

马来酸氟吡汀联合美洛昔康用于前正中开胸二尖瓣置换术患者术后镇痛的临床观察^Δ

林涛^{1*}, 李祥奎¹, 代月娥^{1#}, 刘胜中²(1.四川省医学科学院/四川省人民医院麻醉科, 成都 610072; 2.四川省医学科学院/四川省人民医院心脏外科中心, 成都 610072)

中图分类号 R971.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)22-3142-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.22.26

摘要 目的:观察马来酸氟吡汀联合美洛昔康在前正中开胸二尖瓣置换术患者术后镇痛中的应用效果及安全性。方法:选取我院2017年1月—2018年6月收治的需行前正中开胸二尖瓣置换术的患者200例,采用随机数字表法分为对照组和观察组,各100例。对照组患者于术后第1天开始口服盐酸曲马多缓释片0.1 g, bid+美洛昔康片7.5 mg, qd; 观察组患者口服马来酸氟吡汀胶囊0.1 g, tid+美洛昔康片7.5 mg, qd。两组患者的疗程均为1周。若治疗过程中患者出现爆发性疼痛,则以单次肌内注射盐酸曲马多注射液0.1 g进行补救镇痛。观察两组患者术后视觉模拟量表(VAS)评分、镇痛满意度、血清炎症指标含量以及不良反应、补救镇痛的发生情况。结果:研究过程中,两组均无患者脱落。术后48~168 h各时间点,两组患者的VAS评分和血清炎症指标含量均显著低于同组术后24 h,且观察组的VAS评分(术后48~144 h各时间点)和血清炎症指标含量(术后24~168 h各时间点)均显著低于同期对照组($P<0.05$)。观察组患者的术后镇痛满意度为85.00%,显著高于对照组的60.00%($P<0.05$);观察组患者的不良反应发生率为8.00%,显著低于对照组的20.00%($P<0.05$)。两组术后24、48、72 h时和对照组术后96 h时均有患者需要进行补救镇痛,且均只补救了1次,曲马多用量均为0.1 g;两组患者上述时间点的补救镇痛发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:与曲马多联合美洛昔康比较,马来酸氟吡汀联合美洛昔康用于前正中开胸二尖瓣置换术患者术后镇痛具有更好的效果,且安全性更高。

关键词 马来酸氟吡汀;美洛昔康;曲马多;术后镇痛;前正中开胸二尖瓣置换术

Clinical Observation of Flupirtine Maleate Combined with Meloxicam for Postoperative Analgesia in Patients Undergoing Mitral Valve Replacement via Anterior Median Incision

LIN Tao¹, LI Xiangkui¹, DAI Yue'e¹, LIU Shengzhong²(1. Dept. of Anesthesiology, Sichuan Academy of Medical Sciences/Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China; 2. Cardiac Surgery Center, Sichuan Academy of Medical Sciences/Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of flupirtine maleate combined with meloxicam for postoperative analgesia in patients undergoing mitral valve replacement via anterior median incision. METHODS: A total of 200 patients received mitral valve replacement via anterior median incision were selected from our hospital during Jan. 2017-Jun. 2018. They were divided into control group and observation group according to random number table, with 100 cases in each group. Control group was given Tramadol hydrochloride sustained-release tablets 0.1 g orally, bid+Meloxicam tablets 7.5 mg, qd on the first day after surgery. Observation group was given Flupirtine maleate capsules 0.1 g, tid+Meloxicam tablets 7.5 mg, qd, orally. Both groups were treated for one week. If the patient suffered from sudden pain during the treatment, a single intramuscular injection of Tramadol hydrochloride injection 0.1 g was used for remedial analgesia. VAS scores, satisfaction of postoperative analgesia, the contents of serum inflammatory indexes, the occurrence of ADR and remedial analgesia were observed in 2 groups after surgery. RESULTS: During research, no patient withdrew from the study in either group. Forty-eight to one hundred and sixty-eight hours after surgery, VAS scores and the contents of serum inflammatory indexes in 2 groups were significantly lower than 24 h after surgery, VAS scores (48-144 h after surgery) and the contents of serum inflammatory indexes (24-168 h after surgery) in observation group were significantly lower than control group ($P<0.05$). The satisfaction degree of postoperative analgesia in observation group was 85.00%, which was significantly higher than 60.00% of control group ($P<0.05$); the incidence of ADR was 8.00%, which was significantly lower than 20.00% of control group ($P<0.05$). Several patients in both group 24, 48 and 72 h after surgery as well as control group 96 h after surgery needed remedial analgesia, and all received remedial analgesia once, tramadol 0.1 g each time. There was no statistical significance in the incidence of remedial analgesia between 2 groups at above time points ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Compared with tramadol combined with meloxicam, flupirtine maleate combined with meloxicam shows better effect for postoperative analgesia in patients

^Δ 基金项目:四川省卫生和计划生育科研课题(No.川卫办发[2016]218号-16PJ460)

* 主治医师,硕士研究生。研究方向:慢性疼痛的诊疗。电话:028-87393732。E-mail:65309706@qq.com

通信作者:主治医师,硕士。研究方向:心胸麻醉及术后镇痛。电话:028-87393632。E-mail:42811388@qq.com

undergoing mitral valve replacement via anterior median incision with safety.

KEYWORDS Flupirtine maleate; Meloxicam; Tramadol; Postoperative analgesia; Mitral valve replacement via anterior median incision

快速康复是目前心脏手术术后康复的发展趋势^[1]。由于术后疼痛可能诱发一系列神经内分泌和代谢改变(如导致患者呼吸、循环不稳定、增加心脏做功和心肌耗氧等),严重影响患者预后,因此如何减轻心脏手术术后疼痛所致的不良事件、加快患者术后康复逐渐受到临床关注^[1]。相关研究表明,良好的术后镇痛可降低行前正中开胸术患者术后不良事件的发生率,改善其心肺功能,缩短其住院时间,并最终改善其预后^[2]。前正中开胸术术后疼痛包括术后切口疼痛和手术相关性疼痛^[3]。其中,前者属于急性疼痛,临床较为重视,常用药物包括非甾体抗炎药(如美洛昔康、塞来昔布)或阿片类镇痛药(如曲马多),且镇痛效果较好^[4];而后者尤其是胸部慢性疼痛主要表现为胸部或一侧肩部疼痛并伴有活动受限,可能与术中牵拉周围组织特别是胸部肌肉有关,该种疼痛受临床重视不够,部分患者可能会出现神经病理性损伤,并最终发展为持续性的慢性疼痛,其选择非甾体抗炎药或阿片类镇痛药的镇痛效果均欠佳,严重影响患者的生活质量^[5]。马来酸氟吡汀是一种非阿片类中枢性镇痛药,适用于轻/中度疼痛,同时具有肌肉松弛和神经保护作用,在缓解肌紧张相关性肌肉骨骼疼痛方面效果良好,副作用少且轻微^[6]。为此,本研究以行前正中开胸二尖瓣置换术患者为对象,观察其术后口服马来酸氟吡汀联合美洛昔康镇痛的效果及安全性,以期为临床术后镇痛方案的选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入、排除与脱落标准

纳入标准:①住院期间诊断明确需行前正中开胸二尖瓣置换术;②术前美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级为Ⅱ~Ⅲ级,美国麻醉医师学会(ASA)分级为Ⅰ~Ⅲ级。

排除标准:①术前有消化道溃疡病史或需长期口服镇痛药者;②手术结束当日未能停用呼吸机并拔除气管插管、次日未能转回普通病房者;③术后出现再次开胸止血、拔管后需再次行气管插管、透析等并发症者;④对本研究所用药物过敏者或属于严重过敏体质者;⑤妊娠期或哺乳期妇女。

脱落标准:①治疗依从性差者;②入选后未按医嘱用药者;③因不良反应不能耐受而退出本研究者。

1.2 研究对象

选取我院2017年1月—2018年6月收治的需行前正中开胸二尖瓣置换术的患者200例作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,各100例。两组患者的性别、年龄、体质量、手术时间等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核批准,患者

或其家属均知情并签署了知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较($n=100$)

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups($n=100$)

组别	男性/女性,例	年龄($\bar{x}\pm s$),岁	体质量($\bar{x}\pm s$),kg	手术时间($\bar{x}\pm s$),h
对照组	57/43	50.91 \pm 11.37	56.67 \pm 13.06	3.31 \pm 1.07
观察组	51/49	51.03 \pm 11.31	56.34 \pm 13.12	3.41 \pm 1.12

1.3 治疗方法

对照组患者于术后第1天开始口服盐酸曲马多缓释片(德国 Grunenthal GmbH公司,注册证号:H20140977,规格:0.1 g)0.1 g, bid+美洛昔康片(上海勃林格殷格翰药业有限公司,批准文号:国药准字H20020217,规格:7.5 mg)7.5 mg, qd。观察组患者于术后第1天开始口服马来酸氟吡汀胶囊(成都苑东生物制药股份有限公司,批准文号:国药准字H20153017,规格:0.1 g)0.1 g, tid+美洛昔康片7.5 mg, qd。两组患者的疗程均为1周。若治疗过程中患者出现爆发性疼痛,可单次肌内注射盐酸曲马多注射液(德国 Grunenthal GmbH公司,注册证号:H20140813,规格:2 mL:0.1 g)0.1 g进行补救镇痛,且每次注射该药的时间间隔不应短于8 h。

1.4 观察指标

①观察两组患者术后24、48、72、96、120、144、168 h时的视觉模拟量表(VAS)评分,评分范围为0~10分,分值越高表明疼痛越剧烈^[7]。②根据两组患者术后168 h时的VAS评分评价其对术后镇痛的满意度:0分为优,1~2分为良好,3~4分为一般,5~10分为差;优、良好认为是“满意”,一般、差认为是“不满意”^[7]。③观察两组患者术后24、48、72、96、120、144、168 h时的血清炎症指标[白细胞介素1 β (IL-1 β)、IL-6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)]含量。采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)以Zenith 340RT型全自动酶标分析仪(天津市秀鹏生物技术开发有限公司)检测,所用试剂盒均由南京建成生物工程研究所提供。④记录两组患者术后不良反应发生情况,包括恶心呕吐、嗜睡、头晕、呼吸抑制、皮肤瘙痒等。⑤观察两组术后24、48、72、96、120、144、168 h时接受补救镇痛的患者例数及补救镇痛发生率、补救药物用量。

1.5 统计学方法

采用SPSS 22.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料和等级资料均采用例数或率表示,前者采用 χ^2 检验,后者采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脱落情况

研究过程中,两组均无患者脱落,所有患者均顺利完成本研究。

2.2 两组患者术后VAS评分比较

术后48~168 h各时间点,两组患者的VAS评分均较同组术后24 h时显著下降,且观察组术后48~144 h各时间点的VAS评分均显著低于同期对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),但两者患者术后24、168 h时的VAS评分比较,差异均无统计学差异($P>0.05$),详见表2。

表2 两组患者术后不同时间点VAS评分比较($\bar{x} \pm s$, $n=100$,分)

Tab 2 Comparison of VAS scores between 2 groups at different time points after surgery ($\bar{x} \pm s$, $n=100$,score)

组别	术后24 h	术后48 h	术后72 h	术后96 h	术后120 h	术后144 h	术后168 h
对照组	6.25±0.41	5.52±0.61 [#]	4.83±0.56 [#]	3.61±0.54 [#]	2.71±0.53 [#]	2.13±0.51 [#]	1.64±1.37 [#]
观察组	6.28±0.54	5.23±0.54 [#]	4.43±0.42 [#]	3.13±0.45 [#]	2.18±0.34 [#]	1.81±0.52 [#]	1.63±1.05 [#]

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与同组术后24 h时比较,[#] $P<0.05$

Note:vs. control group,* $P<0.05$;vs. 24 h after surgery,[#] $P<0.05$

2.3 两组患者术后镇痛满意度比较

观察组患者术后镇痛满意度为85.00%,显著高于对照组的60.00%,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者术后镇痛满意度比较($n=100$)

Tab 3 Comparison of postoperative analgesic satisfaction between 2 groups($n=100$)

组别	优,例	良好,例	一般,例	差,例	镇痛满意度,%
对照组	46	14	25	15	60.00
观察组	53	32	10	5	85.00 [#]

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note:vs. control group,* $P<0.05$

2.4 两组患者术后血清炎症指标比较

术后48~168 h各时间点,两组患者血清中IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的含量均较同组术后24 h时显著下降,且观察组术后24~168 h各时间点上上述指标的含量均显著低于同期对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

表4 两组患者术后不同时间点血清炎症指标比较($\bar{x} \pm s$, $n=100$,pg/mL)

Tab 4 Comparison of the contents of serum inflammatory indexes between 2 groups at different time points after surgery ($\bar{x} \pm s$, $n=100$,pg/mL)

组别	指标	术后24 h	术后48 h	术后72 h	术后96 h	术后120 h	术后144 h	术后168 h
对照组	IL-1 β	30.5±7.5	28.6±7.1 [#]	26.1±7.8 [#]	23.9±6.8 [#]	21.7±6.4 [#]	18.7±6.3 [#]	14.6±5.9 [#]
	IL-6	93.9±7.5	90.3±7.8 [#]	84.5±7.6 [#]	80.7±7.4 [#]	76.3±7.6 [#]	70.1±6.7 [#]	60.2±6.4 [#]
	TNF- α	42.6±7.5	40.5±8.1 [#]	37.9±6.9 [#]	32.4±7.2 [#]	30.6±6.8 [#]	24.6±5.9 [#]	21.9±4.9 [#]
观察组	IL-1 β	28.3±6.7 [#]	26.2±6.4 [#]	24.7±6.9 [#]	21.7±6.1 [#]	19.5±6.3 [#]	16.1±6.3 [#]	11.8±6.1 [#]
	IL-6	90.4±7.3 [#]	85.1±7.1 [#]	80.3±7.1 [#]	75.3±7.3 [#]	69.8±6.7 [#]	60.6±6.9 [#]	50.2±7.2 [#]
	TNF- α	40.8±7.2 [#]	36.7±7.5 [#]	32.3±6.9 [#]	29.5±7.6 [#]	25.4±6.4 [#]	22.3±7.5 [#]	19.9±6.7 [#]

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与同组术后24 h时比较,[#] $P<0.05$

Note:vs. control group,* $P<0.05$;vs. 24 h after surgery,[#] $P<0.05$

2.5 不良反应

观察组患者术后不良反应发生率为8.00%,显著低于对照组的20.00%,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表5。发生不良反应的所有患者症状轻微,经对症处理后均得以缓解,并未影响其后续治疗。

表5 两组患者术后不良反应发生情况比较($n=100$)

Tab 5 Comparison of the occurrence of ADR between 2 groups after surgery ($n=100$)

组别	恶心呕吐,例	嗜睡,例	头晕,例	呼吸抑制,例	皮肤瘙痒,例	发生率,%
对照组	15	2	2	0	1	20.00
观察组	6	1	0	0	1	8.00 [#]

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note:vs. control group,* $P<0.05$

2.6 两组患者术后补救镇痛发生情况比较

两组于术后24、48、72 h时以及对照组于术后96 h时均出现了需要补救镇痛的患者,且均只补救了1次,曲马多用量均为0.1 g。两组患者在术后24~96 h的补救镇痛发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);观察组于术后96 h时以及两组于术后120~168 h时均未出现需要补救镇痛的患者,详见表6。

表6 两组患者术后补救镇痛发生情况比较[$n=100$,例(%)]

Tab 6 Comparison of the occurrence of postoperative remedial analgesia between 2 groups[$n=100$, case(%)]

组别	术后24 h	术后48 h	术后72 h	术后96 h	术后120 h	术后144 h	术后168 h
对照组	7(7.00)	5(5.00)	3(3.00)	1(1.00)	0(0)	0(0)	0(0)
观察组	6(6.00)	4(4.00)	2(2.00)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

3 讨论

由于常规心脏手术需要纵向劈开胸骨建立体外循环,使周围组织受到牵拉,导致患者术后疼痛明显且持续时间较长,并可能造成呼吸、循环不稳定,增加心脏做功和心肌耗氧,诱发一系列神经内分泌及代谢的改变,严重影响患者预后^[1]。良好的术后疼痛管理可以最大程度地缓解疼痛,减少术后并发症的发生,加快患者康复^[8]。目前,临床常用的术后镇痛药物为非甾体抗炎药或阿片类镇痛药。其中,美洛昔康、曲马多及阿片类镇痛药的镇痛强度较大,无论是口服还是静脉给药,均具有较好的镇痛效果,但上述药物对于术中周围组织牵拉所致的胸部、肩部疼痛可能无法很好地缓解^[9]。马来酸氟吡汀是一种新型镇痛药,属于咪唑啉类衍生物,可通过调控神经元钾离子通道的开放来发挥药效,具有镇痛、神经保护和肌肉松弛的作用^[9-10]。其作用机制包括:(1)剂量依赖性地激活内向整流钾离子通道,调整钾离子外流,缓冲细胞内钙离子浓度升高的敏感效应,阻断疼痛冲动的传导;(2)增强突触传递的长时程抑制,阻断神经信号的转导,阻断慢性疼痛中枢敏化的联系纽带;(3)抑制脊髓、皮质下层及皮质层刺激信号的传入,激活脊髓及皮质下层下行去甲肾上腺素能神经抑制系统^[10-11]。马来酸氟吡汀几乎能被胃肠道完全吸收,且半衰期较短、体内消除快^[12]。本研究结果显示,接受前正中开胸二尖瓣置换术的患者术后口服曲马多或马来酸氟吡汀联合美洛昔康后,两组患者术后48~168 h各时间点的VAS评分均较同组术后24 h时显著下降,且观察组术后48~144 h各时间点的VAS评分均显著低于同期对照组;同

时,观察组患者术后镇痛满意度显著高于对照组,差异均有统计学意义。这提示马来酸氟吡汀联合美洛昔康的镇痛效果优于曲马多联合美洛昔康,且患者的镇痛满意度更高。

相关研究指出,患者血清炎症指标(IL-1 β 、IL-6、TNF- α)的含量与疼痛程度密切相关,因此通过抑制或减轻机体免疫反应、降低炎症细胞因子的合成和释放可有助于达到理想的镇痛效果^[13]。本研究结果显示,术后48~168 h各时间点,两组患者IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的含量均较同组24 h时显著下降,且观察组术后24~168 h各时间点上上述指标的含量均显著低于同期对照组,差异均有统计学意义。这提示与曲马多联合美洛昔康镇痛方案相比,马来酸氟吡汀联合美洛昔康可更有效地降低患者血清炎症指标的含量、减轻机体炎症反应。

曲马多为阿片类中枢镇痛药,镇痛作用显著,无呼吸抑制作用,依赖性小,对心脏副作用小,常与美洛昔康联合应用于开胸术患者的术后镇痛,不良反应主要为恶心呕吐^[14]。美洛昔康可选择性地抑制环氧合酶2,具有较强的抗炎活性和解热镇痛作用,临床疗效确切,且安全性高、副作用小、应用广泛^[15]。马来酸氟吡汀没有阿片类镇痛药的成瘾性问题,故其耐受性较好,患者依从性高^[16-18],其不良反应主要表现为嗜睡、疲倦、口干、食欲减退等,且绝大部分症状轻微,停药后即可自行缓解^[18]。本研究安全性评价结果显示,观察组患者的不良反应发生率仅为8.00%,显著低于对照组的20.00%,差异有统计学意义;上述患者经对症处理后,症状均得以缓解。此外,两组术后120~168 h均未出现需要补救镇痛的患者,且术后24~96 h的补救镇痛发生率均较低,组间比较差异均无统计学意义。这提示与曲马多联合美洛昔康镇痛方案相比,马来酸氟吡汀联合美洛昔康并未增加补救镇痛的发生,且所致不良反应更少。

综上所述,与曲马多联合美洛昔康比较,马来酸氟吡汀联合美洛昔康用于前正中开胸二尖瓣置换术患者术后镇痛具有更好的效果,且安全性更高。但由于本研究纳入样本量较小,此结论仍有待于大样本、多中心研究进一步验证。

参考文献

[1] WEINRIB AZ, AZAM MA, BIRNIE KA, et al. The psychology of chronic post-surgical pain: new frontiers in risk factor identification, prevention and management[J]. *Br J Pain*, 2017, 11(4): 169-177.

[2] TIIPPANA E, HAMUNEN K, HEISKANEN T, et al. New approach for treatment of prolonged postoperative pain: APS Out-Patient Clinic[J]. *Scand J Pain*, 2016. DOI: 10.1016/j.sjpain.2016.02.008.

[3] RAO SL. Ipsilateral shoulder pain after thoracotomy: multifactorial in cause, new treatment option[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2018, 32(1): 309-311.

[4] CHINNAIYAN S, SARALA N, ARUN HS. A comparative study of efficacy and safety of flupirtine versus piroxicam in

postoperative pain in patients undergoing lower limb surgery [J]. *J Pain Res*, 2017. DOI: 10.2147/JPR.S144647.

[5] MATSUTANI N, YAMANE H, SUZUKI T, et al. Pregabalin as an analgesic option for patients undergoing thoracotomy: cost analysis of pregabalin versus epidural analgesia for post-thoracotomy pain relief[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(4): 2321-2330.

[6] RINGE JD, MIETHE D, PITTRROW D, et al. Analgesic efficacy of flupirtine in primary care of patients with osteoporosis related pain: a multivariate analysis[J]. *Arzneimittelforschung*, 2003, 53(7): 496-502.

[7] 徐建国, 吴新民, 罗爱伦, 等. 成人术后疼痛处理专家共识[J]. *临床麻醉学杂志*, 2010, 26(3): 190-196.

[8] 郑彬, 余守章. 地佐辛在麻醉镇痛领域的应用进展[J]. *广东医学*, 2015, 36(21): 3266-3268.

[9] 王前, 倪家骧, 史京哲. 马来酸氟吡汀治疗慢性腰背痛随机双盲对照研究[J]. *中国医师进修杂志*, 2006, 29(6): 70-71.

[10] 陆海鹏. 马来酸氟吡汀治疗腰椎间盘突出症疼痛40例[J]. *中国药业*, 2015, 24(11): 94-95.

[11] JAKOB R, KRIEGLSTEIN J. Influence of flupirtine on a G-protein coupled inwardly rectifying potassium current in hippocampal neurons[J]. *Br J Pharmacol*, 1997, 122(7): 1333-1338.

[12] DE MEY C, GATCHEV E, DELIYSKA B, et al. Effects of advanced age and renal dysfunction on the single-and repeated-dose pharmacokinetics of modified-release flupirtine[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2015, 53(3): 247-255.

[13] CHOI BM, LEE SH, AN SM, et al. Corrigendum: the time-course and RNA interference of TNF- α , IL-6, and IL-1 β expression on neuropathic pain induced by L5 spinal nerve transection in rats[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2015. DOI: 10.4097/kjae.2015.68.3.311.

[14] SOLMAZ FA, KOVALAK E. Comparison of tramadol/acetaminophen fixed-dose combination, tramadol, and acetaminophen in patients undergoing ambulatory arthroscopic meniscectomy[J]. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 2018, 52(3): 222-225.

[15] 韦尼, 陈自佳, 李苏茜, 等. 蜡药疗联合美洛昔康治疗膝骨关节炎性滑膜炎36例临床观察[J]. *风湿病与关节炎*, 2018, 7(1): 18-22.

[16] 薄存菊, 卢振和, 陈金生, 等. 马来酸氟吡汀治疗颈腰椎间盘突出症的临床研究[J]. *医学信息*, 2010, 5(12): 3707-3708.

[17] 张秀双, 倪家骧. 氟吡汀在疼痛治疗中的应用[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2012, 17(1): 112-115.

[18] KURODA H, MIZUNO H, DEJIMA H, et al. A retrospective study on analgesic requirements for thoracoscopic surgery postoperative pain[J]. *J Pain Res*, 2017. DOI: 10.2147/JPR.S147691.

(收稿日期:2018-01-14 修回日期:2018-07-25)
(编辑:张元媛)