

基于 AHP 赋权 TOPSIS 法的肿瘤患者应用酮咯酸氨丁三醇合理性评价

顾大伟^{1,2}, 李璐^{1*}

1. 安徽中医药大学 中西医结合学院 生物科学系 生物化学教研室, 安徽 合肥 230012

2. 中国科学院合肥肿瘤医院 药学部, 安徽 合肥 230031

摘要: **目的** 建立住院肿瘤患者应用酮咯酸氨丁三醇评价标准, 采用 AHP-TOPSIS 法对酮咯酸氨丁三醇进行合理性点评。**方法** 以药品说明书为基础, 结合《酮咯酸镇痛专家共识》《癌症疼痛诊疗规范(2018年版)》等制定酮咯酸氨丁三醇合理应用评价细则, 并利用 AHP 赋权 TOPSIS 法对中国科学院合肥肿瘤医院 2022 年 1 月 2 日—2023 年 1 月 9 日肿瘤患者使用酮咯酸氨丁三醇注射液的 254 份病例进行点评。**结果** 在 254 份病例中, $0.7 \leq C_i < 0.8$ 的病例有 13 份, 占比 5.12%; $0.6 \leq C_i < 0.7$ 的病例有 5 份, 占比 1.97%; $C_i < 0.6$ 的病例有 236 份, 占比高达 92.91%。**结论** 中国科学院合肥肿瘤医院应用酮咯酸氨丁三醇总体合理性有待进一步提高, 应制定对应的干预措施, 合理规范使用酮咯酸氨丁三醇, 保障患者的生命安全。

关键词: 酮咯酸氨丁三醇; 合理性评价; 优劣解距离法; 层次分析法; 适应证; 给药剂量

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)08-2056-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.08.040

Rationality evaluation of ketorolac tromethamine in cancer patients based on AHP weighted TOPSIS method

GU Da-wei^{1,2}, LI Lu¹

1. Biochemistry Teaching and Research Office of the Department of Biological Sciences, College of Integrative Chinese and Western Medicine, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China

2. Department of Pharmacy, Hefei Cancer Hospital, Chinese Academy of Sciences, Hefei 230031, China

Abstract: Objective To establish evaluation criteria of ketorolac tromethamine for inpatients with tumor, and the to evaluate rationality of ketorolac tromethamine by AHP-TOPSIS method. **Methods** Based on the drug instructions, combined with the “Expert Consensus on Ketorolac Analgesia” and “Cancer Pain Diagnosis and Treatment Specification (2018 Edition)”, the detailed evaluation rules for the rational application of ketorolac tromethamine were formulated, and the AHP weighted TOPSIS method was used to evaluate 254 cases of cancer patients using Ketorolac Tromethamine Injection in Hefei Cancer Hospital, Chinese Academy of Sciences from January 2, 2022 to January 9, 2023. **Results** Among 254 cases, 13 cases of $0.7 \leq C_i < 0.8$ accounted for 5.12%, 5 cases of $0.6 \leq C_i < 0.7$ accounted for 1.97%, and 236 cases of $C_i < 0.6$ accounted for 92.91%. **Conclusion** The overall rationality of the application of ketorolac tromethamine in Hefei Cancer Hospital, Chinese Academy of Sciences needs to be further improved. Corresponding intervention measures should be formulated to rationally regulate the use of ketorolac tromethamine to ensure the safety of patients.

Key words: ketorolac tromethamine; rationality evaluation; TOPSIS; AHP; indications; administration dose

在癌症患者中, 疼痛是最令人恐惧和负担最重的症状之一, 大约 59% 正在接受抗癌治疗的患者、64% 晚期癌症患者及 33% 治愈性的癌症患者发生疼痛^[1]。癌痛通过对身体、心理社会和生存质量维度的不利影响降低整体生活质量^[2]。根据相关指南^[3],

阿片类药物主要被推荐用于癌症相关疼痛的管理。阿片类药物可引起广泛的药物不良反应, 包括嗜睡、呼吸抑制、便秘、成瘾、滥用等^[4]。而酮咯酸氨丁三醇是第 1 个可供注射且镇痛效能最为强大的非甾体抗炎药 (NSAIDs), 不属于麻醉管制药品, 快

收稿日期: 2023-04-20

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81703826)

作者简介: 顾大伟, 男, 主管药师, 本科, 主要从事医院药学方面的工作。E-mail: 535537946@qq.com

*通信作者: 李璐, 女, 教授, 博士, 博士研究生导师, 主要从事肿瘤防治方面的研究。E-mail: deerlyee@hotmail.com

速持久镇痛,无成瘾性、呼吸抑制等不良反应^[5]。酮咯酸氨丁三醇临床使用频繁,在使用过程中注意事项较多,容易产生许多不合理用药情况。优劣解距离法(TOPSIS)是一种常用的组内综合评价方法,能充分利用原始数据的信息,其结果能精确地反映各评价方案之间的差距,但该方法没有对各评价指标赋权,存在一定误差,而层次分析法(AHP)可以确定各个评价指标的权重,两者相结合形成AHP-TOPSIS法,可以更加全面体现每个指标的重要性,评价结果更加全面科学有效,广泛应用于各种药品处方点评^[6-7]。本研究通过建立住院肿瘤患者应用酮咯酸氨丁三醇评价标准,采用AHP-TOPSIS法对病历进行点评,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

利用医院医院信息系统(HIS)随机抽取中国科

学院合肥肿瘤医院2022年1月2日—2023年1月9日肿瘤患者使用酮咯酸氨丁三醇注射液(成都倍特药业股份有限公司,国药准字H20193141,规格1 mL:15 mg)的254份病历,排除标准:住院时间≤3 d、自动出院、死亡患者。

1.2 方法

1.2.1 肿瘤患者应用酮咯酸氨丁三醇利用评价细则的建立 以药品说明书为基础,并结合《酮咯酸镇痛专家共识》^[8]、《癌症疼痛诊疗规范(2018年版)》^[9]、《安徽省癌症疼痛诊疗专家共识(2019年版)》^[10]、《中国肿瘤患者围术期疼痛管理专家共识(2020版)》^[11]以及《癌性爆发痛专家共识(2019年版)》^[12],制定酮咯酸氨丁三醇合理应用评价标准,并对适应证、给药途径等8个指标进行评价,各指标评价结果,0(合理)赋予10分,1(不合理)赋予0分,见表1。

表1 肿瘤患者酮咯酸氨丁三醇注射液利用评价细则

Table 1 Rules for evaluation of Ketorolac Tromethamine Injection in cancer patients

指标	评价依据	评价结果(0=合理,1=不合理)
适应证	(1) 中度(数字分析法4~7分)的急性疼痛的短期治疗;(2) 通常用于术后镇痛	0: 符合(1)或(2); 1: 不符合(1)或(2)
给药途径	(1) im; (2) iv	0: 符合(1)或(2); 1: 不符合(1)或(2)
给药剂量	(1) 单次给药: im, 年龄<65岁患者60 mg/次, ≥65岁、肾损害和/或体质量<50 kg患者30 mg/次; iv, 年龄<65岁患者30 mg/次, ≥65岁、肾损害和/或体质量<50 kg患者30 mg/次;(2) 多次给药(im或iv): 年龄<65岁患者建议每6小时30 mg, 最大日剂量不超过120 mg; ≥65岁/肾损害和体质量<50 kg患者建议每6小时15 mg, 最大日剂量不超过60 mg	0: 符合(1)或(2); 1: 不符合(1)或(2)
给药速度	(1) iv时间不少于15 s; (2) im应缓慢给药	0: 符合(1)或(2); 1: 不符合(1)或(2)
疗程	连续用药时间不超过5 d	0: 符合; 1: 不符合
药物相互作用	(1) 禁与丙磺舒联合应用;(2) 禁止与5-氨基水杨酸或其他非甾体抗炎药合用;(3) 避免与速尿联合应用;(4) 避免与氨甲喋呤联合应用;(5) 避免与前列腺素合成抑制剂联合应用;(6) 避免与血管紧张素转换酶抑制剂联合应用;(7) 避免与非去极化肌肉松弛药联合应用;(8) 避免与抗癫痫药物联合应用;(9) 避免与精神障碍治疗药物联合应用	0: 符合(1)~(9); 1: 不符合(1)或(2)或(3)或(4)或(5)或(6)或(7)或(8)或(9)
禁忌证	(1) 消化性溃疡或胃肠道出血病史的患者禁用;(2) 肾功能损伤及肾功能衰竭患者禁用;(3) 临床、分娩妇女及哺乳期妇女禁用;(4) 对酮咯酸氨丁三醇及阿司匹林或其他非甾体抗炎药过敏的患者禁用;(5) 大型手术前的止痛预防或手术中止痛,及需紧急止血时的手术禁用;(6) 疑有或确诊有脑血管出血、有出血倾向患者禁用;(7) 本品含乙醇成分,易产生双硫仑反应;(8) 重度心力衰竭患者禁用	0: 符合(1)~(8); 1: 不符合(1)或(2)或(3)或(4)或(5)或(6)或(7)或(8)
注意事项	(1) 高血压患者慎用;(2) 肝功能损伤及肝病史的患者慎用;(3) 本品可引起严重心血管血栓性不良事件、心肌梗死和中风风险,有心血管疾病患者慎用	0: 符合(1)~(3); 1: 不符合(1)或(2)或(3)

1.2.2 用 AHP 法给各指标赋权 本研究首先利用标度法对所涉及的 8 项指标进行两两比较评判, 然后根据和积法(算术平均法)计算出各指标的权重系数, 并对求得的权重系数进行一致性检验, 一致性比率(CR) < 0.1, 则可说明判断矩阵满足一致性检验。

1.2.3 TOPSIS 法计算过程 对 254 份病历按照评价标准进行打分, 对评分后的结果进行无量纲化处理, 设置 $(x_{ij})_{n \times m}$ 的数据矩阵, $i=1, 2, 3, \dots, m; j=1, 2, 3, \dots, n$ 。 x_{ij+} 和 x_{ij-} 分别为第 i 个和第 j 个指标的最大值和最小值, 即各二级指标的最理想距离和最不理想距离。各评价病历与最优方案和最劣方案之间的距离 D_i^+ 和 D_i^- , C_i 为各病例与最优方案的接近程度, 公式如下:

$$D_i^+ = \sqrt{\sum_{j=1}^m w_j(x_{ij} - x_{ij+})^2}$$

$$D_i^- = \sqrt{\sum_{j=1}^m w_j(x_{ij} - x_{ij-})^2}$$

$$C_i = \frac{D_i^-}{D_i^+ + D_i^-}$$

参考国内文献报道^[13-14], $C_i \geq 0.8$ 时为用药合理, $0.6 \leq C_i < 0.8$ 为基本合理, $C_i < 0.6$ 为不合理。

2 结果

2.1 各项指标的权重

构造判断矩阵计算各项指标的权重, 并计算 CI 及 RI 值, 计算得到 CR 值为 $0.058 < 0.1$; 最大特征根 8.570, CI 值 0.081, RI 值 1.410, CR 值 0.058, 意味着本次研究判断矩阵满足一致性检验, 计算所得权重具有一致性, 见表 2。

表 2 AHP 层次分析结果

Table 2 Results of AHP hierarchy analysis

项目	特征向量	权重值/%	最大特征值	CI 值
适应证	2.094	26.175	8.570	0.081
给药途径	0.283	3.540		
给药剂量	0.916	11.450		
给药速度	0.283	3.540		
疗程	0.701	8.768		
药物相互作用	0.825	10.317		
禁忌证	2.082	26.031		
注意事项	0.814	10.179		

2.2 AHP-TOPSIS 法的病例点评结果

根据 C_i 计算结果显示, 医院肿瘤患者应用酮咯酸氨丁三醇注射液病例合理率堪忧, 有待进一步加

强临床宣教, 提高合理用药率。 $0.7 \leq C_i < 0.8$ 的病例有 13 份, 占比 5.12%, $0.6 \leq C_i < 0.7$ 的病例有 5 份, 占比 1.97%, $C_i < 0.6$ 的病例有 236 份, 不合格处方占比高达 92.91%, 见表 3。

表 3 254 份病例接近程度统计分析

Table 3 Statistical analysis of proximity of 254 cases

C_i 值	n/例	占比/%	评价结果
$C_i=1$	0	0.00	合格
$0.8 \leq C_i < 1$	0	0.00	合格
$0.7 \leq C_i < 0.8$	13	5.12	基本合格
$0.6 \leq C_i < 0.7$	5	1.97	基本合格
$0.5 \leq C_i < 0.6$	192	75.59	不合格
$0.4 \leq C_i < 0.5$	18	7.09	不合格
$C_i < 0.4$	26	10.23	不合格

2.3 单项评价指标不合理情况统计

单项指标不合理的前 3 位为给药剂量、适应证、注意事项。给药剂量不合理主要是每次剂量不足, 单次 15 mg, 适应证不合理主要是无疼痛评分及用药指征, 见表 4。

表 4 单项评价指标不合理率

Table 4 Unreasonable rate of single evaluation index

指标	合理病例	不合理病例	不合理率/%
适应证	33	221	87.01
给药途径	252	2	0.79
给药剂量	4	250	98.43
给药速度	254	0	0.00
疗程	237	17	6.69
药物相互作用	220	34	13.39
禁忌证	206	48	18.90
注意事项	168	86	33.86

3 讨论

3.1 AHP-TOPSIS 法的优势

传统的病例评价只有简单的合理与不合理, 同时由于点评人的职称及知识水平不同, 点评结果主观意见大, 存在较大的差异。而 TOPSIS 法是一种新型的病例点评方法, 可以对多个指标进行综合排序和评价, 能精确地反映各评价方案之间的差距, 获得各评价对象与最优方案的相对接近程度, 同时利用 AHP 将各指标赋予相应的权重进行综合判断, 可以将点评结果转化为可以比较的数值, 研究结果直观易懂、简明扼要, 便于对医院酮咯酸氨丁三醇注射液不合理用药情况的整理及持续改进^[15]。

3.2 不合理用药情况

本院酮咯酸氨丁三醇使用不合理情况比较普

遍, 高达 92.91%, 主要表现在给药剂量、适应证、注意事项、禁忌证等情况。

3.2.1 给药剂量不合理 254 份病例中有高达 250 份病例, 不论单次给药还是多次给药均 15 mg/次, 肌注, 低于标准剂量 (30 mg), 酮咯酸静脉注射 30 min 内开始起效, 1~2 h 达最大镇痛效果, 镇痛时间持续 4~6 h^[8], 剂量偏低会引起镇痛效果不明显, 导致患者会多次使用, 增加不良反应风险。

3.2.2 适应证不合理 适应证不适宜主要表现在 (1) 无疼痛评分指征 179 例; (2) 疼痛评分低于 4, 不属于中度疼痛 40 例; (3) 属于慢性癌痛及神经病理性疼痛, 不属于急性疼痛。通过查阅病例及与临床医生沟通得知, 很多患者夜间疼痛加剧, 没有做疼痛评估, 同时为了不开具红处方使用方便、快速镇痛起效, 不选用布洛芬胶囊或吗啡注射液而选用酮咯酸氨丁三醇。而癌痛的治疗均遵循 WHO 三阶梯原则, 应首选口服药物。2018 年癌痛指南中明确提出在布洛芬或萘普生每日使用剂量达到最大值 (分别为 3 200、1 500 mg) 时, 如有必要可每 6 小时静脉注射酮咯酸 15~30 mg (连续使用 5 d)^[16]。对于慢性癌痛患者推荐使用阿片受体激动剂, 如果病人诊断为神经病理性疼痛, 应首选三环类抗抑郁药物或抗惊厥类药物等^[10]。通过病例点评发现, 医生对酮咯酸氨丁三醇说明书不熟悉, 同时对癌痛诊疗规范掌握的不透彻, 未做到癌痛治疗动态评估、阶梯治疗。

3.2.3 注意事项不合理 注意事项不合理主要表现在 (1) 患有高血压应用本品不适宜 55 例 (21.65%), 有期前收缩、脑梗死、冠心病等心血管疾病使用本品不适宜 15 例 (5.9%), 本品可加重充血性心力衰竭, 可升高血压, 并与不良心血管事件有关, 如心肌梗死和缺血^[17]。高血压患者及有心血管相关疾病应慎用, 应警惕胸闷、气短等症状, 如发现此类症状应立即停止用药; (2) 肝功能不全或损伤应用本品不适宜 27 例 (10.63%), 本品可以使肝药酶升高, 进一步增加肝脏反应^[18], 肝功能异常应立即停止使用此药。资料显示, 在治疗剂量下, 非甾体抗炎药能导致 10% 的患者出现轻度肝脏受损^[9], 临床医生可能更多关注非甾体抗炎药的消化道反应及肾脏损害, 而忽略了肝脏毒性, 所以应该重视本品对肝脏的损害。

3.2.4 禁忌证不合理 禁忌证不适宜主要表现在 (1) 酮咯酸氨丁三醇与头孢呋辛、头孢曲松等头孢

菌素类及咪唑类抗菌药物联用不适宜 27 例 (10.63%), 酮咯酸氨丁三醇辅料含乙醇与头孢菌素类及咪唑类抗菌药物易发生双硫仑反应; (2) 血小板减少使用本品禁忌证不适宜 10 例 (3.93%), 胃溃疡、消化道出血使用本品禁忌证不适宜 3 例 (1.18%), 血小板减少有出血风险, 使用本品可导致严重的消化道出血, 有溃疡史的患者, 有证据表明, 即使使用本品联合质子泵抑制剂 (PPI), 6 个月内复发出血的风险也高达 5%^[20], 所以应禁用本品; (3) 肾功能损伤使用本品禁忌证不适宜 8 例 (3.15%), 慢性肾脏病患者或术后血管内容量衰竭患者中, 前列腺素在维持肾小球滤过率中起着至关重要的作用因此, 在这种情况下使用非甾体抗炎药可导致肾功能不全^[21], 尽管潜在肾脏疾病的患者更容易发生药物性肾毒性, 但非甾体抗炎药似乎不会损害肾功能正常的患者的肾血流动力学^[22]。

3.2.5 相互作用不合理 相互作用不适宜主要表现在 (1) 与塞来昔布、双氯芬酸钠、布洛芬、帕瑞昔布钠等非甾体抗炎药合用不适宜 21 例 (8.27%), 本品与其他非甾体抗炎药一起使用时, 由于它们的协同作用, 会增加严重胃肠道出血的风险^[23], 所以禁与其他非甾体抗炎药合用; (2) 与艾司唑仑、地西洋等精神障碍治疗药物联用不适宜 6 例 (2.36%), 本品避免与抗精神障碍药物联用; (3) 与呋塞米合用不适宜 2 例 (0.79%), 本品禁与速尿联合应用; (4) 与抗癫痫药物普瑞巴林合用不适宜 2 例 (0.79%), 本品避免与抗癫痫药物联用。

3.2.6 超疗程不合理 超疗程病例 17 份, 酮咯酸氨丁三醇连续使用不得超过 5 d^[8], 大多数已发表的文献表明, 酮咯酸治疗相关的胃肠道或手术部位出血的总体风险仅略高于阿片类药物。然而, 在高剂量、长时间治疗 (>5 d) 或老年患者中, 不良事件的风险会增加^[24]。对术后重度疼痛, 应与阿片类药物联用发挥协同镇痛作用, 减少阿片类药物用量和不良反应及酮咯酸的疗程^[8]。

本研究表明中国科学院合肥肿瘤医院应用酮咯酸氨丁三醇总体合理性有待进一步提高, 查看 C_i 偏低的病例主要集中在给药剂量、适应证、注意事项、禁忌证、相互作用不适宜等方面, 应制定对应的干预措施, 合理规范使用酮咯酸氨丁三醇, 保障患者的生命安全。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] van den Beuken-van Everdingen M H, de Rijke J M, Kessels A G, *et al.* Prevalence of pain in patients with cancer: A systematic review of the past 40 years [J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(9): 1437-1449.
- [2] Russo M M, Sundaramurthi T. An overview of cancer pain: Epidemiology and pathophysiology [J]. *Semin Oncol Nurs*, 2019, 35(3): 223-228.
- [3] Swarm R A, Paice J A, Anghelescu D L, *et al.* Adult cancer pain, Version 3. 2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(8): 977-1007.
- [4] Ing Lorenzini K, Wainstein L, Spechbach H, *et al.* Opioid-related adverse drug reactions in patients visiting the emergency division of a tertiary hospital [J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2022, 10(6): e01033.
- [5] 刘丽, 田春, 彭明清. 酮咯酸氨丁三醇临床镇痛应用的研究进展 [J]. *儿科药学杂志*, 2015, 21(3): 60-63.
- [6] 李燕, 沈爱宗, 朱鹏里, 等. 分层加权 TOPSIS 法在某院沙格列汀合理用药评价中的应用 [J]. *中国药房*, 2020, 31(5): 627-632.
- [7] 何青青, 田娜妮, 姚杨, 等. 基于 AHM-Topsis 法的骨科围手术期蔗糖铁注射液合理性评价 [J]. *实用药物与临床*, 2022, 25(12): 1098-1102.
- [8] 方向明, 朱涛, 米卫东, 等. 酮咯酸镇痛专家共识 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2019, 35(3): 298-303.
- [9] 国家中医药局办公室, 国家卫生健康委办公厅. 癌症疼痛诊疗规范(2018年版) [J]. *全科医学临床与教育*, 2019, 17(1): 4-8.
- [10] 鲍扬漪, 程先平, 胡冰, 等. 安徽省癌症疼痛诊疗专家共识(2019年版) [J]. *安徽医药*, 2020, 24(5): 1041-1047.
- [11] 中国抗癌协会肿瘤麻醉与镇痛专业委员会. 中国肿瘤患者围术期疼痛管理专家共识(2020版) [J]. *中国肿瘤临床*, 2020, 47(14): 703-710.
- [12] 王昆. 癌性爆发痛专家共识(2019年版) [J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(6): 267-271.
- [13] 李珍, 蔡郁, 王焯, 等. 基于 AHM-TOPSIS 法评价本院老年患者骨科 I 类切口手术预防性使用抗菌药物的合理性 [J]. *药学与临床研究*, 2022, 30(5): 451-456.
- [14] 吴炜, 夏茹楠, 孟冰冰, 等. 基于加权 TOPSIS 法的罗沙司他在治疗肾性贫血中的合理性评价 [J]. *实用药物与临床*, 2022, 25(7): 621-625.
- [15] 殷锦锦, 杜培丽, 谭湘萍, 等. 基于 AHP-TOPSIS 法的阿托西班临床合理用药评价标准的建立与应用 [J]. *中国药房*, 2023, 34(1): 86-90.
- [16] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. [EB/OL]. [2023-04-20]. <https://www.nccn.org>.
- [17] Risser A, Donovan D, Heintzman J, *et al.* NSAID prescribing precautions [J]. *Am Fam Physician*, 2009, 80(12): 1371-1378.
- [18] Buckley M M, Brogden R N. Ketorolac. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential [J]. *Drugs*, 1990, 39(1): 86-109.
- [19] Imani F, Motavaf M, Safari S, *et al.* The therapeutic use of analgesics in patients with liver cirrhosis: A literature review and evidence-based recommendations [J]. *Hepat Mon*, 2014, 14(10): e23539.
- [20] Chou R, Helfand M, Peterson K, *et al.* Comparative effectiveness and safety of analgesics for osteoarthritis [EB/OL]. [2023-04-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20704046>.
- [21] Grimsby G M, Conley S P, Trentman T L, *et al.* A double-blind randomized controlled trial of continuous intravenous Ketorolac vs. placebo for adjuvant pain control after renal surgery [J]. *Mayo Clin Proc*, 2012, 87(11): 1089-1097.
- [22] Henrich W L, Agodoa L E, Barrett B, *et al.* Analgesics and the kidney: Summary and recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation from an Ad Hoc Committee of the National Kidney Foundation [J]. *Am J Kidney Dis*, 1996, 27(1): 162-165.
- [23] Vadivelu N, Gowda A M, Urman R D, *et al.* Ketorolac tromethamine-routes and clinical implications [J]. *Pain Pract*, 2015, 15(2): 175-193.
- [24] Reinhart D I. Minimising the adverse effects of ketorolac [J]. *Drug Saf*, 2000, 22(6): 487-497.

[责任编辑 高源]