

编者按

为了在世界范围内宣传有关心血管疾病的知识,提醒人们对于心血管疾病的重视,世界心脏联盟确定每年 9 月 29 日是“世界心脏日”。心血管疾病是导致人类死亡和健康寿命损失的首要原因,居全球疾病负担首位。随着社会老龄化进程的加快,当前我国心血管病发生率处于持续上升阶段,总患病人数高达 3.3 亿。本期“特别关注”与“医学前沿”栏目聚焦预防与治疗心血管疾病的最新研究进展,重点关注心源性脑卒中炎症相关生物学标志物的研究进展、CCR2⁺巨噬细胞与病理性心肌重构的研究、内皮细胞在心肌重构中的作用研究进展、脓毒性心肌病临床研究进展,旨在分享心血管疾病相关的临床经验,提高全社会对心血管疾病的关注及规范管理,助力健康中国行动。

心源性脑卒中炎症相关生物学标志物的研究进展

龙海宁 朱望舒 魏黎明 赵俊功

摘要 心源性脑卒中(cardioembolic stroke, CES)主要由心房颤动(atrial fibrillation, AF)诱发,是缺血性脑卒中的重要原因之一,具有较高的致残率和致死率。研究发现,炎症在心源性脑卒中的病理过程中发挥了重要作用,C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等传统炎症标志物的水平对 CES 的预测、预防和治疗有一定的帮助,但受限于疾病特异性,它们在临床 CES 中应用并不广泛。因此,特异性更高的生物学标志物是近年来研究者寻找的目标,从而更好地帮助临床决策、治疗及改善 CES 预后。因此,本文对 CES 传统炎症标志物的应用价值及局限性进行介绍,并就心源性脑卒中在 miRNA 和基因领域新的生物学标志物的研究现状做一综述。

关键词 心房颤动 心源性脑卒中 炎症 标志物

中图分类号 R743

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.09.002

心源性脑卒中(cardioembolic stroke, CES),是指来自心脏或主动脉弓的栓子通过循环导致脑动脉栓塞而引起相应脑功能障碍的临床综合征。CES 主要由心房颤动(atrial fibrillation, AF)诱发,占全部缺血性脑卒中的 20%~30%,与其他脑卒中亚型比较, CES 的病情程度更重、预后更差、复发率和致死率更高^[1,2]。研究发现,炎症在心房颤动及心源性脑卒中的发生、发展中发挥了重要作用,炎症能够引起内皮细胞功能损伤及血液高凝状态,结合心房颤动时心耳内血流速度明显减慢等因素,构成了 Virchow 三原则的各要素,从而促进左心耳内血栓的形成。

此外,心房颤动及心源性脑卒中患者体内的炎性水平明显升高且伴随多种生物学标志物水平的升高。

近年来,国内外研究者对心源性脑卒中的生物学标志物进行了广泛的探索,传统炎症标志物由于特异性不强,在临床中应用受限,而更高特异性的标志物被不断发掘,并被证明其临床应用价值。因此,笔者就传统炎症标志物的应用价值和局限性,以及 CES 新型生物学标志物的最新进展综述如下。

一、传统炎症标志物的应用价值及局限性

炎症标志物指的是临床诊断中对炎症性疾病进行判断所依赖的指标。在临床中应用广泛的传统炎症标志物主要包括 C 反应蛋白(c-reactive protein, CRP)、白细胞介素(interleukin, IL)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等,炎症标志物水平的升高往往提示患者机体炎性反应加剧,需要及时抗炎或抗感染治疗。CES 发生后,局部神经组织因缺血发生坏死,小胶质细胞被迅速激活并通过释放过量的促炎性细胞因子,促进神经元损伤,炎性反应迅速发生^[3]。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81901845)

作者单位:200233 上海交通大学附属第六人民医院放射介入科

通信作者:魏黎明,电子邮箱:weilimingnj@126.com;赵俊功,教授,

博士生导师,电子邮箱:zhaojungongradio@hotmail.com

既往研究发现,传统炎症标志物水平升高的个体拥有更高的脑卒中风险。Andersson 等^[4]研究发现,在校正传统危险因素后,CRP 高水平组($>3\text{mg/L}$)较低水平组($<1\text{mg/L}$)患者脑卒中的风险明显升高($\text{OR} = 2.06$, $95\% \text{ CI}: 1.29 \sim 3.29$);且在根据 TOAST 标准分型后,这种风险继续上升($\text{OR} = 3.18$, $95\% \text{ CI}: 0.83 \sim 12.20$)。Lip 等^[5]研究发现,CRP 水平与临床上 CHADS₂、SPAF、NICE 等 3 个脑卒中风险评分呈现一致性,表明 CRP 对改善临床脑卒中分层、预测脑卒中发生具有一定的价值。与 CRP 类似,研究发现,IL-6 的水平升高也与患者 CES 的风险呈现明显的一致性,从 IL-6 低水平组($<1.6\text{ng/L}$)到高水平组($>4.0\text{ng/L}$)患者,CES 或全身性血管栓塞的风险明显增高($\text{HR} = 2.03$, $95\% \text{ CI}: 1.27 \sim 3.26$, $P = 0.0041$),且不良结局的年发生率从 0.75% 上升至 1.81%,这提示 CRP 和 IL-6 水平与 CES 风险呈剂量-反应关系^[6]。Pinto 等^[7]研究发现,以入院时 TNF- α 浓度 35pg/ml 为最佳截断值,预测慢性非瓣膜性心房颤动患者 3 年内新发脑卒中的 AUC 为 0.77,敏感度和特异性分别为 72.5% 和 75.7%。综合以上研究数据来看,传统炎症标志物水平对 CES 的发生及相关预后有一定的预测价值。

但是传统炎症标志物与 CES 的关联在其他研究中受到质疑。在一项包含 25841 例心房颤动和非心房颤动患者的大型队列研究中,Farah 等^[8]研究发现,CRP 水平与 CES 本身的关联其实并不明显,反而与心房颤动患者的基础疾病(如充血性心力衰竭、高血压、糖尿病)及用药情况(华法林或阿司匹林的使用)等变量的关系更为密切。Elkind 等^[9]的研究也得到了类似的结论,即在校正其他危险因素,包括腰围、饮酒、吸烟状况、糖尿病、低密度脂蛋白和高密度脂蛋白水平、冠状动脉疾病及收缩压等因素后,CRP 与缺血性脑卒中的风险关联明显下降。而 José 等^[10]研究发现,纳入 IL-6 在内的多种标志物并没有提高 CHA₂DS₂-VASc 评分对缺血性脑卒中的预测能力,因此基于传统生物学标志物的模型净效益提升和临床实用性是边缘化的。

目前针对传统炎症标志物与 CES 关系的研究出现了许多相悖的结论,因为 CES 高发于中老年心房颤动人群,这类人群在脑卒中之前已经处于慢性炎症状态,这使得检测炎症与脑卒中之间的关联变得困难。此外,大多数心房颤动患者伴有多种并发症和危险因素,如高血压、糖尿病和肥胖等,这些因素能够进

一步增强心房颤动患者的基线炎症状态。换句话说,心房颤动是机体多种炎症环境积累的结果,传统炎症标志物的水平更多地提示机体整体的炎症环境改变,而对 CES 的特异性不高,因此其临床应用价值有限,寻找新的特异性高的生物学标志物将有助于临床预测 CES 风险、改善患者的治疗及预后。

二、新型生物学标志物

目前 CES 的患病率、致残率和病死率随人口年龄的增加而上升。由于地区医疗条件的限制以及无症状腔隙性脑梗死的发生,心房颤动及心源性脑卒中的真实负担远比研究统计结果严重。传统炎症标志物对准确预测脑卒中风险的局限性明显,且对病情发生、发展往往后知后觉,因此如何早期发现高风险人群并预防疾病进展是目前研究的热点问题。基因和 microRNA(miRNA/miR)作为细胞生长、增殖、分化和代谢等过程的上游调控位点,与机体多种病理性改变发生相关,例如,基因表达谱的改变可以使正常细胞发生癌变;心脏组织中 miRNA 的表达可以调控心脏重构,并被报道是一种潜在的预后和诊断生物学标志物^[11]。作为疾病发生、发展的起点,基因和 miRNA 水平的改变通常是侦测疾病发生、发展最早且最特异性的指标。近年来与心房颤动、炎症及 CES 相关的 miRNA 及基因学研究不断涌现,与疾病发病机制相关的生物学标志物将有利于临床脑卒中预防及治疗的开展。

1. miRNA:miRNA 是一类内生的、长度为 20~24 个核苷酸的小 RNA,在转录后调控基因的表达。近年来有研究发现,miRNA 参与缺血性脑卒中发生、发展过程中多种细胞功能,如神经元发育、受损组织修复及重塑等,且可作为早期诊断缺血性脑卒中的潜在生物学标志物。

(1)miR-155:miR-155 是一种促炎性 miRNA,参与造血细胞分化、炎症、免疫、心血管疾病及恶性肿瘤等多种生理和病理过程,多项研究表明,miR-155 推动了心房颤动及心源性脑卒中的发生、发展。王坚刚等^[12]研究发现,miR-155 参与心房颤动过程中的电重构;Tran 等^[13]研究认为,miR-155 促进了心外膜脂肪组织中神经生长因子信号通路的表达及炎症细胞因子 IL-8 的分泌,从而促进心房颤动的发生。miR-155 还可以通过参与 Janus 激酶/信号转导子和转录激活子(JAK/STAT)途径上调心源性脑卒中的炎症水平。JAK/STAT 是一条参与各种细胞因子和集落刺激因子表达的经典途径。Sadik 等^[14]研究发

现,miR-155→JAK2/STAT3→TNF- α 轴在急性缺血性脑卒中患者中显著表达,且 STAT3 似乎与 CES 的联系更加密切,通过药物抑制 JAK2/STAT3 信号通路可以有效地减少炎症反应,从而减少 CES 的发生、发展。miR-155 还参与脑卒中后的缺血再灌注损伤。Maf B 是一种大型肌肉腱膜纤维肉瘤癌基因家族蛋白,也是抗炎性细胞因子基因的重要转录激活剂。Zhang 等^[15] 研究发现,在大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)的小鼠模型中,miR-155 可通过靶向下调 Maf B 的表达来升高 MCAO 后脑组织中炎症介质(IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α)和炎症蛋白酶(iNOS 和 COX-2)的水平;且在敲除 miR-155 后,小鼠 MCAO 模型中炎症水平显著减低,脑梗面积较未敲除组明显缩小。综上所述,miR-155 贯穿于心房颤动以及 CES 的始终,通过多种途径升高机体炎症水平,加重缺血后损伤。因此 miR-155 既是一个重要的生物学标志物,也是一个潜在的治疗靶点。

(2)miR-146a:miR-146a 是 TLR4(Toll 样受体 4)介导的先天免疫和炎症反应的负调控因子。miR-146a 的 rs2431697 位点与心房颤动患者的不良心血管事件(包含心源性脑卒中)显著相关,rs2431697 TT 基因型相关患者栓塞性事件的风险显著升高(HR=1.64, 95% CI:1.09~2.47, $P=0.017$),且该型单核细胞在受到脂多糖刺激后会显著表达 IL-6,从而进一步提高下游炎症水平。近年来研究表明,miR-146a rs2431697 发挥相关作用与中性粒细胞胞外杀菌网络相关,其通过升高血浆中性粒细胞弹性蛋白酶的水平,从而降低机体抗凝能力并提升炎症水平,进而诱发心房颤动患者心源性脑卒中^[16]。此外,rs2431697 还能够提高 CHA₂DS₂-VASc+IL-6 模型对心血管不良事件的预测能力(CHA₂DS₂-VASc+IL-6+rs2431697 vs CHA₂DS₂-VASc+IL-6, relative IDI=2.1%)^[14]。综上所述,miR-146a 参与了 CES 的炎症进程,并促进了 CES 的发生,其作为生物学标志物能够优化临床脑卒中风险分层,可能成为心房颤动患者下调炎症水平的潜在靶向治疗位点。

(3)其他 miRNA:miR-125a 是一类哺乳动物中广泛表达的 miRNA,在动物的生长发育以及癌症的发生、发展中发挥着重要作用。研究证实,miR-125a 可以通过靶向 IL-6 受体基因,促进心房颤动的复发^[17]。miR-210、miR-145 作为重要的调节因

子,参与心房颤动患者脑卒中后的氧化应激^[18];miR-150 和 CRP 水平之间存在很强的相关性,miR-150 的下调可以通过靶向炎症相关的基因来促进心房颤动的发生^[19]。这几种 miRNA 与炎症有较强的的关联性,被认为是 CES 的潜在生物学标志物,有待于进一步研究证实。

2. 炎症相关基因:心房颤动栓子脱落导致脑卒中的发生机制复杂,涉及基因组、分子和细胞水平,具有比其他脑卒中亚型更高的炎症环境。研究发现,相关基因的表达提高了个体内炎症细胞因子的水平及氧化应激的程度,从而促进了 AF 和 CES 的发生。

(1)MAP17(又称 PDZK1IP1)基因:MAP17 基因是一个 ROS 依赖的癌基因,定位于染色体 1p33,其表达产物与肿瘤细胞内的氧化应激相关。Zou 等^[20] 研究发现,MAP17 基因共同表达于 AF 患者及 CES 的患者体内,提示 MAP17 基因处于 AF、CES 及炎症基因表达的交叉路口。Kocher 等^[21] 在转基因小鼠模型中发现,肝脏过表达 MAP17 可导致 PDZ 结构域蛋白 1(PDZK1)的下调。PDZK1 主要分布于细胞膜及细胞核内,属于钠氢交换调节因子(NHERF)家族。MAP17 通过调节膜转运蛋白的活性或通过竞争 PDZ 结合域,从而下调参与离子转运的 PDZK1 蛋白的有效数量,引起细胞内外离子平衡失调、细胞内非酶性氧化应激增加^[22]。因此 MAP1 基因与机体氧化应激水平有着千丝万缕的联系,在诱导 CES 的发生过程中发挥重要作用。

(2)CCR5 基因:CCR5 位于染色体 3p21 上,在多种免疫细胞上广泛表达。有研究表明,CCR5 与炎症程度相关,并且可以介导多种基质金属蛋白酶参与脑卒中后血-脑脊液屏障的破坏^[23]。此外,Potteaux 等^[24] 研究发现,被敲除 CCR5 基因(CCR5^{-/-})的小鼠其动脉损伤部位局部炎症程度更轻且粥样硬化斑块更稳定。这表明 CCR5 基因能够促进炎症发展、加重炎症损伤。

但近年来研究发现,CCR5 具有对脑卒中后炎症的双向调控能力,且越来越多的研究证实,CCR5 对脑卒中后的急性脑损伤发挥了保护作用。Ping 等^[25] 研究发现,脑源性 CCR5 能够减少小鼠脑缺血后的梗死面积,减轻神经变性,且能抑制梗死区周围一氧化氮合酶 2(NOS2)的产生。NOS2 是缺血后炎症级联的关键调节因子,据报道抑制 NOS2 对脑损伤有长期的保护作用,这表明脑源性 CCR5 可减轻脑缺血诱导的神经炎症。此外,Kostulas 等^[26] 研究发现,携带

CCR5 832 等位基因的患者心源性脑卒中的风险明显减低 (OR = 0.50, 95% CI: 0.28 ~ 0.75, $P = 0.002$), 提示 832 等位基因对 CCR5 受体相关的炎症途径具有保护作用。此外, CCR5 832 的频率在 CES 患者和非 CES 患者 (包含动脉闭塞性脑卒中及未知原因性脑卒中) 间也存在显著差异, CES 患者 832 等位基因频率显著低于大动脉粥样硬化性脑卒中患者 (OR = 0.40, 95% CI: 0.24 ~ 0.79, $P = 0.008$)。因此, CCR5 832 不仅参与脑卒中后炎症通路的双向调节, 还对鉴别 CES 与其他脑卒中亚型有一定价值, 是未来研究的一个重要靶点。

(3) ZFHX3 (又称 ATBF1) 基因: ZFHX3 基因编码一个具有多个同源结构域和锌指基序的转录因子, 研究表明, 其与心房颤动的发生风险相关。在一项研究基因与脑卒中表型的 Meta 分析中发现, ZFHX3 基因的 rs12932445 位点与心源性脑卒中相关 ($P < 0.001$), 相关机制可能为 ZFHX3 的变异降低了下游 ATBF1 蛋白的表达, ATBF1 的下调使 ATBF1-PIAS3 (STAT3 蛋白抑制剂) 复合物减少, 从而增强 STAT3 信号通路的激活以及 STAT3 的 DNA 结合活性, 使 STAT3 介导的下游炎性水平显著提高, 最终提高了 CES 的风险。

(4) CRP 基因: 研究发现, CRP 启动子基因多态性 (A-390/T-390/C-390) 可以通过影响 CRP 水平, 进而影响心房颤动患者心源性脑卒中的风险。相较于 C-390, 携带 A-390 或 T-390 等位基因的启动子使 CRP 基因的转录活性更高, 且发生栓塞性脑卒中的风险更高 (HR = 2.07, 95% CI: 1.23 ~ 3.48, $P = 0.006$)。相关机制可能为 CRP 的升高促进了心房颤动左心房/左心耳结构和功能的重塑。但 CRP 是直接引起心房颤动还是通过其他心血管疾病诱发心房颤动目前尚不确定。此外, 炎性反应的激活也会增强心房颤动患者的血液高凝状态, 从而导致血栓栓塞风险的增加。因此, 目前 CRP 基因在 CES 中所发挥的作用及价值仍有待于进一步阐述。

三、展 望

尽管部分传统炎症标志物在大型队列研究被证明是缺血性脑卒中的独立预测因子, 但在将其应用于临床工作之前仍需克服一些困难。(1) CRP 等传统炎症标志物容易受到机体炎性水平的影响, 其水平的升高或降低往往代表机体总体炎性环境的改变, 而对 CES 的特异性较低。(2) 大多数研究的采样时间不同, 目前并没有研究报道过脑卒中发作后病因相关生

物学标志物随时间的分布, 因此使用生物学标志物的理想时间点仍待确定。(3) 许多研究并未显示传统炎症标志物的截断点、敏感度和特异性等统计指标, 使得研究结果对临床诊断的参考价值受限。炎症相关 miRNA 及基因作为新型生物学标志物, 其表达在提高个体炎性水平及氧化应激方面发挥了重要作用, 相关基因及转录产物往往处于病因、疾病相关危险因素及炎性反应的交叉路口, 具有比传统炎症标志物更高的特异性, 有助于诊断或明确患者病因, 并且可能成为未来治疗脑卒中病因的靶点, 有待于进一步研究证实。

参考文献

- 1 中华医学会老年医学分会老年神经病学组, 心源性卒中诊断中国专家共识撰写组. 心源性卒中诊断中国专家共识 (2020) [J]. 中华老年医学杂志, 2020, 39(12): 1369-1378
- 2 Bjerkreim AT, Khanevski AN, Thomassen L, *et al.* Five-year readmission and mortality differ by ischemic stroke subtype[J]. J Neurol Sci, 2019, 403: 31-37
- 3 Xu S, Lu J, Shao A, *et al.* Glial cells: role of the immune response in ischemic stroke[J]. Front Immunol, 2020, 11: 294
- 4 Andersson J, Johansson L, Ladenvall P, *et al.* C-reactive protein is a determinant of first-ever stroke: prospective nested case-referent study[J]. Cerebrovasc Dis, 2009, 27(6): 544-551
- 5 ip GY, Patel JV, Hughes E, *et al.* High-sensitivity C-reactive protein and soluble CD40 ligand as indices of inflammation and platelet activation in 880 patients with nonvalvular atrial fibrillation: relationship to stroke risk factors, stroke risk stratification schema, and prognosis[J]. Stroke, 2007, 38(4): 1229-1237
- 6 Aulin J, Siegbahn A, Hijazi Z, *et al.* Interleukin-6 and C-reactive protein and risk for death and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation[J]. Am Heart J, 2015, 170(6): 1151-1160
- 7 Pinto A, Tuttolomondo A, Casuccio A, *et al.* Immuno-inflammatory predictors of stroke at follow-up in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation (NVAf) [J]. Clin Sci (Lond), 2009, 116(10): 781-789
- 8 Dawood FZ, Judd S, Howard VJ, *et al.* High-Sensitivity C-reactive protein and risk of stroke in atrial fibrillation (from the reasons for geographic and racial differences in stroke study) [J]. Am J Cardiol, 2016, 118(12): 1826-1830
- 9 Elkind MS, Luna JM, Moon YP, *et al.* High-sensitivity C-reactive protein predicts mortality but not stroke: the Northern Manhattan Study[J]. Neurology, 2009, 73(16): 1300-1307
- 10 Rivera-Caravaca JM, Marín F, Vilchez JA, *et al.* Refining stroke and bleeding prediction in atrial fibrillation by adding consecutive biomarkers to clinical risk scores[J]. Stroke, 2019, 50(6): 1372-1379
- 11 Lozano-Velasco E, Franco D, Aranega A, *et al.* Genetics and epigenetics of atrial fibrillation[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(16): 5717
- 12 王坚刚, 孟旭, 韩杰, 等. 非瓣膜性心房颤动相关微 RNA 的表达 [J]. 中华医学杂志, 2012, 26: 1816-1819
- 13 Tran KV, Majka J, Sanghai S, *et al.* Micro-RNAs are related to epicardial adipose tissue in participants with atrial fibrillation: data from the mirhythm study[J]. Front Cardiovasc Med, 2019, 6: 115
- 14 Adly Sadik N, Ahmed Rashed L, Ahmed Abd-El Mawla M. Circulating miR-155 and JAK2/STAT3 axis in acute ischemic stroke patients and its relation to post-ischemic inflammation and associated ischemic stroke risk factors[J]. Int J Gen Med, 2021, 14: 1469-1484
- 15 Zhang L, Liu C, Huang C, *et al.* miR-155 knockdown protects against cerebral ischemia and reperfusion injury by targeting mafB [J].

- Biomed Res Int, 2020, 2020: 6458204
- 16 Arroyo AB, De Los Reyes – García AM, Rivera – Caravaca JM, *et al.* MiR – 146a regulates neutrophil extracellular trap formation that predicts adverse cardiovascular events in patients with atrial fibrillation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(4): 892 – 902
- 17 Shen XB, Zhang SH, Li HY, *et al.* Rs12976445 polymorphism is associated with post – ablation recurrence of atrial fibrillation by modulating the expression of microRNA – 125a and interleukin – 6R [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 6349 – 6358
- 18 Llobart V, Garcia – Berrocoso T, Bustamante A, *et al.* Cardioembolic stroke diagnosis using blood biomarkers [J]. *Curr Cardiol Rev*, 2013, 9(4): 340 – 352
- 19 胡雪红, 谭琛, 安立敏, 等. 非瓣膜性心房颤动病人血浆 miR – 486 和 miR – 150 表达水平及临床意义 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(12): 1943 – 1947
- 20 Zou R, Zhang D, Lv L, *et al.* Bioinformatic gene analysis for potential biomarkers and therapeutic targets of atrial fibrillation – related stroke [J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 45
- 21 Kocher O, Comella N, Tognazzi K, *et al.* Identification and partial characterization of PDZK1: a novel protein containing PDZ interaction domains [J]. *Lab Invest*, 1998, 78(1): 117 – 125
- (接第 208 页)
- 9 Nakayama J, Ogiwara T, Yajima R, *et al.* Anesthetic management of super – elderly patients with remimazolam: a report of two cases [J]. *JA Clin Rep*, 2021, 7(1): 71
- 10 Doi M, Morita K, Takeda J, *et al.* Efficacy and safety of remimazolam versus propofol for general anesthesia: a multicenter, single – blind, randomized, parallel – group, phase II b/III trial [J]. *J Anesth*, 2020, 34(4): 543 – 553
- 11 Hasegawa G, Hirata N, Yoshikawa Y, *et al.* Differential effects of remimazolam and propofol on heart rate variability during anesthesia induction [J]. *J Anesth*, 2022, 36(2): 239 – 245
- 12 Stöhr T, Colin PJ, Ossig J, *et al.* Pharmacokinetic properties of remimazolam in subjects with hepatic or renal impairment [J]. *Br J Anaesth*, 2021, 127(3): 415 – 423
- 13 Satoh T, Nishihara N, Sawashita Y, *et al.* Remimazolam anesthesia for mitralclip implantation in a patient with advanced heart failure [J]. *Case Rep Anesthesiol*, 2021, 2021: 5536442
- 14 Liu T, Lai T, Chen J, *et al.* Effect of remimazolam induction on hemodynamics in patients undergoing valve replacement surgery: a randomized, double – blind, controlled trial [J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2021, 9(5): e00851
- 15 Nakanishi T, Sento Y, Kamimura Y, *et al.* Remimazolam for induction of anesthesia in elderly patients with severe aortic stenosis: a prospective, observational pilot study [J]. *BMC Anesthesiol*, 2021, 21(1): 306
- 16 Tang F, Yi JM, Gong HY, *et al.* Remimazolam benzenesulfonate anesthesia effectiveness in cardiac surgery patients under general anesthesia [J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(34): 10595 – 10603
- 17 Yoshida A, Kurata S, Kida K, *et al.* Anesthetic management for the sleep – awake – sleep technique of awake craniotomy using a novel benzodiazepine remimazolam and its antagonist flumazenil [J]. *JA Clin Rep*, 2021, 7(1): 14
- 18 Sato T, Nishiwaki K. Comparison of remimazolam and propofol in anesthetic management for awake craniotomy: a retrospective study [J]. *J Anesth*, 2022, 36(1): 152 – 155
- 19 Morimoto Y, Yoshimatsu A, Yoshimura M. Anesthetic management for a patient with myotonic dystrophy with remimazolam [J]. *JA Clin Rep*, 2021, 7(1): 10
- 20 Horikoshi Y, Kuratani N, Tateno K, *et al.* Anesthetic management with remimazolam for a pediatric patient with Duchenne muscular dystrophy [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(49): e28209
- 21 Arashiro A, Shinzato H, Kamizato K, *et al.* Spinal fusion with motor evoked potential monitoring using remimazolam in Alström syndrome: a case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(47): e27990
- 22 Shi F, Chen Y, Li H, *et al.* Efficacy and safety of remimazolam tosylate versus propofol for general anesthesia in cirrhotic patients undergoing endoscopic variceal ligation [J]. *Int J Gen Med*, 2022, 15: 583 – 591
- 23 Yamamoto T, Kurabe M, Kamiya Y. A mechanism of re – sedation caused by remimazolam [J]. *J Anesth*, 2021, 35(3): 467 – 468
- 24 Mao Y, Guo J, Yuan J, *et al.* Quality of recovery after general anesthesia with remimazolam in patients' undergoing urologic surgery: a randomized controlled trial comparing remimazolam with propofol [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 1199 – 1209
- 25 李会新, 邢飞, 张卫, 等. 瑞马唑仑和丙泊酚对目标导向血流动力学管理策略老年患者术后恢复质量影响的比较 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2021, 41(12): 1433 – 1436
- 26 Zhang J, Wang X, Zhang Q, *et al.* Application effects of remimazolam and propofol on elderly patients undergoing hip replacement [J]. *BMC Anesthesiol*, 2022, 22(1): 118
- 27 Hari Y, Satomi S, Murakami C, *et al.* Remimazolam decreased the incidence of early postoperative nausea and vomiting compared to desflurane after laparoscopic gynecological surgery [J]. *J Anesth*, 2022, 36(2): 265 – 269
- 28 Miyaniishi M, Yaguramaki T, Maehara Y, *et al.* Three cases of difficulty in achieving definitive loss of consciousness with remimazolam [J]. *JA Clin Rep*, 2022, 8(1): 4
- 29 Yoshikawa H, Hosokawa M, Kashima Y, *et al.* Remimazolam tolerance in long – term benzodiazepine users: a case report of 2 cases [J]. *A A Pract*, 2021, 15(5): e01460
- 30 Tsurumi K, Takahashi S, Hiramoto Y, *et al.* Remimazolam anaphylaxis during anesthesia induction [J]. *J Anesth*, 2021, 35(4): 571 – 575
- 31 Uchida S, Takekawa D, Kitayama M, *et al.* Two cases of circulatory collapse due to suspected remimazolam anaphylaxis [J]. *JA Clin Rep*, 2022, 8(1): 18
- 32 Sato T, Ohno S, Maeda M, *et al.* Unexpected tachycardia and hypertension during anesthetic induction with remimazolam in cardiac surgery: a case report [J]. *JA Clin Rep*, 2021, 7(1): 58
- (收稿日期: 2022 – 09 – 11)
- (修回日期: 2022 – 09 – 13)