

· 临床研究 ·

# 瑞马唑仑预防老年患者依托咪酯全麻诱导所致肌阵挛的半数有效剂量

韩宝佳<sup>1</sup>, 沈博文<sup>1</sup>, 王惠霞<sup>1,2</sup>, 李雨衡<sup>1,2</sup>, 高成杰<sup>1,2</sup>, 赵晓虹<sup>1,2\*</sup>

(<sup>1</sup> 锦州医科大学中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院研究生培养基地, 济南 250031; <sup>2</sup> 中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院麻醉科, 济南 250031)

**【摘要】 目的** 测定老年男性和女性患者瑞马唑仑预防依托咪酯全麻诱导所致肌阵挛的半数有效剂量(ED<sub>50</sub>)。**方法** 选取2022年1月至2022年6月在中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院行全麻手术的老年患者43例。按性别分为男性组21例和女性组22例。采用序贯法确定瑞马唑仑的剂量,相邻剂量间隔为0.05 mg/kg。2组患者瑞马唑仑首次静脉注射剂量均为0.2 mg/kg,1.5 min后注射依托咪酯0.3 mg/kg,待患者意识消失后给予舒芬太尼0.2 μg/kg和罗库溴铵0.4 mg/kg,诱导完成后置入喉罩。记录2组患者依托咪酯麻醉诱导前基础状态(T<sub>0</sub>)、静脉输注即刻(T<sub>1</sub>)、静脉输注后1 min(T<sub>2</sub>)及静脉输注后3 min(T<sub>3</sub>)患者的平均动脉压(MAP)、心率及脉搏血氧饱和度。记录患者恶心、呕吐及误吸等不良反应的发生情况。采用SPSS 28.0统计软件处理数据。根据数据类型,组间比较采用独立样本 $t$ 检验或秩和检验。用Probit法计算ED<sub>50</sub>、95%有效剂量(ED<sub>95</sub>)及相应95%可信区间(CI),建立线性回归方程。采用GraphPad软件制作量效关系图。**结果** 瑞马唑仑预防老年男性和女性患者依托咪酯全麻诱导所致肌阵挛的ED<sub>50</sub>分别为0.12 mg/kg(95%CI 0.067~0.169)和0.17 mg/kg(95%CI 0.127~0.215)、ED<sub>95</sub>分别为0.19 mg/kg(95%CI 0.153~0.665)和0.24 mg/kg(95%CI 0.202~0.580)。男性组T<sub>3</sub>时刻MAP较T<sub>0</sub>时刻显著下降,差异有统计学意义[(87.10±6.53)和(99.99±7.84) mmHg; $P<0.05$ ];女性组T<sub>3</sub>时刻MAP[(85.50±7.03)和(102.95±4.03) mmHg]及心率[(69.6±5.41)和(76.00±6.65) beats/min]较T<sub>0</sub>时刻显著下降,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ )。但下降幅度均未超过麻醉前T<sub>0</sub>时刻基础值的20%。T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>及T<sub>3</sub>时刻均无恶心、呕吐及误吸等不良反应发生。**结论** 瑞马唑仑预防老年男性和女性患者依托咪酯全麻诱导所致肌阵挛的ED<sub>50</sub>分别为0.12 mg/kg和0.17 mg/kg,且老年男性患者的ED<sub>50</sub>低于女性患者。诱导过程中血流动力学平稳,无不良反应发生。

**【关键词】** 老年人;瑞马唑仑;依托咪酯;肌阵挛;全麻诱导;半数有效量

**【中图分类号】** R614

**【文献标志码】** A

**【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.03.039

## Median effective dose of remimazolam to prevent etomidate-induced myoclonus in elderly patients

Han Baojia<sup>1</sup>, Shen Bowen<sup>1</sup>, Wang Huixia<sup>1,2</sup>, Li Yuheng<sup>1,2</sup>, Gao Chengjie<sup>1,2</sup>, Zhao Xiaohong<sup>1,2\*</sup>

(<sup>1</sup>Postgraduate Training Base of No. 960 Hospital of PLA Joint Logistics Support Force, Jinzhou Medical University, Jinan 250031, Shandong Province, China; <sup>2</sup>Department of Anesthesiology, No. 960 Hospital of PLA Joint Logistics Support Force, Jinan 250031, Shandong Province, China)

**【Abstract】 Objective** To determine the median effective dose (ED<sub>50</sub>) of remimazolam to prevent etomidate-induced myoclonus in elderly male and female patients. **Methods** A total of 43 elderly patients who underwent general anesthesia surgery in our hospital from January 2022 to June 2022 were recruited in this study. There were 21 cases assigned in the male group and 22 cases in the female group. The dose of remimazolam was determined through sequential administration, with an interval of 0.05 mg/kg. Remimazolam was given intravenously at a dose of 0.2 mg/kg for the first time, and etomidate was given at 3 mg/kg in 1.5 min later, followed by 0.2 μg/kg sufentanil and 0.4 mg/kg rocuronium after disappearance of patient's consciousness. Then laryngeal mask was placed after induction. Mean arterial pressure (MAP), heart rate and pulse oxygen saturation of patients in the two groups were recorded before induction of etomidate anesthesia (T<sub>0</sub>), immediately after intravenous infusion (T<sub>1</sub>), 1 min after intravenous infusion (T<sub>2</sub>) and 3 min after intravenous infusion (T<sub>3</sub>). The occurrence of adverse reactions such as nausea, vomiting and aspiration was recorded. SPSS statistics 28.0 was used to process the data. Based on data type, independent sample  $t$ -test or rank sum test was adopted for inter-group comparison. ED<sub>50</sub>, 95% effective dose (ED<sub>95</sub>) and corresponding 95% confidence interval (CI) were calculated with Probit model to establish a linear regression equation. Then GraphPad software was adopted to draw a dose-effect relationship diagram. **Results** The ED<sub>50</sub> of remimazolam in prevention of myoclonus induced by etomidate was 0.12 (95%CI 0.067–0.169) and 0.17 mg/kg (95%CI

收稿日期: 2022-10-13; 接受日期: 2023-1-17

通信作者: 赵晓虹, E-mail: jinanmazuizhx@163.com

0.127~0.215) respectively for the elderly male and female patients, and the  $ED_{50}$  was 0.19 (95%CI 0.153~0.665) and 0.24 mg/kg (95%CI 0.202~0.580), respectively. In the male group, MAP at T3 was decreased significantly than that at T0 ( $87.10 \pm 6.53$  vs  $99.99 \pm 7.84$  mmHg;  $P < 0.05$ ). In the female group, both MAP [ $(85.50 \pm 7.03)$  vs  $(102.95 \pm 4.03)$  mmHg] and heart rate [ $(69.6 \pm 5.41)$  vs  $(76.00 \pm 6.65)$  beats/min] were obviously reduced at T3 than T0 ( $P < 0.05$ ). However, the decline was not larger than 20% of the base value at T0 before anesthesia. No adverse reactions such as nausea, vomiting and aspiration occurred at T1, T2 and T3. **Conclusion** The  $ED_{50}$  of remimazolam for preventing etomidate-induced myoclonus is 0.12 and 0.17 mg/kg respectively in elderly male and female patients during induction of general anesthesia, and the dose is lower in elderly male than in elderly female. The hemodynamics is stable and no adverse reactions occur during induction.

**【Key words】** aged; remimazolam; etomidate; myoclonus; induction of general anesthesia; median effective dose

Corresponding author: Zhao Xiaohong, E-mail: jinanmazuizhx@163.com

依托咪酯作为镇静催眠药物,具有起效快且对循环系统抑制作用轻微等优势,被广泛应用于麻醉诱导。但依托咪酯在使用过程中也会出现一系列不良反应,如注射痛、恶心呕吐、抑制肾上腺皮质功能以及肌阵挛等,其中肌阵挛的发生率高达50%~80%<sup>[1]</sup>。目前,国内外主要采取预先给药的方式,抑制或减轻依托咪酯肌阵挛的发生。有研究表明,苯二氮卓类药物可抑制肌阵挛的发生<sup>[2]</sup>。瑞马唑仑是一种新型苯二氮卓类麻醉药物,具有分布和消除快速的特点,且对患者呼吸及循环系统抑制小,已被广泛应用于全身麻醉<sup>[3]</sup>。近年来,性别因素对药物的药效学和药动力学的影响越来越受到关注,了解药物在老年患者不同性别的作用情况,对实现老年人个体化治疗有重要意义。目前,尚未有关于瑞马唑仑预防依托咪酯麻醉诱导所致肌阵挛的研究。本研究观察瑞马唑仑预防老年男性和女性患者依托咪酯全麻诱导所致肌阵挛的半数有效剂量(median effective dose,  $ED_{50}$ )及95%有效剂量(95% effective dose,  $ED_{95}$ ),为瑞马唑仑在老年患者临床中的精确使用提供数据支持。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2022年1月至6月在中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院行全麻手术的老年患者43例。患者美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级I~II级,年龄60~80岁,体质质量指数(body mass index, BMI)20~30 kg/m<sup>2</sup>。排除标准:肝肾功能不全,麻醉药物过敏史,镇静及阿片类药物滥用史,神经系统类疾病。将患者按性别分为男性组21例和女性组22例。本研究经解放军第九六〇医院伦理委员会批准(2022科研伦理审第161号),所有患者或家属均签署知情同意书。

### 1.2 方法

所有患者均无术前用药,入手术室后,开放上肢

静脉通路并输注乳酸钠林格氏液10 ml/(kg·h)。常规监测血压、心电图及血氧饱和度(pulse oxygen saturation, SpO<sub>2</sub>)。麻醉诱导时,面罩吸纯氧流量为6 L/min。采用序贯法确定2组患者瑞马唑仑的静脉注射剂量(2 min注射完毕),1.5 min后注射依托咪酯0.3 mg/kg(0.5 min注射完毕)。随后,2组均静脉输注舒芬太尼0.2 μg/kg及罗库溴铵0.4 mg/kg,待4个成串刺激比值为25%时置入喉罩(频率2 Hz,波宽200 μs,电流强度50 mA,间隔15 s)。瑞马唑仑的剂量按序贯法确定<sup>[1]</sup>:各组第一例患者的首次剂量均从0.2 mg/kg开始,下1例患者的剂量由上一例患者是否出现阳性反应决定(阳性反应标准:出现肌阵挛反应)。若上一例患者出现肌阵挛反应,则用高一级别的剂量;若无肌阵挛反应,则用低一级别的剂量,相邻间隔剂量为0.05 mg/kg。入选样本从发生肌阵挛反应的前1例患者开始计算。

### 1.3 观察指标

主要观察指标:有无肌阵挛发生。肌阵挛分级>0级视为产生肌阵挛反应。肌阵挛的分级标准<sup>[4]</sup>:0级为无肌阵挛发生;1级为轻度肌阵挛,肢体某一部分微小的运动,如一个手指或肩膀;2级为中度肌阵挛,2块不同的肌肉群轻微运动;3级为重度肌阵挛,全身存在>2块肌肉强烈收缩。

次要观察指标:记录患者平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、心率(heart rate, HR)及SpO<sub>2</sub>等数据。数据采集的时间点为:依托咪酯麻醉诱导前基础状态(T0)、静脉注射即刻(T1)、静脉注射后1 min(T2)及静脉注射后3 min(T3)。同时,记录2组患者在T1、T2及T3时刻的恶心、呕吐及误吸等不良事件的发生情况。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 28.0统计软件处理数据。计量资料呈正态分布者以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验;呈非正态分布者以中位数(四分位数间距)[ $M(Q_1, Q_3)$ ]表示,组间比较采用秩和

检验。采用 Probit 法计算  $ED_{50}$ 、 $ED_{95}$  和 95%CI, 建立线性回归方程。采用 GraphPad 软件制作量效关系图。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者的一般情况

根据序贯法的升降原则,本研究出现 6 个交叉点后停止患者入组,共入组患者 43 例。其中男性组 21 例,年龄( $68.38\pm8.21$ ) 岁,身高( $169.8\pm6.23$ ) cm, 体质量( $68.7\pm9.56$ ) kg, BMI 为  $23.79\pm3.18$ , ASA I 级 16 例、II 级 5 例。女性组 22 例,年龄( $66.87\pm6.48$ ) 岁, 身高( $162.3\pm5.39$ ) cm, 体质量( $62.1\pm8.06$ ) kg, BMI 为  $23.09\pm2.78$ , ASA I 级 16 例、II 级 6 例。

2.2 2 组患者瑞马唑仑预防依托咪酯全麻诱导中 所致肌阵挛的  $ED_{50}$  及  $ED_{95}$

男性组和女性组分别在瑞马唑仑剂量降至 0.05 mg/kg 和 0.1 mg/kg 时出现肌阵挛反应,分别 以其上一级别剂量 0.1 mg/kg 和 0.15 mg/kg 作为 男性组和女性组的第一例。男性组患者有肌阵挛

反应者 10 例,无肌阵挛反应者 11 例;女性组患者 有肌阵挛反应者 11 例,无肌阵挛反应者 11 例。 Probit 回归分析发现,男性组瑞马唑仑预防依托咪 酯全麻诱导中所致肌阵挛的  $ED_{50}$  为 0.12 mg/kg (95%CI 0.067~0.169),  $ED_{95}$  为 0.19 mg/kg(95%CI 0.153~0.665) (图 1),线性回归方程为  $y=684x-33.5$ ,  $R^2=0.9916$  (图 2);女性组瑞马唑仑预防依托 咪酯全麻诱导中所致肌阵挛的  $ED_{50}$  为 0.17 mg/kg (95%CI 0.127~0.215),  $ED_{95}$  为 0.239 mg/kg(95%CI 0.202~0.580), 线性回归方程为  $y=684x-67.7$ ,  $R^2=0.9916$ (图 2)。男性组  $ED_{50}$  低于女性组 ( $P=0.006$ ;图 1)。

2.3 2 组患者组内各时间点 MAP、HR 及  $SpO_2$  比较

男性组与 T0 时刻比较, T3 时刻 MAP 显著下 降,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),但下降幅度未超 过麻醉前 T0 时刻基础值的 20%。女性组与 T0 时 刻比较, T3 时刻 MAP 及 HR 均显著下降,差异均有 统计学意义(均  $P<0.05$ ),但下降幅度未超过麻醉 前 T0 时刻基础值的 20%。详见表 1。

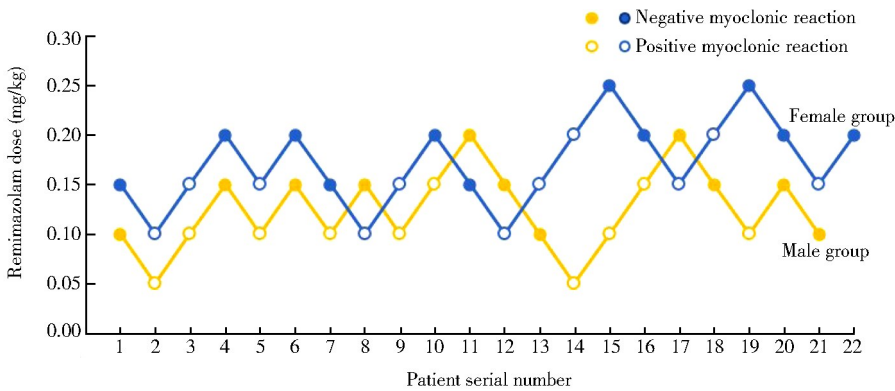


图 1 2 组患者瑞马唑仑预防依托咪酯全麻诱导所致肌阵挛的序贯图

Figure 1 Sequential diagram of remimazolam in preventing myoclonus induced by etomidate general anesthesia in two groups

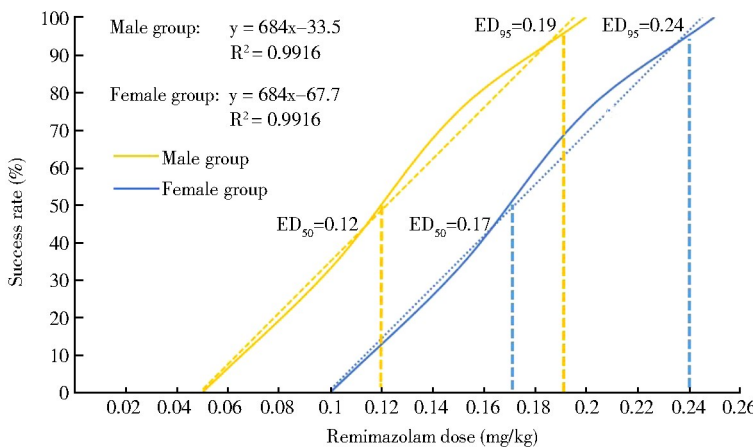


图 2 2 组患者瑞马唑仑抑制依托咪酯全麻诱导所致肌阵挛的量效关系曲线图

Figure 2 Dose-effect relationship of remimazolam in inhibiting myoclonus induced by etomidate general anesthesia in two groups



表 1 2 组患者各时间点 MAP、HR 及 SpO<sub>2</sub> 的比较  
Table 1 Comparison of MAP, HR and SpO<sub>2</sub> at different time points between two groups

| Item                                                                             | Male group( <i>n</i> =21) | Female group( <i>n</i> =22) |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| T0                                                                               |                           |                             |
| MAP(mmHg, $\bar{x}\pm s$ )                                                       | 99.99±7.84                | 102.95±4.03                 |
| HR(beats/min, $\bar{x}\pm s$ )                                                   | 73.90±7.30                | 76.00±6.65                  |
| SpO <sub>2</sub> [%, <i>M</i> ( <i>Q</i> <sub>1</sub> , <i>Q</i> <sub>3</sub> )] | 99.0(99.0,100.0)          | 99.0(98.0,100.0)            |
| T1                                                                               |                           |                             |
| MAP(mmHg, $\bar{x}\pm s$ )                                                       | 99.14±3.25                | 100.27±5.07                 |
| HR(beats/min, $\bar{x}\pm s$ )                                                   | 71.43±6.65                | 74.18±5.00                  |
| SpO <sub>2</sub> [%, <i>M</i> ( <i>Q</i> <sub>1</sub> , <i>Q</i> <sub>3</sub> )] | 99.0(99.0,100.0)          | 98.8(99.50,100.0)           |
| T2                                                                               |                           |                             |
| MAP(mmHg, $\bar{x}\pm s$ )                                                       | 99.29±7.42                | 99.45±7.76                  |
| HR (beats/min, $\bar{x}\pm s$ )                                                  | 72.71±6.92                | 76.05±6.76                  |
| SpO <sub>2</sub> [%, <i>M</i> ( <i>Q</i> <sub>1</sub> , <i>Q</i> <sub>3</sub> )] | 99.0(99.0,100.0)          | 99.5(99.0,100.0)            |
| T3                                                                               |                           |                             |
| MAP(mmHg, $\bar{x}\pm s$ )                                                       | 87.10±6.53*               | 85.50±7.03*                 |
| HR (beats/min, $\bar{x}\pm s$ )                                                  | 69.86±8.74                | 69.60±5.41*                 |
| SpO <sub>2</sub> [%, <i>M</i> ( <i>Q</i> <sub>1</sub> , <i>Q</i> <sub>3</sub> )] | 100.0(99.0,100.0)         | 100.0(99.0,100.0)           |

MAP: mean arterial pressure; HR: heart rate; SpO<sub>2</sub>: pulse oxygen saturation. Compared with T0, *P*\* <0.05. 1 mmHg=0.133 kPa.

2.4 2 组患者的不良反应发生情况

2 组患者在 T1、T2 及 T3 时刻均未观察到恶心、呕吐及误吸等不良反应的发生。

3 讨论

依托咪酯麻醉诱导时产生的肌阵挛可能会引起静脉通路和监测设备脱落,导致肌痛、血钾升高以及眼压升高,返流误吸概率增加。虽然肌阵挛的发生一般是短暂的,但老年患者多合并高血压、动脉瘤和冠心病等疾病,严重的肌阵挛有时会危及患者生命<sup>[5]</sup>。依托咪酯麻醉诱导时产生肌痉挛的机制目前尚不明确。Voss 等<sup>[6]</sup>提出,依托咪酯可能通过作用于  $\gamma$ -氨基丁酸受体抑制中枢神经网状激活系统(表现为大脑皮质被抑制而皮下结构脱抑制),致使与骨骼肌相连的神经通路敏感性增加,从而导致肌阵挛发生。而瑞马唑仑属于苯二氮卓类药物,小剂量就可以抑制延脑网状结构对脊髓运动神经元的易化影响,出现肌肉松弛作用从而抑制或减轻肌阵挛<sup>[7]</sup>。此外,瑞马唑仑抑制依托咪酯肌阵挛的原因也可能与其自身可使  $\gamma$ -氨基丁酸的蓄积增加,从而对患者实现镇静作用有关<sup>[8]</sup>。陈瑜等<sup>[3]</sup>的研究表明,0.2 mg/kg 和 0.3 mg/kg 的瑞马唑仑均可成功用于全麻诱导。本课题组前期经过预试验,观察到 ASA I 或 II 级的老年人全身麻醉时,使用 0.2 mg/kg 或 0.3 mg/kg 剂量的瑞马唑仑进行预处理,不仅可以成功进行全麻诱导,还可以减少依托咪酯全麻诱导时肌阵挛的发生。故在本次研究中,选择 0.2 mg/kg

瑞马唑仑作为首次剂量。在临床麻醉中,预先测定药物 ED<sub>50</sub> 和 ED<sub>95</sub>,对确定给药剂量及保证患者安全具有重要意义。本研究应用序贯法测定老年男性和女性患者瑞马唑仑预防依托咪酯全麻诱导所致肌阵挛的 ED<sub>50</sub> 和 ED<sub>95</sub>,为老年患者临床合理用药提供数据支持。

赵晓咏等<sup>[9]</sup>研究在 Narcotrend 指数监测麻醉深度下行腹部手术,给予瑞马唑仑进行麻醉诱导至患者意识消失(Narcotrend 指数<65)时瑞马唑仑的使用剂量为 0.15~0.35 mg/kg。另一项研究报道,行宫腔镜检查的女性患者进行瑞马唑仑麻醉诱导时,患者意识消失的 ED<sub>50</sub> 为 0.175 mg/kg<sup>[10]</sup>。本研 究结果显示,老年男性患者瑞马唑仑预防依托咪酯全麻诱导所致肌阵挛的 ED<sub>50</sub> 为 0.12 mg/kg,ED<sub>95</sub> 为 0.19 mg/kg;老年女性患者的 ED<sub>50</sub> 为 0.17 mg/kg,ED<sub>95</sub> 为 0.239 mg/kg。老年男性的 ED<sub>50</sub> 低于老年女性患者(*P*<0.05),这与陈瑾等<sup>[11]</sup>的研究结果一致。有研究表明,瑞马唑仑复合瑞芬太尼对无痛胃镜置入反应的药效学在不同性别之间存在一定差异<sup>[12]</sup>。这表明瑞马唑仑的作用效果可能因为性别差异而有所不同。此外,先前也有研究表明,瑞马唑仑的药物代谢情况在男性和女性中不同<sup>[10,11]</sup>,其原因可能与男性和女性在器官生理和身体结构方面存在差异,激素分泌及脂肪分布不同有关<sup>[13]</sup>。

瑞马唑仑诱导时具有血流动力学稳定、安全性高的优点<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,男性组 T3 时刻 MAP 较 T0 时刻显著下降(*P*<0.05);女性组 T3 时刻 MAP 及 HR 较 T0 时刻均显著下降(均*P*<0.05),但下降幅度均未超过麻醉前基础值的 20%,无需进行特殊处理。此外,2 组患者在 T1、T2 及 T3 时刻均未发生恶心、呕吐及误吸等不良反应。

综上所述,瑞马唑仑在预防老年男性和女性患者依托咪酯全麻诱导所致肌阵挛的 ED<sub>50</sub> 分别为 0.12 mg/kg 和 0.17 mg/kg,且老年男性患者的 ED<sub>50</sub> 低于老年女性患者。

【参考文献】

[1] Mizrak A, Koruk S, Bilgi M, et al. Pretreatment with dexmedetomidine or thiopental decreases myoclonus after etomidate: a randomized, double-blind controlled trial[J]. J Surg Res, 2010, 159(1): e11-e16. DOI: 10.1016/j.jss.2009.07.031.  
[2] 王润. 小剂量咪唑安定联合依托咪酯对全麻诱导中减轻肌阵挛的临床作用探讨[J]. 西部医学, 2012, 24(1): 104-105. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2012.01.045.  
Wang R. Clinical effect of low-dose midazolam combined with

- etomidate on relieving myoclonus during general anesthesia induction[J]. Med J West China, 2012, 24(1): 104-105. DOI: 10.3969/J. ISSN. 1672-3511. 2012. 01. 045.
- [3] 陈瑜, 蔡姝, 朱晓刚, 等. 瑞马唑仑用于老年患者全麻诱导时的镇静效果[J]. 中华麻醉学杂志, 2020, 40(8): 974-976. DOI: 10.3760/cma.j.cn131073.20191224.00820.
- Chen Y, Cai S, Zhu XG, *et al.* Sedative effect of remimazolam for induction of general anesthesia in elderly patients[J]. Chin J Anesthesiol, 2020, 40(8): 974-976. DOI: 10.3760/cma.j.cn131073.20191224.00820.
- [4] 任益锋, 石薇, 陈程哲, 等. 预注纳布啡对全麻诱导期依托咪酯诱发肌阵挛的影响[J]. 中国医药导报, 2019, 16(25): 99-102. DOI: 1673-7210(2019)09(a)-0099-04.
- Ren YF, Shi W, Chen CZ, *et al.* Effect of preinjection of Nalbuphine on etomidate-induced myoclonus during induction of general anesthesia[J]. China Med Herald, 2019, 16(25): 99-102. DOI: 1673-7210(2019)09(a)-0099-04.
- [5] Du X, Zhou C, Pan L, *et al.* Effect of dexmedetomidine in preventing etomidate-induced myoclonus: a meta-analysis[J]. Drug Des Devel Ther, 2017, 11: 365-370. DOI: 10.2147/DDDT.S121979.
- [6] Voss LJ, Sleight JW, Barnard JP, *et al.* The howling cortex: seizures and general anesthetic drugs[J]. Anesth Analg, 2008, 107(5): 1689-1703. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181852595.
- [7] Schwarzkopf KR, Hueter L, Simon M, *et al.* Midazolam pretreatment reduces etomidate-induced myoclonic movements[J]. Anaesth Intensive Care, 2003, 31(1): 18-20. DOI: 10.1177/0310057X0303100103.
- [8] 卢吉灿, 刘超, 贾燕, 等. 咪达唑仑预处理减少依托咪酯所致的肌阵挛[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2009, 30(11): 1287-1288. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1256.2009.11.004.
- Lu JC, Liu C, Jia Y, *et al.* Myoclonus after injection of etomidate: the effect of pretreatment of midazolam[J]. J Qiqihar Univ Med, 2009, 30(11): 1287-1288. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1256.2009.11.004.
- [9] 赵晓咏, 夏瑞, 刘香玉, 等. 瑞马唑仑用于腹部手术患者全麻诱导与维持的效果[J]. 中华麻醉学杂志, 2021, 41(7): 823-826. DOI: 10.3760/cma.j.cn131073.20200814.00713.
- Zhao XY, Xia R, Liu XY, *et al.* Efficacy of remimazolam for induction and maintenance of general anesthesia in patients undergoing abdominal surgery[J]. Chin J Anesthesiol, 2021, 41(7): 823-826. DOI: 10.3760/cma.j.cn131073.20200814.00713.
- [10] 肖洪一, 李子超, 李耀祖, 等. 序贯试验法测定苯磺酸瑞马唑仑在女性患者致意识消失的半数有效量[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2022, 43(7): 686-689. DOI: 10.3760/cma.j.cn321761-20211230-00582.
- Xiao HY, Li ZC, Li YZ, *et al.* Determination of the median effective dose of remimazolam besylate in female patients with loss of consciousness by sequential test method[J]. Int J Anesthesiol Resusc, 2022, 43(7): 686-689. DOI: 10.3760/cma.j.cn321761-20211230-00582.
- [11] 陈瑾, 马红, 刘美玉. 瑞马唑仑复合瑞芬太尼用于无痛胃镜检查的半数有效剂量[J]. 临床麻醉学杂志, 2021, 37(9): 953-956. DOI: 10.12089/jca.2021.09.012.
- Chen J, Ma H, Liu MY. Median effective dose of remimazolam combined with remifentanyl used in painless gastroscopy and clinical validation[J]. J Clin Anesthesiol, 2021, 37(9): 953-956. DOI: 10.12089/JCA.2021.09.012.
- [12] 蔡璐, 陈公锦, 王昌盛. 甲苯磺酸瑞马唑仑联合瑞芬太尼对无痛胃镜置入反应的药效学研究及其性别差异[J]. 现代实用医学, 2022, 34(6): 752-754. DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2022.06.020.
- Cai L, Chen GJ, Wang CS. Pharmacodynamic study and gender difference of remimazolam toluenesulfonate combined with remifentanyl in response to painless gastroscopy insertion[J]. Mod Pract Med, 2022, 34(6): 752-754. DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2022.06.020.
- [13] 牟永晓, 曹云超, 王艳春. 性别差异对药物作用影响的研究进展[J]. 吉林医药学院学报, 2017, 38(1): 69-71. DOI: 1673-2995(2017)01-0069-03.
- Mou YX, Cao YC, Wang YC. Research progress on the effect of gender difference on drug action[J]. J Jilin Med Coll, 2017, 38(1): 69-71. DOI: 1673-2995(2017)01-0069-03.
- [14] 赵颖颖, 李锋. 瑞马唑仑与丙泊酚用于无痛胃肠镜检查临床比较[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2021, 42(9): 924-927. DOI: 10.3760/cma.j.cn321761-2021040700367.
- Zhao YY, Li F. Comparison of efficacy and safety between remimazolam and propofol in painless gastroenteroscopy[J]. Int J Anesthesiol Resusc, 2021, 42(9): 924-927. DOI: 10.3760/cma.j.cn321761-2021040700367.

(编辑: 和雨璇)