依达拉奉右莰醇与复方脑肽节苷脂治疗急性缺血性脑卒中的疗效、安全性和经济性Δ

李　龙[1*]，王　彬[1#]，曲　政[2]，黄俊荣[2]（1.牡丹江医学院附属第二医院药剂科，黑龙江 牡丹江　157011；2.牡丹江医学院药学院，黑龙江 牡丹江　157011）

中图分类号　R956；R544.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）08-0978-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.08.16

摘　要　目的　评价依达拉奉右莰醇与复方脑肽节苷脂治疗急性缺血性脑卒中的疗效、安全性和经济性，为临床治疗选择提供决策参考。**方法**　收集2021年1月—2021年12月住院治疗的488例急性缺血性脑卒中患者的病历资料，根据治疗方案分为两组，其中依达拉奉右莰醇组268例，复方脑肽节苷脂组220例。应用倾向性评分匹配法平衡两组基线水平后，依据治疗前后美国国立卫生研究院卒中量表（NIHSS）评分的变化情况评定疗效；从医院不良反应上报系统中收集患者的不良反应发生情况；从中国卫生体系角度出发，分析两种方案的经济性，并进行单因素敏感性分析。**结果**　倾向性评分匹配后，依达拉奉右莰醇组和复方脑肽节苷脂组各纳入患者125例，有效率分别为81.6%和74.4%，疗效无显著性差异，成本平均值分别为13 560.30元和14 958.68元，依达拉奉右莰醇组的成本更低。两组均未检索到不良反应上报信息。单因素敏感性分析结果显示，复方脑肽节苷脂组的其他药品费为较为敏感的参数。**结论**　依达拉奉右莰醇与复方脑肽节苷脂治疗急性缺血性脑卒中的短期疗效和安全性相当，但依达拉奉右莰醇方案的成本更低，是更为经济的方案。

关键词　依达拉奉右莰醇；复方脑肽节苷脂；神经保护剂；缺血性脑卒中；有效性；安全性；经济性；最小成本分析

Efficacy, safety and cost-effectiveness of edaravone dexborneol and compound porcine cerebroside ganglioside in the treatment of acute ischemic stroke

LI Long[1], WANG Bin[1], QU Zheng[2], HUANG Junrong[2] (1. Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Mudanjiang Medical University, Heilongjiang Mudanjing 157011, China; 2. College of Pharmacy, Mudanjiang Medical University, Heilongjiang Mudanjing 157011, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To evaluate efficacy, safety and cost-effectiveness of edaravone dexborneol and compound porcine cerebroside ganglioside in the treatment of acute ischemic stroke, and to provide decision-making reference for clinical treatment selection. **METHODS** The medical records of 488 patients with acute ischemic stroke hospitalized from Jan. 2021 to Dec. 2021 were collected and divided into two groups according to the treatment plan, i.e. 268 patients in edaravone dexborneol group, and 220 patients in compound porcine cerebroside ganglioside group. After baseline levels of the two groups were balanced using propensity score matching method, curative effect was evaluated according to the changes of NIHSS scores before and after treatment; the occurrence of adverse drug reactions in patients were collected from the hospital adverse reaction reporting system; from the perspective of China's health system, the cost-effectiveness of the two options were analyzed, and one-way sensitivity analysis was conducted. **RESULTS** After the propensity score matching, 125 patients were included in the edaravone dexborneol group and compound porcine cerebroside ganglioside group, respectively. The response rates were 81.6% and 74.4%, respectively, with no significant difference. The average costs were 13 560.30 yuan and 14 958.68 yuan, respectively; the cost of edaravone dexborneol group was lower than that of compound porcine cerebroside ganglioside group. No adverse reaction reporting information was retrieved in both groups. Results of one-way sensitivity analysis showed that other drug costs in compound porcine cerebroside ganglioside group was relatively sensitive parameters. **CONCLUSIONS** Short-term efficacy and safety of edaravone dexborneol are equivalent to those of compound porcine cerebroside ganglioside in treating acute ischemic stroke. But edaravone dexborneol regimen had lower cost and is a more economical scheme.

KEYWORDS　edaravone dexborneol; compound porcine cerebroside ganglioside; neuroprotective agent; ischemic stroke; efficacy; safety; cost-effectiveness; cost-minimization analysis

随着人口老龄化以及一些危险因素的积累，脑卒中发病率近年来呈现井喷式增长，已经成为全球第二大死亡原因，被认为是导致长期残疾的重要原因之一[1]。在

Δ **基金项目**　牡丹江医学院研究生导师科研专项计划（No. YJSZX2022161）

＊**第一作者**　硕士研究生。研究方向：临床合理用药方案制定、不良反应监测、药物经济学。E-mail：1978595183@qq.com

＃**通信作者**　主任药师，硕士生导师，硕士。研究方向：临床合理用药方案制定、不良反应监测、药物经济学。E-mail：455393595@qq.com

我国，脑卒中已经是成年人群中致死、致残的首要原因[2]，其中急性缺血性脑卒中（acute ischemic stroke，AIS）最为常见，约占我国全部脑卒中的70%[3]。有报道显示，仅2018年我国出院的缺血性脑卒中患者的总医疗费用就高达350亿元，并且呈逐年增加的趋势[4]。

《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》指出，依达拉奉是一种神经保护剂，具有抗氧化和清除自由基的作用，能改善AIS功能结局且安全性好[5]。依达拉奉右莰醇是依达拉奉与右莰醇配比为4∶1的复合制剂，相较于传统的依达拉奉注射剂，其能够更好地清除氧自由基[6]。一项随机、双盲、对照试验表明，依达拉奉右莰醇与依达拉奉在AIS后48 h内给药，依达拉奉右莰醇组第90天获得良好结局的比例显著优于依达拉奉组[7]。复方脑肽节苷脂注射液也是一种治疗AIS的神经保护剂，研究表明，其能促进缺血脑组织的新陈代谢，可参与神经细胞的生长、分化和再生，具有免疫调节、抗氧化、抗炎作用，是临床常用的AIS治疗药物[8－9]。在国内外治疗AIS的相关指南中，只有我国指南对神经保护剂进行了推荐，且神经保护剂在我国滥用现象严重，应用地区广泛、消耗金额巨大，造成了医疗资源的浪费，也加重了患者的经济负担[10－11]。因此，甄选出安全、有效、经济的神经保护剂就变得十分重要。依达拉奉右莰醇和复方脑肽节苷脂均为缺血性卒中急性期用药，也均为2021年黑龙江省医保目录收录药品。本研究从我国卫生体系角度出发，收集真实世界数据，对两药治疗AIS的有效性、安全性和经济性进行评价，以期为提高AIS的治疗效果和高效利用医保基金提供参考。

1　资料与方法

1.1　患者资料

本研究选取2021年1月－2021年12月在牡丹江医学院附属第二医院神经内科接受依达拉奉右莰醇和复方脑肽节苷脂治疗的住院AIS患者进行评价。患者的纳入标准为：（1）年龄≥18岁；（2）符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》中的诊断标准；（3）AIS发病72 h内；（4）首次发病，或既往发病未留相关严重后遗症；（5）使用依达拉奉右莰醇或复方脑肽节苷脂的时长≥14 d。患者的排除标准为：（1）根据CT或磁共振成像诊断伴有出血或其他病理性脑疾病者；（2）国际标准化比值（international normalized ratio，INR）＞1.5；（3）恶性肿瘤患者，或严重的心、肝、肾功能不全者；（4）妊娠期、哺乳期妇女及有妊娠计划者；（5）同时应用2种或2种以上神经保护剂治疗的患者。利用该院电子病历系统和医院信息系统检索电子病历并采集相关数据，包括患者的年龄、性别、住院天数、疾病史、用药时长、合并用药等；从医院不良反应上报系统中收集患者的不良反应发生情况。根据治疗方案将患者分为依达拉奉右莰醇组和复方脑肽节苷脂组。本研究方案经牡丹江医学院附属第二医院伦理委员会批准，批准号为202231。

1.2　干预措施

依达拉奉右莰醇组患者使用依达拉奉右莰醇注射用浓溶液（规格5 mL∶依达拉奉10 mg与右莰醇2.5 mg），每次15 mL，加入100 mL 0.9%氯化钠注射液后静脉滴注，30 min内滴完，每日2次，至少治疗14 d。复方脑肽节苷脂组患者使用复方脑肽节苷脂注射液（规格2 mL），每次10～20 mL，加入0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液250 mL中，缓慢滴注（2 mL/min），每日1次，至少治疗14 d。两组患者合并用药包括静脉溶栓类药物、抗血小板药物、降纤类药物、降脂类药物、降压类药物等，具体药品包括阿替普酶、阿司匹林、尤瑞克林、阿托伐他汀、氨氯地平等。

1.3　观察和评价指标

1.3.1　AIS严重程度　采用美国国立卫生研究院卒中量表（National Institute of Health Stroke Scale，NIHSS）评价患者的神经功能缺失情况。NIHSS评分越高表明神经功能障碍越严重，＜5分为轻度，5～15分为中度，＞15分为重度[12]。

1.3.2　临床有效率　依据患者治疗前后NIHSS评分的变化评定疗效。显效：神经功能缺损评分减少91%～100%；有效：神经功能缺损评分减少46%～90%；一般有效：神经功能缺损评分减少18%～45%；无效：神经功能缺损评分较治疗前降低＜18%或上升。临床有效率（%）＝（显效人数+有效人数+一般有效人数）/总人数×100%[13]。

1.3.3　安全性　药品不良反应数据来源于医院不良反应上报系统，通过比较两组患者的不良反应发生率评价其安全性。不良反应包括肝肾功能损伤、过敏性皮疹等。

1.3.4　成本　本研究从我国卫生体系角度出发，故只考虑直接医疗成本。总成本包括试验药品费、其他药品费、检查费、实验室检查费、护理费、床位费、处置费、诊查费和其他费用（如理疗费、材料费、会诊费等），均通过该院信息系统收集得到。其中，药品价格为2021年黑龙江省药品中标价格，其他费用参考2021年黑龙江省三级甲等医院收费标准计算。

1.4　评价方法

1.4.1　组间匹配　首先，对两组患者的基线特征进行比较，若无统计学差异，可直接进行两组效果的比较；若有显著差异，则利用倾向性评分匹配（propensity score matching，PSM）法控制混杂变量。采用SPSS 26.0软件进行PSM，设最邻近匹配为1∶1，卡钳值为0.02，抽样不允许放回，每例患者只匹配1次。用于匹配的协变量包括患者年龄、性别、住院时长、用药时长、入院时NIHSS评分、疾病史、个人史、合并用药类型、合并用药种数、INR、AIS严重程度等。

1.4.2 基础分析 若两种方案的治疗效果无显著性差异，则采用最小成本分析法进行经济学评价，即成本最小的方案经济性最优；若效果存在显著性差异，则计算两组的增量成本-效果比（incremental cost-effectiveness ratio，ICER）来判断其经济性。根据《中国药物经济学评价指南2020》[14]，当研究时限为1年以上时，研究应对发生在未来的成本和健康产出进行贴现。本研究的研究时限未超过1年，因此暂不考虑贴现。对结果的经济性判定时所依据的患者意愿支付值（willingness to pay，WTP）主要参考国家统计局最新提供的人均可支配收入，2022年我国人均可支配收入为36 883元[15]。

1.5 敏感性分析

本研究采用各项医疗成本上下浮动基础值的10%、有效率上下浮动基础值的5%进行单因素敏感性分析[16]。单因素敏感性分析结果用飓风图反映。

1.6 统计学方法

所有数据均使用SPSS 26.0软件进行处理分析。比较两组患者的基线资料时，计量资料使用*K-S*检验法对连续性资料进行正态性分析，符合正态分布的资料用$\bar{x}\pm s$表示，采用*t*检验；不符合正态分布的资料使用中位数和四分位数间距[$M(P_{25},P_{75})$]表示，采用Mann-Whitney *U*检验。分类无序资料采用χ^2检验，分类有序资料采用Wilcoxon秩和检验。所有统计检验采用双侧检验，正态性以$P>0.1$判断，显著性水平$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 纳入患者的基本资料

本研究共纳入AIS患者488例，其中依达拉奉右莰醇组268例，复方脑肽节苷脂组220例。两组患者的年龄、入院时NIHSS评分、疾病史、INR、部分合并用药类型、AIS严重程度均有统计学差异（$P<0.05$）；采用PSM法对两组患者的各协变量进行配对，成功匹配125对，匹配后各协变量基本均衡可比，详见表1。

匹配后，依达拉奉右莰醇组的临床有效率为81.6%，复方脑肽节苷脂组为74.4%，两组比较差异无统计学意义（$P=0.169$），详见表2。两组患者均未见有不良反应上报信息。

2.2 两种方案的直接医疗成本

两种方案的直接医疗成本见表3，依达拉奉右莰醇和复方脑肽节苷脂方案的总费用分别为（13 560.30±5 358.13）元和（14 958.68±5 804.55）元。

2.3 基础分析结果

因两组患者的临床有效率无统计学差异，故本研究采用最小成本分析法对其经济性进行评价。由表3可知，依达拉奉右莰醇方案的总成本显著低于复方脑肽节苷脂方案（$P<0.05$），提示在我国背景下，AIS患者使用依达拉奉右莰醇注射用浓溶液方案更为经济。

表1 两组患者基线特征及PSM前后各协变量的均衡性比较

变量	PSM法匹配前				PSM法匹配后			
	依达拉奉右莰醇组（*n*=268）	复方脑肽节苷脂组（*n*=220）	χ^2/Z	*P*	依达拉奉右莰醇组（*n*=125）	复方脑肽节苷脂组（*n*=125）	χ^2/Z	*P*
年龄[$M(P_{25},P_{75})$]/岁	68(61,77)	63(58,75)	−3.336	0.010	68(58,75)	64(58,77)	−0.334	0.738
性别/例(%)			1.524	0.217			0.074	0.786
男	176(65.7)	156(70.9)			86(68.8)	84(67.2)		
女	92(34.3)	64(29.1)			39(31.2)	41(32.8)		
住院时长[$M(P_{25},P_{75})$]/d	21(18,22)	21(17,22)	−0.652	0.515	21(18.5,22)	19(17,22)	−0.963	0.336
用药时长[$M(P_{25},P_{75})$]/d	18(15,19)	18(14,19)	−0.452	0.651	17(16,19)	16(14,19)	−1.641	0.101
入院时NIHSS评分[$M(P_{25},P_{75})$]/分	2(2,8)	5(4,7)	−3.216	0.001	3(3,7)	5(3,8)	−1.851	0.064
疾病史/例(%)								
脑血管病	160(59.7)	172(78.2)	18.973	<0.001	96(76.8)	95(76.0)	0.022	0.882
糖尿病	56(20.9)	72(32.7)	8.741	0.003	41(32.8)	40(32.0)	0.018	0.893
高血压	180(67.2)	176(80.0)	10.088	0.001	98(78.4)	98(78.4)	<0.001	1.000
心脏病	100(37.3)	124(56.4)	17.657	<0.001	73(58.4)	67(53.6)	0.584	0.445
血脂异常	160(59.7)	132(60.0)	0.004	0.947	75(60.0)	67(53.6)	1.043	0.307
个人史/例(%)								
吸烟	26(9.7)	32(14.5)	2.707	0.100	16(12.8)	13(10.4)	0.351	0.554
饮酒	22(8.2)	30(13.6)	3.738	0.053	14(11.2)	11(8.8)	0.400	0.527
合并用药类型/例(%)								
静脉溶栓类	39(14.6)	37(16.8)	0.472	0.492	25(20.0)	19(15.2)	0.993	0.319
抗血小板类	213(79.5)	192(87.3)	5.201	0.023	95(76.0)	86(68.8)	1.621	0.203
降纤类	121(45.1)	146(66.4)	21.945	<0.001	65(52.0)	79(63.2)	3.210	0.073
降脂类	139(51.9)	127(57.7)	1.674	0.196	82(65.6)	79(63.2)	0.157	0.692
降压类	209(78.0)	172(78.2)	0.003	0.985	96(76.8)	93(74.4)	1.950	0.659
合并用药种数[$M(P_{25},P_{75})$]	7(4,8)	7(3,8)	−0.803	0.422	7(4,8)	5(3,8)	−0.963	0.336
INR[$M(P_{25},P_{75})$]	1.12(1.05,1.22)	1.16(1.10,1.3)	−4.110	<0.001	1.12(1.07,1.23)	1.14(1.06,1.27)	−0.479	0.632
AIS严重程度/例(%)			−4.102	0.001			−1.379	0.168
轻度	124(46.3)	52(23.6)			42(33.6)	33(26.4)		
中度	112(41.8)	144(65.5)			73(58.4)	78(62.4)		
重度	32(11.9)	24(10.9)			10(8.0)	14(11.2)		

表2　两种方案治疗AIS的效果比较

组别	n	显效/例	有效/例	一般有效/例	无效/例	临床有效率/%	χ^2	P
依达拉奉右莰醇组	125	52	43	7	23	81.6	1.888	0.169
复方脑肽节苷脂组	125	48	40	5	32	74.4		

表3　两种方案的直接医疗成本($\bar{x}\pm s$,$n=125$,元)

成本	依达拉奉右莰醇	复方脑肽节苷脂	t	P
试验药品费	2 519.73±1 041.71	3 510.82±2 152.91	−4.633	<0.001
其他药品费	5 757.71±3497.39	6 311.06±3 592.41	−1.234	0.218
检查费	1 417.95±765.67	1 385.02±1 286.13	0.246	0.806
实验室检查费	1 114.64±532.20	1 093.99±279.86	0.384	0.701
护理费	183.14±49.83	183.11±98.14	0.002	0.998
床位费	792.55±653.84	797.14±503.63	−0.062	0.950
处置费	404.52±247.56	416.90±180.29	−0.452	0.652
诊查费	268.63±135.46	272.15±108.22	−0.226	0.821
其他费用	1 101.44±1 079.35	988.51±512.56	1.057	0.292
总成本	13 560.30±5 358.13	14 958.68±5 804.55	−2.121	0.035

2.4　单因素敏感性分析结果

单因素敏感性分析飓风图见图1。由图1可见，在本研究设定的参数范围内变化，对结果影响最大的是复方脑肽节苷脂组其他药品费，当其向上下浮动10%时，依达拉奉右莰醇方案仍比复方脑肽节苷脂方案低767.23元，结局未发生反转，表明基础分析结果稳健。

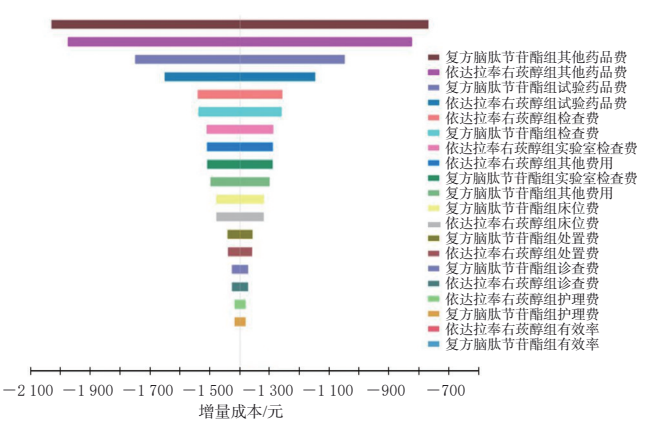


图1　两种方案的单因素敏感性分析飓风图

3　讨论

AIS的发病机制较为复杂，主要是由于脑组织血液供应障碍，缺血、缺氧造成局限性脑组织损伤、坏死[17]。神经保护剂能提高神经元对脑缺血的耐受性，全方面、多层次延缓神经元的死亡，减少脑组织的损害和改善神经功能缺损，最终促进患者的功能恢复[18]。《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》指出，理论上，神经保护药物可改善AIS患者预后；动物研究也显示神经保护药物可改善相关模型动物神经功能缺损程度，但临床上研究结论尚不一致，其疗效还有待进一步证实[5]。

本研究中的患者病例资料来源于真实世界，因总体样本中的复方脑肽节苷脂组和依达拉奉右莰醇组存在基线不平衡的问题，本研究运用PSM法进行了组间匹配，以减少组间偏倚，平衡依达拉奉右莰醇组与复方脑肽节苷脂组的基线特征，使其组间具有可比性。疗效评价结果显示，两组方案的治疗效果无统计学差异。故采用最小成本分析法评价两种方案治疗AIS的经济性，结果显示，依达拉奉右莰醇方案更具有经济优势。敏感性分析表明，该结果较为稳健。在安全性的比较中，本研究没有收集到两种药物不良反应的数据，一方面这可能与本研究为单中心研究、数据量较少有关；另一方面也可能与医护人员的认知背景存在较大的差别，对于患者的部分表现及不适症状的分析存在不足，或因工作量大、医护人员紧缺，忽视了对不良反应的关注有关[19]。

本研究也存在一定的局限性：(1)虽然本研究中的两种方案的治疗效果相当，但本研究未对两种方案的合并用药进行过多的限制，仅对其数量和种类进行了基线平衡，这可能影响对疗效的准确评价。(2)本研究的样本量较少，数据来源于单中心，且纳入的资料混杂因素过多，结论的外推可能需进一步开展多中心、大样本量的真实世界研究来验证。(3)本研究只收集了AIS患者住院期间的成本与治疗效果信息，缺少长期随访资料，患者的长期药物经济学研究还有待开展。

综上，对于AIS的治疗，依达拉奉右莰醇方案与复方脑肽节苷脂方案的短期疗效和安全性方面效果相当，但前者经济性更佳。

参考文献

[1] URIAKOSE D, XIAO Z C. Pathophysiology and treatment of stroke: present status and future perspectives[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(20): 7609.

[2] 郭昭廷，周黎，项予良，等. 基于真实世界数据的银杏内酯注射液治疗脑卒中的疗效及药物经济学评价[J]. 中国药物经济学，2021，16(1)：35-42.

[3] 张瑛，陆征宇，赵虹. 神经保护疗法在卒中后应用的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建，2021，16(5)：266-269.

[4] 《中国脑卒中防治报告2019》编写组.《中国脑卒中防治报告2019》概要[J]. 中国脑血管病杂志，2020，17(5)：272-281.

[5] 中华医学会神经病学分会，中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J]. 中华神经科杂志，2018，51(9)：666-682.

[6] 杨晓洁. 依达拉奉右莰醇联合阿替普酶静脉溶栓对急性脑梗死患者出血性转化及神经功能的影响[J]. 现代诊断与治疗，2022，33(8)：1153-1156.

[7] XU J, WANG A X, MENG X, et al. Edaravone dexborneol versus edaravone alone for the treatment of acute ischemic stroke: a phase Ⅲ, randomized, double-blind, comparative trial[J]. Stroke, 2021, 52(3): 772-780.

[8] 李兴明，刘娟娟，陈俊斌，等. 复方脑肽节苷脂注射液对急性脑梗死的临床疗效及对患者Lp-PLA2 hs-CRP NSE水平的影响[J]. 河北医学，2020，26(3)：393-397.

[9] 刘莹，于生元，顾平，等. 复方脑肽节苷脂注射液治疗急性缺血性脑卒中388例回顾性研究[J]. 中国合理用药探索，2021，18(8)：61-66.

[10] 王慧媛，杨莉，赵志刚. 2012－2016年我国六城市神经

保护剂用药现状调查[J]. 中国医药导报，2018，15(3)：46-51.
[11] 王慧媛. 我国六城市神经保护剂用药调查与合理性评价[J]. 实用药物与临床，2018，21(5)：586-593.
[12] 潘向滢，汪利萍，张月清，等. 脑卒中评价量表的研究进展[J/OL]. 中华危重症医学杂志(电子版)，2016，9(3)：205-207(2016-06-01)[2022-06-12]. https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/zhwzzyxzz201603014. DOI：10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2016.03.014.
[13] 伊恋，李星达，王建秀，等. 依达拉奉联合丁苯酞治疗急性缺血性脑卒中的临床观察[J]. 中国药房，2016，27(29)：4130-4132.
[14] 刘国恩. 中国药物经济学评价指南2020[M]. 北京：中国市场出版社，2020：10-11.
[15] 崔鑫，韩晟，刘峘，等. 基于决策树模型的芪龙胶囊治疗缺血性脑卒中的成本-效果分析[J]. 中国药物经济学，2022，17(11)：5-9，15.
[16] 黄冰琳. 万古霉素治疗药物监测的临床应用分析和经济学评价[D]. 福州：福建医科大学，2020.
[17] 律颖. 急性缺血性脑卒中的药物治疗[J]. 人民军医，2000，19(1)：305-306.
[18] 贺旭，王伟，汤艳，等. 神经保护剂在脑缺血后大脑神经再生中的作用[J]. 中国老年学杂志，2020，40(17)：3787-3790.
[19] 吴飞华，余辉，王叶遵. 基层医院药品不良反应漏报情况调查与原因分析[J]. 临床合理用药杂志，2021，14(2)：147-149.

(收稿日期：2022-07-31　修回日期：2023-03-14)
(编辑：孙　冰)

(上接第977页)

[6] DENG W X, CHEN J, LI Q, et al. Comparison of periarticular injection and intra-articular injection for pain management after total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis[J]. J Perianesthesia Nurs, 2021, 36(4): 406-412.
[7] VIRANI F, MILLER M. Alfentanil in inpatient palliative medicine: practice survey[J]. BMJ Support Palliat Care, 2021, 21(5): 1136-1140.
[8] 武俊超. 阿芬太尼在临床中应用概述[J]. 养生保健指南，2021(48)：169-171.
[9] 王子元，梁映霞，卢克良. 阿芬太尼复合罗哌卡因在臂丛神经阻滞中应用价值[J]. 临床军医杂志，2022，50(1)：81-82，85.
[10] HAWKER G A, MIAN S, KENDZERSKA T, et al. Measures of adult pain: visual analog scale for pain (VAS pain), numeric rating scale for pain (NRS pain), McGill pain questionnaire (MPQ), short-form McGill pain questionnaire (SF-MPQ), chronic pain grade scale (CPGS), short form-36 bodily pain scale (SF-36 BPS), and measure of intermittent and constant osteoarthritis pain (ICOAP) [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2011, 63 (Suppl 11): S240-S252.
[11] 李峴，冉娅娟，刘蕊，等. 本院2016－2018年第二类精神药品使用现状分析[J]. 西南医科大学学报，2020，43(6)：596-600.
[12] 张鹏媛. 洛阳市精神卫生中心焦虑障碍患者药物使用现状与依从性跟踪分析[D]. 新乡：新乡医学院，2020.
[13] MANCHESTER K R, LOMAS E C, WATERS L, et al. The emergence of new psychoactive substance (NPS) benzodiazepines: a review[J]. Drug Test Anal, 2018, 10(2): 392-393.
[14] ROMAN M, STRÖM L, TELL H, et al. Liquid chromatography/time-of-flight mass spectrometry analysis of postmortem blood samples for targeted toxicological screening[J]. Anal Bioanal Chem, 2013, 405(12): 4107-4125.
[15] 彭丹晖，邓玲燕，黎阳. 阿片受体最新研究进展[J]. 医学综述，2015，21(24)：4444-4447.
[16] CHILDERS S R. Opioid receptor-coupled second messenger systems[J]. Life Sci, 1991, 48(21): 1991-2003.
[17] LIU Z, JIANG M, XU T, et al. Analgesic effect of ropivacaine combined with dexmedetomidine on brachial plexus block[J]. BMC Anesthesiol, 2018, 18(1): 107.
[18] ROKHTABNAK F, ALE BOUYEH M R, SEYED SIAMDUST A, et al. Comparison of the effects of intra-articular sole ropivacaine and combined ketorolac and ropivacaine for pain control after knee arthroscopy surgery [J]. Br J Pain, 2015, 9(3): 149-156.
[19] SHUM S, SHEN D D, ISOHERRANEN N. Predicting maternal-fetal disposition of fentanyl following intravenous and epidural administration using physiologically based pharmacokinetic modeling[J]. Drug Metab Dispos, 2021, 49(11): 1003-1015.
[20] 高歌. 阿芬太尼的研究概述[J]. 养生保健指南，2021(23)：297-298.
[21] PANIGRAHI R, ROY R, MAHAPATRA A K, et al. Intra-articular adjuvant analgesics following knee arthroscopy: comparison between single and double dose dexmedetomidine and ropivacaine A multicenter prospective double-blind trial[J]. Orthop Surg, 2015, 7(3): 250-255.

(收稿日期：2022-10-19　修回日期：2022-12-10)
(编辑：曾海蓉)