

◇ 药物与临床 ◇

口服糖溶液缓解早产儿视网膜病变筛查疼痛的 Meta 分析

李远波,许马利,王亚亭,荣杰鑫

(安徽医科大学第一附属医院儿科,安徽 合肥 230022)

摘要:目的 评估口服糖溶液(包括蔗糖和葡萄糖)缓解早产儿视网膜病变(ROP)筛查疼痛的有效性和安全性,增强人文关怀。**方法** 系统检索 PubMed、Embase、OVID 全文数据库、Cochrane 临床对照试验资料库、万方数字化全文期刊数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库(CBM),检索时间均从建库至2016年12月1日。查询所有葡萄糖或蔗糖应用于缓解 ROP 筛查疼痛的随机对照试验,按纳入标准进行筛选和质量评价,应用 Stata 11.0 软件进行 Meta 分析。**结果** 9 个随机随机对照试验(402 例)纳入研究,Meta 分析显示,文献具有高度异质性($\chi^2 = 71.05, I^2 = 87.3\%, P < 0.05$),故采用随机效应模型进行分析,分为糖溶液及糖溶液+奶嘴两个亚组,糖溶液亚组合并效应值 $SMD = -0.02, 95\% CI: -0.64 \sim 0.60, P = 0.944$,PIPP 评分存在低于正常对照组的趋势;糖溶液+奶嘴亚组合并效应值 $SMD = -1.50, 95\% CI: -2.64 \sim -0.36, P = 0.010$,PIPP 评分明显低于正常对照组。敏感性分析显示两组在 PIPP 评分上的差异结果可靠,Egger's 检验显示无明显的发表偏倚。不良反应无差别统计学意义。**结论** 单一口服糖溶液可能对缓解 ROP 筛查疼痛的作用并不明显,口服糖溶液联合奶嘴对缓解 ROP 筛查疼痛的效果明显更好,且无明显不良反应。

关键词:糖溶液;视网膜病变;早产儿;Meta 分析

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.09.030

Meta-analysis of oral sweet solution for pain relief during eye examinations for retinopathy of prematurity

LI Yuanbo, XU Mali, WANG Yating, RONG Jiexin

(Department of Paediatrics, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of oral sweet solution (including sucrose and glucose solution) for pain relief during eye examinations for retinopathy of prematurity and to strengthen the humanistic care. **Methods** The randomized controlled trials (RCTs) about oral sweet solution (including sucrose and glucose solution) for pain relief during eye examinations for retinopathy of prematurity were searched in PubMed, Embase, OVID full-text database, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Wanfang Data, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Weipu Date and China Biology Medicine disc (CBM) from their establishment to December 1, 2016. The Cochrane Collaboration's Stata 11.0 Software was used for a Meta-analysis. **Results** Nine RCTs involving 403 cases were eligible for inclusion in Meta-analysis. Literatures were highly heterogeneous ($\chi^2 = 71.05, I^2 = 87.3\%, P < 0.05$), so the random effects model was adopted and all of them were assigned into two subgroups, PIPP score of sweet solution subgroup lower than the normal control group [$SMD = -0.02, 95\% CI: (-0.64) - (0.60), P = 0.944$]; PIPP score of sugar solution subgroup significantly lower than the normal control group [$SMD = -1.50, 95\% CI: (-2.64) - (-0.36), P = 0.010$]. The sensitivity analysis showed that the results were reliable. Egger's test showed no significant publication bias, and there were no differences in the adverse reactions. **Conclusions** Single oral sweet solution may be not effectives for pain relief during eye examinations for retinopathy of prematurity, but it combined with pacifier becomes more effective and has no obvious adverse reactions.

Key words: Sweet solution; Retinopathy; Prematurity; Meta-analysis

早产儿视网膜病变(ROP)的发生是由于早产中断了正常的视网膜血管发育^[1],在较严重的情况下,它可引起严重的视力障碍或者失明,其诱发因素被证实包括胎龄、出生体质量、吸氧和遗传因

素^[2]。ROP 是儿童视力残疾的主要原因,适当的筛查在很大程度上可以起到预防作用^[3]。新生儿重症监护室(NICU)中,双目间接检眼镜进行 ROP 筛查引起疼痛是公认的^[4],且新生儿经常暴露于疼痛中会影响神经发育,主要包括情感、行为和学习障碍,也更容易患 ROP^[5-6]。美国儿科学会推荐丙美卡因缓解 ROP 筛查的疼痛^[7],但 Cogen 等^[8]发现丙

美卡因缓解疼痛的有效性未达到统计学意义,口服糖溶液已被证实在新生儿常见操作如静脉穿刺中是一种有效和安全的治疗方法^[9],所以糖溶液应用于 ROP 筛查是有据可依,且相当安全的一种方式,但糖溶液的应用仍具有一定的争议:(1)研究对象数量有限;(2)目前,在许多国家,有明确的 ROP 检查指南,但没有拟定 ROP 检查过程药物或非药物的疼痛管理协议^[10];(3)不同的糖溶液规格造成试验之间的异质性。本研究搜集国内外所有糖溶液缓解 ROP 筛查疼痛的随机病例对照研究,采用 Meta 分析评价,为其临床应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 检索 PubMed、Embase、OVID 全文数据库、Cochrane 临床对照试验资料库、万方数字化全文期刊数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库(CBM)。中文文献检索词包括“葡萄糖”“蔗糖”“糖溶液”“早产儿”“视网膜病变”;英文检索词包括“sucrose”“cane sugar”“glycose”“dextrose”“retinopathy”“prematurity”。检索时间为建库至 2016 年 12 月 1 日。

1.2 纳入标准 (1)研究对象为 NICU 早产儿,符合各国 ROP 筛查指南,性别不限;(2)研究设计为随机对照临床实验;(3)研究对象均排除持续气道正压通气、使用镇静药物、先天性畸形、神经系统发育不良及家长不同意的患儿;(4)文献中疼痛的测量方法主要为早产儿疼痛(PIPP)评分简表,共 7 个指标组成,即 3 个行为指标:皱眉、挤眼、鼻唇沟;2 个生理指标:心率和血氧饱和度;2 个相关指标:行为状态、孕周,PIPP 评分简表在临床上的应用是可信、安全、有效的^[11];(5)研究对象在筛查前均用散

瞳剂托吡卡胺 0.5% 和去氧肾上腺素 2.5%。

1.3 排除标准 (1)非随机对照实验;(2)研究对象为大龄儿童(6~14 岁),性别限制;(3)重复发表文献;(4)文献数据获取不全。

1.4 文献质量评价 根据纳入和排除标准选择文献,用修改后 Jadad 量表进行文献质量评价,总分为 7 分,1~3 分视为低质量,4~7 分视为高质量^[12]。每篇文献和资料均由 2 个评价员单独评价和提取,如果产生分歧,则由第三方进行协商,最终仅高质量文献纳入 Meta 分析。

1.5 统计学方法 利用 Stata 11.0 软件进行统计分析。首先采用异质性检验(Q 检验)和 I^2 统计量进行异质性检验,若 $P \geq 0.1$ 、 $I^2 < 50\%$,选用固定效应模型,否则选用随机效应模型,并视情况予亚组分析。通过敏感性 Meta 分析评判结果的可靠性。利用 Egger's 检验方法研究其发表偏倚。

2 结果

2.1 文献基本情况 根据文献纳入、排除标准以及质量筛选结果,最终纳入 9 篇 SCI 收录的前瞻性随机病例对照试验研究进行 Meta 分析,文献的基本情况见表 1。

2.2 Meta 分析及亚组分析结果 本文纳入的 9 篇文献异质性结果表明,文献具有高度异质性($\chi^2 = 71.05$, $I^2 = 87.3\%$, $P < 0.05$),故采用随机效应模型进行分析,分为糖溶液及糖溶液+奶嘴两个亚组,糖溶液亚组合并效应值 $SMD = -0.02$, 95% CI : $-0.64 \sim 0.60$, PIPP 评分存在低于正常对照组的趋势($Z = 0.07$, $P = 0.944$);糖溶液+奶嘴亚组合并效应值 $SMD = -1.50$, 95% CI : $-2.64 \sim -0.36$, PIPP 评分明显低于正常对照组($Z = 2.57$, $P = 0.010$),森林图见图 1。

表 1 纳入文献的基本情况

第一作者	年份	地区	样本量/例		缓解方式		改良 Jadad 评分/分
			实验组	对照组	实验组	对照组	
Nesargi ^[13]	2015	印度	10	10	口服 25% 葡萄糖 2 mL	无干预措施	7
Costa ^[14]	2013	巴西	70	54	口服 25% 葡萄糖 1 mL + 0.5% 丙美卡因	0.5% 丙美卡因	6
Olsson ^[15]	2011	瑞典	14	15	口服 33% 葡萄糖 1 mL + 0.5% 丙美卡因	口服无菌水 1 mL + 0.5% 丙美卡因	6
Grabaska ^[16]	2005	美国	16	16	口服 24% 蔗糖(依体质量) + 0.5% 丙美卡因	口服等量无菌水 + 0.5% 丙美卡因	6
Gal ^[17]	2005	美国	12	11	口服 24% 蔗糖 2 mL + 0.5% 丙美卡因	口服无菌水 2 mL + 0.5% 丙美卡因	6
Boyle ^[18]	2006	英国	10	10	口服 33% 蔗糖 1 mL + 0.5% 丙美卡因	口服无菌水 1 mL + 0.5% 丙美卡因	6
			11	9	口服 33% 蔗糖 1 mL + 奶嘴 + 0.5% 丙美卡因	口服无菌水 1 mL + 奶嘴 + 0.5% 丙美卡因	6
Mitchell ^[19]	2004	加拿大	15	15	口服 24% 蔗糖 3 份 + 奶嘴 + 0.5% 丙美卡因	口服无菌水 3 份 + 奶嘴 + 0.5% 丙美卡因	6
Dilli ^[20]	2014	土耳其	32	32	口服 24% 蔗糖 0.5 mL·kg ⁻¹ + 奶嘴 + 0.5% 丙美卡因	口服等量无菌水 + 奶嘴 + 0.5% 丙美卡因	6
O'Sullivan ^[21]	2010	爱尔兰	20	20	口服 24% 蔗糖 2 mL + 奶嘴 + 0.5% 丙美卡因	口服无菌水 2 mL + 奶嘴 + 0.5% 丙美卡因	6

注:口服糖溶液均由注射器注入口腔中。

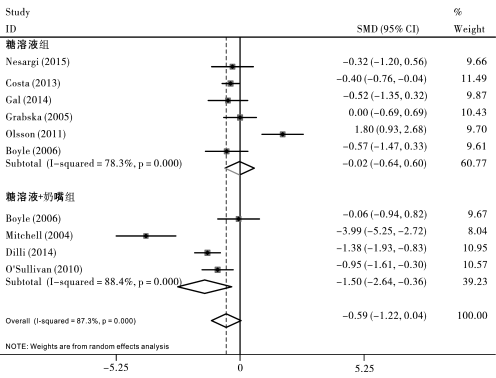


图1 PIPP 评分森林图

2.3 不良反应 本研究纳入的所有文献的不良反应仅提及氧饱和度波动、心动过缓或心动过速,均出现在检眼镜插入时,筛查结束后不良反应逐渐消失,且均差异无统计学意义,因此默认使用糖溶液缓解 ROP 筛查疼痛无明显不良反应。

2.4 Meta 回归分析 本研究的异质性因素主要从发表年限、地区、改良后 Jadad 评分、病例对照组比值、糖溶液浓度、糖溶液类别、样本量以及糖溶液与糖溶液 + 奶嘴亚组(表中简作“亚组”),各指标均有 10 个观察样本,其中,分析判断出“发表年限”和“亚组”为异质性因素($P = 0.008, 0.093$;并经蒙特卡罗法对 P 值进行矫正),Meta 回归分析结果见表 2。

2.5 敏感性分析 本研究纳入的文献样本量相差不大,且均为 SCI 纳入的高 Jadad 评分文献,从图 2 中可知,剔除任何一篇文献,对于 Meta 分析结果都影响不大,说明本研究敏感性分析结果较好。

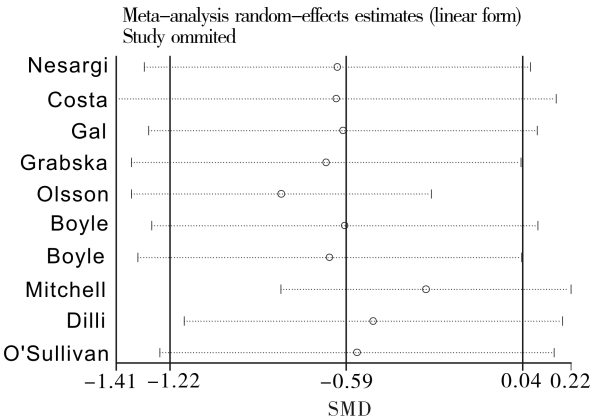


图2 Meta 敏感性分析结果

2.6 Egger's 发表偏倚分析 本研究采用 Egger's 检验分析漏斗图对称性,计算出 $P = 0.721$,结合图中对称性较好,说明该研究没有明显的发表偏倚存在。

3 讨论

ROP 是因早产致患儿视网膜未全血管化,无血管区视网膜出现新生血管生成、异常增殖和纤维增生的病变^[22-23]。ROP 筛查使得完全或部分失明的发生率从 1990 年的 5% ~ 8% 下降到 2000 年的 3%^[24],但筛查引起的疼痛也是无法避免的,且缓解疼痛的非药物方式也是目前提倡的。有研究认为糖溶液是通过刺激舌味觉受体、激活内源性阿片类因子的释放,从而起到缓解疼痛的作用^[25-26],结合奶嘴的非营养吸吮作用,可同时激活非阿片类因子产生作用^[25]。

本研究 Meta 分析结果显示,糖溶液亚组 PIPP 评分存在低于正常对照组的趋势,糖溶液 + 奶嘴亚组 PIPP 评分明显低于正常对照组且无明显不良反应,但由于纳入病例一般情况的存在差异,包括 ROP 筛查的出生体质量和胎龄、糖溶液的种类、糖溶液的使用量、糖溶液的使用时间及襁褓的标准等都各不相同,结论各异,且由于较多单个研究样本量存在局限性,因此对糖溶液真正的作用缺乏客观的评价。更有学者提出糖溶液虽然可以使 PIPP 评分下降,但是脑电图在这些情况下,仍提示疼痛,因为糖溶液可能只是掩盖了疼痛^[27];Wilkinson 等^[28]也提出,糖溶液应当理解为是对婴儿的一种安慰补偿,而不是像镇痛剂那样的消除或缓解疼痛。重症监护室的婴儿较其他婴儿而言,暴露于疼痛程序的机会明显更多,尽管这些程序都是用来改善健康或者挽救新生儿的生命^[29]。糖溶液对 ROP 筛查疼痛的缓解效果欠佳,与其他如静脉穿刺等短程疼痛程序相比较来说,这可能与眼睛检查的时间较长有关^[30]。所以,ROP 筛查过程中,更多的人文关怀应当被采纳,如:患儿父母的参与,母乳喂养的广泛普及,舒适体位的选择,重症监护室噪音和灯光的严格控制等^[31],这可能会改善患儿的整体健康和结局。

本研究异质性较高,分析结果显示主要与发表

表2 Meta 回归分析结果

异质性因素	发表年限	地区	改良后 Jadad 评分	病例对照组比值	糖溶液浓度	糖溶液类别	样本量	亚组
P 值	0.008 ^a	0.786	0.844	0.948	0.734	0.188	0.892	0.093
P 值矫正/%	62.50	14.29	15.22	16.62	14.18	15.18	16.61	27.64

注:^a $P < 0.05$ 。

年限、亚组有关,纳入的文献中,部分文献的实验组不仅含糖溶液,也包括奶嘴,其非营养性吸吮的安慰作用在一定程度上引起了干预措施的变异;本研究纳入文献的发表年限部分较久远,导致合并结果异质性较高。

总之,单一口服糖溶液可能对缓解 ROP 筛查疼痛的作用可能并不明显,口服糖溶液联合奶嘴对缓解 ROP 筛查疼痛的效果明显更好,且无明显不良反应。但本研究还存在一定局限性:(1) ROP 筛查的出生体质量和胎龄、糖溶液的种类、糖溶液的使用量、糖溶液的使用时间及襁褓的标准等不一致;(2) 纳入的研究中没有中文文献;(3) 糖溶液的长期神经影响是未知的^[32]。因此,临床上仍需要更大规模的随机对照试验,特别是国内的临床试验。

参考文献

- [1] FLECK BW, MCINTOSH N. Retinopathy of prematurity: Recent developments[J]. *NeoReviews*, 2008, 10(1): e20-e30.
- [2] WHEATLEY CM, DICKINSON JL, MACKEY DA, et al. Retinopathy of prematurity: recent advances in our understanding[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2002, 86(6): F78-F82.
- [3] FIERSON WM, PALER EA, BIGLAN AN, et al. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity[J]. *Pediatrics*, 1997, 100(2): 273-274.
- [4] BELDA S, PALLÁS CR, DE LA CRUZ J, et al. Screening for retinopathy of prematurity: is it painful[J]. *Biol Neonate*, 2004, 86(3): 195-200.
- [5] ANAND KJ, COSKUN V, THRIVIKRAMAN KV, et al. Long-term behavioral effects of repetitive pain in neonatal rat pups[J]. *Physiol Behav*, 1999, 66(4): 627-637.
- [6] RUDA MA, LING QD, HOHMANN AG, et al. Altered nociceptive neuronal circuits after neonatal peripheral inflammation[J]. *Science*, 2000, 289(5479): 628-631.
- [7] BATTON DG, BARRINGTON KJ, WALLMAN C. Prevention and management of pain in the neonate: an update[J]. *Pediatrics*, 2006, 118(5): 2231-2241.
- [8] COGEN MS, PARKER JS, SLEEP TE, et al. Masked trial of topical anesthesia for retinopathy of prematurity eye examinations[J]. *J AAPOS*, 2011, 15(1): 45-48.
- [9] THOMPSON DG. Utilizing an oral sucrose solution to minimize neonatal pain[J]. *J Spec Pediatr Nurs*, 2005, 10(1): 3-10.
- [10] SAMRA HA, MCGRATH JM. Pain management during retinopathy of prematurity eye examinations: a systematic review[J]. *Adv Neonatal Care*, 2009, 9(3): 99-110.
- [11] STEVENS B, JOHNSTON C, TADDIO A, et al. The premature infant pain profile: evaluation 13 years after development[J]. *Clin J Pain*, 2010, 26(9): 813-830.
- [12] JADAD AR, MOORE RA, CARROLL D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary[J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1): 1-12.
- [13] NESARGI SV, NITHYANANDAM S, RAO S, et al. Topical anesthesia or oral dextrose for the relief of pain in screening for retinopathy of prematurity: a randomized controlled double-blinded trial[J]. *J Trop Pediatr*, 2015, 61(1): 20-24.
- [14] COSTA M, ECKERT G, FORTES B, et al. Oral glucose for pain relief during examination for retinopathy of prematurity: a masked randomized clinical trial[J]. *Clinics*, 2013, 68(2): 199-203.
- [15] OLSSON E, ERIKSSON M. Oral glucose for pain relief during eye examinations for retinopathy of prematurity[J]. *J Clin Nurs*, 2011, 20(7/8): 1054-1059.
- [16] GRABSKA J, WALDEN P, LERER T, et al. Can oral sucrose reduce the pain and distress associated with screening for retinopathy of prematurity[J]. *J Perinatol*, 2005, 25(1): 33-35.
- [17] GAL P, KISSLING GE, YOUNG WO, et al. Efficacy of sucrose to reduce pain in premature infants during eye examinations for retinopathy of prematurity[J]. *Ann Pharmacother*, 2005, 39(6): 1029-1033.
- [18] BOYLE EM. Sucrose and non-nutritive sucking for the relief of pain in screening for retinopathy of prematurity: a randomised controlled trial[J]. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 2005, 91(3): F166-F168.
- [19] MITCHELL A, STEVENS B, MUNGAN N, et al. Analgesic effects of oral sucrose and pacifier during eye examinations for retinopathy of prematurity[J]. *Pain Manag Nurs*, 2004, 5(4): 160-168.
- [20] DILLI D, İLARSLAN NE, KABATAŞ EU, et al. Oral sucrose and non-nutritive sucking goes some way to reducing pain during retinopathy of prematurity eye examinations[J]. *Acta Paediatr*, 2014, 103(2): e76-e79.
- [21] O'SULLIVAN A, O'CONNOR M, BROSNAHAN D, et al. Sweeten, soother and swaddle for retinopathy of prematurity screening: a randomised placebo controlled trial[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2010, 95(6): F419-F422.
- [22] CHEN J, STAHL A, HELLSTROM A, et al. Current update on retinopathy of prematurity: screening and treatment[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2011, 23(2): 173-178.
- [23] SALVIN JH, LEHMAN SS, JIN J, et al. Update on retinopathy of prematurity: treatment options and outcomes[J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2010, 21(5): 329-334.
- [24] RAHI JS, CABLE N. Severe visual impairment and blindness in children in the UK[J]. *The Lancet*, 2003, 362(9393): 1359-1365.
- [25] GIBBINS S, STEVENS B. Mechanisms of sucrose and non-nutritive sucking in procedural pain management in infants[J]. *Pain Res Manag*, 2001, 6(1): 21-28.
- [26] BLASS EM, SHAH A. Pain-reducing properties of sucrose in human newborns[J]. *Chem Senses*, 1995, 20(1): 29-35.
- [27] SLATER R, CORNELISSEN L, FABRIZI L, et al. Oral sucrose as an analgesic drug for procedural pain in newborn infants: a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9748): 1225-1232.
- [28] WILKINSON DJ, SAVULESCU J, SLATER R. Sugaring the pill: ethics and uncertainties in the use of sucrose for newborn infants[J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2012, 166(7): 629-633.
- [29] MCGRATH PJ, UNRUH AM. The social context of neonatal pain[J]. *Clin Perinatol*, 2002, 29(3): 555-572.