

基于电子医疗数据的复方苦参注射液治疗适应症（恶性肿瘤）真实世界临床应用特征研究

郜明月^{1,2}, 谢雁鸣¹, 张寅^{1*}, 陈岑³, 庄严⁴

1. 中国中医科学院 中医临床基础医学研究所, 北京 100700

2. 中国中医科学院 针灸研究所, 北京 100700

3. 中国人民大学统计学院, 北京 100872

4. 中国人民解放军海军总医院, 北京 100048

摘要: 基于医院信息管理系统电子医疗数据, 分析真实世界复方苦参注射液治疗适应症（恶性肿瘤）的临床应用特征, 为复方苦参注射液的临床合理应用提供参考。提取全国范围 22 家大型三甲医院 44 588 例使用复方苦参注射液治疗适应症患者电子医疗数据, 对一般信息、西医诊断、用药剂量、用药疗程、联合用药、出院转归等特征, 进行基于频数与率的描述性分析。复方苦参注射液治疗适应症人群平均年龄 57.30 岁; 男性多于女性; 以肿瘤科、门诊入院为主, 入院病情多为一般; 西医诊断常见肺、肝、胃、结肠、乳腺等恶性肿瘤; 单次用药剂量 10~20 mL; 疗程 4~7 d 最为多见; 临床常联用药物包括抗肿瘤化疗药、免疫调节药、抗生素类药、糖皮质激素类药、5-羟色胺 (5-HT) 受体阻断药等。复方苦参注射液在不同系统、不同病情恶性肿瘤的临床治疗中得到较为广泛的应用; 其适应症人群特征明确, 符合恶性肿瘤疾病一般规律; 其真实世界用药剂量、疗程范围基本符合品种说明书相关界定, 联合用药类型较为广泛。

关键词: 复方苦参注射液; 电子医疗数据; 真实世界; 适应症; 恶性肿瘤

中图分类号: R242 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)13-3143-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.13.028

Research on clinical application of Fufang Kushen Injection in treating indication (therioma) in real world based on hospital information system database

GAO Ming-yue^{1,2}, XIE Yan-ming¹, ZHANG Yin¹, CHEN Cen³, ZHUANG Yan⁴

1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

2. Institute of Acupuncture-moxibustion, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

3. School of Statistics, Renmin University of China, Beijing 100872, China

4. Navy General Hospital PLA China, Beijing 100048, China

Abstract: To analyze the clinical application of Fufang Kushen Injection in treating indication (therioma) in the real world based on hospital information system (HIS) database, and provide references for clinical application of Fufang Kushen Injection. A total of 44 588 patients with therioma were extracted from the electronic medical data using Fufang Kushen Injection from 22 large-scale 3A hospitals based on HIS. We have made a descriptive analysis based on frequency and rate of general information, western medicine diagnosis, dosage, course of treatment, combination medication, and discharge outcomes. The average age of patients treated with Fufang Kushen Injection for therioma was 57.30 years old; The male patients were more than females; Oncology and outpatient admissions were the main criteria, and most of the admissions were general; The frequency distribution of western medicine diagnosis with Fufang Kushen Injection were lung, liver, stomach, colon, breast, and other malignant tumors; The maximum dosage was 10—20 mL; The common course of treatment was 4—7 d; The combination of clinical common drugs include antineoplastic chemotherapeutic agents,

收稿日期: 2018-02-17

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项(2015ZX09501004-001-002, 2015ZX09501004-001-009); 北京市中医药科技发展专项(JJ2014-53); 中国中医科学院自主选题项目(PY1303)

作者简介: 郜明月(1991—), 女, 硕士研究生, 研究方向为针灸临床研究和疗效评价。Tel: (010)64035169 E-mail: gaomingyueaaa@163.com

*通信作者 张寅, 医学博士, 助理研究员, 主要从事中药上市后评价与医疗大数据挖掘研究。

Tel: (010) 64093140 E-mail: coolzhangyin@sina.com

immunomodulatory drugs, antibiotics, glucocorticoid drugs, 5-HT receptor blockers, etc. Fufang Kushen Injection has been widely used in the clinical treatment of therioma with different systems and different conditions. The characteristics of the indication population are clear, and it conforms to the general rule of therioma; The clinical dosage and course of treatment basically meet the requirements of the variety specification, and the type of combination drugs is more extensive.

Key words: Fufang Kushen Injection; electronic hospital information system database; real world; indications; therioma

据全国肿瘤登记中心发布数据显示^[1],截至2012年,我国每年新发恶性肿瘤病例约358.6万例,死亡病例约218.7万例。全国恶性肿瘤发病率为264.85/10万(男性289.30/10万,女性239.15/10万),肺癌、胃癌、肝癌、结直肠癌、食管癌、女性乳腺癌、甲状腺癌、宫颈癌、脑瘤、胰腺癌等作为我国常见的恶性肿瘤,占全部新发病例的75%以上。其中肺癌、肝癌、胃癌、食管癌、结直肠癌、胰腺癌、乳腺癌、脑瘤、白血病和淋巴瘤占全部恶性肿瘤死亡病例的80%以上。面对较高的发病率和死亡率,恶性肿瘤防治形势在人口基础巨大的我国尤其严峻,给患者带来了沉重的负担。

复方苦参注射液是经苦参和白土苓提取加工精制而成的大品种中药注射剂,具有凉血解毒、清热利湿、散结止痛之功效,被收载于卫生部部颁药品标准^[2]。自上市以来被临床广泛应用于治疗各系统、多类型恶性肿瘤,疗效确切。复方苦参注射液具有相对较宽的抗癌谱,多项研究^[3-11]证实其抗肿瘤机制包括抗炎、抑制肿瘤细胞生长、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤新生血管形成、免疫调节等,从而提高临床总有效率,改善生存质量,缓解放化疗不良反应。

本研究拟基于对复方苦参注射液适应症(恶性肿瘤)真实世界临床用药人群医院信息系统电子医疗数据的整理分析,解析其应用特征,以期对复方苦参注射液治疗恶性肿瘤的临床合理用药提供参考借鉴。

1 资料与方法

1.1 数据来源

基于中国中医科学院中医临床基础医学研究所构建的大型集成数据仓库^[12]。从全国范围内22家临床使用复方苦参注射液的大型三级甲等医院,抽取44 588例使用复方苦参注射液的适应症患者数据纳入研究。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 入院第一诊断为恶性肿瘤,医嘱用药含有“复方苦参注射液”,且品种用药天数 ≥ 1 d的全部患者数据。

1.2.2 排除标准 (1)入院第一诊断非恶性肿瘤患者数据;(2)非典型住院患者数据,如住院全程时间小于24 h;(3)非典型用药患者数据,如医嘱记录的用药状态为“取消”“作废”“退药”“出院带药”等。

1.3 数据库结构规范化

对不同医院、不同医院信息系统(hospital information system, HIS)来源与结构类型电子医疗数据开展数据库结构规范化,构建包括一般信息、中西医诊断信息、医嘱用药信息、实验室检查结果信息、临床费用信息等数据的固定格式集成仓库。各数据表变量设定统一规范,并以患者之唯一ID作为数据表间关联索引。

1.4 数据标准化

基于标准化后的西医诊断与医嘱用药数据开展分析。基于世界卫生组织疾病和有关健康问题的国际统计分类(第10次修订本)ICD-10,结合品种适应症恶性肿瘤疾病特征,对入院西医诊断名称进行标准化清理。参照《中国药典》对化学药名称进行标准化及药理作用分类。

1.5 数据分析

应用SAS 9.3统计软件,对使用复方苦参注射液治疗适应症患者人口学、临床诊断、品种应用、联合用药等特征,开展基于频数与率的描述性统计分析,具体信息包括性别、年龄、入院病情、住院科室、住院天数、西医诊断、治疗结局、用药剂量、用药疗程、联合用药等信息。

2 结果

2.1 人群基本特征

总计44 588例使用复方苦参注射液治疗的适应症患者被纳入研究,包括男性25 411人,女性18 180人,性别信息缺失997人。年龄分层以45~65岁患者最多,其次为65~75岁患者,合计占患者总数的72.43%(表1)。

2.2 入院信息特征

患者多由门诊入院,入院病情以一般居多(89.78%),入院科室主要以肿瘤科、消化内科居多,“住院费别”多数为医保(表2~5)。

表 1 复方苦参注射液使用人群年龄分布

Table 1 Age distribution of patients using Fufang Kushen Injection

年龄分段	频数	占比/%
18 岁以下	947	2.12
18~45 岁	6 436	14.21
46~65 岁	22 776	51.08
66~75 岁	9 521	21.35
76~90 岁	4 916	11.04
90 岁以上	89	0.20

表 2 使用复方苦参注射液患者入院病情分布

Table 2 Disease distribution of patients using Fufang Kushen Injection

病情	患者人数	占比/%
危急	4 186	10.22
一般	36 783	89.78
缺失	3 619	

表 3 患者入院方式的分布

Table 3 Distribution of admission form of patients

入院方式	频数	占比/%
急诊	1 859	4.19
门诊	42 407	95.61
其他	88	0.20
缺失	234	

2.3 临床诊断特征

西医诊断涉及病种广泛, 以肺恶性肿瘤居多, 其次还包括发生于肝、胃、结肠、乳腺、骨、淋巴、直肠、食管、卵巢、皮肤、胰腺等多系统的恶性肿瘤(表 6)。

2.4 复方苦参注射液用药特征

复方苦参注射液单次剂量以 10~20 mL 的居

表 4 患者入院科室分布 (按频率排序, 节选前 5 个)

Table 4 Admission department distribution of patients (sorted by frequency, Top 5)

序号	入院科室	频数	占比/%
1	肿瘤科	13 793	30.93
2	消化内科	6 016	13.49
3	心血管科	3 935	8.83
4	普通外科	3 675	8.24
5	放射科	2 994	6.71

表 5 患者住院费用类别分布

Table 5 Expense categories distribution of patients

费用类别	频数	占比/%
其他	2 375	5.33
公费	3 570	8.01
医保	29 862	66.97
自费	8 781	19.69

表 6 患者西医诊断分布 (前 20 位)

Table 6 Distribution of Western diagnosis of patients (Top 20)

序号	入院诊断	频数	占比/%	序号	入院诊断	频数	占比/%
1	肺恶性肿瘤	12 046	27.02	11	直肠恶性肿瘤	3 177	7.13
2	其他恶性肿瘤	11 949	26.80	12	肺部感染	3 019	6.77
3	高血压病	6 200	13.91	13	食管恶性肿瘤	2 671	5.99
4	肝恶性肿瘤	5 781	12.97	14	冠状动脉粥样硬化	2 661	5.97
5	胃恶性肿瘤	4 577	10.27	15	卵巢恶性肿瘤	2 080	4.66
6	结肠恶性肿瘤	3 854	8.64	16	皮肤恶性肿瘤	2 037	4.51
7	乳腺恶性肿瘤	3 854	8.64	17	胰恶性肿瘤	2 011	4.51
8	骨恶性肿瘤	3 713	8.33	18	血液系统疾病	1 993	4.47
9	淋巴瘤	3 672	8.24	19	胸腔积液	1 930	4.33
10	糖尿病	3 661	8.21	20	贫血	1 501	3.37

多, 其次为 20~30 mL; 用药疗程多为 4~14 d, 平均 9.32 d; 主要联用化学药品种为地塞米松、托烷司琼注射液、胸腺肽注射液、甲氧氯普胺片、利多卡因、复方氨基酸注射液、呋塞米注射液等, 主要联用化学药的类别包括肾上腺皮质激素类

药、钙及骨代谢调节剂、胃肠促动药、抗贫血药等(表 7、8)。

3 讨论

本研究数据是基于全国范围内多家大型三甲医院的电子医疗数据, 真实地记录了临床医师的诊疗

表 7 复方苦参注射液联用化学药的分布 (前 20 位)

Table 7 Distribution of Fufang Kushen Injection combined with chemical drugs (Top 20)

序号	化学药	频数	占比/%	序号	化学药	频数	占比/%
1	地塞米松	22 860	51.27	11	奥硝唑注射液	8 182	18.35
2	托烷司琼注射液	18 297	41.04	12	重组人白介素 2 注射液	7 911	17.74
3	胸腺肽注射液	16 850	37.79	13	氨溴索注射液	7 812	17.52
4	甲氧氯普胺片	13 505	30.29	14	还原型谷胱甘肽注射液	7 654	17.17
5	利多卡因	10 897	24.44	15	中长链脂肪乳注射液	7 356	16.50
6	复方氨基酸注射	10 265	23.02	16	地西洋	7 194	16.13
7	呋塞米注射液	9 773	21.92	17	盐酸昂丹司琼注射液	7 116	15.96
8	泮托拉唑钠注射液	9 298	18.00	18	奥沙利铂注射液	6 612	14.83
9	异丙嗪注射液	9 185	20.60	19	氟尿嘧啶	6 577	14.75
10	重组人粒细胞刺激因子注射液	8 752	19.63	20	青霉素	6 421	14.40

表 8 复方苦参注射液联用化学药的类别分布 (前 20 位)

Table 8 Category distribution of Fufang Kushen Injection combined with chemical drugs (Top 20)

序号	类别	频数	占比/%	序号	类别	频数	占比/%
1	抗肿瘤化疗药	32 871	73.72	11	利尿药	13 562	30.42
2	免疫调节药	30 281	67.91	12	H ₂ 受体阻滞药	12 531	28.10
3	抗生素类药	23 621	52.98	13	麻醉药	12 193	27.35
4	糖皮质激素类药	22 080	49.52	14	镇静药	11 774	26.41
5	5-HT 受体阻断药	19 541	43.83	15	解热镇痛抗炎药	11 538	25.88
6	镇痛药	17 589	39.45	16	电解质平衡调节药	10 607	23.79
7	质子泵抑制剂	17 556	39.37	17	促细胞分化药	10 434	23.40
8	保肝药	17 048	38.23	18	吩噻嗪类抗组胺药	9 185	20.60
9	营养支持药	16 313	36.59	19	凝血药	8 385	19.14
10	多巴胺受体拮抗药	14 205	31.86	20	祛痰药	8 064	18.09

全过程, 样本量巨大、真实性佳, 可切实反映复方苦参注射液真实世界适应症用药人群现状。相关的研究模式可以为提升以复方苦参注射液为代表的中药大品种临床用药分析提供有益性参考。

复方苦参注射液用药人群人口学特点反映了恶性肿瘤疾病的真实世界人口学特点。复方苦参注射液治疗适应症(恶性肿瘤)人群以中老年男性为主, 其原因可能包括: (1) 体内代谢过程中产生自由基和其他活性化合物; 紫外线、离子辐射以及致癌、致畸变化学物质损伤 DNA; 伴随年龄的增加, 在细胞内外各种因素的用下 DNA 在复制和重组过程中自发错误的累积效应加大, 促使肿瘤发生几率增加^[13-14]。(2) 男性与女性在生活方式上存在差异, 男性吸烟、嗜酒比例高于女性; 男性从事可能接触致癌因素工种的机会较多, 如采矿、石化等, 有较多会长时间接触砷、铬酸盐、石棉、多环芳烃等致癌物, 故可

能更易发生恶性肿瘤^[15]。(3) 中医认为恶性肿瘤的基本病理基础是“本虚标实”, 恶性肿瘤失去控制的异常增生, 机体营养物质的大量消耗, 脏腑功能衰弱, 阴阳气血亏虚, 使机体出现“本虚”; 肿块或残留癌细胞的存在, 及其浸润压迫等有形实邪是“标实”。而中老年人体质较差, 正气内虚, 易产生痰、湿、热、瘀毒等各种并发症, 邪气难以尽去, 加之正气亏虚, 增加了罹患恶性肿瘤的风险^[16]。

在入院信息特征方面, 分布科室较为广泛, 主要集中在肿瘤科, 以门诊入院为主, 基本符合品种治疗恶性肿瘤的临床定位特征。“住院费别”以医保最为多见, 提示多数患者临床治疗的总体经济负担可能在相对可承受范围之内。恶性肿瘤人群的临床诊断特征病种广泛, 以肺恶性肿瘤居多, 其次是肝、胃、结肠、胰腺恶性肿瘤等多种类型肿瘤, 基本符合全国肿瘤登记中心发布数据情况^[1,17], 不仅体现

了真实世界不同系统恶性肿瘤的分布趋势,亦证实了复方苦参注射液对于不同类型恶性肿瘤临床治疗的应用病种广泛性。

在用药特征方面,复方苦参注射液单次用药剂量多为10~20 mL,用药疗程多为4~7 d,基本符合说明书规定,但亦有超出说明书使用的情况存在,如某些患者单次用药在10 mL以下或30 mL以上。在合并用药方面,与复方苦参注射液联用的化学药主要包括抗肿瘤化疗药、免疫调节药、抗生素类药、5-HT受体阻断药、镇痛药等。既往研究证实复方苦参注射液对肿瘤细胞具有直接抑制作用,具体机制包括抑制肿瘤细胞增殖、促进凋亡、抑制肿瘤新生血管生成等,苦参碱等主要成分尚能促进白细胞生成、调控免疫功能、缓解癌痛、缓解放化疗不良反应^[18-22]。因此复方苦参注射液与上述化学药联合应用的治疗方案,旨在进一步提高临床总有效率、控制肿瘤生长、缓解临床症状、提高生活质量及延长患者的生存时间,体现了复方苦参注射液对于不同类型恶性肿瘤临床治疗的应用病情广泛性。

此外,复方苦参注射液治疗适应症真实世界临床应用特征,为药监部门掌握治疗重大疾病的代表性中药大品种的临床使用特征,以及品种的上市后监管与合理用药指导决策提供依据;也为制药企业掌握品种上市后真实世界临床应用特征,更好地改进产品提供依据。有利于医师临床用药特征研究的开展,为进一步开展有效性、安全性上市后在评价奠定了重要基础,为医师、患者的临床合理用药提供参考资料。

4 结论

复方苦参注射液在不同系统、不同病情恶性肿瘤的临床治疗中得到较为广泛的应用。其适应症人群特征明确,符合恶性肿瘤疾病一般规律,亦符合品种临床定位。其真实世界用药剂量、疗程范围基本符合品种说明书相关界定,联合用药类型较为广泛。其在临床实践上的应用,对于药监部门、制药企业及患者和医师来说均具有一定的指导价值。

参考文献

- [1] 陈万青,郑荣寿,张思维,等. 2012年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤,2016,25(1): 1-10.
- [2] 中华人民共和国卫生部药品标准—中药成方制剂(第14册)[S]. 1995.
- [3] 孙静文,张伟. 复方苦参注射液对巨噬细胞内NF- κ B作用的研究[J]. 现代检验医学杂志,2005,20(5): 24-26.
- [4] 贾英杰,张莹,史福敏. 复方苦参注射液对小鼠移植性S₁₈₀肉瘤血管形成抑制作用[J]. 天津中医药大学学报,2006,25(1): 25-26.
- [5] 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.
- [6] ZYYXH/T136-156-2008. 肿瘤中医治疗指南[S]. 2008.
- [7] 李春梅. 复方苦参注射液的临床应用[J]. 疾病监测与控制杂志,2010,14(6): 330.
- [8] 刘自欣,王文强,王合现. 复方苦参注射液治疗晚期肺癌的临床观察[J]. 中国实用医药,2009,4(25): 147-148.
- [9] 冯柏,赵学群. 复方苦参注射液对肺癌患者免疫功能的影响[J]. 中国药房,2007,18(33): 2612-2613.
- [10] 夏乐敏. 复方苦参注射液治疗恶性肿瘤的临床研究进展[J]. 中国肿瘤临床与康复,2011,18(4): 365-367.
- [11] 郭帅. 复方苦参注射液治疗III~IV期癌症患者癌性疼痛临床疗效[J]. 药物评价研究,2015,38(3): 306-309.
- [12] 杨薇,谢雁鸣,庄严. 基于HIS现实医疗情况下HIS数据仓库探索上市后中成药安全性评价方法[J]. 中国中药杂志,2011,36(20): 2779-2782.
- [13] 唐珍,易芳,郭冬梅,等. 细胞凋亡对衰老的调节在肿瘤的发生发展及治疗的研究进展[J]. 暨南大学学报: 自然科学与医学版,2016,37(3): 215-220.
- [14] 谢成英,蔡育军,丁健. DNA损伤与肿瘤发生的研究进展[J]. 中国癌症杂志,2006,16(4): 313-317.
- [15] 贺宇彤,郑荣寿,孙喜斌,等. 中国恶性肿瘤性别发病差异分析[J]. 中国肿瘤,2013,22(3): 174-179.
- [16] 王锦鸿. 中医在治疗恶性肿瘤中的作用与地位[J]. 江苏中医药,2001,22(11): 1-3.
- [17] 郑荣寿,张思维,吴良有,等. 中国肿瘤登记地区2008年恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤,2012,21(1): 1-12.
- [18] 华海清,姜子瑜,杨爱珍,等. 复方苦参注射液联合奥沙利铂对人肝癌细胞株SMMC-7721增殖与凋亡的影响[J]. 临床肿瘤学杂志,2010,15(1): 10-15.
- [19] 黄奕雪,郭玉明,桑秀秀,等. 复方苦参注射液治疗癌性疼痛的系统评价[A]//全国临床中药学学术年会论文集[C]. 哈尔滨: 中华中医药学会中药基础理论分会,2015.
- [20] Li J, Wu M, Tian Q, et al. The clinical value of Fufangkushen injection in the treatment of stomach cancer: A meta-analysis[J]. J Cancer Res Therap, 2014, doi: 10.4103/0973-1482.139755.
- [21] 陈衍智,李元青,王薇,等. 复方苦参注射液治疗轻中度癌性疼痛的临床研究[J]. 北京中医药大学学报,2012,35(1): 61-64.
- [22] 王珂欣,高丽,周玉枝,等. 苦参碱抗肝癌细胞增殖的¹H-NMR代谢组学研究[J]. 中草药,2017,48(20): 4275-4283.