109899. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2020.109899>
- [78] Io, T., Saunders, R., Pesic, M., Petersen, K.U. and Stoehr, T. (2021) A Miniature Pig Model of Pharmacological Tolerance to Long-Term Sedation with the Intravenous Benzodiazepines; Midazolam and Remimazolam. *European Journal of Pharmacology*, **896**, Article ID: 173886. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.173886>
- [79] 陈霞, 万云芳, 顾珍梅, 等. B超引导下神经阻滞在临床麻醉中的应用效果评价[J]. 基层医学论坛, 2023, 27(35): 24-26. <https://doi.org/10.19435/j.1672-1721.2023.35.008>
- [80] 潘军里, 徐凯, 黄云萍. 瑞马唑仑镇静辅助臂丛神经阻滞在急诊手外伤手术中的应用[J]. 江苏医药, 2022, 48(11): 1163-1165. <https://doi.org/10.19460/J.Cnki.0253-3685.2022.11.022>
- [81] 宋尧, 覃禹翔, 夏雪, 等. 瑞马唑仑与右美托咪定在超声引导臂丛神经阻滞断指再植术中的麻醉效果比较[J]. 实用医学杂志, 2023, 39(24): 3243-3248.

- [82] 龚廷, 薛佩彤, 刘颖, 等. 瑞马唑仑与右美托咪定在老年关节置换术中镇静效果的比较[J]. 湖北医药学院学报, 2023, 42(6): 637-641. <https://doi.org/10.13819/J.Issn.2096-708X.2023.06.011>
- [83] 赵建华, 李双江, 李梅, 等. 脑氧饱和度监测联合瑞马唑仑麻醉对老年关节置换术患者术后谵妄及血清水平的影响[J]. 川北医学院学报, 2023, 38(12): 1680-1684.
- [84] 张秋莹, 李立明. 瑞马唑仑复合腰丛-坐骨神经联合阻滞对老年股骨粗隆间骨折手术患者的影响[J]. 河南医学研究, 2023, 32(24): 4517-4520.