单剂量酮咯酸用于围术期超前镇痛的 meta 分析

郑蓓，李功华，郑璐璐，朱珺，曾深，梁冰清，李晶晶，杨文娟，辛传伟，张美玲*(浙江省立同德医院药学部，杭州 310012)

摘要：目的 采用 meta 分析综合评价单剂量酮咯酸用于围术期超前镇痛的有效性及安全性。**方法** 遵循 PRISMA 声明指南，全面检索公开发表的随机对照试验，通过 meta 分析综合评价单剂量全身酮咯酸对术后疼痛、阿片样药物消耗及不良反应的影响。**结果** 共纳入 11 项研究，累计 606 人。Meta 分析结果表明术后 0，4，8 h 的酮咯酸超前镇痛效果明显，术后 24 h 的酮咯酸超前镇痛效果无统计学差异。酮咯酸超前镇痛可以减少术后阿片类药物(吗啡)的使用[MD=–4.25，95%*CI*(–8.16，–0.35)，*P*=0.03]，减少恶心、呕吐不良反应的发生[*RR*=0.68，95%*CI*(0.51，0.90)，*P*=0.006]，且未增加严重不良反应。**结论** 现有的临床文献数据表明，酮咯酸用于围手术期超前镇痛效果明确，可减少术后阿片类药物(吗啡)的使用量，同时减少了恶心或呕吐的发生。

关键词：酮咯酸；围手术期；超前镇痛；meta 分析

中图分类号：R969.4　　**文献标志码：**B　　**文章编号：**1007-7693(2019)09-1107-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.09.016

引用本文：郑蓓, 李功华, 郑璐璐, 等. 单剂量酮咯酸用于围术期超前镇痛的 meta 分析[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(9): 1107-1114.

Meta-analysis of Single Dose Ketorolac on Preemptive Analgesia in Perioperative Period

ZHENG Bei, LI Gonghua, ZHENG Lulu, ZHU Jun, ZENG Shen, LIANG Bingqing, LI Jingjing, YANG Wenjuan, XIN Chuanwei, ZHANG Meiling*(*Department of Pharmacy, Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310012, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the efficacy and security of a single dose of perioperative ketorolac on postoperative analgesia by meta-analysis**. METHODS** Followed the PRISMA statement guidelines. A wide search was performed to identify randomized controlled trials that evaluated the effects of a single dose of systemic ketorolac on postoperative pain, opioid consumption and adverse reactions. Meta analysis was performed using a random-effects model. **RESULTS** Eleven randomized clinical trials with 606 subjects were included. The result showed statistically differences for ketorolac over placebo for 0, 4, and 8 h after surgery, but not at 24 h. Preemptive analgesia with ketorolac could reduce the use of postoperative opioids(morphine)[MD=–4.25，95%*CI*(–8.16, –0.35)，*P*=0.03]. Postoperative nausea and vomiting were decreased by ketorolac, with an *RR* sratio (95%*CI*) of 0.68 (0.51, 0.90) (*P*=0.006), and did not increase the occurrence of serious adverse reactions. **CONCLUSION** The available clinical studys indicate that ketorolac is effective for perioperative advanced analgesia and can reduce postoperative opioid(morphine) usage and also decrease nausea or vomiting.

KEYWORDS: ketorolac; perioperative; preemptive analgesia; meta analysis

超前镇痛即在伤害性刺激作用于身体之前采取一定措施防止中枢神经系统敏感化，从而消除或减轻术后疼痛[1]。酮咯酸是一种有效的非甾体类抗炎药，可通过抑制环氧合酶，减少外周和中枢前列腺素的产生，从而降低外周和中枢的敏感化，进而减轻有害刺激引起的疼痛反应。酮咯酸用于一般腹部手术、整形外科、腹腔镜、牙科及妇科等领域主要外科手术中轻度至重度疼痛患者的镇痛[2]。酮咯酸与标准阿片类药物治疗相比，可以使患者免受过量阿片类药物给药潜在的破坏性不良反应(例如呼吸抑制和死亡)[3]。

近年来不断有使用酮咯酸的临床报道，但对其临床效果和安全性尚缺乏系统的研究和评价，使用酮咯酸进行超前镇痛的有效性、安全性以及能否减少术后阿片类药物的消耗量仍存在争议。本研究通过严格分析现有的酮咯酸在围术期超前镇痛中应用的随机对照试验(randomized controlled trial，RCT)，以期对酮咯酸的临床效果和安全性做

基金项目：2017 年浙江省医坛新秀计划项目；浙江省立同德医院 111 人才项目(2D01703)

作者简介：郑蓓，女，硕士，药师　Tel: (0571)89972240　E-mail: 758351536@qq.com　***通信作者：**张美玲，女，硕士，主任药师　Tel: (0571)89972239　E-mail: zml9998@sina.com

出评价，从而为临床合理用药提供循证依据。

1 资料与方法

Meta 分析遵照 PRISMA 报告规范进行[4]。

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 ①研究类型：RCT/双盲法/单盲法，文种限于中、英文；②研究对象：>18 岁的围手术期(术前)患者，病例组为术前全身接受 1 次 30 mg 或 60 mg 的酮咯酸预防术后疼痛的患者，对照组为使用安慰剂或无治疗的患者；③提取数据：主要结局是意识恢复时(0 h)、术后 4，8，24 h 的术后疼痛评分，和术后阿片样药物(吗啡等药物)累积消耗量，次要结果是不良事件，包括术后恶心、呕吐、瘙痒、便秘、头晕、睡意、异常出血等。

1.1.2 排除标准 ①文摘、会议论文；②重复发表的文献；③病例组、对照组基线明显不平衡的研究；④术前同时使用除酮咯酸以外的镇痛药；⑤非手术或牙痛后报告镇痛的试验；⑥数据错误，联系作者无果的研究；⑦无疼痛评分，无吗啡消耗量研究的文献。

1.2 检索策略

计算机检索 PubMed、EMbase、EBSCOhos、ScienceDirect、The Cochrance Library、Web of Science、万方和中国知网等数据库，收集有关酮咯酸对外科手术后疼痛影响的 RCT 报告，检索时间为各数据库建库至 2017 年 4 月 30 日。采用主题词与自由词相结合的方式，英文检索词主要包括“ketorolac”“tromethamine”“toradol”“postoperative pain or preoperative pain”等；中文检索词包括“酮咯酸”或“酮咯酸氨丁三醇”和“术后疼痛”或“术前疼痛”或“超前镇痛”。

1.3 文献筛选及资料提取

由 2 名研究员独立地按照纳入和排除标准筛选文献、提取资料，并交叉核对。若存在争议，通过讨论方式达成一致或交由第三方解决。资料提取内容包括：第一作者、发表年份、研究类型、病例组/对照组基本信息、酮咯酸剂量、给药时间、样本量、手术类型、疼痛评分、消耗的吗啡总量和报道的不良反应。视觉模拟量表或数字评分量表(visual analog scale，VAS)被转换为 0(无痛)到 10(最痛)的数字计数。对于表中没有的数据，尝试联系作者；如果作者没有回应或没有当前联系信息，则从可用数据中提取数据。

1.4 质量评价

2 名研究员按照 Jadad 量表[5]对 RCT 的质量评价标准单独进行文献质量评价，评估了以下研究：随机分组，双盲评估，隐性研究组评估者，有效的随机化方法和后续行动的完整性。完成后进行交叉核对，如有分歧，通过双方讨论或请第三位研究者协助解决。因为只包括 RCT，所包括的试验的最低分数为 1，最高为 5。

1.5 统计学分析

采用 RevMan 5.3 和 stataSE 12.0 软件进行统计分析。首先通过 χ^2 检验及 I^2 值评估研究间的异质性，若 P>0.1 且 I^2<50%说明研究间同质性较好，采用固定效应模型进行统计分析；反之，在排除临床异质性的前提下，选择随机效应模型；并对可能导致异质性的因素(如手术类型、剂量等)进行敏感性分析或亚组分析。运用 MD 值及 95%*CI* 作为合并效应量，95%*CI* 不包含 1 且 P<0.05 为差异有统计学意义。发表偏倚的评估使用漏斗图来进行，发表偏倚的检验使用 Egger 线性回归的方法进行，以 P<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

最初检索到相关文献 1 176 篇，剔除重复文献获得 649 篇，通过阅读文献题目及摘要初筛出 142 篇，按标准筛选出 35 篇文献，进一步阅读全文最终纳入 10 篇文献[6-15]，见图 1。

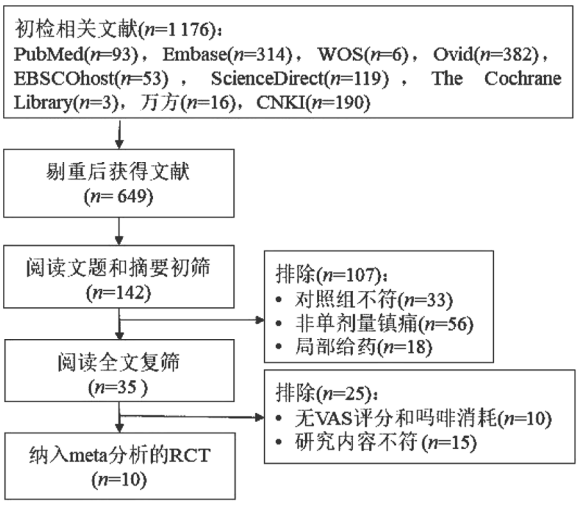

图 1 文献筛选流程图

Fig. 1 Flowchart diagram of study selection

2.2 纳入研究的基本特征

共纳入 10 篇文献，11 项研究总样本量 606 例。对 11 项研究进行了分析，用法用量为 30~60 mg 全身酮咯酸给药。手术类型包括妇科手术 5 项、骨科手术 4 项、肠外腹腔镜肾结扎术 1 项、颈动脉阻塞下颈动脉手术 1 项。6 项研究使用酮咯酸 30 mg，5 项研究使用酮咯酸 60 mg。所有 11 项研究报道了阿片样药物消耗量、视觉模拟量表 VAS 疼痛评分(0=无痛，10=最痛)及不良反应。纳入文献基本信息见表 1。

2.3 纳入的临床研究质量评价

11 项研究均为 RCT 研究，其中 1 项研究采用了简单的随机抽样方式，其中 3 项研究在序列产生过程中提及使用计算机随机数字法，2 项研究采用随机数字表进行分组，4 项分配采用不透明信封进行隐藏；所有研究采用双盲法；2 项研究对分配是否隐藏未交代；均没有选择性结局报告；文献均对有无退出或失访病例进行文字记录，均具有随访等信息，见图 2。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 患者意识恢复后(术后 0 h)VAS 评分 10 篇文献符合纳入标准，包括 11 项 RCT 研究，且均提供了术后患者意识恢复后 VAS 评分(术后 0 h)，异质性检验(I^2=59%)存在异质性，故采用随机效应模型分析。结果显示，酮咯酸明显降低了术后 0 h 的 VAS 评分 [MD=−1.31，95%*CI*(−1.88，−0.74)，*P*<0.000 01]，提示酮咯酸对早期疼痛具有超前镇痛作用，见图 3。

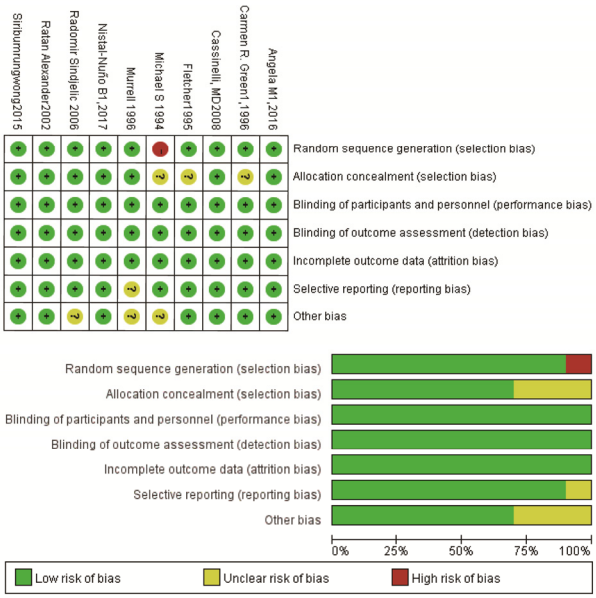

图 2 偏倚风险结果

Fig. 2 Results of bias risk

表 1 纳入研究基本特征

Tab. 1 Basic characteristics of research

纳入研究	手术类型	给药时机	样本数	实验组	对照组	麻醉类型	术后镇痛	Jadad 评分
Siribumrungwong, et al, 2015[6]	后路腰椎融合	术前	32/32	酮咯酸 30 mg iv	生理盐水 iv	丙泊酚(2 mg·kg^{-1})和芬太尼(2 μg·kg^{-1})	扑热息痛和吗啡 iv	5
Sousa, et al, 2016[7]	腹腔镜妇科手术	术前	18/18	酮咯酸 30 mg iv	生理盐水 iv	瑞芬太尼/丙泊酚	吗啡 1 mg·mL^{-1} prn	5
Nistal-Nuño, 2017[8]	全腹部子宫切除术	术前	24/24	酮咯酸 30 mg iv	生理盐水 iv	丙泊酚或硫喷妥钠/瑞芬太尼	曲马多 iv prn	5
Cassinelli, et al, 2008[15]	腰椎减压术	术前	13/12	酮咯酸 30 mg iv	生理盐水 iv	吗啡/七氟醚/芬太尼	吗啡 iv prn	5
Sindjelic, et al, 2006[9]	颈动脉阻塞下颈动脉手术	术前	37/38	酮咯酸 30 mg iv	安慰剂 iv	2%利多卡因/丙泊酚	中度疼痛口服对乙酰氨基酚/剧烈疼痛用曲马多	5
Higgins, et al, 1994[10]	肠外腹腔镜肾结扎术	术前	15/15	酮咯酸 60 mg iv	生理盐水 iv	芬太尼/硫喷妥钠/异氟醚/一氧化二氮	吗啡 3 mg iv prn	3
Alexander, et al, 2002[11]	髋关节和膝关节置换术	术前	31/32	酮咯酸 60 mg iv	生理盐水 iv	硫喷妥钠/异氟烷/一氧化二氮	硫酸吗啡 PCA	5
Green, et al, 1996[12]	腹腔镜妇科手术	术前	40/40; 23/23	酮咯酸 60 mg iv	生理盐水 iv	丙泊酚/氧化亚氮	芬太尼 25~50 g prn	4
Murrell, et al, 1996[13]	腹腔镜妇科手术	术前	51/48	酮咯酸 30 mg iv	安慰剂 im	芬太尼/丙泊酚/异氟烷/一氧化二氮	芬太尼 10 g 或扑热息痛 500 mg/可待因 8 mg	3
Fletcher, et al, 1995[14]	全髋关节置换	术前	20/20	酮咯酸 60 mg iv	生理盐水 im	芬太尼/硫喷妥钠/氧化亚氮/异氟醚	硫酸吗啡 PCA	4

注：样本数−实验/对照；iv−静脉注射；im−肌肉注射；prn−必要时；PCA−自控泵静注。

Note: Number of samples−treatment/control; iv−intravenous injection; im−intramuscular injection; prn−as need; PCA−patient-controlled analgesia.

http://www.chinimap.com

对可能导致异质性的因素手术类型进行亚组分析，结果显示：①妇科手术术后 meta 结果分析：纳入 5 项研究，异质性检验(I^2=0%)为同质。酮咯酸组妇科手术术后 0 h 的 VAS 评分显著降低[MD=–0.86，95%*CI*(–1.34，–0.37)，*P*=0.000 5]；②骨科手术术后 meta 结果分析：纳入 3 项研究异质性检验(I^2=0%)。酮咯酸组骨科手术术后 0 h 的 VAS 评分显著降低[MD=–2.22，95%*CI*(–3.03，–1.40)，*P*<0.000 01]；③其他手术术后 meta 结果分析：纳入 3 项研究，异质性检验(I^2=80%)为非同质。酮咯酸组其他手术(肠外腹腔镜肾结扎术和颈动脉阻塞下颈动脉手术)术后超前镇痛作用无统计学差异[MD=–1.80，95%*CI*(–4.14，0.53)，*P*=0.13]。

综上亚组分析结果显示：酮咯酸对妇科手术和骨科手术具有超前镇痛作用。

2.4.2 术后 4，8，24 h 的 VAS 评分 6 篇文献提供了术后 4 h 的 VAS 评分，异质性检验(I^2=19%)为同质，故采用固定效应模型分析，结果显示，酮咯酸组术后 4 h 的 VAS 评分显著降低[MD=–0.91，95%*CI*(–1.21，–0.61)，*P*<0.000 01]，提示酮咯酸对术后 4 h 的疼痛具有超前镇痛作用。

6 篇文献提供了术后 8 h 的 VAS 评分，异质性检验(I^2=0%)为同质，故采用固定效应模型分析，结果显示，酮咯酸组术后 8 h 的 VAS 评分显著降低[MD=–0.41，95%*CI*(–0.73，–0.10)，*P*=0.01]，提示酮咯酸对术后 8 h 的疼痛具有超前镇痛作用。

5 篇文献提供了术后 24 h 的 VAS 评分，异质性检验(I^2=45%)为同质，故采用固定效应模型分析，结果显示，酮咯酸组与对照组相比，在术后 24 h 的 VAS 评分中无统计学差异[MD=–0.08，95%*CI*(–0.56，0.40)，*P*=0.75]，提示酮咯酸对术后 24 h 的疼痛不具有超前镇痛作用。结果见图 4。

2.4.3 阿片类药物的消耗总量 纳入 3 项研究统计术后芬太尼的总消耗量，异质性检验(I^2=0%)为同质，故采用固定效应模型分析，结果显示，酮咯酸可以减少术后芬太尼的消耗量，但结果无统计学差异[MD=–6.28，95%*CI*(–12.94，0.38)，*P*=0.06]。

6 项研究提供了术后吗啡的总消耗量，异质性检验(I^2=60%)为非同质，故采用随机效应模型分析，结果显示，酮咯酸可以减少术后吗啡总消耗量[MD=–4.25，95%*CI*(–8.16，–0.35)，*P*=0.03]。结果见图 5。

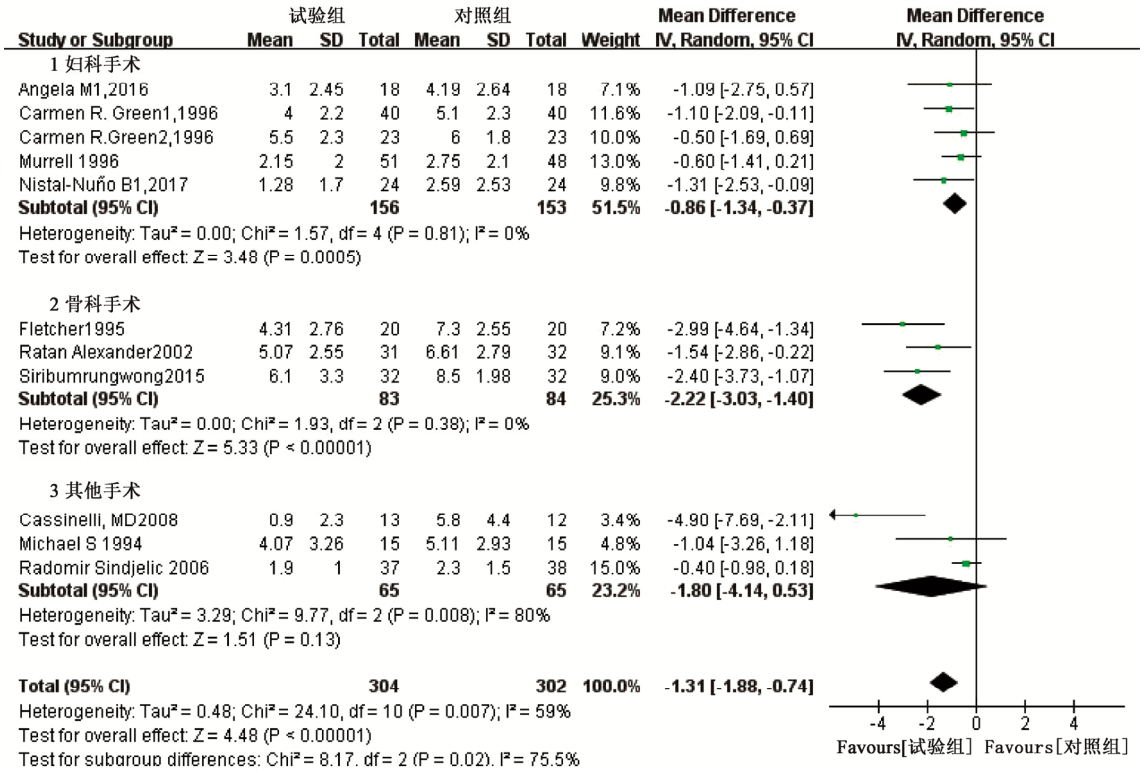

图 3 酮咯酸组与对照组术后 0 h VAS 评价的 meta 分析森林图

试验组–酮咯酸；对照组–生理盐水或安慰剂。

Fig. 3 Forest plot of meta-analysis on early pain scores(0 h) between the group of ketorolac and the control group

Treatment group–ketorolac; control group–saline or placebo.

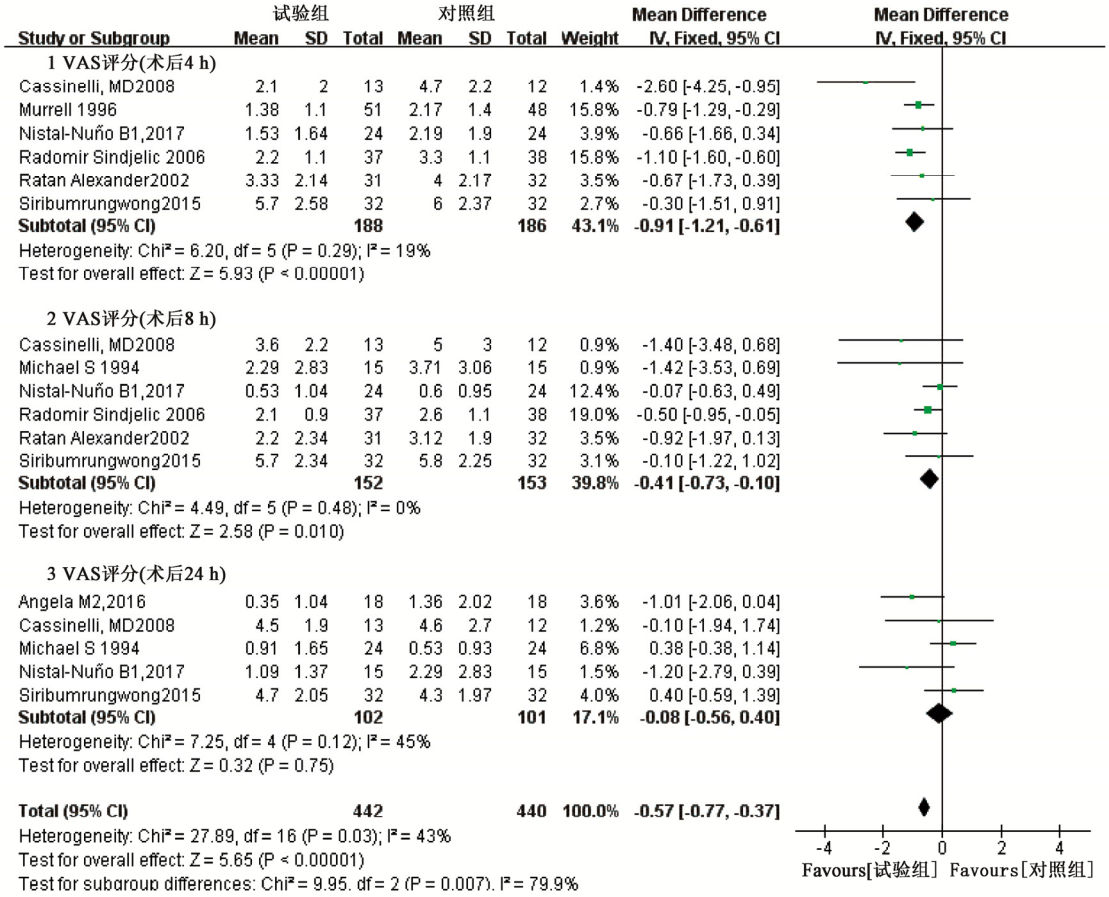

图 4 酮咯酸组与对照组术后 4，8，24 h VAS 评价的 meta 分析森林图

试验组–酮咯酸；对照组–生理盐水或安慰剂。

Fig. 4 Forest plot of meta-analysis on early pain scores(4, 8, 24 h) between the group of ketorolac and the control group

Treatment group–ketorolac; control group–saline or placebo.

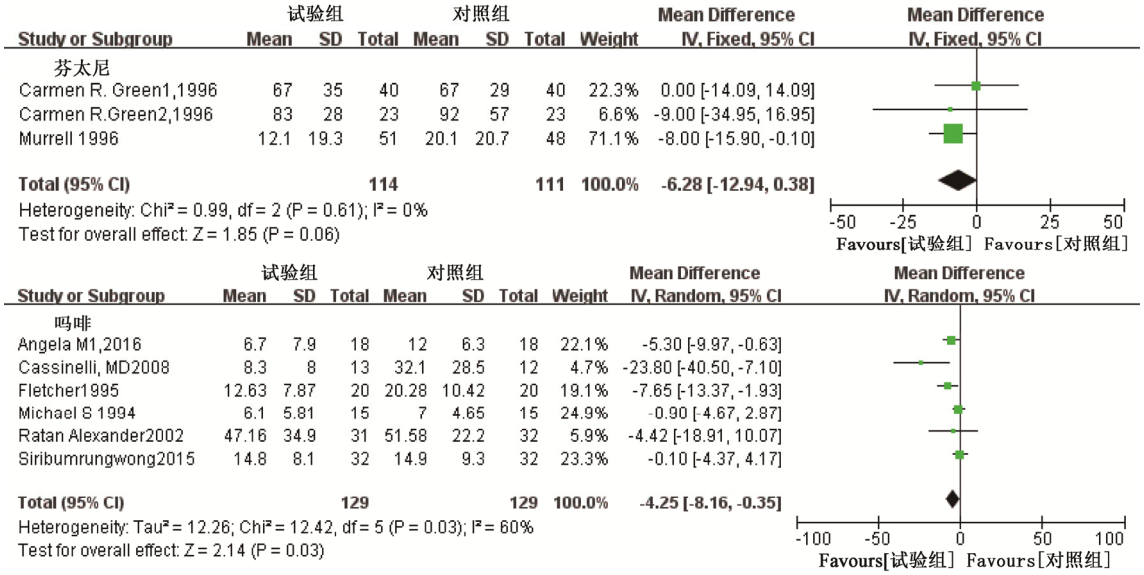

图 5 酮咯酸组与对照组术后芬太尼、吗啡总消耗量的 meta 分析森林图

试验组–酮咯酸；对照组–生理盐水或安慰剂。

Fig. 5 Forest plot of meta-analysis on fentanyl requirements between the group of ketorolac and the control group

Treatment group–ketorolac; control group–saline or placebo.

2.4.4 不良反应 11 项研究中，统计的不良反应有消化不良、恶心/呕吐、便秘、头晕、瘙痒症、睡意、异常出血，7 项 RCT 进行了不良反应的统计。除恶心/呕吐和瘙痒症外，其他不良反应均只有 1 项 RCT，因此将有消化不良、便秘、头晕、睡意、异常出血归为其他类不良反应进行 meta 荟萃分析。

纳入 7 篇 RCT 统计不良反应恶心/呕吐的发生例数，异质性检验(I^2=34%)为同质性，采用固定效应模型分析。结果显示酮咯酸减少了恶心/呕吐不良反应的发生[*RR*=0.68，95%*CI*(0.51，0.90)，*P*=0.006]。

纳入 2 篇 RCT 统计不良反应瘙痒症的发生例数，异质性检验(I^2=0%)为同质性，采用固定效应模型分析。结果显示酮咯酸不影响瘙痒症的发生，与对照组无统计学差异[*RR*=0.47，95%*CI*(0.19，1.15)，*P*=0.10]。

其他类不良反应分析结果显示，异质性检验(I^2=0%)为同质性，采用固定效应模型分析。结果显示酮咯酸没有增加其他类不良反应的发生，与对照组无统计学差异[*RR*=1.26，95%*CI*(0.61，2.60)，*P*=0.53]。

所有不良反应分析结果显示，酮咯酸可以显著减少术后不良反应的发生[*RR*=0.72，95%*CI*(0.56，0.92)，*P*=0.008]，减少恶心/呕吐发生的证据更加明确。结果见图 6。

3 发表偏倚

发表性偏倚分析结果：本研究酮咯酸术后 0，4，8，24 h 的 VAS 评分和术后吗啡总消耗、不良反应恶心/呕吐发生例数的发表偏倚漏斗图见图 7。发表偏倚分析 Pr>|z|>0.05，故以上研究均不存在发表偏倚。

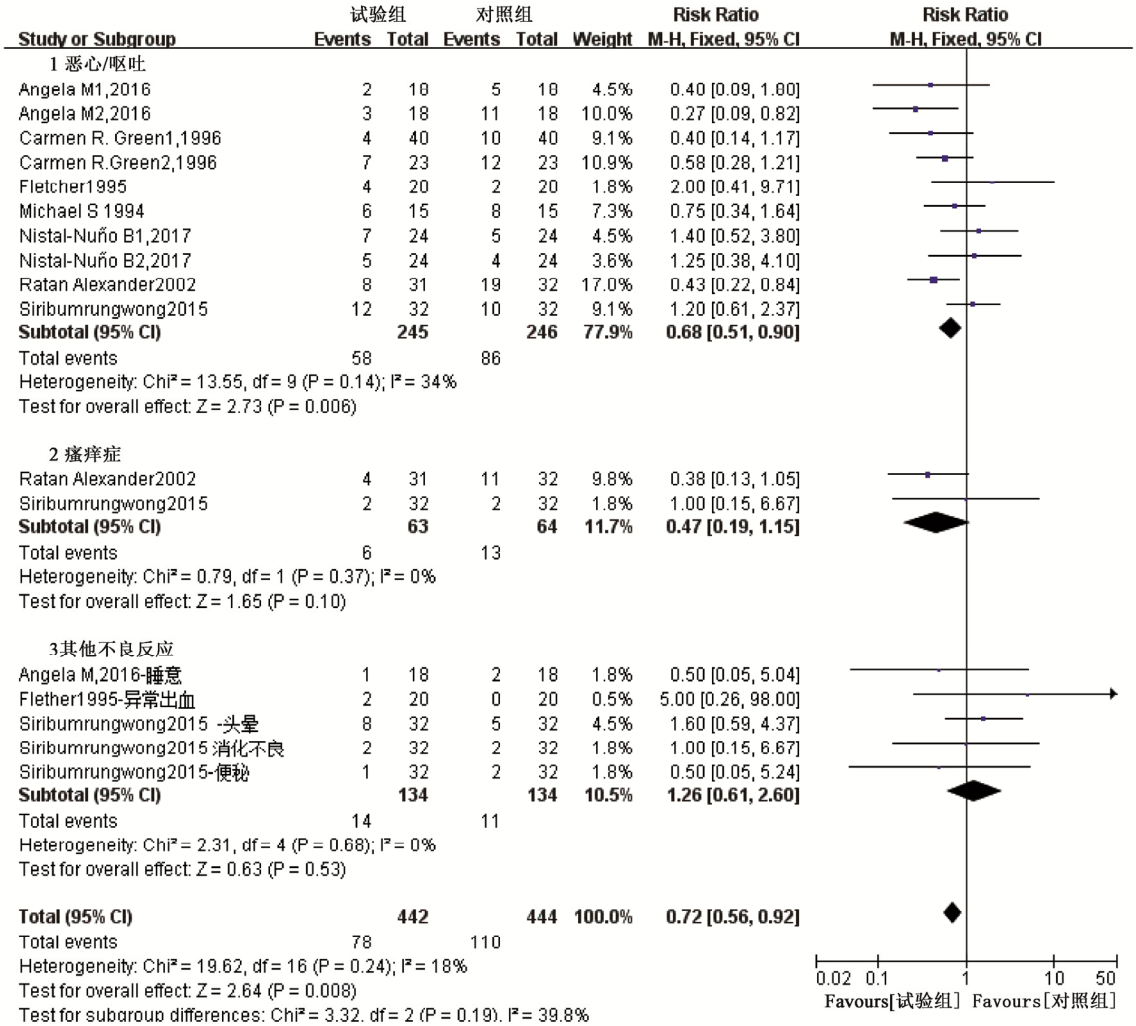

图 6 不良反应发生例数的 meta 分析森林图

试验组–酮咯酸；对照组–生理盐水或安慰剂。

Fig. 6 Forest plot of meta-analysis on the cases of adverse reactions

Treatment group–ketorolac; control group–saline or placebo.

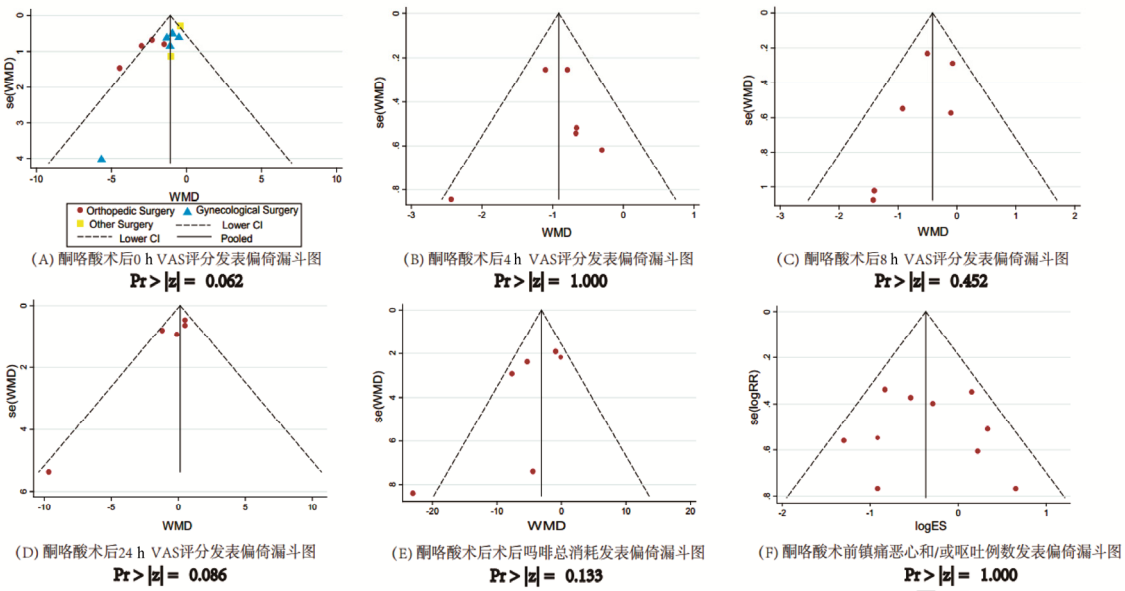

图 7　发表偏倚漏斗图

Fig. 7　Funnel plot of assessing publication bias

4　讨论

超前镇痛是指疼痛刺激之前使用镇痛药物，防止手术引起的损伤刺激向中枢传递及神经中枢过敏化，从而起到减轻术后疼痛的目的[16]。阿片类、非甾体类抗炎药物等都是超前镇痛药物。由于阿片类药物对延髓呕吐中枢化学感受器的兴奋作用及对骶髓副交感神经有抑制作用，可致恶心、呕吐及尿潴留，严重者可致呼吸抑制、心动过缓、体位性低血压休克等并发症，而酮咯酸无此不良反应并具有良好的镇痛效果。

酮咯酸是一种可供注射的异丁芬酸类非甾体类抗炎药，其口服、肌注和静注的生物利用度一样，用药后 30 min 起效，镇痛作用维持 4~6 h。酮咯酸镇痛机制是通过降低外周环氧化酶的活性，从而使合成前列腺素减少，降低痛觉神经对内源性炎性因子的反应，阻断外周敏感性。此外，酮咯酸也可影响其他神经活性物质，阻断伤害性刺激的神经活性物质传导至脊神经[17]，降低局部、中枢、脊髓的敏感性进而降低痛觉冲动[18]，达到镇痛作用；另有研究表明，酮咯酸的镇痛效果是吗啡的 1/7.5 倍，作用持续时间更长，更适用于急性中重度疼痛的短期治疗[19]。

Meta 分析结果表明，术前静脉给予酮咯酸组与对照组(术前静脉给予等量生理盐水或安慰剂)相比，术后 0，4，8 h 的 VAS 评分差异有统计学意义，酮咯酸超前镇痛具有明显的效果，但术后 24 h 的 VAS 评分差异无统计学意义，由于非甾体类消炎药在起效前有一个明显的潜伏期，且对人体内已存在的前列腺素样致痛物质无拮抗作用，故应在受到刺激前(如切皮前)就使用，防止或减少中枢或外周痛觉神经敏感化，减少血液中前列腺素等致痛物质的生成，减轻或消除手术引起的疼痛[20]。因此酮咯酸术前应用可较好地填补手术结束麻醉停止后的镇痛空白，减轻术后疼痛，减少术后并发症。Meta 分析结果显示酮咯酸的半衰期为 6 h，其在术后 24 h 无明显的镇痛作用，这与酮咯酸在体内几乎清除有关。

本研究的 meta 分析结果显示，酮咯酸组阿片类药物(吗啡)的消耗量明显减少，但 6 项研究间存在异质性，对手术类型、给药剂量进行亚组分析，但均不是导致异质性的因素。考虑异质性可能与各研究间的麻醉方式、所用麻醉药物，麻醉药物残留差异、患者自身因素、疼痛阈值、对疼痛缓解的认识等有关。

在其他学者的研究中也得出了酮咯酸可以减少吗啡用量的结论[21]。目前临床上通常使用阿片类药物进行镇痛，但其在镇痛的同时，通常伴随着低血压、抑制呼吸及镇静过度等不良反应，制约了其临床使用范围。有文献报道[22]在小样本实验中发现酮咯酸并未减少吗啡的不良反应，但是当样本数量明显放大时，酮咯酸能显著减少吗啡的不良反应发生率。提示酮咯酸可以潜在替代阿片类药物用于围手术期的超前镇痛，减少阿片类药物用量的同时，可以使患者免受阿片类药物严

重不良反应的伤害。与对照组相比，术前给予酮咯酸可以减少胃肠道恶心、呕吐的发生，呼吸抑制等严重不良反应在纳入的文献中未发生。有文献报道，与其他同类的非甾体类消炎药[23]、非阿片类中枢性镇痛药[24]以及阿片类药物[25]相比，酮咯酸可以减少术后不良反应的发生。目前酮咯酸以其优越的镇痛效果和较少的不良反应，使其能应用于大多数的临床镇痛[26]。

初步分析所有研究的发表偏倚情况，并且进行了 Egger 检验，未发现文献的发表偏倚，说明纳入文献较客观。尽管在进行 meta 分析时制定了严格的纳入排除标准，但还是存在源于各研究的局限性：第一，各研究间的麻醉方式、所用麻醉药物，给药量以及麻醉药物残留存在差异；第二，参与的患者自身因素：如术前一般情况、疼痛阈值、对疼痛缓解的认识及 VAS 评分的主观误差，也都会存在差异；第三，虽然纳入文献较多，但各研究的样本量较小。这些因素都有可能影响 meta 分析的结果。

综上所述，酮咯酸用于围手术期的超前镇痛具有明显的镇痛效果，可以减少吗啡的使用量，减少不良反应的发生，特别是胃肠道不良反应(恶心/呕吐)的发生。为了更好、更确切地分析酮咯酸的超前镇痛效果，期待大样本量、高质量的研究来证实酮咯酸超前镇痛的有效性和安全性。

REFERENCES

[1] 俞卫锋. 麻醉与复苏新论[M]. 上海: 第二军医出版社, 2001: 171.

[2] LOWDER J L, SHACKELFORD D P, HOLBERT D, et al. A randomized, controlled trial to compare ketorolac tromethamine versus placebo after Cesarean section to reduce pain and narcotic usage [J]. Am J Obstet Gynecol, 2003, 189(6): 1559-1562.

[3] PARKE T J, MILLETT S, OLD S, et al. Ketorolac for early postoperative analgesia [J]. J Clin Anesth, 1995, 7(6): 465-469.

[4] 曾宪涛, 李胜, 马钻, 等. Meta 分析系列之八: Meta 分析的报告规范[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(6): 500-503.

[5] MOHER D, JADAD A R, TUGWELL P. Assessing the quality of randomized controlled trials. Current issues and future directions [J]. Int J Technol Assess Health Care, 1996, 12(2): 195-208.

[6] SIRIBUMRUNGWONG K, CHEEWAKIDAKARN J, TANGTRAKULWANICH B, et al. Comparing parecoxib and ketorolac as preemptive analgesia in patients undergoing posterior lumbar spinal fusion: a prospective randomized double-blinded placebo-controlled trial [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2015(16): 59-67.

[7] SOUSA A M, ROSADO G M, NETO JDE S, et al. Magnesium sulfate improves postoperative analgesia in laparoscopic gynecologic surgeries: a double-blind randomized controlled trial [J]. J Clin Anesth, 2016(34): 379-384.

[8] NISTAL-NUÑO B. No preemptive analgesic effect of preoperative ketorolac administration following total abdominal hysterectomy: a randomized study [J]. Saudi J Anaesth, 2017, 11(2): 169-176.

[9] SINDJELIC R, DAVIDOVIC L, VLAJKOVIC G, et al. Pain associated with carotid artery surgery performed under carotid plexus block: preemptive analgesic effect of ketorolac [J]. Vascular, 2006, 14(2): 75-80.

[10] HIGGINS M S, GIVOGRE J L, MARCO A P, et al. Recovery from outpatient laparoscopic tubal ligation is not improved by preoperative administration of ketorolac or ibuprofen [J]. Anesth Analg, 1994, 79(2): 274-280.

[11] ALEXANDER R, EL-MOALEM H E, GAN T J. Comparison of the morphine-sparing effects of diclofenac sodium and ketorolac tromethamine after major orthopedic surgery [J]. J Clin Anesth, 2002, 14(3): 187-192.

[12] GREEN C R, PANDIT S K, LEVY L, et al. lntraoperative ketorolac has an opioid-sparing effect in women after diagnostic laparoscopy but not after laparoscopic tubal ligation [J]. Anesth Analg, 1996, 82(4): 732-737.

[13] MURRELL G C, LEAKE T, HUGHES P J. A comparison of the efficacy of ketorolac and indomethacin for postoperative analgesia following laparoscopic surgery in day patients [J]. Anesth Intens Care, 1996, 24(2): 237-240.

[14] FLETCHER D, ZETLAOUI P, MONIN S, et al. Influence of timing on the analgesic effect of intravenous ketorolac after orthopedic surgery [J]. Pain, 1995, 61(2): 291-297.

[15] CASSINELLI E H, DEAN C L, GARCIA R M, et al. Ketorolac use for postoperative pain management following lumbar decompression surgery: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial [J]. Spine(Phila Pa 1976), 2008, 33(12): 1313-1317.

[16] DAHL J B, MOINICHE S. Preetmptive analgesia [J]. Br Med Bull, 2005(71): 13-27.

[17] SHACKELFORD S, RAUCK R, QUESSY S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a selective COX-2 inhibitor, GW406381, in patients with postherpetic neuralgia [J]. J Pain, 2009, 10(6): 654-660.

[18] BUVANENDRAN A, KROIN J S, BERGER R A, et al. Upregulation of prostaglandin E2 and interleukins in the central nervous system and peripheral tissue during and after surgery in humans [J]. Anesthesiology, 2006, 104(3): 403-410.

[19] EISENACH J C, CURRY R, TONG C, et al. Effects of intrathecal ketorolac on human experimental pain [J]. Anesthesiology, 2010, 112(5): 1216-1224.

[20] 卢浩杰. 酮咯酸氨丁三醇对妇科附件腹腔镜手术镇痛疗效的观察[J]. 中国老年保健医学, 2012, 10(1): 42-43.

[21] LIU J, CAI J, LIN Y. Clinical research of Ketorolac Tromethamine united Morphine for postoperative controlled analgesia in the elderly [J]. J Clin Med Pract(实用临床医药杂志), 2011, 15(15): 56-58.

[22] LIU L, TIAN C, PENG M Q. Progress of ketorolac tromethamine application in analgesia [J]. J Ped Pharm(儿科药学杂志), 2015, 21(3): 60-63.

[23] LEE S Y, LEE W H, HAN K C. The effects of paracetamol ketorolac and paracetamol plus morphine on pain control after thyroidectomy [J]. Korean J Pain, 2010, 23(2): 124-130.

[24] 赵捷, 陈阳, 申奇弘. 酮咯酸氨丁三醇、盐酸哌替啶和盐酸曲马多治疗肾绞痛疗效观察比较[J]. 贵州医学, 2013, 37(2): 155-156.

[25] TANTRY T P, VASTRAD N S, KOTESHWAR. Butorphanol for postoperative analgesia-A comparative clinical study with ketorolac [J]. Online J Heal Appl Sci, 2010, 9(3): 9-13.

[26] KIM J H, JANG S Y, KIM M J, et al. Comparison of pain-relieving effects of fentanyl versus Ketorolac after eye amputation surgery [J]. Korean J Ophthalmol, 2013, 27(4): 229-234.

收稿日期：2018-07-12

(本文责编：沈倩)