

右美托咪定联合局麻药腹腔滴注缓解腹腔镜手术术后疼痛的 Meta 分析

邢曼玉 梁霞 郭曲练 邹望远

【摘要】 目的 采用 Meta 分析的方法评价右美托咪定联合局麻药腹腔滴注用于腹腔镜手术术后镇痛的有效性和安全性。**方法** 检索 Cochrane、Embase、Web of Science、Pubmed、CBM、知网、万方和维普等数据库,纳入比较右美托咪定联合局麻药(研究组)与单独局麻药(对照组)腹腔滴注的随机对照试验(RCT)。两名研究者独立进行文献筛选、质量评价、数据提取后,分别用 RevMan 5.3 和 TSAv0.9Beta 进行 Meta 分析和试验序贯分析(TSA)。**结果** 共纳入 5 项 RCT 研究,共 320 例患者。与对照组比较,研究组术后 24 h 内各时点 VAS 疼痛评分明显降低($P < 0.05$),术后镇痛时间明显延长($P = 0.002$),镇痛药使用量明显减少($P < 0.001$),术后肩痛发生率明显降低($P < 0.001$),术后呕吐的发生率明显降低($P < 0.05$)。两组术后恶心、低血压和心动过缓的发生率差异无统计学意义。**结论** 在腹腔镜手术中右美托咪定作为局麻药的佐剂腹腔滴注增强局麻药的作用效果,但鉴于该给药途径超说明书使用,腹腔内使用时应谨慎。

【关键词】 右美托咪定;腹腔镜;术后疼痛;Meta 分析

Intraperitoneal instillation of dexmedetomidine plus local anesthetic relieves the postoperative pain in laparoscopic surgery: a meta-analysis XING Manyu, LIANG Xia, GUO Qulian, ZOU Wangyuan.

Department of Anesthesiology, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410008, China

Corresponding author: ZOU Wangyuan, Email: wangyuanzou@csu.edu.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the analgesic efficacy and safety of intraperitoneal instillation of local anesthetic plus dexmedetomidine in patients following laparoscopic surgery. **Methods** The database of Pubmed, Embase, Web of Science, Cochrane library, CBM, CNKI, WanFang data, VIP were systematically searched, and the randomized controlled trials comparing intraperitoneal instillation of local anesthetic plus dexmedetomidine with local anesthetic alone in laparoscopic surgery were included. Two reviewers independently conducted literature selection, quality assessment, data extraction. Meta-analyses and trial sequential analyses were carried out using RevMan 5.3 software and TSAv0.9Beta respectively. **Results** A total of 5 studies were included. Compared with the local anesthetic alone group, the visual analogue scale scores within 24 h after surgery were lower ($P < 0.05$), the analgesic duration was prolonged ($P = 0.002$), the cumulative rescue analgesia consumption was reduced ($P < 0.001$), the incidence of shoulder pain was reduced ($P < 0.001$) within 24 hours after operation in the dexmedetomidine plus local anesthetic group. Intraperitoneal instillation of local anesthetic together with dexmedetomidine reduced the incidence of vomiting within 24 hours after surgery and there were no significant differences in the incidence rate of nausea, hypotension and bradycardia between the two groups. **Conclusion** Intraperitoneal instillation of dexmedetomidine together with local anesthetic enhance the effect of local anesthetic in laparoscopic surgery. However, injection of intraperitoneal dexmedetomidine should be used with caution in light of the off-label use.

【Key words】 Dexmedetomidine; Laparoscopy; Postoperative pain; Meta-analysis

与传统开腹手术相比,腹腔镜手术创伤小,并发症较少,有利于患者快速康复,但其术后疼痛仍不能忽视,术后急性疼痛的管理不佳可能增加住院期间的并发症^[1]。腹腔镜手术因气腹导致的腹膜

拉伸、膈肌刺激、腹腔内 pH 值变化,患者术后多表现为内脏痛及肩背痛。阿片类药物为最常用的术后镇痛药物,但有诸多不良反应,如恶心呕吐、肠麻痹等,不利于患者的康复^[2-3]。腹腔内应用局麻药是一种简单经济有效的镇痛方式^[4],可通过阻断内脏神经向中枢传递痛觉信号降低术后内脏痛^[5],减少阿片类药物的使用,加速患者康复,缩短患者的住院时间,提高医疗资源的高效利用^[6]。但局麻药

DOI:10.12089/jca.2020.04.012

基金项目:国家自然科学基金(81771206,81974172)

作者单位:410008 长沙市,中南大学湘雅医院麻醉科

通信作者:邹望远,Email: wangyuanzou@csu.edu.cn

如布比卡因的作用时间有限。右美托咪定是一种 α 受体激动药,可作为局麻药佐剂与其联合使用,已在硬膜外麻醉^[7]、神经阻滞^[8]中证实可延长局麻药作用时间^[9]。但关于腹腔镜手术后右美托咪定联合局麻药腹腔滴注的镇痛效果尚不确切。本文进行一项 Meta 分析对其在腹腔镜手术中使用的有效性和安全性进行评估,并使用试验序贯分析(TSA)评估此 Meta 分析结果的可靠性。

资料与方法

检索策略 根据 PRISMA 声明^[10]和 Cochrane 协作网的建议进行该系统评价和 Meta 分析,并对该研究方案在 PROSPERO 上进行注册(CRD42019133071)。英文数据库包括 PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane,中文数据库包括中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)、万方数据库和维普数据库,时间从建库到 2019 年 5 月 1 日。检索采用主题词加关键词结合的方式,中文检索词为“右美托咪定、局麻药、腹腔滴注、腹腔镜手术、术后疼痛”;英文检索词为“dexmedetomidine、local anesthetic、intraperitoneal instillation、laparoscopy、postoperative pain”。且为避免疏漏,对所筛选文献的参考文献进行筛查,并在 2019 年 6 月 1 日重新检索。

纳入与排除标准 纳入标准:(1)研究类型为随机对照试验,(2)研究对象为接受腹腔镜手术的成年患者,(3)干预措施为右美托咪定联合局麻药(研究组)与单独局麻药(对照组)腹腔滴注,(4)结局指标包括术后疼痛评分,第一次补充镇痛时间,术后 24 h 镇痛药物用量,术后肩痛发生率,术后恶心、呕吐发生率,低血压、心动过缓发生率,镇静评分等。排除标准:(1)综述、快报、摘要等类型,(2)数据不完整的研究,(3)重复发表的文献。

文献筛选和数据提取 两位研究者独立阅读所检索出文献的题目、摘要,排除明显不符合纳入标准的文献,再通过阅读全文确定最终纳入文献。两位研究者独立提取所纳入文献的数据,数据提取的内容包括:作者,发表年份,研究对象的年龄,ASA 分级,手术类型,样本量,局麻药的种类、浓度和剂量,右美托咪定的剂量,围术期麻醉方案及术后镇痛方案,术中气腹压,腹腔注射部位,结局指标。此 Meta 分析研究的主要结局指标为术后 0.5、1、2、4、6、12、24 h 的 VAS 疼痛评分和术后镇痛时间,镇痛时间定义为气管拔管至第一次补充镇痛的时间。

次要指标为术后 24 h 补充镇痛药物用量,术后肩痛、术后恶心、术后呕吐、心动过缓、低血压的发生率。

质量评价 根据 Cochrane 手册推荐的方法^[11]对所有纳入研究进行偏倚风险评价,主要评价指标包括:随机分配方案,分配隐藏,盲法,结果数据的完整性,有无选择性报告,以及其他偏倚。以上评估由两名研究者独立进行,若有不同意见则进行组内讨论,并达成一致意见。

统计分析 采用 RevMan 5.3.5 软件进行统计分析。使用 χ^2 检验和 I^2 检验评估纳入研究的异质性大小,如果 $P \geq 0.1$, $I^2 \leq 50\%$,选择固定效应模型,反之则选择随机效应模型,必要时通过一次省略一项研究来进行敏感性分析。对于二分类变量,使用相对危险度(RR)及其 95%CI 来评估总效应,使用均数差(MD)及 95%CI 来估计连续性变量的整体效应, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。对无法定量合成或发生率极低的指标进行描述性分析。较少的样本量及对纳入研究的反复检验可增加 Meta 分析的 I 类错误^[12-13]。因此采用丹麦哥本哈根临床试验中心开发的 TSA v0.9.5.10 β 软件对主要结局指标进行 TSA 以评估证据的确切性。TSA 可计算调整后的目标样本量称为“期望样本量”(RIS),该样本量是根据检测到预定的临床有意义的效应而确定。定义 $Z = 1.96$ 的水平线为传统的显著性水平线($\alpha = 0.05$),即传统界值。利用 α 支出函数构建 TSA 监测边界(TSMB),每次试验计算 Z 统计量,并根据纳入研究构建累积 Z 曲线。

结 果

初步检索数据库后获得 1934 篇相关文献,在阅读摘要及全文后,最终纳入 5 项研究^[14-18],共包括 320 例患者。文献筛选流程见图 1。

纳入文献的基本情况见表 1。5 项研究有 4 项行腹腔镜胆囊切除术^[15-18],1 项行腹腔镜直肠癌根治术^[14]。使用的局麻药为 0.25% 布比卡因^[14, 15, 17-19]或 0.25% 左旋布比卡因^[16]。右美托咪定的使用剂量为 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ ^[14-16, 18-19]或 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ ^[17]。

应用 Cochrane 协作网提供的质量风险偏倚评估工具对所有纳入研究进行质量评价。仅 1 项研究^[14]详细解释了如何产生随机化序列。3 项研究^[14, 16-17]明确说明分配隐藏。所有纳入的研究^[14-18]中患者及术后随访的研究者对分组不知情。除 1 项研究^[16]外其余研究中外科医师对分配信息

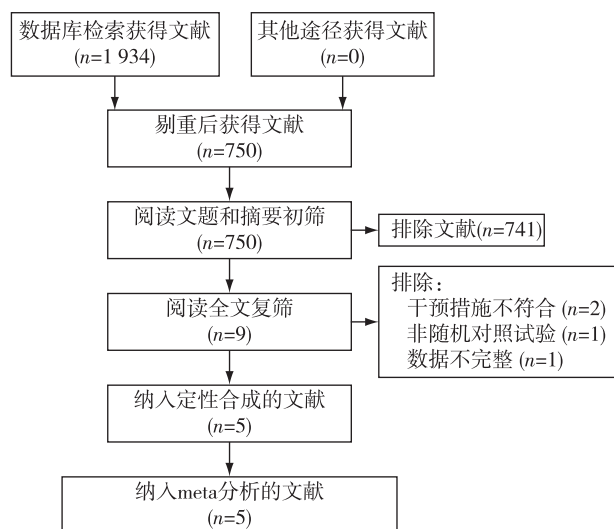


图1 文献筛选流程

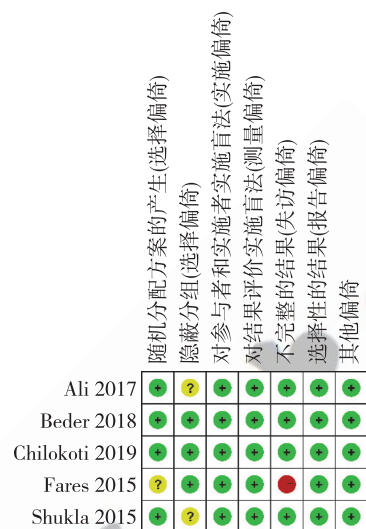


图2 纳入文献的偏倚风险图

不知情。1 项研究^[14]存在失访。所有研究均报告了有效结果(图2)。

4 项研究^[15-18]报道了术后 24 h 内 VAS 疼痛评分,研究组 VAS 疼痛评分均明显低于对照组($P < 0.05$),但研究存在明显的异质性(图3)。

TSA 显示,各时点累积 Z 曲线均穿过传统界值,术后 6 h 纳入研究样本量 290 例,超过期望样本量(RIS)238 例,在术后 0.5、1、2、6 h 的累积 Z 曲线穿过了检测界值(TSMB),但在术后 4、12、24 h 累积 Z 曲线虽穿过传统界值未达到 TSMB(表2)。

5 项研究^[14-18]均报道了镇痛时间。与对照组比较,研究组镇痛时间明显延长($MD = 0.99$ h, 95%

CI 0.36 ~ 1.63 h, $P = 0.002$) (图4)。TSA 分析显示,假设镇痛时间延长 1 h, α 值为 5%, β 值为 20%, 计算得 Meta 分析期望样本量为 321 例,所纳入研究的累积 Z 曲线越过传统界值,且穿过检测界值 TSMB,但未达到期望样本量值。

3 项研究^[15-16, 18]使用双氯芬酸钠 75 mg 肌内注射进行术后补充镇痛,研究组术后 24 h 药物用量明显减少($MD = -110.94$ mg, 95% CI -147.54 ~ -74.34, $P < 0.001$)。2 项研究^[14, 17]使用曲马多进行补充镇痛,同样研究组用量明显减少($MD = -93.43$ mg, 95% CI -126.67 ~ -60.19, $P < 0.001$) (图5)。

表1 纳入文献的基本情况

作者年份	研究组/ 对照组	年龄 (岁)	手术类型	ASA 分级	右美托咪 定剂量	局麻药及 剂量	气腹压 (mmHg)	主要 指标	次要指标
Fares 2015 ^[14]	15/15	25~60	腹腔镜直结肠癌术	I-III	1 μ g/kg	0.25%布比卡因 50 ml	≤ 12	①	②③④⑤
Shukla 2015 ^[18]	40/40	18~60	腹腔镜胆囊切除术	I-II	1 μ g/kg	0.25%布比卡因 50 ml	12~14	①	②③④⑤
Ali 2017 ^[15]	45/45	18~60	腹腔镜胆囊切除术	I-II	1 μ g/kg	0.25%布比卡因 30 ml	-	①	②③④⑤
Beder 2018 ^[16]	35/35	21~50	腹腔镜胆囊切除术	I-II	1 μ g/kg	0.25%左旋布比 卡因 40 ml	12~14	①	②③④⑤
Chilokoti 2019 ^[17]	25/25	18~60	腹腔镜胆囊切除术	I-II	0.5 μ g/kg	0.25%布比卡 因 20 ml	10~12	②	①③④⑤

注:①VAS 评分,②镇痛时间,③24 h 补充镇痛药物用量,④肩痛发生率,⑤不良反应发生率

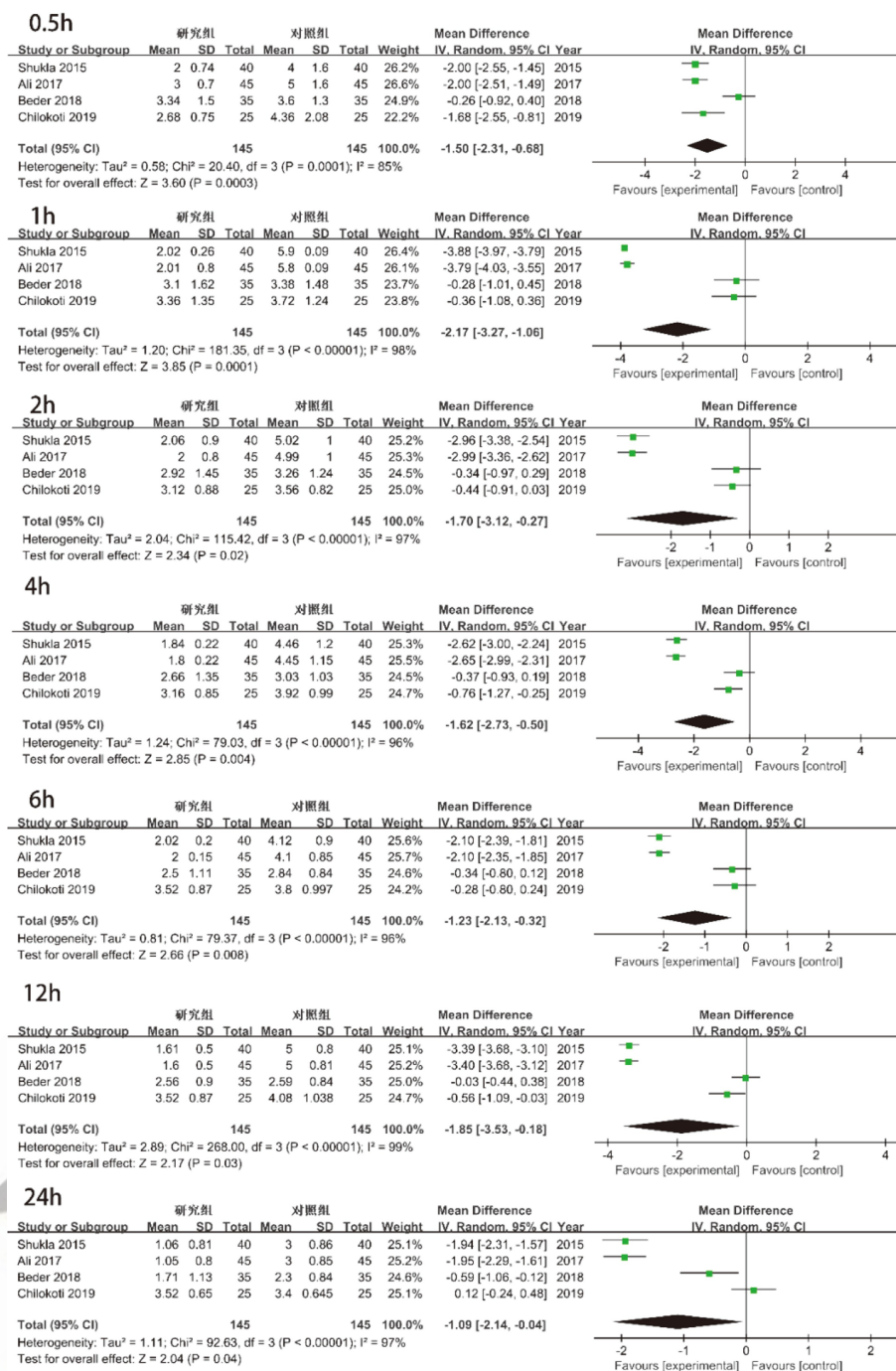


图3 两组患者术后不同时点VAS疼痛评分的比较

4项研究^[14-16, 18]报道了术后肩痛的发生情况。与对照组比较,研究组手术后肩痛发生率明显降低($\text{RR} = 0.23$, 95%CI 0.14~0.39, $P < 0.001$) (图6)。

5项研究均报道了不良反应。与对照组比较,研究组术后24h呕吐的发生率明显降低($\text{RR} = 0.33$, 95%CI 0.41~0.79, $P = 0.01$)。4项研究报道术后恶心的发生率,两组差异无统计学意义($\text{RR} = 0.59$, 95%CI 0.30~1.16, $P = 0.13$)。2项研究描述

心动过缓的发生率,两组差异无统计学意义($\text{RR} = 3$, 95%CI 0.13~68.26, $P = 0.49$)。2项研究比较低血压发生率,两组差异无统计学意义($\text{RR} = 5.74$, 95%CI 0.25~130.37, $P = 0.27$)。

讨论

加速康复外科以减少手术患者生理及心理的创伤应激反应为目的,旨在减少术后并发症,缩短

表 2 术后 24 h 内 VAS 疼痛评分的试验序贯分析

时间	是否到达 传统界值	是否到达 TSMB	RIS/AIS
0.5 h	是	是	396/290
1 h	是	是	388/290
2 h	是	是	321/290
4 h	是	否	631/290
6 h	是	是	238/290
12 h	是	否	1442/290
24 h	是	否	659/290

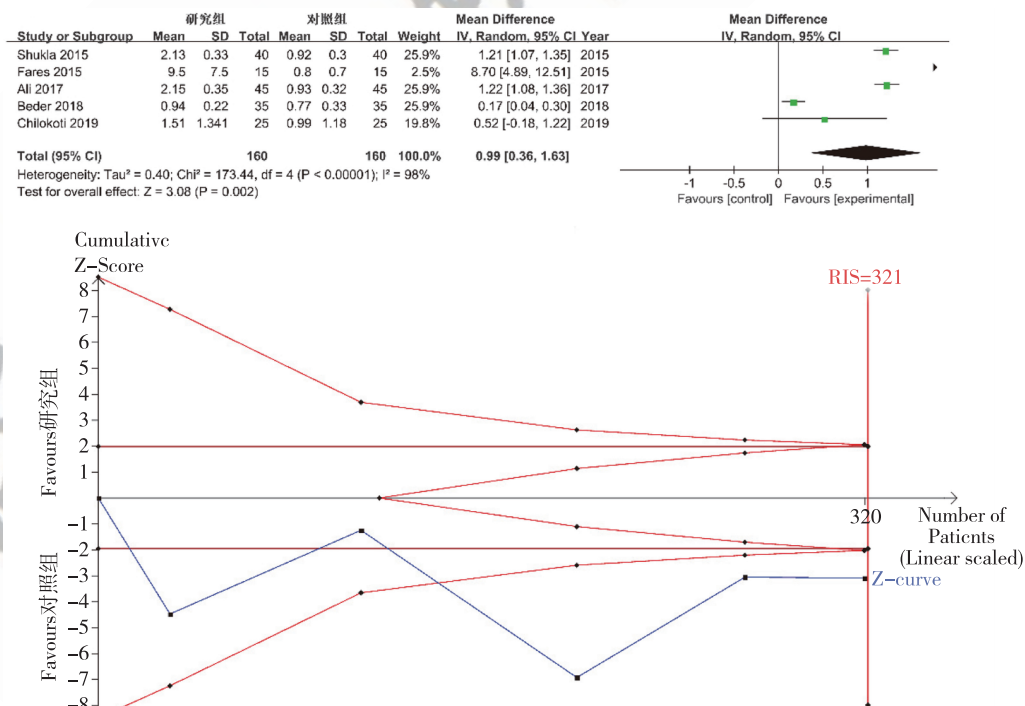
注: TSMB 为检测界值; RIS 为期望样本量; AIS 为累计样本量

住院时间,促进患者康复^[20],良好的术后镇痛是其关键一步^[21]。Kahokehr 等^[22]描述了腹部手术后“两种伤口”疼痛模型,即腹壁伤口痛和内脏痛,且表明在接受结直肠手术的患者术后腹腔内滴注和连续滴注罗哌卡因 3 天是安全的,并可钝化全身性炎症和神经内分泌反应。相对开放手术,腔镜手术腹壁切口小,切口痛相对轻,而因气腹及手术操作会表现为明显内脏痛。内脏神经系统复杂且部分独立于中枢神经系统,具有庞大的网络和功能多样的神经元亚型^[23]。局麻药的易用性和安全性已在

多项试验中得到验证^[24],这些药物的主要优点是不表现出阿片类药物的不良作用,如术后镇静,恶心,胃肠道麻痹和呼吸抑制,并且它们在注射部位起作用。腹腔镜手术后二氧化碳残留于膈肌刺激膈神经引起肩痛,Meta 分析显示腹腔滴注局麻药可降低腹腔镜胆囊切除术后疼痛^[24]和肩痛^[25]的发生。本研究结果显示,右美托咪定作为局麻药的佐剂联合使用可降低术后 24 h 内各时间点的疼痛评分,延长术后镇痛时间,降低肩痛的发生率。

右美托咪定是选择性 α_2 受体激动药,具有镇静、抗焦虑、抗交感神经兴奋和镇痛作用。目前 α_2 肾上腺能受体分为 α_{2A} 、 α_{2B} 、 α_{2C} 、 α_{2D} 四个亚型,介导不同的作用^[26]。右美托咪定增强局麻药效果的具体机制尚不清楚,研究发现它通过 α_{2A} 受体增强局麻药利多卡因的作用^[27],也有研究表明右美托咪定可抑制神经元延迟整流钾电流和钠电流,从而产生局部麻醉效应^[28],同时右美托咪定可结合作用部位的血管上 α_{2A} 受体,收缩血管减缓局麻药的吸收^[29],也可起到延长镇痛时间的作用。

本研究对主要结局采用试验序贯分析,目的是为纠正随机误差且计算 Meta 分析的期望样本量^[13]。当累积 Z 曲线越过 TSA 监测边界时,可以得出一个确定的结论,即在达到 RIS 之前存在显著差异。当累积 Z 曲线越过传统界值但未越过 TSMB



注: A 为森林图, B 为 TSA 分析图

图 4 两组患者术后镇痛时间的比较

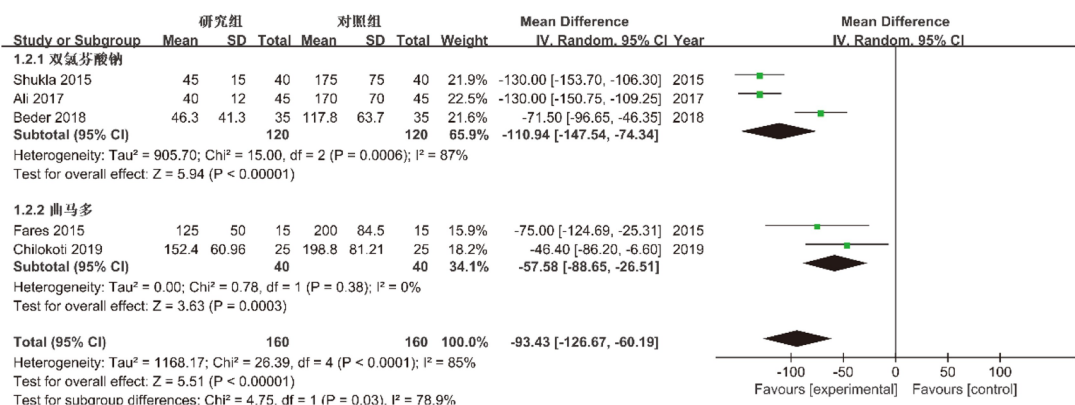


图5 两组患者术后24 h补充镇痛药物用量的比较

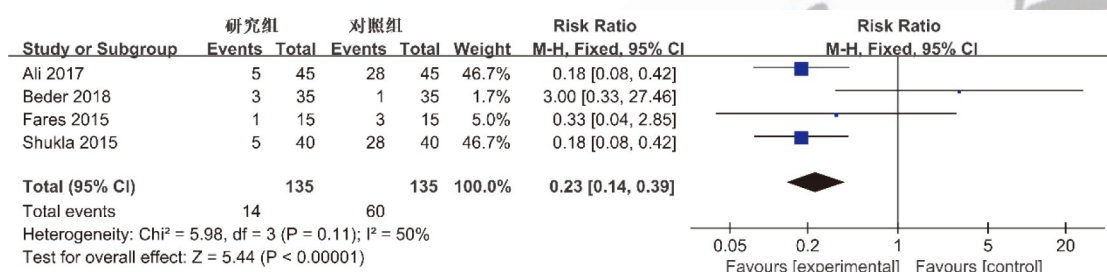


图6 两组患者术后肩痛发生率的比较

时,认为此差异具有显著性,但可能存在假阳性的情况,需增加研究继续进行评价。当累积 Z 曲线未达到传统界值时,可以否定这一假设,得出两组之间的差异不显著的结论。本研究在术后 0.5、1、2、6 h 这三个时间及术后镇痛时间纳入研究的累积 Z 曲线穿过了 TSMB,表明这些结局的分析结果不需要扩大样本量进行后续研究,可在达到期望样本量之前得到肯定结论。但在术后 4、12、24 h 这三个时间点累积 Z 曲线虽穿过传统界值但未达到 TSMB,表明可能存在假阳性结果,仍需更多临床试验来验证。

腹腔镜手术术后恶心呕吐(PONV)的发生是延长住院时间的主要原因,如果未给予预防性止吐药,则在腹腔镜胆囊切除术中报道的 PONV 发生率为 53%~72%^[30]。PONV 的危险因素包括女性、不吸烟的患者、晕动病等^[31],腹腔镜手术后可能会因腹腔内操作和气腹的形成而增加 PONV 发生率。本研究中右美托咪定的使用可以降低术后呕吐的发生,可能的机制是它可调节神经递质的释放,动物实验发现它作用于背侧核和中缝核 5-羟色胺细胞元件的突触后 α_{2A} 受体可减少 5-羟色胺的释放^[32],从而可能参与缓解术后呕吐。

本研究有一定的局限性。首先,因客观因素存在,纳入研究和样本量较少,结果异质性较大。第二,纳入 5 篇研究,未进行漏斗图的制作,因此无法评估发表偏倚。第三,纳入研究对于右美托咪定的用法采用两种方案,但因为纳入研究少,不利于进行亚组分析,故无法评估右美托咪定的最优给药方案。最后,本研究主要研究术后早期特别是术后 24 h 内的情况,缺乏长期随访结果。有必要进一步严格按照 CONSORT 标准开展大样本、高质量的前瞻性研究,以评估腹腔滴注右美托咪定联合局麻药短期和长期效应。

综上所述,在腹腔镜手术中右美托咪定作为局麻药的佐剂进行腹腔滴注增强局麻药的作用效果,但鉴于该给药途径超说明书用药,应谨慎使用。

参考文献

- [1] Rawal N. Current issues in postoperative pain management. Eur J Anaesthesiol, 2016, 33(3): 160-171.
- [2] Choi GJ, Kang H, Baek CW, et al. Effect of intraperitoneal local anesthetic on pain characteristics after laparoscopic cholecystectomy. World J Gastroenterol, 2015, 21(47): 13386-13395.
- [3] Alexander JL. Pain after laparoscopy. Br J Anaesth, 1997, 79(3): 369-378.

- [4] Allegri M, Clark MR, De Andres J, et al. Acute and chronic pain: where we are and where we have to go. *Minerva Anesthesiol*, 2012, 78(2): 222-235.
- [5] Yong L, Guang B. Intraperitoneal ropivacaine instillation versus no intraperitoneal ropivacaine instillation for laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*, 2017, 44: 229-243.
- [6] Kaushal-Deep SM, Lodhi M, Anees A, et al. Randomised prospective study of using intraoperative, intra-incisional and intraperitoneal ropivacaine for the early discharge of post-laparoscopic cholecystectomy patients as a day case in a cost-effective way in government setup of low-income and middle-income countries: opening new horizons. *Postgrad Med J*, 2019, 95(1120): 78-84.
- [7] 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.
- [8] Schnabel A, Reichl SU, Weibel S, et al. Efficacy and safety of dexmedetomidine in peripheral nerve blocks: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Eur J Anaesthesiol*, 2018, 35(10): 745-758.
- [9] Emelife PI, Eng MR, Menard BL, et al. Adjunct medications for peripheral and neuraxial anesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2018, 32(2): 83-99.
- [10] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg*, 2010, 8(5): 336-341.
- [11] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, 2003, 327(7414): 557-560.
- [12] Brok J, Thorlund K, Wetterslev J, et al. Apparently conclusive meta-analyses may be inconclusive—trial sequential analysis adjustment of random error risk due to repetitive testing of accumulating data in apparently conclusive neonatal meta-analyses. *Int J Epidemiol*, 2009, 38(1): 287-298.
- [13] Wetterslev J, Thorlund K, Brok J, et al. Trial sequential analysis may establish when firm evidence is reached in cumulative meta-analysis. *J Clin Epidemiol*, 2008, 61(1): 64-75.
- [14] Fares KM, Mohamed SA, Abd El-Rahman AM, et al. Efficacy and safety of intraperitoneal dexmedetomidine with bupivacaine in laparoscopic colorectal cancer surgery, a randomized trial. *Pain Med*, 2015, 16(6): 1186-1194.
- [15] Ali U, Ommid M, Shafiya Alamgir N, et al. Intraperitoneal bupivacaine alone with dexmedetomidine or tramadol for postoperative analgesia following laparoscopic cholecystectomy—a comparative evaluation. *J Evolution Med Dent Sci*, 2017, 6(90): 6373-6380.
- [16] Beder El Baz MM, Farahat TEM. Intraperitoneal levobupivacaine alone or with dexmedetomidine for postoperative analgesia after laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Essays Res*, 2018, 12(2): 355-358.
- [17] Chilkoti GT, Kumar M, Mohta M, et al. Comparison of postoperative analgesic efficacy of low-dose bolus intravenous dexmedetomidine and intraperitoneal dexmedetomidine with bupivacaine in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: a randomised, controlled trial. *Indian J Anaesth*, 2019, 63(2): 106-113.
- [18] Shukla U, Prabhakar T, Malhotra K, et al. Intraperitoneal bupivacaine alone or with dexmedetomidine or tramadol for post-operative analgesia following laparoscopic cholecystectomy: A comparative evaluation. *Indian J Anaesth*, 2015, 59(4): 234-239.
- [19] Elnabtity AM, Ibrahim M. Intraperitoneal dexmedetomidine as an adjuvant to bupivacaine for postoperative pain management in children undergoing laparoscopic appendectomy: a prospective randomized trial. *Saudi J Anaesth*, 2018, 12(3): 399-405.
- [20] Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced recovery after surgery: a review. *JAMA Surg*, 2017, 152(3): 292-298.
- [21] Chae M, Lee H, Park CO, et al. Enhanced recovery after surgery: an anesthesiologist's perspective. *Anesth Pain Med*, 2018, 13(4): 372-382.
- [22] Kahokehr A, Sammour T, Zargar Shoshtari K, et al. Intraperitoneal local anesthetic improves recovery after colon resection: a double-blinded randomized controlled trial. *Ann Surg*, 2011, 254(1): 28-38.
- [23] Cervero F. Visceral versus somatic pain: similarities and differences. *Dig Dis*, 2009, 27 Suppl 1: 3-10.
- [24] Hamill JK, Rahiri JL, Hill AG. Analgesic effect of intraperitoneal local anesthetic in surgery: an overview of systematic reviews. *J Surg Res*, 2017, 212: 167-177.
- [25] Donatsky AM, Bjerrum F, Gogenur I. Intraperitoneal instillation of saline and local anesthesia for prevention of shoulder pain after laparoscopic cholecystectomy: a systematic review. *Surg Endosc*, 2013, 27(7): 2283-2292.
- [26] Nguyen V, Tiemann D, Park E, et al. Alpha-2 agonists. *Anesthesiol Clin*, 2017, 35(2): 233-245.
- [27] Yoshitomi T, Kohjitani A, Maeda S, et al. Dexmedetomidine enhances the local anesthetic action of lidocaine via an alpha-2A adrenoceptor. *Anesth Analg*, 2008, 107(1): 96-101.
- [28] Chen BS, Peng H, Wu SN. Dexmedetomidine, an alpha2-adrenergic agonist, inhibits neuronal delayed-rectifier potassium current and sodium current. *Br J Anaesth*, 2009, 103(2): 244-254.
- [29] Abdallah FW, Brull R. Facilitatory effects of perineural dexmedetomidine on neuraxial and peripheral nerve block: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*, 2013, 110(6): 915-925.
- [30] Wang JJ, Ho ST, Liu YH, et al. Dexamethasone reduces nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth*, 1999, 83(5): 772-775.
- [31] Watcha MF, White PF. Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology*, 1992, 77(1): 162-184.
- [32] Hopwood SE, Stamford JA. Noradrenergic modulation of serotonin release in rat dorsal and median raphe nuclei via α_1 and α_{2A} adrenoceptors. *Neuropharmacology*, 2001, 41(4): 433-442.

(收稿日期:2019-06-17)