

夏荔芪胶囊治疗前列腺增生（本虚标实证）的临床综合评价

杨 硕, 谢雁鸣*, 王连心*, 孙歆希

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** 通过整理夏荔芪胶囊治疗前列腺增生（本虚标实证）的研究文献, 对其进行临床综合评价, 明确其优势和特点及临床精准定位, 为决策部门提供参考。**方法** 采用定性与定量相结合的评价方法, 从安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性、可及性、中医药特色的“6+1”维度构建评价体系, 通过专家对准则层、指标层赋予权重, 运用多准则决策分析模型、中成药临床证据和价值评估软件对各维度进行计算后进一步转化为 A~D 4 个等级。**结果** 基于现有研究, (1) 夏荔芪胶囊说明书对不良反应的说明、国家药品不良反应监测中心自发呈报系统、临床安全性系统评价与 Meta 分析等多源数据表明, 该药品不良反应主要有胃部不适、腹胀、腹泻等, 未观察到严重不良反应。风险可控, 安全性好, 安全性评为 A 级。(2) 临床有效性系统评价与 Meta 分析表明, 夏荔芪胶囊单用或联合常规治疗后, 对国际前列腺评分、最大尿流率等的改善均优于对照组或单用常规治疗组。有效性较好, 临床意义较大, 有效性评为 B 级。(3) 对夏荔芪胶囊联合常规治疗 vs 常规治疗进行成本-效果分析, 说明其相对经济性。证据报告比较充分、结果较明确, 经济性评为 B 级。(4) 夏荔芪胶囊自 2004 年起先后获得 8 项国家专利, 在临床创新性、服务体系创新性、产业创新性方面均可体现企业的创新性。创新性好, 评为 A 级。(5) 基于问卷调查结果, 夏荔芪胶囊可满足临床用药需求。适宜性较好, 评为 B 级。(6) 从药品价格水平、可获得性和可负担性 3 方面得出夏荔芪胶囊可及性较好, 评为 B 级。(7) 夏荔芪胶囊是在络病理论的基础上化裁自李东垣的“通关丸”。中医药特色较突出, 评为 B 级。综合“6+1”维度证据评价结果, 夏荔芪胶囊治疗前列腺增生（本虚标实证）的临床价值综合评为 B 类。**结论** 夏荔芪胶囊治疗前列腺增生（本虚标实证）临床价值较好, 创新性较为突出, 据国家卫生健康委员会发布的《药品临床综合评价管理指南（2021 年版试行）》, 建议可按程序转化为基本临床用药管理的相关政策结果。

关键词: 夏荔芪胶囊; 前列腺增生; 本虚标实证; 临床综合评价; 多准则决策分析

中图分类号: R285.64 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)09-2879-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.09.020

Clinical comprehensive evaluation of Xiaoliqi Capsules in treatment of prostatic hyperplasia with deficiency in origin and excess in superficiality

YANG Shuo, XIE Yan-ming, WANG Lian-xin, SUN Lin-xi

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

Abstract: Objective According to existing research of Xiaoliqi Capsules (夏荔芪胶囊) in the treatment of prostatic hyperplasia (deficiency in origin and excess in superficiality), the clinical comprehensive evaluation was carried out to clarify advantages, characteristics, precise clinical positioning and provide reference for the decision-making of the national pharmaceutical administrative department. **Method** Using evaluation method of qualitative and quantitative combination, evaluation system from dimension of safety, effectiveness, economy, innovation, suitability, accessibility and specific features of TCM was established. Then experts give weight to the criteria layer and index layer, and the model of multiple criteria decision analysis and clinical evidence and value evaluation software of Chinese patent medicine were used to calculate each dimension before further transformed into A—D four levels. **Results** Based on the existing research, (1) the description of adverse reactions, national adverse drug reaction monitoring

收稿日期: 2022-11-26

基金项目: 国家重点研发计划“中医药现代化研究”项目: 十种中成药大品种和经典名方上市后治疗重大疾病的循证评价及其效应机制的示范研究 (2018YFC1707400); 首都卫生发展科研专项“中成药高价值专利评价标准与培育策略研究”(首发 2022-1-4291); 国家自然科学基金面上项目: “区块链”融合深度学习的中药上市后肾损伤预警模型研究 (81973982); 全国中医药创新骨干人才培养项目“中药药物警戒平台构建及中医药创新骨干人才培养”(Z0687)

作者简介: 杨 硕, 硕士研究生, 研究方向为中药药物警戒及精准机制研究。Tel: 18406564506 E-mail: 1187439921@qq.com

***通信作者:** 谢雁鸣, 首席研究员, 博士生导师, 研究方向为中药上市后再评价。Tel: (010)64014411-3302 E-mail: ktzu2018@163.com

王连心, 女, 研究员, 医学博士, 博士生导师, 研究方向为中药药物警戒及精准机制研究。E-mail: wlxing@126.com

center spontaneous reporting system (SRS) and multiple data of clinical safety systematic evaluation and Meta-analysis in the instruction of Xiaoliqi Capsules showed that the adverse reactions mainly includes stomach discomfort, abdominal distension, diarrhea, and so on, no serious adverse reaction was observed. Xiaoliqi Capsules has controllable risk and better safety, and the safety rate is A. (2) Clinical effectiveness systematic evaluation and Meta-analysis showed that the improvement of international prostate score scale and maximum urinary flow rate in Xiaoliqi Capsules alone or combined with conventional treatment were better than the control group or conventional treatment group alone. The effectiveness is good, the clinical significance is great, and the effectiveness is rated as B. (3) By means of analyzing the cost-effectiveness of Xiaoliqi Capsules combined with conventional treatment vs conventional treatment, the relative economy of Xiaoliqi Capsules was confirmed. The evidential report is sufficient, the results is clear, and economy rate is B. (4) Xiaoliqi Capsules has obtained eight national patents since 2004 and innovation also reflect on clinical innovation, service system innovation and industrial innovation. Xiaoliqi Capsules has better innovation, and innovation rate is A. (5) Xiaoliqi Capsules can basically meet the clinical drug needs based on the result of questionnaire survey. Xiaoliqi Capsules has good suitability and suitability rate is B. (6) Xiaoliqi Capsules has good accessibility based on the drug price level, availability and affordability. Accessibility rate is B. (7) Xiaoliqi Capsules comes from “Tongguan Pill” created by Li Dong-yuan on the basis of Luo disease theory. Xiaoliqi Capsules has prominent TCM characteristic. Specific features of TCM is B. Based on the results of “6+1” dimensional evidence evaluation, the clinical value of Xiaoliqi Capsules in the treatment of prostatic hyperplasia (deficiency in origin and excess in superficialities syndrome) is rated as Class B comprehensively. **Conclusion** Xiaoliqi Capsules has good clinical value and outstanding innovation in the treatment of prostatic hyperplasia (deficiency in origin and excess in superficialities syndrome). According to the *Guideline for Comprehensive Clinical Evaluation of Drugs* (2021 edition) issued by the National Health Commission, it is recommended that Xiaoliqi Capsules can be transformed into the relevant policy results of basic clinical drug management procedurally.

Key words: Xiaoliqi Capsules; prostatic hyperplasia; deficiency in origin and excess in superficialities syndrome; clinical comprehensive evaluation; multiple criteria decision analysis

良性前列腺增生 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 是导致中老年男性排尿障碍最常见的疾病之一, 临床以前列腺间质和腺体的增生、前列腺增大、下尿路症状 (尿频、尿急、夜尿增多等) 为主, 并伴有以膀胱出口梗阻 (排尿踌躇、尿线断续、终末滴尿等) 为主的尿流动力学改变^[1]。前列腺增生患者若为轻、中度下尿路症状且生活质量未受到明显影响, 多采取观察等待, 同时予以生活方式和合并用药的指导^[2]; 若下尿路症状加重且严重影响生活质量则以化学药联合治疗、微创治疗、手术治疗为主^[3], 以上均以对症治疗、改善生活质量为主, 且无法避免除治疗作用外其他副作用的产生^[4-5]。通过对我国 1990—2019 年 BPH 疾病的负担分析可知, 我国 2019 年 BPH 的疾病负担仍维持在较高水平^[6], 这是作为慢性进展性疾病不可避免的。此外 BPH 的患病率随着年龄的增长而增加^[7], 而我国正面临人口老龄化危机, BPH 的疾病负担将进一步加重。因此, 临床急需既能改善症状、缩短疗程, 又能降低不良反应、防治结合的药物。

BPH 归属于中医“淋证”“癃闭”等范畴^[8], 由肾气虚衰或瘀血阻滞引起^[9], 三焦气化不利, 浊阴不降, 肾与膀胱气化失司, 最终导致“小便不利”等排尿障碍。肾虚为本, 血瘀、湿滞为标^[10-11]。夏

荔芪胶囊是在络病理论的基础上化裁自李东垣《兰室秘藏》的通关丸, 由黄芪、女贞子、滑石、夏枯草、荔枝核、琥珀、肉桂、关黄柏 8 味药组成, 具有健脾益肾、利水散结的功效, 既可扶正补虚治其本, 又可疏利气机宣壅治其标, 构思巧妙, 配伍精当, 充分依据中医理论, 适时结合现代医学病理分析及药理研究而施治, 具有创新性。作为国家医保乙类品种, 夏荔芪胶囊自 2004 年起接连获得“一种治疗前列腺增生的药物及其制备方法”等 8 项专利, 以及中国中西医结合学会科学技术奖一等奖、国家科学技术进步奖一等奖等 2 项荣誉。

夏荔芪胶囊治疗 BPH 无论是单用还是联合常规治疗方案, 其疗效均优于对照组, 且安全性较好^[12], 因此本研究通过系统梳理夏荔芪胶囊治疗前列腺增生 (本虚标实证) 的现有研究, 进行临床综合评价, 发掘夏荔芪胶囊的优势和特点, 明确临床精准定位, 为决策部门提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以“夏荔芪胶囊”“前列腺增生”为关键词, 系统检索已发表的文献、指南、基础研究和临床研究, 以及国家药品不良反应监测中心自发呈报系统 (spontaneous reporting system, SRS) 报告的数据、

调查问卷、相关数据库及网站资料信息、人用经验等,同时联系药品生产企业以获得内部资料及未发表的灰色文献。根据药理与药学特性、安全性、创新性、适宜性、经济性、可及性、有效性、中医药特色进行资料分类汇总以供临床综合评价使用。

1.2 评价内容及方法

遵照《药品临床综合评价管理指南》^[13]及《中国药品综合评价指南参考大纲》第 2 版^[14]制定的中成药综合评价方法,采用定性与定量相结合的评价方式,应用循证医学、问卷调查、真实世界研究、卫生技术评估、药品经济学评价等研究方法,从安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性、可及性、中医药特色“6+1”个维度对夏荔芪胶囊进行临床综合评价。

基于多准则决策分析(multiple criteria decision analysis, MCDA)模型框架^[15]和中成药临床证据和价值评估软件(clinical evidence and value evaluation software of Chinese patent medicine, CSC v2.0)^[16],构建中成药临床价值综合评价框架,计算“6+1”维度的标准化效用分数(0-1 分),并将其转化为 A、B、C、D 4 个等级,最后计算夏荔芪胶囊治疗前列腺增生(本虚标实证)的临床价值效用分数,将评价结果由高到低转化为 A、B、C、D 4 个等级。

1.3 方法质量控制

1.3.1 证据质量控制 按照国际公认的循证医学证据评价方法进行证据的严格评价。

1.3.2 评价和报告质量控制 文献检索、文献筛选以及证据质量评价采用双人评价,意见不同时由具有高级技术职称的第 3 人决策^[17]。各维度评价人员撰写报告后由质量控制人员进行审核后召开内部专家会议,对评价结果和报告内容进行全面审核。评价过程中所涉及的原始记录、评价文件、问卷调查等留档保存。

2 结果

2.1 药理与药效学研究

临床试验发现夏荔芪胶囊可提高患者尿流率、改善生活质量,还能有效缩小前列腺体积^[18]。动物实验证明夏荔芪胶囊能降低 BPH 大鼠的前列腺湿质量及前列腺指数,调节组织增殖/凋亡蛋白含量、体内氧化/抗氧化物质平衡,抑制炎症因子的表达等^[19]。网络药理学研究表明夏荔芪胶囊可通过抗增殖、促凋亡机制抑制前列腺组织过度增生,从而缩小前列腺体积,还能通过舒张尿道平滑肌改善下尿

路症状^[20]。

2.2 急性毒性和长期毒性实验

联系药品生产企业,获得夏荔芪胶囊的急性毒性实验与长期毒性实验的结果(灰色文献),夏荔芪胶囊短期大剂量服用不会引起急性肝肾中毒,长期大剂量给药,期间部分生化测试指标稍有升高,但停药 2 周后均逐渐恢复至正常生理范围,并不会引起慢性肝肾损伤。

2.3 药学质量评价

夏荔芪胶囊原料均执行《中国药典》标准,辅料玉米淀粉执行《中国药典》标准。企业在近 3 年省市级药检部门 16 批次的抽样检验中均合格。夏荔芪胶囊生产工艺、原料、辅料自获批起未发生变更,于 2017 年 9 月 19 日经河北省药品监督管理局审批,获得再注册批件。

2.4 安全性评价

2.4.1 证据概述

(1) 说明书信息:夏荔芪胶囊说明书提示其不良反应为个别患者服药后会出现胃部不适等症状;禁忌为对本品成分过敏者忌服。注意事项:①忌食肥甘厚味、油腻食物;②残余尿>150 mL 者、BPH 侵入性治疗失败者,非本品的适应证。

(2) 系统评价与 Meta 分析:通过系统整理夏荔芪胶囊治疗前列腺增生的文献,对最终纳入的 6 项研究进行安全性系统评价与 Meta 分析^[12],结果显示单用夏荔芪胶囊不良反应发生率低于单用前列舒乐颗粒 [RR=0.13, 95%CI (0.02, 0.82), P=0.03],夏荔芪胶囊联合常规治疗(坦索罗辛/非那雄安)不良反应发生率与常规治疗相当 [RR=0.57, 95%CI (0.08, 3.98), P=0.57]。不良反应报告见表 1。

(3) 国家药品不良反应监测中心自发呈报系统(spontaneous reporting system, SRS):从 2015 年 1 月 1 日—2020 年 8 月 31 日,共收到 SRS 反馈的个例不良反应/事件(adverse reactions/event, ADR/AE)报告 27 例,涉及的不良反应表现 38 例次。其中新的、一般不良反应 20 例,已知且一般不良反应 7 例。男性 24 例,女性 3 例。年龄 65 岁以上 10 例,45~64 岁 10 例,15~44 岁 7 例。累及的系统-器官以胃肠系统疾病为主,有 32 例次,不良反应/事件名称见表 2。用药剂量符合说明书用量范围 25 例,超说明书推荐使用剂量 2 例,具体为 1 次 4 粒,1 日 3 次,不良反应均表现为恶心、呕吐、腹泻。合并用药 6 例,具体品种为三金片、兰索拉唑片、盐

表 1 纳入研究的不良反应报告
Table 1 Adverse reactions reports of included study

纳入研究	n/例		不良反应表现	
	试验组	对照组	试验组	对照组
高筱松 2020 ^[18]	330	110	胃部不适 1 例	胃部不适 2 例，与试验药物相关性无法判定的胃痛 1 例
罗清勇 2020 ^[21]	40	40	头晕 1 例，恶心 1 例	头晕 3 例，头痛 2 例，恶心 3 例，腹部不适 2 例
梁秀红 2020 ^[22]	28	28	皮疹 2 例，恶心呕吐 3 例，腹泻 2 例	皮疹 1 例，皮肤瘙痒 1 例，恶心呕吐 2 例，腹泻 1 例
赵志勇 2007 ^[23]	36	19	未发现	消化道不适 1 例
杨志 2019 ^[24]	50	50	未发现	未发现
龚砚超 2020 ^[25]	50	50	未报道	未报道

表 2 SRS 不良反应/事件
Table 2 ADRs/AE of SRS

累及的系统-器官	不良反应名称	例次
胃肠系统疾病	胃部不适	9
	腹胀	5
	腹泻	4
	恶心	3
	呕吐	3
	腹痛	3
	反胃	2
	消化不良	1
	胃酸过多	1
皮肤及皮下组织类疾病	打嗝	1
	皮疹	1
各类神经系统疾病	瘙痒	1
	头痛	1
心脏器官疾病	心悸	1
精神病类	失眠	1
肾脏及泌尿系统疾病	尿频	1

酸左氧氟沙星片、舒泌通胶囊、非那雄胺片、锯叶棕果实提取物软胶囊。

(4) 药物警戒与风险管理：药品生产企业成立了药物安全部和药物警戒工作部，设立具体的人员岗位，设置相应的标准操作规程（standard operating procedure, SOP）文件，负责药品生产采购、风险监控、信息收集评估报告等环节的工作。公司成立了药物警戒管理委员会和子（分）公司药品安全委员会等药品安全评估机构，负责商议和决策重大药品安全性事件及其他药物警戒重大事项。夏荔芪胶囊每个月进行 1 次安全性文献检索，目前共撰写了 2 次定期安全更新报告（periodic safety update report, PSUR），进行了 1 次说明书修订，修订项目为“执行标准”。夏荔芪胶囊上市后未发现严重不良反应，

近 3 年药品生产企业无因不合格中成药被召回情况，无被药品监管机构通报/约谈情况，无其他品种召回/通报/约谈的相关情况，无其他品种被召回/通报/约谈情况，每年根据企业年度药品不良反应监测体系运行情况、不良反应报告情况、风险识别与控制情况、上市后研究情况等年度情况撰写风险最小化计划。

2.4.2 证据评价 根据安全性研究开展的情况进行证据充分性评价，分为 A、B、C、D 4 级。夏荔芪胶囊已开展的研究类型有随机对照试验及系统评价和 SRS 数据分析，评为 B 级，表明证据比较充分，安全性结论较明确。根据严重 ADR 发生率、是否有与药品相关的死亡病例进行已知风险评价，分为 A、B、C、D 4 级。夏荔芪胶囊未观察到严重 ADR，已知风险小，评为 A 级。

以证据的充分性为横座标，以已知风险为纵座标，构建象限系。采用 CSC v2.0 计算，最终得出安全性标准化效用分数为 0.75，落在矩阵的绿色区域标记处。夏荔芪胶囊安全性评价为 A 级，表明基于现有研究，风险可控、安全性好。夏荔芪胶囊的安全性风险-证据矩阵见图 1。

2.5 有效性评价

2.5.1 证据概述 通过系统整理夏荔芪胶囊治疗前列腺增生的文献，对最终纳入的 6 项研究进行有效性系统评价与 Meta 分析^[12]，结果显示，单用夏荔芪胶囊对主要结局指标和次要结局指标的改善均显著优于单用前列舒乐颗粒，主要结局指标包括国际前列腺评分（ $P=0.0005$ ）和最大尿流速（ $P=0.005$ ），次要结局指标包括泌尿症状困扰评分（ $P<0.000\ 01$ ）；夏荔芪胶囊联合常规治疗（坦索罗辛缓释胶囊/非那雄胺片）对主要结局指标的改善显著优

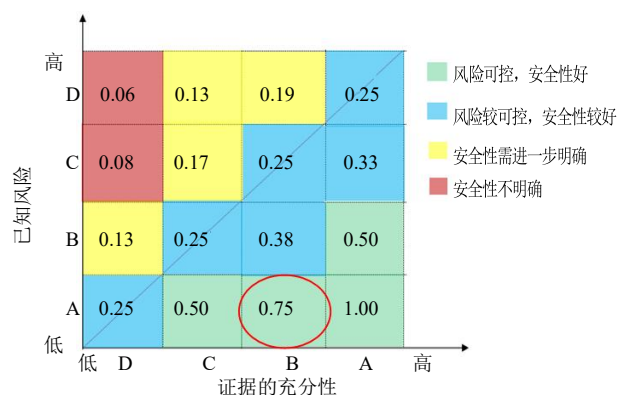


图 1 安全性风险-证据矩阵

Fig. 1 Risk and evidence matrix of security

表 3 GRADE 证据概要

Table 3 Summary of GRADE evidence

研究结局	研究数量/篇	质量评价					n/例		发生率		相对效应值	绝对效应值		P 值	证据质量
		局限性	不一致性	间接性	不确定性	发表偏倚	试验	对照	试验	对照		试验	对照		
国际前列腺评分表	2	严重	不严重	不严重	严重	不严重	夏荔芪	前列舒乐	/	/	MD = -1.91 , 95%CI (-2.99, -0.83),	/	/	0.000 5	⊕⊕○○ 低级
	3	严重	严重	不严重	严重	不严重	夏荔芪 + 常规	140 140	/	/	MD = -3.86 , 95%CI (-5.90, -1.81)	/	/	0.000 2	⊕○○○ 极低
治疗后最大尿流率	2	严重	不严重	不严重	严重	不严重	夏荔芪	前列舒乐	/	/	MD=1.11, 95%CI (0.33, 1.89)	/	/	0.005	⊕⊕○○ 低级
	3	严重	严重	不严重	严重	不严重	夏荔芪 + 常规	140 140	/	/	MD=5.29, 95%CI (1.39, 9.19)	/	/	0.008	⊕○○○ 极低
治疗后残余尿量	2	严重	不严重	不严重	严重	不严重	夏荔芪、夏荔芪 + 常规	前列舒乐、常规	/	/	MD = -4.14 , 95%CI (-6.34, -1.94)	/	/	0.000 2	⊕⊕○○ 低级
泌尿症状困扰评分	2	严重	不严重	不严重	严重	不严重	夏荔芪	前列舒乐	/	/	MD = -0.43 , 95%CI (-0.61, -0.24)	/	/	<0.000 01	⊕⊕○○ 低级

以证据价值为横坐标，证据质量为纵坐标，构建象限系，采用 CSC v2.0 计算，最终得出有效性标准化效用分数为 0.57，落在矩阵的蓝色区域标记处。夏荔芪胶囊有效性评价为 B 级，表明基于现有研究，有效性较好，临床意义较大。夏荔芪胶囊的有效性证据价值-质量矩阵见图 2。

2.6 经济性评价

2.6.1 证据概述 根据有效性 Meta 分析^[12]所得出的相关指标（治疗前、治疗后国际前列腺评分的降低值）回顾性评价夏荔芪胶囊治疗前列腺增生的经济性。以我国前列腺增生患者为研究对象，采用决策树模型对夏荔芪胶囊联合常规治疗（坦索罗辛缓释胶囊/非那雄胺片）vs 常规治疗（坦索罗辛缓释胶

于单用常规治疗，包括国际前列腺评分（ $P=0.000\ 2$ ）、最大尿流速（ $P=0.008$ ）和残余尿量（ $P=0.000\ 1$ ），而对次要结局指标的改善则无显著差异。采用 AMSTAR 评价工具^[26]对 Meta 分析进行质量评价，除未说明相关利益冲突外，总体质量较好。

2.5.2 证据评价 根据 GRADE 证据体系^[27]进行证据质量评价，分为 A、B、C、D 4 级。GRADE 证据概要见表 3。夏荔芪胶囊治疗前列腺增生的证据质量评分为 0.375 分，评为 C 级。根据 PICO 原则^[28]进行证据价值评价，分为 A、B、C、D 4 级。采用 CSC v2.0 计算，夏荔芪胶囊证据价值的效用分数为 0.48 分，评为 A 级，临床意义大。

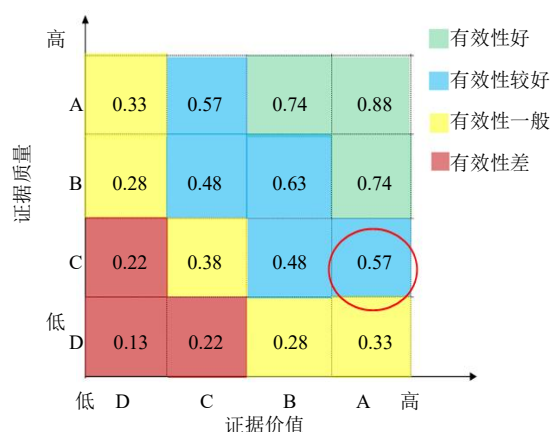


图 2 有效性证据价值-质量矩阵

Fig. 2 Evidence value and quality matrix of validity

囊/非那雄胺片)干预前列腺进行时间跨度为 66 d 的成本-效果分析。

药品成本差异主要体现在夏荔芪胶囊的药品费用,以米内网 2021 年最新的公开中标价为准(<https://www.menet.com.cn/>),不良反应处理成本和贴现不考虑。效果参数采用 Meta 分析中国际前列腺评分的降低值。使用 Treeage Pro 2018.2.1 软件构建决策树模型^[29],进行成本-效果分析和敏感性分析。结果显示夏荔芪胶囊的增量成本为 395.33 元,增量效果为 3.86 分,两组的增量成本-效果比为 102.42 元,占人均可支配收入的 0.32%。基于 2020 年人均可支配收入作为患者意愿支付阈值的假设,夏荔芪胶囊联合常规治疗方案比单用常规治疗方案更具有经济性。单因素敏感性分析结果表明前列腺增生患者的效果参数对结果的影响最大;概率敏感性分析结果表明当患者的支付意愿大于 100 元时,夏荔芪胶囊联合常规治疗方案更具经济性。

2.6.2 证据评价 根据 CASP (critical appraisal skills programme) 清单^[30]进行质量评价。从经济学评价是否有效、成本结果测量评估、研究结果是否有助于当地人购买服务 3 方面给出评选条目。清单包括 3 部分,共 12 条目。采用 CSC v2.0 计算,证据质量评价为 0.91 分,报告的质量很高,满足用户手册要求的所有标准和条件。

根据研究结果是否能够提供成本节约证据、节约社会总成本、减少医疗卫生资源消耗进行价值评价,分为 A、B、C、D 4 类。从增量效应水平和干预方案成本水平 2 方面着手:试验组夏荔芪胶囊联合常规治疗后,国际前列腺评分在 8 以内,属于轻度症状;对照组常规治疗后,国际前列腺评分在 8~19,属于中度症状,试验组较对照组效果提升 1 个层级,增量效应水平评为 B 级;采用 CSC v2.0 计算得出夏荔芪胶囊成本水平分数为 1.03,评为 B 级。以干预方案成本水平为横坐标,以增量效应水平为纵坐标,构建象限系。采用 CSC v2.0 计算,最终得出经济性价值标准化效用分数为 0.38,落在矩阵的蓝色区域标记处。采用等频离散化法则,将计算得出的经济性价值标准化效用分数进行等级转化,夏荔芪胶囊经济性价值评价为 B 级,表明基于现有研究,经济性价值较高。夏荔芪胶囊的经济性价值评价矩阵见图 3。

综合质量评价和价值评价,通过对二者得分加权求和,获得经济性标准化效用分数。采用 CSC v2.0

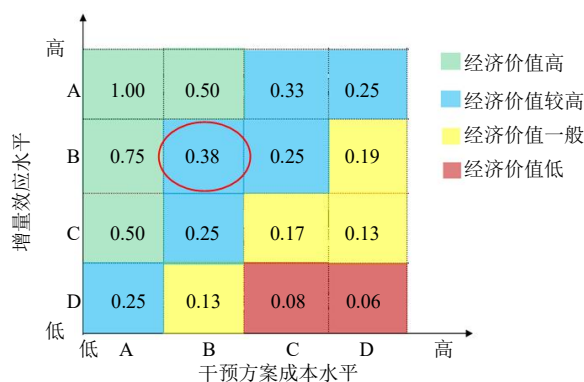


图 3 经济性价值评价矩阵

Fig. 3 Value evaluation matrix of economy

计算,最终得出经济性标准化效用分数为 0.71 分。根据经济性标准化效用分数转化规则,经济性评为 B 级,表明基于现有研究,经济性结果较好,能够根据现有证据说明相对经济性;证据报告比较充分、结果较明确。

2.7 创新性评价

2.7.1 证据概述 临床创新性方面,夏荔芪胶囊已作为前列腺增生临床治疗基础用药纳入《国家基本医疗保险》《工伤保险》和《生育保险药品目录(2020 年版)》。相比化学药,夏荔芪胶囊价格低廉,为患者节约了大批医疗费用,深受广大临床医务人员和患者的认可。夏荔芪胶囊是在络病理论的基础上,针对本病证“三焦气化不利”的主要病机,采用“化气法”^[31],以化气利水散结为治疗原则,结合多年临床用药经验研制而成。本方以大剂量补气药为基础,以助三焦气化为主要目的,针对肾虚气弱、阴阳失衡,病理产物积聚,标本同治。大剂补气使气升水自降,气化小便得行,同时辅以平衡阴阳,助肾阳滋肾精,使水火交媾,得生气之源;针对病标之瘀血、败精、气滞、痰凝、热郁等,采用清热利湿导水、软坚散结化瘀、疏利气机宣壅的方法,恢复三焦气化之正常,共奏化气利水散结之功效。组方构思巧妙,配伍精当,充分依据中医理论,适时结合现代医学病理分析及药理研究而施治,组方思想鲜明,具有创新性。

企业服务体系创新性方面,企业建立了原料供应商准入和管理制度、中药材标准化种植基地等保证供应;拥有几十条生产线,采用先进的生产装备和全程质量监测技术来提高生产能力;同时采用创新型技术保障药品质量和销售的基层配备。

产业创新性方面,企业始终不断提升产品创新

性。夏荔芪胶囊自 2004 年起先后获得了 8 项国家专利,得益于“理论-临床-科研-产业-教学”五位一体独特发展模式的体制创新,其在科研、技术、药材资源管理和质量控制等方面彰显创新性,与企业的理念、管理不谋而合。

2.7.2 证据评价 根据临床创新性、企业服务体系创新性、产业创新性进行评价,分为 A、B、C、D 4 级。通过设定 3 个一级指标和 18 个二级指标^[32],对每个二级指标进行评价后计算每个一级指标的算术平均值,然后对其加权求和得出创新性标准化效用分数。采用 CSC v2.0 计算,最终得出创新性标准化效用分数。荔芪胶囊创新性评为 A 级,表明其创新性好。

2.8 适宜性评价

2.8.1 证据概述 采用 APP 问卷星进行问卷调查的方式,获得医护人员和患者真实的用药体验,进而获得夏荔芪胶囊的适宜性数据。问卷调查对象包括有夏荔芪胶囊用药经验的临床医生、护士、临床药师的医护版和患者版。最后获得医护版问卷调查 105 份,患者版 101 份。

2.8.2 证据评价 根据调查问卷结果对等级资料赋分进行评价,分为 A、B、C、D 4 级。夏荔芪胶囊适宜性调查结果汇总见表 4。计算各领域的平均分数作为各领域得分,采用 CSC v2.0 计算,最终得出适宜性标准化效用分数。夏荔芪胶囊的适宜性评为 B 级,表明基于现有研究,适宜性较好,可基本满足临床用药需求。

2.9 可及性评价

2.9.1 证据概述 在药品价格水平方面,夏荔芪胶囊出厂价 63.6 元/盒,中标价 70.4 元/盒,医院销售

价格 70.4~88.0 元/盒。夏荔芪胶囊最小包装价格、日均费用、疗程费用分别为 1.95 元/粒、17.55 元/d、491.40 元/疗程(4 周为一疗程)。夏荔芪胶囊使用过程中无相关费用的增加,不需要特殊运输,不需要对患者采取与常规操作不同的治疗药物监测或相关生理指标检测。

在可负担性方面,采用药品日均治疗费用、每个疗程治疗费用及占可支配收入比例进行评价。限定日剂量(defined daily dose, DDD)根据药品说明书为每人每日 9 粒,用药频度(defined daily doses, DDDs)根据 2020 年销售 3800 万粒为 1.16 万,限定日费用(defined daily dose consumption, DDDc)根据药品总金额 8000 万元为每人每日 18.89 元。根据国家统计局数据,2020 年全国居民人均可支配收入中位数 27 540 元,其中,城镇居民人均可支配收入中位数 40 378 元,农村居民人均可支配收入中位数 15 204 元。按治疗 8 周计算治疗费用占比,夏荔芪胶囊 2 疗程治疗费用为 982.40 元。其中城镇居民治疗费用占比 0.487%,农村居民为 1.938%。夏荔芪胶囊对城镇和农村居民的可负担性一般,城镇居民比农村居民的经济负担小。

在可获得性方面,夏荔芪胶囊在全国 27 个省级行政区销售,覆盖全国近 2000 家大中型医院,近 30 000 家连锁药店、单体药店,31 950 家销售终端;根据销售量估算 2020 年接受治疗的数为 35 万人次;其产能 48 亿粒/年;各级医院配备率分别为三级医院 13%、二级医院 9%、一级医院 11%,覆盖全国连锁药店、单体药店 30%。产能充足,药材资源来源丰富,可获得性较好。

2.9.2 证据评价 根据药品价格水平、可负担性和可获得性^[33]进行评价,分为 A、B、C、D 4 级。具体见表 5~7。将 3 个方面的评价结果加权求和。采用 CSC v2.0 计算,最终得出可及性标准化效用分数为 0.74 分。荔芪胶囊可及性评为 B 级,表明基于现有研究,可及性较好。

2.10 中医药特色评价

2.10.1 证据概述 在中医药理论方面,夏荔芪胶

表 4 夏荔芪胶囊适宜性评价结果

Table 4 Suitability evaluation results of Xiaoliqi Capsules

适宜性	等级
医护人员	
配制及给药方便度	B
ADR 救治难易	B
个体化方案	A
技术与管理要求	B
政策与学术推广	C
患者	
药品特性与用法	B
安全性和经济性影响	C
药品信息影响	C
供应与贮运方便度	B
夏荔芪胶囊的适宜性	B

表 5 药品价格水平评价

Table 5 Evaluation of drug price level

项目	金额	评价等级
价格中位数	1.95 元/粒	
日治疗费用	17.55 元/d	A
疗程总金额	491.40 元/疗程, 982.40 元/2 疗程	

表 6 药品可负担性评价

Table 6 Evaluation of drug affordability

项目	取值	评价等级
DDD/(粒·d ⁻¹)	9	
DDDs	1.16 万	
DDDc/元	18.89	
治疗费用占比/%		
城镇	0.487	B
农村	1.938	
可负担性/%		
城镇	3.42	
农村	13.61	

表 7 药品可获得性评价

Table 7 Evaluation of drug availability

项目	金额	评价等级
可获得率/%		
省级区域销售	27	
三级医院配备比	13	
二级医院配备比	9	
一级医院配备比	13	
药品特性		
剂型	胶囊	B
保存条件	避光	
药材可持续	是	
含动物药	否	
人工代用品	否	
其他限制		
处方限制	是	
是否短缺	否	
季节供应	否	
产地限制	否	

囊由黄芪、女贞子、滑石、夏枯草、荔枝核、琥珀、肉桂、关黄柏 8 味药组成。君药黄芪味甘性温，入脾、肺经，为补气要药，功用益气升阳、利水消肿。琥珀味甘性平，入肝、膀胱经，有活血散瘀、利尿通淋之功效，古人即有单用以治疗淋证的记载；黄柏味苦性寒，入肾、膀胱经，可坚肾阴利水湿；肉桂味厚甘辛大热，为下行走里之物，有温运阳气之功，能温补命门之火，与黄柏配伍而达水火交济，平衡阴阳之功，3 药共为臣药。佐以女贞子、夏枯草、滑石，女贞子味苦性凉，补肝肾之阴精；夏枯草行滞散结，能消散精关之壅塞；滑石甘淡渗湿，可利精溺之窍，利水道而荡下焦之热。使药荔枝核归肝、肾经，能行气散结、祛寒止痛。共奏健脾补肾、化痰行瘀散结之功，适用于脾肾气虚兼夹痰瘀的 BPH 本虚标实证患者。夏荔芪胶囊在络病理论基

础上研制，具有深厚的中医药理论特色。

在人用经验方面，夏荔芪胶囊是在络病理论基础上，化裁自李东垣《兰室秘藏》中的“小便淋闭门—小便淋闭论”经典名方“通关丸”，又名滋肾丸。《兰室秘藏·小便淋闭论》中有载：“如渴而小便不利者，是热在上焦肺之分”，此时当用生脉散加桔梗；“如不渴而小便不通者，热在下焦血分”，此时适用通关丸。夏荔芪胶囊化裁自经典名方，具有丰富人用经验。

2.10.2 证据评价 根据中医药理论和人用经验^[34]进行评价，分为 A、B、C、D 4 类。夏荔芪胶囊是在络病理论基础上进行研制，具有中医药理论特色；化裁自经典名方，人用经验较为丰富。夏荔芪胶囊中医药特色较突出，评为 B 级。

2.11 临床综合评价

根据有效性、安全性、经济性、创新性、适宜性、可及性 6 个维度，利用中成药临床价值综合评价多准则决策模型算法，通过加权求和得到 6 个维度的综合衡量价值分数，按照等距离散化原则将其转化为分类资料；在综合衡量价值分类的基础上，结合中医药特色维度综合描述。“6+1”维度得分标准化后运用 Excel 表绘制雷达图，见图 4。

采用 MCDA 模型算法和专家投票得出各维度权重，运用 CSC v2.0 软件计算，结果显示夏荔芪胶囊治疗前列腺增生（本虚标实证）的临床价值效用分数为 0.72 分。根据评价原则^[16]得出夏荔芪胶囊的临床综合评价为 B 类，夏荔芪胶囊治疗前列腺增生的临床价值较好，建议按程序转化为基本临床用药

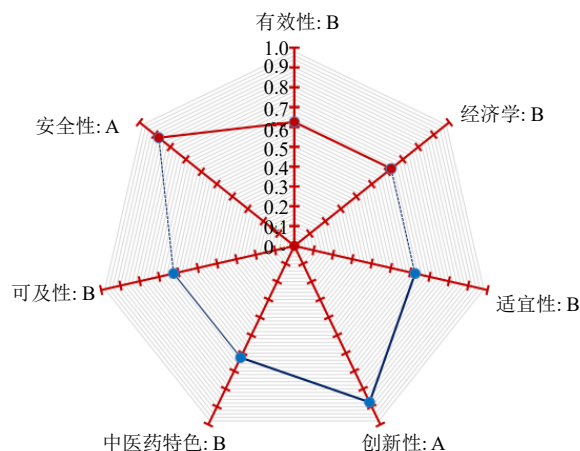


图 4 夏荔芪胶囊治疗前列腺增生综合评价雷达图

Fig. 4 Radar diagram of comprehensive evaluation of Xialiqi Capsules in treatment of BPH

管理的相关政策结果。

3 讨论

夏荔芪胶囊作为治疗前列腺增生(本虚标实证)的中药新药,自 2004 年起前后共获得了 8 项专利和 2 项一等奖励,具备成熟的人用经验和广泛的用药群体,但其药品综合价值尚有待明确。药品临床综合评价作为医疗卫生政策发展的潮流,经年累积,已有较为成熟的指南方案,其围绕人民健康这一中心,以药品临床价值为导向,以中医药特点为抓手,以药品精准定位为目标,使中成药在同类品种中脱颖而出,为临床精准用药提供优效方案,同时也为国家的医疗决策提供有力证据。本研究严格遵守指南有关规定,对夏荔芪胶囊进行了“6+1”维度的临床价值评估,通过 MCDA 和 CSC v2.0 进行计算,夏荔芪胶囊治疗前列腺增生(本虚标实证)的临床综合价值评为 B 级,为其今后的进一步发展提供了强有力的证据支撑。

结果表明,夏荔芪胶囊的不良反应主要有胃部不适、腹胀、腹泻等,并未观察到严重不良反应,且其不良反应发生率低于前列舒乐颗粒,与坦索罗辛、非那雄安联合使用并不会加重不良反应的发生;同时无论单用夏荔芪胶囊还是夏荔芪胶囊联合坦索罗辛、非那雄安等常规治疗,均对主要结局指标(国际前列腺评分、最大尿流率等)有显著改善作用,临床上可单独应用夏荔芪胶囊,或联合坦索罗辛、非那雄安等常规用药增强治疗效果。夏荔芪胶囊联合常规治疗方案的增量成本-效果比为 102.42 元,占人均可支配收入的 0.32%,居民的负担较小,而且夏荔芪胶囊价格实惠,可基本满足临床用药需求。夏荔芪胶囊是在络病理论的基础上化裁自李东垣的“通关丸”,中医药特色较突出,人用经验丰富。

本研究不可避免存在一些局限性,如在安全性和有效性评价中,Meta 分析中纳入的文献质量虽高,但数量较少,所得出的结果或存在一定偏倚。另外,本研究缺乏真实世界研究,证据质量有待加强。适宜性评价中间卷调查范围多为经济较发达地区,未能覆盖全部省市,后期需进一步收集其余省市对该药的评价,以期得到更具代表性的评价结果。随着后期夏荔芪胶囊证据来源的进一步丰富,该临床综合评价将会进一步更新,使得管理部门、临床机构、医师、患者等进一步认识夏荔芪胶囊。

4 结论

综合安全性、有效性、经济性、创新性、适宜

性、可及性、中医药特色“6+1”维度的证据,夏荔芪胶囊临床综合评价为 B 级,临床价值较好,建议按程序转化为基本临床用药管理的相关政策结果。建议开展真实世界研究,包括对安全性的前瞻性、多中心、大样本注册登记式医院集中监测,以及对有效性的精准定位临床研究等。

本研究中所使用的灰色文献为联系药品生产企业后,由药品生产企业提供。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 于健春. 协和临床外科手册 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2020: 651.
- [2] 李宏军, 彭靖. 男科诊疗常规 [M]. 第 2 版. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 60-62.
- [3] 刘丹, 白雪, 刘桂敏, 等. 前列腺增生症发病机制的研究进展 [J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(5): 112-117.
- [4] Li Z, Chen P, Wang J, et al. The impact of surgical treatments for lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia on male erectile function: A systematic review and network meta-analysis [J]. *Medicine* (Baltimore), 2016, 95(24): e3862.
- [5] Becher K F, Madersbacher S, Michel M C. Beeinflussen medikamente Gegen das benigne prostatasyndrom stimmung Oder kognition? [J]. *Urologe*, 2019, 58(3): 248-253.
- [6] 顾佳敏, 朱聪, 訾豪, 等. 1990—2019 年中国良性前列腺增生疾病负担分析 [J]. 解放军医学杂志, 2021, 46(10): 984-988.
- [7] Xiong Y, Zhang Y C, Li X Y, et al. The prevalence and associated factors of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in aging males [J]. *Aging Male*, 2020, 23(5): 1432-1439.
- [8] 孙世发. 中华医方 (上-外科篇) [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2015: 1312.
- [9] 郑入文, 蒋静, 宁艳哲, 等. 中医对良性前列腺增生的认识及治疗现状 [J]. 世界中医药, 2017, 12(8): 1974-1978.
- [10] 郭旭堂, 王新平, 易剑锋, 等. 中医治疗良性前列腺增生研究进展 [J]. 实用中医药杂志, 2018, 34(3): 384-386.
- [11] 管鹏飞, 楼红侃, 徐新宇, 等. 中医药治疗良性前列腺增生症的研究现状 [J]. 湖北民族大学学报: 医学版, 2021, 38(3): 69-72.
- [12] 孙瀚希, 吕健, 谢雁鸣. 夏荔芪胶囊治疗良性前列腺增生的有效性和安全性的 Meta 分析 [J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(2): 265-272.
- [13] 国家卫生健康委药政司. 药品临床综合评价管理指南 (试行) [EB/OL]. (2020-11-04) [2022-11-07]. <http://www.>

- nhc.gov.cn/yaozs/s7656/202011/d11ddc32fae84121a0dfca36b015a31d.shtml.
- [14] 中国药品综合评价指南项目组. 中国药品综合评价指南参考大纲 (第 2 版) [J]. 药品评价, 2015, 12(8): 6.
- [15] Thokala P, Devlin N, Marsh K, *et al.* Multiple criteria decision analysis for health care decision making: An introduction: Report 1 of the ISPOR MCDA emerging good practices task force [J]. *Value Health*, 2016, 19(1): 1-13.
- [16] 雷超, 谭畅, 张强, 等. 痫愈胶囊治疗癫痫 (风痰闭阻证) 的临床综合评价 [J/OL]. 中国实验方剂学杂志, 2022. (2022-08-30). <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220830.1411.020.html>.
- [17] 王连心, 谢雁鸣, 王志飞, 等. 天舒胶囊治疗偏头痛 (瘀血阻络证、肝阳上亢证) 的临床综合评价 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(6): 1501-1508.
- [18] 高筱松, 吴佳寅, 韩万峰, 等. 夏荔芪胶囊治疗良性前列腺增生多中心双盲双模拟阳性药对照试验研究 [J]. 北京中医药, 2020, 39(7): 745-749.
- [19] 蔡鸿财. 夏荔芪胶囊对大鼠良性前列腺增生的疗效及初步机制探讨 [D]. 广州: 南方医科大学, 2016.
- [20] 邓檀君, 高庆和, 刘胜京, 等. 基于网络药理学的夏荔芪胶囊治疗良性前列腺增生的作用机制研究 [J]. 中草药, 2021, 52(6): 1681-1686.
- [21] 罗清勇, 冯鹏. 夏荔芪胶囊联合盐酸坦索罗辛缓释胶囊治疗良性前列腺增生症的临床疗效及安全性 [J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(12): 1311-1314.
- [22] 梁秀红, 杨小芹, 何仕欣, 等. 夏荔芪胶囊联合盐酸坦索罗辛缓释胶囊治疗良性前列腺增生临床观察 [J]. 实用中医药杂志, 2020, 36(9): 1155.
- [23] 赵志勇. 前列疏胶囊治疗脾肾气虚兼痰瘀证前列腺增生的临床研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2007.
- [24] 杨志, 王莹. 夏荔芪胶囊联合非那雄胺治疗良性前列腺增生症的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(10): 3071-3075.
- [25] 龚砚超. 夏荔芪胶囊联合坦索罗辛缓释胶囊治疗良性前列腺增生疗效观察 [J]. 实用中医药杂志, 2020, 36(4): 482-483.
- [26] Shea B J, Grimshaw J M, Wells G A, *et al.* Development of AMSTAR: A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews [J]. *BMC Med Res Methodol*, 2007, 7: 10.
- [27] Guyatt G, Oxman A D, Sultan S, *et al.* GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes [J]. *J Clin Epidemiol*, 2013, 66(2): 151-157.
- [28] Schiavenato M, Chu F. PICO: What it is and what it is not [J]. *Nurse Educ Pract*, 2021, 56: 103194.
- [29] Hollman C, Paulden M, Pechlivanoglou P, *et al.* A comparison of four software programs for implementing decision analytic cost-effectiveness models [J]. *Pharmacoeconomics*, 2017, 35(8): 817-830.
- [30] 桂裕亮, 韩晟, 曾宪涛, 等. 卫生经济学评价研究方法学质量评价工具简介 [J]. 河南大学学报: 医学版, 2017, 36(2): 129-132.
- [31] 薛云峰. 温阳化气法治疗肾阳虚型精癯临床疗效观察 [J]. 山西中医学院学报, 2019, 20(5): 350-352.
- [32] 张强, 王志飞, 谢雁鸣. 前列舒通胶囊治疗慢性前列腺炎湿热瘀阻证的临床综合评价 [J]. 中医杂志, 2022, 63(21): 2037-2045.
- [33] 雷超, 张强, 王志飞, 等. 复方夏天无片治疗类风湿性关节炎的临床综合评价 [J]. 中草药, 2022, 53(21): 6810-6819.
- [34] 魏瑞丽, 王志飞, 马晓昌, 等. 稳心颗粒治疗心律失常 (气阴两虚证) 的临床综合评价 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(23): 6068-6077.

[责任编辑 潘明佳]