

Clinical Application and Research Progress of Fentanyl Compounds

Junjun Zhang^{1,2}, Yuting Bai^{1*}, Kaiyuan Shao², Wenxiang Hu^{1,2,3*}

¹School of Pharmacy, Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei

²JingdongXianghu Microwave Chemistry Union Laboratory, Beijing Shenjian Tianjun Academy of Medical Sciences, Beijing

³Aerospace Systems Division, Strategic Support Troops, Chinese People's Liberation Army, Beijing

Email: ¹xybyt0628@163.com, ¹huwx66@163.com

Received: Apr. 23rd, 2020; accepted: May 5th, 2020; published: May 12th, 2020

Abstract

Fentanyl compounds, as μ opioid receptor agonists, have highly effective analgesic and anesthetic effects, and have been widely used in clinical practice. Researchers have transformed and modified their structures, and Fentanyl analogues have developed rapidly. Some of them have been used in clinical practice, such as sufentanil and alfentanil. In this paper, the clinical research progress of Fentanyl compounds is summarized as follows.

Keywords

Fentanyl, Clinical Application, Anesthesia and Analgesia

芬太尼类化合物的临床应用及研究进展

张军军^{1,2}, 白育庭^{1*}, 邵开元², 胡文祥^{1,2,3*}

¹湖北科技学院药学院, 湖北 咸宁

²北京神剑天军医学科学院京东祥鹤微波化学联合实验室, 北京

³中国人民解放军战略支援部队航天系统部, 北京

Email: ¹xybyt0628@163.com, ¹huwx66@163.com

收稿日期: 2020年4月23日; 录用日期: 2020年5月5日; 发布日期: 2020年5月12日

摘要

芬太尼类化合物作为 μ 型阿片受体激动剂, 具有高效的镇痛麻醉作用, 在临床上得到了广泛应用, 研究

*通讯作者。

者对其结构进行了改造和修饰,芬太尼类似物快速发展,已有部分应用于临床,如舒芬太尼、阿芬太尼等,本文对芬太尼类化合物的临床研究进展作如下综述。

关键词

芬太尼, 临床应用, 麻醉镇痛

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

1. 引言

芬太尼类化合物是一类专一性地作用于 μ 型阿片受体激动剂,具有强效麻醉镇痛作用。其特点是强度高、起效快、作用持续时间适中;已有少数芬太尼类化合物应用于临床。但是,这类化合物还存在呼吸抑制和躯体依赖性等副作用,威胁着用药者的生命安全,已被禁止滥用。根据 μ 型阿片受体的深入研究表明: μ 型阿片受体包含着两个受体亚型 $\mu 1$ 和 $\mu 2$,其中 $\mu 1$ 型主导麻醉镇痛, $\mu 2$ 型主导呼吸抑制和依赖性。因此,研发专一性作用于 $\mu 1$ 型阿片受体激动剂,是许多科研人员追寻的目标,目的是发挥其更高效的镇痛作用而消除其呼吸抑制和依赖性的不足。

2. 芬太尼的临床应用

2.1. 外周镇痛

众所周知,阿片类药物在中枢和脊髓水平有镇痛作用[1],然而,越来越多的证据表明,阿片样物质的抗接种效应可以通过激活周围阿片样物质受体来启动[2]。在动物的免疫细胞和初级传入神经元中发现了周围阿片样物质受体的存在[3][4]。如果阿片类药物在外周的使用能够改善区域麻醉而不产生中枢介导的副作用,此药物将会在临床实践中发挥更重要的作用。然而,阿片类药物对区域封锁的影响是有争议的。据报道,在臂丛神经阻滞中添加阿片类药物有提高成功率和术后镇痛的作用[5][6][7],但也有文献报道无此作用[8][9]。目前还不清楚这些影响,如果它们存在,是否是真正的外周效应而不是中枢效应,因为不能排除外周对阿片类物质的吸收进入循环并运输到中枢神经系统。Nishikawa K等[10]评估了芬太尼加利多卡因用于66例成人腋窝臂丛神经阻滞的选择性手前臂手术的效果。得出的结论是,在利多卡因中加入芬太尼可以提高感觉阻滞的成功率,但延迟了镇痛的开始,这可能是由芬太尼引起的pH值下降造成的。在腋窝臂丛阻滞中,在利多卡因溶液中加入小剂量芬太尼可以提高成功率,延长镇痛时间,但与同剂量的商业利多卡因相比,延迟了感觉阻滞的起始时间。芬太尼能诱导镇痛,但也能激活N-甲基-D-天冬氨酸依赖性疼痛促进过程,反对镇痛。实验证明芬太尼导致了疼痛敏感性的长期增强[11]。

2.2. 分娩镇痛

枸橼酸芬太尼是一种合成阿片类药物,主要用于麻醉期间的用药前、诱导和维持以及术后镇痛。与未怀孕的成年人使用盐酸哌啶和吗啡相比,枸橼酸芬太尼具有更强的镇痛效果、更短的作用时间(30~60 min)、更低的恶心和呼吸抑制风险[12]。它的镇痛和欣快作用同样被阿片类拮抗剂拮抗,没有活性代谢物存在。Rayburn W等[13]通过实验评估枸橼酸芬太尼在分娩过程中的有效性。对每个研究参与者静脉注射枸橼酸芬太尼,标准剂量为50微克或100微克,应要求每小时静脉注射一次。记录在分娩过程中要求用

药的次数和所需的总剂量,分娩时从产妇的肘前静脉和脐静脉抽取血液,进行血清枸橼酸芬太尼的测定。根据 Michiels 等人[14]描述的放射免疫分析技术,所有血浆样本同时进行重复分析。这项技术中使用的抗体被描述为对枸橼酸芬太尼高度敏感和特异性,与枸橼酸芬太尼代谢物或类似物没有显著的交叉反应。结果证明枸橼酸芬太尼的累积是无害的,无论剂量大小,在分娩时,脐带中枸橼酸芬太尼的血清浓度始终低于母体循环中的浓度。因此,在孕妇分娩中合理的使用枸橼酸芬太尼,既可以达到镇痛效果,又能减少恶心和镇静。

2.3. 术后镇痛

2.3.1. 经鼻芬太尼用于择期剖宫产术后镇痛

术后镇痛包括口服镇痛药止痛、肌肉注射镇痛针、椎管内镇痛、镇痛泵镇痛等方法,但每种方法都有一定的缺点。患者自控镇痛(PCA)需要静脉通路,硬膜外插入镇痛泵可能困难或禁忌;肌肉注射是痛苦的,并有感染和神经损伤的风险。Striebel 等人[15]利用鼻泵,测试了芬太尼经鼻吸收的镇痛效果。鼻泵是一个带有流量控制管的喷雾瓶,在激活喷雾后,需要 3 分钟才能使储液罐重新充满。这是一种锁定机制,可以防止芬太尼的持续和过度使用。通过实验发现芬太尼鼻腔给药的疗效与静脉给药相当,因为阿片类药物从鼻粘膜吸收良好,避免了首次代谢,生物利用度高(71%) [16]。将芬太尼鼻腔给药的疗效与标准脊髓麻醉下择期剖宫产术后 8 小时镇痛的效果进行了比较[17],通过测量镇静评分、血氧饱和度、心率、血压和呼吸速率(未配对 t 检验与 twosample 等于方差测试),脉管的分数,或者数量的拯救镇痛(确切概率法, $p^{1/4}$ 0.149)没有发现临床相关的组间差异。鼻腔给药的便利性、控制剂量的安全性以及这种镇痛方法的高可接受性值得更多的关注。

2.3.2. 硬膜外镇痛

硬膜外芬太尼用于广泛的手术后镇痛。镇痛作用起效更迅速,据报道,诸如瘙痒和恶心等副作用的发生频率较低,而且理论上对呼吸抑制有更大的安全边际。然而,它的作用时间相对较短,意味着它必须通过输液或重复给药[18]。硬膜外芬太尼用于剖宫产、腹部或下肢手术后镇痛,有证据表明其效果并不优于静脉注射芬太尼[19]。这可能是由于其高脂溶性,有助于迅速的血管摄取和再分配到体循环。一些双盲研究表明,在芬太尼的镇痛、剂量要求或血药浓度方面,硬膜外给药途径与静脉注射途径之间差异不大。与这些结果相反,Cooper D W 等[20]发现与静脉注射相比,硬膜外注射芬太尼可显著降低疼痛评分和剂量。这与 Grant 和 Harper [21]在开胸手术中的发现相似。对硬膜外注射的 Ellis、Millar 和 Reisner [22]与剖宫产后静脉注射芬太尼的研究表明,两种给药方式的差异不大。这使作者得出结论,在镇痛方面,硬膜外输注具有与静脉输注芬太尼相当的临床优势。芬太尼类药物硬膜外阻滞在产科疼痛缓解中也已经得到了很好的应用,但它并不是没有副作用的[23]。这些包括由于广泛的交感神经阻滞而引起的低张力,下肢运动麻痹和器质性分娩发生率的增加。已有研究表明,硬膜外阿片可在感觉、运动和交感神经完整的情况下减轻疼痛[24]。

2.4. 麻醉

大剂量芬太尼($50\sim 100\text{ ug}\cdot\text{kg}^{-1}$)加氧在二尖瓣病变患者行二尖瓣置换术中是一种牵引麻醉技术[25],芬太尼氧气麻醉也被用于冠状动脉搭桥手术。通过研究表明,大剂量芬太尼作为唯一一种有氧气通气的麻醉药,能完全麻醉冠状动脉疾病患者,使心血管动力学变化最小[26]。并且,用大剂量芬太尼进行麻醉可阻断血浆抗利尿激素和心血管动力学的增加,在冠状动脉疾病患者的气管插管和外科刺激中麻醉效能与吗啡和其他麻醉技术相符,表明芬太尼对冠状动脉疾病患者是一种非常有吸引力的麻醉方法。然而,芬太尼静脉给药后立即出现呼吸性抑郁,这是一种很明显的直接中枢神经系统反应[27]。手术后几个小时使

用麻醉药可能会引起呼吸困难,引起肌肉肥大、胸壁顺应性下降、低通气、甚至产生呼吸性酸中毒和低血压,因此芬太尼-氧的组合似乎不推荐用于冠心病患者的麻醉。

3. 芬太尼类似物的研究进展

3.1. 舒芬太尼

舒芬太尼是一种阿片类镇痛药,可用于分娩、腹痛、胸痛、骨科、泌尿外科或普通外科手术、剖宫产术后的镇痛。与芬太尼类似,还用于麻醉的诱导和维持以及术后镇痛。它的半衰期较短,是一种比芬太尼更有效的镇痛药[28]。然而,在临床实践中,静脉给药的舒芬太尼产生的麻醉作用与芬太尼基本相同,在大手术中,它比吗啡或哌替啶(甲哌啶)更好。与其他阿片类药物或吸入性麻醉剂相比,舒芬太尼是能令人满意地控制血压和心率的药物[29],其诱导时间、意识恢复和拔管速度更快。在麻醉深度、血流动力学稳定性、呼吸抑制和恢复时间方面,较吗啡和哌替啶更具有优势。术后呼吸抑制在少数患者中有报道。在门诊手术中,静脉注射舒芬太尼与异氟醚或芬太尼产生相同的麻醉效果。舒芬太尼术后恢复较快,对术后镇痛的要求较少[30]。舒芬太尼用于分娩时镇痛的初步临床试验取得了令人鼓舞的结果,但还需要进一步的研究来确定该药物在这一适应症中的作用[31] [32]。硬膜外舒芬太尼与芬太尼术后镇痛效果相当,与吗啡[33]相比,在剖宫产术中镇痛速度更快,起始质量更好,但镇痛时间较短。因此,此时舒芬太尼在治疗中的主要地位似乎是作为大手术(如心脏手术)的高剂量麻醉,以及作为全科手术平衡麻醉的低剂量补充。此外,低剂量的无痛分娩或术后镇痛似乎有潜在的作用,尽管需要进一步的研究来阐明这一情况[34]。

舒芬太尼也存在一定的不良反映,静脉注射中,用于麻醉诱导的舒芬太尼给药为低血压、胸壁强直、心动过速和心动过缓[35],总副反应发生率明显低于哌替啶。在使用舒芬太尼进行麻醉后,曾有个别病例报告出现明显的呼吸抑制[36],呼吸抑制与舒芬太尼的剂量有关。舒芬太尼似乎会产生一种“早期”的呼吸抑制,而不是一种“晚期”的再呼吸抑制。硬膜外给药舒芬太尼在硬膜外给药后最常见的不良反应是恶心、瘙痒和镇静;呕吐、头晕、发抖和偶尔的尿潴留也有报道[37]。

3.2. 瑞芬太尼

瑞芬太尼是一种4-苯胺基哌啶类 μ 型阿片类镇痛药,它可以通过非特异性的血液和组织酯酶快速代谢[38]。瑞芬太尼是具有动力学特征的短效药物,可实现更大的滴定度,从而提高可预测性。瑞芬太尼对阿片受体具有选择性激动作用,因为它具有组织代谢和循环非特异性酯酶的特征,形成独特的阿片类药物[39],能产生独特的药代动力学曲线。其消除半衰期约为10分钟,清除率为3~4 L/min(芬太尼的消除半衰期以小时为单位,清除率约为0.5 L/min)。瑞芬太尼可以获得强烈的镇痛作用,并且作用时间短,可被用于提供最大限度地降低MAC的浓度,而不会因呼吸抑制而延迟恢复。瑞芬太尼浓度的迅速下降与疼痛的迅速恢复是平行的,可作为术后良好的替代镇痛药[40]。

瑞芬太尼在全身麻醉中应用广泛。由于瑞芬太尼与 μ 型受体亲和力高,起效快,血药浓度达到峰值时间短,可用气管插管手术中的全麻诱导,能很好的预防心血管不良反应的发生;在心脏手术和神经外科手术麻醉中,瑞芬太尼的血流动力学平稳,安全有效,术后患者能迅速苏醒;在小儿和老人麻醉手术中也得到应用,术后不会发生呼吸抑制[41] [42]。

3.3. 其他芬太尼类似物

4-甲氧羰基芬太尼类化合物,是镇痛活性较强的一类芬太尼类化合物,具有高效麻醉镇痛的药理特征,镇痛效果是吗啡的10032倍,是芬太尼的34.4倍[43]。冯琳[44]等曾经对4-甲氧羰基芬太尼的1位 β -苯乙基结构进行了磷酰基的结构改造研究,设计将磷酰基引入芬太尼类化合物的1位上合成磷酰酯芬太

尼类似物, 为了探讨将含有机磷基团引入芬太尼类化合物结构中, 对活性是否有影响。实验表明 β -乙基直接连上二烷氧基磷酰基团的 4-甲氧羰基芬太尼类化合物也有较高的活性, 但比母体化合物要低得多。另一类高活性的化合物是 4-乙酰基芬太尼类, 其活性与卡芬太尼相当, 但安全比更低而被摒弃。而 4 位用甲氧甲基取代的芬太尼类似物, 如 4-甲氧甲基芬太尼[45], 则活性比卡芬太尼低一个数量级, 但安全性要比卡芬太尼和 4-乙酰基芬太尼高得多。

4. 小结

芬太尼类化合物具有高效的麻醉镇痛活性, 在分娩、子宫手术、以及硬膜外镇痛等方面得到广泛应用。然而, 芬太尼类化合物作为 μ 型阿片受体激动剂, 除了麻醉镇痛作用外, 还兼有呼吸抑制、恶心呕吐、躯体依赖性等不良作用。因此业内科研人员纷纷对其进行各种各样的结构改造和结构修饰, 意图寻找镇痛活性高、安全性好、低依赖性的理想型镇痛药。4-甲氧甲基芬太尼类芬太尼因其活性较高且安全性比较好, 已经被广泛用于临床, 如舒芬太尼、瑞芬太尼等。卡芬太尼活性较高, 但安全性较差。但亦有学者对卡芬太尼类化合物进行各个不同的活性位点进行结构修饰, 以期研发出高效麻醉镇痛活性和高安全比的新的芬太尼类镇痛药。

参考文献

- [1] Yaksh, T.L. (1984) Multiple Opioid Receptor Systems in Brain and Spinal Cord: Part I. *European Journal of Anaesthesiology*, **1**, 201-243.
- [2] Stein, C. and Lang, L.J. (2009) Peripheral Mechanisms of Opioid Analgesia. *Current Opinion in Pharmacology*, **9**, 3-8. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2008.12.009>
- [3] Sibinga, N.E.S. and Goldstein, A. (1988) Opioid Peptides and Opioid Receptors in Cells of the Immune System. *Annual Review of Immunology*, **6**, 219-249. <https://doi.org/10.1146/annurev.iv.06.040188.001251>
- [4] Fields, H.L., Emson, P.C., Leigh, B.K., *et al.* (1980) Multiple Opiate Receptor Sites on Primary Afferent Fibres. *Nature*, **284**, 351-353. <https://doi.org/10.1038/284351a0>
- [5] Gormley, W.P., Murray, J.M., Fee, J.P., *et al.* (1996) Effect of the Addition of Alfentanil to Lignocaine during Axillary Brachial Plexus Anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, **76**, 802-805. <https://doi.org/10.1093/bja/76.6.802>
- [6] Sanchez, R., Nielsen, H., Heslet, L., *et al.* (1984) Neuronal Blockade with Morphine: A Hypothesis. *Anaesthesia*, **39**, 788-789. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1984.tb06525.x>
- [7] Viel, E.J., Eledjam, J.J., Coussaye, J.E.D.L., *et al.* (1989) Brachial Plexus Block with Opioids for Postoperative Pain Relief. Comparison between Buprenorphine and Morphine. *Regional Anesthesia*, **14**, 274-278.
- [8] Fletcher, D., Kuhlman, G. and Samii, K. (1994) Addition of Fentanyl to 1.5% Lidocaine Does Not Increase the Success of Axillary Plexus Block. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, **19**, 183-188.
- [9] Racz, H., Gunning, K., Santa, D.D., *et al.* (1991) Evaluation of the Effect of Perineuronal Morphine on the Quality of Postoperative Analgesia after Axillary Plexus Block. *Anesthesia & Analgesia*, **72**, 769-772. <https://doi.org/10.1213/00000539-199106000-00009>
- [10] Nishikawa, K., Kanaya, N., Nakayama, M., *et al.* (2000) Fentanyl Improves Analgesia But Prolongs the Onset of Axillary Brachial Plexus Block by Peripheral Mechanism. *Anesthesia & Analgesia*, **91**, 384-387. <https://doi.org/10.1213/00000539-200008000-00028>
- [11] Rivat, C., Laulin, J.P., Corcuff, J.B., *et al.* (2002) Fentanyl Enhancement of Carrageenan-Induced Long-Lasting Hyperalgesia in Rats. *Anesthesiology*, **96**, 381-391. <https://doi.org/10.1097/00000542-200202000-00025>
- [12] Maynard, R.L. (1997) The Pharmacological Basis of Therapeutics. *Occupational & Environmental Medicine*, **54**, 69. <https://doi.org/10.1136/oem.54.1.69>
- [13] Rayburn, W., Rathke, A., Leuschen, M.P., *et al.* (1989) Fentanyl Citrate Analgesia during Labor. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **161**, 202-206. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(89\)90266-4](https://doi.org/10.1016/0002-9378(89)90266-4)
- [14] Michiels, M., Hendriks, R. and Heykants, J. (1977) A Sensitive Radioimmunoassay for Fentanyl. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **12**, 153-158. <https://doi.org/10.1007/BF00645137>
- [15] Striebel, H.W., Pommerening, J. and Rieger, A. (1993) Intranasal Fentanyl Titration for Postoperative Pain Management in an Unselected Population. *Anaesthesia*, **48**, 753-757. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1993.tb07583.x>

- [16] Striebel, H.W., Koenigs, D. and Kramer, J. (1992) Postoperative Pain Management by Intranasal Demand-Adapted Fentanyl Titration. *Anesthesiology*, **77**, 281-285. <https://doi.org/10.1097/00000542-199208000-00010>
- [17] Wong, P., Chadwick, F.D. and Karovits, J. (2003) Intranasal Fentanyl for Postoperative Analgesia after Elective Caesarean Section. *Anaesthesia*, **58**, 818-819. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.2003.03295.24.x>
- [18] Fischer, R.L., Lubenow, T.R., Liceaga, A., et al. (1988) Comparison of Continuous Epidural Infusion of Fentanyl-Bupivacaine and Morphine-Bupivacaine in Management of Postoperative Pain. *Anesthesia & Analgesia*, **67**, 559-563. <https://doi.org/10.1213/00000539-198806000-00011>
- [19] Loper, K.A., Ready, L.B., Downey, M., et al. (1990) Epidural and Intravenous Fentanyl Infusions Are Clinically Equivalent after Knee Surgery. *Anesthesia & Analgesia*, **70**, 72-75. <https://doi.org/10.1213/00000539-199001000-00012>
- [20] Cooper, D.W., Ryall, D.M. and Desira, W.R. (1995) Extradural Fentanyl for Postoperative Analgesia: Predominant Spinal or Systemic Action? *British Journal of Anaesthesia*, **74**, 184-187. <https://doi.org/10.1093/bja/74.2.184>
- [21] Grant, R.P., Dolman, J.F. and Harper, J.A. (1992) Patient-Controlled Lumbar Epidural Fentanyl Compared with Patient-Controlled Intravenous Fentanyl for Post-Thoracotomy Pain. *Canadian Journal of Anesthesia*, **39**, 214-219. <https://doi.org/10.1007/BF03008779>
- [22] Ellis, D.J., Millar, W.L. and Reisner, L.S. (1990) A Randomized Double-Blind Comparison of Epidural versus Intravenous Fentanyl Infusion for Analgesia after Cesarean Section. *Anesthesiology*, **72**, 981-986. <https://doi.org/10.1097/00000542-199006000-00006>
- [23] Carrie, L.E.S., O'Sullivan, G.M. and Seegobin, R. (1981) Epidural Fentanyl in Labour. *Anaesthesia*, **36**, 965-969. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1981.tb08658.x>
- [24] Behar, M. (1979) Epidural Morphine in Treatment of Pain. *The Lancet*, **313**, 527-529. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(79\)90947-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(79)90947-4)
- [25] Stanley, T.H. and Webster, L.R. (1979) Anesthetic Requirements and Cardiovascular Effects of Fentanyl-Oxygen and Fentanyl-Diazepam-Oxygen Anesthesia in Man. *Anesthesia & Analgesia*, **57**, 411-416. <https://doi.org/10.1213/00000539-197807000-00008>
- [26] Stanley, T.H., Philbin, D.M. and Coggins, C.H. (1979) Fentanyl-Oxygen Anaesthesia for Coronary Artery Surgery: Cardiovascular and Antidiuretic Hormone Responses. *Canadian Anaesthetists Society Journal*, **26**, 168-172. <https://doi.org/10.1007/BF03006976>
- [27] Klausner, J.M., Caspi, J., Lelcuk, S., et al. (1988) Delayed Muscular Rigidity and Respiratory Depression Following Fentanyl Anesthesia. *Archives of Surgery*, **123**, 66. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1988.01400250076013>
- [28] 农智艺. 舒芬太尼临床应用及研究进展综述[J]. 双足与保健, 2017, 26(22): 196-198.
- [29] Flacke, J.W., Bloor, B.C., Kripke, B.J., et al. (1985) Comparison of Morphine, Meperidine, Fentanyl, and Sufentanil in Balanced Anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*, **64**, 897-910. <https://doi.org/10.1213/00000539-198509000-00009>
- [30] Zuurmond, W.W.A. and Leeuwen, L.V. (1987) Recovery from Sufentanil Anaesthesia for Outpatient Arthroscopy: A Comparison with Isoflurane. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, **31**, 154-156. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1987.tb02539.x>
- [31] 苗蕾. 罗哌卡因复合舒芬太尼用于剖宫产麻醉的临床效果[J]. 河南医学研究, 2020, 29(10): 1802-1803.
- [32] 陈丽娟. 低浓度罗哌卡因复合舒芬太尼用于产妇自控硬膜外分娩镇痛的临床观察[J]. 心理月刊, 2020, 15(8): 170.
- [33] Van den Hoogen, R.H.W.M., Bervoets, K.J.W., et al. (1988) Respiratory Effects of Epidural and Subcutaneous Morphine, Meperidine, Fentanyl and Sufentanil in the Rat. *Anesthesia & Analgesia*, **67**, 1071-1078. <https://doi.org/10.1213/00000539-198811000-00009>
- [34] 杨博文, 赵志刚, 邵开元, 胡文祥. 芬太尼类药物研究进展[J]. 药物化学, 2017, 5(3): 52-59.
- [35] Murkin, J.M. (1987) Book Reviews. *Canadian Journal of Anaesthesia*, **34**, 99-100. <https://doi.org/10.1007/BF03007696>
- [36] Chang, J. and Fish, K.J. (1985) Acute Respiratory Arrest and Rigidity after Anesthesia with Sufentanil. *Anesthesiology*, **63**, 710-711. <https://doi.org/10.1097/00000542-198512000-00031>
- [37] Madej, T.H. and Strunin, L. (1987) Comparison of Epidural Fentanyl with Sufentanil Analgesia and Side Effects after a Single Bolus Dose during Elective Caesarean Section. *Anaesthesia*, **42**, 1156-1161. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1987.tb05220.x>
- [38] Wilhelm, W., Wrobel, M., Kreuer, S., et al. (2003) Remifentanil. *Der Anaesthetist*, **52**, 473-494. <https://doi.org/10.1007/s00101-003-0540-9>
- [39] Jones, R.M. (1996) Remifentanil. *Drugs*, **52**, 428. <https://doi.org/10.2165/00003495-199652030-00011>

-
- [40] 贾娟, 石翊飒. 瑞芬太尼诱发痛觉过敏相关受体机制的研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(9): 696-699.
- [41] 黎必万. 瑞芬太尼的研究进展及临床应用现状[J]. 临床合理用药杂志, 2009, 2(13): 127-128.
- [42] 谢言虎, 方才. 瑞芬太尼的临床应用现状[J]. 国外医学(麻醉学与复苏分册), 2005(5): 298-300.
- [43] 李力兵, 苏畅, 马兰, 等. 瑞芬太尼对心率影响的临床与实验研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2009, 14(9): 1047-1051.
- [44] 冯琳, 胡文祥. 4-甲氧羰基芬太尼 1 位磷酰化的合成研究[C]//中国化学会公共安全中的化学问题研究进展(第二卷). 北京: 中国化学会, 2011: 804-805.
- [45] 杨玉龙, 卢志英. 4-甲氧甲基芬太尼类似物的合成及其镇痛作用[J]. 药学报, 1991, 26(7): 493-498.