

· 医学综合研究 ·

不同针头设计的预灌封注射器用于预防接种的对比研究

吕敏¹, 白霜¹, 高培¹, 王怀¹, 富继业², 史如晶², 董琳³,
Florence Schwarzenbach⁴, Cecile Berteau⁴, 吴疆¹1. 北京市疾病预防控制中心免疫预防所, 北京市预防医学研究中心, 北京 100013;
2. 北京市海淀区疾病预防控制中心计划免疫科, 北京 100094; 3. BD 中国医学事务部, 上海 200040;
4. BD 法国医学事务部, 法国 勒蓬德克莱 38801

摘要:目的 探讨5切面27G与3切面25G两种针头设计的预灌封注射器在受试者的疼痛感、接种护士的穿刺阻力以及注射部位不良事件等预防接种实践中的差异。方法 采用随机双盲平行对照临床试验。将604例受试者随机分为2组, 试验组299例使用5切面27G预灌封注射器, 对照组305例使用3切面25G预灌封注射器接种甲肝疫苗, 同时2组均使用3切面25G预灌封注射器接种乙肝疫苗作为自身对照。比较受试者疼痛与穿刺阻力, 并比较受试者注射部位皮肤不良反应情况。结果 采用视觉模拟量表(VAS)和疼痛程度语言等级量表中文版(C-PIVRS)评分法对甲肝疫苗穿刺时的疼痛感进行分级评价, 试验组中等及以上疼痛比例分别为7.02%、16.55%; 对照组分别为15.73%、20.32%, 组间差异有统计学意义(均 $P \leq 0.001$)。对照组注射甲肝时穿刺皮肤阻力VAS评分显著高于试验组($P < 0.001$)。试验组注射部位皮肤不良反应发生率低于对照组, 分别为47.49%和65.25% ($P < 0.001$)。结论 5切面27G预灌封注射器用于疫苗接种时, 受试者的疼痛度、针头的穿刺阻力以及注射部位不良事件发生率显著低于3切面25G针头设计的预灌封注射器。

关键词: 预灌封注射器; 切面; 预防接种; 疼痛程度语言等级量表中文版; 视觉模拟量表

中图分类号: R186 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2019)11-1929-04

DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.001093

Comparative study of pre-filled syringes with different needles for vaccination

LYU Min, BAI Shuang, GAO Pei, et al.

Department of Immunoprophylaxis, Beijing Center for Diseases Prevention and Control,
Beijing Preventive Medicine Research Center, Beijing 100013, China

Abstract: Objective To evaluate the difference between two kinds of needle design for PFS (5B27G PFS and 3B25G PFS) in subject's pain level, nurse's insertion force and incidence of adverse events at the injection site during vaccination. **Methods** A randomized, double-blind, parallel-controlled clinical trial was designed. Six hundred and four subjects were randomly divided into two groups, the experimental group ($n = 299$) used 5B27G PFS and the control group used 3B25G PFS for HAV vaccination; both groups vaccinated HBV using a 3B25G PFS as a self-control. The subjects were compared for the pain level, insertion force, and the adverse reactions at the injection site. **Results** VAS and C-PIVRS were used for HAV-injection pain level evaluation. Moderate to severe pain ration of the experimental group was respectively 7.02% and 16.55%; while in the control group, the results were 15.73% and 20.32%, respectively. The difference between groups was significant (all $P \leq 0.001$). The VAS score of insertion force was significantly higher in the control group than that in the experimental group ($P < 0.001$). The incidence of skin adverse reactions in the experimental group was lower than that in the control group, which was 47.49% and 65.25%, respectively ($P < 0.001$). **Conclusion** Compared with 3B25G PFS, the use of 5B27G PFS can significantly reduce the pain level, nurse's insertion force, and incidence of adverse events at the injection site during vaccination.

Key words: Pre-filled syringe; Tangent plane; Vaccination; C-PIVRS; VAS

预灌封注射器(PFS)作为药物的包装和输送装置,方便可靠且应用广泛^[1-2]。其最先于1984年面世,20世纪90年代后期开始用于疫苗的包装。从被注射者的角度来说,注射疼痛是首要问题。注射器针头的大小和形状可能会影响被注射者的感觉。有研究提示针尖切面是决定患者接受注射时疼痛感受的决定性因素。在进行注射时,针尖穿刺皮肤和组织的效力取决于针尖切面的几何形状^[3-4]。切面指针尖切成的角,5切面(5B)针尖有5个角,其比3切面(3B)的设计更加

锋利^[5]。但是,对比不同针头对人体疼痛感受的临床报道有限,仅有针头管径、长度对注射疼痛的相关报道^[6-7],缺少针尖切面的研究。此项试验旨在通过对注射操作人员的主观穿刺阻力感受、受试者的疼痛感以及不良事件等,研究上述两种预灌封注射器在中国人群中应用的差异。

1 资料与方法

1.1 资料来源 2015年本研究共招募611名健康成人受试者,纳入标准:年龄18~40岁,18.5 kg/m² ≤ 体质指数(BMI) < 24.0 kg/m²;排除标准:有甲肝和/或乙肝疫苗禁忌证、疼痛感知异常者(主要指外伤、血

基金项目:北京市科学技术委员会项目(D121100003912001)

通信作者:吴疆, E-mail: wj81732@hotmail.com

管病变、糖尿病、交感神经营养不良等疾病导致的痛觉敏感或迟钝的情况)。

1.2 研究设计 本研究为随机双盲平行对照试验。签署知情同意后,符合入排标准的受试者被随机分组。本研究获得北京疾病预防控制中心伦理委员会批准(批准日期 2015 年 4 月 2 日)。2 组受试者同时接种一针甲肝疫苗和一针乙肝疫苗,分别于左、右上臂外侧三角肌肌内注射。2 种疫苗的接种顺序和接种部位随机分配。试验组接种的甲肝疫苗采用 5 切面针头的预灌封注射器包装(BD 5B, 27G PFS),即“甲肝 + 5 切面(HAV-5 切面)”;对照组采用 3 切面针头的预灌封注射器包装(BD 3B, 25G PFS),即“甲肝 + 3 切面(HAV-3 切面)”;2 组接种的乙肝疫苗及使用的注射器相同,均为“乙肝 + 3 切面(HBV-3 切面)”。本研究使用的甲肝疫苗为甲型肝炎灭活疫苗(人二倍体细胞),乙肝疫苗为重组乙型肝炎疫苗(汉逊酵母)。

1.3 评价指标 每次注射后,受试者填写视觉模拟量表(VAS)^[8]和疼痛程度语言等级量表中文版(C-PIVRS)^[9],评估穿刺痛觉和推注药液时的疼痛,接种者填写 VAS 评估针头穿刺阻力。为了排除受试者任何可能的心理精神因素,在疫苗接种完成后也填写了焦虑自评量表(SAS)和抑郁自评量表(SDS)^[10]。在受试者留观 30 min 后,接种者观察并记录注射部位红、肿、出血等不良事件发生情况。研究流程见图 1。按照 VAS 及 C-PIVRS 评分对疼痛进行分级,0 级:VAS 评分为 0 或 C-PIVRS 表述“无痛”;轻度疼痛:VAS 评分 1~3 分或 C-PIVRS 表述“微痛、颇痛、可以忍受”;中度疼痛:VAS 评分 4~6 分或 C-PIVRS 表述“好痛、十分痛、难以形容”;重度疼痛:VAS 评分 7~10 分或 C-PIVRS 表述“不可忍受、剧痛、痛到死”。针头穿刺阻力 VAS 评分分为无阻力(0 分)、轻度阻力(1~3 分)、中度阻力(4~6 分)和重度阻力(7~10 分)。

1.4 统计学方法 使用分析软件 SAS 9.2 进行统计学分析,计量变量使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组组间比较符合正态分布采用成组 *t* 检验,不符合正态分布使用 Wilcoxon two sample test;分类变量使用频数(%)表示,使用 χ^2 检验或者 Fisher 确切概率法比较 2 组的性别、注射顺序、注射部位和是否焦虑、抑郁基本特征,使用 Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 行均值得分差值法比较 2 组受试者穿刺和推注时疼痛等级、护士穿刺阻力等级。均使用双侧检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 受试者基本特征 在 611 例样本中,共有 605 例符合入排标准的样本被纳入研究,其中 1 例受试者在接种后未完成 30 min 留观而退出研究。按照意向性分析(ITT)的原则共有 604 例(男性 304 人,女性 300 人)例受试者被纳入分析,其中对照组 305 例,试验组 299 例,见图 1。2 组受试者在年龄、BMI、性别、焦虑、抑郁、接种部位、接种顺序等方面差异均无统计学意义(*P* > 0.05),见表 1。

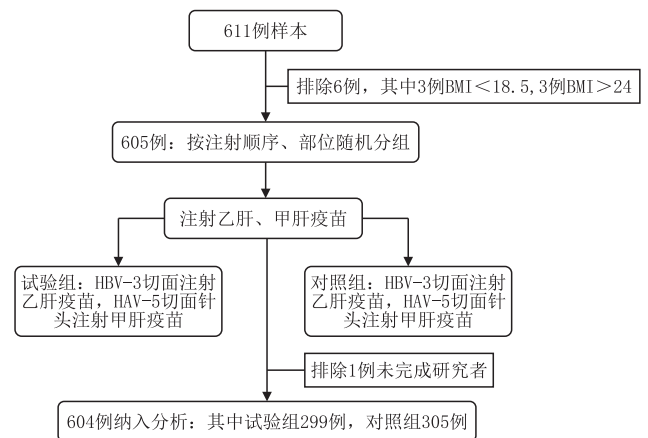


图 1 研究流程图

表 1 2 组受试者基本特征比较[例(%)]

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	性别		焦虑		
				男	女	正常	轻度	中度
对照组	305	20.61 ± 2.56	20.82 ± 1.56	156(51.15)	149(48.85)	295(96.72)	10(3.28)	0(0.00)
试验组	299	21.00 ± 2.81	20.90 ± 1.55	148(49.50)	151(50.50)	286(95.65)	10(3.34)	3(1.00)
统计量		1.776 ^a	0.691 ^a	0.164 ^b		0.308 ^c		
<i>P</i> 值		0.076	0.490	0.685		0.308 ^c		

组别	例数	抑郁				甲肝疫苗接种部位		甲肝疫苗注射顺序	
		正常	轻度	中度	重度	右	左	第一针注射	第二针注射
对照组	305	249(81.64)	47(15.41)	9(2.95)	0(0.00)	149(48.85)	156(51.15)	147(48.20)	158(51.80)
试验组	299	261(87.29)	33(11.04)	4(1.34)	1(0.33)	149(49.83)	150(50.17)	147(49.16)	152(50.84)
统计量		0.096 ^c				0.058 ^b		0.057 ^b	
<i>P</i> 值		0.096 ^c				0.810		0.812	

注:^a 为 *t* 值, ^b 为 χ^2 值, ^c 为采用 Fisher 精确检验。

2.2 受试者接受甲肝疫苗注射时的穿刺疼痛感 比较 2 组受试者接种甲肝疫苗时的穿刺疼痛感,对照组

中等及以上疼痛者分别为 15.73% (VAS)、20.32% (C-PIVRS), 试验组分别为 7.02% (VAS)、16.55% (C-

PIVRS)。试验组疼痛感低于对照组,2组的疼痛等级差异有统计学意义($P < 0.001$)。根据受试者特征、接种部位和顺序进行亚组分析,结果见表2。

2.3 受试者接种甲肝疫苗时的推注疼痛感 用VAS

表2 2组受试者接受甲肝疫苗注射时的穿刺疼痛感比较[例(%)]

组别	例数	分层因素	VAS 分级				C-PIVRS 分级			
			0	1	2	3	0	1	2	3
对照组	305	年龄 < 20 岁	26(22.03)	76(64.41)	15(12.71)	1(0.85)	37(31.36)	59(50.00)	21(17.80)	1(0.85)
		年龄 ≥ 20 岁	37(19.79)	118(63.10)	30(16.04)	2(1.07)	51(27.27)	96(51.34)	38(20.32)	2(1.07)
		男性	44(28.21)	101(64.74)	11(7.05)	0(0.00)	55(35.26)	82(52.56)	19(12.18)	55(35.26)
		女性	19(12.75)	93(62.42)	34(22.82)	3(2.01)	33(22.15)	73(48.99)	40(26.85)	3(2.01)
		BMI < 21 kg/m ²	27(15.08)	119(66.48)	30(16.76)	3(1.68)	42(23.46)	93(51.96)	41(22.91)	3(1.68)
		BMI ≥ 21 kg/m ²	36(28.57)	75(59.52)	15(11.90)	0(0.00)	46(36.51)	62(49.21)	18(14.29)	0(0.00)
		无焦虑	60(20.34)	189(64.07)	43(14.58)	3(1.02)	84(28.47)	152(51.53)	56(18.98)	3(1.02)
		有焦虑	3(30.00)	5(50.00)	2(20.00)	0(0.00)	4(40.00)	3(30.00)	3(30.00)	0(0.00)
		无抑郁	53(21.29)	170(68.27)	25(10.04)	1(0.40)	77(30.92)	130(52.21)	41(16.47)	1(0.40)
		有抑郁	10(17.86)	24(42.86)	20(35.71)	2(3.57)	11(19.64)	25(44.64)	18(32.14)	2(3.57)
		甲肝第一针	33(22.45)	92(62.59)	21(14.29)	1(0.68)	43(29.25)	77(52.38)	26(17.69)	1(0.68)
		甲肝第二针	30(18.99)	102(64.56)	24(15.19)	2(1.27)	45(28.48)	78(49.37)	33(20.89)	2(1.27)
		合计	63(20.66)	194(63.61)	45(14.75)	3(0.98)	88(28.85)	155(50.82)	59(19.34)	3(0.98)
试验组	299	年龄 < 20 岁 ^{ac}	33(32.67)	62(61.39)	6(5.94)	0(0.00)	52(51.49)	38(37.62)	10(9.90)	1(0.99)
		年龄 ≥ 20 岁 ^{bd}	65(32.83)	118(59.60)	15(7.58)	0(0.00)	79(39.90)	82(41.41)	37(18.69)	0(0.00)
		男性 ^b	62(41.89)	81(54.73)	5(3.38)	0(0.00)	75(50.68)	54(36.49)	19(12.84)	75(50.68)
		女性 ^{bc}	36(23.84)	99(65.56)	16(10.60)	0(0.00)	56(37.09)	66(43.71)	28(18.54)	1(0.66)
		BMI < 21 kg/m ^{2bc}	55(31.25)	107(60.80)	14(7.95)	0(0.00)	74(42.05)	73(41.48)	28(15.91)	1(0.57)
		BMI ≥ 21 kg/m ²	43(34.96)	73(59.35)	7(5.69)	0(0.00)	57(46.34)	47(38.21)	19(15.45)	0(0.00)
		无焦虑 ^{bc}	94(32.87)	173(60.49)	19(6.64)	0(0.00)	126(44.06)	118(41.26)	41(14.34)	1(0.35)
		有焦虑	4(30.77)	7(53.85)	2(15.38)	0(0.00)	5(38.46)	2(15.38)	6(46.15)	0(0.00)
		无抑郁 ^{bd}	89(34.10)	151(57.85)	21(8.05)	0(0.00)	115(44.06)	101(38.70)	44(16.86)	1(0.38)
		有抑郁 ^{bc}	9(23.68)	29(76.32)	0(0.00)	0(0.00)	16(42.11)	19(50.00)	3(7.89)	0(0.00)
		甲肝第一针 ^{bc}	60(40.82)	75(51.02)	12(8.16)	0(0.00)	76(51.70)	49(33.33)	22(14.97)	0(0.00)
		甲肝第二针 ^b	38(25.00)	105(69.08)	9(5.92)	0(0.00)	55(36.18)	71(46.71)	25(16.45)	1(0.66)
		合计 ^b	98(32.78)	180(60.20)	21(7.02)	0(0.00)	131(43.81)	120(40.13)	47(15.72)	1(0.33)

注:VAS 分级与对照组同类别比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;C-PIVRS 分级与对照组同类别比较,^c $P < 0.01$,^d $P < 0.05$;VAS 和 C-PIVRS 评分疼痛分级中0为无痛;1为轻度疼痛;2为中度疼痛;3为重度疼痛。

表3 2组受试者接受甲肝疫苗注射时的推注疼痛感比较[例(%)]

组别	例数	VAS 分级				C-PIVRS 分级			
		0	1	2	3	0	1	2	3
对照组	305	33(10.82)	125(40.98)	119(39.02)	28(9.18)	35(11.48)	77(25.25)	147(48.20)	46(15.08)
试验组	299	30(10.03)	131(43.81)	123(41.14)	15(5.02)	37(12.37)	75(25.08)	161(53.85)	26(8.70)
χ^2 值		0.741				1.366			
P 值		0.389				0.242			

注:VAS 和 C-PIVRS 评分疼痛分级中0为无痛;1为轻度疼痛;2为中度疼痛;3为重度疼痛。

2.4 接种者给予受试者注射甲肝时穿刺皮肤阻力 使用VAS评分法评估接种者给受试者注射甲肝疫苗时穿刺皮肤阻力的大小,对照组VAS评分高于试验组,2组差异有统计学意义($P < 0.001$),VAS差值为0.44(95% CI:0.32~0.56)。根据VAS评分大小把阻力分为轻、中、重度三级,2组阻力等级差异也有统计学意义,对照组中度阻力比例为12.54%,而试验组为4.03%,结果见表4。

2.5 受试者接种部位皮肤不良反应 对接种甲肝疫苗后接种部位皮肤的不良反应(出血、红、肿)进行观察。试验组及对照组的总不良反应发生率分别为

评分法及C-PIVRS评分法分别比较2组受试者接种甲肝疫苗时的推注疼痛感,2组疼痛等级差异无统计学意义($P > 0.05$),结果见表3。

47.49%和65.25%,差异有统计学意义($P < 0.001$)。接种部位出血率2组差异具有统计学意义($P < 0.001$),试验组和对照组分别为42.47%、62.95%。未观察到严重的不良反应事件,见表5。

表4 接种者给受试者注射甲肝疫苗穿刺皮肤阻力

组别	例数	VAS 评分 ($\bar{x} \pm s$)	差值(95% CI) ^a	VAS 分级[例(%)]	
				轻度阻力	中度阻力
对照组	305	2.29 ± 0.78	0.44(0.32~0.56)	265(87.46)	38(12.54)
试验组	299	1.85 ± 0.70		286(95.97)	12(4.03)
统计量		-7.189 ^b			14.256 ^c
P 值		<0.001			<0.001

注:^a差值=对照组-试验组,^b为t值,^c为 χ^2 值。

3 讨论

减少患者进针过程的疼痛感,是驱动注射器针头设计发展的关注点^[2]。针头的设计和改良有很长历史,可追溯到 19 世纪的腰穿针^[11]。新的 5 切面比 3 切面注射器的针尖几何形状更优化。据报道^[12],与 3 切面针相比,5 切面针在人体皮肤替代物的测试显示

可减少至少 20% 的穿刺阻力,临床护士认为其锋利程度可提高 25%。本研究总体结果证明使用 5B27G PFS 接种疫苗,穿刺时受试者产生的疼痛和接种者感受到的穿刺阻力比 3B25G PFS 均有降低,疫苗接种部位发生出血的概率也降低。

表 5 2 组受试者甲肝疫苗接种部位不良反应比较[例(%)]

组别	例数	出血			红		肿		合计	
		无	轻度	中度	无	轻度	无	轻度	无	有
对照组	305	113(37.05)	184(60.33)	8(2.62)	248(81.31)	57(18.69)	298(98.03)	6(1.97)	106(34.75)	199(65.25)
试验组	299	172(57.53)	126(42.14)	1(0.33)	250(83.89)	48(16.11)	294(98.66)	4(1.34)	157(52.51)	142(47.49)
χ^2 值		-			0.698		-		19.360	
P 值		<0.001 ^a			0.403		0.752 ^a		<0.001	

注:“-”表示无此值,^a为采用 Fisher 精确检验。

大多数评估疼痛的研究均采用 VAS 量表,该表已被公认为可靠有效的疼痛评估方法^[13]。C-PIVRS 作为对视觉维度的补充,也被证实在测评中国成人疼痛程度中具有相似水平的可靠性和有效性^[14]。本研究采用这两种量表从视觉和语言两个维度评估受试者的疼痛程度。结果显示 VAS 测定的痛觉结果与相应的 C-PIVRS 分数总体一致:对于受试者接种疫苗的穿刺疼痛感,与 3B25G PFS 比较 5B27G PFS 表现为痛觉显著降低。另外,注射痛觉可以受很多个体因素影响,包括年龄、性别、BMI、抑郁或焦虑状况^[15]、注射部位和注射顺序。本研究的随机过程保证了受试者在接种顺序、接种部位和性别平衡方面在 2 组中有可比性。同时根据患者特征、接种部位和顺序进行亚组分析的结果也显示出试验组的疼痛感较对照组有所降低。

与穿刺疼痛的结果相似,5B27G PFS 相比于 3B25G PFS 在接种疫苗时的穿刺阻力和局部不良反应方面差异明显。研究表明针尖越钝越能减少出血^[16],针管直径越小,对皮肤损伤也越小^[4]。本研究也支持这一结论,对于切口更多、针管直径更小的 5B27G PFS,注射部位的出血及红肿症状都显著低于对照组。此外,有学者指出由于表皮对针头刺激特别敏感,所以穿刺面积越小,疼痛越小^[17]。有许多其他研究表明较小的针头直径和较小的穿刺阻力可以减少注射疼痛^[3-4]。本研究也证实了这一点。

近年来,减小外径而不显著减小内径并且液流不受影响的针管技术已开发完成^[8]。推注药液时的疼痛与注射液体的液流有关。本研究显示受试者推注药液时产生的疼痛差异无统计学意义,表明 5B27G PFS 在具有更低疼痛、穿刺阻力和不良反应的基础上不会影响注射过程。

综上所述,5B27G PFS 较 3B25G PFS 而言,可减少肌肉注射时的穿刺阻力,减轻疼痛感,减少接种部位局部反应的发生,用于预防接种可为受种者带来更好的体验。

参考文献

- JENKE D R. Extractables and leachables considerations for prefilled syringes[J]. Expert Opin Drug Deliv, 2014, 11(10):1591-1600.
- SACHA G, ROGERS J A, MILLER R L. Pre-filled syringes: a review of the history, manufacturing and challenges[J]. Pharm Dev Technol, 2015, 20(1):1-11.
- 姜玫. 选择不同注射针头为糖尿病患者注射胰岛素时对局部疼痛的影响[J]. 医学信息, 2016, 29(8):101-102.
- 余晶晶. 肌肉注射的疼痛护理研究进展[J]. 养生保健指南, 2018(38):287.
- WANG Y, CHEN R K, TAI B L, et al. Optimal needle design for minimal insertion force and bevel length[J]. Med Eng Phys, 2014, 36(9):1093-1100.
- 胡虹. 不同大小的胰岛素笔用针头注射胰岛素对糖尿病局部疼痛的影响[J]. 大家健康旬刊, 2017, 11(6):153-154.
- 宁永玉. 三种型号留置针在 CT 增强高压注射中压力的研究[J]. 影像研究与医学应用, 2019, 3(8):89.
- 李雪, 王维倩. 应用大内径一次性注射针对减轻口腔局部注射疼痛疗效观察[J]. 浙江临床医学, 2017, 19(1):75-76.
- 庞军, 农章嵩, 唐宏亮, 等. 肌筋膜疼痛综合征疗效评定方法的临床应用概况[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(1):215-218.
- 田银娣, 王怡恺, 李静, 等. 焦虑和抑郁量表在肝硬化患者临床应用中的信效度评价[J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(1):105-108.
- CALTHORPE N. The history of spinal needles: getting to the point[J]. Anaesthesia, 2015, 59(12):1231-1241.
- VEDRINE L, PRAIS W, LAURENT P E, et al. Improving needle-point sharpness in prefillable syringes[J]. Med Device Technol, 2003, 14(4):32-35.
- PATOUT M, LAMIA B, LHUILLIER E, et al. A randomized controlled trial on the effect of needle gauge on the pain and anxiety experienced during radial arterial puncture[J]. PLoS One, 2015, 10(9):e0139432.
- 彭楚萍. 癌痛评估工具研究新进展[J]. 当代护士(上旬刊), 2018, 25(7):14-17.
- PETERS M L. Emotional and cognitive influences on pain experience[J]. Mod Trends Pharmacopsychiatry, 2015, 30:138-152.
- BYRNE M, ALY A. The Surgical Needle[J]. Aesthet Surg J, 2019, 39(S2):S73-S77.
- 成泽莉, 冯海涛. 缓解静脉补钾引起疼痛的护理干预研究进展[J]. 当代护士(上旬刊), 2018, 25(8):19-21.

(本文编辑:赵瑞)

收稿日期:2019-04-21