

# 瑞芬太尼在特殊人群中的应用

乔南南 潘阳阳 阿里木江·司马义 徐桂萍

**摘要** 瑞芬太尼作为一种新型超短效阿片类药物,因其独特的药理学特点及诸多优点而在临床中广泛使用。精准医学概念的提出及麻醉学从术中向围术期医学的转变促使麻醉医师更精细化的麻醉管理。瑞芬太尼虽在各人群得到了应用,但不少研究指出不同群体间麻醉用药应个体化,尤其是在特殊人群中。药品说明书中瑞芬太尼的用药剂量是在一般患者中得出,并未考虑特殊群体患者自身变化及药动学、药效学的改变,了解瑞芬太尼在特殊人群中的应用特点,可指导麻醉医师进行更合理的管理。

**关键词** 瑞芬太尼 特殊人群 药物应用

中图分类号 R969.3

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.01.039

瑞芬太尼为新型  $\mu$  阿片受体激动剂,通过与体内不同部位的阿片受体结合模拟内阿片肽,抑制痛觉初级传入神经末梢 P 物质的释放,阻断或减少痛觉冲动向中枢传导,从而产生镇痛效果。瑞芬太尼静脉注射后,起效迅速,作用时间短,不依赖肝脏、肾脏代谢,持续输注无蓄积作用,具有良好的可控性,已广泛应用于临床麻醉中。随着医疗技术的提高和麻醉医师对瑞芬太尼药理性质的深入研究,其适应证也在不断扩大,从全身麻醉诱导、维持到术后静脉自控镇痛,从抑制清醒患者有创操作时的应激反应到门诊手术的使用,从一般群体扩展到肥胖、老年、小儿及产妇等特殊群体。瑞芬太尼的安全性虽较高,但仍具有阿片类药物呼吸循环抑制的不良反应,另外麻醉药物治疗窗相对较窄,不合理的用药可产生严重的不良后果。已有研究表明年龄、性别、体重等因素都可能对药物特性产生一定影响,不同群体间瑞芬太尼的使用应有所不同,尤其是在特殊人群中,本文就瑞芬太尼在肥胖、老年、小儿及产妇等特殊人群中应用的特点及关注点做一综述。

## 一、瑞芬太尼在肥胖患者中的应用

1. 肥胖患者药代动力学变化:根据 WHO 定义,肥胖是指体重指数 (body mass index, BMI)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 。近年来,世界范围内的肥胖人口不断增加,据 2016 年发表在《柳叶刀》杂志的《全球成年人体重调查报告》

称全球成年肥胖人口已经超过偏体重人口,且中国已超过美国,成为了全球肥胖人口最多的国家<sup>[1]</sup>。肥胖患者身体组分和功能的改变,可能影响许多药物的药代动力学和药效学特征,从而导致药物的疗效发生改变。Hanley 等<sup>[2]</sup>研究也指出对于大多数的药物来说,肥胖患者的药动学数据并不存在。与正常体重的患者相比,肥胖患者确实需要更多的瑞芬太尼来达到指定的目标浓度,但剂量的增加与他们的总体质量 (total body weight, TBW) 没有线性关系<sup>[3]</sup>。因此,肥胖患者在使用药物时,必须考虑与正常人群之间的差异。

肥胖患者瘦体重增加仅占多余体重的 20% ~ 40%,脂肪组织的增加比瘦体重的增加要多。然而,脂肪组织的血流量却较少,仅占心排出量的 5%,分布于内脏和瘦组织的血流则分别为心排出量的 73% 和 22%,因此肥胖患者绝对血流量增加,但单位体重血流量要低于相同年龄、性别及身高人群。肥胖患者组织血流量的相对减少及心肌结构和功能的改变可能导致决定药物负荷剂量的药物分布容积 (volume of distribution, Vd) 的变化。虽然脂肪组织是瑞芬太尼等脂溶性药物的主要储藏场所,但肝肾功能正常的肥胖患者中清除率与代谢的增加与去脂体质量 (lean body weight, LBW) 更相关,清除率的改变将影响药物的维持方案<sup>[4]</sup>。

2. 肥胖患者瑞芬太尼的用药方式:药物的临床研究往往是在正常体重患者中进行,药品说明书上的药物应用剂量均按照 TBW 进行计算,对于肥胖患者以 TBW 计算用药量可能存在药物过量的风险。Cortínez 等<sup>[4]</sup>的研究也证实肥胖患者使用 TBW 给予瑞芬太

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2017D01C144)

作者单位:830000 乌鲁木齐,新疆医科大学研究生院(乔南南、潘阳阳);830000 乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区人民医院麻醉科(阿里木江·司马义、徐桂萍)

通讯作者:徐桂萍,电子信箱:xgpsyl@126.com.

尼时,其实际血药浓度往往被低估。

既往研究已提出采用理想体重(ideal body weight, IBW)、体表面积(body surface area, BSA)、LBM、无脂肪体重(fat-free mass, FFM)给药的方法,但多数研究认为肥胖患者按照LBW给予瑞芬太尼更为合适。Kunisawa等<sup>[5]</sup>通过对比肥胖患者与正常体重患者分别以IBW和TBW给予瑞芬太尼,发现肥胖患者以IBW给药后实际效应室浓度偏低,气管插管后心率及收缩压明显升高,血流动力学参数变异率更大,提示肥胖患者以IBW计算瑞芬太尼用量可能不足。并且IBW未考虑到肥胖患者身体组织结构及病理生理改变,用药剂量仅与身高相关,BMI值越大越缺乏指导意义<sup>[6]</sup>。Colla等<sup>[7]</sup>研究指出临幊上可以接受校正的LBW公式计算的肥胖患者瑞芬太尼用量。另外,从Minto的药动学参数的计算公式可以发现LBM主要影响了瑞芬太尼的中央室分布(V1)和清除,也就表明瑞芬太尼不论是初始负荷用药还是维持用药都与LBM相关。因此,推荐采用LBW计算肥胖患者的瑞芬太尼给药量。

## 二、瑞芬太尼在老年患者中的应用

1. 瑞芬太尼在老年患者中的药理特性:2017年联合国发布的最新人口调查结果显示,人类寿命呈现增长趋势,许多国家已进入老龄化社会,据统计到2018年全球60岁以上的人口将达到10亿。手术患者的高龄状态给麻醉带来了许多的挑战。瑞芬太尼因其具有较好的可控性、无肝肾毒性以及无药物蓄积等优点,在老年患者的麻醉中具有一定优势<sup>[8]</sup>。然而老年人实际年龄与生理衰老并不绝对相关,因此老年患者之间的药代动力学及药效学有很大差异,瑞芬太尼用量应个体化<sup>[9]</sup>。但总体来说,老年人合并症较多且对药物更加敏感,对麻醉及手术的耐受力下降,围术期风险普遍增高,麻醉用药应更加谨慎。既往研究中,年龄对瑞芬太尼药代动力学变化的研究结果存在矛盾。Zhang等<sup>[10]</sup>通过对比老年组与青年组的研究表明老年患者消除半衰期(t<sub>1/2</sub>)延长,分布容积(Vd)增加,清除率(CL)显著降低。这可能与机体的老龄化导致体内非特异性酯酶活性降低,肾功能减退有关。因此,老年患者使用瑞芬太尼应适当减少剂量,提前停药。然而, Yang等<sup>[11]</sup>的研究却发现老年组与非老年组患者对疼痛刺激无反应时瑞芬太尼效应室浓度无差别,这也就提示年龄对瑞芬太尼药动学参数可能无影响。

### 2. 瑞芬太尼对老年患者术后认知功能的影响:术

后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction,POCD)宽泛的定义为相比术前的认知功能损害,主要表现为记忆力、注意力、语言理解能力、社会融合能力、推理和抽象思维能力降低<sup>[12]</sup>。不仅影响患者生活质量,还会增加患者痴呆和病死率。POCD影响因素众多,据统计分析老年(>65岁)是POCD的独立危险因素之一<sup>[13]</sup>。Kotekar等<sup>[14]</sup>研究的200例年龄>60岁的非心脏手术患者术后3天POCD发生率为12.0%,术后1个月患者POCD发生率为7.5%。随着麻醉从术中向围术期医学的转变,患者术后转归引起麻醉医生的格外关注。瑞芬太尼虽已广泛应用于老年患者,但不少研究指出阿片类药物均可损害边缘系统,影响患者术后认知功能。徐桂萍等<sup>[15]</sup>比较老年患者瑞芬太尼与芬太尼全麻镇痛的研究发现术后第1天两组患者韦氏成人智力量表(WAIS)评分均明显低于术前,但术后第5天与术后第1天无明显差别。这就表明瑞芬太尼和芬太尼均可引起老年患者术后一过性认知功能减低,但短期内可恢复到术前水平。牛学敏等<sup>[16]</sup>的研究进一步指出瑞芬太尼组认知功能恢复更快。基于全身麻醉药物可影响术后认知功能的考虑,不少研究观察了老年患者全凭静脉麻醉瑞芬太尼镇痛与椎管内麻醉及神经阻滞麻醉术后认知功能的变化,但却得到了相悖的结果<sup>[17]</sup>。近年来POCD虽得到了学界的广泛关注,但患者自身因素,疾病因素,手术及术中、术后管理,环境因素等均可对研究产生影响。另外,POCD发生机制复杂,并且目前尚无统一的评价标准,研究中评估时间也不同,研究结果的解读还需谨慎。寻找并干预影响POCD发生的主要因素,是减少POCD发生的关键,还需研究人员进一步研究。瑞芬太尼虽无明显降低POCD的证据,但术后认知功能的恢复较快,仍可考虑作为老年患者全身麻醉的首选镇痛药。

## 三、瑞芬太尼在小儿中的应用

1. 瑞芬太尼在小儿中的药理学特性:瑞芬太尼常用于小儿全身麻醉,但其用量及药动学与成年人存在许多差别。Ross等<sup>[18]</sup>关于小儿瑞芬太尼药动学的分组研究结果表明,2~12岁患儿的代谢速率与成人一致,而新生儿及婴儿的清除速率比年长儿更快。因此,小儿按体重给予瑞芬太尼不需减量,且<1岁的患儿需药量可能更大。与其他阿片类药物不同,瑞芬太尼主要通过血浆及组织中的非特异性酯酶代谢,对小儿发育尚不健全的肝、肾功能无影响。而且,这些酯酶的功能在出生时就已成熟,因此,瑞芬太尼在小

儿的代谢不会延长。大多数药物及其代谢产物通过肾脏排出,瑞芬太尼代谢产物活性仅为瑞芬太尼的 1/46000,即便小儿肾功能不全使其在体内部分蓄积,也不会产生明显药理作用。但小儿神经系统发育不完善,呼吸中枢对瑞芬太尼敏感度较高,加上小儿呼吸肌肌力差,呼吸抑制的问题较成人突出,需引起麻醉医师的关注。

2. 瑞芬太尼对小儿七氟醚麻醉苏醒期躁动的影响:七氟烷是小儿全身麻醉常用药物,但其苏醒期躁动常困扰着麻醉医师。自 20 世纪 60 年代初以来,术后躁动一直被报道和研究,报告的发生率从 10% 到 66% 不等。出现这一现象的原因尚不明确,但以往研究曾提出术后疼痛可导致苏醒期躁动的发生。2016 年发表的一项 Meta 分析中指出阿片类药物可降低儿童七氟醚麻醉苏醒期躁动的发生率,这也印证了疼痛对小儿躁动的影响<sup>[19]</sup>。但长效阿片类药物可能会产生苏醒延迟,苏醒后呼吸抑制及过度镇静等问题,超短效阿片类镇痛药瑞芬太尼可能具有一定的优势。Na 等<sup>[20]</sup>的研究就采用了瑞芬太尼复合低浓度七氟醚用于麻醉维持,结果较单纯高浓度七氟醚组的小儿躁动发生率更低,且未出现明显的不良反应。上述研究中瑞芬太尼均用于整个麻醉维持阶段,既往有研究提出成人患者术毕单次静注、泵注或使用 TCI 鞍控输注小量瑞芬太尼可减少患者全身麻醉苏醒期躁动及心血管应激反应,这些方法能否适用于小儿,可以作为今后研究的方向。另外,值得注意的是,对于年龄较小的小儿,其不适还无法用语言表达,因此术毕清醒后的饥饿、恐惧等引起的哭闹均难以与七氟醚所致躁动区分,研究中应注意规避这些混杂因素。

#### 四、瑞芬太尼在分娩镇痛中应用

分娩疼痛是由于子宫收缩和宫颈扩张引起的一种长时间、阵发性、剧烈的躯体与心理的感受,是最强烈的疼痛之一<sup>[21]</sup>。这种强烈的不适对产妇身心都会产生严重影响,进一步影响分娩过程。硬膜外分娩镇痛应用广泛,但也存在置入导管错误、低血压、神经损伤等并发症。也有研究指出在硬膜外麻醉分娩镇痛可以延长第二产程,从而可以借助更多的工具辅助分娩<sup>[22]</sup>。另外,舒适化医疗概念的普及促使产妇在错过了硬膜外穿刺的最佳时机或因禁忌证而限制使用时,选用安全有效的全身用药替代。分娩镇痛药物的选择较困难,除了考虑其镇痛效果、不良反应,更要考虑对产妇分娩过程及新生儿出生质量的影响。瑞芬太尼因起效迅速、半衰期短,虽能够穿过胎盘,但可迅

速由胎儿血浆和组织酯酶迅速降解等优点,近年来已尝试用作分娩镇痛。国外一项调查也显示,在硬膜外途径无法实施时,接近一半的医疗中心选择患者自控静脉镇痛 (patient controlled intravenous analgesia, PCIA),其中 76.5% 首选瑞芬太尼静脉镇痛<sup>[23]</sup>。

1. 瑞芬太尼与硬膜外镇痛比较:自 20 世纪 80 年代中期以来,连续的硬膜外麻醉一直被认为是分娩镇痛的金标准,国内外已有许多研究比较瑞芬太尼 PCIA 与硬膜外镇痛在分娩镇痛的应用<sup>[24]</sup>。2012 年,Tveit 等<sup>[25]</sup>在 39 例妇女中开展的一项随机对照研究发现瑞芬太尼 PCIA 镇痛效果虽不及罗哌卡因硬膜外镇痛,但第一产程末期、第二产程以及最大疼痛下降程度却相似,且均可得到较高的患者满意度。Freeman 等<sup>[26]</sup>在 1414 例行分娩镇痛的产妇中进行的一项大型多中心研究表明瑞芬太尼 PCIA 效果及患者满意度不及硬膜外镇痛,且瑞芬太尼组有 18% 的患者氧饱和度低于 92%,而硬膜外镇痛组仅有 5%。Stocki 等<sup>[27]</sup>研究也得到了类似的结果,但两组新生儿 Apgar 评分、呼吸频率及产妇满意度无差异。同样,Halina 等<sup>[28]</sup>对新生儿分娩第 1 天的氧饱和度、心率和血压的观察中也得出两组无差别的结果。任何镇痛方式都有一定的风险,瑞芬太尼虽存在产妇过度镇静可能,但以上研究均未见严重不良后果,且对胎儿也无明显影响。另外,瑞芬太尼因可以快速实施,禁忌证少且避免了硬膜外的有创操作等优点受到了许多产妇的推崇,因此良好监护下的瑞芬太尼 PCIA 可作为硬膜外分娩镇痛的有效替代。

2. 瑞芬太尼与其他阿片类镇痛药比较:阿片类物质在产科中的使用已经超过 100 年,哌替啶是最常用于分娩镇痛的阿片类药物,但其效果一直受到质疑,有研究指出超过 1/3 的接受哌替啶分娩镇痛的产妇因镇痛不足需要硬膜外镇痛。另外,新生儿专家观察到,母亲使用哌替啶镇痛的新生儿的生存能力较差,产后可能会出现呼吸抑制, Apgar 评分、神经系统适应能力得分 (neurologic and adaptive capacity score, NACSS) 均较低,因此限制了哌替啶的使用。随着近年来瑞芬太尼在产科应用的推广,也引发学者对阿片类药物在分娩镇痛的更深入研究。

Leong 等<sup>[29]</sup>Meta 分析提示瑞芬太尼组在给药 1h 后 VAS 评分明显低于哌替啶组,分娩镇痛的效果更好,但关于两者间不良反应资料不足,未得出相关的结论。另一项针对哌替啶、芬太尼和瑞芬太尼自控分娩镇痛的研究表明瑞芬太尼对新生儿影响明显较弱,

1~5min 的 Apgar 评分和 NACSSs 评分更高。一项加拿大的研究比较了接受瑞芬太尼和芬太尼 PCIA 分娩的母儿情况,结果显示两组镇痛效果相当,瑞芬太尼组母亲短暂低氧饱和度现象更多见,而需要复苏的新生儿比例却较芬太尼组低,安全性更高。与之类似,倪欢欢等<sup>[30]</sup>研究表明瑞芬太尼对产妇第二产程及第三产程、产后 2h 出血量、缩宫素使用量及胎儿无明显影响。在以上的研究中瑞芬太尼用法用量稍有不同,但总体结果一致,因此,瑞芬太尼较其他阿片类药物在分娩镇痛中具有一定优势。

综上所述,虽然瑞芬太尼较其他阿片类药物有其独特优势,但在特殊人群的应用中仍存在认识不足,更多的临床应用还有待进一步挖掘。肥胖、老年、小儿及产妇是临床麻醉中最常见的特殊人群,与此人群相关的外科手术占据了相当大的比例。然而,这些群体对麻醉及手术的耐受力较差,且麻醉医师对这些群体的个性化麻醉管理还不够深入。进一步了解他们的生理及病理改变,研究这些特殊群体的药物代谢特点及药效学变化,掌握瑞芬太尼在特殊人群应用的优缺点,将为麻醉合理用药及精准用药提供参考。

#### 参考文献

- 1 Di CM, Bentham J, Stevens GA, et al. Trends in adult body - mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population - based measurement studies with 19.2 million participants [J]. Lancet, 2016, 387(10026):1377 - 1396
- 2 Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans[J]. Clin Pharmacokinet, 2010, 49(2):71 - 87
- 3 Kim TK, Obara S, Egan TD, et al. Disposition of remifentanil in obesity: a new pharmacokinetic model incorporating the influence of body mass[J]. Anesthesiology, 2017, 126(6):1019 - 1032
- 4 Cortínez LI, De IFN, Eleveld DJ, et al. Performance of propofol target - controlled infusion models in the obese: pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis[J]. Anesth Analg, 2014, 119(2):302 - 310
- 5 Kunisawa T, Mitamura S, Hanada S, et al. Ideal body weight - based rem - ifentanil infusion is potentially insufficient for anesthetic induction in mildly obese patients[J]. J Anesth, 2012, 26(5):790 - 793
- 6 Stehman CR, Buckley RG, Dos Santos FL, et al. Bedside estimation of patient height for calculating ideal body weight in the emergency department[J]. J Emerg Med, 2011, 41(1):97 - 101
- 7 Colla LL, Albertin A, Colla GL, et al. Predictive performance of the 'minto' remifentanil pharmacokinetic parameter set in morbidly obese patients ensuing from a new method for calculating lean body mass [J]. Clin Pharmacokinet, 2010, 49(2):131 - 139
- 8 胡利国,潘建辉,李娟,等.瑞芬太尼联合舒芬太尼在老年患者全麻中的镇痛作用[J].临床麻醉学杂志,2013,29(2) : 133 - 136
- 9 Story DA, Fink M, Leslie K, et al. Perioperative mortality risk score using pre - and postoperative risk factors in older patients[J]. Anesth Intensive Care, 2009, 37(3):392 - 398
- 10 张满和,高金贵,周秀敏.雷米芬太尼药代动力学的年龄差异[J].临床麻醉学杂志,2010, 26(2):127 - 128
- 11 Yang N, Zuo MZ, Yue Y, et al . Comparison of C50 for propofol - remifentanil target - controlled infusion and bispectral index at loss of consciousness and response to painful stimulus in elderly and young patients[J]. Chinese Med J,2015,128(15):1994 - 1999
- 12 Feinkohl I, Winterer G, Pischon T. Hypertension and risk of post - operative cognitive dysfunction (POCD): a systematic review and meta - analysis[J]. Clin Prac Epidemiol Mental Health, 2017, 13(1): 27 - 42
- 13 陈红转,刘雅,康荣田.多重监测下的全凭静脉麻醉对老年患者术后认知功能的影响[J].临床麻醉学杂志,2017, 33(2):152 - 156
- 14 Kotekar N, Kuruvilla CS, Murthy V. Post - operative cognitive dysfunction in the elderly: a prospective clinical study[J]. Indian J Anaesth, 2014, 58(3):263 - 268
- 15 徐桂萍,郭强,伍湘伊,等.瑞芬太尼与芬太尼对老年患者术后认知功能的影响[J].临床麻醉学杂志,2012, 28(2):131 - 133
- 16 牛学敏,陈永学,李书河,等.瑞芬太尼全身麻醉对老年胃癌患者术后认知功能障碍的影响[J].中国实用神经疾病杂志,2014 (8):44 - 46
- 17 王雅婷,仓静,方芳.影响术后认知功能障碍发生的非外科疾病因素研究进展[J].临床麻醉学杂志,2017, 33(1):95 - 98
- 18 Ross AK, Davis PJ, Dear Gd GL, et al. Pharmacokinetics of remifentanil in anesthetized pediatric patients undergoing elective surgery or diagnostic procedures[J]. Anesth Analg, 2001, 93(6):1393 - 1401
- 19 Tan Y, Shi Y, Ding H, et al.  $\mu$  - Opioid agonists for preventing emergence agitation under sevoflurane anesthesia in children: a meta - analysis of randomized controlled trials[J]. Paediatr Anaesth, 2016, 26(2):139 - 150
- 20 Na HS, Song IA, Hwang JW, et al. Emergence agitation in children undergoing adenotonsillectomy: a comparison of sevoflurane vs. Sevofl - urane - remifentanil administration [J]. Acta Anaesthesiol Scandinav,2013, 57(1):100 - 105
- 21 Michel T, Anne TY. Complementary and alternative approaches to pain relief during labor[J]. Evidence - based Complement Alternat Med: eCAM, 2007, 4(4):409 - 417
- 22 Kibuka M, Thornton JG. Position in the second stage of labour for women with epidural anaesthesia; Review[M]. The Cochrane Library. John Wiley & Sons, Ltd, 2009
- 23 Lavand'Homme P, Roelants F. Patient - controlled intravenous analgesia as an alternative to epidural analgesia during labor: questioning the use of the short - acting opioid remifentanil. Survey in the French part of Belgium (Wallonia and Brussels)[J]. Acta Anaesthesiologica Belgica, 2009, 60(2):75 - 82
- 24 Boogmans T, Vertommen J, Valkenborgh T, et al. Epidural neostigmine and clonidine improves the quality of combined spinal epidural analgesia in labour: a randomised, double - blind controlled trial[J]. Eur J Anaesthesiol, 2014, 31(4):190 - 196 (下转第 170 页)

候选基因靶向测序技术的应用,对先天性心脏病的遗传相关病因的理解正逐步加深。

### 参考文献

- 1 王文,朱曼璐,王拥军,等.《中国心血管病报告2012》概要[J].中国循环杂志,2013,28(6):408-412
- 2 Zaidi S, Brueckner M. Genetics and genomics of congenital heart disease[J]. Circ Res, 2017,120(6):923-940
- 3 Grossman TR, Gamliel A, Wessells RJ, et al. Over-expression of DSCAM and COL6A2 cooperatively generates congenital heart defects [J]. PLoS Genet, 2011,7(11):e1002344
- 4 Asim A, Agarwal S, Panigrahi I, et al. CRELD1 gene variants and atrioventricular septal defects in Down syndrome [J]. Gene, 2018, 641:180-185
- 5 Fulcoli FG, Franzese M, Liu X, et al. Rebalancing gene haploinsufficiency in vivo by targeting chromatin [J]. Nat Commun, 2016, 7: 11688
- 6 Starkovich M, Lalani SR, Mercer CL, et al. Chromosome 5q33 deletions associated with congenital heart defects[J]. Am J Med Genet A, 2016,170(12):3338-3342
- 7 冯杰彬,郝建锁,陈亦阳,等.18q缺失综合征患者的染色体微阵列分析[J].中华医学遗传学杂志,2016,33(2):203-207
- 8 Glessner JT, Bick AG, Ito K, et al. Increased frequency of de novo copy number variants in congenital heart disease by integrative analysis of single nucleotide polymorphism array and exome sequence data[J]. Circ Res, 2014,115(10):884-896
- 9 Leonard LD, Chao G, Baker A, et al. Clinical utility gene card for: Alagille Syndrome (ALGS) [J]. Eur J Hum Genet, 2014,22(3): e1-e4
- 10 许耘红,何穗榕,李丽青.心肌转录因子和锌指转录因子在先天性心脏病中的相互作用[J].中国临床药理学杂志,2017,33(18):1773-1775
- 11 Chen J, Qi B, Zhao J, et al. A novel mutation of GATA4 (K300T) associated with familial atrial septal defect[J]. Gene, 2016,575(2 Pt 2):473-477
- 12 Yu Y, Lei W, Yang J, et al. Functional mutant GATA4 identification and potential application in preimplantation diagnosis of congenital heart diseases[J]. Gene, 2018,641:349-354
- 13 杨璞玉,张军.先天性心脏病遗传学机制的研究进展[J].中华妇产科杂志,2015,50(9):703-708
- 14 Kinnunen S, Valimaki M, Tolli M, et al. Nuclear receptor-like structure and interaction of congenital heart disease-associated factors GATA4 and NKX2-5[J]. PLoS One, 2015,10(12):e144145
- 15 Gioli - Pereira L, Pereira AC, Mesquita SM, et al. NKX2.5 mutations in patients with non-syndromic congenital heart disease[J]. Int J Cardiol, 2010,138(3):261-265
- 16 Wang F, Liu D, Zhang RR, et al. A TBX5 3'UTR variant increases the risk of congenital heart disease in the Han Chinese population[J]. Cell Discov, 2017,3:17026
- 17 Liu JJ, Fan LL, Chen JL, et al. A novel variant in TBX20 (p.D176N) identified by whole-exome sequencing in combination with a congenital heart disease related gene filter is associated with familial atrial septal defect[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2014,15(9):830-837
- 18 Starkovich M, Lalani SR, Mercer CL, et al. Chromosome 5q33 deletions associated with congenital heart defects[J]. Am J Med Genet A, 2016,170(12):3338-3342
- 19 Wang J, Hu XQ, Guo YH, et al. HAND1 loss-of-function mutation causes tetralogy of fallot[J]. Pediatr Cardiol, 2017,38(3):547-557
- 20 Zaidi S, Choi M, Wakimoto H, et al. De novo mutations in histone-modifying genes in congenital heart disease[J]. Nature, 2013,498(7453):220-223
- 21 Yang L, Gao X, Luo H, et al. TCF21 rs12190287 polymorphisms are associated with ventricular septal defects in a Chinese population[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2017,21(5):312-315
- 22 姜钰超,匡乐乐,王红艳,等.SHMT1基因启动子的rs638416位点与先天性心脏病的相关性[J].复旦学报:医学版,2016,43(4):429-434
- 23 Huang RT, Xue S, Wang J, et al. CASZ1 loss-of-function mutation associated with congenital heart disease[J]. Gene, 2016,595(1):62-68

(收稿日期:2018-04-07)

(修回日期:2018-04-21)

(上接第166页)

- 25 Tveit TO, Seiler S, Halvorsen A, et al. Labour analgesia: a randomised, controlled trial comparing intravenous remifentanil and epidural analgesia with ropivacaine and fentanyl[J]. Eur J Anaesthesiol, 2012,29(3):129-136
- 26 Freeman LM, Bloemenkamp KW, Franssen MT, et al. Patient controlled analgesia with remifentanil versus epidural analgesia in labour: randomised multicentre equivalence trial[J]. BMJ, 2015, 23(2): 350-356
- 27 Stocki D, Matot I, Einav S, et al. A randomized controlled trial of the efficacy and respiratory effects of patient-controlled intravenous remifentanil analgesia and patient-controlled epidural analgesia in laboring women[J]. Anesth Analg, 2014, 118(3):589-597
- 28 Halina K, Brygida J, Beata CM, et al. Remifentanil patient-controlled analgesia for labor monitoring of newborn heart rate, blood pressure and oxygen saturation during the first 24 hours after delivery [J]. Arch Med Sci, 2013, 9(4):697-702
- 29 Leong WL, Sng BL, Sia AT. A comparison between remifentanil and meperidine for labor analgesia: a systematic review [J]. Anesth Analg, 2011, 113(4):818-825
- 30 倪欢欢,何亮,陈惠裕.瑞芬太尼分娩镇痛对产妇及胎儿的影响[J].临床麻醉学杂志,2011,27(7):702-703

(收稿日期:2018-03-25)

(修回日期:2018-04-09)