

甲苯磺酸瑞马唑仑联合富马酸奥赛利定在无痛胃肠镜中的应用：机制、疗效与安全性

刘晓熠*, 黎娟娟, 赵倩, 朱子君, 杨毅#

大理大学第一附属医院麻醉科, 云南 大理

收稿日期: 2025年7月14日; 录用日期: 2025年8月7日; 发布日期: 2025年8月15日

摘要

随着现代医学的发展, 无痛胃肠镜检查成为了消化系统疾病的重要诊疗手段, 人们对医疗过程的舒适性及安全性也有了新的要求。甲苯磺酸瑞马唑仑(Remimazolam Tosylate)是一种超短效的苯二氮类镇静药物, 具有清除率高、作用时间短、恢复快、血流动力学稳定、呼吸抑制作用小等优点。富马酸奥赛利定(Oliceridine)作为一种G蛋白偏向性 μ -阿片受体激动剂, 有镇痛效果与传统阿片类药物类似, 但不良反应发生率更低的优点。然而, 这两种药物联合应用于无痛胃肠镜中的研究仍处于初步阶段。本文主要论述了瑞马唑仑与奥赛利定联合使用的作用机制、药理特点以及临床应用, 系统分析了两者的联合应用于无痛胃肠镜的相关机制、疗效及安全性, 为其在临床上合理使用提供依据。

关键词

甲苯磺酸瑞马唑仑, 富马酸奥赛利定, 无痛胃肠镜, 镇静镇痛, 麻醉方案

Application of Remimazolam Tosylate Combined with Oxeridine Fumarate in Painless Gastroenteroscopy: Mechanism, Efficacy and Safety

Xiaoyi Liu*, Juanjuan Li, Qian Zhao, Zijun Zhu, Yi Yang#

Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan

Received: Jul. 14th, 2025; accepted: Aug. 7th, 2025; published: Aug. 15th, 2025

*第一作者。

#通讯作者。

Abstract

With the advancement of modern medicine, painless gastrointestinal endoscopy has become an essential diagnostic and therapeutic tool for digestive system diseases, and patient expectations regarding the comfort and safety of medical procedures have increased accordingly. Remimazolam Tosylate is an ultra-short-acting benzodiazepine sedative characterized by its high clearance rate, short duration of action, rapid recovery, hemodynamic stability, and minimal respiratory depression. Oliceridine Fumarate, a G protein-biased μ -opioid receptor agonist (MOR), offers analgesic efficacy comparable to traditional opioids with a lower incidence of adverse effects. However, research on the combined application of these two drugs in painless gastrointestinal endoscopy remains in its preliminary stages. This review primarily discusses the mechanisms of action, pharmacological characteristics, and clinical applications of Remimazolam and Oliceridine. It systematically analyzes the mechanisms, efficacy, and safety associated with their combined use in painless gastrointestinal endoscopy, aiming to provide a basis for their rational clinical use.

Keywords

Remimazolam Tosylate, Oliceridine, Painless Gastrointestinal Endoscopy, Sedation and Analgesia, Anesthesia Protocol

Copyright © 2025 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. 介绍

随着舒适化医疗的发展和胃肠镜检查的普及,无痛胃肠镜检查逐渐成为主流,为保证患者的安全性及舒适性,麻醉药物的选择尤为重要。目前丙泊酚联合阿片类镇痛药物的麻醉方案在我国无痛诊疗中最为常用[1],但其对呼吸和循环的抑制、术后恶心呕吐(Postoperative nausea and vomiting, PONV)等不良反应的发生率仍维持在较高水平[2]。因此,我们倾向于寻找和探究新型麻醉药物组合来改善这一现象。本文就目前可用的文献数据做一讨论,旨在为两者联合用药的安全性、合理性等方面提供理论依据。

2. 无痛胃肠镜的麻醉要求

2.1. 短时高效的镇静镇痛要求

大多数患者在检查前都会感到焦虑和恐惧,其心理状态是影响检查效果的一个重要因素,会影响其配合度和检查效果。这就要求我们选择能快速有效镇静的药物,以提高病人的配合度和舒适性。

在无痛诊疗中,传统镇静药物,如丙泊酚,镇静率约可达 100% [3],但单独使用时,会引起剂量依赖性呼吸循环抑制[4];并且胃镜置入口腔和声门的时候刺激性较大,会对病人的心率、血压产生较大影响,此时对病人的镇静镇痛要求也较高,此时单独使用丙泊酚则镇痛作用较弱,而阿片类镇痛药可以有效抑制伤害性刺激带来的应激反应和疼痛,稳定血流动力学参数[5]。

因此,我们通常使用镇静镇痛药物联合的麻醉方案,这样可以有效缓解过程中的疼痛和不适感,也减少了单一药物使用所带来的不良影响。短时高效的镇静镇痛要求不仅体现在药物选择和联合应用的合理性上,还需综合考虑患者的生理、心理因素及术后恢复情况,以提高检查整体的舒适性和安全性。

2.2. 对呼吸循环影响小的安全性需求

在胃肠镜检查中,患者的安全是首要考虑的问题,低氧血症是无痛诊疗过程中麻醉的一大挑战,特别是胃镜检查时麻醉医生和检查医师共用口咽通气道,更是增加了气道管理的难度[6]。此外,对于老年人和有基础疾病的患者,在给予镇静药物后,血压、心率、呼吸等容易出现波动,需要实时监测生命体征的变化和做出调整[7]。

而我们在胃肠镜中常见的麻醉药物丙泊酚,在使用高剂量时往往会导致较高的呼吸和循环并发症[4]。实验表明,使用 0.2 mg/kg 艾司氟烯的组别,其丙泊酚每分钟消耗量显著低于单独使用丙泊酚的组别,分别为 9.57 mg/min 与 11.78 mg/min [8],这证明了通过联合用药我们可以在保证麻醉效果的情况下,减少丙泊酚对氧饱和度和血压的影响,提高有效性和安全性。

并且,根据药物不同的作用机制,我们可以针对性选择能有效减少呼吸循环抑制等不良反应的药物代替常规使用的丙泊酚复合阿片类药物的麻醉方案。

2.3. 快速检查和恢复的工作流程要求

在无痛胃肠镜检查中,快速恢复的工作流程要求能确保患者在最短的时间内安全、有效地完成检查,并在检查结束后快速恢复到正常状态。

首先,麻醉药物的选择对恢复时间至关重要,满足这一要求就需要选择起效快、清除率高、半衰期短的麻醉药。另外,患者的术前准备与术前评估也不容忽视,研究表明,缩短术前禁食时间可以有效降低患者的血糖水平,改善术后恢复情况,并减少术后恶心和呕吐等不适症状,这进一步促进了患者的快速恢复[9]。术前评估和术中监测可以风险预估和提前做好应急措施,也是提高检查效率和减少术后不良反应的一个重要手段。

2.4. 特殊患者个体化麻醉的要求

进行检查的患者通常合并基础疾病或有潜在健康风险,因此在保证有效镇静镇痛的前提下,还需要结合个体化特点进行调整。在特殊人群如老年人中,镇静药物的选择要更加谨慎,使用镇静剂时需要特别注意剂量的调整,以避免过度镇静和相关并发症[10]。此外,患者的生理特征和药物代谢能力也需要特别关注,不同患者对药物的反应和代谢能力都不一样,要根据具体情况进行调整。比如,肝肾功能不全的患者,就需要选择不经肝肾代谢或肝肾功能对药物清除无影响的药物,避免对肝肾功能的二次伤害。

基于上述要求,在进行检查时我们需要在实现快速起效、安全舒适、恢复迅速的同时,提供足够的镇静、镇痛。临床常见的丙泊酚联合传统阿片类药物的麻醉方案虽然能提供有效的镇静、镇痛,但在其他方面有较大缺陷,因此我们提出了奥赛利定与瑞马唑仑联合使用的合理性假设,对此进行分析与探究。

3. 药理学特性比较

3.1. 瑞马唑仑的药理特点

3.1.1. 化学结构

瑞马唑仑是一种新型的超短效的苯二氮卓类药物的衍生物,分子式: $C_{27}H_{25}BrN_4O_5S$, 分子量: 597.48, 其化学结构引入了丙酸甲酯侧链,使其能被非特异性酯酶(carboxylesterase1, CES1)快速水解[11]。

3.1.2. 作用机制

瑞马唑仑主要作用于中枢神经系统的 γ -氨基丁酸(GABA)受体,通过高度选择性地作用于 GABA-A 受体的 $\alpha 1$ 亚基,促进氯离子通道的开放,导致神经细胞超极化,从而增强 GABA 的抑制性神经传递,

产生镇静效果[12]。

3.1.3. 药代动力学

瑞马唑仑通过血浆中非特异性胆碱酯酶水解为唑仑丙酸，代谢产物主要经尿液排出，独特的酯酶代谢途径使其代谢不依赖肝肾功能。在单次静脉给药剂量 0.01~0.45 mg/kg，药代动力学呈线性，给药后约 60 s 达到血药浓度峰值，分布体积为 32.68~147.75 L，蛋白结合率约为 87%，主要以代谢物形式经肾脏排泄，清除率为 52.77~82.42 L/h，终末半衰期约为 1 h [13]，因此具有起效快、清除率高、半衰期短的特点 [11]，适用于胃肠镜等需要镇静迅速以及快速恢复的临床场合。

3.2. 奥赛利定的药理学特点

3.2.1. 化学结构

奥赛利定是一种胺类化合物，分子式为 $C_{22}H_{30}N_2O_2S \cdot C_4H_4O_4$ [14]。

3.2.2. 作用机制

奥赛利定是一种新型的 G 蛋白偏向性 μ -阿片受体激动剂。阿片类药物主要作用于与 G 蛋白偶联的 μ 、 κ 、 δ 等受体[15]。 μ -阿片受体(MOR)是一种抑制性的 G 蛋白偶联受体(G Protein-Coupled Receptors, GPCRs)，同时也可以激活 β -arrestin 通路。然而许多研究认为， β -arrestin 通路是导致传统阿片类药物不良反应(ORAEs)的根源[16]。奥赛利定对 μ 阿片受体的选择性是 κ 和 δ 阿片受体的 400 倍，G 蛋白耦联效力高于吗啡(8 nmol/L 比 50 nmol/L)，但对 β -arrestin 内化和募集的有效性仅为吗啡的 14% [17]。此外，奥赛利定的另一重要特性是其有限的血脑屏障穿透能力，在有镇痛需求的情况下，显著减少了药物引起的中枢副作用。因此奥赛利定在产生与传统阿片类药物相同镇痛效果的同时，可以降低相关不良反应的发生率。

3.2.3. 药代动力学

奥赛利定给药后 1~2 min 起效，6~12 min 达峰，维持约 1~3 h [18]。体外研究表明，奥赛利定在组织中广泛分布，血浆蛋白结合率高达 77%，平均稳态分布容积为 90~120 L [19]。主要通过细胞色素 P450 CYP3A4 和 CYP2D6 肝酶进行代谢[20]，因此在临床使用中，需要注意与其他药物的相互作用，尤其是会抑制酶活性的药物。此外，Goudra B 的研究表明年龄、体重、性别等因素不会对奥赛利定药代动力产生明显影响[21]。其非活性代谢产物约 70%由肾脏代谢经尿液排出，其余经粪便排出。Nafziger AN 的 I 期实验结果显示，肝肾功能差的患者其清除率不受影响，无需调整临床用量；对于重度肝损伤的患者，建议减少初始剂量，进行个体化给药[22]。

3.3. 两药的协同作用基础

基于这两种药物的作用机制及其药代动力学参数的匹配性，瑞马唑仑和奥赛利定在无痛胃肠镜中的联合使用展现了显著的协同作用。

3.3.1. 互补效应

首先，这两种药物针对不同的生物靶点，形成互补效应。瑞马唑仑作为一种超短效苯二氮卓类药物，通过其对 GABA-A 受体的 $\alpha 1$ 亚基的高度选择性和激动作用，产生迅速的镇静和镇痛效果，而富马酸奥赛利定作为选择性抑制 μ -受体激动剂，提供了另一种机制的镇痛和镇静作用[23]。这种机制上的互补不仅符合无痛胃肠镜的镇静、镇痛要求，也提高了镇痛、镇静效果，有效地提高患者的舒适度；同时更减少了单药使用所需的剂量，降低了不良反应的发生率。

3.3.2. 协同作用

其次,在药动学方面,瑞马唑仑快速代谢的特点可以减少药物在体内的积累,能在检查结束后使病人迅速苏醒,相比之下,奥赛利定达峰时间和半衰期较长[24],通过合理安排给药时间,便可以实现有效地调节疼痛感知的神经通路,在术中提供及时的镇痛、镇静效果,同时在术后维持较好的恢复状态。

3.3.3. 减少副作用

最后,与临床常规使用的丙泊酚复合传统阿片类药物的组合相比,两者都有各自共同的优势。瑞马唑仑相比于传统麻醉药物,如丙泊酚,其对呼吸和循环的抑制作用较小,对于高风险患者更加适用[25]。Zhan Y 的研究显示,奥赛利定用于胃肠镜检查可以减少丙泊酚的用量,从而降低了对呼吸和循环的抑制[8];也通过减少对 β -arrestin 的招募,降低了术后恶心呕吐等传统阿片类药物不良反应的发生率[17]。此外,两药的不良反应谱的非重叠性进一步增强了其联合使用的安全性[26]。在一项研究中,使用瑞马唑仑联合低剂量奥赛利定的患者,其恢复时间显著短于单独使用丙泊酚的患者,并且不良反应发生率更低[27]。

综上所述,两者联合使用展现了显著的协同作用基础,特别在探索出合理的给药时间和最佳剂量方案后,可以达到良好的有效性和安全性,为临床提供新的治疗方案。

4. 联合用药的临床研究证据

4.1. 镇静效果评价

在胃肠镜检查中,镇静效果的评价是保证患者舒适度和检查顺利进行的重要部分。近年来,相关研究对镇静效果的评估方式逐渐多样化。

首先是改良的警觉/镇静评分(MOAA/S),评估患者在镇静状态下的意识水平和反应能力。其次是手术条件满意度评分,可以反映在进行相关操作后,医生和患者对镇静效果的满意程度[28] [29]。最后是 Steward 评分,可以反映患者术后苏醒程度。

王婧、陈磊等的研究发现,与丙泊酚组相比,瑞马唑仑组镇静起效时间更快,MOAA/S 评分更高,Steward 评分更高,苏醒时间、恢复室停留时间更短[30] [31],说明瑞马唑仑用于胃肠镜检查可以有效镇静并且缩短恢复时间。并且,Zhu Z 的研究发现,瑞马唑仑无明显的认知功能损害[25],对于老年人等特殊人群更加适用。此外,Ishido K 等的研究表明,使用瑞马唑仑联合奥赛利定麻醉的患者在手术完成后的满意度评分普遍较高[29] [32],反映出这种方案不仅提高了镇静达标率,还优化了患者的舒适度和医生的手术满意度,保证检查的顺利进行。

4.2. 镇痛效果评价

镇痛效果的评价是无痛胃肠镜检查中的另一个重要研究方向。主要通过术中体动反应发生率、术后疼痛评分(VAS 评分)和补救镇痛需求率来进行分析。

首先,术中体动反应发生率是衡量镇痛效果的一个直接且有效指标。瑞马唑仑作为一种短效镇静药,能够迅速镇静减轻患者的不适感。Niu J 的一篇 Meta 分析中共纳入了 5 个关于奥赛利定治疗术后疼痛的随机对照试验,与吗啡组相比,0.35 mg 的奥赛利定具有相同的镇痛效果[33],因此,奥赛利定能产生与传统阿片类药物等同的镇痛效果,减少刺激性操作引起的疼痛带来的体动反应。两者联合使用能进一步增强镇痛效果,使患者在整个检查中都保持相对静止状态,降低风险。

其次,术后镇痛评分是评估镇痛效果的重要指标,临床通常采用自评量表评估法:视觉模拟评分法(VAS 评分),患者在一条 100 mm 的直线上的相应位置做标记,来表示当时体会到的疼痛强烈程度。Šakić L 等的研究表明,在使用奥赛利定联合瑞马唑仑镇痛的患者,术后镇痛评分明显低于对照组,表明这种方案能产生较好的疼痛管理[34]。

最后补救镇痛需求率也是评估镇痛效果的重要参数, 由于奥赛利定能提供较好的初始镇痛效果, 在检查结束后也能继续发挥镇痛效果, 从而降低患者对额外镇痛的依赖, 因此患者补救镇痛率也较低[35]。

4.3. 安全性特征分析

在胃肠镜检查中常规使用的丙泊酚联合阿片类镇痛药的麻醉方案有较明显的不良反应, 比如病人低氧血症和血压降低的发生率较高, 术后恶心呕吐和胃肠道不良反应的发生率也很高[2] [4]。

与传统方案相比, 奥赛利定联合瑞马唑仑可以有效降低相关的不良反应。对比研究发现, 瑞马唑仑诱导的呼吸抑制事件发生率为 9.8%, 显著低于使用丙泊酚的 17.9% [36], 并且瑞马唑仑对血压和血氧饱和度的影响较小, 能够有效减少呼吸抑制和循环不稳定的发生率[7] [8]。奥赛利定在产生与阿片类药物类似的镇痛效果时, 对呼吸的抑制作用更小, 同时术后恶心呕吐和胃肠道不良反应的发生率也显著降低[37]。Sharma P 等的随机对照试验发现, 联合用药的方案在镇静镇痛效果上优于单独使用奥赛利定或者瑞马唑仑, 且联合使用在一定程度上避免了单独使用的副作用叠加, 降低了患者的不适和风险, 使不良反应发生率降低[38]。

最后, 两药的不良反应谱的非重叠性也进一步增强了其联合使用的安全性, 联合使用时副作用的发生率并不会增加。综上说明这种联合方案在安全性上是可接受的。

5. 局限性与未来研究方向

在无痛胃肠镜的应用中, 瑞马唑仑和富马酸奥赛利定的联合使用显示出良好的疗效和安全性, 但仍有很多不足和多个关键问题亟待进一步研究和讨论。

5.1. 现有研究的局限性与不足

首先, 目前的临床研究数量相对有限, 且多为小规模的单中心研究, 使得结果的普遍性和推广性受到限制。例如, 一些研究虽然报告了瑞马唑仑和富马酸奥赛利定的联合使用在镇痛效果上的积极结果, 但样本量小和随访时间短, 导致难以得出长期疗效和安全性的结论[39]。并且, 大部分研究主要侧重于单一药物, 缺乏对两者联合作用时的系统性研究, 其结果在导致药效增强还是副作用增加在目前的研究中尚未得到充分验证。

此外, 研究设计的异质性也是很大的问题, 许多研究在药物剂量、给药途径以及患者选择标准等方面存在差异, 这使得在不同研究之间进行比较时困难重重, 如对于老年人、肥胖、肝肾代谢差的病人, 其自身的情况会对麻醉效果产生较大影响, 在使用常规剂量的情况下也有可能产生副作用[40] [41]。缺乏对不同患者群体的特异性研究, 进一步限制了现有证据的适用范围[42]。

最后, 现有证据的质量也不够充分。许多研究的设计或执行质量较低, 缺乏随机对照试验(RCT)的标准, 且在结果报告中存在选择性偏倚。虽然一些研究采用了高水平的证据评估方法, 但由于研究的整体质量不高, 导致得出的结论可能不够可靠, 进而影响临床实践中的应用[43]。现有的文献表明, 瑞马唑仑在无痛胃肠镜中的应用可显著降低不良反应发生率, 但缺乏系统的对比研究来评估其相对于其他麻醉药物的优势[44]。

5.2. 麻醉学会的主要立场

在无痛胃肠镜检查中, 麻醉学会的立场声明强调了安全有效的麻醉方案在提高患者舒适度和减少不适反应中的重要性。麻醉学会对于不同麻醉药物的联合使用持开放态度, 尤其是在多种药物联合使用可以优化麻醉效果的情况下。如瑞马唑仑复合阿芬太尼、芬太尼等的方案已在多种研究中证明其安全性和有效性[44]。

麻醉学会也在关注麻醉药物对患者生理参数的影响。例如,研究发现,在无痛胃肠镜过程中,瑞马唑仑的使用可以帮助维持稳定的血流动力学状态,降低心率和血压波动的发生率。这样的发现强调了在选择麻醉方案时,除了考虑镇痛效果外,还必须关注患者的整体安全和生理稳定性[45]。

5.3. 未来研究方向

在无痛胃肠镜领域,当前的指南推荐主要围绕麻醉药物的选择、剂量及组合使用,以确保患者的安全性和舒适度。根据现有研究,瑞马唑仑联合奥赛利定的方案有较好的麻醉前景。未来的研究方向应集中在优化麻醉方案上,比如在这些方面进行研究:负荷剂量与维持剂量的比例关系、不同人群的剂量调整策略、给药时机与检查时间的匹配、联合用药的序贯方案比较等方面。

个体化用药方案的发展趋势是近年来医学领域的一大亮点,特别是在无痛胃肠镜等医疗介入手段中。个体化医学旨在将治疗方案根据患者的个体特征(如基因组、生活方式、环境因素等)进行精准定制,以提高治疗效果并减少不良反应[45]。个体化治疗不仅关注药物的种类和剂量,还涉及到患者的生理和病理状态。例如,肝病患者的药物代谢能力可能下降,这就需要通过建立半生理基础药物动力学(semi-PBPK)模型对药物在特定患者中的代谢进行预测,从而制定个体化的用药方案。此类模型能够综合考虑患者的器官血流、血浆结合蛋白浓度、肝功能等多种参数,进而实现更为精准的药物剂量调整。

6. 结论

综上所述,瑞马唑仑和奥赛利定联合使用的研究进展,为无痛胃肠镜检查的镇静镇痛方案提供了新的思路。这一组合的药理学特性互补,在实现快速起效、稳定维持及迅速恢复的同时,也满足了临床对高效镇静、镇痛的需求。该组合相比于传统的麻醉方案有独特的优势,降低了对呼吸、循环系统的抑制,术中及术后不良反应的发生率也在减少。未来通过对药物剂量、给药时间等方面的调节优化,制定不同人群个体化的麻醉方案,再结合二者的优势,可以实现更高效的麻醉效果和更低的副作用风险。

但对于该方案的研究仍然存在很多缺陷。分析现有文献可以发现大部分集中研究的是两者的单一效应,缺乏对两者联用优势的全面评估,且大部分为单中心、小规模、短周期的研究,缺乏更大规模的多中心随机对照试验来提供长效安全性数据的支持,此外也缺乏对特殊人群联用的安全性和效果的进一步研究,无法建立基于药代动力学模型的个体化给药策略优化。

虽然现有的短期研究结果令人鼓舞,但在实际应用中,我们需要对这些药物的长期影响保持警惕,尤其是在老年患者及慢性病患者中。因此,开展针对不同人群的长期跟踪研究,进行更大规模的多中心随机对照试验,将有助于建立更为全面的安全性数据库,从而为临床决策提供可靠依据。同时,基于药代动力学模型的个体化给药策略优化也是未来的重要研究方向。这将有助于针对特定患者群体,制定个性化的治疗方案,提高治疗的针对性和有效性。

总的来说,瑞马唑仑与富马酸奥赛利定的联合使用为无痛胃肠镜的镇静镇痛提供了新的思路,然而在临床应用中仍需谨慎对待,尤其是在剂量、长期安全性及个体化给药方案等方面。通过持续深入的研究与探索,我们有望更好地理解 and 利用这一药物组合,最终实现更安全、高效的临床实践。

基金项目

项目编号: 230202017190, 项目名称: 文献案例教学在麻醉学硕士教学中的应用。

参考文献

- [1] Zhou, S., Zhu, Z., Dai, W., Qi, S., Tian, W., Zhang, Y., *et al.* (2021) National Survey on Sedation for Gastrointestinal Endoscopy in 2758 Chinese Hospitals. *British Journal of Anaesthesia*, 127, 56-64.

- <https://doi.org/10.1016/j.bja.2021.01.028>
- [2] 杨薇, 张敏, 栾秀姝, 等. 不同麻醉方案在无痛胃肠镜诊疗中的麻醉效果分析[J]. 北京医学, 2020, 42(7): 620-623.
 - [3] 陈海波, 张毓洁, 蒋柯. 瑞马唑仑复合舒芬太尼在无痛超声胃镜检查中的安全性[J]. 临床麻醉学杂志, 2023, 39(8): 838-841.
 - [4] Delgado, A.A.d.A., Moura, D.T.H.d., Ribeiro, I.B., Bazarbashi, A.N., Santos, M.E.L.d., Bernardo, W.M., *et al.* (2019) Propofol vs Traditional Sedatives for Sedation in Endoscopy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, **11**, 573-588. <https://doi.org/10.4253/wjge.v11.i12.573>
 - [5] Hutchins, J.L., Leiman, D., Rafique, Z., DiDonato, K.P. and Palmer, P.P. (2020) Pooled Dosing and Efficacy Analysis of the Sufentanil Sublingual Tablet 30 Mcg across Demographic Subgroups for the Management of Moderate-to-Severe Acute Pain. *Journal of PeriAnesthesia Nursing*, **35**, 22-28. <https://doi.org/10.1016/j.jopan.2019.08.009>
 - [6] Mason, K.P., Roback, M.G., Chrisp, D., Sturzenbaum, N., Freeman, L., Gozal, D., *et al.* (2019) Results from the Adverse Event Sedation Reporting Tool: A Global Anthology of 7952 Records Derived from > 160,000 Procedural Sedation Encounters. *Journal of Clinical Medicine*, **8**, Article No. 2087. <https://doi.org/10.3390/jcm8122087>
 - [7] Qi, X., Sun, J., An, L., Zhang, K. and Xue, F. (2022) Effects of Intravenous Lidocaine on Hypoxemia Induced by Propofol-Based Sedation for Gastrointestinal Endoscopy Procedures: Study Protocol for a Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Trials*, **23**, Article No. 800. <https://doi.org/10.1186/s13063-022-06719-6>
 - [8] Zhan, Y., Liang, S., Yang, Z., Luo, Q., Li, S., Li, J., *et al.* (2022) Efficacy and Safety of Subanesthetic Doses of Esketamine Combined with Propofol in Painless Gastrointestinal Endoscopy: A Prospective, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *BMC Gastroenterology*, **22**, Article No. 391. <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02467-8>
 - [9] Li, J., Wang, Y., Xiao, Y., *et al.* (2021) Effect of Different Preoperative Fasting Time on Safety and Postoperative Complications of Painless Gastrointestinal Endoscopy for Polyps in Patients. *American Journal of Translational Research*, **13**, 8471-8479.
 - [10] Xiong, H., Xu, H., Yang, Y., Hu, B., Jiang, K. and Zou, X. (2024) Median Effective Dose of Ciprofol Combined with Sufentanil for Inhibiting the Upper Gastrointestinal Endoscopic Placement Reaction in Elderly Patients. *Dose-Response*, **22**. <https://doi.org/10.1177/15593258241248931>
 - [11] Kilpatrick, G.J., McIntyre, M.S., Cox, R.F., Stafford, J.A., Pacofsky, G.J., Lovell, G.G., *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>
 - [12] 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>
 - [13] Chen, Y., Gong, C., Liu, F., Jiao, Z. and Zheng, X. (2024) Toward Model-Informed Precision Dosing for Remimazolam: A Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Analysis. *Pharmaceutics*, **16**, Article No. 1122. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16091122>
 - [14] 邢文鑫, 张宗旺. 新型阿片类药物奥赛利定[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2023, 44(10): 1116-1120.
 - [15] Tan, H.S. and Habib, A.S. (2021) Oliceridine: A Novel Drug for the Management of Moderate to Severe Acute Pain—A Review of Current Evidence. *Journal of Pain Research*, **14**, 969-979. <https://doi.org/10.2147/jpr.s278279>
 - [16] Al-Hasani, R. and Bruchas, M.R. (2011) Molecular Mechanisms of Opioid Receptor-Dependent Signaling and Behavior. *Anesthesiology*, **115**, 1363-1381. <https://doi.org/10.1097/aln.0b013e318238bba6>
 - [17] DeWire, S.M., Yamashita, D.S., Rominger, D.H., Liu, G., Cowan, C.L., Graczyk, T.M., *et al.* (2013) A G Protein-Biased Ligand at the M-Opioid Receptor Is Potently Analgesic with Reduced Gastrointestinal and Respiratory Dysfunction Compared with Morphine. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **344**, 708-717. <https://doi.org/10.1124/jpet.112.201616>
 - [18] 苏娅萍. 奥赛利定的作用机制、药理作用以及临床应用[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2024, 30(4): 583-586.
 - [19] Viscusi, E.R., Webster, L., Kuss, M., Daniels, S., Bolognese, J.A., Zuckerman, S., *et al.* (2016) A Randomized, Phase 2 Study Investigating TRV130, a Biased Ligand of the M-Opioid Receptor, for the Intravenous Treatment of Acute Pain. *Pain*, **157**, 264-272. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000363>
 - [20] Ingelman-Sundberg, M., Sim, S.C., Gomez, A. and Rodriguez-Antona, C. (2007) Influence of Cytochrome P450 Polymorphisms on Drug Therapies: Pharmacogenetic, Pharmacoeigenetic and Clinical Aspects. *Pharmacology & Therapeutics*, **116**, 496-526. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.09.004>
 - [21] Goudra, B. and Singh, P. (2020) Oliceridine and Its Potential to Revolutionize GI Endoscopy Sedation. *Saudi Journal of Anaesthesia*, **14**, 349-354. https://doi.org/10.4103/sja.sja_813_19
 - [22] Nafziger, A.N., Arscott, K.A., Cochrane, K., Skobieranda, F., Burt, D.A. and Fossler, M.J. (2019) The Influence of Renal or Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Oliceridine. *Clinical Pharmacology in Drug*

- Development*, **9**, 639-650. <https://doi.org/10.1002/cpdd.750>
- [23] Cave, J., Shinglot, V., Butner, J.D., Cristini, V., Ozpolat, B., Calin, G.A., *et al.* (2023). Mechanistic Modeling of Anti-MicroRNA-155 Therapy Combinations in Lung Cancer. 2023 45th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC), Sydney, 24-27 July 2023, 1-4. <https://doi.org/10.1109/embc40787.2023.10341114>
 - [24] Ma, J. and Motsinger-Reif, A. (2019) Current Methods for Quantifying Drug Synergism. *Proteome Bioinformatics*, **1**, 43-48.
 - [25] Zhu, Z. (2024) Efficacy and Safety of Remimazolam Besylate and Ciprofol in Painless Gastrointestinal Endoscopy in the Elderly. *Acta Cirúrgica Brasileira*, **39**, e399324. <https://doi.org/10.1590/acb399324>
 - [26] Yang, X. and Yang, Y. (2024) Clinical Pharmacokinetics of Semaglutide: A Systematic Review. *Drug Design, Development and Therapy*, **18**, 2555-2570. <https://doi.org/10.2147/dddt.s470826>
 - [27] Deng, J., Yu, Y., Tang, Z., Lei, H. and Tan, C. (2024) Efficacy and Safety of Low-Dose Esketamine for Painless Gastrointestinal Endoscopy in Adults: A Systematic Evaluation and Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*, **15**, Article ID: 1364546. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1364546>
 - [28] Ishido, K., Tanabe, S., Kitahara, G., Furue, Y., Wada, T., Watanabe, A., *et al.* (2024) Feasibility of Non-Anesthesiologist-Administered Sedation with Dexmedetomidine and Midazolam during Endoscopic Submucosal Dissection of Upper Gastrointestinal Tumors. *DEN Open*, **5**, e70045. <https://doi.org/10.1002/deo2.70045>
 - [29] Rijpsstra, M., Vissers, K., Centeno, C., Menten, J., Radbruch, L., Mercadante, S., *et al.* (2023) Monitoring the Clinical Practice of Palliative Sedation (PALSED) in Patients with Advanced Cancer: An International, Multicentre, Non-Experimental Prospective Observational Study Protocol. *BMC Palliative Care*, **22**, Article No. 8. <https://doi.org/10.1186/s12904-022-01125-w>
 - [30] 王靖, 王洪阳, 唐丽红, 等. 瑞马唑仑复合舒芬太尼用于门诊无痛胃肠镜检查的效果[J]. 临床合理用药, 2025, 18(17): 75-77.
 - [31] 陈磊, 介明良. 瑞马唑仑复合阿芬太尼麻醉用于无痛胃肠镜检查的效果[J]. 河南外科学杂志, 2025, 31(3): 38-41.
 - [32] Ichijima, R., Ikehara, H., Yamaguchi, D., Nagata, Y., Ogura, K., Esaki, M., *et al.* (2024) Randomized Controlled Trial of Remimazolam Compared with Placebo in Japanese Patients Undergoing Upper Gastrointestinal Endoscopy: Phase III Investigator-Initiated Clinical Trial. *Digestive Endoscopy*, **36**, 995-1002. <https://doi.org/10.1111/den.14758>
 - [33] Niu, J., Hu, W., Lu, Y. and Tang, H. (2023) Efficacy and Safety of Oliceridine Treatment in Patients with Postoperative Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, **16**, 589-599. <https://doi.org/10.1080/17512433.2023.2213889>
 - [34] Sakic, L., Vidakovic, Z., Sakic, K., *et al.* (2022) Satisfaction of Parturients with Epidural Analgesia during Delivery: Analysis of Questionnaire at a Single Hospital Center. *Acta Clinica Croatica*, **61**, 9-14. <https://doi.org/10.20471/acc.2022.61.s2.01>
 - [35] Abdalrahim, M.S., Hamdan, K.M. and Shaheen, A.M. (2023) Importance of Preemptive Analgesia and Pain Assessment as Perceived by Intensive Care Unit Nurses. *British Journal of Pain*, **17**, 400-407. <https://doi.org/10.1177/20494637231172496>
 - [36] Chen, S., Chen, C., Shen, S., Tsai, Y., Ko, Y., Chuang, L., *et al.* (2023) Application of Bispectral Index System (BIS) Monitor to Ambulatory Pediatric Dental Patients under Intravenous Deep Sedation. *Diagnostics*, **13**, Article No. 1789. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13101789>
 - [37] Chai, N. (2025) Gastrointestinal Endoscopy. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*, **28**, 331-345. <https://doi.org/10.1016/j.cvex.2024.11.005>
 - [38] 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>
 - [39] Subramanian, G., Makhija, D., Ananthan, S., *et al.* (2024) Safety, Efficacy, and Mechanism of Action of the Temporomasseteric Nerve Block. *Journal of Oral & Facial Pain and Headache*, **38**, 68-73.
 - [40] Shan, Y., Zhai, W., Hou, Y., *et al.* (2024) Comparison of the Safety and Efficacy of Ciprofol Monotherapy versus Combined Propofol for Painless Gastroscopy. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, **37**, 1391-1399.
 - [41] Fu, G., Sun, W., Tan, Z., Liang, B. and Cai, Y. (2024) An Insight into Pharmacokinetics and Dose Optimization of Antimicrobials Agents in Elderly Patients. *Frontiers in Pharmacology*, **15**, Article ID: 1396994. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1396994>
 - [42] Tong, T., Wang, Y.J. and Gong, F.Q. (2021) Anakinra in the Treatment of Kawasaki Disease: Mechanisms, Efficacy and Safety. *Chinese Journal of Pediatrics*, **59**, 997-1000.
 - [43] Cheng, F. and Ahmed, F. (2021) Onabotulinumtoxin for the Prophylactic Treatment of Headaches in Adult Patients with Chronic Migraine: A Safety Evaluation. *Expert Opinion on Drug Safety*, **20**, 1275-1289.

- <https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1948531>
- [44] Yang, H., Shi, X., Li, J. and Yang, L. (2023) Efficacy and Safety of Alfentanil plus Propofol versus Propofol Only in Painless Gastrointestinal Endoscopy: A Meta-Analysis. *Medicine*, **102**, e34745.
<https://doi.org/10.1097/md.00000000000034745>
- [45] Xiang, D., Deng, L., Zhou, R., Zhang, X., Tian, L., Jiang, W., *et al.* (2025) Comparison of Nasopharyngeal Airway with Endoscopic Respiratory Mask for Hypoxemia in Painless Gastrointestinal Endoscopy in Obese Outpatients: Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. *Medical Devices: Evidence and Research*, **18**, 97-106.
<https://doi.org/10.2147/mder.s499308>