

基于多中心真实世界数据的紫龙金片辅助治疗肺癌患者生存分析

于明薇¹, 刘 强², 吴万垠³, 郭 勇⁴, 陈 军⁵, 贺宇彤⁶, 薛文翰⁷, 张洪珍⁸, 郭秋香⁹, 杨国旺¹, 何丽云¹⁰, 张 怡¹, 游佳凤¹, 杨 永¹, 高 宠¹, 念家云¹, 王笑民^{1*}

1. 首都医科大学附属北京中医医院, 北京 100010
2. 世界中医药学会联合会评价中心, 北京 100101
3. 广东省中医院, 广东 广州 510120
4. 浙江省中医院, 浙江 杭州 310006
5. 天津医科大学总医院, 天津 300052
6. 河北医科大学第四医院, 河北 石家庄 050011
7. 甘肃省肿瘤医院, 甘肃 兰州 730050
8. 河北省人民医院, 河北 石家庄 050057
9. 北京市天之力医药科技开发有限公司, 北京 100028
10. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京 100700

摘 要: **目的** 探讨紫龙金片药物暴露与肺癌患者生存期之间的相关性, 为紫龙金片的临床应用提供真实世界证据。**方法** 以课题组 30 家参研单位常规收集的医疗健康数据和基于研究目的主动收集的数据构成研究数据库, 以是否服用紫龙金片作为暴露划分因素, 提取患者人口学、肺癌诊断、治疗、中医辨证、症状、合并治疗等信息, 采用 Kaplan-Meier 法进行单因素分析, 采用回归模型控制混杂因素, Cox 模型法进行多因素生存分析。**结果** 研究纳入 2553 例患者资料, 暴露队列各访视点总生存率均高于非暴露队列; Kaplan-Meier 生存分析显示, 暴露队列估计平均生存时间高于非暴露队列 (35.9 个月 vs 25.0 个月, $P < 0.001$)。Cox 生存分析显示, 性别、年龄、临床分期、神疲乏力评分、肺气虚证、原发病灶直径是死亡终点事件的独立危险因素 ($P < 0.001$), 手术治疗和紫龙金暴露为独立保护因素 ($P < 0.001$)。**结论** 基于当前数据及研究方法, 紫龙金片暴露对于肺癌患者的生存期表现出较为明显的保护作用。

关键词: 肺癌; 真实世界研究; 紫龙金片; 生存分析; 上市后再评价

中图分类号: R285.41 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)12-3730-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.12.019

Survival analysis of Zilongjin Tablets in adjuvant treatment of lung cancer patients based on multicenter real world data

YU Ming-wei¹, LIU Qiang², WU Wan-yin³, GUO Yong⁴, CHEN Jun⁵, HE Yu-tong⁶, XUE Wen-han⁷, ZHANG Hong-zhen⁸, GUO Qiu-xiang⁹, YANG Guo-wang¹, HE Li-yun¹⁰, ZHANG Yi¹, YOU Jia-feng¹, YANG Yong¹, GAO Chong¹, NIAN Jia-yun¹, WANG Xiao-min¹

1. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China
2. Evaluation Centre, World Federation of Chinese Medicine Societies, Beijing 100101, China
3. Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China
4. Zhejiang Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310006, China
5. Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China
6. The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China

收稿日期: 2021-11-30

基金项目: 国家“十三五”重大新药创制专项课题“创新药物全过程临床评价示范性技术平台建设”(2019ZX09734001); 2019年北京市落实中央引导地方科技发展专项(Z191100008319006); 国家自然科学基金项目(81774039)

作者简介: 于明薇(1982—), 女, 天津人, 博士, 副主任医师, 研究方向为中医药防治恶性肿瘤及其并发症。

Tel: 13810081763 E-mail: yumingwei@ccmu.edu.cn

***通信作者:** 王笑民, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向为中西医结合防治恶性肿瘤研究。E-mail: wangxiaomin_bhtcm@126.com

7. Gansu Provincial Cancer Hospital, Lanzhou 730050, China
8. Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050057, China
9. Beijing Tianzhili Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Beijing 100028, China
10. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

Abstract: Objective To explore the correlation between the drug exposure of Zilongjin Tablets (紫龙金片) and the survival time of lung cancer patients, and to provide real world evidence for the clinical application of Zilongjin Tablets. **Methods** The research database was composed of routinely collected medical and health data from 30 participating research units in the research group and data proactively collected for the purpose of this study. The information of patients' demography, lung cancer diagnosis, treatment, TCM syndrome differentiation, symptoms and combined treatment was extracted by taking Zilongjin Tablets or not as a factor of exposure classification. Kaplan-Meier method was used for univariate analysis, regression model was used to control confounding factors, Cox model was used for multivariate survival analysis. **Results** A total of 2553 cases were included in this study. The overall survival rates at each visit in exposed cohort was higher than that in non-exposed cohort. Kaplan-Meier survival analysis showed that the estimated mean survival time of exposed cohort was higher than that of non-exposed cohort (35.9 months vs 25.0 months, $P < 0.001$). Cox model survival analysis revealed that gender, age, clinical stage, fatigue score, lung *qi* deficiency syndrome and primary tumor size were independent risk factors for death endpoint events ($P < 0.001$), while surgical treatment and exposure to Zilongjin Tablets were independent protective factors ($P < 0.001$). **Conclusion** Based on the current data and research methods, Zilongjin Tablets has an obvious protective effect on the survival of lung cancer patients.

Key words: lung cancer; real world study; Zilongjin Tablets; survival analysis; post-marketing evaluation

原发性肺癌是我国最常见的恶性肿瘤之一，2020年肺癌占中国癌症新发病例总数的17.9%，死亡人数71.5万，均位居恶性肿瘤首位^[1-2]。包括中成药在内的中医药疗法是恶性肿瘤综合治疗的重要组成部分，广泛应用于肺癌患者治疗的全过程。紫龙金片又名白龙片，得名于白英、龙葵2味主要抗肿瘤药物，具有益气养血、清热解毒、化痰祛瘀消癥之效，现主要应用于肺癌治疗，既往临床研究涉及肺癌围手术期、联合化疗、放疗、靶向治疗、单药维持及肺癌晚期治疗等阶段。本研究基于30家医院采集的原发性肺癌病例信息，探讨紫龙金片辅助治疗与肺癌患者生存期之间的相关性，为紫龙金片的临床应用提供真实世界证据。

1 资料与方法

1.1 研究类型与数据来源

本研究采用真实世界前瞻性队列研究设计方法，研究病例来源于2018年4月至2021年1月课题组30家医院的门诊和住院原发性肺癌患者。本研究所涉及的伦理问题通过主研单位首都医科大学附属北京中医医院伦理委员会审批(2017BL-083-03)，所有参研单位通过独立伦理审批或采用主研单位伦理批件备案。

1.2 研究对象

1.2.1 疾病诊断及分期标准 肺癌诊断和肿瘤临床(tumor node metastasis, TNM)分期标准依据中华医

学会肺癌临床诊疗指南(2018版)^[3]。中医临床症状分级评分依据《中药新药临床研究指导原则》(2002年版)中“原发性肺癌症状分级量化表”^[4]。

1.2.2 纳入标准 确诊为原发性肺癌的患者；年龄>18岁；依从性好；签署知情同意书。

1.2.3 排除标准 妊娠或哺乳期患者；患有精神病患者。

1.2.4 暴露因素的划分 研究以是否服用紫龙金片为暴露因素分2个队列，服用紫龙金片患者定义为暴露，未服用定义为非暴露。紫龙金片服用方法为口服，每次4片，3次/d。

1.2.5 样本量确定 主要考虑以下因素：①各参研单位每年能够收集到的病例数量；②年龄、性别、疾病分期等亚组分析的样本量基本要求；③研究其他终点指标分析要求；④队列研究样本量计算方法，课题组回顾性研究结果(北京、广州、天津数据)显示，肺癌患者5年生存率11%，两队列差异生存率5%，脱落率30%。

1.3 病例采集及随访

入组基线筛查期研究者与患者进行面对面访视，随访期采用面访与电话、微信相结合方式，病例信息记录至课题组统一配置的平板电脑的优数面访式调查服务系统，结合医院电子病历系统数据进行补充。术后2年之内无瘤患者3~6个月随访1次，术后2~5年无瘤患者6个月随访1次，带瘤患

者 3~6 个月随访 1 次, 终止随访标准为患者死亡或失访。研究采集的数据包括患者基本信息、人口学及一般资料、过敏史、肿瘤家族史、中西医诊断、

既往治疗、紫龙金片服用情况、合并疾病及治疗、生活质量、检验检查信息等, 具体指标及采集/测量方式如表 1 所示。

表 1 数据指标及采集/测量方式

Table 1 Indicators and methods of acquisition/measurement

分类	指标	基线 访视	随访	采集/测量方式
入组信息	研究中心、登记号、患者身份信息、纳排符合情况、入组时间等	√		由研究者或研究助理填报
人口学信息及一般资料	性别、民族、文化程度、婚况、职业、吸烟史、医保类型、联系电话、户籍所在地等	√		由研究者或研究助理填报
过敏史、肿瘤家族史	过敏史、肿瘤家族史	√		由研究者或研究助理填报
肺癌西医诊断信息	诊断时间、诊断依据、原发部位及瘤径、转移情况、临床分期、病理诊断、基因诊断等	√		由研究者或研究助理填报, 病理诊断需上传医院出具的病理报告图片
肺癌西医治疗信息	肺癌治疗情况(手术、放疗、化疗、靶向治疗、免疫治疗)等	√	√	由研究者或研究助理填报, 与医院信息系统(hospital information system, HIS)用药信息核对、补充
肺癌中医诊断、症状信息	中医辨证、舌象、脉象、中医临床症状分级评分	√	√	中医辨证、舌象、脉象由研究者或研究助理填报, 参考当日住院/门诊病历记录
肺癌中医治疗信息	中药药物治疗情况(中药注射剂、中成药、汤药等)、中医非药物疗法	√	√	由研究者或研究助理填报, 与 HIS 系统用药信息核对、补充
紫龙金片服用信息	开药情况、服药情况(剂量、频次等)	√	√	由研究者或研究助理填报, 与 HIS 系统用药信息核对、补充
合并疾病及用药信息	合并疾病名称、是否用药、用药名称及时间	√	√	由研究者或研究助理填报, 与 HIS 系统用药信息核对、补充
生活质量	东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体力状态评分、欧洲多维健康量表(EuroQol-5 Dimensions, EQ-5D)评分	√	√	由研究者或研究助理填报
检查	心电图、CT(胸部、腹部、头颅)、超声(腹部)、核磁共振(头颅)、骨扫描等	√	√	由研究者或研究助理填报, 需上传重要检查报告结果图片
检验	血、尿、便常规, 肝肾功, 肿瘤标志物等	√	√	由研究者或研究助理填报, 需上传重要检验报告结果图片
生存情况	死亡时间		√	由研究者或研究助理填报
不良事件	不良事件、日期、严重程度、与暴露因素相关性、措施、转归等		√	由研究者或研究助理填报

1.4 质量控制

本研究由第 3 方进行监查和质控, 对病例观察表进行 100% 监查, 对约 30% 病例进行住院/门诊病历抽查溯源。研究助理为本课题专门招募的负责本课题数据采集、随访的人员(一般为肿瘤专科研究生), 经培训合格参加研究。全课题组定期召开研究

质量管理会议。在数据审核并确认建立的数据库正确后, 由数据管理人员、主要研究者、统计分析人员、研究发起者和监查管理人员共同对数据进行审核, 之后由数据管理员对数据库进行锁定。

1.5 统计方法

统计分析由不参与研究的第 3 方完成。生存分析

采用 SPSS 22 软件进行, 其他统计分析全部采用 SAS 8.02 软件进行。采用的所有检验均为双尾, 检验水平为 0.05。I类错误概率设定为双侧 0.05。II类错误概率设定为 0.2。对随访分析集(包含实现本阶段随访的所有患者数据)进行人口学和基线特征的描述性统计, 包括计量资料的均值、标准差、最大值、最小值、95% 置信区间(confidence interval, CI)、构成比等。采用 Kaplan-Meier 法进行单因素分析, 采用回归模型控制混杂因素(包括患者一般资料、肿瘤原发瘤径、分期、病理组织学特征、既往及合并治疗、紫龙金片服用情况、生活质量等), Cox 模型法进行多因素生存分析。

1.6 数据获得和清洗

本研究报告为中期分析结果, 使用数据为 2021 年 2 月自课题研究数据录入平台导出的审核完成数据。

原始数据中未直接记录暴露分组信息, 统计分析中使用的暴露分组变量由相关指标(如基线和随访中

是否服用紫龙金片及服用时长)计算获得。分析过程中依据实际访视周期对每次访视时点进行了重新计算, 依据指标为访视周期。计算规则: 访视周期 150~329 d(第 6~11 个月), 记录为访视 1; 访视周期 330~509 d(第 12~17 个月), 记录为访视 2; 访视周期 510~689 d(第 18~23 个月), 记录为访视 3; 访视周期 690~869 d(第 24~29 个月), 记录为访视 4。

2 结果

2.1 纳入分析病例基本情况

研究共纳入患者 3330 例, 提取其中完成至少一次随访的患者共计 2553 例, 其中暴露队列 1193 例, 非暴露队列 1360 例。男性 1393 例, 女性 1160 例, 平均年龄(61.87±10.03)岁。两队列患者人口学资料项目在性别、年龄、民族、文化程度和吸烟史等方面差异具有统计学意义, 合并呼吸系统疾病方面差异无统计学意义(表 2)。

表 2 纳入分析病例基本情况
Table 2 Basic characteristics of included studies

指标	暴露队列 (n = 1193)	非暴露队列 (n = 1360)	检测统计量	P 值
年龄/岁	62.39±9.94	61.41±10.10	2.469	0.014
性别/例 (占比/%)			5.645	0.018
男性	681 (57.05)	712 (52.35)		
女性	512 (42.95)	648 (47.65)		
民族/例 (占比/%)			5.246	0.022
汉族	1183 (99.16)	1334 (98.09)		
其他	10 (0.84)	26 (1.91)		
文化程度/例 (占比/%)			5.912	<0.001
高中	728 (61.02)	966 (71.03)		
大学生	189 (15.84)	205 (15.07)		
研究生	5 (0.42)	5 (0.37)		
不详	271 (22.72)	184 (13.53)		
吸烟史/例 (占比/%)			11.159	0.011
无	648 (54.32)	796 (58.53)		
偶有	21 (1.76)	26 (1.91)		
常有	232 (19.45)	198 (14.56)		
已戒烟	292 (24.48)	340 (25.00)		
吸烟时间/例 (占比/%)			1.987	0.047
不到 5 年	2 (0.37)	22 (3.90)		
不到 10 年	16 (2.94)	10 (1.77)		
10 年及以上	527 (96.70)	532 (94.33)		
合并呼吸系统疾病/例 (占比/%)			0.238	0.626
有	164 (13.75)	178 (13.09)		
无	1029 (86.25)	1182 (86.91)		

2.2 纳入分析病例肿瘤相关信息基线分析

两队列患者在病理诊断方面差异无统计学意义, 临床分期存在显著差异, 暴露队列原发肿瘤长径、短径均大于非暴露队列, 差异有统计学意

义 ($P < 0.05$)。既往治疗方面, 非暴露队列手术比例高, 暴露队列接受放、化疗、靶向治疗比例高, 存在显著性差异 ($P < 0.05$), 肿瘤相关信息基线比较见表 3。

表 3 肿瘤相关信息基线分析

Table 3 Baseline analysis of tumor-related information

指标	暴露队列 ($n = 1193$)	非暴露队列 ($n = 1360$)	检测统计量	P 值
病理诊断/例 (占比/%)			17.962	0.056
腺癌	861 (72.17)	1045 (76.84)		
细支气管肺泡癌	4 (0.34)	1 (0.07)		
鳞癌	264 (22.13)	231 (16.99)		
腺鳞癌	10 (0.84)	14 (1.03)		
大细胞癌	12 (1.01)	11 (0.81)		
小细胞癌	3 (0.25)	7 (0.51)		
类癌	3 (0.25)	8 (0.59)		
肉瘤样癌	2 (0.17)	4 (0.29)		
非小细胞癌	11 (0.92)	8 (0.59)		
其他	16 (1.34)	23 (1.69)		
不详	7 (0.59)	8 (0.59)		
原发肿瘤测量/cm				
长径	2.87±1.99	2.64±2.04	2.461	0.014
短径	2.42±1.76	2.20±1.71	2.496	0.013
临床分期/例 (占比/%)			2.372	0.018
I	462 (38.73)	632 (46.47)		
IIA	50 (4.19)	46 (3.38)		
IIB	94 (7.88)	91 (6.69)		
IIIA	132 (11.06)	93 (6.84)		
IIIB	58 (4.86)	48 (3.53)		
IIIC	16 (1.34)	27 (1.99)		
IV	331 (27.75)	341 (25.07)		
不详	50 (4.19)	82 (6.03)		
既往治疗/例 (占比/%)				
手术	779 (65.30)	972 (71.47)	11.339	<0.001
放疗	202 (16.93)	117 (8.60)	40.324	<0.001
化疗	588 (49.29)	461 (33.90)	61.828	<0.001
靶向治疗	347 (29.63)	300 (22.26)	17.869	<0.001

2.3 纳入分析病例中医辨证和中医临床症状分级评分基线分析

在中医辨证方面, 基线发生比例较高 (30%以上) 的单证为肺气虚证、脾气虚证、血瘀证和痰湿证, 其中暴露队列肺气虚证、血瘀证、痰湿证比例

低于非暴露队列 (分别为 48.44% vs 53.19%、32.45% vs 41.41% 和 33.41% vs 42.89%), 有统计学差异; 两队列脾气虚证比较无差异 (44.71% vs 45.34%)。肾气虚证、脾阳虚证、肾阳虚证、肾阴虚证、肺阴虚证、血虚证、气滞证、热毒证、癌毒证

发生比例均低于 10%。

在临床症状分级评分方面, 暴露队列基线胸痛、痰血、发热评分 0 分比例低于非暴露队列, 暴露队列

基线神疲乏力评分 0 分比例高于非暴露队列, 差异具有显著意义 ($P < 0.001$); 两队列胸闷、咳嗽、气急、消瘦、食欲不振症状评分无统计学差异 (表 4)。

表 4 中医临床症状分级评分
Table 4 Grading and scoring of TCM clinical symptoms

指标	暴露队列 (n = 832)	非暴露队列 (n = 1019)	检测统计量	P 值
胸痛/例 (占比/%)			3.577	<0.001
0 分	553 (66.47)	758 (74.39)		
1 分	254 (30.53)	229 (22.47)		
2 分	21 (2.52)	29 (2.85)		
3 分	4 (0.48)	3 (0.29)		
胸闷/例 (占比/%)			-0.939	0.348
0 分	530 (63.70)	627 (61.53)		
1 分	263 (31.61)	342 (33.56)		
2 分	37 (4.45)	47 (4.61)		
3 分	2 (0.24)	3 (0.29)		
咳嗽/例 (占比/%)			-0.842	0.400
0 分	360 (43.27)	422 (41.41)		
1 分	400 (48.08)	503 (49.36)		
2 分	58 (6.97)	73 (7.16)		
3 分	14 (1.68)	21 (2.06)		
气急/例 (占比/%)			-0.884	0.377
0 分	480 (57.69)	571 (56.04)		
1 分	337 (40.50)	419 (41.12)		
2 分	12 (1.44)	26 (2.55)		
3 分	3 (0.36)	3 (0.29)		
痰血/例 (占比/%)			3.703	<0.001
0 分	748 (89.90)	963 (94.50)		
1 分	72 (8.66)	45 (4.42)		
2 分	8 (0.96)	6 (0.59)		
3 分	4 (0.48)	5 (0.49)		
发热/例 (占比/%)			3.389	<0.001
0 分	782 (93.99)	991 (97.25)		
1 分	34 (4.09)	8 (0.79)		
2 分	12 (1.44)	8 (0.79)		
3 分	4 (0.48)	12 (1.18)		
神疲乏力/例 (占比/%)			-4.357	<0.001
0 分	388 (46.63)	397 (38.96)		
1 分	345 (41.47)	423 (41.51)		
2 分	93 (11.18)	187 (18.35)		
3 分	6 (0.72)	12 (1.18)		
消瘦/例 (占比/%)			1.886	0.059
0 分	648 (77.88)	840 (82.43)		
1 分	124 (14.90)	79 (7.75)		
2 分	29 (3.49)	31 (3.04)		
3 分	31 (3.73)	69 (6.77)		
食欲不振/例 (占比/%)			-0.395	0.693
0 分	626 (75.24)	770 (75.56)		
1 分	117 (14.06)	110 (10.79)		
2 分	69 (8.29)	73 (7.16)		
3 分	20 (2.40)	66 (6.48)		

2.4 生存分析

2.4.1 肺癌患者终点事件发生情况比较 描述性分析显示, 暴露队列在各访视点总生存率均高于非暴露队列, 其中在访视 1、访视 2 和访视 4 组间比较差异具有显著统计学意义 ($P < 0.05$ 、 0.001), 见表 5。

2.4.2 两队列肺癌患者 Kaplan-Meier 生存分析 两

队列 Kaplan-Meier 生存分析显示, 暴露队列估计平均生存时间为 35.9 个月 [95% CI (35.1, 36.8)], 高于非暴露队列的 25.0 个月 [95% CI (24.5, 25.6)], 采用 Log Rank 检验, 两队列差异具有显著意义 ($P < 0.001$), 见表 6 和图 1。

2.4.3 两队列肺癌患者 Cox 模型生存分析 两队列 Cox 生存分析显示, 性别、年龄、临床分期、神疲

表 5 肺癌患者终点事件发生情况比较

Table 5 Descriptive analysis of end-point events in lung cancer patients

指标	暴露队列 (n = 1193)	非暴露队列 (n = 1360)	总例数	检测统计量	P 值
访视 1				18.446	<0.001
生存/例	971	1110	2081		
死亡/例	91	185	276		
总例数/例	1062	1295	2357		
生存率/%	91.43	85.71			
访视 2				6.006	0.014
生存/例	688	954	1642		
死亡/例	126	235	361		
总例数/例	814	1189	2003		
生存率/%	84.52	80.24			
访视 3				3.091	0.079
生存/例	484	755	1239		
死亡/例	137	264	401		
总例数/例	621	1019	1640		
生存率/%	77.94	74.09			
访视 4				44.677	<0.001
生存/例	289	221	510		
死亡/例	140	266	406		
总例数/例	429	487	916		
生存率/%	67.37	45.38			

表 6 肺癌患者 Kaplan-Meier 生存分析

Table 6 Kaplan-Meier survival analysis for lung cancer patients

分组	例数/例	终点事件数/例	均值 (95% CI)/个月	检测统计量	P 值
暴露队列	1146	140	35.9 (35.1, 36.8)	16.098	<0.001
非暴露队列	1303	266	25.0 (24.5, 25.6)		

乏力评分、肺气虚证、原发病灶瘤径是死亡终点事件的独立危险因素, 手术治疗和紫龙金暴露为独立保护因素 (表 7)。

3 讨论

近年来, 利用真实世界证据 (real world evidence, RWE) 评价药物的有效性和安全性, 已成

为国内外药物研发和监管决策中日益关注的热点问题。在中医药领域, 真实世界研究 (real world study, RWS) 同样受到了极大关注。2017 年至今, 《中医药真实世界临床研究技术规范》《中医真实世界数据采集操作规范》《中成药真实世界研究技术指导原则》《基于真实世界数据评价治疗结局研究的统计分

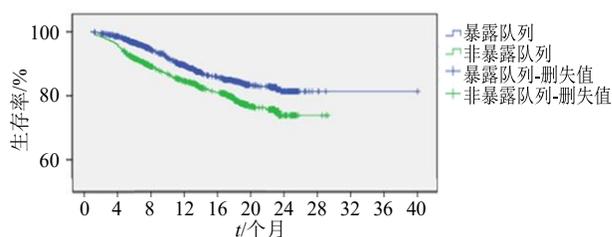


图1 肺癌患者Kaplan-Meier生存分析

Fig. 1 Kaplan-Meier survival analysis for lung cancer patients

析技术规范》等多项团体标准先后在中华中医药学会、中国中药协会、中国真实世界数据与研究联盟立项并发布。国家药品监督管理局监管科学行动计划重点项目也包含了真实世界数据支持中药评价的方法研究内容^[5]。

临床疗效是中医药存在和发展的根本，迄今传统中药产品的功效及安全性评价工作多停留在经验医学的临床观察阶段，对广大患者功效的普遍适用性缺乏按照现代循证医学原则提供的临床试验依据^[6]。RWS用于中成药上市后评价，能够探索其临床应用

表7 肺癌患者Cox生存分析

Table 7 Cox model survival analysis for lung cancer patients

因素	B	SE	Wald	Sig.	Exp (B)	95% CI
性别	0.545	0.112	23.575	<0.001	1.719	1.384, 2.149
年龄	0.031	0.005	33.510	<0.001	1.033	1.021, 1.042
临床分期	0.337	0.028	142.547	<0.001	1.382	1.325, 1.480
手术治疗	-0.765	0.126	37.120	<0.001	0.478	0.364, 0.595
神疲乏力评分	0.225	0.070	10.383	0.001	1.252	1.092, 1.436
中医证型-肺气虚证	0.477	0.120	15.782	<0.001	1.612	1.274, 2.039
原发病灶-短径	0.093	0.031	9.130	0.003	1.098	1.033, 1.166
紫龙金暴露	-0.528	0.106	25.010	<0.001	0.590	0.480, 0.725

的优势治疗人群和适应证，为中药提供长期使用的安全性证据，为研发新的治疗手段和方法提供前期临床研究的基础，同时以患者为中心，探索中医实践的获益^[7]。目前真实世界方法用于中成药临床疗效评价研究案例尚不多见，回顾性研究相对多见，数据获取方法、疗效评价指标选择及统计方法等仍在探索实践中。

紫龙金片是由北京市肿瘤防治研究所和天津中新药业隆顺裕制药厂共同研制的抗癌中成药，主要成分为黄芪、当归、白英、龙葵、丹参、半枝莲、蛇莓、郁金。紫龙金片是国内外较早系统完成基因、细胞周期、蛋白和细胞通路等细胞分子学基础研究的天然抗癌药物^[8]，基础研究提示，紫龙金片能够抑制肺癌细胞增殖并下调细胞血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达^[9]、调节肿瘤机体免疫相关细胞因子水平以促进细胞及体液的免疫应答^[10]、增强小鼠移植瘤的放射敏感作用^[11]等。紫龙金片说明书适应证为气虚血瘀证肺癌。临床研究显示，紫龙金片能够改善肺癌患者术后体液免疫和细胞免疫功能^[12]，联合化疗、放

疗起到增效减毒作用(提高近期疗效、减少不良反应发生率、改善症状等)^[13-15]，联合埃克替尼治疗表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)阳性晚期肺腺癌提高肿瘤客观缓解率和疾病控制率^[16]，维持治疗局部晚期非小细胞肺癌延长患者无进展生存期、提高生活质量等^[17]。既往研究观察了紫龙金片在联合西医治疗方案及单药治疗(维持治疗、姑息性治疗)中的作用，但多数研究样本量偏小、随访时间较短且多为单中心研究，存在一定的偏倚。包括中成药在内的中医药是肺癌综合治疗的组成部分，与理想世界临床研究不同，真实世界研究通过大数据分析临床实践应用中紫龙金片辅助治疗肺癌的疗效，探索其可能的作用靶点，为高质量随机对照试验提供方向选择与设计依据。

本研究依托全国多中心课题“紫龙金片治疗肺癌患者的真实世界临床评价研究”，纳入随访分析集2553例患者资料，暴露队列与非暴露队列病例数约为1:1.14，本报告主要关注紫龙金暴露与肺癌患者生存率之间的相关性。结果显示，截止至末次随访，

暴露队列各访视点总生存率均高于非暴露队列, Kaplan-Meier 生存分析显示, 暴露队列估计平均生存时间高于非暴露队列 (35.9 个月 vs 25.0 个月, $P < 0.001$)。Cox 生存分析显示, 性别、年龄、临床分期、神疲乏力评分、肺气虚证、原发病灶瘤径是死亡终点事件的独立危险因素 ($P < 0.001$), 手术治疗和紫龙金暴露为独立保护因素 ($P < 0.001$)。分析结果提示了紫龙金片暴露与肺癌患者较高的生存率和较长的生存期之间的相关性, 这一趋势需要通过多中心前瞻性研究及高质量的随机对照试验来进一步验证。

基于研究目的进行整理策划、总体方案设计以及数据治理是构建研究型数据库的关键, 而选择高质量数据来源、规范化数据治理过程是构建高质量研究型数据库的核心^[18]。本研究采用真实世界前瞻性队列研究设计, 数据内容包括常规收集的医疗健康数据 (主要为人口学信息、诊断、治疗、检查检验等院内电子病历数据) 和基于研究目的主动收集的数据 (包括外院诊断治疗信息、院外开具的紫龙金片服用情况、生活质量、生存情况等), 较既往课题组回顾性研究仅提取医院 HIS 系统数据^[19], 大幅度提升了上述关键变量信息的准确性和完整性, 有利于研究目的的达成, 但这一过程需要医生、患者的大量参与^[20-21]。本研究数据资料来自课题组北京、天津、广东、浙江、甘肃、河北、陕西、重庆等 13 省的 30 家医院, 相比于单一医疗机构电子病历数据, 研究人群代表性更强, 可一定程度上避免因地区或单位政策及用药习惯影响产生的偏倚。研究周期内受新冠疫情影响, 部分患者随访时间存在延迟, 未来将进一步关注随访质量, 控制可避免的失访和数据缺失。本报告为阶段性报告, 暴露因素以是否服药划分, 未来数据量积累更大时将进行不同药物量暴露亚组分析, 并采用倾向性评分等方法, 对紫龙金片辅助治疗对肺癌患者生活质量、常见症状的影响、长期用药安全性等进行研究, 并尝试探索紫龙金片在患者围手术期、放疗、化疗及靶向治疗期间等肿瘤治疗不同进程中的作用特点及优势治疗人群。

志 谢: 保定市第一中心医院、山西省肿瘤医院、树兰(杭州)医院、阳泉市肿瘤防治研究所、武汉大学人民医院、陕西省肿瘤医院、陕西省中医院、衡水市中医院、河北大学附属医院、重庆医科大附属第三医院等单位研究人员及北京市天之力医药科技开发有限公司监查质控团队对本研究的贡献。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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] 刘宗超, 李哲轩, 张阳, 等. 2020 全球癌症统计报告解读 [J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2021, 7(2): 1-14.
- [3] 中华医学会, 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南 (2018 版) [J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(12): 935-964.
- [4] 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: 216-221.
- [5] 黄哲, 李美辰, 施卉, 等. 基于全生命周期理念的中药新药监管科学研究 [J]. *中草药*, 2021, 52(17): 5132-5138.
- [6] 姚新生. 中国传统医药产业的现状及其发展愿景 [J]. *中草药*, 2021, 52(17): 5115-5119.
- [7] 陈薇, 陈可冀, 刘建平. 中医药真实世界研究证据的构成及分级标准建议 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2021, 41(5): 608-611.
- [8] 秦玉龙, 刘玉璇, 周波, 等. “卫药” 不断创新的启示 [J]. *天津中医药*, 2010, 27(1): 62-65.
- [9] 史东升, 周静敏, 马淑萍. 紫龙金对人非小细胞肺癌 A549 细胞生长及 VEGF 表达的影响 [J]. *中国肿瘤临床*, 2011, 38(20): 1267-1270.
- [10] 杨小纯, 于建春, 田菲. 紫龙金片对 S180 肉瘤小鼠细胞因子的调控作用 [J]. *河南中医*, 2018, 38(10): 1506-1510.
- [11] 唐秋, 郭勇, 胡巧英. 紫龙金对鼻咽癌裸鼠移植瘤放射增敏作用的研究 [J]. *中国肿瘤*, 2013, 22(9): 737-742.
- [12] 黄争荣, 陈元美, 林浩, 等. 紫龙金片对肺癌患者术后免疫功能的调节作用 [J]. *中草药*, 2019, 50(12): 2941-2944.
- [13] 周宇姝, 陈继欣, 陈淑琪, 等. 紫龙金片联合化疗治疗非小细胞肺癌的荟萃分析 [J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(4): 809-815.
- [14] 孔燕妮, 李妍, 徐至理, 等. 6 种常用口服中成药联合铂类化疗治疗非小细胞肺癌的网状 Meta 分析 [J]. *中草药*, 2021, 52(2): 507-518.
- [15] 李维廉, 王凤玮, 朱思伟, 等. 三维适形放疗联合中药紫龙金治疗老年中晚期 NSCLC 临床观察 [A] // 中国老年学学会老年肿瘤专业委员会年会暨第五届中国老年肿瘤学大会论文集 [C]. 北京: 中国老年学学会老年肿瘤专业委员会, 2011: 277-281.

- [16] 滕华, 孙宁宁, 张利, 等. 紫龙金联合埃克替尼治疗表皮生长因子受体突变阳性晚期肺腺癌的疗效分析 [J]. 中草药, 2021, 52(18): 5643-5648.
- [17] 陈遐林, 孙彩萍, 王建芳. 紫龙金片维持治疗晚期非小细胞肺癌患者的疗效观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(5): 534-538.
- [18] 王雯, 高培, 吴晶, 等. 构建基于既有健康医疗数据的研究型数据库技术规范 [J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19(7): 763-770.
- [19] 于明薇, 刘强, 张怡, 等. 紫龙金片治疗肺癌的真实世界数据回顾性研究 [A] // 第十七届全国中西医结合肿瘤学术大会 [C]. 上海: 中国中西医结合学会, 2019: 125.
- [20] 王雯, 谭婧, 任燕, 等. 重新认识真实世界数据研究: 更新与展望 [J]. 中国循证医学杂志, 2020, 20(11): 1241-1246.
- [21] 谭婧, 彭晓霞, 舒啸尘, 等. 患者登记数据库构建技术规范 [J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19(7): 771-778.

[责任编辑 潘明佳]