

## 注射用灯盏花素治疗急性脑梗死和冠心病心绞痛的临床综合评价

刘毅, 耿洪娇, 崔鑫, 张旭明\*, 谢雁鸣\*

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 系统梳理注射用灯盏花素(Breviscapine Injection, BI)治疗急性脑梗死和冠心病心绞痛的临床进展,通过临床综合评价的方式,明确BI的临床价值,以推进临床合理用药以及相关政策转化。方法 全面搜集BI在安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性、可及性(6维度)和药学质量及信息服务等方面的证据,应用循证医学、问卷调查、卫生技术评估、药物经济学评价等方法,利用多准则决策分析模型对各维度进行度量,对BI的临床价值进行综合评价。结果 自发呈报系统、不良反应Meta分析、临床研究等表明,BI的不良反应主要为咳嗽、咽痛、气短、呼吸困难等呼吸系统不良反应,严重不良反应发生率判定为罕见,安全性评价为A级,已知风险较小,证据充分;Meta分析结果显示,BI治疗脑梗死及冠心病心绞痛的结局指标可根据等级评价标准判定其有效性等级均为B级,证据比较充分,结果明确;药物经济学评价结果表明,以美国国立卫生研究院卒中量表(national institutes of health stroke scale, NIHSS)评分为结局指标,BI联合常规治疗与单独常规治疗相比更具经济性,增量效应显著,经济性评价为B级,证据比较充分,结果明确;BI治疗急性脑梗死可提高临床总有效率、改善神经功能缺损和血液流变学指标、降低14 d死亡率,且成分单一,质控方便,曾获国家发明专利授权和2017年中国年度设施奖,创新性评价为B级,具有较好的创新性;BI贮运方便,不需个体化治疗方案,无特殊技术和管理要求,适宜性评价为C级,对临床医护及患者具有适宜性;BI药品价格合理,可负担性较好,在全国30个省市有售,可获得性较好,可及性评价为B级,可及性较好;由于该药品为单体中药注射剂,因此,不对其中医药特色进行等级评价。BI的法定信息及非法定信息评价结果显示其各项信息齐全,符合国家标准规定。综合6个维度的等级得分,通过CSC 2.0软件计算得出,BI治疗急性脑梗死和冠心病心绞痛的临床综合评价为A级。结论 BI的临床价值较好,建议可直接转化为基本临床用药管理的相关政策结果。

**关键词:**注射用灯盏花素;急性脑梗死;冠心病心绞痛;临床综合评价;多准则决策分析;药物经济学;系统评价

中图分类号: R285.64 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)19-6413-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.19.022

## Clinical comprehensive evaluation of Breviscapine Injection in treatment of acute cerebral infarction and angina pectoris in coronary heart disease

LIU Yi, GENG Hong-jiao, CUI Xin, ZHANG Xu-ming, XIE Yan-ming

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

**Abstract: Objective** To systematically review the existing studies of Breviscapine Injection (注射用灯盏花素, BI) in the treatment of acute cerebral infarction and angina pectoris in coronary heart disease, and clarify the clinical value of BI by means of comprehensive clinical evaluation, in order to promote clinical rational drug use as well as relevant policy translation. **Methods** The evidence on safety, efficacy, economy, innovation, appropriateness, accessibility (six dimensions) and pharmacy quality and information services of BI were comprehensively collected. Evidence-based medicine, questionnaire survey, health technology evaluation, pharmacoeconomic evaluation and other methods were used to measure each dimension by using multi-criteria decision analysis model, and the clinical value of BI was comprehensively evaluated. **Results** The spontaneous reporting system, adverse

收稿日期: 2023-02-20

基金项目: 2021年岐黄学者支持项目(国中医药人教函[2022]6号);国家重点研发计划“中医药现代化研究”项目(2018YFC1707400);中国中医科学院科技创新工程中医临床基础学科创新团队项目(CI2021B003)

作者简介: 刘毅(1993—),男,山西长治人,在读博士研究生,研究方向为基于中成药真实世界证据与价值评估研究。

E-mail: 709473245@qq.com

\*通信作者: 谢雁鸣(1959—),女,教授,研究员,博士生导师,中国中医科学院首席研究员,研究方向为中药上市后再评价方法学研究、中西医结合临床、老年病学。E-mail: ktzu2018@163.com

张旭明(1996—),男,医师,研究方向为中药上市后再评价方法学研究。

reaction Meta-analysis, and clinical studies showed that the adverse reactions of BI were mainly respiratory system adverse reactions such as cough, sore throat, shortness of breath, and dyspnea, and the incidence of serious adverse reactions was judged to be rare. The safety evaluation was grade A, with small known risks and sufficient evidence. Meta-analysis results showed that the outcome indicators of BI in the treatment of acute cerebral infarction and angina pectoris in coronary heart disease could be judged as B level of effectiveness according to the grade evaluation criteria, with sufficient evidence and clear results. The pharmacoeconomic evaluation results showed that BI combined conventional treatment was more economical than conventional treatment alone using the national institutes of health stroke scale (NIHSS) score as the outcome index, and the incremental effect was significant. The economic evaluation was grade B, with sufficient evidence and clear results. BI in the treatment of acute cerebral infarction could improve the total clinical efficiency, improve neurological deficits, improve blood rheological indexes, and reduce 14 d mortality, and had a single composition and convenient quality control. It has been authorized by the national invention patent and the 2017 China Annual Facility Award, and the innovation evaluation was B, with good innovation. BI was convenient to store and transport, does not require individual treatment plans, has no special technical and management requirements, and its suitability evaluation was grade C, which was suitable for clinical care and patients. BI had reasonable prices and good affordability. It was available in 30 provinces and cities across the country with good availability. The accessibility evaluation was grade B with good accessibility. Because it was a monomer injection of traditional Chinese medicine, the grade evaluation of its traditional Chinese medicine characteristics was not carried out. The evaluation results of statutory information and non-statutory information of BI showed that the information was complete and in line with national standards. Based on the grade scores of six dimensions, calculated by CSC 2.0 software, the clinical comprehensive evaluation of BI in the treatment of acute cerebral infarction and angina pectoris in coronary heart disease was grade A. **Conclusion** The clinical value of BI was good, and it was suggested that it could be directly translated into the relevant policy results of basic clinical drug management.

**Key words:** Breviscarpin Injection; acute cerebral infarction; angina pectoris in coronary heart disease; clinical comprehensive evaluation; multi-criteria decision analysis; pharmacoeconomics; system evaluation

急性脑梗死 (acute cerebral infarction, ACI) 是一种由脑血栓形成、栓塞或其他原因造成的脑供血不足而引起的疾病, 是卒中最常见的类型<sup>[1]</sup>。流行病学研究表明目前中国脑卒中患者数高居世界首位, 其发病率约为 1 114.8/10 万人<sup>[2-3]</sup>, 同时其复发率和死亡率也很高<sup>[4]</sup>。ACI 多发生于中老年人, 可对中枢神经系统造成严重损害, 是最常见的死亡以及致残原因<sup>[5]</sup>, 因此会造成巨大的家庭及社会负担。冠心病心绞痛是一种全球性高发病, 由冠状动脉发生粥样硬化狭窄或闭塞导致心肌缺血、缺氧或坏死而引起<sup>[6]</sup>, 同样是人类死亡及致残的主要原因之一<sup>[7]</sup>。ACI 和冠心病心绞痛具有相同或相关的病因、危险因素和发病机制, 故常共病出现, 相互影响、相互促进, 造成严重的不良后果, 因此寻求安全、有效治疗这 2 种疾病或其共病的方法具有较大的临床意义。

ACI 和冠心病心绞痛分别属于祖国医学“中风”“胸痹”的范畴, 二者均为瘀阻所致的本虚标实证, 其病位为心或心脑<sup>[8]</sup>, 因此中医可同时对二者进行治疗。研究证实, 多种中药制剂可同时治疗 ACI 及冠心病心绞痛, 并在改善症状、神经功能及心脏功能方面具有一定优势<sup>[9-12]</sup>。注射用灯盏花素的主要

成分具有活血通络止痛、祛风散寒的功效, 可用于治疗中风偏瘫、胸痹心痛、风湿痹痛等。研究表明该药联合化学药常规治疗 ACI 可提高美国国立卫生研究院卒中量表 (national institute of health stroke scale, NIHSS) 评分的总有效率、改善临床症状和神经功能缺损并能降低 14 d 死亡率<sup>[13-15]</sup>。在联合常规治疗冠心病心绞痛方面, 其在心绞痛疗效、心电图疗效方面优于常规治疗<sup>[16]</sup>。鉴于其具备的重要临床价值, 本研究基于注射用灯盏花素的现有研究对其临床证据和综合价值进行系统评估, 突出其用于治疗 ACI 及冠心病心绞痛的优势和特点, 以期为其临床应用及国家医药管理部门决策提供参考。临床证据和价值评估流程如图 1 所示。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料收集

注射用灯盏花素治疗 ACI 和冠心病心绞痛的安全性维度评价资料通过公开发表及未公开发表的文献报道、国家药品不良反应中心自发呈报系统 (spontaneous reporting system, SRS)、主动监测研究、药品毒理研究报告及药品说明书等获得; 有效性维度评价资料通过中英文文献数据库、产品说明书、指南/共识/临床路径、药品药理研究报告等获

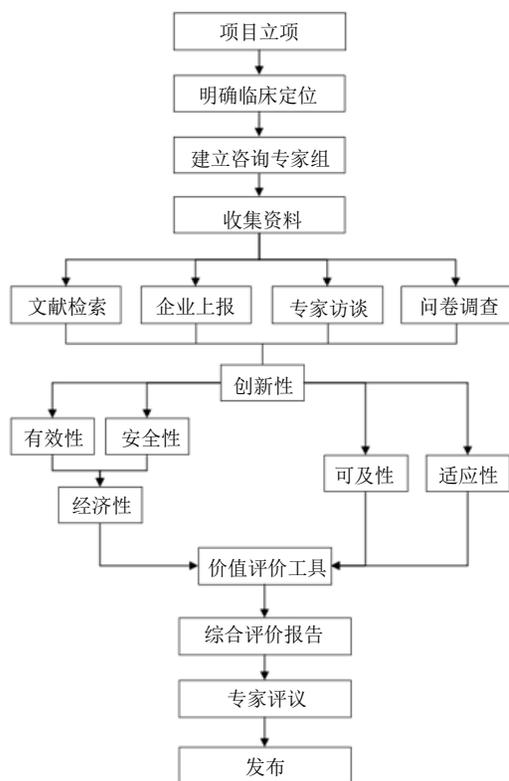


图 1 临床证据和价值评估流程

Fig. 1 Process diagram for clinical evidence and value assessment

得；经济性维度评价资料通过米内网、药智网及期刊数据库获得；创新性维度评价资料通过国家专利网、文献数据库及企业提供的专利证书、生产工艺技术报告、质控管理制度等获得；适宜性维度评价资料通过调查问卷获得；可及性维度评价资料通过米内网及企业提供的销售数据获得；信息服务评价的资料通过企业提供的药品说明书、包装、注册资料、企业申报批件等获得。

### 1.2 文献收集

本研究的安全性、有效性及经济性的文献检索数据库包括中国知网（CNKI）、万方（Wanfang）、维普（VIP）、中国生物医学文献服务系统（Sinomed）等中文数据库以及 Embase、PubMed、Cochrane Library 等英文数据库；中文检索词：“灯盏花素”“缺血性中风”“脑梗死”“缺血性脑卒中”“冠心病心绞痛”“心绞痛”；英文检索词：“Deng zhan hua”“Dengzhanhua”“breviscapine”“ischemic stroke”“cerebral infarction”“coronary heart disease angina pectoris”，检索方式为关键词检索；检索文献形式包括学术论文、学位论文、会议论文、共识、指南及临床路径等；检索时间为 2002 年 1 月 1 日—2021

年 4 月 1 日。

### 1.3 问卷收集

为真实评价中成药适宜性，判断上下级医疗机构药品衔接和药品对患者福利及社会价值的影响，本研究适宜性维度采用调查问卷的方式同时对医护人员及患者进行调查<sup>[17]</sup>。调查内容前者包括配制及给药难易度、不良反应救治难易度、方案个体化程度、技术与管理要求符合度、政策与宣传促销合理度 5 个方面；后者包括药品特性与用法、供应与贮运、安全性和经济性影响、药品信息影响 4 个方面。

### 1.4 评价内容与标准

本研究依据国家卫生健康委员会 2021 年颁布的《药品临床综合评价管理指南（2021 年版试行）》<sup>[18]</sup>中关于中成药综合评价的方法，基于涵盖目标层、准则层及指标层的多准则决策分析（multi-criteria decision analysis, MCDA）模型框架<sup>[17]</sup>，按照主题遴选、评价实施和结果应用转化 3 个基本环节共 5 方面内容的药品临床综合评价工作流程对中成药的安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性、可及性 6 个维度进行临床综合评价。其中各维度的评价结果通过应用世界中医药学会联合会中药上市后评价专业委员会提供的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）获得 0~1 分的中成药价值效应分数，从而转化为各维度 A~D 的 4 个等级的评价结果。各等级的评价结果意义如表 1 所示。

### 1.5 质量控制

本研究涉及的文献检索、筛选及证据质量评价均按照国际标准的循证医学证据评价方法对证据进行严格评价，如安全性及有效性评价的 Meta 分析报告质量使用系统评价方法学质量评价工具（measure tool to assess systematic reviews, AMSTAR）评价，Meta 分析结果使用推荐的分级、评估、制定与评价（grading of recommendations, assessment, development and evaluations, GRADE）证据分级评价，经济性评价的报告质量采用卫生经济学评价报告标准共识（consolidated health economic evaluation reporting standards, CHEERS）清单进行评估。各维度采用双人独立评价的方法，当存在不同意见时则由具备高级技术职称的第 3 人裁定；每维度的评价亦均设有质量控制人员全流程审核，并组织内部专家会议全面审核报告内容及评价结果，基于专家审

表1 中成药临床综合评价各维度评价等级意义

Table 1 Meaning of evaluation level of each dimension in comprehensive clinical evaluation of Chinese patent medicines

维度	A级	B级	C级	D级
有效性、安全性、经济性	证据充分、结果确定	证据比较充分、结果明确	有证据支持、结果较好	证据不足、结果不确定
创新性、适宜性、可及性	好, 可满足临床用药需求	较好, 可基本满足临床用药需求	尚可, 较难满足临床用药需求	不足, 无法满足临床用药需求

核意见修订后得到本研究结果。

## 2 结果

### 2.1 安全性

#### 2.1.1 证据概述

(1) 说明书不良反应信息: 注射用灯盏花素的说明书中提示其不良反应为偶见全身发痒、胸闷、乏力、皮疹、心悸等; 禁忌为出血性疾病、脑溢血出血期; 注意事项则提示该药与其他药物混合使用时, 必须先用指定的溶剂溶解后才可与其他药物混合, 若混合后发生浑浊、沉淀时则不可使用。药物相互作用提示本品与氨基糖苷类药物反应产生沉淀并且在与 pH 值低于 4.2 的液体合用时会导致有效成分析出。

(2) 毒理研究: 上市前已对注射用灯盏花素的急性毒性、长期毒性、生殖毒性、遗传毒性等进行了相关研究, 本部分内容由企业提供的灰色文献(未正式发表的文献, 包括不对外公开的科技报告、技术档案、企业文件、企业产品资料、贸易文件等)中获取, 其具体内容见表 2。

(3) 主动监测: 注射用灯盏花素在上市后于 2014 年 11 月—2018 年 12 月通过国内 8 家监测医疗机构开展监测研究: 共纳入 3011 例患者, 89 例发生不良事件, 不良事件发生率为 2.96%, 其中 2 例发生严重不良事件, 严重不良事件发生率为 0.07%。根据国家药品不良反应监测中心现行 6 级评价标准, 21 例经判断与注射用灯盏花素有关, 为

表2 注射用灯盏花素毒理研究汇总

Table 2 Summary of toxicological studies of Breviscapine Injection

序号	项目类型	试验物种	结果
1	急性毒性	SD 大鼠	iv 剂量为 500、1000 mg·kg <sup>-1</sup> 时, 可致动物尾巴变色(黑), 剂量 ≥ 500 mg·kg <sup>-1</sup> , 可致动物呼吸急促, 活动减少; 剂量为 1000 mg·kg <sup>-1</sup> , 可致雌性动物弓背, 尾尖缺失, 皮肤破损结痂(尾巴), 强制性抽搐, 死亡; 试验条件下, 最大耐受剂量为雌性动物 1000 mg·kg <sup>-1</sup> , 雄性动物 750 mg·kg <sup>-1</sup>
2	急性毒性	Beagle 犬	iv 200 mg·kg <sup>-1</sup> 组未见动物死亡; 400 mg·kg <sup>-1</sup> 组雄性动物出现稀便、粪便变红、体瘦、口腔溃疡、活动减少、站立不稳、全身震颤等症状后死亡; 1 只雌性动物出现相似症状及中度化脓性肺炎, 后好转; 200、400 mg·kg <sup>-1</sup> 组动物出现血糖、凝血功能、肾功能、电解质异常
3	长期毒性	SD 大鼠	按照人用剂量的 9、18、36 倍进行尾 iv 3 个月, 60 mg·kg <sup>-1</sup> 及以上剂量可引起雌雄动物状态萎靡、摄食量减低等全身毒性反应, 伴有饥饿性低血糖, 肝脏、肾脏、心脏功能指标的改变; 30 mg·kg <sup>-1</sup> 剂量未见明显毒性
4	长期毒性	Beagle 犬	在 40、80、120 mg·kg <sup>-1</sup> 剂量下静脉滴注给药 13 周, 80 mg·kg <sup>-1</sup> 及以上剂量出现流涎、恶心、呕吐和排便等不良反应; 毒性作用靶器官为中枢神经系统、心血管系统和凝血系统; 40 mg·kg <sup>-1</sup> 剂量未见明显毒性, 安全剂量为 40 mg·kg <sup>-1</sup> , 为临床拟用剂量的 12 倍
5	长期毒性	食蟹猴	200 mg·kg <sup>-1</sup> 连续静脉滴注 10 周, 未观察到动物出现明显毒性反应; 血液学、血清生化学、电解质及尿、粪便常规检查亦未见明显异常, 此剂量相当于临床剂量的 60 倍
6	遗传毒性	ICR 小鼠	对骨髓细胞无明显毒性
7	遗传毒性	中国仓鼠卵巢 CHL 细胞	不具有染色体畸变作用
8	遗传毒性	测试菌株 TA97、TA98、TA100、TA102 和 TA1535	对沙门氏菌株无致突变性
9	生殖毒性	大鼠	对亲代雄性动物和雌性动物未观察到损害作用的剂量水平(no observed adverse effect level, NOAEL) 为 300 mg·kg <sup>-1</sup> ; 对生育力及早期胚胎发育 NOAEL 为 500 mg·kg <sup>-1</sup>

不良反应,其发生率为0.70%。不良反应的临床表现以呼吸系统居多,包括咳嗽、咽痛、气短、呼吸困难,其他则可见皮肤瘙痒、发热、疼痛、听力下降、心悸、腹痛、腹泻、便秘、腹胀等。

(4)文献报道:上市后共收集注射用灯盏花素文献资料报道不良反应102例,不良反应临床表现以瘙痒症、皮疹、寒战、发热、潮红为主,以上不良反应对症处理后症状均好转。

(5)真实世界研究:对2002—2015年全国37家医院信息系统(hospital information system, HIS)住院病历进行的真实世界研究表明,41 780例使用注射用灯盏花素的患者中,33例发现肝功能异常、17例出现肾功能异常,270例存在疑似过敏反应。

(6)药物警戒:本品上市后未曾因安全事故而通报,但曾出现用药差错,即注射用灯盏花素与葡萄糖注射液配伍使用而产生药物沉淀,目前已通过修改说明书进行预防。药品生产企业成立了药物警戒部和药品安全委员会,在药物警戒岗位设置了专人负责,建立了不良反应报告和监测管理制度及药物警戒年度报告制度,定期撰写安全性更新报告(periodic safety update report, PSUR),并按要求开展说明书更新工作。

### 2.1.2 证据评价

(1)证据充分性:本品根据开展的安全性研究类型进行安全性等级划分。安全性研究类型包括:①随机对照试验及其系统评价;②前瞻性队列研究及其系统评价;③前瞻性安全性主动监测(登记注册研究);④被动监测数据分析;⑤基于数据库的回顾性分析;⑥病例对照研究;⑦病例系列;⑧个案报道;⑨真实世界人用史研究;⑩非临床安全性研究。评分高低最大的影响因素为是否具备主动及被动监测。因注射用灯盏花素开展了安全性 Meta 分析、前瞻性安全性主动监测(医院集中监测)、被动监测(SRS 数据分析),因此,注射用灯盏花素安全性评价等级为A级,认为证据充分,结果确定。

(2)已知风险:本品依据其严重不良反应/不良事件发生率及是否存在药品相关性的死亡病例对已知风险进行分级。本品未发现与其不良反应相关的死亡病例;SRS 数据累计收到9615例不良反应,其中严重不良反应发生率为0.07%,国际医学科学组织理事会(Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS)分级为罕见。故本品已知风险为B级,可认为本品已知风险较小。

(3)综合评价:利用CSC v2.0软件,将证据充分性及风险分别列为横、纵坐标而构建坐标系,如图2所示,可知本品的安全性效用分数为0.50分,评价为A级,提示本品基于现有报道,风险可控,安全性好。

## 2.2 有效性

### 2.2.1 证据概述

(1)说明书适应证:注射用灯盏花素的说明书中本品的功能主治为活血化瘀、通络止痛,用于中风后遗症、冠心病、心绞痛。

(2)药理与药效学研究:灯盏花素可以从不同角度、不同机制发挥对脑梗死及冠心病心绞痛的治疗作用,体现了中医药从多靶点、多通路发挥作用的特点。①对脑血管疾病的治疗机制:动物实验表明灯盏花素可通过抑制脑出血后骨膜蛋白的表达及核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)信号通路,同时降低炎症因子白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )水平,从而减轻脑损伤<sup>[19]</sup>。②对心血管疾病的治疗机制:Chen等<sup>[20]</sup>研究表明灯盏花素可通过调节磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(serine/threonine-protein kinase B, Akt)/糖原合酶激酶-3 $\beta$ (glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ )信号通路抑制心肌炎症和细胞凋亡,从而改善冠状动脉栓塞术诱导的心脏功能障碍并减少心肌损伤。③对血压、血脂、血糖等病理基础的治疗机制:血压、血脂、血糖、动脉粥样硬化斑块等因素与脑梗死及冠心病的发病及预后息息相关<sup>[21-28]</sup>,而多项动物研究<sup>[29-30]</sup>显示,灯盏花素可通过抑制血管平滑肌细胞蛋白激酶C从而降低血压,可显著降低血糖水平并调节血脂含量从而改善心脏组织损伤,还可通过抑制多种抗氧化酶及炎症因子从而改善动脉粥样斑块。因此灯盏花素可以从多方面进行调控从而延缓心脑血管病的发作以及缓解现有的症状。

(3)指南/共识及 Meta 分析的证据与质量:2020年由中医科学院中医临床基础医学研究所、北京中医药大学东方医院、云南省中医医院等机构发布的《注射用灯盏花素临床应用专家共识》<sup>[31]</sup>中推荐注射用灯盏花素治疗腔隙性脑梗死和短暂性脑缺血发作;推荐其联合常规药物治疗ACI,以提高临床总有效率,改善神经功能缺损(证据级别B,强推荐),改善血液流变学指标(证据级别B,强推荐),降低14 d死亡率(证据级别C级,弱推荐)。还推荐本品用于急性冠脉综合征,提高冠心病心绞痛痛

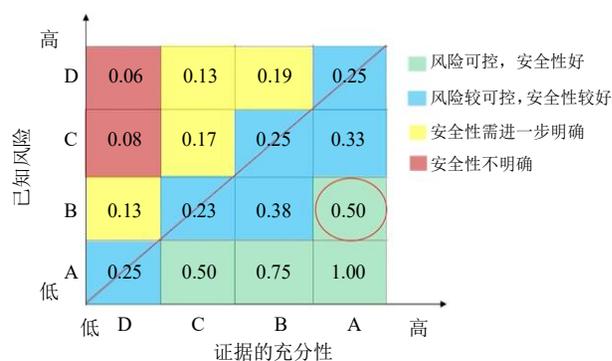


图 2 注射用灯盏花素安全性风险-证据矩阵图

Fig. 2 Risk-evidence matrix for safety of Breviscapine Injection

效和心电图疗效(证据级别 B), 改善血液流变学指标(证据级别 C, 弱推荐)。

运用系统评价与 Meta 分析的方法对注射用灯盏花素治疗卒中及其后遗症和冠心病心绞痛的有效性进行分析(表 3)。3 项 Meta 分析<sup>[13-15]</sup>表明注射用灯盏花素联合常规化学药治疗在 NIHSS 评分总有效率、临床症状、NIHSS 评分、死亡率、血流动力学指标等方面优于常规化学药治疗且不良反应较少; 1 项 Meta 分析<sup>[16]</sup>表明注射用灯盏花素联合常规西医治疗不稳定型心绞痛在改善心电图、心绞痛症状、血流动力学指标、血脂、心绞痛发作次数、运动耐力、心率、C-反应蛋白等方面的疗效优于常规西医治疗。

表 3 Meta 分析纳入研究的基本信息

Table 3 Basic information of included studies of Meta-analysis

适应证	结局指标	研究数量/篇	n/例		P/%	95% CI	P	GRADE评价	作者及发表年限
			治疗组	对照组					
急性脑梗死	NIHSS 评分总有效率	27	1219/1359	980/1347	7	[1.19, 1.28]	$P < 0.001$	B	吕健 2020 <sup>[13]</sup>
	改善临床症状	6	330/352	227/346	0	[1.1, 1.24]	$P < 0.001$	C	
	改善 NIHSS 评分	16	828	834	96	[-3.86, -2.73]	$P < 0.001$	B	
	14 d 死亡率	3	3/187	12/184	0	[0.1, 0.93]	$P = 0.004$	C	赵君 2019 <sup>[14]</sup>
	血浆黏度	12	726	712	0	[-1.28, -0.07]	$P = 0.003$	B	刘梦琳 2020 <sup>[15]</sup>
	全血低切	7	433	430	94	[-1.65, -0.75]	$P < 0.000 01$	C	
	全血高切	7	433	430	98	[-1.07, -0.05]	$P = 0.003$	C	
	冠心病心绞痛	心电图疗效	8	392/460	279/451	0	[1.12, 1.38]	$P < 0.000 01$	B
	心绞痛疗效	16	733/792	553/769	18	[1.23, 1.35]	$P < 0.000 01$	B	
	全血低切粘度	8	375	366	22	[-1.55, -0.99]	$P < 0.000 01$	C	
	红细胞聚集指数	2	121	119	33	[-0.60, -0.16]	$P = 0.000 6$	C	
	总胆固醇	3	82	84	0	[-0.51, -0.10]	$P = 0.003$	C	
	三酰甘油	3	82	84	83	[-0.77, 0.13]	$P = 0.16$	C	
	低密度脂蛋白	2	50	52	6	[-0.76, -0.14]	$P = 0.004$	C	
	心绞痛发作次数	3	131	131	0	[-4.06, -2.54]	$P < 0.000 01$	C	
	运动耐力	2	64	64	0	[0.41, 1.35]	$P = 0.000 2$	C	
	心率	2	100	99	51	[-12.78, -5.98]	$P = 0.000 2$	C	
	高敏 C-反应蛋白	3	114	110	13	[-0.85, -0.27]	$P = 0.000 2$	C	

### 2.2.2 证据评价

(1) 评价原则: 有效性维度的评价主要包括证据质量、证据价值 2 个方面。其中证据质量根据 GRADE 评价体系进行评价; 证据价值则通过对对象、干预、对照、预后 (participants, interventions, comparisons, outcomes, PICO) 原则衡量<sup>[32]</sup>。

(2) 证据质量评价: 使用 AMSTAR 评价标准对以上 Meta 分析进行质量评价, 评价结果显示多数

Meta 分析未说明相关利益冲突, 部分 Meta 分析未继续全面地检索文献、未评价和报告纳入研究的科学性或未将纳入研究的科学性恰当地运用在结论推导上, 其他条目则都较完整, 总体质量较好。

使用 GRADE 评价系统对本品治疗脑梗死及冠心病心绞痛的 Meta 分析进行有效性证据质量进行评级, 其中总有效率、NIHSS 评分、血浆黏度、心电图疗效等 5 项结局指标评为 B 级, 其余皆为 C

级。纳入的研究存在未报道随机序列产生、分配隐藏、盲法等具体实施方案及部分指标异质性较大等不足，具体见表3。

(3) 证据价值评价：证据价值按照 PICO 原则赋分计算，其中注射用灯盏花素治疗脑梗死的结局指标根据等级评价标准得出其有效性等级为 B 级；注射用灯盏花素治疗冠心病心绞痛结局指标的有效性等级同为 B 级。说明注射用灯盏花素治疗脑梗死、冠心病心绞痛有效性证据比较充分，结果明确。

(4) 综合评价：分别以证据价值、证据质量为横、纵坐标构建坐标矩阵，如图3所示。将注射用灯盏花素的有效性评价结果分别带入，运用 CSC 软件计算其分别治疗脑梗死及冠心病心绞痛的有效性标准化效用分数均为 0.63，均在象限矩阵的蓝色区域，故最终将有效性综合评价为 B 级，即认为本品有效性较好。

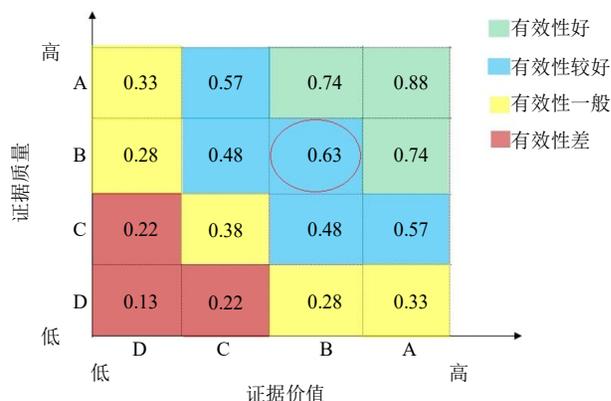


图3 注射用灯盏花素有效性证据质量-证据价值矩阵图  
Fig. 3 Evidence quality-evidence value matrix for effectiveness of Breviscapine Injection

### 2.3 经济性

#### 2.3.1 证据概述

(1) 药物经济学研究：注射用灯盏花素治疗脑梗死的药物经济学研究基于 Meta 分析、相关数据库与已发表文献。从卫生体系角度出发，以 NIHSS 评分为结局指标，使用 TreeagePro 2018.2.1 软件构建决策树模型，对注射用灯盏花素联合常规化学药的治疗组、单用常规化学药的对照组进行成本-效果分析<sup>[33]</sup>。结果提示，治疗组的成本及效果均高于对照组，其增量-成本效果比 (incremental cost-effectiveness analysis, ICER) 为 111.17 元，小于 2020 年人均可支配收入 32 189 元<sup>[34]</sup>的 9%。单因素敏感性分析结果提示对研究结果影响最大的是注射用灯盏花素组的效果参数，卒中治疗的平均费用次之，

其他效果参数对结果影响不明显；概率敏感性分析则表明基础分析的结果较为稳健。因此得出基于 2020 年人均可支配收入作为患者意愿支付阈值的假设，脑梗死患者使用注射用灯盏花素联合常规化学药比单用常规化学药治疗方案更具有经济性。

(2) 医疗保险目录收录情况：注射用灯盏花素收录于《国家医保目录 (2020 版)》，属国家医保乙类 (编号 551)，未被《国家基本药物目录》《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险中成药目录》(即医疗保险甲类目录)、省级医疗保险增补目录 (即医疗保险乙类目录) 收录。

2.3.2 证据评价 经济性维度的评价包括经济性评价研究质量以及价值评价 2 方面。质量及价值评价：注射用灯盏花素治疗脑梗死的药物经济学评价研究通过综合健康经济评价报告标准 (consolidated health economic evaluation reporting standards, CHEERS) 评估量表实现<sup>[35]</sup>。该量表按照标题和摘要、引言、方法、结果、讨论、其他 6 个部分 24 个条目对药物经济学评价进行再评价。经过量表赋分计算经济性评价指数，得到 CHEERS 评分为 15 分，评级为 B 级，说明注射用灯盏花素经济性证据比较充分，结果明确。

### 2.4 创新性

药品创新性证据主要包括临床创新性、企业服务体系创新性以及产业创新性 3 部分。

#### 2.4.1 证据概述

(1) 临床创新性：注射用灯盏花素为注射剂型，起效快，可在昏迷时给药，多用于卒中急性期；不仅可提高治疗 ACI 的临床总有效率，改善神经功能缺损及血液流变学指标，还可降低 14d 死亡率，具有显著临床创新性。本品是唯一单一有效成分纯度超过 98% 的中药注射剂，符合《中国药典》2020 年版<sup>[36]</sup>质量标准规定的要求。同时，本品成分单一、质控方便，较复方药物安全性更好。

(2) 企业服务体系创新性：注射用灯盏花素的制药企业在保证供应方面，自建种植基地，保证药材的质量和产能，生产能力满足市场需求并具备快速扩张能力。在保障基层配备方面，本品二级医院覆盖率高，多途径开展了基层服务。在保障药品安全、有效、经济性方面，企业增加了警示语并进行用药安全培训，全过程质量控制结合了信息化创新性技术，生产销售创新，在保证质量前提下节约了成本。

(3) 产业创新性: 注射用灯盏花素的生产企业从企业理念、药材资源的管理、制药工业(生产工艺、质量控制)、科技研发、企业管理及市场营销等全方位、多角度进行了创新。此外, 灯盏花素原料车间的生产线采用国内最先进的生产设备, 并实现了生产过程自动化, 获得了国家发明专利授权和 2017 年中国年度设施奖, 具有突出的产业创新性。

**2.4.2 证据评价** 创新性评价针对以上 3 个部分的内容设置了 18 个指标, 该 18 个指标可评价为 A(创新性非常好)、B(创新性比较好)、C(创新性一般)、D(创新性较差)、E(无创新性) 5 个等级。按照评分等级赋分并计算 18 项目的平均分, 再进一步转化为等级资料。本品最终创新性平均分为 0.68 分, 评价为 B 级, 认为注射用灯盏花素具有较好的创新性。

### 2.5 适宜性

注射用灯盏花素的适宜性维度主要通过问卷调查的形式以全面、科学地获取医患双方的真实用户体验。

**2.5.1 证据概述** 本问卷调查包括医护版和患者版 2 种, 对象是有本中成药品种用药经验的临床医生、护士、临床药师及使用本品种的患者。医护版包含配制及给药难易度、不良反应救治难易度、方案个体化程度、技术与管理要求符合度、政策与宣传促销合理度 5 个方面; 患者版包含药品特性与用法、供应与贮运、安全性和经济性影响、药品信息影响 4 个方面。

医护版共有 171 名具有药品使用经验的医护人员参与调查, 其中男性 67 人 (39.18%), 女性 104 人 (60.82%); 其职业为医生 131 人 (76.61%), 护士 39 人 (22.81%), 临床药师 1 人 (0.58%); 职称为高级 33 人 (19.3%), 中级 90 人 (52.63%), 初级 48 人 (28.07%); 所在医院为三级 98 人 (57.31%), 二级 70 人 (40.94%), 一级 3 人 (1.75%); 分别来自山东、河北、江西、辽宁、江苏、河南、广西、浙江、天津、上海、陕西、云南、广东 13 个省市自治区。患者版共 121 名注射用灯盏花素的使用者参与调查, 其中门诊 16 人 (13.22%), 住院 105 人 (86.78%); 男性 54 人 (44.63%), 女性 67 人 (55.37%); 来自山东、北京、河北、辽宁、贵州、河南、湖南、广西、江西、云南 10 个省市自治区。

**2.5.2 证据评价** 适宜性维度的评价根据问卷结果选项按照 5 个等级赋分, 根据各项目平均分占总分的百分比再分为 5 个等级<sup>[37]</sup>。通过问卷调查注射

用灯盏花素适宜性评价得分为 2.76, 评为 C 级, 认为其对临床医生、护士、药师及使用本品的患者具有适宜性。

### 2.6 可及性

以《世界卫生组织和国际健康行动机构评估基本药品准入标准化方法》为参考, 对可及性维度的评价主要分为药品价格水平、可负担性及可获得性 3 部分。

#### 2.6.1 证据概述

(1) 药品价格水平: 通过查询米内网及药智网数据, 注射用灯盏花素中标价格中位数为 10 mg: 11 元/支, 25 mg: 22.82 元/支, 50 mg: 40.45 元/支; 日治疗费用: 注射用灯盏花素日剂量 20~50 mg, 1 次/d, 日费用 22.00~40.45 元; 疗程总金额: 1 个疗程 7 d, 疗程费用 154.00~283.15 元。

(2) 可负担性: 药品可负担性通过计算限定日剂量 (defined daily dose, DDD)、用药频度 (defined daily dose system, DDDs)、限定日费用 (defined daily dose consumption, DDDc)、每个疗程治疗费用及占人均可支配收入比例进行评价。注射用灯盏花素 DDD 为 20~50 mg/d; DDDs 为每天 6375 万; DDDc 为 17.88 元/d; 其城镇居民治疗费用占比为 0.076%, 农村居民治疗费用占比为 0.20%; 城镇居民可负担性为 3.23%, 农村居民可负担性为 8.59%。因此, 城镇居民及农村居民的可负担性均较高。

(3) 可获得性: 目前, 注射用灯盏花素在全国 30 个省市自治区销售, 配送 2557 家医院, 其中三级医院 32.00%, 二级医院 20.00%, 一级医院 9.00%。抽样调查发现 39.13% 的医院配备了本品, 本品年产约 5000 万瓶, 根据销售量估算每年接受注射用灯盏花素药物治疗的患者约 7000 万人次。本品剂型和运输、贮藏要求适合基层临床应用。注射用灯盏花素原料均来自 GAP 生产种植基地, 药材资源丰富, 有可持续性, 供应不受季节、产地等影响, 不存在供应短缺, 且药品价格及药材质量稳定, 故可及性较好。

**2.6.2 证据评价** 对可及性维度的 3 个方面分别评分, 其中药品价格水平为 B, 可负担性为 B, 可获得性为 C, 将这 3 个方面加权求和则可得注射用灯盏花素可及性指数为 0.675, 评价为 B 级, 认为本品可及性较好。

### 2.7 药学质量评价

**2.7.1 质量标准** 注射用灯盏花素产品与其原料

灯盏花素的现执行标准均为《中国药典》2020年版一部，鉴于本品为中药注射剂，考虑其工艺特点及安全性，将起始原料、中间体的质量要求以及工艺过程纳入质量标准，确保对产品进行全面质量控制。其中本品有效成分灯盏花乙素（野黄芩苷）的含量按照高效液相色谱法（HPLC）测定；注射用灯盏花素按照化学药质量标准控制的有关物质的检测方法也为 HPLC 法；控制残留溶剂则采用气相色谱法。

**2.7.2 质量抽检** 2019年注射用灯盏花素3个规格（10、25、50 mg）国家药品抽检评价40余批次，全项检查所有项目均未出现不合格；近3年，3个规格的注射用灯盏花素均被云南省药品监督管理局稽查局进行了基药、监督抽检，抽检项目均符合规定，未出现不合格。

**2.7.3 原辅料与工艺** 本品自上市以来未变更原料药与工艺注册，3个规格产品于2020年8月20号取得了再注册批件。

**2.7.4 认证与研究报告** 2018年通过药品GMP认证，产品以内销为主。

### 2.8 信息服务评价

注射用灯盏花素的法定信息包括中成药说明书、中成药标签和包装的信息；非法定信息包括厂商中成药推广资料、厂商网站和广告的信息。对这些信息的规范性、完整性、准确性及可靠性进行定性评价，可得出注射用灯盏花素信息齐全，符合国家标准的规定，比较规范、准确。

### 2.9 临床综合评价

通过6个维度对注射用灯盏花素进行临床价值综合评价，注射用灯盏花素有效性的评价结果为B，安全性评价结果为A，创新性评价结果为B，经济性评价为B，适宜性评价为C，可及性评价为B。根据评价等级赋分A：1分，B：0.75分，C：0.5分，D：0.25分，6维度雷达图如图4所示。根据专家投票对6个维度赋权，计算出综合价值总分为0.8分，评价为A类，表明本品临床价值综合评价优，建议可直接按程序转化为基本临床用药管理的相关政策结果。

### 3 讨论

中成药作为中药现代化创新剂型，因其疗效好、安全性高、易获得、携带方便等优势深受广大患者欢迎<sup>[38]</sup>，是中药行业的支柱产业之一<sup>[39]</sup>。而随着医疗卫生产业发展，上市后的中成药同样面临药品适应证、禁忌证、用法用量、不良反应等方面的更新，

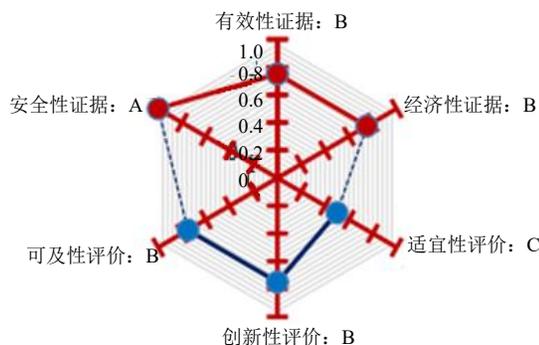


图4 临床价值综合评价雷达图

Fig. 4 Radar chart of clinical value comprehensive evaluation

因此对上市后中成药进行临床综合评价有相当的迫切性和必要性<sup>[40]</sup>。国家卫生健康委员会于2021年颁布《药品临床综合评价管理指南（2021年版试行）》<sup>[18]</sup>对中成药综合评价的方法和内容进行了界定和规范。本研究基于该指南的安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性、可及性6维度11方面对注射用灯盏花素的临床价值进行综合评价，以期为其临床的合理用药及国家医药管理部门相关决策提供参考。

本研究采用MCDA模型并应用CSC v2.0软件对注射用灯盏花素进行的临床综合评价结果显示，注射用灯盏花素治疗ACI可以提高临床总有效率，改善神经功能缺损和血液流变学指标，降低14d死亡率；治疗不稳定型心绞痛能够改善心绞痛疗效和心电图疗效，改善血液流变学指标。注射用灯盏花素联合西医常规治疗方案治疗脑梗死比单用西医常规治疗方案更具有经济性。注射用灯盏花素具有较好的质量控制体系和工艺创新；对临床医生、护士、药师以及使用本药品的患者适宜性尚可，且在全国具有较好的可及性。注射用灯盏花素临床价值综合评价优，建议可直接按程序转化为基本临床用药管理的相关政策结果。

本研究还存在一定的局限性，如指标层赋权是通过专家会议法得出，具有一定主观性；本研究的方法及该药物的特性使得本研究未能突出该中成药的中医药特色，对综合评价的证据链造成了一定缺失。建议今后继续扩大主动监测、被动监测研究样本量，进一步开展全国范围内的主动监测，发现罕见不良反应；开展更大样本量的真实世界的人用经验积累，尤其关注合并用药的安全性；开展有效性定位研究，进一步明确临床定位，开展以临床价值

为导向的精准用药机制的研究。

**投票专家组 (按姓氏笔画排序):** 马晓昌 (中国中医科学院西苑医院)、王健 (长春中医药大学附属医院)、王新志 (河南中医药大学第一附属医院)、支英杰 (中国中医科学院中医临床基础医学研究所)、邓悦 (长春中医药大学附属医院)、卢棋 (广西中医药大学第一附属医院)、付长庚 (中国中医科学院西苑医院)、刘红旭 (首都医科大学附属北京中医医院)、李平 (中日友好医院)、李涛 (中国中医科学院西苑医院)、李博 (首都医科大学附属北京中医医院)、李楠 (北京大学医学部第三医院)、李薇 (北京大学医药管理国际研究中心)、李军 (中国中医科学院广安门医院)、吴圣贤 (北京中医药大学东直门医院)、邹忆怀 (北京中医药大学东直门医院)、张玲 (首都医科大学公共卫生学院)、陈志刚 (北京中医药大学东方医院)、陈薇 (北京中医药大学循证医学中心)、赵海滨 (北京中医药大学东方医院)、赵敏 (河南中医药大学第一附属医院)、赵德喜 (长春中医药大学附属医院)、姚魁武 (中国中医科学院广安门医院)、徐凤芹 (中国中医科学院西苑医院)、徐浩 (中国中医科学院西苑医院)、徐强 (天津中医药大学第二附属医院)、高颖 (北京中医药大学东直门医院)、郭蓉娟 (北京中医药大学东方医院)、曹俊岭 (北京中医药大学东方医院)、常静玲 (北京中医药大学东直门医院)、盖国忠 (中国中医科学院中医临床基础医学研究所)、彭伟 (山东中医药大学附属医院)、雷燕 (中国中医科学院医学实验中心)、蔡业峰 (广东省中医院)。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Jin L R, Zhou J, Shi W, *et al.* Effects of six types of aspirin combination medications for treatment of acute cerebral infarction in China: A network meta-analysis [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2019, 44(1): 91-101.
- [2] 贾建平, 陈生弟. 神经病学 [M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 170.
- [3] Wang Y J, Li Z X, Gu H Q, *et al.* China stroke statistics 2019: A report from the national center for healthcare quality management in neurological diseases, China national clinical research center for neurological diseases, the Chinese stroke association, national center for chronic and non-communicable disease control and prevention, Chinese center for disease control and prevention and institute for global neuroscience and stroke collaborations [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2020, 5(3): 211-239.
- [4] Zhang X M, Wu J R, Zhang B. Xuesaitong injection as one adjuvant treatment of acute cerebral infarction: A systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015, 15: 36.
- [5] Donnan G A, Fisher M, MacLeod M, *et al.* Stroke [J]. *Lancet*, 2008, 371(9624): 1612-1623.
- [6] 葛均波, 徐永健. 内科学 [M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 228.
- [7] Jacobson T A. Clinical context: Current concepts of coronary heart disease management [J]. *Am J Med*, 2001, 110(6): 3-11.
- [8] 周仲瑛. 中医内科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 142, 320.
- [9] 许春奇, 万辰悦, 钟平, 等. 麝香保心丸治疗老年冠心病患者并发急性脑梗死的疗效探究 [J]. *淮海医药*, 2021, 39(5): 447-450.
- [10] 韩天生, 杨亚波, 武文斌, 等. 血塞通联合依达拉奉治疗冠心病患者急性脑梗死的临床研究 [J]. *中国医药指南*, 2014, 12(26): 282-283.
- [11] 朱晔, 卞鑫. 丹红注射液治疗急性脑梗死合并冠心病疗效观察 [J]. *中国医药指南*, 2010, 8(18): 26-27.
- [12] 毛建生, 黄力, 李琳, 等. 疏通通治疗冠心病合并急性脑梗死的疗效观察 [J]. *微循环学杂志*, 2010, 20(2): 84.
- [13] Lyu J, Xie Y M, Sun M H, *et al.* Clinical evidence and GRADE assessment for breviscapine injection (DengZhanHuaSu) in patients with acute cerebral infarction [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 262: 113137.
- [14] 赵君, 张允岭, 支英杰, 等. 灯盏花素注射剂治疗急性脑梗死有效性和安全性的随机对照试验系统评价和 Meta 分析 [J]. *中医杂志*, 2019, 60(2): 123-130.
- [15] 刘梦琳, 樊根豪, 安瑞丽, 等. 灯盏花素注射液辅助治疗急性脑梗死的 Meta 分析 [J]. *中成药*, 2020, 42(4): 921-926.
- [16] 支英杰, 赵君, 赵晔, 等. 灯盏花素注射剂治疗不稳定型心绞痛的有效性和安全性: 随机对照试验的系统评价和 Meta 分析 [J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(19): 3940-3955.
- [17] 张强, 王志飞, 谢雁鸣, 等. 中成药临床综合评价技术规范 [J]. *世界中医药*, 2021, 16(22): 3394-3397.
- [18] 国家卫生健康委药政司. 药品临床综合评价管理指南 (2021 年版试行) [EB/OL]. (2021-07-28) [2021-12-11]. <http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s2908/202107/532e20800a47415d84adf3797b0f4869.shtml>.
- [19] Chen Z, Wang C, Liu Y, *et al.* Protective effects of medicinal plant breviscapine on postcerebral hemorrhage in rats [J]. *J Integr Neurosci*, 2020, 19(1): 101-109.
- [20] Chen Z Q, Zhou Y, Chen F, *et al.* Breviscapine pretreatment inhibits myocardial inflammation and apoptosis in rats after coronary microembolization by activating the PI3K/akt/GSK-3 $\beta$  signaling pathway [J].

- Drug Des Dev Ther*, 2021, 15: 843-855.
- [21] Li W J, Jin C, Vaidya A, *et al*. Blood pressure trajectories and the risk of intracerebral hemorrhage and cerebral infarction [J]. *Hypertension*, 2017, 70(3): 508-514.
- [22] Lv G, Wang G Q, Xia Z X, *et al*. Influences of blood lipids on the occurrence and prognosis of hemorrhagic transformation after acute cerebral infarction: A case-control study of 732 patients [J]. *Mil Med Res*, 2019, 6(1): 1-11.
- [23] Huang J X, Zhang X G, Li J, *et al*. Impact of glucose fluctuation on acute cerebral infarction in type 2 diabetes [J]. *Can J Neurol Sci Le J Can Des Sci Neurol*, 2014, 41(4): 486-492.
- [24] Cui B, Yang D D, Zheng W M, *et al*. Plaque enhancement in multi-cerebrovascular beds associates with acute cerebral infarction [J]. *Acta Radiol Stock Swed*, 2021, 62(1): 102-112.
- [25] Li H Y, Sun K, Zhao R P, *et al*. Inflammatory biomarkers of coronary heart disease [J]. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2018, 10(1): 185-196.
- [26] Bowling C B, Davis B R, Luciano A, *et al*. Sustained blood pressure control and coronary heart disease, stroke, heart failure, and mortality: An observational analysis of ALLHAT [J]. *J Clin Hypertens*, 2019, 21(4): 451-459.
- [27] Elkeles R. Blood glucose and coronary heart disease [J]. *Eur Heart J*, 2000, 21(21): 1735-1737.
- [28] DiNicolantonio J J, Lucan S C, O'Keefe J H. The evidence for saturated fat and for sugar related to coronary heart disease [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2016, 58(5): 464-472.
- [29] 周建中, 雷寒, 陈运贞, 等. 灯盏花注射液逆转自发性高血压大鼠心肌间质重构 [J]. *基础医学与临床*, 2001, 21(5): 477.
- [30] 武迎磊, 赵天, 李明. 灯盏花素改善动脉粥样硬化损伤的实验研究 [J]. *中国中医急症*, 2018, 27(3): 452-455.
- [31] 黎元元, 郭蓉娟, 谢雁鸣, 等. 注射用灯盏花素临床应用专家共识 [J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(10): 2296-2299.
- [32] Higgins J, Green S, Higgins J. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, version 5.1.0. the cochrane collaboration [EB/OL]. (2011-03-01) [2022-08-30]. <http://handbook-5-1.cochrane.org/>.
- [33] 徐龙辰, 王葳, 卢斯琪, 等. 应用 Markov 模型对安络化纤丸联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的成本-效用分析 [J]. *中草药*, 2023, 54(16): 5321-5328.
- [34] 国家统计局. 2020 年居民人均可支配收入(元)报表. [EB/OL]. (2021-04-01) [2021-04-03]. <https://data.stats.gov.cn/search.htm?s>.
- [35] Husereau D, Drummond M, Petrou S, *et al*. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS): Explanation and elaboration: A report of the ISPOR health economic evaluation publication guidelines good reporting practices task force [J]. *Value Health*, 2013, 16(2): 231-250.
- [36] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 3-550.
- [37] 雷超, 张强, 王志飞, 谢雁鸣. 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.
- [38] 王晶. 2010—2020 年我国中成药药品说明书修订情况分析 [J]. *中国药房*, 2021, 32(4): 392-398.
- [39] 曹梦蝶, 吴锐, 王张, 等. 我国批准上市中成药的品种、主治和用药特点 [J]. *中成药*, 2019, 41(8): 1999-2006.
- [40] 杨硕, 谢雁鸣, 王连心, 等. 夏荔芪胶囊治疗前列腺增生(本虚标实证)的临床综合评价 [J]. *中草药*, 2023, 54(9): 2879-2888.

[责任编辑 潘明佳]