

· 综述 ·

新生儿疼痛临床研究进展

汤亚南 综述 赵凤临 审校

(北京大学第三医院儿科, 北京 100083)

[中图分类号] R722 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2007)03-0281-04

1 概述

近20年来的神经生物学和临床医学研究表明,新生儿甚至胎儿可感受到各种急性和慢性的疼痛。不同来源和类型的疼痛可以有不同程度的表现。发育中的神经系统可产生多种受体并通过复杂的机制应答疼痛刺激,产生一系列应激和调节的神经生理学改变。如果疼痛持续或反复存在,与疼痛有关的脊髓和脊髓以上的解剖结构可发生永久性重建,并有可能在儿童期出现各种神经发育、行为和认知功能障碍^[1]。有报道证实^[2],反复的疼痛刺激会改变机体的生物行为反应,使外周感受器对疼痛的敏感性增高,改变下丘脑-垂体-肾上腺轴的活动。关于疼痛刺激远期不良影响的相关机制动物实验研究仍在进行之中。

疼痛在住院新生儿中普遍存在。在1995~2003年间,有学者^[3]总结5份针对新生儿疼痛的研究报告显示,在23~42周的603名新生儿中,住院期间共有38426次侵袭性的有痛操作,平均每名新生儿每天承受14次之多。有痛的操作在生后第一天最为频繁,出生两周后频率迅速下降。见表1。

表1 住院新生儿常用有痛操作及疼痛分度^[4]

疼痛程度	侵入性操作
轻微疼痛	足跟采血,鼻咽插管,脐动脉置管,下胃管
中等疼痛	气管插管,气管内吸引,经外周动静脉穿刺,肌肉注射
剧烈疼痛	胸腔导管穿刺,外周动静脉切开,腰穿,眼底检查
尚不清楚	胸腔导管留置,鼻咽吸引,胸腔导管移除,取出静脉套管

长期以来,新生儿疼痛常常被忽略或低估,同时由于对麻醉剂、镇痛剂的偏见,新生儿疼痛大多没有

得到适当的处理。2003年美国的一份研究表明,在151名新生儿所承受的20000次有痛操作中,得到镇痛处理的不足35%^[5]。在我国尚无这方面的统计数据,临床和基础研究鲜有深度报道。基于各种临床及发育儿科学的研究成果,对新生儿疼痛采取恰当的手段进行控制的重要性已日益彰显。

2 现有的评价手段

新生儿不能描述自己的疼痛和不适,目前主要通过各种评分系统来评价新生儿疼痛程度及治疗效果,但是还没有一种评分系统能够全面衡量所有的新生儿阶段的疼痛。理想的评分系统应能够很好地包含各种行为反应、生理生化参数改变,稳定地衡量不同来源疼痛的强度和性质,目前这样的工作仍在不断完善和改进之中。

与疼痛有关的面部表情包括皱眉、挤眼、缩鼻、下颌抖动、努嘴、舌肌紧张等,剧烈、刺耳、不规律的尖声啼哭也与疼痛有关。与疼痛有关的生理参数的改变包括心率增快、呼吸急促、血压升高、泌汗,这些虽然不是特异性的反应,但是易于观察和测量。同时还要记录新生儿的健康状况、疼痛持续时间、环境、觉醒状态等。但是,对疼痛无反应并不意味着不痛,测评结果有时并不能真正反映患儿疼痛的实际程度。

现有的各种评分系统都存在局限性,比如:评价结果与观察者、新生儿状态、外界环境均密切相关,主观性较强,不同的观察者可能有不同的评分,如果新生儿病情危重也可能对疼痛不产生应有的反应,噪声、强光、操作干扰也会影响结果等等。见表2。

[收稿日期]2006-09-26;[修回日期]2006-11-14
[作者简介]汤亚南,女,博士,主治医师。主攻方向:小儿神经系统疾病。

表2 常用的新生儿疼痛评分系统概览^[6,7]

方法	观察项目	适用范围	评价
PIPP (premature infant pain profile) 早产儿疼痛评分	心率、氧饱和度、面部表情、结合胎龄	常规操作、术后(轻微疼痛)	可靠、有效、临床实用
NIPS (neonatal infant pain score) 新生儿疼痛评分	面部表情、哭声、呼吸节律、上下肢活动	常规操作,可用于新生儿、早产儿及小婴儿	可靠 (Pearson 相关系数: 0.92 - 0.97)、有效 (Pearson 相关系数: 0.53 - 0.84)、一致性好 (Cronbach alpha: 0.88 - 0.95), 不干扰患儿
NFCS (neonatal facial coding system) 新生儿面部编码系统	面部活动	常规操作	可靠、有效、临床实用,对麻醉患儿有较高敏感性
N-PASS (neonatal pain, agitation, and sedation scale) 新生儿疼痛、兴奋和镇静评分	哭声、兴奋度、行为状态、面部表情、肌张力、生命体征	术后、常规操作、机械通气	可靠、有效,但不易区分疼痛和兴奋
CRIS (cry, requires oxygen, increased vital signs, expression, sleeplessness) 哭闹、需氧、生命体征、表情、睡眠	哭声、面部表情、觉醒度、需氧程度、生命体征	术后,足月及胎龄大于32周的早产儿	可靠 (Spearman's rank 相关系数: 0.72, $P < 0.01$)、有效 (Spearman's 相关系数: 0.73, $P < 0.01$)
PAIN (疼痛评分)	面部表情、啼哭、呼吸类型、肢体动作、觉醒状态、需氧、生命体征改变	可用于28周以下的早产儿	可靠、有效
COMFORT Scale (舒适评分量表)	运动、安静度、面部紧张度、警觉度、呼吸次数、肌张力、心率、血压	术后、危重监护、对0~3岁术后婴幼儿适用	可靠、有效、临床实用

3 现有的治疗措施

新生儿疼痛的治疗包括药物治疗和非药物治疗两方面。

3.1 药物治疗

3.1.1 阿片类药物 最常用的是吗啡和芬太尼,推荐用于中到重度的疼痛。芬太尼常用于经外周的或中心静脉的穿刺置管。以往通常是以利多卡因麻醉,在一项研究中发现,在患儿置管前和置管时应用利多卡因和芬太尼,结果患儿缺氧情况减轻,应激反应减弱,肾上腺素水平减低。而应用司可巴比妥和利多卡因则导致缺氧情况加剧、肾上腺素释放增加,表明镇静剂可能不起作用^[8]。

机械通气时也可应用吗啡和芬太尼镇痛。先给予吗啡负荷量静脉注射,再继以维持量,能够使疼痛评分减低和缓解应激反应,降低儿茶酚胺的水平。由疼痛所导致的儿茶酚胺释放增加可使新生儿死亡率和致残率增高^[9]。机械通气的新生儿应用吗啡或芬太尼的对比研究显示,两种药物都能降低患儿的疼痛评分和儿茶酚胺水平,但是应用芬太尼的患儿, B-endorphin (儿茶酚胺释放前释放激素) 的水平显著减低 ($P < 0.05$)^[10]。

3.1.2 非麻醉类镇痛药物 最常用的两种治疗轻到中度新生儿疼痛的药物是对乙酰氨基酚和恩那。

对乙酰氨基酚(扑热息痛):对乙酰氨基酚可以暂时缓解疼痛和发热。在一项研究中,75名新生儿在取足跟血前60~90 min口服20 mg/kg对乙酰氨基酚,与这种中度疼痛相关的面部表情(皱眉、挤眼、缩鼻)和啼哭并未显著减少^[11]。对乙酰氨基酚可能只能缓解轻度疼痛,这方面的研究还有待深入。

恩那(Eutectic Mixture of Local Anesthetic cream, EMLA)目前尚有争议。有报道^[12]恩那对新生儿静脉穿刺所导致的疼痛没有效果。如果恩那霜合用口服蔗糖水,可以减慢因疼痛而加快的心率,减少啼哭。但是如果在静脉穿刺时单用蔗糖水和安慰剂,也能取得相同的效果。所以,当恩那与蔗糖水联用使疼痛反应减轻时,或许主要的作用来自于蔗糖水而不是恩那。

3.2 非药物治疗

非药物治疗的手段包括口服蔗糖水、皮肤接触、母乳喂养、非营养性吸吮等,已有多数研究支持在疼痛刺激之前2 min给予口服蔗糖水有助于缓解疼痛。

3.2.1 口服蔗糖水 蔗糖水镇痛的机制可能是位于舌尖的味觉感受器在感受到甜味刺激后引起内源性阿片样物质释放增加。已有多项研究证实24%的蔗糖水合用非营养性吸吮有助于缓解足跟采血引起的疼痛^[13,14]。蔗糖水还被用于新生儿眼底检查所导致的疼痛(属于重度疼痛),但效果并不肯定。在新生儿足跟采血或静脉穿刺时应用蔗糖水镇痛尚需

在蔗糖浓度和剂量、喂哺频率方面获得更多数据。

3.2.2 葡萄糖 葡萄糖溶液也被用于减轻新生儿足跟采血或静脉穿刺的疼痛。给患儿在穿刺前口服24%和30%的葡萄糖水2 mL,可显著降低疼痛评分和啼哭,比口服12%的葡萄糖水和纯水2 mL有显著差异^[15]。但是各种浓度的葡萄糖水都不能降低心率、氧耗量和患儿的能量代谢水平。

3.2.3 母乳喂养 母乳喂养也被认为是一种缓解疼痛的措施。母乳含7%的乳糖,味甜。在一项研究中,15名新生儿在足跟采血之前、之中和之后喂哺母乳,对照组15名新生儿只在襁褓中,母乳组的啼哭($P=0.002$)、疼痛表情($P=0.001$)和心率变化($P=0.001$)与对照组差异均有显著性^[16]。在另一试验中,患儿分为25%蔗糖水、母乳、纯水3组,在足跟采血的过程中蔗糖水组的疼痛评分、啼哭时间、心率变化较另外两组差异有显著性。与此结果相反,另一些足月儿分为母乳喂养和30%蔗糖水两组结果母乳组的疼痛评分显著低于蔗糖水组($P<0.01$)^[17]。造成结果不同的原因可能与母乳中的乳糖含量水平不同有关。

3.2.4 皮肤接触(袋鼠式护理) 有5个研究对比了未成熟儿在采足跟血时袋鼠式护理与仅仅将患儿置于暖箱的区别^[18]。患儿的平均出生胎龄是31~33.6周,在足跟采血前接受20~30 min的袋鼠式护理。其中3个研究表明,袋鼠式护理组在受到疼痛刺激时心率改变、啼哭时间、面部表情、疼痛评分都较暖箱组有改善,皮质激素水平、B-endorphin水平也显著下降。因此,推测疼痛减轻可能与下丘脑-垂体-肾上腺轴受抑制,应激激素分泌减少有关。

3.4.5 非营养性吸吮 可缩短啼哭时间,但不能抑制心率加快和呼吸改变,机制尚不清楚。有研究表明^[19],每分钟32次的吸吮频率有助于缓解疼痛。

4 目前存在的试验设计和伦理学问题

4.1 常规医疗操作所导致的疼痛

虽然试验表明镇痛剂对新生儿常规医疗操作时的疼痛有效,但很难在临床上得到广泛应用。如果反复应用镇痛剂,必须顾及对患儿生长发育的远期影响和药物累积效应。目前的研究中,几乎所有的药物试验都是针对单次剂量衡量有效性、安全性、药物代谢动力学等,重复剂量的研究非常欠缺,需要更多的数据来确定有效剂量和给药间隔。除此之外,还应研究如何联合应用镇痛措施,以最大限度地发挥镇痛作用,而使毒副作用最小化。在未来的临床

研究中应将疼痛的强度、持续时间、治疗目标更加标准化,研究成果才更有可比性。

4.2 机械通气相关的疼痛和应激反应

机械通气,尤其在气管插管、气管冲洗等操作时,患儿会经历疼痛和应激反应,与机械通气的方式无关。对这些患儿是否需要使用镇静剂和麻醉剂尚无统一意见,这些镇静剂和麻醉剂对患儿的病死率、致残率和脑发育有无影响也不确定。有关于镇痛药物安全性、有效性、相互作用、药物耐受和撤药反应、长期应用的药代和药动学数据方面的研究迫在眉睫。同时,对于早产儿,目前还缺乏能够有效地评价机械通气中所经历疼痛和不适的评分系统。

有关于机械通气新生儿疼痛控制方面的随机对照临床试验已有很多,但是大多数都样本量偏小。最近针对1 048名新生儿的大样本的研究表明,在应用吗啡和安慰剂的两组患儿中,其严重的脑室内出血发生率、室周白质软化的发生率、死亡率并无差异^[20]。有关阿片类镇痛物质对新生儿疼痛和疼痛相关的问题的影响,仍需进一步探讨。

4.3 伦理学问题

新生儿疼痛的临床研究比成年人面临更多的伦理学挑战,争议的核心是能否在各种不同情况下都允许使用安慰剂对照,以及如何取得家长的认同。

解决这种两难处境有两点值得参考:第一,研究者可以参照目前的通用做法,如果目前在对照组中通常并不采用镇痛措施,那么安慰剂的使用在伦理学上也就无可厚非。第二,研究者应该确定试验对受试者是否会造成已证实的副作用,疼痛对对照组是否存在不安全因素。如果是,那么这种安慰剂对照试验就不符合伦理学原则。任何新的镇痛措施都需要与已知的确证为有效的措施进行对比。在可能的情况下,可以采用叠加的方法来考察新措施的效果。

设计临床试验从现实的目的出发,应能够了解治疗措施的风险、收益、结局,同时在法律和伦理学有合理的解释。在进行新生儿疼痛的临床研究时,有必要从伦理学方面考虑是否存在以下的问题:权衡试验是否将对受试者构成风险;在安慰剂对照试验中能否不使用任何镇痛剂;是否存在年长儿和成人中没有报道过的尚不可知的潜在副作用;由于实验室检查和药代动力学试验所带来的额外负担以及用侵入性方法采集标本的可能性等。

5 工作方向初探

新生儿疼痛是复杂的课题,这一领域的临床研

究还有诸多未解的难题:①为不同胎龄的新生儿(包括超未成熟儿)以及具有神经系统异常高危因素的新生儿制定个体化的疼痛评价方法,区分急性疼痛和慢性疼痛。②深入研究新生儿疼痛生理和行为变化的发生机制(如自律与应激系统调节机制是什么?疼痛感知系统对调节机制产生怎样的影响?早期的疼痛经历是否会对成年后疼痛过程和易感性产生影响?)。早期反复经历疼痛是否会对今后的高级皮层功能产生不利的远期影响。③用非侵入性的疼痛评价方法来研究中枢神经系统在疼痛过程和镇痛过程中的功能改变。研究在新生儿疼痛领域应用功能核磁共振、脑电监测、事件相关电位、近红外光谱等技术意义及可行性。④研究新生儿在单次或多次使用各种镇痛剂后的药代学和药效学变化,评价药物联合应用时的协同作用。研究镇痛剂对全脑发育的远期影响。⑤研究造成对疼痛不同反应,镇痛剂安全性、有效性、耐受性,镇痛剂代谢等方面个体差别的遗传基础(基因型和表型的相互关系)。⑥新生儿镇痛的药物经济学研究。

6 总结

在过去的十余年间,科学家们已针对缓解或减轻新生儿疼痛的若干问题进行了研究。未来的数年内必将在相关领域基础研究和临床实践中取得巨大成就。我们需要做的是:总结和吸取现有工作中的经验,在未知的领域中进行新的探索,在临床试验中应用创新性的方法,在实验设计的各个方面精益求精,设计周密的观察表、明确治疗的基线、在不同观察中心运用的统一标准。针对目前研究中存在的差距,有计划地制定目标逐一解决。

[参 考 文 献]

- [1] Anand KJ, Scalzo FM. Can adverse neonatal experiences alter brain development and subsequent behavior? [J]. *Biol Neonate*, 2000, 77(2): 69-82.
- [2] Alvares D, Torsney C, Beland B, Reynolds M, Fitzgerald M. Modelling the prolonged effects of neonatal pain [J]. *Prog Brain Res*, 2000, 129: 365-373.
- [3] Anand KJ, International Evidence Based Group for Neonatal Pain. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn [J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2001, 155(2): 173-180.
- [4] D'Apolito KC. State of the science: procedural pain management in the neonate [J]. *J Perinat Neonatal Nurs*, 2006, 20(1): 56-61.
- [5] Simons SH, van Dijk M, Anand KS, Roofthoof D, van Lingen RA, Tibboel D. Do we still hurt newborn babies? Prospective study of procedural pain and analgesia in neonates [J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2003, 157(11): 1058-1064.
- [6] Anand KJ, Aranda JV, Berde CB, Buckman S, Capparelli EV, Carlo W, et al. Summary proceedings from the neonatal pain-control group [J]. *Pediatrics*, 2006, 117(3 Pt 2): S9-S22.
- [7] Hudson-Barr D, Capper-Michel B, Lambert S, Palermo TM, Morbeto K, Lombardo S. Validation of the pain assessment in neonates (PAIN) scale with the neonatal newborn pain scale (NIPS) [J]. *Neonatal Network*, 2002, 21(6): 15-21.
- [8] Cordero L, Gardner DK, O'Shaughnessy R. Analgesia vs sedation during broviac catheter placement [J]. *Am J Perinatol*, 1991, 8(4): 284-287.
- [9] Anand KJ, Sipell W, Aynsley-Green A. Randomized trial of fentanyl anesthesia in preterm babies undergoing surgery: effects on the stress response [J]. *Lancet*, 1987, 1(8524): 243-248.
- [10] Saarenmaa E, Huttunen P, Leppaluoto J, Meretoja O, Fellman V. Advantages of fentanyl over morphine in analgesia for ventilated newborn infants after birth. A randomized trial [J]. *J Pediatr*, 1999, 134(2): 144-150.
- [11] Shah V, Taddio A, Ohlsson A. A randomized controlled trial of paracetamol for heel stick in neonates [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 1998, 79(3): F209-F211.
- [12] Ihlenfeld J. Glucose water reduces neonates' pain better than skin cream [J]. *Dimens Crit Care Nurs*, 2004, 23(4): 187.
- [13] Gibbins S, Stevens B, Hodnett E, Pinelli J, Ohlsson A, Darlington G. Efficacy and safety of sucrose for procedural pain relief in preterm and term neonates [J]. *Nurs Res*, 2002, 51(6): 375-382.
- [14] Grabska J, Walden P, Lerer T, Kelly C, Hussain N, Donovan T, et al. Can oral sucrose relieve the pain and distress associated with screening for retinopathy of prematurity? [J]. *J Perinatol*, 2005, 25(1): 33-35.
- [15] Bauer K, Ketteler J, Hellwig M, Laurenz M, Versmold H. Oral glucose before venipuncture relieves neonatal pain, but stress is still evidenced by increase in oxygen consumption, energy expenditure and heart rate [J]. *Pediatr Res*, 2004, 55(4): 695-700.
- [16] Gray L, Miller LW, Philipps BL, Blass EM. Breast feeding is analgesic in healthy newborns [J]. *Pediatrics*, 2002, 109(4): 590-593.
- [17] Bilgen H, Ozek E, Cebeci D, Ors R. Comparison of sucrose, expressed breast milk and breast feeding on the neonatal response to heel prick [J]. *J Pain*, 2001, 2(5): 301-305.
- [18] Ludington-Hoe S, Hosseini R, Torowicz D. Skin-to-skin contact (Kangaroo care) analgesia for preterm infant heel stick [J]. *Clin Issues Adv Pract Crit Care*, 2005, 16(3): 373-387.
- [19] Greenberg C. A sugarcoated pacifier reduces procedural pain in newborns [J]. *Pediatr Nurs*, 2002, 28(3): 271-277.
- [20] Anand KJ, Hall RW, Desai N, Shepard B, Bergqvist LL, Young TE, et al. Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN randomized trial [J]. *Lancet*, 2004, 363(9422): 1673-1682.

(本文编辑:吉耕中)