

祖师麻膏药治疗骨关节炎的 风寒湿痹证临床综合评价*

吕健^{1,2}, 王志飞¹, 谢雁鸣^{1△}, 成冯镜茗¹, 张强¹, 崔鑫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

[摘要] 目的:通过安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性、可及性和中医药特色“6+1”维度,进行临床证据和价值评价,体现祖师麻膏药治疗骨关节炎(风寒湿痹证)的优势和特点。方法:研究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、循证药学、药物经济学、数理统计学、卫生技术评价等方法学,通过专家对准则层、指标层赋予权重,采用多准则决策分析(MCDA)模型及CSC V2.0软件进行计算,综合评价祖师麻膏药治疗骨关节炎(风寒湿痹证)的临床价值。评价结果由高到低依次分为A、B、C、D共4个等级。结果:该药品不良反应主要为皮肤瘙痒、发红、轻微肿胀,均为一般不良反应,停药后逐渐缓解直至消失,未观察到严重不良反应,安全性好,风险可控,评价为A级。Meta分析结果显示祖师麻膏药治疗骨关节炎(风寒湿痹证)在降低视觉模拟疼痛评分(visual analog scale, VAS)评分方面等效于单用吲哚美辛巴布膏,在西安大略麦马斯特大学骨关节炎功能评分(the Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis, WOMAC),疼痛评分降低30%应答率方面优于单用吲哚美辛巴布膏,有效性好,临床意义大,评价为A级。药物经济性评价显示,基于2020年人均可支配收入作为患者意愿支付阈值的假设,骨关节炎患者使用祖师麻膏药治疗比吲哚美辛巴布膏更具有经济性,证据报告比较充分、结果较明确,评价为B级。该药品采用现代水提取技术,使有效成分药物含量更稳定,具备较好的创新性,服务体系与产业创新较突出,评价为B级。对临床医生、护士、药师以及使用本药品的患者具有较好的适宜性,可基本满足临床用药需求,评价为B级。药材资源不存在短缺及供应限制,覆盖全国4025家医院,年产能可达3000万张,可满足供应需求,可及性评价为A级。祖师麻膏药的主要成分祖师麻与其基质“武威膏药”均为民族药,属于传统医药经典名方,中医药特色较突出,评价为B级。结论:临床综合评价结果显示,祖师麻膏药治疗骨关节炎(风寒湿痹证)临床价值综合评价为A类,依据国家卫生健康委发布的《药品临床综合评价管理指南(2021年版试行)》,建议按程序转化为基本临床用药管理的相关政策结果。

[关键词] 祖师麻膏药;骨关节炎;风寒湿痹证;临床综合评价

[中图分类号] R684.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2025)04-0070-09

Clinical Comprehensive Evaluation of Zushima Plaster for Osteoarthritis (Wind-cold-dampness Arthralgia Syndrome)

LYU Jian^{1,2}, WANG Zhifei¹, XIE Yanming^{1△}, CHENG Fengjingming¹, ZHANG Qiang¹, CUI Xin¹

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

Abstract Objective: To assess clinical evidence and value from the aspects of safety, effectiveness, economy, innovation, suitability, accessibility and "6+1" dimensions of TCM characteristics, so as to reflect the characteristics and features of Zushima plaster in the treatment of osteoarthritis (wind-cold-dampness arthralgia syndrome). Methods: The study, adopting a combination of qualitative and quantitative evaluation methods, based on evidence-based medicine, epidemiology, clinical medicine, evidence-based pharmacy, pharmacoeconomics, mathematical statistics, health technology assessment (HTA) and others, conducts the calculation using the multicriteria decision analysis model (MCDA) and CSC V2.0 software through expert assigning the weights to criteria and indicator levels, in order to comprehensively assess clinical values of Zushima plaster in the treatment of osteoarthritis (wind-cold-dampness arthralgia syndrome). The evaluation results are categorized into four grades, A, B, C and D. Results: The adverse reactions of the drug are mainly itching, redness and slight swelling of the skin, all of which are general adverse reactions, gradually relieved until disappeared after the withdrawal. No severe adverse reaction

was observed with good safety and controlled risks, rated as grade A. Meta analysis showed that *Zushima* plaster in the treatment of osteoarthritis (wind-cold-dampness arthralgia syndrome) was better than single use of indomethacin cataplasm in reducing VAS scores, superior to single use of indomethacin cataplasm in WOMAC and in terms of pain scores reducing the response rate by 30%, with good validity and clinical significance, evaluated as level A. Drug economy evaluation found that, assuming that the threshold for patient willingness to pay is based on per capita disposable income in 2020, treatment of osteoarthritis patients with *Zushima* plaster was more economic than indomethacin cataplasm with sufficient evidence reports and clear results, and rated as grade B. *Zushima* plaster adopts modern water extraction technology to make the content of effective component drugs more stable, showing good innovation, with more outstanding service system and industrial innovation, and it is rated as grade B. It has good suitability for clinicians, nurses, pharmacists and patients, which can basically meet the needs of clinical uses of the drugs, rated as grade B. There are no shortages and supply constraints in herbal resources, covering 4,025 hospitals across the country, with an annual capacity of 30 million units, which can meet the supply demand, accessibility is assessed as grade A. The main component of *Zushima* plaster and its matrix "*Wuwei* plaster" are folk medicine, belonging to the classic prescription of traditional medicine, with prominent characteristics of traditional Chinese medicine, evaluated as grade B. Conclusion: The comprehensive evaluation results of drugs show that the clinical value of *Zushima* plaster in the treatment of osteoarthritis (Wind-cold-dampness arthralgia syndrome) belongs to category A, according to the Guidelines for Comprehensive Clinical Evaluation of Drugs (2021) issued by the National Health Commission, it is suggested to be transformed into the relevant policy results of basic clinical medication management according to the procedures

Keywords *Zushima* plaster; osteoarthritis; wind-cold-dampness arthralgia syndrome; clinical comprehensive evaluation

骨关节炎是关节的缓慢进行性退行性疾病,导致软骨不可逆转损伤、软骨下骨硬化和滑膜发炎^[1]。该病好发于中老年人,常导致关节疼痛、僵硬和活动受限,致残率较高,同时由于长寿和肥胖症的增加,骨关节炎造成医疗保健的成本迅速增长,给家庭和社会带来沉重的精神和经济负担^[2]。据2017年统计数据显示,全世界约有3亿人患有骨关节炎,该病发病率随年龄增长显著增加,40岁以上人群为10%~17%,60岁以上人群为50%,75岁以上人群为80%,致残率为53%^[3]。随着老年人口比例的增加,预计到2030年将有近4亿人患有骨关节炎^[4]。美国相关研究机构估计每年在骨关节炎方面损失的医疗成本和收入花费达3030亿美元^[5]。巨大的疾病负担和经济负担,需要寻求有效、安全的防治方案,以减少这种慢性衰弱疾病的发生率,减轻疼痛,避免功能丧失。

《中国骨关节炎诊疗指南》(2021年版)非甾体抗炎药治疗可缓解症状,延缓病程,减轻疼痛,但无法彻底治愈该疾病,且用药周期长,患者易出现耐药、上瘾等不良反应,临床应用受限^[6],且老年人身体机能下降,长期用药的不良反应发生率较高^[7]。祖师麻膏药是治疗骨性关节炎的一种外用疗法,主要成分为祖师麻,具有祛风除湿,活血止痛的功效,用于风寒湿痹、瘀血痹阻经脉,症见肢体关节肿痛、畏寒肢冷,局部肿胀有硬结或瘀斑。该药无刺激性气味,可显著改善关节运动功

能。药品临床综合评价是基本药物遴选和动态调整、促进临床合理用药等工作的基础支撑。本研究基于药品资源配置角度,梳理祖师麻膏药治疗骨关节炎(风寒湿痹证)的安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性、可及性和中医药特色“6+1”维度的临床证据,综合评估临床价值,为临床合理用药及国家医药管理部门决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源 祖师麻膏药治疗骨关节炎(风寒湿痹证)的安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性、可及性和中医药特色(“6+1”维度)的证据信息来源见表1。

1.2 评价方法 本研究根据2021年国家卫健委发布的《药品临床综合评价管理指南(2021年版(试行))》^[8]及中成药临床综合评价技术规范和报告规范^[9-10],应用循证医学、问卷调查、真实世界研究、卫生技术评价、药品经济学评价等方法学,采用多准则决策分析(multi-criteria decision analysis, MCDA)模型^[11],从安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性、可及性和中医药特色“6+1”维度,构建中成药临床价值综合评价多准则决策模型框架^[12]。采用中成药临床证据和价值评价软件(clinical evidence and value evaluation software of Chinese patent medicine, CSC, V2.0)进行价值计算,评价结果由高到低分为A、B、C、D共4个等级。见图1。

表1 祖师麻膏药“6+1”维度的资料来源

维度	资料来源
安全性	药品说明书、文献资料(安全性Meta分析/系统综述、各种类型的临床研究文献、个案报道等)、国家药品不良反应自发呈报系统(SRS)、官方网站(国家药品监督管理局、药源性疾病信息网、合理用药国际网络临床安全用药监测网等)、灰色文献(如制药企业的安全性研究资料、药物警戒和风险管理资料、定期安全性更新报告等)。
有效性	药品说明书、适应症相关诊疗指南/专家共识、文献资料(有效性Meta分析/系统综述、各种类型的临床研究文献等)、临床试验注册网站(如中国临床试验注册中心、Clinical Trials.gov)、灰色文献。
经济性	文献资料、灰色文献(如企业的经济学研究)。
创新性	创新性问卷调查、专家访谈、企业的服务体系(制药工艺、销售网络)、产品相关专利、科研成果及科研奖励。
适宜性	对患者、医生、护士、药师的适宜性调查问卷。
可及性	可及性问卷调查、专业的医药门户网站(如米内网、药源网、药智网)、灰色文献(企业的中标、销售资料)。
中医药特色	专家访谈、文献资料等。

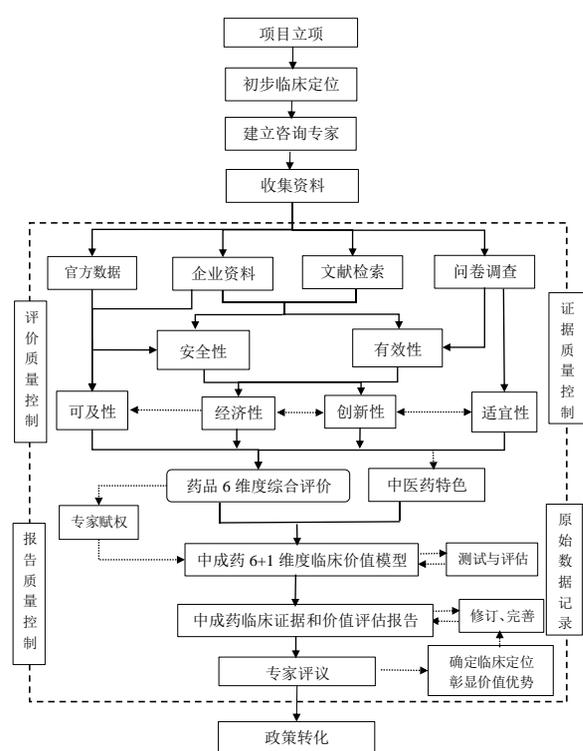


图1 临床综合评价技术路线图

1.3 质量控制 本研究实施全过程质量控制,其中文献检索、文献筛选及证据质量评价均严格按照国际公认的循证医学证据评价方法,评价结果通过专家会议进行全面审核,对评价过程的原始数据、专家意见、问卷调查等留档保存。

2 药理与药学特性

药理药效学研究表明,祖师麻膏药和祖师麻干膏均有明显的镇痛作用,祖师麻膏药镇痛作用更强,可持续2 h。祖师麻膏药和祖师麻干膏有相同的抗炎效果,可持续5 h。武威膏药(基质)镇痛和抗炎作用不明显,但用祖师麻干膏与武威膏药制成的祖师麻膏药,有使药效增强的作用。急性刺激性试验结果表明,祖师麻膏药、祖师麻干

膏及武威膏药(基质)与家兔皮肤接触6 h后,在24 h内未产生刺激反应及其他不良反应。皮肤过敏试验表明,祖师麻膏药、祖师麻干膏及武威膏药(基质)与豚鼠皮肤初始接触后,再进行激发接触,未见动物导致皮肤过敏状态。故认为祖师麻膏药皮肤用药无刺激反应,亦不会产生皮肤过敏性接触性皮炎。

3 结果

3.1 安全性

3.1.1 证据概述

3.1.1.1 药品上市后安全性信息 2016—2020年5年期间,国家药品不良反应监测中心自发呈报系统反馈的数据显示,祖师麻膏药不良反应报告共计97例,其中4例患者用药批号非制药企业生产批号,主要不良反应为皮肤瘙痒、发红、轻微肿胀,均较轻微,停药后皮肤刺激现象缓解直至消失。未观察到严重不良反应。

文献研究显示,使用祖师麻膏药过程中可能出现极轻微的皮肤红、肿、瘙痒等不良反应,但停药后都可痊愈,不需其他干预。同时,祖师麻膏药对血常规、尿常规、肝功能、肾功能、血铅水平均无影响。2021年最新开展的1项Meta分析(灰色文献)结果显示,在纳入的5项研究中,有4项研究报道了不良反应发生的情况,与祖师麻膏药相关的不良反应主要包括红斑、水泡等皮肤刺激症状,均无需特殊处理便自行恢复。未观察到严重不良反应。

3.1.1.2 药物警戒措施 药品上市后,制药企业建立了药物警戒专门机构,负责收集文献、上市后研究、咨询、投诉、销售等渠道的药物警戒、不良反应的报告与监测工作。建立了不良反应报告和监测管理制度、不良反应年度报告制度,定期撰写安全性更新报告,以及按要求开展说明书更新工作。

近3年无因产品不合格而被召回的情况,未有被药品监管机构通报的情况,未有被药品监管机构约谈的情况,无其他品种召回/通报/约谈的相关情况。

3.1.2 证据评价 安全性维度评价从2个方面开展,一是证据的充分性,二是已知风险。结合自发呈报系统数据、安全性Meta分析、基于文献数据库的回顾性分析研究,根据安全性证据充分性评价原则,该药的安全性证据比较充分,安全性结论较明确。根据SRS数据和文献分析结果,该药未观察到严重不良反应,已知风险小。

以证据的充分性为横坐标,以已知风险为纵坐标,构建象限系矩阵^[13]。综合证据充分性和已知风险2个方面结果,运用CSC v2.0软件计算安全性标准化效用分数为0.75分,基于现有研究,认为风险可控,安全性好,评价为A级。见图2。

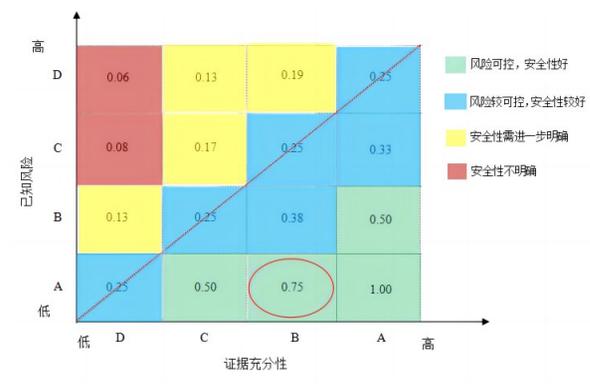


图2 安全性证据-风险矩阵

3.2 有效性

3.2.1 证据概述

3.2.1.1 系统评价与Meta分析 Meta分析(灰色文献)共纳入5项研究^[14-18],总样本量为896例,试验组448例,对照组448例。Meta分析结果显示:祖师麻膏药治疗骨关节炎的显效率优于常规治疗($RR=2.00, 95\%CI: 0.94\sim 4.25, P=0.007$);祖师麻膏药联合常规治疗方法治疗骨关节炎的显效率优于单纯常规治疗($RR=1.46, 95\%CI: 1.22\sim 1.75, P<0.0001$);祖师麻膏药治疗骨关节炎在降低VAS评分方面等效于吲哚美辛巴布膏($MD=3.8, 95\%CI: 0.6\sim 8.2, P=0.09$)。基于现有数据和方法,祖师麻膏药联合常规治疗措施治疗骨关节炎可提高显效率,在降低VAS评分方面等效于吲哚美辛巴布膏。AMSTAR质量评价发现,除了无法评估发表偏倚可能性(未达到10篇)、未说明相关利益冲突之外,其他报告条目均符合质量标准,Meta分析报告总体质量较高。GRADE证据质量评级发现,结局指标中,由于存在未报告随机序列产生、

分配隐藏、盲法等具体实施方案,及样本量过少等原因,纳入的研究整体质量不高,需采用大样本、设计严谨、符合国际规范的临床试验方案提高证据质量级别。

3.2.1.2 临床实践指南与高质量RCT 经系统检索,纳入了1项2019年由中华中医药学会发布的《骨关节炎病证结合诊疗指南》^[19],指南中推荐祖师麻膏药治疗骨关节炎为A级证据,且强推荐,为外用药中的首选。通过对《骨关节炎病证结合诊疗指南》进行AGREE II^[20]质量评价,发现在评价领域范围和目的、参与人员、严谨性、清晰性为高质量(领域得分均高于70%),在应用性(领域得分63%)、独立性(领域得分57%)方面质量有待提高。另外纳入了1项2021年发表的高质量RCT^[15],研究以吲哚美辛巴布膏为阳性对照药,主要结局为视觉模拟量表VAS评分,次要结局指标为WOMAC评分。结果显示,单用祖师麻膏药治疗骨关节炎在降低VAS评分方面等效于单用吲哚美辛巴布膏,单用祖师麻膏药WOMAC疼痛评分降低30%应答率方面优于单用吲哚美辛巴布膏。通过对祖师麻膏药治疗骨关节炎RCT进行ROB质量评价,发现研究详细介绍了随机序列产生、分配隐藏、盲法的具体实施内容及方法,研究整体质量较高。

3.2.2 证据评价

3.2.2.1 评价原则有效性证据 采用纳入的指南《骨关节炎病证结合诊疗指南》推荐祖师麻膏药治疗骨关节炎,其证据质量按照AGREE II评价标准进行评价。证据价值按照PICO原则来衡量,因P(疾病/证候/人群)已确定,因此从I(干预措施的情况)、C(对照组设置情况)、O(评价指标的重要性)3个指标来评价。采用证据价值的综合加权乘积模型(weighted product model, WPM)。有效性证据综合以证据价值为横坐标,证据质量为纵坐标,构建象限系矩阵,并计算有效性效用分数(取有效性标准化效用分数的最高分转换为证据分类)。

3.2.2.2 评价结果 1)《骨关节炎病证结合诊疗指南》有效性证据质量评估结果:《骨关节炎病证结合诊疗指南》推荐祖师麻膏药治疗骨关节炎,强推荐,其有效性证据质量评价按照AGREE II^[20]评价标准进行评价。按照AGREE II评价标准,如果6个领域得分均高于70%,则为高质量指南,但此指南在应用性和独立性领域中的质量有待提高,所以指南质量降一级,评为B级,指南整体质量较高。2)祖师麻膏药治疗骨关节炎有效性临床价值评估结果:证据价值评价按照PICO原则来衡量,

《骨关节炎病证结合诊疗指南》推荐祖师麻膏药治疗骨关节炎(A级证据,强推荐)的证据来源于1项多中心随机对照试验,祖师麻膏药在治疗膝骨关节炎方面与吲哚美辛巴布膏(指南推荐用药)对照比较,起效较快,对于视觉模拟疼痛评分(visual analog scale, VAS), (核心指标)的改善等效,证据价值认为临床意义大;祖师麻膏药24 h组在改善西安大略麦克马斯特大学骨关节炎功能评分(the Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis, WOMAC)骨关节炎指数评分(核心指标)方面,疼痛维度“平地走路”条目、躯体功能维度“上楼梯与较重的家务活条目”评分均优于吲哚美辛巴布膏组,证据价值认为临床意义大。

综合证据质量和证据价值两个方面,运用CSC v2.0软件计算有效性标准化效用分数为0.74,见图3。对有效性标准化效用分数分级,取有效性标准化效用分数的最高分转换为证据分类,因此祖师麻膏药有效性评价为A级,认为有效性好,临床意义大。

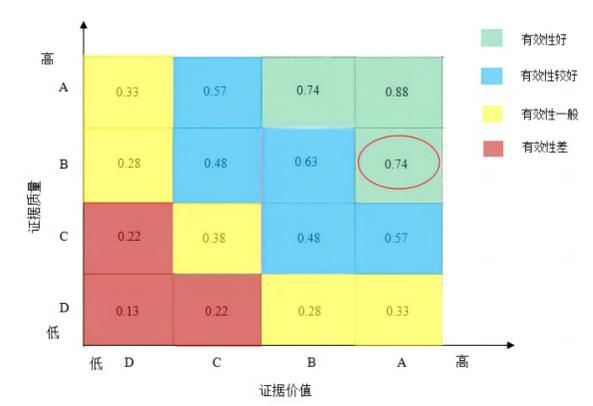


图3 有效性证据价值-质量矩阵

3.3 经济性

3.3.1 证据概述

3.3.1.1 药物经济性评价 基于已发表的随机对照试验^[15],研究采用决策树模型对祖师麻膏药VS吲哚美辛巴布膏干预骨关节炎进行成本效果分析,通过疗效指标WOMAC疼痛评分应答率(降低≥30%)来评价2种治疗方案的经济性,模型模拟的时间跨度为14天。研究使用软件Treeage Pro 2018.2.1构建决策树模型^[21],进行成本效果分析和敏感性分析^[22]。基础分析使用成本效果分析计算增量成本效果比(incremental cost-effectiveness analysis, ICER)。基础分析的患者意愿支付阈值参考2020年人均可支配收入(32189元,国家统计局)。敏感性分析考虑的变量包括祖师麻膏药单价、患者用药依从性、患者用药天数、

吲哚美辛巴布膏的药品单价、两组效果参数等。

结果显示,患者用药治疗后2周,增量成本效果比为1638.10元,约为0.05倍2020年人均可支配收入。敏感性分析结果显示研究结果较为稳健。因此,本研究认为,基于2020年人均可支配收入作为患者意愿支付阈值的假设,骨关节炎患者使用祖师麻膏药治疗比吲哚美辛巴布膏可能更具有经济性。

3.3.1.2 中成药费用情况分析 祖师麻膏药出厂价格为53.09元(2贴/盒,10 g/贴),中标价格/销售价格为57.71元(每贴28.86元),日均费用:9.62元/天,疗程费用共计143.43元(每3日1贴,2周为1疗程,按5贴计算)。

3.3.2 证据评价

3.3.2.1 质量评价经济性质量评价 通过CASP清单来进行评价^[23]。研究基于祖师麻膏药治疗骨关节炎的RCT,评价祖师麻膏药治疗骨关节炎的经济性,样本量为264例,研究进行了成本-效果及敏感性分析;在干预成本和结果方面,对成本和结果的贴现率进行了调整,基于2020年人均可支配收入作为患者意愿支付阈值的假设,进行了替代方案的描述和敏感性分析。CASP评价清单的12个条目中,第1、2、5、7、10条目涉及多条判断提示,经项目组内部达成共识,12位成员对权重进行背对背打分,得出每条判断提示的权重,进一步加权求和得出每个条目的最终得分,然后取CASP清单12个条目得分的算术平均值,作为经济性证据质量评分。

根据评分标准,通过计算CASP清单12条目得分的均值,评价其经济性研究质量。祖师麻膏药治疗骨关节炎的经济学证据质量评价 $\bar{x}=0.99$ 。认为研究问题明确,结果比较可靠。

3.3.2.2 价值评价经济性价值 从增量效应水平和成本水平两个方面进行评价。增量效应水平反映了试验组干预效应在对照组干预效应基础上提高的效应量。干预方案成本水平反映了试验组干预方案成本占对照组干预方案成本的比值大小。

祖师麻膏药治疗骨关节炎的经济学评价,比较了单用祖师麻膏药与单用吲哚美辛巴布膏的临床获益,其主要结局指标为WOMAC疼痛评分(降低30%)应答率。研究显示,单用祖师麻膏药和单用吲哚美辛巴布膏治疗2周后的WOMAC疼痛评分(降低30%)应答率分别为78.4%和64.7%,其组间差异有统计学意义($P<0.05$);基于此,试验组患者WOMAC疼痛评分至少降低30%作为临床有效应答,按照等级分级(评分降低水平共3级)视为提升1

个层级的效果,认为单用祖师麻膏药治疗骨关节炎在WOMAC疼痛评分(降低30%)应答率方面的增量效应较大。成本数据分析显示,单用祖师麻膏药组直接医疗成本为416.08元,单用吲哚美辛巴布膏组直接医疗成本为191.66元;基于此,成本水平=416.08÷191.66=2.17,表明单用祖师麻膏药干预方案成本占单用吲哚美辛巴布膏干预方案成本比值为2.17,成本高。综合经济学质量评价和价值评价结果,运用CSC v2.0软件计算祖师麻膏药治疗骨关节炎的经济性标准化效用分数为0.55,评价为B级,即经济性结果较好,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。

3.4 创新性

3.4.1 证据概述

3.4.1.1 临床创新性 祖师麻膏药是将祖师麻药材的水提取物浓缩干燥后的祖师麻干膏粉,加到用独特工艺炼制的武威膏药基质中制成的中国传统黑膏药,现代化的水提取技术,使有效成分药物含量更稳定。祖师麻膏药为传统黑膏药,载药量大,作用持久,临床定位标本兼治,止痛更治痛,显著改善关节运动功能。膏药不含生草乌和生川乌之类大毒的药材,无特殊安全问题。就日均费用而言,祖师麻膏药在同类药品中最低,具有较好的“性价比”优势。

3.4.1.2 企业服务体系创新性 制药企业建立了严格的原药材采购风险管理制度,建成了现代化、自动化、信息化更高的新工厂,在保证供应、保障基层配备、保障药品安全、保障药品有效、保障药品价格合理方面均采取了多项创新性措施。

3.4.1.3 产业创新性 制药企业研究的“野生祖师麻人工种子繁育方法”获得了国家发明专利。在企业理念、药材资源管理上创新、制药工业上的创新、生产工艺、质量控制、科技研发、企业管理、市场营销方面均采取了多项创新性措施。

3.4.2 证据评价 创新性评价设置共3个一级指标,18个二级指标。针对每个二级指标进行评价,评价级别为创新性好、创新性比较好、创新性一般、创新性差。运用CSC v2.0软件,计算创新性标准化效用分数为0.61,评价为B级,认为祖师麻膏药创新性较好。

3.5 适宜性

3.5.1 证据概述 通过2021年5—6月采用APP问卷星实施调查。医护版共调查医护人员452人,435人具有该药品使用经验。其中男性313人(71.95%),女性122人(28.05%);职业:医生368人

(84.6%),护士7人(1.61%),临床药师18人(4.14%),其他42人(9.66%);职称:高级职称129人(29.66%),中级职称220人(50.57%),初级职称86人(19.77%)。患者版共调查203名患者,197名使用过祖师麻膏药,其中男性110人(55.84%),女性87人(44.16%);门诊184人(93.4%),住院13人(6.6%)。按照费用类别分类,其中医保113人(57.36%)、自费72人(36.55%)、其他12人(6.09%)。被调查者来自天津、甘肃、上海、陕西、辽宁、河南、江苏、浙江、山西、四川、福建、新疆、黑龙江、湖南、河北、黑龙江、山东、广东、青海、吉林、重庆等省市自治区。

祖师麻膏药剂型为膏药,方便储运;剂型与适应症适宜,用法易为医护掌握和接受;不需要特殊时间给药;一般不需要个体化治疗方案,无特殊技术和管理要求。从医护人员适宜性和患者适宜性两个角度进行评估,结果发现,祖师麻膏药整体适宜性较好。

3.5.2 证据评价 适宜性维度评价根据调查问卷结果,对等级资料赋分。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。医护人员适宜性方面,配制及给药方便度0.82分,ADR救治难易0.87分,个体化方案0.86分,技术与管理要求0.86分,政策与宣传推广0.77分;患者的适宜性方面,药品特性与用法0.84分,安全性和经济性影响0.76分,药品信息影响0.77分,供应与贮运方便度0.84分。

运用CSC v2.0软件评价结果显示,祖师麻膏药适宜性评分为0.82分,评价为B级。认为祖师麻膏药对临床医生、护士、药师及使用本药品的患者来说,适宜性较好,可基本满足临床用药需求。

3.6 可及性

3.6.1 证据概述

3.6.1.1 药品价格水平 根据米内网2021年最新中标价格,祖师麻膏药中标规格10 g×2贴/盒,价格为28.86元/张,日均费用为9.62元/天。在同类外用药品中,按照药品价格和日剂量计算,祖师麻膏药日均费用在同类药品中最低。每3日1贴,2周为1个疗程,祖师麻膏药疗程费用(按5贴计算)为28.86元/贴×5贴=144.3元。

3.6.1.2 可负担性 药品可负担性采用药品日治疗费用、每个疗程治疗费用及占可支配收入比例进行评价。祖师麻膏药限定日剂量(defined daily dose,DDD)=1贴/次×10 g/贴÷3天=3.33 g/(天·人)。祖师麻膏药2020年总销量约435.2万贴(10 g/贴),共10 g×435.2万贴=4352

万克,则平均日总用量为 $4.352 \times 10^7 \text{g} \div 365 \text{天} = 1.192 \times 10^5 \text{g/天}$ 。祖师麻膏药用药频度(defined daily dose system, DDDs) $= 1.192 \times 10^5 \text{g/天} \div 3.33 \text{g/(天} \cdot \text{人)} = 3.58 \text{万人}$ 。祖师麻膏药限定日费用(defined daily dose consumption, DDDc) $= 435.2 \text{万贴} \times 28.86 \text{元/张} \div 365 \text{天} \div 3.58 \text{万人} = 9.61 \text{元/天}$ 。

按两周疗程计算治疗费用占比,祖师麻膏药疗程费用为144.3元。城镇居民治疗费用占比 $= 144.3 \text{元} \times (1-0.8) \div 40378 \text{元} = 0.07\%$;农村居民治疗费用占比 $= 144.3 \text{元} \times (1-0.7) \div 15204 \text{元} = 0.28\%$ 。城镇居民及农村居民使用祖师麻膏药的治疗费用占比极小。城镇居民可负担性 $= 9.61 \text{元} \times (1-0.8) \div (40378 \div 365) \times 100\% = 1.7\%$;农村居民可负担性 $= 9.61 \text{元} \times (1-0.7) \div (15204 \div 365) \times 100\% = 6.9\%$ 。因此,城镇居民及农村居民对于祖师麻膏药具有良好的可负担性。

3.6.1.3 可获得性 祖师麻膏药在全国范围销售,覆盖4025家医院。各级医院配备情况:三级医院24%,二级医院30%,基层医院46%。祖师麻膏药年产量为3000万张,2020年销售435.2万张(10g/张),销售额1.19亿元。按照两周一个疗程费用进行计算,2020年接受治疗的人数约为 $1.19 \text{亿元} \div 144.3 \text{元} = 824 \text{671人}$ 。药材资源不存在短缺及供应限制,药材资源可持续。

3.6.2 证据评价 按照疗程为2周计算各同类药品疗程总费用,祖师麻膏药疗程费用在同类药品中最低。城镇居民及农村居民使用祖师麻膏药的治疗费用占比极小,可负担性较好。祖师麻膏药可获率高、无需特殊保存条件、临床使用无其他处方限制条件。综合以上3个方面,运用CSC v2.0计算本品的可及性标准化效用分数为0.8,评价为A级,认为祖师麻膏药可及性好。

3.7 中医药特色

3.7.1 证据概述

3.7.1.1 中医理论 祖师麻膏药的基质“武威膏药”是由胡麻油、红丹、铅粉、密陀僧熬制的传统黑膏药,有三百多年的传承历史,具有活血、生肌、止痛的功效。祖师麻味苦、辛,性温,有小毒,具有祛风通络、活血止痛的功效,用于风湿痹痛、头痛、痈疮毒、跌打损伤、胃脘疼痛。祖师麻膏药是将祖师麻药材的水提取物浓缩干燥后的祖师麻干膏粉,加到用独特工艺炼制的武威膏药基质中制成的中国传统黑膏药。通过添加水提取的祖师麻干膏粉而不是采用传统的油炸提取方法,避免了高温对活性成分的损害,它在传统工艺的黑膏药上

进行了继承和创新,是传统工艺和现代制药技术的完美结合。传统的武威膏药基质和祖师麻干膏粉配合能更好的起到祛风除湿、活血止痛作用。

3.7.1.2 人用经验 祖师麻膏药自1980年7月18日上市以来,根据销售量估算,每年约有200万人次使用。1992年中国人民解放军第一医院蒲大才主任医师首次将祖师麻膏药临床应用经验进行总结,在临床上证明了祖师麻膏药的有效性。此外,研究系统梳理了祖师麻膏药上市后治疗骨关节炎、类风湿关节炎、腰肌劳损等疾病的临床研究,以评价祖师麻膏药为目的的临床总样本量达1457例(试验组)。祖师麻膏药是甘肃省第四批省级非物质文化遗产代表性项目(传统医药类),其底膏配方及工艺源于300多年历史的武威膏药(万应膏),属于典型的传统医药经典名方。

3.7.2 证据评价 综合考虑药品的中医药理论基础和人用经验(是否为1911年以前的经典名方、院内制剂或协定方、已发表2000例及以上的真实世界研究),将中医药特色评定分为中医药特色突出、中医药特色较突出、有中医药特色、中医药特色不明显4个类别。祖师麻膏药的主要成分祖师麻与其基质“武威膏药”均为民族药,祖师麻膏药是甘肃省第四批省级非物质文化遗产代表性项目(传统医药类),其底膏配方及工艺源于三百多年历史的武威膏药(万应膏),属于典型的传统医药经典名方。因此,评价为B级,认为中医药特色较突出。

3.8 价值综合评价 根据安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性、可及性和中医药特色“6+1”个维度的评价结果,通过雷达图展示,见图4。利用中成药临床价值综合评价多准则决策分析模型,采用CSC v2.0计算得出祖师麻膏药治疗骨关节炎(风寒湿痹证)的综合评分为0.80,临床综合评价为A类,临床价值好,建议按程序转化为基本临床用药管理的相关政策结果。

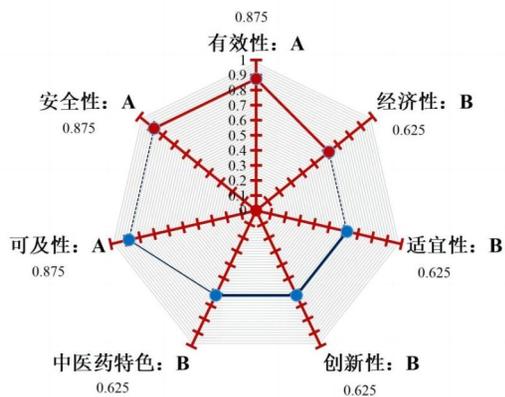


图4 临床综合评价雷达图

4 讨论

药品上市并不意味着对其评价的结束,而是表明药品已具备在全社会范围内对其进行更深入研究的临床价值评价。随着医疗卫生技术的发展以及药品新的适应症或用法用量等方面的更新,非常有必要对上市药品开展临床综合评价,以确保其临床应用合理性。药品综合评价是评价主体应用多种评价方法和工具开展的多维度、多层次证据的综合评判。药品综合评价以政策转换为目标,以卫生技术评估为基本方法学框架,基于临床真实用药数据,汇总分析多属性多维度证据,进行价值判断,形成支撑药品供应保障决策的系统性证据链。

2018年《国家药品临床综合评价总体工作方案》^[24]明确提出:“建立以基本药物为重点的临床综合评价体系”。2019年4月国家卫生健康委发布《国家卫生健康委关于开展药品使用监测和临床综合评价工作的通知》^[25],提出:“要以药品临床价值为导向,推动有关证据用于国家基本药物目录的遴选和动态调整,提高合理用药水平。”2021年国家卫生健康委发布了《药品临床综合评价管理指南(2021年版试行)》^[8]制定了中成药综合评价方法。本研究充分运用卫生技术评估方法等多学科工具,在安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性、可及性6个维度基础上,遵循中医药自身的发展规律和优势特色,建立“6+1”维度的中成药临床综合评价体系,具有一定的创新性和独特性,同时充分弘扬了“传承精华、守正创新”精神。采用MCDA模型解决了中成药临床证据散乱、证据的质量参差不齐、评价标准不一的难题,构建中成药待评估的目标问题,确定决策准则及其权重,基于决策准则进行临床证据整合及价值评估。MCDA可帮助决策者在决策过程中考虑多个准则,其评价过程客观、连续和可问责,可以提供更系统、更全面的证据。同时采用CSC v2.0软件计算价值总分的定性定量相结合方式,创新性的对祖师麻膏药治疗骨关节炎(风寒湿痹证)进行临床价值综合评价。

评价结果显示,祖师麻膏药风险可控,安全性好。在治疗骨关节炎(风寒湿痹证)方面,《骨关节炎病证结合诊疗指南》推荐祖师麻膏药治疗骨关节炎,强推荐,且指南整体质量较高;高质量RCT研究显示单用祖师麻膏药治疗骨关节炎在降低VAS评分等效于单用吲哚美辛巴布膏;单用祖师麻膏药WOMAC疼痛评分降低30%应答率方面优于单用吲哚美辛巴布膏。Meta分析结果显示,祖师

麻膏药治疗骨关节炎的显效率优于单用常规治疗;祖师麻膏药联合常规治疗骨关节炎的显效率优于单用常规治疗;认为祖师麻膏药有效性好,临床意义大。祖师麻膏药治疗骨关节炎的药物经济评价结果说明本品经济性结果较好,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。祖师麻膏药对临床医生、护士、药师以及使用本药品的患者具有较好适宜性,可基本满足临床用药需求。祖师麻膏药疗程费用均低于同类药品,药品治疗费用对于城镇及农村居民的可负担性较好,本品在全国范围4025家医院销售,年产能可达3000万张,可获得性好,总体认为祖师麻膏药可及性好,具有较好的创新性。临床价值综合评价认为祖师麻膏药治疗骨关节炎(风寒湿痹证)临床价值好,中医药特色较突出,可以直接按程序转化为基本临床用药管理的相关政策结果。

本研究尚存在一些不足之处,如经济性评价只考虑了直接成本,未考虑间接成本及隐性成本,并未从全社会角度评估祖师麻膏药的经济性,缺乏一定的代表性。如药品的适宜性采用问卷调查,被调查对象可能对药品缺乏系统地了解和认识,对问卷中问题的实质存在偏差,导致适宜性结果存在一定偏倚和误差。为进一步彰显品种的临床价值,建议开展前瞻性、大样本、严格设计的医院集中监测,进一步在全国范围内主动监测祖师麻膏药的不良反应;开展前瞻性大样本真实世界研究,如前瞻性队列以及人用经验挖掘研究,关注祖师麻膏药在真实临床实践中的有效性。

5 结论

通过采用MCDA模型,CSC v2.0软件计算结果显示,祖师麻膏药治疗骨关节炎(风寒湿痹证)的临床综合评分为A类,临床价值好,建议可按程序转化为基本临床用药管理的相关政策结果。

本次研究中所使用的灰色文献均由制药企业提供,各维度证据梳理分析、评价、解释及报告撰写过程所有作者无其他利益冲突。

本研究编写专家组(按姓氏笔画排序):王连心(中国中医科学院中医临床基础医学研究所)、支英杰(中国中医科学院中医临床基础医学研究所)、姜泉(中国中医科学院广安门医院)、李平(中日友好医院)、李博(北京中医医院)、李楠(北京大学医学部第三医院循证中心)、李薇(北京大学医药管理国际研究中心)、吴圣贤(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)、陈卫衡(北京中医药大学第三医院)、陈薇(北

京中医药大学中医学院)、赵进喜(北京中医药大学东直门医院)、徐远(中日友好医院)、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)、雷燕(中国中医科学院医学实验中心)、魏子孝(中国中医科学院西苑医院)、黎元元(中国中医科学院中医临床基础医学研究所)。

参考文献

- [1] HAWKER G A, KING L K. The burden of osteoarthritis in older adults[J]. Clin Geriatr Med, 2022, 38(2): 181-192.
- [2] HUNTER D J, SCHOFIELD D, CALLANDER E. The individual and socioeconomic impact of osteoarthritis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2014, 10(7): 437-441.
- [3] KOLASINSKI S L, NEOGI T, HOCHBERG MC, et al. 2019 American college of rheumatology/arthritis foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee[J]. Arthritis Care Res(Hoboken), 2020, 72(2): 149-162.
- [4] ZHANG Z, HUANG C, JIANG Q. ET AL. Guidelines for the diagnosis and treatment of osteoarthritis in China (2019 edition)[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(19): 1213.
- [5] MURPHY L B, CISTERNAS M G, PASTA D J. et al. Medical expenditures and earnings losses among US adults with arthritis in 2013[J]. Arthritis Care Res, 2018, 70(6): 869-876.
- [6] 中华医学会骨科学分会关节外科学组, 中国医师协会骨科医师分会骨关节炎学组, 国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅医院), 等. 中国骨关节炎诊疗指南(2021年版)[J]. 中华骨科杂志, 2021, 41(18): 1291-1314.
- [7] KANEKO Y, KAWAHITO Y, KOJIMA M, et al. Efficacy and safety of tacrolimus in patients with rheumatoid arthritis-A systematic review and Meta-analysis[J]. Mod Rheumatol, 2021, 31(1): 61-69.
- [8] 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) [2021-08-30]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/get ManuscriptXxgk.htm?id=532e20800a47415d84adf3797b0f4869>.
- [9] 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, 3403.
- [10] 张强, 王志飞, 谢雁鸣, 等. 中成药临床综合评价报告规范[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(23): 6062-6067.
- [11] 胡善联. 多准则决策分析在卫生决策领域中的应用价值[J]. 中国卫生资源, 2020, 23(4): 325.
- [12] 崔鑫, 韩晟, 金香兰, 等. 丹红注射液治疗中风(瘀血闭阻证)的临床综合评价[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(23): 6096-6104.
- [13] 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.
- [14] 王彦军, 赵芳娟. 针刺配合祖师麻膏药外敷治疗膝骨关节炎120例临床观察[J]. 实用中西医结合临床. 2014, 14(5): 28-29.
- [15] LI Y T, JIAO J, ZHANG Y. et al. Clinical efficacy of cortex daphnes (zushima) patch in patients with symptomatic knee osteoarthritis: a multicenter non-inferiority randomized controlled clinical trial[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 646310.
- [16] 崔笑德, 刘啸风. 中药塌渍疗法治疗膝关节滑膜炎临床研究[J]. 中医学报, 2017, 32(9): 1770-1773.
- [17] 焦娟, 黄慈波, 王海东, 等. 祖师麻膏药治疗膝骨关节炎: 多中心随机对照临床试验[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2018, 12(3): 283-288.
- [18] 余东平. 第七届国际中医风湿病学术大会暨中华中医药学会第十九届风湿病学术大会[C]. 南昌: 中华中医药学会, 2015.
- [19] 姜泉, 罗成贵, 巩勋, 等. 骨关节炎病证结合诊疗指南[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(2): 929-933.
- [20] BROUWERS M C, KHO M E, BROWMAN G P, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care[J]. J Clin Epidemiol, 2010, 63(12): 1308-1311.
- [21] 魏瑞丽, 崔鑫, 谢雁鸣. 应用TreeAge Pro对芪冬颐心口服液治疗病毒性心肌炎(气阴两虚证)的药物经济学评价[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(3): 829-835.
- [22] 桂裕亮, 韩晟, 翁鸿, 等. 应用TreeAge Pro软件实现基于Markov模型的成本-效果分析[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(1): 116-120.
- [23] 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.
- [24] 健康网新闻频道. 卫健委将构建国家药品临床综合评价体系 [EB/OL]. (2018-10-20) [2021-08-30]. <https://www.jianke.com/xwpd/5565457.html>.
- [25] 国家卫生健康委员会. 关于开展药品使用监测和临床综合评价工作的通知 [EB/OL]. (2019-04-03) [2021-08-30]. <http://www.nhc.gov.cn/yaozs/pqt/2019-04/31149bb18-45e4c019a04f30c0d69c2c9.shtml?from=timeline&isappinstalled=0#10006-weixin-1-52626-6b3bffd01fdde4900130bc5a2751b6d1>.

收稿日期: 2022-03-06

*基金项目: 国家重点研发计划项目(2018YFC1707400); 甘肃省科技计划项目(18ZD2FH020); 中国中医科学院科技创新工程重大攻关项目(CI2021A00702)。

作者简介: 吕健(1991—), 男, 博士学位, 助理研究员。研究方向: 中医药临床评价与循证研究。

△通讯作者: 谢雁鸣(1959—), 女, 博士研究生导师, 主任医师。研究方向: 中药上市后评价。Email: drjianlyu@foxmail.com。