

# 两种方案治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的成本-效果分析

王沛陵\*,李晶莹#,付娜,段小宛(首都医科大学附属北京佑安医院,北京 100069)

中图分类号 F407.7;R932;R978.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)35-4899-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.35.02

**摘要** 目的:评价两种治疗慢性乙型肝炎肝纤维化方案的成本-效果。方法:选择112例慢性乙型肝炎肝纤维化患者随机分成复方鳖甲软肝片组(A组)和安络化纤丸组(B组)各56例,两组患者分别服用恩替卡韦分散片联合相应的中成药。分别在治疗前后检测两组患者的肝纤维化指标、瞬时弹性成像,进行中医证候评分,计算有效率,比较两种方案的成本-效果。结果:A组方案的成本为9 227.10元,有效率为74.11%,成本-效果比为12 451;B组方案的成本为8 202.90元,有效率为69.28%,成本-效果比为11 840;增量成本-效果比为21 205。B组方案具有较好的成本-效果。敏感度分析结果与成本-效果分析结果一致。结论:安络化纤丸联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的成本-效果优于复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦。

**关键词** 复方鳖甲软肝片;安络化纤丸;乙型肝炎肝纤维化;成本-效果分析

## Cost-effectiveness Analysis of Two Regimens in the Treatment of Chronic Hepatitis B Fibrosis

WANG Pei-ling, LI Jing-ying, FU Na, DUAN Xiao-wan (Beijing Youan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100069, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To analyze the cost-effectiveness of two regimens in the treatment of chronic hepatitis B fibrosis. **METHODS:** 112 cases of chronic hepatitis B fibrosis were divided into Compound biejia ruangan tablet group (group A,  $n=56$ ) and Anluo huaxian pill group (group B,  $n=56$ ). Both groups received Entecavir dispersible tablets combined with relevant Chinese patent medicine. The liver fibrosis index and transient elastography of 2 group were detected before and after treatment, TCM symptom score and effective rate calculation were conducted to compare the cost-effectiveness of 2 groups. **RESULTS:** The cost, effective rate and cost-effectiveness ratio of group A were 9 227.10 yuan, 74.11% and 12 451; those of group B were 8 202.90 yuan, 69.28% and 11 840; incremental cost-effectiveness ratio was 21 205. Group B showed a better cost-effectiveness. Result of sensitivity test was same to that of cost-effectiveness analysis. **CONCLUSIONS:** The cost-effectiveness of Anluo huaxian pill combined with Entecavir dispersible tables is better than Compound biejia ruangan tablet combined with Entecavir dispersible tables in the treatment of chronic hepatitis B fibrosis.

**KEYWORDS** Compound biejia ruangan tablet; Anluo huaxian pill; Chronic hepatitis B fibrosis; Cost-effectiveness analysis

## 参考文献

- [1] 奉红波.青光眼的药物治疗研究进展[J].中外医学研究, 2013,11(34):152.
- [2] Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020[J]. *Br J Ophthalmol*, 2006,90(3):262.
- [3] 徐联昌.抗青光眼术后低眼压性浅前房相关因素分析及处理[J].山东大学耳鼻喉眼学报,2010,24(1):51.
- [4] Detry-Morel M. Side effects of glaucoma medications [J]. *Bull Soc Belge Ophthalmol*,2006(299):27.
- [5] 李琳.青光眼手术联合药物治疗新进展及疗效评价[J].中国实用医药,2015,10(3):158.
- [6] 徐胜昔,张利群,郭翔取,等.艾愈胶囊辅助治疗乳腺癌的有效性、安全性及经济性研究[J].中国医院用药评价与分析,2014,14(9):780.
- [7] 赵宪荣,孙兆荣,武夏明,等.3种喹诺酮类治疗老年性肺炎的药物经济学评价[J].中国药房,2004,15(5):287.
- [8] 张亦农.抗青光眼术后中央角膜厚度变化及其与眼压的相关性研究[J].眼科新进展,2014,35(3):251.
- [9] 段颖.青光眼术后应用降压药物的临床疗效[J].中国药物经济学,2015,10(1):63.
- [10] Hedman K, Alm A. A pooled-data analysis of three randomized, double-masked, six-month clinical studies comparing the intraocular pressure reducing effect of latanoprost and timolol [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2000, 10(1):95.
- [11] Net land PA, Landry T, Sullivan EK, et al. Travoprost compared with latanoprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension[J]. *Am J Ophthalmol*,2001,132(4):472.
- [12] Higginbotham EJ, Schuman JS, Goldberg I, et al. One-year, randomized study comparing bimatoprost and timolol in glaucoma and ocular hypertension[J]. *Arch Ophthalmol*,2002,120(10):1 286.

\*高级经济师,硕士。研究方向:卫生经济学、卫生事业管理。电话:010-83997418。E-mail:wpl780224@163.com

#通信作者:副主任医师,博士。研究方向:临床医学、中药学。电话:010-83997125。E-mail:lijingyingde@163.com

(收稿日期:2015-03-21 修回日期:2015-08-31)

(编辑:胡晓霖)

慢性乙型肝炎是我国常见病,患病人群比例高达10%,其中慢性乙型肝炎肝纤维化的发生率为59.36%,而肝纤维化发展为肝硬化者的占25%,其中又有3%~6%可进展为肝癌<sup>[1]</sup>。肝纤维化是指肝细胞发生坏死及炎症刺激时,肝脏中细胞外基质(ECM)增生与降解失去平衡,进而导致肝脏内纤维结缔组织异常沉积的病理过程,轻者称为肝纤维化,重者使肝小叶结构改建,称为肝硬化<sup>[2]</sup>。早期肝脏慢性损伤过程中ECM累积所形成的肝纤维化是可以逆转的,而一旦形成肝硬化则难以逆转。因此,对于乙型肝炎患者来说,抗病毒治疗的同时必须抗纤维化治疗。迄今尚未有治疗肝纤维化的生物制品和化学药品上市,而中药抗纤维化的优势已经得到临床证实<sup>[2]</sup>。中医认为“正虚血瘀”是肝纤维化基本病机,因此本研究选择活血化瘀的两种中成药分别联合抗病毒药物治疗慢性乙型肝炎肝纤维化,对两种方案进行成本-效果分析,以寻求成本低、效果好的治疗方案,为临床提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

所选病例来源于2014年1—12月在我院就诊的慢性乙型肝炎患者,诊断标准参照2010年版《慢性乙型肝炎防治指南》。排除恶性肿瘤、器官衰竭、器官移植、免疫系统缺陷等严重基础病患者,并排除3个月内服用过抗纤维化中成药的患者。选择其中瞬时弹性成像(FS)结果>7.3的患者112例作为研究对象。采用前瞻性队列研究,将患者分为A、B组,每组56例。两组患者年龄、性别、肝纤维化指标[血清透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原肽(PCⅢ)及Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)]、FS比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者均知情同意并签署知情同意书。

### 1.2 治疗方案

两组患者均服用恩替卡韦分散片(正大天晴药业集团股份有限公司,批准文号:国药准字H20100019,规格:0.5 mg),每次0.5 mg,每日1次,抗病毒治疗。同时给予抗肝纤维化治疗:A组患者联合服用复方鳖甲软肝片(内蒙古福瑞医疗科技股份有限公司,批准文号:国药准字Z19991011,规格:0.5 g/片),每次4片,每日3次;B组患者联合服用安络化纤丸(森隆药业有限公司,批准文号:国药准字Z20010098,规格:6 g/袋),每次6 g,每日2次。两组疗程均为6个月。

### 1.3 观察指标及疗效判定标准

本研究对象均来自于门诊,为了保证研究的可持续性和减少脱访患者,未采取肝活检作为疗效判断依据,因其为有创检查,难以重复进行,不利于了解肝纤维化的动态发展过程<sup>[3]</sup>。本研究采用肝纤维化指标和FS进行临床客观效果的判断,相对于肝活检来说,这两项指标具备无创、无痛、快速、操作简单等优点,对肝纤维化的诊断具有较高的准确性和较好的重复性;同时,采用中医证候评分表从辨证施治的角度和中医的整体观判断疗效。分别在用药前和用药6个月后进行测评。

1.3.1 肝纤维化指标 即HA、LN、PCⅢ和Ⅳ-C,其中有两项检测值在治疗后比治疗前水平下降30%为有效。

1.3.2 FS FS测量的是肝脏硬度,当FS所示肝脏硬度降低

10%以上时为有效。由于FS受腹水、中心静脉压、测量时间段、操作手法等因素影响<sup>[4]</sup>,因此本研究所有FS结果均取自同一时间段、同一台操作机器,操作员均经过标准操作规程(SOP)培训,且手法一致。

1.3.3 中医证候评分 采用中医肝病(肝硬化)结局评定量表(PHBC-PRO)进行证候评分,并采用尼莫地平法计算积分变化,即积分变化(%)=(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分 $\times 100\%$ 。根据积分变化程度将中医证候疗效评定标准分为若干等级,代表不同的治疗效果:证候积分减少 $\geq 70\%$ 为显效;证候积分减少30%~70%为有效;证候积分减少 $\leq 30\%$ 为无效。本研究统计有效率含显效和有效,以30%为界区分有效率和无效率。

### 1.4 成本的确定

本研究入组的患者均在我院门诊接受医疗服务,间接医疗成本的差异可以忽略不计;入组患者社会学特征相同,社会背景相似,非医疗成本也可忽略;隐形成本通常难以用货币值予以定量表示,故忽略不计。因此,本研究主要以直接医疗成本计入成本测算中,包含药品费、检查费、治疗费(诊疗和抽血费)、一次性材料费等。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计学分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验;计数资料用%表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

### 1.6 贴现

本研究数据均来自于同一年,因此不需要考虑通货膨胀因素,无需贴现。

### 1.7 评价阈值

按照WHO对药物经济学评价的推荐意见<sup>[5]</sup>,成本-效果阈值判断标准以增量成本-效果(ICER)为基数,ICER<人均GDP,增加的成本完全值得,非常具有成本-效果;人均GDP<ICUR<3倍人均GDP,增加的成本可以接受,具有成本-效果;ICUR>3倍人均GDP,增加的成本不值得,不具有成本-效果。

## 2 结果

### 2.1 临床疗效

由于不良反应,B组有2例患者停止服药或改变用药方式,因此B组按照54例患者进行计算。两组患者治疗前后肝纤维化指标和FS结果见表1。

表1 两组患者治疗前后肝纤维化指标和FS结果( $\mu\text{g/L}$ , $\bar{x} \pm s$ )  
Tab 1 Results of serum fibrosis markers and FS values in 2 groups before and after treatment( $\mu\text{g/L}$ , $\bar{x} \pm s$ )

临床指标	A组(n=56)		B组(n=54)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
肝纤维化指标				
HA	243.36 $\pm$ 81.08	145.46 $\pm$ 87.01	232.31 $\pm$ 96.22	159.74 $\pm$ 72.32
LN	211.55 $\pm$ 31.16	178.13 $\pm$ 43.14	209.64 $\pm$ 37.30	189.00 $\pm$ 41.09
PCⅢ	140.62 $\pm$ 28.42	107.48 $\pm$ 33.66	138.33 $\pm$ 27.11	104.11 $\pm$ 28.57
Ⅳ-C	179.17 $\pm$ 28.09	89.93 $\pm$ 10.42	159.17 $\pm$ 24.27	86.21 $\pm$ 19.12
FS	11.16 $\pm$ 3.02	6.9 $\pm$ 3.01	10.99 $\pm$ 3.16	6.11 $\pm$ 3.41

按照疗效判定标准,对治疗后两组患者的肝纤维化指标和PHBC-PRO结果进行 $\chi^2$ 检验,均得到 $P<0.05$ ,说明两组方案

的该两项临床指标的治疗结果比较差异有统计学意义。由于FS的疗效判定标准为结果降低10%以上为有效,对有/无效的计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验, $P>0.05$ ;但FS结果为计量资料,采用 $t$ 检验比较时 $P<0.05$ ,说明两组方案的FS比较差异有统计学意义。综合考虑,治疗后两组患者的有效率比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

将两组患者治疗前后的肝纤维化指标、FS和PHBC-PRO结果分为有效和无效。经过两轮德尔菲专家咨询,这三项指标的权重分别定为30%、40%和30%。结果显示,A组方案总有效率为74.11%,B组方案总有效率为69.28%。两组治疗方案的有效率比较见表2。

表2 两组治疗方案的有效率比较

Tab 2 Effective rate of two regimens

临床指标	A组(n=56)				B组(n=54)			
	有效例	无效例	有效率,%	考虑权重,%	有效例	无效例	有效率,%	考虑权重,%
肝纤维化指标	46	10	82.14	24.64	37	17	68.52	20.56
FS	37	19	66.07	26.43	38	16	70.37	28.14
PHBC-PRO	43	13	76.79	23.04	37	17	68.52	20.56
总有效率,%	74.11				69.28			

## 2.2 不良反应

A组患者无不良反应主诉。B组患者发生1例皮疹、1例腹泻,不良反应发生率为3.57%。腹泻患者经每日2次服药改为每日1次后症状缓解,皮疹患者则停用该药。

## 2.3 成本统计

本研究统计了6个月(180 d)的直接医疗成本,期间药价进行一次调整,其他费用未调整,故以2014年1月1日药房零售价为准。A组每日药物成本为46.44元,6个月药物成本为8 359.58元。B组每日药物成本为40.75元,6个月药物成本为7 335.38元。两组患者在用药前和用药6个月均需进行一系列检查和测评,其中一次成本包括肝纤维化指标(HA、LN、PCⅢ和IV-C)检测,成本为355元;肝脏弹性测定30元;医学影像工作站30元;PHBC-PRO评定按照简易门诊费2.50元计入成本;静脉抽血1元;一次性采血针1.01元;真空采血管2.25元,彩色打印照片12元。因此,两组患者用药前和用药6个月后检查成本均为830元,治疗成本均为7元,耗材成本均为30.52元。

## 2.4 成本-效果和增量成本-效果

对于决策者来说,除了关注两组治疗方案的有效率外,更关心一种方案相对于其他替代方案成本节约和健康改善的积极作用。成本-效果比(C/E),即每产生一个效果所需的成本;增量成本-效果比( $\Delta C/\Delta E$ )是指给予一单位增量成本所能产生的增量效果。二者均为药物经济学评价常用手段。结果可得,A组患者获得一单位效果需要12 451元的成本,B组患者获得一单位效果需要11 840元的成本,B组比A组少611元,经济性较好。以B组为参照,A组每增加一单位效果需多付出21 205元的增量成本。两组治疗方案的成本-效果分析结果见表3。

## 2.5 敏感度分析

药物经济学中,由于所用数据常具有不确定性和潜在的偏倚性<sup>[6]</sup>,所用变量通常较难准确测量出来。因此,必须进行

敏感度分析,以判断各个敏感因素的波动对研究结果造成的影响。本研究假设药品、材料成本下降15%,检查、治疗成本上涨10%,进行敏感度分析,结果见表4。

表3 两组治疗方案的成本-效果分析结果

Tab 3 Cost-effectiveness analysis of two regimens

组别	n	成本,元	总有效率,%	C/E	$\Delta C/\Delta E$
A	56	9 227.10	74.11	12 451	21 205
B	54	8 202.90	69.28	11 840	

表4 两组治疗方案的敏感度分析结果

Tab 4 Sensitivity analysis of two regimens

组别	n	成本,元	总有效率,%	C/E	$\Delta C/\Delta E$
A	56	8 052.29	74.11	10 865	18 024
B	54	7 181.72	69.28	10 366	

## 3 讨论

本研究结果表明,两种方案对于肝纤维化的治疗均有效果,再次验证了中成药治疗乙型肝炎纤维化疗效确定。A组方案的有效率高于B组,两者差异有统计学意义( $P<0.05$ )。B组方案的C/E低于A组,成本-效果较好。以B组为参照,A组每增加一单位效果需多付出21 205元的增量成本。按照WHO对药物经济学评价推荐的成本-效果阈值标准,2014年全国GDP约为46 531元<sup>[7]</sup>,A组增加成本小于2014年人均GDP值,按照评判标准属于非常具有成本-效果的范畴。敏感度分析结果显示药品、耗材、检查、治疗成本的浮动不会影响评价结果。从不良反应来看,A组患者未见不良反应事件,B组有两例,提示医师在选择药物时需要考虑患者的个体差异和耐受情况。综上,B组方案具有较好的经济性。

由本研究结果可知,安络化纤丸联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的药物经济学效果较好。本研究不足之处在于时间有限,未作预试验调查;在计算成本时,未考虑间接成本和隐形成本,这些均需要在今后的研究中不断完善。

## 参考文献

- [1] 刘成海,刘平,胡又杨,等.中医药抗肝纤维化临床与基础研究进展[J].世界科学技术:中医药现代化,2007,9(2):112.
- [2] 缪希红,杨新蕊,张冬梅,等.中医对肝纤维化病机的认识及其治法[J].临床和实验医学杂志,2011,10(14):1 128.
- [3] 张勤国.预防医学[M].1版.上海:复旦大学出版社,2011:79.
- [4] 马科,丁红方,黄加权,等.Fibroscan检测肝纤维化结果影响因素的研究进展[J].肝脏,2010,15(3):77.
- [5] World Health Organization. WHO-CHOICE[EB/OL].[2015-02-01].http://www.who.int/bulletin/volumes/93/2/14-138206-ab/zh.
- [6] 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):2 305.
- [7] 国家统计局.中国统计年鉴:2014年[EB/OL].[2015-05-02].http://www.stats.gov.cn/tjsj/nds/.

(收稿日期:2015-07-07 修回日期:2015-08-21)

(编辑:胡晓霖)