

DOI: 10.14188/j.1671-8852.2025.1102

文章编号 1671-8852(2026)09-1242-06

环泊酚和丙泊酚在全身麻醉诱导期间对心血管自主神经系统的影响比较

王 铖 宋文沁 翟春春 雷少青
武汉大学人民医院麻醉科 湖北 武汉 430060

摘要 目的:观察环泊酚和丙泊酚在麻醉诱导期对心血管自主神经系统的影响。方法:择期拟行全身麻醉的患者 274 例随机被分为环泊酚组(C组)和丙泊酚组(P组),脑电双频指数(BIS)监测下进行诱导,C组给予环泊酚,P组给予丙泊酚,两组患者于麻醉前(T0)、诱导后改良镇静评分 ≤ 1 分(T1)、诱导后 5 min(T2)、气管插管时(T3)记录心率(HR)、平均动脉压(MBP)、心率变异性参数[NN 间期标准差(SDNN)、三角指数、相邻 NN 间期的差值超过 50 ms 的心搏数占 NN 间期总搏数的百分比(PNN50)、极低频段功率(VLF)、低频功率(LF)、高频功率(HF)、归一化的低频功率(LF norm)、归一化的高频功率(HF norm)、低频高频功率比值(LF/HF)]及不良事件的发生情况。结果:本研究最终纳入 212 例患者,其中 C 组 109 例,P 组 103 例。诱导期间环泊酚使用量的中位数(四分位数间距)为 23.2(20.7,26.1) mg,丙泊酚使用量为 124.0(110.0,140.0) mg。两组患者 HR 变化差异无统计学意义,而 T1 时 C 组 MBP 高于 P 组($P < 0.05$)。两组患者诱导后三角指数、PNN50、LF、HF、HF norm 均降低($P < 0.05$),而 LF norm 及 LF/HF 均升高($P < 0.05$),提示交感与副交感神经功能均受到抑制。LF 及 LF norm 在 T2 时 C 组高于 P 组($P < 0.05$),提示丙泊酚对交感神经的抑制强于环泊酚。两组患者不良事件呛咳、呃逆、心动过缓、心动过速及高血压的发生率差异无统计学意义,但 C 组低血压发生率(8.3%)明显低于 P 组(17.5%)($P < 0.05$)。结论:环泊酚与丙泊酚均抑制了交感神经和副交感神经,而丙泊酚对交感神经的抑制强于环泊酚;环泊酚较丙泊酚对血液循环的抑制作用更小,不良事件特别是低血压发生率更低。

关键词 环泊酚;丙泊酚;自主神经系统;心率变异性;全身麻醉

中图分类号 R614.2

文献标志码 A

Comparison of the effects of propofol and ciprofol on cardiovascular autonomic nervous system during anesthesia induction period

WANG Cheng, SONG Wenqin, ZHAI Chunchun, LEI Shaoqing

Department of Anesthesiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

Abstract

Objective: To compare the effects of ciprofol and propofol on the cardiovascular autonomic nervous system during anesthesia induction. **Methods:** A total of 274 patients scheduled for general anesthesia were randomly assigned to the ciprofol group (group C) and the propofol group (group P). Patients in group C received ciprofol and those in group P received propofol under bispectral index (BIS) monitoring. Heart rate (HR), mean artery blood pressure (MBP), and heart rate variability parameters (SDNN, triangular index, PNN50, VLF, LF, HF, LF norm, HF norm, and LF/HF ratio) were recorded at the following time points: before anesthesia (T0), after induction when the modified

作者简介:王铖,女,1993—,医学硕士生,主要从事重要脏器的缺血再灌注损伤、老年患者的围术期脑保护等的研究,E-mail:1661828565@qq.com。

通信作者:雷少青,E-mail:leishaoqing@163.com。

sedation score was ≤ 1 (T1), 5 min after induction (T2), and at tracheal intubation (T3). The occurrence of adverse events was also recorded. **Results:** A total of 212 patients were included, comprising 109 in group C and 103 in group P. The median dosage (*IQR*) of ciprofol during induction was 23.2 (20.7, 26.1) mg, and that of propofol was 124.0 (110.0, 140.0) mg. There was no significant difference in HR between the two groups, but MBP in group C was higher than that in group P at T1 ($P < 0.05$). After induction, triangular index, PNN50, LF, HF, and HF norm all decreased ($P < 0.05$), while LF norm and LF/HF increased ($P < 0.05$), suggesting that sympathetic and parasympathetic nerve function was inhibited. LF and LF norm in group C at T2 were higher than those in group P ($P < 0.05$), suggesting that propofol had a stronger inhibitory effect on sympathetic nerve activity than ciprofol. There was no statistically significant difference in the incidence of adverse events such as cough, hiccup, bradycardia, tachycardia, and hypertension between the two groups, but the incidence of hypotension in group C (8.3%) was significantly lower than that in group P (17.5%) ($P < 0.05$). **Conclusion:** Both ciprofol and propofol inhibit the sympathetic nerve and parasympathetic nerve, while propofol has a stronger inhibitory effect on the sympathetic nerve than ciprofol does. Ciprofol has less circulation inhibition than propofol, and the incidence of adverse events, especially hypotension, was lower.

Key Words Ciprofol; Propofol; Autonomous Nervous System; Heart Rate Variability; General Anesthesia

心血管自主神经系统分为两个不同的组成部分,即交感神经系统(被称为“快速反应”系统)和副交感神经系统,这两个系统协同工作以维持心血管系统的稳定。当自主神经功能紊乱时,心血管系统应激反应变得迟钝、缩血管反应降低,最终血流动力学的稳定性将会受到严重影响。在全身麻醉过程中,心血管自主神经功能受到抑制,交感与副交感神经系统的平衡将会发生改变,进而导致患者血液循环的显著改变。由于麻醉状态下患者意识消失,交感与副交感神经活动通常可通过血压或心率的变化来进行评估。心率变异性(heart rate variability, HRV)由连续心跳之间的时间间隔变化组成,其振荡是复杂且不断变化的。HRV是交感神经张力和副交感神经张力之间的波动平衡引起的窦房结功能反应的变化,体现了大脑和身体之间紧密而复杂的耦合,是副交感神经系统和交感神经系统之间平衡的衡量标准^[1]。HRV提供了一种更有价值的无创工具来监测自主神经功能^[2]。研究^[3-4]发现,麻醉药物对自主神经功能有一定的影响,不同的麻醉药物对自主神经功能的影响不一样。丙泊酚作为全身麻醉常用的药物,可以降低交感神经活性^[5]。环泊酚是一种非对映异构体,包含两个R构型的手性中心,其作用类似于丙泊酚,可作用于机体 γ -氨基丁酸-A(GABAA)受体,目前已应用于全身麻醉及ICU的镇静^[6]。尽管如此,作为丙泊酚的

替代全身麻醉剂而开发的药物,环泊酚在镇静过程中对自主神经功能的影响目前仍不明确,本研究将对环泊酚和丙泊酚在全身麻醉诱导过程中对自主神经功能的影响进行比较。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究经武汉大学人民医院(以下称我院)伦理委员会批准(批号:WDRY2023-K025),患者或家属签署知情同意书。选择我院拟择期行全身麻醉的患者,患者纳入标准:①ASA分级Ⅰ级~Ⅱ级;②年龄18~60岁;③体质质量指数(BMI)18.5~24 kg·m⁻²。患者排除标准:①环泊酚或丙泊酚过敏者(包括对丙泊酚或环泊酚注射液辅料如大豆油、甘油、蛋黄卵磷脂等成分过敏者);②既往存在糖尿病、心律失常和其他已知影响自主神经功能的疾病;③不能正确表达意愿者。若受试者拒绝或出现其他相关并发症而无法完成后续数据采集者可退出该试验。若患者符合纳入标准且不符合排除标准,患者将被随机分配至环泊酚组(C组)和丙泊酚组(P组)。该研究为单中心、随机、双盲随机对照临床研究。该研究由一位没有参与设计研究方案的麻醉医生打开信封并按照信封中的规定给予药物,并由另外一个不知分组的麻醉医生收集数据。

1.2 方法 患者术前常规禁食 8 h,禁饮 4 h。入手术室开放上肢静脉通道,行心率(heart rate,HR)、无创血压(blood pressure,BP)、血氧饱和度(SPO₂)、呼吸和脑电双频指数(bispectral index,BIS)监测。麻醉前患者仰卧位静息 5 min(T0),在这 5 min 内,患者被要求不能讲话、睡觉或体动,以免对心电图产生干扰。之后根据患者入组情况按照试验方案对患者进行诱导,C 组静脉给予环泊酚 0.2~0.4 mg·kg⁻¹,P 组静脉给予丙泊酚 1~2 mg·kg⁻¹,两种药物推注时间 30 s。诱导完成后每隔 5 s 行改良镇静评分(modified observer's assessment of alertness and sedation,MOAAS)(表 1)^[7],待 MOAAS≤1 分(T1),静脉持续泵注环泊酚 2 mg·kg⁻¹·h⁻¹(C 组)或丙泊酚 10 mg·kg⁻¹·h⁻¹(P 组),之后给予顺式阿曲库铵 0.2 mg·kg⁻¹,之后手动辅助通气时,维持呼吸频率 12~15 次·min⁻¹,呼吸末 CO₂ 分压 35~45 mmHg。诱导后 5 min(T2)给予舒芬太尼 0.3~0.5 μg·kg⁻¹,之后 3 min 行气管插管(T3)。在诱导期间,记录患者 T0~T3 的 HR、平均动脉压(mean artery blood pressure,MBP)、SPO₂、从给药到 MOAAS≤1 分的时间、心率变异性参数[NN 间期标准差(SDNN)、三角指数、相邻 NN 间期的差值超过 50 ms 的心搏数占 NN 间期总搏数的百分比(PNN50)、极低频段功率(VLF)、低频功率(LF)、高频功率(HF)、归一化的低频功率(LF norm)、归一化的高频功率(HF norm)、低频高频功率比值(LF/HF)]及不良事件的发生情况。

表 1 MOAAS 量表

反应	得分
对呼唤名字应答自如	5
对呼唤名字反应倦怠	4
仅对大声和/或反复呼唤名字有反应	3
仅对轻微推动或轻微摇晃身体有反应	2
仅对疼痛刺激(挤压斜方肌)有反应	1
对疼痛刺激(挤压斜方肌)无反应	0

患者若心动过缓(HR<50 次·min⁻¹),辨别有无传导系统异常,无禁忌证者静脉推注阿托品,或考虑使用强效 β₁ 受体激动剂或者紧急临时起搏器;若高血压(收缩压>160 mmHg,或较基线期升高>30%,或者 MBP>100 mmHg)给予硝酸甘油或尼卡地平泵注;若低血压(收缩压<90 mmHg,或较基线期降低>30%)给予多巴胺或者甲氧明,若心动过速(HR>100 次·min⁻¹)根据患者有无心衰,无传导系统异常且无禁忌证者静脉推注艾司洛尔。

1.3 统计学分析 研究的主要结果是 LF。根据前期试验,丙泊酚诱导期 LF 为 215.2 ms²,标准差为 191.0 ms²,环泊酚为 298.6 ms²,标准差为 217.9 ms²。通过 SPSS 22.0 软件分析,预估需要 192 名受试者,其效能为 0.80,α 为 0.05。考虑到 30% 的失访率,计划纳入 274 名受试者,每组 137 名。

计数资料采用例数(百分比)[例(%)]进行描述,并采用卡方检验比较;根据是否符合正态分布,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)或者中位数(四分位间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,采用 Mann Whitney U 检验或 Student *t* 检验比较。采用双向重复测量法比较重复测量指标的差异。在时间和组间存在显著交互作用时,通过 Bonferroni 的多重比较检验进行事后比较。*P*<0.05 被认为差异具有统计学意义,且所有 *P* 值均为双侧。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 本研究共纳入 274 名患者,其中 45 名患者符合排除标准,5 名患者拒绝,12 例患者诱导后出现非窦性心律,最终 212 名患者完成研究,其中,C 组 109 人,P 组 103 人。两组患者在性别、年龄、BMI 上的差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 2。

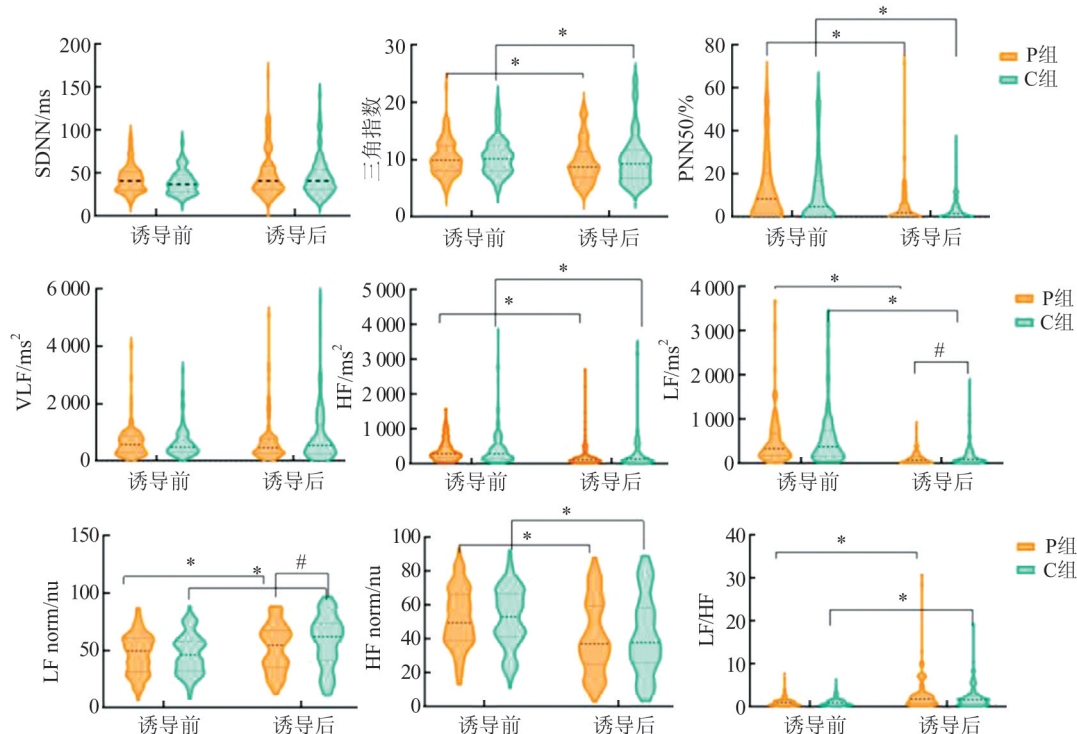
表 2 一般资料比较 [例; $\bar{x} \pm s$]

项目	P 组(<i>n</i> =103)	C 组(<i>n</i> =109)	<i>P</i>
性别(男/女)	32/71	33/76	0.900*
年龄/岁	42.0±10.8	43.0±11.1	0.972**
BMI/kg·m ⁻²	23.6±3.0	22.8±3.0	0.126**

注:***t* 检验;*卡方检验。

2.2 两种药物对 HRV 的影响 与诱导前基础状态相比,在给予丙泊酚及环泊酚 5 min 后三角指数、PNN50、LF、HF、HF norm 均降低(*P*<0.05),而 LF norm 及 LF/HF 均升高(*P*<0.05)。值得注意的是,在诱导后 5 min(即 T2 时间点上),环泊酚组 LF、LF norm 高于丙泊酚组(*P*<0.05),而其他自主神经功能指标在两组间的差异无统计学意义(*P*>0.05),见图 1。

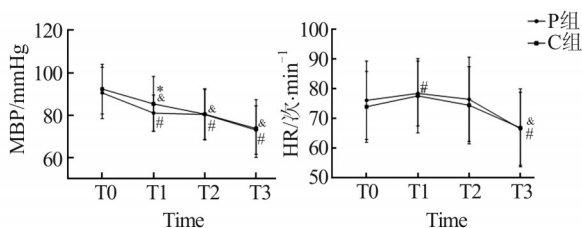
2.3 两种药物对血流动力学的影响 与 T0 点比较,两组患者诱导后 MBP 在 T1~T3 时均明显降低(*P*<0.05);在 T1 点,环泊酚组 MBP 显著高于丙泊酚组(*P*<0.05),而在其他时间点,两组间 MBP 的差异无统计学意义。进一步观察显示,与 T0 点比较,两组患者 T1 时 HR 均增加且环泊酚组增加有统计学意义,而 T3 时的 HR 显著降低(*P*<0.05)。两



SDNN. NN间期标准差;PNN50. 相邻NN间期差值超过50 ms的心搏数占NN间期总搏数的百分比;VLF. 极低频段功率;LF. 低频功率;HF. 高频功率;LF norm. 标准化低频功率;HF norm. 标准化高频功率;LF/HF. 低频功率与高频功率比值。* $P < 0.05$,与同组诱导前相比;# $P < 0.05$,C组与P组相比。

图1 丙泊酚和环泊酚对HRV的影响

种药物诱导后,在T0~T3时间点上,两组HR的差异无统计学意义($P > 0.05$)。见图2。



MBP. 平均动脉压,HR. 心率;* $P < 0.05$,与P组比较;# $P < 0.05$,与T0比较;™ $P < 0.05$,与T0比较。

图2 两种患者血流动力学改变

2.4 两种药物达MOAAS ≤ 1 的时间及不良事件
诱导期间环泊酚使用量为23.2(20.7,26.1) mg,丙泊酚使用量为124.0(110.0,140.0) mg。丙泊酚组从给药到MOAAS ≤ 1 时间少于环泊酚组,但两组间的差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者不良事件如呛咳、呃逆、心动过缓、心动过速及高血压的发生率在两组间的差异无统计学意义($P > 0.05$),但环泊酚组低血压发生率(8.3%)显著低于丙泊酚组(17.5%)($P < 0.05$)。见表3。

表3 MOAAS ≤ 1 的时间及不良事件发生率

[$M(P_{25}, P_{75})$]

项目	P组($n=103$)	C组($n=109$)	P
从给药到MOAAS ≤ 1 时间/s	75.0(65.0,85.0)	82.0(66.0,91.5)	0.142
不良事件发生率/%			
呛咳	7.8	4.6	0.335
呃逆	1.9	0	0.114
心动过缓	8.7	10.1	0.736
心动过速	6.8	1.8	0.073
高血压	0.9	1.0	0.968
低血压	17.5	8.3	0.044

3 讨论

可逆性不可唤醒的无意识状态是构成全身麻醉的主要部分,丙泊酚及环泊酚均具有该功能,是目前全身麻醉实施过程中常用的镇静药物。然而,二者均对循环系统存在抑制作用,可能引起血流动力学波动,需在麻醉管理过程中予以关注^[8]。在本研究中,我们也发现诱导后患者的血压低于诱导前,且丙泊酚组血压降低更显著,其低血压的发生率更高,这与其他研究^[8-9]类似。丙泊酚具有扩张外

周血管的作用,这可以一定程度解释其引起的血压下降,但是自主神经功能的改变也参与其中。研究^[10]发现,丙泊酚诱导后 LF 和 HF 值显著降低,表明丙泊酚降低了心脏的自主神经调节功能。我们的研究中发现丙泊酚诱导后三角指数、PNN50、LF、HF、HF norm 均降低,LF norm 及 LF/HF 均升高,这与之前的研究^[10-11]类似。

既往研究^[12]表明环泊酚在非心脏手术中对心脏的抑制作用小于丙泊酚,进一步在心血管手术中观察到相似的研究结果^[13]。环泊酚对血液循环的影响低于丙泊酚,我们推测这可能也与二者对自主神经功能的影响不同有关。HRV 的分析目前分为时域分析、频谱分析、非线性分析三类。时域分析是对采集到的窦性心搏的 RR 间期进行统计学分析,反映了 HR 的总体可变性,并且在精确量化不同潜在调节机制的各自贡献时相对不加区分,SDNN 就是时域分析之一,其价值已被用于医疗环境中的心脏风险分层^[14]。在本研究中,反映 HR 的总体可变性的三角指数及 PNN50 在两组间的差异亦无统计学意义。一项关于环泊酚用于结肠镜镇静的研究^[15]发现,环泊酚组的 RMSSD(连续 RR 区间差的均方根,一个衡量短期 HRV 的指标)高于丙泊酚组,但其未展示其他相关指标,本研究认为 RMSSD 可以分析麻醉深度及血压降低情况。但一些研究^[16]认为这些指标的准确性在较长的记录周期内价值更高,尤其是在 24 h 期间,本研究的监测时长仅为 5 min,较短的记录时间或许与本研究两组患者心率变异性差异无统计学意义有关。另外也有研究^[17]发现伤害性刺激可以影响 HRV 指标的改变,而本研究仅仅是辅助通气,并未行气管插管等伤害性操作。频谱分析中,HF 和 LF 分别是副交感神经和交感神经活动的重要反映,其比值 LF/HF 也通常用作交感迷走神经平衡的指标^[18]。为了更可靠地比较不同研究中的频率分量,通常将单个分量除以总功率来归一化频谱指数,归一化的 HF 和 LF,即 HF norm 和 LF norm,也分别被认为是副交感神经和交感神经活动的更好指标^[19]。在本研究中,环泊酚组与丙泊酚组在 LF 绝对值及 LF norm 值间的差异具有统计学意义,这表明环泊酚对交感神经的抑制弱于丙泊酚,而两者对副交感神经抑制的差异不大。

本研究存在一定的局限性,术中电刀可能导致心律失常^[20],对心电信号产生干扰,影响 HRV 的准确性,因此本研究并未对整个麻醉手术过程中 HRV

进行监测。老年人以及自主神经功能受影响的患者,也许环泊酚较丙泊酚更能保留较高的交感神经活动水平,但本研究并未观察到。目前我们正在研究环泊酚与丙泊酚在老年患者全身麻醉过程中对自主神经影响的比较。此外,麻醉诱导引起的自主神经功能改变对患者预后的影响也未进行进一步研究,这也是我们需要关注的方向。

综上所述,环泊酚和丙泊酚在麻醉诱导过程中均抑制了交感神经和副交感神经活动,但丙泊酚对交感神经的抑制强于环泊酚,这可能是导致环泊酚较丙泊酚引起更小的血液循环改变的机制之一。



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

参考文献

- [1] SHAFFER F, GINSBERG J P. An overview of heart rate variability metrics and norms[J]. *Front Public Health*, 2017, 5: 258.
- [2] 王冠博, 王俊, 李阳子, 等. 心率变异性的研究进展[J]. *淮海医药*, 2025, 43(3): 320-323.
WANG G B, WANG J, LI Y Z, et al. Research progress of heart rate variability[J]. *J Huaihai Med*, 2025, 43(3): 320-323.
- [3] 杨思雨, 房恹, 刘洪霞, 等. 心率变异性分析右美托咪啶对全身麻醉下迷走神经活动性的影响[J]. *重庆医学*, 2019, 48(21): 3681-3684.
YANG S Y, FANG Y, LIU H X, et al. Effect of dexmedetomidine on vagal nerve activity under general anesthesia by heart rate variability analysis[J]. *Chongqing Med*, 2019, 48(21): 3681-3684.
- [4] KALMYKOV I K, POPADIUK V I, ERMAKOVA N V, et al. Influence of the choice of anesthetic aid on changes in the frequency range of heart rate variability during septoplasty in the early postoperative period[J]. *Ross Rinol*, 2022, 30(3): 169.
- [5] YU L, ZHU X, PENG K, et al. Propofol alleviates anxiety-like behaviors associated with pain by inhibiting the hyperactivity of PVNCRH Neurons via GABAA receptor $\beta 3$ subunits[J]. *Adv Sci*, 2024, 11(28): e2309059.
- [6] LU M, LIU J, WU X K, et al. Ciprofol: A novel alternative to propofol in clinical intravenous anesthesia?[J]. *BioMed Res Int*, 2023, 2023(1): 7443226.
- [7] NI W W, YI X W, FENG L L, et al. Comparison of different weight-based scalars of remimazolam tosylate for anesthesia induction in obese patients: Study protocol for a prospective, controlled trial[J]. *Trials*, 2023,

- 24(1): 719.
- [8] 崔家华, 谢磊, 王鑫, 等. 环泊酚与丙泊酚用于非手术室镇静的有效性及安全性比较[J]. 浙江临床医学, 2025, 27(7): 1031-1036.
- CUI J H, XIE L, WANG X, et al. Comparison of the efficacy and safety of cyclophosphamide and propofol in sedation in non-operating room[J]. Zhejiang Clin Med J, 2025, 27(7): 1031-1036.
- [9] 甘川, 彭伟龙, 黄静翔, 等. 环泊酚与丙泊酚麻醉维持在老年腹腔镜结直肠癌根治术患者中的应用比较[J]. 广东医学, 2024, 45(6): 706-711.
- GAN C, PENG W L, HUANG J X, et al. Comparison of ciprofol and propofol anesthesia maintenance in elderly patients undergoing laparoscopic radical surgery for colorectal cancer[J]. Guangdong Med J, 2024, 45(6): 706-711.
- [10] HASEGAWA G, HIRATA N, YOSHIKAWA Y, et al. Differential effects of remimazolam and propofol on heart rate variability during anesthesia induction[J]. J Anesth, 2022, 36(2): 239-245.
- [11] JOE H B, CHAE Y J, SONG S H, et al. Comparison of the effects of dexmedetomidine and propofol on the cardiovascular autonomic nervous system during spinal anesthesia: Preliminary randomized controlled observational study[J]. J Clin Monit Comput, 2023, 37(6): 1541-1551.
- [12] ZHONG J, ZHANG J L, 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.
- [13] YU L, BISCHOF E, LU H H. Anesthesia with ciprofol in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: A case report[J]. World J Clin Cases, 2023, 11(1): 157-163.
- [14] PHAM T, LAU Z J, CHEN S H A, et al. Heart rate variability in psychology: A review of HRV indices and an analysis tutorial[J]. Sensors, 2021, 21(12): 3998.
- [15] HE K Q, HUANG T T, TAN M Y, et al. Efficacy and safety of ciprofol versus propofol as anesthetic for patients undergoing painless colonoscopy[J]. Pain Ther, 2024, 13(6): 1633-1644.
- [16] ASHINZE P, GAUR A, BANERJEE S, et al. The role of heart rate variability in cardiac surgery: Applications and innovations[J]. Cardiothorac Surg, 2025, 33(1): 34.
- [17] LIN Y T, WU H T. ConceFT for time-varying heart rate variability analysis as a measure of noxious stimulation during general anesthesia[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2017, 64(1): 145-154.
- [18] BAIR A, REYES DEL PASO G A, DUSCHEK S. Parasympathetic cardiac control and attentional focus in trait worry[J]. Int J Psychophysiol, 2021, 162: 181-189.
- [19] NIU M Y, ZHAO R X, WANG J M. The effects of a music intervention on the autonomic nervous system during recovery from strenuous exercise[J]. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2024, 29(1): e13096.
- [20] GUO J W, CHENG Y, YI M M. Ventricular fibrillation likely resulting from electrocautery and amiodarone: A rare clinical case report[J]. J Int Med Res, 2025, 53(1): 3000605241310080.

(2025-09-27 收稿)

编辑 沈建国