

· 继续教育 ·

右美托咪定镇痛的临床应用进展

马波 刘志恒 王显春

右美托咪定(dexmedetomidine, Dex)是一种高选择性的 α_2 肾上腺素能受体激动药,与 α_1 、 α_2 肾上腺素能受体结合的比例为 1:1 600,与 α_2 受体的亲和力为可乐定的 7~8 倍,具有更强的镇静、镇痛和抗焦虑的作用。本文就该药的镇痛机制和临床应用作一综述。

右美托咪定镇痛机制

右美托咪定的镇痛作用具有剂量依赖性,随着剂量的增加,镇痛效果越强,但它是否具有封顶效应还存在着争议。右美托咪定的镇痛机制目前还处于研究阶段,尚未定论。

在脊髓水平,右美托咪定通过激活脊髓背角神经元的突触前 α_2 受体从而抑制去甲肾上腺素能的释放,同时通过突触后 α_2 受体激活 G 蛋白偶联的内向整流 K^+ 通道,这两者均能使细胞发生超极化,从而抑制疼痛信号的传递^[1]。鞘内注射右美托咪定还能增加乙酰胆碱(Ach)的水平,产生剂量依赖的抗伤害性机械刺激的作用,其中机制可能与 M 受体激活引起一氧化氮(NO)释放并引起痛觉调控有关^[2]。

在脊髓上水平,右美托咪定使投射到脊髓下行去甲肾上腺素能通路的突触前膜去极化,从而抑制脊髓背角神经元释放兴奋性神经递质如谷氨酸和 P 物质,紧接着抑制疼痛的脊髓上行传导通路^[3]。激活蓝斑的 α_2 受体可以激活下行延髓-脊髓去甲肾上腺素能通路。该通路通过激活 α_1 受体产生氨基丁酸及甘氨酸介导的抑制性的中间神经元,作用于脊髓背角表面的胶状质(substantia gelatinosa, SG lamina II)神经细胞,产生抑制性突触后电位(inhibitory postsynaptic currents, IPSCs),从而抑制痛觉的传导, α_1 受体阻滞剂哌唑嗪能阻止这一通路的产生^[4]。此外,有研究表明,右美托咪定不同剂量镇痛的作用机制不同,全身使用低剂量的右美托咪定(0.01~10 $\mu\text{g/kg}$)兴奋蓝斑核,可以激活下行延髓-脊髓去甲肾上腺素能通路;而高剂量的右美托咪定(>10 $\mu\text{g/kg}$)会抑制蓝斑核(可能与产生较强的镇静作用有关),能直接激活 SG 神经元突触后的 α_2 受体,从而激活 G 蛋白偶联的内向整流 K^+ 通道,使 K^+ 外流,从而细胞超极化,产生镇痛的效果^[5]。

右美托咪定可以直接与局麻药相互作用,Brummett 等^[6]动物实验表明,右美托咪定通过阻断激活超极化的阳离子电流(I_h),而不是直接激动 α_2 肾上腺素能受体,来增加罗

哌卡因对大鼠坐骨神经的阻滞时间。也有研究表明,右美托咪定通过使血管收缩来延长局麻药物的作用时间。其潜在收缩血管的机制可能是右美托咪定作用于钾离子通道(Kir. 6.0)受体,从而抑制血管上 ATP 敏感性钾离子通道(ATP-sensitive potassium channel, K_{ATP})。但这种收缩血管的效应只有在单次快速注射右美托咪定时才会出现^[7]。

右美托咪定围术期镇痛的应用

术前应用 右美托咪定的术前应用比较广泛,它可以经口服、含服、鼻内和直肠等途径给药。其中通过口腔及直肠途径无法进行滴定给药,并且药物作用有相当大的延迟。通过鼻内和含服给药有较高的生物利用度,并且不具有侵入性,特别容易被患者接受,也常作为患儿麻醉的术前用药^[8]。在患儿的牙科修复手术中,提前经鼻内给予右美托咪定 1 $\mu\text{g/kg}$,不仅能提供良好的镇静作用,还能缓解疼痛和减少术后镇痛药的使用^[9]。在一项随机双盲的临床研究中发现,术前使用高剂量的右美托咪定,首剂为 1 $\mu\text{g/kg}$,维持量为 1 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,能明显降低患者妇科手术后疼痛的程度,减少术后患者自控连续性硬膜外镇痛泵(patient controlled epidural analgesia, PCEA)的按压次数和延长首次按压的时间^[10]。在肺癌根治术中,朱兆平等^[11]在麻醉诱导前静脉预注氟比洛芬酯 1 mg/kg 和右美托咪定 0.5 $\mu\text{g/kg}$,与单纯注射氟比洛芬酯 1 mg/kg 相比,更有效地抑制了双腔支气管导管插管的应激反应和拔管期的焦虑和躁动,更明显地降低了术后视觉模拟疼痛(VAS)评分。

术中应用 全身给药后的作用。右美托咪定可以作为区域麻醉和全身麻醉的辅助用药,它与吸入麻醉药物、丙泊酚、阿片类药物之间没有药代动力学的相互作用,配伍使用可以减少麻醉药物的剂量,因此右美托咪定在产科麻醉中具有独特的优势^[12]。尤其在全麻剖宫产中,右美托咪定能减少丙泊酚、七氟醚的使用,降低母体血液中皮质醇的水平,使拔管平稳,不影响产妇的宫缩,对新生儿的 Apgar 评分,动静脉血气分析和神经行为学评分都没有影响^[13]。但是,右美托咪定在产科中的应用属于超说明书用药,局限于个案报道,有效性和安全性还需要大样本的临床研究去证实。

右美托咪定还可以减少痛觉过敏,降低术后的疼痛评分,减少阿片类药物的使用。高剂量的瑞芬太尼容易导致痛觉过敏,降低机械性痛觉阈值,增强疼痛的程度。在给予瑞芬太尼前给予右美托咪定,首剂 1 $\mu\text{g/kg}$,并以 0.7 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 维持,能明显缓解大剂量瑞芬太尼引起的术后痛觉过敏^[14]。

在结肠切除术中静脉泵注右美托咪定与对照组比较,术后静息和活动时 VAS 评分较低,患者可以更早地下床活动,胃肠功能恢复更快,该结果表明,右美托咪定的镇痛作用可以促进患者快速康复^[15]。在一项包含 1 792 例患者的 30 项研究的 Meta 分析中,Blaudszun 等^[16]研究显示,右美托咪定能减少术后 24 h 的 VAS 评分,术后 24 h 对照组 VAS 评分平均值为 3.1 分,右美托咪定组能平均减少 0.6 分。还能减少术后 2、12、24 h 吗啡的使用量,减少的剂量分别为 6.3、6.0、14.5 mg。但是在 48 h 后,右美托咪定的镇痛效果基本消失,VAS 评分与对照组差异无统计学意义。

在椎管内的作用。目前,右美托咪定在椎管内使用尚未被 FDA 批准,国内此药中是否加入有生物效应的稳定剂、赋形剂、保存剂及加量也不明确。但有大量的临床研究表明,右美托咪定与局麻药复合在椎管内使用不仅可以达到单独使用的临床效果,还能够延长局麻药的神经阻滞时间,从而延长了镇痛时间。Zhang 等^[17]统计了 660 例椎管内使用右美托咪定 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 复合罗哌卡因或布比卡因的患者,与对照组比较,明显延长了感觉阻滞的时间,心率平均每分钟减慢 3.74 次,但不良反应如低血压、恶心呕吐、头晕、皮肤瘙痒的差异无统计学意义。在另外 60 例患儿腹股沟疝修补术的研究中,右美托咪定复合布比卡因进行骶管阻滞,与同等剂量的布比卡因比较,术中牵拉疝囊时的血流动力学更平稳,术后芬太尼的使用明显减少^[18]。

在患儿的研究中发现,当右美托咪定的剂量不超过 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或者聚集浓度不超过 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 时,不会产生神经毒性^[19]。同时有大量的文献报道,右美托咪定在临床椎管内使用过程中并不会产生神经损害。有众多的动物实验研究显示,右美托咪定具有神经保护的作用,它是通过激活 α_2 肾上腺素能受体腺苷酸环化酶通路,作用于咪唑啉受体,并上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 Bax 的表达,来抑制 N-型门控型钙离子通道,从而抑制谷氨酸的释放来实现该作用^[20]。但也有研究表明,右美托咪定在硬膜外注射 4.8~6.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的剂量或者聚集浓度达 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 时,会导致白质中的少突胶质细胞脱髓鞘^[21]。邹振宇等^[22]在不同剂量的右美托咪定对兔脊髓的神经毒性研究中,分别发现 1 只在硬膜外给予 0.75% 布比卡因加右美托咪定 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 和 2 只硬膜外给予 0.75% 布比卡因加右美托咪定 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的兔的脊髓在光镜下出现灰质坏死,灰质和白质分界不清,神经细胞减少,但下肢运动功能可以完全恢复。因此,尽管右美托咪定在椎管内使用,有良好的辅助镇痛效果,但其安全性尚未确认,临床上将右美托咪定作为佐剂在椎管内使用时应慎重。

在神经周围的作用。神经阻滞麻醉技术发展日益成熟,它与全身麻醉比较有自己的优势,它的局限性在于术后镇痛时间短暂,增加局麻药的剂量能延长镇痛时间,但会增加局麻药中毒的风险。使用佐剂右美托咪定既能延长阻滞的时间,又可以避免使用过多的局麻药,近年来在这一方面产生了大量的临床研究。

Marhofer 等^[23]在志愿者的临床实验中,将 20 μg 的右

美托咪定加入 0.75% 罗哌卡因后用于尺神经阻滞,明显缩短了运动阻滞的起效时间,延长了感觉和运动阻滞的持续时间,无心动过缓或低血压的发生。在一项随机对照、三盲的临床研究中,21 名志愿者分别接受了双侧隐神经阻滞,一侧用 0.5% 罗哌卡因,另一侧用 0.5% 罗哌卡因加 100 μg 的右美托咪定,该研究通过控制患者的全身情况,结果表明右美托咪定通过作用于神经周围来延长隐神经阻滞的时间^[24]。另外的研究显示,在乳腺癌术后行椎旁阻滞,加入右美托咪定后,能明显延长术后镇痛的时间,减少阿片类药物的使用,减少术后恶心呕吐的并发症^[25]。此外,在陆续的临床研究中,将 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、50 μg 、100 μg 的右美托咪定复合 0.4% 或 0.5% 罗哌卡因用于神经阻滞,均能延长局麻药的作用时间,作用效果呈剂量依赖性,但是剂量越大发生心动过缓的可能性就越大,可用阿托品来缓解^[26]。最新的研究对比了可乐定和右美托咪定在神经周围的作用效果,表明右美托咪定延长感觉、运动以及镇痛的时间是可乐定的 1.2 倍,发生心动过缓的几率为它的 7.5 倍,产生镇静的几率为它的 11.8 倍^[27]。可见,与可乐定比较,右美托咪定复合局麻药能产生更强的效果,同时也增加了心动过缓的几率,因此在使用时需要权衡利弊。

术后应用 右美托咪定在术后应用广泛,不管是放入镇痛泵中应用,局部应用,还是直接注射在关节腔内,都能起到良好的镇痛效果。在 40 例腹腔镜妇科手术后的患者中,使用患者自控静脉镇痛(patient controlled intravenous analgesia, PCIA),右美托咪定组与芬太尼组比较,两组 VAS 评分差异无统计学意义,发生术后恶心呕吐(post-operative nausea and vomiting, PONV)的几率较低,胃肠功能恢复更快^[28]。此外右美托咪定复合舒芬太尼、曲马多等药物,用于 PCIA 中,也能起到辅助镇痛的效果。将右美托咪定复合罗哌卡因用于术后连续腰丛神经阻滞,能减少罗哌卡因的浓度,0.1% 罗哌卡因复合右美托咪定与 0.2% 罗哌卡因的镇痛效果相当,还能更好地保留患者的运动功能,促进功能锻炼和快速康复^[29]。在腹式子宫切除术后,经超声引导下腹横肌阻滞,在 0.3% 罗哌卡因中加入右美托咪定 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 能增强镇痛的性能,减少舒芬太尼的用量,能提供更好的镇痛效果^[30]。膝关节手术后,在关节内注射右美托咪定复合罗哌卡因与单纯的罗哌卡因比较,能明显减轻患者关节术后的疼痛,延长镇痛时间,并降低对镇痛药物的需求^[31]。

右美托咪定门诊镇痛的应用

分娩镇痛 硬膜外分娩镇痛是目前最常用的分娩镇痛方式,右美托咪定与局麻药结合能够增强其效果。Zhao 等^[32]将 0.125% 罗哌卡因中加入右美托咪定 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$,能降低产妇的 VAS 评分,对新生儿的 Apgar 评分没有影响。在一项右美托咪定复合 0.1% 罗哌卡因的最佳剂量的研究表明,右美托咪定浓度为 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 时的镇痛效果最好,但是发生低血压的不良反应最多,浓度为 0.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的镇痛效

果不佳, 0.75 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 容易发生运动阻滞, 最佳的右美托咪定浓度为 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 既能起到良好的辅助镇痛效果, 又能避免不良反应的发生^[33]。与芬太尼比较, 右美托咪定在硬膜外分娩镇痛过程中能避免发生瘙痒和恶心呕吐的不良反应, 并且不影响子宫动脉和脐动脉的搏动指数^[34]。

内镜检查镇痛 丙泊酚已被广泛地应用于无痛纤维内镜中, 由于其镇痛作用弱, 术中躁动发生率高, 术后腹痛也较明显。殷国平等^[35]将右美托咪定复合丙泊酚用于无痛结肠镜检查的检查中, 不仅减少了术中舌后坠和呼吸抑制的发生, 还减少了术中躁动, 并明显减少了丙泊酚的用量, 取得了满意的效果。与咪达唑仑比较, 右美托咪定在维持血流动力学稳定方面有明显的优势, 还能提高患者的满意度^[36]。在一项随机双盲研究中, 门诊行 ERCP 的患者, 术中应用右美托咪定复合氯胺酮组与丙泊酚复合芬太尼组比较, 虽然术后苏醒的时间更长, 但能产生更强的镇静和镇痛效果, 血压降低、心率减慢和血氧饱和度下降的发生率明显减低^[37]。

慢性疼痛治疗 1 例慢性癌痛患者经过多次更换镇痛药物后, 最后使用氢吗啡酮镇痛效果不佳, 尝试静脉滴注右美托咪定, 最后使得难以忍受的疼痛得到控制。该作者认为, 右美托咪定可能对临终患者难治性疼痛的症状有缓解作用^[38]。由于缺乏有效的数据, 右美托咪定在慢性疼痛中的作用尚不清楚, 该药在姑息性治疗中应用较少。

小 结

右美托咪定除了有镇静、降低应激反应、维持血流动力学稳定的作用外, 还能在脊髓水平和脊髓上水平发挥镇痛作用, 也能直接作用于神经周围, 抑制神经的传导作用。在临床应用中, 它除了全身应用能起到镇痛作用, 减少阿片类药物的使用外, 辅助局麻药物用于椎管内或神经周围, 能明显缩短局麻药的起效时间, 延长其作用时间, 还能明显增强局麻药的作用效果, 采用合适的剂量不会产生心动过缓或低血压等不良反应。大多数研究显示右美托咪定没有神经毒性, 具有神经保护作用, 但是该学说仅仅局限于动物实验阶段。目前国内外右美托咪定在椎管内和神经周围的应用属于超说明书用药, 在临床上通过椎管内和神经周围的给药方式是不推荐的。此外, 右美托咪定在分娩镇痛、内镜操作中和慢性疼痛方面也起到了一定的作用。

参 考 文 献

- [1] Ruscheweyh R, Sandkühler J. Differential actions of spinal analgesics on mono-versus polysynaptic adelta-fibre-evoked field potentials in superficial spinal dorsal horn in vitro. *Pain*, 2000, 88(1): 97-108.
- [2] Kida K, Ohtani N, Shoji K, et al. Postoperative pain status after intraoperative systemic dexmedetomidine and epidural neostigmine in patients undergoing lower abdominal surgery. *Eur J Anaesthesiol*, 2008, 25(11): 869-875.
- [3] Nguyen V, Tiemann D, Park E, et al. Alpha-2 Agonists. *Anesthesiol Clin*, 2017, 35(2): 233-245.
- [4] Baba H, Shimoji K, Yoshimura M, et al. Norepinephrine facilitates inhibitory transmission in substantia gelatinosa of adult rat spinal cord (part 1): effects on axon terminals of GABAergic and glycinergic neurons. *Anesthesiology*, 2000, 92(2): 473-484.
- [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. *Pain*, 2014, 155(3): 617-628.
- [6] Brummett CM, Hong EK, Janda AM, et al. Perineural dexmedetomidine added to ropivacaine for sciatic nerve block in rats prolongs the duration of analgesia by blocking the hyperpolarization activated cation current. *Anesthesiology*, 2011, 115(4): 836-843.
- [7] Kawano T, Yamazaki F, Chi H, et al. Dexmedetomidine directly inhibits vascular ATP-sensitive potassium channels. *Life Sci*, 2012, 90(7-8): 272-277.
- [8] Tang C, Xia Z. Dexmedetomidine in perioperative acute pain management: a non-opioid adjuvant analgesic. *J Pain Res*, 2017, 10: 1899-1904.
- [9] Sheta SA, Al-Sarheed MA, Abdelhalim AA, et al. Intranasal dexmedetomidine vs midazolam for premedication in children undergoing complete dental rehabilitation: a double-blinded randomized controlled trial. *Paediatr Anaesth*, 2014, 24(2): 181-189.
- [10] 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 Anesth*, 2011, 25(6): 872-878.
- [11] 朱兆平, 郭艾芳. 右美托咪定联合氟比洛芬酯用于肺癌根治术患者超前镇痛效果观察. *陕西医学杂志*, 2018, 47(1): 108-110.
- [12] 韩传宝, 周钦海, 蒋秀红, 等. 右美托咪定在产科麻醉和镇痛中的应用进展. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2014, 35(1): 67-71.
- [13] El-Tahan MR, Mowafi HA, Al Sheikh IH, et al. Efficacy of dexmedetomidine in suppressing cardiovascular and hormonal responses to general anaesthesia for caesarean delivery: a dose-response study. *Int J Obstet Anesth*, 2012, 21(3): 222-229.
- [14] Lee C, Kim YD, Kim JN, et al. Antihyperalgesic effects of dexmedetomidine on high-dose remifentanyl-induced hyperalgesia. *Korean J Anesthesiol*, 2013, 64(4): 301-307.
- [15] Ge DJ, Qi B, Tang G, et al. Intraoperative dexmedetomidine promotes postoperative analgesia and recovery in patients after abdominal colectomy: a consort-prospective, randomized, controlled clinical trial. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(43): e1727.
- [16] Blandszun G, Lysakowski C, Elia N, et al. Effect of perioperative systemic α_2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and Meta-

- analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*, 2012, 116(6): 1312-1322.
- [17] 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. *Clin Drug Investig*, 2017, 37(4): 343-354.
- [18] Xiang Q, Huang DY, Zhao YL, et al. Caudal dexmedetomidine combined with bupivacaine inhibit the response to hernial sac traction in children undergoing inguinal hernia repair. *Br J Anaesth*, 2013, 110(3): 420-424.
- [19] El-Hennawy AM, Abd-Elwahab AM, Abd-Elmaksoud AM, et al. Addition of clonidine or dexmedetomidine to bupivacaine prolongs caudal analgesia in children. *Br J Anaesth*, 2009, 103(2): 268-274.
- [20] Dahmani S, Paris A, Jannier V, et al. Dexmedetomidine increases hippocampal phosphorylated extracellular signal-regulated protein kinase 1 and 2 content by an alpha 2-adrenoceptor-independent mechanism: evidence for the involvement of imidazoline I1 receptors. *Anesthesiology*, 2008, 108(3): 457-466.
- [21] Konakci S, Adanir T, Yilmaz G, et al. The efficacy and neurotoxicity of dexmedetomidine administered via the epidural route. *Eur J Anaesthesiol*, 2008, 25(5): 403-409.
- [22] 邹振宇, 钟振东, 杨小霖, 等. 不同剂量右美托咪定对兔脊髓的神经毒性. *临床麻醉学杂志*, 2016, 32(3): 277-279.
- [23] Marhofer D, Kettner SC, Marhofer P, et al. Dexmedetomidine as an adjuvant to ropivacaine prolongs peripheral nerve block: a volunteer study. *Br J Anaesth*, 2013, 110(3): 438-442.
- [24] 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. *Anesthesiology*, 2017, 126(1): 66-73.
- [25] Mohta M, Kalra B, Sethi AK, et al. Efficacy of dexmedetomidine as an adjuvant in paravertebral block in breast cancer surgery. *J Anesth*, 2016, 30(2): 252-260.
- [26] 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. *Anesthesiology*, 2016, 124(3): 683-695.
- [27] El-Boghdady K, Brull R, Sehmbi H, et al. Perineural dexmedetomidine is more effective than clonidine when added to local anesthetic for supraclavicular brachial plexus block: a systematic review and Meta-analysis. *Anesth Analg*, 2017, 124(6): 2008-2020.
- [28] Wang X, Liu W, Xu Z, et al. Effect of dexmedetomidine alone for intravenous patient-controlled analgesia after gynecological laparoscopic surgery: a consort-prospective, randomized, controlled trial. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(19): e3639.
- [29] 曾德亮, 章放香, 马熠, 等. 右美托咪定复合罗哌卡因连续腰丛神经阻滞对髋关节置换术后早期康复的影响. *临床麻醉学杂志*, 2016, 32(12): 1165-1168.
- [30] Luan H, Zhang X, Feng J, et al. Effect of dexmedetomidine added to ropivacaine on ultrasound-guided transversus abdominis plane block for postoperative analgesia after abdominal hysterectomy surgery: a prospective randomized controlled trial. *Minerva Anesthesiol*, 2016, 82(9): 981-988.
- [31] 王春光, 丁彦玲, 贾军, 等. 右美托咪定对罗哌卡因关节腔注射用于膝关节镜术后镇痛效果的影响. *中国疼痛医学杂志*, 2014, 20(8): 597-599.
- [32] Zhao Y, Xin Y, Liu Y, et al. Effect of epidural dexmedetomidine combined with ropivacaine in labor analgesia: a randomized double-blinded controlled study. *Clin J Pain*, 2017, 33(4): 319-324.
- [33] Wangping Z, Ming R. Optimal dose of epidural dexmedetomidine added to ropivacaine for epidural labor analgesia: a pilot study. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017: 7924148.
- [34] Selim MF, Elnabtity AM, Hasan AM, et al. Comparative evaluation of epidural bupivacaine-dexmedetomidine and bupivacaine-fentanyl on doppler velocimetry of uterine and umbilical arteries during labor. *J Prenat Med*, 2012, 6(3): 47-54.
- [35] 殷国平, 张维峰, 廖建梅, 等. 右美托咪定复合丙泊酚用于无痛纤维结肠镜检查术的效果. *临床麻醉学杂志*, 2011, 27(10): 986-988.
- [36] Wu W, Chen Q, Zhang LC, et al. Dexmedetomidine versus midazolam for sedation in upper gastrointestinal endoscopy. *J Int Med Res*, 2014, 42(2): 516-522.
- [37] Goyal R, Hasnain S, Mittal S, et al. A randomized, controlled trial to compare the efficacy and safety profile of a dexmedetomidine-ketamine combination with a propofol-fentanyl combination for ERCP. *Gastrointest Endosc*, 2016, 83(5): 928-933.
- [38] Roberts SB, Wozencraft CP, Coyne PJ, et al. Dexmedetomidine as an adjuvant analgesic for intractable cancer pain. *J Palliat Med*, 2011, 14(3): 371-373.

(收稿日期: 2017-10-07)