

- FoxP3⁺ regulatory T cells with chronic activity and viral clearance in patients with hepatitis B[J]. *Int Immunol*, 2007, 19(2):133-140.
- [14] Xu D, Fu J, Jin L. Circulating and liver resident CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells actively influence the antiviral immune response and disease progression in patients with hepatitis B[J]. *J Immunol*, 2006, 177(1):739-747.
- [15] Wang Q, Zheng Y, Huang Z, et al. Activated IL-23/IL-17 pathway closely correlates with increased FoxP3 expression in livers of chronic hepatitis B patients[J]. *BMC Immunol*, 2011, 12(2):25-28.
- [16] 邓敏, 李明慧, 刘顺爱, 等. 慢性 HBV 感染者调节性 T 细胞水平及 FoxP3 与 CD127 表达关系的研究[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2010, 24(1):21-23.
- [17] Franzese O, Kennedy PT, Gehring AJ, et al. Modulation of the CD8⁺ T-cell response by CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells in patients with hepatitis B virus infection[J]. *J Virol*, 2005, 79(6):3322-3328.
- [18] Koay LB, Feng IC, Sheu MJ, et al. Hepatitis B virus (HBV) core antigen-specific regulatory T cells confer sustained remission to anti-HBV therapy in chronic hepatitis B with acute exacerbation[J]. *Hum Immunol*, 2011, 72(9):687-698.
- [19] Zhang JY, Song CH, Shi F. Decreased ratio of Treg cells to Th17 cells correlates with HBV DNA suppression in chronic hepatitis B patients undergoing entecavir treatment[J]. *PLoS One*, 2010, 5(11):e13869.
- [20] Bochtler P, Riedl P, Gomez I, et al. Local accumulation and activation of regulatory FoxP3⁺ CD4⁺ TR cells accompanies the appearance of activated CD8T cells in the liver [J]. *Hepatology*, 2008, 48(6):1954-1963.
- [21] Franzese O, Kennedy PT, Gehring AJ, et al. Modulation of the CD8⁺ T-cell response by CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells in patients with hepatitis B virus infection[J]. *J Virol*, 2005, 79(6):3322-3328.
- [22] Oo YH, Weston CJ, Lalor PF, et al. Distinct roles for CCR4 and CXCR3 in the recruitment and positioning of regulatory T cells in the inflamed human liver[J]. *J Immunol*, 2010, 184(6):2886-2898.
- [23] Erhardt A, Wegscheid C, Claass B, et al. CXCR3 deficiency exacerbates liver disease and abrogates tolerance in a mouse model of immune-mediated hepatitis[J]. *J Immunol*, 2011, 186(9):5284-5293.
- [24] Yu Z, Shuo W, Jing W, et al. Hepatitis B virus protein X-induced expression of the CXC chemokine IP-10 is mediated through activation of NF- κ B and increases migration of leukocytes[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(16):12159-12168.
- [25] 赵金红, 王健, 江水清, 等. 慢性乙型肝炎患者外周血单个核细胞中趋化因子 IP-10 和 Mig 表达及其与干扰素治疗的相互关系[J]. *中国实用内科杂志*, 2007, 27(4):285-288.
- [26] Cretz J, Otano I, Ochoa-Callejero L, et al. Treatment of chronic viral hepatitis in woodchucks by prolonged intra-hepatic expression of interleukin-12[J]. *J Virol*, 2009, 83(6):2663-2674.
- [27] Sprengers D, Stoop JN, Binda RS, et al. Induction of regulatory T-cells and interleukin-10-producing cells in non-responders to pegylated interferon-alpha therapy for chronic hepatitis B[J]. *Antivir Ther*, 2007, 12(7):1087-1096.
- [28] Dikopoulos N, Riedl P, Schirmbeck R, et al. Novel peptide-based vaccines efficiently prime murine "help"-independent CD8⁺ T cell responses in the liver[J]. *Hepatology*, 2004, 40(2):300-309.
- [29] Furuichi Y, Tokuyama H, Ueha S, et al. Depletion of CD25⁺ CD4⁺ T cells (Tregs) enhances the HBV-specific CD8⁺ T cell response primed by DNA immunization[J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(24):3772-3777.

(收稿日期:2012-09-01 修回日期:2012-10-11)

新生儿疼痛非药物干预镇痛法研究进展*

冷虹瑶 综述, 郑显兰[△] 审校

(重庆医科大学附属儿童医院护理部 400014)

关键词: 新生儿; 非药物镇痛; 进展

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.04.042

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)04-0461-03

2001年,国际疼痛研究协会(IASP)更新疼痛的定义:疼痛是与实际的或潜在的组织损伤相关的不愉快感觉和情绪体验,或用这类组织损伤的词汇来描述的自觉症状;对于无交流能力的个体,绝不能否认其存在痛的体验,需要采取适当措施来缓解疼痛的可能性。新生儿就属于这类“无交流能力的个体”,所

以长期以来人们认为新生儿没有疼痛感觉。近年来,各种研究发现,新生儿包括早产儿均能感觉到疼痛,其痛觉传导在解剖学和功能学方面均已完备^[1]。长期、反复的疼痛刺激给新生儿带来了各种近期和远期的不良影响^[2],如痛觉过敏、血氧不足、血压升高、心动过速、神经发育异常、行为改变、社交障碍、认知

* 基金项目:重庆市卫生局医学科学研究基金重点资助项目(2011-1-071)。 作者简介:冷虹瑶(1988~),在读硕士,主要从事临床护理和护理管理工作。 [△] 通讯作者, E-mail: ZhengXL003@163.com。

障碍等,可显著增加早产儿脑损伤的风险。但是患病新生儿在住院治疗过程中,却不可避免承受长时间、反复的疼痛刺激,如足跟采血、动静脉穿刺置管、皮下和肌肉注射、气管插管、安置胃管等。有研究指出^[3],新生儿重症监护室(NICU)的患儿平均每天至少接受 16 次疼痛性操作,即便是健康新生儿,也面临着足跟采血进行代谢性疾病筛查、肌肉注射维生素 K、疫苗接种等有创性操作带来的疼痛刺激。

根据新生儿的疼痛特点,国内外研究者进行了多方面的研究,希望找到针对各种操作性疼痛镇痛效果好、不良反应小的镇痛方法。非药物镇痛是目前研究热点,它主要包括口服甜味剂、非营养性吮吸(NNS)、感觉刺激(SS)、袋鼠式护理(KC)等。本文将从口服甜味剂、NNS、KC 和 SS 这几种主要的非药物干预方法进行综述。

1 甜味剂

1.1 镇痛效果 口服甜味剂以蔗糖研究最多,其次是葡萄糖。甜味剂的镇痛作用在大部分研究中都得到了肯定,并写入了一些国家的新生儿镇痛指南中^[4],主要用于缓解足跟采血和静脉穿刺所致疼痛,用于缓解新生儿眼底检查、皮下注射和插管引起的疼痛也有少量报道。甜味剂口服后 2 min 镇痛作用最强,持续约 10 min 左右。有效作用浓度还没有研究者进行系统性研究,Stevens 等^[5]对以往的研究进行了 meta 分析,指出 12%~24%是有效镇痛浓度范围,但由于每个研究方案的评价方法、纳入标准、质量控制等存在差异,有必要对此进行进一步明确。给予方法有穿刺前一次性给予和穿刺前后分段给予两种,目前研究多围绕其镇痛效果展开,对给予方式还没有进行过比较研究。

近 2 年的研究对甜味剂的镇痛效果提出了质疑。2009 年 Poulsen^[6]的研究指出 12%的蔗糖 2 mL 对新生儿疼痛无效,2010 年 Slater 等^[7]研究指出口服蔗糖对新生儿缓解疼痛无效,但是有学者对此结论提出质疑,认为该研究存在样本量过小、检测指标不完全可靠、方法学有待完善的问题。

1.2 镇痛机制 甜味剂的镇痛原理至今没有得到明确,主要围绕使用甜味剂是否刺激产生阿片样物质展开。甜味剂的镇痛作用是通过吸收还是甜味觉产生,有学者比较了蔗糖经胃管注入和经口服用的镇痛效果,发现蔗糖经胃管注入没有镇痛效果。有研究指出速溶葡萄糖不能经口腔黏膜快速吸收,还有研究指出甜味剂、白开水和苦味剂三者只有甜味剂有镇痛作用。因此,目前得到广泛认可的是甜味剂的镇痛效果跟它的吸收无关,而跟甜味觉刺激口腔有关系。Blass 等^[8]通过研究指出,口服蔗糖后幼鼠热辐射缩足反应阈值是口服前的 2 倍,使用纳洛酮可消除甜味剂的镇痛作用,从而提出甜味剂的镇痛机制跟甜味觉刺激产生阿片样物质有关。为了证明自己的观点,他以孕期母亲对美沙酮有依赖的新生儿为研究对象进行足跟穿刺蔗糖镇痛实验,发现口服蔗糖后新生儿的啼哭时间、行为表现没有明显改善,指出这与美沙酮拮抗了甜味剂刺激产生的阿片样物质有关。早期以动物为模型的研究表明将糖精加入实验鼠的饮用水中,持续 3~4 周,在不同时间内测量其伤害性疼痛阈值都有所提高,并且出现了类似阿片样物质耐受现象。然而,Gradin 等^[9]对新生儿对象进行研究却指出给予纳洛酮没有降低甜味剂的镇痛作用。Taddio 等^[10]对早产儿的研究指出使用甜味剂前后 β -内啡肽的浓度没有变化;Eriksson 等^[11]指出长期反复使用甜味剂镇痛没有出现类似阿片样物质的耐受性。

2 NNS

2.1 镇痛效果 NNS 是指在疼痛性操作过程中将安慰奶嘴放入新生儿口中,但并无乳汁吸入,以增加其吮吸动作。NNS 缓解疼痛的作用在早产儿和足月儿中都得到了广泛验证,它的最佳使用时间是在疼痛性操作前 3 min 开始进行,对于缓解足跟采血、静脉穿刺和疫苗接种带来的疼痛镇痛效果明显。有学者对蔗糖水、葡萄糖水及 NNS 三者比较^[12],单独应用时,以 NNS 的镇痛效果最好,蔗糖联合 NNS 有协同作用,且无不良反应。

2.2 镇痛机制 镇痛机制尚不明确,可能跟内源性痛觉调制系统有关,通过刺激口腔触觉感受器提高疼痛阈值,促进能直接或间接调节伤害性感觉传导的 5-羟色胺释放而产生镇痛效果,同时吮吸动作也能起到一定的安抚作用,使患儿保持良好的安静状态^[13],目前有关 NNS 镇痛机制研究的报道甚少,但根据其发挥镇痛作用速度快、消失也快,认为跟阿片样物质没有联系。

3 KC

3.1 镇痛效果 KC 是指父(母)亲以类似袋鼠等有袋动物照顾幼儿的方式,由皮肤接触皮肤将小儿 60°~90°角直立式地贴在父(母)亲的胸口。KC 的实施时间主要有两种报道:一是侵入性操作前 2 min 开始一直到操作结束^[14],一是在操作前 15 min 实施袋鼠抱^[15]。KC 不仅对早产儿穿刺后的即刻疼痛有明显缓解作用,并且有助于操作后疼痛的缓解^[16],Cong 等^[17]发现在母亲怀抱中接受足跟采血的早产儿的心率及心动周期明显低于暖箱中的早产儿。国内的严建群等^[18]指出接受袋鼠抱的足月儿组相对于没有任何干预的对照组,袋鼠抱组心率(153.0±19.8)次/分明显低于对照组(168.4±21.3)次/分,血氧饱和度(89.8±5.4)%明显高于对照组(83.6±9.5)%,且不同时点的新生儿啼哭情况明显优于对照组。

3.2 镇痛机制 KC 的镇痛机制存在两种主要的说法:有研究指出它的镇痛机制可能是通过多种感觉刺激(包括母亲的触摸、气味和心跳声)激活大脑皮层系统和边缘系统的抑制下行通路,阻断了痛觉刺激向中枢神经系统的传入,或是激活位于脊髓的神经阀门,阻断了痛觉刺激向中枢神经系统的传入^[19],从而发挥镇痛作用;另外一种说法是感觉刺激可能会刺激中枢神经系统内源性阿片样物质的释放而发挥镇痛作用,或激活脑神经肽系统促进压力适应能力发挥镇痛作用^[20]。

4 SS

4.1 镇痛效果 SS 包括触觉刺激、听觉刺激、视觉刺激和嗅觉刺激,常用的方法有抚触、拥抱、摇晃、襁褓包裹。抚触是指温和的抚摸、按摩新生儿头部、胸部、腹部、四肢、臀部和背部。抚触一直以来都被认为可以消除焦虑、减轻压力、改善睡眠、产生愉快情绪,有利于新生儿心理发育,其用于新生儿镇痛的效果也得到了肯定的肯定,但效果和使用方法还有待进一步研究^[21]。

襁褓包裹是指用毯子或其他用物将新生儿裹起来,防止其四肢过度活动。Morrow 等^[22]在研究中指出襁褓包裹能够有效缓解足跟采血带来的疼痛,Comaru 等^[23]指出新生儿足跟采血后,给予襁褓包裹,结合摇晃或睡水床等前庭刺激,可稳定生理和行为状态,但对胎龄小于 31 周的早产儿无效。国内有研究表明^[24],用手环抱法比襁褓包裹法更能减轻新生儿的疼痛,一针采血成功率也高于襁褓包裹法,这可能是因为在用手环抱

后新生儿更有安全感,对新生儿起到安抚和镇定作用,从而缓解了新生儿生理和行为方面的反应,提高其疼痛阈值,降低其疼痛感。拥抱与摇晃是指怀抱新生儿并轻轻地上下或左右移动,国外有研究鼓励这种方式用于新生儿侵入性操作后的疼痛恢复,但有研究指出它对侵入性操作产生的即时疼痛无效^[25]。

4.2 镇痛机制 SS 的镇痛机制可能跟门控理论有关,也有研究者认为 SS 的镇痛作用跟激活内源性痛觉调制系统有关,指出抚触可以刺激释放催产素产生镇痛作用。

目前,尽管有大量的研究对新生儿非药物镇痛方法进行了探索与研究,并取得了一定的效果,特别是甜味剂镇痛已经普遍得到了认可,并写入了镇痛指南,提高了广大医务人员对新生儿疼痛认知的程度。但是,还是存在需要进一步研究的问题。比如:非药物镇痛机制至今没有一个明确的解释,甜味剂的安全、高效使用浓度没有得到明确,特别是用于极低出生体质量儿镇痛还需要进一步研究,药物镇痛方法比较单一等等。

参考文献:

- [1] Fabrizi L, Slater R, Worley A, et al. A shift in sensory process that enables the developing human brain to discriminate touch from pain[J]. *Curr Biol*, 2011, 21(18): 1552-1558.
- [2] Amie L, La Prairie, Anne Z, et al. Long term impact of neonatal in male and female rats; sex differences, mechanisms and clinical implications[J]. *Front Neuroendocrinol*, 2010, 31(2): 193-202.
- [3] Carbajal R, Rousset A, Danan C, et al. Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units[J]. *J AMA*, 2008, 300(1): 60-70.
- [4] Lago P, Garetti E, Daniele M, et al. Guidelines for procedural pain in the newborn[J]. *Acta Paediatrica*, 2009, 98(6): 932-939.
- [5] Stevens B, Yamada J, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, 20(1): 121-125.
- [6] Poulsen M. Cane sugar unsuitable for use as analgesic in paediatric vaccination[J]. *Danish J Nur*, 2009, 106(6): 54-57.
- [7] Slater R, Cornelissen L, Fabriza L, et al. Oral sucrose as an analgesic drug for procedural pain in newborn infants: a randomized controlled trial [J]. *Lancet*, 2010, 376(9748): 1225-1232.
- [8] Blass E, Fitzgerald E, Kehoe P. Interactions between sucrose, pain and isolation distress[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1987, 26(3): 483-489.
- [9] Gradin M, Schollin J. The role of endogenous opioids in mediating pain reduction by orally administered glucose among newborns[J]. *Pediatr*, 2005, 115(4): 1004-1007.
- [10] Taddio A, Shah V, Shah P, et al. β -Endorphin concentration after administration of sucrose in preterm infants[J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2003, 157(11): 1071-1074.
- [11] Eriksson M, Finnstrom O. Can daily repeated doses of orally administered glucose induce tolerance when given for neonatal pain[J]. *Acta Paediatr*, 2004, 93(2): 246-249.
- [12] Liu MF, Lin KC, Chou YH, et al. Using non-nutritive sucking and oral glucose solution with neonates to relieve pain; a randomized controlled trial[J]. *J Clin Nurs*, 2010, 19(11/12): 1604-1611.
- [13] Bo LK, Callghan K. Soothing pain-elicited distress in Chinese neonates[J]. *Pediatrics*, 2000, 105(4): 149-155.
- [14] Chermont AG, Laurindo EH, Balda RC, et al. Skin-to-skin contact and/or oral 25% dextrose for procedural pain relief for term newborn infants[J]. *Pediatrics*, 2009, 124(6): 1101-1107.
- [15] Okan F, Ozdil A, Bulbal A, et al. Analgesic effects of skin-to-skin contact and breastfeeding in procedural pain in healthy term neonates[J]. *Ann Trop Paediatr*, 2010, 30(2): 119-128.
- [16] Akcan E, Yigit R, Atici A. The effect of kangaroo care on pain in premature infants during invasive procedures[J]. *Turk J Pediatr*, 2009, 51(1): 14-18.
- [17] Cong X, Ludington-Hoe SM, Mc G, et al. Kangaroo care modies preterm infant heart rate variability in response to heel stick pain: pilot study[J]. *Early Hum Dev*, 2009, 85(9): 561-567.
- [18] 严建群, 肖华. 袋鼠式护理对足月新生儿生理和行为指标的影响[J]. *护理研究*, 2010, 17(2): 92-93.
- [19] Bellieni CV, Cordelli DM. Sensorial saturation for neonatal analgesia[J]. *Clin J Pain*, 2007, 23(3): 219-221.
- [20] Hebb AL, Poulin JF, Roach SP, et al. Cholecystokinin and endogenous opioid peptides; interactive influence on pain, cognition, and emotion[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2005, 29(8): 1225-1238.
- [21] Diego MA, Field T, Hernandez-Reif M. Procedural pain heart rate responses in massaged preterm infants[J]. *Infant Behav Dev*, 2009, 32(2): 226-229.
- [22] Morrow C, Hidingier A, Wilkinson-Faulk D. Reducing neonatal pain during routine heel lance procedures[J]. *Am J Matern Child Nurs*, 2010, 35(6): 346-354.
- [23] Comaru T, Miura E. Postural support improves distress and pain during diaper change in preterm infants[J]. *J Perinatol*, 2009, 29(7): 504-507.
- [24] 刘金双, 王凤, 杨海云. 探讨包布包裹和手环抱法对足跟血新生儿疼痛的影响[J]. *护理实践与研究*, 2010, 7(18): 97-98.
- [25] Weissman A, Aranovitch M, Blazer S, et al. Heel-lancing in newborns: behavioral and spectral analysis assessment of pain control methods[J]. *Pediatrics*, 2009, 124(5): 921-926.