

# 复方苦参注射液联合化疗治疗肺癌的快速临床综合评价<sup>△</sup>

郎驿天<sup>1\*</sup>, 廖雅慧<sup>1</sup>, 张宇<sup>2</sup>, 康园超<sup>1</sup>, 陶文绮<sup>1</sup>, 邓梦<sup>1</sup>, 刘敏<sup>1</sup>, 林燕<sup>1</sup>, 刘晓琰<sup>1#</sup> (1. 上海交通大学医学院附属第九人民医院黄浦分院药剂科, 上海 200011; 2. 大连医科大学附属第二医院药学研究中心, 大连 116027)

中图分类号 R932

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2024)12-1495-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.12.019



**摘要** 目的:以临床价值为导向,对复方苦参注射液联合化疗治疗肺癌开展快速临床综合评价,旨在为该药在肺癌治疗中的政策转化提供循证依据。方法:通过文献回顾及搜集可获得的信息,系统评估复方苦参注射液联合化疗与单纯化疗方案相比在安全性、有效性和经济性方面的表现,同时对其创新性、适宜性和可及性进行全面分析,开展6个维度的临床评价。结果:有效性方面,复方苦参注射液的药理作用机制明确,能显著提高化疗方案的有效率;安全性方面,能显著减少化疗引起的不良反应;经济性方面,尚缺乏较为稳健的经济学证据,其日治疗费用较高;创新性方面,上市以来获多项专利;适宜性方面,在药物技术特性和药品使用方面具有较好的适宜性;可及性方面,医院覆盖广泛,产能充足,可负担性良好,制备过程环境友好。结论:复方苦参注射液联合化疗用于肺癌的治疗,能提高化疗方案的有效率,减轻化疗的不良反应,值得临床推广应用。

**关键词** 复方苦参注射液; 中成药; 肺癌; 药品临床综合评价

## Rapid Clinical Comprehensive Evaluation on Compound Kushen Injection Combined with Chemotherapy in the Treatment of Lung Cancer<sup>△</sup>

LANG Yitian<sup>1</sup>, LIAO Yahui<sup>1</sup>, ZHANG Yu<sup>2</sup>, KANG Yuanchao<sup>1</sup>, TAO Wenqi<sup>1</sup>, DENG Meng<sup>1</sup>, LIU Min<sup>1</sup>, LIN Yan<sup>1</sup>, LIU Xiaoyan<sup>1</sup> (1. Dept. of Pharmacy, Huangpu Hospital of Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China; 2. Pharmaceutical Research Center, the Second Hospital of Dalian Medical University, Liaoning Dalian 116027, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** With the orientation of clinical value, to carry out a rapid comprehensive clinical evaluation on compound Kushen injection combined with chemotherapy in the treatment of lung cancer, so as to provide evidence-based basis for the policy transformation of compound Kushen injection in the treatment of lung cancer. **METHODS:** Through literature review and collection of available information, the safety, efficacy and economical efficiency of compound Kushen injection in combination with chemotherapy compared with chemotherapy alone were systematically evaluated. And comprehensive analysis on the innovation, appropriateness and accessibility was performed. **RESULTS:** In terms of efficacy, the pharmacological mechanism of compound Kushen injection was clear, which can significantly increase the effective rate of chemotherapy regimen; in terms of safety, compound Kushen injection can significantly reduce adverse drug reactions caused by chemotherapy; in terms of economical efficiency, there was still a lack of robust economic evidence, and the daily treatment cost of compound Kushen injection was high; in terms of innovation, compound Kushen injection had obtained a number of patents since listing; in terms of appropriateness, compound Kushen injection had a better suitability in terms of the technical characteristics and the use of the drug; in terms of accessibility, compound Kushen injection had wide coverage in hospitals, with sufficient production capacity, good affordability and environmentally friendly preparation process. **CONCLUSIONS:** The combination of compound Kushen injection with chemotherapy in the treatment of lung cancer can improve the effective rate of chemotherapy regimen and reduce the adverse drug reactions of chemotherapy, which is worth to be promoted and applied in clinical practice.

△ 基金项目:上海市卫生健康委员会中医药科研项目(No. 2022QN063)

\* 主管药师。研究方向:循证药学、药物经济学、综合评价。E-mail:etonla@163.com

# 通信作者:主任药师。研究方向:临床药学。E-mail:xiaoyan5156@163.com

肺癌是全球最常见的恶性肿瘤之一,也是致死率最高的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。在过去的几十年里,随着生活方式、环境因素的改变,肺癌的发病率逐渐升高。目前,在肺癌治疗方法中,西医疗法主要包括手术、化疗、放疗、靶向治疗和免疫治疗等,虽然在一定程度上提高了肺癌患者的生存率,但仍存在一些局限性,如不良反应较多、耐药现象以及预后和生活质量较差等。因此,在肺癌的治疗中,中医或中西医结合治疗逐渐引起关注。中医药作为我国独有的传统医学,在调整机体免疫功能、增强体质、减轻治疗不良反应等方面表现出较好的疗效。近年来,临床治疗中越来越多地采用中药联合西药治疗肺癌,以实现在良好疗效的基础上提高患者的生活质量。

复方苦参注射液(compound Kushen injection,CKI)作为国家药品监督管理局批准的治疗中晚期恶性肿瘤的中成药之一,近年来被广泛应用于肺癌的放化疗联合治疗,其是一种来源于传统中医药(苦参和白土苓以7:3的比例提取加工)的现代制剂,主要成分为苦参碱、氧化苦参碱、槐果碱、氧化槐果碱等活性物质。研究结果表明,CKI具有一定的抗肿瘤作用,可以抑制肿瘤细胞生长、诱导肿瘤细胞凋亡、调节机体免疫功能、调节血清肿瘤标志物水平、缓解癌性疼痛、减轻化疗相关不良反应以及改善生活质量等<sup>[2]</sup>。然而,目前尚未发现评估CKI联合化疗治疗肺癌的综合价值相关研究。进行中成药的临床综合评价能够有助于基于证据和价值,全面地分析同一类别的不同中成药、各种剂型与规格的中成药,以及不同制造商生产的中成药的“综合临床价值”。因此,本研究旨在对CKI联合化疗治疗肺癌进行药品临床综合评价,从安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性以及可及性六大维度进行价值评估,以期为临床医师及相关决策部门提供该药综合价值和临床合理用药的参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

本研究的安全性资料源自期刊文献、国家药品监督管理局网站及药品注册资料等;有效性资料来源于药品说明书、期刊文献;经济性资料来源于期刊文献、药智网、销售数据等;创新性资料来源于药品生产工艺技术报告等;适宜性资料与可及性资料分别源自药品说明书和国家基本医疗数据。

### 1.2 文献纳入与排除标准

(1)研究类型:Meta分析、系统评价以及经济学研究。(2)研究对象:肺癌患者。(3)干预措施:对照组采用化疗方案,研究组在对照组的基础上联合CKI。(4)结局指标:有效性指标包括总有效率、客观缓解率(ORR)、生活质量、疾病控制率(DCR)、卡诺夫斯凯计分(KPS)和免疫功能;安全性指标包括骨髓抑制、白细胞减少症、胃肠道不良反应、肝肾不良事件、血小板减少症、中性粒细胞减少症、血红蛋白减少症、脱发、腹泻或便秘、贫血和恶心呕吐;经济性指标包括成本、质量调整生命年(QALY)以及增量成本-效果比(ICER)。(5)排除标准:重复文献;研究类型不符;研究内容不符;结局

指标不符。

### 1.3 文献检索

为全面且快速收集CKI治疗肺癌的安全性、有效性、经济性等相关文献,以“复方苦参注射液”“复方苦参”“岩舒”“fufang kushen”“compound kushen”“compound *Sophora flavescens*”和“yanshu”等作为中英文检索词,进行主题检索,检索数据库包括PubMed、中国知网(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、维普数据库(VIP),检索时限设定为2013年至2023年6月30日。

### 1.4 评价方法与内容

遵照《中成药临床综合评价指南(2022年版试行)》<sup>[3]</sup>、《药品临床综合评价管理指南(2021年版试行)》<sup>[4]</sup>、《中成药临床综合评价报告规范》<sup>[5]</sup>和《中成药临床综合评价技术规范》<sup>[6]</sup>中的相关要求,结合大量已发表的中成药临床综合评价文献<sup>[7-11]</sup>,确立由6个一级指标、13个二级指标、28个三级指标构成的指标体系,从有效性、安全性、经济性、创新性、适宜性、可及性等维度进行评价。有效性、安全性、经济性等证据采用定性或描述性分析进行评价。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

通过检索共得到4127篇文献,去重后得到1848篇;通过阅读标题、摘要初筛,排除与肺癌不相关的文献、药理及动物研究、综述、研究计划、干预措施不匹配的文献1749篇,得到99篇文献;排除研究类型不符合系统评价与Meta分析的文献后,共有11篇文献被纳入本研究,包括系统评价/Meta分析9篇、药物经济学研究2篇,见图1。

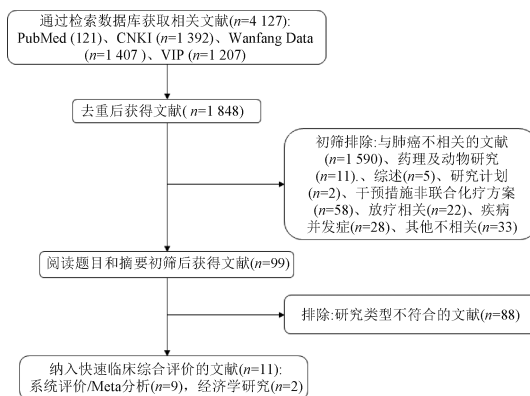


图1 文献检索与筛选流程

### 2.2 纳入文献的基本特征

纳入的9篇Meta分析/系统评价的基本特征见表1;纳入的2篇药物经济学研究的基本特征见表2。

### 2.3 有效性评价

2.3.1 药理作用机制:CKI上市前由中国中医研究院开展抗肿瘤、增强免疫、止痛及止血等药理作用的研究分析。上市后,药品生产企业与国内外各大科研单位展开了进一步的药

表1 纳入的9篇Meta分析/系统评价的基本特征

文献	纳入研究数/个	病例数	观察组	对照组	偏倚风险方法	有效性结局指标	安全性结局指标
Peng等(2022年) <sup>[12]</sup>	55	4 648	CKI+化疗药	化疗药	Cochrane 偏倚风险评估工具	④	⑧⑨⑩
Pu等(2019年) <sup>[13]</sup>	10	1 019	CKI+化疗药	化疗药	Cochrane 偏倚风险评估工具	①⑤⑥	⑧⑨⑩⑬⑭
Wang等(2022年) <sup>[14]</sup>	25	2 460	CKI+化疗药	化疗药	Cochrane 偏倚风险评估工具	②③④⑥	⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮
Chen等(2020年) <sup>[15]</sup>	37	3 272	CKI+化疗药	化疗药	Cochrane 偏倚风险评估工具	②③④	⑧⑩⑪⑬⑭⑯
Li等(2022年) <sup>[16]</sup>	9	853	CKI+化疗药	化疗药	Cochrane 偏倚风险评估工具	②⑤	⑧⑯
Ni等(2021年) <sup>[17]</sup>	5	441	CKI+化疗药	化疗药	Cochrane 偏倚风险评估工具	①	⑧⑨⑩⑪
郭一萌等(2017年) <sup>[18]</sup>	29	2 726	CKI+化疗药	化疗药	Cochrane 偏倚风险评估工具	①⑤	⑧⑨⑩⑪⑬⑭
郭一萌等(2017年) <sup>[19]</sup>	21	1 912	CKI+化疗药	化疗药	Cochrane 偏倚风险评估工具	①⑤	⑧⑨⑩⑪⑬⑭
刘婷等(2023年) <sup>[20]</sup>	29	2 520	CKI+化疗药	化疗药	Jadad 量表	—	⑧⑩⑪⑬⑭⑮

注:①总有效率;②ORR;③生活质量;④DCR;⑤KPS评分;⑥免疫功能;⑦骨髓抑制;⑧白细胞减少症;⑨胃肠道不良反应;⑩肝肾不良事件;⑪血小板减少症;⑫中性粒细胞减少症;⑬血红蛋白减少症;⑭脱发;⑮腹泻或便秘;⑯贫血;⑰恶心呕吐;“—”表示该文献无有效性结局指标。

表2 纳入的2篇药物经济学研究的基本特征

文献	视角	观察组	对照组	经济学评价指标	模型	结论
赵伯翰(2016年) <sup>[21]</sup>	中国医疗卫生系统视角	CKI+化疗方案	化疗方案	成本、QALY、ICER	Markov模型	相比于化疗方案,CKI联合化疗方案的ICER大于意愿支付阈值,故联合方案不具有经济性
郭海华(2017年) <sup>[22]</sup>	中国医疗机构视角	CKI+化疗方案	化疗方案	成本、QALY、ICER	Markov模型	相比于化疗方案,CKI联合化疗方案的ICER为负值,说明CKI联合化疗方案为优势方案,具有经济性

理药效研究,包括一般药理学、网络药理学、抗肿瘤机制以及对肿瘤微环境的研究。研究结果揭示了CKI能通过促使人源肝癌SMMC-7721细胞凋亡、抑制肺癌的Lewis细胞、对子宫内腺癌细胞抗肿瘤基因mRNA的表达产生影响,实现抗肿瘤作用<sup>[22-23]</sup>;止痛作用是通过辣椒素受体-细胞外调节蛋白激酶-蛋白激酶B(TRPV1-ERK-AKT)信号通路实现的<sup>[21,24]</sup>。

2.3.2 临床有效性:(1)总有效率。4篇文献<sup>[13,17-19]</sup>报告了总有效率。Pu等<sup>[13]</sup>和郭一萌等<sup>[18-19]</sup>的研究结果均显示,与单纯使用化疗药比较,CKI+化疗药可显著提高总有效率,差异有统计学意义( $RR = 1.21, 95\%CI = 1.06 \sim 1.37, P = 0.003; RR = 1.30, 95\%CI = 1.20 \sim 1.42, P < 0.0001; RR = 1.27, 95\%CI = 1.16 \sim 1.39, P < 0.01$ )。而Ni等<sup>[17]</sup>的研究结果显示,CKI+化疗药的总有效率不如单纯使用化疗药( $OR = 0.54, 95\%CI = 0.36 \sim 0.81, P = NA$ )。需要更多文献证实两组方案总有效率的关系。

(2)ORR。3篇文献<sup>[14-16]</sup>报告了ORR。Wang等<sup>[14]</sup>和Chen等<sup>[15]</sup>的研究结果均显示,与单纯使用化疗药比较,CKI+化疗药可显著提高ORR,差异有统计学意义( $RR = 1.31, 95\%CI = 1.19 \sim 1.44, P < 0.0001; RR = 1.30, 95\%CI = 1.20 \sim 1.40, P < 0.0001$ )。Li等<sup>[16]</sup>的结果显示,CKI+化疗药的ORR优于单纯使用化疗药,差异有统计学意义( $OR = 1.76, 95\%CI = 1.33 \sim 2.33, P < 0.05$ )。

(3)生活质量。2篇文献<sup>[14-15]</sup>报告了生活质量。Wang等<sup>[14]</sup>和Chen等<sup>[15]</sup>的研究结果均显示,与单纯使用化疗药比较,CKI+化疗药可显著提高患者的生活质量,差异有统计学意义( $RR = 1.69, 95\%CI = 1.43 \sim 2.01, P < 0.0001; RR = 1.73, 95\%CI = 1.55 \sim 1.92, P < 0.0001$ )。

(4)DCR。3篇文献<sup>[12,14-15]</sup>报告了DCR。Peng等<sup>[12]</sup>的研究结果显示,CKI+化疗药的DCR优于单纯使用化疗药( $OR = 1.82, 95\%CI = 1.52 \sim 2.19, P = NA$ )。Wang等<sup>[14]</sup>和Chen等<sup>[15]</sup>的研究结果均显示,与单纯使用化疗药比较,CKI+化疗药可显著提高DCR,差异有统计学意义( $RR = 1.16, 95\%CI = 1.09 \sim 1.23, P < 0.0001; RR = 1.11, 95\%CI = 1.07 \sim 1.15, P < 0.0001$ )。

(5)KPS评分。4篇文献<sup>[13,16,18-19]</sup>报告了KPS评分。Pu

等<sup>[13]</sup>和郭一萌等<sup>[18-19]</sup>的研究结果均显示,与单纯使用化疗药比较,CKI+化疗药可显著提高患者的KPS评分,差异有统计学意义( $RR = 2.18, 95\%CI = 1.49 \sim 3.17, P < 0.0001; RR = 1.76, 95\%CI = 1.47 \sim 2.12, P < 0.0001; RR = 1.64, 95\%CI = 1.40 \sim 1.91, P < 0.0001$ )。而Li等<sup>[16]</sup>的研究结果显示,单纯使用化疗药患者的KPS评分相较于使用CKI+化疗药的患者更低,差异有统计学意义( $OR = 0.32, 95\%CI = 0.21 \sim 0.49, P < 0.05$ )。

(6)免疫功能。2篇文献<sup>[13-14]</sup>报告了免疫功能。Pu等<sup>[13]</sup>的研究结果显示,与单纯使用化疗药比较,CKI+化疗药可显著提高患者的CD3<sup>+</sup>( $MD = 6.27, 95\%CI = 3.04 \sim 9.50, P = 0.0001$ )、CD4<sup>+</sup>( $MD = 6.29, 95\%CI = 2.05 \sim 10.53, P = 0.004$ )、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>( $MD = 0.77, 95\%CI = 0.54 \sim 1.01, P < 0.0001$ )、免疫球蛋白(Ig)G( $MD = 2.61, 95\%CI = 1.63 \sim 3.60, P < 0.0001$ )和IgM( $MD = 0.27, 95\%CI = 0.16 \sim 0.39, P < 0.0001$ )水平,降低CD8<sup>+</sup>水平( $MD = -10.97, 95\%CI = -15.66 \sim -6.28, P < 0.0001$ ),差异均有统计学意义。Wang等<sup>[14]</sup>的研究结果显示,与单纯使用化疗药比较,CKI+化疗药可显著提高患者的CD3<sup>+</sup>( $SMD = 1.30, 95\%CI = 0.94 \sim 1.67, P < 0.0001$ )、CD4<sup>+</sup>( $SMD = 1.32, 95\%CI = 0.93 \sim 1.72, P < 0.0001$ )、CD8<sup>+</sup>( $SMD = -0.23, 95\%CI = -1.17 \sim 0.71, P < 0.0001$ )、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>( $SMD = 1.37, 95\%CI = 0.95 \sim 1.79, P < 0.0001$ )、IgA( $SMD = 3.23, 95\%CI = 1.74 \sim 4.71, P < 0.0001$ )、IgG( $SMD = 1.11, 95\%CI = 0.48 \sim 1.73, P = 0.0005$ )和IgM( $SMD = 1.10, 95\%CI = 0.67 \sim 1.53, P < 0.0001$ )水平,使免疫功能增强,差异均有统计学意义。上述2篇文献的CD8<sup>+</sup>结果相反,具有争议,需要更多文献证实。

## 2.4 安全性评价

2.4.1 药物毒理学:2006—2007年,张陆勇团队完成了CKI的小鼠急性毒性研究[半数致死量( $LD_{50}$ )]、大鼠及Beagle犬6个月长期毒性研究。2006—2011年,振东北京光明研究院对CKI进行了全面毒性评估,包括过敏性、家兔血管刺激性、体外溶血实验等,均未见明显的毒性反应<sup>[21]</sup>。

2.4.2 临床安全性:(1)骨髓抑制。1篇文献<sup>[14]</sup>报告了骨髓抑制,结果显示,与单纯使用化疗药比较,CKI+化疗药可显著

缓解患者的骨髓抑制,差异有统计学意义( $RR=0.68,95\%CI=0.57\sim0.81,P<0.0001$ )。

(2) 白细胞减少症。9 篇文献<sup>[12-20]</sup> 报告了白细胞减少症。Pu 等<sup>[13]</sup> ( $RR=0.70,95\%CI=0.57\sim0.87,P=0.001$ )、Wang 等<sup>[14]</sup> ( $RR=0.68,95\%CI=0.59\sim0.78,P<0.0001$ )、Chen 等<sup>[15]</sup> ( $RR=0.44,95\%CI=0.35\sim0.55,P<0.0001$ )、郭一萌等<sup>[18]</sup> (I—II 级白细胞减少症: $RR=0.8,95\%CI=0.63\sim1.02,P=0.07$ ; III—IV 级白细胞减少症: $RR=0.4,95\%CI=0.26\sim0.61,P<0.0001$ ) 和郭一萌等<sup>[19]</sup> (I—II 级白细胞减少症: $RR=0.67,95\%CI=0.53\sim0.84,P<0.05$ ; III—IV 级白细胞减少症: $RR=0.43,95\%CI=0.24\sim0.78,P<0.05$ ) 的研究结果均显示,与单纯使用化疗药比较,CKI+化疗药可显著缓解患者的白细胞减少症。Peng 等<sup>[12]</sup> ( $OR=0.32,95\%CI=0.24\sim0.42,P=NA$ )、Li 等<sup>[16]</sup> ( $OR=0.37,95\%CI=0.34\sim0.55,P<0.05$ )、刘婷等<sup>[20]</sup> ( $OR=0.65,95\%CI=0.57\sim0.76,P=NA$ ) 的研究结果均显示,CKI+化疗药对患者白细胞减少症的缓解效果优于单纯使用化疗药。Ni 等<sup>[17]</sup> 的研究结果显示,单纯使用化疗药对患者白细胞减少症的缓解效果不如 CKI+化疗药方案 ( $OR=1.94,95\%CI=1.13\sim3.36,P=NA$ )。

(3) 胃肠道不良反应。6 篇文献<sup>[12-14,17-19]</sup> 报告了胃肠道不良反应。Pu 等<sup>[13]</sup> ( $RR=0.75,95\%CI=0.67\sim0.84,P<0.0001$ )、Wang 等<sup>[14]</sup> ( $RR=0.65,95\%CI=0.57\sim0.75,P<0.0001$ )、郭一萌等<sup>[18]</sup> (I—II 级胃肠道反应: $RR=0.86,95\%CI=0.69\sim1.07,P=0.19$ ; III—IV 级胃肠道反应: $RR=0.39,95\%CI=0.26\sim0.59,P<0.0001$ ) 和郭一萌等<sup>[19]</sup> (I—II 级胃肠道反应: $RR=0.87,95\%CI=0.69\sim1.08,P=0.21$ ; III—IV 级胃肠道反应: $RR=0.43,95\%CI=0.30\sim0.63,P<0.01$ ) 的研究结果均显示,与单纯使用化疗药比较,CKI+化疗药可显著缓解患者的胃肠道不良反应。Peng 等<sup>[12]</sup> ( $OR=0.32,95\%CI=0.25\sim0.41,P=NA$ )、Ni 等<sup>[17]</sup> ( $OR=2.01,95\%CI=1.25\sim3.24,P=NA$ ) 的研究结果均显示,CKI+化疗药对患者胃肠道不良反应的缓解效果优于单纯使用化疗药,但未报告  $P$  值,需要更多文献确证。

(4) 肝肾不良事件。6 篇文献<sup>[14-15,17-20]</sup> 报告了肝肾不良事件。Wang 等<sup>[14]</sup> 的研究结果显示,与单纯使用化疗药比较,CKI+化疗药可显著减少患者肝肾毒性的发生,差异有统计学意义 ( $RR=0.43,95\%CI=0.31\sim0.61,P<0.0001$ )。郭一萌等<sup>[18-19]</sup> 的研究结果显示,与单纯使用化疗药比较,CKI+化疗药可显著减少患者肝肾损伤的发生,差异有统计学意义 ( $RR=0.59,95\%CI=0.39\sim0.87,P=0.008$ ;  $RR=0.59,95\%CI=0.39\sim0.90,P=0.01$ )。Chen 等<sup>[15]</sup> 的研究结果显示,与单纯使用化疗药比较,CKI+化疗药可减少患者肝功能损伤 ( $RR=0.72,95\%CI=0.43\sim1.20,P=0.21$ )、肾功能损伤 ( $RR=0.41,95\%CI=0.11\sim1.58,P=0.20$ ) 的发生。刘婷等<sup>[20]</sup> 的研究结果显示,CKI+化疗药对患者肝肾功能损伤的缓解效果优于单纯使用化疗药 ( $OR=0.84,95\%CI=0.75\sim0.93,P=NA$ )。Ni 等<sup>[17]</sup> 的研究结果显示,CKI+化疗药对患者肝功能异常的缓解效果优于单纯使用化疗药 ( $OR=3.82,95\%CI=1.66\sim9.69,P=NA$ )。

(5) 血小板减少症。8 篇文献<sup>[12-15,17-20]</sup> 报告了血小板减少症。Pu 等<sup>[13]</sup> ( $RR=0.60,95\%CI=0.49\sim0.73,P<0.0001$ )、

Wang 等<sup>[14]</sup> ( $RR=0.61,95\%CI=0.47\sim0.80,P=0.0003$ )、郭一萌等<sup>[18]</sup> (I—II 级血小板减少症: $RR=0.66,95\%CI=0.50\sim0.86,P=0.002$ ; III—IV 级血小板减少症: $RR=0.33,95\%CI=0.15\sim0.69,P=0.004$ ) 和郭一萌等<sup>[19]</sup> (I—II 级血小板减少症: $RR=0.71,95\%CI=0.53\sim0.97,P=0.03$ ; III—IV 级血小板减少症: $RR=0.31,95\%CI=0.12\sim0.88,P=0.01$ ) 的研究结果均显示,与单纯使用化疗药比较,CKI+化疗药可显著缓解患者的血小板减少症,差异有统计学意义。Peng 等<sup>[12]</sup> ( $OR=0.44,95\%CI=0.32\sim0.59,P=NA$ )、Chen 等<sup>[15]</sup> ( $OR=0.51,95\%CI=0.32\sim0.82,P=0.005$ )、Ni 等<sup>[17]</sup> ( $OR=1.33,95\%CI=0.62\sim2.89,P=NA$ ) 和刘婷等<sup>[20]</sup> ( $OR=0.85,95\%CI=0.80\sim0.91,P=NA$ ) 的研究结果均显示,CKI+化疗药对患者血小板减少症的缓解效果优于单纯使用化疗药。

(6) 中性粒细胞减少症。2 篇文献<sup>[13-14]</sup> 报告了中性粒细胞减少症。Pu 等<sup>[13]</sup> ( $RR=0.60,95\%CI=0.40\sim0.89,P=0.01$ )、Wang 等<sup>[14]</sup> ( $RR=0.61,95\%CI=0.49\sim0.77,P<0.0001$ ) 的研究结果均显示,与单纯使用化疗药比较,CKI+化疗药可显著缓解患者的中性粒减少症,差异有统计学意义。

(7) 血红蛋白减少症。3 篇文献<sup>[13,19-20]</sup> 报告了血红蛋白减少症。Pu 等<sup>[13]</sup> ( $RR=0.58,95\%CI=0.39\sim0.86,P=0.007$ )、郭一萌等<sup>[19]</sup> (I—II 级血红蛋白减少症: $RR=0.86,95\%CI=0.60\sim1.25,P=0.44$ ; III—IV 级血红蛋白减少症: $RR=0.38,95\%CI=0.16\sim0.88,P=0.02$ ) 的研究结果均显示,与单纯使用化疗药比较,CKI+化疗药可显著缓解患者的血红蛋白减少症。刘婷等<sup>[20]</sup> 的研究结果显示,CKI+化疗药对患者血红蛋白减少症的缓解效果优于单纯使用化疗药 ( $OR=0.49,95\%CI=0.35\sim0.71,P=NA$ )。

(8) 脱发。3 篇文献<sup>[14-15,20]</sup> 报告了脱发。Wang 等<sup>[14]</sup> ( $RR=0.70,95\%CI=0.55\sim0.89,P=0.003$ )、Chen 等<sup>[15]</sup> ( $RR=0.47,95\%CI=0.24\sim0.89,P=0.02$ ) 的研究结果均显示,与单纯使用化疗药比较,CKI+化疗药可显著减少患者脱发的发生,差异有统计学意义。刘婷等<sup>[20]</sup> 的研究结果显示,CKI+化疗药减少患者脱发发生的效果优于单纯使用化疗药 ( $OR=0.84,95\%CI=0.72\sim0.98,P=NA$ ),但未报告  $P$  值,需要更多文献确证。

(9) 腹泻或便秘。4 篇文献<sup>[14-15,18-19]</sup> 报告了腹泻或便秘。Wang 等<sup>[14]</sup> 的研究结果显示,与单纯使用化疗药比较,CKI+化疗药可显著减少患者腹泻或便秘的发生,差异有统计学意义 ( $RR=0.50,95\%CI=0.36\sim0.69,P<0.0001$ )。Chen 等<sup>[15]</sup> 的研究结果显示,与单纯使用化疗药比较,CKI+化疗药可显著减少患者腹泻的发生,差异有统计学意义 ( $RR=0.42,95\%CI=0.23\sim0.77,P=0.004$ )。郭一萌等<sup>[18-19]</sup> 的研究结果显示,与单纯使用化疗药比较,CKI+化疗药可显著减少患者便秘的发生,差异有统计学意义 ( $RR=0.68,95\%CI=0.50\sim0.94,P=0.02$ )。

(10) 贫血。2 篇文献<sup>[15,18]</sup> 报告了贫血。Chen 等<sup>[15]</sup> ( $RR=0.22,95\%CI=0.12\sim0.38,P<0.0001$ )、郭一萌等<sup>[18]</sup> (I—II 级贫血: $RR=0.89,95\%CI=0.65\sim1.23,P=0.49$ ; III—IV 级贫血: $RR=0.35,95\%CI=0.18\sim0.66,P=0.001$ ) 的研究结果均显示,与单纯使用化疗药比较,CKI+化疗药可显著减少患者贫血的发生。

(11) 恶心呕吐。2 篇文献<sup>[15-16]</sup> 报告了恶心呕吐。Chen 等<sup>[15]</sup> 的研究结果显示,与单纯使用化疗药比较,CKI+化疗药可显著减少患者恶心呕吐的发生,差异有统计学意义( $RR=0.41,95\%CI=0.30\sim 0.56,P<0.000\ 01$ )。Li 等<sup>[16]</sup> 的研究结果显示,CKI+化疗药减少患者恶心呕吐发生的效果优于单纯使用化疗药,差异有统计学意义( $OR=1.87,95\%CI=1.13\sim 3.09,P<0.05$ )。

## 2.5 经济性评价

2.5.1 费用分析:CKI 目前由山西振东制药股份有限公司独家生产,主要规格有 2 和 5 mL,其中标价格分别为 14.65 和 32.00 元。通常联合化疗用于治疗肺癌的日用量为 20~30 mL,日治疗费用为 128~192 元。

2.5.2 增量分析:文献检索收集到的经济学研究较少,通过全文阅读,仅有 2 篇文献被纳入<sup>[21-22]</sup>。郭海华<sup>[22]</sup> 从我国医疗机构视角分析了两组治疗方案的经济性,结果显示,CKI+化疗方案组的治疗成本为 90 207 元,累积获得的效用为 0.207 QALY;而对照组的成本为 108 791 元,累积获得的效用为 0.159 QALY;相较于对照组,CKI+化疗方案的 ICER 为负值,说明 CKI 联合化疗方案为优势方案,具有经济性。赵伯翰<sup>[21]</sup> 从我国医疗卫生系统的视角评估了两组治疗方案的经济性,结果显示,CKI+化疗方案组的治疗成本为 180 109.93 元,累积获得的效用为 0.697 QALY;而对照组的成本为 136 661.43 元,累积获得的效用为 0.586 QALY;相较于对照组,CKI+化疗方案的 ICER 为 391 427.9 元/QALY,大于 3 倍 2023 年我国人均国内生产总值(268 074 元/QALY)的支付阈值,故 CKI+化疗方案不具有经济性。上述 2 篇文献的结论不同,可能是由数据来源、分析方法以及分析时间等参数的不同所致,且 2 篇论文的研究年限较早,缺乏时效性。根据目前的药品价格及意愿支付阈值的更新情况,亟需新的药物经济学评价对数据及结论进行更新完善。

## 2.6 创新性评价

2.6.1 临床创新性:传统化疗方案治疗肺癌的不良反应较多,在杀伤肿瘤细胞的同时也对正常细胞造成大量的伤害;而 CKI 中的苦参、白土苓成分,具有清热利湿、凉血解毒和散结止痛的功效,联合化疗可发挥增效减毒的作用,具有很好的临床创新性。

2.6.2 产业创新性:(1)国内外专利获取情况。通过查询药智专利通,截至 2023 年 12 月,CKI 共获得相关专利 5 项,其中有效 4 项,到期 1 项,包含制备方法、诊断分析方法以及新用途。(2)先进制造技术使用情况。该药的生产过程自动化、数字化、可视化,形成“反馈-负反馈”精准控制体系,克服了现有注射剂在线监测的技术局限,全程设置 1 100 个质量监控点,建立 715 个 SOP,产品质量的批间差异降至 5% 以下。(3)海外医药市场准入情况。该药尚未在美国、日本、欧盟等海外市场上市。(4)《中药注册分类及申报资料要求》类别。该药属于 1.1 类中药创新药。(5)其他。该药于 2023 年 9 月被列入《100 个基于评价证据的中药品种》。

## 2.7 适宜性评价

2.7.1 技术适宜性:该药的标签和药品说明书内容相对完整,表达清楚,易于理解;药品包装标签标注完整;药品说明书的信

息能够满足临床处方需求,有比较明确的临床定位和适应证人群;能够指导临床合理用药(有明确的注意事项、禁忌项或不良反应项);应慎用于特殊人群(儿童、老人、妊娠期和围产期妇女、心肝肾功能不全者)等。

2.7.2 使用适宜性:该药的临床使用不存在超说明书适应证使用的情况;药品疗效针对适应证。药品分为肌内注射和静脉滴注 2 种给药途径,肌内注射为 1 次 2~4 mL,1 日 2 次;静脉滴注为 1 次 20 mL,稀释后使用,1 日 1 次,全身用药总量 200 mL 为 1 个疗程,一般可连续使用 2~3 个疗程,用法与用量适宜,给药时间间隔适宜,用药疗程长短符合患者、疾病、药品特点。患者用药后不容易出现不耐受的情况;药品说明书中未揭示与其他药物相互作用的信息;对苦参、白土苓等成分及其辅料过敏的患者及妊娠期妇女禁忌使用。

## 2.8 可及性评价

2.8.1 可获得性:(1)药品配备情况。CKI 当前在销的三级医院有 950 家,覆盖率为 42%;二级医院有 1 200 家,覆盖率为 53%;一级医院有 100 家,覆盖率为 5%。上述数据提示,CKI 在全国二、三级医院的供应较为充足,使用普遍。(2)生产企业情况。CKI 在 2020—2022 年的销量约为 20 000 万盒,年产能约为 3.5 亿支/年。

2.8.2 可负担性:CKI 为国家医保目录乙类药品,因各省市的差异,报销比例为 70%~90%,故 CKI 对于医保参保患者的可负担性良好。根据《2022 年全国医疗保障事业发展统计公报》<sup>[25]</sup> 和《中华人民共和国 2022 年国民经济和社会发展统计公报》<sup>[26]</sup>,我国基本医疗保险参保率为 95%,基本可以覆盖全国大部分居民;2022 年城镇居民人均可支配收入中位数为 45 123 元,农村居民人均可支配收入中位数为 17 734 元;患者使用 CKI 的自费部分的可负担性计算如下,城镇为 7.15%,农村为 18.19%,属于可负担的范围。

2.8.3 可持续性:(1)濒危动植物药材。CKI 的主要成分来自苦参、白土苓,不含濒危动植物药材。(2)环境可承载性。CKI 的生产工艺是由苦参和白土苓 2 味药材经渗漉、煎煮提取后再经醇沉工艺、活性炭脱色工艺等工序得到<sup>[27-28]</sup>。按照高标准建设污水处理站,处理后的水又可用于植被的灌溉;药物残渣可以用于发电;纸质外包装或容器瓶均可回收再利用,使用过程中对环境几乎无影响或压力甚微。

## 3 讨论

药品临床综合评价在药品供应保障决策中扮演着重要的技术角色,其以国家政策决策需求、临床用药需求以及评价需求为导向,对推动药品的规范使用和控制不合理费用支出具有重要作用。中成药作为中医学不可或缺的一部分,具有多通路、多靶点、方便、容易被患者接受等特点,因此,全方位开展中成药临床综合评价对促进中医药的发展具有重要意义。

近年来,国家相继发布了《国家卫生健康委关于开展药品使用监测和临床综合评价工作的通知》和《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》,并制定了《药品临床综合评价管理指南(2021 年版试行)》,率先在抗肿瘤药物、心血管病药品和儿童药品领域开展了相关示范研究,并制定了《抗肿瘤药物临床综合评价技术指南(2022 年版试行)》等一系列技术指南<sup>[29]</sup>。同时,中医药行业中成药临床综

合评价也日渐兴起,并成为当前中医药评价领域内的一个重要方向,对中医药行业的发展有着积极的推动作用。

中成药临床综合评价的开展有助于在证据和价值的基础上对同类别的不同中成药、不同剂型和规格的中成药,以及不同生产厂家的中成药的“临床综合价值”进行综合评估。最终可为国家药物政策的制定与调整、保障临床基本用药供应与规范使用、医疗机构用药目录遴选、上下级用药衔接等提供循证证据和专业性卫生技术评估支撑。

本研究参照《中成药临床综合评价指南(2022年版试行)》<sup>[3]</sup>,从6个维度,采用定性分析,对CKI治疗肺癌进行快速临床综合评价,综合评价结果显示,相较于单纯使用化疗方案,CKI联合化疗方案在安全性、有效性、适宜性、创新性、可及性等维度均具有较好的价值,证据真实可靠,可为相关部门政策转化提供循证依据;而在经济性方面,尚缺乏较为稳健的证据,未来还需更多评估来完善证据。

## 参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] 王雷, 张梦, 于丽杰, 等. 复方苦参注射液辅助治疗非小细胞肺癌的研究进展[J]. 世界临床药物, 2023, 44(2): 117-121.

[3] 元唯安, 张俊华, 刘建平, 等. 中成药临床综合评价指南(2022年版试行)[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(1): 256-264.

[4] 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)[2023-05-20]. <http://www.nhc.gov.cn/yaoszs/s2908/202107/532e20800a47415d84adf3797b0f4869.shtml>.

[5] 张强, 王志飞, 谢雁鸣, 等. 中成药临床综合评价报告规范[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(23): 6062-6067.

[6] 张强, 王志飞, 谢雁鸣, 等. 中成药临床综合评价技术规范[J]. 世界中医药, 2021, 16(22): 3394-3397, 3403.

[7] 张旭明, 孙春全, 赵晓晓, 等. 如意珍宝丸治疗骨关节炎的临床综合评价[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(21): 5957-5964.

[8] 戴泽琦, 万楚川, 李文爽, 等. 四磨汤口服液治疗功能性消化不良临床综合评价[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(3): 155-159.

[9] 戴泽琦, 景城阳, 吴雪, 等. 基于EVIDEM框架的中成药临床综合评价指标体系构建及解读[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(6): 134-143.

[10] 胡晶, 吴雪, 阮岩, 等. 金嗓开音制剂治疗急性咽炎/喉炎的临床综合评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(14): 96-104.

[11] 戴泽琦, 徐思敏, 吴雪, 等. 多准则决策分析用于中成药临床综合评价的建议[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(12): 3155-3160.

[12] PENG C Y, CHEN J, CUI W, et al. Comparative efficacy of various CHIs combined with western medicine for non-small cell lung cancer: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1037620.

[13] PU L, CHEN W H, CAO L X, et al. Compound Kushen injection as an adjunctive therapy for the treatment of non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Evid

Based Complement Alternat Med, 2019, 2019: 7241927.

[14] WANG D, XU Y, HUANG T X, et al. Clinical efficacy and safety of NSCLC ancillary treatment with compound Kushen injection through immunocompetence regulation: a systematic review and meta-analysis[J]. Phytomedicine, 2022, 104: 154315.

[15] CHEN H W, YAO X J, LI T, et al. Compound Kushen injection combined with platinum-based chemotherapy for stage III/IV non-small cell lung cancer: a meta-analysis of 37 RCTs following the PRISMA guidelines[J]. J Cancer, 2020, 11(7): 1883-1898.

[16] LI J, ZHU G H, LIU T T, et al. Comparative efficacy of 10 Chinese herbal injections combined with GP regimen chemotherapy for patients with advanced NSCLC a systematic review and network meta-analysis[J]. J Cancer, 2022, 13(2): 465-480.

[17] NI M W, WU Z S, WANG H J, et al. A multidimensional Bayesian network meta-analysis of Chinese herbal injections for treating non-small cell lung cancer with gemcitabine and cisplatin[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 739673.

[18] 郭一萌, 杨静, 严虹霞, 等. 复方苦参注射液用于肺癌辅助治疗有效性和安全性的Meta分析[J]. 中国临床药学杂志, 2017, 26(6): 388-394.

[19] 郭一萌, 杨静, 严虹霞, 等. 复方苦参注射液辅助治疗肺癌的系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2017, 17(3): 379-384.

[20] 刘婷, 王文萍. 复方苦参注射液联合TP方案化疗在肺癌、卵巢癌、宫颈癌治疗中网状Meta分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(4): 144-152.

[21] 赵伯翰. 复方苦参注射液联合一线化疗方案治疗非小细胞肺癌的药物经济学评价[D]. 晋中: 山西中医学院, 2016.

[22] 林丽珠, 周岱翰, 陈瑶, 等. 复方苦参注射液对肺癌和肝癌细胞抑瘤作用研究[J]. 中药新药与临床药理, 2009, 20(1): 21-23.

[23] 郭海华. 苦参碱抑制肿瘤活性及临床应用研究[D]. 广州: 暨南大学, 2017.

[24] ZHAO Z, FAN H, HIGGINS T, et al. Fufang Kushen injection inhibits sarcoma growth and tumor-induced hyperalgesia via TRPV1 signaling pathways[J]. Cancer Lett, 2014, 355(2): 232-241.

[25] 国家医疗保障局. 2022年全国医疗保障事业发展统计公报[EB/OL]. (2023-07-10)[2023-12-07]. [https://www.nhsa.gov.cn/art/2023/7/10/art\\_7\\_10995.html](https://www.nhsa.gov.cn/art/2023/7/10/art_7_10995.html).

[26] 国家统计局. 中华人民共和国2022年国民经济和社会发展统计公报[EB/OL]. (2023-02-28)[2023-12-07]. [https://www.stats.gov.cn/sj/zxfb/202302/t20230228\\_1919011.html?eqid=a33d2350000415c0000003642fe3df](https://www.stats.gov.cn/sj/zxfb/202302/t20230228_1919011.html?eqid=a33d2350000415c0000003642fe3df).

[27] 刘晓谦. 复方苦参注射液生产过程控制技术和标准研究 & 利用脂质体技术降低长春瑞滨毒性的探索研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2011.

[28] 刘晓谦, 王锦玉, 全燕, 等. 复方苦参注射液关键工艺研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(6): 666-671.

[29] 国家卫生健康委卫生发展研究中心. 国家药物和卫生技术综合评估中心关于发布心血管病、抗肿瘤、儿童药品临床综合评价技术指南的通知[EB/OL]. (2022-06-29)[2024-06-22]. <http://www.nhei.cn/nhei/zxfb/202206/c01d87a290664b01bf42a9dad769d69f.shtml>.

(收稿日期:2024-04-23 修回日期:2024-08-08)