

中图分类号: R969.3

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2025)04-0032-05

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.04.009



基于 AHM 赋权联合 TOPSIS 法的西妥昔单抗注射液 用药合理性评价*

梁国栋, 张威峰, 葛明明, 范娟

(安徽省阜阳市肿瘤医院药剂科, 安徽 阜阳 236000)

摘要:目的 为临床合理使用西妥昔单抗注射液提供参考。方法 以西妥昔单抗注射液药品说明书为基础, 并以其国内外诊疗指南为依据, 结合中国知网、万方、维普、美国国立综合癌症网络(NCCN)、PubMed 数据库等相关文献及医院临床用药实际情况, 制订该药的药物利用评价(DUE)标准。通过医院信息系统(HIS)随机抽取 2021 年 10 月至 2023 年 10 月以西妥昔单抗注射液治疗的住院患者病历 239 份, 基于属性层次模型(AHM)赋权法联合优劣解距离(TOPSIS)法计算相对接近程度(C_i), 评价患者用药合理性。结果 共设定 11 个评价指标, 分别为体力状况、适应证、用法用量、配伍禁忌、注意事项、禁忌证、联合用药、临床疗效评价、不良反应监测与处理、用药监护、医师权限, 权重值分别为 6.468%, 13.930%, 16.418%, 5.970%, 9.950%, 3.980%, 7.463%, 10.448%, 9.453%, 12.935%, 2.985%。239 份病例的 C_i 介于 38%~100%, 其中 $\geq 80\%$ (合理) 161 例 (67.36%), $60\% \sim < 80\%$ (基本合理) 55 例 (23.01%), $< 60\%$ (不合理) 23 例 (9.62%); 不合理用药主要集中在用法用量、适应证、不良反应监测与处理等方面。结论 AHM 赋权联合 TOPSIS 法能很好地反映西妥昔单抗注射液用药合理性, 且结果直观、准确, 可为优化其临床用药提供借鉴。

关键词: 属性层次模型赋权法; 优劣解距离法; 西妥昔单抗注射液; 药物利用评价; 合理用药

Evaluation of the Rationality of Cetuximab Injection Use Based on AHM Weighting Combined with TOPSIS Method

LIANG Guodong, ZHANG Weifeng, GE Mingming, FAN Juan

(Department of Pharmacy, Fuyang Cancer Hospital, Fuyang, Anhui, China 236000)

Abstract: Objective To provide a reference for the rational use of Cetuximab Injection in clinical practice. **Methods** Based on the drug instruction of Cetuximab Injection and its domestic and international diagnostic and treatment guidelines, the drug utilization evaluation (DUE) criteria for this drug were formulated according to relevant literature in the CNKI, WanFang, VIP, National Comprehensive Cancer Network (NCCN), PubMed databases and the actual clinical use of drugs in the hospital. A total of 239 medical records of inpatients treated with Cetuximab Injection from October 2021 to October 2023 were randomly selected from the Hospital Information System (HIS). The relative closeness (C_i) was calculated based on the attribute hierarchy model (AHM) weighting method combined with the technique for order preference by similarity to an ideal solution (TOPSIS) method to evaluate the medication rationality of patients. **Results** A total of 11 evaluation indicators were set, including physical condition, indications, usage and dosage, compatibility contraindications, precautions, contraindications, combined medication, clinical efficacy evaluation, adverse reaction monitoring and management, medication monitoring, and physicians' authority, with weights of 6.468%, 13.930%, 16.418%, 5.970%, 9.950%, 3.980%, 7.463%, 10.448%, 9.453%, 12.935%, and 2.985%, respectively. The C_i of 239 cases was in the range of 38% to 100%, with 61 cases (67.36%) having a C_i of $\geq 80\%$ (rational), 55 cases (23.01%) having a C_i of 60% to $< 80\%$ (basically rational), and 23 cases (9.62%) having a C_i of $< 60\%$ (irrational); irrational drug use mainly focused on usage, dosage, indications, monitoring and management of adverse reactions. **Conclusion** Based on AHM weighting combined with TOPSIS method, the rationality of Cetuximab Injection use can be reflected intuitively and accurately, which can provide a reference for optimizing its clinical use.

Key words: attribute hierarchy model weighting method; technique for order preference by similarity to an ideal solution; Cetuximab Injection; drug utilization evaluation; rational drug use

西妥昔单抗为人/鼠嵌合型单克隆抗体药物, 可与血管内皮生长因子受体(EGFR)结合并阻止其与配体相互作用, 从而抑制 EGFR 下游信号通路的激活, 抑制肿瘤细胞的生长、侵袭和转移, 以及防止肿瘤血管生

成, 并引发细胞凋亡^[1-2]。西妥昔单抗属抗 EGFR 单抗药物, 欧洲药品管理局(2004 年)及美国食品和药物管理局(2006 年)先后批准其可联合放射治疗(简称放疗)应用于局部晚期头颈部鳞癌。2022 年 6 月, 我国也批准

*基金项目: 安徽省阜阳市“十四五”临床重点专科建设项目[阜卫医函[2023]41号]。

第一作者: 梁国栋, 男, 大学本科, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)Lianggd1911@126.com。

了该用法^[3]。随着西妥昔单抗注射液在临床的广泛应用,其用药合理性问题日益突出,需加以规范。优劣解距离(TOPSIS)法是多目标决策分析中常用的有效方法,可通过计算得出每个评价对象的相对优越性^[4-5],但其并未对每个评价指标进行具体赋值。而属性层次模型(AHM)为属性测度基础上的无结构决策方法,可对同一准则下各方案的相对属性测度排序,并对各评价指标赋权^[6]。因此,可结合两者评价用药合理性,弥补TOPSIS法的不足,使评价结果更准确、更合理^[7-8],且目前已有两者联合用于临床药物利用评价(DUE)的报道^[9-10]。然而,目前临床未见西妥昔单抗注射液用药合理性的评价。基于此,本研究中基于西妥昔单抗注射液的药品说明书、专家共识、指南等构建西妥昔单抗注射液的DUE标准,并以AHM赋权联合TOPSIS法评估西妥昔单抗注射液用药的合理性,旨在为临床合理使用提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过医院信息系统(HIS)选取2021年10月至

2023年10月住院期间以西妥昔单抗注射液治疗患者(性别、年龄不限)的病历290份,剔除资料部分缺失、书写不规范、缺项病历后共纳入符合的病历239份作为研究对象。本研究经医院医学伦理委员会批准。

1.2 DUE标准的建立

以西妥昔单抗注射液(Merck Europe B. V.,进口药品注册证号S20171039,规格为每支20 mL)药品说明书为框架,并参考中国临床肿瘤学会(CSCO)等发布的《抗EGFR单抗治疗局部晚期头颈部鳞状细胞癌临床共识(2023年版)》^[11]、《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2022年版)》^[12]、《医院处方点评管理规范(试行)》^[13]、《抗肿瘤药物处方审核专家共识——结直肠癌》^[14]、《超药品说明书用药目录》^[15]及相关的诊疗指南,并通过万方、中国知网、维普及美国国立综合癌症网络(NCCN)、PubMed数据库等检索相关文献,再根据我院临床用药情况拟订西妥昔单抗注射液DUE初稿,并咨询2名有高级职称的药学专家(两人背对背评价),制订西妥昔单抗注射液的DUE标准,共11项指标,相应标准详见表1(0为合理,计10分;1为不合理,计0分)。

表1 西妥昔单抗注射液的DUE标准
Tab.1 DUE criteria for Cetuximab Injection

评价对象	评价依据	评价结果
体力状况	①PS≤2分	0:符合① 1:不符合①
适应证	①与FOLFOX或FOLFIRI方案联合可用于一线治疗RAS基因野生型的转移性结直肠癌。②与伊立替康联合治疗经含伊立替康治疗失败后的RAS基因野生型的转移性结直肠癌。③与铂类和氟尿嘧啶化疗联合用于一线治疗复发和/或转移性头颈部鳞癌	0:符合任一项 1:不符合任一项
用法用量	①本品可使用输液泵、重力滴注或注射泵进行静脉给药。②每周给药1次。初始剂量400 mg/m ² ,之后每周给药剂量250 mg/m ² 或静脉注射500 mg/m ² ,2周1次;症状缓解后可改用肌内注射,每日2~4 mL,每日1次。③首次滴注前至少1 h须预防性使用抗组胺药物和皮质固醇类药物。④首次滴注时间不短于120 min,且滴注速率不超过5 mg/min。随后每周滴注时间不短于60 min。进行双周方案治疗时滴注时间不短于120 min,滴注速率不高于10 mg/min	0:符合任一项 1:不符合任一项
配伍禁忌	①应单独使用,严禁同其他药品同瓶混合使用。②联用化疗药物须在本品滴注结束1 h后	0:符合任一项 1:不符合任一项
注意事项	①给药时须用单独的输液管,滴注结束时须用0.9%无菌氯化钠溶液冲洗输液管。②不得与0.9%无菌氯化钠溶液以外的其他静脉医用制剂混用。③重度输液相关反应(包括过敏反应)可能会经常发生,在某些情况下甚至会致命,一旦发生重度输液反应,应立即并永久停用,并进行紧急处理	0:符合任一项 1:不符合任一项
禁忌证	①对本品有严重超敏反应(Ⅲ级或Ⅳ级)的患者禁用。②RAS基因突变型或RAS基因状态未知的转移性结直肠癌患者禁用。③联合治疗前应考虑联合化疗药物有关禁忌	0:符合任一项 1:不符合任一项
联合用药	①联合其他药品治疗时,需谨慎考虑与本品的时间间隔及药物相互作用等	0:符合① 1:不符①
临床疗效评价	①病程记录显示症状明显改善,体征恢复正常或显著改善。②疾病得到控制,无进展	0:符合任一项 1:不符合任一项
不良反应监测与处理	①未发生不良反应。②首次输注15 min内出现任何级别的不良反应,在后续输注前应进行风险获益评估,包括考虑患者是否已有免疫球蛋白E(IgE)抗体生成。③首次输注15 min后或后续输注出现Ⅰ级不良反应,可密切监测下继续缓慢滴注,若出现Ⅱ级不良反应后可持续缓慢滴注,且进行对症治疗;若出现Ⅲ级或Ⅳ级不良反应则立即停止滴注,同时积极对症治疗,并停止本品的后续治疗	0:符合任一项 1:不符合任一项
用药监护	①用药前应仔细询问患者情况、用药史和过敏史。有家族过敏史者、过敏体质者、孕妇、老年人、体弱者、儿童、危重患者、如确需使用,应加强监测;②首次给药应缓慢,滴注速率不超过5 mg/min,且所有生命体征都应密切监测至少2 h。如在首次给药15 min内发生相关输液反应,应停止滴注。在后续输注前应仔细评估风险与获益,包括考虑患者是否有预成IgE抗体	0:符合①② 1:不符合①②
医师权限指标	①医嘱医师必须具备相应的职称资格。②遵守医院规定的权限进行操作	0:符合①② 1:不符合①②

1.3 AHM 赋权法对评价指标相对权重的确定

以之前随机抽取的 239 份病历分析西妥昔单抗注射液
的用药情况,建立数据库,并采用 AHM 赋权法^[16]
对 DUE 中 11 个评价指标的权重赋值,且满足 $\mu_{ji} + \mu_{ij} = 1$
($\mu_{ji} \geq 0, \mu_{ij} \geq 0$),其中 μ_{ij} 表示第*i*个指标相对于第*j*个指
标的权重($i \neq j$)。 $g(x)$ 为分段函数;公式(2)中 Q_i 表示 Q
为变量*i*的函数集合;公式(3)可评估矩阵的一致性;公
式(4)中 W_j 表示第*j*个指标的权重。

$$g(x) = \begin{cases} 1, & x > 0.5 \\ 0, & x \leq 0.5 \end{cases} \tag{1}$$

$$Q_i = \{j : g(\mu_{ij}) = 1, 1 \leq j \leq n\} \tag{2}$$

$$g(\mu_{ik}) - g\left(\sum_{j \in Q} g(\mu_{jk})\right) \geq 0, 1 \leq k \leq n \tag{3}$$

$$W_j = \frac{2}{n(n-1)} \sum_{i=1}^m \mu_{ij} \tag{4}$$

1.4 TOPSIS 法评价西妥昔单抗注射液用药合理性

根据公式(5)、(6)统计分析出有限方案中最优方
案及最劣方案,再根据公式(7)计算评价指标的相对接
近程度(C_i),其中 $C_i \geq 80\%, 60\% \sim < 80\%, < 60\%$ 分别代
表用药合理、基本合理、不合理。

$$D_i^+ = \sqrt{\sum_{j=1}^n [W_j(Z_{ji} - Z_{ji}^+)]^2} \tag{5}$$

$$D_i^- = \sqrt{\sum_{j=1}^n [W_j(Z_{ji} - Z_{ji}^-)]^2} \tag{6}$$

$$C_i = D_i^- / (D_i^+ + D_i^-) \tag{7}$$

2 结果

11 项评价指标矩阵采用一致性检验,计算结果满
足一致性检验,权重值结果见表 2。

表 2 评价指标的权重结果(%)

Tab. 2 Weights of evaluation indicators (%)

评价指标	权重值	评价指标	权重值	评价指标	权重值
体力状况	6.468	注意事项	9.950	用药监护	9.453
适应证	13.930	禁忌证	3.980	不良反应监测	12.935
用法用量	16.418	联合用药	7.463	与处理	
配伍禁忌	5.970	临床疗效评价	10.448	医师权限	2.985

各评价指标评分排名前 3 的为医师权限、禁忌证、
配伍禁忌,不合理用药主要集中在用法用量、适应证、
不良反应监测与处理,详见表 3。239 份病例中 C_i 介于
0.380~1,其中 $\geq 80\%, 60\% \sim < 80\%, < 60\%$ 的分别有
161 例(67.36%),55 例(23.01%),23 例(9.62%)。

3 讨论

3.1 研究背景

西妥昔单抗属人源化单克隆抗体类抗肿瘤药物,
治疗 RAS 基因野生型的转移性结直肠癌及转移性头颈

表 3 各评价指标评分情况($n = 239$)

Tab. 3 Scoring of evaluation indicators ($n = 239$)

评价指标	合理[份(%)]	评分	排序	评价指标	合理[份(%)]	评分	排序
体力状况	226(94.56)	2 260	4	联合用药	224(93.72)	2 240	5
适应证	211(88.28)	2 110	10	临床疗效评价	218(91.21)	2 180	8
用法用量	206(86.19)	2 060	11	用药监护	220(92.05)	2 200	6
配伍禁忌	227(94.98)	2 270	3	不良反应监测	213(89.12)	2 130	9
注意事项	219(91.63)	2 190	7	与处理			
禁忌证	231(96.65)	2 310	2	医师权限	233(97.49)	2 330	1

部鳞状细胞癌等疾病的临床疗效较好,并能提高患者
的生活质量^[17]。目前西妥昔单抗注射液在我院使用量
较大,而用药安全性问题日益突出,同时由于疾病本身
的复杂性,药品说明书往往滞后于临床实践及研究,医
师不可避免地会超适应证用药,小部分医师可能还会
超药品说明书用药。故需制订符合临床用药实际的
DUE 标准,以有效规范医师的用药行为。

3.2 不合理用药主要原因

用法用量不适宜:本研究结果显示,我院西妥昔单
抗注射液用药合理率总体较高(>90%),但仍存在一些
问题,尤以药品用法用量方面较明显。药品说明书中的
输液速率和用药剂量,均通过大量临床研究和实践确
定,其中包括药物在人体内的分布、吸收、转化及排泄
情况,准确执行,不仅能确保药物的有效性,还能减少
药物对机体产生的不良反应,确保患者在药物治疗过
程中获得最佳效果^[18]。本研究中部分患者采用西妥昔
单抗注射液治疗频率为 3 周 1 次,存在用量不适宜情
况(DUE 标准中要求 2 周 1 次),可能与患者的经济情况有
关,导致其用药依从性降低。部分患者的给药剂量小于
标准剂量下的体表面积给药剂量,且病历中未提及是
否调整剂量。查阅文献未见该药使用剂量低于 DUE 标
准中推荐剂量用药的情况,可能与患者的身体耐受性
及经济情况有关。此外,西妥昔单抗注射液滴注速率的
要求较严格,然而,在部分患者首次用药或双周用药时
滴注时间均短于 120 min,不符合 DUE 规定,会增加不
良反应的发生风险。其发生可能与患者私自调速或护
理人员操作失误有关,因此,患者在使用西妥昔单抗注
射液时,应严格加强对患者的用药宣教,告知其切勿私
自调节滴注速率,同时,加强对医护人员的培训,确保
患者用药的安全。

适应证不适宜:即临床医师开具的处方药物不在
药品说明书或 DUE 用药范围内,但此情况在临床用药
过程中较常见。西妥昔单抗注射液在临床治疗中常发
生超适应证用药的情况,给肿瘤患者的用药带来一定
风险。如临床医师常将该药用于治疗胃癌、非小细胞肺
癌(NSCLC),但根据循证医学要求查阅文献^[19-20]发

现,其治疗胃癌的短期疗效不佳,安全性有待进一步研究,而其治疗肺癌疗效可观;另有 Mate 分析^[21-22]结果证实,西妥昔单抗注射液辅助化学治疗(简称化疗)治疗的进展期 NSCLC 患者的疗效优于单纯化疗患者,但在安全性方面,白细胞减少、皮疹、输液反应的发生率显著高于对照组($P < 0.05$)。因此,将该药辅助治疗胃癌、NSCLC 的安全性欠佳,获得的疗效有限,不建议如此使用。本研究中虽未将该药用于治疗胃癌、NSCLC,但有少量用于治疗小肠、回肠恶性肿瘤的病历,但未获目前的药品说明书、相关诊疗指南^[11-14]及其他循证医学方面的证据证实,亦属超适应证用药,可能会增加患者的用药风险。

不良反应监测与处理不合理:用药时开展药品不良反应监测,能在一定程度上弥补药品上市使用前的研究局限性,降低药品使用过程中不良反应的发生风险,提高合理用药下的安全性,同时,也能为药品的监管、调整及遴选基本药物提供支持。刘红等^[23]的研究显示,西妥昔单抗注射液的不利反应主要累及皮肤,其次为全身性损害,或累及血液系统及胃肠系统,其中深静脉血栓发生率为 1.03%,比药品说明书中偶见(发生率 0.1%~1.0%)的不利反应发生频率高,而过敏反应多出现在患者治疗后 2 h 内,以皮肤反应为主。此外,该药也可能引起横纹肌溶解、严重超敏反应等,对用药患者的健康产生严重影响^[24]。因此,监测药品的不利反应且及时干预对提高患者用药安全性有重要临床意义。本研究中出现的不良反应监测与处理方面的不合理主要为患者出现轻微并发症时未进行干预,其次为未对患者的不利反应分级,也未及时上报发生的不良反应,提示我院该药的用药安全性仍待提高,后期应加强关于不良反应及时上报的培训。

3.3 干预措施

根据找出的西妥昔单抗注射液的不合理用药情况及其产生原因的分析,拟订改进措施,规范用药。首先,强化对方医师进行该药临床用药安全性的培训,重点包括其用法用量、适应证、不良反应监测与处理等方面内容;其次,不定期对该方进行处方点评,对发现有不合理用药情况全院通报;最后,加强培训,提高临床医师的处方用药水平。

本研究中构建了西妥昔单抗注射液的 DUE,并通过基于 AHM 赋权联合 TOPSIS 法对西妥昔单抗注射液用药合理性进行评价,旨在为临床合理用药提供借鉴。结果显示,我院该药用药合理性总体较好。同时,该法也可延伸到其他药品,以进一步提高我院药事管理的

整体水平。

参考文献

- [1] 孙召龙,孙爱国,郭 影,等. 西妥昔单抗联合 FOLFOX4 方案治疗经弥散加权成像确诊结直肠癌术后复发疗效分析[J]. 中国药业,2021,30(9):71-73.
- [2] YAEGER R, WEISS J, PELSTER MS, et al. Adagrasib with or without cetuximab in colorectal cancer with mutated KRAS G12C[J]. New England Journal of Medicine,2023,388(1):44-54.
- [3] 国家药品监督管理局. 2022 年 06 月 20 日药品批准证明文件待领取信息发布[EB/OL]. (2022-12-20)[2023-12-26]. <https://www.nmpa.gov.cn/zlfw/sdxx/sdxxyp/ypjfb/20220620141308104.html>.
- [4] BALAJI L, SARAVANAN R, SARAVANAN K, et al. Groundwater vulnerability mapping using the modified DRASTIC model: the metaheuristic algorithm approach[J]. Environ Monit Assess,2021,193(1):25-28.
- [5] GANESH S, RAMAKRISHNAN SK, PALANI V, et al. Investigation on the mechanical properties of ramie / kenaf fibers under various parameters using GRA and TOPSIS methods[J]. Polymer Composites,2022,43(1):130-143.
- [6] 王雪倩,张鹏程,宋佳伟. 基于属性层次模型的利伐沙班应用合理性评价[J]. 临床药物治疗杂志,2022,20(11):72-75.
- [7] 何青青,田娜妮,姚 杨,等. 基于 AHM-Topsis 法的骨科围手术期蔗糖铁注射液合理性评价[J]. 实用药物与临床,2022,25(12):1098-1102.
- [8] 刘 源,刘 慧,马亚丽,等. 基于 AHM 赋权联合 TOPSIS 法的康艾注射液利用合理性评价[J]. 中国药物应用与监测,2023,20(1):55-58.
- [9] 李 磊,刘 静,沈 娟,等. 基于量化模型的质子泵抑制剂合理性评价方法的建立与应用[J]. 临床药物治疗杂志,2023,21(3):75-79.
- [10] 李 珍,蔡 郁,王 烨,等. 基于 AHM-TOPSIS 法评价本院老年患者骨科 I 类切口手术预防性使用抗菌药物的合理性[J]. 药学与临床研究,2022,30(5):451-456.
- [11] 许婷婷,胡超苏,李宝生. 抗 EGFR 单抗治疗局部晚期头颈部鳞状细胞癌临床共识(2023 年版)[J]. 中国癌症杂志,2023,33(1):81-94.
- [12] 国家卫生健康委办公厅. 国家卫生健康委办公厅关于印发新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2022 年版)的通知[A/OL]. (2022-12-29)[2023-12-26]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202212/8df034c9afb44a9d95cd986d4e12fbd8.shtml>.
- [13] 卫生部. 关于印发《医院处方点评管理规范(试行)》的通知[A/OL]. (2010-02-10)[2023-12-26]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/ywfw/201306/094ebc83dddc47b5a4a63ebde7224615.shtml>.
- [14] 李国辉,董 梅,陈 喆,等. 抗肿瘤药物处方审核专家共识——结直肠癌[J]. 中国药理学杂志,2019,54(16):1361-1366.
- [15] 广东省药学会. 超药品说明书用药目录(2022 年版新增用