

保肝降酶方案治疗丙氨酸氨基转移酶升高的慢性乙型肝炎的经济学评价

李 特^{1*}, 陈 蓉¹, 李静蓉¹, 宋秋艳¹, 吴 斌² (1. 玉溪市人民医院, 云南 玉溪 653100; 2. 上海交通大学医学院附属仁济医院, 上海 200127)

中图分类号 R956; R975⁺.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)46-4321-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.46.01

摘要 目的: 探讨4种不同保肝降酶治疗方案用于治疗丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高的慢性乙型肝炎(CHB)患者的成本与效果。方法: 通过建立一个基于Markov模型的决策树模型来模拟患者疾病进程, 评价以下方案的成本与效果: 无治疗; 异甘草酸镁每日100 mg; 还原型谷胱甘肽每日1 500 mg; 多烯磷脂酰胆碱每日465 mg; 异甘草酸镁每日200 mg。临床数据、成本与效用数据等主要来自于已发表文献。结果: 在ALT升高的CHB患者中, 异甘草酸镁200 mg方案可以获得4.504个质量调整生命年(QALYs), 而累积肝癌和死亡率分别为0.41%和1.99%。同其他治疗方案相比, 异甘草酸镁200 mg方案的健康获益最大。同无治疗方案相比, 异甘草酸镁100 mg方案在所有方案中最具成本效益比优势; 同对照组相比, 它可以在获得1个额外的QALYs时节省49 320元。结论: ALT升高的CHB患者使用保肝降酶方案可以节约远期的卫生成本, 其中异甘草酸镁100 mg是最具优势的治疗方案。

关键词 丙氨酸氨基转移酶升高; 慢性乙型肝炎; 异甘草酸镁; 成本-效果分析

Economic Evaluation of Protecting Liver and Lowering Transaminase Regimens for Chronic Hepatitis B with Elevated ALT

LI Te¹, CHEN Rong¹, LI Jing-rong¹, SONG Qiu-yan¹, WU Bin² (1. Yuxi People's Hospital, Yunnan Yuxi 653100, China; 2. The Affiliated Renji Hospital of Shanghai Jiaotong University Medical College, Shanghai 200127, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the cost and effectiveness of 4 protecting liver and lowering transaminase regimens for chronic hepatitis B (CHB) with elevated ALT. **METHODS:** A decision tree model based on Markov model was developed to simulate the disease process in patients. The costs and effects of the following regimens were evaluated: no treatment; isoglycyrrhizinate-magnesium 100 mg per day; restoreglutathione 1 500 mg per day; polyenephosphatidylcholine 465 mg per day; isoglycyrrhizinate-magnesium 200 mg per day. Clinical data, cost and effectiveness data were mainly from the published literature. **RESULTS:** For CHB patients with elevated ALT, magnesium isoglycyrrhizinate 200 mg program could obtained 4.504 QALYs, while the cumulative liver cancer and mortality were 0.41% and 1.99%. Compared with other treatment regimens, magnesium isoglycyrrhizinate 200 mg regimen obtained the greatest health benefit. Compared with other regimens, magnesium isoglycyrrhizinate 100 mg regimen obtained the greatest cost-effectiveness ratio; compared with control group, it could save 49 320 yuan when got an additional QALYs. **CONCLUSIONS:** Protecting liver and lowering transaminase regimens can save the cost of long-term health in CHB patients with elevated ALT, among which magnesium isoglycyrrhizinate 100 mg is the most advantageous treatment.

KEY WORDS Elevated ALT; Chronic hepatitis B; Isoglycyrrhizinate magnesium; Cost-effectiveness analysis

血清转氨酶测定是肝脏损伤的敏感指标。临床应用最广泛且用于肝脏疾病检查的转氨酶主要是丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)。ALT广泛存在于机体组织细胞内,但以肝脏细胞含量最多,其次在心肌、脑和肾脏组织中较多;在肝细胞中ALT则主要存在于肝细胞质中,少量存在于线粒体内,其肝内活性较血清高100倍。ALT为非特异

性细胞内功能酶,正常时的血清含量很低,当肝细胞损伤时,它们的血清浓度会发生变化。只要有1%肝细胞坏死,便足以使血清中酶活性增高1倍;或当肝细胞通透性增加时,即使无坏死,转氨酶也可自肝细胞逸出,使血清中酶含量增加。在轻、中度肝损伤时,由于肝细胞膜通透性增高,胞浆内的ALT释放入血,导致血液中ALT升高。

血清ALT水平是肝硬化与肝癌进展的独立风险因素^[1-2]。一项来自日本的临床研究显示,ALT水平高于70 U/L的乙肝患者,其年纤维化速率值为(0.28 ± 0.32),显著高于乙肝患者的平均值(0.21 ± 0.31);在丙肝患者中,平均纤维化速率为

本栏目协办

南京正大天晴制药有限公司

地址:江苏省南京市玄武区长江路188号德基大厦22层
电话:025-86816983 邮编:210018

* 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学、药物经济学。电话: 0877-2021739。E-mail: at1029@163.com

(0.13 ± 0.18), 而高水平 ALT 患者为 (0.22 ± 0.23)。而来自韩国的一项研究则显示 ALT 水平增高人群与死亡率存在正相关。同 ALT 正常人群相比 (< 20 U/L), 男性 ALT 水平在 ($20 \sim 29$) U/L 和 ($30 \sim 39$) U/L 水平的人群起死亡风险为 2.9 ($2.4 \sim 3.5$) 和 9.5 ($7.9 \sim 11.5$), 而女性相应为 3.8 ($1.9 \sim 7.7$) 和 6.6 ($1.5 \sim 25.6$)。上述研究显示, 降低 ALT 水平可使患者肝硬化与肝癌风险下降, 同时改善患者的生存与预后。

目前临床上用于保肝降酶的药物主要有多烯磷脂酰胆碱和还原型谷胱甘肽等。目前异甘草酸镁已在国内上市, 但是尚无保肝降酶类药物的药物经济学研究报道。本研究拟从中国卫生系统角度来评价异甘草酸镁、多烯磷脂酰胆碱和还原型谷胱甘肽治疗 ALT 升高的慢性乙型肝炎 (CHB) 的长期经济学效果。

1 研究方法

1.1 模型概述

考虑到开展超过 5 年的长期临床研究的难度, 在本项研究中, 我们使用了概率随机模型来评估保肝药物的成本与效益。为此, 我们建立了一个基于 Markov 模型的决策树模型, 模型结构见图 1。假设的研究队列为患有 CHB 且血清 ALT 水平高于正常值的患者 ($ALT \geq 2$ UPN)。在决策树的起始处是拟评价的各个保肝方案。在患者接受保肝治疗 28 d 后, 他们将进入 Markov 模型。这个模型由 4 个相互排斥的健康状态组成: 无肝癌生存、肝癌、肝移植和死亡。无肝癌生存可以进展到肝癌, 而一旦进入肝癌状态则患者可以接受肝移植, 所有健康状态下的患者都可以直接进入死亡状态。在本 Markov 模型中, 循环周期是 1 年, 研究时限为 10 年。患者的开始状态无合并肝硬化或肝癌。

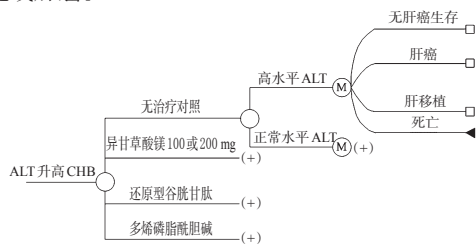


图 1 决策树与 Markov 模型图

Fig 1 Decision tree and Markov models

他们将接受 5 种不同的治疗方案: (1) 无治疗; (2) 异甘草酸镁每日 100 mg; (3) 还原型谷胱甘肽每日 1 500 mg; (4) 多烯磷脂酰胆碱每日 465 mg; (5) 异甘草酸镁每日 200 mg。考虑到缺乏 CHB 患者使用保肝治疗方案的长期临床研究, 同时为简化模型, 我们假设患者在进入 Markov 模型后将接受常规的检查及除了保肝药物外的其他治疗。

在本研究中将采用成本-效用分析 (CUA) 来评价不同治疗方案间的优劣。临床健康获益的指标将采用质量调整生命年 (QALYs)。经济学的评价指标将使用增量成本-效用比。

除了第 1 年以外, 本研究中的成本与健康获益均采用 3% 的贴现率来计算现值。

1.2 临床数据

5 种治疗方案的临床疗效数据均来自于临床试验 (表 1)。由于缺乏头对头的临床研究直接比较这 5 种治疗方案, 我们使用间接的方法来进行比较。所有研究均使用了安慰剂作为共同的对照方案。但是由于患者的基线状况及疾病的严重程

度不同, 对照组的 ALT 复常率存在较大的差异, 其范围从 14% 到 38%。因此, 在本研究的间接比较中我们假设平均 ALT 复常率为“参考对照组的 ALT 复常率”, 所有研究中安慰剂组测得的 ALT 复常率均相等。计算“参考对照组的 ALT 复常率”后, 我们以此来校正各个治疗方案的复常率^[3]。模型中的转移概率 (表 1) 均来自于文献。从 CHB 状态向肝癌状态的转移概率主要依赖于血清 ALT 水平。

表 1 基础病例的参数概率

Tab 1 Probabilities of base-case patients

参数	病例数	值	参考文献
异甘草酸镁试验中安慰剂对照未校正的复常率	57	0.14	[4]
异甘草酸镁 100 mg 未校正的复常率	57	0.61	[4]
异甘草酸镁 200 mg 未校正的复常率	57	0.82	[4]
还原型谷胱甘肽试验中安慰剂对照未校正的复常率	99	0.38	[5]
还原型谷胱甘肽未校正的复常率	57	0.68	[5]
多烯磷脂酰胆碱试验中安慰剂对照未校正的复常率	32	0.22	[6]
多烯磷脂酰胆碱未校正的复常率	30	0.53	[6]
安慰剂对照校正的复常率		0.28	
异甘草酸镁 100 mg 校正的复常率		0.79	
异甘草酸镁 200 mg 校正的复常率		0.92	
还原型谷胱甘肽校正的复常率		0.58	
多烯磷脂酰胆碱校正复常率		0.62	
ALT 水平正常患者发生肝癌的概率		0.003 37	[7]
ALT 水平高于正常值患者发生肝癌的概率		0.013 42	[7]
肝癌患者接受肝移植的概率		0.05	[8]
肝癌患者的死亡概率		0.233	[8]
肝移植患者的死亡概率		0.07	[8]

1.3 成本与效用值

本研究从中国卫生系统角度收集了患者治疗过程中的直接成本, 包括药物、门诊、实验室检查和乙肝相关并发症的治疗费用 (表 2)。间接成本与劳动力损失等未包含在本研究中。所有药物的价格均来自上海市物价局。其他费用则来自于已发表的研究。

患者的效用值则来自于已经发表的文献, 具体见表 2。

表 2 基础病例的成本与效用值

Tab 2 Costs and utilities in base-case patients

参数	值	分布	来源
保肝药物的成本, 元			
异甘草酸镁 50 mg	49	固定	医院
还原型谷胱甘肽 0.6 g	24.2	固定	医院
多烯磷脂酰胆碱 232 mg	29.9	固定	医院
健康状态成本*, 元			
慢性乙肝	897.6	对数正态	[8]
肝癌	38 277.2	对数正态	[8]
肝移植	298 676.4	对数正态	[8]
肝移植后	49 776.0	对数正态	[8]
健康状态效用 (生活质量)			
慢性乙肝	0.52	贝塔	[8]
肝癌	0.31	贝塔	[8]
肝移植	0.70	贝塔	[8]

* 包括药物、检查、门诊和住院的综合成本

* include drugs, examination, outpatient and inpatient cost

1.4 分析

包括成本、概率及效用值在指定一个统计学分布后输入模型进行经济学评价。成本参数服从对数正态分布, 概率值和效用值均服从贝塔分布。我们以平均值的 25% 作为各个参

数的标准误。以二阶 Monte-Carlo 模拟的进行概率敏感性分析 (1 000 次模拟), 并且绘制成本效益的接受曲线图^[9]。最后, 为评价参数的不确定性对模型结果的影响, 我们对所有参数进行了一维敏感性分析, 其变化范围为各个参数均数的 $\pm 25\%$, 结果以 Tornado 图显示。

2 结果

2.1 基础病例分析

该模型计算了患者分别接受 5 种治疗方案后 10 年的累积成本、QALYs、增量成本、增量成本-效益比 (ICERs) 以及肝癌和死亡的累积发生率, 结果见表 3。

表 3 基础病例治疗结果

Tab 3 Results of base-case treatments

治疗方案	成本, 元	QALYs	生命年 (LYs)	累积肝癌发生率, %	累积肝癌移植发生率, %	累积死亡率, %	增量成本 ^a , %	增量 QALY ^a , %	ICER ^a , %
无治疗(对照)	18 666.1	4.43	8.60	9.07	1.02	4.93			
异甘草酸镁 100 mg	15 953.7	4.49	8.67	4.79	0.54	2.59	-271 245.20	5.55	-4 889 275.45
还原型谷胱甘肽	17 706.5	4.47	8.64	6.57	0.74	3.56	-95 964.03	3.24	-2 963 114.52
多烯磷脂酰胆碱	16 958.4	4.47	8.65	6.24	0.70	3.30	-170 774.11	3.66	-4 665 473.79
异甘草酸镁 200 mg	17 041.7	4.50	8.69	3.68	0.41	1.99	-162 438.75	6.98	-2 326 422.04

* 同无治疗对照比较

* vs. control group

在 ALT 升高的 CHB 患者中, 异甘草酸镁 200 mg 方案可以获得 4.50 个 QALYs 和 8.69 LYs, 而累积肝癌发生率、累积肝癌移植发生率和死亡率分别为 3.68%、0.41% 和 1.99%。同其他治疗方案相比, 异甘草酸镁 200 mg 方案的健康获益最大。在这个研究队列中, 最廉价是异甘草酸镁 100 mg 方案。各个治疗方案的经济学结果见图 2。对照无治疗方案是基线比较方案, 异甘草酸镁 100 mg 方案在所有方案中最具成本-效益比优势, 同对照组相比, 它可以在获得 1 个额外的 QALYs 时节省 49 320 元。

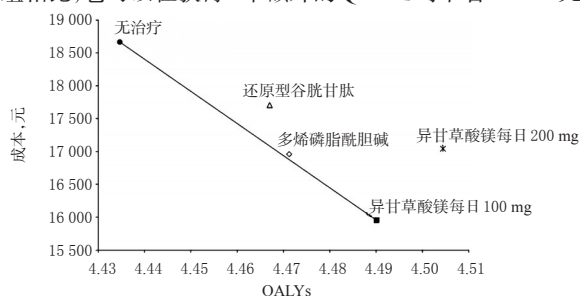


图 2 ALT 升高的 CHB 患者使用不同治疗保肝降酶方案后的成本与效益

Fig 2 Cost and effectiveness of different protecting liver and lowering transaminase regimens in CHB patients with elevated ALT

2.2 敏感性分析

一维敏感性分析显示某些模型变量对计算结果存在较大的影响, 相关结果见图 3。对模型影响大的变量是异甘草酸镁的降酶效果、高水平 ALT 患者进展到肝癌的概率以及肝癌的治疗费用。其他变量, 如对照组的复常率和异甘草酸镁的价格等对模型也有较大的影响。但是, 包括肿瘤的效用值和乙肝治疗的费用等在内的其他变量对模型影响较小。

概率敏感性分析结果显示, 异甘草酸镁 100 mg 方案是最具竞争力的治疗选择(图 4)。同对照、还原型谷胱甘肽和多烯磷脂酰胆碱方案相比, 能取得更多的健康获益并节省卫生费

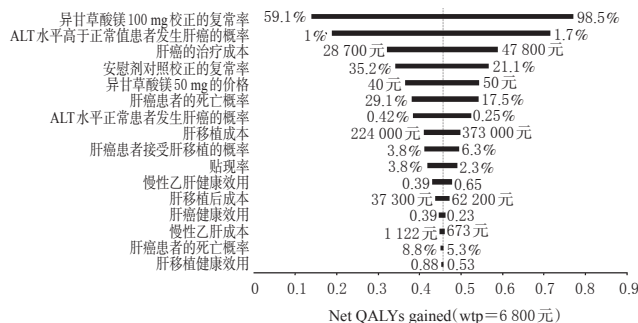


图 3 ALT 升高的 CHB 患者使用保肝降酶方案的一维敏感性分析

Fig 3 One-sensitivity analysis of protecting liver and lowering transaminase regimens in CHB patients with elevated ALT

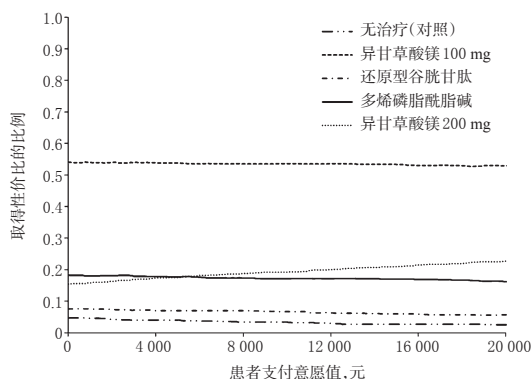


图 4 ALT 升高的 CHB 患者使用 5 种保肝降酶方案的接受曲线分析

Fig 4 Acceptability curves of 5 protecting liver and lowering transaminase regimens in CHB patients with elevated ALT

用的患者可以分别达到 81.4%、76.4% 和 67.3% (图 5A~D, 均为异甘草酸镁 100 mg 方案与其他方案比较)。

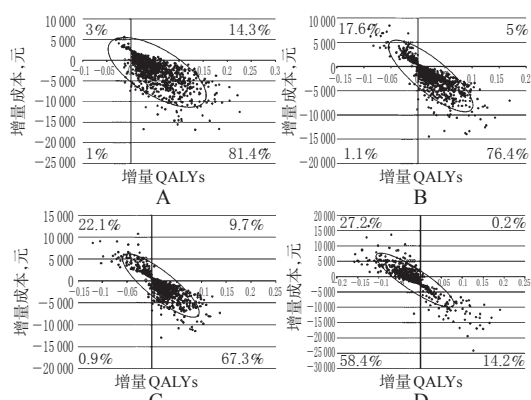


图 5 ALT 升高的 CHB 患者使用保肝降酶方案的概率敏感性分析 A. 与无治疗对照比较; B. 与还原型谷胱甘肽比较; C. 与多烯磷脂酰胆碱比较; D. 与异甘草酸镁 200 mg 比较

Fig 5 Probabilistic sensitivity analysis of protecting liver and lowering transaminase regimens in CHB patients with elevated ALT

A. vs. magnesium isoglycyrrhizinate 100 mg; B. vs. reduced glutathione; C. vs. polyene phosphatidylcholine; D. vs. magnesium isoglycyrrhizinate 200 mg

3 讨论

各种肝病引起的肝损伤是肝病进展的启动因子,对肝损伤的有效治疗可延缓甚至逆转疾病的进程。因此,开发安全、有效的治疗肝损伤的药物对肝病的治疗具有重大的意义。保肝药物的经济性也是临床关注的问题。因此,我们开展了本经济学分析以筛选临床常用的几类保肝降酶方案中最具成本-效益比的治疗策略。

本项研究是第一个对ALT升高的CHB患者使用保肝降酶治疗开展药物经济学评价的研究。本研究结果显示,第一,对ALT升高CHB患者来说,与无治疗对照相比,保肝降酶治疗可以降低疾病进展的风险和死亡率(表3)。在4种保肝降酶治疗方案中,异甘草酸镁200 mg方案使肝癌发生率和死亡率分别降低了5.39%和2.94%。这些结果优于异甘草酸镁100 mg、还原型谷胱甘肽或多烯磷脂酰胆碱方案。结果显示与异甘草酸镁100 mg、还原型谷胱甘肽或多烯磷脂酰胆碱方案相比,应用异甘草酸镁200 mg方案可获得最佳的健康获益,共获得4.50个QALYs。第二,经济学分析显示(图2),还原型谷胱甘肽、多烯磷脂酰胆碱和异甘草酸镁100 mg或200 mg方案均是节省总成本的方案,与无治疗对照相比,节约的总成本从还原型谷胱甘肽方案的959.6元到异甘草酸镁100 mg方案的2 712.4元不等。在所有的保肝降酶治疗方案中,异甘草酸镁100 mg方案每获得1个额外的QALYs节约的成本最多,达到49 320元,随后是多烯磷脂酰胆碱方案、还原型谷胱甘肽方案与异甘草酸镁200 mg方案。概率敏感性分析显示异甘草酸镁100 mg方案将是最有优势的方案,超过一半的患者将获得成本-效益比(图4、图5)。第三,影响模型稳健性最重要的参数是异甘草酸镁的降酶效果、高水平ALT患者进展到肝癌的概率以及肝癌的治疗费用(图3)。

本研究存在的局限性包括:首先,一些采用的概率值来源于国外发表的文献,而不是来自于中国的研究数据。其次,当前所采用的保肝降酶治疗的有效性数据多基于短期的临床试验,缺少长期临床研究。再次,临床在用的保肝药物还包括了纳洛酮、肉毒碱乳酸盐、阿波莫斯、角鲨烯、促肝康、硫普罗宁、巯基丙酰甘氨酸、腺苷蛋氨酸等;然而,在我们的当前模型中未纳入其他的保肝降酶策略,主要原因是上述药物缺乏设计良好的循证医学证据。研究中所使用的一些成本数据来自

5年前的研究。此外,我们没考虑新的实验室检查或治疗所可能产生的费用。最后,该分析获得的结果来自于受限的患者队列:有CHB且血清ALT水平高于正常值的患者($ALT \geq 2$ UPN)。然而,由于分析结果所反映ALT升高的CHB患者的临床情况在中国非常普遍,我们相信本研究的结果可作为中国卫生决策部门的参考依据。

综上所述,在中国ALT升高CHB患者使用保肝降酶方案可以节约远期的卫生成本,其中异甘草酸镁100 mg是最具优势的治疗方案。

参考文献

- [1] Kim HC, Nam CM, Jee SH, *et al.* Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study[J]. *BMJ*, 2004(7 446): 983.
- [2] Kim WR, Flamm SL, Di Bisceglie AM, *et al.* Serum activity of alanine aminotransferase (ALT) as an indicator of health and disease[J]. *Hepatology*, 2008, 47(4): 1 363.
- [3] Caro JJ, Ishak KJ. No head-to-head trial? Simulate the missing arms[J]. *Pharmacoeconomics*, 2010, 28(10): 957.
- [4] 茅益民, 陆伦根, 蔡雄, 等. 探索异甘草酸镁治疗ALT升高慢性肝炎安全、有效剂量的多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照临床研究[J]. *肝脏*, 2009, 14(6): 442.
- [5] 郭玺, 农村立. 还原型谷胱甘肽治疗多种病因肝损害疗效及安全性评价[J]. *中国药业*, 2009, 18(1): 50.
- [6] 马芦保, 卫志干. 多烯磷脂酰胆碱治疗慢性肝炎的临床观察[J]. *实用医技杂志*, 2009, 16(6): 469.
- [7] Chen CJ, Yang HI, Su J, *et al.* Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level[J]. *JAMA*, 2006, 295(1): 65.
- [8] Wu B, Li T, Chen H, *et al.* Cost-effectiveness of nucleoside analog therapy for hepatitis B in China: a Markov analysis[J]. *Value Health*, 2010, 13(5): 592.
- [9] Fenwick E, Byford S. A guide to cost-effectiveness acceptability curves[J]. *Br J Psychiatry*, 2005, 187: 106.

(收稿日期:2013-08-15 修回日期:2013-10-17)

马晓伟副主任率团参加第三届金砖国家卫生部长会议

本刊讯 2013年11月5-7日,第三届金砖国家卫生部长会议在南非开普敦举行。中国、南非、印度、巴西、俄罗斯等金砖5国卫生部长、联合国艾滋病规划署和世界卫生组织等国家和组织的代表参加了会议。国家卫生和计划生育委员会马晓伟副主任率团出席。

马晓伟副主任在发言中表示,金砖国家在全球卫生事务中发挥着越来越重要的作用,在卫生领域的合作前景广阔,在国际事务中的联系日益加强,对全球卫生的影响不断增强。过去3年间,金砖国家卫生部长定期会晤机制已经形成,为有关各国分享经验、形成共识、开拓合作提供了制度平台。他指

出,全民健康覆盖是金砖国家卫生合作的重要议题,全面健康覆盖的目标与中国“医改”的目标是高度一致的。中国愿继续与金砖各国加强交流合作,开展研究,更好地实现全民健康覆盖,共同提高人民健康水平。

本届会议是根据2013年3月金砖国家领导人会晤《德班宣言》以及2013年1月在印度召开的第二届金砖国家卫生部长会议有关倡议举办的,由南非主办。会议发布了《开普敦公报》,并决定于2014年在巴西举办第四届金砖国家卫生部长会议。