

复方青黛胶囊临床应用评价^Δ

杨响光^{1*}, 吴东盼¹, 侯新¹, 陈雯¹, 朱丽¹, 王丽霞^{1#}, 崔炳南², 杨志波³ (1. 中国中医科学院广安门医院药学部, 北京 100053; 2. 中国中医科学院广安门医院皮肤科, 北京 100053; 3. 湖南中医药大学第二附属医院皮肤科, 长沙 410005)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)07-0871-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.07.025

摘要 目的:对复方青黛胶囊开展临床综合评价研究,为该药的合理应用提供参考。方法:对药品上市前后相关研究文献进行梳理和分析,从药学特性、有效性、安全性、经济性、适宜性、可及性和创新性等方面对复方青黛胶囊进行分析和评价。结果:复方青黛胶囊上市前后开展了作用机制、临床疗效与评价、安全性监测及药物经济学评价等研究。结论:复方青黛胶囊治疗银屑病、玫瑰糠疹有一定的临床循证证据,并被纳入多个临床应用指南和专家共识。

关键词 复方青黛胶囊; 临床综合评价; 银屑病; 玫瑰糠疹; 中药

Evaluation on Clinical Application of Compound Qingdai Capsules^Δ

YANG Xiangguang¹, WU Dongpan¹, HOU Xin¹, CHEN Wen¹, ZHU Li¹, WANG Lixia¹, CUI Bingnan², YANG Zhibo³ (1. Dept. of Pharmacy, Guang'anmen Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China; 2. Dept. of Dermatology, Guang'anmen Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China; 3. Dept. of Dermatology, the Second Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410005, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To carry out clinical comprehensive evaluation on compound Qingdai capsules, so as to provide reference for its rational medication. METHODS: Relevant literature before and after the compound Qingdai capsules appeared on the market was reviewed and analyzed, and the compound Qingdai capsules were analyzed and evaluated from the aspects of pharmaceutical characteristics, effectiveness, safety, economical efficiency, suitability, accessibility and innovation. RESULTS: The mechanism of action, clinical efficacy and evaluation, safety monitoring and pharmacoeconomic evaluation of compound Qingdai capsules were studied before and after it appeared on the market. CONCLUSIONS: There is certain clinical evidence-based evidence for the compound Qingdai capsules in the treatment of psoriasis and pityriasis rosea, which has been included in several clinical application guidelines and expert consensus.

KEYWORDS Compound Qingdai capsules; Comprehensive clinical evaluation; Psoriasis; Pityriasis rosea; Traditional Chinese medicine

复方青黛胶囊具有清热解毒、祛风止痒和消斑化瘀的功效,在临床上适用于血热挟瘀、热毒炽盛证,以及进行期银屑病、玫瑰糠疹、药疹见上述证候者。本研究通过查阅国内外有关文献,从有效性、安全性、经济性、适宜性以及传承创新性等方面进行分析和整理,对该药的临床应用进行评价,为临床合理用药提供参考,现报告如下。

1 资料与方法

以“复方青黛胶囊”或“复方青黛”等作为主题词,对万方数据库、维普数据库、中国知网和 PubMed 等主要数据库进行

检索,检出相关文献万方数据库 965 篇、维普数据库 518 篇、中国知网数据库 515 篇和 PubMed 5 篇,对文献进行整合,删除重复文献,最终纳入本研究的文献共 264 篇。对纳入的文献进行分析与梳理,并进行归纳总结。

2 结果

2.1 药学与药理特性评价

2.1.1 上市前的药效学研究:(1)降低雌激素(己烯雌酚)所致小鼠阴道上皮细胞有丝分裂指数,抑制细胞有丝分裂,随剂量增大而作用增强,表明复方青黛胶囊的治疗作用可能与抑制银屑病表皮增生有关。(2)增加小鼠尾部鳞片中层颗粒层,使表皮角化不全转为正常。复方青黛胶囊可抑制表皮细胞的异常增生,使表皮角质化不全转为正常。(3)抗炎作用。复方青黛胶囊可显著对抗角叉菜胶及二甲苯引起的炎症反应,且随剂量增大而作用增强。(4)镇痛作用。对于用热板法及醋酸法所致的小鼠疼痛反应,复方青黛胶囊各剂量组给药后与给

Δ 基金项目:北京市科学技术委员会“首都临床诊疗技术研究与示范应用”项目(No. Z191100006619056)

* 副研究员。研究方向:中药的合理使用。E-mail:xyyoung@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:中药临床药学,中药的安全性评价,中药不良反应监测,中西药物合理应用、药物综合评价。E-mail:wanglixia626@126.com

药前相比痛阈明显提高;相对于 0.9%氯化钠溶液,给药组痛阈也明显提高^[1]。(5)对血流变学参数的影响。复方青黛胶囊有活血化瘀的作用,体现在可以降低血液黏度,降低红细胞沉降率;改善红细胞可变形性及红细胞聚集性;减轻体外血栓重量,减小血栓指数^[2]。(6)止痒作用。复方青黛胶囊各剂量组可明显对抗磷酸组胺致痒反应,致痒阈明显提高^[1]。

2.1.2 上市后的体内外药物作用机制研究:(1)通过影响细胞因子水平,发挥治疗银屑病的作用。研究结果显示,复方青黛胶囊对 HaCaT 细胞分泌细胞因子有影响^[3];对盐酸普萘洛尔导致豚鼠银屑病样皮损组织中白细胞介素(IL)2、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平升高有一定的抑制作用^[4]。(2)抑制 Colo-16 细胞增生,辛红等^[5]的研究结果显示,复方青黛胶囊水浸液对人角朊细胞有明显的抑制效应,在 25 g/L 时达最大抑制效应,对银屑病表皮细胞增生有重要的作用。

2.1.3 临床药物作用机制研究:服用复方青黛胶囊,患者角朊细胞中 c-myc 的表达水平下降^[6]。加用复方青黛胶囊治疗 8 周后,与治疗前对比,银屑病患者 γ 干扰素(IFN- γ)、IL-8 和 IL-2 水平较治疗前均有显著降低,IL-4 水平较治疗前显著升高,治疗后红细胞压积、全血(低切、中切、高切)黏度、血浆黏度均较治疗前显著降低,表明复方青黛胶囊可以通过改善体内炎症反应,加快血流速度,改善高凝状态,以及调节人体免疫功能而起到治疗作用^[7-8]。在常规药物和窄谱中波紫外线治疗(对照组)基础上加用复方青黛胶囊,患者银屑病皮损面积、瘙痒评分严重程度指数(PASI)明显低于对照组,IL-17、IL-22、IL-23 和 IL-1 β 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)^[9]。加用复方青黛胶囊治疗后,银屑病患者 TNF- α 、IL-17 和 IL-23 水平均低于治疗前^[10-11]。在甲氨蝶呤+复方氟米松软膏治疗(对照组)基础上联合应用复方青黛胶囊治疗后,银屑病患者 CD4⁺、CD8⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 水平优于对照组,总有效率高于对照组(76.68% vs. 63.33%),复发率低于对照组(13.33% vs. 31.67%),差异均有统计学意义($P < 0.05$)^[12]。

复方青黛胶囊治疗银屑病的机制研究结果汇总表 1。

表 1 复方青黛胶囊治疗银屑病的机制研究结果汇总

Tab 1 Summary of research results on mechanism of compound Qingdai capsules in the treatment of psoriasis

研究方法	结果	参考文献
体内外药物作用机制研究	降低 IL-6、IL-8、IL-2、IFN- γ 和 IL-18 水平	文献[3]
	降低 IL-2、TNF- α 水平	文献[4]
	抑制 Colo-16 细胞增生	文献[5]、文献[13]
临床药物作用机制研究	降低表皮角朊细胞中 c-myc 的表达	文献[6]
	降低 IL-2、IL-8 和 INF- γ 水平,升高 IL-4 水平	文献[7]
	降低 IL-2、IL-8 水平	文献[8]
	降低 IL-17、IL-22、IL-23、IL-1 β 水平和 JAK3 基因表达量	文献[9]
	降低 TNF- α 、IL-17 和 IL-23 水平	文献[10]

2.1.4 所含单味药有效成分的药理作用研究:青黛治疗银屑病的有效成分主要作用于前列腺素内过氧化物合酶 2、AP-1 转录因子、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3、丝裂原激活蛋白激酶 14、v-rel 网状内皮增生病毒癌基因同源物(禽)、内皮型一氧化氮合酶等 32 个共同靶点,上述靶点主要富集在与银屑病发病相关的多条通路,包括磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B、IL-17、

Th17 细胞分化、TNF 和血管内皮生长因子等^[14]。青黛治疗银屑病可能与调控细胞凋亡和增殖、调节炎症反应以及调控血管生成等多方面相关。青黛提取物靛玉红在银屑病中的抗增殖作用可能是通过抑制 DNA 甲基转移酶 1 的表达及恢复 Wif-1 蛋白的表达,下调 HaCaT 细胞中谷氨酰胺转氨酶 1、内披蛋白和角蛋白 17 等关键蛋白的表达,促进 HaCaT 细胞的分化而实现的^[13]。体外研究结果显示,靛玉红、紫草素可诱导角质形成细胞凋亡,通过加速未分化状态的角质形成细胞的凋亡速度,而使其被清除,具有抑制增殖和促进凋亡的双重作用,进而使细胞群体自身数量保持稳定^[15]。路又璐等^[16]的研究结果表明,土茯苓、白芷、白鲜皮、紫草和丹参在较高浓度时显示出明显的抑制表皮细胞增殖的效应。丹参素具有调节细胞间黏附分子-1 表达,降低黏附分子表达的作用。紫草醇提取物对银屑病样表皮过度增殖也有较好的作用^[17]。

2.1.5 药动学特性:未检索到复方青黛胶囊的药动学相关数据。

2.1.6 药物相互作用:未检索到复方青黛胶囊与其他药物理化性质间的相互作用研究文献。检索到复方青黛胶囊与其他治疗银屑病的药物联合应用的临床疗效研究相关文献,结果显示,联合用药可取得较好的疗效^[18-19]。

2.1.7 生物利用度与生物等效性:(1)药效学研究结果显示,等剂量的复方青黛胶囊与复方青黛丸治疗银屑病的疗效比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),主要表现为对银屑病实验模型的影响、抗炎作用、镇痛作用、对大鼠血流变学参数的影响和抗磷酸组胺致痒反应等方面。(2)临床研究结果显示,复方青黛胶囊相较于复方青黛丸,两者治疗银屑病的疗效相当。丸剂的不良反应发生率更高,检索中国知网(CNKI),有关复方青黛丸的不良反应报告有 29 篇,复方青黛胶囊有 2 篇。患者对复方青黛胶囊的接受性更好。研究结果显示,服用复方青黛胶囊和复方青黛丸的患者中均有少数病例出现轻度腹泻症状,胶囊剂较丸剂轻微^[20-21]。

2.2 有效性评价

2.2.1 治疗寻常型银屑病:(1)上市前的临床研究及验证。由 3 家医院联合开展了针对复方青黛胶囊治疗寻常型银屑病的临床对照研究,共纳入研究组患者 150 例(服用复方青黛胶囊),对照组患者 72 例(服用复方青黛丸),从 3 种证型(血热挟瘀证、血瘀风燥证和热毒炽盛证)患者治疗前后症状改善情况观察其疗效和不良反应。结果显示,复方青黛胶囊的显效率为 80.0%,复方青黛丸为 76.4%,两组的差异无统计学意义($P > 0.05$);胃肠道不良反应发生率方面,研究组患者为 2.67%,对照组患者为 20.84%,研究组明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);对于血热挟瘀证,仅 1 家医院(50 例样本)得出优于对照组的结果($U > 2.58, P < 0.01$);对于血瘀风燥证、热毒炽盛证,两组患者治疗效果的差异无统计学意义($P > 0.05$)。(2)上市后的有效性研究。郑雯等^[22]、刘明强等^[23]和杨彤等^[24]分别从疗效和安全性的角度,对复方青黛胶囊治疗寻常型银屑病进行了 Meta 分析,3 项研究资料截止时间分别为 2019 年 12 月、2020 年 3 月和 2020 年 5 月,3 项研究均对纳入文献进行了质控。纳入的研究项目分别为 9 项随机对照试验(RCT)、12 项 RCT 或半 RCT 和 7 项 RCT 研究,涉及

病例数分别为 835、1 093 和 620 例, 研究组患者分别为 427、565 和 324 例, 对照组患者分别为 408、528 和 296 例。①有效性。郑雯等^[22]的分析结果显示, 复方青黛胶囊组患者的有效率优于对照组, 差异有统计学意义 ($OR=1.81, 95\%CI=1.36\sim 2.41, P<0.0001$)。刘明强等^[23]的分析结果显示, 研究组患者的 90% 皮损清除率和 95% 皮损清除率优于对照组, 100% 皮损清除率与对照组的差异无统计学意义 ($P>0.05$); 在炎症因子 IL-17、IL-23 和 TNF- α 水平, 银屑病皮损面积及 PASI 评分等方面, 研究组优于对照组。杨彤等^[24]的分析结果显示, 研究组患者的治疗总有效率显著优于对照组 ($OR=2.01, 95\%CI=1.41\sim 2.85, P<0.0001$), PASI 评分显著低于对照组 ($MD=-1.76, 95\%CI=-2.70\sim -0.82, P<0.0003$), 差异均有统计学意义。②不良反应。郑雯等^[22]、刘明强等^[23]的分析结果显示, 复方青黛胶囊组与对照组患者不良反应发生情况的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。另外, 王强等^[25]对复方青黛胶囊在皮肤科的临床应用进行了分析, 结果显示, 复方青黛胶囊在治疗急性炎症性皮肤病方面具有起效快、复发率低等优势, 可通过缩短病程、预防复发而提高临床治疗效果。(3) 在儿童点滴型银屑病中的应用。薛慧等^[26]将 68 例儿童点滴型银屑病患者采用随机对照法进行分组, 每组 34 例。研究组患儿在对照组基础上联合口服复方青黛胶囊, 两组患儿均使用糠酸莫米松乳膏或卡泊三醇软膏外用。治疗 2 个月后, 研究组患儿的总有效率为 94.1%, 对照组为 73.5%, 两组的差异有统计学意义 ($P<0.05$); 研究组患儿的不良反应总发生率为 35.2%, 高于对照组 (14.7%), 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 主要体现在研究组患儿腹痛、腹泻等胃肠道不适发生情况多于对照组 (5 例 vs. 0 例), 通过降低剂量或餐后服用可缓解, 两组患儿其他常见不良反应的发生情况相似。

2.2.2 治疗玫瑰糠疹的临床研究: 杨雪圆等^[27]从有效性及安全性方面对复方青黛胶囊治疗玫瑰糠疹进行了 Meta 分析。结果表明, 复方青黛胶囊单独使用或与其他药物联合使用在治愈率、有效率和瘙痒、红斑评分等方面的效果均明显优于不使用复方青黛胶囊的对照组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 在显效率、鳞屑评分方面的效果与对照组相当, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。服药后主要表现为轻微的胃肠道不适、水肿、皮肤红斑、嗜睡和皮肤灼热等不良反应, 对治疗过程无影响, 其发生与服用抗组胺药和紫外线 B 照射的剂量或时长有关。提示复方青黛胶囊对玫瑰糠疹的临床疗效有一定的提高作用, 能够有效改善症状, 同时具有较好的安全性。

2.2.3 复方青黛胶囊被纳入指南、共识及教科书的情况: (1) 治疗银屑病被纳入 2 项指南、3 项共识及诊疗方案。①《寻常型银屑病 (白疔) 中医药循证临床实践指南 (2013 版)》^[28]中提到, 复方青黛胶囊 (丸) 主要适用于血热证 (II a 级, 弱推荐)。②《中国银屑病诊疗指南 (2018 完整版)》^[29]中指出, 对于血热证, 推荐用药有复方青黛胶囊、复方青黛丸和复方青黛片。③复方青黛胶囊被纳入《中国银屑病治疗专家共识 (2014 版)》^[30]。④《中成药治疗寻常型银屑病专家共识 (2014)》^[31]中指出, 对于血热证, 推荐药物有复方青黛胶囊 (丸、片) 等。⑤复方青黛胶囊被纳入《皮肤科分会银屑病中医治疗专家共识 (2017 年版)》^[32]。⑥2011 年, 国家中医药管理局医政司组

织编写的《22 个专业 95 个病种中医诊疗方案 (合订本)》^[33]中, “白疔 (寻常性银屑病)” 的诊疗方案方面, 血热证治疗用中成药复方青黛胶囊。(2) 治疗玫瑰糠疹被纳入 1 项共识、1 项中医诊疗方案。①复方青黛胶囊被纳入 2020 年的《玫瑰糠疹中医治疗专家共识》^[34]。②2012 年, 国家中医药管理局医政司组织编写的《24 个专业 104 个病种中医诊疗方案 (合订本试行版)》^[35]中, 风热疮 (玫瑰糠疹) 的中医诊疗方案方面, 血热风盛证的中成药用药有复方青黛丸。(3) 被纳入 2 部教科书, 即《银屑病学》^[36]和《中西医结合皮肤性病学》^[37]。

2.2.4 治疗其他皮肤疾病: (1) 掌跖脓疱病。刘春梅等^[38]、王楷^[39]和赵英等^[40]在应用卡介苗素、阿维 A 胶囊或联合应用高能紫外线光治疗仪的基础上加用复方青黛胶囊治疗掌跖脓疱病, 取得了较好疗效。(2) 皮炎、湿疹和过敏性紫癜。陈健^[41]、赵庆利等^[42]在常规治疗基础上加用复方青黛胶囊治疗神经性皮炎、急性湿疹、接触性皮炎、颜面再发性皮炎、激素依赖性皮炎和过敏性紫癜, 取得了满意疗效。(3) 治疗非继发皮炎、面部皮炎和多形红斑。刘丹亚等^[43]在口服赛庚啶+复方青黛胶囊的基础上, 外用炉甘石洗剂或 1% 达克罗宁乳剂治疗非继发皮炎、多形红斑及面部皮炎, 结果显示, 对前 2 种皮肤病的治疗起效较快, 同时复发率低; 对面部皮炎患者的疗效较差。(4) 治疗溃疡性结肠炎。王海燕等^[44]临床研究结果显示, 复方青黛胶囊联合益生菌治疗溃疡性结肠炎, 患者血清 IL-23 水平较治疗前降低, 血清热休克蛋白 70、谷胱甘肽过氧化物酶和超氧化物歧化酶水平较治疗前升高, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。但这些报道病例数较少。

2.2.5 与同类药物的比较: 蔺莉等^[45]对复方青黛胶囊、消银颗粒、克银丸及郁金银屑片 4 种中成药制剂分别联合常规治疗方法用于寻常型银屑病的有效性及其安全性进行了 Meta 分析。结果显示, 与常规治疗相比, 加用上述 4 种中成药均可使总有效率显著提高, 以加用克银丸为最佳, 其后依次为加用复方青黛胶囊、消银颗粒和郁金银屑片; 在降低炎症因子 IL-17 水平方面, 与常规治疗相比, 复方青黛胶囊或消银颗粒联合常规治疗均可使患者的 IL-17 水平显著降低; 在安全性方面, 上述 4 种中成药治疗联合常规治疗的不良反应发生率与常规治疗比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 其中常规治疗加用复方青黛胶囊的安全性最好。

2.3 安全性评价

2.3.1 药品上市前的毒理研究: (1) 急性毒性试验。复方青黛胶囊药粉未测出半数致死量, 最大耐受量为 24 g/kg, 相当于成人日服用剂量的 80 倍。(2) 长期毒性试验。以复方青黛胶囊低、中、高剂量, 大鼠 (雌雄各半) 连续灌胃给药 6 个月, 停药 3 周。结果显示, 复方青黛胶囊各剂量组动物一般状况良好, 血液学指标、血液生化指标、脏器重量和脏器系数与空白对照组 (给予等容量蒸馏水) 比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 对 20 个脏器进行组织学检查, 未见明显异常; 未发现明显毒性反应及延迟性毒性反应。

2.3.2 上市后的不良反应及不良事件: (1) 上市后临床安全性研究。程吟楚等^[46]采用回顾性队列研究设计, 对 5 省市 13 家三级医院的电子病历数据进行分析。共纳入 48 288 例在 2017—2020 年服用过复方青黛胶囊的病例, 结果显示, 复方青

黛胶囊药品相关不良事件的发生率为 14.39%,严重不良事件发生率为 0.062%(1 例剥脱性皮炎,1 例消化道出血,1 例皮疹),未发现常见(发生率>1%)的药品相关不良事件;在儿童青少年用药者(年龄<18 岁)中,药品相关不良事件发生率为 7.78%,显著低于老年用药者(年龄≥65 岁)28.10%的发生率;药品相关不良事件距用药中位时间为 11 d;以肝功能异常和胃部不适、腹泻、腹痛等消化系统不良事件为最多,其次为皮肤和神经系统损害;高龄、男性、高剂量、长期用药和多种药物联合应用是其主要危险因素。处方序列对称分析结果表明,复方青黛胶囊与肝功能异常和消化道不适之间存在相关性,但未发现与其他不良事件之间的统计学关联。(2)药品监管部门和药品上市许可持有人监测收集的不良反应信息。①国家药品不良反应监测中心通报,2004 年至 2012 年 6 月共有 344 例与复方青黛丸(胶丸、胶囊、片)相关的病例报告,其不良反应/事件主要累及消化系统、皮肤及其附件、精神系统等,主要表现为肝炎、肝功能异常、腹泻、腹痛和头晕等;其中 23 例为严重病例报告,表现为药物性肝损伤和胃肠道出血^[47]。2017—2020 年,有关复方青黛胶囊的药品不良反应报告有 312 例,其中消化系统不良反应占比为 85.25%,神经系统为 8.65%,皮肤及其附件为 4.8%,其他为 1.28%;期间累计销售复方青黛胶囊 4 927 791 盒(规格:60 粒/盒)。②2020—2021 年,药品上市许可持有人主动监测并上报复方青黛胶囊的药品不良反应 8 例,主要表现为胃胀、面部浮肿(1 例),头晕、头痛(1 例),恶心、呕吐(1 例),腹痛、恶心、头晕(1 例),腹泻(3 例),转氨酶升高(1 例);复方青黛丸的药品不良反应 1 例,主要表现为皮疹、腹痛、便血(1 例)。③临床应用中发现,患者服用复方青黛胶囊后出现腹泻,减少用药量后未再发生不良反应。临床应用过程中应注意患者的体质和用药后的反应,调整剂量。(3)文献研究。通过 CNKI 检索到复方青黛胶囊引起月经失调和肝损伤的个案报道^[48-49]。

2.4 经济性评价

陈斌斌等^[50]对复方青黛胶囊(丸)联合常规方案与常规方案治疗寻常型银屑病的安全性进行研究,结果显示,在我国目前的医疗价格水平下,与常规治疗相比,复方青黛胶囊(丸)联合常规方案治疗寻常型银屑病具有良好的健康产出和经济性,见表 2。

表 2 药物经济学对比结果

Tab 2 Comparative pharmacoeconomics results

组别	方案	有效率/ %	平均治疗 成本/元	质量调整 生命年 (QALY)	增量成本-效 果比/(元/ QALY)
研究组	复方青黛胶囊(丸)联合常规方案	92.5	54 372.45	2.40	174 136.62
对照组	常规方案	73.8	47 225.59	2.36	

2.5 适宜性评价

2.5.1 复方青黛胶囊的药品说明书评价:复方青黛胶囊的药品说明书自上市后经过多次修订,在药品说明书各项下均有较为详细的说明,便于医务工作者及患者更好地了解药物,合理用药。

2.5.2 复方青黛胶囊药品的稳定性:复方青黛胶囊有效期为 36 个月,有较好的稳定性。

2.5.3 复方青黛胶囊的储藏条件:复方青黛胶囊储藏条件为密封。其储藏条件相对简便,无特殊的储存要求,便于基层使用。

2.5.4 药品使用适宜性:复方青黛胶囊的适应证比较明确;口服药,1 次 4 粒,1 日 3 次;口服给药便于患者用药。

2.5.5 上下级医疗卫生机构药品衔接和患者福利及社会价值方面的影响:该药已进入国家医保目录,医疗机构在使用时无级别限制。银屑病是一种慢性、难治性皮肤病,给患者身心造成不利影响。目前已有 1 000 余家综合医院及专科医院使用该药,对于需要长期用药的慢性病患者,口服给药更为方便。复方青黛胶囊的储存方法简便,利于医疗机构药品存储和使用。

2.6 历史传承与创新

传统中医药方剂中,以青黛为主的中药方剂历史记载较多。如《伤寒六书》中记载,消斑青黛饮治邪热传里,里实表虚,血热不散,热气乘于皮肤而为斑也。《类证治裁》《万病回春》《万氏秘传片玉心书》《医方论》《儿科萃精》《幼科心法要诀》和《幼幼集成》等均记载了消斑青黛饮,方名相同,药味略有差异。《汤头歌诀》中也记载了清斑青黛饮。陕西医药控股集团天津制药有限责任公司与西安交通大学第二附属医院皮肤科徐汉卿教授、宝鸡市渭滨医院谢作哲教授合作,在陕西柞水民间验方“青黛饮”的基础上化裁研制成复方青黛丸。复方青黛胶囊在复方青黛丸的基础上进一步改进了剂型。

2.7 可及性评价

2.7.1 药品的可获得性:复方青黛胶囊的生产企业建立了稳定的原药材供应基地,可以保障所有原料的供应和质量。

2.7.2 可负担性:复方青黛胶囊为国家医保乙类药品,目前费用为 7.9 元/d,在治疗银屑病的中成药中价格适中。

2.7.3 可接近性、便利性:复方青黛胶囊为口服给药剂型,患者服药方便,医务人员给药较方便。该药储存条件为密闭保存,不需要特殊的冷链运输,有效期为 36 个月,便于储存保管,对于基层及运输不便的地区有一定的优势。

2.7.4 可接受性:临床研究结果显示,相较于丸剂,复方青黛胶囊的患者依从性更好^[20-21]。复方青黛胶囊已被纳入国家医保目录,患者负担小。对于医务人员而言,该药已被多项指南、专家共识和临床诊疗方案推荐为银屑病、玫瑰糠疹的治疗用药,便于临床应用。复方青黛胶囊为口服给药,给药方法简便易行,便于临床操作和患者服药。

2.8 药品质量评价

2.8.1 企业质量管理体系认证情况及获奖情况:复方青黛丸(胶囊)曾连续 5 次被授予“陕西省名牌产品”称号;2020 年被收入“陕西医药优势产品目录”。

2.8.2 产品的质量控制:复方青黛胶囊的质量控制包括,通过显微鉴别方法,对紫草和青黛进行鉴别;采用薄层鉴别方法,对靛蓝、靛玉红、欧前胡素、异欧前胡素进行鉴别;采用液相色谱法进行含量测定,限定指标为靛蓝与靛玉红的总量不得少于 1.0 mg。

2.8.3 药典收载情况:《中华人民共和国药典:一部》(2020 年版)收载了复方青黛丸;《中华人民共和国药典·临床用药须

知:《中成药方制剂卷》(2015年版)收录了复方青黛胶囊(丸)。

2.8.4 上市后的质量评价:未搜索到复方青黛胶囊因质量问题被通报的情况。南通市食品药品监督管理局、陕西省食品药品监督管理局和榆林市药品检验所曾对复方青黛胶囊抽检共8个批次,结果均合格。

2.8.5 原辅料与工艺、认证与研究报告:陕西省药品原料、制剂生产质量信用A级企业。

2.8.6 与质量相关的药物警戒与风险管理:生产企业主动收集药品上市后的不良反应和风险控制计划,并主动上报。对“不良反应”“禁忌”和“注意事项”等项进行了修订,内容完善。

2.8.7 剂型评价:复方青黛胶囊为硬胶囊剂,规格为每粒0.5g,对于吞咽困难的患者不适宜整粒吞服。胶囊剂需要防潮存放。

3 结论

复方青黛胶囊自上市以来,开展了有效性、安全性和经济性等多方面研究,为临床合理用药提供了一定的研究证据。建议进一步开展高质量临床研究和机制研究,为该药的合理应用提供更多的循证证据支持。根据患者的体质、年龄和身体状况研究用药剂量调整策略。加强安全性监测,探讨出现肝损伤的原因,保证患者用药安全。

参考文献

[1] 冯泽海,高文平,徐汉卿,等.复方青黛胶囊对银屑病实验模型影响的研究[J].中国皮肤性病学杂志,1996,10(6):337.

[2] 冯泽海,高文平,徐汉卿,等.复方青黛胶囊对大白鼠血液流变的影响[J].中国皮肤性病学杂志,1997,11(1):23-25.

[3] 郑雯,李刚刚,刘清民,等.复方青黛胶囊对银屑病微环境下HaCaT细胞分泌细胞因子的影响[J].中国皮肤性病学杂志,2021,35(3):261-265.

[4] 刘俊峰,朱璐.银屑宁胶囊对心得安致豚鼠银屑病样皮损IL-2、TNF- α 水平的影响[J].陕西中医,2012,33(1):115-116,127.

[5] 辛红,孙晓慧,李颖奎,等.复方青黛胶囊对人角朊细胞增殖的影响[J].中国皮肤性病学杂志,1996,10(3):147.

[6] 冯捷,徐汉卿,苏宝山.复方青黛胶囊对银屑病表皮角朊细胞中c-myc表达的影响[J].中国中西医结合杂志,1996,16(3):146-148.

[7] 庞娟,叶婷婷,舒朝霞.复方青黛胶囊治疗寻常型银屑病的疗效及对血清炎症反应因子的影响[J].世界中医药,2017,12(6):1298-1301.

[8] 陈红,王思平.复方青黛胶囊治疗寻常型银屑病的疗效观察及其对血清IL-2、IL-8的影响[J].中药材,2004,27(11):885-886.

[9] 马燕,甄莉,白洁.复方青黛胶囊对寻常型银屑病患者外周血Th17细胞因子及JAK3基因表达的影响[J].贵州医药,2019,43(2):178-181.

[10] 解翠林,付曼妮,石年.激光光疗联合复方青黛胶囊治疗银屑病疗效及对血清TNF- α 、IL-17、IL-23水平影响[J].现代中西医结合杂志,2017,26(21):2363-2365.

[11] 蔡宛灵,杨雪圆,姚松领,等.复方青黛胶囊联合阿维A胶囊治疗寻常型银屑病的疗效及对血清肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-17、白细胞介素-23水平的影响[J].中国民间疗法,2021,29(18):89-91.

[12] 张慧,张玉.复方青黛胶囊辅助治疗银屑病的效果及对临床症状、免疫功能的影响[J].中国药物滥用防治杂志,2021,27(5):763-766.

[13] LIU S G, LUO G P, QU Y B, et al. Indirubin inhibits Wnt/ β -catenin signal pathway via promoter demethylation of WIF-1[J]. BMC Complement Med Ther, 2020, 20(1): 250.

[14] 谭定英,陈嘉意,陈平平,等.青黛治疗银屑病作用机制的网络药理学分析[J].中药新药与临床药理,2021,32(6):776-782.

[15] 孙丽蕴,邓丙戌,陈凯,等.靛玉红紫草素对角质形成细胞株凋亡的影响[J].中国皮肤性病学杂志,2004,18(6):336-338.

[16] 路又璐,秦建中.17味中药对培养的表皮细胞增殖的影响[J].临床皮肤科杂志,1996,25(4):202-204.

[17] 栾立云,魏跃钢,于叶.中医药治疗银屑病机理研究进展[J].江苏中医药,2006,27(1):59-61.

[18] 杨春,林金祥,王维,等.复方青黛胶囊联合钙泊三醇倍他米松乳膏对银屑病患者血清IL-17、TNF- α 、IL-23水平的影响[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2019,18(6):602-604.

[19] 韩雪松,尹东,田坤,等.阿维A胶囊联合复方青黛胶囊治疗进行期寻常型银屑病疗效观察[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2017,16(1):66-67.

[20] 卢庆芳,孙北海.复方青黛胶囊与复方青黛丸治疗银屑病比较[J].中国新药与临床杂志,1999,18(4):250-251.

[21] 卿成珍,彭阳.复方青黛胶囊与丸剂治疗银屑病的临床比较[J].皮肤病与性病,2000,22(4):24-25.

[22] 郑雯,李刚刚,刘清民,等.复方青黛胶囊治疗寻常型银屑病疗效及安全性Meta分析[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2020,19(6):540-545.

[23] 刘明强,杜晓燕,吴允波,等.复方青黛胶囊治疗寻常型银屑病的Meta分析和系统评价[J].中医药通报,2021,20(3):51-56.

[24] 杨彤,刘学伟,李建伟,等.复方青黛胶囊(丸)治疗寻常型银屑病的疗效及安全性Meta分析[J].中医药导报,2021,27(5):164-167,173.

[25] 王强,秦万章.复方青黛胶囊在皮肤科的应用及其评价[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2014,13(4):241-243.

[26] 薛慧,李军娜,张杏莲,等.复方青黛胶囊治疗儿童点滴型银屑病临床疗效观察[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2021,20(5):489-491.

[27] 杨雪圆,蔡宛灵,闫小宁.复方青黛胶囊治疗玫瑰糠疹有效性与安全性Meta分析[J].中国医疗美容,2020,10(10):66-73.

[28] 中华中医药学会皮肤科分会,北京中医药学会皮肤科专业委员会,北京中西医结合学会皮肤性病专业委员会.寻常型银屑病(白疤)中医循证临床实践指南(2013版)[J].中医杂志,2014,55(1):76-82.

[29] 中华医学会皮肤性病学分会银屑病专业委员会.中国银屑病诊疗指南(2018完整版)[J].中华皮肤科杂志,2019,52(10):667-710.

[30] 中华医学会皮肤性病分会银屑病学组.中国银屑病治疗专家共识(2014版)[J].中华皮肤科杂志,2014,47(3):213-215.

[31] 中国医师协会皮肤科医师分会中西医结合皮肤科专业委员会.中成药治疗寻常性银屑病专家共识(2014)[J].中华皮肤科杂志,2014,47(3):215-216.

(下转第881页)