

母乳气味刺激用于新生儿疼痛干预的研究进展

王彤¹, 何婧¹, 于玲², 张勇¹

Effect of breast milk odor intervention on pain level of newborn infants: a literature review Wang Rong, He Jing, Yu Ling, Zhang Yong

摘要: 介绍新生儿嗅觉发育机制, 母乳气味刺激传导机制, 母乳气味刺激在新生儿疼痛干预的研究进展, 旨在提高医护人员关于母乳气味的嗅觉刺激对新生儿影响的认识, 为进一步改善住院新生儿临床照护模式提供思路。

关键词: 新生儿; 母乳; 嗅觉刺激; 疼痛; 非药物镇痛; 综述文献

中图分类号: R473.72 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3870/j.issn.1001-4152.2021.11.013

嗅觉在哺乳动物的感官交流中扮演着至关重要的作用。嗅觉刺激作为环境刺激法的一种, 能够增强神经元可塑性和促进神经发育^[1]。在监护室环境中的住院新生儿大多与母亲分离, 同时在治疗中也不断接受到各种不良刺激, 对其产生的短、长期后果已引起越来越多的关注^[2-4]。有研究证实母亲气味的刺激可帮助新生儿适应哺乳和喂养行为, 改善母婴之间相互关系^[5-6]。利用母乳气味的干预来缓和住院新生儿的不良刺激, 帮助其生长发育已成为当下以及未来关注的重点。本文对母乳气味刺激在新生儿疼痛干预的研究进展进行综述, 以期临床工作提供参考。

1 新生儿嗅觉发育机制

在过去很长一段时间, 新生儿被认为是没有嗅觉的。但随着医疗技术的发展, 运用脑电图(EEG)^[7]、近红外光谱(NIRS)^[8]及功能核磁共振成像(fMRI)^[9]可探查不同嗅觉刺激所致脑部活动的变化。特别是fMRI的应用, 第1次证明了在新生儿的所有初级(嗅球、梨状皮质)和次级嗅觉皮层区域中功能活动与成人非常相似^[10], 说明新生儿不仅早在胚胎时期就有嗅觉发育, 出生后的嗅觉反应也可对其生长发育造成诸多影响。现有研究已证实, 嗅觉系统是胎儿期最先发育的系统之一^[11]。负责嗅球输出的第一根神经突触以及第一个突触性肾小球在孕9~14周出现, 标志着嗅觉系统的发育开端^[12]。孕16周后, 当原始鼻腔中形成塞子的上皮细胞溶解时发生流相化学刺激和鼻腔化学感受器之间的第一次接触^[13]。28周后, 无论是胎儿还是早产儿对嗅觉刺激都有了规律反应, 但是其嗅觉成熟度低于足月儿, 而足月儿的嗅球和嗅道依然未成熟, 与成人的嗅觉加工有很大不同^[12]。

2 母乳气味刺激传导机制

不同的嗅觉刺激产生的嗅觉信号传导到大脑皮质进行识别处理, 对人体产生不同的影响。定向的嗅觉刺激可以舒缓情绪、促进睡眠、缓解疼痛等^[14]。在

胎儿时期乳腺分泌物向新生儿传达多种基于母亲及其化学生态学的物种特异性信号和个体特异性特征气味^[15]。美国一项功能性神经成像研究发现, 嗅球将初级嗅觉信息发送到大脑下表面的梨状皮层, 高级信息发送到眶额部的丘脑^[16]。从胎儿期向新生儿期转换时, 新生儿通过嗅觉信号直接接触母亲的乳头。这一时期正常的感觉体验对后期的功能至关重要, 但新生儿这一关键时刻诱导的神经解剖学基础尚不清楚, 仅大鼠实验中证明这一关键时刻诱导的单侧剥夺显著影响大鼠终生的嗅觉功能。母乳气味刺激可引起新生儿面部活动、呼吸、血氧饱和度和心率等改变^[17]。因此, 新生儿表现为更喜欢其熟悉的母体羊水气味及母乳气味, 特别是初乳的刺激^[15]。新生儿出生后表现为喜欢甘甜气味, 不喜欢酸苦气味^[18]。

3 母乳气味刺激对新生儿操作性疼痛的影响

3.1 母乳气味刺激与疼痛 新生儿出生后, 即便没有任何产后接触就能够识别母亲乳头的气味以及母亲身体和母乳中的气味^[19]。在近红外光谱监测下, 新生儿嗅觉刺激后的嗅觉皮层激活方面, 母乳气味更能增加眶额区的氧合血流量。虽然新生儿母乳气味刺激维持镇静效果的潜在机制尚不清楚, 但在幼鼠、幼犬等动物试验中已经证明了母乳气味刺激可引起类阿片物质的释放^[17]。因此推测新生儿母乳气味刺激可能引起引起神经肽系统激活, 如胆囊收缩素。胆囊收缩素^[20]是一种阿片调节物质, 可促进生物个体对应激源的适应性, 并可通过增强阿片活性而达到镇痛效果。在新生儿重症监护病房(NICU), 每例婴儿每天经历2~15次有痛感的操作, 如足后跟采血、气管内吸痰和静脉穿刺^[21-22]。反复的疼痛刺激可能会对早产儿和足月儿产生短期和长期的不良后果^[23]。

3.2 母乳气味刺激干预方法 母乳气味干预方法, 在各国的相关研究中略不相同。大部分研究选用了在院健康亲母的新鲜初乳, 在4℃左右的冰箱中单独保存以供实验使用^[24], 但也有研究者将母乳储存在-80℃的冰箱保存, 在实验前24 h放入4℃冰箱中解冻以保证母乳气味没有变化^[25]。干预时用于扩散气味的物品多采用无味无刺激性无色的无菌棉棒、海

作者单位: 1. 四川省妇幼保健院新生儿科(四川 成都, 610213); 2. 复旦大学附属儿科医院 NICU

王彤: 女, 本科, 主管护师, 副护士长, 330144375@qq.com

科研项目: 四川省卫生和计划生育委员会科研课题(17PJYY0817)

收稿: 2021-01-11; 修回: 2021-03-14

绵、棉垫和棉布等^[3]。也有研究者设计了较精密的气味扩散器,该气味扩散器在实验前进行了强度测试,最终定为 5 mL 母乳的量为最佳浓度^[2,26]。干预时距离新生儿鼻部 5~15 cm^[27-30],也有距离鼻部 1 mm 来进行干预^[31]。但大部分实验设计中操作前没有控制避免闻到相关味道,以提高嗅觉刺激干预的有效性。

3.3 母乳气味刺激干预对不同操作性疼痛的影响

3.3.1 足后跟采血 足后跟采血是 NICU 中最频繁的致痛性操作之一,而且属于重度疼痛。母乳气味干预对足后跟采血后镇痛的作用得到一系列研究的证实。土耳其专家分别采用羊水、母亲身体以及母乳三种气味对 97 例 28~36 周早产儿进行干预,母乳气味干预后的早产儿疼痛评分(PIPP)更低,但心率、血氧饱和度、哭吵持续时间等指标没有太大差异^[3]。这与 Akcan 等^[32]的研究结果相似。但 Tasci 等^[27]对 88 名足月儿的对照试验中新生儿疼痛评分(NIPS)操作后明显降低,同时他们的心率、血氧饱和度也明显降低。这可能与足月儿嗅觉发育较早产儿更成熟有关。

3.3.2 静脉穿刺 据统计,静脉穿刺虽然操作次数不及足后跟采血^[21],但由于操作时间较长,疼痛及新生儿哭吵时间更长,给新生儿带来不良影响^[20]。目前糖水镇痛安抚是较常采用的方法,但近年来学者对此方法的有效性及长期作用产生质疑^[23]。母乳气味对此操作的镇痛干预研究日渐增多。Baudesson De Chanville 等^[2]选取胎龄 30~36⁺₆ 周、出生时间小于 10 d 的 23 例早产儿进行双盲随机对照试验。静脉穿刺时母乳气味组的疼痛评分更低,穿刺时哭闹持续时间更短。我国台湾学者也证实了母乳气味较香草气味刺激有更好的镇静舒缓作用^[33]。然而 Alemdar^[33]认为母乳气味虽能镇痛,但不及操作前后将暖箱用深色布套覆盖的效果。同时,Cakirli 等^[28]认为亲母乳气味镇痛作用优于非亲母。总体来看,母乳气味干预对于新生儿减轻静脉采血疼痛的效果是肯定的,应将此干预措施尽早列入新生儿静脉穿刺操作常规。

3.3.3 肌内注射乙肝疫苗 在新生儿轻、中度疼痛的代表为疫苗注射疼痛。首针乙肝疫苗注射是健康新生儿承受的第 1 次疼痛,选择一种最能减轻新生儿疼痛的非药物方法非常有必要。Shadmehr 等^[34]选取 90 名健康新生儿进行母乳气味与非营养性吸吮的随机对照试验。两种干预措施都在心率、血氧饱和度及哭吵时间方面有显著作用,但进行母乳气味干预后新生儿行为反应评分更低。因此,母乳气味刺激可以有效地控制新生儿轻、中度疼痛,如疫苗接种疼痛。

3.4 母乳气味刺激联合多种方式对操作性疼痛的影响 新生儿个体化发育支持护理(IDC)模型^[35]建议创造一个神经保护和发育支持的治疗环境,以尽量减轻婴儿疼痛和压力,这需要通过多感官方法配合来实现。现已经证实听觉、触觉、味觉的单个干预均对缓解新生儿疼痛有一定作用。近几年来,有学者将目光

聚焦到整合多种感官方式干预来帮助早产儿愈合支持、缩短短暂痛苦过程、减轻压力^[29]。Wu 等^[36]在静脉穿刺过程中将母亲的母乳气味和味道、母亲的声音和非营养性吸吮刺激,多种组合进行对照试验来观察早产儿应激行为及体征,结果发现不论是两两联合,还是四者结合都有舒缓、镇痛作用,同时多方面联合应用效果更佳。

4 小结与展望

新生儿对嗅觉刺激的反应是一个复杂的感知外界的过程。利用母乳气味刺激对新生儿致痛性操作有明显的镇痛效果。在大多数研究中用于气味刺激的母乳量为 5~10 mL^[24-37],然而由于初乳产量较少,对于注射乙肝疫苗等出生后即刻产生疼痛的缓解带来了一定阻碍。初乳和成熟乳的镇痛干预作用暂无相关对比性研究。同时干预效果有效性的指标,如心率、血氧饱和度、疼痛评分等指标易受到主观因素干扰,影响研究的可信度。可在未来研究中利用一些客观检测手段,如 fMRI、EEG、激素水平等更能客观评价效果。随着近几年来母乳气味研究的深入开展,母乳嗅觉刺激对降低早产儿呼吸暂停次数^[30,37]、缩短喂养进程^[25]、改善压力指标(如皮质醇)^[38]等有一定作用,但由于样本量较少,还需要大样本及多中心的研究。其次,目前的研究集中在短期疼痛的干预效果,对于长期疼痛以及远期效果有待于进一步研究。近来,随着美国个性化发育支持医疗与评估项目(NID-CAP)^[39]在中国的推广,医护人员更加注重新生儿自身调节和外界感觉适宜刺激相结合的个性化照护,多措施联合嗅觉刺激干预可能更符合住院新生儿发育需要,有待于进一步探索。

参考文献:

- [1] 陈梦佳. Hemopexin 在嗅上皮神经发生过程中的作用及机制研究[D]. 上海:中国人民解放军海军军医大学, 2018.
- [2] Baudesson De Chanville A, Brevaut-Malaty V, Garbi A, et al. Analgesic effect of maternal human milk odor on premature neonates: a randomized controlled trial[J]. J Hum Lact, 2017, 33(2): 300-308.
- [3] KūçükAlemdar D, Kardaş Özdemir F. Effects of having preterm infants smell amniotic fluid, mother's milk, and mother's odor during heel stick procedure on pain, physiological parameters, and crying duration[J]. Breastfeed Med, 2017, 12(5): 297-304.
- [4] van der Linden C J, Gupta P, Bhuiya A I, et al. Olfactory stimulation regulates the birth of neurons that express specific odorant receptors[J]. Cell Rep, 2020, 33(1): 108210.
- [5] Park Y A, Im Y J. The effects of a continuous olfactory stimulation using breast milk(COSB) on behavioral state and physiological in Korean premature infants[J]. J Pediatr Nurs, 2020, 53(4): 114-120.
- [6] Varendi H, Porter R H, Winberg J. Does the newborn

- baby find the nipple by smell? [J]. *Lancet*, 1994, 344 (8928):989-990.
- [7] Abbasi N I, Bose R, Bezerianos A, et al. EEG-based classification of olfactory response to pleasant stimuli [J]. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2019:5160-5163.
- [8] Harada H, Tanaka M, Kato T. Brain olfactory activation measured by near-infrared spectroscopy in humans[J]. *J Laryngol Otol*, 2006, 120(8):638-643.
- [9] 刘伟,王慧,王二磊,等.一种用于 fMRI 的嗅觉刺激装置优化与验证[J]. *波谱学杂志*, 2017, 34(4):519-527.
- [10] Adam-Darque A, Grouiller F, Vasung L, et al. fMRI-based neuronal response to new odorants in the newborn brain[J]. *Cereb Cortex*, 2018, 28(8):2901-2907.
- [11] Sarnat H B, Flores-Sarnat L, Wei X C, et al. Olfactory development, part I: function, from fetal perception to adult wine-testing[J]. *J Child Neurol*, 2017, 32(6):566-578.
- [12] Sarnat H B, Yu W. Maturation and dysgenesis of the human olfactory bulb[J]. *Brain Pathol*, 2015, 26(3):301-318.
- [13] Som P M, Naidich T P. Illustrated review of embryology and development of the facial region, part1: early face and lateral nasal cavities [J]. *AJNR AM J Neuroradiol*, 2013, 34(12):2233-2240.
- [14] Sorokowska A, Drechsler E, Karwowski M, et al. Effects of olfactory training: a meta-analysis[J]. *Rhinology*, 2017, 55(1):17-26.
- [15] Klaey-Tassone M, Durand K, Damon F, et al. Human neonates prefer colostrum to mature milk: evidence for an olfactory bias toward the "initial milk"? [J]. *Am J Hum Biol*, 2020:e23521.
- [16] Arichi T, Gordon-Williams R, Allievi A, et al. Computer-controlled stimulation for functional magnetic resonance imaging studies of the neonatal olfactory system [J]. *Acta Paediatr*, 2013, 102(9):868-875.
- [17] Karbandi S, Dehghanian S, Pourarian S, et al. The effect of breast milk odor on concentration percentage of oxygen saturation and respiratory rate in premature infants[J]. *Evid Based Care J*, 2015, 5:25-34. http://ebcj.mums.ac.ir/article_4060.html.
- [18] RoelLesur M, Aicher H, Delplanque S, et al. Being short, sweet, and sour: congruent visuo-olfactory stimulation enhances illusory embodiment[J]. *Perception*, 2020, 49(6):693-696.
- [19] Marlier L, Schaal B. Human newborns prefer human milk: conspecific milk odor is attractive without postnatal exposure[J]. *Child Dev*, 2005, 76(1):155-168.
- [20] Enes-Marques S, Rojas V C T, Batista T H, et al. Neonatal overnutrition programming impairs cholecystokinin effects in adult male rats[J]. *J Nutr Biochem*, 2020, 86:108494.
- [21] 王亚静,李扬,孙静,等.新生儿重症监护病房患儿操作性疼痛现状调查[J]. *护理学杂志*, 2019, 34(11):20-23.
- [22] Kostak M A, Inal S, Efe E, et al. Determination of methods used by the neonatal care unit nurses for management of procedural pain in Turkey[J]. *J Pak Med Assoc*, 2015, 65(5):526-531.
- [23] Cong X, 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.
- [24] Zhang S, Su F, Li J, et al. The analgesic effects of maternal milk odor on newborns: a meta-analysis [J]. *Breastfeed Med*, 2018, 13(5):327-334.
- [25] Davidson J, Ruthazer R, Maron L J, et al. Optimal timing to utilize olfactory stimulation with maternal breast milk to improve oral feeding skills in the premature newborn[J]. *Breastfeed Med*, 2019, 14(4):230-235.
- [26] Tsunetsugu Y, Ishibashi K. Heart rate and heart rate variability in infants during olfactory stimulation [J]. *Ann Hum Biol*, 2019, 46(4):347-353.
- [27] Tasci B, Kuzlu A T. The calming effect of maternal breast milk odor on term infant: a randomized controlled trial[J]. *Breastfeed Med*, 2020, 15(11):724-730.
- [28] Cakirli M, Acikgoz A. A randomized controlled trial; the effect of own mother's breast milk odor and another mother's breast milk odor on pain level of newborn infants[J]. *Breastfeed Med*, 2020, 16(1):75-81.
- [29] Wu H P, Yin T, Hsieh K H, et al. Integration of different sensory interventions from mother's breast milk for preterm infant pain during peripheral venipuncture procedures: a prospective randomized controlled trial[J]. *J Nurs Scholarsh*, 2020, 52(1):75-84.
- [30] Kanbur B N, Balci S. Impact of the odors of vanilla extract and breast milk on the frequency of apnea in preterm neonates[J]. *Jpn J Nurs Sci*, 2019, 17(1):e12271.
- [31] Neshat H, Jebreili M, Seyyedrasouli A, et al. Effects of breast milk and vanilla odors on premature neonate's heart rate and blood oxygen saturation during and after venipuncture[J]. *Pediatr Neonatol*, 2016, 57(3):225-231.
- [32] Akcan E, Polat S. Comparative effect of the smells of amniotic fluid, breast milk, and lavender on newborns' pain during heel lance[J]. *Breastfeed Med*, 2016, 11(6):309-314.
- [33] Alemdar D K. Effect of recorded maternal voice, breast milk odor, and incubator cover on pain and comfort during peripheral cannulation in preterm infants[J]. *Appl Nurs Res*, 2018, 40:1-6.
- [34] Shadmehril E A, Yaghoobi H, Sajjadi M, et al. The effect of the smell of breast milk and non-nutritious sucking on pain behavioral response and to first-time hepatitis B vaccine in term newborns[J]. *Open Nurs J*, 2020, 14:141-147.