

环泊酚在临床麻醉中的应用进展

Research progress of cyclopropofol in clinical application

贺婧¹, 邓佳² Δ

HE Jing, DENG Jia

1. 电子科技大学医学院, 四川 成都 610054; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)麻醉科, 四川 成都 610072

【摘要】 环泊酚是作为我国首个自主研发的 I 类创新静脉麻醉药, 其在丙泊酚核心结构的基础上, 侧链增加了一个环丙基, 这个关键结构的加入增加了其空间效应, 降低了母体结构的亲脂性, 取代加成也打破了原有结构的对称性, 形成手性中心, 生成立体选择性产物。这些变化导致环泊酚比丙泊酚具有更高的受体亲和力。同丙泊酚相比, 环泊酚具有静脉注射痛发生率低、呼吸抑制轻、血流动力学影响小等特点, 有望成为临床镇静剂的新选择。本文综述了环泊酚的相关药物特性和近期的研究进展, 可为临床安全用药提供参考。

【关键词】 环泊酚; 镇静; 麻醉; 安全性

【中图分类号】 R614.2 **【文献标志码】** B **【文章编号】** 1672-6170(2025)01-0173-03

环泊酚是一种新型 2,6-二取代苯酚衍生物, 为丙泊酚的类似物, 具有经典短效静脉麻醉药(丙泊酚)的药理特性, 作用机理与丙泊酚相同。但因其结构上的差异, 相较于丙泊酚, 环泊酚与 γ -氨基丁酸型 A (GABAA) 受体的结合力比丙泊酚高 4 ~ 5 倍^[1], 使其能在较低剂量下达到与丙泊酚相同的镇静和麻醉效果, 且具有静脉注射痛发生率低、呼吸抑制轻、血流动力学影响小等特点。本文就环泊酚近期临床应用与研究进展作一综述, 为临床的安全用药提供理论依据。

1 环泊酚的作用机制

我国首个自主研发的 I 类创新静脉麻醉药环泊酚综合了以前经典短效静脉麻醉药的优点, 摒弃了一些传统麻醉药品在此类应用中存在的不足之处, 在丙泊酚核心结构的基础上增加了一个环丙基, 正是这个关键结构的加入增加了其空间效应, 降低了母体结构的亲脂性, 取代加成也打破了原有结构的对称性, 形成手性中心, 生成立体选

择性产物^[2]。这些变化导致环泊酚与丙泊酚相比具有更高的受体亲和力, 使其能在较低剂量下达到与丙泊酚相同的镇静和麻醉效果, 且具有静脉注射痛发生率低、呼吸抑制轻、血流动力学影响小等特点。此外, 环泊酚与丙泊酚的 s-异构体相比, r-对映体对 GABAA 受体具有更好的立体选择性^[3], 并且比 s-异构体更有效。同时, 因其结构的差异也导致环泊酚作用靶点增多, 其可通过竞争性结合 GABAA 受体^[4]、氯离子通道中两个竞争性结合靶点 TBPS 和 TBOB, 具有较高选择性, 且与 GABAA 受体的亲和力约为丙泊酚的 5 倍, 结合后触发氯离子内流。氯离子的流入可通过增加细胞内氯离子浓度, 进一步激活 GABAA 能神经元, 达到中枢神经抑制, 产生镇静和麻醉作用, 从而引起神经细胞膜的超极化, 环泊酚主要通过肝脏代谢, II 期 UDP-葡萄糖醛基转移酶(UGTs) 和 I 期 CYP2B6 是环泊酚的主要代谢酶, 其在体内迅速氧化或与葡萄糖酸和硫酸结合, 代谢产物并不活跃, 但由于是创新型麻醉药物, 其具体

- [22] Altinoz MA, Elmaci I, Cengiz S, et al. From epidemiology to treatment: Aspirin's prevention of brain and breast-cancer and cardioprotection may associate with its metabolite gentisic acid[J]. Chem Biol Interact, 2018, 291: 29-39.
- [23] Dong X, Zhang Q, Zeng F, et al. The protective effect of gentisic acid on rheumatoid arthritis via the RAF/ERK signaling pathway [J]. J Orthop Surg Res, 2022, 17 (1): 109.
- [24] Abedi F, Razavi BM, Hosseinzadeh H. A review on gentisic acid as a plant derived phenolic acid and metabolite of aspirin: Comprehensive pharmacology, toxicology, and some pharmaceutical aspects [J]. Phytother Res, 2020, 34 (4): 729-741.
- [25] Kang MJ, Choi W, Yoo SH, et al. Modulation of Inflammatory Pathways and Adipogenesis by the Action of Gentisic Acid in RAW 264.7 and 3T3-L1 Cell Lines[J]. J Microbiol Biotechnol, 2021, 31 (8): 1079-1087.

- [26] Khan SR. Reactive oxygen species as the molecular modulators of calcium oxalate kidney stone formation: evidence from clinical and experimental investigations[J]. J Urol, 2013, 189 (3): 803-811.
- [27] Khan SR, Canales BK, Dominguez-Gutierrez PR. Randall's plaque and calcium oxalate stone formation; role for immunity and inflammation[J]. Nat Rev Nephrol, 2021, 17 (6): 417-433.
- [28] Taguchi K, Okada A, Unno R, et al. Macrophage Function in Calcium Oxalate Kidney Stone Formation: A Systematic Review of Literature[J]. Front Immunol, 2021, 12: 673690.
- [29] Liu Y, Jin X, Hong HG, et al. The relationship between gut microbiota and short chain fatty acids in the renal calcium oxalate stones disease[J]. FASEB J, 2020, 34 (8): 11200-11214.

(收稿日期: 2023-11-30; 修回日期: 2024-02-10)

(本文编辑: 林 贇)

麻醉机制仍需进一步深入研究。

2 环泊酚在临床麻醉中的应用

2.1 环泊酚在内镜检查中的应用 随着时代的进步以及科学的发展,舒适化医疗也逐步渗透进我们的生活当中。丙泊酚是烷基酚类短效静脉麻醉药,但随着该麻醉药物在临床上的广泛使用,其缺点在临床应用中也逐渐显现,其对呼吸、循环均有一定的抑制作用,且存在明显注射痛^[5]。环泊酚因其特殊结构,能在较低剂量下达到与丙泊酚相同的镇静和麻醉效果,同时能有效减轻呼吸抑制、静脉注射痛的发生率以及对血流动力学的影响,更适用于麻醉镇静和无痛诊疗,随着各国学者的陆续试验和研究,环泊酚目前在中国被批准用于非气管插管手术中的镇静、全身麻醉的诱导和维持以及重症监护期间的镇静。

2.1.1 胃镜检查 虽然丙泊酚是目前消化道内镜术的常用药物,但是关于安全性和适应症仍存在争议。在一项对胃镜检查老年患者的试验结果表明,环泊酚 0.2 mg/kg 在老年患者胃镜检查中能提供和丙泊酚 1 mg/kg 相似的镇静效果,诱导时间和苏醒时间相当,低血压、呼吸抑制及注射痛等不良反应更少^[6]。张俊伟等^[7]分别采用环泊酚、丙泊酚用于无痛胃镜检查,研究发现环泊酚组注射痛发生率为 2%,丙泊酚组注射痛发生率为 50%,环泊酚组不良反应发生率显著低于丙泊酚组,因此环泊酚在无痛胃镜麻醉中的应用价值高,减少注射痛,提高患者的舒适度,有利于减少不良反应。

2.1.2 肠镜检查 在一项随机、阳性对照 IIa 期临床试验中,环泊酚 0.4 mg/kg 和 2.0 mg/kg 异丙酚组镇痛效果相当,且 100%,所有剂量均安全且耐受性好。另一项 III 期也是一项双盲、多中心临床试验比较环泊酚 0.4 mg/kg、0.5 mg/kg 或丙泊酚 2.0 mg/kg,所有剂量组均再次确认 100% 的成功率。镇静和麻醉相关不良事件发生率在丙泊酚 2.0 mg/kg 组最高,其次是环泊酚 0.5 mg/kg 组,环泊酚 0.4 mg/kg 组最低^[8],因此环泊酚在临床中具有广泛的推广价值。另一项多中心、非劣效性试验中,研究表明在结肠镜检查成功率上,0.4 mg/kg 环泊酚成功率不低于 1.5 mg/kg 丙泊酚成功率。环泊酚组呼吸相关 ADR(包括呼吸抑制、呼吸暂停和低氧血症)的总体发生率明显低于丙泊酚组^[9]。

2.1.3 支气管镜检查 一项纳入了接受光纤支气管镜检查患者的多中心、双盲、随机、非劣效性、平行组试验显示,在接受支气管镜检查的患者中环泊

酚 0.4 mg/kg 表现出与丙泊酚 2.0 mg/kg 相当的麻醉/镇静作用,且注射时疼痛发生率较低^[10]。

在另一项纤支镜检查的试验中,92 例接受纤维支气管镜检查的患者中比较 2.0 mg/kg 环泊酚或 3.1 mg/kg 丙泊酚的效果,试验证明环泊酚-芬太尼组患者重复纤维支气管镜检查的意愿以及患者和内镜医生的满意度均显著高于丙泊酚-芬太尼组。与丙泊酚-芬太尼组患者相比,环泊酚-芬太尼组患者的血流动力学更稳定、最低氧饱和度更高、注射时疼痛的发生率显著降低。实验表明环泊酚-芬太尼组在软式支气管镜检查的成功镇静方面不劣于丙泊酚-芬太尼组^[11]。

2.2 环泊酚在 ICU 的应用 就危重病患者而言,尤其是需要行气管通气的患者,镇静镇痛就显得尤为重要。一项多中心、开放标签、随机、丙泊酚阳性对照的 II 期试验显示,在 39 例接受机械通气的中国重症监护病房患者中,环泊酚和丙泊酚的平均镇静依从时间的中位数、低血压和窦性心动过缓的发生率差异无统计学意义。因此,对接受机械通气的中国重症监护病房患者而言,环泊酚与丙泊酚相当,均具有良好的耐受性和镇静疗效^[12]。

2.3 环泊酚在老年患者中的应用 在对老年患者进行麻醉时,由于老年患者各器官功能退行性改变^[13],麻醉药物的分布与代谢发生变化^[14],其使用剂量及安全性亦需要进一步评估。Li 等^[15]研究了剂量和年龄对环泊酚药代动力学特性和安全性的潜在影响,结果表明,老年组药物相关不良反应发生率略高于非老年组,老年受试者给药剂量 0.3 mg/kg 和非老年组给药剂量 0.4 mg/kg 具有相同的临床效果,因此老年患者可选择 0.3 mg/kg 环泊酚的给药剂量应用于临床。

2.4 环泊酚在全身麻醉中的应用 麻醉领域一直在寻求理想的镇静药:快速起效、有效镇静、安全指数高、副作用小,目前丙泊酚还是应用最为广泛的全身麻醉静脉用药。一项多中心、随机、双盲 III 期试验显示,0.4 mg/kg 环泊酚的麻醉诱导成功率、BIS 变化模式相似,但注射痛发生率明显低于丙泊酚 2.0 mg/kg,血压及心率升高等影响较小,在诱导期间可以提供更好的理想镇静水平^[16]。Zeng 等评估了环泊酚用于择期手术患者全身麻醉诱导和维持的有效性和安全性^[17]。环泊酚组、丙泊酚组及“丙泊酚+环泊酚”三组患者的麻醉诱导和维持成功率均为 100%,在维持期,麻醉医师对接受环泊酚的患者的满意度评分与丙泊酚相当,但在诱导期,麻醉医师对接受环泊酚的患者的满意度评分趋于更高。环泊酚应用于全身还在初步阶段,还有待进一步多中心、大量本的研究和有限数量的临床研究。

【基金项目】四川省医学会科研项目资助(编号:Q18021)

△通讯作者

3 小结和展望

环泊酚应用于临床研究结果显示,其有和丙泊酚相同的镇静作用,且注射痛发生率更低,循环系统和呼吸系统不良反应更少,拥有更为稳定的血流动力学表现,与丙泊酚相比^[18~20],环泊酚使用安全范围更宽,安全性能得到提升,满意度和舒适度也优于丙泊酚。从临床麻醉角度来看,其对于老年患者的麻醉管理更为友好^[21,22]。

因此与丙泊酚相比,环泊酚使用后相关不良反应较小,安全性得到了有效提高,目前虽仅用于各种内镜检查中的镇静以及全身麻醉诱导和维持,但因其使用过程中明显的优势体现,环泊酚用于妇科门诊手术的镇静及麻醉适应症的上市申请已获 NMPA 受理,期待这款 I 类新药可以造福更多病患。但目前尚无环泊酚在 18 岁以下患者、孕妇和哺乳期妇女中的临床研究资料,临床医生在考虑使用环泊酚时必须评估孕妇的益处和风险;哺乳期服用此药期间,女性应停止哺乳。鉴于丙泊酚输注综合征首次在儿科患者中报道,在其使用和剂量得到充分验证和批准之前,不建议将环泊酚用于儿科患者的镇静和麻醉^[23,24]。因其独特的优势,环泊酚在未来的舒适化医疗中使用会更加广泛。

【参考文献】

- [1] Ming Lu, Jian Liu, Xikun Wu, et al. Ciprofol: a novel alternative to propofol in clinical intravenous anesthesia[J]. *Bioméd Res Int*, 2023, 2023 : 7443226.
- [2] Qin L, Ren L, Wan S, et al. Synthesis and evaluation of novel 2, 6-disubstituted phenol derivatives as general anesthetics [J]. *J Med Chem*, 2017, 60(12) : 2017-2024.
- [3] Lingamaneni R, Hemmin M. Mechanism of action of anaesthetics and antiepileptic drugs: GABA_A receptors, Ca²⁺ channels, and GABAA receptors [J]. *Neuropharmacology*, 2003, 90(2) : 199-211.
- [4] Archer WH, Wells H. The history of general anesthesia: Published in the Hartford (Conn.) Courant, Dec. 9, 1846 [J]. *J Am Dent Soc Anesthesiol*, 1960, 7(2) : 12.
- [5] Sneyd JR. Remimazolam: new beginnings or just a me-too? [J]. *Anesth Analg*, 2012, 115(2) : 217-219.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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]. *Eur J Pharm Sci*, 2021, 164 : 105904.
- [9] 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.
- [10] Luo Z, Tu H, Zhang X, et al. Efficacy and safety of HSK3486 for anesthesia/sedation in patients undergoing fiberoptic bronchoscopy: a multicenter, double-blind, propofol-controlled, randomized, phase 3 study [J]. *CNS drugs*, 2022, 36(3) : 301-313.
- [11] Wu B, Zhu W, Wang Q, et al. Efficacy and safety of ciprofol-remifentanyl versus propofol-remifentanyl during fiberoptic bronchoscopy: a prospective, randomized, double-blind, non-inferiority trial [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13 : 1091579.
- [12] Liu Y, Chen C, Liu N, 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) : 5412-5423.
- [13] 《心肺血管病杂志》编辑部. 中国心血管健康与疾病报告 2019 [J]. *心肺血管病杂志*, 2020, 39(9) : 1145-1156.
- [14] Arden JR, Holley FO, Sanski DR. Increased sensitivity to etomidate in the elderly: initial distribution versus altered brain response [J]. *Anesthesiology*, 1986, 65(1) : 19-27.
- [15] Li X, Yang D, Li Q, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of a single bolus of the γ -aminobutyric acid (GABA) receptor potentiator, HSK-3486 in healthy Chinese elderly and non-elderly [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12 : 735700.
- [16] Wang X, Liu J, Zuo YX, et al. 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 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol*, 2022, 26(5) : 1607-1617.
- [17] Zeng Y, Wang DX, Lin ZM, et al. Efficacy and safety of HSK3486 for the induction and maintenance of general anesthesia in elective surgical patients: a multicenter, randomized, open-label, propofol-controlled phase 2 clinical trial [J]. *Eur Rev Med Pharmacol*, 2022, 26(4) : 1114-1124.
- [18] Liao J, Li M, Huang C, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of HSK3486, a novel 2, 6-disubstituted phenol derivative as a general anesthetic [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13 : 830791.
- [19] Child KJ, Currie JP, Davis B, et al. The pharmacological properties in animals of CT1341—a new steroid anaesthetic agent [J]. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 1971, 43(1) : 2-13.
- [20] Tung A, Szafran MJ, Bluhm B, et al. Sleep deprivation potentiates the onset and duration of loss of righting reflex induced by propofol and isoflurane [J]. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 2002, 97(4) : 906-911.
- [21] 程旭丽, 曹惠鹏, 邹彬, 等. 不同诱导剂量环泊酚联合舒芬太尼用于经阴道超声取卵术的临床观察 [J]. *实用药物与临床*, 2022, 25(12) : 1108-1111.
- [22] 黄凤南, 崔珊珊, 夏中元, 等. 环泊酚单药与丙泊酚联合瑞芬太尼在无痛胃镜检查中的应用效果比较 [J]. *山东医药*, 2022, 62(26) : 79-81.
- [23] Parke TJ, Stevens JE, Rice AS, et al. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports [J]. *Br Med J*, 1992, 305(6854) : 613-616.
- [24] Nørreslet J, Wahlgreen C. Propofol infusion for sedation of children [J]. *Critical care medicine*, 1990, 18(8) : 890-891.

(收稿日期:2024-02-15;修回日期:2024-08-02)

(本文编辑:侯晓林)