

右美托咪啶围手术期镇痛作用的新进展

张南南, 孙龙, 段宏伟

(上海市浦东医院、复旦大学附属浦东医院麻醉科, 上海 201399)

摘要:右美托咪啶(Dexmedetomidine, DEX)是一种高选择性 α_2 肾上腺素能受体(Adrenergic receptor, AR)激动剂,具有镇静兼部分镇痛、抗焦虑的作用,在围手术期应用广泛。近几年关于DEX镇痛作用的研究报道逐渐增多,围手术期辅以DEX可减少麻醉镇痛药用量,延长镇痛时效,并降低不良反应发生率。该文就DEX的药理特性、镇痛作用机制以及DEX在术后静脉镇痛、椎管内镇痛、外周神经阻滞和关节内镇痛等方面的临床应用作一综述,以系统全面了解DEX在围手术期镇痛方面的应用进展。

关键词:右美托咪啶;安定镇痛;围手术期医护;综述

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.10.003

New progress of the analgesic effect of perioperative period

ZHANG Nannan, SUN Long, DUAN Hongwei

(Department of Anesthesia, Shanghai Pudong Hospital, Fudan University Pudong Medical Center, Shanghai 201399, China)

Abstract: Dexmedetomidine (DEX) is a highly selective agonist of alpha-2 adrenergic receptor (AR) with properties of sedation, partial analgesia and anti-anxiety. It is widely used in perioperative period. In recent years, the reports on the DEX's analgesic effect have gradually increasing. Perioperative period supplemented with DEX can reduce the dosage of narcotic analgesics, prolong the duration of analgesia and decrease the incidence of adverse events. This paper will review the DEX's pharmacological properties, the mechanism of analgesic effect as well as the clinical application in postoperative intravenous analgesia, spinal analgesia, peripheral nerve block and intra-articular analgesia to systematically and comprehensively summarize the progress of DEX's application in perioperative analgesia.

Key words: Dexmedetomidine; Perioperative care; Neuroleptanalgesia; Review

近年来,一种称之为快速康复外科(fast track surgery, FTS)的理念逐步在一些国家推广,该理念旨在术前、术中及术后应用各种切实有效的方法以减少应激及围手术期并发症,加速患者术后康复^[1]。FTS要求良好的麻醉、镇痛技术以减少手术应激及疼痛反应,因此围手术期镇痛是影响患者快速康复的极其重要的一环。围手术期镇痛方式主要包括静脉镇痛、椎管内阻滞、关节内镇痛、周围神经阻滞及局部浸润麻醉等,镇痛药物亦多种多样,而FTS着重强调应用两种或两种以上不同作用机制的镇痛药物或者方法的镇痛模式,即多模式镇痛。

右美托咪啶(DEX)作为高选择性 α_2 肾上腺素能受体(α_2 AR)激动剂,具有抗交感、减少毒麻药用量、稳定循环、减少术后谵妄及认知功能障碍、无呼吸抑制等优点,是良好的麻醉辅助药物^[2],目前已

被广泛应用于临床实践中。近年来关于DEX镇痛作用的研究颇多,尤其是2009年DEX在中国上市以来已成为研究热点,已为多模式镇痛提供了又一种选择,本文就DEX在围手术期镇痛方面的应用进展作一综述。

1 DEX的药理特性和临床应用

1.1 DEX的药效动力学 DEX与 α_1 AR、 α_2 AR结合比例为1:1600,通过激动 α_2 AR,进一步激活其偶联的G蛋白而产生一系列生物学效应^[3]:作用于中枢蓝斑核 α_2 AR,产生镇静催眠的效应;作用于血管平滑肌 α_2 AR可引起血管收缩,导致短暂性血压升高,反射性引起心率减慢;与肾脏的 α_2 AR结合可扩张肾血管,维持肾血流量、保护肾功能^[4];激动脊髓背角 α_2 AR,抑制疼痛信号传导从而产生镇痛作用^[5]。可见其药效广泛,同时为DEX的临床广泛应用奠定了基础。

1.2 DEX的药代动力学 国内的一项调查显示:DEX的药代动力学符合二房室线性消除模型,分布半衰期为3.2~5.5 min,清除半衰期为92.4~

106.9 min,清除率为 $0.038 \sim 0.046 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ ^[6]。DEX 的蛋白结合率为 94%,主要在肝内与葡糖醛酸结合并通过细胞色素 P450 酶系氧化还原代谢,因此肝功能不全的患者应慎用或不用 DEX。

1.3 DEX 的临床应用 DEX 尚无明确禁忌,临床应用广泛,目前可用于围手术期镇静和辅助麻醉;预防术后不良反应;功能性神经外科手术术中唤醒;小儿镇静及重症监护室患者的镇静^[7]。DEX 的使用虽存在心率减慢、低血压的风险,但迄今尚无引起死亡的案例报道。

2 DEX 的镇痛机制

疼痛产生的机制尚不清晰,一般认为外周神经末梢受到伤害性刺激后产生疼痛信号,通过 A(纤维和 C 纤维传入脊髓后角,再经脊髓丘脑束到达脑内,产生疼痛。较多研究表明^[2,6-8],DEX 主要通过 3 个层次发挥镇痛作用:在脊髓以上水平作用于蓝斑 $\alpha 2\text{AR}$,激活下行去甲肾上腺素能抑制系统,进而增强脊髓背角的抑制性突触传递,减轻疼痛^[5];在脊髓水平与脊髓背角 $\alpha 2\text{AR}$ 相结合,引起细胞膜超极化,从而抑制疼痛信号上行传导^[8-9];于外周水平通过抑制 A 纤维和 C 纤维向脊髓传入伤害性信息^[9-10]。

3 DEX 的镇痛研究相关进展

鉴于 DEX 的镇痛作用,临床中很多麻醉医师利用这一特性与其他不同作用机制的麻醉镇痛药配伍使用,在展现良好镇痛作用的同时,可减少其他种类别镇痛药的用量,同时减轻呼吸抑制等副作用,目前可用于患者自控镇痛(Patient control analgesia, PCA)、椎管内镇痛、外周神经镇痛、局部镇痛等领域。

3.1 PCA 以阿片类药物为主的 PCA 在达到良好镇痛的同时,常伴有呼吸抑制、恶心、呕吐、嗜睡、尿潴留等副作用,诸多研究表明^[11-12],联合应用镇痛机制不同的 DEX 可与阿片类药物的镇痛作用协同或相加,并减少阿片类药物用量,降低不良反应发生率。Peng 等^[13]对 7 项关于 PCA 的随机对照试验进行了 meta 分析,结果表明,相对于单独使用阿片类药物,阿片类联合 DEX 的 PCA 术后 24 h 的阿片类药物平均用量减少了 36%,并且术后恶心、呕吐、皮肤瘙痒的发生率下降,患者镇痛满意度更高。

Nie 等^[14]将 120 例择期剖宫产患者的术后静脉自控镇痛(PCIA)随机分为:PCIA 舒芬太尼、DEX-bolus + PCIA 舒芬太尼、DEXbolus + PCIA 舒芬太尼联合 DEX 三组,结果显示舒芬太尼联合 DEX 的 PCIA 较其他两组术后 4 h、8 h 及 24 h 的视觉模拟评分(Visual analogue scale, VAS)明显降低,舒芬太

尼平均用量各减少了 19.4% 和 22.0%。尚宇等^[15]探讨了 DEX 辅助舒芬太尼用于术后静脉镇痛的适宜剂量,将 PCIA 分为四组:舒芬太尼 $3 \mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1}$; DEX $0.05 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ + 舒芬太尼 $2 \mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1}$; DEX $0.1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ + 舒芬太尼 $2 \mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1}$; DEX $0.15 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ + 舒芬太尼 $2 \mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1}$,发现 DEX $0.1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 复合舒芬太尼 $2 \mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1}$ 术后行 PCIA 效果最优,在获得满意镇痛效果的同时,还能提供适度镇静,消除患者焦虑情绪,提高围手术期的安全性和患者满意度。另有研究表明,术中持续输注 $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的 DEX 相对生理盐水对照组能显著减少术后硬膜外自控镇痛(PCEA)的 bolus 用量,并降低术后 VAS 疼痛评分,同时并未产生明显的血流动力学异常^[16],证明了 DEX 对 PCEA 也有相似的作用。

3.2 椎管内镇痛 DEX 除了在静脉中应用,亦可在椎管内联合局麻药辅助镇痛。

3.2.1 蛛网膜下腔阻滞 新近的研究发现在宫腔镜手术中将 $5 \mu\text{g}$ 的 DEX 加入 7.5 mg 罗哌卡因行蛛网膜下腔阻滞,可明显延长感觉和运动的阻滞时间^[17],这之前 Gupta 等^[18]的研究结果相似;此外,有研究^[19]将 2.5、5、10 μg 三种不同剂量的 DEX 加入 3 mL 的 0.5% 布比卡因中行鞘内注射,比较三组阻滞效果,发现加入 10 μg 的 DEX 较其他两组可缩短感觉和运动的起始阻断时间,明显延长感觉、运动的阻滞时程和镇痛时效,这表明 DEX 在腰麻联合应用中具有剂量依赖性的辅助协同作用。国内有学者做出类似的研究^[20],对行罗哌卡因蛛网膜下腔阻滞的患者分别鞘内注射 DEX 4 μg 与 12 μg ,发现大剂量 DEX(12 μg)鞘内注射可使罗哌卡因脊麻感觉阻滞起效时间增快、感觉和运动阻滞持续时间延长,并能维持血流动力学稳定,不增加恶心、呕吐、心动过缓和呼吸抑制等不良反应。蛛网膜下腔给予 DEX 能够使其通过脑脊液循环接触脊髓表面甚至脑干,通过激活 $\alpha 2\text{AR}$ 产生直接的镇痛效应,或者通过激活脊髓胆碱神经元、抑制交感神经输出产生间接的镇痛作用^[21]。

3.2.2 硬膜外阻滞 Zhang 等^[22]通过对 12 项临床试验的荟萃分析发现,硬膜外阻滞中辅 DEX 显著延长了镇痛时间,缩短感觉阻断的时程,减少了术后补救镇痛药物的用量,并且,DEX 并未引起明显的低血压和心动过缓,证实了其用作硬膜外麻醉佐剂的有效性和安全性。Karhade 等^[23]分析了 60 例拟行硬膜外麻醉下经阴道子宫切除的手术患者,结果显示,15 ~ 20 mL 0.5% 的布比卡因混入 0.5 $\mu\text{g} \cdot$

kg^{-1} 的 DEX 与单用布比卡因麻醉相比, DEX 可更早地提供镇静和感觉、运动的阻滞, 较快地创造手术时机, 并维持较长的术后镇痛时间。Bajwa 等^[24]将 DEX 与另外一种 $\alpha 2$ 受体激动剂(可乐定)作比较, 两种药物加入相同的罗哌卡因, 发现可乐定的起始阻滞和延长术后镇痛的作用不及 DEX, 原因可能是可乐定对 $\alpha 2$ 受体的亲和力仅为 DEX 的 $1/8$ 。国内研究^[25]将 80 例患者的硬膜外麻醉分别接受硬膜外注射 15 mL 0.5% 罗哌卡因 + 1 mL 生理盐水(R 组)和 15 mL 0.5% 罗哌卡因 + 50 μg 右美托咪定用 1 mL 生理盐水稀释(D 组), 结果发现感觉平面恢复到 S2 的时间 D 组为 (458 ± 35) min, R 组为 (244 ± 30) min; D 组镇痛时间(患者首次要求注射镇痛药的时间)显著延长: D 组为 (476 ± 25) min, R 组为 (254 ± 34) min; 与 R 组 (6.9 ± 2.3) 分相比, D 组视觉模拟疼痛评分 (4.5 ± 1.3) 分更低, 因此, 硬膜外注射右美托咪定能延长罗哌卡因的麻醉阻滞时间。此外, 由于硬膜外麻醉往往不能完全阻断自主神经的传导, 常给患者带来不适感, DEX 对呼吸抑制轻微和“清醒镇静”的特性为解决这一不适反应提供了一种新的办法和思路。当硬膜外联合全麻时, 硬膜外给予右美托咪定除了能增强局麻药的神元轴索阻滞作用, 且有利于预防术中知晓的发生, 改善术中氧合, 且改善术后的疼痛的程度^[26]。

骶管阻滞属于硬膜外麻醉的范畴, 骶管阻滞目前主要用于直肠、会阴部及儿科的腹部手术。骶管阻滞属于硬膜外阻滞的一种方法, 理论上 DEX 与局麻药联用于骶管阻滞的镇痛协同作用与硬膜外阻滞相似, 临床试验^[27]也证实了局麻药联合 DEX 用于小儿骶管麻醉能够延长术后镇静、镇痛时间, 该研究显示骶管内注入 $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 或者 $2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的 DEX 均可增强左旋布比卡因的阻滞效应, 同时并未产生有统计学意义的神经系统并发症, 这对于小儿麻醉是非常必要的。然而, Konakci 等^[28]研究发现硬膜外给予 $4.8 \sim 6.1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的 DEX 能够对神经纤维髓鞘产生损伤, 具有一定的神经毒性, 可见骶管内或硬膜外应用 DEX 要有一定的剂量限定, 尤其对于正处于发育阶段的小儿患者。

相对于其他辅助用药, 如咪达唑仑、可乐定甚至芬太尼^[24, 29-30]等, DEX 联合局麻药用于椎管内麻醉能提供更长的镇痛时间, 同时无明显的呼吸抑制、血流动力学不稳定等不良反应, 证实了 DEX 用于椎管内阻滞的优越性。

3.3 外周神经阻滞 目前, DEX 辅助应用最为广泛的外周神经阻滞为臂丛麻醉, 有研究^[31]分析了

60 例行超声引导下臂丛麻醉的上肢手术的病例, 试验组在 0.75% 和 2% 利多卡因基础上加入 $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的 DEX, 发现 DEX 的应用可延长术后镇痛时间, 减少术后补救镇痛的次数, 降低术后镇痛评分, 且没有明显不良反应。另有研究指出 DEX 用于腋路臂丛麻醉能缩短感觉阻滞起始时间, 延长运动和感觉神经阻滞及术后首次需要镇痛药的时间^[32]。同样的镇痛效应可见于颈丛神经和坐骨神经阻滞^[33-34], 而关于股神经、闭孔神经及腰丛等阻滞的研究甚少。

进一步的动物实验表明, DEX 结合布比卡因用于 SD 大鼠坐骨神经阻滞在提供较好镇痛作用的同时, 坐骨神经解剖染色发现神经周围的炎症评分较单独使用布比卡因明显降低, 推测 DEX 有一定的协同抗炎作用^[35]。

Abdallah 等^[36]创新性地将 DEX 的静脉用药和外周神经阻滞用药做对比研究, 发现静脉和外周辅以 DEX 两种镇痛作用差异无统计学意义, 但相对于对照组均延长术后臂丛神经镇痛效果, 减少吗啡的用量, 但并不延长运动神经的阻滞时间。仍需要有研究来证实 DEX 的静脉用药与椎管内用药镇痛效果有无差异。

3.4 关节内给药 DEX 辅助镇痛也可于关节内给药, 但有关研究相对较少, 仅关于膝关节和肩关节的应用有所报道。狗的动物实验表明膝关节腔内注射 DEX 可明显延长吗啡的术后镇痛时间^[35]。Panigrahi 等^[38]针对 60 例膝关节镜手术患者, 提示 $2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的 DEX 复合罗哌卡因关节内给药能提供更好的镇痛效果, 其首次镇痛需求时间由对照组的 (311.80 ± 61.56) min 延长至 (757.30 ± 207.68) min, 总的镇痛药双氯酚酸用量 (82.50 ± 48.05) mg 较对照组 (221.25 ± 56.93) mg 明显降低。类似的临床试验显示膝关节内给予 DEX 的术后镇痛时限由对照组的 (555 ± 606) min 延长至 (1318 ± 378) min^[39]。有研究^[40]探讨了 DEX 在肩关节内的镇痛作用, 选择肩关节松解术 40 例, 观察组肩关节腔内给予右美托咪定 $0.7 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ (用 0.9% 氯化钠溶液配置成 15 mL), 对照组关节腔内给予 0.9% 氯化钠溶液 15 mL, 结果观察组术后静息和运动时 VAS 评分明显低于对照组, 首次使用镇痛药时间观察组 (198.0 ± 50.5) min 明显长于对照组 (62.0 ± 28.1) min, 使用曲马多剂量观察组 (82.0 ± 36.5) mg 亦明显低于对照组 (163.0 ± 52.5) mg, 表明肩关节内给予右美托咪定可提供有效镇痛, 延长术后首次使用镇痛药的时间和减少术后镇痛药的使用。关节内

应用 DEX 的镇痛作用主要是由于直接的局部效应,同时也有一部分药物被吸收引起的中枢效应。

4 小结与展望

右美托咪啶在某种意义上仅仅是一种麻醉辅助用药,但是临床作用广泛,可产生镇静、镇痛、治疗寒战、抗焦虑、降低交感张力等作用,同时具有器官保护、控制性降压、降低应激反应、拟自然睡眠等临床特点。DEX 辅助阿片类镇痛药用于术后 PCA 可增强其镇痛效应,减少阿片类药物用量,降低术后不良反应发生率,提高患者满意度;DEX 联合局麻药用于椎管内、外周神经或关节腔内给药能缩短阻滞起效时间,延长术后镇痛时程,减少术后补救镇痛药的剂量。当前随着患者对手术相关满意度和舒适度的要求不断提高,术后多模式镇痛已成为当今疼痛界的一项重要发展趋势,DEX 作为一种新型镇痛药物顺应了时代潮流的发展,其在多模式镇痛和舒适化医疗方面的应用显得举足轻重,但有关其镇痛的最佳剂量和与其他药物的最佳配伍浓度仍有待进一步研究。

参考文献

- [1] 江志伟,李宁,黎介寿.快速康复外科的概念及临床意义[J].中国实用外科杂志,2007,27(2):131-133.
- [2] 邝鹰.右美托咪啶应用于手术麻醉和镇痛的研究进展[J].医学综述,2016,22(14):2822-2824.
- [3] MAS W,MMRF S,HANNIVOORT LN,et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine[J]. Clin Pharmacokinet,2017,56(8):893-913.
- [4] KOCOGLU H,OZTURK H,OZTURK H,et al. Effect of dexmedetomidine on ischemia-reperfusion injury in rat kidney: a histopathologic study[J]. Ren Fail,2009,31(1):70-74.
- [5] FUNAI Y,PICKERING AE,UTA D,et al. Systemic dexmedetomidine augments inhibitory synaptic transmission in the superficial dorsal horn through activation of descending noradrenergic control: an in vivo patch-clamp analysis of analgesic mechanisms[J]. Pain,2014,155(3):617-628.
- [6] 李彦文.盐酸右美托咪啶在国人体内的临床药动学和药效学研究[D].长沙:中南大学,2008.
- [7] 李艺明.右美托咪啶临床应用的进展研究[J].世界最新医学信息文摘,2015,15(A2):73-74,76.
- [8] CIVANTOS CB,ALEIXANDRE DAA. Alpha-adrenoceptor subtypes[J]. Pharmacol Res,2001,44(3):195-208.
- [9] LOVERIDGE R,PATEL S. Systemic non-opioid adjuvant analgesics: Their role in acute postoperative pain in adults[J]. Trends in Anaesthesia and Critical Care,2014,4(1):10-18.
- [10] GERTLER R,BROWN HC,MITCHELL DH,et al. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent[J]. Proc (Bayl Univ Med Cent),2001,14(1):13-21.
- [11] 刘兴慧,李娟.不同剂量地佐辛复合右美托咪啶的镇痛及镇静效果的比较[J].安徽医药,2015,19(6):1047-1050.
- [12] REN C,CHI M,ZHANG Y,et al. Dexmedetomidine in postoperative analgesia in patients undergoing hysterectomy: A CONSORT-prospective, randomized, controlled trial[J]. Medicine (Baltimore),2015,94(32):e1348. DOI:10.1097/MD.0000000000001348.
- [13] PENG K,LIU HY,WU SR,et al. Effects of combining dexmedetomidine and opioids for postoperative intravenous patient-controlled analgesia: a systematic review and Meta-analysis[J]. Clin J Pain,2015,31(12):1097-1104.
- [14] NIE Y,LIU Y,LUO Q,et al. Effect of dexmedetomidine combined with sufentanil for post-caesarean section intravenous analgesia: a randomised, placebo-controlled study[J]. Eur J Anaesthesiol,2014,31(4):197-203.
- [15] 尚宇,龙晓宏,高光洁,等.右美托咪啶辅助舒芬太尼用于胃癌术后静脉镇痛的剂量探讨[J].临床麻醉学杂志,2013,29(3):247-250.
- [16] OHTANI N,YASUI Y,WATANABE D,et al. Perioperative infusion of dexmedetomidine at a high dose reduces postoperative analgesic requirements: a randomized control trial[J]. J Anesth,2011,25(6):872-878.
- [17] QI X,LI Y,RAHE-MEYER N,et al. Intrathecal dexmedetomidine as adjuvant to ropivacaine in hysteroscopic surgery: a prospective, randomized control study[J]. Int J Clin Pharmacol Ther,2016,54(3):185-192.
- [18] GUPTA R,BOGRA J,VERMA R,et al. Dexmedetomidine as an intrathecal adjuvant for postoperative analgesia[J]. Indian J Anaesth,2011,55(4):347-351.
- [19] GUPTA M,GUPTA P,SINQH DK. Effect of 3 different doses of intrathecal dexmedetomidine (2.5 microg, 5 microg, and 10 microg) on subarachnoid block characteristics: a prospective randomized double blind dose-response trial[J]. Pain Physician,2016,19(3):E411-420. PMID:27008297.
- [20] 姜景卫,鲁华荣,毛桂琴,等.不同剂量盐酸右美托咪啶鞘内注射对盐酸罗哌卡因蛛网膜下腔阻滞效果的影响[J].医药导报,2015,34(9):1181-1184.
- [21] BERRIDGE CW,WATERHOUSE BD. The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes[J]. Brain Res Brain Res Rev,2003,42(1):33-84.
- [22] 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.
- [23] KARHADE SS,ACHARYA SA,Harnagale K. Comparative analysis of epidural bupivacaine versus bupivacaine with dexmedetomidine for vaginal hysterectomy[J]. Anesth Essays Res,2015,9(3):310-313.
- [24] BAJWA SJ,BAJWA SK,KAUR J,et al. Dexmedetomidine and clonidine in epidural anaesthesia: A comparative evaluation[J]. Indian J Anaesth,2011,55(2):116-121.
- [25] 孙大新,王铁英.硬膜外注射右美托咪啶用于麻醉镇痛的效果观察[J].当代医学,2012(36):64.
- [26] ELHAKIM M,ABDELHAMID D,ABDELFATTACH H,et al.

- Effect of epidural dexmedetomidine on intraoperative awareness and post-operative pain after one-lung ventilation[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*,2010,54(6):703-709.
- [27] SHE YJ,ZHANG ZY,SONG XR. Caudal dexmedetomidine decreases the required concentration of levobupivacaine for caudal block in pediatric patients: a randomized trial[J]. *Paediatr Anaesth*, 2013,23(12):1205-1212.
- [28] KONAKCI S,ADANIR T,YILMAZ G, et al. The efficacy and neurotoxicity of dexmedetomidine administered via the epidural route[J]. *Eur J Anaesthesiol*,2008,25(5):403-409.
- [29] LI Z,TIAN M,ZHANG C Y, et al. A randomised controlled trial to evaluate the effectiveness of intrathecal bupivacaine combined with different adjuvants (fentanyl, clonidine and dexmedetomidine) in caesarean section[J]. *Drug Res (Stuttg)*, 2015, 65(11):581-586.
- [30] SAMANTARAY A,HEMANTH N,GUNNAMPATI K, et al. Comparison of the effects of adding dexmedetomidine versus midazolam to intrathecal bupivacaine on postoperative analgesia[J]. *Pain Physician*,2015,18(1):71-77.
- [31] BHARTI N,SARDANA DK,BALA I. The analgesic efficacy of dexmedetomidine as an adjunct to local anesthetics in supraclavicular brachial plexus block: A randomized controlled trial[J]. *Anesth Analg*,2015,121(6):1655-1660.
- [32] KAYGUSUZ K,KOL IO,DUGER C, et al. Effects of adding dexmedetomidine to levobupivacaine in axillary brachial plexus block[J]. *Curr Ther Res Clin Exp*,2012,73(3):103-111.
- [33] 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.
- [34] ALI EM,POLAT A,YUCEL A, et al. Effects of perineural administration of dexmedetomidine in combination with levobupivacaine in a rat sciatic nerve block[J]. *Curr Ther Res Clin Exp*,2013,74:74-78.
- [35] BRUMMETT CM,NORAT MA,PALMISANO JM, et al. Perineural administration of dexmedetomidine in combination with bupivacaine enhances sensory and motor blockade in sciatic nerve block without inducing neurotoxicity in rat[J]. *Anesthesiology*, 2008, 109(3):502-511.
- [36] 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.
- [37] SOTO N,FAUBER A E,KO J C, et al. Analgesic effect of intra-articularly administered morphine, dexmedetomidine, or a morphine-dexmedetomidine combination immediately following stifle joint surgery in dogs[J]. *J Am Vet Med Assoc*,2014,244(11):1291-1297.
- [38] PANIGRAHI R,ROY R,MAHAPATRA AK, et al. Intra-articular adjuvant analgesics following knee arthroscopy: Comparison between single and double dose dexmedetomidine and ropivacaine A multicenter prospective double-blind trial[J]. *Orthop Surg*,2015, 7(3):250-255.
- [39] ALIPOUR M,TABARI M,FAZ RF, et al. Effect of dexmedetomidine on postoperative pain in knee arthroscopic surgery: a randomized controlled clinical trial[J]. *Arch Bone Jt Surg*,2014,2(1):52-56.
- [40] 刘德宝,张卫. 关节腔内给予右美托咪定对肩周炎松解术后镇痛的影响[J]. *中华损伤与修复杂志(电子版)*,2014,9(3):68-70. DOI:10.3877/cma.j. issn. 1673-9450. 2014. 03. 021.

(收稿日期:2017-03-20,修回日期:2018-07-18)

◇ 编读往来 ◇

参考文献引用操典

有行家归纳参考文献具有提示研究起点、知识承续、鸣谢归誉、学术评价、预测分析、文献检索、学术论证、著作权保护、学术规范、节约篇幅等十项功能。

参考文献的合理引用包括内容的恰当引用、文中的合理标识、文末的正确著录三方面。近屡遇作者引用文献不合理。或引用参考文献与正文内容不相关、甚至于观点相迥异;或将中文文献有意无意间著为外文;或未能将外文文献署名、页码格式调整为规范的中文期刊著录形式;又或,未能在正文按序标注参考文献、正文文献作者名与文献表不吻合、文献表著录项目残缺、错误甚至杜撰,更或者,参考文献引用撤销论文、非法出版物。

细节,细节,还是细节。谨此,作者诸君一定要遵守参考文献引用原则,执行 GB/T 7714-2015《信息与文献:参考文献著录规则》,按照期刊稿约要求,认真审核、正确著录参考文献。参考文献的引用操典还有:参考文献成为正文表述的一部分则可以不上标序号;摘要中不标注参考文献;同一参考文献序号要相同;勿引二次参考文献;电子类、页码为 ID 编码的新型参考文献均宜加注 DOI、引用信息源址;规范缩写外文作者名刊名、正确拼写外文文题。

此外,评价式引用,参考文献有两个作者的,正文写成“赵滨红、郭丽萍认为”或“Abaraoguo and Tabansi-Ochuogues 报道”类语句,三个或更多作者时只写第一作者,后加“等”字样,那独著——自然是著录全名了。

(郝希春)