

- 1995, 58(1): 81-89.
- [21] Freye E, Levy JV. Opioids in Medicine. New York: Springer, 2008: 160-161.
- [22] Marik PE. Propofol: therapeutic indications and side-effects. Curr Pharm Des, 2004, 10(29): 3639-3649.
- [23] Tan CH, Onsiong MK. Pain on injection of propofol. Anaesthesia, 1998, 53(5): 468-476.
- [24] Wang D, Chen C, Chen J, et al. The use of propofol as a sedative agent in gastrointestinal endoscopy: a meta-analysis. PLoS One, 2013, 8(1): e53311.
- [25] Teng Y, Ou M, Wang X, et al. Efficacy and safety of ciprofol for the sedation/anesthesia in patients undergoing colonoscopy: phase II a and II b multi-center clinical trials. Eur J Pharm Sci, 2021, 164: 105904.
- [26] 黄凤南, 崔珊珊, 徐城, 等. 环泊酚联合小剂量舒芬太尼在门诊无痛胃肠镜检查中的麻醉效果与安全性研究. 国际麻醉学与复苏杂志, 2022, 43(6): 616-620.

(收稿日期: 2022-11-23)

· 临床经验 ·

环泊酚致患者意识消失的半数有效剂量

杨明玉 姜卜维 马凤丹 张珈硕 黄瑾 杨洋 王春光

环泊酚作为中国首个自主研发的新型麻醉药,是在丙泊酚的侧链上加入环丙基,形成 R 型手型结构,降低其亲脂性,增强其与 γ -氨基丁酸 A 型 (γ -aminobutyric acid type A, GABA_A) 受体的亲和力^[1]。环泊酚用于短小全麻手术的效果并不劣于丙泊酚^[2-3]。虽然环泊酚已被批准用于成年患者全身麻醉诱导,但Ⅳ期临床数据有限,国内外尚缺乏环泊酚用于麻醉诱导的相关研究。因此,本研究旨在用序贯法测定环泊酚致患者意识消失的半数有效剂量 (median effective dose, ED₅₀) 及 95% 有效剂量 (95% effective dose, ED₉₅), 为麻醉诱导用药提供参考。

资料与方法

一般资料 本研究经医院伦理委员会批准 (伦理号 [2022]106), 患者或家属签署知情同意书。选择择期全麻下行手术患者,性别不限,年龄 18~64 岁, BMI ≤ 30 kg/m², ASA I 或 II 级。排除标准: 神经肌肉接头疾病、神经系统疾病史, 吸入性高风险, 近 4 周内参加过其他药物的临床试验, 使用镇静剂或预用药, 拒绝参与本研究。

麻醉方法 所有患者术前禁食 8 h, 禁饮 4 h, 无术前用药。入室后开放上肢静脉输液通路, 检测 HR、BP、ECG、RR 和 SpO₂。吸氧去氮, 氧流量 2 L/min。采用 Dixon 序贯法^[4]测定环泊酚麻醉诱导给药剂量, 相邻间隔剂量升降比为 1:1.2。环泊酚初始剂量为推荐的最佳剂量 0.4 mg/kg, 30 s 内缓慢静脉注射完成给药。患者给药完成后每 30 秒进行一次警觉/镇静评估 (observer's assessment of alertness and sedation, OAA/S) 评分^[5], OAA/S 评分 ≤ 1 分并且 BIS < 60 则判定意识消失, 3 min 内意识消失则为阳性指标。OAA/S 评分标准: 5 分, 对正常语调呼唤名字反应良好; 4 分, 对正常语

调呼唤名字反应嗜睡; 3 分, 仅在大声或重复呼唤名字时有反应; 2 分, 仅对轻度针刺或摇动有反应; 1 分, 对轻度针刺或摇动无反应。若患者出现阳性指标, 则下一例患者递减一个剂量; 若出现阴性指标, 则下一例患者递增一个剂量。从出现阴性反应的前两例患者作为研究起点, 直至出现 9 个阳性反应和阴性反应交叉点时结束研究。根据是否出现阳性指标将患者分为两组: 阳性组和阴性组。

若患者给药后 3 min 内无意识消失, 则酌量追加环泊酚 0.1~0.2 mg/kg 致患者意识消失, 同时追加舒芬太尼 0.5 μ g/kg 和罗库溴铵 0.6 mg/kg, 行气管插管。术中采用 0.5%~1.5% 七氟醚、丙泊酚 0.1~0.2 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ h⁻¹、瑞芬太尼 0.05~1.0 μ g $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ min⁻¹ 进行麻醉维持。麻醉药品由同一位麻醉科医师准备, 同时由另一位未知环泊酚使用剂量的观察者记录麻醉诱导期间的血流动力学变化及不良反应。麻醉诱导过程中, MAP 升高幅度超过基础值的 20%、收缩压 ≥ 180 mmHg、舒张压 ≥ 100 mmHg、HR 增快幅度超过基础值的 20% 或 HR ≥ 100 次/分时, 予以对症处理 (如为一过性, 则不处理)。MAP < 60 mmHg 时静注麻黄碱 6 mg; HR < 50 次/分时静注阿托品 0.5 mg。

观察指标 记录环泊酚给药后 3 min 内意识消失情况。记录入室时和给药后 3 min 的 HR、MAP、SpO₂。记录给药后低血压、呃逆、咳嗽、恶心呕吐、多语、体动以及注射痛等不良反应的发生情况。

统计分析 采用 SPSS 26.0 进行数据分析。正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 *t* 检验; 非正态分布计量资料以中位数 (*M*) 和四分位间距 (IQR) 表示, 组间比较采用秩和检验。采用 Probit 分析法计算环泊酚致患者意识消失的 ED₅₀、ED₉₅ 及其相应的 95% 可信区间 (confidence interval, CI)。P < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

本研究纳入患者 35 例, 男 15 例, 女 20 例, 年龄 (43.0 $\pm$

8.8)岁, BMI(24.6 ± 2.4) kg/m^2 , 阳性组 18 例, 阴性组 17 例。两组患者性别、年龄、BMI、ASA 分级差异均无统计学意义(表 1)。

表 1 两组患者一般情况的比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁)	BMI (kg/m^2)	ASA I/II 级(例)
阳性组	18	6/12	44.2 ± 9.5	25.2 ± 2.2	14/4
阴性组	17	9/8	41.7 ± 8.0	24.0 ± 2.4	15/2

环泊酚致患者意识消失 ED_{50} 为 $0.278 \text{ mg}/\text{kg}$ (95% CI $0.172 \sim 0.375 \text{ mg}/\text{kg}$), ED_{95} 为 $0.478 \text{ mg}/\text{kg}$ (95% CI $0.379 \sim 1.609 \text{ mg}/\text{kg}$) (图 1—2)。

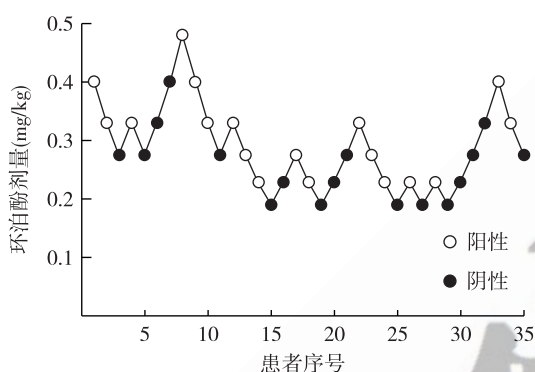


图 1 环泊酚致患者意识消失的序贯图

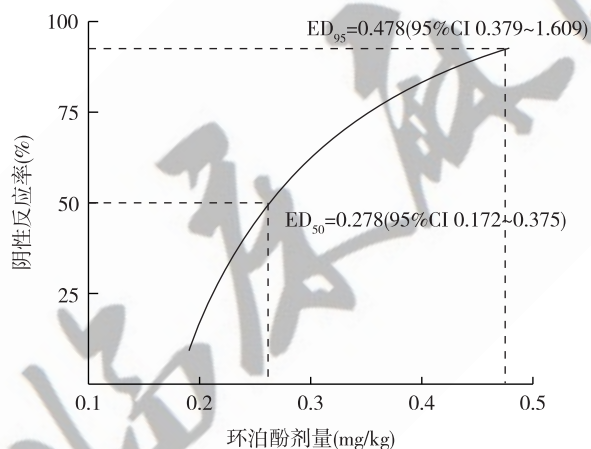


图 2 环泊酚致患者意识消失的量-效关系图

与入室时比较, 给药后 3 min 患者 MAP 明显降低 ($P < 0.05$)。入室时和给药后 3 min 患者 HR、 SpO_2 差异无统计学意义(表 2)。

麻醉诱导过程中无一例使用血管活性药物, 无一例出现低血压、呃逆、咳嗽、恶心呕吐、注射痛等不良反应。2 例出现多语, 3 例出现体动, 均未予以处理。

表 2 患者不同时点 HR、MAP、 SpO_2 的比较

指标	入室时	给药后 3 min
HR(次/分)	74.5 ± 13.6	73.4 ± 13.4
MAP(mmHg)	103.7 ± 11.6	95.4 ± 11.0^a
$\text{SpO}_2(\%)$	$100.0(100.0 \sim 100.0)$	$100.0(100.0 \sim 100.0)$

注: 与入室时比较, $^a P < 0.05$

讨 论

序贯法可以在研究后及时进行分析并快速获得研究结果, 其简便、准确。并且可以节约样本量提高效率, 是研究药量-效关系的经典方法。本研究采用序贯试验法测得环泊酚致患者意识消失的 ED_{50} 为 $0.278 \text{ mg}/\text{kg}$, ED_{95} 为 $0.478 \text{ mg}/\text{kg}$ 。OAA/S 评分是比较完善的镇静评价指标^[5], BIS 是广泛应用于麻醉和镇静水平评价的定量参数, 通常 $\text{BIS} < 60$ 可以预测患者意识缺失^[6]。OAA/S 评分和 BIS 评估与镇静有关的不同领域, 临床医师使用右美托咪定镇静时应同时使用 OAA/S 评分和 BIS 来评估患者对镇静的反应^[7]。因此本研究阳性指标的判定设定为 OAA/S 评分 ≤ 1 并且 $\text{BIS} < 60$ 。

作为静脉麻醉新药, 环泊酚可以有效增强 GABA_A 介导的氯离子内流, 抑制神经元的电活动, 使其兴奋性降低, 从而对患者产生镇静作用。环泊酚用于消化道内镜检查镇静^[3]、ICU 患者镇静^[8]以及成年患者麻醉诱导^[9-10], 效果并不亚于丙泊酚^[10-11]。I 期试验表明, 在 $0.15 \sim 0.9 \text{ mg}/\text{kg}$ 剂量范围内, 对健康志愿者单次静脉注射环泊酚具有良好的耐受性, 在 $0.4 \sim 0.9 \text{ mg}/\text{kg}$ 范围内表现出非线性的药代动力学特征^[12-13], 并在 $0.4 \sim 0.6 \text{ mg}/\text{kg}$ 的剂量范围内可以与丙泊酚 $1.5 \sim 2.5 \text{ mg}/\text{kg}$ 的剂量范围产生相当的镇静效果^[14]。 $0.4 \text{ mg}/\text{kg}$ 被推荐为首次负荷剂量, 之后再根据诊疗操作或手术及复合用药情况进行药物追加, 每次追加剂量不超过 $0.2 \text{ mg}/\text{kg}$ ^[15], 因此本研究的初始剂量为 $0.4 \text{ mg}/\text{kg}$ 。

丙泊酚给药时引起的注射痛是一种常见的药物相关症状^[16], 严重的注射痛增加患者的紧张和焦虑, 直接或间接影响麻醉诱导的稳定性^[17]。丙泊酚不溶于水, 故将其制备成水包油乳液^[18], 药物在水相中的浓度是造成注射痛的原因, 当患者在乳剂的水相中注射浓度较低的丙泊酚时, 痛感会减轻^[19]。环泊酚效价高于丙泊酚, 小剂量即可达到满意的镇静效果^[14, 20], 因此环泊酚可以以较低浓度制备, 降低注射疼痛的风险。与丙泊酚比较, 环泊酚不会引起注射部位的疼痛, 使患者满意度增加^[11, 20]。环泊酚起效快, 恢复快, 残留作用小, 不会引起术后早期认知功能障碍, 是无痛胃肠镜检查麻醉的较好选择。

环泊酚 $0.4 \text{ mg}/\text{kg}$ 与丙泊酚 $2.0 \text{ mg}/\text{kg}$ 都能 100% 麻醉诱导成功, 用于择期手术麻醉诱导有效且耐受性良好^[21]。麻醉不平稳可能会导致血流动力学不稳定, 造成对强烈伤害性刺激(如气管插管)而产生的心率和血压的改变以及术中

知晓、苏醒延迟等严重麻醉不良事件的发生。目前对于环泊酚麻醉诱导的剂量研究缺乏。临床上使用环泊酚进行麻醉诱导时,所用剂量个体化差异较大,并且时常有低血压等循环抑制的不良事件发生。环泊酚与丙泊酚引起的心动过缓和低血压的程度相似且起效时间较长。本研究结果显示,在给药后 3 min 环泊酚对于血压有明显的抑制作用,但是其抑制程度并未超过基础值的 20%。环泊酚对呼吸的抑制较丙泊酚弱,但短时间内增加剂量会引起呼吸暂停^[13]。本研究结果显示,其对呼吸的抑制作用较弱,但本研究并未发现环泊酚对心率的抑制作用,这可能是由于环泊酚的剂量仍较小,对心率的抑制作用不明显。

本研究为小样本、单中心的临床研究,仅研究在 18~64 岁的成年患者中环泊酚致意识消失的量-效关系,有一定的局限性。对于环泊酚在老年患者、患儿及复合其他阿片类药物的麻醉诱导应用中有待进一步大样本、多中心的临床研究。

综上所述,环泊酚致患者意识消失 ED_{50} 为 0.278 mg/kg (95% CI 0.172~0.375 mg/kg), ED_{95} 为 0.478 mg/kg (95% CI 0.379~1.609 mg/kg)。

参 考 文 献

- [1] Qin L, Ren L, Wan S, et al. Design, synthesis, and evaluation of novel 2, 6-disubstituted phenol derivatives as general anesthetics. *J Med Chem*, 2017, 60(9): 3606-3617.
- [2] 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. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2022, 131(2): 138-148.
- [3] 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. *Eur J Pharm Sci*, 2021, 164: 105904.
- [4] Dixon WJ. Staircase bioassay: the up-and-down method. *Neurosci Biobehav Rev*, 1991, 15(1): 47-50.
- [5] Chernik DA, Gillings D, Laine H, et al. Validity and reliability of the observer's assessment of alertness/sedation scale: study with intravenous midazolam. *J Clin Psychopharmacol*, 1990, 10(4): 244-251.
- [6] 左都坤, 杨贵英, 陈凤, 等. 意识指数监测腹腔镜手术中七氟醚麻醉深度的效果. *临床麻醉学杂志*, 2023, 39(2): 119-123.
- [7] Kasuya Y, Govinda R, Rauch S, et al. The correlation between bispectral index and observational sedation scale in volunteers sedated with dexmedetomidine and propofol. *Anesth Analg*, 2009, 109(6): 1811-1815.
- [8] 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. *Adv Ther*, 2021, 38(10): 5412-5423.
- [9] 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. *BMC Anesthesiol*, 2022, 22(1): 245.
- [10] 郝迎春, 曹惠鹃, 孙莹杰, 等. 环泊酚与丙泊酚用于宫腔镜手术的比较. *临床麻醉学杂志*, 2023, 39(1): 106-108.
- [11] Chen X, Guo P, Yang L, et al. Comparison and clinical value of ciprofol and propofol in intraoperative adverse reactions, operation, resuscitation, and satisfaction of patients under painless gastroenteroscopy anesthesia. *Contrast Media Mol Imaging*, 2022, 2022: 9541060.
- [12] Assessments of onset and duration of drug effects and pharmacokinetics by dose level of HSK3486, a new sedative-hypnotic agent, in healthy female/male subjects: a phase I multiarm randomized controlled clinical trial: retraction. *Anesth Analg*, 2021, 133(1): e16.
- [13] Hu C, Ou X, Teng Y, et al. Sedation effects produced by a ciprofol initial infusion or bolus dose followed by continuous maintenance infusion in healthy subjects: a phase I trial. *Adv Ther*, 2021, 38(11): 5484-5500.
- [14] 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, 13(12): 13791-13802.
- [15] “环泊酚临床应用指导意见”专家小组. 环泊酚临床应用指导意见. *中华麻醉学杂志*, 2021, 41(2): 129-132.
- [16] Cheng D, Liu L, Hu Z. Prevention of anesthesia-induced injection pain of propofol in pediatric anesthesia. *Pak J Med Sci*, 2017, 33(3): 752-756.
- [17] Martinez RA, Hurff A, DeGeorge KC, et al. How to minimize the pain of local anesthetic administration. *J Fam Pract*, 2020, 69(4): 172-178.
- [18] Baker MT, Naguib M. Propofol: the challenges of formulation. *Anesthesiology*, 2005, 103(4): 860-876.
- [19] Doenicke AW, Roizen MF, Rau J, et al. Reducing pain during propofol injection: the role of the solvent. *Anesth Analg*, 1996, 82(3): 472-474.
- [20] 黄凤南, 崔珊珊, 徐城, 等. 环泊酚联合小剂量舒芬太尼在门诊无痛胃肠镜检查中的麻醉效果与安全性研究. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2022, 43(6): 616-620.
- [21] 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, multicenter, randomized, double-blind, comparative study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2023, 26(5): 1607-1617.

(收稿日期:2023-01-04)