

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.05.020

❖ 临床研究 ❖

右美托咪定不同途径给药对小儿 OSAHS 术后全麻苏醒期躁动和认知功能的影响

陈利新¹, 汪东明², 马飞¹, 韩文¹, 郭勇¹

(1. 阜阳市妇女儿童医院麻醉科; 2. 阜阳师范大学体育学院, 安徽 阜阳 236000)

【摘要】目的: 探讨右美托咪定 (DEX) 不同途径给药对小儿阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (OSAHS) 术后全麻苏醒期躁动和认知功能的影响。**方法:** 80 例全麻下行扁桃腺样体切除术治疗的 OSAHS 患儿按不同麻醉方法分为 A 组、B 组、C 组及 D 组, 每组各 20 例。A 组患儿麻醉诱导前 10 min 经鼻滴注生理盐水; B 组患儿麻醉诱导前 10 min 经静脉泵注 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ DEX (15 min 内泵完); C 组患儿麻醉诱导前 10 min 经鼻滴注 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ DEX; D 组患儿麻醉诱导前 50 min 口服 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ DEX。比较 4 组患儿术中不同时间点心率 (HR)、平均动脉压 (MAP)、苏醒时间、手术时间、麻醉苏醒期躁动量表 (PAED) 评分、疼痛行为量表 (FLACC) 评分、认知功能及不良反应发生情况。**结果:** B、C 组患儿 DEX 给药后 (T1)、用药后 10 min (T2)、20 min (T3)、30 min (T4)、手术结束后 (T5) 时的 HR 及 MAP 低于 A 组 ($P < 0.05$); B、C 组 T1 时的 HR 低于 D 组 ($P < 0.05$); D 组 T1、T2 时的 HR 低于 A 组 ($P < 0.05$)。四组患儿 FLACC 评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。手术时间 B、C 组 $>$ A、D 组 ($P < 0.05$), 苏醒时间 D 组 $>$ C 组 $>$ A、B 组 ($P < 0.05$)。PAED 评分 A 组 $>$ D 组 $>$ B、C 组 ($P < 0.05$)。术后 24 h 及 72 h, 4 组患儿简易智能状态检查量表 (MMSE) 评分: B、C 组 $>$ D 组 $>$ A 组 ($P < 0.05$)。4 组患儿不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** DEX 经鼻给药可以较好维持小儿术中血流动力学稳定, 有效预防术后全麻苏醒期躁动, 促进认知功能恢复。

【关键词】 右美托咪定; 给药途径; 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 术后; 苏醒期躁动; 认识功能; 血流动力学

【中图分类号】 R614.2 **【文献标志码】** A

Effects of dexmedetomidine administration in different ways on the prevention of restlessness and cognitive function of general anesthesia after OSAHS in children

CHEN Li-xin¹, WANG Dong-ming², MA Fei¹, HAN Wen¹, GUO Yong¹

(1. Department of Anesthesiology, Fuyang Women and Children's Hospital; 2. College of Physical Education, Fuyang Normal University, Fuyang 236000, Anhui, China)

【Abstract】Objective: To investigate the effects of different administration routes of dexmedetomidine (DEX) on preventing emergence agitation and cognitive function in children with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) after general anesthesia. **Methods:** 80 children with OSAHS were divided into group A, group B, group C and group D according to different anesthesia methods, with 20 cases in each group. All patients were treated with tonsil adenoidectomy under general anesthesia. Group A was given normal saline by nasal drip 10 min before anesthesia induction, group B was given 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/15$ min DEX by intravenous pump 10 min before anesthesia induction (Pumped out within 15 min), group C was given 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ DEX by nasal drip 10 min before anesthesia induction, and group D was given 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ DEX orally 50 min before anesthesia induction. The heart rate (HR) and mean arterial pressure (MAP) at different time points during operation in the four groups were recorded, and the recovery time, operation time, pediatric anesthesia emergence delirium scale (PAED), FLACC score, cognitive function and occurrence of adverse reactions were compared between the four groups. **Results:** HR and MAP in group B and C after DEX administration (T1), 10 m (T2), 20 m (T3), 30 m (T4) and after surgery (T5) were significantly lower than those in group A ($P < 0.05$). HR at T1 in groups B and C was significantly lower than that in group D ($P < 0.05$). HR at T1 and T2 in group D was significantly lower than that in group A ($P < 0.05$). There was no significant difference in FLACC score between the four groups ($P > 0.05$). The operation time of group B and group C $>$ group A and group D, recovery time group D $>$ group C $>$ group A and group B ($P < 0.05$), PAED score: group A $>$ group D $>$ group B and group C ($P < 0.05$). The mini-mental state examination (MMSE) scores of the four groups at 24 h and 72 h after operation were compared,

基金项目: 阜阳师范大学自然科学研究项目 (医学专项) (2020YXXZ12)

作者简介: 陈利新 (1976 -), 男, 副主任医师。E-mail: 13966551836@163.com

group B and group C > group D > group A ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions among the four groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Intranasal administration of DEX can better maintain the stability of hemodynamics in children during operation, effectively prevent agitation during the recovery period of general anesthesia, and promote the recovery of cognitive function.

[Key words] Dexmedetomidine; Route of administration; Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS); Postoperative; Agitation during recovery; Cognitive function; Hemodynamics

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS) 是儿童常见病、多发病,主要表现为睡眠结构紊乱,可导致患儿颅面骨骼发育异常、智力受损^[1]。研究^[2]显示,扁桃体和(或)腺样体肿大是儿童患 OSAHS 最常见的病因,采取手术切除扁桃体或腺样体是最有效的治疗手段。小儿由于身心发育不成熟,在术后苏醒期易出现哭喊、四肢乱动等躁动现象,如果处理不及时,不仅会增加术后并发症发生风险,还会影响手术效果及小儿身心健康^[3]。因此,采取积极有效的麻醉方法对 OSAHS 患儿顺利度过恢复期至关重要。右美托咪定(DEX)是一种高选择性的 α_2 -肾上腺素受体激动剂,能够镇静、镇痛、抑制交感神经,广泛用于成人及小儿围手术期、门诊无痛检查^[4-5]。目前,关于儿童 OSAHS 手术麻醉方面的研究主要集中在麻醉药物的选择及剂量方面,而 DEX 麻醉用药效果受诸多因素影响,如手术方式、年龄、给药途径等。本研究旨在探讨 DEX 不同途径给药对小儿 OSAHS 术后全麻苏醒期躁动和认知功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月至 2021 年 7 月阜阳市妇女儿童医院耳鼻喉科 80 例全麻下行扁桃体腺样体切除术治疗的 OSAHS 患儿为研究对象,按不同麻醉方式分为 A 组、B 组、C 组及 D 组,每组各 20 例。本研究经医院伦理委员会审批,患儿家属知情同意,4 组患儿性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。纳入标准:(1)年龄 3~10 岁;(2)体重在 14~43 kg;(3)确诊为扁桃体腺样体肥大,且符合手术指征;(4)美国麻醉医师协会(ASA)分级为 I 级。排除标准:(1)具有恶性高热家族史;(2)心、肝、肾功能严重异常;(3)患有严重精神疾病;(4)近 1 周出现上呼吸道感染;(5)长期使用镇静类药物。

表 1 4 组患儿一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	男/女(例)	年龄(岁)	体重(kg)
A 组($n=20$)	14/6	6.10 ± 1.62	24.63 ± 4.06
B 组($n=20$)	12/8	5.24 ± 1.57	23.85 ± 4.15
C 组($n=20$)	15/5	5.85 ± 1.49	25.75 ± 4.27
D 组($n=20$)	10/10	4.75 ± 1.55	20.85 ± 4.01
F/χ^2 值	3.191	7.457	3.814
P 值	0.363	0.201	0.657

1.2 方法

麻醉诱导前给予 DEX, 各组给药途径如下: A 组在麻醉诱导前 10 min 在双侧鼻孔滴入生理盐水各 0.5 mL; B 组在麻醉诱导前 10 min 经静脉泵注 DEX 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (生理盐水稀释, 浓度 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$), 15 min 内泵注完成; C 组在麻醉诱导前 10 min 在双侧鼻孔滴入 DEX 各 0.5 mL (DEX 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 生理盐水稀释至 1 mL); D 组在麻醉诱导前 50 min 口服 DEX 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (生理盐水稀释至 1 mL)。统一麻醉诱导用药: 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 舒芬太尼 + 2~3 mg/kg 丙泊酚 + 0.1 mg/kg 苯磺顺阿曲库铵, 注意诱导药物的使用顺序和剂量, 争取让诱导药物的药效达到最优化。根据年龄选取不同的气管插管, 导管内径 (ID mm) = 年龄/4 + 4, 导管的插入深度 (从中切牙到气管中段的距离 cm) = 年龄/2 + 12。气管导管明视下进入声门, 听诊患儿双肺呼吸音, 确定导管深度及位置并固定。将麻醉机器调至通气模式, 参数如下: 潮气量 8~10 mL/kg, 呼吸频率 14~22 次/min, 吸入氧流量 2 L/min, 吸呼比 (1~1.5): 2, 维持呼气末 PCO_2 35~45 mmHg。术中通过吸入七氟醚 (浓度 2%~3%) 及静脉输注丙泊酚 (剂量 6~12 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) 维持麻醉深度。术毕, 停用七氟醚与丙泊酚。当患儿恢复自主呼吸, 潮气量与通气量达到正常, 伴有明显吞咽动作, 且意识完全恢复后, 拔除导管, 将患儿推至麻醉复苏室观察。观察期间, 如果患儿有轻微躁动, 则予以言语安抚; 如果有明显躁动, 则间断注射丙泊酚 1.0 mg/kg , 如果仍得不到缓解, 则追加芬太尼 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。术后 (72 h 内) 进行访视, 询问患儿是否有恶心、呕吐、嗜睡、烦躁等不良反应及其他不适症状。

1.3 观察指标

(1) 不同时间点患儿的心率 (HR)、平均动脉压 (MAP): 入室后 (T_0)、DEX 给药后 (T_1)、用药后 10 min (T_2)、20 min (T_3)、30 min (T_4)、手术结束后 (T_5)。(2) 患儿手术时间及麻醉效果: 麻醉效果包括苏醒时间、麻醉苏醒期躁动量表 (PAED) 及疼痛行为量表 (FLACC) 评分。PAED 分为 5 个维度, 每个维度均采用 Linker5 级 (0~4 分) 评分, 总分为 20 分, 评分 ≥ 20 分认为存在苏醒期躁动; FLACC 总分为 10 分, 分数越高表明疼痛越严重。(3) 患儿认知功能: 于术前、术后 24 h、术后 72 h 采用简易智能状

态检查量表 (MMSE) 评估,包括定向力、记忆力、注意力、计算力、回忆力、语言能力等方面,总分为 30 分,分数越低则认知功能越低。(4) 不良反应发生情况:包括恶心、呕吐、嗜睡、烦躁等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行 F 检验或 q 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 2 不同时间点患儿 HR 比较 ($\bar{x} \pm s$, 次/min)

组别	T0	T1	T2	T3	T4	T5
A 组 (n=20)	110.56 ± 12.48	105.85 ± 13.50	120.57 ± 15.62	109.26 ± 14.37	110.07 ± 15.24	103.89 ± 12.55
B 组 (n=20)	110.22 ± 12.37	87.03 ± 12.64*#	102.55 ± 15.20*	98.41 ± 12.09*	99.01 ± 10.52*	95.36 ± 13.41*
C 组 (n=20)	109.24 ± 12.82	88.97 ± 12.58*#	103.18 ± 14.74*	98.34 ± 13.67*	98.76 ± 14.31*	95.08 ± 13.50*
D 组 (n=20)	110.10 ± 12.35	96.83 ± 11.90*	104.62 ± 15.38*	100.22 ± 14.84	101.00 ± 14.53	96.57 ± 12.95

* $P < 0.05$,与 A 组同一时间点相比;# $P < 0.05$,与 D 组同一时间点相比。

表 3 不同时间点患儿 MAP 比较 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)

组别	T0	T1	T2	T3	T4	T5
A 组 (n=20)	81.61 ± 6.04	67.75 ± 5.21	76.89 ± 5.43	74.55 ± 6.31	77.48 ± 5.50	78.36 ± 4.74
B 组 (n=20)	80.45 ± 6.63	64.15 ± 5.17*	73.13 ± 5.35*	70.42 ± 6.09*	72.14 ± 5.78*	72.31 ± 4.06*
C 组 (n=20)	81.47 ± 6.02	64.16 ± 5.35*	72.57 ± 5.96*	70.18 ± 5.25*	73.15 ± 5.60*	72.59 ± 4.11*
D 组 (n=20)	80.36 ± 6.50	66.45 ± 5.01	73.64 ± 5.16	72.03 ± 7.09	74.35 ± 5.48	75.58 ± 4.66

* $P < 0.05$ 与 A 组同一时间点相比。

2.2 4 组患儿手术时间及麻醉效果比较

4 组患儿 FLACC 评分比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。手术时间: B、C 组患儿 $>$ A、D 组 ($P < 0.05$); 苏醒时间: D 组 $>$ C 组 $>$ A、B 组 ($P < 0.05$); PAED 评分: A 组 $>$ D 组 $>$ B、C 组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 4 组患儿手术时间及麻醉效果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	手术时间 (min)	苏醒时间 (min)	PAED 评分 (分)	FLACC 评分 (分)
A 组 (n=20)	22.95 ± 3.59	8.35 ± 1.50	12.46 ± 2.21	3.05 ± 0.83
B 组 (n=20)	26.80 ± 3.40*	8.55 ± 1.12	7.05 ± 1.12*	2.78 ± 0.76
C 组 (n=20)	25.80 ± 3.67*	10.10 ± 1.25*#	7.23 ± 1.17*	2.81 ± 0.77
D 组 (n=20)	23.10 ± 3.85*# Δ	12.95 ± 1.37*# Δ	8.97 ± 1.40*# Δ	2.92 ± 0.80

* $P < 0.05$ 与 A 组相比;# $P < 0.05$ 与 B 组相比; $\Delta P < 0.05$,与 C 组相比。

2.3 4 组患儿认知功能比较

术前,4 组患儿 MMSE 评分比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 术后 24 h 及 72 h,4 组患儿 MMSE 评分比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),且 B、C 组 $>$ D 组 $>$ A 组 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 4 组患儿认知功能比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	术前	术后 24 h	术后 72 h
A 组 (n=20)	25.14 ± 0.47	20.36 ± 0.55	21.84 ± 0.41
B 组 (n=20)	25.08 ± 0.42	22.68 ± 0.52*#	24.39 ± 0.47*#
C 组 (n=20)	25.10 ± 0.44	22.45 ± 0.48*#	24.25 ± 0.45*#
D 组 (n=20)	25.23 ± 0.48	21.87 ± 0.50*	23.50 ± 0.42*

* $P < 0.05$,与 A 组同一时间点相比;# $P < 0.05$,与 D 组同一时间点相比。

2 结果

2.1 不同时间点患儿 HR、MAP 比较

4 组患儿 T0 时 HR、MAP 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$); B、C 组患儿 T1 ~ T5 时的 HR 及 MAP 均低于 A 组 ($P < 0.05$); B、C 组患儿 T1 时的 HR 低于 D 组 ($P < 0.05$); D 组患儿 T1、T2 时的 HR 低于 A 组 ($P < 0.05$)。见表 2 及表 3。

2.4 4 组患儿不良反应发生情况比较

术后 A 组患儿出现恶心 2 例、嗜睡 1 例、烦躁 2 例; B 组患儿出现恶心、呕吐、烦躁各 1 例; C 组患儿出现恶心 2 例、嗜睡 2 例、烦躁 1 例; D 组患儿出现嗜睡 1 例、烦躁 2 例。4 组患儿不良反应发生率比较,差异无统计学意义 ($P = 0.922$)。

3 讨论

苏醒期躁动是小儿 OSAHS 手术麻醉苏醒期一个非常重要的临床问题,主要表现为意识兴奋、行为躁动,具体如语无伦次、哭喊、妄想等^[6]。如果处理不及时,可能会影响患儿呼吸系统及手术效果。既往研究^[7]显示,术前使用镇静药可以有效预防小儿苏醒期躁动。DEX 作为新型的 α_2 受体激动剂,具有独特的镇静镇痛作用,被越来越多的用于小儿术前镇静方案中。有研究^[8]发现,DEX 口服给、滴鼻给药、静脉注射给药均能发挥效应,但产生的药物效能有所差异,而且儿童接受程度也不一样。

本研究结果显示,与 A 组相比, B、C、D 组的 HR、MAP 波动幅度更小 ($P < 0.05$),但 B、C 组差异不明显 ($P > 0.05$),表明 DEX 可以有效维持小儿术中血流动力学稳定,静脉注射与滴鼻两种给药途径发挥的效果最好,口服给药次之。关于 DEX 的镇静效果在很多研究中均得到证实,与丙泊酚、咪达唑仑相比,DEX 对患儿的呼吸抑制及血流动力学影响较

小^[9]。虽然,DEX 可以采取多种途径给药,但具有首过效应,口服生物利用度低,不能发挥最佳药效。静脉滴注是临床最常用的给药方式,但小儿群体较为特殊,不易被接受,一般不建议采用。相对而言,经鼻给药是小儿接受程度最高的一种方式。本研究中,经鼻给药具有与静脉给药同等的效果,这与鼻腔的特殊生理结构有关,药物可通过嗅黏膜、嗅神经间质液体直径进入中枢神经系统,不仅生物利用度高,还能避免局部作用的影响^[10]。欧阳辉旺等^[11]研究也显示,DEX 经鼻给药能够有效减弱小儿全麻术中血流动力学波动。

本研究还显示,4 组患儿 FLACC 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),手术时间、苏醒时间及 PAED 评分比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示 DEX 麻醉诱导效果与给药途径有一定的关系,静脉给药及滴鼻给药作用强于口服给药,这是因为 DEX 的镇静作用呈剂量依赖性,不同给药途径的生物利用度不同,产生的药效也不同,经鼻给药与静脉给药生物利用度较高且相近,口服生物利用度较低,因此口服效果低于静脉给药及经鼻给药。

据既往报道^[12]显示,手术创伤、麻醉药物残留会引起患者认知功能损害,表现出记忆力及学习能力减退、语言理解障碍等。本研究对比 4 组患儿认知功能发现,术后 24 h 及 72 h MMSE 评分 B、C 组 $> D$ 组 $> A$ 组($P < 0.05$),表明麻醉前使用 DEX 可以降低患儿认知功能损害,其中静脉给药与经鼻给药两种途径效果更为明显,可能与 DEX 降低其他麻醉药物用量及对中枢神经的毒性作用有关。既往研究^[13]认为,麻醉的作用机理为抑制中枢神经系统突触传递或降低中枢神经兴奋性, γ -氨基丁酸 A 型(GABA_A)受体不仅是中枢重要的抑制性神经递质受体,还参与大脑认知过程,麻醉药物在抑制 GABA_A受体发挥作用的同时,也损害了大脑认知功能。本研究还显示,4 组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),表明 DEX 用于小儿全麻术相对安全,与既往临床结论一致^[14]。

综上所述,对小儿而言,经鼻滴注 DEX 是一种安全有效的降低全麻苏醒期躁动及认知功能损害的途径,而且对小儿血流动力学影响较小,更易被小儿及家属接受。

参考文献

- [1] Bao JL, Gao XY, Han YB, *et al.* Efficacy and safety of Chinese medicine for obstructive sleep apnea: A protocol for systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine*, 2021, 100(3): e23903.
- [2] Santana L, Mills K. Retrospective Study of Intranasal Dexmedetomidine as a Prophylactic Against Emergence Delirium in Pediatric Patients Undergoing Ear Tube Surgery[J]. *Int j Pediatr Otorhi*, 2017, 100: 39 - 43.
- [3] 姜婉娜, 金约西, 吴温馨, 等. 围术期情景模拟视频对学龄前儿童苏醒期躁动及术后行为的影响[J]. *中国急救医学*, 2017, 37(21): 309 - 310.
- [4] 唐葶婷, 雷凤琼, 李静. 右美托咪定对患儿七氟醚全麻苏醒期躁动和术后不良反应的影响[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2020, 17(6): 82 - 85.
- [5] Obara S. Dexmedetomidine as an adjuvant during general anesthesia[J]. *Journal of Anesthesia*, 2018, 32(3): 313 - 315.
- [6] 刘欢, 谢叶青, 胡啸玲, 等. 七氟醚, 地氟醚和丙泊酚不同组合的全麻方式对患儿苏醒期躁动和谵妄的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2021, 37(4): 399 - 402.
- [7] 彭文勇, 屠文龙, 廖俊锋, 等. 右美托咪定预防小儿七氟醚麻醉术后躁动的适宜剂量探讨[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2020, 25(1): 80 - 85.
- [8] Dhingra D, Ghai B, Sabharwal P, *et al.* Evaluation of Intranasal Dexmedetomidine a Procedural Sedative for Ophthalmic Examination of Children With Glaucoma[J]. *J Glaucoma*, 2020, 29(11): 1043 - 1049.
- [9] 李德东, 李倩, 李波, 等. 右美托咪定和咪达唑仑在小儿静脉麻醉中的效果比较[J]. *重庆医学*, 2016, 45(24): 3414 - 3416.
- [10] Calva CB, Fayyaz H, Fadel JR. Effects of Intranasal Orexin-A (Hypocretin-1) Administration on Neuronal Activation, Neurochemistry, and Attention in Aged Rats[J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 11: 362.
- [11] 欧阳辉旺, 王正坤, 谢威. 右美托咪定不同给药方式对小儿腹腔镜腹股沟斜疝手术中血流动力学、应激反应和术后恢复的影响[J]. *广东医学*, 2018, 39(13): 152 - 154.
- [12] 孙艳玲, 吴五洲, 许先成, 等. 骨外科手术患者多项影响因素与继发术后认知功能障碍的影响性研究[J]. *重庆医学*, 2016, 45(29): 4136 - 4139.
- [13] 高腾, 王莉芳, 赵自芳, 等. $\alpha 5\gamma$ -氨基丁酸 A 型受体与麻醉后认知功能关系研究概述[J]. *中日友好医院学报*, 2016, 30(6): 364 - 366.
- [14] Jia ZM, Hao HN, Huang ML, *et al.* Influence of dexmedetomidine to cognitive function during recovery period for children with general anesthesia[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(5): 1106 - 1111.

(收稿日期: 2021 - 12 - 02

修回日期: 2022 - 01 - 05)