

环泊酚对应激反应影响的研究进展

Progress in the effect of cyclopropofol on stress response

王攀¹ 张满和² 叶枫¹ 王伟业³

Wang Pan¹ Zhang Man and² Ye Feng¹ Wang Weiye³

(1.华北理工大学 2.唐山工人医院 3.河北医科大学)

(1. North China University of Science and Technology; 2. Tangshan Workers' Hospital; 3. Hebei Medical University)

摘要: 全身麻醉是通过呼吸道吸入、静脉注射或肌肉注射麻醉药物,暂时抑制神经中枢的过程,临床表现神情消失、痛觉消失、反射抑制和骨骼肌松懈。麻醉过程和手术操作过程都会引起机体应激反应,对患者造成不利影响。因此维持机体的血流动力学稳定和减少应激反应是手术顺利进行的关键。环泊酚是我国自主研发的首款 I 型静脉镇静麻醉药,是新型的 2,6-二取代苯酚衍生物。本文就环泊酚的药理作用和在各种手术中的应用,探索其对应激反应的影响,为环泊酚的临床应用提供参考。

Abstract: General anesthesia is a process of temporarily inhibiting the nerve center through respiratory inhalation, intravenous injection or intramuscular injection of anesthetic drugs. Clinical manifestations include loss of expression, loss of pain, reflex inhibition and skeletal muscle laxness. Both anesthesia and surgical procedures can cause stress responses in the body, which have adverse effects on patients. Therefore, maintaining the hemodynamic stability of the body and reducing the stress response are the keys to the smooth operation. Cyclopropofol is the first type I intravenous sedative anesthetic independently developed by China. It is a new 2,6-disubstituted phenol derivative. In this paper, the pharmacological effects of cyclopropofol and its application in various surgeries were explored to explore its effect on stress response, so as to provide reference for the clinical application of cyclopropofol.

关键词: 全身麻醉 环泊酚 应激反应 临床应用。

Key words: General anesthesia, Cyclopropofol, stress reaction, Clinical application

引言: 丙泊酚是目前临床最常用的静脉麻醉药。丙泊酚全凭静脉麻醉的优点在于术中抗炎抗氧化、抑制应激反应、改善脑氧代谢及预后良好,且术后苏醒速度快,术后谵妄等神经系统不良反应发生率相对较低^[1]。但丙泊酚也有较为明显的局限性和缺点,如注射痛、低氧血症、低血压等^[2]。环泊酚是在丙泊酚的结构基础上衍生的具有起效快、恢复快、效价高、注射痛少等优点的新型镇静药^[3]。有研究报道,丙泊酚在一定程度上可以减轻患者的应激反应^[4],因环泊酚与丙泊酚具有相似的化学结构以及临床特征,推断环泊酚对应激反应的影响,但由于该药在我国上市时间短,临床经验较少,现就环泊酚药理作用、临床应用的现有研究基础上予以综述。

1. 应激反应

“应激反应”是人体的一种本能行为,它是由多种因素导致的。这些因素可以通过生理或心理两种方式描述。在生理方面,它们通常会通过副交感神经的兴奋、垂体和肾上腺皮质激素的分泌增多、血糖水平升高、血压升高、心率加速以及呼吸急促。在心理方面,它们则涉及到情绪、自我保护以及应对措施。术后的伤口、插管刺激和药物等都会诱发对机体的应激刺激,适当的应激性刺激有利于病人的机能恢复,但若应激反应过强或者过长,则会对机体造成不利影响^[5],进而引起机体出现各种代谢失衡和不良反应的发生。反映机体应激反应水平的指标主要包括皮质醇、肾上腺素、血糖等,其指标水平越高表示应激反应越强烈^[6]。其中,下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)是体内应激敏感的神经内分泌系统。皮质醇是 HPA 轴分泌的一种糖皮质激素,是反映 HPA 轴功能的重要生化指标^[7]。应激反应发生时,首先激动蓝斑-交感经-肾上腺髓质系统和下丘脑-垂体-肾上腺皮质系统,往往伴随多种神经内分泌激素和介质的改变,以及机体代谢和功能的变化,如去甲肾上腺素、肾上腺素、多巴胺和皮质醇等分泌增加,血糖升高以及血流动力学的波动,如血压升高、心率加快等^[8]。

2. 环泊酚药理作用

环泊酚是在丙泊酚化学结构基础上引入了环丙基,形成手性结构,改变了其立体结构,进而加快 GABA 介导的氯离子通道的离子流速,引起神经元超极化来实现中枢神经暂时性抑制,从而达到临床镇静或麻醉效果^[9]。环泊酚与 GABA 受体的亲和力约为丙泊酚的 4-5 倍,即效价是丙泊酚的 4-5 倍,镇静麻醉作用有效性更强^[9]。有临床研究表明,环泊酚在 0.3-0.9mg/kg 剂量范围内,血浆药物浓度和镇静/麻醉程度呈正相关,表现为改良警觉/镇静评分(MOAA/S)逐渐降低,直至意识完全消失,对伤害性刺激反应减弱; BIS 值随剂量增加而逐渐降低并达到 60 以下;环泊酚单次给药后镇静/麻醉起效时间较短,(MOAA/S)评分和 BIS 值随血药浓度降低而快速

恢复正常值,恢复时间与药物代谢速度呈正相关。环泊酚 0.4-0.6mg/kg 与丙泊酚 1.5-2.5mg/kg 产生的镇静或麻醉效果相当,且恢复时间相近^[10]。环泊酚目前已审批的适应证包括:各类检查术的镇静/麻醉、ICU 镇静及成年患者全身麻醉诱导和维持。

3. 环泊酚临床应用

3.1 消化道内镜检查术的镇静或麻醉

为了确保患者诊疗舒适和安全性,在行胃镜检查时需在镇静或麻醉状态下进行。随着无痛技术的广泛应用,无痛胃镜的广泛应用明显减少了患者在检查过程中的紧张、焦虑和疼痛感,提高了患者检查耐受程度^[11-12]。丙泊酚作为目前应用较为广泛的静脉麻醉药,其优点是起效快、恢复快,但丙泊酚的静脉注射痛较为明显,对患者循环系统和呼吸系统的抑制较为明显^[13-14]。临床上证实环泊酚诱导时注射疼痛发生率明显低于丙泊酚,且环泊酚用于麻醉诱导见效较快,循环较为稳定,对呼吸抑制较小,不需要气道干预^[15],因此环泊酚被广泛应用于内镜检查,常规根据体重计算首次负荷剂量,建议为 0.4 mg/kg,以后每次追加剂量建议不超过 0.2 mg/kg,可根据患者反应性来调整剂量。易强林等人^[16]研究发现环泊酚应用于老年患者无痛胃镜检查中的镇静/麻醉,能够最大限度地减少不良反应的发生,如注射痛、低血压、呼吸抑制等。本研究中,两组患者镇静或麻醉成功率均为 100%,检查过程中均未追加相应麻醉药物,提示两种麻醉药物用药方案镇静或麻醉的效果相当。观察组患者苏醒和离室时间明显短于对照组,提示对于老年患者,环泊酚恢复或苏醒更快。对照组患者不同时间血流动力学波动较大;观察组仅仅表现为 T1-T2 时心率显著高于 T0 时,其他指标在不同时间点无显著差异,反映了环泊酚对血流动力学影响较小,有利于维持术中循环稳定,减少因血压、心率急剧变化引起的应激反应。另外观察组患者总不良反应发生率均明显低于对照组,说明环泊酚在老年患者无痛内镜检查中有更好的有效性和安全性和舒适性。综上所述,环泊酚对应激反应有一定的抑制和优化作用。

3.2 宫腔镜手术镇静或麻醉

王如,蔺祎等人实验选择接受日间宫腔镜手术的患 162 例,随机分为 3 组:麻醉诱导采用舒芬太尼 0.2 μg/kg 联合环泊酚(CP1 组 0.4 mg/kg, CP2 组 0.5 mg/kg)或丙泊酚(P 组 2mg/kg)。麻醉维持相应泵注环泊酚或丙泊酚。记录麻醉诱导成功例数,诱导期追加用药例数及追加次数。记录麻醉前(T0)、研究药物给予后 3 min(T1)、手术开始时(T2)、手术结束时(T3)、苏醒时(T4)的平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、心率(heart rate, HR)。记录手术时间、苏醒时间和研究药物总用量。记录研究药物注射后 5~10s

的疼痛强度。记录苏醒期不良事件(头晕、恶心呕吐、嗜睡)发生情况等。结果 3 组患者麻醉诱导成功率均为 100%，诱导期追加用药例数差异无统计学意义($P > 0.05$)，追加次数均为 1 次。P 组的研究药物总用量约为 CP1 组及 CP2 组的 4.68 倍。麻醉后 3 组患者的 MAP、SBP、DBP、HR 均呈现先下降后上升的趋势，不同时间点差异有统计学意义($P < 0.05$)，低值主要集中在 T1 时间点。在临床相关常见不良反应方面，环泊酚与丙泊酚相似，其呼吸系统不良事件发生率、低血压和心动过缓发生率相比丙泊酚有降低趋势^[17]，可见环泊酚对血流动力学的影响明显小于丙泊酚，这与前期的几项临床研究^[18-19]结果一致。

3.3 全身麻醉诱导

高玉蓓, 李寿春等人实验中选取全麻手术的患者 92 例, 按照随机数字表法将患者分为观察组 A 组和对照组 B 组, 每组各 46 例。A 组麻醉诱导和维持选用依托咪酯, B 组的麻醉诱导和维持采用依托咪酯联合环泊酚。观察两组患者手术相关指标及术后相关不良反应, 比较两组患者舒张压、收缩压和心率, 在诱导前(T0)、诱导后 1min(T1)、插管后 5min(T2)和插管后 10min(T3)的动态变化, 及手术前后血清去甲肾上腺素(NE)、皮质醇(Cor)、肾上腺素(E)水平的变化。实验结果表明, 两组患者术前血清 NE、Cor 和 E 水平差异均无统计学意义($P > 0.05$)术后两组患者血清 NE、Cor 和 E 水平均较术前升高($P < 0.01$), 且 A 组较观察组升高更明显, 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。Cor 为肾上腺皮质激素, 与血管、血压和炎症反应强度密切相关, 具有调节免疫细胞和应激反应的功能^[20]。NE 是儿茶酚胺类的物质, 是应激反应强度的重要指标^[21]。本研究结果显示两组患者术前血清 NE、Cor、E 水平差异无统计学意义, 术后两组患者血清 NE、Cor、和 E 水平较术前均升高, 且 A 组较观察组升高更明显, 说明依托咪酯联合环泊酚在降低术中、术后应激反应方面具有一定的优势, 使用环泊酚静脉麻醉后机体的血流动力学波动减小, 通过多种途径减弱丘脑-垂体-肾上腺轴兴奋性, 使机体的肾上腺皮质激素分泌减少, 从而降低了机体的应激反应。

4. 小结

通过对以上文章和实验的总结, 可以看出环泊酚在临床工作中, 确实能够抑制病人的应激反应, 协同减少一些阿片类药物及镇静镇痛药的应用, 使病人的不良反应更少。现有相关研究表明环泊酚全身麻醉对稳定手术患者血流动力学, 降低患者应激反应、氧化损伤具有重要作用, 且并不增加麻醉中的不良反应。但由于环泊酚在我国上市时间短, 临床经验相对较少, 因此在临床应用时, 要注意其不良反应的产生, 保证病人安全的前提下, 发挥其积极的一面, 减少病人围术期的应激反应, 为病人提供更舒适的麻醉效果。希望将来可以通过更加深入的大样本, 多样式的研究, 探索不同术式的最佳给药的方式、时间和剂量, 从而充分改善患者的应激反应, 降低不良反应的发生, 提高患者的满意度。

参考文献:

[1]潘丽芳.急性重型颅脑损伤术中丙泊酚静脉麻醉的脑保护作用[J].临床医学,2017,37(11):64-66.DOI:10.19528/j.issn.1003-3548.2017.11.030.

[2]徐惠萍, 鄢华珍, 李长英.雾化专用氧气流量计在行无痛胃肠镜氧疗患者中的应用效果. 医疗装备, 2021, 34(14):73-74.

[3]环泊酚临床应用意见专家小组, 刘进, 王东信, 等. 环泊酚临床应用指导意见[J]. 中华麻醉学杂志, 2021, 41(2): 129-132. Expert Group for Guidelines on Clinical Application of Propofol. Liu J, Wang DX, et al. Guidelines on clinical application of propofol [J]. Chin J Anesthesiol, 2021, 41(2): 129-132.

[4] 吴天添, 余承易. 丙泊酚与右美托咪定全凭静脉麻醉对食管癌根治术患者肺氧合功能及肺部并发症的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(17): 1918-1921.

[5]刘怀琼,刘宿,俞卫锋.麻醉与应激反应.见:邓小明,姚尚龙,于布为,等主编.现代麻醉学.第4版.北京:人民卫生出版社,2014.268-290.

[6]宋莉,董雪,王旭莉,等.腰椎旁神经阻滞联合全凭静脉全身麻醉对髋关节置换术患者血流动力学、应激反应、术后苏醒的影响[J].临床误诊误治,2021,34(2):69-73.

[7]创伤后应激障碍患者的HPA轴功能变化的时间序列特征* 张权1 陈靖1 王玮文2 邓慧华1,2.

[8]Li Y,Wang B,Zhang L,et al.Dexmedetomidine combined with general anesthesia provides similar intraoperative stress response reduction when compared with a combined general and epidural anesthetic technique.Anesth Analg,2016,122(4):1202-1210.

[9]孙正琴,王强.环泊酚用于无痛胃肠镜麻醉中的应用效果.科学养生,2021,24(24):166.

[10]Ludbrook G, Li FQ, Sleight J, et al. Assessments of onset and duration of drug effects and pharmacokinetics by dose level of HSK3486, a new sedative-hypnotic agent, in healthy female/ male subjects: a phase I multiarm randomized controlled clinical trial [J]. Anesth Analg, 2021, In press.DOI:10.1213/ANE.00000-0000005343.

[11]Men F,Wei L,Liu B,et al.Comparison of the safety of the application of painless gastroscopy and ordinary gastroscopy in chronic hypertension patients combined with early gastric cancer[J].Oncol Lett,2018,15(3):3558-3561.

[12]Xiao Q,Yang Y,Zhou Y,et al. Comparison of Nasopharyngeal Airway Device and Nasal Oxygen Tube in Obese Patients Undergoing Intravenous Anesthesia for Gastroscopy: A Prospective and Randomized Study [J]. Gastroenterol Res Pract,2016,18(2):2641257.

[13]SCHONBERGER R B, DAI F, MICHEL G, et al. Association of propofol induction dose and severe pre-incision hypotension among surgical patients over age 65[J]. J Clin Anesth, 2022, 80: 110846.

[14]GUO J, QIAN Y, ZHANG X, et al. Remimazolam tosylate compared with propofol for gastrointestinal endoscopy in elderly patients: A prospective, randomized and controlled study[J]. BMC Anesthesiol, 2022, 22(1): 180.

[15] 黄凤南,崔珊珊,徐城,等.环泊酚联合小剂量舒芬太尼在门诊无痛胃肠镜检查中的麻醉效果与安全性研究[J]. 国际麻醉学与复苏杂志,2022,43(6):616-620

[16]易强林,莫怀忠,胡慧,等.环泊酚与丙泊酚在老年患者无痛胃肠镜检查中的比较[J].临床麻醉学杂志,2022,38(7):712-715.

[17]邓小明,王月兰,冯艺,等.(支)气管镜诊疗镇静/麻醉专家共识(2020版)[J].国际麻醉学与复苏杂志,2021,42(8):785-794.

[18]Qin K,Qin WY,Ming SP,et al.Effect of ciprofol on induction and maintenance of general anesthesia in patients undergoing kidney transplantation[J].Eur Rev Med Pharmacol Sci,2022,26(14):5063-5071.

[19] Chen BZ,Yin XY,Jiang LH,et al.The efficacy and safety of ciprofol use for the induction of general anesthesia in patients undergoing gynecological surgery: a prospective randomized controlled study[J].BMC Anesthesiol,2022,22(1):245.

[20]彭要要,刘守知,张建国. 胸椎旁神经阻滞复合全身麻醉联合静脉自控镇痛对老年肺癌根治术患者血流动力学、氧化应激及细胞因子的影响[J]. 癌症进展,2021,19(20):2109-2113.

[21] Meng Z,Gao C,Li X,et al. Effects of combined epidural anesthesia and general anesthesia on cognitive function and stress responses of elderly patients undergoing liver cancer surgery[J]. J Oncol,2021,2021:8273722.

作者简介:姓名:王攀性别:女学历:硕士 研究方向:应激反应籍贯:河北省唐山市

通讯作者:姓名:张满和 性别:男 学历:博士 研究方向:小儿麻醉,老年麻醉,介入麻醉 籍贯:河北省唐山市 主任医师 硕士生导师