

环泊酚在老年患者麻醉中应用的研究进展

吴延明, 董涛, 赖博

内蒙古民族大学第二临床医学院(内蒙古林业总医院), 内蒙古 牙克石

收稿日期: 2024年1月29日; 录用日期: 2024年2月23日; 发布日期: 2024年2月29日

摘要

环泊酚是一种新型非巴比妥类静脉麻醉药, 其化学结构与丙泊酚类似, 环泊酚具有起效快、恢复快、注射痛少等优点, 老年患者由于自身独特的病理生理特性, 应用环泊酚可能会有较好的治疗效果。目前, 环泊酚在老年患者的应用多处于初级阶段, 其确切疗效仍需要进一步研究, 本文就近年环泊酚在老年患者中的应用进行综述, 并对其在未来的应用中进行展望。

关键词

环泊酚, 老年患者, 麻醉

Research Progress on the Application of Ciprofol in Anesthesia in Elderly Patients

Yanming Wu, Tao Dong, Bo Lai

The Second Clinical Medical School of Inner Mongolia University for the Nationalities (Inner Mongolia Forestry General Hospital), Yakeshi Inner Mongolia

Received: Jan. 29th, 2024; accepted: Feb. 23rd, 2024; published: Feb. 29th, 2024

Abstract

Ciprofol is a new type of non-barbiturate intravenous anesthetic, whose chemical structure is similar to that of propofol. Ciprofol has the advantages of quick onset, quick recovery and less injection pain, etc. Due to its unique pathophysiological characteristics, the application of Ciprofol in elderly patients may have better therapeutic effects. At present, the application of Ciprofol in elderly patients is mostly in the initial stage, and its exact efficacy still needs to be further studied. In the present review, we discuss the application of Ciprofol in elderly patients in recent years, and its future application is prospected.

Keywords

Ciprofol, Elderly Patient, Anesthesia

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

老年患者由于自身存在的基础疾病以及在衰老过程中的器官功能改变,给麻醉管理带来了巨大挑战。选择合理的麻醉药物对于降低老年患者手术麻醉并发症、改善预后、提高镇静水平,有着非常重要的意义。

目前临床上常用的一些静脉麻醉药都存在着各自的不良反应。丙泊酚会有注射痛、一定程度的呼吸循环抑制作用[1];咪达唑仑过量使用会产生呼吸抑制作用[2];依托咪酯主要的不良反应为抑制肾上腺皮质功能[3];右旋美托咪定可能会导致心动过缓、高血压[4]。近年来,一种新型的全身麻醉剂环泊酚正逐渐应用于临床之中[5],它具有良好的麻醉特性,对血压影响较小,无明显注射痛,起效快、意识恢复快、残留作用小,能够较好地老年患者提供镇静效果。本文将针对环泊酚的药理学特点,在老年患者中的临床应用进展等方面进行阐述。

2. 环泊酚的药理学和药效动力学特点

环泊酚是我国自主研发的一种新型化合物,其化学结构为(R)-2-(1-环丙基乙基)-6-异丙基苯酚,主要是环丙醇在核心结构添加了环丙基,形成手性中心,进而生成了这种新型立体产物,与丙泊酚相比,环泊酚和 GABAA 受体的亲和力更高[6]。一项研究表明,环泊酚在人体内的主要代谢途径为氧化、葡萄糖醛酸化和硫酸化,并且在血浆中的唯一代谢产物主要通过尿液排泄,少量通过粪便排泄[7]。在一项健康受试者中的随机、双向交叉研究表明,环泊酚具有与丙泊酚类似的安全性、耐受性和有效性,可连续静脉滴注维持镇静 12 h,并且环泊酚组注射疼痛和呼吸抑制的发生率低于丙泊酚组[8]。Yang 等[9]在一项动物试验中发现,通过连续两天皮下注射异丙肾上腺素诱导实验性心肌梗死,环泊酚可以抑制异丙肾上腺素处理小鼠心肌损伤酶、心肌梗死面积和心功能障碍的异常增加,此外,在试验中,通过异丙肾上腺素诱导后,促炎症细胞因子 IL-6、IL-17 和 TNF- α 的表达水平显著升高,然而,环泊酚治疗在很大程度上抑制了 IL-6、IL-17 和 TNF- α 表达的增加。

3. 环泊酚在老年患者中的临床应用

3.1. 无痛胃肠镜检查

随着医学的快速发展和舒适医学的推广,无痛胃肠内镜在临床上得到了广泛的应用,更适合应用于老年患者群体当中。Li 等[10]进行了一项多中心、随机对照 III 期临床试验,将接受无痛胃肠镜检查的 289 名患者(其中结肠镜检查 259 例,胃镜检查 30 例)随机分组,环泊酚组结肠镜检查的成功率为 100%,丙泊酚组为 99.2%,平均差异为 0.8%;在总体分析中,环泊酚组完全警觉的平均时间为 3.3 ± 3.1 分钟,而丙泊酚组为 2.0 ± 2.2 分钟($P < 0.001$);除注射痛和检查过程中的胃肠道病变外,环泊酚组和丙泊酚组药物不良反应总发生率分别为 31.3%和 62.8% ($P < 0.001$)。在这项试验中,环泊酚组患者满意度优于丙泊酚组,

因此可能更适合应用于老年患者。

在一项 IIa 期和 IIb 期多中心临床试验[11]中, 0.4 mg/kg 和 0.5 mg/kg 剂量的环泊酚胃肠镜检查过程镇静/麻醉均有快速的恢复速度, 且两种剂量均安全、耐受性较好; 环泊酚 0.2~0.5 mg/kg 组和丙泊酚 2.0 mg/kg 组胃肠镜检查成功率为 100%, 显著高于丙泊酚 1.0 mg/kg 组; 环泊酚组的注射疼痛发生率远低于丙泊酚组。近期, 在一项通过观察有效剂量的环泊酚联合使用阿芬太尼抑制胃镜置入反应发现[12], ED₅₀ 单剂量环泊酚静脉注射 7 ug/kg 阿芬太尼对胃镜下插入反应的抑制作用为 0.217 mg/kg, ED₉₅ 为 0.247 mg/kg, 环泊酚麻醉相关不良事件发生较低。另外, Chen 等[13]在研究中表明, 适当剂量的环泊酚用于无痛胃肠内镜在维持呼吸和血流动力学参数的稳定, 减少恶心、呕吐和注射疼痛等不良反应的发生方面比丙泊酚更有优势。

3.2. 全身麻醉诱导

随着社会人口老龄化, 老年外科手术时代已经来临, 在一项研究中, 风险分析指数评分每增加一个单位, 危及生命的并发症和死亡率增加 3.0%(均 $P < 0.05$) [14]。在一项随机对照试验中[15], 筛选了 90 例接受非心脏手术的老年患者(65 至 80 岁, ASA 状态 I-II, BMI 18~30 kg/m²), 随机分成三个环泊酚剂量组(0.2、0.3 和 0.4 mg/kg), 诱导后低血压的总发生率为 28.9%, 在手术中, 所有患者的 BIS 值维持在 45~60, 低 BIS 持续时间较短, 不增加血流动力学或呼吸抑制, 所以环泊酚可能比丙泊酚应用于老年患者中更有优势。Duan 等[16]为了检验不同剂量环泊酚对老年患者全身麻醉诱导的安全性和有效性, 将 105 例老年患者随机分为三组, 不良事件发生率 C1 组 13 例(37%), C2 组 8 例(22%), C3 组 24 例(68%), 三组均无注射痛发生, 低氧血症发生率较低, 三组老年患者全身麻醉诱导成功率均为 100%, 因此, 环泊酚似乎是接受择期手术的老年患者全身麻醉诱导的可行选择。

在一项前瞻性剂量优化研究中[17], 人群 PK-PD 模拟表明, 诱导剂量环泊酚后 4~5 分钟给予 0.8 mg/kg/h 的维持剂量, 可保持患者足够的镇静, 无需根据体重、年龄、性别和基线心率, 环泊酚在整个暴露范围内的疗效都很高。另外, Gan 等[18]在一项环泊酚和丙泊酚用于成人全身麻醉诱导的疗效比较试验中, 将 251 名参与者纳入分析, 试验结果表明, 环泊酚在全身麻醉诱导中的作用不逊于丙泊酚, 且在注射部位疼痛的发生率明显低于丙泊酚, 此外, 在诱导和维持麻醉过程中与丙泊酚具有相似的血流动力学效应。在选择性手术患者中, 单次静脉注射 0.5 mg/kg 环泊酚用于全身麻醉诱导的有效性和安全性与 2.0 mg/kg 剂量的丙泊酚相当; 低剂量的环泊酚, 0.3 mg/kg 或 0.4 mg/kg, 也可以达到同样的疗效, 但偶尔需要额外的补充剂量[19]。

3.3. ICU 镇静

在一项多中心、开放标签、随机对照 II 期试验中[20], 将 39 名接受机械通气的重症监护病房患者按照 2:1 的比例随机分配到环泊酚组和丙泊酚组, 环泊酚开始输注 0.1~0.2 mg/kg, 持续 0.5~5.0 分钟, 而丙泊酚的负荷输注剂量为 0.5~1.0 mg/kg, 持续 0.5~5.0 分钟, 在本试验中, 环泊酚组镇静效果及安全性与丙泊酚组相当。Sun 等[21]研究了环泊酚在 ICU 接受机械通气患者长期镇静中的有效性和安全性, 将 112 例在 ICU 住院的机械通气患者随机分为环泊酚镇静组和丙泊酚镇静组, 环泊酚组患者在 5 分钟内静脉给予负荷剂量 0.1 mg/kg, 然后持续泵入 0.3 mg/kg/h 维持剂量; 丙泊酚组患者给予负荷剂量 0.5 mg/kg 静脉滴注 5 分钟, 随后持续泵入 1.5 mg/kg/h 维持剂量, 在此期间, 环泊酚为患者提供了良好的镇静效果, 可能是老年患者在未来 ICU 镇静中的新选择。Liu 等[22]在近期研究中发现, 环泊酚作为连续泵注静脉药物在有躁动和活动性谵妄的 ICU 患者中有着较好的安全性, 并且在观察期间低血压、心动过缓、呼吸抑制等不良反应发生率均较低。

另外, 在一项试验中观察到[23], 将 135 例 ICU 患者随机分为环泊酚组和丙泊酚组, 比例为 2:1, 环泊酚组和丙泊酚组的主要终点镇静成功率在全分析组(FAS)中分别为 97.7%和 97.8%, 在每个方案组(PPS)中均为 100%, 组间差异得到证实, 并且得到结论, 在 ICU 患者接受机械通气治疗时, 环泊酚耐受性良好, 镇静效果不低于丙泊酚, 可以在临床应用。镇痛镇静是 ICU 的重要操作, 可以消除或减轻患者的疼痛和身体不适, 减少机械通气时交感神经系统的不良刺激和过度通气, Liu 等[24]在一项临床试验研究方案中表明, 环泊酚在输液综合征、低血压、心动过缓和呼吸抑制等不良事件发生方面有很多益处, 这也再一次证明了环泊酚对于 ICU 机械通气患者的镇静作用和安全性可能有着良好保障。

4. 环泊酚的不良反应

通过目前的临床研究, 环泊酚的部分可控性尚不明确。Wei 等[25]报道了一例环泊酚在麻醉维持阶段过量使用 BIS 值下降的病例。在另一项研究中发现, 环泊酚通过竞争性和非竞争性模式分别适度抑制 CYP1A2、CYP2B6 和 CYP2C19 的活性[26]。Yang 等[27]在环泊酚和双丙戊酸钠相互作用的研究中表明, 注射痛的发生可能与环泊酚乳状液中水溶性成分浓度较低有关。在一项临床试验中[28], 共筛选出 24 名受试者, 通过评价单次静脉注射环泊酚乳剂诱导短期全身麻醉发现, 环泊酚 0.4、0.6、0.9 mg/kg 组在给药后 1~6 min 内出现肢体动作、肢体抽搐、肌肉颤动、QTcF 间隔延长等不良反应, 呈剂量依赖趋势(维持期 1 例, 诱导期 1 例), 环泊酚 0.9 mg/kg 组在给药后 38 分钟出现轻度窦性心动过缓(50~54 次/分, 持续 5 分钟), 但是大多数不良事件均为轻度。

综上所述, 环泊酚是一种安全、有效的新型静脉全身麻醉剂, 目前, 环泊酚在老年患者中的应用并不广泛, 但因其具有起效快、恢复快、注射痛少、对血压影响较小等优点, 可能更有助于维持老年患者生命体征的稳定, 并且能够较好地应用在老年患者的无痛胃肠镜检查、全身麻醉诱导及 ICU 镇静当中。因此, 环泊酚在老年患者中有较高地应用价值, 但其具体作用及机制仍需进一步探索与研究。

参考文献

- [1] 王悠笛, 陈亮, 孙盈盈, 等. 环泊酚或丙泊酚复合瑞芬太尼用于无痛纤维支气管镜检查的比较[J]. 临床麻醉学杂志, 2023, 39(10): 1050-1054.
- [2] 王妮, 龚勋, 谭柏栋, 等. 右美托咪定、咪达唑仑和丙泊酚在 ICU 机械通气患者镇静治疗中的有效性和安全性: 基于贝叶斯的网状 Meta 分析[J]. 巴楚医学, 2021, 4(1): 69-80.
- [3] 孙东旭, 张立民. 丙泊酚-依托咪酯单药/复合用药在无痛胃镜检查中的麻醉效果分析[J]. 巴楚医学, 2023, 6(4): 66-69.
- [4] 宋尧, 覃禹翔, 夏雪, 等. 瑞马唑仑与右美托咪定在超声引导臂丛神经阻滞断指再植术中的麻醉效果比较[J]. 实用医学杂志, 2023, 39(24): 3243-3248.
- [5] 王斌, 刘进. 近 10 年全球新型静脉麻醉药物临床研发动态[J]. 药学进展, 2017, 41(8): 569-573.
- [6] Lu, M., Liu, J., Wu, X. and Zhang, Z. (2023) Ciprofol: A Novel Alternative to Propofol in Clinical Intravenous Anesthesia? *BioMed Research International*, **2023**, Article ID: 7443226. <https://doi.org/10.1155/2023/7443226>
- [7] Bian, Y., Zhang, H., Ma, S., et al. (2021) Mass Balance, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intravenous HSK3486, a Novel Anaesthetic, Administered to Healthy Subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **87**, 93-105. <https://doi.org/10.1111/bcp.14363>
- [8] Hu, C., Ou, X., Teng, Y., et al. (2021) Sedation Effects Produced by a Ciprofol Initial Infusion or Bolus Dose Followed by Continuous Maintenance Infusion in Healthy Subjects: A Phase I Trial. *Advances in Therapy*, **38**, 5484-5500. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01914-4>
- [9] Yang, Y., Xia, Z., Xu, C., Zhai, C., Yu, X. and Li, S. (2022) Ciprofol Attenuates the Isoproterenol-Induced Oxidative Damage, Inflammatory Response and Cardiomyocyte Apoptosis. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 1037151. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1037151>
- [10] Li, J., Wang, X., Liu, J., et al. (2022) 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. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, **131**, 138-148. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13761>
- [11] Teng, Y., Ou, M., Wang, X., *et al.* (2021) Efficacy and Safety of Ciprofol for the Sedation/Anesthesia in Patients Undergoing Colonoscopy: Phase IIa and IIb Multi-Center Clinical Trials. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **164**, Article ID: 105904. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.105904>
- [12] Wu, X.R., *et al.* (2024) Effective Doses of Ciprofol Combined with Alfentanil in Inhibiting Responses to Gastroscope Insertion, a Prospective, Single-Arm, Single-Center Study. *BMC Anesthesiology*, **24**, Article No. 2. <https://doi.org/10.1186/s12871-023-02387-4>
- [13] Chen, L., Xie, Y., Du, X., *et al.* (2023) The Effect of Different Doses of Ciprofol in Patients with Painless Gastrointestinal Endoscopy. *Drug Design, Development and Therapy*, **17**, 1733-1740. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S414166>
- [14] Bin, W., *et al.* (2022) The Revised-Risk Analysis Index as a Predictor of Major Morbidity and Mortality in Older Patients after Abdominal Surgery: A Retrospective Cohort Study. *BMC Anesthesiology*, **22**, Article No. 301. <https://doi.org/10.1186/s12871-022-01844-w>
- [15] Ding, Y.Y., Long, Y.Q., Yang, H.T., Zhuang, K., Ji, F.H. and Peng, K. (2022) Efficacy and Safety of Ciprofol for General Anaesthesia Induction in Elderly Patients Undergoing Major Noncardiac Surgery: A Randomised Controlled Pilot Trial. *European Journal of Anaesthesiology*, **39**, 960-963. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001759>
- [16] Duan, G.C., *et al.* (2023) Clinical Effect of Different Doses of Ciprofol for Induction of General Anesthesia in Elderly Patients: A Randomized, Controlled Trial. *Pharmacology Research & Perspectives*, **11**, e01066. <https://doi.org/10.1002/prp2.1066>
- [17] Liu, L., Wang, K., Yang, Y., *et al.* (2024) Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling and Exposure-Response Analysis of Ciprofol in the Induction and Maintenance of General Anesthesia in Patients Undergoing Elective Surgery: A Prospective Dose Optimization Study. *Journal of Clinical Anesthesia*, **92**, Article ID: 111317. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2023.111317>
- [18] Gan, T.J., Bertoch, T., Habib, A.S., *et al.* (2023) Comparison of the Efficacy of HSK3486 and Propofol for Induction of General Anesthesia in Adults: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Controlled, Phase 3 Noninferiority Trial. *Anesthesiology*. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000004886>
- [19] Zhu, Q., Luo, Z., Wang, X., *et al.* (2023) Efficacy and Safety of Ciprofol versus Propofol for the Induction of Anesthesia in Adult Patients: A Multicenter Phase 2a Clinical Trial. *International Journal of Clinical Pharmacy*, **45**, 473-482. <https://doi.org/10.1007/s11096-022-01529-x>
- [20] Liu, Y.J., *et al.* (2022) 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. *Chinese Medical Journal*, **135**, 1043-1051. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001912>
- [21] Sun, X.X., *et al.* (2023) 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. *Frontiers in Pharmacology*, **14**, Article ID: 1235709. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1235709>
- [22] Liu, G.L., Wu, G.Z., Ge, D., *et al.* (2023) Efficacy and Safety of Ciprofol for Agitation and Delirium in the ICU: A Multicenter, Single-Blind, 3-Arm Parallel Randomized Controlled Trial Study Protocol. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, **9**, Article ID: 1024762. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1024762>
- [23] Liu, Y., Peng, Z., Liu, S., *et al.* (2023) Efficacy and Safety of Ciprofol Sedation in ICU Patients Undergoing Mechanical Ventilation: A Multicenter, Single-Blind, Randomized, Noninferiority Trial. *Critical Care Medicine*, **51**, 1318-1327. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005920>
- [24] Liu, Y., Chen, C., Liu, N., *et al.* (2021) Efficacy and Safety of Ciprofol Sedation in ICU Patients with Mechanical Ventilation: A Clinical Trial Study Protocol. *Advances in Therapy*, **38**, 5412-5423. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01877-6>
- [25] Wei, A., Yang, L., Ma, S., Jin, G., Yang, M. and Zhou, J. (2022) A Case Report of Ciprofol Overdose during Anesthesia/Analgesia and Literature Review: Clinical Presentation, Blood Pressure, and Management. *Journal of International Medical Research*, **50**, No. 11. <https://doi.org/10.1177/03000605221132466>
- [26] Hou, L., Zhao, Y., Zhao, S., *et al.* (2024) Ciprofol Is Primarily Glucuronidated by UGT1A9 and Predicted Not to Cause Drug-Drug Interactions with Typical Substrates of CYP1A2, CYP2B6, and CYP2C19. *Chemico-Biological Interactions*, **387**, Article ID: 110811. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2023.110811>
- [27] Yang, D.D., *et al.* (2023) Drug-Drug Interaction Study of Ciprofol and Sodium Divalproex: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety in Healthy Chinese Subjects. *Clinical and Translational Science*, **16**, 1972-1981. <https://doi.org/10.1111/cts.13605>
- [28] Teng, Y., Ou, M.C., Wang, X., *et al.* (2021) Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Ciprofol Emulsion in Chinese Subjects: A Single Center, Open-Label, Single-Arm Dose-Escalation Phase 1 Study. *American Journal of Translational Research*, **13**, 13791-13802.