

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.23.023

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210727.1302.010.html\(2021-07-27\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210727.1302.010.html(2021-07-27))

钆塞酸二钠增强 MRI 信号强度与肝细胞癌分化程度的相关性研究^{*}

李 瑞¹,李 涛^{1△},何 娟²,朱 里¹

(1. 广西医科大学第四附属医院/柳州市工人医院医学影像科,广西柳州 545005;
2. 广西医科大学第一附属医院病理科,南宁 530021)

[摘要] **目的** 探讨钆塞酸二钠(Gd-EOB-DTPA)增强磁共振成像(MRI)信号强度与肝细胞癌(HCC)病理分化程度的相关性。**方法** 选择经病理证实为 HCC 的患者 56 例(65 个 HCC 病灶),所有患者均行甲胎蛋白(AFP)检测及肝脏 MRI 平扫、Gd-EOB-DTPA 动态增强扫描,统计分析 AFP 阴阳性、病灶大小及肝胆期病灶信号特征与术后病理分化程度的关系。**结果** AFP 阳性组高分化 6 个,中分化 20 个,低分化 7 个;AFP 阴性组高分化 10 个,中分化 11 个,低分化 11 个。<1 cm 病灶组,高分化 1 个,中分化 5 个,低分化 0 个;1~3 cm 病灶组,高分化 8 个,中分化 20 个,低分化 9 个;>3 cm 病灶组,高分化 7 个,中分化 6 个,低分化 9 个。AFP 阴阳性、不同病灶大小组 HCC 分化程度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。低信号组高分化 0 个,中分化 14 个,低分化 8 个;混杂信号组高分化 5 个,中分化 15 个,低分化 10 个;高信号组高分化 11 个,中分化 2 个,低分化 0 个。HCC 病灶不同肝胆期信号强度组病理分化程度比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 肝胆期信号强度与 HCC 病理分化程度明显相关,且信号强度越低 HCC 分化程度越低。

[关键词] 钆塞酸二钠;磁共振成像;肝细胞癌;分化程度

[中图法分类号] R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)23-4065-06

Correlation between Gd-EOB-DTPA enhanced MRI signal intensity and differentiation degree of hepatocellular carcinoma^{*}

LI Rui¹,LI Tao^{1△},HE Juan²,ZHU Li¹

(1. Department of Medical Imaging, Fourth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University / Liuzhou Worker's Hospital, Liuzhou, Guangxi 545005, China; 2. Department of Pathology, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine-pentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA)-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) and the differentiation degree of hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** Fifty-six patients with pathologically confirmed HCC (65 HCC lesions) were selected. All patients conducted alpha fetoprotein (AFP) detection, liver MRI plain scan and Gd-EOB-DTPA dynamic enhanced scan. The differences of AFP negative or positive, lesion size, signal characteristics of hepatobiliary lesions and pathological differentiation degree after operation were statistically analyzed. **Results** In the AFP positive group, there were 6 lesions of well differentiation, 20 lesions of moderate differentiation and 7 lesions of poorly differentiation, and the AFP negative group had 10 lesions of well differentiation, 11 lesions of moderate differentiation and 11 lesions of poor differentiation. In the lesion <1 cm group, there were 1 lesion of well differentiation, 5 lesions of moderate differentiation and 0 lesion of poor differentiation. In the lesion 1—3 cm group, there were 8 lesions of well differentiation, 20 lesions of moderate differentiation and 9 lesions of poor differentiation. In the lesion >3 cm group, there were 7 lesions of well differentiation, 6 lesions of moderate differentiation and 9 lesions of poor differentiation. There was no statistically significant differences in the AFP negative or positive, focus size and differentiation degree of HCC ($P>0.05$). In the low signal group, there were 0 lesion of well differentiation, 14 lesions of moderate differentiation and 8

^{*} 基金项目:广西卫生健康委员会自筹课题(Z2016189)。

作者简介:李瑞(1984—),副主任医师,硕士,主要从事 MR 的影像诊断方面研究。

[△] 通信作者,E-mail:li966511@163.com。

lesions of poor differentiation. In the clutter signal group, there were 5 lesions of well differentiation, 15 lesions of moderate differentiation and 10 lesions of poor differentiation. In the high signal group, there were 11 lesions of well differentiation, 2 lesions of moderate differentiation and 0 lesions of poor differentiation. There was statistically significant difference in the signal intensity of hepatobiliary stage and the pathological differentiation degree of HCC lesion ($P<0.05$). **Conclusion** There was a significant correlation between the signal intensity of Gd-EOB-DTPA enhanced MRI in hepatobiliary stage and the degree of pathological differentiation of HCC. The lower the signal intensity, the lower the differentiation degree of HCC.

[Key words] gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine-pentaacetic acid; magnetic resonance imaging; hepatocellular carcinoma; differentiation degree

肝细胞癌(HCC)是临床上最常见的消化道恶性肿瘤之一,全球发病率位于恶性肿瘤的第5位,致死率位于第3位^[1]。HCC病理分化程度能够影响患者治疗方案的选择及预后情况^[2]。目前,主要依靠活检或手术病理确定HCC病理分化程度,但均为侵入性方法,存在取样偏差、易致并发症等缺点,具有一定的局限性。钆塞酸二钠(Gd-EOB-DTPA)为磁共振成像(MRI)新型T₁增强对比剂,除了具有非特异性细胞外间隙对比剂的性能外,还兼有肝胆特异性对比剂的特性,即肝胆期能被正常肝细胞特异性摄取。有文献报道,Gd-EOB-DTPA肝脏MRI增强对诊断HCC分化程度有重要价值^[3-4]。作者回顾性分析不同分化程度HCC与甲胎蛋白(AFP)、病灶大小及Gd-EOB-DTPA肝胆期信号特点的关系,旨在为临床判断HCC分化程度探索一种无创性的影像检查方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2017年5月至2020年5月在广西医科大学第四附属医院/柳州市工人医院接受Gd-EOB-DTPA增强MRI检查并经术后病理证实为HCC的患者56例(65个HCC病灶),其中,男43例,女13例;年龄34~84岁,平均(55.12±10.64)岁。主要临床表现:无明显症状、因体检发现肝脏占位就诊者16例,合并乙型病毒性肝炎(以下简称乙肝)病史者35例,合并丙型病毒性肝炎(以下简称丙肝)病史者2例,以右上腹部隐痛、下肢水肿、黄疸等症状就诊者3例。实验室检查AFP阳性30例(AFP阳性组)、阴性26例(AFP阴性组)。纳入标准:(1)经术后病理证实为HCC的患者;(2)未行射频消融、介入栓塞或放化疗患者。本研究检查前患者或其家属签署知情同意书,获得该院医学伦理委员会的批准。

1.2 方法

1.2.1 MRI检查方法

所有患者采用德国西门子公司Magnetom Skyra3.0T超导磁共振扫描仪,采用标准18通道相控阵体部线圈检。MRI平扫序列:横断位自旋回波(SE)T₁加权成像(T₁WI)中重复时间/回波时间(TR/TE)为150/1.23 ms,层厚5 mm;横断位及冠状

位快速自旋回波(FSE)T₂加权成像(T₂WI)中TR/TE为1 600/119 ms,层厚4 mm。动态增强:全肝行轴位及冠状位三维容积插值屏气检查(3D-VIBE)序列(TR/TE 3.29/1.28 ms,层厚3 mm)扫描,憋气,每次12 s,共6次,注射对比剂后20、60、120 s分别进行扫描获取动脉、门静脉及平衡期图像,于20 min后采集肝胆期图像。对比剂用Gd-EOB-DTPA(德国拜耳医药保健有限公司生产),经肘静脉推注或高压注射器团注,剂量为0.1 mL/kg,注射流率为2.0 mL/s。

1.2.2 图像分析

所有病灶的MRI图像特征由两名高年资MRI诊断医生共同分析并达成共识,病灶在肝胆期上的信号分为3种:低信号型,病灶信号明显低于肝实质和肌肉的信号;混杂信号型,部分病灶内信号稍低于周围肝实质,但稍高于或者与周围肌肉信号近似,或者病灶周边出现稍高于肝实质的假包膜,内部信号稍低于肝实质;高信号型,病灶能摄取对比剂,呈部分等或稍高于肝实质的信号灶。

1.2.3 病理分析

根据WHO肝脏和肝内胆管组织学分类标准,经病理证实的HCC,依次分为高分化(高分化和高-中分化)、中分化、低分化(中-低分化和低分化)。

1.3 统计学处理

数据采用SPSS22.0统计软件进行分析,计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AFP阴、阳性组患者病理分化程度比较

AFP阳性组30例患者33个病灶中高分化6个,中分化20个,低分化7个;AFP阴性组26例患者32个病灶高分化10个,中分化11个,低分化11个。AFP阴、阳性组间病理分化程度比较,差异无统计学意义($\chi^2=4.49, P=0.11$),见表1。

表1 AFP阴、阳性组患者病理分化程度比较[n(%)]

分化程度	AFP 阴性组(n=32)	AFP 阳性组(n=33)
高分化	10(31.25)	6(18.18)
中分化	11(34.38)	20(60.61)
低分化	11(34.38)	7(21.21)

2.2 不同 HCC 病灶大小组间病理分化程度比较

65 个 HCC 病灶按大小进行分组,<1 cm 6 个病灶,包括高分化 1 个,中分化 5 个,低分化 0 个;1~3 cm 37 个病灶,包括高分化 8 个,中分化 20 个,低分化 9 个;>3 cm 22 个病灶,包括高分化 7 个,中分化 6 个,低分化 9 个。3 组不同 HCC 病灶大小组间病理分化程度比较,差异无统计学意义($\chi^2=7.79,P=0.10$),见表 2。

表 2 不同 HCC 病灶大小组间病理分化程度比较[n(%)]

分化程度	<1 cm(n=6)	1~3 cm(n=37)	>3 cm(n=22)
高分化	1(16.67)	8(21.62)	7(31.82)
中分化	5(83.33)	20(54.05)	6(27.27)
低分化	0	9(24.32)	9(40.91)

2.3 Gd-EOB-DTPA 肝胆期不同信号强度组间病理分化程度比较

65 个病灶中,48 个病灶呈 T₁WI 稍低/低、T₂WI 稍高/高信号,边界清楚,Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 为“快进快出”强化形式,其中肝胆期呈低信号 20 个,呈稍低/等混杂信号 21 个,低信号内混杂斑片状高信号 7 个;1 个病灶呈 T₁WI 稍高、T₂WI 稍低信号,边界清楚,常规增强未见明显强化,肝胆期呈明显低信号;1 个病灶呈 T₁WI 等信号、T₂WI 等信号,边界清楚,Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 为“快进快出”,肝胆期呈低信号;3 个病灶呈 T₁WI 稍低、T₂WI 稍高信号,边界清楚,增强呈持续强化或环形强化,肝胆期呈稍低信号;2 个病灶呈 T₁WI 等、T₂WI 稍高信号,其内见

条索状 T₁WI 低、T₂WI 高信号,边界清楚,增强 MRI 动脉期明显不均匀强化,门脉期及平衡期强化减退,条索状影及包膜延迟强化,肝胆期呈稍低/等混杂信号;4 个病灶呈 T₁WI 稍高、T₂WI 稍高信号,边界清楚,Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 为“快进快出”,肝胆期呈稍低信号;5 个病灶呈 T₁WI 稍低/等、T₂WI 稍高信号,边界清楚,增强 MRI 动脉期明显结节状强化,门脉期及平衡期仍呈高信号,肝胆期呈高信号或环形高信号;1 个病灶呈 T₁WI 稍低、T₂WI 稍高信号,边界清楚,增强 MRI 动脉期未见强化,门脉期及平衡期见少许斑点状强化,肝胆期呈环形高信号。按 Gd-EOB-DTPA 肝胆期信号特征与病理分化程度进行分组,结果显示 Gd-EOB-DTPA 肝胆期不同信号程度组间 HCC 病理分化程度比较,差异有统计学意义($\chi^2=33.79,P<0.01$),见表 3。

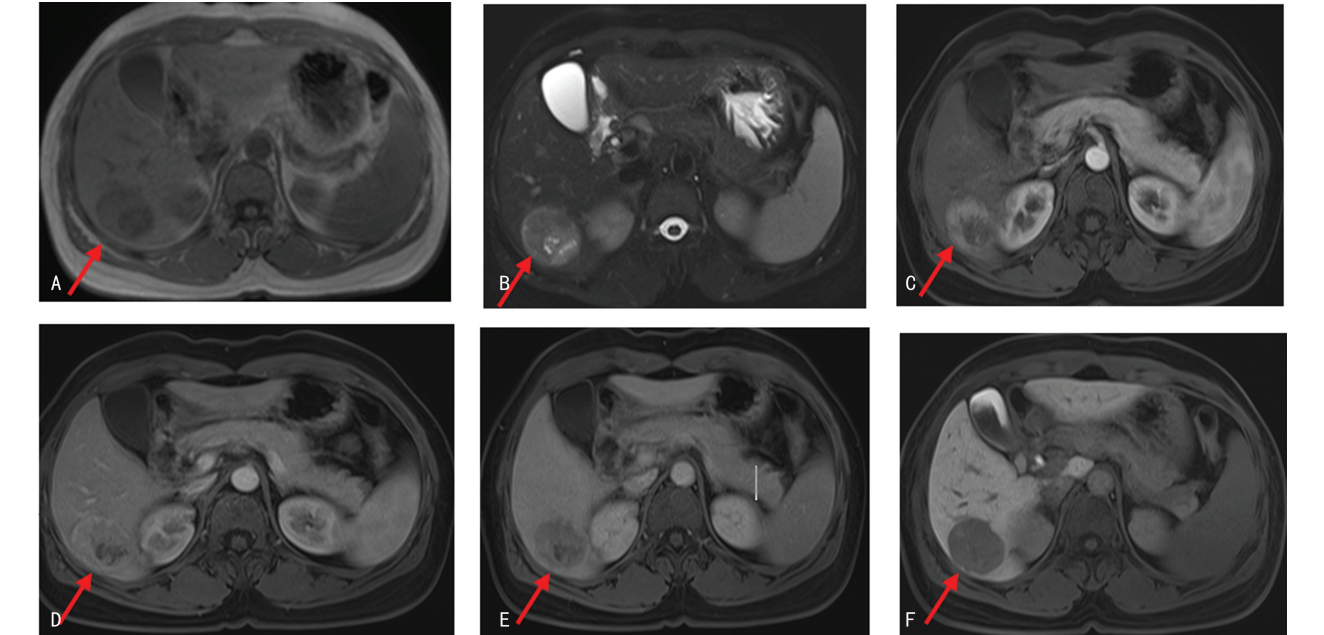
2.4 典型患者 MRI 图像

患者 1,女,40 岁,术后病理证实为肝右后叶下段中-低分化 HCC(箭头),MRI 图像见图 1。患者 2,男,62 岁,术后病理证实为肝右后叶下段中分化 HCC(箭头),MRI 图像见图 2。患者 3,男,52 岁,术后病理证实为肝右叶高-中分化 HCC(箭头),MRI 图像见图 3。

表 3 肝胆期不同信号强度组间病理分化程度比较[n(%)]

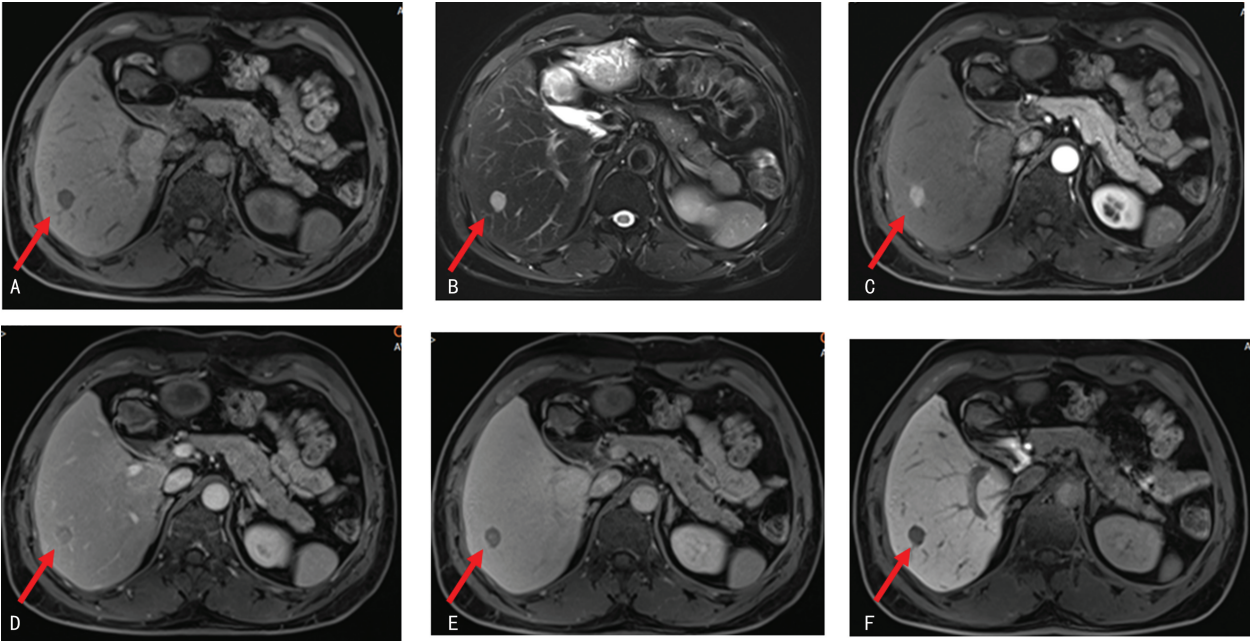
分化程度	低信号(n=22)	混杂信号(n=30)	高信号(n=13)
高分化	0	5(16.67)	11(84.62)
中分化	14(63.63) ^a	15(50.00) ^a	2(15.38) ^a
低分化	8(36.36) ^a	10(33.33) ^a	0 ^a

^a:P<0.05,与高分化比较。



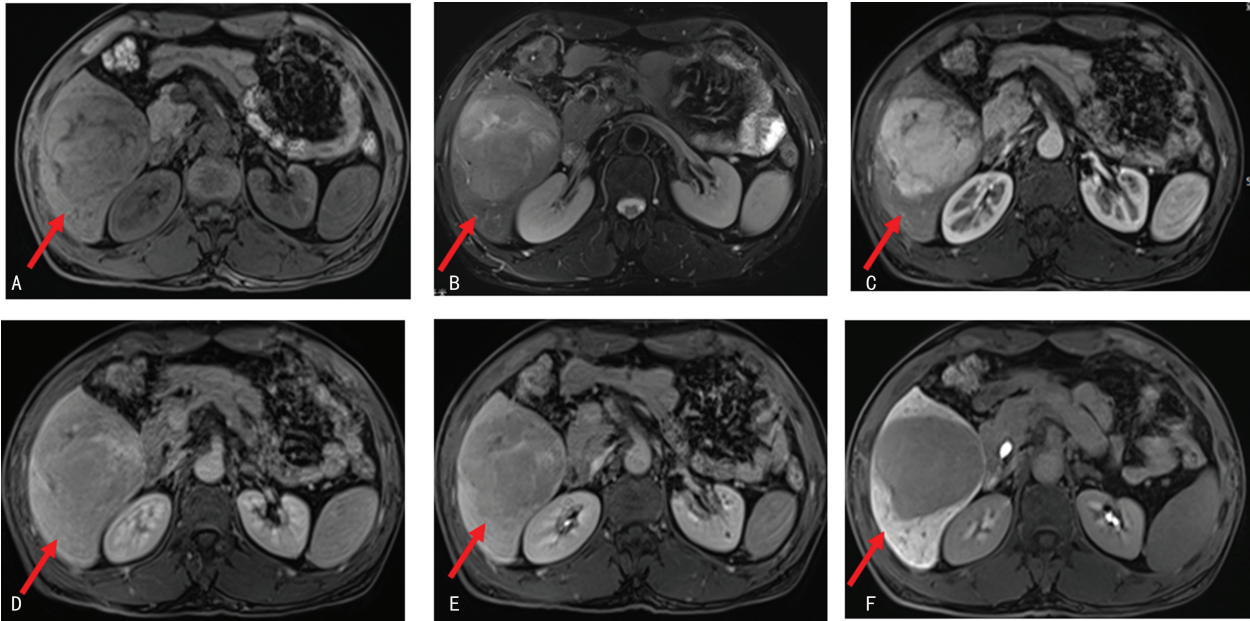
A:T₁WI 呈等低信号;B:T₂WI 呈稍高/高混杂信号;C:动脉期明显不均匀强化;D:门脉期强化明显减退;E:平衡期强化进一步减退;F:肝胆期未摄取对比剂呈低信号。

图 1 患者 1 的 MRI 图像



A: T₁WI 呈低信号; B: T₂WI 呈高信号; C: 动脉期明显强化; D: 门脉期强化明显减退; E: 平衡期强化进一步减退; F: 肝胆期未摄取对比剂呈低信号。

图 2 患者 2 的 MRI 图像



A: T₁WI 呈等信号, 内见条索状低信号; B: T₂WI 呈稍高信号, 内见条索状高信号; C: 动脉期明显强化; D: 门脉期强化明显减退; E: 平衡期强化进一步减退, 条索状影及包膜延迟强化; F: 肝胆期呈稍低/等混杂信号。

图 3 患者 3 的 MRI 图像

3 讨 论

自 2011 年以来,国内引进了一种 MRI 新型 T₁ 增强对比剂——Gd-EOB-DTPA。Gd-EOB-DTPA 具有一般非特异性细胞外间隙对比剂钆喷酸葡胺(Gd-DTPA)的性能,其动脉期、门脉期及延迟期具有同样的增强效果,还兼有肝细胞特异性对比剂的特性,于静脉注射 10~20 min 后进行肝胆期扫描,具有正常肝细胞的组织能够摄取 Gd-EOB-DTPA 呈高信号,缺乏或缺失正常肝细胞的组织很少摄取或不摄取 Gd-EOB-DTPA,呈低信号或斑片状等/稍高信号^[5]。本

研究的 65 个 HCC 病灶中,肝胆期有 22 个病灶呈低信号,30 个病灶呈稍低/等混杂信号,13 个病灶可摄取对比剂呈部分等或稍高信号。

目前,早期筛查 HCC 的常用肿瘤标志物是 AFP,是一种主要来源于胚胎肝细胞的糖蛋白,属于清蛋白家属^[6],在妊娠、肝炎、肝癌及生殖细胞肿瘤等均会引起 AFP 不同程度升高^[7],但大部分 HCC 患者,能通过检测 AFP 而辅助诊断。本研究 56 例患者 AFP 阳性有 30 例,阴性有 26 例,可见 AFP 对 HCC 的特异度及灵敏度不是很高,与相关文献报道一致^[8]。本研

究结果显示,AFP 阴、阳性组在 HCC 病理分化程度比较差异无统计学意义($P>0.05$),国内少见此方面文献报道。

对于 HCC 大小与病理分化程度是否存在一定的关系,许多研究认为二者间并无相关性^[5]。本研究将 65 个病灶按大小分为 3 组,<1 cm 6 个,1~3 cm 37 个,>3 cm 22 个,结果显示 HCC 病理分化程度在 3 组不同大小的 HCC 组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),与文献^[5]报道一致。

典型的 HCC 多排螺旋 CT 和 MRI 的 Gd-DTPA 三期增强均表现为“快进快出”强化模式,主要由 HCC 动脉及门静脉血供决定^[9]。本组 56 例患者 65 个病灶中有 53 个 HCC 病灶表现为典型的“快进快出”强化模式。MRI 的 Gd-DTPA 动态增强在诊断准确性方面等于或略高于多排螺旋 CT,MRI 明显的优势在于无电离辐射^[10],而 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 最大的优势在于肝胆期成像,其动脉期、门脉期及延迟期增强对 HCC 的显示及诊断能力与 Gd-DTPA 的三期增强无差异^[11],在肝胆期正常肝细胞可以特异性摄取 Gd-EOB-DTPA 呈高信号,无正常肝细胞的病变不能摄取 Gd-EOB-DTPA 呈低信号。然而,一部分 HCC 表现为部分摄取 Gd-EOB-DTPA,在肝胆期成像呈混杂信号或者斑片状高信号,甚至少部分 HCC 完全摄取 Gd-EOB-DTPA,在肝胆期呈等或高信号。本研究有 4 个病灶肝胆期呈环形高信号或者稍高信号,误诊为肝局灶性结节增生(FNH),出现这种信号与 HCC 的细胞分化有关,高分化的 HCC 可具有正常肝细胞功能,肝胆期可摄取 Gd-EOB-DTPA 呈高信号。但 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 肝胆期特异性不高,非肝细胞来源的肿瘤或非肿瘤性病变在肝胆期均可表现无强化,与低分化或中分化 HCC 难以鉴别,所以 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 对 HCC 的定性诊断需结合常规 MRI 平扫及动态增强做出准确诊断。

国内外文献报道,Gd-EOB-DTPA 在 HCC 患者 MRI 肝胆期的强化程度与其病理分化程度存在一定程度的相关性。郭天畅等^[5]通过 25 例患者统计分析得出肝胆期 HCC 强化程度与其分化程度存在一定程度的相关性。李宏翔等^[12]通过 Gd-EOB-DTPA 多模态 MRI 对照研究得出高分化 HCC 摄取对比剂比例明显高于中分化及低分化 HCC。MARIN 等^[13]报道早期肝癌或小肝癌 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 肝胆期呈等或稍高信号,其病理结果显示肿瘤的分化程度较高。FRERICKS 等^[14]认为,分化程度高的肿瘤细胞保留了一部分肝细胞功能,肝胆期可摄取 Gd-EOB-DTPA 呈等或稍高信号。本研究结果与上述文献一致,65 个 HCC 病灶显示 Gd-EOB-DTPA 不同肝胆期

信号程度组间 HCC 病理分化程度比较,差异有统计学意义($P<0.01$),说明 HCC 的分化程度不同,其内具有正常肝细胞的成分不同,分化程度较高的 HCC,病灶内仍保留有部分功能性正常的肝细胞,可摄取一定量的 Gd-EOB-DTPA,在肝胆期呈混杂信号或稍高信号,而分化程度较低的 HCC 内有极少量或无正常功能肝细胞,肝胆期则不摄取 Gd-EOB-DTPA 呈低信号。然而有学者持不同意见,认为一些在肝胆期呈相对等或者稍高信号的分化较好的 HCC,与病灶的细胞膜表面有机阴离子转运多肽 1B3(OATP1B3)的表达有关^[15]。目前对于 HCC 在肝胆期是否摄取 Gd-EOB-DTPA 与病理分化程度的相关性仍存在争议,其机制有待进一步深入研究。

本研究存在一定局限性。(1)总体样本量不足,可能统计学上会存在偏差;(2)本研究未做肝脏弥散加权成像(DWI),可能漏掉一些病灶。希望在下一步研究中有所改进。

综上所述,本研究认为 HCC 的病理分化程度与患者血清 AFP 阴阳性及病灶大小无关,与 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 肝胆期信号强度存在一定相关性,并且信号强度越低肝细胞癌分化程度可能越低。建议临床高度怀疑 HCC 的患者选择应用 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 检查。

参考文献

[1] ERRA P,PUGLIA M,RAGOZZINO A,et al. Appearance of hepatocellular carcinoma on gadoxetic acid-enhanced hepato-biliary phase MR imaging: a systematic review [J]. Radiologia Medica,2015,120(11):1002-1011.

[2] ZHOU L,RUI J A,WANG S B,et al. Prognostic factors of solitary large hepatocellular carcinoma: the importance of differentiation grade [J]. Eur J Surg oncol,2011,37(6):521-525.

[3] 熊廷伟,龚明福,廖翠薇,等. 钆塞酸二钠增强 MR 与肝细胞肝癌分化程度的相关分析[J]. 检验医学与临床,2018,15(15):2196-2203.

[4] 陈佳,文利,龚明福,等. Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 评价肝细胞肝癌分化程度[J]. 放射学实践,2018,33(12):1277-1281.

[5] 郭天畅,伍彩云,温运雄,等. 肝细胞癌普美显 MR 增强成像与病理分级的相关性研究初探[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志,2018,16(3):63-65.

[6] 常彬霞,辛绍杰. 甲胎蛋白及其临床应用研究进展[J]. 世界华人消化杂志,2010,18(6):576-

- 580.
- [7] 周晓萍,张玲.血清甲胎蛋白检测方法及应用研究进展[J].内科,2015,10(2):264-266.
- [8] 钟国辉,田猛,李开锋,等.普美显增强 MR 与甲胎蛋白结合探讨肝癌相关性的研究现状[J].中国实验诊断学,2019,23(6):1098-1100.
- [9] 柴梦琪,李娜,吴英宁,等.钆塞酸二钠增强磁共振成像与 CT 增强扫描对肝细胞癌的诊断价值[J].实用放射学杂志,2020,36(7):1077-1080.
- [10] BOTTCHE J, HANSCH A, PFEIL A, et al. Detection and classification of different liver lesions: comparison of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI versus multiphasic spiral CT in a clinical single centre investigation[J]. Eur J Radiol, 2013,82(11):1860-1869.
- [11] PURYSKO A S, REMER E M, VENIERO J C. Focal liver lesion detection and characterization with Gd-EOB-DTPA[J]. Clin Radiol, 2011,66(7):673-684.
- [12] 李宏翔,许乙凯,张静,等.高分化和非高分化肝癌在钆塞酸二钠多模态 MRI 中的对照研究[J].实用医学杂志,2017,33(24):4164-4168.
- [13] MARIN D, BRANCATELLI G, FEDERLE M P, et al. Gadolinium ethoxybenzyl diethylene-triamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging predicts the histological grade of hepatocellular carcinoma only in patients with Child -Pugh class A cirrhosis[J]. Liver Transpl, 2012,189(70):850-857.
- [14] FRERICKS B B, LODDENKEMPER C, HUPPERTZ A, et al. Qualitative and quantitative evaluation of hepatocellular carcinoma and cirrhotic liver enhancement using Gd-EOB-DTPA[J]. AJR, 2009,193(4):1053-1060.
- [15] KANKI A, TAMADA T, HIGAKI A, et al. Hepatic parenchymal enhancement at Gd-EOB-DTPA enhanced MR imaging: correlation with morphological grading of severity in cirrhosis and chronic hepatitis[J]. Magn Reson Imaging, 2012,30(3):356-360.
- (收稿日期:2021-02-18 修回日期:2021-07-23)
- (上接第 4064 页)
- 右美托咪定滴鼻对婴幼儿心脏超声检查镇静效果与苏醒质量的影响[J].国际麻醉学与复苏杂志,2020,41(5):455-458.
- [7] 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.
- [8] ALEXANDRA M W, MICHAEL P Z, RAYMOND J M, et al. Remimazolam: pharmacologic considerations and clinical role in anesthesiology[J]. Pharmacotherapy, 2016,36(9):1021-1027.
- [9] WORTHINGTON M T, ANTONIK L J, GOLDWATER D R, et al. A phase Ib, dose-finding study of multiple doses of remimazolam (CNS 7056) in volunteers undergoing colonoscopy[J]. Anesth Analg, 2013,117(5):1093-1100.
- [10] 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, e426.
- [11] PADTIS N J, YARMUS L B, SCHIPPERS F, et al. Safety and efficacy of remimazolam compared with placebo and midazolam for moderate sedation during bronchoscopy[J]. Chest, 2019,155(1):137-146.
- [12] CHATRATH V, KUMAR R, SACHDEVA U, et al. Intranasal fentanyl, midazolam and dexmedetomidine as premedication in pediatric patients[J]. Anesth Essays Res, 2018,12(3):748-753.
- [13] MILLER J W, DIVANOVIC A A, HOSSAIN M M, et al. Dosing and efficacy of intranasal dexmedetomidine sedation for pediatric transthoracic echocardiography: a retrospective study[J]. J Can D'anesthesie, 2016,63(7):834-841.
- [14] 齐佳杉,张英娟,罗鸣,等.不同剂量右美托咪定滴鼻对患儿术前镇静的影响研究[J].基层医学论坛,2020,24(4):506-508.
- [15] 吴新民,薛张刚,马虹,等.右美托咪定临床应用专家共识(2018)[J].临床麻醉学杂志,2018,34(8):820-823.
- [16] 黄磊,刘坤伶,浦艳英,等.9 985 例右美托咪定滴鼻镇静行无创检查患儿的回顾性分析[J].临床麻醉学杂志,2019,35(9):878-881.
- (收稿日期:2021-02-26 修回日期:2021-08-02)