中国临床医学
Chinese Journal of Clinical Medicine
ISSN 1008-6358
CN 31-1794/R

芬太尼联合咪达唑仑在早产儿机械通气中的镇静镇痛效果

杨净月, 徐美玉, 吴尤佳, 申飞飞, 索桂海, 李海英

引用本文:
杨净月,徐美玉,吴尤佳,申飞飞,索桂海,李海英. 芬太尼联合咪达唑仑在早产儿机械通气中的镇静镇痛效果[J]. 中国临床医学, 2022, 29(6): 939–944.

在线阅读 View online: https://doi.org/10.12025/j.issn.1008–6358.2022.20221342

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

艾司氯胺酮复合舒芬太尼自控静脉镇痛对胸腔镜肺癌根治患者术后疲劳及免疫功能的影响

Effects of esketamine combined with sufentanil in PCIA on fatigue and immune function after thoracoscopic radical resection of lung cancer

中国临床医学. 2022, 29(6): 982–986 https://doi.org/10.12025/j.issn.1008–6358.2022.20221875

脓毒症小鼠不同组织炎症因子及T细胞亚群动态变化

Dynamic changes of inflammatory factors and T cell subsets in different tissues in septic mice

中国临床医学. 2022, 29(6): 999–1005 https://doi.org/10.12025/j.issn.1008–6358.2022.20221114

术中输注复方氨基酸对胃癌根治术患者苏醒质量的影响

Effect of intra–operative amino acid infusion on recovery quality in patients undergoing open radical gastrectomy

中国临床医学. 2022, 29(1): 69–73 https://doi.org/10.12025/j.issn.1008–6358.2022.20210570

PCIA背景剂量对患者术后24 h内舒芬太尼镇痛总需求量的影响

Effect of different background dosages in patient–controlled intravenous analgesia on total demand of sufentanil within 24 hours after surgery

中国临床医学. 2020, 27(6): 975–977 https://doi.org/10.12025/j.issn.1008–6358.2020.20201704

肺保护性通气降低高原地区全麻患者肺损伤的临床分析

Clinical study of protective ventilation reducing lung injury in patients with general anesthesia in plateau area

中国临床医学. 2020, 27(2): 293–297 https://doi.org/10.12025/j.issn.1008–6358.2020.20191899

DOI：10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20221342

·论　　著·

芬太尼联合咪达唑仑在早产儿机械通气中的镇静镇痛效果

杨净月，徐美玉，吴尤佳，申飞飞，索桂海，李海英*
南通大学附属医院儿内科，南通　226001

引用本文　杨净月，徐美玉，吴尤佳，等. 芬太尼联合咪达唑仑在早产儿机械通气中的镇静镇痛效果 [J]. 中国临床医学 , 2022, 29(6): 939-944. YANG J Y, XU M Y, WU Y J, et al. Sedative and analgesic effects of fentanyl combined with midazolam in mechanical ventilation of premature infants[J]. Chin J Clin Med, 2022, 29(6): 939-944.

［**摘要**］ ***目的***　探讨芬太尼与咪达唑仑在早产儿机械通气中的镇静镇痛效果。***方法***　选择2017年6月至2021年4月在南通大学附属医院新生儿病区接受机械通气治疗的呼吸窘迫综合征早产患儿90例，根据不同给药方案将患儿随机分为4组：F组（23例）静脉滴注芬太尼2 μg • kg^{-1} • h^{-1}；M组（23例）静脉滴注咪达唑仑0.1 mg • kg^{-1} • h^{-1}；FM组（22例）联合使用芬太尼2 μg • kg^{-1} • h^{-1} 和咪达唑仑0.1 mg • kg^{-1} • h^{-1}；FMH组（22例）联合使用芬太尼1 μg • kg^{-1} • h^{-1} 和咪达唑仑0.05 mg • kg^{-1} • h^{-1}。比较4组患儿用药前（0 h），用药后4 h、8 h、12 h、24 h的新生儿疼痛兴奋镇静量表（N-PASS）评分、吸气峰压（PIP）、吸入氧浓度（FiO_2）、呼吸频率（RR）、心率（HR）、平均动脉压（MBP）、血糖（Glu）；比较4组患儿机械通气时间、氧疗时间、住院时间、肠道足量喂养时间和短期药物不良反应。***结果***　90例患儿用药不同时间点和不同组别的N-PASS评分、PIP、RR差异有统计学意义（$P<0.05$），存在时间和分组交互作用（$P<0.05$）。患儿用药不同时间点的FiO_2、HR、MBP、Glu差异有统计学意义（$P<0.05$）。4组患儿间用药后不同时间点N-PASS评分差异均有统计学意义（$P<0.05$）；FM组、FMH组不同时间点N-PASS评分均低于F组、M组（$P<0.05$）。4组患儿用药12 h、24 h时的PIP、RR差异有统计学意义（$P<0.05$）；FM组、FMH组用药12 h、24 h时的PIP、RR均低于F组、M组（$P<0.05$）。4组患儿机械通气时间、氧疗时间、住院时间、肠道足量喂养时间及短期药物不良反应差异无统计学意义。***结论***　芬太尼联合咪达唑仑应用于早产儿机械通气能有效减轻疼痛，降低RR，减少人机对抗的发生，但两药联用的最适宜剂量仍有待进一步研究。

［**关键词**］ 芬太尼；咪达唑仑；早产儿；镇痛；机械通气
［**中图分类号**］ R 722.6　　［**文献标志码**］ A

Sedative and analgesic effects of fentanyl combined with midazolam in mechanical ventilation of premature infants

YANG Jing-yue, XU Mei-yu, WU You-jia, SHEN Fei-fei, SUO Gui-hai, LI Hai-ying*
Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu, China

［**Abstract**］ **Objective**　To explore the sedative and analgesic effects of fentanyl and midazolam in mechanical ventilation of premature infants. **Methods**　90 premature infants with respiratory distress syndrome who received mechanical ventilation in neonatal ward of the Affiliated Hospital of Nantong University from June 2017 to April 2021 were selected and randomly divided into four groups. After intubation, infants in group F (n=23) received intravenous infusion of fentanyl 2 μg•kg^{-1}•h^{-1}; those in group M (n=23) received intravenous infusion of midazolam 0.1 mg•kg^{-1}•h^{-1}; those in group FM (n=22) received fentanyl 2 μg•kg^{-1}•h^{-1} combined with midazolam 0.1 mg•kg^{-1}•h^{-1}; those in group FMH (n=22) received fentanyl 1 μg•kg^{-1}•h^{-1} combined with midazolam 0.05 mg•kg^{-1}•h^{-1}. The neonatal pain, agitation and sedation scale (N-PASS) score, peak inspiratory pressure (PIP), inhaled oxygen concentration (FiO_2), respiratory rate (RR), heart rate (HR), mean blood pressure (MBP), and blood glucose (Glu) were compared before and at 4, 8, 12 and 24 h after treatment. The duration of mechanical ventilation, oxygen therapy time, adequate

［**收稿日期**］ 2022-07-30　　［**接受日期**］ 2022-10-13
［**基金项目**］ 江苏省妇幼健康科研项目(FYX202125)，南通市科技项目(MS22020002). Supported by Maternal and Child Health Research Program of Jiangsu Province (FYX202125) and Nantong Science and Technology Program (MS22020002).
［**作者简介**］ 杨净月，硕士，住院医师. E-mail：1085180398@qq.com
* 通信作者(Corresponding author).Tel：0513-81168802, E-mail：zl070619@126.com

enteral feeding time, length of hospital stay, and short-term side effects were compared among the four groups. **Results** There were significant differences in N-PASS score, PIP and RR among 90 infants at different time points and in different groups ($P<0.05$). There were significant differences in FiO_2, HR, MBP, and Glu at different time points ($P<0.05$). After treatment, N-PASS score at 4, 8, 12 and 24 h in group FM and FMH were significantly lower than those in group F and M ($P<0.05$); PIP and RR at 12 and 24 h in group FM and FMH were significantly lower than those in group F and M ($P<0.05$). There was no significant difference in the duration of mechanical ventilation, oxygen therapy time, hospital stay, adequate enteral feeding time and short-term side effects among the four groups. **Conclusion** Fentanyl combined with midazolam in mechanical ventilation of premature infants can effectively relieve pain, reduce RR, and reduce the occurrence of human-machine confrontation. However, the optimal dosage of fentanyl combined with midazolam remains to be further studied.

［**Key Words**］ fentanyl; midazolam; premature infant; analgesia; mechanical ventilation

随着现代技术的发展，机械通气已成为治疗新生儿呼吸窘迫综合征（neonatal respiratory distress syndrome, NRDS）的有效手段，能提高早产儿的生存率。近年来，医学伦理学不断发展，早产儿存活后的生活质量也逐渐受到关注。气管插管是一种疼痛刺激性操作，新生儿对疼痛的感知较婴幼儿更强烈、更持久，早产儿对反复疼痛刺激则更加敏感[1]。新生儿出生早期经历的疼痛可引起生命体征不稳定、应激水平升高[2]，严重时可诱发脑室内出血、神经系统发育不良[3-4]，甚至引起学龄期视觉感知障碍[5]，产生焦虑等社会情绪[6]。

动物实验和临床研究均提示，芬太尼和咪达唑仑在抑制伤害性疼痛时具有协同作用，两者联用可减少单一药物剂量和不良反应[7-8]，并更快达到镇痛镇静效果[9]。但在早产儿机械通气治疗中，两药联用的报道不多。早产儿机械通气时，对其进行完善的镇静镇痛至关重要。因此，本研究旨在探讨芬太尼及咪达唑仑对机械通气状态下早产儿的镇静镇痛作用效果，以期为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2017年6月至2021年4月在南通大学附属医院新生儿病区住院的早产儿。纳入标准：（1）胎龄<37周，出生后24 h内入住新生儿科；（2）经临床表现和胸X线片确诊为NRDS[10]；（3）需使用肺泡表面活性物质治疗；（4）入住新生儿科24 h内接受气管插管和机械通气；（5）机械通气后，应用新生儿疼痛兴奋镇静量表（neonatal pain, agitation and sedation scale, N-PASS）[11]进行评估，初始N-PASS评分>3分。排除标准：（1）有外科手术史；（2）有先天性免疫缺陷性疾病、遗传代谢性疾病、严重畸形；（3）有其他镇静、镇痛药物使用史；（4）有创机械通气时间<24 h；（5）家属要求放弃治疗、自主出院。本研究通过医院伦理委员会审批（2017-K028），患儿家属均知晓并签署知情同意书。

1.2 随机分组 应用SAS统计软件产生随机数字表，按由小到大顺序设置编号，根据预先估算的样本量，随机数排序后由研究者填写随机分配卡，用不透光专用牛皮纸信封密封，由专人保管。向符合纳入标准患儿的家属按入院时间顺序分配信封，并将患儿归为信封内编号对应的组别。

根据给药方案，将患儿分为4组：单用芬太尼组（F组），芬太尼（宜昌人福药业责任有限公司；国药准字：H42022076）2 μg·kg^{-1}·h^{-1}持续静脉滴注；单用咪达唑仑组（M组），咪达唑仑（江苏恩华药业股份有限公司；国药准字：H10980025）0.1 mg·kg^{-1}·h^{-1}持续静脉滴注；芬太尼和咪达唑仑联用组（FM组）：芬太尼2 μg·kg^{-1}·h^{-1}联合咪达唑仑0.1 mg·kg^{-1}·h^{-1}持续静脉滴注；芬太尼和咪达唑仑联用剂量减半组（FMH组）：芬太尼1 μg·kg^{-1}·h^{-1}联合咪达唑仑0.05 mg·kg^{-1}·h^{-1}持续静脉滴注。

气管插管后（0 h）立即进行N-PASS评分，入选>3分者。所有患儿单独建立芬太尼、咪达唑仑静脉通道，并于气管插管、机械通气5 min内用药。药物均加入5%葡萄糖注射液，稀释后微量泵持续匀速静脉滴注直至撤机。用药期间，所有患儿均不使用其他镇静剂、镇痛剂和肌肉松弛剂。气管插管后初始阶段机械通气模式设置为同步间歇通气，后期根据患儿情况采取通气模式。

1.3 观察指标 （1）疼痛评分、呼吸机参数、生

命体征：记录患儿镇静镇痛药物使用前（0 h），使用后4 h、8 h、12 h、24 h的N-PASS评分、吸气峰压（peak inspiratory pressure, PIP）、吸入氧浓度（FiO_2）、呼吸频率（RR）、心率（HR）、平均动脉压（MBP）、血糖（Glu）；（2）住院指标：记录患儿机械通气时间、氧疗时间、住院时间、肠道足量喂养时间；（3）短期药物不良反应：记录患儿撤除有创呼吸机7 d内发生尿潴留、便秘、喂养不耐受情况。其中，N-PASS评分内容包括5项：哭声、行为状态、面部表情、肌张力、生命体征值；评分0～3分为无疼痛，4～7分为轻度疼痛，8～10分严重疼痛，＞3分需要干预。肠道足量喂养指奶量达到150 mL・kg^{-1}・d^{-1}。

1.4　统计学处理　根据40例患儿预试验结果，即F组、M组、FM组和FMH组（每组10例）的N-PASS评分均数分别为4.00、4.36、3.58和3.40，用药前(0 h)，用药后4 h、8 h、12 h和24 h的N-PASS评分均数分别为7.53、5.05、3.45、2.08和1.08，取α＝0.05(双侧检验)，β＝0.1，把握度1－β＝0.9，利用PASS软件“Repeated Measures Analysis”菜单“Geisser-Greenhouse *F* Test”，以N-PASS评分指标计算得到每组须11例样本。假设失访率为20%，每组至少需要14例样本，共至少需要56例。

采用SPSS 23.0统计学软件对数据进行分析。计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，计数资料以*n*(%)表示。多组率的比较采用列联表卡方检验，必要时采用Fisher确切概率法。对于重复测量3次及以上的计量资料采用重复测量方差分析，组间比较采用单因素方差分析，两两显著性多重检验采用LSD检验。检验水准（α）为0.05。

2　结　果

2.1　基线资料　纳入92例患儿，每组23例，治疗过程中2例家属放弃治疗、自主出院，最终90例患儿纳入分析，包括F组23例、M组23例、FM组22例、FMH组22例。结果（表1）显示：4组患儿的性别、出生体质量、胎龄、出生后1 min Apgar评分差异无统计学意义。

表1　4组患儿一般资料比较

指标	F组(*n*＝23)	M组(*n*＝23)	FM组(*n*＝22)	FMH组(*n*＝22)	χ^2/*F*值	*P*值
性别 *n*(%)					0.617	0.893
男	12(52.2)	10(43.5)	11(50.0)	12(54.5)		
女	11(47.8)	13(56.5)	11(50.0)	10(45.5)		
出生体质量/g	1 791±505	1 631±555	1 767±501	1 807±662	0.470	0.704
胎龄/周	30.86±1.88	30.57±2.05	31.25±2.18	30.36±1.50	0.900	0.445
Apgar评分	7.22±1.57	7.35±1.87	7.05±2.30	6.64±1.92	0.577	0.632

2.2　N-PASS评分、呼吸机参数及生命体征　结果（表2）显示：4组患儿使用镇静镇痛药物前(0 h)各指标差异无统计学意义。患儿用药不同时间点和不同组别间N-PASS评分、PIP、RR差异有统计学意义(*P*＜0.05)，存在时间和分组交互作用(*P*＜0.05)。患儿用药不同时间点的FiO_2、HR、MBP、Glu差异有统计学意义（*P*＜0.05），组间差异无统计学意义，不存在时间和分组交互作用。各时间点组间比较显示：4组患儿用药4 h、8 h、12 h、24 h的N-PASS评分差异有统计学意义（*F*＝6.582、7.085、21.279、5.817，*P*＜0.05），FM组、FMH组的评分低于F组、M组（*P*＜0.05）；4组患儿用药12 h、24 h的PIP差异有统计学意义(*F*＝0.001、*F*＜0.001，*P*＜0.05)，FM组、FMH组的PIP低于F组、M组（*P*＜0.05）；4组患儿用药12 h、24 h的RR差异有统计学意义（*F*＝0.001、*F*＜0.001，*P*＜0.05），FM组、FMH组的RR低于F组、M组（*P*＜0.05）；4组患儿用药后不同时间点FiO_2、HR、MBP、Glu差异无统计学意义。

2.3　住院指标　结果（表3）显示：4组患儿住院时间及住院期间机械通气时间、氧疗时间、肠道足量喂养时间差异均无统计学意义。

2.4　短期药物不良反应　结果（表4）显示：4组患儿短期药物不良反应发生率差异无统计学意义。

表 2 4 组患儿 N-PASS 评分、呼吸机参数、生命体征的重复测量方差分析

指标	0 h	4 h	8 h	12 h	24 h
N-PASS/分					
F组	7.57±0.51	5.30±0.56	3.48±0.59	2.35±0.49	1.22±0.60
M组	7.35±0.71	5.26±0.62	3.74±0.86	2.52±0.67	1.30±0.70
FM组	7.68±0.48	4.68±0.78*△	2.95±0.58*△	1.50±0.67*△	0.77±0.69*△
FMH组	7.41±0.50	4.59±0.80*△	2.91±0.81*△	1.09±0.92*△	0.64±0.58*△
$F_{时间}$/P值			1 160.193/＜0.001		
$F_{组别}$/P值			17.010/＜0.001		
$F_{时间\times组别}$/P值			3.452/＜0.001		
PIP/cmH_2O					
F组	24.57±0.90	22.70±1.49	20.57±1.67	19.91±1.70	19.30±1.64
M组	24.26±0.96	23.09±1.38	21.17±1.23	19.83±1.50	18.65±2.27
FM组	24.50±1.06	23.18±1.76	20.05±1.65	17.86±1.67*△	16.59±1.65*△
FMH组	24.36±1.09	22.68±1.67	21.09±2.35	18.68±2.34*△	17.05±1.94*△
$F_{时间}$/P值			234.253/＜0.001		
$F_{组别}$/P值			4.912/0.003		
$F_{时间\times组别}$/P值			3.074/＜0.001		
FiO_2/%					
F组	42.48±5.79	39.04±5.02	37.04±4.94	35.78±4.94	34.57±6.71
M组	47.87±14.31	42.39±7.92	39.30±8.35	37.78±8.63	36.48±8.28
FM组	45.91±5.26	44.00±13.85	40.55±7.31	37.72±7.54	36.18±8.77
FMH组	49.00±2.07	43.36±3.21	41.27±2.69	38.64±2.97	36.45±3.50
$F_{时间}$/P值			44.365/＜0.001		
$F_{组别}$/P值			1.849/0.144		
$F_{时间\times组别}$/P值			1.023/0.428		
RR/(次•min^{-1})					
F组	65.13±6.73	55.74±5.02	51.30±5.18	47.26±3.06	44.35±3.26
M组	62.09±7.12	57.52±5.84	51.22±6.38	46.48±4.12	45.17±4.08
FM组	60.36±8.67	54.64±7.76	48.00±5.46	44.18±4.54*△	41.09±3.53*△
FMH组	61.50±5.29	53.27±5.48	48.91±4.26	43.36±2.68*△	41.68±2.82*△
$F_{时间}$/P值			146.889/＜0.001		
$F_{组别}$/P值			4.600/0.005		
$F_{时间\times组别}$/P值			1.801/0.048		
HR/(次•min^{-1})					
F组	155.09±7.43	145.26±8.34	139.09±8.74	131.09±9.20	128.22±8.01
M组	153.13±14.09	143.00±15.28	138.04±12.51	134.30±12.96	130.74±8.94
FM组	153.41±9.47	144.09±10.80	139.41±11.93	134.41±10.37	128.59±9.30
FMH组	155.82±12.50	140.73±11.97	133.18±8.80	128.59±8.20	125.23±6.27
$F_{时间}$/P值			119.414/＜0.001		
$F_{组别}$/P值			0.725/0.540		
$F_{时间\times组别}$/P值			1.496/0.126		
MBP/mmHg					
F组	41.52±7.48	39.29±6.42	39.71±6.77	38.61±6.18	39.10±7.30
M组	38.54±7.69	37.36±5.72	37.97±5.40	36.16±4.96	36.70±6.14
FM组	38.80±4.45	37.44±4.68	38.12±5.47	37.12±4.80	36.74±5.29
FMH组	37.45±3.56	35.09±3.73	36.05±3.21	35.79±3.51	36.26±4.05
$F_{时间}$/P值			3.699/0.008		
$F_{组别}$/P值			2.685/0.052		
$F_{时间\times组别}$/P值			0.278/0.992		
Glu/(mmol•L^{-1})					
F组	4.73±1.95	6.69±1.90	6.87±1.96	6.83±1.63	5.65±1.03
M组	5.16±2.46	6.43±2.23	6.87±1.86	6.76±1.83	6.16±1.63
FM组	5.11±2.81	6.33±1.54	6.05±1.15	6.23±1.84	6.18±1.02
FMH组	4.10±2.08	5.29±1.58	6.28±1.91	6.25±1.72	5.93±1.70
$F_{时间}$/P值			11.062/＜0.001		
$F_{组别}$/P值			1.533/0.212		
$F_{时间\times组别}$/P值			1.328/0.202		

*P＜0.05 与F组比较；△P＜0.05 与M组比较。

表 3　4 组患儿机械通气时间、氧疗时间、住院时间、肠道足量喂养时间比较

指标	F组(n=23)	M组(n=23)	FM组(n=22)	FMH组(n=22)	F值	P值
机械通气时间/h	131.79±96.89	112.88±64.55	111.79±102.84	111.85±84.23	0.283	0.838
氧疗时间/h	298.01±260.72	335.08±278.68	246.55±240.48	246.53±235.91	0.647	0.587
住院时间/d	29.45±11.39	25.92±13.93	21.66±12.41	25.36±18.24	1.134	0.340
肠道足量喂养时间/d	15.94±11.00	14.94±6.21	12.49±7.10	13.20±10.75	0.692	0.559

表 4　4 组患儿短期药物不良反应比较

n(%)

指标	F组(n=23)	M组(n=23)	FM组(n=22)	FMH组(n=22)	P值
尿潴留	3(13.04)	5(21.74)	4(18.18)	4(18.18)	0.916
便秘	2(8.70)	0	4(18.18)	3(13.64)	0.135
喂养不耐受	5(21.74)	4(17.39)	3(13.64)	3(13.64)	0.923
总计	7(30.43)	5(21.74)	5(22.73)	4(18.18)	0.798

3　讨　论

呼吸窘迫是早产儿一种常见的危急症状，临床表现为进行性呼吸困难，常需机械通气治疗。但机械通气作为一种持续性、慢性疼痛刺激，易引起患儿烦躁不安，产生人机对抗，从而带来一系列短期及远期不良影响。因此，减轻早产儿机械通气中的疼痛应激反应具有重要临床意义。

芬太尼是一种合成的强效阿片类μ受体激动剂，适用于术后及机械通气期间的镇痛[12-13]，具有起效快、作用时间短、排泄快、镇痛作用强、对血流动力学影响小的特点。Qiu 等[14]发现，早产儿最初机械通气 72 h 内，芬太尼可有效缓解疼痛，对脑发育起到保护作用。咪达唑仑是一种新型苯二氮䓬类药物，能激活中枢神经系统中的γ- 氨基丁酸受体，导致神经元超极化，具有起效快、半衰期短、水溶性和稳定性好的特点。国内外多项研究[15-17]表明，咪达唑仑具有良好的镇静催眠作用，可以减少疼痛刺激引起的RR、HR加快，并减少人机对抗和并发症的发生，在极早产患儿[18]早期机械通气时，应用咪达唑仑能提高患儿的生存率。国外有研究[19]提出，早产儿和足月儿鼻内使用芬太尼和咪达唑仑安全有效。

本研究旨在比较单用芬太尼或咪达唑仑与两药联用的镇静镇痛效果。由于早产儿药代动力学差异较大，胎龄对药物作用有影响[20-21]，进一步探讨两药联用的适宜剂量。研究结果发现，芬太尼与咪达唑仑两药联用时的N-PASS评分低于单一用药时，联合用药 8 h时患儿均已达到无疼痛状态。在 12 h、24 h时，联合用药组的PIP、RR均低于单一用药组（P<0.05）。此外，虽然 4 组间住院期间其他相关指标及短期药物不良反应差异无统计学意义，但单用芬太尼组发生喂养不耐受比例最高，达到肠道足量喂养时间最长，可能与芬太尼在激活神经系统μ受体发挥镇痛作用的同时，也激活了胃肠道μ受体有关[22]。

综上所述，芬太尼联合咪达唑仑能有效减轻机械通气早产儿疼痛，降低RR，进而有助于减少人机对抗的发生，效果优于单一用药。由于观察时间偏短及单地域限制，结果可能存在偏倚，有待大样本、多中心、长时间观察证实本研究结论，以及确定两药联合应用于机械通气早产儿的最适宜剂量。

利益冲突：所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献

[1]　CONG X M, DELANEY C, VAZQUEZ V. Neonatal nurses' perceptions of pain assessment and management in NICUs: a national survey[J]. Adv Neonatal Care, 2013, 13(5):353-360.

[2]　HALL R W, ANAND K J S. Pain management in newborns[J]. Clin Perinatol, 2014, 41(4):895-924.

[3]　ANAND K J, BARTON B A, MCLNTOSH 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):33l-338.

[4]　BRUMMELTE S, GRUNAU R E, CHAU V, et al. Procedural pain and brain development in premature newborns[J]. Ann Neurol, 2012, 71(3):385-396.

[5]　DOESBURG S M, CHAU C M, CHEUNG T P L, 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.

[6] ZUKE J T, RICE M, RUDLONG J, et al. The effects of acute neonatal pain on expression of corticotropin-releasing hormone and juvenile anxiety in a rodent model[J]. eNeuro, 2019, 6(6):ENEURO.0162-ENEURO.0119.2019.

[7] 金 茹, 刘传飞, 赵 娟, 等. 咪达唑仑和芬太尼的相互作用[J]. 药学与临床研究, 2010, 18(5):432-434. JIN R, LIU C F, ZHAO J, et al. Combination effect of midazolam and fentanyl[J]. Pharmaceutical and Clinical Research, 2010, 18(5):432-434.

[8] 孙印兰. 先心合并心衰患儿呼吸支持的选择及需机械通气时镇痛镇静的应用[D]. 济南: 山东大学, 2013. SUN Y L. Choice of mode of respiratory support in acute congestive heart failure children associated with congenital heart disease and applications of sedation and analgesia in the treatment of children who need mechanical ventilation[D]. Jinan: Shandong University, 2013.

[9] LEE B, PARK J D, CHOI Y H, et al. Efficacy and safety of fentanyl in combination with midazolam in children on mechanical ventilation[J]. J Korean Med Sci, 2019, 34(3):e21.

[10] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 5版. 北京: 人民卫生出版社, 2019. SHAO X M, YE H M, QIU X S. Practice of neonatology[M]. 5th edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2019.

[11] HUMMEL P, PUCHALSKI M, CREECH S D, et al. Clinical reliability and validity of the N-PASS: neonatal pain, agitation and sedation scale with prolonged pain [J]. J Perinatol, 2008, 28(1):55-60.

[12] LAGO P, FRIGO A C, BARALDI E, et al. Sedation and analgesia practices at Italian neonatal intensive care units: results from the EUROPAIN study[J]. Ital J Pediatr, 2017, 43(1):26.

[13] TOYE J M, MIREA L, YANG J M, et al. Trends in narcotics and sedative use during mechanical ventilation of preterm infants in Canadian neonatal intensive care units[J]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi, 2018, 20(1):5-11.

[14] QIU J, ZHAO L, YANG Y, et al. Effects of fentanyl for pain control and neuroprotection in very preterm newborns on mechanical ventilation[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2019, 32(22):3734-3740.

[15] 区肇真, 何俊君, 何志勋, 等. 观察咪达唑仑在新生儿机械通气中的镇静效果[J]. 哈尔滨医药, 2018, 38(3):259-260. QU Z Z, HE J J, HE Z X, et al. To observe the sedative effect of midazolam in neonatal mechanical ventilation[J]. Harbin Medical Journal, 2018, 38(3):259-260.

[16] 郭锦华. 咪达唑仑在急性呼吸窘迫综合征新生儿机械通气中的镇静镇痛效果观察[J]. 现代诊断与治疗, 2019, 30(24):4300-4301. GUO J H. Observation on sedative and analgesic effects of midazolam in mechanical ventilation of neonates with acute respiratory distress syndrome[J]. Modern Diagnosis and Treatment, 2019, 30(24):4300-4301.

[17] BADIEE Z, ZANDI H, ARMANIAN A, et al. Premedication with intravenous midazolam for neonatal endotracheal intubation: a double blind randomized controlled trial[J]. J Res Med Sci, 2021, 26:57.

[18] DE TRISTAN M A, MARTIN-MARCHAND L, ROUÉ J M, et al. Association of continuous opioids and/or midazolam during early mechanical ventilation with survival and sensorimotor outcomes at age 2 years in premature infants: results from the French prospective national EPIPAGE 2 cohort[J]. J Pediatr, 2021, 232:38-47, E8.

[19] KU L C, SIMMONS C, SMITH P B, et al. Intranasal midazolam and fentanyl for procedural sedation and analgesia in infants in the neonatal intensive care unit[J]. J Neonatal Perinatal Med, 2019, 12(2):143-148.

[20] NORMAN E, KINDBLOM J M, RANE A, et al. Individual variations in fentanyl pharmacokinetics and pharmacodynamics in preterm infants[J]. Acta Paediatr, 2019, 108(8):1441-1446.

[21] TAUZIN M, GOUYON B, HIRT D, et al. Frequencies, modalities, doses and duration of computerized prescriptions for sedative, analgesic, anesthetic and paralytic drugs in neonates requiring intensive care: a prospective pharmacoepidemiologic cohort study in 30 French NICUs from 2014 to 2020[J]. Front Pharmacol, 2022, 13:939869.

[22] 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］ 殷 悦，贾泽军