

瑞马唑仑和丙泊酚用于老年患者无痛胃肠镜检查安全性比较的 Meta 分析

尹杏杏 谌天奇 秦珊 宋海波 李香洁 张永明

【摘要】 目的 比较瑞马唑仑与丙泊酚用于老年患者无痛胃肠镜检查的安全性。方法 计算机检索 PubMed、Cochrane 图书馆、Embase 数据库、中国知网、万方数据知识服务平台、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)和维普中文期刊全文数据库,检索日期为建库至 2022 年 11 月,纳入研究组为瑞马唑仑、对照组为丙泊酚应用于老年患者在无痛胃肠镜中的随机对照试验。从符合纳入及排除标准的文献中提取数据,同时采用 Review Manager 5.4 统计学软件进行分析。结果 共纳入 15 篇随机对照研究,共计 1 808 例患者。Meta 分析结果显示,与丙泊酚组比较,瑞马唑仑组注射痛(OR = 0.02, 95% CI 0.01~0.05, $P < 0.001$)、呼吸抑制(OR = 0.38, 95% CI 0.23~0.62, $P < 0.001$)、低氧血症(OR = 0.33, 95% CI 0.16~0.67, $P = 0.002$)、心动过缓(OR = 0.21, 95% CI 0.10~0.45, $P < 0.001$)和低血压发生率(OR = 0.22, 95% CI 0.16~0.30, $P < 0.001$)明显降低,苏醒时间(MD = -1.34 s, 95% CI -2.35~-0.34 s, $P = 0.009$)和离室时间(MD = -6.67 s, 95% CI -10.86~-2.48 s, $P = 0.002$)明显缩短。结论 与丙泊酚比较,瑞马唑仑用于老年患者无痛胃肠镜检查时血流动力学更稳定,注射痛、呼吸抑制等不良事件的发生率明显降低,苏醒时间和离室时间明显缩短,但在诱导时间和恶心呕吐、眩晕的发生率方面无明显差异。

【关键词】 瑞马唑仑;老年;胃肠镜;Meta 分析

Comparison of the safety of remazolam and propofol for painless gastroenteroscopy in elderly patients: a meta-analysis YIN Xingxing, SHEN Tianqi, QIN Shan, SONG Haibo, LI Xiangjie, ZHANG Yongming. Department of Anesthesiology, No. 984 Hospital of Joint Logistics Force, Beijing 100094, China

Corresponding author: ZHANG Yongming, Email: zhangyongming346@126.com

【Abstract】 **Objective** To compare the safety of remazolam and propofol in elderly patients undergoing painless gastroenteroscopy. **Methods** PubMed, Cochrane Library, Embase database, China Knowledge Network, Wanfang Data Knowledge Service Platform, China Biomedical Literature Service System (SinoMed), and VIP Chinese Journal Full Text Database were searched from the creation of the database to November 2022, and elderly patients undergoing painless gastroenteroscopy were included into the experimental group of remazolam and the control group using propofol in a randomized controlled trial. The literature was carefully reviewed to identify data that met the inclusion and exclusion criteria. The extracted data were analyzed using Review Manager 5.4 statistical software. **Results** Fifteen trials with a total of 1 808 patients were included. The Meta analysis showed that the incidence of injection pain (OR = 0.02, 95% CI 0.01 to 0.05, $P < 0.001$), respiratory depression (OR = 0.38, 95% CI 0.23 to 0.62, $P < 0.001$), hypoxemia (OR = 0.33, 95% CI 0.16 to 0.67, $P = 0.002$), bradycardia (OR = 0.21, 95% CI 0.10 to 0.45, $P < 0.001$), hypotension (OR = 0.22, 95% CI 0.16 to 0.30, $P < 0.001$), awaken time (MD = -1.34 seconds, 95% CI -2.35 to -0.34 seconds, $P = 0.009$), and discharge time (MD = -6.67 seconds, 95% CI -10.86 to -2.48 seconds, $P = 0.002$) were significantly reduced. **Conclusion** Compared with propofol, remazolam is more haemodynamically stable when using painless gastroenteroscopy in elderly patients, with a significantly lower incidence of adverse events such as injection pain and respiratory depression, and a significantly shorter time to wake up and time out of the room, but there are no significant differences in induction time and incidence of dizziness, nausea and vomiting.

【Key words】 Remazolam; Aged; Gastrointestinal endoscopy; Meta-analysis

DOI:10.12089/jca.2024.04.011

作者单位:100094 北京市, 联动保障部队第九八四医院麻醉科(尹杏杏、谌天奇、宋海波、李香洁、张永明); 石家庄第二医院麻醉科(秦珊)

通信作者:张永明, Email: zhangyongming346@126.com

随着我国进入老龄化社会,胃肠道良恶性疾病的发病率呈上升趋势。内镜检查是胃肠道疾病的筛查和早期诊断的首选检查手段^[1]。随着患者对舒适化医疗需求的增加,无痛内镜手术日趋成为主流。相较于年轻患者,老年患者生理储备的减少和基础疾病的增多,在麻醉状态下有更多、更严重的并发症^[2-3]。目前关于瑞马唑仑用于老年患者无痛胃肠镜的镇静已有较多研究,但是在诱导时间、苏醒时间以及恶心呕吐发生率等结局指标方面存在较大差异。因此,本 Meta 分析对瑞马唑仑和丙泊酚用于老年患者无痛胃肠镜检查中的应用效果和和不良反应进行比较,以期老年患者无痛胃肠镜诊疗合理用药提供参考。

资料与方法

检索策略 计算机检索 PubMed、Cochrane 图书馆、Embase 数据库、中国知网、万方数据知识服务平台、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、维普中文期刊全文数据库,纳入瑞马唑仑与丙泊酚用于老年患者无痛胃肠镜检查的随机对照研究(randomized controlled trial, RCT),检索时间为建库至 2022 年 11 月。采用自由词+主题词检索,中文检索词为:老年、瑞马唑仑、胃镜、肠镜。英文检索词为:elderly, remimazolam, CNS7056, colonoscopy, gastrointestinal endoscopy,同时对搜索到文献的参考文献进行手动检索,避免遗漏相关文献。

纳入与排除标准 纳入标准:(1) 试验设计为 RCT;(2) 研究对象为需要接受无痛胃镜和/或肠镜检查的老年患者,国籍不限;(3) 干预措施为瑞马唑仑组采用瑞马唑仑作为镇静药物,丙泊酚组采用丙泊酚作为镇静药物;(4) 结局指标包括注射痛、呼吸抑制、低氧血症、心动过缓、低血压、恶心呕吐、眩晕、诱导时间、苏醒时间和离室时间。排除标准:(1) 文献数据有误但无法与作者取得联系;(2) 无法获取全文的文献;(3) 非中、英文文献。

文献筛选与资料提取 由 3 名研究者分别遵循本研究的文献纳入与排除标准,根据检索到研究的篇名、摘要等信息,筛选符合本研究的文献,并交叉相互审核,避免遗漏,提取文献第一作者、发表年份、患者基本情况、试验分组与样本量、各组干预措施与试验结局指标等数据。

质量评价 由 3 名研究者分别独立分析纳入研究文献的偏倚风险并交叉审核评估结果。使用考克手册中的偏倚评估工具进行偏倚风险评估,评

估内容包括分配序列产生方法、分配方案的隐蔽、对研究者与受试者的盲法、结局数据是否不完整、是否选择性报告结果和其他偏倚问题。

统计分析 采用 Cochrane Review Manager 5.4 进行统计分析。计数资料采用比值比(odds ratio, OR)和 95%可信区间(confidence interval, CI)表示,连续变量采用均数差(mean difference, MD)和 95% CI 表示。对纳入文献进行异质性检验,若 $I^2 \leq 50\%$ 则采用固定效应模型进行分析;若 $I^2 > 50\%$ 则分析并处理异质性产生原因,必要时采用随机效应模型进行分析。对于文献小于 4 篇的结局指标采用随机效应模型进行分析。采用漏斗图对所有结局指标进行发表偏倚分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

文献筛选 共检索得到文献 218 篇,剔除重复文献后阅读摘要,得到符合纳入标准文献 54 篇,阅读全文后按剔除标准剔除文献 39 篇,共纳入符合要求文献 15 篇,文献筛选流程图见图 1。纳入的 15 篇文献发表于 2021—2022 年,患者共 1 808 例,其中瑞马唑仑组 960 例,丙泊酚组 848 例,纳入研究的基本特征见表 1。

质量评价 纳入文献均采用随机分组,但 1 篇

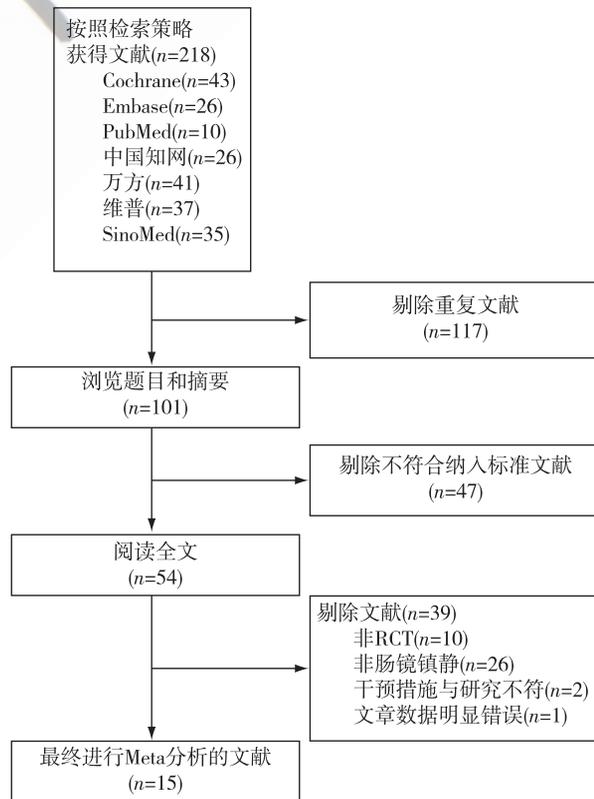


图 1 文献筛选流程图

表 1 纳入文献的基本特征

作者	年份	男/女 (例)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	内镜 种类	瑞马唑仑组			丙泊酚组			结局指标
						例数	药物	剂量	例数	药物	剂量	
Tan 等 ^[4]	2022	62/37	66.0±5.0	23.1±3.3	胃镜	33	瑞马唑仑	0.1 mg/kg	33	丙泊酚	1.0~1.5 mg/kg	③④⑤⑨
						33	瑞马唑仑	0.2 mg/kg				
Guo 等 ^[5]	2022	47/30	69.8±4.0	23.0±3.2	胃肠镜	39	瑞马唑仑	0.15 mg/kg	38	丙泊酚	1.5 mg/kg	①⑥⑦⑧⑨
							阿芬太尼	5 μg/kg		阿芬太尼	5 μg/kg	
Lu 等 ^[6]	2022	161/239	70.4±4.6	22.2±2.4	胃镜	200	瑞马唑仑	300 mg/h	200	丙泊酚	3.0 g/h	①②③④⑤ ⑥⑦⑧⑨
李富贵等 ^[7]	2022	34/26	74.1±6.2	23.0±7.6	胃肠镜	30	瑞马唑仑	7 mg	30	丙泊酚	1~2 mg/kg	①②⑥⑦
							阿芬太尼	4 μg/kg		阿芬太尼	4 μg/kg	
葛倩等 ^[8]	2022	78/80	69.6±4.6	24.2±1.6	胃镜	40		0.2 mg/kg	40	丙泊酚	1.5 mg/kg	①②⑤ ⑧⑨⑩
						38	瑞马唑仑	0.3 mg/kg				
水晓凤等 ^[9]	2022	52/44	67.8±6.2	24.7±2.5	胃肠镜	48	瑞马唑仑	0.15 mg/kg	48	丙泊酚	1.5 mg/kg	②⑤⑥
							舒芬太尼	0.1 μg/kg		舒芬太尼	0.1 μg/kg	
钟琳等 ^[10]	2021	49/51	70.1±4.4	22.6±2.5	胃镜	50	瑞马唑仑	10 mg	50	丙泊酚	2.0 mg/kg	①③⑤
							舒芬太尼	0.1 μg/kg		舒芬太尼	0.1 μg/kg	
杨静洁等 ^[11]	2022	21/19	71.2±5.2	24.6±3.9	结肠镜	20	瑞马唑仑	5 mg	20	丙泊酚	1.2 mg/kg	①③④
							芬太尼	50 μg		芬太尼	50 μg	
杨婉等 ^[12]	2021	118/90	70.5±8.8	25.0±3.4	胃肠镜	104	瑞马唑仑	0.2 mg/kg	104	丙泊酚	1.5 mg/kg	④⑤⑥
							舒芬太尼	1 μg/kg		舒芬太尼	1 μg/kg	
魏华等 ^[13]	2022	41/19	72.5±5.0	23.7±2.5	胃镜	30	瑞马唑仑	0.2 mg/kg	30	丙泊酚	1.0~2.0 mg/kg	①②④⑤
							阿芬太尼	10 μg/kg		瑞芬太尼	0.5 μg/kg	
李文瑶等 ^[14]	2021	-	68.4±2.9	-	胃镜	40	瑞马唑仑	1 mg·kg ⁻¹ ·h ⁻¹	40	丙泊酚	6 mg·kg ⁻¹ ·h ⁻¹	①②④⑤
							瑞芬太尼	10 μg+100 μg/h		瑞芬太尼	10 μg+100 μg/h	
程晓辉等 ^[15]	2022	51/49	69.6±5.6	23.9±2.2	胃镜	50	瑞马唑仑	0.12 mg/kg	50	丙泊酚	1.5 mg/kg	①③④⑤
							布托菲诺	0.5 mg		布托菲诺	0.5 mg	
孙丽洁等 ^[16]	2022	31/23	71.6±4.1	22.7±0.5	胃肠镜	27	瑞马唑仑	0.2 mg/kg	27	丙泊酚	1.5 mg/kg	①②④
							舒芬太尼	1 μg/kg		舒芬太尼	1 μg/kg	
李思彤等 ^[17]	2022	41/35	68.2±2.9	23.7±4.3	结肠镜	38	瑞马唑仑	0.05~0.15 mg/kg	38	丙泊酚	0.5~1.5 mg/kg	①②
							舒芬太尼	0.1 μg/kg		舒芬太尼	0.1 μg/kg	
刘远等 ^[18]	2022	102/98	69.0±5.2	-	结肠镜	100	瑞马唑仑	0.2 mg/kg	100	丙泊酚	1.5 mg/kg	②⑤
							舒芬太尼	5 μg		舒芬太尼	5 μg	

注:①,注射痛;②,呼吸抑制;③,低氧血症;④,心动过缓;⑤,低血压;⑥,恶心呕吐;⑦,眩晕;⑧,诱导时间;⑨,苏醒时间;⑩,离室时间。

文献未提及随机方法。5 篇文献明确了分配隐藏以及试验者的盲法,其余均未提及相关盲法。所有文献均完整报告了试验数据,结局指标数据完整。2 篇文献因在瑞马唑仑组使用氟马西尼作为拮抗药物而对苏醒时间等结局指标产生偏倚而被评为高风险。所纳入文献的偏倚风险评价结果见图 2。

呼吸抑制 有 9 篇文献报道了呼吸抑制发生率^[6-9,13-14,16-18],有明显异质性 ($I^2 = 62\%$, $P = 0.007$),进行敏感性分析,剔除 1 篇^[8]文献后,研究无明显异质性 ($I^2 = 0\%$, $P = 0.44$),追查异质性来源显示该文献对瑞马唑仑组剂量的设定 (0.3 mg/kg、

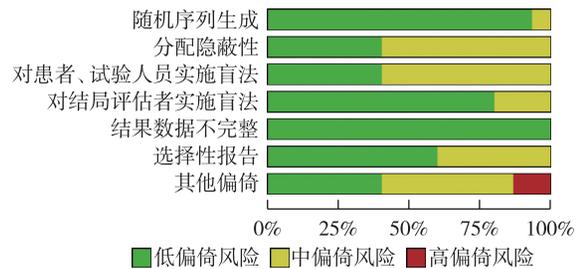


图 2 纳入文献偏倚风险图

0.4 mg/kg) 与其他瑞马唑仑组剂量设定 (0.1~0.2 mg/kg) 不同,故剔除该文献后采用固定效应模型分

析,结果显示,与丙泊酚组比较,瑞马唑仑组呼吸抑制发生率明显降低(OR = 0.38, 95%CI 0.23 ~ 0.62, $P < 0.001$) (图 4)。

低氧血症 有 5 篇文献报道了低氧血症发生率^[4,6,10-11,15],无明显异质性($I^2 = 12%$, $P = 0.34$),采用固定效应模型分析,结果显示,与丙泊酚组比较,瑞马唑仑组低氧血症发生率明显降低(OR = 0.33, 95%CI 0.16 ~ 0.67, $P = 0.002$) (图 5)。

心动过缓 有 8 篇文献报道了心动过缓的发生率^[4,6,11-16],有明显异质性($I^2 = 52%$, $P = 0.05$),进行敏感性分析,剔除 1 篇^[12]文献后,研究无明显异质性($I^2 = 0%$, $P = 0.73$),追查异质性来源显示该文献对心动过缓的判定标准(HR < 55 次/分)与其他文献(HR < 50 次/分)不同,剔除该文献后采用固定效应

模型分析,结果显示,与丙泊酚组比较,瑞马唑仑组心动过缓发生率明显降低(OR = 0.21, 95%CI 0.10 ~ 0.45, $P < 0.001$) (图 6)。

低血压 有 13 篇文献报道了低血压的发生率^[4,6,8-18],无明显异质性($I^2 = 37%$, $P = 0.10$),采用固定效应模型分析,结果显示,与丙泊酚组比较,瑞马唑仑组低血压发生率明显降低(OR = 0.22, 95%CI 0.16 ~ 0.30, $P < 0.001$) (图 7)。

恶心呕吐 有 12 篇文献报道了恶心呕吐发生率^[5-7,9-13,15-18],无明显异质性($I^2 = 0%$, $P = 0.64$),采用固定效应模型分析,结果显示,两组恶心呕吐发生率差异无统计学意义(OR = 0.66, 95%CI 0.43 ~ 1.01, $P = 0.06$)。

眩晕 有 7 篇文献报道了眩晕发生率^[5-7,15-18],

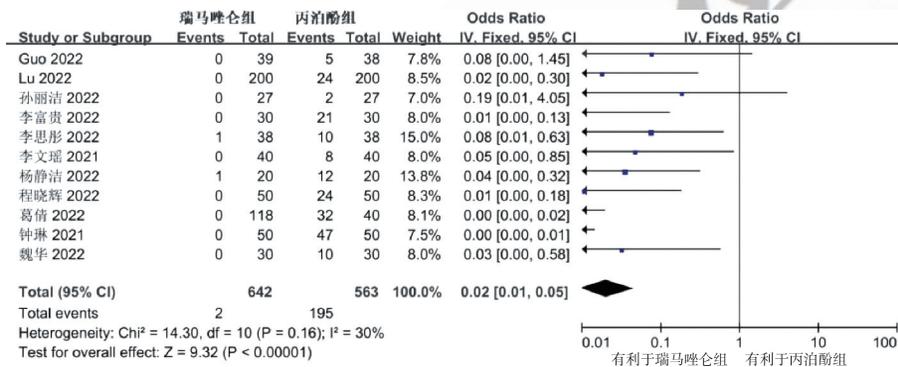


图 3 两组患者注射痛发生率比较的森林图

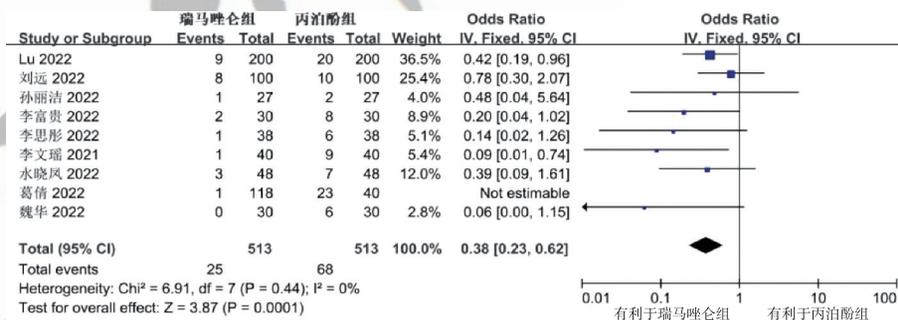


图 4 两组患者呼吸抑制发生率比较的森林图

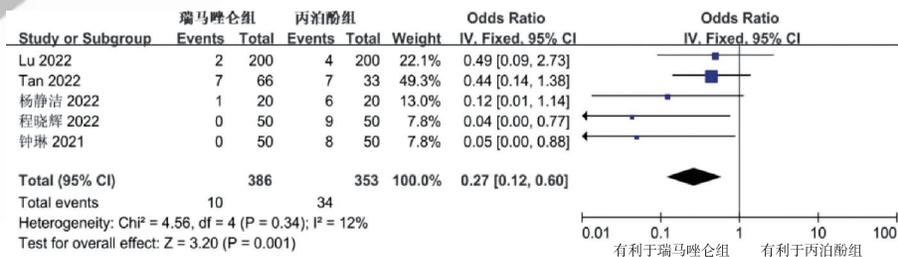


图 5 两组患者低氧血症发生率比较的森林图

有明显异质性 ($I^2 = 71\%$, $P = 0.004$), 进行敏感性分析, 剔除任意单个文献对最后结果影响较小, 采用随机效应模型分析, 结果显示, 两组眩晕发生率差异无统计学意义 ($OR = 0.64$, $95\%CI 0.24 \sim 1.71$, $P = 0.38$)。

诱导时间 有 10 篇文献报道了诱导时间^[5-9, 11-13, 16, 18], 有明显异质性 ($I^2 = 98\%$, $P < 0.001$), 采用随机效应模型分析, 结果显示, 两组诱导时间差异无统计学意义 ($MD = 0.02s$, $95\%CI -0.11 \sim 0.15s$, $P = 0.76$)。

苏醒时间 有 14 篇文献报道了苏醒时间^[4-13, 15-18], 有明显异质性 ($I^2 = 99\%$, $P < 0.001$), 采

用随机效应模型分析, 结果显示, 与丙泊酚组比较, 瑞马唑仑组苏醒时间明显缩短 ($MD = -1.34s$, $95\%CI -2.35 \sim -0.34s$, $P = 0.009$) (图 8)。

离室时间 有 6 篇文献报道了离室时间^[7-10, 12, 17], 有明显异质性 ($I^2 = 99\%$, $P < 0.001$), 采用随机效应模型分析, 结果显示, 与丙泊酚组比较, 瑞马唑仑组离室时间明显缩短 ($MD = -6.67s$, $95\%CI -10.86 \sim -2.48s$, $P = 0.002$) (图 9)。

发表偏倚 采用漏斗图对所有结局指标进行发表偏倚分析, 提示低血压发生率的各个研究中可能存在发表偏倚 (图 10)。其余结局指标均未发现发表偏倚。

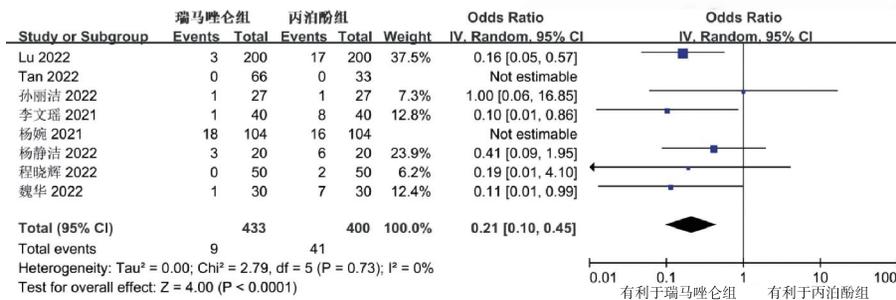


图 6 两组患者心动过缓发生率比较的森林图

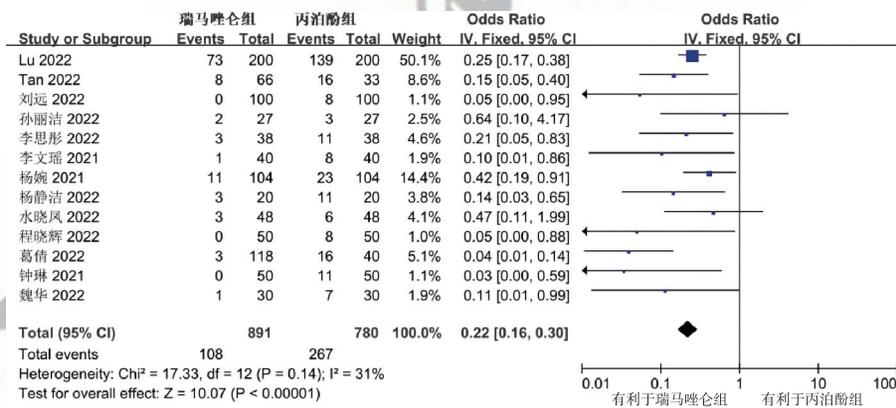


图 7 两组患者低血压发生率比较的森林图

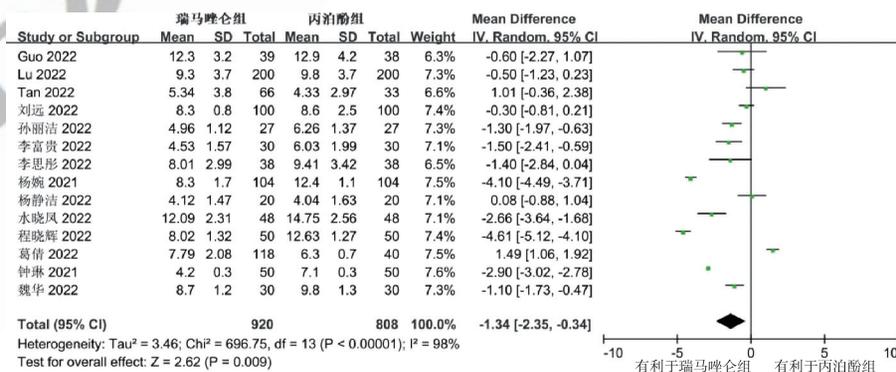


图 8 两组患者苏醒时间比较的森林图

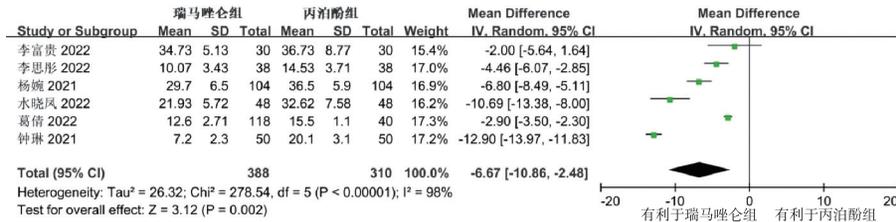


图 9 两组离室时间比较的森林图

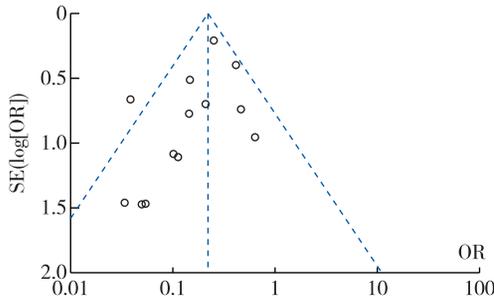


图 10 低血压发生率漏斗图

讨 论

老年患者生理变化的特殊性,给无痛消化内镜的麻醉管理带来更多的挑战^[19]。丙泊酚具有良好的镇静性能,而且半衰期短,患者可以迅速恢复,被广泛用于无痛内镜手术中的镇静^[20]。但丙泊酚导致的剂量相关不良事件在老年患者中更频繁地发生,如低氧血症、低血压、心动过缓、心律失常甚至心搏骤停^[21-23]。瑞马唑仑是苯二氮草类药物,是新型的超短效 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 受体激动药^[24]。本 Meta 分析结果显示,与丙泊酚组比较,瑞马唑仑组用于老年无痛胃肠镜检查,不良反应发生率明显降低,苏醒时间和离室时间明显缩短。瑞马唑仑作为一种超短效镇静/麻醉药物,与 GABA_A 受体的苯二氮草结合位点具有高度亲和力^[25]。瑞马唑仑的药代动力学和药效学与其独特的分子结构紧密相关,由于其拥有与瑞芬太尼一样的侧链基团,具有较快的水解速度^[26]、较高的清除率 (1.15 ± 0.12) L/min,较小的稳态分布体积 (35.4 ± 4.2) L 和较短的末端半衰期 (70 ± 10) min^[27]。这些药物特性在很大程度上减少了药物的蓄积,降低了 ICU 重症患者长期机械通气镇静导致的输注综合征发生率。瑞马唑仑主要由血浆中敏感性高的非特异性酯酶羧酸酯酶 1 分解为无药理活性的唑仑丙酸和甲醇^[28],这种不依赖于肝肾器官分

水解方式尤其适用于肝肾功能下降的老年患者的镇静及麻醉^[26,28]。另外,瑞马唑仑还有特异性拮抗药——氟马西尼,可以实现快速可逆的镇静,从而有效解决患者的苏醒延迟问题,这些优点都促进了瑞马唑仑在老年患者消化内镜手术中应用的安全性。

丙泊酚因其起效快、作用时间短的优点,成为全球应用最广泛的静脉麻醉药,但注射时引起疼痛的发生率约为 60%,以利多卡因作为佐剂时注射痛发生率仍为 30%^[29-30]。本 Meta 分析结果显示,与丙泊酚组比较,瑞马唑仑组可降低注射痛发生率,瑞马唑仑是水溶性药物,因此避免了丙泊酚注射液中脂质成分对组织的刺激^[31-32]。注射痛发生率的降低可减轻手术患者紧张焦虑的情绪,改善患者围术期的体验和预后。

除注射痛外,心肺功能亦是丙泊酚的主要不良反应。自主神经系统在血压的短期调节中发挥重要作用^[33],可能与动脉压短暂变化中的压力反射机制有关。丙泊酚通过阻断钙和钾通道诱导血管舒张导致血压降低而非心脏自主神经活动的抑制^[34]。不同于丙泊酚代偿性地增强交感神经优势,瑞马唑仑不改变交感神经和副交感神经活动之间的平衡,减少了循环系统的波动^[33]。Chen 等^[35]针对 ASA III 级患者全麻手术中的循环稳定性的研究也表明,ASA III 级患者的循环稳定性与 ASA I 或 II 级患者无明显差异。Xie 等^[36]研究表明,瑞马唑仑调节缓激肽 B₁ 受体和自噬来缓解疼痛的机制可能也有利于循环稳定性。丙泊酚和瑞马唑仑均是 GABA 受体激动药,但是不同的亚基介导的功能不甚相同^[37]。Jiang 等^[38]对丙泊酚呼吸抑制的机制研究表明,丙泊酚可能通过结合 GABA_A 中的 β_3 亚基介导呼吸抑制与意识丧失,而瑞马唑仑结合的 4 种受体亚型都是 β_2 亚基参与的^[39],这可能解释了瑞马唑仑应用过程中较少的呼吸功能抑制的发生率,但是针对不同 GABA 亚型之间的区别尚需要更深入的研究。在本研究中,瑞马唑仑组循环抑制的发生率

明显低于丙泊酚组,为老年患者提供了更好的呼吸循环稳定性,减少了并发症的发生,降低了麻醉风险。针对老年患者的特殊性,需选择较低剂量的瑞马唑仑(0.15 mg/kg),并通过初步试验证实其安全性和有效性^[40],但由于本 Meta 分析纳入的文献数量有限,不足以进行亚组分析,所以瑞马唑仑在老年患者无痛胃肠镜最佳使用剂量还需进一步研究探讨。

Hvarfner 等^[41]研究表明,丙泊酚可以在较低浓度下产生止吐作用。患者从麻醉状态中苏醒后体内残留的丙泊酚浓度低于镇静所需的水平,仍然可以产生止吐作用,而本 Meta 分析结果显示瑞马唑仑的术后恶心呕吐的发生率和丙泊酚差别无统计学意义,具体机制尚需进一步研究。

本 Meta 分析存在一定局限性。本 Meta 分析纳入的文献整体质量不高,缺乏多中心大样本量的 RCT 研究,诱导时间、苏醒时间和离室时间文献间的异质性较高,可能与文献对指标测量的定义不同有关。纳入研究的文献中,瑞马唑仑在老年患者无痛胃肠镜最佳使用剂量不统一,复合的阿片类药物的种类与剂量也不统一,以上都有可能成为本 Meta 分析结果异质性的来源。本 Meta 分析所纳入的文献均为数据库中的可检索文献,未纳入未发表的研究结果,且纳入研究的 15 篇文献均是针对国内患者的研究,可能存在发表偏倚。

综上所述,与丙泊酚比较,瑞马唑仑用于老年患者无痛胃肠镜检查镇静时,血流动力学更稳定,注射痛、呼吸抑制等不良事件的发生率明显降低,安全性更高,且苏醒时间和离室时间明显缩短,具有较好的临床应用价值。然而瑞马唑仑在老年患者中的应用并不广泛,未来尚需更多高质量研究予以验证。

参 考 文 献

- [1] Travis AC, Pievsky D, Saltzman JR. Endoscopy in the elderly. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(10): 1495-1502.
- [2] Li YW, Li HJ, Li HJ, et al. Delirium in older patients after combined epidural-general anesthesia or general anesthesia for major surgery: a randomized trial. *Anesthesiology*, 2021, 135(2): 218-232.
- [3] Liu Y, Su M, Li W, et al. Comparison of general anesthesia with endotracheal intubation, combined spinal-epidural anesthesia, and general anesthesia with laryngeal mask airway and nerve block for intertrochanteric fracture surgeries in elderly patients: a retrospective cohort study. *BMC Anesthesiol*, 2019, 19(1): 230.
- [4] Tan Y, Ouyang W, Tang Y, et al. Effect of remimazolam tosilate on early cognitive function in elderly patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37(3): 576-583.
- [5] Guo J, Qian Y, Zhang X, et al. Remimazolam tosilate compared with propofol for gastrointestinal endoscopy in elderly patients: a prospective, randomized and controlled study. *BMC Anesthesiol*, 2022, 22(1): 180.
- [6] Lu K, Wei S, Ling W, et al. Remimazolam versus propofol for deep sedation/anaesthesia in upper gastrointestinal endoscopy in elderly patients: a multicenter, randomized controlled trial. *J Clin Pharm Ther*, 2022, 47(12): 2230-2236.
- [7] 李富贵, 王云, 马颖才. 苯磺酸瑞马唑仑在老年无痛胃肠镜检查中的应用及对患者血流动力学的影响. *陕西医学杂志*, 2022, 51(2): 222-225.
- [8] 葛倩, 赵世凌, 王英伟, 等. 不同剂量瑞马唑仑用于老年患者无痛胃镜诊疗的效果. *临床麻醉学杂志*, 2022, 38(3): 275-278.
- [9] 水晓凤, 李鑫, 华豪, 等. 甲苯磺酸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. *临床与病理杂志*, 2022, 42(5): 1111-1116.
- [10] 钟琳, 梁建华, 何颖宜, 等. 甲苯磺酸瑞马唑仑、丙泊酚和依托咪酯用于高龄高血压患者无痛胃镜的效果比较. *心血管病防治知识*, 2021, 11(21): 34-38.
- [11] 杨静洁, 王凯利, 李治松. 甲苯磺酸瑞马唑仑与丙泊酚用于老年无痛结肠镜检查的有效性及其安全性. *河南外科学杂志*, 2022, 28(2): 37-39.
- [12] 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中的应用. *实用医学杂志*, 2021, 37(20): 2665-2669.
- [13] 魏华, 张乐, 李璐, 等. 瑞马唑仑复合阿芬太尼用于衰弱老年患者胃镜检查术的效果. *中华麻醉学杂志*, 2022, 42(6): 708-711.
- [14] 李文瑶, 陶国才, 牛洋, 等. 瑞马唑仑联合氟马西尼在老年患者胃镜检查中的应用. *实用医院临床杂志*, 2021, 18(4): 89-91.
- [15] 程晓辉, 齐丽君, 屈常伟, 等. 瑞马唑仑与丙泊酚在老年患者无痛胃肠镜检查中的镇静效果比较. *中国实用医药*, 2022, 17(13): 12-15.
- [16] 孙丽洁. 瑞马唑仑对行无痛胃肠镜检查老年患者的麻醉效果研究. *现代医学与健康研究(电子版)*, 2022, 6(15): 135-138.
- [17] 李思彤, 张毅, 叶刚, 等. 甲苯磺酸瑞马唑仑联合舒芬太尼在老年患者无痛结肠镜镇静中的有效性和安全性. *武汉大学学报(医学版)*, 2022, 43(3): 480-484.
- [18] 刘远, 张志刚. 甲苯磺酸瑞马唑仑与丙泊酚在老年无痛肠镜检查中的对比研究. *北京医学*, 2022, 44(1): 44-48.
- [19] García García de Paredes A, Mateos Muñoz B, Albillos A. Gastrointestinal endoscopy in patients of advanced age. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 2018, 53(5): 293-298.
- [20] Stogiannou D, Protopapas A, Protopapas A, et al. Is propofol the optimal sedative in gastrointestinal endoscopy. *Acta Gastroenterol Belg*, 2018, 81(4): 520-524.

- [21] Ogawa T, Tomoda T, Kato H, et al. Propofol sedation with a target-controlled infusion pump in elderly patients undergoing ERCP. *Gastrointest Endosc*, 2020, 92(2): 301-307.
- [22] Zhang J, Wang X, Zhang Q, et al. Application effects of remimazolam and propofol on elderly patients undergoing hip replacement. *BMC Anesthesiol*, 2022, 22(1): 118.
- [23] Finkelmeier F, Tal A, Ajouaou M, et al. ERCP in elderly patients: increased risk of sedation adverse events but low frequency of post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc*, 2015, 82(6): 1051-1059.
- [24] Zhu X, Wang H, Yuan S, et al. Efficacy and safety of remimazolam in endoscopic sedation—a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 655042.
- [25] Rogers WK, McDowell TS. Remimazolam, a short-acting GABA (A) receptor agonist for intravenous sedation and/or anesthesia in day-case surgical and non-surgical procedures. *IDrugs*, 2010, 13(12): 929-937.
- [26] Zhou Y, Hu P, Jiang J. 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. *J Pharm Biomed Anal*, 2017, 137: 78-83.
- [27] 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. *Anesthesiology*, 2020, 132(4): 636-651.
- [28] Sneyd JR, Rigby-Jones AE. Remimazolam for anaesthesia or sedation. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2020, 33(4): 506-511.
- [29] Euasobhon P, Dej-Arkom S, Siriussawakul A, et al. Lidocaine for reducing propofol-induced pain on induction of anaesthesia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 2(2): CD007874.
- [30] Jalota L, Kalira V, George E, et al. Prevention of pain on injection of propofol: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2011, 342: d1110.
- [31] Chen SH, Yuan TM, Zhang J, et al. Remimazolam tosilate in upper gastrointestinal endoscopy: a multicenter, randomized, non-inferiority, phase III trial. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 36(2): 474-481.
- [32] Rex DK, Bhandari R, Desta T, et al. A phase III study evaluating the efficacy and safety of remimazolam (CNS 7056) compared with placebo and midazolam in patients undergoing colonoscopy. *Gastrointest Endosc*, 2018, 88(3): 427-437.
- [33] Dogan MF, Arslan SO, Yildiz O, et al. Propofol-induced vasodilation in human internal mammary artery: role of potassium channels. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2019, 33(8): 2183-2191.
- [34] Joyner MJ, Charkoudian N, Wallin BG. Sympathetic nervous system and blood pressure in humans: individualized patterns of regulation and their implications. *Hypertension*, 2010, 56(1): 10-16.
- [35] Chen J, Zou X, Hu B, et al. Remimazolam vs etomidate: haemodynamic effects in hypertensive elderly patients undergoing non-cardiac surgery. *Drug Des Devel Ther*, 2023, 17: 2943-2953.
- [36] Xie H, Lu F, Liu W, et al. Remimazolam alleviates neuropathic pain via regulating bradykinin receptor B1 and autophagy. *J Pharm Pharmacol*, 2021, 73(12): 1643-1651.
- [37] Sigel E, Ernst M. The benzodiazepine binding sites of GABA(A) receptors. *Trends Pharmacol Sci*, 2018, 39(7): 659-671.
- [38] Jiang J, Jiao Y, Gao P, et al. Propofol differentially induces unconsciousness and respiratory depression through distinct interactions between GABA_A receptor and GABAergic neuron in corresponding nuclei. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2021, 53(8): 1076-1087.
- [39] Kilpatrick GJ, McIntyre MS, Cox RF, et al. CNS 7056: a novel ultra-short-acting Benzodiazepine. *Anesthesiology*, 2007, 107(1): 60-66.
- [40] Dai G, Pei L, Duan F, et al. Safety and efficacy of remimazolam compared with propofol in induction of general anesthesia. *Minerva Anesthesiol*, 2021, 87(10): 1073-1079.
- [41] Hvarfner A, Hammas B, Thörn SE, et al. The influence of propofol on vomiting induced by apomorphine. *Anesth Analg*, 1995, 80(5): 967-969.

(收稿日期:2023-05-05)