

# 基于中医肿瘤临床与基础研究证据探讨 中医肿瘤疗效评价体系的构建

王应天 张 英 王学谦 林洪生

(中国中医科学院广安门医院,北京,100053)

**摘要** 中医肿瘤治疗的推广与发展遭遇瓶颈,现有的疗效评价标准无法满足中医发展的需求,建立适应中医肿瘤治疗自身发展的疗效评价体系势在必行。在临床和基础研究证据的基础上,多学科整合,探讨构建中医恶性肿瘤疗效评价体系的思路和其中存在的问题。以建立更加全面、客观同时能够展现中医治疗恶性肿瘤的特色和优势的评价体系。

**关键词** 中医药;肿瘤;基础研究;评价体系;疗效

## Discussion on the Construction of TCM Tumor Efficacy Evaluation System Based on the Clinical and Basic Research Evidence of TCM Tumor

Wang Yingtian, Zhang Ying, Wang Xueqian, Lin Hongsheng

(Guang'anmen Hospital, Chinese Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100053, China)

**Abstract** The promotion and development of traditional Chinese medicine (TCM) tumor treatment encounters bottlenecks, and the existing evaluation criteria for efficacy cannot meet the needs of TCM development. It is imperative to establish a therapeutic evaluation system to adapt to the development of TCM cancer treatment. On the basis of clinical and basic research evidence, integrating multi-disciplinary, the ideas and problems in the construction of TCM malignant tumor efficacy evaluation system was discussed to establish a more comprehensive and objective evaluation system that can demonstrate the characteristics and advantages of TCM treatment of malignant tumors.

**Key Words** Traditional Chinese medicine; Tumor; Basic research; Evaluation system; Efficacy

中图分类号:R273 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.05.059

中医药在治疗肿瘤方面具有独特的优势,其抗肿瘤作用日益受到人们的关注。近年来的临床循证医学研究证据在一定程度上证明了中医药治疗肿瘤的确切疗效。然而,在世界范围内,中药制剂并未获得认可或批准作为癌症治疗的标准治疗或辅助治疗,中医药在肿瘤领域的发展遭遇瓶颈。目前中医药肿瘤治疗的临床研究主要存在两大问题:一是目前临床广泛使用的国际公认疗效评价标准不能较好地体现中医药作用的特点和效果;二是国内中医药学者制订的疗效评价标准不一,大多缺少大样本科学论证,难以被广泛应用。建立适应中医药作用特点并能获得广泛认可的疗效评价标准是中医药肿瘤研究走向世界的关键。因此,本文基于目前中医肿瘤临床与基础研究证据,参考现代医学日趋多样化的疗效评价标准,针对中医治疗肿瘤的作用特点,探讨建立适应中医肿瘤临床需求的疗效评价体系的必要性及方法。

## 1 中医肿瘤疗效评价体系的研究现状

目前学术界尚未形成统一的中医肿瘤治疗疗效评价体系,近年来,中医肿瘤学者对于构建中医肿瘤疗效评价体系提出了许多创造性的建议,并进行了针对性的研究,得出一些具有参考价值的研究结果。周岱翰<sup>[1]</sup>等拟定的《实体瘤的中医肿瘤疗效评定(草案)》将中晚期肺癌中医疗效评价以总疗效(100%)=瘤体变化(30%)+临床症状(15%)+体力状况(15%)+生存期(40%)进行计量,并以此疗效评价标准比较 RECIST 疗效评价标准,对 191 例中晚期 NSCLC 患者予以评价,发现综合指标评定方法能够更好得体现中医药治疗的疗效。杨宇飞<sup>[2]</sup>等将瘤体大小、Karnofsky 评分、体质量及主症变化 4 项综合评定 177 例晚期结直肠癌患者疗效,发现中医综合评价方法较 RECIST 评价标准能够更好得反应晚期患者的远期生存。王海波<sup>[3]</sup>等在评估中西医结合手段治疗进展期胃癌患者的近期疗效时也观察到同

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81473467);中医药行业专项资助项目(201307006)

作者简介:王应天(1991.10—),女,博士研究生,研究方向:中西医结合肿瘤的基础与临床,E-mail:dryingtianw@163.com

通信作者:林洪生(1949.05—),女,本科,主任医师,博士研究生导师,研究方向:中西医结合肿瘤,E-mail:drlinhongsheng@163.com

样的现象。越来越多的临床证据显示,单纯应用现代医学疗效评价标准并不能很好得体现中医肿瘤治疗的作用特色,限制了中医肿瘤临床研究的发展。

**1.1 中医肿瘤治疗用药的疗效评价标准** RICIST 疗效评价标准仍然是目前临床广泛应用的评价标准,是中医肿瘤治疗用药的主要评价标准,但其开发主要为适用于反映细胞毒药物抗肿瘤活性的强弱。细胞毒性药物发挥抗肿瘤作用的机制以阻断 DNA 复制;阻滞细胞分裂;抑制肿瘤细胞生长过程中的关键蛋白,从而阻断肿瘤生长的关键通路为主<sup>[4]</sup>。提高细胞毒性药物抗肿瘤的疗效主要有 3 个途径:1) 提高药物在肿瘤组织局部的浓度,尤其是剂量依赖性的细胞周期非特异性药物;2) 提高抗癌药物在肿瘤组织局部作用的时间,这种方式以时间依赖性的细胞周期特异性药物为主。3) 通过结合载体减少细胞毒性药物对正常组织的损伤,从而提高耐受剂量。

比较而言,近年来的中药抗肿瘤新药研究可以分为 2 类,一类是从经过实验研究具有抗癌作用的中药中提取的有效成分,作用机制遵循细胞毒性药物的规律,已经不是传统意义上的中药,成为化疗药物中的植物药,如南方红豆杉等,这类药物在进行临床研究时可以依照细胞毒性药物研究规范执行。另一类则是在中医传统理论指导下的复方制剂,并不针对性得作用于肿瘤组织或细胞,而是依据证型特点作用于相应的病机、证候,对患癌宿主的各个层面都有影响。基础研究证据显示,中医药治疗具有调节荷瘤机体免疫功能<sup>[5]</sup>,干预癌症炎症微环境<sup>[6]</sup>,调节肿瘤免疫抑制微环境<sup>[7]</sup>,逆转肿瘤细胞药物抵抗<sup>[8]</sup>,调节肿瘤干细胞生物学行为,抑制肿瘤干细胞生长等多种作用<sup>[9]</sup>。还包括对癌细胞在一定程度上的抑制,对机体不适症状的缓解及其他各方面功能的调整和恢复等。与细胞毒性药物单一成分和靶点不同,中药作用成分多、靶点多,其疗效差异不单体现在用药剂量或持续时间方面,依据中医传统辨证论治理论的指导,中医药作用的疗效取决于用药与患者证候的吻合程度。很明显,RICIST 疗效评价标准并不能较好得反应在中医药基础理论指导下的中医肿瘤治疗用药的作用效果。

**1.2 中医证候疗效评价标准** 中医证候的疗效是突出中医治疗优势的主要疗效指标,中医证候的疗效评价则是构建中医肿瘤疗效评价体系的关键环节。然而目前中医证候疗效评价尚未形成统一标准。关于证候的诊断、内涵、评价的内容及方法等问题仍旧存在争议。在诊断方面,尽管《中药新药临床

研究指导原则》中提出了明确的证候诊断标准,目前临床应用的中医证候辨证标准仍不统一。经过文献检索,除《中药新药临床研究指导原则》临床应用还包括《中医临床诊疗术语·证候部分》《中医虚证辨证参考标准》《肿瘤中医诊断指南》《现代中医肿瘤学》《上海市中医病证诊疗常规》《临床中医肿瘤学》《中医病证诊断疗效标准》《中医诊断学》《血瘀证诊断标准》《中医内科学》等等。对于证候疗效的评价,指导原则推荐在病症结合模式下,主症次症结合,中医症状积分分级半定量的方法,提高了证候疗效评价的客观性和实用性,然而实际临床应用仍然存在许多问题。现阶段的临床研究对“证候”的关注度不够,缺少对“证候”的确切、统一的定义和量化方法,不同理论指导、不同作用机制的评价体系混用,实际研究结果差异性较大,这也是导致中医药的作用难以被广泛了解和认可的原因之一。近年来已有学者做过多方面的尝试,陆小左<sup>[10]</sup>等提出建立中医四诊指标与临床理化指标的相关性,进而量化中医四诊信息;王永炎<sup>[11]</sup>等强调制订中医证候疗效评价标准时需要突出中医“个体化”和“动态变化”的特点;王阶<sup>[12]</sup>等提出研制病证结合模式下的中医证候疗效评价量表与单一证候模式下的中医 PRO 量表结合,对中医证候进行综合评价;谢雁鸣<sup>[13]</sup>等利用信息挖掘技术构建中医软指标疗效评价模式等对完善证候疗效的评价标准都具有一定的参考价值,中医证候疗效评价标准有待多方面的完善。

**1.3 中医肿瘤临床研究的主要终点指标** 中医证候疗效评价指标是中医肿瘤临床研究中比较敏感的终点指标,既往的临床研究还曾将瘤体客观缓解率、化疗完成率作为抗肿瘤中药和放化疗增效药的主要评价指标,但实际临床研究中阳性率不高,并未获得满意的结果。近年来,中医肿瘤学者开展的循证医学研究证据显示,中医药治疗对于远期生存指标具有较好的作用效果,胃癌<sup>[14-15]</sup>、肠癌<sup>[16-17]</sup>、乳腺癌<sup>[18]</sup>、肺癌<sup>[19-20]</sup>等病种的大样本临床研究证据显示,规范得使用中医药治疗能够改善患者远期生存、降低术后复发、转移率。修订版中药新药治疗恶性肿瘤临床研究技术指导原则<sup>[21]</sup>已经将生存期延长和/或生命质量的改善同时瘤灶缩小或持续稳定作为肿瘤治疗用药的主要疗效指标。

临床研究中对生命质量的评价因其作用优势在中医肿瘤疗效评价中的地位逐渐上升,现代医学也越来越重视心-身健康模式下患者生命质量的变化。无论是肿瘤疾病还是相应的治疗手段都会对患者的

社会生活、家庭生活等产生全方位的影响,而这正是中医“整体观”指导下辨证论治的作用优势。对于生命质量的评价,早期多采用 KPS 评分变化来评价药物疗效,评价方法相对简单,阳性率较高。随着中医药治疗改善生命质量疗效证据的不断积累,越来越多的临床研究中引入国际公认的生命质量量表如 EORTC, FACT 等进行整体或分病种的详细、客观评估。重视生命质量疗效指标将是未来肿瘤新药临床研究的发展趋势。

在选择临床研究的终点指标时,应该在考虑指标的重要性的同时选择能够体现中医药作用优势的指标纳入主要终点指标。细胞毒药物的作用优势是缩小瘤体,但同时会产生一系列不良反应。因而在一段时间内现代医学临床研究曾将客观缓解率、疾病稳定率作为主要疗效指标,生命质量仅作为次要疗效指标,而如何定义中医肿瘤临床研究的主要终点指标,使其能够充分体现中医治疗的作用特色同样是我们需要认真思考的问题。

**1.4 中医肿瘤症状疗效评价的标准化** 对于多组临床症状(症状群)的改善作用始终是中医治疗的特色,如何进行多症状的综合判定一直是我们的困惑。在辅助现代医学治疗手段时,中医药能够治疗和缓解包括皮疹<sup>[22]</sup>、骨髓抑制<sup>[23]</sup>、药物性肝损伤<sup>[24]</sup>、手足综合征<sup>[25]</sup>等多种不良反应。临床研究中多以 WHO 抗癌药物毒性反应标准、美国国家癌症研究所常规毒性判定标准(NCI CTC)进行分级,判断治疗后的消失率/复常率。在改善癌症相关症状方面,如癌因性疲乏<sup>[26]</sup>、癌症相关痛觉敏感<sup>[27]</sup>等中医药治疗同样有较好的作用效果。临床常以国际公认的 Piper 疲乏量表、数字评分法(Numerical ratingscale, NRS)、视觉模拟量表(VAS)等进行量化和评估。然而症状和/或改善多种不良反应的评价仍然存在很多问题。中医药治疗并非单一作用于一个症状或不良反应,我们使用各种相关量表进行量化评估,仍旧无法体现中医药对多症状改善的作用特色,分散的评估方法使得中医药治疗疗效被低估。

## 2 关于建立中医肿瘤疗效评价体系的几点思考

**2.1 借鉴免疫治疗疗效评价标准建立具有中医作用特色的肿瘤治疗用药评价标准** 近年来,以 PD-1/PD-L1 为代表的免疫制剂被 FDA 批准用于多个癌肿的治疗,并作为标准治疗方案写入肺癌 NCCN 指南<sup>[28]</sup>。与此同时,临床工作者发现了用药期间一些非常规的疾病缓解模式,包括延迟有效、混合缓解、假性进展、疾病超进展等。为了更好得评估免疫

制剂的治疗效果,指导临床决策,近期 RECIST 工作组及其免疫治疗小组委员会发表了《实体瘤免疫疗效评价标准(irRECIST)<sup>[29]</sup>》,引入了待证实的疾病进展(Unconfirmed Progressive Disease, iUPD)的概念。使用 irRC 比较传统 RECIST 评价标准评价 655 例接受 Pembrolizumab 治疗的患者时解决了约 15% 的患者疗效被低估的情况<sup>[30]</sup>,另一方面,生物统计学家指出,在设计免疫制剂的临床试验方案时,沿用传统的统计方法、随访时间可能会影响结果的准确性<sup>[31]</sup>。影像学家则推测,免疫治疗的非常规缓解模式可能有一定的物质基础存在<sup>[32]</sup>。见图 1。

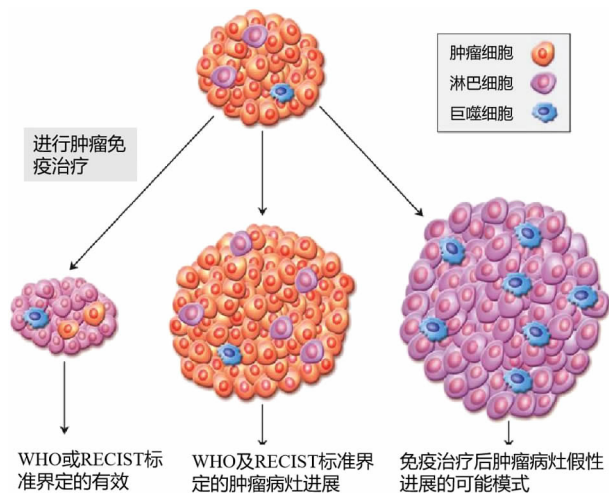


图1 免疫治疗假性进展的可能机制

从免疫制剂疗效评价标准的演变过程中可以看出,不同作用机制的抗肿瘤药物应该有不同的疗效评价标准,而适宜的疗效评价标准是基于临床和基础研究证据逐步形成和不断完善的。中医药治疗肿瘤的作用机制既不同于传统化药,与免疫抑制剂的作用机制也不完全相同,但现代医学对于免疫疗法疗效评价体系的构建方法和内容对于中医药研究有一定的参考价值。中医药治疗肿瘤的疗效评价也应该基于临床实际情况,在临床和基础研究证据的支持下,经过证据的长期积累和不断的讨论、验证逐步达成共识。

**2.2 引入 PRO 量表优化中医肿瘤辅助用药/改善症状用药的评价方法** 在评估症状时,患者本人的感受是最直接和真实的,在临床研究中,通过测评患者对自身症状及其对日常生活所造成的影响作为评价疗效的工具日益受到重视。其中应用最广泛的测评工具为 PRO 量表。基于患者报告的临床结局(Patient Reported Outcome, PRO)是指直接来自于患者对自身健康状况、功能状态以及治疗感受的报告,其中不包括医护人员及其他任何人员的解释。2006

年2月美国FDA(Food and Drug Administration)发布了关于PRO应用于新药研制和疗效评价的指南草案。意味着PRO正成为评价疗效和药物安全性的重要组成部分。PRO数据是通过一系列标准化的问卷收集而来的,这些问卷作为测评工具,涵盖了包括症状、功能、健康形态/生命质量及患者期望4个层面的内容,分为普适性量表和特异性量表两类。制定具有中医特色的PRO量表能够更为直接和客观得反应患者主观症状的疗效,同时应用PRO量表采集在自然环境下(不用药干预)患者临床症状之间的相关性及随时间变化的规律,建立数据库,通过数据的关联、比对设立相应阈值,能够更为客观得评价中医药治疗对于临床症状的疗效。

**2.3 多学科协作完善中医肿瘤综合疗效评价体系的内容与结构** 肿瘤疾病的复杂性及中医治疗的复杂干预使得建立综合评价体系成为必须,虽然在综合体系的建立以及多维指标的选择上学界已经达成共识,但在关键指标的选择、权重的设定,证候的标准化,症状变化的动态性等问题上仍存在较多分歧。随着信息时代的来临,大数据及数学分析技术极大方便了人们的生活,在健康领域也有很大的应用前景,通过信息技术将患者临床信息数据进行积累、分析和挖掘,将是解决这些问题的扎实基础。在证据基础上通过多种数据建模方法的研究,也许能够为解决中医复杂干预疗效评价体系构建寻找科学有效的方法。建立一个规范的中医肿瘤疗效评价体系需要临床工作者、生物统计学家、基础研究工作者甚至数学、计算机等学科专家的沟通协作,在临床和基础研究证据的基础上构建评价体系的具体内容与结构。

### 3 结语与展望

为了建立能够更为充分得体现中医药治疗特色的疗效评价体系,目前亟需解决3个关键问题:1)如何优化与生存获益相关的终点指标,使其更为合理得反应中医药的抗肿瘤作用效果;2)在中医理论的指导下寻找提高中医药疗效的途径,实现“方证对应”的具体方法;3)寻找能够被广泛认可并且适宜中医药研究的症状评估方法。这些关键问题需要中医肿瘤临床工作者在基础与临床实践中不断总结,小心求证,从实际情况出发,在临床与基础研究证据的基础上,寻求解决的方法。

总之,中医治疗在肿瘤领域有其独特的作用,在进行大规模临床试验之前,必须从临床实际出发,以临床与基础研究证据为依据,在中医理论的指导下,

参考或应用国际上的最新成果和技术,建立和完善适宜中医药肿瘤研究的疗效评价体系,以提高中医药在癌症治疗中的应用。

### 参考文献

- [1] 周岱翰,林丽珠,陶志广. 中医肿瘤疗效评价系统在晚期非小细胞肺癌中的应用[J]. 中国肿瘤,2005,14(10):654-657.
- [2] 朱尧武,何小宁,杨宇飞. 晚期结直肠癌中医疗效评价方法的建立[J]. 中华中医药杂志,2013,28(8):2353-2356.
- [3] 王海波,吴式琇,黄庆科. 中西医疗效评价方法在进展期胃癌中的比较研究[J]. 浙江中医药大学学报,2011,35(5):673-675,677.
- [4] 汤钊猷. 现代肿瘤学[M]. 3版. 上海:复旦大学出版社,2011:234.
- [5] 樊慧婷,丁世兰,裴迎霞,等. 康艾注射液调节荷瘤机体免疫功能的研究[J]. 中国新药杂志,2016,25(18):2154-2160.
- [6] 张玉人,林洪生,张英. 贝母素甲、贝母素乙对4T1乳腺癌细胞炎性微环境的干预调节作用[J]. 中国中医基础医学杂志,2014,20(11):1504-1506.
- [7] Guo Q, Li J, Lin H. Effect and Molecular Mechanisms of Traditional Chinese Medicine on Regulating Tumor Immunosuppressive Microenvironment[J]. Biomed Res Int,2015,2015:261620.
- [8] 刘磊,李振祥,肖军,等. 从阳气亏虚探讨非小细胞肺癌表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂耐药及应对策略[J]. 中医杂志,2017,58(17):1466-1468,1490.
- [9] 张英,祁鑫,朱小云,等. 氧化苦参碱干预MCF-7细胞系肿瘤干细胞样细胞生物学行为的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志,2016,36(12):1504-1509.
- [10] 吴喜庆,陆小左. 中医客观化疗效评价研究进展[J]. 现代中西医结合杂志,2014,23(13):1475-1477.
- [11] 高凡珠,谢雁鸣,王永炎. 中医复杂干预与疗效综合评价[J]. 中国中医基础医学杂志,2010,16(6):527-529.
- [12] 何浩强,陈光,高嘉良,等. 中医证候疗效评价方法的理论与实践[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2018,20(7):1187-1191.
- [13] 谢雁鸣,王永炎,林海垠. 构建中医软指标疗效评价模式的初步探索[J]. 中国中西医结合杂志,2007,27(6):560-564.
- [14] Pan B, Zang J, He J, et al. Add-On therapy with Chinese herb medicine Bo-Er-Ning capsule (BENC) improves outcomes of gastric cancer patients: a randomized clinical trial followed with bioinformatics-assisted mechanism study[J]. Am J Cancer Res, 2018, 8(6): 1090-1105.
- [15] Ma X, Ren D, Kan J, et al. Clinicopathological Characteristics and Prognoses of Elderly Gastric Cancer Patients after R0 Resection: A Multicenter Study in China[J]. J Environ Pathol Toxicol Oncol, 2018, 37(1): 81-91.
- [16] Zhang T, Yang YF, He B, et al. Efficacy and Safety of Quxie Capsule in Metastatic Colorectal Cancer: A Double-Blind Randomized Placebo Controlled Trial[J]. Chin J Integr Med, 2018, 24(3): 171-177.
- [17] Xu Y, Mao JJ, Sun L, et al. Association Between Use of Traditional Chinese Medicine Herbal Therapy and Survival Outcomes in Patients With Stage II and III Colorectal Cancer: A Multicenter Prospective Cohort Study[J]. J Natl Cancer Inst Monogr, 2017, 2017(52): 29140496.

- [18] Xue JX, Zhu ZY, Bian WH, et al. The Traditional Chinese Medicine Kangai Injection as an Adjuvant Method in Combination with Chemotherapy for the Treatment of Breast Cancer in Chinese Patients: A Meta-Analysis[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018;6305645.
- [19] Liu J, Lin HS, Hou W, et al. Comprehensive treatment with Chinese medicine in patients with advanced non-small cell lung cancer: A multicenter, prospective, cohort study[J]. Chin J Integr Med, 2017, 23(10):733-739.
- [20] Li Dao-rui, HUA Bao-jin, ZHANG Pei-tong, XIONG Lu, LIU Hao, LIN Hong-sheng, PIAO Bing-kui. Traditional Chinese medicines Yifei Qinghua Ointment prolongs the survival of patients with non-small cell lung cancer[J]. Chin J Chin Oncol Rehabil, 2017, 14:651-655.
- [21] Li Jie, LIN Hong-sheng. Revision process and interpretation of Clinical Trial Guideline(2012 edition) for New Traditional Chinese Medicine Drugs in Cancer Treatment[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2016, 25(16):1833-1837.
- [22] 王学谦, 张英, 刘杰, 等. 自拟皮疹颗粒治疗 EGFR-TKI 相关皮疹的随机对照研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(12):1629-1632, 1649.
- [23] 林洪生, 杨宗艳, 张培彤, 等. 生血丸治疗非小细胞肺癌脾肾阳虚证化疗所致血象下降的临床疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(8):2491-2494.
- [24] Huang KC, Yen HR, Chiang JH, et al. Chinese Herbal Medicine as an Adjunctive Therapy Ameliorated the Incidence of Chronic Hepatitis in Patients with Breast Cancer: A Nationwide Population-Based Cohort Study[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017, 2017;1052976.
- [25] Cheng X, Huo J, Wang D, et al. Herbal Medicine AC591 Prevents Oxaliplatin-Induced Peripheral Neuropathy in Animal Model and Cancer Patients[J]. Front Pharmacol, 2017, 8:344.
- [26] 张玉人, 林洪生. 癌症相关性乏力的临床干预及其机制概述[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(11):3484-3487.
- [27] 赵志正, 刘杰, 林洪生. 中医药治疗癌性疼痛研究进展[J]. 世界中医药, 2014, 9(7):851-856.
- [28] Hanna N, Johnson D, Temin S, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update Summary[J]. J Oncol Pract, 2017, 13(12):832-837.
- [29] Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(3):e143-e152.
- [30] Kataoka Y, Hirano K, Narabayashi T, et al. Concordance between the response evaluation criteria in solid tumors version 1.1 and the immune-related response criteria in patients with non-small cell lung cancer treated with nivolumab: a multicenter retrospective cohort study[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2018, 81(2):333-337.
- [31] Tai-Tsang Chen, Statistical issues and challenges in immuno-oncology[J]. Journal for ImmunoTherapy of Cancer, 2013, 1:18.
- [32] Eleneen, Yousra, Colen, Rivka R. Cancer Imaging in Immunotherapy[J]. Advances in experimental medicine and biology, 2017, 955:141-153.

(2019-05-14 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 1324 页)

评价结果显示,不适宜进行欧盟简化注册的原因主要集中在不符合传统草药药品条件。61 个不适宜品种中,48 个品种因含有动物药和矿物药,占总数的 78.69%;30 个品种是处方药,需要在医生指导下使用,占总数的 49.18%;3 个品种不是口服、吸入或外用制剂且不能将剂型改变为这 3 种剂型,占总数的 4.92%。其次,阻碍复方中成药进行欧盟注册的因素还包括 30 年临床使用历史和 15 年在欧使用历史,很多药品无法找到在欧盟 15 年的使用证明,也有一些药品没有在欧盟境内使用过。所以在选择欧盟注册复方中成药时,应避免选择这些品种。

## 5 讨论

模糊综合评价法具有结果清晰,系统性强特点,能较好地解决模糊的、难以量化的问题。确定指标及权重采用的 Delphi 专家咨询法具有匿名性、反馈性和统计性的优点,可以将一般定性问题用量化方法处理,并以定量结果表述。两者的联合应用,

为复方中成药的欧盟简化注册的选方提供了指导,对复方中成药走向欧盟市场有重大的影响与意义。

## 参考文献

- [1] 张立群. 中成药进入欧盟市场的途径和展望[A]. 山东中医药大学海外校友会. 山东中医药大学海外校友会第二届学术研讨会论文集[C]. 山东中医药大学海外校友会:山东针灸学会, 2018:6.
- [2] 中国科技信息编辑部印. 地奥心血康获准欧盟药品注册上市[J]. 中国科技信息, 2012, 24(9):14.
- [3] 天士力控股集团. 丹参胶囊成功获得欧盟植物药品注册批件[EB/OL]. 2017, 6, 28.
- [4] 杨忠奇. 板蓝根在英国获批带来哪些启示[N]. 健康报, 2017-08-23(005).
- [5] EC. Directive 2001/83/EC[EB/OL]. 2001-11-06.
- [6] EC. Directive 2004/24/EC[EB/OL]. 2004-03-31.
- [7] 国家食品药品监督管理局药品认证管理中心. 国外药品检查资料汇编:欧盟药品 GMP 指南[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2008, 4:37-63.
- [8] 世界卫生组织. 药用植物种植和采集的生产质量管理规范(GACP)指南[J]. 现代中药研究与实践, 2005, 19(1-2):3-8, 3-7.

(2019-01-21 收稿 责任编辑:徐颖)