

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.10.005

论著 · 临床研究

芬太尼在机械通气新生儿镇痛中的临床应用分析

陈姝姝 刘玲 胡攀 石碧珍 付义康 罗睿 谢偲

(贵阳市妇幼保健院新生儿科, 贵州 贵阳 550003)

[摘要] **目的** 探讨芬太尼对机械通气新生儿的镇痛效果及安全性。**方法** 将 2010 年 12 月至 2011 年 2 月接受机械通气的 30 例新生儿随机分为芬太尼组和对照组, 每组均为 15 例, 两组除常规治疗外, 芬太尼组加用芬太尼镇痛治疗。记录两组患儿在用药前及用药后 30 min、2 h、4 h 的心率、呼吸频率、血压的变化及 PIPP 评分。患儿出院后进行随访, 分别在 3、6、9 和 12 月龄时用 CDCC 婴幼儿智能发育量表测定两组患儿智力发育指数 (MDI) 和精神运动发育指数 (PDI)。**结果** 芬太尼组使用芬太尼后, 其呼吸频率和心率均较对照组下降 ($P<0.05$), PIPP 评分较对照组明显降低 ($P<0.05$)。随访结果显示芬太尼组患儿在 3、6、9 和 12 月龄时 MDI 和 PDI 与对照组比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 芬太尼能有效缓解机械通气患儿的疼痛反应, 且对患儿远期神经发育情况无影响。**[中国当代儿科杂志, 2015, 17(10): 1045-1050]**

[关键词] 疼痛; 芬太尼; 机械通气; 新生儿

Analgesic effect of fentanyl in neonates during mechanical ventilation

CHEN Shu-Shu, LIU Ling, HU Pin, SHI Bi-Zhen, FU Yi-Kang, LUO Rui, XIE Cai. Department of Neonatology, Guiyang Maternity and Child Care Hospital, Guiyang 550003, China (Liu L, Email: liulingped@sina.com)

Abstract: Objective To study the analgesic effect and safety of fentanyl in neonates receiving mechanical ventilation. **Methods** Thirty neonates receiving mechanical ventilation between December 2010 and February 2011 were randomized into drug intervention group and control group ($n=15$ each). In addition to the conventional treatment for both groups, the drug intervention group received fentanyl as the analgesic treatment. Heart rate, respiratory rate, blood pressure changes, and premature infant pain profile (PIPP) score before treatment and at 30 minutes, 2 hours, and 4 hours after treatment were recorded in both groups. Follow-up visits were performed for these infants after discharge, and the CDCC intellectual development scale for infants was applied to measure mental development index (MDI) and psychomotor development index (PDI) at 3, 6, 9, and 12 months of age. **Results** The respiratory rate and heart rate decreased in the drug intervention group after fentanyl treatment compared with the control group ($P<0.05$), and the PIPP scores in the drug intervention group was significantly lower than in the control group ($P<0.05$). The results of follow-up visits showed no significant differences in MDI and PDI at 3, 6, 9 and 12 months of age between the drug intervention and control groups ($P>0.05$). **Conclusions** Fentanyl can relieve the pain response in neonates receiving mechanical ventilation, with no long-term adverse effects on neurodevelopment.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(10): 1045-1050]

Key words: Pain; Fentanyl; Mechanical ventilation; Neonate

机械通气在新生儿重症监护病房 (neonatal intensive care unit, NICU) 已成为一种有效治疗呼吸衰竭的手段, 但气管插管是一种疼痛刺激, 而新生儿对疼痛的感知比婴儿和成人更弥漫、强烈和持久, 可使患儿烦躁不安, 产生人机对抗^[1]。疼

痛对于新生儿, 尤其是接受大量致痛性操作的早产儿和危重儿可造成一系列的近期和远期不良影响, 其中包括急性应激和对中枢神经系统的永久损伤和情感紊乱等, 反复有创操作产生的疼痛会影响早产儿中枢神经系统的正常神经发育, 使其

[收稿日期] 2015-05-04; **[接受日期]** 2015-08-11

[作者简介] 陈姝姝, 女, 硕士, 副主任医师。

[通信作者] 刘玲, 女, 主任医师。

皮质脊髓传导束结构发育异常,疼痛阈值降低^[2],易引起未成熟脑发育受损,表现为大脑皮层变薄^[3]、大脑白质及皮层下灰质成熟度异常及代谢异常^[4]、精神运动发育迟缓^[5]、学龄期视觉感知障碍^[6-7]。为提高我市 NICU 救治患儿的生命质量,使新生儿避免疼痛经历和减轻疼痛对新生儿生理的短期和神经系统发育的长期影响,必须对新生儿疼痛进行早期评估和有效的干预。

目前研究对新生儿期疼痛所导致患儿神经系统发育的长期影响并未涉及。本文旨在对贵阳市妇幼保健院 NICU 行机械通气的新生儿进行疼痛评估,并进行药物干预及长期随访,了解疼痛对新生儿生理或神经系统发育的不良影响,从而提高新生儿救治的生命质量。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2010 年 12 月至 2011 年 2 月入住贵阳市儿童医院 NICU 行机械通气的新生儿 30 例为研究对象,其中男 23 例,女 7 例;胎龄为 28~39 周;出生体重 1050~4070 g;生后 1 min Apgar 评分为 2~10 分。所有患儿通气时间均在 24 h 以上,疾病包括:新生儿肺炎、新生儿呼吸窘迫综合征、新生儿吸入性肺炎、新生儿湿肺。详细记录这些入

选患儿的性别、胎龄、出生体重、疾病及病情程度、日龄、母孕期合并症等一般情况。

1.2 分组

将机械通气的 30 例新生儿随机分为芬太尼组 and 对照组,每组 15 例,除常规治疗外,芬太尼组先予芬太尼 1 次静脉推注(2 μg/kg),推注时间 >10 min,然后予芬太尼静脉持续滴注(每小时 2 μg/kg),根据患儿疼痛的程度调整剂量;对照组不使用镇痛剂。本研究已获得所有新生儿监护人知情同意书。

1.3 生理指标

在患儿接受机械通气时,记录两组患儿在用药前、用药后 30 min、2 h、4 h 的心率、呼吸频率、血压及经皮氧饱和度的变化。

1.4 疼痛评价

在患儿接受气管插管时,由经统一培训的固定人员,在用药前,用药后 30 min、2 h、4 h 采用 PIPP 评分表对疼痛进行评分并记录。新生儿 PIPP 评分由 3 个面部表情(皱眉、挤眼、鼻唇沟)、2 个生理指标(心率和 SpO₂)、2 个相关指标(行为状态、胎龄)共 7 个指标组成。评分值为 0~3 分,早产儿总分为 21 分,足月儿总分为 18 分。6 分为极微或没有疼痛,7~12 分为中度疼痛,>12 分为重度疼痛,≥ 7 分则应镇痛治疗^[8]。PIPP 具体内容及评分标准见表 1。

表 1 PIPP 评分标准

项目	0 分	1 分	2 分	3 分
胎龄	>36 周	32~35 周	28~31 周	<28 周
行为状态	活动/觉醒,双眼睁开,有面部活动	安静/觉醒,双眼睁开,无面部活动	活动/睡眠,双眼闭合,有面部活动	安静/睡眠,双眼闭合,无面部活动
心率最大值	增加 0~4 次/min	增加 5~14 次/min	增加 15~24 次/min	增加 >25 次/min
血氧饱和度最低值	下降 0%~2.4%	下降 2.5%~4.9%	下降 5.0%~7.4%	下降 7.5%
皱眉动作	0~3 s	4~12 s	13~21 s	>21 s
挤眼动作	0~3 s	4~12 s	13~21 s	>21 s
鼻唇沟加深	0~3 s	4~12 s	13~21 s	>21 s

注:行为状态观察 15 s。心率、血氧饱和度、皱眉、挤眼、鼻唇沟观察 30 s。

1.5 随访

对这 30 例新生儿出院后 3、6、9、12 月龄进行随访,采用 CDCC 婴幼儿智能发育量表测定其智力发育指数(mental development index, MDI)和精神运动发育指数(psychomotor development index,

PDI),了解疼痛对患儿远期神经精神发育的影响。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 11.0 统计软件对数据进行统计学分析。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 *t* 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿一般情况

两组患儿胎龄、出生体重和生后 1 min Apgar 评分比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 2。

表 2 两组患儿一般情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	胎龄 (周)	出生体重 (kg)	1 min Apgar 评分
对照组	15	34.0 ± 2.9	2.3 ± 1.3	6.9 ± 2.3
芬太尼组	15	34.2 ± 3.1	2.3 ± 1.5	6.3 ± 2.1
<i>t</i> 值		0.180	<0.001	0.750
<i>P</i> 值		0.856	1.000	0.462

2.2 两组患儿血压变化

两组患儿血压在用药前后均维持在正常范围, 没有发生低血压现象, 统计学分析结果显示两组患儿的血压在用药前后比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 3。

表 3 两组患儿平均动脉压变化比较 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)

组别	<i>n</i>	用药前	用药后 30 min	用药后 2 h	用药后 4 h
对照组	15	39 ± 7	43 ± 8	42 ± 8	43 ± 9
芬太尼组	15	41 ± 6	38 ± 5	38 ± 5	38 ± 4
<i>t</i> 值		0.836	2.050	1.636	1.971
<i>P</i> 值		0.407	0.052	0.112	0.059

2.3 两组患儿心率变化

两组患儿用药前心率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 芬太尼组在用药后 30 min、2 h、4 h 心率均低于对照组 ($P<0.05$), 见表 4。

表 4 两组患儿心率变化比较 ($\bar{x} \pm s$, 次/min)

组别	<i>n</i>	用药前	用药后 30 min	用药后 2 h	用药后 4 h
对照组	15	138 ± 11	143 ± 14	143 ± 14	141 ± 10
芬太尼组	15	141 ± 14	132 ± 13	130 ± 15	128 ± 14
<i>t</i> 值		0.648	2.230	2.448	2.927
<i>P</i> 值		0.519	0.034	0.021	0.007

2.4 两组患儿呼吸频率变化

两组患儿在用药前和用药后 30 min 呼吸频率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 芬太尼组患儿在用芬太尼后 2 h、4 h 呼吸频率低于对照组 ($P<0.05$), 见表 5。

表 5 两组患儿呼吸频率变化比较 ($\bar{x} \pm s$, 次/min)

组别	<i>n</i>	用药前	用药后 30 min	用药后 2 h	用药后 4 h
对照组	15	44 ± 10	48 ± 8	50 ± 9	53 ± 9
芬太尼组	15	48 ± 9	43 ± 7	42 ± 8	42 ± 8
<i>t</i> 值		1.152	1.817	2.568	3.537
<i>P</i> 值		0.259	0.079	0.015	0.001

2.5 两组患儿经皮氧饱和度变化

两组患儿的经皮氧饱和度在用药前后均维持在正常范围, 芬太尼组的经皮氧饱和度在用药前后较对照组稍高, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 6。

表 6 两组患儿经皮氧饱和度的比较 ($\bar{x} \pm s$, %)

组别	<i>n</i>	用药前	用药后 30 min	用药后 2 h	用药后 4 h
对照组	15	90.9 ± 3.1	89.4 ± 4.0	89.8 ± 5.1	90.2 ± 3.4
芬太尼组	15	90.2 ± 3.9	91.1 ± 3.6	91.6 ± 2.4	91.5 ± 4.2
<i>t</i> 值		0.536	1.223	1.237	0.932
<i>P</i> 值		0.591	0.231	0.226	0.359

2.6 两组患儿疼痛评分的比较

两组患儿用药前 PIPP 评分比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 芬太尼组在使用芬太尼后各时间点 PIPP 评分逐渐降低, 与对照组相比差异有统计学意义 ($P<0.01$), 见表 7。

表 7 两组患儿 PIPP 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	用药前	用药后 30 min	用药后 2 h	用药后 4 h
对照组	15	13.5 ± 3.7	14.9 ± 2.8	15.2 ± 2.8	15.5 ± 2.6
芬太尼组	15	14.5 ± 2.3	8.9 ± 1.5	7.7 ± 1.8	7.1 ± 1.5
<i>t</i> 值		0.885	7.276	8.727	10.839
<i>P</i> 值		0.382	0.001	0.001	0.001

2.7 机械通气后患儿随访调查

两组患儿在 3、6、9、12 月龄时随访 MDI 和 PDI 显示：芬太尼组 MDI 及 PDI 均高于对照组，但差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 8~9。

表 8 机械通气后两组患儿各月龄 MDI 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	3 月	6 月	9 月	12 月
对照组	15	82 ± 12	84 ± 11	89 ± 9	90 ± 12
芬太尼组	15	83 ± 12	85 ± 10	90 ± 12	93 ± 10
t 值		0.231	0.261	0.257	0.743
P 值		0.821	0.796	0.798	0.463

表 9 机械通气后两组患儿各月龄 PDI 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	3 月	6 月	9 月	12 月
对照组	15	83 ± 12	84 ± 13	86 ± 14	92 ± 12
芬太尼组	15	85 ± 11	84 ± 14	89 ± 10	95 ± 11
t 值		0.480	<0.001	0.679	0.714
P 值		0.638	1.000	0.505	0.481

3 讨论

有研究报告指出，收入 NICU 的新生儿中有 27% 需要呼吸支持^[9]，虽然机械通气的开展大大提高了病人的存活率，但研究表明机械通气对于新生儿来说不仅是一种不愉快的疼痛经历，也是一种刺激源，甚至是潜在的的危险因素^[10]。有研究发现，机械通气会使新生儿产生一系列的病理生理反应，如心率增快，血压、颅内压升高，一过性氧饱和度下降，甚至诱发颅内出血、神经系统发育不良等^[11]。新生儿在机械通气时常有鼻唇沟加深、蹙眉等痛苦表情，以及烦躁不安、人机对抗等表现，并伴有唾液皮质醇和血儿茶酚胺水平升高^[12]。研究表明，机械通气能激活下丘脑—垂体—肾上腺轴，可能与患儿成年后心血管疾病和 2 型糖尿病的发生有关^[13]。这种疼痛经历不仅对新生儿的急性疾病转归带来不良影响，还会给新生儿长期的神经系统发育等带来不良后果。因此，减少机械通气中患儿的疼痛感是综合治疗的重要部分，减少疼痛不仅可以减少人机对抗，更能改善远期神经发育预后。

目前人们对于机械通气的镇痛研究最广泛、最深入的是阿片类药物吗啡和芬太尼。芬太尼是一种合成的苯基哌啶类药物，对心血管系统影响小，对呼吸抑制轻微，在新生儿体内蛋白结合率低，比吗啡起效快、代谢时间短、适用范围广，而且没有吗啡的低血压等副作用^[14]。其作用机制可能与抑制促肾上腺皮质激素的分泌而使内分泌系统较少地对疼痛发生反应有关，每小时 0.5~2 μg/kg 输注量可止痛，芬太尼除了具有镇痛等作用外，同时伴有许多不良反应，如胸壁僵硬、尿潴留和低血压等，以及阿片类药物共有的成瘾性、依赖性和戒断反应等。但在本研究中并未出现这些不良反应，说明本研究药物剂量及给药间隔时间均在安全范围内，同时考虑亦与积极有效的护理有关，即在充分保障了用药效果的同时，尽可能的减少了对新生儿的伤害。

Stoppa 等^[15]对 18 例机械通气新生儿用小剂量持续静脉滴注瑞芬太尼，发现注射药物半小时后，患儿心率下降、血氧饱和度上升，而且在整个静脉滴注过程及以后均未发生不良反应。本研究同样显示，芬太尼组患儿呼吸、心率均较对照组明显下降，而经皮氧饱和度较对照组而言虽无统计学意义上的显著性差异，但仍呈现上升趋势，说明芬太尼能有效缓解机械通气新生儿的疼痛反应，而且芬太尼在镇痛的同时具有一定的镇静作用，减轻疼痛所带来的心率加快、烦躁不安、氧饱和度下降等不良影响，有利于临床治疗的顺利完成，并尽可能地减少其他镇静药物的使用。本研究结果亦与王均华等^[16]一致，即就新生儿而言，芬太尼镇痛作用明显，能明显减轻患儿机械通气状态下的烦躁不安，改善通气和换气功能，达到辅助治疗的目的。

新生儿低血压是芬太尼引发的常见不良反应，可能造成机体重要脏器灌注不足，尤其影响了大脑和心脏的血液供应，亦可致内分泌紊乱、呼吸窘迫等症^[17]。

本研究两组患儿血压均维持在正常范围，未显示芬太尼致血压差异，虽与陈春等^[18]研究结果一致，但亦不排除与样本量过小等情况有关。研究表明，母亲分娩过程中使用镇痛药物可加重芬太尼的低血压反应，这在早产儿中更加明显，因

此还需结合患儿在孕后期及分娩过程中母亲镇痛药物的使用情况综合分析^[19]。值得注意的是,芬太尼半衰期较长,持续静脉滴注镇痛时应警惕蓄积作用对患儿呼吸功能的影响^[20],因此应当密切观察患儿的临床表现,适时调整呼吸机参数及药物剂量,参考药动学参数可能有益于指导临床芬太尼的使用。

目前国内大部分医院在新生儿机械通气治疗过程中的镇静剂剂量及使用时间均无详细规范和说明,因此临床上选择可靠且有效的疼痛评估工具十分重要。目前针对新生儿疼痛评估量表主要基于对其行为和生理指标改变,本研究使用的PIPP量表由加拿大Toronto和McGill大学制定,主要通过观察新生儿行为及生理指标进行疼痛的评估^[8]。一项Meta研究结果发现,与吗啡、咪达唑仑等常规镇痛镇静药物相比,芬太尼在发挥镇痛作用的同时,还能够减轻机械通气新生儿的行为和生理学反应,并明显降低疼痛评分,结论是对于新生儿镇痛而言,芬太尼可作为阿片类药物的首选^[21]。而在本研究中,对患儿使用芬太尼后其PIPP评分较对照组明显降低,因此同样认为芬太尼对于新生儿镇痛的治疗有着重要意义。

新生儿在出生后一段时间神经系统仍在不断发育,此时接受重复持续的伤害刺激可能使其应急调控系统发生改变,影响脑部发育,而记忆生命早期的疼痛经历将导致成年后疼痛行为反应能力的异常。及早识别及减轻疼痛对于新生儿远期预后极为重要,为了探讨机械通气疼痛刺激对患儿身心发育的长期影响,本研究中使用CDCC婴幼儿智能发育量表对患儿进行随访。该量表是结合我国儿童的实际情况编制而成的,是评价0~3岁儿童智能发育的诊断性量表,用来评价和分析儿童的早期发展^[22],它用不同的发育指数MDI和PDI对小儿的智能和神经精神运动发育水平作出评价。本研究中对两组患儿在3、6、9及12月龄时进行CDCC检测,MDI和PDI结果表明,芬太尼组的PDI及MDI均高于对照组,但两者间结果比较差异并无统计学意义,分析其原因可能与随访的患儿例数过少有关,有待临床较大样本研究。

综上所述,机械通气导致新生儿的“不愉快”经历不仅表现为表情痛苦、烦躁不安、人机对抗等,亦影响其神经系统发育,本研究认为芬太尼

能够有效减少机械通气患儿的疼痛和不适感,保证临床治疗的顺利完成,甚至可作为一种保护性措施,有益于患儿远期生长发育。然而,在实际医疗操作中还应加强对机械通气患儿的综合性管理,如保暖、保静治疗及其他保护性护理操作等,以求最大限度减少对患儿的有害刺激,这将有助于维持患儿的安静状态,减少药物使用时间。此外,最近还有研究发现使用芬太尼治疗的新生儿需要更长的时间才能到达足量的肠道喂养,分析可能与激活了胃肠道 μ 受体,导致喂养不耐受发生率增加有关^[23]。

总之,芬太尼可以作为机械通气新生儿的一种常用治疗手段,但仍应注意用药期间的相关不良发应,以及过度镇静后导致上机时间延长而由此引发的住院费用过高、呼吸机相关肺炎发生率增加等情况,故仍需要临床医生密切关注患儿的表现,积极评估用药效果并适时停药。

[参 考 文 献]

- [1] Nemergut ME, Yaster M, Colby CE. Sedation and analgesia to facilitate mechanical ventilation[J]. Clin Perinatol, 2013, 40(3): 539-558.
- [2] Zwicker JG, Grunau RE, Adams E, et al. Score for neonatal acute physiology-II and neonatal pain predict corticospinal tract development in premature newborns[J]. Pediatr Neurol, 2013, 48(2): 123-129.
- [3] Ranger M, Chau CM, Garg A, et al. Neonatal pain-related stress predicts cortical thickness at age 7 years in children born very preterm[J]. PLoS One, 2013, 8(10): e76702.
- [4] Brummelte S, Grunau RE, Chau V, et al. Procedural pain and brain development in premature newborns[J]. Ann Neurol, 2012, 71(3): 385-396.
- [5] Grunau RE, Whitfield MF, Petrie-Thomas J, et al. Neonatal pain, parenting stress and interaction, in relation to cognitive and motor development at 8 and 18 months in preterm infants[J]. Pain, 2009, 143(1-2): 138-146.
- [6] Doesburg SM, Chau CM, Cheung TP, et al. Neonatal pain-related stress, functional cortical activity and visual-perceptual abilities in school-age children born at extremely low gestational age[J]. Pain, 2013, 154(10): 1946-1952.
- [7] Walker SM. Biological and neurodevelopmental implications of neonatal pain[J]. Clin Perinatol, 2013, 40(3): 471-491.
- [8] de Oliveira MV, de Jesus JA, Tristao RM. Psychophysical parameters of a multidimensional pain scale in newborns[J]. Physiol Meas, 2012, 33(1): 39-49.
- [9] Johnston CC, Collinge JM, Henderson SJ, et al. A cross-sectional survey of pain and pharmacological analgesia in Canadian neonatal intensive care units[J]. Clin J Pain, 1997, 13(4): 308-312.

- [10] Bellù R, de Waal KA, Zanini R. Opioids for neonates receiving mechanical ventilation[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2008, 23(1): CD004212.
- [11] Elserafy FA, Alsaedi SA, Louwrens J, et al. Oral sucrose and a pacifier for pain relief during simple procedures in preterm infants: a randomized controlled trial[J]. Ann Saudi Med, 2009, 29(3): 184-188.
- [12] Anand KJ, Barton BA, McIntosh N, et al. Analgesia and sedation in preterm neonates who require ventilatory support: results from the NOPAIN trial. Neonatal Outcome and Prolonged Analgesia in Neonates[J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 1999, 153(4): 331-338.
- [13] Grunau RE, Haley DW, Whitfield ME, et al. Altered basal cortisol levels at 3, 6, 8 and 18 months in infants born at extremely low gestational age[J]. J Pediatr, 2007, 150(2): 151-156.
- [14] Hall RW, Boyle E, Young T. Do ventilated neonates require pain management?[J]. Semin Perinatol, 2007, 31(5): 289-297.
- [15] Stoppa F, PerroRa D, Tomasello C, et al. Low dose remifentanyl infusion for analgesia and sedation in ventilated newborns[J]. Minerva Anesthesiol, 2004, 70(11): 753-761.
- [16] 王均华, 王立, 王欣玲, 等. 瑞芬太尼应用于新生儿机械通气疗效差异性的 Meta 分析[J]. 中国急救医学, 2013, 20(5): 519-523.
- [17] Karlsten AP, Pedersen DM, Trautner S, et al. Safety of intranasal fentanyl in the out-of-hospital setting: a prospective observational study[J]. Ann Emerg Med, 2014, 63(6): 699-703.
- [18] 陈春, 时亚平, 周微芬, 等. 芬太尼对机械通气早产儿的镇痛作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2010, 26(6): 413-416.
- [19] Tibboel D, Anand KJ, van den Anker JN. The pharmacological treatment of neonatal pain[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2005, 10(2): 195-205.
- [20] 陈自励, 李凤英. 新生儿临床用药[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 157-158.
- [21] Aranda JV, Carlo W, Hummel P, et al. Analgesia and sedation during mechanical ventilation in neonates[J]. Clin Ther, 2005, 27(6): 877-899.
- [22] 鲍秀兰. 新生儿行为和 0~3 岁教育[M]. 北京: 中国少年儿童出版社, 1996: 120-211, 221-240.
- [23] Bellù R, de Waal K, Zanini R. Opioids for neonates receiving mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2010, 95(4): F241-F251.

(本文编辑: 万静)