

· 综述 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.15.032

右美托咪定在神经外科麻醉中的应用与研究进展*

胡雅姣, 李 羽[△]

(四川大学华西医院麻醉科, 四川 成都 610041)

摘要:目的 探讨右美托咪定在神经外科麻醉中的应用。方法 综述右美托咪定的药理学特点并阐述其在神经外科麻醉中的最新应用进展。结果与结论 右美托咪定具有潜在的神经保护、稳定血流动力学、镇痛等作用,在清醒过程中的呼吸抑制最小,故成为各种神经外科手术中的有效麻醉辅助剂。

关键词:右美托咪定;脑保护;神经外科麻醉;进展

中图分类号:R969;R971*.2

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)15-0096-04

Application and Research Progress of Dexmedetomidine in Neurosurgical Anesthesia

HU Yajiao, LI Yu

(Department of Anesthesiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To investigate the application of dexmedetomidine in neurosurgical anesthesia. **Methods** The pharmacological characteristics of dexmedetomidine were summarized, and the progress of its latest application in neurosurgical anesthesia was reviewed. **Results and Conclusion** Dexmedetomidine has potential neuroprotective, hemodynamic and analgesic effects, and has the least respiratory inhibition during awakening, so it has become an effective anesthetic adjuvant in various neurosurgical operations.

Key words: dexmedetomidine; brain protection; neurosurgical anesthesia; progress

右美托咪定(DEX)是新一代高选择性 α_2 肾上腺素能受体(α_2 -AR)激动剂^[1],兼具镇静、镇痛、抑制交感神经活性、稳定血流动力学、易唤醒等特点,且具有神经保护作用,作为一种重要的麻醉辅助药,临床应用广泛,不仅能显著维持患者血流动力学的稳定性,改善术后的恢复质量^[2],且对脑组织的缺血缺氧性损伤具有明显的防护作用^[3]。在此综述 DEX 的药理学特点,并阐述其在神经外科麻醉中的作用,为临床用药提供参考。

1 药物效应学和药代动力学

DEX 是美托咪定的右旋异构体,为高选择性 α_2 -AR激动药, $\alpha_2:\alpha_1$ 受体选择性比为1 620:1。 α_2 肾上腺素能的受体主要有3种,分别为 α_2A 、 α_2B 、 α_2C 3种,其中 α_2A 主要分布在大脑中,以脑干的蓝斑分布最多,蓝斑与应激反应有关,参与唤醒与警戒。DEX主要作用于蓝斑 α_2A 受体,发挥催眠、镇静和保护脑的作用^[4]; α_2B 则主要分布于肾脏、心脏和血管,DEX作用于 α_2B 受体,发挥收缩血管、升高血压、调节心率的作用,这也是DEX不良反应发生的机制; α_2C 主要分布在纹状体、海马和大脑皮质,参与调节单胺类物质的释放、多种行为反应并诱导低体温。

DEX有首关消除效应,口服生物利用度低,经皮下或肌肉注射可快速吸收,达峰时间为1 h。静脉输注后,

蛋白结合率为94%,稳态分布容积为1.3 L/kg,快速分布相的半衰期约为6 min,终末清除半衰期约为2 h,效价比可乐定(6~10 h)高8倍^[5]。主要经肝脏代谢,轻、中、重度肝损伤患者的平均清除率分别为74%、64%、53%。因此,在肝功能损伤患者中应适当减量。其代谢和肾脏无直接关系,肾功能不全患者无需调整剂量^[6],几乎完全被生物转化,极少以原形从尿和粪便中排出。其药代动力学不受性别、年龄影响,以常规剂量0.2~0.7 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 静脉泵入,用药24 h呈现线性动力学,使药代动力学方面的可预测性更强。

2 临床作用及其机制

2.1 镇静

DEX镇静作用的主要靶点是第四脑室旁边的青斑核。其作用机制主要包括:1)降低中枢性交感神经的活性,抑制去甲肾上腺素(NE)的释放,减少终板膜的兴奋性。2)作用于G蛋白偶联受体,对腺苷酸环化酶(AC)进行抑制,从而减弱细胞中的腺苷-3',5'-环化一磷酸聚集^[7],将钾离子通道激活,加速钾离子外流;抑制神经纤维末梢的钙离子内流,抑制神经传递。DEX镇静起始剂量最大值为1 $\mu\text{g}/\text{kg}$,输注时间超过10 min;持续泵注剂量为0.2~1.0 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ ^[8],该剂量能提供足够的镇静效果。但随着剂量的增加,低血压和心动过缓的发生率呈上升趋势,故临床镇静以小剂量为主。

*基金项目:四川省科技计划重点研发项目[2018SZ0217]。

第一作者:胡雅姣,女,硕士研究生,医师,研究方向为脑保护,(电子信箱)26159220@qq.com。

[△]通信作者:李羽,女,硕士研究生,硕士研究生导师,教授,研究方向为脑保护,(电子信箱)biaojieli@tom.com。

2.2 镇痛

DEX 有极好的镇痛作用,其作用机制主要是作用于脊髓后角一级神经元突触前膜、二级神经元突触后膜上的 α_2 受体,激活细胞内第二信使激活,激活钾离子通道,使细胞膜超极化,抑制细胞中钙离子的释放,从而抑制伤害性刺激向脑内传导。妇科手术中使用 DEX $0.5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 复合芬太尼 $100 \mu\text{g}$ 能发挥与静脉持续泵注瑞芬太尼 $0.5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 相当的镇痛效果^[9]。

2.3 抗交感活性

DEX 通过兴奋神经突触后膜的 α_2 受体,抑制交感神经系统兴奋性,减少去甲肾上腺素的释放,降低血中儿茶酚胺的浓度^[10],使麻醉各阶段血流动力学维持稳定。DEX 对血压的影响呈双向作用,有剂量依赖性,并受给药速度的影响。快速输注可引起短暂的高血压,并反射性降低心率,其作用机制是由于 DEX 直接激活 $\alpha_2\text{B}$ 受体,产生血管收缩作用。缓慢泵入可减弱高血压反应,持续泵入可产生抗交感和增加迷走神经活性的作用,从而降低血压、心率。麻醉前静脉泵注 DEX 可明显减弱喉镜窥视和气管插管刺激引起的血压、心率增加,并减少麻醉药物和阿片类药物的使用量^[11]。在清醒状态下经鼻插管的研究中,DEX 的血流动力学较芬太尼或丙泊酚更稳定,患者的耐受性更好^[12]。

2.4 神经保护

DEX 可明显减少麻醉术后认知功能障碍(POCD)的发生,其神经保护功能在多种动物模型均有报道^[13]。可改善老年大鼠 POCD 的行为学表现^[14],能改善腹腔镜手术患者术后认知功能。使用 DEX 镇静手段、多元化介入策略、抗精神病药物干预对预防术后谵妄有效^[15-16]。大脑是对缺血缺氧极为敏感的器官,目前认为 POCD 的发生与脑氧代谢异常有关。DEX 可改善脑缺血/再灌注损伤大鼠局部脑区的氧供需平衡,且能减小脑梗死面积^[17]。DEX 有助于稳定围术期血流动力学水平、提高脑氧摄取率,减轻麻醉和手术对神经系统的损伤^[18]。

2.5 抗寒战

剧烈的寒战不仅影响手术操作,也使患者紧张不适,增加机体的耗氧量,干扰术中生命体征监测。DEX 可预防寒战反应,术中静脉给予 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 可明显降低寒战的发生率(15% 比 55%)^[19],这可能与可降低血管收缩和寒战阈值有关。

3 在神经外科手术中的应用

3.1 功能神经外科手术

脑功能区病变手术易造成术后严重神经功能损伤,如何准确定位,最大限度地切除病灶,同时保护正常神经功能,是神经外科面临的难题。在术中保持患者清醒的同时应用神经导航和电生理技术进行术中神经解剖

功能定位,可最大限度地避免功能区损伤。但术中唤醒要求在病灶定位或/和切除过程中使患者处于清醒状态,配合术者作出指令反应,评价神经功能区情况,同时应避免麻醉药物干扰神经电生理监测和功能定位。由于 DEX 能使患者在无外界刺激的情况下处于睡眠状态,故易被言语刺激唤醒,在与医护人员进行合作与交流的刺激消失后很快又进入睡眠状态^[20],且对呼吸几乎无抑制作用,类似处于自然睡眠的非快速动眼相。目前认为 DEX 的镇静作用不影响功能神经外科手术中的电生理学监测^[21],其稳定血流动力学、抑制应激反应、减少麻醉剂及阿片类药物的用量和抗寒战等作用^[22]让唤醒期间不良反应明显减少,且让患者在唤醒期间更舒适,同时也可减少颅内压升高,提高手术操作的安全性。目前,尚无证据表明术中使用任何镇静剂(包括 DEX 或异丙酚)可能与术后神经功能改善或恶化有关,且对于清醒开颅手术的最佳麻醉方案未达成共识^[23-24]。

3.2 脑深部电刺激术(DBS)

DBS 是治疗神经运动障碍如药物难治性帕金森病、强迫症或 Tourette 综合征的有效手段。由于 DBS 的靶目标大多是如丘脑底核、苍白球、丘脑腹侧中间核等脑组织内的微小结构,单纯以 MRI 定位并不能精确引导电极植入,因此临床常需患者配合神经电生理监测,以提高电极植入的准确度。麻醉的主要目标^[25]在于不影响术中患者配合和电生理记录及微电刺激测试(MER)、不增加麻醉药所致不良反应的前提下,尽可能使患者处于舒适合作的状态,安全、顺利地完 DBS 植入术。许多医疗中心选择清醒加局部麻醉的方式来完成手术。但 DBS 手术繁复,手术时间长,完全清醒实施手术常导致患者焦虑、紧张等不舒适,影响植入术的进程,进一步可能引起术中血压难以控制,导致术中及术后颅内出血等风险。镇静-清醒-镇静(asleep-awake-asleep)麻醉方式既可满足手术需求,又可缓解患者的焦虑情绪和疼痛,是 DBS 手术常用麻醉方法。异丙酚常用作监测麻醉(MAC)下 DBS 置入期间的唯一镇静剂,可降低丘脑底核活性并干扰 MER。这种抑制是由包含大量 γ -氨基丁酸受体(GABA)能神经支配的下丘脑和苍白球中的 GABA 抑制途径介导的。为了避免这种情况发生,DEX 被建议作为替代镇静剂。DEX [$1.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 输注 20 min, 然后 $0.2 \sim 0.5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 输注]可有效控制异丙酚诱导的双侧丘脑底核 DBS 放置过程中的运动障碍,对 MER 无不良影响^[26]。DBS 手术建议降低 DEX 的输注速度,应避免高剂量 [$>0.8 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$] 输注。过度镇静(双频指数 <80)可能通过抑制神经元放电,降低背景电活动和峰值振幅来消除 MER,从而延迟其开始或导致无法引导电极的放置^[27];也可能增加呼吸抑制风险,特

别是对于有明显睡眠呼吸暂停的患者,会导致显著的心动过缓^[28]。

3.3 颅内肿瘤手术

颅内肿瘤手术过程中的强刺激,如插管、手术(如切皮、钻孔、切硬脑膜、缝皮)、拔管等易造成患者血压升高,致使脑水肿或脑出血等脑损害。颅脑手术的麻醉应有足够的麻醉深度、稳定的血流动力学,不损伤或保护脑组织。颅内肿瘤患者术中和术后,体内儿茶酚胺水平可能升高^[29]。因此,调控交感神经系统、有效控制血流动力学特别重要。颅内肿瘤切除术中,使用 DEX 作为多模式麻醉策略的一部分,可有效降低术中有害刺激,调控心血管的稳定性,防止术中颅内压的突然增加^[30]。在一项前瞻性随机对照试验^[31]中,以 $0.7 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 的剂量输注 DEX 作为异丙酚-芬太尼麻醉的辅助手段,改善了血流动力学稳定性,减少了芬太尼和抗高血压药物的消耗。神经功能缺损是颅内肿瘤手术的核心结果之一,但许多潜在的混杂变量,包括麻醉剂、手术技术、肿瘤组织学类型和位置,使得很难找出特定因素对结果的影响^[32]。具有不同作用机制的 4 种麻醉剂(咪达唑仑、丙泊酚、芬太尼和 DEX)在幕上肿瘤病变患者中滴定至相当的镇静剂量,与其他药物相比,DEX 导致未受掩盖或加剧的神经功能缺损的发生率低得多。大脑的连通性及随后的补偿涉及皮层和皮质下复杂的结构网络,且在神经元损伤的情况下通常更复杂。这种影响的连通性和补偿在不同病变之间变化,取决于位置、大小和肿瘤发展。良性和恶性肿瘤以不同的方式影响脑生理,且在不同的镇静剂/催眠药的环境中可能具有不同的行为。因此,为了评估 DEX 对脑肿瘤患者神经功能预后的影响,需要进行更广泛的研究。

3.4 颅内血管手术

蛛网膜下腔出血(SAH)是由脑血管疾病引起的破坏性并发症,可导致脑动脉血管痉挛,从而导致脑血流量(CBF)降低。DEX 减轻了脑水肿,减少了血管痉挛,并改善了神经功能缺损^[33]。其可能机制与细胞外信号调节激酶的激活有关,但尚未证实与 SAH 患者使用 DEX 相关的临床神经元保护作用及细胞凋亡的抑制作用。SAH 后可能发生神经源性心肌顿抑,并导致血流动力学紊乱,但 DEX 是否能保护或加重心脏功能尚不清楚。输注 DEX [$0.4 \sim 0.9 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$] 的镇静作用与异丙酚 [$0.5 \sim 5.0 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{h})$] 相当,但心率较低^[34]。但 66% 的 DEX 镇静患者需额外推注异丙酚以防止插管时的躁动。在最近的研究中^[35],在最低肺泡有效浓度(MAC)的情况下,使用 DEX 成功进行了颅内动脉瘤的线圈栓塞,且无不良血流动力学或呼吸抑制事件发生。但这些病例报道是回顾性的和不充分的,需要前瞻性随机试验来阐明在颅内动脉瘤手术中加入 DEX 的有效性

和安全性。局部脑缺血是由于脑血管手术期间颅内血流动力学或局部血液供应受损而发生,而全脑缺血可能是全身性低血压的结果。为了减轻后者,在神经元保护方面经常考虑麻醉剂的选择。动物研究表明,局灶性脑梗死后,输注 DEX 改善了微区供氧/消耗平衡,从而减少了皮质梗死的大小,细胞存活更多^[36]。人类受损的神经元和神经认知功能不仅由颅内血管疾病引起,还由颅内占位性病变和其他形式的脑实质损伤引起,导致脑出血或缺血性中风。中风某些炎性介质和应激激素被激活,但很少有临床研究评估 DEX 是否能减少中风相关的炎症和应激激素反应,以及其是否存在临床神经保护功能。

4 小结

近年来,普遍认为 DEX 具有较小的脑血流动力学波动、最小的神经生理学监测干扰,更好地实现合作镇静的能力,在清醒程序中没有呼吸抑制,以及可接受的疼痛控制(单独或与更强效的镇痛药组合)。基于目前的临床证据,低范围至中等范围输注剂量的 DEX 似乎在围术期神经外科中发挥上述作用,尽管这些适应证尚无标准的 DEX 给药策略。DEX 可能导致严重的心动过缓和低血压,故对于脑灌注受损或全身血流动力学不稳定的患者应慎用。值得注意的是,DEX 的镇痛作用虽已在许多临床试验中得到证实,但其本身并不是一种有效的镇痛药,而应被视为真正的镇痛药的辅助药物。

尽管 DEX 有诸多益处,但其在神经外科麻醉中的临床应用仍然存在许多不确定性。尚不清楚是否有惊厥或抗惊厥作用,且在儿童和成人神经元损伤后缺乏神经元保护或毒性的临床证据。还需进一步基于疾病的转化研究,以了解 DEX 给药后的短期和长期神经和神经认知结果。

参考文献:

- [1] BRADY T. Anesthetic management of a pituitary tumor resection with dexmedetomidine[J]. AANA J, 2010, 78(2): 125 - 128.
- [2] 宋莺春,徐飞,李汝泓. 右旋美托咪啶对老年腰椎术患者的镇静效果分析及血流动力学影响[J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(5): 135 - 138.
- [3] FARAG E, ARGALIOUS M, SESSLER DI, et al. Use of α_2 - agonists in neuroanesthesia: an overview[J]. Ochsner J, 2011, 11: 57 - 69.
- [4] LEHTIMÄKI J, LEINO T, KOIVISTO A, et al. In vitro and in vivo profiling of fadolmidine, a novel potent $\alpha(2)$ - adrenoceptor agonist with local mode of action[J]. Eur J Pharmacol, 2008, 599(1 - 3): 65 - 71.
- [5] EBERT TJ, HAIUE, BARNEY JA, et al. The effects of increasing plasma concentration of dexmedetomidine in humans[J]. Anesthesiology, 2000, 93(20): 382 - 394.
- [6] MAZC M, SCARFINI C, CAVALIERE F. New agents for sedation in the intensive care unit[J]. Crit Care Clin, 2002, 17(4): 881 - 897.

- [7] 邹子林, 许立新, 余守章. 右美托咪定在手术麻醉与镇痛中的研究进展[J]. 广东医学, 2012, 33(8): 1043 – 1045.
- [8] 王桂平. 盐酸右美托咪定在日间手术的应用现状及研究进展[J]. 河北医科大学学报, 2016, 37(2): 246 – 248.
- [9] 冷亚书, 李龙云, 胡宇博. 右美托咪定在围术期镇痛作用的研究进展[J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(9): 1565 – 1567.
- [10] XIA ZQ, CHEN SQ, YAO X, et al. Clinical benefits of dexmedetomidine versus propofol in adult intensive care unit patients: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. J Surg Res, 2013, 185(2): 833 – 843.
- [11] YILDIZ M, TAVLAN A, TUNCER S, et al. Effect of dexmedetomidine on haemodynamic responses to laryngoscopy and intubation perioperative haemodynamics and anaesthetic requirements[J]. Drugs in R&D, 2006, 7(1): 43 – 52.
- [12] TSAI CJ. A comparison of the effectiveness of dexmedetomidine versus propofol target-controlled infusion for sedation during fiberoptic nasotracheal intubation[J]. Anaesthesia, 2010, 65(3): 254 – 260.
- [13] COSAR M, ESER O, FIDAN H, et al. The neuroprotective effect of dexmedetomidine in the hippocampus of rabbits after subarachnoid hemorrhage[J]. Surg Neurol, 2009, 71(1): 54 – 59.
- [14] XIONG B, SBI Q, FANG H. Dexmedetomidine alleviates postoperative cognitive dysfunction by inhibiting neuron excitation in aged rats[J]. Am J Transl Res, 2016, 8(1): 70 – 80.
- [15] CHEN JJ, YAN J Q, HAN XP. Dexmedetomidine may benefit cognitive function after laparoscopic cholecystectomy in elderly patients[J]. Exp The Med, 2013, 5(2): 489 – 494.
- [16] ZHANG H, LU Y, LIU M, et al. Strategies for prevention of postoperative delirium: a systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. Crit Care, 2013, 17(2): 47 – 55.
- [17] CHI OZ, GRAYSON J, BARSOUM S, et al. Effects of dexmedetomidine on micro regional O₂ balance during reperfusion after focal cerebral ischemia[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2015, 24(1): 163 – 170.
- [18] TSAOUSI GG, BILOTTA F. Is dexmedetomidine a favorable agent for cerebral hemodynamics[J]. Indian J Crit Care Med, 2016, 20(1): 1 – 2.
- [19] DOUFAS AG, LIN CM, SULEMAN MI, et al. Dexmedetomidine and meperidine additively reduce the shivering threshold in humans[J]. Stroke, 2003, 34(5): 1218 – 1223.
- [20] TSAOUSI GG, LAMPERTI M, BILOTTA F. Role of dexmedetomidine for sedation in neurocritical care patients: a qualitative systematic review and Meta-analysis of current evidence[J]. Clin Neuropharmacol, 2016, 39(3): 144 – 151.
- [21] MCAULIFFE N, NICHOLSON S, RIGAMONTI A, et al. Awake craniotomy using dexmedetomidine and scalp blocks: a retrospective cohort study[J]. Can J Anaesth, 2018, 65(10): 1129 – 1137.
- [22] 李 民, 张利萍, 吴新民. 右美托咪啉在临床麻醉中应用的研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2007, 23(6): 466 – 470.
- [23] GHAZANWY M, CHAKRABARTI R, TEWARI A, et al. Awake craniotomy: a qualitative review and future challenges[J]. Saudi J Anaesth, 2014, 8(4): 529 – 539.
- [24] SOKHAL N, RATH GP, CHATURVEDI A, et al. Anaesthesia for awake craniotomy: a retrospective study of 54 cases[J]. Indian J Anaesth, 2015, 59(5): 300 – 305.
- [25] GRANT R, GRUENBAUM SE, GERRARD J. Anaesthesia for deep brain stimulation: a review[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2015, 28(5): 505 – 510.
- [26] HONORATO – CIA C, MARTINEZ – SIMON A, ALEGRE M, et al. Factors associated with tremor changes during sedation with dexmedetomidine in Parkinson's disease surgery[J]. Stereotact Funct Neurosurg, 2015, 93: 393 – 399.
- [27] TROMBETTA C, DEOGAONKAR A, DEOGAONKAR M, et al. Delayed awakening in dystonia patients undergoing deep brain stimulation surgery[J]. J Clin Neurosci, 2010, 17(7): 865 – 868.
- [28] ROZET I, MUANGMAN S, VAVILALA MS, et al. Clinical experience with dexmedetomidine for implantation of deep brain stimulators in Parkinson's disease[J]. Anesth Analg, 2006, 103(5): 1224 – 1228.
- [29] ARULVELAN A, MANIKANDAN S, EASWER HV, et al. Effect of loading dose of dexmedetomidine on dynamic cerebral blood flow autoregulation in patients with intracranial glial neoplasms[J]. J Neurosurg Anesthesiol, 2015, 27(4): 289 – 294.
- [30] SOLIMAN RN, HASSAN AR, RASHWAN AM, et al. Prospective, randomized study to assess the role of dexmedetomidine in patients with supratentorial tumors undergoing craniotomy under general anaesthesia[J]. Middle East J Anaesthesiol, 2011, 21(3): 325 – 334.
- [31] GOPALAKRISHNA KN, DASH PK, CHATTERJEE N, et al. Dexmedetomidine as an anesthetic adjuvant in patients undergoing trans-sphenoidal resection of pituitary tumor[J]. J Neurosurg Anesthesiol, 2015, 27(3): 209 – 215.
- [32] LIN N, HAN R, ZHOU J, et al. Mild sedation exacerbates or unmasks focal neurologic dysfunction in neurosurgical patients with supratentorial brain mass lesions in a drug-specific manner[J]. Anesthesiology, 2016, 124(3): 598 – 607.
- [33] WANG Y, HAN R, ZUO Z. Dexmedetomidine post-treatment induces neuroprotection via activation of extracellular signal-regulated kinase in rats with subarachnoid haemorrhage[J]. Br J Anaesth, 2016, 116(3): 384 – 392.
- [34] YOKOTA H, YOKOYAMA K, NOGUCHI H, et al. Post-operative dexmedetomidine-based sedation after uneventful intracranial surgery for unruptured cerebral aneurysm: comparison with propofol-based sedation[J]. Neurocrit Care, 2011, 14(2): 182 – 187.
- [35] LEE HH, JUNG YJ, CHOI BY, et al. Usefulness of dexmedetomidine during intracerebral aneurysm coiling[J]. J Korean Neurosurg Soc, 2014, 55(4): 185 – 189.
- [36] GOYAGI T, NISHIKAWA T, TOBE Y, et al. The combined neuroprotective effects of lidocaine and dexmedetomidine after transient forebrain ischemia in rats[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2009, 53(19): 1176 – 1183.