

喜炎平注射液治疗社区获得性肺炎：1 项基于多准则决策分析的临床证据与价值评估研究

陈子佳, 张 强, 雷 超, 王志飞*, 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** 基于多准则决策分析综合评估喜炎平注射液治疗社区获得性肺炎的临床价值。**方法** 采用定性与定量相结合的评价方式, 基于循证医学、流行病学、临床医学、临床药学、循证药学、药物经济学、卫生技术评估等方法学, 结合调查问卷与数据库资料, 利用多准则层决策分析模型 (multi-criteria level decision analysis model, MCDA), 围绕喜炎平注射液治疗社区获得性肺炎, 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”个维度综合评估其临床价值。**结果** 安全性方面: 根据药品说明书、国家药品不良反应监测中心自发呈报系统 (spontaneous reporting system, SRS)、登记注册研究、临床文献报道、真实世界研究、官方网站通知公告、药物警戒与风险管理等, 现有研究证据充分; 喜炎平注射液不良反应主要表现为皮疹、瘙痒、恶心、呕吐、发热寒战等, 临床安全性风险较可控, 评价为 B 级, 表明基于现有临床研究安全性良好。有效性方面: 选取 Meta 分析作为有效性证据, 喜炎平注射液联合抗生素 (氟喹诺酮类、头孢菌素类、大环内酯类、 β -内酰胺类) 治疗成人社区获得性肺炎的临床总有效率、咳嗽消失时间、退热时间及住院治疗时间、相关理化指标改善优于单用抗生素治疗; 采用 GRADE 体系评价证据质量, 根据 PICO 原则衡量证据价值, 评价为 B 级, 表明基于现有临床研究有效性较好。经济性方面: 以住院时间作为指标, 喜炎平注射液联合头孢菌素类、抗病毒药物更具成本-效果优势; 对证据质量和经济价值进行评价, 评为 B 级, 表明经济性较好。创新性方面: 喜炎平注射液联合抗生素可显著提高临床疗效, 药材及原料安全充足, 可扩展性较好; 分子结构中引入亲水基团以增强水溶性, 改善穿心莲内酯生物利用度; 工艺及药学已拥有国内授权发明专利 20 余项, 评价为 B 级, 表明创新性较好。适宜性方面: 配备及给药方便, 配伍禁忌及注意事项明确, 用药疗程合适, 但需关注用药反应, 可基本满足临床用药需求, 评价为 B 级, 表明适宜性较好。可及性方面: 疗程费用占城镇/农村居民人均可支配收入比低, 药品销售范围广, 药材资源充足, 接受治疗人数多, 评为 B 级, 表明可及性较好。中医药特色方面: 喜炎平注射液为源于穿心莲的中药注射剂, 辨证使用疗效更佳, 人用经验丰富。综合喜炎平注射液治疗社区获得性肺炎“6+1”维度的证据结果, 评价为 B 类。**结论** 喜炎平注射液治疗社区获得性肺炎具有较好的临床综合价值, 中医药特色较突出, 建议可按程序有条件转化为基本临床用药管理的相关政策结果。

关键词: 喜炎平注射液; 社区获得性肺炎; 证据综合; 价值评估; 中医药特色; 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(2024)05-1641-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.202.05.022

Xiyanping Injection for community-acquired pneumonia: A clinical evidence and value evaluation study based on multi-criteria decision analysis

CHEN Zijia, ZHANG Qiang, LEI Chao, WANG Zhifei, XIE Yanming

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

Abstract: Objective To comprehensively evaluate the clinical value of Xiyanping Injection in the treatment of community-acquired pneumonia based on multi-criteria decision analysis. **Methods** Based on evidence-based medicine, epidemiology, clinical medicine, clinical pharmacy, evidence-based pharmacy, pharmacoeconomics, health technology evaluation and other methodologies, combined with questionnaires and database data, and using multi-criteria level decision analysis model (MCDA), the clinical value of Xiyanping Injection (喜炎平注射液) in the treatment of community-acquired pneumonia was comprehensively evaluated from the “6 + 1”

收稿日期: 2023-08-11

基金项目: 科技创新工程重大攻关项目 (CI2021A00702); 国家重点研发计划项目 (2018YFC1707410)

作者简介: 陈子佳 (1996—), 女, 河北衡水人, 博士研究生, 从事真实世界研究。Tel: 18801091893 E-mail: doctorchenzijia@126.com

*通信作者: 王志飞, 研究员, 从事中药上市后评价研究。Tel: 15001007822 E-mail: wzhtcm@163.com

谢雁鸣, 首席研究员, 从事中药上市后评价研究。Tel: (010)64093302 E-mail: ktzu2018@163.com

dimensions of safety, effectiveness, economy, innovation, suitability, accessibility, and characteristics of traditional Chinese medicine.

Results Safety: According to the drug label, spontaneous reporting system (SRS) of the National Adverse Drug Reaction Monitoring Center, registration research, clinical literature reports, real-world research, official website notification announcement, pharmacovigilance and risk management, etc., the existing research evidence was sufficient. The adverse reactions of Xiyanping Injection were mainly manifested as rash, itching, nausea, vomiting, fever and chills, etc. The clinical safety risk was relatively controllable, and the evaluation was grade B, indicating that the safety was good based on existing clinical studies. Effectiveness: Meta-analysis was selected as evidence of effectiveness, and the results showed that the total clinical response rate, cough disappearance time, antipyretic time and hospitalization time, and related physicochemical indexes of Xiyanping Injection combined with antibiotics (fluoroquinolones, cephalosporins, macrolides, β -lactams) in the treatment of community-acquired pneumonia in adults were better than those treated with antibiotics alone. The quality of the evidence was measured according to GRADE, and the value of the evidence was measured according to the PICO principle, and the evaluation was grade B, indicating that the validity was good based on existing clinical research. Economy: The results of pharmacoeconomic evaluation shown that taking the length of hospital stay as an indicator, Xiyanping Injection combined with cephalosporins and antiviral drugs had more cost-effect advantages. The evaluation of evidence quality and economic value was rated as grade B, and the economy was better. Innovation: Xiyanping Injection combined with antibiotics could significantly improve clinical efficacy, medicinal materials and raw materials were safe and sufficient, and the scalability was good. Hydrophilic groups were introduced into the molecular structure to enhance water solubility and improve andrographolide bioavailability. Technology and pharmacy had more than 20 domestic authorized invention patents, which were evaluated as grade B and have good innovation. Suitability: There was no special technical management and requirements for clinical use of this variety, medical staff allocation and administration were convenient, cautious use should be paid close attention to, the patient's medication course was appropriate, could basically meet the needs of clinical medication, evaluated as grade B, and the suitability was better. Accessibility: The cost of treatment accounts for a low proportion of the per capita disposable annual income of urban/rural residents, the sales range of drugs was wide, the resources of medicinal materials were sufficient, the number of people receiving treatment was large, rated as grade B, and the accessibility was better. Characteristics of traditional Chinese medicine: The drug was derived from Chuanxinlian (*Andrographis Herba*) extract, the therapeutic effect of syndrome differentiation is better, with rich human experience. Based on the evidence results of Xiyanping Injection in the "6 + 1" dimension of community-acquired pneumonia, the evaluation was B. **Conclusion** Xiyanping Injection has good clinical comprehensive value in the treatment of community-acquired pneumonia, and the characteristics of traditional Chinese medicine are prominent, and it is suggested that it can be conditionally transformed into relevant policy results of basic clinical drug management according to the procedure.

Key words: Xiyanping Injection; community-acquired pneumonia; synthesis of evidence; valuation evaluation; characteristics of traditional Chinese medicine; multi-criteria decision analysis

社区获得性肺炎 (community-acquired pneumonia, CAP) 是指在院外罹患的感染性肺实质炎症^[1], 其作为发病与死亡的重要原因之一, 对社会产生了重大临床及经济影响。目前, 虽然地理位置对各国 CAP 有关的细菌病原体有所差异性影响^[2], 但主要仍以肺炎链球菌为主, 同时发现, 在 CAP 患者中, 约 20% 合并病毒感染^[3], 且多以呼吸道合胞病毒为主, 此类患者往往提示病情较重, 易演变为重症社区获得性肺炎。对于细菌病原体或者支原体所引发的社区获得性肺炎, 抗感染治疗是核心环节^[4]。调查显示, 美国 CAP 患者 12 个月死亡率高达 30.6%, 且低收入国家的死亡率高于高收入国家, 对社会经济与人民健康造成一定影响^[5]。CAP 现如今面对高发病率与死亡率、住院时间长、治疗效果欠佳等问题, 且给个人及医疗保障体系造成了沉重的

经济负担。

喜炎平注射液有效成分穿心莲内酯总磺化物, 是从中药穿心莲中提取的穿心莲乙素经独特的磺化工艺制成的注射剂, 在解决了注射剂水溶性问题(未添加任何助溶剂)、减少不良反应、提高安全性的同时, 增加了其抗炎解热的药理作用。其功能主治为清热解毒、止咳止痢。现代药理学研究显示其具有抗炎、退热、抗病毒等药理活性, 临床上广泛用于支气管炎、扁桃体炎、社区获得性肺炎、细菌性痢疾等常见病、多发病治疗。有多项临床证据表明喜炎平注射液治疗成人及儿童社区获得性肺炎较单独使用莫西沙星、左氧氟沙星、头孢曲松等抗生素, 显示出较好的临床疗效^[6]。

多准则决策分析 (multi-criteria level decision analysis model, MCDA) 是一种综合评价方法, 其以

经济学、管理学、数学和心理学为基础,通过一系列方法对药品的综合价值进行排序,并将客观测量与主观判断综合考量,帮助决策者系统地考虑多种冲突,帮助评价不同准则的相关性、重要性以及如何利用已有信息来评价备选方案等方面达成共识,以提高决策的一致性、透明性和合理性,从而帮助决策者在多种准则中做出取舍,确定最佳选择^[7]。为了充分评估喜炎平注射液治疗 CAP 的临床价值,满足医患使用喜炎平注射液的用药需求,本研究利用 MCDA 围绕喜炎平注射液治疗 CAP,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”个维度其进行证据综合及价值评估,以期临床合理用药提供参考和依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索与资料来源

1.1.1 文献检索与筛选 为全面获得资料与相关文献,使用计算机检索中文数据库中国知网(CNKI)、万方(Wanfang)、维普(VIP)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed);外文数据库包括 EMBase、Web of Science、Medline、Cochrane Library 及 ClinicalTrials.gov。用主题+关键词法进行主题检索,主题词为“喜炎平注射液”,以“社区获得性肺炎”“CAP”“community-acquired pneumonia”等为关键词进行检索,同时检索学位论文、会议论文等灰色文献,时间从建库至 2021 年 6 月。将文献通过 Endnote X9 进行整合去重,删除无关文献,根据安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性、可及性、中医药特色进行分类汇总,构建相关数据集。

1.1.2 资料来源 安全性资料来自说明书、国家药品不良反应监测中心自发呈报系统(spontaneous reporting system, SRS)、主动监测、医院信息系统(hospital information system, HIS)数据安全性分析、不良反应病例报道;有效性资料来自随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)、Meta 分析;经济性资料来自基于回顾性队列研究的经济学评价;创新性、适宜性、可及性资料来自问卷调查、米内网、药智网、国家知识产权局等;中医药特色资料来自对于药品的理论特色分析与该药品的人用经验。

1.2 评价方法

采用定性与定量相结合的评价方法,基于循证医学、流行病学、临床医学、临床药学、循证药学、药物经济学、卫生技术评估等方法学,通过调查问卷、公开资料、真实世界数据及文献二次评价内容

等,对喜炎平注射液的安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性、可及性、中医药特色“6+1”个维度构建评价体系。通过专家对准则层、指标层赋予权重,利用 MCDA 对各维度进行度量,评价喜炎平注射液的临床综合价值。综合评价技术路线如图 1 所示。

1.3 质量控制

从证据质量、评价和报告质量进行数据、程序、报告的严格把关与质量控制。按照国际公认的循证医学证据评价方法对证据质量进行严格评价;按照评价流程及评价方法的具体实施过程对评价与报告的质量进行严格控制。具体流程见图 2。

2 药理与药学特性

2.1 药学成分及稳定性实验

喜炎平注射液是由穿心莲中提取出的高纯度(98%)单体穿心莲内酯进行碘化工艺得到的穿心莲内酯总碘化物(化合物发明专利,专利号:ZL200510038561.1)制得的中药注射剂。独特的碘化工艺使得穿心莲内酯总碘化物极易溶解、辅料仅为注射用水,制剂过程未添加任何助溶剂及辅料。

喜炎平注射液在高温、光照、酸、碱和氧化条件下均敏感,提示喜炎平注射液应合理储存,避免极端环境使用。与溶媒配伍时,为减少不良反应发生,应注意用药浓度与用药时间,建议使用控制在配液后 4 h 内,与 5%葡萄糖注射液配伍比例不宜超过 20 mL:250 mL,与 0.9%氯化钠注射液配伍比例不宜超过 16 mL:250 mL。临床应严禁混合配伍,且应谨慎考虑药物联合应用之间的时间间隔,换药时冲洗输液管,以防止药物之间的混合与相互作用。推荐医院有条件的情况下,推荐优先使用二件式注射器。

2.2 药学质量评价

喜炎平注射液 2002 年获得原国家食品药品监督管理局注册批准(国药准字 Z20026249)时,原辅料与制剂工艺试行标准为 WS-10863(ZD-0863)-2002,2011 年获原国家食品药品监督管理局正式国家标准批准[WS-10863(ZD-0863)-2002-2011Z],2020 年 8 月取得最近一次国家药品监督管理局颁发的再注册批件。同时,为进一步提升制剂工艺水平,喜炎平注射液不断深入进行工艺、原辅料等药学研究;喜炎平注射液原料药在国家质量标准基础上增加了 17-氢-9-去氢穿心莲内酯-19-硫酸酯钠的 TLC 鉴别和 HPLC 法含量测定,并对原料药

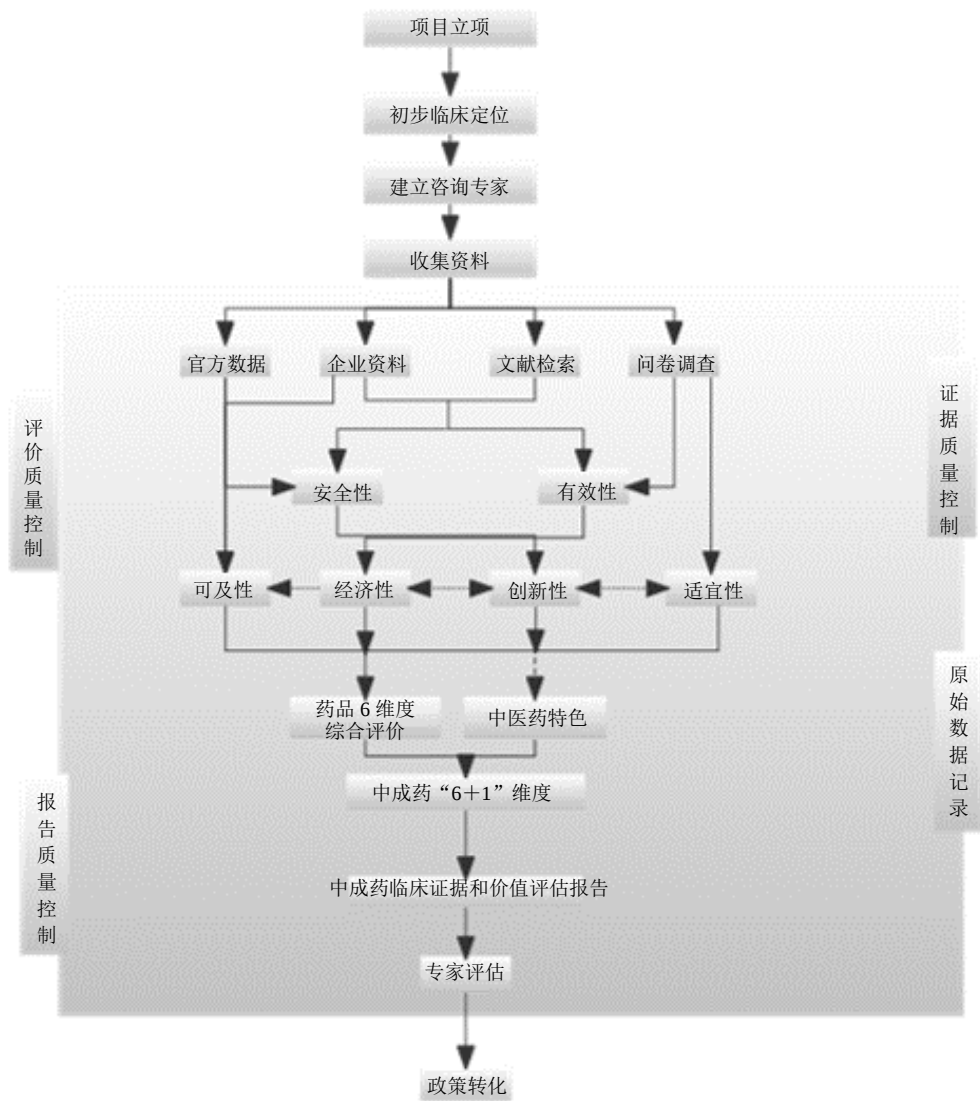


图 1 喜炎平注射液综合评价技术路线

Fig. 1 Technical route for comprehensive evaluation of Xiyanping Injection

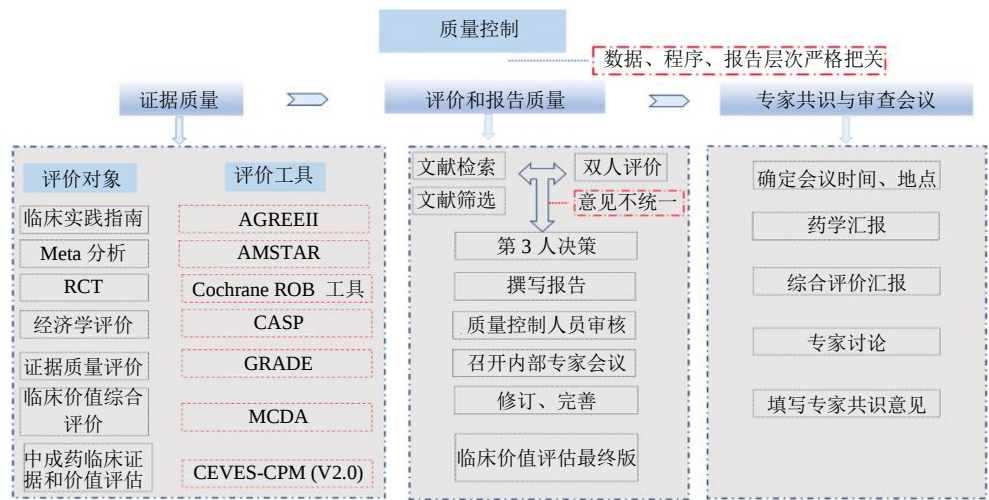


图 2 喜炎平注射液质量控制图

Fig. 2 Quality control diagram of Xiyanping Injection

和注射液进行了指纹图谱的检查,进一步保障药品质量。喜炎平注射液积极开展生产过程的质量控制研究,在国家标准的基础上建立了更为严格的质量控制标准,同时优化生产工艺条件促进生产和提高质量,全面提升了药品的品质。

3 结果

3.1 安全性

3.1.1 安全性证据

(1) 药品说明书:不良反应包括潮红、皮疹、瘙痒、呼吸困难等过敏反应;荨麻疹等皮肤及附件反应;畏寒、寒战、颤抖等全身性反应;恶心呕吐、腹泻等消化道反应;胸痛、胸闷、憋气等呼吸系统反应;心悸、心动过速等心血管系统反应;头晕、头痛、抽搐等神经精神系统反应;皮疹、疼痛、麻木、瘙痒、静脉炎等用药部位反应。需要注意的是,对本品或含有穿心莲内酯总磺化物制剂过敏者禁用,需警惕过敏性休克。在用药过程中应密切观察用药反应,特别是开始 30 min,发现异常立即停药,采取积极措施救治患者。

(2) 国家药品不良反应监测中心 SRS: 2015—2019 年国家药品不良反应监测中心 SRS 监测数据显示,收到喜炎平注射液不良反应报告共计 16 474 例,严重(新的严重和已知严重)报告 1 226 例。不良反应累及系统前 3 位主要为皮肤及皮肤附件疾病(55.59%)、全身整体疾病(12.89%)和胃肠疾病(8.07%),严重不良反应以皮疹、荨麻疹等已知不良反应为主。未发现严重的新不良反应风险因素。

(3) 主动监测:由中国中医科学院中医临床基础医学研究所牵头,采用医院集中监测的方式对 21 家医院 2012 年 3 月—2015 年 1 月使用喜炎平注射液的住院患者开展了安全性监测。研究共纳入 30 759 例患者,发现与喜炎平注射液相关的不良反应 23 例,不良反应发生率为 0.075%,未发现严重不良反应。根据国际医学科学组织委员会(Council of International Organizations of Medical Sciences, CIOMS)药物不良反应频度分级标准,喜炎平注射液不良反应为罕见级别。

(4) 临床文献报道:1 项喜炎平注射液的循证安全性评估研究^[8]结果显示,在 RCT 与观察性研究中不良反应发生率为 1.78%。喜炎平的不良反应主要集中在胃肠系统、皮肤及其附件系统、全身性及给药部位各种反应、心脏系统。

(5) 真实世界研究:1 项 4 023 例使用喜炎平注射液患者的真实世界研究^[9]中,药物不良反应发生率为 0.17%,6 例轻度不良反应,1 例中度不良反应。

(6) 官方网站通知公告:2017 年 9 月 23 日,原国家食品药品监督管理总局发布通告责令江西青峰药业有限公司喜炎平注射液立即召回出现寒战、发热严重不良反应批次的喜炎平注射液。后对喜炎平注射液相关样品检验、生产现场检查 and 风险评估,根据原国家食品药品监督管理总局办公厅《关于做好山西振东安特生物制药有限公司红花注射液和江西青峰药业有限公司喜炎平注射液有关问题处置工作的通知》(食药监办药化监[2017]128 号)文件精神,恢复喜炎平注射液的生产和销售。

(7) 药物警戒与风险管理:企业制定完善《药物警戒部工作标准》,按时提交药物警戒年度报告和产品不良反应年度分析报告,并制定了药品安全风险标准操作程序等,定期开展安全性文献检索,更新说明书,并开展了“中药注射剂喜炎平注射液不良反应综合评价和预警体系构建研究”省自然科学基金项目,建立了基于“信号检测-信号分析”综合应用的喜炎平预警模型,并及时向医务人员、患者、公众传达药品安全性新信息,沟通药品风险。

3.1.2 证据评价

(1) 证据充分性方面:喜炎平注射液目前已开展的研究类型有①RCT 及系统评价;②前瞻性安全性主动监测(登记注册研究);③SRS 数据分析;④个案报道;⑤真实世界研究。由此可见,目前喜炎平已开展多种研究,样本量大,观察周期长,观察范围全面,并积极主动监测。根据评价原则和分级标准,评为 A 级,表明喜炎平注射液证据充分,安全性结论明确。

(2) 已知风险方面:已知风险评价根据已知的药品不良反应对药品的安全性分为 A、B、C、D 4 级。根据前瞻性主动监测,喜炎平注射液不良反应发生率为 0.075%,根据 CIMOS 定义的不良反应分级标准为罕见级别,罕见的严重不良反应为过敏性休克。因此根据已知风险分级依据表评为 B 级。

(3) 证据综合评价:以证据的充分性为横坐标,以已知风险为纵坐标,构建安全性象限系,见图 3。根据证据充分性、已知风险分级,计算安全性标准化效用分数标准化系数。采用等频离散化法则,将计算得出的安全性标准化效用分数转化等级。根据证据充分性和已知风险,评为 B 级,

表明基于现有研究，认为喜炎平注射液风险较可控，安全性较好。

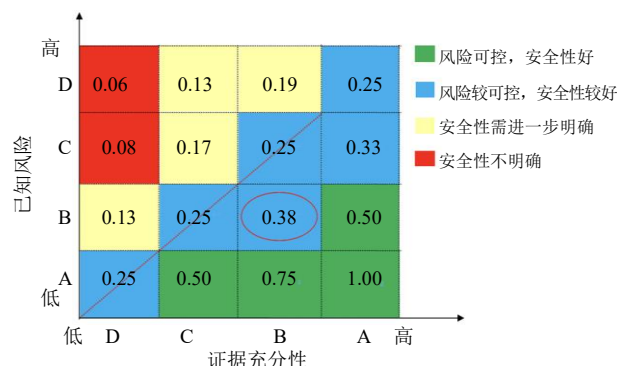


图 3 安全性风险-证据矩阵图

Fig. 3 Matrix graph of security risk-evidence

3.2 有效性

3.2.1 有效性证据 为明确喜炎平注射液治疗 CAP 的有效性，王一民等^[10]通过筛选文献，最终共纳入 18 项 RCTs^[11-28]进行 Meta 分析。结果显示：喜炎平注射液联合氟喹诺酮类、头孢菌素类、大环内酯类、 β -内酰胺类抗生素治疗较单用抗生素治疗，可提高总有效率；同时进行亚组分析显示，相较于单用抗生素，喜炎平注射液联合抗生素治疗能显著缩短 CAP 患者的退热时间、咳嗽时间、住院时间，改善炎症反应情况，对病原菌清除率更为有效。漏斗图呈正态分布，提示可能不存在发表偏倚。

3.2.2 证据评价

(1) 证据质量评价：按照 GRADE 证据体系对 Meta 分析证据质量进行评价，见表 1。

表 1 有效性证据评价

Table 1 Validity evidence evaluation

结局指标	研究数量	样本量		质量评价					异质性/%	相对效应 (95% CI)	绝对效应		P 值	GRADE 证据评价
		E	C	偏倚风险	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚			E	C		
总有效率	16 个 RCT, YYP+ KSS vs KSS	718/767	591/757	降一级	不降级	不降级	不降级	不降级	21	RR=1.20 (1.15, 1.25)	每 1 000 人 936	每 1 000 人 781	<0.05	B
退热时间	8 个 RCT, YYP+ KSS vs KSS	419	416	降一级	不降级	不降级	降一级	不降级	98	SMD=-1.68 (-2.61, -0.76)	/	/	<0.05	C
咳嗽消失时间	7 个 RCT, YYP+ KSS vs KSS	370	368	降一级	不降级	不降级	降一级	不降级	97	SMD=-2.51 (-3.46, -1.55)	/	/	<0.05	C
住院时间	3 个 RCT, YYP+ KSS vs KSS	231	182	降一级	不降级	不降级	不降级	不降级	0	SMD=-1.37, (-1.60, -1.14)	/	/	<0.05	B
胸片吸收时间	3 个 RCT, YYP+ KSS vs KSS	116	116	不降级	不降级	不降级	降一级	不降级	0	SMD=-0.80 (-1.07, -0.54)	/	/	<0.05	B
C-反应蛋白	6 个 RCT, YYP+ KSS vs KSS	336	336	不降级	不降级	降一级	降一级	不降级	71	SMD=-2.23 (-2.63, -1.83)	/	/	<0.05	C
病原菌清除率	3 个 RCT, YYP+ KSS vs KSS	143/168	112/167	降一级	不降级	不降级	不降级	不降级	0	RR=1.27 (1.12, 1.44)	每 1 000 人 851	每 1 000 人 671	<0.05	B

E: 试验组; C: 对照组; YYP: 喜炎平注射液; KSS: 抗生素, 抗生素药物包括莫西沙星、左氧氟沙星、头孢曲松、头孢孟多、头孢呋辛、阿奇霉素、阿洛西林、美洛西林舒巴坦钠; 95% CI: 95%置信区间; RR: 相对风险值; SMD: 标准化均数差。

E: experimental group; C: control group; YYP: Xiyanping Injection; KSS: antibiotics, antibiotics include moxifloxacin, levofloxacin, ceftriaxone, cefamandole, cefuroxime, azithromycin, aloxicillin, melocillin and sulbactam sodium; 95% CI: 95% confidence interval; RR: relative risk value; SMD: standardized mean difference.

(2) 证据价值评价：根据《中国成人社区获得性肺炎的诊断和治疗指南》(2016 年版)，其核心指标群为退热时间、咳嗽消失时间、改善炎症反应情况，次要指标群为住院时间，证据价值按照 PICO 原则来衡量，根据有效性评价方法核心指标群赋分 0.875 分，次要指标群赋分 0.375 分，采用加权乘积模型 (weighted product model, WPM) 计算证据价值。按照等频离散化的原则计算咳嗽

消失时间、退热时间等级为 A，表明具有较大临床价值；总有效率、胸片吸收时间、C-反应蛋白、病原菌清除率、住院时间等级为 B，表明具有较大临床价值。

(3) 证据综合评价：以证据价值为横坐标，证据质量为纵坐标，构建象限系矩阵，见图 4，有效性标准化效用分数落在蓝色区域，评为 B 级，表明有效性较好。

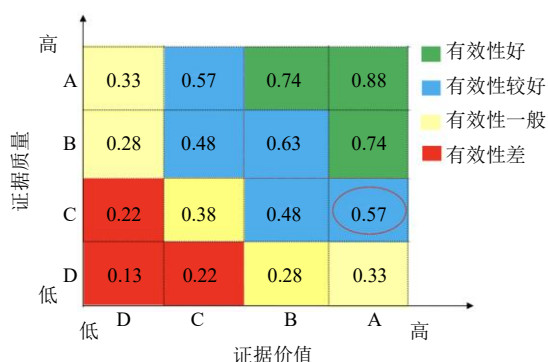


图 4 有效性证据价值-质量矩阵图

Fig. 4 Matrix graph of validity evidence value-quality

3.3 经济性

3.3.1 经济性证据 根据回顾性队列研究^[29]评价喜炎平注射液治疗 CAP 的经济性, 如表 2 所示。从成本和结局来看, 青霉素组、头孢菌素组和抗病毒组常规治疗与喜炎平注射液联合常规治疗差异无统计学意义。从药物经济学结果来看, 以住院时间长短为效果指标时, 两组在成本效益上差异无统计学意义; 从绝对值看, 在头孢菌素组和抗病毒药物组中, 喜炎平注射液联合常规治疗比单纯常规治疗更经济。以临床治愈率为效果指标时, 两组间无统计学差异; 从绝对值看, 喜炎平注射液联合常规治疗对单纯青霉

表 2 喜炎平注射液经济学评价

Table 2 Economic evaluation of Xiyanping Injection

序号	评价指标	描述
1	病例数	139
2	研究角度	全社会角度
3	研究设计	回顾性队列研究
4	执行国家	中国
5	研究评价方法	比较常规治疗联合喜炎平注射液与常规治疗对诊断为 CAP 的住院患者的成本和效果
6	干预组的治疗方案	试验组 1: 喜炎平注射液+青霉素; 试验组 2: 喜炎平注射液+头孢; 试验组 3: 喜炎平注射液+抗病毒
7	对照组的治疗方案	阿奇霉素组; 头孢组; 抗病毒组
8	有无替代方案	有
9	成本主要内容	仅考虑 2013—2015 年的直接医疗成本, 包括总住院费用、药费、化验费、床位费、手术费、护理费、检查费、治疗费和其他费用, 其中, 药费包括中药和化学药; 费用数据来源于赣县人民医院和江西省中医院 HIS 系统
10	评价方法	成本-效果分析
11	产出指标	住院天数、中性粒细胞比例、C-反应蛋白差异、白细胞计数、治愈率
12	敏感性分析	假设患者的药物成本上升或下降 20%, 以观察成本-效果分析的稳定性
13	时间与贴现	无
14	简要介绍评价结论	喜炎平注射液联合常规治疗在住院时间有效指标下优于常规治疗, 且更具成本效益
15	结论可能存在的偏倚和局限性	使用了电子健康记录数据的真实世界数据, 不同治疗的剂量尚未标准化, 只是记录了真实的利用数据; 由于喜炎平注射液适用于儿童和老年人, 而研究以成人 CAP 为研究对象, 未对儿童的 CAP 的进行成本-效果分析

素治疗无经济效益。需要将其他两组的增量成本效益比与阈值进行比较, 以确定其是否具有经济效益。

3.3.2 证据评价

(1) 证据质量: 经济学证据质量评价通过 CASP 清单来进行评价, 评价结果为 0.79 分。

(2) 经济价值评价: 经济性价值从增量效应水平和干预方案成本水平 2 个方面进行评价。增量效应水平方面, 住院天数和治愈率增量效应不明显(表 3), 评为 D 级。干预方案成本水平方面, 计算 3 组的成本干预水平, 青霉素组为 1.1, 头孢素组 0.96, 抗病毒组 0.46, 评价为 A 级。

表 3 增量效应水平

Table 3 Incremental effect level

组别	住院天数/d	治愈率/%
喜炎平注射液+青霉素	8.33±3.51	15.1
青霉素	8.69±3.56	19.4
喜炎平注射液+头孢菌素	7.84±3.31	18.9
头孢菌素	8.47±3.27	20.0
喜炎平注射液+抗病毒药	5.88±3.04	23.3
抗病毒药	6.93±3.08	34.9

(3) 证据综合评价: 通过中成药临床证据和价值评估软件(CSC, V2.0 版), 根据增量效应水平和

干预成本水平评价结果, 计算得喜炎平注射液经济性价值标准化效用分数。根据证据质量和经济价值评价结果计算经济性标准化效用分数, 评价等级为 B, 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。见图 5。

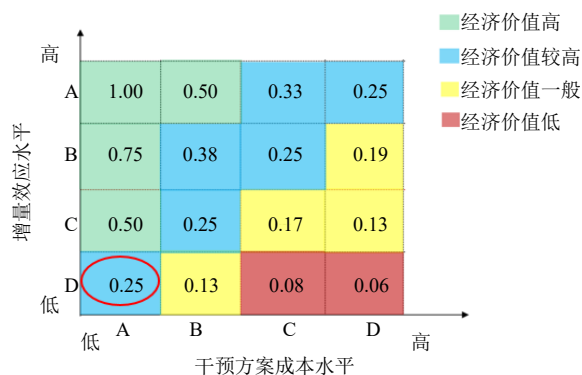


图 5 增量效应水平-干预成本水平矩阵图

Fig. 5 Matrix graph of incremental effect level-intervention cost level

3.4 创新性

3.4.1 创新性证据

(1) 临床创新性: 喜炎平注射液为非特异性抗炎、抗病毒药物, 其与抗生素联用治疗成人 CAP 能够提高成人 CAP 的临床有效率, 改善患者咳嗽症状, 缩短患者退热时间、住院治疗时间。专家共识建议^[30], 对于明确细菌感染或肺炎支原体感染的成人 CAP, 在合理选择抗生素的同时尽早联合使用喜炎平注射液调节气道炎症反应, 改善临床症状和缩短发热时间, 从而缩短病程时间 (A 级)。对于病毒性肺炎初期或中期的成人患者, 推荐使用喜炎平注射液调节炎症反应, 促进肺部炎症吸收, 缩短住院时间, 减少疾病发展和降低并发症发生率 (A 级)。

(2) 企业服务体系创新性: 企业联合多个行业内研究团队, 在中华中医药学会立项, 共同建立了高于《中国药典》标准的穿心莲 (供注射用) 团体标准, 修订了穿心莲内酯 (供注射用) 团体标准。同时在国内建立了多个穿心莲原药材标准化中药材种植基地, 保证药材及原料安全充足, 可扩展性较好。产品销售覆盖国内 30 个省、市、自治区, 近 6 000 余家医院, 并建立了数字化的物流可追溯系统。

(3) 产业创新性: 喜炎平注射液是通过碘化工艺萃取而成的现代中成药, 不含助溶剂等辅料, 分子结构中引入亲水基团以增强水溶性, 从而实现注

射途径给药, 改善穿心莲内酯生物利用度。企业开展了“喜炎平注射液不良反应综合评价和预警体系构建研究”省自然科学基金项目, 建立基于“信号检测-信号分析”综合应用的喜炎平注射液预警模型。同时开展 50 余项科学研究, 拥有国内已授权发明专利 20 余项。

3.4.2 证据评价 创新性评价设置 3 个一级指标, 18 个二级指标, 对每个二级指标进行评价, 通过 CSC 2.0 软件计算喜炎平注射液创新性标准化效用分数^[31], 评价为 B 级, 表明喜炎平注射液的创新性较好。

3.5 适宜性

3.5.1 适宜性证据 喜炎平注射液为安瓿包装, 用法分肌肉注射和静脉滴注 2 种, 为处方药。储存方面需要避光、密封, 在 20 °C 以下的阴凉处储存即可, 供应及贮存方便。此药严禁与其他药物在同一容器内混合使用, 联合使用其他静脉用药, 在换药时建议冲洗输液管。

对医护而言, 用药时无需特殊装置, 滴速适宜即可, 配备及给药方便, 发生药品不良反应时易于救治, 针对不同患者可个体化给药, 技术与管理方面易于达到。但需要注意的是, 应严格控制输液速度, 成人以 30~60 滴/min 为宜。首次使用喜炎平注射液的患者应加强监测, 密切观察用药过程的反应, 发现异常应立即停药, 并采取积极救治措施。同时以问卷调查方式针对配药及给药方便度、不良反应救治难易、个体化方案、技术与管理要求、政策与宣传促销 5 个方面调查了来自 22 个省份、直辖市、自治区的 166 名医护人员。针对患者而言, CAP 治疗用药周期为 7 d, 用药疗程合适。喜炎平注射液上市时间早, 患者对药品信息有一定了解, 联合用药可减少住院时间, 从而降低经济费用。

3.5.2 证据评价 适宜性维度评价根据调查问卷结果, 计算各领域的平均分作为各领域得分; 计算所有项目的平均分作为适宜性得分。综合计算, 喜炎平注射液适宜性得分为 0.75 分, 评为 B 级, 可基本满足临床用药需求, 表明喜炎平注射液适宜性较好, 可基本满足临床用药需求。

3.6 可及性

3.6.1 可及性证据 参照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, 药品可及性主要涉及药品价格水平、可获得性和可负担性 3

个方面^[32]。

(1) 药品价格水平：喜炎平注射液 2021 年中标价格中值 25.3 元，每支 2 mL：50 mg。喜炎平注射液规格为 5 mL：125 mg，每盒 6 支，每支 49.8 元，成人用量 250~500 mg，每日 1 次，按最低剂量计算，日治疗费用约 100 元。

(2) 可负担性：按最低剂量计算，喜炎平注射液日治疗费用约 100 元。CAP 的治疗周期约 7 d，喜炎平注射液每疗程总金额 700 元。疗程费用占 2021 年城镇居民人均可支配收入的 0.29%，占农村的 1.11%。

(3) 可获得性：喜炎平注射液主要分布 30 个省市自治区，覆盖 6 500 家医院。三级医院约 70% 配备有药品，二级医院约 50% 配备有药品，一级医院约 35% 配备有药品。每年接受治疗患者 1 000 万左右。每年产量大概 1.5~2 亿支，足够覆盖全年销量。

3.6.2 证据评价 根据前期专家投票为 3 个方面赋权，计算喜炎平注射液可及性得分，评价为 B 级，表明喜炎平注射液可及性较好。

3.7 中医药特色

3.7.1 中医药特色证据

(1) 中医辨证：中医认为 CAP 属于“风温”“肺热咳嗽”等范畴，是一种外感热病。CAP 的病因多为风邪、湿邪伤肺卫，卫气郁闭或邪气阻肺络或肺不布津，痰聚化热。《素问·刺热篇》曰：“肺热病者，先渐然厥，起毫毛，恶风寒，舌上黄。身热，热争则喘咳，痛走胸膺背，不得大息，头痛不堪。”由此可见，CAP 发热、高热不退、身热不退或往来寒热，咳嗽、胸痛等症与肺热病、风温病的症状相似，多表现为实热证或湿热证。治疗上以清、宣、透、热为法，以清热燥湿、化痰止咳、宣肺平喘为主。

(2) 组方特点：喜炎平注射液主要组成为穿心莲，穿心莲味苦，性寒；归心、肺、大肠、膀胱经，具有清热解毒、凉血、消肿、燥湿的功效。临床一般认为适用于实热或湿热证候，其药理作用基本覆盖了 CAP 在实热或湿热证阶段的各个病理环节，其抗病毒、抗炎作用也与这个阶段的中医辨证病理相吻合。多项专家共识及重大疾病诊疗方案中均推荐喜炎平注射液用于治疗 CAP 痰热壅肺证、热毒闭肺证等湿热、实热证。

3.7.2 证据评价 中医药特色评价标准：①证候、复方配伍、民族药中有 1 项为是，得 1 个“+”；②中成药的组方记载于 1911 年以前的医书中，或其为

1911 年以前医书中记载的 2 个及以上处方的合方，或君药、臣药不变的加减方，源于院内制剂、协定处方得 1 个“+”；③发表了 3 000 例的真实世界研究，得 1 个“+”。喜炎平注射液在理论特色和人用经验方面均有中医药特色，评为“++”，评为 B 级，表明喜炎平注射液中医药特色较突出。

3.8 临床价值综合评价

根据有效性、安全性、经济性、创新性、适宜性、可及性、中医药特色“6+1”个维度，计算综合衡量价值分数，综合评价为 A、B、C、D 4 类，安全性维度评价 B、有效性维度评价 B、经济性维度评价 B、创新性维度评价 B、适宜性维度评价 B、可及性维度评价 B，中医药特色维度评价 B。采用 MCDA 模型，构建中成药临床价值评价框架，将评价结果转换为分值，即 A 为 0.875 分，B 为 0.625 分，C 为 0.375 分，D 为 0.125 分。通过专家对准则层、指标层赋予权重，采用加权求和思想，计算临床价值分数。根据前期专家会议及专家共识，对 6 个维度赋权结果，安全性为 0.26 分，有效性为 0.38 分，经济性为 0.12 分，创新性为 0.10 分，适宜性为 0.07 分，可及性为 0.07 分，按照公式计算，喜炎平注射液临床价值分数为 0.625 分，评为 B 类，表明临床价值较好。在综合衡量价值分类的基础上，整合中医药特色维度，形成“6+1”维度雷达图，见图 6。

4 讨论

由于喜炎平注射液治疗 CAP 的综合临床价值研究较少，尚不完全清晰，因此本研究采用定性与定量相结合的方法，基于循证医学、流行病学、临

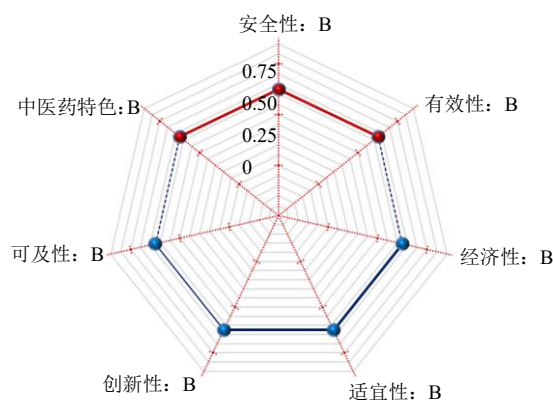


图 6 喜炎平注射液临床价值“6+1”个维度示意图
Fig. 6 Schematic diagram of clinical value of Xiyanping Injection in “6+1” dimensions

床医学、临床药学、循证药学、药物经济学、卫生技术评估等方法学,通过问卷调查、公开资料、真实世界数据及文献二次评价,利用 MCDA 进行多层次维度评价,以辅助提升卫生健康资源配置效率、优化药品使用结构,促进临床合理安全用药。同时,开展以临床定位为基础,临床价值为导向,科学决策为目标的中成药证据综合与价值评估,是在满足《药品临床综合评价指南(2021 年版试行)》要求的基础上,充分发挥中医药特色及优势。

本研究基于现有临床研究证据综合进行临床价值评估,结果显示喜炎平注射液安全性风险可控,安全性良好;有证据表明其联合喹诺酮类、头孢菌素类、大环内酯类、 β -内酰胺类抗生素治疗成人 CAP 具有较好效果,临床价值较大。经济性上,现有证据说明其联合青霉素、头孢素和抗病毒药治疗成人 CAP 经济性疗效显著,相对常规治疗更为经济;证据报告比较充分、结果较明确。其在临床创新性、服务体系及产业创新性也较好;适宜性上对医患双方可基本满足临床用药需求;可及性较好,在信息服务评价方面符合国家标准的规定,信息比较规范,准确;中医药特色较突出,为单味中药提取物,临床适用于 CAP 中医辨证的实热症或湿热症。因此,综合评估其整体临床价值后,认为喜炎平注射液具有较好临床综合价值,建议可按程序有条件转化为基本临床用药管理的相关政策结果。

建议开展进一步临床精准定位研究,提高治疗成人社区获得性肺炎的临床疗效;开展以临床价值为导向的精准用药机制的研究,在实践中及时更新评价结果。

专家组成员(按姓氏笔画排序):于雪峰(辽宁中医药大学第二附属医院)、王成祥(北京中医药大学第三附属医院)、支英杰(中国中医科学院中医临床基础医学研究所)、边永君(中国中医科学院广安门医院)、卢健棋(广西中医药大学第一附属医院)、田金徽(兰州大学基础医学院)、史利卿(北京中医药大学东方医院)、孙增涛(天津中医药大学第二附属医院)、李素云(河南中医药大学第一附属医院)、李平(中日友好医院)、李振吉(世界中医药学会联合会)、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)、李雪迎(北京大学第一医院)、闫博华(成都中医药大学附属医院)、张玲(首都医科大学公共卫生学院)、张洪春(中日友好医院)、张琼(中国中医科学院西苑医院)、陈薇(北京中医药大学循证医学中心)、苗青(中国中医科学院西苑医院)、赵海滨(北京中医药大学东方医院)、

赵德喜(长春中医药大学附属医院)、姚卫海(首都医科大学附属北京中医医院)、曹俊岭(北京中医药大学东方医院)、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)、蔡少青(北京大学药学院)、潘平(世界中医药学会联合会)、冀晓华(中国中医科学院西苑医院)。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4): 253-279.
- [2] Eshwara V K, Mukhopadhyay C, Rello J. Community-acquired bacterial pneumonia in adults: An update [J]. *Indian J Med Res*, 2020, 151(4): 287-302.
- [3] Kanno M B, Brown P D. Community-acquired pneumonia: An overview [J]. *Curr Infect Dis Rep*, 1999, 1(1): 49-56.
- [4] Garin N, Marti C, Skali Lami A, et al. Atypical pathogens in adult community-acquired pneumonia and implications for empiric antibiotic treatment: A narrative review [J]. *Microorganisms*, 2022, 10(12): 2326.
- [5] Ferreira-Coimbra J, Sarda C, Rello J. Burden of community-acquired pneumonia and unmet clinical needs [J]. *Adv Ther*, 2020, 37(4): 1302-1318.
- [6] 李利寻, 王志飞, 谢雁鸣, 等. 基于真实世界的喜炎平注射液治疗肺炎患者特征和用药规律研究 [J]. 中草药, 2023, 54(8): 2546-2557.
- [7] 刘岷, 黎元元, 谢雁鸣, 等. 基于多准则决策模型的鸡骨草胶囊临床综合评价 [J]. 中草药, 2023, 54(16): 5312-5320.
- [8] 赵宜乐, 董鹏欣, 郑丽英, 等. 喜炎平注射液循证安全性评估 [J]. 药品评价, 2017, 14(11): 5-11.
- [9] 王连心, 杨伟, 谢雁鸣, 等. 4023 例使用喜炎平注射液患者真实世界临床应用情况及安全性分析 [J]. 中医杂志, 2014, 55(7): 571-575.
- [10] 王一民, 吕朗, 范海伟, 等. 喜炎平注射液联合抗生素治疗成人社区获得性肺炎疗效和安全性的 Meta 分析 [J]. 中草药, 2018, 49(2): 468-476.
- [11] 田玉恒, 郑有光, 王彤兵, 等. 莫西沙星联合喜炎平对社区获得性肺炎老年患者血清炎症因子水平及 T 淋巴细胞亚群的影响 [J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(15): 3389-3391.
- [12] 肖斌, 贺作玉. 莫西沙星注射液联合喜炎平注射液治疗社区获得性肺炎的临床疗效观察 [J]. 药学研究, 2015, 34(7): 422-424.
- [13] 吕永中. 喜炎平注射液佐治社区获得性肺炎的临床效果探讨 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(10): 100-

- 101.
- [14] 李玉玲. 左氧氟沙星注射液联合喜炎平注射液治疗社区获得性肺炎的临床研究 [J]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2014, 8(4): 542-544.
- [15] 李凤杰, 孙玮艳, 甄根深, 等. 中西药联合治疗高龄社区获得性肺炎的临床观察 [J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2013, 27(3): 封 2.
- [16] 夏娟, 夏莹. 头孢曲松联合喜炎平治疗社区获得性肺炎疗效观察 [J]. 中外健康文摘, 2014(16): 112-113.
- [17] 刘厚颖, 丁斗, 董小君. 头孢曲松钠联合喜炎平治疗社区获得性肺炎 36 例临床观察 [J]. 山西中医学院学报, 2013, 14(4): 53-54.
- [18] 张永杰. 头孢孟多联合喜炎平注射液治疗社区获得性肺炎患者的疗效 [J]. 医疗装备, 2016, 29(11): 133-134.
- [19] 任怀山. 喜炎平联合头孢呋辛治疗社区获得性肺炎的疗效观察 [J]. 中国现代药物应用, 2017, 11(13): 138-139.
- [20] 张挺. 喜炎平注射液辅助抗菌药物治疗老年性肺炎临床研究 [J]. 中国继续医学教育, 2015, 7(17): 206-207.
- [21] 帕依扎·哈继木汗. 喜炎平注射液联合阿奇霉素治疗老年性肺炎的临床疗效 [J]. 中国药物经济学, 2015, 10(4): 76-77.
- [22] 裴金宝, 吴同利, 刘欣欣. 喜炎平联合抗菌药物治疗 50 例社区获得性肺炎患者的临床疗效观察 [J]. 医药前沿, 2016, 6(35): 160-161.
- [23] 李苒莘. 美洛西林钠舒巴坦钠联合喜炎平治疗中老年社区获得性肺炎 30 例的临床疗效观察 [J]. 数理医药学杂志, 2015, 28(8): 1191-1192.
- [24] 杨维建. 美洛西林钠舒巴坦钠联合喜炎平治疗中老年社区获得性肺炎的疗效观察 [J]. 中国民康医学, 2013, 25(2): 10.
- [25] 范汉成. 美洛西林钠舒巴坦钠联合喜炎平治疗中老年社区获得性肺炎疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(23): 2590-2591.
- [26] 陆小平. 喜炎平注射液在社区获得性肺炎患者中的疗效 [J]. 临床医学, 2014, 34(7): 9-10.
- [27] 疏欣杨, 韩春生, 李得民, 等. 喜炎平注射液辅助治疗社区获得性肺炎 60 例临床观察 [J]. 中国中医急症, 2013, 22(6): 1030-1031.
- [28] 陈瑜. 美洛西林钠舒巴坦钠联合喜炎平治疗中老年社区获得性肺炎的疗效观察 [J]. 现代诊断与治疗, 2016, 27(24): 4736-4737.
- [29] Shi H H, Guo W J, Zhu H, *et al*. Cost-effectiveness analysis of Xiyanping Injection (andrographolide sulfonate) for treatment of adult community acquired pneumonia: A retrospective, propensity score-matched cohort study [J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2019, 2019: 1-11.
- [30] 无, 丁邦晗, 于学忠, 等. 喜炎平注射液急性感染性疾病临床应用专家共识 [J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29(4): 470-477.
- [31] 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.
- [32] 元唯安, 张俊华, 刘建平, 等. 中成药临床综合评价指南 (2022 年版试行) [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(1): 256-264.

[责任编辑 潘明佳]