

· 临床研究 ·

加速康复外科策略中使用帕瑞昔布钠对胃癌根治术患者术后恢复的影响

刘琳 柴小青 谢言虎 章蔚 王迪

【摘要】 目的 探讨加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)策略中围术期使用帕瑞昔布钠对胃癌根治术患者术后恢复的影响。**方法** 选择 2016 年 6 月至 2017 年 5 月胃癌根治术患者 60 例,男 40 例,女 20 例,年龄 18~65 岁, BMI 18~30 kg/m², ASA I—III 级。采用随机数字表法随机分为帕瑞昔布钠组(P 组)和对照组(S 组),每组 30 例。P 组术前 30 min 帕瑞昔布钠 40 mg+生理盐水稀释至 5 ml 缓慢静推,术后每间隔 12 h 静推帕瑞昔布钠 40 mg,连续使用 3 d; S 组术前 30 min 生理盐水 5 ml 缓慢静推,术后每间隔 12 h 静推生理盐水 5 ml,连续使用 3 d。两组围术期均采用 ERAS 策略,术后均给予舒芬太尼 PCIA。记录两组患者术前(T₀)、术后 12 h(T₁)、24 h(T₂)和 48 h(T₃)静息和咳嗽时 VAS 评分,术后 24 h 内 PCIA 有效按压次数和舒芬太尼用量;检测术后 2、5 d 炎症因子和癌胚抗原(CEA)浓度;记录术后排气时间、术后住院时间、术后切口感染、炎性肠梗阻和肺部感染等并发症的发生情况。**结果** T₁ 和 T₂ 时 P 组静息和咳嗽时 VAS 评分明显低于 S 组($P < 0.05$);术后 24 h 内 P 组 PCIA 有效按压次数和舒芬太尼用量明显少于 S 组($P < 0.05$)。术后 2 d P 组白介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和 C 反应蛋白(CRP)浓度明显低于 S 组($P < 0.05$);术后 5 d P 组 IL-1 β 浓度、TNF- α 浓度、中性粒细胞绝对数、前列腺素 E₂(PGE₂)和 CEA 浓度明显低于 S 组($P < 0.05$)。P 组术后排气时间和术后住院时间明显短于 S 组($P < 0.05$)。两组术后并发症发生率差异均无统计学意义。**结论** ERAS 策略中使用帕瑞昔布钠能有效减轻胃癌根治术患者术后疼痛和炎症反应,促进术后恢复和缩短术后住院时间,且不增加术后并发症风险。

【关键词】 帕瑞昔布钠;加速康复外科策略;胃癌根治术;术后镇痛;炎症反应

Recovery impact of perioperative use of parecoxib in enhanced recovery after surgery strategy for patients undergoing curative gastric cancer LIU Lin, CHAI Xiaoqing, XIE Yanhu, ZHANG Wei, WANG Di. Department of Anesthesiology, Anhui Provincial Hospital Affiliated to the Anhui Medical University, Hefei 230001, China

Corresponding author: CHAI Xiaoqing, Email: xiaoqingchai@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the recovery effect of perioperative use of parecoxib in enhanced recovery after surgery (ERAS) strategy for patients undergoing curative gastrectomy for cancer. **Methods** Sixty patients diagnosed as gastric cancer, 40 males and 20 females, aged 18 - 65 years, BMI 18 - 30 kg/m², ASA physical status I - III, were enrolled between June, 2016 to May, 2017. The patients were randomly allocated to experimental group (group P, $n = 30$) or control group (group S, $n = 30$). Patients in group P received parecoxib 40 mg dissolved in 5 ml saline iv. in 30 min before surgery and every 12 h after surgery for 3 d. Patients in group S received 5 ml saline instead of parecoxib before and after surgery. All patients received ERAS program perioperatively and PCIA postoperatively (sufentanil). Rest and cough VAS score before surgery (T₀) and at 12 h (T₁), 24 h (T₂) and 48 h (T₃) after surgery, effective PCIA pump compressions and sufentanil use within 24 h after surgery were recorded. Inflammatory markers and serum CEA concentrations on postoperative day 2 and day 5 were measured; In addition, postoperative first flatus time, feeding time, hospital stay and postoperative complications like incisional infection, inflammatory bowel obstruction and pulmonary infection were recorded. **Results** Comparing to patients in group S, VAS score at rest and cough was significantly lower for patients in group P at T₁ and T₂ ($P < 0.05$). Effective PCIA pump compressions and sufentanil use were significantly less in group P than group S within 24 h after surgery ($P < 0.05$). In addition, serum concentrations of IL-1 β , TNF- α and CRP were significantly lower in group P than in group S on postoperative day 2 ($P < 0.05$). Number of neutrophils and

DOI:10.12089/jca.2018.11.001

基金项目:安徽自然科学基金青年项目(1608085QH198)

作者单位:230001 合肥市,安徽医科大学附属医院麻醉科

通信作者:柴小青,Email: xiaoqingchai@163.com

concentrations of serum IL-1 β , TNF- α , PGE $_2$ and CEA were lower in group P than in group S on postoperative day 5 ($P < 0.05$). Time of first flatus and postoperative hospital stay were shorter in group P than in group S ($P < 0.05$). The postoperative complication rate was comparable between the two groups.

Conclusion Perioperative use of parecoxib after gastric surgery in ERAS program reduces postoperative pain and inflammatory reaction, enhances postoperative recovery and shortens postoperative hospital stay. Additionally, perioperative use of parecoxib does not increase the risk of postoperative complications.

【Key words】 Parecoxib; Enhanced recovery after surgery program; Radical gastric resection; Postoperative analgesia; Inflammatory reaction

加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)是指经循证医学证实能降低手术创伤、促进术后恢复的措施^[1-2]。胃癌手术创伤导致组织过度表达环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2), 诱发过度炎症反应和引起术后剧烈疼痛。帕瑞昔布钠选择性抑制 COX-2 活性, 发挥镇痛和抗炎作用^[3-4], 被广泛运用于术后镇痛和抗炎^[3,5]。此外, COX-2 抑制剂能够抑制癌细胞增殖和诱导凋亡^[6]。但是 COX-2 抑制剂可导致胃损伤修复障碍, 增加胃肠吻合口瘘和出血的风险^[7]。因此, 胃癌患者围术期使用帕瑞昔布钠的有效性和安全性有待进一步的研究。本研究旨在观察胃癌根治术患者围术期使用帕瑞昔布钠镇痛和抗炎的效果, 以及帕瑞昔布钠对术后恢复和并发症风险的影响。

资料与方法

一般资料 本研究经医院医学伦理委员会批准, 患者签署知情同意书。选择 2016 年 6 月至 2017 年 5 月行开腹或腹腔镜辅助胃癌根治术的患者, 性别不限, 年龄 18~65 岁, BMI 18~30 kg/m 2 , ASA I—III 级。患者术前无炎性疾病; 无恶性肿瘤病史; 术前半年内未使用非甾体抗炎药; 无严重的心肺功能障碍; 术中出血量 < 500 ml; 自愿参加本研究。排除标准: 梗阻、穿孔、出血等需急诊手术; 术前新辅助放化疗; 对帕瑞昔布钠过敏史; 怀孕和哺乳期女性患者。采用随机数字表法将患者按照 1:1 随机分为两组: 帕瑞昔布钠组(P 组)和对照组(S 组)。

麻醉方法 术前完善肝、肾、心、肺功能等检查, 严格执行 ERAS 策略禁食禁饮标准^[8](表 1)。麻醉诱导静脉给予咪达唑仑 0.05 mg/kg、依托咪酯 0.3 mg/kg、舒芬太尼 0.5 μ g/kg 和罗库溴铵 0.6 mg/kg; BIS 值降至 55 以下行气管插管和机械通气, V_T 6~8 ml/kg, RR 10~12 次/分, 维持 $P_{ET}CO_2$ 在 35~45 mmHg。P 组在切皮前 30 min, 帕瑞昔布钠 40 mg+生理盐水稀释至 5 ml 缓慢静推, 术后每间隔 12 h 静推帕瑞昔布钠 40 mg 至术

后 3 d。S 组在切皮前 30 min, 生理盐水 5 ml 缓慢静推, 术后每间隔 12 h 静推生理盐水 5 ml 至术后 3 d。术中药物维持采用血浆浓度靶控输注, 维持丙泊酚血浆靶浓度 2~5 μ g/ml 和瑞芬太尼血浆靶浓度 2~6 ng/ml, 持续吸入 1% 七氟醚, 维持 BIS 值在 40~55; 间断追加顺式阿曲库铵维持肌松。依据动脉血压变异(pulse pressure variation, PPV)采用目标导向性输液, 维持 PPV 在 5%~10%; 当 PPV 值 > 10%, 给予补充平衡液, 当 PPV < 5%, 停止静脉补液。术中使用输液加热器、保温毯、温热生理盐水冲洗腹腔等措施维持体温在 36.5℃ 左右。术后所有患者给予 PCIA, 配方为: 舒芬太尼 2 μ g/kg+托烷司琼 0.15 mg/kg+生理盐水稀释至 100 ml, 负荷量 2 ml, 持续输注量 2 ml/h, PCIA 量为 2 ml, 锁定时间 30 min。

表 1 ERAS 策略

处理	具体措施
术前	
术前宣教	采用口头、文字、视频等方式与患者及亲属进行详细的医患沟通
禁食水	不彻夜禁食水, 手术前晚 22:00 口服 10% 糖水 500 ml, 麻醉前 4 h 允许进食流质无渣饮食
肠道准备	使用磷酸钠盐灌肠液灌肠
术中	
术中输液	目标导向性输液
术中体温	术中保温
腹腔引流	术后 2~3 d 拔除腹腔引流管
抗生素使用	预防性使用抗生素 48 h
术后	
营养支持	术后 1 d: 经肠内营养管滴入生理盐水 250 ml 术后 2 d: 经鼻肠营养管滴入肠内营养液
术后镇痛	PCIA 术后镇痛
早期下床活动	术后 1 d: 坐起活动 2 次, 时间 > 1 h; 术后 2 d: 下床活动, 步行 > 30 min; 术后 3 d: 下床活动, 步行 > 1 h

观察指标 采用视觉模拟疼痛(VAS)评分评

估镇痛效果(0 分, 无痛; 10 分, 无法忍受的剧痛), 记录两组患者术前(T_0)、术后 12 h(T_1)、术后 24 h(T_2)和术后 48 h(T_3)的静息和咳嗽时 VAS 评分; 记录术后 24 h 内 PCIA 有效按压次数和舒芬太尼用量; 采用 ELISA 法测定术前、术后 2 d 和术后 5 d 血浆白介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C 反应蛋白(CRP)、前列腺素 E_2 (PGE $_2$) 和癌胚抗原(CEA)浓度; 记录术后排气时间、进食时间和术后住院时间; 记录切口感染、肺部感染、炎性肠梗阻、胃肠吻合口瘘等术后并发症的发生情况。

统计分析 采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验, 组内比较采用重复测量设计方差分析。计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

两组患者性别、年龄、BMI、ASA 分级、手术方式、手术时间、术中失血量、术中舒芬太尼和瑞芬太尼用量差异均无统计学意义(表 2—3)。

表 2 两组患者一般资料的比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄(岁)	BMI (kg/m 2)	ASA I / II / III 级(例)
P 组	30	18/12	58.4 $\pm$ 5.5	22.9 $\pm$ 2.0	3/25/2
S 组	30	22/8	58.7 $\pm$ 8.6	22.8 $\pm$ 1.8	2/24/4

与 T_0 时比较, T_1 — T_3 时两组静息和咳嗽时

VAS 评分明显增高($P < 0.05$)。 T_1 和 T_2 时 P 组静息时 VAS 评分明显低于 S 组($P < 0.05$); T_1 — T_3 时 P 组咳嗽时 VAS 评分明显低于 S 组($P < 0.05$)(表 4)。

术后 24 h 内 P 组 PCIA 有效按压次数为(3.5 $\pm$ 1.0)次, S 组为(6.1 $\pm$ 1.4)次; P 组舒芬太尼用量为(66.0 $\pm$ 4.0) μ g, S 组为(76.2 $\pm$ 5.7) μ g。P 组 PCIA 有效按压次数和舒芬太尼用量明显少于 S 组($P < 0.05$)。

与术前比较, 术后 2 d 两组中性粒细胞绝对数明显增多, 血浆 IL-1 β 和 CRP 浓度明显升高($P < 0.05$); 术后 5 d 两组中性粒细胞绝对数明显增多, 血浆 CRP 浓度明显升高, S 组血浆 IL-1 β 浓度明显升高($P < 0.05$); 术后 5 d P 组 PGE $_2$ 浓度和两组 CEA 浓度明显降低($P < 0.05$)。术后 2 d P 组 IL-1 β 、TNF- α 和 CRP 浓度明显低于 S 组($P < 0.05$); 术后 5 d P 组中性粒细胞绝对数、血浆 IL-1 β 、TNF- α 、PGE $_2$ 和 CEA 浓度明显低于 S 组($P < 0.05$)(表 5)。

P 组术后排气时间和术后住院时间明显短于 S 组($P < 0.05$)。P 组有 1 例术后切口感染, S 组有 2 例术后切口感染、1 例肺部感染和 1 例炎性肠梗阻, 两组均无一例胃肠吻合口瘘; 两组患者术后并发症发生率差异无统计学意义, 所有并发症经保守治疗后痊愈(表 6)。

讨 论

ERAS 策略是基于循证医学证据, 优化围手术

表 3 两组患者术中情况的比较

组别	例数	腹腔镜辅助/ 开腹胃癌根治术(例)	手术时间 (min)	术中出血 (ml)	术中舒芬太尼用量 (μ g)	术中瑞芬太尼用量 (mg)
P 组	30	18/12	261.5 $\pm$ 36.9	85.5 $\pm$ 18.8	31.6 $\pm$ 3.4	3.3 $\pm$ 0.6
S 组	30	20/10	257.8 $\pm$ 28.0	87.0 $\pm$ 35.5	31.0 $\pm$ 3.6	3.2 $\pm$ 0.5

表 4 两组患者不同时点静息和咳嗽时 VAS 评分的比较(分, $\bar{x} \pm s$)

状态	组别	例数	T_0	T_1	T_2	T_3
静息时	P 组	30	0.4 $\pm$ 0.3	2.6 $\pm$ 0.4 ^{ab}	2.4 $\pm$ 0.4 ^{ab}	1.9 $\pm$ 0.4 ^a
	S 组	30	0.4 $\pm$ 0.4	3.2 $\pm$ 0.4 ^a	3.0 $\pm$ 0.4 ^a	2.1 $\pm$ 0.4 ^a
咳嗽时	P 组	30	0.5 $\pm$ 0.4	3.8 $\pm$ 0.6 ^{ab}	2.9 $\pm$ 0.4 ^{ab}	2.4 $\pm$ 0.5 ^{ab}
	S 组	30	0.5 $\pm$ 0.4	4.3 $\pm$ 0.5 ^a	3.8 $\pm$ 0.4 ^a	2.9 $\pm$ 0.4 ^a

注: 与 T_0 比较, ^a $P < 0.05$; 与 S 组比较, ^b $P < 0.05$

表 5 两组患者不同时点血浆炎症指标和肿瘤指标的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	术前	术后 2 d	术后 5 d
中性粒细胞 ($\times 10^9/L$)	P 组	30	3.34 ± 0.60	5.84 ± 1.23^a	4.95 ± 0.52^{ab}
	S 组	30	3.81 ± 1.21	6.83 ± 2.46^a	5.50 ± 1.07^a
IL-1 β (mg/L)	P 组	30	45.32 ± 7.06	52.41 ± 8.35^{ab}	44.12 ± 5.09^b
	S 组	30	48.38 ± 12.37	71.03 ± 11.80^a	60.00 ± 9.95^a
TNF- α (mg/L)	P 组	30	43.06 ± 10.00	40.05 ± 9.76^b	36.90 ± 6.54^b
	S 组	30	44.75 ± 9.88	53.09 ± 11.16	49.05 ± 11.70
CRP (mg/L)	P 组	30	3.12 ± 0.06	90.37 ± 26.39^{ab}	42.69 ± 12.71^a
	S 组	30	3.23 ± 0.53	121.93 ± 25.79^a	51.43 ± 17.05^a
PGE ₂ (mg/L)	P 组	30	359.46 ± 51.45	311.38 ± 73.25	267.02 ± 36.66^{ab}
	S 组	30	356.34 ± 122.99	308.85 ± 61.04	306.36 ± 56.21
CEA (pg/L)	P 组	30	21.14 ± 5.54	22.64 ± 3.95	17.29 ± 2.59^{ab}
	S 组	30	23.69 ± 2.87	24.77 ± 5.49	19.46 ± 3.44^a

注:与术前比较,^a $P < 0.05$;与 S 组比较,^b $P < 0.05$

表 6 两组患者术后恢复情况和并发症的比较

组别	例数	排气时间 (h)	进食流质时间 (d)	术后住院时间 (d)	切口感染 [例(%)]	肺部感染 [例(%)]	炎性肠梗阻 [例(%)]
P 组	30	62.9 ± 5.5^a	4.0 ± 0.5	8.3 ± 1.2^a	1(3.3)	0(0)	0(0)
S 组	30	69.1 ± 10.6	4.1 ± 0.5	9.4 ± 1.8	2(6.6)	1(3.3)	1(3.3)

注:与 S 组比较,^a $P < 0.05$

期治疗措施,减少手术创伤导致的心理和生理应激反应,促进患者术后快速康复^[9]。术后剧烈疼痛和过度炎症反应是导致胃癌根治术后器官功能损害、恢复缓慢和术后住院时间长的重要因素。有研究表明,传统开腹和腹腔镜辅助胃癌根治术可导致剧烈且程度相似的术后疼痛,术后 24 h VAS 评分约 2.5 分^[10-12]。因此,开腹和腹腔镜辅助胃癌根治术均需要有效的镇痛和抗炎治疗。

胃癌根治术后有效的镇痛策略需要进一步的研究。阿片类药物是胃癌根治术后常用的镇痛药物;舒芬太尼是强效阿片类镇痛药物,但常导致呼吸抑制、肌痉挛、恶心呕吐、尿潴留等不良反应,限制了其临床运用。中国 ERAS 专家建议术后联合用药和多模式镇痛,提高镇痛效果,减少不良反应^[1]。帕瑞昔布钠属于 COX-2 酶抑制药,抑制炎症介质释放,缓解术后疼痛,治疗效果良好。有研究表明,帕瑞昔布钠预防性镇痛明显降低胃癌患者术后静息和咳嗽时 VAS 评分,缩短术后肠道功能恢

复时间,降低术后恶心和呕吐的发生率^[10]。吉锦泉等^[13]报道,与术后单次使用帕瑞昔布钠比较,结直肠癌术后重复使用帕瑞昔布钠明显减少术后枸橼酸芬太尼用量,且术后排气和排便时间明显缩短,提示术后多次使用帕瑞昔布钠效果优于单次使用。

本研究中,P 组在术前 30 min 静脉给予帕瑞昔布钠达到预防性镇痛的效果,通过提高痛阈阈值而抑制周围神经和中枢神经敏感化。此外,术后重复静脉给予帕瑞昔布钠,达到术后持续镇痛的目的。本研究 P 组患者术后 48 h 静息和咳嗽时 VAS 评分明显低于 S 组。因采用帕瑞昔布钠超前镇痛和术后持续镇痛的双重镇痛措施,P 组术后 24 h 内 PCIA 有效按压次数和舒芬太尼用量均明显少于 S 组,有助于促进患者术后快速康复。

胃癌手术创伤诱导组织过度表达 COX-2,增加 PGE₂ 和炎症因子的合成,导致术后疼痛和炎症反应。帕瑞昔布钠能有效抑制中枢神经系统和外周组织前列腺素释放,抑制中性粒细胞等炎性细胞活

化,从而减轻器官功能损害。本研究中 P 组术后 5 d,血浆 PGE₂ 浓度明显低于 S 组,显示围手术期重复使用帕瑞昔布钠能够有效的抑制炎症反应。为了进一步证实围手术期重复使用帕瑞昔布钠的抗炎活性,本研究检测胃癌术后 2 d 和术后 5 d 多种炎症因子浓度。研究显示与 S 组比较,P 组术后 2 d 血浆 IL-1 β 、TNF- α 和 CRP 浓度、术后 5 d 的中性粒细胞绝对数、血浆 IL-1 β 、TNF- α 和 PGE₂ 浓度均明显降低。

有研究表明,因非甾体抗炎药抑制 COX-1 和 COX-2 活性,增加胃肠吻合口瘘的风险^[7,14-15],因此,多数外科医师对胃癌围手术期重复多次使用帕瑞昔布钠持谨慎态度^[16-17]。Smith 等^[18]报道的一项系统评价研究进一步表明特异性 COX-2 抑制剂不增加胃肠吻合口瘘的发生风险。本研究显示,多次重复使用帕瑞昔布钠不增加胃癌根治术患者术后吻合口相关并发症的发生率,其原因可能为帕瑞昔布钠为特异性 COX-2 抑制药,因此对 COX-1 酶的活性和胃肠保护作用无明显影响。

综上所述,胃癌根治术围术期重复多次使用帕瑞昔布钠能有效缓解术后疼痛,抑制炎症反应,促进患者术后肠道功能恢复,缩短术后住院时间,且不增加术后并发症发生风险。

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术期管理专家共识(2016 版). 中华消化外科杂志, 2016, 16(6): 527-533.
- [2] Visoni A, Shah R, Gabriel E, et al. Enhanced recovery after surgery for noncolorectal surgery? A systematic review and Meta-analysis of major abdominal surgery. *Ann Surg*, 2017, 267(1): 57-65.
- [3] 吴运香, 魏昕, 章敏, 等. 帕瑞昔布钠对老年患者胃癌术后早期认知功能的影响. 临床麻醉学杂志, 2015, 31(4): 320-322.
- [4] 朱美华, 曾琼, 王宁, 等. 帕瑞昔布钠对神经外科术后镇痛及躁动的影响. 临床麻醉学杂志, 2011, 27(10): 976-978.
- [5] Camu F, Borgeat A, Heylen RJ, et al. Parecoxib, propacetamol, and their combination for analgesia after total hip arthroplasty: a randomized non-inferiority trial. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2017, 61(1): 99-110.
- [6] 杨陈伟, 王海云. COX-2 抑制剂与丙泊酚抗肿瘤作用研究进展. 中国医师杂志, 2017, 19(6): 949-952.
- [7] Cahill RA, Sheehan KM, Scanlon RW, et al. Effects of a selective cyclo-oxygenase 2 inhibitor on colonic anastomotic and skin wound integrity. *Br J Surg*, 2004, 91(12): 1613-1618.
- [8] 骆鹏飞, 莫卫东, 许戈良, 等. 加速康复外科理念在原发性肝癌患者肝切除围手术期中的应用. 中华普通外科杂志, 2015, 30(11): 862-865.
- [9] Zeng YK, Yang ZL, Peng JS, et al. Laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy for early gastric cancer: evidence from randomized and nonrandomized clinical trials. *Ann Surg*, 2012, 256(1): 39-52.
- [10] 陈伟, 李卫, 谢东武, 等. 帕瑞昔布钠在老年胃癌根治术围术期超前镇痛中的应用. 四川医学, 2014, 35(7): 793-795.
- [11] 沈锦春, 郭海峰, 杨建军, 等. 氟比洛芬酯联合吗啡镇痛对胃癌患者术后吗啡用量及肠功能恢复的影响. 临床麻醉学杂志, 2009, 5(25): 383-386.
- [12] 詹慧明, 向桂芳, 漆冬梅, 等. 帕瑞昔布钠对腹腔镜辅助下胃癌手术患者血浆前列腺素 E₂ 水平及术后患者自控镇痛效果的影响. 中华实验外科杂志, 2013, 30(9): 1968-1970.
- [13] 吉锦泉, 周国斌, 马薇涛, 等. 帕瑞昔布钠对结直肠癌根治术后镇痛及肠道功能恢复的影响. 广州医学院学报, 2011, 39(6): 17-20.
- [14] Reisinger KW, Schellekens DH, Bosmans JW, et al. Cyclooxygenase-2 is essential for colorectal anastomotic healing. *Ann Surg*, 2017, 265(3): 547-554.
- [15] Slim K, Joris J, Beloeil H, et al. Colonic anastomoses and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Visc Surg*, 2016, 153(4): 269-275.
- [16] Bakker N, Deelder JD, Richir MC, et al. Risk of anastomotic leakage with nonsteroidal anti-inflammatory drugs within an enhanced recovery program. *J Gastrointest Surg*, 2016, 20(4): 776-782.
- [17] Paulasir S, Kaoutzanis C, Welch KB, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: do they increase the risk of anastomotic leaks following colorectal operations? *Dis Colon Rectum*, 2015, 58(9): 870-877.
- [18] Smith SA, Roberts DJ, Lipson ME, et al. Postoperative nonsteroidal anti-inflammatory drug use and intestinal anastomotic dehiscence: a systematic review and Meta-analysis. *Dis Colon Rectum*, 2016, 59(11): 1087-1097.

(收稿日期: 2018-01-17)