

阿片类药物对剖宫产术后镇痛的效果及安全性

秦春雨¹, 封学伟¹, 王程荣², 冯欣^{1*}

1. 首都医科大学附属北京妇产医院 药事部, 2. 科研处, 北京 100026

【摘要】良好的术后镇痛不仅可降低产妇体内应激反应,促进产后康复,同时也有利于哺乳。阿片类镇痛药常用于缓解剖宫产术后疼痛。常见阿片类镇痛药按照药理机制可分为纯阿片受体激动药、阿片受体激动-拮抗药及阿片受体激动-拮抗单胺摄取药3类。阿片类药物的镇痛效果及不良反应不仅与 μ 、 κ 及 δ 受体选择性有关,也与给药方式和用药剂量有关。阿片类药物的合理配伍不仅协同镇痛效果、降低药物剂量,还可降低不良反应的发生率。吗啡、舒芬太尼、布托啡诺、地佐辛、曲马多在乳汁中浓度低,可能不会通过乳汁对新生儿产生不良影响,但应注意监测。本文对阿片类药物对剖宫产术后镇痛的效果及安全性进行综述,为临床合理用药提供参考。

【关键词】剖宫产术;疼痛;镇痛药;阿片类

【中图分类号】 R614

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2020)11-0067-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.11.016

The efficacy and safety of opioid analgesics after cesarean section

QIN Chun-yu¹, FENG Xue-wei¹, WANG Cheng-rong², FENG Xin^{1*}

1. Department of Pharmacy, 2. Department of Scientific Research, Beijing Obstetrics Gynecology Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100026, China

2008年至2014年,我国共有100 873 051名活产儿,其中32 947 229名(32.7%)为剖宫产儿^[1],远高于世界卫生组织推荐的10%~15%剖宫产率^[2]。面临大量的剖宫产手术,剖宫产术后的疼痛管理尚无固定的“金标准”,但原则是合理镇痛的同时应有较低的不良反应发生率^[3]。阿片类镇痛药又称为麻醉性镇痛药(narcotic analgesics),是一类能消除或减轻疼痛程度并改善因疼痛导致的情绪反应的药物。按照药物与阿片受体的关系,阿片类药物分为纯阿片受体激动药、阿片受体激动-拮抗药和阿片受体激动-拮抗单胺摄取药3类。本文就剖宫产术后常用阿片类镇痛药的来源、作用机制、效果及安全性进行综述。

1 纯阿片受体激动药

1.1 吗啡

1.1.1 来源及作用机制 吗啡是以希腊睡梦之神

Morpheus的名字被命名为“Morpheus”,于1806年从鸦片中首次分离,并于1952年经美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市^[4]。吗啡为亲水性药物,通过抑制疼痛反射和阻断传导神经2个方面发挥镇痛作用,与中枢及外周神经系统或胃肠道的阿片受体(μ 、 κ 和 δ)结合,产生精神和躯体效应。其中通过激动 μ_1 受体介导产生镇痛作用,通过 κ 受体产生镇痛镇静作用。其不良反应主要包括恶心、呕吐、瘙痒、便秘、呼吸抑制及胆绞痛等,其中呼吸抑制是由 μ_2 受体介导^[5]。

1.1.2 剖宫产术后使用吗啡的效果与安全性 剖宫产术后使用吗啡镇痛有全身给药和椎管内麻醉(neuraxial anesthesia, NA)2种方式。全身给予吗啡的用药量大,现已不常用。NA可分为脊髓麻醉(脊麻)、硬膜外麻醉及脊麻-硬膜外联合麻醉(combined spinal-epidural anesthesia, CSE)3种。脊麻是一种

*通信作者:冯欣, E-mail: fengxin1115@126.com

椎管内麻醉,通过腰椎将局部麻醉药注入脑脊液中,通过麻醉脊髓的神经缓解疼痛。在国内一般剖宫产术后吗啡脊麻的剂量为0.2~0.3 mg,但其剂量尚无统一的标准^[6]。Dahl等^[7]推荐剖宫产术后吗啡脊麻剂量为0.1 mg。夏云飞等^[8]认为,脊麻50 μg吗啡即可达到安全有效的镇痛效果,对新生儿阿氏评分(Apgar)无影响,但20%(8/40)产妇出现皮肤瘙痒,12.5%(5/40)产妇出现恶心呕吐。单药吗啡脊麻镇痛的缺点是瘙痒、恶心等不良反应发生率较高,因此目前多与其他阿片类药物或局麻药进行复合麻醉,以减少吗啡用量从而降低不良反应发生率^[9]。

硬膜外吗啡麻醉通常用于腰段和低胸段镇痛,使用剂量常为脊麻的5~10倍,但对于手术程度较轻的剖宫产手术,较低剂量即可提供足够术后镇痛,且不良反应更少。谢在宏^[10]认为,剖宫产术后硬膜外注射1 mg吗啡能达到较长的有效镇痛效果,12 h内镇痛效果确切,且对胎儿无影响,术后不良反应发生率较低,分别为恶心5.45%(3/55)、瘙痒3.64%(2/55)及呼吸抑制1.82%(1/55),值得临床借鉴使用。

1.1.3 在乳汁中浓度及安全性 吗啡在乳汁中的穿透性低,口服生物利用度低,且经过母体肝脏代谢后,很少会进入婴儿体内^[11],低剂量的吗啡是产后通常选用的阿片类药物^[12]。

1.2 舒芬太尼

1.2.1 来源及作用机制 1974年Janssen制药公司首次合成舒芬太尼,属于新型纯 μ 阿片受体激动剂。舒芬太尼是芬太尼N-4噻吩基衍生物,效价是芬太尼的7~10倍,吗啡的500倍,是芬太尼家族中镇痛强度最强的药物。舒芬太尼的脂溶性和受体选择性高,其与 μ_1 受体的亲和力比芬太尼强5~10倍,舒芬太尼主要作用于传导区痛觉 μ_1 受体,与呼吸抑制相关的 μ_2 受体结合较差,故其呼吸抑制效应较芬太尼弱^[13]。

1.2.2 剖宫产术后使用舒芬太尼的效果与安全性 舒芬太尼可采用患者自控镇痛(patient-controlled intravenous analgesia, PCIA)方式对剖宫产术后产妇进行镇痛。王玲^[14]研究发现,在等效剂量下舒芬太尼的镇痛作用强于芬太尼,其视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)0~2分的患者占90%(36/40)、3~5分的患者占10%(4/40),优于芬太尼组[0~2分的患者占75%(30/40)、3~5分的患者占25%(10/40)],差

异有统计学意义($P<0.05$);舒芬太尼组中恶心呕吐发生率为5%(2/40)、皮肤瘙痒为8%(3/40),均比芬太尼组[恶心呕吐10%(4/40)、皮肤瘙痒10%(4/40)]低,与芬太尼相比更加安全。支梦佳等^[15]对舒芬太尼与芬太尼用于剖宫产术后PCIA的有效性 & 安全性进行了系统评价后也得出了相同结论:舒芬太尼PCIA镇痛效果优于芬太尼,不良反应发生率更低,临床应用更安全。

舒芬太尼常用于硬膜外麻醉,因其脂溶性高,硬膜外腔给药后能迅速透过硬脊膜,进入蛛网膜下腔到达脊髓,起效快,呼吸抑制轻,比吗啡及芬太尼更加适用于硬膜外麻醉。黄娟娟等^[16]比较了等效剂量下剖宫产术后舒芬太尼、芬太尼及吗啡分别复合罗哌卡因连续硬膜外镇痛的效果,舒芬太尼组术后12 h的VAS评分为(2.10±0.85)分,芬太尼组为(2.50±1.05)分,差异有统计学意义($P<0.05$),舒芬太尼组与吗啡组[(1.70±0.85)分]比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。吗啡组术后恶心呕吐发生率(20%, 4/20)明显高于芬太尼组(5%, 1/20)及舒芬太尼组(0%, 0/20),差异有统计学意义($P<0.05$);舒芬太尼组与芬太尼组均未出现皮肤瘙痒,但吗啡组的皮肤瘙痒发生率为10%(2/20)。因此,对比芬太尼及吗啡,舒芬太尼复合罗哌卡因硬膜外镇痛更加适合剖宫产术后镇痛,镇痛效果确切且安全性高。

1.2.3 在乳汁中浓度及安全性 舒芬太尼相对给药量小,在乳汁中浓度极低,因此新生儿摄入量很小。现有研究^[17]认为,舒芬太尼不会对母乳喂养的婴儿造成不良影响。

2 阿片受体激动-拮抗药

2.1 布托啡诺

2.1.1 来源及作用机制 1978年布托啡诺在美国上市,用于中至重度疼痛。是一种新型人工合成的吗啡喃的衍生物,属于阿片受体激动-拮抗剂,与 μ 、 σ 及 κ 受体的亲和力比例为1:4:25,对 κ 受体产生激动作用,而对 μ 受体产生部分拮抗作用,对 σ 受体几乎没有作用,其镇痛效价是吗啡的5~8倍,而呼吸抑制作用仅为吗啡的1/5^[18]。因对其 μ 受体有部分拮抗作用,所以基本不产生药物依赖作用,且不良反应发生

率低,比如可有效降低阿片类药物引起的咳嗽发生率和咳嗽的严重程度^[19]。布托啡诺具有“天花板效应”,高剂量布托啡诺不会产生任何额外的镇痛或呼吸抑制,但会增加其他不良反应的可能性^[20]。

2.1.2 剖宫产术后使用布托啡诺镇痛的效果与安全性 姚献强等^[21]比较了PCIA模式下不同剂量的布托啡诺组[B1组(160 μg/h)、B2组(240 μg/h)、B3组(280 μg/h)]与对照组(C组,生理盐水)分别复合硬膜外推注2 mg吗啡在剖宫产术后镇痛中的效果与不良反应发生情况,不同剂量布托啡诺组术后24、36、48 h的VAS评分均低于C组($P<0.05$);B2、B3组在术后24、36、48 h的VAS评分均低于B1组($P<0.05$)。B1、B2、B3组皮肤瘙痒发生率分别为5%(1/20)、0%、0%,均低于C组(25%, 5/20);恶心发生率分别为15%(3/20)、10%(2/20)、10%(2/20),均低于C组(40%, 8/20)($P<0.05$),推测布托啡诺因存在μ受体拮抗作用,可减轻或消除因激动μ受体引起的呼吸抑制、瘙痒、恶心呕吐等不良反应。B2与B3组在术后24、36、48 h的VAS评分比较差异无统计学意义,但B3组眩晕发生率(40%, 8/20)却明显增高,表明布托啡诺存在镇痛“天花板效应”的同时,眩晕发生率会增加。因此,PCIA模式下240 μg/h布托啡诺复合硬膜外推注2 mg吗啡镇痛效果佳,不良反应较少,是良好的镇痛方法。

胡永明等^[22]比较了患者自控硬膜外镇痛(patient control epidural analgesia, PCEA)模式下不同剂量布托啡诺(1、2、3、4 mg)和4 mg吗啡分别联合布比卡因的VAS评分及镇静评分,4 mg布托啡诺组镇痛效果优于1、2、3 mg组,与4 mg吗啡组相似,布托啡诺各组均未出现恶心呕吐和皮肤瘙痒等不良反应,但吗啡组呕吐发生率为20%(4/20)和皮肤瘙痒为10%(2/20)。因此,在PCEA模式下,4 mg布托啡诺虽镇痛效果与4 mg吗啡类似,但不良反应发生率低于吗啡,优于吗啡。

2.1.3 在乳汁中浓度及安全性 布托啡诺可进入乳汁,乳汁半衰期约为2 h,相对婴儿剂量(relative infant dose, RID)不超过0.11%,可能无临床意义^[23]。

2.2 地佐辛

2.2.1 来源与机制 地佐辛于1986年由美国惠氏公司研发上市用于手术后疼痛,2009年在中国上市,

2016年占中国阿片类镇痛药物44%的市场份额^[24]。对于地佐辛的作用机制仍处于争议状态。Wang等^[25]认为,地佐辛对κ及μ受体部分激动,且对σ受体几乎无活性。但Wang等^[26]认为,地佐辛的镇痛活性是通过激动脊髓μ阿片受体和抑制去甲肾上腺素重摄取有关,与κ及σ阿片受体无关,亦与5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)重摄取无关。以上2种观点均认为地佐辛对于σ受体无活性,因此地佐辛引起的呼吸抑制、恶心、呕吐、烦躁不安及焦虑等不良反应发生率低。但值得注意的是,由于地佐辛大部分临床研究集中在国内,缺少大型高质量随机临床试验,对于地佐辛的临床使用评价及安全性数据尚不充分,需要更多临床数据来证明。

2.2.2 剖宫产术后使用地佐辛的效果与安全性 秦忠芳^[27]比较了PCEA模式下3种剂量(A组0.3 mg、B组0.5 mg、C组0.7 mg)地佐辛用于剖宫产术后镇痛的效果,推荐0.5 mg剂量地佐辛用于产后PCEA。石少梅^[28]比较了PCIA模式下0.8 mg/kg地佐辛与15 μg/kg芬太尼分别联合5 mg氟哌利多用于剖宫产术后镇痛的效果与安全性,2组患者的各时点VAS评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),但地佐辛组不良反应发生率[恶心呕吐(5.71%, 4/70)、头晕嗜睡(2.86%, 2/70)、呼吸抑制(0%)]均明显低于芬太尼组[恶心呕吐(17.14%, 12/70)、头晕嗜睡(11.43%, 8/70)、呼吸抑制(2.86%, 2/70)]($P<0.05$)。提示PCIA模式下,在具有相同镇痛效果时,地佐辛安全性更高。卢静等^[29]发现,PCIA模式下地佐辛联合舒芬太尼进行剖宫产术后镇痛,地佐辛联合舒芬太尼组(DS组)术后6、12、24、48 h的VAS评分分别为(2.46±0.48)分、(2.43±0.56)分、(2.33±0.87)分及(1.92±0.69)分,镇静评分为(2.27±0.48)分、(2.11±0.39)分、(2.14±0.34)分及(2.09±0.34)分,均显著低于单用地佐辛组(D组)[VAS评分分别为(2.87±0.61)分、(2.92±0.80)分、(2.75±0.83)分及(2.56±0.81)分;镇静评分为(2.51±0.54)分、(2.66±0.55)分、(2.75±0.82)分及(2.74±0.69)分],差异均有统计学意义($P<0.05$)。且2组不良反应发生率相比差异无统计学意义($P>0.05$)。PCIA模式下地佐辛联合舒芬太尼复合镇痛疗效好,优于地佐辛或舒芬太尼单独使用,也不增加不良反应发生率,值得

临床推广应用。但采用地佐辛复合舒芬太尼镇痛时,应关注临床患者个体差异及镇痛需求的影响,如高体重产妇产用舒芬太尼镇痛效果不佳,需要地佐辛复合镇痛以减少相对给药量;或者手术中单药已充分缓解的镇痛,术后是否还需要采用复合镇痛,值得引起重视。

2.2.3 在乳汁中浓度及安全性 巩文怡等^[30]等在试验中证明:地佐辛可进入乳汁,其RID值不超过2%,认为对新生儿的影响在安全范围内。

3 阿片受体激动-拮抗单胺摄取药

3.1 曲马多的来源与作用机制

国际上常把曲马多归为阿片类药物^[31],但也有不同观点^[32]。曲马多于1962年合成,1995在美国上市,具有独特双重作用的中枢镇痛药,除激动 μ 受体,还可抑制中枢神经系统对5-HT和去甲肾上腺素(noradrenaline, NA)的再摄取而产生镇痛作用^[33]。曲马多是旋光异构体,其(+)-曲马多比(-)-曲马多具有更强的 μ 受体亲和力,更强的5-HT受体抑制作用,以及较弱的NA抑制作用,其优点是与其他阿片类药物相比便秘及呼吸抑制等不良反应发生率^[34]。

3.2 剖宫产术后使用曲马多镇痛的效果与安全性

Subedi等^[35]比较了10 mg曲马多与10 μ g芬太尼分别联合2 mL 0.5%布比卡因脊麻的效果和安全性。曲马多组($n=39$)术后中位镇痛时间为300(240~360)min,明显长于芬太尼组 $[n=38, 260(233\sim 300)\text{min}]$,差异有统计学意义($P<0.05$);在不良反应方面,曲马多组皮肤瘙痒发生率为3%(1/39)、寒颤为5%(2/38),均明显少于芬太尼组[皮肤瘙痒(16%, 6/38)、寒颤(32%, 12/38)],差异有统计学意义($P<0.05$)。由此认为,脊麻10 mg曲马多优于10 μ g芬太尼镇痛效果。Siddik-Sayyid等^[36]比较了PCEA模式下100 mg与200 mg曲马多用于硬膜外镇痛的效果与安全性,2组患者24 h内平均VAS评分差异无统计学意义,镇痛效果相似,且术后均未出现呼吸抑制,因此曲马多硬膜外镇痛可选择较小剂量100 mg进行镇痛。唐勇等^[37]比较了PCIA模式下500 mg曲马多联合50 μ g舒芬太尼(B组, $n=80$)与单用50 μ g舒芬太尼(A组, $n=80$)镇痛的效果与安全性,B组6、12、24、

48 h VAS评分分别为(3.10 \pm 0.85)分、(2.30 \pm 0.97)分、(1.70 \pm 0.58)分及(1.20 \pm 0.35)分,均低于A组[(5.90 \pm 1.17)分、(4.80 \pm 0.63)分、(4.60 \pm 0.62)分及(3.40 \pm 0.42)分]。在不良反应方面,B组恶心发生率为2.5%(2/80)、呕吐为3.8%(3/80)、皮肤瘙痒为5.0%(4/80),与A组[恶心2.5%(2/80)、呕吐2.5%(2/80)、皮肤瘙痒3.8%(3/80)]比较差异无统计学意义($P>0.05$)。由此可见,曲马多复合舒芬太尼在脊麻方式中,镇痛效果优于单用舒芬太尼,且不良反应方面无差异。

3.3 在乳汁中浓度及安全性

曲马多及其活性代谢产物在乳汁中含量极低。有研究^[38]表明,纯母乳喂养的婴儿RID值为2.24%(曲马多)及0.64%(活性代谢产物),剂量不足于新生儿用于镇痛治疗量的5%^[39]。但在临床中应注意监测其可能对新生儿产生镇静及呼吸抑制等不良反应。

综上所述,药物与受体间选择性与镇痛效果及安全性紧密相关。给药方式及药物剂量的选择需要进一步优化,药物通过乳汁可能被新生儿摄取的剂量及安全性也是需要考虑的因素。如何复合镇痛中选择合理的麻醉药物,提高镇痛效果及安全性,是未来剖宫产术后镇痛的研究方向。由于剖宫产术后镇痛缺少相应临床指南及规范,以及产褥期人群的特殊性,阿片类药物在剖宫产术后使用的效果及安全性更应该引起注意。本文的不足之处是缺乏高质量临床试验研究报告,另未加入药物人群基因个体化及药物相互作用等问题,还有待进一步研究与完善。

【参考文献】

- [1] Li H T, Luo S, Trasande L, et al. Geographic variations and temporal trends in cesarean delivery rates in China, 2008—2014[J]. JAMA, 2017, 317(1): 69–76.
- [2] George M, Thomas G W, Stuart R L, et al. Relationship between cesarean delivery rate and maternal and neonatal mortality[J]. JAMA, 2015, 314(21): 2263–2270.
- [3] Ian R C. Opioids and lactation: insufficient evidence of safety[J]. Pain Med, 2015, 16(4): 628–630.
- [4] 车璐, 翦丽坚, 黄宇光. 阿片类药物临床应用进展[J]. 广东医学, 2015, 36(21): 3264–3266.
- [5] 黄宇, 荆忍, 潘灵辉. 阿片类药物与癌痛的研究进展[J]. 中国癌症防治杂志, 2018, 10(5): 412–415.
- [6] 林蓉, 徐振东, 刘志强. 剖宫产术后镇痛的研究进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2018, 39(11): 1091–1096.
- [7] Dahl J B, Jeppesen I S, Jørgensen H, et al. Intraoperative and postoperative analgesic efficacy and adverse effects of intrathe-

- cal opioids in patients undergoing cesarean section with spinal anesthesia a qualitative and quantitative systematic review of randomized controlled trials[J]. *Anesthesiol*, 1999, 91(6):1919.
- [8] 夏云飞,郑吉建,王莹恬,等.微量吗啡鞘内注射用于剖宫产术后镇痛效果及不良反应的研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2013, 23(18):78-80.
- [9] Pan P H. Post cesarean delivery pain management: multimodal approach[J]. *Int J Obstet Anesth*, 2006, 15(3):185-188.
- [10] 谢在宏. 吗啡单次小剂量硬膜外腔注入对剖宫产术后镇痛的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2014, 29(18):3021-3023.
- [11] Wittels B, Scott D T, Sinatra R S. Exogenous opioids in human breast milk and acute neonatal neurobehavior: a preliminary study[J]. *Anesthesiol*, 1990, 73(5):864-869.
- [12] ACOG. ACOG practice bulletin No. 209 summary: obstetric analgesia and anesthesia[J]. *Obstet Gynecol*, 2019, 133(3):595-597.
- [13] 黄文杰,李中东.芬太尼及其类似物的研究概述[J]. *中国临床神经科学*, 2019, 27(4):443-449.
- [14] 王玲.舒芬太尼术后镇痛在剖宫产中的应用[J]. *现代中西医结合杂志*, 2011, 20(29):3726.
- [15] 支梦佳,刁一凡,刘诗洋,等.舒芬太尼与芬太尼用于剖宫产术后静脉自控镇痛有效性和安全性的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2019, 19(3):324-330.
- [16] 黄娟娟,严虹.舒芬太尼,芬太尼,吗啡复合罗哌卡因用于剖宫产术后硬膜外镇痛的疗效观察[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2009, 23(3):273-274.
- [17] French C A, Cong X, Chung K S. Labor epidural analgesia and breastfeeding: a systematic review[J]. *J Hum Lact*, 2016, 32(3):507-520.
- [18] Commiskey S, Fan L W, Ho L K, et al. Butorphanol: effects of a prototypical agonist-antagonist analgesic on κ -opioid receptors[J]. *J Pharmacol Sci*, 2005, 98(2):109-116.
- [19] Zhang J, Miao S, Tu Q, et al. Effect of butorphanol on opioid-induced cough: a Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12:3263-3268.
- [20] Anderson D. A review of systemic opioids commonly used for labor pain relief[J]. *J Midwifery Women's Health*, 2011, 56(3):222-239.
- [21] 姚献强,刘昱升,雷黎明.静脉泵注布托啡诺复合硬膜外吗啡减轻剖宫产术后镇痛不良反应的观察[J]. *临床麻醉学杂志*, 2012, 28(1):58-59.
- [22] 胡永明,孔明健.布托啡诺用于剖宫产术后硬膜外镇痛[J]. *临床麻醉学杂志*, 2007, 23(8):691-692.
- [23] Montgomery A, Hale T W, Academy of Breastfeeding Medicine. ABM clinical protocol #15: analgesia and anesthesia for the breastfeeding mother, revised 2012[J]. *Breastfeed Med*, 2012, 7(6):547-553.
- [24] 郑彬,余守章.地佐辛在麻醉镇痛领域的应用进展[J]. *广东医学*, 2015, 36(21):3266-3268.
- [25] Wang Y H, Chai J R, Xu X J, et al. Pharmacological characterization of dezocine, a potent analgesic acting as a κ partial agonist and μ partial agonist[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):14087.
- [26] Wang Y X, Mao X F, Li T F, et al. Dezocine exhibits antihypersensitivity activities in neuropathy through spinal μ -opioid receptor activation and norepinephrine reuptake inhibition[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:43137.
- [27] 秦忠芳.不同剂量地佐辛用于剖宫产术后静脉镇痛效果比较[J]. *现代医学*, 2012, 40(2):222-224.
- [28] 石少梅.地佐辛与芬太尼在产科术后镇痛临床疗效比较[J]. *实用临床医药杂志*, 2012:88-89,92.
- [29] 卢静,兰志勋,蔡兵,等.地佐辛联合舒芬太尼用于剖宫产术后自控静脉镇痛效果观察[J]. *四川医学*, 2013, 34(10):1507-1509.
- [30] 巩文怡,岳小芳,李士通,等.地佐辛静脉镇痛对剖宫产术后母乳喂养RID值的影响和有效性评价[J]. *北华大学学报*, 2020, 21(1):69-72.
- [31] [英]S.C.斯威曼主编.马丁代尔药物大典[M].37版.李大奎,金有豫,汤光,等译.北京:化学工业出版社,2009:104-105.
- [32] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].18版.北京:人民卫生出版社,2019:207.
- [33] Bravo L, Mico J A, Berrocoso E. Discovery and development of tramadol for the treatment of pain[J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2017, 12(12):1281-1291.
- [34] Lehmann K A, Kratzberg U, Schroeder-bark B, et al. Post-operative patient-controlled analgesia with tramadol: analgesic efficacy and minimum effective concentrations[J]. *Clin J Pain*, 1990, 6(3):212-220.
- [35] Subedi A, Biswas B K, Tripathi M, et al. Analgesic effects of intrathecal tramadol in patients undergoing caesarean section: a randomised, double-blind study[J]. *Int J Obstet Anesth*, 2013, 22(4):316-321.
- [36] Siddik-Sayyid S, Aouad-Maroun M, Sleiman D, et al. Epidural tramadol for postoperative pain after cesarean section[J]. *Can J Anesth*, 1999, 46(8):731-735.
- [37] 唐勇,李妮娟,骆华群,等.不同剂量曲马多联合舒芬太尼用于剖宫产术后镇痛的效果比较[J]. *中国药业*, 2016, 25(11):86-88.
- [38] Sachs H C, Committee on Drugs. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: an update on selected topics[J]. *Pediatrics*, 2013, 132(3):796-809.
- [39] Salman S, Sy S K, Ilett K F, et al. Population pharmacokinetic modeling of tramadol and its o-desmethyl metabolite in plasma and breast milk[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2011, 67(9):899-908.

收稿日期:2020-05-08 本文编辑:任洁