

## 离散选择实验应用于2型糖尿病患者治疗偏好的文献分析<sup>△</sup>

刘世蒙<sup>1,2\*</sup>,李顺平<sup>3</sup>,杨毅<sup>1,2</sup>,唐程翔<sup>4</sup>,陈英耀<sup>1,2#</sup>[1.复旦大学公共卫生学院,上海 200032;2.国家卫生健康委员会卫生技术评估重点实验室(复旦大学),上海 200032;3.山东大学齐鲁医学院公共卫生学院卫生管理与政策研究中心,济南 250012;4.广州大学公共管理学院,广州 510006]

中图分类号 R587.1;R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)20-2524-08

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.20.17

**摘要** 目的:为2型糖尿病患者的临床治疗和药物经济学研究提供参考。方法:以“离散选择”“糖尿病”“Discrete choice”“Discrete ranking”“Conjoint analysis”“Diabetes mellitus”“Type 2”“Type 2 diabetes mellitus”“Non-insulin-dependent diabetes mellitus”等为关键词,收集自建库起至2019年12月在中国知网、万方、PubMed、Web of Science等国内外数据库中发表的中英文文献,从属性与水平、DCE选项集、数据质量、样本量、计量经济学分析以及患者偏好结果等6个方面对离散选择实验(DCE)在2型糖尿病患者治疗偏好领域中的应用情况进行梳理总结。结果与结论:共检索到相关文献295篇,其中有效文献30篇。药物管理、血糖控制和低血糖事件是被纳入次数较多的属性;通常采用D-高效设计、D-最优设计或正交设计生成DCE选项集;问卷数据质量可通过问卷内部效度进行检验;样本量一般使用拇指法则进行计算;条件Logit模型、多项Logit模型以及混合Logit模型是最常使用的数据分析模型。相较于轻微的低血糖事件,患者的治疗选择更容易受血糖控制的影响,但当低血糖事件发生在夜间或者程度较重时,患者的治疗偏好往往会发生改变;多数研究纳入了药物管理相关属性,但其并非影响患者治疗偏好的主要因素,且与患者既往服药史密切相关。DCE已被广泛应用于国外2型糖尿病的相关研究中,但在我国应用不多。DCE的数据质量较难控制,虽然构建复杂计量经济学模型的趋势在逐渐上升,但多数研究仍未就样本量确定方法、选项集设计原理、质量控制选项等设计细节予以充分的介绍,且部分研究存在属性数量过多、水平间距过大或过小等不足。建议在设计DCE时可以借鉴Bridges JF等学者在ISPOR报告中提出的开展相关研究的十项标准,以提高设计的严谨性、保证偏好研究结果的可信性。

**关键词** 2型糖尿病;患者;治疗偏好;离散选择实验

### Literature Analysis of the Application of Discrete Choice Experiment in the Treatment Preferences of Patient with Type 2 Diabetes

LIU Shimeng<sup>1,2</sup>, LI Shunping<sup>3</sup>, YANG Yi<sup>1,2</sup>, TANG Chengxiang<sup>4</sup>, CHEN Yingyao<sup>1,2</sup>[1. School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Key Laboratory of Health Technology Assessment of National Health Commission (Fudan University), Shanghai 200032, China; 3. School of Health Management, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan 250012, China; 4. School of Public Administration, Guangzhou University, Guangzhou 510006, China]

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide reference for the clinical treatment and pharmacoeconomics research of type 2 diabetes patients. METHODS: Using “Discrete choice” “Discrete ranking” as Chinese keywords, “Discrete choice” “Discrete ranking” “Conjoint analysis” “Diabetes mellitus” “Type 2” “Type 2 diabetes mellitus” “Non-insulin-dependent diabetes mellitus” as English keywords, Chinese and English literatures were retrieved from domestic and foreign databases as CNKI, Wanfang database, PubMed, Web of Science during the inception to Dec. 2019. The application status of discrete choice experiment (DCE) was analyzed and summarized from the aspect of attributes and levels, DCE choice sets, DCE data quality, sample size, econometrics analysis and the preference results. RESULTS & CONCLUSIONS: A total of 295 related literatures were retrieved, involving 30 valid literatures. The attributes as drug administration, glucose control and hypoglycemic events were included more frequently. D-efficient/ D-optimal and orthogonal experiment designs were used more frequently to create the DCE choice sets. DCE data quality could be checked by the internal validity tests. The rules of thumb was usually used to calculate the sample size. Conditional Logit model, multinomial Logit model or mixed Logit model were used more frequently to analyze the preference data. Compared with mild hypoglycemic events, patients’ treatment choices were more likely to be affected by blood glucose control. However, when hypoglycemic events occurred at night or the degree of hypoglycemia was serious, the

<sup>△</sup> 基金项目:国家教育部人文社会科学青年基金项目(No.18YJC-ZH187);美国中华医学基金会卫生技术评估示范项目(No.19-318)

\* 博士研究生。研究方向:卫生技术评估与健康偏好测量。  
E-mail:19111020032@fudan.edu.cn

# 通信作者:教授,博士生导师,博士。研究方向:医院管理与卫生技术评估。电话:021-33565183。E-mail:yychen@shmu.edu.cn

treatment preference of patients would change. Although most studies included the drug administration related attributes, they were not major factors influencing patients' treatment preferences and were closely related to patients' previous medication history. DCE had been widely used in the study of type 2 diabetes in foreign countries, but there were few relevant studies in China. The data quality of DCE was difficult to control. Although the trend of building complex econometric models was gradually rising, most studies had not fully introduced the design details such as sample size determination method, option set design principle and quality control option. In addition, there were some deficiencies such as too many attributes, too large or too small horizontal spacing. It is suggested that the ten criteria of related research in ISPOR report by Bridges JF and other scholars can be used for reference in DCE design to improve the rigor of design and ensure the credibility of preference results.

**KEYWORDS** Type 2 Diabetes; Patients; Treatment preferences; Discrete choice experiment

重视患者的治疗意愿与选择偏好(即患者对治疗方案的有效性、副作用及费用等维度的权衡),不仅是实现医患共同决策、提高医疗服务质量的重要基础,同时也是卫生技术评估的重点<sup>[1]</sup>。美国糖尿病协会和欧洲糖尿病研究协会曾建议,糖尿病治疗中所有的治疗决策都应有患者参与,并将重点放在患者的偏好、需求和价值观上<sup>[2]</sup>。目前,2型糖尿病的药物治疗主要包括胰岛素及其类似物和口服降糖药两大类,其中口服降糖药按作用机制又可分为促胰岛素分泌类和其他降糖机制类两类<sup>[3]</sup>。由于不同药物作用机制和药动学特征差异,其价格、给药方式、服药频次、降糖效果、低血糖发生率以及其他副作用等方面也各有不同<sup>[4]</sup>。因此,深入了解2型糖尿病患者的治疗偏好将有助于提高临床治疗决策的科学性、合理性及患者的依从性,从而更大限度地满足患者的医疗服务需求,减少不合理的医疗资源分配。

尽管学者对患者偏好很感兴趣,但对于如何定义和测量患者偏好,目前尚无统一结论。在经济学中,“偏好”可理解为在若干治疗方案中进行的效用最大化选择<sup>[5]</sup>。患者偏好信息通常采用陈述性偏好(Stated preference, SP)和揭示性偏好(Revealed preference, RP)两种方法获取<sup>[6]</sup>。SP是基于假设条件下对受访者的反馈信息进行分析;与之相对应,RP则是基于对观察到的实际行为进行分析<sup>[7]</sup>。由于健康不是一个具有传统定价机制的“正常”市场,且RP技术只能在有限的的数据范围内进行估计,无法观测到在相关因素(疗效、副作用、费用等)发生变化的情况下,患者偏好信息的反馈情况,因此SP在医疗卫生领域偏好研究中的应用更为普遍<sup>[8]</sup>。在SP测量工具的选择上,时间权衡法(Time trade-off, TTO)和标准博弈法(Standard gamble, SG)常用于受访者健康状况的评估,人数权衡法(Person trade-off, PTO)常用于社会价值的衡量与判断,条件价值评估法(Contingent valuation, CV)则用于受访者对某项卫生服务支付意愿(Willingness to pay, WTP)的测量。虽然不同的方法各具优点,但上述方法只能通过在两个特征之间进行权衡来衡量“偏好”,存在一定的局限性<sup>[9]</sup>。因此,有必要探索能够在两个或以上特征(属性)之间进行综合权衡的偏好测量方法,其中,离散选择实验(Discrete choice experi-

ment, DCE)因其在试验设计和数据分析方法上的特有优势,目前已被广泛应用于卫生领域的偏好研究之中<sup>[10]</sup>。

近年来,DCE在国外卫生经济领域的应用较为广泛,但在我国仍处于初级阶段。为分析DCE在2型糖尿病患者药物治疗偏好中的研究现状,笔者收集了国内外相关文献,从属性与水平、DCE选项集、数据质量、样本量、计量经济学分析以及患者偏好结果等6个方面进行总结分析,以期对2型糖尿病的临床治疗和药物经济学研究提供参考。

## 1 DCE的基本理论

DCE最早被应用于市场和交通领域,1990年由Propper C等引入卫生经济领域,并由Ryan M等在20世纪90年代末进行了应用和发展<sup>[11]</sup>。在DCE中,患者需要在—组选项集中选择他们最喜欢和/或最不喜欢的选项(如图1所示,该示例采用了二选项、两阶段回答的DCE设计模式)。DCE的理论基础为:(1)各选项可通过若干属性(如血糖控制、服药方式、费用等)进行解释;(2)患者偏好的价值取决于这些属性的水平值;(3)患者是基于潜在的效用函数(即追求效用最大化)进行选择的<sup>[12]</sup>。

属性/水平	治疗方案A	治疗方案B
糖化血红蛋白控制情况	非常好	一般
发生低血糖事件的概率	15%	5%
体质量变化	降低3kg	不变
服药方式	口服	皮下注射
每月自付费用	500元	200元
您的选择?	√	
现实中您是否愿意选择以上所选的治疗方案?	<input type="checkbox"/> 是 <input checked="" type="checkbox"/> 否	

图1 DCE选项集示例(以下两种治疗方案,您更偏好哪一种?)

Fig 1 An example discrete choice task (which of these treatment alternatives would you prefer?)

基于以上理论假设,患者*j*从治疗方案*i*中获得的效用可用以下公式表达:

$$U_{ji} = \beta_0 + \beta_1 X_{1ji} + \beta_2 X_{2ji} + \dots + \beta_m X_{mji} + \varepsilon_{ji}$$

其中, $U_{ji}$ 为有关*i*个糖尿病治疗相关属性( $X_1 \dots X_m$ )的函数, $\varepsilon_{ji}$ 为残差项。基于特定的统计分析模型,可以得

出以上方程的系数值( $\beta_0 \cdots \beta_m, \beta_0$ 为常数项),这些系数代表着不同属性水平发生变化时所带来的边际效用的改变。可见,与RP相比,DCE的优势在于:(1)在治疗方案中可以包含多个属性,并且某些属性/水平可以是当前并不存在的;(2)基于实验设计构建DCE方案,每一属性的效用值在统计分析时可以进行独立的定量评估<sup>[13]</sup>。

## 2 资料与方法

### 2.1 文献检索

采用主题词与自由词相结合的方式,在PubMed、Web of Science、中国知网和万方数据等中英文数据库中进行搜索,检索时限均为建库起至2019年12月,并通过其他途径补充获取相关文献。英文检索词包括“Diabetes mellitus”“Type 2”“Diabet”“Type II/type-2/type 2/type 2 diabetes mellitus”“Non-insulin dependent”“Non-insulin-dependent diabetes mellitus”“Ketosis-resistant diabetes mellitus”“Stable diabetes mellitus”“Maturity-onset diabetes mellitus”“Maturity onset diabetes mellitus”“Adult-onset diabetes mellitus”“MODY”“NIDDM”“Stated preference”“Discrete choice”“DCE”“Conjoint analysis”“Conjoint measurement”“Conjoint choice”“Paired comparisons”“Pairwise choices”“Part-worth utilities”等,中文检索词包括“糖尿病”“患者”“偏好”“离散选择实验”“离散选择模型”等。

### 2.2 纳入与排除标准

**2.2.1 纳入标准** 研究对象为2型糖尿病患者;研究目的为评估患者的治疗偏好;所用方法为DCE[若文中所用方法为联合分析(Conjoint analysis),且用于患者偏好研究,也可纳入];研究类型为实证研究;语种限定为中、英文。

**2.2.2 排除标准** 新闻报道、评论、综述等非实证研究;无法获取全文的文献。

### 2.3 文献筛选、资料提取与分析方法

根据纳入与排除标准对文献进行严格筛选,首先阅读文章标题和摘要,在排除明显不相关的文献后,进一步阅读全文,以确定是否最终纳入。采用Excel 2016进行资料汇总,资料提取的内容主要包括:纳入研究的基础信息、DCE设计、患者偏好结果等。

## 3 结果

### 3.1 文献检索结果

初筛共获得相关文献295篇,剔除后获得文献223篇,根据纳入与排除标准筛选后最终纳入文献30篇<sup>[14-43]</sup>,文献筛选流程及结果见图2。30篇文献均为英文实证研究,发表时间集中在2010年及以后(25篇<sup>[14-17, 19-20, 22-26, 28, 30-32, 34-43]</sup>,占83%);除3项研究是在欧洲<sup>[33]</sup>、欧美<sup>[39]</sup>以及全球(含中国)<sup>[16]</sup>进行的3个国家以上的跨国研究之外,大部分是在欧洲、北美和澳大利亚等国家开展

的1~2个国家的研究<sup>[14-15, 17-18, 20-21, 23-26, 28-29, 31, 34-37, 40-43]</sup>。截止目前,尚未发现有单独针对我国2型糖尿病患者治疗偏好的DEC研究。

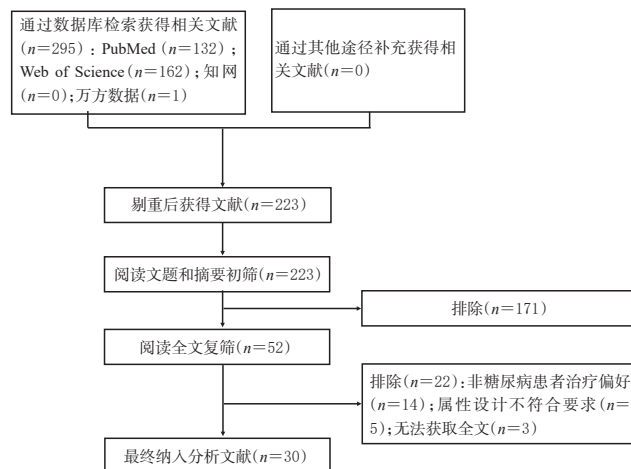


图2 文献筛选流程及结果

Fig 2 Literature screening procedure and results

### 3.2 属性与水平确定

确定属性和水平范围是开展DCE至关重要的第一步。一般需考虑两点:①纳入的属性及水平应与2型糖尿病患者治疗偏好背景下的政策问题相关;②纳入的属性对患者有重要意义。定性研究方法(焦点小组讨论和/或深度访谈)是确定DCE属性的“金标准”<sup>[44]</sup>。本研究纳入的30篇文献中,除5篇<sup>[14, 16, 20-21, 32]</sup>没有报告属性及水平的确定方法之外,大多数研究采用了定性研究与文献回顾相结合的方法。最新一项关于DCE的综述显示,理想的属性个数应控制在4~9个<sup>[45]</sup>。本研究纳入的30篇文献中,多数研究<sup>[14-20, 22-25, 27-39, 41-43]</sup>能较好地控制属性个数,但Flood EM等<sup>[40]</sup>在其研究中纳入了14个属性,这不仅会大大增加患者的问卷填写负担,同时也会影响问卷结果的可信度。纳入的30篇文献中,血糖控制、药物管理(服药方式、时间、频率等)和副作用(低血糖事件、体质量变化、恶心等)是被纳入次数较多的3种属性,详见图3。

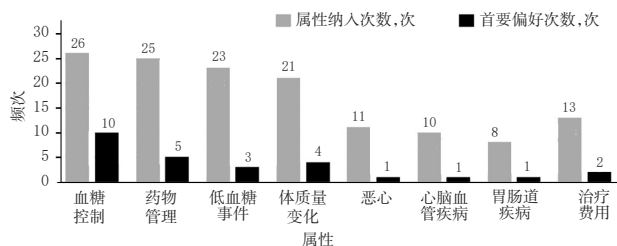


图3 纳入糖尿病治疗偏好研究的主要属性频次及各属性首要偏好频次

Fig 3 Frequencies of major attributes and their most preferred attributes included in diabetes treatment preference researches

属性确定之后,要为各属性设置合理的水平,水平可以为定量、定性或者概率的形式,但水平数量不宜过多。Bridges JF 等<sup>[7]</sup>在 ISPOR 报告中列出了开展 SP 研究的 10 项标准,并指出水平个数应限制在 4 个以内。总体而言,30 篇文献的水平设置较为合理,除 1 篇文献<sup>[17]</sup>未说明水平个数外,25 篇<sup>[14-16,18-25,27-33,35-37,39,41-43]</sup>为 2~4 水平,2 篇<sup>[34,38]</sup>为 2~5 水平,但仍有 2 篇<sup>[26,40]</sup>的最高水平数达到 8 个,这可能会影响患者对该属性的权衡。此外,合理控制水平之间的间距尤为重要,若间距过小,患者可能会忽略对该属性的权衡;间距过大,则可能导致患者忽略其他属性<sup>[7]</sup>。在设置水平时,可利用四分位法,将处于 3 个分割点位置的数值作为水平;或以均值为参照水平,在此基础上分别减去/加上 1 个标准差做为另外两个水平<sup>[7]</sup>。

### 3.3 DCE 选项集设计

开展 DCE 的第 2 步是借助相关软件将确定的属性与水平进行实验设计生成 DCE 选项集。为使设计出的选项集更加高效,Bridges JF 等<sup>[7]</sup>的研究认为应注意 3 个原则:①正交性(Orthogonality),即不同属性之间应具有最小相关性;②水平平衡(Level balance),即各水平在选项集中出现的次数应相等;③最小重叠(Minimal overlap),即对于选项集中的两项糖尿病治疗方案,应避免出现相同的水平值。本研究纳入的 30 篇文献中,有 12 篇<sup>[15,19,25-28,34-36,41-43]</sup>采用 D-高效设计(D-efficiency)或 D-最优设计(D-optimal),9 篇<sup>[14,16,18,20,22,24,30,37,39]</sup>采用正交设计(Orthogonal design),另外 9 篇<sup>[17,21,23,29,31-33,38,40]</sup>未对其实验设计原理进行介绍,因此难以判断其实验设计的正交性以及水平是否平衡、是否存在水平重叠现象。通常采用 Ngene、SAS、Sawtooth、SPSS 等软件生成 DCE 选项集,但由于 SPSS 的设计结果易受属性和水平个数的影响(难以实现水平平衡和最小重叠),近年来越来越多的研究者使用 Ngene<sup>[25,26,28,31,39,41-42]</sup>、SAS<sup>[16,19,32,35-37]</sup>软件通过 D-高效设计或正交设计而生成 DCE 选项集,其目的旨在通过参数的标准误最小化来确保参数估计值变异的最小化,从而使得模型参数估计的精确度更高。

为进一步降低患者的问卷填写负担,可以将生成的选项集平均分配到多个问卷中,从而形成不同的问卷版本(Version)。如,Casciano R 等<sup>[16]</sup>的研究将 20 个 DCE 选项集平均分配到 2 个问卷版本中,每一名患者随机对其中 1 个版本(10 个 DCE 选项集)进行填写。本研究纳入的 30 篇文献中,有 15 篇文献<sup>[15,19,22-23,25,27-32,34,39,41-42]</sup>采用了这一设计,版本数量由 2~10 个不等,中位数为 4。由于数据分析时需将多个版本的问卷合并作为一份完整样本,若版本划分过多,容易导致其样本量难以达到数据分析的要求。如,Mühlbacher A 等<sup>[25]</sup>将 120 个 DCE 选项

集平均分到 10 个版本中,虽然研究调查了 626 人,但其合并样本量之后仅为 62.6 人(626/10)。因此,在问卷设计时不宜将选项集划分成过多的问卷版本,一般以 2~4 个为宜<sup>[7]</sup>。此外,每一版本的 DCE 选项集过多或过少也会对偏好结果造成一定影响,太少会导致收集到的偏好数据量不足,过多会增加患者的填写负担,Bridges JF 等<sup>[7]</sup>的研究建议 8~16 个是较为理想的选项集个数。本研究中,除 1 篇文献<sup>[40]</sup>未对选项集个数进行报道外,有 26 篇<sup>[14-19,21-22,25-39,41-43]</sup>设置了 8~16 个 DCE 选项集,其余 3 篇分别为 40<sup>[20]</sup>、27<sup>[24]</sup>、24 个<sup>[23]</sup>。总体而言,30 篇文献的 DCE 选项集设置较为合理。在是否设置“退出/维持现状(Opt-out or status quo)”选项方面(即图 1 中虚线内的部分),目前尚未形成统一定论,有学者认为加入该选项可以更好地模拟现实情景,但也有学者认为该设置会增加患者的问卷填写负担(需要做两次选择),可能会影响数据质量。

### 3.4 DCE 数据质量

DCE 问卷的回答质量可以通过评估问卷的内部效度来进行检验,常用的检验方法包括将某一 DCE 选项集在问卷中重复设置或设置某一选项的水平明显优于另一选项。本研究中,有 18 篇<sup>[14-15,18-20,24,28-31,34-39,42-43]</sup>文献设置了内部效度检验选项,其中 11 篇<sup>[14,20,24,28-30,35-37,39,43]</sup>采用了“A 选项明显优于 B 选项”的形式,3 篇<sup>[19,38,42]</sup>采用了“重复某一 DCE 选项集,观察两次回答是否一致”的形式,1 篇<sup>[31]</sup>同时采用了“A 明显优于 B”和“重复某一 DCE 选项集”两种形式,1 篇<sup>[34]</sup>采用了“若患者全部选 A 或 B,则排除”的形式,其余 2 篇<sup>[15,18]</sup>未对所用方法进行介绍。虽然不同研究采用的方法不同,但基本能实现控制数据质量的目的。

### 3.5 样本量确定

不同的研究由于属性/水平、实验设计以及亚组分析等的不同,所需的最小样本量也存在较大差异。通常使用拇指法则(Rules of thumb)<sup>[46]</sup>来计算 DCE 主效应模型所需样本量,样本量的大小由 DCE 选项集的数量、选项个数以及属性的最大水平数等 3 种因素共同决定,即:样本量  $N > 500c/(t \times a)$ 。式中,500 为固定值, $c$  为任意属性中最大的水平数, $t$  表示每一问卷 DCE 选项集的数量, $a$  指每一 DCE 选项集包含的选项个数。如,在 Mühlbacher A 等<sup>[25]</sup>的研究中,属性的最大水平数为 3,DCE 选项集个数为 12,每一 DCE 选项集包含 2 个选项,根据拇指法则,最小样本量为 63。但为了满足亚组分析的要求并提高研究结果的可信度,多数研究会最小样本量的基础上适当提高样本的数量。本研究纳入的 30 篇文献中,样本量为 100~11 883 人,但仅有 6 篇<sup>[25,28,30,35-36,43]</sup>介绍了其确定样本量所用的方法,其中 5 篇<sup>[25,28,35-36,43]</sup>运用了拇

指法则,1篇<sup>[30]</sup>运用了最大变异准则法。

### 3.6 计量经济学分析

DCE的数据处理需要复杂的建模和计量经济学知识,由于在数据分析时对患者偏好异质性的要求也较高,因此混合Logit模型(Mixed logit model)和潜在类别Logit模型(Latent class logit model)的应用越来越多。Hertroijs DFL等<sup>[42]</sup>利用混合Logit模型,通过观测各属性参数值的标准差进一步分析个体之间是否存在偏好异质性。利用DCE进行计量经济学分析时的政策目的主要包含以下3个方面:①通过各属性水平的参数值估算患者的治疗偏好;②计算患者选择模拟的糖尿病治疗方案的概率如何随属性或水平的变化而变动(即模拟参概率,Uptake rate);③计算患者对各属性的WTP。其中,模拟参概率的分析结果往往最具有政策意义,例如,针对某降糖效果良好但价格颇高的创新药,通过具体的价格变动,调查受访者选择该药的概率会提高/降低多少,从而为该药的医保准入提供决策参考。本研究纳入的30篇文献中,仅有13篇<sup>[18,20,24,26,29-31,33,34,37,39,41,43]</sup>计算了患者的WTP,2篇<sup>[27,32]</sup>分析了患者的模拟参概率,这可能与研究者的分析角度以及计算模拟参概率的难度较大有关。

### 3.7 患者偏好结果

3.7.1 血糖控制 能否有效控制血糖水平是影响患者治疗选择的主要因素。本研究中,有26篇<sup>[14-22,24,25,27,29-41,43]</sup>纳入了血糖控制相关属性,其中10篇<sup>[14-15,18,21-22,27,29,34,39,41]</sup>的结果认为控制血糖是影响患者治疗偏好的首要属性。

3.7.2 药物管理 本研究中,有25篇<sup>[14-24,26,28-37,39-41]</sup>纳入了药物管理(包括服药方式、服药时间、服药频率等)这一属性,且仅有5篇<sup>[16,23-24,35-36]</sup>的结果显示该属性是影响患者治疗偏好的首要因素。其中,有1篇<sup>[23]</sup>未纳入血糖控制这一属性(因此无法在血糖控制和药物管理之间进行权衡);3篇<sup>[24,35-36]</sup>因血糖控制的水平间距过小和服药频率的水平间距过大,可能导致患者的偏好结果与真实情况存在一定偏倚;剩余1篇文献<sup>[16]</sup>中,绝大多数受访者为首次使用胰岛素治疗的患者。考虑到药物管理对患者治疗效果的重要影响,这一结果似乎在意料之外。进一步分析纳入文献的研究结果发现,部分患者对药物管理偏好较低的原因是其曾有过胰岛素注射史。例如,Casciano R等<sup>[16]</sup>针对全球18个国家11 883名2型糖尿病患者的研究发现,患者是否有过胰岛素治疗史将会对药物管理这一属性的偏好程度产生显著影响:首次使用胰岛素的患者更偏好注射胰岛素,而有过胰岛素用药史的患者更偏好于口服其他降糖药物。尽管没有胰岛素治疗史的患者会对注射胰岛素感到恐惧,但大多数患者并不愿意为了避免注射而放弃对血糖的有效控

制<sup>[15,18,21-22,29,37,39]</sup>。

3.7.3 WTP 本研究中,有13篇<sup>[15,17,19,24-26,29,30,33,34,39,41,43]</sup>纳入了费用相关属性,但仅有2篇<sup>[17,43]</sup>结果显示费用是影响患者治疗偏好的首要属性。患者的WTP与血糖控制密切相关,但不同的研究<sup>[29,37,41]</sup>结果差异较大。例如,Janssen EM等<sup>[41]</sup>的研究显示,接受过高中或以下教育的患者对糖化血红蛋白水平降低1%的WTP为18美元;Guimaraes C等<sup>[29]</sup>的研究认为,将空腹血糖水平控制到最佳水平的WTP为146美元;Bogelund M等<sup>[37]</sup>的研究表明,糖化血红蛋白水平降低1%的WTP为205美元。

3.7.4 血糖控制与低血糖之间的权衡 30篇文献中,有22篇<sup>[14-20,24-25,27,29-30,32-39,41,43]</sup>同时纳入了血糖控制和低血糖事件两类属性,其中15篇<sup>[14-20,27,29,32,34-35,37,39,41]</sup>的研究结果显示,相比低血糖事件,患者的治疗偏好更容易受到血糖控制的影响;虽然控制血糖水平是2型糖尿病治疗的主要目标,但是当低血糖事件发生在夜间或者程度较重时,患者的治疗偏好往往会发生改变。而另7篇<sup>[24-25,30,33,36,38,43]</sup>认为,相比血糖控制,患者的治疗偏好更容易受低血糖事件的影响,其中2篇<sup>[24,33]</sup>为夜间发生低血糖事件,2篇<sup>[25,43]</sup>为严重的低血糖事件,剩余3篇<sup>[30,36,38]</sup>未对低血糖事件发生的时间及严重程度进行说明。

3.7.5 其他副作用 本研究中,有21篇<sup>[15,17,19-20,23-27,29-32,34-40,43]</sup>纳入了体质量变化这一属性,其中4篇<sup>[19,26,30,37]</sup>的结果表明,控制体质量是影响患者治疗偏好的首要因素,包括在治疗期间减轻体质量或保持体质量不变。此外,避免恶心也是被纳入次数较多的属性之一,共有12篇文献<sup>[14,20,23,26,30-31,35,36-38,40-41]</sup>纳入了这一属性。有研究指出,除非立刻出现心血管疾病等更为严重的副作用,一般情况下,瞬间恶心是最令2型糖尿病患者担心的副作用,这可能与患者为了避免恶心频发所带来的不适,从而轻视那些虽然严重但不会立刻发生的副作用有关<sup>[47]</sup>。发生胃肠道疾病的风险对患者的治疗偏好也有较大影响,有8篇文献<sup>[17,25,27,32,34,38,40,43]</sup>纳入了这一属性,其中Mansfield C等<sup>[32]</sup>的研究显示,将实现糖化血红蛋白控制目标的概率提高56%才足以抵消患者胃肠道疾病的发生风险提高30%。

3.7.6 不同患者之间的偏好差异 30篇文献中,性别<sup>[19-20,27,35,38]</sup>、年龄<sup>[17,25,28,32,36]</sup>、收入水平<sup>[29]</sup>、受教育程度<sup>[27,41-43]</sup>以及服药史<sup>[15-16,18,21,40]</sup>不同的患者,其治疗偏好也存在较大差异。例如,Jendle J<sup>[20]</sup>以及Hauber AB等<sup>[27]</sup>的研究显示,相较于男性患者,体质量增长对女性患者的治疗偏好影响更大;Guimaraes C等<sup>[29]</sup>的研究表明,收入越高的患者对血糖控制和避免副作用的WTP越高;DE Vries ST等<sup>[28]</sup>的研究表明,与非年龄组2型糖尿病患者相比,老龄组患者似乎更不愿意加用预防性药物。

## 4 讨论

### 4.1 关于DCE方法学

DCE的一个重要政策意义是计算WTP和模拟参模率,在卫生经济学评价时不能仅仅从传统的成本-效用分析的角度去评价一个新药或新技术是否应该被纳入到医疗保险报销目录中去,还需要考虑患者群体的WTP、对相应治疗方案的选择概率以及药品的成本价值<sup>[48]</sup>。本研究发现,大部分文献并未对患者的WTP或模拟参模率情况进行研究。故未来在开展DCE时,建议结合研究的政策背景从以上两个角度进行更多的深入分析。

### 4.2 关于患者治疗偏好

虽然多数情况下,血糖控制是影响患者选择某项治疗方案的主要因素,但当出现较为严重、紧急的副作用时,如夜间/严重低血糖事件、瞬间恶心等,患者在各因素之间的权衡往往会发生改变。多篇文献纳入了药物管理这一属性,但其并不是影响患者治疗偏好的主要因素,且患者对该类属性的偏好与既往服药史密切相关。此外,治疗费用并不是影响2型糖尿病患者治疗选择的主要因素,这可能与当前部分常用药物(如二甲双胍)的降糖效果良好且药品费用较低有关<sup>[49]</sup>。不同患者之间的治疗偏好存在着较大的异质性,未来在确定糖尿病治疗方案时要充分考虑患者的个体差异,针对不同的人群确定最优的治疗方案,从而提高患者的治疗依从性,避免不合理的医疗资源分配。

目前,国内外几乎所有指南推荐的糖尿病治疗方案都能够一定程度上实现血糖控制,但在真实世界中部分患者的血糖控制效果并不理想,除临床因素和药物特性之外,其他因素也会给患者的血糖控制效果带来不利影响,比如,难以长期维持较高的治疗依从性以及合理的糖尿病饮食等生活习惯<sup>[50]</sup>,这也间接解释了患者在选择治疗方案(药物)时为何如此重视药物的血糖控制效果。当血糖控制良好时,与微血管和大血管损伤相关的长期并发症的发生风险会显著降低,但低血糖等短期并发症的发生风险却会升高<sup>[51]</sup>。患者是否愿意在血糖控制和低血糖风险之间作出权衡以及如何权衡取决于低血糖的发生频率、严重程度以及患者之前是否有过低血糖经历等<sup>[51]</sup>。但需要注意的是,纳入的30篇文献中,仅有少量文献<sup>[24-25,33,43]</sup>对低血糖事件的严重程度及发生时间进行了说明,考虑到不同严重程度的低血糖事件对患者偏好影响的差异,笔者认为各研究关于血糖控制和低血糖事件之间的权衡结果可能存在一定偏倚,建议未来在开展研究时,对低血糖事件的发生时间以及严重程度进行详细的界定和说明。

除低血糖事件外,体质量增加也是糖尿病患者较为

重视的治疗副作用,但由于该属性的水平多为定量设置,不合理的水平区间划分可能会使研究者对该属性的评价发生偏倚。例如,Lloyd A等<sup>[24]</sup>的研究结果表明,控制体质量变化所带来的利益是基于任意值(例如,体质量每增加4 kg)而非边际值的改变(效用/体质量),因此建议未来应结合定性研究进一步评估体质量变化在2型糖尿病患者治疗偏好中的相对重要性。

由于糖尿病服药史与患者治疗偏好具有显著的相关性,因此在研究设计时收集与研究主题相关的患者人口统计学信息并进行亚组分析显得尤为重要。此外,借助各类人口统计学特征对不同人群进行亚组分析可以更好地实施以患者为中心的糖尿病治疗。例如,可以向受教育程度较高的患者提供数字生活方式的教育替代面对面的医疗咨询;而对受教育程度较低的患者,从卫生服务提供者处获取更多的个人生活方式教育可能会使其受益更多<sup>[42]</sup>。

## 5 结语

当前,DCE已被广泛应用于国外2型糖尿病患者的治疗偏好研究之中,但我国尚处于初级阶段,应用较少。随着糖尿病药物治疗复杂性的增加,患者偏好在临床治疗中将发挥越来越重要的作用。在选择治疗方案时,卫生服务提供者可能会认为糖尿病患者对于血糖控制的偏好程度超过副作用、药物管理等其他因素,这可能会造成治疗方案的选择与患者真实偏好不一致,从而导致其依从性的下降和停药风险的增加<sup>[52]</sup>。

作为SP测量方法,DCE的数据质量更难控制,尽管一些研究通过相关软件进行了更加复杂的实验设计和计量经济学分析,如使用Ngene软件生成D-高效设计等,但多数研究仍未就样本量确定方法、实验设计原理、质量控制选项等予以充分的介绍;此外,部分研究在属性与水平的设计过程中,存在属性数量过多、水平间距过大或过小等问题,也会给研究结果造成一定影响。未来在设计类似研究时,可以借鉴Bridges JF等<sup>[7]</sup>在ISPOR报告中提出的开展SP研究的十项标准,以提高设计的严谨性、保证偏好研究结果的可信性。

## 参考文献

- [1] BRIDGES JF, JONES C. Patient-based health technology assessment: a vision of the future[J]. *Int J Technol Assess*, 2007, 23(1): 30-35.
- [2] INZUCCHI SE, BERGENSTAL RM, BUSE JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(6): 1364-1379.

- [ 3 ] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南:2017年版[J].中华糖尿病杂志,2018,10(1):4-67.
- [ 4 ] 李雪贝,张良,冷远景,等.当代2型糖尿病临床治疗药物的研究进展[J].中国医院药学杂志,2016,36(20):1824-1828.
- [ 5 ] PA S. A note on measurement of utility[J]. *Rev Econ Stud*, 1937,4(2):155-161.
- [ 6 ] BRIDGES J, ONUKWUGHA E, JOHNSON FR, et al. Patient preference methods: a patient centered evaluation paradigm[J]. *ISPOR Connections*, 2007, 13(1):4-7.
- [ 7 ] BRIDGES JF, HAUBER AB, MARSHALL D, et al. Conjoint analysis applications in health: a checklist: a report of the ISPOR good research practices for conjoint analysis task force[J]. *Value Health*, 2011, 14(4):403-413.
- [ 8 ] JEON Y, HERRIGES JA. Convergent validity of contingent behavior responses in models of recreation demand[J]. *Environ Resour Econ*, 2010, 45(2):223-250.
- [ 9 ] RYAN M, SCOTT DA, REEVES C, et al. Eliciting public preferences for healthcare: a systematic review of techniques[J]. *Health Technol Assess*, 2001, 5(5):1-186.
- [10] 胡婉侠,徐文华,徐建光,等.我国卫生领域离散选择实验应用研究的文献计量分析[J].南京医科大学学报(社会科学版),2020,20(2):157-161.
- [11] LOUVIERE JJ, LANCSAR E. Choice experiments in health: the good, the bad, the ugly and toward a brighter future[J]. *Health Econ Policy: I*, 2009, 4(4):527-546.
- [12] DE BEKKER-GROB EW, RYAN M, GERARD K. Discrete choice experiments in health economics: a review of the literature[J]. *Health Econ*, 2012, 21(2):145-172.
- [13] MANDEVILLE KL, LAGARDE M, HANSON K. The use of discrete choice experiments to inform health workforce policy: a systematic review[J]. *BMC Health Serv Res*, 2014. DOI:10.1186/1472-6963-14-367.
- [14] POLSTER M, ZANUTTO E, MCDONALD S, et al. A comparison of preferences for two GLP-1 products: liraglutide and exenatide; for the treatment of type 2 diabetes[J]. *J Med Econ*, 2010, 13(4):655-661.
- [15] GUIMARAES C, MARRA C, GILL S, et al. A discrete choice experiment evaluation of patients' preferences for different risk, benefit, and delivery attributes of insulin therapy for diabetes management[J]. *Patient Prefer Adher*, 2010. DOI:10.2147/PPA.S14217.
- [16] CASCIANO R, MALANGONE E, RAMACHANERAN A, et al. A quantitative assessment of patient barriers to insulin[J]. *Int J Clin Pract*, 2011, 65(4):408-414.
- [17] HAUBER AB, TUNCELI K, YANG JC, et al. A survey of patient preferences for oral antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Ther*, 2015, 6(1):75-84.
- [18] GUIMARES C, MARRA CA, COLLEY L, et al. A valuation of patients' willingness-to-pay for insulin delivery in diabetes[J]. *Int J Technol Assess*, 2009, 25(3):359-366.
- [19] MOHAMED AF, ZHANG J, JOHNSON FR, et al. Avoidance of weight gain is important for oral type 2 diabetes treatments in Sweden and Germany: patient preferences[J]. *Diabetes Metab*, 2013, 39(5):397-403.
- [20] JENDLE J, TORFFVIT O, RIDDERSTRALE M, et al. Willingness to pay for health improvements associated with anti-diabetes treatments for people with type 2 diabetes[J]. *Curr Med Res Opin*, 2010, 26(4):917-923.
- [21] HAUBER AB, JOHNSON FR, SAURIOL L, et al. Risking health to avoid injections: preferences of Canadians with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(9):2243-2245.
- [22] QIN L, CHEN S, FLOOD E, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment attributes important to injection-experienced patients with type 2 diabetes mellitus: a preference study in Germany and the United Kingdom[J]. *Diabetes Ther*, 2017, 8(2):335-353.
- [23] MARCHESINI G, PASQUALETTI P, ANICHINI R, et al. Patient preferences for treatment in type 2 diabetes: the Italian discrete-choice experiment analysis[J]. *Acta Diabetol*, 2019, 56(3):289-299.
- [24] LLOYD A, NAFEES B, BARNETT AH, et al. Willingness to pay for improvements in chronic long-acting insulin therapy in individuals with type 1 or type 2 diabetes mellitus[J]. *Clin Ther*, 2011, 33(9):1258-1267.
- [25] MÜHLBACHER A, BETHGE S. What matters in type 2 diabetes mellitus oral treatment: a discrete choice experiment to evaluate patient preferences[J]. *Eur J Health Econ*, 2016, 17(9):1125-1140.
- [26] FIFER S, ROSE J, HAMROSI KK, et al. Valuing injection frequency and other attributes of type 2 diabetes treatments in Australia: a discrete choice experiment[J]. *BMC Health Serv Res*, 2018. DOI:10.1186/s12913-018-3484-0.
- [27] HAUBER AB, MOHAMED AF, JOHNSON FR, et al. Treatment preferences and medication adherence of people with type 2 diabetes using oral glucose-lowering agents[J]. *Diabet Med*, 2009, 26(4):416-424.
- [28] DE VRIES ST, DE VRIES FM, DEKKER T, et al. The role of patients' age on their preferences for choosing additional blood pressure-lowering drugs: a discrete choice experiment in patients with diabetes[J]. *PLoS One*, 2015. DOI:10.1371/journal.pone.0139755.
- [29] GUIMARAES C, MARRA CA, COLLEY L, et al. Socio-economic differences in preferences and willingness-to-

- pay for insulin delivery systems in type 1 and type 2 diabetes[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2009, 11(9):567-573.
- [30] MORILLAS C, FELICIANO R, CATALINA PF, et al. Patients' and physicians' preferences for type 2 diabetes mellitus treatments in Spain and Portugal: a discrete choice experiment[J]. *Patient Prefer Adher*, 2015. DOI: 10.2147/PPA.S88022.
- [31] BROOKS A, LANGER J, TERVONEN T, et al. Patient preferences for GLP-1 receptor agonist treatment of type 2 diabetes mellitus in Japan: a discrete choice experiment[J]. *Diabetes Ther*, 2019, 10(2):735-749.
- [32] MANSFIELD C, SIKIRICA MV, PUGH A, et al. Patient preferences for attributes of type 2 diabetes mellitus medications in Germany and Spain: an online discrete-choice experiment survey[J]. *Diabetes Ther*, 2017, 8(6):1365-1378.
- [33] ARISTIDES M, WESTON AR, FITZGERALD P, et al. Patient preference and willingness-to-pay for Humalog mix25 relative to Humulin 30/70: a multicountry application of a discrete choice experiment[J]. *Value Health*, 2004, 7(4):442-454.
- [34] HAUBER AB, HAN S, YANG JC, et al. Effect of pill burden on dosing preferences, willingness to pay, and likely adherence among patients with type 2 diabetes[J]. *Patient Prefer Adher*, 2013. DOI: 10.2147/PPA.S43465.
- [35] GELHORN HL, POON JL, DAVIES EW, et al. Evaluating preferences for profiles of GLP-1 receptor agonists among injection-naive type 2 diabetes patients in the UK[J]. *Patient Prefer Adher*, 2015. DOI: 10.2147/PPA.S90842.
- [36] GELHORN HL, BACCI ED, POON JL, et al. Evaluating preferences for profiles of glucagon-like peptide-1 receptor agonists among injection-naive type 2 diabetes patients in Japan[J]. *Patient Prefer Adher*, 2016. DOI: 10.2147/PPA.S109289.
- [37] BOGELUND M, VILSBOLL T, FABER J, et al. Patient preferences for diabetes management among people with type 2 diabetes in Denmark: a discrete choice experiment[J]. *Curr Med Res Opin*, 2011, 27(11):2175-2183.
- [38] GELHORN HL, STRINGER SM, BROOKS A, et al. Preferences for medication attributes among patients with type 2 diabetes mellitus in the UK[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(9):802-809.
- [39] FEHER MD, BRAZIER J, SCHAPER N, et al. Patients' with type 2 diabetes willingness to pay for insulin therapy and clinical outcomes[J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2016. DOI: 10.1136/bmjdc-2016-000192.
- [40] FLOOD EM, BELL KF, DE LA CRUZ MC, et al. Patient preferences for diabetes treatment attributes and drug classes[J]. *Curr Med Res Opin*, 2017, 33(2):261-268.
- [41] JANSSEN EM, LONGO DR, BARDSLEY JK, et al. Education and patient preferences for treating type 2 diabetes: a stratified discrete-choice experiment[J]. *Patient Prefer Adher*, 2017. DOI: 10.2147/PPA.S139471.
- [42] HERTROUJS DFL, ELISSEN AMJ, BROUWERS MCGJ, et al. Preferences of people with type 2 diabetes for diabetes care: a discrete choice experiment[J]. *Diabet Med*, 2019. DOI: 10.1111/dme.13969.
- [43] DONNAN JR, JOHNSTON K, CHIBRIKOV E, et al. Capturing adult patient preferences toward benefits and risks of second-line antihyperglycemic medications used in type 2 diabetes: a discrete choice experiment[J]. *Can J Diabetes*, 2020, 44(1):6-13.
- [44] MANGHAM LJ, HANSON K, MCPAKE B. How to do (or not to do): designing a discrete choice experiment for application in a low-income country[J]. *Health Policy Plann*, 2009, 24(2):151-158.
- [45] SOEKHAI V, DE BEKKER-GROB EW, ELLIS AR. Discrete choice experiments in health economics: past, present and future[J]. *Pharmacoeconomics*, 2018, 37(2):201-226.
- [46] ORME BK. *Getting started with conjoint analysis: strategies for product design and pricing research*[M]. 3rd edition. Madison: Research Publishers LLC, 2014:1-234.
- [47] DAVIS S, ALONSO MD. Hypoglycemia as a barrier to glycemic control[J]. *J Diabetes Complications*, 2004, 18(1):60-68.
- [48] 胡善联. 算好社会意愿支付价这道题[N]. *医药经济报*, 2020-05-07(封3).
- [49] 陈娟. 国产与合资二甲双胍片治疗2型糖尿病的成本-效果分析[J]. *中国药房*, 2007, 18(20):1529-1530.
- [50] EICHLER HG, ABADIE E, BRECKENRIDGE A, et al. Bridging the efficacy-effectiveness gap: a regulator's perspective on addressing variability of drug response[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(7):495-506.
- [51] VON ARX LB, KJEER T. The patient perspective of diabetes care: a systematic review of stated preference research[J]. *Patient*, 2014, 7(3):283-300.
- [52] MAGAI C, CONSEDINE N, NEUGUT AI, et al. Common psychosocial factors underlying breast cancer screening and breast cancer treatment adherence: a conceptual review and synthesis[J]. *J Womens Health: Larchmt*, 2007, 16(1):11-23.

(收稿日期:2020-05-06 修回日期:2020-09-07)

(编辑:孙冰)