

中国髋、膝关节置换术加速康复——围术期疼痛与睡眠管理专家共识

国家卫生计生委公益性行业科研专项《关节置换术安全性与效果评价》项目组

世界卫生组织（WHO，1979 年）和国际疼痛研究协会（IASP，1986 年）将疼痛定义为：组织损伤或潜在组织损伤引起的不愉快感觉和情感体验^[1]。疼痛既是机体对创伤或疾病的反应机制，也是疾病的症状。1995 年，美国疼痛学会（American Pain Society, APS）主席 James Campell 提出将疼痛列为除脉搏、呼吸、体温、血压以外的“第五大生命体征”，并认为疼痛是手术患者最原始的恐惧之一^[2]。加速康复外科（Enhanced Recovery After Surgery, ERAS）理念的核心是在围术期应用已证实有效的方法减少手术应激，减少疼痛与并发症，提高满意度，减少住院费用。而疼痛是影响患者加速康复的重要因素之一。术后持续疼痛可引起中枢神经系统发生病理重构，进而影响患者关节功能的恢复、延长住院时间、增加医疗费用，甚至可能发展为难以控制的慢性疼痛，使患者无法参与正常的日常生活和社交活动。疼痛与睡眠相互影响。疼痛影响睡眠，而睡眠障碍加重疼痛，两者互为因果。

优化镇痛是指采用有效的方法对可能发生的或已发生的疼痛进行评估，根据评估结果采取相应的预防镇痛和多模式镇痛方法进行按时和充分镇痛，达到缓解疼痛的目的。而疼痛与睡眠密切相关。疼痛影响睡眠，失眠或焦虑常加重疼痛。在优化镇痛方案时应评估患者围术期的睡眠障碍，同时进行必要的催眠抗焦虑治疗，达到帮助睡眠和缓解疼痛的目的。近年来，随着生活水平的改善和对疼痛与睡眠认识的提高，人们对优化镇痛与良好睡眠的需求也日益增加。因此，如何降低关节置换术患者在围术期的疼痛与睡眠障碍，是骨科医生亟待解决的问题。

本共识所涉及的优化镇痛与镇静睡眠方案仅涉及对关节置换术患者围手术期疼痛与睡眠的管理，且应首先明确原发疾病的诊断和处理方案，再对疼痛和睡眠进行优化管理。

一、疼痛的分类和评估

根据疼痛的持续时间的性质，可分为急性疼痛和慢性疼痛。根据疼痛的病理学机制，可分为伤害感受性疼痛、神经病理性疼痛和混合性疼痛。

疼痛的评估主要采用视觉模拟评分（Visual Analogue Scale, VAS）和数字评价量表（Numerical Ratings Scale, NRS）（图 1）。其他如语言评价量表（Verbal Description Scale, VDS）、面部疼痛表情量表（FPS-R）较少应用（具体参见骨科常见疼痛的处理专家建议）。

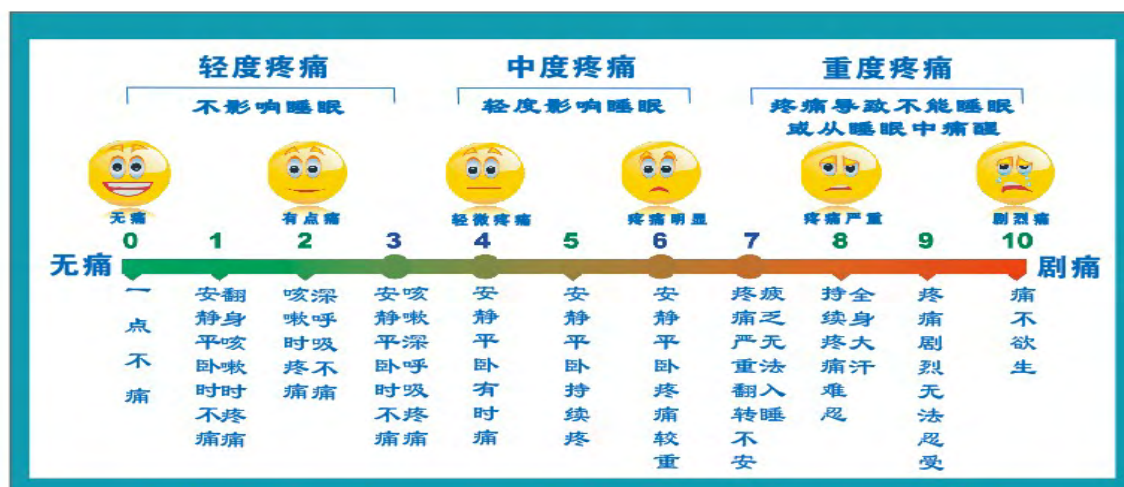


图1 视觉模拟评分（VAS）

二、 关节置换术后疼痛处理的目的

关节置换围术期疼痛主要包括两方面,即术前由原发关节疾病的疼痛和术后由于手术创伤引起的疼痛。疼痛处理的目的在于：

- 1、术前缓解由原发性关节疾病带来的疼痛，增加患者手术耐受力；
- 2、减轻术后疼痛，提高患者的生活质量；
- 3、降低术后并发症，缩短住院时间；
- 4、使患者更早地开展康复训练，更好地遵从医生的康复方案，改善关节功能；
- 5、提高患者对手术质量的满意度。

三、 关节置换术后疼痛处理的原则

1、重视健康宣教

患者常伴有焦虑、紧张情绪，因此需要给患者介绍手术过程、可能发生的疼痛和对疼痛评估采取的预防措施,消除患者的焦虑,以得到患者的配合,达到理想的减轻疼痛治疗效果。

2、选择合理的疼痛评估方法

对围术期疼痛评估而言，通常采用 VAS 或 NRS 评估方法。

3、预防性镇痛

预防性镇痛是在疼痛发生之前采取有效的措施，并在术中、术后围术期全程给予适当的措施，以减轻围术期有害刺激造成的外周和中枢敏化，降低术后疼痛强度，减少镇痛药物的需求。预防和抑制中枢敏化是预防性镇痛的核心。推荐在伤害性刺激（手术刺激）发生前使用快速通过血脑屏障抑制中枢敏化的药物，有利于打断疼痛链，降低术后疼痛程度。

4、提倡多模式镇痛（Multi-model Pain Management）

将作用机制不同的药物组合在一起，发挥镇痛的协同或相加作用，降低单一用药的剂量和不良反应，同时可以提高对药物的耐受性，加快起效时间和延长镇痛时间^[3]。目前，关节置换术围术期多模式镇痛一般包括药物联合镇痛+神经阻滞+关节局部麻醉，必要时联合椎管内麻醉和 PCA 镇痛^[4]。应注意避免重复使用同类药物。

各家医院多模式镇痛的方案详见附件一。

5、注重个体化镇痛

不同患者对疼痛和镇痛药物的反应存在个体差异，因此镇痛方法应因人而异，应根据患者应用预防性镇痛药物（措施）后，按时评估，调整药物（措施）。个体化镇痛的最终目标是应用最小的剂量达到最佳的镇痛效果。

四、 关节置换围术期镇痛的常用方法

1、非药物治疗

患者教育、物理治疗（冷敷、热敷、针灸）、分散注意力、放松疗法及自我行为疗法等是基本的处理方法。

2、药物治疗

主要分为全身作用类药物和局部外用类药物。在使用任何药物之前，请参阅其使用说明书。

（1）NSAIDs 类药物

包括对乙酰氨基酚、传统非选择性 NSAIDs 类药物和选择性 COX-2 抑制剂^[5]，其中传统非选择性 NSAIDs 类药物主要包括双氯芬酸、布洛芬、洛索洛芬钠、氟比洛芬酯等，选择性 COX-2 抑制剂主要包括帕瑞昔布、塞来昔布等。术前预防性镇痛应选择对乙酰氨基酚或选择性 COX-2 抑制剂，避免影响血小板功能。Huang、Buvanendran、沈彬等的研究发现，关节置换术前使用选择性 COX-2 抑制剂具有预防性镇痛作用，较单纯术后镇痛可明显减轻术后疼痛、减少镇痛药用量、加快康复^[6, 7, 8]。术后药物镇痛常选择 COX-2 抑制剂，主要口服给药，有心脑血管病的患者需慎用。有心脑血管病史者选择非选择性 NSAIDs 类药物，如起效快、作用时间短的快作用类，如双氯芬酸。NSAIDs 类药物的副作用主要包括上消化道反应，年龄过大、长期应用 NSAIDs 类药物或糖皮质激素、既往有上消化道溃疡或出血病史的患者应慎用。

（2）阿片类镇痛药物

主要通过作用于中枢或外周的阿片类受体发挥镇痛作用,包括可待因、曲马多、羟考酮、杜冷丁、吗啡、芬太尼、地佐辛等,给药方式以口服和注射为主。阿片类镇痛药主要用于术后急性疼痛,最常见的不良反应主要涉及消化道和中枢系统,包括:恶心、呕吐、便秘、嗜睡及过度镇静、呼吸抑制等^[9]。阿片类镇痛药用于治疗术后慢性疼痛时,应及时监测患者疼痛程度,以调整其剂量,避免药物依赖。

(3) 催眠抗焦虑药物

催眠抗焦虑药物虽然不具备直接的镇痛作用,但可以发挥抗焦虑、帮助睡眠、缓解肌肉张力等作用,间接地提高镇痛药物的作用效果。

催眠抗焦虑药物的使用详见附件二。

(4) 局部外用药物

主要包括各种 NSAIDs 乳胶剂和贴剂等(阿片类和非阿片类)。局部外用药物主要用于术后软组织炎症反应引起的局部疼痛,可降低口服药物的全身不良反应。

3、椎管内镇痛

对于硬膜外麻醉,通过麻醉导管一次性或持续给予阿片类药物,使之作用于脊髓背侧胶质中的神经元受体,在有效阻止疼痛信号传导的同时,又能保留本体感觉和运动感觉,可有效缓解术后疼痛,降低阿片类药物的使用剂量,尤其是在术后 4-6 小时的早期阶段。椎管内麻醉药物的选择各家医院不一致,包括罗哌卡因或布比卡因的单独使用或联合芬太尼、吗啡等共同使用,镇痛持续时间可长达 72 小时^[10, 11, 12]。其不良反应主要包括皮肤瘙痒、尿潴留和低血压。

4、外周神经阻滞

外周神经阻滞通过在神经鞘膜内注入局麻药物,阻断疼痛信号在外周神经的传导,达到镇痛效果。对于髋关节置换,可以选择腰丛神经阻滞。对于膝关节置换,可以选择股神经阻滞、隐神经阻滞或坐骨神经阻滞。局麻药物的注入可以是一次性,也可以是持续性。局麻药物主要为罗哌卡因或布比卡因^[13]。Meta 分析显示,神经阻滞在关节置换术围术期有良好镇痛效果,效果优于单纯药物镇痛,且降低药物的副作用^[14, 15]。神经阻滞的不足之处在于局麻药物可能会同时阻断支配关节活动的运动神经元,从而影响术后康复训练。目前对于神经阻滞的选择和药物浓度控制可有效减少由于肌力下降引起的关节功能恢复不佳。

5、切口周围浸润注射(“鸡尾酒”疗法)

切口周围浸润注射多种药物混合制剂,以达到术后缓解疼痛的目的,类似于含有多种成分的鸡尾酒,故又称为“鸡尾酒”疗法^[16]。“鸡尾酒”主要以罗哌卡因局麻药为主,可联合肾上

腺素和皮质激素。罗哌卡因由于其产生感觉和运动阻滞的分离程度强于布比卡因，小剂量时主要阻滞感觉神经，而不产生运动阻滞。肾上腺素主要起到收缩血管、延长药物达峰时间的作用；皮质激素的联合主要提供强大的局部抗炎作用，可以减轻手术创伤引起的局部炎症反应，起到间接镇痛的效果。Fu、Busch 和 Mullaji、康鹏德等学者的随机对照研究均采用以罗哌卡因为主的混合制剂进行切口周围浸润镇痛，术后镇痛效果优于对照组，且不增加伤口愈合和感染等并发症发生率^[17-20]。对于膝关节置换，“鸡尾酒”局部注射一般选择植入假体前后的时间，假体植入前于膝关节后方的关节囊和内外侧副韧带起止点进行注射，植入后于股四头肌伸膝装置、髌韧带、骨膜、关节周围皮下组织肌肉等进行区域性浸润注射。对于髋关节置换，可以在假体植入后于深筋膜的深层、浅层、皮下组织进行注射。关节周围局部注射“鸡尾酒”药物很好地降低了其他镇痛方法所带来的副作用。

各家医院“鸡尾酒”的药物配比详见附件一。

6、病人自控镇痛

病人自控镇痛（Patient Controlled Analgesia, PCA）是近年来骨科术后镇痛的主要进展，主要分为静脉 PCA（Patient Controlled Intravenous Analgesia, PCIA）、硬膜外 PCA（Patient Controlled Epidural Analgesia, PCEA）和皮下 PCA（Patient Controlled Subcutaneous Analgesia, PCSA）三大类。PCIA 的主要优势在于镇痛药物的剂量由患者控制，患者可根据自身疼痛耐受情况调整药物剂量，而不需要由医护人员根据对患者疼痛的评估来予以镇痛治疗。PCIA 使用方法简便，起效快，尤其适用于四肢关节的术后镇痛。PCA 的药物选择一般以不同作用强度的阿片类药物为主，包括吗啡、哌替啶和芬太尼的联合使用。PCIA 的缺点在于阿片类药物所带来的胃肠道反应和中枢神经系统抑制。

五、 关节置换术围术期镇痛的流程

依据预防性镇痛和多模式镇痛的理念，在关节置换术前、术中和术后三个阶段，将多种作用机制和作用途径的镇痛药物联合使用，尽可能地降低关节置换患者围术期疼痛。

1、术前疼痛评估

根据患者病史、手术创伤的程度和患者对疼痛的耐受程度，结合患者既往药物使用史，对患者的关节疼痛程度及患者对疼痛的耐受度进行评估。

2、制定围术期镇痛方案

根据术前患者疼痛程度、患者对疼痛的耐受程度、手术方式及复杂程度和心血管、胃肠道、肝肾并存疾病的风险等参考因素，并综合考虑各种镇痛方式的利益风险，制定合理的围术期镇痛方案。镇痛方案需要遵循预防性镇痛、多模式镇痛和个体化镇痛三大原则。

3、术前镇痛

作为多模式镇痛中重要一环，术前镇痛的目的在于治疗术前由关节疾病引起的疼痛；降低术中及术后由手术刺激引起的疼痛，达到预防性镇痛作用。主要包括：(1) 选择不影响凝血功能的镇痛药物，如对乙酰氨基酚、塞来昔布、帕瑞昔布或普瑞巴林；(2) 催眠或抗焦虑药物，如采用苯二氮唑类药物地西泮、氯硝西泮或阿普唑仑、艾司唑仑等，或非苯二氮唑类药物唑吡坦、扎来普隆或氟西汀、帕罗西汀等；(3) 对患者及家属进行健康教育，包括行为疼痛控制技巧等。

4、术中预防性镇痛

术中预防性镇痛包括：(1) 根据患者疼痛严重程度，决定是否选择椎管内麻醉以及术后是否采用持续性椎管内镇痛；(2) 术前采用外周神经阻滞镇痛，髋关节置换可选择腰丛神经阻滞，膝关节置换可选择股神经或隐神经阻滞；(3) 术中采用“鸡尾酒”镇痛，于关节周围局部注射镇痛药物；(4) 尽量缩短手术时间，减少术后由创伤引起的炎症反应；(5) 手术结束后，根据麻醉清醒后患者疼痛情况，可予以阿片类镇痛药或选择性 COX-2 抑制剂静脉注射或肌肉注射镇痛。

5、术后预防性镇痛

术后预防性镇痛包括：(1) 选择 NSAIDs 类药物或选择性 COX-2 药物镇痛，包括口服给药（双氯芬酸钠、塞来昔布、洛索洛芬钠等）、静脉或肌肉注射（帕瑞昔布、氟比洛芬酯等）；(2) 根据情况选择 PCIA 镇痛；(3) 使用镇静催眠抗焦虑药物，如地西泮、氯硝西泮、阿普唑仑、艾司唑仑或唑吡坦、帕罗西汀、氟西汀、舍曲林等；(4) 疼痛重时联合阿片类药物镇痛，包括曲马多、羟考酮口服或吗啡、杜冷丁肌肉注射；(5) 其他围术期处理，包括采用冰敷、抬高患肢等措施减轻关节肿胀和炎性反应；早期下地活动，减轻患者心里负担等。

6、出院预防性镇痛

出院以后应继续予以镇痛治疗，直至功能康复良好，避免出现关节慢性疼痛。镇痛主要以口服药物为主，主要选择包括 NSAIDs 类药物和选择性 COX-2 抑制剂，或联合阿片类药物和镇静安眠药。

关节置换术围术期睡眠障碍的诊疗

一、睡眠障碍的定义

睡眠障碍通常是指失眠、过度睡眠障碍、睡眠节律障碍及特定睡眠阶段的睡眠障碍 4 大类睡眠疾病的总称。根据睡眠障碍的国际分类标准（international classification of sleep

disorders, ICSD), 睡眠障碍主要包括睡眠的发动与维持障碍、过度睡眠障碍、睡眠节律障碍以及特定睡眠阶段的睡眠障碍四大类型。临床上最常见的睡眠障碍为睡眠的发动及维持障碍, 即“失眠”。失眠也是围术期患者最主要的睡眠障碍类型, 它的实质是个体对睡眠需求量的相对/绝对增加以及对睡眠状态的焦虑。

二、围术期患者失眠的常见原因

1. 人文心理因素：

(1) 患者缺乏医学知识, 对麻醉和手术过程及预后担心担忧；

(2) 家庭支持系统和社会支持系统的影响：如家庭生活和谐, 亲属关注恰当与否, 社保是否完善等；

(3) 医院住院条件之医护人员的工作态度；

2. 环境因素：医院住院条件之住院环境的舒适度、安静度、拥挤程度等；

3. 生物学因素：

(1) 术前损伤及术后伤口疼痛或手术后体位不舒适；

(2) 手术麻醉药物的使用导致术后腹胀、尿潴留等躯体不适；

(3) 合并有其它躯体疾病的患者；

(4) 既往或现在合并有焦虑、抑郁、精神活性物质有害使用病史等精神疾病的患者。

三、失眠的常见临床表现

根据“国际疾病分类 (ICD-10, International Classification of Disease)”标准中的睡眠障碍的定义和分类标准, 失眠的常见临床表现主要有以下 7 种表现, 但表现的最核心定义强调病患个体的主观感受及患者过去与现在睡眠状态的比较。

1. 入睡困难 (入睡时间客观延迟 30 分钟或以上；也可与过去常态相比较, 个体主观感受有入睡困难, 且伴有对此感受的担心或影响社会功能)；

2. 入睡后觉醒次数增加 (平均每晚觉醒次数客观大于等于 2 次；也可与过去常态相比较, 个体主观感受到夜里易醒, 并且体验此给自身带来影响)

3. 多梦 (个体主观体验到梦境造成了对自身心情、精神状态影响的情况)；

4. 早醒 (觉醒时间客观提早 60 分钟或以上的情况；也可与过去常态相比较, 个体主观感受有早醒, 且伴有对此感受的担心或影响社会功能)；

5. 眠浅 (个体主观体验到睡眠不深, 且对自己心情/精神状态影响的情况)；

6. 缺乏睡眠感 (即个体体验到的睡眠时间和实际睡眠时间存在明显差异的情况。极端

案例可表现为“自己感到一夜未眠，而其鼾声吵得别人整夜不能入睡”）；

7. 醒后不适感、疲乏或白天困倦。

四、围术期患者失眠的早期评估

1. 具有境遇性失眠、慢性失眠及其它类型失眠家族史的患者；
2. 具有伴有失眠症状的精神疾病既往史的患者；
3. 有超过常态的焦虑表现的患者，具体表现为：(1) 灾难性思维：遇到什么事都往坏处想；(2) 发作或持续出现心慌、坐立不安或烦躁等体验；(3) 发作或持续出现出汗、肢体震颤、肌紧张、尿频、夜尿增多、心悸、呼吸急促等症状。符合上面 3 条中 1 条或多条的患者；
4. 有亚失眠表现的患者，具体表现为：(1) 在过去一月或更长时间内，平均每周大于等于 2 个夜晚，在睡眠中感受到呼吸不畅、寒冷或发热、疼痛等；(2) 难以在社交活动及工作中保持较情形的状态。符合上面 2 条中 1 条或 2 条的患者；
5. 神经内分泌轴以及糖耐量试验有“异常趋势”的患者，其中主要指标包括：下丘脑-垂体-甲状腺功能轴指标(TSH、FT3、FT4、TT3、TT4)、下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴指标(ACHT、PTC、UFC、DST) 以及 OGTT。
6. 多导睡眠脑电图 (Polysomnography, PSG) 相关指标异常趋势者，主要为睡眠潜伏期 (SL) 及觉醒次数 (AT) 增加，总睡眠时间 (TSA)、睡眠效率 (SE) 及睡眠维持率 (SMT) 减少，以及睡眠结构的紊乱可见于失眠患者。
7. 符合上述 6 项中任何一项或多项的围手术期患者均需按“境遇性失眠”推荐方案治疗。

五、围术期患者失眠的用药原则

1. 由于术前、术中及术后相关环境因素导致的单纯性失眠患者推荐使用镇静催眠药物，本文推荐单独使用“苯二氮卓类药物（氯硝西泮/地西泮/阿普唑仑/艾司唑仑片）”或“非苯二氮卓类药物（思诺思或扎来普隆）”。
2. 失眠患者伴有明显焦虑情绪患者建议以抗焦虑治疗为主（抗焦虑药物主要使用选择性 5 羟色胺再摄取抑制剂类药物 (SSRIs 类)，包括帕罗西汀、氟西汀、舍曲林)，镇静催眠药物为辅（推荐苯二氮卓类药物，包括氯硝西泮、地西泮、阿普唑仑、艾司唑仑片）。
3. 既往有失眠病史的患者建议直接重复使用既往用药方案，若既往用药无效或此次用药无效，需转诊或请专科会诊。
4. 既往有其它重性精神疾病病史的患者，先处理精神症状后，再进行手术。若原专科

方案用药有效,可使用原方案,若此次用药无效或原治疗效果差或无效,需转诊或请专科会诊。

六、老年围术期常见的失眠类型及处理

老年患者围术期常见的失眠类型包括:境遇性失眠、慢性失眠、抑郁障碍所致失眠、焦虑障碍所致失眠、重性精神障碍所致失眠和精神活性物质所致失眠。

各种失眠的定义、诊断标准和处理原则详见附件二。

结束语

本共识所涉及的优化镇痛和睡眠管理方案应根据患者具体情况进行评估,选择合适的方案。应用前应参考药物说明书,评估药物的效果和不良反应。如有不良反应,应及时停药或请相关科室会诊。

参考文献

1. Foley KM, Posner JB. Pain and its management. In: Wyngaarden JB, Smith LH. Cecil textbook of medicine. 18th ed. Philadelphia. WB Saunders Company, 1988. 104-112.
2. Philips WJ, Currier BL. Analgesic pharmacology: I. Neurophysiology. J Am AcadOrthopSurg, 2004; 12: 213-20.
3. Parvizi J, Miller AG, Gandhi K. Multimodal pain management after total joint arthroplasty. J Bone Joint Surg Am, 2011; 93 (11): 1075-84.
4. 王浩洋, 康鹏德, 裴福兴, 等. 全髋关节置换术后多模式镇痛的有效性及其安全性. 中国矫形外科杂志, 2013; 21 (10): 976-80.
5. McCartney CJ, Nelligan K. Postoperative pain management after total knee arthroplasty in elderly patients: treatment options. Drugs Aging, 2014; 31 (2): 83-91.
6. 沈彬, 唐新, 杨静, 等. 围术期口服塞来昔布对全膝关节置换术后疼痛和功能康复的近期影响和安全性观察. 中华外科杂志, 2009; 47 (2): 116-9.
7. Huang YM, Wang CM, Wang CT, et al. Perioperative celecoxib administration for pain management after total knee arthroplasty-a randomized, controlled study. BMC MusculoskeletDisord, 2008; 9: 77.
8. Buvaendran A, Kroin JS, Tuman KJ, et al. Effects of perioperative administration of a selective cyclooxygenase 2 inhibitor on pain management and recovery of function after knee replacement: a randomized controlled trial. JAMA, 2003; 290 (18): 2411-8.
9. Bourne MH. Analgesics for orthopedic postoperative pain. Am J Orthop, 2004; 33 (3): 128-35.
10. Casati A, Ostroff R, Casimiro C, et al. 72-hour epidural infusion of 0.125% levobupivacaine following total knee replacement: a prospective, randomized, controlled, multicenter evaluation. Acta Biomed, 2008; 79: 28-35.
11. Forster JG, Rosenberg PH. Small dose of clonidine mixed with low-dose ropivacaine and fentanyl for epidural analgesia after total knee arthroplasty. Br J Anaesth, 2004; 93 (5): 670-7.
12. Choi PT, Bhandari M, Scott J, et al. Epidural analgesia for pain relief following hip or knee replacement. Cochrane Database Syst Rev, 2003; (3): CD003071.
13. de Lima Souza R, Correa CH, Henriques MD, et al. Single-injection femoral nerve block with

- 0.25% ropivacaine or 0.25% bupivacaine for postoperative analgesia after total knee replacement or anterior cruciate ligament reconstruction. *J ClinAnesth*, 2008; 20 (7): 521-7.
14. Richman JM, Liu SS, Courpas G, et al. Does continuous peripheral nerve block provide superior pain control to opioids? A meta-analysis. *AnesthAnalg*, 2006; 102 (1): 248-57.
15. Fowler SJ, Symons J, Sabato S, et al. Epidural analgesia compared with peripheral nerve blockade after major knee surgery: a systematic review and meta-analysis of randomize trials. *Br J Anaesth*, 2008; 100 (2): 154-64.
16. Fu P, Wu Y, Wu H, et al. Efficacy of intra-articular cocktail analgesic injection in total knee arthroplasty-a randomized controlled trial. *Knee*, 2009; 16: 280-4.
17. 康鹏德, 王浩洋, 沈彬, 等. 加入局部浸润镇痛的多模式镇痛在全膝关节置换中的应用. *中华骨科杂志*, 2013; 33 (3): 246-51.
18. Fu P, Wu H, Li X, et al. Efficacy of intra-articular cocktail analgesic injection in total knee arthroplasty-a randomized controlled trial. *Knee*, 2009; 16: 280-4.
19. Busch CA, Shore BJ, Bhandari R, et al. Efficacy of periarticular multimodal drug injection in total knee arthroplasty. A randomized trial. *J Bone Joint Surg Am*, 2006; 88: 959-63.
20. Mullaji A, Kanna R, Shetty GM, et al. Efficacy of periarticular injection of bupivacaine, fentanyl, and methylprednisolone in total knee arthroplasty: a prospective, randomized trial. *J Arthroplasty*, 2010; 25: 851-7.

附件一、各家医院多模式镇痛方案及“鸡尾酒”配方

Mayo Clinic

多模式镇痛方案

术前：联合预防性镇痛：缓释羟考酮 10mg+加巴喷丁 300mg+对乙酰氨基酚 1000mg+双氯芬酸 75mg/米索前列醇 200 μ g。

术中：持续股神经阻滞联合坐骨神经阻滞（TKA）；“鸡尾酒”切口周围浸润。

术后：常规用药：对乙酰氨基酚 1000mg q8h；双氯芬酸 75mg/米索前列醇 200 μ g bid+加巴喷丁 300mg q8h。术后爆发痛，可予以缓释羟考酮 5mg/4h，不能口服者予以吗啡 2mg iv/2h 或羟化吗啡酮 0.5mg iv/2h。

“鸡尾酒”配方：

50-74.9kg：罗哌卡因 200mg+肾上腺素 100 μ g+酮洛酸 30mg+吗啡 5mg

75-99.9kg：罗哌卡因 300mg+肾上腺素 200 μ g+酮洛酸 30mg+吗啡 5mg

100-125kg：罗哌卡因 400mg+肾上腺素 300 μ g+酮洛酸 30mg+吗啡 5mg

注射部位（TKA）：

植入假体前：后方关节囊注射 30ml+内外侧支持带 50ml

植入假体后：股四头肌肌腱和皮下注射 40ml

Hospital for Special Surgery (HSS)

多模式镇痛方案

术前：重视患者教育和镇痛宣讲，配发小册子和观看视频。术前予以预防性镇痛，包括美洛昔康 15mg（>75 岁者 7.5mg）；控释羟考酮 20mg（>80 岁者 10mg）；可乐宁贴片 100 μ g/24h，术前 30-60 min。

术中：常规椎管内麻醉，少数情况使用全麻；术中予以“鸡尾酒”切口周围浸润。

术后：给予 3 剂酮洛酸（小于 65 岁给予 30mg；大于 65 岁给予 15mg）；必要时予以吗啡 2-4mg 每 15min 给药一次；疼痛加重时予以羟考酮镇痛（10mg-20mg/次）；对乙酰氨基酚 1000mg 口服/6h；停酮洛酸后 8h 给予塞来昔布 200mg/天，持续 10d；泮托拉唑 40mg/天口服预防消化道出血。

“鸡尾酒”配方：分为深部注射和皮下注射。

深部注射：配方：布比卡因联合肾上腺素 0.5% 30ml+吗啡 8mg/ml 1ml+甲泼尼龙 40mg/ml
1ml+头孢唑林 500mg 10ml；注射时间：植入假体前。

皮下注射：配方：0.25%布比卡因 40ml；注射时间：植入假体后。

Massachusetts General Hospital (MGH)

多模式镇痛方案

术前：塞来昔布 200mg 或 400mg/天；缓释羟考酮 10mg 或 20mg/天；泮托拉唑 40mg/天。

术中：采用椎管内麻醉。“鸡尾酒”切口周围浸润。糖尿病或免疫功能障碍患者禁用激素。常规适用青霉素，过敏者使用万古霉素。手术间内予以可乐宁经皮吸收给药 100 μ g/24h。

术后：复苏室 酮洛酸静脉给药（每 6h 一次，65 岁以上每次给药 15mg，65 岁以下每次给药 30mg；肾功能障碍患者禁用）；镇痛效果不佳时，予以吗啡 2-4mg 静脉给药，15min 一次。

回病房后：酮洛酸肌肉注射给药（剂量同复苏室）；镇痛效果不佳时，予以 2-4mg 吗啡肌肉注射，2-4h 一次；塞来昔布 200mg/天口服 $\times$ 10d；羟考酮 10/20mg 口服 q12h $\times$ 48h；对乙酰氨基酚 1000mg 口服 q6h；泮托拉唑 40mg/天口服。

“鸡尾酒”配方：

0.5%布比卡因 200-400mg+吗啡 4-10mg+肾上腺素 300 μ g+甲泼尼龙 40mg+头孢呋辛 750mg+生理盐水 22ml。

注射部位：

THA：复位前：前方关节囊、髂腰肌肌腱；复位后：外展肌、阔筋膜、臀大肌及其股骨止点、后方关节囊、短外旋肌群、滑膜。

TKA：植入假体前：后方关节囊、后外侧及后内侧软组织；植入假体后：伸膝装置、滑膜、关节囊、鹅足肌腱、前内侧关节囊、骨膜、髌胫束。

协和医院

“鸡尾酒”配方：

罗哌卡因 200mg+吗啡 5mg+肾上腺素（1:1000）0.3ml+生理盐水配成 100ml。

注射部位（TKA）：

20ml 注射后方关节囊及侧副韧带，20ml 注射于伸膝装置及髌旁，60ml 注射于关节周围软组织（脂肪组织和皮下组织）。

华西医院

多模式镇痛方案

术前：术前疼痛宣教及 VAS 量表培训，保证睡眠质量。术前 3d 开时口服塞来昔布（200mg bid）。

术中：常规采用全麻。膝关节置换手术前予以收肌管阻滞，术中植入假体前后予以罗哌卡因切口周围浸润。适时选择 PCIA 镇痛。

术后：伤口冰敷 24h，使用 NSAIDs 类（双氯芬酸钠）或选择性 COX-2 抑制剂（塞来昔布口服或帕瑞昔布肌注）镇痛。疼痛明显者可联合羟考酮口服或哌替啶肌注。夜间睡眠差者予以安定或思诺思口服，必要时肌注安定 5-10mg。

参考文献

1. Spaneh MJ, Clarke HD, Hentz JG, et al, The ChitranjanRanawat Award: periarticular injections and femoral & sciatic blocks provide similar pain relief after TKA: a randomized clinical trial. ClinOrthopRelat Res, 2015; 473 (1): 45-53.
2. Yadeau JT, Goytizolo EA, Padgett DE, et al. Analgesia after total knee replacement: local infiltration versus epidural combined with a femoral nerve blockade: a prospective, randomized pragmatic trial. Bone Joint J, 2013; 95-B (5): 629-35.
3. Parvataneni HK, Shah VP, Howard H, et al. Controlling pain after total hip and knee arthroplasty using a multimodel protocol with local periarticular injections: a prospective randomized study. J Arthroplasty, 2007; 22 (6 Suppl 2): 33-8.
4. 钱文伟, 翁习生, 费琦, 等. 全膝关节置换术中关节周围镇痛的应用研究. 中华医学杂志, 2010; 90 (37): 2593-6.
5. 康鹏德, 沈彬, 裴福兴, 等. 加入局部浸润镇痛的多模式镇痛在全膝关节置换中的应用. 中华骨科杂志, 2013; 33 (3): 246-51.
6. 王浩洋, 康鹏德, 裴福兴, 等. 全髋关节置换术后多模式镇痛的有效性安全性. 中国矫形外科杂志, 2013; 21 (10): 976-80.
7. Maheshwari AV, Blum YC, Shekhar L, et al. Multimodel pain management after total hip and knee arthroplasty at the RanawatOrthopaedic Center. ClinOrthopRelat Res, 2009; 467 (6): 1418-23.

附件二、老年围术期常见的失眠类型及处理

（一）境遇性失眠

1. **境遇性失眠的定义：**指主要由环境因素所导致的失眠。这里的环境包括自然环境和人文环境。术前及术后医院环境、术前紧张、药物不良反应等均可成为“境遇”的因素。

2. 境遇性失眠的识别标准：

- （1）临床表现符合以上“失眠”症状的任意一条或多条；
- （2）持续时间小于 7 天；
- （3）使患者苦恼或社会功能受到损害。

3. 治疗：

（1）心理行为干预原则：加强患者的知情沟通，以增加患者的安全感；改善住院环境，以提升患者的愉悦感；加强亲属的知情沟通，以完善患者的家庭支持系统；病房专职心理工作者岗位的设置，以解决患者的特殊心理问题。

（2）药物治疗：“**氯硝西泮/地西泮/阿普唑仑/艾司唑仑片/思诺思/扎来普隆**（“/”指“或”的意思）”。药物具体使用情况如下。如按推荐方案治疗 7 天无效者，请专科会诊或术后转诊专科。

（3）**苯二氮卓类药物**相关说明：根据其半衰期及药效长短可分为长半衰期类、中长半衰期类以及短半衰期类：

1) 短半衰期类药物因镇静催眠作用轻，易成瘾性，故本指南不常规推荐在失眠患者中使用。

2) 长半衰期类药物镇静催眠作用最强，药效持久，成瘾性低，但副反应尤以呼吸抑制较短半衰期、中长半衰期类大，故适合青、中壮年失眠患者。长半衰期类药物中以氯硝西泮及地西泮为代表，但由于后者药效不及前者，而副反应大，故一般情况不作推荐。

3) 中长半衰期类药物镇静催眠作用温和，副反应较长半衰期类药物小，适用于年老体弱的患者。中长半衰期类药物推荐阿普唑仑与艾司唑仑。

（4）具体药物介绍：

1) 氯硝西泮：

①属于长半衰期苯二氮卓类药物；

②特点：半衰期长，体内蓄积较多，故镇静催眠作用强，呼吸抑制作用较强，耐受性及依耐性低。

③剂量和用法：1~2mg qn（睡前半小时内服用）；

④疗程：适合术前1天开始使用，共3~7天；

⑤药物注意事项：避免中枢呼吸抑制作用和过度镇静。

2) 地西泮：

①属于长半衰期苯二氮卓类药物；

②特点：半衰期长，体内蓄积较多，镇静催眠作用弱于氯硝西泮，呼吸抑制作用较强，耐受性及依耐性低。

③剂量和用法：5mg qn（睡前半小时内服用）；

④疗程：适合术前1天开始使用，共3~7天；

⑤药物注意事项：避免中枢呼吸抑制作用和过度镇静。

3) 阿普唑仑：

①属于中长半衰期苯二氮卓类药物，

②特点：半衰期较长，体内蓄积中等，故镇静催眠作用一般，呼吸抑制作用一般，耐受性及依耐性中等程度。

③剂量和用法：0.4~0.8mg qn（睡前半小时内服用）；

④疗程：适合术前1天开始使用，共3~7天；

⑤药物注意事项：避免中枢呼吸抑制作用和过度镇静。

4) 艾司唑仑片：

①属于中长半衰期苯二氮卓类药物，

②特点：半衰期较长，体内蓄积中等，故镇静催眠作用一般，呼吸抑制作用一般，耐受性及依耐性中等程度。

③剂量和用法：1~2mg qn（睡前半小时内服用）；

④疗程：适合术前1天开始使用，共3~7天；

⑤药物注意事项：避免中枢呼吸抑制作用和过度镇静。

5) 唑吡坦：

①属于非苯二氮卓类镇静催眠药物；

②特点：镇静及呼吸抑制作用小于苯二氮卓类药物，无依赖性；

③剂量和用法：5~10mg qn（睡前半小时内服用）；

④疗程：适合术前3天就开始使用，共3~7天。

6) 扎来普隆：

①属于非苯二氮卓类镇静催眠药物；

②特点：镇静及呼吸抑制作用小于苯二氮卓类药物，无依赖性；

③剂量和用法：5~10mg qn（睡前半小时内服用）；

④疗程：适合术前3天就开始使用，共3~7天。

（二）慢性失眠

1. **慢性失眠的定义**：主要指睡眠的质/量是患者的唯一或基本的主诉，且持续相当长的一段时间。此种情况可在患者手术应激时候加重或复发。

2. **识别标准**：

（1）临床表现符合以上“失眠”症状的任意一条；

（2）持续时间1月以上；

（3）明显引起患者苦恼和社会功能的损害；

（4）症状再次出现或出现的频率更高，或对患者的日常生活影响更大，或导致患者生命体征异常（如血压增高、心率增快）。

3. **治疗**：

（1）既往治疗有效，因术前影响，症状再现：用既往专科治疗方案。

（2）既往治疗效果欠佳或未治疗过，推荐“**5-羟色胺再摄取抑制剂（SSRIs）**”合并“**苯二氮卓类药物（氯硝西泮/阿普唑仑）**”治疗。具体请参照如下相关药物说明。

赛乐特：

①属于SSRIs类药物，化学名为盐酸帕罗西汀；

②剂量和用法：20mg qn（早上饭后服用）；

③疗程：适合术前14天~1月就开始使用，术后7~14天停止。共1月，根据患者焦虑情绪及疼痛酌情而定；

④药物注意事项：药物起效时间为7天，始服用会出现一过性头昏、胃肠道不适等，禁止与单胺氧化酶抑制剂、三环类抗抑郁药物合用；

⑤推荐方案为：帕罗西汀 20mg qd+氯硝安定 1mg qn（氯硝安定初始合并使用，用药短于帕罗西汀，7~14天可停）或帕罗西汀 20mg qd+阿普唑仑 0.4mg qn（7~14天可停）。

来士普：

①属于 SSRI 类药物，化学名为草酸艾司西酞普兰；

②剂量和用法：10~20mg qn（早上饭后服用）；

③疗程：适合术前 14 天~1 月就开始使用，术后 7~14 天停止。共 1 月，根据患者焦虑情绪及疼痛酌情而定；

④药物注意事项：药物起效时间为 7 天，始服用会出现一过性头昏、胃肠道不适等，禁止与单胺氧化酶抑制剂、三环类抗抑郁药物合用；

⑤推荐方案为：来士普 10mg qd（若效果差，可加量至 20mg qd）+氯硝安定 1mg qn（7~14 天可停）或来士普 10mg qd+阿普唑仑 0.4mg qn（7~14 天可停）。

左洛复：

①属于 SSRI 类药物，化学名为盐酸舍曲林片；

②剂量和用法：50mg qn（早上饭后服用）；

③疗程：适合术前 14 天~1 月就开始使用，术后 7~14 天停止。共 1 月，根据患者焦虑情绪及疼痛酌情而定；

④药物注意事项：药物起效时间为 7 天，始服用会出现一过性头昏、胃肠道不适等，禁止与单胺氧化酶抑制剂、三环类抗抑郁药物合用；

⑤推荐方案为：左洛复 50mg qd（若效果差，可加量至 100mg qd）+氯硝安定 1mg qn（7~14 天可停）或左洛复 50mg qd+阿普唑仑 0.4mg qn（7~14 天可停）。

喜普妙：

①属于 SSRI 类药物，化学名为；氢溴酸西酞普兰；

②剂量和用法：20mg qn（早上饭后服用）；

③疗程：适合术前 14 天~1 月就开始使用，术后 7~14 天停止。共 1 月，根据患者焦虑情绪及疼痛酌情而定；

④药物注意事项：药物起效时间为 7 天，始服用会出现一过性头昏、胃肠道不适等，禁止与单胺氧化酶抑制剂、三环类抗抑郁药物合用；

⑤推荐方案为：喜普妙 20mg qd（若效果差，可加量至 30mg qd）+氯硝安定 1mg qn（7~14 天可停）或喜普妙 20mg qd+阿普唑仑 0.4mg qn（7~14 天可停）。

（3）按推荐方案治疗 7 天无效者，请专科会诊或术后转诊专科。

（三）焦虑障碍所致失眠

1. 焦虑障碍的定义：是以焦虑情绪为其主要临床特征的一种疾病。可分为慢性焦虑和发作性焦虑障碍。焦虑障碍的患者失眠症状以“入睡困难”和“易醒”为最常见表现。

2. 焦虑障碍的识别标准

(1) 识别根据精神专科医生的专业诊断和既往焦虑病史。

(2) 既往未在精神专科就诊及被识别焦虑障碍的失眠患者，初步识别如下（符合以下条件之一，并由此影响患者的日常生活，便应考虑为焦虑障碍的失眠）：灾难性思维；发作或持续出现心慌、坐立不安或烦躁等体验；发作或持续出现出汗、肢体震颤、肌紧张、尿频、夜尿增多、心悸、呼吸急促等症状。

(3) 关于疼痛的心身解读：疼痛是预警信号，所谓预警主要应解读为个体警觉性增高，这便是焦虑的另一种说法。疾病及手术创伤成为患者产生疼痛，即产生合理“预警”的重要原因，但患者对疾病损伤和手术创伤的差异性反应仍然和前面所提及的“境遇”因素关系密切。因此，消除疼痛症状除进行神经阻滞治疗外，抗焦虑治疗对疼痛应是更重要方法。

3. 治疗：

(1) 既往治疗有效，用原专科治疗方案。

(2) 既往治疗效果欠佳或未经治疗者，参照“慢性失眠”的治疗推荐方案有效者，术后转诊精神专科继续调整治疗方案。

(3) 参照“慢性失眠”的治疗推荐方案治疗 3~7 天无效者、有严重自伤、自杀姿势、观念及行为的患者，应及时请专科会诊或转诊。

(4) 伴有术前或术后疼痛症状的患者初步治疗方案：“欣百达（30-60mg/日）+奥氮平（2.5mg/日）+氯硝西泮（1mg/日）”，使用 3~7 天无效者，可换欣百达为 SSRI 类药物，方案中余药物不变。若换药后仍然无效者或围术期结束后仍然疼痛患者，请转至专科治疗或请专科会诊。

1) 欣百达：

①属于 SSNIs 类药物，化学名为度洛西汀；

②药物特点：副反应多于 SSRI 类药物；

③剂量和用法：30~60mg qn（早上饭后服用）；

④疗程：共 1 月，根据患者疼痛酌情而定：若术前疼痛症状，适合术前 14 天~1 月就开始使用，术后 7~14 天停止；若术后疼痛，适合术后第一天立即使用，出院后停止使用或转到相应专科继续调药。

⑤药物注意事项：药物起效时间为 7 天，始服用会出现一过性头昏、胃肠道不适等，用药期间可导致血压增高，需监测血压。禁止与单胺氧化酶抑制剂、三环类抗抑郁药物合用。

2) 奥氮平：

①属于非典型抗精神病药物

②药物特点：小剂量使用帮助镇静催眠，改善食欲，改善焦虑和疼痛认知。

③剂量和用法：2.5mg qn（晚上睡前 2 小时服用）；

④疗程：与欣百达同时使用，共 1 月，根据患者疼痛酌情而定；

⑤药物注意事项：常见不良反应为嗜睡、体重增加、血脂血糖代谢异常。禁用于窄角型青光眼患者。

（四）抑郁障碍所致失眠

1. **抑郁障碍的定义**：抑郁障碍是以显著而持久的与处境不相符合的心境低落为其主要临床特征的一种疾病。80%抑郁障碍患者有某种形式的睡眠紊乱，最具特征性的是“早醒”。

2. 抑郁障碍的识别标准

（1）识别根据精神专科医生的专业诊断和既往抑郁病史。

（2）既往未在精神专科就诊及被识别抑郁障碍的失眠患者，识别如下：患者除了失眠症状，还主要伴有情绪低，任何事情提不起兴趣，思维迟缓，精力减退，食欲下降等一项或多项症状；这些症状存在持续两周以上里的每天大部分时间；影响患者社会功能。

3. 治疗：

（1）既往治疗有效，用原专科治疗方案。

（2）既往治疗效果欠佳或未治疗过,参照“慢性失眠”的治疗推荐方案有效者，术后转诊精神专科继续调整治疗方案。

（3）参照“慢性失眠”的治疗推荐方案治疗 3~7 天无效者、有严重自伤、自杀观念及行为的患者，应及时请专科会诊或转诊。

（五）重性精神障碍所致失眠

1. **重性精神障碍的定义**：是指患者以自身思维、情感、行为等多方面精神活动的障碍及不协调为主要表现的一类精神障碍。之所以称为“重性”主要是指患者对其思维、行为等方面的异常不能认识，因此也不会主动配合治疗，此外在精神症状的支配下，患者可以出现自伤、伤人、毁物等危险行为。这类精神障碍主要包括精神分裂症、脑血管疾病所致精神障碍、代谢性疾病所致精神障碍等。

2. 重性精神障碍的识别标准

(1) 识别根据精神专科医生的专业诊断和既往精神病史。

(2) 既往未在精神专科就诊及被识别精神分裂症的失眠患者，识别如下：患者除了失眠症状，还主要伴有疑人害自己、怀疑人跟踪自己、凭空闻声/视物、思维逻辑障碍、行为怪异等一项或多项精神病性症状；症状持续 15 天以上；有严重脑血管疾病或躯体疾病者应作为重要诊断参考；影响患者社会功能。

3. 治疗：

(1) 治疗原则：应酌情先控制精神病性症状，然后准备手术。

既往治疗有效，用原专科治疗方案。

(3) 既往治疗效果欠佳或未治疗过,建议转诊专科或请专科会诊首先控制精神症状，待症状基本得到控制后再计划手术。

(六) 精神活性物质所致失眠

1. 相关定义：临床上常见精神活性物质依赖，精神活性物质所致的失眠主要出现在过量使用、持续使用量不足或停止使用以后。常见的精神活性物质有：中枢神经抑制剂（包括阿片类药物：如海洛因、吗啡、美沙酮、哌替啶；酒精；巴比妥类和苯二氮卓类）；中枢神经兴奋剂（包括烟草、咖啡、可乐）；致幻剂等

2. 精神活性物质所致失眠的识别

(1) 识别根据精神专科医生的专业诊断和既往物质依赖戒断病史。

(2) 既往未在精神专科就诊及被识别精神分裂症的失眠患者，识别如下：患者既往存在大量使用一种或多种精神活性物质的历史；近期有过量使用或停止使用的情况；除失眠症状外，患者可表现焦虑、失眠、失眠、震颤等一项或多项戒断症状；影响患者社会功能和身体健康安全。

3. 治疗：

(1) 既往治疗有效，用原专科治疗方案。

(2) 既往治疗效果欠佳或未治疗过,对于上述提到的“类中枢神经抑制剂”，可合法合规小剂量或中等剂量使用原精神活性药物直至麻醉前，手术后可请专科医生对患者的失眠、焦虑及戒断症状一并处理或转至相应专科；对于上述提到的“类中枢神经兴奋剂”和“类致幻剂”，请参照“慢性失眠”的治疗推荐方案，术后转诊精神专科继续调整治疗方案。

(3) 参照推荐方案治疗 3 天完全无效者、有严重自伤、自杀姿势、观念及行为、有冲

动伤人毁物的患者，应及时请专科会诊或转诊。

参考文献

- [1]孙学礼.医学心理学.北京：高等教育出版社，2013.
- [2]孙学礼.精神病学.北京：高等教育出版社，2013.
- [3]世界卫生组织.ICD-10 睡眠障碍分类.
- [4]American Psychiatric Association(APA).Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition(DSM-5).Washington: American psychiatric Association(APA),2013.
- [5]孙学礼，曾凡敏著.躯体症状的心身医学分类及其优化治疗方案共识(2014-2015). 北京: 科学出版社, 2015.
- [6]龚浩芹.慢性疼痛与失眠的研究进展[J]中国实用神经疾病杂志,2014,,17(14)：141-142.
- [7]美国睡眠障碍联合会.睡眠障碍的国际分类标准 (ICSD).
- [8]Beydon L1, Rauss A.Survey of the quality of sleep during the perioperative period. Study of factors predisposing to insomnia [J]Ann Fr Anesth Reanim. 1994;13(5):669-74.
- [9]Mollayeva T1, Thurairajah P2. The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: A systematic review and meta-analysis.[J]Sleep Med Rev. 2015.
- [10]Beneke M1.Methodological investigations of the Hamilton Anxiety Scale [J]Pharmacopsychiatry. 1987 Nov;20(6):249-55.
- [11]Zhang GZ.Polysomnogram and personality studies in chronic primary insomnia[J]Zhonghua Shen Jing Shen Ke Za Zhi.1984 Dec;17(6):325-9.
- [12]Trivedi MH1, Rush AJ,Effects of fluoxetine on the polysomnogram in outpatients with major depression.[J]Neuropsychopharmacology.1999 May;20(5):447-59.
- [13]Poluektov MG, Tsenteradze SL.A contemporary conception of insomnia syndrome and its treatments in view of International classification of sleep disorders.[J]Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2014;114(11):92-7.
- [14]Poon MM1, Chung KF.Classification of insomnia using the traditional chinese medicine system: a systematic review.[J]Evid Based Complement Alternat Med. 2012.
- [15]Summers MO1, Crisostomo MI, Stepanski EJ.Recent developments in the classification, evaluation, and treatment of insomnia.[J]Chest. 2006 Jul;130(1):276-86.
- [16]Bushnell TG1, Justins DM.Choosing the right analgesic.A guide to selection. [J]Drugs. 1993 Sep;46(3):394-408.
- [17]Sverrisdóttir E1, Lund TM1, A review of morphine and morphine-6-glucuronide's pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships in experimental and clinical pain. [J]Eur J Pharm Sci. 2015.Jul 10;74:45-62