

环泊酚临床应用研究进展

黄瑾^{1,2} 张珈硕^{1,3} 姜卜维^{1,2} 马凤丹^{1,3} 杨明玉^{1,3} 杨洋^{1,3} 王春光¹

¹保定市第一中心医院麻醉科,保定 071000;²河北医科大学研究生学院,石家庄 050000;³承德医学院研究生学院,承德 067000

通信作者:王春光,Email:wangchunguang@163.com

DOI:10.3760/cma.j.cn131073.20230323.00926

Progress on clinical application of ciprofol

Huang Jin^{1,2}, Zhang Jiashuo^{1,3}, Jiang Bowei^{1,2}, Ma Fengdan^{1,3}, Yang Mingyu^{1,3}, Yang Yang^{1,3}, Wang Chunguang¹

¹Department of Anesthesiology, Baoding First Central Hospital, Baoding 071000, China; ²Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China; ³Graduate School of Chengde Medical University, Chengde 067000, China

Corresponding author: Wang Chunguang, Email: wangchunguang@163.com

DOI:10.3760/cma.j.cn131073.20230323.00926

环泊酚是一类新型短效静脉麻醉药,属于 γ -氨基丁酸 (GABA) 受体激动剂,是在丙泊酚的异丙基侧链引入环丙基,形成新的手性分子,增加了空间效应,从而增加了对 GABA 受体的亲和力,具有效价强度高、迅速起效、快速恢复、低蓄积、不良反应少等优势,适用于各类内镜诊疗操作和 ICU 镇静、全身麻醉等。本文就环泊酚的药理学特性、临床研究进展等方面进行综述。

一、概述

环泊酚是我国自主研发的新型 2,6-双取代苯酚衍生物^[1],其化学名称为 2-[(1R)-1-环丙基乙基]-6-异丙基苯酚^[2]。环丙基的引入增强了环泊酚与 GABA 受体的亲和力^[3],环泊酚与 GABA_A 受体结合,主要作用 GABA_A 受体的 $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ 亚型,高选择性地与 GABA_A 受体氯离子通道的两个竞争性靶点 TBPS 和 TBOB 亲和,大量氯离子内流使 GABA 能神经元发生超极化,抑制中枢系统产生镇静作用,与 GABA 受体的结合力约为丙泊酚的 5 倍^[4]。环泊酚较丙泊酚对呼吸系统抑制小,血流动力学更稳定^[5-6];由于环泊酚水溶性差而被配制成水包油乳剂,乳液水相中的浓度较低,因此注射痛的风险远低于丙泊酚^[7];环泊酚的脂溶性和效价均高于丙泊酚,在相同镇静水平下,环泊酚静脉给药后循环系统脂质水平低于比丙泊酚^[1],因此其药物使用剂量较低,高脂血症的发生风险也低。

二、药理学特点

(一)药代动力学特点

1.药物体内过程

环泊酚具有脂溶性,进入血液后会广泛向脂肪含量较高的组织中分布。环泊酚脑组织浓度比血浆浓度高 3.2 倍,表明环泊酚可以穿过血脑屏障^[4]。血液里约 95% 环泊酚与血浆蛋白结合,5% 以游离态存在^[2];肝脏是环泊酚代谢的主要部位,代谢后可在血浆、尿液和粪便中检测出多种代谢物,其中葡萄糖苷酸结合物 (M4) 是血浆中最主要循环代谢物

(79.3%),也是尿液中主要代谢物 (51.6%)^[8]。M4 是肝脏 UDP-葡萄糖醛酸转移酶和细胞色素 P450 单加氧酶系 II 期代谢反应的代谢物,无镇静效应和无毒性^[4];单次注射环泊酚后 168 h 内可排出约 99% 的环泊酚及其代谢物,尿液是环泊酚的主要排泄途径^[8]。

2.环泊酚的房室模型

环泊酚血浆浓度呈三相消除,估计隔室容积 (V_1 、 V_2 和 V_3) 分别为 20.5、176.0 和 61.7 L,估计隔室清除率 (CL_1 、 CL_2 和 CL_3) 分别为 1.07、1.27 和 3.27 L/min^[9],估计隔室半衰期 (α 、 β 、 γ) 分别为 2.0、34.9 min 和 6.2 h^[2]。

3.环泊酚的消除动力学与代谢动力学重要参数

单次静脉注射环泊酚的浓度-时间曲线,是由急速下降的以分布为主的分步相和相对缓慢下降的以消除为主的消除相两部分组成的。环泊酚药代动力学呈现清除率高与半衰期短的特点,见表 1。

表 1 丙泊酚和环泊酚的药代动力学参数

药物	半衰期 (h)	表观分布容积 (L/kg)	表观清除率 (L/min)	平均滞留 时间 (min)
丙泊酚 ^[10-11]	1.57 ± 0.07	2.27 ± 0.98	1.69 ± 0.38	102 ± 35
环泊酚 ^[8,12]	1.50 ± 0.39	2.96 ± 0.37	1.59 ± 0.31	128.8 ± 14.6

(二)药效动力学特点

1.剂量与效应关系

在 Bian 等^[8]的试验中,所有受试者在环泊酚单次静脉注射后 2 min 改良警觉/镇静评分法 (MOAA/S) 评分迅速降至 0 或 1 分,14 min 后恢复到 5 分。环泊酚有少量蓄积,镇静深度随血浆浓度的增加而加深。环泊酚 0.4~0.9 mg/kg 剂量范围内,镇静或麻醉深度与剂量呈依赖性,表现为 MOAA/S 评分逐渐降低,意识逐渐消失,对伤害性刺激反应逐渐减弱,BIS 值随剂量增加而降低并达到 60 以下^[12]。

2.安全性

在小鼠实验中,环泊酚镇静半数有效剂量为 1.5 mg/kg,

半数致死剂量为 9.9 mg/kg, 治疗指数为 6.6, 而丙泊酚的治疗指数仅为 2.8, 环泊酚有更广的安全范围^[1]。在大鼠实验中, 环泊酚镇静半数有效剂量为 0.88 mg/kg, 半数致死剂量为 9.9 mg/kg, 治疗指数为 9.1, 与丙泊酚相比, 环泊酚催眠效应的半数有效剂量 (HD₅₀) 降低 83%, 治疗指数更高^[4]。

二、临床应用

(一) 程序性镇静

1. 消化道内镜检查术

研究表明, 环泊酚可安全有效地用于胃肠镜检查术患者镇静, 且相比丙泊酚, 其在患者和医生满意度方面更具优势, 特别是注射痛方面^[13]。虽然相比丙泊酚, 环泊酚麻醉诱导时间、气管插管时间、清醒时间、恢复时间、离院时间均明显延长, 可能与环泊酚分布较慢, 半衰期较长有关^[14], 但是这些指标差异并无明显临床意义。一项多中心 III 期临床试验纳入 289 例胃肠镜检查术患者 (结肠镜检查术 259 例、胃镜检查术 30 例), 随机分为环泊酚组 (0.4 mg/kg) 和丙泊酚组 (1.5 mg/kg), 检查成功率均为 100%, 环泊酚组诱导时间、完全清醒时间、恢复时间均较长^[15], 提示 0.4 mg/kg 环泊酚可安全有效地用于胃肠镜检查术患者镇静。一项 II 期临床试验纳入 159 例胃镜检查术老年患者, 随机分为环泊酚组 (0.2 mg/kg) 与丙泊酚组 (1 mg/kg), 结果显示环泊酚组不良反应发生率较低, 能提供与丙泊酚相当的镇静效果^[16], 表明环泊酚对老年患者也是安全有效的。一项多中心 II 期临床试验评价环泊酚用于结肠镜检查术患者镇静的有效性和安全性, II a 期试验中 ($n=64$), 0.2~0.5 mg/kg 环泊酚组和 2.0 mg/kg 丙泊酚组患者结肠镜检查成功率均为 100%; II b 期试验中 ($n=94$), 0.5 mg/kg 环泊酚组和 2.0 mg/kg 丙泊酚组结肠镜插入时间无差异, 但 0.5 mg/kg 环泊酚组恢复时间、出院时间较长, 0.4 mg/kg 环泊酚组不良反应发生率最低^[17]。提示环泊酚 0.4~0.5 mg/kg 在结肠镜检查术中的有效性与安全性不劣于丙泊酚 2.0 mg/kg。

2. 纤维支气管镜检查术

一项 III 期临床试验纳入了 267 例接受支气管镜检查术患者, 并随机分为环泊酚组 (0.4 mg/kg) 与丙泊酚组 (2.0 mg/kg), 2 组支气管镜检查成功率均为 100%, 环泊酚组完全清醒时间 (8.50 min *vs* 6.00 min) 和出院时间 (13.00 min *vs* 9.87 min) 较丙泊酚组延长; 环泊酚组低血压发生率和持续时间均少于丙泊酚组, 但环泊酚组心动过缓持续时间略长, 环泊酚诱导的平均动脉血压下降趋势也小于丙泊酚^[18]。一项临床试验将 92 例接受纤维支气管镜检查的患者随机分为环泊酚组 (0.3 mg/kg) 和丙泊酚组 (1.2 mg/kg), 环泊酚组纤维支气管镜检查成功率较高 (91.30% *vs* 89.13%), 且血流动力学更为稳定, 注射痛等不良反应发生率较低^[19]。一项研究纳入 207 例内镜黏膜剥离术、内镜逆行胰胆管造影或纤维支气管镜检查术患者, 比较环泊酚与丙泊酚用于非手术室镇静的有效性和安全性, 结果显示环泊酚诱导时间较长, 同时炎症反应标志物水平下降, 提示环泊酚可能具有抗炎作用^[20]。纤维支气管镜检查术作为一类高风险门诊检查术, 环泊酚用于该类患者的镇静效果与丙泊酚相当。

(二) ICU 镇静

在一项纳入 39 例 ICU 机械通气患者的 II 期试验中, 环泊

酚组 (负荷剂量 0.1~0.2 mg/kg, 维持剂量 0.3 mg · kg⁻¹ · h⁻¹) 在 11.25 h 的平均给药时间内获得了满意的镇静效果, 镇静成功率为 100%, 低血压和心动过缓发生率低, 且血浆甘油三酯浓度变化较小^[21]。

(三) 全身麻醉

对中国受试者进行的 I 期临床试验 ($n=24$) 结果表明, 静脉注射环泊酚 0.4、0.6 和 0.9 mg/kg 后, 睫毛反射丧失的中位时间分别为 1.7、1.5 和 1.0 min, BIS 值 < 60 的持续时间分别为 6、8 和 12 min, 环泊酚剂量 0.4~0.9 mg/kg 时具有良好的耐受性^[12]。在连续静脉输注环泊酚的 I 期临床试验 ($n=64$) 中, 环泊酚负荷剂量 0.1~0.2 mg/kg, 以 0.3 mg · kg⁻¹ · h⁻¹ 连续静脉输注 4 或 12 h, 具有快速恢复、无明显蓄积和安全性较高等优势, 且呼吸抑制和注射痛的发生率较低^[22]。I 期临床试验提供了环泊酚安全有效的负荷与维持剂量范围。

Zhu 等^[23]评估了不同剂量环泊酚 (0.3、0.4、0.5 mg/kg) 和丙泊酚 (2.0、2.5 mg/kg) 用于麻醉诱导的有效性和安全性, 结果表明 0.5 mg/kg 环泊酚与 2.0 mg/kg 丙泊酚麻醉诱导效果相当, 较低剂量的环泊酚 (0.3、0.4 mg/kg) 需要额外追加剂量, 但环泊酚 0.4 mg/kg 诱导时间最长。一项纳入 105 例择期手术老年患者的 II 期临床试验, 采用环泊酚 0.2、0.3、0.4 mg/kg 进行麻醉诱导, 结果显示环泊酚 0.3 mg/kg 具有良好的安全性和有效性^[24]。环泊酚 0.2~0.4 mg/kg 用于非心脏手术老年患者麻醉诱导也较为稳定^[25]。以上临床试验提示环泊酚 0.4~0.5 mg/kg 在麻醉诱导中的有效性与安全性不劣于丙泊酚 2.0 mg/kg, 环泊酚 0.3 mg/kg 对老年患者也是安全有效的。在一项 III 期临床试验中, 环泊酚组 (0.4 mg/kg) 和丙泊酚组 (2 mg/kg) 麻醉诱导成功率均为 100%, 环泊酚组 BIS 值变化与丙泊酚相似, 但给药后 6~20 min BIS 值低于丙泊酚组, 环泊酚组患者血压和心率升高幅度较小^[6], 表明环泊酚可提供更好的镇静效果。一项纳入 120 例择期行妇科手术患者的 III 期临床试验表明, 环泊酚组 (0.4 mg/kg) 和丙泊酚组 (2 mg/kg) 麻醉诱导成功率均为 100%, 环泊酚组和丙泊酚组成功诱导时间分别为 [(34.8 ± 15.5) s *vs* (35.4 ± 9.5) s]; 在给药后的最初 10 min 内, 环泊酚组血压下降幅度、BIS 值明显低于丙泊酚组^[26]。III 临床试验表明了环泊酚麻醉诱导效果不劣于丙泊酚。

Man 等^[27]纳入 128 例妇科日间手术患者以评估环泊酚 (诱导剂量 0.5 mg/kg, 维持剂量 1 mg · kg⁻¹ · h⁻¹) 用于全身麻醉的有效性与安全性, 环泊酚组患者意识消失时间、诱导时间均较丙泊酚组延长, 但患者血流动力学较稳定, 环泊酚组体动反应发生率 (9.4%) 高于丙泊酚组。一项纳入全身麻醉患者的 II 期临床试验表明, 环泊酚 (诱导剂量 0.4 mg/kg, 维持剂量 0.8~1 mg · kg⁻¹ · h⁻¹) 用于全身麻醉诱导和维持的效果良好, 平均诱导时间 45.3 s, 停药后恢复时间为 (11.0 ± 4.9) min^[28]。Liang 等^[29]的 III 期临床试验结果显示, 环泊酚全身麻醉诱导和维持 (诱导剂量 0.4 mg/kg, 维持剂量 0.8 mg · kg⁻¹ · h⁻¹) 效果不劣于丙泊酚 (诱导剂量 2.0 mg/kg, 维持剂量 5 mg · kg⁻¹ · h⁻¹), 且术中血流动力学稳定。一项临床试验纳入 120 例全身麻醉肾移植术患者, 随机分为环泊酚组 (诱导剂量 0.4 mg/kg, 维持剂量 0.8~2.4 mg · kg⁻¹ · h⁻¹) 和丙泊酚组 (诱导剂量 2.0 mg/kg, 维持剂量 4~12 mg · kg⁻¹ · h⁻¹),

2 组镇静成功率为 100%, 环泊酚组睫毛反射消失和 BIS 值下降至 60 的时间较短, 苏醒时间延长, 镇静药物使用率降低, 移植过程 MAP 波动较小, 表明环泊酚可安全用于肾移植患者^[30]。上述Ⅲ临床试验表明, 环泊酚在全身麻醉的诱导和维持方面表现出良好的效果。

(四) 特殊人群的应用

环泊酚(静脉注射剂量 0.4 mg/kg, 静脉输注剂量 $0.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)可安全用于轻度或中度肝功能不全患者, 并且具有良好的耐受性, 尽管环泊酚剂量随着肝功能下降而逐渐增加, 然而轻中度肝损伤对环泊酚药效动力学(MOAA/S 评分、BIS 值)的影响没有临床差异^[31], 所以在轻中度肝功能不全以下的患者不需要调整环泊酚剂量, 但该研究尚未获得重度肝功能不全的患者的临床数据。环泊酚(静脉注射剂量 0.4 mg/kg)在轻度或中度肾功能不全患者与肝功能正常患者的药代动力学相似, 所以轻中度肾功能不全患者无需调整环泊酚剂量^[32], 该研究同样未获得严重肾功能不全患者的临床资料。另有研究表明, 环泊酚(诱导剂量 0.4 mg/kg, 维持剂量 $0.8 \sim 2.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)用于肾移植术患者的麻醉诱导和维持是安全有效的^[30]。

Dong 等^[33]研究表明, 肥胖人群对丙泊酚的敏感性增加, 以瘦体质量(LBW)计算给药剂量能维持较好的麻醉效果, 推测在肥胖患者中环泊酚也可按以上方式给药。研究表明, 与非老年患者(0.4 mg/kg)相比, 环泊酚(0.3 mg/kg)用于老年患者同样具有较好的镇静效果, 其药代动力学特征也相当^[14]。环泊酚 0.3 mg/kg 用于老年患者全身麻醉诱导具有良好的安全性和有效性^[24]。

综上, 环泊酚在健康成年患者外科手术全身麻醉和内镜检查术的麻醉诱导剂量为 0.4 mg/kg, 麻醉维持剂量为 $0.3 \sim 1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 可根据手术与诊疗操作、患者情况和麻醉辅助药物复合情况进行追加。对于特殊人群根据患者具体情况个体化调整剂量。

三、不良反应

环泊酚心血管相关不良反应与丙泊酚相似, 丙泊酚引起的低血压可能涉及多种机制, 包括外周血管舒张、心室前负荷降低、交感神经活性或心肌收缩力减弱等^[34]。环泊酚是否具有与丙泊酚相似的作用机制仍不确定, 需要进一步研究。笔者推测环泊酚引起的呼吸抑制可能与呼吸中枢抑制或气道塌陷有关。1%环泊酚溶液包括 5%大豆油、2.25%甘油和 1.2%纯化卵磷脂, 其脂肪含量远低于丙泊酚, 输注后高脂血症发生风险较低生^[18]。丙泊酚连续输注综合征与长时间大量输注丙泊酚有关, 环泊酚是否也会引起连续输注综合征还需后期进一步研究。动物实验表明, 环泊酚在大鼠肝、肾、肾上腺中有蓄积^[4], 这可能提示在后续的临床研究中, 应重点关注环泊酚对术中和术后长期肝、肾、肾上腺功能的影响。

尽管环泊酚有许多优势, 但异常肢体运动包括肌束震颤、体动反应、癫痫和肌阵挛需仍然需注意。在Ⅰ期临床试验中可以观察到环泊酚剂量依赖性的肌束震颤发生^[12]。在随后的Ⅱ期临床试验中, 环泊酚诱发肌束震颤发生率远高于丙泊酚(4.5% vs 0), 研究人员推测肌束震颤可能与低剂量麻醉药物有关^[17]。一项评估环泊酚用于全身麻醉的有效性与安全性试验中, 环泊酚组体动反应发生率远高于丙泊酚组

(9.4% vs 0)^[27]。在环泊酚用于 ICU 机械通气患者镇静的Ⅱ期试验和择期手术患者全身麻醉诱导的Ⅲ期临床试验中, 分别报告了 1 例癫痫和 1 例肌阵挛^[6,21]。结合这 4 项临床试验结果, 异常肢体运动发生可能与环泊酚的剂量有关, 未来应进一步探索环泊酚诱导异常肢体运动机制的可靠证据。

四、总结与展望

环泊酚作为一类新型短效静脉麻醉药, 具有效价强度高、迅速起效、快速恢复、低蓄积、不良反应少等优势。然而, 环泊酚用于临床实践时间较短, 其对未成年、高龄、急危重症等特殊患者的相关研究较少, 未来应该进一步开展多中心、大样本研究, 并进一步阐述环泊酚用于内镜诊疗操作、ICU 患者的镇静和全身麻醉的安全性、有效性。环泊酚麻醉深度监测设备和靶控输注系统的研发也是急需解决的难题。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

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]. J Med Chem, 2017, 60(9): 3606-3617. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b00254.
- [2] “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[J]. 中华麻醉学杂志, 2021, 41(2): 129-132. DOI: 10.3760/cma.j.cn131073.20201011.00201.
- [3] Sahinovic MM, Struys MMR, Absalom AR. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol[J]. Clin Pharmacokinet, 2018, 57(12): 1539-1558. DOI: 10.1007/s40262-018-0672-3.
- [4] 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. DOI: 10.3389/fphar.2022.830791.
- [5] Wei Y, Qiu G, Lei B, et al. Oral delivery of propofol with methoxymethylphosphonic acid as the delivery vehicle[J]. J Med Chem, 2017, 60(20): 8580-8590. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b01133.
- [6] 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[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2022, 26(5): 1607-1617. DOI: 10.26355/eurrev_202203_28228.
- [7] Baker MT, Naguib M. Propofol: the challenges of formulation[J]. Anesthesiology, 2005, 103(4): 860-876. DOI: 10.1097/0000542-200510000-00026.
- [8] Bian Y, 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. DOI: 10.1111/bcp.14363.
- [9] Long YQ, Feng CD, Ding YY, et al. Esketamine as an adjuvant to ciprofol or propofol sedation for same-day bidirectional endoscopy: protocol for a randomized, double-blind, controlled trial with factorial design[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 821691. DOI: 10.3389/fphar.2022.821691.
- [10] Wietasch JK, Scholz M, Zinserling J, et al. The performance of a target-controlled infusion of propofol in combination with remifentanyl: a clinical investigation with two propofol formulations[J].

- Anesth Analg, 2006, 102 (2) : 430-437. DOI: 10.1213/01.ane.0000189821.81675.b4.
- [11] Knibbe CA, Aarts LP, Kuks PF, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol 6% SAZN *versus* propofol 1% SAZN and Diprivan-10 for short-term sedation following coronary artery bypass surgery [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2000, 56 (1) : 89-95. DOI: 10.1007/s002280050726.
- [12] 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 [J]. Am J Transl Res, 2021, 13 (12) : 13791-13802.
- [13] 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 [J]. Contrast Media Mol Imaging, 2022, 2022: 9541060. DOI: 10.1155/2022/9541060.
- [14] Li X, Yang D, Li Q, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of a single bolus of the γ -aminobutyric acid (GABA) receptor potentiator HSK3486 in healthy Chinese elderly and non-elderly [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 735700. DOI: 10.3389/fphar.2021.735700.
- [15] 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 Clin Pharmacol Toxicol, 2022, 131 (2) : 138-148. DOI: 10.1111/bcpt.13761.
- [16] 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. DOI: 10.12089/jca.2022.07.008.
- [17] 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. DOI: 10.1016/j.ejps.2021.105904.
- [18] 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. DOI: 10.1007/s40263-021-00890-1.
- [19] 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. DOI: 10.3389/fphar.2022.1091579.
- [20] Zhong J, Zhang J, Fan Y, et al. Efficacy and safety of ciprofol for procedural sedation and anesthesia in non-operating room settings [J]. J Clin Anesth, 2023, 85: 111047. DOI: 10.1016/j.jclinane.2022.111047.
- [21] Liu Y, Yu X, Zhu D, 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 (Engl), 2022, 135 (9) : 1043-1051. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001912.
- [22] 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 1 trial [J]. Adv Ther, 2021, 38 (11) : 5484-5500. DOI: 10.1007/s12325-021-01914-4.
- [23] Zhu Q, Luo Z, Wang X, et al. Efficacy and safety of ciprofol *versus* propofol for the induction of anesthesia in adult patients: a multicenter phase 2a clinical trial [J]. Int J Clin Pharm, 2023, 45 (2) : 473-482. DOI: 10.1007/s11096-022-01529-x.
- [24] Duan G, Lan H, Shan W, 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. DOI: 10.1002/prp2.1066.
- [25] Ding YY, Long YQ, Yang HT, et al. Efficacy and safety of ciprofol for general anaesthesia induction in elderly patients undergoing major noncardiac surgery: a randomised controlled pilot trial [J]. Eur J Anaesthesiol, 2022, 39 (12) : 960-963. DOI: 10.1097/EJA.0000000000001759.
- [26] 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. DOI: 10.1186/s12871-022-01782-7.
- [27] Man Y, Xiao H, 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. DOI: 10.1186/s12871-023-02051-x.
- [28] 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 Sci, 2022, 26 (4) : 1114-1124. DOI: 10.26355/eurrev_202202_28101.
- [29] Liang P, Dai M, Wang X, et al. Efficacy and safety of HSK3486 *vs.* propofol for the induction and maintenance of general anaesthesia: a multicentre, single-blind, randomised, parallel-group, phase 3 clinical trial [J]. Eur J Anaesthesiol, 2023, 40 (6) : 399-406. DOI: 10.1097/EJA.0000000000001799.
- [30] 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. DOI: 10.26355/eurrev_202207_29292.
- [31] Hu Y, Li X, Liu J, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of a novel γ -aminobutyric acid (GABA) receptor potentiator, HSK3486, in Chinese patients with hepatic impairment [J]. Ann Med, 2022, 54 (1) : 2769-2780. DOI: 10.1080/07853890.2022.2129433.
- [32] Liu SB, Yao X, Tao J, et al. Population total and unbound pharmacokinetics and pharmacodynamics of ciprofol and M4 in subjects with various renal functions [J]. Br J Clin Pharmacol, 2023, 89 (3) : 1139-1151. DOI: 10.1111/bcp.15561.
- [33] Dong D, Peng X, Liu J, et al. Morbid obesity alters both pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol: dosing recommendation for anesthesia induction [J]. Drug Metab Dispos, 2016, 44 (10) : 1579-1583. DOI: 10.1124/dmd.116.071605.
- [34] Coetzee A, Fourie P, Coetzee J, et al. Effect of various propofol plasma concentrations on regional myocardial contractility and left ventricular afterload [J]. Anesth Analg, 1989, 69 (4) : 473-483.

(收稿日期: 2023-03-23)

(本文编辑: 周晓云)