

· 临床研究 ·

饮酒对环泊酚用于无痛胃肠镜检查时半数有效剂量的影响

朱作伟 周素利 刘存明

【摘要】 目的 探讨饮酒对环泊酚用于无痛胃肠镜检查患者麻醉镇静半数有效剂量 (ED_{50}) 及 95% 有效剂量 (ED_{95}) 的影响。**方法** 选择择期行无痛胃肠镜检查的男性患者 51 例, 年龄 18~74 岁, BMI 18.5~30.0 kg/m², ASA I 或 II 级。根据饮酒情况将患者分为两组: 饮酒组 ($n=26$) 和非饮酒组 ($n=25$)。饮酒组患者饮酒史 10 年以上, 且近一年单次最大饮酒量不少于 80 g 乙醇; 非饮酒组从不饮酒。麻醉镇静时静脉注射环泊酚, 待药物输注完毕 3 min 后改良警觉/镇静评分 (MOAA/S) ≤ 1 分且 BIS 降至 ≤ 60 , 进行胃肠镜检查。采用改良 Dixon 序贯法进行试验, 环泊酚初始剂量为 0.5 mg/kg, 剂量梯度为 0.05 mg/kg, 根据上一例患者的阳性或阴性反应而升高或降低 1 个剂量梯度, 阳性反应定义为: 首次输注环泊酚完毕 3 min 后 MOAA/S 评分 >1 分且 BIS >60 , 或置入胃镜 1 min 内出现体动、呛咳、吞咽等反应。当阴性反应和阳性反应交替形成 8 个拐点时结束试验。采用 Probit 概率回归法分别计算环泊酚用于无痛胃肠镜麻醉镇静的 ED_{50} 、 ED_{95} 和 95% 可信区间 (CI)。记录苏醒时间和离室时间。**结果** 饮酒组环泊酚用于无痛胃肠镜检查麻醉镇静的 ED_{50} 为 0.431 mg/kg (95% CI 0.397~0.460 mg/kg), ED_{95} 为 0.494 mg/kg (95% CI 0.464~0.650 mg/kg); 非饮酒组环泊酚用于无痛胃肠镜麻醉镇静的 ED_{50} 为 0.378 mg/kg (95% CI 0.342~0.407 mg/kg), ED_{95} 为 0.437 mg/kg (95% CI 0.408~0.596 mg/kg)。与非饮酒组比较, 饮酒组 ED_{50} 明显升高, 苏醒时间和离室时间明显缩短 ($P<0.05$)。**结论** 长期饮酒降低环泊酚用于无痛胃肠镜患者的镇静效力, 在对此类患者行无痛胃肠镜检查时可能需要适当增加环泊酚的用量。

【关键词】 环泊酚; 无痛胃肠镜检查; 饮酒; 剂量-效应关系

Effect of alcohol consumption on median effective dose of ciprofol in painless gastrointestinal endoscopy ZHU Zuowei, ZHOU Suli, LIU Cunming. Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: LIU Cunming, Email: cunmingliu@njmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the effect of alcohol consumption on the median effective dose (ED_{50}) and 95% effective dose (ED_{95}) of ciprofol for sedation induction in patients undergoing painless gastrointestinal endoscopy. **Methods** Fifty-one male patients scheduled for elective painless gastrointestinal endoscopy were selected, aged 18–74 years, BMI 18.5–30.0 kg/m², ASA physical status I or II. The patients were divided into two groups according to their drinking conditions: drinking group ($n=26$) and non-drinking group ($n=25$). The drinking group consisted of individuals with a history of alcohol consumption exceeding 10 years, and a maximum single alcohol intake of no less than 80 grams of ethanol within the past year. The non-drinking group never drank alcohol. For anesthetic sedation, ciprofol was administered intravenously. Gastrointestinal endoscopy was performed 3 minutes after the completion of drug infusion, when the modified observer's assessment of alertness/sedation (MOAA/S) score was ≤ 1 score and the patient's BIS value had decreased to 60 or below. The study employed the modified Dixon's up-and-down sequential method, with an initial ciprofol dose of 0.5 mg/kg and a dose gradient of 0.05 mg/kg. The dose was adjusted based on the positive or negative response of the previous patient. The positive response was defined as MOAA/S score >1 score and BIS >60 , or the occurrence of body movement, coughing, or swallowing within 1 minute of gastroscopy insertion after the first ciprofol infusion. The trial was concluded when 8 crossover points were formed by alternating negative and positive responses. The Probit probability regression method was used to calculate the ED_{50} and ED_{95} with corresponding 95% confidence interval (CI) of ciprofol for sedation induction in painless gastrointestinal endoscopy in both patient groups. **Results** In

DOI: 10.12089/jca.2025.07.010

作者单位: 210029 南京医科大学第一附属医院麻醉与围术期医学科

通信作者: 刘存明, Email: cunmingliu@njmu.edu.cn

the drinking group, the ED_{50} and ED_{95} of ciprofol were 0.431 mg/kg (95% CI 0.397–0.460 mg/kg) and 0.494 mg/kg (95% CI 0.464–0.650 mg/kg), respectively. In the non-drinking group, the ED_{50} and ED_{95} of ciprofol were 0.378 mg/kg (95% CI 0.342–0.407 mg/kg) and 0.437 mg/kg (95% CI 0.408–0.596 mg/kg), respectively. Compared with the non-drinking group, the ED_{50} in the drinking group was significantly higher, and the recovery time and time to discharge from the recovery room were significantly shorter ($P < 0.05$). **Conclusion** Long-term alcohol consumption diminishes the sedative efficacy of ciprofol, it may be necessary to appropriately increase the dosage of ciprofol in patients undergoing painless gastrointestinal endoscopy.

【Key words】 Ciprofol; Painless gastrointestinal endoscopy; Alcohol drinking; Dose-effect relationship

无痛胃肠镜检查被广泛应用于诊断和治疗胃肠道病变,适宜的镇静药物可以提高患者舒适度、改善内镜术者操作条件^[1]。丙泊酚起效快、苏醒迅速,是常用的镇静药,但存在呼吸抑制、低血压和注射痛等不良反应,导致患者就医满意度下降^[2]。环泊酚在丙泊酚的分子结构上引入环丙基,与 $GABA_A$ 受体的亲和力是丙泊酚的4~5倍,可显著减少镇静药用量和注射痛的发生,可为无痛胃肠镜检查提供可靠的镇静效果^[3]。饮酒是导致胃肠道疾病的重要因素^[4]。长期饮酒患者药物剂量-效应关系与非饮酒患者差异显著^[5],以非饮酒患者的麻醉镇静有效剂量用于饮酒患者,可能出现镇静不足。长期饮酒患者往往合并酒精相关的心脑血管疾病^[6],对其应用不必要的高剂量镇静药存在潜在危害。因此,本研究通过改良 Dixon 序贯法,探讨饮酒对环泊酚用于无痛胃肠镜检查麻醉镇静半数有效剂量 (median effective dose, ED_{50}) 的影响,为临床合理用药提供参考。

资料与方法

一般资料 本研究经医院伦理委员会批准 (2024-SR-501),患者或家属签署知情同意书。选择 2024 年 7 月至 2025 年 2 月择期行无痛胃肠镜检查的男性患者,年龄 18~74 岁, BMI 18.5~30.0 kg/m², ASA I 或 II 级。排除标准:肝肾功能异常,对环泊酚、大豆或鸡蛋过敏,严重的阻塞性睡眠呼吸暂停,不稳定性心绞痛或心肌梗死,有精神类或神经系统疾病史,长期服用镇静镇痛药物。根据饮酒情况将患者分为两组:饮酒组和非饮酒组。饮酒组饮酒史 10 年以上,且近一年单次最大饮酒量不少于 80 g 乙醇;非饮酒组从不饮酒。

麻醉方法 所有患者术前禁食 8 h,禁饮 4 h,检查前 30 min 口服达克罗宁胶浆 100 mg。入室后开放右上肢静脉通道,采取左侧卧位,监测 ECG、HR、BP、SpO₂ 和 BIS,麻醉镇静前充分预吸氧 5 min 后

(氧流量 6 L/min),静脉缓慢推注环泊酚 (批号:20240918),输注时间为 30 s。待药物输注完毕 3 min 后改良警觉/镇静评分 (modified observer's assessment of alert/sedation scale, MOAA/S) ≤ 1 分且 BIS 降至 ≤ 60 ,进行胃肠镜检查。所有胃肠镜检查由熟练操作的同一直任医师完成。检查过程中,根据患者血流动力学情况给予血管活性药物。若出现低氧血症 (SpO₂ $< 90\%$ 持续 > 10 s),采取托下颌、置入鼻咽通气导管等方式纠正。检查结束后送至 PACU,待镇静/麻醉后离院评分量表 ≥ 9 分方可离开。

改良 Dixon 序贯法 采用改良 Dixon 序贯法进行试验。预试验中 100% 成功实施无痛胃肠镜患者麻醉镇静的最小环泊酚剂量约为 0.5 mg/kg,本研究以此为初始剂量,剂量梯度为 0.05 mg/kg。阳性反应定义为:首次输注环泊酚完毕 3 min 后 MOAA/S 评分 > 1 分且 BIS > 60 ,或置入胃镜 1 min 内出现体动、呛咳、吞咽等影响操作的反应^[7]。若上一例患者发生阳性反应,则下一例患者升高 1 个剂量梯度,反之则降低 1 个剂量梯度。当阴性反应和阳性反应交替形成 8 个拐点时结束试验。发生阳性反应或术中 BIS > 60 时,静脉推注环泊酚 0.1 mg/kg。

观察指标 记录环泊酚首次给药量, MOAA/S 评分 ≤ 1 的时间和睫毛反射消失时间 (首次给药至轻触患者睫毛不引发双眼不自主闭合动作的时间),首次给药 3 min 内最低 BIS,首次追加环泊酚时间 (首次给药至镇静成功后首次因麻醉减浅而追加环泊酚,麻醉减浅表现为体动、呛咳、吞咽、BIS > 60 的时间)、胃肠镜检查时间、苏醒时间 (最后一次给药至连续 3 次 MOAA/S 评分 ≥ 4 分的时间)、离室时间 (从肠镜操作结束到首次出现镇静/麻醉后离院评分量表 ≥ 9 分的时间),检查全程环泊酚总用量。记录呼吸抑制、低氧血症、心动过缓、低血压、注射痛、头晕头痛、术后恶心呕吐等不良反应的发生情况。

统计分析 采用 SPSS 27.0 进行统计分析。正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布计量资料以中位数和四分位数间距 [$M(IQR)$] 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Probit 概率回归分析法计算 ED_{50} 、95% 有效剂量(95% effective dose, ED_{95}) 及 95% 可信区间(confidence interval, CI)。采用 Graphpad Prism 10.1.2 软件制作序贯图及剂量-效应曲线拟合图。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究共纳入患者 51 例,饮酒组 26 例,非饮酒组 25 例,饮酒组饮酒年限为 30(30~40) 年,近一年单次最大饮酒量为 100.0(84.0~127.2) g 乙醇,近一年每周饮酒量为 167.2(95.4~326.7) g 乙醇。两组患者年龄、体重、BMI、ASA 分级、高血压、糖尿病、吸烟史差异无统计学意义(表 1)。

表 1 两组患者一般情况的比较

指标	饮酒组 ($n=26$)	非饮酒组 ($n=25$)
年龄(岁)	58.5 $\pm$ 3.3	59.9 $\pm$ 7.3
体重(kg)	72.9 $\pm$ 8.8	72.2 $\pm$ 8.0
BMI(kg/m ²)	25.0 $\pm$ 2.3	24.7 $\pm$ 2.2
ASA I / II 级(例)	14/12	14/11
高血压 例(%)	10(38)	8(32)
糖尿病 例(%)	5(19)	5(20)
吸烟史 例(%)	17(65)	12(48)

饮酒组环泊酚用于无痛胃肠镜检查麻醉镇静的 ED_{50} 和 ED_{95} 分别为 0.431 mg/kg(95%CI 0.397~0.460 mg/kg) 和 0.494 mg/kg(95%CI 0.464~0.650 mg/kg),非饮酒组环泊酚用于无痛胃肠镜检查麻醉镇静的 ED_{50} 和 ED_{95} 分别为 0.378 mg/kg(95%CI 0.342~0.407 mg/kg) 和 0.437 mg/kg(95%CI 0.408~0.596 mg/kg)。与非饮酒组比较,饮酒组 ED_{50} 和 ED_{95} 明显升高($P<0.05$)(图 1—4)。

与非饮酒组比较,饮酒组环泊酚首次给药量和检查全程环泊酚总用量明显增多,苏醒时间和离室时间明显缩短($P<0.05$)。两组 MOAA/S 评分 ≤ 1 分的时间、睫毛反射消失时间、首次给药 3 min 内最低 BIS、首次追加环泊酚时间、胃肠镜检查时间差异

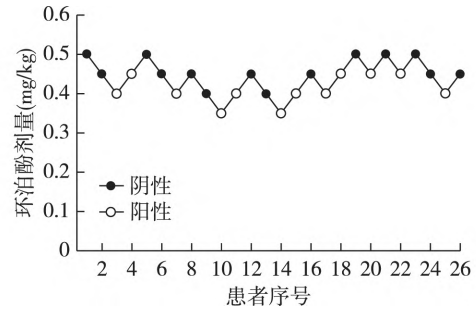


图 1 饮酒组患者环泊酚用于无痛胃肠镜检查的序贯图

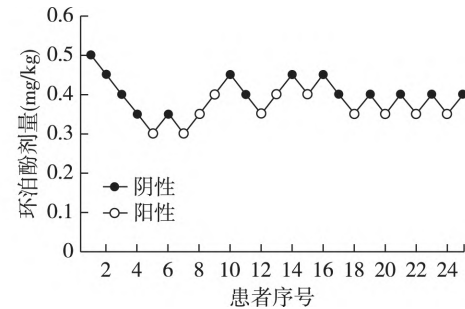


图 2 非饮酒组患者环泊酚用于无痛胃肠镜检查的序贯图

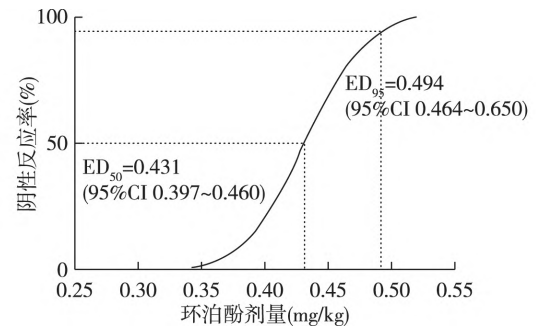


图 3 饮酒组患者环泊酚用于无痛胃肠镜检查的剂量-效应关系曲线图

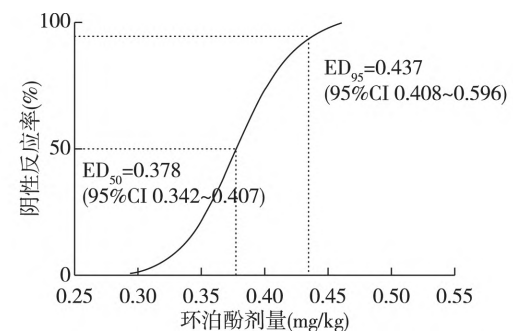


图 4 非饮酒组患者环泊酚用于无痛胃肠镜检查的剂量-效应关系曲线图

无统计学意义(表 2)。

两组低血压、头晕头痛、术后恶心呕吐和总不良反应发生率差异无统计学意义(表 3)。两组无一例发生呼吸抑制、低氧血症、心动过缓、注射痛。

表 2 两组患者手术情况的比较

指标	饮酒组 (n=26)	非饮酒组 (n=25)
环泊酚首次给药量(mg)	31.9±5.9 ^a	28.1±4.9
MOAA/S 评分≤1 分的时间(s)	26.0 (20.0~36.0)	33.0 (20.5~40.0)
睫毛反射消失时间(s)	41.0 (35.0~58.0)	54.0 (40.0~60.0)
首次给药 3 min 内最低 BIS	46.0±11.0	46.0±10.0
首次追加环泊酚时间(min)	6.3±2.2	6.8±2.8
胃肠镜检查时间(min)	19.6±10.3	19.6±8.7
苏醒时间(min)	13.7±3.7 ^a	16.2±4.9
离室时间(min)	18.1±3.6 ^a	21.5±4.5
环泊酚总用量(mg)	56.7±12.6 ^a	49.1±11.0

注: 与非饮酒组比较, ^a*P*<0.05。

表 3 两组患者不良反应的比较 例(%)

组别	例数	低血压	头晕头痛	术后恶心 呕吐	总不良 反应
饮酒组	26	10(38)	11(42)	0(0)	17(65)
非饮酒组	25	6(24)	9(36)	1(4)	12(48)

讨 论

ED₅₀是研究药物剂量-效应关系的常用指标,序贯法是确定药物 ED₅₀的有效方法,可以充分利用临床提供的信息,节省样本数量。使用 Probit 概率回归分析得出 ED₅₀的 95%CI 通常更窄。因此,本研究采用改良 Dixon 序贯法确定非饮酒组和饮酒组环泊酚用于无痛胃肠镜检查麻醉镇静的 ED₅₀^[8]。环泊酚临床指导意见中推荐单用环泊酚 0.5~0.6 mg/kg 可满足消化道内镜检查术的镇静/麻醉需求^[9]。梁文波等^[10]研究表明,静脉注射环泊酚 0.5 mg/kg 镇静成功率高,可安全有效地应用于胃镜检查。因此,本研究结合预试验结果选择环泊酚初始剂量为 0.5 mg/kg,剂量梯度为 0.05 mg/kg。本研究结果显示,与非饮酒患者比较,饮酒患者环泊酚用于无痛胃肠镜检查麻醉镇静的 ED₅₀和 ED₉₅明显升高,提示长期饮酒降低环泊酚用于无痛胃肠镜患者的镇静效力。

人体内的乙醇主要代谢途径有乙醇脱氢酶系

和微粒体乙醇氧化系统,其中乙醛脱氢酶(aldehyde dehydrogenase, ALDH) 和细胞色素 P450 2E1(cytochrome P450 2E1, CYP2E1) 是乙醇代谢的关键酶。一方面,饮酒能力受到 ALDH2 基因型遗传多态性对乙醛消除水平的影响^[11];另一方面,长期饮酒导致滑面内质网增生, CYP2E1 活性显著升高,乙醇代谢加快,即最大饮酒量提高^[12]。与每日饮酒量比较,个人的单次最大饮酒量更能体现饮酒能力和长期饮酒对机体的影响,考虑到多数饮酒者并非每日规律饮酒,本研究以患者近一年单次最大饮酒量为分组指标进行研究,饮酒组的入组标准定为饮酒超过 10 年,且近一年单次最大饮酒量不少于 80 g 乙醇(半斤 40%vol 白酒)。鉴于长期大量饮酒可致肝硬化等损伤,进而可能影响环泊酚麻醉镇静剂量,本研究受试对象均为肝功能正常的患者。本研究结果显示,饮酒患者 ED₅₀ 高于非饮酒患者,提示饮酒会减弱环泊酚的麻醉镇静效力。可能原因是长期饮酒诱导微粒体乙醇氧化系统(microsomal ethanol oxidizing system, MEOS) 的活性显著升高,增加 CYP2B6 等活性^[13],加快镇静药物代谢。本研究中饮酒患者即使在环泊酚总用量增多的情况下,仍然更快苏醒和离室,表明长期饮酒患者环泊酚体内分布、代谢更快,与李安学等^[8]研究结果一致。然而,长期饮酒仅对丙泊酚药代动力学产生轻微改变^[14],血药浓度可能并非引起饮酒者镇静药物需求大的关键因素。环泊酚通过激动中枢神经系统抑制性神经递质 GABA_A 受体发挥镇静作用。动物实验中,急性乙醇摄入增强中枢神经元 GABA 介导的神经传递^[15],而慢性乙醇暴露可引起 GABA_A 受体亚基表达变化^[16]。长期饮酒动物突触 GABA_A 受体 α1、α2 和 α3 亚基 mRNA 水平降低,而 α4、α5、α6、β2、β3 和 γ2 亚基 mRNA 水平升高^[17-18],这种适应的结果是 GABA_A 受体对苯二氮䓬类激动剂表现出更高的亲和力^[19],干扰了氯离子通道功能^[20],导致长期饮酒后镇静药物耐受性产生。然而,也有报道不同结果, Hao 等^[21]研究表明,长期高风险饮酒和不饮酒的中国男性患者,应用丙泊酚行无痛胃镜检查麻醉镇静的 ED₅₀ 差异无统计学意义。本研究与之产生矛盾结果的原因可能是: 一方面,该研究将长期高风险饮酒标准的饮酒年限下限定义为 2 年,部分患者饮酒对机体产生的影响尚小; 另一方面,该研究的目标镇静深度为 Ramsay 评分低于 5 分,与本研究相比镇静较浅。

本研究饮酒患者和非饮酒患者低血压和头晕

头痛发生率虽差异无统计学意义,但饮酒患者不良反应发生率相对较高,可能的原因是饮酒患者环泊酚用量更多,环泊酚剂量依赖性抑制循环系统,提示长期饮酒患者行无痛胃肠镜检查时需要更密切地监测血流动力学。

本研究存在以下不足: (1) 饮酒情况来自患者自诉最大饮酒量,缺乏客观饮酒检验指标,患者对单次最大饮酒量定义无法统一标准,与真实饮酒情况可能存在误差; (2) 鉴于饮酒人群性别分布,仅纳入男性患者,因此,长期饮酒女性患者对镇静药物耐受性有待于进一步研究; (3) 年龄是影响环泊酚药效学的重要因素,本研究结果不适用于年龄小于 18 岁或大于 75 岁的患者。

综上所述,非饮酒患者环泊酚用于无痛胃肠镜麻醉镇静的 ED_{50} 为 0.378 mg/kg (95% CI 0.342 ~ 0.407 mg/kg), ED_{95} 为 0.437 mg/kg (95% CI 0.408 ~ 0.596 mg/kg); 饮酒患者环泊酚用于无痛胃肠镜麻醉镇静的 ED_{50} 为 0.431 mg/kg (95% CI 0.397 ~ 0.460 mg/kg), ED_{95} 为 0.494 mg/kg (95% CI 0.464 ~ 0.650 mg/kg)。长期饮酒可降低环泊酚用于无痛胃肠镜检查患者的镇静效力,对于长期饮酒量较大的患者,在行无痛胃肠镜检查时可能需要适当增加环泊酚用量。

参 考 文 献

- [1] Sidhu R, Turnbull D, Haboubi H, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on sedation in gastrointestinal endoscopy. *Gut*, 2024, 73(2): 219-245.
- [2] Coté GA, Hovis RM, Ansstas MA, et al. Incidence of sedation-related complications with propofol use during advanced endoscopic procedures. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010, 8(2): 137-142.
- [3] Zhang J, Liu R, Bi R, et al. Comparison of ciprofol-alfentanil and propofol-alfentanil sedation during bidirectional endoscopy: a prospective, double-blind, randomised, controlled trial. *Dig Liver Dis*, 2024, 56(4): 663-671.
- [4] Ozeki K, Hada K, Wakiya Y. Factors influencing the degree of gastric atrophy in helicobacter pylori eradication patients with drinking habits. *Microorganisms*, 2024, 12(7): 1398.
- [5] 李安学, 董惠翔, 杨兵, 等. 嗜酒者丙泊酚静脉全麻药量及效应的临床观察. *临床麻醉学杂志*, 2008, 24(7): 583-585.
- [6] Schwarzwinger M, Pollock BG, Hasan O, et al. Contribution of alcohol use disorders to the burden of dementia in France 2008-13: a nationwide retrospective cohort study. *Lancet Public Health*,

2018, 3(3): e124-e132.

- [7] Yuan J, Liang Z, Geoffrey MB, et al. Exploring the median effective dose of ciprofol for anesthesia induction in elderly patients: impact of frailty on ED_{50} . *Drug Des Devel Ther*, 2024, 18: 1025-1034.
- [8] Oron AP, Souter MJ, Flournoy N. Understanding research methods: up-and-down designs for dose-finding. *Anesthesiology*, 2022, 137(2): 137-150.
- [9] 环泊酚临床应用指导意见专家小组. 环泊酚临床应用指导意见(2023). *中华麻醉学杂志*, 2023, 43(7): 769-772.
- [10] 梁文波, 任志强, 秦卫民, 等. 不同剂量环泊酚用于无痛胃镜检查的效果. *临床麻醉学杂志*, 2023, 39(5): 481-485.
- [11] Koyanagi YN, Nakatomi M, Namba S, et al. Genetic architecture of alcohol consumption identified by a genotype-stratified GWAS and impact on esophageal cancer risk in Japanese people. *Sci Adv*, 2024, 10(4): eade2780.
- [12] Guengerich FP. Cytochrome P450 2E1 and its roles in disease. *Chem Biol Interact*, 2020, 322: 109056.
- [13] Jang GR, Harris RZ. Drug interactions involving ethanol and alcoholic beverages. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2007, 3(5): 719-731.
- [14] Servin FS, Bougeois B, Gomeni R, et al. Pharmacokinetics of propofol administered by target-controlled infusion to alcoholic patients. *Anesthesiology*, 2003, 99(3): 576-585.
- [15] Jung S, Kim M, Kim S, et al. Interaction between γ -hydroxybutyric acid and ethanol: a review from toxicokinetic and toxicodynamic perspectives. *Metabolites*, 2023, 13(2): 180.
- [16] Kumar S, Fleming RL, Morrow AL. Ethanol regulation of gamma-aminobutyric acid A receptors: genomic and nongenomic mechanisms. *Pharmacol Ther*, 2004, 101(3): 211-226.
- [17] Liang J, Suryanarayanan A, Abriam A, et al. Mechanisms of reversible GABA_A receptor plasticity after ethanol intoxication. *J Neurosci*, 2007, 27(45): 12367-12377.
- [18] Floyd DW, Friedman DP, Daunais JB, et al. Long-term ethanol self-administration by cynomolgus macaques alters the pharmacology and expression of GABA_A receptors in basolateral amygdala. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, 311(3): 1071-1079.
- [19] Gravielle MC. Regulation of GABA_A receptors by prolonged exposure to endogenous and exogenous ligands. *Neurochem Int*, 2018, 118: 96-104.
- [20] Sente A, Desai R, Naydenova K, et al. Differential assembly diversifies GABA_A receptor structures and signalling. *Nature*, 2022, 604(7904): 190-194.
- [21] Hao PP, Tian T, Hu B, et al. Long-term high-risk drinking does not change effective doses of propofol for successful insertion of gastroscopy in Chinese male patients. *BMC Anesthesiol*, 2022, 22(1): 183.

(收稿日期: 2024-11-17)