

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.10.035

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250528.1752.007\(2025-05-29\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250528.1752.007(2025-05-29))瑞马唑仑药理特点及药效影响因素的研究进展^{*}陈星合¹, 严 艾^{1,2}, 涂梦漪¹, 罗 蓝¹, 程 锰¹, 杨雅西¹, 陈 杰^{2△}

(1. 重庆医科大学研究生院, 重庆 400016; 2. 重庆医科大学附属第二医院麻醉科, 重庆 400010)

[摘要] 瑞马唑仑是一种新型超短效苯二氮革类药物, 具有快速代谢机制和非特异性酯酶的水解作用, 可迅速起效与快速恢复, 极大地缩短麻醉恢复时间, 并有效降低药物在体内蓄积的风险。瑞马唑仑对 γ -氨基丁酸 (GABA) 受体具有高度特异性结合能力, 直接导致了中枢神经系统的抑制, 从而产生明显的镇静效果, 为临床提供了更为精准和可控的麻醉手段。临床多个领域证明了瑞马唑仑的安全性和有效性, 包括程序性镇静、全身麻醉的诱导与维持, 以及 ICU 镇静治疗等。其不良反应相对较少, 且具有高度的可预测性, 得到了众多临床试验的充分验证, 然而其用药方案的优化仍需进一步深入研究。该文综述了瑞马唑仑的药理学特性, 旨在详细探讨基础状态因素及外界因素对瑞马唑仑药效的影响。

[关键词] 瑞马唑仑; 镇静; 药理特点; 药效学; 影响因素**[中图法分类号]** R971.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)10-2437-06Research progress on pharmacological characteristics of remimazolam and the factors influencing its pharmacodynamic effects^{*}CHEN Xinghe¹, YAN Ai^{1,2}, TU Mengyi¹, LUO Lan¹, CHENG Yi¹, YANG Yaxi¹, CHEN Jie^{2△}

(1. Graduate School, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China;

2. Department of Anesthesiology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing

Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] Remimazolam is a novel ultra-short-acting benzodiazepine characterized by rapid metabolism via hydrolysis by non-specific esterases. This mechanism enables fast onset and quick recovery, significantly shortening the duration of anesthesia and effectively reducing the risk of drug accumulation in the body. It exhibits high binding specificity for the γ -aminobutyric acid (GABA) receptor, leading directly to central nervous system inhibition and producing a pronounced sedative effect. This profile offers a more precise and controllable approach to anesthesia in clinical practice. The safety and efficacy of remimazolam have been demonstrated across various clinical settings, including procedural sedation, induction and maintenance of general anesthesia, and sedation in the intensive care unit (ICU). Its adverse effects are relatively infrequent and highly predictable, as substantiated by numerous clinical trials; however, the optimization of its dosing regimens requires further in-depth investigation. This review summarized the pharmacological properties of remimazolam and provides a detailed discussion on the impact of various factors on its pharmacodynamics. These factors include basic patient characteristics (such as gender, age, obesity, hepatic and renal function, and circadian rhythms) and external influences (such as altitude and drug interactions).

[Key words] remimazolam; sedation; pharmacological characteristics; pharmacodynamics; influencing factors

苯二氮革类药物作为经典的镇静药物, 长期以来在临床应用中发挥着重要作用。瑞马唑仑作为一种新型的超短效苯二氮革类药物, 实现了快速的酯酶代谢, 具有快速起效、恢复快、清除率高、血流动力学稳

定和呼吸抑制轻等特点^[1], 在无痛内镜诊疗、ICU 镇静及全身麻醉诱导和维持等方面展现出广泛的应用前景^[2]。本文旨在综述瑞马唑仑的药理学特性及药效影响因素, 通过对瑞马唑仑的深入分析, 以指导其

^{*} 基金项目: 重庆市科卫联合医学科研项目(2025MSXM028)。 [△] 通信作者, E-mail: 305045@hospital.cqmu.edu.cn。

在临床实践中的合理应用,并为未来研究方向提供科学依据。

1 药理学特性

瑞马唑仑是苯二氮草类药物的衍生物,其化学结构中引入了丙酸甲酯侧链,这一结构特点使其能够通过非特异性酯酶如 carboxylesterase 1(CES1)快速代谢^[3]。瑞马唑仑主要通过作用于中枢神经系统的 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)受体,特别是 GABA-A 受体,增强 GABA 的抑制性神经传递作用。GABA 是中枢神经系统中主要的抑制性神经递质,瑞马唑仑通过结合到 GABA 受体的苯二氮草类药物位点,促进氯离子通道的开放,导致神经细胞超极化,从而产生镇静效果^[4]。瑞马唑仑具有快速水解代谢特性,半衰期短,通常在几分钟内达到血药浓度峰值,其代谢物唑仑丙酸对 GABA 受体的亲和力极低,几乎无药物活性^[5]。瑞马唑仑的代谢遵循一级药代动力学特征,具有超短的半衰期和较高的清除率。

瑞马唑仑作为一种新型超短效苯二氮草类药物,同时展现了较好的安全性。在镇静和全身麻醉诱导与维持过程中,相较于咪达唑仑和丙泊酚,瑞马唑仑低血压、心动过缓和呼吸抑制的发生率更低^[6]。其独特的快速代谢机制有助于患者在手术后迅速恢复清醒,从而降低了术后并发症的风险。现有临床研究数据表明,瑞马唑仑的成瘾风险较低,其静脉给药途径的滥用风险与咪达唑仑相当或更低,且Ⅲ期临床试验中未观察到明显与药物滥用相关的不良反应。此外,瑞马唑仑代谢迅速、口服生物利用度极低的特性进一步降低了其依赖风险^[7]。

在瑞马唑仑的临床应用中需警惕罕见但严重的过敏反应风险。KOTA TSURUMI 等^[8]报道了首例经免疫学证实的 IgE 介导型过敏反应,在麻醉诱导期间通过皮肤点刺试验及血清类胰蛋白酶异常升高确认瑞马唑仑为该患者致敏原,基于此,建议稀释后缓慢输注,并优先以低剂量连续输注替代高剂量冲击方案,以减少肥大细胞过度活化风险。一旦发生过敏性休克时,需立即停用药物并静脉注射肾上腺素作为一线抢救措施^[9]。在神经系统方面,瑞马唑仑的使用还可能与一系列认知功能障碍相关,有文献显示 0.2 mg/kg 瑞马唑仑会导致老年患者术后短期记忆(即时回忆和短延迟回忆)障碍和注意力下降^[10]。针对其术后恶心呕吐风险,临床研究显示联合应用昂丹司琼(4 mg)与地塞米松(5 mg)可将术后恶心呕吐发生率从基线 35%降低至 18%^[11]。

2 药代动力学影响因素

2.1 患者相关因素

2.1.1 性别

多项研究表明,性别因素对苯磺酸瑞马唑仑的使用剂量有影响。SUN 等^[12]报道,女性需要更高的苯二氮草类药物剂量,这可能与女性内源性性激素(雌激素和黄体酮)影响海马体和边缘系统的 GABA 受体有关^[13]。李璐等^[14]研究表明,瑞马唑仑复合阿芬太尼用于无痛胃镜检查时,青中年女性患者的半数有效剂量(50% effective dose, ED_{50})高于同年龄段男性,但汤黎黎等^[15]研究发现,不同性别在瑞马唑仑的麻醉诱导剂量和维持剂量上未表现出明显差异,但女性患者术后比男性更早清醒,且术后恢复质量量表(Quality of Recovery-15, QoR-15)总分和生理舒适度分数均低于男性患者。

MASUI 等^[16]研究发现,瑞马唑仑在 ASA I / II、III / IV 组女性中的消除清除率分别较男性高 4% ~ 10%、7% ~ 13%,这与女性较高的羧酸酯酶活性和去脂体质密切相关^[17]。此外,这些差异可能与女性肝脏 CES1 蛋白表达高于男性有关,导致女性将瑞马唑仑转化为其非活性形式的速率相对较快^[18]。性别对药物动力学的潜在影响还取决于药物的分布。由于女性的体脂率高于男性,而水分含量较低,这可能会影响药物的分布。对于亲脂性药物,如苯二氮草类药物,按体重计算的药物分布体积在女性中往往更高,因此为了达到相同的效果需要比男性更大的剂量^[19]。

2.1.2 年龄

瑞马唑仑的药效特性尤其是 ED_{50} 和 95% 有效剂量(95% effective dose, ED_{95})受到多种生理和病理因素的复杂影响,其中年龄因素被多项研究证实为影响药效的关键变量之一。

除了性别因素外,李璐等^[14]研究也报道了瑞马唑仑与阿芬太尼联合使用于无痛胃镜检查时,中青年女性患者所需的 ED_{50} 明显高于老年女性患者。这一发现不仅揭示了不同年龄群体对瑞马唑仑敏感性的差异,还提示在临床实践中应针对不同年龄段的患者调整药物剂量。另一项研究比较了 18 ~ <65 岁和 ≥ 65 岁两组患者在麻醉诱导期间达到失去意识(loss of consciousness, LOC)所需的瑞马唑仑剂量, ≥ 65 岁组较 18 ~ <65 岁组减少了 26.9%^[20]。双变量线性相关分析进一步揭示了瑞马唑仑需求与年龄之间的负相关关系。通过多变量线性回归模型调整潜在影响因素后,年龄被确定为诱导麻醉期间 LOC 所需瑞马唑仑剂量的独立影响因素^[1]。同时,还有研究测定了不同年龄段患者在麻醉诱导期间达到 LOC 所需瑞马唑仑的 ED_{95} 。结果显示,青年组、中年组和老年组的 ED_{95} 分别为 0.367、0.369 和 0.249 mg/kg,老年组所需剂量明显低于年轻组,这一发现再次验证了年龄对瑞马唑仑药效的影响^[21]。

此外也有研究证实,血浆蛋白结合率和表观分布容积也是影响瑞马唑仑给药剂量的因素,而年龄与血浆 ALB 浓度之间存在反比关系,较低的血浆 ALB 浓度可能延长老年患者的拔管时间^[22]。由于非结合态的瑞马唑仑具有药理活性,并能穿透血脑屏障,因此血浆 ALB 浓度的轻微波动都可能引发药效的明显变化。随着年龄的增长,药物在体内的分布容积逐渐减小,同时血浆蛋白浓度也呈现下降趋势,这导致游离态的瑞马唑仑浓度相对升高,进而增强了其药理作用。这一药代动力学特性与研究中观察到的随着年龄增长 ED₅₀ 逐渐降低的现象相吻合。因此,临床上应适当减少老年患者的瑞马唑仑剂量,以获得稳定的血流动力学状态,确保患者安全。

2.1.3 肥胖

肥胖患者体内脂肪组织的明显增加,导致瑞马唑仑的分布容积扩大,进而影响其药效表现。另外,有研究指出,肥胖患者的药物清除率可能因心输出量和代谢器官血流量的上升而加快,尽管总剂量需求可能增加,但并非与体重呈线性关系^[23]。

针对这一现象,多项研究已探讨了不同 BMI 患者的瑞马唑仑代谢表现。MASUI 等^[16]构建了一个涵盖重度肥胖患者的瑞马唑仑药代动力学模型,并发现使用调整后的体重作为协变量能改善模型预测。进一步指出,在中等体重范围内(40~80 kg,身高 170 cm),固定剂量给药导致的效应位点浓度差异相对较小。然而,LOHMER 等^[24]研究则表明,基于总体重给予瑞马唑仑,肥胖患者中发挥镇静作用相较于非肥胖患者更为迅速。另一项研究聚焦于肥胖对瑞马唑仑药效的具体影响,发现 BMI 较高的患者可能需要更低的剂量即可达到相同的呼吸抑制效果。在这项研究中,随着 BMI 的增加,瑞马唑仑引起呼吸抑制的 ED₅₀ 明显降低^[25]。

瑞马唑仑由于亲脂性在肥胖患者的过量脂肪组织中大量分布,导致超重患者的药物半衰期延长。尽管超重患者因药物分布量的增加可能需要更大的初始剂量,但即使在停药后,药物仍可能在体内积累并达到治疗浓度,BMI>22.0 kg/m² 的患者拔管时间≥15 min 的比例更高,提示对于超重患者,可能需要调整药物剂量以确保安全^[26]。

2.1.4 肝肾损害

在肝肾功能障碍患者中,药物清除率下降,这不仅增加了麻醉管理的难度,也给术后恢复带来了额外挑战。STÖHR 等^[27]研究发现,在中至重度肝损伤患者体内,瑞马唑仑的清除率降低,导致药物暴露量增加,特别是在严重肝损伤(Child-Pugh 评分≥10 分)患者中,药物暴露量增加了 38.1%。这一现象与肝脏中

CES1 的活性下降相符合,进一步证实了肝脏在瑞马唑仑代谢过程中的核心作用。尽管对瑞马唑仑血浆最大浓度的模拟分析表明,肝损伤对其影响不大,但肝功能不全患者的恢复时间仍然有所延长。此外,在肾功能不全的患者中,包括终末期肾病,瑞马唑仑并没有积累,其代谢率与健康受试者相似。尽管终末期肾病患者中无活性代谢产物 CNS7054 的清除率降低,但由于 CNS7054 并无药理活性,在临床上不具有意义。因此,对于不需要透析的肾功能损害患者,并不需要因肾功能不全而调整瑞马唑仑剂量。然而,对于肝损伤患者,尤其是在严重肝损伤的情况下,可能需要更加谨慎地调整剂量。

2.2 外源因素

2.2.1 时间节律

有研究发现生物钟能够调节肝脏的药物代谢,表现出剂量与时间依赖性的药代动力学特征及药物效应^[28-30],这一发现强调了治疗时间选择的重要性,以实现最小剂量和最小副作用获得最佳疗效。然而,尽管时间节律对药物疗效的潜在影响已得到初步认识,但针对瑞马唑仑这一特定药物的药代动力学及药效学的时间差异性研究仍较为缺乏。

在哺乳动物体内,CES1 在肝脏、肺脏、小肠和肾脏组织中均广泛表达^[31]。研究发现,小鼠肠道 CES1 的表达和活性呈现出明显的昼夜节律性变化,通过使用肠道特异性 BMAL1 敲除小鼠,进一步证明了 BMAL1 对肠道 CES1 的昼夜节律调控^[32]。具体而言,BMAL1 可能通过与基因启动子中的 E-box 元件结合来激活 Ces1d,从而调节 CES1 的表达与活性。CES1 负责许多药物的代谢,包括抗血小板药物(如阿司匹林和氯吡格雷)、血管紧张素转化酶抑制剂(如地拉普利、咪达普利和替莫普利)、抗肿瘤药物(如伊立替康)和抗流感药物(如奥司他韦)^[33]。瑞马唑仑在体内同样是经该酶迅速转变为一种非活性羧酸代谢物唑仑丙酸(CNS7054)^[34]。这一代谢途径提示时间节律可能通过影响 CES1 的活性,进而影响瑞马唑仑的药代动力学及药效学特性,尚需更多动物实验与临床试验的验证。

2.2.2 海拔

高原特殊的低氧低压环境影响机体动脉血氧饱和度,进而引起机体部分器官(如肝脏、肺脏等)生理功能的改变,可能会引起部分药物的吸收、分布、代谢、排泄过程发生改变,并影响药物的药代动力学,因此在高原地区,部分药物可能需要更改使用剂量以确保药物的安全性和有效性^[35]。有研究发现,在高海拔地区,大鼠瑞马唑仑的麻醉诱导时间明显缩短,麻醉恢复时间则明显延长,这是由于高海拔环境下大鼠体

内红细胞压积的增高及肝脏组织中 CES1 活性降低^[36]。

缺氧环境会诱导肾脏释放 RBC 生成素,进而刺激 RBC 的生成,导致血细胞比容增加。同时,血浆中的 ALB 和总蛋白浓度也会因高原环境而增加,从而使得药物与血浆蛋白的结合率上升。由于瑞马唑仑主要与 ALB 结合,因此高原环境中 ALB 的增多可能导致瑞马唑仑的结合率增加,进而造成药物代谢的减慢^[36]。

CES1 作为瑞马唑仑代谢的关键酶,其活性的降低可能是导致瑞马唑仑在高海拔地区的代谢速率减慢的直接原因,从而影响药物的药效。值得注意的是,孕甾烷 X 受体蛋白(pregnant X receptor, PXR)和雄甾烷 X 受体蛋白(constitutive androstane receptor, CAR)在调节 CES1 的活性和表达中发挥着重要作用,进而影响药物在体内的代谢过程^[37]。研究表明,高原缺氧环境会明显影响 PXR 核受体的表达^[38]。因此,高原低氧环境可能通过影响 PXR 和 CAR 蛋白的表达,进而调控 CES1 的活性,最终导致瑞马唑仑在高原地区的代谢速度减慢。

2.2.3 药物相互作用

瑞马唑仑的药效并非孤立存在,瑞马唑仑与其他抑制中枢神经系统的药物联用时可产生协同效应。在联合用药中,右美托咪定与瑞马唑仑的组合展现出了明显的协同效应。相关研究表明,右美托咪定能够明显减少瑞马唑仑的诱导与维持用量,并缩短其起效时间^[39],不仅提高了麻醉效率,还降低了药物用量,从而可能减少不良反应的风险。此外,与阿芬太尼、芬太尼联合给药时,瑞马唑仑也表现出高度的协同作用,能够明显降低深度镇静下呼吸抑制的发生率,并减少瑞马唑仑的使用量^[40]。

纳布啡作为一种新型的镇痛镇静药,与瑞马唑仑联合使用时,能够明显增加镇静效果。这种复合麻醉方式不仅减少了瑞马唑仑的用量,还使镇静时间更短、作用更强,患者术后清醒速度更快^[41],为瑞马唑仑在临床上的联合用药提供了新的思路。另一种值得关注的联合用药是利多卡因与瑞马唑仑的组合。研究表明,复合利多卡因可降低瑞马唑仑的 ED₅₀,并且随着利多卡因剂量的增加而降低^[42]。利多卡因除能阻滞细胞膜上的离子通道外,还可通过增强氯离子内流,与瑞马唑仑共同作用于 GABA 受体,从而产生协同镇静作用^[43]。这一机制为理解利多卡因与瑞马唑仑的协同作用提供了理论依据。此外,还有研究推测丙泊酚和依托咪酯之间存在协同作用,两者均作用于 GABA^[44]。同理,瑞马唑仑与 GABA-A 型受体上的苯二氮䓬类受点结合可产生中枢抑制效应,因此与丙

泊酚复合使用可能也会产生类似的协同效果^[45]。这些推测为瑞马唑仑与其他药物的联合使用提供了新的研究方向。

瑞马唑仑在体内经非特异性酯酶代谢,原型药物及主要代谢产物均不是 CYP450 的底物。因此,瑞马唑仑与经 CYP450 代谢的药物(如卡马西平、利福平、大环内酯类抗生素、三环类抗抑郁药等)相互作用的可能性很小^[46]。这一发现为瑞马唑仑在临床上的安全使用提供了重要保障。但研究指出,瑞马唑仑与多种药物存在不相容性,混合使用可能导致沉淀产生,从而对安全给药构成潜在威胁^[47]。因此,在实际应用中,应谨慎将瑞马唑仑与其他药物共用输注线,以确保用药安全。

3 展 望

未来随着对其药代动力学和药效学的深入研究,瑞马唑仑有望在更多临床场景中得到应用,其用药方案进一步得到优化,为患者提供更加精准和个性化的医疗服务。同时,探索瑞马唑仑与其他药物的相互作用,将有助于开发更安全、高效的联合用药方案,推动临床麻醉与镇静治疗的新发展。

参考文献

- [1] KILPATRICK G J. Remimazolam: non-clinical and clinical profile of a new sedative/anesthetic agent[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 690875.
- [2] WANG M, ZHAO X, YIN P, et al. Profile of Remimazolam in anesthesiology: a narrative review of clinical research progress[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 3431-3444.
- [3] KILPATRICK G J, MCINTYRE M S, COX R F, et al. CNS 7056: a novel ultra-short-acting Benzodiazepine [J]. *Anesthesiology*, 2007, 107 (1): 60-66.
- [4] EISENRIED A, SCHÜTTLER J, LERCH M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remimazolam (CNS 7056) after continuous infusion in healthy male volunteers: part II. pharmacodynamics of electroencephalogram effects [J]. *Anesthesiology*, 2020, 132(4): 652-666.
- [6] ZHANG L, LI C, ZHAO C, et al. The comparison of remimazolam and midazolam for the sedation of gastrointestinal endoscopy: a meta-analysis of randomized controlled studies[J]. *Afr Health Sci*, 2022, 22(2): 384-391.
- [7] 苯磺酸瑞马唑仑临床应用指导意见专家组. 苯磺

- 酸瑞马唑仑临床应用指导意见[J]. 中华麻醉学杂志, 2023, 43(8): 904-911.
- [8] TSURUMI K, TAKAHASHI S, HIRAMOTO Y, et al. Remimazolam anaphylaxis during anesthesia induction[J]. J Anesth, 2021, 35(4): 571-575.
- [9] LEE J, KIM S H. Remimazolam-induced anaphylaxis and cardiovascular collapse: a narrative systematic review of eleven cases[J]. Medicina (Kaunas), 2024, 60(6)
- [10] TAN Y, OUYANG W, TANG Y, et al. Effect of Remimazolam tosilate on early cognitive function in elderly patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2022, 37(3): 576-583.
- [11] SUZUKI Y, KAWASHIMA S, MAKINO H, et al. Comparison of postoperative nausea and vomiting between remimazolam and propofol: a propensity score-matched, retrospective, observational, single-center cohort study[J]. Korean J Anesthesiol, 2023, 76(2): 143-151.
- [12] SUN G C, HSU M C, CHIA Y Y, et al. Effects of age and gender on intravenous midazolam premedication: a randomized double-blind study[J]. Br J Anaesth, 2008, 101(5): 632-639.
- [13] BUCHANAN F F, MYLES P S, CICUTTINI F. Effect of patient sex on general anaesthesia and recovery[J]. Br J Anaesth, 2011, 106(6): 832-839.
- [14] 李璐, 周俊飞, 袁畅, 等. 年龄及性别因素对瑞马唑仑用于无痛胃镜检查有效剂量的影响[J]. 世界临床药物, 2023, 44(7): 751-756.
- [15] 汤黎黎, 孙月, 刘学胜, 等. 不同性别对日间关节镜手术患者瑞马唑仑使用剂量及术后恢复质量的影响[J]. 实用医学杂志, 2024, 40(8): 1063-1068.
- [16] MASUI K, STÖHR T, PESIC M, et al. A population pharmacokinetic model of remimazolam for general anesthesia and consideration of remimazolam dose in clinical practice [J]. J Anesth, 2022, 36(4): 493-505.
- [17] SINHA J, DUFFULL S B, GREEN B, et al. Evaluating the relationship between lean liver volume and fat-free mass[J]. Clin Pharmacokin, 2020, 59(4): 475-483.
- [18] SHI J, WANG X, EYLER R F, et al. Association of oseltamivir activation with gender and carboxylesterase 1 genetic polymorphisms[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2016, 119(6): 555-561.
- [19] BUCHANAN F F, MYLES P S, CICUTTINI F. Patient sex and its influence on general anaesthesia[J]. Anaesth Intensive Care, 2009, 37(2): 207-218.
- [20] SONG J C, WANG X X, FU X, et al. Relationship between age and Remimazolam dose required for inducing loss of consciousness in older surgical patients [J]. Front Med (Lausanne), 2024, 11: 1331103.
- [21] OH J, PARK S Y, LEE S Y, et al. Determination of the 95% effective dose of remimazolam to achieve loss of consciousness during anesthesia induction in different age groups[J]. Korean J Anesthesiol, 2022, 75(6): 510-517.
- [22] SHIMAMOTO Y, SANUKI M, KURITA S, et al. Factors affecting prolonged time to extubation in patients given remimazolam[J]. PLoS One, 2022, 17(5): e0268568.
- [23] OBARA S, YOSHIDA K, INOUE S. How obesity affects the disposition of intravenous anesthetics[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2023, 36(4): 414-421.
- [24] LOHMER L L, SCHIPPERS F, PETERSEN K U, et al. Time-to-event modeling for remimazolam for the indication of induction and maintenance of general anesthesia[J]. J Clin Pharmacol, 2020, 60(4): 505-514.
- [25] 曹晨, 闫慧宇, 程婵, 等. 复合瑞芬太尼时瑞马唑仑用于牙科焦虑症患者下颌阻生智齿拔除术中镇静的半数有效剂量[J]. 临床麻醉学杂志, 2025, 41(5): 548-550.
- [26] SHIMAMOTO Y, SANUKI M, KURITA S, et al. Factors affecting prolonged time to extubation in patients given remimazolam[J]. PLoS One, 2022, 17(5): e0268568.
- [27] STÖHR T, COLIN P J, OSSIG J, et al. Pharmacokinetic properties of remimazolam in subjects with hepatic or renal impairment[J]. Br J Anaesth, 2021, 127(3): 415-423.
- [28] LIN Y, ZHOU Z, YANG Z, et al. Circadian Cyp3a11 metabolism contributes to chronotoxicity of hypoaconitine in mice[J]. Chem Biol Interact, 2019, 308:

- 288-293.
- [29] ZHAO M, ZHAO H, DENG J, et al. Role of the CLOCK protein in liver detoxification[J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(24): 4639-4652.
- [30] ZHANG T, YU F, GUO L, et al. Small heterodimer partner regulates circadian cytochromes p450 and drug-induced hepatotoxicity [J]. *Theranostics*, 2018, 8(19): 5246-5258.
- [31] PERERA S D, WANG J, MCINTYRE A D, et al. Lipoprotein lipase: structure, function, and genetic variation[J]. *Genes (Basel)*, 2025, 16(1): 55.
- [32] CHEN X, YU F, GUO X, et al. Clock gene Bmal1 controls diurnal rhythms in expression and activity of intestinal carboxylesterase 1[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2021, 73(1): 52-59.
- [33] STAUDINGER J L, XU C, CUI Y J, et al. Nuclear receptor-mediated regulation of carboxylesterase expression and activity [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2010, 6(3): 261-271.
- [34] ANTONIK L J, GOLDWATER D R, KILPATRICK 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.
- [35] HUI L, RONG W, ZHENG-PING J, et al. Effects of high altitude exposure on physiology and pharmacokinetics[J]. *Curr Drug Metab*, 2016, 17(6): 559-565.
- [36] 闫锦威. 不同海拔地区对瑞马唑仑药物代谢的影响[D]. 西宁: 青海大学, 2023.
- [37] SHANG W, LIU J, CHEN R, et al. Fluoxetine reduces CES1, CES2, and CYP3A4 expression through decreasing PXR and increasing DEC1 in HepG2 cells[J]. *Xenobiotica*, 2016, 46(5): 393-405.
- [38] DUAN Y B, ZHU J B, YANG J X, et al. Regulation of high-altitude hypoxia on the transcription of CYP450 and UGT1A1 mediated by PXR and CAR[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 574176.
- [39] 张芮, 王志涛, 刘德君, 等. 不同剂量右美托咪定对瑞马唑仑致患者意识消失 ED₉₅ 及应激反应的影响[J]. *实用医学杂志*, 2023, 39(4): 476-480.
- [40] 刘清剑, 吴迪, 宋文沁. 阿芬太尼对胃肠镜检查麻醉时甲苯磺酸瑞马唑仑 ED₉₅ 剂量的影响[J]. *重庆医学*, 2023, 52(22): 3438-3442.
- [41] 汪文. 纳布啡联合瑞马唑仑用于老年患者无痛胃镜检查术的临床研究[J]. *现代诊断与治疗*, 2023, 34(3): 369-372.
- [42] 黄桂娟. 静脉注射利多卡因对甲苯磺酸瑞马唑仑用于老年患者胃镜检查半数有效量的影响[D]. 南充: 川北医学院, 2023.
- [43] WANG J F, LI B, YANG Y G, et al. Target-controlled infusion of propofol in training anesthesiology residents in colonoscopy sedation: a prospective randomized crossover trial[J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 206-210.
- [44] HENDRICKX J F, EGER E I 2nd, SONNER J M, et al. Is synergy the rule? A review of anesthetic interactions producing hypnosis and immobility[J]. *Anesth Analg*, 2008, 107(2): 494-506.
- [45] 刘颜. 瑞马唑仑衍生物的设计合成及其生物活性研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2016.
- [46] PETERSEN K U, SCHMALIX W, PESIC M, et al. Drug-drug interaction potential of remimazolam: CYP 450, transporters, and protein binding[J]. *Curr Drug Metab*, 2024, 25(4): 266-275.
- [47] HOFMANN P, BACHMANN L, BRÜMMER P, et al. Incompatibility of the short-acting benzodiazepine remimazolam with common perioperative medication[J]. *BMC Anesthesiol*, 2024, 24(1): 233.

(收稿日期: 2025-02-25 修回日期: 2025-07-28)

(编辑: 成卓)