

瑞马唑仑在临床中的应用与研究进展

贺占芳¹, 甘桂芬^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院重症医学科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年9月19日; 录用日期: 2022年10月11日; 发布日期: 2022年10月19日

摘要

瑞马唑仑是一种新型超短效苯二氮草类药物, 作用于 γ 氨基丁酸(GABA)受体, 独立器官代谢通过组织酯酶快速代谢为无活性的羧酸代谢物, 起效快、恢复迅速, 不依赖肝肾功能代谢, 对血流动力学及呼吸影响较轻, 长时间输注不容易发生蓄积, 且可以被氟马西尼逆转。目前, 瑞马唑仑在临床上主要应用于无痛诊疗的程序性镇静与全身麻醉的诱导和维持, 对于重症监护病房(ICU)的重症患者, 瑞马唑仑可能是ICU镇静药物的新选择, 是一种非常有应用前景的镇静剂。本文就瑞马唑仑的临床应用和研究进展作一综述, 为其临床用药提供参考。

关键词

瑞马唑仑, 苯二氮草类药物, 镇静, 临床

Clinical Application and Research Progress of Remimazolam

Zhanfang He¹, Guifen Gan^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Sep. 19th, 2022; accepted: Oct. 11th, 2022; published: Oct. 19th, 2022

Abstract

Remimazolam is a new type of ultra short acting benzodiazepine that acts on GABA receptors. It undergoes organ-independent metabolism by tissue esterases into an inactive carboxylic acid metabolite. It has a fast onset of action, rapid recovery, independent of liver and kidney function metabolism and less impact on hemodynamics and respiration. It is not easy to accumulate after long-term infusion, and its sedative effects can be reversed using flumazenil. At present, its main clinical uses include the induction and maintenance of general anesthesia and procedural sedation for endos-

*通讯作者。

copric procedures. For critically ill patients in intensive care unit (ICU), remimazolam may be a new choice of sedative drugs in ICU, and it is a sedative with great application prospect. In this paper, the clinical application and research progress of remimazolam, providing reference for its clinical application.

Keywords

Remimazolam, Benzodiazepine, Sedation, Clinical

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

镇静不仅是全身麻醉重要的基本技术之一,也是重症医学的一项基本治疗技术,是ICU重症患者治疗的重要组成部分[1]。ICU嘈杂的环境、有创性操作及疾病本身常导致患者产生疼痛、恐惧、焦虑等不良感受,这种不良感受会影响患者配合治疗甚至加重机体负担,导致病情恶化[2][3],有效的镇静镇痛可以降低呼吸肌氧耗、减轻人机对抗和机体应激状态,减轻器官负荷,使患者获益[4],2018年国内外的镇痛和镇静治疗指南提出应将镇痛和镇静作为ICU患者的常规治疗,因此镇静镇痛逐渐成为ICU中常见的具有治疗作用的临床措施[1][5]。

目前,常用的镇静药物主要有丙泊酚、右美托咪定及苯二氮草类[1],三类药物都有其各自的优缺点。丙泊酚起效快,半衰期短,撤药后清醒快,镇静深度容易控制;但丙泊酚会通过降低血管张力和静脉回流而加重血流动力学不稳定,甚至导致输注综合征等严重的不良反应[6]。右美托咪定是一种高选择性的 α_2 肾上腺素受体激动剂,作用于中枢神经系统蓝斑部位,具有镇静、抗焦虑和镇痛作用且不引起呼吸抑制,但其心动过缓和低血压的发生率较高。临床上最常见的苯二氮草类药物为咪达唑仑[4][7],具有顺行性遗忘及抗焦虑、抗惊厥作用,安全性及耐受性良好,呼吸抑制及低血压等不良事件发生率低,但其半衰期较长,长期注射后可能会产生代谢性蓄积,导致镇静时间延长,尤其是在肝肾功能不全的患者,并且其停药后有躁动,严重的可有精神状态失常、谵妄发生。而理想的镇静剂应具有起效快,停药后能迅速恢复,顺行性遗忘,不良反应发生率低,剂量-效应可预测,无蓄积且无毒性,对呼吸循环抑制小,不依赖肝肾功能代谢,抗焦虑,有拮抗剂等特点。所以,镇静药物一直是临床麻醉药物的研发热点和难点。过去的几十年里,随着临床经验的积累和研究的不断深入,新型镇静剂的研究得到了极大的发展,但是,还没有研究证实有任何一种镇静剂是理想的镇静药物。

苯二氮草类的另一新型药物——瑞马唑仑的出现或许能给临床医生带来新选择[8]。瑞马唑仑(CNS7056)是一种新型超短效苯二氮草类镇静药物,是一种用于镇静和麻醉的新型“软性药物”[9][10]。它作用于 γ 氨基丁酸A型(GABA_A)受体,具有经典苯二氮草类药物(如咪达唑仑)的药理特性,与其他苯二氮草类药物不同的是可被酯酶快速水解;它结合了已经在麻醉中建立的两种独特药物——咪达唑仑和瑞芬太尼的特性。起效快,恢复迅速,对肝肾功能、呼吸及血流动力学影响较轻,体内无蓄积,且能够被氟马西尼快速逆转[11],这些药理作用使瑞马唑仑在理论上成为较理想的镇静药物,可安全地应用于无痛内镜检查及全身麻醉,并有望运用于重症监护病房(ICU)的镇静,有着良好的应用前景。本文就瑞马唑仑近年的临床应用与研究进展作一综述,为其临床用药提供参考。

2. 瑞马唑仑的药理学

2.1. 瑞马唑仑的作用机制及新陈代谢

瑞马唑仑是苯二氮草类药物的衍生物, 具有典型的苯二氮草类药物特征, 通过与 GABAA 受体结合使神经元细胞膜的氯离子通道开放频率增加, 增加其通透性, 氯离子顺浓度梯度差进入细胞内, 导致细胞内膜电位增加而出现超极化, 兴奋性下降, 从而抑制神经元电活动, 产生镇静作用[12]。瑞马唑仑受非特异性组织酯酶的影响, 迅速代谢成为药理学上无活性的羧酸代谢物 CNS7054, 它对 GABAA 受体的亲和力比其母体瑞马唑仑降低了约 320~410 倍[8]。起效迅速、苏醒快、镇静恢复时间短。最近一项使用 3-D 生物反应器系统研究人肝细胞中瑞马唑仑代谢长期稳定性的试验表明, 在 5 日内连续输注瑞马唑仑表现出稳定的代谢, 对肝细胞的代谢活性和完整性没有产生有害影响[13]; 瑞马唑仑在血浆和尿液中主要代谢为无活性的 CNS7054, 瑞马唑仑主要通过尿液排泄[14]。这意味着它不需要依赖特定的器官被代谢, 所以, 有人提出这将可能使其成为肝、肾功能受损患者的宝贵药物。

2.2. 瑞马唑仑的药效学与药代动力学

瑞马唑仑的药效学与药代动力学研究显示出良好的应用价值。Antonik 等[15]在一项瑞马唑仑首次与健康志愿者进行单剂量递增 I 期临床研究中得出瑞马唑仑的药代动力学在剂量范围内是线性的, 体循环清除率迅速, 较小的稳态分布体积。平均稳态分布体积(Vss)瑞马唑仑为(34.8 ± 9.4 L), 而咪达唑仑的 Vss 为瑞马唑仑的两倍(81.8 ± 27.1 L)。此外, 瑞马唑仑的清除率约为咪达唑仑的三倍(70.3 ± 13.9 L/h vs 23.0 ± 4.5 L/h), 并且与体重无关。咪达唑仑的平均停留时间是瑞马唑仑的 7 倍(3.62h vs 0.51 h); 瑞马唑仑和咪达唑仑的终末半衰期值分别为 0.75 h 和 4.29 h。2020 年两项研究结果[16] [17]显示与初始 I 期研究结果相似, 具有高清除率、较短的半衰期、一级线性药代动力学、镇静作用的快速发作和抵消, 增加剂量或延长输注不太可能引起药物蓄积。瑞马唑仑的这些药理特性使其在临床应用中非常有利, 它有可能为麻醉师和其他医疗从业者提供一种更可预测的镇静催眠药物, 具有良好的安全性。

3. 瑞马唑仑在程序性镇静中的应用

3.1. 结肠镜检查

结肠镜检查中常用的镇静药物有咪达唑仑和丙泊酚, 但在新的研究中瑞马唑仑显示出良好的应用价值。Worthington 等[18]使用瑞马唑仑镇静进行结肠镜检查, 44 名受试者中有 33 名获得了成功的结肠镜检查, 并观察到使用氟马西尼可以在 1 分钟内迅速逆转镇静。且使用该药物没有报告严重的不良事件。另外 Pambianco 等和 Rex 等都观察到瑞马唑仑的结肠镜检查成功率高于咪达唑仑, 而且 Rex 等人得出瑞马唑仑达到预期镇静目标时间更短, 瑞马唑仑为 5.1 min, 咪达唑仑为 16.9 min; 瑞马唑仑术后恢复时间较咪达唑仑更短(3.2 h vs 6.1 h), 且瑞马唑仑组的出院时间和神经精神功能的恢复时间更快[19] [20]。Chen 等[21]进行的一项 III 期研究中, 瑞马唑仑的镇静效果不劣于丙泊酚; 且与丙泊酚组(68.42%)相比, 瑞马唑仑组(49.48%)出现的总不良事件减少, 在镇静效果方面并不逊色, 在接受结肠镜检查中比丙泊酚更耐受, 可能是一种相对理想的镇静剂。Rex 等[22]在高危(ASA III/IV)结肠镜检查患者中使用瑞马唑仑进行镇静, 完成结肠镜检查的比例高达 87.1%, 且未出现严重不良事件, 表明瑞马唑仑在高危患者结肠镜检查中的镇静是安全有效的, 这些临床试验表明, 瑞马唑仑在内镜检查期间可以安全地用作镇静剂。

3.2. 上消化道内窥镜检查

瑞马唑仑在上消化道内窥镜检查中也进行了相关研究。Borkett 等[23]比较单剂量瑞马唑仑(0.1~0.2

mg/kg)和咪达唑仑(0.075 mg/kg)用于上消化道内镜检查。发现给予瑞马唑仑能够诱导快速镇静, 并且其恢复时间比咪达唑仑短。Chen 等[24]在中国进行的一项多中心、随机、非劣效性 III 期试验显示, 瑞马唑仑组完成上消化道内镜检查的镇静成功率不劣于丙泊酚组, 与丙泊酚相比, 瑞马唑仑在镇静后恢复时间更快, 低血压和呼吸抑制等不良事件发生率显著降低。Ichijima 等[25]在一项 II 期临床试验中, 探讨了胃肠道内窥镜检查所需的瑞马唑仑的初始剂量和附加剂量。在队列 1、2 和 3 中, 初始剂量和附加剂量分别为 2 mg 和 1 mg, 3 mg 和 1 mg, 以及 5 mg 和 2 mg。结果显示, 在胃肠道内镜检查中, 初始剂量和附加剂量分别为 3 mg 和 1 mg 的瑞马唑仑被证明是有效且安全的镇静剂。

3.3. 支气管镜检查

在支气管镜检查中也观察到瑞马唑仑组的成功率(80.6%)高于咪达唑仑组(32.9%), 瑞马唑仑组支气管镜检查开始的时间更短(6.4 ± 5.82 min), 支气管镜检查结束后完全苏醒的时间瑞马唑仑组(6.0 min)、咪达唑仑组(12.0 min)。总体而言, 瑞马唑仑组支气管镜检查的开始时间更快, 完全苏醒的时间更快, 并且瑞马唑仑的神经精神功能恢复较好[26]。贾真等[27]在 50 例患者中均顺利完成了纤支镜检查和治疗, 其中有 3 例出现不良反应(1 例呼吸抑制、1 例头晕头痛和 1 例乏力)。基于瑞马唑仑的中深度镇静策略可以有效地用于纤支镜检查和治疗, 瑞马唑仑复合 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 舒芬太尼用于纤支镜检查中深度镇静的半数有效剂量(ED50)为 0.174 mg/kg; 95%有效剂量(ED95)为 0.219 mg/kg。

3.4. 宫腔镜检查

瑞马唑仑与丙泊酚在宫腔镜检查中相比, 虽然宫腔镜检查的成功率在两组中均为 100%, 但瑞马唑仑组静脉注射疼痛发生率、低氧、心动过缓和低血压等不良事件的发生率(3.7%)显著低于丙泊酚组(36.6%); 特别是瑞马唑仑组注射疼痛发生率(2.4%)远低于丙泊酚组(80.5%), 而且瑞马唑仑组苏醒更快[28]。

另一项研究[29]也得出相似结果, 90 名接受宫腔镜检查的患者随机分配到三组, 丙泊酚组诱导剂量、维持剂量分别为 2 mg/kg, 5 mg/kg/h, 低剂量瑞马唑仑组为 0.25 mg/kg, 0.48 mg/kg/h, 高剂量瑞马唑仑组为 0.25 mg/kg, 0.6 mg/kg/h, 结果表明瑞马唑仑组不良事件的发生率显著低于丙泊酚组, 且瑞马唑仑组不引起注射疼痛, 对血流动力学的影响较小, 引起呼吸抑制较少。瑞马唑仑和丙泊酚在无痛宫腔镜检查中具有相似的成功率, 两者都可以提供安全有效地镇静, 但瑞马唑仑在宫腔镜检查中的安全性似乎优于丙泊酚。

4. 瑞马唑仑在全身麻醉中的应用

目前常用的全身麻醉药物为丙泊酚与阿片类药物联用。相关研究证实了瑞马唑仑作为一种全身麻醉药物的有效性和安全性, 以及与丙泊酚相比具有良好的血流动力学特征。Doi 等[30]在日本进行的一项随机 IIb/III 期非劣效性试验研究, 评估了与丙泊酚与瑞马唑仑诱导全身麻醉的情况。在这项研究中, 375 名 ASA I 和 ASA II 级手术患者被随机分配接受 6 或 12 mg/kg/h 静脉注射瑞马唑仑诱导, 以 1 mg/kg/h 维持, 而丙泊酚组以 2.0~2.5 mg/kg 诱导, 以 4~10 mg/kg/h 维持麻醉, 结果显示瑞马唑仑在作为全身麻醉镇静方面的疗效不劣于丙泊酚, 在安全性方面, 丙泊酚组患者发生更多的低血压不良事件(49.3%), 同时瑞马唑仑组比丙泊酚组拔管时间更长(19.2 min vs 13.1 min), 18.7%的丙泊酚患者报告了注射部位疼痛, 瑞马唑仑组没有出现。Dai 等[31]在 189 例 ASA I 或 II 级手术患者中进行了一项研究, 采用不同剂量的瑞马唑仑(0.2 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.4 mg/kg)与丙泊酚(2 mg/kg)诱导, 不同剂量的瑞马唑仑组成功诱导率分别为(89%, 94%, 100%), 而丙泊酚组为(100%), 与丙泊酚相比, 瑞马唑仑组的不良反应较低, 且未观察到注射部位疼痛, 而丙泊酚组的注射部位疼痛为 27%。两项研究均表明, 瑞马唑仑耐受性良好, 在作为全身麻醉镇

静催眠药的疗效方面不低于丙泊酚, 与丙泊酚相比对 ASAI 或 II 级手术患者全身麻醉的不良反应较小。另外一项研究[32]表明, 对于麻醉风险较大的 ASAIII 级手术患者静注瑞马唑仑(6 mg/kg/h 和 12 mg/kg/h)进行全身麻醉也同样有效和安全。在 ASAIII 级手术患者中收集的疗效和安全性数据与先前在 ASAI 和 II 级手术患者中数据结果完全一致, 并证实了瑞马唑仑在 ASA III 级手术患者中也具有出色的安全性。因此, 瑞马唑仑可有效诱导和维持全身麻醉, 可以提供更稳定的血流动力学。

瑞马唑仑作为一种新型超短效镇静药物, 还成功应用于以下相关个案报道病例的全身麻醉, 如清醒开颅术、脊柱手术、心脏手术、肌强直性营养不良而呼吸功能受损患者行内镜逆行胰胆管造影(ERCP)、线粒体脑肌病患者人工耳蜗植入术、重度主动脉瓣狭窄患者行全乳房切除术、超高龄患者接受髌骨骨折手术、Alström 综合征患者接受脊柱融合术及运动诱发电位监测[33]-[41]等特殊患者全身麻醉。但目前为止仅见于个案报道, 对特殊患者的麻醉仍然需要进一步总结经验, 进行进一步大样本的临床研究, 更好地了解瑞马唑仑用于特殊患者全身麻醉的有效性与安全性。

5. 瑞马唑仑在 ICU 的应用

瑞马唑仑作为 ICU 镇静仍在探索中, 由于 ICU 患者病情危重, 通常会伴有原发性器官功能障碍(肝脏或肾脏)及血流动力学不稳定。而目前使用的大多数镇静剂都需要肝脏代谢, 然后进行肾脏清除。因此, 尽管停止镇静, 但其代谢的药代动力学改变仍是一个问题。此外, 大多数药物(丙泊酚除外)具有更长的药理学半衰期。在这种情况下, 理想的药物选择是代谢独立于肝脏或肾脏的短效药物, 这实际上是瑞马唑仑的性质。瑞马唑仑具有与肝肾无关的新陈代谢方式, 对血流动力学影响轻微, 瑞马唑仑在一级药代动力学中被消除, 而体重与消除清除之间没有明显的关系, 因此, 长时间或更高的剂量输注不太可能导致积累使镇静效果延长。这一特性理论上使瑞马唑仑在 ICU 镇静更具潜在优势。2021 年叶等[42]进行的一项不同剂量瑞马唑仑在 ICU 机械通气患者中的镇静效果及对血流动力学的影响的研究, 三组分别采用瑞马唑仑 0.2、0.3、0.4 mg/(kg·h)静脉给药镇静。瑞马唑仑应用于 ICU 机械通气患者中具有镇静起效快、恢复快、血流动力学稳定、不良反应少的特点, 而应用 0.3mg/(kg·h)剂量的效果最佳。目前, 涉及瑞马唑仑 ICU 镇静的试验正在进行, 以研究瑞马唑仑长期镇静对危重患者的有效性与安全性。瑞马唑仑的药理特性使其非常有可能成为 ICU 镇静药物的新选择, 瑞马唑仑前期在程序性镇静和全身麻醉的临床研究上, 展现了良好的安全性与有效性, 因此, 瑞马唑仑成为 ICU 首选药物的前景非常光明。但需更多研究进一步评估瑞马唑仑在 ICU 镇静中的潜在效应和不良事件。

6. 瑞马唑仑的不良反应

相关报道发现, 在程序性镇静和麻醉期间与瑞马唑仑相关的不良反应在各种临床研究中都有充分的记录, 瑞马唑仑的不良反应与其他经典苯二氮草类药物观察到的不良反应一致。最常见的是血压和心率变化、恶心和呕吐[20] [30], 其他不良反应包括头痛、嗜睡和缺氧等。一项研究[15]表明瑞马唑仑最常见的不良反应是头痛(7%)、嗜睡(6%); 另一研究[17]报道称最显著的不良反应是不自主运动; 此外, 一项心脏电生理学研究[43]的结果表明, 瑞马唑仑不会延长心脏复极化; 瑞马唑仑的滥用潜力与咪达唑仑相当或更低[44]。但超剂量应用时, 瑞马唑仑也可出现一定呼吸抑制情况, 在输注期间监测血氧饱和度(SpO₂)水平, 输注瑞马唑仑后 SpO₂ 值轻微下降, 可以通过抬起下颌和通过鼻导管供氧成功治疗 SpO₂ 的降低, 所以得出瑞马唑仑对呼吸抑制的影响较小[15] [17]。因此临床实际应用时应严格掌握患者情况, 从患者个体情况出发, 选择合适药剂量与时间。目前有关瑞马唑仑药代学、药效学数据多来自健康人群, 其对高风险患者循环、呼吸系统的影响情况也需进一步明确, 临床实际应用时应注意对患者呼吸及血流动力学变化的监测。

7. 小结与展望

综上所述, 瑞马唑仑是一种安全、有效的苯二氮草类镇静剂, 它同时兼具镇静药物咪达唑仑和丙泊酚的优点, 还具有像瑞芬太尼一样器官独立的新陈代谢作用, 具有起效快、苏醒快、长期使用后不易累积、不依赖肝肾功能代谢、对血流动力学及呼吸影响较轻。临床研究表明, 瑞马唑仑耐受性良好, 对程序镇静以及全身麻醉的诱导和维持安全有效, 且非常有可能成为 ICU 镇静药物的新选择, 但尚缺乏大量的临床研究评估其用于 ICU 镇静的风险效益比。未来应该进一步开展多中心、大样本的研究去评估其安全性及有效性, 使其能够更加安全的应用于临床。

参考文献

- [1] 中华医学会重症医学分会. 中国成人 ICU 镇痛和镇静治疗指南[J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30(6): 497-514.
- [2] Chanques, G., Jaber, S., Barbotte, E., *et al.* (2006) Impact of Systematic Evaluation of Pain and Agitation in an Intensive Care Unit. *Critical Care Medicine*, **34**, 1691-1699. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000218416.62457.56>
- [3] Tate, J.A., Devito Dabbs, A., Hoffman, L.A., *et al.* (2012) Anxiety and Agitation in Mechanically Ventilated Patients. *Qualitative Health Research*, **22**, 157-173. <https://doi.org/10.1177/1049732311421616>
- [4] 中华医学会重症医学分会. 中国重症加强治疗病房患者镇痛和镇静治疗指导意见(2006) [J]. 中华外科杂志, 2006(17): 1158-1166.
- [5] Devlin, J.W., Skrobik, Y., Gélinas, C., *et al.* (2018) Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Critical Care Medicine*, **46**, E825-E873. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003299>
- [6] Mirrakhimov, A.E., Voore, P., Halytsky, O., Khan, M. and Ali, A.M. (2015) Propofol Infusion Syndrome in Adults: A Clinical Update. *Critical Care Research and Practice*, **2015**, Article ID: 260385. <https://doi.org/10.1155/2015/260385>
- [7] Saari, T.I., Uusi-Oukari, M., Ahonen, J. and Olkkola, K.T. (2011) Enhancement of GABAergic Activity: Neuropharmacological Effects of Benzodiazepines and Therapeutic Use in Anesthesiology. *Pharmacological Reviews*, **63**, 243-267. <https://doi.org/10.1124/pr.110.002717>
- [8] Kilpatrick, G.J., McIntyre, M.S., Cox, R.F., *et al.* (2007) CNS 7056: A Novel Ultrashort-Acting Benzodiazepine. *Anesthesiology*, **107**, 60-66. <https://doi.org/10.1097/01.anes.0000267503.85085.c0>
- [9] Goudra, B.G. and Singh, P.M. (2014) Remimazolam: The Future of Its Sedative Potential. *Saudi Journal of Anaesthesia*, **8**, 388-391. <https://doi.org/10.4103/1658-354X.136627>
- [10] Pambianco, D.J. and Cash, B.D. (2016) New Horizons for Sedation: the Ultrashort Acting Benzodiazepine Remimazolam. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy*, **18**, 22-28. <https://doi.org/10.1016/j.tgie.2016.02.004>
- [11] Chen, X., Sang, N., Song, K., *et al.* (2020) Psychomotor Recovery Following Remimazolam-Induced Sedation and the Effectiveness of Flumazenil as an Antidote. *Clinical Therapeutics*, **42**, 614-624. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.02.006>
- [12] Jacob, T.C., Moss, S.J. and Jurd, R. (2008) GABA(A) Receptor Trafficking and Its Role in the Dynamic Modulation of Neuronal Inhibition. *Nature Reviews Neuroscience*, **9**, 331-343. <https://doi.org/10.1038/nrn2370>
- [13] Freyer, N., Knöspel, F., Damm, G., *et al.* (2019) Metabolism of Remimazolam in Primary Human Hepatocytes during Continuous Long-Term Infusion in a 3-D Bioreactor System. *Drug Design, Development and Therapy*, **13**, 1033-1047. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S186759>
- [14] Zhou, Y., Hu, P. and Jiang, J. (2017) 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. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **137**, 78-83. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.01.016>
- [15] Antonik, L.J., Goldwater, D.R., Kilpatrick, G.J., *et al.* (2012) 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. *Anesthesia & Analgesia*, **115**, 274-283. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31823f0c28>
- [16] Sheng, X.Y., Liang, Y., Yang, X.Y., *et al.* (2020) Safety, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Single Ascending Dose and Continuous Infusion of Remimazolam Besylate in Healthy Chinese Volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **76**, 383-391. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02800-3>

- [17] Schüttler, J., Eisenried, A., Lerch, M., *et al.* (2020) Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remimazolam (CNS 7056) After Continuous Infusion in Healthy Male Volunteers: Part I. Pharmacokinetics and Clinical Pharmacodynamics. *Anesthesiology*, **132**, 636-651. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003103>
- [18] Worthington, M.T., Antonik, L.J., Goldwater, D.R., *et al.* (2013) A Phase Ib, Dose-Finding Study of Multiple Doses of Remimazolam (CNS 7056) in Volunteers Undergoing Colonoscopy. *Anesthesia & Analgesia*, **117**, 1093-1100. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182a705ae>
- [19] Pambianco, D.J., Borkett, K.M., Riff, D.S., *et al.* (2016) A Phase IIb Study Comparing the Safety and Efficacy of Remimazolam and Midazolam in Patients Undergoing Colonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*, **83**, 984-992. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2015.08.062>
- [20] Rex, D.K., Bhandari, R., Desta, T., *et al.* (2018) A Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Remimazolam (CNS 7056) Compared with Placebo and Midazolam in Patients Undergoing Colonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*, **88**, 427-437.e6. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2018.04.2351>
- [21] Chen, S., Wang, J., Xu, X., *et al.* (2020) The Efficacy and Safety of Remimazolam Tosylate versus Propofol in Patients Undergoing Colonoscopy: A Multicentered, Randomized, Positive-Controlled, Phase III Clinical Trial. *American Journal of Translational Research*, **12**, 4594-4603.
- [22] Rex, D.K., Bhandari, R., Lorch, D.G., *et al.* (2021) Safety and Efficacy of Remimazolam in High Risk Colonoscopy: A Randomized Trial. *Digestive and Liver Disease*, **53**, 94-101. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.10.039>
- [23] Borkett, K.M., Riff, D.S., Schwartz, H.I., *et al.* (2015) A Phase IIa, Randomized, Double-Blind Study of Remimazolam (CNS 7056) versus Midazolam for Sedation in Upper Gastrointestinal Endoscopy. *Anesthesia & Analgesia*, **120**, 771-780. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000548>
- [24] Chen, S.H., Yuan, T.M., Zhang, J., *et al.* (2021) Remimazolam Tosilate in Upper Gastrointestinal Endoscopy: A Multicenter, Randomized, Non-Inferiority, Phase III Trial. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **36**, 474-481. <https://doi.org/10.1111/jgh.15188>
- [25] Ichijima, R., Ikehara, H., Maeda, T., *et al.* (2022) The First Dose-Ranging Study of Remimazolam in Japanese Patients Undergoing Gastrointestinal Endoscopy: A Phase II Investigator-Initiated Clinical Trial. *Digestive Endoscopy*. (Preprint) <https://doi.org/10.1111/den.14365>
- [26] Pastis, N.J., Yarmus, L.B., Schippers, F., *et al.* (2019) Safety and Efficacy of Remimazolam Compared with Placebo and Midazolam for Moderate Sedation during Bronchoscopy. *Chest*, **155**, 137-146. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.09.015>
- [27] 贾真, 任丽霞, 范叶铁, 谭志明. 甲苯磺酸瑞马唑仑用于纤维支气管镜检查中深度镇静的有效剂量观察[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(11): 813-816.
- [28] Zhang, X., Li, S. and Liu, J. (2021) Efficacy and Safety of Remimazolam Besylate versus Propofol during Hysteroscopy: Single-Centre Randomized Controlled Trial [Published Correction Appears in BMC Anesthesiol. 2021 Jun 18; 21, 173]. *BMC Anesthesiology*, **21**, Article No. 156. <https://doi.org/10.1186/s12871-021-01373-y>
- [29] Zhang, S., Wang, J., Ran, R., Peng, Y. and Xiao, Y. (2022) Efficacy and Safety of Remimazolam Tosylate in Hysteroscopy: A Randomized, Single-Blind, Parallel Controlled Trial. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, **47**, 55-60. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13525>
- [30] Doi, M., Morita, K., Takeda, J., Sakamoto, A., Yamakage, M. and Suzuki, T. (2020) Efficacy and Safety of Remimazolam versus Propofol for General Anesthesia: A Multicenter, Single-Blind, Randomized, Parallel-Group, Phase IIb/III Trial. *Journal of Anesthesia*, **34**, 543-553. <https://doi.org/10.1007/s00540-020-02788-6>
- [31] Dai, G., Pei, L., Duan, F., *et al.* (2021) Safety and Efficacy of Remimazolam Compared with Propofol in Induction of General Anesthesia. *Minerva Anestesiologica*, **87**, 1073-1079.
- [32] Doi, M., Hirata, N., Suzuki, T., Morisaki, H., Morimatsu, H. and Sakamoto, A. (2020) Safety and Efficacy of Remimazolam in Induction and Maintenance of General Anesthesia in High-Risk Surgical Patients (ASA Class III): Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Comparative Trial. *Journal of Anesthesia*, **34**, 491-501. <https://doi.org/10.1007/s00540-020-02776-w>
- [33] Sato, T., Kato, Y., Yamamoto, M. and Nishiwaki, K. (2020) Novel Anesthetic Agent Remimazolam as an Alternative for the Asleep-Awake-Asleep Technique of Awake Craniotomy. *JA Clinical Reports*, **6**, Article No. 92. <https://doi.org/10.1186/s40981-020-00398-5>
- [34] Tachibana, S., Hayamizu, K. and Yamakage, M. (2021) Remimazolam Use for Awake Craniotomy. *JA Clinical Reports*, **7**, Article No. 25. <https://doi.org/10.1186/s40981-021-00428-w>
- [35] Kondo, T., Toyota, Y., Narasaki, S., *et al.* (2020) Intraoperative Responses of Motor Evoked Potentials To the Novel Intravenous Anesthetic Remimazolam during Spine Surgery: A Report of Two Cases. *JA Clinical Reports*, **6**, Article No. 97. <https://doi.org/10.1186/s40981-020-00401-z>
- [36] Saito, K., Ohno, S., Maeda, M., Hirata, N. and Yamakage, M. (2021) Remimazolam Anesthesia for Cardiac Surgery

- with Cardiopulmonary Bypass: A Case Report. *JA Clinical Reports*, **7**, Article No. 21. <https://doi.org/10.1186/s40981-021-00424-0>
- [37] Fukuda, M., Tachibana, S., Nishihara, N. and Yamakage, M. (2021) Remimazolam for a Patient with Myotonic Dystrophy Type 1 Who Underwent Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Under General Anesthesia: A Case Report. *JA Clinical Reports*, **7**, Article No. 17. <https://doi.org/10.1186/s40981-021-00422-2>
- [38] Suzuki, Y., Doi, M. and Nakajima, Y. (2021) General Anesthesia with Remimazolam in a Patient with Mitochondrial Encephalomyopathy: A Case Report. *JA Clinical Reports*, **7**, Article No. 51. <https://doi.org/10.1186/s40981-021-00454-8>
- [39] Furuta, M., Ito, H. and Yamazaki, M. (2021) Anaesthetic Management Using Remimazolam in a Patient with Severe Aortic Stenosis: A Case Report. *BMC Anesthesiology*, **21**, Article No. 202. <https://doi.org/10.1186/s12871-021-01422-6>
- [40] Nakayama, J., Ogihara, T., Yajima, R., Innami, Y. and Ouchi, T. (2021) Anesthetic Management of Super-Elderly Patients with Remimazolam: A Report of Two Cases. *JA Clinical Reports*, **7**, Article No. 71. <https://doi.org/10.1186/s40981-021-00474-4>
- [41] Arashiro, A., Shinzato, H., Kamizato, K. and Kakinohana, M. (2021) Spinal Fusion with Motor Evoked Potential Monitoring Using Remimazolam in Alström Syndrome: A Case Report. *Medicine*, **100**, e27990. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027990>
- [42] 叶冲冲, 谢永鹏, 骆继业, 陈晓兵, 王静, 陆思焯, 王言理. 不同剂量瑞马唑仑在 ICU 机械通气患者中的镇静效果及对血流动力学的影响[J]. 中国医药导报, 2021, 18(22): 121-124.
- [43] Kleiman, R.B., Darpo, B., Thorn, M., Stoehr, T. and Schippers, F. (2020) Potential Strategy for Assessing QT/QTc Interval for Drugs That Produce Rapid Changes in Heart Rate: Electrocardiographic Assessment of the Effects of Intravenous Remimazolam On Cardiac Repolarization. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **86**, 1600-1609. <https://doi.org/10.1111/bcp.14270>
- [44] Schippers, F., Pesic, M., Saunders, R., *et al.* (2020) Randomized Crossover Trial to Compare Abuse Liability of Intravenous Remimazolam versus Intravenous Midazolam and Placebo in Recreational Central Nervous System Depressant Users. *The Journal of Clinical Pharmacology*, **60**, 1189-1197. <https://doi.org/10.1002/jcph.1614>