

# 硬膜外分娩镇痛相关产时发热的研究进展

闫茹冰<sup>1</sup>, 韩 帅<sup>2</sup>, 关 森<sup>2</sup>, 修方腾<sup>2</sup>, 梁永新<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青岛大学附属医院麻醉科, 山东 青岛

<sup>2</sup>青岛大学附属妇女儿童医院麻醉科, 山东 青岛

收稿日期: 2022年4月20日; 录用日期: 2022年5月15日; 发布日期: 2022年5月23日

## 摘 要

随着无痛分娩观念的普及和产妇对减轻产痛需求的增加, 越来越多的医疗机构响应政策开展无痛分娩工作。硬膜外分娩镇痛是目前临床上使用最有效且最广泛的分娩镇痛方法, 但大量研究表明, 分娩镇痛与产时发热相关。引起产时发热的机制尚未阐明, 可能与炎症反应、麻醉药物的作用、体温调节失衡、硬膜外穿刺创伤、产妇自身特点及分娩过程等有关。产时发热对产妇和新生儿均可造成不良影响, 可能增加对产程的干预、引起剖宫产率升高、且易被误诊为感染从而过度医疗, 也会影响新生儿神经系统发育, 增加新生儿抗生素暴露等。因此, 更全面地了解硬膜外分娩镇痛相关产时发热的机制与危害, 对提高分娩镇痛效果和改善母婴临床结局具有重大现实意义。

## 关键词

硬膜外镇痛, 产时发热, 分娩镇痛, 机制

# Research Progress of Intrapartum Fever Related to Epidural Labor Analgesia

Rubing Yan<sup>1</sup>, Shuai Han<sup>2</sup>, Sen Guan<sup>2</sup>, Fangteng Xiu<sup>2</sup>, Yongxin Liang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Anesthesiology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Department of Anesthesia, Women's and Children's Hospital Affiliated to Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Apr. 20<sup>th</sup>, 2022; accepted: May 15<sup>th</sup>, 2022; published: May 23<sup>rd</sup>, 2022

## Abstract

With the popularity of the notion of painless delivery and the increase in maternal demand to lessen labor pain, an increasing number of medical facilities are implementing painless delivery

\*通讯作者 Email: liangzi66@hotmail.com

文章引用: 闫茹冰, 韩帅, 关森, 修方腾, 梁永新. 硬膜外分娩镇痛相关产时发热的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(5): 4371-4380. DOI: 10.12677/acm.2022.125634

policies. Epidural labor analgesia is currently the most effective and widely used method of labor analgesia in clinical practice, but numerous studies have shown that labor analgesia is associated with intrapartum fever. The mechanism of intrapartum fever has not been elucidated and may be related to inflammatory response, the role of anesthetic drugs, thermoregulatory imbalance, epidural puncture trauma, maternal characteristics, and delivery process. Intrapartum fever can cause adverse effects on both parturients and newborns, which may increase the intervention of labor, cause an increased rate of cesarean section, and be easily misdiagnosed as infection, resulting in unnecessary medical treatment, but also affect neonatal neurological development and increase antibiotic exposure. Therefore, a more comprehensive understanding of the mechanism and harm of intrapartum fever caused by epidural labor analgesia is of great practical significance to improve labor analgesia and improve maternal and fetal clinical outcomes.

## Keywords

Epidural Analgesia, Intrapartum Fever, Labor Analgesia, Mechanism

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

分娩疼痛是妇女分娩过程中产生的一种复杂的生理心理活动，疼痛级别高，持续时间长，会对分娩造成极为不利的影 响。理想的分娩镇痛能明显减轻产妇的疼痛程度，并保证母婴安全[1]。随着麻醉学和疼痛学的发展，在欧美发达国家分娩镇痛率已达到 80%~90%，我国分娩镇痛率不足 10% [2]。近年来，国内对分娩镇痛进行大力推广，临床医生也越来越重视分娩镇痛及其相关研究。目前硬膜外分娩镇痛已成为临床应用最广泛的分娩镇痛方式，具有镇痛效果好，对母婴影响小的优点，还可以提供连续稳定的镇痛，对提高自然分娩率具有重要作用[3]。然而，大量研究表明硬膜外分娩镇痛是产时发热的危险因素，Gleeson [4]等首次报道了接受硬膜外分娩镇痛的产妇会出现体温升高甚至发热，但发热的具体机制尚不明确。产时发热不仅影响镇痛效果，还可威胁母婴安全。因此，了解硬膜外分娩镇痛相关产时发热的机制，有助于采取有效的措施降低产时发热率。本文就近年来关于硬膜外分娩镇痛相关产时发热的发生机制及对产妇和新生儿的影响进行综述。

## 2. 硬膜外分娩镇痛导致产时发热的机制

硬膜外分娩镇痛相关产时发热指分娩期间接受硬膜外镇痛的产妇产时发热发生率增加，目前对于发热的温度没有明确界限，美国妇产科医师学会颁布的“2017 年产科镇痛和麻醉实践指南”指出，30%的产妇因硬膜外镇痛出现体温  $> 37.5^{\circ}\text{C}$  的现象，大多临床研究以体温  $> 37.5^{\circ}\text{C}$  定义其标准，发生率在 10.5%~36.7% [5]，体温升高多发生在给药后 4~6 小时[6]。硬膜外分娩镇痛相关产时发热确切机制的研究仍处于探索阶段，目前研究多认为与产妇炎症反应、硬膜外镇痛药物作用、体温调节机制、硬膜外穿刺置管创伤、产妇自身特点及产程进展等因素相关，也有部分研究认为产妇高 BMI、较多次阴道检查、入院时体温偏高、产程过长、胎膜早破、硬膜外分娩镇痛给药时机较早、非自由分娩体位等也是硬膜外镇痛产时发热的危险因素。

## 2.1. 炎症反应

### 2.1.1. 感染性炎症反应

感染性发热指病原性微生物进入羊膜腔引起羊水、胎膜、绒毛膜、胎盘的感染，多表现为急性宫腔内感染，在排除上呼吸道和泌尿道感染后，根据病原学检查找到相应病原菌或 PCR 技术找出病原菌对应核酸最终确诊[7]。Riley 等[8]采用胎盘细菌培养及 PCR 技术发现，尽管接受硬膜外分娩镇痛的产妇较未行分娩镇痛的产妇产时发热率更高(22.7% vs 6%)，但产妇胎盘感染率和母体炎症反应无差异。因此提出硬膜外相关产时发热与炎症状态有关，但与感染的相关性不大。如果发热由感染引起，那么预防性使用抗生素会减少产时发热率。有研究[9]结果表明预防性使用抗生素并不能降低硬膜外镇痛相关产时发热率(38% vs 40%)，因此证明硬膜外分娩镇痛相关产时发热不是感染源性的。传统观念认为，分娩时体温升高是由羊膜腔感染引起，胎盘合并炎症被认为与感染相关。胎盘病理检查是判断产妇羊膜腔感染的金标准。Curtin 等[10]研究表明羊膜腔感染与硬膜外分娩镇痛是产时发热的独立因子，并非硬膜外分娩镇痛引起羊膜腔感染导致产时发热。因此，没有证据表明硬膜外镇痛相关产时发热和感染有一定的相关性。此外，硬膜外镇痛相关产时发热与宫内感染临床表现相似，但危险程度、处理方式及预后不同，应正确鉴别。

### 2.1.2. 非感染性炎症反应

有学者提出了“无菌性炎症”学说[11]，认为在缺乏病原菌的情况下发生的炎症应答，是组织损伤后释放的一些内源性分子引起的。这些内源性分子可通过模式识别受体，如 Toll 样受体发挥作用，最终造成体内促炎因子及诱导发热的细胞因子分泌增加[12]。目前最受国内外研究者关注也认为最有可能的机制就是这种无菌性炎症机制，因为产时发热有炎症和细胞因子的产生，但又缺少急性感染的证据[13]。即使在没有感染的情况下，临产产妇血液循环中及胎膜和蜕膜处也有炎细胞浸润、促炎因子分泌增加，主要为 IL-6、IL-8 等内源性致热因子，IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$  等细胞因子通过刺激前列腺素(PG)，尤其是 PGF $2\alpha$ ，启动宫缩，在自然分娩中发挥了相当重要的作用[14]。Neal 等[15]发现与尚未临产的产妇相比，宫口扩张 < 6 cm 的产妇血液中中性粒细胞、IL-6、IL-10 浓度明显增高，提示妊娠的炎症状态可能是 ERMF 发生的基础[16] [17]。IL-6 与产时发热密切相关，Goetzl 等[18]发现产妇接受硬膜外分娩镇痛后，促炎因子 IL-6 水平在镇痛后明显升高，与硬膜外镇痛持续时间呈正相关。由此推断，产妇接受硬膜外分娩镇痛后可能激活了体内高炎症状态，内分泌免疫平衡失调，体内无菌性炎症应答被放大，产生 IL-6、IL-8、IL-1b、TNF- $\alpha$  等大量内源性发热介质，从而导致产妇产时体温升高甚至发热。

## 2.2. 药物作用

多项研究表明，硬膜外镇痛相关产时发热出现的时间主要集中在穿刺给药后 4~6 小时，这与麻醉药自身引起的体温升高作用时间相一致。局部麻醉药和阿片类药物是硬膜外分娩镇痛的常规用药。不同的用药浓度、输注模式和镇痛时长等所致产时发热率可能不同。

### 2.2.1. 局麻药作用

局麻药引起硬膜外分娩镇痛相关产时发热可能是基于免疫调节和细胞损伤两种机制[19]。布比卡因可通过电子链功能失调、过度氧化应激等机制导致线粒体损伤，从而引起细胞损伤及促进细胞凋亡和坏死[20]。损伤的细胞会释放一种分子 - 警戒素，其可以刺激免疫细胞产生致热原[21]。损伤线粒体释放的活性氧可促进 IL-1 $\beta$ 、IL-18 等炎症细胞因子的成熟，并诱导其他致热原的产生[12]。布比卡因的应用还与抗炎细胞因子 IL-10 减少、抗热原 IL-1ra 减少、caspase-1 活化减少以及促炎介质 P 物质增加相关[22]。布比卡因还可抑制中性粒细胞的活动、吞噬、趋向作用，诱发炎症，促进产时发热发生[23] [24]。罗哌卡因可通过多条信号通路(激活 Akt、p38 丝裂原活化蛋白激酶通路、NF- $\kappa$ B 等不同信号通路)促进细胞损伤和

死亡, 并释放促炎因子 IL-6、IL-8 和 PGE2 [21] [25], 参与了产时发热的发生。

多项研究表明, 较高浓度的罗哌卡因引起体温升高的程度及血清 IL-6 的水平较高[26] [27] [28] [29]。高浓度局麻药可阻滞感觉和运动神经, 运动神经被阻滞后会影响到子宫的收缩, 延长产程甚至增加器械助产的机率, 产程的延长也是产时发热的独立危险因素[3] [30]。此外高浓度局麻药可能对炎症反应的刺激较强, 因此产妇发热率更高。还有研究认为, 与连续给药方式相比, 间断性给药方式的产时发热率更低, 可能是因为间断性用药有助于机体散热功能的恢复, 减少热滞留, 从而降低发热风险[31], 程控硬膜外间歇脉冲式输注[32] [33] [34]为近几年热门间断性给药方式, 与持续硬膜外输注相比, 此给药方式能够在少量局麻药使用情况下提供更好的镇痛效果, 还可降低分娩镇痛后 4 h 内的产间发热发生率, 产妇满意度更好。汪琳等研究结果显示, 镇痛时间越长, 产妇的平均体温越高, 产时发热的发生率也越高[3]。这与 Mantha VR 等的报道一致, 说明硬膜外分娩镇痛时间与产时发热有关, 可能是由硬膜外分娩镇痛对交感神经的长时间阻滞导致的, 也可能是因为麻醉状态下母体产热和散热之间的平衡被持续打破, 时间越长累积效果越明显[19] [31] [35]。除此之外, 有研究发现: 相比于单纯用罗哌卡因, 采用舒芬太尼复合罗哌卡因分娩镇痛能降低产时发热率[36] [37] [38], 可能是因为联合用药可以缩短破膜至分娩时间、缩短产程, 但也有研究结果显示, 产时发热与硬膜外是否联合阿片类药物无关, 因此这种机制需要进一步研究。

### 2.2.2. 阿片类药物作用

视前区下丘脑前部是体温调节中枢的高级部分, 在视前区下丘脑前部中至少鉴定出 $\mu$ ,  $\kappa$  和  $\delta$  三种不同的阿片受体。在不同的临床研究中, 阿片类药物分娩镇痛对体温的影响不尽相同。可能与药物对不同阿片受体的亲和力及给药途径不同有关[22]。阿片类药物对体温具有双向调节作用,  $\mu$  阿片受体的激活引起体温升高, 而  $\kappa$  阿片受体诱导低温, 关于  $\delta$  阿片受体在体温调节中的作用, 目前的报道不尽相同[39] [40]。Negishi 等研究发现, 静脉注射芬太尼镇痛可抑制致热原 IL-2 触发的发热反应, 但使用罗哌卡因硬膜外镇痛, 无论镇痛药物配方中是否含有芬太尼均可检测到发热[41], 这与 Tian 等[42]的报道一致, 这表明也许只有全身用药, 阿片类药物才可以影响机体温度, 而硬膜外给药可能与剂量有关, 但这种机制仍需进一步研究。

### 2.3. 体温调节

硬膜外麻醉可导致产热和散热之间不平衡。麻醉平面以下机体血管扩张, 散热增加[43]; 但阻断交感神经后出汗减少[44] [45]、麻醉平面以上机体血管收缩等, 都将导致散热减少, 热量堆积[23]。此外, 硬膜外麻醉对冷热觉阻滞不同步, 温热觉阻滞发生较早, 使得寒冷刺激持续存在, 体温调节中枢得到的信息发生偏差, 机体反应为产热增加[46]。硬膜外镇痛后, 宫缩痛导致的产妇过度通气明显减少, 呼吸道散热减少, Kodali 等[47]研究表明, 行分娩镇痛产妇分钟通气量下降约 15%~20%。综合作用的结果是产热多于散热, 产时体温增加。此外, 在分娩前体温高的产妇更容易出现硬膜外镇痛相关产时发热。

### 2.4. 硬膜外穿刺置管与分娩过程

Kozlov 等[48]报道硬膜外穿刺置管或给药是通过激活辣椒素受体(TRPV1)导致发热, TRPV1 激活后可导致 IL-6 和其他炎症介质的释放从而引起发热。外科手术创伤与急性心理应激均与临床相关的炎症和细胞因子释放有关, 创伤后会引发 IL-6、C 反应蛋白等炎症因子的上调, 严重的创伤甚至可以引起全身性无菌性炎症反应[7]。硬膜外分娩镇痛时的穿刺、导管的留置虽为有创性操作, 不可避免地会引起炎症因子的释放, 但此类操作引起的创伤大小、炎症因子的释放程度有待进一步论证, 目前尚无相关研究结果。硬膜外导管作为医源性刺激物可触发硬膜外腔的局部炎症反应[21]。妊娠期硬膜外腔血管分布密度显著提高[49], 在应激反应时会有大量的炎症因子和细胞因子聚集, 可能引发全身炎症反应。

## 2.5. 产妇自身特点和分娩过程

妊娠是一个特殊的生理状态,妊娠时免疫系统会发生变化。基因分析显示[50],无绒毛膜羊膜炎的病理学证据支持的足月自然分娩产妇,其绒毛膜羊膜组织中炎症控制基因仍表达上调,而这种炎症信号在其全血基因分析中却并不明显。在围生期,即使产妇并没有感染征象,胎膜和蜕膜上的白细胞、炎症因子及免疫调节因子仍表现出增加的趋势[50]。发热的产妇在接受硬膜外分娩镇痛前就可能经历了炎症过程,硬膜外分娩镇痛可能在此基础上诱发了产时发热。而硬膜外麻醉下的外科手术包括剖宫产术均未观察到类似的发热现象[12],在某种程度上提示硬膜外镇痛相关产时发热为分娩过程所特有,与产程进展密切相关。在接受硬膜外分娩镇痛的产妇中,约有 20%会出现发热,其余的产妇在分娩时没有出现体温升高,可能是产妇对硬膜外分娩镇痛相关产时发热的易感性差异所致[46]。

## 2.6. 其他相关影响因素

多项研究发现,产程延长、产妇高 BMI、破膜到娩出时间较长、阴道检查次数较多、使用缩宫素及实施硬膜外分娩镇痛时机过早是产时发热的独立危险因素。长时间的产程对产妇机体是巨大的消耗,可触发免疫系统反应,参与产时发热的发生发展,且产程延长会增加阴道检查次数,容易损伤阴道粘膜,增加微生物上行感染几率,进而引发感染导致发热[11]。产程延长还可导致宫内感染,甚至绒毛膜羊膜炎[51]。有研究显示,产前 BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  产妇分娩期间发生产时发热的风险明显高于其他产妇,高 BMI 产妇,新陈代谢增加,从而产热增加,而产妇皮下脂肪厚,不利于散热,即产热多于散热,机体核心温度升[32] [52]。使用缩宫素是产时发热的相关因素,缩宫素会导致促炎介质 F 及正向调节介质前列腺素 E2 释放,引起体温调节中枢调定点上移,从而引起发热[53] [54]。国内回顾性文献报道[55],宫口  $< 3 \text{ cm}$  实施分娩镇痛增加剖宫产率且延长产程,宫口  $\geq 3 \text{ cm}$  为较适宜的时机。另有研究显示[56] [57],启动硬膜外阻滞分娩镇痛的时机对产时发热率无影响。一项纳入 750 例产时发热产妇的研究发现[58],自由体位产妇骨骼肌放松,产热减少散热增加,及自由体位可减少产程中的阴道检查,所以经自由体位产妇的产时发热率低,是硬膜外镇痛相关产时发热的保护因素。此外,分娩镇痛前静脉输注硫酸镁[59] [60] [61]、地塞米松等糖皮质激素[25] [62]可抑制炎症反应,降低血清 IL-6 水平,从而缓解体温升高幅度。适当的补液(200~300 mL/h)可以降低产妇的发热率[63],这是多种因素综合作用的结果。

## 3. 产时发热的不良影响

### 3.1. 对产妇的影响

体温升高可以导致产妇心率加快、心输出量增加、耗氧量增加、儿茶酚胺释放增加、基础代谢率上升,易诱发子痫、心律失常或其他的潜在疾病[22] [23],对患有严重基础疾病,特别是心肺疾病的产妇,可能会导致病情恶化[64]。体温升高会引起机体酸碱失衡和电解质紊乱[65]。硬膜外镇痛相关产时发热难以短时间内与真正的感染性发热鉴别,尤其是宫内感染。这将会改变医疗护理行为,医护人员会更积极地进行血培养、检测感染指标、胎盘病理检查及应用抗生素等[66],以排除宫腔感染,导致成本增加和不必要的治疗。Jansen 等[67]研究表明,硬膜外分娩镇痛产妇在发热率升高的同时,抗生素使用率明显升高。为了尽快结束产程使胎儿脱离高温环境,产科医师可能会更多地采取剖宫产和器械助产。Ashwal 等[68]研究表明,产时发热产妇的剖宫产率、器械助产率均高于未发热产妇。

### 3.2. 对胎儿及新生儿的影响

接受硬膜外镇痛的产妇中,孕妇体温升高可成为足月新生儿不良结局的独立危险因素,且发生不良结局的婴儿比例随产妇体温升高程度的增加而增加[39]。胎儿依靠热量传递给母亲来避免体温过高,母体

发热会导致胎儿散热障碍,引起胎儿温度升高,造成胎心增快,血液循环异常,甚至可能发生胎儿窘迫等不良结局。胎儿温度高于母体温度 $0.12^{\circ}\text{C}\sim 3.20^{\circ}\text{C}$ ,因此即使未发热的产妇,胎儿也可能处于发热状态[68]。大多数研究表明,产时发热与新生儿低Apgar评分、低肌张力、胎心低钝、新生儿惊厥、需面罩通气、气管插管、心肺复苏等不良结局有关[69][70]。体温 $> 38^{\circ}\text{C}$ 的产妇所产新生儿出现以上不良状态的风险增加了2~6倍[71],体温 $\geq 39^{\circ}\text{C}$ 产妇所产新生儿,患败血症风险是温度正常产妇所产新生儿的16倍[72]。目前认为母体炎症状态与新生儿脑病有关。有学者通过建立临产妊娠大鼠非感染性发热模型,发现临产大鼠体内注射IL-6,可诱导大鼠短期非感染性体温升高,其中母体注射IL-6会导致胎儿神经炎症[73]。产时发热同样可影响对新生儿的管理。临床医生会更积极的对新生儿进行感染性排查,脓毒症评估甚至抗生素治疗[74],这无疑增加了医疗成本。

#### 4. 总结和展望

硬膜外分娩镇痛与产时发热相关,这是一种在多种因素影响下发生的现象,可能与炎症反应、麻醉药物的作用(不同麻醉药物、不同浓度、不同输注模式、不同持续时间等)、体温调节失衡、硬膜外穿刺创伤、产妇自身特点及分娩过程等有关。目前研究多集中于临床现象调查和可能的干预方式开发,但其确切机制尚不明确。产时发热对产妇、胎儿和新生儿均可造成不良影响。探索产时发热相关病理生理机制和调节通路、有效地鉴别存在产时发热易感性的产妇、准确地区分产时发热与真正的感染发热、连续体温监测以及快速的床旁病原学检测技术等是未来研究的重点。

#### 致 谢

感谢这篇综述的所有参与者,每一位作者都提供了直接且有用的帮助。感谢梁永新教授提出的观点,感谢各位作者对此文章进行的文献检索和分析及所有作者的阅读和修改。

#### 参考文献

- [1] Wilson, S.H., Elliott, M.P., Wolf, B.J. and Hebbard, L. (2014) A Prospective Observational Study of Ethnic and Racial Differences in Neuraxial Labor Analgesia Request and Pain Relief. *Anesthesia*, **119**, 105-109. <https://doi.org/10.1213/ANE.000000000000260>
- [2] 徐铭军, 姚尚龙. 中国分娩镇痛现状与对策[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2018, 39(4): 289-293+337.
- [3] 汪琳, 王欣, 范裕如, 邢媛. 硬膜外分娩镇痛期间产间发热的影响因素分析[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(13): 75-79.
- [4] Gleeson, N.C., Nolan, K.M. and Ford, M.R.W. (1989) Temperature, Labour, and Epidural Analgesia. *Lancet*, **334**, 861-862. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)93020-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(89)93020-1)
- [5] Segal, S. (2010) Labor Epidural Analgesia and Maternal Fever. *Anesthesia & Analgesia*, **111**, 1467-1475. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181f713d4>
- [6] 高夏, 苏晶晶, 李韵, 陶瑞雪, 张东升, 尹宗智. 椎管内分娩镇痛后发热患者的妊娠结局研究[J]. 实用妇产科杂志, 2020, 36(5): 385-389.
- [7] 李霞, 田黎丽, 魏新川. 硬膜外相关产时发热的机制研究进展[J]. 实用医院临床杂志, 2021, 18(6): 223-225.
- [8] Riley, L.E., Celi, A.C., Onderdonk, A.B., Roberts, D.J., Johnson, L.C., Tsen, L.C., Leffert, L., Pian-Smith, M.C.M., Heffner, L.J. and Haas, S.T. (2011) Association of Epidural-Related Fever and Noninfectious Inflammation in Term Labor. *Obstetrics & Gynecology*, **117**, 588-595. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31820b0503>
- [9] Sharma, S.K., Rogers, B.B., Alexander, J.M., McIntire, D.D. and Leveno, K.J. (2014) A Randomized Trial of the Effects of Antibiotic Prophylaxis on Epidural-Related Fever in Labor. *Anesthesia & Analgesia*, **118**, 604-610. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182a5d539>
- [10] Curtin, W.M., Katzman, P.J., Florescu, H., Metlay, L.A. and Ural, S.H. (2015) Intrapartum Fever, Epidural Analgesia and Histologic Chorioamnionitis. *Journal of Perinatology*, **35**, 396-400. <https://doi.org/10.1038/jp.2014.235>
- [11] Li, C.J., Xia, F., Xu, S.Q. and Shen, X.F. (2020) Concerned Topics of Epidural Labor Analgesia: Labor Elongation and

- Maternal Pyrexia: A Systematic Review. *Chinese Medical Journal*, **133**, 597-605. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000646>
- [12] Sultan, P., David, A.L., Fernando, R. and Ackland, G.L. (2016) Inflammation and Epidural-Related Maternal Fever: Proposed Mechanisms. *Anesthesia and Analgesia*, **122**, 1546-1553. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001195>
- [13] 何虹, 章莉, 龚波, 曹爽, 孙静璐, 沈丽敏, 王红, 熊源长. 观察硬脊膜外腔阻滞分娩镇痛产妇体温和炎症细胞因子的变化[J]. 上海医学, 2018, 41(8): 472-476.
- [14] Christiaens, I., Zaragoza, D.B., Guilbert, L., Robertson, S.A., Mitchell, B.F. and Olson, D.M. (2008) Inflammatory Processes in Preterm and Term Parturition. *Journal of Reproductive Immunology*, **79**, 50-57. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2008.04.002>
- [15] Neal, J.L., Lamp, J.M., Lowe, N.K., Gillespie, S.L., Sinnott, L.T. and Mccarthy, D.O. (2015) Differences in Inflammatory Markers between Nulliparous Women Admitted to Hospitals in Preactive vs Active Labor. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, **212**, 68.e1-68.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.07.050>
- [16] Schminkey, D.L. and Groer, M. (2014) Imitating a Stress Response: A New Hypothesis about the Innate Immune System's Role in Pregnancy. *Medical Hypotheses*, **82**, 721-729. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2014.03.013>
- [17] 王宇, 闫玉荣. 硬膜外分娩镇痛所致产时发热的研究进展[J]. 中国当代医药, 2021, 28(9): 39-42.
- [18] Goetzl, L., Evans, T., Rivers, J., Suresh, M.S. and Lieberman, E. (2002) Elevated Maternal and Fetal Serum Interleukin-6 Levels Are Associated with Epidural Fever. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, **187**, 834-838. <https://doi.org/10.1067/mob.2002.127135>
- [19] Sharpe, E.E. and Arendt, K.W. (2017) Epidural Labor Analgesia and Maternal Fever. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, **60**, 365-374. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000270>
- [20] Cela, O., Piccoli, C., Scrima, R., Quarato, G. and Capitanio, N. (2010) Bupivacaine Uncouples the Mitochondrial Oxidative Phosphorylation, Inhibits Respiratory Chain Complexes I and Iii and Enhances Ros Production: Results of a Study on Cell Cultures. *Mitochondrion*, **10**, 487-496. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2010.05.005>
- [21] 张玥琪, 徐振东, 刘志强. 硬膜外镇痛相关母体发热的炎症机制研究进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2020, 41(1): 76-78.
- [22] 储国海, 谭永星. 硬膜外分娩镇痛产时发热的研究现状[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2020, 20(83): 30-31+53.
- [23] 徐静, 武振芳. 硬膜外分娩镇痛相关产时发热的研究进展[J]. 中华围产医学杂志, 2019, 22(11): 829-832.
- [24] Block, L., Jörneberg, P., Björklund, U., Westerlund, A., Biber, B. and Hansson, E. (2013) Ultralow Concentrations of Bupivacaine Exert Anti-Inflammatory Effects on Inflammation-Reactive Astrocytes. *European Journal of Neuroscience*, **38**, 3669-3678. <https://doi.org/10.1111/ejn.12364>
- [25] Wohlrab, P., Boehme, S., Kaun, C., Wojta, J. and Tretter, V. (2020) Ropivacaine Activates Multiple Proapoptotic and Inflammatory Signaling Pathways That Might Subsume to Trigger Epidural-Related Maternal Fever. *Obstetric Anesthesia Digest*, **40**, 158-159. <https://doi.org/10.1097/01.aoa.0000693828.69683.0a>
- [26] 卢园园, 毛卫亮, 夏瑞强, 张冰, 胡明品, 李军. 不同浓度罗哌卡因复合舒芬太尼硬膜外分娩镇痛对发热的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2018, 38(9): 1042-1044.
- [27] 曹家刚, 李胜华, 冯迪, 陈原丽, 吕欣. 不同浓度罗哌卡因复合舒芬太尼分娩镇痛对产妇产间发热的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2019, 35(4): 327-330.
- [28] Zhou, X., Li, J., Deng, S., Xu, Z. and Liu, Z. (2019) Ropivacaine at Different Concentrations on Intrapartum Fever, Il-6 and Tnf-Alpha in Parturient with Epidural Labor Analgesia. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **17**, 1631-1636. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.7121>
- [29] 芮海涛, 胡喜红, 王辉, 梁根强. 不同浓度罗哌卡因连续硬膜外给药镇痛分娩对产妇体温的影响[J]. 吉林医学, 2019, 40(1): 115-117.
- [30] 涂兵权. 阴式子宫切除术中应用右旋美托咪啶联合低浓度罗哌卡因腹横肌膜神经阻滞的有效性及其安全性[J]. 中国计划生育学杂志, 2017, 25(3): 181-183.
- [31] Mantha, V.R., Vallejo, M.C., Vimala, R., Jones, B.L. and Sivam, R. (2012) Maternal and Cord Serum Cytokine Changes with Continuous and Intermittent Labor Epidural Analgesia: A Randomized Study. *The Scientific World Journal*, **2012**, Article ID: 607938. <https://doi.org/10.1100/2012/607938>
- [32] 刘芳园, 崔睿. 椎管内阻滞分娩镇痛后产时发热的影响因素[J]. 麻醉安全与质控, 2021, 5(2): 119-123.
- [33] Fan, Y., Hou, W., Feng, S., Mao, P., Wang, X., Jiang, J., et al. (2019) Programmed Intermittent Epidural Bolus Decreases the Incidence of Intra-Partum Fever for Labor Analgesia in Primiparous Women: A Randomized Controlled Study. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **300**, 1551-1557. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05354-y>

- [34] Wong, C.A., Ratliff, J.T., Sullivan, J.T., Scavone, B.M., Toledo, P. and McCarthy, R.J. (2006) A Randomized Comparison of Programmed Intermittent Epidural Bolus with Continuous Epidural Infusion for Labor Analgesia. *Anesthesia & Analgesia*, **102**, 904-909. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000197778.57615.1a>
- [35] Kumari, I., Sharma, K., Bedi, V., Mohan, M. and Modi, M. (2018) Comparison of Ropivacaine (0.2%) with or without Clonidine 1 Mg/Kg for Epidural Labor Analgesia: A Randomized Controlled Study. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, **34**, 18-22. [https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP\\_233\\_16](https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP_233_16)
- [36] 徐淑兰, 尹军, 于永生, 孔慧娟. 腰硬联合阻滞分娩镇痛中规律间断注射舒芬太尼联合罗哌卡因对分娩结局, 产间发热及镇痛效果的影响[J]. 广西医学, 2020, 42(9): 1096-1099.
- [37] 张永刚, 梁浩, 李红霞, 杨亚莉. 舒芬太尼联合罗哌卡因在分娩镇痛中对产间发热的影响[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(12): 2068-2071.
- [38] Lin, R., Tao, Y., Yu, Y., Xu, Z., Su, J. and Liu, Z. (2014) Intravenous Remifentanyl versus Epidural Ropivacaine with Sufentanyl for Labour Analgesia: A Retrospective Study. *PLoS ONE*, **9**, Article ID: e112283. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112283>
- [39] 江松妙, 石碧明. 硬膜外分娩镇痛相关产时发热的研究进展[J]. 浙江医学, 2020, 42(21): 124-129.
- [40] Fraga, D., Machado, R.R., Fernandes, L.C., Souza, G.E. and Zampronio, A.R. (2008) Endogenous Opioids: Role in Prostaglandin-Dependent and -Independent Fever. *American Journal of Physiology—Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, **294**, R411-R420. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00465.2007>
- [41] Negishi, C., Lenhardt, R., Ozaki, M., Ettinger, K., Bastanmehr, H., Bjorksten, A.R. and Sessler, D.I. (2001) Opioids Inhibit Febrile Responses in Humans, Whereas Epidural Analgesia Does Not. *Anesthesiology*, **94**, 218-222. <https://doi.org/10.1097/0000542-200102000-00009>
- [42] Fubo, T., Kai, W., Jianying, H., Yi, X., Shen, S., Zui, Z. and Shaoqiang, H. (2013) Continuous Spinal Anesthesia with Sufentanyl in Labor Analgesia Can Induce Maternal Febrile Responses in Puerperas. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, **6**, 334-341.
- [43] Goodlin, R.C., Chapin, J.W. (1982) Determinants of Maternal Temperature during Labor. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, **143**, 97-103. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(82\)90689-5](https://doi.org/10.1016/0002-9378(82)90689-5)
- [44] Glosten, B., Savage, M., Rooke, G.A. and Brengelmann, G.L. (1998) Epidural Anesthesia and the Thermoregulatory Responses to Hyperthermia—Preliminary Observations in Volunteer Subjects. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, **42**, 442-446. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1998.tb05139.x>
- [45] Zhou, S.Q., Wang, J., Du, W.J., Song, Y.J., Xu, Z.D. and Liu, Z.Q. (2020) Optimum Interval Time of Programmed Intermittent Epidural Bolus of Ropivacaine 0.08% with Sufentanyl 0.3 µg/mL for Labor Analgesia: A Biased-Coin up-and-Down Sequential Allocation Trial. *Chinese Medical Journal*, **133**, 517-522. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000669>
- [46] Irestedt, L. (2003) The Rise in Maternal Temperature Associated with Regional Analgesia in Labour Is Harmful and Should Be Treated. *International Journal of Obstetric Anesthesia*, **12**, 284-286. [https://doi.org/10.1016/S0959-289X\(03\)00048-7](https://doi.org/10.1016/S0959-289X(03)00048-7)
- [47] Kodali, B.S., Choi, L., Chau, A., Harvey, B.C. and Palanisamy, A. (2019) Use of a Novel Non-Invasive Respiratory Monitor to Study Changes in Pulmonary Ventilation During Labor Epidural Analgesia. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, **34**, 567-574. <https://doi.org/10.1007/s10877-019-00349-1>
- [48] Kozlov, I. (2012) Why Labor Epidural Causes Fever and Why Lidocaine Burns on Injection? Role of Trpv 1 Receptor in Hyperthermia: Possible Explanation of Mechanism of Hyperthermia during Labor Epidural and Burning Sensation on Injection of Local Anesthetics. *Open Journal of Anesthesiology*, **2**, 134-137. <https://doi.org/10.4236/ojanes.2012.24030>
- [49] Igarashi, T., Hirabayashi, Y., Shimizu, R., Saitoh, K., Fukuda, H. and Suzuki, H. (2000) The Fiberscopic Findings of the Epidural Space in Pregnant Women. *Anesthesiology*, **92**, 1631-1636. <https://doi.org/10.1097/0000542-200006000-00021>
- [50] Haddad, R., Tromp, G., Kuivaniemi, H., Chaiworapongsa, T., Kim, Y.M. and Romero, R. (2004) Spontaneous Labor at Term Is Characterized by a Genomic Signature of Acute Inflammation in the Chorioamniotic Membranes but Not in the Systemic Circulation. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, **191**, S138. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.10.383>
- [51] Arroyo, A., Sanchez, J., Patel, S., Phillips, S., Reyes, A., Cubillos, C., Fernando, R., David, A.L., Sultan, P. and Ackland, G.L. (2019) Role of Leucocyte Caspase-1 Activity in Epidural-Related Maternal Fever: A Single-Centre, Observational, Mechanistic Cohort Study. *British Journal of Anaesthesia*, **122**, 92-102. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.09.024>
- [52] Burgess, A., Katz, J.E., Moretti, M. and Lakhii, N. (2017) Risk Factors for Intrapartum Fever in Term Gestations and



- Associated Maternal and Neonatal Sequelae. *Gynecologic & Obstetric Investigation*, **82**, 508-516. <https://doi.org/10.1159/000453611>
- [53] Fuchs, A.R., Graddy, L.G., Kowalski, A.A. and Fields, M.J. (2002) Oxytocin Induces Pge2 Release from Bovine Cervical Mucosa *in Vivo*. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, **70**, 119-129. [https://doi.org/10.1016/S0090-6980\(02\)00017-5](https://doi.org/10.1016/S0090-6980(02)00017-5)
- [54] 刘叶, 李红, 刘枝, 毛慧敏, 张瑾, 高义, 李腾. 硬膜外分娩镇痛期间产时发热的相关因素[J]. 临床麻醉学杂志, 2022, 38(1): 57-60.
- [55] 宋佳, 王冬雪, 王冰冰, 申健. 不同时机实施分娩镇痛对初产妇产程和分娩方式及新生儿结局的影响[J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(7): 476-479.
- [56] 段宝敏, 洪凡真, 徐永萍, 辛刚, 孙文娟, 陈丽宇, 肖娟. 实施硬膜外分娩镇痛时机对初产妇妊娠结局的影响[J]. 现代妇产科进展, 2021, 30(7): 528-531.
- [57] Sng, B.L., Leong, W.L., Zeng, Y., Siddiqui, F.J., Assam, P.N., Lim, Y., Chan, E.S. and Sia, A.T. (2014) Early versus Late Initiation of Epidural Analgesia for Labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 10, Article No. CD007238. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd007238.pub2>
- [58] 刘婧岩, 樊雪梅, 李六兰, 栾婷, 范裕如, 周春秀. 产时发热的相关因素分析[J]. 护理实践与研究, 2018, 15(4): 1-4.
- [59] 梅洪梁, 谢菡, 张海霞, 葛卫红, 戴毅敏. 硬膜外分娩镇痛相关产时发热影响因素分析[J]. 现代妇产科进展 2022, 31(2): 81-85.
- [60] 陈伟业, 李宗存, 席四平, 张立贤. 硫酸镁对子痫前期产妇硬膜外分娩镇痛产时发热的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2021, 37(1): 27-30.
- [61] Segal, S., Pancaro, C., Bonney, I. and Marchand, J.E. (2017) Noninfectious Fever in the near-Term Pregnant Rat Induces Fetal Brain Inflammation: A Model for the Consequences of Epidural-Associated Maternal Fever. *Anesthesia & Analgesia*, **125**, 2134-2140. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002479>
- [62] Wang, L.-Z., Hu, X.-X., Liu, X., Qian, P., Ge, J.-M. and Tang, B.-L. (2011) Influence of Epidural Dexamethasone on Maternal Temperature and Serum Cytokine Concentration after Labor Epidural Analgesia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, **113**, 40-43. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.10.026>
- [63] 符白玲, 李煜, 胡顺平, 刘惠英, 毕佳. 增加静脉输液预防椎管内阻滞分娩镇痛产时发热的效果观察[J]. 医学研究杂志, 2014, 43(8): 133-136.
- [64] 刘波, 左云霞. 椎管内阻滞分娩镇痛相关产时发热的研究进展[J]. 临床麻醉学杂志, 2021, 37(12): 1314-1316.
- [65] 张瑾, 陈亮, 姚淑萍, 高金贵. 《中国产科麻醉专家共识(2017)》解读[J]. 河北医科大学学报, 2019, 40(2): 128-132.
- [66] Goetzl, L., Cohen, A., Frigoletto, F., Lang, J.M. and Lieberman, E. (2003) Maternal Epidural Analgesia and Rates of Maternal Antibiotic Treatment in a Low-Risk Nulliparous Population. *Journal of Perinatology*, **23**, 457-461. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7210967>
- [67] Jansen, S., Lopriore, E., Naaktgeboren, C., Sueters, M. and Bekker, V. (2020) Epidural-Related Fever and Maternal and Neonatal Morbidity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology*, **117**, 259-270. <https://doi.org/10.1159/000504805>
- [68] Lavesson, T., Källén, K. and Olofsson, P. (2018) Fetal and Maternal Temperatures during Labor and Delivery: A Prospective Descriptive Study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **21**, 1533-1541. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1319928>
- [69] Lieberman, Ellice, Lang, Janet, Richardson, Douglas, K., Frigoletto, Fredric, Obstetrical, D.J. and Survey, G. (2000) Intrapartum Maternal Fever and Neonatal Outcome. *Obstetrical & Gynecological Survey*, **55**, 421-422. <https://doi.org/10.1097/00006254-200007000-00010>
- [70] Greenwell, E.A., Wyshak, G., Ringer, S.A., Johnson, L.C., Rivkin, M.J. and Lieberman, E. (2012) Intrapartum Temperature Elevation, Epidural Use, and Adverse Outcome in Term Infants. *Pediatrics*, **129**, e447-e454.
- [71] Lim, G., Facco, F.L., Nathan, N., Waters, J.H. and Eltzschig, H.K. (2019) A Review of the Impact of Obstetric Anesthesia on Maternal and Neonatal Outcomes. *Obstetric Anesthesia Digest*, **39**, 65. <https://doi.org/10.1097/01.aoa.0000557645.89263.b7>
- [72] Dior, U.P., Kogan, L., Eventov-Friedman, S., Gil, M., Bahar, R., Ergaz, Z., Porat, S. and Calderon-Margalit, R. (2016) Very High Intrapartum Fever in Term Pregnancies and Adverse Obstetric and Neonatal Outcomes. *Neonatology*, **109**, 62-68. <https://doi.org/10.1159/000440938>
- [73] Pancaro, C., Boulanger-Bertolus, J., Segal, S., Watson, C.J. and Marchand, J.E. (2019) Maternal Noninfectious Fever Enhances Cell Proliferation and Microglial Activation in the Neonatal Rat Dentate Gyrus. *Anesthesia & Analgesia*, **128**, 1190-1198. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004051>

- [74] Salameh, K.M., Paraparambil, V.A., Sarfrazul, A., Hussain, H.L. and Mahmoud, A.S. (2020) Effects of Labor Epidural Analgesia on Short Term Neonatal Morbidity. *International Journal of Women's Health*, **12**, 59-70.  
<https://doi.org/10.2147/IJWH.S228738>