

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.04.026

◇综述◇

依托咪酯的应用现状及其衍生物的研究进展

张靖文, 李恩有

作者单位: 哈尔滨医科大学附属第一医院麻醉科, 黑龙江 哈尔滨 150001

通信作者: 李恩有, 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为围手术期代谢组学与脏器功能, E-mail: enyouli@sina.com

摘要: 依托咪酯是咪唑的羟化盐, 因其独特的安全特性, 广泛应用于临床麻醉。依托咪酯在临床应用中最主要的限制就是其对肾上腺皮质功能的抑制作用。笔者总结了依托咪酯的应用现状及其不良反应, 同时介绍了多种依托咪酯衍生物的研究进展。

关键词: 依托咪酯; 麻醉药, 静脉; 麻醉, 静脉; 肾上腺皮质激素类; 电休克; 内窥镜检查; 综述; 衍生物

Application status of etomidate and research progress of its derivatives

ZHANG Jingwen, LI Enyou

Author Affiliation: Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China

Abstract: Etomidate is a hydroxyl salt of imidazole, which is widely used in clinical anesthesia because of its unique safety characteristics. The biggest limitation of etomidate in clinical application is adrenocortical suppression. The author summarizes the application status and adverse reactions of etomidate, and introduces the research progress of various etomidate derivatives.

Key words: Etomidate; Anesthetics, intravenous; Anesthesia, intravenous; Adrenal cortex hormones; Electroshock; Endoscopy; Review; Derivatives

依托咪酯为咪唑类衍生物, 系催眠性静脉麻醉药, 自1973年^[1]被引入后因其独特的安全性能得到了广泛关注, 后因发现对肾上腺皮质功能的抑制作用而限制了其应用。随着近几年国内外学者对依托咪酯的研究日益增加, 依托咪酯的临床应用和不良反应又被重新认识。通过改变依托咪酯的分子结构, 致力于增强依托咪酯镇静作用, 减少其不良反应的多种依托咪酯衍生物的研究也有了新进展。现就这些方面进行综述如下。

1 临床应用

1.1 麻醉诱导 依托咪酯因其安全界限较大, 具有起效快且对循环系统抑制作用轻微等优点, 被广泛应用于麻醉诱导。有学者提出^[2], 使用依托咪酯诱导时, 对气管插管产生的心动过速和高血压的抑制并不充分, 常会引起较强的应激反应。杨宁等^[3]在依托咪酯用于麻醉诱导的多中心研究中发现, 病人气管插管后的心率和血压有所升高, 但升高幅度(<20%~25%) 在临床可接受范围内, 研究显示使用依托咪酯0.3~0.4 mg/kg 复合使用芬太尼0.2 μg/kg、咪达唑仑0.03 mg/kg 可以充分抑制气管插管的刺激并且可以提供满意的镇静深度。国外研

究者 Özgür Y 等^[4]认为麻醉诱导时应用依托咪酯0.15 mg/kg 联合丙泊酚1.25 mg/kg 能够有效抑制单独使用依托咪酯全麻诱导时病人的气管插管反应, 维持诱导期间血流动力学的稳定。由于依托咪酯良好的安全性, 在2016年, 中国加速康复外科(ERAS)围手术期管理专家共识中推荐使用依托咪酯作为麻醉诱导药物^[5]。

1.2 麻醉维持 依托咪酯具有时量相关半衰期较短的药代动力学特点, 持续输注或多次给药后病人仍可较快速的清醒, 使其适合作为麻醉维持期间的静脉麻醉药物。由于依托咪酯对肾上腺皮质功能的抑制作用, 限制了其在麻醉维持中的应用。越来越多的临床研究重新评估了依托咪酯对肾上腺皮质功能的影响, 发现依托咪酯对肾上腺皮质功能的抑制作用是短暂和可逆的。依托咪酯用于临床麻醉维持的推荐剂量为5~20 μg·kg⁻¹·min⁻¹^[6], 国内学者^[7]在腹腔镜胆囊手术中发现, 与应用高剂量(15 μg·kg⁻¹·min⁻¹) 的依托咪酯麻醉维持相比, 低剂量(10 μg·kg⁻¹·min⁻¹) 的依托咪酯麻醉维持可以缩短病人清醒和拔管时间, 降低恶心呕吐的发生率而且不会发生术中知晓。在另一项研究中^[8],

对病人分别持续输注依托咪酯 1 h, 2 h, 4 h 后, 分析病人的血浆皮质醇、醛固酮浓度和促肾上腺皮质激素含量的变化, 发现在术后 24 h 时, 80% 的病人激素含量均可恢复至术前水平, 证实依托咪酯可以安全应用于手术时长在 4 h 以内且无肾上腺皮质功能不全的病病人的麻醉维持。依托咪酯更大剂量、更长时间用于麻醉维持的安全性仍有待进一步研究。

1.3 无抽搐电休克治疗 无抽搐电休克治疗是目前在精神科广泛使用的一种有效的物理治疗方法, 常用于治疗重度抑郁症、躁狂症、精神分裂症等精神疾病。通过电流刺激使病人大脑呈癫痫样放电状态从而达到治疗的目的。研究表明^[9], 脑电图癫痫发作持续 25 ~ 50 s 拥有最佳的抗抑郁治疗效果, 而癫痫发作最初的 15 s 内或持续发作时间超过 120 s 后病人的治疗效果欠佳。在治疗过程中需使用麻醉剂和肌肉松弛剂等抑制瞬间电流刺激产生的生理应激, 保证病人的安全, 主要应用的麻醉药物为丙泊酚、硫喷妥钠和依托咪酯。Mir AH 等^[10]研究发现, 使用依托咪酯后病人的癫痫发作持续时间明显优于使用丙泊酚和硫喷妥钠: 癫痫发作时间分别为 56.5 s、27.6 s 和 30.2 s。Ayhan 等^[11]也证明了这一研究结果, 与应用其他麻醉药相比, 使用依托咪酯的病病人的癫痫发作持续时间较长, 电流刺激强度较弱, 治疗失败的例数较少。由此可见, 在无抽搐电休克治疗中使用依托咪酯的安全性和有效性更高, 值得临床推广。

1.4 儿科手术 儿童的解剖和生理特点不同于成年人, 在儿科手术中麻醉药物的选择尤为重要。Nyman Y 等^[12]研究依托咪酯对脑神经元是否有影响的结果显示, 与未使用依托咪酯的幼鼠相比, 使用过不同剂量的依托咪酯的幼鼠的海马神经元和大脑皮层凋亡的发生率并没有显著增加。Du Y 等^[13]对进行泌尿外科手术的儿科病人随机分为丙泊酚组和依托咪酯组, 发现使用依托咪酯的病病人的血流动力学指标并无明显的改变, 两组病病人的术后恢复时间、出院时间等任何临床结果均没有明显差异。Dişel 等^[14]在儿童骨科创伤急救中比较依托咪酯和氯胺酮的麻醉效果, 发现使用依托咪酯麻醉具有充分有效的镇静作用, 病病人的血流动力学稳定, 麻醉效果优异。以上研究结果表明, 依托咪酯应用于小儿麻醉具有一定的优势。

1.5 无痛胃肠镜检查 无痛胃肠镜检查旨在减轻不适感、降低应激性, 在胃肠道疾病和食道疾病的诊断中具有重要的价值。有临床研究^[15]表明, 应用依托咪酯复合瑞芬太尼较丙泊酚复合瑞芬太尼更

适合应用于老年病人的胃肠镜麻醉, 可以有效减少机体的应激反应, 缩短病人苏醒时间、离室时间和不良反应发生率, 安全性和有效性均较好。另外在逆行胰胆管造影术(ERCP)中, Song 等^[16]发现应用依托咪酯的病病人的血压和心率变化幅度明显低于使用丙泊酚的病人。还有研究者^[17]发现在胃肠镜检查中与单独使用依托咪酯或丙泊酚相比, 依托咪酯 0.1 mg/kg 复合丙泊酚 0.5 mg/kg 的使用可减少低血压、心动过缓、低氧血症等不良反应的发生, 提供更稳定的血流动力学环境, 认为在无痛胃肠镜检查中复合使用依托咪酯和丙泊酚的安全性更高。

2 不良反应

2.1 注射痛和术后恶心呕吐 临床中使用的依托咪酯主要有两种剂型, 一种是溶于 35% 丙二醇中制备而成的水剂注射液, 另一种是溶于 20% 中长链三酰甘油中制备而成的脂肪乳剂注射液。使用依托咪酯水剂产生的注射痛的发生率为 50% ~ 70%, 术后恶心呕吐的发生率为 20% ~ 30%, 而脂肪乳剂可大大降低这些不良反应的发生率^[18]。

2.2 肌阵挛 使用依托咪酯诱导麻醉期间可发生肌阵挛, 表现为震颤样的不自主运动, 诱导期间推注依托咪酯 30 ~ 60 s 肌阵挛的发生率为 10% ~ 65%^[19], 尤其儿童属于肌阵挛的高发人群, 发生率为 90.2%^[20], 其产生机制尚未完全明确。临床应用中发现依托咪酯诱发的肌阵挛和推注药物速度呈正相关性, 且呈剂量依赖性。大量的研究结果表明阿片类药物如芬太尼、瑞芬太尼和地佐辛; 肌肉松弛药; 镇静抗惊厥药如咪达唑仑、硫酸镁、丙泊酚和右美托咪定^[21]等均有预防依托咪酯相关的肌阵挛的作用, Sedighinejad 等^[22]研究发现在诱导前注射 0.03 mg/kg 的依托咪酯可以降低与依托咪酯相关的肌阵挛的发生率和严重程度。

2.3 肾上腺皮质功能的抑制作用 依托咪酯的不良反应中, 最令人关注的是依托咪酯抑制皮质激素的内源性合成。依托咪酯会抑制酶系统中的 11- β -羟化酶和 17- α -羟化酶, 从而导致了皮质醇和醛固酮的合成减少。1983 年报道^[23]首次指出, 成人 ICU 病人接受持续输注依托咪酯镇静后死亡的风险率显著增加。Vinclair M 等^[24]研究表明, 对严重脓毒症和感染性休克的危重病人单次给予依托咪酯后, 其肾上腺抑制持续时间长于 24 h, 并可延长至 72 h。Gu WJ 等^[25]进一步分析使用依托咪酯对脓毒症病人预后的影响发现, 依托咪酯虽然提高了脓毒症病人肾上腺功能不全的风险, 但是无证据提示单剂量依托咪酯的使用与病死率或其他不良临床结果相

关。然而, Komatsu R 等^[26]对 31 148 个 ASA Ⅲ级和Ⅳ级进行非心脏手术病人的病例进行分析, 发现与挥发性麻醉药和丙泊酚相比, 依托咪酯的使用不但增加了病人 30 d 的病死率, 还增加了心血管病发病率和住院时间。到目前为止对于使用依托咪酯是否会增加病人的病死率一直没有定论, 二者之间的关系仍然需要进一步大量的科学研究。

3 新型依托咪酯衍生物

一直以来, 研究者致力于通过改变依托咪酯的分子结构, 设计出新型依托咪酯衍生物, 来减轻依托咪酯对肾上腺皮质功能的抑制作用。这些新型依托咪酯衍生物的设计可以使其被体内的酯酶迅速水解, 因此在停止使用后不会对肾上腺皮质功能有持续的抑制作用。以下是一系列具有开发前景的新型依托咪酯衍生物。

3.1 甲氧羰基依托咪酯 甲氧羰基依托咪酯 (MOC-etomidate) 是一系列新型依托咪酯衍生物的第一个成员^[27], 它是将依托咪酯酯键的远端结合一个二酯键合成的一种新型依托咪酯衍生物, 与瑞芬太尼和艾司洛尔类似, 这些衍生物中含有代谢不稳定的酯基团, 可以由酯酶迅速水解成相对不活跃的羧酸代谢物。Pejo E 等^[28]在动物实验中发现, MOC-etomidate 在体内代谢极为迅速 (半衰期为 4.4 min), 对肾上腺皮质功能抑制作用弱。对实验鼠进行长时间高剂量输注 MOC-etomidate 后结果显示^[29], 输注 MOC-etomidate 时间的延长会大幅度增加实验鼠翻正反射的恢复时间: 输注 5 min 后, 大鼠的翻正反射恢复时间为 1.5 min; 输注 30 min 后, 恢复时间延长到 30 min。脑电图的恢复速度也与输注时间呈正相关。研究发现是因为其羧酸代谢物 (MOC-ECA) 具有催眠作用, 随着输注时间的延长, 代谢产物可以在脑脊液中积累并产生催眠作用。

由于 MOC-etomidate 的低效能和代谢迅速, 在使用时需要施用极高剂量来维持镇静, 积累的代谢产物会产生催眠作用, 可能会产生脑电爆发抑制, 不适合临床应用。MOC-etomidate 的研制证明了依托咪酯衍生物具有镇静催眠作用, 且不产生持续的肾上腺皮质功能抑制, 为其他依托咪酯衍生物的结构优化提供了蓝图。

3.2 环丙基甲氧羰基咪酯 环丙基甲氧羰基咪酯 (CPMM) 是具有改善药理学作用的第二代依托咪酯衍生物。Campagna JA 等^[30]在动物实验中证实 CPMM 具有强有力的催眠效果 (半数有效量 ED_{50} 约为 0.8 mg/kg), 对肾上腺皮质功能的抑制作用弱于依托咪酯。CPMM 对肾上腺皮质功能抑制作用弱不仅是因为其代谢快, 还因为它与 11- β -羟化酶结合的亲和力低^[31]。随后研究^[32]发现 CPMM 的麻醉效能优于 MOC-etomidate, 为维持催眠作用持续输注 CPMM 的剂量要求明显低于 MOC-etomidate, 持续输注 2 h 后^[33], 血液和脑脊液中 CPMM 的羧酸代谢物 (CPMM-ECA) 在中枢神经系统并不会累积到产生催眠作用。由于其良好的药理特性, CPMM 已经进入到人类临床试验阶段。2017 年的人类临床试验^[34]显示, CPMM 单次给药直到 1.0 mg/kg 剂量的安全性和耐受性良好, 作为麻醉诱导使用的最优推荐剂量为 0.25 ~ 0.35 mg/kg, 由于是第一阶段的研究, 结果还未被推广到任何临床实践指南, 但是值得进一步研究和发展。

3.3 羰基依托咪酯 羰基依托咪酯 (Carboetomidate) 是将依托咪酯的咪唑环替换成五元吡咯环而合成的依托咪酯衍生物。羰基依托咪酯在动物实验^[35]中表现出与依托咪酯相近的麻醉效果, 在脓毒症模型中羰基依托咪酯对肾上腺皮质功能的抑制

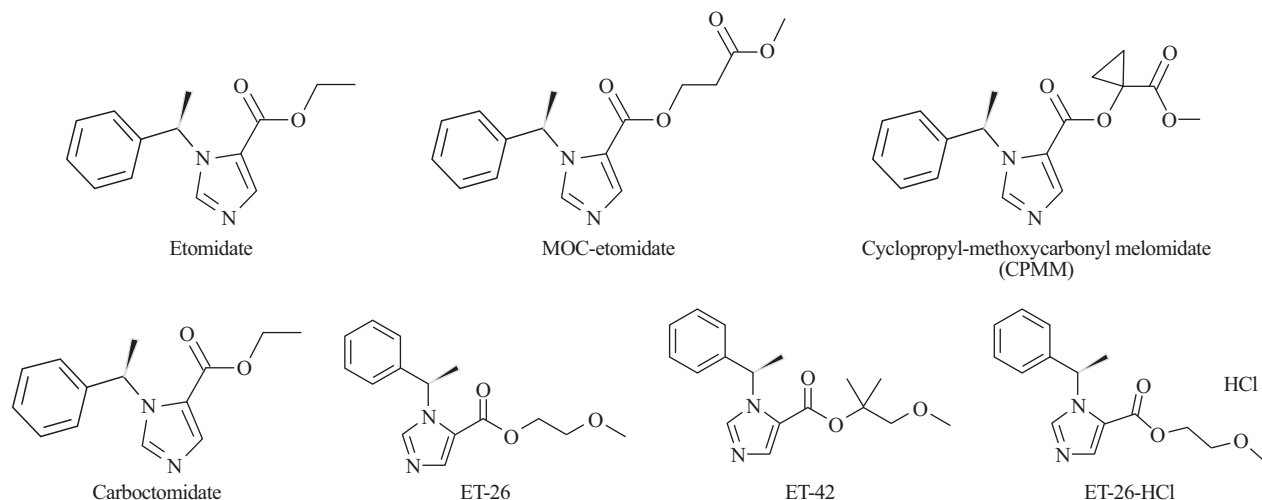


图1 依托咪酯及其衍生物的化学结构式

作用较轻微,炎症因子释放更少。Desai R 等^[36]研究发现,羰基依托咪酯在催眠浓度上不仅抑制了 5-羟色胺 3A 受体,还加速 5-羟色胺 3A 受体失活,从而可以降低术后恶心呕吐的发生率。

3.4 ET-26 和 ET-42 ET-26 即甲氧乙基依托咪酯(methoxyethyl etomidate)和 ET-42 即甲氧基-2-丙烷依托咪酯(methoxy-2-methylpropan etomidate)是通过改变依托咪酯的酯侧链而合成的两种依托咪酯衍生物。Yang JA 等^[37]研究发现,ET-26 和 ET-42 的麻醉效能分别约为依托咪酯的 1/3 和 1/2,代谢速度均比 MOC-etomidate 和 CPMM 慢,在给药 1 h 后均没有发现对肾上腺皮质功能的抑制作用,二者对循环系统的稳定作用仍有待进一步研究。

3.5 ET-26 HCl ET-26 HCl^[38]是甲氧乙基依托咪酯与氯化氢甲醇溶液进一步反应合成的 ET-26 盐酸盐。实验研究^[39]显示,ET-26 HCl 的麻醉效能是依托咪酯的 1/3,可以提供与依托咪酯相似的血流动力学,引起更小的肾上腺皮质功能抑制作用。在脓毒血症模型的大鼠^[38]中应用 ET-26 HCl,血浆中所产生的炎症因子浓度较低,大鼠的存活率较高,器官损伤较少;在失血性休克的大鼠^[40]中应用 ET-26 HCl,血浆中的乳酸水平显著低于接受依托咪酯或丙泊酚的大鼠,推测 ET-26 HCl 具有用于危重病人麻醉诱导的潜力。

4 小结

依托咪酯具有起效迅速,对循环系统影响小等突出优点,在不同临床应用中的麻醉效果优异,同时也会产生恶心呕吐、肌阵挛、肾上腺皮质功能抑制等不良反应,对其不良反应的评估仍有待进一步研究。新型依托咪酯衍生物对肾上腺皮质功能抑制作用均弱于依托咪酯,其中环丙基甲氧羰基咪酯已经进入到人类临床试验阶段,且安全性和耐受性良好;羰基依托咪酯和 ET-26 HCl 在脓毒症模型中表现出独特的安全性,推测二者具有用于危重病人麻醉诱导的潜力。随着对依托咪酯不良反应及依托咪酯衍生物的研究逐渐深入,相信依托咪酯的应用前景将更加广阔。

参考文献

- [1] DOENICKE A, KUGLER J, PENZEL G, et al. Cerebral function under etomidate, a new non-barbiturate i. v. hypnotic (author's transl) [J]. *Der Anaesthesist*, 1973, 22(8):357-366.
- [2] MÖLLER PETRUN A, KAMENIK M. Bispectral index-guided induction of general anaesthesia in patients undergoing major abdominal surgery using propofol or etomidate; a double-blind, randomized, clinical trial [J]. *Br J Anaesth*, 2013, 110(3):388-396.
- [3] 杨宁,左明章,王国林,等. 国产依托咪酯乳剂用于全身麻醉诱导的多中心研究 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2008, 24(5):418-420.
- [4] YAĞAN Ö, TAŞ N, KÜÇÜK A, et al. Haemodynamic responses to tracheal intubation using propofol, etomidate and etomidate-propofol combination in anaesthesia induction [J]. *J Cardiovasc Thorac Res*, 2015, 7(4):134-140.
- [5] 中国加速康复外科专家组. 中国加速康复外科围手术期管理专家共识(2016) [J]. *中华外科杂志*, 2016, 54(6):413-418.
- [6] 曾因明,邓小明,刘进,等. 依托咪酯临床应用指导意见 [J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2008, 29(4):382-385.
- [7] 胡志彪,梁宇杰,岳云. 不同剂量依托咪酯维持在腹腔镜胆囊手术中的应用和研究 [J]. *中国药物与临床*, 2014(10):1393-1395.
- [8] 李伏春,王志萍. 持续静脉输注不同时间的依托咪酯对肾上腺皮质功能的影响 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2012, 28(2):155-157.
- [9] SACKEIM HA, DEVANAND DP, PRUDIC J. Stimulus intensity, seizure threshold, and seizure duration: impact on the efficacy and safety of electroconvulsive therapy [J]. *Psychiatr Clin North Am*, 1991, 14(4):803-843.
- [10] MIR AH, SHAH NF, DIN MU, et al. Effectiveness of sodium thiopentone, propofol, and etomidate as an ideal intravenous anesthetic agent for modified electroconvulsive therapy [J]. *Saudi J Anaesth*, 2017, 11(1):26-31.
- [11] AYHAN Y, AKBULUT BB, KARAHAN S, et al. Etomidate is associated with longer seizure duration, lower stimulus intensity, and lower number of failed trials in electroconvulsive therapy compared with thiopental [J]. *Journal of Ect*, 2015, 31(1):26-30.
- [12] NYMAN Y, FREDRIKSSON A, LÖNNQVIST PA, et al. Etomidate exposure in early infant mice (P10) does not induce apoptosis or affect behaviour [J]. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2016, 60(5):588-596.
- [13] DU Y, CHEN YJ, HE B, et al. The effects of single-dose etomidate versus propofol on cortisol levels in pediatric patients undergoing urologic surgery: a randomized controlled trial [J]. *Anesthesia & Analgesia*, 2015, 121(6):1580-1585.
- [14] DIŞEL NR, YILMAZ HL, SERTDEMİR Y, et al. Etomidate versus ketamine: effective use in emergency procedural sedation for pediatric orthopedic injuries [J]. *Pediatric Emergency Care*, 2016, 32(12):830-834.
- [15] SHEN XC, AO X, CAO Y, et al. Etomidate-remifentanyl is more suitable for monitored anesthesia care during gastroscopy in older patients than propofol-remifentanyl [J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21:1-8.
- [16] SONG JC, LU ZJ, JIAO YF, et al. Etomidate anesthesia during ERCP caused more stable haemodynamic responses compared with propofol: a randomized clinical trial [J]. *International Journal of Medical Sciences*, 2015, 12(7):559-565.
- [17] ZHOU X, LI BX, CHEN LM, et al. Etomidate plus propofol versus propofol alone for sedation during gastroscopy: a randomized prospective clinical trial [J]. *Surgical Endoscopy*, 2016, 30(11):5108-5116.
- [18] RAINES DE. The pharmacology of etomidate and etomidate derivatives [J]. *Int Anesthesiol Clin*, 2015, 53(2):63-75.

- [19] 庄心良,曾因明,陈伯銮.现代麻醉学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2009:481-490.
- [20] NYMAN Y,VON HOFSTEN K,RITZMO C,et al. Effect of a small priming dose on myoclonic movements after intravenous anaesthesia induction with Etomidate-Lipuro in children[J]. British Journal of Anaesthesia,2011,107(2):225-228.
- [21] DU X,ZHOU C,PAN L,et al. Effect of dexmedetomidine in preventing etomidate-induced myoclonus: a meta-analysis[J]. Drug Design Development & Therapy,2017,11:365-370.
- [22] SEDIGHINEJAD A,NABI BN,HAGHIGHI M,et al. Comparison of the effects of low-dose midazolam, magnesium sulfate, remifentanyl and low-dose etomidate on prevention of etomidate-induced myoclonus in orthopedic surgeries[J]. Anesthesiology & Pain Medicine,2016,6(2):e35333. DOI:10.5812/aapm.35333.
- [23] LEDINGHAM I M,WATT I. Influence of sedation on mortality in critically ill multiple trauma patients[J]. Lancet,1983,1(8336):1270.
- [24] VINCLAIR M,BROUX C,FAURE P,et al. Duration of adrenal inhibition following a single dose of etomidate in critically ill patients[J]. Intensive Care Medicine,2008,34(4):714-719.
- [25] GU WJ,WANG F,TANG L,et al. Single-dose etomidate does not increase mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies[J]. Chest,2015,147(2):335-346.
- [26] KOMATSU R,YOU J,MASCHA EJ,et al. Anesthetic induction with etomidate, rather than propofol, is associated with increased 30-day mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery[J]. Anesthesia & Analgesia,2013,117(6):1329-1337.
- [27] COTTEN JF,HUSAIN SS,FORMAN SA,et al. Methoxycarbonyl-etomidate: a novel rapidly metabolized and ultra-short-acting etomidate analogue that does not produce prolonged adrenocortical suppression[J]. Anesthesiology,2009,111(2):240-249.
- [28] PEJO E,COTTEN JF,KELLY EW,et al. In vivo and in vitro pharmacological studies of methoxycarbonyl-carboetomidate[J]. Anesthesia & Analgesia,2012,115(2):297-304.
- [29] PEJO E,GE R,BANACOS N,et al. Electroencephalographic recovery, hypnotic emergence, and the effects of metabolite following continuous infusions of a rapidly metabolized etomidate analog in rats[J]. Anesthesiology,2012,116(5):1057-1065.
- [30] CAMPAGNA JA,POJASEK K,GRAYZEL D,et al. Advancing novel anesthetics: pharmacodynamic and pharmacokinetic studies of cyclopropyl-methoxycarbonyl metomidate in dogs[J]. Anesthesiology,2014,121(6):1203-1216.
- [31] PEJO E,ZHOU X,HUSAIN SS,et al. Sedative-hypnotic binding to 11 β -hydroxylase[J]. Anesthesiology,2016,125(5):943-951.
- [32] HUSAIN SS,PEJO E,GE R,et al. Modifying methoxycarbonyl etomidate inter-ester spacer optimizes in vitro metabolic stability and in vivo hypnotic potency and duration of action[J]. Anesthesiology,2012,117(5):1027-1036.
- [33] PEJO E,LIU J,LIN X,et al. Distinct hypnotic recoveries after infusions of methoxycarbonyl etomidate and cyclopropyl methoxycarbonyl metomidate: the role of the metabolite[J]. Anesthesia & Analgesia,2016,122(4):1008-1014.
- [34] MMRF S,VALK BI,ELEVELD DJ,et al. A phase 1, single-center, double-blind, placebo-controlled study in healthy subjects to assess the safety, tolerability, clinical effects, and pharmacokinetics-pharmacodynamics of intravenous cyclopropyl-methoxycarbonylmetomidate (ABP-700) after a single ascending bolus dose[J]. Anesthesiology,2017,127(1):20-35.
- [35] PEJO E,FENG Y,CHAO W,et al. Differential effects of etomidate and its pyrrole analogue carboetomidate on the adrenocortical and cytokine responses to endotoxemia[J]. Critical Care Medicine,2012,40(1):187-192.
- [36] DESAI R,MILLER KW,RAINES DE. The pyrrole etomidate analog carboetomidate potently inhibits human 5-HT_{3A} receptor function: comparisons with etomidate and potential implications for emetogenesis[J]. Anesthesia & Analgesia,2013,116(3):573-579.
- [37] YANG J,KANG Y,WANG B,et al. Metabolite-inactive etomidate analogues alleviating suppression on adrenal function in Beagle dogs[J]. Eur J Pharm Sci,2017,99:343-349.
- [38] WANG B,YANG J,CHEN J,et al. An etomidate analogue with less adrenocortical suppression, stable hemodynamics, and improved behavioral recovery in rats[J]. Anesthesia & Analgesia,2017,125(2):442-450.
- [39] WANG B,JIANG J,YANG J,et al. Pharmacologic studies on ET-26 hydrochloride in a rat model of lipopolysaccharide-induced sepsis[J]. Eur J Pharm Sci,2017,109:441-445.
- [40] WANG B,CHEN S,YANG J,et al. ET-26 hydrochloride (ET-26 HCl) has similar hemodynamic stability to that of etomidate in normal and uncontrolled hemorrhagic shock (UHS) rats[J]. PloS One,2017,12(8):e0183439. DOI:10.1371/journal.pone.0183439.

(收稿日期:2017-10-30,修回日期:2019-02-02)