

# 住院新生儿药物镇痛有效性和安全性的系统评价/Meta分析再评价<sup>Δ</sup>

沈巧<sup>1\*</sup>,王政力<sup>2</sup>,冷虹瑶<sup>1</sup>,罗旭飞<sup>3</sup>,郑显兰<sup>1#</sup>(1.重庆医科大学附属儿童医院护理部/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014;2.重庆医科大学附属儿童医院新生儿诊疗中心,重庆 400014;3.兰州大学基础医学院循证医学中心,兰州 730000)

中图分类号 R971;R441.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)16-2022-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.16.19



**摘要** 目的 对住院新生儿药物镇痛有效性和安全性的系统评价/Meta分析进行再评价,为新生儿镇痛管理实践提供循证依据。方法 计算机检索中国知网、中国生物医学文献数据库、万方数据、维普网、PubMed、Embase、Cochrane图书馆、Web of Science、CINAHL数据库及Google学术,收集住院新生儿药物镇痛的系统评价/Meta分析。检索时限均为2016年11月1日至2021年11月1日。筛选文献并提取资料后,采用AMSTAR 2量表评价纳入文献的方法学质量,采用证据推荐分级的评估、制订与评价(GRADE)方法评价结局指标的证据质量并进行汇总分析。结果 共纳入7篇系统评价/Meta分析,共36个结局指标。AMSTAR 2评价结果显示,5篇文献的方法学质量等级为中等质量,2篇为极低质量。GRADE证据质量评价结果显示,36个结局指标中,中级指标有7个(19.44%)、低级指标有22个(61.11%)、极低级指标有7个(19.44%);造成证据质量降级的原因主要为研究结果的不精确性(71.74%)。结论 阿片类药物能显著降低机械通气新生儿的疼痛评分,但可能会增加低血压发生率;对乙酰氨基酚能显著降低新生儿眼科检查的疼痛评分,减少术后吗啡用量,且无不良反应报告,但其对操作性疼痛的镇痛效果不及葡萄糖和蔗糖;利丙双卡因和丁卡因可缓解住院新生儿静脉穿刺疼痛和腰椎穿刺疼痛,但利丙双卡因可能会增加不良反应的发生风险;可乐定可降低新生儿机械通气性疼痛,且无不良反应报告。建议新生儿科医师根据临床判断和疼痛评估结果选择性地使用镇痛药物。

**关键词** 新生儿;疼痛管理;药物镇痛;有效性;安全性;系统评价再评价

## Effectiveness and safety of pharmacological interventions for hospitalized neonatal pain: an overview of systematic review and meta-analysis

SHEN Qiao<sup>1</sup>, WANG Zhengli<sup>2</sup>, LENG Hongyao<sup>1</sup>, LUO Xufei<sup>3</sup>, ZHENG Xianlan<sup>1</sup>(1. Dept. of Nursing, Children's Hospital of Chongqing Medical University/National Clinical Research Center for Child Health and Diagnosis/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development Disease Research/Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China; 2. Neonatal Diagnosis and Treatment Center, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China; 3. Evidence-based Medicine Center, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To conduct overview of the systematic review (SR)/meta-analysis for the effectiveness and safety of pharmacological interventions for hospitalized neonatal pain, and to provide evidence-based reference for neonatal pain management. **METHODS** CNKI, CBM, Wanfang, VIP, PubMed, Embase, the Cochrane Library, Web of Science, CINAHL and Google Scholar were searched for SR/meta-analysis of pharmacological interventions for hospitalized neonatal pain. The search period was from Nov. 1st, 2016-Nov. 1st, 2021. After literature screening and data extraction, AMSTAR 2 scale was used to evaluate the methodological quality of the included literature, and GRADE method was used to assess the evidence quality of the outcome of the included literature. A summary analysis was then conducted. **RESULTS** Totally 36 outcome indexes of 7 SR/meta-analysis were included. Five studies were of moderate quality, and two were very poor according to AMSTAR 2 scale. GRADE results showed that among 36 outcome indexes, there were 7 moderate-quality indexes (19.44%), 22 low-quality indexes (61.11%), and 7 critically-low-quality indexes (19.44%). The main reason for downgrading the quality of evidence was imprecision of results (71.74%).

<sup>Δ</sup> 基金项目 国家自然科学基金资助项目(No.72074038);重庆市技术创新与应用发展专项面上项目(No.cstc2019jscx-msxmX0157)

\* 第一作者 护师,博士研究生。研究方向:儿童疼痛管理、循证护理。电话:023-63632167。E-mail:1009237629@qq.com

# 通信作者 主任护师,教授,博士生导师。研究方向:临床护理、护理管理、护理教育。电话:023-63624574。E-mail:zhengxianlan@vip.163.com

**CONCLUSIONS** Opioids can significantly reduce the pain score of mechanically ventilated neonates but may increase hypotension. Acetaminophen can significantly reduce pain scores during eye examinations and postoperative morphine consumption with no adverse reaction report. However, its analgesic effect on procedural pain is less than glucose and sucrose. Lidocaine and prilocaine and tetracaine may relieve venipuncture and lumbar puncture pain but lidocaine and prilocaine may increase the risk of adverse reaction. Clonidine can reduce neonatal mechanical ventilation pain with no adverse reaction report. It is suggested that neonatal pediatricians should use analgesic drugs selectively based on clinical judgment and pain assessment results.

**KEYWORDS** neonate; pain management; pharmacological interventions; effectiveness; safety; overview of systematic review

住院新生儿因诊疗原因,不可避免地要经历各种疼痛刺激。有研究显示,新生儿住院期间,疼痛刺激的持续暴露时间高达 57.61 h<sup>[1]</sup>,平均每人每天约经历 26 次致痛性操作<sup>[2]</sup>。在新生儿神经发育的关键时期,疼痛刺激的即刻效应和累积效应可能会引发一系列的神经心理和行为改变,从而导致新生儿喂养困难、发育迟缓、痛觉过敏,以及糖尿病和肥胖症等慢性代谢性疾病<sup>[2-3]</sup>,而规范适宜的疼痛管理有助于预防或减轻疼痛对新生儿身体或心理的各种不良影响,加快康复进程<sup>[4]</sup>。

药物镇痛作为镇痛管理的重要组成部分,可用于预防和缓解新生儿中重度疼痛和持续性疼痛<sup>[4-5]</sup>。新生儿常用的镇痛药物包括利丙双卡因、对乙酰氨基酚、吗啡、芬太尼等。然而,由于新生儿对镇痛药物的敏感性及代谢的特殊性,使得现有镇痛药物用于新生儿的疗效及安全性需要进一步验证。近年来,虽然有多篇关于住院新生儿药物镇痛的临床试验和系统评价陆续发表<sup>[6-8]</sup>,但由于现有证据较零散,且部分研究结论存在差异,致使新生儿科医师难以确定最佳的药物镇痛方案,导致住院新生儿存在镇痛不足或过度镇痛的现象<sup>[9]</sup>。系统评价再评价是指对同一健康问题的多个系统评价进行的综合研究,可为证据使用者提供全面系统的可靠证据<sup>[10]</sup>。因此,本研究对住院新生儿药物镇痛有效性和安全性的系统评价/Meta 分析进行了再评价,旨在为新生儿镇痛管理实践提供循证依据(本研究已在国际化前瞻性系统评价注册平台注册,注册号为 CRD42021292583)。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 本研究纳入的文献为公开发表的系统评价或 Meta 分析。

1.1.2 研究对象 研究对象为经历疼痛的住院新生儿,包括早产儿和足月儿。

1.1.3 干预措施 镇痛药物包括全身性镇痛药(阿片类药物、非甾体抗炎药、对乙酰氨基酚)和麻醉药(静脉麻醉药和局部麻醉药)<sup>[11]</sup>等。

1.1.4 结局指标 本研究的主要结局指标包括疼痛评分、不良事件发生率;次要结局指标包括心率、心动过速、心动过缓、唾液皮质醇、哭吵等生理、生化和行为指标,以及用药剂量、致痛性操作的持续时间、住院时间等其他指标。

1.1.5 排除标准 本研究的排除标准包括:(1)无法提取相关资料的文献;(2)无原始研究纳入的系统评价;(3)非中英文文献;(4)系统评价计划书;(5)网状 Meta 分析;(6)会议摘要;(7)重复发表的文献。

### 1.2 文献检索策略

计算机检索中国知网、中国生物医学文献数据库、万方数据、维普网、PubMed、Embase、Cochrane 图书馆、Web of Science、CINAHL 数据库及 Google 学术。中文检索词为“新生儿”“足月儿”“早产儿”“低出生体质量儿”“疼痛”“镇痛药”“阿片类药物”“非甾体类抗炎药”“对乙酰氨基酚”“局部麻醉药”“系统评价”“Meta 分析”。英文检索词为“newborn”“neonate”“premature”“low birth weight infant”“pain”“analgesic”“opiate”“NSAIDs”“acetaminophen”“local anesthetic”“systematic review”“meta-analysis”。采用自由词和主题词相结合的方式进行搜索,同时追溯与研究相关的文献。检索时限均为 2016 年 11 月 1 日至 2021 年 11 月 1 日(因指南推荐意见的形成应基于当前可得的最佳证据<sup>[12]</sup>,而系统评价证据的有效期为 3~5 年<sup>[13]</sup>,故检索时限为 5 年)。

### 1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名研究者独立按纳入与排除标准筛选文献并提取资料,交叉核对后,通过讨论解决分歧。提取资料包括第一作者、发表年份、研究类型、文献类型、研究对象、患者例数、疼痛类型、干预措施、结局指标等。

### 1.4 文献质量和证据质量评价

1.4.1 方法学质量评价 采用 AMSTAR 2 量表对纳入文献的方法学进行质量评价,共包括 16 个条目(具体条目内容参考文献[14]),其中条目 2、4、7、9、11、13 和 15 为关键条目;各条目可评价为“是”“部分是”“否”。根据评价结果,将文献的方法学质量分为高质量(无或仅 1 个非

关键条目为否)、中等质量(超过1个非关键条目为否)、低质量(1个关键条目为否,伴或不伴非关键条目为否)和极低质量(超过1个关键条目为否,伴或不伴非关键条目为否)<sup>[14]</sup>。

1.4.2 证据质量评价 采用证据推荐分级的评估、制订与评价(the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE)工具评价结局指标的证据质量,分为高、中、低、极低4个等级<sup>[15]</sup>。RCT的证据起始为高质量,从偏倚风险、不一致性、间接性、不精确性和发表偏倚5个因素进行降级,未降级为高级,降1级为中级,降2级为低级,降3级为极低级<sup>[16]</sup>。观察性研究的证据起始为低质量,从大效应量、存在剂量-效应关系和负偏倚3个因素进行升级,升1级为中级,升2级为高级<sup>[16]</sup>。若纳入文献中采用GRADE方法报告了证据等级,则直接采纳其证据等级结果。

## 1.5 数据分析

本研究采用描述性分析法总结纳入研究的证据。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选流程与纳入研究的基本特征

初筛共获得相关文献322篇,经阅读标题、摘要和全文后,最终纳入7篇文献<sup>[6-8,17-20]</sup>,包括Meta分析4篇<sup>[6-8,20]</sup>,系统评价3篇<sup>[17-19]</sup>。文献筛选流程见图1,纳入研究的基本特征见表1。

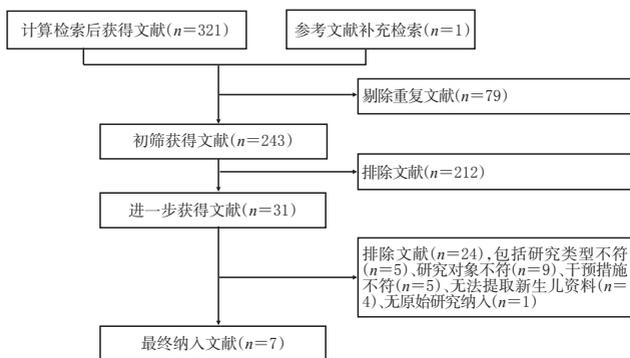


图1 文献筛选流程图

表1 纳入研究的基本特征及方法学质量评价结果

第一作者及发表年份	纳入研究类型	文献类型	研究对象	例数	疼痛类型	干预组	对照组	结局指标	质量等级
Bellù 2021 <sup>[6]</sup>	RCT	Meta分析	早产儿、足月儿	2 023	机械通气性疼痛	阿片类药物(吗啡、芬太尼、舒芬太尼等)	安慰剂/空白对照	疼痛评分、低血压、神经发育障碍等不良事件发生率及死亡率	中
Ohlsson 2020 <sup>[7]</sup>	RCT	Meta分析	早产儿、足月儿	728	操作性疼痛、术后疼痛	对乙酰氨基酚	葡萄糖/蔗糖/吗啡/无菌水/利丙双卡因	疼痛评分、心率等生理/行为指标、不良事件发生率、吗啡用量	中
Foster 2017 <sup>[8]</sup>	RCT	Meta分析	早产儿、足月儿	506	针刺相关操作性疼痛	表面麻醉剂	安慰剂	疼痛评分、不良事件发生率	中
Rossi 2021 <sup>[17]</sup>	临床研究	系统评价	新生儿	2 065	围术期疼痛	药物镇痛、非药物镇痛、药物/非药物联合镇痛	未明确	疼痛评分、疼痛等生理/行为指标	极低
Relland 2021 <sup>[18]</sup>	RCT、观察性研究	系统评价	围术期外的重症监护病房	1 038	未明确	局部麻醉技术	未明确	疼痛评分、不良事件发生率、心率、呼吸频率等生理指标	极低
Gao 2021 <sup>[19]</sup>	RCT、队列研究	系统评价	极早产儿、早产儿、足月儿	1 455	未限定	吗啡(未限制给药剂量、频率、持续时间)	空白对照/低剂量吗啡	神经心理发育障碍等不良事件发生率(吗啡暴露至少6个月后)	中
Romantsik 2017 <sup>[20]</sup>	RCT	Meta分析	足月儿	112	机械通气性疼痛	可乐定	安慰剂/空白对照/右旋美托咪定	疼痛评分	中

### 2.2 纳入研究的方法学质量评价

AMSTAR 2评价结果显示,5篇文献的方法学为中等质量<sup>[6-8,19-20]</sup>,2篇为极低质量<sup>[17-18]</sup>。影响纳入文献质量的主要原因为所有研究均未解释选择纳入研究设计类型的原因(条目3)和报告纳入研究的资金来源(条目10);其次为未进行系统评价注册或未报告系统评价的实施与计划书不一致(条目2),未提供详细的纳入研究的基本特征(条目8),偏倚风险评价工具使用不合理(条目9),未考虑纳入研究的偏倚风险或异质性对结果的影响(条目13)等。方法学质量评价结果见表1、图2。

### 2.3 纳入研究的证据质量评价

剔除极低质量的文献<sup>[14]</sup>,本研究对5篇中等质量的文献<sup>[6-8,19-20]</sup>进行证据提取,共纳入36个结局指标,其中中级指标7个(19.44%),低级指标22个(61.11%),极低级指标7个(19.44%)。造成证据质量降级的主要原因主要为研究结果的不精确性(71.74%)、不一致性(13.04%)、偏倚风险(10.87%)和间接性(4.35%)。结果见表2。

### 2.4 纳入文献的结局指标评价

2.4.1 阿片类药物 2项研究报道了阿片类药物的有效性和安全性<sup>[6,19]</sup>。Bellù等<sup>[6]</sup>研究结果显示,有效性方面,与安慰剂/空白对照比较,阿片类药物能显著降低疼痛评分( $P<0.001$ )。安全性方面,与安慰剂/空白对照比较,阿片类药物可能会增加新生儿的低血压发生率( $P=0.002$ ),但阿片类药物暴露对新生儿死亡率( $P=0.51$ )、坏死性小肠结肠炎发生率( $P=0.90$ )、脑室内出血发生率( $P=0.19$ )、脑室周围白质软化发生率( $P=0.33$ )等,以及18~24个月时( $P=0.41$ )和5~6岁时( $P=0.38$ )的神经发育障碍发生率均无显著影响;Gao等<sup>[19]</sup>研究结果显示,与空白对照或低剂量吗啡比较,新生儿期吗啡暴露对儿童在8~9岁及更早时期的行为、认知、运动和执行功能等神经心理发育未见影响,但对5~7岁儿童的内化行为和18个月的认知、运动等神经心理发育的影响尚存在争议。阿片类药物与其他种类镇痛药,以及不同阿片类药物之间比较的数据极为有限,无法得出确切结论<sup>[6]</sup>。

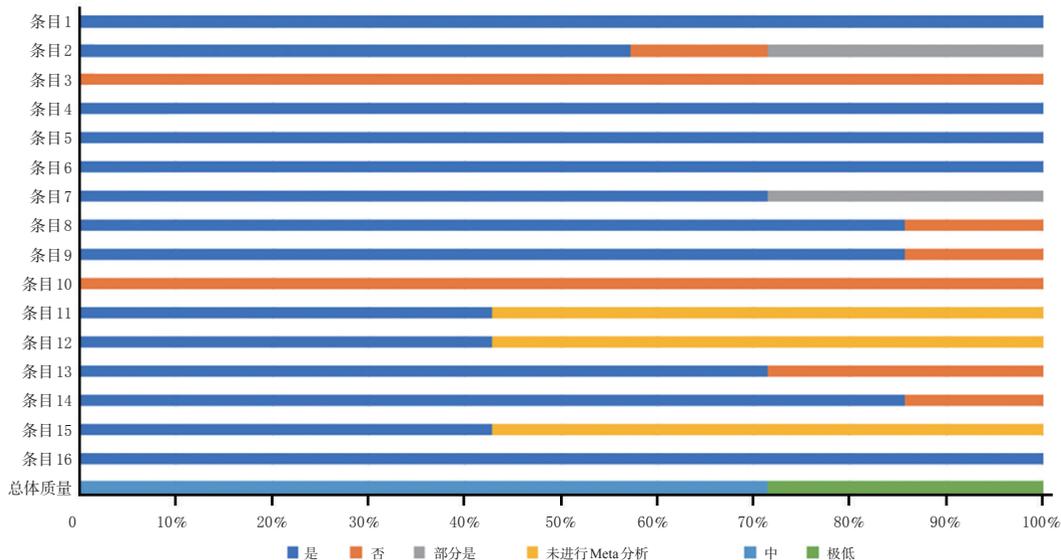


图2 纳入系统评价的方法学质量评价结果

表2 纳入研究的GRADE证据质量评价结果

第一作者及发表年份	疼痛类型	干预措施	结局指标	偏倚风险	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚	证据等级
Bellù 2021 <sup>[8]</sup>	机械通气性疼痛	阿片类药物 vs. 安慰剂/空白对照	12 h内疼痛评分(早产儿疼痛量表)	降1级 <sup>a</sup>	降1级 <sup>b</sup>	未降级	降1级 <sup>c</sup>	未降级	极低 <sup>e</sup>
		阿片类药物 vs. 安慰剂/空白对照	12~48 h疼痛评分(早产儿疼痛量表)	降1级 <sup>d</sup>	降1级 <sup>b</sup>	未降级	降2级 <sup>e</sup>	未降级	极低 <sup>e</sup>
		阿片类药物 vs. 安慰剂/空白对照	疼痛评分(舒适量表)	未降级	未降级	未降级	降2级 <sup>e</sup>	未降级	低 <sup>e</sup>
		阿片类药物 vs. 安慰剂/空白对照	低血压发生率	未降级	降1级 <sup>b</sup>	未降级	未降级	未降级	中 <sup>e</sup>
		阿片类药物 vs. 安慰剂/空白对照	新生儿死亡率	未降级	未降级	未降级	降1级 <sup>f</sup>	未降级	中 <sup>e</sup>
		阿片类药物 vs. 安慰剂/空白对照	坏死性小肠结肠炎发生率	未降级	未降级	未降级	降1级 <sup>f</sup>	未降级	中 <sup>e</sup>
		阿片类药物 vs. 安慰剂/空白对照	脑室内出血发生率	未降级	未降级	未降级	降1级 <sup>f</sup>	未降级	中 <sup>e</sup>
		阿片类药物 vs. 安慰剂/空白对照	脑室周围白质软化发生率	未降级	未降级	未降级	降1级 <sup>f</sup>	未降级	中 <sup>e</sup>
		阿片类药物 vs. 安慰剂/空白对照	18~24个月神经发育障碍	未降级	未降级	降1级 <sup>g</sup>	降2级 <sup>e,f</sup>	未降级	极低 <sup>e</sup>
		阿片类药物 vs. 安慰剂/空白对照	5~6岁神经发育障碍	未降级	未降级	降1级 <sup>g</sup>	降2级 <sup>e,f</sup>	未降级	极低 <sup>e</sup>
Ohlsson 2020 <sup>[7]</sup>	足跟穿刺	口服对乙酰氨基酚 vs. 口服葡萄糖	疼痛评分(早产儿疼痛量表)	未降级	未降级	未降级	降2级 <sup>e</sup>	未降级	低 <sup>e</sup>
		口服对乙酰氨基酚 vs. 口服葡萄糖	疼痛评分(新生儿疼痛量表)	未降级	未降级	未降级	降2级 <sup>e</sup>	未降级	低 <sup>e</sup>
		口服对乙酰氨基酚 vs. 口服无菌水	疼痛评分	未降级	未降级	未降级	降2级 <sup>e,f</sup>	未降级	低 <sup>e</sup>
		口服对乙酰氨基酚 vs. 利丙双卡因乳膏	疼痛评分	未降级	未降级	未降级	降2级 <sup>e,f</sup>	未降级	低 <sup>e</sup>
	眼科检查	口服对乙酰氨基酚 vs. 口服无菌水	检查前45 s疼痛评分(早产儿疼痛量表)	未降级	未降级	未降级	降2级 <sup>e,f</sup>	未降级	低 <sup>e</sup>
		口服对乙酰氨基酚 vs. 口服无菌水	检查后45 s疼痛评分(早产儿疼痛量表)	未降级	未降级	未降级	降2级 <sup>e,f</sup>	未降级	低 <sup>e</sup>
		口服对乙酰氨基酚 vs. 口服无菌水	检查后5 min疼痛评分(早产儿疼痛量表)	未降级	未降级	未降级	降3级 <sup>e,f</sup>	未降级	极低 <sup>e</sup>
		口服对乙酰氨基酚 vs. 口服无菌水	检查中疼痛评分(早产儿疼痛量表)	未降级	未降级	未降级	降1级 <sup>e</sup>	未降级	中 <sup>e</sup>
		口服对乙酰氨基酚 vs. 口服无菌水	心动过速	未降级	未降级	未降级	降2级 <sup>e,f</sup>	未降级	低 <sup>e</sup>
		口服对乙酰氨基酚 vs. 口服无菌水	心动过缓	未降级	未降级	未降级	降2级 <sup>e,f</sup>	未降级	低 <sup>e</sup>
术后疼痛	口服对乙酰氨基酚 vs. 口服24%蔗糖	检查前45 s疼痛评分	未降级	未降级	未降级	降1级 <sup>e</sup>	未降级	中 <sup>e</sup>	
	口服对乙酰氨基酚 vs. 口服24%蔗糖	检查后45 s疼痛评分	未降级	未降级	未降级	降2级 <sup>e,f</sup>	未降级	低 <sup>e</sup>	
	对乙酰氨基酚 vs. 吗啡	检查后5 min疼痛评分(早产儿疼痛量表)	降1级 <sup>d</sup>	未降级	未降级	降2级 <sup>e,f</sup>	未降级	极低 <sup>e</sup>	
	对乙酰氨基酚 vs. 吗啡	不良反应发生率	未降级	未降级	未降级	降2级 <sup>e,f</sup>	未降级	低 <sup>e</sup>	
	对乙酰氨基酚 vs. 吗啡	吗啡用量	未降级	未降级	未降级	降2级 <sup>e</sup>	未降级	低 <sup>e</sup>	
	对乙酰氨基酚 vs. 吗啡	吗啡用量	未降级	未降级	未降级	降2级 <sup>e</sup>	未降级	低 <sup>e</sup>	
Foster 2017 <sup>[9]</sup>	肌内注射	丁卡因 vs. 安慰剂	疼痛评分(脸谱评分)	未降级	未降级	未降级	降2级 <sup>e,f</sup>	未降级	低 <sup>e</sup>
	腰椎穿刺	利丙双卡因 vs. 安慰剂	疼痛评分(简化版新生儿面部表情编码系统)	未降级	未降级	未降级	降2级 <sup>e</sup>	未降级	低 <sup>e</sup>
	静脉穿刺	丁卡因 vs. 安慰剂	疼痛评分(新生儿面部表情编码系统)	未降级	未降级	未降级	降2级 <sup>e</sup>	未降级	低 <sup>e</sup>
	足跟穿刺	利丙双卡因 vs. 安慰剂	疼痛评分(新生儿面部表情编码系统)	未降级	未降级	未降级	降2级 <sup>e</sup>	未降级	低 <sup>e</sup>
		利丙双卡因 vs. 安慰剂	疼痛评分(早产儿疼痛量表)	未降级	未降级	未降级	降2级 <sup>e,f</sup>	未降级	低 <sup>e</sup>
	利丙双卡因 vs. 安慰剂	疼痛评分(新生儿疼痛量表)	未降级	未降级	未降级	降2级 <sup>e,f</sup>	未降级	低 <sup>e</sup>	
针刺相关操作	丁卡因 vs. 安慰剂	不良事件发生率	降1级 <sup>d</sup>	未降级	未降级	降1级 <sup>f</sup>	未降级	低 <sup>e</sup>	
	利丙双卡因 vs. 安慰剂	不良事件发生率	未降级	降2级 <sup>b</sup>	未降级	未降级	未降级	低 <sup>e</sup>	
Gao 2021 <sup>[10]</sup>	未限定	吗啡 vs. 空白对照	神经心理发育障碍等不良事件发生率	未降级	降1级 <sup>b</sup>	未降级	降1级 <sup>f</sup>	未降级	低 <sup>e</sup>
		吗啡 vs. 低剂量吗啡	神经心理发育障碍等不良事件发生率	降1级 <sup>d</sup>	降1级 <sup>b</sup>	未降级	未降级	未降级	极低 <sup>j</sup>
Romantsik 2017 <sup>[20]</sup>	机械通气性疼痛	可乐定 vs. 安慰剂/空白对照/右旋美托咪定	疼痛评分(Hartwig量表)	未降级	未降级	未降级	降2级 <sup>e</sup>	未降级	低 <sup>e</sup>

a: 干预实施者未施盲; b:  $I^2 > 50\%$ ; c: 小于最优信息样本量300例; d: 存在选择偏倚; e: 来源于纳入文献的证据等级评价结果; f: 置信区间较宽; g: 间接评估; h: 较大的临床异质性; i: 失访较多; j: 证据来源于队列研究, 起始为低级证据, 降级处理后为极低级证据

2.4.2 对乙酰氨基酚 1项研究报道了对乙酰氨基酚的有效性和安全性<sup>[7]</sup>。有效性方面,用于足跟穿刺所致疼痛时,口服对乙酰氨基酚与口服无菌水、涂抹利丙双卡因的疼痛评分比较均无显著差异( $P$ 均为0.14);与口服葡萄糖比较,口服对乙酰氨基酚的镇痛效果较差( $P=0.01$ )。用于眼科检查时,与口服无菌水比较,口服对乙酰氨基酚的患儿疼痛评分显著降低( $P<0.001$ );与口服24%蔗糖比较,口服对乙酰氨基酚的患儿在眼科检查前45 s的疼痛评分较高( $P<0.001$ ),但眼科检查后45 s的疼痛评分无显著性差异( $P=0.07$ );与吗啡比较,口服对乙酰氨基酚对眼科检查后5 min的疼痛评分无显著影响( $P=0.23$ )。用于术后镇痛时,对乙酰氨基酚可能会减少术后48 h内吗啡用量( $P=0.02$ )。安全性方面,与口服无菌水比较,口服对乙酰氨基酚未增加眼科检查中心动过速( $P=0.15$ )和心动过缓( $P=0.77$ )的发生率;与吗啡比较,对乙酰氨基酚用于术后镇痛的不良事件发生率无显著差异( $P=0.87$ ),其余研究均无不良反应报告。

2.4.3 表面麻醉剂 1项研究报道了表面麻醉剂的有效性和安全性<sup>[8]</sup>。有效性方面,用于肌肉注射所致疼痛时,丁卡因与安慰剂的疼痛评分比较均无显著性差异( $P=0.43$ );用于腰椎穿刺所致疼痛时,利丙双卡因组患儿的疼痛评分显著降低( $P<0.004$ );用于静脉穿刺所致疼痛时,丁卡因组( $P<0.01$ )和利丙双卡因组( $P=0.016$ )患儿的疼痛评分均显著下降;用于足跟穿刺所致疼痛时,利丙双卡因组与安慰剂组患儿的疼痛评分比较均无显著性差异( $P=0.76$ )。安全性方面,与安慰剂比较,丁卡因的不良事件发生率无显著差异( $P=0.23$ ),但利丙双卡因增加了不良事件发生率( $P<0.001$ )。

2.4.4 其他镇痛药物 1项研究报道了可乐定的有效性和安全性<sup>[20]</sup>。有效性方面,与对照组比较,可乐定可降低患儿的疼痛评分( $P=0.001$ )。安全性方面,无不良反应报告。

### 3 讨论

目前,新生儿常见的镇痛药物为外用局部麻醉药、对乙酰氨基酚和阿片类药物。其中,利丙双卡因和丁卡因是临床常见的外用局部麻醉药,主要用于针刺相关操作和浅层外科手术<sup>[21]</sup>,可通过改变细胞膜的钠离子通透性、阻止神经动作电位产生和传导而发挥镇痛的作用<sup>[22]</sup>。对乙酰氨基酚属于乙酰苯胺类中枢性解热镇痛药,是常见的用于新生儿轻中度疼痛的药物,可多途径给药(静脉、口服、直肠)<sup>[7,23]</sup>。阿片类药物是治疗中重度疼痛的首选药物<sup>[24]</sup>,主要通过激活体内阿片受体作用于中枢神经系统而产生镇痛镇静作用<sup>[25]</sup>。芬太尼和吗啡是新生儿常用的阿片类药物,主要用于机械通气或大手

术后的新生儿<sup>[7]</sup>,其他阿片类药物如舒芬太尼、瑞芬太尼、阿芬太尼等主要用于插管等短小手术<sup>[21]</sup>。有研究显示,常见的镇痛药并未在住院新生儿的镇痛实践中有效应用,仅35.3%的住院新生儿接受了镇痛镇静处理<sup>[26]</sup>,约50%的重症监护病房医师并不知晓新生儿中重度疼痛的药物镇痛方案<sup>[27]</sup>。新生儿药物镇痛管理实践不佳的原因可能为新生儿镇痛药的药动学数据缺乏,其有效性、安全性以及对神经发育影响的不确定性限制了临床医师采取药物镇痛预防或治疗新生儿疼痛的积极性。

本研究结果显示,与安慰剂/空白对照比较,阿片类药物能显著降低机械通气新生儿的疼痛评分,但可能会增加低血压发生率,且其对神经心理发育的长期影响存在争议;与口服无菌水比较,对乙酰氨基酚能显著降低眼科检查的疼痛评分,减少术后吗啡用量,但其对操作性疼痛的镇痛效果不及葡萄糖和蔗糖;利丙双卡因和丁卡因可缓解新生儿静脉穿刺疼痛和腰椎穿刺疼痛,但利丙双卡因可能会增加不良反应的发生风险;可乐定可降低新生儿机械通气性疼痛,且无不良反应报告。建议新生儿科医师根据临床判断和疼痛评估结果选择性地使用镇痛药物。

本研究的局限性:(1)研究结果主要基于当前发表的系统评价,其稳定性可能受到新发表文献或文献更新的影响;(2)仅纳入了中英文文献,未检索灰色文献,可能遗漏部分有效性和安全性评价的信息。

### 参考文献

- [1] CONG X M, WU J, VITTNER D, et al. The impact of cumulative pain/stress on neurobehavioral development of preterm infants in the NICU[J]. *Early Hum Dev*, 2017, 108:9-16.
- [2] 许莉,任海燕,曹晓梅,等.早产儿致痛性操作的现况调查及影响因素分析[J]. *中国小儿急救医学*, 2018, 25(11): 824-828.
- [3] MCPHERSON C, MILLER S P, EL-DIB M, et al. The influence of pain, agitation, and their management on the immature brain[J]. *Pediatr Res*, 2020, 88(2): 168-175.
- [4] 程锐,杨洋,史源,等.新生儿疼痛评估与镇痛管理专家共识:2020版[J]. *中国当代儿科杂志*, 2020, 22(9): 923-930.
- [5] LAGO P, GARETTI E, BELLINI C V, et al. Systematic review of nonpharmacological analgesic interventions for common needle-related procedure in newborn infants and development of evidence-based clinical guidelines[J]. *Acta Paediatr*, 2017, 106(6): 864-870.
- [6] BELLÙ R, ROMANTSIK O, NAVA C, et al. Opioids for

- newborn infants receiving mechanical ventilation[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 3(3):CD013732.
- [ 7 ] OHLSSON A, SHAH P S. Paracetamol(acetaminophen) for prevention or treatment of pain in newborns[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 1(1):CD011219.
- [ 8 ] FOSTER J P, TAYLOR C, SPENCE K. Topical anaesthesia for needle-related pain in newborn infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 2(2):CD010331.
- [ 9 ] AGAKIDOU E, TSONI K, STATHOPOULOU T, et al. Changes in physicians' perceptions and practices on neonatal pain management over the past 20 years. A survey conducted at two time-points[J]. *Front Pediatr*, 2021, 9: 667806.
- [10] HIGGINS J P T, THOMAS J, CHANDLER J, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2. Cochrane, 2021[EB/OL].[2022-03-03]. <https://www.training.cochrane.org/handbook>.
- [11] DONATO J, RAO K, LEWIS T. Pharmacology of common analgesic and sedative drugs used in the neonatal intensive care unit[J]. *Clin Perinatol*, 2019, 46(4): 673-692.
- [12] World Health Organization. WHO handbook for guideline development, 2nd ed[EB/OL]. (2014-12-18)[2022-03-03]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/145714>.
- [13] SHEKELLE P G, ORTIZ E, RHODES S, et al. Validity of the agency for healthcare research and quality clinical practice guidelines: how quickly do guidelines become outdated? [J]. *JAMA*, 2001, 286(12): 1461-1467.
- [14] SHEA B J, REEVES B C, WELLS G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both[J]. *BMJ*, 2017, 358:j4008.
- [15] GUYATT G H, OXMAN A D, VIST G E, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. *BMJ*, 2008, 336(7650): 924-926.
- [16] 陈耀龙. GRADE 在系统评价和实践指南中的应用[M]. 2版.北京:中国协和医科大学出版社, 2021:17-20.
- [17] ROSSI S, BUONOCORE G, BELLINI C V. Management of pain in newborn circumcision: a systematic review [J]. *Eur J Pediatr*, 2021, 180(1): 13-20.
- [18] RELLAND L M, NEEL M L, GEHRED A, et al. Regional anesthesia in neonates and infants outside the immediate perioperative period: a systematic review of studies with efficacy and safety considerations[J]. *Paediatr Anaesth*, 2021, 31(2):132-144.
- [19] GAO H X, GAO H L, LI M, et al. Morphine use in the neonatal period and later neuropsychological development: a systematic review[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2021, 63(1):22-28.
- [20] ROMANTSIK O, CALEVO M G, NORMAN E, et al. Clonidine for sedation and analgesia for neonates receiving mechanical ventilation[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 5(5):CD012468.
- [21] 朱塞佩·博诺科雷, 卡洛·瓦莱里奥·伯利尼. 新生儿疼痛: 胎儿与新生儿的疼痛、痛苦及脑损伤风险[M]. 2版. 卢国林, 张龙新, 周敏, 译. 上海: 世界图书出版公司, 2021: 127-131.
- [22] 纪洪波. 儿童镇痛药物应用新进展[J]. *包头医学院学报*, 2021, 37(9):128-132.
- [23] WITT N, COYNOR S, EDWARDS C, et al. A guide to pain assessment and management in the neonate[J]. *Curr Emerg Hosp Med Rep*, 2016, 4:1-10.
- [24] 吴鸽, 林沈娴, 朱奇, 等. 阿片类药物是否穷途末路? [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2021, 27(3):212-215.
- [25] 樊永正, 雍政, 苏瑞斌. 非阿片类药物改善阿片类药物致呼吸抑制研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2021, 35(2):132-138.
- [26] 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.
- [27] 江苏省新生儿科医疗质量控制中心. 新生儿重症监护病房医护人员对新生儿疼痛评估和镇痛管理的认知现状调查[J]. *中国当代儿科杂志*, 2021, 23(12):1271-1275.

(收稿日期:2022-03-03 修回日期:2022-07-15)

(编辑:陈宏)