

右美托咪定经口腔黏膜喷雾与滴鼻在小儿术前镇静效果中的比较

王金璇^{1,3} 蒋宝峰^{1,3} 张心怡¹ 李金宝²

¹ 潍坊医学院麻醉学系 261053; ² 上海交通大学附属第一人民医院麻醉科 200080; ³ 潍坊市人民医院麻醉科 261041

通信作者: 李金宝, Email: lijinbaoshanghai@163.com

【摘要】 目的 比较右美托咪定(dexmedetomidine, Dex)经口腔黏膜喷雾与滴鼻两种不同给药方式在小儿术前镇静中的效果。**方法** 择期行腹股沟区小型手术的小儿 60 例, 年龄 1~5 岁, ASA 分级 I 级。按随机数字表法分为: 滴鼻组(N 组)和经口腔黏膜喷雾组(B 组), 每组 30 例。术前 40 min 经鼻或经口腔黏膜给予小儿 Dex 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。记录给药前及给药后 10、20、30、40 min 时的心率、 SpO_2 、警觉/镇静量表(Observer Assessment of Alertness and Anxiety Scale, OAA/S)评分, 观察两组小儿药物接受情况、入手术室时与父母分离情况、诱导时面罩接受程度等指标, 记录小儿在 PACU 期间不良事件的发生。**结果** B 组小儿药物接受满意度高于 N 组($P<0.05$); N 组和 B 组镇静起效时间分别为 20、30 min($P<0.05$), 给药后 40 min OAA/S 评分差异无统计学意义($P>0.05$); N 组、B 组小儿心率分别于用药 20、30 min 后较用药前明显下降($P<0.05$); 两组小儿与父母分离、面罩接受满意度差异无统计学意义($P>0.05$); 两组小儿在 PACU 期间均无术后不良反应发生。**结论** 小儿术前经口腔黏膜或滴鼻途径给予 Dex 均可取得良好的镇静效果, 滴鼻方式药物起效快, 但经口腔黏膜给药小儿更易接受。

【关键词】 右美托咪定; 小儿; 经口腔黏膜喷雾; 滴鼻; 镇静

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.06.005

Comparison of preoperative sedation effect of dexmedetomidine via oral mucosa spray and nasal drip in children

Wang Jinxuan^{1,3}, Jiang Baofeng^{1,3}, Zhang Xinyi¹, Li Jinbao²

¹Department of Anesthesiology, Weifang Medical University, Weifang 261053, China; ²Department of Anesthesiology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China; ³Department of Anesthesiology, Weifang People's Hospital, Weifang 261041, China

Corresponding author: Li Jinbao, Email: lijinbaoshanghai@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effects of dexmedetomidine (Dex) by oral mucosa spray versus nasal drip in preoperative sedation in children. **Methods** Sixty children underwent minor elective surgery in the inguinal region, aged 1 to 5 y, and American Society of Anesthesiologists (ASA) grade I. They were divided into two groups according to the random number table method: the nasal drip group (group N) and the oral mucosa spray group (group B), 30 cases in each group. The children were given Dex 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ by nasal drip or oral mucosa 40 min before surgery. Heart rate, pulse oxygen saturation(SpO_2) and observer assessment of alertness and anxiety scale (OAA/S) were measured before and 10, 20, 30, 40 min after administration. The drug acceptance, parental separation anxiety scale and mask acceptance scale of the two groups were observed, and the occurrence of adverse events during the post-anesthesia care unit (PACU) was recorded. **Results** Drug acceptance satisfaction in group B was higher than in group N ($P<0.05$). The medicine sedation onset time was 20 min and 30 min in group N and group B ($P<0.05$), there was no significant difference in OAA/S sedation scores 40 min after administration ($P>0.05$). Heart rate of group N and group B decreased significantly at 20, 30 min after medication respectively ($P<0.05$). There was no significant difference between the two groups in parental separation anxiety scores and mask acceptance scores ($P>0.05$). No postoperative adverse reactions occurs in children during in the PACU. **Conclusions** A good sedative effect can be obtained by administration of Dex via oral mucosa spray or nasal drip route. The nasal drip mode works quickly, but it is more easily accepted by children during oral mucosa administration.

【Key words】 Dexmedetomidine; Child; Oral mucosa spray; Nasal drip; Sedation

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.06.005

术前焦虑是儿科手术中常见的问题。小儿由于性格、年龄、既往就医经历、受父母焦虑情绪影响、麻醉诱导及手术方式等因素^[1],常表现为入室哭闹、不配合或产生攻击性行为,严重时可造成术后脾气暴躁、夜间多梦甚至术后行为障碍^[2]。及时发现并预防小儿焦虑有助于避免术后不良反应的发生。右美托咪定(dexmedetomidine, Dex)是一种新型高选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂,具有镇静、镇痛、抗焦虑、交感神经抑制等作用,副作用较少,不抑制呼吸系统。当非静脉途径给药时,Dex经滴鼻、口腔黏膜给药后的平均绝对生物利用度分别为65%(35%~93%)、82%(73%~92%)^[3-4],经口腔黏膜喷雾或可成为小儿给药的新途径。本研究拟比较Dex经口腔黏膜喷雾给药与滴鼻方式在小儿术前镇静中的效果,为临床合理用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究经潍坊市人民医院伦理委员会审批通过,小儿家属知情同意并签署同意书。选择2018年3月至2018年6月于潍坊市人民医院择期全身麻醉下行腹股沟斜疝修补术或睾丸固定术的小儿60例,年龄1~5岁,体重10~30 kg,ASA分级I级。

纳入标准:近2周内无上呼吸道感染病史,术前心、肝、肺、肾功能正常,电解质正常,Hb正常。排除标准:Dex过敏史;早产或发育迟缓;严重心血管疾病,心脏传导功能异常;已明确诊断的精神病史;近期服用镇静剂或镇痛药物;鼻腔黏膜充血性疾病(如过敏性鼻炎、慢性鼻窦炎);气道评估为困难气道。

1.2 术前用药与分组

按随机数字表法将小儿分成滴鼻组(N组)和经口腔黏膜喷雾组(B组),每组30例。小儿在病房提前建立静脉通道,麻醉诱导前40 min,家长陪同进入手术等候室,由一名专门的麻醉医师负责给药,应用便携式血氧仪(型号:PM-60,深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)常规监测心率及SpO₂。为减少药物丢失,Dex(2 ml:200 μ g,生产批号:171110BP,江苏恒瑞医药股份有限公司)不予稀释。N组小儿处于父母怀抱位,采用1 ml注射器给予1.5 μ g/kg Dex滴鼻,双侧鼻孔同时等量、快速推注,

给药后小儿继续保持仰卧位。B组小儿处于坐立位或仰卧位,应用LMA MADgic喉黏膜喷雾装置(型号:MAD600,泰利福医疗器械有限公司,美国),给予Dex 1.5 μ g/kg,双侧颊黏膜及舌底充分喷洒。小儿抵触,但经父母辅助轻微固定小儿头部成功给药者纳入统计。给药后入睡指征为睫毛反射消失。

1.3 观察项目

小儿药物接受情况由给药医师记录(1分:有抵触动作,给药后哭闹,拒绝再次给药;2分:有抵触动作,给药后表情痛苦;3分:安慰后可接受,无明显哭闹;4分:接受好,无哭闹)。其余临床观察及记录工作由专门研究人员进行,且未被告知药物的给药途径。

警觉/镇静量表(Observer Assessment of Alertness and Anxiety Scale, OAA/S)^[5]评分用于观察小儿镇静情况,评分 ≤ 3 分为满意镇静(共5分:5分为眼睛清亮,面部表情正常,对正常语调的呼名反应迅速;4分为对正常语调的呼名反应迟钝;3分为对大声或反复呼名才有反应;2分为对轻微刺激或摇晃才有反应;1分为轻微刺激或晃动没有反应)。

4分焦虑量表评估小儿与父母分离情况(1分为哭泣,非常焦虑;2分为焦虑,不哭;3分为平静,但不合作;4分为平静,合作或睡觉)。面罩接受程度通过4分制评估:1分为差(好斗,哭闹),2分为恐惧(对面具的中度恐惧),3分为好(可配合),4分为优秀(平静,合作或睡觉)。以上评分达3分以上者为满意。

记录小儿给药前,给药后10、20、30、40 min时的OAA/S评分、心率、SpO₂以及入手术室时小儿父母分离评分和预给氧时面罩接受情况。记录小儿在PACU期间的不良反应,包括呼吸抑制(呼吸频率 < 12 次/min)、低氧血症(SpO₂ $< 93\%$ 持续15 s)和心动过缓(心率 < 70 次/min)、呕吐、喉痉挛等。如果SpO₂、呼吸频率和心率低于预期水平,则给予面罩给氧和/或静脉注射阿托品(生产批号:1706011,天津金耀药业有限公司),必要时气管插管。

1.4 麻醉方法

入室后行常规生命体征监测,面罩预给氧,静脉给予丙泊酚(生产批号:10KD4836,费森尤斯卡比集团,德国)2.0~2.5 mg/kg、舒芬太尼(生产批号:1180208,宜昌人福药业有限责任公司)0.5 μ g/kg、罗

库溴铵(生产批号:170402,浙江仙琚制药股份有限公司)0.5 mg/kg,麻醉诱导后气管插管,听诊双肺呼吸音对称后接麻醉机机械通气,七氟醚维持麻醉,MAC 值保持在 0.8~1.2。手术结束前提前停止麻醉药物,结束后转送至 PACU。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据分析。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验,组内不同时间点比较采用重复测量方差分析;非正态分布计量资料以中位数(四分位间距)[$M(Q_1, Q_3)$]表示,组间比较采用 Wilcoxon 符号秩和检验。计数资料采用率或构成比进行描述,组间比较用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 小儿一般情况比较

本研究初始纳入 60 例小儿,其中滴鼻组有 2 例小儿因给药时强烈抵触,给药失败,予以剔除,共 58 例小儿纳入统计中。两组小儿性别比、年龄、体重、手术时间差异均无统计学意义($P>0.05$,表 1)。

表 1 两组小儿一般情况比较

组别	例数(例)	性别比(例,男/女)	年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	体重(kg, $\bar{x}\pm s$)	手术时间(min, $\bar{x}\pm s$)
N 组	28	24/4	3.3±1.4	15.4±2.8	35±5
B 组	30	24/6	3.2±1.3	15.4±3.6	37±6

注:N 组:滴鼻组;B 组:口腔黏膜喷雾组

表 2 两组小儿不同时间点 OAA/S 评分比较[分, $M(Q_1, Q_3)$]

组别	例数(例)	给药前	给药后			
			10 min	20 min	30 min	40 min
N 组	28	5.0(5.0)	4.0(4.0, 4.8)	3.0(3.0, 3.0)	3.0(2.0, 3.0)	2.0(2.0, 3.0)
B 组	30	5.0(5.0)	4.0(4.0, 5.0)	4.0(3.0, 4.0) ^a	3.0(2.8, 3.2) ^a	2.0(2.0, 3.0)

注:与 N 组比较,^a $P<0.05$;N 组:滴鼻组;B 组:口腔黏膜喷雾组;OAA/S:警觉/镇静量表; $M(Q_1, Q_3)$:中位数(四分位间距)

表 4 两组小儿不同时间点心率、SpO₂ 比较($\bar{x}\pm s$)

指标	组别	例数(例)	给药前	给药后			
				10 min	20 min	30 min	40 min
HR(次/min)	N 组	28	126±15	122±15	116±15 ^a	114±14 ^a	114±15 ^a
	B 组	30	122±17	121±15	117±14	112±14 ^a	110±15 ^a
SpO ₂ (%)	N 组	28	97.6±1.3	97.6±1.2	97.5±1.2	97.3±1.3	97.6±1.0
	B 组	30	97.6±1.1	97.1±1.1	97.5±1.2	97.7±1.1	97.5±0.9

注:与给药前比较,^a $P<0.05$;N 组:滴鼻组;B 组:口腔黏膜喷雾组

2.2 小儿 OAA/S 评分比较

N 组小儿镇静起效时间(评分≤3 分)为给药后 20 min, B 组小儿镇静起效时间(评分≤3 分)为给药后 30 min, 在用药后 20 min 和用药后 30 min 时, N 组小儿的镇静水平明显高于 B 组 ($P<0.05$), 但给药 40 min 后, N 组(89%)与 B 组(87%)小儿皆能达到满意的镇静状态, 差异无统计学意义($P>0.05$, 表 2)。

2.3 小儿药物接受满意度、父母分离满意度、面罩接受满意度及 PACU 不良反应发生比较

B 组小儿药物接受满意度为 77%, 明显高于 N 组的 39% ($P<0.05$); 两组小儿入室时父母分离满意度、诱导时面罩接受满意度差异无统计学意义 ($P>0.05$, 表 3)。PACU 期间无小儿发生术后不良反应。

表 3 两组小儿药物接受满意度、与父母分离满意度、面罩接受满意度比较[例(%)]

组别	例数(例)	药物接受满意度	与父母分离满意度	面罩接受满意度
N 组	28	11(39)	21(75)	17(61)
B 组	30	23(77) ^a	22(73)	19(63)

注:与 N 组比较,^a $P<0.05$;N 组:滴鼻组;B 组:口腔黏膜喷雾组

2.4 小儿术前血流动力学比较

两组小儿心率、SpO₂ 不同时间点差异无统计学意义 ($P>0.05$); N 组给药后 20 min 时心率较给药前明显降低, 差具有统计学意义 ($P<0.05$); B 组给药后 30 min 时心率与给药前比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$, 表 4)。

3 讨论

小儿术前焦虑发生率高达 60%以上^[2],药物镇静可以有效降低小儿恐惧与术中疼痛^[6]。目前用于小儿术前镇静的药物主要有氯胺酮、咪达唑仑、Dex 等。氯胺酮镇静起效快、镇痛效果强,是一种常用的临床麻醉药,也是中枢神经系统非特异性 NMDA 受体阻断药^[7]。NMDA 受体直接参与海马长时程增强(long-term potentiation, LTP)的形成与维持,LTP 是学习记忆的细胞突触模式,NMDA 受体阻断剂能拮抗 LTP 的形成^[8]。氯胺酮兴奋交感神经,增加了腺体分泌、术后呕吐、谵妄等不良事件的发生。经鼻内或口腔给予咪达唑仑 0.2 mg/kg 对小儿有较好的镇静作用^[9]。由于咪达唑仑刺激黏膜、口味苦涩,小儿不易接受,其术后行为改变、烦躁不安、认知障碍和呼吸抑制等潜在的不良反应使咪达唑仑不能成为理想的术前用药^[10-11]。Dex 通过作用于脑干蓝斑核内 α_2 受体,抑制去甲肾上腺素释放,产生良好的类似于自然睡眠的镇静-催眠效果^[12]。Dex 无色无味、对黏膜没有刺激,可减少呼吸道腺体分泌。既往研究表明,Dex 剂量应用为 0.5~4.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$,可通过鼻或颊给药,产生良好的术前镇静、镇痛、抗焦虑、预防术后躁动等作用^[13-14]。

滴鼻给予 Dex 已成为小儿较为安全的给药方式^[15-16]。鼻腔内含有丰富的血管丛,药物经鼻黏膜吸收可避免肝首过消除效应,操作简单,效果明确。尽管 Dex 对黏膜没有刺激,经鼻给药本身会有异物不适感,药物体积稍大易经咽部吞咽丢失。Verma 等^[9]比较了咪达唑仑经鼻和口服给药对 2~6 岁小儿用药前的可接受性,指出口服较经鼻给药可接受度高。经口腔黏膜吸收药物生物利用度为 82%,或可成为小儿术前给药新途径,目前关于经口腔黏膜术前给予 Dex 的研究较少。

本研究发现滴鼻给予 Dex 可接受度低,满意度仅为 39%,经口腔黏膜接受度可达到 77%。滴鼻给药前小儿需处于仰卧位且保持姿势至药物吸收,有 2 例小儿因拒绝保持用药体位导致药物丢失从而剔除研究。在 N 组 28 例滴鼻小儿中,有 5 例小儿表现出给药前明显抵抗,需家长固定头部,且给药后哭闹不止;12 例小儿给药后表情痛苦,拒绝再次给药。

在 B 组 30 例小儿中,23 例配合良好,虽然起初有 19 例小儿表情焦虑,但经过沟通安慰有 12 例配合接受,并且在给予第一喷药物后乐意接受第二喷药物;仅 7 例在给药时始终保持紧张状态,可能与小儿术前焦虑有关;没有小儿在给药后仍哭闹不止。

研究发现,Dex 可产生与咪达唑仑相同的镇静效果,在父母分离与诱导时行为表现上差异无统计学意义^[17-18]。Cimen 等^[19]的研究表明,Dex 术前用药 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 滴鼻比 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 口服更有效。考虑到口服吞咽丢失比例高,本试验利用喷雾装置将药物直接喷洒至黏膜上,液体以微粒形式附着于口腔黏膜表面。尽管起效时间慢于 N 组,但经口腔黏膜喷雾给药减少了药物丢失,扩大了接触面积,提高了药物吸收效率,两组最终皆能达到满意的镇静评分。考虑到小儿年龄小、手术时间短、手术类型等,本试验采用了较低的药物剂量,其中,与父母分离评分(N 组 75%,B 组 73%)达到了较好的满意比例,但面罩接受满意度(N 组 61%,B 组 63%)低于与父母分离满意度,可能因药物剂量较低、体位改变或吵闹等刺激而苏醒导致小儿镇静失败。

Bush 等^[20]对 921 例接受扁桃体切除术的小儿(371 例小儿接受 Dex,550 例未接受 Dex)进行术后 24 h 监测,记录心动过缓事件发生的相关因素,包括术中用药种类与剂量、术后护理等,发现 Dex 治疗组中 33 例(8.9%)发生心动过缓,550 例未接受 Dex 组中 33 例(9.4%)发生心动过缓,认为心动过缓发生率的增加与 Dex 无关。本试验观察到随着药物镇静的起效,小儿心率有所下降,但其降低幅度未超过给药前的 10%,小儿 SpO_2 均不低于 95%,提示 Dex 可导致心率降低,对呼吸影响较小,虽然安全剂量并不会对小儿造成严重的血流动力学变化,但也应加强小儿生命体征监测。

理想的术前药物应当安全、无明显不良反应、可控性强、使用剂量小、无特殊气味、用药时无不适反应,术后安定镇静、无异常行为改变发生。Dex 经鼻或经口腔黏膜皆能起到较好的镇静作用,虽然滴鼻起效较快,但经口腔黏膜给药小儿更易接受。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Watson AT, Visram A. Children's preoperative anxiety and post-

- operative behaviour [J]. *Pediatr Anesth*, 2003, 13 (3): 188-204. DOI:10.1046/j.1460-9592.2003.00848.x.
- [2] Kain ZN, Mayes LC, O'Connor TZ, et al. Preoperative anxiety in children. Predictors and outcomes [J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1996, 150 (12): 1238-1245. DOI:10.1001/archpedi.1996.02170370016002.
- [3] Anttila M, Penttilä J, Helminen A, et al. Bioavailability of dexmedetomidine after extravascular doses in healthy subjects[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2003, 56(6): 691-693. DOI:10.1046/j.1365-2125.2003.01944.x.
- [4] Iiro T, Vilo S, Manner T, et al. Bioavailability of dexmedetomidine after intranasal administration [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2011, 67(8): 825-831. DOI:10.1007/s00228-011-1002-y.
- [5] Liu J, Singh H, White PF. Electroencephalogram bispectral analysis predicts the depth of midazolam-induced sedation [J]. *Anesthesiology*, 1996, 84 (1): 64-69. DOI:10.1097/0000542-199601000-00007.
- [6] Dufresne A, Dugas MA, Samson Y, et al. Do children undergoing cancer procedures under pharmacological sedation still report pain and anxiety? A preliminary study[J]. *Pain Med*, 2010, 11(2): 215-223. DOI:10.1111/j.1526-4637.2009.00701.x.
- [7] Peltoniemi MA, Hagelberg NM, Olkkola KT, et al. Ketamine: a review of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthesia and pain therapy [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2016, 55(9): 1059-1077. DOI:10.1007/s40262-016-0383-6.
- [8] Tang YP, Shimizu E, Dube GR, et al. Genetic enhancement of learning and memory in mice[J]. *Nature*, 1999, 401(6748): 63-69. DOI:10.1038/43432.
- [9] Verma RK, Paswan A, De A, et al. Premedication with midazolam nasal spray: an alternative to oral midazolam in children [J]. *Anesth Pain Med*, 2012, 1(4): 248-251. DOI:10.5812/aapm.4567.
- [10] Fazi L, Jantzen EC, Rose JB, et al. A comparison of oral clonidine and oral midazolam as preanesthetic medications in the pediatric tonsillectomy patient[J]. *Anesth Analg*, 2001, 92(1): 56-61. DOI: 10.1097/00000539-200101000-00011.
- [11] Lönnqvist PA, Habre W. Midazolam as premedication: is the emperor naked or just half-dressed?[J] *Paediatr Anaesth*, 2005, 15(4): 263-265. DOI:10.1111/j.1460-9592.2005.01600.x.
- [12] Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2017, 56 (8): 893-913. DOI:10.1007/s40262-017-0507-7.
- [13] Mason KP, Lerman J. Dexmedetomidine in children: current knowledge and future applications [J]. *Anesth Analg*, 2011, 113 (5): 1129-1142. DOI:10.1213/ANE.0b013e31822b8629.
- [14] Yuen VM, Hui TW, Irwin MG, et al. A randomised comparison of two intranasal dexmedetomidine doses for premedication in children [J]. *Anaesthesia*, 2012, 67 (11): 1210-1216. DOI:10.1111/j.1365-2044.2012.07309.x.
- [15] Yuen VM, Hui TW, Irwin MG, et al. Optimal timing for the administration of intranasal dexmedetomidine for premedication in children[J]. *Anaesthesia*, 2010, 65(9): 922-929. DOI:10.1111/j.1365-2044.2010.06453.x.
- [16] 张倩, 陈思, 马锐, 等. 术前右美托咪定滴鼻用于小儿腺样体及扁桃体切除手术的研究 [J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2018, 39 (7): 628-632. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2018.07.004.
- [17] Yuen VM, Hui TW, Irwin MG, et al. A comparison of intranasal dexmedetomidine and oral midazolam for premedication in pediatric anesthesia: a double-blinded randomized controlled trial[J]. *Anesth Analg*, 2008, 106 (6): 1715-1721. DOI:10.1213/ane.0b013e31816c8929.
- [18] Talon MD, Woodson LC, Sherwood ER, et al. Intranasal dexmedetomidine premedication is comparable with midazolam in burn children undergoing reconstructive surgery [J]. *J Burn Care Res*, 2009, 30(4): 599-605. DOI:10.1097/BCR.0b013e3181abff90.
- [19] Cimen ZS, Hanci A, Sivrikaya GU, et al. Comparison of buccal and nasal dexmedetomidine premedication for pediatric patients [J]. *Paediatr Anaesth*, 2013, 23 (2): 134-138. DOI:10.1111/pan.12025.
- [20] Bush B, Tobias JD, Lin C, et al. Postoperative bradycardia following adenotonsillectomy in children: Does intraoperative administration of dexmedetomidine play a role?[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2018, 104: 210-215. DOI:10.1016/j.ijporl.2017.11.025.

(本文编辑:华云)