

基于中国人群的糖尿病治疗药物经济学评价文献的系统评估和质量评价[△]

罗琼^{1*}, 周黎¹, 冯海欢², 胡明^{1#}(1. 四川大学华西药学院, 成都 610041; 2. 四川大学华西医院医保办, 成都 610041)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)10-1225-08

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.10.12



摘要 **目的** 系统回顾基于中国人群糖尿病治疗药物的经济学研究, 为促进我国糖尿病领域药物经济学研究的开展和研究质量的提升提供参考。**方法** 检索PubMed、Embase、中国生物医学文献服务系统、中国知网、万方数据和维普网等数据库, 收集基于中国人群的糖尿病治疗药物经济学评价文献, 对文献的发表情况、研究内容、研究设计等进行分析, 并使用“卫生经济学评价报告标准共识2013(CHEERS 2013)清单”对文献报告质量进行评价。**结果** 共纳入相关文献380篇, 包括中文文献348篇、英文文献32篇。首篇基于中国人群的糖尿病治疗药物的经济学评价文献于2001年发表; 评价最多的药物为二甲双胍; 大部分研究由医疗机构开展(79.2%), 多为短期经济性评价(73.9%)、方法主要为成本-效果分析(61.8%), 且大部分未报告明确的研究角度(82.6%)。经CHEERS 2013清单评价, 纳入文献的平均得分为10.57分, 85.8%的文献报告质量不合格。中文文献的平均得分为10.05分, 英文文献的平均得分为16.23分, 英文文献的报告质量明显优于中文文献($P < 0.001$)。**结论** 现有的基于中国人群的糖尿病治疗药物经济学评价文献研究质量较低, 存在研究角度缺失、研究机构/方法单一、报告不规范等问题。建议医疗机构、高校/研究院、企业和政府部门等机构加强合作, 提高研究水平, 并关注更多、更新的临床有效治疗方案, 促进研究结果的证据转化。

关键词 中国人群; 糖尿病; 治疗药物; 药物经济学; 文献计量学分析; 质量评价

Systematic assessment and quality evaluation of literatures on economic evaluation of diabetes drugs in Chinese population

LUO Qiong¹, ZHOU Li¹, FENG Haihuan², HU Ming¹(1. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Medical Insurance Office, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To review economic studies of diabetes drugs in Chinese population systematically, and to provide reference for promoting the development of pharmacoeconomics research in the field of diabetes and improving the research quality. **METHODS** Retrieving from PubMed, Embase, SinoMed, CNKI, Wanfang data, VIP and other databases, the literatures on economic evaluation of diabetes drugs in Chinese population were collected; analysis was carried out on the publication, research content, study design of the literatures. The Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2013 (CHEERS 2013) checklist was used for quality evaluation. **RESULTS** A total of 380 literatures were included, involving 348 Chinese literatures and 32 English literatures. The first paper of diabetes drugs in Chinese population was published in 2001. The most evaluated drug was metformin. Most of the studies (79.2%) were conducted by medical institutions, 73.9% of the studies were short-term economic evaluation, and the methods were mainly cost-effectiveness analysis (61.8%), and most of the studies did not reported clear research perspectives (82.6%). Evaluated by CHEERS 2013, the average score of included literatures was only 10.57, and 85.8% of the literatures was of unqualified quality. The average score of Chinese literatures was 10.05, that of English literatures was 16.23, and the reporting quality of English literatures was significantly better than that of Chinese literatures ($P < 0.001$). **CONCLUSIONS** The existing literatures on the economic evaluation of diabetes drugs in Chinese population is of low quality. There are problems such as lack of research perspectives, single research institution/method, and non-standard reporting. It is recommended that medical institutions, universities/research institutions, enterprises, government and other institutions should strengthen cooperation, improve their research level, pay attention to more and newer clinically effective treatment regimens, and promote the transformation of research results into decision-making evidence.

KEYWORDS Chinese population; diabetes; therapeutic drugs; pharmacoeconomics; bibliometric analysis; quality evaluation

[△] 基金项目: 四川省科技计划项目(No.2021YFS0145)

* 硕士研究生。研究方向: 药物政策与药物经济学。E-mail: 1621053055@qq.com

通信作者: 教授, 硕士生导师, 博士。研究方向: 药物政策与药物经济学。E-mail: huming@scu.edu.cn

糖尿病是一种慢性代谢性疾病, 其发病率和死亡率在全球范围内呈逐年上升趋势^[1]。国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)统计数据显示, 2019年全球共有4.63亿20~79岁的糖尿病成人患者,

其中我国糖尿病患者人数为1.164亿,居于世界首位^[2]。糖尿病及其引发的多种并发症在严重危害患者健康的同时,还给患者家庭及社会带来了沉重的经济负担。据IDF报告,2019年全球糖尿病及其并发症造成的死亡占全球死因的11.3%,相关医疗支出占全球医疗卫生总支出的10%,其中我国成人糖尿病相关死亡人数约82.4万,相关卫生支出为1 090亿美元,约占全国医疗保健总费用的13%^[3]。

糖尿病作为一种慢性疾病,患者需要长期用药。目前,降糖药物种类繁多、治疗方案选择多样,因此有必要全面评价糖尿病药物治疗方案的效果、安全性和经济性,为临床和管理决策提供依据。自2001年以来,针对我国人群糖尿病治疗药物的经济学评价文献发表呈逐年增多趋势,已有部分学者对2002—2013年发表的针对我国人群糖尿病治疗药物的经济学评价文献进行了系统评价,发现我国针对糖尿病治疗药物的经济学评价存在评价方法单一、方法学不规范、研究质量不高等问题^[4-7]。随着药物经济学研究水平的提高,以及近年糖尿病治疗新药的不断上市,针对我国人群糖尿病治疗药物的经济学评价现状如何尚不得而知。为此,笔者收集了截至2021年12月有关我国人群糖尿病治疗药物的经济学评价文献,并对其进行系统评估和质量评价,以总结我国糖尿病治疗药物经济学研究的发展水平和现状,为促进我国糖尿病领域药物经济学研究的开展和研究质量的提升提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

计算机检索PubMed、Embase、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、中国知网、万方数据、维普网等数据库,查找有关我国人群糖尿病治疗药物的经济学评价文献,检索时限均为各数据库建库起至2021年12月。中文检索词包括“糖尿病”“药物经济学”“最小成本”“成本-效果”“成本-效用”“成本-效益”和《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》(以下简称“《指南》”)^[8]中推荐的降糖药物通用名。英文检索词与之对应。以PubMed为例,其检索策略见表1。

表1 PubMed检索策略

序号	检索策略
#1	(Diabetes OR T1DM OR T2DM)[Title/Abstract]
#2	(Metformin OR Acarbose OR Voglibose OR Miglitazone OR Glibenclamide OR Glimepiride OR Glimezide OR Glipizide OR Reglitinide OR Naglinide OR Miglinide OR Sigitinide OR Saglptin OR Viglptin OR Litaglitin OR Rosiglitazone OR Pioglitazone OR Exenatide OR Liraglutide OR Dapagliflozin OR Canagliflozin OR Empagliflozin OR Ipragliflozin OR Luseogliflozin OR Tofogliflozin OR insulin OR A-glucosidase inhibitor OR sulfonylureas OR glitinide OR TZDs OR DPP-4 OR GLP-1 OR SGLT2)[Title/Abstract]
#3	#1 OR #2
#4	(pharmacoeconomics OR health economic* OR health economic* OR life expectancy OR life year* OR QALY* OR minimum cost analysis OR cost effective* OR cost utilit* OR cost benefit)[Title/Abstract]
#5	(China OR Chinese)[Title/Abstract]
#6	#3 AND #4 AND #5

1.2 纳入与排除标准

纳入标准包括:(1)目标人群为患糖尿病的中国人; (2)干预措施与对照措施均为药物治疗,包括口服剂型和注射剂型降糖药物; (3)研究方法为药物经济学评价方法。

排除标准包括:(1)非中、英文文献; (2)重复发表的文献; (3)综述、理论与方法学介绍、研究进展文献; (4)会议论文、学位论文、会议摘要等未公开发表或信息不全的文献。

1.3 资料提取及质量评价

提取资料包括以下内容:文献的发表情况(文献题目、发表期刊、发表时间、第一作者、研究机构)、文献的基本研究概况(研究疾病、治疗方案)、文献的经济学评价内容(研究角度、研究时限、研究设计类型、健康产出指标来源、成本类型、评价方法、贴现率、阈值、敏感性分析)等。

使用国际药物经济学与产出研究会(International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR)制订的“卫生经济学评价报告标准共识2013(Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2013, CHEERS 2013)清单”对文献报告质量进行评价。评价内容包括标题和摘要、前言、方法、结果、讨论和其他,共6个部分、24个条目^[9]。按照“完全符合”记1分、“部分符合”记0.5分、“不符合”记0分、“不涉及”不记分的规则对每个条目进行赋分,计算纳入文献的总分,并将所有文献的总分折算成相应得分(满分为24分)。其中,得分 ≥ 20.4 分(即 \geq 总分的85%)的报告质量为优秀,得分为16.8~<20.4分(即总分的70%~<85%)的报告质量为良好,得分为13.2~<16.8分(即总分的55%~<70%)的报告质量为合格,得分<13.2分(即得分<总分的55%)的报告质量为不合格^[10]。

由两名研究者对文献进行独立检索筛选、数据提取和质量评价,如遇分歧则通过讨论或向第三位研究者询问达成一致。

1.4 统计学方法

采用Excel 2019软件录入数据,使用SPSS 27.0软件进行统计分析。研究设计结果采用频数分析法,用频数及百分比表示,组间构成比比较采用 χ^2 检验;质量评价结果以平均得分及百分比(条目符合率)表示,组间比较采用Mann-Whitney U检验;采用有序Logistic回归分析评价相关因素对文献报告质量的影响。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 检索结果

初检获得文献2 976篇,经过筛选最终纳入文献380篇,包括中文文献348篇、英文文献32篇。文献筛选流程及结果见图1。

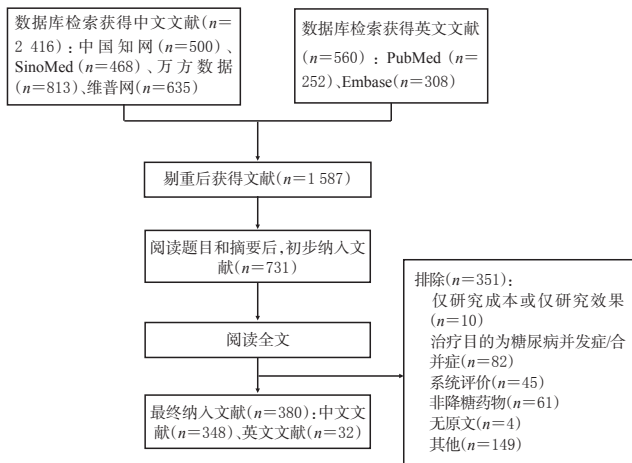


图1 文献筛选流程及结果

2.2 基本情况

2.2.1 发表时间分布 基于中国人群的糖尿病治疗药物经济学评价文献的年度发表情况见图2。由图2可知,首篇中文文献发表于2001年,首篇英文文献发表于2008年。2005年开始,相关文献的发文数量有了明显增长;2010—2016年为文献发表的高峰期,仅2016年就有35篇文献发表;此后几年,相关文献的发文数量略有下降。

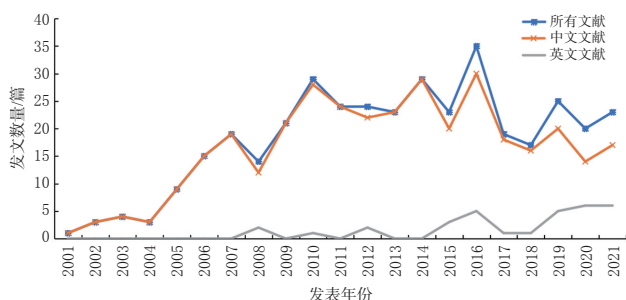


图2 基于中国人群的糖尿病治疗药物经济学评价文献的年度发表情况

2.2.2 发表期刊分布 380篇纳入文献共涉及163个中文期刊和20个英文期刊,其中发文较多的中文期刊为《中国药房》(26篇)、《海峡药学》(14篇)、《中国药物经济学》(13篇)等,发文较多的英文期刊为 *Diabetes Obesity and Metabolism*(4篇)、*Diabetes Therapy*(3篇)、*Value in Health*(3篇)等。

2.2.3 作者及研究机构分布 380篇纳入文献涉及350名第一作者,包括346名中国学者和4名外国学者,其中仅18名学者发表了2篇及以上相关文献,大部分学者均仅发表了1篇相关文献。380篇纳入文献涉及344名通信作者,包括340名中国学者和4名外国学者,其中有25名学者发表了2篇及以上相关文献,发文最多的为董恒进,其发表中英文文献共7篇。纳入文献第一作者所属机构大部分为医疗机构(301篇,79.2%),部分为高校/研究院(69篇,18.2%),少部分为企业/医药咨询公司(8篇,

2.1%)或其他(2篇,0.5%)。中英文文献第一作者所属机构分布不同,两者机构构成比较差异有统计学意义($P<0.001$),详见图3(有5名第一作者同时供职于2家及以上机构,本文统计时均以文献中载明的第一机构为其所属机构进行划分)。

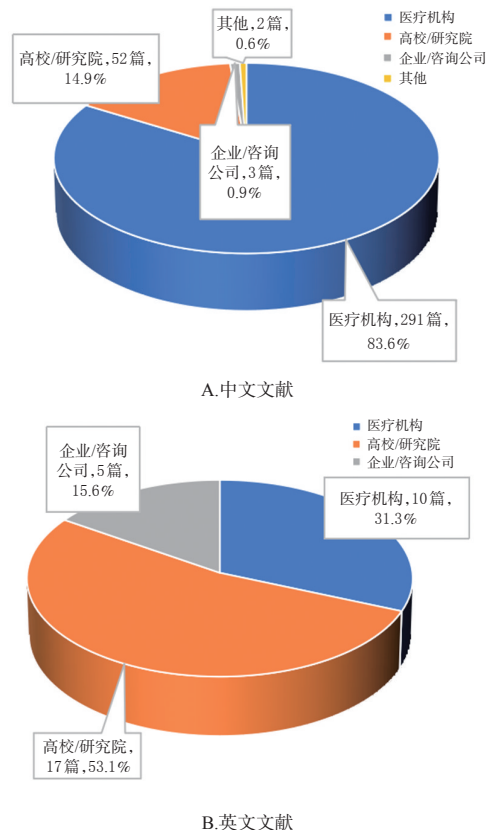


图3 基于中国人群的糖尿病治疗药物经济学评价文献第一作者所属机构分布

2.3 基本研究概况

2.3.1 研究疾病 按研究人群的糖尿病类型进行统计,380篇纳入文献包括2型糖尿病356篇(93.7%)、1型糖尿病6篇(1.6%)、1型和2型糖尿病5篇(1.3%)、未分类13篇(3.4%)。

2.3.2 治疗方案 按治疗方案进行统计,380篇纳入文献包括不同品种的单一药物方案比较160篇(42.1%)、不同药物联用方案比较113篇(29.7%)、同一通用名国产药物与进口药物比较37篇(9.7%)、单一药物与联用药物方案比较27篇(7.1%)、同一品种不同剂型药品比较22篇(5.8%)、胰岛素不同注射方式比较18篇(4.7%)、药品进入医保前后的经济性比较3篇(0.8%)。其中,单一药物方案比较的相关研究中,对照药物为二甲双胍的占65.6%(105篇);同一通用名国产药物与进口药物的比较研究中涉及的药物包括阿卡波糖(26篇,70.3%)、瑞格列奈(5篇,13.5%)、二甲双胍(4篇,10.8%)、格列美脲(2篇,5.4%);同一品种不同剂型药品的比较主要为二甲双胍(13篇,59.1%)、格列吡嗪(7篇,31.8%)等缓释片与其普通片的比较;胰岛素不同注射方

式比较的研究大部分为持续皮下胰岛素泵输注与胰岛素单日多点注射的对比(94.4%, 17篇)。英文文献涉及的药物则主要集中于达格列净、恩格列净、伊格列净等钠-葡萄糖协同转运蛋白2(sodium-glucose glucose co-transporters 2, SGLT-2)抑制剂(10篇)和艾塞那肽、利拉鲁肽、利司那肽等胰高糖素样肽1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体激动剂(7篇)。

基于中国人群的糖尿病治疗药物经济学评价文献中的治疗药物及文献数量分布见表2(因纳入文献同一研究涉及多种治疗药物,故表中合计值>380)。由表2可见,纳入文献中评价最多的药物依次为二甲双胍、阿卡波糖、胰岛素、瑞格列奈、格列美脲、格列齐特等,相关文献均超过50篇。作为联合用药方案使用最多的也是二甲双胍,与《指南》推荐及临床实际情况一致。除了《指南》中推荐的九大类27种降糖药物以外,还有17篇文献(4.8%)对糖尿病的中成药治疗方案也进行了经济性评价,涉及药物包括消渴丸、六味地黄丸、活血降糖胶囊等^[11-20]。

表2 基于中国人群的糖尿病治疗药物经济学评价文献中的治疗药物及文献数量分布

药物类别	药物名称	研究文献数量/篇	作为联合用药方案的研究文献数量/篇
双胍类	二甲双胍	198	75
磺脲类	格列本脲	11	0
	格列美脲	61	13
	格列齐特	52	0
	格列吡嗪	50	1
噻唑烷二酮类	格列喹酮	15	0
	罗格列酮	43	0
格列奈类	吡格列酮	33	0
	瑞格列奈	63	2
	那格列奈	4	0
α-糖苷酶抑制剂类	米格列奈	1	0
	阿卡波糖	133	3
	伏格列波糖	9	0
二肽基肽酶IV抑制剂类	米格列醇	1	0
	西格列汀	12	0
	沙格列汀	7	0
	维格列汀	5	0
SGLT-2抑制剂类	利格列汀	3	0
	阿格列汀	2	0
	达格列净	5	0
GLP-1受体激动剂类	恩格列净	6	0
	卡格列净	1	0
	艾塞那肽	5	0
	利拉鲁肽	8	0
胰岛素类	利司那肽	2	0
	贝那鲁肽	1	0
	胰岛素	126	5
非指南推荐的降糖药物	中成药	17	0

2.4 药物经济学评价内容

基于中国人群的糖尿病治疗药物经济学评价文献的研究内容见表3。

2.4.1 研究角度 在380篇纳入文献中,仅有66篇文献(17.4%)说明了研究角度,包括36篇中文文献和30篇英

表3 基于中国人群的糖尿病治疗药物经济学评价文献的研究内容[篇(%)]

研究内容	中文文献	英文文献	合计
研究角度 ^a			
医疗保障支付方角度	9(2.6)	12(37.5)	21(5.5)
卫生体系角度	9(2.6)	12(37.5)	21(5.5)
全社会角度	11(3.2)	2(6.3)	13(3.4)
患者角度	6(1.7)	0(0)	6(1.6)
医疗机构角度	0(0)	4(12.5)	4(1.1)
全社会和卫生体系角度	1(0.3)	0(0)	1(0.3)
未报告	312(89.6)	2(6.3)	314(82.6)
研究时限 ^a			
短期	278(79.9)	3(9.4)	281(73.9)
长期	27(7.7)	28(87.5)	55(14.5)
短期和长期	1(0.3)	0(0)	1(0.3)
未具体说明	42(12.1)	1(3.1)	43(11.3)
研究设计类型 ^a			
前瞻性研究	115(33.0)	2(6.3)	117(30.8)
回顾性研究	78(22.4)	0(0)	78(20.5)
模型研究	33(9.5)	28(87.5)	61(16.1)
混合研究	12(3.5)	1(3.1)	13(3.4)
未明确	110(31.6)	1(3.1)	111(29.2)
健康产出指标来源 ^a			
临床试验	311(89.4)	10(31.3)	321(84.5)
文献研究	25(7.2)	10(31.3)	35(9.2)
临床试验和文献研究	6(1.7)	12(37.5)	18(4.7)
未报告	6(1.7)	0(0)	6(1.6)
成本类型			
一类成本	317(91.1)	29(90.6)	346(91.1)
二类成本	10(2.9)	1(3.1)	11(2.9)
三类成本	7(2.0)	0(0)	7(1.8)
四类成本	2(0.6)	1(3.1)	3(0.8)
无法判断	12(3.4)	1(3.1)	13(3.4)
评价方法 ^a			
成本-效果分析	234(67.2)	1(3.1)	235(61.8)
成本-效用分析	28(8.0)	27(84.4)	55(14.5)
最小成本分析	26(7.5)	1(3.1)	27(7.1)
预算影响分析	4(1.2)	0(0)	4(1.1)
成本-效益分析	2(0.6)	0(0)	2(0.5)
同时使用两种方法	1(0.3) ^b	0(0)	1(0.3)
未报告	53(15.2)	3(9.4)	56(14.7)
贴现率 ^a			
3%	16(4.6)	20(62.5)	36(9.5)
3.5%	2(0.6)	1(3.1)	3(0.8)
5%	8(2.3)	7(21.9)	15(3.9)
未报告	322(92.5)	4(12.5)	326(85.8)
阈值 ^a			
未使用增量分析	187(53.7)	3(9.4)	190(50.0)
使用增量分析	161(46.3)	29(90.6)	190(50.0)
3倍人均GDP	10(2.9)	13(40.6)	23(6.0)
其他	7(2.0)	13(40.6)	20(5.3)
未说明	144(41.4)	3(9.4)	147(38.7)
敏感性分析 ^a			
单因素敏感性分析	170(48.9)	10(31.2)	180(47.4)
多因素敏感性分析	2(0.6)	0(0)	2(0.5)
单因素和概率敏感性分析	13(3.7)	19(59.4)	32(8.4)
上述3种敏感性分析方法	0(0)	1(3.1)	1(0.3)
未开展	163(46.8)	2(6.3)	165(43.4)

a: 中英文文献的构成比比较,差异有统计学意义($P<0.001$);
b: 该文献同时使用了最小成本分析法和成本-效果分析法

文文献。采用的研究角度涉及医疗保障支付方角度、卫生体系角度、全社会角度、患者角度、医疗机构角度、全社会和卫生体系角度;而其余314篇文献(82.6%)均未报告研究角度。绝大多数中文文献(312篇,89.6%)未报告研究角度,而仅有2篇英文文献(6.3%)未说明研究角度,两者在研究角度方面的构成比比较差异有统计学意义($P<0.001$)。

2.4.2 研究时限 337篇文献(88.7%)报告了具体的研究时限,其中281篇为短期经济学评价(5年以下),涉及中文文献278篇、英文文献3篇;55篇为长期经济学评价(5年及以上),涉及中文文献27篇、英文文献28篇。43篇文献(11.3%)未报告具体的研究时限,仅说明以血糖达标时间、住院时间为研究时限。此外,还有1篇研究同时开展了短期和长期经济学评价^[21]。根据统计结果可知,中文文献以短期经济性评价为主(278篇,79.9%),英文文献以长期经济性评价为主(28篇,87.5%),两者在研究时限方面的构成比比较差异有统计学意义($P<0.001$)。短期经济学评价中,使用频次较高的3个研究时限依次为12周(62篇)、8周(38篇)、3个月(22篇);长期经济学评价中,使用频次较高的3个研究时限依次为30年(19篇)、40年(9篇)、患者终生(9篇)。

2.4.3 研究设计类型 在380篇纳入文献中,有269篇(70.8%)明确了研究设计类型,主要有前瞻性研究、回顾性研究、模型研究、混合研究(采用上述2种及以上研究设计类型);其余文献(111篇,29.2%)没有明确研究设计类型。中英文文献在研究设计类型方面的构成比比较差异有统计学意义($P<0.001$)。

对于模型研究,中文文献较少应用经济学评价模型(33篇,9.5%),而大部分英文文献都应用了相关模型(28篇,87.5%)。纳入文献应用较多的糖尿病治疗药物经济学评价模型包括CORE模型(centre for outcomes research diabetes model)、Cardiff模型(Cardiff diabetes model)、UKPDS模型(UK prospective diabetes study outcomes model)、COMT模型(Chinese outcomes model for T2DM)、DOSE/DACE模型(degludec aspart cohort cost-effectiveness model)等。

2.4.4 健康产出指标及来源 在糖尿病治疗药物的经济学评价中,常用的健康产出指标为有效率,一般通过监测患者的空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后2 h血糖(two hours postprandial blood glucose, 2 h PBG)和糖化血红蛋白(hemoglobin A_{1c}, HbA_{1c})水平来判断,此外还有部分文献使用质量调整生命年(quality-adjusted life years, QALYs)作为产出指标。

绝大部分文献(374篇,98.4%)汇报了健康产出指标的来源,其中中文文献主要来源于临床试验(311篇,89.4%),英文文献则较多来源于临床试验和文献研究(12篇,37.5%)。中英文文献在健康产出指标来源方面的构成比比较差异有统计学意义($P<0.001$)。

2.4.5 成本类型 绝大部分的纳入文献(367篇,96.6%)明确描述了研究纳入的成本情况。按纳入成本类型分析发现,367篇文献都计算了直接成本。纳入直接成本的文献均计算了直接医疗成本,其中有12篇还计算了直接非医疗成本,还有19篇文献计算了间接成本和隐性成本。

按纳入成本类型数量分析发现,绝大部分文献(346篇,91.1%)都只计算了一类成本,且均为直接医疗成本;仅有小部分文献(21篇,5.5%)计算了多类成本。中文和英文文献均以一类成本为主,两者在纳入成本类型方面的构成比比较差异无统计学意义($P=0.458$)。

2.4.6 评价方法 纳入文献以成本-效果分析为主(235篇,61.8%),其次为成本-效用分析(55篇,14.5%)、最小成本分析(27篇,7.1%)等。其中,中文文献以成本-效果分析为主(234篇,67.2%),英文文献则以成本-效用分析为主(27篇,84.4%)。中英文文献在药物经济学评价方法方面的构成比比较差异有统计学意义($P<0.001$)。

2.4.7 贴现率 若研究时限超过1年,药物经济学研究应对成本进行贴现,且应报告贴现率的具体数值;而未超过1年的应报告贴现率为0^[9]。348篇中文文献中,大部分(322篇,92.5%)未报告贴现率,研究时限小于1年的文献(269篇,77.3%)均未报告贴现率为0;而32篇英文文献大部分(28篇,87.5%)报告了贴现率,贴现率多为3%(世界卫生组织推荐的贴现率)。中英文文献在贴现率方面的构成比比较差异有统计学意义($P<0.001$)。

2.4.8 阈值 纳入文献中有一半(190篇,50.0%)进行了增量分析,其中大多数文献(147篇,77.4%)未报告可接受的阈值。在进行增量分析的中文文献中,绝大部分(144篇,89.4%)未报告可接受的阈值;而在英文文献中,仅有小部分(3篇,10.3%)未报告可接受的阈值。中英文文献在阈值方面的构成比比较差异有统计学意义($P<0.001$)。

2.4.9 敏感性分析 有215篇纳入文献(56.6%)进行了敏感性分析,但仅有180篇进行了单因素敏感性分析,其中有163篇的分析变量纳入了药品价格、检查费用等成本指标,而只有17篇对效果指标进行了敏感性分析。32篇文献采用单因素敏感性分析和概率敏感性分析两种方法对不确定因素进行波动分析,还有2篇文献进行了多因素敏感性分析^[22-23];仅1篇文献同时采用以上3种敏感性分析方法^[24]。在敏感性分析的报告类别上,中文文献以单因素敏感性分析为主(170篇,48.9%),英文文献则以单因素和概率敏感性分析为主(19篇,59.4%)。中英文文献在敏感性分析方法方面的构成比比较差异有统计学意义($P<0.001$)。

2.5 文献报告质量评价

2.5.1 文献报告质量评价总得分情况 对纳入文献的报告质量按CHEERS 2013清单的24个条目进行评价,380篇文献的平均得分为10.57分;其中,21篇文献(5.5%)可认为报告质量良好,33篇(8.7%)为合格,大部

分文献(326篇,85.8%)的报告质量为不合格。

2.5.2 CHEERS 2013 清单各条目得分及条目符合情况 CHEERS 2013 清单各条目得分及条目符合情况见表4。经评价,纳入文献各条目平均得分为0.46分。其中,5个条目的平均得分较高,超过0.8分,分别为条目3(研究背景和目的)、条目4(目标人群)、条目10(健康产出)、条目15(模型的选择)、条目16(假设);7个条目的平均得分较低,不足0.2分,包括条目5(研究情境)、条目6(研究角度)、条目9(贴现率)、条目12(基于偏好的结果测量和评价)、条目21(异质性分析)、条目23(资金来源)、条目24(利益冲突)。完全符合率最高的条目是条目3(研究背景和目的),分别有92.5%的中文文献和96.9%的英文文献都对研究背景和目的进行了较为完整的叙述;条目12(基于偏好的结果测量和评价)、条目21(异质性分析)的完全不符合率均较高,中英文文献均大于80%,其中有96.3%的文献未通过亚组基线特征不同或其他可观察到的变化来解释成本、结果或成本-效果的差异。有94.2%的文献未描述任何潜在的研究贡献者与期刊政策的利益冲突。

表4 CHEERS 2013 清单各条目得分及条目符合情况

条目(内容)	条目得分/分			条目符合率/%								
	所有	中文	英文	完全符合			部分符合			完全不符合		
				所有	中文	英文	所有	中文	英文	所有	中文	英文
条目1(题目)	0.76	0.75	0.95	58.4	55.5	90.6	36.1	38.5	9.4	5.5	6.0	0
条目2(摘要)	0.50	0.48	0.64	4.2	2.0	28.1	91.1	92.8	71.9	4.7	5.2	0
条目3(研究背景和目的)	0.95	0.95	0.98	92.9	92.5	96.9	4.5	4.6	3.1	2.6	2.9	0
条目4(目标人群)	0.91	0.91	0.86	85.5	86.8	71.9	10.8	9.2	28.1	3.7	4.0	0
条目5(研究情境)	0.17	0.15	0.42	1.6	1.1	6.3	31.6	27.9	71.9	66.8	71.0	21.9
条目6(研究角度)	0.14	0.08	0.80	10.5	5.2	68.8	6.6	5.2	21.9	82.9	89.7	9.4
条目7(对照)	0.53	0.52	0.64	8.9	7.2	28.1	88.7	90.2	71.9	2.4	2.6	0
条目8(研究时限)	0.44	0.43	0.53	5.8	4.6	18.8	75.5	76.1	68.8	18.7	19.3	12.5
条目9(贴现率)	0.11	0.06	0.72	7.6	3.2	56.3	7.4	5.2	31.3	85.0	91.7	12.5
条目10(健康产出)	0.86	0.87	0.73	75.3	77.6	50.0	21.1	18.7	46.9	3.7	3.7	3.1
条目11(效果测量)	0.43	0.43	0.44	3.9	3.7	6.3	78.4	78.7	75.0	17.6	17.5	18.8
条目12(基于偏好的结果测量和评价)	0.15	0.16	0.15	14.5	14.3	14.8	1.8	3.6	0	83.6	82.1	85.2
条目13(资源和成本)	0.52	0.50	0.73	36.1	34.2	56.3	31.8	31.6	34.4	32.1	34.2	9.4
条目14(货币、价格、日期和转换)	0.29	0.24	0.77	10.5	4.9	71.9	36.3	38.8	9.4	53.2	56.3	18.8
条目15(模型的选择)	0.85	0.82	0.89	72.1	66.7	78.6	26.2	30.3	21.4	1.6	3.0	0
条目16(假设)	0.83	0.77	0.89	70.5	63.6	78.6	24.6	27.3	21.4	4.9	9.1	0
条目17(分析方法)	0.30	0.28	0.48	1.8	1.7	3.1	55.8	52.6	90.6	42.4	45.7	6.3
条目18(研究参数)	0.57	0.55	0.83	15.8	11.2	65.6	82.9	87.4	34.4	1.3	1.4	0
条目19(增量成本和结果)	0.75	0.74	0.89	50.8	48.3	78.1	48.7	51.1	21.9	0.5	0.6	0
条目20(不确定性分析)	0.27	0.24	0.55	4.5	3.4	15.6	45.0	42.0	78.1	50.5	54.6	6.3
条目21(异质性分析)	0.03	0.02	0.14	1.6	0.9	9.4	2.1	1.4	9.4	96.3	97.7	81.3
条目22(研究结果、局限性、适用性及当前知识)	0.58	0.55	0.94	17.6	11.2	87.5	80.8	87.1	12.5	1.6	1.7	0
条目23(资金来源)	0.09	0.04	0.64	3.2	0	37.5	12.4	8.6	53.1	84.5	91.4	9.4
条目24(利益冲突)	0.06	0	0.66	5.8	0.3	65.6	0	0	0	94.2	99.7	34.4

2.5.3 中英文文献报告质量对比分析 348篇中文文献的平均得分为10.05分,32篇英文文献的平均得分为16.23分,英文文献报告质量明显优于中文文献($P < 0.001$)。中英文文献条目完全符合率、部分符合率、完全

不符合率对比见表4。由表4可见,英文文献条目6(研究角度)、条目9(贴现率)、条目14(货币、价格、日期和转换)、条目18(研究参数)、条目22(研究结果、局限性、适用性及当前知识)、条目24(利益冲突)的完全符合率较中文文献高出50%以上,报告质量明显优于中文文献;中英文文献在条目11(效果测量)、条目12(基于偏好的结果测量和评价)上的报告质量接近,完全符合率均较低。

2.5.4 不同研究设计文献报告质量分析 考虑到不同研究类型的文献评价条目有所不同,本研究对不同类型的文献的得分情况进行了分类统计,详见表5。由表5可见,模型研究文献中成本-效用分析文献、非成本-效用分析文献分别为15.94、11.18分;非模型研究文献中成本-效用分析文献、非成本-效用分析文献分别为12.55、9.64分。与非模型研究相比,模型研究的总得分较高,特别是在条目6(研究角度)、条目9(贴现率)上的得分较非模型研究高出较多。

表5 模型研究和非模型研究文献在CHEERS 2013 清单各条目上的得分情况(分)

条目(内容)	模型研究		非模型研究	
	成本-效用分析	非成本-效用分析	成本-效用分析	非成本-效用分析
条目1(题目)	0.97	1.00	0.50	0.72
条目2(摘要)	0.59	0.57	0.50	0.48
条目3(研究背景和目的)	0.99	0.93	1.00	0.94
条目4(目标人群)	0.89	0.57	1.00	0.92
条目5(研究情境)	0.38	0.36	0.50	0.13
条目6(研究角度)	0.71	0.57	0	0.03
条目7(对照)	0.64	0.57	0.50	0.51
条目8(研究时限)	0.64	0.36	0.50	0.40
条目9(贴现率)	0.77	0.07	0	0
条目10(健康产出)	0.85	0.64	1.00	0.86
条目11(效果测量)	0.42	0.14	0.50	0.44
条目12(基于偏好的结果测量和评价)	0.14	-	1.00	-
条目13(资源和成本)	0.84	0.57	0.50	0.46
条目14(货币、价格、日期和转换)	0.77	0.21	0.50	0.21
条目15(模型的选择)	0.91	0.43	-	-
条目16(假设)	0.87	0.50	-	-
条目17(分析方法)	0.54	0.43	0.50	0.25
条目18(研究参数)	0.81	0.57	0.50	0.53
条目19(增量成本和结果)	0.91	0.71	1.00	0.72
条目20(不确定性分析)	0.65	0.29	0.50	0.20
条目21(异质性分析)	0.06	0	0	0.02
条目22(研究结果、局限性、适用性及当前知识)	0.90	0.71	1.00	0.52
条目23(资金来源)	0.35	0.36	0	0.04
条目24(利益冲突)	0.33	0.14	0	0.01
总分	15.94	11.18	12.55	9.64

—: 不适用该条目;条目12(基于偏好的结果测量和评价)仅适用于成本-效用分析,条目15(模型的选择)和条目16(假设)仅适用于模型研究

2.6 文献报告质量影响因素的有序 Logistic 回归分析

以文献质量分级为因变量(赋值:文献质量不合格=0,文献质量合格=1,文献质量良好=2),运用符合比例优势假设的有序 Logistic 回归分析评价文献语种、研究机构、发表年份对文献质量的影响。结果显示,文

献语种、研究机构、发表年份均是文献报告质量的有效预测因子,高校/研究院、英文文献、发表时间较新都对文献报告质量有显著正影响($P < 0.001$),详见表6。

表6 文献报告质量影响因素的有序 Logistic 回归分析结果

自变量	回归系数	标准误差	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
研究机构					
医疗机构 ^a					
高校/研究院	1.579	0.393	16.176	<0.001	4.849(2.246,10.465)
企业	1.597	0.960	2.764	0.096	4.936(0.752,32.420)
其他	-18.055	29 426.666	0	1.000	0
文献语种					
中文 ^a					
英文	3.561	0.490	52.926	<0.001	35.207(13.488,91.899)
发表年份	0.255	0.053	23.381	<0.001	1.291(1.164,1.431)

a:参照组;OR:比值比(odds ratio);CI:置信区间(confidence interval)

3 讨论

3.1 研究文献呈逐年增多趋势,但存在研究方法单一、研究角度不明确等问题

近年来,基于中国人群的糖尿病药物经济学评价的文献数量逐年增多,英文发文量占比也呈逐年增加的趋势,表明糖尿病治疗药物的经济学评价越来越受到研究者的关注。中文文献第一作者所属机构主要为医疗机构(83.6%),可能是医疗机构有对药物进行经济性评价以辅助临床决策、减轻患者负担的需求,或是医疗机构在药物经济学评价成本和健康产出的数据获取方面更为便捷。但医疗机构开展的药物经济学研究也存在研究目的和用途不明确、样本代表性不强、研究仅停留于成果发表阶段等问题。而英文文献主要来自于高校/研究院(53.1%),与国际上发表的同类文献的研究机构分布情况基本一致^[25]。

就研究内容来看,对于糖尿病治疗方案的选择,在已有的药物经济学研究中,多以《指南》推荐的降糖药物作为干预治疗方案。本研究统计结果也可以看出,纳入文献在单用或联用方案中使用最多的药物均是二甲双胍。对于SGLT-2抑制剂类等在我国上市时间较短的降糖药物,虽有部分学者针对该类药物进行了经济性评价,但数量仍较少,提示相关学者今后可多关注此类药物,为糖尿病治疗方案选择的经济性提供参考。

就研究设计来看,纳入文献所选用的评价方法较单一,普遍选用成本-效果分析。而英文文献中成本-效果分析、成本-效用分析、最小成本分析等分析方法均有涉及,且以成本-效用分析应用最多(84.4%)。这提示,对于糖尿病等慢性疾病,在评价干预措施的临床疗效和卫生经济结果时,不能只关注患者短期内实验室或病理生理学指标的改善情况,还应考虑药物治疗对长期卫生费用和健康产出的影响,以及健康效用等患者主观角度的评价指标。

研究角度在药物经济学评价中具有十分重要的意义,研究者应根据研究目的和报告对象明确研究角度^[26]。但本研究纳入的大部分文献(82.6%)均未报告明

确的研究角度,这不仅无法确定成本的测量范围,而且会导致阅读者、使用者或决策者无法明确研究结果的适用情境,使研究结果的实用性大打折扣。绝大部分纳入文献(91.1%)仅测量了直接医疗成本,且直接医疗成本基本只计算了药物成本,并作出“两组患者均在门诊/住院就诊,除用药方案不同外,治疗期间进行的辅助检查基本相同,所以直接成本仅计算药品的费用”的类似说明。大部分研究并未测量间接成本和隐性成本,多解释为“此类成本测量难度大,为便于分析而将各方案的此类成本视为相同”。总体而言,基于中国人群的糖尿病治疗药物经济学评价文献在考虑成本范围方面尚不太规范。

3.2 文献报告质量整体水平仍有待提高

应用CHEERS 2013清单对纳入文献的报告质量进行评价发现:基于中国人群的糖尿病治疗药物经济学评价文献的整体报告质量不高,平均得分仅为10.57分,85.8%的文献报告质量不合格。根据有序 Logistic 回归分析结果,文献语种、研究机构、发表年份对文献质量均存在显著影响,即英文文献较中文文献质量高,高校/研究院发表的文献质量高于医疗机构,最近几年发表的文献质量也高于之前发表的。

总的来说,英文文献的报告质量高于中文文献,但二者在效果测量、基于偏好的结果测量和评价等方面的报告质量均较差。高校/研究院开展的经济学评价文献的报告质量略高于医疗机构和企业,表明高校/研究机构等在药物经济学研究方面具备更扎实的方法学基础。文献报告质量在2019年之前均维持在一个较低的水平,自2019年之后开始有所提升(限于篇幅本文未作展示),说明近两年随着决策者对药物经济学重视程度的增加,我国药物经济学研究在方法学上有所规范,研究者的研究水平也有所提升。

笔者分析,研究纳入文献报告质量较低的原因可能为:(1)我国药物经济学研究起步较晚,第1版《药物经济学评价指南》于2011年才发布,远晚于澳大利亚、英国、美国、日本等国家^[27]。此前由于缺少适用于我国的药物经济学评价方法学指南,使得我国经济学研究在数量和质量方面都存在较多不足。(2)纳入研究多由医疗机构的医师/药师组织开展,但其对药物经济学理论和方法学知识存在理解偏差和误用等不足(如平均得分较低的条目中,研究角度、分析方法、不确定性分析、异质性分析都属于方法学的应用范畴)。此外,CHEERS 2013清单要求,文献讨论部分应包含研究结果、局限性、适用性及当前知识等内容,但这部分内容对研究者的药物经济学理论知识水平要求较高,大部分文献都缺乏对研究局限性和适用性的讨论。

3.3 本研究的局限性

本研究可能存在以下局限性:(1)文献质量评价尚较主观,CHEERS 2013清单需由研究者对文献条目符合情况进行主观判断,可能会因评价者对各条目的理解存

在差异而给出不同的评价结果。(2)本研究仅使用CHEERS 2013清单对文献的报告质量进行了评价,重点评价的是研究报告的完整性和规范性,而未对研究的过程进行质量评价。因此,今后研究者在对经济学评价文献进行质量评价时,可联合使用研究报告指南(如CHEERS清单)和研究质量评价工具(如卫生经济研究质量评价工具)。(3)本研究仅对文献的基本情况进行了总结,而未进一步比较各药物的经济性情况,统计分析的内容尚不全面,有待今后进一步完善。

4 结语

总体而言,现有针对我国人群的糖尿病治疗药物的经济学评价主要围绕《指南》推荐药物进行,研究质量仍有待提高,尤其是评价方法学和报告规范方面尚有较大的提升空间。根据文献计量学分析和质量评价结果,建议相关学者在开展药物经济学研究时,应从明确研究角度、规范成本识别与测量、合理选择评价方法等方面进一步提高研究水平和报告质量;鼓励医疗机构、高校/研究院、企业和政府部门等机构合作开展研究;关注更多、更新的临床有效糖尿病治疗方案,并将研究结果与临床应用结合起来,促进研究结果的证据转化,为临床应用和相关决策提供参考。

参考文献

[1] 侯清涛,李芸,李舍予,等.全球糖尿病疾病负担现状[J].中国糖尿病杂志,2016,24(1):92-96.

[2] SAEEDI P, PETERSOHN I, SALPEA P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2019, 157: 107843.

[3] WILLIAMS R, KARURANGA S, MALANDA B, et al. Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2020, 162: 108072.

[4] 罗莎,马爱霞,王建平,等.药物经济学在2型糖尿病药物干预中的应用现状[J].中国药物经济学,2011,6(2):67-71.

[5] 林海,许明飞,祝菁菁,等.我国2003—2012年药物经济学评价文献计量分析[J].中国药房,2014,25(10):865-869.

[6] 孙晓,郭利平,商洪才,等.国内降糖药药物经济学研究的系统评估[J].中国药房,2014,25(18):1633-1637.

[7] 伍红艳,田彩林.基于文献计量分析看国内药物经济学评价研究的现状及发展[J].中国药房,2015,26(17):2305-2307.

[8] 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].中国实用内科杂志,2018,38(4):292-344.

[9] HUSEREAU D, DRUMMOND M, PETROU S, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards(CHEERS)statement[J]. Value Health, 2013, 16(2): e1-e5.

[10] SULTANA M, SARKER A R, ALI N, et al. Economic evaluation of community acquired pneumonia management strategies: a systematic review of literature[J]. PLoS One, 2019, 14(10): e0224170.

[11] 梁伟杰,林耿丰,李嘉庆,等.消渴丸治疗2型糖尿病的药物经济学评价[J].临床医学工程,2010,17(12):125-126.

[12] 陈丹曼,周杰,杨龙飞.消渴丸治疗2型糖尿病的有效性与经济学评价[J].中国医院用药评价与分析,2013,13(4):298-300.

[13] 周杰,吴燕梅,刘珊珊,等.糖尿病治疗药物的药物经济学研究[J].世界中医药,2013,8(8):960-962.

[14] 左凯妮,张崇旭,张梦培,等.基于Meta分析六味地黄丸联合降糖药治疗2型糖尿病的药物经济学评价[J].中国药师,2020,23(9):1798-1804.

[15] 米健,徐峰,李红磊.六味地黄丸和达美康治疗II型糖尿病的经济学研究[J].中医药学报,2002,30(3):41-42.

[16] 陆冬晓,邓方阁,黄霖,等.格列吡嗪、活血降糖胶囊及两者联用治疗2型糖尿病的成本-效果分析[J].中国药房,2010,21(30):2798-2800.

[17] 冯颐,路振岗.3种糖尿病药物治疗方案疗效成本-效果分析[J].天津中医学院学报,2003,22(3):13-14.

[18] 魏传良,王宗丽.生津止渴丸联合降糖药用于II型糖尿病的疗效及药物经济学评价[J].心理医生(下半月版),2012(11):30.

[19] 乔萍,宋惠丽,王元松.2型糖尿病口服降糖药物治疗的药物经济学评价[J].中国民族民间医药,2009,18(14):23-24.

[20] SUN X, GUO L P, SHANG H C, et al. The cost-effectiveness analysis of JinQi Jiangtang tablets for the treatment on prediabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter design[J]. Trials, 2015, 16: 496.

[21] 陈晓平,卫英,李文艳,等.中国2型糖尿病患者从预混人胰岛素转用门冬胰岛素30的成本效果分析[J].中华糖尿病杂志,2015,7(12):741-747.

[22] 朱彩蓉,刘忠华,倪宗瓚,等.罗格列酮钠片治疗糖尿病成本效果分析[J].现代预防医学,2006,33(5):698-700.

[23] 王莉,白玲,岳怀献,等.西格列汀与维格列汀联合二甲双胍治疗2型糖尿病的有效性及其经济性研究[J].中国医药,2021,16(8):1189-1193.

[24] GU S Y, WANG X Y, QIAO Q, et al. Cost-effectiveness of exenatide twice daily vs insulin glargine as add-on therapy to oral antidiabetic agents in patients with type 2 diabetes in China[J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19(12): 1688-1697.

[25] 曾力楠,梁毅,胡蝶,等.《中国药房》杂志药物经济学评价研究文献分析[J].中国药房,2011,22(22):2019-2022.

[26] 刘国恩.中国药物经济学评价指南:2020[M].北京:中国市场出版社,2020:4.

[27] 杨莉,胡善联.药物经济学评价指南的发展及启示[J].中华医院管理杂志,2004(12):760-762.

(收稿日期:2021-09-27 修回日期:2022-04-07)

(编辑:孙冰)