

# 小檗胺药物利用评价标准的建立与临床应用合理性分析<sup>△</sup>

王丽丽<sup>1\*</sup>, 刘莹<sup>2</sup>, 胡海锦<sup>3</sup>, 陈世财<sup>4</sup>, 刘建平<sup>1</sup>, 王丽霞<sup>5#1</sup>, 张进华<sup>6#2</sup> (1. 北京京煤集团总医院药剂科, 北京 102300; 2. 北京怀柔医院药剂科, 北京 101400; 3. 北京北亚骨科医院药理学部, 北京 102445; 4. 北京潞河医院药剂科, 北京 101100; 5. 中国中医科学院广安门医院药理学部, 北京 100053; 6. 福建省妇幼保健院药剂科, 福州 350000)

中图分类号 R973<sup>+</sup>.4;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)06-0741-03

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.06.022



**摘要** 目的:建立小檗胺药物利用评价(DUE)标准,为小檗胺的临床合理应用提供参考和指导。方法:以小檗胺的药品说明书为基础,参考相关指南和文献,通过专家咨询法制订小檗胺 DUE 标准。采用回顾性研究方法,对 2020 年 4 月至 2022 年 4 月北京京煤集团总医院 182 例使用小檗胺的住院患者进行用药合理性评价,具体包括适应证、用法与用量、联合用药、禁忌证、疗效评价和不良反应等。结果:建立了小檗胺 DUE 标准,对纳入的 182 例病例进行用药合理性评价,其中完全符合评价标准的合理率为 85.16%(155 例),不合理率为 14.84%(27 例)。不合理用药主要为适应证不适宜(7 例)、用法与用量不适宜(19 例)以及适应证和用法与用量均不适宜(1 例)。用药期间发生 1 例药品不良反应,表现为恶心、呕吐。结论:本研究建立的小檗胺 DUE 标准有较强的科学性、实用性和可行性,该院临床使用小檗胺时在适应证、用法与用量方面存在一些问题,可进一步优化。

**关键词** 小檗胺; 药物利用评价; 专家咨询法; 合理用药

## Establishment of Drug Use Evaluation Criteria of Berberine and Rationality Analysis of Clinical Application<sup>△</sup>

WANG Lili<sup>1</sup>, LIU Ying<sup>2</sup>, HU Haijin<sup>3</sup>, CHEN Shicai<sup>4</sup>, LIU Jianping<sup>1</sup>, WANG Lixia<sup>5</sup>, ZHANG Jinhua<sup>6</sup> (1. Dept. of Pharmacy, Beijing Jingmei Group General Hospital, Beijing 102300, China; 2. Dept. of Pharmacy, Beijing Huairou District Hospital, Beijing 101400, China; 3. Dept. of Pharmacy, Beijing North Asia Orthopaedic Hospital, Beijing 102445, China; 4. Dept. of Pharmacy, Beijing Luhe Hospital, Beijing 101100, China; 5. Dept. of Pharmacy, Guang'anmen Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China; 6. Dept. of Pharmacy, Fujian Maternal and Child Health Care Hospital, Fuzhou 350000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To establish the drug use evaluation (DUE) criteria of berbamine, so as to provide reference and guidance for rational clinical application of berbamine. **METHODS:** Based on the drug instructions of berbamine, relevant guidelines and literature were referred, the DUE criteria of berbamine was established according to expert consultation. A retrospective study method was used to evaluate the rationality of berbamine in 182 inpatients in Beijing Jingmei Group General Hospital from Apr. 2020 to Apr. 2022, including indications, usage and dosage, drug combination, contraindications, efficacy and adverse drug reactions. **RESULTS:** The DUE criteria of berberine was established, and the rationality of medication was evaluated in 182 cases, among which 85.16% (155 cases) of the cases fully met the evaluation criteria, and 14.84% (27 cases) of the cases were irrational. Irrational drug use mainly included unsuitable indications (7 cases), improper usage and dosage (19 cases), and improper indications and usage and dosage (1 case). One case of adverse drug reaction occurred during the treatment, which was manifested as nausea and vomiting. **CONCLUSIONS:** The DUE criteria of berbamine established in this study is scientific, practical and feasible. There are some problems in the indications, usage and dosage of berbamine in the clinical application of the hospital, which can be optimized.

**KEYWORDS** Berbamine; Drug use evaluation; Expert consultation method; Rational drug use

△ 基金项目:国家重点研发计划“中医药现代化研究”重点专项项目(No. 2018YFC1707405)

\* 主管药师,硕士。研究方向:消化肿瘤及疼痛药物治疗管理。E-mail:wanglili8020@126.com

# 通信作者 1:主任药师。研究方向:临床中药学。E-mail:wanglixia626@126.com

# 通信作者 2:主任药师,博士。研究方向:抗栓与止血药物基础及临床研究。E-mail:pollyzhang2006@126.com

药物利用评价 (drug use evaluation, DUE) 是美国医院药师学会 (ASHP) 于 1987 年提出的概念, 是主要用于评价医师处方、药师及护士调配乃至患者用药全过程的一种方法, 以确保药物使用的合理性<sup>[1]</sup>。国外各研究结果显示, DUE 可有效促进药物合理应用且降低药物治疗成本<sup>[2-5]</sup>。DUE 在我国则主要被用来进行药物定量分析及评价药物合理性<sup>[6]</sup>。目前, 我国已有许多研究针对不同药物制定了评价标准<sup>[7-10]</sup>。小檗胺系小檗属植物中提取的一种双苄基异喹啉类生物碱, 作为升白细胞药长期应用于临床<sup>[11]</sup>。但临床使用中仍存在一些不规范问题。为加强小檗胺的合理应用, 本研究参考小檗胺的药品说明书及相关循证医学证据, 建立小檗胺 DUE 标准, 回顾性分析小檗胺在北京京煤集团总医院 (以下简称“我院”) 的使用情况, 为小檗胺的合

理使用提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

采用回顾性分析方法, 通过电子病历系统调取 2020 年 4 月至 2022 年 4 月我院使用小檗胺的住院患者病历资料, 共收集 182 份病历。

### 1.2 小檗胺 DUE 标准的建立

以盐酸小檗胺片 (国药准字 H21023228; 规格: 28 mg, 相当于小檗胺 25 mg) 的药品说明书为基础, 参考《新编药理学》(第 18 版)<sup>[11]</sup> 以及查阅循证医学研究资料<sup>[12-15]</sup>, 借鉴 ASHP 制订的 DUE 程序标准, 通过与我院血液病专家讨论协商, 初步建立小檗胺 DUE 标准。经过 2 轮专家咨询调查, 对小檗胺 DUE 标准进行修订, 形成最终标准, 具体见表 1。

表 1 小檗胺 DUE 标准  
Tab 1 DUE criteria for berberine

一级指标	二级指标	三级指标
A1. 用药指征	B1. 适应证 B2. 禁忌证	C1. 用于各种原因引起的白细胞减少症; C2. 用于预防肿瘤患者化疗后白细胞减少症; C3. 用于预防肿瘤患者放疗后白细胞减少症 C4. 当药物形状发生改变时禁止使用; C5. 对本品过敏者禁用
A2. 用药过程	B3. 给药方式 B4. 给药剂量 B5. 药物相互作用	C6. 口服 C7. 1 次 112 mg, 1 日 3 次, 或遵医嘱 C8. 与氨硫脲合用能增强氨硫脲的抗结核疗效; C9. 对环磷酰胺的抗肿瘤疗效有相加作用; C10. 与盐酸小檗碱具有协同作用; C11. 与他克莫司合用可能升高他克莫司血药浓度 C12. 用药前及用药过程中应监测白细胞计数
A3. 用药结果	B6. 疗效监护 B7. 不良反应 B8. 不良反应处置 B9. 临床结局	C13. 少数患者服药后出现头晕、无力、便秘、口干并伴有阵发性腹痛、腹胀等症状; C14. 患者偶有心慌、咳嗽等症状 C15. 少数患者服药后出现头晕、无力、便秘、口干并伴有阵发性腹痛、腹胀等症状, 但继续服用均可耐受, 服用 1 周后不适症状可自行减轻、消失, 但严重者建议停药; C16. 其他不良反应; 采取有效手段处理; C17. 收集整理不良反应, 上报国家药品不良反应监测中心 C18. 白细胞计数升高至正常水平

### 1.3 方法

详细阅读病历资料, 参照小檗胺 DUE 标准对每份病历中患者的适应证、禁忌证、用法与用量、联合用药、疗效评价及不良反应等进行评价, 并对上述资料进行统计分析。

## 2 结果

### 2.1 病例基本特征

182 例使用小檗胺的住院患者中, 男性患者 102 例 (占 56.04%), 女性 80 例 (占 43.96%); 年龄 23~93 岁, 平均年龄 (66.51±12.54) 岁; 157 例患者用于各种原因引起的白细胞减少症, 其所占比例最高 (占 86.26%), 其次为用于预防肿瘤患者化疗后白细胞减少症。患者的基本资料见表 2。

表 2 182 例使用小檗胺的住院患者的基本资料

项目	特征	病例数	占总病例数的比例/%
年龄/岁	<65	65	35.71
	65~<75	72	39.56
	≥75	45	24.73
性别	男性	102	56.04
	女性	80	43.96
适应证	各种原因引起的白细胞减少	157	86.26
	预防化疗后白细胞减少	17	9.34
	预防放疗后白细胞减少	0	0
	无适应证	8	4.40
使用科室	消化肿瘤科	70	38.46
	泌尿外科	30	16.48
	呼吸与危重症医学科	26	14.29
	老年医学科	17	9.34
	其他	39	21.43

### 2.2 小檗胺应用合理性分析结果

182 例患者中, 小檗胺使用完全符合 DUE 标准的共

155 例, 合理率为 85.16%。27 例用药不合理, 不合理率为 14.84%; 主要为适应证不适宜 (7 例, 占总病例数的 3.85%)、用法与用量不合理 (19 例, 占总病例数的 10.44%) 以及适应证和用药与用量均不合理 (1 例, 占总病例数的 0.55%)。其中, 用法与用量不合理主要表现为日剂量不足。适应证不合理主要表现为缺少诊断。具有药物相互作用的联合用药共 9 例 (占 4.95%), 均联合使用注射用环磷酰胺; 联合其他类型升白细胞药的共 121 例 (占 66.48%), 具体药物有利可君、氨肽素和重组人粒细胞刺激因子。用药后, 白细胞计数恢复至正常水平 (白细胞计数正常值参考范围:  $3.5 \times 10^9/L \sim 9.5 \times 10^9/L$ ) 的有 92 例, 有所升高但未恢复至正常水平的有 28 例, 无明显改善的有 22 例, 其他情况有 40 例 (预防性用药或未监测白细胞计数)。另外, 用药期间进行化疗的患者共 86 例 (占 47.25%)。应用小檗胺过程中, 有 1 例患者出现不良反应, 表现为恶心、呕吐, 停药后症状消失。小檗胺与升白细胞药联合应用情况见表 3。

表 3 小檗胺与升白细胞药联合应用情况

Tab 3 Summary of berberine combined with leukocytosis drugs		是否联合应用升 白细胞药			
病例数	白细胞的	白细胞计数恢复情况/例 (%)			
		无变化	有增加	恢复正常	其他
否	61	4 (6.56)	7 (11.48)	28 (45.90)	22 (36.07)
是	121	18 (14.88)	21 (17.36)	64 (52.89)	18 (14.88)

## 3 讨论

### 3.1 用药指征

根据评价结果可知, 小檗胺主要用于各种类型原因导致的白细胞减少症和预防肿瘤患者化疗后白细胞减少症。适应证不适宜的患者共 8 例, 有 6 例血常规检查提示白细胞减少, 但

病历中未见诊断;有2例为无适应证用药。无适应证用药存在风险,临床药师需与相关科室沟通,避免出现类似现象。

### 3.2 用药过程

本研究中,有162例患者的小檗胺用法与用量符合药品说明书,具体为1次112 mg,1日3次;1例患者的日剂量为336 mg,但其单次剂量和给药频次与药品说明书不符;有18例患者的日剂量不足,分析其减量的原因可能与用药前白细胞计数降低幅度不大和联合应用其他升白细胞药有关;另外,有1例超剂量使用的情况,该病例联合应用利可君和重组人粒细胞刺激因子进行升白治疗,白细胞计数从 $2.3 \times 10^9/L$ 升高至 $4.1 \times 10^9/L$ ,超量用药的原因可能与白细胞水平难以恢复有关,虽未出现不良反应,但建议按照药品说明书规定的剂量应用。

本研究中,具有药物相互作用的联合用药共9例,均是诊断为淋巴瘤的患者同时应用小檗胺与环磷酰胺。环磷酰胺属于烷化剂类化疗药,为淋巴瘤患者的一线化疗药之一,常见不良反应为骨髓抑制。由于小檗胺既可预防和治疗化疗后导致的白细胞减少症,亦可增强环磷酰胺的抗肿瘤作用,因此,建议应用环磷酰胺时,可以同时联合应用小檗胺。本研究中,小檗胺与其他类型升白细胞药联合应用共121例,包括重组人粒细胞刺激因子、利可君和氨肽素。本研究数据分析发现,与单独应用小檗胺的患者比较,联合应用其他类型升白细胞药患者白细胞计数升高的有效率明显增加。关于升白细胞药之间是否可以联合应用的问题,目前的指南、专家共识中并未提及,文献研究多集中于中药与西药之间的联合应用。有学者通过动物实验探讨了3种口服升白细胞药联合粒细胞集落刺激因子对化疗相关白细胞减少症小鼠模型的疗效,发现小檗胺、利可君、芪胶升白胶囊3药联合粒细胞集落刺激因子取得了最佳疗效<sup>[16]</sup>。但是,上述研究结果仍需临床研究进一步验证。

### 3.3 用药结果

临床毒理学研究结果显示,小檗胺毒性较小,少数患者服用后出现轻度胃肠道反应,主要为恶心、腹部不适和咽干等症状,发生率为6.6%<sup>[11]</sup>。本研究中,仅有1例患者(占0.55%)出现胃肠道反应,主要症状为恶心、呕吐,停药后症状消失,与文献报道的不良反应发生率相比较低。其原因可能与本研究为回顾性研究,部分轻微的症状未被详细记录到病历中有关。本研究中,根据DUE标准点评,小檗胺治疗白细胞减少症的有效率为65.93%(120例),低于文献报道的小檗胺总有效率为71%<sup>[17]</sup>。分析原因,可能与治疗人群白细胞水平不同有关;另外,与用药后未及时监测白细胞计数,无法判定其治疗效果有关。因此,建议在应用小檗胺时应及时监测白细胞水平,以评价其治疗效果和增减药物。

通过建立DUE标准,对小檗胺的临床使用情况、疗效和安全性进行评价,发现我院使用小檗胺存在适应证和给药剂量不合理的现象。针对该现象,药师应加强医嘱审核,发现不合理用药应及时干预。另外,有关小檗胺与其他升白细胞药联合应用的问题,目前没有统一的指南或共识来指导临床,建议根据白细胞水平降低的程度选择药物和谨慎联合用药,应加强监测白细胞水平并及时调整治疗方案。

综上所述,本研究依据药品说明书、书籍和文献,通过专家

咨询法制订了小檗胺DUE标准,并采用回顾性分析法对小檗胺进行用药合理性评价,为临床合理用药提供了参考,也证明了小檗胺DUE标准有一定的科学性与准确性。同时,本研究也具有一定的局限性:(1)联合用药指标仅参考药品说明书和相关文献的药物相互作用,对于其是否具有临床意义需进一步探讨;(2)该DUE标准的建立主要依据药品说明书和参考文献,目前阶段尚缺乏权威的指南等作为参考;(3)本研究属于单中心、回顾性分析,存在一定的局限性。本研究制订的小檗胺DUE标准应继续在实际应用中不断完善。

### 参考文献

- [1] 袁浩宇,林勇,胡明,等. 药物利用评价标准建立的方法探讨及实践[J]. 中国药房, 2010, 21(22): 2101-2104.
- [2] EDGELL E T, SUMMERS K H, HYLAN T R, et al. A framework for drug utilization evaluation in depression: insights from outcomes research[J]. Med Care, 1999, 37(4 Suppl Lilly): AS67-AS76.
- [3] KORAI U, NAQVI G R, ZAFAR F, et al. Drug utilization evaluation of piperacillin/tazobactam: a prospective and cross sectional investigation in tertiary care setup[J]. Pak J Pharm Sci, 2019, 32(4(Supplementary)): 1861-1867.
- [4] OAMEN T E, OSEMENE K P. Drug utilization evaluation of medications used by hypertensive patients in hospitals in Nigeria [J]. Hosp Top, 2022, 100(1): 44-53.
- [5] ZOLFAGHARIAN F, GHAZANFARI S, ELYASI S, et al. Drug utilization evaluation of albumin in a teaching hospital of Mashhad, Iran: an interventional pre-post design study[J]. Int J Clin Pharm, 2017, 39(4): 704-711.
- [6] 李素琼,班立丽. 国内外药物利用评价研究综述[J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(7): 893-896.
- [7] 冯晓俊,邓明影,李宇,等. 华法林药物利用评价标准的构建及运用研究[J]. 安徽医药, 2018, 22(11): 2257-2261.
- [8] 林小娟,黄小红,黄涓涓,等. 利伐沙班药物利用评价标准的建立与应用[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(20): 2543-2548.
- [9] 何冬黎,李倩,吕漫,等. 达比加群酯药物利用评价标准的建立与回顾性分析[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(11): 1142-1146.
- [10] 张颖,张涛,杜倩,等. 万古霉素的药物利用评价标准的建立[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(16): 1691-1696.
- [11] 陈新谦,金有豫,汤光. 新编药理学[M]. 18版. 北京:人民卫生出版社, 2018: 652.
- [12] 药源网. 国药准字H21023228 盐酸小檗胺片[EB/OL]. [2022-07-20]. <https://www.yaopinnet.com/h/h28/H21023228.htm>.
- [13] 冯慧. 基于肠吸收-肝代谢的盐酸小檗碱与盐酸小檗胺协同效应研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2019.
- [14] 周珍. 基于吸收的盐酸小檗胺、盐酸小檗碱协同机制研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2018.
- [15] 张厚静,方芸,刘铁石. 盐酸小檗胺致肾移植后他克莫司全血谷浓度升高6例[J]. 医药导报, 2017, 36(3): 347-348.
- [16] 张喜平,张翔,杨红健,等. 多种口服升白药物治疗化疗相关白细胞减少症的实验研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 20(3): 246-251.
- [17] 杨科,赵晓林,肖培根,等. 小檗胺的升白细胞作用与临床疗效观察[J]. 中国药理学杂志, 1982, 17(4): 21-22.

(收稿日期:2022-11-14 修回日期:2023-02-22)