

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.16.014

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230505.1604.038\(2023-05-05\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230505.1604.038(2023-05-05))

## BIS 监测下固定小剂量瑞马唑仑复合丙泊酚在无痛胃肠镜检查中的临床应用

王博文<sup>1</sup>,李梦迪<sup>1</sup>,韩礼业<sup>2</sup>,张世杰<sup>2</sup>,唐文红<sup>3</sup>,高成杰<sup>3△</sup>

(1. 锦州医科大学解放军第九六〇医院研究生培养基地, 济南 250031;

2. 潍坊医学院麻醉学系 261000; 3. 解放军第九六〇医院麻醉科, 济南 250031)

**[摘要]** **目的** 观察脑电双频指数(BIS)监测下固定小剂量瑞马唑仑复合丙泊酚在无痛胃肠镜检查中的应用效果。**方法** 选择 2021 年 12 月至 2022 年 6 月拟行无痛胃肠镜检查的患者 120 例,男 66 例,女 54 例,年龄 18~70 岁,体重指数 18~30 kg/m<sup>2</sup>,美国麻醉医师协会(ASA)分级 I~II 级。采用随机数字表法将患者分为 3 组:丙泊酚组(P 组)、丙泊酚+瑞马唑仑组(P+R 组)、瑞马唑仑组(R 组),每组 40 例。3 组均静脉注射瑞芬太尼 0.2 μg/kg,P 组静脉注射丙泊酚 1~2 mg/kg;P+R 组静脉注射瑞马唑仑 7 mg 复合丙泊酚 0.5 mg/kg;R 组静脉注射瑞马唑仑 0.2 mg/kg。镇静深度采用 BIS 监测,胃肠镜检查中根据 BIS 值变化,R 组追加瑞马唑仑 2.5 mg,P 组及 P+R 组追加丙泊酚 0.5 mg/kg,维持 BIS 值 40~60。两次药物追加间隔时间至少 1 min,追加次数不超过 6 次。记录药物用量、镇静诱导时间、检查时间、苏醒时间和离院时间;记录注射痛、呛咳、体动、呃逆、心动过缓、低血压、呼吸抑制、术后恶心、呕吐等不良反应;记录患者满意度。**结果** 与 R 组相比,P 组及 P+R 组镇静诱导时间、苏醒时间明显缩短,呛咳、体动及呃逆等不良反应的发生率明显降低( $P<0.05$ )。与 P 组相比,R 组及 P+R 组注射痛、低血压、呼吸抑制发生率明显降低,患者离院时间缩短,满意度高( $P<0.05$ )。与 P 组或 R 组相比,P+R 组丙泊酚或瑞马唑仑用量明显减少( $P<0.05$ )。**结论** BIS 监测下固定小剂量瑞马唑仑复合丙泊酚可有效缩短苏醒时间及离院时间,对呼吸循环功能影响小,且不良反应发生率低,可提高患者舒适度、满意度,是一种理想的给药方法。

**[关键词]** 瑞马唑仑;丙泊酚;胃肠镜检查;BIS 监测;镇静**[中图分类号]** R614 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)16-2477-04

### Clinical application of fixed low-dose remimazolam combined with propofol in painless gastrointestinal endoscopy under BIS monitoring

WANG Bowen<sup>1</sup>,LI Mengdi<sup>1</sup>,HAN Liye<sup>2</sup>,ZHANG Shijie<sup>2</sup>,TANG Wenhong<sup>3</sup>,GAO Chengjie<sup>3△</sup>

(1. Postgraduate Training Base,960th Hospital of PLA,Jinzhou Medical University,

Jinan,Shandong 250031,China;2. Department of Anesthesiology,Weifang Medical College,

Weifang,Shandong 261000,China;3. Department of Anesthesiology,

960th Hospital of PLA,Jinan 250031,China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the efficacy of combining fixed low-dose remimazolam with propofol in painless gastrointestinal endoscopy, with the use of BIS monitoring. **Methods** From December 2021 to June 2022, a total of 120 patients who were scheduled to undergo painless gastrointestinal endoscopy were selected. The group consisted of 66 males and 54 females, ranging in age from 18 to 70 years, with a BMI between 18 and 30 kg/m<sup>2</sup>. Additionally, all patients had an ASA grade of I or II. The random number table method was used to divide the participants into three groups: the propofol group (P group), the propofol+remimazolam group (P+R group), and the remimazolam group (R group), with 40 cases in each group. All three groups received an intravenous injection of remifentanyl at a dose of 0.2 μg/kg. The P group received intravenous administration of propofol at a dose of 1-2 mg/kg. The P+R group received intravenous administration of a combination of remimazolam 7 mg and propofol 0.5 mg/kg. The R group received intravenous administration of remimazolam at a dose of 0.2 mg/kg. The depth of sedation was monitored by BIS. According to the changes in BIS value during gastroenteroscopy, 2.5 mg of remimazolam was administered to R group, while 0.5 mg/kg

of propofol was administered to P group and P+R group in order to maintain the BIS value between 40–60. The interval between two drug administrations should be at least 1 minute, and the number of administrations should not exceed 6 times. The dosage of drugs, sedation induction time, examination time, recovery time, and discharge time were recorded. Adverse reactions, including injection pain, coughing, body movement, hiccups, bradycardia, hypotension, respiratory depression, postoperative nausea, vomiting, and patient satisfaction, were recorded. **Results** Compared to the R group, the sedation induction time and recovery time were significantly shorter in the P group and the P+R group. Additionally, the incidence of adverse reactions such as coughing, body movement, and hiccups was significantly reduced ( $P < 0.05$ ). Compared to P group, the incidences of injection pain, hypotension, and respiratory depression were significantly lower in R group and P+R group. Additionally, these groups had shorter discharge times and higher satisfaction levels ( $P < 0.05$ ). Compared to P group or R group, the dosage of propofol or remimazolam in P+R group was significantly reduced ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Fixed low-dose remimazolam combined with propofol, monitored by BIS, can effectively reduce recovery time and discharge time. It has minimal impact on respiratory and circulatory function and a low incidence of adverse reactions, thereby improving patient comfort and satisfaction. This is an ideal method of drug delivery.

[**Key words**] remimazolam; propofol; gastrointestinal endoscopy; BIS monitoring; sedation

近年来,人们对舒适化医疗有了更高的要求。与传统胃肠镜检查相比,无痛胃肠镜既有利于充分暴露观察视野、提高胃肠道疾病检出率,又有利于改善患者紧张情绪、提高患者舒适度。在临床上通常将丙泊酚用于无痛胃肠镜检查,但其对呼吸、循环系统存在抑制作用一直是难以避免的问题。新型超短效水溶性苯二氮草类药物瑞马唑仑可以有效地应用于无痛胃肠镜检查,对呼吸、循环系统抑制作用轻,但单独使用时镇静成功率较低<sup>[1]</sup>。同时,瑞马唑仑比丙泊酚起效慢,恶心、呕吐和呃逆的发生率高于丙泊酚<sup>[2]</sup>,因此在临床应用中受到一定限制。目前,脑电双频指数(BIS)监测下固定小剂量瑞马唑仑复合丙泊酚在胃肠镜检查中应用未见报道,本研究探讨上述给药方式的应用效果,为临床提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本研究经解放军第九六〇医院伦理委员会审批[(2021)科研伦理审第(115)号],患者或家属签署知情同意书,选择2021年12月至2022年6月行无痛胃肠镜检查患者120例,性别不限,年龄18~70岁,体重指数(BMI)18~30 kg/m<sup>2</sup>,美国麻醉医师协会(ASA)分级Ⅰ~Ⅱ级。排除标准:不能或者不愿意签署同意书,或者不能遵循研究程序;有无痛胃肠镜检查禁忌证;麻醉药物过敏;难以控制的高血压、糖尿病等基础性疾病;长期服用镇静催眠药物。剔除标准:需进行操作复杂的内镜诊疗技术(胃肠镜检查时间超过30 min);研究期间出现难以纠正的低氧血症、剧烈循环波动等严重并发症。样本量估算:本研究3组对象例数比例为1:1:1,以镇静成功率为主要结局指标,参照预试验结果设定双侧 $\alpha = 0.05$ , $1 - \beta = 0.8$ 的情况下,采用PASS15.0软件计算出每组样本量至少需要36例,设定10%的脱落率,最终确定每组样本量

为40例。采用随机数字表法将患者分为3组,1~2 mg/kg 丙泊酚组(P组)、7 mg 瑞马唑仑复合0.5 mg/kg 丙泊酚组(P+R组)、0.2 mg/kg 瑞马唑仑组(R组)。

### 1.2 麻醉方法

患者入室后开放静脉通路,监测心率(HR)、血氧饱和度(SpO<sub>2</sub>)、平均动脉压(MAP)、BIS,鼻导管吸氧(2 L/min)。麻醉诱导:3组均静脉注射瑞芬太尼0.2 μg/kg,P组静脉注射丙泊酚1~2 mg/kg,P+R组静脉注射瑞马唑仑7 mg 复合丙泊酚0.5 mg/kg,R组静脉注射瑞马唑仑0.2 mg/kg。待BIS值小于60时先进行胃镜检查后进行肠镜检查,胃肠镜检查中根据BIS值变化,R组追加瑞马唑仑2.5 mg,P组及P+R组追加丙泊酚0.5 mg/kg,维持BIS值40~60。其中,两次药物追加间隔时间至少1 min,追加次数不超过6次。若患者MAP低于60 mmHg或下降幅度超过基础值的20%时,静脉注射麻黄碱6 mg;SpO<sub>2</sub>低于90%时,行抬下颌面罩吸氧辅助通气;若患者HR每分钟小于50次时,则静脉注射阿托品0.4 mg。

### 1.3 观察指标

记录药物用量、镇静诱导时间(BIS<60)、检查时间、苏醒时间(BIS>60且患者呼之睁眼)及离院时间(从最后一次给药结束到患者离院)。离院标准采用镇静麻醉后离院评分量表<sup>[3]</sup>,评分>9分方可离院。记录注射痛、呛咳、体动、呃逆、心动过缓(HR<50次/min)、低血压、呼吸抑制(SpO<sub>2</sub><90%)、术后恶心、呕吐等不良反应;记录患者满意度。术后满意度评分1~5分,5分为优,无任何痛苦;4分为良,轻度疼痛;3分为一般,多处不适但可忍受;2分为差,痛苦不堪;1分为极差,十分痛苦且无法忍受。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS25.0进行统计分析。正态分布的计量

资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用单因素方差分析。非正态分布的计量资料以中位数( $M$ )和四分位数间距( $Q_1, Q_3$ )表示, 组间比较采用独立样本的非参数检验。计数资料以例数(百分数)表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者一般情况比较

本研究共纳入患者 120 例, 男 66 例, 女 54 例, 3 组患者性别、年龄、BMI、ASA 分级差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。

表 1 3 组患者一般情况比较

| 组别    | $n$ | 男/女<br>( $n/n$ ) | 年龄<br>( $\bar{x} \pm s$ , 岁) | BMI<br>( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> ) | ASA I / II 级<br>( $n/n$ ) |
|-------|-----|------------------|------------------------------|--|---------------------------|
| P 组   | 40  | 26/14            | 50.35 ± 1.77                 | 24.64 ± 0.45                                   | 30/10                     |
| P+R 组 | 40  | 19/21            | 50.88 ± 1.71                 | 24.94 ± 0.47                                   | 31/9                      |
| R 组   | 40  | 21/19            | 50.08 ± 2.04                 | 24.47 ± 0.51                                   | 27/13                     |

### 2.2 药物用量、镇静诱导时间、检查时间、苏醒时间、离院时间比较

与 P 组比较, P+R 组丙泊酚用量明显减少 ( $P <$

0.05), 镇静诱导时间、苏醒时间和离院时间均明显缩短 ( $P < 0.05$ ); R 组镇静诱导时间和苏醒时间均明显延长 ( $P < 0.05$ ), 离院时间明显缩短 ( $P < 0.05$ )。与 R 组比较, P+R 组瑞马唑仑用量明显减少 ( $P < 0.05$ ), 镇静诱导时间和苏醒时间均明显缩短 ( $P < 0.05$ )。以上 3 组胃肠镜检查时间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 2、3。

表 2 3 组患者丙泊酚和瑞马唑仑用量的比较  
[ $M(Q_1, Q_3)$ ]

| 组别    | $n$ | 丙泊酚(mg)                   | 瑞马唑仑(mg)             |
|-------|-----|---------------------------|----------------------|
| P 组   | 40  | 239(204, 261)             | 0                    |
| P+R 组 | 40  | 115(90, 120) <sup>a</sup> | 7(7, 7) <sup>b</sup> |
| R 组   | 40  | 0                         | 30(26, 35)           |

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与 P 组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与 R 组比较。

### 2.3 不良反应情况的比较

与 P 组比较, P+R 组注射痛、低血压、呼吸抑制发生率明显降低 ( $P < 0.05$ ); R 组体动、呃逆发生率明显增高 ( $P < 0.05$ ), 注射痛、低血压及呼吸抑制发生率明显降低 ( $P < 0.05$ )。与 R 组比较, P+R 组呛咳、体动、呃逆发生率明显降低 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 3 3 组患者镇静诱导时间、检查时间、苏醒时间和离院时间的比较 [ $M(Q_1, Q_3)$ ]

| 组别    | $n$ | 镇静诱导时间(s)                | 检查时间(min)  | 苏醒时间(s)                     | 离院时间(min)               |
|-------|-----|--------------------------|------------|-----------------------------|-------------------------|
| P 组   | 40  | 55(53, 60)               | 20(14, 26) | 350(320, 360)               | 25(22, 28)              |
| P+R 组 | 40  | 50(43, 58) <sup>ab</sup> | 18(13, 21) | 290(249, 350) <sup>ab</sup> | 21(20, 23) <sup>a</sup> |
| R 组   | 40  | 60(57, 65) <sup>a</sup>  | 16(14, 23) | 390(332, 460) <sup>a</sup>  | 22(20, 23) <sup>a</sup> |

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与 P 组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与 R 组比较。

表 4 3 组患者中不良反应的比较 [ $n(\%)$ ]

| 组别    | $n$ | 注射痛            | 呛咳                   | 体动                    | 呃逆                    | 心动过缓    | 低血压                 | 呼吸抑制                 | 恶心、呕吐  | 满意度评分          |
|-------|-----|----------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|---------|---------------------|----------------------|--------|----------------|
| P 组   | 40  | 29(72.5)       | 7(17.5)              | 5(12.5) <sup>b</sup>  | 3(7.5)                | 3(7.5)  | 13(32.5)            | 10(25.0)             | 2(5.0) | 4              |
| P+R 组 | 40  | 0 <sup>a</sup> | 4(10.0) <sup>b</sup> | 5(1.5) <sup>b</sup>   | 0 <sup>b</sup>        | 3(7.5)  | 1(2.5) <sup>a</sup> | 6(15.0) <sup>a</sup> | 0      | 5 <sup>a</sup> |
| R 组   | 40  | 0 <sup>a</sup> | 15(37.5)             | 13(32.5) <sup>a</sup> | 11(27.5) <sup>a</sup> | 4(10.0) | 3(7.5) <sup>a</sup> | 4(10.0) <sup>a</sup> | 1(2.5) | 5 <sup>a</sup> |

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与 P 组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与 R 组比较。

## 3 讨论

在无痛胃肠镜检查中, 丙泊酚作为首选的麻醉药物, 对呼吸、循环系统存在抑制作用一直是难以避免的问题<sup>[4]</sup>。瑞马唑仑作为新型超短效苯二氮䓬类镇静药物, 用于无痛胃肠镜检查时, 对呼吸、循环系统抑制轻微<sup>[5]</sup>, 但无论采用推荐剂量, 还是根据实际体重给药, 均易出现镇静不足或苏醒延迟等情况<sup>[4]</sup>。瑞马唑仑清除率与体重之间没有明显的相关性<sup>[2]</sup>, 因此按固定剂量给药可能会比按体重给药更具优势<sup>[6]</sup>。REX 等<sup>[1]</sup>的研究表明, 瑞马唑仑固定剂量 10 mg 用于结肠镜检查镇静深度不足。但小剂量丙泊酚可增强瑞马唑仑的镇静深度<sup>[7]</sup>。王倩等<sup>[8]</sup>研究表明 0.3 mg/kg 瑞马唑仑复合 1 mg/kg 丙泊酚时呃逆发生率

增加, 苏醒时间和出院时间延长。故本研究以固定小剂量瑞马唑仑(7 mg)辅以丙泊酚(0.5 mg/kg), 从而探讨是否可以有效进行胃肠镜检查。

BIS 值可以直观地反映患者的镇静深度, 避免盲目使用镇静药物且与丙泊酚在内的大多数麻醉药物的血药浓度有良好的相关性, 是一种重要的监测手段。研究表明, 瑞马唑仑对中枢神经系统的抑制作用较丙泊酚轻, 瑞马唑仑在检查过程中 BIS 平均值大于 60, 但患者镇静良好, 考虑瑞马唑仑与咪达唑仑相同, 具有较高的 BIS 值, 这可能与脑电波中  $\beta$  波表达增加有关<sup>[9-10]</sup>。瑞马唑仑的 BIS 值适宜范围尚不清楚, 可能更高, 如 BIS 值为 60~70 或 50~60<sup>[11]</sup>。在研究中作者发现瑞马唑仑的镇静程度和持续时间呈剂量依

赖性,随着瑞马唑仑剂量的增加,可维持 BIS 值在 40~60,血流动力学也比较稳定,证明 BIS 值可以很好地反映瑞马唑仑的麻醉深度。

本研究结果表明,在产生相同镇静效果的前提下,P+R 组小剂量瑞马唑仑复合丙泊酚具有协同作用,复合用药时二者的用量较单独使用时明显减少,能获得满意的镇静效果,镇静诱导时间、苏醒时间和出院时间明显短于 P 组和 R 组,这可能与丙泊酚和瑞马唑仑用量减少相关。而本研究 3 组 BIS 值维持在 40~60,R 组瑞马唑仑应用剂量增加,因其药物代谢减缓,代谢产物蓄积,发挥了镇静作用<sup>[12]</sup>,导致苏醒时间长于 P 组,达到离院标准的时间延长。

本研究结果显示,P+R 组对患者呼吸、循环系统抑制作用明显减弱,优于 P 组,而与 R 组比较差异无统计学意义。相关文献报道,丙泊酚通过降低血管平滑肌细胞对血管紧张素 II 的反应性,引起血管舒张,从而降低血压<sup>[13]</sup>。本研究中,由于 P+R 组丙泊酚剂量较小,循环系统更加平稳,降低了麻醉期间低血压的发生率。陶勇等<sup>[14]</sup>研究表明,使用 0.2 mg/kg 瑞马唑仑对呼吸、循环系统影响小,但本研究发现,使用 0.2 mg/kg 瑞马唑仑时体动和呛咳发生率明显增加,考虑与瑞马唑仑剂量小和胃镜刺激强度比肠镜大有关。P+R 组患者处于理想的麻醉深度,能够抑制其生理反射,呛咳、体动等并发症发生率明显下降,优于 R 组,操作医生行胃肠镜检查过程更为顺利,患者舒适度更高,提示固定小剂量瑞马唑仑复合丙泊酚用于无痛胃肠镜检查是安全的。丙泊酚引起的注射痛常常使患者情绪紧张,导致血流动力学的波动<sup>[15]</sup>。丙泊酚通过刺激激肽释放酶产生缓激肽,使血管扩张,增加通透性,游离的丙泊酚与血管内壁的神经末梢接触而引起疼痛<sup>[16]</sup>。本研究结果显示,P+R 组注射痛发生率明显低于 P 组,可能是瑞马唑仑通过抑制核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)转运和减少促炎细胞因子的释放而灭活缓激肽受体 B1,从而减轻了神经性疼痛<sup>[17]</sup>。患者频繁呃逆会影响医生操作检查的稳定性与准确性,增加了麻醉相关风险,如反流误吸等。瑞马唑仑引起呃逆发生率高达 10%,与瑞马唑仑剂量呈弱正相关<sup>[18-19]</sup>。随着瑞马唑仑剂量的增加,R 组患者虽然处于允许的麻醉深度,但呃逆发生率较其他两组高,可能是瑞马唑仑具有中枢性肌松作用,在使用剂量较大时会抑制骨骼肌的神经肌肉传递而导致膈肌痉挛,引起呃逆<sup>[19]</sup>。至于如何抑制瑞马唑仑呃逆的不良反有待进一步研究,维持 BIS 值 50~70 可能是一种策略。

综上所述,固定小剂量瑞马唑仑复合丙泊酚可有效缩短苏醒时间及离院时间,对呼吸循环功能影响小,且不良反应发生率低,提高了患者舒适度、满意度,可安全应用于无痛胃肠镜检查,是一种理想的给药方法。

## 参考文献

- [1] REX D K, 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[J]. *Gastrointest Endosc*, 2018, 88(3):427-437.
- [2] DOI M, MORITA K, TAKEDA J, et al. Efficacy and safety of remimazolam versus propofol for general anesthesia: a multicenter, single-blind, randomized, parallel-group, phase II b/III trial[J]. *J Anesth*, 2020, 34(4):543-553.
- [3] 中华医学会麻醉学分会, 中华医学会消化内镜学分会. 中国消化内镜诊疗镇静/麻醉的专家共识[J]. *临床麻醉学杂志*, 2014, 30(9):920-927.
- [4] 郭森, 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.
- [5] SAARI T I, UUSIOUKARI M, AHONEN J, et al. Enhancement of GABAergic activity: neuropharmacological effects of benzodiazepines and therapeutic use in anesthesiology[J]. *Pharmacol Rev*, 2011, 63(1):243-267.
- [6] SNEYD J R, RIGBY-JONES A E. Remimazolam for anaesthesia or sedation[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2020, 33(4):506-511.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] SHIROZU K, NOBUKUNI K, TSUMURA S, et al. Neurological sedative indicators during general anesthesia with remimazolam [J]. *J Anesth*, 2022, 36(2):194-200.
- [11] LIU T, LAI T, CHEN J, et al. Effect of remimazolam induction on hemodynamics in patients undergoing valve replacement surgery: a randomized, double-blind, controlled trial [J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2021, 9(5):e00851.
- [12] MASUI K. Remimazolam besilate, a benzodiazepine, has been approved for general anesthesia! [J]. *J Anesth*, 2020, 34(4):479-482. (下转第 2488 页)

- Cancer Epidemiol, 2018, 54: 119-124.
- [10] ALESE O B, ZAKKA K, HUO X, et al. Perioperative therapy in metastatic colorectal cancer: pattern of use and survival outcomes[J]. J Surg Oncol, 2021, 123(2): 596-605.
- [11] KAWAMURA H, HONDA M, TAKIGUCHI K, et al. Clinical impact of primary tumor site in stage iv colorectal cancer: a statewide cohort study[J]. Anticancer Res, 2021, 41(11): 5693-5702.
- [12] YAN Q, ZHANG K, GUO K, et al. Value of tumor size as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer patients after chemotherapy: a population-based study [J]. Future Oncol, 2019, 15(15): 1745-1758.
- [13] KORNPRAT P, POLLHEIMER M J, LINDTNER R A, et al. Value of tumor size as a prognostic variable in colorectal cancer: a critical reappraisal[J]. Am J Clin Oncol, 2011, 34(1): 43-49.
- [14] RUO L, GOUGOUTAS C, PATY P B, et al. Elective bowel resection for incurable stage IV colorectal cancer: prognostic variables for asymptomatic patients [J]. J Am Coll Surg, 2003, 196(5): 722-728.
- [15] HEALY M A, PRADARELLI J C, KRELL R W, et al. Variation in primary site resection practices for advanced colon cancer: a study using the National Cancer Data Base[J]. Am J Surg, 2016, 212(4): 579-586.
- [16] GUAN X, WANG Y, HU H, et al. Reconsideration of the optimal minimum lymph node count for young colon cancer patients: a population-based study[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 623.
- [17] LYKKE J, ROIKJAER O, JESS P, et al. The relation between lymph node status and survival in stage I - III colon cancer: results from a prospective nationwide cohort study[J]. Colorectal Dis, 2013, 15(5): 559-565.
- [18] PRETZSCH E, NIESS H, BOSCH F, et al. Age and metastasis-How age influences metastatic spread in cancer. Colorectal cancer as a model [J]. Cancer Epidemiol, 2022, 77: 102112.
- [19] 俞雷来. CEA、CA19-9 水平与晚期结直肠癌化疗预后的关系[J]. 中华全科医学, 2017, 15(5): 905-907.
- [20] IACUZZO C, GERMANI P, TROIAN M, et al. Serum carcinoembryonic antigen pre-operative level in colorectal cancer: revisiting risk stratification[J]. ANZ J Surg, 2021, 91(6): 367-374.
- (收稿日期: 2022-11-18 修回日期: 2023-03-16)  
(编辑: 唐璞)

(上接第 2480 页)

- [13] 刘晋敏, 张合茂, 李文谦, 等. 血管紧张素 II-2 受体在丙泊酚重复麻醉致新生大鼠基底节神经细胞凋亡中的作用[J]. 中华麻醉学杂志, 2018, 38(5): 548-551.
- [14] 陶勇, 李琼, 孙婷婷, 等. 不同剂量甲苯磺酸瑞马唑仑对老年患者无痛肠镜检查镇静程度及血流动力学的影响[J]. 重庆医学, 2022, 51(9): 1506-1510, 1515.
- [15] 高宏燕, 谭晶. 丙泊酚注射痛的发生机制及其预防药物的研究进展[J]. 中国医药, 2022, 17(2): 312-315.
- [16] GUAN X, JIAO Z, GONG X, et al. Efficacy of pre-treatment with remimazolam on prevention of propofol-induced injection pain in patients undergoing abortion or curettage: a prospective, double-blinded, randomized and placebo-controlled clinical trial[J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15: 4551-4558.
- [17] XIE H, LU F, LIU W, et al. Remimazolam alleviates neuropathic pain via regulating bradykinin receptor B1 and autophagy [J]. J Pharm Pharmacol, 2021, 73(12): 1643-1651.
- [18] HUANG Q, ZOU Y, KONG G. Hiccup, a neglected side-effect of remimazolam bolus? [J]. Minerva Anesthesiol, 2022, 88(3): 193-194.
- [19] 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.
- (收稿日期: 2022-12-28 修回日期: 2023-06-03)  
(编辑: 石芸)