

DOI: 10.19538/j.ek2020090602

儿童脑性瘫痪疼痛管理专家共识



中华医学会儿科学分会康复学组

执 笔: 胡继红, 肖 农, 刘 娟, 赵晓科, 徐开寿, 刘 玲

制定专家(按单位首字汉语拼音顺序排序): 重庆医科大学附属儿童医院(肖 农, 刘 玲); 广州市妇女儿童医疗中心(徐开寿); 湖南省儿童医院(胡继红, 屈双权, 刘 娟); 河北医科大学(魏国荣); 昆明医科大学附属儿童医院(刘 芸); 柳州市妇幼保健院(黄任秀); 南京医科大学附属儿童医院(张 跃, 赵晓科); 青海省妇女儿童医院(金红芳); 上海交通大学医学院附属新华医院(杜 青); 苏州大学附属儿童医院(顾 琴); 沈阳市儿童医院(商淑云); 天津市儿童医院(赵 澎); 温州医科大学附属第二医院 育英儿童医院(汤行录); 西安交通大学附属儿童医院(陈艳妮); 浙江大学医学院附属儿童医院(李海峰); 郑州大学第三附属医院(朱登纳)

中图分类号: R72 文献标志码: C

【关键词】 脑性瘫痪; 疼痛管理; 儿童

Keywords cerebral palsy; pain management; child

脑性瘫痪(简称脑瘫)的核心问题是中枢性运动发育障碍和姿势异常,但其疼痛问题也非常突出,据报道脑瘫患儿中伴发疼痛者约占3/4^[1-2]。脑瘫本身可引起多种疼痛,此外,治疗肢体残疾也可引起医源性疼痛。疼痛不但会强化脑瘫患儿异常姿势、加重肢体畸形,而且还会在心理层面造成患儿负面情绪,导致其社会生活受限^[3]。由于脑瘫患儿多伴有感觉、知觉、认知、交流和行为障碍,限制了其自我表述疼痛的能力,其疼痛问题常被忽略。因此,如何准确识别、评估和治疗脑瘫患儿的疼痛问题成为对临床工作者的重大挑战^[2-4]。目前,已经开始关注和研究脑瘫患儿的疼痛问题,但尚处于初期探索阶段,各地的疼痛管理与治疗水平参差不齐,尚无统一的标准及规范^[3]。鉴于此,从2019年8月起,中华医学会儿科学分会康复学组组织相关专家开展专项调研,在大量查阅相关资料、广泛开展交流研讨、充分借鉴国内外相关研究成果的基础上,提出了本共识,希望能用于规范儿童脑瘫的疼痛管理,减轻或消除患儿身体不适,优化医患合作,避免可能的继发伤害,提升和增强脑瘫康复治疗效果。

通讯作者: 肖农, 电子信箱: xiaonongwl@163.com; 徐开寿, 电子信箱: xksyi@126.com; 胡继红, 电子信箱: 1211584458@qq.com

1 脑瘫患儿疼痛的原因

脑瘫患儿致痛因素很多,主要有脑瘫原发病、并发症所致疼痛和治疗性疼痛等。为明确病因,临床需要详细询问病史、进行体格检查及必要的生化及影像学等检查。

原发病和治疗所致的疼痛在临床上常见,具体包括:(1)肌肉痉挛或肌张力障碍:肌肉长期痉挛可引起主动肌群与拮抗肌群收缩不平衡、肌肉缺血以及肌肉骨骼损伤,继而产生疼痛。另肌群收缩不平衡可诱发关节生物力学对线异常,导致关节畸形、髋关节脱位或半脱位、脊柱侧弯等,这些均可导致继发性疼痛^[2,4-6];(2)中枢神经病理性疼痛:原发病变累及丘脑或者脊髓丘脑束时可发生,是慢性难治性疼痛的可能病因^[4];(3)治疗性疼痛:牵伸和治疗性支撑、佩戴支具或夹板等均可引起不同程度的疼痛,另外采血、穿刺等医疗操作也可引起疼痛^[5-8]。

脑瘫并发症所致的疼痛问题也需引起重视,主要有:(1)胃食管反流:在脑瘫患儿中,胃食管反流的发生率可达59%,如未及时治疗,可引起慢性复发性疼痛^[4-5,7-9]。(2)病理性骨折:脑瘫患儿常合并骨质疏松,20%的脑瘫患者在一生中至少有1次股骨骨折史^[10],骨折可导致急性剧烈疼痛。(3)口

腔疾病：脑瘫患儿中龋齿发生率为60%~97%，龋齿继发牙髓炎或根尖周炎时会出现持续性疼痛^[11]。(4)便秘：脑瘫患儿便秘发生率高，便秘通常会引发肛门直肠疼痛^[5,7-9]。(5)其他：感染性疾病（中耳炎、胰腺炎、胆囊炎、尿路感染等）和外伤等^[4,7]是新发疼痛的常见原因。

专家共识一：脑瘫患儿疼痛病因复杂，建议临床工作者进行详细的病史询问、体格检查，必要时结合生化指标、影像学等相关检查，客观和全面地分析病因。

2 脑瘫患儿疼痛的识别与评估

疼痛评估的目的是识别脑瘫患儿是否存在疼痛并了解疼痛干预的效果。疼痛评估的内容包括诱发疼痛的因素、部位、强度、持续时间等。脑瘫患儿对于疼痛的表达方式有较大差异，这与其年龄、认知发育及社会文化背景有关^[12]。目前，对脑瘫患儿伴发疼痛的评估方法主要有行为观察、自我评估和生理学评估等。

行为观察主要通过观测疼痛相关行为学表现或者根据儿童父母或监护人提供的疼痛叙述来进行评估。急性疼痛的行为表现为面部表情痛苦、哭吵、呻吟、不可安慰、肢体运动减少、身体姿势异常；慢性疼痛的行为表现为面部表情冷漠、过分安静、易怒、情绪低落、姿态异常、体位固定、睡眠障碍、食欲改变等^[13]。具体可采用FACES脸谱疼痛评分法(Wong-Baker pain rating scale)、改良儿童疼痛行为量表r-FLACC(the revised Face, Legs, Activity, Cry and Consolability scale)来评估^[14-15]。

自我评估是指儿童对自己主观感受的描述，包括疼痛的性质、强度、时间、空间等信息。它是评估疼痛程度的金标准，但要求儿童有一定认知能力和语言表达水平，需排除特定情况下的倾向性。认知水平达8岁以上患儿推荐使用视觉模拟评分法(visual analogue scales, VAS)；认知水平在3岁以上患儿可用语言等级评定量表(verbal rating scale, VRS)，对于认知水平3~5岁的儿童，需要结合行为观察评估^[12,16]。

生理指标评估是根据疼痛引起的生理变化来进行评估。疼痛评估的生理学指标包括心率、呼吸、血压、心率变异度及神经电生理活动等，但其他非致痛因素也会影响这些参数^[12]。此外，功能磁共振可以反映疼痛区域对应脑功能区的相关变

化；红外线热成像图可以在屏幕上用色彩梯度差显示出疼痛的范围与程度，可用来评估治疗效果；体感诱发电位可用于测量与疼痛有关的神经通路传导情况^[17]。

专家共识二：疼痛评估的内容包括诱发疼痛的因素、疼痛部位、疼痛强度、疼痛持续时间等。对于能自我表述疼痛的脑瘫患儿，首选自我评估法，对有认知和语言障碍患儿重点推荐行为观察法，可结合生理学指标进行综合评估。

3 脑瘫患儿的疼痛治疗与管理

疼痛管理的目标是消除或最小化疼痛，以不影响患儿的日常生活。在脑瘫患儿的诊疗过程中均应考虑到疼痛的预防，出现疼痛时应建立以患儿为中心的联合管理团队，包括疼痛专家、骨科医生、康复医生、治疗师和患儿父母或照护者等，对疼痛问题进行规范的干预治疗管理。

疼痛的干预管理包括病因治疗、非药物治疗、药物治疗以及联合治疗。干预应从综合评估开始，尽可能明确疼痛的病因并施治，在此基础上可酌情应用非药物和(或)药物干预。建议根据患儿疼痛的程度、频率以及持续时间，针对致痛因素采取个体化综合治疗方案。对轻度疼痛和不频繁发作者可采用病因治疗和非药物治疗策略；对频繁发作的疼痛，建议在此基础上计划性使用镇痛药，尽量减少疼痛发作的频率与持续时间。诊疗流程见图1。

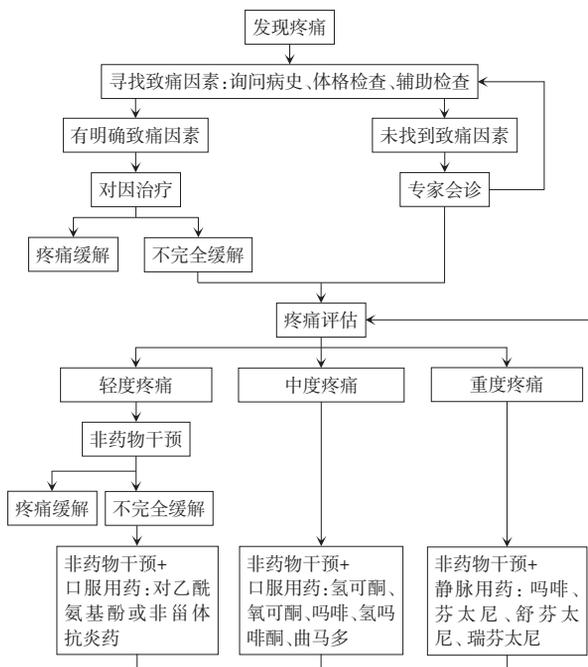


图1 脑瘫疼痛处理流程图

3.1 病因治疗

3.1.1 痉挛引起的疼痛 改善痉挛可有效缓解脑瘫患儿的相关性疼痛^[18]。A型肉毒毒素(botulinum neurotoxin A)的镇痛作用除了松弛关节部位的肌肉、减轻神经血管压迫以外,还可减缓参与疼痛与炎症反应的神经递质释放,进而减轻疼痛^[19]。对于粗大运动功能分级系统分级为Ⅳ级和Ⅴ级的患儿,在内收肌、腓绳肌和髂腰肌进行A型肉毒毒素注射可有效缓解痉挛所致的髋关节慢性疼痛^[20]。鞘内注射巴氯芬在缓解脑瘫患儿严重或慢性痉挛的同时,也可以明显减轻相关疼痛^[21]。另外,采用抗痉挛体位管理及针对性物理治疗也可改善痉挛,预防和减轻疼痛^[22]。

3.1.2 治疗性疼痛 在实施脑瘫康复治疗时应尽可能减少致痛性操作,对于无法避免的致痛性操作,建议采用下述干预策略。对于不能自我表达的患儿进行肢体活动时,要严格遵循生理结构和功能特点轻柔操作;对于有一定认知能力的患儿,以主动活动形式作为治疗媒介,尽量减少被动活动,特别是避免暴力操作。规范脑瘫患儿支具的制作与佩戴,初期逐渐增加佩戴时间以帮助其适应,定时检查局部血液循环。

3.1.3 脑瘫合并症引起的疼痛 需要积极对症处理。脑瘫患儿合并胃食管反流时会出现上腹部疼痛不适,临床上可酌情给予胃酸抑制剂和胃动力药。对于易发生病理性骨折的卧床患儿建议每日进行四肢长骨应力刺激训练,如下肢辅助站立和上肢手支撑,提倡含钙丰富的均衡膳食,同时使用双膦酸盐类药物^[23];针对脑瘫患儿易发生便秘的问题,建议增加粗纤维食物摄入和定时变换体位、减少卧床时间;口腔疾病引发的疼痛重在预防,应注意减少含糖食物的摄入量,定时刷牙漱口,保持口腔清洁,定期口腔科随诊。对于脑瘫患儿并发肌肉骨骼问题引起的疼痛,有时需要采取外科手术。如髋关节脱位或半脱位导致的严重疼痛,在实施股骨近端切除、关节成形术或股骨近段假体置换术后,疼痛可有效缓解^[24]。

专家共识三:脑瘫患儿出现疼痛时均应进行疼痛管理,建议建立以患儿为中心的多学科联合管理团队,首先明确病因,尽早对因治疗,避免或减少脑瘫治疗中可能的致痛性操作,有效预防脑瘫并发症以减少疼痛发生。

3.2 非药物治疗 非药物治疗应作为脑瘫患儿轻

度及慢性疼痛的常规治疗方法,也可作为药物止痛的联合治疗手段^[25]。此方法能通过激活脑高级中枢活动来下调中枢对疼痛的感知,包括分散注意力、调控情绪情感等。研究表明当注意力被吸引时,高级神经中枢对传入疼痛信号的反应会减慢^[26]。根据患儿的年龄、认知水平以及影响疼痛的因素不同,医务人员应采用个体化治疗措施。

3.2.1 舒适护理 包括舒适环境和良好的生活护理。照护者给患儿提供适宜温度、湿度和柔和光线等舒适环境;喂养、安抚奶嘴等口腔刺激可减少低龄幼儿疼痛的敏感度;亲肤接触、襁褓包裹和袋鼠护理等均有利于缓解疼痛。

3.2.2 亲情抚慰 父母和亲人给予脑瘫患儿的耐心陪伴和鼓励,能稳定其情绪,缓解焦虑。医务人员应鼓励家长积极参与治疗管理,让家长充分了解患儿病情,引导家长理解包容患儿因疼痛出现的异常行为,指导家长多使用鼓励、赞扬的话语,避免斥责、批评等消极语言^[27]。抱起患儿轻拍、抚摸疼痛部位等也有一定镇痛效果^[28]。

3.2.3 音乐治疗 音乐疗法是通过合理利用音乐,对患儿身心产生积极作用,减轻患儿焦虑和抑郁状态,从而缓解疼痛的一种治疗方法。患儿自主选择音乐较他人选择的音乐镇痛效果更好^[29]。音乐的选择不应局限于某种类型,形式可以是倾听也可以是演奏,应根据患儿喜好选择,如患儿偏爱的有声读物同样可以达到镇痛效果^[30]。

3.2.4 游戏治疗 游戏治疗就是将日常生活的环节用游戏方式表达出来。游戏可帮助患儿分散注意力、缓解不良情绪,提高疼痛阈值。游戏方式可根据患儿年龄及认知水平进行选择。例如低龄幼儿可以通过声光玩具、躲猫猫、吹泡泡等亲子互动游戏来分散注意力;幼儿和学龄前儿童可以采用角色扮演游戏、智力游戏等;学龄期儿童可以采用体感游戏^[31]及虚拟现实游戏^[32]等更有吸引力的游戏方式。

3.2.5 物理因子治疗 物理因子治疗是利用天然或人工物理因子作用于人体,通过对人体进行生理调节达到治疗效果。例如经皮神经电刺激疗法可降低疼痛区域周围神经的兴奋性而产生镇痛效果;水疗具有温热效应和机械浮力效应,可帮助脑瘫患儿舒缓全身肌肉紧张,减轻疼痛体验;运动机能贴布直接贴敷于疼痛部位,可以改善局部软组织肿胀,可用于急慢性局部疼痛的治疗;局部冷敷

适合于大龄患儿局部急性疼痛的治疗。

3.2.6 其他方法 对有一定认知水平的脑瘫患儿可引导其进行主动情绪调整训练。深呼吸训练^[33]、正念催眠^[34]、小丑医生治疗^[35]等均可缓解紧张焦虑情绪,进而降低疼痛感受。

专家共识四:非药物止痛策略应作为治疗脑瘫患儿轻度及慢性疼痛的常规治疗方法,也可作为药物止痛时的辅助措施。干预策略应根据患儿年龄和认知发育情况,选择个体化方案。

3.3 药物治疗 镇痛药物可通过中断C纤维通路来减少疼痛信号传递或直接影响中枢痛觉信息处理而减轻疼痛。在非药物干预不能获得理想镇痛效果的情况下,医务人员应考虑选用药物治疗,使用时也建议联合非药物干预。因目前缺乏脑瘫患儿疼痛治疗的标准方法,故对此类患儿进行经验性用药时应首先考虑药物的安全性,剂量和疗效主要参考该药物在儿童其他疾病或成人中的应用经验^[4]。

药物选择的原则是轻度疼痛可使用非阿片类镇痛药;中度至重度疼痛使用阿片类镇痛药,也可以根据情况选择其他种类止痛药物联合用药^[4]。慢性疼痛应在固定时间内间隔给予,从低剂量开始逐渐增加,直至患儿感觉疼痛缓解为止。下次用药应在前次用药效果减弱之前给予。最佳剂量是将疼痛控制在患儿可接受的水平,不影响日常生活。药物应以对患儿侵入性最小的途径给予,如口服、吸入、透皮或直肠给药等方式,严重疼痛时可通过静脉输注快速缓解,尽量避免肌肉注射给药。总之,应根据患儿需要和对治疗的反应量量身定制镇痛方案,阿片类药物建议在疼痛专家或药理专家的指导下谨慎实施^[4]。

轻度疼痛:首选对乙酰氨基酚等其他非甾体类抗炎药,如布洛芬、萘普生等。虽然儿童短期使用此类药物引起胃炎和胃肠道出血等不良反应较为少见,但长期应用时仍应加以注意^[36]。阿司匹林有引起儿童瑞氏综合征的风险,不推荐使用。

中度疼痛:可采取对乙酰氨基酚与氢可酮合用、氧可酮、吗啡或氢吗啡酮口服。疼痛急性发作时可使用芬太尼鼻喷剂^[37]。曲马多可以口服或直肠给药,且呼吸抑制作用较阿片类药物少,依赖性小,推荐应用于大龄患儿中度疼痛的治疗,但仍应注意有无过度镇静、尿潴留和便秘等副反应的发生。

重度疼痛:可使用强效阿片类镇痛药物静脉

给药,此类药物须在疼痛专家的指导下谨慎使用。强阿片类药物包括吗啡、芬太尼、舒芬太尼和瑞芬太尼等。阿片类止痛药的疗效及安全性存在较大个体差异,使用过程中需要逐渐调整剂量,以获得最佳用药剂量。

在应用止痛药特别是阿片类药物时,医务人员应注意观察药物副反应,特别是呼吸抑制问题,应严格按照用药指南逐渐增加用量,用药期间做好呼吸管理及呼吸监测,以保证用药安全^[38]。镇痛药需缓慢减量,以避免因突然停止或减少药物剂量而出现戒断症状。另外,临床医生要认识到新发疼痛会有新的特点,需加强观察,避免因药物的使用掩盖了新发疼痛而导致漏诊。

专家共识五:镇痛药物的使用建议在疼痛专家或药理专家指导下实施,药物选择的原则是轻度疼痛使用非阿片类镇痛药,中度至重度疼痛使用阿片类镇痛药。最佳剂量是将疼痛缓解至患儿可耐受时的最小剂量,并密切观察药物的可能不良反应。

(所有作者均声明不存在利益冲突)

参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会康复学组. 儿童脑性瘫痪运动障碍的康复建议[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(2): 91-95.
- [2] Novak I, Morgan C, Fahey M, et al. State of the evidence traffic lights 2019: Systematic review of interventions for preventing and treating children with cerebral palsy[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2020, 20(2): 3.
- [3] Svedberg LE, Englund E, Malker H, et al. Parental perception of cold extremities and other accompanying symptoms in children with cerebral palsy[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2008, 12(2): 89-96.
- [4] Hauer J, Houtrow AJ. Pain assessment and treatment in children with significant impairment of the central nervous system [J]. Pediatrics, 2017, 139(6): e20171002.
- [5] Jayanath S, Ong LC, Marret MJ, et al. Parent-reported pain in non-verbal children and adolescents with cerebral palsy [J]. Dev Med Child Neurol, 2016, 58(4): 395-401.
- [6] Givon U. Management of the spastic hip in cerebral palsy [J]. Curr Opin Pediatr, 2017, 29(1): 65-69.
- [7] Parkinson KN, Dickinson HO, Arnaud C, et al. Pain in young people aged 13 to 17 years with cerebral palsy: Cross-sectional, multicentre European study [J]. Arch Dis Child, 2013, 98(6): 434-440.
- [8] Hadden KL, Baeyer CLV. Pain in children with cerebral palsy: Common triggers and expressive behaviors [J]. Pain, 2002, 99(1-2): 281-288.

- [9] Engel JM, Schwartz L, Jensen MP, et al. Pain in cerebral palsy: The relation of coping strategies to adjustment[J]. *Pain*, 2000, 88(3):225-230.
- [10] Henderson RC, Lark RK, Gurka MJ, et al. Bone density and metabolism in children and adolescents with moderate to severe cerebral palsy[J]. *Pediatrics*, 2002, 110(1 Pt 1):e5.
- [11] Akhter R, Hassan NMM, Martin EF, et al. Caries experience and oral health-related quality of life (OHRQoL) of children and adolescents with cerebral palsy in a low-resource setting[J]. *BMC Oral Health*, 2019, 19(1):15.
- [12] 中华医学会麻醉学分会. 2014版中国麻醉学指南与专家共识[M]. 北京:人民卫生出版社, 2014:166.
- [13] Herr K, Coyne PJ, Ely E, et al. Pain assessment in the patient unable to self-report: Clinical practice recommendations in support of the ASPMN 2019 position statement[J]. *Pain Manag Nurs*, 2019, 20(5):404-417.
- [14] Voepel-Lewis T, Merkel S, Tait AR, et al. The reliability and validity of the Face, Legs, Activity, Cry, Consolability observational tool as a measure of pain in children with cognitive impairment[J]. *Anesth Analg*, 2002, 95(5):1224-1229.
- [15] Fox MA, Ayyangar R, Parten R, et al. Self-report of pain in young people and adults with spastic cerebral palsy: Interrater reliability of the revised Face, Legs, Activity, Cry, and Consolability (r-FLACC) scale ratings[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2019, 61(1):69-74.
- [16] Michaleff ZA, Kamper SJ, Stinson JN, et al. Measuring musculoskeletal pain in infants, children, and adolescents[J]. *J Orthop Sports Phys Ther*, 2017, 47(10):712-730.
- [17] 周国明, 云梦真, 朱贺, 等. 疼痛应重新定义[J]. *实用疼痛学杂志*, 2019, 15(2):91-93.
- [18] Hareb F, Bertocelli CM, Rosello O, et al. Botulinum toxin in children with cerebral palsy: An update[J]. *Neuropediatrics*, 2020, 51(1):1-5.
- [19] Josephine SM, Gitte N, Christian W. Analgesic effects of botulinum toxin in children with CP[J]. *Toxins (Basel)*, 2018, 10(4):162.
- [20] Wynter M, Gibson N, Willoughby KL, et al. Australian hip surveillance guidelines for children with cerebral palsy: 5-year review[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2015, 57(9):808-820.
- [21] Creamer M, Cloud G, Kossmehl P, et al. Effect of intrathecal baclofen on pain and quality of life in poststroke spasticity[J]. *Stroke*, 2018, 49(9):2129-2137.
- [22] Ostojic K, Paget SP, Morrow AM. Management of pain in children and adolescents with cerebral palsy: A systematic review[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2019, 61(3):315-321.
- [23] National Guideline Alliance (UK). Cerebral palsy in under 25s: Assessment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2017[DB/OL]. (2017-12-01)[2019-10-01]. <http://nice.org.uk/guidance/ng62>
- [24] Wright PB, Ruder J, Birnbaum MA, et al. Outcomes after salvage procedures for the painful dislocated hip in cerebral palsy[J]. *J Pediatr Orthop*, 2013, 33(5):505-510.
- [25] Krauss BS, Calligaris L, Green SM, et al. Current concepts in management of pain in children in the emergency department[J]. *Lancet*, 2016, 387(10013):83-92.
- [26] Ahmadpour N, Randall H, Choksi H, et al. Virtual reality interventions for acute and chronic pain management[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2019, 114:105568.
- [27] Birnie KA, Noel M, Chambers CT, et al. Psychological interventions for needle-related procedural pain and distress in children and adolescents[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 10:CD005179.
- [28] Riddell RP, O'Neill MC, Campbell L, et al. Featured article: The ABCDs of pain management-- A double-blind randomized controlled trial examining the impact of a brief educational video on infants' and toddlers' pain scores and parent soothing behavior[J]. *J Pediatr Psychol*, 2018, 43(3):224-233.
- [29] Garza-Villarreal EA, Pando V, Vuust P, et al. Music-induced analgesia in chronic pain conditions: A systematic review and meta-analysis[J]. *Pain Physician*, 2017, 20(7):597-610.
- [30] Sunitha SBS, De Oliveira GS Jr, Suresh S. The effect of audio therapy to treat postoperative pain in children undergoing major surgery: A randomized controlled trial[J]. *Pediatr Surg Int*, 2015, 31(2):197-201.
- [31] Verschuere S, van Aalst J, Bangels AM, et al. Development of cliniPup, a serious game aimed at reducing perioperative anxiety and pain in children: Mixed methods study[J]. *JMIR Serious Games*, 2019, 7(2):e12429.
- [32] 徐怡, 赵晓科, 陈梦莹, 等. 虚拟现实技术缓解痉挛型脑性瘫痪患儿治疗性疼痛的效果[J]. *中国康复理论与实践*, 2019, 25(12):1458-1462.
- [33] Paccione CE, Jacobsen HB. Motivational non-directive resonance breathing as a treatment for chronic widespread pain[J]. *Front Psychol*, 2019, 10(11):1207.
- [34] Hilton L, Hempel S, Ewing BA, et al. Mindfulness meditation for chronic pain: Systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Behav Med*, 2017, 51(2):199-213.
- [35] Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Therapeutic clowns in pediatrics: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Eur J Pediatr*, 2016, 175(10):1353-1360.
- [36] Marzuillo P, Guarino S, Barbi E. Paracetamol: A focus for the general pediatrician[J]. *Eur J Pediatr*, 2014, 173(4):415-425.
- [37] Borland M, Jacobs I, King B, et al. A randomized controlled trial comparing intranasal fentanyl to intravenous morphine for managing acute pain in children in the emergency department[J]. *Ann Emerg Med*, 2007, 49(3):335-340.
- [38] Marzuillo P, Calligaris L, Barbi E. Tramadol can selectively manage moderate pain in children following European advice limiting codeine use[J]. *Acta Paediatr*, 2014, 103(11):1110-1116.

(2020-06-30 收稿)