

【专论】

儿科人群临床试验中对受试者疼痛管理的伦理考虑

程金莲¹, 谭刚², 赵秀丽³, 王小宁⁴, 肖爽¹, 朱雪琦¹, 刘巧⁵, 曹彩^{5*}, 王少华⁵, 刘利军⁶, 王晓玲⁷, 丁倩⁷, 曹诗琴⁵, 李挺⁸, 陈志刚⁹, 王美霞¹⁰, 李思成¹¹, 哈鹏程¹², 张青松¹³

1. 首都医科大学附属北京中医医院, 北京 100010
2. 中国医学科学院北京协和医院, 北京 100730
3. 首都医科大学附属北京同仁医院, 北京 100730
4. 中国人民解放军总医院老年医学研究所, 北京 100853
5. 北京中关村玖泰药物临床试验技术创新联盟, 北京 100027
6. 中国医学科学院血液学研究所血液病医院, 天津 300020
7. 首都医科大学附属北京儿童医院, 北京 100045
8. 温州医科大学附属第二医院, 浙江 温州 325027
9. 北京积水潭医院, 北京 100035
10. 首都医科大学附属北京佑安医院, 北京 100069
11. 宝创瑞海(北京)科技发展有限公司, 北京 100015
12. 西斯比亚(北京)医药技术研究有限责任公司, 北京 102206
13. 成都和惠医药科技有限公司, 四川 成都 611137

摘要: 作为“临床试验中对受试者疼痛管理的伦理考虑”系列标准之一, 主要论述《儿科人群临床试验中对受试者疼痛管理的伦理考虑》的起草背景、制定依据和适用范围, 以及儿科人群临床试验中受试者疼痛等负担的来源和识别、在儿科人群临床试验方案设计和临床试验执行过程时使受试者疼痛最小化的措施, 以期从伦理角度对儿科人群临床试验中受试者疼痛管理提出指导意见。其适用于伦理审查中对于儿科人群临床试验中受试者疼痛管理的伦理考虑, 以及研究者制定临床试验方案和试验流程对儿科人群疼痛管理的关注。对临床试验中儿科人群疼痛予以更多关注, 是保护儿科受试者权益的措施之一, 有助于保障儿科临床试验顺利开展。

关键词: 临床试验; 受试者; 儿科人群; 疼痛; 风险; 负担; 伦理; 标准

中图分类号: R926 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2021)06-1201-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.06.010

Ethical considerations for subject pain management in pediatric population clinical trials

CHENG Jinlian¹, TAN Gang², ZHAO Xiuli³, WANG Xiaoning⁴, XIAO Shuang¹, ZHU Xueqi¹, LIU Qiao⁵, CAO Cai⁵, WANG Shaohua⁵, LIU Lijun⁶, WANG Xiaoling⁷, DING Qian⁷, CAO Shiqin⁵, LI Ting⁸, CHEN Zhigang⁹, WANG Meixia¹⁰, LI Sicheng¹¹, HA Pengcheng¹², ZHANG Qingsong¹³

1. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China
2. Pecking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China
3. Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

收稿日期: 2021-03-01

基金项目: 国家“十三五”重大新药创制专项课题(2019ZX09734001); 北京医学伦理学会科研课题(BMEA2021105)

第一作者: 程金莲, 女, 主任医师, 研究方向为中药临床药理、伦理、中医针灸。E-mail: cjlitan@126.com

*通信作者: 曹彩, 女, 主任药师, 教授, 硕士生导师, 研究方向为临床研究。E-mail: caocai2k@aliyun.com

4. Institute of Geriatrics, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China
5. Zhongguancun Jiutai Good Clinical Practice Union, Beijing 100027, China
6. Institute of Hematology, Blood Diseases Hospital, CAMS, Tianjin 300020, China
7. Beijing Children's Hospital Affiliated to The Capital Medical University, Beijing 100045, China
8. The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325027, China
9. Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China
10. Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China
11. Baochuang Ruihai (Beijing) Technology Development Co.,Ltd., Beijing 100015, China
12. CCBP (Beijing) Company Ltd., Beijing 102206, China
13. Chengdu Hehui Pharmaceutical Technology Co., Ltd, Chengdu 611137, China

Abstract: As part of the " Ethical considerations for subject pain management in clinical trials " series, this paper mainly discusses the drafting background, formulation basis and application scope of the standard " *Ethical considerations for subject pain management in pediatric population clinical trials*", as well as the main source and identification of the burden of pain in pediatric clinical trials, measures to minimize pain in the design of clinical trial protocols and in the execution of clinical trials in pediatric populations, in order to provide guidance for pain management of subjects in pediatric clinical trials from the ethical perspective. It is applicable to the ethical consideration of pain management in clinical trials in pediatric population in ethical review, as well as the concern of researchers on pain management in the development of clinical trial protocol and trial procedure in pediatric. It is one of the measures to protect the rights and interests of pediatric subjects to pay more attention to the pain of pediatric subjects in clinical trials, which is helpful to ensure the smooth development of pediatric clinical trials.

Key words: clinical trial; pediatric population; subjects; pain; risks; burden; ethics; standard

国际疼痛研究协会 (international association for the study of pain, IASP) 将疼痛定义为“与实际或潜在的组织损伤相关联,或这种损伤中所描述的一种不愉快的感觉和情绪体验”,还有一个与儿童经受的疼痛有关的附注:“不能用语言来表达疼痛不代表其没有经受疼痛或不需要进行适当的疼痛缓解治疗”^[1]。该定义强调了疼痛的身体和情绪特征。参加临床试验的受试者始终处于弱势地位,由于试验因素,导致其疼痛、不适、恐惧和痛苦,干扰他们的生活和个人活动,或造成其他不愉快的经历,是影响受试者参加试验的重要因素,不利于临床试验顺利开展,也伤害受试者的权益^[2],尤其是儿童,因其承受能力弱,疼痛等负担表达不明,增加了临床试验中疼痛评估的难度,是儿童和父母决定是否参加或退出临床试验的1个重要决定因素,尤其是在没有为儿童带来直接利益情况下的试验中,这会影响到他们的依从性,造成儿科人群临床试验入组困难,进展缓慢,因此应充分关注儿科人群等弱势受试者在临床试验中的疼痛等负担。

中关村玖泰药物临床试验技术创新联盟组织专家学者依据国家相关法律法规和国际公认原则制定了“临床试验中对受试者疼痛管理的伦理考虑”系列标准,本标准是有关儿科人群临床试验中

对受试者疼痛管理的伦理考虑,经过多轮修改后,现将其发表,期望伦理委员会和研究者对儿科人群临床试验中受试者疼痛予以更多关注。

1 制定依据

依据国家药品监督管理局发布的《药物临床试验质量管理规范》(2020年第57号)^[3]、《药物临床试验伦理审查工作指导原则》(国食药监注[2010]436号)^[4]、《儿科人群药物临床试验技术指导原则》(2016年第48号)^[5]、人用药品注册技术国际协调会议(ICH)发布的《E6(R2):药物临床试验管理规范指导原则》(2016年)^[6]、《E11(R1):用于儿科人群的医学产品的药物临床研究》(2017年)^[7],以及欧洲药品监督管理局发布的《制定特设专家组关于实施人用药品临床试验的良好临床实践的2001/20/EC指令执行指南的建议:对儿科人群进行的药品临床试验的伦理学考虑》^[8]和《临床试验专家组关于实施人用药品药物临床试验第536/2014号条例(欧盟)的建议:对未成年人进行药物临床试验的伦理学考虑》^[9]等要求制定。

2 适用范围

作为系列标准,本标准是在《临床试验中对受试者疼痛管理的伦理考虑》^[2]标准的基础上,针对儿科人群临床试验,阐述儿科人群临床试验中受试者疼痛等负担的来源和识别,提出儿科人群临床试验

方案设计和临床试验执行过程中使受试者疼痛最小化的措施,对儿科人群临床试验中知情同意和伦理审查提出指导意见。

本标准适用于儿科人群临床试验中受试者疼痛的伦理考虑,也适用于研究者制定临床试验方案和试验流程对儿科人群疼痛管理的关注。

本标准中所述的疼痛泛指疼痛、不适、恐惧和痛苦,且因参加临床试验产生或者因临床试验因素加重。由于疾病本身和常规临床诊疗活动导致的疼痛不在本标准讨论范围之内。

临床试验中对受试者疼痛管理的伦理一般考虑、临床试验中试验操作引起受试者疼痛等负担的伦理考虑遵循《临床试验中对受试者疼痛管理的伦理考虑》^[2]。

3 儿科人群临床试验中受试者疼痛等负担的来源和识别

(1)在临床试验中,可能因直接或间接的医疗干预而造成疼痛(或痛苦)、不适甚至明显损伤,给受试者带来身体生理伤害,如采血、注射、血管通路、导管、活检、穿刺等侵入性操作程序,以及心电图、X射线等一次或者多次检查^[2]。

(2)不同年龄阶段的儿科人群疼痛(或痛苦)的来源和表现形式显著不同,如静脉采血在较大儿童中可以被接受,但在较小儿童中可能是其参加临床试验疼痛和痛苦的主要来源。尤其应特别关注早产儿、新生儿和其他无法表达的儿童。

儿科人群年龄分层目前并没有统一的规定,较为公认的是ICH E11中的年龄分层建议,将儿科人群年龄组分类如下:早产新生儿、足月新生儿(0~27 d)、婴幼儿(28 d~23个月)、儿童(2~11周岁)和青少年[12~16/18周岁(取决于不同地区)]^[7]。在我国《儿科学》临床教材中基于我国儿科人群生长发育变化特点划分了年龄分期,可以作为我国儿科人群药物临床试验受试者年龄分层的参考^[5]。

(3)应特别关注在成人临床研究中不被常规识别出的负担和风险,如恐惧、疼痛、与父母家庭分离、对生长发育的影响等^[5]。

(4)应考虑儿童对疼痛、不适和恐惧反应的变化,尤其是当儿童受到慢性或急性疾病影响时的差异^[8]。

(5)对儿科受试者疼痛的评估和观察

①要应用适合于儿童年龄、文化和病情的疼痛工具来认识、评价、测量和监视疼痛以及疼痛控制策略。修订版表情疼痛量表(faces pain scale

revised, FPS-R)、视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)、疼痛工具的各部分/扑克牌评分工具等多种疼痛测量工具已被开发用于评估和记录儿童疼痛,可用于测量3~4岁或8岁以上儿童的疼痛强度^[10]。常见的儿童疼痛评估工具如下:

FPS-R:适用于4~12岁儿童,由儿童自我报告。不带种族区别的线条画,表情范围从中性表情至严重表情但不带眼泪。用起来简单、快速,需要的说明很少。容易操作和评分,通过复印即可重现。免费获取:<http://www.iasp-pain.org/fpsr>。

VAS:适用于8岁以上儿童,由儿童自我报告。对变化敏感,与父母和(或)监护人对儿童疼痛的评分关联很大。回顾性自我报告有更多的回忆偏差,要求高度抽象化。容易操作和评分,易于重现,但复印可能会通过增加或减少线的长度而改变量表。免费获取:<http://www.partnersagainstpain.com/prinouts/A7012AS1.pdf>。

疼痛工具的各部分/扑克牌评分工具:适用于3~12岁儿童,由儿童自我汇报。根据具体的顺序评定量表。需要确认儿童的大小分类能力。缺点包括患者使用后要清洗扑克牌,有丢失扑克牌的可能性和反应选项的数量有限。对于年龄在3~4岁的学前儿童,其可靠性和有效性证据不是太多。使用起来简单、快速,需要的说明很少,容易重现、运输并可消毒。无中文版,英文说明可在下述网址获取<http://painresearch.utah.edu/cancerpain/ch14.html>。

②对疼痛相关行为的观察是对3岁以下儿童及语言认知能力有限的儿童进行疼痛评估的有效手段。这些行为响应可能会随着疼痛是急性还是持续性而有所不同^[10]。

主要的急性疼痛行为标识:面部表情、身体动作和姿势、无法安慰、哭泣、呻吟等。

持续性疼痛中儿童的行为响应可能会减少,除非是急性加剧。儿童的慢性疼痛行为表现:不正常的姿态、害怕被移动、缺少面部表情、对周围环境缺乏兴趣、不正常的安静、易怒、情绪低落、睡眠中断、愤怒、食欲变化、学习成绩差等。然而,儿童也可能不会表现出任何预期的行为暗示。他们可能会因为害怕疼痛的治疗方式而否认其疼痛,例如,他们可能会害怕打针。没有征兆不代表没有疼痛,因此必须采取护理措施以避免低估疼痛。

4 儿科人群临床试验方案设计时使受试者疼痛最小化的措施

(1)设计儿科人群临床试验时,在满足评价要

求的前提下,尽可能遵循“样本量最小、标本最少、痛苦最小”的原则。尽量减少在研究过程中的检查次数、侵入性操作程度、重复的有创性检测步骤,如必须采用侵入性操作时,应对操作方法和频率进行严格规定,尽量减少重复的有创性检测的步骤^[5]。

(2)在所有情况下,调查/干预应被限制在获取有效数据所需要的最低限度,并使用与儿童大小/年龄相适应的材料和设备进行^[8]。

(3)群体的方法和药动学(pharmacokinetics, PK)数据的稀疏抽样可以减少每个儿童的血液样本数量^[8-9]。

(4)方案中规定采集血液样本的次数和容错次数^[9]。

(5)儿科人群临床试验方案设计时对年龄组的考虑

①在选择合适的儿科受试者时,需要根据目标适应症易感人群、受试药物药理作用特点、用药安全性等进行综合分析^[5]。

②不建议在缺乏依据的情况下在全部年龄段内开展试验。若年龄跨度较大,招募时应尽量使各年龄受试者在层内均匀分布,若无法实现均匀分布,应说明理由^[5]。

③对于特定年龄段的特殊疾病,应主要从该年龄段选择受试者^[5]。

④如果药物的清除器官以及清除器官的发育特征已明确,儿科药动学试验可以依据清除途径显著改变的“转折点”进行年龄分层^[5]。

⑤在较长期的研究中,儿科受试者可能会从一个年龄组转变到另一个年龄组,研究设计和统计学计划中需要预先考虑到某一特定年龄类别中患者数量的改变。

(6) 样本收集和测定时的考虑^[8-9]

①应尽可能减少采集和测定试验样本的数量(如使用先进技术,寻求灵敏度更高的检测方法),所用型号应适合儿科受试者的年龄和(或)体质量(或体表面积)。

②在可能的情况下,药动学和药效学研究应首选血液替代品(如尿液或唾液),或在可能的情况下采集。

③对于血液和组织测定,应使用微体积/微量测定,或在其他可能的情况下测定。不使用微量测定应在方案中说明。

④应尽量减少手术疼痛和负担,特别是通过疼痛预防(如局部麻醉)和时间安排尽可能与日常活

动相协调,并在方案中加以规定。

(7)应限定采集的血容量,尤其是早产和足月新生儿的血容量非常有限,常因年龄和频繁采样造成病理相关贫血。以下的血容量采样限制是推荐的(虽然没有证据),如果研究人员决定偏离这些,应该有正当理由:每个人与试验相关的失血量(包括在操作过程中的任何失血量)在4周内不应超过总血容量的3%,在任何单一时间内不应超过1%;在罕见的同时进行试验的情况下,建议的3%仍然是最大的;总血容量估计为80~90 mL/kg,3%是2.4 mL/kg^[8]。

5 儿科人群临床试验执行过程中使受试者疼痛最小化的措施

(1)应为参与试验的儿童提供舒适安全的环境,与儿童年龄适应的活动设施、游戏玩具以及食品;应尽量使参与试验的儿童在熟悉的环境中,包括适宜的家具、玩具、活动,以及在适当的情况下可以去上学。这将有助于减小试验过程引起的疼痛、紧张和不适感^[5,8-9]。

(2)应避免儿童与父母或熟悉的人的分离,无法避免时,应提供机会使其适度观察研究实施,并保持与儿童的密切联系,或者应始终由一名与试验有关的工作人员陪同儿童,让他们放心^[8]。

(3)应避免或减少儿童焦虑或惊吓,研究者和工作人员应使用与儿童年龄相适应的语言。

(4)工作人员应接受培训,以便与父母或监护人和儿童进行沟通,以及恰当地照顾儿童^[8-9]。

(5)重复的有创性检查步骤可能是令人痛苦和害怕的。如果由擅长低龄儿童治疗的研究者设计和实施研究,由研究引起的不适可减至最小^[7]。

(6)参与儿科人群临床试验的研究者需要接受良好培训,具有儿科研究经验,具备判断、处理和评价儿科不良事件的能力,特别是对紧急而严重的不良事件^[5]。

(7)关于镇痛 对于有充分理解力的儿童,可使用患者控制的镇痛法^[9],例如使儿童充分的理解疼痛可能是由于疾病或条件本身,直接或间接的医疗干预措施所致。另外,可适当使用麻醉剂,如放置静脉导管时使用局部麻醉剂,如利多卡因、丁卡因(气雾剂或凝胶)等^[7-8,11]。对于3岁以上的儿童,可使用物理形式的镇痛方法(低温镇痛等)^[12-13]。需要注意的是,药物镇痛的方法需要在方案中规定。

(8)在采集常规临床样本时收集一些研究用血液^[9];如果重复采血,抽取血液样本时用留置针,而

不是重复的静脉穿刺^[7]。以上可以最大限度地减少疼痛。

(9)在儿童有痛苦和/或异议的迹象时,程序应被停止;一个短暂的停顿让孩子感觉在控制中,进一步的解释和在必要时对情况的重新评估能让孩子安心或者决定放弃这个程序^[8]。

(10)关注儿童的体验,体现对儿科受试者的尊重,注重保护儿科受试者的隐私,如任何可能会对儿童造成羞辱(因此造成情感上的痛苦)的程序(例如脱衣服)都应该避免或事先与儿童解释^[8]。

6 儿科人群临床试验中知情同意的关注

(1)应告知儿科受试者法定代理人,程序是否是常规护理或试验的一部分,以及是否能从中得到直接好处。同样,在调查或程序之前,应对儿科受试者作出与年龄相称的解释,使用真诚但不令人害怕的措辞解释可能存在的疼痛或不适,以及如何处理这些疼痛或不适,以减少其焦虑^[8-9]。

(2)根据《中华人民共和国民法典》^[14],8周岁以上的未成年人为限制民事行为能力人,不满8周岁的未成年人为无民事行为能力人,由其法定代理人代理实施民事法律行为。因此8周岁以下儿童参与临床试验,应当取得其监护人签署知情同意书,并应当在受试者能理解的范围内告知受试者临床试验的相关信息,当儿童有能力做出同意参加临床试验的决定时,还应当征得其本人同意;8周岁以上(含8周岁)的儿童参与临床试验,其本人和监护人均应签署知情同意书。需要注意的是,对于一些特殊疾病,如智力认知发育障碍,能否参与或签署知情同意取决于能力而不仅是年龄。在决定儿科受试者本人是否参与或签署知情同意时,应提出充分的依据,并由伦理委员会审核确定目标受试者是否具有知情同意的资质^[3,15]。

(3)儿科受试者的知情同意贯穿研究整个过程,任何可能影响儿科受试者继续参加意愿的信息都应及时提供给儿科受试者及其法定代理人。

(4)在临床研究过程中,随着儿童年龄的增长,逐渐的成熟和具备行为能力,可能需要重新评估儿童知情同意,尤其是那些长期试验或者需要保留样本的试验。在临床研究过程中,当儿童达到能够表达同意与否的法定年龄,应取得儿科受试者有关是否继续参加试验的充分的知情同意^[7]。

(5)试验过程中,儿童要退出试验的任何举动,如给药和检测时的不配合,甚至儿童要退出此次试验的想法,都必须得到尊重和认真考虑。

7 儿科人群临床试验中伦理审查的关注

(1)儿科人群临床试验的研究方案和调查研究应特别设计(不是成人方案的简单重复),并且由能胜任且经验丰富的伦理委员会批准。审查儿科人群药物临床试验的伦理委员会的组成应包括具备儿科药学、儿科临床医学和接受过儿童心理学专业培训的人员,以及律师和社区代表(幼儿园或学校老师、育有与受试人群同年龄段子女的人员)^[5,7];或者聘请具有儿科相关专业知识的独立顾问。

(2)在伦理审查中,需要用专业的儿科知识来评估和权衡儿科人群可能得到的获益、风险及负担^[9]。新生儿属于儿科年龄组中一个特别脆弱的群体,需要进行更仔细地审查^[8]。

(3)在儿科人群中开展临床试验,必须有足够的证据证明该试验只能以儿科人群作为受试者的科学价值。试验方案的制定应考虑儿科人群的特殊保护。

(4)能在较少弱势、并可提供知情同意的人群中获取的信息,不应该在更为弱势的人群或不能提供个人知情同意的人群中获取。在残疾人或被专门机构收容的儿科人群中进行的研究,应限于主要或仅仅发生在这类人群中的疾病或状态,或者在这些儿科人群中的疾病和状态预计能改变医学产品的处置或药效学作用时才在这类人群进行研究^[7]。

(5)研究者和工作人员具备所必需的专业知识与临床工作经验,能对参加试验的儿科受试者提供充分的医疗和照护。

(6)伦理委员会应该注意那些不能清晰表达自身感受的受试者的过度痛苦^[7]。

(7)伦理委员会应该考虑试验的流程、操作以及样本的收集和测定等采取了适合的措施,尽可能使儿科受试者的疼痛、不适、可能遭受的风险降至最小。

(8)伦理委员会应该关注知情同意告知内容充分,知情过程和签署符合要求,儿科受试者不同意和退出试验的意愿得到尊重。

利益冲突 所有作者均声明不存在

参考文献

- [1] Merskey H, Bogduk N. Part III: pain terms, a current list with definitions and notes on usage [J]. Pain, 1994, 24 (S1): S215-S221.
- [2] 程金莲, 谭刚, 赵秀丽, 等. 临床试验中对受试者疼痛管理的伦理考虑 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(2): 298-304.

- Cheng J L, Tan G, Zhao X L, et al. Ethical considerations for subject pain management in clinical trials [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(2): 298-304.
- [3] 国家药监局国家卫生健康委. 药物临床试验质量管理规范 [EB/OL]. (2020-04-23)[2021-01-05]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/20200426162401243.html>. National Medical Products Administration of China National Health Commission of the People's Republic of China. Good Clinical Practice [EB/OL]. (2020-04-23)[2021-01-05]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/20200426162401243.html>.
- [4] 国家食品药品监督管理局. 药物临床试验伦理审查工作指导原则 [EB/OL]. (2010-11-16)[2021-01-05]. http://www.gov.cn/gzdt/2010-11/16/content_1746741.htm. National Medical Products Administration of China. Guidelines for ethical review of drug clinical trials [EB/OL]. (2010-11-16)[2021-01-05]. http://www.gov.cn/gzdt/2010-11/16/content_1746741.htm.
- [5] 国家食品药品监督管理总局. 儿科人群药物临床试验技术指导原则 [EB/OL]. (2016-03-01)[2021-01-05]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20160307164401912.html>. National Medical Products Administration of China. Technical guidelines for clinical trials of drugs in pediatric populations [EB/OL]. (2016-03-01)[2021-01-05]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20160307164401912.html>.
- [6] ICH. E6 (R2): Integrated Addendum to ICH E6 (R1): Guideline For Good Clinical Practice [EB/OL]. (2016-09-09)[2021-01-05]. https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf.
- [7] ICH. E11(R1): Addendum: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population [EB/OL]. (2017-08-18)[2021-01-05]. https://database.ich.org/sites/default/files/E11_R1_Addendum.pdf.
- [8] EMA. Ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use: Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population [EB/OL]. (2008)[2021-01-05]. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/ethical_considerations_en.pdf.
- [9] EMA. Recommendations of the expert group on clinical trials for the implementation of Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use: Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with minors [EB/OL]. (2017-09-18)[2021-01-05]. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/2017_09_18_ethical_considerations_with_minors.pdf.
- [10] WHO. Guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses [EB/OL]. (2012)[2021-01-05]. <http://www.cde.org.cn/guide.do?method=showGuide&id=4cb4b04a57f35c4c>.
- [11] Deborah C Hsu, MD, MEd. Clinical use of topical anesthetics in children [EB/OL]. (2020-03-05)[2021-02-24]. <https://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/clinical-use-of-topical-anesthetics-in-children/print?search=topical%20anesthesia&topicRef=14929&source=see%E2%80%A6#subscribeMessage>.
- [12] Waterhouse M R, Liu D R, Wang V J. Cryotherapeutic topical analgesics for pediatric intravenous catheter placement: ice versus vapocoolant spray [J]. Pediatr Emerg Care, 2013, 29(1): 8-12.
- [13] Farion K J, Splinter K L, Newhook K, et al. The effect of vapocoolant spray on pain due to intravenous cannulation in children: a randomized controlled trial [J]. CMAJ, 2008, 179(1): 31-36.
- [14] 全国人民代表大会. 中华人民共和国民法典 [EB/OL]. (2020-05-28)[2021-03-17]. http://www.gov.cn/xinwen/2020-06/01/content_5516649.htm. National People's Congress. Civil code of the People's Republic of China [EB/OL]. (2020-05-28)[2021-03-17]. http://www.gov.cn/xinwen/2020-06/01/content_5516649.htm.
- [15] 张姝, 杨竟, 徐剑铖, 等. 儿童临床试验伦理审查规范(重庆标准) [J]. 中国医学伦理学, 2019, 32(3): 412-418. Zhang S, Yang J, Xu J C, et al. The criterion of ethics review for children's clinical trial(The Chongqing Criterion) [J]. Chin Med Ethics, 2019, 32(3): 412-418.

[责任编辑 兰新新]