

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2025.10.002

口服解热镇痛药物安全用药专家共识

中国医药教育协会疼痛医学专业委员会

自 20 世纪 90 年代末以来, 疼痛被列为继体温、血压、脉搏和呼吸之后的“第五大生命体征”。疼痛是人体一种应激保护机制, 是身体受到损伤或危险时发出的报警信号, 但慢性疼痛会影响正常生活和生理功能、造成身体机能损伤和精神负担、易引发其他慢性疾病和心理障碍。据统计, 我国慢性疼痛病人超过 3 亿人, 且每年以 1000~2000 万的速度快速增长^[1]。慢性疼痛包括伤害感受性疼痛(与持续存在的实际或潜在组织损伤输入信号相关)、神经病理性疼痛(由影响周围神经系统或中枢神经系统的损伤或疾病引起)和伤害可塑性疼痛(身体长期处于疼痛状态, 增强了神经系统的敏感性), 其中伤害感受性疼痛由组织损伤或炎症引起, 通常定位明确, 可分为躯体性疼痛(涉及皮肤、肌肉、骨骼或关节)和内脏疼痛(涉及内脏)^[2]。常见的伤害感受性疼痛类型包括腰背慢性疼痛、术后疼痛、癌痛、骨关节炎疼痛、牙痛、痛经等, 在女性、老年人群中更为多见^[3]。对于伤害感受性疼痛, 对乙酰氨基酚以及非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)等口服解热镇痛药被认为是一线治疗药物。口服解热镇痛药是指具有解热、镇痛作用的药物, 其中大多数药物还具有抗炎作用。在国内的研究和指南共识中常将对乙酰氨基酚归为 NSAIDs 范畴, 事实上, 对乙酰氨基酚与 NSAIDs 作为不同的解热镇痛药物, 化学结构和药理机制并不相同, 疗效和安全性也有差异。

NSAIDs 主要通过抑制环氧合酶(cyclooxygenase, COX)的活性, 减少前列腺素等炎症介质的合成, 发挥抗炎、镇痛和解热的作用。COX 有两种同工酶(COX-1 和 COX-2), COX-1 是构成性酶, 在多种正常组织中广泛分布, 而 COX-2 是诱导性酶, 在炎症反应时才表现出高活性。依据对 COX-1 和 COX-2 抑制的强度, NSAIDs 分为非选择性 COX 抑制剂和选择性 COX-2 抑制剂。NSAIDs 常伴随胃肠道损伤等不良反应, 尤其是对于老年、消化道损伤、伴心血管疾病等人群使用时应慎重, 将所有解热镇痛药归为 NSAIDs 可能导致临床用药选择困难。对乙酰氨基酚的作用机制不同于 NSAIDs, 对 COX

的抑制作用十分微弱。最新研究表明, 对乙酰氨基酚主要通过代谢生成 N-乙酰酚胺, 进而作用于脑内瞬时受体电位香草酸亚型 1 和大麻素 1 受体发挥镇痛效应^[4]。同时对乙酰氨基酚通过影响下丘脑体温调节中枢产生周围血管扩张、出汗、散热而发挥一定的解热作用, 与 NSAIDs 相比, 其抗炎作用较弱^[5]。

在国外研究和指南中, 将 NSAIDs 和对乙酰氨基酚分成两类分别阐述^[6,7], 并且在多项共识中明确指出, 对于伴心血管疾病、伴肾脏或胃肠道疾病等人群, 应当谨慎使用抑制 COX 的 NSAIDs(如布洛芬、双氯芬酸等), 但并未对乙酰氨基酚^[7,8]。而对乙酰氨基酚因其心血管安全性和较低的肾脏、消化道不良反应等, 被认为更适合上述人群解热镇痛使用^[3,8]。为进一步明确解热镇痛药物的类别及临床应用中的注意事项, 填补老年人、心脑血管疾病等人群中解热镇痛药物安全用药指导的空白, 由中国医药教育协会疼痛医学专业委员会发起, 基于国内外循证证据和专家经验, 参考证据推荐意见分级的评估、制订和评价(Grade of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE)系统形成最佳证据, 制订《口服解热镇痛药物安全用药专家共识》。本共识结合临床权威经验与病人意愿, 最终形成推荐意见, 旨在规范指导解热镇痛药物在老年人、孕产妇、肝肾功能不全、哮喘及心脑血管疾病等人群的合理使用。

一、共识制订程序

1. 共识注册、工作组分工及目标人群

本共识已在国际实践指南注册与透明化平台(<http://www.guidelines-registry.org>)注册(注册号: PREPARE-2025CN091), 并根据分工设立工作组。共识使用者为各级医疗机构的医师、药师和护士。目标人群为需要使用口服解热镇痛药物的急性疼痛病人, 包括老年人、孕产妇、消化道溃疡、肝肾功能不全、哮喘、心脑血管疾病、同时服用降压、抗凝药物或抗血小板药物的人群。本共识纳入的口服解热镇痛药物包括对乙酰氨基酚、非甾体抗炎药(吲哚美辛、阿西美辛、阿司匹林、布洛芬、洛索

洛芬、酮咯酸、酮洛芬、芬布芬、双氯芬酸、萘普生、氯诺昔康、美洛昔康、塞来昔布、帕瑞昔布、艾瑞昔布、罗非昔布、尼美舒利、依托考昔、托美丁钠)。

2. 共识问题遴选、证据检索与评估

共识执行组系统检索文献，初步构建出 19 个拟解决的临床问题，于 2025 年 1 月 23 日至 2 月 13 日进行临床问题征询，共收集到 28 份有效问卷，对调研结果进行归类、去重、合并，最终确定本共识关注的 8 种人群、9 个拟回答的临床问题。针对临床问题按照人群 (population, P)、干预 (intervention, I)、对照 (comparison, C)、结局 (outcome, O) 原则进行解构，构建了由解热镇痛药物、老年人、孕产妇、消化道溃疡、肝肾功能不全、心脑血管疾病和药物相互作用 7 个部分构成的文献检索策略。在 PubMed、Embase、Web of Science 和 Cochrane Library、万方、中国知网、维普和中国生物医学文献服务系统等数据库中进行系统检索，检索时间截止 2025 年 4 月。参考 GRADE 方法评估研究的证据质量，并形成推荐级别 (见表 1)，对于缺乏直接证据的临床问题，依据专家临床经验，形成基于专家共识的推荐意见，即良好实践声明 (good practice statement, GPS)。

3. 推荐意见形成与共识撰写及外审

共识推荐意见形成采用改良德尔菲法 (德尔菲法联合共识会议法)，于 2025 年 6 月 10 日至 7 月 17 日采用德尔菲法进行二轮推荐意见调查，问卷采用同意、不同意、不确定和自由填写意见方式表达建议度，共识度 $\geq 70\%$ 视为达成共识意见。第一轮调查共收集有效问卷 14 份，为保证达成共识的推荐意见在实践中具有指导意义进行第二轮扩大调查，共收集有效问卷 33 份，来自全国 10 个省级行政区 24 家医院。两轮调查共收集到反馈意见 45 条，整理后所有推荐意见的共识度 $\geq 70\%$ 。执行组于 2025 年 7 月 18 日采用共识会议法，举行线下共识会议，对推荐意见进行讨论修订，提交共识外审专家审阅，修改后形成终稿。

4. 共识的传播及实施与更新

共识发布后将进行多维度传播，包括期刊官方网站、专业学术平台等渠道；并在全国性疼痛学术会议、疼痛专题研讨会上设置专场，组织共识核心专家对共识进行解读，避免可能的误读或片面理解。为促进共识的临床应用，计划在全国范围内开展系列巡讲活动，重点面向不同层级医疗机构的疼痛专科、全科医师；并制订口服解热镇痛药物安全用药手册和配套病人教育手册。为保证本共识的适用性，将适时进行共识内容更新，更新过程将参考相应的更新方法和流程。共识更新将涉及更多临床常见合并症病人的口服解热镇痛药物的选择、疗程、安全性监测等，并增加安全用药长期管理的推荐意见。

二、老年人、孕产妇特殊人群安全用药

临床问题 1: 老年人群服用解热镇痛药物的剂量、疗程以及需要关注的风险?

【推荐意见】

1. 对老年病人而言，对乙酰氨基酚被推荐作为治疗轻至中度伤害感受性疼痛的一线用药选择 (证据等级 B，推荐强度 1)。

2. 在对乙酰氨基酚或局部 NSAIDs 治疗无效后，应进行疼痛评估后考虑选择换用 NSAIDs 或启用阿片类药物，口服 NSAIDs 药物不建议用于神经病理性疼痛和伤害可塑性疼痛 (证据等级 B，推荐强度 2)。

3. 老年病人每日对乙酰氨基酚口服推荐最大剂量为 2 g (证据等级 B，推荐强度 1)。

4. 对于体重低于 50 kg、存在导致谷胱甘肽耗竭的因素、合并症或同时使用维生素 K 拮抗剂类药物的老年病人，对乙酰氨基酚每日最大剂量为 2 g，合并严重肝肾功能不全的老年病人避免使用 NSAIDs 和对乙酰氨基酚 (证据等级 B，推荐强度 1)。

5. 口服 NSAIDs 给药剂量应从最低有效剂量起始，疗程应尽可能缩短 (证据等级 B，推荐强度 1)。

表 1 GRADE 证据质量和推荐强度分级

类别	分级	具体描述
证据质量分级	高 (A)	非常有把握观察值接近真实值
	中 (B)	对观察值有中等把握：观察值有可能接近真实值，但也有可能差别很大
	低 (C)	对观察值的把握有限：观察值可能与真实值有很大差别
	极低 (D)	对观察值几乎没有把握：观察值与真实值可能有极大差别
推荐强度分级	强 (1)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
	弱 (2)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当
	良好实践声明 (GPS)	基于非直接证据或专家意见、经验形成的推荐

6. 禁止同时使用两种口服 NSAIDs 或超过推荐的最大有效剂量（证据等级 B，推荐强度 1）。

7. 对于年龄 > 75 岁的胃肠道高风险人群，若无法避免使用口服 NSAIDs，应联用质子泵抑制剂（proton pump inhibitor, PPI）（证据等级 B，推荐强度 1）。

【推荐说明】

对乙酰氨基酚因其显著的疗效-耐受性比而被广泛应用。该药物被推荐作为治疗老年人轻至中度急慢性疼痛的一线用药，适用于各种病因及病理机制引起的疼痛（包括在该人群中高发的关节痛和背痛）^[9]。各国对老年人推荐的最大口服剂量存在差异，范围为每日 2~3 g^[10]。对于术后病人及高龄或虚弱病人，需根据体重调整剂量：体重低于 50 kg 的营养不良病人，推荐最大剂量为每日 2 g^[11,12]。值得注意的是，在营养不良、饥饿、长期禁食、脱水、恶病质、酗酒、肝肾功能不全、术后状态及联用某些抗惊厥药物导致肝谷胱甘肽水平降低时，过高剂量使用对乙酰氨基酚可能出现肝脏不良反应，而在说明书推荐的每日最大剂量 2 g 范围内规范使用，安全性良好^[12,13]。当前中国上市的对乙酰氨基酚说明书允许最大剂量均为 2 g，因此对于伴上述情况的病人，应严格按照说明书用药，保障用药安全^[14]。

NSAIDs（如布洛芬、双氯芬酸钠等）通过抑制催化前列腺素合成的 COX-1 和 COX-2 同工酶发挥作用。前列腺素在胃肠道、肾脏及心血管系统的稳态维持中具有重要作用，而年龄增长会加剧这些器官系统的功能障碍风险^[15,16]。NSAIDs 的安全性特征取决于其对两种 COX 同工酶的亲和力比率——优先作用于 COX-1 或 COX-2 将分别增加胃肠道或心血管并发症风险。在老年人群中，选择性 COX-2 抑制剂相较于传统 NSAIDs 的耐受性优势尚未得到明确证实。老年人使用全身性 NSAIDs 可能导致严重不良反应风险显著升高，进而增加住院风险^[17]。

临床问题 2：孕产妇如何选择和使用解热镇痛药物？

【推荐意见】

1. 鉴于对孕产妇和胎儿安全的考虑，妊娠期使用解热镇痛药物应当谨慎，须对孕产妇和胎儿的整体情况进行评估后给药。对乙酰氨基酚是孕期相对适宜的解热镇痛药物，可用于孕早、中、晚期，以及产后镇痛（证据等级 B，推荐强度 1）。

2. 孕期 20 周以后不建议使用 NSAIDs，以避免肺动脉高压和胎儿肾脏问题（证据等级 C，推荐强度 2）。

3. 如确有必要在孕 20~30 周期间使用 NSAIDs，应将使用限制在最短时间内的最低有效剂量。如 NSAIDs 用药时间超过 48 h，医务人员应考虑超声监测羊水量（证据等级 C，推荐强度 2）。

4. 对于伴有严重症状的子痫前期产妇，除了低剂量用于预防子痫前期外，避免使用 NSAIDs（如布洛芬、双氯芬酸、塞来昔布、吲哚美辛、阿司匹林）（证据等级 C，推荐强度 2）。

【推荐说明】

目前的数据尚未证实产前使用对乙酰氨基酚与先天畸形风险存在明确关联^[18,19]。前瞻性队列研究亦未发现妊娠晚期使用对乙酰氨基酚与胎儿肾毒性存在显著关联^[19]。基于多项证据，美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）将对乙酰氨基酚在孕产妇中使用评级定为 B 级，认为其在动物繁殖性研究中（并未进行孕妇的对照研究），未见到对胎儿的影响，或在动物繁殖性研究中发现有不良反应，但这些不良反应在设对照的、妊娠首 3 个月的孕产妇临床试验中并未发现（在妊娠 4~9 个月期间也未发现）。

有研究表明，NSAIDs 可能增加黄体化未破裂卵泡综合征的发生率，长期使用可能影响生育功能^[20]。因此备孕期使用 NSAIDs 应慎重。所有 NSAIDs 均可轻易通过胎盘屏障，其在妊娠期的安全性取决于用药时机、剂量及暴露持续时间。FDA 建议医师适当限制为妊娠 20~30 周的孕妇开具 NSAIDs，避免为妊娠 30 周之后的孕妇开具此类药物，如果确定有必要应用 NSAIDs 治疗，则应限制在最低有效剂量和最短持续时间内，若 NSAIDs 治疗超过 48 h，应考虑超声监测羊水^[21]。鉴于其明确的胎儿毒性风险，妊娠晚期应避免使用 NSAIDs 及安乃近^[22,23]。近期队列研究显示妊娠中期短期（数日）使用 NSAIDs 未见显著风险。但在妊娠中期末段长期用药可能导致羊水过少和动脉导管收缩，其风险与妊娠晚期用药相似^[22]。另一项大型队列研究显示，在孕早、中、晚期使用不同 NSAIDs 会增加胎儿肾毒性风险，因此孕早期应避免使用吲哚美辛与酮咯酸，孕中期慎用双氯芬酸与甲芬那酸，孕晚期慎用布洛芬，以保障胎儿肾脏安全^[23]。此外，一项随机双盲对照研究显示，对于伴有严重症状的子痫前期产妇，布洛芬等 NSAIDs 会对产后血压控制产生不良影响，应尽量避免使用^[24]。在 FDA 针对妊娠期使用的评级中，布洛芬与萘普生在孕中、早期为 B 级，而在妊娠晚期或临近分娩时为 D 级，禁止使用。双氯芬酸钠、美洛昔康、塞来昔布在孕中、

早期为 C 级，孕晚期或临近分娩时为 D 级，不建议使用。

三、合并症及疾病风险人群、肝肾功能不全病人安全用药

临床问题 3：消化道溃疡病人如何选择解热镇痛药物，在使用时如何预防消化道损伤？

【推荐意见】

1. 高龄、消化性溃疡病史、幽门螺杆菌感染以及抗凝剂或抗血小板药物的使用等因素增加 NSAIDs 诱导消化道损伤的风险，上述病人属于消化道损伤高风险人群（证据等级 A，推荐强度 1）。

2. 对于需要使用解热镇痛药物的病人，应评估其消化道损伤风险，高风险病人选择对乙酰氨基酚或选择性 COX-2 抑制剂或联用 PPI，使用过程中严密监测包括消化道出血在内的胃肠道不良事件（证据等级 A，推荐强度 1）。

3. 对于 NSAIDs 诱发消化性溃疡高风险，同时伴心血管疾病或心血管高风险的病人，如必须使用解热镇痛药物，建议将对乙酰氨基酚作为首选药物（证据等级 B，推荐强度 2）。

4. 开始长期使用具有较强 COX-1 抑制作用的 NSAIDs（如双氯芬酸、布洛芬、吲哚美辛、萘普生）或低剂量阿司匹林治疗的病人，如条件允许，开始治疗前应接受幽门螺杆菌筛查，感染者应进行根除治疗（证据等级 B，推荐强度 2）。

【推荐说明】

NSAIDs 的使用会增加胃肠道并发症（如溃疡或出血）的风险^[25]。高龄、消化道溃疡病史、幽门螺杆菌感染以及抗凝剂或抗血小板药物的使用等因素会进一步加剧这种风险^[26,27]。与单用 NSAIDs 相比，联用 PPI 可使压力性溃疡发生风险降低 54%~76%^[26]。NSAIDs 通过抑制 COX 发挥作用，该酶负责前列腺素和血栓素的合成。COX 存在 COX-1 与 COX-2 两种亚型，各自执行不同生理功能。COX-2 主要参与炎症反应、疼痛及发热过程，其分泌量会因细胞因子刺激而增加，并调控生长因子和有丝分裂原的合成。COX-1 则负责调节与胃肠道保护、凝血初期阶段、血管收缩舒张调控及肾脏血流动力学相关的前列腺素合成。NSAIDs 对两种 COX 同工酶的双重抑制会诱发严重胃黏膜损伤^[28,29]。

临床研究显示，与非选择性 NSAIDs 相比，COX-2 选择性 NSAIDs 引发的胃肠道不良事件发生率相对更低，但 COX-2 选择性 NSAIDs 可能增加心血管不良事件风险^[30]。对乙酰氨基酚是一种

临床应用多年的解热镇痛药，在推荐剂量范围内通常未显现具有临床相关性的不良反应。随机对照试验和荟萃分析均报告，对乙酰氨基酚的不良事件发生率低于 NSAIDs，与安慰剂相当^[12]。一项荟萃分析纳入 11 项涉及 1853 名受试者，对 NSAIDs 与对乙酰氨基酚的疗效和安全性进行比较，发现两种药物在 1~2 h、1~3 天以及 7 天或更长时间对疼痛改善的疗效均未显示差异，但服用 NSAIDs 的病人胃肠道不良反应有所升高（NSAIDs vs. 对乙酰氨基酚：相对风险比 RR 为 1.34，95% CI: 0.97-1.86， $P = 0.08$ ）^[31]。Chan 等^[32]进行的前瞻性队列研究，纳入 70,971 名女性，进行为期 12 年的随访，结果显示推荐剂量对乙酰氨基酚未增加心血管事件风险，经常使用 NSAIDs 的女性心血管事件（相对风险比 RR 为 1.44，95% CI: 1.27-1.65， $P < 0.0001$ ），略高于使用对乙酰氨基酚。

随机对照试验显示，与非根除组相比，幽门螺杆菌根除治疗显著降低了 NSAIDs 相关消化性溃疡的发生率。根据 NSAIDs 用药史进行的亚组分析显示，在未使用过 NSAIDs 的病人中，根除治疗对减少溃疡发生效果更为显著^[33,34]。因此建议计划接受长期 NSAIDs 治疗的病人在初次用药前进行幽门螺杆菌检测及治疗。

临床问题 4：肝功能不全病人如何选择和使用解热镇痛药物？

【推荐意见】

1. 药物经肝脏代谢，肝功能不全可能导致 NSAIDs 体内蓄积，增加肾功能损伤和消化道出血风险，不建议 NSAIDs 作为肝功能不全病人镇痛或抗炎治疗的首选（证据等级 C，推荐强度 2）。

2. 肝功能不全病人可考虑在推荐剂量（每日最大剂量不超过 2 g）范围内使用对乙酰氨基酚，在使用复方制剂（如复方氨酚烷胺片、氨酚咖那敏片等）时需注意避免非预期过量给药，确保每日最大剂量不超过 2 g（证据等级 B，推荐强度 2）。

【推荐说明】

NSAIDs 具有高度蛋白结合特性且主要经肝脏代谢，肝硬化会改变药物代谢动力学，导致血清药物浓度升高，影响治疗获益评估。此外，前列腺素通过扩张入球小动脉维持肾小球灌注压和滤过压，而 NSAIDs 抑制前列腺素合成会破坏这一代偿机制，显著增加肝硬化病人肾功能衰竭风险^[35,36]。门静脉高压作为肝硬化的并发症，与胃肠道静脉曲张、黏膜血管病变及消化道出血风险增加密切相关。在此病理基础上，任何对胃肠黏膜屏障的损害都可能引

发致命性大出血。不同 NSAIDs 有所差异，双氯芬酸作为处方量最大的 NSAIDs，其肝毒性报告率最高^[36]。舒林酸的风险系数最高，约为目前上市其他 NSAIDs 的 5~10 倍^[35]。选择性 COX-2 抑制剂尼美舒利因肝毒性报告已在多数市场撤市^[37]。临床研究显示，与其他 NSAIDs 相比，选择性 COX-2 抑制剂塞来昔布的胃肠道、肾脏及肝脏毒性发生率可能更低^[38]。但总体研究样本量有限，仍需进一步验证。

在正常情况下，对乙酰氨基酚会通过结合反应代谢，并由肾脏排出代谢产物。而在一些特殊情况下，如服用过量药物（每日服用 ≥ 4 g）、长期饮酒或服药过程中饮酒以及同时服用其他药物导致非预期过量摄入药物时，可能影响对乙酰氨基酚代谢，引起肝中毒。长期饮酒可诱导肝脏细胞色素 P450 酶（特别是 CYP2E1）的活性，从而促进对乙酰氨基酚向 N-乙酰对苯醌亚胺的转化，加剧肝脏的炎症反应。诱导肝脏细胞色素 P450 酶活性的药物（如利福平、异烟肼、苯巴比妥、苯妥英及圣约翰草等）与对乙酰氨基酚联合使用可能增加对乙酰氨基酚毒性代谢产物的生成，提升肝毒性风险。临床医师与病人在使用含对乙酰氨基酚的复方制剂时应保持警惕，因同时服用其他药物可能导致对乙酰氨基酚的非预期过量摄入，这往往是导致服用对乙酰氨基酚引发肝损伤的主要原因^[39,40]。既往研究发现，与安慰剂相比，对乙酰氨基酚并未增加总胆红素 (MD 0.00 mg/dL, 95% CI: -0.09-0.09, $P = 1.00$)、碱性磷酸酶 (MD -2.64 IU/L, 95% CI: -5.78-0.49, $P = 0.10$)、丙氨酸氨基转移酶 (MD 0.37 IU/L, 95% CI: -1.17- 1.91, $P = 0.64$) 和谷草转氨酶 (MD -0.42 IU/L, 95% CI: -7.70-6.87, $P = 0.91$) 的风险，未显示增加肝功能损伤风险。N-乙酰半胱氨酸 (N-acetylcysteine, NAC) 可通过补充谷胱甘肽储备来减轻肝毒性。因此在推荐剂量范围内，对乙酰氨基酚仍被视为肝硬化等肝病病人相对安全的镇痛药物之一。其每日最大剂量应控制在我国常见对乙酰氨基酚说明书推荐最大每日剂量 2 g 以内^[41]。

临床问题 5：肾功能不全病人如何选择和使用解热镇痛药物？

【推荐意见】

1. 肾功能不全病人优选对乙酰氨基酚进行解热镇痛治疗（证据等级 C，推荐强度 1）。

2. 对于慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 1~3 期病人可短期 (≤ 5 天) 使用短效 NSAIDs；4 期病人需审慎使用；而 5 期病人则应避免使用 NSAIDs（证据等级 C，推荐强度 1）。

3. 透析病人尽量避免使用 NSAIDs，除非在某些特定情况下，如急性疼痛且其他替代方法无法有效缓解时，使用时尽量减少持续时间和剂量，并注意监测出血情况（证据等级 B，推荐强度 1）。

【推荐说明】

已有多项研究发现，NSAIDs 与 CKD 和急性肾损伤相关^[42,43]。且 NSAIDs 与 CKD 进展和住院风险增加显著相关，但 NSAIDs 促进 CKD 进展仅见于肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 60~89 ml/min/1.73 m² 者，GFR 低于 60 ml/min/1.73 m² 者未发现此关联^[44,45]。因此建议对肾损伤病人根据肾功能分级确定 NSAIDs 的应用^[46]。

一项荟萃分析显示，与不使用 NSAIDs 病人相比，使用该药物的持续性血液透析病人的消化道出血风险增加了 85.5%^[47]。队列研究显示，使用 NSAIDs 增加透析病人死亡风险^[48]。对于接受血液透析或腹膜透析的终末期肾病病人，使用 NSAIDs 前必须权衡利弊，根据病人肾功能状态、透析时间、年龄、合并疾病、合并用药等进行高度个体化定制治疗方案^[49]。在某些特定情况下，NSAIDs 可用于急性症状的控制，如高热持续不退、急性疼痛且其他替代方法无法有效缓解时，应尽可能减少使用持续时间和使用剂量，如可使用外用药物则尽量使用外用药物^[49]。

相较于非选择性 COX 抑制剂，选择性 COX-2 抑制剂的胃肠道不良反应较少，但对包括急性间质性肾炎在内的肾损伤并无更强保护作用^[47]。而其他 NSAIDs 用于肾功能损伤病人的比较研究显示，不同 NSAIDs 对于肾损伤的影响无明显差异，因此在肾损伤的人群中使用 NSAIDs 需谨慎^[46]。对于伴肾功能损伤的病人，使用对乙酰氨基酚和 NSAIDs 疗效相当。对乙酰氨基酚主要经肝脏代谢，仅 2%~5% 的原形药物通过尿液排泄，且肾功能衰竭病人未见具有临床意义的变化^[49]。研究表明，对乙酰氨基酚的终生累积剂量不会对 CKD 的进展速率产生不良影响^[50]，使用对乙酰氨基酚无需调整剂量，在肾病人中通常安全^[46,51]。

临床问题 6：哮喘病人解热镇痛药物如何选择？

【推荐意见】

1. 哮喘病人首次选用解热镇痛药前详细询问病史，条件允许时可开展药物过敏诊断，通过激发试验证实耐受性后，选择对乙酰氨基酚或选择性 COX-2 抑制剂（证据等级 C，推荐强度 1）。

2. 哮喘病人若既往曾安全使用过乙酰氨基酚和选择性 COX-2 抑制剂，可继续使用（证据等级 C，

推荐强度 1)。

3. 不建议哮喘病人选择主要抑制 COX-1 的 NSAIDs (证据等级 C, 推荐强度 1)。

【推荐说明】

对于已经存在严重气道炎症的病人, 服用阿司匹林或其他能够抑制 COX-1 的 NSAIDs 往往会诱发气道炎症性疾病急性发作, 临床称为“非甾体抗炎药加重呼吸道疾病 (non-steroidal anti-inflammatory drugs-exacerbated respiratory disease, N-ERD)”^[52]。NSAIDs 抑制 COX-1, 导致前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 及 PGE2 受体 (prostaglandin E receptor 2, EP2) 低表达, PGE2 及 EP2 具有抗炎作用, 可抑制肥大细胞、嗜酸粒细胞、嗜碱粒细胞、中性粒细胞和血小板脂氧合酶和人白三烯 C4 合成酶表达, 因此 PGE2 和 EP2 低表达可导致上述效应细胞脂氧合酶代谢途径异常放大, 半胱氨酰白三烯产生增多, 进而引起呼吸道炎症反应^[53]。NSAIDs 不耐受表现为服用 NSAIDs 30~180 min 后诱发呼吸道症状。最初症状通常为鼻塞和 (或) 流涕, 随后可能出现咳嗽、喘息和呼吸困难。在哮喘控制欠佳的病人中, 症状出现可能更迅速, 并且可能迅速进展为严重的支气管痉挛, 甚至可能导致死亡。对乙酰氨基酚是一种弱 COX 抑制剂, 仅在花生四烯酸和过氧化物水平较低时抑制 COX 活性, 在炎症状态下, 当花生四烯酸或过氧化物水平较高时, 其抑制作用则微乎其微^[4]。因此对乙酰氨基酚不易引起 N-ERD。大多数 N-ERD 病人能够耐受 1000 mg 以内的对乙酰氨基酚及 COX-2 特异性抑制剂^[54]。

临床问题 7: 心脑血管疾病高风险人群如何选择与使用解热镇痛药物?

【推荐意见】

1. 具有心脑血管疾病高风险的病人, 应避免使用非阿司匹林类 NSAIDs, 特别是在体内对 COX-2 抑制倾向高的 NSAIDs (证据等级 A, 推荐强度 1)。

2. 具有心脑血管疾病高风险的病人如需使用解热镇痛药物, 可选择心血管风险较小的对乙酰氨基酚 (不含钠制剂) (证据等级 A, 推荐强度 1)。

【推荐说明】

已有多项研究显示 NSAIDs 与心脑血管不良事件风险升高相关。一项荟萃分析纳入随机试验中共 300,000 余例基线动脉粥样硬化患病率低 (9%) 的病人, 发现安慰剂组发生心力衰竭的风险低于 1%。所有昔布类药物和非选择性 NSAIDs 治疗时心力衰竭风险均是安慰剂的 2 倍^[55]。一项中国台湾地区的研究, 调查了脑血管病高风险人群短期使用

NSAIDs (定义为 30 天) 与脑卒中的关系, 共包括了 1653 例高血压病人, 结果显示卒中前 30 天内使用 NSAIDs 使缺血性卒中的风险增加了 1.57 倍, 非选择性 NSAIDs 显著增加缺血性卒中风险^[56]。回顾性病例交叉研究共纳入 28,424 例缺血性卒中病人及 9456 例出血性卒中病人进行分析。针对缺血性卒中, 所有口服 NSAIDs 均呈现轻度风险升高, 校正后比值比 (95% 置信区间) 从塞来昔布的 1.20 (1.00~1.44) 至酮咯酸的 1.90 (1.39~2.60) 不等。出血性卒中方面, 口服酮咯酸的风险显著增高, 比值比达 2.69 (1.56~4.66)^[57]。

临床试验结果、生物标志物研究及实验动物模型数据均表明, COX-2 是 NSAIDs 使用者心血管风险升高的关键因素^[58,59]。导致 COX-2 抑制剂心血管毒性的原因包括加速动脉粥样硬化形成、升高血压以及增加心力衰竭失代偿风险^[60]。选择性抑制 COX-2 会改变内皮表面的促血栓/抗血栓平衡——通过抑制 COX-2 衍生的血管前列环素生成, 但不影响 COX-1 介导的血栓素 A2 产生, 从而促进血栓形成。COX-2 作为调节肾脏稳态 (包括水钠平衡) 的重要分子, 参与肾素-血管紧张素-醛固酮系统的调控, 这是血压调节的核心。因此, 抑制 COX-2 活性可能干扰多种稳态过程, 导致病人血压升高。在心肌缺血期间, 血栓烷和前列环素从急性缺血心肌释放, 其平衡状态与心律失常风险和梗死面积相关, 此时抑制 COX-2 可能尤为有害。心肌缺血期间 COX-2 上调的保护作用减弱, 还可能降低梗死愈合区胶原纤维密度, 导致梗死区左心室壁变薄程度加剧、心肌梗死后收缩功能受损以及心肌破裂裂倾向增加。

值得注意的是, 部分 NSAIDs (双氯芬酸、依托度酸和美洛昔康) 与昔布类药物的 COX-2 选择性存在重叠区间, 对 COX-2 的选择性抑制与昔布类药物相似。多项临床研究显示, 双氯芬酸等传统 NSAIDs 心血管事件风险并不亚于 COX-2 抑制剂^[15,61]。同时, NSAIDs 的心血管风险与药物剂量和药代动力学等相关, 中等及以上剂量的布洛芬、萘普生心血管事件风险不亚于选择性 COX-2 抑制剂^[62,63]。

对乙酰氨基酚主要通过代谢为 N-乙酰基酚胺后作用于脑内瞬时受体电位香草酸亚型 1 和大麻素 1 受体发挥镇痛作用, 对 COX 的抑制作用较弱^[4]。对乙酰氨基酚对血压作用的证据尚不充分。既往观察性研究显示, 与未使用者相比, 服用对乙酰氨基酚的病人发生高血压的风险随用药频率增加呈上升趋势, 但该研究的单日最大剂量为 4 g, 数据分析

显示, 当每月服用对乙酰氨基酚不超过 21 天, 或每周服用不超过 6 片时, 不会增加高血压风险^[64]。Kurth 等^[65]的研究未发现对乙酰氨基酚用药者风险增加。对当前相关临床研究进行荟萃分析显示, 服用对乙酰氨基酚人群与健康人群相比, 高血压发生率无显著差异(RR 1.16, 95% CI : 0.95-1.41, P = 0.14), 严格按照目前中国说明书要求, 每日控制对乙酰氨基酚使用量在 < 2 g 的范围, 较安慰剂并未发现具有升高血压的风险(MD 0.83 mmHg, 95% CI : -4.1-2.06, P = 0.19)。总体而言, 目前尚无充分的临床证据证实对乙酰氨基酚对血压具有显著影响^[66]。Zeng 等^[67]研究发现, 服用含钠的对乙酰氨基酚制剂显著升高病人血压, 因此建议伴高血压的病人在选择对乙酰氨基酚制剂时, 尽量选择不含钠的制剂。一项大型队列研究共纳入 70,971 例女性受试者, 发现使用常规剂量对乙酰氨基酚心血管事件风险并未明显增加, 且较 NSAIDs 风险低^[32]。2018 年, Girard 等^[68]研究报告称, 在对法国 2239 名养老院居民进行的 1.5 年随访中, 研究人群服用对乙酰氨基酚(日均 2352 ± 993 mg)并未增加心血管风险。

四、药物相互作用及使用注意事项

临床问题 8: 在给予解热镇痛药物时应重点询问病人哪些用药情况, 以避免药物相互作用?

【推荐意见】

1. 老年、合并心血管疾病、肾功能不全及消化道出血风险等共病人使用 NSAIDs 类解热镇痛药产生药物相互作用 (drug-drug interactions, DDIs) 发生率高, 危害较大, 在给予解热镇痛药物前应重点询问病人用药情况(证据等级 A, 推荐强度 2)。

2. 对于服用降压药(包括利尿剂、 β 受体激动剂、血管紧张素转换酶抑制剂)、强心苷类药物、抗血栓药物(包括抗血小板药物和抗凝药)、环丙沙星、大环内酯类抗生素等药物的病人, 谨慎给予 NSAIDs 类解热镇痛药, 以避免药物相互作用(证据等级 C, 推荐强度 2)。

【推荐说明】

不同类型人群中 DDIs 的发生率存在显著差异, 老年病人是发生 DDIs 的高风险人群。一项纳入 34 项研究, 共计 9577 例病人的荟萃分析显示, DDIs 的发生率介于 8.34%~100% 之间。而老年病人 DDIs 发生率范围为 80.5%~90.5%, 平均每例病人发生 DDIs 的次数为 1.2~30.6 次^[69]。老年骨关节炎病人常合并高血压(> 50%)、心血管疾病(20%)、血脂异常(19%)、糖尿病(14%)及精神健康障碍(12%)等共病, 因此常需要同时服用多种药物^[70]。

此外伴心血管疾病的人群也是 DDIs 的高发群体, 一项横断面研究显示, 心血管病人的 DDIs 总发生率高达 94.7%^[71]。由于 NSAIDs 类解热镇痛药所产生的药物相互作用可增加肾毒性和消化道出血风险, 因此肾功能不全和具有消化道出血风险的人群应当注意避免与 NSAIDs 类解热镇痛药相关的药物相互作用。

最常涉及 DDIs 的药物包括降压药[(如利尿剂、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)]、强心苷类药物、抗血栓药物(如抗凝药、抗血小板药物)、环丙沙星、大环内酯类抗生素(如红霉素、阿奇霉素)等药物。这些药物往往会与 NSAIDs 类解热镇痛药产生影响药效的药物相互作用, 产生不良反应^[72]。环孢素 A (cyclosporin A, CSA) 对肾功能具有损害作用, 并成为其临床用于移植病人抑制移植物排斥反应的主要障碍。NSAIDs 被列为具有潜在肾毒性常用药物的首位, 其肾脏效应可表现为从灌注减少、钠潴留直至伴随蛋白尿和血尿的严重急性肾损伤^[73]。NSAIDs 与 CSA 联用时肾脏不良相互作用风险显著增加。早期研究显示, CSA 与吲哚美辛、萘普生、舒林酸或双氯芬酸联用会加剧肾功能恶化^[74]。此外, 由于 CSA 与 NSAIDs 均具有心脏毒性, 两者联用同样增加心脏不良事件风险^[73]。

临床问题 9: 同时服用降压、抗凝药物、抗血小板药物等, 解热镇痛药物如何选择?

【推荐意见】

1. 对于使用 ACEI 或血管紧张素受体阻断剂(angiotensin II receptor blockers, ARBs)的高血压病人, 应尽量避免使用 NSAIDs, 如需使用解热镇痛药物, 可选择对乙酰氨基酚(证据等级 B, 推荐强度 1)。

2. NSAIDs 药物与抗凝药物联用增加胃肠道出血风险, 应谨慎使用, 对乙酰氨基酚与抗凝药物联用相对安全, 对乙酰氨基酚与华法林联用时需注意凝血功能 INR 值监测(证据等级 B, 推荐强度 1)。

3. 使用阿司匹林抗血小板治疗的病人联用 NSAIDs 影响药效增加缺血事件风险, 建议选择对乙酰氨基酚以避免影响抗血小板药效(证据等级 B, 推荐强度 1)。

【推荐说明】

布洛芬等 NSAIDs 与 ACEI 或 ARBs 联用可能导致急性肾损伤, 这种现象被称为“三重打击”^[75]。在利尿剂、ACEI/ARBs 与 NSAIDs 三联疗法中, 血压与 GFR 的关键调控机制同时受到干扰。此时血压单独无法维持 GFR, 且涉及管球反馈和肾素-血管

紧张素-醛固酮系统介导代偿的重要自主调节机制均被 ACEI 与 NSAIDs 抑制。这种未完全消除的效应倾向于收缩血管而非舒张血管,从而与 GFR 维持机制形成拮抗^[75]。回顾性病例分析显示,与 COX-2 抑制剂导致肾功能显著下降不同,对乙酰氨基酚不会导致肾功能下降^[76],目前尚未有对乙酰氨基酚与 ACEI 或 ARBs 联用影响肾功能的报道。对于使用 NSAIDs 可能引起肾毒性的高血压病人而言,可选择对乙酰氨基酚以避免与 ACEI 或 ARBs 等降压药的药物相互作用。

法国国家健康数据库开展的病例交叉研究发现,NSAIDs 与抗凝药物联用时会增加胃肠道出血风险 ($OR = 3.59, 95\% CI: 1.58-8.17$) 及非胃肠道出血风险 ($OR = 2.72, 95\% CI: 1.23-6.04$)^[77]。系统综述对 4 项相关研究进行汇总分析,发现抗凝药物与 NSAIDs 联用胃肠道出血风险明显升高 ($OR = 2.37, 95\% CI: 1.61-3.50$)^[78]。既往队列研究显示,NSAIDs 与抗凝药物联用从第 10 天开始增加严重出血和心血管事件风险^[79]。对 NSAIDs 与抗凝药物联用管理的研究显示,30% 以上的医师在 NSAIDs 与抗凝药物联用产生出血等不良反应时选择换用更安全的对乙酰氨基酚^[80]。少量研究显示对乙酰氨基酚与华法林联用可能对出血有所影响^[81,82]。纳入 7 项 RCT 的荟萃分析显示,对乙酰氨基酚随剂量升高可导致 INR 值有所上升,但未出现任何大出血事件^[83]。因此,在联用乙酰氨基酚与华法林时注意检测 INR 值相应调整剂量,可保障用药安全。

基于德国 920 万病人的全国性分析发现,阿司匹林与安乃近联合用药较阿司匹林单药的死亡风险明显升高 (24.4% vs. 15.6%, $HR 1.66, 95\% CI: 1.56-1.76, P < 0.0001$), 主要因为安乃近会阻碍阿司匹林进入 COX-1 的活性中心,从而影响阿司匹林药效,两者联用增加缺血事件风险。因此,使用阿司匹林进行二级预防的病人应慎用安乃近^[84]。另一项随机对照试验显示,阿司匹林联合萘普生在使用 10 天后产生影响药效的药物相互作用,无论萘普生与阿司匹林的给药时序和剂量如何,均出现药物相互作用^[85]。对乙酰氨基酚对 COX-1 的抑制作用较弱,目前尚未有对乙酰氨基酚与阿司匹林联用具有不良影响的报道,因此使用阿司匹林抗血小板治疗的人群,对乙酰氨基酚或是更安全的选择。

五、总结

口服解热镇痛药物是治疗非神经病理性疼痛、非伤害可塑性疼痛的主要药物之一,对乙酰氨基酚与 NSAIDs 由于化学结构、药理机制等存在显著差

异,导致可能引发的不良反应具有较大差异。抑制 COX-1 为主的 NSAIDs 可能导致胃肠道黏膜防护机制受损,易诱发胃溃疡、消化道出血等并发症^[25,28,29],抑制 COX-2 为主的 NSAIDs 减少血管内前列环素的生成,引起前列环素与血栓素 A2 的平衡失调,导致血栓素 A2 相对增多,血小板聚集增加,易形成血栓,增加心肌梗死、卒中等心脑血管血栓性不良事件的风险。此外,NSAIDs 还可通过影响肾血流动力学和抑制肾内前列腺素的保护作用,导致水钠代谢紊乱、高血压及不同程度的肾功能损伤^[58,86,87]。对乙酰氨基酚对 COX 的抑制作用微弱,上述不良反应相对较少,对于老年、孕产妇、消化道溃疡、肾功能不全、伴心脑血管疾病风险等人群相对更为安全^[4,5]。对于肝肾功能不全的病人,在使用解热镇痛药物过程中,有条件的可定期检查肝肾功能。此外除因药理机制等原因所导致的具有共性的不良反应,每种药物自身均可能出现过敏相关不良反应,因此在用药前需注意询问病人药物过敏史,根据每种药物的药品说明书,避免存在禁忌或过敏情况下使用,保障病人的用药安全。

本共识的制订存在一定局限性。首先,解热镇痛药物具有解热、镇痛、抗炎等多种功效,剂型多样,应用范围广,可用于解热、镇痛等多种场景。在不同应用场景中,适合的解热镇痛药物剂型及用法用量均具有差异。本共识主要聚焦于慢性疼痛长期用药场景,以及老年人、孕产妇等特殊人群的安全用药原则和用药选择,由于解热治疗相对用药时长较短,对于安全性的考量与慢性疼痛长期用药有所差异,因此并未纳入解热相关使用的讨论。同时对于用药人群,未纳入儿童群体,主要因儿童对于解热镇痛药物的使用以解热为主,且已有《解热镇痛药在儿童发热对症治疗中的合理用药专家共识》^[88] 给予相应指导,因此未在共识中进行讨论。另外在慢性疼痛中,NSAIDs 等解热镇痛药物的长期使用具体时限等,由于目前缺乏高质量的临床研究给予指导等原因,未能给予详细明确指导结论,在使用过程应遵照药品说明书关于使用时长的指导,避免超过说明书建议的最长用药时间。

本共识的全部推荐条目(见表 2)。

利益冲突声明:所有作者声明本文无利益冲突。

声明:本共识由中国医药教育协会疼痛医学专业委员会组织制订。共识中所包含的意见并不代表中国医药教育协会疼痛医学专业委员会所有成员和专家的观点。此外,我们郑重声明,本共识中的观点不得用于商业推广和宣传。

表 2 《口服解热镇痛药物安全用药专家共识》推荐意见汇总表

人群	推荐意见	证据级别	推荐强度
老年人	对老年病人而言, 对乙酰氨基酚被推荐作为治疗轻至中度伤害感受性疼痛的一线用药选择。	B	1
	在对乙酰氨基酚或局部 NSAIDs 治疗无效后, 应进行疼痛评估后考虑选择换用 NSAIDs 或启用阿片类药物, 口服 NSAIDs 药物不建议用于神经病理性疼痛和伤害可塑性疼痛。	B	2
	老年病人每日对乙酰氨基酚口服推荐最大剂量为 2 g。	B	1
	对于体重低于 50 kg、存在导致谷胱甘肽耗竭的因素、合并症或同时使用维生素 K 拮抗剂类(如华法林等)药物的老年病人, 对乙酰氨基酚每日最大剂量为 2 g, 合并严重肝肾功能不全的老年病人避免使用 NSAIDs 和对乙酰氨基酚。	B	1
	口服 NSAIDs 给药剂量应从最低有效剂量起始, 疗程应尽可能缩短。	B	1
	禁止同时使用两种口服 NSAIDs 或超过推荐的最大有效剂量。	B	1
孕产妇	对于年龄 > 75 岁的胃肠道高风险人群在无法避免使用口服 NSAIDs 治疗时, 应联用 PPI。	B	1
	鉴于对孕产妇和胎儿安全的考虑, 妊娠期使用解热镇痛药物应当谨慎, 须对孕产妇和胎儿的整体情况进行评估后给药。对乙酰氨基酚是孕期相对适宜的解热镇痛药物, 可用于孕早、中、晚期, 以及产后镇痛。	B	1
	孕期 20 周以后不建议使用 NSAIDs, 以避免肺动脉高压和胎儿肾脏问题。	C	2
	如确有必要在孕 20~30 周期间使用 NSAIDs, 应将使用限制在最短时间内的最低有效剂量。如 NSAIDs 用药时间超过 48 h, 医务人员应考虑超声监测羊水量。	C	2
消化道溃疡	对于伴有严重症状的子痫前期产妇, 除了低剂量用于预防子痫前期外, 避免使用 NSAIDs (如布洛芬、双氯芬酸、塞来昔布、吲哚美辛、阿司匹林等)。	C	2
	高龄、消化性溃疡病史、幽门螺杆菌感染以及抗凝剂或抗血小板药物的使用等因素增加 NSAIDs 诱导消化道损伤的风险, 上述病人属于消化道损伤高风险人群。	A	1
	对于需要使用解热镇痛药物的病人, 应评估其消化道损伤风险, 高风险病人选择对乙酰氨基酚或选择性 COX-2 抑制剂或联用 PPI, 使用过程中严密监测包括消化道出血在内的胃肠道不良事件。	B	2
肝功能不全	对于准备开始长期使用具有较强 COX-1 抑制作用的 NSAIDs (如双氯芬酸、布洛芬、吲哚美辛、萘普生) 或低剂量阿司匹林治疗的病人, 如条件允许, 开始治疗前应接受幽门螺杆菌 (<i>H. pylori</i>) 筛查, 感染者应进行根除治疗。	B	2
	NSAIDs 经肝脏代谢, 肝功能不全可能导致 NSAIDs 体内蓄积, 增加肾功能损伤和消化道出血风险, 不建议 NSAIDs 作为肝功能不全病人镇痛或抗炎治疗的首选。	C	2
肾功能不全	肝功能不全病人可考虑在推荐剂量 (每日最大剂量不超过 2 g) 范围内使用对乙酰氨基酚, 在使用复方制剂 (如复方氨酚烷胺片、氨酚咖那敏片等) 时需注意避免非预期过量给药, 确保每日最大剂量不超过 2 g。	B	2
	肾功能不全病人优选对乙酰氨基酚进行解热镇痛治疗。	C	1
	对于慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 1~3 期病人可短期 (≤ 5 天) 使用短效 NSAIDs; 4 期病人需谨慎使用; 而 5 期病人则应避免使用 NSAIDs。	C	1
哮喘	透析病人尽量避免使用 NSAIDs, 除非在某些特定情况下, 如急性疼痛且其他替代方法无法有效缓解时, 使用时尽量减少持续时间和剂量, 并注意监测出血情况。	B	1
	哮喘病人首次选用解热镇痛药物前详细询问病史, 条件允许时可开展药物过敏诊断, 通过激发试验证实耐受性后, 选择对乙酰氨基酚或选择性 COX-2 抑制剂。	C	1
	哮喘病人若既往曾安全使用过乙酰氨基酚和选择性 COX-2 抑制剂, 可继续使用。	C	1
心脑血管疾病	不建议哮喘病人选择主要抑制 COX-1 的 NSAIDs。	C	1
	具有心脑血管疾病高风险的病人, 应避免使用非阿司匹林类 NSAIDs, 特别是在体内对 COX-2 抑制倾向高的 NSAIDs。	A	1
药物相互作用	已确诊心脑血管疾病或具有心脑血管疾病高风险的病人如需使用解热镇痛药, 可选择心血管风险较小的对乙酰氨基酚 (不含钠制剂)。	A	1
	老年、合并心血管疾病、肾功能不全及消化道出血风险等共病病人使用 NSAIDs 类解热镇痛药 DDIs 发生率高, 危害较大, 在给予解热镇痛药物前应重点询问病人用药情况。	A	2
	对于服用降压药 (包括利尿剂、β 受体激动剂、血管紧张素转换酶抑制剂)、强心苷类药物、抗血栓药物 (包括抗血小板药物和抗凝药)、环丙沙星、大环内酯类抗生素等药物的病人, 谨慎给予 NSAIDs 类解热镇痛药, 以避免药物相互作用。	C	2
同时服用降压、抗凝药物、抗血小板药物	对于使用 ACEI 或 ARBs 的高血压病人, 应尽量避免使用 NSAIDs, 如需使用解热镇痛药物, 可选择对乙酰氨基酚。	B	1
	NSAIDs 药物与抗凝药物联用增加胃肠道出血风险, 应谨慎使用; 对乙酰氨基酚与抗凝药物联用相对安全, 对乙酰氨基酚与华法林联用时需注意 INR 值监测。	B	1
	使用阿司匹林抗血小板治疗的病人联用 NSAIDs 影响药效增加缺血事件风险, 建议选择对乙酰氨基酚以避免影响抗血小板药效。	B	1

《口服解热镇痛药物安全用药专家共识》专家组成员名单:

首席专家: 樊碧发(中日友好医院疼痛科)、张达颖(南昌大学第一附属医院疼痛科)

指导委员会: 李水清(北京大学第三医院疼痛科)、樊碧发(中日友好医院疼痛科)、张达颖(南昌大学第一附属医院疼痛科)、翟所迪(北京大学第三医院药理学部)、迟春花(北京大学第一医院全科医学科)、褚红玲(北京大学第三医院临床流行病学研究中心)

共识意见组(按姓氏汉语拼音顺序排列):

边波(天津医科大学总医院全科医学科)、迟春花(北京大学第一医院全科医学科)、褚红玲(北京大学第三医院临床流行病学研究中心)、贺永进(天津市第一中心医院疼痛科)、李水清(北京大学第三医院疼痛科)、梁辰(北京大学第三医院疼痛科)、罗芳(首都医科大学附属北京天坛医院疼痛科)、倪诚(中国医学科学院肿瘤医院麻醉科)、申文(徐州医科大学附属医院疼痛科)、孙涛(山东省立医院疼痛科)、陶高见(南京鼓楼医院疼痛科)、王立奎(安徽医科大学第一附属医院疼痛科)、王永(航空总医院疼痛科)、翟所迪(北京大学第三医院药理学部)、郑拥军(复旦大学附属华东医院疼痛科)、周鹏翔(北京大学第三医院药理学部)

执笔人: 樊碧发(中日友好医院疼痛科)、张达颖(南昌大学第一附属医院疼痛科)、李水清(北京大学第三医院疼痛科)

编写秘书: 梁辰(北京大学第三医院疼痛科)

通信作者: 李水清 bjdfx@126.com; 樊碧发 fbf1616@yeah.net; 张达颖 zdysino@163.com

参 考 文 献

- [1] 樊碧发. 中国疼痛医学发展报告 [M]. 北京: 清华大学出版社, 2020.
- [2] Wang Y, Aaron R, Atta L N, *et al.* An update on non-pharmacological interventions for pain relief[J]. *Cell Rep Med*, 2025, 6(2):101940.
- [3] Hagen M, Alchin J. Nonprescription drugs recommended in guidelines for common pain conditions[J]. *Pain Manag*, 2020, 10(2):117-129.
- [4] Ohashi N, Kohno T. Analgesic effect of acetaminophen: a review of known and novel mechanisms of action[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:580289.
- [5] *Clin Exp Pharmacol Physiol*[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2021, 48(1):158.
- [6] Hachimi-Idrissi S, Dobias V, Hautz WE, *et al.* Approaching acute pain in emergency settings; European Society for Emergency Medicine (EUSEM) guidelines-part 2: management and recommendations[J]. *Intern Emerg Med*, 2020, 15(7):1141-1155.
- [7] Szeto CC, Sugano K, Wang JG, *et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy in patients with hypertension, cardiovascular, renal or gastrointestinal comorbidities: joint APAGE/APLAR/APSDE/APSH/APSN/PoA recommendations[J]. *Gut*, 2020, 69(4):617-629.
- [8] Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, *et al.* Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2007, 115(12):1634-1642.
- [9] Lehti TE, Rinkinen MO, Aalto U, *et al.* Prevalence of musculoskeletal pain and analgesic treatment among community-dwelling older adults: changes from 1999 to 2019[J]. *Drugs Aging*, 2021, 38(10):931-937.
- [10] Pickering G, Kotlińska-Lemieszek A, Krcovski Skvarc N, *et al.* Pharmacological pain treatment in older persons[J]. *Drugs Aging*, 2024, 41(12):959-976.
- [11] Mian P, Allegaert K, Spriet I, *et al.* Paracetamol in older people: towards evidence-based dosing?[J]. *Drugs Aging*, 2018, 35(7):603-624.
- [12] Freo U, Ruocco C, Valerio A, *et al.* Paracetamol: a review of guideline recommendations[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(15):3420.
- [13] Weise AM, Liu CY, Shields AF. Fatal liver failure in a patient on acetaminophen treated with sunitinib malate and levothyroxine[J]. *Ann Pharmacother*, 2009, 43(4):761-766.
- [14] Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(8):807-819.
- [15] Bhala N, Emberson J, Merhi A, *et al.* Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials[J]. *Lancet*, 2013, 382(9894):769-779.
- [16] Schjerning AM, Mcgettigan P, Gislason NG. Cardiovascular effects and safety of (non-aspirin) NSAIDs[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(9):574-584.
- [17] Dechanont S, Maphanta S, Butthum B, *et al.* Hospital admissions/visits associated with drug-drug interactions: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2014, 23(5):489-497.
- [18] Smarr MM, Bible J, Gerlanc N, *et al.* Comparison of fetal growth by maternal prenatal acetaminophen use[J]. *Pediatr Res*, 2019, 86(2):261-268.
- [19] Dathe K, Frank J, Padberg S, *et al.* Negligible risk of prenatal ductus arteriosus closure or fetal renal impairment after third-trimester paracetamol use: evaluation

- of the German Embryotox cohort[J]. *Bjog*, 2019, 126(13): 1560-1567.
- [20] Micu MC, Micu R, Ostensen M. Luteinized unruptured follicle syndrome increased by inactive disease and selective cyclooxygenase 2 inhibitors in women with inflammatory arthropathies[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011, 63(9):1334-1338.
- [21] U.S. Food and drug administration. FDA recommends avoiding use of NSAIDs in pregnancy at 20 weeks or later because they can result in low amniotic fluid: NSAIDs may cause rare kidney problems in unborn babies[EB/OL]. [2022-09-01]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-recommends-avoiding-use-nsaids-pregnancy-20-weeks-or-later-because-they-can-result-low-amniotic>.
- [22] Dathe K, Frank J, Padberg S, *et al*. Fetal adverse effects following NSAID or metamizole exposure in the 2nd and 3rd trimester: an evaluation of the German Embryotox cohort[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2022, 22(1):666.
- [23] Tain YL, Li LC, Kuo HC, *et al*. Gestational exposure to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of chronic kidney disease in childhood[J]. *JAMA Pediatr*, 2025, 179(2):171-178.
- [24] Blue NR, Murray-Krezan C, Drake-Lavelle S, *et al*. Effect of ibuprofen vs acetaminophen on postpartum hypertension in preeclampsia with severe features: a double-masked, randomized controlled trial[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 218(6):616.e1-e8.
- [25] Kim SH, Yun JM, Chang CB, *et al*. Prevalence of upper gastrointestinal bleeding risk factors among the general population and osteoarthritis patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(48):10643-10652.
- [26] Joo MK, Park CH, Kim JS, *et al*. Clinical guidelines for drug-related peptic ulcer, 2020 revised edition[J]. *Gut Liver*, 2020, 14(6):707-726.
- [27] Piplani S, Jelic V, Johnson A, *et al*. Prevalence, causes and outcomes of acute gastrointestinal bleeding in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Mediterr J Rheumatol*, 2024, 35(2):210-219.
- [28] Keller CL, Jones NT, Abadie RB, *et al*. Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-, Potassium supplement-, Bisphosphonate-, and doxycycline-mediated peptic ulcer effects: a narrative review[J]. *Cureus*, 2024, 16(1):e51894.
- [29] Mcevoy L, Carr DF, Pirmohamed M. Pharmacogenomics of NSAID-induced upper gastrointestinal toxicity[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:684162.
- [30] Yuan JQ, Tsoi KK, Yang M, *et al*. Systematic review with network meta-analysis: comparative effectiveness and safety of strategies for preventing NSAID-associated gastrointestinal toxicity[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43(12):1262-1275.
- [31] Jones P, Lamdin R, Dalziel SR. Oral non-steroidal anti-inflammatory drugs versus other oral analgesic agents for acute soft tissue injury[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 8(8):Cd007789.
- [32] Chan AT, Manson JE, Albert CM, *et al*. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events[J]. *Circulation*, 2006, 113(12): 1578-1587.
- [33] Chan FK, To KF, Wu JC, *et al*. Eradication of helicobacter pylori and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial[J]. *Lancet*, 2002, 359(9300): 9-13.
- [34] Labenz J, Blum AL, Bolten WW, *et al*. Primary prevention of diclofenac associated ulcers and dyspepsia by omeprazole or triple therapy in Helicobacter pylori positive patients: a randomised, double blind, placebo controlled, clinical trial[J]. *Gut*, 2002, 51(3):329-335.
- [35] Zacharia GS, Jacob A. Navigating the 'Pits and Perils' of analgesic therapy in advanced liver disease and cirrhosis[J]. *J Gastrointestin Liver Dis*, 2024, 33(3):405-412.
- [36] Clavé S, Rousset-Rouvière C, Daniel L, *et al*. The invisible threat of non-steroidal anti-inflammatory Drugs for Kidneys[J]. *Front Pediatr*, 2019, 7:520.
- [37] Bessone F, Hernandez N, Mendizabal M, *et al*. Serious liver injury induced by Nimesulide: an international collaborative study[J]. *Arch Toxicol*, 2021, 95(4):1475-1487.
- [38] Chandok N, Watt KD. Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge[J]. *Mayo Clin Proc*, 2010, 85(5):451-458.
- [39] McGill MR, Jaeschke H. Metabolism and disposition of acetaminophen: recent advances in relation to hepatotoxicity and diagnosis[J]. *Pharm Res*, 2013, 30(9):2174-2187.
- [40] Zacharia GS, Jacob A. Acetaminophen: a liver killer or thriller[J]. *Cureus*, 2023, 15(10):e47071.
- [41] Licata A, Minissale MG, Stankevičiūtė S, *et al*. N-acetylcysteine for preventing acetaminophen-induced liver injury: a comprehensive review[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:828565.
- [42] Ingrassiotta Y, Sultana J, Giorgianni F, *et al*. Association of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease: a population-based case control study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4):e0122899.
- [43] Zhang X, Donnan PT, Bell S, *et al*. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1):256.
- [44] Zhan M, Doerfler RM, Xie D, *et al*. Association of opi-

- oids and nonsteroidal anti-inflammatory drugs with outcomes in CKD: findings from the CRIC (chronic renal insufficiency cohort) study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 76(2):184-193.
- [45] Gooch K, Culleton BF, Manns BJ, *et al.* NSAID use and progression of chronic kidney disease[J]. *Am J Med*, 2007, 120(3):280.e1-7.
- [46] Sriperumbuduri S, Hiremath S. The case for cautious consumption: NSAIDs in chronic kidney disease[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2019, 28(2):163-170.
- [47] Baker M, Perazella MA. NSAIDs in CKD: are they safe?[J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 76(4):546-557.
- [48] Lai KM, Chen TL, Chang CC, *et al.* Association between NSAID use and mortality risk in patients with end-stage renal disease: a population-based cohort study[J]. *Clin Epidemiol*, 2019, 11:429-441.
- [49] Davison SN. Clinical pharmacology considerations in pain management in patients with advanced kidney failure[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019, 14(6):917-931.
- [50] Evans M, Fored CM, Bellocco R, *et al.* Acetaminophen, aspirin and progression of advanced chronic kidney disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(6):1908-1918.
- [51] Pathan SA, Mitra B, Cameron PA. A systematic review and meta-analysis comparing the efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, opioids, and paracetamol in the treatment of acute renal colic[J]. *Eur Urol*, 2018, 73(4):583-595.
- [52] Jermihov A, Iakushev A, White A, *et al.* Updates on the natural history and clinical characteristics of NSAID-ERD[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2024, 12(11):2889-2896.
- [53] Imam KH, Woessner KM. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-exacerbated respiratory disease: diagnosis and current management[J]. *Pol Arch Intern Med*, 2023, 133(9):16544.
- [54] 孟娟, 叶菁, 张立强, 等. 非甾体抗炎药加重呼吸道疾病诊断和治疗专家共识(2024, 成都)[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2024, 38(6):453.
- [55] Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, *et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study[J]. *Bmj*, 2016, 354:i4857.
- [56] Chuang SY, Yu Y, Sheu WH, *et al.* Association of short-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with stroke in patients with hypertension[J]. *Stroke*, 2015, 46(4):996-1003.
- [57] Chang CH, Shau WY, Kuo CW, *et al.* Increased risk of stroke associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a nationwide case-crossover study[J]. *Stroke*, 2010, 41(9):1884-1890.
- [58] Ikdahl E, Kerola A, Sollerud E, *et al.* Cardiovascular implications of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a comprehensive review, with emphasis on patients with rheumatoid arthritis[J]. *Eur Cardiol*, 2024, 19:e27.
- [59] Liang S, Wang X, Zhu X. Insights from pharmacovigilance and pharmacodynamics on cardiovascular safety signals of NSAIDs[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15:1455212.
- [60] Zhu L, Zhang Y, Guo Z, *et al.* Cardiovascular biology of prostanoids and drug discovery[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(6):1454-1463.
- [61] Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, *et al.* Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis[J]. *Bmj*, 2011, 342:c7086.
- [62] Macdonald TM, Hawkey CJ, Ford I, *et al.* Randomized trial of switching from prescribed non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs to prescribed celecoxib: the Standard care vs. Celecoxib Outcome Trial (SCOT)[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(23):1843-1850.
- [63] Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, *et al.* Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(26):2519-2529.
- [64] Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S, *et al.* Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(3):552-559.
- [65] Kurth T, Hennekens C H, Stürmer T, *et al.* Analgesic use and risk of subsequent hypertension in apparently healthy men[J]. *Arch Intern Med*, 2005, 165(16):1903-1909.
- [66] Rivasi G, Menale S, Turrin G, *et al.* The effects of pain and analgesic medications on blood pressure[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2022, 24(10):385-394.
- [67] Zeng C, Rosenberg L, Li X, *et al.* Sodium-containing acetaminophen and cardiovascular outcomes in individuals with and without hypertension[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(18):1743-1755.
- [68] Girard P, Sourdet S, Cantet C, *et al.* Acetaminophen safety: risk of mortality and cardiovascular events in nursing home residents, a prospective study[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2019, 67(6):1240-1247.
- [69] De Oliveira LM, Diel J, Nunes A, *et al.* Prevalence of drug interactions in hospitalised elderly patients: a systematic review[J]. *Eur J Hosp Pharm*, 2021, 28(1):4-9.
- [70] Hunter DJ. Osteoarthritis: time for us all to shift the needle[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2018, 57(suppl_4):iv1-iv2.
- [71] Kovačević M, Vezmar Kovačević S, Miljković B, *et al.* The prevalence and preventability of potentially relevant drug-drug interactions in patients admitted for cardiovascular diseases: a cross-sectional study[J]. *Int J Clin Pract*, 2017. doi:10.1111/ijcp.13005.
- [72] Leitch S, Zeng J, Smith A, *et al.* Avoiding anti-in-

- inflammatories: a randomised controlled trial testing the effect of an eHealth information package on primary healthcare patient medication knowledge and behaviour in Aotearoa New Zealand[J]. *BMJ Open*, 2024, 14(11): e081545.
- [73] El-Yazbi AF, Eid AH, El-Mas MM. Cardiovascular and renal interactions between cyclosporine and NSAIDs: underlying mechanisms and clinical relevance[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 129:251-261.
- [74] Sturrock ND, Lang CC, Struthers AD. Indomethacin and cyclosporin together produce marked renal vasoconstriction in humans[J]. *J Hypertens*, 1994, 12(8): 919-924.
- [75] Prieto-García L, Pericacho M, Sancho-Martínez SM, *et al*. Mechanisms of triple whammy acute kidney injury[J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 167:132-145.
- [76] Bonet-Monné S, Urgell CV, Sáez MJP, *et al*. NSAIDs, analgesics, antiplatelet drugs, and decline in renal function: a retrospective case-control study with SIDIAP database[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2024, 25(1):58.
- [77] Paternoster M, Steichen O, Lapeyre-Mestre M, *et al*. Risk of bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug use in patients exposed to antithrombotic therapy: a case-crossover study[J]. *J Clin Pharmacol*, 2022, 62(5):636-645.
- [78] Ma F, Wu S, Li S, *et al*. Risk factors for anticoagulant-associated gastrointestinal hemorrhage: a systematic review and meta-analysis[J]. *Korean J Intern Med*, 2024, 39(1):77-85.
- [79] Schjerning Olsen AM, Gislason GH, Mcgettigan P, *et al*. Association of NSAID use with risk of bleeding and cardiovascular events in patients receiving antithrombotic therapy after myocardial infarction[J]. *JAMA*, 2015, 313(8):805-814.
- [80] Mehuys E, De Backer T, De Keyser F, *et al*. Prevalence and management of drug interactions between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antithrombotics in ambulatory care[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(8):3896-3902.
- [81] Pinson GM, Beall JW, Kyle JA. A review of warfarin dosing with concurrent acetaminophen therapy[J]. *J Pharm Pract*, 2013, 26(5):518-521.
- [82] Ben Mbarka F, Ben Jeddou K, Allouche E, *et al*. Bleeding and asymptomatic overdose in patients under vitamin K antagonist therapy: frequency and risk factors[J]. *Egypt Heart J*, 2018, 70(1):45-49.
- [83] Caldeira D, Costa J, Barra M, *et al*. How safe is acetaminophen use in patients treated with vitamin K antagonists? A systematic review and meta-analysis[J]. *Thromb Res*, 2015, 135(1):58-61.
- [84] Polzin A, Dannenberg L, Helten C, *et al*. Excess mortality in aspirin and dipyron (metamizole) co-medicated in patients with cardiovascular disease: a nationwide Study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(22):e022299.
- [85] Gurbel PA, Bliden KP, Zhu J, *et al*. Thromboxane inhibition during concurrent therapy with low-dose aspirin and over-the-counter naproxen sodium[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2018, 45(1):18-26.
- [86] Mitchell JA, Kirkby NS, Ahmetaj-Shala B, *et al*. Cyclooxygenases and the cardiovascular system[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 217:107624.
- [87] Schmidt M, Lamberts M, Olsen AM, *et al*. Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2016, 2(2):108-118.
- [88] 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心, 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中国医师协会呼吸医师分会儿科呼吸工作委员会, 等. 解热镇痛药在儿童发热对症治疗中的合理用药专家共识 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35(3):161-169.

《中国疼痛医学杂志》编辑部

地址: 北京市海淀区学院路 38 号, 北京大学医学部

联系电话: 010-82801712; 010-82801705

电子邮箱: pain1712@126.com

杂志官网: <http://casp.ijournals.cn> 在线投稿

微信公众平台号: 中国疼痛医学杂志 (cjpm1712)

