

阿芬太尼联合瑞马唑仑用于宫腔镜无痛诊疗的临床效果

朱宏宇 吴志林 刘焕 孙燕 陈向东

(华中科技大学同济医学院附属协和医院麻醉科, 湖北 武汉 430022)

【摘要】 目的 观察阿芬太尼联合不同剂量瑞马唑仑用于宫腔镜诊疗时的临床效果。方法 选择 2021 年 1 月~2021 年 2 月于我院无痛宫腔镜诊疗患者 60 例, ASA I 或 II 级, 随机分为两组, 每组 30 例。R1 组: 阿芬太尼 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ +瑞马唑仑 0.15 mg/kg 静注, R2 组: 阿芬太尼 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ +瑞马唑仑 0.2 mg/kg 静注, 待患者睫毛反射消失后开始宫腔镜诊疗, 如单次剂量达不到镇静要求, 视情况追加瑞马唑仑 2.5 mg/次。记录麻醉诱导前、给药后 3 min 和扩张宫颈时的血压(BP)、心率(HR)、脉氧饱和度(SpO_2)、呼吸频率(RR)。比较两组诱导时间、苏醒时间、术中体动次数、不良反应、术后宫缩痛的发生率和患者满意度。结果 与 R1 组相比, R2 组诱导时间缩短, 扩张宫颈时平均动脉压和心率的变化较小($P<0.05$), 术中体动次数明显减少($P<0.05$); 两组术中不良反应、苏醒时间、术后宫缩痛的发生率和患者满意度比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 阿芬太尼 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 联合瑞马唑仑 0.2 mg/kg 使用对宫腔镜诊疗患者作用时间短, 不良反应少, 对循环和呼吸影响轻微, 可为宫腔镜无痛诊疗提供较为良好的镇静镇痛效果。

【关键词】 瑞马唑仑; 阿芬太尼; 宫腔镜检查; 无痛诊疗

【中图分类号】 R614; R713.4 **【文献标志码】** A **DOI:** 10.3969/j.issn.1672-3511.2022.08.022

Clinical effect of alfentanil combined with remazolam in painless hysteroscopic treatment

ZHU Hongyu, WU Zhilin, LIU Huan, SUN Yan, CHEN Xiangdong

(Department of Anesthesiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China)

【Abstract】 **Objective** To observe the effectiveness and safety of alfentanil combined with different doses of remazolam for painless hysteroscopic treatment. **Methods** Sixty patients undergoing painless hysteroscopic treatment from January 2021 to February 2021 were randomly allocated into the two groups with 30 cases in each group. Alfentanil 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ + remazolam 0.15 mg/kg was used in Group R1 and alfentanil 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ + remazolam 0.2 mg/kg was used in Group R2. Hysteroscopic treatment began after the patient's eyelash reflex disappeared. If a single dose of remazolam did not meet the sedation requirements, 2.5 mg of remazolam was added at the appropriate time. Patients' blood pressure (BP), heart rate (HR), pulse oxygen saturation (SpO_2) and respiratory frequency (RR) before anesthesia, 3min after induction and the time point of cervical dilation were recorded. The time spending for induction and awakening, intra-operative body movements, adverse reactions, incidence of uterine contraction pain and the patient's satisfaction in the two groups were also compared. **Results** Patients in Group R2 had shorter induction time, smaller changes in BP and HR ($P<0.05$), and less intraoperative movements than patients in Group R1 ($P<0.05$). There was no statistical difference in awakening time and departure time, adverse reactions incidence of uterine contraction pain and patient satisfaction between the two groups. **Conclusion** Alfentanil 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ combined with remazolam 0.2 mg/kg can be effectively used in painless hysteroscopic treatment.

【Key words】 Remazolam; Alfentanil; Hysteroscopy; Painless treatment

通信作者: 吴志林, E-mail: 840916@qq.com

引用本文: 朱宏宇, 吴志林, 刘焕, 等. 阿芬太尼联合瑞马唑仑用于宫腔镜无痛诊疗的临床效果[J]. 西部医学, 2022, 34(8): 1209-1212, 1217. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2022.08.022

宫腔镜无痛诊疗是一项用于诊断和治疗子宫腔内病变的微创诊疗技术, 现已作为子宫腔内疾病诊疗的金标准^[1-2]。在宫腔镜诊疗时需要扩张并牵拉宫颈、膨胀宫腔, 还可能对输卵管进行通液充盈, 这些操作都会引起脏器牵拉反应, 从而引起患者不适, 甚至导致检查中断^[3-4]。无痛技术极大地提高了宫腔镜诊疗的舒适度, 在临床工作中得到广泛应用。因宫腔镜手术时间短, 且患者术后需快速恢复, 因此对这类操作的麻醉技术要求更高, 患者离院时必须完全清醒, 同时无麻醉药残留和后遗作用^[5-7]。目前临床上有许多麻醉方案供无痛宫腔镜诊疗参考, 但是这些方案在维持患者的呼吸和循环稳定性以及快速清醒方面仍有很多不足。本研究拟探讨苯磺酸瑞马唑仑联合阿芬太尼用于宫腔镜手术患者的临床效果, 探求一种更优化的适于宫腔镜无痛诊疗麻醉方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经华中科技大学同济医学院附属协和医院伦理委员会批准([2020]伦审字(0588-08)号), 患者及其家属同意并签订知情同意书, 选择 2021 年 1 月~2021 年 2 月于我院门诊拟行无痛宫腔镜检查, ASA 分级 I 或 II 级、年龄 18~60 岁、BMI 18~25 kg/m² 的患者 60 例。采用随机数字表法分为 R1 和 R2 组, 每组 30 例。排除标准: ①有严重的心、脑、肺、肝、肾和代谢疾病病史者。②2 周内呼吸道急性炎症且未治愈病史。③术前高血压患者收缩压 > 180 mmHg 和(或)舒张压 > 110 mmHg。④有神经肌肉系统疾病、精神疾病者, 怀疑有滥用麻醉性镇痛药或镇静药者。⑤已知对苯二氮卓类药物和阿片类药物过敏者。

1.2 麻醉方法

1.2.1 术前准备 所有患者术前 6~8 h 禁饮禁食。宫腔镜检查操作由本院高年资医师负责, 麻醉由两名医师负责, 一名主治医师管理麻醉, 另一名住院医师负责收集和记录数据。

1.2.2 麻醉过程 患者入室后建立静脉通路, 常规监测无创血压、心电图(ECG)、血氧饱和度(SpO₂)、呼吸频率(RR)。患者采取截石位, 给予 3 L/min 流量鼻氧管吸氧。麻醉用药: R1 组给予阿芬太尼 10 μg/kg+瑞马唑仑 0.15 mg/kg; R2 组阿芬太尼 10 μg/kg+瑞马唑仑 0.2 mg/kg。待患者睫毛反射消失后开始宫腔镜检查。各组如单次剂量达不到镇静要求或术中患者体动, 视情况追加瑞马唑仑 2.5 mg/次。术中如果 SpO₂ 降低至 90% 以下, 立即进行托下颌或面罩加压给氧处理。HR ≤ 50 次/分、SBP ≤ 80 mmHg 或降低幅度超过基线值的 30% 时给予阿托品或多巴胺。

1.3 观测指标 一般指标: 年龄、身高、体重、ASA 分级等。评价指标: ①麻醉诱导前、给药后 3 min、扩张宫颈时、术毕 5 min 的血压(BP)、心率(HR)、脉氧饱和度(SpO₂)、呼吸频率(RR)。②诱导时间(瑞马唑仑给药结束至睫毛反射消失的时间)、手术时间(从开始手术至手术结束所需要的时间)、苏醒时间(记录手术结束至患者完全清醒, 能正确回答问题的时间)。③术中麻醉效果(术中安静不动为优; 术中四肢稍有活动为良; 术中活动剧烈, 影响操作为差)。④术中不良反应(低氧血症、心动过缓、低血压、呼吸抑制、给药时呛咳)。低氧血症: 氧饱和度 SpO₂ ≤ 90%; 心动过缓: HR ≤ 50 次/分; 低血压: 平均动脉压 ≤ 70 mmHg; 呼吸抑制: RR ≤ 10 次/分。⑤术后宫缩痛发生情况(I 级、无痛、术后患者无任何不适; II 级、轻度疼痛, 轻微下腹部疼痛; III 级、重度疼痛, 明显下腹部疼痛伴肛门坠胀感)。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 24.0 软件进行数据分析, 正态分布计量资料采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用单因素方差分析, 计数资料以 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况 两组患者在年龄、身高、BMI 和 ASA 分级方面比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者一般资料 [$(\bar{x} \pm s), n(\times 10^{-2})$]

Table 1 General data of patients between the two groups

一般情况	R1 组 (n=30)	R2 组 (n=30)
年龄(岁)	52.03±6.63	51.64±5.08
身高(cm)	161.50±3.97	162.30±5.42
体重(kg)	56.46±7.59	58.06±7.06
BMI(kg/m ²)	21.85±2.65	22.24±2.18
ASA 分级		
I 级	12(40.00)	14(46.67)
II 级	18(60.00)	16(53.33)

2.2 两组患者诱导前、给药后 3min 和扩张宫颈时血流动力学和呼吸参数的比较 两组患者诱导前和给药后 3 min 平均动脉压、心率、呼吸频率和 SpO₂ 比较差异无显著统计学意义 ($P > 0.05$); 扩张宫颈时, R1 组平均动脉压和心率比 R2 组明显升高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者时诱导时间、手术时间和苏醒时间的比较 R1 组比 R2 组诱导时间明显延长 ($P < 0.05$); 两组间手术时间、苏醒时间的总体平均值比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

表 2 两组患者诱导前、给药后 3min 和扩张宫颈时血流动力学和呼吸参数间比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of hemodynamic and respiratory parameters between the two groups before induction, 3min after administration, and during cervical dilation

指标	R1 组(n=30)	R2 组(n=30)
平均动脉压(mmHg)		
诱导前	95.6±6.14	94.73±5.31
给药后 3 min	83.43±2.81 ^①	82.73±5.05 ^①
扩张宫颈时	89.93±4.52 ^①	81.53±2.15 ^②
心率(次/min)		
诱导前	76.16±9.14	74.76±5.79
给药后 3 min	67.03±7.89 ^①	65.2±7.48 ^①
扩张宫颈时	74.96±5.91 ^①	64.14±5.86 ^②
呼吸频率(次/min)		
诱导前	17.16±0.94	18.23±0.76
给药后 3 min	12.06±1.57 ^①	11.9±1.73 ^①
扩张宫颈时	13.46±1.79	12.94±1.57
SpO ₂ (%)		
诱导前	98.56±0.50	98.03±0.85
给药后 3 min	93.03±2.26 ^①	92.83±2.75 ^①
扩张宫颈时	94.06±1.28	93.46±2.02

注:与诱导前对比,①P>0.05;与 R1 组对比,②P<0.05

表 3 两组患者间时间相关指标比较($\bar{x} \pm s, \text{min}$)

Table 3 Comparison of time-related indicators among the three groups

指标	R1 组(n=30)	R2 组(n=30)	P
诱导时间	2.14±0.48	1.85±0.31 ^①	0.0223
手术时间	17.31±2.81	16.78±3.42 ^②	0.7803
苏醒时间	6.10±1.73	7.31±1.57 ^②	0.2396

注:与 R1 组对比,①P<0.05,②P>0.05

2.4 两组患者术中不良反应发生情况比较 两组间出现如低氧血症、心动过缓、低血压、呼吸抑制、给药时呛咳等不良反应比较,差异无统计学意义(P>0.05),见表 4。

表 4 两组患者间不良反应发生情况比较[n(×10⁻²)]

Table 4 Comparison of adverse reactions between the two groups

不良反应	R1 组(n=30)	R2 组(n=30)	P
低血压	3(10.00)	5(16.67)	0.7065
心动过缓	1(3.33)	3(10.00)	0.6120
低氧血症	4(13.33)	8(26.67)	0.7306
呼吸频率减慢	5(16.67)	7(23.33)	0.7480
呛咳	2(6.67)	4(13.33)	0.6707

2.5 两组患者术中麻醉效果和术后宫缩痛、术后满意度的比较 R2 组较 R1 组术中麻醉效果优秀和良好所占的比例更高,差异具有统计学意义(P<0.05);两组患者间术后宫缩痛发生情况和患者术后满意度比较,差异无统计学意义(P>0.05),见表 5。

表 5 两组患者术中中和术后评价指标比较[n(×10⁻²)]

Table 5 Comparison of intraoperative and postoperative evaluation indexes between the two groups

指标	R1 组(n=30)	R2 组(n=30)	P
术中麻醉效果			
优秀	3(10.00)	12(40.00)	0.0046
良好	17(56.67)	16(53.33)	
较差	10(33.33)	2(6.67)	
术后宫缩痛发生情况			
I 级	5(16.67)	7(23.33)	0.4244
II 级	16(53.33)	15(50.00)	
III 级	9(30.00)	8(26.67)	
患者术后满意度			
满意	25(83.33)	27(90.00)	0.7065
不满意	5(16.67)	3(10.00)	

3 讨论

瑞马唑仑是一种新型超短效苯二氮卓类药物,通过与 γ -氨基丁酸受体相互作用,增加 Cl⁻ 通道开放的频率来加快 Cl⁻ 内流,从而产生中枢抑制效应^[8-10]。瑞马唑仑具有起效快、维持和恢复时间短、无蓄积、代谢不依赖肝肾功能、无严重副作用等特点,临床可用于治疗和诊断性操作时的镇静、全麻诱导和维持以及 ICU 镇静^[11-12]。有研究将瑞马唑仑与咪达唑仑应用于结肠镜检查进行对比,发现瑞马唑仑组提供足够的镇静的成功率高达 92%,而采用咪达唑仑的成功率为 75%,两组组均无需机械通气^[13]。另一项研究比较了瑞马唑仑与丙泊酚在结肠镜检查中的疗效和安全性,结果表明瑞马唑仑组和丙泊酚组手术成功率分别为 96.91% 和 100%,差异无统计学意义^[14]。虽然接受结肠镜检查的患者中,瑞马唑仑的镇静效果与丙泊酚相当,然而使用瑞马唑仑的患者低血压和呼吸抑制等不良事件的发生率较丙泊酚降低,比丙泊酚更安全^[14]。一项关于瑞马唑仑用于内镜检查的有效性和安全性 Meta 分析表明,瑞马唑仑对接受内镜检查的患者是一种有效的镇静剂,其镇静效果明显高于咪达唑仑,略低于丙泊酚^[15]。

阿芬太尼是一种短效阿片类药物,可以为烧伤患者进行伤口更换敷料和门诊无痛手术提供较好的镇痛^[16-20];且其具有显著的镇痛和镇静作用,但不会产生遗忘^[21]。一项关于结肠镜检查患者和内镜医师满意度调查研究发现^[22],与咪达唑仑/芬太尼和阿芬太尼单独使用相比,使用丙泊酚/阿芬太尼的患者镇静满意度更高,困倦程度较轻,沟通速度较快;与镇静相关的呼吸抑制事件在咪达唑仑/芬太尼组为 43%,丙泊酚/阿芬太尼组为 47%,单纯用阿芬太尼组仅为 13%;对于三组麻醉方案,诊疗操作者满意度无显著差异;将丙泊酚单独用于胃肠镜等无痛诊疗会导致患

者呼吸暂停、药物消耗和术中疼痛的发生率增加,而采用丙泊酚/阿芬太尼术后认知功能障碍的发生率低于单独使用丙泊酚或者丙泊酚/芬太尼^[23-24]。Miner 等^[25]研究表明 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 阿芬太尼可以提供中等程度的镇痛效果,且呼吸不良事件发生率较低。由于宫腔镜手术疼痛刺激属于中度疼痛,所以本研究中使用 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 阿芬太尼,这能够为宫腔镜诊疗提供较满意的镇痛效果。

在本研究中,我们将宫腔镜诊疗患者分为 R1 组和 R2 组,分别给予阿芬太尼 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ +瑞马唑仑 0.15 mg/kg 以及阿芬太尼 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ +瑞马唑仑 0.2 mg/kg。结果发现 R2 组的患者,在给药后 3 min 的血压、心率和 SpO₂ 较组降低,但是降低幅度并不明显,患者的平均动脉压、心率和 SpO₂ 均能维持正常,且差异无统计学意义,当扩张宫颈时自然恢复正常不需特殊处理。但 R2 组诱导时间明显短于 R1 组,且 R2 组患者术中体动较少,麻醉效果明显优于 R1 组。两组患者术中不良反应发生率,术后苏醒时间比较均无显著差异。阿芬太尼 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 联合瑞马唑仑 0.2 mg/kg 能够有效降低扩张宫颈等操作的应激反应,减少手术刺激导致的术中体动,为宫腔镜诊疗手术提供更加良好的镇静和镇痛条件。以上结果表明采用阿芬太尼 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 联合瑞马唑仑 0.2 mg/kg 可以提供较满意的镇静效果,是用于宫腔镜无痛诊疗的较合理的药物剂量。

本研究还存在一定局限性:首先,因为麻醉深度监护仪与瑞马唑仑的相关性尚需要进一步确认,但本研究并未使用其进行镇静深度的监测,可能需要采用其他的技术对镇静深度进行监测;其次本研究的分组是根据瑞马唑仑已有的研究剂量确定的,所以剂量分组相对较少。同时我们也未设立对照组如丙泊酚联合阿芬太尼或舒芬太尼,来对比这几种不同药物组合在宫腔镜检查中的麻醉效果,这可能是我们下一步所要研究的。

4 结论

阿芬太尼 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 联合瑞马唑仑 0.2 mg/kg 使用对宫腔镜诊疗患者作用时间短,不良反应少,对循环和呼吸影响轻微,可为宫腔镜无痛诊疗提供较为良好的镇静镇痛效果。

【参考文献】

- [1] CONNOR M. New technologies and innovations in hysteroscopy [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2015, 29 (7): 951-965.
- [2] MAK J N, IMRAN A, BURNET S. Office hysteroscopy: back to the future! [J]. Climacteric, 2020, 23(4): 350-354.
- [3] SENTURK M B, GURASLAN H, BABAOGU B, *et al.* The Effect of Intrauterine Lidocaine and Rectal Indomethacin on Pain during Office Vaginoscopic Hysteroscopy: Randomized Double-Blind Controlled Study[J]. Gynecol Obstet Invest, 2016, 81(3): 280-284.
- [4] GULUCU S, CAKMAK B. Warm distension fluid reduces pain severity in office hysteroscopy: a randomized controlled trial[J]. Ann Saudi Med, 2021, 41(3): 135-140.
- [5] MERCIER R J, ZERDEN M L. Intrauterine anesthesia for gynecologic procedures: a systematic review[J]. Obstet Gynecol, 2012, 120(3): 669-677.
- [6] COOPER N A, KHAN K S, CLARK T J. Local anaesthesia for pain control during outpatient hysteroscopy: systematic review and meta-analysis[J]. BMJ, 2010, 340: c1130.
- [7] PRABHU M, BORTOLETTO P, BATEMAN B T. Perioperative painmanagement strategies among women having reproductive surgeries[J]. Fertil Steril, 2017, 108(2): 200-206.
- [8] ROGERS W K, MCDOWELL T S. Remimazolam, a short-acting GABA(A) receptor agonist for intravenous sedation and/or anesthesia in day-case surgical and non-surgical procedures[J]. IDrugs, 2010, 13(12): 929-937.
- [9] OKA S, SATOMI H, SEKINO R, *et al.* Sedation outcomes for remimazolam, a new benzodiazepine[J]. J Oral Sci, 2021, 63(3): 209-211.
- [10] YAMAMOTO T, KURABE M, KAMIYA Y. A mechanism of re-sedation caused by remimazolam[J]. J Anesth, 2021, 35(3): 467-468.
- [11] SATO T, KATO Y, YAMAMOTO M, *et al.* Novel anesthetic agent remimazolam as an alternative for the asleep-awake-asleep technique of awake craniotomy[J]. JA Clin Rep, 2020, 6(1): 92.
- [12] KILPATRICK G J. Remimazolam: Non-Clinical and Clinical Profile of a New Sedative/Anesthetic Agent[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 690875.
- [13] PAMBIANCO D J, BORKETT K M, RIFF D S, *et al.* A phase IIb study comparing the safety and efficacy of remimazolam and midazolam in patients undergoing colonoscopy[J]. Gastrointest Endosc, 2016, 83(5): 984-992.
- [14] CHEN S, WANG J, XU X, *et al.* The efficacy and safety of remimazolam tosylate versus propofol in patients undergoing colonoscopy: a multicentered, randomized, positive-controlled, phase III clinical trial[J]. Am J Transl Res, 2020, 12(8): 4594-4603.
- [15] ZHU X, WANG H, YUAN S, *et al.* Efficacy and Safety of Remimazolam in Endoscopic Sedation-A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Front Med(Lausanne), 2021, 8: 655042.
- [16] NILSSON A, STEINVALL I, BAK Z, *et al.* Patient controlled sedation using a standard protocol for dressing changes in burns: patients' preference, procedural details and a preliminary safety evaluation[J]. Burns, 2008, 34(7): 929-934.
- [17] EBERL S, KOERS L, VAN HOOFT J, *et al.* The effectiveness of a low-dose esketamine versus an alfentanil adjunct to propofol sedation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A randomised controlled multicentre trial[J]. Eur J Anaesthesiol, 2020, 37(5): 394-401.

- ease biomarker potential[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 18452.
- [8] ZWAKENBERG S R, DE JONG P A, BARTSTRA J W, *et al.* The effect of menaquinone-7 supplementation on vascular calcification in patients with diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Am J Clin Nutr*, 2019, 110(4):883-890.
- [9] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. *中国全科医学*, 2017, 20(32):3963-3982.
- [10] LORENTZON M, BRANCO J, BRANDI M L, *et al.* Algorithm for the Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in the Diagnosis, Assessment and Follow-Up of Treatment for Osteoporosis[J]. *Adv Ther*, 2019, 36(10):2811-2824.
- [11] 吴旭,王小芳,陈宗涛,等. 老年骨质疏松人群血清 25(OH)D、跌倒风险及肌力与维生素 D 缺乏的相关性分析[J]. *西部医学*, 2019,31(8):1228-1231.
- [12] 杨帅,张红新,古雪建. 老年骨质疏松性骨折患者血清 B-ALP、PTH、s-PINP 和 s-CTX 表达[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021,13(2):276-279.
- [13] 何跃辉,陈狄,高谦,等. 原发性骨质疏松与 TGF- β 1、CaM、骨代谢指标的相关性分析[J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2020,35(5):467-469.
- [14] 谭锐,孟倩,张曼. 骨质疏松性骨折与骨代谢标志物相关性分析[J]. *标记免疫分析与临床*, 2020,27(10):1654-1658.
- [15] 方向南,王瑒,郭莉,等. 血清非磷酸化未羧化基质 Gla 蛋白与绝经后骨质疏松症的关系[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2021,41(3):164-167.
- [16] 王紫晨,马丽娜,张仲迎,等. 老年人代谢综合征与骨质疏松的相关性研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2020, 22(9):904-907.
- [17] KOROGLU N, AYDOGAN MATHYK B, TOLA E N, *et al.* Gremlin-1 and gremlin-2 levels in polycystic ovary syndrome and their clinical correlations[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2019, 35(7):604-607.
- [18] CHANG S H, MORI D, KOBAYASHI H, *et al.* Excessive mechanical loading promotes osteoarthritis through the gremlin-1-NF- κ B pathway[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1442.
- [19] PARK S A, SUNG N J, CHOI B J, *et al.* Gremlin-1 augments the oestrogen-related receptor α signalling through EGFR activation: implications for the progression of breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 2020, 123(6): 988-999.
- [20] HEDJAZIFAR S, SHAHIDI R K, HAMMARSTEDT A, *et al.* The novel adipokine Gremlin 1 antagonizes insulin action and is increased in type 2 diabetes and NAFLD/NASH[J]. *Diabetes*, 2020, 69(3): 331-341.
- [21] ZHANG Y, ZHANG M, XIE W, *et al.* Gremlin-1 is a key regulator of endothelial-to-mesenchymal transition in human pulmonary artery endothelial cells [J]. *Exp Cell Res*, 2020, 390(1): 111941.
- [22] SUNG N J, KIM N H, BAE N Y, *et al.* DHA inhibits Gremlin-1-induced epithelial-to-mesenchymal transition via ERK suppression in human breast cancer cells[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(3): 415-416.
- [23] MOORE A E, KIM E, DULNOAN D, *et al.* Serum vitamin K1 (phylloquinone) is associated with fracture risk and hip strength in post-menopausal osteoporosis: A cross-sectional study[J]. *Bone*, 2020, 141:115630.
- [24] DE BARROS R S, DIAS G S, DO ROSARIO A P, *et al.* Gremlin-1 potentiates the dedifferentiation of VSMC in early stages of atherosclerosis[J]. *Differentiation*, 2019, 109: 28-33.
- [25] ROUMELIOTIS S, ROUMELIOTIS A, STAMOY A, *et al.* The Association of dp-ucMGP with Cardiovascular Morbidity and Decreased Renal Function in Diabetic Chronic Kidney Disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6035.
- [26] GROOTHOF D, POST A, GANS R O B, *et al.* Reduced vitamin K status and coronavirus disease 2019: an epiphenomenon of impaired kidney function? [J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 25:164.
- [27] SHIOI A, MORIOKA T, SHOJI T, *et al.* The Inhibitory Roles of Vitamin K in Progression of Vascular Calcification[J]. *Nutrients*, 2020, 12(2):583.
- [28] ROMEO S G, ALAWI K M, RODRIGUES J, *et al.* Endothelial proteolytic activity and interaction with non-resorbing osteoclasts mediate bone elongation[J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(4): 430-441.
- [29] KIM J M, LIN C, STAVRE Z, *et al.* Osteoblast-Osteoclast Communication and Bone Homeostasis [J]. *Cells*, 2020, 9(9):2073.

(收稿日期:2021-10-08;修回日期:2022-06-25;编辑:黎仕娟)

(上接第 1212 页)

- [18] RIACHY M, KHAYAT G, IBRAHIM I, *et al.* A randomized double-blind controlled trial comparing three sedation regimens during flexible bronchoscopy: Dexmedetomidine, alfentanil and lidocaine[J]. *Clin Respir J*, 2018,12(4):1407-1415.
- [19] 王金伙,郭建荣. 阿芬太尼的临床药理特性及其麻醉应用进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2021,26(7):824-829.
- [20] 杨万福,陈翠碧,李元,等. 阿芬太尼和舒芬太尼应用于无痛人流产术麻醉效果及术后炎症反应比较[J]. *中国计划生育学杂志*, 2021,29(10):2056-2059.
- [21] MINER J R, DRIVER B E, MOORE J C, *et al.* Randomized clinical trial of propofol versus alfentanil for moderate procedural sedation in the emergency department[J]. *Am J Emerg Med*, 2017,35(10):1451-1456.
- [22] EBERL S, POLDERMAN J A, PRECKEL B, *et al.* Is "really conscious" sedation with solely an opioid an alternative to every day used sedation regimes for colonoscopies in a teaching hospital? Midazolam/fentanyl, propofol/alfentanil, or alfentanil only for colonoscopy: a randomized trial[J]. *Tech Coloproctol*, 2014, 18(8):745-752.
- [23] DOGANAY G, EKMEKCI P, KAZBEK B K, *et al.* Effects of alfentanil or fentanyl added to propofol for sedation in colonoscopy on cognitive functions: Randomized controlled trial[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2017,28(6):453-459.
- [24] YOON S W, CHOI G J, LEE O H, *et al.* Comparison of propofol monotherapy and propofol combination therapy for sedation during gastrointestinal endoscopy: A systematic review and meta-analysis[J]. *Dig Endosc*, 2018,30(5):580-591.
- [25] MINER J R, GRAY R, DELAVARI P, *et al.* Alfentanil for procedural sedation in the emergency department [J]. *Ann Emerg Med*, 2011,57(2):117-121.

(收稿日期:2021-09-14;修回日期:2022-01-10;编辑:黎仕娟)