

· 指南和共识 ·

中国加速康复外科围手术期非甾体抗炎药临床应用专家共识



扫一扫下载指南原文

国家卫生健康委员会医管中心加速康复外科专家委员会 浙江省医师协会临床药师
专家委员会 浙江省药学会医院药学专业委员会
DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2019.03.032

加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)系指为使患者快速康复,在围手术期采用系列有循证医学证据的优化处理措施,以减轻患者创伤应激,从而减少并发症,缩短住院时间,降低再入院及死亡风险,同时降低医疗费用^[1]。非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)在 ERAS 围手术期中具有重要作用。NSAIDs 具有确切的镇痛、抑制炎症、减少应激等作用,且无阿片类药物易成瘾、恶心呕吐及呼吸抑制等不良反应,目前以 NSAIDs 为基础,节俭阿片类药物的多模式镇痛方案已成为 ERAS 疼痛管理中的主流趋势^[2-5]。我国围手术期疼痛治疗及管理现状调查发现,一方面,多模式镇痛理念尚待进一步普及,NSAIDs 应用率及神经阻滞使用率有待提高^[6]。但另一方面,随着 NSAIDs 在外科领域的应用日趋广泛,这类药物的不合理使用(如超适应证、超剂量、超疗程、不规范的联合用药)问题日益突出,其潜在不良反应和安全事件备受重视^[7-8]。当前,践行加速康复外科,优化围手术期管理是外科领域的热点方向之一,如何科学、规范应用 NSAIDs 也尤为重要。鉴于目前国内尚缺乏围手术期统一规范的 NSAIDs 使用标准,国家卫生健康委员会医管中心加速康复外科专家委员会联合浙江省医师协会临床药师专家委员会和浙江省药学会医院药学专业委员会,依据当前国内外最新的研究进展及最佳的临床证据,牵头制定本共识,以期能更好地促进我国 ERAS 围手术期合理用药。

一、非甾体抗炎药(NSAIDs)

NSAIDs 是一类不含甾体结构的抗炎药,主要由多种小分子有机酸及有机酸的衍生物组成^[8-9]。自 1898 年阿司匹林首次合成,上市品种已近百种,如双氯芬酸、对乙酰氨基酚、吲哚美辛、萘普生、布洛芬、氟比洛芬、氯诺昔康、塞来昔布、依托考昔、帕瑞昔布等。NSAIDs 是全球使用最广泛的一类药物,具有解热、镇痛、抗炎及抗风湿等四大主要药理作用,是治疗类风湿关节炎、骨性关节炎以及轻中度疼痛的一线用药,在围手术期疼痛治疗中也发挥着重要作用,是目前提倡减少使用阿片类药物的多模式镇痛方案的主要组成部分,能有效促进手术患者的快速康复^[3,4,10]。然而,随着 NSAIDs 的广泛应用,其潜在的药物相关不良事件也被日益关注,引发了人们对 NSAIDs 安全性的担忧。NSAIDs 具有多项禁忌证,不当使用可能增加胃肠道溃疡、出血、心血管不良

事件等风险^[11-13]。因此,对围手术期 NSAIDs 的使用需进行充分评估,权衡利弊。

二、NSAIDs 的镇痛机制

NSAIDs 能有效抑制细胞膜花生四烯酸代谢过程中环氧酶(cyclooxygenase, COX)的生物活性,减少前列腺素(prostaglandins, PGs)的合成与聚积,这是 NSAIDs 发挥解热、镇痛、抗炎及抗风湿作用的共同机制^[14]。

COX 是 NSAIDs 的主要作用靶点,是 PGs 合成的限速酶,主要分为 COX-1 和 COX-2 两种亚型。其中 COX-1 是结构型酶,在多处组织均有生理性表达,包括胃肠道、血小板、肾脏等。COX-1 的功能主要是保护消化道粘膜,调节肾脏血流、水及电解质平衡,防止血小板凝集及维持正常止血功能,对维持机体自稳态有重要作用。此外,COX-1 也参与局部的炎症和疼痛反应^[15-17]。COX-2 是诱导型酶,可在细胞因子、细菌脂多糖及生长因子等外界刺激诱导下,在外周系统中表达上调,进而促使 PGs 合成增加,促发炎症反应,提高疼痛感受器对致痛物质的敏感性,即外周痛觉敏化。有研究表明,促炎细胞因子可进一步诱导中枢 COX-2 和 PGs 合成,增加中枢系统对疼痛的敏感性,即中枢痛觉敏化。COX-2 除参与炎症反应外,在大脑、肾脏、心脏、输精管等多个器官中也有较高的生理性表达。适量的 COX-2 表达对于这些器官的正常生理功能维持是必不可少的。目前发现 COX 还具有其他亚型,如 COX-3,主要表达于大脑皮层和心脏,与对乙酰氨基酚等药物在中枢的镇痛、解热作用相关。不同药物对 COX 的不同亚型的抑制作用有一定的选择性。除直接作用于 COX 之外,NSAIDs 还可通过抑制活化的 T 淋巴细胞的分化和淋巴细胞活性,减少对传入神经末梢的刺激,以及直接作用于伤害性感受器,阻止致痛物质的形成和释放而发挥镇痛作用^[18-22]。

三、NSAIDs 在围手术期的应用

(一)非典型 NSAIDs

1. 阿司匹林:阿司匹林是研究和使用的最多的 NSAIDs 药物。与其他 NSAIDs 不同,阿司匹林有其特殊之处:①不可逆的 COX 抑制剂,小剂量(75~150 mg)时选择性抑制 COX-1,大剂量则非选择性抑制 COX;②半衰期具有显著的剂量依赖性,随剂量增加,可从 2.5 h 延长至 20 h 以上;③会导致瑞氏综合征的 NSAIDs 药物^[23-25]。阿司匹林用于镇痛治疗

时,成人每次剂量 0.3 ~ 1.0 g,可每隔 4 ~ 6 h 给药 1 次,每日总剂量不超过 3.6 g。由于镇痛剂量的阿司匹林容易导致严重的消化道溃疡及出血,目前国内该药主要用于抗血小板,预防心肌梗死及脑梗死发生,每日剂量不超过 300 mg。

2. 对乙酰氨基酚:对乙酰氨基酚为对氨基苯酚衍生物,是常用的解热镇痛药物,单用对轻、中度疼痛有效。目前,其前体药物丙帕他莫也已用于临床,可在注射后迅速转化成对乙酰氨基酚而发挥药效。与其他 NSAIDs 不同,对乙酰氨基酚无外周 COX 抑制作用,抗炎作用弱。对乙酰氨基酚主要通过中枢发挥疗效,并能抑制下行 5-羟色胺能通路和抑制中枢一氧化氮合成发挥解热镇痛作用,其具体机制仍有待阐明。围手术期合理使用对乙酰氨基酚可减少 35% ~ 45% 阿片消耗量^[26-27]。对乙酰氨基酚可与阿片类、曲马多和其他 NSAIDs 联合应用,发挥联合镇痛作用。术后镇痛常用剂量为:每 4 ~ 6 小时口服 10 ~ 15 mg/kg,每日最大剂量为 50 mg/kg;联合给药或复方制剂使用时,每日剂量需 < 2000 mg。除口服剂型外,对乙酰氨基酚注射剂也已用于临床,为临床使用提供了更多选择。对乙酰氨基酚不损伤胃粘膜,对血小板功能也不产生影响,但过量使用可引起严重的肝功能损伤和急性肾功能损伤。对乙酰氨基酚可以与其他非同类的 NSAIDs 联合使用,而其他 NSAIDs 之间通常均不能联合使用。

(二)非选择性 NSAIDs 和选择性 COX-2 抑制剂

根据对 COX-1 和 COX-2 抑制强度的不同,NSAIDs 可以分为非选择性 NSAIDs 和选择性 COX-2 抑制剂,后者又称为昔布类或考昔类(COXIBs)药物。排除使用禁忌证,NSAIDs 均可用于术后患者的轻中度疼痛镇痛或中重度疼痛的多模式镇痛治疗。与麻醉性镇痛药不同的是,所有 NSAIDs 的镇痛作用均具有“天花板”效应,即镇痛疗效达到一定程度后其作用不随药物剂量增加而增加,且这类药物血浆蛋白结合率高,因此不建议超剂量使用此类药物,也应避免两种 NSAIDs 联合应用。在最短治疗时间内使用最低有效剂量,是该类药物合理使用的重要原则。不同患者对不同 NSAIDs 的敏感性不同,当一种 NSAIDs 效果不佳时可换用其他品种,仍可能取得较好的镇痛效果。NSAIDs 在术后疼痛中的作用强度可与小剂量吗啡或羟考酮相当,甚至更强,如有研究表明静脉注射帕瑞昔布 40 mg 镇痛强度强于肌注吗啡 12 mg^[28];静脉注射氟比洛芬酯 50 mg 镇痛强度强于肌注曲马多 100 mg^[29]。非选择性 NSAIDs 因同时作用于 COX-1 和 COX-2,在抑制 COX-2 减少炎症相关 PGs 时,也抑制 COX-1 减少对生理功能具有重要作用的 PGs,因而会增加胃肠道不良反应如溃疡、出血及术后出血等风险。围手术期中最常用的非选择性 NSAIDs 注射剂主要有氟比洛芬酯、酮咯酸氨丁三醇、布洛芬等。酮咯酸氨丁三醇是吡咯烷羧酸衍生物,布洛芬为丙酸类衍生物,是目前美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于术后疼痛短期治疗的非选择性 NSAIDs,其中布洛芬还适用于成人发烧的退热治疗^[30-31]。氟比洛芬酯也属于丙酸类衍生物,其注射剂采用脂微球药物载体系统优化剂型,

起效更迅速,药效更强,作用时间更长,能增加药物对手术切口及血管损伤部位的靶向作用,有效减轻药物的胃粘膜损害和全身反应,且能入泵使用,与普通非选择性 NSAIDs 制剂相比具有明显剂型优势^[32-33]。

为避免抑制 COX-1 带来的不良反应,具有选择性抑制 COX-2 作用的 COXIBs 药物自上个世纪 90 年代末被研发并广泛应用于临床^[34-35]。目前,国内上市的 COXIBs 主要有塞来昔布、帕瑞昔布、依托考昔及艾瑞昔布等,其中口服的塞来昔布和静脉用帕瑞昔布被批准用于围手术期镇痛治疗。帕瑞昔布为首个注射用 COXIBs 药物,通过肝脏代谢为伐地昔布而发挥作用,体内半衰期较长,能快速透过血脑屏障,有效抑制外周和中枢痛觉敏化,发挥良好的预防性镇痛作用,且对 COX-1 影响小,也不影响血小板的正常功能,其镇痛作用强、效果持久,符合围手术期镇痛和加速康复的需求,为临床使用提供更多选择^[3,36]。

(三)多模式镇痛

疼痛的致病机理复杂,受多条通路、多个靶点调控,对于术后重度疼痛,目前没有有效且副作用小的单一镇痛方法。多模式镇痛,即联合应用不同作用机制的镇痛药物和镇痛技术,多个环节共同阻断疼痛,起到联合发挥药效而减少各药物不良反应的目的。NSAIDs 与阿片类药的联用可减少大手术后 50% ~ 70% 吗啡用量,因而可以有效降低阿片药物相关的恶心、呕吐、抑制胃肠蠕动及便秘等发生率,提高患者术后的舒适度,加快康复。有研究表明术前预先给予对乙酰氨基酚可显著降低术后恶心呕吐发生率,且该作用与阿片类药物消耗量无关^[37]。

NSAIDs 可在术后通过多种机制发挥镇痛作用,已成为多模式镇痛中最重要的组成部分^[38]。2016 年美国疼痛协会等指出:排除禁忌,所有儿童和成人患者的术后疼痛管理,都应给予 NSAIDs 作为多模式镇痛的一部分。目前涉及 NSAIDs 的术后多模式镇痛方案主要有:①对乙酰氨基酚或者其他 NSAIDs 联合阿片类药物或曲马多;②对乙酰氨基酚联合一种其他 NSAIDs,或者再联合阿片类药物或曲马多;③全身性镇痛药物(NSAIDs 联合或不联合阿片类、曲马多)联合局麻药实施神经阻滞。在围手术期急性疼痛管理中,非选择性 NSAIDs 较 COXIBs 在节省阿片用量、降低恶心呕吐等阿片类药物相关不良反应方面更具优势,可能更适合多模式镇痛^[39]。

(四)给药方式

NSAIDs 给药途径可根据手术类型和患者情况选择不同方案:①口服给药:口服给药无创、使用方便,药物可选品种多;但其起效时间慢,具有肝脏“首过效应”,适用于术后神志清醒、胃肠功能未受手术影响的轻中度疼痛的患者,或作为静脉给药的序贯治疗。②肌肉注射:起效速度快于口服途径,但使用中易引起疼痛且单次剂量大,因此适用于门诊及用时较短手术术后的单次给药镇痛,在围手术期中不推荐。③静脉给药:静脉给药较其他途径起效快。和阿片类药物的按需使用不同,NSAIDs 的使用应按按时给药,可采用单次或间

隔静脉给药。患者自控镇痛是目前临床常用的给药方式,其优点包括血药浓度稳定、无镇痛盲区、及时控制爆发痛、用药个体化等,根据需要可酌情选用。NSAIDs 肌肉和静脉注射给药疗程不宜过长,围手术期连续使用通常不超过 5~7 d,若患者可接受口服给药且疼痛程度减轻,可考虑转为口服序贯治疗。

(五) NSAIDs 相关安全风险

1. 消化道风险: NSAIDs 的消化道风险如引起胃肠道溃疡、出血,已被多项大样本随机对照试验证实,尤其是非选择性 NSAIDs。COXIBs 的使用使得胃肠道相关风险明显下降,但合并使用低剂量阿司匹林时,其胃肠道优势不明显。NSAIDs 相关的消化道风险因素主要有以下几方面:①年龄 > 65 岁;②大剂量或长期使用 NSAIDs;③同时使用低剂量阿司匹林、抗凝剂或糖皮质激素;④既往有消化性溃疡或出血史,或近期出现上腹痛;⑤合并心血管疾病、肾病等;⑥伴有幽门螺旋杆菌感染或喝酒、吸烟等。根据所合并的消化道风险个数,可实行以下危险分层:(1)高危:多个(> 2 个)危险因素;(2)中危:1~2 个危险因素;(3)低危:无危险因素。在既往有消化性溃疡史,长期服用糖皮质激素、阿司匹林等发生胃肠道不良反应风险较高的患者中,慎用非选择性 NSAIDs,可优先考虑选用 COXIBs^[6,20]。部分非选择性 NSAIDs 采用脂微球靶向制剂等技术,能有效地降低消化道风险,如氟比洛芬酯脂微球注射液,与口服制剂相比可有效避免局部胃黏膜刺激等不良反应,提高安全性^[40]。

2. 心血管风险: NSAIDs 相关心血管事件曾被推测与抑制 COX-2 密切相关,传统观点认为 COXIBs 较非选择性 NSAIDs 具有更大的心血管安全隐患。与安慰剂相比,一系列大样本临床试验提示罗非昔布、塞来昔布在治疗结直肠腺瘤时,血栓栓塞事件发生率显著升高^[41]。VIGOR 研究中罗非昔布用于治疗关节炎患者,与非选择性 NSAIDs 萘普生相比,心血管不良事件的发生率显著升高^[42]。而另一项关于关节炎患者的 CLASS 研究,则提示塞来昔布与非选择性 NSAIDs 布洛芬或双氯芬酸的心血管不良事件发生率相似^[43]。2015 年 FDA 药物安全信息中指出,心血管风险并不是 COXIBs 特有的不良反应,非选择性 NSAIDs 亦具有相似的心血管风险,即心血管风险是所有 NSAIDs 的类效应^[44]。2016 年 PRECISION 研究结果表明与以往认为更安全的布洛芬或萘普生相比,在关节炎患者中长期使用治疗剂量的塞来昔布在心血管复合结局发生风险方面无显著差异^[12]。值得注意的是,上述心血管安全性的数据来自长期用药的研究,而围手术期镇痛通常是短期应用 NSAIDs。2016 年发表的一项系统评价指出,无论是非选择性 NSAIDs 还是 COXIBs,在短期内常规剂量使用并不会增加患者心血管风险^[45]。2017 年一项纳入 15623 例患者的荟萃分析显示,具有心血管风险的患者围手术期建议使用非选择性 NSAIDs^[46]。

3. 血小板功能的影响

非选择性 NSAIDs 通过作用于 COX-1 减少 TXA₂ 的生成,导致血小板聚集功能的改变,因此可能会增加术中及术

后出血风险^[10]。阿司匹林不可逆地抑制血小板功能作用可持续 7~10 d。其他非选择性 NSAIDs 的抑制作用呈可逆性,如治疗剂量的布洛芬对血小板的作用只持续 2 h。由于血小板不表达 COX-2,所以主要以选择性抑制 COX-2 为主的 COXIBs 对血小板功能影响较小。若患者具有术后出血的高危因素,建议在术前停用非选择性 NSAIDs,可选择对血小板无作用的 COXIBs。此外,近年多项研究发现无论非选择性 NSAIDs 还是 COXIBs,短期应用增加术后出血的发生率与安慰剂相比并无显著统计学差异^[47-48]。

4. 其他风险

部分 NSAIDs 对于脊柱融合术及骨折手术的术后愈合风险尚有争议,目前认为可能与 NSAIDs 的类型、剂量及疗程相关^[48-49]。有研究发现 COX-2 在骨愈合过程中必不可少,选择性抑制 COX-2 时会使新生骨高峰形成推迟^[50-51]。一项纳入了多个 NSAIDs 对骨愈合影响的动物试验及临床研究汇总分析显示,COXIBs 及吡罗昔康对骨愈合都有抑制作用^[52]。但鉴于目前证据有限,所以建议在这些手术中使用 NSAIDs 前应充分权衡利弊^[4]。目前 NSAIDs 使用中已报道的其他不良反应包括:影响肾功能,如出现水钠潴留、肾功能不全;肝损伤,如使肝酶水平增高;精神病及其他心理状况改变;哮喘或鼻炎发作、皮肤损伤等。在具有相关高危因素的人群中尤其应谨慎使用,当临床怀疑不良反应与 NSAIDs 相关时,应及时调整治疗方案。

四、特殊人群围手术期的 NSAIDs 应用

(一) 心血管疾病患者

目前除对乙酰氨基酚外所有 NSAIDs 都禁用于冠脉搭桥术。对于具有心血管疾病的手术患者,应严格掌握 NSAIDs 适应证与禁忌证。欧洲药品管理局(EMA)及 FDA 均对 NSAIDs 的心血管安全性发出警告,其中 EMA 建议 COXIBs 应禁用于缺血性心脏病、脑血管疾病及外周血管疾病^[53]。我国对 NSAIDs 处方药说明书的修订要求还指出,所有的 NSAIDs 可能有相似的心血管事件发生风险。有心血管疾病或心血管疾病危险因素的患者,其风险更大。围手术期使用 NSAIDs 应充分评估患者的心血管风险,其危险因素包括吸烟、高血压、心力衰竭、血脂异常等。充血性心力衰竭、水肿或高血压控制不佳的患者应慎用 NSAIDs^[54]。

(二) 肝肾功能不全患者

对于肝肾功能不全的患者,需在把握适应证及禁忌证的前提下,合理评估 NSAIDs 相关肝肾毒性风险,并注意根据药代动力学特点调整用法用量,避免药物蓄积。其中肾毒性相关风险因素包括:年龄 > 65 岁、肾衰竭、肾动脉粥样硬化、糖尿病、肝硬化、心功能不全、容量不足及合并使用利尿剂等;具有肾毒性风险的患者需慎用 NSAIDs。肝毒性风险因素包括:肝硬化、酒精中毒及合并使用其他肝毒性药物等,有此类风险的患者如需使用,则应该根据肝功能情况调整剂量,并严格遵从小剂量、短期使用的原则^[10,54]。

(三) 妊娠期患者

对乙酰氨基酚是妊娠期应用经验较多的药物,在围孕期

和妊娠期均可使用。但妊娠期长期使用对乙酰氨基酚会增加儿童哮喘风险,因此推荐间隔使用。非选择性 NSAIDs 可能增加流产及畸形风险,妊娠初期应慎用。除小剂量阿司匹林外,其他非选择性 NSAIDs 均应在孕 32 周前停用,以避免引起动脉导管早闭。与其它抑制 PGs 合成的药物一样,COXIBs 可导致胎儿动脉导管提前闭合或孕子宫收缩无力,故禁用于妊娠期的后三分之一阶段,亦不推荐有受孕计划的妇女使用^[55]。妊娠期的后三分之一阶段使用帕瑞昔布,有可能引起严重出生缺陷。

(四) 儿童患者

NSAIDs 在儿童疼痛治疗中应用较为普遍,但其对儿童患者的有效性及安全性尚缺乏严格的系统验证,用于儿童术后镇痛多数仍属于超说明书范畴。目前不建议 NSAIDs 作为镇痛药物用于 3 月龄以下婴儿。阿司匹林可引起瑞氏综合征,应避免用于儿童^[56]。布洛芬和对乙酰氨基酚是目前小儿患者中使用较为安全的药物^[57]。其中,布洛芬不良反应少,安全证据等级高,可用于 3 月龄以上儿童,推荐口服用量为 5-10 mg/kg,最大单次剂量 400 mg,最大日剂量 40 mg/kg 或 2400 mg/d。对乙酰氨基酚有多种剂型可供儿童用药选择,包括注射剂、栓剂及口服制剂,对于 3 月龄以上儿童,推荐口服负荷剂量为 20 mg/kg,维持剂量为 15 mg/kg,最大日剂量 75 mg/kg 或 4 000 mg/d。另外,对于 2~16 岁的儿童术后镇痛还可选用酮咯酸氨丁三醇注射剂,静脉剂量一次 0.5 mg/kg,最大剂量不超过 15 mg,通常仅限于单次使用。需注意此类药物慎用于呕吐及脱水的儿童,以避免增加肾毒性风险。

(五) 老年患者

NSAIDs 是老年患者术后多模式镇痛的基础用药,但需密切监护其消化道、心脑血管、肾脏等副作用。NSAIDs 在体内的代谢时间随年龄而延长,因此老年人使用时,需格外关注用药的剂量和时间间隔,使用 NSAIDs 应小剂量开始并避免长疗程。由于对肾功能的损害与年龄相关,NSAIDs 不推荐用于肾功能不全的老年患者。老年患者可选择小剂量对乙酰氨基酚镇痛,但需注意相关的肝脏副作用^[58]。

(六) 正在使用其他药物的患者

糖皮质激素和 NSAIDs 尤其是非选择性 NSAIDs 合用时,消化道出血和溃疡的发生风险会增高。NSAIDs 可引起血小板功能障碍,应避免与抗凝药合用;接受抗凝治疗的患者,合用 NSAIDs 会导致严重出血风险上升,选择性 COX-2 抑制剂出现该反应的风险相对较小。服用噻嗪类或髓袢利尿剂的患者服用 NSAIDs 时,可能会影响这些药物的疗效。个别 NSAIDs 还禁止与特定抗生素联合用药,如正在使用喹诺酮类抗生素依诺沙星、洛美沙星、诺氟沙星的患者不可同时使用氟比洛芬酯,避免抽搐发生的可能。

五、结语

疼痛管理是践行 ERAS 理念的核心之一,优化疼痛管理是其中重要环节。NSAIDs 在 ERAS 围手术期的疼痛治疗中具有重要作用,是术后多模式镇痛方案的基础药物,在排除

禁忌证后,可用于术后各种程度的疼痛治疗。NSAIDs 相关的不良反应与剂量和疗程密切相关,应避免长时间、超剂量使用。NSAIDs 在临床使用时,需评估患者的风险因素,在满足患者止痛需求的同时,尽可能降低风险,做到合理使用,最大化 NSAIDs 在其中的价值,确保患者最大获益。

专家组成员(按姓氏拼音排序):陈赛贞(台州中心医院),陈作兵(浙江大学医学院附属第一医院),戴海斌(浙江大学医学院附属第二医院),戴梦华(北京协和医院),方红梅(浙江大学医学院附属邵逸夫医院),方晴霞(浙江省人民医院),冯智英(浙江大学医学院附属第一医院),季加孚(北京大学肿瘤医院),林能明(杭州市第一人民医院),卢晓阳(浙江大学医学院附属第一医院),方罗(浙江大学医学院附属儿童医院),马珂(浙江大学医学院附属邵逸夫医院),马昕(复旦大学附属华山医院),饶跃峰(浙江大学医学院附属第一医院),田素明(浙江大学医学院附属邵逸夫医院),王海峰(吉林大学第一医院),王临润(浙江大学医学院附属第一医院),王伟林(浙江大学医学院附属第一医院),熊利泽(空军军医大学西京医院),严盛(浙江大学医学院附属第一医院),颜小锋(浙江大学医学院附属第二医院),杨国斌(中国人民解放军东部战区总医院),张丰国(浙江大学医学院附属第一医院北仑分院),张秀华(温州医科大学附属第一医院),赵作伟(大连医科大学附属第二医院),郑彩虹(浙江大学医学院附属妇产科医院),周华(宁波市医疗中心李惠利医院),祝胜美(浙江大学医学院附属第一医院)。

执笔:饶跃峰,冯智英,王融溶(浙江大学医学院附属第一医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中国加速康复外科专家组. 中国加速康复外科围手术期管理专家共识(2016)[J]. 中华外科杂志, 2016, 54(6): 413-418. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2016.06.004.
- [2] 饶跃峰,王融溶,卢晓阳,等. 加速康复外科围手术期疼痛管理中非甾体抗炎药的应用进展[J]. 中华普通外科杂志, 2017, 32(3): 282-284. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2017.03.035.
- [3] 冷希圣,韦军民,刘连新,等. 普通外科围手术期疼痛处理专家共识[J]. 中华普通外科杂志, 2015, 30(2): 166-173. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2015.02.028.
- [4] Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council[J]. J Pain, 2016, 17(2): 131-157. DOI: 10.1016/j.jpain.2015.12.008.
- [5] Wick EC, Grant MC, Wu CL. Postoperative multimodal analgesia pain management with nonopioid analgesics and techniques: a review[J]. JAMA Surg, 2017, 152(7): 691-697. DOI: 10.1001/jamasurg.2017.0898.
- [6] 张庆芬,张冉,何苗,等. 我国围术期疼痛治疗及管理现状调查[J]. 中华麻醉学杂志, 2017, 37(12): 1409-1413. DOI:

- 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2017.12.001.
- [7] Lanza FL, Chan FK, Quigley EM, et al. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications [J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104 (3): 728-738. DOI: 10.1038/ajg.2009.115.
 - [8] Schmidt M, Lamberts M, Olsen AM, et al. Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2016, 2 (2): 108-118. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvv054.
 - [9] Conaghan PG. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity [J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32 (6): 1491-1502. DOI: 10.1007/s00296-011-2263-6
 - [10] 中华医学会麻醉学分会. 成人手术后疼痛处理专家共识 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2017, 33 (9): 911-917.
 - [11] Antman EM, DeMets D, Loscalzo J. Cyclooxygenase inhibition and cardiovascular risk [J]. *Circulation*, 2005, 112 (5): 759-770. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.568451.
 - [12] Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (26): 2519-2529. DOI: 10.1056/NEJMoal611593.
 - [13] Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs [J]. *J Pain Res*, 2015, 8: 105-118. DOI: 10.2147/JPR.S75160.
 - [14] Abramson S, Weissmann G. The mechanisms of action of nonsteroidal antiinflammatory drugs [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 1989, 7 Suppl 3: S163-170.
 - [15] Procházková M, Zanvit P, Doležal T, et al. Increased gene expression and production of spinal cyclooxygenase 1 and 2 during experimental osteoarthritis pain [J]. *Physiol Res*, 2009, 58 (3): 419-425.
 - [16] Zhu X, Conklin DR, Eisenach JC. Preoperative inhibition of cyclooxygenase-1 in the spinal cord reduces postoperative pain [J]. *Anesth Analg*, 2005, 100 (5): 1390-1393, table of contents. DOI: 10.1213/01.ANE.0000148127.53832.8E.
 - [17] 朱依淳, 殷明. 药理学. 7 版 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 311-321.
 - [18] Dinchuk JE, Liu RQ, Trzaskos JM. COX-3: in the wrong frame in mind [J]. *Immunol Lett*, 2003, 86 (1): 121.
 - [19] Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99 (21): 13926-13931. DOI: 10.1073/pnas.162468699.
 - [20] 国家风湿病数据中心, 中国系统性红斑狼疮研究协作组. 非甾体消炎药相关消化道溃疡与溃疡并发症的预防与治疗规范建议 [J]. *中华内科杂志*, 2017, 56 (1): 81-85. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.01.021.
 - [21] Oksuz E, Atalar F, Tanrıverdi G, et al. Therapeutic potential of cyclooxygenase-3 inhibitors in the management of glioblastoma [J]. *J Neurooncol*, 2016, 126 (2): 271-278. DOI: 10.1007/s11060-015-1976-x.
 - [22] Mehta V, Johnston A, Cheung R, et al. Intravenous parecoxib rapidly leads to COX-2 inhibitory concentration of valdecoxib in the central nervous system [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 83 (3): 430-435. DOI: 10.1038/sj.clpt.6100304.
 - [23] 蔡宏文, 徐慧敏. 非甾体类抗炎药在心血管疾病患者中的合理使用 [J]. *中国药理学杂志*, 2014, 49 (6): 512-516. DOI: 10.11669/cpj.2014.06.020.
 - [24] Voelker M, Schachtel BP, Cooper SA, et al. Efficacy of disintegrating aspirin in two different models for acute mild-to-moderate pain: sore throat pain and dental pain [J]. *Inflammopharmacology*, 2016, 24 (1): 43-51. DOI: 10.1007/s10787-015-0253-0.
 - [25] Glasgow JF, Middleton B. Reye syndrome—insights on causation and prognosis [J]. *Arch Dis Child*, 2001, 85 (5): 351-353.
 - [26] Oscier CD, Milner QJ. Peri-operative use of paracetamol [J]. *Anaesthesia*, 2009, 64 (1): 65-72. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2008.05674.x.
 - [27] Ohkura Y, Haruta S, Shindoh J, et al. Effectiveness of postoperative intravenous acetaminophen (Acelio) after gastrectomy: A propensity score-matched analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95 (44): e5352. DOI: 10.1097/MD.0000000000005352.
 - [28] Malan TP Jr, Gordon S, Hubbard R, et al. The cyclooxygenase-2-specific inhibitor parecoxib sodium is as effective as 12 mg of morphine administered intramuscularly for treating pain after gynecologic laparotomy surgery [J]. *Anesth Analg*, 2005, 100 (2): 454-460. DOI: 10.1213/01.ANE.0000143355.52418.CF.
 - [29] Su C, Su Y, Chou CW, et al. Intravenous flurbiprofen for post-thymectomy pain relief in patients with myasthenia gravis [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2012, 7: 98. DOI: 10.1186/1749-8090-7-98.
 - [30] Gobble RM, Hoang HL, Kachniar B, et al. Ketorolac does not increase perioperative bleeding: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2014, 133 (3): 741-755. DOI: 10.1097/01.prs.0000438459.60474.b5.
 - [31] Southworth SR, Woodward EJ, Peng A, et al. An integrated safety analysis of intravenous ibuprofen (Caldolor®) in adults [J]. *J Pain Res*, 2015, 8: 753-765. DOI: 10.2147/JPR.S93547.
 - [32] Sultan A, McQuay HJ, Moore RA, et al. Single dose oral flurbiprofen for acute postoperative pain in adults [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, (3): CD007358. DOI: 10.1002/14651858.CD007358.pub2.
 - [33] Kuriyama K, Hiyama Y, Aoyama Y, et al. Pharmacological studies of a non-steroidal analgesic and antipyretic drug of LFP83 [J]. *Nihon Yakurigaku Zasshi*, 1989, 93 (2): 61-73.
 - [34] Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study [J]. *JAMA*, 2000, 284 (10): 1247-1255.
 - [35] Ribaldone DG, Fagoonee S, Astegiano M, et al. Coxib's safety in patients with inflammatory bowel diseases: a Meta-analysis [J]. *Pain Physician*, 2015, 18 (6): 599-607.
 - [36] Lloyd R, Derry S, Moore RA, et al. Intravenous or intramuscular parecoxib for acute postoperative pain in adults [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, (2): CD004771. DOI: 10.1002/14651858.CD004771.pub4.
 - [37] Apfel CC, Turan A, Souza K, et al. Intravenous acetaminophen reduces postoperative nausea and vomiting: a systematic review

- and meta-analysis[J]. *Pain*, 2013, 154(5):677-689. DOI: 10.1016/j.pain.2012.12.025.
- [38] Page AJ, Ejaz A, Spolverato G, et al. Enhanced recovery after surgery protocols for open hepatectomy—physiology, immunomodulation, and implementation[J]. *J Gastrointest Surg*, 2015, 19(2):387-399. DOI: 10.1007/s11605-014-2712-0.
- [39] Schug SA, Palmer GM, Scott DA, et al. Acute pain management: scientific evidence, fourth edition, 2015[J]. *Med J Aust*, 2016, 204(8):315-317.
- [40] 欧阳学农, 王文武, 彭永海, 等. 氟比洛芬酯脂微球注射液对癌症疼痛镇痛效果的临床观察[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2005, 11(5):281-283. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2005.05.011.
- [41] Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(11):1071-1080. DOI: 10.1056/NEJMoa050405.
- [42] Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors[J]. *JAMA*, 2001, 286(8):954-959.
- [43] White WB, Faich G, Whelton A, et al. Comparison of thromboembolic events in patients treated with celecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, versus ibuprofen or diclofenac[J]. *Am J Cardiol*, 2002, 89(4):425-430.
- [44] US Food and Drug Administration. FDA strengthens warning that non-aspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) can cause heart attacks or strokes[EB/OL]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM453941.pdf>
- [45] Aminoshariae A, Kulild JC, Donaldson M. Short-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and adverse effects: An updated systematic review[J]. *J Am Dent Assoc*, 2016, 147(2):98-110. DOI: 10.1016/j.adaj.2015.07.020.
- [46] 余丹, 刘世江, 胡有力, 等. 非甾体类抗炎药在围术期使用的心血管事件风险的 Meta 分析[J]. *临床麻醉学杂志*, 2017, 33(7):683-687.
- [47] STARSurg Collaborative. Safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in major gastrointestinal surgery: a prospective, multicenter cohort study[J]. *World J Surg*. 2017, 41(1):47-55. DOI: 10.1007/s00268-016-3727-3.
- [48] Li Q, Zhang Z, Cai Z. High-dose ketorolac affects adult spinal fusion: a meta-analysis of the effect of perioperative nonsteroidal anti-inflammatory drugs on spinal fusion[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2011, 36(7):E461-468. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181dfd163.
- [49] Rushfeldt CF, Sveinbjörnsson B, Søreide K, et al. Risk of anastomotic leakage with use of NSAIDs after gastrointestinal surgery[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2011, 26(12):1501-1509. DOI: 10.1007/s00384-011-1285-6.
- [50] Vuolteenaho K, Moilanen T, Moilanen E. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase-2 and the bone healing process[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2008, 102(1):10-14. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2007.00149.x.
- [51] Gregory LS, Forwood MR. Cyclooxygenase-2 inhibition delays the attainment of peak woven bone formation following four-point bending in the rat[J]. *Calcif Tissue Int*, 2007, 80(3):176-183. DOI: 10.1007/s00223-006-0170-8.
- [52] Cottrell J, O'Connor JP. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on bone healing[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2010, 3(5):1668-1693. DOI: 10.3390/ph3051668.
- [53] Shah S, Mehta V. Controversies and advances in non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) analgesia in chronic pain management[J]. *Postgrad Med J*, 2012, 88(1036):73-78. DOI: 10.1136/postgradmedj-2011-130291.
- [54] Bori Segura G, Hernández Cruz B, Gobbo M, et al. Appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatology: guidelines from the Spanish Society of Rheumatology and the Mexican College of Rheumatology[J]. *Reumatol Clin*, 2009, 5(1):3-12. DOI: 10.1016/S1699-258X(09)70197-4.
- [55] Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part II: analgesics and other drugs used in rheumatology practice[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2016, 55(9):1698-1702. DOI: 10.1093/rheumatology/kev405.
- [56] 中华医学会麻醉学分会. 小儿术后镇痛专家共识[M]//中华医学会麻醉学分会. 2014 版中国麻醉学指南与专家共识. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 280-293.
- [57] Kanabar DJ. A clinical and safety review of paracetamol and ibuprofen in children[J]. *Inflammopharmacology*, 2017, 25(1):1-9. DOI: 10.1007/s10787-016-0302-3.
- [58] 中华医学会麻醉学分会老年人麻醉学组. 中国老年患者围术期麻醉管理指导意见(续)[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2014, 35(12):1057-1069. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2014.12.001.

(收稿日期:2018-12-25)

(本文编辑:尚永刚)