

环泊酚的临床应用进展

甘浩然¹ 刘红梅² (通讯作者)

(1.华北理工大学 河北唐山 063000 2.唐山市工人医院 河北唐山 063000)

摘要: 环泊酚是中国自主创新的新型麻醉药,其药物特点与丙泊酚相似,目前环泊酚已广泛应用于全身麻醉的诱导和维持、无痛胃肠镜检查、纤维支气管镜检查等领域,在重症监护室和老年患者中也具有一定的使用价值。目前已经有多个研究证实,环泊酚具有安全性高、起效快、恢复快、注射痛少、血流动力学更平稳等优势,有着良好的应用前景。本文综述了近年来环泊酚药理作用和临床应用的研究进展,为其进一步研究和开发提供参考,同时为临床用药提供科学依据和思路。

关键词: 环泊酚; 丙泊酚; 临床应用; 麻醉

中图分类号: R971

麻醉是保障手术顺利实施的前提条件,作为临床上常用的静脉麻醉药物,丙泊酚会导致呼吸、循环抑制和注射痛等不良反应。环泊酚是一种类似于丙泊酚的新型静脉麻醉药物,具有起效快、消退快,麻醉效果好,体内残留更少,镇静和麻醉作用强等优势。本文就环泊酚的作用机制、药物代谢动力学及临床应用进行综述。

1 环泊酚的结构特点和作用机制

环泊酚为(R)-构型异构体小分子化合物,化学名称:2-[(1R)-1-环丙基乙基]-6-异丙基苯酚,它在丙泊酚的结构基础上加入环丙基,形成了手性结构,增加了环泊酚的立体效应,使之与GABA受体的亲和力较丙泊酚更强。环泊酚可以高选择性地增强GABA受体介导的氯离子通道,促使氯离子内流,引起神经细胞膜的超极化,使细胞内氯化物浓度升高,进一步激活GABA能神经元,达到中枢神经抑制作用,产生镇静和麻醉作用,从而发挥中枢神经抑制作用^[1]。

2 环泊酚的药物代谢动力学

环泊酚是一种肝提取率较高的药物,在体内表现出广泛的组织分布,大约95%的药物与血浆蛋白结合,环泊酚的主要代谢途径是葡萄糖醛酸化、氧化和硫酸化,UDP-葡萄糖醛酸基转移酶(UGT)和细胞色素P450(CYP)2B6是环泊酚的主要代谢酶^[2]。血浆中的主要代谢产物是葡萄糖醛酸代谢物M4,占血浆总辐射暴露量的79.3%,尿液中的主要代谢物为M4,占给药剂量的51.6%。环泊酚在稳定的循环系统中连续输注后环泊酚血药浓度呈三相消除,可以迅速代谢,血浆中的代谢产物M4为无催眠作用且无毒的,最终通过尿液排出体外^[3]。

环泊酚主要经肾脏通过尿液排泄,少量经粪便排泄。对于轻度至中度肾功能受损的个体,环泊酚可以表现出良好的耐受性和可接受的安全性。然而,关于环泊酚对严重肾功能损害或者透析患者的作用,目前尚无相关报告。

3 环泊酚的临床应用进展

3.1 应用于无痛胃肠镜检查

胃肠道内窥镜检查是一种用于诊断和治疗胃肠道病变的微创手术,在非麻醉下患者常难以忍受,越来越多的患者选择无痛胃肠内窥镜检查。

在一项纳入了207名患者接受内窥镜手术的前瞻性、随机、双盲、平行组临床试验中,分别将三组病人给予环泊酚6 mg/kg/h、环泊酚8 mg/kg/h、丙泊酚40 mg/kg/h用于麻醉诱导,结果表明环泊酚诱导的镇静水平与丙泊酚相当,在安全性上和丙泊酚相似,且环泊酚组并未报告有注射痛^[4]。在另一项随机对照试验中,研究者将185例计划行无痛胃肠镜检查的患者随机分为两组,丙泊酚组静脉内推注1.2 mg/kg丙泊酚,环泊酚组静脉内推注0.3 mg/kg环泊酚,发现环泊酚在诱导期间将心肺不良事件减少了43.51% (34.4% vs. 60.9%, $P < 0.001$),总体上减少了54.74% (17.2% vs. 38.0%, $P = 0.002$),减少了59.05% (12.9% vs. 31.5%, $P = 0.002$),说明环泊酚可以显著减少无痛胃肠镜操作中的心肺不良事件发生率,具有更高的恢复质量和满意度,并提供比丙泊酚更好的镇静功效^[5]。

在胃镜检查过程中,麻醉和镇静可减弱气道保护反射,引起吞咽功能障碍,增加围手术期误吸的风险,有研究表明,环泊酚可以降低无痛胃镜检查中吞咽功能障碍的发生率,在无痛胃镜检查过程中,环泊酚对吞咽功能的抑制较小,对血流动力学的影响较小,呼吸抑制较少,注射疼痛较少,因此更适合无痛性胃镜检查^[6]。Chen等在研究中发现与丙泊酚相比,使用环泊酚麻醉的患者入睡时间显著缩短,恶心呕吐和注射痛发生率降低,且低血压和呼吸抑制发生率显著降低。这说明适剂量的环泊酚在血流动力学和呼吸稳定性方面比丙泊酚更有优势,注射痛和恶心呕吐发生率较低,还能够降低吞咽功能障碍,减少误吸的风险,值得临床推广用于无痛胃镜

检查^[7]。

3.2 应用于纤维支气管镜检查

无痛纤维支气管镜检查 (FB) 已逐渐成为治疗呼吸系统疾病的重要诊断和治疗手段。为了探究环泊酚在支气管镜检查期间的疗效和安全性, Wu 等进行了一项前瞻性、随机、双盲、非劣效性试验, 在麻醉诱导分别静脉输注 0.3mg/kg 环泊酚或 1.2mg/kg 丙泊酚, 在麻醉维持期间, 给予环泊酚或丙泊酚初始剂量的 1/3 至 1/4 用以维持, 发现环泊酚组在成功镇静支气管镜检查方面并不劣于丙泊酚组, 注射痛的发生率更低, 血流动力学更稳定, 氧饱和度最低值、患者重复 FB 的意愿以及患者和内窥镜医师的满意度均大于丙泊酚组^[8]。这说明环泊酚可能是支气管镜检查的一种新的麻醉选择。

3.3 应用于日间手术

随着医疗技术的发展, 日间手术的比例正在迅速增长。在日间手术麻醉中应尽量减少患者压力并优化舒适度。丙泊酚常用于日间手术, 但注射痛的发生率较高, 在一项探讨不同剂量环泊酚对接受日间手术患儿麻醉诱导的研究中, 研究者将 144 名儿童随机分为三组, 给予 0.4mg/kg、0.6mg/kg 或 0.8mg/kg 的环泊酚联合低剂量罗库溴铵进行麻醉诱导, 结果仅有 5 名观察到轻微的注射疼痛, 其发生率约为 3.5%, 未报告其他不良反应^[9]。在另一项关于环泊酚用于妇科日间手术的研究中发现, 环泊酚组不良事件总发生率显著低于丙泊酚组 (56.2% vs. 92.2%, $P < 0.05$), 这证明了环泊酚在日间手术中应用的安全性和有效性, 病人的舒适程度更高^[10]。

3.4 应用于全身麻醉的诱导和维持

全身麻醉诱导期麻醉药物的使用及气管插管等均可以引起机体自主神经功能的变化, 造成患者血压、心率等的剧烈波动, 这些变化严重威胁患者的围手术期生命安全。在麻醉诱导过程中, 患者的血流动力学变化越小, 指标值越稳定, 术中发生不良反应事件概率越小。曾有一项研究报告称, 和丙泊酚组相比, 环泊酚组的患者在静脉给药后 15 分钟内插管反应较少, 双频指数 (BIS) > 60 的发生率较低, 说明环泊酚在麻醉诱导中具有非劣效性, 说明环泊酚在诱导期间可能比丙泊酚提供更好的镇静水平^[11]。环泊酚在麻醉诱导中具有气管插管反应小、生命体征稳定、注射痛发生率低等优点, 使患者对镇静的满意度更高。

为了观察环泊酚用于全身麻醉对手术患者血流动力学和应激反应的影响, 高玉蓓^[12]等将依托咪酯联合环泊酚用于全身麻醉的诱导和维持, 发现依托咪酯联合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、氧化损伤和血小板活性具有重要作用。郭顺^[12]等人选取了 80 名拟行腹腔镜胆囊切除术患者, 在全麻诱导与维持中比较环泊酚和丙泊酚的效果, 结果表明环泊酚诱导时间延长, 呼吸抑制和呼吸暂停发生率明显低于丙泊酚, 且对心率和血压的影响也较丙泊酚小, 注射痛发生率更低, 这可能与乳状液的浓度较丙泊酚更低有关^[13]。

3.5 应用于高龄患者

高龄患者对麻醉药物极度敏感、代偿能力弱, 麻醉深度不足会导致咳嗽、身体运动、高血压和心率加快, 如果麻醉深度太深, 就会发生呼吸和循环抑制, 还会增加术后谵妄的风险。对于实施全身麻醉的高龄患者, 将血压控制在高水平有助于最佳脑灌注, 改善 $SetO_2$ 水平, 并可以降低术后谵妄的发生率, 丙泊酚由于其剂量依赖性降压和注射疼痛等缺点, 在循环功能障碍患者, 尤其是高龄患者的应用有限。特别是术中持续的低血压可能造成老年患者器官灌注不足, 导致心脑血管意外等不良结局。有研究表明, 环泊酚在维持血流动力学稳定性、优化脑氧合和降低术后 CAM 评分方面表现出优势, 更有可能在手术过程中维持较高的 MAP 和 $SetO_2$, 避免较大的血流动力学波动或氧气供应不足, 并降低 POD 的发生率^[14]。

Duan 等人在研究不同剂量的环泊酚在老年患者全身麻醉诱导中的安全性和有效性的实验中, 发现麻醉诱导中使用 0.3 mg/kg 环泊酚的不良事件总发生率显著降低, 说明环泊酚在老年患者全身麻醉诱导中具有良好的安全性和有效性^[15]。

3.6 应用于 ICU

机械通气是重症监护病房 (ICU) 中最常用的治疗方式之一, 镇痛和镇静是 ICU 的重要操作, 可以消除或减轻患者的疼痛和身体不适, 减少机械通过程中的不良刺激和交感神经系统的过度兴奋。丙泊酚常用于 ICU 的镇静, 但丙泊酚也可导致剂量依赖性血压下降, 尤其是在 ICU 的体弱患者中, 低血压可能会导致心肌和肾损伤的风险增加。

在一项多中心、单盲、随机、非劣效性试验中, 研究者对 135 例接受气管插管并接受机械通气的 ICU 患者进行研究, 在实验的结果中, 环泊酚组和丙泊酚组的主要终点镇静成功率分别为 97.7% 和 97.8%, 这说明环泊酚在应用于 ICU 的镇静中, 环泊酚的镇静效果不低于丙泊酚^[16], 实验中也观察到环泊酚组相关血流动力学 TEAE 的发生率和持续时间较低, 表现出了良好的血流动力学特征。

4 前景与展望

环泊酚用于普通患者的麻醉诱导和麻醉维持的有效

性及安全性都已得到证实，但如今环泊酚相关的基础研究报道仍然很少，还缺乏对其作用机制的探索和研究。目前环泊酚相关临床研究大多样本量较小，且结果多为主观性观察指标，对于特殊人群，如孕妇、青少年等相关人群的研究还待进一步探究。同时，环泊酚对呼吸抑制程度低，血流动力学更加平稳的优点，使其在胸科手术、心脏手术、神经外科手术、危重症患者手术以及移植手术的应用中可能具有良好的应用前景。

参考文献:

- [1] “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[J].中华麻醉学杂志,2021,41(2):129-132.
- [2] Lu M., Liu J., Wu X., Zhang Z. (2023). Ciprofol: a novel alternative to propofol in clinical intravenous anesthesia? *Biomed. Res. Int.* 2023, 7443226.
- [3]Y. Bian et al.Mass balance, pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous HSK3486, a novel anaesthetic, administered to healthy subjects *Br. J. Clin. Pharmacol.*(2021)
- [4]Zhong J, Zhang J, Fan Y, Zhu M, Zhao X, Zuo Z, Zhou X, Miao C. Efficacy and safety of Ciprofol for procedural sedation and anesthesia in non-operating room settings. *J Clin Anesth.* 2023 May;85:111047.
- [5]Zhang J, Liu R, Bi R, Li X, Xu M, Li L, Su Y, Yan W. Comparison of ciprofol-alfentanil and propofol-alfentanil sedation during bidirectional endoscopy: A prospective, double-blind, randomised, controlled trial. *Dig Liver Dis.* 2024 Apr;56(4):663-671.
- [6]Liao J, Lv S, Wang X, Ye Y, Zhang Q, Zeng L, Dong S. Effect of ciprofol on swallowing function in patients undergoing painless gastrointestinal endoscopy. *Medicine (Baltimore).* 2023 Sep 1;102(35):e34422.
- [7]Chen L, Xie Y, Du X, Qin W, Huang L, Dai J, Qin K, Huang J. The Effect of Different Doses of Ciprofol in Patients with Painless Gastrointestinal Endoscopy. *Drug Des Devel Ther.* 2023 Jun 12;17:1733-1740.
- [8] Wu B, Zhu W, Wang Q, Ren C, Wang L, Xie G. Efficacy and safety of ciprofol-remifentanil versus propofol-remifentanil during fiberoptic bronchoscopy: A prospective, randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Front Pharmacol.* 2022 Dec 21;13:1091579.
- [9] Pei D, Zeng L, Xiao T, Wu L, Wang L, Wei S, Du Z, Qu S. The optimal induction dose of ciprofol combined with low-dose rocuronium in children undergoing daytime adenotonsillectomy. *Sci Rep.* 2023 Dec 14;13(1):22219.
- [10]Man Y, Xiao H, Zhu T, Ji F. Study on the effectiveness and safety of ciprofol in anesthesia in gynecological day surgery: a randomized double-blind controlled study. *BMC Anesthesiol.* 2023 Mar 25;23(1):92.
- [11]Wang X., Wang X., Liu J., Zuo Y. X., Zhu Q. M., Wei X. C., et al. (2022). Effects of ciprofol for the induction of general anesthesia in patients scheduled for elective surgery compared to propofol: a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, comparative study. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 26 (5), 1607 - 1617.
- [12]高玉蓓,李寿春,赵瑞珍,等.依托咪酯联合环泊酚全身麻醉对手术患者血流动力学和应激反应的影响[J].中国医药导刊,2023,25(03):297-302.
- [13]郭顺,曾晓琴,李波等.环泊酚与丙泊酚用于腹腔镜胆囊切除术全麻诱导与维持的比较[J].临床麻醉学杂志,2023,39(06):601-604.
- [14]张翔,朱涛.环泊酚对老年患者无痛胃镜检查时呼吸功能的影响[J].临床麻醉学杂志,2023,39(3):330-332.
- [15]Liu Z, Jin Y, Wang L, Huang Z. The Effect of Ciprofol on Postoperative Delirium in Elderly Patients Undergoing Thoracoscopic Surgery for Lung Cancer: A Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Drug Des Devel Ther.* 2024 Feb 5;18:325-339.
- [16]Duan G, Lan H, Shan W, Wu Y, Xu Q, Dong X, Mei P, You M, Jin L, Wu J. Clinical effect of different doses of ciprofol for induction of general anesthesia in elderly patients: A randomized, controlled trial. *Pharmacol Res Perspect.* 2023 Apr;11(2):e01066.
- [17] Liu,Yongjun,Chen, et al. Efficacy and Safety of Ciprofol Sedation in ICU Patients with Mechanical Ventilation: A Clinical Trial Study Protocol[J]. *Advances in Therapy*,2021,38(10).

作者简介:甘浩然(1997—),男,汉族,河北保定人,研究生,专业为麻醉学。通讯作者:刘红梅(1972—),女,汉族,河北唐山人,硕士,专业为疼痛诊疗学。