



中国循证医学杂志
Chinese Journal of Evidence-Based Medicine
ISSN 1672-2531, CN 51-1656/R

《中国循证医学杂志》网络首发论文

题目：运动系统损伤外用 NSAIDs 治疗的临床实践指南（2024 版）
作者：熊燕，刘岩，周敬滨，尚西亮
收稿日期：2024-02-21
网络首发日期：2024-04-07
引用格式：熊燕，刘岩，周敬滨，尚西亮. 运动系统损伤外用 NSAIDs 治疗的临床实践指南（2024 版）[J/OL]. 中国循证医学杂志.
<https://link.cnki.net/urlid/51.1656.R.20240403.1544.002>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

运动系统损伤外用 NSAIDs 治疗的 临床实践指南（2024 版）



中华医学会运动医疗分会，中华医学会骨科学分会，中华医学会物理医学与康复学分会，
中国体育科学学会运动医学分会，中国医药教育协会，北京慢性病防治与健康教育研究会

【摘要】 外用非甾体抗炎药 (NSAIDs) 是运动系统损伤治疗常用的药物之一，但其规范化合理使用缺乏循证医学指导。本指南工作组通过临床重要问题遴选，充分征求患者与临床医务人员意见，并基于现有文献证据和专家组讨论意见，遵循国际及国内指南制订方法与原则制订《运动系统损伤外用 NSAIDs 治疗的临床实践指南》。本指南最终遴选 7 个临床关注问题，共形成 22 条推荐意见，包括外用 NSAIDs 在运动系统损伤治疗的地位、适应证、禁忌证、疗效、联合应用、特殊人群使用、不良反应应对措施等内容。本指南旨在为骨科、运动医学、康复医学、体育科学等从业人员在运动系统损伤治疗中提供循证依据，以促进外用 NSAIDs 更加规范、合理使用。

【关键词】 外用非甾体抗炎药；运动系统损伤；临床实践指南

Clinical practice guidelines for topical NSAIDs in the treatment of sports injury (2024 edition)

Chinese Society of Sports Medicine, Chinese Orthopaedic Association, Chinese Society of Physical Medicine and Rehabilitation, China Sport Science Society of Sports Medicine, China Medicine Education Association, Beijing Research Association for Chronic Diseases Control and Health Education

【Abstract】 Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are one of the commonly used drugs in the treatment of sports injury, but their standardized and rational use lacks evidence-based medical guidance. This guideline working group selected clinically important issues, fully collected the opinions of patients and clinical staff, and discussed them with the expert group. Based on the existing literature evidence, the "clinical practice guidelines for topical NSAIDs in the treatment of sports injury" was formulated following the methods and principles of international guidelines. In this guideline, 7 clinical concerns were finally selected, and a total of 22 recommendations were formed. Including the status, indications, contraindications, efficacy, combined application, use in special populations, adverse reactions, and countermeasures of topical NSAIDs in the treatment of sports injury. The purpose of this guideline is to provide evidence for orthopedics, sports medicine, rehabilitation medicine, sports science, and other practitioners in the treatment of sports injury, to promote the more standardized and rational use of topical NSAIDs.

【Key words】 Topical NSAIDs; Sports injury; Clinical practice guideline

1 背景

1.1 指南制订背景及目的

随着“健康中国”国家战略实施和全民健身

运动蓬勃发展，各类运动系统损伤疾病日益高发^[1]。外用非甾体抗炎药 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 已广泛用于运动系统损伤疾病治疗，达到减轻炎症、缓解疼痛、改善功能的治疗效果^[2,3]。然而，外用 NSAIDs 临床使用相对比例低、治疗规范性不够，临床医务人员对外用 NSAIDs 认知有待提高，尤其在适应证、剂型选择、与其他治疗方案联合、特殊人群使用等方面需要循证医学指导。

2016 年，中华医学会运动医疗分会组织中国运动医学和骨科专家制订《外用 NSAIDs 治疗肌肉骨

DOI: 10.7507/1672-2531.202402074

基金项目：国家临床重点专科建设项目、四川大学华西医院学科卓越发展 1.3-5 工程项目（编号：ZYGD21005）；四川省科技厅项目（编号：2023YFS0215）；国家自然科学基金项目（编号：82302884）

通信作者：李箭，Email: 18980601388@163.com；李国平，Email: Ligp@263.net；陈世益，Email: cshiyi@163.com；何红晨，Email: hxkfhc@126.com



骼系统疼痛中国专家共识》^[4]，有效推动外用 NSAIDs 在肌肉骨骼运动系统损伤的疼痛治疗中的应用。随着学科发展、外用 NSAIDs 制剂改进、循证医学证据更新，在 2016 年专家共识工作基础上，中华医学会运动医疗分会、中华医学会骨科学分会、中华医学会物理医学与康复学分会、中国体育科学学会运动医学分会、中国医药教育协会、北京慢性病防治与健康教育研究会联合发起制订《运动系统损伤外用 NSAIDs 治疗的临床实践指南》。本指南旨在为骨科、运动医学、康复医学、体育科学等从业人员在运动系统损伤治疗中提供循证依据，促进外用 NSAIDs 更加规范、合理使用。

1.2 运动系统损伤的定义、诊断、分类及流行病学

运动系统损伤是指参与运动的组织结构（骨关节、肌肉、肌腱、韧带、筋膜、滑膜及其毗邻的血管、神经等）因运动创伤或反复机械运动而受到损害，表现出相应的临床症状和体征^[5]。运动系统损伤诊断包括询问病史、体格检查、实验室及影像学检查等流程，同时应对不同疾病进行分类、分期诊断。按损伤部位及组织结构分为软组织损伤，包括肌肉、肌腱、筋膜、韧带和滑囊等损伤；骨与软骨损伤，如骨关节炎、应力性骨折、骨挫伤等；周围神经及血管损伤等。运动系统损伤按具体时间分类主要分为急性损伤和慢性损伤^[6,7]。肌腱、韧带等软组织急慢性损伤多以 6 周为界，骨与软骨损伤以 3 个月为界^[8-11]。

据报道，我国运动系统损伤发病率约为 10% ~ 20%，与欧美发病率相近^[12]。运动系统损伤流行病学研究主要集中在特定运动项目、特定人群和特定损伤类型^[13-15]。调查显示，我国社区居民在业余体育活动中运动系统损伤发生率高达 73.48%^[16]。一项纳入 1 239 名运动员的横断面调查研究显示：男性运动系统损伤发生率为 34.9% [95%CI (29.4%, 40.4%)]，其中，膝关节损伤发生率为 35%，肩关节为 24%，背部为 28%。女性运动系统损伤发生率为 45.0% [95%CI (41.5%, 48.5%)]^[17]。据 2020 年 WHO 统计结果显示，全球骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 患者超过 3 亿，我国 40 岁以上人群总体患病率高达 46.3%^[18-20]。

1.3 外用 NSAIDs 特点

外用 NSAIDs 作为临床常用的局部外用制剂，直接作用于运动系统损伤部位皮肤，经皮肤渗透到达病变组织，发挥消炎、镇痛、消肿和改善功能的作用^[3,17,21,22]。外用 NSAIDs 具有起效快、局部浓度高、系统暴露量少以及全身不良反应少等优势，相

较于口服 NSAIDs 更适合运动系统损伤治疗^[23-26]。外用 NSAIDs 包括双氯芬酸二乙胺、洛索洛芬钠、布洛芬、酮洛芬、氟比洛芬、吡罗昔康、双氯芬酸钠、依托芬那酯、联苯乙酸、吡罗昔康等；剂型包括贴剂/膏、凝胶、乳剂/膏/霜、溶液剂、喷雾剂、喷剂等^[27] (表 1)。尽管外用 NSAIDs 作用机制相似，但剂型有所不同，其临床疗效也存在一定差异^[28-31]。理想的外用制剂应具有低分子量 (<500 Da)、强效、既亲水又疏水等特点^[32]。外用 NSAIDs 制剂通常含有三种成分：活性成分、赋形剂和透皮吸收促进剂，这决定了外用 NSAIDs 临床特性^[33]。外用 NSAIDs 制剂添加透皮吸收促进剂来增加皮肤吸收^[34]。外用 NSAIDs 的一些辅料成分，如乙醇和甘油，也能改善皮肤的渗透性^[35]。凝胶剂与软膏和乳膏相比，含有助渗剂 (如乙醇)，更容易穿透进入皮肤。凝胶剂同时含有更高的水溶性成份，可溶解更多药物，药物更容易扩散^[36]。本指南临床关注问题的问卷调查结果显示外用 NSAIDs 贴膏、贴剂因使用方便、舒适、安全、有效很受患者青睐。然而，这些辅料成分也会刺激皮肤，多表现为局部发红、皮疹和瘙痒等。局部制剂通常禁止用于不完整或受皮疹影响的皮肤、眼睛和其他敏感黏膜^[37]。此外，乙醇和丙二醇是常见的过敏原，使用时应注意询问患者过敏史 (表 1)。

文献报道外用 NSAIDs 比口服制剂更安全。与口服制剂相比，外用 NSAIDs 全身吸收量少，不良事件发生率低^[38]。外用 NSAIDs 不良事件主要为局部皮肤刺激，其反应比较轻微，在停药后迅速消退^[39,40]。需要注意的是，外用 NSAIDs 可能会发生超敏样反应 (包括过敏性和非过敏性反应)，主要由 IgE 或 T 淋巴细胞介导的 NSAIDs 超敏反应或内源性花生四烯酸代谢缺陷合并 COX-1 受到 NSAIDs 抑制引起的交叉不耐受反应^[41]。超敏样反应临床主要表现为荨麻疹、血管性水肿、呼吸困难、哮喘等严重不良反应^[42]。为避免严重不良事件发生，对口服 NSAIDs 过敏患者或阿司匹林诱发哮喘患者禁止局部外用 NSAIDs^[43] (表 1)。

2 方法

2.1 指南制订过程与方法

2.1.1 指南发起与总体方法 指南制订工作由中华医学会运动医疗分会、中华医学会骨科学分会、中华医学会物理医学与康复学分会、中国体育科学学会运动医学分会、中国医药教育协会、北京慢性病防治与健康教育研究会联合发起。指南共招募中

表 1 临床常见运动系统损伤治疗的外用 NSAIDs 信息汇总

药品名	剂型	适应证	禁忌证	用法用量
双氯芬酸二乙胺	乳胶剂 凝胶	缓解肌肉、肌腱、韧带等软组织炎症和疼痛；四肢及脊柱关节炎对症治疗	NSAIDs过敏者禁用；异丙醇或丙二醇及其他辅料过敏者禁用；妊娠期妇女禁用；禁用于皮肤破损处	外用。根据疼痛面积大小适量涂抹，每日3~4次
依托芬那酯	乳膏	骨骼肌肉系统风湿性疾病；冻结肩、腰背痛、腱鞘炎、四肢及脊柱关节炎；挫伤、扭伤、慢性劳损等	对本品和其他NSAIDs过敏者禁用	外用。根据疼痛面积大小涂抹，每次1~2g(5~10cm)，每日3~4次
酮洛芬	搽剂 凝胶 贴膏	各种骨关节炎及软组织疾病所致的局部疼痛	阿司匹林哮喘(NSAIDs诱发哮喘)、对本品或其他NSAIDs过敏者禁用；胃、十二指肠溃疡出血患者禁用	外用。搽剂一次1~3mL，一日2~3次；凝胶一次约1g，一日3~4次；贴膏一日2次
布洛芬	搽剂 乳膏 凝胶	缓解局部软组织疼痛；各种扭伤、拉伤、劳损引起的疼痛；骨关节炎对症治疗	布洛芬或辅料中任何成分(酒精、丙二醇等)过敏者禁用；阿司匹林或其他NSAIDs有过敏史者禁用	外用。根据疼痛部位大小适量涂抹，一日3~4次；儿童用量请咨询医师或药师
吡罗昔康	搽剂 凝胶	类风湿关节炎、骨关节炎及冻结肩、腱鞘炎、腰肌劳损、落枕等急、慢性软组织损伤疼痛；拉伤、扭伤和运动损伤疼痛和肿胀	NSAIDs过敏者禁用；酒精、丙二醇过敏者禁用	外用。适量涂于患部皮肤或关节表面皮肤，一日2次
氟比洛芬	凝胶贴膏	骨关节炎、肩周炎、肌腱炎、腱鞘炎、肱骨外上髁炎(网球肘)、肌肉痛；外伤性肿胀、疼痛等	对本品或其他氟比洛芬制剂有过敏史者；阿司匹林哮喘(NSAIDs等诱发哮喘)或其过敏史者	外用。一日2次，贴于患处
吲哚美辛	搽剂 乳膏 凝胶 凝胶贴膏 巴布膏	缓解局部软组织疼痛及骨关节炎对症治疗	吲哚美辛过敏史者以及哮喘病史者禁用；肾功能不全者禁用；皮肤破损处以及眼部周围、黏膜等禁用；15岁以下儿童禁用；禁止连续使用2周以上	外用。搽剂适量一日2~3次；凝胶适量一日1~4次。乳膏一次1.5~2g，一日2~3次；凝胶贴膏、巴布膏贴每日1~2次
双氯芬酸钠	搽剂 乳膏 凝胶	缓解肌肉、软组织和关节轻至中度疼痛；骨关节炎对症治疗	NSAIDs过敏者禁用；丙二醇过敏者禁用	外用。搽剂1~3mL，一日2~4次，每日不超过15mL；乳膏适量一日3~4次；凝胶2~4克，每日3~4次，每日不超过30g
联苯乙酸	凝胶	缓解骨关节炎以及急性闭合性软组织损伤后所致的肿胀、疼痛	对本品及组分过敏者禁用；孕妇及哺乳期妇女禁用；12岁以下儿童禁用；阿司匹林哮喘史禁用；禁用于眼及黏膜	外用。每次1g，一日2~4次，一日总量不超过25g(相当于25次)
洛索洛芬钠	贴剂 凝胶贴膏	骨关节炎、肌肉痛、运动系统外伤消炎和镇痛	活动性胃溃疡/出血者；严重血液学异常者；严重肝、肾功能损害者；严重心功能不全患者；冠状动脉搭桥手术围手术期疼痛治疗。阿司匹林诱发哮喘及本品过敏反应史	1日1次，贴患处。妊娠晚期妇女参照孕妇及哺乳期妇女用药指导

NSAIDs: 非甾体抗炎药; 本指南外用NSAIDs药物信息表均摘录于国家药品监督管理局化学药(或相应外用NSAIDs药品)说明书, 临床中需经医师评估后使用。

国东、西、南、北、中部地区医、体、护、康、药剂、循证等知名一线专家组成, 共计46人, 指南制订全程由循证医学、方法学、指南编写与投稿专家指导。指南工作小组于2022年12月筹备成立并开始工作。指南制订工作严格按照中华医学会《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)》执行^[44], 在国际指南注册平台注册(注册号: PREPARE-2023CN272)和公开披露项目计划书。指南制订过程和报告遵循WHO指南制订手册, 指南推荐意见采用证据推荐分级评估、制定与评价方法(grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE)(表2和表3)进行评估、制订及评价^[45], 并按照卫生保健实践指南的报告条目(reporting items for practice guidelines

in healthcare, RIGHT)进行报告^[46]。

2.1.2 指南工作组 指南工作组由多个工作小组组成, 具体包括指南制订工作小组全面组织协调指南各项工作推进与执行。指南指导小组: ①确定本指南范围; ②组建指南各工作小组; ③初步构建PICO[P(患者)、I(干预)、C(对照)、O(结果)]问题^[47]; ④指导和监督本指南制订流程; ⑤审核并批准推荐意见和本指南发布。指南制订专家组: ①确定指南临床问题; ②指导和协助系统评价小组完成证据检索和评估; ③讨论并形成指南推荐意见; ④指导和完成指南全文撰写和定稿。指南系统评价小组: 文献检索、数据提取; 证据筛选、系统评价。指南外审评议小组: 组织审阅指南初稿, 并提出意见和建议。

表 2 本指南证据质量分级与说明

证据质量分级	说明
高 (A)	对现有研究结果评估可信度高, 接近于真实值
中 (B)	对现有研究结果评估可信度中等, 可能接近真实值, 但也有可能差别很大
低 (C)	现有研究结果评估可信度低, 可能与真实值有很大差别
极低 (D)	现有研究结果评估极低或不确定, 可能与真实值有极大差别

表 3 本指南意见推荐强度与说明

推荐强度分级	说明
强推荐 (1)	明确显示干预措施或治疗方案利大于弊
弱推荐 (2)	干预措施或治疗方案可能利大于弊或利弊不确定

2.1.3 临床问题的遴选与确定 指南制订工作组通过文献检索归纳整理出外用 NSAIDs 治疗运动系统损伤疾病相关临床问题 (外用 NSAIDs 治疗地位、适应证、禁忌证、特殊人群使用及联合用药等) 以及有效性指标 (疼痛评分、功能评分、临床治疗成功率及恢复运动能力等) 和不良事件报告等结果。然后, 根据文献检索归纳结果设计问卷调查表, 对全国多个省市、不同级别医院医务人员进行临床问题重要性问卷调查, 共收到 200 份有效问卷, 从而筛选出初始的临床问题和结局指标清单。指南指导小组根据 PICO 原则讨论初步形成的 10 个临床问题。遴选临床问题环节先后开展 2 轮 Delphi 问卷调查^[48], 同时召开了 2 次线上线下结合讨论会议, 对重要临床问题进行汇总、归类、规范表达, 最终确定 7 个临床问题纳入本指南。

2.1.4 临床问题整理与证据检索 系统评价小组独立完成对所有临床问题的文献证据系统评价工作。本指南纳入外用 NSAIDs 治疗运动系统损伤疾病的疗效、安全性和不良事件相关系统评价、Meta 分析和随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT)。当 RCT 证据不足时, 增加非随机对照临床研究证据; 部分临床重要问题, 根据专家组意见谨慎补充基础研究结果作为间接证据。文献证据检索包括 MEDLINE、Embase、Web of Science、Cochrane Library、CNKI、WanFang Data 和 CBM 数据库, 检索时间截至 2023 年 6 月。检索中英文关键词包括: 运动损伤、运动系统损伤 (包括具体疾病名称, 如骨关节炎、腱鞘炎、肱骨外上髁炎、冻结肩、腱鞘炎等)、外用 NSAIDs (包括具体药物和剂型)、治疗、特殊人群 (包括老人、儿童、孕妇等)、不良反应等, 并根据检索要求进行关键词组合。

2.1.5 证据评价与推荐意见形成 系统评价小组进行筛选标题、摘要和全文记录, 寻找潜在相关研究, 然后使用标准化数据提取表, 从纳入研究中提

取数据。系统评价小组交叉检查筛选结果和数据提取表, 并通过指南工作组组织专家讨论解决分歧。证据检索完成后, 系统评价小组进行质量评估和证据整合, 针对系统评价和 Meta 分析, 采用系统评价评估测量工具 (a measurement tool to assess systematic reviews, AMSTAR); 对于 RCT, 采用 Cochrane 的偏倚风险评价工具 (risk of bias, RoB) 评估潜在偏倚风险。当对研究偏倚评估存在争议时, 例如选择偏倚、检测偏倚、损耗偏倚等, 由指南工作组组织指南制订专家进行讨论达成共识。针对患者偏好与价值观设计调查问卷, 共收到 200 份有效问卷。秘书组将结果汇总、分析后, 反馈至指南制定小组和指导小组, 为形成推荐意见提供参考。最后, 通过 Delphi 法确立推荐意见方向和强度, 并于 2023 年 11 月 11 日召开专家组讨论会进行推荐意见讨论和投票; 2023 年 12 月 29 日进行推荐意见定稿和投票, 最终形成 22 条指南推荐意见。

2.2 指南使用的人群与目标人群

本指南适用于所有级别医疗及保健机构。目标使用人群为临床医师 (包括骨科、运动医学科、康复医学科、疼痛科、全科、急诊科等相关专业医生) 以及从事相关运动系统损伤疾病预防与保健且具有执业许可的从业人员。目标患者人群是急性或慢性运动系统损伤患者。

2.3 指南的更新与传播

本指南优先在学术期刊上发表, 并撰写指南解读和推广意见。同时, 指南工作组计划每 3~5 年进行指南更新。指南出版后, 将通过学术会议或培训班等方式进行传播。具体传播方式包括: ① 运动医学、骨科、康复医学、体育科学等多学科学术会议上传播; ② 指南正文将以学术期刊、单行本、手册等形式出版传播; ③ 指南将以中、英文方式宣传, 并在网站进行视频形成传播; ④ 针对指南实

施和评价,拟通过发布本指南相关解读文章进一步促进指南实施。

3 指南推荐意见

本指南共遴选出7个临床关注问题,主要围绕外用NSAIDs在运动系统损伤治疗的地位、适应证、禁忌证、疗效、联合应用、特殊人群使用、不良反应应对措施等临床关注问题开展指南制订工作,最终共形成22条推荐意见(表4)。

3.1 临床问题1:外用NSAIDs在运动系统损伤治疗的地位如何?

推荐意见1: 鉴于外用NSAIDs有效性和安全性高,推荐外用NSAIDs作为运动系统损伤治疗一线药物(1B)。

证据评价: 外用NSAIDs是临床治疗运动系统损伤的常见药物。本临床问题纳入2篇系统评价(共93项RCT)。GRADE证据分级为(B);临床重要问题问卷调查显示患者及医生使用偏好度高,临床应用明显利大于弊,故推荐强度为强推荐(1)。

证据概述: 2015年Cochrane发表关于外用NSAIDs治疗急性肌肉骨骼疼痛的系统评价(共61项RCT),纳入外用NSAIDs种类包括双氯芬酸钠、布洛芬、酮洛芬、吡罗西康、吲哚美辛等,剂型包括凝胶、乳剂、喷剂及贴膏等。该研究结果显示,与安慰剂相比,局部外用NSAIDs治疗急性肌肉骨骼疼痛的疼痛缓解率高(疼痛减少50%及以上)^[49]。2016年Cochrane发表外用NSAIDs治疗慢性肌肉骨骼疼痛系统评价,在2012年系统评价基础上更新了5项RCT(共32项RCT),其中外用双氯芬酸6项研究(2353名受试者)临床成功率需治疗人数(numbers needed to treat, NNT)为9.8[95%CI(7.1, 16.0)];4项研究(2573名受试者)外用酮洛芬凝胶NNT为6.9[95%CI(5.4, 9.3)]^[50]。

3.2 临床问题2:外用NSAIDs治疗运动系统损伤的适应证及疗效如何?

推荐意见(2.1): 推荐外用NSAIDs用于OA疼痛治疗,尤其膝关节、手腕关节早中期OA(1A)。

证据评价: 外用NSAIDs用于OA疼痛治疗基于高质量的系统评价和大样本RCT证据。本临床问题纳入3篇系统评价(共91项RCT)和2篇RCT。文献证据研究一致性强,系统评价证据整合可信度高,接近于临床真实情况,证据分级为(A);临床重要问题问卷调查显示患者及医务人员使用偏好高,临床应用明显利大于弊,故为强推荐(1)。

证据概述: Deng等^[51]发表Meta分析纳入9项关于外用NSAIDs治疗OA的RCT(治疗组1333例,对照组1309例),与安慰剂比较,外用双氯芬酸钠安全性较好,临床疼痛缓解率高,具有潜在功能改善作用。Derry等^[50]在Cochrane发表系统评价共纳入39项RCT(10857例OA患者),经过6~12周治疗,外用双氯芬酸和酮洛芬均能明显缓解疼痛。2018年一篇系统评价纳入43项研究,包括36项RCT(7900例OA患者)和7项观察性研究(218074名OA患者),外用NSAIDs在缓解OA疼痛[95%CI(-0.40, -0.20)]和改善功能[95%CI(-0.45, -0.24)]方面优于安慰剂。在纳入研究的外用NSAIDs中,与安慰剂相比,双氯芬酸贴剂对OA疼痛缓解明显[SMD=-0.81, 95%CI(-1.12, -0.52)],吡罗西康凝胶对功能改善明显[SMD=-1.04, 95%CI(-1.60, -0.48)]^[52]。2016年的一项多中心RCT结果显示,外用洛索洛芬贴剂在膝关节OA治疗效果与口服洛索洛芬相当^[53]。此外,另一项RCT中,老年男性和女性原发性手腕OA患者随机分配到外涂1%双氯芬酸钠凝胶组($n=198$)或安慰剂组($n=187$),每天4次,持续8周,结果显示双氯芬酸钠凝胶组疼痛强度评分降低42%~45%,总体AUSCAN(Australian/Canadian osteoarthritis hand index)评分降低36%~40%^[54]。多项国内外指南和共识也将外用NSAIDs推荐用于OA的治疗^[19,55-60]。

推荐意见(2.2): 推荐外用NSAIDs用于颈肩、腰背部软组织损伤性疼痛治疗(1B)。

证据评价: 本临床问题纳入1篇系统评价(共23项RCT)和2篇RCT。颈肩、腰背部软组织损伤急、慢性疼痛,证据质量评级存在研究不精确性及发表偏倚风险因素,证据分级为(B);临床重要问题问卷调查显示患者及医务人员使用偏好高,临床应用明显利大于弊,故为强推荐(1)。

证据概述: 2020年一篇系统评价共纳入23项关于急性疼痛治疗的研究(5170例参与者)。对于扭伤、拉伤和挫伤等急性疼痛,与安慰剂相比,不同外用NSAIDs制剂临床成功率NNT:双氯芬酸贴剂4.7[95%CI(3.7, 6.5)];双氯芬酸贴膏加肝素7.4[95%CI(4.6, 19.0)];双氯芬酸凝胶1.8[95%CI(1.5, 2.1)]^[61]。一项针对140名急性腰背痛患者的研究显示,所有患者静脉注射右美沙芬后,在疼痛和压痛部位给予2g2.5%酮洛芬凝胶或安慰剂,酮洛芬凝胶组在30分钟时疼痛减轻量优于安慰剂组;疼痛急救药物使用方面,安慰剂组(10例,

表 4 运动系统损伤外用 NSAIDs 治疗临床实践指南推荐意见

临床问题	推荐意见
1. 外用NSAIDs在运动系统损伤治疗的地位如何?	推荐意见1: 鉴于外用 NSAIDs 有效性和安全性高, 推荐外用 NSAIDs 作为运动系统损伤治疗一线药物 (1B)
2. 外用NSAIDs治疗运动系统损伤的适应证及疗效如何?	推荐意见2.1: 推荐外用 NSAIDs 用于骨关节炎 (OA) 疼痛治疗, 尤其膝关节、手腕关节早中期 OA (1A) 推荐意见2.2: 推荐外用NSAIDs用于颈肩、腰背部软组织损伤性疼痛治疗 (1B) 推荐意见2.3: 推荐外用NSAIDs用于治疗急性踝扭伤疼痛, 并有利于减轻肿胀 (1B) 推荐意见2.4: 推荐外用NSAIDs用于冻结肩疼痛治疗, 并有利于改善肩关节功能 (1C) 推荐意见2.5: 推荐外用NSAIDs用于肱骨外上髁炎疼痛治疗 (1C) 推荐意见2.6: 外用NSAIDs可用于腱鞘炎疼痛治疗 (2C) 推荐意见2.7: 外用NSAIDs可用于肌腱炎/肌腱病疼痛治疗 (2C) 推荐意见2.8: 外用NSAIDs可用于滑膜炎治疗 (2D)
3. 外用NSAIDs治疗运动系统损伤有哪些禁忌证?	推荐意见 3.1: 外用 NSAIDs 药物禁用于皮肤创面、皮疹及感染部位 (1B) 推荐意见 3.2: 外用 NSAIDs 药物禁用于眼睛、敏感黏膜部位 (1B) 推荐意见3.3: 使用外用 NSAIDs 药物前需询问过敏史, 对于 NSAIDs 药物及辅料成分过敏或诱发哮喘患者禁用 (1B)
4. 外用NSAIDs治疗运动系统损伤有哪些联合治疗方案?	推荐意见 4.1: 外用 NSAIDs 凝胶剂推荐联合治疗性超声波导入, 有助于提高疗效 (1B) 推荐意见4.2: 外用 NSAIDs 结合物理因子 (如: 超短波、冲击波等) 治疗运动系统损伤, 有助于提高疗效 (2D) 推荐意见4.3: 在运动系统损伤治疗中, 根据疾病病情外用NSAIDs可联合其他机制药物治疗 (2C)
5. 外用NSAIDs治疗运动系统损伤是否需要临床药学监督?	推荐意见5: 外用 NSAIDs 治疗运动系统损伤具有较高安全性和有效性, 推荐临床药学监督和指导用药 (1C)
6. 特殊人群是否可以外用外用 NSAIDs治疗运动系统损伤?	推荐意见6.1: 儿童及老年人运动系统损伤谨慎外用NSAIDs治疗, 并监测不良事件 (2C) 推荐意见6.2: 对于妊娠及哺乳期运动系统损伤患者, 不推荐外用NSAIDs进行治疗 (2D) 推荐意见6.3: 运动系统损伤合并胃肠疾病患者谨慎外用NSAIDs治疗, 并监测不良事件 (2D) 推荐意见6.4: 运动系统损伤合并心血管疾病患者谨慎外用NSAIDs治疗, 并监测不良事件 (2D) 推荐意见6.5: 运动系统损伤合并肝肾功能不全患者谨慎外用NSAIDs治疗, 并监测不良事件 (2D)
7. 外用NSAIDs治疗运动系统损伤发生不良事件的应对方案?	推荐意见7: 运动系统损伤患者使用外用 NSAIDs 发生不良反应时, 应立即停药, 进行药物洗脱, 改用其他治疗手段, 并针对不良反应进行治疗 (1B)

14%) 明显高于酮洛芬凝胶组 (2 例 3%, $P=0.35$)^[62]。Predel 等^[63] 一项 RCT 纳入 72 例颈痛患者, 按 1 : 1 比例随机给予双氯芬酸钠乳膏外用 (2 g, 1 天 4 次, 共 5 天) 及安慰剂, 用视觉模拟量表 (visual analogue scale, VAS; 100 mm) 评估运动痛及静息痛指标, 结果显示治疗 1h 后颈部运动痛下降 10 mm。

推荐意见 (2.3): 推荐外用 NSAIDs 用于治疗急性踝扭伤疼痛, 并有利于减轻肿胀 (1B)。

证据评价: 本临床问题纳入 1 篇系统评价 (共 4 项 RCT) 和 2 篇 RCT。纳入研究对急性踝扭伤疾病严重程度不一、外用药物种类不同, 观察指标局限, 证据质量分级存在研究局限及发表偏倚风险因素, 证据分级为 (B); 临床重要问题问卷调查显示患者及医务人员使用偏好高, 临床应用明显利大于弊, 故为强推荐 (1)。

证据概述: 2014 年一篇系统评价纳入 4 项急性踝扭伤 RCT, 外用 NSAIDs (包括布洛芬、双氯芬酸、酮洛芬、氟比洛芬制剂) 治疗后短期随访时静息疼痛治疗效果较好 [95%CI (-11.8, -1.2)], 中期随访时, 与安慰剂组相比, 持续性疼痛治疗效果更好 [95%CI (-10.9, -3.0)]。其中 1 项 RCT 对负重疼痛进行评价, 与安慰剂组相比, 外用 NSAIDs 组在短期和中期随访中负重疼痛效果更好^[64]。2016

年一项急性踝扭伤的 RCT 将 2.5% 酮洛芬凝胶和安慰剂分别在踝扭伤 5 厘米区域涂抹, 分别在 15 分钟和 30 分钟用 VAS 测量疼痛缓解程度。该研究共纳入 100 例患者, 结果显示 30 分钟内, 酮洛芬凝胶疼痛缓解优于安慰剂, 安全性高^[65]。此外, 也有研究显示口服或局部使用外用 NSAIDs 可以有效减轻踝关节扭伤患者的短期疼痛、改善肿胀, 外用 NSAIDs 不会增加不良事件发生率^[66]。

推荐意见 (2.4): 推荐外用 NSAIDs 用于冻结肩疼痛治疗, 并有利于改善肩关节功能 (1C)。

证据评价: 本临床问题纳入 1 篇 RCT。该研究为单篇小样本研究, 未进行冻结肩不同分期分层, 存在研究局限因素, 证据分级为 (C); 临床重要问题问卷调查显示患者及医务人员使用偏好高, 临床应用利大于弊, 故推荐强度为强推荐 (1)。

证据概述: 该项多中心 RCT 共纳入 158 名患者, 随机接受 DHEP 卵磷脂凝胶 (双氯芬酸凝胶成分) 或安慰剂治疗 10 天 (每次 5 g)。研究结果显示 DHEP 卵磷脂凝胶对冻结肩患者局部治疗能达到有效镇痛, 改善肩关节功能^[67]。

推荐意见 (2.5): 推荐外用 NSAIDs 用于肱骨外上髁炎疼痛治疗 (1C)。

证据评价: 本临床问题纳入 1 篇系统评价 (共

3 篇 RCT)。现有研究对肱骨外上髁炎病情程度未做分层、外用药物种类不同,存在研究局限和发表偏倚风险因素,证据分级判为(C);临床重要问题问卷调查显示患者及医务人员使用偏好高,临床应用利大于弊,故为强推荐(1)。

证据概述: 一项系统评价纳入 3 项 RCT,共 153 名受试者,局部外用 NSAIDs 在短期内明显比安慰剂更有效[95%CI(-2.42, -0.86)],临床成功率 NNT 为 7[95%CI(3, 21)]。其中一项研究(85 名受试者)表明,在治疗 14 天后,外用 NSAIDs 与安慰剂相比,较多的受试者报告良好或极好效果和较小的不良反应[相对危险度(relative risk, RR)=1.49, 95%CI(1.04, 2.14)]^[67-69]。

推荐意见(2.6): 外用 NSAIDs 可用于腱鞘炎疼痛治疗(2C)。

证据评价: 本临床问题纳入 1 篇 RCT。腱鞘炎种类多,现有研究证据不足,存在研究局限和发表偏倚风险,证据分级判为(C);临床重要问题问卷调查显示患者及医务人员有一定使用偏好,临床应用可能利大于弊,故为弱推荐(2)。

证据概述: 该 RCT 报告皮划艇运动员腕关节腱鞘炎的治疗效果,随机分为安慰剂组或 1% 双氯芬酸凝胶组,所有受试者均接受了针对腕腱鞘炎冰敷、拉伸和按摩标准治疗,双氯芬酸凝胶组第 1 天和第 5 天疼痛缓解^[70]。

推荐意见(2.7): 外用 NSAIDs 可用于肌腱炎/肌腱病疼痛治疗(2C)。

证据评价: 本临床问题纳入 3 篇 RCT。肌腱炎/肌腱病种类多,外用 NSAIDs 种类不一,存在研究局限和发表偏倚风险,证据分级判为(C);临床重要问题问卷调查显示患者及医务人员有一定的使用偏好,临床应用可能利大于弊,故为弱推荐(2)。

证据概述: 一项多中心 RCT 共纳入 172 例症状性肌腱炎患者,每天进行一次酮洛芬贴膏治疗,治疗一周后酮洛芬组疼痛缓解率(56%)高于安慰剂组(37%)($P=0.001$),两组耐受性都令人满意,不良事件报告仅为局部皮肤轻微过敏反应,局部皮肤反应逐渐自发消退^[71]。Ginsberg 等^[72]发表的一项 RCT 中纳入 30 例肌腱炎患者,每名患者每日使用 4% 吡罗美辛喷雾剂或相应的安慰剂治疗 3~5 次,疗程为 14 天,使用吡罗美辛喷雾治疗后 80% 的患者有效,93% 的患者耐受性良好。Bussin 等^[73]发表的一项 RCT 纳入了 67 名持续性跟腱病患者,随机分配接受为期 4 周 10% 外用双氯芬酸治疗($n=32$)或安慰剂治疗($n=35$),结果显示双氯芬酸治疗组

患者平均 VISA-A (Victorian Institute of Sports Assessment-Achilles) 评分改善显著。

推荐意见(2.8): 外用 NSAIDs 可用于滑膜炎治疗(2D)。

证据评价: 本临床问题纳入 1 篇 RCT 和 2 篇观察性研究。由于存在研究局限和间接证据因素,证据分级判为(D);临床重要问题问卷调查显示患者及医务人员有一定的使用偏好,临床应用可能利大于弊,故为弱推荐(2)。

证据概述: Jurca 等^[74]对 115 名类风湿性滑膜炎(类风湿性关节炎)患者开展 RCT,患者均进行双氯芬酸钠、水杨酸甲酯与天然成分金盏菊提取物凝胶剂型联合治疗,结果显示联合用药具有良好药物扩散特性,可以提供较高组织浓度,从而更好、更持久地缓解疼痛和抗炎作用。一项动物实验研究显示外用 NSAIDs 在小鼠膝关节滑膜中药物浓度高^[75]。在一项膝关节镜手术研究中,外用 NSAIDs 的血浆峰值浓度远低于口服,膝关节滑膜药物浓度高,具有较高安全性和有效性^[76]。

3.3 临床问题 3: 外用 NSAIDs 治疗运动系统损伤有哪些禁忌证?

推荐意见(3.1): 外用 NSAIDs 药物禁用于皮肤创面、皮疹及感染部位(1B)。

推荐意见(3.2): 外用 NSAIDs 药物禁用于眼睛、敏感黏膜部位(1B)。

推荐意见(3.3): 使用外用 NSAIDs 药物前需询问过敏史,对于 NSAIDs 药物及辅料成分过敏或诱发哮喘患者禁用(1B)。

证据评价与概述: 外用 NSAIDs 治疗运动系统疾病治疗中,禁忌证是重点关注问题,患者及医务人员调查中投票率均为 100%。尚无直接文献证据针对外用 NSAIDs 禁忌证研究,在国家药品监督管理局化学药(或相应外用 NSAIDs)说明书明确表明外用 NSAIDs 药物禁忌证(表 1),故证据分级判定为(B),推荐强度为强推荐(1)。

3.4 临床问题 4: 外用 NSAIDs 治疗运动系统损伤有哪些联合治疗方案?

推荐意见(4.1): 推荐外用 NSAIDs 凝胶剂联合治疗性超声波导入,有助于提高疗效(1B)。

证据评价: 本临床问题纳入 2 篇临床对照研究。在 2016 版共识中作为推荐意见,现有临床效应量大,故证据分级修订为(B);调查研究结果医务人员有使用偏好,临床干预利大于弊,故为强推荐(1)。

证据概述: 2022 年的一项临床研究评估了是

否使用超声波导入联合 NSAIDs 治疗运动损伤的疗效,结果显示联合超声波导入治疗后的患者疼痛缓解更明显^[77]。另外有研究在膝关节镜手术病例中,先外涂酮洛芬凝胶后进行超声治疗,结果显示脉冲和连续超声后膝关节滑膜组织中的药物浓度高于脂肪组织;治疗后联合外用双氯芬酸 VAS 评分明显降低^[78]。

推荐意见 (4.2): 外用 NSAIDs 结合物理因子 (如:超短波、冲击波等) 治疗运动系统损伤,有助于提高疗效 (2D)。

证据评价与概述: 外用 NSAIDs 结合物理因子治疗运动系统损伤有中文观察性研究证据。外用 NSAIDs 结合冲击波治疗慢性肌肉疼痛,研究结果单一,证据质量极低,经专家组讨论证据质量分级定为 (D); 调查研究结果患者及医务人员有一定的使用偏好,临床应用可能利大于弊,故为弱推荐 (2)。

推荐意见 (4.3): 在运动系统损伤治疗中,根据疾病病情外用 NSAIDs 可联合其他药物治疗 (2C)。

证据评价: 本临床问题纳入一篇系统评价 (共 23 项 RCT) 和 1 篇 RCT。在临床工作中,运动系统损伤疾病治疗会根据具体疾病情况联用其他药物治疗。临床上主要联合口服药物 (包括口服 NSAIDs、肌肉松弛肌剂等)、肝素、玻璃酸钠等^[79-81]。联合用药研究存在研究不精确性及发表偏倚因素,证据分级判为 (C); 调查研究结果患者及医务人员有一定的使用偏好,临床应用可能利大于弊,故为弱推荐 (2)。

证据概述: 一项系统评价评估了外用双氯芬酸加肝素治疗各类急性软组织疼痛的治疗效果,结果显示 NNT 为 7.4 [95%CI (4.6, 19.0)]^[61]。一项 RCT 比较了口服和外用双氯芬酸联合治疗与外用或口服双氯芬酸单药治疗之间的疗效和安全性。联合治疗和单药治疗在疼痛缓解、功能评分、总体健康评估方面无显著差异,组间不良事件风险相似。与口服 NSAIDs 单药治疗相比,氟比洛芬贴膏联合美洛昔康片剂或依托芬那酯乳膏联合布洛芬缓释胶囊可有效降低 OA 患者的疼痛水平,而不会增加不良事件发生率^[80]。

3.5 临床问题 5: 外用 NSAIDs 治疗运动系统损伤是否需要临床药学监督?

推荐意见 5: 外用 NSAIDs 治疗运动系统损伤具有较高安全性和有效性,推荐临床药学监督和指导用药 (1C)。

证据评价与概述: 目前无相关文献研究证据,临床合理用药需要临床药学监督和指导,临床效应量大,经专家组讨论分级定为 (C); 临床重要问题调查研究结果显示患者及医务人员认为需要临床药学监督。对于年龄较大,伴有多个部位运动系统损伤疾病,或合并其他系统疾病正在服用合并用药的患者来说,临床药学监督与指导是必要的。临床药学监督和指导包括用药教育、处方审核、用药咨询等。临床药学监督与指导有助于优化用药方案,降低不良反应和医疗费用。提高患者的用药意识和药物依从性,避免错误用药行为。此外,临床药学监督与指导有助于识别高危人群和严重不良事件的早期征兆,尽可能保护患者安全。临床药学监督干预措施明显利大于弊,故推荐强度为强推荐 (1)。

3.6 临床问题 6: 特殊人群是否可以使用外用 NSAIDs 治疗运动系统损伤?

推荐意见 (6.1): 儿童及老年人运动系统损伤谨慎外用 NSAIDs 治疗,并监测不良事件 (2C)。

推荐意见 (6.2): 对于妊娠及哺乳期运动系统损伤患者,不推荐外用 NSAIDs 进行治疗 (2D)。

推荐意见 (6.3): 运动系统损伤合并胃肠疾病患者谨慎外用 NSAIDs 治疗,并监测不良事件 (2D)。

推荐意见 (6.4): 运动系统损伤合并心血管疾病患者谨慎外用 NSAIDs 治疗,并监测不良事件 (2D)。

推荐意见 (6.5): 运动系统损伤合并肝肾功能不全患者谨慎外用 NSAIDs 治疗,并监测不良事件 (2D)。

证据评价: 特殊人群使用外用 NSAIDs 治疗运动系统损伤的直接研究证据少,存在研究局限和发表偏倚风险,证据评级低; 在临床重要问题调查中,特殊人群用药是密切关注问题,对于特殊人群使用外用 NSAIDs 治疗运动系统损伤,外用 NSAIDs 具有有别于其他途径用药优势,作为弱推荐 (2)。

证据概述: 特殊人群运动系统损伤外用 NSAIDs 用药,国家药品监督管理局化学药 (或相应外用 NSAIDs) 说明书均有明确标注 (表 1)。针对儿童患者外用 NSAIDs, 年龄段有明确限制, 1 项儿童 RCT 急性踝扭伤研究年龄限制 7~18 岁^[82]; 1 项双氯芬酸 4 期非随机对照临床研究纳入儿童年龄为 6~16 岁^[62]。外用 NSAIDs 说明书明确表明儿童用药需要在医师及药师指导下用药。老年患者常合并心血管、肝肾、胃肠道疾病,外用 NSAIDs 药物常作为首选药物进行治疗,需要密切监测不良事

件^[83-86]。妊娠及哺乳期运动系统损伤患者仅有口服 NSAIDs 的研究和系统评价。在一篇综述中有 26 项研究有不良反应披露, 早产是妊娠中期使用 吲哚美辛治疗的主要不良事件^[87,88]。母乳喂养中使用 NSAIDs 存在一定担忧: 部分 NSAIDs 具有抗血小板作用, 对新生儿血小板功能有潜在影响。研究报道具有 COX-1 和 COX-2 抑制作用的 NSAIDs 禁止母乳喂养和有血小板减少症或血小板功能障碍的婴儿服用^[88]。目前尚无直接证据评价外用 NSAIDs 治疗运动系统损伤合并胃肠疾病患者的有效性和安全性。通过对 10 项 RCT 的数据进行分析显示, 与口服 NSAIDs 相比, 外用 NSAIDs 胃肠道不良事件的风险较低 [RR=0.66, 95%CI (0.56, 0.77), $P<0.001$], 并且有较低的停药风险 [RR=0.84, 95%CI (0.68, 1.05), $P=0.13$]。外用 NSAIDs 药物说明书明确显示有活动性胃溃疡/出血患者病史禁用^[89]。针对心血管疾病事件, 研究显示口服 NSAIDs 与心血管风险增加有关, 但仍常用于运动系统损伤疼痛管理^[90]。一项关于类风湿性关节炎临床病例队列研究, 与口服 NSAIDs 相比, 外用 NSAIDs 心血管事件风险较低 [RR=0.64, 95%CI (0.43, 0.95)], 选择性 COX-2 抑制剂有最高的心血管不良反应风险^[91]。针对肝功能不全患者, 研究显示口服 NSAIDs 发生肝损伤风险较低 (0.29/10 万), 肝损伤风险可能与较高剂量和长期治疗有关^[92,93]。高剂量口服 NSAIDs 使用与急性肾损伤相关, 长期使用 NSAIDs 会增加慢性肾脏疾病患病风险^[94,95] (表 1)。

3.7 临床问题 7: 外用 NSAIDs 治疗运动系统损伤发生不良事件的应对方案?

推荐意见 7: 运动系统损伤患者使用外用 NSAIDs 发生不良反应时, 应立即停药, 进行药物洗脱, 改用其他治疗手段, 并针对不良反应进行治疗 (1B)。

证据评价: 在临床重要问题调查中, 外用 NSAIDs 治疗运动系统损伤不良事件一直是患者及医务人员关注问题。现有研究结果显示不良反应与安慰剂相当, 不良反应小, 出现不良反应立即停药, 证据分级为 (B); 调查研究患者及医务人员高度关注, 临床干预措施明显利大于弊, 故为强推荐 (1)。

证据概述: 目前极少有关于外用 NSAIDs 治疗运动系统损伤发生不良事件后的治疗研究。在一项 RCT 中, 对 30 例肌腱炎患者进行外用 NSAIDs 疗效和耐受性评估, 并与安慰剂进行比较。每名患

者每日使用 4% 吲哚美辛喷雾剂或安慰剂治疗 3~5 次, 疗程为 14 天, 研究结果显示只有 2 例患者使用吲哚美辛喷雾有轻微的局部皮肤刺激, 不需要中断治疗, 93% 的患者耐受性良好^[72]。在外用 NSAIDs 治疗运动系统损伤研究中, 与安慰剂及口服 NSAIDs 比较, 外用 NSAIDs 发生胃肠道不良事件、肝肾功能损伤、心血管事件风险等方面低于口服 NSAIDs, 与安慰剂相当。外用 NSAIDs 最大血浆药物浓度较低, 局部最大药物浓度维持时间较长^[97]。2015 年发表的关于外用 NSAIDs 治疗急性疼痛 Cochrane 系统评价中纳入 5 311 名患者, 结果显示局部皮肤不良反应轻微, 少有系统性不良事件或因不良事件而退出试验的患者^[49]。参照国家药品监督管理局化学药 (或相应外用 NSAIDs) 说明书, 尤其特殊人群用药需要在医师或临床药师指导下用药, 避免长时间用药, 一旦发生不良事件, 立即停药, 针对具体不良反应积极处理。

4 结语

本指南对外用 NSAIDs 治疗运动系统损伤疾病提供循证医学证据, 以期望一定程度上促进临床合理应用外用 NSAIDs。外用 NSAIDs 具有起效快、局部浓度高、系统暴露量少以及全身不良反应少等特点, 相较于口服 NSAIDs 更适合运动系统损伤治疗, 这也是本指南制订初衷之一。在临床实践过程中, 应当充分考量运动系统损伤疾病种类、疾病程度以及高危人群 (特殊人群和合并症患者) 等因素, 制定合理用药方案。本指南建议在临床医生和药剂师指导下遵医嘱应用, 充分关注外用 NSAIDs 种类及剂型选择、药物相互作用和安全性, 同时进行卫生经济学评价。本指南不作为法律依据, 在患者个体情况及临床实践等各种因素制约下, 临床治疗方案应因人而异。

同时, 本指南具有一定的局限性。本指南聚焦外用 NSAIDs, 但对于运动系统损伤疾病治疗, 临床上有效治疗手段还包括康复理疗、口服药物治疗、注射治疗、中医中药治疗、手术治疗等, 甚至多种治疗手段联用, 限于指南主题和现有文献证据, 本指南未给出更多的推荐意见。指南开发是一项系统化工程, 后续将进行指南解读和建议, 随着医药的发展和疾病诊治认知深入, 本指南内容将进一步修订和完善。

声明 所有作者均声明在指南制订过程中无利益冲突。

指南制订专家委员会成员名单



指南指导专家组

李国平(国家体育总局运动医学研究所)、陈世益(复旦大学附属华山医院运动医学研究所)、王坤正(西安交通大学第二附属医院骨关节外科)、王健全(北京大学第三医院运动医学科)、何成奇(四川大学华西医院康复医学科)、李箭(四川大学华西医院运动医学中心)

指南制订专家组(按拼音顺序排列)

敖英芳(北京大学运动医学研究所)、陈刚(四川大学华西医院运动医学中心)、陈健(厦门大学附属中山医院康复医学科)、陈世益(复旦大学附属华山医院运动医学研究所)、崔国庆(北京大学第三医院运动医学科)、费小凡(四川大学华西医院临床药学部)、何成奇(四川大学华西医院康复医学科)、何红晨(四川大学华西医院康复医学科)、姜春岩(北京积水潭医院运动医学科)、蒋青(南京大学医学院附属鼓楼医院运动医学与成人重建外科)、李国平(国家体育总局运动医学研究所)、李建军(首都医科大学康复医学院)、李箭(四川大学华西医院运动医学中心)、李鹏程(四川大学华西医院运动医学中心)、李棋(四川大学华西医院运动医学中心)、吕松岑(哈尔滨医科大学附属第二医院骨科)、罗玉斌(四川大学华西医院风湿免疫研究所)、马金忠(上海交通大学附属第一人民医院骨科)、唐新(四川大学华西医院运动医学中心)、王健全(北京大学第三医院运动医学科)、王坤正(西安交通大学第二附属医院骨关节外科)、王友(上海交通大学医学院附属九院骨科)、王正珍(北京体育大学运动处方中心)、卫小春(山西医科大学第二医院骨科)、伍骥(中国人民解放军空军特色医学中心骨科)、邢更彦(解放军总医院第三医学中心骨科)、尹峰(同济大学附属东方医院关节与骨病专科)、余家阔(北京大学第三医院运动医学科)、詹辉(国家体育总局运动医学研究所)、张伟滨(上海交通大学医学院附属瑞金医院骨科)、周谋望(北京大学第三医院康复医学科)、周宗科(四川大学华西医院骨科)

系统评价组与秘书工作组

杜亮(四川大学华西医院循证医学中心)、熊益权(四川大学华西医院循证医学中心)、刘佳利(四川大学华西医院循证医学中心)、付维力(四川大学华西医院运动医学中心)、李宇娟(四川大学华西医院运动医学中心)、王可心(四川大学华西医院运动医学中心)

外审专家组

黄伟(重庆医科大学附属第一医院骨科)、林剑浩(北京大学人民医院骨科)、于腾波(青岛市立医院骨科)、雷鸣鸣(成都体育学院附属医院运动医学科)

执笔作者: 熊燕(四川大学华西医院运动医学中心)、刘岩(四川大学华西医院康复医学科/四川大学华西天府医院康复医学科)、周敬滨(国家体育总局运动医学研究所)、

尚西亮(复旦大学附属华山医院运动医学科)

参考文献

- 于永慧.“全民健身”与“健康中国”的理论阐释和政策思考. 北京体育大学学报, 2019, 42(2): 25-35.
- 朱文辉, 陈世益. 外用非甾体抗炎药(NSAIDs)治疗肌肉骨骼系统疼痛的研究进展. 中国运动医学杂志, 2016, 35(5): 506-508.
- Paoloni JA, Milne C, Orchard J, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in sports medicine: guidelines for practical but sensible use. *Br J Sports Med*, 2009, 43(11): 863-865.
- 中华医学会运动医疗分会, 外用NSAIDs疼痛治疗中国专家委员会. 外用非甾体抗炎药治疗肌肉骨骼系统疼痛的中国专家共识. 中国医学前沿杂志(电子版), 2016, 8(7): 24-27.
- 曲绵域, 于长隆. 实用运动医学. 北京: 北京大学医学出版社, 2003.
- Rae K, Orchard J. The orchard sports injury classification system (OSICS) version 10. *Clin J Sport Med*, 2007, 17(3): 201-204.
- 陈世益, 冯华. 现代骨科运动医学. 上海: 复旦大学出版社, 2020.
- Timpka T, Jacobsson J, Bickenbach J, et al. What is a sports injury. *Sports Med*, 2014, 44(4): 423-428.
- Mueller-Wohlfahrt HW, Haensel L, Mithoefer K, et al. Terminology and classification of muscle injuries in sport: the Munich consensus statement. *Br J Sports Med*, 2013, 47(6): 342-350.
- Ross AG, Donaldson A, Poulos RG. Nationwide sports injury prevention strategies: a scoping review. *Scand J Med Sci Sports*, 2021, 31(2): 246-264.
- van Mechelen W, Hlobil H, Kemper HC. Incidence, severity, aetiology and prevention of sports injuries: a review of concepts. *Sports Med*, 1992, 14(2): 82-99.
- 周谋望. 我国运动创伤康复的历史与展望. *中国康复医学杂志*, 2019, 34(8): 885-887.
- von Rosen P, Heijne A, Frohm A, et al. High injury burden in elite adolescent athletes: a 52-week prospective study. *J Athl Train*, 2018, 53(3): 262-270.
- Moseid CH, Myklebust G, Fagerland MW, et al. The prevalence and severity of health problems in youth elite sports: a 6-month prospective cohort study of 320 athletes. *Scand J Med Sci Sports*, 2018, 28(4): 1412-1423.
- Flood A, Waddington G, Thompson K, et al. Increased conditioned pain modulation in athletes. *J Sports Sci*, 2017, 35(11): 1066-1072.
- 李志刚, 万滋衡, 梁莹. 社区人群业余体育活动中运动损伤的调查与分析. *中国医药导刊*, 2010, 12(6): 1097-1098.
- Christopher S, Tadlock BA, Veroneau BJ, et al. Epidemiological profile of pain and non-steroid anti-inflammatory drug use in collegiate athletes in the United States. *BMC Musculoskelet Disord*, 2020, 21(1): 561.
- Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet*, 2019, 393(10182): 1745-1759.
- 中华医学会骨科学分会关节外科学组, 中国医师协会骨科医师分会骨关节炎学组, 国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅医院), 等. 中国骨关节炎诊疗指南(2021年版). *中华骨科杂志*, 2021, 41(18): 1291-1314.
- Cui A, Li H, Wang D, et al. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. *EClinicalMedicine*, 2020, 26: 29-30.

- 21 Feucht CL, Patel DR. Analgesics and anti-inflammatory medications in sports: use and abuse. *Pediatr Clin North Am*, 2010, 57(3): 751-774.
- 22 Shah AK, Wei G, Lanman RC, *et al.* Percutaneous absorption of ketoprofen from different anatomical sites in man. *Pharm Res*, 1996, 13(1): 168-172.
- 23 Weiler JM. Medical modifiers of sports injury. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in sports soft-tissue injury. *Clin Sports Med*, 1992, 11(3): 625-644.
- 24 Derry S, Wiffen PJ, Kalso EA, *et al.* Topical analgesics for acute and chronic pain in adults - an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, (5): CD008609.
- 25 Warner DC, Schnepf G, Barrett MS, *et al.* Prevalence, attitudes, and behaviors related to the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in student athletes. *J Adolesc Health*, 2002, 30(3): 150-153.
- 26 Holmes N, Cronholm PF, Duffy AJ, *et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory drug use in collegiate football players. *Clin J Sport Med*, 2013, 23(4): 283-286.
- 27 McPherson ML, Cimino NM. Topical NSAID formulations. *Pain Med*, 2013, (14 Suppl 1): S35-S39.
- 28 Galer BS. All topical NSAIDs not created equal--understanding topical analgesic drug formulations. *Pain*, 2008, 139(1): 237-238.
- 29 Gorski T, Cadore EL, Pinto SS, *et al.* Use of NSAIDs in triathletes: prevalence, level of awareness and reasons for use. *Br J Sports Med*, 2011, 45(2): 85-90.
- 30 Choi E, Nahm FS, Han WK, *et al.* Topical agents: a thoughtful choice for multimodal analgesia. *Korean J Anesthesiol*, 2020, 73(5): 384-393.
- 31 Zeng C, Doherty M, Persson MSM, *et al.* Comparative efficacy and safety of acetaminophen, topical and oral non-steroidal anti-inflammatory drugs for knee osteoarthritis: evidence from a network meta-analysis of randomized controlled trials and real-world data. *Osteoarthritis Cartilage*, 2021, 29(9): 1242-1251.
- 32 Roberts MS, Cheruvu HS, Mangion SE, *et al.* Topical drug delivery: history, percutaneous absorption, and product development. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 177: 113929.
- 33 Beetge E, du Plessis J, Müller DG, *et al.* The influence of the physicochemical characteristics and pharmacokinetic properties of selected NSAID's on their transdermal absorption. *Int J Pharm*, 2000, 193(2): 261-264.
- 34 Leppert W, Malec-Milewska M, Zajaczkowska R, *et al.* Transdermal and topical drug administration in the treatment of pain. *Molecules*, 2018, 23(3): 681.
- 35 Kienzler JL, Gold M, Nolleveaux F. Systemic bioavailability of topical diclofenac sodium gel 1% *versus* oral diclofenac sodium in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*, 2010, 50(1): 50-61.
- 36 Hagen M, Baker M. Skin penetration and tissue permeation after topical administration of diclofenac. *Curr Med Res Opin*, 2017, 33(9): 1623-1634.
- 37 Figueras A, Capellà D, Castel JM, *et al.* Spontaneous reporting of adverse drug reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs. A report from the Spanish System of Pharmacovigilance, including an early analysis of topical and enteric-coated formulations. *Eur J Clin Pharmacol*, 1994, 47(4): 297-303.
- 38 Rannou F, Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Efficacy and safety of topical NSAIDs in the management of osteoarthritis: evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*, 2016, 45(4 Suppl): S18-S21.
- 39 Barkin RL. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the importance of drug, delivery, and therapeutic outcome. *Am J Ther*, 2015, 22(5): 388-407.
- 40 Diaz RL, Gardeazabal J, Manrique P, *et al.* Greater allergenicity of topical ketoprofen in contact dermatitis confirmed by use. *Contact Dermatitis*, 2006, 54(5): 239-243.
- 41 Plaza-Serón Mdel C, Ayuso P, Pérez-Sánchez N, *et al.* Copy number variation in ALOX5 and PTGER1 is associated with NSAIDs-induced urticaria and/or angioedema. *Pharmacogenet Genomics*, 2016, 26(6): 280-287.
- 42 Laidlaw TM, Cahill KN. Current knowledge and management of hypersensitivity to aspirin and NSAIDs. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017, 5(3): 537-545.
- 43 Sitenga GL, Ing EB, Van Dellen RG, *et al.* Asthma caused by topical application of ketorolac. *Ophthalmology*, 1996, 103(6): 890-892.
- 44 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, 等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则 (2022 版). *中华医学杂志*, 2022, 102(10): 697-703.
- 45 Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, *et al.* GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(4): 383-394.
- 46 Chen Y, Yang K, Marušić A, *et al.* A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement. *Ann Intern Med*, 2017, 166(2): 128-132.
- 47 Huang X, Lin J, Demner-Fushman D. Evaluation of PICO as a knowledge representation for clinical questions. *AMIA Annu Symp Proc*, 2006, 2006: 359-363.
- 48 Diamond IR, Grant RC, Feldman BM, *et al.* Defining consensus: a systematic review recommends methodologic criteria for reporting of Delphi studies. *J Clin Epidemiol*, 2014, 67(4): 401-409.
- 49 Derry S, Moore RA, Gaskell H, *et al.* Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, (6): CD007402.
- 50 Derry S, Conaghan P, Da Silva JA, *et al.* Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, (4): CD007400.
- 51 Deng ZH, Zeng C, Yang Y, *et al.* Topical diclofenac therapy for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol*, 2016, 35(5): 1253-1261.
- 52 Zeng C, Wei J, Persson MSM, *et al.* Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Br J Sports Med*, 2018, 52(10): 642-650.
- 53 Mu R, Bao CD, Chen ZW, *et al.* Efficacy and safety of loxoprofen hydrogel patch *versus* loxoprofen tablet in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled non-inferiority trial. *Clin Rheumatol*, 2016, 35(1): 165-173.
- 54 Altman RD, Dreiser RL, Fisher CL, *et al.* Diclofenac sodium gel in patients with primary hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol*, 2009, 36(9): 1991-1999.
- 55 Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, *et al.* OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2019, 27(11): 1578-1589.
- 56 Abdulla A, Adams N, Bone M, *et al.* Guidance on the management of pain in older people. *Age Ageing*, 2013, (42 Suppl 1): i1-i57.
- 57 Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, *et al.* 2019 American



- College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2020, 72(2): 149-162.
- 58 Bruyère O, Honvo G, Veronese N, *et al.* An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*, 2019, 49(3): 337-350.
- 59 Arden NK, Perry TA, Bannuru RR, *et al.* Non-surgical management of knee osteoarthritis: comparison of ESCEO and OARSI 2019 guidelines. *Nat Rev Rheumatol*, 2021, 17(1): 59-66.
- 60 Rafanan BS, Valdecañas BF, Lim BP, *et al.* Consensus recommendations for managing osteoarthritic pain with topical NSAIDs in Asia-Pacific. *Pain Manag*, 2018, 8(2): 115-128.
- 61 Wiffen PJ, Xia J. Systematic review of topical diclofenac for the treatment of acute and chronic musculoskeletal pain. *Curr Med Res Opin*, 2020, 36(4): 637-650.
- 62 Serinken M, Eken C, Tunay K, *et al.* Ketoprofen gel improves low back pain in addition to IV dexketoprofen: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Emerg Med*, 2016, 34(8): 1458-1461.
- 63 Predel HG, Giannetti B, Pabst H, *et al.* Efficacy and safety of diclofenac diethylamine 1.16% gel in acute neck pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Musculoskelet Disord*, 2013, 14: 250.
- 64 van den Bekerom MPJ, Sjer A, Somford MP, *et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for treating acute ankle sprains in adults: benefits outweigh adverse events. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2015, 23(8): 2390-2399.
- 65 Serinken M, Eken C, Elicabuk H. Topical ketoprofen *versus* placebo in treatment of acute ankle sprain in the emergency department. *Foot Ankle Int*, 2016, 37(9): 989-993.
- 66 Vuurberg G, Hoorntje A, Wink LM, *et al.* Diagnosis, treatment and prevention of ankle sprains: update of an evidence-based clinical guideline. *Br J Sports Med*, 2018, 52(15): 956.
- 67 Spacca G, Cacchio A, Forgács A, *et al.* Analgesic efficacy of a lecithin-vehiculated diclofenac epolamine gel in shoulder peri-arthritis and lateral epicondylitis: a placebo-controlled, multicenter, randomized, double-blind clinical trial. *Drugs Exp Clin Res*, 2005, 31(4): 147-154.
- 68 Pattanittum P, Turner T, Green S, *et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for treating lateral elbow pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, (5): CD003686.
- 69 Burnham R, Gregg R, Healy P, *et al.* The effectiveness of topical diclofenac for lateral epicondylitis. *Clin J Sport Med*, 1998, 8(2): 78-81.
- 70 May JJ, Lovell G, Hopkins WG. Effectiveness of 1% diclofenac gel in the treatment of wrist extensor tenosynovitis in long distance kayakers. *J Sci Med Sport*, 2007, 10(1): 59-65.
- 71 Mazières B, Rouanet S, Guillon Y, *et al.* Topical ketoprofen patch in the treatment of tendinitis: a randomized, double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol*, 2005, 32(8): 1563-1570.
- 72 Ginsberg F, Famaey JP. Double-blind, randomized crossover study of the percutaneous efficacy and tolerability of a topical indomethacin spray *versus* placebo in the treatment of tendinitis. *J Int Med Res*, 1991, 19(2): 131-136.
- 73 Bussan E, Cairns B, Gerschman T, *et al.* Topical diclofenac vs placebo for the treatment of chronic Achilles tendinopathy: a randomized controlled clinical trial. *PLoS One*, 2021, 16(3): e0247663.
- 74 Jurca T, Józsa L, Suci R, *et al.* Formulation of topical dosage forms containing synthetic and natural anti-inflammatory agents for the treatment of rheumatoid arthritis. *Molecules*, 2020, 26(1): 24.
- 75 Nagai N, Yoshioka C, Ito Y. Topical therapies for rheumatoid arthritis by gel ointments containing indomethacin nanoparticles in adjuvant-induced arthritis rat. *J Oleo Sci*, 2015, 64(3): 337-346.
- 76 Rolf C, Engström B, Beauchard C, *et al.* Intra-articular absorption and distribution of ketoprofen after topical plaster application and oral intake in 100 patients undergoing knee arthroscopy. *Rheumatology (Oxford)*, 1999, 38(6): 564-567.
- 77 Bukhari KA, Khan IA, Ishaq S, *et al.* Formulation and evaluation of diclofenac potassium gel in sports injuries with and without phonophoresis. *Gels*, 2022, 8(10): 612.
- 78 Cagnie B, Vinck E, Rimbaut S, *et al.* Phonophoresis *versus* topical application of ketoprofen: comparison between tissue and plasma levels. *Phys Ther*, 2003, 83(8): 707-712.
- 79 Wetzel D, Menke W, Dieter R, *et al.* Escin/diethylammonium salicylate/heparin combination gels for the topical treatment of acute impact injuries: a randomised, double blind, placebo controlled, multicentre study. *Br J Sports Med*, 2002, 36(3): 183-188.
- 80 Sethi V, Van der Laan L, Gupta S, *et al.* Perspectives of healthcare professionals towards combination use of oral paracetamol and topical non-steroidal inflammatory drugs in managing mild-to-moderate pain for osteoarthritis in a clinical setting: an exploratory study. *J Pain Res*, 2022, 15: 2263-2272.
- 81 Sethi V, Qin L, Cox E, *et al.* Model-based meta-analysis supporting the combination of acetaminophen and topical diclofenac in acute pain: a therapy for mild-to-moderate osteoarthritis pain. *Pain Ther*, 2024, 13(1): 145-159.
- 82 Serinken M, Eken C, Tunay K, *et al.* Topical ketoprofen *versus* placebo in children presenting with ankle sprain to the emergency department: a randomized controlled study. *Pediatr Emerg Care*, 2020, 36(8): e447-e450.
- 83 Underwood M, Ashby D, Carnes D, *et al.* Topical or oral ibuprofen for chronic knee pain in older people. The TOIB study. *Health Technol Assess*, 2008, 12(22): iii-iv, ix-155.
- 84 Underwood M, Ashby D, Cross P, *et al.* Advice to use topical or oral ibuprofen for chronic knee pain in older people: randomised controlled trial and patient preference study. *BMJ*, 2008, 336(7636): 138-142.
- 85 Makris UE, Kohler MJ, Fraenkel L. Adverse effects of topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in older adults with osteoarthritis: a systematic literature review. *J Rheumatol*, 2010, 37(6): 1236-1243.
- 86 Carnes D, Anwer Y, Underwood M, *et al.* Influences on older people's decision making regarding choice of topical or oral NSAIDs for knee pain: qualitative study. *BMJ*, 2008, 336(7636): 142-145.
- 87 Klinger G, Stahl B, Fusar-Poli P, *et al.* Antipsychotic drugs and breastfeeding. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2013, 10(3): 308-317.
- 88 Bloor M, Paech M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the initiation of lactation. *Anesth Analg*, 2013, 116(5): 1063-1075.
- 89 Evans JM, McMahon AD, McGilchrist MM, *et al.* Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs and admission to hospital for upper gastrointestinal bleeding and perforation: a record linkage

- case-control study. *BMJ*, 1995, 311(6996): 22-26.
- 90 Schjerning AM, McGettigan P, Gislason G. Cardiovascular effects and safety of (non-aspirin) NSAIDs. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(9): 574-584.
- 91 Lin TC, Solomon DH, Tedeschi SK, *et al.* Comparative risk of cardiovascular outcomes between topical and oral nonselective nsoids in Taiwanese patients with rheumatoid arthritis. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(11): e006874.
- 92 Delungahawatta T, Pokharel A, Paz R, *et al.* Topical diclofenac-induced hepatotoxicity. *J Community Hosp Intern Med Perspect*, 2023, 13(3): 108-112.
- 93 de Abajo FJ, Montero D, Madurga M, *et al.* Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol*, 2004, 58(1): 71-80.
- 94 Katsuno T, Togo K, Ebata N, *et al.* Burden of renal events associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis and chronic low back pain: a retrospective database study. *Pain Ther*, 2021, 10(1): 443-455.
- 95 Andrews PA, Sampson SA. Topical non-steroidal drugs are systemically absorbed and may cause renal disease. *Nephrol Dial Transplant*, 1999, 14(1): 187-189.

收稿日期: 2024-02-21 修回日期: 2024-03-17

本文编辑: 张洋

