

帕瑞昔布钠超前镇痛在骨科手术中的研究进展

李若瑾^{1*}, 李玲霞²

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院麻醉与围术期医学科, 陕西 延安

收稿日期: 2023年5月13日; 录用日期: 2023年6月7日; 发布日期: 2023年6月16日

摘要

近十年来骨科手术技术趋于成熟, 但围手术期疼痛管理仍然是一个相当大的挑战。疼痛及麻醉药物用量的增加可能直接降低患者的满意度, 降低患者康复质量并延长出院时间。在骨科手术术前使用帕瑞昔布钠超前镇痛, 可以有效减轻术后早期炎症反应, 提高术后镇痛效果。本文就骨科手术术后疼痛对机体的影响、超前镇痛在骨科手术中的应用以及帕瑞昔布钠超前镇痛对骨科手术患者术后镇痛效果的影响予以综述, 旨在为促进帕瑞昔布钠超前镇痛安全有效地运用于骨科手术提供一定理论基础。

关键词

帕瑞昔布钠, 超前镇痛, 骨科手术

Research Progress of Parecoxib Sodium Advanced Analgesia in Orthopedic Surgery

Ruojin Li^{1*}, Lingxia Li²

¹School of Medicine, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Anesthesia and Perioperative Medicine, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: May 13th, 2023; accepted: Jun. 7th, 2023; published: Jun. 16th, 2023

Abstract

In the last decade, the techniques of orthopedic surgery have matured, but perioperative pain management remains a considerable challenge. Increased pain and dosage of narcotic drugs may directly reduce patient satisfaction, reduce the quality of patient recovery and prolong the time of discharge. Preemptive analgesia with parecoxib sodium before orthopedic surgery can effectively

*通讯作者。

reduce early postoperative inflammatory reaction and improve postoperative analgesia effect. In this paper, the effects of postoperative pain on the body, the application of advanced analgesia in orthopedic surgery and the effects of parecoxib sodium advanced analgesia on postoperative analgesia in orthopedic surgery patients were reviewed, aiming to provide a theoretical basis for promoting the safe and effective application of parecoxib sodium advanced analgesia in orthopedic surgery.

Keywords

Parecoxib Sodium, Advanced Analgesia, Orthopedic Surgery

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

超前镇痛的提出及应用降低了阿片类药物过量使用引起的副作用发生率[1] [2], 但关于其在骨科手术中的安全应用、对骨科手术术后镇痛效果的影响等问题的临床研究较少, 且观点不一。本文对以上问题逐一综述, 旨在为促进帕瑞昔布钠超前镇痛安全有效地运用于骨科手术提供一定理论基础。

2. 骨科手术的围术期疼痛

随着交通工具、家庭用车的普及和建筑产业的蓬勃发展, 因车祸、机械创伤或高空坠落就诊于骨科门诊的患者日益增多, 其中大多数患者并发骨折[3]。骨科手术是最流行的医疗程序之一, 其流行率在过去十年中有所增加。骨科手术术后相关并发症之中, 术后疼痛被认为是最痛苦的, 中度至重度术后疼痛相对常见。在骨科手术术后的初始阶段, 因为临床建议术后快速及彻底的身体康复和锻炼, 疼痛管理是至关重要的, 但可能会受到各种条件的限制。此外, 骨科手术后依从性差的可能性很大, 疼痛是最重要的决定因素[4]。随着骨科手术技术的成熟, 越来越多的患者需接受此类手术, 以恢复肢体功能和活动能力, 并提高生活质量。但骨科术后剧烈疼痛, 使很多患者难以参与术后早期康复和运动, 导致术后骨关节功能恢复不理想, 患者生活质量大大降低[5]。

尽管近十年来骨科手术技术趋于成熟, 但围手术期疼痛管理仍然是一个相当大的挑战。疼痛及麻醉药物用量的增加可能直接降低患者的满意度, 降低患者康复质量并延长出院时间。因此, 围手术期的疼痛管理需要努力控制术后急性期的疼痛[6]。骨科手术在术后 6~24 h 会出现相当大的疼痛[7], 手术作为一种机械因素, 启动疼痛过程, 刺激痛觉感受器, 引起痛觉过敏, 在手术切口部位释放炎症介质, 并通过破坏血管以及覆盖血管内皮细胞的抗凝和抗粘连物质, 启动局部和全身性炎症过程。各类型骨外科手术, 都会破坏血管内皮的连续性, 增加血管的通透性, 导致水肿的形成和手术部位炎症级联的开始[8]。术后疼痛刺激可引起恢复期躁动不安(约 80%) [9], 造成手术部位出血、切口缝合断裂、尿滞留等严重后果[10]。骨科手术患者术后通常会感到剧烈的疼痛, 同时身体活动不佳, 心率加快, 呼吸急促, 这对许多患者来说是无法忍受的。疼痛还可能影响患者的生活质量, 如术后康复和睡眠。其疼痛甚至可能引发包括血栓栓塞、骨水泥综合征、贫血、心律失常、脂肪栓塞综合征、肺炎、术后谵妄和术后认知功能障碍等的并发症[11] [12] [13] [14]。骨科手术应激可引起人体的许多变化, 促肾上腺皮质激素升高导致皮质醇释放增加, 进而导致胰岛素抵抗和高血糖。血糖水平升高会增加术后伤口感染的风险[15] [16]。所有这些不良反

应及并发症都增加了住院时间和治疗费用。寻求减少对患者术后生活质量的负面影响, 减少行骨科手术的患者的术后副作用, 一直是临床麻醉医师的持续研究领域之一[17]。

3. 超前镇痛的临床应用

围手术期疼痛控制直接影响术后恢复和手术效果。适当的围手术期镇痛方案可以缓解患者术后疼痛, 进行术后早期功能锻炼, 实现早日康复。因此, 围手术期镇痛是获得良好预后的必要条件[5]。近年来, 超前镇痛已广泛应用于临床麻醉中, 在痛觉刺激开始之前实施镇痛干预, 目的是在应激状态及中枢和(或)外周敏化开始之前抑制它们的进展、减少疼痛引起的生理反应、阻断外周痛觉刺激向脊髓的传递, 从而抑制中枢神经系统 and 外周神经的痛觉过敏、降低体内促炎因子的合成和释放水平, 更好地改善术后炎症反应, 有效减轻术后疼痛。Isuru A 等研究发现, 超前镇痛较手术开始后的镇痛治疗更有效[18]。有效的超前镇痛对骨科手术患者的预后及康复至关重要。

超前镇痛定义为: 治疗 1) 在手术前开始; 2) 防止切口损伤引起的中枢敏化(仅包括手术期间); 3) 防止建立切口和炎症损伤(包括手术期间和术后初期)。根据定义, 超前镇痛并不是简单地在第一次损伤发生前使用镇痛药, 它的作用是防止周围神经和中枢神经系统的敏化。为了实现这一目标, 镇痛药应该在有害刺激之前使用。在给药时间上, 镇痛药应包括有害刺激到中枢神经兴奋的时间。手术是致敏的第一阶段, 手术后的炎症是第二阶段[5]。超前镇痛包括在手术切口(外科医生切开皮肤之前)开始使用止痛剂(止痛药)。Bian 等研究表明[5], 通过在手术损伤前启动镇痛干预, 镇痛药可以减少术中对中枢神经系统的痛感, 因此与切开术后使用相同的镇痛药相比(外科医生已切开皮肤), 镇痛效果更好。

可用的术后镇痛方式通常需要阿片类镇痛药和(或)非阿片类镇痛药的组合[19]。阿片类药物对术后疼痛有积极的治疗作用, 传统上被认为是最佳选择。然而, 在骨科术中使用阿片类药物引起了对术后呼吸抑制的合理关注, 不仅如此, 阿片类药物还有相当多的副作用和成瘾报道。然而, 阿片类药物的使用与许多副作用有关, 如瘙痒、镇静、嗜睡、疲劳、定向障碍、患者成瘾恶心呕吐及其他消化道副作用等。这些副作用使患者不安, 可能需要额外的治疗来解决它们, 从而延长患者术后早期主、被动活动时间、不利于肢体功能锻炼效果、延长患者康复及住院时间。术后镇痛的综合策略优于单独使用阿片类药物[1][4]。因此, 控制术后疼痛和减少术后阿片类药物消耗的替代策略可能对接手术的患者有益[1]。Ahiskalioglu, E. O. 等研究已明确几种全身和局部药物用于超前镇痛, 包括帕瑞昔布钠、布比卡因、利多卡因、可乐定、酮咯酸、口服布洛芬、加巴喷丁和普瑞巴林都是用于此目的的药物[20]。

4. 帕瑞昔布钠的作用机制及药理作用

非甾体类抗炎药(Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)已被证明对控制术后疼痛有效, 应被视为基础治疗。大多数 NSAIDs 被认为主要通过抑制环氧化酶(Cyclooxygenase, COX)来发挥作用, COX 有 2 个同工酶异构体, COX-1 和 COX-2。COX-1 主要分布于血小板、胃和肾脏, 它催化生理所需的(prostaglandin E₂, PGE₂)的产生, 调节周围血管阻力、血小板聚集、维持肾血流量, 并保护胃黏膜。COX-2 在炎症刺激下由单核细胞、巨噬细胞、成纤维细胞等表达, 因此被称为诱导酶, 它是引发炎症反应并促进炎症反应导致组织损伤的关键酶之一[21]。从而抑制炎症组织中由花生四烯酸局部合成前列腺素的过程[10]。NSAIDs 通常用于缓解炎症引起的疼痛, 可作为减少术后疼痛和避免阿片类药物不良反应的选择之一。NSAIDs 有强有力的镇痛作用, 没有镇静或阿片类副作用。NSAIDs 具有有效的阿片类药物保留镇痛作用, 同时在术后最初 24 小时内可减少吗啡的用量达 27% [22]。NSAIDs 围手术期应用的不良事件包括出血可能增加、急性肾损伤和胃肠道溃疡[23]。

帕瑞昔布钠属于 NSAIDs, 具有解热、消炎、镇痛作用, 常用于治疗手术后急性疼痛[10]。帕瑞昔布

钠是一种高选择性 COX-2 抑制剂, 通过抑制外周和中枢 COX-2 的表达, 减少外周前列腺素的合成, 诱导镇痛, 缓解炎症, 防止中枢致敏[22]。传统的 NSAIDs 由于会增加围手术期出血的风险, 不建议作为围手术期首选的补充镇痛药[24]。而 Siribumrungwong K 等的研究表明帕瑞昔布钠可减轻术后疼痛, 但不影响血小板聚集[24]。帕瑞昔布钠适用于成人术后疼痛的短期治疗[22]。帕瑞昔布钠在静脉注射后 7~13 min 起效, 30 min 达到峰值, 持续时间约 6~12 h [10]。帕瑞昔布钠经人肝代谢产生伐地昔布, 产生镇痛作用。帕瑞昔布钠已用于多种手术术后疼痛控制。

Peng, H. M.等研究表明, 帕瑞昔布钠可作为非选择性 NSAIDs 双氯芬酸的替代药物, 为接受普外科手术的患者提供超前镇痛, 因为其有效的术后镇痛效果和对血小板功能的干扰最小[25]。此外, 该研究表明还髋关节置换术围手术期给予帕瑞昔布钠注射 2 次, 间隔 12 h, 可改善前术后首个 24 h 的镇痛效果[25]。在之前的研究中[4], 给药时间差异显著, 在术前 30 min 静脉注射第一剂帕瑞昔布钠, 可以在有害刺激前达到满意的血药浓度。在给药时间和给药强度方面, 术后给予帕瑞昔布钠 40 mg, 每日 2 次, 持续时间不超过 3 天, 必要时加用阿片类药物和其他止痛剂[5]。Anghong, C.等的研究对涉及骨科患者的超前镇痛研究进行了 META 分析, 并得出结论:静脉内注射帕瑞昔布钠可以显著降低老年患者术后早期白介素-6 (interleukin 6, IL-6)水平, 改善此类患者术后认知功能障碍[22]。

5. 帕瑞昔布钠超前镇痛对骨科手术患者术后镇痛效果的影响

骨折创伤后, 机体处于应激状态, 糖皮质激素分泌增加, 可导致免疫抑制、疼痛敏感、恢复延迟。骨科手术术后创伤还可刺激神经内分泌系统, 增加体内儿茶酚胺的分泌水平, 刺激全身产生应激反应, 增加促炎因子水平, 导致机体神经系统痛觉过敏[10]。因此, 有效的疼痛管理对骨科手术的预后至关重要。手术创伤和止血带引起的缺血再灌注损伤等应激可导致炎症介质的释放, 使患者对疼痛高度敏感。患者疼痛阈值降低, 影响术后正常功能恢复。如在一项调查中, 全膝关节置换术后约 60% 的患者有剧烈疼痛, 30% 的患者有中度疼痛, 有效的镇痛不仅可以减轻患者对手术的应激反应, 改善患者的焦虑状态, 还可以帮助患者尽快进行功能锻炼[21]。临床医生应努力恢复骨科手术患者术后骨关节活动能力, 预防深静脉血栓形成等并发症。选择性 COX-2 抑制剂可以有效地从源头上消除疼痛诱发因素, 降低阿片类药物的使用, 减轻疼痛的严重程度。

高选择性 COX-2 抑制剂是一种安全有效的药物, 控制术后疼痛, 副作用最小。帕瑞昔布钠是欧洲和亚洲批准的首个用于治疗术后疼痛的体外 COX-2 抑制剂用药[26]。帕瑞昔布钠作为 COX-2 选择性类 NSAIDs, 可以为一线治疗不能充分获益的患者提供有效的止痛效果。在各种细胞和全血检测中, 帕瑞昔布钠对 COX-2 的选择性是 COX-1 的 200 倍以上, 对 COX-1 的活性明显低于其他选择性 COX-2 抑制剂。该药还可有效缓解牙科手术、全腹子宫切除术、牙周手术和治疗性膝关节镜检查的疼痛[27]。

帕瑞昔布钠本身没有抑制 COX-1 和 COX-2 的作用, 但经静脉注射后可被酶快速水解为伐地昔布和丙酸。然而, 伐地昔布属于一种高选择性 COX-2 抑制剂, 其胃肠道安全性高于常规非甾体类抗炎药, 对血小板的影响更温和。帕瑞昔布钠已在各种围手术期疼痛模型中进行了研究, 包括胆囊切除术、耳鼻喉科手术、胸外科手术、胃肠道手术、妇科手术及骨科手术等。然而, 在另一项关于全髋关节置换术的研究中, 对比帕瑞昔布的术前和术后, 疼痛严重程度没有明显变化[4]。需要进一步的研究来评估术前帕瑞昔布治疗是否有利于骨科手术患者的术后治疗。此外, 帕瑞昔布钠超前镇痛的效果与有害刺激的强度有关。NSAIDs 由于其潜在的阿片类药物保留作用, 作为联合用药相对方便[19]。

6. 结论

综上所述, 在骨科手术患者手术前应用帕瑞昔布钠超前镇痛可有效提高患者术后镇痛效果、显著改

善老年患者术后认知功能障碍[28], 且对患者血流动力学无明显影响[29]。然而, 帕瑞昔布钠在其他手术中的优势是否扩展到全部骨科手术尚不明确。Wang LD 等的文献表明[30], 帕瑞昔布钠没有显著增加不良事件风险, 且使用帕瑞昔布钠很少发生胃肠道事件和其他预定的安全事件, 突出了其令人满意的安全性。然而, 对于帕瑞昔布钠术前和术后给药、单次给药和多次给药的镇痛效果是否存在差异有待进一步研究。另外, 尽管已经进行了许多的研究, 但帕瑞昔布钠在骨科手术中的镇痛疗效和安全性尚不清楚。因此, 评估帕瑞昔布钠在骨科手术中的益处和风险需行进一步研究。

参考文献

- [1] Doleman, B., Leonardi-Bee, J., Heinink, T.P., Bhattacharjee, D., Lund, J.N. and Williams, J.P. (2018) Pre-Emptive and Preventive Opioids for Postoperative Pain in Adults Undergoing All Types of Surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **12**, CD012624. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012624.pub2>
- [2] Rekatsina, M., Theodosopoulou, P. and Staikou, C. (2021) Effects of Intravenous Dexmedetomidine versus Lidocaine on Postoperative Pain, Analgesic Consumption and Functional Recovery after Abdominal Gynecological Surgery: A Randomized Placebo-Controlled Double Blind Study. *Pain Physician*, **24**, 997-1006.
- [3] 梁一凡, 李娅, 谢婷. 注射用帕瑞昔布联合地佐辛对老年股骨颈骨折手术患者的术后镇痛及炎症因子的影响[J]. *实用药物与临床*, 2022, 25(4): 324-328.
- [4] Zallipalli, S.N., Bethi, R.R., Kandru, M., Dendukuri, N.K., Gandla, G., Vemuri, S.S.S., Peri, H. and Linga, S. (2022) Effect of Parecoxib on Postoperative Pain Management after Total Knee/Hip Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*, **14**, Article No. 32339. <https://doi.org/10.7759/cureus.32339>
- [5] Bian, Y.Y., Wang, L.C., Qian, W.W., Lin, J., Jin, J., Peng, H.M. and Weng, X.S. (2018) Role of Parecoxib Sodium in the Multimodal Analgesia after Total Knee Arthroplasty: A Randomized Double-Blinded Controlled Trial. *Orthopaedic Surgery*, **10**, 321-327. <https://doi.org/10.1111/os.12410>
- [6] Zhu, X. (2020) Efficacy of Preemptive Analgesia versus Postoperative Analgesia of Celecoxib on Postoperative Pain, Patients' Global Assessment and Hip Function Recovery in Femoroacetabular Impingement Patients Underwent Hip Arthroscopy Surgery. *Inflammopharmacology*, **28**, 131-137. <https://doi.org/10.1007/s10787-019-00648-8>
- [7] Gądek, A., Liszka, H. and Zając, M. (2021) The Effect of Pre-Operative High Doses of Methylprednisolone on Pain Management and Convalescence after Total Hip Replacement in Elderly: A Double-Blind Randomized Study. *International Orthopaedics*, **45**, 857-863. <https://doi.org/10.1007/s00264-020-04802-8>
- [8] Liszka, H., Zając, M. and Gądek, A. (2022) Pre-Emptive Analgesia with Methylprednisolone and Gabapentin in Total Knee Arthroplasty in the Elderly. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 2320. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05423-4>
- [9] Lee, S.J. and Sung, T.Y. (2020) Emergence Agitation: Current Knowledge and Unresolved Questions. *Korean Journal of Anesthesiology*, **73**, 471-485. <https://doi.org/10.4097/kja.20097>
- [10] Salgia, G., Kulkarni, D.G. and Shetty, L. (2015) C-Reactive Protein Estimation: A Quantitative Analysis for Three Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Randomized Control Trial. *Indian Journal of Dental Research: Official Publication of Indian Society for Dental Research*, **26**, 43-47. <https://doi.org/10.4103/0970-9290.156797>
- [11] Liu, X., Hu, X., Li, R. and Zhang, Y. (2020) Combination of Post-Fascia Iliaca Compartment Block and Dexmedetomidine in Pain and Inflammation Control after Total Hip Arthroplasty for Elder Patients: A Randomized Control Study. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, **15**, Article No. 42. <https://doi.org/10.1186/s13018-020-1562-6>
- [12] Taumberger, N., Schütz, A.M., Jeitler, K., Siebenhofer, A., Simonis, H., Bornemann-Cimenti, H., Laky, R. and Tamussino, K. (2022) Preemptive Local Analgesia at Vaginal Hysterectomy: A Systematic Review. *International Urogynecology Journal*, **33**, 2357-2366. <https://doi.org/10.1007/s00192-021-04999-1>
- [13] Zhang, Y., He, B., Zhao, J., Zhang, M., Ren, Q., Zhang, W., Xu, S., Quan, Z. and Ou, Y. (2021) Addition of Celebrex and Pregabalin to Ropivacaine for Posterior Spinal Surgery: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *Drug Design, Development and Therapy*, **15**, 735-742. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S292847>
- [14] Han, X., Ren, T., Wang, Y., Ji, N. and Luo, F. (2022) Postoperative Analgesic Efficacy and Safety of Ropivacaine plus Diprosan for Preemptive Scalp Infiltration in Patients Undergoing Craniotomy: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Anesthesia & Analgesia*, **135**, 1253-1261. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005971>
- [15] Edipoglu, I.S. and Celik, F. (2019) The Associations between Cognitive Dysfunction, Stress Biomarkers, Administered Anesthesia Type in Total Knee Arthroplasties: Prospective, Randomized Trial. *Pain Physician*, **22**, 495-507. <https://doi.org/10.36076/ppj/2019.22.495>
- [16] Liu, X., Hu, J., Gao, L., Ji, X., Zhai, D., Song, H., Wu, X. and Wang, L. (2018) Analgesic Effect of Preoperative De-

- zocine-Based Local Anesthesia in Patients Undergoing Inguinal Hernia Repair. *The Journal of International Medical Research*, **46**, 4945-4951. <https://doi.org/10.1177/0300060518781708>
- [17] Cetira Filho, E.L., Silva, P.G.B., Wong, D.V.T., Choquenaira-Quispe, C., Cesário, F.R.A.S., de Sousa Nogueira, G., de Sousa, A.V.C., de Aguiar, A.S.W., da Cruz Fonseca, S.G. and Costa, F.W.G. (2022) Effect of Preemptive Photobiomodulation Associated with Nimesulide on the Postsurgical Outcomes, Oxidative Stress, and Quality of Life after Third Molar Surgery: A Randomized, Split-Mouth, Controlled Clinical Trial. *Clinical Oral Investigations*, **26**, 6941-6960. <https://doi.org/10.1007/s00784-022-04649-w>
- [18] Isuru, A., Rodrigo, A., Wijesinghe, C., Ediriweera, D., Premadasa, S., Wijesekara, C. and Kuruppuarachchi, L. (2017) A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial on the Role of Preemptive Analgesia with Acetaminophen [Paracetamol] in Reducing Headache Following Electroconvulsive Therapy [ECT]. *BMC Psychiatry*, **17**, 275. <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1444-6>
- [19] Peng, Z.Z., Wang, Y.T., Zhang, M.Z., Zheng, J.J., Hu, J., Zhou, W.R. and Sun, Y. (2021) Preemptive Analgesic Effectiveness of Single Dose Intravenous Ibuprofen in Infants Undergoing Cleft Palate Repair: A Randomized Controlled Trial. *BMC Pediatrics*, **21**, Article No. 466. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02907-6>
- [20] Ahiskalioglu, E.O., Ahiskalioglu, A., Aydin, P., Yayik, A.M. and Temiz, A. (2017) Effects of Single-Dose Preemptive Intravenous Ibuprofen on Postoperative Opioid Consumption and Acute Pain after Laparoscopic Cholecystectomy. *Medicine*, **96**, Article No. 6200. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02907-6>
- [21] Wang, C., Fu, H., Wang, J., Huang, F. and Cao, X. (2021) 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. *Medicine*, **100**, e24512. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024512>
- [22] Anghong, C., Manuwong, S., Singh, V., Rajbhandari, P. and Veljkovic, A. (2021) Efficacy of Intravenous Perioperative Parecoxib Administration in the Surgical Fixation of Unstable Ankle Fracture: A Prospective, Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **25**, 4779-4784.
- [23] Doleman, B., Leonardi-Bee, J., Heinink, T.P., Boyd-Carson, H., Carrick, L., Mandalia, R., Lund, J.N. and Williams, J.P. (2021) Pre-Emptive and Preventive NSAIDs for Postoperative Pain in Adults Undergoing All Types of Surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **6**, CD012978. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012978.pub2>
- [24] Siribumrungwong, K., Cheewakidakarn, J., Tangtrakulwanich, B. and Nimmaanrat, S. (2015) Comparing Parecoxib and Ketorolac as Preemptive Analgesia in Patients Undergoing Posterior Lumbar Spinal Fusion: A Prospective Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Trial. *BMC Musculoskeletal Disorders*, **6**, Article No. 59. <https://doi.org/10.1186/s12891-015-0522-5>
- [25] Peng, H.M., Wang, L.C., Wang, W., Tang, Q.H., Qian, W.W., Lin, J., Jin, J., Feng, B., Yin, X.H., Weng, X.S. and Zhou, Y.X. (2018) Preemptive Analgesia with Parecoxib in Total Hip Arthroplasty: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Pain Physician*, **21**, 483-488. <https://doi.org/10.36076/ppj.2018.5.483>
- [26] Li, X., Zhou, P., Li, Z., Tang, H. and Zhai, S. (2022) Intravenous Parecoxib for Pain Relief after Orthopedic Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain and Therapy*, **11**, 771-787. <https://doi.org/10.1007/s40122-022-00400-1>
- [27] Xie, L., Sang, L. and Li, Z. (2021) Does Low Dose of Etoricoxib Play Pre-Emptive Analgesic Effect in Third Molar Surgery? A Randomized Clinical Trial. *BMC Oral Health*, **21**, Article No. 462. <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01837-0>
- [28] Zhu, M., Qi, Y., He, H., Zhang, S. and Mei, Y. (2021) Effect of Quadratus Lumborum Block on Postoperative Cognitive Function in Elderly Patients Undergoing Laparoscopic Radical Gastrectomy: A Randomized Controlled Trial. *BMC Geriatrics*, **21**, Article No. 238. <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02179-w>
- [29] Agalave, N.M. and Svensson, C.I. (2015) Extracellular High-Mobility Group Box 1 Protein (HMGB1) as a Mediator of Persistent Pain. *Molecular Medicine (Cambridge, Mass.)*, **20**, 569-578. <https://doi.org/10.2119/molmed.2014.00176>
- [30] Wang, L.D., Gao, X., Li, J.Y., Yu, H.Y., Su, H.W., Liu, L.Z. and Qi, J. (2015) Effects of Preemptive Analgesia with Parecoxib Sodium on Haemodynamics and Plasma Stress Hormones in Surgical Patients with Thyroid Carcinoma. *The Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **16**, 3977-3980. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.9.3977>