

机器学习方法在预测麻精药品不合理使用风险中的应用现状和思考

周虎子威^{1, 2, 3}, 张云静^{1, 2, 3}, 于琳琳^{1, 2, 3}, 聂晓璐^{1, 4}, 詹思延^{1, 2, 3}, 王胜锋^{1, 2, 3}

1. 北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系 (北京 100191)
2. 国家药品监督管理局药物警戒研究与评价重点实验室 (北京 100022)
3. 重大疾病流行病学教育部重点实验室 (北京大学) (北京 100191)
4. 国家儿童医学中心/首都医科大学附属北京儿童医院临床流行病学与循证医学中心 (北京 100045)

【摘要】 麻醉药品、精神药品不合理用药在欧美国家已造成了严重的公共卫生问题, 评估麻精药品的滥用及其他不合理用药模式风险、监督麻精药品全流程合理合规使用是监管工作的重点难点。近年来, 国外借助真实世界数据, 采用机器学习方法构建预测模型以快速识别药物滥用和药物使用障碍, 以及预测药物依赖、持续使用等不合理使用模式和不良反应等研究日益增多, 然而我国学者对类似研究范式关注仍较少。通过梳理麻精药品预测模型研究现状, 集中关注阿片类药物用药风险预测相关研究, 概括研究场景和研究设计要点, 提出对模型转化和我国监管重点的思考, 以期为将机器学习用于中国麻精药品监管领域提供思路。

【关键词】 麻醉药品; 精神药品; 药物滥用; 物质使用障碍; 药物不良反应; 机器学习; 预测模型

Application of machine learning methods in predicting the risk of irrational use of narcotic and psychotropic drugs: current status and considerations

Hu-Zi-Wei ZHOU^{1,2,3}, Yun-Jing ZHANG^{1,2,3}, Yue-Lin YU^{1,2,3}, Xiao-Lu NIE^{1,4}, Si-Yan ZHAN^{1,2,3}, Sheng-Feng WANG^{1,2,3}

1. Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China

2. Key Laboratory of Pharmacovigilance Research and Evaluation, NPMA, Beijing 100022, China

3. Key Laboratory of Epidemiology of Major Diseases (Peking University), Ministry of Education, Beijing 100191, China

4. Center for Clinical Epidemiology and Evidence-based Medicine, National Center for Children's Health, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China

Corresponding author: Sheng-Feng WANG, Email: shengfeng1984@126.com

【Abstract】 The irrational use of narcotic drugs and psychotropic drugs has led to significant public health issues in Europe and the United States. It is a key challenge in

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202304010

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82173616)

通信作者: 王胜锋, 博士, 副研究员, 博士研究生导师, Email: shengfeng1984@126.com

the regulatory work to assess the risk of drug abuse and other irrational use pattern, and to supervise the entire process of the use of narcotic and psychotropic drugs. Over recent years, an increasing number of studies oversea have used machine learning methods to build predictive models to rapidly identify drug abuse and drug use disorders, predict drug dependency, persistent use and other irrational use patterns and adverse effects using real-world data, while Chinese scholars still pay less attention to similar research paradigms. This paper compares the status of research on narcotic and psychotropic drug prediction models, mainly focuses on the related research of opioid drug risk prediction, summarizes the research scenarios and key points of research design, as well as presents considerations on model transformation and regulatory priorities for China, aiming to provide suggestions for the use of machine learning in the field of narcotic and psychotropic drug regulation in China.

【Keywords】 Narcotic drugs; Psychotropic drugs; Drug abuse; Substance use disorder; Adverse drug reactions; Machine learning; Prediction model

近 20 年来,以阿片类药物为代表的麻醉和精神药品(以下简称“麻精药品”)非医疗目的使用(滥用)的大流行在美国和加拿大等国家已经造成了严重的公共卫生问题,每年被诊断为物质使用障碍和因过量服用药物致死的患者人数迅速增长^[1]。这种令人担忧的趋势引发了国外学者使用机器学习等方法结合真实世界数据对相关药物依赖、滥用、过量使用、使用障碍等多种不良事件构建风险预测模型、提示患者未来发生不合理使用风险的尝试,并在近十年来不断发展^[2-4]。机器学习是人工智能领域应用广泛的一种技术,可以依靠大数据和高计算能力基于样本数据构建模型,在不依靠显式编程的情况下做出预测或者决策并加以改进。近年来,机器学习在药品监管领域的应用快速发展,主要场景包括识别和验证生物标志物、记录和分析临床试验数据、监测和挖掘不良反应发生信号、预测和提醒不良事件发生风险、提取和处理不良事件报告、评估和优化药物监管和决策流程、识别和获取社交媒体药物相关信息等^[5]。

在我国,麻精药品指列入《麻醉药品目录》《精神药品目录》的药品及其中间体的总称,这些药物在疼痛管理、精神疾病治疗等领域起到不可替代的作用,但其中部分药品不规范地连续使用易产生依赖性,容易造成滥用,若流入非法渠道则可能造成严重的社会危害,因此如何在保证药物可及性的同时加强全流程监管一直是麻精药品管理所关注的重点难点^[6-8]。虽然我国的麻精药品用量在国际上一直处于低水平,但近年来仍

不断增长,出现药物依赖和滥用的潜在风险正在日益扩大^[9-10]。然而,我国的麻精药品监管目前仍在发展建设阶段:一方面,我国药物滥用监测渠道较为有限,国家层面的药物滥用监测系统报告主要来自基层各级医疗卫生和戒毒机构的主动上报,现有关于药物滥用现状的数据来源也大多集中在戒毒人员中;另一方面,针对药物依赖和滥用监测和管理的规定尚不完善,医疗机构对麻精药品处方管理和使用的监管落实仍存在漏洞,对因医疗目的使用麻精药品而产生药物依赖性甚至滥用的潜在风险监管仍然缺位,亟需进一步加强监管的覆盖范围和力度^[8,11-12]。提高麻精药品监管能力不仅需要继续完善对医疗目的麻精药品使用趋势的监测和报告,也需要主动识别不合理使用麻精药品的潜在高风险人群,并对高危人群加强监测。因此,本文将通过梳理机器学习在国外麻精药品监管的应用场景,分析研究设计要点,以期为中国开展类似研究提供参考。

1 应用场景

1.1 快速识别药物滥用和使用障碍

根据世界卫生组织定义,药物滥用(drug misuse / abuse)指将某种药物用于与法律或医学准则不一致的目的^[13]。如果 1 例患者反复使用酒精或药物导致出现临床上的显著障碍(如健康问题,或无法在家庭和社会行为中履行责任等)时,则认为其出现了物质使用障碍(substance use disorder, SUD)^[14]。滥用和 SUD 诊断的确定涉及对多维度用药记录的评估和使用后果的判

断, 仅依靠诊断名称或有限的国际疾病分类编码 (international classification of diseases, ICD) 进行识别将发生大量遗漏, 但逐一提示相关诊断的药物处方信息、急诊访问记录、住院记录等人工审查几无可能^[4]。为此, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 提出可计算表型的概念。可计算表型是利用电子健康记录数据检测特定临床事件或疾病的可重复使用的计算机搜索查询。与人工审查相比, 计算机从病历中提取大量信息的速度更快、成本更低^[15]。已有研究使用多种机器学习方法构建可计算表型自动识别药物滥用行为, 且表现良好^[16-19]。如 Afshar 等^[17] 整合自然语言处理与卷积神经网络识别 56 227 例住院患者的阿片类药物滥用, C 统计量达 0.99, 并捕获了传统问卷工具未能识别的滥用患者; Blackley 等^[16] 使用自然语言处理提取并映射电子病历数据, 结合机器学习分类器识别阿片使用障碍患者, F_1 得分 (F_1 -Score) 高达 0.968, 性能高于人工输入识别规则。

1.2 预测药物不合理使用模式

药物不合理使用包括用药过程中产生的药物依赖 (dependence)、成瘾、过量使用或其他对个体的躯体健康或精神健康带来显著危害的用药模式。在美国阿片类药物非医疗使用泛滥的背景下, 评估药物长期使用、过量使用和阿片使用障碍 (opioid use disorder, OUD) 等不合理使用模式发生风险的研究已充分发展, 部分代表性研究如表 1。经典的如 Dong 等^[20] 基于电子病历数据构建了阿片类药物过量使用预测模型, 随机森林和深度学习模型分别得到最好的召回率 (85.7%) 和查准率 (99.2%); Lo-Ciganic 等^[21] 基于深度学习模型识别的高风险组捕获了所有阿片药物过量使用事件的 90% 以上, 而仅基于处方剂量和处方者数量等指标的高危患者识别工具只捕获了其中的 29%。

1.3 预测药品不良反应

相比其他药品, 麻精药品不良反应发生率较高, 且可能发生严重后果。以阿片类药物为例, 恶心呕吐的发生率约为 30%, 少数患者在达到镇痛剂量前即出现头晕、嗜睡, 剂量过大则可出现呼吸抑制甚至是中毒死亡^[22]。不良反应与患者特征有关, 如高龄、合并肾脏疾病、精神疾病患者使用阿片类药物更易发生严重不良反应^[23-24]。根据患者特征预测不良反应的发生风险有助于预防

性控制处方剂量, 并对高危患者给予重点关注。Sharma 等^[25] 使用 XGBoost、Logistic 回归和神经网络预测患者 30 d 内因阿片类药物严重不良事件导致的住院、急诊或死亡, 三种算法的高危患者分辨能力均优于药物处方安全指南。Chae 等^[26] 基于电子病历数据开发了术中使用芬太尼 48 h 内发生恶心呕吐症状的在线预测程序, C 统计量为 0.72, 高于使用最广泛的简化风险评估问卷。此外, Vanikili 等^[27] 使用 K-means 聚类识别了阿片类药物与其他药物的相互作用, 发现同时使用胰岛素和阿片类药物的患者不良反应发生率更高。

1.4 预测社交媒体用户滥用风险

社交媒体平台用户多、数据更新快、互动性强, 可能使更多药物滥用相关信息得到披露, 因此也推动研究者尝试根据用户推文对药物滥用风险进行预测^[28]。研究者通常关注具有大量用户的公开社交媒体, 制定药品名称检索词库并抓取部分推文进行人工标注, 使用监督或半监督学习算法分析关注推文反映的滥用风险^[28-31]。例如, Garg 等^[28] 使用多种机器学习方法根据 Raddit 平台中含有芬太尼及衍生关键词的推文对用户进行了药物滥用风险分级, 模型 F_1 分数为 0.72~0.75, 分类精度良好。近年来, 一些无监督学习方法也被尝试引入以在关于麻精药品的海量社交信息中自动筛选药物滥用相关的高风险推文, 但准确性仍待进一步评估^[32-33]。

2 预测模型构建要点

明确研究数据、人群和结局是任何流行病学研究设计的基础, 而恰当的预测指标、模型算法和评估方式则是构建良好预测模型的关键。

2.1 研究数据的选择

相比肿瘤和其他常被选作预测模型结局的慢性疾病, SUD 和其他药物不合理使用结局发生率低、观察期长, 构建性能稳定的预测模型需要纳入大量研究人群, 这要求研究数据源提供足够的随访时间。美国几个大型公共或商业保险索赔数据库可以提供州级或全国水平的数十万参保人群 3 年以上的连续随访记录, 同时对门诊和住院期间药物处方信息、医疗行为和疾病诊断收集全面, 数据可及性也较高, 是现有研究最常使用的数据来源^[39,43]。但医保数据存在诸多固有的局限性, 如医保类型本身可能影响药物滥用发生, 疾

表1 应用机器学习预测麻醉药品不合理使用模式的代表性研究
Table 1. Representative studies on the application of machine learning to predict irrational use patterns of narcotic drugs and psychotropic drugs

研究	研究目的	数据库	样本选择	预测变量	结局定义	算法	结果	最佳预测变量
Singh等(2022) ^[34]	预测成年患者在手术后延长使用阿片类药物风险	电子病历数据库、处方药物监测数据、自我报告	密歇根州成年人, 观察期内发生记录在册的手术(24 040人)	术前30 d内至少2次处方或术后4~90 d内至少1次处方; 既往处方信息及疼痛状态	术前30 d内至少2次处方或术后4~90 d内至少1次处方	弹性网络 Logistic回归	$AUC=0.87$, 在术前曾有阿片类药物处方的人群中效果更好	术前阿片类药物处方数量、种族、手术创伤大小、氢可酮/氨基苯酚处方数
Lo-Cigamic等(2021) ^[35]	验证刑事司法数据在阿片类药物过量使用预测模型中的价值	公共服务数据库、刑事司法数据库、Medicaid医保索赔数据库、尸检报告数据	宾夕法尼亚州阿勒格尼县12岁以上的Medicaid参保人, 未发生过阿片类药物过量使用(237 259人)	290个, 包括人口特征、健康状况、既往处方阿片类药物使用模式、其他相关药物使用、公共服务和刑事司法记录	下一个30 d内患者发生以非致命阿片过量为主要诊断或次要诊断的事件	GBM	相较于仅Medicaid的模型($AUC=0.871$), 加入司法数据后的模型性能有所提高($AUC=0.887$)	年龄、种族、索赔记录中的OUD诊断、接受公共救助、医疗保险类型是最重要的变量; 影响最大的30个变量中9个来自刑事司法数据库
Dong等(2021) ^[36]	预测阿片类药物曾用药者发生OUD的风险	商业保险索赔和电子病历数据库	18~66岁阿片药物曾用药者, 排除肿瘤患者(111 456人)	1 468个, 包括诊断特征、实验室检查特征、人口特征、临床症状特征和药物特征	第一次发生OUD诊断(通过前5次就诊提供的信息预测该次OUD发生风险)	LSTM	相对DNN、决策树、随机森林等算法, LSTM表现出最好的性能($AUC=0.937$)	阿片类药物剂量、其他疼痛治疗药物、疼痛诊断、关节组织疾病、吸烟、饮酒、服用抗焦虑药物
Thompson等(2021) ^[37]	预测青少年处方镇静剂的非医疗使用风险	药物使用及健康全国调查	调查中14~29岁青少年, 未发生过处方镇静剂非医疗使用(471 097人)	21个, 包括人口特征、既往药物滥用、精神疾病、行为态度	开始预测后1~12个月内发生超出医疗推荐用法的处方镇静剂使用	神经网络	$AUC=0.866$	年龄、婚姻状态、过早使用酒精、任何药物滥用、危险行为态度
Reps等(2020) ^[38]	使用简化评估工具预测患者第1次开具阿片类药物处方1年内发生OUD的风险	医保索赔数据库, 包括两个商业保险和一个公共数据库	3年内未曾使用阿片类药物的新用药者, 第1次开具阿片类药物处方1年内发生OUD的(6 200 584, 3 955 161, 869 383, 820 750名患者)	超过80 000个预测指标, 覆盖人口统计、就诊类型、医疗事件, 最终不同数据库中100~200个特征	基于ICD-10诊断代码的OUD诊断	LASSO Logistic回归	$AUC=0.76\sim0.85$; 简化为一个含8个二元问题的问卷, 分类问题的问卷后 AUC 仍可达到0.72~0.83	年龄、30 d内急诊访问、任何物质滥用病史、焦虑症史、情绪障碍病史、下背部疼痛病史、肾脏损伤病史、神经性疼痛病史

续表1

研究	研究目的	数据库	样本选择	预测变量	结局定义	算法	结果	最佳预测变量
Sun等 (2020) ^[39]	根据患者前3~6个月的个人信息预测下个月发生阿片类药物过量使用的风险	商业保险数据库	≥1次阿片药物处方的商业保险投保人 (5 293 880人)	78个, 包括医疗记录 (前6个月)、人口特征、处方信息和健康服务利用 (前3个月)	门诊或住院诊断中存在的处方阿片类药物中毒ICD-9-CM诊断代码	弹性神经网络、Logistic模型、传统Logistic回归和随机森林	AUC=0.862~0.888	发生结局前6个月至少一次自杀尝试、阿片类药物依赖诊断和其他药物滥用诊断
Lo-Cigamic等 (2020) ^[40]	预测阿片类药物曾用者每3个月内的OUD发生风险	Medicare索赔数据库	18岁以上Medicare参保人 ≥1次阿片药物处方, 无物质使用障碍病史, 排除肿瘤患者 (361 527人)	269个, 包括人口学特征、健康状况、阿片类药物的使用模式和区域水平指标	3个月内发生于诊断的OUD、针对OUD产生的丁丙诺啡/美沙酮治疗或致死性阿片过量使用	弹性神经网络、随机森林、梯度增强机和深度神经网络	四种模型性能类似 (AUC=0.874~0.882), 药物使用、共病得弹性网络需要最少的预测变量	居住地、短效阿片类药物使用、共病得分、种族、下背部疼痛
Vitzthum等 (2020) ^[41]	肿瘤幸存者中持续使用阿片类药物的风险预测	美国退伍军人事务部医疗信息数据库、肿瘤登记处	患有常见原发肿瘤的退役军人, 接受局部治疗, 治疗后2年内肿瘤未复发 (106 732人)	区域水平指标、人口特征、共病指数、抑郁诊断、酒精依赖、非阿片类药物依赖、BMI和其他定义的高危状态	开始治疗后1~2年内阿片类药物处方覆盖天数 ≥120 d或 ≥10个处方; 替代结局包括阿片过量	多分类Logistic回归和LASSO Logistic回归	预测阿片药物长期使用、过量使用和住院事件的AUC分别为0.87、0.88和0.79	年龄、种族、收入水平、肿瘤类型、此前阿片类药物使用情况
Hastings等 (2020) ^[42]	使用阿片类药物者首次处方前信息预测其依赖行为风险	罗德岛医疗补助记录、社会福利和保险计划、就业、监禁和犯罪历史数据	罗德岛医疗补助参与者, 有阿片类药物处方 (80 768人)	1 301个, 包括人口特征、处方信息、疾病状态、公共服务和犯罪记录, 相似疾病诊断关键词被提取并聚类为诊断组	首次阿片类药物处方5年内发生阿片类药物滥用、过量、OUD、中毒诊断或接受OUD治疗	递归神经网络	AUC=0.801	犯罪记录、首次处方前1年内被捕、苯二氮草类药物使用、婚姻状态、年龄
Lo-Cigamic等 (2019) ^[21]	使用机器学习开发和验证1个动态预测Medicare参保人每3个月内阿片药物过量风险的模型	Medicare公共医疗保险数据库	5%抽样的Medicare参保人至少有1次以上阿片药物处方者 (560 057人)	268个, 包括基线3个月内的特征、健康状况、阿片药物使用模式和区域水平数据	基线后3个月内使用ICD-9和ICD-10代码识别的阿片药物过量或OUD	多分类logistic回归、LASSO Logistic回归、随机森林、梯度增强机和深度神经网络	深度神经网络性能最佳 (AUC=0.91), 何物质使用障碍诊断史、平均每日阿片剂使用量、年龄、残疾状态、阿片药物处方数量	阿片药物总剂量、阿片药物使用障碍诊断史、平均每日阿片剂使用量、年龄、残疾状态、阿片药物处方数量

注: AUC: 受试者操作特征曲线下面积 (area under curve); GBM: 梯度推进机 (gradient boosting machine); LSTM: 长短期记忆模型 (long short-term memory); LASSO: 最小绝对收缩和选择算子 (least absolute shrinkage and selection operator); OUD: 阿片使用障碍 (opioid use disorder); DNN: 深度神经网络 (deep neural network)

病数据不够准确，通常需要算法来识别重要的协变量和结局等^[35,44-45]。为此，处方药物监测数据、急诊访问记录以及一些规模较大的医学研究中心和大型连锁医疗服务机构提供的多中心电子健康记录也被用于补充更为详细的诊断数据和实验室检查结果。近年来，随着区域综合数据在一些城市的完善，包含司法、行政、就业、社会救助等更多维度的数据源被引入，在预测模型开发中展现了良好的潜力，并提示了犯罪行为记录在预测阿片类药物滥用中的独特优势^[35,42]。此外，由于 Twitter、Raddit 等社交网站可获取用户围绕阿片类药物使用的相关讨论，以社交媒体作为数据来源也是近年预测模型开发的热门选择。

2.2 研究人群的选择

极少数研究宽泛地对不区分药物的不合理使用高危人群进行了预测，但由于不同类别药品致依赖性、不良反应和使用障碍的风险及影响因素存在较大差别，绝大多数研究针对不同药品使用人群分别开展^[22,46]。同时，根据预测基线时间前有无用药，可进一步将人群分为新用药者和曾用药者人群。针对前者，研究重点关注可能影响患

者未来用药模式的个人特征，在其首次用药时即预测其潜在的不合理使用风险；后者则综合考量了既往用药模式的影响^[42,47]。在对关注较多的阿片类药物曾用药者进行不合理用药风险预测时，具有特殊医疗经历的人群由于更高的镇痛需求导致更高的 OUD 风险，往往被单独关注，常见对癌症患者、经历慢性疼痛或大型开放伤口手术（如全髋关节置换术）患者的阿片类药物过量使用或滥用风险进行单独预测^[41,45]。

2.3 研究结局的选择

研究结局的清晰界定需要同时从结局指标和结局出现的时间窗两个维度展开。常被用于预测的结局指标包括药物长期使用、过量和 SUD 等，相应概念及定义方式如表 2。需要注意，上述结局指标绝大多数不存在统一的定义方式，SUD 虽然有统一的诊断标准，但其识别和确认高度依赖于临床医师的经验，因此，在构建模型前，需要整合专家意见和临床实践经验明确结局定义规则。此外，时间窗的设置与具体结局有关，需要使累积出现的结局事件满足研究设计要求的最小事件数，通常不低于纳入预测变量个数的 20 倍。

表2 针对麻精药品不合理使用的预测研究中常见的结局事件及其定义

Table 2. Common outcome events and definitions in predictive studies of irrational use of narcotic and psychotropic drugs

结局名称	结局含义	适用人群	常见结局定义	识别方式
药物使用延长 (prolonged use)	药物使用时间超过正常用 药时期，可能存在依赖和 药物滥用风险	手术后用药患 者，在经历大型 择期手术人群中 发生率较高	术后90 d后仍继续使用阿片类药物 ^[50-51]	处方数据中的药 物发放记录与相 关医疗事件的时间 间隔
药物慢性(chronic)/ 持续(persistent)/长 期(long-term opioid therapy, LTOT)使用	患者维持药物供应的时段 或处方数量超过适应症预 期用药时间	任何医疗目的用 药人群，在癌痛 和慢性非癌痛患 者中更易发生	1年内持续使用阿片类药物超过90 d； 1至2年内阿片类药物处方覆盖天数 ≥120 d或≥10个处方；180 d内，阿 片类药物覆盖天数≥90 d且缺口小于 30 d，或在1年内≥10个处方 ^[41,52-53]	连续记录的处方 数据及计算的药 物覆盖天数
药物过量 (overdose, OD)	使用的药物或其他物质其 数量远远超过建议量，无 论出于偶然、医疗使用或 故意过量使用	任何用药人群， 但癌痛患者由于 高镇痛需求常被 排除	存在任何关于药物过量、药物中毒的 诊断以及针对中毒进行的抢救和过量 死亡的医疗记录	电子病历ICD诊 断代码，急诊、 抢救记录
物质使用障碍 (substance use disorder, SUD)	药物成瘾、滥用，以及由 于产生依赖性而导致的一 系列生理、精神和社会功 能障碍	任何用药人群	满足《精神疾病诊断与统计手册第五 版(DSM-V)》中关于SUD的11条诊 断标准中的2条及以上	ICD-10诊断代 码F10-F19

注：DSM：精神疾病诊断统计手册（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders）；SUD：物质使用障碍（substance use disorder）

应当参考结局在研究人群中的发生率估计时间窗的合适范围,例如,国内研究发现,使用苯二氮草类药物4周以上的患者依赖率达到62.9%,而1年内苯二氮草类药物成瘾率为15.98%,意味着若以成瘾为结局需要更长的时间窗^[48-49]。

2.4 预测指标的选择

现有研究对阿片类药物不合理使用模式预测关注最多,虽然其中选用的具体预测因素和数量在不同研究中差异较大,但都集中在社会人口学特征、合并疾病状态、既往诊断情况、医疗行为、药物处方信息等大类;年龄、种族、收入水平、既往阿片类药物使用剂量和处方数量、SUD诊断史、疼痛状态和精神疾病史是多数研究认可的重要预测因素,如图1^[20,35-36,39,51,54-56]。计算阿片类药物剂量时,需将含不同成分和剂型药物按剂量乘以对应系数转化为吗啡等效当量(morphine milligram equivalents, MMEs)。需要注意的是,纳入模型的特征之间若存在共线性,模型的参数将变得不稳定,预测准确性和精度也会下降,应在训练模型前进行特征选择或特征提取以降低共线性。常用特征提取方法包括主成分分析、主题建模技术等,常用的特征选择方法包括基于文献和专家意见、搜索法、逐步法、正则化和诸多集成在算法中的筛选技术。而在预测指标测量窗口期方面,现有研究并不统一,以基线前



图1 阿片类药物不合理使用风险预测研究重要预测变量

Figure 1. Important predictive variables in predicting the risk of irrational use of opioids

1~3年多见,但也有研究仅纳入前3个月或30d信息^[34-35,38,41,57-58]。归纳不同研究也发现,只要患者存在任何SUD或药物依赖诊断史,阿片类药物不合理使用风险都将增高,而无论窗口期长短^[20,35,38,41,54]。

2.5 算法的选择

大部分使用真实世界数据进行麻精药品不合理使用风险预测的研究采用的算法都属于监督学习分类器,以Logistic回归为主。为降低由低发生率结局、多预测变量引起的模型过拟合,最小绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)回归或同时引入了 L_1 和 L_2 惩罚的弹性网络(elastic net) Logistic回归设置常被引入以收缩回归系数筛选预测变量^[20,34,38-41,43]。除此以外,由于不同算法在处理不同特征数据时具有各自的优劣势,研究者往往会同时训练多种分类器并比较其性能,支持向量机、随机森林、朴素贝叶斯分类器、梯度提升机等集成学习分类器以及各种神经网络都已被尝试用于该领域^[44,58]。如Dong等^[36]使用患者最近5次就医信息预测其下一次就医被诊断为OUD的风险,发现相比Logistic回归、决策树、随机森林和深度神经网络,长短期记忆模型(long and short term memory model)性能最优(AUC 、 F_1 得分分别为0.937, 0.802)。但需要注意,尽管深度学习在计算复杂特征、提升泛化能力上存在相对优势,其复杂的参数设置也容易导致过拟合,并非所有场景都性能最优^[20]。模型复杂度过低预测变量过少容易出现欠拟合,随着复杂度提高,错误分类的可能性将降低,但训练数据中无意义的噪声被学习的风险将提高,在模型应用到未知数据时泛化性能变差,出现过拟合。因此,研究者应考虑“偏倚-方差权衡”(bias-variance tradeoff),一方面选用恰当的训练数据和分类器提高预测性能,另一方面进行特征选择和提取使模型尽可能简洁降低过拟合风险。此外,一些自然语言处理算法(如Word2vec)和非监督学习方法(如K-means)等也在结局识别、不良反应预测、社交媒体用户滥用风险评估研究中被应用^[27,32,56]。

2.6 模型评价指标的选择

区分度(discrimination)和校准度(calibration)是评价模型性能的两个维度。校准度评价预测结果与观测结果的一致程度,可以通过Brier评分、Hosmer-Lemeshow拟合优度检验等方法进行

评估,但现有研究对校准度的关注仍然不足,模型预测风险与结局发生的实际风险是否一致仍然未知^[43]。受试者操作特征曲线下面积(area under the receiver operating characteristic curve, AUROC)是目前评价区分度最常用的指标,但该指标对正负样本比例不敏感,即便模型 AUROC 表现良好,仍常发生阳性预测值低同时存在假阴性等问题,相对而言,查准率-召回率曲线下面积(area under the precision and recall curve, AUPRC)对模型查准和查全能力评价更为综合^[59]。

2.7 模型的验证策略

模型验证仍然是现有研究的短板。Tseregounis 总结了 12 个模型,发现其中 70% 以上研究仅采用交叉验证或自助抽样方式进行内部验证,采用外部验证比例不足 20%,且外部验证中仍缺乏对校准度的描述等^[43]。外部验证的缺乏使过拟合情况无法准确评估,可能导致模型外推性有限,而泛化能力的不足进一步限制了模型的使用^[60]。不同数据库间变量定义和测量方式的不同是阻碍预测模型进行外部验证的主要原因之一,因此开发基于医保和电子病历数据等常见数据源的通用数据模型,以整合多中心数据,实现多源数据协作以增加样本量和人群代表性,并便捷地进行大规模外部数据验证,是预测模型转化为实用工具,并依据循证证据推广的重要环节。

3 机器学习应用于我国麻精药品监管的思考

2020 年,国家卫健委发文指出要加强麻精药品全流程管理,将机器学习引入麻精药品监管领域,旨在借助对海量数据分析,归纳出可重复、可推广的预警模式,以辅助临床提升对风险的早期识别和干预能力,从而弥补有限的人力资源和监管模式滞后的不足^[61]。总结现有国内外研究现状及经验,在我国开展此类研究时应着重考虑以下两点:

首先,要紧围绕监管重点。在研究结局选择方面,麻醉药品中,不同于美国的“阿片类药物滥用大流行”,中国阿片类药物整体处方剂量较为保守,除癌痛患者外其他患者开具的长效阿片类制剂处方率低,医源性成瘾发生罕见,重点应侧重于预测疑似滥用行为,如在不同医疗机构反复开药或突然增加用药频次和剂量^[9]。而精神

药品中,目前部分苯二氮草类药物是我国应用最广泛的镇静催眠药物,对其开展重点监测更有公共卫生意义^[62]。但需要注意的是,目前部分苯二氮草类药物可凭处方在零售药店购买,处方记录的完整性对预测开展提出较大挑战^[63]。而在纳入特征选取方面,国外研究与滥用高风险有关的种族、商业保险类型等变量可能在中国不适用或可及性低,应当加强与监管机构和一线临床医护人员互动,结合实践探索引入更加符合本国医疗环境特征的新变量,如医院级别、基本医保类型等信息。

其次,要以模型的实践应用为导向。引入预测模型的初衷是辅助临床医生判断不合理用药风险,为进一步临床决策提供依据,而非完全替代临床经验独立诊断,因此,模型与使用者的交互尤为重要。模型的呈现形式需要仔细考虑,是否应当被转化为人工评估的简化问卷工具,亦或嵌入计算机系统自动分析;是否仅提示风险分组或详细显示得分和不良结局发生概率,均需要在保证模型性能基础上考虑临床使用的便捷性及可行性。除此之外,模型判断高危人群的风险阈值选择应当充分整合临床意见和实际医疗需求,阈值过低将出现较多假阳性事件,增加医生进一步鉴别的工作量;而阈值过高则将遗漏患者,对高危患者的干预覆盖程度有限。但需要注意的是,尽管机器学习假设错误分类代价相同,但临床问题中假阳性和假阴性预测的危害取决于关注结局的严重性和干预措施的可及性。就阿片类药物而言,美沙酮维持治疗有效且成本可控,但一旦遗漏将造成潜在的社会危害,并延误患者获得治疗的最佳时机。因此,为尽可能避免出现漏诊,应当将代价敏感学习与机器学习算法结合,以最小化假阴性分类的总代价并降低结局的非均衡性^[64]。同样重要的是,模型开发、应用过程中不可避免地涉及到对患者个人信息的使用,采取措施全流程避免发生个人信息泄露并加强隐私保护必不可少。

高质量、广覆盖的真实世界数据提供了评估患者动态和药物流向的信息来源,机器学习与真实世界数据结合为麻精药品智能化监管提供了新的探索方向。构建预测模型,识别并监测高风险人群,管理药品使用,亟需建立多部门联动干预的解决范式,以有效扩大监管的覆盖面,提升监管质量。然而,相关研究经验在我国仍然欠缺,

这不仅需要鼓励研究者结合既往研究基于机器学习建立性能良好、实践性强的预测模型，更要提高跨部门合作能力及意愿，协调多方协作，加强监管力度，并出台相关规范指南予以指导。

参考文献

- 1 U.S. Department of Health and Human Services. What is the U.S. Opioid Epidemic?[EB/OL]. (2021-10-27) [2022-10-11]. <https://www.hhs.gov/opioids/about-the-epidemic/>.
- 2 Marks C, Carrasco-Escobar G, Carrasco-Hernández R, et al. Methodological approaches for the prediction of opioid use-related epidemics in the United States: a narrative review and cross-disciplinary call to action[J]. *Transl Res*, 2021, 234: 88-113. DOI: 10.1016/j.trsl.2021.03.018.
- 3 Bharat C, Hickman M, Barbieri S, et al. Big data and predictive modelling for the opioid crisis: existing research and future potential[J]. *Lancet Digit Health*, 2021, 3(6): e397-e407. DOI: 10.1016/s2589-7500(21)00058-3.
- 4 Canan C, Polinski JM, Alexander GC, et al. Automatable algorithms to identify nonmedical opioid use using electronic data: a systematic review[J]. *J Am Med Inform Assoc*, 2017, 24(6): 1204-1210. DOI: 10.1093/jamia/ocx066.
- 5 Informal Innovation Network: Horizon scanning assessment report - artificial intelligence[EB/OL]. (2021-08-06) [2022-10-22]. http://www.icmra.info/drupal/sites/default/files/202108/horizon_scanning_report_artificial_intelligence.pdf.
- 6 龚立雄, 张惠霞, 夏旭东. 河南省医用麻醉, 精神药物滥用情况分析 [J]. *中国药物警戒*, 2010, 7(8): 490-492. [Gong LX, Zhang HX, Xia XD. Analysis on abuse situation of medical narcotic and psychotropic drugs in Henan province[J]. *Chinese Journal of Pharmacovigilance*, 2010, 7(8): 490-492.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-8629.2010.08.013.
- 7 国家药品监督管理局. 食品药品监管总局·公安部国家卫生计生委关于公布麻醉药品和精神药品品种目录的通知 [EB/OL]. (2013-11-11) [2022-10-11]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20131111120001419.html>.
- 8 满春霞, 邹武捷, 杨淑苹, 等. 麻醉药品和精神药品管制研究 IV——我国麻醉药品和精神药品的管制历程与现状 [J]. *中国药房*, 2017, 28(1): 5. [Man CX, Zou WJ, Yang SP, et al. Study on narcotics and psychotropic substances control (Part IV): development and status quo of narcotics and psychotropic substances control in China[J]. *China Pharmacy*, 2017, 28(1): 5.] DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.01.05.
- 9 支梦佳, 魏兴梅, 高翔, 等. 我国阿片类镇痛药物临床使用现状分析 [J]. *药物流行病学杂志*, 2018, 27(6): 400-405. [Zhi MJ, Wei XM, Gao X, et al. Analysis of the clinical use of opioid analgesics in China[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2018, 27(6): 400-405.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2018.06.010.
- 10 Brauer R, Alfageh B, Blais JE, et al. Psychotropic medicine consumption in 65 countries and regions, 2008-19: a longitudinal study[J]. *Lancet Psychiatry*, 2021, 8(12): 1071-1082. DOI: 10.1016/s2215-0366(21)00292-3.
- 11 唐海英, 李艳, 马传新. 医疗机构麻醉药品和精神药品使用现状及监管分析 [J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2015, (5): 255-258. [Tang HY, Li Y, Ma CX. Analysis of current use situation of narcotics and psychotropics of medical treatment and administrative department regulatory[J]. *Chinese Journal of Drug Abuse Prevention and Treatment*, 2015(5): 255-258.] DOI: 10.15900/j.cnki.zylf1995.2015.05.002.
- 12 国家药品监督管理局. 国家药物滥用监测年度报告 (2016 年) [EB/OL]. (2017-08-11) [2022-10-11]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20170811104001233.html>.
- 13 National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Drug misuse: Psychosocial interventions[M]. Leicester, UK: British Psychological Society (UK) Press, 2008: 3-21.
- 14 U.S. Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Department of Health & Human Services. Mental health and substance use disorders[EB/OL]. (2022-04-27) [2022-10-11]. <https://www.samhsa.gov/find-help/disorders>.
- 15 Cameron CB. A user's guide to computable phenotypes[M]. Excellence NIFHC Oregon Health & Science University Press, 2016: 13-30.
- 16 Blackley SV, Macphaul E, Martin B, et al. Using natural language processing and machine learning to identify hospitalized patients with opioid use disorder[J]. *AMIA Annu Symp Proc*, 2020, 2020: 233-242. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33936395/>.

- 17 Afshar M, Sharma B, Bhalla S, et al. External validation of an opioid misuse machine learning classifier in hospitalized adult patients[J]. *Addict Sci Clin Pract*, 2021, 16(1): 19. DOI: 10.1186/s13722-021-00229-7.
- 18 Green CA, Perrin NA, Hazlehurst B, et al. Identifying and classifying opioid-related overdoses: a validation study[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2019, 28(8): 1127-1137. DOI: 10.1002/pds.4772.
- 19 Prieto JT, Scott K, McEwen D, et al. The detection of opioid misuse and heroin use from paramedic response documentation: machine learning for improved surveillance[J]. *J Med Internet Res*, 2020, 22(1): e15645. DOI: 10.2196/15645.
- 20 Dong X, Rashidian S, Wang Y, et al. Machine learning based opioid overdose prediction using electronic health records[J]. *AMIA Annu Symp Proc*, 2019, 2019: 389-398. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32308832/>.
- 21 Lo-Ciganic WH, Huang JL, Zhang HH, et al. Evaluation of machine-learning algorithms for predicting opioid overdose risk among medicare beneficiaries with opioid prescriptions[J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2(3): e190968. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.0968.
- 22 徐建国, 于世英. 麻醉药品和精神药品规范化临床应用与管理 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 11-79.
- 23 Herzig SJ, Anderson TS, Jung Y, et al. Risk factors for opioid-related adverse drug events among older adults after hospital discharge[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2022, 70(1): 228-234. DOI: 10.1111/jgs.17453.
- 24 McDonald DD, Srisopa P. Predictors of serious adverse drug events from opioids: results from the Food and Drug Administration Adverse Events Reporting System[J]. *J Am Assoc Nurse Pract*, 2021, 33(12): 1207-1215. DOI: 10.1097/jxx.0000000000000545.
- 25 Sharma V, Kulkarni V, Eurich DT, et al. Safe opioid prescribing: a prognostic machine learning approach to predicting 30-day risk after an opioid dispensation in Alberta, Canada[J]. *BMJ Open*, 2021, 11(5): e043964. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-043964.
- 26 Chae D, Kim SY, Song Y, et al. Dynamic predictive model for postoperative nausea and vomiting for intravenous fentanyl patient-controlled analgesia[J]. *Anaesthesia*, 2020, 75(2): 218-226. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-043964.
- 27 Vunikili R, Glicksberg BS, Johnson KW, et al. Predictive modelling of susceptibility to substance abuse, mortality and drug-drug interactions in opioid patients[J]. *Front Artif Intell*, 2021, 4: 742723. DOI: 10.3389/frai.2021.742723.
- 28 Garg S, Taylor J, El Sherief M, et al. Detecting risk level in individuals misusing fentanyl utilizing posts from an online community on Reddit[J]. *Internet Interv*, 2021, 26: 100467. DOI: 10.1016/j.invent.2021.100467.
- 29 Sarker A, Deroos A, Perrone J. Mining social media for prescription medication abuse monitoring: a review and proposal for a data-centric framework[J]. *J Am Med Inform Assoc*, 2020, 27(2): 315-329. DOI: 10.1093/jamia/ocz162.
- 30 Fodeh SJ, Al-Garadi M, Elsankary O, et al. Utilizing a multi-class classification approach to detect therapeutic and recreational misuse of opioids on Twitter[J]. *Comput Biol Med*, 2021, 129: 104132. DOI: 10.1016/j.combiomed.2020.104132.
- 31 Elsherief M, Sumner SA, Jones CM, et al. Characterizing and identifying the prevalence of web-based misinformation relating to medication for opioid use disorder: machine learning approach[J]. *J Med Internet Res*, 2021, 23(12): e30753. DOI: 10.2196/30753.
- 32 Kalyanam J, Katsuki T, RG Lanckriet G, et al. Exploring trends of nonmedical use of prescription drugs and polydrug abuse in the Twittersphere using unsupervised machine learning[J]. *Addict Behav*, 2017, 65: 289-295. DOI: 10.1016/j.addbeh.2016.08.019.
- 33 Mackey T, Kalyanam J, Klugman J, et al. Solution to detect, classify, and report illicit online marketing and sales of controlled substances via twitter: using machine learning and web forensics to combat digital opioid access[J]. *J Med Internet Res*, 2018, 20(4): e10029. DOI: 10.2196/10029.
- 34 Singh K, Murali A, Stevens H, et al. Predicting persistent opioid use after surgery using electronic health record and patient-reported data[J]. *Surgery*, 2022. DOI: 10.1016/j.surg.2022.01.008.
- 35 Lo-Ciganic WH, Donohue JM, Hulsey EG, et al. Integrating human services and criminal justice data with claims data to predict risk of opioid overdose among Medicaid beneficiaries: a machine-learning approach[J]. *PLoS One*, 2021, 16(3): e0248360. DOI: 10.1371/journal.pone.0248360.
- 36 Dong X, Deng J, Rashidian S, et al. Identifying risk of

- opioid use disorder for patients taking opioid medications with deep learning[J]. *J Am Med Inform Assoc*, 2021, 28(8): 1683–1693. DOI: 10.1093/jamia/ocab043.
- 37 Thompson CL, Alcover K, Yip SW. Development and validation of a prediction model of prescription tranquilizer misuse based on a nationally representative United States sample[J]. *Drug Alcohol Depend*, 2021, 218: 108344. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2020.108344.
- 38 Reys JM, Cepeda MS, Ryan PB. Wisdom of the CROUD: development and validation of a patient-level prediction model for opioid use disorder using population-level claims data[J]. *PLoS One*, 2020, 15(2): e0228632. DOI: 10.1371/journal.pone.0228632.
- 39 Sun JW, Franklin JM, Rough K, et al. Predicting overdose among individuals prescribed opioids using routinely collected healthcare utilization data[J]. *PLoS One*, 2020, 15(10): e0241083. DOI: 10.1371/journal.pone.0241083.
- 40 Lo-Ciganic WH, Huang JL, Zhang HH, et al. Using machine learning to predict risk of incident opioid use disorder among fee-for-service Medicare beneficiaries: A prognostic study[J]. *PLoS One*, 2020, 15(7): e0235981. DOI: 10.1371/journal.pone.0235981.
- 41 Vitzthum LK, Riviere P, Sheridan P, et al. Predicting persistent opioid use, abuse, and toxicity among cancer survivors[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2020, 112(7): 720–727. DOI: 10.1093/jnci/djz200.
- 42 Hastings JS, Howison M, Inman SE. Predicting high-risk opioid prescriptions before they are given[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(4): 1917–1923. DOI: 10.1073/pnas.1905355117.
- 43 Tseregounis IE, Henry SG. Assessing opioid overdose risk: a review of clinical prediction models utilizing patient-level data[J]. *Transl Res*, 2021, 234: 74–87. DOI: 10.1016/j.trsl.2021.03.012.
- 44 Zhao S, Browning J, Cui Y, et al. Using machine learning to classify patients on opioid use[J]. *J Pharm Health Serv Res*, 2021, 12(4): 502–508. DOI: 10.1093/jphsr/rmab055.
- 45 Karhade AV, Ogink PT, Thio Q, et al. Machine learning for prediction of sustained opioid prescription after anterior cervical discectomy and fusion[J]. *Spine J*, 2019, 19(6): 976–983. DOI: 10.1016/j.spinee.2019.01.009.
- 46 Jing Y, Hu Z, Fan P, et al. Analysis of substance use and its outcomes by machine learning I. Childhood evaluation of liability to substance use disorder[J]. *Drug Alcohol Depend*, 2020, 206: 107605. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2019.107605.
- 47 Pakvasa M, Abbasi A, Boachie-Mensah M, et al. Predictors of opioid prescription after orthognathic surgery in opioid naive adults from a large database[J]. *J Craniofac Surg*, 2021, 32(3): 978–982. DOI: 10.1097/scs.0000000000007473.
- 48 马照红, 吴琼, 张衍军, 等. 苯二氮草类抗焦虑药物使用与滥用的调查研究[J]. *中国民康医学*, 2008, 20(15): 2. [Ma ZH, Wu Q, Zhang YJ, et al. A survey study on application and abusive benzodiazepine[J]. *Medical Journal of Chinese People's Health*, 2008, 20(15): 2.] DOI: 10.3969/j.issn.1672–0369.2008.15.010.
- 49 任丽娜, 刘梅. 精神专科医院门诊患者中苯二氮草类药物应用情况调查[J]. *精神医学杂志*, 2008, 21(5): 337–340. [Ren LN, Liu M. A cross sectional study of the utilization of benzodiazepine in a psychiatric outpatient department[J]. *Journal of Psychiatry*, 2008, 21(5): 337–340.] DOI: 10.3969/j.issn.1009–7201.2008.05.006.
- 50 Lanzillotta JA, Clark A, Starbuck E, et al. The impact of patient characteristics and postoperative opioid exposure on prolonged postoperative opioid use: an integrative review[J]. *Pain Manag Nurs*, 2018, 19(5): 535–548. DOI: 10.1016/j.pmn.2018.07.003.
- 51 Ward A, Jani T, De Souza E, et al. Prediction of prolonged opioid use after surgery in adolescents: insights from machine learning[J]. *Anesth Analg*, 2021, 133(2): 304–313. DOI: 10.1213/ane.0000000000005527.
- 52 Calcaterra SL, Scarbro S, Hull ML, et al. Prediction of future chronic opioid use among hospitalized patients[J]. *J Gen Intern Med*, 2018, 33(6): 898–905. DOI: 10.1007/s11606-018-4335-8.
- 53 Chou R, Turner JA, Devine EB, et al. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a national institutes of health pathways to prevention workshop[J]. *Ann Intern Med*, 2015, 162(4): 276–286. DOI: 10.7326/m14-2559.
- 54 Grazal CF, Anderson AB, Booth GJ, et al. A machine-learning algorithm to predict the likelihood of prolonged opioid use following arthroscopic hip surgery[J]. *Arthroscopy*, 2022, 38(3): 839–847.e2. DOI: 10.1016/j.arthro.2021.08.009.

- 55 Sivaraman JJ, Proescholdbell SK, Ezzell D, et al. Characterizing opioid overdoses using emergency medical services data : a case definition algorithm enhanced by machine learning[J]. *Public Health Rep*, 2021, 136(1_suppl): 62s-71s. DOI: 10.1177/00333549211026802.
- 56 Segal Z, Radinsky K, Elad G, et al. Development of a machine learning algorithm for early detection of opioid use disorder[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2020, 8(6): e00669. DOI: 10.1002/prp2.669.
- 57 Ward R, Weeda E, Taber DJ, et al. Advanced models for improved prediction of opioid-related overdose and suicide events among Veterans using administrative healthcare data[J]. *Health Serv Outcomes Res Methodol*, 2021: 1-21. DOI: 10.1007/s10742-021-00263-7.
- 58 Hur J, Tang S, Gunaseelan V, et al. Predicting postoperative opioid use with machine learning and insurance claims in opioid-naïve patients[J]. *Am J Surg*, 2021, 222(3): 659-665. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2021.03.058.
- 59 Alba AC, Agoritsas T, Walsh M, et al. Discrimination and calibration of clinical prediction models: users' guides to the medical literature[J]. *JAMA*, 2017, 318(14): 1377-1384. DOI: 10.1001/jama.2017.12126.
- 60 Collins GS, De Groot JA, Dutton S, et al. External validation of multivariable prediction models: a systematic review of methodological conduct and reporting[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2014, 14: 40. DOI: 10.1001/jama.2017.12126.
- 61 国家卫健委办公厅关于加强医疗机构麻醉药品和第一类精神药品管理的通知 [EB/OL]. (2020-09-15) [2022-06-17]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=ee4a21c2756f440e98f78d2533d7539a>.
- 62 王雷振, 星一, 黄新洁, 等. 医院就诊患者麻醉药品, 精神药品滥用或依赖特征分析 [J]. *预防医学*, 2019, 31(6): 5. [Wang LZ, Xing Y, Huang XJ, et al. Abuse or dependence of narcotic drugs and psychotropic drugs in hospital patients[J]. *Preventive Medicine*, 2019, 31(6): 5.] DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2019.06.001.
- 63 李红. 第二类精神药品的管理不容忽视 [J]. *中国社区医师*, 2018, 34(17): 10-11. [Li H. The management of the second types of psychotropic drugs should not be ignored[J]. *Chinese Community Doctors*, 2018, 34(17): 10-11.] DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2018.17.004.
- 64 杜均. 代价敏感学习及其应用 [D]. 武汉: 中国地质大学, 2009.

收稿日期: 2022 年 10 月 13 日 修回日期: 2023 年 01 月 20 日
本文编辑: 洗静怡 杨燕