

·综述·

环泊酚的临床应用现状

韦菊菊

广西壮族自治区江滨医院手术麻醉科,南宁市 530021

【提要】 环泊酚为一种新型的非巴比妥类全身静脉麻醉药,具有起效快、恢复快、注射痛少、效价高和安全窗宽等特点,具有良好的临床应用前景。本文就环泊酚的临床应用现状进行综述,旨在为临床提供参考依据。

【关键词】 环泊酚;全身麻醉;临床应用;进展

【中图分类号】 R 971+2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-7768(2024)02-0189-04

丙泊酚为静脉麻醉药,能够快速通过血-脑脊液屏障,具有起效快、恢复快的特点,在临床上广泛应用。但由于丙泊酚静脉注射时能够引起强烈的注射痛,因此患者对该药物的耐受性较差^[1]。除此之外,丙泊酚在全身麻醉诱导和维持过程中可能会引起循环-呼吸抑制效应,造成患者心动过缓、血压降低、呼吸抑制等不良反应^[2],因此亟待寻找新的更加安全有效、患者耐受性更好的静脉麻醉药物。环泊酚为一类新型静脉全身麻醉药,是在丙泊酚化学结构的基础上引入环丙基,形成(R)-构型的异构体或小分子结构,提高立体效应,增强 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)介导的氯离子内流而发挥镇静或麻醉的效果。环泊酚具有起效快、恢复快、效价高、镇静程度深、诱导成功率高等优点,与丙泊酚相比效价能够提高4~5倍^[3]。此外,环泊酚的注射痛发生率低于丙泊酚,因此在理论上该药物更适合应用于手术室外无痛诊疗的麻醉,具有较好的临床应用前景^[4]。本文就环泊酚的药代动力学、临床应用现状进行综述,旨在为该药物在临床上的应用提供理论依据。

1 环泊酚的药代动力学研究

环泊酚属于 γ -氨基丁酸A型受体激动剂,其化学名称为2-[(1R)-1-环丙基乙基]-6-异丙基苯酚,是我国首个自主创新1类静脉麻醉药^[5]。由于环泊酚在丙泊酚的结构基础上引入了环丙基,从而形成了手性结构,这极大地增加了立体效应,使其与 γ -氨基丁酸A型受体的亲和力显著增加。有学者通过比较多种丙泊酚类似物对小鼠的作用后发现,环泊酚的治疗指数明显高于丙泊酚(约为2.4倍),且具有更宽的安全窗^[6]。另有研究对环泊酚在健康受试者体内的代谢物质量平衡、药代动力学和药效学进行探讨,将0.4 mg/kg ¹⁴C标记的环泊酚通过静脉注射的方法作用于6名健康受试者,随后收集受试者的血液、尿液和粪便样本并进行检测^[7]。结果显示,环泊酚主要经由

肝脏代谢, I相细胞色素P450(CYP2B6)和II相葡萄糖醛酸转移酶为其主要的代谢酶,葡萄糖醛酸偶联物是环泊酚在血浆中的主要循环代谢物(79.3%),其对红细胞无特异性和毒性,也无生物学活性;240 h后排泄物中总¹⁴C平均回收率为87.3%,其中大部分经肾脏以尿液的形式排出体外(84.6%),另有少量产物经粪便排泄(2.65%)。该研究表明,环泊酚具有起效快的特点,且有清晰的吸收、分布、代谢、排泄过程,是一种有前景的全身静脉麻醉药候选药物,具有良好的药代动力学特性、药效学反应和安全性。

2 环泊酚的临床应用

目前,环泊酚已经获批应用于包括成人麻醉诱导与维持在内的临床适应症,同时还在非气管插管手术/操作过程中也具有有良好的镇静和麻醉效果。近年来,已有大量环泊酚在镇静和麻醉领域的相关临床试验和研究。

2.1 内镜诊疗中的镇静和麻醉 内镜诊疗已经成为目前临床上疾病诊断的重要方法之一,但该方法的舒适度较低,患者的耐受性也较差。麻醉医师适当应用镇静镇痛和维持呼吸等镇静和麻醉手段,可极大地减轻患者的痛苦,为操作者创造更好的诊疗条件,提高患者在内镜诊疗过程中的舒适度和耐受性。目前,临床上内镜的操作中丙泊酚为首选镇静药物,但丙泊酚静脉注射引起的注射痛往往让患者难以忍受,且对心血管和呼吸系统还可能产生不利影响^[8],其在基础病患者或老年患者中的应用受到极大限制。

2.1.1 结肠镜检查 随着舒适化医疗在临床上的推广,无痛内镜在临床上得到广泛应用^[9-10]。一项关于环泊酚在结肠镜检查期间镇静或全身麻醉的疗效和安全性的多中心、开放标签、非随机、剂量递增的II期临床试验结果显示,患者对不同剂量的环泊酚均表现出良好的耐受性,环泊酚剂量在0.2~0.5 mg/kg

时能够获得与应用丙泊酚(2.0 mg/kg)相同的结肠镜检查成功率(成功率为100%),环泊酚剂量在0.4~0.5 mg/kg时起到的镇静和麻醉效果与丙泊酚2.0 mg/kg相当,无严重不良事件发生,具有较好的安全性^[11]。另一项包含289例患者的多中心、非劣效性试验对环泊酚和丙泊酚在胃镜和结肠镜检查中的深度镇静特性进行比较。该研究将受试者随机分为2组,分别静脉注射环泊酚(0.4 mg/kg)或丙泊酚(1.5 mg/kg),比较两种药物作用后结肠镜检查的成功率。结果显示,上述两种药物的深度镇静效果差异无统计学意义,但环泊酚的药物不良事件和注射痛的发生率均明显低于丙泊酚^[12]。上述研究表明,当环泊酚给药剂量为0.4 mg/kg时能够基本满足结肠镜检查操作的需要,其作用效果与丙泊酚相当,但不良反应和注射痛的发生率则较丙泊酚大大降低。

2.1.2 胃镜检查 胃镜检查是临床上最为常见的一种检查与处理方式,在多种胃部疾病的诊疗中均发挥着重要作用,如胃溃疡、胃癌、胃肠肿瘤、息肉等^[13-14]。无痛技术在临床上的应用极大减轻患者在胃镜检查中的不适感,提高耐受性。丙泊酚是胃肠道无痛胃肠镜检查的常用药物,但当使用剂量过大或注射速度过快时可能导致迷走神经、交感神经抑制,致使心跳减慢、血压下降、呼吸抑制等。而环泊酚则具有起效快、效价高、注射痛少、诱导成功率高等优点。有学者研究发现,静脉注射环泊酚0.5 mg/kg镇静成功率高,药物作用起效快,且能够在短时间内恢复;与常规丙泊酚麻醉相比,环泊酚麻醉能够显著地降低呼吸抑制和注射痛的发生率,患者的舒适程度获得明显改善,具有更高的安全性,更符合舒适医疗的理念^[15]。另有学者对环泊酚在老年患者胃镜检查中的效果和安全性进行研究,发现0.3 mg/kg作为诱导剂量,追加量为0.075 mg/kg的环泊酚给药方案获得的镇静麻醉效果与1.5 mg/kg作为诱导剂量,追加量为0.375 mg/kg的丙泊酚给药方案相当,但环泊酚能够显著地减少呼吸相关不良事件的发生率,提高老年患者无痛胃镜检查的可控性,同时对于提高患者舒适度也有积极影响^[16]。上述研究结果表明,环泊酚用于无痛胃镜检查的效果与丙泊酚相同,但环泊酚能够提高效价,降低麻醉药物的总用量,实现了无痛胃镜麻醉/镇静,在减少不良反应的发生方面则优于丙泊酚,并可降低呼吸痛的发生率,安全性更高。此外,使用环泊酚在对患者的呼吸肌的影响方面有较大的优越性,无须采取给氧、托下颌等干预措施,在注射痛和呼吸抑制方面的表现良好,不会引起窒息,患者的血氧饱和度能够始终保持在98%~99%。

2.2 纤维支气管镜检查 纤维支气管镜检查是一项复杂的手术,在诊断和治疗肺部疾病中发挥着重要

作用,其操作过程中需要对患者进行足够的麻醉/镇静,同时还要保证患者的安全性。有研究^[17]以267例患者作为研究对象,通过多中心、双盲、随机、非劣效性、平行组试验对环泊酚在纤维支气管镜检查中的有效性、安全性和药代动力学进行评价。结果显示,当环泊酚注射剂量为0.4 mg/kg、丙泊酚为2 mg/kg时,行纤维支气管镜检查的成功率均为100%。该研究还发现,尽管环泊酚给药后患者的完全清醒时间和离监护室时间略长于丙泊酚,但不良事件的发生率,如低氧血症、低血压和心律失常等,均较丙泊酚组明显降低。上述研究结果提示,将环泊酚应用于纤维支气管镜检查能够获得与丙泊酚相当的麻醉/镇静效果,并且安全性更好,注射痛发生率更低,因此具有较好的临床应用前景。

2.3 全身麻醉诱导和维持 目前已有研究表明,环泊酚在气管插管全身麻醉诱导和维持中也具有较高的有效性和安全性。有学者在单中心、单臂、开放标签、剂量递增的I期临床试验中,评估单次静脉注射环泊酚乳剂诱导短期全身麻醉的耐受性,结果发现环泊酚剂量为0.4~0.9 mg/kg时患者的耐受性较好,药物起效快,且能够在短时间内恢复,安全范围也较宽^[18]。

在一项以气管插管和环泊酚/丙泊酚给药后双谱指数(bispectral index, BIS)的改变为主要观察指标,探讨环泊酚在成功诱导全身麻醉方面是否优于丙泊酚的多中心、随机、双盲试验^[19]中,环泊酚0.4 mg/kg组和丙泊酚2 mg/kg组麻醉诱导的成功率均为100.0%,麻醉维持期环泊酚组的BIS变化模式与丙泊酚组相似,稳定性更好,且环泊酚组的注射痛发生率明显低于丙泊酚组,发生血压和心率升高的情况更少。上述研究结果表明,环泊酚的麻醉诱导效果不低于丙泊酚,环泊酚在相同的给药方案下能够给全身麻醉患者提供更为理想的镇静水平,有望成为临床上诱导全身麻醉的新选择。

另有学者以120例18~60岁女性患者为研究对象,对环泊酚在妇科手术中诱导全身麻醉的安全性和有效性进行评价^[20]。结果显示,环泊酚和丙泊酚诱导成功率均为100%,且两种药物的诱导成功时间、睫毛反射消失时间、气管插管时间差异均无统计学意义;但环泊酚组患者的不良事件发生率(包括插管反应)较丙泊酚组低,注射痛也较丙泊酚组明显减少。另有研究发现,在全麻妇科日间手术的患者中,采用环泊酚诱导全身麻醉的成功率与丙泊酚相当,但使用环泊酚后总体不良事件发生率明显低于丙泊酚组,两种全麻药物在苏醒时间、加药次数和使用复苏药物数量方面差异均无统计学意义,表明与丙泊酚相比,环泊酚在妇科门诊手术中能够达到相同的

麻醉效果,且环泊酚不良事件发生率更低^[21]。

在肾移植患者全身麻醉中,环泊酚也表现出良好的麻醉镇静效果。在一项探讨环泊酚对肾移植患者全身麻醉诱导和维持的影响的前瞻性、随机、单盲研究中^[22]发现,环泊酚与丙泊酚的镇静成功率相似,但环泊酚组患者的睫毛反射消失时间更短,苏醒时间延长,BIS下降至60的时间也明显短于丙泊酚组;此外,环泊酚组镇静药物的使用次数较丙泊酚组明显减少,抑制后5 min 平均动脉压波动较小,诱导麻醉过程中注射痛和低血压的发生率也明显较低。该研究提示环泊酚用于肾移植诱导和维持麻醉安全且有效,其镇静效果优于丙泊酚。

2.4 重症监护室镇静 镇静对于重症监护室(intensive care unit, ICU)患者的治疗至关重要,适度的镇静能够在一定程度上提高患者的舒适度,降低应激反应的发生风险,同时有效减轻机械通气时人机对抗,提高患者对各项手术操作的耐受性,降低机体负荷,对组织器官起保护作用^[23-24]。一项多中心、开放标签、随机、丙泊酚阳性对照的Ⅱ期临床试验,共纳入39例接受机械通气的ICU患者,探讨环泊酚用于机械通气患者镇静的安全性、有效性和药代动力学特征^[25]。结果显示,环泊酚具有与丙泊酚相同的镇静效果,且患者的耐受性良好,两种麻醉药物的血药浓度-时间曲线相似,提示环泊酚适用于ICU机械通气患者。另有研究纳入135例ICU患者,比较环泊酚和丙泊酚的镇静效果和安全性^[26]。结果显示,两种麻醉药物的镇静成功率均为100%,接受环泊酚麻醉的患者的恢复时间较长,但两组不良事件的发生率差异无统计学意义,表明ICU患者接受机械通气6~24 h时环泊酚的耐受性良好,镇静效果优于丙泊酚。

2.5 老年患者麻醉 老年患者由于各组织器官的功能发生退行性改变,麻醉时,麻醉药物的分布与代谢发生相应的变化^[27-28]。有学者通过临床试验探讨不同剂量环泊酚诱导老年患者全身麻醉的安全性和有效性,试验共纳入105例接受择期手术的老年患者,按1:1:1的比例随机分为三组并分别使用三种镇静方案:0.2 mg/kg 环泊酚、0.3 mg/kg 环泊酚,0.4 mg/kg 环泊酚,统计各种不良事件的发生率、记录患者全麻诱导成功率、麻醉诱导时间、补救性镇静次数^[29]。结果显示,3组全麻诱导成功率均为100%,0.3 mg/kg 环丙酚组不良事件总发生率明显低于其余两组,0.3 mg/kg 环泊酚组和0.4 mg/kg 环泊酚组补救性镇静频率明显低于0.2 mg/kg 环泊酚组,提示0.3 mg/kg 剂量环丙酚诱导老年患者全身麻醉具有良好的安全性和有效性,表明环丙酚是老年择期手术患者诱导全身麻醉的一种新的可行选择。另有学者对环泊酚和丙泊酚在159例老年患者无痛胃镜检查中的效果进

行观察和比较,发现两种麻醉药物的镇静成功率、诱导时间及苏醒时间差异均无统计学意义,环泊酚组患者离院时间明显长于丙泊酚组,而低血压、呼吸抑制、注射痛的发生率则较丙泊酚组明显降低,麻醉科医师满意率也明显高于丙泊酚组;除此之外,两组患者的心动过缓、呛咳、体动、恶心呕吐等不良反应发生率差异无统计学意义,两组内镜医师和患者满意率的差异也无统计学意义^[30]。该研究结果显示,在老年患者胃镜检查中环泊酚0.2 mg/kg能提供与丙泊酚1 mg/kg相似的镇静效果,且诱导时间和苏醒时间相当,而低血压、呼吸抑制及注射痛等不良反应的发生率更低,表明环泊酚在老年患者麻醉中值得广泛推广。

3 小结与展望

环泊酚是一种新型的静脉麻醉药物,具有起效快、代谢快的特点,能够全方位地改善患者的麻醉舒适度,在药物使用过程中能够极大地减少注射痛的发生率,符合目前临床上倡导的无痛诊疗。环泊酚还能减少与呼吸相关的不良反应的发生率,提高无痛诊疗的安全性。环泊酚的上述特点使其在临床应用中更加可控,能够推广应用于各类手术和检查。但环泊酚仍属于新型药物,相关的大型研究依然较少,药物在使用过程中面临的风险也较经典的丙泊酚更大,因此在实际应用中仍需要麻醉医师更加小心谨慎,根据患者的实际情况斟酌使用。相较于其他镇静药物,环泊酚对心血管功能的抑制作用较弱,因此其在神经外科手术、心脏手术、移植类手术、危重患者手术中可能更具优势。关于丙泊酚在麻醉诱导、维持方面的效果是否优于丙泊酚依然需要大样本量的临床研究加以验证,因此在未来还需对相关领域做进一步探索。

参 考 文 献

- [1] 金小玲,陈朝辉,廖柯华,等.舒芬太尼联合丙泊酚用于无痛胃镜的安全性研究[J].现代临床医学,2023,49(1): 1-3,18.
- [2] Guo J, Qian YT, Zhang XJ, et al. Remimazolam tosilate compared with propofol for gastrointestinal endoscopy in elderly patients: a prospective, randomized and controlled study[J]. BMC Anesthesiol, 2022, 22(1): 180.
- [3] Lu M, Liu J, Wu XK, et al. Ciprofol: a novel alternative to propofol in clinical intravenous anesthesia? [J]. Biomed Res Int, 2023, 2023: 7443226.
- [4] 吴艳,范冬燕.无痛胃肠镜中使用环泊酚的麻醉治疗效果及有效率分析[J].中国科技期刊数据库医药,2022 (10):56-58.
- [5] 刘波,贾飞.不同剂量环泊酚用于宫腔镜检查的有效性

- 比较[J]. 临床麻醉学杂志, 2023, 39(3): 324–326.
- [6] Qin LL, Ren L, Wan SL, et al. Design, synthesis, and evaluation of novel 2, 6-disubstituted phenol derivatives as general anesthetics[J]. *J Med Chem*, 2017, 60(9): 3606–3617.
- [7] Bian YC, Zhang H, Ma S, et al. Mass balance, pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous HSK3486, a novel anaesthetic, administered to healthy subjects[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87(1): 93–105.
- [8] Xu CZ, Wei XT, Zhang CW, et al. Esketamine prevents propofol-induced injection pain: Randomized controlled trial[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 991559.
- [9] 柯俊, 吴会晓, 代晓彤, 等. 无痛与普通电子胃镜下食管相关疾病检出率及患病人群特征分析[J]. *中国医药导报*, 2021, 18(16): 78–81.
- [10] 国家消化内镜质控中心, 国家麻醉质控中心. 中国消化内镜诊疗镇静/麻醉操作技术规范[J]. *临床麻醉学杂志*, 2019, 35(1): 81–84.
- [11] Teng Y, Ou MC, 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]. *Eur J Pharm Sci*, 2021, 164: 105904.
- [12] Li JX, 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 Clin Pharmacol Toxicol*, 2022, 131(2): 138–148.
- [13] Xiao XP, Xiao NK, Zeng FH, et al. Gastroscopy sedation: clinical trial comparing propofol and sufentanil with or without remimazolam[J]. *Minerva Anesthesiol*, 2022, 88(4): 223–229.
- [14] Shao LJZ, Liu SH, Xue FS. Sedation strategy for gastroscopy in obese patients[J]. *J Anesth*, 2022, 36(2): 327.
- [15] 张俊伟, 胡艳辉, 李之明. 环泊酚在无痛胃肠镜麻醉中的应用研究[J]. *中国现代药物应用*, 2022, 16(16): 35–38.
- [16] 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.
- [17] Luo Z, Tu H, Zhang X, et al. Efficacy and safety of HSK3486 for anesthesia/sedation in patients undergoing fiberoptic bronchoscopy: amulticenter, double-blind, propofol-controlled, randomized, phase 3 study[J]. *CNS Drugs*, 2022, 36(3): 301–313.
- [18] Teng Y, Ou MC, Wang X, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of ciprofol emulsion in Chinese subjects: a single center, open-label, single-arm dose-escalation phase 1 study. *Am J Transl Res*. 2021 Dec 15;13(12):13791–13802.
- [19] Wang X, Wang X, Liu J, et al. Effects of ciprofol for the induction of general anesthesia in patients scheduled for elective surgery compared to propofol: a phase 3, multi-center, randomized, double-blind, comparative study[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26(5): 1607–1617.
- [20] 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.
- [21] Man Y, Xiao HY, Zhu T, et al. Study on the effectiveness and safety of ciprofol in anesthesia in gynecological day surgery: a randomized double-blind controlled study[J]. *BMC Anesthesiol*, 2023, 23(1): 92.
- [22] 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.
- [23] 方敏, 余鹏. 持续浅镇静对ICU机械通气患者的镇静效果及认知功能的影响[J]. *贵州医科大学学报*, 2022, 47(4): 467–471, 476.
- [24] Liu YJ, Chen CX, Liu N, et al. Efficacy and safety of ciprofol sedation in ICU patients with mechanical ventilation: a clinical trial study protocol[J]. *Adv Ther*, 2021, 38(10): 5412–5423.
- [25] Liu YJ, Yu XY, Zhu DM, 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]. *Chin Med J*, 2022, 135(9): 1043–1051.
- [26] Liu YJ, Peng ZY, Liu SQ, et al. Efficacy and safety of ciprofol sedation in ICU patients undergoing mechanical ventilation: a multicenter, single-blind, randomized, noninferiority trial[J]. *Crit Care Med*, 2023, 51(10): 1318–1327.
- [27] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要[J]. *中国循环杂志*, 2022, 37(6): 553–578.
- [28] Arden JR, Holley FO, Stanski DR. Increased sensitivity to etomidate in the elderly: initial distribution versus altered brain response[J]. *Anesthesiology*, 1986, 65(1): 19–27.
- [29] Duan GC, Lan HY, Shan WF, et al. Clinical effect of different doses of ciprofol for induction of general anesthesia in elderly patients: a randomized, controlled trial[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2023, 11(2): e01066.
- [30] 易强林, 莫怀忠, 胡慧, 等. 环泊酚与丙泊酚在老年患者无痛胃镜检查中的比较[J]. *临床麻醉学杂志*, 2022, 38(7): 712–715.
- (收稿日期: 2024-01-19 修回日期: 2024-03-28)
- 引用本文: 韦菊菊. 环泊酚的临床应用现状[J]. *内科*, 2024, 19(2): 189–192.
DOI: 10.16121/j.cnki.cn45-1347/r.2024.02.16