

# 右美托咪定不同给药途径对区域麻醉局麻药协同作用影响的研究进展<sup>Δ</sup>

王府<sup>1\*</sup>, 陈莹璐<sup>2</sup>, 张亮<sup>1#</sup> (1.重庆市中医院麻醉科, 重庆 400021; 2.重庆市中医院肛肠科, 重庆 400021)

中图分类号 R614;R971 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)16-2297-08

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.16.27

**摘要** 目的:为右美托咪定(DEX)在区域麻醉中的临床科学研究提供参考。方法:以“右美托咪定”“佐剂”“蛛网膜下腔麻醉”“硬膜外麻醉”“区域麻醉”“神经传导阻滞”“局麻”“Dexmedetomidine”“Adjuvant”“Spinal anesthesia”“Epidural anesthesia”“Regional anesthesia”“Nerve block”“Local anesthesia”等为关键词,在中国知网、万方、维普网、PubMed、Embase等数据库中组合查询1990年1月—2019年2月发表的相关文献,对神经周围注射(PN)、静脉输注(IV)、经鼻滴入(IN)、肌内注射、口腔颊黏膜给药等DEX的不同给药途径对区域麻醉的影响进行汇总与分析。结果与结论:共检索到相关文章1 012篇,其中有效文献56篇。不论是椎管内麻醉,还是外周神经阻滞,DEX都具有协同局麻药的作用,可延长局麻药镇痛持续时间,但因区域麻醉部位的不同,其协同作用存在差异。PN-DEX对于区域麻醉影响的研究最多,IV-DEX的研究次之,其对区域麻醉时局麻药的协同作用较PN-DEX弱,但用药时间点的选择和给药速度更灵活;IN-DEX给药方式适合儿童;经口腔颊黏膜给药或肌内注射等途径对于区域麻醉协同作用的研究极少且临床实用性低。进一步的机制研究有助于明确DEX协同局麻药的作用和不同给药途径对于区域麻醉协同作用的差异。给药途径上,除IV-DEX外,PN-DEX、IN-DEX、肌内注射、口腔颊黏膜给药均属超说明书用药,临床的安全性有待于进一步明确。不论哪种给药途径,低血压和心动过缓都是需要注意的副作用,特别是对于老年人、孕产妇、儿童等特殊人群,因相关安全性研究较少,故临床应用仍需慎重。

**关键词** 右美托咪定;区域麻醉;神经阻滞;给药途径;协同作用;超说明书用药

- diabetes mellitus[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014. DOI:10.1155/2014/289264.
- [21] LI N, GU L, QU L, et al. Berberine aggenuatesproinflammatory cytokine-induced tight junction disruption in an in vitro model of intestinal epithelial cell[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2010, 40(1):1-8.
- [22] HUANG LH, PAN XP, GONG KR. Anti-inflammatory effects of three kinds of traditional Mongolian medicine monomer and its combination on LPS-stimulated RAW264.7 macrophages[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(5):950-958.
- [23] ZHOU H, FENG LL, XU F, et al. Berberine inhibits palmitate-induced NLRP3 inflammasome activation by triggering autophagy in macrophages: a new mechanism linking berberine to insulin resistance improvement[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 89(2017):864-874.
- [24] 张敬升, 黄伟, 谢鸣. 小檗碱对体外HepG2细胞IR模型抗IR的效应及机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(21):138-143.
- [25] 郭超. 小檗碱通过抑制脂肪组织巨噬细胞浸润改善胰岛素抵抗的研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2015.
- [26] 尚文斌, 刘佳, 于希忠. 小檗碱对肥胖小鼠炎症因子分泌和炎症信号通路的作用[J]. *中国中药杂志*, 2010, 35(11):1474-1477.
- [27] 孙水平. 黄连素对2型糖尿病患者血清IL-10、IL-6及CRP水平的影响[J]. *长春中医药大学学报*, 2017, 33(3):431-433.
- [28] 刘逸超, 付杨, 郭滢. 小檗碱对PCOS模型大鼠子宫内膜的影响[J]. *中医药信息*, 2017, 34(5):16-19.
- [29] WANG Y, ZHANG S. Berberine suppresses growth and metastasis of endometrial cancer cells via miR-101/COX-2[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018. DOI:10.1016/j.biopha.2018.04.161.
- [30] 李军, 薛晓鸥, 刘小丽. 小檗碱对与肿瘤相关巨噬细胞共培养的人子宫内膜癌Ishikawa细胞株的作用[J]. *北京中医药大学学报*, 2011, 34(7):448-452.
- [31] 鲁周南, 包晓霞, 薛晓鸥. 小檗碱体外抗子宫内膜癌HEC-1A细胞的作用研究[J]. *北京中医药大学学报*, 2017, 40(12):1018-1024.
- [32] 刘倩, 傅纓, 熊耀斌. 小檗碱抗炎活性在糖尿病和肿瘤中的应用进展[J]. *实用临床医学*, 2018, 19(3):99-104.

Δ基金项目:重庆市卫生计生委医学科科研项目(No.2017MSXM-061);重庆市社会事业与民生保障科技创新专项子课题(No.cstc2016shms-zd10001-8)

\* 主治医师, 硕士。研究方向:区域神经阻滞。电话:023-67983696。E-mail:15223424321@163.com

# 通信作者:副主任医师, 硕士。研究方向:神经保护。电话:023-67983696。E-mail:454801672@qq.com

(收稿日期:2019-04-17 修回日期:2019-07-10)

(编辑:孙冰)

区域麻醉是指将局部麻醉药(以下简称“局麻药”)注射于神经干或神经末梢周围,阻滞相应神经支配区域疼痛感觉的传入,从而让患者感觉不到手术部位的疼痛,包括椎管内麻醉、外周神经阻滞和局部麻醉等。在区域麻醉中,局麻药是术中麻醉和术后镇痛的重要组成部分,但单独应用局麻药镇痛持续时间短,不能满足患者术后镇痛需要,故而需多次注射,或留置导管连续输注局麻药于神经周围,但这又增加了神经损伤、感染和中毒的发生风险<sup>[1]</sup>。在局麻药中添加佐剂(指能够协同局麻药的神经阻滞作用,减少其用量或毒副作用的药物)如阿片类药物、硫酸镁、可乐定、肾上腺素等,以神经周围注射(Perineural, PN)的方式给药可以延长局麻药的镇痛作用时间<sup>[1-2]</sup>,在一定程度上能够满足患者镇痛需要。

右美托咪定(Dexmedetomidine, DEX)是高选择性 $\alpha_2$ 肾上腺素受体激动药,具有镇静、催眠、镇痛、抗交感等作用,在麻醉中常作为镇静药使用。近年来在一些区域麻醉研究中,将DEX作为佐剂添加于局麻药中,以PN方式用药,具有协同作用,能延长局麻药镇痛持续时间<sup>[3]</sup>,甚至超过阿片类药物<sup>[4-5]</sup>。另外,也有研究发现通过静脉输注DEX(IV-DEX)也能对用于区域麻醉的局麻药起到协同作用,延长镇痛持续时间<sup>[6-7]</sup>,甚至经鼻滴入DEX(IN-DEX)和肌肉注射、口腔颊黏膜给药等方式也能增强局麻药的镇痛作用<sup>[8-9]</sup>。因此,通过协同镇痛可降低患者术后早期疼痛评分和减少阿片类药物的使用<sup>[10]</sup>,促进患者早期康复。但不同给药途径下,DEX吸收和作用的机制不同,其协同局麻药的作用也可能存在差异;此外,区域麻醉部位较多,不同的区域麻醉部位可能对DEX协同作用的影响也不同。目前,除IV-DEX是说明书规范的给药途径外,PN-DEX、IN-DEX、肌肉注射、口腔颊黏膜给药都是属于超说明书用药,孕产妇和儿童也不是目前说明书推荐的用药人群。但医学的进步需要不断地探索、创新和实践,很多药物的适应证也随着药物的使用而不断在改变。目前也存在一些关于DEX在孕产妇和儿童区域麻醉中协同局麻药的研究。

鉴于此,笔者以“右美托咪定”“佐剂”“蛛网膜下腔麻醉”“硬膜外麻醉”“区域麻醉”“神经传导阻滞”“局麻”“Dexmedetomidine”“Adjuvant”“Spinal anesthesia”“Epidural anesthesia”“Regional anesthesia”“Nerve block”“Local anesthesia”等为关键词,在中国知网、万方、维普网、PubMed、Embase等数据库中组合查询1990年1月—2019年2月发表的相关文献。结果,共检索到相关文献1 012篇,其中有效文献56篇。现就DEX的PN、IV、IN、肌肉注射和口腔颊黏膜给药等不同给药途径对区域麻醉的影响进行汇总与分析,以期对DEX在区域麻醉中的临床应用提供参考。

## 1 DEX的药理作用机制和协同局麻药镇痛的可能作用机制

DEX是高选择性 $\alpha_2$ 肾上腺素受体激动药,具有镇静、催眠、镇痛、抗交感等作用,因可抑制去甲肾上腺素的释放,故低血压和心动过缓是其常见副作用。DEX已被证明是很好的麻醉辅助药,IV-DEX能降低全麻期间的吸入麻醉药物浓度和减少阿片类药物用量,有助于术后患者早期康复,用于区域麻醉时也能减少阿片类药物的使用剂量<sup>[11]</sup>,但其作用机制尚不完全清楚。虽有文献证明了其外周作用机制的存在,但 $\alpha_2$ 肾上腺素受体广泛存在于神经系统,所以其对于局麻药的协同作用可能还是通过外周作用和中枢作用共同实现的<sup>[12-13]</sup>。DEX通过对 $\alpha_2$ 肾上腺素受体的激活,当作用于大脑蓝斑区时,能抑制脊髓后角疼痛性神经递质的传递<sup>[14]</sup>;作用于突触后膜时,能抑制去甲肾上腺素的释放,导致神经元超极化,抑制疼痛信号的传入<sup>[15-16]</sup>。有研究显示,DEX还能增加脊髓中间神经元乙酰胆碱的释放,增加一氧化氮的合成与释放,从而可能参与疼痛的调节<sup>[17]</sup>。然而,DEX协同局麻药的镇痛机制仍有待于进一步研究。

## 2 PN-DEX对区域麻醉的影响

### 2.1 PN-DEX对椎管内麻醉的影响

2.1.1 PN-DEX对椎管内麻醉中局麻药的协同作用 椎管内麻醉主要包括蛛网膜下腔麻醉、硬膜外麻醉和骶管麻醉。Kanazi GE等<sup>[18]</sup>将3  $\mu$ g DEX混合12 mg布比卡因用于泌尿外科患者的蛛网膜下腔麻醉,较单独应用布比卡因,能明显缩短麻醉起效时间,延长麻醉后感觉、运动阻滞时间( $P < 0.05$ ),初次在临床中证明了DEX对局麻药的协同作用。一份纳入8项关于泌尿科和下肢手术的随机对照试验(RCT)、共计412例患者的Meta分析表明,与安慰剂比较,DEX协同局麻药应用于蛛网膜下腔能延长患者麻醉后感觉、运动阻滞时间,改善术后疼痛<sup>[3]</sup>。硬膜外应用DEX也能协同局麻药。一份纳入12项RCT的Meta分析表明,与芬太尼、新斯的明或空白对照比较,硬膜外应用DEX能获得更好的镇静评分,增强局麻药的作用,缩短起效时间,延长镇痛时间和减少患者镇痛需求( $P < 0.000 1$ )<sup>[19]</sup>。此外,DEX也被用于硬膜外分娩镇痛。Zhang W等<sup>[20]</sup>研究发现,对于分娩镇痛患者,DEX能将罗哌卡因半数有效浓度从0.083%降至0.062%。DEX协同局麻药用于硬膜外分娩镇痛最佳的浓度可能为0.5  $\mu$ g/mL<sup>[21]</sup>。骶管实质上也属硬膜外范围,骶管麻醉多用于儿童,手术部位多为下肢和脐以下水平。DEX用于骶管麻醉,同样具有协同局麻药的作用<sup>[22]</sup>。由此可见,PN-DEX对于椎管内麻醉,能缩短局麻药的起效时间并延长镇痛持续时间,降低局麻药半数有效浓度,减少局麻药用量。但笔者认为,这方面研究较少,尤其对于孕产妇等特殊人群的研究较少,仍需进一

步证实。

2.1.2 PN-DEX用于椎管内麻醉时的副作用 静脉输注仍是目前DEX药品说明书上唯一允许的给药途径,对于DEX的神经周围应用,特别是椎管内应用,是否会造成脊髓神经损伤,是临床关注的重点。DEX的椎管内应用目前仍受到限制,并没有得到推广,也缺乏相应的临床研究和案例报道,因此其安全性研究仅局限于动物实验。一项以兔子为模型的动物实验表明,蛛网膜下腔注射10 μg DEX,虽未造成感觉运动障碍,但可引起软脊膜、蛛网膜的增厚和淋巴细胞浸润等组织学改变<sup>[23]</sup>。但也有动物实验显示,DEX对脊髓具有保护作用,可通过抗炎和抗凋亡的机制来减弱脊髓的缺血再灌注损伤<sup>[24]</sup>。对于缺血再灌注损伤的模型兔,经DEX预处理后,能通过下调高迁移率族蛋白B1(HMGB1)/Toll样受体4(TLR4)/核因子κB(NF-κB)信号通路来实现抗炎和稳定血管屏障的作用<sup>[25]</sup>。但关于DEX对脊髓安全性的研究较少,仍需进一步证实。

对于PN-DEX在临床应用中的副作用,一份针对蛛网膜下腔麻醉的Meta分析表明,与安慰剂比较,PN-DEX并没有增加低血压的发生率,但增加了心动过缓的发生风险及阿托品用量<sup>[9]</sup>。对于特殊人群、特殊手术,如剖宫产术,蛛网膜下腔麻醉常致麻醉平面高,对孕产妇生理影响大,更易出现低血压和心动过缓。一份纳入6项RCT、共计360例剖宫产行蛛网膜下腔麻醉的孕产妇的Meta分析表明,与对照组比较,PN-DEX不仅没有增加患者低血压、心动过缓和恶心、呕吐等副作用,而且还能减少蛛网膜下腔麻醉后寒颤的发生( $P<0.0001$ )<sup>[26]</sup>。此外,对于DEX用于蛛网膜下腔麻醉的孕产妇,也没有影响到新生儿的阿普加评分<sup>[27]</sup>。针对硬膜外麻醉,一份纳入12项包括胸科、妇产科和下肢手术的RCT的Meta分析表明,PN-DEX对血压影响不大,但可显著降低心率( $P=0.0009$ ),减少寒颤的发生( $P=0.03$ ),对恶心、呕吐、眩晕等副作用影响不大<sup>[19]</sup>。虽然近年来出现了一些关于DEX有益于孕产妇的报道,但DEX用于孕产妇的研究不多,尤其缺少安全性方面的前瞻性对照研究,且孕产妇目前不是DEX药品说明书的推荐使用人群,故临床应用仍需慎重。

## 2.2 PN-DEX对外周神经阻滞的影响

### 2.2.1 PN-DEX对外周神经阻滞中局麻药的协同作用

外周神经阻滞包括椎旁神经阻滞、臂丛神经阻滞、股神经阻滞和肌筋膜平面阻滞等。针对椎旁神经阻滞,一份纳入7项包括胸科、乳腺和肾脏手术的RCT、共计350例患者的Meta分析表明,与生理盐水或空白对照组比较,PN-DEX能降低患者术后镇痛评分,延长局麻药镇痛持续时间和第一次镇痛需求时间,减少镇痛药物用量( $P<0.001$ )<sup>[28]</sup>。针对臂丛神经阻滞,一份纳入18项上肢

手术的RCT、共计1092例患者的Meta分析表明,与生理盐水、利多卡因或可乐定等对照组比较,PN-DEX能缩短局麻药的起效时间,延长感觉、运动阻滞时间,缩短运动阻滞起效时间,延长镇痛时间( $P<0.0001$ )<sup>[29]</sup>。针对股神经阻滞,Paekiasabapathy SK等<sup>[30]</sup>选取全膝关节置换术的患者,分别采用1、2 μg/kg的PN-DEX协同布比卡因用于股神经阻滞,结果PN-DEX较单纯布比卡因能延长镇痛作用时间( $P<0.05$ ),并呈剂量相关性。对坐骨神经<sup>[31]</sup>、尺神经<sup>[13]</sup>、颈丛神经<sup>[32]</sup>,甚至局麻<sup>[33]</sup>等,PN-DEX也有类似作用的研究报道。此外,DEX应用于肌筋膜平面阻滞也能起到协同作用。一份纳入20项包括妇科、泌尿科和普外科手术的RCT、共计1212例患者的Meta分析表明,PN-DEX用于腹部手术后腹横肌平面阻滞,较生理盐水或空白对照组能延长局麻药的术后镇痛时间、降低患者术后8h的静息痛评分和4h的疼痛评分,同时减少阿片药物用量( $P<0.001$ )<sup>[10]</sup>。一份纳入46项RCT的大样本Meta分析表明,PN-DEX用于包括臂丛神经、股神经、眼周神经和腹横肌多个部位的外周神经阻滞,较单独应用局麻药能延长镇痛持续时间4.87h<sup>[5]</sup>。综上,PN-DEX对于外周神经阻滞中局麻药的协同效果确切,但在不同的外周神经阻滞部位,PN-DEX延长局麻药的镇痛作用时间存在差异。

2.2.2 PN-DEX用于外周神经阻滞时的副作用 针对椎旁神经阻滞的Meta分析表明,与生理盐水或空白对照组比较,PN-DEX增加了低血压发生风险4.4倍( $P=0.01$ ),但没有增加心动过缓的发生风险<sup>[28]</sup>。针对臂丛神经阻滞的Meta分析表明,PN-DEX能显著增加心动过缓发生率( $P=0.03$ ),而没有明显增加低血压发生率<sup>[29]</sup>。Schnabel A等<sup>[5]</sup>研究结果显示,PN-DEX组较单纯局麻药组增加了心动过缓发生率2.83倍、低血压发生率3.42倍。此外,也有研究显示,PN-DEX的低血压发生率可随剂量增加而增加<sup>[34]</sup>。笔者认为,虽然不同的Meta分析针对的手术类型和研究部位不同,其副作用的表现也存在差异,但低血压和心动过缓均属常见副作用。

综上,笔者认为不论是椎管内麻醉,还是外周神经阻滞,PN-DEX对于局麻药的协同作用是确切的。对于椎管内麻醉,PN-DEX增加心动过缓的发生率更高;对于外周神经阻滞,因阻滞部位不同,PN-DEX带来的副作用也可能不同。特别是Schnabel A等<sup>[5]</sup>研究的手术种类多、异质性较大,研究结果证据力度低。但不论哪种情况,低血压和心动过缓仍是需要警惕的副作用。尤其对于特殊人群,包括老人、孕产妇、儿童、危重患者的研究仍较少,临床应用时应更加谨慎。此外,PN-DEX仍不是其说明书允许的给药途径,安全性仍尚有待进一步证实。

### 3 IV-DEX对区域麻醉的影响

#### 3.1 IV-DEX对椎管内麻醉的影响

##### 3.1.1 IV-DEX对椎管内麻醉中局麻药的协同作用

IV-DEX用于蛛网膜下腔麻醉,同样具有协同局麻药的作用。一份纳入7项包括下肢、下腹和妇产科手术的RCT、共计364例患者的Meta分析表明,IV-DEX较单独应用局麻药,能延长局麻药的感觉阻滞时间34%,延长运动阻滞时间17%,延长患者术毕至第一次药物镇痛需求时间53% ( $P < 0.000\ 01$ )<sup>[6]</sup>。此外,DEX剂量的选择可能影响IV-DEX对局麻药的协同作用。Park SH等<sup>[35]</sup>研究发现,与0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的IV-DEX比较,蛛网膜下腔麻醉前5 min给予1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的IV-DEX对局麻药的感觉阻滞时间更长。对于硬膜外麻醉,IV-DEX往往被用于麻醉期间的镇静,有研究显示单一剂量的IV-DEX也可产生良好的镇静效果<sup>[36]</sup>。此外,有研究认为IV-DEX用于硬膜外麻醉<sup>[37]</sup>和骶管麻醉<sup>[38]</sup>时也能起到协同局麻药的作用。综上,IV-DEX能对椎管内麻醉中局麻药产生协同作用,IV-DEX研究的数量相较于PN-DEX较少,特别是协同硬膜外麻醉和骶管麻醉的研究较少,仍需进一步证实。

PN-DEX是DEX复合局麻药一次性神经周围注射,与PN-DEX比较,IV-DEX既可以单次静脉输注,也可持续静脉输注,既可以用于局麻药注射前,也可以用于局麻药注射后,甚至可以用于术后作为镇静治疗持续输注。研究发现,在蛛网膜下腔麻醉前进行IV-DEX具有协同局麻药的作用<sup>[39]</sup>;在蛛网膜下腔麻醉后进行IV-DEX,同样具有协同局麻药的作用,能延长局麻药的感觉、运动阻滞时间<sup>[40]</sup>。此外,IV-DEX输注速度可能影响其对局麻药的协同作用。Vatsalya T等<sup>[41]</sup>使用布比卡因行蛛网膜下腔麻醉后,分别对两组患者采用两种速度输注DEX,即以0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  DEX负荷剂量输注15 min和以0.5  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 的速度持续静脉输注,结果发现以负荷剂量的方式,输注速度快而持续时间短,DEX协同布比卡因起效时间更短,达到平面阻滞时间更短、更快;而以持续输注的方式,速度慢而持续时间长,但DEX协同布比卡因的感觉和运动阻滞时间、镇痛持续时间更长( $P < 0.05$ )。然而,对于局麻药的协同作用持续时间,IV-DEX可能弱于PN-DEX。曾渊等<sup>[37]</sup>将罗哌卡因硬膜外麻醉的产妇,分别行1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  IV-DEX和硬膜外PN-DEX,结果与生理盐水组比较,IV-DEX组协同局麻药镇痛持续时间延长,但作用弱于硬膜外应用PN-DEX组( $P < 0.05$ )。Al-Zaben KR等<sup>[38]</sup>将接受布比卡因骶管麻醉的患儿分为3组,即生理盐水组、1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  IV-DEX组和1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  DEX骶管应用组(PN-DEX),其镇痛麻醉时间分别为6.6、9.18、14.4 h( $P < 0.05$ ),证明了骶管麻醉时IV-DEX协同局麻药的有效性,但也反映出IV-DEX对局麻药的协同作用弱于PN-DEX。

综上,IV-DEX对椎管内麻醉中局麻药的协同作用弱于PN-DEX,但IV-DEX可以在蛛网膜下腔阻滞前后给药,输注剂量、速度也可以变化,因此笔者认为IV-DEX在给药时间点的选择和给药速度上更灵活。

##### 3.1.2 IV-DEX用于椎管内麻醉时的副作用

针对蛛网膜下腔麻醉的Meta分析表明,与安慰剂比较,IV-DEX的使用增加了暂时可逆性心动过缓的发生率3.7倍( $P < 0.004$ ),对低血压、呼吸抑制的影响不大<sup>[6]</sup>。但也有研究发现,对采用布比卡因蛛网膜下腔麻醉行下肢手术的患者,分别在蛛网膜下腔麻醉前5 min和麻醉后5 min给予1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  IV-DEX,结果蛛网膜下腔麻醉后行IV-DEX更容易出现低血压<sup>[42]</sup>。此外,也有研究发现随着IV-DEX剂量的增加,低血压的发生风险有增加的可能,故为避免低血压风险的发生,IV-DEX相对合适的最佳剂量为0.3  $\mu\text{g}/\text{kg}$ <sup>[43]</sup>。随着患者年龄的增加,IV-DEX更容易导致心动过缓,所需剂量也越小<sup>[36]</sup>。对于硬膜外麻醉和骶管麻醉,IV-DEX是否增加心动过缓、低血压、呼吸抑制等副作用的发生,仅有一些个别研究进行了报道<sup>[37-38]</sup>,缺乏大样本量的研究。

寒颤常出现于椎管内麻醉后,有研究认为,IV-DEX能减少椎管内麻醉后寒颤的发生<sup>[43-44]</sup>,PN-DEX也能减少寒颤的发生<sup>[19,26]</sup>,其作用机制可能为通过镇痛和对调节体温中枢的影响,增加了温度调节范围,避免了体温防御反应导致的寒颤<sup>[45]</sup>。在预防寒颤的效能上,有研究认为,1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  IV-DEX与8 mg昂丹司琼相近<sup>[46]</sup>。DEX可引起低血压、心动过缓等不良反应,但有减少寒颤发生的作用,因此有效利用DEX调节体温中枢,将有可能促进患者术后的早期恢复或改善预后。

#### 3.2 IV-DEX对外周神经阻滞的影响

##### 3.2.1 IV-DEX对外周神经阻滞中局麻药的协同作用

Schnabel A等<sup>[5]</sup>的大样本Meta分析中也纳入了几项IV-DEX用于外周神经阻滞的研究,结果显示,IV-DEX能够协同局麻药,延长局麻药镇痛持续时间。对于肌筋膜平面阻滞<sup>[47]</sup>、局部麻醉<sup>[48]</sup>,IV-DEX也同样具有协同作用。此外,有研究发现用于外周神经阻滞时,IV-DEX存在剂量相关性,当剂量增加至2  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 时,可增加局麻药外周神经阻滞时间<sup>[49]</sup>。对于IV-DEX在外周神经阻滞中的协同作用及协同阻滞作用部位的文献研究较少。因此,对于DEX剂量相关性的研究以及如何平衡剂量增大后可能带来的副作用风险仍需进一步研究。

用于外周神经阻滞时,IV-DEX与PN-DEX对局麻药协同作用的差异,一方面表现在阻滞时间上。如Abdallah FW等<sup>[7]</sup>在外周神经阻滞中,就IV-DEX和PN-DEX对协同局麻药的镇痛持续时间进行了比较,将罗哌卡因行肌间沟神经阻滞的患者分为3组,即单纯罗哌卡因组、0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  IV-DEX组和0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  PN-DEX组,结果发现3

种方式镇痛持续时间分别为6.7、9.8、10.9 h, IV-DEX和PN-DEX延长了镇痛持续时间、减少了24 h吗啡用量( $P < 0.001$ ), IV-DEX和PN-DEX组间比较差异无统计学意义( $P = 0.07$ )。但也有研究认为, 在外周神经阻滞中, IV-DEX对局麻药的协同作用弱于PN-DEX<sup>[13]</sup>。IV-DEX和PN-DEX协同作用的差异, 另一方面表现为作用部位和作用机制可能存在不同。IV-DEX为系统给药, 而PN-DEX为局部给药。针对DEX协同局麻药作用的主要部位是外周还是中枢, Andersen JH等<sup>[12]</sup>选取21名健康志愿者进行研究, 所有人均接受双侧大腿隐神经阻滞, 随机一侧接受0.5%罗哌卡因20 mL+100  $\mu$ g/mL DEX 1 mL注射(PN-DEX), 另一侧接受0.5%罗哌卡因20 mL+生理盐水1 mL注射(PN-NS), 结果两侧神经阻滞时间分别是22、20 h, 差异有统计学意义( $P = 0.001$ ), 两侧的神经阻滞时间差异证明了DEX协同局麻药的作用机制为外周机制。但有研究发现, 单纯罗哌卡因对外周神经阻滞时间一般为9~14 h<sup>[50]</sup>, 因此试验中PN-NS的阻滞时间为20 h, 较以往的文献报道, 其作用时间是偏长的, 不能排除PN给药后DEX经局部组织吸收进入血液循环, 再分布至PN-NS或中枢, 间接发挥了IV-DEX的作用, 协同了局麻药作用。因此, 为进一步深入研究, Andersen JH等<sup>[13]</sup>选择22名健康志愿者, 均接受双侧上臂尺神经阻滞, 采用罗哌卡因4 mL+100  $\mu$ g/mL DEX 1 mL, 随机进行一侧尺神经阻滞(PN-DEX组), 另一侧采用罗哌卡因4 mL+生理盐水1 mL阻滞。因考虑到PN-DEX侧DEX吸收入血对罗哌卡因+生理盐水侧的影响, 故将此组定义为“系统性给药组”, 原理上理解为“IV-DEX”组, 第一次阻滞几天, 待药物洗脱后再次进行不含DEX的罗哌卡因4 mL+生理盐水1 mL阻滞(对照组)。结果显示, 对照组、“IV-DEX”组和PN-DEX组的尺神经阻滞时间分别为7.1、9.2、14.4 h( $P < 0.0001$ ), 通过患者自身前后对照, 证明了DEX协同局麻药的作用机制为外周机制, 同时也证明了“IV-DEX”协同作用弱于PN-DEX。然而笔者认为, 此研究存在局限, 因“IV-DEX”组实际上是神经周围注射吸收而来, 并不是真正的静脉输注, 不能代表同样剂量IV-DEX和PN-DEX的对比。因此, 对于DEX协同局麻药作用机制的研究将有助于解释两种给药途径协同作用的差异。

**3.2.2 IV-DEX用于外周神经阻滞时的副作用** 在外周神经阻滞中, IV-DEX对其副作用的影响存在争议。Kang R等<sup>[49]</sup>的研究提示, IV-DEX未增加运动阻滞时间及低血压和心动过缓的发生率。但Li Y等<sup>[51]</sup>的研究却提示0.2  $\mu$ g/(kg·h)IV-DEX相对于0.7  $\mu$ g/(kg·h)导致低血压和心动过缓的发生风险更低, 患者更安全。笔者认为单纯外周神经阻滞对于血压、心率的影响较小, 因此IV-DEX协同局麻药其实更多反映的是静脉使用DEX产

生的副作用。

综上, 笔者认为不论是椎管内麻醉, 还是外周神经阻滞, IV-DEX对于局麻药的协同作用都是存在的, 但研究区域麻醉不同部位的文献数量明显不如PN-DEX。与PN-DEX比较, 因DEX协同局麻药作用机制存在外周机制, 结合上述文献报道, IV-DEX对局麻药的协同作用相对较弱, 但IV-DEX可在蛛网膜下腔阻滞前后给药, 其用药时间点、给药速度的选择更灵活。对局麻药协同作用的差异可能受麻醉作用部位、DEX剂量的影响, 对于DEX镇痛协同机制的研究将有助于解释不同给药途径产生的差异。对于其副作用, 由于IV-DEX为DEX药品说明书中的规定给药途径, 因此对于低血压、心动过缓的影响, 其与日常手术麻醉用药相似。

#### 4 DEX其他途径给药对区域麻醉的影响

IN-DEX虽属超说明书用药, 但其在临床应用上不依赖于建立静脉通道, 给药途径比较方便, 故主要用于儿童, 作为术前镇静药物使用。IN-DEX起效时间较静脉用药慢2~3 min, 约38 min时达最高血药浓度, 生物利用度约82%<sup>[52]</sup>。IN-DEX能减弱气管插管的应激反应<sup>[53]</sup>, 减少七氟烷全麻时的最小肺泡浓度<sup>[54]</sup>。对于区域麻醉, IN-DEX的研究较少, 且多局限于五官科或门诊使用。有研究发现, 1  $\mu$ g/kg IN-DEX用于局麻下的面部血管畸形术可达到满意的镇静效果, 且未见明显不良反应发生<sup>[55]</sup>。1.5  $\mu$ g/kg IN-DEX用于局麻下牙科手术可达到更好的镇静效果, 且该剂量与1  $\mu$ g/kg IV-DEX效果相当, 能降低术后1~3 d疼痛评分<sup>[56]</sup>。IN-DEX用于局麻下的功能性鼻内镜治疗, 能协同局麻药的镇痛作用, 降低术后早期镇痛评分<sup>[8]</sup>。但目前IN-DEX的临床应用范围主要局限于儿童, 对于区域麻醉的协同作用以及应用范围、安全剂量和阻滞时间等方面仍缺乏相应研究, 也缺乏与PN-DEX、IV-DEX比较的研究。此外, 对于DEX经口腔颊黏膜给药或肌内注射方式对区域麻醉协同作用的研究较少<sup>[9]</sup>, 可能是DEX经口腔颊黏膜吸收, 其生物利用度低, 而经肌内注射属侵袭性方式, 对患者造成不便。

综上, 除了PN-DEX和IV-DEX外, DEX其他途径给药用于区域麻醉的研究较少。但笔者认为, IN-DEX具有一定价值, 特别是随着儿童应用范围逐渐扩大, IN-DEX是否可以协同局麻药改善儿童术后镇痛值得进一步研究。但18岁以下儿童仍不是DEX的推荐应用人群, 其安全性值得重视。此外, 从给药途径上分析, IN-DEX对于区域麻醉协同作用的研究较少, 除了儿童, 是否可以广泛地用于成人; 除了门诊或五官科的一些手术和检查, 其临床应用范围是否可以扩大, 这还需要进一步研究。

## 5 结语

DEX的多种给药途径都表现出了协同局麻药镇痛的作用,对于区域麻醉的部位,不论是椎管内,还是外周神经,DEX都能很好地协同局麻药,延长镇痛持续时间。但区域麻醉部位的不同,其协同镇痛持续时间存在差异。PN-DEX和IV-DEX仍是其主要给药方式,PN-DEX对于区域麻醉影响的研究远远多于其他途径,包括椎旁神经、臂丛神经、股神经、大隐神经、尺神经和肌筋膜平面等。IV-DEX同样对区域麻醉具有协同作用,但由于研究较少,研究的区域麻醉部位少,其对部分外周神经阻滞和肌筋膜平面阻滞等是否具有协同作用仍缺乏研究证实;而且IV-DEX延长局麻药镇痛持续时间的作用也弱于PN-DEX。但IV-DEX是目前DEX药品说明书唯一的用药途径,且用药时间点和剂量的选择更灵活。IN-DEX初步显示出了协同局麻药的作用,但目前研究较少,且主要局限于儿童,虽然儿童暂不是DEX药品说明书推荐的使用人群,其修改说明书的研究报道也不多,但其方便的给药方式适合儿童,临床上用于儿童的事实存在。随着DEX在儿童应用范围的扩大,其是否能改善儿童术后镇痛需进一步研究;同时是否能通过IN-DEX进一步达到对其他区域麻醉部位和成人区域麻醉时局麻药的协同作用,其可行性和可操作性仍需进一步证实。DEX经口腔颊黏膜给药或肌内注射等方法对于区域麻醉协同作用的研究极少,且临床实用性低。进一步的机制研究有助于明确DEX协同局麻药的作用和明确不同给药途径对于区域麻醉协同作用的差异。低血压和心动过缓仍是需要注意的副作用,但任何药物都有副作用,副作用有一定发生率,这也说明低血压和心动过缓的发生并不是每一位患者治疗时一定会出现的副作用。DEX在麻醉过程中导致低血压和心动过缓的症状较轻、可控,且出现的低血压和心动过缓,也是相对于对照组而言,实际上并未增加DEX本身导致低血压和心动过缓的发生率,因此不能因为DEX可引起心动过缓和低血压而否定其临床价值。此外,DEX的副作用常与患者年龄的增加和用药剂量的增加有关,特别是对于老年人、孕产妇、儿童等特殊人群,相关安全性研究较少,故临床应用仍需慎重。

## 参考文献

[1] KING CH, BEUTLER SS, KAYE AD, et al. Pharmacologic properties of novel local anesthetic agents in anesthesia practice[J]. *Anesthesiology Clin*, 2017, 35(2): 315-325.

[2] EMELIFE PI, ENG MR, MENARD BL, et al. Adjunct medications for peripheral and neuraxial anesthesia[J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2018, 32(2): 83-99.

[3] NIU XY, DING XB, GUO T, et al. Effects of intravenous

and intrathecal dexmedetomidine in spinal anesthesia: a meta-analysis[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2013, 19(11): 897-904.

[4] SUN S, WANG J, BAO N, et al. Comparison of dexmedetomidine and fentanyl as local anesthetic adjuvants in spinal anesthesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017. DOI:10.2147/DDDT.S146092.

[5] SCHNABEL A, REICHL SU, WEIBEL S, et al. Efficacy and safety of dexmedetomidine in peripheral nerve blocks: a meta-analysis and trial sequential analysis[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2018, 35(10): 745-758.

[6] ABDALLAH FW, ABRISHAMI A, BRULL R. The facilitatory effects of intravenous dexmedetomidine on the duration of spinal anesthesia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Anesth Analg*, 2013, 117(1): 271-278.

[7] ABDALLAH FW, DWYER T, CHAN VW, et al. IV and perineural dexmedetomidine similarly prolong the duration of analgesia after interscalene brachial plexus block: a randomized, three-arm, triple-masked, placebo-controlled trial[J]. *Anesthesiology*, 2016, 124(3): 683-695.

[8] TANG C, HUANG X, KANG F, et al. Intranasal dexmedetomidine on stress hormones, inflammatory markers, and postoperative analgesia after functional endoscopic sinus surgery[J]. *Mediators Inflamm*, 2015. DOI: 10.1155/2015/939431.

[9] KARAASLAN D, PEKER TT, ALACA A, et al. Comparison of buccal and intramuscular dexmedetomidine premedication for arthroscopic knee surgery[J]. *J Clin Anesth*, 2006, 18(8): 589-593.

[10] SUN Q, LIU S, WU H, et al. Dexmedetomidine as an adjuvant to local anesthetics in transverses abdominis plane block: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin J Pain*, 2019, 35(4): 375-384.

[11] CHAN IA, MASLANY JG, GORMAN KJ, et al. Dexmedetomidine during total knee arthroplasty performed under spinal anesthesia decreases opioid use: a randomized-controlled trial[J]. *Can J Anaesth*, 2016, 63(5): 569-576.

[12] ANDERSEN JH, GREVSTAD U, SIEGEL H, et al. Does dexmedetomidine have a perineural mechanism of action when used as an adjuvant to ropivacaine?: a paired, blinded, randomized trial in healthy volunteers[J]. *Anesthesiology*, 2017, 126(1): 66-73.

[13] ANDERSEN JH, JAEGER P, GREVSTAD U, et al. Systemic dexmedetomidine is not as efficient as perineural dexmedetomidine in prolonging an ulnar nerve block[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2019, 44(3): 333-340.

[14] GREWAL A. Dexmedetomidine: new avenues[J]. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2011, 27(3): 297-302.

- [15] SADJAK A, WINTERSTEIGER R, ZAKEL D, et al. Periphäre analgetische Wirkung durch intraartikulär verabreichtes clonidin[J]. *Schmerz*, 2006, 20 (4) : 293–294, 296–299.
- [16] KHASAR SG, GREEN PG, CHOU B, et al. Peripheral nociceptive effects of  $\alpha_2$ -adrenergic receptor agonists in the rat[J]. *Neuroscience*, 1995, 66(2) : 427–432.
- [17] LIANG F, LIU M, FU X, et al. Dexmedetomidine attenuates neuropathic pain in chronic constriction injury by suppressing NR2B, NF- $\kappa$ B, and iNOS activation[J]. *Saudi Pharm J*, 2017, 25(4) : 649–654.
- [18] KANAZI GE, AOUAD MT, JABBOUR-KHOURY SI, et al. Effect of low-dose dexmedetomidine or clonidine on the characteristics of bupivacaine spinal block[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2006, 50(2) : 222–227.
- [19] ZHANG X, WANG D, SHI M, et al. Efficacy and safety of dexmedetomidine as an adjuvant in epidural analgesia and anesthesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Clin Drug Investig*, 2017, 37(4) : 343–354.
- [20] ZHANG W, LI C. EC<sub>50</sub> of epidural ropivacaine combined with dexmedetomidine for labor analgesia[J]. *Clin J Pain*, 2018, 34(10) : 950–953.
- [21] ZHANG WP, REN M. Optimal dose of epidural dexmedetomidine added to ropivacaine for epidural labor analgesia: a pilot study[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017. DOI:10.1155/2017/7924148.
- [22] TRIFA M, TUMIN D, TOBIAS JD. Dexmedetomidine as an adjunct for caudal anesthesia and analgesia in children [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2018, 84(7) : 836–847.
- [23] DE PEREIRA CARDOSO HD, FIM NC, MARQUES MA, et al. Clinical and histological effects of the intrathecal administration of a single dose of dexmedetomidine in rabbits[J]. *Pain Physician*, 2016, 19(2) : 319–327.
- [24] SUN Z, ZHAO T, LV S, et al. Dexmedetomidine attenuates spinal cord ischemia-reperfusion injury through both anti-inflammation and anti-apoptosis mechanisms in rabbits[J]. *J Transl Med*, 2018. DOI: 10.1186/s12967-018-1583-7.
- [25] LIU J, ZHANG S, FAN X, et al. Dexmedetomidine preconditioning ameliorates inflammation and blood-spinal cord barrier damage after spinal cord ischemia-reperfusion injury by down-regulation high mobility group box 1-toll-like receptor 4-nuclear factor kappaB signaling pathway[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2019, 44(2) : 74–81.
- [26] MIAO S, SHI M, ZOU L, et al. Effect of intrathecal dexmedetomidine on preventing shivering in cesarean section after spinal anesthesia: a meta-analysis and trial sequential analysis[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018. DOI: 10.2147/DDDT.S178665.
- [27] TEYMOURIAN H, KHORASANIZADEH S, ANSAR P, et al. Comparison of the effect of bupivacaine in combination with dexmedetomidine with bupivacaine plus placebo on neonatal apgar score, bispectral index, and sedation level of parturient women[J]. *Anesth Pain Med*, 2018, 8(5) : e81947.
- [28] WANG K, WANG LJ, YANG TJ, et al. Dexmedetomidine combined with local anesthetics in thoracic paravertebral block: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Medicine*, 2018. DOI: 10.1097/MD.00000000000013164.
- [29] HUSSAIN N, GRZYWACZ VP, FERRERI CA, et al. Investigating the efficacy of dexmedetomidine as an adjuvant to local anesthesia in brachial plexus block: a systematic review and meta-analysis of 18 randomized controlled trials[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2017, 42(2) : 184–196.
- [30] PACKIASABAPATHY SK, KASHYAP L, ARORA MK, et al. Effect of dexmedetomidine as an adjuvant to bupivacaine in femoral nerve block for perioperative analgesia in patients undergoing total knee replacement arthroplasty: a dose-response study[J]. *Saudi J Anaesth*, 2017, 11(3) : 293–298.
- [31] HU X, LI J, ZHOU R, et al. Dexmedetomidine added to local anesthetic mixture of lidocaine and ropivacaine enhances onset and prolongs duration of a popliteal approach to sciatic nerve blockade[J]. *Clin Ther*, 2017, 39(1) : 89–97.
- [32] SANTOSH BS, MEHANDALE SG. Does dexmedetomidine improve analgesia of superficial cervical plexus block for thyroid surgery? [J]. *Indian J Anaesth*, 2016, 60(1) : 34–38.
- [33] TONOOKA Y, SUNADA K. Dexmedetomidine enhances the pulpal anesthetic effect of lidocaine: a pilot study[J]. *Anesth Prog*, 2018, 65(1) : 38–43.
- [34] JUNG HS, SEO KH, KANG JH, et al. Optimal dose of perineural dexmedetomidine for interscalene brachial plexus block to control postoperative pain in patients undergoing arthroscopic shoulder surgery: a prospective, double-blind, randomized controlled study[J]. *Medicine*, 2018. DOI:10.1097/MD.00000000000010440.
- [35] PARK SH, SHIN YD, YU HJ, et al. Comparison of two dosing schedules of intravenous dexmedetomidine in elderly patients during spinal anesthesia[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2014, 66(5) : 371–376.
- [36] SUN Q, WANG X, SHI C, et al. Consciousness inhibition of intravenous dexmedetomidine in patients undergoing lower limb surgery with epidural anesthesia: a dose-response study by age group[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2018, 31(6) : 2863–2868.

- [37] 曾渊,杭博,蒯建科,等.再次剖宫产术产妇硬膜外麻醉中应用右美托咪定静脉输注与硬膜外注射麻醉效果对比研究[J].陕西医学杂志,2018,47(12):1544-1547.
- [38] AL-ZABEN KR, QUDAI SAT IY, ALJA' BARI AN, et al. The effects of caudal or intravenous dexmedetomidine on postoperative analgesia produced by caudal bupivacaine in children: a randomized controlled double-blinded study [J]. *J Clin Anesth*, 2016. DOI: 10.1016/j.jclinane.2016.04.049.
- [39] KAVYA UR, LAXMI S, RAMKUMAR V. Effect of intravenous dexmedetomidine administered as bolus or as bolus-plus-infusion on subarachnoid anesthesia with hyperbaric bupivacaine[J]. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2018,34(1):46-50.
- [40] DINESH CN, SAI TEJ NA, YATISH B, et al. Effects of intravenous dexmedetomidine on hyperbaric bupivacaine spinal anesthesia: a randomized study[J]. *Saudi J Anesth*, 2014,8(2):202-208.
- [41] VATSALYA T, WAIKAR C, SINGH M. Comparison of intravenous bolus and infusion of dexmedetomidine on characteristics of subarachnoid block[J]. *Anesth Essays Res*, 2018,12(1):190-193.
- [42] KANG E, LEE KH, JEON SY, et al. The timing of administration of intravenous dexmedetomidine during lower limb surgery: a randomized controlled trial[J]. *BMC Anesthesiol*, 2016. DOI:10.1186/s12871-016-0282-2.
- [43] ABDEL-GHAFFAR HS, MOHAMED SA, FARES KM, et al. Safety and efficacy of dexmedetomidine in treating post spinal anesthesia shivering: a randomized clinically controlled dose-finding trial[J]. *Pain Physician*, 2016, 19(4):243-253.
- [44] YU G, JIN S, CHEN J, et al. The effects of novel  $\alpha_2$ -adrenoreceptor agonist dexmedetomidine on shivering in patients underwent caesarean section[J]. *Biosci Rep*, 2019. DOI:10.1042/BSR20181847.
- [45] TALKE P, TAYEFEH F, SESSLER DI, et al. Dexmedetomidine does not alter the sweating threshold, but comparably and linearly decreases the vasoconstriction and shivering thresholds[J]. *Anesthesiology*, 1997, 87(4):835-841.
- [46] BOTROS JM, MAHMOUND AMS, RAGAB SG, et al. Comparative study between dexmedetomidine and ondansetron for prevention of post spinal shivering: a randomized controlled trial[J]. *BMC Anesthesiol*, 2018. DOI: 10.1186/s12871-018-0640-3.
- [47] SIVAKUMAR RK, PANNEERSELVAM S, CHERIAN A, et al. Perineural vs. intravenous dexmedetomidine as an adjunct to bupivacaine in ultrasound guided fascia iliaca compartment block for femur surgeries: a randomized controlled trial[J]. *Indian J Anaesth*, 2018, 62(11):851-857.
- [48] 甘建辉,史金麟,胡万宁,等.右美托咪定在儿童局麻包皮手术中的临床应用[J].中国药房,2014,25(26):2434-2436.
- [49] KANG R, JEONG JS, YOO JC, et al. Effective dose of intravenous dexmedetomidine to prolong the analgesic duration of interscalene brachial plexus block: a single-center, prospective, double-blind, randomized controlled trial[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2018, 43(5):488-495.
- [50] CASATI A, FANELLI G, ALDEGHERI G, et al. Interscalene brachial plexus anaesthesia with 0.5%, 0.75% or 1% ropivacaine: a double-blind comparison with 2% mepivacaine[J]. *Br J Anaesth*, 1999, 83(6):872-875.
- [51] LI Y, WANG H, DENG Y, et al. Effect of dexmedetomidine on supraclavicular brachial plexus block: a randomized double blind prospective study[J]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2018, 50(5):845-849.
- [52] YOO H, LIROLA T, VILO S, et al. Mechanism-based population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of intravenous and intranasal dexmedetomidine in healthy subjects[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2015, 71(10):1197-1207.
- [53] WANG SS, ZHANG MZ, SUN Y, et al. The sedative effects and the attenuation of cardiovascular and arousal responses during anesthesia induction and intubation in pediatric patients: a randomized comparison between two different doses of preoperative intranasal dexmedetomidine [J]. *Pediatric Anesthesia*, 2014, 24(3):275-281.
- [54] YAO Y, QIAN B, LIN Y, et al. Intranasal dexmedetomidine premedication reduces minimum alveolar concentration of sevoflurane for laryngeal mask airway insertion and emergence delirium in children: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Pediatric Anesthesia*, 2015, 25(5):492-498.
- [55] ZHANG X, BAI X, ZHANG Q, et al. The safety and efficacy of intranasal dexmedetomidine during electrochemotherapy for facial vascular malformation: a double-blind, randomized clinical trial[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2013, 71(11):1835-1842.
- [56] NOOH N, SHETA SA, ABDULLAH WA, et al. Intranasal atomized dexmedetomidine for sedation during third molar extraction[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2013, 42(7):857-862.

(收稿日期:2019-02-18 修回日期:2019-07-12)

(编辑:余庆华)