中文摘要

磷丙泊酚二钠与丙泊酚用于成人全麻诱导与维持的临床研究

目的：

探求磷丙泊酚二钠（Fospropofol Disodium，FP）在成人择期手术全麻诱导及维持阶段的疗效和安全性。

方法：

本实验采用随机、单盲、对照的研究方法，将 100 例患者随机分为磷丙泊酚二钠组（A 组）和丙泊酚组（B 组）。所有患者均完善术前准备，为预防低血压，手术前补液 200 至 300 ml，随后缓慢注射咪达唑仑 2 至 3 mg 及舒芬太尼 0.3 μg/kg，1 至 2 分钟后进行麻醉诱导：A 组静脉注射 FP（10-12.5 mg/kg），B 组静脉注射丙泊酚（1.5-2 mg/kg），等待患者改良警觉/镇静（MOAA/S）评分降至 1 分后给予肌松药完成诱导。麻醉维持中，A 组持续静脉泵注 FP，给药速率为 12.5-15 mg/kg/h；B 组持续泵注丙泊酚，以 6 mg/kg/h 为起始速率，两组均复合瑞芬太尼 0.1-0.4 μg/kg/min 协同镇痛，根据患者状态适当调整给药速率。记录并比较两组患者诱导前（T1）、气管插管即刻（T2）、诱导后 5 分钟（T3）、诱导后 10 分钟（T4）、诱导后 20 分钟（T5）、诱导后 30 分钟（T6）、诱导后 40 分钟（T7）、手术结束时（T8）的收缩压（SBP）、舒张压（DBP）、平均动脉压（MAP）、心率（HR）及 BIS 值；记录两组镇静/麻醉起效时间（MOAA/S≤1）的时间和镇静/麻醉（MOAA/S≤1）成功率；两组患者睁眼时间、苏醒时间（MOAA/S 评分=5）、手术时长以及维持麻醉期间磷丙泊酚二钠、丙泊酚、瑞芬太尼的单位时间剂量；

观察两组术中收缩压及 BIS 值的最低值及所需时间；比较两组患者出现躁动、呛咳、恶心、呕吐、心血管或呼吸等相关不良事件发生率。

结果：

两组受试患者一般资料及手术时长无明显差异。A 组的诱导时间明显长于 B 组，有统计学意义（P＜0.05）。在全麻苏醒期，A 组的睁眼时间及苏醒时间均明显长于 B 组，P＜0.05。在不同时间点，两组患者的 MAP 均无明显差异，P＞0.05。A 组在 T4、T5、T6、T7 时间点的 HR 水平均低于 B 组，有显著统计学意义，P＜0.05。A 组在 T4、T5 时间点的 BIS 水平低于 B 组，具有显著统计学意义，P＜0.05。A 组的 SBP 降至最低值的时间晚于 B 组，具有显著统计学意义，P＜0.05。但两组的 SBP 最低值相似，无显著统计学意义，P＞0.05。A 组的 BIS 值的最低值明显小于 B 组，并且 A 组 BIS 值降至最低的时间也明显晚于 B 组，P＜0.05。两组患者瑞芬太尼的单位时间剂量无显著差异，P＞0.05。两组不良反应发生率无明显统计学意义，P＞0.05。

结论：

注射用磷丙泊酚二钠在 ASA（American society of Anesthesiologists）I 或 II 级的成人择期手术患者的全麻诱导和维持过程中安全有效，不良反应发生率低，是一种新的麻醉选择。

关键词：

磷丙泊酚二钠；丙泊酚；镇静；全麻

Abstract

Clinical study of fospropofol disodium and propofol
for induction and maintenance of general anesthesia in adults

Aim:

To investigate the efficacy and safety of Fospropofol Disodium (FD) in the induction and maintenance phases of general anesthesia for elective surgery in adults.

Methods:

In this randomized, single-blind, controlled study, 100 patients were randomly divided into a fospropofol disodium group (Group A) and a propofol group (Group B). All patients were prepared preoperatively. To prevent hypotension, 200 to 300 ml of fluid was rehydrated before surgery, followed by a slow injection of midazolam 2 to 3 mg and sufentanil 0.3 μg/kg, followed by induction of anaesthesia 1 to 2 minutes later: FP (10-12.5 mg/kg) intravenously in group A and propofol (1.5-2 mg/kg) intravenously in group B. The patients waited for their modified alertness/sedation (MOAA/S) score to drop. The induction was completed with inotropic drugs after the MOAA/S score dropped to 1. During maintenance of anaesthesia, FP was continuously injected intravenously at a rate of 12.5-15 mg/kg/h in group A. In group B, propofol was continuously injected at a starting rate of 6 mg/kg/h. Both groups were combined with remifentanil 0.1-0.4 μg/kg/min for co-analgesia, and the rate of administration was adjusted according to the patient's status. Systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR) and BIS values were recorded before induction (T1), immediately after tracheal

intubation (T2), 5 minutes after induction (T3), 10 minutes after induction (T4), 20 minutes after induction (T5), 30 minutes after induction (T6), 40 minutes after induction (T7) and at the end of the procedure (T8) in both groups. The time to onset of sedation/anaesthesia (MOAA/S≤1) and the success rate of sedation/anaesthesia (MOAA/S≤1) were recorded in both groups; the time to eye opening, time to awakening (MOAA/S score=5), duration of surgery and the unit time dose of fospropofol disodium, propofol and remifentanil during maintenance of anaesthesia were recorded in both groups; the lowest intraoperative systolic blood pressure and BIS values and the time required were observed in both groups. The lowest intraoperative systolic and BIS values and the time required were observed in both groups; the incidence of adverse events related to agitation, choking, nausea, vomiting, cardiovascular or respiratory was compared between the two groups.

Results:

There was no significant difference between the two groups of subjects in terms of general information and duration of surgery. The induction time in the experimental group was significantly longer than that in the control group, which was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference between the two groups in terms of MAP at different time points, with an overall trend of increase followed by decrease, $P > 0.05$. The HR levels at time points T4, T5, T6 and T7 in the experimental group were lower than those in the control group, which was statistically significant, $P < 0.05$. The BIS levels at time points T4 and T5 in the experimental group were lower than those in the control group, $P < 0.05$. The time to the lowest value of SBP in the experimental group was later than that in the control group, which was

statistically significant, $P < 0.05$. However, the lowest value of SBP in the two groups was similar, which was not statistically significant, $P > 0.05$. The lowest value of BIS in the experimental group was significantly smaller than that in the control group, and the time to the lowest value of BIS in the experimental group was also significantly smaller than that in the control group, which was statistically significant, $P < 0.05$. There was no significant difference in the unit time dose of remifentanil between the two groups, $P > 0.05$. The incidence of adverse reactions in the two groups was not statistically significant, $P > 0.05$.

Conclusion:

Injectable fospropofol disodium is safe and effective in the induction and maintenance of general anesthesia in adult elective surgery patients with ASA class I or II, and the incidence of adverse reactions is low, which is a new anesthesia option.

Keywords:

Fospropofol Disodium, Propofol, sedation, general anesthesia

中英文缩略词表

英文缩写	英文全称	中文全称
FP	Fospropofol Disodium	磷丙泊酚二钠
ASA	American Society of Anesthesiologists	美国麻醉医师协会
BIS	Bispectral index	脑电双频指数
ECG	Electrocardiogram	心电图
GABA	Gamma-aminobutyric acid	γ-氨基丁酸
SPO2	Saturation of pulse oximetry	血氧饱和度
SBP	Systolic Blood Pressure	收缩压
DBP	Diastolic Blood Pressure	舒张压
MAP	Mean Arterial Pressure	平均动脉压
HR	Heart Rate	心率
ED50	50% effective dose	半数有效量
RSS	Ramsay Sedation Score	拉姆齐镇静评分
MOAA/S	Modified Observer's Alertness/Sedation scale	改良警觉/镇静评分

目　　录

第 1 章　绪　论 1

1.1　前言 1

第 2 章　综　述 3

2.1　磷丙泊酚二钠的概述 5

2.2　磷丙泊酚二钠的药理学特性 5

2.3　磷丙泊酚二钠的药代动力学特性 6

2.3.1　磷丙泊酚二钠（Lusedra）的药代动力学特性 6

2.3.2　磷丙泊酚二钠（磷丙芬）的药代动力学特性 7

2.4　磷丙泊酚二钠的临床研究 8

2.4.1　磷丙泊酚二钠（Lusedra）的临床研究 8

2.4.2　磷丙泊酚二钠（磷丙芬）的临床研究 11

2.5　药物相互作用 13

2.6　磷丙泊酚二钠的不良反应 15

2.7　结语 17

第 3 章　材料与方法 18

3.1　资料与分组 18

3.1.1　一般资料 18

3.1.2　实验分组 18

3.2　药品与设备 19

3.2.1　麻醉药品 19

3.2.2　麻醉设备 19

3.2.3　术前准备 19

3.2.4　麻醉过程 20

3.3　观察项目与检测时点 21

3.4　术中不良事件的处理 21

3.5 评分标准 22
3.6 统计学方法 23
第 4 章 结 果 24
4.1 一般资料 24
4.2 两组诱导时间、睁眼时间及苏醒时间的比较 24
4.3 两组术中血流动力学比较 25
4.3.1 不同用药组各时点 MAP 水平比较 25
4.3.2 不同用药组各时点 HR 水平比较 26
4.4 两组术中各时间点 BIS 值比较 28
4.5 不同用药组收缩压和 BIS 值最低值及降至最低值时间 29
4.6 麻醉维持中实验药物、瑞芬太尼的单位时间剂量 30
4.7 两组术中及术后不良反应发生情况的比较 30
第 5 章 讨 论 32
第 6 章 结 论 37
参考文献 37
作者简介及在学期间做取得的科研成果 47
致 谢 48

第 1 章　绪　论

1.1　前言

咪达唑仑是最早的水溶性苯二氮卓类药物，常复合其他镇静镇痛类药物用于镇静和全麻诱导，但通常不作为主要的麻醉诱导剂[1]。目前，丙泊酚在临床麻醉中仍是应用范围最广的镇静催眠类药物，在程序性镇静以及麻醉诱导与维持等方面均有广泛的应用，然而丙泊酚为脂肪乳剂，易出现注射痛、低血压、呼吸抑制等并发症，在长时间、大剂量输注时，还会引起代谢紊乱相关并发症及“丙泊酚综合征”等严重后果[2-5]。最有效的治疗措施是预防性的寻找其他替代药物，以避免上述不良反应，以作为更理想的药物选择[6]。基于此，研究人员将丙泊酚与一个磷酸基合成为磷丙泊酚二钠，以增加水溶性，其在体内可逐渐被碱性磷酸酶代谢，成为活性代谢产物丙泊酚，再迅速分布于神经组织内达到平衡，从而发挥作用[7]。目前临床上将磷丙泊酚二钠替代咪达唑仑或丙泊酚用于成年患者进行诊断或治疗操作，产生类似的镇静催眠效果[8]。

临床应用中，相较于咪达唑仑，磷丙泊酚二钠在口腔门诊小手术中的苏醒时间快，安全性及耐受性良好，具有相应优势[9]；相较于丙泊酚，磷丙泊酚二钠对呼吸循环相对影响小，并且基于其良好的水溶性特点，不需要丙泊酚制剂的脂肪乳载体，还可以减轻注射痛、避免了 ICU 长期镇静时可能出现的脂代谢的紊乱[10]。总之，其镇静和麻醉效果稳定，在临床上具有较好的使用前景。磷丙泊酚二钠的 II 期和 III 期实验证实，其（20 mg/kg）在全身麻醉的诱导过程的疗效和安全性方面并不逊色于丙泊酚（2 mg/kg），显著降低了注

射痛的发生率，在患者镇静水平及满意度等方面无显著差异[8, 11]。目前其在无痛胃肠镜、口腔小手术及纤维支气管镜等门诊手术和全麻诱导中的临床效果较为确切，但尚未有报道磷丙泊酚二钠能否安全有效的用于全麻的维持过程中。

本研究基于以往的实验结果所得出的有效性药物剂量范围，结合几种药物的相互作用特点，采用了新的麻醉诱导方案，在磷丙泊酚二钠给药前先给予一定量的舒芬太尼及咪达唑仑，并减少了磷丙泊酚二钠的药量（12.5 mg/kg）。在麻醉维持过程中，使用磷丙泊酚二钠静脉持续泵注代替传统的丙泊酚以维持术中所需的镇静深度。通过对磷丙泊酚二钠与丙泊酚在全麻诱导及维持过程中的镇静麻醉效果、生命体征波动情况、BIS 值变化趋势、不良反应发生率、苏醒质量等多方面进行比较，进而全面评估其在健康成人的择期手术常规麻醉中的安全性和有效性，并为磷丙泊酚二钠在成人全麻诱导与维持领域中的应用提供新的用药指导。

第 2 章　综　述

磷丙泊酚二钠的临床应用研究进展

临床麻醉中常用的镇静药物包括苯二氮卓类及巴比妥类药物、丙泊酚、硫喷妥钠、依托咪酯、氯胺酮等，常静脉注射单独使用进行手术镇静或复合吸入麻醉药并联合阿片类等镇痛药物进行全麻的诱导和维持。镇静剂的发展已逾数十年，各类药物的优缺点各异，其使用应该基于患者的状态及手术的需求进行合理化的使用，也可在程序性镇静及全身麻醉的诱导和维持过程的不同阶段进行递次、复合或追加使用。其中，咪达唑仑为临床麻醉中最常用的苯二氮卓类药物，它与丙泊酚均为常用的 GABA 受体相关的麻醉剂，具有包括起效快、作用时间短、使用便捷等一些理想镇静催眠类药物的特点，得到了多数麻醉医师的认可[12]。其作用机制是与 γ-氨基丁酸 A 型（GABA-A）受体结合，作用于脑干的网状结构以及大脑的边缘系统，从而降低体内中枢神经系统的兴奋性，从而产生抗焦虑、术前镇静、催眠、抗惊厥和遗忘等作用[13]。丙泊酚也被成为异丙酚，化学名称为 2,6-二异丙基苯酚，常用于门诊麻醉、全身麻醉中的诱导和维持、ICU 持续镇静或与椎管内麻醉同时应用，也常与镇痛药、肌肉松弛药及吸入性麻醉药合用。目前，丙泊酚仍然是麻醉师进行程序性镇静的首选药物[14]。亚催眠剂量的咪达唑仑或丙泊酚还被证实可有效预防腰麻剖宫产术中和术后恶心呕吐，且不会显著影响患者的血流动力学，再次提示了其在术中镇静领域应用的有效性和广泛性[15]。

然而，咪达唑仑的半衰期较长（ 1.8～6.4 h），长时间使用易导

致蓄积，虽然能够被氟马西尼所拮抗[19]，但它的代谢产物 α-羟基咪达唑仑同样具有镇静作用，可蓄积在肾内，从而加重肾衰竭相关风险、延长镇静时间[16]。另外，咪达唑仑亲脂性强，在脂肪组织中易蓄积、不易代谢，将在患者体内停留更久，导致患者苏醒延缓[17, 18]。重要的是，已有研究表明，咪达唑仑的麻醉深度监测与丙泊酚及七氟醚相比并不确切可信。在内镜和 ICU 镇静诊疗中，相较于咪达唑仑来说，丙泊酚的临床麻醉相关优势更多更全面[20, 21]。然而丙泊酚也存在多种已知缺点，如低血压、呼吸抑制、注射痛、代谢紊乱、过敏反应等，甚至可出现复杂严重的“丙泊酚输注综合征”，严重者累及生命[2-6]。这些用药风险急需研究人员进一步创新更多的新型麻醉药物，以期在不影响药效的前提下，满足更多的临床麻醉的用药需求。

临床工作中，镇静到麻醉的转化是复杂多变的，其深度的连续监测仍然受到许多因素限制，任何麻醉药物在使用的过程中均有可能出现过度镇静以及呼吸循环的抑制，也可能出现药物剂量不足导致的浅麻醉及相关不良反应。此外，镇静药物的配伍制剂、代谢产物等因素也会导致相关的毒副作用，增加患者风险。在充分了解现有药物的药理特性后，研究人员进一步探索了药物的转化，并研发了与原有药物类似的新型镇静药物。这些药物在达到预期的治疗效果后可迅速转化成为无活性的代谢物，用于描述这些药物的药理特性的术语也被称为“柔和药物学”[22]。其中磷丙泊酚二钠是一种柔和的 GABA 受体激动剂，也是最新的丙泊酚前体药物，被认为能更好地调节麻醉状态，是理想的镇静剂和麻醉剂，本文概述了其最新的临床应用进展。

2.1　磷丙泊酚二钠概述

磷丙泊酚二钠又被称为磷丙泊酚、磷丙泊酚钠、磷异丙酚、磷丙泊福钠等。由美国卫材公司所研发的磷丙泊酚二钠于经 FDA 在 2008 年批准上市，商品名为 Lusedra，国内译名为磷丙泊福钠[23, 24]。每 30 ml 含有 1050 mg 磷异丙酚二钠的水状溶液，其标准给药方案：初始静脉推注剂量为 6.5 mg/kg，随后根据需要补充剂量为 1.6 mg/kg。初始剂量不得超过 16.5 mL；补充剂量不得超过 4 mL。改良给药方案[适用于年龄≥65 岁或患有严重系统性疾病（ASA III 或 IV）的患者]：标准给药方案的 75%[25]。在美国，由于可能导致甲醛蓄积的长时间输液的使用限制、需要麻醉医生管理，以及在小型非住院手术的麻醉应用中无法取代咪达唑仑和丙泊酚[26]，该药在上市四年后被撤市。而最新上市的商品名为磷丙芬的注射用磷丙泊酚二钠是湖北宜昌人福药业有限公司生产的丙泊酚前体药物[8, 27]。磷丙芬每瓶含 500 mg 磷丙泊酚二钠，麻醉诱导推荐剂量为 20 mg/kg，于 1 分钟内完成给药。磷丙芬与磷丙泊福钠（Lusedra）所含有的有效成分相同，均为磷丙泊酚二钠，但由于生产厂家、生产工艺及药物研发阶段不同，两种药物的制剂形式及晶体结构、生产技术等均存在差异，应注意区分。

2.2　磷丙泊酚二钠的药理学特性

美国卫材制造的磷丙泊酚二钠（Lusedra），也被称作 GPI-15715 或 Aquavan，是一种透明的水溶性物质，它的主要化学组分是 2 和 6 二异丙基苯酚甲缩醛磷酸二钠盐，分子式为 C13H19O5P，相对分子质量为 332.24。辅料包括 0.25% 的二羟基丙硫醇和 0.12% 氨基丁三

醇。与之相比，宜昌人福药业生产的磷丙芬为白色疏松块状物或粉末，相对分子量为 350.26，辅料为甘露醇，每小瓶含 500 mg 磷丙泊酚二钠，在进行静脉给药前，需使用生理盐水重组成水状清澈溶液[8, 28]。1.86 mg 的磷丙泊酚二钠相当于 1 mg 丙泊酚。磷丙泊酚二钠本身没有药理活性，必须转化为丙泊酚才能发挥作用。但磷丙泊酚二钠中的丙泊酚具有极性和水溶性，因为它结合于带电荷的磷酸盐基团，其分子上带有负电荷。经静脉注射后，它可被肝和血管内皮细胞中的碱性磷酸酶转化成为丙泊酚，后者结合于 GABA 受体中 α1、β2、γ3 亚基，进而增加氯离子内流产生超极化，使突触后神经元产生抑制效应；同时也抑制天冬氨酸谷氨酸受体的兴奋性，减少钙离子进入细胞内，抑制突触后神经元，产生镇静作用[28-30]。

2.3　磷丙泊酚二钠的药代动力学特性

2.3.1　磷丙泊酚二钠（Lusedra）的药代动力学特性

分布：Lusedra 分布体积较小（Vd=0.33±0.069 L/kg），可快速分布到外周室，并迅速水解（T1/2=7.2±1.1 min）为丙泊酚。约98%与蛋白质结合，主要与白蛋白结合。代谢：每 560 mg的 Lusedra 剂量的（86 kg 患者的标准剂量）将释放 301 mg 异丙酚、50.5 mg 甲醛和 160 mg 磷酸盐（1.67 mmol）[31]。清除：该药的机体总清除率为（0.28±0.053）$L \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$，Lusedra 的肾排泄可忽略不计，只有不到 0.02% 的药物在尿液中无变化地排出。在临床研究中，6 mg/kg 剂量的 Lusedra 后，释放的丙泊酚的平均终末期半衰期为 2.06±0.77 h，但由于快速重新分布，不能反映临床效果的持续时间。剂量为 6.5 mg/kg 时，Lusedra 的平均终末半衰期分别为 48 和 52 分钟[26, 32, 33]。

与丙泊酚相比，Lusedra 峰值浓度略有延迟。实验结果显示在 6 mg/kg 和 18 mg/kg 剂量的 Lusedra 推注后，达到峰值释放浓度的时间分别为 12 分钟和 8 分钟。而 6 mg/kg 和 18 mg/kg 剂量的丙泊酚释放峰值浓度分别为 1.08±0.33 mcg/mL、3.9±0.822 mcg/mL[26]。释放的丙泊酚表现出亲脂性分布（Vd=5.8L/kg）、高蛋白结合（约 98% 主要与白蛋白结合），并且不干扰磷丙泊酚二钠的蛋白结合。结果发现，使用临床推荐剂量时，与丙泊酚相比，Lusedra 镇静的起效时间延迟约 4–8 分钟。在单次服用 10 mg/kg 剂量（高于推荐剂量）后，在 20–45 分钟内，其镇静作用完全恢复[34-36]。

2.3.2　磷丙泊酚二钠（磷丙芬）的药代动力学特性

根据说明书所示，磷丙芬在单次静注后，在 10 mg/kg 至 30 mg/kg 剂量范围内的 AUC 和 Cmax 呈线性关系，代谢物丙泊酚的 AUC 和 Cmax 呈非线性药代动力学。吸收：单次静注 20 mg/kg 的磷丙泊酚二钠，其达峰时间约为 0.05±0.02 h，而代谢产物丙泊酚的达峰时间约 0.16±0.05 h；磷丙泊酚二钠与代谢产物丙泊酚的 Cmax 分别约为 138.43±20.01 μg/mL、3.35±1.02 μg/mL；磷丙泊酚二钠与代谢产物丙泊酚的 AUC0-∞分别约为 1953.39±283.03 min*μg/mL、268.61±76.06 min*μg/mL。分布：单次静注磷丙泊酚二钠注射液 20 mg/kg 后，磷丙泊酚二钠的表观分布容积为 394.22±75.23 mL/kg。磷丙泊酚二钠不会影响丙泊酚与蛋白的结合[37]。代谢：磷丙泊酚二钠与代谢产物丙泊酚的半衰期分别约 0.44±0.10 h、7.97±4.79 h。排泄：在尿液及粪便中均可检测出磷丙泊酚二钠及其代谢产物，给予受试者磷丙泊酚二钠或给予丙泊酚后，其血浆和尿液中的代谢产物相同。磷丙泊酚二钠可通过体内的碱性磷酸酶完全代谢，其代谢产物包括

丙泊酚、甲醛与磷酸。甲醛可转变为甲酸盐，过量的甲酸将通过四氢叶酸通路逐渐被氧化成 CO2 后在体内消除，若甲酸盐没有被及时清除会导致甲酸盐的积蓄中毒[28]。目前尚未出现因使用磷丙泊酚二钠或其他磷酸酯前药如磷苯妥英导致中毒的相关报道。

2.4　磷丙泊酚二钠的临床研究

2.4.1　磷丙泊酚二钠（Lusedra）的临床研究

Lusedra 多用于内镜检查及在门诊小手术中提供镇静作用[30, 38-45]。在结肠镜检查中提供适度镇静作用的研究最多。一项多中心、双盲试验对 127 名接受结肠镜检查的成年患者进行评估，随机给予 2、5、6.5 或 8 mg/kg剂量的 Lusedra 或 0.02 mg/kg 剂量的咪达唑仑。允许每四分钟补充 25% 的 Lusedra 初始剂量或每两分钟补充 1 mg 咪达唑仑用于镇静。如果疼痛需要，可以每 10 分钟服用 25 μg芬太尼。有效终点为连续三次 MOAA/S 评分≤4，在不使用替代镇静药物的情况下完成手术，无需手动或机械通气。结果显示，Lusedra 的镇静成功率是剂量依赖性的，各组分别有 24%、35%、69% 和 96% 的患者达到镇静成功。6.5 和 8 mg/kg 组 Lusedra 的镇静成功率显著高于 2 和 5 mg/kg 组（P<0.05）。接受咪达唑仑的患者镇静成功率为 81%，也显著高于接受 2 或 5 mg/kg 的 Lusedra 的患者（P<0.05）。8 mg/kg 组（25%）的患者 MOAA/S 评分为 0 或 1。而 2 mg/kg、5 mg/kg 和 6.5 mg/kg 组分别为 8%、4% 和 4%。手术结束时，医生对 Lusedra 的满意度呈剂量依赖性（总体P<0.0001）[44]。另一项双盲、多中心试验中，312 名患者以 2:3:1 的方式随机接受了 2 mg/kg 或 6.5 mg/kg 的 Lusedra 或咪唑安定 0.02 mg/kg。研究方法与上述实验类似。结果

表明 6.5 mg/kg Lusedra 组镇静成功率为 87%，2 mg/kg 组为 26%（P<0.001），咪达唑仑组为 69%。与 2 mg/kg 组相比，6.5 mg/kg 组患者不太可能记得清醒，在手术前不太可能需要两次以上的补充剂量，也不太可能在任何时候需要替代镇静剂（分别为 51% 与 100%、24% 与 88%、12% 与 72%，所有患者均 P＜0.001）。在镇静开始和手术结束时，使用 Lusedra 时，6.5mg/kg 组的医生满意度高于 2mg/kg 组（分别为 7.1 vs. 3.3 和 7.7 vs. 4.5，P<0.001）；咪达唑仑组满意度分别为 5.6 和 6.1[45]。

一项 252 人的随机双盲研究评估了 Lusedra 在柔性支气管镜检查中的应用。研究将患者按 3:2 的比例使用 6.5 mg/kg 或 2 mg/kg 的 Lusedra。同时允许使用利多卡因局部麻醉和补充 25 μg 芬太尼。主要疗效终点是镇静成功，如上。结果发现，6.5 mg/kg 组镇静成功率显著高于 2 mg/kg 组（分别为 88.7%和 27.5%，P<0.001）。6.5 mg/kg 组约 44% 的患者需要补充镇静，而 2 mg/kg 组为 93% 需补充镇静药物。6.5 mg/kg 组只有 8% 的患者需要替代镇静剂（咪达唑仑），而 2 mg/kg 组为 58.8%。6.5 mg/kg 组与 2 mg/kg 组相比，研究镇静药物的总体平均补充剂量较少（分别为 1.7 和 2.9，P<0.001）。6.5 mg/kg 组的镇静时间中值比 2 mg/kg 组短（分别为 4 和 18 分钟，P 值未报告）。Lusedra 组从手术结束到准备出院的平均时间相似（6.5 mg/kg 和2 mg/kg 分别为 8.5 分钟和 8 分钟，P 值未报告）。在初始 6.5 mg/kg 剂量后的中位数为 16 分钟时报告完全警觉。与 2 mg/kg 组相比，6.5 mg/kg 组中记得清醒的患者更少，同意再次使用镇静剂的患者更多（分别为 16.7% 对 44.6% 和 94.6% 对 78.2%，两者 P<0.001）。在镇静结束时和手术结束时，6.5 mg/kg 组的平均医师满意度分数均高于 2 mg/kg 组（分别为 8 比 3.9 和 8.3 比 5，P 值未报告）[38]。

Yen 等人[9]的一项研究将磷丙泊酚二钠（Lusedra）与咪达唑仑用于门诊口腔手术的疗效与安全性进行了分析。首先给予 1 μg/kg 的芬太尼，起效后给予 Lusedra 组 6.5 mg/kg（补充剂量为 1.6 mg/kg），咪达唑仑组为 0.05 mg/kg（补充剂量为 0.02 mg/kg）。结果显示，Lusedra 组苏醒时间中位数为 11.6 min，而咪达唑仑组为 18.4 min（P＜0.01），两组患者的认知能力恢复水平未见明显差异。Lusedra 组的不良反应为多数患者均存在会阴部不适，而咪达唑仑组多数患者存在心动过速。两组在镇静安全性、维持时间和满意度等未发现显著差异。这项研究表明 Lusedra（6.5 mg/kg）可以替代咪达唑仑用于口腔小手术对患者进行镇静，其安全性和耐受性较好。

同年，Fechner 等人[46]开展了一项将 Lusedra 用于冠状动脉旁路移植手术的试验I期临床实验，以评价其安全性和有效性。两组患者分别随机给予 Lusedra（8 例）或丙泊酚（8 例），再协同阿芬他尼进行程序性镇静并维持一定的镇静深度，实时监测患者的脑电双频指数（bispectral index, BIS）及生命体征，密切监测血浆中甲酸盐、磷酸盐和钙离子的浓度。实验结果表明，Lusedra 和丙泊酚在麻醉期间的平均总剂量分别为 11.3±2.5 mg/kg/h 和 4.4±1.0 mg/kg/h。根据所获得的双频谱指数值，Lusedra 在提供全身麻醉和镇静方面与丙泊酚一样有效。Lusedra 组未发现甲酸盐毒性的临床迹象。在镇静或麻醉诱导过程中，Lusedra 偶有会阴和肛周区域的短暂烧灼感，不需处理即可缓解。这提示，Lusedra 可以作为静脉麻醉药用于冠状动脉旁路移植的手术患者，但由于样本量较小（仅 16 例），其安全性与有效性有待更多的实验进一步分析验证。

在重症监护领域，Candiotti 等人[47]使用随机、开放式的方法对 Lusedra 的安全性和有效性分析进行了研究。结果表明所有患者在

90% 以上的时间内能够保持 Ramsay 镇静评分（Ramsay Sedation Score，RSS）在 2 至 5。初步证实，在机械通气的重症监护室患者中，以输注/推注或仅输注方案给药的 Lusedra 对于短期麻醉诱导和镇静维持中是可耐受且有效的。此外，动物实验表明，经由Lusedra处理后的大鼠，其肝脏缺血再灌注损伤相对减少，并且随着剂量的增加，Lusedra 对大鼠的肝脏缺血再灌注的保护效应相应增加，呈现与剂量相关的量效关系[48]。并且其在代谢过程中不会干扰细胞的能量代谢，故对于有肝肾功能障碍，需要长期镇静的患者，Lusedra可能是更安全的替代药。

2.4.2　磷丙泊酚二钠（磷丙芬）的临床研究

磷丙芬的 I 期安全性和耐受性实验中，研究者将 80 例健康受试者按顺序分配至 13 个剂量组，通过记录给药前基础心电图和给药后 24 小时内 33 个时间点心电图评估了磷丙芬对健康人 QTc 间期的影响。研究结果显示，在临床剂量为 3 mg/kg 或更大的 8-40 mg/kg 范围内时，在磷丙芬药物作用下的受试者QT 间期有剂量相关的延长表现。此外， 32 例受试者在应用磷丙芬后发生了 8 种心电图相关的不良反应，其中 5 名患者发生了2种或3种心电图异常表现。心电图相关不良反应的频率为窦性心动过缓（13.75%）、短 PR 间期（10%）、T 波改变（7.5%）、房室传导阻滞（5%）、QT 间期延长（3.75%）、房性早搏（3.75%）、室性早搏（1.25%）、交界性逸搏（1.25%）。所有类型的心律失常持续时间都很短，且未出现其他临床表现[27]。

磷丙芬的 II 期实验为多中心、双盲、双模拟的随机对照研究，旨在比较在 ASA 分级为 I 或 II 级的择期手术患者全身麻醉诱导过程中的疗效和安全性。两组分别给予 20 mg/kg 磷丙芬（FD组）和 2

mg/kg 丙泊酚（丙泊酚组）。主要疗效终点是给药后 5 分钟内的镇静成功率。次要疗效终点包括 25 分钟内的镇静成功率、试验药物的补充率（定义为需要补充剂量以获得 MOAA/S 评分 1 的患者数量）、达到 MOAA/S＝1 的时间、睫毛反射消失的时间和 BIS 值。在意向治疗人群中，给药 20 mg/kg 磷丙芬和 2 mg/kg 丙泊酚后 5 分钟内的镇静成功率分别为 94.5% 和 100%，在符合方案的人群中，镇静成功率为 95.1% 和 100%。非劣效性试验获得的 P 值小于 0.025，单侧 97.5% 置信区间的下限大于－0.09。结果表明两组给药后 5 分钟内镇静成功率无统计学显著差异（P>0.05）。磷丙芬组患者 MOAA/S 评分为 1 的时间和睫毛反射消失的时间均比丙泊酚组长，表明磷丙芬较丙泊酚起效时间更慢。在给药后 1-4 分钟，FD 组的 BIS 值显著高于丙泊酚组（P＜0.05），给药后 5 分钟时相似，但给药后 6-70 分钟时显著降低（P＜0.05）。丙泊酚组的 BIS 值最低值（40.8±13.0）是在给药后 5 分钟时获得的，而 FD 组的 BIS 值最低（25.5±13.9）是给药后 12 分钟获得的。这些结果表明，FD 组 BIS 值最低值的出现时间晚于丙泊酚组。给药后 10、11 和 45 分钟，FD 组的收缩压低于丙泊酚组。给药后 7 分钟和 9 至 11 分钟，FD 组的平均动脉压低于丙泊酚组。且 血压降低的幅度相比，FD 组的幅度较大，但两组发生低血压的概率相似（5.8% 对 3.3%，P＞0.05）。此外，研究结果未发现与药物相关的异常实验室检测结果。给药后 24 小时内的所有实验室测试值在两组之间没有显著的统计学意义（P>0.05）。磷丙芬组和丙泊酚组的血浆无机磷酸盐分别为 1.21±0.60 mmol/L 和 1.16±0.69 mmol/L（P>0.05），磷丙芬组和丙泊酚组的血脂分别为 1.05±0.23 mmol/L 和 1.07±0.23 mol/L（P>0.05）正常或低于对照组给药后 24 小时的基线水平[11]。

在 II 期临床试验的基础上，最新的研究进一步评价了 540 名 ASA 分级 I-II 的择期手术患者在全身麻醉时，使用 20 mg/kg 磷丙芬（FD 组）与 2 mg/kg 丙泊酚进行全麻诱导的有效性和安全性，FD 组的麻醉持续时间（中位 110 分钟）长于丙泊酚组（中位 95 分钟），P<0.003。FD 组的麻醉恢复时间比丙泊酚组长 1 分钟（p<0.05），但两组麻醉恢复时的 BIS 值相似。瑞芬太尼总剂量（中位数 750 μg）和咪达唑仑总剂量（中位数 0.5 mg）在 FD 组和丙泊酚组中差异无明显统计学意义，FD 组总剂量（中位数 455 mg）小于丙泊酚组总剂量（中位 510 mg），P <0.05。而 FD 组丙泊酚和瑞芬太尼的单位时间剂量均小于丙泊酚组，P <0.05。

由于磷丙芬本身没有药理活性，只有转变为丙泊酚才能对中枢神经系统产生抑制作用，因此其 I、II、III 期临床实验研究结果表明磷丙芬诱导镇静速度更缓慢，持续更久[8, 11, 30, 38-41, 43, 44, 49-51]。这可能预示着磷丙芬相较于丙泊酚，更适用于内镜、门诊等非住院手术，其单次的负荷剂量可以持续整个手术过程（约30min）。磷丙芬的其他临床应用包括维持机械通气、重症监护镇静及冠状动脉搭桥手术的麻醉等。使用时应考虑到磷丙芬的临床延迟效应，以免过量注射，导致比预期更深的镇静及相关风险[12]。

2.5　药物相互作用

动物实验发现，磷丙泊酚二钠与咪唑安定和芬太尼联合使用时对大鼠催眠效应具有相互作用，能够减少磷丙泊酚二钠的用量。这项研究将 120 只大鼠均分 6 组，分为磷丙泊酚二钠（H）组、咪唑安定（M）组、芬太尼（F）组、磷丙泊酚二钠+咪唑安定（H+M）组、磷丙泊酚二钠+芬太尼（H+F）组、磷丙泊酚二钠+咪唑安定+芬

太尼（H+M+F）组。以翻正反射的消失（催眠镇静有效）作为主要观察指标,并采用序贯法测定出各组大鼠的药物半数有效量（median effective dose, ED50）。研究结果表明 H 或 M 组的 ED50 值分别为 37.16、25.85 $mg·kg^{-1}$；而 F 组的 ED50 值为 28.21 $μg·kg^{-1}$；H+M 组中 HX0507、咪唑安定的 ED50 值分别为 5.67、4.11 $mg·kg^{-1}$； H+F 组中 HX0507 的 ED50 值为 11.87 $mg·kg^{-1}$、芬太尼为 9.20 $μg·kg^{-1}$。而 H+M+F 组中，在咪唑安定和芬太尼的剂量分别为 1.29 $mg·kg^{-1}$ 和 1.41 $μg·kg^{-1}$ 时， HX0507 的 ED50 为 6.92 $mg·kg^{-1}$[52]。同时，通过 Algebraic 分析法对各组进行比较，可得出磷丙泊酚二钠与咪唑安定、芬太尼的催眠协同系数分别为 3.2 和 1.5。这表明当磷丙泊酚二钠与 1.29 $mg·kg^{-1}$ 咪唑安定和 1.41 $μg·kg^{-1}$ 芬太尼在镇静催眠作用上可协同起效，该协同系数为 3.5[52]。

同样，在另一项动物实验中也得到了相似结论，与丙泊酚相比，磷丙泊酚二钠单次静脉注射或与咪达唑仑、芬太尼联合使用时，磷丙泊酚二钠的 ED50 为 8.47 mg/kg，丙泊酚的 ED50 为 2.37 mg/kg；磷丙泊酚二钠三药联合 ED50 为 0.86 mg/kg 和丙泊酚三药联合的 ED50为 0.24 mg/kg，这表明与丙泊酚相比，使用磷丙泊酚二钠的麻醉开始时间和苏醒时间都会延长；与咪达唑仑和芬太尼联合使用时，磷丙泊酚二钠ED50更低，起效和恢复时间更短，再次证实，当磷丙泊酚二钠与咪达唑仑和芬太尼一起使用时具有明显的可逆麻醉作用，并明显缩短了起效和恢复时间。为临床麻醉方案提供了新思路[53]。同时体外研究结果表明，磷丙泊酚二钠与芬太尼、吗啡、咪达唑仑等药物合用时，不会引起这些药物的药代动力学发生改变[54]。

2.6　磷丙泊酚二钠的不良反应

众多临床研究表明，磷丙泊酚二钠应由有资质的麻醉医师使用。镇静过程中要不断观察患者是否出现低血压、高血压、心律失常、窒息、气道梗阻和血氧下降等情况，必须保证专用气管导管、辅助供氧设施和心血管复苏药物随时可用。磷丙泊酚二钠过量使用可能导致心肺功能抑制、甲酸浓度过高会产生阴离子间歇性代谢性酸中毒，酮血症、丙酮尿、呼吸衰竭和失明等。

磷丙泊酚二钠最常见的不良反应瘙痒（16%–28%）和感觉异常（49%–74%），这些不良反应通常发生在给药后 5 分钟内，持续时间长达 2 分钟，是自限性的，是已知的其他含磷酸酯药物（如磷苯妥英）的不良反应[26]。镇静相关的副作用包括如缺氧和呼吸暂停，很少有报道，范围一般较轻。一项旨在评价磷丙泊酚二钠在小型手术中的安全性的 III 期、开放式、无对照临床试验表明，123名患者在接受芬太尼5分钟后给予 6.5 mg/kg 起始剂量的磷丙泊酚二钠（Lusedra）。术中根据实际情况给予补充剂量。共计有 82.1% 的患者发生与磷丙泊酚二钠治疗相关的不良反应，主要为感觉异常和皮肤瘙痒（62.6% 和 27.6%），不良反应通常在给药后 5 分钟内发生，较少的不良反应主要包括恶心（4.1%）、呕吐（3.3%）、低血压（3.3%）、头痛（2.2%）和低血氧（1%）。感觉异常和皮肤瘙痒，可能与药物中的磷酸酯有关。使用 FDA 批准的剂量（6.5 mg/kg）感觉异常的发生率为 47.6%～68.4%，皮肤瘙痒发生率 8.0%～14.7%，低血压发生率为 2%～4%，血氧过低是与镇静有关的副作用，发生率约 10%～14%[43]。最新的关于磷丙泊酚二钠（磷丙芬）的 III 期研究中，FD 组最常见的不良反应是感觉异常(62.0%)，如瘙痒、热、电、

刺痛、咬痛等，主要发生在会阴区、头皮、牙龈、下身或躯干，严重程度以轻度(90.7%)为主。异丙酚组最常见的 AR 为注射部位疼痛(30.1%)，所有病例的严重程度均较轻。这两种与躯体感觉相关的 ARs 均为自限性、短暂性的，在意识状态达到 MOAA/S 评分 1 分前，无需任何干预即可得到缓解[55]。

结肠镜检查期间过度镇静（定义为 MOAA/S 评分为 0 或 1）并不常见，4% 的患者持续 2～16 分钟深度镇静。在接受支气管镜检查的患者中，16% 的患者深度镇静，持续时间为 2～20 分钟[45, 50]。使用推荐剂量时，呼吸暂停似乎也不常见（<1%）。然而，在使用高于推荐剂量的剂量范围研究中，高达 3% 的患者报告呼吸暂停，剂量≥15 mg/kg 的磷丙泊酚二钠可能导致窒息。抬下巴、触觉刺激、吸氧或气道辅助可以快速解决这种呼吸抑制问题。在一项使用磷丙泊酚二钠镇静用于支气管镜检查的临床试验中，与 2 mg/kg 组相比，6.5 mg/kg 剂量的患者出现低氧血症的比例更高，低氧血症定义为氧饱和度低于 90% 且持续 30 秒以上，或需要任何类型的气道辅助（分别为 15.4% 对 12.6% 和 21.5% 对 13.6%，P 值未报告）[38]。最常见的干预措施是增加两组的氧气流量。6.5 mg/kg 组中有两名患者出现严重低氧血症。其中一个患有严重的合并症，需要人工辅助通气，而另一个需要重新定位、抽吸、增加氧气流量和言语刺激；两人均恢复正常血氧，没有发生意外。在高于推荐剂量的患者中，低氧血症更为常见（27%）。由于呼吸抑制作用，所有接受磷丙泊酚二钠治疗的患者应适当定位并给予补充氧气，麻醉医师必须做好必要的气道辅助操作准备。

异常感觉可能与静脉注射产生的磷有关，类似于其他含有磷酸酯的药物，如地塞米松。磷酸盐过量可能导致血钙过低，感觉异常、

肌肉痉挛和癫痫。研究表明，健康受试者在短期输注和推注高剂量磷丙泊酚二钠期间，磷酸盐血清浓度的增加超出了 2.5～4.5 mg/dL 的正常范围。这些增加未达到毒性范围（20 分钟和 60 分钟输注期间的平均值分别为 4.8 和 4.7 mg/dL），并在 24 小时内解决[56]。术后无血清无机磷异常及肾功能损害。芬太尼在注射磷丙泊酚二钠前的预处理可以降低感觉异常的发生率[44]，其他影响感觉异常的发生率的因素需要进一步研究。

2.7　结语

综上所述，磷丙泊酚二钠为一种新上市镇静催眠剂，是目前国内唯一的水溶性丙泊酚前体药物，为麻醉医生在手术过程中提供了另一种短期镇静的选择。临床试验证明其可替代丙泊酚和咪达唑仑用于内镜检查、门诊手术等患者进行程序性镇静及诱导麻醉，其注射痛等乳剂制剂不良反应发生率低，但目前的临床观察研究、动态监控的文章仍很少，这意味着磷丙泊酚二钠的安全性和有效性仍需大样本研究进行观察。

第 3 章　材料与方法

3.1　资料与分组

3.1.1　一般资料

选择 2021 年 10 月 1 日到 2022 年 12 月 31 日于我院拟行择期手术需进行全身麻醉的患者共 100 例。本研究得到本院医学伦理委员会批准，并与患者及家属签署知情同意书。

入选标准：ASA 评分 I-II 级，身体健康；年龄 18～59 岁，BMI19～28 kg/㎡；需要在全身麻醉下进行时间≥30 min，出血量≤500 ml 的非心胸外科、非神经外科、非肝胆外科择期手术，且需要气管插管的手术受试者；实验室及影像学指标在正常范围内或有异常但无临床意义；无沟通障碍，无精神、神经病史；无长期服用镇静类药物史；无药物过敏史。

排除标准：有心肺疾病；对本药物各种成分过敏；怀疑或确有酒精或药物滥用病史的患者；预计困难气道；研究者认为有任何原因不能入选者；患者拒绝。

终止研究标准：当受试者出现在应用磷丙泊酚二钠后没有达到适度的镇静深度或循环波动过大、出现过敏等不宜继续进行研究的情况。

3.1.2　实验分组

本实验共 100 例样本，采用单盲法，对患者样本按照随机号码法进行抽取，并分为 A、B 两组，每组 50 例：

A组（磷丙泊酚二钠组）：麻醉诱导静脉注射磷丙泊酚二钠 10～

12.5 mg/kg；麻醉维持以 12.5 mg/kg/h 为起始速率持续静脉输注磷丙泊酚二钠，输注速率上限为 15 mg/kg/h。

B组（丙泊酚）：麻醉诱导静脉注射丙泊酚 1.5～2 mg/kg；麻醉维持以 6 mg/kg/h 为起始速率持续静脉输注丙泊酚，输注速率上限为 12 mg/kg/h。

3.2　药品与设备

3.2.1　麻醉药品

药物名称	批准文号/	生产企业
枸橼酸舒芬太尼注射液	H20054171	宜昌人福
注射用苯磺顺阿曲库铵	H20060869	江苏恒瑞
注射用盐酸瑞芬太尼	H20143315	宜昌人福
丙泊酚注射液	H20030115	四川国瑞
盐酸麻黄碱注射液	H21022412	东北制药
硫酸阿托品注射液	H12020382	天津金耀
咪达唑仑注射液	H10980025	江苏恩华
注射用磷丙泊酚二钠	H20210017	宜昌人福

3.2.2　麻醉设备

药物名称	批准文号/	生产企业
监护仪	迈瑞 BeneViewT8	迈瑞公司
一次性使用呼吸管路	成人普通标准型	浙江苏嘉
麻醉机	迈瑞 WATOEX55	迈瑞公司
PCIA 泵	CBIPCA100×2/0.5	浙江苏嘉

3.2.3　术前准备

入室进行常规生命体征监测（脉搏氧饱和度 SpO2、无创动脉血

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：https://d.book118.com/995202213200011112