

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.17.043

右美托咪定联合尼卡地平用于老年骨科手术患者控制性降压时对炎症因子的影响

张轶英¹ 田 奔² 巩孝文³ 张美茹¹ 赵玲燕¹

(1 包头市第三医院麻醉科 内蒙古 包头 014040; 2 包头医学院第一附属医院重症医学科 内蒙古 包头 014010;

3 包头市第三医院放射科 内蒙古 包头 014040)

摘要 目的:探讨右美托咪定联合尼卡地平用于老年骨科手术患者控制性降压的临床疗效及其对炎症因子水平的影响。**方法:**选择 2014 年 1 月至 2016 年 1 月在我院行骨科手术的老年患者 68 例,随机分为两组,A 组和 B 组,每组 34 例。A 组患者接受尼卡地平控制性降压,B 组患者在 A 组基础上静脉注射右美托咪定。比较两组患者的手术情况以及术中血流动力学指标,术中及术后血清 IL-6(Interleukin-6)、TNF- α (Tumor necrosis factor- α)以及 CRP(C-reactive protein)的水平。**结果:**B 组患者术中尼卡地平的使用剂量及术中出血量显著少于 A 组($P<0.05$),术后苏醒时间及拔管时间较 A 组显著缩短($P<0.05$),术中 Fromme 术野质量评分明显低于 A 组患者($P<0.05$)。降压后 5 min,A 组患者的 HR 显著加快($P<0.05$),B 组患者 HR 相对稳定,且明显慢于 A 组($P<0.05$);两组患者的 MAP 以及 CVP 显著低于降压前($P<0.05$),且两组差异无统计学意义($P>0.05$),A 组患者在降压后 30 min 的 MAP 和 CVP 较 B 组显著升高($P<0.05$)。两组患者术后不同时间点血清 IL-6、TNF- α 和 CRP 的水平显著上升($P<0.05$),其中 B 组患者血清 IL-6、TNF- α 和 CRP 的水平较 A 组明显较低($P<0.05$)。**结论:**右美托咪定联合尼卡地平用于老年患者行骨科手术时控制性降压的疗效显著,可有效降低尼卡地平的使用剂量,对患者血流动力学影响较小,并可减轻患者术后应激反应,利于患者术后恢复。

关键词:右美托咪定;尼卡地平;老年骨科手术;控制性降压;炎症因子

中图分类号:R687;R614 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)17-3370-04

Effect of Dexmedetomidine Combined with Nicardipine on Controlled Hypotension and Inflammatory Factors of Elderly Patients Undergoing Orthopedic Surgery

ZHANG Yi-ying¹, TIAN Ben², GONG Xiao-wen³, ZHANG Mei-ru¹, ZHAO Ling-yan¹

(1 Department of anesthesiology, The third hospital of Baotou, Baotou, Inner Mongolia, 014040, China;

2 Department of ICU, The First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Baotou, Inner Mongolia, 014010, China;

3 Department of radiology, The third hospital of Baotou, Baotou, Inner Mongolia, 014040, China)

ABSTRACT Objective: To explore the clinical curative effect of dexmedetomidine combined with nicardipine on controlled hypotension and inflammatory factors of elderly patients undergoing orthopedic surgery. **Methods:** 68 elderly patients undergoing orthopedic surgery were enrolled in our hospital from January 2014 to January 2016, in which patients were randomly divided into two groups, Group A ($n=34$) accepted nicardipine for controlled hypotension during the operation, and Group B ($n=34$) adopted dexmedetomidine based on the patients in Group A. The operative condition and hemodynamics were compared between two groups, and the levels of IL-6 (Interleukin-6), TNF- α (Tumor necrosis factor- α) and CRP (C-reactive protein) in serum were detected respectively. **Results:** The usage dose of nicardipine for controlled hypotension and operative blood losing in Group B was significantly lower than that of Group A ($P<0.05$). The time of recovery and tracheal extubation in Group B were shorter than those in Group A ($P<0.05$). The Fromme score of patients in Group B was significantly lower than those in Group A ($P<0.05$). The HR of Group A was significantly accelerated after decompression for 5 min ($P<0.05$), and those in Group B was relatively stable, and the difference of HR at the same time point between Group A and Group B was significant ($P<0.05$). The MAP and CVP of patients in both groups were slower than before decompression ($P<0.05$), and no significant difference was found between two groups ($P>0.05$). After decompression for 30 min, the MAP and CVP of patients in Group A were significantly accelerated compared with Group B ($P<0.05$). The serum levels of IL-6, TNF- α and CRP were significantly increased at different time points after operation in the two groups ($P<0.05$), and the content in Group A were significantly lower than those of Group B ($P<0.05$). **Conclusions:** Dexmedetomidine combined with nicardipine for controlled hypotension in elderly patients undergoing orthopedic surgery was remarkable, which could decrease the usage dose of nicardipine and influence on the hemodynamic, and reduce the postoperative stress reactions, of which was beneficial to postoperative recovery of patients.

作者简介:张轶英(1975-),女,本科,副主任医师,研究方向:各类手术麻醉,电话:13171203193,

E-mail:zhangyiying_1975@medthesisonline.com

(收稿日期:2016-12-07 接受日期:2016-12-27)

Key words: Dexmedetomidine; Nicardipine; Elderly patients with orthopedic surgery; Controlled hypotension; Inflammatory factor

Chinese Library Classification(CLC): R687; R614 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)17-3370-04

前言

骨科手术由于施术部位血管丰富,有出血量不易控制且止血困难的特点,尤其是老年患者因身体机能的退化和免疫功能的减弱对麻醉和手术的耐受性差,特别是心血管系统的各种协调、代偿机制反应迟钝,易发生血流动力学波动,造成重要脏器发生损伤^[1]。目前,临床上主要采用控制性降压减少术中出血,尼卡地平对患者术中控制性降压的效果显著,可选择性扩张动脉,增加动脉血流,降压迅速且稳定^[2]。然而,达到较为理想的降压效果,患者需要注射大剂量的尼卡地平,会造成血流动力学不稳,反而增加手术风险^[3]。右美托咪定是新型的高效且具有高选择性的 α_2 肾上腺素能受体激动剂,因其良好的镇静、镇痛效果广受临床肯定^[4]。有研究报道术中应用适当剂量的右美托咪定对患者血流动力学的稳定具有良好的协调作用^[5]。临床研究表明手术创伤是引起患者围术期发生炎症反应的重要因素,而过度的炎症应激反应与患者围术期的多种不良事件有关,不利于患者术后恢复^[6]。目前鲜有文章报道术中控制性降压对患者

炎症应激反应的影响。本研究主要探讨老年患者行骨科手术时,右美托咪定对尼卡地平控制性降压效果的影响及其对患者炎症因子水平的影响,现将结果报道如下:

1 材料和方法

1.1 一般资料

选择 2014 年 1 月至 2016 年 1 月在我院行骨科手术的老年患者 68 例,所有患者均符合美国麻醉师协会(ASA)评级 I-II 级。排除标准:患有严重心肝肾疾病患者;患有严重精神疾病或凝血功能障碍患者。入选患者均无手术或麻醉禁忌症,对本研究内容知情且签署知情同意书,经本院伦理委员会同意。按照随机数字法将所有患者分为两组,每组 34 例患者,其中 A 组患者接受尼卡地平控制性降压,B 组患者接受尼卡地平联合右美托咪定。分析两组患者的一般资料,包括性别、年龄、手术方式等,统计分析结果显示两组患者资料之间的差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者一般资料的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 The comparison of general conditions between two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	Number	Gender(F/M)	Age(year)	Surgical type	
				Total hip arthroplasty	Intramedullary nail fixation
Group A	34	22/12	63.5 $\pm$ 4.1	19	15
Group B	34	21/13	64.2 $\pm$ 3.9	16	18

1.2 麻醉方法

所有患者术前 12 h 禁食禁药,术前 6 h 禁水,患者进入手术室开放上肢静脉通路,连接多功能心电监护、常规检测患者心电图,实时监护患者的生命体征。所有患者采用全身麻醉。两组患者采用相同的麻醉诱导和麻醉维持策略。麻醉诱导:静脉注射咪达唑仑 0.04 mg/kg、芬太尼 (3-4 μ g/kg)、丙泊酚(1-2 mg/kg)以及维库溴铵 0.1 mg/kg。患者插入气管后行机械通气,潮气量维持 9 mL/kg 左右,呼吸频率为 12 次/min。麻醉维持:静脉输注丙泊酚 4-5 mg/kg $\cdot$ h,芬太尼 3-4 μ g/kg $\cdot$ h,间断输注维库溴铵 0.04-0.05 mg/kg。手术过程根据脑电双频指数调整丙泊酚和芬太尼的输注速率。所有患者手术开始时输注尼卡地平(2.5 μ g/kg $\cdot$ h),使平均动脉压(MAP)维持在 60-65 mmHg,直至缝合伤口为止。其中 B 组患者于麻醉诱导前 10 min 静脉输注右美托咪定,以 1 μ g/kg 负荷剂量注射,以 0.5 μ g/kg $\cdot$ h 静脉输注,直至手术结束前 30 min 停止。A 组患者于 B 组同期静脉输注生理盐水(0.125 mg/kg $\cdot$ h)。

1.3 观察指标

比较两组患者的手术情况;监护仪实时监护患者手术过程中的生命体征,记录患者降压前(T_1)、降压开始(T_2)、降压后 5 min(T_3)、降压后 15 min(T_4)以及降压后 30 min(T_5)的心率(Heart Rate,HR)、MAP 以及中心静脉压(CVP);分别采集所有患者降压开始(即手术开始, T_2)、手术结束 2 h(T_6)、手术结束 12 h(T_7)以

及手术结束 24 h(T_8)的静脉血样,采用酶联免疫吸附法分别测定患者血清中白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)以及 C 反应蛋白(CRP)的含量水平并进行分析。Fromme 术野质量评分标准:手术视野轻微出血不需要吸引记为 1 分;术野出血轻微,偶尔需吸引记为 2 分;术野出血轻微,需吸引,且停吸后几秒内出血妨碍视野记为 3 分;中度出血需经常吸引,且停吸后立即出血妨碍视野记为 4 分;严重出血需持续吸引,出血仍妨碍视野记为 5 分^[7]。

1.4 统计学分析

采用 SPSS17.0 分析软件对数据进行统计学分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用重复测定数据的方差分析,组间比较采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验分析; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者手术情况的比较

由表 2 可见,B 组患者术中尼卡地平的使用剂量以及术中出血量显著少于 A 组 ($P<0.05$),B 组患者术后苏醒时间以及拔管时间较 A 组显著缩短($P<0.05$),术中 Fromme 术野质量评分明显低于 A 组($P<0.05$)。

2.2 两组患者术中血流动力学的比较

由表 3 可见,A 组患者 T_3 时间点降压后 5 min 的 HR 显著

加快($P<0.05$),B 组患者 HR 相对稳定,且明显慢于 A 组($P<0.05$); T_3 和 T_4 时间点,两组患者的 MAP 以及 CVP 显著低于 T_1 时间点($P<0.05$),且两组差异不显著($P>0.05$),然而 A 组患者在 T_5 时间点的 MAP 和 CVP 较 B 组显著升高($P<0.05$)。

表 2 两组患者手术情况的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 The comparison of operative condition between two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	Number	The dose of nicardipine/mg	The operative blood loss/mL	Postoperative recovery time/min	Tracheal extubation time/min	Fromme score
Group A	34	6.7 $\pm$ 1.1	658.1 $\pm$ 176.6	25.8 $\pm$ 7.2	32.4 $\pm$ 7.6	3.5 $\pm$ 0.4
Group B	34	3.5 $\pm$ 1.3*	493.2 $\pm$ 156.3*	12.7 $\pm$ 6.3*	15.3 $\pm$ 4.1*	2.4 $\pm$ 0.6*

Note: * $P<0.05$ compared with Group A.

表 3 两组患者术中血流动力学的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 The comparison of operative hemodynamics between two groups($\bar{x} \pm s$)

		T_1	T_2	T_3	T_4	T_5
Group An=34	HR(times/min)	82.7 $\pm$ 15.5	83.3 $\pm$ 14.2	95.2 $\pm$ 17.6 [#]	96.1 $\pm$ 15.6 [#]	94.3 $\pm$ 12.6 [#]
	MAP(mmHg)	82.3 $\pm$ 10.2	82.1 $\pm$ 11.3	61.3 $\pm$ 9.8 [#]	61.9 $\pm$ 8.2 [#]	94.3 $\pm$ 10.6 [#]
	CVP(cmH ₂ O)	5.3 $\pm$ 1.1	5.6 $\pm$ 0.8	4.3 $\pm$ 0.9 [#]	4.2 $\pm$ 0.7 [#]	7.3 $\pm$ 0.8 [#]
Group Bn=34	HR(times/min)	83.2 $\pm$ 12.3	83.1 $\pm$ 11.8	78.5 $\pm$ 11.5 ^{#*}	79.8 $\pm$ 13.4*	80.5 $\pm$ 10.6*
	MAP(mmHg)	82.1 $\pm$ 9.5	82.3 $\pm$ 10.9	61.8 $\pm$ 8.9 [#]	62.5 $\pm$ 7.7 [#]	69.8 $\pm$ 8.5 ^{#*}
	CVP(cmH ₂ O)	5.2 $\pm$ 0.9	5.7 $\pm$ 0.7	4.2 $\pm$ 0.8 [#]	4.3 $\pm$ 0.5 [#]	4.8 $\pm$ 0.7 ^{#*}

Note: * $P<0.05$ compared with Group A; [#] $P<0.05$: compared with T_1 .

2.3 两组患者术中及术后炎症因子的变化情况

由表 4 可见, 两组患者术后不同时间点血清中 IL-6、TNF-

α 和 CRP 的水平显著上升($P<0.05$),其中 B 组患者的含量水平较 A 组明显较低($P<0.05$)。

表 4 两组患者术中及术后血清中 IL-6、TNF- α 和 CRP 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 The comparison of IL-6, TNF- α and CRP levels in serum between two groups at different time points intraoperation and postoperation($\bar{x} \pm s$)

		T_2	T_6	T_7	T_8
Group A n=34	IL-6(pg/mg)	11.5 $\pm$ 2.4	23.4 $\pm$ 2.1 [#]	28.7 $\pm$ 3.2 [#]	26.4 $\pm$ 5.3 [#]
	TNF- α (ng/mL)	14.1 $\pm$ 3.5	30.5 $\pm$ 4.1 [#]	35.6 $\pm$ 4.7 [#]	28.7 $\pm$ 3.4 [#]
	CRP(mg/L)	7.4 $\pm$ 2.8	9.6 $\pm$ 3.5 [#]	23.4 $\pm$ 6.2 [#]	38.4 $\pm$ 5.7 [#]
Group B n=34	IL-6(pg/mg)	10.8 $\pm$ 3.2	14.6 $\pm$ 4.3 ^{#*}	18.4 $\pm$ 4.7 ^{#*}	17.6 $\pm$ 4.6 ^{#*}
	TNF- α (ng/mL)	14.0 $\pm$ 3.8	18.9 $\pm$ 3.4 ^{#*}	23.2 $\pm$ 3.8 ^{#*}	22.3 $\pm$ 4.1 ^{#*}
	CRP(mg/L)	7.2 $\pm$ 3.8	8.9 $\pm$ 3.8 ^{#*}	21.3 $\pm$ 4.2 ^{#*}	25.7 $\pm$ 6.2 ^{#*}

Note: * $P<0.05$ compared with Group A; [#] $P<0.05$: compared with T_2 .

3 讨论

老年患者是临床治疗的一个特殊群体,随着年龄的增长,患者身体的各项功能表现出退化的现象,有研究表明老年患者的血管壁呈现出增厚、硬化的特点,心脏亦表现出室壁增厚、瓣膜钙化、心肌纤维化的现象,患者经历较大创伤或手术时易暴露出退化器官功能代偿不全的状况,增加手术风险^[8]。骨科手术尤其是全髋关节置换术、交锁髓内钉固定术等大创伤手术,术中出血量较多,不但增加心血管不良事件的发生率,同时大量出血严重影响术者操作的手术野,不利于手术的顺利进行。控制性降压是目前临床上减少出血的重要策略之一,已广泛应用于各种外科手术,比如耳鼻喉手术、神经外科手术、前列腺切除术以及颌面外科手术等^[9-12]。

尼卡地平是一种二氢吡啶类钙通道阻滞剂,是临床上常用的降压药剂,可通过抑制钙内流进入血管平滑肌细胞,扩张周围血管,降低血流阻力。此外,尼卡地平可以抑制磷酸二酯酶的

活性,降低冠状动脉、脑、肾动脉的血流阻力,从而起到降压的作用,降压迅速且稳定,有效改善患者心功能,保护血管、心肌及脑神经细胞^[13]。尼卡地平的降压作用与其血浆药浓度成正相关作用,但患者体内尼卡地平浓度过高会引起不良反应的发生^[14],增加手术风险,如患者会出现心动过速,对血流动力学的稳定产生较大影响。而老年患者的神经交感系统易被激活,体内去甲肾上腺素含量较高,且神经张力因其年龄的增长而呈现递增的状态,使得患者血流稳定性较差^[15],因此,老年患者在行大创伤骨科手术时,通过尼卡地平控制性降压时要格外注意用药剂量,保证患者维持安全良好的生命体征。

右美托咪定作为麻醉辅助性药物,具有良好的镇静镇痛效果,并可有效调控交感神经活性和血流动力学的稳定^[16]。有研究表明右美托咪定具有一定地降压效果,主要通过作用延髓背侧运动神经元分布的 α_2 受体产生降低血压和减慢心率的作用^[17]。因此,本研究主要探讨了右美托咪定联合尼卡地平对行骨科手术的老年患者的控制性降压效果。结果显示尼卡地平降压

的同时辅助静脉注射右美托咪定可显著减少尼卡地平的用药剂量,明显降低患者术中出血量,且术后患者苏醒时间和拔管时间显著缩短,患者的手术视野也更清晰,更加有利于手术安全顺利的进展。关于右美托咪定对尼卡地平控制性降压时患者血流动力学的影响,结果显示患者降压后 5 min 心率有所下降,之后变化相对稳定,降压后 30 min 心率较单用尼卡地平显著减慢。患者术中心率加快,一方面是手术创伤引起的应激性反应,一方面患者输注尼卡地平引起心动过速,右美托咪定联合尼卡地平控制性降压显著减少尼卡地平的使用剂量,一定程度控制尼卡地平引发的心动过速。比较两组患者的 MAP 和 CVP,降压后 5 min 患者控制性降压后,MAP 和 CVP 较降压前都显著降低,且两组患者降压后 5 min 和降压后 15 min 的 MAP 和 CVP 无显著性差异,然而在降压后 30 min,单用尼卡地平的患者的 MAP 和 CVP 显著性升高,提示尼卡地平或右美托咪定联合尼卡地平的联合控制性降压迅速,但是右美托咪定的辅助使得血流动力学更加稳定,降压效果更稳定,患者手术更加安全。有研究表明患者在手术、麻醉时,机体都会表现出应激反应,体内炎症因子的产生受到影响^[18],尤其是老年患者,由于其各个器官系统的储备功能因衰老而表现出退化现象,当受到手术创伤、大量出血或者麻醉刺激时,老年患者产生的应激反应会将生理储备功能受限的缺陷表现出来,同时炎症因子白介素、TNF- α 等细胞因子会直接或间接通过血脑屏障,引起细胞膜通透性改变导致水肿,干扰神经系统,引发中枢神经系统炎症反应,影响老年患者认知功能^[19,20],因此,我们比较了两组患者接受不同的控制性降压处理后,手术前后机体相关炎症因子的变化情况,结果显示单用尼卡地平的患者在手术结束后 IL-6、TNF- α 以及 CRP 等炎症因子水平较术中显著升高,尼卡地平降压的同时辅助静脉注射右美托咪定患者的炎症因子水平虽然有所升高,但是与单用尼卡地平比较明显较低,表明右美托咪定一定程度可以抑制患者炎症反应。

综上所述,右美托咪定联合尼卡地平用于老年患者行骨科手术时控制性降压的疗效显著,可有效降低尼卡地平的使用剂量,对患者血流动力学影响较小,并可减轻患者术后应激反应,利于患者术后恢复。

参考文献(References)

- [1] Acanfora D, Scicchitano P, Casucci G, et al. Exercise training effects on elderly and middle-age patients with chronic heart failure after acute decompensation: A randomized, controlled trial[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 225(15): 313-323
- [2] Shin S, Lee JW, Kim SH, et al. Heart rate variability dynamics during controlled hypotension with nicardipine, remifentanyl and dexmedetomidine[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2014, 58(2): 168-176
- [3] Duchateau FX, Max A, Harscoat S, et al. Comparison between atosiban and nicardipine in inducing hypotension during in-utero transfers for threatening premature delivery[J]. *Eur J Emerg Med*, 2010, 17(3): 142-145
- [4] Watt S, Sabouri S, Hegazy R, et al. Does dexmedetomidine cause less airway collapse than propofol when used for deep sedation?[J]. *J Clin Anesth*, 2016, 35(12): 259-267
- [5] Zhao J, Zhou C. The protective and hemodynamic effects of dexmedetomidine on hypertensive cerebral hemorrhage patients in the perioperative period[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(5): 2903-2908
- [6] Dilektasli E, Inaba K, Haltmeier T, et al. The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio on mortality in critically ill trauma patients[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2016, 81(5): 882-888
- [7] Fromme GA, Makenzie RA, Gould AB, et al. Controlled hypotension for orthognathic surgery[J]. *Anesth Analg*, 1986, 65(6): 683-686
- [8] Yang W, Zhou YJ, Fu Y, et al. Efficacy and Safety of Intravenous Urapidil for Older Hypertensive Patients with Acute Heart Failure: A Multicenter Randomized Controlled Trial[J]. *Yonsei Med J*, 2017, 58(1): 105-113
- [9] Millar SW, Thurlow AC, Findley IL. Indoramin-induced hypotension. An evaluation during ear, nose and throat surgery [J]. *Anaesthesia*, 1985, 40(7): 687-692
- [10] Seruya M, Oh AK, Rogers GF, et al. Controlled hypotension and blood loss during frontoorbital advancement [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2012, 9(5): 491-496
- [11] Strang CM, Hachenberg T. Current strategies to minimize of blood loss during radical prostatectomy [J]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2013, 48(7-8): 494-499
- [12] Mohammadi F, Marashi M, Tavakoli I, et al. Effects of oral clonidine premedication on hemodynamic status in bimaxillary orthognathic surgery: A double-blind randomized clinical trial[J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2016, 44(4): 436-439
- [13] Schmidt U, Bittner E, Pivi S, et al. Hemodynamic management and outcome of patients treated for cerebral vasospasm with intraarterial nicardipine and/or milrinone[J]. *Anesth Analg*, 2010, 110(3): 895-902
- [14] Clouqueur E, Gautier S, Vaast P, et al. Adverse effects of calcium channels blockers used as tocolytic treatment[J]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2015, 44(4): 341-356
- [15] Yang L, Sun DF, Han J, et al. Effects of Intraoperative Hemodynamics on Incidence of Postoperative Delirium in Elderly Patients: A Retrospective Study[J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22(3): 1093-1100
- [16] 姜岩松. 右美托咪定在临床麻醉中的应用[J]. *中国现代药物应用*, 2015, (3): 113-115
- Jiang Yan-song. The application of dexmedetomidine in clinical anesthesia[J]. *Chin J Mod Drug Appl*, 2015(3): 113-115
- [17] Millan MJ, Lejeune F, Gobert A, et al. S18616, a highly potent spiroimidazole agonist at α (2)-adrenoceptors: II. Influence on monoaminergic transmission, motor function, and anxiety in comparison with dexmedetomidine and clonidine [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000, 295(3): 1206-1222
- [18] 刘海燕. 不同麻醉和术后镇痛方法对下肢多发骨折固定术后患者愈合的影响[J]. *中国药物与临床*, 2014, 14(9): 1262-1263
- Liu Hai-yan. Effects of different anesthesia and postoperative analgesia on the healing of patients with multiple fracture of lower limb after fixation[J]. *Chinese medicine and clinical*, 2014, 14(9): 1262-1263
- [19] Alkabi S, Basivireddy J, Zhou L, et al. SPARC expression by cerebral microvascular endothelial cells in vitro and its influence on blood-brain barrier properties[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 225
- [20] Hossain S, Bhowmick S, Jahan S, et al. Maternal lead exposure decreases the levels of brain development and cognition-related proteins with concomitant upsurges of oxidative stress, inflammatory response and apoptosis in the offspring rats [J]. *Neurotoxicology*, 2016, 56(1): 150-158