

· 专家共识 ·

酮咯酸镇痛专家共识

方向明 朱涛 米卫东 苏帆 李军 张加强 陈晖 陈国忠 赵平 祝胜美
耿立成 贾慧群 缪长虹 欧阳碧山

疼痛作为体温、脉搏、血压、呼吸之后的第五大生命体征^[1],是实质或潜在的组织损伤所引起的不愉快感觉和情感体验,或是具有感觉、情绪、认知和社会层面的痛苦体验。手术后疼痛常在手术结束或麻醉作用消失后即刻发生,通常不超过 3~7 d。目前国内外术后镇痛不足普遍存在,如不能得到有效控制,部分患者可能发展为慢性疼痛,将严重影响患者的康复和生活质量^[2]。此外,晚期癌症患者常伴有中、重度疼痛。

临床控制围术期中、重度疼痛常用的药物包括阿片类药物及非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)等。NSAIDs 具有抗炎、镇痛双重作用,无呼吸抑制风险,临床应用广泛^[3]。酮咯酸是镇痛、抗炎疗效较强的 NSAIDs 药物^[4],适用于较严重的急性疼痛的短期治疗,通常用于术后镇痛。此外,目前国外相关镇痛指南或专家共识将酮咯酸列为癌症三阶梯镇痛的基础用药。为此,本共识专家组根据现有临床证据并结合临床实践,深入讨论了酮咯酸在镇痛中的应用并达成共识。

酮咯酸的药理作用

药代动力学

酮咯酸的临床常用剂型为酮咯酸氨丁三醇盐,生理 pH 值下该盐离解形成酮咯酸氨丁三醇分子,酮咯酸为该醇盐的临床有效成分[化学成分:(+/-)-5-苯甲酰基-2,3-二氢-1H-吡咯并吡咯烷-1-甲酸,分子式 $C_{15}H_{13}NO_3$,分子量 255.27],为吡咯烷羧酸衍生物,由左旋(-)和右旋(+)异构体组成的消旋体,其右旋(+)异构体具有镇痛作用^[4]。酮咯酸口服和肌肉注射吸收迅速,血药浓度峰浓度为 20~60 min,生物利用度为 80%~100%;与血浆蛋白结合率>99%,分布容积为 0.1~0.3 L/kg、总清除率为 0.03 L·kg⁻¹·h⁻¹;不易透过血-脑脊液屏障;主要与肝葡萄糖醛酸结合和羟基化代谢,消除半衰期为 4~6 h,其中老年患者为 6~7 h,肾功能不全者为

9~10 h;约 90%原药和代谢物随尿排出^[5]。

镇痛机制

NSAIDs 的主要作用机制是通过抑制环氧酶(cyclooxygenase, COX)影响花生四烯酸代谢,使前列腺素合成产物(PGs)合成减少,从而抑制发热、疼痛和炎症反应。COX 有 COX-1 和 COX-2 两种同工酶,COX-1 是结构酶,参与血小板、胃肠及肾脏等组织的生理过程,维持机体自身稳定,被激活后合成 PGs 发挥保护胃黏膜等作用,一旦 COX-1 活性受抑,胃黏膜等受损。COX-2 是诱导酶,主要存在于炎症部位,在致炎因子等诱导下激活,释放炎症介质,诱发疼痛和炎症,抑制该酶活性可明显减轻组织炎症所致疼痛。近期研究发现 COX-1 和 COX-2 共同参与了许多重要的生理过程^[6-9],且 COX-1 和 COX-2 兼具诱导性和结构性,非选择性 COX 抑制剂在抗伤害感受性方面两者兼顾。酮咯酸抑制 COX-1/COX-2 的比率为 0.36^[10]。

酮咯酸的临床应用

围术期镇痛

1. 预防性镇痛

预防性镇痛是指从术前延续至术后一段时间的镇痛治疗,旨在减少伤害性刺激传入,导致外周和中枢敏化,从而减轻术后疼痛。

在骨科、妇科、口腔科、眼科等专科与未行预防性镇痛比较,术后患者自控镇痛(patient controlled analgesia, PCA)按压次数减少,阿片类药物使用剂量降低或开始使用时间明显延迟,且无镇静作用,不影响患者苏醒,不良反应发生率明显降低。

(1)骨科:与止血带充气后注射相比较,充气前静脉注射酮咯酸可明显降低踝关节手术患者术后 2、4 h 的 VAS 评分^[11]。

(2)妇科:酮咯酸和利多卡因联用宫颈旁神经阻滞,其预防性镇痛效果优于口服布洛芬+单用利多卡因阻滞^[12]。对妇科腹腔镜辅助阴式子宫切除术,术前肌肉注射酮咯酸和右美沙芬,术后阿片类药物用量减少^[13]。

(3)口腔科:牙髓炎患者术前口服酮咯酸可明显增加局麻药的神经阻滞作用^[14]。磨牙拔除术前静脉注射酮咯酸 30 mg 与术后注射比较,术后 12 h VAS 评分明显降低,术后需镇痛的时间延迟 2 h,且镇痛药用量也明显减少^[15]。

(4)眼科:准分子激光辅助上皮下角膜切除术前 0.5% 酮咯酸滴眼液,患者术后眼部疼痛明显减轻^[16]。

DOI: 10.12089/jca.2019.03.020

作者单位:浙江大学医学院附属第一医院城站院区麻醉科(方向明);四川大学华西医院麻醉科(朱涛);中国人民解放军总医院麻醉手术中心(米卫东,负责人);山东省中医院麻醉科(苏帆);温州医科大学附属第二医院麻醉与围术期医学科(李军,执笔人);河南省人民医院麻醉科(张加强,执笔人);解放军总医院第三医学中心麻醉科(陈晖);中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院麻醉科(陈国忠);中国医科大学附属盛京医院麻醉科(赵平);浙江大学医学院附属第一医院麻醉科(祝胜美);天津市人民医院麻醉科(耿立成);河北医科大学第四医院麻醉科(贾慧群);上海复旦大学附属肿瘤医院麻醉科(缪长虹);海南省人民医院麻醉科(欧阳碧山)

建议:骨科、妇科、口腔科、眼科手术可选择酮咯酸术前静脉注射、肌肉注射、口服及滴眼液行预防性镇痛。

证据等级:高

推荐级别:强

2. 术后镇痛

酮咯酸可单独用于术后轻、中度疼痛^[17-18];对重度疼痛,应与阿片类药物联用发挥协同镇痛作用。酮咯酸入泵,与舒芬太尼、芬太尼、羟考酮、地佐辛等阿片类药物联合用于 PCA,较单用阿片类药物镇痛效果更理想,并可减少阿片类药物用量和相关不良反应^[19]。酮咯酸在临床多个专科患者术后镇痛中起重要作用。

(1) 胸外科:酮咯酸可单独或联合其他类镇痛药物用于开胸手术后镇痛。开胸手术后每 6 小时肌肉注射 10 mg 或 30 mg 酮咯酸,联合肋间神经阻滞及吗啡静脉自控镇痛(patient-controlled intravenous analgesia, PCIA)可更有效控制术后疼痛^[20]。每 6 小时静脉注射 30 mg 酮咯酸联合氢吗啡酮硬膜外自控镇痛(patient-controlled epidural analgesia, PCEA)的镇痛效果优于单纯氢吗啡酮 PCEA,并可改善开胸患者术后肺功能^[21]。

建议:开胸手术后可将酮咯酸和吗啡、舒芬太尼、芬太尼等阿片类药物联合用于多模式镇痛。

证据等级:高

推荐强度:强

(2) 骨科:在骨科术后镇痛中常将酮咯酸与其他镇痛药物联用,如肩关节手术后关节腔内注射入酮咯酸、罗哌卡因和吗啡混合液,镇痛效果好,且吗啡用量明显减少^[22];全膝关节置换术后关节周围注射酮咯酸、罗哌卡因和吗啡混合液,协同镇痛效果明显优于单用或两药联用^[23]。在多节段腰椎减压手术联合使用酮咯酸,与单用吗啡比较,患者术后 6、12、24 h 镇痛效果更佳,安全性更高^[24]。

建议:骨科术后镇痛可选择酮咯酸常规给药方式(如静脉注射、肌肉注射、PCA、静脉滴注等),关节手术也可联合局部麻醉药等行关节腔及局部注射镇痛。

证据等级:骨科创伤手术、脊柱外科手术、骨关节手术,高;其他骨科手术,中

推荐强度:强

(3) 妇产科:酮咯酸可用于剖宫产术后镇痛。产妇应用酮咯酸复合阿片类药物镇痛,阿片类药物用量减少、PCA 按压次数减少、VAS 评分更低^[25]。妇科腹腔镜手术后使用(每 24 小时 20 mg 吗啡)PCIA+静脉注射酮咯酸 30 mg(每 8 小时)较(每 24 小时 90 mg 酮咯酸+20 mg 吗啡)PCIA 镇痛效果更优,补救曲马多用量减少^[26]。取卵手术后使用酮咯酸不影响妇女卵子植入、流产、怀孕、活产或多胎的发生率,且镇痛效果较好^[27]。酮咯酸与地佐辛联用于妇科患者术后 PCA,其镇痛效果优于单用地佐辛或酮咯酸,且头晕、嗜睡发生更少,地佐辛用量减少 50%^[28]。

建议:妇产科术后可单用酮咯酸或与阿片类药物联合镇痛;静脉注射及 PCIA 均可达到较好镇痛效果,单次静脉注

射剂量应为 15~30 mg, PCIA 应联合用药。

证据等级:妇科手术,高;产科手术,中;其他类别手术后镇痛,高

推荐强度:强

(4) 儿外科:酮咯酸是国内外儿科患者术后最常使用的 NSAIDs 药物,但不推荐用于 3 个月以内患儿镇痛。酮咯酸单独用于扁桃体摘除术可有效缓解患儿疼痛,且不增加手术部位的出血风险^[29]。患儿输尿管膀胱吻合术后 48 h 持续静脉使用酮咯酸($83.3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)镇痛效果与芬太尼($0.17 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)相似,且术后膀胱痉挛发生率^[30]。在双侧鼓膜切开及置管术患儿,与单用芬太尼、酮咯酸比较,芬太尼 1.5~2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 联用酮咯酸 1 mg/kg 术后镇痛,可减少羟考酮的追加量、不延长恢复时间,不增加呕吐反应^[31]。青少年后路脊柱融合术及原发性脊椎侧弯矫正术后使用酮咯酸镇痛,不影响移植骨融合,不引发假关节发生,且镇痛管理效果佳^[32]。心脏手术患儿术后使用酮咯酸镇痛效果好,可降低阿片类药物用量、不会增加出血并发症的风险^[33-34]。

建议:患儿术后镇痛可单独应用酮咯酸,单用效果不佳时可联用小剂量阿片类药物;给药方式为单次肌肉注射(1 mg/kg,最大用量不超过 30 mg)、静脉注射(0.5 mg/kg,最大用量不超过 15 mg)。

证据等级:小儿心脏手术,中;其他儿科手术,高

推荐强度:强

(5) 其他外科:酮咯酸可与吗啡、曲马多、芬太尼等联合应用于颌面外科、腹部手术、乳腺和甲状腺手术的术后镇痛。吗啡与酮咯酸联用较单用吗啡镇痛效果更理想,吗啡用量更少,且患者镇静、头晕、皮肤瘙痒等不良反应明显降低^[35]。颌面外科手术术后酮咯酸 30 mg 静脉注射,其镇痛效果与曲马多 100 mg 静脉注射或两药联合使用相似,但酮咯酸组呕吐发生率更低^[36]。改良乳腺切除术后使用酮咯酸镇痛的患者术后 40 min 和 24 h 的炎症反应均低于吗啡、曲马多组,且免疫抑制作用最轻^[37]。酮咯酸与曲马多联合用于腹部手术患者 PCA,镇痛效果确切且可减少曲马多 50%用量^[38]。酮咯酸 1.5~3 mg/kg 和小剂量芬太尼 PCIA 用于甲状腺手术患者镇痛效果与芬太尼 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 相当,但恶心、呕吐及头晕发生率更低^[39]。

建议:其他外科手术后可使用酮咯酸或与吗啡、舒芬太尼、芬太尼等阿片类药物及曲马多联合镇痛;静脉滴注、肌肉注射、静脉注射及 PCA 等方式均可应用,PCA 更为方便有效。

证据等级:高

推荐强度:强

其他急性疼痛

酮咯酸对于骨折、胆绞痛、肾绞痛及其他中、重度急性疼痛患者的镇痛效果明显,起效快,无镇静作用。对于胆绞痛、肾绞痛等平滑肌痉挛所致疼痛,可以在解痉药治疗基础上使用酮咯酸镇痛效果更好。

(1) 胆绞痛:静脉注射酮咯酸 30 min 后可使胆绞痛患者

疼痛明显缓解,且不良反应轻微^[40]。

(2)肾绞痛:对于肾绞痛患者,30 mg 酮咯酸镇痛效果和 0.1 mg/kg 吗啡相当,如与吗啡联用,补救镇痛率明显低于单用吗啡^[41]。

(3)急诊科其他中、重度急性疼痛:对急诊科其他中、重度急性疼痛患者静脉注射酮咯酸 10 mg 可缓解疼痛,且不增加不良反应^[42],但应寻找致痛病因并针对性治疗。

(4)骨折疼痛:闭合性骨折,如每 12 小时口服酮咯酸 10 mg 可明显缓解踝关节骨折患者急性疼痛^[43]。

建议:非手术急性疼痛治疗可选用酮咯酸。用法:每 6 小时静脉注射 10~30 mg;每次口服 10 mg,每 6 小时;连续使用不超过 5 d。

证据等级:中

推荐强度:强

癌痛

癌痛常并存于肿瘤患者,目前 50%~80%的癌痛未得到有效控制。癌痛的治疗均遵循 WHO 三阶梯原则,以药物为主。美国国立综合癌症网络(national comprehensive cancer network, NCCN)在 2018 年癌痛指南中明确提出在布洛芬或萘普生每日使用剂量达到最大值(分别为 3 200 mg、1 500 mg)时,如有必要可每 6 小时静脉注射酮咯酸 15~30 mg(连续使用 5 d)^[44]。研究证实,仅 10 mg 酮咯酸肌肉注射即可起到癌痛缓解效果^[45];首次口服酮咯酸 10 mg 对重度癌痛缓解程度,与扑热息痛 600 mg+可待因 60 mg 相当^[46]。持续皮下注射酮咯酸可缓解肿瘤转移性疼痛^[47]。酮咯酸与吗啡联用于癌痛患者较单用吗啡镇痛效果更佳,吗啡使用剂量更少,虽胃肠道不适会略微增加,但便秘等不良反应明显减少^[48]。

建议:中、重度癌痛应单用阿片类药物或与酮咯酸联合镇痛;应根据癌痛程度选择口服酮咯酸(每 4~6 小时 10 mg)或静脉注射(每 6 小时 10~30 mg),其连续使用时间不超过 5 d。

证据等级:缓解癌痛,高

推荐强度:强

酮咯酸使用方法、联合用药及注意事项

酮咯酸静脉注射、肌肉注射、口服的使用方法与药品说明书相符,相关其他使用途径与方法均有相关文献支持。

使用方法

1. 静脉注射

酮咯酸静脉注射 30 min 内开始起效,1~2 h 达最大镇痛效果,镇痛时间持续 4~6 h。成人静脉注射时间不少于 15 s,患者年龄<65 岁,每次 30 mg;年龄≥65 岁、肾损伤及体重低于 50 kg,每次 15 mg。多次给药时,建议年龄<65 岁者每 6 小时给药 30 mg,每 24 小时最大剂量不超过 120 mg;年龄≥65 岁、肾损伤或体重低于 50 kg 者每 6 小时给药 15 mg,每 24 小时最大剂量不超过 60 mg,连续使用不得超过 5 d。用于 2~16 岁患儿时,以 1 次 0.5 mg/kg,最大剂量不超过 15 mg 进

行,仅接受单次用药。

2. 肌肉注射

成年患者年龄<65 岁,每次 60 mg;患者年龄≥65 岁、肾损伤及体重低于 50 kg,每次 30 mg。缓慢肌注,30 min 内起效,1~2 h 达最大镇痛效果,镇痛时间持续 4~6 h。多次给药时,同静脉注射。酮咯酸可单独用于 2~16 岁患儿,1 次 1 mg/kg,最大剂量不超过 30 mg,仅接受单次用药。

3. 静脉滴注

麻醉诱导前 30 min 静脉滴注 60 mg 酮咯酸,可明显提高术后 24 h 镇痛效果,并减轻术后炎症反应,保护患者免疫功能^[49]。剖宫产术后 48 h 内滴注低剂量酮咯酸(0.6 mg/h)可降低产妇术后渗出液中 IL-6 和 IL-10 浓度,且镇痛效果好^[50]。因而建议静脉滴注时,对于轻、中度疼痛患者,将 60 mg 酮咯酸用生理盐水稀释到 50 或 100 ml,30 min 左右完成输液。对于重度疼痛成年患者,建议使用酮咯酸和阿片类药物联合用药。

4. 静脉镇痛泵

在使用酮咯酸进行 PCIA 时,建议将酮咯酸注射液 60 至 240 mg 联合中小剂量阿片类药物用生理盐水稀释至 100 或 200 ml,以 2 或 4 ml/h 速度持续泵入(表 1)。

表 1 酮咯酸与其他镇痛药物用于静脉镇痛泵的配比

联用阿片类药物	剂量配比	控制条件
曲马多 ^[38]	曲马多 5 mg/ml+酮咯酸 1.5 mg/ml+生理盐水 100 ml	PCIA, 1.5 ml/h, PCA 0.2 ml, 间隔 30 min, 持续 36 h
芬太尼 ^[39]	芬太尼 10 μg/kg+酮咯酸 3 mg/kg+生理盐水至 100 ml	PCIA, 2 ml/h, 持续 48 h
吗啡 ^[19]	吗啡 0.5 mg/ml+酮咯酸 1.5 mg/ml+生理盐水至 100 ml	PCIA, 2 ml/h, 持续 48 h
舒芬太尼	舒芬太尼 1.5~2 μg/kg+酮咯酸 120~240 mg+生理盐水至 100 ml	PCIA, 2 ml/h, 持续 48 h

5. 口服

注射液和口服酮咯酸制剂的连续用药总时间一般不超过 5 d,口服制剂仅用于注射剂的后续治疗。对于年龄<65 岁的患者,肌肉或静脉注射酮咯酸后口服后续治疗,一般首次口服 20 mg,以后每 4~6 小时 10 mg,最大口服剂量每 24 h 不超过 40 mg;年龄≥65 岁、肾损伤或体重小于 50 kg 的患者口服后续治疗,口服首次 10 mg,后每 4~6 小时口服 10 mg,最大口服剂量每 24 小时不超过 40 mg。

建议:轻度疼痛可单独使用酮咯酸;中、重度疼痛应与阿

片类药物联合应用,可减少 20%~50%阿片类药物用量;术后疼痛持续治疗,推荐酮咯酸单独或联合阿片类药物 PCIA 给药;术后镇痛治疗,酮咯酸的用药总时间一般不超过 5 d。

药物配伍

酮咯酸可与吗啡、曲马多、哌替啶、芬太尼、舒芬太尼、地佐辛混合用于 PCA, 物理化学性能稳定, 安全性较好^[21, 36, 38-39]。与纳布啡、喷他佐辛混合会产生浑浊, 建议不在同一容器中混合。

注意事项及不良反应

酮咯酸使用过程中可能会出现便秘、呕吐、头痛(17%)、胃肠道疼痛(13%)、高血压、瘙痒、皮疹、恶心(12%)、消化不良(12%)、腹泻(7%)、嗜睡(6%)、头晕(7%)、水肿(4%)、出汗等不良反应(发生率均>1%)。与阿片类药物比较, 该药恶心、呕吐等不良反应较少, 且不产生呼吸抑制、无依赖性, 安全性更高^[26, 51]。胃肠道损伤是 NSAIDs 常见的不良反应^[52], 65 岁以上老年患者、酮咯酸静脉平均剂量每天超过 60 mg 及连续使用 5 d 以上, 胃肠道出血风险增加^[53-54], 建议对高危患者进行风险评估, 并使用质子泵抑制剂、胃黏膜保护剂和 H₂受体拮抗剂降低胃、十二指肠溃疡等不良反应及风险^[52]。

酮咯酸用于特殊人群

妊娠期妇女

《2016 年 BSR/BHPR 有关妊娠期和哺乳期处方药指南》^[55]中明确指出, 非选择性 NSAIDs(包括酮咯酸)在妊娠前 3 个月可能导致流产和畸胎, 建议谨慎使用^[56-57]; 而妊娠 32 周以后禁止使用^[58]。

哺乳期妇女

NSAIDs 均为酸性药物, 脂溶性差且蛋白结合率高(>90%), 因而其进入乳汁中的量极少。产后每次口服酮咯酸 10 mg, 4 次/天, 服用 2~6 d, 乳汁和血液中的含量比为 0.016~0.027/1, 其在乳汁中的浓度远低于安全浓度, 从而被婴儿摄入的浓度也极低(0.18%)^[59]。因此, 美国儿科学会和母乳喂养协会认为酮咯酸是目前最适合哺乳期妇女的镇痛药物^[25, 58]。

建议: 妊娠前 3 个月及 32 周后的孕妇禁用酮咯酸; 酮咯酸可安全用于哺乳期妇女的镇痛治疗。

参 考 文 献

- [1] Fishman SM. Pain as the fifth vital sign: how can I tell when back pain is serious. J Pain Palliat Care Pharmacother, 2005, 19(4):77-79.
- [2] 邓小明, 姚尚龙, 于布为, 等. 现代麻醉学. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [3] Harirforoosh S, Jamali F. Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Expert Opin Drug Saf, 2009, 8(6):669-681.
- [4] Vadivelu N, Gowda AM, Urman RD, et al. Ketorolac tromethamine-routes and clinical implications. Pain Pract, 2015,

- 15(2):175-193.
- [5] Brocks DR, Jamali F. Clinical pharmacokinetics of ketorolac tromethamine. Clin Pharmacokinet, 1992, 23(6):415-427.
- [6] Langenbach R, Morham SG, Tiano HF, et al. Prostaglandin synthase 1 gene disruption in mice reduces arachidonic acid-induced inflammation and indomethacin-induced gastric ulceration. Cell, 1995, 83(3):483-492.
- [7] 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 Pain, 2016, 17(2):131-157.
- [8] Lin XH, Young SH, Luo JC, et al. Risk factors for upper gastrointestinal bleeding in patients taking selective COX-2 inhibitors: a nationwide population-based cohort study. Pain Med, 2018, 19(2):225-231.
- [9] Nørregaard R, Kwon TH, Frøkiær J. Physiology and pathophysiology of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 in the kidney. Kidney Res Clin Pract, 2015, 34(4):194-200.
- [10] Kulkarni SK, Jain NK, Singh A. Cyclooxygenase isoenzymes and newer therapeutic potential for selective COX-2 inhibitors. Methods Find Exp Clin Pharmacol, 2000, 22(5):291-298.
- [11] Norman PH, Daley MD, Lindsey RW. Preemptive analgesic effects of ketorolac in ankle fracture surgery. Anesthesiology, 2001, 94(4):599-603.
- [12] Cansino C, Edelman A, Burke A, et al. Paracervical block with combined ketorolac and lidocaine in first-trimester surgical abortion: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol, 2009, 114(6):1220-1226.
- [13] Lu CH, Liu JY, Lee MS, et al. Preoperative cotreatment with dextromethorphan and ketorolac provides an enhancement of pain relief after laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy. Clin J Pain, 2006, 22(9):799-804.
- [14] Yadav M, Grewal MS, Grewal S, et al. Comparison of preoperative oral ketorolac on anesthetic efficacy of inferior alveolar nerve block and buccal and lingual infiltration with articaine and lidocaine in patients with irreversible pulpitis: a prospective, randomized, controlled, double-blind Study. J Endod, 2015, 41(11):1773-1777.
- [15] Ong KS, Seymour RA, Chen FG, et al. Preoperative ketorolac has a preemptive effect for postoperative third molar surgical pain. Int J Oral Maxillofac Surg, 2004, 33(8):771-776.
- [16] Kim SK, Hong JP, Nam SM, et al. Analgesic effect of preoperative topical nonsteroidal antiinflammatory drugs on postoperative pain after laser-assisted subepithelial keratectomy. J Cataract Refract Surg, 2015, 41(4):749-755.
- [17] Stanski DR, Cherry C, Bradley R, et al. Efficacy and safety of single doses of intramuscular ketorolac tromethamine compared with meperidine for postoperative pain. Pharmacotherapy, 1990, 10(6):40S-44S.

- [18] O'hara DA, Fragen RJ, Kinzer M, et al. Ketorolac tromethamine as compared with morphine sulfate for treatment of postoperative pain. *Clin Pharmacol Ther*, 1987, 41(5): 556-561.
- [19] Picard P, Bazin JE, Conio N, et al. Ketorolac potentiates morphine in postoperative patient-controlled analgesia. *Pain*, 1997, 73(3):401-406.
- [20] Power I, Bowler GM, Pugh GC, et al. Ketorolac as a component of balanced analgesia after thoracotomy. *Br J Anaesth*, 1994, 72(2):224-226.
- [21] Singh H, Bossard RF, White PF, et al. Effects of ketorolac versus bupivacaine coadministration during patient-controlled hydromorphone epidural analgesia after thoracotomy procedures. *Anesth Analg*, 1997, 84(3):564-569.
- [22] Axelsson K, Gupta A, Johanson E, et al. Intraarticular administration of ketorolac, morphine, and ropivacaine combined with intraarticular patient-controlled regional analgesia for pain relief after shoulder surgery: a randomized, double-blind study. *Anesth Analg*, 2008, 106(1):328-333.
- [23] Kim TW, Park SJ, Lim SH, et al. Which analgesic mixture is appropriate for periarticular injection after total knee arthroplasty? Prospective, randomized, double-blind study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2015, 23(3):838-845.
- [24] Cassinelli EH, Dean CL, Garcia RM, et al. Ketorolac use for postoperative pain management following lumbar decompression surgery: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Spine*, 2008, 33(12):1313-1317.
- [25] Lowder JL, Shackelford DP, Holbert D, et al. A randomized, controlled trial to compare ketorolac tromethamine versus placebo after cesarean section to reduce pain and narcotic usage. *Am J Obstet Gynecol*, 2003, 189(6):1559-1562.
- [26] Russo A, Di Stasio E, Bevilacqua F, et al. Efficacy of scheduled time ketorolac administration compared to continuous infusion for post-operative pain after abdominal surgery. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2012, 16(12):1675-1679.
- [27] Mesen TB, Kacemi-Bourhim L, Marshburn PB, et al. The effect of ketorolac on pregnancy rates when used immediately after oocyte retrieval. *Fertil Steril*, 2013, 100(3):725-728.
- [28] 章壮云, 胡建, 刘耿, 等. 地佐辛复合酮咯酸氨丁三醇术后 PCIA 的效果及对血清五羟色胺和 P 物质的影响. *临床麻醉学杂志*, 2013, 29(9):863-866.
- [29] Rømsing J, Ostergaard D, Walther-Larsen S, et al. Analgesic efficacy and safety of preoperative versus postoperative ketorolac in paediatric tonsillectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1998, 42(7):770-775.
- [30] Jo YY, Hong JY, Choi EK, et al. Ketorolac or fentanyl continuous infusion for post-operative analgesia in children undergoing ureteroneocystostomy. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2011, 55(1):54-59.
- [31] Stricker PA, Muhly WT, Jantzen EC, et al. Intramuscular fentanyl and ketorolac associated with superior pain control after pediatric bilateral myringotomy and tube placement surgery: a retrospective cohort study. *Anesth Analg*, 2017, 124(1):245-253.
- [32] Sucato DJ, Lovejoy JF, Agrawal S, et al. Postoperative ketorolac does not predispose to pseudoarthrosis following posterior spinal fusion and instrumentation for adolescent idiopathic scoliosis. *Spine*, 2008, 33(10):1119-1124.
- [33] Inoue M, Caldarone CA, Frndova H, et al. Safety and efficacy of ketorolac in children after cardiac surgery. *Intensive Care Med*, 2009, 35(9):1584-1592.
- [34] Gupta A, Daggett C, Drant S, et al. Prospective randomized trial of ketorolac after congenital heart surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2004, 18(4):454-457.
- [35] Cepeda MS, Carr DB, Miranda N, et al. Comparison of morphine, ketorolac, and their combination for postoperative pain: results from a large, randomized, double-blind trial. *Anesthesiology*, 2005, 103(6):1225-1232.
- [36] Zackova M, Taddei S, Calò P, et al. Ketorolac vs tramadol in the treatment of postoperative pain during maxillofacial surgery. *Minerva Anesthesiol*, 2001, 67(9):641-646.
- [37] Bakr MA, Amr SA, Mohamed SA, et al. Comparison between the effects of intravenous morphine, tramadol and ketorolac on stress and immune responses in patients undergoing modified radical mastectomy. *Clin J Pain*, 2016, 32(10):889-897.
- [38] Lepri A, Sia S, Catinelli S, et al. Patient-controlled analgesia with tramadol versus tramadol plus ketorolac. *Minerva Anesthesiol*, 2006, 72(1-2):59-67.
- [39] Kim SY, Kim EM, Nam KH, et al. Postoperative intravenous patient-controlled analgesia in thyroid surgery: comparison of fentanyl and ondansetron regimens with and without the nonsteroidal anti-inflammatory drug ketorolac. *Thyroid*, 2008, 18(12):1285-1290.
- [40] Olsen JC, Mcgrath NA, Schwarz DG, et al. A double-blind randomized clinical trial evaluating the analgesic efficacy of ketorolac versus butorphanol for patients with suspected biliary colic in the emergency department. *Acad Emerg Med*, 2008, 15(8):718-722.
- [41] Hosseinienejad SM, Amini Ahidashti H, Bozorgi F, et al. Efficacy and safety of combination therapy with ketorolac and morphine in patient with acute renal colic; a triple-blind randomized controlled clinical trial. *Bull Emerg Trauma*, 2017, 5(3):165-170.
- [42] Motov S, Yasavolian M, Likourezos A, et al. Comparison of intravenous ketorolac at three single-dose regimens for treating acute pain in the emergency department: a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med*, 2017, 70(2):177-184.
- [43] Ortiz MI, Monroy-Maya R, Soto-Rios M, et al. Effectiveness of diclofenac, ketorolac and etoricoxib in the treatment of acute pain from ankle fracture. *Proc West Pharmacol Soc*, 2010, 53:46-48.
- [44] NCCN clinical practice guidelines in oncology-adult cancer pain (2018 Version 1). <https://www.nccn.org>.
- [45] Staquet MJ. A double-blind study with placebo control of intramuscular ketorolac tromethamine in the treatment of cancer pain. *J Clin Pharmacol*, 1989, 29(11):1031-1036.
- [46] Carlson RW, Borrison RA, Sher HB, et al. A multiinstitutional

- evaluation of the analgesic efficacy and safety of ketorolac tromethamine, acetaminophen plus codeine, and placebo in cancer pain. *Pharmacotherapy*, 1990, 10(3):211-216.
- [47] Hughes A, Wilcock A, Corcoran R. Ketorolac: continuous subcutaneous infusion for cancer pain. *J Pain Symptom Manage*, 1997, 13(6):315-316.
- [48] Mercadante S, Fulfaro F, Casuccio A. A randomised controlled study on the use of anti-inflammatory drugs in patients with cancer pain on morphine therapy: effects on dose-escalation and a pharmacoeconomic analysis. *Eur J Cancer*, 2002, 38(10):1358-1363.
- [49] 王爱桃, 姚尚龙, 杜晓冰, 等. 酮咯酸氨丁三醇预防性镇痛对乳腺癌改良根治术患者镇痛效果及免疫功能的影响. *临床麻醉学杂志*, 2016, 32(11):1084-1086.
- [50] Carvalho B, Lemmens HJ, Ting V, et al. Postoperative subcutaneous instillation of low-dose ketorolac but not hydromorphone reduces wound exudate concentrations of interleukin-6 and interleukin-10 and improves analgesia following cesarean delivery. *J Pain*, 2013, 14(1):48-56.
- [51] Carney DE, Nicolette LA, Ratner MH, et al. Ketorolac reduces postoperative narcotic requirements. *J Pediatric Surg*, 2001, 36(1):76-79.
- [52] 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. *中华内科杂志*, 2017, 56(1):81-85.
- [53] Harris SI, Kuss M, Hubbard RC, et al. Upper gastrointestinal safety evaluation of parecoxib sodium, a new parenteral cyclooxygenase-2-specific inhibitor, compared with ketorolac, naproxen, and placebo. *Clin Ther*, 2001, 23(9):1422-1428.
- [54] Strom BL, Berlin JA, Kinman JL, et al. Parenteral ketorolac and risk of gastrointestinal and operative site bleeding. A postmarketing surveillance study. *JAMA*, 1996, 275(5):376-382.
- [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. *Rheumatology*, 2016, 55(9):1698-1702.
- [56] Nielsen GL, Sørensen HT, Larsen H, et al. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ*, 2001, 322(7281):266-270.
- [57] Källén BA, Otterblad Olausson P. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reprod Toxicol*, 2003, 17(3):255-261.
- [58] Bloor M, Paech M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the initiation of lactation. *Anesth Analg*, 2013, 116(5):1063-1075.
- [59] Wischnik A, Manth SM, Lloyd J, et al. The excretion of ketorolac tromethamine into breast milk after multiple oral dosing. *Eur J Clin Pharmacol*, 1989, 36(5):521-524.

(收稿日期:2019-02-18)