

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.21.031

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210727.1123.008.html\(2021-07-27\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210727.1123.008.html(2021-07-27))

昔布类药物在人工全髋关节置换术超前镇痛中的应用研究进展*

樊 航 综述, 郑 稼[△] 审校

(河南大学人民医院/河南省人民医院骨科, 郑州 450003)

[摘要] 人工全髋关节置换术(THA)是终末期髋关节骨病治疗的重要手段。但 THA 创伤大,术后易出现中重度疼痛,不利于患者术后早期的康复训练,影响患者术后关节功能的恢复,降低手术效果。围术期超前应用镇痛药物可有效防止伤害性刺激的传入,减轻或消除术后疼痛。非甾体抗炎药(NSAIDs)通过抑制环氧化酶(COX)活性,发挥消炎镇痛作用。但传统 NSAIDs 对 COX-1 的抑制会导致严重的胃肠道毒性,不良反应较大;而对 COX-2 高选择抑制剂——昔布类药物(COXIBs)具有良好的选择性,在抑制炎症和镇痛的同时有效避免了对胃肠道等的相关损害。目前,COXIBs 在 THA 超前镇痛中的应用已成为骨科研究关注的热点,该文就 COXIBs 在 THA 超前镇痛中的应用进展进行了综述。

[关键词] 人工全髋关节置换术;加速康复;超前镇痛;昔布类药物

[中图法分类号] R684.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)21-3750-05

Research progress on application of COXIBs in preemptive analgesia of total hip arthroplasty*

FAN Hang, ZHENG Jia[△]

(Department of Orthopedics, Henan University People's Hospital/Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou, Henan 450003, China)

[Abstract] Total hip arthroplasty (THA) is an important treatment means of end-stage hip osteopathy. But THA has the large trauma and is easier to appear moderate to severe pain after surgery, which is not conducive to early postoperative rehabilitation training, affects the recovery of hip function and reduces the surgery effect. The preemptive application of analgesics during the perioperative period can effectively prevent the introduction of noxious stimuli so as to relieve or eliminate the postoperative pain. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) exert the anti-inflammatory and analgesic effects by inhibiting the activity of cyclooxygenase (COX). However, the inhibition of traditional NSAIDs on COX-1 can lead to severe gastrointestinal toxicity and large adverse reactions; the COX-2 highly selective inhibitor COXIBs have good selectivity, in the inflammation inhibition and analgesia, at the same time effectively avoid the gastrointestinal tract and other related damage. At present, the COXIBs application in THA preemptive analgesia has become a hot spot focused by orthopedic research. This article reviews the application progress of COXIBs in ERAS preemptive analgesia of THA.

[Key words] total hip arthroplasty; enhanced recovery after surgery; preemptive analgesia; COXIBs

随着现代医疗技术的发展,髋骨关节退行性、创伤性等病变不断增加。人工全髋关节置换术(total hip arthroplasty, THA)可解除疼痛,重建关节功能,降低致残的风险^[1],已成为治疗髋骨关节毁损性病变的终极手段。然而,THA 所造成的机体损伤常会产生中重度疼痛^[2],不利于患者术后的早期康复训练,以致错过关节功能的最佳恢复期,影响 THA 疗效。RUSSO 等^[3]指出,THA 后如疼痛控制不力,不仅会

引发静脉血栓栓塞,增加医疗成本,而且会延长住院时间和总体康复效果。CRILE 等^[4]提出了超前镇痛理论,指出在手术治疗前行切口局部疼痛阻滞可有效阻断疼痛传递通路,防止伤害性刺激的传入,减轻术后疼痛,降低并发症发生率和病死率。

1 研究背景

加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)是指采用循证医学优化的治疗措施,降低患

* 基金项目:科技部国家重点研发计划子计划项目(122300411149)。 作者简介:樊航(1994—),在读硕士研究生,主要从事骨科学、关节外科领域研究。 △ 通信作者, E-mail: zhengjia90180@sina.com。

者心理、生理创伤的应激反应,以加速患者的术后康复,提升医疗效果^[5]。KEHLET 等^[6]率先提出了 ERAS 理念,并积极进行了临床探索和推广应用。目前,ERAS 已成为骨科,尤其是关节外科的研究热点。其中 THA 围术期疼痛的有效管理在 ERAS 模式中起着决定性作用,有效控制疼痛不仅是 THA ERAS 的首要条件,也是术后早期训练及功能恢复的必要前提。SZATMÁRI 等^[7]指出,有效的疼痛管理是加速 THA 后康复的关键因素。THA 围术期应用药物超前镇痛可有效缓解患者对疼痛的焦虑,减少紧张、烦躁等不良情绪的产生,配合物理治疗及自我行为疗法,以实现理想的疼痛管理目标,加速患者的术后康复,提高医疗效果。

2 围术期超前镇痛

术后疼痛属典型的伤害性疼痛,是在组织受到损伤性刺激下产生不愉快的主观感觉体验,一般持续不超过 3~7 d^[8]。THA 后组织损伤持续性的炎性刺激可能导致外周神经和中枢神经敏化,使患者对疼痛产生高敏感或加剧疼痛感觉^[9]。

超前镇痛作为预先阻止疼痛传入建立的镇痛治疗方法,主要是指在刺激性疼痛伤害出现前采用镇痛干预措施阻止外周损伤冲动向中枢的传递及传导,降低神经致敏风险,以减少和消除术后疼痛,即围术期通过降低中枢敏化及外周敏化,有效提高患者疼痛阈值,降低围术期因有害刺激传入所产生的疼痛反应和疼痛程度,抑制中枢神经和外周神经变化的可塑性^[10],从而达到术后创伤镇痛和减少镇痛药物用量的目的。WOOLF 等^[11]和 WALL^[12]对超前镇痛理论进行了进一步研究,证实了超前镇痛控制术后疼痛的重要作用,指出超前镇痛可通过降低中枢神经反应,进而有效改善术后疼痛的时间及程度。与传统术后镇痛方式比较,超前镇痛在术后对疼痛的控制优势明显。GASCON 等^[13]研究表明,超前使用选择性环氧合酶-2(cyclooxygenase,COX-2)抑制剂可有效控制术后急性疼痛,明显提高患者康复疗效,且不增加不良反应发生率。

3 镇痛药物机制

3.1 药理机制

非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drug,NSAIDs)的作用机制是通过 COX 的抑制,阻断炎性介质——前列腺素(prostaglandins,PGs)合成,以消退炎性反应,控制疼痛。COX 是 PGs 合成的限速酶,有 COX-1 和 COX-2 两类。COX-1 是固有的结构型酶,在人体中基础表达,其稳定性表达起到促进血小板活性、增加肾脏血流和保护胃肠道黏膜的作用;COX-2 是诱生型酶,通常只有很小量的表达,但在机体发生刺激应激时则明显表达增强^[14]。创伤或炎症刺激诱导 COX-2 产生,导致 PGs 的合成与聚积,其中前列腺素 E2(Prostaglandin E2,PGE2)的生成可引起炎症、水肿、疼痛、发热等不良体验。

RECINELLA 等^[15]提出,COX-1 酶阻断往往导致血小板功能阻抑和胃肠功能的下降,发生肠胃出血、胃疼等不良反应,限制了非选择性 NSAIDs 的广泛应用。选择性 NSAIDs 即昔布类药物(COXIBs)能特异性抑制 COX-2 酶活性,阻止 PGE2 的产生,达到消除炎症、减少疼痛的目的;同时 COXIBs 与基础表达的 COX-1 亲和力极弱,不会影响 COX-1 激活 PGs 物质的合成,不干扰组织中与 COX-1 相关的正常生理过程,降低不良反应发生率^[16]。有研究证实,COX-IBs 可有效控制炎症反应和疼痛,且不增加对血小板和胃肠黏膜功能的影响。

3.2 常规镇痛药物

3.2.1 阿片类药物

传统术后镇痛药物主要是以阿片类药物为主的自控型镇痛,通过减少乙酰胆碱、去甲肾上腺素、多巴胺、P 物质等神经递质的释放,阻抑痛觉冲动刺激的传入而产生镇痛效应。传统阿片类药物有吗啡、可待因、芬太尼等。ROOZEKRANS 等^[17]发现,阿片类药物镇痛效果强,但不良反应大,容易依赖成瘾,并伴有痛觉敏化作用,患者在接受阿片类治疗后对伤害性刺激敏感性增高,表现出异常疼痛或原有疼痛的加剧。临床中正逐渐减少阿片类药物的使用。

3.2.2 传统 NSAIDs

NSAIDs 是具有解热镇痛作用的抗炎药,其分子结构和抗炎机制与糖皮质激素甾体类抗炎药显著不同。NSAIDs 主要通过调节 COX 的作用途径,减少 PGs 和白三烯从花生四烯酸中转化,减少或阻断炎性疼痛所产生的致炎因子、致痛因子的释放^[18],从而较好地控制伤害性感受器的痛觉敏感效应,发挥镇痛作用。传统 NSAIDs 有阿司匹林、吲哚美辛、氯比洛芬、双氯芬酸钠等。NSAIDs 是全球使用最广泛的镇痛药物,在美国大约 10% 的人口和 25% 的老年人接受传统 NSAIDs 治疗,以控制关节疼痛^[19]。然而,传统 NSAIDs 的安全性一直备受质疑,一项随机对照试验(randomized controlled trial,RCT)结果显示,在消化道损伤方面,十二指肠和胃溃疡发病率为 10%~20%,是未使用 NSAIDs 健康人群的 5~15 倍;发生严重胃肠道疾病如出血、穿孔等并发症的危险性是非 NSAIDs 使用者的 4 倍^[20]。严重的不良反应限制了传统 NSAIDs 的使用范围。饶跃峰等^[21]对 NSAIDs 不良反应的研究结果显示,传统 NSAIDs 非选择性抑制剂可使胃肠道不良事件的发生率增加 1.7~4.4 倍,明显高于 COXIBs。主要原因是 COXIBs 对 COX-1 较少抑制,可适度合成 PGs,长期使用对胃肠道的损害较传统 NSAIDs 少,不良反应发生率低。

3.2.3 选择性 NSAIDs——COXIBs

鉴于传统 NSAIDs 对 COX-1 的抑制会导致严重的胃肠道毒性等不良反应,COXIBs 可选择性抑制 COX-2,明显降低了不良反应发生率^[22],因而被广泛用于临床,在 THA ERAS 超前镇痛中也取得了良好

的应用效应。被首先批准用于手术镇痛的 COXIBs 有塞来昔布口服剂和帕瑞昔布输注液^[23],因其对外周神经和中枢痛觉敏化的强抑制作用,表现出良好的超前镇痛效应,且效果持久。但其对 COX-2 的强抑制也阻断了具有机体保护机制的有益 PGs 合成,带来发生心血管不良事件的风险。为此,中国医学科学院药物研究所研发了具有高选择性的 COX-2 抑制剂——艾瑞昔布。其主要特点是可对 COX-2 活性适度抑制,以降低临床应用中胃肠道刺激和心血管损伤的概率。

艾瑞昔布具有良好的抗炎镇痛作用和较低的不良不良反应发生率^[24]。艾瑞昔布通过抑制 COX 活性发挥药理作用,是选择性对 COX-2 活性适度抑制,其对 COX-2 靶点的半数抑制浓度(median inhibitory concentration, IC₅₀)为 18 nmol/L;对 COX-1 抑制的靶点 IC₅₀ 为 115 nmol/L。有研究表明,艾瑞昔布通过抑制 COX-2 mRNA 表达具有抗炎作用,对急、慢性炎症性疾病具有潜在的治疗作用。艾瑞昔布抑制 COX-1 和 COX-2, IC₅₀ 分别为(115±28)、(18±4) nmol/L,可有效抑制角叉菜胶诱导的急、慢性炎症。美国麻醉医师协会实践指南提出,除非具有禁忌证,建议使用 COX-2 抑制剂全天治疗方案。

4 THA 超前镇痛联合 COXIBs 应用效应

THA 患者术前使用 COXIBs 可有效降低患者痛觉的高敏反应,减轻患者术后早期疼痛,缩短术后早期下床活动时间,改善髋关节功能恢复效果^[25],加速患者康复。

张亚鑫等^[26]进行了相关研究,将艾瑞昔布用于 THA 超前镇痛,观察了患者的康复情况,随机分组为研究组(47 例,术前服用艾瑞昔布 100 mg)和对照组(44 例,术前不用止痛药物),术后两组患者均服用等量艾瑞昔布,结果显示,研究组患者术后第 1 天疼痛视觉模拟评分(visual analog scale of pain, VAS)明显低于对照组,术后 3 个月髋关节 Harris 评分明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组患者术后不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),证实了术前服用艾瑞昔布可明显减轻 THA 患者术后疼痛,促进患者加速康复,且不增加并发症发生率。

汤玲璐等^[27]对 616 例 THA 病例进行了 meta 分析,结果显示,无论术后时间长短,塞来昔布超前镇痛对 THA 后患者 VAS 均有明显影响(平均绝对离差 -0.43, 95% CI = -0.61 ~ -0.26, $P = 0.000 1$)。表明塞来昔布超前镇痛、术后单独用药及联合其他镇痛药对 THA 后 VAS 均有影响。由此可见,塞来昔布超前镇痛对 THA 后疼痛疗效确切,且不受术后镇痛时间和活动状态的影响。LIU 等^[28]进行了塞来昔布超前镇痛与单纯术后镇痛的对比研究,证实了应用塞来昔布超前镇痛与术后应用比较,具有更好的疗效和同等的安全性。

DU 等^[29]对帕瑞昔布在关节置换术应用的 RCT 进行了系统评价和 meta 分析,共纳入 4 个高质量 RCT,共 418 例患者,结果显示,帕瑞昔布组与对照组术后 VAS 存在明显差异(加权均数差 = -0.439; 95% 可信区间 = -0.835 ~ -0.044; $P = 0.029$);不良反应无差异。表明帕瑞昔布静脉滴注可对术后周围神经阻滞,具有镇痛作用,明显改善患者术后疼痛,并减少阿片类药物摄入量,且不增加发生不良反应的风险。

THA 是公认的治疗晚期髋骨关节疾病,消除髋关节功能障碍的有效方法,统计数据显示,美国每年行 THA 的例数超过 70 万。有效的疼痛管理对 THA 患者的预后至关重要,因术后疼痛患者早期不愿下床活动,限制了术后肢体运动和功能锻炼,影响了关节功能的康复,使患者住院时间延长,经济负担加重,并增加了发生血栓的风险,影响患者术后生活质量的改善。COXIBs 具有良好的抗炎镇痛作用和胃肠道安全性,然而,COXIBs 对血管内皮 COX-2 抑制会增加血小板血栓烷水平,导致发生心血管事件的风险增加。有研究表明,150 mg/d 的 COXIBs 会使主要心血管风险增加 1/3 以上。为减少不利影响,镇痛决策应基于使用最安全的 COXIBs,并以最低的有效剂量和最短的应用时间,有效控制疼痛^[30]。

WAN 等^[31]进行了 COXIBs 超前镇痛功效的 meta 分析,对塞来昔布相关 RCT 也进行了系统回顾。5 项 RCT 共 548 例患者入选,研究组患者术前 1 h 给予塞来昔布超前镇痛,结果显示,研究组患者术后 VAS 明显降低,表明 COXIBs 超前镇痛可明显减轻术后疼痛,降低阿片类使用量和发生并发症的风险。JIANG 等^[32]对 18 项 RCT 共 3 104 例关节置换术患者进行了 meta 分析,证明 COXIBs 镇痛可有效、安全且可靠地缓解术后疼痛。严格按照医学指南应用 COXIBs,无须使用胃保护剂即可安全、有效地控制疼痛^[33]。郑西希等^[34]采用多中心、开放的研究方法,筛选北京协和医院等 72 家医院 6 个月期间共 2 413 例患者的病案进行分析。给予艾瑞昔布口服 100 毫克/次,2 次/天,8 周后患者骨关节炎指数评分降低了(15±10)分,差异有统计学意义($P < 0.05$),发生胃肠道出血 3 例,无严重心血管事件的发生,验证了艾瑞昔布临床应用的有效性和安全性。

然而,北京协和医院和北京积水潭医院进行的另一项 RCT 评价了帕瑞昔布 THA 超前镇痛效果。94 例 THA 患者随机分组,术前 30 min 分别单次给予帕瑞昔布或生理盐水,结果显示,帕瑞昔布超前镇痛未能有效缓解 THA 后疼痛^[35]。

疼痛是外科手术后常见问题^[36]。虽然 COXIBs 超前镇痛策略已受到临床关注,但广泛用于临床尚需要时间和经验积累。目前,国内外对 COXIBs 在 THA 超前镇痛 ERAS 相关研究的文献量和病例数量有限,其镇痛疗效和并发症发生情况尚须进一步大样

本量的对比研究和循证依据的支持。

综上所述,COXIBs 用于 THA ERAS 超前镇痛疗效确切且显著,相较于传统镇痛药物不良反应少,安全性高。同时 COXIBs 药物费用较为低廉,且塞来昔布、帕瑞昔布、艾瑞昔布等均已纳入国家医保,价格便宜又容易获得,能减轻患者的经济负担。COXIBs 在 THA 超前镇痛应用效价比较高,容易获得满意的镇痛效果,实现 THA 加速康复的目标。

参考文献

- [1] WAREŃCZAK A, LISIŃSKI P. Does total hip replacement impact on postural stability? [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2019, 20(1): 229.
- [2] DE LUCA M L, CICCARELLO M, MARTORANA M, et al. Pain monitoring and management in a rehabilitation setting after total joint replacement[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(40): e12484.
- [3] RUSSO M W, PARKS N L, HAMILTON W G. Perioperative pain management and anesthesia: a critical component to rapid recovery total joint arthroplasty[J]. *Orthop Clin North Am*, 2017, 48(4): 401-405.
- [4] CRILE G W, LOWER W E. Anoci-Association [M]. Philadelphia: Saunders, 1914: 223-225.
- [5] 周宗科, 翁习生, 曲铁兵, 等. 中国髋、膝关节置换术加速康复-围术期管理策略专家共识[J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2016, 9(1): 1-9.
- [6] KEHLET H, DAHL J B. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment[J]. *Anesth Analg*, 1993, 77(5): 1048-1056.
- [7] SZATMÁRI A, MENYHÁRT Á, ANTAL I, et al. The role of multimodal postoperative analgesia after primary hip arthroplasty [J]. *Orv Hetil*, 2019, 160(52): 2054-2060.
- [8] COOPER H J, LAKRA A, MANIKER R B, et al. Preemptive analgesia with oxycodone is associated with more pain following total joint arthroplasty [J]. *J Arthroplasty*, 2019, 34(12): 2878-2883.
- [9] CHARLES P H, TIMOTHY C K, JEFFREY K L, et al. Anesthesia and analgesia practices in total joint arthroplasty: a survey of the American association of hip and knee surgeons membership [J]. *J Arthropl*, 2019, 34(12): 2872-2877.
- [10] SHI Z B, DANG X Q. Efficacy of multimodal perioperative analgesia protocol with periarticular medication injection and nonsteroidal anti-inflammatory drug use in total knee arthroplasty [J]. *Niger J Clin Pract*, 2018, 21(9): 1221-1227.
- [11] WOOLF C J, CHONG M S. Preemptive analgesia - treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization [J]. *Anesth Analg*, 1993, 77(2): 362-379.
- [12] WALL P D. The prevention of postoperative pain [J]. *Pain*, 1988, 33(3): 289-290.
- [13] GASCON N, ALMANSA C, MERLOS M, et al. Co-crystal of tramadol-celecoxib: preclinical and clinical evaluation of a novel analgesic [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2019, 28(5): 399-409.
- [14] 杨宝峰, 陈建国, 等. 药理学 [M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 156-162.
- [15] RECINELLA G, DE MARCHI A, PIRAZZOLI E, et al. Probable etoricoxib-induced severe thrombocytopenia: a case report [J]. *Med Princ Pract*, 2019, 28(4): 387-389.
- [16] SZATMÁRI A, MENYHÁRT Á, ANTAL I, et al. The role of multimodal postoperative analgesia after primary hip arthroplasty [J]. *Orvosi hetilap*, 2019, 160(52): 2054-2060.
- [17] ROOZEKRANS M, VAN DER SCHRIER R, AARTS L, et al. Benefit versus severe side effects of opioid analgesia: novel utility functions of probability of analgesia and respiratory depression [J]. *Anesthesiology*, 2018, 128(5): 932-942.
- [18] MARTINEZ L, EKMAN E, NAKHLA N. Perioperative opioid-sparing strategies: utility of conventional nsoids in adults [J]. *Clin Ther*, 2019, 41(12): 2612-2628.
- [19] THEKEN K N. Variability in analgesic response to non-steroidal anti-inflammatory drugs [J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2018, 139: 63-70.
- [20] GIUSTINO V, ELI A, MICHELA B, et al. Towards an effective and safe treatment of inflammatory pain: a delphi-guided expert consensus [J]. *Adv Ther*, 2019, 36(10): 2618-2637.
- [21] 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.
- [22] GARCÍA-RAYADO G, NAVARRO M, LANAS A. NSAID induced gastrointestinal damage and designing GI-sparing NSAIDs [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2018, 11(10): 1031-1043.

- [23] 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.
- [24] 叶淑屏. 艾瑞昔布治疗膝骨关节炎的有效性和安全性[J]. 哈尔滨医药, 2020, 40(6): 515-516.
- [25] 叶勇健, 史德军, 舒武斌. 超前镇痛与多模式镇痛联合在全髋置换术后镇痛的疗效评估[J]. 浙江创伤外科, 2020, 25(5): 1012-1013.
- [26] 张亚鑫, 孙钰, 李小磊, 等. 艾瑞昔布超前镇痛对全髋关节置换术患者术后早期康复的影响[J]. 江苏医药, 2018, 44(11): 1247-1249.
- [27] 汤玲珺, 钱元霞, 钱祯. 塞来昔布超前镇痛对人工全髋膝关节置换术后疼痛疗效的系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(9): 1118-1122.
- [28] LIU J, WANG F. Preoperative celecoxib analgesia is more efficient and equally tolerated compared to postoperative celecoxib analgesia in knee osteoarthritis patients undergoing total knee arthroplasty: a randomized, controlled study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(51): e13663.
- [29] DU X, GU J. The efficacy and safety of parecoxib for reducing pain and opioid consumption following total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Int J Surg*, 2018, 59: 67-74.
- [30] PROZZI G R, CAÑÁNÁS M, URTASUN M A, et al. Cardiovascular risk of non-steroidal anti-inflammatory drugs[J]. *Medicine (B Aires)*, 2018, 78(5): 349-355.
- [31] WAN R, LI P, JIANG H. The efficacy of celecoxib for pain management of arthroscopy: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(49): e17808.
- [32] JIANG M, DENG H, CHEN X, et al. The efficacy and safety of selective COX-2 inhibitors for postoperative pain management in patients after total knee/hip arthroplasty: a meta-analysis[J]. *J Orthop Surg Res*, 2020, 15(1): 39.
- [33] BAKRIN F S, MAKOR-BAKRY M, CHE HON W H, et al. Defined daily dose and appropriateness of clinical application: the Coxibs and traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs for postoperative orthopaedics pain control in a private hospital in malaysia[J]. *Pharmacy (Basel)*, 2020, 8(4): 235.
- [34] 郑西希, 郑文洁, 张奉春. 艾瑞昔布治疗膝骨关节炎的Ⅳ期多中心开放临床试验[J]. 中华风湿病学杂志, 2016, 20(11): 730-733.
- [35] PENG H M, WANG L C, WANG W, et al. Preemptive analgesia with parecoxib in total hip arthroplasty: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Pain physician*, 2018, 21(5): 483-488.
- [36] GUILLERMO R, PROZZI, MARTÍN, et al. Cardiovascular risk of non-steroidal anti-inflammatory drugs[J]. *Medicina*, 2018, 78(5): 349-355.

(收稿日期: 2021-02-18 修回日期: 2021-05-29)

(上接第 3749 页)

- [28] TANG F, MIN L, ZHOU Y, et al. Low-grade central osteosarcoma in proximal humerus: a rare entity[J]. *OncoTargets Ther*, 2017, 10: 5165-5172.
- [29] JEON D G, KOH J S, CHO W H, et al. Clinical outcome of low-grade central osteosarcoma and role of CDK4 and MDM2 immunohistochemistry as a diagnostic adjunct[J]. *J Orthop Sci*, 2015, 20(3): 529-537.
- [30] SONG W, VAN DEN BERG E, KWEE T C, et al. Low-grade central fibroblastic osteosarcoma may be differentiated from its mimicker desmoplastic fibroma by genetic analysis[J]. *Clin Sarcoma Res*, 2018, 8: 16.
- [31] YOSHIDA A, USHIKU T, MOTOI T, et al. MDM2 and CDK4 immunohistochemical coexpression in high-grade osteosarcoma: correlation with a dedifferentiated subtype[J]. *Am J Surg Pathol*, 2012, 36(3): 423-431.
- [32] ZHONG B, SHI D, WU F, et al. Dynasore suppresses cell proliferation, migration, and invasion and enhances the antitumor capacity of cisplatin via STAT3 pathway in osteosarcoma[J]. *Cell Death Disease*, 2019, 10(10): 687.
- [33] 刘公. 斑蝥酸钠抑制人骨肉瘤细胞 MG-63 增殖的实验研究[D]. 长春: 吉林大学, 2017.

(收稿日期: 2021-02-22 修回日期: 2021-05-23)