

复方苦参注射液治疗淋巴恶性肿瘤真实世界临床用药人群特征研究^{*}

王 攀^{1,2}, 谢雁鸣¹, 张 寅^{1**}, 陈 岑³, 庄 严⁴, 荆志伟¹

(1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所 北京 100700; 2. 中国中医科学院西苑医院 北京 100091; 3. 中国人民大学统计学院 北京 100872; 4. 中国人民解放军海军总医院 北京 100048)

摘 要:目的:基于医院信息系统电子医疗数据,解析复方苦参注射液治疗淋巴恶性肿瘤真实世界临床用药人群特征,为其合理应用提供参考。方法:提取3 674例使用复方苦参注射液治疗淋巴恶性肿瘤患者电子医疗数据,对其一般信息、诊断信息、用药信息进行基于频数与率的描述性分析。结果:患者平均年龄54.95岁;男性多于女性;主要来源科室为肿瘤科、血液科;基于出院转归判定的住院患者临床治疗总有效率66.15%;单次用药剂量以10~20 mL居多;疗程以4~14天为主;联用西药常见品种包括地塞米松、托烷司琼注射液、甲氧氯普胺片、胸腺肽注射液、环磷酰胺注射液等;联用西药常见药理作用包括抗肿瘤化疗药、免疫调节药、糖皮质激素药、抗生素类药等。结论:复方苦参注射液治疗淋巴恶性肿瘤真实世界临床用药剂量、疗程基本符合说明书界定,用药人群特征符合品种定位及淋巴恶性肿瘤疾病规律;基于出院转归判定的住院患者临床疗效较为确切;联合用药类型广泛。

关键词:淋巴恶性肿瘤 复方苦参注射液 真实世界 医院信息系统 电子医疗数据

doi:10.11842/wst.2017.10.022 中图分类号:R285 文献标识码:A

淋巴恶性肿瘤是起源于淋巴结或淋巴组织的恶性肿瘤,主要包括霍奇金淋巴瘤(HL)和非霍奇金淋巴瘤(NHL)^[1]。在发达国家,淋巴恶性肿瘤患者死亡率仅次于肺癌、大肠癌、乳腺癌,高居全部恶性肿瘤第6位,我国淋巴恶性肿瘤的发病率、死亡率亦呈逐年升高态势,罹患人口基数较大,疾病负担相对沉重^[2]。

复方苦参注射液(岩舒)(Compound Kushen Injection, CKI),具有清热利湿、凉血解毒、散结止痛之功效,收载于卫生部药品标准^[3],由苦参、白土苓提取加

工制成,其有效成分包括氧化苦参碱、氧化槐果碱、苦参碱和皂苷等^[4],具有抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡、抗炎、镇痛、免疫调节等多种药理作用^[5,6]。临床被广泛应用于治疗包括淋巴恶性肿瘤在内的多种类型恶性肿瘤。CKI具有多活性组分,多作用靶点等特点,其对淋巴恶性肿瘤的治疗机制表现为多效性、复杂性、双向调节性的显著特征,从而发挥抗癌、增效、减毒的作用^[7]。

鉴于解析复方苦参注射液治疗淋巴恶性肿瘤用药特征与人群特征的重要临床意义,本研究拟基于医院信息系统(Hospital Information System, HIS)大型集成

收稿日期:2017-09-13

修回日期:2017-10-24

^{*} 国家“重大新药创制”科技重大专项(2015ZX09501004-001-002):中药安全风险早期发现与控制关键技术研究,负责人:谢雁鸣;国家“重大新药创制”科技重大专项(2015ZX09501004-001-009):中药安全风险早期发现与控制关键技术研究,负责人:谢雁鸣;北京市中医药科技发展专项(JJ2014-53):中西药联合应用评价及机制的方法研究,负责人:王连心;中国中医科学院自主选题项目(Z0472):10万例以上恶性肿瘤真实世界中西医结合临床用药方案挖掘与评价,负责人:张寅;中国中医科学院自主选题项目(PY1303):中药上市后临床再评价关键技术创新团队,负责人:谢雁鸣;国家自然科学基金面上项目(81473514):中药注射剂不良反应随机森林信号模型建立及免疫毒理学评价方法研究,负责人:荆志伟

^{**} 通讯作者:张寅,医学博士,助理研究员,主要研究方向:中药上市后再评价与医疗大数据挖掘研究

数据仓库开展相关的真实世界探索性分析,以为CKI在淋巴恶性肿瘤治疗过程中的合理应用提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 HIS集成数据仓库与真实世界研究

HIS集成数据仓库即医院信息系统经积累的大量临床数据而汇聚成的具有大量临床电子数据的仓库,可利用电子计算机和通讯设备给医院各部门提供患者诊疗信息、给政府部门提供相应管理信息等。随着信息技术的高速发展,我国各级医院已经步入了网络化信息管理时代,医院信息系统成为信息化管理的重要载体^[8]。真实世界研究(Real World Study, RWS)是进行中药上市后临床再评价研究的一种新理念^[9]。基于HIS集成数据仓库在广大人群中进行RWS可以较真实地、有效地收集药品安全性、有效性和临床用药特征等相关信息,为药品的合理应用提供参考。

1.2 数据来源

基于中国中医科学院中医临床基础医学研究所构建的HIS集成数据仓库,提取来自全国范围22家三甲医院,入院第一诊断为淋巴恶性肿瘤,且使用CKI治疗的3 674例患者电子医疗数据。

1.3 数据库结构规范化

首先进行数据结构规范化,整理后数据结构包括基本信息表、诊断信息表、医嘱用药信息表、化验检查信息表等,并以唯一ID作为数据表间关联索引^[10]。

1.4 数据标准化

参考ICD-10,结合品种适应症特征,对疾病诊断名称进行数据标准化;参照《中国药典》对医嘱用药信息进行标准化:对于西药,将商品名称规范转化为化学名称,将同种化学名称药物合并,依据化学名称进行药理作用分类。

1.5 数据分析

应用SAS 9.3对患者入院一般信息、诊断信息、品种用药与联合用药特征信息进行基于频数与率的描述性分析统计,具体包括性别、年龄、入院病情、住院科室、住院天数、西医诊断、治疗结局、CKI使用剂量、CKI用药疗程、联合用药品种、联合用药药理作用等。

2 结果

2.1 人群基本特征

3 674例CKI淋巴恶性肿瘤患者,包括男性2 144人,女性1 490人,性别信息缺失40人,男女性别比为

表1 CKI使用人群年龄分布

年龄分段(岁) Age Segment (years)	频数 Frequency	频率 Percentage
18以下	87	2.37
18-45	797	21.69
45-65	1712	46.60
65-75	702	19.11
75-90	369	10.04
90以上	7	0.19

表2 使用CKI患者入院病情分布

入院病情 Conditions	频数 Frequency	百分比 % Percentage
急危	481	13.64
一般	3 045	86.36
缺失	148	0

表3 患者的入院方式分布

入院方式 Conditions	频数 Frequency	百分比 % Percentage
急诊	151	4.11
门诊	3 511	95.67
其他	8	0.22
缺失	4	0

1:0.69;年龄分层以45-65岁区间患者最多,其次为18-45岁,合计占总数的68.29%。(表1)

2.2 入院信息特征

入院病情以一般居多(86.36%);多由门诊入院(95.67%);科室主要为肿瘤科(52.75%),其次是血液科(14.92%)、放射科(6.78%)等;住院费用最常见的区间为10 000-20 000元(32.55%)、其次为10 000元以下(19.24%);住院费用类别最多的是医保(70.50%);基于出院转归判定的住院患者临床治疗总有效率为66.15%。(表2-6)

2.3 临床诊断特征

患者西医诊断涉及病种广泛,除淋巴恶性肿瘤外,频数较高的恶性肿瘤还包括发生于骨、肝、鼻、乳腺、皮肤、胃等组织器官的恶性肿瘤,以及肺部感染、胸腔积液、贫血等常见并发症。(表7)

2.4 CKI用药特征

CKI单次剂量以10-20 mL的居多,其次为20-30 mL;CKI疗程多为4-14天,平均为9.32天;主要联用西药品种为地塞米松、托烷司琼注射液、甲氧氯普胺片、胸腺肽注射液、环磷酰胺注射液等;主要联用西药药理作用包括抗肿瘤化疗药、免疫调节药、糖皮质激素药、抗生素类药等。(表8-11)

表4 患者入院科室分布(按频数排序,节选前10位)

序号 No.	入院科室 Department	频数 Frequency	百分比% Percentage	序号 No	入院科室 Department	频数 Frequency	百分比% Percentage
1	肿瘤科	1 938	52.75	6	普通外科	92	2.50
2	血液科	548	14.92	7	中医科	84	2.29
3	放射科	249	6.78	8	心血管科	72	1.96
4	消化内科	107	2.91	9	干部病房	65	1.77
5	呼吸科	101	2.75	10	五官科	43	1.17

表5 患者住院总费用分布

序号 No.	住院总费用(元)Cost	频数 Frequency	百分比% Percentage	序号 No	住院总费用(元)Cost	频数 Frequency	百分比% Percentage
1	10 000元以下	707	19.24	5	50 000-100 000	415	11.30
2	10 000-20 000	1 196	32.55	6	100 000-200 000	113	3.08
3	20 000-30 000	563	15.32	7	200 000-300 000	16	0.44
4	30 000-50 000	657	17.88	8	300 000元及以上	7	0.19

表6 患者住院费用类别分布

费用类别(元)Category	频数 Frequency	百分比% Percentage
公费	309	8.41
医保	2 590	70.50
自费	617	16.79
其他	158	4.30

表7 患者西医诊断分布(按频数排序,节选前20位)

序号 No.	入院诊断 Diagnosis	频数 Frequency	百分比% Percentage	序号 No.	入院诊断 Diagnosis	频数 Frequency	百分比% Percentage
1	淋巴瘤	3 672	99.95	11	胸腔积液	208	5.66
2	肺恶性肿瘤	843	22.95	12	乳腺恶性肿瘤	197	5.36
3	高血压病	464	12.63	13	皮肤恶性肿瘤	193	5.25
4	骨恶性肿瘤	441	12.00	14	胃恶性肿瘤	185	5.04
5	肺部感染	389	10.59	15	淋巴系统良性肿瘤	158	4.30
6	肝恶性肿瘤	320	8.71	16	贫血	149	4.06
7	血液系统疾病	281	7.65	17	脑恶性肿瘤	146	3.97
8	糖尿病	256	6.97	18	胰恶性肿瘤	134	3.65
9	冠状动脉粥样硬化	224	6.10	19	上呼吸道感染	133	3.62
10	鼻恶性肿瘤	222	6.04	20	病毒性肝炎	110	2.99

表8 患者单次用药剂量分布

单次剂量分段(mL) Dose	频数 Frequency	百分比% Percentage
10以下	13	0.35
10-20	2 764	75.25
20-30	595	16.20
30-40	301	8.19
缺失	1	0

3 讨论

CKI治疗淋巴恶性肿瘤人群以中老年为主,符合目标适应症疾病特征,其原因包括:EBV病毒又称亲人

类B淋巴细胞病毒,与人类淋巴恶性肿瘤的发生密切相关^[11]。中老年阶段自身免疫系统老化,免疫功能显著下降,这在老年性EBV阳性淋巴恶性肿瘤发病机制中起重要作用。随着年龄增长,B细胞多样化降低,B

表9 患者的疗程分布

疗程分段(天)Course of treatment	频数Frequency	百分比%Percentage
3及以下	463	12.61
4-7	1 012	27.55
8-14	1 192	32.45
15-28	813	22.13
28以上	193	5.25
缺失	1	0

表10 联用西药名称分布(按频数排序,节选前20位)

序号No.	名称Medications	频数Frequency	百分比% Percentage	序号No.	名称Medications	频数Frequency	百分比% Percentage
1	地塞米松	2 090	56.89	11	异丙嗪注射液	877	23.87
2	托烷司琼注射液	1 630	44.37	12	还原型谷胱甘肽注射液	861	23.43
3	甲氧氯普胺片	1 235	33.61	13	奥美拉唑注射液	836	22.75
4	胸腺肽注射液	1 184	32.23	14	泮托拉唑钠注射液	801	21.80
5	环磷酰胺注射液	1 021	27.79	15	呋塞米注射液	797	21.69
6	重组人粒细胞刺激因子注射液	988	26.89	16	复方氨基酸注射液	668	18.18
7	利多卡因	978	26.62	17	法莫替丁	635	17.28
8	碳酸氢钠片	927	25.23	18	别嘌醇	610	16.60
9	盐酸昂丹司琼注射液	901	24.52	19	长春新碱注射液	590	16.06
10	泼尼松龙	890	24.22	20	地西洋	582	15.84

表11 联用西药药理作用分布(按频数排序,节选前20位)

序号No.	药理作用Pharmacological effects	频数Frequency	百分比% Percentage	序号No.	药理作用Pharmacological effects	频数Frequency	百分比% Percentage
1	抗肿瘤化疗药	2 891	78.69	11	H2受体阻滞药	1 195	32.53
2	免疫调节药	2 400	65.32	12	肾上腺皮质激素类药	1 172	31.90
3	糖皮质激素药	2 069	56.31	13	营养支持药	1 167	31.76
4	抗生素类药	1 942	52.86	14	解热镇痛抗炎药	1 124	30.59
5	5-HT受体阻断药	1 757	47.82	15	促细胞分化药	1 114	30.32
6	保肝药	1 619	44.07	16	胃酸中和药	1 079	29.37
7	质子泵抑制剂	1 602	43.60	17	麻醉药	1 016	27.65
8	镇痛药	1 380	37.56	18	镇静药	993	27.03
9	多巴胺受体拮抗药	1 256	34.19	19	吩噻嗪类抗组胺药	877	23.87
10	利尿药	1 219	33.18	20	电解质平衡调节药	758	20.63

细胞克隆性增殖,同时T细胞发生特异性修饰,包括辅助/诱导(CD₄⁺)及抑制/细胞毒性(CD₈⁺)细胞在内的总T细胞减少,继而导致机体处于高风险病毒感染状态,潜伏EBV活化,导致淋巴恶性肿瘤较青年人群更易发生^[11]。另一方面,中医认为淋巴恶性肿瘤是由正气内虚,加之外感邪毒、饮食失调、情志内伤等,导致水湿内停、聚湿生痰,痰邪瘀毒留驻经络、肌肤,故生本病^[12]。伴随年长,正气减弱,气血生化不足,病邪易留滞体内,故中老年多发病。

CKI治疗淋巴恶性肿瘤的使用科室较为广泛,主

要分布于肿瘤科和血液科,符合品种定位。患者住院费用以1-2万元最为多见,住院费用类别以医保最为多见,提示多数患者临床治疗总体经济负担可能在相对可承受的范围之内。本研究结果提示主要西医诊断方面,除高血压病、糖尿病、冠状动脉粥样硬化等基础疾病外,淋巴恶性肿瘤患者多见发生于肺、骨、肝、乳腺、皮肤等组织器官的其他恶性肿瘤,其原因与淋巴组织分布的解剖结构相关。譬如淋巴组织在胸腔内广泛存在,肺是淋巴恶性肿瘤最常侵犯的部位。淋巴恶性肿瘤可通过支气管—血管鞘的淋巴管,由纵隔淋巴结

直接蔓延或直接通过肺门间质扩散,进而对肺部进行侵犯,形成大小不等的结节,甚至形成厚或薄壁空洞^[13],进而引起肺恶性肿瘤。肺部感染、贫血等恶性肿瘤的重要并发症亦相对常见。上述特征提示CKI在不同合并病、不同并发症淋巴恶性肿瘤均得到相对广泛应用。

入院病情以一般居多(86.36%),其次是急危(13.64%),说明CKI真实世界广泛用于治疗不同病情严重程度的淋巴恶性肿瘤患者。在用药剂量、疗程方面,CKI单次用药剂量多为10–20 mL,用药疗程多为4–14天,基本符合说明书规定,但亦有个别超出说明书使用情况,这可能与临床医师根据病情做出的个人决策与用药习惯有关,值得临床医师、药师与品种制药企业关注。

联合用药方面,与CKI联用的西药主要是地塞米松、托烷司琼注射液、甲氧氯普胺片、胸腺肽注射液等。淋巴恶性肿瘤临床化疗常因伴发严重的消化道反应而影响患者依从性与生活质量^[14],联合应用地塞米松、托烷司琼注射液、甲氧氯普胺片是控制化疗药物的胃肠道反应的重要方案^[15,16]。胸腺肽注射液用于淋巴恶性肿瘤的辅助治疗,可促进T细胞及NK细胞的分化与成熟,并增强Th细胞的功能,实现免疫调控^[17,18]。

CKI联用环磷酰胺等化疗药物治疗淋巴恶性肿瘤疗效确切,亦有相应临床报道^[19]。因此CKI临床联用抗肿瘤化疗药、免疫调节药、糖皮质激素药、抗生素类药治疗等治疗淋巴恶性肿瘤,可共同发挥提高临床治疗总有效率,缓解化疗副反应,控制并发症、提高生活质量的目的。

本研究优势为:样本全部来源于大型三甲医院HIS,样本量大、信息完整、诊疗水平相对较高、医疗数据质量佳,可反映CKI真实世界用药人群现状,从而为以CKI为代表的中药大品种临床用药特征掌握提供重要参考。本研究的不足为:HIS非基于目的性临床科研导向的专用数据,而是对临床一线诊疗过程的实际记录,存在的数据混杂、缺失等问题需要在分析前进行妥善处理。

4 结论

本研究揭示了CKI治疗淋巴恶性肿瘤真实世界临床用药特征,人群人口学特点符合淋巴恶性肿瘤疾病规律,CKI真实世界临床用药剂量、疗程范围基本符合其说明书相关界定,基于出院转归判定的住院患者临床疗效相对确切,临床联合用药广泛。

参考文献

- 贾树华,姜潮.肿瘤护理研究进展综述与Meta分析.实用护理杂志,2012,15(6):7–9.
- 任金马.恶性淋巴瘤的流行病学研究进展.南通医学院学报,2003,23(4):523–524+531.
- 中华人民共和国卫生.中华人民共和国卫生部药品标准.中药成方制剂.第14册.1995,WS3-B-2752-97.
- 李春梅,张宗江,石岩.复方苦参注射液的临床应用.疾病监测与控制,2010,4(6):330–332.
- 蒋荣斌,刘丽娜.复方苦参注射液辅助治疗恶性肿瘤晚期疼痛的临床效果观察.肿瘤药学,2013,3(4):303–305+318.
- 马悦,张启伟,王智民,高慧敏.复方苦参注射液研究进展.中国实验方剂学杂志,2012,18(23):342–345.
- 魏永燕,刘培勋.中药复方现代研究新技术新方法的进展.中国中西医结合杂志,2005,25(11):1050–1052.
- 杨薇,谢雁鸣,庄严.基于HIS“真实世界”数据仓库探索上市后中成药安全性评价方法.中国中药杂志,2011,36(20):2779–2782.
- 庄严,谢邦铁,翁盛鑫,谢雁鸣.中药上市后再评价HIS“真实世界”集成数据仓库的设计方法探讨.中国中药杂志,2011,36(20):2880–2882.
- 张寅,谢雁鸣,陈岑,张长,庄严.基于关联规则Apriori算法的真实世界复方苦参注射液治疗恶性肿瘤联合用药药理作用特征的回顾分析.中国中药杂志,2017,42(2):378–384.
- 王滕滕,袁田,张翼鸾.EB病毒与其相关淋巴瘤的研究进展.中国实验血液学杂志,2014,22(6):1775–1779.
- 曹红春,李娜,龚新月,李世杰.恶性淋巴瘤中医辨证及治疗思路探讨.亚太传统医药,2016,12(2):53–55.
- 江平.恶性淋巴瘤的肺部浸润.临床肿瘤学杂志,2002,7(2):133–134.
- 王松祥,吕杰青,单水阳.化疗联用地塞米松对恶性肿瘤患者细胞免疫功能的影响.河南肿瘤学杂志,2003,16(1):23–24.
- 程俊,张琼.甲磺酸托烷司琼注射液联合地塞米松注射液防治顺铂引起恶心、呕吐的疗效观察.安徽医药,2009,13(4):438–439.
- 张柳春.盐酸昂丹司琼与甲氧氯普胺联合治疗妇产科肿瘤化疗胃肠道反应的疗效分析.海峡药学,2012,24(7):166–167.
- Ancell C D, Phipps J, Young L. Thymosin alpha-1. Am J Health-System Pharmacy, 2001, 58(10): 879–885.
- 张久聪,董茜,邵彬.胸腺肽 α -1的作用机制和临床应用.细胞与分子免疫学杂志,2006,22(4):547–549.
- 李春来,胡伟华.环磷酰胺联合长春新碱、吡柔阿霉素、参麦注射液治疗非霍奇金淋巴瘤25例.实用临床医学,2008,9(5):36–37.

Research on Characteristics of Compound *Kushen* Injection in The Treatment of Patients with Malignant Lymphoma: A Real-world Study

Wang Pan^{1,2}, Xie Yanming¹, Zhang Yin¹, Chen Cen³, Zhuang Yan⁴, Jin Zhiwei¹

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

2. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China; 3. School of Statistics, Renmin

University of China, Beijing 100872, China; 4. The PLA Navy General Hospital, Beijing 100048, China)

Abstract: This study was aimed to analyze the clinical characteristics of Compound *Kushen* Injection in the treatment of patients with malignant lymphoma in the real world based on the electronic medical record, and to provide a reference for its rational application. The electronic medical data of 3 674 patients with malignant lymphoma using Compound *Kushen* Injection was extracted. General information, diagnostic information, and medication information were analyzed on the basis of frequency and rate of descriptive analysis. The results showed that the average age of patients was 54.95 years old, with more males than females. Patients were mainly from the department of oncology and hematology. Based on hospital outcomes in hospitalized patients, the clinical total effective rate was 66.15%. The single medication dosage was mostly 10–20 ml. The course of treatment was mainly 4–14 days. The common western medications in combination included dexamethasone, tropisetron injection, metoclopramide tablet, thymopolypeptides injection, cyclophosphamide injection, and etc. Common pharmacological effects of combined western medicine included anti-tumor chemotherapy drugs, immunomodulatory drugs, glucocorticoid drugs, antibiotic drugs and so on. It was concluded that the clinical dosage, scope of malignant lymphoma treatment using Compound *Kushen* Injection in the real world were consistent with the specification. And characteristics of the crowd using Compound *Kushen* injection is clear and in line with the general rule of malignant lymphoma and clinical positioning of varieties. Based on the hospital outcomes, the clinical efficacy is determined to have precise effect on hospitalized patients. The drug combination type is extensive.

Keywords: Malignant lymphoma, Compound *Kushen* injection, real-world study, hospital information system, electronic medical record

(责任编辑:张 静,责任译审:王 晶)