doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.02.017

半导体激光联合 CPP-ACP 对乳牙早期釉质龋再矿化的作用研究 *

黄鹏飞[1] 刘 洋[2] 朱颐馨[1] 吕 晶[1] 孟祥玲[3] 刘英群[1△]

（1 哈尔滨医科大学附属第一医院口腔儿童口腔科 黑龙江 哈尔滨 150000；2 哈尔滨圣安口腔 黑龙江 哈尔滨 150000；
3 黑龙江省口腔病防治院 黑龙江 哈尔滨 150000）

摘要 目的：探讨应用半导体激光联合酪蛋白磷酸肽钙磷复合体(CPP-ACP)对乳牙早期釉质龋再矿化的作用。**方法：**选择下颌离体乳前牙制备人工龋模型 40 例，将其随机分为 5 组：脱矿组(A)、单纯激光组(B)、CPP-ACP 组(C)、先激光后 CPP-ACP 组(D)、先 CPP-ACP 后激光组(E)。运用 X 射线能谱分析技术分析五组样本的钙和磷摩尔百分比变化，运用扫描电子显微镜观察牙釉质表面形态的变化。**结果：**C 组、D 组、E 组的 Ca、P 摩尔百分比含量明显高于 A 组 (P＜0.05)，而 D 组、E 组再矿化程度高于 C 组 (P＜0.05)，B 组 Ca、P 摩尔百分比与 A 组比较差异无统计学意义(P＞0.05)。扫描电镜观察显示再矿化处理后除对照组试件外，其余 3 组试件均可见矿物质沉积。**结论：**激光协同 CPP-ACP 能有效促进脱矿乳牙的再矿化，其再矿化能力远大于单纯使用 CPP -ACP，单纯使用激光在本次实验中未能体现出再矿化能力。

关键词：激光；CPP-ACP；再矿化；乳牙

中图分类号：R788 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2019)02-279-05

Remineralization Effect of CPP-ACP and Diode Laser Stabilized by Case on the Initial Enamel caries of Primary Teeth*

HUANG Peng-fei[1], LIU Yang[2], ZHU Yi-xin[1], LV Jing[1], MENG Xiang-ling[3], LIU Ying-qun[1△]

(1 The first hospital affiliated with Harbin medical university, Department of Children's dental, Harbin, Heilongjiang, 150000, China;
2 The second hospital affiliated with Sheng an, Harbin, Heilongjiang, 150000, China;
3 The third hospital affiliated with Hei long jiang Stomatological, Disease Center, Harbin, Heilongjiang, 150000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the remineralization of diode Laser and CPP-ACP on the initial enamel caries on primary teeth. **Methods:** A total of 40 samples of retained mandibular primary central incisors were collected, building artificial enamel caries lesions and randomly divided into five groups: control group (A), DiodeLaser group (B), CPP-ACP group (C), Diode Laser first and E CPP-ACP later group(D), CPP-ACP first and DiodeLaser later group(E). The Mole percentage of each sample was evaluated using energy dispersive X-ray analysis, performed from the five groups. We use scanning electoron microscope to observe the enamel surface structural changes. **Results:** After remineralization, the Mole percentage of C, D, E group were higher than A group (P＜0.05), the D, E group was higher than C group (P＜0.05). A and B group have no statistical significance (P＞0.05). The mineral deposit was observed by the scanning electron microscope in samples of three groups after remineralization, except samples of the control group. **Conclusion:** Diode Laser cooperate with CPP-ACP promote the remineralization of initial enamel caries on primary teeth, but the remineralization ability is better to CPP-ACP group. Besides, DiodeLaser group demonstrate no abilit of remineralization in this research.

Key words: Laser; CPP-ACP; Remineralization; Primary teeth

Chinese Library Classification(CLC): R788 Document code: A

ArticleID: 1673-6273(2019)02-279-05

前言

儿童口腔科常见低龄的患龋儿童，如患儿乳前牙萌出后不久即呈现白色点状的脱矿状态，未形成实质性缺损，在临床上常采用口腔宣教和定期观察的手段，效果不为明显。因此，寻找一种微创、快速有效的治疗方案对于乳牙龋病的防治具有重要意义。

研究表明脱矿尚未形成实质性缺损的乳牙在一定条件下具有再矿化的可能，在龋病的发展过程中，脱矿与再矿化是一个持续的动力化学反应，当牙釉质表面钙、磷等离子含量升高时，平衡就会向再矿化方向移动。RiosD[1]指出激光处理后的牙

* 基金项目：黑龙江省自然科学基金项目(12531323)
作者简介：黄鹏飞(1988-)，硕士研究生，研究方向：儿童口腔医学，电话：15545466369，E-mail：873413978@qq.com
△ 通讯作者：刘英群，主任医师，教授，硕士生导师，E-mail：lyq3311@126.com
(收稿日期：2018-02-28 接受日期：2018-03-25)

釉质表面有机质的消融可以给钙、磷等离子提供一个很好的捆绑这些离子的表面结构,促进离子的吸收,从而使脱矿区域实现再矿化。同时,激光本身具有无痛微创的特点,也可以为患者提供更舒适的治疗体验。实验中联合使用的 CPP-ACP(酪蛋白磷酸肽钙磷复合体)也为实验样本提供了一个较好的钙、磷离子储库[2,3]。本实验主要探讨了目前在口腔领域应用较为广泛的半导体激光治疗仪与 GC 护牙素联用对脱矿乳牙再矿化效果,以明确其防龋性能。

1 材料与方法

1.1 材料

离体牙 (6-8 岁患儿,下颌因滞留拔除的乳前牙 40 颗);CPP-ACP(GC,日本);人工致龋液(部分饱和酸缓冲脱矿系统):(氟化钠 0.1 mmol/L,磷酸二氢钾 2.2 mmol/L,硝酸钙 2.2 mmol/L,醋酸 50 mmol/L,用 5 mmol/L KOH 调至 pH 为 4.5)[4];抗酸指甲油;人工唾液配置 (ISO/TR10271 标准):($Na_2S \cdot 2H_2O$ 0.005 g,氯化钾 0.4 g,脲素 1.0 g,$CaCl_2 \cdot 2H_2O$ 0.795 g,氯化钠 0.4 g,$NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$ 0.78 g,调整 pH 值为 6.8,蒸馏水稀释至 1000 mL)[5];抛光膏;碳化硅砂纸(Struers,丹麦);生理盐水;半导体激光治疗仪 (大恒,中国);恒温水浴箱;扫描电子显微镜(S-4700,日本日立公司);X- 射线能谱分析仪(S-4700,日本日立公司);金相试样抛光机(PG-2B,上海金相机械设备有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 实验牙的选取和制备 体视显微镜下选取无龋坏,无隐裂的健康离体下颌乳前牙 50 颗,去除粘附的软组织,截去牙根,拔髓,保存在生理盐水试剂瓶中,每天定时更换生理盐水,保存温度为 4 ℃,收集时间不宜过长,控制在三个月内。将样本用砂纸在流水下进行轻打磨(600、1200、2000、2400 目),超声震荡器清洗,干燥后用自凝义齿基托树脂对样本牙进行包埋形成 10 mm× 10 mm 正方体,正方体的底部一定要平稳,以便 EDX 测量的准确性。唇面釉质处要留下 3 mm× 3 mm 范围的开窗区,其余部分用抗酸指甲油涂布两层。

1.2.2 乳牙的早期龋脱矿模型建立 将处理完后的样本用人工致龋液进行浸泡(200 mL),每天早晚 6 点定时更换一次人工致龋液,保存在恒温水浴箱中(37 ℃),持续 3 d,直到乳牙的早期龋脱矿模型建立完成。

1.2.3 实验分组 将样本随机分为 5 组,每组 10 个样本。对照组 A 脱矿组。实验组:B 单纯激光组,C CPP -ACP 组,D 先激光后 CPP -ACP 组。E 先 CPP -ACP 后激光组。

1.2.4 再矿化处理 人工龋制备完成后,实验周期为 7 天,时间为每天的 8:00 和 16:30,B 组单纯激光照射 30 s,C 组单纯涂布护牙素 5 min,D 组先激光照射 30 s 后涂布护牙素涂布 5 min,E 组先涂布护牙素后用去离子水加压冲洗 60 s 后激光照射 30 s。样本处理完均用去离子水加压冲洗 60 s,间隔期浸泡于人工唾液中,每 24 h 更换一次人工唾液。

1.2.5 扫描电镜和 EDX 能谱分析 样本依次用 30 %,50 %,75 %,85 %,95 % 和 100 % 乙醇梯度脱水,每次 5 min。气枪干燥,样品用铜导电胶带固定于基台上,喷金,扫描电镜观察成像[6]。X- 射线能谱分析仪分析样本 Ca 和 P 的摩尔百分比含量[7]。

1.3 统计学分析

应用统计学软件 SPSS18.0 进行统计学分析,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间数据的比较采用单因素方差分析,两两样本的差异比较采用 t 检验,以 P<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组显微 Ca 和 P 的摩尔百分比含量总和的变化比较

如表 1 所示,C、D、E 组 Ca 和 P 的摩尔百分比含量总和与 A 组比较有统计学差异(P<0.05),D、E 组 Ca 和 P 的摩尔百分比含量总和与 C 组比较统计学有统计学差异 (P<0.05),E 组统计学差异显著(P<0.01)。A、B 两组比较无统计学差异(P>0.05)。由此可见,激光协同 CPP-ACP 能有效促进脱矿乳牙的再矿化,其再矿化能力远大于单纯使用 CPP-ACP,单纯使用激光在本次实验中未能体现出再矿化能力。

表 1 各组 Ca+P 的摩尔百分比含量的比较($\bar{x} \pm s$,n=10)

Table 1 Comparison of the Mole percentage of Ca+P among different groups($\bar{x} \pm s$, n=10)

Groups	Ca+P	p-value
A	45.68± 1.35	
B	45.55± 1.47	0.327620028
C	49.71± 1.72	3.39854E-06
D	56.09± 1.71	1.89701E-10
E	57.10± 1.59	6.90216E-11

2.2 各组扫描电镜观察结果

脱矿处理后的乳牙釉质表面可见空隙状结构,表面凹凸不平,形态不规则(如图 1);激光组试件表面见脱矿区呈均匀的弹坑窝状结构 (如图 2);CPP-ACP 组试件釉质表面大小不等的矿化物沉积,无明显脱矿孔隙(如图 3);先护牙素后激光组试件组试件表面见小球状钙化物覆盖,空隙边缘模糊不明显,釉质表面趋于光滑(如图 4);先激光后护牙素组试件可见颗粒状钙化物均匀覆盖于弹坑窝状釉质表面(大小不等),沉积物分布均匀,孔隙痕迹不明显(如图 5)。

3 讨论

乳牙较恒牙易患龋,这与乳牙矿化程度低、抗酸性弱、釉质

薄、钙磷离子易丢失等因素有关[8]。低龄儿童由于不良的口腔卫生保健习惯以及乳牙特殊的解剖结构,使其在萌出不久后即呈现白色点状的脱矿状态,此时期患儿乳牙处于脱矿尚未形成实质性缺损的状态。相关文献指出脱矿尚未形成实质性缺损的乳牙在一定条件下具有再矿化的可能，在龋病的发展过程中,脱矿与再矿化是一个持续的动力化学反应，当牙釉质表面钙、磷等离子含量升高时,平衡就会向再矿化方向移动[9,10]。所以,促进乳牙釉质对钙、磷等离子的吸收,使其向再矿化方向发展对于早期乳牙龋病的防治具有重要意义。本实验在电镜扫描观察中可见激光协同 CPP -ACP 的两个实验组别的釉质表面均可见类似鱼鳞状的弹坑样结构,脱矿空隙边缘模糊,呈熔融状态,部分大颗粒状的钙化物均匀覆盖于它的表面。通过 X- 射线能谱分析仪(EDX)分析颗粒状钙化物中心的钙磷离子摩尔百分比，可见其中心钙磷离子摩尔百分比含量远远高于其他组织，证实了乳牙釉质再矿化的可能性。

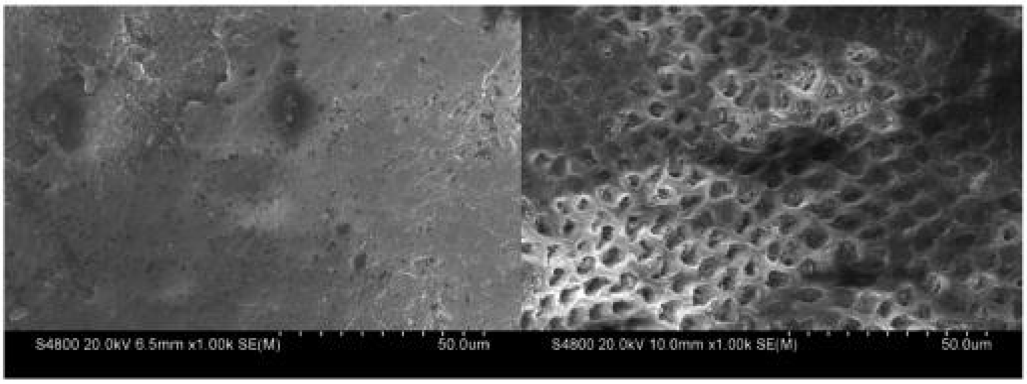

Fig.1　　Fig.2

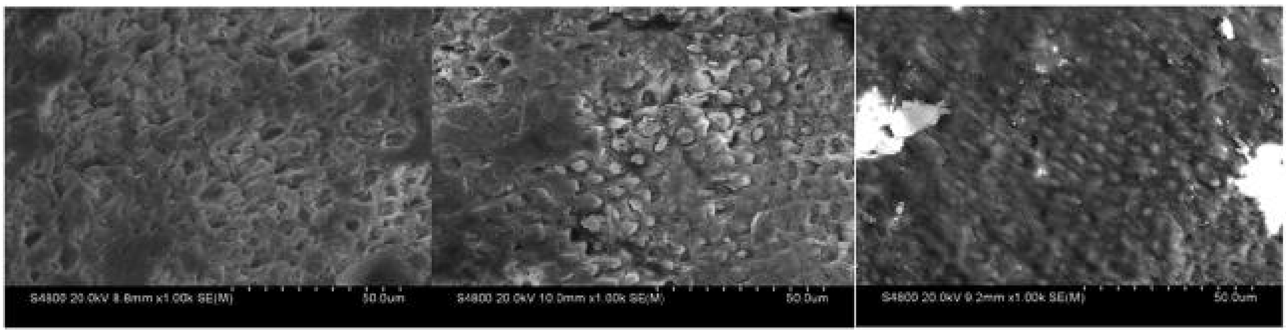

Fig.3　　Fig.4　　Fig.5

Fig.1-Fig.5 **不同组釉质表面扫描电镜图**

Fig.1-Fig.5 SEM figure on the enamel surface of different groups

Note: Fig.1: control group; Fig.2: DiodeLaser group; Fig.3: CPP-ACP group; Fig.4: Diode Laser first and CPP-ACP later group; Fig.5: CPP-ACP first and DiodeLaser later group.

随着激光在口腔领域的发展，激光治疗仪已经在口腔修复,种植,牙周,牙体牙髓,正畸等各个学科广泛应用。儿童口腔医学作为口腔科较为年轻的学科,激光针对儿童口腔的治疗和研究相对较少。此前,有许多国内外相关文献提出激光有增强恒牙釉质再矿化的和防龋功能,这些研究认为激光可以降低牙釉质中的水份、碳酸盐和有机物的含量,使蛋白凝固,同时降低牙釉质的溶解性,并且形成一个很好的捆绑钙、磷等离子的表面结构,从而促进釉质对矿化液中离子的吸收[11-14],使釉质表面丢失的钙、磷等离子含量升高以促进再矿化。

本实验所选用的激光为国内口腔医院较为常见的半导体激光治疗仪,沈国荣,金文潮等在半导体激光防龋实验中也证明激光照射后的实验组龋坏率明显低于未用激光干预的对照组。半导体激光属于低能量激光,其特点与铒激光、NdYAG 等激光相比,操作更加简单,对牙髓刺激性更小,更加微创[15]。Vitale 等对成年人牙冠进行酸蚀后进行涂氟处理和半导体激光照射,证实半导体激光可以加强恒牙牙釉质对氟的摄取。钙、磷、氟等离子在牙釉质再矿化中有着重要作用,那么半导体激光对于处于脱矿尚未形成实质性缺损的乳牙能否促进釉质表面对钙、磷、氟等这些离子的吸收和利用值得我们进一步去探究。

GC 护牙素可提供高浓度钙、磷离子。许鹏程等学者认为护牙素中的酪蛋白磷酸多肽钙磷复合体(CPP-ACP)能有效定位于龋损表层及表层下并释放钙和磷酸根离子[16-18],可以使牙釉质表面的钙、磷离子缓慢释放并提高其浓度[19]。目前,研究已证实 CPP-ACP 具有抑制牙釉质脱矿、抗过敏和无细胞毒性的优点[20-23]。同时,护牙素提取于生物活性肽—酪蛋白磷酸多肽钙磷复合体(CPP-ACP)，作为生物蛋白类制剂相对于传统的氟化物等防龋

药物安全性能更高。Eric 等研究认为酪蛋白磷酸多肽钙磷复合体(CPP -ACP)可以在牙釉质表面始终保持一种过饱和状态,这样牙齿龋损表面和菌斑间就形成一个较大的钙、磷离子浓度梯度差,不断供给牙齿再矿化所需的钙、磷离子,有效促进了龋损处再矿化。而且 CPP-ACP 溶液还具有缓释钙库作用,始终保持有效的游离钙、磷浓度[24-26]。

扫描电子显微镜 X——射线能谱分析仪(EDX)作为一种显微结构的分析仪器,一般安装在扫描电镜和带扫描附件的透射电镜上,可以观测无机物和有机物表面特征以及分析其表面元素的含量变化,其分析范围可以达到微米甚至亚微米[27],可以较为准确的分析除氢和氦元素之外的其他各种元素尤其是 Ca、P 等元素的含量,干扰因素少,准确性强,目前已经作为一种定性定量的分析手段应用于口腔牙周、正畸、牙体牙髓等学科,不仅对样本表面形态进行扫描观察的定性分析,也可以通过元素含量的变化比较实验干预对实验样本的影响。通过 X-射线能谱分析仪分析五组实验中中 Ca 和 P 的摩尔百分比含量[29],同时组间两两样本的差异比较采用配对样本的 t 检验,定量分析样本再矿化程度,结果显示激光协同 CPP-ACP 处理后牙齿表面 Ca、P 的摩尔百分比含量变化显著高于其他组,单纯使用 CPP-ACP 虽然和脱矿组相比 Ca、P 的摩尔百分比含量有统计学差异($P<0.05$),但两者协同作用下的 D、E 两组两组统计学差异更加显著($P<0.01$)。通过定量分析,半导体激光协同酪蛋白磷酸多肽钙磷复合体(CPP-ACP)对于乳牙早期龋的防治具有重要意义,不仅可以促进脱矿区域的再矿化,而且与单纯使用酪蛋白磷酸多肽钙磷复合体(CPP -ACP)相比,其可以加快乳牙釉质对 Ca、P 等离子的吸收,从而使其 Ca、P 等离子离子浓度含量升高以实现再矿化的可能性。扫描电镜观察激光结合 CPP-ACP 处理后的间隙呈弹坑状,表面可见大小不等的颗粒状钙化物质覆盖,使釉质表面处于较平整的状态。

综上所述,激光协同 CPP-ACP 与单纯使用 CPP-ACP 均能促进乳牙再矿化,但激光结合 CPP-ACP 明显效果更好,这与 M.C. Vitale、D. Zaffe 等人在恒牙上的研究结果相符[21],为脱矿乳牙的防治提供了理论依据[30]。同时,值得注意的是,单独使用激光其再矿化能力没有统计学意义,这可能与实验时间周期较短有关,储存液为人工唾液,其 Ca、P 含量较低,短期内效果可能不明显,值得我们进一步探索。

参 考 文 献(References)

[1] RiosD, Magalhães AC, Machado MA, et al. Invitro evaluation ofen amelerosion after Nd:YAG laser irradiation and fluoride application [J]. Phot omed Laser Surg, 2009, 27(5): 743-747

[2] Ola B. Al-Batayneh, Reem A. Jbarat, Susan N. Al-Khateeb.Effect of application sequence of fluoride and CPP-ACP on remineralization of white spot lesions in primary teeth: An in-vitro study [J]. Archives of Oral Biology, 2017, 8(3): 236-240

[3] Ji Meiling, Xue Xin, Zhu Yixin, et al. In vitro study on remineralization of initial enamel caries on primary teeth Promoted by fluoride therapy and CPP-ACP [J]. Journal of Harbin Medical University, 2016, 25(6): 525-528

[4] Ekambaram M, Itthagarun A, King N. Comparison of the remineralizing potential of child formula dentifrices[J]. Paediatr Dent, 2011, 21 (2): 132-140

[5] Holland RI. Use of potentiodynamic polarization technique for corrosion testing of dental alloys[J]. Scand J Dent Res, 1991, 99(1): 75-85

[6] Bai Sheng-bin, Cai ren, Li Tian, et al. Morphology Changes of Dental Fluorosis in Rats Mice under Digital StereoMicroscope[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2016, (8): 1458-1461

[7] Ye Li-jun, Liu Lu-chuan. Application of Er-YAG laser in dental hard tissues[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2011, 11(5): 992-994

[8] Cury JA, Tenuta LM. Enamel remineralization:controlling the caries disease or treating early carieslesions [J]. Braz Oral Res, 2009, 23 (Suppl 1): 23-30

[9] Cochrane NJ, Cai F, Huq NL, et al. New approaches to enhanced remineralization of tooth enamel[J]. J Dent Res, 2010, 89(11): 1187-1197

[10] Tiveron AR, Delbem AC, Gaban G, et al. In vitro enamel remineralization capacity of composite resins containing sodium trimetaphosphate and fluoride [J]. Clinical oral investigations, 2015, 19 (8): 1899-1904

[11] Théo Tacail, Lenka Kovačiková, Vincent Balter. Spatial distribution of trace element Ca-normalized ratios in primary and permanent human tooth enamel [J]. Science of the Total Environment, 2017, 15: 308-318

[12] RiosD, Lepri TP, Colucci V, et al. In situ investigation of the effect of TiF4 and CO_2 laser irradiation on the permeability of eroded enamel [J]. Archives of oral biology, 2015, 60(6): 941-947

[13] Santos DM, Nogueira RD, Lepri CP, et al. In vitro assessment of the acid resistance of demineralized enamel irradiated with Er, Cr: YSGG and Nd:YAG lasers[J]. Pediatric dentistry 2014, 36(7): 137-142

[14] João-Souza SH, Bezerra SJ, Borges AB, et al. Scaramucci T. Effect of sodium fluoride and stannous chloride associated with Nd: YAG laserirradiation on the progression of enamel erosion [J]. Lasers in medical science, 2015, 30(9): 2227-2232

[15] Che Yi-lei, Liu Nan. Evaluation of analgesic effect of semicon-ductor laser on supragingival scaling [J]. Beijing Journal of Stomatology, 2012, 20(4): 220-221

[16] Gupta N, Mohan Marya C, Nagpal R, et al. A Review of Casein Phosphopeptide-Amorphous Calcium Phosphate (CPP-ACP) and Enamel Remineralization [J]. Compendium of continuing education in dentistry, 2016, 37(1): 36-39

[17] Agrawal N, Shashikiran ND, Singla S,et al. Atomic force microscopic comparison of remineralization with casein-phosphopeptide amorphous calcium phosphate paste, acidulated phosphate fluoride gel and iron supplement in primary and permanent teeth: An in-vitro study[J]. Contemp Clin Dent, 2014, 5(1): 75-80

[18] Xu Peng-cheng, Xu Xin, Zhou Xue-dong. Calcium and phosphorus remineralization and its system [J]. International Journal of Stomatology, 2014, 1(3): 347-335

[19] ZhouC, Zhang D, Bai Y, et al. Casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate remineralization of primary teeth early enamel lesions[J]. Dent, 2014, 41: 21-29

[20] Hegde MN. Moany A. Remineralization of enamel subsurface lesions with casein phosphopeptide-morphous calcium phosphate: a quantitative energy dispersive X-ray analysis using scanning electron microscopy:An in vitro study[J]. Conserv Dent, 2012, 15(1): 61-67
[21] Li Shu hui, Wu Pei-ling. Casein phosphopeptide-stabilized amorphous calcium phosphate solutions and its application in dental fields [J]. Chinese Journal of Conservative Dentistry, 2011, 21(10): 601-603
[22] Peric T, Markovic D, Petrovic B, et al. Effect of three different pastes on remineralization of initial enamel lesion:an in vitro study. Clin Pediatr[J]. Dent, 2015, 39(2): 149-160
[23] Zhou C, Zhang D, Bai Y, et al. Casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate remineralization of primary teeth early enamel lesions[J]. J Dent, 2014, 42(1): 21-29
[24] Mettu S, Srinivas N, Reddy Sampath CH, et al. Effect of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate (cpp-acp) on caries-like lesions in terms of time and nano-hardness: An in vitro study[J]. J Indian Soc Pedod Prev Dent, 2015, (4): 269-273
[25] Memarpour M, Soltanimehr E, Sattarahmady N. Efficacy of calcium- and fluoride-containing materials for the remineralization of primary teeth with early enamel lesion [J]. Microsc Res Tech, 2015,78(9): 801-806
[26] Rezvani MB, Karimi M, Akhavan Rasoolzade R, et al. Comparing the Effects of Whey Extract and Casein Phosphopeptide-Amorphous Calcium Phosphate (CPP-ACP) on Enamel Microhardness [J]. J Dent (Shiraz), 2015, 16(1): 49-53
[27] Rezayi T, Entezari MH. Toward a durable superhydrophobic aluminum surface by etching and ZnO nanoparticle deposition[J]. J Colloid Interface Sci, 2016 , 463: 37-45
[28] Zelic K, Milovanovic P, Rakocevic Z, et al. Nano-structural and compositional basis of devitalized tooth fragility[J]. Dent Mater, 2014, 30 (5): 476-486
[29] Vitale MC, Zaffe D, Botticell AR, et al. Diode laser irradiation and fluoride uptake in human teeth. European archives of paediatric dentistry[J]. official journal of the European Academy of Paediatric Dentistry, 2011, 12(2): 90-92
[30] HuJing, ChenZeng-li, LiuJi-yan, et al. Analysis of Different Techniques Applied in the Dental CariesTreatment of Deciduous Teeth[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2015, 15(4): 668-671

(上接第 265 页)

[24] Boles J. Non-Pharmacological Strategies for Addressing Infant Pain [J]. Pediatr Nurs, 2017, 43(2): 98-100
[25] Hatfield LA, Hoffman RK, Polomano RC, et al. Epigenetic Modifications Following Noxious Stimuli in Infants [J]. Biol Res Nurs, 2018, 20(2): 137-144
[26] Cremillieux C, Makhlouf A, Pichot V, et al. Objective assessment of induced acute pain in neonatology with the Newborn Infant Parasympathetic Evaluation index[J]. Eur J Pain, 2018, 22(6): 1071-1079
[27] Gianni ML, Roggero P, Baudry C, et al. No effect of adding dairy lipids or long chain polyunsaturated fatty acids on formula tolerance and growth in full term infants: a randomized controlled trial[J]. BMC Pediatr, 2018, 18(1): 10
[28] Klarer N, Rickenbacher H, Kasser S, et al. Electrophysiological Measurement of Noxious-evoked Brain Activity in Neonates Using a Flat-tip Probe Coupled to Electroencephalography [J]. J Vis Exp, 2017, (129): 56531
[29] Valeri BO, Gaspardo CM, Martinez FE, et al. Effectiveness of Sucrose Used Routinely for Pain Relief and Neonatal Clinical Risk in Preterm Infants: A Nonrandomized Study[J]. Clin J Pain, 2018, 34(8): 713-722
[30] Gardner FC, Adkins CS, Hart SE, et al. Preterm Stress Behaviors, Autonomic Indices, and Maternal Perceptions of Infant Colic[J]. Adv Neonatal Care, 2018, 18(1): 49-57
[31] Carpentier E, Moreau F, Soriot-Thomas S, et al.Training program for pain assessment in the newborn[J]. Arch Pediatr, 2018, 25(1): 35-38