

乙酰半胱氨酸泡腾片治疗慢性阻塞性肺疾病的药物临床综合评价^Δ

徐晓涵^{1,2*}, 张志玲^{1,2}, 门 鹏^{1,2}, 翟所迪^{1,2#} (1. 北京大学第三医院药剂科, 北京 100191; 2. 北京大学医学部药物评价中心, 北京 100191)

中图分类号 R974 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)01-0070-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.01.015



摘要 目的:评价乙酰半胱氨酸泡腾片治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)的临床综合价值,为各级决策提供证据并更好地指导临床实践。方法:检索国内外文献/文摘数据库,纳入临床诊疗指南(含专家共识)、系统评价/Meta分析和随机对照试验等循证医学证据;通过药品生产企业和第三方药品市场数据库,获取药品说明书以及药品价格、采购和销售数据。按照《药品临床综合评价管理指南(2021年版 试行)》中的方法,对乙酰半胱氨酸泡腾片治疗COPD的安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性和可及性6个价值维度进行定性、定量分析。结果:初筛获得1 746篇文献,最终纳入系统评价/Meta分析22篇。有效性和安全性方面,乙酰半胱氨酸泡腾片可改善COPD患者的肺功能、血气分析等临床疗效结局指标,且总体不良事件发生率与安慰剂或空白对照相当,未发生严重不良事件。经济性方面,在常规治疗基础上加用乙酰半胱氨酸泡腾片治疗慢性阻塞性肺病急性加重期更具有经济性。乙酰半胱氨酸泡腾片在制剂方面具有创新性,更有利于吞咽不便或对气味敏感的患者人群。乙酰半胱氨酸泡腾片的药价水平、可负担性和可获得性均良好。结论:对于COPD患者,乙酰半胱氨酸泡腾片具有良好的临床应用价值。

关键词 乙酰半胱氨酸;泡腾片;慢性阻塞性肺疾病;药品临床综合评价

Comprehensive Clinical Evaluation of N-Acetylcysteine Effervescent Tablets in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease^Δ

XU Xiaohan^{1,2}, ZHANG Zhiling^{1,2}, MEN Peng^{1,2}, ZHAI Suodi^{1,2} (1. Dept. of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Pharmaceutical Evaluation Center, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the clinical comprehensive value of N-acetylcysteine effervescent tablets in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease(COPD), so as to provide evidence for decision-making at all levels and to better guide clinical practice. **METHODS:** Domestic and foreign literature/abstract databases were searched, and evidence-based medical evidence such as clinical diagnosis and treatment guidelines (including expert consensus), systematic reviews/Meta-analysis and randomized controlled trials were included. Drug instructions, prices, procurement and consumption sum were obtained from drug manufacturers and third-party drug market databases. Safety, efficacy, economy, innovation, suitability, and accessibility of N-acetylcysteine effervescent tablets in the treatment of COPD were qualitatively and quantitatively evaluated according to the Guidelines for Comprehensive Clinical Evaluation of Drugs (Trial Version 2021). **RESULTS:** A total of 1 746 articles were obtained from the primary screening, 22 studies were finally included in the systematic review/Meta-analysis. In terms of efficacy and safety, N-acetylcysteine effervescence tablets could improve the pulmonary function, blood gas analysis and other clinical efficacy outcome indicators of COPD, and the overall incidence of adverse events was similar to that of placebo or blank control, and no severe adverse events were observed. In terms of economy, it was more economical to use N-acetylcysteine effervescent tablets on the basis of conventional treatment in the treatment of acute exacerbation of COPD. N-acetylcysteine effervescent tablets were innovative in terms of preparation, which was more conducive to patients with difficulty in swallowing or sensitive to odor. The price level, affordability and availability of N-acetylcysteine effervescent tablets were good. **CONCLUSIONS:** For patients with COPD, N-acetylcysteine

Δ 基金项目:国家重点研发计划资助项目(No. 2020YFC2008305)

* 主管药师。研究方向:循证药学。E-mail:kelly1211@sina.com

通信作者:主任药师。研究方向:循证药学。E-mail:zhaisuodi@163.com

effervescent tablets have good clinical application value.

KEYWORDS N-acetylcysteine; Effervescent tablets; Chronic obstructive pulmonary disease; Clinical application evaluation

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种常见的、可预防和治疗疾病。以气道和肺泡异常所引起的持续呼吸道症状及气流受限为主要特征,慢性气道黏液高分泌是 COPD 重要的病理生理特征和临床表现,存在慢性气道黏液高分泌的 COPD 患者急性加重更频繁,肺功能下降更严重,住院率和病死率也更高^[1]。减少气道黏液堆积对 COPD 患者的治疗很重要。N-乙酰半胱氨酸 (N-acetylcysteine, NAC) 是一种黏液溶解剂,具有抗氧化、抗炎、扩张微血管等药理作用,其口服和吸入制剂在临床上可用于浓稠痰液过多的呼吸系统疾病^[2]。COPD 患者定期使用 NAC 可减少病情恶化,并适度改善健康状况^[3]。NAC 原料药呈强酸性且具有硫化氢臭味,对消化道和呼吸道的黏膜刺激大,可能会引起恶心、呕吐、流涕和胃炎等,泡腾片剂型含有二氧化碳源的崩解剂及矫味剂,可通过剂型制备调整 NAC 的 pH、口感和生物利用度^[4-5]。乙酰半胱氨酸泡腾片被批准用于治疗分泌大量浓稠痰液的 COPD、慢性支气管炎、肺气肿等慢性呼吸系统感染,常规用法用量为成人 1 日 1~2 次,1 次 1 片 (600 mg),以温开水 (≤40℃) 溶解后服用^[6]。本研究依据《药品临床综合评价管理指南 (2021 年版 试行)》^[7],通过对乙酰半胱氨酸泡腾片治疗 COPD 进行临床综合评价,为乙酰半胱氨酸泡腾片临床用药实践和准入决策提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 分析对象

本研究的药品分析对象为乙酰半胱氨酸泡腾片,患者人群为稳定期 COPD 患者或慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 患者。

1.2 证据/数据类型及来源

1.2.1 证据/数据类型:本研究拟纳入包括临床诊疗指南 (含专家共识)、系统评价/Meta 分析和随机对照试验 (RCT) 等循证医学证据,药品说明书,以及我国药品价格、采购和销售数据。

1.2.2 证据/数据来源:循证医学研究来源于国内外文献/文摘数据库,包括中国知网 (CNKI)、万方数据库 (Wanfang Data)、中国生物医学文献服务系统 (SinoMed) 等中文数据库以及 PubMed、Embase、the Cochrane Library 等英文数据库。采用药品通用名“乙酰半胱氨酸 (acetylcysteine)”,剂型“泡腾片 (effervescent tablets)”或“颗粒剂 (Granules)”,或商品名“富露施 (Fluimucil)”“金康速力 (Jin Kang Su Li)”和“麦可素 (Mucosof)”进行检索 (检索时间为建库至 2022 年 7 月)。药品说明书与药品价格、采购和销售数据来源于药品生产企业和第三方药品市场数据库。

1.3 方法

1.3.1 有效性与安全性:筛选出研究乙酰半胱氨酸泡腾片或颗粒剂的 RCT,采用 Cochrane Risk of Bias 工具评价研究的偏

倚风险。比较乙酰半胱氨酸泡腾片组与对照组的临床有效性、安全性;若针对同一患者人群、同一对照组的同类型研究 ≥3 篇,开展定量 Meta 分析。

1.3.2 经济性:筛选出报道乙酰半胱氨酸泡腾片治疗成本、增量治疗成本、成本-效果比、患者延长的质量调整生命年、增量成本-效果比等经济性指标的研究,开展定量或定性分析。

1.3.3 创新性:根据临床诊疗指南 (含专家共识) 中与乙酰半胱氨酸相关的推荐意见,分析其满足临床需求的情况,评价其临床创新性;根据相关专利情况,评价其产品创新性。

1.3.4 适宜性:结合泡腾片的制剂特点,根据药品说明书及相关文献信息,围绕药品技术特点适宜性和临床适宜性,从药品有效期和储存/运输条件、用法用量、疗程等 (对比品种为其他剂型 NAC 药品) 方面进行适宜性评价。此外,对不同剂型 NAC 的日剂量进行统计分析,评价乙酰半胱氨酸泡腾片的给药适宜性。

1.3.5 可及性:根据药品价格、采购和销售数据,从药品价格水平、可获得性和可负担性 3 个方面评价不同厂家乙酰半胱氨酸泡腾片的可及性。

2 结果

最终纳入 Meta 分析 22 篇^[8-29],共 2 075 例患者,其中干预组患者 1 052 例,对照组患者 1 023 例。文献筛选流程见图 1。

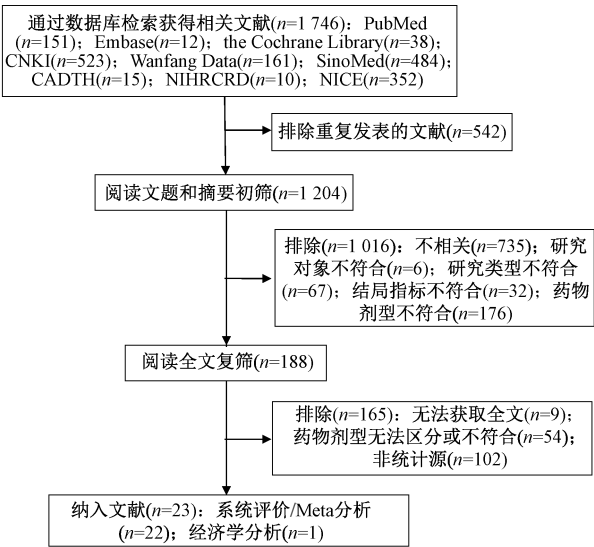


图 1 文献筛选流程

Fig 1 Literature screening process

2.1 安全性

分别有 4 篇研究^[8-11]和 2 篇研究^[12-13]报告了 COPD 总体和 AECOPD 患者不良反应发生情况,使用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示,乙酰半胱氨酸泡腾片组与安慰剂或空白对照组的总体不良反应发生率相当,差异无统计学意义 (OR=1.46, 95%CI=0.71~2.99, P>0.05)。乙酰半胱氨酸泡腾片的

不良反应轻微,胃肠道反应(恶心、呕吐和腹泻等)、皮肤反应(皮疹、瘙痒等)和头痛等偶尔发生,一般减量或停药即缓解,罕见过敏反应,未见严重不良反应^[6,8-13]。

2.2 有效性

使用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示,除 AECOPD

表 1 乙酰半胱氨酸泡腾片对 COPD 和 AECOPD 患者肺功能、血气分析指标效果的 Meta 分析结果

Tab 1 Meta-analysis on effect of N-acetylcysteine effervescent tablets on pulmonary function and blood gas analysis indicators in patients with COPD and AECOPD

指标	患者人群	干预组 vs. 对照组	MD	95%CI	P
FEV ₁	COPD 患者	乙酰半胱氨酸泡腾片+常规治疗 vs. 常规治疗	0.21	0.07~0.36	0.004
	AECOPD 患者	乙酰半胱氨酸泡腾片+常规治疗 vs. 常规治疗	0.28	0.10~0.47	0.004
FVC	COPD 患者	乙酰半胱氨酸泡腾片+常规治疗 vs. 常规治疗	0.29	0.13~0.46	0.000 5
	AECOPD 患者	乙酰半胱氨酸泡腾片+常规治疗 vs. 常规治疗	0.28	0.12~0.44	0.000 8
FEV ₁ /FVC	COPD 患者	乙酰半胱氨酸泡腾片+常规治疗 vs. 常规治疗	6.25	3.96~8.54	<0.000 01
	AECOPD 患者	乙酰半胱氨酸泡腾片+常规治疗 vs. 常规治疗	6.80	5.43~8.16	<0.000 01
PaO ₂	COPD 患者	乙酰半胱氨酸泡腾片+常规治疗 vs. 常规治疗	8.21	2.45~13.97	0.005
	AECOPD 患者	乙酰半胱氨酸泡腾片+常规治疗 vs. 常规治疗	7.55	1.87~13.23	0.009
PaCO ₂	COPD 患者	乙酰半胱氨酸泡腾片+常规治疗 vs. 常规治疗	-4.71	-8.42~-1.00	0.01
	AECOPD 患者	乙酰半胱氨酸泡腾片+常规治疗 vs. 常规治疗	-11.46	-11.46~-0.86	0.09

对于 COPD 稳定期患者的急性加重风险,乙酰半胱氨酸泡腾片组与本组治疗前或安慰剂组相比可减少患者 1 年内急性加重次数(本组治疗前后比较:治疗前(1.83±0.97)次 vs. 治疗后(1.17±0.85)次, $P<0.05$;与安慰剂组比较;乙酰半胱氨酸泡腾片组 0.96 次/年 vs. 安慰剂组 1.71 次/年, $P<0.05$)^[9,28],差异均有统计学意义。但另有研究结果显示,乙酰半胱氨酸泡腾片组与安慰剂组患者 1 年内急性加重率的差异无统计学意义($P>0.05$)^[29]。

2.3 经济性

1 篇成本分析研究^[30]结果显示,AECOPD 合并Ⅱ型呼吸衰竭患者接受乙酰半胱氨酸泡腾片联合常规治疗,相对于单纯常规治疗,其住院时间显著缩短,住院费用显著减少(10 395.1 元 vs. 14 588.7 元),差异有统计学意义($P<0.05$);利用其有效性数据进行成本-效果分析发现,每多有效治疗 1 例患者可以节省 315.3 元,见表 2。提示乙酰半胱氨酸泡腾片联合常规治疗相对于常规治疗更具有经济性。

表 2 乙酰半胱氨酸泡腾片治疗 COPD 的成本-效果分析
Tab 2 Cost-effectiveness analysis of N-acetylcysteine effervescent tablets in the treatment of COPD

干预措施	病例数	成本/元	治疗有效率/%	成本-效果比	增量成本-效果比
乙酰半胱氨酸泡腾片+常规治疗	75	10 395.1	84.0	123.8	-315.3
常规治疗	75	14 588.7	70.7	206.4	

2.4 创新性

NAC 原料呈强酸性,pH 为 1.5~2.5,有类似蒜的臭气,且有引湿性^[31]。普通片剂、颗粒剂、溶液剂以及雾化吸入剂型在工艺过程中均无法调整其 pH,对消化道黏膜刺激大。乙酰半胱氨酸泡腾片加入碱性发泡剂碳酸氢钠,可将 pH 调整至 4 左右,降低强酸性对胃黏膜的刺激,并增强稳定性。

2.5 适宜性

乙酰半胱氨酸泡腾片需用温开水溶解后服用,药物溶液气芳香,易拆分零散剂量。与颗粒剂相比,泡腾片可自动崩解,不需手动混匀;与普通片剂和胶囊剂相比,泡腾片更适合儿童、吞

患者的动脉血气二氧化碳分压(PaCO₂)水平外,乙酰半胱氨酸泡腾片可以改善 COPD 和 AECOPD 患者的第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)、用力肺活量(FVC)、FEV₁/FVC 和动脉血气氧分压(PaO₂)水平,以及 COPD 患者的 PaCO₂ 水平,与对照组相比,差异均有统计学意义,具体分析结果数据见表 1。

咽困难以及对气味敏感等特殊人群使用,有利于提高患者服药依从性。

2.6 可及性

根据易联招采网 2021 年全国各省执行的中标采购价格数据,按 NAC 0.6 g 治疗 COPD 的日剂量计算,乙酰半胱氨酸普通片剂日治疗费用最低(3.69~4.53 元/日),其次为泡腾片(4.49~6.32 元/日),胶囊剂、颗粒剂日治疗费用分别为 4.93~6.00、5.68~11.94 元/日,吸入溶液日治疗费用最高(18.76~138.40 元/日)。乙酰半胱氨酸泡腾片价格水平与普通片剂基本相当,低于吸入溶液。

可获得性方面,乙酰半胱氨酸泡腾片目前为国家基本医保乙类药品,限定支付范围为 COPD 患者。医疗机构配备情况方面,全国各省、直辖市不同级别医疗机构均有配备乙酰半胱氨酸泡腾片,其中一级及未定级医疗机构占比为 65.3%。

可负担性方面,本研究在计算可负担性时使用国家统计局公布的 2021 年全国居民人均可支配收入 35 128 元作为参考^[32]。由于 COPD 治疗疗程和用药周期较长,因此,以居民年收入代替日薪进行计算。计算公式为:可负担性=限定日剂量×单位剂量价格×365/居民年均可支配收入。乙酰半胱氨酸泡腾片可负担性均<1,可负担性良好。

3 讨论

本研究结果显示,安全性方面,乙酰半胱氨酸泡腾片总体不良事件发生率与安慰剂或空白对照相当,未发现严重不良事件。有效性方面,乙酰半胱氨酸泡腾片可改善 COPD 患者的临床疗效、肺功能和血气分析等结局指标,其中 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC、PaO₂、PaCO₂ 水平与安慰剂或空白对照比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),乙酰半胱氨酸泡腾片可减少急性加重风险,验证了其对 COPD 治疗的临床疗效和安全性。经济性方面,在常规治疗基础上加用乙酰半胱氨酸泡腾片可带来经济学获益。乙酰半胱氨酸泡腾片因药品制剂特点和创新性,在适宜性方面更有利于吞咽不便或对气味敏感的患者人群。根据国内居民收入水平和市场供应情况,乙酰半胱氨酸泡腾片有较好可及性。

本研究尚存在一定局限性:(1)纳入文献中乙酰半胱氨酸泡腾片的使用剂量有差别(0.6~1.8 g/d 不等),另外由于治疗程和观察时限的差异(1 周至 1 年不等),导致结果可能存在一定误差。(2)本研究侧重于已发表文献资料的整合分析,有待结合真实世界数据进一步验证。目前尚无针对 COPD 患者使用乙酰半胱氨酸泡腾片的高质量药物经济学研究,需进一步探索乙酰半胱氨酸泡腾片在 COPD 患者人群的经济效益。

参考文献

[1] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组,中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2021,44(3):170-205.

[2] UpToDate. 乙酰半胱氨酸[EB/OL]. (2022-07-12)[2022-07-14]. https://www.uptodate.cn/contents/zh-Hans/92133?kp_tab=drug_dxy&display_rank=1&search=乙酰半胱氨酸&selectedTitle=1~134&source=panel_search_result.

[3] The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2020 GOLD reports: 2020 global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD [EB/OL]. (2021-11-15)[2022-07-14]. <https://goldcopd.org/gold-reports/>.

[4] 用药参考.吸入用乙酰半胱氨酸溶液(富露施)[EB/OL]. (2022-07-12)[2022-07-14]. <https://drugs.medlive.cn/drugref/html/18418.shtml>.

[5] GREENE S C, NOONAN P K, SANABRIA C, et al. Effervescent N-acetylcysteine tablets versus oral solution N-acetylcysteine in fasting healthy adults; an open-label, randomized, single-dose, crossover, relative bioavailability study[J]. Curr Ther Res Clin Exp, 2016, 83: 1-7.

[6] 用药参考.乙酰半胱氨酸泡腾片(金康速力)[EB/OL]. (2022-07-12)[2022-07-14]. <https://drugs.medlive.cn/drugref/html/17285.shtml>.

[7] 国家卫生健康委员会药物政策与基本药物制度司.国家卫生健康委办公厅关于规范开展药品临床综合评价工作的通知:国卫办药政发〔2021〕16 号[EB/OL]. (2021-07-28)[2021-07-30]. <http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s2908/202107/532e20800a47415d84adf3797b0f4869.shtml>.

[8] GRASSI C, MORANDINI G C. A controlled trial of intermittent oral acetylcysteine in the long-term treatment of chronic bronchitis[J]. Eur J Clin Pharmacol, 1976, 9(5-6): 393-396.

[9] TSE H N, RAITERI L, WONG K Y, et al. High-dose N-acetylcysteine in stable COPD: the 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HIACE study[J]. Chest, 2013, 144(1): 106-118.

[10] 徐晓光,姜振宇,杜敏娟,等.沙美特罗/丙酸氟替卡松联合 N-乙酰半胱氨酸治疗慢性阻塞性肺疾病的疗效评价[J].吉林大学学报(医学版),2014,40(4):870-874.

[11] 迟玉敏,邸庆国,李敏,等.乙酰半胱氨酸泡腾片治疗慢性阻塞性肺疾病的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2018,34(7):763-766.

[12] BLACK P N, MORGAN-DAY A, MCMILLAN T E, et al. Randomised, controlled trial of N-acetylcysteine for treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [ISRCTN21676344][J]. BMC Pulm Med, 2004, 4: 13.

[13] 初巍巍,霍阳,王莉,等. N-乙酰半胱氨酸对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清中氧化相关物质的影响[J].解放军医药杂志,2014,26(1):40-42.

[14] 严德斌,杨志明,孙炜佳. N-乙酰半胱氨酸对 COPD 患者血清炎症因子、免疫功能及肺功能的影响[J].海南医学院学报,2015,21(12):1627-1629,1632.

[15] 于世伦,蒋广军,郭宏,等.沙美特罗-氟替卡松联合 N-乙酰半胱氨酸对稳定期慢性阻塞性肺疾病患者气道炎症的影响[J].中华全科医师杂志,2008,7(11):754-757.

[16] 戴诗敏,向永红,梁世锋,等. N-乙酰半胱氨酸治疗 COPD 的疗效观察[J].临床肺科杂志,2013,18(6):978-979.

[17] 李俊敏,朱建勇,邝军,等.布地奈德福莫特罗联合乙酰半胱氨酸对稳定期中重度慢性阻塞性肺疾病患者氧化应激的影响[J].临床内科杂志,2016,33(9):620-622.

[18] 韩晶,毛锦娟. N-乙酰半胱氨酸对老年慢性阻塞性肺疾病患者肺功能及细胞因子的影响[J].临床肺科杂志,2016,21(6):1139-1141.

[19] 乔进,施忠,窦志华,等.噻托溴铵联合 N-乙酰半胱氨酸治疗慢性阻塞性肺疾病的临床观察[J].中国药房,2015,26(6):757-759.

[20] 张罗元. N-乙酰半胱氨酸对 AECOPD 患者 IL-10、IL-13 等炎症因子的影响[D].邯郸:河北工程大学,2019.

[21] 杨雪梅,叶艳. N-乙酰半胱氨酸联合沙美特罗/氟替卡松对慢性阻塞性肺疾病急性加重的疗效分析[J].实用医学杂志,2013,29(22):3751-3753.

[22] 马红萍,杨晶,孙黎明,等.特布他林联合 N-乙酰半胱氨酸治疗 AECOPD 的疗效及对患者免疫功能的影响[J].标记免疫分析与临床,2020,27(3):448-452.

[23] 张明洋.富露施联合信必可对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者的疗效观察[D].唐山:华北理工大学,2019.

[24] 王峰,肖海励,王华启. N-乙酰半胱氨酸对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的治疗效果及对氧化应激的影响[J].国际呼吸杂志,2017,37(9):659-662.

[25] 袁晓梅,李华旭,孙致远,等. N-乙酰半胱氨酸对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺功能及血清炎症因子的影响[J].新乡医学院学报,2018,35(4):306-309.

[26] 李敬会,蔡莉莉,李丽娜. N-乙酰半胱氨酸对老年慢性阻塞性肺疾病炎症反应的影响[J].实用老年医学,2015,29(4):330-332.

[27] 付英霞,王希柱,袁亚军,等. N-乙酰半胱氨酸治疗慢性阻塞性肺疾病的对照研究[J].医学研究杂志,2010,39(4):97-100.

[28] 尹义平,周琴,郭光云,等. N-乙酰半胱氨酸治疗高风险慢性阻塞性肺疾病患者的疗效观察[J].实用老年医学,2016,30(4):332-334.

[29] SCHERMER T, CHAVANNES N, DEKHUIJZEN R, et al. Fluticasone and N-acetylcysteine in primary care patients with COPD or chronic bronchitis[J]. Respir Med, 2009, 103(4):542-551.

[30] 郝文东,王国芳,张彩莲,等. N-乙酰半胱氨酸联合双水平气道正压通气治疗 AECOPD 合并 II 型呼吸衰竭的疗效及作用机制研究[J].现代中西医结合杂志,2018,27(7):724-727.

[31] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2020 年版.北京:中国医药科技出版社,2020:7.

[32] 国家统计局.中华人民共和国 2021 年国民经济和社会发展统计公报[EB/OL]. (2022-02-28)[2022-07-14]. http://www.stats.gov.cn/tjsj/zxfb/202202/t20220227_1827960.html.

(收稿日期:2022-09-08 修回日期:2022-09-27)