论著·临床研究

糖水缓解1~12月婴儿预防接种所致疼痛效果的系统评价

湛绍林¹ Harrison Denise² 黄瑞瑞¹ 张晴¹ 谢日华^{1,3} 文师吾⁴

(1. 湖南医药学院护理学院, 湖南 怀化 418000;
2. 加拿大渥太华大学护理学院, 加拿大 渥太华 K1H8L1;
3. 加拿大渥太华大学医学院, 加拿大 渥太华 K1H8L1;
4. 加拿大渥太华大学医院研究所, 加拿大 渥太华 K1H8L1)

[摘要] **目的** 评价口服糖水对缓解1~12月婴儿预防接种所致疼痛的效果, 为临床实践提供依据。
方法 通过计算机检索数据库, 纳入相关随机对照试验(RCTs)文献; 评价其研究质量、提取资料; 采用Revman 5.3软件行Meta分析。**结果** 共纳入20项RCTs ($n=2376$), 有6项质量评价为A级, 14项为B级。Meta分析显示, 与无菌水相比, 口服25%~75%糖水降低了婴儿啼哭时间 [$WMD=-21.16$, 95% $CI(-39.66, -2.77)$, $P<0.05$]、啼哭时间比例(啼哭时间/注射开始后3 min) [$WMD=-13.83$, 95% $CI(-20.88, -6.78)$, $P<0.01$]; 而口服12%蔗糖水组与无干预组相比, 婴儿啼哭持续时间无统计学差异。**结论** 预防接种前2 min, 口服25%~75%糖水2 mL可有效缓解1~12月婴儿预防接种所致疼痛。 [中国当代儿科杂志, 2016, 18(6): 534-540]

[关键词] 糖水; 疼痛; 预防接种; 系统评价; 婴儿

Efficacy of sweet solutions in relieving pain caused by vaccination in infants aged 1 to 12 months: a systematic review

CHEN Shao-Lin, Harrison Denise, HUANG Rui-Rui, ZHANG Qing, XIE Ri-Hua, WEN Shi-Wu. School of Nursing, Hunan University of Medicine, Huaihua, Hunan 418000, China (Xie R-H, Email: xierihua928@163.com)

Abstract: Objective To investigate the efficacy of oral sweet solutions in relieving pain caused by vaccination in infants aged 1 to 12 months. **Methods** Related databases were searched to find related randomized control trails (RCTs). The quality of these RCTs was evaluated. The Meta analysis was performed using RevMan 5.3. **Results** A total of 20 RCTs involving 2376 infants were included, and quality assessment showed that 6 RCTs had grade A quality and 14 had grade B quality. The Meta analysis showed that compared with sterile water, 25%-75% oral sweet solution significantly reduced crying time ($WMD=-21.16$, 95% $CI -39.66$ to -2.77 , $P<0.05$) and the proportion of crying time (the duration of crying /3-minute periods after the injection) ($WMD=-13.83$, 95% $CI -20.88$ to -6.78 , $P<0.01$), while the crying time showed no significant difference between the group treated with oral administration of 12% sucrose solution and non-intervention group. **Conclusions** Oral sweet solution (25%-75%; 2 mL) given 2 minutes before vaccination can effectively relieve the pain caused by vaccination in infants aged 1-12 months. [Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(6): 534-540]

Key words: Sweet solution; Pain; Vaccination; Systematic review; Infant

WHO推荐儿童6岁以前至少需接受常规免疫注射30次, 而大部分是在出生后6个月内完成^[1]。免疫注射会致婴儿急性疼痛, 且多次致痛性操作会产生累积效应, 增加其对致痛性操作的敏感性、恐惧、拒绝心理^[2]。目前临床上常用非药物干预方

法如糖水、安抚奶嘴等来缓解婴儿疼痛。研究显示疫苗注射前口服糖水可减轻1~12月婴儿疼痛, 可能与糖水触发内源性阿片类物质的释放有关^[3-4], 亦有研究得出不一致结论^[5-7]。因此, 本研究采用Cochrane系统评价方法对有关糖水缓解婴儿预防

[收稿日期] 2016-03-30; [接受日期] 2016-05-09
[基金项目] 湖南省2015-2016年度海外名师项目。
[作者简介] 湛绍林, 女, 硕士, 讲师, 主管护师。
[通信作者] 谢日华, 女, 教授, 主任护师。

接种所致疼痛的文献进行 Meta 分析, 为临床提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

参照 Harrison 等^[8]的研究检索策略, 检索中国万方(1990–2016.01)、中国知网(1979–2016.01)、维普(1980–2016.01)、MEDLINE(1946–2016.01)、EMBase(1947–2016.01)、PsycINFO(1967–2016.01)、CINAHL(1982–2016.01)、Cochrane 图书馆(2016.01)、All EBM review(-2016.01)。关键词:(1)中文: 婴儿、婴幼儿、疼痛、预防接种、免疫注射、蔗糖(SS)、葡萄糖(GS)、随机对照试验等;(2)英文: infant、baby、pain、immunization、injection、sucrose、glucose、lycerine、dextrose、RCT等。

1.2 文献纳入标准

1.2.1 研究文献 2016年1月前发表的葡萄糖、蔗糖水缓解婴儿预防接种所致疼痛的随机对照试验(RCT)。语种、国家、地区不限。

1.2.2 研究对象 纳入标准: 接受免疫注射的年龄 ≥ 28 d(早产儿采用校正年龄, 即出生后日龄—(40~出生时孕周) $\times 7$)的婴儿。排除标准: 免疫注射前24~72 h内全身使用过镇痛镇静药物(非局部使用镇痛药物)。

1.2.3 干预措施 干预组使用糖水(葡萄糖或蔗糖)干预, 包括单一使用或包含糖水在内的综合干预。对照组为无干预或安慰剂、安慰奶嘴等非药物干预。

1.2.4 效果评价指标 ①行为指标: 啼哭持续时间、啼哭时间比例(啼哭时间/注射开始后3 min)、面部表情等; ②生理指标: 心率、心率变异率、呼吸频率、血氧饱和度等; ③疼痛评分: 儿童疼痛行为量表(Face, Legs, Activity, Cry, Consolability Pain Scale, FLACC)、新生儿婴儿疼痛评分(Neonatal Infant Pain Scale, NIPS)、修改版面部编码评分(Modified Facial Coding Score, MFCS)、威斯康辛大学儿童医院疼痛评分(University of Wisconsin Children's Hospital Pain Score, UWCH)、修改版行为疼痛评分(Modified Behavioral Pain Scale, MBPS)、修改版 Riley 疼痛

评分(Modified Riley Pain Score, MRPS)。

1.3 文献筛选

2名研究者根据纳入标准独立浏览标题和摘要, 进行初筛及交叉核对。再分别阅读初筛纳入文献的全文, 确定是否最终纳入。如有分歧, 则通过协商或咨询第三方意见后再确定。

1.4 文献质量评价

对文献质量的评价, 采用 Cochrane Handbook^[9]推荐的随机对照试验质量评价标准, 包括随机序列的产生、分配隐藏、对实施者和参与者的盲法、对结局测量者实施盲法、数据结果的完整性(退出/失访)、选择性报道研究结果及其他偏倚。针对以上项目做出“是”(低风险)、“否”(高风险)或“不清楚”(偏倚不确定)的判断。各项结果均为“是”, 则质量等级为A, 偏倚可能性小; 部分结果为“是”, 则为B; 结果均为“否”, 则为C, 偏倚可能性大。由两名研究者对每项纳入研究进行独立质量评价及资料提取。如有分歧, 则通过协商或咨询第三方解决。

1.5 统计学分析

用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。计量资料用加权均数差(weighted mean difference, WMD)及95%可信区间(CI)表示; 计数资料用相对危险度(relative risk, RR)及95%CI表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。合并效应量前, 先行异质性检验, 如各研究间无异质性($P > 0.1$, $I^2 < 50\%$), 用固定效应模型分析; 如各研究间有异质性($P < 0.1$, $I^2 \geq 50\%$), 用随机效应模型分析; 若研究间异质性大, 则用描述性分析; 当结果指标纳入文献 ≥ 5 时, 对文献行发表偏倚分析, 结果用漏斗图表示; 对文献质量低或研究异质性大者, 进行敏感性分析。

2 结果

2.1 检索结果

初步检出文献1460篇, 根据纳入和排除标准, 最终纳入20篇外文文献^[5-7,10-26]($n=2376$ 例, 干预组1176例, 对照组1200例)(图1)。干预方法包括GS(浓度5%~40%, 1~20 mL)6项^[6,15,17-19,21]、SS(浓度12%~75%, 0.75~10 mL)15项^[5,7,10-14,16,19-20,22-26]; 16项^[5-7,10,12-14,17-20,22-26]的干预时机为操作前2 min;

表2 纳入文献的质量评价

纳入研究	质量评价						质量等级
	随机方法	分配隐藏	实施者与研究对象盲法	结果测量者盲法	结局数据完整	选择性报告研究结果	
Curry 2012 ^[5]	不清楚	是	是	是	是	是	B
Goswami 2013 ^[6]	是	是	是	是	是	是	A
Harrington 2012 ^[7]	不清楚	是	是	是	是	是	B
Allen 1996 ^[10]	不清楚	是	是	是	是	不清楚	B
Barr 1995 ^[11]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	是	不清楚	B
Dilli 2009 ^[12]	不清楚	是	否	是	是	不清楚	B
Hatfield 2008 ^[13]	是	是	是	是	是	不清楚	B
Hatfield 2008 ^[14]	是	是	是	是	是	不清楚	B
Kassab 2012 ^[15]	是	是	是	是	是	是	A
Lewindon 1998 ^[16]	是	是	是	是	是	不清楚	B
Lindh 2003 ^[17]	是	是	是	是	是	是	A
Morelius 2009 ^[18]	否	是	不清楚	不清楚	是	是	B
Ramenghi 2002 ^[19]	是	是	是	是	是	是	A
Reis 2003 ^[20]	是	是	否	是	是	是	A
Thyr 2007 ^[21]	是	是	否	是	是	是	A
Mowery 2007 ^[22]	是	是	是	是	是	不清楚	B
Poulsen 2009 ^[23]	是	是	是	是	是	不清楚	B
Soriano Faura 2003 ^[24]	不清楚	否	是	是	是	不清楚	B
Priambodo 2008 ^[25]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	是	不清楚	B
Amna Nagaty 2014 ^[26]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	是	不清楚	B

2.3 糖水缓解婴儿预防接种所致疼痛的效果

11项^[5-7,12-15,17,22-23,26]研究把疼痛评分作为结局指标,但所用疼痛评分量表和评价时间点不同,有临床异质性,故采用描述性分析;6项^[6,12-13,15,22,26]表明糖水组(25%GS,12%~50%SS)婴儿疼痛评分明显低于对照组($P<0.05$);2项显示^[5,23]糖水组(12%~75%SS)与安慰剂组婴儿疼痛评分无差异($P>0.05$)。见表1。

12项研究比较了单用糖水(12%~75%SS 8项^[5,10,12,16,22,24-26]、25%~40%GS 4项^[6,15,18,21])与无菌水或无干预对婴儿啼哭持续时间的影响,4项^[5,21,25-26]未能提取有效数据,故仅对8项的^[6,10,12,15-16,18,22,24]数据进行合并分析。基于大量研究报道当SS浓度 $\geq 20\%$,GS浓度 $\geq 24\%$ 才有缓解婴儿疼痛的效应^[8],因此以此浓度为界分成两亚组,再行Meta分析。2项研究^[10,12]报道12%SS($n=71$)与无干预($n=45$)对婴儿啼哭持续时间的影响,有异质性($P<0.00001$, $I^2=96\%$),随机效应模型分析显示无统计学意义 $[WMD=$

-34.22 , 95%CI(-133.03 , 64.58), $P=0.50$];6项研究报道糖水(50%~75%SS^[16,22,24]或25%~30%GS^[6,15,18])($n=364$)与无菌水($n=359$)对婴儿啼哭持续时间的影响,有统计学异质性($P<0.00001$, $I^2=95\%$),随机效应模型分析表明25%~75%糖水组婴儿啼哭持续时间明显低于无菌水组,差异有统计学意义 $[WMD=-21.16$, 95%CI(-39.66 , -2.77), $P=0.02$](图2);合并以上两亚组数据,结果显示糖水组($n=435$)婴儿啼哭持续时间短于对照组($n=435$),有统计学意义 $[WMD=-21.16$, 95%CI(-36.44 , -5.87), $P=0.007$](图2)。对8篇文献进行发表偏倚分析,结果呈基本对称的倒置漏斗图(图3)。由于Dilli等^[12]的研究干预组增加了家长拥抱、分散注意力等措施,异质性较大;Allen等^[10]的研究对象为2~9月,而其他研究对象均为1~6月,剔除该2项行敏感性分析,结果显示有统计学意义,森林图结果方向未发生改变 $[WMD=-21.16$, 95%CI(-39.66 , -2.77), $P=0.02$](图2)。

图 2 糖水与对照组对婴儿预防接种后啼哭持续时间影响的 Meta 分析森林图

图 3 糖水组与对照组对婴儿预防接种后啼哭时间影响的文献漏斗图

图 4 糖水干预组与对照组对婴儿预防接种后啼哭时间比例影响的 Meta 分析森林图

3 讨论

本系统综述共纳入了 20 项研究，大部分研究采用正确的随机序列产生方法，做到了三盲；数据完整；质量高。因此，本研究的证据推荐级别高，结果可靠。

哭泣是最常用的婴儿疼痛评价指标^[27]。本研究表明口服糖水明显降低了婴儿的啼哭持续时间和啼哭时间比例，与以往报道一致^[3,8,27-29]。但亚组分析发现口服 12% SS 未能减少婴儿啼哭持续时

间，说明 12% SS 不能有效缓解婴儿预防接种所致疼痛，但其机制尚不清楚。可能与甜度不够，不足以产生镇痛效应有关^[8]。而浓度大于 25% 的糖水能有效降低婴儿啼哭持续时间和啼哭时间比例，说明可有效缓解婴儿疼痛，与国外报道相似^[8,27-29]。Curry 等^[5]和 Ramenghi 等^[19]发现对于 2~6 个月的婴儿，糖水浓度越高效果越好，说明糖水具备浓度相关性效应^[29]，但其机理需进一步探讨。本研究中，16 项研究是在操作前 2 min 给予 2 mL 糖水口服；17 项研究的对象是 2~6 月婴儿。因此，建

议婴儿特别是 <6 月的婴儿在免疫注射前 2 min, 给予浓度大于 25% 的 GS 或 SS 2 mL 口服以缓解其疼痛。

疼痛评分也是重要的镇痛效果指标。本研究纳入的文献中有 11 项使用了疼痛评分, 8 项表明糖水可降低婴儿疼痛评分, 但由于各研究结果指标的异质性, 影响其证据强度。

本研究中, 4 项研究报道糖水联用其他镇痛措施的效果。1 项表明 24% SS 或水联用 5S (包裹、侧卧、嘘声、摇动和吸吮) 或家属安慰对疼痛评分的影响, 组间比较有统计学意义 (水 + 5S > SS + 5S > SS + 家属安慰 > 水 + 家属安慰) ($P < 0.05$), 但样本量较小, 且未进行两两比较^[7]。1 项发现 30% GS 联用利丙双卡因乳膏与安慰剂相比有效缓解婴儿疼痛, 但并不能说明利丙双卡因乳膏的镇痛效果^[17], 因为有研究指出局麻药软膏不能有效缓解注射导致的深部组织疼痛^[3,28]。另 1 项比较 NNS 联用 24% SS 或无菌水的效果, 但两组均联用 NNS 干预, 因此不能明确联用措施的效果^[14]。另 1 项研究了奶瓶喂 25% SS 10 mL 后联用 NNS 和父母拥抱与无干预组相比较, 降低了婴儿啼哭持续时间, 说明该种联用措施能有效降低婴儿预防接种所致疼痛^[20]。

综上所述, 免疫注射前 2 min 口服 25% 以上浓度的糖水 2 mL 能有效缓解婴儿特别是 1~6 月婴儿的疼痛, 建议在临床实践中应用。此外, 糖水联合其他镇痛措施的效果以及糖水对婴儿穿刺疼痛的镇痛机制有待进一步研究。

志谢: 感谢加拿大渥太华大学健康科学院副院长 / 最佳护理实践研究中心主任 Barbara Davies 教授和渥太华大学护理学院胡嘉乐博士生的帮助!

[参 考 文 献]

- [1] WHO. Vaccine-preventable diseases and vaccines.[2016-3-24] http://www.who.int/ith/ITH_chapter_6.pdf?ua=1.
- [2] MacLaren J, Cohen L. Interventions for paediatric procedure-related pain in primary care[J]. Paediatr Child Health, 2007, 12(2): 111-116.
- [3] Harrison D, Stevens B, Bueno M, et al. Efficacy of sweet solutions for analgesia in infants between 1 and 12 months of age: a systematic review[J]. Arch Dis Child, 2010, 95(6): 406-413.
- [4] Bueno M, Yamada J, Harrison D, et al. A systematic review and Meta-analyses of nonsucrose sweet solutions for pain relief in neonates[J]. Pain Res Manag, 2013, 18(3): 153-161.
- [5] Curry DM, Brown C, Wrona S. Effectiveness of oral sucrose for pain management in infants during immunizations[J]. Pain Manag Nurs, 2012, 13(3): 139-149.
- [6] Goswami G, Upadhyay A, Gupta NK, et al. Comparison of analgesic effect of direct breastfeeding, oral 25% dextrose solution and placebo during 1st DPT vaccination in healthy term infants: a randomized, placebo controlled trial[J]. Indian Pediatr, 2013, 50(7): 649-653.
- [7] Harrington JW, Logan S, Harwell C, et al. Effective analgesia using physical interventions for infant immunizations[J]. Pediatrics, 2012, 129(5): 815-822.
- [8] Harrison D, Yamada J, Adams-Webber T, et al. Sweet tasting solutions for reduction of needle-related procedural pain in children aged one to 16 years[J]. Cochrane Database of Syst Rev, 2015, (5): CD008408.
- [9] Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [M/OL]. [2012-05-10]. Newyork: John Wiley & Sons, The Cochrane Collaboration, 2011.
- [10] Allen KD, White DD, Walburn JN, et al. Sucrose as an analgesic agent for infants during immunization injections[J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 1996, 150(3): 270-274.
- [11] Barr RG, Young SN, Wright JH, et al. Sucrose analgesia" and diphtheria-tetanus-pertussis immunizations at 2 and 4 months[J]. J Dev Behav Pediatr, 1995, 16(4): 220-225.
- [12] Dilli D, Küçük IG, Dallar Y, et al. Interventions to reduce pain during vaccination in infancy[J]. J Pediatr 2009, 154(3): 385-390.
- [13] Hatfield LA, Gusic ME, Dyer AM, et al. Analgesic properties of oral sucrose during routine immunizations at 2 and 4 months of age[J]. Pediatrics, 2008, 121(2): e327- e334.
- [14] Hatfield LA. Sucrose decreases infant biobehavioral pain response to immunizations: a randomized controlled trial[J]. J Nurs Scholarsh, 2008, 40(3): 219-225.
- [15] Kassab M, Sheehy A, King M, et al. A double-blind randomised controlled trial of 25% oral glucose for pain relief in 2-month old infants undergoing immunisation[J]. Int J Nurs Stud, 2012, 49(3): 249-256.
- [16] Lewindon PJ, Harkness L, Lewindon N, et al. Randomised controlled trial of sucrose by mouth for the relief of infant crying after immunisation[J]. Arch Dis Child, 1998, 78(5): 453-456.
- [17] Lindh V, Wiklund U, Blomquist HK, et al. EMLA cream and oral glucose for immunization pain in 3-month-old infants[J]. Pain, 2003, 104(1-2): 381-388.
- [18] Morelius E, Theodorsson E, Nelson N, et al. Stress at three-month immunization: parents' and infants' salivary cortisol response in relation to the use of pacifier and oral glucose[J]. Eur J Pain, 2009, 13(2): 202-208.
- [19] Ramenghi LA, Webb AV, Shevlin PM, et al. Intra-oral administration of sweet-tasting substances and infants' crying response to immunization: a randomized, placebo-controlled trial[J]. Biol Neonate, 2002, 81(3): 163-169.

- [20] Reis EC, Roth EK, Syphan JL, et al. Effective pain reduction for multiple immunization injections in young infants[J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2003, 157(11): 1115-1120.
- [21] Thyr M, Sundholm A, Teeland L, et al. Oral glucose as an analgesic to reduce infant distress following immunization at the age of 3, 5 and 12 months[J]. Acta Paediatr, 2007, 96(2): 233-236.
- [22] Mowery B. Effects of sucrose on immunization injection pain in Hispanic infants[D]. Unpublished thesis. Virginia: University of Virginia; 2007.
- [23] Poulsen M. Cane sugar unsuitable for use as analgesic in paediatric vaccination[J]. Sygeplejersken/Danish Journal of Nursing, 2009, 106(6): 54-57.
- [24] Soriano Faura J, Gomez Gil A. Controlled clinical study of sucrose administration to reduce the duration of crying in infants undergoing vaccination[J]. Acta Pediatr, 2003, 92(5): 234-238.
- [25] Priambodo A, Julia M, Ismail D. Effect of oral sugar solution for reducing pain in infants underwent diphtheria, pertussis, tetanus (DPT) immunization: a randomized, double-blind controlled trial[J]. Paediatr Indonesiana, 2008, 48(1): 23-27.
- [26] Amna Nagaty AE, Basma Abd EA, Hekmat E. AK, et al. Effect of oral sucrose administration on reducing infantile sensation of pain during obligatory immunizations at minia city[J]. AAMJ, 2014, 12(4): 70-92.
- [27] Stevens B, Yamada J, Lee GY et al. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 1: CD001069.
- [28] Kassab M, Foster JP, Foureur M, et al. Sweet-tasting solutions for needle-related procedural pain in infants one month to one year of age[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 12: CD008411.
- [29] McCall JM, DeCristofaro C, Elliott L. Oral sucrose for pain control in nonneonate infants during minor painful procedures[J]. J Am Assoc Nurse Pract, 2013, 25(5): 244-252.

(本文编辑: 王庆红)

· 消息 ·

2016年第一届全国儿童神经修复学术会议暨第四届 儿童神经康复论坛会议征文活动

由中国医师协会神经修复学专业委员会主办, 深圳市医学会、深圳大学第一附属医院、中国当代儿科杂志联合承办的“第一届全国儿童神经修复学术会议暨第四届儿童神经康复论坛”将于2016年11月18日至20日在深圳市召开。本次会议是国家继续医学教育委员会批准的国家级继续医学教育项目[2016-06-04-090(国)], 秉承“创新、突破、共享、发展”的主题, 旨在探讨儿童神经修复和康复新理论、新知识、新技术, 提高儿童神经系统疾病诊断、治疗、早期干预和康复技术水平, 降低儿童神经伤残率。拟邀请国内外知名儿童神经病学、神经修复和康复专家就神经修复理论、基础与临床研究进展, 以及新生儿脑损伤、儿童脑病、脑瘫、神经危重症的诊断、治疗、早期干预、康复新进展和热点问题作精彩的专题报告和讨论, 并进行学术论文交流。

中国医师协会神经修复学专业委员会
2016年5月15日