

## ·指南与共识·

## 非甾体抗炎药围术期镇痛专家共识

非甾体抗炎药围术期镇痛专家共识工作组

通信作者:陈向东,华中科技大学同济医学院附属协和医院麻醉科,武汉 430022, Email:xdchen@hust.edu.cn;杨建军,郑州大学第一附属医院麻醉与围手术期及疼痛医学部,郑州 450052, Email: yjyangjj@126.com

**【摘要】** 非甾体抗炎药虽然已广泛用于加速康复外科理念下的多模式疼痛管理,但该类药物的不合理使用致不良反应和安全事件也日益突出。本工作组参考国内外最新文献及循证医学证据,依据国内围术期镇痛研究和实践前沿,围绕非甾体抗炎药在围术期镇痛应用方案、药物相互作用、特殊人群中应用的注意事项及防治策略等内容达成专家共识,旨在为规范非甾体抗炎药在围术期镇痛中的选择和应用提供指导性意见,进一步推进安全、合理、有效地应用非甾体抗炎药。

**【关键词】** 消炎药,非甾类; 围手术期; 疼痛管理; 专家共识

**基金项目:**国家自然科学基金(82071251);湖北省重点研发项目(2021BCA145)

DOI:10.3760/cma.j.cn131073.20240726.00904

### Expert consensus on application of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for perioperative analgesia

*Task Force on Expert Consensus on Application of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Perioperative Analgesia*

*Corresponding author: Chen Xiangdong, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China, Email: xdchen@hust.edu.cn; Yang Jianjun, Department of Anesthesiology, Pain and Perioperative Medicine, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China, Email: yjyangjj@126.com*

**【Abstract】** Although nonsteroidal anti-inflammatory drugs have been widely used in multimodal pain management with the concept of enhanced recovery after surgery, their adverse reactions and safety events caused by unreasonable use have become increasingly prominent. By referring to the latest literature and evidence-based medicine at home and abroad, based on research and practice frontier of domestic perioperative analgesia, this paper has reached a consensus on a series of specific contents: application of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for perioperative analgesia, drug interactions, precautions and prevention strategies for application in special populations, etc. This consensus aims to provide guidance for the standardized selection and application of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for perioperative analgesia, and further promote rational, safe and effective use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

**【Key words】** Anti-inflammatory agents, non-steroidal; Perioperative period; Pain management; Expert consensus

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (82071251); Hubei Province Key Research and Development Program (2021BCA145)

DOI:10.3760/cma.j.cn131073.20240726.00904

非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, 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、恶心呕吐等不良反应,被广泛用于加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)理念下的多模式疼痛管理<sup>[1-2]</sup>。在我国,NSAIDs是用量最大的药物之一,仅次于抗

生素的用量。然而,NSAIDs在多模式镇痛实践中的应用仍有待进一步探究,而且由于这类药物的不合理使用(超说明书、超适应证、超剂量、不规范的复合用药等)所导致的不良反应和安全事件也日益突出<sup>[3-4]</sup>。为合理指导、规范NSAIDs在围术期疼痛治疗中的应用,更好地发挥药物疗效,有效减少不良反

应和安全事件的发生,保证围术期患者安全,本工作组根据当前国内外最新的研究进展及最佳的临床证据,牵头制定该共识,以期能更好地促进我国围术期 NSAIDs 的合理应用。

### 共识制定方法

本共识由中华医学会麻醉学分会疼痛学组和麻醉生理与生命科学学组发起,由两个学组委员及麻醉学、疼痛学、重症医学等相关领域专家共同组成工作组,旨在制定规范的 NSAIDs 围术期镇痛专家共识,为国内各医疗机构全面推进围术期疼痛管理提供指导性意见。工作组对 NSAIDs 围术期镇痛进行文献检索与筛选评价,检索中英文数据库包括 Google Scholar、Web of Science、PubMed、Medline、Embase、Cochrane、Ovid、中国知网、万方数据知识服务平台、维普中文期刊服务平台、中华医学期刊网等,中英文检索词包括非甾体抗炎药、围术期镇痛、疼痛管理、疼痛治疗、围术期医学、NSAIDs、perioperative analgesia、pain management、pain treatment、perioperative medicine 等,检索时间为建库至 2024 年 1 月 1 日。基于循证医学证据,该共识通过开展 3 轮共识讨论会议,初步形成共识草案,然后由工作组成员对该共识再次进行讨论、评估、投票,并进一步进行详细的系统修订,得出一致性程度较高的推荐意见,最后经工作组核心成员审阅后定稿。该共识采用推荐意见分级评估、制定和评价 (grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE) 的方法进行推荐强度分级<sup>[5-6]</sup>,共形成 12 条推荐意见。基于德尔菲法的实践要求,向共识专家组征询问卷意见。投票分为 5 个等级:1 级,完全赞同;2 级,大部分赞同;3 级,基本赞同,有一定保留意见;4 级,不赞同,有较多保留意见;5 级,完全不赞同。推荐意见分为“强推荐”和“弱推荐”,>80% 的投票在 1 级被定义为“强推荐”,>80% 的投票在 1 级、2 级和 3 级的总和被定义为“弱推荐”。未能达到“弱推荐”的方案在经过修改后,再次进行第 2 轮和第 3 轮投票,如果仍未达标,则被删除。推荐强度除参考循证医学证据质量分级外,还需结合实际情况、利弊平衡、成本效益等因素,最终形成推荐意见。

**推荐意见 1:**有效术后镇痛是 ERAS 的重要保障 (强推荐)

术后疼痛主要包括手术操作引起的急性创伤 (如切口痛)、内脏器官的损伤 (如内脏痛) 以及神经

末梢周围炎性刺激引起的疼痛等。疼痛自麻醉清醒后即出现,高峰期为术后 24~48 h,持续时间一般不超过 3~7 d;其疼痛程度与原发疾病状态、手术类型、手术时间以及患者的自身精神状态等因素有关。

在一项中国术后急性疼痛流行病学调查及管理特点的多中心研究中,122 家研究中心的 26 193 例患者纳入分析,结果显示,在术后第 1 天报告了中度至重度疼痛 [最严重的数字评分表 (numeric rating scale, NRS) 疼痛评分 4~10 分] 的患者为 48.7%,重度疼痛患者 (最严重的 NRS 疼痛评分 7~10 分) 达 32.2%<sup>[7]</sup>。此横断面调查显示,中国大陆近 50% 的手术患者在术后经历了中度至重度疼痛,其中,接受某些手术种类的患者中度及重度疼痛比率可高达 79%。

有效术后镇痛是 ERAS 的重要保障。有效地缓解术后疼痛,可抑制手术应激,减少器官功能障碍发生,促进胃肠蠕动,允许早期经口进食,促进早期下地活动<sup>[8]</sup>。

**推荐意见 2:**药理特性确定了 NSAIDs 具有对围术期一般性疼痛、炎性疼痛和癌性疼痛的中度镇痛 (强推荐)

NSAIDs 的主要作用机制是通过抑制前列腺素 (prostaglandins, PGs) 合成的环氧合酶 (cyclooxygenase, COX), 减少或阻断 PGs 的合成,从而实现其抗炎、镇痛、解热的作用<sup>[9]</sup>。环氧合酶通过催化花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 转变为前列腺素  $H_2$  (prostaglandin  $H_2$ ,  $PGH_2$ ),  $PGH_2$  被组织特异性异构酶代谢为其他 PGs, 包括参与疼痛的  $PGE_2$  和前列腺素 ( $prostaglandin I_2$ ,  $PGI_2$ )。

NSAIDs 抑制体内 COX, 阻断 PGs 的生物合成,通过汗腺分泌、皮肤血管扩张增加散热,使体温降至正常<sup>[10]</sup>。NSAIDs 的作用强度与 PGs 合成酶的抑制程度有显著的相关性。NSAIDs 有中度的镇痛效应,可用于一般性疼痛、炎性疼痛、术后疼痛和癌性疼痛的治疗。当组织受损时促使 PGs 合成和释放,造成血管扩张、液体渗出和神经末梢过敏,从而产生和加重疼痛。NSAIDs 主要是抑制外周及炎性组织 PGs 合成,并削弱引起痛觉感受器的增敏和缓激肽、5-羟色胺的致痛效应。

**推荐意见 3:**根据不同 NSAIDs 的获益和风险用于不同多模式术后镇痛方案 (强推荐)

NSAIDs 是围术期镇痛的基础用药,对于中小手术可单独镇痛,对于大手术以多模式镇痛的方法用于围术期镇痛 (见表 1)<sup>[8,11-14]</sup>。NSAIDs 的主要不良反应包括胃肠道、心血管、血小板功能异常和肾损伤

等<sup>[4]</sup>。根据 NSAIDs 的获益和风险,使用该类药物应尽可能低剂量、短疗程。在患者用药前需对其进行胃肠道和心血管损伤风险进行评估,再根据不同风险程度采取不同方案。

表 1 含 NSAIDs 的多模式镇痛方案在不同预期疼痛程度手术类型中的应用

预期术后疼痛程度	手术类型	推荐方案
轻度	腹股沟疝修补术	①NSAIDs
	静脉曲张手术	②NSAIDs+小剂量阿片类药物
	腹腔镜手术	③NSAIDs+对乙酰氨基酚
中度	肩背部手术	①外周神经阻滞/局麻药切口周围浸润麻醉+NSAIDs
	子宫切除术	②NSAIDs+阿片类药物
	颌面外科手术	
重度	开胸手术	①外周神经阻滞+NSAIDs
	开腹手术	②对乙酰氨基酚+NSAIDs+局麻药切口周围浸润麻醉
	大血管手术	麻醉
	全膝、髋关节置换术	③NSAIDs(除外禁忌证)+阿片类药物

注: NSAIDs 为非甾体抗炎药

国内常用 NSAIDs 包括氟比洛芬酯、右酮洛芬、帕瑞昔布、布洛芬、氯诺昔康、塞来昔布、双氯芬酸;围术期给药途径主要为静脉注射或输注,见表 2。

**推荐意见 4:** NSAIDs 围术期镇痛需要注意消化系统风险(强推荐)

NSAIDs 围术期镇痛最常见的消化系统不良反应包括腹胀、消化不良、恶心、呕吐、腹泻、糜烂性胃炎、溃疡及相关并发症(如消化道出血、穿孔等)<sup>[15]</sup>。围术期应用选择性 COX-2 抑制剂对胃肠道更安全<sup>[16]</sup>。但是一项荟萃分析研究显示<sup>[17]</sup>,选择性 COX-2 抑制剂这一优势并不明显,所有种类 NSAIDs 都有可能引起上消化道并发症,仅严重程度不同。

危险因素<sup>[18]</sup>: ①高龄: 年龄>65 岁; ②高剂量 NSAIDs 治疗(处方推荐的最大剂量); ③复合用药(同时使用低剂量阿司匹林、糖皮质激素或抗凝剂); ④既往病史(主要是消化性溃疡或上消化道出血); ⑤合并疾病(主要是心血管疾病、肾病等); ⑥幽门螺杆菌感染; ⑦吸烟等。

防治策略<sup>[18-20]</sup>: 对于 NSAIDs 胃肠道不良反应的防治,通常是在确定治疗方案前先对患者进行胃肠道不良反应风险评估,随后再制订相应的治疗方案: ①高危患者(有溃疡出血史或多个消化道危险因素),应尽量避免给予 NSAIDs。如抗炎治疗必要时,建议选择 COX-2 抑制剂并同时给予米索前列醇或高剂量质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)治疗。②中危患者(1~2 个危险因素)可以单独给予 COX-2 抑制剂治疗,或者非选择性 COX 抑制剂复合米索前列醇或 PPIs。③低危患者,可以给予非选择性 COX 抑制剂治疗。④所有患者,无论风险等级,在开始接受长时间 NSAIDs 治疗前,须接受幽门螺杆菌感染的检测,并对明确的幽门螺杆菌感染者进行根除治疗。

**推荐意见 5:** NSAIDs 围术期镇痛需要注意心血管系统风险(强推荐)

非选择性 NSAIDs 和选择性 COX-2 抑制剂均会对心血管系统产生影响。NSAIDs 引起心血管不良反应包括: 心血管血栓风险、高血压、冠心病、不稳定型心绞痛、心肌梗死、脑卒中、充血性心力衰竭等<sup>[17,21]</sup>。NSAIDs 还可能引起心律失常<sup>[22]</sup>,其主要原因是 NSAIDs 抑制 COX-2 导致血管内皮表面的凝血酶原-抗凝血酶平衡向血栓形成的方向转变。其次,NSAIDs 可影响肾功能和液体平衡调节导致水钠潴留和心力衰竭恶化,进而加剧血栓形成甚至导致心肌梗死。NSAIDs 还增加冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG)术后心肌梗死和卒中事件风险,心肌梗死后患者易复发,增加心血管相关死亡和全因死亡率的风险。COX-2 抑制程度与血栓形成风险之间也存在关联,即 NSAIDs 选择性抑制 COX-2 程度越高,心血管事件风险就越大<sup>[23]</sup>。风险等级: 罗非昔布>依托里昔布>伐地昔布>帕来昔布>塞来昔布。然而这种理论存在争议,

表 2 国内常用于术后镇痛 NSAIDs 的种类及特点

药物	适应证	剂量范围 (mg)	达峰时间 (min)	维持时间 (h)	用法剂量
氟比洛芬酯	术后及癌症的镇痛	50~200	6~7	8	静脉注射: 50 mg/次, 3~4 次/d, 日剂量不超过 200 mg
右酮洛芬	作为阿片类镇痛药的辅助,用于不适合口服给药的成人急性中度至重度术后疼痛	50~150	10~45	6~8	静脉注射: 50 mg/次, 2~3 次/d, 日剂量不超过 150 mg
帕瑞昔布	用于术后疼痛的短期治疗	40~80	30	12	肌肉注射/静脉注射: 首次剂量 40 mg, 以后 40 mg/12 h, 用药 3 d 后评估是否继续用药
布洛芬	用于治疗成人轻度至中度疼痛,作为阿片类镇痛药的辅助用于治疗中度至重度疼痛	400~3 200	10~46	6~8	静脉注射: 0.4~0.8 g/次, 4 次/d, 日剂量不超过 3.2 g
氯诺昔康	急性中度术后疼痛,急性腰痛、坐骨神经痛等	8~24	24	3~6	静脉注射: 8 mg/次, 2~3 次/d, 日剂量不超过 24 mg



因为非选择性 NSAIDs,如双氯芬酸和布洛芬与心血管风险增加也有关<sup>[24]</sup>。研究报道,萘普生是心血管风险最低的 NSAIDs,但与 COX-2 抑制剂和其他非选择性 NSAIDs 相比,其胃肠道出血风险更高<sup>[25]</sup>。

**防治策略:**患者应尽可能在最短治疗时间内使用最低有效剂量的 NSAIDs,警惕心血管相关并发症的发生,并及时寻求医师帮助。CABG 围术期应禁用 NSAIDs。近期心肌梗死患者应避免使用 NSAIDs,如若使用,应在使用期间警惕心肌缺血的发生。欧洲心脏病学会和欧洲麻醉学会关于非心脏手术的指南建议在心脏疾病患者中避免使用 NSAIDs,特别是 COX-2 抑制剂<sup>[26]</sup>。萘普生可能是心脏手术后使用的最安全的非阿司匹林 NSAIDs<sup>[17,25]</sup>。尽管使用治疗剂量 NSAIDs 存在风险,但在许多情况下是有益的,使用时需考虑以下情况<sup>[27]</sup>:①开始使用 NSAIDs 治疗时,患者是否能接受预期风险应作为主要考虑因素;②心血管疾病或有危险因素(如高血压、高脂血症、糖尿病或吸烟)的患者血栓栓塞事件的发生率增加;③在使用 NSAIDs 时,应避免使用选择性 COX-2 抑制剂,如双氯芬酸<sup>[28]</sup>。

**推荐意见 6:**NSAIDs 围术期镇痛需要注意血液系统风险(强推荐)

NSAIDs 可引起多种血液系统损害,包括各种血细胞减少和缺乏,其中以粒细胞减少和再生障碍性贫血较常见,发生率一般不高。非选择性 NSAIDs 通过抑制 COX-1 减少血栓素(thromboxane, TXA<sub>2</sub>)生成,对血小板黏附和聚集有不可逆的抑制作用,使出血时间延长,会增加术中及术后出血风险。由于血小板不表达 COX-2,因此选择性 COX-2 抑制剂不影响血小板功能及血小板聚集。阿司匹林不可逆的抑制血小板功能作用可持续 7~10 d,其他 NSAIDs 对血小板的影响是可逆的<sup>[29]</sup>。2021 年一项纳入 151 031 例患者的荟萃分析显示<sup>[30]</sup>,无论是在术前、术中还是术后使用 NSAIDs,在统计学上都与手术患者的临床出血无关。但值得注意的是,上述安全性数据主要来自长期用药的研究,而围术期镇痛通常是短期应用 NSAIDs。

**防治策略:**①有血小板缺陷或显著缺乏的患者,或患者有术后容易出血的高危因素,建议术前停用非选择性 NSAIDs,使用选择性 COX-2 抑制剂或非乙酰化水杨酸盐类药物<sup>[2]</sup>;②避免与抗血小板药物或抗凝药物合用;③镇痛剂量的阿司匹林易致严重的消化道溃疡及出血,尽量最低剂量、短期使用,避免超量使用或同时服用多种 NSAIDs;④患者术前存

在肝损伤、低凝血酶原血症、维生素缺乏应慎用阿司匹林等水杨酸类药物,尤其是与抗凝药物同时应用时应减少后者的剂量。

**推荐意见 7:**NSAIDs 围术期镇痛需要注意肝肾损伤(强推荐)

**肝损伤:**NSAIDs 是诱发药物性肝损伤的最常见药物之一。所有的 NSAIDs 都有潜在的不同程度的肝毒性,在治疗剂量下,NSAIDs 能导致约 10% 的患者出现轻度肝损伤<sup>[31]</sup>。阿司匹林、布洛芬、尼美舒利等非处方 NSAIDs 药物是导致药物性肝损伤常见药物<sup>[32]</sup>。NSAIDs 所致肝损伤与其他药物性肝病一样,发生机制包括内在肝毒性和特异体质。内在肝毒性为药物的直接肝毒性,摄入体内的药物和(或)其代谢产物对肝脏产生的直接损伤,与服药剂量有关,潜伏期较固定(数天至数周),易于诊断,为可预知型肝损伤,只有少数 NSAIDs 所致肝损伤为此类,如阿司匹林。特异体质反应依赖于个体的易感因素与暴露于一定剂量的药物或其毒性代谢产物的协同作用,特点是发生率低、与剂量无关,与个体易感性相关,潜伏期不固定,其发生不可预测,以尼美舒利、舒林酸和双氯酚酸发生率最高,伴随使用其他肝毒性药物是该类药物致肝损伤的危险因素<sup>[33]</sup>。

**危险因素:**NSAIDs 导致药物性肝损伤的危险因素可分为药物相关和宿主相关两大类。药物相关危险因素:如药物的相互作用,在服用其他潜在肝毒性药物(如阿莫西林-克拉维酸、质子泵抑制剂、苯巴比妥、异烟肼)的基础上,同时使用 NSAIDs 的患者,其药物性肝损伤发生率显著增加<sup>[34]</sup>。宿主相关危险因素包括<sup>[35-36]</sup>:高龄、肾功能减退、慢性肝病、酒精滥用、代谢综合征等。

**防治策略:**对有肝脏疾病(如肝炎、肝硬化等)的患者,用药需更加慎重,尽可能减少用药次数和剂量,以免药物引起患者肝功能进一步损害以致病情加重;当超过两种 NSAIDs 复合应用,在用药过程中需定期监测患者肝功能,及时询问是否有乏力、恶心、黄疸等临床表现<sup>[33]</sup>。

**肾损伤:**围术期使用 NSAIDs 具有肾损伤风险,如急性肾损伤和慢性肾病,包括电解质失衡、肾小球肾炎、肾乳头状坏死、液体潴留引起的高血压、肾小管酸中毒、低钠血症和高钾血症等<sup>[37-38]</sup>。慢性疼痛、风湿性关节炎、骨关节炎和其他肌肉骨骼疾病患者服用 NSAIDs,更容易发生肾毒性。由于低剂量 NSAIDs 也可能引起肾功能衰竭,因此,对于慢性肾脏病患者,没有安全的 NSAIDs 使用剂量<sup>[39]</sup>。此外,



慢性肾脏病患者经常服用血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂和利尿剂等药物,这些药物可能会与 NSAIDs 相互作用,使病情恶化,因此这类患者使用 NSAIDs 时应慎重。无肾脏疾病或合并症的年轻患者使用 NSAIDs 的风险并不高。

**防治策略:**对肾功能不全的患者,使用 NSAIDs 时,推荐从最低剂量开始使用密切监视肾功能变化调整用药剂量,必要时用其他药物代替。

**推荐意见 8:**NSAIDs 围术期镇痛需要注意孕妇胎儿风险(强推荐)

围术期镇痛使用 NSAIDs 需要注意以下孕妇胎儿风险<sup>[40]</sup>:①流产:产前使用 NSAIDs 会增加流产风险。此外,如果最初使用 NSAIDs 是在受孕前后,或者使用 NSAIDs 持续超过 1 周,这种关联会更强,存在剂量-反应关系。②CELOSOMY:CELOSOMY 是一组先天性畸形的统称,其特征是躯体壁开裂并出现裂口,包括胃裂、脐膨出和脐带疝<sup>[41]</sup>。孕妇使用阿司匹林、伪麻黄碱、对乙酰氨基酚和伪麻黄碱复合对乙酰氨基酚会增加胃裂的风险。③心脏影响:在产前暴露于 COX 抑制剂,特别是阿司匹林和布洛芬的大鼠后代中,室间隔缺损的发生率较高<sup>[42]</sup>。所有检测到的缺损均局限于隔膜部分,高剂量组室间隔缺损的发生率和严重程度明显高于低剂量组。

**防治策略:**在整个妊娠期通常只允许使用对乙酰氨基酚<sup>[43]</sup>。基于市面各种 NSAIDs 对孕妇、胎儿、儿童尚无有效的临床研究,未能证实其安全性及有效性,故推荐孕妇和幼儿慎用 NSAIDs。

**推荐意见 9:**非选择性 NSAIDs 与选择性 COX-2 抑制剂总体镇痛效果无显著差异(强推荐)

NSAIDs 种类多,按照对 COX 的选择性分为非选择性 NSAIDs(或传统 NSAIDs)与选择性 COX-2 抑制剂。无论是非选择性 NSAIDs 之间,还是非选择性 NSAIDs 与选择性 COX-2 抑制剂之间,亦或是各种选择性 COX-2 抑制剂之间,其总体镇痛效果无显著差异,但在具体的临床应用中,应注意患者个体差异<sup>[44-45]</sup>。

**推荐意见 10:**不建议有动脉粥样硬化血栓(外周动脉疾病、脑卒中、心肌梗死)的患者使用选择性 COX-2 抑制剂用于围术期镇痛(弱推荐)

美国相关指南推荐所有的 NSAIDs,特别是选择性 COX-2 抑制剂应该尽可能避免用于有心血管高危因素的人群,如高血压、高脂血症、血管性水肿,近期行搭桥手术患者,以及有心肌梗死或其他心血管事件患者<sup>[28,46]</sup>。抑制 COX-2 依赖性 PGI<sub>2</sub> 形成的机

制既可以增强对血栓和高血压刺激的反应,也可以启动和加速动脉粥样硬化的形成。

**推荐意见 11:**不建议动脉粥样硬化血栓(外周动脉疾病、脑卒中、心肌梗死)患者使用 NSAIDs 用于围术期镇痛超过 7 d(强推荐)

非选择性 NSAIDs 或选择性 COX-2 抑制剂的长期治疗(连续使用 7 d 后)与动脉粥样硬化血栓形成事件的风险增加有关<sup>[47-48]</sup>。在围术期,与选择性 COX-2 抑制剂相关的动脉粥样硬化血栓风险已得到充分证实<sup>[49]</sup>。对于非选择性 NSAIDs,仅有 2 项超过 1 万例的回顾性研究未报告额外的心血管事件风险<sup>[50]</sup>。

**推荐意见 12:**不建议非选择性 NSAIDs 与治疗剂量的抗凝剂复合应用于围术期镇痛(强推荐)

实际临床应用中,围术期使用 NSAIDs 不会增加术后出血的风险。目前尚无研究将术后出血评估作为主要结果,强调出血风险的研究要么是回顾性的,要么是包括具有显著异质性的回顾性研究的荟萃分析<sup>[30,49]</sup>。一项荟萃分析研究表明,NSAIDs 复合地塞米松使用,不增加出血风险,而 NSAIDs 复合治疗剂量抗凝剂(依诺肝素、利伐沙班或维生素 K 拮抗剂)使用,出血风险增加 2.5 倍<sup>[51]</sup>。

**NSAIDs 围术期镇痛专家共识工作组名单:**

**编写组组长:**陈向东(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、杨建军(郑州大学第一附属医院)

**执笔人:**赵帅(武汉大学中南医院)、程岑(安徽医科大学第一附属医院)、刘焱红(哈尔滨医科大学附属第二医院)、王玉兰(苏州大学附属第一医院)、谢敏(四川省人民医院)、赵颖莹(郑州大学第一附属医院)

**编写组成员(按照姓氏拼音排序):**中华医学会麻醉学分会疼痛学组、中华医学会麻醉学分会麻醉生理与生命科学学组、陈向东(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、陈世彪(南昌大学第一附属医院)、程岑(安徽医科大学第一附属医院)、黄立宁(河北医科大学第二医院)、嵇富海(苏州大学附属第一医院)、纪木火(南京医科大学第二附属医院)、刘学胜(安徽医科大学第一附属医院)、雷迁(四川省人民医院)、罗佛全(浙江省人民医院)、刘焱红(哈尔滨医科大学附属第二医院)、齐峰(山东大学齐鲁医院麻醉科)、宋学敏(武汉大学中南医院)、上官王宁(温州医科大学附属第二医院)、童建斌(中南大学湘雅三医院)、王玉兰(苏州大学附属第一医院)、夏中元(武汉大学人民医院)、项红兵(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、谢敏(四川省人民医院)、杨建军(郑州大学第一附属医院)、阎文军(甘肃省人民医院)、张野(安徽医科大学第二附属医院)、张兵(哈尔滨医科大学附属第二医院)、赵帅(武汉大学中南医院)、赵颖莹(郑州大学第一附属医院)

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

## 参 考 文 献

[1] Huang L, Zhang T, Wang K, et al. Postoperative multimodal an-



- algnesia strategy for enhanced recovery after surgery in elderly colorectal cancer patients[J]. *Pain Ther*, 2024, 13(4): 745-766. DOI: 10.1007/s40122-024-00619-0.
- [2] 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. 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[J]. *中华普通外科杂志*, 2019, 34(3): 283-288. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2019.03.032.
- [3] Doleman B, Leonardi-Bee J, Heinink TP, et al. Pre-emptive and preventive NSAIDs for postoperative pain in adults undergoing all types of surgery[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 6(6): CD012978. DOI: 10.1002/14651858.
- [4] Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: a current perspective[J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 180: 114147. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114147.
- [5] Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength[J]. *J Clin Epidemiol*, 2013, 66(7): 726-735. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2013.02.003.
- [6] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables[J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(4): 383-394. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026.
- [7] Liu Y, Xiao S, Yang H, et al. Postoperative pain-related outcomes and perioperative pain management in China: a population-based study[J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2023, 39: 100822. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2023.100822.
- [8] Mitra S, Carlyle D, Kodumudi G, et al. New advances in acute postoperative pain management[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2018, 22(5): 35. DOI: 10.1007/s11916-018-0690-8.
- [9] Cashman JN. The mechanisms of action of NSAIDs in analgesia[J]. *Drugs*, 1996, 52 Suppl 5: 13-23. DOI: 10.2165/00003495-199600525-00004.
- [10] Bosch DJ, Nieuwenhuijs-Moeke GJ, Van Meurs M, et al. Immune modulatory effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the perioperative period and their consequence on postoperative outcome[J]. *Anesthesiology*, 2022, 136(5): 843-860. DOI: 10.1097/ALN.0000000000004141.
- [11] Freys JC, Bigalke SM, Mertes M, et al. Perioperative pain management for appendectomy: a systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2024, 41(3): 174-187. DOI: 10.1097/EJA.0000000000001953.
- [12] Laoruengthana A, Chaibhuddanugul N, Rattanaprichavej P, et al. Perioperative outcomes of patients who were not candidates for additional nonsteroidal anti-inflammatory drugs in a multimodal pain control regimen for total knee arthroplasty[J]. *Clin Orthop Surg*, 2021, 13(2): 160-167. DOI: 10.4055/cios20154.
- [13] Waelkens P, Alsabbagh E, Sauter A, et al. Pain management after complex spine surgery: a systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2021, 1; 38(9): 985-994. DOI: 10.1097/EJA.0000000000001448.
- [14] 王国林, 仓静, 邓小明, 等. 成年人非阿片类镇痛药围手术期应用专家共识[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2019, 40(1): 1-6. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.01.001.
- [15] Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2013, 16(5): 821-847. DOI: 10.18433/j3vw2f.
- [16] Domper Arnal MJ, Hijos-Mallada G, Lanás A. Gastrointestinal and cardiovascular adverse events associated with NSAIDs[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2022, 21(3): 373-384. DOI: 10.1080/14740338.2021.1965988.
- [17] Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials[J]. *Lancet*, 2013, 382(9894): 769-779. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9.
- [18] Hunt R, B Lazebnik L, C Marakhouki Y, et al. International consensus on guiding recommendations for management of patients with nonsteroidal antiinflammatory drugs induced gastropathy-I-CON-G[J]. *Euroasian J Hepatogastroenterol*, 2018, 8(2): 148-160. DOI: 10.5005/jp-journals-10018-1281.
- [19] Lanza FL, Chan FKL, Quigley EMM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications[J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(3): 728-738. DOI: 10.1038/ajg.2009.115.
- [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] Schjerning AM, McGettigan P, Gislason G. Cardiovascular effects and safety of (non-aspirin) NSAIDs[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(9): 574-584. DOI: 10.1038/s41569-020-0366-z.
- [22] Gurwitz JH. NSAIDs and atrial fibrillation[J]. *BMJ*, 2011, 343: d2495. DOI: 10.1136/bmj.d2495.
- [23] Antman EM, DeMets D, Loscalzo J. Cyclooxygenase inhibition and cardiovascular risk[J]. *Circulation*, 2005, 112(5): 759-770. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.568451.
- [24] Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis[J]. *BMJ*, 2011, 342: c7086. DOI: 10.1136/bmj.c7086.
- [25] McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies[J]. *PLoS Med*, 2011, 8(9): e1001098. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001098.
- [26] Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management[J]. *Kardiol Pol*, 2014, 72(11): 857-918. DOI: 10.5603/KP.2014.0193.
- [27] Schmidt M, Lamberts M, Olsen AMS, et al. Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for Cardiovascular Phar-



- macotherapy of the European Society of Cardiology[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(13):1015-1023. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv505.
- [28] Stiller CO, Hjemdahl P. Lessons from 20 years with COX-2 inhibitors; importance of dose-response considerations and fair play in comparative trials[J]. *J Intern Med*, 2022, 292(4):557-574. DOI: 10.1111/joim.13505.
- [29] Choi NK, Park BJ, Jeong SW, et al. Nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hemorrhagic stroke risk: the acute brain bleeding analysis study[J]. *Stroke*, 2008, 39(3):845-849. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.497040.
- [30] Bongiovanni T, Lancaster E, Ledesma Y, et al. Systematic review and meta-analysis of the association between non-steroidal anti-inflammatory drugs and operative bleeding in the perioperative period[J]. *J Am Coll Surg*, 2021, 232(5):765-790. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2021.01.005.
- [31] Imani F, Motavaf M, Safari S, et al. The therapeutic use of analgesics in patients with liver cirrhosis: a literature review and evidence-based recommendations[J]. *Hepat Mon*, 2014, 14(10):e23539. DOI: 10.5812/hepatmon.23539.
- [32] Donati M, Conforti A, Lenti MC, et al. Risk of acute and serious liver injury associated to nimesulide and other NSAIDs: data from drug-induced liver injury case-control study in Italy[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 82(1):238-248. DOI: 10.1111/bcp.12938.
- [33] Schmeltzer PA, Kosinski AS, Kleiner DE, et al. Liver injury from nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the United States[J]. *Liver Int*, 2016, 36(4):603-609. DOI: 10.1111/liv.13032.
- [34] García Rodríguez LA, Williams R, Derby LE, et al. Acute liver injury associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors[J]. *Arch Intern Med*, 1994, 154(3):311-316. DOI: 10.1001/archinte.1994.00420030117012.
- [35] Verma S, Kaplowitz N. Diagnosis, management and prevention of drug-induced liver injury[J]. *Gut*, 2009, 58(11):1555-1564. DOI: 10.1136/gut.2008.163675.
- [36] Licata A, Calvaruso V, Cappello M, et al. Clinical course and outcomes of drug-induced liver injury: nimesulide as the first implicated medication[J]. *Dig Liver Dis*, 2010, 42(2):143-148. DOI: 10.1016/j.dld.2009.06.009.
- [37] Ziya Şener Y, Okşul M. Effects of NSAIDs on kidney functions and cardiovascular system[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2020, 22(2):302. DOI: 10.1111/jch.13769.
- [38] Bensman A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) systemic use; the risk of renal failure[J]. *Front Pediatr*, 2020, 7:517. DOI: 10.3389/fped.2019.00517.
- [39] Baker M, Perazella MA. NSAIDs in CKD: are they safe? [J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 76(4):546-557. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.03.023.
- [40] Ziesenitz VC, Welzel T, Van Dyk M, et al. Efficacy and safety of NSAIDs in infants: a comprehensive review of the literature of the past 20 years[J]. *Paediatr Drugs*, 2022, 24(6):603-655. DOI: 10.1007/s40272-022-00514-1.
- [41] Burdan F, Szumilo J, Dudka J, et al. Celosomy is associated with prenatal exposure to cyclooxygenase inhibitors[J]. *Pharmacol Res*, 2006, 53(3):287-292. DOI: 10.1016/j.phrs.2005.12.006.
- [42] Burdan F, Szumilo J, Dudka J, et al. Congenital ventricular septal defects and prenatal exposure to cyclooxygenase inhibitors[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2006, 39(7):925-934. DOI: 10.1590/s0100-879x2006000700011.
- [43] 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.
- [44] Enthoven WTM, Roelofs PDDM, Deyo RA, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 2(2):CD012087. DOI: 10.1002/14651858.CD012087.
- [45] Van der Gaag WH, Roelofs PD, Enthoven WT, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute low back pain[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 4(4):CD013581. DOI: 10.1002/14651858.CD013581.
- [46] Nissen SE. Cox-2 inhibitors and cardiovascular disease; considerable heat, but not much light[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(21):2631-2633. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs147.
- [47] Yu Y, Ricciotti E, Scalia R, et al. Vascular COX-2 modulates blood pressure and thrombosis in mice[J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(132):132ra54. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003787.
- [48] Zhu L, Zhang Y, Guo Z, et al. Cardiovascular biology of prostanooids and drug discovery[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(6):1454-1463. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.313234.
- [49] Belton O, Fitzgerald D. Cyclooxygenase-2 inhibitors and atherosclerosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(10):1820-1822. DOI: 10.1016/s0735-1097(03)00305-x.
- [50] Van Bergen EDP, Monnikhof M, Lafeber FPJG, et al. The fear for adverse bleeding and cardiovascular events in hemophilia patients using (non-) selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: a systematic review reporting on safety[J]. *Blood Rev*, 2022, 56:100987. DOI: 10.1016/j.blre.2022.100987.
- [51] Bellis JR, Pirmohamed M, Nunn AJ, et al. Dexamethasone and haemorrhage risk in paediatric tonsillectomy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Anaesth*, 2014, 113(1):23-42. DOI: 10.1093/bja/aeu152.

(收稿日期:2024-07-26)

(本文编辑:葛胜辉)

