

紫龙金片对非小细胞肺癌患者临床结局影响的真实世界研究

刘强¹, 于明薇², 吴万垠³, 郭勇⁴, 陈军⁵, 贺宇彤⁶, 薛文翰⁷, 张洪珍⁸, 郭秋香⁹, 杨国旺², 张怡², 游佳凤², 杨永², 高宠², 念家云², 何丽云^{10*}, 王笑民^{2*}

1. 世界中医药学会联合会评价中心, 北京 100101
2. 首都医科大学附属北京中医医院, 北京 100010
3. 广东省中医院, 广州 510120
4. 浙江省中医院, 杭州 310006
5. 天津医科大学总医院, 天津 300052
6. 河北医科大学第四医院, 石家庄 050011
7. 甘肃省肿瘤医院, 兰州 730050
8. 河北省人民医院, 石家庄 050057
9. 北京市天之力医药科技开发有限公司, 北京 100028
10. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京 100700

摘要 为了对正在实施的紫龙金片治疗非小细胞肺癌的前瞻性真实世界研究数据进行中期分析, 初步评估紫龙金片改善患者临床结局的可能优势, 采用前瞻性注册登记研究设计, 招募确诊为非小细胞肺癌的患者, 依据是否使用过紫龙金片区分为暴露组和非暴露组。选择其中随访时长超过18个月的患者数据, 采用倾向性评分匹配对重要临床因素进行控制, 对患者生存时间数据进行生存分析, 采用Kaplan-Meier法计算估计生存率, 采用Cox比例风险回归模型估算2组间的风险比(HR), 比较2组人群的终点事件发生率、估计生存率、体力状态和生活质量评分。结果表明: 暴露组死亡和失访发生率在匹配前后均低于非暴露组($P < 0.05$)。生存分析显示匹配前后暴露组估计生存率高于非暴露组, 其中第18个月2组估计生存率匹

收稿日期: 2023-02-20; 修回日期: 2023-03-28

基金项目: 国家“十三五”重大新药创制专项(2019ZX09734001); 2019年北京市落实中央引导地方科技发展专项(Z191100008319006); 国家自然科学基金项目(81774039)

作者简介: 刘强, 助理研究员, 研究方向为中医药临床评价与科技评价方法、临床研究伦理审查体系及标准化, 电子信箱: liuqcn@126.com; 何丽云(通信作者), 研究员, 研究方向为中医临床评价方法学, 电子信箱: hely3699@163.com; 王笑民(通信作者), 主任医师, 研究方向为中西医结合防治恶性肿瘤, 电子信箱: wangxiaomin_bhtcm@126.com

引用格式: 刘强, 于明薇, 吴万垠, 等. 紫龙金片对非小细胞肺癌患者临床结局影响的真实世界研究[J]. 科技导报, 2023, 41(14): 82-91; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2023.14.010

配前分别为 0.872 和 0.823, 匹配后分别为 0.865 和 0.816。2 组生存曲线具有显著差异 ($P < 0.05$), 匹配前后 *HR* 分别为 0.661 和 0.474。匹配前后在第 6 个月和第 18 个月访视点时, 暴露组美国东部肿瘤协作组体力状态评分 (ECOG-PS) 评分 0 分的比例较高 ($P < 0.05$)。匹配后在第 6 个月访视点时暴露组欧洲五维健康量表健康状况视觉模拟评分 (EQ-VAS) 显著高于非暴露组 ($P < 0.05$)。研究结果证明紫龙金片的临床应用能降低非小细胞肺癌患者的死亡终点发生率, 提高患者生存率, 并在维持患者体力状态和生活质量评分方面表现出优于非暴露组的趋势。

关键词 非小细胞肺癌; 真实世界; 倾向性评分匹配; 中成药; 生存分析

原发性肺癌是中国最常见的恶性肿瘤。2015 年中国新发肺癌病例 78.7 万例, 占全部恶性肿瘤发病的 20.0%, 全国肺癌发病率 (粗率) 达 57.3/102 万; 肺癌死亡病例 63.0 万例, 占全部恶性肿瘤死亡的 27.0%, 已居癌症死亡原因首位^[1]。从病理和治疗角度, 肺癌大致可分为非小细胞肺癌 (non small cell lung cancer, NSCLC) 和小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 2 类, 其中非小细胞肺癌约占 80% ~ 85%, 包括腺癌、鳞癌等组织学亚型。一般提及肺癌, 通常指非小细胞肺癌。

紫龙金片是临床常用于气血两虚证原发性肺癌化疗患者的医保用中成药, 其主要功效为益气养血、清热解毒、理气化痰, 为北京大学临床肿瘤学院王代树从众多民间验方中总结提炼而成。紫龙金片方药组成为黄芪、当归、白英、龙葵、丹参、半枝莲、蛇莓和郁金。其中黄芪、当归共为君药以益气补血; 丹参、白英、龙葵、半枝莲共为臣药以清热解毒, 化痰消瘕; 蛇莓、郁金为佐药以化痰祛瘀, 进而条达气血, 减少痰瘀内生, 延缓癌肿的发生发展^[2]。在 2013 版《肿瘤姑息治疗中成药使用专家共识》中, 紫龙金片为 II 类证据 B 级推荐的抑瘤类中成药^[3]。

对已有研究的 Meta 分析显示, 紫龙金配合化疗与对照组比较, 能提高非小细胞肺癌患者生存率、改善生存质量, 减轻化疗引起恶心呕吐、腹泻等不良反应, 但纳入的随机对照试验大多样本量较小, 且缺乏评价研究质量的关键信息^[4-5]。针对紫龙金片常规医疗数据的回顾性研究显示, 暴露组患

者在 1、2、3 和 5 年末生存率显著高于非暴露组, 但数据仅来源于单一中心, 地域覆盖面不足^[6]。

为进一步获得真实世界证据以支持紫龙金片临床用药实践, 笔者课题组自 2017 年 12 月开始开展了一项紫龙金片治疗非小细胞肺癌的大规模前瞻性真实世界研究, 研究目前仍在实施过程中, 前期阶段性分析显示, 紫龙金片暴露对于肺癌患者的生存期表现出较为明显的保护作用^[7]。本研究选择其中达到 18 个月随访时点的患者数据, 进一步观察紫龙金片改善非小细胞肺癌患者临床结局的效果, 评估其在提高患者生存率、维持体力状态和生存质量等方面的可能优势。

1 资料与方法

1.1 研究设计

采用前瞻性注册登记研究设计, 在全国 30 多家医疗机构招募符合标准的非小细胞肺癌患者纳入研究。在本次分析中, 不对紫龙金片暴露时间和剂量特定要求, 以是否服用过紫龙金片将患者区分为暴露组和非暴露组, 重点针对患者临床结局、生存时间、体力状态和生存质量指标进行组间比较。研究方案获得主研单位首都医科大学附属北京中医医院伦理委员会审查同意实施 (2017BL-083-03), 参研单位通过独立伦理审查同意或采用主研单位伦理同意意见备案后实施。

1.2 研究人群

入组病例来源为 2018 年 4 月至 2021 年 2 月期

间,项目组30家医院招募纳入的门诊和住院患者。研究纳入标准:(1)经组织学或细胞学证实为非小细胞肺癌患者;(2)年龄>18岁;(3)患者依从性好;(4)预计生存期≥3个月;(5)同意签署知情同意书。排除标准包括:(1)妊娠或哺乳期患者;(2)患有精神病史者;(3)正在参加其他药物临床试验者。

1.3 访视安排

患者自入组后按照方案要求进行随访,随访期为5年或者直到终点。术后2年之内或带瘤患者3~6个月随访1次;术后2~5年,半年随访1次;术后5年每年随访1次。随访可以在门诊以面谈方式进行,或通过电话或微信等远程通信方式实施。每位患者随访过程中每年至少1次面访。每次随访时都明确告知观察对象下一次随访的时间。随访过程中出现死亡事件的患者记录死亡日期;出现失访的患者,记录研究者主动联系时首次失联的日期。

1.4 评价指标

研究终点结局指标包括生存、死亡、失访3种情况,主要通过患者随访获得。本次中期分析主要结局指标为患者死亡终点事件的发生率。次要结局指标包括估计生存率、美国东部肿瘤协作组体力状态评分(Eastern cooperative oncology group performance status, ECOG-PS)和评价生活质量的欧洲五维健康量表(EuroQol five-dimensional, EQ-5D)评分。

ECOG-PS评分是从患者的体力来了解其一般健康状况和对治疗耐受能力的指标。ECOG-PS评分将患者的活动状态分为0~5,共6级,常用于预测肿瘤患者的生活质量、化疗反应和疾病预后^[8-9]。EQ-5D作为一种多维健康相关生存质量测量法在全世界范围得到广泛应用,其问卷分为EQ-5D健康描述系统和EQ-VAS 2个部分,问卷得分代表了受访者的健康状况。EQ-5D健康描述系统包含5个维度,每个维度包含3个水平,可根据受访者做出的选择进一步换算获得EQ-5D效用值,以体现受访者的健康状况在普通民众看来的好坏程度^[10]。EQ-VAS采用视觉刻度尺,顶端为100分代表“心目中最好的健康状况”,底端为0分代表“心目中最差

的健康状况”。本研究中EQ-5D效用值换算采用刘国恩教授团队^[11-12]2014年发表的基于中国人群偏好的效用积分体系。

1.5 质量控制

患者数据通过电子化的注册登记系统平台采集管理,由研究者接受规范的培训后,通过个人电脑或手机应用程序(APP)客户端依据原始文件采集和记录。数据平台设置自动核查提醒功能,提示研究者可能存在的数据错误。同时,安排数据管理人员对数据缺陷进行人工核查,对存在的数据疑问联系研究人员及时解决,符合要求后方可正式提交。委派监查员定期到各参研中心进行监查访视,以保证研究方案的所有内容都得到严格遵守。监查员对30%左右的入组患者进行门诊和/或住院病历核查,并对原始资料进行检查,以确保数据信息真实、准确而完整,并有原始数据可查。

1.6 统计分析

本次中期分析数据导出截至2021年2月24日,选择达到第18±3个月访视点的所有入组患者数据进行分析,主要对暴露组和非暴露组基线资料和结局指标信息进行组间比较。分析时采用倾向性评分匹配的方式对重要临床混杂因素进行控制^[13-14]。需要控制的重要临床因素由课题组讨论确定,包括患者性别、年龄、吸烟时间、患者病理诊断结果、肿瘤病理为低分化、原发病灶大小、是否远处转移、肿瘤临床分期、中医证候诊断、是否实施手术治疗、放疗、化疗、使用靶向药物、免疫药物治疗、中药注射剂治疗、汤药治疗、基线ECOG-PS评分、EQ-5D效用值和基因检测结果。

倾向性评分匹配采用SPSS 22的PS Matching插件实现,估计算法采用Logistic回归法,匹配算法采用最邻近法,采用临近点中位数法(median of nearby points)对缺失数据进行数据补充,临近点范围(span of nearby points)选择为所有数据,卡钳值(caliper)选择0.1,采用1:1的比例进行匹配。倾向性评分匹配以外的其他分析采用SAS 9.4统计分析软件进行。

在数据分析时,对匹配前和匹配后的数据集均进行人口学、基线特征和结局指标的描述性统计和

组间差异比较,其中定量资料采用 t 检验,等级资料采用Wilcoxon秩和检验,计数资料采用卡方检验或Fisher精确检验。结局评价重点关注紫龙金片暴露组和非暴露组终点事件发生情况和生存率等相关内容,主要结局终点事件发生率的组间比较采用卡方检验进行。对患者生存时间数据进行生存分析,生存率采用Kaplan-Meier法估算,生存曲线组间比较采用log-rank检验,并采用Cox比例风险回归模型估算两组间的风险比HR(hazard ratio)。ECOG-PS评分采用Wilcoxon秩和检验进行组间比较。EQ-5D效用值和VAS评分采用 t 检验进行组间比较。

2 结果

2.1 入组病例基线特征

截至数据导出日,达到第18±3个月访视点入组患者共有1480例,其中暴露组581例,非暴露组899例。入组的患者在临床类型上以腺癌和鳞癌为主,临床分期以I期多见,多数未经远处转移,大多经过手术治疗,ECOG-PS评分多为0~1分。基线特征分析显示2组病例在年龄、吸烟史(包括吸烟时间)、中医肺气虚证分布比例、接受手术、中药汤剂、中成药治疗及ED-5Q效用值等方面组间差异具有统计学意义($P<0.05$),分析结果见表1。

表1 倾向性评分匹配前后基线指标组间比较结果

基线特征指标	倾向性评分匹配前			倾向性评分匹配后			
	暴露组	非暴露组	P 值	暴露组	非暴露组	P 值	
男性人数(占比/%)	322(55.52)	457(50.83)	0.078	205(53.67)	212(55.35)	0.639	
年龄均值±标准差/岁	63.35±9.74	61.69±9.93	0.002	62.74±9.27	62.64±9.62	0.878	
吸烟史:人数 (占比/%)	无	323(55.59)	545(60.62)	221(57.70)	220(57.44)	0.143	
	偶有	5(0.86)	20(2.22)	2(0.52)	9(2.35)		
	常有	105(18.07)	112(12.46)	79(20.63)	68(17.75)		
	已戒烟	148(25.47)	222(24.69)	81(21.15)	86(22.45)		
吸烟时间 (占比/%)	不到5年	0(0)	17(4.80)	0(0)	5(3.07)	0.053	
	5~10年	4(1.55)	7(1.98)	2(1.23)	3(1.84)		
	10年及以上	254(98.45)	330(93.22)	160(98.77)	155(95.09)		
既往呼吸系统疾病 人数(占比/%)	肺结核	21(3.61)	23(2.56)	13(3.39)	10(2.61)	0.525	
	哮喘	11(1.89)	12(1.33)	6(1.57)	5(1.31)	0.761	
	慢阻肺	20(3.44)	19(2.11)	12(3.13)	10(2.61)	0.665	
有过敏史人数 (占比/%)	50(8.61)	100(11.12)	0.117	36(9.40)	40(10.44)	0.629	
病理诊断:人数 (占比/%)	腺癌	447(76.94)	707(78.64)	300(78.33)	297(77.55)	0.657	
	鳞癌	102(17.56)	140(15.57)	62(16.19)	59(15.40)		
	其他	32(5.50)	52(5.79)	21(5.48)	27(7.05)		
分化程度:人数 (占比/%)	高分化	38(6.54)	70(7.80)	22(5.74)	31(8.09)	0.2	
	中分化	124(21.34)	177(19.71)	80(20.89)	68(17.75)	0.272	
	低分化	82(14.11)	131(14.59)	51(13.32)	49(12.79)	0.83	
	不详	374(64.37)	597(66.41)	253(66.06)	266(69.45)	0.315	
发病灶大小/cm	长,均值±标准差	2.71±2.01	2.62±1.95	0.446	2.74±2.13	2.73±2.07	0.991
	宽,均值±标准差	2.20±1.64	2.16±1.65	0.656	2.23±1.74	2.30±1.80	0.634
	高,均值±标准差	1.96±1.37	1.81±1.49	0.233	1.96±1.42	2.05±1.59	0.572
	不详人数(占比/%)	131(22.59)	186(20.69)	0.386	67(17.54)	72(18.80)	0.651

表1 倾向性评分匹配前后基线指标组间比较结果(续)

基线特征指标	倾向性评分匹配前			倾向性评分匹配后			
	暴露组	非暴露组	P值	暴露组	非暴露组	P值	
转移人数(占比/%)	107(18.42)	192(21.36)	0.169	70(18.28)	66(17.23)	0.705	
临床分期:人数 (占比/%)	I期	296(50.95)	441(49.05)	0.221	205(53.52)	199(51.96)	0.843
	IIA期	28(4.82)	34(3.78)		16(4.18)	15(3.92)	
	IIB期	53(9.12)	70(7.79)		33(8.62)	33(8.62)	
	IIIA期	47(8.09)	69(7.68)		24(6.27)	33(8.62)	
	IIIB期	18(3.10)	29(3.23)		12(3.13)	14(3.66)	
	IIIC期	2(0.34)	13(1.45)		2(0.52)	6(1.57)	
	IV期	105(18.07)	194(21.58)		67(17.49)	62(16.19)	
	不详	32(5.51)	49(5.45)		24(6.27)	21(5.48)	
中医证候:人数 (占比/%)	肺气虚	251(63.54)	330(51.32)	<0.001	150(63.56)	140(59.57)	0.374
	脾气虚	180(45.57)	277(43.08)	0.433	120(50.85)	109(46.38)	0.332
	血瘀	145(36.71)	231(35.93)	0.799	97(41.10)	91(38.72)	0.598
	痰湿	147(37.22)	250(38.88)	0.592	98(41.53)	96(40.85)	0.882
	邪(癌)毒	34(8.61)	67(10.42)	0.339	21(8.90)	18(7.66)	0.626
治疗情况:人数 (占比/%)	手术	462(79.66)	676(75.19)	0.047	304(79.58)	309(80.68)	0.704
	放疗	42(7.23)	71(7.90)	0.636	21(5.48)	31(8.09)	0.151
	化疗	212(36.55)	298(33.15)	0.179	125(32.72)	118(30.81)	0.57
	靶向	99(17.71)	173(19.46)	0.407	56(15.26)	63(16.58)	0.622
	中药注射剂	62(10.78)	78(8.72)	0.188	27(7.16)	31(8.12)	0.621
	中医汤药	268(46.13)	485(53.95)	0.003	145(37.86)	163(42.56)	0.185
	中成药	289(50.26)	137(15.31)	<0.001	112(29.71)	118(30.89)	0.723
ECOG-PS:人数 (占比/%)	0	257(44.23)	363(40.38)	0.271	159(41.51)	138(36.03)	0.217
	1	293(50.43)	499(55.51)		206(53.79)	232(60.57)	
	2	25(4.30)	29(3.23)		17(4.44)	11(2.87)	
	3	6(1.03)	6(0.67)		1(0.26)	2(0.52)	
	4	0(0)	2(0.22)		0(0)	0(0)	
EQ-5D得分 均值±标准差	效用值	0.83±0.22	0.86±0.20	0.034	0.83±0.21	0.83±0.21	0.856
	VAS	84.61±10.42	84.68±11.10	0.908	85.50±9.20	85.54±11.00	0.959

2.2 倾向性评分匹配情况

采用倾向性评分成功匹配病例383对,评分分布见图1。匹配前存在组间差异的主要临床指标在匹配后组间差异均不再具有统计学意义($P>0.05$)。基线指标匹配前后组间比较结果见表1。

2.3 终点事件发生率

无论是倾向性评分匹配前还是匹配后,紫龙金暴露组的死亡终点和失访发生率都低于非暴露组,组间差异具有统计学意义($P<0.05$)。在匹配后的病例中,随访第18个月暴露组的死亡终点发生率为12.79%,显著低于非暴露组的17.49%($P=0.031$)。各时点临床终点事件发生率匹配前后组间比较结果见表2。

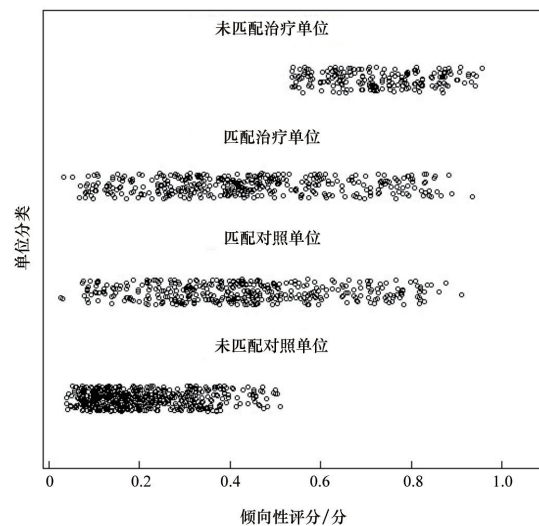


图1 倾向性评分分布

表2 倾向性评分匹配前后各时点终点事件发生率组间比较结果

临床终点事件	倾向性评分匹配前			倾向性评分匹配后			
		暴露组	非暴露组	P值	暴露组	非暴露组	P值
第6个月人数 (占比/%)	生存	558(96.04)	793(88.21)	<0.001	373(97.39)	342(89.30)	<0.001
	死亡	12(2.07)	65(7.23)		7(1.83)	30(7.83)	
	失访	11(1.89)	41(4.56)		3(0.78)	11(2.87)	
第12个月人数 (占比/%)	生存	507(87.26)	727(80.87)	0.003	340(88.77)	312(81.46)	0.008
	死亡	44(7.57)	115(12.79)		28(7.31)	54(14.10)	
	失访	30(5.16)	57(6.34)		15(3.92)	17(4.44)	
第18个月人数 (占比/%)	生存	419(72.12)	524(58.29)	<0.001	275(71.80)	241(62.92)	0.031
	死亡	69(11.88)	148(16.46)		49(12.79)	67(17.49)	
	失访	93(16.01)	227(25.25)		59(15.40)	75(19.58)	

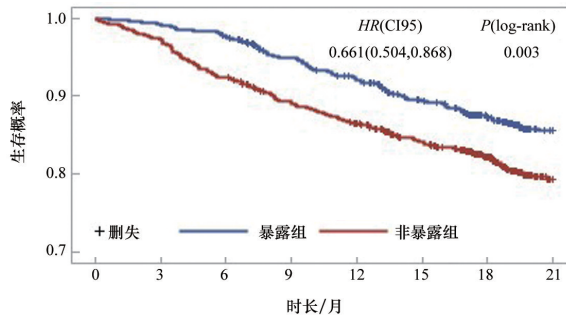
2.4 生存分析

对入组受试者的生存分析显示,匹配前后暴露组患者各时点的估计生存率均高于非暴露组。暴露组和非暴露组第18个月估计生存率匹配前分别为0.872和0.823,匹配后分别为0.865和0.816,生

存曲线组间比较具有显著差异($P < 0.05$)。匹配前后暴露组与非暴露组HR分别为0.661和0.474,HR 95%可信区间上限均小于1。倾向性评分匹配前后生存曲线及组间比较结果见表3、图2、图3。

表3 倾向性评分匹配前后各时点估计生存率组间比较结果

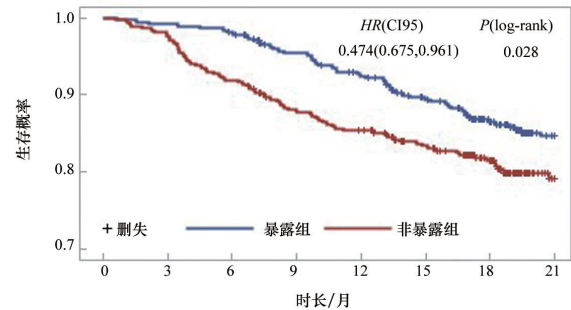
时点	倾向性评分匹配前生存率(标准误)		倾向性评分匹配后生存率(标准误)	
	暴露组	非暴露组	暴露组	非暴露组
第3个月	0.993(0.003)	0.973(0.006)	0.992(0.005)	0.976(0.008)
第6个月	0.977(0.006)	0.924(0.009)	0.982(0.007)	0.919(0.014)
第9个月	0.950(0.009)	0.891(0.011)	0.955(0.011)	0.879(0.017)
第12个月	0.921(0.011)	0.865(0.012)	0.925(0.014)	0.854(0.018)
第15个月	0.894(0.013)	0.842(0.013)	0.895(0.016)	0.834(0.019)
第18个月	0.872(0.014)	0.823(0.013)	0.865(0.018)	0.816(0.020)
第21个月	0.856(0.015)	0.794(0.015)	0.848(0.019)	0.793(0.022)



面临风险人数/人数

暴露组	571	567	558	527	507	469	419	312
非暴露组	858	835	793	755	727	673	524	252

图2 倾向性评分匹配前生存曲线及组间比较结果



面临风险人数/人数

暴露组	381	378	373	354	340	314	375	201
非暴露组	372	363	342	323	312	288	241	109

图3 倾向性评分匹配后生存曲线及组间比较结果

2.5 体力状态评价

2组患者匹配前后在入组第6个月和第18个月时,暴露组 ECOG-PS 评分 0 分的比例较高,组间

差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$),但在第 12 个月时点组间差异不显著 ($P > 0.05$)。各时点匹配前后 ECOG-PS 评分组间比较结果见表 4。

表 4 采用倾向性评分匹配前后 ECOG-PS 评分组间比较结果

ECOG-PS 评分/分	倾向性评分匹配前			倾向性评分匹配后			
	暴露组	非暴露组	<i>P</i> 值	暴露组	非暴露组	<i>P</i> 值	
第 6±3 个月人数 (占比/%)	0	284(54.30)	262(42.60)	<0.001	180(51.72)	93(38.27)	<0.001
	1	207(39.58)	255(41.46)		152(43.68)	107(44.03)	
	2	12(2.29)	15(2.44)		4(1.15)	7(2.88)	
	3	4(0.76)	6(0.98)		3(0.86)	2(0.82)	
	4	4(0.76)	4(0.65)		3(0.86)	2(0.82)	
	5	12(2.29)	73(11.87)		6(1.72)	32(13.17)	
第 12±3 个月人数 (占比/%)	0	188(43.42)	266(42.90)	0.09	117(40.34)	113(41.09)	0.256
	1	187(43.19)	216(34.84)		136(46.90)	102(37.09)	
	2	8(1.85)	7(1.13)		5(1.72)	2(0.73)	
	3	1(0.23)	6(0.97)		1(0.34)	0(0)	
	4	1(0.23)	1(0.16)		0(0.00)	0(0)	
	5	48(11.09)	124(20.00)		31(10.69)	58(21.09)	
第 18±3 个月人数 (占比/%)	0	234(58.35)	261(34.12)	<0.001	141(53.41)	98(29.79)	<0.001
	1	87(21.70)	325(42.48)		67(25.38)	150(45.59)	
	2	3(0.75)	9(1.18)		3(1.14)	4(1.22)	
	3	1(0.25)	3(0.39)		1(0.38)	2(0.61)	
	4	2(0.50)	2(0.26)		1(0.38)	0(0)	
	5	74(18.45)	165(21.57)		51(19.32)	75(22.80)	

2.6 生活质量评价

EQ-5D 各时点匹配前后组间比较结果见表 5。匹配后 2 组患者 EQ-5D 效用值在各时间点组间差

异不显著 ($P > 0.05$)。在 EQ-VAS 评分方面,匹配后暴露组在第 6 个月时显著高于非暴露组 ($P < 0.05$),但在第 12 和 18 个月时组间差异不显著 ($P > 0.05$)。

表 5 采用倾向性评分匹配前后 EQ-5D 评分组间比较结果

评价项目	倾向性评分匹配前评分(标准差)			倾向性评分匹配后评分(标准差)			
	暴露组	非暴露组	<i>P</i> 值	暴露组	非暴露组	<i>P</i> 值	
EQ-5D 效用值	第 6±3 个月	0.92(0.19)	0.90(0.21)	0.263	0.92(0.20)	0.91(0.20)	0.38
	第 12±3 个月	0.94(0.17)	0.90(0.19)	0.007	0.94(0.16)	0.92(0.15)	0.161
	第 18±3 个月	0.95(0.14)	0.91(0.17)	<0.001	0.95(0.14)	0.92(0.16)	0.052
EQ-VAS 评分	第 6±3 个月	86.70(11.53)	83.11(11.57)	<0.001	87.05(12.08)	84.06(10.57)	0.002
	第 12±3 个月	87.10(8.19)	84.80(10.61)	<0.001	87.24(8.43)	87.20(8.81)	0.969
	第 18±3 个月	85.81(16.64)	87.38(8.58)	0.111	86.98(15.07)	88.48(8.96)	0.202

3 讨论

本项研究是针对紫龙金片的首次大规模前瞻性真实世界研究。前期对截至 2021 年 2 月已入组

患者数据的生存分析显示,紫龙金片暴露对于肺癌患者的生存期体现出较为明显的保护作用^[4]。本研究在此基础上,选择其中随访时长超过 18 个月的患者数据进行分析,采用倾向性评分匹配控制重要

临床混杂因素,在临床终点事件评价和生存分析的基础上进一步报告了针对 ECOG-PS 评分和 EQ-5D 评分的分析结果。

3.1 紫龙金片治疗非小细胞肺癌的临床效果

本研究中紫龙金暴露的患者在入组后 6 个月、12 个月和 18 个月时的死亡和失访事件发生率均显著低于非暴露组 ($P < 0.05$),暴露组患者各时点的估计生存率均高于非暴露组,生存曲线组间比较具有显著差异 ($P < 0.05$),HR 95% 可信区间上限小于 1,提示紫龙金片的临床应用有助于提高非小细胞肺癌患者在 18 个月以内的生存率。

在第 6 个月和第 18 个月访视时点,暴露组 ECOG-PS 评分 0 分的比例显著高于非暴露组 ($P < 0.05$),提示应用紫龙金片对阻止非小细胞肺癌患者的体力状态恶化有所帮助。在第 12 个月时点组间差异不明显可能与随访安排有关。随访计划要求术后 5 年以上的患者每年随访 1 次,将记录第 12 个月的访视数据,但没有第 6 个月和第 18 个月的访视数据。这部分患者术后生存时间相对较长,可能处于相对较好的体力状态而获益较少,弱化了第 12 个月时点的组间差异。病例匹配后 EQ-5D 效用值组间差异不显著,但随着访视点后移,组间差异不断增大,体现出了紫龙金暴露组更优的趋势。EQ-VAS 评分则仅在第 6 个月时点紫龙金暴露组更优 ($P < 0.05$)。这些趋势有待于在研究完成时,通过更大样本量的研究数据细化亚组分析进一步确认。

3.2 紫龙金片的作用机制认识

已有一些初步的基础研究对紫龙金片治疗肺癌的作用机制进行探讨。相关体外研究结果显示,紫龙金片溶液可以促进多种肺癌肿瘤细胞凋亡、调节细胞周期及基因修复与转录^[15]。紫龙金片对于人癌细胞的治疗调节作用和直接参与细胞周期固有调控的 CKI P16 密切相关^[16],而其对于不同种类肿瘤细胞的共同抗癌机制,则与调节基因 *Bcl-2*、*Bax* 表达,诱导肿瘤细胞凋亡密切相关^[2]。对于非小细胞肺癌 A549 细胞,紫龙金片能够通过下调细胞血管内皮生长因子表达,进而抑制肿瘤血管生成,减少肿瘤生长所需营养,促进肿瘤细胞坏死^[17]。网络药理学研究结果表明,紫龙金片中的活性成分

主要包括槲皮素、木犀草素、山奈酚、丹酚酸 B、阿魏酸、黄芪甲苷等,可能通过 ESR1、EGFR、MMP9、STAT3、SRC 等靶点起到肺癌治疗作用^[18]。

3.3 混杂因素的控制

真实世界研究结果具有较强的外部真实性,但难点在于混杂因素多,研究设计和数据分析时应最大限度控制混杂因素,减少混杂偏倚^[19-20]。倾向性评分法是将数据中所有可能的混杂因素综合为一个变量(即倾向性评分),使组间具有可比性,从而控制混杂偏倚的一种有效方法。该方法可应用于基于非随机化数据进行中医临床复杂干预的疗效评价研究。倾向性评分匹配使得真实世界数据可以像随机对照研究一样进行相对有效的组间比较分析,然而由于未在患者入组时实行随机化干预分配,因此难以消除未知混杂因素的影响^[21]。此外,本方法根据两组评分分布重叠范围来匹配对照,要求较大的样本量^[21-22]。同时,由于部分病例匹配后未能进入分析而造成样本信息损失,可能导致选择性偏倚^[23]。

为提升数据质量,本研究中开发了专用的电子化注册登记系统平台支持规范化的数据采集和管理,采用平台自动核查提醒与人工审核相结合,数据管理中心监查和监查员现场监查相结合的模式,对 100% 的研究数据和 30% 左右的原始资料进行核查,保障了研究数据的可靠性。

3.4 研究的局限性

本研究针对随访时长超过 18 个月的 1480 例患者数据进行中期分析,由于随访时间不长,出现死亡结局的患者相对较少,无法支持 2 组患者中位生存时间的估算,尚不能充分评估目标患者人群应用紫龙金片的临床获益。课题组依据临床经验,选择了多个重要临床因素作为控制变量进行匹配,这一策略符合目前应用倾向性评分匹配的一般习惯。但是,控制变量中肿瘤分化程度、原发病灶大小因缺乏诊断结果而导致数据缺失,尤其是分化程度不详的患者达到 50% 以上。尽管采用临近点中位数法进行了数据补充,但仍然有可能对匹配的可靠性产生影响。虽然存在不足,但本项中期分析结果依然为紫龙金片在非小细胞肺癌治疗方面的临床价

值提供了积极证据,并为后续研究方案优化和统计分析思路调整提供了指导。

4 结论

本项研究结果表明紫龙金片的临床应用能降低非小细胞肺癌患者的死亡终点发生率,提高患者生存率,并在维持患者体力状态和生活质量评分方面表现出优于非暴露组的趋势。本项研究目前仍在实施过程中,后续分析可能随着随访时长和样本量的进一步积累而获得更加可靠的结果,并通过针对多种临床特征的亚组人群分析,获得更多具有临床指导意义的研究结论。

致谢 保定市第一中心医院、山西省肿瘤医院、树兰(杭州)医院、阳泉市肿瘤防治研究所、陕西省肿瘤医院、陕西省中医院、衡水市中医院、河北大学附属医院、重庆医科大附属第三医院等单位研究人员及北京市天之力医药科技开发有限公司监查质控团队对本研究有一定贡献。

参考文献(References)

[1] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肺癌诊疗指南(2022年版)[J]. 协和医学杂志, 2022, 13(4): 549-570.

[2] 游佳凤, 于明薇, 杨国旺. 紫龙金片临床应用及相关机理研究进展[J/OL]. 世界科学技术-中医药现代化. [2022-12-18]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5699.R.20221027.1844.004.html>.

[3] 林洪生, 李萍萍, 薛冬, 等. 肿瘤姑息治疗中成药使用专家共识(2013版)[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(3): 269-279.

[4] 叶思思, 肖祖林, 任真, 等. 紫龙金片联合化疗治疗非小细胞肺癌的疗效及安全性 Meta 分析[J]. 中医药导报, 2020, 26(5): 97-102.

[5] 刘春香, 王辉, 翟静波, 等. 紫龙金治疗非小细胞肺癌的系统评价[J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(12): 2448-2453, 2637.

[6] 于明薇, 刘强, 张怡, 等. 紫龙金片治疗肺癌的真实世界数据回顾性研究[C]//第十七届全国中西医结合肿瘤学术大会摘要集. 上海: 中国中西医结合学会肿瘤专业委员会, 2019: 126.

[7] 于明薇, 刘强, 吴万垠, 等. 基于多中心真实世界数据的紫龙金片辅助治疗肺癌患者生存分析[J]. 中草药, 2022, 53(12): 3730-3739.

[8] Neeman E, Gresham G, Ovasapians N, et al. Comparing physician and nurse eastern cooperative oncology group performance status (ecog-ps) ratings as predictors of clinical outcomes in patients with cancer[J]. *Oncologist*, 2019, 24(12): e1460-e1466.

[9] Krishnan M, Temel J S, Wright A A, et al. Predicting life expectancy in patients with advanced incurable cancer: A review[J]. *The Journal of Supportive Oncology*, 2013, 11(2): 68-74.

[10] 李明晖, 罗南. 欧洲五维健康量表(EQ-5D)中文版应用介绍[J]. 中国药物经济学, 2009(1): 49-57.

[11] Liu G G, Wu H, Li M, et al. Chinese time trade-off values for EQ-5D health states[J]. *Value in Health*, 2014, 17(5): 597-604.

[12] 史钊, 李顺平, 扎西达娃, 等. EQ-5D-3L量表两种中国效用积分体系的比较: 基于西藏城乡居民的应用[J]. 中国卫生经济, 2019, 38(12): 9-12.

[13] 柏柳安宁, 夏结来, 王陵, 等. 真实世界研究中的常见偏倚及其控制[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2020, 25(12): 1422-1428.

[14] 中医真实世界研究技术规范通则: T/CACM 022—2017[S]. 北京: 中华中医药学, 2017.

[15] Zhang P, Wang X, Xiong S, et al. Genome wide expression analysis of the effect of the Chinese patent medicine Zilongjin tablet on four human lung carcinoma cell lines[J]. *Phytotherapy Research*, 2011, 25(10): 1472-1479.

[16] 王代树, 施学东, 梁云燕, 等. 中药白龙与HMBA对人癌周期细胞CKI-P16的调控[J]. 中国中西医结合杂志, 2001(10): 763-766.

[17] 史东升, 周静敏, 马淑萍. 紫龙金对人非小细胞肺癌A549细胞生长及VEGF表达的影响[J]. 中国肿瘤临床, 2011, 38(20): 1267-1270.

[18] 谢远平, 田宁, 宁华, 等. 基于网络药理学和分子对接的紫龙金片治疗肺癌的作用机制研究[J/OL]. [2022-12-18]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1128.R.20220815.1820.126.html>.

[19] 陈吉, 孙月, 布优祥, 等. 中医领域真实世界研究现状分析[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(11): 1216-1223.

[20] 张妮楠, 史华新, 周洪伟, 等. 中医真实世界研究的特征探析[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2018, 20(9): 1496-1500.

[21] 叶晓勤, 谢雁鸣, 王利娜, 等. 倾向性评分法在中医复

- 杂干预非随机化数据疗效评价中的应用[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(10): 3414-3417.
- [22] 焦明旭, 张晓, 刘迪, 等. 倾向性评分匹配在非随机对照研究中的应用[J]. 中国卫生统计, 2016, 33(2): 350-352.
- [23] 黎国威, 张玲, 陈裕明, 等. 倾向性评分方法在观察性研究中的应用[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(4): 469-474.

Real-world study on the effect of Zilongjin tablets in improving clinical outcome of patients with non-small cell lung cancer

LIU Qiang¹, YU Mingwei², WU Wanyin³, GUO Yong⁴, CHEN Jun⁵, HE Yutong⁶, XUE Wenhan⁷, ZHANG Hongzhen⁸, GUO Qiuxiang⁹, YANG Guowang², ZHANG Yi², YOU Jiafeng², YANG Yong², GAO Chong², NIAN Jiayun², HE Liyun^{10*}, WANG Xiaomin^{2*}

1. Evaluation Centre, World Federation of Chinese Medicine Societies, Beijing 100101, China
2. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China
3. Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China
4. Zhejiang Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310006, China
5. Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China
6. The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China
7. Gansu Provincial Cancer Hospital, Lanzhou 730050, China
8. Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050057, China
9. Beijing Tianzhili Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Beijing 100028, China
10. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

Abstract To conduct an interim analysis on the data of an ongoing prospective real world study of Zilongjin tablet in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC), and preliminarily evaluate the potential advantages of Zilongjin tablets in improving clinical outcomes of patients, a prospective registry study was designed to enroll patients with NSCLC. The patients were divided into exposure group and non-exposure group according to using Zilongjin tablets for treatment. Analysis was focused on the subjects been followed up for more than 18 months, and propensity score matching was adopted to control confounding factors. Kaplan-Meier method was used to calculate the estimated survival rate, Cox proportional risk regression model was used to estimate the risk ratio between the two groups, and the incidence of end events, estimated survival rate, physical strength and quality of life scores were compared between groups. The mortality and loss of follow-up in exposure group was lower than that in non-exposure group before and after matching ($P<0.05$). The survival analysis showed that the estimated survival rate of the exposure group before and after matching was higher than that of the non-exposure group. The estimated survival rates of the two groups at the 18th month were 0.872 and 0.823 before the match, and 0.865 and 0.816 after matching, respectively. There was a significant difference in the survival curve between the two groups ($P<0.05$). The risk ratio (HR) before and after matching was 0.661 and 0.474, respectively. For ECOG-PS score before and after matching, the proportion of zero point in exposure group at the 6th and 18th month was higher ($P<0.05$). After matching, the EQ-VAS of exposure group was significantly higher than that of non-exposure group at the 6th month ($P<0.05$). The clinical application of Zilongjin tablets can reduce the incidence of death end points and improve the survival rate of patients with non-small cell lung cancer. Compared with the non-exposure group, it also showed potential advantages in maintaining patients' physical strength and quality of life scores.

Keywords non-small cell lung cancer; real world; propensity score matching; traditional Chinese patent drugs; survival analysis ●



(责任编辑 徐丽娇)