

环泊酚的临床研究现状

Clinical research status of ciprofol

江 宇^{1,2}, 侯文龙², 杜建龙¹,
宗酉明²

(1. 桐乡市第一人民医院 麻醉科, 浙江 嘉兴 314500; 2. 嘉兴市第二医院 麻醉科, 浙江 嘉兴 314001)

JIANG Yu^{1,2}, HOU Wen-long²,
DU Jian-long¹, ZONG You-ming²

(1. Department of Anesthesiology, Tongxiang First People's Hospital, Jiaxing 314500, Zhejiang Province, China; 2. Department of Anesthesiology, The Second Hospital of Jiaxing, Jiaxing 314001, Zhejiang Province, China)

基金项目: 嘉兴市级科学基金资助项目 (022 - sys - 002)

作者简介: 江宇 (1998 -), 男, 医师, 主要从事瑞马唑仑靶控输注的相关研究

通信作者: 宗酉明, 主任医师, 硕士生导师
MP: 13867399295
E-mail: jy19980408@163.com

摘要: 环泊酚是我国自主研发且具有全球自主知识产权的一类创新药, 是基于丙泊酚结构修饰的短效麻醉镇静药, 具有起效快、苏醒快、效价高、选择性好、蓄积低、呼吸循环稳定、药物不良反应少等优势, 为临床平稳镇静麻醉提供更好的选择, 具有良好的临床应用潜力。一系列的临床研究评估了环泊酚在不同程序和环境下的镇静作用, 证明其可应用于内镜诊疗、全身麻醉、重症监护期间的镇静。本文综述了环泊酚的作用机制、药代动力学和药效学特性、临床应用研究进展等, 通过综合相关临床试验数据, 评价环泊酚的有效性和安全性。

关键词: 环泊酚; 麻醉; 药效动力学; 药代动力学

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.04.029

中图分类号: R971.2 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2025)04-0591-05

Abstract: Ciprofol is a type of innovative drug independently developed in China and with global independent intellectual property rights. It is a short-acting intravenous sedative based on the structural modification of propofol. It has the advantages of fast onset, fast recovery, high titer, good selectivity, low accumulation, stable respiratory circulation, and few adverse reactions, providing a better choice for clinical stable sedation and anesthesia, and has good clinical application potential. A series of clinical studies have evaluated the sedative effects of ciprofol in various procedures and settings, demonstrating its application in endoscopic sedation, general anesthesia, and sedation during intensive care. This paper reviewed the mechanism of action, pharmacokinetics and pharmacokinetic properties of ciprofol, and the progress of clinical application research, and evaluated the effectiveness and safety of ciprofol by synthesizing relevant clinical trial data.

Key words: ciprofol; anesthesia; pharmacodynamics; pharmacokinetics

麻醉是缓解手术患者紧张和疼痛的有效选择, 确保检查和手术顺利进行。在各种麻醉形式中, 静脉给药全身麻醉因其作用迅速、刺激性小、易于控制而得到广泛应用^[1-2]。丙泊酚是目前临床最常用的静脉麻醉药, 然而其各种药物不良反应, 包括诱导过程中局部注射痛、循环和呼吸抑制^[3]、丙泊酚输注综合征^[4]等使其并不完美。相较于丙泊酚, 环泊酚具有呼吸循环稳定、注射痛更少、安全性更高的优势。本文就环泊酚的作用机制、药效学和药代动力学特性、临床应用研究进展等进行综述, 通过综合相关临床试验数据, 评价环泊酚的有效性和安全性。

1 药理学特点

1.1 作用机制

环泊酚为(*R*)-构型手性小分子化合物,其化学结构为2-[(1*R*)-1-环丙基乙基]-6-异丙基苯酚,属于短效 γ -氨基丁酸A型(γ -aminobutyric acid type A, GABAA)受体激动药^[5]。环泊酚在丙泊酚化学结构的基础上引入了环丙基^[6],这个关键结构的引入通过增加空间效应降低了丙泊酚的亲脂性,形成手性结构,增加了立体效应,从而导致其与GABAA受体的亲和力高于丙泊酚。此外,与环泊酚的*S*-异构体相比,*R*-异构体对GABAA受体具有更好的立体选择性,比*S*-异构体更有效。环泊酚在靶体选择性方面优于丙泊酚,对于GABAA受体(GABAA receptor, GABAAR)氯离子通道的2个竞争性结合靶点叔丁基双环亚磷酸酯和叔丁基双环正苯甲酸酯有较高选择性,如放射配体结合实验所示^[7],其作用强度更高,故其与GABAAR的亲和力约为丙泊酚的5倍^[8-9]。

1.2 药代动力学

1.2.1 分布

环泊酚单次静脉注射后血药浓度迅速达到峰值,并在组织中广泛分布。由于其具有脂溶性,进入血液后会向脂肪含量较高的组织中分布,故在血液中主要分布在胞外组分(血液/血浆比值0.5~0.6)。肾上腺、脂肪、皮肤、卵巢和肾中的环泊酚浓度是血浆浓度的5倍,脑组织中的浓度是血浆中的3.2倍,这表明环泊酚很容易穿透血脑屏障^[9]。环泊酚在大多数组织中达到浓度峰值的时间($t_{\max}$)与血浆中相同(4 min),除脂肪、皮肤、膀胱和子宫外,给药240 min后环泊酚残留浓度均小于峰值浓度($C_{\max}$)的10%。环泊酚与血浆蛋白广泛结合^[10],在80~200 ng·mL⁻¹浓度内,约95%与血浆蛋白结合,5%以游离态存在^[8]。

1.2.2 消除

环泊酚可迅速从大多数组织中清除,且无剂量依赖性。单次静脉注射后血药浓度在2~3 min达到峰值,并在10 min左右降至接近基线。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布相和以相对缓慢下降的以消除为主的消除相两部分组成,其药代动力学呈现清除率与半衰期短的特点^[11]。环泊酚血浆浓度呈三相消除特征,对应隔室容积(V_1 、 V_2 、 V_3)分别为205.0、176.0和61.7 L,隔室清除率(CL_1 、 CL_2 、 CL_3)分别为1.07、1.27和3.27 L·min⁻¹^[12],半衰期分别为2.0 min($t_{1/2}$, α)、34.9 min($t_{1/2}$, β)和6.2 h($t_{1/2}$, γ)^[8]。

1.2.3 代谢

环泊酚在人体主要通过氧化、葡萄糖醛酸结合、硫酸结合等方式在肝代谢。在肝中通过细胞色素P450 2B6^[13]和尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶代谢,代谢率分别为24.5%和54.0%,其他酶的代谢率均低于10%。葡糖苷酸结合物(M4)是环泊酚在血浆中能检测到的主要代谢物(79.3%),也是尿液中主要代谢物(51.6%)。M4是环泊酚与葡萄糖醛酸的结合物,初级代谢物为环泊酚-葡萄糖醛酸缀合物,次级代谢物为环泊酚-单氧化葡萄糖醛酸缀合物,此类代谢物通常无催眠作用且无毒性,与丙泊酚代谢途径一致^[14]。

1.2.4 排泄

单次注射环泊酚后168 h可排出约99%的环泊酚及其代谢产物。健康受试者单次静脉注射0.4 mg·kg⁻¹ ¹⁴C放射性标记的环泊酚后,10 d内总放射性回收率约为87.24%,主要经肾排泄(84.59%),较少经粪便排泄(2.65%)^[14]。

1.3 药效学

在临床试验中,环泊酚随着给药浓度的增加,改良警觉/镇静评估(modified observer's assessment alert/sedation, MOAA/S)评分逐渐下降,约2 min达到MOAA/S ≤ 1 分,意识逐渐消失,丧失反应能力,对伤害性刺激反应减弱^[15]。脑电双频指数(bispectral index, BIS)值随剂量增加而降低并达到60以下,且持续时间延长,在较高剂量时,低度脑电图抑制趋于平稳^[16]。环泊酚单次给药后镇静时间较短,MOAA/S评分和BIS值随着药物分布代谢而快速恢复,恢复时间呈现明显的剂量依赖性,改良恢复质量(quality of recovery score, QoR-9)评分均在17分以上(最高18分),给药前后无明显变化,麻醉后恢复良好。

0.4~0.6 mg·kg⁻¹环泊酚与1.5~2.5 mg·kg⁻¹丙泊酚产生的镇静或麻醉效应相当,恢复时间接近;持续输注后起效时间和镇静后恢复情况与丙泊酚相似,且平均Richmond躁动镇静量表(Richmond agitation-sedation scale, RASS)-时间曲线和BIS-时间曲线相似,这些结果表明环泊酚在持续静脉输注维持镇静的安全性、耐受性和有效性方面不亚于丙泊酚^[17]。

1.4 安全性

环泊酚常见的药物不良反应与丙泊酚相似,包括低血压、心动过缓、呼吸抑制和注射痛等,其药物不良反应均无剂量依赖性。等效剂量下环泊酚在低血压、心动过缓和QT间期延长的发生率方面与丙泊酚相当;在结肠镜和胃镜镇静的Ⅲ期试验中,环泊酚的呼

吸抑制发生率明显低于丙泊酚 (2.8% vs 5.5%)^[18]。

注射痛作为丙泊酚最常见的药物不良反应,环泊酚的发生率显著降低。丙泊酚水溶液中的游离药物直接接触血管内壁的神经末梢或产生致痛物,影响麻醉诱导的稳定性^[19]。由于环泊酚在相同浓度和条件下具有较强的疏水性,所以环泊酚的游离药物浓度低于丙泊酚 ($1.06 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ vs $8.28 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$),环泊酚这些特性减少了引起血管疼痛物质的产生,从而降低了注射痛的风险^[20]。

丙泊酚溶液(1%)含有10%的大豆油、2.25%的甘油和1.2%的精制蛋磷脂,大剂量丙泊酚输注可导致脂肪转运增加和高三酰甘油血症^[21]。而在环泊酚溶液(1%)中,这3种物质的浓度分别为5%、2.25%和1.2%。环泊酚溶液的低脂肪含量可能降低了高三酰甘油血症的发生率;此外由于环泊酚的效价均高于丙泊酚,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丙泊酚,因此其药物使用剂量较低,高脂血症的发生风险也较低。

虽然,环泊酚的安全性明显优于丙泊酚,但其肌颤搐的药物不良反应仍需引起关注。在I期临床试验中,首次观察到肢体抽搐、肌肉颤动等异常肢体运动,且呈剂量依赖的方式, 0.4 、 0.6 和 $0.9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组的发病率分别为33.3%、33.3%和83.3%^[15]。在IIa期试验中, $0.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 环泊酚组肌颤搐的发生率高于 $2.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 丙泊酚组(4.5% vs 0);在随后的IIb期试验中,仅在 $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 环泊酚组中观察到肌颤搐,并且不具有剂量依赖性。因此,研究人员推测肌颤搐可能与低剂量麻醉药物有关,因为在诱导过程中,麻醉药物浓度相对较低时,与麻醉相关的癫痫发作很常见^[21]。在重症监护室机械通气患者的II期临床试验和择期手术患者全麻诱导III期临床试验中,已报道1例癫痫和1例肌颤搐^[22-23]。综合以上临床试验结果,环泊酚在不同剂量下均发生肌颤搐,主要发生在麻醉诱导过程中。

1.5 药物间相互作用

环泊酚推荐非稀释条件下使用,必要时可与0.9% NaCl注射液、5%葡萄糖注射液或乳酸钠林格注射液按体积比1:1混合,稀释液6 h内稳定。环泊酚与芬太尼、舒芬太尼、瑞芬太尼、咪达唑仑、罗库溴铵、七氟烷等药物合用无药理学上的不相容性,效果令人满意^[12]。

2 临床应用

2.1 手术室外诊疗的镇静

2.1.1 消化道内镜检查

环泊酚用于消化道内镜检查的镇静,可预先静脉

注射小剂量阿片类药物(如芬太尼 $50 \mu\text{g}$ 、舒芬太尼 $0.1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$),既能减少环泊酚用量,也能提高患者耐受性和舒适度, $2 \sim 3 \text{ min}$ 后再静脉注射环泊酚负荷剂量 $0.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,给药时间不少于30 s,若患者MOAA/S评分 ≤ 1 分,即开始消化道内镜进镜操作。检查操作过程中可根据个体情况及时进行剂量调整,推荐每次追加剂量不超过 $0.15 \sim 0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,给药时间10 s,推荐每次追加间隔 $\geq 2 \text{ min}$,每15 min内追加次数不超过5次^[24]。

2.1.2 纤维支气管镜检查

在一项III期纤维支气管镜临床实验中, $0.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 环丙酚组和 $2.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 丙泊酚组均完成手术,纤维支气管镜检查的成功率均为100%。2组中均有超过一半的患者在没有补充剂量的情况下接受了纤维支气管镜检查。在需要补充剂量的患者中,给予补充剂量的中位时间几乎相同。虽然,环泊酚组的患者完全清醒时间和离开监护室时略长,但治疗期间不良事件(treatment emergent adverse event, TEAE)(如低氧血症、低血压及心律失常等)发生率均低于丙泊酚组^[25]。环泊酚在行纤维支气管镜检查中与丙泊酚有相当的镇静及麻醉作用,具有良好的安全性及临床应用前景。

2.2 全身麻醉

在一项评估单次静脉注射环泊酚在全身麻醉诱导期耐受性的I期临床实验中,静脉注射环泊酚 $0.4 \sim 0.9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 0.4 、 0.6 、 $0.9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组的睫毛反射丧失中位时间分别为105、90和60 s, BIS值 <60 的持续时间分别为6、8和12 min,与MOAA/S ≤ 1 持续的时间(分别为5、5.5和13.5 min)相似,血药浓度在注射后约2 min达到峰值,所有受试者给药后均完全恢复, $0.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组恢复时间最短为9.2 min^[15]。环丙酚给药剂量在 $0.4 \sim 0.9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 耐受性良好,且具有快速起效和恢复特性。

在一项评估环泊酚用于择期手术患者全身麻醉诱导和维持的有效性和安全性的II期临床试验中^[26],40例受试者按3:1的比例随机分配到环丙酚组或丙泊酚组,其余6例受试者接受“丙泊酚+环丙酚”方案。试验结果显示,3组患者麻醉诱导和维持成功率均为100%,未进行任何补充剂量或抢救治疗。这一研究表明,环丙酚可能对择期手术的患者有很高的疗效,即使在合用不同的麻醉药物或单独诱导后也是如此。此外, $0.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 环丙酚组与 $2.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 丙泊酚组的起效时间相当,均在1 min内成功诱导。在维持期,环丙酚组BIS值始终维持在

40~60之间的患者比例与丙泊酚组相当。环丙酚组和丙泊酚组从停止维持麻醉药物到完全清醒的时间比较,在统计学上无统计学差异($P>0.05$)。麻醉医师对使用环丙酚的患者在维持期的满意度与使用丙泊酚的患者相当,但在诱导期麻醉医师对环丙酚的满意度往往更高。

随后的一项Ⅲ期临床试验中, $0.4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 环丙酚组和 $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 丙泊酚组的麻醉诱导成功率均为100.0%,说明环丙酚在全麻诱导中的效果不低于丙泊酚^[27]。环丙酚成功诱导和睫毛反射丧失的平均时间分别为0.91和0.80 min,丙泊酚为0.80和0.71 min。环丙酚组麻醉诱导时间虽略有延长,但2组平均麻醉诱导时间仍在1 min内。此外,环丙酚表现出与丙泊酚相似的BIS变化模式,但在给药后6~20 min环丙酚组的BIS低于丙泊酚组。麻醉医师对环丙酚和异丙酚的平均满意度分别为10.9和10.8分,在统计学上差异无统计学意义($P>0.05$)。结合Ⅲ期临床试验数据,环丙酚是择期手术患者全身麻醉的良好选择。

2.3 重症监护室(intensive care unit, ICU)机械通气的镇静

ICU中大部分患者是在气管插管情况下依靠呼吸机维持呼吸,适当的镇静镇痛可减轻或消除患者的疼痛,提高患者舒适度,减轻患者应激反应及机械通气时人机对抗,增加患者对各种操作的耐受性,降低机体负荷,保护器官功能。在一项针对ICU住院患者开展的多中心、随机、丙泊酚阳性对照的Ⅱ期临床试验,评估了环丙酚在ICU机械通气患者镇静的安全性、有效性和药代动力学特性^[23]。环丙酚以 $0.1\sim0.2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的负荷剂量注射,持续0.5~5.0 min,然后以 $0.3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 的速率维持注射,持续6~24 h。根据RASS评分($-2\leq\text{RASS}\leq1$)调整剂量,以维持镇静的目标深度。丙泊酚负荷和维持剂量分别为 $0.5\sim1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和 $1.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 。结果显示,环丙酚和丙泊酚的中位镇静时间均为60.0 min,即环丙酚达到镇静时间与丙泊酚相当;环丙酚组患者生命体征相对稳定,给药后整体变化趋势基本相似。TEAE包括低血压和窦性心动过缓,发生率在统计学上均无统计学意义(均 $P>0.05$)。研究表明,在ICU患者机械通气中环丙酚具有与丙泊酚相同的镇静成功率,耐受性好,效果可靠,且在ICU患者中引起的并发症更少。

2.4 特殊群体

虽然年龄因素对血浆中环丙酚暴露没有显著影

响,但研究显示环丙酚用于老年患者麻醉诱导时应该减量,建议老年患者使用 $0.3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的诱导量(成年人剂量的75%)^[28],不仅镇静麻醉效果、术后恢复时间与非老年组剂量相当,且药物不良反应发生率较低,更适合成为老年人的麻醉方案。

轻度和中度肝肾功能不全对环丙酚的药效学影响不大,因为环丙酚的蛋白结合率较高,且使用时不需要调整剂量,但需加强安全监测。对于严重肾功能不全或需要透析的患者由于缺乏临床研究数据,此类患者不推荐使用环丙酚^[29]。另外有研究表明,环丙酚用于肾移植手术麻醉诱导和维持安全有效,注射痛和术中低血压等药物不良反应发生率降低,镇静效果优于丙泊酚^[30]。

目前没有临床研究数据表明环丙酚适用于18岁以下患者、孕妇和哺乳期妇女,因此临床医师在考虑使用环丙酚时必须评估对孕妇的益处和风险,哺乳期使用环丙酚的妇女应停止母乳喂养。鉴于丙泊酚输注综合征首次在儿科患者中报道^[31],在其使用和剂量得到充分验证和批准之前,不推荐环丙酚用于儿科患者的镇静和麻醉^[32]。

3 讨论

环丙酚的多项临床试验结果证实了该药耐受性好、镇静满意度评分高、药物不良反应发生率低等优点,能有效降低注射痛的发生率。但是环丙酚上市时间较短,仍缺乏长期用药经验和更广泛的临床数据验证。此外,在特殊人群中缺乏药物安全性的证据,严重限制了环丙酚的广泛应用。然而,环丙酚的安全性优势可以为临床提供更稳定的麻醉过程,有效减少患者特别是老年患者的术后并发症。

参考文献:

- [1] NIMMO A, ABSALOM A, BAGSHAW O, *et al.* Guidelines for the safe practice of total intravenous anaesthesia (TIVA): Joint guidelines from the association of anaesthetists and the society for intravenous anaesthesia [J]. *Anaesthesia*, 2019, 74(2): 211—224.
- [2] MAKITO K, MATSUI H, FUSHIMI K, *et al.* Volatile versus total intravenous anesthesia for cancer prognosis in patients having digestive cancer surgery [J]. *Anesthesiology*, 2020, 33(4): 764—773.
- [3] MASHOUR G, SANDERS R, LEE U. Propofol anesthesia: A leap into the void? [J]. *Anesthesiology*, 2022, 136(3): 405—407.
- [4] HEMPHILL S, MCMENAMIN L, BELLAMY M, *et al.* Propofol infusion syndrome: A structured literature review and analysis of published case reports [J]. *Br J Anaesth*, 2019, 122(4): 448—459.
- [5] ZHANG C, LI F, YU Y, *et al.* Design, synthesis, and evaluation of a series of novel benzocyclobutene derivatives as general

- anesthetics [J]. *J Med Chem*, 2017, 60(9):3618—3625.
- [6] SAHINOVIC M, STRUYS M, ABSALOM A. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2018, 57(12):1539—1558.
- [7] 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.
- [8] 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—129.
- [9] 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/OL]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:e830791. 2022-02-03 [2024-06-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35185584/>.
- [10] 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.
- [11] 黄瑾, 张珈硕, 姜卜维, 等. 环泊酚临床应用研究进展[J]. *中华麻醉学杂志*, 2023, 43(9):1149—1152.
- [12] LONG Y, FENG C, DING Y, *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/OL]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:e821691. 2022-03-18 [2024-06-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35370640/>.
- [13] 路明, 李珊, 刘新岗, 等. 基于细胞色素 P450 2B6 酶的补骨脂素对环泊酚代谢的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(9):1297—1301.
- [14] 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.
- [15] TENG Y, OU M, 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.
- [16] 陈靖, 朱芸燕, 张传武, 等. 环泊酚在临床麻醉中的应用研究进展[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2023, 44(10):1111—1115.
- [17] 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.
- [18] 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-center, non-inferiority, randomized, controlled phase 3 clinical trial [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2022, 131(2):138—148.
- [19] WANG W, WU L, ZHANG C, *et al.* Is propofol injection pain really important to patients? [J]. *BMC Anesthesiol*, 2017, 17(1):24.
- [20] 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 [J/OL]. *Eur J Pharm Sci*, 2021, 164:e105904. 2021-06-08 [2024-06-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34116176/>.
- [21] VOSS L, SLEIGH J, BARNARD J, *et al.* The howling cortex: Seizures and general anesthetic drugs [J]. *Anesth Analg*, 2008, 107(5):1689—1703.
- [22] 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.
- [23] 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*, 2022, 135(9):1043—1051.
- [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/OL]. *Pharmacol Res Perspect*, 2023, 11(2):e01066. 2023-11-02 [2024-06-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36811327/>.
- [25] 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.
- [26] ZENG Y, WANG D, LIN Z, *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.
- [27] LIANG P, DAI M, WANG X, *et al.* Efficacy and safety of ciprofol 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.
- [28] DING Y, LONG Y, YANG H, *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.
- [29] LIU S, 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.
- [30] QIN K, QIN W, MING S, *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.
- [31] ZEENI C, KARAM C, KADDOUM R, *et al.* Propofol use in children: Updates and controversies [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2020, 86(4):433—444.
- [32] LU M, LIU J, WU X, *et al.* Ciprofol: A novel alternative to propofol in clinical intravenous anesthesia? [J/OL]. *Biomed Res Int*, 2023, 2023:e7443226. 2023-01-19 [2024-06-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36714027/>.