

# 2013 ~ 2017 年杭州市 12 家医院 肺癌患者免疫增强药物应用分析

孙娇 辛文秀 孔思思 陈凌亚 黄萍

(浙江省肿瘤医院药剂科 杭州 310022)

**摘要 目的:**了解 2013 ~ 2017 年杭州市 12 家医院肺癌患者免疫增强药物的用药特点和趋势,为其合理用药提供参考。**方法:**抽取 2013 ~ 2017 年杭州市 12 家医院肺癌患者的全部用药数据,对其使用免疫增强药物的品规、销售金额、用药频度(DDD<sub>s</sub>)及限定日费用(DDC)进行排序,回顾性分析其用药特点。**结果:**2013 ~ 2017 年杭州市 12 家医院肺癌患者免疫增强药物的用药金额逐年上升,其总金额占比也呈缓慢升高趋势。5 年内销售金额最高的药物为胸腺法新,乌苯美司占据 DDD<sub>s</sub> 排名和序号比首位,注射用 A 群链球菌则高居 DDC 榜首。**结论:**杭州市 12 家医院肺癌患者使用免疫增强药物品种基本合理,服用方便、经济有效的免疫增强药物在临床使用中占优势。

**关键词** 免疫增强药物;肺癌;金额;用药频度;限定日费用;序号比;药物利用

中图分类号:R979.5 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2019)07-0460-05

## Analysis of Immunomodulating Agents Used for Lung Cancer in 12 Hangzhou Hospitals from 2013 to 2017

Sun Jiao, Xin Wenxiu, Kong Sisi, Chen Lingya, Huang Ping

Department of Pharmacy, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China

**ABSTRACT Objective:** To analyze the characteristic and tendency of immunomodulating agents used by lung cancer patients and provide evidence for rational use of drugs. **Methods:** Retrospectively analyze drug variety, prescription amount, DDDs and DDC of immunomodulating agents used by lung cancer patients in 12 Hangzhou hospitals from 2013 to 2017. **Results:** The proportion of consumption sum of immunomodulating agents were slowly increased from 2013 to 2017. The top immunomodulating agents of the consumption sum was thymalfasin, ubenimex took the first place in DDDs and ranking ratio, and streptococcus A group injection topped the list in DDC. **Conclusion:** The utilization of immunomodulating agents varieties used by lung cancer patients was generally reasonable, and drugs that were convenient to take and cost-effective were dominant in clinical use.

**KEY WORDS** Immunomodulating agents; Lung cancer; Costs; DDDs; DDC; Ranking ratio; Drug utilization

免疫增强药物通过增强机体免疫力有助于肿瘤患者治疗后的身体恢复,改善患者的生活质量,是常用治疗辅助药物之一。肺癌是我国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,如何提高患者的生存期一直是当前研究热点。有研究表明提高患者生存质量有益于延长患者生存时间<sup>[1]</sup>,因此免疫增强药物在肺癌患者中的作用不容小觑。但免疫增强药物的使用尚无国家级治疗指南及点评标准,易进入滥用误区,药物滥用不仅增加患者经济负担,而且不利于患者自身机体功能的平衡<sup>[2]</sup>。本文对 2013 ~ 2017 年杭州市 12 家医院肺癌患者免疫增强药物的使用情况进行调查、分析总体用药趋势,以期为后期建立科学的评价体系,规范临床合理用药提供一定参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

提取杭州市 12 家医院(三级甲等医院 10 家、二级甲等医院 2 家)信息系统(HIS)2013 ~ 2017 年所有病理确诊为肺癌的患者用药数据,包括患者性别及年龄、处方编号、药品名称、药品规格、给药途径、取药数量、销售金额、处方张数等。提取“医院处方分析”课题数据,数据采集方法:每季度随机抽取 10 d 数据,一年共抽取 40 d 数据。

### 1.2 统计方法

采用世界卫生组织(WHO)推荐的用药频度分析法评价药物在临床中的地位。具体分析方法:①统计 2013 ~ 2017 年杭州市 12 家医院免疫增强药物(共 10

基金项目:浙江省医学会临床科研基金项目(编号:2016ZYC-A05)

通讯作者:黄萍 Tel:(0571)86571881-22438 E-mail:huangping1841@zjcc.org.cn

种)的销售金额,分析这 5 年的用药趋势;②限定日剂量(DDD)的确定以 WHO 推荐的 DDD 值为标准,未收录的以《新编药理学》(第 17 版)以及该药品说明书推荐的成人常规剂量为准;③用药频度(DDDs) = 某段时间某药的使用总量/该药的 DDD 值;④限定日费用(DDC) = 销售金额/该药 DDDs;⑤序号比 = 某药销售金额排序序号/该药 DDDs 排序序号,该比值可反映药品销售金额与 DDDs 的同步性,比值接近 1,表明销售金额和 DDDs 同步性好;⑥采用 Excel 2010 软件分别对杭州市 2013 ~ 2017 年肺癌患者使用免疫增强药物的销售总金额、DDDs 及 DDC 值进行分类、统计、排序及分析。

## 2 结果与分析

### 2.1 肺癌患者使用免疫增强药物的销售金额及比例

2013 ~ 2017 年药品销售总金额逐渐增加,免疫增强药物的销售金额逐年上升,其占总金额比例略有波动,总体持平。与 2013 年相比,2017 年免疫增强药物销售比例增加了 0.38 个百分点。见表 1。

表 1 2013 ~ 2017 年杭州市 12 家医院肺癌患者免疫增强药物的销售金额及比例

项目	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年
药品销售总金额(万元)	3517.83	4108.12	4305.29	4323.78	4865.05
免疫增强药物销售金额(万元)	281.92	315.71	315.46	360.26	408.06
免疫增强药物销售金额占比(%)	8.01	7.69	7.33	8.33	8.39

表 2 2013 ~ 2017 年杭州市 12 家医院肺癌患者 10 种免疫增强药物的处方数、销售金额及排序

免疫增强药物	2013 年			2014 年			2015 年			2016 年			2017 年		
	处方数	金额(元)	排序	处方数	金额(元)	排序	处方数	金额(元)	排序	处方数	金额(元)	排序	处方数	金额(元)	排序
胸腺法新	1531	1518621.97	1	1464	1461313.10	1	1585	1765803.66	1	1608	1869821.78	1	1677	1916426.65	1
乌苯美司	2207	671082.74	2	2288	772212.98	2	2739	949380.06	2	3613	1300647.79	2	4380	1744282.28	2
重组人白介素-11	493	209914.62	3	789	591220.94	3	404	136616.75	3	514	163678.14	3	522	158267.90	3
胸腺五肽	309	258796.80	4	261	203407.63	4	154	132462.95	4	183	44764.56	5	243	51422.58	6
香菇多糖	449	101670.10	5	394	91772.04	5	406	79956.38	5	588	104085.00	6	459	79768.84	4
重组人干扰素 α-2b	5	6953.40	6	16	16882.71	6	34	31607.33	6	49	58349.07	4	58	71817.28	5
人血丙种球蛋白	11	47742.00	7	10	12744.00	7	12	37172.00	7	14	50840.00	7	20	46500.00	7
胸腺肽 <sup>a</sup>	12	3691.38	8	8	4652.90	8	11	4512.60	9	4	756.00	9	-	-	-
注射用 A 群链球菌	2	585.00	9	3	2527.42	9	14	13305.16	8	10	8954.42	8	7	11373.60	8
薄芝糖肽	2	156.00	10	6	380.76	10	60	3755.56	10	14	704.40	10	15	704.40	9

注:<sup>a</sup>2017 年因厂家原因杭州市部分医院未供应该药。

### 2.2 各年免疫增强药物的处方数、销售金额及排序

2013 ~ 2017 年杭州市 12 家医院肺癌患者使用的免疫增强药物中胸腺法新是销售金额最高的药物,乌苯美司、重组人白介素-11 紧随其后,香菇多糖后来居上,目前已排名第 4。重组人干扰素 α-2b、胸腺五肽竞争 5、6 位排名,人血丙种球蛋白稳居第 7,注射用 A 群链球菌和薄芝糖肽垫底。从增长幅度上来说,乌苯美司处方数增幅较大,其销售金额与胸腺法新逐渐靠拢,后续有可能超越并取代胸腺法新成为销售金额最高的免疫增强药物。见表 2。

### 2.3 肺癌患者使用免疫增强药物的 DDDs、DDDs 占比及排序

2013 ~ 2017 年杭州市 12 家医院肺癌患者使用乌苯美司和胸腺法新的 DDDs 排序名列前茅,香菇多糖和重组人白介素-11 争夺 3、4 位排名,重组人干扰素 α-2b 逐年稳步增长,至 2017 年已排名第 4。注射用 A 群链球菌和薄芝糖肽排序一直在末两位附近波动,相对于其他药物而言竞争力较弱。见表 3。

### 2.4 肺癌患者使用免疫增强药物 DDC 及排序

2013 ~ 2017 年杭州市 12 家医院肺癌患者使用的免疫增强药物 DDC 及排序见表 4。注射用 A 群链球菌的 DDC 排序长期占据第 1,人血丙种球蛋白从第 3 升至第 2,胸腺五肽和重组人白介素-11 竞争 3、4 位,重组人干扰素 α-2b 和胸腺法新竞争 6、7 位,薄芝糖肽、香菇多糖、乌苯美司和胸腺肽排名稳定,分别居第 5、第 8、第 9 位和第 10 位。

表3 2013~2017年杭州市12家医院肺癌患者10种免疫增强药物的DDD<sub>s</sub>、DDD<sub>s</sub>占比及排序

免疫增强药物	2013年			2014年			2015年			2016年			2017年		
	DDD <sub>s</sub>	占比(%)	排序	DDD <sub>s</sub>	占比(%)	排序	DDD <sub>s</sub>	占比(%)	排序	DDD <sub>s</sub>	占比(%)	排序	DDD <sub>s</sub>	占比(%)	排序
乌苯美司	23450.33	52.47	1	29026.00	51.01	1	38336.00	58.73	1	57606.33	66.14	1	80332.67	71.80	1
胸腺法新	17572.17	39.32	2	19200.00	33.74	2	23213.91	35.57	2	25690.43	29.49	2	28257.39	25.25	2
香菇多糖	1953.33	4.37	3	1913.33	3.36	4	1726.67	2.65	3	2416.67	2.77	3	1880.00	1.68	3
重组人白介素-11	783.00	1.75	4	5654.67	9.94	3	737.00	1.13	4	908.00	1.04	4	963.00	0.86	5
胸腺五肽	426.00	0.95	5	362.00	0.64	6	242.80	0.37	7	316.00	0.36	6	363.00	0.32	6
胸腺肽 <sup>a</sup>	284.67	0.64	6	400.00	0.70	5	462.00	0.71	5	140.00	0.16	7	-	-	-
重组人干扰素α-2b	133.50	0.30	7	314.00	0.55	7	448.00	0.69	6	610.50	0.70	5	982.50	0.88	4
人血丙种球蛋白	87.00	0.19	8	23.00	0.04	8	67.00	0.10	8	82.00	0.09	9	75.00	0.07	7
薄芝糖肽	0.80	<0.01	9	2.40	<0.01	10	24.40	0.04	9	6.00	0.01	10	6.00	0.01	9
注射用A群链球菌	0.60	<0.01	10	2.80	<0.01	9	15.40	0.02	10	10.80	0.01	8	14.00	0.01	8

表4 2013~2017年杭州市12家医院肺癌患者10种免疫增强药物的DDC及排序

免疫增强药物	2013年		2014年		2015年		2016年		2017年	
	DDC(元)	排序	DDC(元)	排序	DDC(元)	排序	DDC(元)	排序	DDC(元)	排序
注射用A群链球菌	975.00	1	902.65	1	863.97	1	829.11	1	812.40	1
胸腺五肽	607.50	2	561.90	2	545.56	3	141.66	4	141.66	4
人血丙种球蛋白	548.76	3	554.09	3	554.81	2	620.00	2	620.00	2
重组人白介素-11	268.09	4	104.55	5	185.37	4	180.26	3	164.35	3
薄芝糖肽	195.00	5	158.65	4	153.92	5	117.40	5	117.40	5
胸腺法新	86.42	6	76.11	6	76.07	6	72.78	7	67.82	7
重组人干扰素α-2b	52.09	7	53.77	7	70.55	7	95.58	6	73.10	6
香菇多糖	52.05	8	47.96	8	46.31	8	43.07	8	42.43	8
乌苯美司	28.62	9	26.60	9	24.76	9	22.58	9	21.71	9
胸腺肽 <sup>a</sup>	12.97	10	11.63	10	9.77	10	5.40	10	-	-

2.5 肺癌患者使用免疫增强药物序号比

乌苯美司、香菇多糖和胸腺肽序号比常年大于1,乌苯美司甚至达到2,说明这三者DDD<sub>s</sub>相对较高,具有较好的社会效益,同时也存在滥用的风险。注射用A群链球菌、薄芝糖肽、人血丙种球蛋白和重组人干扰素α-2b的序号比一直在1附近波动,表明同步性好。胸腺法新、胸腺五肽和重组人白介素-11的序号比连续5年低于1,说明其经济效益优越。见图1。

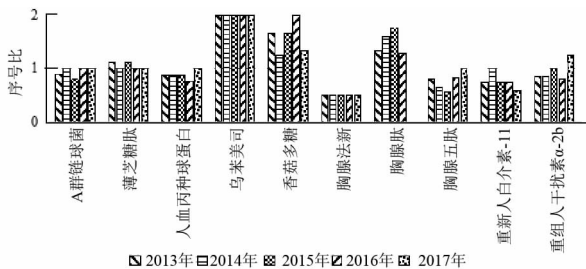


图1 2013~2017年杭州市12家医院肺癌患者10种免疫增强药物的序号比

3 讨论

肺癌是我国甚至全球发病率最高的恶性肿瘤,随着患病人群的增加,其相关治疗和辅助治疗费用也逐年增加<sup>[3]</sup>。免疫增强药物在调节恶性肿瘤引起的免疫力低下方面具有一定的作用,是抗肿瘤治疗中常用的辅助用药之一,本研究对2013~2017年杭州市12家医院肺癌患者使用的免疫增强药物进行调查分析,结果显示这5年中,肺癌患者免疫增强药物的销售金额逐年上升,所占总销售金额比例虽略有波动,但整体呈现缓慢上升趋势。

3.1 微生物来源制剂

注射用A群链球菌可直接杀伤肿瘤细胞,提高T细胞和自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)活性,临床上一致联合腔内化疗用于胸腔积液<sup>[4]</sup>。从表1和表2可见,注射用A群链球菌的销售金额和DDD<sub>s</sub>均排末位,序号比接近1,同步性较好,这可能与作为青霉素处理的制剂,使用前需皮试,同时

其未在浙江省医保目录中,患者需自行承担花费较高,这两点均可能限制了其临床使用,导致其销售金额和 DDDs 排至末两位。

乌苯美司是从链霉菌属培养液中分离的二肽化合物,可增强 T 细胞功能和 NK 细胞杀伤力。乌苯美司为口服制剂,使用方便,不论患者还是临床医生,对其接受度均较高,因此其 DDDs 常年位居第 1,销售金额也名列前茅。虽然乌苯美司的 DDC 排名第 9,DDC 较其他免疫增强药物低,但从序号比来看(序号比为 2),其费用仍然是超过临床预期的,存在一定的滥用风险,且目前仍少有文献报道乌苯美司对肿瘤细胞和正常细胞的不良反应<sup>[5]</sup>,对于临床上大批量使用乌苯美司的安全性有待于进一步研究。

### 3.2 人或动物免疫系统产物

人血丙种球蛋白又称人免疫球蛋白,是人体免疫系统的主要组成部分之一,在调节机体免疫方面有着重要作用<sup>[6]</sup>。因人血丙种球蛋白是一种血液制品,相对于自然产物提取或化学合成药品,价格高昂,来源短缺,且医保目录也限制了其的临床应用。从本研究结果来看,人血丙种球蛋白的销售金额和 DDDs 分别排名第 7 和第 8,DDC 排名第 2,不太为临床和患者所接受。

胸腺肽是从健康小牛胸腺中提取的具有生物活性的免疫调节药物,其主要有效成分为胸腺生成素 II 和胸腺肽  $\alpha_1$ 。因胸腺肽是一种混合提取物,有效成分含量不高,临床应用时不良反应发生率较高<sup>[7]</sup>,所以其销售金额和 DDDs 排名徘徊在 7、8 位。和人血丙种球蛋白不同的是,因为其是从动物身上提取,其价格较为低廉,DDC 排名第 10。

### 3.3 化学合成类

胸腺法新和胸腺五肽分别是人工合成的胸腺肽有效成分胸腺肽  $\alpha_1$  和胸腺生成素 II 类似物。不同的是胸腺法新和胸腺肽  $\alpha_1$  的化学结构和空间构造完全一致,保证了其具有良好的生物活性和安全性,而胸腺五肽由胸腺生成素 II 的一个短肽合成得来,虽然也具有一定的生理作用,但具体机制尚不明确<sup>[8]</sup>。因此在本研究中,胸腺法新不论是销售金额还是 DDDs 排名均优于胸腺五肽,分别位列第 1 和第 2,其临床使用更为广泛,患者认可度高。但可能受浙江省医保政策影响(胸腺法新每年每人限两个疗程),虽然胸腺法新销售金额排名首位,DDD<sub>s</sub> 却落后乌苯美司 1 位。

重组人白介素-11 和重组人干扰素  $\alpha$ -2b 是利用基因重组技术得到的半合成产物。重组人白介素-

11 适用于化疗后血小板减少症,临床使用率较高,销售金额也更大,因此排名靠前。重组人干扰素  $\alpha$ -2b 主要用于慢性肝炎和血液系统恶性肿瘤的辅助治疗,无单纯用于肺癌的临床研究发表,非慢性肝炎的肺癌患者是否获益尚未明确,因此本研究中重组人干扰素  $\alpha$ -2b 的销售金额和 DDDs 排名靠后,临床利用率不高。

### 3.4 真菌多糖类

香菇多糖是真菌多糖类最具代表性的药物之一,能促进 T、B 淋巴细胞增值,提高 NK 细胞活性,是常用的调节免疫的抗肿瘤辅助药物。在本研究中,香菇多糖的销售金额和 DDDs 名列 3、4 位,临床利用率不高,这可能和近年来中药注射剂安全性越来越受重视,临床医生偏向性降低有关。但香菇多糖 DDC 排名第 8,序号比 > 1,表明药品价格较低,不易增加患者经济负担。

薄芝糖肽主要有效成分为多糖和多肽,有文献报道薄芝糖肽虽然不能提高肺癌患者治疗的有效率,但能明显改善患者生活质量<sup>[9]</sup>。从本研究结果来看,薄芝糖肽的 DDC 排名中等,而销售金额和 DDDs 排名均靠后,临床使用率低,这可能和薄芝糖肽相关研究证据等级不高,作用机制不明且不良反应多样有关<sup>[9]</sup>。解决薄芝糖肽在临床使用方面受到的限制,有待于进一步的疗效研究和剂型研发。

### 3.5 小结

综上所述,2013 ~ 2017 年杭州市 12 家医院肺癌患者使用的免疫增强药物处方数量及销售金额增长迅速,其中以乌苯美司增幅最大,从 DDDs 和 DDC 的排序均靠前,成为目前杭州市抗肿瘤治疗中的主要免疫增强药物。对于用量如此之高的药物是否存在滥用情况尚未可知,需要后续建立客观的评价体系,以进一步规范免疫增强药物治疗的规范性。

### 参 考 文 献

- 1 Matsuda A, Yamaoka K, Tango T. Quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients receiving palliative chemotherapy: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Exp Ther Med*, 2012, 3(1):134-140
- 2 刘蔚, 吴珂, 张利涛, 等. 1527 例住院患者免疫增强药的使用调查[J]. *中国药师*, 2010, 13(1):119-121
- 3 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424

(上接第 463 页)

- 4 Imai S, Nio Y, Nagami H, et al. Multi-institutional randomized clinical study on the comparative effects of intracavitary chemotherapy alone versus immunotherapy alone versus immunochemotherapy for malignant effusion[J]. Br J Cancer, 1999, 80(5):775-785
- 5 胡承波,傅亚,孙向卫. 乌苯美司抗癌作用的研究进展[J]. 中国药房,2013,24(32):3061-3063
- 6 王丽英,籍涛,王利文. 免疫球蛋白的作用机制及其在血液系统疾病中的应用[J]. 中国药师, 2003, 6(9): 579-581
- 7 李洁, 王晓杰, 邹素兰. 胸腺肽的临床应用与研究进展[J]. 中国药房, 2008, 19(14):1108-1109
- 8 Siemion IZ, Kluczyk A, Cebrat M. The peptide molecular links between the central nervous and the immune systems[J]. Amino Acids, 2005, 29(3):161-176
- 9 王思扬, 李青. 薄芝糖肽临床应用中文文献分析[J]. 中国药师, 2016, 19(6):1174-1179

(2019-01-04 收稿 2019-04-02 修回)