

环泊酚的作用机制在临床应用上的分析

郭明珊, 热孜亚·艾尔肯, 艾孜买提·艾尼瓦尔, 刘玉婷*

新疆医科大学附属肿瘤医院麻醉科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年8月14日; 录用日期: 2023年9月8日; 发布日期: 2023年9月15日

摘要

随着舒适化诊疗的广泛开展, 无痛诊疗被熟知和应用。在麻醉诱导过程中, 患者会因为丙泊酚注射痛而对手术产生恐惧及焦虑。为减少患者对手术的未知产生紧张和焦虑的情绪, 以及手术中痛苦的生理及心理影响, 多数患者期望不仅在手术中有良好的镇静镇痛效果, 更希望在麻醉诱导过程中没有疼痛。为此我国学者成功研发了新药环泊酚, 并取得了很好的临床效果。环泊酚作为新型静脉麻醉药物, 具有可控性好、临床安全性高等特点, 本研究旨在总结环泊酚在其临床应用中的效果。

关键词

环泊酚, 临床应用

Analysis of the Mechanism of Action of Cyclopol in Clinical Application

Mingshan Guo, Reziya Aierken, Aizmati Ainivar, Yuting Liu*

Department of Anesthesiology, Xinjiang Medical University Affiliated Oncology Hospital, Urumqi Xinjiang

Received: Aug. 14th, 2023; accepted: Sep. 8th, 2023; published: Sep. 15th, 2023

Abstract

With the widespread development of comfortable diagnosis and treatment, painless diagnosis and treatment are well-known and applied. During the anesthesia induction process, patients may experience fear and anxiety towards surgery due to the pain caused by propofol injection. In order to reduce the tension and anxiety caused by the unknown about the surgery, as well as the physiological and psychological effects of pain during the surgery, most patients hope not only to have good sedative and analgesic effects during the surgery, but also to have no pain during the anesthesia induction process. For this reason, Chinese scholars have successfully developed a new drug,

*通讯作者。

文章引用: 郭明珊, 热孜亚·艾尔肯, 艾孜买提·艾尼瓦尔, 刘玉婷. 环泊酚的作用机制在临床应用上的分析[J]. 临床医学进展, 2023, 13(9): 14569-14573. DOI: 10.12677/acm.2023.1392037

cyclophenol, and achieved good clinical results. As a new type of intravenous anesthesia drug, cyclophenol has the characteristics of good controllability and high clinical safety. This study aims to summarize the effectiveness of cyclophenol in its clinical application.

Keywords

Cyclophenol, Clinical Application

Copyright © 2023 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. 关于环泊酚的简介

环泊酚是 1 类静脉麻醉新药, 化学名称为 2-[(1R)-1-环丙基乙基]-6-异丙基苯酚, 为(R)-构型异构体小分子化合物, 是一种新型短效 2, 6-二取代苯酚衍生物, 属于短效 γ -氨基丁酸 A 型(GABAA)受体激动剂, 其作用机制是通过 GABAA 受体起到中枢神经抑制的作用。环泊酚无痛胃肠镜 III 期临床研究结果显示, 结肠镜诊疗受试者中, 环泊酚组与丙泊酚组诱导成功时长相当(1.09 min vs 1.13 min, $P = 0.218$), 表明环泊酚起效迅速; 泊酚组注射痛发生率显著低于丙泊酚组(4.9% vs 52.4%, $P < 0.001$)。环泊酚组受试者满意度评分、麻醉医师对受试者舒适度评分、受试者对内镜退出的记忆比例均显著优于丙泊酚组; 环泊酚组呼吸抑制、呼吸暂停及缺氧的比例均低于丙泊酚组, 呼吸系统相关不良事件发生例次显著低于丙泊酚组($P = 0.0172$); 受试者诊疗过程中血压和心率变化两组相当。环泊酚总体安全性良好, 药物相关不良事件发生率显著低于丙泊酚组(31.3% vs 62.0%, $P < 0.001$), 无药物相关严重不良事件发生, 这都表明了环泊酚在临床应用上具有新构效、安全窗更宽、效价更高、剂量更少的特点。其次, 其自身的作用机制也有脂溶性强、游离药物浓度更低、注射痛更低的特点, 宋丹丹教授根据相关病例做出分析, 通过对胆结石手术患者予以舒芬太尼 $6 \mu\text{g}$ ($0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$), 环泊酚 24 mg ($0.4 \text{ mg}/\text{kg}$)进行术前麻醉, 诱导时间大约 1.5 min。诱导后血压 125/68 mmHg, 心率 57 次/分, 呼吸 8 次/分, SpO_2 99%, BIS 46, 且其注射痛发生率仅为丙泊酚 1/10。

2. 环泊酚的药理学研究

2.1. 药理性分析

环泊酚主要通过 GABAA 受体结合, 使氯离子内流, 激活 GABA 能神经元, 从而实现对中枢神经系统的抑制, 产生麻醉作用。其对于 GABAA 受体氯离子通道的 2 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。基础研究和临床试验均显示环泊酚具有明确的镇静或麻醉作用[1]。临床研究显示, 环泊酚 0.3~0.9 mg/kg 剂量范围内, 其血浆药物浓度越高, 镇静或麻醉程度越深, 表现为改良警觉/镇静评分(MOAA/S)逐渐降低, 直至意识消失, 对伤害性刺激反应减弱; BIS 值随剂量增加而降低并达到 60 以下; 环泊酚单次给药后镇静或麻醉时间较短, MOAA/S 评分和 BIS 值随药物分布代谢而快速恢复, 其恢复时间呈剂量依赖性; 环泊酚 0.4~0.6 mg/kg 与丙泊酚 1.5~2.5 mg/kg 产生的镇静或麻醉效应相当, 且恢复时间相近。

环泊酚在体内经单次静脉给药后分布广泛, 人体血浆药物浓度与剂量成正比, 血浆蛋白结合率约为 95%, 易透过血脑屏障。环泊酚血浆浓度呈三相消除特征, 对应的半衰期分别为 2.0 min ($t_{1/2, \alpha}$)、34.9 min ($t_{1/2, \beta}$)和 6.2 h ($t_{1/2, \gamma}$)。环泊酚主要通过氧化、葡萄糖醛酸结合、硫酸结合等方式在肝脏代谢。在人血

浆中能检测到的主要代谢物为 M4，是环泊酚与葡萄糖醛酸的结合物，此类代谢产物通常无活性。I 相细胞色素 P450(CYP)2B6 和 II 相葡萄糖醛酸转移酶(UGT)为环泊酚主要代谢酶，贡献率分别为 24.5% 和 54.0%，其他酶的贡献率均低于 10%。环泊酚在绝大多数组织中消除较快，清除率无剂量依赖性趋势。健康受试者静脉注射 0.4 mg/0.8 μ Ci/kg 的[14C]环泊酚后，10 d 内总放射性回收率约为 87.2%，其代谢产物主要经肾脏排泄(84.6%)，较少经粪便排泄(2.7%)。

环泊酚相关常见(发生率 \geq 1%)不良反应与丙泊酚相似。其中需要重点关注的不良反应包括低血压、心动过缓、呼吸暂停、呼吸抑制、缺氧和注射痛。环泊酚注射痛发生率显著低于丙泊酚。等效剂量下心血管相关不良事件(包括低血压、心动过缓、QTc 间期延长)发生率与丙泊酚无差异；呼吸系统相关不良事件(呼吸抑制、呼吸暂停和低氧血症)发生率与丙泊酚无差异(9% vs 16%, $P = 0.208$)。

2.2. 毒理性分析

在其急性毒性实验中实验动物单次给药后未见明显药物相关毒性反应发生。SD 大鼠的最大耐受剂量为 6 mg/kg；比格犬的最大耐受剂量为 5 mg/kg。慢性毒性实验中实验动物均隔天给予 1 次实验药物，共给药 14 次。SD 大鼠 3 组给药剂量分别为 1.2、2.5 和 5.0 mg/kg，比格犬 3 组给药剂量分别为 1、2 和 4 mg/kg。低剂量组给药及恢复期均未见明显毒性反应和靶器官毒性发生。高剂量组中，SD 大鼠有 3% 因呼吸抑制死亡，比格犬无死亡。环泊酚局部刺激性、溶血性及过敏性的动物实验结果均为阴性。环泊酚在动物模型上未发现躯体依赖及精神依赖。

3. 环泊酚的临床应用

3.1. 无痛胃肠镜检查应用

在环泊酚应用于无痛胃肠镜检查中，朱军来等[2]在对环泊酚用于无痛胃肠镜检查的效果及安全性的临床试验中表明，丙泊酚是应用于无痛胃肠镜检查的经典全身麻醉药物，可快速通过血-脑脊液屏障，起效迅速，在短时间内即可达到满意的麻醉深度，但临床使用中丙泊酚大量静脉注射会引起强烈的注射痛，导致患者满意率降低，且在全身麻醉诱导和维持过程中循环-呼吸抑制效应强，常导致低血压、心动过缓、呼吸抑制等不良反应。环泊酚是(R)-构型的异构体或小分子结构物质，其机制是通过增加 γ -氨基丁酸介导的氯离子的内流产生镇静和麻醉作用，其优点是起效快和恢复快、效价高、注射痛少、诱导成功率高，临床研究显示，环泊酚 0.3~0.9 mg/kg 剂量范围内，其血浆药物浓度越高，镇静或麻醉程度越深，表现为改良警觉/镇静评分(MOAA/S)逐渐降低，直至意识消失，对伤害性刺激反应减弱；BIS 值随剂量增加而降低并达到 60 以下；环泊酚单次给药后镇静或麻醉时间较短，MOAA/S 评分和 BIS 值随药物分布代谢而快速恢复，其恢复时间呈剂量依赖性；环泊酚 0.4~0.6 mg/kg 与丙泊酚 1.5~2.5 mg/kg 产生的镇静或麻醉效应相当，且恢复时间相近。在进行单词静脉给药之后，在环泊酚剂量爬坡试验中，记录了环泊酚 0.4、0.6 和 0.9 mg/kg 3 个剂量组健康受试者单次静脉给药后的血药浓度变化($n = 6$)，各剂量组的血药浓度在 2~3 min 即可达峰值，10 min 降至最低有效浓度以下。环泊酚应用于无痛肠镜检查中可获得满意的镇静效果，且不良反应发生率更低。因此，环泊酚应用在无痛胃肠镜检查中也许可达到更好的镇静效果，维持较稳定的血流动力学，不良反应少。

3.2. 无痛诊疗应用

无痛诊疗对减少患者的痛苦体验、提高依从性以及辅助医师完成纤支镜诊疗起着重要的作用。在舒适化医疗备受瞩目的时代，新型镇静药物及医疗设备在为麻醉医生提供了便利的同时，也提示我们更应重视药物的适用性及麻醉管理的严密性。研究表明全身麻醉中，环泊酚与丙泊酚具有相似的起效时间以

及苏醒时间,术中 BIS 值变化具有一致性[3]。进一步研究发现诱导阶段,环泊酚 0.4 mg/kg 与丙泊酚 2.0 mg/kg 镇静效应相当,显著减少麻醉药物用量,且环泊酚组低血压发生率低于丙泊酚组。目前环泊酚应用于纤支镜诊疗的临床研究较少,其中一项研究结果再次验证了当联合阿片类药物时两者镇静效果并无明显差异,但环泊酚注射痛发生率明显低于丙泊酚,呼吸相关不良事件发生率更低。

3.3. 内镜诊疗中的应用

内镜诊疗是临床诊断疾病的重要手段,麻醉医生适当应用镇静镇痛药物及维持呼吸等镇静麻醉技术,不仅能够提高患者诊疗的舒适度和耐受性,也可为操作者提供更好的诊疗条件[4]。目前丙泊酚为 TENG 等进行的一项多中心、非随机、丙泊酚对照结肠镜检查 II 期临床试验,通过对比使用不同剂量的环泊酚与丙泊酚,统计结肠镜检查的成功率和完成检查所需的药物总剂量,观察并记录药物相关不良事件如注射痛、低血压、呼吸抑制及肌颤等的发生率及生命体征评估等,探究完成结肠镜检查的环泊酚最佳剂量。IIA 是研究内窥镜操作的首选镇静药物,但注射痛发生率较高,且心血管系统及呼吸系统抑制作用较强,仍是应用于老年患者或基础病患者的主要受限制的因素。

纤维支气管镜技术为另一常见的内窥镜操作,是诊断和治疗肺部疾病的重要临床手段。LUO 等进行的一项多中心、双盲、随机对照丙泊酚的非劣效性研究显示,环泊酚、丙泊酚给药剂量分别为 0.4 mg/kg 和 2 mg/kg 时,行纤维支气管镜检查的成功率均为 100%。环泊酚组的患者完全清醒时间和离监护室时间略长,但 TEAES 发生率,如低氧血症、低血压及心律失常等,均低于丙泊酚组。该研究表明,在行纤支镜检查的患者中,环泊酚同样具有丙泊酚的镇静及麻醉作用,具有良好的安全性及临床应用前景。

3.4. 糖尿病患者手术全麻诱导应用分析

近年来,糖尿病的发病率以及手术患者中糖尿病所占比例逐年增高,中国糖尿病患病率极高,至少 10%~20% 的外科手术患者合并糖尿病,相较于 1 型糖尿病,2 型糖尿病患者微血管病变并发症的出现时间更早,往往在诊断时即可伴有糖尿病肾病和糖尿病视网膜病变[5]。围术期高血糖、糖尿病合并心脑血管并发症患者的麻醉管理等问题日益凸显。并发症及共病存在是 2 型糖尿病患者脑灌注损伤及认知功能障碍的高危因素。一项对合并有微血管病变的糖尿病患者脑灌注研究的综述表明,2 型糖尿病患者在枕叶、DMN 相关区域和小脑等部分脑区域的脑灌注明显降低,并与学习、记忆、注意和执行功能下降有关。在高血糖环境下,血小板被激活,聚集并黏附于血管内皮层;缺氧状态下,氧自由基产生增多、活性增强,诱发炎症级联反应,二者共同作用导致糖尿病患者大血管病变的发生。同时,蛋白质糖基化终末产物的积累会改变蛋白质生理功能和理化性质,诱导插管促炎介质的表达,也可引起组织老化和功能衰退,造成血管并发症,一系列氧化应激反应使得血管病变随时间积累逐渐加重。脑缺血再灌注后,CRP、乳酸等通过诱导插管分子表达上调直接参与脑血管内炎症过程,加重血管功能损伤。炎症反应与氧化应激是导致糖尿病患者血管病变,继而影响脑灌注的重要环节[6]。因此,本研究选取两类血管炎症代表性标志物,比较其围术期改变,结果表明,环泊酚组诱导插管前后乳酸及 CRP 水平与丙泊酚组无明显差异,二者对围术期血管造成的影响可视为等效。

对糖尿病患者手术全麻诱导过程中,主要从其具体的脑氧饱和度影响来看。据相关研究表明,麻醉诱导药物会导致患有 2 型糖尿病合并微血管病变的手术患者脑氧饱和度下降,在部分患者中会导致短期认知功能障碍;与丙泊酚比较,环泊酚用于糖尿病患者手术麻醉可显著降低诱导后低血压及术中相关不良事件发生率;在对机体围术期脑氧饱和度影响与改善术后短期认知功能两方面,二者基本无差别。与丙泊酚比较,环泊酚诱导插管时微循环血流动力学波动较小,患者舒适性更高,可安全应用于全身麻醉。

参考文献

- [1] 向玲, 陈星曲, 杨丽, 等. 环泊酚与丙泊酚在无痛胃镜诊疗中的应用效果观察[J]. 实用医院临床杂志, 2023, 20(3): 109-113.
- [2] 朱军来, 任玲玲, 陈芳玲, 等. 环泊酚用于无痛胃肠镜检查的效果及安全性[J]. 中国现代医生, 2023, 61(18): 97-100.
- [3] 成洋, 范丹, 黄晓波. 无痛纤维支气管镜诊疗镇静策略的研究进展[J]. 实用医院临床杂志, 2023, 20(4): 186-189.
- [4] 梁文波, 任志强, 秦卫民, 等. 不同剂量环泊酚用于无痛胃镜检查的效果[J]. 临床麻醉学杂志, 2023, 39(5): 481-485.
- [5] 黄晓敏, 林立. 环泊酚联合小剂量舒芬太尼用于无痛纤维支气管镜检查的效果研究[J]. 中国现代医生, 2023, 61(22): 87-90.
- [6] 赫阳森, 赵二贤, 李莉, 等. 环泊酚复合阿芬太尼用于糖尿病患者无痛胃镜检查术的优化效应观察[J]. 世界临床药物, 2023, 44(6): 59-60.