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

李　璐，周俊飞，袁　畅，吕蕴琦*
（郑州大学第一附属医院麻醉与围术期医学部，郑州 450052）

摘要：目的 探讨年龄及性别因素对瑞马唑仑用于无痛胃镜检查半数有效剂量（median effective dose，ED_{50}）的影响。**方法** 选择行无痛胃镜检查术的患者，按年龄及性别分为 6 组，A 组：青年女性（18 ～ 44 岁），B 组：中年女性（45 ～ 59 岁），C 组：老年女性（60 ～ 75 岁），D 组：青年男性（18 ～ 44 岁），E 组：中年男性（45 ～ 59 岁），F 组：老年男性（60 ～ 75 岁）。入室给予阿芬太尼 10 μg/kg 及试验剂量瑞马唑仑，设定 0.20 mg/kg 为初始剂量，采用改良序贯法确定下一例患者剂量，记录各剂量瑞马唑仑镇静效果及各组不良反应发生情况。采用概率回归分析各组瑞马唑仑 ED_{50}、95% 置信区间（confidence interval，CI）及量效关系。**结果** 纳入 167 例患者，其中 A 组 26 例，B 组 25 例，C 组 27 例，D 组 28 例，E 组 33 例以及 F 组 28 例。A 组瑞马唑仑的 ED_{50}（0.33 mg/kg，95%CI：0.26 ～ 0.37 mg/kg）较 C ～ F 组多，且差异有统计学意义（$P < 0.05$）；B 组 ED_{50}（0.32 mg/kg，95%CI：0.24 ～ 0.36 mg/kg）大于 C、E 以及 F 组，余各组 ED_{50} 及不良反应的发生无统计学差异。**结论** 瑞马唑仑复合阿芬太尼用于无痛胃镜检查时，青中年女性 ED_{50} 高于老年女性及同年龄段男性患者。

关键词：年龄；性别；瑞马唑仑；阿芬太尼；有效剂量；无痛胃镜
中图分类号：R573　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2023）07-0751-06
DOI：10.13683/j.wph.2023.07.016

The influence of age and gender on the effective dose of remimazolam combined with alfentanil for painless gastroscopy

LI Lu, ZHOU Junfei, YUAN Chang, LV Yunqi*
(*Department of Anesthesiology, Pain and Perioperative Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China*)

Abstract: ***Objectives*** To investigate the influence of age and gender on the median effective dose of remimazolam for painless gastroscopy. ***Methods*** Patients who underwent painless gastroscopy were divided into 6 groups according to age and gender, group A: young women (18～44 years old), group B: middle-aged women (45～59 years old), group C: elderly women (60～75 years old), group D: young men (18～44 years old), group E: middle-aged men (45～59 years old), and group F: elderly men (60～75 years old). Patients were administrated with 10 μg/kg alfentanil and different dose of remimazolam, and 0.20 mg/kg was set as the initial dose. The dose of remimazolam of the next patient was determined by the Dixon' up-down modified sequential method. The sedative effect of different doses of remimazolam and the occurrence of adverse reactions in each group were recorded. Probabilistic regression analysis was used to analyze the median effective dose (ED_{50}), 95% confidence interval (CI) and dose-response relationship of remimazolam in each group. ***Results*** A total of 167 patients were finally enrolled, including 26 cases in group A, 25 cases in group B, 27 cases in group C, 28 cases in group D, 33 cases in group E and 28 cases in group F. The ED_{50} of remimazolam in group A (0.33 mg/kg, 95%CI: 0.26～0.37 mg/kg) was higher than that in group C～group F, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The ED_{50} of group B (0.32 mg/kg, 95%CI: 0.24～0.36 mg/kg) was higher than that in group C, E and F, and the differences

收稿日期：2022-2-16
作者简介：李璐，主治医师，研究方向：无痛舒适化诊疗。
通信作者：吕蕴琦，主任医师，研究方向：无痛舒适化诊疗。
基金项目：白求恩公益基金会项目（BCF-RF-WSQZTZJ-202011-010）

were statistically significant. There was no statistically difference in ED_{50} and adverse reactions among the other groups. ***Conclusion*** ED_{50} of remimazolam combined with alfentanil used for painless gastroscopy in young and middle-aged females was higher than that in same age males and elderly women.

Key words: age; gender; remimazolam; alfentanil; effective dose; painless gastroscopy

目前，无痛消化内镜检查的麻醉镇静方案多采用丙泊酚或咪达唑仑联合芬太尼、舒芬太尼等阿片类药物[1]，但这些方案均存在一定程度的呼吸、循环抑制、苏醒时间延迟及术后恶心呕吐等不良反应[2]，影响无痛诊疗的周转效率和患者的就医体验。

瑞马唑仑作为一种新型苯二氮䓬类镇静催眠药，作用于γ-氨基丁酸A（γ-aminobutyric acid A，$GABA_A$）受体，其在体内主要经血浆酯酶水解代谢，不依赖肝肾功能，具有起效失效迅速、镇静恢复时间短，可被氟马西尼逆转等优势，尤其适合在门诊无痛消化内镜检查中使用[3－5]。阿芬太尼作为一种短效阿片类镇痛药具有起效代谢迅速，可治疗中重度以下疼痛，且不会引起严重呼吸抑制[6]。目前关于两者在无痛胃肠镜检查麻醉效果的研究已成趋势，但都集中于肥胖或老年人等特定人群[7—9]，然而随着近年来人民生活质量的提高和无痛舒适化意识增强，接受无痛胃镜检查的人群范围越来越广。同时临床经验和研究表明，瑞马唑仑在中青年患者特别是女性患者胃镜检查中镇静成功率较低[10]。因此，为完善不同人群的无痛胃镜麻醉方案，精准、合理应用瑞马唑仑，研究年龄及性别因素对瑞马唑仑有效剂量的影响至关重要。本试验拟设置6组研究对象，固定阿芬太尼剂量，观察不同剂量瑞马唑仑的镇静效果，旨在探索瑞马唑仑联合阿芬太尼时，年龄及性别因素对患者无痛胃镜检查的半数有效剂量（median effective dose，ED_{50}）的影响，为临床合理应用瑞马唑仑提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2021年5月在我院无痛诊疗中心接受胃镜检查的患者186例。纳入标准：①美国麻醉医师学会（American Society of Anesthesiologists，ASA）分级Ⅰ～Ⅱ级，年龄18～75岁，体质量指数（body mass index，BMI）18～25 kg/m^2，性别不限。②符合无痛胃镜检查指征且签署麻醉知情同意书。排除标准：①对苯二氮䓬类药物、阿片类、丙泊酚及其药物组分过敏或有禁忌者。②重症肌无力患者。③无法获得知情同意者。剔除标准：①因严重不良事件退出、终止观察。②依从性差，无法配合完成干预、提供重要评估信息。③检查时间超过20 min。本研究获我院伦理委员会批准（2020-KY-0300-001）。

1.2 麻醉方法与分组

所有患者术前常规禁饮2 h、禁食8 h以上，胃镜检查开始前服用达克罗宁（规格：2.5 mg/2 ml，21092813，扬子江药业集团有限公司），并建立静脉通路，输入乳酸林格液10 ml/kg·h（500 ml，210412EG，江苏恒瑞医药股份有限公司）。入室后左侧卧位，鼻导管吸氧（纯氧，3 L/min），常规监测心电图、无创血压、心率以及血氧饱和度（saturation of blood oxgen，SaO_2）。静脉注射阿芬太尼10 μg/kg（2.5 mg/2 ml，13T12011，宜昌人福药业有限责任公司），30 s后给予注射用苯磺酸瑞马唑仑（25 mg，20T05031，宜昌人福药业有限责任公司），待患者意识或睫毛反射消失，刺激无体动时开始进行胃镜检查。术中发生呼吸抑制（呼吸频率＜8次/min，且SaO_2＜90%），予以增大氧流量，抬高下颌开放气道或插入鼻咽通气道，确保SaO_2维持在正常范围；出现低血压（降低超过基础值的30%或＜90 mmHg）时，给予麻黄碱3～6 mg/次；心率≤50次/min予以静脉推注阿托品0.5 mg/次。

1.3 序贯法与盲法

瑞马唑仑的剂量按Dixon-Massey改良序贯法

确定，起始剂量根据预实验及既往文献[10]设为0.20 mg/kg，下一例患者给予瑞马唑仑的剂量由上一例患者的反应决定，剂量梯度为0.05 mg/kg。检查中患者出现体动、恶心呕吐或呛咳反应判定为阳性，反之为阴性。若患者为阴性反应表明瑞马唑仑剂量镇静有效，下一例患者则减少0.05 mg/kg，若患者为阳性反应表明其镇静不足，下一例患者则增加0.05 mg/kg，胃镜检查过程中出现任何形式的阳性反应均通过静脉酌情追加瑞马唑仑每次2.5 mg至检查完毕，当出现7个交叉点（阳性转为阴性）终止研究。麻醉药品由一名参与本试验并了解试验设计的麻醉医生准备，操作医生及患者并不知晓药品剂量及分组；另一名不知晓给药剂量的助手记录试验结果、数据随访并做统计分析。

1.4 观察指标

记录各组患者瑞马唑仑序贯结果、检查时长、苏醒时间（检查结束至呼之睁眼）、离院时间（苏醒至麻醉恢复改良评分＞9分离开胃镜室）及不良反应（低血压、呼吸抑制、呃逆及头晕等）发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS22.0统计学软件进行数据分析，用Shapiro-Wilk法进行正态性检验，符合正态分布的计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示；非正态分布连续变量使用中位数（四分位间距）表示。组间比较采用多组方差F检验（BMI、检查时间及苏醒时间）或Welch检验（离院时间）；计数资料以n(%)表示，各组间比较采用χ^2（ASA分级）或Fisher确切概率法检验（呃逆、呼吸抑制、低血压及头晕）；Dixon-Massey序贯法中的数据采用Probit回归分析法计算各组瑞马唑仑的ED_{50}、95%有效剂量（95% effect dose，ED_{95}）及其相应的95%置信区间（confidence interval，CI）、相对中位数差值，并分析各组量效关系。采用Graphpad Prism 5.0软件绘制序贯试验图。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 检查相关资料比较

各组患者的年龄、体质量指数（body mass index，BMI）、ASA分级、术中情况及不良反应相关资料见表1。因自身状况或检查时间过长等原因剔除19例受试者，最终纳入167例患者。其中各组BMI值和ASA分级相比，差异均无统计学意义（$P>0.05$），另外各组在胃镜检查时间、苏醒时间及离院时间比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$），且各组术中不良反应包括呃逆、呼吸抑制及低血压比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。

2.2 瑞马唑仑改良序贯试验结果

在接受无痛胃镜检查时，各组患者对由改良序贯法确定的瑞马唑仑不同剂量的反应情况见图1。

表1 各组患者的相关资料

Table1 Comparison of general data between each groups

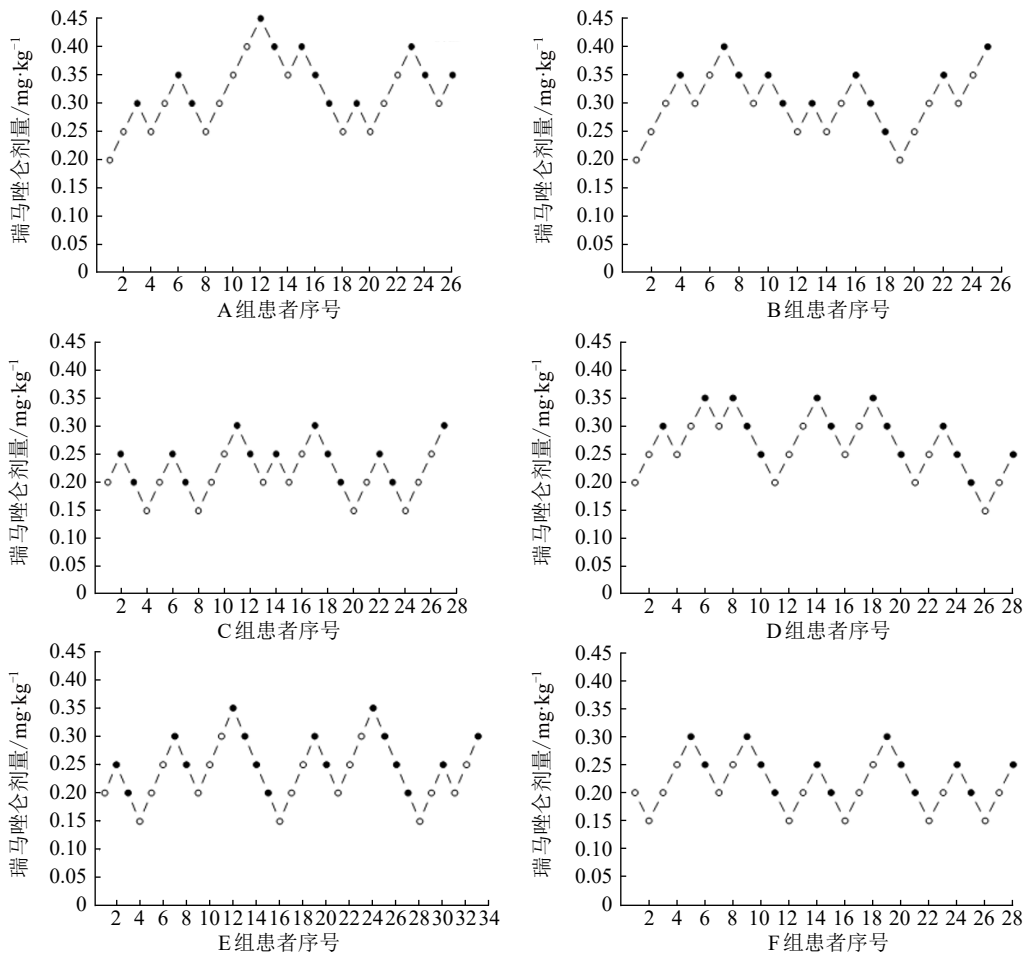
组别	A组（n=26）	B组（n=25）	C组（n=27）	D组（n=28）	E组（n=33）	F组（n=28）	统计量	P值
年龄/岁	32（10）	52（8）	67（6）	31（9）	51（9）	68（7）	–	–
BMI/kg·m^{-2}	21.92±1.68	21.68±1.72	21.91±1.71	21.21±1.68	21.74±1.52	21.66±1.90	0.65	0.66
ASA分级（Ⅰ/Ⅱ）	12/14	12/13	12/15	12/16	18/15	12/16	1.22	0.95
检查时间/min	8.90±0.83	8.72±0.90	9.09±0.58	8.81±0.72	8.92±0.72	8.98±0.72	0.81	0.55
苏醒时间/min	7.67±0.59	7.58±0.42	7.76±0.51	7.68±0.42	7.68±0.42	7.67±0.58	0.35	0.88
离院时间/min	16.31±1.09	15.90±2.11	16.37±1.52	16.46±1.62	16.62±1.53	16.55±2.44	0.47	0.80
呃逆/n(%)	1（3.84）	2（8.00）	1（3.70）	4（14.28）	3（9.09）	1（3.57）	3.96	0.56
呼吸抑制/n(%)	1（3.84）	0（0）	1（3.70）	1（3.57）	2（6.06）	2（7.14）	2.24	0.94
低血压/n(%)	0（0）	0（0）	2（7.40）	1（3.57）	0（0）	1（3.57）	4.24	0.41
头晕/n(%)	3（11.54）	4（16.00）	4（14.81）	5（17.86）	4（12.12）	5（17.86）	1.03	0.97

2.3 各组患者瑞马唑仑的 ED_{50}、ED_{95} 及 95%CI 比较

各组根据序贯试验结果得到的数据，通过 Probit 回归分析法拟合的概率单位回归方程见表 2，方程呈直线趋势，Pearson 拟合优度检测 $\chi^2 = 8.10$（$P = 0.99$）。A 组与各组半数药物效应量之差，即相对中位数估计值及其 95% 可信区间分别为：B 组［0.01（−0.04 ～ 0.07）］，C 组［0.11（0.03 ～ 0.31）］，D 组［0.06（0.01 ～ 0.18）］，E 组［0.09（0.02 ～ 0.24）］，F 组［0.11（0.03 ～ 0.33）］，其中 A 组与 C ～ F 组的相对中位数估计值及其 95%CI 均不包括 0，说明 A 组瑞马唑仑的 ED_{50} 均高于 C ～ F 组，且差异有统计学意义；B 组与各组的相对中位数估计值及其 95%CI 分别为：C 组［0.09（0.02 ～ 0.28）］，D 组［0.05（−0.01 ～ 0.15）］，E 组［0.07（0.01 ～ 0.21）］，F 组［0.10（0.02 ～ 0.30）］，其中 B 组与 C ～ F 组的相对中位数估计值及其 95%CI 均不包括 0，说明 B 组瑞马唑仑的 ED_{50} 均高于 C、E、F 组，且差异有统计学意义，余各组 ED_{50} 差异无统计学意义（相对中位数估计值及其 95%CI 包括 0）。

2.4 各组瑞马唑仑量效关系

各组根据观测值拟合的线性回归方程及决定系数 R^2 均接近于 1，且 $P < 0.05$，见表 3，说明量效关系存在线性且回归直线对观察值的拟合程度很高。



○—阳性；●—阴性。

图 1 各组瑞马唑仑改良序贯试验图

Figure 1 The sequential test diagram of remimazolam impovement in each group

表 2 各组患者瑞马唑仑 ED_{50}、ED_{95} 及其 95%*CI*
Table2 The ED50, ED95 and 95% CI of remimazolam in each group

组别	ED_{50}(95%CI)/mg·kg^{-1}	ED_{95}(95%CI)/mg·kg^{-1}	Probit方程
A组	0.33(0.26～0.37)	0.43(0.39～0.50)	16.54－5.46*x*
B组	0.32(0.24～0.36)	0.42(0.37～0.48)	16.54－5.24*x*
C组	0.22(0.16～0.26)	0.32(0.29～0.39)	16.54－3.70*x*
D组	0.27(0.19～0.31)	0.37(0.33～0.43)	16.54－4.43*x*
E组	0.25(0.18～0.28)	0.34(0.31～0.41)	16.54－4.05*x*
F组	0.22(0.16～0.25)	0.32(0.28～0.39)	16.54－3.60*x*

表 3 各组瑞马唑仑量效关系比较
Table 3 Comparison of dose-effect relationship of remazolam in each group

组别	线性回归方程	R^2值	*P*值
A组	418.30*x*−88.90	0.94	0.01
B组	502.90*x*−105.90	0.97	0.01
C组	660.62*x*−97.88	0.99	＜0.01
D组	471.20*x*−73.80	0.96	0.02
E组	482.90*x*−69.52	0.99	＜0.01
F组	642.44*x*−91.52	0.98	0.03

3 讨论

苯二氮䓬类药物已被证实在杏仁核和网状激活系统结合位点发挥 $GABA_A$ 受体的作用，并改变氯离子通道构象，导致超极化，从而抑制神经元电活动，产生镇静作用。与其他苯二氮䓬类药物不同的是，瑞马唑仑其药物达峰时间为 60 s，在体内可被羧酸酯酶快速分解。已有多项研究表明，相较于其他镇静药物，其起效代谢快，血流动力学稳定，对呼吸系统影响轻微，在程序性镇静和无痛诊疗中更具优势[4,11]。阿芬太尼是镇痛作用较强的短效阿片类药物，通过激动阿片类μ受体发挥作用。静脉注射 30 s 起效，维持时间 15 min，发生呼吸抑制血药浓度＞ 200 ng/ml，持续输注半衰期稳定，可控性好，术后恶心呕吐不良反应少，这些优势使阿芬太尼成为短小手术的理想镇痛药物，被国外研究和指南推荐用于日间手术的麻醉与镇痛[12—13]。在循环及呼吸方面的优势使得两者联合成为近年来无痛胃镜检查麻醉药物选择的新趋势。

本研究结果显示，A 组瑞马唑仑的 ED_{50} 高于所有男性组及 C 组，而 B 组瑞马唑仑的 ED_{50} 高于 E、D 组，表明 A、B 组女性瑞马唑仑复合阿芬太尼用于无痛胃镜检查的 ED_{50} 高于同年龄组男性，与既往相关研究结果一致[14]。对于瑞马唑仑镇静有效剂量的性别差异，可能是多种机制共同作用，包括性腺激素效应、药代动力学、药效学、遗传影响及镇痛/抗痛觉过敏过程的平衡及心理因素。研究表明，瑞马唑仑在 ASA Ⅰ/Ⅱ或Ⅲ/Ⅱ组中女性的消除清除率分别较男性高 4% ～ 10% 或 7% ～ 13%[15]。潜在作用机制可能是女性的羧基酯酶活性高于男性，且女性每公斤去脂体质量的瘦肝体积高于男性[16]。除此之外，研究已证实 $GABA_A$ 受体具有激素反应性，其可影响青少年女性或围绝经期女性在激素变化时期大脑内的抑制张力[17]。

本研究结果还显示，C、F 组瑞马唑仑的 ED_{50} 分别为 0.22 mg/kg、0.22 mg/kg。既往研究显示，瑞马唑仑联合地佐辛用于老年患者无痛胃镜检查的 ED_{50} 为 0.18 mg/kg[10]，瑞马唑仑联合舒芬太尼用于老年胃镜检查的 ED_{50} 为 0.15 mg/kg[18]。本研究计算出的两组老年患者 ED_{50} 均高于既往报道的有效剂量，这可能与本研究联合阿芬太尼和纳入人群 ASA 分级较低有关。有研究表明，ASA 分级对瑞马唑仑分布浓度具有显著影响，因为 ASA Ⅲ/Ⅳ患者的清除率较 ASA Ⅰ/Ⅱ患者低 18%[15]。此外，血浆蛋白结合率和表观分布容积是影响药物给药剂量的两个重要因素。随着年龄的增加，药物分布容积减少，血浆蛋白浓度呈下降趋势，使得游离态药物浓度增高，从而导致老年患者药效增强。这也与本研究中男女分别随着年龄增加 ED_{50} 逐渐降低的结果一致，虽然仅老年女性组与青年女性组差别有统计学意义，但 ED_{50} 值确为降低趋势。因此，年龄是复合阿芬太尼用于无痛胃镜时影响瑞马唑仑 ED_{50} 的重要因素，在临床应用时应注意考虑且老年患者应适当减少剂量。

需要指出的是，ED_{50} 仅是研究中的描述药物效能强度的一项指标，并非是临床当中推荐或参考的

使用剂量，而药物 ED_{95} 对于临床实际指导意义更大。本研究中序贯法检测瑞马唑仑在无痛胃镜镇静效果的 ED_{50}，各组剂量均在 50% 反应率上下，较为集中，可有效减少样本量，得到的数据采用 Probit 分析法计算，是测定 ED_{50} 简便可靠的方法之一。

在本研究的过程中并未发现明显反流误吸、低氧血症以及心律失常等严重不良反应，呃逆等不良反应的发生率较低，且性别及年龄的差异无统计学意义，少数患者出现的呃逆可在苏醒后消失，低血压在给予药物或苏醒后好转，头晕均在离院前好转，提示在无痛胃镜检查中应用瑞马唑仑复合阿芬太尼具有一定的安全性，患者苏醒时间较快，且不良反应的发生与年龄、性别无关。

本研究仅探讨一般人群中瑞马唑仑用于无痛胃镜检查有效剂量，具有一定的局限性，而对接受其他类型检查、高龄、肥胖及 ASA Ⅱ级以上患者瑞马唑仑的有效剂量还需要进一步研究。

4 结论

在瑞马唑仑复合阿芬太尼用于无痛胃镜检查时，青年及中年女性组瑞马唑仑有效镇静的 ED_{50} 分别为 0.33 mg/kg、0.32 mg/kg，高于老年女性及同年龄段男性患者。

参考文献：

[1] 王洛伟, 马爽, 宛新建. 中国消化内镜诊疗镇静/麻醉操作技术规范[J]. 中华消化内镜杂志, 2018, 35(12): 946-949.

[2] Sneyd JR, Gambus PL, Rigby-Jones AE. Current status of perioperative hypnotics, role of benzodiazepines, and the case for remimazolam: a narrative review[J]. Br J Anaesth, 2021, 127(1): 41-55.

[3] Lee A, Shirley M. Remimazolam: a review in procedural sedation[J]. Drugs, 2021, 81(10): 1193-1201.

[4] Liu M, Sun Y, Zhou L, *et al.* The median effective dose and bispectral index of remimazolam tosilate for anesthesia induction in elderly patients: an up-and-down sequential allocation trial[J]. Clin Interv Aging, 2022, 17: 837-843.

[5] Keam SJ. Remimazolam: first approval[J]. Drugs, 2020, 80(6): 625-633.

[6] Roozekrans M, van der Schrier R, Aarts L, *et al.* Benefit versus severe side effects of opioid analgesia: novel utility functions of probability of analgesia and respiratory depression[J]. Anesthesiology, 2018, 128(5): 932-942.

[7] 康鑫鑫, 王中玉, 周俊飞,等. 苯磺酸瑞马唑仑联合阿芬太尼在肥胖患者无痛胃镜检查麻醉中的应用[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2022, 36(7): 744-746.

[8] 李富贵, 王云, 马颖才. 苯磺酸瑞马唑仑在老年无痛胃肠镜检查中的应用及对患者血流动力学的影响[J]. 陕西医学杂志, 2022, 51(2): 222-225.

[9] 滕云鹏, 李思远, 田妍静, 等. 纳布啡联合瑞马唑仑在老年患者无痛胃镜检查术中的效果观察[J]. 世界临床药物, 2021, 42(12): 1088-1092.

[10] 马红, 陈瑾, 刘美玉, 等. 瑞马唑仑联合地佐辛用于老年患者无痛胃镜检查的半数有效量和95%有效量[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2021, 42(12): 1260-1264.

[11] 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(3): 261-263.

[12] Dinges HC, Otto S, Stay DK, *et al.* Side effect rates of opioids in equianalgesic doses via intravenous patient-controlled analgesia: a systematic review and network meta-analysis[J]. Anesth Analg, 2019, 129(4): 1153-1162.

[13] Hinkelbein J, Lamperti M, Akeson J, *et al.* European society of anaesthesiology and European board of anaesthesiology guidelines for procedural sedation and analgesia in adults[J]. Eur J Anaesthesiol, 2018, 35(1): 6-24.

[14] 陈瑾, 马红, 刘美玉. 瑞马唑仑复合瑞芬太尼用于无痛胃镜检查的半数有效剂量[J]. 临床麻醉学杂志, 2021, 37(9): 953-956.

[15] 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.

[16] Sinha J, Duffull SB, Green B, *et al.* Evaluating the relationship between lean liver volume and fat-free mass[J]. Clin Pharmacokinet, 2020, 59(4): 475-483.

[17] Gilfarb RA, Leuner B. GABA system modifications during periods of hormonal flux across the female lifespan[J]. Front Behav Neurosci, 2022, 16: 802530.

[18] 孙虎, 王涛, 徐志新, 等. 瑞马唑仑用于老年患者胃镜检查镇静的有效剂量及不良反应分析[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(5): 332-335.

（编辑：沈 盈）