

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.00298

• 论 著 •

硬膜外联用新斯的明用于分娩镇痛的 meta 分析

陈成雯¹, 陈前波², 欧阳青¹, 刘芳婷¹, 袁红斌^{1*}

1. 第二军医大学长征医院麻醉科, 上海 200003

2. 第二军医大学东方肝胆外科医院麻醉科, 上海 200438

[摘要] **目的** 评价硬膜外联用新斯的明用于分娩镇痛的有效性和安全性。**方法** 检索 Cochrane 图书馆、PubMed、EMbase、万方数据库、中国知网、中国生物医学文献服务系统, 检索时间均从建库到 2011 年 9 月, 收集硬膜外联用新斯的明用于分娩镇痛与单纯使用局麻药和(或)阿片类药物比较的随机对照试验。由 2 名评价员独立评价文献, 对符合入选标准的研究用 RevMan 5.1.4 软件进行 meta 分析。对连续变量以均数差(MD)及其 95% 置信区间(CI)分析统计量; 对二分类变量以相对危险度及其 95% CI 分析统计量。**结果** 共纳入 4 篇文献, 其中 2 篇英文, 2 篇中文, 包括 282 例患者。分析结果显示: 硬膜外联用新斯的明与单纯使用局麻药和(或)阿片类药物相比, 其产妇疼痛视觉模拟评分较低, 差异有统计学意义 [低剂量组(1~2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或 250 μg): MD=-1.45, 95% CI(-2.84, -0.07), $P=0.04$; 中等剂量组(4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或 500 μg): MD=-2.35, 95% CI(-3.69, -1.02), $P=0.0006$; 高剂量组(6~7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或 750 μg): MD=-21, 95% CI(-36.31, -5.69), $P=0.007$]; 而在产程、剖宫产率或器械助产率、产妇恶心呕吐发生率及胎儿 Apgar 评分等方面, 两组差异均无统计学意义。**结论** 硬膜外联用新斯的明与单纯使用局麻药和(或)阿片类药物相比较, 可增强分娩镇痛的效果, 并且不增加不良反应发生率。

[关键词] 新斯的明; 硬膜外镇痛; 产科镇痛; meta 分析**[中图分类号]** R 614.42**[文献标志码]** A**[文章编号]** 0258-879X(2012)03-0298-07

Epidural neostigmine for labor pain: a meta-analysis

CHEN Cheng-wen¹, CHEN Qian-bo², OUYANG Qing¹, LIU Fang-ting¹, YUAN Hong-bin^{1*}

1. Department of Anesthesia, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

2. Department of Anesthesia, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and safety of epidural neostigmine in management of labor pain. **Methods** Randomized controlled trials (RCTs) about epidural neostigmine combined with local anesthetics or opioids (experimental group) versus local anesthetics or opioids alone (control group) in management of labor pain were retrieved from Cochrane Library, PubMed, EMbase, Wanfang Database, CNKI, and CBMDisc from the date of their establishment to September 2011. The methodological quality of included RCTs was evaluated by two reviewers independently, and meta-analysis was conducted with the included RCTs using RevMan 5.1.4 software. Continuous variables were dealt with mean difference and 95% confidence interval(CI), and the dichotomous variables were dealt with odd ratio and 95% CI. **Results** We identified 4 RCTs including 282 patients. The results of meta-analyses showed that the values of visual analogue scale (VAS) were significantly lower in the experimental group compared with the control group [low dose(1-2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ or 250 μg): MD=-1.45, 95% CI(-2.84, -0.07), $P=0.04$; median dose(4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ or 500 μg): MD=-2.35, 95% CI(-3.69, -1.02), $P=0.0006$; high dose(6-7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ or 750 μg): MD=-21, 95% CI(-36.31, -5.69), $P=0.007$]. The adverse reactions such as nausea and vomiting were not significantly different between the two groups. Moreover, epidural neostigmine seemed to have no influence on the total duration of labor or the mode of delivery (cesarean section rate or instrumental delivery rate). Apgar scores of the neonates were similar in the two groups. **Conclusion** The results of our analysis show that epidural neostigmine combined with local anesthetics or opioids has a stronger analgesic effect in managing labor pain without increasing the incidence of adverse events.

[Key words] neostigmine; epidural analgesia; obstetrical analgesia; meta-analysis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(3):298-304]

[收稿日期] 2011-10-20**[接受日期]** 2012-01-18**[作者简介]** 陈成雯, 硕士生. E-mail: ana.chenchengwen@gmail.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81885822, E-mail: yuan_hongb@sina.com

分娩过程常伴随剧烈疼痛, 程度上类似“断指”引起的疼痛^[1]。分娩疼痛的机制复杂, 第一产程主要由子宫体的规律性收缩和宫颈、子宫下段的扩张引起, 疼痛通过 T10-L1 节段传入脊髓。第二产程的疼痛主要来自阴道、会阴的膨胀牵拉, 疼痛阴部神经和骶神经传入 S2-S4 脊髓节段^[2]。分娩疼痛可对产妇及其配偶产生不良的神经心理影响^[2]。硬膜外镇痛是普遍采用的一种有效的分娩镇痛方式。临床工作中为了最大发挥药物的镇痛作用并减少其不良反应, 通常将两种或者多种药物联合使用。目前, 最常见的治疗方案是在局麻药的基础上联合使用阿片类药物。但是, 硬膜外注射阿片类药物可引起延迟性呼吸抑制, 该不良反应虽发生率不高, 但却是致命性的。近年来, 除阿片类药物外, 一些辅助药物(如新斯的明和可乐定等)也被用于增强镇痛效果, 减少局麻药用量^[3]。动物实验证实椎管内注射新斯的明可抑制胆碱酯酶活性, 从而活化毒蕈碱型受体和烟碱受体, 产生镇痛作用^[4]。若能进一步验证硬膜外新斯的明用于分娩镇痛的有效性和安全性, 甚至能够替代阿片类药物, 从而避免阿片类药物致命性的不良反应, 具有十分重要的临床意义。目前, 已经有一些临床试验对新斯的明联合局麻药和(或)阿片类药物用于硬膜外镇痛的效果、用法和不良反应进行评估。本研究通过检索相关随机对照试验(RCT), 对国内外有关局麻药和(或)阿片类药物联合新斯的明用于硬膜外分娩镇痛的有效性和安全性进行 meta 分析, 旨在系统地评价硬膜外新斯的明用于分娩镇痛的研究现状, 为进一步的临床试验和临床应用提供证据。

1 资料和方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究设计 公开发表的对硬膜外单次注射局麻药和(或)阿片类药物与硬膜外联用新斯的明进行比较的前瞻性 RCT。如果文中仅提到“双盲”, 而未提及是否使用“随机”的方法, 此类研究将被纳入进行敏感性分析。

1.1.2 研究对象 美国麻醉医师协会(ASA)分级为 I~II 级^[5]、要求分娩镇痛的初产妇。

1.1.3 干预措施 试验组以局麻药和(或)阿片类药物联合新斯的明进行硬膜外分娩镇痛; 对照组单纯使用局麻药和(或)阿片类药物。例如, 试验组硬膜外使用“布比卡因+吗啡+新斯的明”, 对照组使用“布比卡因+吗啡”的研究将被纳入; 试验组硬膜外使用“布比卡因+新斯的明”, 对照组使用“布比卡因+吗啡”的研究将被排除; 试验组硬膜外使用“布比卡因+新斯的明+可乐定”, 对照组使用“布比卡

因”的研究同样被排除。

1.1.4 结局指标 注射药物后 30 min 内产妇疼痛视觉模拟评分(VAS 评分)、镇痛持续时间(从注药起至第 1 次补救镇痛的时间)、产程(注药到胎儿娩出时间)、产妇恶心呕吐发生率、器械助产率、剖宫产率及胎儿 Apgar 评分。

1.2 检索策略 计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、EMbase、万方数据库、中国知网、中国生物医学文献服务系统(网络版), 检索时间均从建库到 2011 年 9 月, 没有语种限制。英文检索词: neostigmine, Prostigmin, Vagostigmin, labor, obstetric, pain, randomized clinical trial。中文检索词: 新斯的明、胆碱酯酶抑制剂、分娩镇痛、产科镇痛、随机对照研究。此外, 还采用文献追溯和人工查阅文献等方法以保证查全。

1.3 文献质量评估^[6] 2 名评价人员分别对所获文献的标题、摘要进行筛查, 并进一步阅读全文, 根据纳入标准对文献进行评价, 如遇不一致情况则通过讨论解决。纳入 RCT 的方法学采用 Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 的质量评价标准进行评价: (1) 随机分配是否正确; (2) 分配方案是否隐藏; (3) 对研究对象、治疗方案实施者、研究结果测量者是否采用盲法; (4) 结果数据是否完整; (5) 是否选择性报告研究结果; (6) 其他偏倚来源。每篇纳入文献做出“是”(低度偏倚)、“否”(高度偏倚)和“不清楚”(缺乏相关信息或偏倚情况不确定)的判断, 存在分歧时通过讨论决定。

1.4 统计学处理 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.1.4 软件进行 meta 分析。视纳入文献的数量行漏斗图分析, 检验发表偏倚。对纳入的文献进行临床异质性和方法学异质性分析, 采用 χ^2 检验分析统计学异质性, 若 $P > 0.1$ 和 $I^2 < 50\%$, 提示无统计学异质性, 采用固定效应模型进行分析; 若存在统计学异质性($P \leq 0.1$ 和 $I^2 \geq 50$), 先分析异质性来源, 若无明显临床异质性且无法找到确定的统计学异质性来源时, 可采用随机效应模型分析; 若存在明显临床或方法学异质性或提供的数据不全而不能进行 meta 分析时, 则进行描述性分析。对连续变量以均数差(MD)及其 95% 置信区间(CI)分析统计量。对二分类变量以相对危险度(RR)及其 95% CI 分析统计量。Meta 分析结果采用森林图表示。

2 结果

2.1 文献检索结果及纳入研究的基本特征 文章筛查结果(图 1)表明: 经初筛获得相关文献 10 篇, 均为 RCT。复筛时, 有 4 篇因为试验组新斯的明和可

乐定合用而被排除^[7-10], 1篇因硬膜外持续输注镇痛被排除^[11], 1篇因为试验目的、研究设计和结局指标不符合被排除^[12]。最终纳入分析的有4篇文献^[13-16], 共包括282例患者, 其中试验组200例, 对照组82例。纳入研究的基本特征见表1。

2.2 纳入文献的质量评价 4篇文献均未描述随机分组及分配隐藏的具体方法^[13-16]; 3篇文献描述了双盲的具体方法^[13, 15-16]; 4篇文献均报道了退出情况, 均未提及是否选择性报告研究结果及其他偏倚来源(图2)^[13-16]。基线具有可比性。

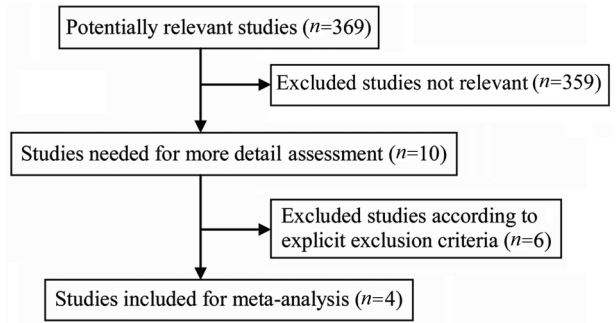


图1 文献筛选流程图

Fig 1 Flow chart of literature screening

表1 纳入研究的基本特征

Tab 1 Characteristics of included studies

Study	Intervening measure		n	
	T	C	T	C
Roelants 2003 ^[16]	0.1% ropivacaine 10 ml + sufentanil 10 μg + neostigmine 2 μg/kg	0.1% ropivacaine 10 ml + sufentanil 10 μg	20	22
	0.1% ropivacaine 10 ml + sufentanil 10 μg + neostigmine 4 μg/kg	0.1% ropivacaine 10 ml + sufentanil 10 μg	20	22
Roelants 2004 ^[15]	Sufentanil 10 μg + neostigmine 250 μg	Sufentanil 10 μg	25	25
	Sufentanil 10 μg + neostigmine 500 μg	Sufentanil 10 μg	25	25
	Sufentanil 10 μg + neostigmine 750 μg	Sufentanil 10 μg	25	25
Dai 2007 ^[14]	0.25% bupivacaine 8 ml + neostigmine 1 μg/kg	0.25% bupivacaine 8 ml	25	25
	0.25% bupivacaine 8 ml + neostigmine 2 μg/kg	0.25% bupivacaine 8 ml	25	25
	0.25% bupivacaine 8 ml + neostigmine 4 μg/kg	0.25% bupivacaine 8 ml	25	25
Li 2002 ^[13]	Bupivacaine MLAC + neostigmine 0.5 mg	bupivacaine MLAC	10	10

T: Epidural neostigmine with local anesthetics or opioids (experimental group); C: Local anesthetics or opioids alone (control group). MLAC: Minimum local analgesic concentration

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Roelants 2003 ^[16]			+	+	+		
Roelants 2004 ^[15]			+	+	+		
Dai 2007 ^[14]					+		
Li 2002 ^[13]			+	+	+		

图2 纳入4篇RCT文献偏倚的评价结果

Fig 2 Quality assessment of 4 included RCTs

+: Low risk; Blank; Uncertain

2.3 疗效及安全性分析

2.3.1 对VAS的影响 4篇文献均报道了单次注药

后30 min内的VAS评分^[13-16]。按新斯的明不同剂量, 分低剂量组(1~2 μg/kg 或 250 μg)、中等剂量组(4 μg/kg 或 500 μg)和高剂量组(6~7 μg/kg 或 750 μg)进行亚组分析。Meta分析结果显示, 硬膜外联用新斯的明与单纯使用局麻药和(或)阿片类药物比较, 其产妇产后VAS评分较低, 差异有统计学意义[低剂量组: MD = -1.45, 95% CI (-2.84, -0.07), P = 0.04; 中等剂量组: MD = -2.35, 95% CI (-3.69, -1.02), P = 0.0006]。高剂量组只有一项研究报道, 结果显示其差异有统计学意义[MD = -21, 95% CI (-36.31, -5.69), P = 0.007](图3)。

2.3.2 对镇痛时间的影响 2篇文献报道了镇痛持续时间^[15-16]。但是, 由于2篇文献中联合新斯的明使用的药物不同, 具有明显的临床异质性, 因此未进行合并分析。统计检验结果同样说明其具有明显异质性(P = 0.02, I² = 82%)。但2篇文献均报道, 硬膜外联合使用中等剂量新斯的明(4 μg/kg 或 500 μg)可延长镇痛时间。

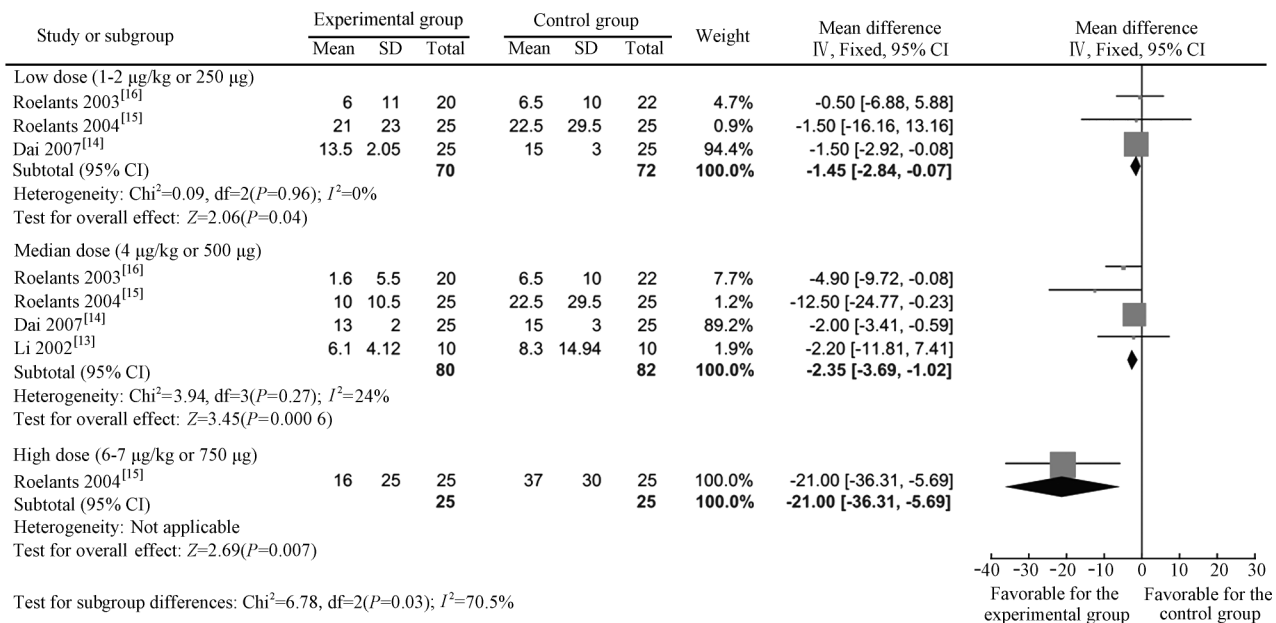


图 3 硬膜外联用新斯的明与单纯使用局麻药和(或)阿片类药物的视觉模拟评分(VAS)比较

Fig 3 Meta-analysis of VAS values between experimental group and control group

2.3.3 不良反应指标比较 文献中报道的不良反
应指标主要包括对产程的影响、是否增加剖宫产率
或器械助产率、是否增加产妇恶心呕吐发生及是否
影响胎儿 Apgar 评分等。4 篇文献均报道了分娩镇
痛对产程的影响和对胎儿 Apgar 评分^[13-16], 3 篇文
献报道了器械助产率^[13, 15-16], 3 篇文献报道了分娩镇
痛失败改行剖宫产的发生率和产妇恶心呕吐发生
率^[14-16]。按新斯的明的不同剂量, 分低剂量(1~2
µg/kg 或 250 µg)、中等剂量(4 µg/kg 或 500 µg)和

高剂量组(6~7 µg/kg 或 750 µg)进行亚组分析。

(1)产程: 新斯的明低剂量、中等剂量和高剂量
各亚组差异均无统计学意义[MD=-15.27, 95%CI
(-43.70, 13.16), $P=0.29$; MD=-4.86, 95%CI
(-30.73, 21.00), $P=0.71$; MD=40.00, 95%CI
(-24.59, 104.59), $P=0.22$], 提示硬膜外联用新
斯的明与单纯使用局麻药和(或)阿片类药比较对产
程无影响(图 4)。

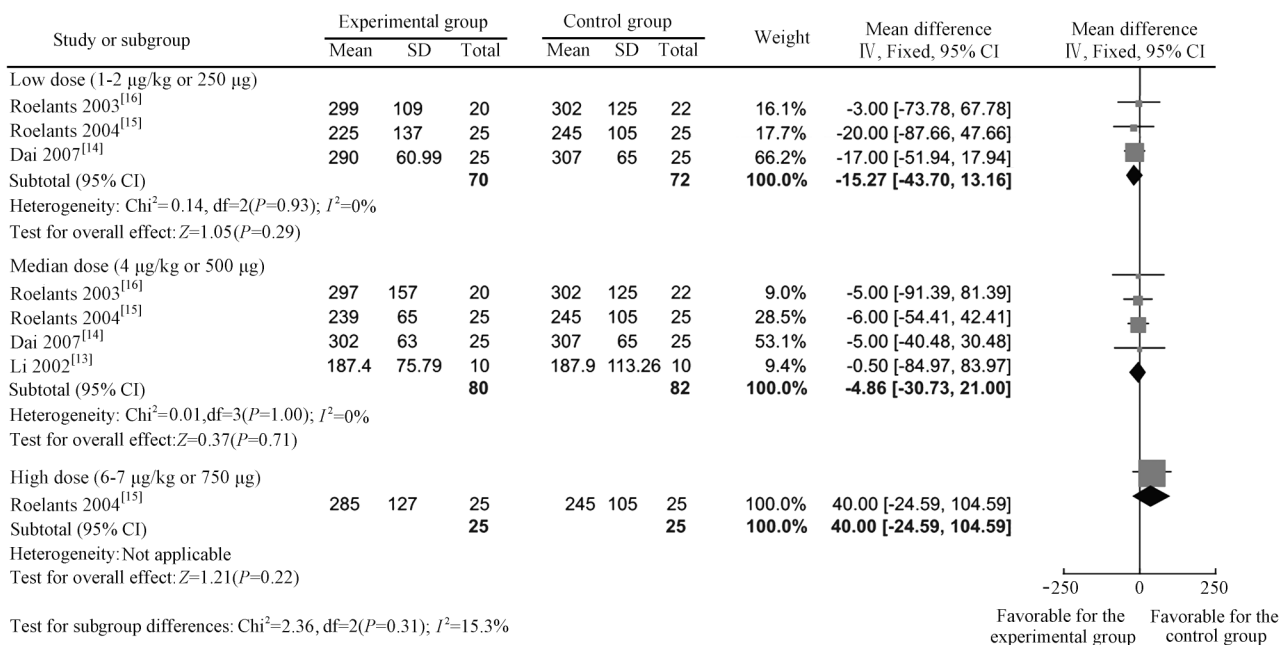


图 4 硬膜外联用新斯的明与单纯使用局麻药和(或)阿片类药物的产程比较

Fig 4 Meta-analysis of the total duration of labor between experimental group and control group

(2)器械助产率:新斯的明低剂量、中等剂量和高剂量各亚组差异均无统计学意义[RR = 0.44,

95%CI(0.14, 1.40); RR = 0.84, 95%CI(0.37, 1.94); RR = 1.00, 95%CI(0.22, 4.49)](图5)。

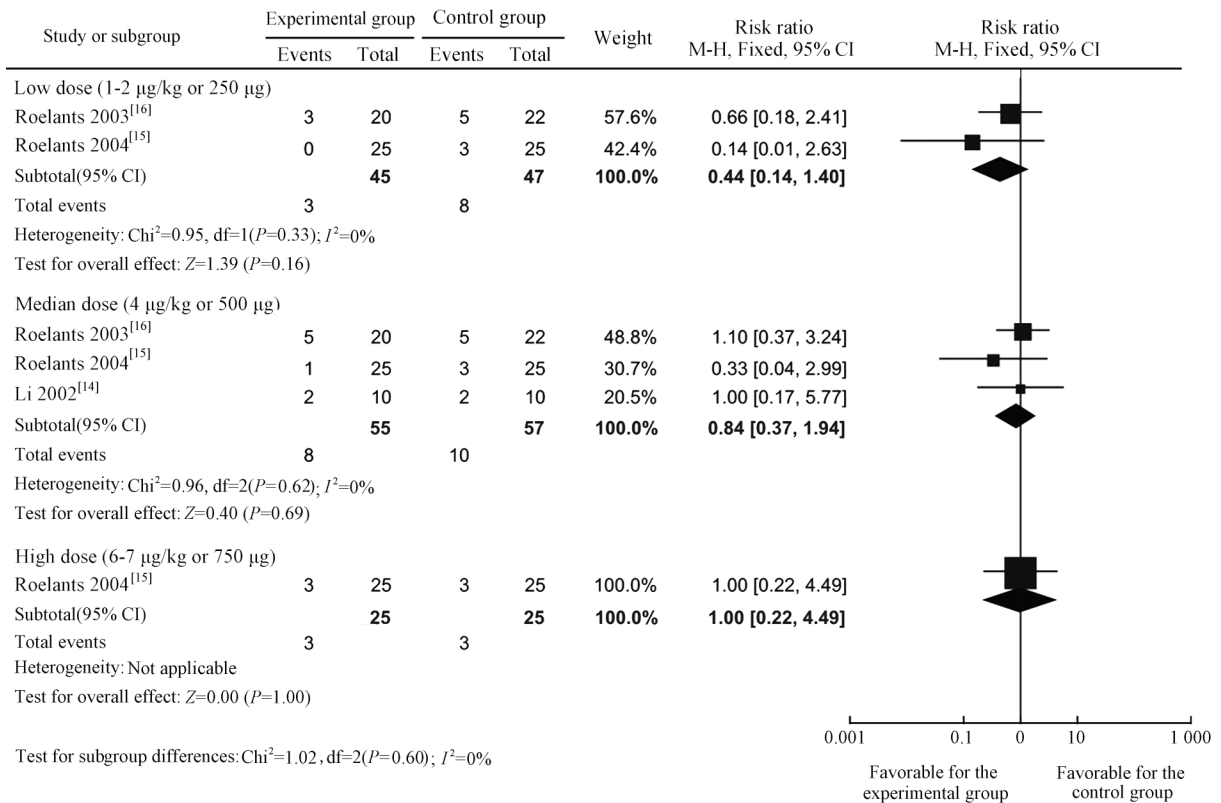


图5 硬膜外联用新斯的明与单纯使用局麻药和(或)阿片类药物的器械助产率比较

Fig 5 Meta-analysis of incidences of instrumental delivery between experimental group and control group

(3)剖宫产率:新斯的明低剂量、中等剂量和高剂量各亚组差异均无统计学意义[RR = 0.78, 95%CI(0.27, 2.25); RR = 0.72, 95%CI(0.22, 2.34); RR = 0.50, 95%CI(0.05, 5.17)](图6)。

(4)产妇恶心呕吐发生率:新斯的明低剂量、中等剂量和高剂量各亚组差异均无统计学意义[RR = 1.44, 95%CI(0.30, 6.86); RR = 0.58, 95%CI(0.13, 2.60); RR = 9.00, 95%CI(0.51, 158.85)](图7)。

(5)胎儿 Apgar 评分:由于文献报道的结果形式不同(2 篇文献以 Apgar 评分 < 7 的人数报道结果,另外 2 篇以 Apgar 评分报道结果),且无法联系作者取得原始数据,故未进行合并分析。但 4 篇文献各自的结果均表明试验组和对照组之间差异无统计学意义。

3 讨论

新斯的明是抗胆碱酯酶药,椎管内注射可增加脑脊液中乙酰胆碱含量,进而通过脊髓毒蕈碱型受体和烟碱受体以及其他间接作用产生镇痛效果^[17]。动物实验证实,蛛网膜下腔注射胆碱酯酶抑制剂可产生有效镇痛作用^[4];并于 1995 年开始进行

临床试验,后因其可导致产妇恶心呕吐发生率明显升高而终止试验^[18]。近年来,新斯的明用于硬膜外镇痛的研究越来越多,大部分研究认为其镇痛效果明确且不良反应不明显。若能证实硬膜外新斯的明的有效性和安全性,则提示其可能代替阿片类药物用于硬膜外镇痛从而避免阿片类药物的致命性不良反应(延迟性呼吸抑制),具有临床应用前景。

本研究收集相关 RCT,以注射药物后 30 min 内的 VAS 评分作为有效性评价指标,对产妇产程的影响及是否增加产妇的恶心呕吐发生率等为不良反应指标进行 meta 分析。结果显示:无论低剂量还是中等剂量组,硬膜外联用新斯的明均比单纯使用局麻药和(或)阿片类药物具有更好的镇痛效果;并且对产妇的产程、器械助产率或剖宫产率、恶心呕吐发生率等影响,两组差异均无统计学意义。纳入文献中只有 1 项研究报道高剂量组的情况^[15],但研究结果与 meta 分析结论相同。由于胎儿 Apgar 评分的结果报道方式不同,未能进行 meta 分析。但从各文献报道来看,均未发现硬膜外联用新斯的明对胎儿有不良影响。该结果进一步证实了硬膜外联用新斯的明的有效性和安全性。

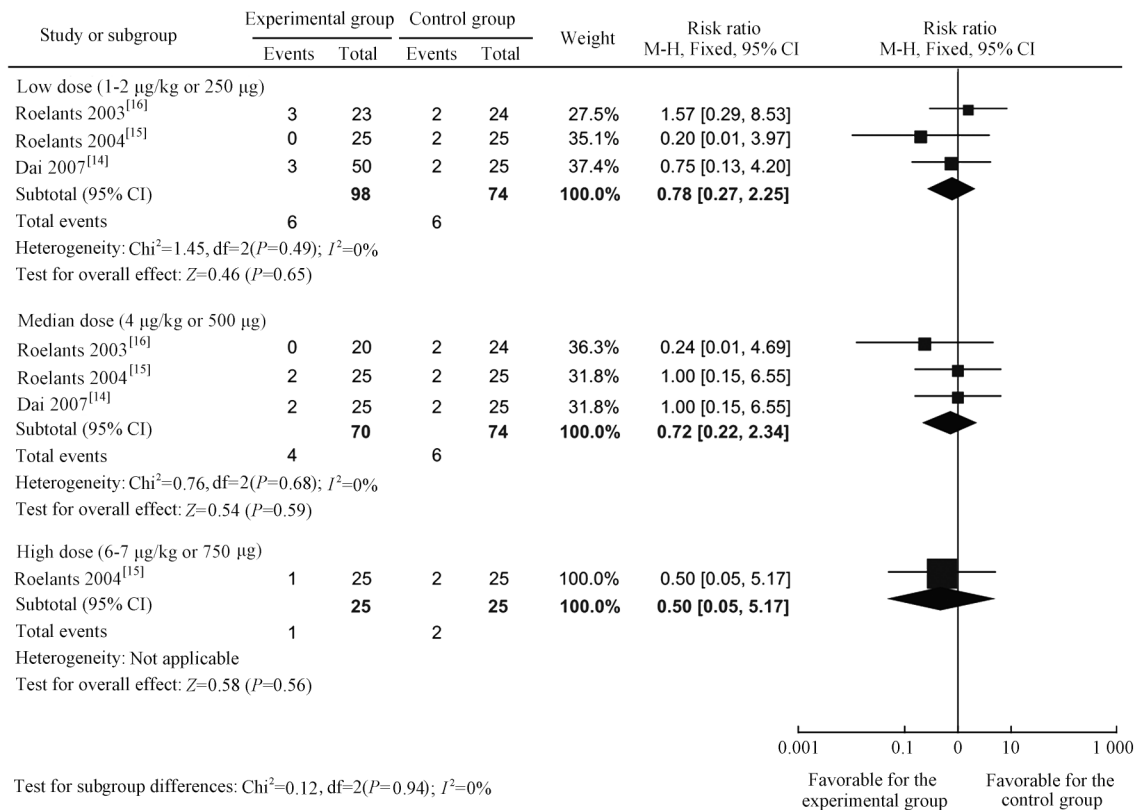


图 6 硬膜外联用新斯的明与单纯使用局麻药和(或)阿片类药物的剖宫产率比较

Fig 6 Meta-analysis of the incidences of cesarean delivery between experimental group and control group

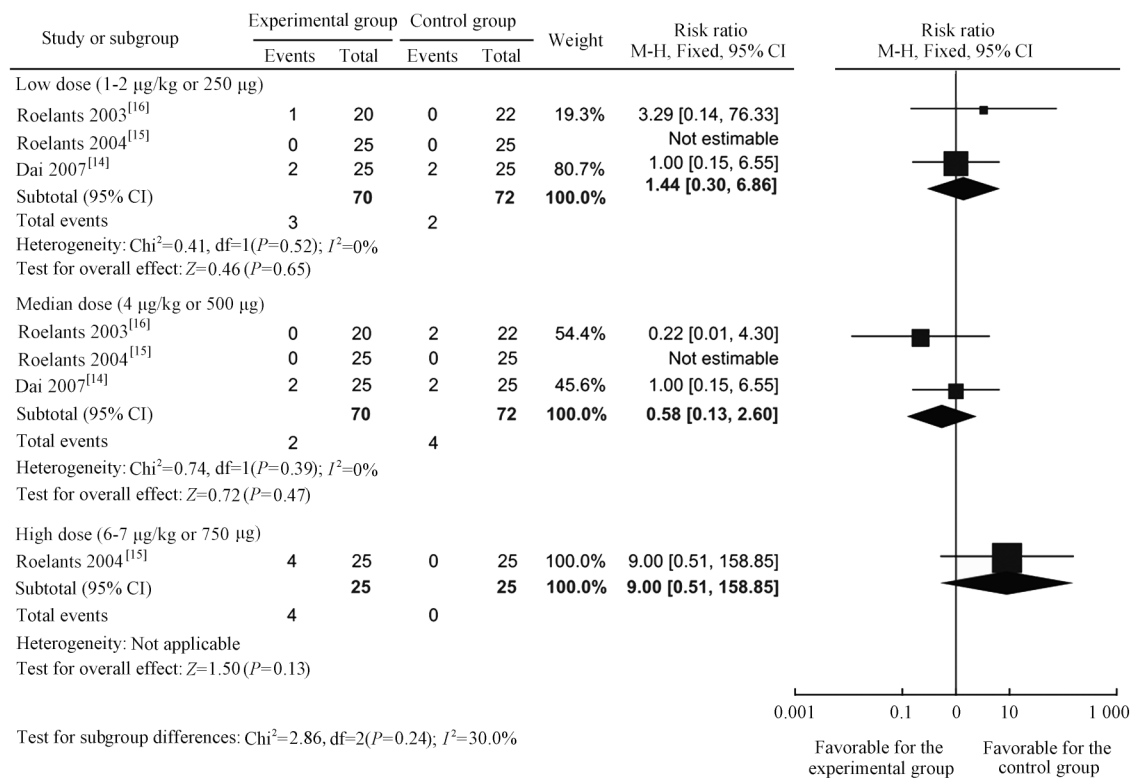


图 7 硬膜外联用新斯的明与单纯使用局麻药和(或)阿片类药物的恶心呕吐发生率比较

Fig 7 Meta-analysis of incidences of PONV between experimental group and control group

本 meta 分析共纳入 4 篇文献,均为 RCT。4 篇文献均未具体描述随机化的方法,存在选择性偏倚的可能性较大;4 篇文献均描述了双盲的具体方法,提示存在测量偏倚的可能性较小。纳入文献均报道了退出情况,均未提及是否选择性报道研究结果和其他偏倚来源。鉴于本研究纳入的研究数量有限,且样本量均较小,当前的证据水平仅能初步评价硬膜外联用新斯的明用于分娩镇痛的有效性和安全性^[2-3,19]。

本 meta 分析的不足之处和局限性:(1)相关的 RCT 研究较少,样本量较小,难以发现发生率较低的严重不良反应;(2)纳入 4 篇文献其中 2 篇来自同一研究小组,具有一定的局限性;(3)不同研究间联合使用的药物种类不同,剂量不同,可能影响结果的可靠性。

综上,现有证据提示,硬膜外联用新斯的明与单纯使用局麻药和(或)阿片类药物相比可增强分娩镇痛的效果,延长镇痛时间,并且两者不良反应发生率无明显差别。但由于纳入研究较少、样本量较小,其有效性和安全性仍需更多大样本的随机双盲对照试验进一步评价。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

[1] Melzack R. The myth of painless childbirth (the John J. Bonica lecture)[J]. *Pain*, 1984, 19:321-337.

[2] Hawkins J L. Epidural analgesia for labor and delivery[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362:1503-1510.

[3] Congedo E, Sgreccia M, De Cosmo G. New drugs for epidural analgesia[J]. *Curr Drug Targets*, 2009, 10:696-706.

[4] Bouaziz H, Tong C, Eisenach J C. Postoperative analgesia from intrathecal neostigmine in sheep[J]. *Anesth Analg*, 1995, 80:1140-1144.

[5] American Society of Anesthesiologists. ASA Physical status Classification system [EB/OL]. (1995) [2011-12]. <http://www.asahq.org/clinical/physicalstatus.htm>.

[6] Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 [EB/OL]. (2011-03) [2011-12]. <http://www.cochrane-handbook.org>.

cochrane-handbook.org.

[7] 李传翔,张中利,余雷.小剂量可乐定和新斯的明延长镇痛效果观察[J]. *人民军医*, 2001, 44:2.

[8] 郭徽,孙雪峰,张英民,李平,郝建华.可乐定和新斯的明复合罗哌卡因用于硬膜外分娩镇痛的临床效果观察[J]. *感染·炎症·修复*, 2007, 8:166-168.

[9] Van de Velde M, Berends N, Kumar A, Devroe S, Devlieger R, Vandermeersch E, et al. Effects of epidural clonidine and neostigmine following intrathecal labour analgesia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Int J Obstet Anesth*, 2009, 18:207-214.

[10] Roelants F, Lavand'homme P M, Mercier-Fuzier V. Epidural administration of neostigmine and clonidine to induce labor analgesia: evaluation of efficacy and local anesthetic-sparing effect [J]. *Anesthesiology*, 2005, 102:1205-1210.

[11] Ross V H, Pan P H, Owen M D, Seid M H, Harris L, Clyne B, et al. Neostigmine decreases bupivacaine use by patient-controlled epidural analgesia during labor: a randomized controlled study[J]. *Anesth Analg*, 2009, 109:524-531.

[12] Roelants F, Mercier-Fuzier V, Lavand'homme P M. The effect of a lidocaine test dose on analgesia and mobility after an epidural combination of neostigmine and sufentanil in early labor [J]. *Anesth Analg*, 2006, 103:1534-1539.

[13] 李晓霞.新斯的明伍用局麻药分娩镇痛的研究[D].重庆医科大学, 2002.

[14] 戴健隆,王红薇,童雷,倪强,陈武荣.布比卡因复合新斯的明应用于分娩镇痛的疗效[J]. *上海医学*, 2007, 30:419-461.

[15] Roelants F, Lavand'homme P M. Epidural neostigmine combined with sufentanil provides balanced and selective analgesia in early labor[J]. *Anesthesiology*, 2004, 101:439-444.

[16] Roelants F, Rizzo M, Lavand'homme P. The effect of epidural neostigmine combined with ropivacaine and sufentanil on neuraxial analgesia during labor[J]. *Anesth Analg*, 2003, 96:1161-1166.

[17] Eisenach J C. Muscarinic-mediated analgesia[J]. *Life Sci*, 1999, 64:549-554.

[18] Hood D D, Eisenach J C, Tuttle R. Phase I safety assessment of intrathecal neostigmine methylsulfate in humans[J]. *Anesthesiology*, 1995, 82:331-343.

[19] Habib A S, Gan T J. Use of neostigmine in the management of acute postoperative pain and labour pain: a review[J]. *CNS Drugs*, 2006, 20:821-839.

[本文编辑] 孙岩