

· 论著 · 二次研究 ·

塞来昔布超前镇痛在骨科手术中有效性及安全性的Meta分析

王晓洁^{1, 2}, 张春霞², 白 凤², 董志强², 秦瑞丽³

1. 包头市中心医院药剂科(内蒙古包头 014040)
2. 内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院药物临床研究室(内蒙古包头 014010)
3. 内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院心功能科(内蒙古包头 014010)

【摘要】目的 系统评价塞来昔布用于骨科手术患者超前镇痛的有效性及安全性。

方法 系统检索 PubMed、Embase、Web of Science、the Cochrane Library、万方数据库、中国知网(CNKI)、维普(VIP)数据库和中国生物医学文献服务系统(SinoMed)，收集塞来昔布超前镇痛用于骨科手术患者的随机对照试验(RCT)，采用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 11 项 RCT，合计 985 例患者。Meta 分析结果显示，静息状态下试验组患者术后 12 h [MD=-0.48, 95%CI (-0.83, -0.14), P=0.006]、24 h [MD=-0.40, 95%CI (-0.58, -0.21), P<0.000 1]、48 h [MD=-0.31, 95%CI (-0.51, -0.11), P=0.002]、72 h [MD=-0.21, 95%CI (-0.34, -0.07), P=0.003] 的视觉模拟评分法(VAS)评分均显著低于对照组。活动状态下试验组患者术后 6 h [MD=-0.49, 95%CI (-0.86, -0.11), P=0.01]、24 h [MD=-0.46, 95%CI (-0.68, -0.24), P<0.000 1]、48 h [MD=-0.24, 95%CI (-0.44, -0.05), P=0.02] 的 VAS 评分均显著低于对照组。两组患者术后 6 h 静息状态下 VAS 评分和术后 72 h 活动状态下 VAS 评分比较差异无统计学意义(P>0.05)。试验组患者术后恶心呕吐[RR=0.72, 95%CI (0.57, 0.91), P=0.006]、心血管不良反应[RR=0.24, 95%CI (0.06, 0.93), P=0.04] 的发生率显著低于对照组。两组患者术后便秘、头晕嗜睡、皮肤瘙痒的发生率差异无统计学意义(P>0.05)。**结论** 在骨科手术中，使用塞来昔布进行超前镇痛可减轻患者术后早期疼痛，降低术后恶心呕吐及心血管不良反应的发生率。

【关键词】 塞来昔布；超前镇痛；预防性镇痛；骨科手术；视觉模拟评分；Meta 分析

【中图分类号】 R969.3

【文献标识码】 A

Efficacy and safety of celecoxib for preemptive analgesia in patients undergoing orthopedic surgery: a Meta-analysis

WANG Xiaojie^{1,2}, ZHANG Chunxia², BAI Feng², DONG Zhiqiang², QIN Ruili³

1. Department of Pharmacy, Baotou Central Hospital, Baotou 014040, Inner Mongolia, China

2. Department of Pharmaceutical Clinical Research, the First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014010, Inner Mongolian, China

3. Department of Cardiac Function, the First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014010, Inner Mongolian, China

Corresponding author: ZHANG Chunxia, Email: zcx19890826@126.com

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202504062

基金项目：内蒙古自治区自然科学基金项目(2024QN08090)；包头医学院科学研究基金项目(BYJJ-ZRQM 202330)

通信作者：张春霞，硕士，副主任药师，Email: zcx19890826@126.com

【Abstract】Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of celecoxib for preemptive analgesia in patients undergoing orthopedic surgery. **Methods** PubMed, Embase, Web of Science, the Cochrane Library, Wanfang database, CNKI, VIP and SinoMed were systematically searched to collect randomized controlled trials about the use of celecoxib for preemptive analgesia in patients undergoing orthopedic surgery. RevMan 5.4 software was used for Meta-analysis. **Results** A total of 11 RCTs were included, with a total of 985 patients. The results of the Meta-analysis showed that in the resting state, the VAS scores of patients in the trial group were significantly lower than those in the control group at 12 h [MD=-0.48, 95%CI (-0.83, -0.14), $P=0.006$], 24 h [MD=-0.40, 95%CI (-0.58, -0.21), $P<0.000\ 1$], 48 h [MD=-0.31, 95%CI (-0.51, -0.11), $P=0.002$] and 72 h [MD=-0.21, 95%CI (-0.34, -0.07), $P=0.003$] after surgery. In the active state, the VAS scores of patients in the trial group were significantly lower than those in the control group at 6 h [MD=-0.49, 95%CI (-0.86, -0.11), $P=0.01$], 24 h [MD=-0.46, 95%CI (-0.68, -0.24), $P<0.000\ 1$], 48 h [MD=-0.24, 95%CI (-0.44, -0.05), $P=0.02$] after surgery. There was no statistically significant differences in the VAS scores between the two groups at 6h after surgery in the resting state and at 72 h after surgery in the active state ($P>0.05$). The incidence of postoperative nausea and vomiting [RR=0.72, 95%CI (0.57, 0.91), $P=0.006$] and cardiovascular adverse reactions [RR=0.24, 95%CI (0.06, 0.93), $P=0.04$] was significantly lower in the trial group than in the control group. There was no statistically significant difference in the incidence of postoperative constipation, dizziness, somnolence, and skin itching between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** In orthopedic surgery, the use of celecoxib for preemptive analgesia can alleviate early postoperative pain and reduce the incidence of postoperative nausea, vomiting, and cardiovascular adverse reactions in patients..

【Keywords】Celecoxib; Preemptive analgesia; Preventive analgesia; Orthopedic surgery; Visual analogue Scale; Meta-analysis

手术是治疗骨科疾病的重要手段，通过手术可以纠正结构异常、修复损伤或去除病变组织，从而有效缓解或消除患者的临床症状、修复机体功能。但骨科手术对机体造成的创伤较大，大多数患者术后会出现不同程度的疼痛。研究显示，约 75% 的患者经历了术后疼痛，且超过 1/3 的骨科患者术后第 1 天存在中重度疼痛^[1]。术后疼痛可引起中枢神经系统发生病理重构，增加机体氧耗，造成精神压力和身体痛苦，影响患者早期下床活动和功能锻炼及其术后康复进程，甚至会发展成难以控制的慢性疼痛，降低生活质量^[2]。科学的镇痛方案不仅可以减少患者术后的身心痛苦，还能缓解手术带来的应激反应，有利于组织创伤的修复，减少并发症^[3]，促进患者术后的康复。因此，如何有效、安全地减轻骨科患者术后的疼痛一直是临床关注的焦点。

超前镇痛是指在手术或伤害性刺激发生之前即给予镇痛，防止中枢敏化和痛觉增强。研究显示，手术可诱导脊髓背角的神经元中枢敏化，强化机体对伤害性刺激的敏感性，从而使术后疼痛的程度显著增加^[4]。在手术前应用镇痛药物进行超前镇痛，可以降低中枢及外周神经系统的敏感

性有效减轻术后疼痛，同时可减少阿片类药物的使用，减少药物不良反应的发生^[5]。

目前临床中用于超前镇痛的药物主要为非甾体抗炎药（nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs），其中环氧酶（cyclooxygenase, COX）-2 抑制剂类药物由于选择性抑制 COX-2，而对 COX-1 的抑制作用较弱，在发挥抗炎镇痛作用的同时，对胃肠道的不良反应较小，且不影响血小板聚集，因此被广泛用于围手术期超前镇痛。但现有研究对于 COX-2 抑制剂的具体药物选择及用法用量尚不一致^[6]。塞来昔布是一种高度选择性的 COX-2 抑制剂，通过抑制 COX-2 来抑制前列腺素生成，具有良好的镇痛、抗炎效果^[7]。目前国内外关于塞来昔布用于骨科围术期超前镇痛的效果已有较多分析，但多属于单中心、小样本病例研究，缺乏系统的比较研究。为了更加科学地评估塞来昔布超前镇痛在骨科手术围手术期的镇痛效果，本研究采用 Meta 分析的方法，系统评价骨科手术患者术前使用塞来昔布超前镇痛的疗效和安全性，以期为临床制定科学的镇痛方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准：①研究类型：国内外公开发表的随机对照试验（randomized controlled trial, RCT）；②研究对象：需要接受手术治疗的骨科住院患者，年龄 ≥ 18 岁；③干预措施：试验组患者术前口服塞来昔布超前镇痛，对照组患者术前口服安慰剂或不使用镇痛药物，术后两组患者均使用镇痛泵或镇痛药物治疗；④结局指标：主要结局指标为术后疼痛评分（包括静息疼痛和运动疼痛评分），次要结局指标为术后不良反应发生率。排除标准：①无法获取全文的文献；②数据不完整或无法获取原始数据的文献；③重复发表的文献。

本研究利用视觉模拟评分法（visual analogue scale, VAS）进行疼痛评分，VAS 评分标准为：0 分表示无痛，1~3 分为轻度疼痛，4~6 分为中度疼痛，7~10 分为重度疼痛^[8]。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Web of Science、the Cochrane Library、万方数据库、中国知网（CNKI）、维普（VIP）数据库和中国生物医学文献服务系统（SinoMed）。英文检索词包括“Celecoxib”“Preemptive analgesia”等；中文检索词为“塞来昔布”“超前镇痛”“预防性镇痛”等。采用主题词与自由词相结合的方式进行检索。检索时限为建库起至 2025 年 1 月。以 PubMed 为例，具体检索式见框 1。

```
#1 ("Celecoxib"[Mesh] OR (((((Celecoxib[Title/Abstract])
OR (4-(5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)
benzenesulfonamide[Title/Abstract])) OR (Celebrex[Title/Abstract]))
OR (SC 58635[Title/Abstract])) OR (SC-58635[Title/Abstract]))
OR (SC58635[Title/Abstract]))
#2 (((Preemptive analgesia[Title])
OR (Preemptive[Title]) OR (preoperative analgesia[Title]))
OR (pre-emptive analgesia[Title]) OR (Analgesia[Title]))
OR (Pain[Title])
#3#1 AND #2
```

框 1 PubMed 检索策略

Box 1. Search strategy in PubMed

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名研究者独立根据纳入与排除标准筛选文献、提取资料并交叉核对，如遇分歧，则通过讨论或与第 3 名研究者协商解决。提取资料包括：

第一作者、发表年份、患者例数、干预措施、手术类型、结局指标等。

1.4 纳入文献质量评价

由 2 名研究人员使用 Cochrane 偏倚风险评价工具（RoB 2.0）评价纳入研究的偏倚风险^[9]。包含随机化过程、偏离既定干预、结局数据缺失、结局测量、结果选择性报告、整体偏倚；每个条目均根据具体情况评价信号问题：是（yes, Y）、可能是（probably yes, PY）、可能否（probably no, PN）、否（no, N）、不清楚（no information, NI）或不适用（not applicable, NA）。每个领域的偏倚风险可分为 3 个等级：“低风险”“有一定风险”“高风险”。

1.5 统计学分析

采用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析。计量资料采用均数差（mean difference, MD）为效应测量指标，二分类资料采用相对危险度（relative risk, RR）为效应测量指标，均以效应值及 95% 置信区间（confidence interval, CI）表示。采用 Q 检验分析各研究间的异质性，同时结合 I^2 定性判断异质性大小。若 $P \leq 0.1$ 且 $I^2 \geq 50\%$ ，表示各研究间有统计学异质性，先通过亚组分析探究异质性来源，若异质性对结果无实质性影响，采用随机效应模型进行分析；反之，则采用固定效应模型进行分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。利用 Stata 16.0 软件，通过逐一排除法进行敏感性分析。当纳入文献数大于 10 篇时，对潜在的发表偏倚采用漏斗图进行分析。

2 结果

2.1 一般情况

初始检索到 1 442 篇文献，经过阅读标题、摘要和全文后，最终纳入 11 项 RCT^[10-20]，共纳入 985 例患者。文献筛选流程见图 1，纳入研究的基本信息见表 1。

2.2 文献质量评价结果

纳入的 11 项 RCT 均使用了随机分配方法^[10-20]，5 项研究描述了分配隐藏方法^[10-11, 13-14, 17]，7 项研究实施了盲法^[10-15, 17]；所有研究的结果数据均完整。总体上，6 项研究^[12, 15-16, 18-20]整体偏倚风险为“有一定风险”，5 项研究^[10-11, 13-14, 17]整体偏倚风险为“低风险”。偏倚风险评估结果见图 2 和图 3。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 静息状态下VAS评分

11篇文献报道了患者术后静息状态下的VAS评分^[10-20]，随机效应模型Meta分析结果显示，试验组患者术后12 h [MD=-0.48, 95%CI (-0.83, -0.14), P=0.006]、24 h [MD=-0.40, 95%CI (-0.58, -0.21), P<0.0001]、48 h [MD=-0.31, 95%CI (-0.51, -0.11), P=0.002]、72 h [MD=-0.21, 95%CI (-0.34, -0.07), P=0.003]的静息状态下VAS评分均显著低于对照组，而术后6 h [MD=-0.50, 95%CI (-1.40, 0.40), P=0.28]的VAS评分差异无统计学意义。具体见图4。

按照超前镇痛给药频次的不同进行亚组分析，结果显示，术前接受单剂量塞来昔布超前镇痛的试验组患者在术后24 h和48 h的静息状态下VAS评分显著低于对照组(P<0.05)，但术后6 h和12 h的静息状态下VAS评分比较差异无统计学意义(P>0.05)；术前接受重复剂量塞来昔布超前镇痛的试验组患者在术后12、24、48 h的静息状态下VAS评分显著低于对照组(P<0.05)，

但术后6 h的静息状态下VAS评分差异无统计学意义(P>0.05)。具体见表2。

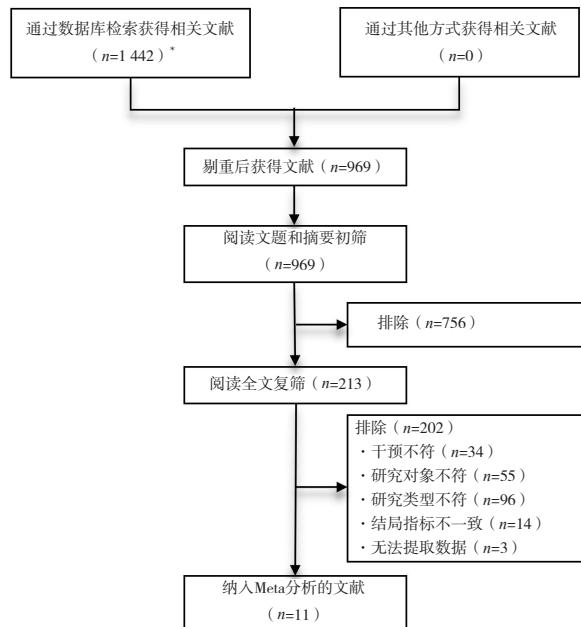


图1 文献筛选流程

Figure 1. Literature screening process

注：*所检索的数据库及检出文献数具体如下：PubMed (n=591)、Embase (n=156)、Web of science (n=190)、the Cochrane Library (n=170)、万方 (n=78)、CNKI (n=120)、VIP (n=77)、SinoMed (n=60)。

表1 纳入文献的基本特征
Table 1. Basic characteristic of included studies

文献	患者例数		干预措施		手术类型	结局指标
	试验组	对照组	试验组	对照组		
Karst 2003 ^[10]	17	17	术前：塞来昔布手术前晚上200 mg (po)，麻醉诱导前1 h 200 mg (po)；术后：塞来昔布200 mg/次 (po)，bid，用至术后48 h，术后镇痛泵(哌替米特1 mg/mL，单次剂量2 mL，锁定间隔时间8 min，4 h 量2 mL，锁定间隔时间8 min，4 h 上限20 mg)用至48 h	术前：安慰剂手术前晚上200 mg (po)，麻醉诱导前1 h 200 mg (po)；术后：安慰剂200 mg/次 (po)，bid，用至术后48 h，术后镇痛泵(哌替米特1 mg/mL，单次剂量2 mL，锁定间隔时间8 min，4 h 上限20 mg)用至48 h	单节段腰椎间盘切除术	术后静息和活动状态下VAS评分；术后不良反应发生率
Kashefi 2012 ^[11]	30	30	术前：塞来昔布术前2 h 200 mg (po)；术后：每6 h给予吗啡0.05 mg/kg，VAS≥4分时给予吗啡0.05 mg/kg补救镇痛	术前：安慰剂术前2 h 200 mg (po)；术后：每6 h给予吗啡0.05 mg/kg，VAS≥4分时给予吗啡0.05 mg/kg补救镇痛	下肢骨科手术	术后静息状态下VAS评分
Kheirabadi 2020 ^[12]	28	24	术前：塞来昔布术前1 h 200 mg (po)；术后：给予哌替啶镇痛	术前：安慰剂(淀粉)术前1 h 200 mg (po)；术后：给予哌替啶镇痛	下肢骨科手术	术后静息状态下VAS评分
Pu 2021 ^[13]	96	96	术前：塞来昔布术前4 h 400 mg (po)；术后：塞来昔布术后4 h、12 h分别200 mg (po)，然后以200 mg/12 h持续至术后72 h，术后镇痛泵(100 mL含芬太尼1 mg+曲马多50 mg+甲磺酸托烷司琼6 mg，基础输注量1 mL/h，自控剂量锁定间隔时间15 min)用至48 h	术前：不使用镇痛药物；术后：塞来昔布术后4 h 400 mg (po)，术后12 h 置换术至术后72 h，术后镇痛泵(100 mL含芬太尼1 mg+曲马多50 mg+甲磺酸托烷司琼6 mg，基础输注量1 mL/h，自控剂量锁定间隔时间15 min)用至48 h	全髋关节置换术	术后静息和活动状态下VAS评分；术后不良反应发生率

续表1

文献	患者例数		干预措施	手术类型	结局指标	
	试验组	对照组				
Liu 2018 ^[14]	113	113	术前：塞来昔布术前24 h 400 mg (po)；术后：塞来昔布200 mg/12 h 泵 (po)持续至术后72 h，术后镇痛泵 (100 mL含芬太尼1 mg +曲马多50 mg +格拉司琼5 mg，基础输注量1 mL/h，单次给药量0.5 mL，锁定间隔时间10 min)用至48 h，根据VAS评分分使用哌替啶50 mg (im)补救镇痛	术前：不使用镇痛药物；术后：塞来昔布术后2 h 400 mg (po)，然后以200 mg/12 h持续至术后72 h，术后镇痛泵 (100 mL含芬太尼1 mg +曲马多50 mg+格拉司琼5 mg，基础输注量1 mL/h，单次给药量0.5 mL，锁定间隔时间10 min)用至48 h，根据VAS评分使	全膝关节置换术	术后静息和活动状态下的VAS评分；术后不良反应发生率
Huang 2008 ^[15]	40	40	术前：塞来昔布术前1 h 400 mg (po)；术后：塞来昔布200 mg/次，bid，持续至术后5d，术后镇痛泵 (吗啡1 mg/mL，单次剂量2 mL，锁定间隔时间10 min)用至5 d	术前：不使用镇痛药物；术后：镇痛泵 (吗啡1 mg/mL，单次剂量2 mL，锁定间隔时间10 min)用至5 d	全膝关节置换术	术后静息状态下VAS评分；术后不良反应发生率
Ittichaikui 2010 ^[16]	40	40	术前：塞来昔布术前1 h 400 mg (po)；术后：给予镇痛泵 (吗啡1 mg/mL，单次剂量1 mL，锁定间隔时间5 min，4 h 上限30 mg)镇痛	术前：安慰剂术前1 h 400 mg (po)；术后：给予镇痛泵 (吗啡1 mg/mL，单次剂量1 mL，锁定间隔时间5 min，4 h 上限30 mg)镇痛	全髋关节置换术	术后静息状态下VAS评分；术后不良反应发生率
Boonring 2010 ^[17]	35	32	术前：塞来昔布术前1 h 400 mg (po)；术后：对乙酰氨基酚1 000 mg/次 (po)，qid，使用芬太尼补救镇痛 (iv)	术前：安慰剂术前1 h 400 mg (po)；术后：对乙酰氨基酚1 000 mg/次 (po)，qid，使用芬太尼补救镇痛 (iv)	关节镜下带重建术	术后静息状态下VAS评分；术后不良反应发生率
沈彬 2009 ^[18]	30	30	术前：塞来昔布术前3 d，200 mg/次 (po)，bid；术后：塞来昔布200 mg/次 (po)，bid，持续至术后5 d，术后镇痛泵 (100 mL含芬太尼1 mg+盐酸曲马多500 mg+盐酸格拉司琼3 mg +氯诺昔康16 mg，基础输注量2 mL/h，自控剂量0.5 mL/15 min)用至48 h，根据VAS评分给予哌替啶50 mg用至48 h，根据VAS评分给予哌替啶50 mg (im)补救镇痛	术前：不使用镇痛药物；术后：塞来昔布术后2 h，200 mg/次 (po)，bid，持续至术后5 d，镇痛泵 (100 mL含芬太尼1 mg +盐酸曲马多500 mg +盐酸格拉司琼3 mg +氯诺昔康16 mg，基础输注量2 mL/h，自控剂量0.5 mL/15 min)用至48 h，根据VAS评分给予哌替啶50 mg (im)补救镇痛	全膝关节置换术	术后静息状态下VAS评分；术后不良反应发生率
钟远鸣 2014 ^[19]	30	30	术前：塞来昔布术前8~12 h 400 mg (po)；术后：塞来昔布术后6 h 200 mg (po)，术后1~3 d 200 mg/次 (po)，bid，根据VAS评分给予曲马多100 mg (po)或哌替啶50 mg (im)补救镇痛	术前：不使用镇痛药物；术后：根据VAS评分给予曲马多100 mg (po)或哌替啶50 mg (im)补救镇痛	开窗髓核摘除术	术后静息状态下VAS评分；术后不良反应发生率
代巍 2020 ^[20]	37	37	术前：塞来昔布术前3 d，首次400 mg (po)，然后200 mg/次 (po)，bid；术后：塞来昔布0.4 mg +甲氧氯普胺60 mg +地佐辛10 mg后6 h 200 mg/次 (po)，bid，持续至术后3 d，术后给予自控镇痛泵 (200 mL含芬太尼0.4 mg +甲氧氯普胺60 mg +地佐辛10 mg)	术前：不使用镇痛药物；术后：给予自控镇痛泵 (200 mL含芬太尼0.4 mg +甲氧氯普胺60 mg +地佐辛10 mg)	全髋关节置换术	术后静息状态下VAS评分；术后不良反应发生率

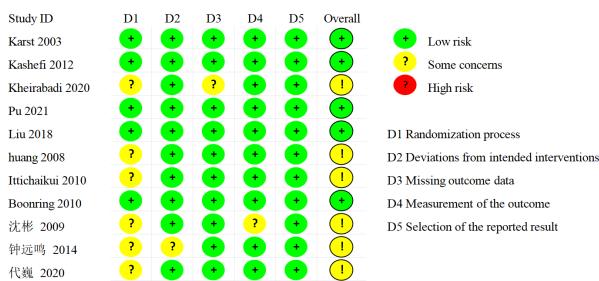


图2 偏倚风险评估结果

Figure 2. Results of bias risk evaluation

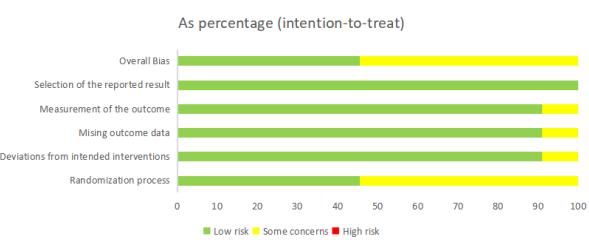


图3 偏倚风险评估概要

Figure 3. Summary of bias risk evaluation

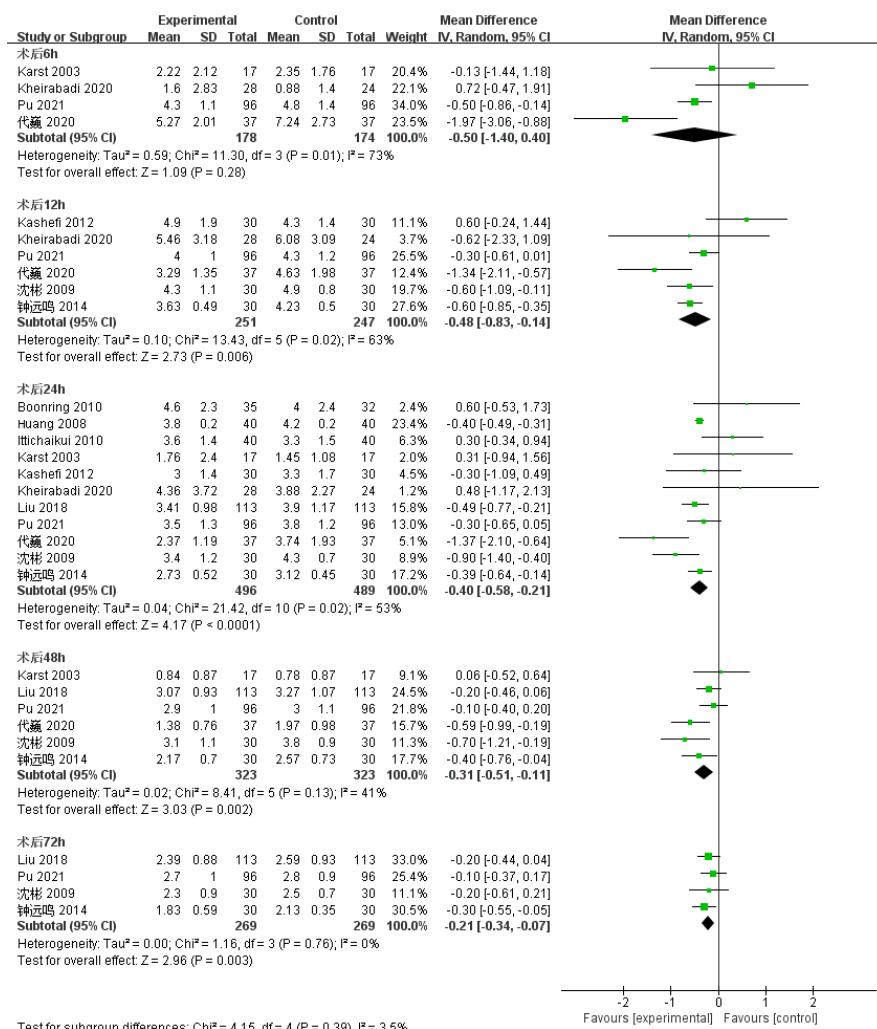


图4 两组患者静息状态VAS评分的Meta分析森林图

Figure 4. Forest plot of Meta-analysis in VAS score of resting state between two groups

按照超前镇痛给药时机的不同进行亚组分析，结果显示，术前 1~24 h 开始超前镇痛的研究中，试验组患者在术后 24 h 和 72 h 的静息状态下 VAS 评分均显著低于对照组 ($P < 0.05$)，术后 12 h 和 48 h 静息状态下 VAS 评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；术前 24~72 h 开始超前镇痛的研究中，试验组患者在术后 12、24、48 h 的静息状态下 VAS 评分均显著低于对照组 ($P < 0.05$)，术后 72 h 静息状态下

VAS 评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。具体见表 3。

2.3.2 活动状态下 VAS 评分

3 篇文献报道了术后活动状态下的 VAS 评分^[10, 13~14]，固定效应模型 Meta 分析结果显示，试验组患者术后 6 h [$MD = -0.49$, 95%CI (-0.86, -0.11), $P = 0.01$]、24 h [$MD = -0.46$, 95%CI (-0.68, -0.24), $P < 0.0001$]、48 h [$MD = -0.24$, 95%CI (-0.44, -0.05), $P = 0.02$] 的

活动状态下 VAS 评分均显著低于对照组，两组患者术后 72 h 的活动状态下 VAS 评分比较差异无

统计学意义 [MD=-0.10, 95%CI (-0.29, 0.09), P=0.30]。具体见图 5。

表2 静息状态下VAS评分按超前镇痛给药频次进行亚组分析结果

Table 2. Subgroup analysis of VAS score in the resting state by frequency of preemptive analgesia

时间	纳入研究数	异质性			MD (95%CI)	P
		P	I^2 (%)			
术后6 h						
术前单剂量	2	0.05	73	-0.03 (-1.19, 1.14)	0.96	
术前重复剂量	2	0.03	78	-1.09 (-2.89, 0.71)	0.24	
术后12 h						
术前单剂量	4	0.04	63	-0.30 (-0.71, 0.11)	0.16	
术前重复剂量	2	0.11	60	-0.91 (-1.62, -0.19)	0.01	
术后24 h						
术前单剂量	8	0.23	25	-0.35 (-0.48, -0.22)	<0.000 1	
术前重复剂量	3	0.08	61	-0.82 (-1.53, -0.10)	0.03	
术后48 h						
术前单剂量	3	0.45	0	-0.21 (-0.38, -0.04)	0.02	
术前重复剂量	3	0.12	53	-0.44 (-0.86, -0.03)	0.04	

表3 静息状态下VAS评分按超前镇痛时机进行亚组分析结果

Table 3. Subgroup analysis of VAS score in the resting state by timing of preemptive analgesia

时间	纳入研究数	异质性			MD (95%CI)	P
		P	I^2 (%)			
术后12 h						
术前1~24 h	4	0.04	63	-0.30 (-0.71, 0.11)	0.16	
术前24~72 h	2	0.11	60	-0.91 (-1.62, -0.19)	0.01	
术后24 h						
术前1~24 h	8	0.19	29	-0.29 (-0.46, -0.12)	0.000 6	
术前24~72 h	3	0.05	66	-0.83 (-1.31, -0.35)	0.000 6	
术后48 h						
术前1~24 h	3	0.31	15	-0.18 (-0.40, 0.03)	0.09	
术前24~72 h	3	0.11	55	-0.38 (-0.58, -0.18)	0.000 2	
术后72 h						
术前1~24 h	2	0.28	14	-0.21 (-0.39, -0.03)	0.02	
术前24~72 h	2	1.00	0	-0.20 (-0.40, 0.00)	0.06	

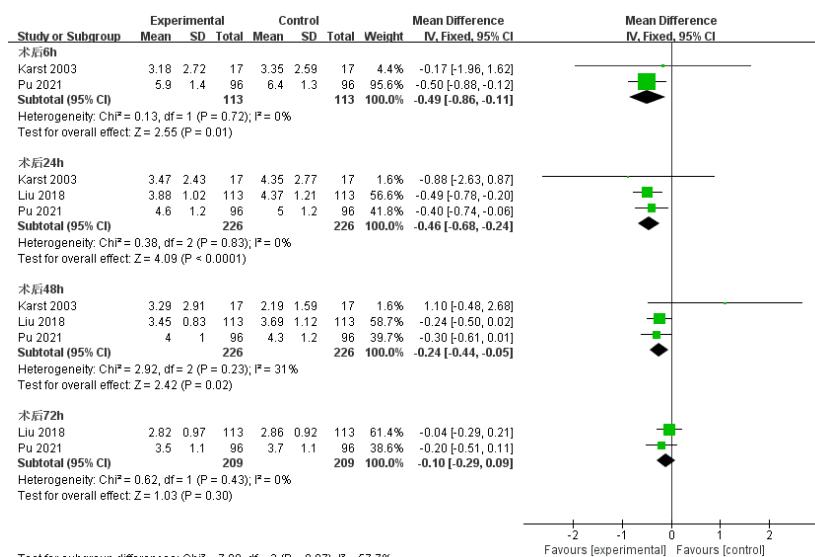


图5 两组患者活动状态的VAS评分森林图

Figure 5. Forest plot of Meta-analysis in VAS score of activity status between two groups

2.3.3 术后不良反应发生率

9篇文献报道了术后不良反应的发生率^[10, 13-20], 固定效应模型Meta分析结果显示, 试验组患者术后恶心呕吐 [RR=0.72, 95%CI (0.57, 0.91), $P=0.006$]、心血管不良反应 [RR=0.24, 95%CI (0.06, 0.93), $P=0.04$] 的

发生率显著低于对照组; 两组患者术后便秘 [RR=0.75, 95%CI (0.51, 1.11), $P=0.15$]、头晕嗜睡 [RR=0.61, 95%CI (0.37, 1.03), $P=0.06$]、皮肤瘙痒 [RR=0.57, 95%CI (0.17, 1.92), $P=0.36$] 的发生率差异无统计学意义。具体见图6。

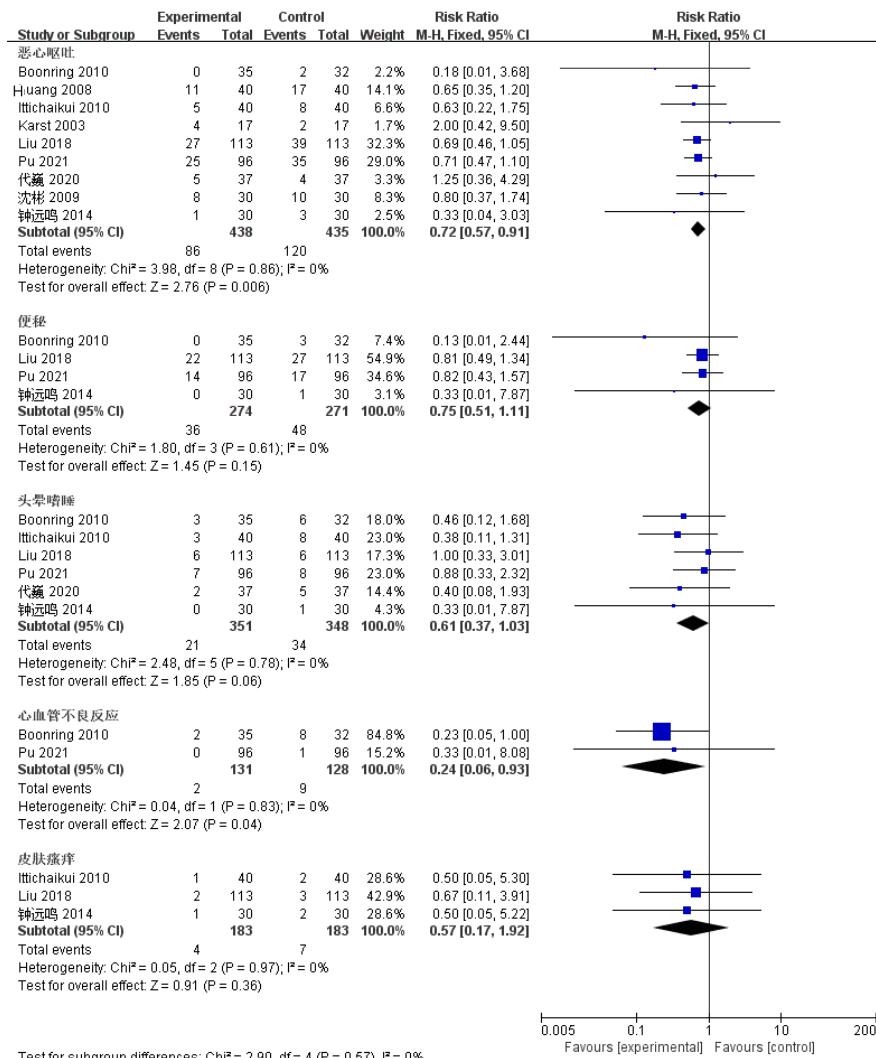


图6 两组患者术后不良反应发生率的Meta分析森林图

Figure 6. Forest plot of Meta-analysis on incidence of postoperative adverse drug reactions between two groups

2.4 敏感性分析

对研究中各项结局指标采用逐一剔除单个研究的方法进行敏感性分析, 结果均未发生明显改变, 提示结果较稳定。以术后 24 h 静息状态 VAS 评分指标为例, 敏感性分析结果见图7。

2.5 发表偏倚分析

术后 24 h 静息状态下 VAS 评分的纳入文献数量大于 10 篇, 表发表偏倚分析结果显示漏斗图基本对称, 表明本研究存在发表偏倚的可能性较小, 具体见图8。

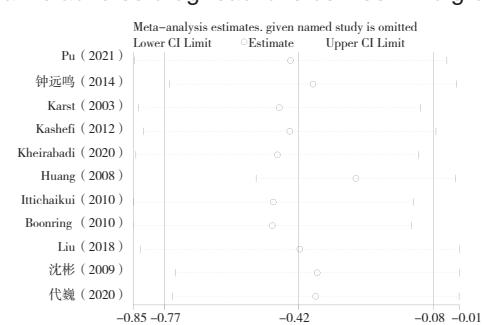


图7 术后24 h静息状态VAS评分逐一排除法敏感性分析

Figure 7. Sensitivity analysis of VAS score of resting state 24 h after surgery

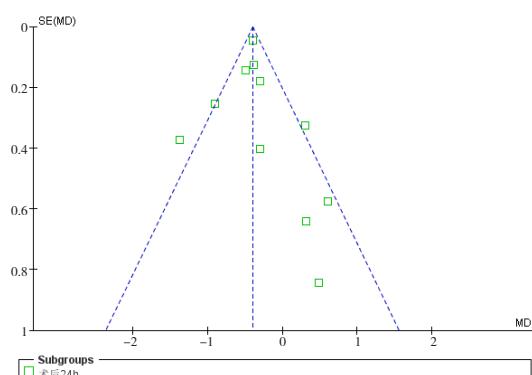


图8 术后24 h静息状态下VAS评分的倒漏斗图
Figure 8. Funnel plot of the VAS score of the resting state 24 h after surgery

3 讨论

塞来昔布为特异性 COX-2 抑制剂，相比非选择性 NSAIDs 其对 COX-1 的抑制作用较弱，在发挥抗炎镇痛作用的同时，对胃肠道的刺激更小，且较少影响血小板的凝血功能^[21]。本研究结果显示，静息状态下试验组患者术后 12、24、48、72 h 的 VAS 评分均显著低于对照组，而术后 6 h 的 VAS 评分差异无统计学意义，这与 Geng 等^[22]的研究结果相似。与单纯进行术后镇痛相比，塞来昔布超前镇痛联合术后镇痛能够有效降低患者术后的疼痛评分，这可能是由于术前应用塞来昔布可通过抑制 COX-2 来减少外周前列腺素的合成，进而抑制了术后前列腺素和炎症介质的释放，并预防中枢敏化^[23]，从而可以缓解炎症、减轻疼痛。两组患者术后 6 h 的静息疼痛无显著差异，可能由于术中阿片类及麻醉药物的强效镇痛作用，对两组患者超前镇痛的效果产生了一定影响。此外，若术前超前镇痛给药剂量及频次未达到有效阈值，则药物可能在术后 6 h 尚未充分发挥其抗炎镇痛的作用。

活动状态下试验组患者术后 6、24、48 h 的 VAS 评分均显著低于对照组，而术后 72 h 的活动状态下 VAS 评分差异无统计学意义。活动状态下的疼痛因伴随组织牵拉、肌肉收缩等机械刺激，其痛觉传导强度显著高于静息状态，超前镇痛通过术前干预抑制伤害性刺激诱发的中枢敏化形成，可有效阻断疼痛信号传导的中枢通路^[24]，从而改善功能康复锻炼时的疼痛，为患者早期功能康复提供有利条件，具有重要的临床意义。而手术创伤引起的疼痛高峰多在术后 24~48 h 之内，术后 72 h 创伤性炎症已逐渐消退，急性疼痛亦逐

渐缓解，因此可能导致两组患者在术后 72 h 的 VAS 评分无显著差异。

本研究中亚组分析的结果显示，与术前单次给药相比，术前重复给药不仅能有效缓解术后 24 h 和 48 h 静息状态疼痛，还能明显缓解术后 12 h 静息状态疼痛；术前 24 h 内开始超前镇痛的研究中，试验组患者在术后 24 h 和 72 h 的静息状态下 VAS 评分低于对照组，术前 24~72 h 开始超前镇痛的研究中，试验组患者在术后 12、24、48 h 的静息状态下 VAS 评分低于对照组。近年来的研究证实，术前使用塞来昔布能够达到预防性镇痛的目的^[25]，但给药频次及时机尚不统一。塞来昔布半衰期约为 11 h，用于术前超前镇痛时，单次给药后仅能在短期内抑制炎症反应，而术前重复剂量给药可维持更稳定的血药浓度，持续抑制炎症介质释放，增强术后早期镇痛效果。塞来昔布胶囊为口服制剂，多次给药后 3~5 d 达稳态，在术前 24~72 h 开始给药能够在术后及时达到稳态血药浓度，从而可以达到更好的镇痛效果。手术创伤较大时，延长超前镇痛给药窗口（术前 2~3 d）可能更有利于持续控制疼痛。

术后不良反应发生率比较结果显示，试验组患者术后恶心呕吐及心血管不良反应的发生率显著低于对照组，两组患者术后便秘、头晕、嗜睡、皮肤瘙痒的发生率比较差异无统计学意义。骨科手术患者由于术中及术后阿片类药物的使用而易发生不良反应，术前预防性应用塞来昔布可以减少术后阿片类药物的使用^[26]，从而可以减少不良反应的发生。

本研究存在一定局限性：一是纳入研究的数量有限；二是各研究中塞来昔布用药时间及用药剂量、频次不一致，术后镇痛治疗方案也存在差异；三是疼痛 VAS 评分在一定程度上受主观因素的影响，可能会给结果造成一定的影响。因此，本研究所得结论尚需更多高质量研究进一步证实。

综上所述，塞来昔布应用于骨科围手术期超前镇痛，可以有效减轻患者术后早期疼痛，降低术后不良反应的发生率，具有较好的有效性及安全性。结合本研究结果，在骨科手术中建议于术前早期（24~72 h）、重复剂量（200 mg/ 次，bid）给予塞来昔布口服进行超前镇痛，可增强术后早期的镇痛效果。

参考文献

- 1 陈丽琼, 吴斌, 洪阿梅, 等. 术后急性疼痛的现状调查[J]. 临床麻醉学杂志, 2021, 37(11): 1200–1203. [Chen LQ, Wu B, Hong AM, et al. Investigation on the current situation of postoperative acute pain[J]. Journal of Clinical Anesthesiology, 2021, 37(11): 1200–1203.] DOI: [10.12089/jca.2021.11.017](https://doi.org/10.12089/jca.2021.11.017).
- 2 谢锦伟, 杨静, 黄强, 等. 骨科、麻醉科加速康复围手术期疼痛、睡眠和焦虑障碍管理专家共识[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2025, 18(3): 212–221. [Xie JW, Yang J, Huang Q, et al. Expert consensus on the management of perioperative pain, sleep, and anxiety disorders in orthopaedics and anaesthesia for enhanced recovery after surgery[J]. Chinese Journal Bone and Joint Surgery, 2025, 18(3): 212–221.] DOI: [10.3969/j.issn.2095-9958.2025.03.03](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-9958.2025.03.03).
- 3 肖祥华, 王凤, 张姣姣, 等. 多学科协作干预对骨科围手术期睡眠障碍患者疼痛状况、恢复效果的影响[J]. 实用医院临床杂志, 2023, 20(3): 145–148. [Xiao XH, Wang F, Zhang JJ, et al. The effect of multidisciplinary collaborative intervention on pain status and recovery effect of patients with sleep disorders in orthopedic perioperative period[J]. Practical Journal of Clinical Medicine, 2023, 20(3): 145–148.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-6170.2023.03.038](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-6170.2023.03.038).
- 4 Li JW, Ma YS, Xiao LK. Postoperative pain management in total knee arthroplasty[J]. Orthop Surg, 2019, 11(5): 755–761. DOI: [10.1111/os.12535](https://doi.org/10.1111/os.12535).
- 5 Ma N, Yi P, Xiong Z, et al. Efficacy and safety of perioperative use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for preemptive analgesia in lumbar spine surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. Perioper Med (Lond), 2023, 12(1): 61. DOI: [10.1186/s13741-023-00347-7](https://doi.org/10.1186/s13741-023-00347-7).
- 6 Xu J, Li H, Zheng C, et al. Efficacy of preemptive use of cyclooxygenase-2 inhibitors for total knee arthroplasty: a mini-review[J]. Arthroplasty, 2019, 1(1): 13. DOI: [10.1186/s42836-019-0015-3](https://doi.org/10.1186/s42836-019-0015-3).
- 7 潘帅虎, 张云飞, 任俊涛, 等. 塞来昔布超前多模式镇痛对TKA患者疼痛管理控制、炎症因子及术后早期功能恢复的影响[J]. 中国医药科学, 2023, 13(7): 170–173. [Pan SH, Zhang YF, Ren JT, et al. Effects of preemptive multimodal analgesia with celecoxib on pain control, inflammatory factors and early postoperative functional recovery in TKA patients[J]. China Medicine and Pharmacy, 2023, 13(7): 170–173.] DOI: [10.3969/j.issn.2095-0616.2023.07.043](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-0616.2023.07.043).
- 8 万丽, 赵晴, 陈军, 等. 疼痛评估量表应用的中国专家共识: 2020版[J]. 中华疼痛学杂志, 2020, 16(3): 177–187. [Wan L, Zhao Q, Chen J, et al. Chinese expert consensus on the application of pain assessment scales: 2020[J]. Chinese Journal of Painology, 2020, 16(3): 177–187.] DOI: [10.3760/cma.j.cn101379-2019015-00075](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn101379-2019015-00075).
- 9 刘津池, 刘畅, 华成舸. 随机对照试验偏倚风险评价工具RoB2(2019修订版)解读[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(6): 737–744. [Liu JC, Liu C, Hua CG. Risk bias assessment tool RoB2 (revised version 2019) for randomized controlled trial: an interpretation[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2021, 21(6): 737–744.] DOI: [10.7507/1672-2531.202011144](https://doi.org/10.7507/1672-2531.202011144).
- 10 Karst M, Kegel T, Lukas A, et al. Effect of celecoxib and dexamethasone on postoperative pain after lumbar disc surgery[J]. Neurosurgery, 2003, 53(2): 331–337. DOI: [10.1227/01.neu.0000073530.81765.6b](https://doi.org/10.1227/01.neu.0000073530.81765.6b).
- 11 Kashefi P, Honarmand A, Safavi M. Effects of preemptive analgesia with celecoxib or acetaminophen on postoperative pain relief following lower extremity orthopedic surgery[J]. Adv Biomed Res, 2012, 1: 66. DOI: [10.4103/2277-9175.100197](https://doi.org/10.4103/2277-9175.100197).
- 12 Kheirabadi D, Safavi MR, Taghvaei M, et al. Comparing the prophylactic effects of oral gabapentin, pregabalin, and celecoxib on postoperative pain management in orthopedic surgery of the lower extremity: a double-blind randomized controlled trial[J]. J Res Med Sci, 2020, 25: 9. DOI: [10.4103/jrms.JRMS_140_19](https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_140_19).
- 13 Pu C, Jiang X, Sun Y, et al. Efficacy and safety between early use and late use of celecoxib in hip osteoarthritis patients who receive total hip arthroplasty: a randomized, controlled study[J]. Inflammopharmacology, 2021, 29(6): 1761–1768. DOI: [10.1007/s10787-021-00880-1](https://doi.org/10.1007/s10787-021-00880-1).
- 14 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. DOI: [10.1097/MD.00000000000013663](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013663).
- 15 Huang YM, Wang CM, Wang CT, et al. Perioperative celecoxib administration for pain management after total knee arthroplasty—a randomized, controlled study[J]. BMC Musculoskeletal Disord, 2008, 9: 77. DOI: [10.1186/1471-2474-9-77](https://doi.org/10.1186/1471-2474-9-77).
- 16 Ittichaikulthol W, Prachanpanich N, Kositchaiwat C, et al. The post-operative analgesic efficacy of celecoxib compared with placebo and parecoxib after total hip or knee arthroplasty[J]. J Med Assoc Thai, 2010, 93(8): 937–942. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20718170/>.
- 17 Boonriong T, Tangtrakulwanich B, Glabgray P, et al. Comparing etoricoxib and celecoxib for preemptive analgesia for acute postoperative pain in patients undergoing arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction: a randomized controlled trial[J]. BMC Musculoskeletal Disord, 2010, 11: 246. DOI: [10.1186/1471-2474-11-246](https://doi.org/10.1186/1471-2474-11-246).
- 18 沈彬, 唐新, 杨静, 等. 围手术期口服塞来昔布对全膝关节置换术后疼痛和功能康复的近期影响和安全性观察[J]. 中华外科杂志, 2009, 47(2): 116–119. [Shen B, Tang X, Yang J, et al. Effects of perioperative administration of celecoxib on pain management and recovery of function after total knee replacement[J]. Chinese Journal of Surgery, 2009, 47(2): 116–119.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2009.02.013](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2009.02.013).
- 19 钟远鸣, 周劲衍, 李智斐, 等. 超前镇痛及规律性按时给药对腰椎间盘突出症术后疼痛及功能影响的临床研究[J]. 中国矫形外科杂志, 2014, 22(4): 369–372. [Zhong YM, Zhou JY, Li ZF, et al. Clinical study on the effects of preemptive analgesia and regular timely administration on postoperative pain and function in patients with lumbar disc herniation[J]. Orthopedic

- Journal of China, 2014, 22(4): 369–372.] DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2014.04.18.
- 20 代巍, 代颖, 芦英, 等. 塞来昔布在全髋关节置换手术超前镇痛中的应用价值分析[J]. 实用药物与临床, 2020, 23(1): 30–33. [Dai W, Dai Y, Lu Y, et al. Application value of celecoxib in preemptive analgesia of total hip replacement[J]. Practical Pharmacy and Clinical Remedies, 2020, 23(1): 30–33.] DOI: 10.14053/j.cnki.ppr.202001007.
- 21 Saito T, Iwamoto S, Murotani K, et al. Efficacy of celecoxib as preemptive analgesia for patients undergoing laparoscopic inguinal hernia repair: a randomized trial[J]. Surg Today, 2021, 51(7): 1118–1125. DOI: 10.1007/s00595-020-02199-w.
- 22 Geng X, Zhou S, Zhang X, et al. The efficacy and safety of celecoxib for pain management after total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Front Surg, 2022, 9: 791513. DOI: 10.3389/fsurg.2022.791513.
- 23 尹合勇, 郭艾, 马立峰, 等. 塞来昔布联合氨酚羟考酮多模式超前镇痛对老年股骨颈骨折患者围术期疼痛及术后早期髋关节功能的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(10): 1074–1078. [Yin HY, Guo A, Ma LF, et al. Effect of multimodal preemptive analgesia on perioperative pain and early postoperative hip function in patients with femoral neck fracture undergoing artificial bipolar femoral head replacement[J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2022, 21(10): 1074–1078.] DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2022.10.018.
- 24 Zhou Y, Liu X, Ding C, et al. Positive preemptive analgesia effectiveness of pregabalin combined with celecoxib in total knee arthroplasty: a prospective controlled randomized study[J]. Pain Res Manag, 2023, 2023: 7088004. DOI: 10.1155/2023/7088004.
- 25 Wang C, Fu H, Wang J, et al. Preemptive analgesia using selective cyclooxygenase-2 inhibitors alleviates postoperative pain in patients undergoing total knee arthroplasty: a protocol for PRISMA guided meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(7): e24512. DOI: 10.1097/MD.00000000000024512.
- 26 Memtsoudis SG, Poeran J, Kehlet H. Enhanced recovery after surgery in the United States: from evidence-based practice to uncertain science?[J]. JAMA, 2019, 321(11): 1049–1050. DOI: 10.1001/jama.2019.1070.

收稿日期: 2025 年 04 月 17 日 修回日期: 2025 年 05 月 15 日

本文编辑: 李 阳 钟巧妮