

[文章编号] 1007-7669(2024)09-0704-07

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.09.13

加权 TOPSIS 法评价沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭的用药合理性

李小东^a, 任心慈^a, 孙伟^b, 王广川^c, 桑翩翩^a, 王芳^a, 钱文^a, 王静^a

(蚌埠医科大学附属淮北人民医院 / 淮北市人民医院 a. 药学部, b. 医务处, c. 心血管内科, 安徽淮北 235000)

[关键词] 沙库巴曲缬沙坦; 层次分析法; 心力衰竭; 药物利用评价; 加权 TOPSIS 法

[摘要] 目的 采用层次分析法(AHP)加权的TOPSIS法评价沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭的用药合理性。方法 以沙库巴曲缬沙坦药品说明书、诊疗指南、专家共识及相关文献为依据,建立沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭的合理用药评价标准,采用AHP法对指标进行赋权,并结合TOPSIS法对本院2022年1月—2022年6月使用沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭的病历进行合理性评价。结果 建立的评价标准权重较高的前5个指标分别为适应症0.2778、禁止联用0.1996、联合治疗0.1763、给药剂量0.1140、药品转换0.0815。共纳入90份病历,其中评价为合理用药22例(24%),基本合理用药50例(56%),不合理用药18例(20%)。结论 AHP加权的TOPSIS法可用于沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭的合理性评价,能发现临床应用存在的问题,为临床药师进行药学干预提供依据,促进临床科室合理用药。

[中图分类号] R969.3

[文献标志码] A

Weighted TOPSIS evaluates rationality of sacubitril valsartan in treatment of chronic heart failure

LI Xiao-dong^a, REN Xin-ci^a, SUN Wei^b, WANG Guang-chuan^c, SANG Pian-pian^a, WANG Fang^a, QIAN Wen^a, WANG Jing^a

(a. Department of Pharmacy, b. Department of Medical, c. Department of Cardiology, Huaibei People's Hospital Attached to Bengbu Medical University / Huaibei People's Hospital, Huaibei ANHUI 235000, China)

[KEY WORDS] sacubitril valsartan; analytic hierarchy process; heart failure; drug utilization review; weighted TOPSIS method

[ABSTRACT] AIM To analytical hierarchy process (AHP) and technique for order preference by similarity to an ideal solution (TOPSIS) were used to evaluate the rationality of the use of sacubitril valsartan in the treatment of chronic heart failure, to provide a reference for clinical pharmacists to intervene and promote the rational use of clinical drugs. METHODS Based on the drug instruction of sacubitril valsartan, treatment guidelines, expert consensus and relevant literature, the evaluation criteria for the rational use of sacubitril valsartan in the treatment of chronic heart failure was established, and the AHP method was used to assign weights to the indicators and the TOPSIS method was used to evaluate the rational use of sacubitril valsartan in the treatment of chronic heart failure in our hospital records from January 2022

[收稿日期] 2023-01-11

[接受日期] 2024-03-20

[基金项目] 淮北市科技计划项目(2022HK010)

[作者简介] 李小东,男,主任药师,学士,主要从事药事管理和医院药学工作, E-mail: ahhblxd@163.com

to June 2022. RESULTS The top 5 indicators with higher weight of the established evaluation criteria were 0.277 8 for indications, 0.199 6 for prohibited combination, 0.176 3 for combination therapy, 0.114 0 for dose administration and 0.081 5 for drug conversion. Ninety medical records were included, of which 22 cases (24%) were evaluated as reasonable medication use, 50 cases (56%) as basic reasonable medication use and 18 cases (20%) as unreasonable medication use. CONCLUSION The AHP-weighted TOPSIS method can be used to evaluate the rationality of sacubitril valsartan in the treatment of chronic heart failure, which can identify problems in clinical application, provide a basis for pharmacological intervention by clinical pharmacists and promote rational drug use in clinical departments.

心力衰竭是由于多种原因导致心脏结构/功能异常导致心室收缩和/或舒张功能发生障碍引起的一组复杂临床综合征^[1]。全球成年人心力衰竭发病率约 2%，70 岁以上人群患病率超过 10%，国内心力衰竭患病率和死亡率均处于上升趋势，心力衰竭是导致心血管疾病患者死亡的原因之一^[1,2]。沙库巴曲缬沙坦是血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂 (ARNI) 的代表药物，能够双重抑制肾素-血管紧张素-醛固酮 (RAAS) 系统，表现出更优的抗心力衰竭作用，但该药上市时间较短，其疗效及安全性需进行上市后再评价，尤其是对中国人群的临床观察^[3]，因此，规范其临床使用具有重要意义。TOPSIS 法是基于归一化后数据矩阵的多目标决策分析方法，以评价方案与最优方案和最劣方案之间的距离考察各方案的优劣^[4,5]。层次分析法 (analytical hierarchy process, AHP) 通过对指标层赋权加权的 TOPSIS 法，可以使评价结果具有更高的可信度，被广泛应用于药物利用评价^[5,6]。本研究通过建立沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭合理用药评价标准，采用 AHP 加权 TOPSIS 法对其使用合理性进行验证，以期达到加强科室合理用药管理，促进其合理使用的目的。

材料与方 法

资料来源 通过合理用药管理系统随机抽取淮北市人民医院 2022 年 1 月—2022 年 6 月心血管内科使用沙库巴曲缬沙坦的出院归档病历 200 份。纳入标准：首次使用沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭的患者。排除标准：住院时间 <7 d 的患者、沙库巴曲缬沙坦用药时间 <3 d 的患者、急性冠状动脉综合征患者、经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 患者、难治性心力衰竭、再次或多次入院患者。按照纳排标准，最终纳入 90 份归档病历，用 y_1 、 y_2 、……、 y_{90} 表示。利用电子病例系统 (可调取心脏彩超和实验室检查数据) 收集患者：(1) 基本信息。住院号、姓名、性别、年龄、入院时间、出院时间、住院天数、入院诊断、出院诊断。(2) 检查信息。左室射血分数 (LVEF)、NYHA 功能分级、

血压、肝肾功能、电解质、血清脑利尿钠肽、高敏 C 反应蛋白等。(3) 用药信息。用药指征、用法用量、联合用药、不良反应、临床疗效等。

建立合理用药指标层体系 以沙库巴曲缬沙坦 (规格：沙库巴曲 49 mg/缬沙坦 51 mg，生产企业为 Novartis Pharma Stein AG) 药品说明书为基础，参考国家心力衰竭指南 2023^[1]、慢性心力衰竭基层诊疗指南 (2019)^[7]、老年人慢性心力衰竭诊治中国专家共识 (2021)^[8]、沙库巴曲缬沙坦在基层心血管疾病临床应用的专家共识^[9]、血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂在心力衰竭患者中应用的中国专家共识^[10]、2021 年 ESC 心力衰竭指南^[11]、PARAGON-HF 研究^[12]、PARABLE 研究^[13] 和彭文近等^[14] 研究，并结合心血管内科、药学和医疗质量专家意见协商制订合理用药指标层体系。按照 AHP 基本原理，将指标层体系分为目标层、准则层和指标层，见表 1。

评价数据的收集 查阅患者电子病历，用 Excel 表格逐份记录住院号、姓名、性别、年龄、入院日期、出院日期、入院诊断、出院诊断等基础信息，LVEF、血压、肝肾功能、电解质、血清脑利尿钠肽、高敏 C 反应蛋白等检查信息和适应证、给药途径、给药频次、给药剂量、药品转换、联合治疗、禁止联用、药物不良反应 (ADR) 监测、症状体征、指标控制等用药信息并评价计分。其中合理计 10 分；不合理计 0 分；部分符合或无法判断酌情赋 5~7 分。每份病历按指标层评价并记录。

指标层权重的确立 分别将每个指标层标记为 x_1 、 x_2 、 x_3 、…… x_{10} ，由药学、心血管内科和医疗质量管理等具有高级职称专家依据 AHP 法基本原理^[15,16] 共同讨论并应用 1~9 标度法^[17] 对指标层两两比较其相对重要性，判断矩阵 A 中的 i 元素与 j 元素相对重要度之比用 a_{ij} 表示， i 与 j 同等重要 a_{ij} 为 1、稍微重要 a_{ij} 为 3、重要一些 a_{ij} 为 5、重要较多 a_{ij} 为 7、极端重要 a_{ij} 为 9，介于两者之间为 2、4、6、8。基于上述评分构建评价矩阵，采用方根法求取特征向量，使用一致性检验判断所构建的判断矩阵是否存在逻辑错误，若不通过则

表 1 沙库巴曲缬沙坦钠合理用药指标层体系

目标层	准则层	指标层	指标说明
沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭的用药合理性 A	用药指征 B ₁	适应证 C ₁	(1) 用于 HFrEF (NYHA 功能分级 II ~ IV 级, LVEF ≤ 40%) 成人患者 (2) 下列情况下慎用: SBP < 100 mmHg, 需监测血压; 血肌酐 > 221 μmol · L ⁻¹ 或 eGFR < 30 mL · min ⁻¹ · 1.73 m ⁻² ; 双侧或单侧肾功能狭窄患者; 既往未经 ACEI 或 ARB 治疗有症状无禁忌证的 HFpEF 患者, 慎用沙库巴曲缬沙坦; 中度肝功能损害 (Child-Pugh B 级) 或 AST/ALT 值高于 2 倍上线慎用; NYHA 功能分级 IV 级患者慎用 (3) 下列情况下禁用或不推荐使用: 对沙库巴曲缬沙坦或任何辅料成分过敏者; 存在 ACEI 或 ARB 治疗相关的血管性水肿既往病史; 遗传性或特发性血管性水肿; 重度肝功能损害 (Child-Pugh C 级)、胆汁性肝硬化和胆汁淤积; 终末期肾病; 双侧肾动脉重度狭窄; 妊娠或哺乳期患者; 血钾 > 5.4 mmol · L ⁻¹ ; 年龄 < 18 岁 超说明书用药 (4) 用于 HFmrEF (LVEF 41%~49%) 成人患者 (micromedex 分级: 有效性 Class I; 推荐等级 Class II a; 证据强度 Category C) (5) 用于 HFpEF (LVEF ≥ 50%) 成人患者 (micromedex 分级: 有效性 Class II a; 推荐等级 Class II a; 证据强度 Category B)
		用法用量 B ₂	给药途径 C ₂ 给药频次 C ₃ 给药剂量 C ₄
	联合用药 B ₃	药品转换 C ₅	(1) 能够耐受 ACEI 或 ARB NYHA II ~ III 级、有症状的 HFpEF 患者, 推荐沙库巴曲缬沙坦替代 ACEI/ARB (2) 既往经 ACEI 或 ARB 治疗、SBP > 95 mmHg、NYHA 分级 II ~ III 级、仍有症状的心力衰竭患者, 可用沙库巴曲缬沙坦替代 ACEI/ARB (3) 从 ACEI 药物转换为沙库巴曲缬沙坦, ACEI 应停止治疗 ≥ 36 h; 从沙库巴曲缬沙坦转换为 ACEI, 沙库巴曲缬沙坦应停止治疗 ≥ 36 h (4) 既往应用 ARB 类药物的患者可直接换用沙库巴曲缬沙坦
		联合治疗 C ₆	(1) 可与其他心力衰竭药物合用 (2) 谨慎联用他汀类药物 (3) 谨慎联用西地那非或其他 5-磷酸二酯酶抑制剂 (4) 谨慎联用利福平、环孢菌素和利托那韦 (5) 联用保钾利尿药 / 钾制剂, 应监测血清钾 (6) 联用非甾体抗炎药, 应监测肾功能 (7) 联用锂剂, 应监测血清锂 (8) SBP ≤ 95 mmHg、症状性低血压、高钾血症、肾功能损害应调整联合用药
	不良反应 B ₄	禁止联用 C ₇	(1) 禁止与 ACEI 或 ARB 药物合用 (2) 2 型糖尿病患者禁止与阿利吉仑联合使用 (3) eGFR < 60 mL · min ⁻¹ · 1.73 m ⁻² 的肾功能损害患者避免与阿利吉仑联合使用
		不良反应监测 C ₈	(1) 未发生不良反应 (2) 血管性水肿的发生与处理: 立即停药; 给予治疗并监测呼吸道受累情况; 血管性水肿局限于面部和唇部无需治疗 (3) 低血压的发生与处理: 调整利尿药、联用降压药的剂量; 治疗导致低血压的其他原因 (如补充血容量); 采取上述措施, 如持续低血压, 降低沙库巴曲缬沙坦剂量或暂时停用 (4) 肾功能损害的发生与处理: 如发生临床意义的肾功能减退, 密切监测血清肌酐; 降低沙库巴曲缬沙坦剂量或暂时停用 (5) 高钾血症的发生与处理: 定期监测血清钾; 如发生高血钾进行适当治疗; 降低沙库巴曲缬沙坦剂量或暂时停用
	临床疗效 B ₅	症状体征 C ₉ 指标控制 C ₁₀	病程记录显示治疗后呼吸困难症状改善 (1) LVEF 和 LVPFR 上升 (2) 血清脑利钠肽、hsCRP 水平降低

HFpEF: 射血分数降低的心力衰竭, LVEF: 左室射血分数, SBP: 收缩压, ACEI: 血管紧张素转化酶抑制剂, ARB: 血管紧张素 II 受体阻滞剂, eGFR: 估算肾小球滤过率, AST: 天冬氨酸转氨酶, ALT: 丙氨酸转氨酶, HFmrEF: 射血分数轻度降低的心力衰竭, HFpEF: 射血分数保留的心力衰竭, LVPFR: 左心室高峰充盈率, hsCRP: 高敏 C 反应蛋白

重新构建, 直至通过一致性检验。

由判断矩阵计算各指标层的归一化相对权重, 第 j 个指标的权重为:

$$w_j = \sqrt[10]{x_{j1} \cdot x_{j2} \cdots x_{j10}}, j = 1, 2, \dots, 10 \quad \text{公式 (1)}$$

归一化后的指标权重为:

$$w'_j = \frac{w_j}{\sum_{j=1}^{10} w_j} \quad \text{公式 (2)}$$

一致性指标 CI 为:

$$CI = \frac{\lambda_{\max} - n}{n-1}, \lambda_{\max} = \sum \frac{(AW)_i}{nW_i} \quad \text{公式 (3)}$$

因 n 越大, CI 的误差越大, 因此, 在检验时引入随机性一致性比值 CR:

$$CR = \frac{CI}{RI} \quad \text{公式 (4)}$$

评价方法 TOPSIS 法对数据分布及样本含量无严格限制, 但需将评价结果中极小型指标转化为极大型指标, 设置指标层相对权重后进行归一化处理让权重加和为 1。对归一化数据 a_{ij} 构建矩阵, a_{ij}^+ 为每列中数据的最大值, a_{ij}^- 为每列中的数据最小值, $j=1, 2, \dots, 10, i=1, 2, \dots, 10$ 。确定每个指标层的最优 Z^+ 和最劣 Z^- 矩阵向量, $Z^+ = (a_{11}^+, a_{21}^+, \dots, a_{10}^+)$, $Z^- = (a_{11}^-, a_{21}^-, \dots, a_{10}^-)$ 。分别计算每份病历与 Z^+ 及 Z^- 之间的欧式距离, 即正理想解距离 D_i^+ 及负理想解距离 D_i^- , D_i^+ 值越大说明与最优解距离越远, D_i^- 值越大说明与最劣解距离越远。最后计算综合得分指数 C_i 值, 该值取值范围为 0~1, C_i 值越大说明该病历用药越合理, 参照文献^[6, 18]判断标准: ① $C_i \geq 0.8$, 该病历判定为用药合理; ② $0.6 \leq C_i < 0.8$, 该病历判定为用药基本合理; $C_i < 0.6$, 该病历判定为用药不合理。

正理想解距离 D_i^+ 为:

$$D_i^+ = \sqrt{\sum_{j=1}^m w_j (Z_j^+ - Z_{ij}^+)^2} \quad \text{公式 (5)}$$

负理想解距离 D_i^- 为:

$$D_i^- = \sqrt{\sum_{j=1}^m w_j (Z_j^- - Z_{ij}^-)^2} \quad \text{公式 (6)}$$

综合得分指数 C_i 值为:

$$C_i = \frac{D_i^-}{D_i^+ + D_i^-} \quad \text{公式 (7)}$$

结 果

一般情况 共纳入 90 例沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭患者, 其中男性 49 例, 女性 41 例; 患者年龄

32~92 岁, 平均年龄 (74.7 ± 9.3) 岁, ≥ 60 岁 84 例, <60 岁 6 例, 平均住院时间 (9.7 ± 4.8) d。基础疾病 (多数同时患有多种基础疾病) 包括高血压 54 例、糖尿病 20 例、冠心病 72 例、脑血管病史 20 例、心脏瓣膜 8 例、风湿性心脏病 4 例、扩张性心肌病 6 例。NYHA 功能分级 II 级 0 例、III 级 28 例、IV 级 62 例。**指标权重** 采用 AHP 法构建判断矩阵, 判断矩阵通过一致性检验 ($CR=0.0766$), 建立的评价标准权重较高的前 5 个指标分别为适应证 0.2778、禁止联用 0.1996、联合治疗 0.1763、给药剂量 0.1140、药品转换 0.0815, 见表 2。

表 2 各指标的归一化相对权重、最优解、最劣解

指标层	归一化相对权重	最优解	最劣解
适应证	0.2778	0.9999	0.0000
给药途径	0.0192	0.5000	0.5000
给药频次	0.0243	0.9999	0.0000
给药剂量	0.1140	0.9999	0.0000
药品转换	0.0815	0.9999	0.0000
联合治疗	0.1763	0.9999	0.0000
禁止联用	0.1996	0.9999	0.0000
不良反应监测	0.0483	0.9999	0.0000
症状体征	0.0350	0.9999	0.0000
指标控制	0.0241	0.9999	0.0000

合理用药评价结果 用药不合理现象依据发生频次依次是联合治疗、指标控制、给药剂量、症状体征、药品转换、适应证、ADR 监测、给药频次和禁止联用, 见表 3。不符合用药适应证 9 例次, 占比 4.4%。用法用量不合理共 53 例次, 其中给药剂量未按照标准要求滴定 39 例次, 占比 19.2%, 包括起始剂量偏低 7 例次, 患者未达到推荐起始剂量 100 mg; 起始剂量偏高 17 例次, 患者年龄 >75 岁、收缩压 (SBP) <100 mmHg 或肾功能损害起始剂量应为 50 mg; 调整剂量间隔时间 <2 周 8 例次, 患者用药时间不足 2 周即达到目标剂量 200 mg; 未降低剂量或停用 7 例次, 患者 SBP <90 mmHg 未降低剂量或停用。使用血管紧张素转化酶抑制药 (ACEI) 未按照标准时间转换 10 例次, 占比 4.9%。

17 例患者发生不良反应, 包括低血压、肾功能损害、高钾血症等。其中 11 例发生低血压, 7 例未特殊处理, 2 例暂停使用沙库巴曲缬沙坦, 2 例降低沙库巴曲缬沙坦剂量; 2 例发生肾功能损害、低血压, 均经肾脏内科会诊, 停用重组人脑利尿钠肽, 使用多巴胺升压; 2 例发生肾功能损害, 均经肾脏内科会诊, 停用沙库巴曲缬沙坦、螺内酯; 2 例发生高钾血症、

低血压, 暂时停用沙库巴曲缬沙坦钠、呋塞米。

表 3 指标层不符合情况统计表

指标层	不符合明细	不符合例次	构成比/%
适应证	血钾 >5.4 mmol · L ⁻¹	9	4.4
给药频次	给药频次 1 日 1 次	4	2.0
给药剂量	起始剂量偏低	7	3.4
	起始剂量偏高	17	8.4
	调整剂量间隔时间 <2 周	8	3.9
	患者不能耐受未降低剂量或停用	7	3.4
药品转换	ACEI 停止治疗时间 <36 h	8	3.9
	ACEI 未停用	2	1.0
联合治疗	联用保钾利尿药和 / 或钾制剂未监测血清钾	22	10.8
	联用非甾体抗炎药未监测肾功能	32	15.8
	SBP ≤ 95 mmHg 未调整联合用药	7	3.4
禁止联用	ACEI 联合使用	2	1.0
ADR 监测	发生低血压未及时处理	7	3.4
症状体征	呼吸困难症状未改善	15	7.4
指标控制	指标未检测	37	18.2
	指标水平负向变化	19	9.4
合计		203	100.0

ACEI: 血管紧张素转化酶抑制药, SBP: 收缩压, ADR: 药物不良反应

加权 TOPSIS 法评价结果 依据加权 TOPSIS 法计算每份评价病历的 D_i^+ 和 D_i^- , 进而计算综合得分指数 C_i 值, 90 份病历中评价为合理用药 22 例 (24%), 基本合理用药 50 例 (56%), 不合理用药 18 例 (20%), 其中 C_i 值为 1, 判断为完全符合评价标准的共 8 例 (9%), 见表 4。

表 4 病历合理性评价结果统计表

C_i 值	病历数	构成比/%	评价结果
$C_i=1.0$	8	9	合理
$1.0 > C_i \geq 0.9$	4	4	合理
$0.9 > C_i \geq 0.8$	10	11	合理
$0.8 > C_i \geq 0.7$	22	24	基本合理
$0.7 > C_i \geq 0.6$	28	31	基本合理
$C_i < 0.6$	18	20	不合理

讨 论

沙库巴曲缬沙坦是脑啡肽酶抑制剂前体药沙库巴曲和血管紧张素 II 受体阻滞药 (ARB) 缬沙坦按照 1:1 摩尔比的单晶钠盐复合物^[19], 可用于治疗心力衰竭、心肌梗死、心律失常、高血压、伴有心力衰竭的慢性肾脏病和糖尿病等^[20]。目前, 沙库巴曲缬沙坦在中国获批的适应证为 HF_rEF 和原发性高血压。2021 年 2 月, 美国食品和药物管理局 (FDA) 批准其扩展适应证为用于降低成人慢性心力衰竭患者的心血管死

亡和住院风险, 因此, 本标准适应证纳入射血分数轻度降低的心力衰竭 (HF_mrEF) 和射血分数保留的心力衰竭 (HF_prEF) 患者。本研究采用 AHP 法判断矩阵, 结果显示给药途径与给药频次权重相对较低, 这是因为该药为口服制剂, 给药途径与给药频次不易出错; 适应证、禁止联用、联合治疗、给药剂量、药品转换具有较高权重, 通过评价这些指标可大致判断用药是否合理, 与评价结果相符。

本研究发现不合理用药主要表现为给药剂量、药品转换不合理, 联合治疗未做相关 ADR 监测, 临床疗效未做相关检查等。研究显示用药初期约 3.2%~13.6% 的患者容易发生肾功能下降^[21,22], 因此, 建议临床严格按照标准从低剂量开始滴定, 然后每 2~4 周倍增一次, 滴定至目标剂量 200 mg bid。FDA 警告该药物与 ACEI 合用可增加血管水肿风险, 应在 ACEI 停用 36 h 后使用, 还应避免与 ARB 联合使用^[23], 因此, 建议临床使用 ACEI 按照标准时间转换。ARNI 与利尿药、β 受体阻滞药、醛固酮受体拮抗剂等常规方案联用治疗心力衰竭, 但 ARNI 可引起肾功能恶化和高钾血症^[1,24], 因此, 建议临床联用保钾利尿药和 / 或钾制剂应监测血清钾, 联用非甾体抗炎药应监测肾功能。研究发现 ARNI 可降低 HF_rEF 患者血清脑利尿钠肽水平, 并改善心室重构增加 LVEF^[24,25], 因此, 建议临床用药后应做相关检查评估疗效。

传统的评价方法 (DUE) 未综合考虑合理用药的全部指标, 无法客观反映药物使用过程中的实际情况, TOPSIS 法可以分别计算每份用药病历的综合得分指数 C_i 值, 能够精确反映各个病历合理用药之间的差距。AHP 模型可以对各指标进行赋权, 补偿人为赋权的不足, 与 TOPSIS 法结合使用可以提高评价结果的可信度^[6]。应用加权 TOPSIS 法应注意根据不同药物结合医院用药实际调整指标层相对权重, 使评价结果符合临床实际, 本研究结果也证实了评价结果可靠, 可以指导临床合理用药。加权 TOPSIS 法能够为临床药师制定针对性药学干预措施提供依据, 药学部门将上述不合理用药现象反馈相关临床科室, 并通过合理用药软件增加适应证、增加用药剂量警告弹窗等方式规范合理用药前置审核, 从而推动沙库巴曲缬沙坦的合理使用。

[参考文献]

[1] 国家心血管病中心, 国家心血管病专家委员会心力衰竭专业委员会, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 等. 国家心力衰竭指南 2023[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志, 2023, 7(4):

- 215–311. National Center for Cardiovascular Diseases, China National Heart Failure Society, Chinese Heart Failure Association of Chinese Medical Doctor Association, *et al.* China National Heart Failure Guideline 2023 [J]. *Chin J Heart Fail Cardiomyopathy*, 2023, 7 (4): 215–311.
- [2] 鞠春晓, 张 瑶, 刘晓林, 等. 慢性心力衰竭防治指南和共识的方法学质量评价 [J]. *中国循证医学杂志*, 2021, 21 (9): 1091–1097. JU CX, ZHANG Y, LIU XL, *et al.* Quality assessment of clinical practice guidelines and expert consensus for chronic heart failure [J]. *Chin J Evid-Based Med*, 2021, 21 (9): 1091–1097.
- [3] 魏安华, 李 娟. 《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》药物更新透视 [J]. *医药导报*, 2019, 38 (5): 539–543. WEI AH, LI J. Pharmacologic therapy updates of 2018 guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure in China [J]. *Herald Med*, 2019, 38 (5): 539–543.
- [4] ANSARI MTJ, AL-ZAHRANI FA, PANDEY D, *et al.* A fuzzy TOPSIS based analysis toward selection of effective security requirements engineering approach for trustworthy healthcare software development [J]. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2020, 20 (1): 236.
- [5] 刘洪峰, 范秀英, 张印印. 基于加权 TOPSIS 法的奥沙利铂评价标准的建立及用药合理性评价 [J]. *中国现代应用药学*, 2023, 40 (12): 1615–1620. LIU HF, FAN XY, ZHANG YY. Establishment of oxaliplatin evaluation criteria based on weighted TOPSIS method and drug rationality evaluation [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2023, 40 (12): 1615–1620.
- [6] 武 东, 汪晓娟, 马 震, 等. 左西孟旦药物利用评价标准的建立与应用 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2022, 41 (8): 483–489. WU D, WANG XJ, MA Z, *et al.* Establishment and application of drug use evaluation standard of levosimendan [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem*, 2022, 41 (8): 483–489.
- [7] 张宇辉, 黄 峻. 慢性心力衰竭基层诊疗指南 (2019 年) [J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18 (10): 936–947. ZHANG YH, HUANG J. Guideline for primary care of chronic heart failure (2019)[J]. *Chin J Gen Pract*, 2019, 18 (10): 936–947.
- [8] 王晓明, 张春泰. 老年人慢性心力衰竭诊治中国专家共识 (2021) [J]. *中华老年医学杂志*, 2021, 40 (5): 550–561. WANG XM, ZHANG CT. Chinese experts consensus on the diagnosis and treatment of chronic heart failure in the elderly [J]. *Chin J Geriatr*, 2021, 40 (5): 550–561.
- [9] 马 力, 杜雪平. 沙库巴曲缬沙坦钠在基层心血管疾病临床应用的专家共识 [J]. *中国全科医学*, 2021, 24 (23): 2885–2890. MA L, DU XP. Chinese Expert Consensus on clinical use of sacubitril/valsartan for cardiovascular diseases in primary care [J]. *Chin Gen Prac*, 2021, 24 (23): 2885–2890.
- [10] 张抒扬, 韩雅玲. 血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂在心力衰竭患者中应用的中国专家共识 [J]. *中华心血管病杂志*, 2022, 50 (7): 662–670. ZHANG SY, HAN YL. Chinese expert consensus on clinical application of angiotension-neprilysin inhibitor in patients with heart failure [J]. *Chin J Cardiol*, 2022, 50 (7): 662–670.
- [11] McDONAGH TA, METRA M, ADAMO M, *et al.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42 (36): 3599–3726.
- [12] SOLOMON SD, MCMURRAY JJV, ANAND IS, *et al.* Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381 (17): 1609–1620.
- [13] LEDWIDGE M, DODD JD, RYAN F, *et al.* Effect of sacubitril/valsartan vs valsartan on left atrial volume in patients with pre-heart failure with preserved ejection fraction: the PARABLE randomized clinical trial [J]. *JAMA Cardiol*, 2023, 8 (4): 366–375.
- [14] 彭文近, 李 彤, 刘迎午, 等. 沙库巴曲缬沙坦联合重组人脑利尿钠肽治疗高血压伴心力衰竭患者的临床疗效 [J]. *中华高血压杂志*, 2021, 29 (6): 572–575.
- [15] ING EB. The use of an analytic hierarchy process to promote equity, diversity and inclusion [J]. *Can J Surg*, 2022, 65 (4): E447–E449.
- [16] 姚海燕, 罗志宏. 基于层次分析法的医院学科建设指标层体系优化研究 [J]. *中国医院*, 2022, 26 (2): 70–72. YAO HY, LUO ZH. Research on the optimization of the evaluation index system of hospital discipline construction based on Analytic Hierarchy Process [J]. *Chin Hosp*, 2022, 26 (2): 70–72.
- [17] 葛世伦. 用 1-9 标度法确定功能评价系数 [J]. *价值工程*, 1989, 8 (1): 33–34.
- [18] 吴孝安, 李小东, 孙 伟, 等. 加权 TOPSIS 法评价肝胆及胰腺手术预防性使用抗菌药物的合理性 [J]. *中国医院药学杂志*, 2023, 43 (4): 436–440. WU XA, LI XD, SUN W, *et al.* Evaluation of the rationality of prophylactic use of antimicrobial drugs in hepatobiliary and pancreatic surgery by the weighted TOPSIS method [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2023, 43 (4): 436–440.
- [19] MENENDEZ JT. The mechanism of action of LCZ696 [J]. *Card Fail Rev*, 2016, 2 (1): 40–46.
- [20] 张 玥, 边云飞, 郭旭男, 等. 沙库巴曲缬沙坦治疗心血管疾病的研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30 (12): 1071–1076. ZHANG Y, BIAN YF, GUO XN, *et al.* Research progress of sacubitril/valsartan in the treatment of cardiovascular diseases [J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30 (12): 1071–1076.
- [21] VELAZQUEZ EJ, MORROW DA, DeVORE AD, *et al.* Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380 (6): 539–548.
- [22] WACHTER R, SENNI M, BELOHLAVEK J, *et al.* Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21 (8): 998–1007.

- [23] 田丹, 李静, 李晓辉, 等. 沙库巴曲缬沙坦钠处方点评及用药合理性分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42 (17): 1837-1841. TIAN D, LI J, LI XY, *et al.* Prescription review and medication rationality analysis of sacubitril/valsartan sodium [J]. Chin J Hosp Pharm, 2022, 42 (17): 1837-1841.
- [24] 庞翀, 郑菊, 王彩虹, 等. 沙库巴曲缬沙坦治疗老年射血分数降低型心力衰竭患者的临床疗效 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37 (20): 2731-2733. PANG C, ZHENG J, WANG CH, *et al.* Clinical trial of sacubitril-valsartan in the treatment of elderly patients with heart failure and reduced ejection fraction [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2021, 37 (20): 2731-2733.
- [25] 廖荣华, 谢恒元, 江春玲, 等. 心力衰竭治疗药物的临床应用进展 [J]. 中国新药与临床杂志, 2022, 41 (4): 193-200. LIAO RH, XIE HY, JIANG CL, *et al.* Progress in clinical application of drugs for treatment of heart failure [J]. Chin J New Drugs Clin Rem, 2022, 41 (4): 193-200.

[文章编号] 1007-7669 (2024) 09-0710-06

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.09.14

红景天苷通过 Notch1/Hes1 通路调控人瘢痕疙瘩成纤维细胞增殖、迁移和胶原合成

蔡翔, 李伶华, 秦宗碧, 邱百怡, 何亚男

(武汉市中医医院 皮肤科, 湖北 武汉 430000)

[关键词] 红景天苷; 瘢痕疙瘩; 细胞增殖; 细胞迁移抑制; Notch/Hes 通路

[摘要] 目的 探讨红景天苷 (Sal) 调控 Notch1/Hes1 通路对人瘢痕疙瘩成纤维细胞 (HKF) 增殖、迁移和胶原合成的影响。方法 取对数生长期的 HKF, 分为对照组 (NC 组), Sal-L、Sal-M、Sal-H (10、20、40 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 组, Jagged1 (Notch 激活剂, 5 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$) 组, Sal (40 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) + Jagged1 (5 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$) 组。MTT 法检测细胞增殖能力, 流式细胞术检测细胞周期和细胞凋亡, 划痕实验检测细胞迁移, Western blot 法检测细胞中胶原蛋白 (collagen) -I、collagen-III、增殖细胞核抗原 (PCNA)、基质金属蛋白酶-2 (MMP-2)、Notch1、Hes1 蛋白表达。结果 与 NC 组比较, Sal-L、Sal-M、Sal-H 组细胞 A 值及 S 期、G2/M 期细胞比例下降, 划痕愈合率减小, collagen-I、collagen-III、PCNA、MMP-2、Notch1、Hes1 蛋白表达降低, G0/G1 期细胞比例、细胞凋亡率升高, 且呈浓度依赖性 (均 $P < 0.05$), 而 Jagged1 组上述指标改变均相反。与 Sal-H 组比较, Sal+Jagged1 组细胞 A 值、S 期和 G2/M 期细胞比例、划痕愈合率增加, collagen-I、collagen-III、PCNA、MMP-2、Notch1、Hes1 蛋白表达升高, G0/G1 期细胞比例、细胞凋亡率降低 ($P < 0.05$)。结论 Sal 可能通过抑制 Notch1/Hes1 通路抑制 HKF 增殖、迁移及胶原合成。

[中图分类号] R739.5

[文献标志码] A

Salidroside regulates cell proliferation, migration and collagen synthesis of human keloid fibroblasts through Notch1/Hes1 pathway

CAI Xiang, LI Ling-hua, QIN Zong-bi, QIU Bai-yi, HE Ya-nan

(Department of Dermatology, Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan HUBEI 430000, China)

[KEY WORDS] salidroside; keloid; cell proliferation; cell migration inhibition; Notch/Hes pathway

[收稿日期] 2024-03-28

[接受日期] 2024-06-27

[基金项目] 武汉市中医药科研项目 (WZ22C75)

[作者简介] 蔡翔, 男, 主治医师, 硕士, 主要从事皮肤病中医药治疗的研究, E-mail: caixiang1983c@163.com