

右美托咪定对臂丛神经阻滞影响的研究进展

王韶¹, 原大江², 李艳艳¹, 李小雅¹

1. 山西医科大学麻醉系, 山西太原 030000; 2. 山西医科大学第二医院重症医学科, 山西太原 030001

摘要: 臂丛神经阻滞与全身麻醉相比,操作简单、对患者血流动力学影响小并且有术后镇痛作用而作为上肢骨折手术麻醉方式的首选。右美托咪定是 α_2 肾上腺素能受体激动剂,最初被批准用于ICU的短期镇静,后来用于手术室内的程序性镇静。近几年关于右美托咪定用于臂丛神经阻滞的研究增多,虽然绝大多数研究肯定了右美托咪定在臂丛神经阻滞中的效果,但样本量偏小,结论有待进一步证明。而关于右美托咪定应用的最佳剂量、安全性等也没有统一结论。本文回顾近几年相关文献,从给药途径、最佳剂量、作用机制和安全性方面分析右美托咪定对臂丛神经阻滞的影响。

关键词: 右美托咪定; 臂丛神经阻滞; 静脉内; 神经周围

中图分类号: R971⁺.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)01-0118-04

臂丛神经阻滞是上肢手术麻醉的主要方法,不仅能提供术中的镇痛,也有术后镇痛作用。但因机体解剖特点等诸多因素极易造成阻滞不全,且单独应用局麻药其神经阻滞持续时间较短。为了延长局麻药作用时间,许多药物如阿片类、可乐定、地塞米松、肾上腺素等已作为局麻药的辅助药用于增加神经阻滞的持续时间,改善术后疼痛。右美托咪定是一种高选择性的 α_2 肾上腺素能受体激动药,与 α_2 受体的亲和力为可乐定的7~8倍。有研究表明,右美托咪定用于外周神经阻滞能延长神经阻滞持续时间,降低术后VAS评分。本文将回顾近几年相关文献,从给药途径、最佳剂量、作用机制和安全性方面分析右美托咪定对臂丛神经阻滞的影响,希望为临床工作者提供帮助。

1 给药途径

右美托咪定能通过神经周围、脊髓、关节注射及静脉途径发挥镇痛作用。在臂丛神经阻滞中,静脉和外周途径研究最多。

1.1 右美托咪定静脉途径给药 2004年,Memiş等^[1]首次报道0.5 μg/kg右美托咪定复合1%利多卡因中用于静脉区域麻醉,可延长感觉和运动神经阻滞的时间,并有效减少止血带引起的疼痛不适。随后右美托咪定开始被广泛运用于各种神经阻滞中。Rutkowska等^[2]比较了静脉输注右美托咪定和咪达唑仑对锁骨上臂丛神经阻滞感觉运动阻滞持续时间的影响,证明右美托咪定可延长感觉和运动阻滞时间,但是阻滞起效时间两者没有差异。Kumar等^[3]证明在锁骨上臂丛神经阻滞中,静脉输注右美托咪定可缩短感觉和运动阻滞的起效时间,并延长感觉和运动阻滞的持续时间,并且镇静水平与咪达唑仑相当。2019年Hong等^[4]临床研究结果表明镇静剂量右美托咪定显著延长了臂丛神经阻滞的镇痛时间,术后24 h内

的阿片类药物总消耗量也减少。而一项静脉推注右美托咪定对臂丛神经影响的临床试验发现,与单独使用罗哌卡因相比,静脉推注右美托咪定缩短了感觉和运动阻滞起效时间,感觉和运动阻滞时间延长却没有统计学意义,作者推断可能与右美托咪定静脉推注而没有连续输注有关。虽然多数文献肯定了右美托咪定在臂丛神经阻滞中的效果^[5],但也提示可能只有静脉连续输注右美托咪定才能延长臂丛神经阻滞持续时间。

1.2 右美托咪定神经周围给药 2010年Esmoğlu等^[6]证明左旋布比卡因中加入右美托咪定延长了腋路臂丛神经阻滞时间和镇痛持续时间,缩短了神经阻滞起效时间。2013年Abdallah等^[7]所作meta分析结果显示右美托咪定缩短神经阻滞起效时间和延长感觉阻滞持续时间无统计学意义。但是该meta分析只纳入了4篇关于右美托咪定复合局麻药对臂丛神经阻滞影响的研究,所以研究结果参考意义较小。之后出现了许多关于右美托咪定神经周围给药对臂丛神经阻滞影响的研究。绝大多数文献报道与单独使用局麻药相比,局麻药复合右美托咪定能明显降低术后VAS评分,延长神经阻滞持续时间和镇痛持续时间,减少术后阿片类药物的应用,提高患者满意度^[8-11]。2017年Vorobeichik等^[12]的meta分析结果显示右美托咪定延长了臂丛神经阻滞中感觉、运动阻滞和镇痛持续时间,缩短了感觉和运动阻滞起效时间;减少了术后口服吗啡消耗量,提高了患者满意度。该研究结果与后来Schnabel等^[13]的研究一致。这些研究结果说明神经周围注射右美托咪定能够延长臂丛神经阻滞时间,但是否缩短起效时间还有待探讨。

1.3 两种途径效果的比较 2013年Marhofer等^[14]进行的健康志愿者研究首次比较了静脉和神经周围应用20 μg右美托咪定对尺神经阻滞的影响,结果显示两种途径尺神经阻滞时间分别延长10%和60%,而感觉阻滞起效时间相对对照组差

异无统计学意义。之后 Andersen 等^[15]也对两种给药途径进行了比较,结果显示在延长尺神经阻滞时间方面,神经周围途径优于静脉途径。然而这两项研究对象都是健康志愿者而不是临床患者也没有评估镇痛持续时间。2015年 Kathuria 等^[16]将右美托咪定(50 μg)添加到0.5%的罗哌卡因中进行锁骨上臂丛神经阻滞,发现与静脉内给药相比,神经周围给药感觉和运动阻滞起效更快,感觉和运动阻滞的持续时间更长。这与 Shashikala 等^[17]的研究结果一致。虽然多数文献支持神经内给药比静脉输注更有效,但是 Abdallah 等^[18]的研究表明两种途径在肌间沟臂丛神经阻滞镇痛持续时间和减少阿片类药物消耗量方面差异无统计学意义。2018年 Khan 等^[19]研究显示在锁骨上臂丛神经阻滞两种给药途径的感觉运动阻滞持续时间有差异,但感觉阻滞和运动阻滞起效时间及镇痛持续时间无明显差异。而最新一项研究结果显示,两种途径在感觉运动阻滞起效和持续时间上比较差异无统计学意义^[20]。遗憾的是缺少两种途径比较的大样本分析,上述研究说明右美托咪定两种给药途径的效果,哪一种更有优势尚不可知,而研究也没有分析结果不一致的原因。

2 作用机制

静脉和神经周围给予右美托咪定增强神经阻滞效果的机制很复杂,尚没有文献能够完全阐明其机制。目前研究的机制有以下几个方面。

第一,右美托咪定是高选择性的 α_2 肾上腺素受体激动剂,它可以通过作用于中枢和外周神经系统的 α_2 受体产生镇痛作用。通过激活突触前 α_2 肾上腺素受体,减少钙离子进入细胞抑制去甲肾上腺素的释放,从而终止疼痛信号的传递^[21]。该作用涉及G蛋白介导的N型电压门控钙通道^[22]。激活突触后的 α_2 肾上腺素受体,通过G蛋白偶联的内向整流钾通道的激活使细胞发生超极化,从而抑制神经元放电速率并产生镇痛作用^[22]。第二,除了作用于 α_2 受体,右美托咪定也可以作用于离子通道。在各种神经元中,包括下丘脑室旁核神经元、延髓最后区和背根神经节神经元,通过超极化激活一种内向电流,这种超极化激活的电流称为1h电流^[23-24]。也称为起搏器电流,它在细胞兴奋性,尤其是在放电频率中起重要作用^[25]。Brummett 等^[26]研究发现,神经阻滞中右美托咪定的镇痛作用可能是通过阻断超极化激活的阳离子电流(1h电流)来介导的,这增强了细胞超极化并抑制随后的动作电位。该镇痛作用与 α_2 肾上腺素受体的激动作用无关,并且不能被 α_2 肾上腺素受体拮抗剂逆转。在分化的NG108-15神经元细胞中,右美托咪定以浓度和状态依赖的方式对延迟整流 K^+ 电流和 Na^+ 电流产生抑制作用,从而抑制神经细胞兴奋性^[27],这也可能是右美托咪定发挥作用的潜在机制。第三,右美托咪定通过使血管收缩来延长局麻药作用时间^[28]。

3 最佳剂量

右美托咪定最主要的副作用是低血压和心动过缓。Schnabet 等^[13]的分析显示,右美托咪定作为长效局麻药的佐

剂在延长神经阻滞镇痛时间的同时使术中心动过缓和低血压的发生增加了3倍。而且不论是神经周围给药还是静脉输注,术中心动过缓或低血压的发生风险没有差异。因此,需要进行临床试验以确定安全的最佳剂量,以提供最大的益处和最小的副作用。

3.1 静脉途径的最佳剂量 目前关于静脉右美托咪定剂量的研究比较少,而且尚无统一标准。Kumar 等^[3]和王奕皓等^[29]研究了输注0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 负荷剂量,维持剂量分别为0.5和0.2 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的右美托咪定对臂丛神经阻滞的影响。Hong 等^[4]和Rutkowska 等^[2]研究了输注1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 负荷剂量,维持剂量分别为0.6~0.8 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 和0.2~0.7 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的右美托咪定对臂丛神经阻滞的影响。虽然有些研究具有相同的负荷剂量但是维持剂量没有统一标准,所以无法进行比较。笔者查找文献未发现关于静脉注射右美托咪定对臂丛神经阻滞最佳剂量的研究。国内只有一篇同时输注负荷剂量1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$,比较不同维持剂量(0.2和0.7 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)右美托咪定对臂丛神经阻滞的影响^[31],结果两组镇痛持续时间和感觉阻滞时间差异无统计学意义。而国外一项研究对比不同剂量(0.5、1.0、2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$)右美托咪定对肌间沟臂丛神经阻滞的影响^[31],作者得出2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 为最佳剂量。但是这两项研究都进行了全身麻醉,与仅使用神经阻滞麻醉相比,尚不清楚全身麻醉过程是否产生影响,因此关于静脉输注右美托咪定最佳剂量还需进一步探讨。

3.2 神经周途径的最佳剂量 临床研究中,各种剂量的右美托咪定混合到局麻药中应用于臂丛神经阻滞。然而,在最小的副作用和最大的延长感觉阻滞时间之间取得平衡的最佳剂量仍有争议。李金玉等^[32]关于不同剂量(0.25、0.50、0.75、1.00、1.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$)右美托咪定混合罗哌卡因用于臂丛神经阻滞,得出0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 是最安全、有效的剂量,并且在该剂量下局部阻滞出现了封顶效应。Keplinger 等^[33]的志愿者研究证明100 μg 剂量的右美托咪定相对50 μg 和150 μg 在延长神经阻滞时间和剂量依赖性镇静作用之间能取得最佳平衡。Voro-beichik 等^[12]研究纳入了以体重为基础剂量(0.75~1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$)或固定剂量(10~150 mg)的右美托咪定,得出臂丛神经阻滞中50~60 mg右美托咪定剂量可最大程度延长感觉阻滞持续时间,同时将血流动力学副作用降至最低的结论。之后Jung 等^[34]比较不同剂量(1、1.5、2 $\mu\text{g}/\text{kg}$)右美托咪定对臂丛神经阻滞的影响,结果表明2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 为最佳剂量。但该研究复合了全身麻醉,所以其研究结果仅供参考。

4 安全性

2008年,Brummett 等^[35]首次证明了大剂量右美托咪定可减轻布比卡因引起的急性神经周围炎症,并且不会造成神经损伤。该研究将28~40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 右美托咪定应用到坐骨神经阻滞中,与单独使用布比卡因相比,右美托咪定减轻了神经周围炎症反应。应用右美托咪定1d和14d后取大鼠坐骨神经进行病理组织分析,结果显示神经的轴突和髓鞘均正常。之后Tufek 等^[36]证明了布比卡因中加入右美托咪定,改善了布比

卡因诱导的神经毒性,这种神经保护作用是由右美托咪定通过调节肥大细胞脱粒来改善的,作者认为右美托咪定的神经保护作用可能使其成为周围神经阻滞中局麻药合适的辅佐药物。在2014年的一项研究中显示,给予大鼠坐骨神经周围20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 右美托咪定不仅阻断了NF- κB 向细胞核的转运和NF- κB 的结合活性,而且降低了大鼠的IL-6和TNF- α 水平^[37]。证明右美托咪定减轻神经周围的炎症反应是通过NF- κB 途径实现的。这些研究说明右美托咪定有神经保护作用。

但是2019年的一项研究中显示出了右美托咪定的剂量依赖性神经毒性^[38]。该实验在新西兰兔中进行,1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 和2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 右美托咪定混合到0.25%罗哌卡因中进行连续股神经阻滞48 h不会引起股神经纤维的组织形态学或细胞病理学改变,并且神经纤维髓鞘和轴突的结构完整性保持完整。然而,3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 右美托咪定混合到0.25%罗哌卡因中会导致神经纤维髓鞘的局部薄层松弛和离散,提示神经纤维脱髓鞘。研究者推测神经损伤跟局部神经缺血性损伤有关。因为局部注射右美托咪定会导致与剂量相关的皮肤血流量下降^[39],这种特有的局部血流变化表明,高剂量的局部应用右美托咪定可能导致神经局部血液供应减少,导致神经纤维缺血性损伤^[38]。之前一项兔实验研究中将10 μg 右美托咪定通过硬膜外途径给药后,产生了中度或严重的脱髓鞘,作者也推断可能与髓质脊髓血管收缩有关^[40]。因为右美托咪定以浓度依赖的方式收缩脊髓小动脉^[41]。因此可推断右美托咪定导致的神经毒性可能和局部血流量减少有关,这种减少还和剂量有很大关系。

由此笔者推测,右美托咪定在一定剂量范围内可能不会对周围神经产生神经毒性,还能减轻局麻药引起的炎症反应,但是超过某剂量范围就会对周围神经产生不良影响。目前临床实验并没有关于神经毒性的报道。只有一篇研究报道了150 μg 右美托咪定复合罗哌卡因进行尺神经阻滞,有两名志愿者观察到感觉阻滞持续时间达到了72 h。但是72 h之后未发现其他感觉异常;在1周后的回访中所有志愿者均未出现尺神经损伤、局部炎症和穿刺部位感染的临床表现^[33]。由此可推断神经周围给予右美托咪定,在一定剂量范围内是安全的,而剂量范围的确定需要更多的临床证据。

5 结 语

综上所述,右美托咪定作为局麻药的辅佐药物用于臂丛神经阻滞,无论是神经周围给药还是静脉输注都可增强臂丛神经阻滞的效果。但是关于两种给药途径哪一种更有优势还需要更多的循证医学证据。关于最佳剂量,无论哪种途径在目前临床研究中尚无一个确定的标准。这可能与神经阻滞镇痛持续时间和局麻药的种类、浓度、容量,纳入研究人员的年龄、体重有关。这些影响因素不同,最佳剂量也会有所不同,现在最佳剂量的研究仅可提供一个剂量参考,并不能作为一个标准,临床工作中还要根据病人的实际情况进行选择。多数临床实验和动物实验证明神经周围给药是安全的,所以在未来发展中神经周围给药有望成为右美托咪定发挥作用的重

要途径。但是在目前临床应用中,仍然建议尽量通过静脉途径达到其效果。

参考文献

- [1] Memiş D, Turan A, Karamanloioğlu B, et al. Adding dexmedetomidine to lidocaine for intravenous regional anesthesia [J]. *Anesth Analg*, 2004, 98(3): 835–840.
- [2] Rutkowska K, Knapik P, Misiolek H. The effect of dexmedetomidine sedation on brachial plexus block in patients with end-stage renal disease [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2009, 26(10): 851–855.
- [3] Kumar G, Dubey PK, Sanjeev OP. Effect of Midazolam and Dexmedetomidine Sedation on the Onset and Duration of Supraclavicular Brachial Plexus Block: A Randomised Comparative Study [J]. *Turk J Anaesthesiol Reanim*, 2018, 46(3): 201–207.
- [4] Hong B, Jung C, Jo Y, et al. Sedation with dexmedetomidine prolongs the analgesic duration of brachial plexus block; a randomised controlled trial [J]. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2019, 38(3): 231–236.
- [5] Gandhi R, Shah A, Patel I. Use of dexmedetomidine along with bupivacaine for brachial plexus block [J]. *Nat J Med Res*, 2012, 2: 67–69.
- [6] Esmoğlu A, Yegenoglu F, Akin A, et al. Dexmedetomidine added to levobupivacaine prolongs axillary brachial plexus block [J]. *Anesth Analg*, 2010, 111(6): 1548–1551.
- [7] Abdallah FW, Brull R. Facilitatory effects of perineural dexmedetomidine on neuraxial and peripheral nerve block: a systematic review and meta-analysis [J]. *Br J Anaesth*, 2013, 110(6): 915–925.
- [8] He WS, Liu Z, Wu ZY, et al. The effect of dexmedetomidine in coracoid approach brachial plexus block under dual stimulation [J]. *Medicine*, 2018, 97(39): e12240.
- [9] Liu ZQ, Jiang ML, Xu TS, et al. Analgesic effect of Ropivacaine combined with Dexmedetomidine on brachial plexus block [J]. *BMC Anesthesiol*, 2018, 18: 107.
- [10] Chinnappa J, Shivanna S, Pujari V, et al. Efficacy of dexmedetomidine with ropivacaine in supraclavicular brachial plexus block for upper limb surgeries [J]. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2017, 33(1): 81.
- [11] 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.
- [12] Vorobeichik L, Brull R, Abdallah FW. Evidence basis for using perineural dexmedetomidine to enhance the quality of brachial plexus nerve blocks: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Br J Anaesth*, 2017, 118(2): 167–181.
- [13] Schnabel A, Reichl SU, Weibel S, et al. Efficacy and safety of dexmedetomidine in peripheral nerve blocks [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2018, 35(10): 745–758.
- [14] Marhofer D, Kettner SC, Marhofer P, et al. Dexmedetomidine as an adjuvant to ropivacaine prolongs peripheral nerve block: a volunteer study [J]. *Br J Anaesth*, 2013, 110(3): 438–442.

- [15] Andersen JH, Jaeger P, Grevstad U, et al. Systemic dexmedetomidine is not as efficient as perineural dexmedetomidine in prolonging an ulnar nerve block[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2019, 44(3):333.
- [16] Kathuria S, Gupta S, Dhawan I. Dexmedetomidine as an adjuvant to ropivacaine in supraclavicular brachial plexus block[J]. *Saudi J Anaesth*, 2015, 9(2):148-154.
- [17] Shashikala TK, Madhyastha K. A prospective randomized double blinded study to evaluate the efficacy of dexmedetomidine 50 µg intravenously and perineurally as an adjunct to 0.5% ropivacaine for supraclavicular brachial plexus block[J]. *Anaesthesia, Pain & Intensive Care*, 2017, 21(4):413-419.
- [18] Abdallah FW, Dwyer T, Chan VWS, et al. IV and perineural dexmedetomidine similarly prolong the duration of analgesia after interscalene brachial plexus block[J]. *Anesthesiology*, 2016, 124(3):683-695.
- [19] Khan F, Singh VP. A comparative study of intravenous versus perineural administration of dexmedetomidine in supraclavicular brachial plexus block using 0.75% ropivacaine by ultrasound guided technique in upper limb surgeries[J]. *Int J Res Med Sci*, 2018, 6(7):2407.
- [20] Archana N, Somsunder R, Shivkumar G, et al. Comparing efficacy of perineural dexmedetomidine with intravenous dexmedetomidine as adjuvant to levobupivacaine in supraclavicular brachial plexus block[J]. *Anesth Essays Res*, 2019, 13(3):441.
- [21] Ruffolo Jr RR, Nichols AJ, Stadel JM, et al. Structure and function of alpha-adrenoceptors[J]. *Pharmacol Rev*, 1991, 43(4):475-505.
- [22] Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, et al. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent[J]. *Bayl Univ Med Cent Proc*, 2001, 14(1):13-21.
- [23] Yagi J, Sumino R. Inhibition of a hyperpolarization-activated current by clonidine in rat dorsal root ganglion neurons[J]. *J Neurophysiol*, 1998, 80(3):1094-1104.
- [24] Shirasaka T, Kannan H, Takasaki M. Activation of a G protein-coupled inwardly rectifying K⁺ current and suppression of I_h contribute to dexmedetomidine-induced inhibition of rat hypothalamic paraventricular nucleus neurons[J]. *Anesthesiology*, 2007, 107(4):605-615.
- [25] Pape HC. Queer current and pacemaker: the hyperpolarization-activated cation current in neurons[J]. *Annu Rev Physiol*, 1996, 58:299.
- [26] 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[J]. *Anesthesiology*, 2011, 115(4):836-843.
- [27] Chen BS, Peng H, Wu SN. Dexmedetomidine, an α₂-adrenergic agonist, inhibits neuronal delayed-rectifier potassium current and sodium current[J]. *Br J Anaesth*, 2009, 103(2):244-254.
- [28] 马波, 刘志恒, 王显春. 右美托咪定镇痛的临床应用进展[J]. *临床麻醉学杂志*, 2018, 34(11):1136-1139.
- [29] 王奕皓, 董有静, 刘娟. 静脉输注右美托咪定对臂丛神经阻滞的影响[J]. *实用药物与临床*, 2012, 15(10):642-644.
- [30] 李岩, 王辉, 邓莹, 等. 静脉输注右美托咪定对臂丛阻滞效果的随机对照研究[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2018, 50(5):845-849.
- [31] Kang RA, Jeong JS, Yoo JC, et al. Effective Dose of Intravenous Dexmedetomidine to Prolong the Analgesic Duration of Interscalene Brachial Plexus Block: A Single-Center, Prospective, Double-Blind, Randomized Controlled Trial[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2018, 43(5):488-495.
- [32] 李金玉, 葛东建, 祁宾, 等. 不同剂量右美托咪定混合罗哌卡因用于臂丛神经阻滞的效果[J]. *中华麻醉学杂志*, 2013, 33(6):711-713.
- [33] Keplinger M, Marhofer P, Kettner SC, et al. A pharmacodynamic evaluation of dexmedetomidine as an additive drug to ropivacaine for peripheral nerve blockade[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2015, 32(11):790-796.
- [34] Jung HS, Seo KH, Kang JH, et al. Optimal dose of perineural dexmedetomidine for interscalene brachial plexus block to control postoperative pain in patients undergoing arthroscopic shoulder surgery: a prospective, double-blind, randomized controlled study[J]. *Medicine*, 2018, 97(16):e0440.
- [35] Brummett CM, Padda AK, Amodeo FS, et al. Perineural dexmedetomidine added to ropivacaine causes a dose-dependent increase in the duration of thermal antinociception in sciatic nerve block in rat[J]. *Anesthesiology*, 2009, 111(5):1111-1119.
- [36] Tüfek A, Kaya S, Tokgöz O, et al. The protective effect of dexmedetomidine on bupivacaine-induced sciatic nerve inflammation is mediated by mast cells[J]. *Clin Investig Med*, 2013, 36(2):95.
- [37] Huang Y, Lu Y, Zhang L, et al. Perineural dexmedetomidine attenuates inflammation in rat sciatic nerve via the NF-κB pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(3):4049-4059.
- [38] Wang HL, Zhang GY, Dai WX, et al. Dose-dependent neurotoxicity caused by the addition of perineural dexmedetomidine to ropivacaine for continuous femoral nerve block in rabbits[J]. *J Int Med Res*, 2019, 47(6):2562-2570.
- [39] Yabuki A, Higuchi H, Yoshitomi T, et al. Locally injected dexmedetomidine induces vasoconstriction via peripheral α_{2A} adrenoceptor subtype in Guinea pigs[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2014, 39(2):133-136.
- [40] Konacki 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.
- [41] Iida H, Ohata H, Iida M, et al. Direct Effects of α₁- and α₂-Adrenergic Agonists on Spinal and Cerebral Pial Vessels in Dogs[J]. *Anesthesiology*, 1999, 91(2):479-485.