

环泊酚的临床应用及研究进展

侯小龙^{1,2} 韦克² 杨明星^{1,2} 梁慧颖^{1,2} 韦露^{1,2}

1 右江民族医学院研究生院 2 右江民族医学院附属医院

DOI:10.12238/fcmr.v7i3.15667

[摘要] 环泊酚是一种新型的非巴比妥类静脉麻醉药。与丙泊酚相比具有对循环与呼吸系统抑制轻、注射痛发生率低、脂类蓄积少等优势,目前已经应用于麻醉诱导、无痛胃肠镜及重症监护室镇静等方面。本文系统总结了环泊酚的药理作用机制及其临床研究进展,旨在为该药物的临床应用提供坚实的理论基础,同时积极探讨其未来研究的发展方向与潜在价值。

[关键词] 环泊酚; 药理作用机制; 临床应用

中图分类号: R4 文献标识码: A

Clinical application and research progress of cyclophofol

Xiaolong Hou^{1,2} Ke Wei² Mingxing Yang^{1,2} Huiying Liang^{1,2} Lu Wei^{1,2}

1 Youjiang Medical College for Nationalities Graduate School

2 Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities

[Abstract] Cyclophofol is a new type of non-barbiturate intravenous anesthetic. Compared with propofol, it has the advantages of less inhibition on circulation and respiratory system, lower incidence of injection pain and less lipid accumulation. Once on the market, it has been used in anesthesia induction, painless gastrointestinal endoscopy and sedation in intensive care unit. This paper systematically summarizes the pharmacological mechanism and clinical research progress of cyclophofol, aiming at providing a solid theoretical basis for the clinical application of the drug, and actively exploring its future research direction and potential value.

[Key words] Clinical application of cyclophosphamide

引言

静脉麻醉药物是现代麻醉实践的核心支柱之一,其发展始终追求着更优的药效学与药代动力学特性,以实现快速、平稳的麻醉诱导与苏醒,同时最大限度地减少不良反应。在众多静脉麻醉药中,丙泊酚是已被广泛认可的麻醉诱导及维持药物,丙泊酚因起效快、苏醒快,还可一定程度抑制咽喉反射而被广泛应用,但其也存在着较多的不良反应,包括注射痛、高脂血症风险、潜在的循环呼吸抑制等。环泊酚正是在此背景下应运而生的一种新型、水溶性的短效静脉麻醉镇静药物,环泊酚的设计旨在克服丙泊酚的上述关键缺点。本文就环泊酚药理作用及在全身麻醉诱导、维持及手术室外麻醉进行详细阐述。

1 环泊酚的作用机制及药理学研究

环泊酚是我国首个自主创新I类静脉麻醉药。环泊酚属于 γ -氨基丁酸A型(GABA_A)受体激动剂,化学结构为2-[(1R)-1-环丙基乙基]-6-异丙基苯酚,是丙泊酚的(R型)异构体,通过在丙泊酚的异丙基侧链加入环丙基,形成手性结构,提升空间效应,从而增加其受体亲和力^[1]。环泊酚对GABA_A受体的亲和力是丙泊酚的4~5倍^[2]。由于环泊酚较丙泊酚具有更强的脂溶性

特征,其制剂中未结合的游离分子比例相对较低。该化合物在血液循环中主要分布在细胞外液,血液/血浆比0.5~0.6,血浆蛋白结合率约为95%,能够有效通过血脑屏障。

在中国健康成人受试者,静脉注药后约2min达到血药浓度峰值,环泊酚的血浆浓度呈三相消除特征,其半衰期(α 、 β 、 γ)分别为2.0min、34.9min和6.2h。通过¹⁴C标记物的方式,环泊酚的药代动力学特征主要表现为半衰期短与清除率高。一项研究表明,环泊酚主要在肝脏中代谢,主要代谢途径是羟基化,然后与葡萄糖醛酸结合,导致形成无活性代谢物^[3]。研究结果显示,环泊酚作为潜在的全身静脉麻醉药物,展现出显著的快速起效的特点,其体内过程包括吸收、分布、代谢和排泄等环节均呈现明确的药代动力学特征,同时兼具优良的药效学表现和安全性,充分体现了该静脉麻醉药的临床应用前景。

2 环泊酚的临床应用及研究进展

2.1 在无痛胃肠镜中的应用及研究进展

胃肠道内窥镜检查是一种用于诊断和治疗胃肠道疾病的微创手术,但对于大多数患者而言,检查过程是不舒适的。而镇静剂的引入和内窥镜检查期间舒适麻醉的应用有助于缓解患者的

焦虑和痛苦。Li等进行了一项多中心、非劣效性临床试验, 总共有289名患者以1:1的比例随机分配接受手术(259名结肠镜检查 and 30名胃镜检查), 静脉注射0.4mg/kg的环泊酚或静脉注射1.5mg/kg的丙泊酚, 统计289名患者无痛胃肠镜检查的成功率及检查所需的药物总量, 观察并记录患者术检查过程中出现的各种不良反应, 如注射痛、呼吸抑制以及低血压的发生率及术后患者苏醒状态以及各项生命体征。探究环泊酚与丙泊酚的优劣性, 研究结果发现环泊酚(0.4mg/kg)与丙泊酚(1.5mg/kg)的镇静效果相当, 但环泊酚组注射部位疼痛率为4.9%, 而丙泊酚组为52.4%, 且环泊酚组出现严重低血压以及呼吸抑制等相关不良反应的发生率也均低于丙泊酚组^[4]。由此可知, 在无痛胃肠镜检查中环泊酚给药剂量0.4mg/kg, 可达到操作所需的镇静要求, 与等效剂量的丙泊酚相比未见明显差异, 并且相关不良反应的发生率远低于丙泊酚^[5,6]。

同时, 一项IIa期和IIb期多中心临床试验结果表明, 0.2~0.5mg/kg组和丙泊酚2.0mg/kg组结肠镜检查的成功率为100%。而且, 在目前的IIa期和IIb期试验中, 环泊酚的给药剂量仅为丙泊酚剂量的四分之一至五分之一(0.4mg/kg和0.5mg/kg), 表明环泊酚在促进结肠镜检查程序的100%成功率方面比丙泊酚强4~5倍。在安全性方面, 剂量范围为0.1~0.5mg/kg的环泊酚是安全的, 耐受性良好, 生命体征在IIa期试验中显示没有剂量依赖性变化。在不良反应发生率方面, 丙泊酚组的注射疼痛发生率远高于环泊酚组(55%对6.8%), 环泊酚组的血流动力学更稳定, 术中低血压发生率低于丙泊酚组^[7,8]。

2.2在全身麻醉中的应用及研究进展

丙泊酚是一种强效的 γ -氨基丁酸(GABA)受体激动剂, 其快速的麻醉诱导、较小的激发情况、快速的终末半衰期突出了其麻醉诱导及维持首选地位的优势。但这种优势伴随着相对狭窄的治疗窗口和对心血管和呼吸系统的潜在浓度依赖性影响, 尤其是在老年人和小儿体弱患者中。近几年临床镇静药的快速发展, 环泊酚通过其较少的注射痛, 稳定的血流动力学成为了丙泊酚强有力的竞争者^[9]。

2.2.1小儿全身麻醉

一项前瞻性、介入性剂量探索研究表明, 环泊酚应用于小儿麻醉诱导及维持具有高度的安全性和有效性。环泊酚用于麻醉诱导的成功率为100%, 同时环泊酚用于小儿患者麻醉诱导可减少注射痛及呼吸抑制等不良事件的发生, 该研究共选取36例小儿病例, 环泊酚的选择剂量用改良的Dixon上下序贯法确定环泊酚在儿科患者全身麻醉诱导过程中成功镇静的中位有效剂量(ED50)和90%有效剂量(ED90), 结果显示环泊酚在儿科患者全身麻醉诱导期间成功镇静的中位有效剂量(ED50)为0.618mg/kg, 90%有效剂量(ED90)为0.708mg/kg, 说明0.6~0.7mg/kg的环泊酚在小儿患者全身麻醉诱导中具有良好的安全性和有效性^[10]。Li等人研究, 将301名参与者分为(环泊酚, n=157; 丙泊酚, n=144)两组, 环泊酚初始给药为0.6mg/kg/h, 输注速率调整为0.1~0.4mg/kg/h, 最大允许用量为2.4mg/kg/h。丙泊酚最初以5.0mg/kg

/h给药, 并酌情调整剂量(每次1~2mg/kg/h), 研究结果提示环泊酚在诱导和维持全身麻醉的能力方面并不劣于丙泊酚。两组维持治疗的成功率均为100%。值得注意的是, 环泊酚在注射痛方面有显著益处, 小儿患者烦躁反应少于丙泊酚组, 这反映环泊酚在诱导疼痛的严重程度及发生率上略好于丙泊酚。越来越多证据表明, 诱导及术中较为稳定的血流动力学与术中意外的发生有着密切联系, 其环泊酚与丙泊酚比较, 血流动力学较为稳定, 可能环泊酚在避免术中意外方面会有优势^[11]。

此外, 在一项环泊酚在小儿全身麻醉维持方面是否优于丙泊酚的研究表明, 丙泊酚组将以4~12mg/kg/h的速度连续输注以维持, 而环泊酚组将以0.4~2.4mg/kg/h的速度连续输注以维持。控制环泊酚组麻醉维持期的BIS变化模式与丙泊酚组相似, 最终结果显示环泊酚组对患者诱导时注射痛更少、抑制气管插管反应, 维持术中血流动力学波动更稳定^[12]。

2.2.2老年全身麻醉

随着人口老龄化的加速, 老年人对手术的需求逐渐增加。然而, 由于老年人生理机能的逐步下降、各种慢性病的积累以及各种药物的使用, 老年患者面临相对较高的手术风险。其中, 心血管系统的稳定性和适应性已成为老年患者围手术期管理的重要考虑因素。心血管功能的不稳定可能导致手术期间和手术后的不良事件, 甚至对患者的生命构成威胁^[13]。目前丙泊酚在麻醉诱导及维持中应用广泛, 虽然在老年患者应用中其镇静效果好, 代谢快, 但丙泊酚也有其自身的局限性, 如呼吸抑制、严重低血压等^[14]。

Ging、Lu等研究了环泊酚在老年患者体内的药效动力学、安全性以及使用合适剂量等方面。将60例接受髋部骨折手术的老年(≥ 75 岁)患者随机分为两组, 比例为1:1。C组(环泊酚组): 输注0.3mg/kg环泊酚。P组(丙泊酚组): 输注1.5mg/kg丙泊酚。结果表明, 与P组相比, C组严重低血压的发生率较低(26.7%对53.3%, $P=0.035$), C组低血压的发生率也较低(36.7%对63.3%, $P=0.037$), C组表达注射疼痛的受试者更多(10%对50%, $P=0.001$)。这些结果表明, 0.3mg/kg环泊酚用于麻醉诱导时严重低血压的发生率低于1.5mg/kg丙泊酚, 且环泊酚引起的低血压较丙泊酚更易逆转。同时, 环泊酚组引起注射痛的发生率更低, 并且环泊酚组术后谵妄、恶心呕吐的发生率也低于丙泊酚组^[15]。同时, 在一项环泊酚和丙泊酚对老年患者ERCP麻醉的疗效和安全性的研究中, 将328名老年患者分为环泊酚组(n=142)或丙泊酚组(n=142)。环泊酚诱导剂量为0.3~0.4mg/kg, 维持剂量为0.8~1.2mg/kg/h, 丙泊酚的诱导剂量为1.5~2.0mg/kg, 维持剂量为4~12mg/kg/h。此研究结果表明, 镇静效果方面, 环泊酚组与丙泊酚组相比, 二者镇静效果相当, 镇静效果成功率均为100%。血流动力学方面, 丙泊酚组31例患者(22%)发生低血压, 环泊酚组27例患者(19%)发生低血压。环泊酚组低血压发生率低于丙泊酚组, 环泊酚组血压下降也小于丙泊酚组。并且, 环泊酚组的术后苏醒恢复时间和离开房间的时间也短于丙泊酚组。与丙泊酚相比, 环泊酚显示出更快的恢复、更低的注射疼痛发生率和更好的心肺稳定性^[16]。

此外, Wang等人使用不同剂量环泊酚进行术中麻醉维持, 研究结果表明低剂量的环泊酚对老年患者术后认知功能的损伤程度小于高剂量环泊酚组, 而且不良反应较少^[17]。

2.3在重症监护室镇静中的应用及研究进展

重症监护病房患者的临床管理过程中, 镇静治疗作为关键环节发挥着不可替代的作用, 研究表明, 科学合理的镇静干预不仅能够优化临床疗效并改善患者预后指标, 还能有效抑制机体应激反应的发生频率, 显著缓解机械通气过程中常见的人机不同步现象, 此外, 这种干预措施还可增强患者对各类侵入性诊疗操作的耐受程度, 减轻生理系统的代谢负担, 并在一定程度上发挥对重要器官组织的保护功能。Liu在一项多中心、开放标签、随机、丙泊酚阳性对照的2期试验中表明, 环泊酚输注以0.1–0.2 mg/kg的负荷输注开始, 持续0.5–5.0 min。然后以0.30 mg/kg/h的初始维持输注速率输注环泊酚。丙泊酚的负荷滴注剂量为0.5–1.0 mg/kg, 持续0.5–5.0 min, 随后初始维持滴注量为1.50 mg/kg/h, 可按0.25–0.50 mg/kg/h调节至滴注量0.30–4.00 mg/kg/h。研究表明, 环泊酚对ICU中接受机械通气的危重患者进行轻度镇静的疗效与丙泊酚相当。但环泊酚组不良反应的发生率略低于丙泊酚组, 如低血压(7.7% vs. 23.1%)和窦性心动过缓(3.9% vs. 7.7%)^[18]。Liu等人研究环泊酚在ICU激越及谵妄的疗效性及安全性, 实验将102名患者并以相等的比例随机分配到三组。分别是环泊酚组、右美托咪定组、生理盐水组。实验组连续静脉泵注射环泊酚, 负荷剂量为0.1 mg/kg, 维持剂量为0.05–0.8 mg/kg/h, 对照组接受连续静脉泵注射右美托咪定镇静, 负荷剂量为0.1 μ g/kg, 维持剂量为0.03–0.7 μ g/kg/h。通过RASS镇静评估量表(RASS)用于评估镇静水平和控制给药速度。镇静目标是RASS-2到+1分。当RASS评分超过目标范围时, 药物输注速度增加或减少, 直至达到目标RASS评分。研究结果表明, 右美托咪定具有镇痛和镇静作用。右美托咪定的积极作用已被广泛报道, 包括降低术后谵妄的发生率、延长睡眠时间、延缓谵妄的发生以及缩短老年患者谵妄的持续时间。但其不良反应也不容忽视, 主要包括心血管系统反应、呼吸系统反应、神经精神疾病等。环泊酚的半衰期比右美托咪定短, 且在体内迅速氧化或与葡萄糖醛酸和硫酸结合, 其代谢物无活性, 不存在环泊酚在患者体内蓄积^[19]。不仅降低了低血压、窦性心动过缓的发生率, 而且由于环泊酚镇静所需的剂量较小, 从而减少了脂质输注量, 从而减少了长时间镇静的过量脂质输注引起的不良反应, 如高甘油三酯血症或丙泊酚输注综合征^[20, 21]。

3 结语

综上所述, 环泊酚是一种新型药物, 其与丙泊酚的药物特点类似, 环泊酚也可应用于老年麻醉诱导、麻醉维持、无痛胃肠镜、ICU镇静等方面。大量研究证明, 环泊酚发生不良反应的发生率低于丙泊酚, 临床上更少的注射痛发生率, 更加符合麻醉无痛、舒适的理念。更多研究证明环泊酚对血流动力学影响也较小, 术中血流动力学维持更加稳定, 可能更加适用于老年患者。作为一种新型药物, 在不同类型手术中应用较少, 药物使用的风险可能

更大, 仍需要更多的大型研究探究其可行性及安全性。

【参考文献】

- [1]管钊铭, 于森, 梁涛, 等. 环泊酚及其在临床中的应用[J]. 中国新药与临床杂志, 2024, 43(4): 253–256.
- [2]Bian Y, Zhang H, Ma S, et al. Mass balance, pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous HSK3486, a novel anesthetic, administered to healthy subjects[J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2021, 87(1): 93–105.
- [3]Petkar S, Bele A, Priya V, et al. Pharmacological insights and clinical applications of ciprofol: A narrative review[J]. *Cureus*, 2024, 16(8): e68034.
- [4]Li J, Wang X, Liu J, et al. Comparison of ciprofol (HSK3486) versus propofol for the induction of deep sedation during gastroscopy and colonoscopy procedures: A multi-centre, non-inferiority, randomized, controlled phase 3 clinical trial[J]. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 2022, 131(2): 138–148.
- [5]Teng Y, Ou M, Wang X, et al. Efficacy and safety of ciprofol for the sedation/anesthesia in patients undergoing colonoscopy: Phase IIa and IIb multi-center clinical trials[J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences: Official Journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, 2021, 164: 105904.
- [6]Chen L, Xie Y, Du X, et al. The effect of different doses of ciprofol in patients with painless gastrointestinal endoscopy[J]. *Drug Design Development and Therapy*, 2023, 17: 1733–1740.
- [7]Qin X, Lu X, Tang L, et al. Ciprofol versus propofol for sedation in gastrointestinal endoscopy: protocol for a systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2023, 13(5): 071438.
- [8]Liu J, Hong A, Zeng J, et al. The efficacy of ciprofol versus propofol on anesthesia in patients undergoing endoscopy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *BMC Anesthesiology*, 2024, 24(1): 359.
- [9]Hudaib M, Malik H, Zakir S J, et al. Efficacy and safety of ciprofol versus propofol for induction and maintenance of general anesthesia: A systematic review and meta-analysis[J]. *Journal of Anesthesia, Analgesia and Critical Care*, 2024, 4(1): 25.
- [10]Nie P, Wu D, Du C, et al. Determination of the median effective dose (ED50) of ciprofol for successful sedation in pediatric patients during general anesthesia induction[J]. *Drug Design Development and Therapy*, 2025, 19: 6391–6397.
- [11]Zeng C, Li L, Wang M, et al. Ciprofol in children undergoing adenoidectomy and adenotonsillectomy: A retrospective cohort study[J]. *Drug Design Development and Therapy*, 2024, 18: 4017–4027.

[12]Liu Z,Jin Y,Wang L,et al.The effect of ciprofol on post operative delirium in elderly patients undergoing thoracoscopic surgery for lung cancer:A prospective, randomized,controlled trial[J].Drug Design Development and Therapy, 2024,18:325-339.

[13]Scott M J,APSF Hemodynamic Instability Writing Group.Perioperative patients with hemodynamic instability:Consensus recommendations of the anesthesia patient safety foundation[J].Anesthesia and Analgesia,2024,138(4):713-724.

[14]胡凯,张璐璐,肖枫,等.环泊酚全麻诱导对老年髋关节置换术患者的镇静深度及血流动力学影响[J].江西医药,2024,59(11):1011-1014.

[15]Lu Y F,Wu J M,Lan H Y, et al. Efficacy and safety of general anesthesia induction with ciprofol in hip fracture surgery of elderly patients: A randomized controlled trial[J]. Drug Design Development and Therapy,2024,18:3951-3958.

[16]Ding G,Wang L,Zhao W,et al. Comparison of the efficacy and safety of ciprofol and propofol for ERCP anesthesia in older patients:A single-center randomized controlled clinical study[J].Journal of Clinical Anesthesia,2024,99:111609.

[17]彭晓晗,王飞.不同剂量环泊酚复合七氟烷在全麻手术患者麻醉维持中的效果分析[J]. 系统医学,2023,8(17):49-52.

[18]Liu Y,Yu X,Zhu D,et al.Safety and efficacy of ciprofol

vs. propofol for sedation in intensive care unit patients with mechanical ventilation:A multi-center, open label, randomized,phase 2 trial[J].Chinese Medical Journal,2022,135(9):1043-1051.

[19]Liu Y,Peng Z,Liu S,et al.Efficacy and safety of ciprofol sedation in ICU patients undergoing mechanical ventilation: A multicenter,single-blind,randomized,noninferiority trial [J].Critical Care Medicine,2023,51(10):1318-1327.

[20]Liu G L,Wu G Z,Ge D,et al. Efficacy and safety of ciprofol for agitation and delirium in the ICU:A multicenter,single-blind,3-arm parallel randomized controlled trial study protocol[J].Frontiers in Medicine,2022,9:1024762.

[21]Sun X,Zhang M,Zhang H,et al.Efficacy and safety of ciprofol for long-term sedation in patients receiving mechanical ventilation in ICUs:A prospective, single-center, double-blind,randomized controlled protocol[J].Frontiers in Pharmacology,2023,14:1235709.

作者简介:

侯小龙(1998--),男,汉族,河南周口人,研究生在读,右江民族医学院研究生院,老年人麻醉。

韦克(1970--),男,壮族,广西百色人,硕士研究生,主任医师,右江民族医学院附属医院,老年人麻醉。