

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.32.021

不同剂量右美托咪定对颅内动脉瘤夹闭术患者围术期血流动力学的影响*

李雪婷¹ 马超群² 贺振秋¹ 谢宇颖^{1△} 韩力强²

(1 哈尔滨医科大学附属第四医院 黑龙江 哈尔滨 150001; 2 哈尔滨二四二医院 黑龙江 哈尔滨 150066)

摘要 目的:观察单次给予不同剂量的右美托咪定对开颅行颅内动脉瘤夹闭术的患者围术期血流动力学的影响,为右美托咪定在临床上的合理应用提供一定的理论基础。**方法:**选择拟行开颅颅内动脉瘤夹闭术的患者 80 例,年龄 30-65 岁,ASA I-III 级,随机分为 4 组:D1 组、D2 组、D3 组和 N 组(生理盐水对照组),每组各 20 例。在麻醉诱导前 20 min,四组患者分别经外周静脉泵注 0.4 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 右美托咪定 20 mL、0.8 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 右美托咪定 20 mL、1.2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 右美托咪定 20 mL 及生理盐水 20 mL,每组的输注时间均为 20 min。记录四组患者在麻醉和手术期间不同时点的平均动脉压(MAP)和心率(HR)的变化。**结果:**D2 组的心率和血压与基础值相比波动较小,血流动力学更平稳。D1 组和 D3 组的血压和心率较 D2 组波动明显。D3 组的拔管时间明显较 D1 组、D2 组和 N 组的时间延长($P<0.05$)。**结论:**0.8 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 右美托咪定用于颅内动脉瘤夹闭术有利于维持患者麻醉和手术期间血流动力学的稳定,且不增加不良反应。

关键词:右美托咪定;颅内动脉瘤;血流动力学;围术期

中图分类号:R739.41;R614 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)32-6284-04

Effects of Pretreatment with Different Doses of Dexmedetomidine on Hemodynamics during Intracranial Aneurysm Clipping*

LI Xue-ting¹, MA Chao-qun², HE Zhen-qiu¹, XIE Yu-ying^{1△}, HAN Li-qiang²

(1 The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China;

2 Harbin 242 Hospital, Harbin, Heilongjiang, 150066, China)

ABSTRACT Objective: To observe the effects of intravenous pretreatment with different doses of dexmedetomidine on hemodynamics during intracranial aneurysm clipping, and provide references for the reasonable clinical application of dexmedetomidine. **Methods:** Eighty cases of patients with the general anesthesia undergoing intracranial aneurysm clipping were selected. They were 30-65 years old, and ASA classification was I or III level. All the patients were randomly divided into four groups (20 cases in each group): group D1, group D2, group D3 and group N. Before induction of anesthesia, patients in group N were injected with saline 20 mL; patients in group D1, D2 and D3 were given an intravenous infusion of 0.4, 0.8 and 1.2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ dexmedetomidine 20 mL, respectively. The infusion time for each group was 20 min. The blood pressure and the heart rate at different time points were recorded and compared between different groups. **Results:** Compared with group D1 and group D3, the blood pressure and heart rate in group D2 were more stable. The extubation time of group D3 was significantly longer than the other three groups. **Conclusion:** The use of 0.8 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ dexmedetomidine hydrochloride could stabilize the hemodynamics of patients with intracranial aneurysm clipping during anesthesia and surgery, and wouldn't increase the adverse reactions.

Key words: Dexmedetomidine; Intracranial aneurysms; Hemodynamics; Perioperative period

Chinese Library Classification: R739.41; R614 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)32-6284-04

前言

维持全麻下行颅内动脉瘤夹闭术中血流动力学的稳定直接影响颅内动脉瘤患者的预后,对患者的生存十分重要。一些手术和麻醉过程中存在的刺激性操作如气管插管、切开皮肤、拔除气管导管等均可引起循环系统较为剧烈的波动,严重

者可以造成颅内动脉瘤的破裂,甚至危及生命。因此,理想的麻醉方法应该具有镇静镇痛充分、术中血流动力学稳定,术后无呼吸抑制等不良反应,且停药后能迅速苏醒等优点^[1]。右美托咪定具有抗交感、抗焦虑、催眠和遗忘等作用,对中枢及外周神经系统均有影响,作为辅助用药在麻醉过程中可以减少镇静、镇痛药物的用量,使血流动力学更平稳,且无呼吸抑制等不良反应

* 基金项目:黑龙江省卫生厅科研课题(2010149)

作者简介:李雪婷(1984-),女,医学硕士,主要研究方向:围术期器官功能保护的方法及机理研究,电话:13703687059,

E-mail: wutongyu1234xt@163.com

△通讯作者:谢宇颖(1975-),女,硕士研究生,主治医师,主要研究方向:静脉麻醉药脏器保护,电话:15245066070,

E-mail: xyy85805066@126.com

(收稿日期:2014-05-09 接受日期:2014-05-29)

应。有研究表明右美托咪定可以降低心肌局部缺血的发生率,对神经系统和肾脏也具有一定的保护作用^[2-4]。本研究通过观察单次给予不同剂量的右美托咪定对开颅行颅内动脉瘤夹闭术患者麻醉和手术期间血流动力学的影响,旨在寻找右美托咪定合适的药物剂量,为右美托咪定在临床上的合理应用提供一定的理论基础。

1 资料与方法

1.1 实验对象

选择开颅行颅内动脉瘤夹闭术的患者 80 例,男女不限。入选标准:年龄 30-65 岁,ASA I-III 级,体重在标准体重的 $\pm 20\%$ 范围内。排除标准:对本试验药物过敏者;严重的呼吸系统疾

病、代谢性疾病、肝肾功能不全者;心动过缓、严重心律失常、心功不全者;长期应用镇静或镇痛药物的患者。此外,如术中发生意外事件如动脉瘤破裂出血等,该病例也被排除。

1.2 实验分组

80 例颅内动脉瘤患者被随机分为四组:D1 组、D2 组、D3 组、N 组(生理盐水对照组),每组各 20 例。在麻醉诱导前 20 min,四组患者分别经外周静脉泵注 D1 组: $0.4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 右美托咪定 20 mL;D2 组: $0.8 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 右美托咪定 20 mL;D3 组: $1.2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 右美托咪定 20 mL;N 组:生理盐水 20 mL。每组的输注时间均为 20 min。四组患者的一般情况比较均无统计学差异($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 四组患者的一般情况比较($n=20, \bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of the basic situation of patients between four groups($n=20, \bar{x}\pm s$)

Group	Sex ratio (male/female)	Age (y)	Height (cm)	Weight (kg)	ASA (I/II/III)
N	10/10	43 $\pm$ 15	166 $\pm$ 10	68 $\pm$ 12	1/13/6
D1	9/11	45 $\pm$ 11	165 $\pm$ 6	65 $\pm$ 15	2/12/6
D2	12/8	42 $\pm$ 15	165 $\pm$ 5	67 $\pm$ 14	1/15/4
D3	10/10	46 $\pm$ 10	165 $\pm$ 7	70 $\pm$ 12	2/11/7

1.3 麻醉方法

患者入室后开放双下肢静脉通路,并穿刺足背动脉监测有创动脉血压。监测指标包括:有创动脉血压、平均动脉压(MAP)、心电图(ECG)、心率(HR)、血氧饱和度(SpO_2)、呼气末二氧化碳分压(PETCO_2)。在麻醉前 20 min,四组患者分别通过外周静脉泵注 D1 组: $0.4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 右美托咪定 20 mL;D2 组: $0.8 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 右美托咪定 20 mL;D3 组: $1.2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 右美托咪定 20 mL;N 组:生理盐水 20 mL。每组的泵注时间均为 20 min。

麻醉诱导:采用咪达唑仑 $0.05 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、舒芬太尼 $0.5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、丙泊酚 $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、顺式苯磺酸阿曲库铵 $0.15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。插管后,给予顺式苯磺酸阿曲库铵和瑞芬太尼在术中持续泵注,其用量分别为 $0.1 \text{ mg}\cdot(\text{kg}\cdot\text{h})^{-1}$ 和 $1.5\text{-}2.5 \mu\text{g}\cdot(\text{kg}\cdot\text{h})^{-1}$,并持续吸入七氟醚以维持麻醉。术毕,待患者能按指令睁眼、张口,呼吸和吞咽反射恢复,呼吸频率和潮气量满足要求时,拔除气管导管。

术中,如果 HR 低于 50 次/分,则给予阿托品 0.5 mg 进行处理;若血压低于基础值的 20%,则静脉给予多巴胺 1-2 mg;血压若高于基础值的 20%,则静注硝酸甘油 0.25 mg,必要时可反复给药。

1.4 观察指标

观察并记录四组患者入室后基础值(T0)、气管插管即刻(T1)、插管后即刻(T2)、插管后 5 min(T3)、切开皮肤即刻(T4)、钻颅骨时(T5)、夹闭动脉瘤时(T6)、拔管时即刻(T7)、拔管后 5 min(T8)各时点的有创血压、平均动脉压(MAP)、心率(HR)。记录各组患者在麻醉和手术期间出现的不良反应如心动过缓、心动过速、高血压、低血压等。

1.5 统计学方法

采用 SPSS10.0 统计学软件进行分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较及组内比较采用重复测量数据的方差分析,两两比较采用 SNK-q 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者不同时点的心率比较

四组患者麻醉和手术期间的心率(HR)变化情况见表 2。在 T0 时点,四组患者的心率(HR)比较无显著差异($P>0.05$);在除 T0 时点以外的其它时间点,D1、D2、D3 组 HR 均较 N 组明显降低($P<0.05$);在 T2、T4 和 T7 时点,D2 和 D3 组的 HR 明显低于 D1 组($P<0.05$)。

表 2 各组患者不同时点的心率比较($\text{min}^{-1}, n=20, \bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of the heart rate at different time points between different groups($\text{min}^{-1}, n=20, \bar{x}\pm s$)

	Group N	Group D1	Group D2	Group D3
T0	82.6 $\pm$ 6.0	83.2 $\pm$ 5.4	83.4 $\pm$ 5.8	81.8 $\pm$ 6.4
T1	79.5 $\pm$ 5.8	70.2 $\pm$ 6.2* Δ	66.4 $\pm$ 5.6* Δ	63.8 $\pm$ 6.2* Δ
T2	98.5 $\pm$ 8.6 Δ	91.4 $\pm$ 7.6* Δ	85.4 $\pm$ 7.5* $\#$	80.6 $\pm$ 7.3* $\#$
T3	84.5 $\pm$ 8.9	81.5 $\pm$ 6.8*	73.8 $\pm$ 8.6* Δ	69.7 $\pm$ 8.1* Δ
T4	102.3 $\pm$ 9.5 Δ	94.2 $\pm$ 8.7* Δ	81.2 $\pm$ 7.5* $\#$	77.6 $\pm$ 6.4* $\#$
T5	85.4 $\pm$ 6.8	79.8 $\pm$ 8.2*	73.4 $\pm$ 8.1* Δ	66.7 $\pm$ 7.8* Δ
T6	88.5 $\pm$ 7.6	83.5 $\pm$ 7.9*	79.6 $\pm$ 7.8*	74.5 $\pm$ 7.1*
T7	103.6 $\pm$ 9.2 Δ	94.3 $\pm$ 8.6* Δ	83.6 $\pm$ 7.4* $\#$	78.6 $\pm$ 7.5* $\#$
T8	86.6 $\pm$ 7.8	84.3 $\pm$ 6.5*	82.6 $\pm$ 6.8*	77.8 $\pm$ 7.5*

Note: Compared with group N, * $P<0.05$; Compared with group D1, $\#P<0.05$; Compared with T0, $\Delta P<0.05$.

2.2 各组患者不同时点的平均动脉压比较

四组患者麻醉期间平均动脉压(MAP)的变化情况见表3。在T0、T1、T3、T5、T6、T8时点,四组患者的MAP比较均无显

著差异($P>0.05$);在T2、T4和T7时点,D2和D3组的MAP明显低于D1组($P<0.05$)。

表3 各组患者不同时点的平均动脉压比较(mmHg, $n=20, \bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of the mean arterial pressure at different time points between different groups (mmHg, $n=20, \bar{x} \pm s$)

	Group N	Group D1	Group D2	Group D3
T0	91.3± 6.8	92.5± 7.2	91.8± 6.4	90.6± 7.1
T1	84.7± 5.9	85.3± 6.5	86.1± 5.9	85.5± 6.3
T2	111.4± 6.9 [△]	103.4± 6.7* [△]	93.2± 5.8* [#]	89.7± 6.2* [#]
T3	92.4± 5.9	91.6± 6.8	90.2± 6.1	88.9± 6.3
T4	107.8± 8.6 [#]	102.3± 7.8* [△]	93.2± 8.1* [#]	90.8± 6.8* [#]
T5	93.4± 8.0	91.6± 8.2	91.2± 8.1	88.9± 7.8
T6	98.2± 8.3	96.3± 7.8	93.6± 7.2	89.9± 7.5
T7	112.8± 8.9* [△]	106.1± 8.7* [△]	96.1± 7.8* [#]	91.9± 7.1* [#]
T8	96.2± 7.8	94.3± 7.6	91.4± 8.5	90.3± 6.9

Note: Compared with group N, * $P<0.05$; compared with group D1, [#] $P<0.05$; Compared with T0, [△] $P<0.05$.

2.3 各组手术持续时间及拔管时间的比较

四组患者的手术持续时间比较无显著差异($P>0.05$)。D3组的患者拔管时间最长,与D1、D2、D4组相比有明显差异($P<0.05$),见表4。

表4 各组患者手术持续时间和拔管时间比较(min, $n=20, \bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of the duration of surgery and extubation time between different groups (min, $n=20, \bar{x} \pm s$)

	Duration of surgery	Extubation time
N	182± 35	5.25± 3.85
D1	175± 32	5.42± 3.48
D2	169± 40	7.13± 3.56
D3	172± 38	13.1± 4.23

2.4 各组不良反应发生情况的比较

本研究中,4例患者发生心动过缓,D3组3例,D2组1例;2例患者发生低血压,均发生于D3组。D1、D4组患者未发生低血压以及心动过缓等不良反应。各组不良反应的发生率比较无统计学差异($P>0.05$),见表5。

表5 各组不良反应发生情况的比较($n=20$)

Table 5 Comparison of the incidence of adverse reactions between different groups($n=20$)

	Bradycardia	Tachycardia	Hypotension	Hypertension
N	0	0	0	0
D1	0	0	0	0
D2	1	0	0	0
D3	3	0	2	0

3 讨论

颅内动脉瘤常可引起蛛网膜下腔出血,若未得到及时有效的治疗,一旦颅内动脉瘤破裂,患者的死亡率会显著升高。目前,颅内动脉瘤最直接有效的治疗方法是开颅行颅内动脉瘤夹

闭术。颅内动脉瘤夹闭的手术操作技术难度较高,麻醉师需要在手术过程中密切配合,尤其要做到尽量维持患者循环系统的稳定,从而使术者顺利完成手术并减少术中和术后的出血,避免由于强烈刺激引起的循环波动而造成颅内动脉瘤的破裂出血。然而,在麻醉过程中,气管插管、切开皮肤以及拔除气管导管时往往会导致较明显的循环波动^[9]。为预防此类应激反应的发生,临床上常在气管插管及切皮前快速加深麻醉,但效果并不十分理想。因此,研究者们一直在寻找一种理想的药物,既可以减轻围术期伤害性刺激引起的应激反应,又不影响患者术后的苏醒,使患者围术期的血流动力学更平稳,术者顺利、安全的完成手术。

研究表明右美托咪定可抗交感、抗焦虑、催眠和遗忘,对中枢及外周神经系统起重要作用^[6,13],作为辅助用药应用于麻醉过程中可以减少镇静、镇痛药物的用量,使血流动力学更平稳,且无呼吸抑制等不良反应。也有研究表明右美托咪定可以降低心肌局部缺血的发生率,对神经系统和肾脏也具有一定的保护作用^[7-9]。此外,右美托咪定可与舒芬太尼的镇痛作用相协同,从而起到更好的镇痛效果^[10-12]。有研究表明右美托咪定静脉快速输注可导致血压升高,这是由于右美托咪定输注时血管平滑肌收缩引起的,表明右美托咪定的给药速度和剂量可对循环系统造成一定的影响^[18-20]。因此,在本研究中,我们将右美托咪定的静脉输注时间设定为20 min,以避免由于快速输注右美托咪定引起高血压。结果显示与T0时点相比,在气管插管、切开皮肤以及拔除气管导管时点,N组和D1组的HR和MAP明显升高,表明应用生理盐水和 $0.4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 右美托咪定作为辅助用药应用于开颅动脉瘤夹闭手术时,其对手术和麻醉刺激性操作所引起的循环波动并没有较好的抑制作用。在围术期的各个时间点,D2组的HR和MAP与基础值相比变化较小,血流动力学更加稳定,而D3组的患者拔管时间在四组中最长。这表明单次静脉泵注 $0.8 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 右美托咪定对开颅行颅内动脉瘤夹闭手术的患者围术期血流动力学影响最小,有利于维持患者围术期的循环稳定。

应用右美托咪定可以引起窦性心动过缓和低血压,尤其是在基础心率较慢的患者身上表现更加明显,这可能与应用右美托咪定引起的迷走神经兴奋和交感抑制相互作用有关^[14-17]。在本研究中,4例患者发生心动过缓,D3组3例,D2组1例;2例患者发生低血压,均发生于D3组。D1、D4组患者未发生低血压以及心动过缓等不良反应。因此,对于术前有心脏及循环系统疾病的患者如窦性心动过缓的患者、严重心脏传导阻滞的患者、严重心室功能不全的患者以及术前血压过低的患者,应用右美托咪定时都应该慎重考虑权衡利弊。

综上所述,在开颅行颅内动脉瘤夹闭的手术患者中,单次静脉泵注 $0.8 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 右美托咪定作为全身麻醉的辅助用药可以稳定患者的血流动力学,这将有利于提高手术操作的安全性,值得临床推广应用。

参考文献(References)

- [1] Goettel N, Chui J, Venkatraghavan L, et al. Day surgery craniotomy for unruptured cerebral aneurysms: a single center experience [J]. J Neurosurg Anesthesiol, 2014, 26(1): 60-64
- [2] Drummond JC, Sturaitis MK. Brain tissue oxygenation during dexmedetomidine administration in surgical patients with neurovascular injuries [J]. J Neurosurg Anesthesiol, 2010, 22(4): 336-341
- [3] Sanders RD, Sun P, Patel S, et al. Dexmedetomidine provides cortical neuroprotection: impact on anaesthetic-induced neuroapoptosis in the rat developing brain [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2010, 54(6): 710-716
- [4] Bayram A, Ulgey A, Baykan A, et al. The effects of dexmedetomidine on early stage renal function in pediatric patients undergoing cardiac angiography using non-ionic contrast media: a double-blind, randomized clinical trial [J]. Paediatr Anaesth, 2014, 24(4): 426-432
- [5] 康于庆, 冷玉芳, 薛兴, 等. 右美托咪定对高血压患者全麻气管拔管反应及苏醒时间的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2011, 27(8): 800-802
Kang Yu-qing, Leng Yu-fang, Xue Xing, et al. Effects of dexmedetomidine on hemodynamic Responses. Extubation quality and awaking time during tracheal extubation for patients with hypertension[J]. The Journal of Clinical Anesthesiology, 2011, 27(8): 800-802
- [6] Le Guen M, Liu N, Tounou F, et al. Dexmedetomidine reduces Propofol and Remifentanyl requirements during bispectral index-guided closed-loop anesthesia: A double-blind, placebo-controlled trial [J]. Anesth Analg, 2014, 118(5): 946-955
- [7] Menda F, Kner O. Dexmedetomidine as an adjunct to anesthetic induction to attenuate hemodynamic response to endotracheal intubation in patients undergoing fast-track CABG [J]. Ann Card Anaesth, 2010, 13(1): 16-21
- [8] Patel VJ, Ahmed SS, Nitu ME, et al. Vasovagal syncope and severe bradycardia following intranasal dexmedetomidine for pediatric procedural sedation [J]. Paediatr Anaesth, 2014, 24(4): 446-448
- [9] Ibacache M, Sanchez G, Pedrozo Z, et al. Dexmedetomidine preconditioning activates pro-survival kinases and attenuates regional ischemia/reperfusion injury in rat heart [J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1822(4): 537-545
- [10] Sun S, Huang SQ. Effects of pretreatment with a small dose of dexmedetomidine on sufentanil-induced cough during anesthetic induction [J]. J Anesth, 2013, 27(1): 25-28
- [11] Lee W, Shin JD, Choe K, et al. Comparison of dexmedetomidine and ketamine for the analgesic effect using intravenous patient-controlled analgesia after gynecological abdominal surgery [J]. Korean J Anesthesiol, 2013, 65(6): 132-134
- [12] 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
- [13] Chrysomou C, Schmitt C G. Dexmedetomidine: sedation, analgesia and beyond [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2008, 4(5): 619-627
- [14] Dogru K, Arik T, Yildiz K, et al. The effectiveness of intramuscular dexmedetomidine on hemodynamic responses during tracheal intubation and anesthesia induction of hypertensive patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. Curr Ther Res Clin Exp, 2007, 68(5): 292-302
- [15] Ehara T, Ogawa Y, Kato J, et al. The effect of dexmedetomidine on arterial-cardiac baroreflex function assessed by spectral and transfer function analysis [J]. J Anesth, 2012, 26(4): 483-489
- [16] Riker RR, Fraser GL. Adverse events associated with sedatives, analgesics, and other drugs that provide patient comfort in the intensive care unit [J]. Pharmacotherapy, 2005, 25(5): 8-18
- [17] Papanmekaporn T, Punjasawadwong Y, Charuluxananan S, et al. The effect of prophylactic dexmedetomidine on hemodynamic disturbances to double-lumen endotracheal intubation: a prospective, randomized, double-blind, and placebo-controlled trial [J]. Anesthesiol Res Pract, 2013, 2013: 236089
- [18] Bekker A Y, Basile J, Gold M, et al. Dexmedetomidine for awake carotid endarterectomy: efficacy, hemodynamic profile, and side effects [J]. J Neurosurg Anesthesiol, 2004, 16(2): 126-135
- [19] Lin T F, Yeh Y C, Lin F S, et al. Effect of combining dexmedetomidine and morphine for intravenous patient-controlled analgesia [J]. Br J Anaesth, 2009, 102(1): 117-122
- [20] Vega L, Sanchez-de-Toledo J, Gran F, et al. Prevention of opioid withdrawal syndrome after pediatric heart transplantation: usefulness of dexmedetomidine [J]. Rev Esp Cardiol, 2013, 66(7): 593-595