瑞马唑仑的药理特点、安全性及联合用药研究进展Δ

贾　涛[1,2*]，刘　辉[1]，滕金亮[1#]（1.河北北方学院附属第一医院麻醉科，河北 张家口　075000；2.河北北方学院研究生院，河北 张家口　075000）

中图分类号　R971+.2　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）08-1020-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.08.24

摘　要　瑞马唑仑（甲苯磺酸盐）是一种新型的超短效水溶性苯二氮䓬类镇静药，可用于常规胃镜和结肠镜检查镇静以及全身麻醉诱导和维持，于2019年12月26日在我国上市，其上市打破了国内30年无镇静创新药上市的局面。本文对瑞马唑仑的药理特点、安全性和联合用药情况进行综述。瑞马唑仑具有清除率高、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，不依赖于肝肾代谢，可被氟马西尼快速拮抗，对患者认知功能影响小。瑞马唑仑在与丙泊酚、艾司氯胺酮等静脉麻醉药和舒芬太尼、瑞芬太尼、阿芬太尼等阿片类镇痛药联合用药方面均显示出较好的呼吸循环稳定性，还有苏醒快、恢复快等优点，但其安全性仍需在临床使用中进一步监测和探究。

关键词　瑞马唑仑；药理特点；安全性；联合用药；临床麻醉

Research progress on pharmacological characteristics, safety and drug combination of remimazolam

JIA Tao[1,2], LIU Hui[1], TENG Jinliang[1] (1. Dept. of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Hebei Zhangjiakou 075000, China; 2. Graduate School of Hebei North University, Hebei Zhangjiakou 075000, China)

ABSTRACT　Remimazolam (toluenesulfonate) is a new type of ultra short-acting water-soluble benzodiazepine sedative-hypnotic drug, which was launched in China on December 26, 2019, for sedation during routine gastroscopy and colonoscopy as well as induction and maintenance under general anesthesia, breaking a 30-year period in which no innovative sedation drugs were marketed in China. This article reviewed the pharmacological characteristics, safety and combined use of remimazolam. Remimazolam had the advantages of high clearance rate, short action time, rapid recovery, stable hemodynamics, and low respiratory inhibition. It is independent of liver and kidney metabolism, and can be quickly antagonized by flumazenil, with little impact on the cognitive function of patients. Remimazolam has shown good respiratory and circulatory stability in combination with intravenous anesthetics such as propofol and esketamine, and opioid analgesics such as sufentanil, remifentanil, and alfentanil, as well as advantages such as rapid awakening and recovery. However, its safety still needs to be further monitored and explored during clinical use.

KEYWORDS　remimazolam; pharmacological characteristics; safety; combined medication; clinical anesthesia

瑞马唑仑拥有甲苯磺酸与苯磺酸等两种盐形式[1]。其中甲苯磺酸瑞马唑仑是我国自主研发的新药，已由恒瑞医药公司研发生产，于2019年12月26日在我国上市，为常规胃镜和结肠镜检查镇静以及全身麻醉诱导和维持提供了新选择，使舒适化诊疗领域布局逐渐扩大，同时其上市也打破了国内30年无镇静创新药上市的局面。苯磺酸瑞马唑仑由德国Paion AG公司开发，于2018年12月在日本申请上市，2019年4月在美国申请新药，2020年7月在美国批准上市。瑞马唑仑主要用于日间手术镇静、静脉麻醉、ICU镇静等方面[2-3]。与临床常用的静脉麻醉药丙泊酚相比，瑞马唑仑对患者生理影响更小，更符合快速康复外科的理念，尤其适用于日间手术[4]。基于现有的研究成果，瑞马唑仑是一种非常有前景的麻醉药。然而，在临床麻醉时单一用药难以确保患者的麻醉效果和安全性，也不符合“舒适化医疗”的理念；而联合用药不仅能增加患者在诊疗过程中的依从性，还能避免机体应激伤害的出现，降低对患者认知功能的损害[5-6]。基于此，本文对瑞马唑仑的药理特点、安全性和联合用药等情况进行综述，以期为临床麻醉用药提供参考。

1　瑞马唑仑的药理特点

瑞马唑仑是一种超短效的苯二氮䓬类镇静药物，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[7]。自上市以来，瑞马唑仑已被用于全身麻醉和程序性镇静等相关领域，其可通过作用于

Δ**基金项目**　张家口市重点研发计划项目（No.1921060D）

＊**第一作者**　住院医师，硕士。研究方向：麻醉药理。E-mail：1134529749@qq.com

\# **通信作者**　教授，主任医师，硕士生导师。研究方向：麻醉药理。E-mail：tengjinliang@126.com

γ-亚基的氨基丁酸A型受体，进而增加氯离子内流量，使细胞膜发生超极化，然后抑制中枢活动，产生镇静催眠效应。在代谢方面，瑞马唑仑可被非特异性酯酶（主要为羧酸酯酶1）迅速水解为非活性代谢物CNS7054（唑仑丙酸），不依赖于肝肾代谢[8]。

2 瑞马唑仑的安全性

2.1 基础与临床研究

在基础研究方面，史媛等[9]研究发现，与咪达唑仑比较，瑞马唑仑对健康老年大鼠认知功能的影响较小，这与二者上调海马载脂蛋白e表达，导致Tau蛋白磷酸化的程度不同有关。赵娟等[10]同样也认为瑞马唑仑对老年大鼠认知功能影响较咪达唑仑小，且神经元细胞伤害程度更轻。以上研究结果均与行为学测试结果一致。Zhou等[11]研究报道，重复使用瑞马唑仑会诱导小鼠神经元损伤，并在形态学上发生明显变化，其机制是通过谷氨酸兴奋性毒性诱导神经元凋亡，从而导致记忆功能障碍。但Liu等[12]研究报道，瑞马唑仑只造成老年小鼠短期的认知功能障碍，并不会对老年小鼠形成长期的记忆损害，甚至在一定程度上还可延缓衰老过程中记忆功能的衰退。

在临床研究中，Tan等[13]研究发现，在上消化道内镜检查中使用0.1 mg/kg瑞马唑仑对老年患者术后认知功能影响较小。Yang等[14]研究发现，与丙泊酚相比，使用0.25 mg/kg瑞马唑仑并未明显增加患者的术后谵妄；水晓凤等[15]应用0.15 mg/kg瑞马唑仑对无痛胃肠镜检查的老年患者进行麻醉，结果显示，麻醉效果较好，副反应少，对老年患者的认知功能影响较小；杨婉等[16]评估了瑞马唑仑对胃肠镜检查的老年患者麻醉的影响，结果发现，0.2 mg/kg的瑞马唑仑对老年患者术后认知功能影响不大。

综上，瑞马唑仑对认知功能的损害呈剂量依赖性，使用瑞马唑仑参与镇静治疗需注意药物剂量和浓度，建议使用0.1～0.25 mg/kg瑞马唑仑用于中老年患者的麻醉与镇静，更适宜的给药剂量还需进一步大样本多中心临床试验来探究。

2.2 给药途径

临床在围手术期时一般会使用林格氏液，当使用高浓度瑞马唑仑低速率输液时，会发生输液导管阻塞的情况，原因在于瑞马唑仑在pH＞4.0时溶解度显著降低，从而导致沉淀的出现[17－18]。笔者发现，使用较低的瑞马唑仑给药浓度和较快的林格氏液输液速率可避免沉淀的出现，但是瑞马唑仑发生沉淀是否会改变其药理效应和增加相关副作用？这还需要进一步探明。此外，有研究指出，瑞马唑仑经鼻给药的绝对生物利用度约为50%，达峰时间为10 min，具有镇静作用，但经鼻给药后会引起患者剧烈疼痛和严重不适[19]，所以禁止使用这种给药途径。

2.3 其他

瑞马唑仑为水溶性的药物，其注射部位发生血栓性静脉炎的概率非常低。与丙泊酚相比，瑞马唑仑静脉注射时无疼痛发生，且引发低血压的可能性更低[20]。当术中持续输注时，瑞马唑仑不会在机体内蓄积，体内清除率与体质量无关，总药物分布容积较小，停药后患者苏醒质量高，且并不会引发过度镇静[21]，其镇静效应可被氟马西尼快速拮抗[22]。

3 瑞马唑仑的常见联合用药方案

3.1 瑞马唑仑与静脉麻醉药联合

3.1.1 瑞马唑仑联合丙泊酚 丙泊酚是常用的静脉麻醉药，其具有起效快、作用时间短、患者苏醒迅速等优点，但术中常会引发患者体动反应，造成患者血流动力学波动增大；此外，其还存在静脉注射痛发生率较高，对循环呼吸抑制性大的缺点[23]。王倩等[24]考察3种剂量（0.1、0.2、0.3 mg/kg）的瑞马唑仑联合丙泊酚应用于无痛胃镜检查，结果发现，瑞马唑仑联合丙泊酚可降低丙泊酚的使用量，且0.2 mg/kg瑞马唑仑联合1 mg/kg丙泊酚的镇静效果好，低血压、低氧血症和体动发生率低，苏醒时间和离院时间短，提示瑞马唑仑与丙泊酚联合用药方案可安全用于无痛胃镜检查。在另一项无痛胃镜检查研究中，郭顺等[25]纳入150例患者，分为瑞马唑仑组（0.2 mg/kg）、丙泊酚组（2 mg/kg）、瑞马唑仑（0.15 mg/kg）联合丙泊酚（0.5 mg/kg）组，结果发现，瑞马唑仑联合丙泊酚组对呼吸循环影响更小，静脉注射痛和体动发生率更低，但其起效时间较瑞马唑仑组短，比丙泊酚组长。总的来说，瑞马唑仑联合丙泊酚的效果不劣于二者单用。张彤彤等[26]将瑞马唑仑联合丙泊酚用于70例小儿门诊根管治疗术镇静，研究发现，瑞马唑仑联合丙泊酚可降低丙泊酚的消耗量，缩短患者的苏醒时间和恢复室停留时间，降低患者呼吸抑制率，其镇静效果优于丙泊酚单用。此外，张蓉等[27－28]在瑞马唑仑联合小剂量丙泊酚应用于全身麻醉诱导的2项临床研究中发现，瑞马唑仑联合小剂量丙泊酚组患者术中呼吸循环都比较稳定，镇静效果优于丙泊酚单用，但是二者联用加深了全身麻醉诱导期间的镇静深度，延长了诱导时间。以上研究显示，瑞马唑仑联合丙泊酚可减少丙泊酚用量，稳定血流动力学和呼吸功能，镇静效果优于二者单用，但会延长诱导时间。

3.1.2 瑞马唑仑联合艾司氯胺酮 艾司氯胺酮主要通过非竞争性拮抗*N*-甲基-D-天冬氨酸受体，使突触之间兴奋性神经递质中断传递，降低谷氨酸的释放，从而起到麻醉镇痛的作用[29]。其临床使用起效快、消除快、作用时间短、镇痛效果好，可轻微兴奋循环系统，对呼吸功能影响小，精神副反应小，是目前常用的麻醉药物[30]。王晓东等[31]将瑞马唑仑联合艾司氯胺酮用于内镜下逆行胰胆管造影术的麻醉，研究发现，瑞马唑仑联合艾司

氯胺酮的麻醉有可控性，患者的呼吸循环稳定性良好，苏醒时间较短。在另一项内镜下逆行胰胆管造影术试验中，瑞马唑仑联合艾司氯胺酮也展现出较高的安全性和有效性[32]。综上，瑞马唑仑联合艾司氯胺酮的麻醉效果好，安全性好，未出现镇静延长的情况。

3.2 瑞马唑仑与阿片类镇痛药联合

3.2.1 瑞马唑仑联合舒芬太尼 舒芬太尼是一种新型强效的阿片受体激动剂，具有脂溶性高、镇痛效果好、作用时间长、血流动力学稳定等优点。孙虎等[33-34]先后研究了瑞马唑仑联合舒芬太尼用于26例中青年、老年患者上消化道内镜检查麻醉的半数有效剂量和39例老年患者胃镜检查麻醉的半数有效剂量和95%有效剂量。结果发现，26例中青年、老年患者术中血流动力学非常稳定，呼吸抑制率较低，镇静效果良好，联合0.1 μg/kg舒芬太尼时瑞马唑仑的半数有效剂量为0.14 mg/kg，联用的镇静效果确切，患者呼吸循环稳定；39例老年患者中有效21例，无效18例，联合0.1 μg/kg舒芬太尼时单次静脉注射瑞马唑仑的半数有效剂量为0.153 mg/kg，95%有效剂量为0.164 mg/kg，苏醒时间为（10.0±3.4）min，复苏室停留时间为（8.2±2.6）min。麻醉期间发生恶心呕吐1例、一过性低血压4例，未见其他不良反应。此外，Cao等[35]发现0.107 mg/kg瑞马唑仑联合0.15 mg/kg舒芬太尼用于肝硬化患者胃镜检查麻醉的效果较好，呼吸抑制、体动反应及低血压的发生率低；俞晓东等[36]发现瑞马唑仑联合舒芬太尼用于胸腔镜手术麻醉时可降低术后炎症及疼痛介质水平，抑制患者应激反应。综上，瑞马唑仑联合舒芬太尼能维持较好的呼吸循环稳定性和有效的镇静效应，但现有试验样本较小，建议后续可加大样本进行证实。

3.2.2 瑞马唑仑联合瑞芬太尼 瑞芬太尼同样是阿片受体激动剂，具有起效快、作用时间短、消除迅速、无蓄积、不依赖肝肾代谢、苏醒迅速、可控性好等特点，但呼吸循环抑制效应和镇痛强度呈剂量依赖性增加，与其他的镇静催眠药联合有协同作用[37]。早先的瑞马唑仑基础实验结果显示，瑞马唑仑联合瑞芬太尼能增强镇痛效果，相当于瑞芬太尼单用效能的4倍[38]；Kops等[39]研究显示，瑞马唑仑联合瑞芬太尼的雾化吸入方案能协同增强镇静效果，且对食蟹猕猴的肺部无伤害，这为开发吸入剂型的瑞马唑仑奠定了基础。Zhou等[40]研究显示，瑞芬太尼可增强瑞马唑仑的镇静强度，这是两种药相互协同的结果。Park等[41]通过宫腔镜检查全身麻醉的临床试验证实，瑞马唑仑联合瑞芬太尼进行麻醉无需神经肌肉阻滞剂，麻醉过程很平稳。此外，Chen等[42]比较了瑞马唑仑联合瑞芬太尼（RR组）与右美托咪定联合瑞芬太尼（DR组）对146例接受无痛纤维支气管镜检查患者的有效性和安全性，研究显示，RR组成功率较DR组高（94.52% vs. 91.78%），RR组的起效时间[（13.22±1.70）min vs.（15.12±2.07）min]、完全清醒时间[（2.52±1.11）min vs.（3.62±1.28）min]和出院时间[（18.58±2.98）min vs.（21.21±3.60）min]均较DR组明显缩短，RR组血流动力学更稳定，两组均无严重不良事件发生。郭淼等[43]在无痛胃镜检查研究中证实，0.3 mg/kg瑞马唑仑联合0.25 μg/kg瑞芬太尼用于无痛胃镜检查术的有效性和安全性均较好，这与朱越等[44]的研究证据一致。综上，瑞马唑仑联合瑞芬太尼的协同增效作用明显，使用潜力巨大，值得进一步应用。

3.2.3 瑞马唑仑联合阿芬太尼 阿芬太尼为芬太尼的类似物，亦是阿片受体激动剂，具有起效快、消除快、作用时间较短的特点，镇痛强度为吗啡的15倍，对心血管、呼吸功能影响较小[45]。顾学鹏等[46]在日间手术麻醉中，纳入100例患者，对照组用丙泊酚联合阿芬太尼麻醉，研究组用瑞马唑仑联合阿芬太尼麻醉。试验结果显示，研究组所有患者较对照组呼吸循环稳定性良好，无较大波动，体动发生率（2% vs. 16%）和不良反应发生率（2% vs. 14%）均降低，苏醒时间[（2.81±0.56）min vs.（5.16±1.22）min]和恢复室留观时间[（25.43±6.18）min vs.（32.51±7.42）min]均缩短。刘慧敏等[47]在内镜下逆行胰胆管造影术中使用瑞马唑仑联合阿芬太尼进行麻醉，结果显示，该方案患者生命体征平稳，苏醒时间较短，恢复很快，不良事件发生少。康鑫鑫等[48]评估了瑞马唑仑联合阿芬太尼用于肥胖患者无痛胃镜检查麻醉的有效性和安全性。结果显示，与阿芬太尼联合丙泊酚组比较，瑞马唑仑联合阿芬太尼组的苏醒时间更短，重复给药率和术中低氧血症、低血压、心率减慢及术后腹痛腹胀发生率更低，但小部分患者出现一过性心率加快现象，这可能是由于瑞马唑仑与阿芬太尼相互作用，引起了暂时交感神经兴奋。综上，瑞马唑仑联合阿芬太尼在日间手术和检查方面显示出独特的优势，但由于瑞马唑仑和阿芬太尼均属于在国内应用不久的新药，两药联用引起的相互作用及潜在的不良反应尚需更多研究探讨。

4 结语

瑞马唑仑以起效快、恢复快、血流动力学副反应小等特性成为非常有前景的超短效麻醉药，其在与丙泊酚、艾司氯胺酮等静脉麻醉药和舒芬太尼、瑞芬太尼、阿芬太尼等阿片类镇痛药联合用药方面均显示出较好的呼吸循环稳定性，还有苏醒快、恢复快等优点。目前研究显示，瑞马唑仑和瑞芬太尼联合使用方案优势明显，此两药都不依赖于肝肾代谢，长时间输注在体内蓄积少，不良反应较少，特别适合虚弱老年患者、肝肾功能不全或障碍患者以及血流动力学不稳定患者的麻醉。瑞马唑仑尚属新药，其联合用药相关的研究还很少，其安全性仍需在临床使用中进一步监测和探究。

参考文献

[1] Remimazolam besylate[J]. Am J Health Syst Pharm,

2021,78(11):935-938.
[2] KEAM S J. Remimazolam:first approval[J]. Drugs,2020,80(6):625-633.
[3] HU Q X,LIU X,WEN C L,et al. Remimazolam:an updated review of a new sedative and anaesthetic[J]. Drug Des Devel Ther,2022,16:3957-3974.
[4] VELLINGA R,VALK B I,ABSALOM A R,et al. What's new in intravenous anaesthesia? new hypnotics,new models and new applications[J]. J Clin Med,2022,11(12):3493.
[5] YANG X Q,WU X C,QIN B,et al. Effects of propofol anesthesia combined with remifentanil on inflammation,stress response and immune function in children undergoing tonsil and adenoid surgery[J]. Cell Mol Biol(Noisy-legrand),2022,68(2):87-93.
[6] KASPUTYTÈ G,BUKAUSKIENÈ R,ŠIRVINSKAS E,et al. Effects of combined and general anesthesia on cognitive functions for patients undergoing cardiac surgery under CPB[J]. Heart Surg Forum,2021,24(4):E593-E597.
[7] KILPATRICK G J. Remimazolam:non-clinical and clinical profile of a new sedative/anesthetic agent[J]. Front Pharmacol,2021,12:690875.
[8] KIM K M. Remimazolam:pharmacological characteristics and clinical applications in anesthesiology[J]. Anesth Pain Med(Seoul),2022,17(1):1-11.
[9] 史媛,蒋毅,董贝贝,等. 瑞马唑仑和咪达唑仑对健康老龄大鼠认知功能影响的比较[J]. 中华麻醉学杂志,2020,40(9):1089-1092.
[10] 赵娟,陈金权. 瑞马唑仑对老年大鼠海马B淋巴细胞瘤-2、一氧化氮合酶蛋白表达及神经元凋亡和认知功能的影响[J]. 陕西医学杂志,2022,51(3):289-292.
[11] ZHOU X H,ZHANG C C,WANG L,et al. Remimazolam induced cognitive dysfunction in mice via glutamate excitotoxicity[J]. Transl Neurosci,2022,13(1):104-115.
[12] LIU X Y,GUO L Z,DUAN B,et al. Novel benzodiazepine remimazolam tosylate delays neurodegeneration of aged mice via decreasing tau phosphorylation[J]. Neurotoxicology,2022,92:156-165.
[13] TAN Y J,OUYANG W,TANG Y Z,et al. Effect of remimazolam tosilate on early cognitive function in elderly patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy [J]. J Gastroenterol Hepatol,2022,37(3):576-583.
[14] YANG M P,LIU X Y,YANG D Q,et al. Effect of remimazolam besylate compared with propofol on the incidence of delirium after cardiac surgery:study protocol for a randomized trial[J]. Trials,2021,22(1):717.
[15] 水晓凤,李鑫,华豪,等. 甲苯磺瑞马唑仑对老年患者无痛胃肠镜检查的麻醉效果和认知功能的影响[J]. 临床与病理杂志,2022,42(5):1111-1116.
[16] 杨婉,孔令锁,陈兰仁. 甲苯磺酸瑞马唑仑在老年患者无痛胃肠镜检查的应用[J]. 实用医学杂志,2021,37(20):2665-2669.
[17] SASAKI H,HOSHIJIMA H,MIZUTA K. Ringer's acetate solution-induced precipitation of remimazolam[J]. Br J Anaesth,2021,126(3):e87-e89.
[18] MATSUO M,OKADA K,ONUKI Y,et al. Incompatibility of remimazolam besylate with Ringer's acetate infusion resulting in total occlusion of an intravenous catheter [J]. BMJ Case Rep,2021,14(4):e241622.
[19] PESIC M,SCHIPPERS F,SAUNDERS R,et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intranasal remimazolam:a randomized controlled clinical trial[J]. Eur J Clin Pharmacol,2020,76(11):1505-1516.
[20] DAI G R,PEI L L,DUAN F Y,et al. Safety and efficacy of remimazolam compared with propofol in induction of general anesthesia[J]. Minerva Anestesiol,2021,87(10):1073-1079.
[21] 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.
[22] CHEN X,SANG N E,SONG K C,et al. Psychomotor recovery following remimazolam-induced sedation and the effectiveness of flumazenil as an antidote[J]. Clin Ther,2020,42(4):614-624.
[23] SAHINOVIC M M,STRUYS M M R F,ABSALOM A R. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol[J]. Clin Pharmacokinet,2018,57(12):1539-1558.
[24] 王倩,王茂华,杨天爽,等. 不同剂量瑞马唑仑复合丙泊酚应用于无痛胃镜检查的效果[J]. 临床麻醉学杂志,2022,38(2):163-166.
[25] 郭顺,刘香玉,赵晓咏,等. 甲苯磺酸瑞马唑仑复合小剂量丙泊酚应用于无痛胃镜诊疗中的临床观察[J]. 中国内镜杂志,2022,28(7):21-25.
[26] 张彤彤,邢飞,李岩,等. 瑞马唑仑复合丙泊酚用于患儿门诊根管治疗术镇静的效果[J]. 中华麻醉学杂志,2022,42(2):213-216.
[27] 张蓉,赵泽宇,王馨雪,等. 瑞马唑仑复合小剂量丙泊酚用于麻醉诱导时镇静的效果[J]. 中华麻醉学杂志,2021,41(7):820-822.
[28] 张蓉,赵泽宇,王馨雪,等. 丙泊酚增强全身麻醉诱导期甲苯磺酸瑞马唑仑镇静深度的有效剂量观察[J]. 四川医学,2021,42(11):1105-1108.
[29] PAVLIDI P,MEGALOKONOMOU A,SOFRON A,et al. Pharmacology of ketamine and esketamine as rapid-acting antidepressants[J]. Psychiatriki,2021,32(Supplement Ⅰ):55-63.
[30] WANG J,HUANG J,YANG S,et al. Pharmacokinetics and safety of esketamine in Chinese patients undergoing painless gastroscopy in comparison with ketamine:a ran-

domized, open-label clinical study[J]. Drug Des Devel Ther,2019,13:4135-4144.
[31] 王晓东,于明涛,刘子强,等. 苯磺酸瑞马唑仑联合艾司氯胺酮静脉麻醉在内镜下逆行胰胆管造影术中的临床应用[J]. 中国医刊,2021,56(3):274-277.
[32] YI X N, XU W W, LI A Z. The clinical application of remimazolam benzenesulfonate combined with esketamine intravenous anesthesia in endoscopic retrograde cholangiopancreatography[J]. Biomed Res Int, 2022, 2022:5628687.
[33] 孙虎,王涛,陈晓芳,等. 甲苯磺酸瑞马唑仑联合舒芬太尼抑制上消化道内镜置入反应的半数有效剂量[J]. 中国临床药理学杂志,2021,37(14):1855-1858.
[34] 孙虎,王涛,徐志新,等. 瑞马唑仑用于老年患者胃镜检查镇静的有效剂量及不良反应分析[J]. 中华医学杂志,2022,102(5):332-335.
[35] CAO Y H, CHI P, ZHOU C, et al. Errate: remimazolam tosilate sedation with adjuvant sufentanil in Chinese patients with liver cirrhosis undergoing gastroscopy: a randomized controlled study[J]. Med Sci Monit, 2022, 28: e938399.
[36] 俞晓东,张文奇,康文越,等. 瑞马唑仑联合舒芬太尼对行胸腔镜手术患者炎症因子及疼痛介质和应激反应指标水平的影响[J]. 中国医药,2022,17(1):93-97.
[37] FELDMAN P L. Insights into the chemical discovery of remifentanil[J]. Anesthesiology,2020,132(5):1229-1234.
[38] BEVANS T, DEERING-RICE C, STOCKMANN C, et al. Inhaled remimazolam potentiates inhaled remifentanil in rodents[J]. Anesth Analg,2017,124(5):1484-1490.
[39] KOPS M S, PESIC M, PETERSEN K U, et al. Impact of concurrent remifentanil on the sedative effects of remimazolam, midazolam and propofol in cynomolgus monkeys [J]. Eur J Pharmacol,2021,890:173639.
[40] ZHOU J, LEONOWENS C, IVATURI V D, et al. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling for remimazolam in the induction and maintenance of general anesthesia in healthy subjects and in surgical subjects[J]. J Clin Anesth,2020,66:109899.
[41] PARK I, CHO M, NAM S W, et al. Total intravenous anesthesia induced and maintained by a combination of remimazolam and remifentanil without a neuromuscular blocking agent: a prospective, observational pilot study[J]. BMC Anesthesiol,2022,22(1):237.
[42] CHEN X F, XIN D Q, XU G J, et al. The efficacy and safety of remimazolam tosilate versus dexmedetomidine in outpatients undergoing flexible bronchoscopy: a prospective, randomized, blind, non-inferiority trial[J]. Front Pharmacol,2022,13:902065.
[43] 郭淼,王茂华,张建友,等. 瑞马唑仑复合瑞芬太尼用于无痛胃镜检查术的效果[J]. 中华麻醉学杂志,2021,41(5):576-579.
[44] 朱越,王倩,杨天爽,等. 瑞马唑仑复合瑞芬太尼在无痛胃镜检查中的临床应用[J]. 国际麻醉学与复苏杂志,2021,42(12):1265-1271.
[45] 王金伙,郭建荣. 阿芬太尼的临床药理特性及其麻醉应用进展[J]. 中国临床药理学与治疗学,2021,26(7):824-829.
[46] 顾学鹏,周娜,张乃夫,等. 瑞马唑仑复合阿芬太尼在日间手术麻醉中安全性和有效性的研究[J]. 河北医科大学学报,2022,43(3):331-334.
[47] 刘慧敏,付卫东,毛鑫城. 甲苯磺酸瑞马唑仑联合阿芬太尼在治疗性内镜逆行胰胆管造影中的应用分析[J]. 重庆医学,2022,51(17):2988-2992.
[48] 康鑫鑫,王中玉,周俊飞,等. 苯磺酸瑞马唑仑联合阿芬太尼在肥胖患者无痛胃镜检查麻醉中的应用[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2022,36(7):744-746.

(收稿日期:2022-11-07 修回日期:2023-03-17)
(编辑:邹丽娟)

(上接第1013页)

[17] ROSSITTO G, PIANO S, ROSI S, et al. Life-threatening coagulopathy and hypofibrinogenaemia induced by tigecycline in a patient with advanced liver cirrhosis[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol,2014,26(6):681-684.
[18] PIERINGER H, SCHMEKAL B, BIESENBACH G, et al. Severe coagulation disorder with hypofibrinogenemia associated with the use of tigecycline[J]. Ann Hematol, 2010,89(10):1063-1064.
[19] WU X Q, ZHAO P, DONG L, et al. A case report of patient with severe acute cholangitis with tigecycline treatment causing coagulopathy and hypofibrinogenemia[J]. Medicine,2017,96(49):e9124.
[20] VASSE M, PAYSANT I, SORIA J, et al. Down-regulation of fibrinogen biosynthesis by IL-4, IL-10 and IL-13[J]. Br J Haematol,1996,93(4):955-961.
[21] SALIBA R, PAASCH L, EL SOLH A. Tigecycline attenuates staphylococcal superantigen-induced T-cell proliferation and production of cytokines and chemokines[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol,2009,31(4):583-588.
[22] 李伟杰,卢圆圆. 肾移植围术期替加环素致低纤维蛋白原血症1例及文献复习[J]. 亚太传统医药,2020,16(3):157-159.

(收稿日期:2022-08-31 修回日期:2023-03-03)
(编辑:张元媛)