

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.06.016

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1097.r.20230130.1731.021.html\(2023-01-31\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1097.r.20230130.1731.021.html(2023-01-31))

甲苯磺酸瑞马唑仑用于椎管内麻醉中持续镇静的量效关系观察

徐沁姣,周磊,杨帆,阮思杰,贺丙华[△]

(湖南省邵阳市中心医院麻醉科 422000)

[摘要] **目的** 评估甲苯磺酸瑞马唑仑用于椎管内麻醉患者术中镇静的安全性和有效性,计算其在持续镇静应用中的量效关系。**方法** 选取 2020 年 3 月至 2021 年 6 月该院拟行椎管内麻醉下肢手术的 48 例患者为研究对象,分为 4 组。在椎管内麻醉完成后,予以患者首剂为甲苯磺酸瑞马唑仑 0.04 mg/kg,4 组首例甲苯磺酸瑞马唑仑维持剂量分别为 0.500、1.000、1.500、2.000 mg·kg⁻¹·h⁻¹,随后其余患者所使用的维持剂量则依据改良序贯法计算,并记录改良实验序贯试验的结果和患者达到合适镇静深度的时间、停药后苏醒时间、不良反应。采用概率单位回归方法计算甲苯磺酸瑞马唑仑持续镇静的半数有效量(ED₅₀)及 95%有效剂量(ED₉₅)。**结果** 所有患者均顺利完成手术,判定镇静阳性患者 29 例,阴性 19 例,改良序贯试验结果计算得出回归方程为 $Y = -4.513 + 27.853X$,甲苯磺酸瑞马唑仑用于持续镇静的 ED₅₀ 为 0.162(95%CI:0.139~0.225)mg·kg⁻¹·h⁻¹,ED₉₅ 为 0.221(95%CI:0.182~0.387)mg·kg⁻¹·h⁻¹。浓度在 0.500 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 及以上均能达到深度镇静[改良观察者警觉/镇静量表(MOAA/S)评分≤1 分],0.250 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 达到深度镇静的占比 50%,0.125 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 及以下均不能达到深度镇静。患者达到合适的镇静深度的时间为(14.3±7.4)min,泵注 30 min 停药后总清醒时间为(17.1±7.4)min。各组甲苯磺酸瑞马唑仑持续泵注剂量未对患者自身呼吸、氧饱和度产生明显波动,无严重不良反应事件发生。**结论** 甲苯磺酸瑞马唑仑用于持续镇静的 ED₅₀ 为 0.162 mg·kg⁻¹·h⁻¹,ED₉₅ 为 0.221 mg·kg⁻¹·h⁻¹。

[关键词] 甲苯磺酸瑞马唑仑;椎管内麻醉;持续镇静;量效关系;半数有效量;95%有效剂量**[中图分类号]** R614**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2023)06-0883-05

Observation on the dose-effect relationship of continuous sedation with remimazolam tosilate in intravertebral anesthesia

XU Qinjiao, ZHOU Lei, YANG Fan, RUAN Sijie, HE Binghua[△]

(Department of Anesthesiology, The Central Hospital of Shaoyang, Shaoyang, Hunan 422000, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and safety of remimazolam tosilate for intraoperative sedation in patients undergoing intravertebral anesthesia, and to evaluate its dose-effect relationship in continuous sedation. **Methods** From March 2020 to June 2021, a total of 48 patients undergoing lower limb surgery under intrathecal anesthesia in the hospital were selected and divided into four groups. After the completion of intravertebral anesthesia, the patients were given the first dose of 0.04 mg/kg of remimazolam tosilate, and the maintenance dose of the first case of remimazolam in the four groups was 0.500, 1.000, 1.500 and 2.000 mg·kg⁻¹·h⁻¹ respectively. Subsequently, the maintenance dose of the other patients was calculated according to the modified sequential method, and the results of the modified experimental sequential test and the time when the patients reached the appropriate sedation depth, the time to wake up after stopping the drug, and the adverse reactions were recorded. The probability unit regression method was used for calculating the half effective dose (ED₅₀) and 95% effective dose (ED₉₅) of remimazolam tosilate for continuous sedation. **Results** All patients successfully completed the operation, and 29 patients were judged as positive sedation and 19 as negative sedation. The regression equation calculated from the modified sequential test results was

$Y = -4.513 + 27.853X$. The ED₅₀ of remimazolam tosylate for continuous sedation was 0.162 (95% CI: 0.139–0.225) $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ and ED₉₅ of remimazolam tosylate for continuous sedation was 0.221 (95% CI: 0.182–0.387) $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$. Deep sedation can be achieved at the concentration of 0.500 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ and above [the Modified Observer Alert/Sedation Scale (MOAA/S) score was ≤ 1 point], the proportion of deep sedation achieved at the concentration of 0.250 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ was 50%, and deep sedation can not be achieved at the concentration of 0.125 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ and below. The time for the patient to reach the appropriate depth of sedation was (14.3 ± 7.4) min, and the total waking time after pumping-injection for 30 minutes was (17.1 ± 7.4) min. The continuous pumping-injection dose of remimazolam tosylate in each group did not significantly fluctuate the patient's respiratory and oxygen saturation, and there were no serious adverse reactions. **Conclusion** The ED₅₀ and ED₉₅ of remimazolam tosylate used for continuous sedation were 0.162 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ and 0.221 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, respectively.

[Key words] remimazolam tosylate; intravertebral anesthesia; continuous sedation; dose-effect relationship; half effective dose; 95% effective dose

椎管内麻醉是临床常用的麻醉方法之一,其具有操作简便、镇痛效果确切、应激反应小等优点。为克服患者手术和生理心理因素等引起的不良反应,椎管内麻醉需要辅以镇静药物^[1-2]。临床上常用的以苯二氮卓类药物或异丙酚为主的镇静各有利弊,随着医学技术和社会的不断进步,人们对现代医疗的需求逐渐增多,患者从最初的治愈病痛,变为逐渐追求更加舒适化、安全的医疗操作^[3]。甲苯磺酸瑞马唑仑是一种创新的超短效静脉镇静剂和麻醉剂,属于苯二氮卓类药物,是一种短效 γ -氨基丁酸 A 型受体激动剂,拥有起效快、维持和苏醒时间短、无蓄积等特点^[4]。目前国内常用于胃肠道内窥镜操作时的镇静^[5-6],国内外尚无将其用于椎管内麻醉下辅助持续镇静的半数有效量(ED₅₀)及 95%有效剂量(ED₉₅)的研究报道。本研究旨在通过改良序贯法探究椎管内麻醉患者应用甲苯磺酸瑞马唑仑持续镇静时的 ED₅₀ 和 ED₉₅,并观察甲苯磺酸瑞马唑仑在持续镇静的应用过程中对患者的呼吸、血流动力学的影响及其他的不良反应,旨在为临床上甲苯磺酸瑞马唑仑在椎管内麻醉患者的持续镇静下的合理用药及舒适化医疗的临床应用提供理论依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 3 月至 2021 年 6 月本院拟行椎管内麻醉下肢手术的 48 例患者为研究对象。纳入标准:(1)美国麻醉医师协会分级(ASA) I ~ II 级;(2)年龄 18 ~ 60 岁;(3)无椎管内麻醉禁忌证;(4)BMI 18 ~ 28 kg/m^2 。排除标准:(1)有心血管系统、中枢神经系统和精神病史者;(2)有急性闭角型青光眼病史的患者;(3)有睡眠呼吸暂停低通气综合征、呼吸衰竭等呼吸系统病史者;(4)有甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、慢性肾上腺皮质功能减退症(Addison 病)等内分

泌病病史者;(5)有重症肌无力病史的患者;(6)有镇痛、镇静药物依赖史或过敏史者;(7)存在肝、肾功能障碍者;(8)存在沟通障碍者;(9)妊娠期或哺乳期妇女。48 例患者中男 17 例,女 31 例,年龄 40 ~ 61 岁,平均(52.04 ± 5.85)岁,BMI 19.0 ~ 27.3 kg/m^2 ,平均(24.08 ± 1.81) kg/m^2 ,所有患者分为 A、B、C、D 组。本研究经医院医学伦理委员会批准(KY-2020-022-08),并取得患者知情同意。

1.2 方法

1.2.1 麻醉方法

患者术前常规至少禁饮 2 h、禁食 8 h,入手术室后常规建立静脉通道,以 10 $\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 速度输注林格氏液。监护仪监测血压、心率、指脉氧饱和度(SpO_2)、心电图;予以持续面罩吸氧(氧流量为 4 L/min),连接脑电双频指数(BIS)监测仪(美合实业苏州有限公司),信号稳定后观察并记录患者初始 BIS 并记录此时的血压、心率、 SpO_2 为基础值。随后所有患者行左侧卧位,于第 2 ~ 3 腰椎注入 0.67% 罗派卡因 2 mL 经脑脊液 1 mL 稀释为 3 mL 的混合溶液行蛛网膜下腔阻滞,调节麻醉平面至第 9 ~ 11 胸椎水平(若麻醉平面不够或效果欠佳,通过硬膜外每次追加 2% 利多卡因 5 mL)。麻醉平面稳定后手术开始前静脉注入 0.04 mg/kg 甲苯磺酸瑞马唑仑(江苏恒瑞医药股份有限公司、生产批号 210322AK)作为首剂,A、B、C、D 组分别以甲苯磺酸瑞马唑仑 0.500、1.000、1.500、2.000 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ (浓度为 1 mg/mL) 为初始维持剂量泵注,泵注 30 min 停药。各组下一例患者的给药剂量由上一例患者的镇静效果决定,术中采用 BIS 监测及改良观察者警觉/镇静量表(MOAA/S)评分(表 1)判定。当患者失去意识,MOAA/S 评分 ≤ 3 分且 BIS ≤ 80 持续时间 ≥ 5 min,视为镇静有效,记为阳性。中度镇静状态 MOAA/S 评分 $> 1 \sim 3$

分,深度镇静状态 MOAA/S 评分 ≤ 1 分。随后其余患者所使用的维持剂量则依据改良序贯法计算,试验药物的维持剂量 $\geq 0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的按等差剂量梯度 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 设计, $< 0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的按等比剂量二分法梯度设计,重复此过程直至出现 7 个转折点(阴性转为阳性或阳性转为阴性)。

表 1 MOAA/S 评分

评分	患者反应
5分	对正常语调说出的名字反应灵敏
4分	对正常语调说出的名字反应迟钝
3分	只在大声叫出名字后才反应和(或)反复叫出名字
2分	只在轻微刺激或摇晃后才反应
1分	只在叫出名字后才反应痛苦的斜方肌挤压
0分	痛苦的斜方肌挤压后无反应

1.2.2 观察指标

(1)改良序贯法试验结果。(2)甲苯磺酸瑞马唑仑用于椎管内麻醉中镇静的 ED₅₀ 及 ED₉₅,同时记录镇静有效患者的镇静起效时间和停药后患者清醒时间(停药时至患者 MOAA/S 评分持续 5 min ≥ 4 分的时间)。(3)患者生命体征变化情况。记录 T1(基础值)、T2(首剂完成时)、T3(维持剂量泵注 2 min)、T4(维持剂量泵注 5 min)、T5(维持剂量泵注 10 min)、T6(维持剂量泵注 15 min)、T7(维持剂量泵注 20 min)、T8(维持剂量泵注 25 min)及 T9(维持剂量泵注 30 min)的呼吸、SpO₂、心率、血压变化情况。(4)不良反应发生情况。观察血压下降(术中血压低于基础值的 30%)、心动过缓(术中心率 < 50 次/分钟,或低于基础值的 30%)、呼吸抑制(呼吸频率 < 10 次/分钟或 SpO₂ $< 90\%$)、躁动等,并予以对症处理。如血压下降给予麻黄碱 3 毫克/次升压,心动过缓予以阿托品 0.5 毫克/次提高心率,呼吸抑制予以托下颌、加大吸氧流量、面罩加压给氧。若出现严重不良反应事件立即予以氟马西尼 0.5 mg 拮抗,并记录。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用单因素方差分析;采用概率单位回归分析计算 ED₅₀、ED₉₅ 及 95%CI,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 改良序贯法试验结果

改良序贯法试验各组共判定为阳性的患者有 29 例,阴性 19 例,见图 1~4。

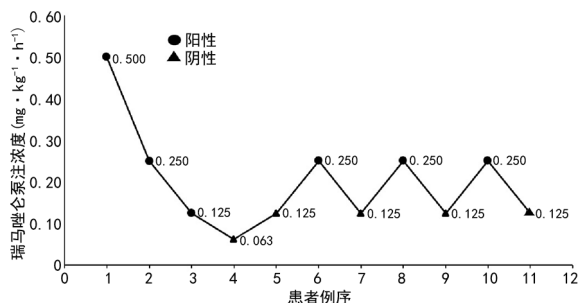


图 1 A 组首例泵注速度 $0.500 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$

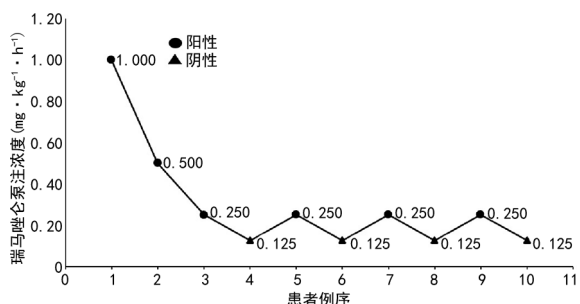


图 2 B 组首例泵注速 $1.000 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$

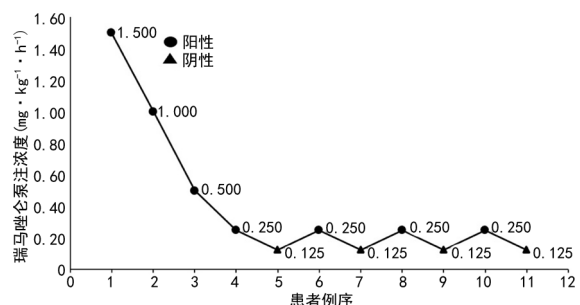


图 3 C 组首例泵注速 $1.500 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$

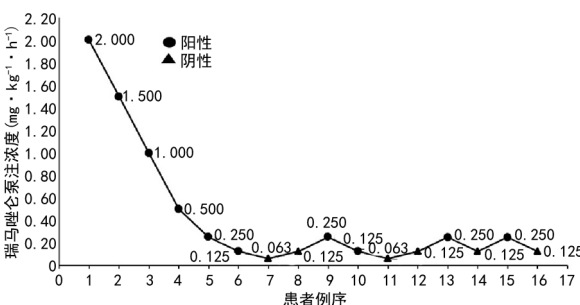


图 4 D 组首例泵注速 $2.000 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$

2.2 甲苯磺酸瑞马唑仑用于椎管内麻醉中镇静的 ED₅₀ 及 ED₉₅

根据改良序贯试验结果计算得出回归方程为 $Y = -4.513 + 27.853X$, $R^2 = 0.998$,根据该回归方程计算出甲苯磺酸瑞马唑仑用于持续镇静的 ED₅₀ 为 $0.162(95\%CI: 0.139 \sim 0.225) \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, ED₉₅ 为 $0.221(95\%CI: 0.182 \sim 0.387) \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。

所有患者均顺利完成手术,浓度在 $0.500 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 及以上均能达到深度镇静, $0.250 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 达到深度镇静的占比为 50%, $0.125 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 及以下均不能达到深度镇静。患者达到合

适的镇静深度的时间为(14.3±7.4)min,泵注 30 min 停药后总清醒时间为(17.1±7.4)min。

2.3 生命体征变化情况

48 例患者按浓度分组最接近 ED95 的为 0.250 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 组,共 16 例患者,镇静结果均判定为阳性。在静脉给药期间,不同时间点呼吸、SpO₂ 比较,差异无统计学意义($P<0.05$)。与 T1 比较,T5~T9 心率和 T3~T9 血压水平降低,但波动幅度<20%,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 0.25 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 组 16 例患者生命体征变化情况($n=16, \bar{x} \pm s$)

项目	呼吸(次/分钟)	SpO ₂ (%)	心率(次/分钟)	血压(mm Hg)
T1	16.9±2.8	99.9±0.3	68.4±11.0	94.5±10.7
T2	16.3±2.2	100.0±0.0	69.1±11.7	92.8±11.0
T3	16.6±2.9	99.9±0.3	69.3±9.7	88.9±10.3 ^a
T4	16.5±1.9	99.9±0.3	66.2±10.7	84.9±9.0 ^a
T5	17.0±2.4	99.9±0.3	64.6±10.1 ^a	82.6±8.9 ^a
T6	17.1±2.7	99.9±0.3	64.8±9.1 ^a	83.3±8.5 ^a
T7	16.7±2.4	99.8±0.5	63.1±9.8 ^a	82.3±9.1 ^a
T8	16.6±2.5	99.8±0.4	62.6±11.3 ^a	80.3±9.9 ^a
T9	16.9±2.1	99.9±0.3	62.0±9.9 ^a	78.6±10.2 ^a

^a: $P<0.05$,与 T1 比较。

2.4 不良反应发生情况

2 例患者发生一过性注射痛,1 例患者出现恶心,10 min 后缓解。发生不良反应患者皆未予以特殊处理。甲苯磺酸瑞马唑仑各剂量对患者自身呼吸、循环血流动力学未产生明显波动。

3 讨论

椎管内麻醉为下肢手术的常用麻醉方式,镇静是一种由不同种类的麻醉药物引起的意识状态改变。在诊断或治疗过程中,合适的镇静可以为患者提供舒适的体验,为临床医生提供更好的操作条件,目前广泛应用于手术室和非手术场所^[7-8]。在椎管内麻醉的过程中予以患者适当的镇静可以缓解患者的焦虑和紧张情绪,从而使患者表现出更平静、更合作、更令人满意的效果,并可能影响患者对手术的整体满意度^[9-10]。甲苯磺酸瑞马唑仑具有清除率高、体积分布小、半衰期短、镇静起效快、镇静恢复快等特点^[4,11]。可使用氟马西尼特异性拮抗逆转镇静作用,因此,它是一种具有良好可控性的镇静药物。

ANTONIK 等^[12]研究发现 1 min 静脉注射甲苯磺酸瑞马唑仑 0.05 mg/kg 或更高剂量后可观察到其快速起效和剂量依赖性镇静效果,故本研究设计中设定每个患者的甲苯磺酸瑞马唑仑首剂剂量为 0.04 mg/kg 在 1 min 内静脉泵注,使得首剂总量不对患者的意识产生影响从而影响后续甲苯磺酸瑞马唑仑维

持剂量对患者镇静效果的判定并能帮助持续泵注甲苯磺酸瑞马唑仑在患者体内快速达到有效血药浓度。SHENG 等^[13]研究发现 1.0 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 持续泵注剂量能达到有效镇静效果,其药物浓度设计的选择为受试者首先静脉注射 0.2 mg·kg⁻¹·min⁻¹ 甲苯磺酸瑞马唑仑 1 min,维持剂量分别为 1、2 mg·kg⁻¹·h⁻¹。改良序贯法是临床常用的研究药物量效关系的经典方法之一^[14],病例的用药剂量由上一个病例的反应决定,其优点是方法简单、有效,所需样本量少,结合以上本研究参考 SHENG 等^[13]、LEI 等^[15]设计 4 组改良序贯法试验,分别以 0.500、1.000、1.500、2.000 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 为初始维持剂量,各组下一例患者的给药剂量由上一例患者的镇静效果决定,若上一例患者镇静效果为阳性,则下一例患者降低一个剂量梯度,反之则增加 1 个剂量梯度,重复此过程直至出现 7 个转折点(阴性转为阳性或阳性转为阴性)。其中药物的维持剂量 ≥ 0.500 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 的按等差剂量梯度 0.500 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 设计,<0.500 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 的按等比剂量二分法梯度设计,最终设定的维持剂量分别为 0.063、0.125、0.250、0.500、1.000、1.500、2.000 mg·kg⁻¹·h⁻¹。

本研究镇静阳性的标准^[16]:中度镇静状态 MOAA/S 评分为 3 分、深度镇静状态 MOAA/S 评分为 1 分,BIS 和临床镇静评分之间存在相关性,BIS 在 75~84 显示与 MOAA/S 评分为 3 分高度相关^[17]。在中度镇静状态下即能满足椎管内麻醉方式下缓解患者的焦虑和紧张情绪的目的,从而使患者达到平静和合作的状态。根据试验结果数据:在首剂 0.04 mg/kg 静注 1 min,维持剂量泵注 30 min 的情况下,浓度在 0.500 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 浓度及以上的患者有 10 例,镇静阳性率 100%,均能达到深度镇静;0.250 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 浓度的患者有 16 例,镇静阳性率 100%,达到深度镇静占比 50%,中度镇静占比 50%;0.125 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 浓度的患者 19 例,镇静阳性率 15.89%,均不能达到深度镇静。在镇静阳性的 29 例患者中,患者达到合适的镇静深度的时间为(14.3±7.4)min,总清醒时间为(17.1±7.4)min,本研究甲苯磺酸瑞马唑仑用于持续镇静的 ED50 为 0.162(95%CI:0.139~0.225)mg·kg⁻¹·h⁻¹,ED95 为 0.221(95%CI:0.182~0.387)mg·kg⁻¹·h⁻¹,远低于 SHENG 等^[13]1.0 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 持续泵注剂量,该研究中持续泵注甲苯磺酸瑞马唑仑 2 h 出现 2 例低血压,SpO₂ 降低需面罩给氧、打嗝、心动过缓、呼吸频率加快、异常心电图等不良反应出现 1~2 例,总不良反应发生率为 88.89%。本研究持续泵注甲苯磺酸瑞马唑仑并未对患者呼吸、SpO₂ 造成明

显波动。

本研究不足之处在于:(1)为观察甲苯磺酸瑞马唑仑持续泵注达到有效镇静(中、深度镇静)时间,手术开始前仅静脉注入 0.04 mg/kg 甲苯磺酸瑞马唑仑以避免首剂产生有效镇静,并未在手术开始后短时间内达到有效镇静。(2)术中仅泵注 30 min,清醒时间为(17.1±7.4)min,并未观察到长时间泵注可能产生的不良反应,有待后续进一步研究。

参考文献

- [1] 张英, 蔡欣竹, 袁雪梅, 等. 静脉泵注右美托咪定对椎管内麻醉患者呼吸循环的影响[J]. 重庆医学, 2016, 45(19): 2692-2694.
- [2] 党凤勇, 曹观海. 小剂量咪达唑仑复合舒芬太尼在下肢骨折椎管内麻醉前的应用[J]. 临床麻醉学杂志, 2012, 28(3): 295-296.
- [3] 陈宇, 熊利泽. 努力成为舒适化医疗的主导学科[J]. 中华麻醉学杂志, 2018, 38(4): 385-386.
- [4] SNEYD J R, RIGBY J A E. Remimazolam for anaesthesia or sedation[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2020, 33(4): 506-511.
- [5] 王春艳, 于泳浩. 瑞马唑仑临床研究进展[J]. 中华麻醉学杂志, 2019, 39(3): 261-263.
- [6] 陈瑜, 蔡妹, 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.
- [7] LAMPERTI M. Adult procedural sedation: an update[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2015, 28(6): 662-667.
- [8] SHEAHAN C G, MATHEWS D M. Monitoring and delivery of sedation[J]. *Br J Anaesth*, 2014, 113(Suppl 2): ii37-47.
- [9] JEONG J, JIN S H, DONG Y K, et al. Effects of various methods of dexmedetomidine administration for sedation in elderly patients undergoing spinal anesthesia: a randomized controlled study[J]. *Anesth Pain Med*, 2020, 15(3): 297-304.
- [10] PARK S W, CHOI J H, KIM H T, et al. Replacement of dexmedetomidine loading with midazolam for sedation in elderly patients with spinal anesthesia[J]. *Medicine*, 2018, 97(39): e12565.
- [11] SCHUTTLER 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.
- [12] ANTONIK L J, GOLDWATER D R, KOLP-ARTRICK G J, et al. 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[J]. *Anesth Analg*, 2012, 115(2): 274-283.
- [13] SHENG X Y, LIANG Y, YANG X Y, et al. Safety, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of single ascending dose and continuous infusion of remimazolam besylate in healthy Chinese volunteers [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2020, 76(3): 383-391.
- [14] 张素素, 毛毛, 李彩娟, 等. 改良序贯法测定氢吗啡酮用于潜伏期硬膜外分娩镇痛的半数有效剂量[J]. 临床麻醉学杂志, 2020, 36(6): 552-554.
- [15] LEI W, LIU J Z S, YANG L, et al. Dexmedetomidine reduces sevoflurane EC 50 for supraglottic airway device insertion in spontaneously breathing morbidly obese patients [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2019, 15: 627-635.
- [16] QING Y, YANG L, MANG S, et al. Median effective dose of intranasal dexmedetomidine sedation for transthoracic echocardiography in pediatric patients with noncyanotic congenital heart disease: an up-and-down sequential allocation trial[J]. *Paediatr Anaesth*, 2017, 27(11): 1108-1114.
- [17] PEREZ G S, LOZANO C N, RUIZ R J A, et al. Evaluation of endovenous sedation using BIS monitoring in dentistry. A systematic review [J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2020, 25(4): e439-448.