

复方苦参注射液联合安罗替尼胶囊治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[△]

胡嘉芮*, 黄先涛, 高楚淮, 赵旭明, 苏英鹏, 樊捷婷, 武晓媛, 李占林[#] (河北北方学院附属第一医院中医肿瘤科, 河北 张家口 075061)

中图分类号 R979.1;R932

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2025)05-0558-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.05.010



摘要 目的:探讨复方苦参注射液联合安罗替尼胶囊治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的临床疗效及安全性。方法:选取2022年1月至2023年6月该院收治的晚期NSCLC患者80例,采用随机数字表法分为观察组(复方苦参注射液联合安罗替尼胶囊)和对照组(单纯安罗替尼胶囊),各40例。观察两组患者的临床疗效、生活质量评分、血清肿瘤标志物和免疫功能指标水平、不良反应发生率,以及定期影像学随访无进展生存期(PFS)。结果:治疗后,观察组患者的疾病控制率为90.00%(36/40),高于对照组的72.50%(29/40),差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,观察组患者的生活质量测定量表评分改善情况优于对照组,PFS长于对照组,癌胚抗原、细胞角蛋白19片段和鳞状细胞癌相关抗原等血清肿瘤标志物水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,观察组患者的 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平高于对照组, $CD8^+$ 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者的不良反应发生率为37.50%(15/40),低于对照组的65.00%(26/40),差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:复方苦参注射液联合安罗替尼胶囊可提高晚期NSCLC患者的治疗效果和生活质量,增强患者免疫功能及其对药物治疗的耐受性。

关键词 非小细胞肺癌;复方苦参注射液;安罗替尼胶囊;免疫功能

Clinical Research on Compound Kushen Injection Combined with Anlotinib Capsules in the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma[△]

HU Jiarui, HUANG Xiantao, GAO Chuhuai, ZHAO Xuming, SU Yingpeng, FAN Jieting, WU Xiaoyuan, LI Zhanlin (Dept. of Oncology, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Hebei Zhangjiakou 075061, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the clinical efficacy and safety of compound Kushen injection combined with Anlotinib capsules in the treatment of advanced non-small cell lung carcinoma (NSCLC). **METHODS:** A total of 80 patients with advanced NSCLC admitted into the hospital from Jan. 2022 to Jun. 2023 were selected to be divided into observation group (received compound Kushen injection combined with Anlotinib capsules) and control group (received Anlotinib capsules alone) *via* random number table method, with 40 cases in each group. The clinical efficacy, quality of life scores, serum tumor markers, immune function indicator levels, incidences of adverse drug reactions and regular imaging follow-up for progression-free survival (PFS) of both groups were observed. **RESULTS:** After treatment, the disease control rate of the observation group was 90.00% (36/40), higher than 72.50% (29/40) of the control group, with statistically significant difference ($P<0.05$). After treatment, the observation group had better improvement in the score of quality of life measurement scale and longer PFS than the control group, and lower serum tumor markers for carcino-embryonic antigen, cytokeratin 19 fragment and squamous cell carcinoma-related antigen than the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). After treatment, the $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ levels of observation group were higher than those of the control group, while the $CD8^+$ level was lower than that of the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The incidences of adverse drug reactions of the observation group was 37.50% (15/40), which was lower than 65.00% (26/40) of the control group, with statistically significant difference ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** The combination of compound Kushen injection and Anlotinib capsules can promote the therapeutic effects and life quality of patients with advanced NSCLC, enhance patients' immune function and their tolerance to drug therapy.

KEYWORDS Non-small cell lung cancer; Compound Kushen Injection; Anlotinib capsules; Immune function

△ 基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(No. 2022423)

* 主治医师。研究方向:中西医结合防治肿瘤。E-mail: jiarui_bucm@163.com

通信作者:主任医师。研究方向:中西医结合防治肿瘤。E-mail: zjklzl@sohu.com

肺癌的高发病率和死亡率高是公共卫生领域广泛关注的问题。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌的70%~85%,一旦确诊多为中晚期,无法行根治性手术^[1]。在晚期NSCLC的治疗策略中,采取个体化的综合治疗方法至关重要,涉及靶向治疗、免疫治疗、抗血管生成治疗以及化学治疗等多种手段。安罗替尼作为一种小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂,与贝伐珠单抗、重组人血管内皮抑素等其他抗血管生成药物相比,能够在不与化疗药联合应用的情况下独立展现其抗肿瘤活性,即便是针对三线及以上治疗阶段的晚期NSCLC,单药使用安罗替尼依然显示出显著的抗肿瘤效果,故目前相关专家共识推荐其作为NSCLC的三线及以上治疗^[2]。但此阶段NSCLC患者普遍体力状况下降,而且安罗替尼也会出现高血压、出血、手足皮肤反应等不良反应,治疗过程中靶向药物的耐药问题也不可避免,如何优化方案、改善耐药情况,亟待解决。复方苦参注射液在肿瘤的临床辅助治疗中已应用多年,有清热利湿、凉血解毒、散结止痛之功效,能够辅助肺癌靶向治疗,增效减毒^[3,4]。本研究采用复方苦参注射液联合安罗替尼胶囊治疗晚期NSCLC患者,通过分析患者生活质量提升情况、客观缓解率、血清肿瘤标志物水平、免疫功能指标水平以及不良反应发生情况等指标,对临床疗效综合评估,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择2022年1月至2023年6月我院中医肿瘤科收治的晚期NSCLC患者80例。西医诊断标准:符合《非小细胞肺癌》相关诊断标准,经影像学病理学检测TNM分期为Ⅳ期,且至少有1个原发灶或转移灶通过CT/MRI测量的长径 $\geq 10\text{ mm}$ ^[5]。中医诊断标准:参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》,符合痰湿证和热毒证辨证分型^[6]。纳入标准:年龄为18~75岁;预估生存期>3个月;患者自愿参与研究,并签署知情同意书;目前未正在使用其他抗肿瘤药物;经一线、二线治疗后无法耐受或病情进展者。排除标准:存在精神障碍无法配合研究者;合并其他部位原发肿瘤者;有症状的脑转移、脑膜转移者;对本研究应用的中药成分存在过敏者;存在不可控制的感染或出血者;合并严重的心脑血管疾病或其他脏器功能障碍者。

采用随机数字表法将患者分为观察组和对照组,各40例。对照组患者中,男性27例,女性13例;腺癌31例,鳞癌9例;年龄为49~75岁,平均 (61.42 ± 5.80) 岁;吸烟史22例,肝转移5例,骨转移12例,肾上腺转移3例。观察组患者中,男性26例,女性14例;腺癌33例,鳞癌7例;年龄为48~74岁,平均 (59.6 ± 6.15) 岁;吸烟史20例,肝转移6例,骨转移10例,肾上腺转移2例。两组患者一般资料的均衡性较高,具有可比性。本研究获得我院伦理委员会批准(伦理批号:W2022028)。

1.2 方法

对照组患者给予盐酸安罗替尼胶囊(规格:12 mg)单药治

疗,1次12 mg,1日1次,早餐前空腹口服。观察组患者在对照组治疗基础上联合复方苦参注射液(规格:2 mL)20 mL,1日1次,静脉滴注,滴注速度为1 min 40~60滴,1 h内滴毕。两组患者均用药14 d、停7 d,21 d为1个疗程,持续2个疗程。

1.3 观察指标

(1)主要观察指标:①临床疗效。②生活质量评分,采用世界卫生组织制定的生活质量测定量表简表(QOL-BREF)评价生活质量,得分26~130分,得分越高提示生活质量越好^[7]。③血清肿瘤标志物,于治疗前及完成2个疗程治疗后,取两组患者晨起空腹静脉血5 mL,采用电化学发光法检测癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)和鳞状细胞癌相关抗原(SCCA)水平。(2)次要观察指标:①免疫功能指标水平,治疗前后取两组患者空腹静脉血3 mL,用流式细胞仪检测细胞免疫指标CD4⁺、CD8⁺及CD4⁺/CD8⁺水平。②不良反应,观察并记录患者治疗期间的不良反应,包括肝功能损伤[丙氨酸转氨酶和(或)天冬氨酸转氨酶升高]、血压升高、出血和口腔黏膜炎等。③无进展生存期(PFS),对所有患者随访观察1年,PFS定义为从患者接受本研究治疗开始到靶病灶进展、最后1次随访或患者死亡的时间间隔。CT评估每6周进行1次,以监测疾病进展情况。

1.4 疗效评定标准

根据实体瘤的疗效评价标准(RECIST 1.1)评估临床疗效,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)^[8]。CR:除结节性疾病外,所有目标病灶完全消失,所有目标结节须缩小至正常大小(短轴<10 mm),所有目标病灶均须评价。PR:靶病灶最长径之和较基线减少 $\geq 30\%$,目标结节总和和使用短径,而所有其他目标病灶的总和和使用最长直径,所有目标病灶均须评价。PD:以整个研究过程中所有测量的靶病灶直径之和的最小值为参照,直径和相对增加至少20%(如果基线测量值最小,就以基线值为参照),此外,必须满足直径和的绝对值增加至少5 mm(出现1个或多个新病灶也视为PD)。SD:靶病灶减小的程度没达到PR,增加的程度也没达到PD,介于两者之间,研究时可以直径之和的最小值作为参考。客观缓解率(ORR)=(CR病例数+PR病例数)/总病例数 $\times 100\%$;疾病控制率(DCR)=(CR病例数+PR病例数+SD病例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法

数据处理采用SPSS 26.0统计学软件,正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,不符合正态分布的计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用非参数检验;等级资料采用秩和检验;计数资料行 χ^2 检验;采用Kaplan-Meier法及Log-rank检验绘制和分析生存曲线; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较

观察组患者的DCR较对照组升高(90.00% vs. 72.50%),差异有统计学意义($\chi^2=4.021, P=0.045$),但两组患者ORR的差异无统计学意义($\chi^2=3.647, P=0.056$),见表1。

表 1 两组患者临床疗效比较 [例(%)]						
组别	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
观察组 (n=40)	0(0)	17(42.50)	19(47.50)	4(10.00)	17(42.50)	36(90.00)
对照组 (n=40)	0(0)	9(22.50)	20(50.00)	11(27.50)	9(22.50)	29(72.50)

2.2 生活质量评分比较

治疗前,观察组与对照组患者 QOL-BREF 评分的差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的 QOL-BREF 评分均有所升高,但观察组患者明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 QOL-BREF 评分比较 [$M(P_{25},P_{75})$,分]				
组别	治疗前	治疗后	Z	P
观察组 (n=40)	65(64,67)	87(83,89)	5.51	<0.001
对照组 (n=40)	66(64,77)	78(75,83)	5.68	<0.001
Z	0.25	2.73		
P	0.804	0.016		

表 3 两组患者治疗前后血清肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x}\pm s$,ng/mL)						
组别	CEA		CYFRA21-1		SCCA	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n=40)	22.05±4.09	14.14±2.37	12.57±4.68	9.03±1.24	5.32±0.71	2.15±1.34
对照组 (n=40)	21.74±5.83	18.35±5.49	13.24±6.72	11.59±5.16	4.89±3.54	4.18±5.94
t	0.287	4.271	0.521	3.052	0.749	2.114
P	0.783	<0.001	0.603	0.003	0.461	0.038

表 4 两组患者治疗前后免疫功能指标水平比较 ($\bar{x}\pm s$)						
组别	CD4 ⁺ /(个/μL)		CD8 ⁺ /(个/μL)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n=40)	37.14±6.18	36.13±4.85	27.16±4.82	26.17±4.52	1.37±1.28	1.38±1.07
对照组 (n=40)	36.91±5.27	32.04±5.11	27.59±1.64	29.13±5.18	1.34±3.21	1.09±0.98
t	0.184	3.686	0.534	2.721	0.055	0.893
P	0.857	<0.001	0.602	0.008	0.961	0.037

表 5 两组患者治疗期间不良反应发生情况比较[例(%)]						
组别	口腔黏膜炎	血压升高	出血	手足皮肤反应	肝功能损伤	合计
观察组 (n=40)	3(7.50)	6(15.00)	3(7.50)	3(7.50)	0(0)	15(37.50)
对照组 (n=40)	6(15.00)	8(20.00)	7(17.50)	4(10.00)	1(2.50)	26(65.00)

(中位 PFS:4.43 个月 vs. 3.84 个月, $P=0.001$),见图 1。

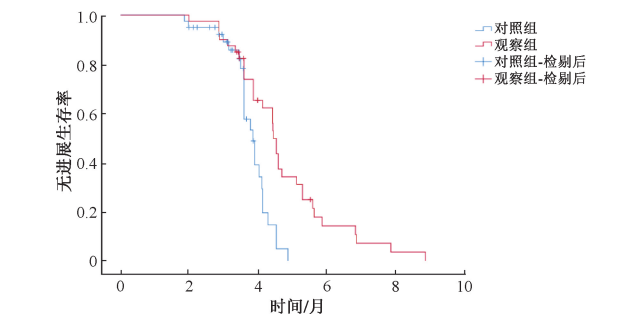


图 1 两组患者的 PFS 比较

3 讨论

根据 2022 年我国恶性肿瘤流行情况分析,肺癌依然是我国最为常见且致命的恶性肿瘤,其发病率和死亡率均居所有恶性肿瘤之首^[9]。肺癌的早期临床症状常不明显且缺乏特异性,导致大多数患者在确诊时已经处于中晚期,错过了最佳的治疗

2.3 血清肿瘤标志物水平比较

治疗前,观察组与对照组患者血清肿瘤标志物水平的差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组患者的 CEA、CYFRA21-1 和 SCCA 水平均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 免疫功能指标水平比较

治疗前,观察组与对照组患者 CD4⁺、CD8⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 水平的差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组患者的 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平显著高于对照组,CD8⁺ 水平显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

2.5 不良反应发生率比较

观察组患者的不良反应发生率(37.50%)低于对照组(65.00%),差异有统计学意义($\chi^2=6.054,P=0.014$),见表 5。

2.6 PFS 比较

单因素分析提示,观察组患者较对照组具有更长的 PFS

时机。近年来,靶向治疗和免疫治疗的不断发展,为 NSCLC 患者提供了新的治疗选择,尤其是表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂类药物出现,显著改善了患者的生存预期。然而,尽管靶向治疗和免疫治疗的不断进步极大地改善了患者的临床结局,但在实际治疗过程中,依然面临着多重挑战,尤其是耐药性的发展,往往导致治疗效果下降,患者的疾病进展不可避免。此外,靶向药物和免疫治疗相关的不良反应,也限制了部分患者的耐受性和治疗的持续性。ALTER 0303 研究^[10]是一项随机、双盲、Ⅲ期临床试验,应用安罗替尼治疗既往至少二线治疗失败的 NSCLC 患者,与安慰剂组比较,安罗替尼治疗组患者的总生存期(OS)延长 3.33 个月(9.63 个月 vs. 6.30 个月, $HR=0.68,95\%CI=0.54\sim0.87,P=0.0018$),PFS 延长 3.97 个月(5.37 个月 vs. 1.4 个月, $HR=0.25,95\%CI=0.19\sim0.31;P<0.0001$),带来了 OS 和 PFS 双重获益,该研究确立了安罗替尼作为 NSCLC 三线及以上的标准治疗地位。与针对特定基因突变的靶向治疗药物不同,安罗替尼通过干扰肿瘤血管生成信号通路,阻断肿瘤新生血管的形成,从而抑制肿瘤细胞的生长,该机制不依赖于基因突变的筛选,使其在不需要基因检测的情况下广泛适用于 NSCLC 患者。此外,安罗替尼通过调节肿瘤微环境的多个方面,包括肿瘤血管、肿瘤细胞和免疫细胞的相互作用等,发挥抗肿瘤作用,进一步增强临床

疗效^[11]。即使作为单药治疗,安罗替尼也展现了显著的抗肿瘤效果。然而,尽管安罗替尼在治疗三线及以上 NSCLC 患者中显示了良好的疗效,但大部分患者在接受此类治疗时体力状况较差,且可能面临一系列不良反应。除了已知的高血压、出血等不良反应外,耐药性的发展也是不可忽视的临床挑战。因此,如何在保证疗效的前提下,减轻不良反应、提高患者耐受性,以及克服耐药问题,将是未来研究和临床应用中的重要方向。

根据中医理论,肺癌常被归属于“咳嗽”“肺积”和“痰饮”等范畴。《杂病源流犀烛》中有相关记载强调了肺癌的病因是外邪侵袭或情志内伤引起脏腑功能失调、气机运行不畅,正气亏虚,痰、湿、瘀、毒等实邪积聚于肺。癌肿的形成不仅进一步损伤了正气,还受到现代治疗手段,如化疗、靶向治疗和免疫治疗中药物毒性的影响。尽管这些治疗方式对抑制肿瘤生长具有显著作用,但其药物毒性效应同样不容忽视,可能加剧患者体内气血、阴精的耗损,进一步削弱正气,正气亏虚促使湿热邪气积聚,从而加剧患者的虚弱状态。这一双重影响在中晚期 NSCLC 患者中尤为明显,通常表现为“痰湿热毒阻肺、正气亏虚”的病理特点,这也是中医治疗肺癌的一个重要思路。

复方苦参注射液具有广泛的抗肿瘤活性,对肺癌、肝癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤显示出良好的抑制效果。复方苦参注射液由苦参和白土苓组成,苦参养肝胆气,安五脏,定志益精,利九窍,归心、肝、胃、大肠经,味苦、性寒;白土苓甘淡而平,为阳明(胃、大肠)主药,二者联合具有清热利湿、凉血解毒、散结止痛等作用。此外,相关研究证实,苦参中的主要活性成分苦参碱具有显著的抗肿瘤作用,能够有效抑制恶性肿瘤细胞增殖^[12]。王岩等^[13]研究发现复方苦参注射液辅助治疗 NSCLC 能够增强疗效,改善患者的整体状况,减轻治疗过程中的不良反应。复方苦参注射液还能改善 NSCLC 患者的免疫应答状态,降低炎症因子及肿瘤标志物水平^[14];缓解肺癌患者的咯血症状,而不会增加血液高凝状态或血栓发生的风险^[15]。因此,复方苦参注射液在肺癌治疗中,既能补益正气、增强机体免疫功能,又能减轻化疗、靶向治疗等带来的不良反应,并能够抑制肿瘤生长,从而在肺癌的综合治疗中发挥重要作用。

本研究结果显示,相较于单纯使用安罗替尼胶囊进行靶向治疗,联合应用复方苦参注射液可显著提高晚期 NSCLC 患者的 DCR,延长 PFS,改善生活质量评分和免疫功能指标,降低血清肿瘤标志物水平,并降低不良反应发生率。本研究结合既往文献,探讨了复方苦参注射液治疗肺癌的可能抗肿瘤机制,主要包括以下几个方面。(1)抑制恶性肿瘤细胞增殖:苦参中的苦参碱通过直接作用于恶性肿瘤细胞内的 Src 家族激酶,特别是在 Src 激酶的激酶活性区域结合,从而影响信号转导通路。研究表明,苦参碱能够下调丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶,Janus 激酶 2/信号转导与转录激活因子 3 和磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路中相关蛋白的磷

酸化水平,进而有效干预恶性肿瘤细胞的增殖信号网络,抑制恶性肿瘤细胞增殖;此外,苦参碱还可影响肿瘤细胞周期进程,促进细胞凋亡^[12,16]。(2)诱导细胞自噬:复方苦参注射液具有诱导细胞自噬和凋亡的作用,其机制可能与 PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路的调节有关。复方苦参注射液通过下调 p-Akt 和 p-mTOR 等自噬相关蛋白的表达,激活自噬反应,进而增强抗肿瘤效应^[17]。(3)抑制能量代谢:在肺癌 A549 细胞中,复方苦参注射液的有效成分能够抑制 mTOR 信号通路介导的糖酵解过程,表现为上调凋亡相关蛋白 cleaved-Caspase 3 和 Bcl-2 相关 X 蛋白的水平,同时降低 M2 型丙酮酸激酶和 p-mTOR 等糖酵解相关蛋白的表达,这些变化使肿瘤细胞的代谢状态发生转变,增强了细胞对抗肿瘤治疗的敏感度,进一步提高了抗肿瘤治疗效果^[18]。(4)抑制上皮-间质转化:研究表明,苦参碱在肺癌 A549 和 H1299 细胞中通过下调与细胞迁移相关的基因 PAX2,增加上皮钙黏蛋白的表达并降低神经钙黏蛋白的表达,抑制上皮-间质转化的过程,从而抑制肿瘤的侵袭性和转移性^[19]。(5)抑制新生血管生成:在肺癌 A549 细胞实验中,苦参碱通过显著抑制缺氧诱导因子 1 α 和血管内皮生长因子的表达,减少血管生成因子的释放,从而抑制新生血管的形成,阻碍肿瘤生长和转移^[20]。(6)抑制炎症反应:肿瘤转移过程中,恶性肿瘤细胞可诱发局部和全身性炎症反应,增加免疫系统和间质细胞的神经生长因子分泌。复方苦参注射液能够降低血清炎症因子如白细胞介素 6、白细胞介素 10 及肿瘤坏死因子 α 水平,有效减轻患者在疾病进程及治疗过程中可能出现的炎症反应^[21]。通过多方面的作用,复方苦参注射液展现了其作为肺癌治疗辅助药物的潜力,能够在抑制肿瘤生长、增强免疫反应、减轻治疗不良反应等方面发挥重要作用。

综上所述,复方苦参注射液联合安罗替尼胶囊靶向治疗方案对晚期 NSCLC 患者具有良好疗效,可提高患者生活质量,且安全性高。但本研究仍存在不足,需要大样本量及延长观察、随访时间,探讨复方苦参注射液免疫增强效果的持久性和对患者长期生存情况的影响。未来研究还应考虑探究复方苦参注射液辅助治疗 NSCLC 的具体作用机制,有助于进一步优化治疗方案。

参考文献

[1] 《肺癌中西医结合诊疗指南》标准化项目组. 肺癌中西医结合诊疗指南[J]. 中医肿瘤学杂志, 2024, 6(6): 1-25.

[2] 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国临床肿瘤学会血管靶向治疗专家委员会, 中国抗癌协会肿瘤靶向治疗专业委员会, 等. 盐酸安罗替尼治疗晚期肺癌中国专家共识(2023 年版)[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2023, 30(2): 67-78.

[3] 应卫平, 钟国美. 复方苦参注射液联合甲磺酸奥希替尼片治疗表皮生长因子受体基因突变型晚期非小细胞肺癌临床研究[J]. 新中医, 2024, 56(2): 147-150.

[4] 谭国昌, 孙永浩, 王伟. 复方苦参注射液联合盐酸安罗替尼治疗老年晚期肺癌的研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2023, 23(5): 528-530, 534.

[5] 陆舜. 非小细胞肺癌[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016; 22-26.

[6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002; 115-119.

[7] 方积乾. 生存质量测定方法及应用[M]. 北京: 北京医科大学出版社, 2000; 1-5.

[8] EISENHAUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.

[9] 郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3): 221-231.

[10] HAN B H, LI K, WANG Q M, et al. Effect of anlotinib as a third-line or further treatment on overall survival of patients with advanced non-small cell lung cancer: the ALTER 0303 phase 3 randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(11): 1569-1575.

[11] 李姝蒙, 赵国桢, 刘梓桑, 等. 安罗替尼治疗广泛期小细胞肺癌疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 中国临床研究, 2023, 36(6): 860-866.

[12] 张玺. 苦参碱抗肿瘤作用分子机制研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2020; 4-20.

[13] 王岩, 时沛. 复方苦参注射液联合卡瑞利珠单抗+AP 化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌临床观察[J]. 山西中医, 2023, 39(5): 42-44.

[14] 冯福凯, 史学军. 复方苦参注射液联合顺铂治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(7): 1717-1721.

[15] 江玲, 余意, 邓飞. 复方苦参注射液治疗肺癌咯血的疗效观察及其对凝血功能的影响[J]. 中国中医药科技, 2023, 30(4): 695-697.

[16] 崔胜男, 邢秀菊. 苦参碱诱导 H466 肺癌细胞凋亡及对 Wnt 信号通路的影响[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(3): 404-408.

[17] 郝艳梅, 殷红梅, 朱超莽, 等. 苦参碱通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路促进非小细胞肺癌 A549 细胞的自噬和凋亡[J]. 南方医科大学学报, 2019, 39(7): 760-765.

[18] 张朴花, 徐志广. 苦参碱通过抑制 mTOR 通路介导的糖酵解作用增强非小细胞肺癌细胞的放疗敏感性[J]. 中药材, 2020, 43(10): 2560-2565.

[19] YANG J, HE D, PENG Y, et al. Matrine suppresses the migration and invasion of NSCLC cells by inhibiting PAX2-induced epithelial-mesenchymal transition[J]. Onco Targets Ther, 2017, 10: 5209-5217.

[20] 卓新风, 姬颖华. 苦参碱对人肺癌 A549 细胞增殖、侵袭和血管生成的抑制作用及其机制研究[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(5): 767-771.

[21] 刘超, 董鹏华, 白钰. 复方苦参注射液联合化疗治疗非小细胞肺癌临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(8): 123-125.

(收稿日期: 2024-12-24 修回日期: 2025-02-06)

(上接第 557 页)

3.3 调整完善药品说明书顺序

药品说明书内容承载着重要的信息,既是医师开具医嘱的法律依据,同时也为药师指导合理用药搭建了不可或缺的前提基础。君臣佐使为中医辨证的基础,药品说明书成分书写顺序与真实君臣佐使的差距影响了临床合理用药,也使得药学服务的全面深入开展受到了限制。倘若仅依靠临床经验去判断君臣佐使关系,显然依据不足。应通过系统梳理和深入分析相关数据发现存在的问题,针对性按君臣佐使方解科学调整药品说明书成分书写顺序,提升患者用药的安全性及有效性,为中成药处方点评提供依据,从而为患者的健康保驾护航。

综上所述,药品说明书是反映药品安全性信息的重要依据,更是指导临床合理用药的法定依据。本研究发现,不能单纯从中成药的药品说明书成分书写顺序判断君臣佐使,医师、药师、执业药师和患者使用中成药时应尤为注意,避免出现合理用药错误。药品说明书成分书写信息缺乏实用性,指导作用不大。因此,建议国家鼓励企业规范并完善中成药的药品说明书信息,中成药药品说明书成分书写顺序应与君臣佐使的顺序保持一致,更加科学、合理;建议建立中成药药品说明书数据库,为相应药品管理法规、药品说明书等提供科学依据;建议医疗机构定期对医务人员进行培训,进一步提高医师合理用药水平,将正确信息传递给患者,保障临床用药的疗效及安全性^[12]。

参考文献

[1] 袁冰. 中医方剂配伍理论的历史研究[D]. 北京: 中国中医科

学院, 2009.

[2] 刘倩, 梅全喜, 刘金伟, 等. 2021—2022 年某三级甲等中西医结合医院中成药临床应用问题分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2024, 24(1): 109-112.

[3] 杨丽. 论药物七情在方剂组成原则中的运用[C]//2004 中华中医药学会方剂学分会学术年会. 长沙: 中华中医药学会, 2004; 32-34.

[4] 刘兴隆, 邓中甲, 贾波, 等. “君臣佐使”组方原则质疑[J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35(1): 43-44.

[5] 梁晓春. 合理使用中成药规避不良反应[J]. 中华全科医师杂志, 2009, 8(5): 292-294.

[6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典·临床用药须知: 中成药方制剂卷[S]. 2020 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2022; 175-176.

[7] 郭平. 中药七情配伍的研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2004.

[8] 王付. 重新厘定从君臣佐使角度研究方剂的理论意义及临床价值[J]. 中医药通报, 2020, 19(3): 25-27.

[9] 丁振国, 张净秋. 《神农本草经》成书考[J]. 中医药文化, 2023, 18(5): 434-452.

[10] 范峥, 刘洋, 李璐瑒, 等. 3 699 张含麻黄的中药饮片处方用药合理性分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2023, 23(11): 1373-1376.

[11] 王小新, 何维, 何科. 多种中成药联合使用致严重不良反应 1 例[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2024, 30(3): 421-423.

[12] 吴运同, 许甜甜. 中成药在某院慢性非传染性疾病治疗中的使用情况分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2023, 23(4): 485-487.

(收稿日期: 2024-11-07 修回日期: 2024-12-31)