

· 论著 · 一次研究 ·

# 基于加权TOPSIS法的华蟾素胶囊多中心药物利用评价



蔡慧雅<sup>1</sup>, 南婷婷<sup>2</sup>, 谭常丽<sup>3</sup>, 李艺敏<sup>1</sup>, 陈琼英<sup>1</sup>, 姜春娇<sup>1</sup>, 张进华<sup>4</sup>

1. 漳州市第二医院药剂科 (福建漳州 363100)
2. 厦门市海沧医院药学部 (福建厦门 361026)
3. 赣南医科大学第一附属医院药学部 (江西赣州 341000)
4. 福建省妇幼保健院药学部 (福州 350001)

**【摘要】目的** 建立华蟾素胶囊的药物利用评价 (DUE) 标准, 并评价华蟾素胶囊的应用合理性, 为临床合理用药提供判断依据。**方法** 以药品说明书为基础, 通过文献调查和德尔菲法专家咨询建立华蟾素胶囊 DUE 标准细则。采用加权 TOPSIS 法对漳州市第二医院等三家医院 2023 年 1 月—2024 年 6 月使用华蟾素胶囊的住院患者病历进行合理性评价。**结果** 最终形成的华蟾素胶囊 DUE 标准细则包含用药指征、用药过程和用药结果 3 个一级指标和 8 个二级指标 (如适应证、疗效评估等)。共纳入 538 份病历, 其中漳州市第二医院 303 份, 厦门市海沧医院 137 份, 赣南医科大学第一附属医院 98 份。用药方案与最优方案接近程度 ( $C_i$ )  $\geq 80\%$  (合理) 的有 402 例 (74.72%);  $60\% \leq C_i < 80\%$  (基本合理) 的有 73 例 (13.57%);  $C_i < 60\%$  (不合理) 的 63 例 (11.71%)。评价指标不合理主要表现在疗效评估、适应证和给药剂量。**结论** 建立的华蟾素胶囊 DUE 标准细则具有较强的科学性和实用性。三家医院临床使用华蟾素胶囊基本合理, 但仍存在适应证不适宜、给药剂量不当和未进行疗效评估等问题。

**【关键词】** 华蟾素胶囊; 药物利用评价; 加权优劣解距离法; 德尔菲法

**【中图分类号】** R286 **【文献标识码】** A

## Multi-center drug use evaluation of Cinobufagin capsules based on weighted TOPSIS method

CAI Huiya<sup>1</sup>, NAN Tingting<sup>2</sup>, TAN Changli<sup>3</sup>, LI Yimin<sup>1</sup>, CHEN Qiongying<sup>1</sup>, JIANG Chunjiao<sup>1</sup>, ZHANG Jinhua<sup>4</sup>

1. Department of Pharmacy, The Second Hospital of Zhangzhou, Zhangzhou 363100, Fujian Province, China

2. Department of Pharmacy, Xiamen Haicang Hospital, Xiamen 361026, Fujian Province, China

3. Department of Pharmacy, First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China

4. Department of Pharmacy, Fujian Maternity and Children's Hospital, Fuzhou 350001, China

Corresponding author: ZHANG Jinhua, Email: pollyzhang2006@126.com

**【Abstract】Objective** To establish drug use evaluation (DUE) standards of Cinobufagin capsules and to evaluate the application rationality of Cinobufagin capsules, providing a reference

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202507049

基金项目: 漳州市中医药科研课题 (2023GL01)

通信作者: 张进华, 博士, 主任药师, Email: pollyzhang2006@126.com

for rational clinical drug use. **Methods** Based on the drug instructions, the detailed DUE criteria were established through literature review and expert consultation using the Delphi method. The weighted technique for order preference by similarity to ideal solution (TOPSIS) method was applied to evaluate the rationality of medical records of inpatients who used Cinobufagin capsules in three hospitals including the Second Hospital of Zhangzhou from January 2023 to June 2024. **Results** The DUE criteria for Cinobufagin capsules was finally established, including 3 first-level indicators (medication indications, medication process and medication results) and 8 second-level indicators (such as indications, efficacy assessment). A total of 538 medical records were included, among which 303 were from The Second Hospital of Zhangzhou, 137 from Xiamen Haicang Hospital, and 98 from First Affiliated Hospital of Gannan Medical University. There were 402 cases (74.72%) had relative proximity  $C_i \geq 80\%$  (rational); 73 cases (13.57%) had  $60\% \leq C_i < 80\%$  (basically rational), and 63 cases (11.71%) had  $C_i < 60\%$  (irrational). The main unreasonable evaluation indicators were efficacy assessment, indication, and dosage. **Conclusion** The established DUE criteria of Cinobufagin capsules demonstrated strong scientific validity, practicality, and feasibility. The rationality evaluation of Cinobufagin capsules showed that the clinical applications of the three hospitals were basically rational, but there were still some problems such as inappropriate indications, improper dosage and lack of efficacy evaluation.

**【Keywords】** Cinobufagin capsules; Drug use evaluation; Weighted TOPSIS method; Delphi method

华蟾素是通过水提醇沉法对干蟾皮进行提取进而得到的一类水溶性物质，主要成分为蟾毒内酯类、生物碱类、多肽类、胆固醇类等，具有抗肿瘤、抗炎、止痛、增强心肌收缩力等功效<sup>[1-2]</sup>。华蟾素自 1980 年开始投入临床应用，取得了较好的抗肿瘤疗效，已被《国家基本药物目录》收录。近年来，随着癌症发病率逐年上升，该药的临床应用也逐渐广泛。然而该药价格昂贵，且在临床使用中存在给药频率不足与剂量过小等问题，不合理用药不仅导致其无法充分发挥药物疗效，还会让患者面临高额的经济负担。药物利用评价（drug use evaluation, DUE）是一种系统性、跨学科的绩效改进方法，首要目标是通过持续评估和改进药物使用情况来优化患者的治疗效果<sup>[3]</sup>。目前国内尚无华蟾素胶囊 DUE 标准的相关文献报道，本研究采用德尔菲法<sup>[4]</sup>进行专家咨询，建立并完善华蟾素胶囊的 DUE 标准细则，并以此为依据，采用加权逼近理想解排序法（technique for order preference by similarity to ideal solution, TOPSIS）<sup>[5]</sup>对不同省份三家医疗机构的华蟾素胶囊使用合理性进行分析评价，为临床合理使用该药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 华蟾素胶囊 DUE 标准细则的制定

以华蟾素胶囊药品说明书（核准日期：2022 年 1 月 27 日）为基础，参考相关的国内外指南共

识等文献<sup>[6-13]</sup>，制定华蟾素胶囊 DUE 标准细则初稿。采用德尔菲法进行两轮专家咨询。第一轮邀请全国 16 家三级综合性医院中高级职称的医学、药学专家共 20 名（其中 8 名为高级职称），专家的专业方向主要为肿瘤、感染、中医药等。采用 Likert 5 级评分法，从科学性、实用性和可行性等维度对标准细则初稿的各级条目进行评分，并对有疑义条目提出具体的修改和补充意见，以平均评分  $> 3.5$  分作为该条目保留的标准。研究者根据指标删除标准，结合第一轮问卷中专家的建议对标准细则的具体条目进行修改，确定第二轮专家咨询问卷；同时依据第一轮问卷回访情况确定参与第二轮问卷咨询的专家。第二轮问卷调查采用与第一轮相同的方式，最终制定 DUE 标准细则。

采用问卷回收率衡量专家积极系数，回收率 = 每轮收回的问卷数目 / 每轮发放的问卷数目  $\times 100\%$ ，回收率  $> 70\%$  视为专家积极程度较高<sup>[14]</sup>。专家权威程度（Cr）反映专家对研究内容的知晓程度，由判断依据（Ca）和熟悉程度（Cs）两大因素共同决定<sup>[15]</sup>，计算公式为：Cr = (Ca + Cs) / 2，Cr  $> 0.7$  定义为专家具有较高权威。

### 1.2 基于加权 TOPSIS 法评价华蟾素胶囊的用药合理性

#### 1.2.1 资料来源

采用多中心、回顾性研究方法，收集漳州市第二医院、厦门市海沧医院和赣南医科大学第一

附属医院三家医疗机构 2023 年 1 月—2024 年 6 月住院患者使用华蟾素胶囊的归档病历资料。病历纳入标准：①住院期间使用华蟾素胶囊治疗；②给药的时间、疗程、用法用量和用药结果记录完整；③同一个患者多次入院化疗，只纳入最后一次住院病历。排除标准：①已开医嘱但未执行；②与使用华蟾素胶囊无关的死亡患者病历；③患者在使用华蟾素胶囊治疗后，随即出院并转向院外进行治疗。本研究已取得牵头单位漳州市第二医院科研项目伦理委员会批准（伦理审批编号：LL2023-15），并豁免患者知情同意。厦门市海沧医院和赣南医科大学第一附属医院认同牵头单位的伦理审查。

### 1.2.2 建立数据库

按照“1.1”项下的华蟾素胶囊 DUE 标准细则，制定合理用药评价表，三家医疗机构的点评组成员根据评价表，预先对各自机构抽取的前 20 份病历的用药合理性进行逐项评价，记录点评过程中遇到问题和疑惑，通过线上会议讨论，形成相应的点评规则，对二级指标评价结果分别赋分，合理为 10 分，不合理为 0 分。采用 Microsoft Excel 2016 软件将三家医疗机构的点评结果汇总建立数据库。

### 1.2.3 确立各指标的相对权重

将标准细则中的二级评价指标分别用  $X_1, X_2, \dots, X_n$  代表，专家组通过共同讨论比较二级指标中两两指标之间的相对重要性，应用属性层次模型（attribute hierarchical model, AHM）法分别确定其相对权重系数<sup>[16-17]</sup>。

### 1.2.4 计算病历用药方案与最优方案的接近程度

所有指标都被评估为合理（即每个指标的得分均为 10）代表了最优方案  $a_j^+$ 。所有指标均被评估为不合理（即每个指标的得分均为 0）则代表了最劣方案  $a_j^-$ 。按照公式（1）和（2）计算所有指标与最优方案和最劣方案的距离  $D_i^+$  值和  $D_i^-$  值，上述两式中  $\omega_j$  表示第  $j$  个指标的权重（即“1.2.3”项下得出的各指标权重系数值）。再按照公式（3）计算每个病历与最优方案的接近程度（ $C_i$ ）<sup>[16]</sup>， $C_i \in [0,1]$ ， $C_i$  值越趋近于 1，表示该病历点评结果越靠近最优方案。参考相关文献<sup>[18-19]</sup>，将  $C_i \geq 80\%$  评价为合理用药； $60\% \leq C_i < 80\%$  评价为基本合理用药； $C_i < 60\%$  则评价为不合理用药。

$$D_i^+ = \sqrt{\sum_{j=1}^n [\omega_j(a_{ij} - a_j^+)]^2} \quad \text{公式 (1)}$$

$$D_i^- = \sqrt{\sum_{j=1}^n [\omega_j(a_{ij} - a_j^-)]^2} \quad \text{公式 (2)}$$

$$C_i = \frac{D_i^-}{D_i^+ + D_i^-} \quad \text{公式 (3)}$$

## 2 结果

### 2.1 华蟾素胶囊 DUE 标准细则

两轮问卷调查共发放 30 份问卷（第一轮 20 份，第二轮 10 份），全部收回，回收率 100%，两轮专家积极系数均为 1，由此可见专家积极性高。两轮专家咨询  $C_s=0.91$ ， $C_a=0.85$ ，计算  $C_r=0.88$ （大于 0.7），表明专家的权威程度较高。问卷结果显示，各评价条目在科学性、可行性和实用性方面的平均评分分别为 4.43、4.12 和 4.65 分。两轮问卷调查共收取 20 多条修改意见，主要有：①该药为中成药，适应证建议分为西医诊断和中医诊断；②禁忌证与配伍禁忌有部分重复，应删除其中之一；③疗效监护建议根据 RECIST 评估肿瘤情况；④疼痛评分量表有多种，请补充完整；⑤补充用于治疗慢性乙肝患者的疗效监护具体指标，提高可执行性；⑥补充肿瘤患者生活质量和生存期方面等评估指标；⑦不良反应监护和处置可以合并等内容。根据上述意见修改完善，最终形成的华蟾素胶囊 DUE 标准细则共有 3 个一级指标和 8 个二级指标，见表 1。

### 2.2 病历基本情况

本研究共纳入 538 份病历，其中漳州市第二医院 303 份，厦门市海沧医院 137 份，赣南医科大学第一附属医院 98 份。纳入病例中女性 215 例（39.96%），男性 323 例（60.04%），患者年龄 34~90（ $65.39 \pm 10.60$ ）岁。538 份病历中，535 份因肿瘤使用华蟾素胶囊，3 份用于慢性乙型肝炎。患者基本资料见表 2。

### 2.3 各指标相对权重系数

各二级指标的相对权重见表 3。单项指标权重排名前三为适应证、禁忌证和疗效评估。

### 2.4 病历用药方案与最优方案的接近程度

538 份病历中，最大值为 100.00%，最小值为 49.89%。 $C_i \geq 80\%$ （合理）的有 402 例（74.72%）； $60\% \leq C_i < 80\%$ （基本合理）的有 73 例（13.57%）；

表1 华蟾素胶囊DUE标准细则

Table 1. Drug use evaluation standard rules of Cinobufagin capsules

一级指标	二级指标	评价依据	评价结果
用药指征	适应证	西医诊断：①中、晚期恶性肿瘤；②慢性乙型肝炎 中医诊断：③癌类病（瘀毒内阻证、瘀毒内结证、瘀毒互结证、热毒内蕴证、湿热瘀毒证、湿热毒结证等） <sup>[6]</sup> ；④肝着（肝胆湿热证、瘀血阻络证等） <sup>[12]</sup>	合理：西医诊断符合①或②；中医诊断符合③或④ 不合理：均不符合
	禁忌证	①对本品过敏者禁服 ②孕妇禁服	合理：均不符合 不合理：符合①或②
用药过程	给药途径	①口服	合理：符合① 不合理：不符合①
	给药剂量	①一次2粒，一日3~4次	合理：符合① 不合理：不符合①
配伍禁忌	①禁止与强心药物配伍，如强心苷类药（地高辛及去乙酰毛花苷等）、磷酸二酯酶抑制剂（米力农及氨力农等）、儿茶酚胺类药（多巴胺、多巴酚丁胺等）等 <sup>[20-21]</sup>		合理：符合① 不合理：不符合①
疗效评估	①实体瘤患者可根据瘤体变化、症状评分、体力状况评分/生存质量评分和生存时间/疾病无进展时间等进行疗效综合性评估		合理：符合①或②或③或④ 不合理：均不符合
	a. 瘤体评估：瘤体评估标准参照RECIST指南实体瘤疗效评价标准；分子靶向药物或免疫治疗者可参照mRECIST或irRECIST标准；行PET/CT检查者可参照perRECIST标准 <sup>[22]</sup> b. 症状评分：症状评分标准可参照临床症状积分标准或中医症候积分量表进行评估 <sup>[22]</sup> c. 体力状况/生存质量量表评分：体力状况评分参照KPS评分标准、ECOG PS评分标准或Lansky PS评分标准；生存质量量表可采用EORTC QLQ-C30量表系列、WHOQOL-100和WHOQOL-BREF量表、FACT量表系列等国际通用生存质量量表进行评定 <sup>[22]</sup> ②非实体瘤患者用药期间根据癌种定期检查相应指标，如血常规、网织红细胞计数、免疫球蛋白定量、血清蛋白电泳、微小残留病等，监测检查指标是否改善 <sup>[7]</sup> ③监护肿瘤患者疼痛程度评分，观察患者疼痛程度是否有改善 a. 对癌症患者疼痛的单维度评估工具，推荐使用NRS评分或VAS评分；对交流困难的儿童、老年人等，使用FPS评估 <sup>[8]</sup> b. 对癌症患者疼痛的多维度评估工具，推荐使用BPI评估 <sup>[8]</sup> c. 癌痛患者伴有心理痛苦，推荐使用DT进行筛查 <sup>[8]</sup> d. 对癌痛患者焦虑抑郁的评估，推荐使用PHQ-9和GAD-7量表 <sup>[8]</sup> ④慢性乙肝患者用药3个月后复查肝纤维化四项、HBV DNA定量、ALT、AST、乙肝两对半等有关实验室检查及腹部超声检查、CT、MRI等影像学检查，监测检查指标是否改善及是否有无肝纤维化、肝硬化、门静脉高压征象、肝癌等疾病进展 <sup>[9,23]</sup>		
不良反应	①用药前应仔细询问患者情况、过敏史和既往史，过敏体质者、心脏病患者和脾胃虚弱者应慎用，如确需使用应注意加强监护 ②用药期间监护患者肝功能、心率、心电图等各项指标 <sup>[10,20]</sup> ③监测是否有恶心、呕吐、腹泻、腹痛、腹胀、皮疹、瘙痒、乏力、发热、头晕、头痛、心悸和心律失常等不良反应发生		合理：符合①或②或③ 不合理：均不符合
用药结果	不良反应及其处置 ①出现恶心、呕吐、腹泻、腹痛、腹胀等消化系统反应。若无出现其他严重情况，则无需停药，可继续使用，症状会减轻或消失；若症状无减轻，可对症处理，如调节胃肠道、使用止吐或止泻药等 ②出现皮疹、瘙痒、乏力、发热等局部及全身过敏反应。对于一般过敏反应，应先停止用药，再采取抗过敏或对症治疗手段；一旦出现过敏性休克，需即刻停药并迅速为患者肌内注射肾上腺素，同时给予糖皮质激素、抗组胺类药物，同步补充血容量；若患者伴随喉头水肿，需给予吸氧，在必要情况下，还需开展气管切开、气管插管以及机械通气等治疗操作 <sup>[24-25]</sup> ③其他不良反应：神经系统（头晕、头痛等）；心血管系统（心悸、心律失常等）等。如有发生给予对症治疗及支持治疗，必要时停药 ④收集整理不良反应，上报国家药品不良反应监测中心		合理：符合未出现不良反应，或出现不良反应符合①或②或③或④中处理方式 不合理：出现不良反应，不符合①或②或③或④处理方式

注：PET. 正电子发射计算机断层显像（positron emission computed tomography, PET）；KPS. Karnofsky体力状况（Karnofsky Performance Status）；ECOG PS. 东部肿瘤协作组体力状况（Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status）；Lansky PS. 兰斯基游戏体力状况（Lansky Play Performance Status）；EORTC QLQ-C30. 欧洲癌症研究治疗组织生命质量核心量表（30项版）（European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30）；WHOQOL-100. 世界卫生组织生命质量测定（100项版）（World Health Organization Quality of Life Questionnaire-100）；WHOQOL-BREF. 世界卫生组织生命质量测定（World Health Organization Quality of Life Questionnaire-BREF）；FACT. 癌症治疗功能评价系统（Functional Assessment of Cancer Therapy）；NRS. 数字分级评分（Numerical Rating Scale）；VAS. 视觉模拟评分（Visual Analogue Scale）；FPS. 面部表情评分量表（Faces Pain Scale）；BPI. 简明疼痛评估量表（Brief Pain Inventory）；DT. 心理痛苦温度计（Distress Thermometer）；PHQ-9. 患者健康问卷抑郁量表（9项版）（Patient Health Questionnaire-9）；GAD-7. 广泛性焦虑障碍7项量表（Generalized Anxiety Disorder 7-Item Scale）；HBV DNA. 乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸（hepatitis B virus deoxyribonucleic acid）；ALT. 丙氨酸转氨酶（alanine aminotransferase）；AST. 天冬氨酸转氨酶（aspartate aminotransferase）。

表2 患者基本资料

Table 2. Basic information of the patients

项目	病例数	所占比例 (%)	项目	病例数	所占比例 (%)
年龄 (岁)			病种类型		
<60	141	26.21	肺肿瘤	146	27.14
60~<75	287	53.35	结直肠肿瘤	123	22.86
≥75	110	20.45	乳腺肿瘤	59	10.97
性别			肝肿瘤	50	9.29
男	323	60.04	胃肿瘤	41	7.62
女	215	39.96	食管肿瘤	27	5.02
科室分布			鼻咽肿瘤	19	3.53
肿瘤科	292	54.28	宫颈肿瘤	14	2.60
胃肠外科	184	34.20	卵巢肿瘤	8	1.49
呼吸内科	28	5.20	胰腺肿瘤	7	1.30
消化内科	21	3.90	其他肿瘤	41	7.62
肝胆胰外科	13	2.42	慢性乙型肝炎	3	0.56

表3 各指标相对权重

Table 3. The relative weight of each evaluation index

二级指标	相对权重
适应证	0.225 0
禁忌证	0.139 3
给药途径	0.100 0
给药剂量	0.114 3
配伍禁忌	0.110 7
疗效评估	0.139 3
不良反应监护	0.089 3
不良反应及其处置	0.082 1

$C_i < 60\%$  (不合理) 的 63 例 (11.71%)。

## 2.5 评价指标不合理情况

538 例中有 132 例存在评价指标不合理, 其中 120 例有 1 个指标不合理, 12 例同时存在 2 个指标不合理 (11 例同时存在适应证不适宜和未进行疗效评估, 1 例同时存在适应证不适宜和用法用量不适宜)。不合理的评价指标包括未进行疗效评估 69 例、适应证不适宜 60 例和给药剂量不适宜 15 例。未进行疗效评估主要表现为: 临床使用华蟾素胶囊缓解患者癌性疼痛, 但用药期间未对疼痛程度进行评估。适应证不适宜表现为: 57 例临床诊断为早期恶性肿瘤, 1 例为良性肿瘤, 1 例为恶性肿瘤待排, 1 例诊断为肝硬化失代偿期但无乙型肝炎病毒感染指标。给药剂量不适宜表现为: 13 例给药剂量不足 (10 例为 0.25 g, qd; 2 例为 0.5 g, bid; 1 例为 0.25 g, tid), 2 例超说明书给药剂量 (1 例为 0.75 g, tid; 1 例为 0.1 g, tid)。

## 3 讨论

### 3.1 DUE标准细则

为了确保华蟾素胶囊 DUE 标准细则具有较高

的科学性、实用性和可行性, 制定标准细则参考均来自国内外较权威的指南及循证医学的研究证据<sup>[7, 10, 26]</sup>; 细则中所有指标包含临床用药治疗的全过程, 汇集了临床医生、护士以及临床药师的意见, 以使条款内容更贴近实际临床思维。但由于目前无华蟾素胶囊使用的疗程推荐, 且临床多将华蟾素胶囊用于癌性疼痛患者, 每个患者疼痛阈值不同, 无法用一个确定的疗程时间来判断, 故本标准细则未将疗程纳入指标中。与同类中成药 DUE 研究的对比, 本研究邀请的专家数更多, 其专业范围覆盖更广, 20 位来自全国 16 家三级综合性医院不同专业领域的医学、药学专家, 经过 2 轮专家咨询, 各专家对标准细则大部分条款认同, 专家配合度高, 回复积极, 数据符合统计学要求。

### 3.2 加权TOPSIS法评价

与普通 TOPSIS 法 (通常采用等权重或主观赋权) 相比, 加权 TOPSIS 法通过为不同评价指标赋予差异化权重系数进行评估。通过差异化赋权充分考量各指标重要性, 可避免单一指标主导评价, 使药物利用评价更全面、贴合临床实际需求, 进而提升结果的合理性与可信度<sup>[16]</sup>。本研究利用 AHM 法确定了各个评价指标的权重系数, 既能核算单指标合理率, 也能评估每份病历的整体合理性; 再对 8 项评价指标进行标准化处理后, 构建加权规范化矩阵并计算正负理想解向量, 最终通过数学统计分析得到接近程度值, 以此判定华蟾素胶囊临床应用的合理性。

### 3.3 评价结果分析

#### 3.3.1 疗效评估合理性分析

疗效评价是药品再评价的核心内容之一。20

世纪中期,美国和欧盟已将“疗效评价”纳入药品上市后再评价制度,我国 2015 年发布的《药品再评价管理办法(试行)》亦明确将“疗效评价”列为药品再评价内容<sup>[27]</sup>。华蟾素作为临床广泛应用的抗肿瘤中成药,目前缺乏中医药领域统一的抗肿瘤疗效评价标准。本研究以《实体瘤中医疗效评价标准的再优化与实施》<sup>[22]</sup>为基础,结合癌性疼痛和慢性乙肝等相关权威的指南和共识<sup>[8-9, 11-13]</sup>,构建了既能体现中医临床疗效特点,且肿瘤学者较为认可的华蟾素药物疗效评价标准。建议临床在用药期间规范开展疗效评估,动态监测病情进展与药物疗效,如针对每个病种制定相应评估项目的疗效评估表,用药期间每隔 3 个月对患者进行一次疗效评估,在为患者提供科学用药依据的同时又能尽可能减少药品不良反应的发生。

### 3.3.2 适应证合理性分析

华蟾素作为中医药抗肿瘤代表药物,具有解毒、消肿、止痛作用,可在一定程度上抑制肿瘤细胞生长、控制肿瘤进展,并缓解放化疗或肿瘤压迫所致的疼痛、肿胀等症状<sup>[8, 20, 28]</sup>。对于早期恶性肿瘤,肿瘤病灶通常较为局限,手术切除是首选治疗方式,而华蟾素抗肿瘤作用不及手术直接、彻底,故不作为早期恶性肿瘤的主要治疗手段。罗川等<sup>[23]</sup>研究显示华蟾素在慢性乙型肝炎治疗中可能有效,可提高乙型肝炎病毒 DNA 和乙型肝炎病毒 E 抗原的阴转率。因此建议临床使用该药时应严格把握适应证,充分权衡患者用药的获益与风险,若需超说明书适应证用药,应向医务部提交超说明书备案申请,且临床医师在用药前应向患者充分沟通与告知,若有其他药物选择,不建议超说明书用药。

### 3.3.3 给药剂量合理性分析

给药剂量不足可能导致血药浓度低于有效治疗窗,无法充分抑制肿瘤细胞,甚至诱导肿瘤细胞产生耐药性,增加后续治疗难度,同时给患者带来沉重的经济压力和心理负担。而超说明书给药剂量不仅可能因药物毒性累积加剧不良反应,同时也可能导致免疫系统的抑制,反而降低机体抵抗力<sup>[28]</sup>。目前无华蟾素胶囊超说明书剂量的推荐,建议使用时严格按照说明书推荐的用法用量,以确保用药安全合理。

## 3.4 研究局限性分析

本研究尚存在以下局限性:①邀请的专家数量不够多,高级职称专家较少,且专家涉及的专

业领域不够广泛,可能在一定层面上削弱标准的权威性。②医疗机构数量少,区域性分布较集中,外推性弱;本研究中病历资料主要来源于福建和江西两个省份,可能导致病种不够全面,点评结果反映的问题存在一定的局限性。后期课题组将扩大中心范围,根据点评过程和结果中发现的问题进一步优化和更新本评价标准。③虽然采用 AHM 赋权法可以在一定程度上降低了主观性,但对于各指标的权重确定无统一标准,导致其结果有一定的偏倚。

综上所述,本研究基于多中心回顾性研究数据,运用德尔菲法并结合华蟾素胶囊说明书、权威指南共识等文献,建立了华蟾素胶囊的 DUE 标准细则,为临床合理用药和处方点评提供了新的循证依据。研究采用加权 TOPSIS 法对三家医院的华蟾素胶囊用药数据进行合理性评价,通过量化指标权重和数学建模,使评价结果较传统处方点评更客观、更具临床参考价值。研究结果发现临床主要存在未进行疗效评估、适应证不适宜和给药剂量不当等不合理问题。建议通过前置审方系统完善华蟾素胶囊合理用药规则,比如增加疗效评估弹窗提示、诊断未含有“恶性肿瘤”“癌”等关键词给予拦截、超说明书剂量设置高级别拦截等。

**利益冲突声明:** 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

## 参考文献

- 1 Li FJ, Hu JH, Ren X, et al. Toad venom: a comprehensive review of chemical constituents, anticancer activities, and mechanisms[J]. Arch Pharm (Weinheim), 2021, 354(7): e2100060. DOI: 10.1002/ardp.202100060.
- 2 刘旭, 邵瑞, 田晓轩, 等. 华蟾素抗肿瘤研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(5): 229-234. [Liu X, Shao R, Tian XX, et al. Research progress on anti-tumor of cinobufacini[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2019, 25(5): 229-234.] DOI: 10.13422/j.cnki.sfyjx.20190528.
- 3 Afanasjeva J, Burk M, Cunningham FF, et al. ASHP guidelines on medication-use evaluation[J]. Am J Health Syst Pharm, 2021, 78(2): 168-175. DOI: 10.1093/ajhp/zxaa393.
- 4 Linstone HA, Turoff M, eds. The Delphi method: techniques and applications[M]. Reading, Mass: Addison-Wesley Pub. Co., 1975: 1-300.
- 5 程莉玲, 曹健. 加权 TOPSIS 法在医院综合评价中的应用 [J]. 中国医院统计, 2006, 13(1): 17-19. [Cheng LL, Cao J. Application of weighted TOPSIS in comprehensive evaluation of

- hospital[J]. Chinese Journal of Hospital Statistics, 2006, 13(1): 17–19.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-5253.2006.01.006](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-5253.2006.01.006).
- 6 周岱翰, 主编. 中医肿瘤学 [M]. 广州: 广东高等教育出版社, 2023: 46–48, 682.
  - 7 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 恶性血液病诊疗指南 2023 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 825–918.
  - 8 中国医师协会疼痛科医师分会, 中华医学会疼痛学分会, 国家疼痛专业医疗质量控制中心, 等. 癌症相关性疼痛评估中国专家共识 (2023 版) [J]. 中国疼痛医学杂志, 2023, 29(12): 881–886. DOI: [10.3969/j.issn.1006-9852.2023.12.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-9852.2023.12.001).
  - 9 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 (2022 年版) [J]. 中华传染病杂志, 2023, 41(1): 3–28. DOI: [10.3760/cma.j.cn311365-20230220-00050](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn311365-20230220-00050).
  - 10 中国药典临床用药须知 2020 年版. 中药成方制剂卷 [S]. 2022: 132.
  - 11 北京市疼痛治疗质量控制和改进中心癌痛专家组. 癌痛规范化治疗中成药合理使用专家共识 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(1): 9–17. DOI: [10.3969/j.issn.1006-9852.2021.01.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-9852.2021.01.003).
  - 12 中华中医药学会肝胆病专业委员会, 中国民族医药学会肝病专业委员会. 慢性乙型肝炎中医诊疗指南 (2018 年版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(12): 2520–2525. DOI: [10.3969/j.issn.1001-5256.2018.12.007](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5256.2018.12.007).
  - 13 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药局办公室. 癌症疼痛诊疗规范 (2018 年版) [J]. 全科医学临床与教育, 2019, 17(1): 4–8. DOI: [10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.01.002](https://doi.org/10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.01.002).
  - 14 梁跃红, 何舰, 周晓昕, 等. 传染病暴发 / 流行风险评估指标体系的构建 [J]. 实用预防医学, 2023, 30(5): 621–625. [Liang YH, He J, Zhou XX, et al. Construction of the risk assessment index system for outbreak/epidemic of infectious diseases[J]. Practical Preventive Medicine, 2023, 30(5): 621–625.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-3110.2023.05.027](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-3110.2023.05.027).
  - 15 杜亚玲, 李欣宇, 杨新惠, 等. 基于德尔菲法构建药物重整过程中药物差异分类工具 [J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(13): 1376–1381. [Du YL, Li XY, Yang XH, et al. Using the Delphi method to construct a classification taxonomy for medication discrepancies identified through medication reconciliation[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2022, 42(13): 1376–1381.] DOI: [10.13286/j.1001-5213.2022.13.16](https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2022.13.16).
  - 16 刘继斌, 曲成毅, 王瑞花. 基于属性 AHM 的 Topsis 综合评价及其应用 [J]. 现代预防医学, 2006, 33(10): 1862–1863. [Liu JB, Qu CY, Wang RH. The comprehensive evaluation of Topsis based on attribute AHM and its application[J]. Modern Preventive Medicine, 2006, 33(10): 1862–1863.] DOI: [10.3969/j.issn.1003-8507.2006.10.049](https://doi.org/10.3969/j.issn.1003-8507.2006.10.049).
  - 17 李建明, 刘庆欧, 曲成毅. 综合评价中两种指标权重的确定方法——相似权法和属性 AHM 赋权法 [J]. 山西医药杂志, 2004, 33(6): 492–494. [Li JM, Liu QO, Qu CY. Two methods of determining index weight in comprehensive evaluation: similar weight method and attribute AHM weighting method[J]. Shanxi Medical Journal, 2004, 33(6): 492–494.] DOI: [10.3969/j.issn.0253-9926.2004.06.015](https://doi.org/10.3969/j.issn.0253-9926.2004.06.015).
  - 18 李美娟, 刘秀梅, 李雷, 等. 基于加权 TOPSIS 法的氨甲环酸氯化钠注射液药物利用评价 [J]. 药物流行病学杂志, 2023, 32(12): 1321–1330. [Li MJ, Liu XM, Li L, et al. Drug use evaluation of tranexamic acid and sodium chloride injection based on weighted TOPSIS method[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2023, 32(12): 1321–1330.] DOI: [10.19960/j.issn.1005-0698.202312001](https://doi.org/10.19960/j.issn.1005-0698.202312001).
  - 19 陈国权, 江丽, 张进华. 基于加权 TOPSIS 法的重组人凝血因子 VIIa 的药物利用评价 [J]. 药物流行病学杂志, 2023, 32(4): 384–390. [Chen GQ, Jiang L, Zhang JH. Drug use evaluation of recombinant human coagulation factor VIIa based on weighted TOPSIS method[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2023, 32(4): 384–390.] DOI: [10.19960/j.issn.1005-0698.202304004](https://doi.org/10.19960/j.issn.1005-0698.202304004).
  - 20 Jia J, Li J, Zheng Q, et al. A research update on the antitumor effects of active components of Chinese medicine ChanSu[J]. Front Oncol, 2022, 12: 1014637. DOI: [10.3389/fonc.2022.1014637](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1014637).
  - 21 杨宝峰, 主编. 药理学, 第 8 版 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 234–240.
  - 22 王树堂, 周瑞生, 周岱翰. 实体瘤中医疗效评价标准的再优化与实施 [J]. 中医肿瘤学杂志, 2023, 5(4): 1–5. [Wang ST, Zhou RS, Zhou DH. Re-optimization and implementation of Chinese medicine tumor efficacy evaluation criteria for solid tumors[J]. Journal of Oncology in Chinese Medicine, 2023, 5(4): 1–5.] DOI: [10.19811/j.cnki.ISSN2096-6628.2023.07.001](https://doi.org/10.19811/j.cnki.ISSN2096-6628.2023.07.001).
  - 23 罗川, 赵海誉, 边宝林, 等. 华蟾素注射液治疗慢性乙型肝炎的系统评价 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(17): 212–218. [Luo C, Zhao HY, Bian BL, et al. Cinobufacini injection for chronic hepatitis B: a systematic review[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2014, 20(17): 212–218.] DOI: [10.13422/j.cnki.syfjx.2014170212](https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.2014170212).
  - 24 Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020[J]. World Allergy Organ J, 2020, 13(10): 100472. DOI: [10.1016/j.waojou.2020.100472](https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100472).
  - 25 Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the european academy of allergy and clinical immunology[J]. Allergy, 2014, 69(8): 1026–1045. DOI: [10.1111/all.12437](https://doi.org/10.1111/all.12437).
  - 26 National Comprehensive Cancer Network(NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology: adult cancer pain (V2.2024) [EB/OL]. (2024) [2024–12–16]. <https://www.nccn.org/guidelines>.
  - 27 张海力. 多维度多准则中成药综合评价方法构建及应用研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2023. DOI: [10.27658/d.cnki.gzzzy.2023.000099](https://doi.org/10.27658/d.cnki.gzzzy.2023.000099).
  - 28 叶映泉, 李庆林, 朱耀东, 等. 华蟾素抗肿瘤作用机制研究进展 [J]. 中药药理与临床, 2022, 38(3): 215–221. [Ye YQ, Li QL, Zhu YD, et al. Research progress on the antitumor mechanism of cinobufagin[J]. Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica, 2022, 38(3): 215–221.] DOI: [10.13412/j.cnki.zyy.20211015.003](https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyy.20211015.003).

收稿日期: 2025 年 07 月 10 日 修回日期: 2026 年 01 月 23 日  
 本文编辑: 洗静怡 杨 燕