

异甘草酸镁注射液治疗药物性肝损伤的有效性、安全性和经济性的快速卫生技术评估[△]

王陈萍*, 王丹丹, 孟佳佳, 窦志华[#] (南通大学附属南通第三医院药学部, 江苏 南通 226006)

中图分类号 R975⁺.5 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)01-0077-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.01.019

摘要 目的:系统评价异甘草酸镁注射液治疗药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)的有效性、安全性和经济性。方法:采用快速卫生技术评估(health technology assessment, HTA)方法,由2名评估者独立检索PubMed、the Cochrane Library、CRD Web、中国知网和万方数据等数据库,纳入异甘草酸镁注射液与对照药物治疗DILI的HTA报告、系统评价/Meta分析和药物经济学研究等文献,根据纳入与排除标准筛选文献、评估质量,提取数据,综合比较研究结果,得出结论。结果:共纳入2篇系统评价/Meta分析和2篇药物经济学研究文献。在治疗DILI的有效性方面,异甘草酸镁注射液的有效率优于注射用硫普罗宁、甘草酸二铵注射液,其降低丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶的效果优于注射用硫普罗宁、甘草酸二铵注射液、注射用还原型谷胱甘肽和注射用复方甘草酸单铵S,其降低总胆红素、碱性磷酸酶的效果仅优于甘草酸二铵注射液;在安全性方面,异甘草酸镁注射液的不良反发生率低于甘草酸二铵注射液、注射用复方甘草酸单铵S;在经济性方面,与甘草酸二铵注射液、注射用还原型谷胱甘肽相比,异甘草酸镁注射液具有一定的成本-效果优势。结论:异甘草酸镁注射液治疗DILI有效性和安全性良好,在我国应用具有一定的经济学优势。

关键词 异甘草酸镁注射液; 药物性肝损伤; 有效性; 安全性; 经济性; 快速卫生技术评估

Rapid Health Technology Assessment on the Efficacy, Safety and Economy of Magnesium Isoglycyrrhizinate Injection in the Treatment of Drug-Induced Liver Injury[△]

WANG Chenping, Wang Dandan, Meng Jiajia, Dou Zhihua (Dept. of Pharmacy, Nantong Third Affiliated Hospital of Nantong University, Jiangsu Nantong 226006, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the efficacy, safety and economy of Magnesium isoglycyrrhizinate injection in the treatment of drug-induced liver injury(DILI). **METHODS:** Rapid health technology assessment method (HTA) was adopted, PubMed, Cochrane Library, CRD Web, CNKI, Wanfang database were retrieved by two evaluators independently, HTA reports, system review/Meta-analysis and pharmacoeconomic studies about Magnesium isoglycyrrhizinate injection and control drugs in the treatment of DILI were enrolled, literature screen and quality evaluation were conducted according to the inclusion and exclusion criteria, then the conclusion was drawn after data extracting and comprehensive comparison. **RESULTS:** Totally 2 system review/Meta-analysis and 2 pharmacoeconomic studies were involved. In terms of the effectiveness in the treatment of DILI, the effective rate of magnesium isoglycyrrhizinate injection was better than that of tiopronin injection and diammonium glycyrrhizinate injection, and it had better effect on reducing alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase than that of tiopronin injection, diammonium glycyrrhizinate injection, reduced glutathione injection and compound monoammonium glycyrrhizinate S injection, and it had only better effect on reducing total bilirubin and alkaline phosphatase than those of diammonium glycyrrhizinate injection; in terms of safety, the incidence of adverse drug reactions of magnesium isoglycyrrhizinate injection was lower than that of diammonium glycyrrhizinate injection and compound monoammonium glycyrrhizinate S injection; in terms of economy, magnesium isoglycyrrhizinate injection had a certain cost-effectiveness advantage in comparison with diammonium glycyrrhizinate injection and reduced glutathione injection. **CONCLUSIONS:** Magnesium isoglycyrrhizinate injection has good effect and safety in the treatment of DILI,

[△] 基金项目:2020年度江苏省药学会-天晴医院药学基金(No. Q202038)

* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:18806295769@163.com

[#] 通信作者:主任中药师。研究方向:中药学。E-mail:zhihuadou@163.com

which has certain economic advantages in my country.

KEYWORDS Magnesium isoglycyrrhizinate injection; Drug-induced liver injury; Efficacy; Safety; Economy; Rapid health technology assessment

药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 是指由各类药物、保健品、膳食补充剂及其代谢产物乃至辅料等所诱发的不同程度的肝损伤^[1]。DILI 是常见的药品不良反应之一, 严重时可能导致急性肝衰竭甚至死亡^[2]。引起 DILI 的上市药物多达 1 100 种^[3]; 且随着新药的不断上市, DILI 发病率也会不断升高。此外, DILI 加重了患者病情, 延长了治疗时间, 不仅给患者的家庭及社会造成了人力和财力损失, 也给医疗卫生体系造成了资源浪费^[4-5]。2015 年的《药物性肝损伤诊治指南》^[6]和《药物性肝损伤基层诊疗指南(2019 年)》^[7]中指出, 治疗 DILI 的推荐药物有 N-乙酰半胱氨酸、异甘草酸镁注射液。异甘草酸镁注射液于 2014 年 9 月获批新增“急性药物性肝损伤”的适应证。目前, 临床上保肝药品种类繁多, 临床医师和 DILI 患者急需一个强有力的决策依据。快速卫生技术评估 (health technology assessment, HTA) 方法通过系统检索、收集和评价证据, 可快速而又全面地评估药物有效性、安全性和经济性, 为决策者提供科学、透明的证据支持, 在国内外医疗机构与政府机构中应用广泛^[8-11]。本研究采用快速 HTA 方法, 综合评价异甘草酸镁注射液治疗 DILI 的有效性、安全性和经济性, 为临床用药选择提供更充分的依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准: (1) 研究类型为既往发表的 HTA 报告、系统评价/Meta 分析和药物经济学研究。(2) 研究对象为确诊的 DILI 患者, 性别和种族不限。(3) 干预措施为异甘草酸镁注射液单独使用或者联合其他常规用药治疗, 剂量和疗程不限; 对照措施为对照药单独使用或者联合其他常规用药治疗, 剂量和疗程不限。(4) 结局指标, 有效性指标为有效率和肝功能指标 [包括丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST)、总胆红素 (TBIL) 和碱性磷酸酶 (ALP)]; 安全性指标为不良反应发生率; 经济学指标为增量成本-效果比 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER)。

排除标准: (1) 非中文或英文文献及会议摘要; (2) 评估药品用于 DILI 的预防; (3) 研究对象为非 DILI 患者; (4) 分析结果时, 对照措施合并分析, 促使对照药品不明确; (5) 临床案例分析等类型不符的文献。

1.2 文献检索策略

系统检索 PubMed、the Cochrane Library、CRD Web、中国知网 (CNKI) 和万方数据库 (Wanfang) 等中英文数据库, 检索时间为建库起至 2019 年 12 月。以“异甘草酸镁 (magnesium isoglycyrrhizinate)”“天晴甘美”“系统评价 (systematic review)”“荟萃分析/meta 分析 (Meta-analysis)”“成本 (cost)”和“经济 (economic)”等作为主题词分别进行检索。

1.3 文献筛选与数据提取

根据纳入与排除标准, 由 2 名评估者独立筛选文献, 如有

分歧, 可通过两者讨论或与第 3 名评估者协商解决。根据预先设计好的表格提取数据。系统评价/Meta 分析表格内容包括文献发表年份、患者人群、干预/对照措施、纳入研究类型、纳入研究个数、样本量、结局指标以及研究结果。药物经济学研究还要相应提取研究所在国家、研究视角、研究方法、研究模型和模拟时间等数据。

1.4 质量评价

采用 HTA checklist 评估 HTA 报告的质量^[12]; 采用多系统评价评估问卷 (assessment of multiple systematic reviews, AMSTAR) 量表评估系统评价/Meta 分析的质量^[13]; 采用卫生经济学评价报告标准共识 (consolidated health economic evaluation reporting standards, CHEERS) 量表评估经济学研究的质量^[14]。

1.5 证据的梳理和分析

以描述性分析方式对研究结果进行分类汇总和总结, 综合考虑研究样本量、研究数量和文献质量等因素, 并最终得出研究结果。在数据梳理过程中, 如文献之间有研究结果不一致或存在差异的, 将选取文献质量更高、发表年份更近、样本量更大的研究结果^[15]。

2 结果

2.1 文献筛选流程与结果

初步检索获得文献 121 篇, 剔除重复、阅读文题和摘要初筛后得到文献 26 篇, 精读文献和综合分析后, 最终纳入 HTA 报告 0 篇, 系统评价/Meta 分析 2 篇^[16-17], 药物经济学研究 2 篇^[18-19]。文献筛选流程与结果见图 1。

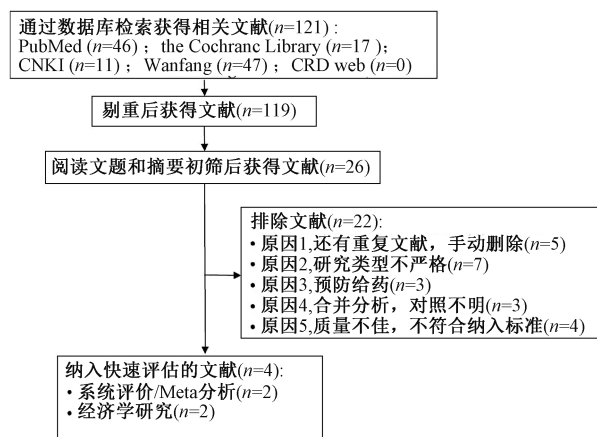


图 1 文献筛选流程与结果

Fig 1 Flow chart and results of literature screening

2.2 纳入文献的基本特征与文献质量

纳入的文献均为中文文献, 其基本特征见表 1—2, 文献总体质量良好。

表 1 纳入的 2 篇系统评价/Meta 分析的基本特征

Tab 1 Basic characteristics of the 2 involved systematic reviews/Meta-analysis

文献	患者人群	干预措施	对照措施	纳入研究类型	纳入研究数/个	总病例数	结局指标
奚之骏等(2019年) ^[16]	DILI 患者	异甘草酸镁注射液	注射用还原型谷胱甘肽、甘草酸二铵注射液、注射用硫普罗宁和双环醇片	随机对照试验	20	1 798	有效率、ALT、AST、TBIL 和 ALP
李志强等(2015年) ^[17]	DILI 患者	异甘草酸镁注射液	硫普罗宁注射液、甘草酸二铵注射液、注射用还原型谷胱甘肽和注射用复方甘草酸单铵 S	随机对照试验	13	1 093	有效率、ALT、AST、TBIL、ALP 和不良反应发生率

表 2 纳入的 2 篇药物经济学研究的基本特征

Tab 2 Basic characteristics of the 2 involved pharmacoeconomic studies

文献	所在国家	研究方法	研究视角	患者人群	干预措施	对照措施	意愿支付阈值/元
田艳平等(2018年) ^[18]	中国	成本-效果分析	医疗机构视角	DILI 患者	异甘草酸镁注射液	多烯磷脂胆碱注射液、注射用还原型谷胱甘肽、注射用复方甘草酸苷、注射用硫普罗宁和甘草酸二铵注射液	4 122.67
张泽伟等(2017年) ^[19]	中国	成本-效果分析	全社会视角	DILI 患者	异甘草酸镁注射液	注射用还原型谷胱甘肽	6 522.09

2.3 有效性评价

2.4 安全性评价

异甘草酸镁注射液治疗 DILI 的有效性评价结果见表 3。

异甘草酸镁注射液治疗 DILI 的安全性评价结果见表 4。

表 3 异甘草酸镁注射液治疗 DILI 的有效性评价

Tab 3 Effectiveness evaluation on magnesium isoglycyrrhizinate injection in the treatment of DILI

干预措施 vs. 对照措施	效应量[含 95%置信区间(CI)、P]				
	有效率	ALT	AST	TBIL	ALP
异甘草酸镁注射液 vs. 注射用还原型谷胱甘肽	OR=0.14, 95%CI=-1.60~1.87, P=0.878, 两组患者有效率相似, 差异无统计学意义 ^[16]	OR=-23.38, 95%CI=-35.24~-11.52, P=0.000, 干预组患者 ALT 水平降低幅度增加, 差异有统计学意义 ^[16]	OR=-18.73, 95%CI=-29.52~-7.95, P=0.001, 干预组患者 AST 水平降低幅度增加, 差异有统计学意义 ^[16]	OR=0.12, 95%CI=-1.78~2.01, P=0.905, 两组患者 TBIL 水平降低幅度相似, 差异无统计学意义 ^[16]	MD=2.70, 95%CI=-29.52~-7.95, P=0.27, 两组患者 ALP 水平降低幅度相似, 差异无统计学意义 ^[17]
异甘草酸镁注射液 vs. 注射用硫普罗宁	RD=0.29, 95%CI=0.17~0.42, P<0.001, 干预组患者有效率较高, 差异有统计学意义 ^[17]	MD=-47.75, 95%CI=-85.48~-10.02, P=0.01, 干预组患者 ALT 水平降低幅度增加, 差异有统计学意义 ^[17]	MD=-16.3, 95%CI=-36.43~3.82, P=0.01, 干预组患者 AST 水平降低幅度增加, 差异有统计学意义 ^[17]	MD=0.80, 95%CI=-2.82~1.22, P=0.44, 两组患者 TBIL 水平降低幅度相似, 差异无统计学意义 ^[17]	MD=1.88, 95%CI=-9.46~13.21, P=0.75, 两组患者 ALP 水平降低幅度相似, 差异无统计学意义 ^[17]
异甘草酸镁注射液 vs. 甘草酸二铵注射液	RD=0.07, 95%CI=0.01~0.12, P=0.02, 干预组患者有效率较高, 差异有统计学意义 ^[17]	MD=-36.18, 95%CI=-49.71~-22.65, P<0.01, 干预组患者 ALT 水平降低幅度增加, 差异有统计学意义 ^[17]	MD=-43.35, 95%CI=-78.84~-7.87, P=0.02, 干预组患者 AST 水平降低幅度增加, 差异有统计学意义 ^[17]	MD=-11.77, 95%CI=-19.43~-4.11, P=0.01, 干预组患者 TBIL 水平降低幅度增加, 差异有统计学意义 ^[17]	MD=-12.00, 95%CI=-22.84~-1.16, P=0.03, 干预组患者 ALP 水平降低幅度增加, 差异有统计学意义 ^[17]
异甘草酸镁注射液 vs. 注射用复方甘草酸单铵 S	RD=0.04, 95%CI=-0.09~0.18, P=0.55, 两组患者有效率相似, 差异无统计学意义 ^[17]	MD=-10.90, 95%CI=-21.12~-0.68, P=0.04, 干预组患者 ALT 水平降低幅度增加, 差异有统计学意义 ^[17]	MD=-5.00, 95%CI=-14.08~4.08, P=0.28, 两组患者 AST 水平降低幅度相似, 差异无统计学意义 ^[17]	MD=-2.70, 95%CI=-5.87~0.47, P=0.10, 干预组患者 TBIL 水平降低幅度相似, 差异无统计学意义 ^[17]	—

注:“—”表示无相关内容

Note:“—”means no relevant content

表 4 异甘草酸镁注射液治疗 DILI 的安全性评价

Tab 4 Safety evaluation on magnesium isoglycyrrhizinate injection in the treatment of DILI

干预措施 vs. 对照措施	总不良反应发生率的效应量(含 95%CI、P)
异甘草酸镁注射液 vs. 注射用还原型谷胱甘肽	RD=-0.01, 95%CI=-0.08~0.06, P=0.75, 两组患者总不良反应发生率相似, 差异无统计学意义 ^[17]
异甘草酸镁注射液 vs. 注射用硫普罗宁	RD=-0.02, 95%CI=-0.06~0.02, P=0.26, 两组患者总不良反应发生率相似, 差异无统计学意义 ^[17]
异甘草酸镁注射液 vs. 甘草酸二铵注射液	RD=-0.07, 95%CI=-0.11~-0.03, P<0.01, 干预组患者总不良反应发生率显著降低, 差异有统计学意义 ^[17]
异甘草酸镁注射液 vs. 注射用复方甘草酸单铵 S	RD=-0.21, 95%CI=-0.38~0.04, P=0.02, 干预组患者总不良反应发生率显著降低, 差异有统计学意义 ^[17]

2.5 经济性评价

田艳平等^[18]从医疗系统角度出发,利用成本-效果分析方法,采用决策树模型方式,比较了异甘草酸镁注射液与多烯磷脂胆碱注射液、注射用还原型谷胱甘肽、注射用复方甘草酸苷、注射用硫普罗宁和甘草酸二铵注射液治疗急性 DILI 的经济性。结果显示,相对于甘草酸二铵注射液,异甘草酸镁注射

液的 ICER 为 4 122.67,注射用还原型谷胱甘肽的 ICER 为 3 229.20。因此,当增加 1 个单位健康产出的最大意愿支付阈值<3 229.20 元时,甘草酸二铵注射液具有经济学优势;当最大意愿支付阈值介于 3 229.20~4 122.67 元范围内,注射用还原型谷胱甘肽具有经济学优势;当最大意愿支付阈值>4 122.67 元时,异甘草酸镁注射液具有经济学优势。

张泽伟等^[19]基于全社会角度,利用成本-效果分析方法,采用决策树模型方式,回顾性收集广东省揭阳市某医院2015—2016年住院患者中使用异甘草酸镁注射液或注射用还原型谷胱甘肽治疗抗肿瘤药相关性 DILI 的病例,比较异甘草酸镁注射液与注射用还原型谷胱甘肽治疗 DILI 的经济性。结果显示,相对于注射用还原型谷胱甘肽,异甘草酸镁的 ICER 为 6 522.09 元,远低于 2015 年揭阳市人均国内生产总值(31 255 元,将其设定为最大意愿支付阈值),因此,增加的成本完全值得。

3 讨论

异甘草酸镁注射液为第 4 代甘草酸制剂,具有更强的抗炎、保护肝细胞膜及改善肝功能的作用^[20]。本研究综合分析结果显示,在治疗 DILI 的有效性方面,异甘草酸镁注射液降低 ALT、AST 的效果优于注射用硫普罗宁、甘草酸二铵注射液、注射用还原型谷胱甘肽和注射用复方甘草酸单铵 S;有效率优于注射用硫普罗宁、甘草酸二铵注射液;降低 TBIL、ALP 的效果仅优于甘草酸二铵注射液。在安全性方面,异甘草酸镁注射液的不良反应发生率与注射用还原型谷胱甘肽、注射用硫普罗宁相似,但低于甘草酸二铵注射液、注射用复方甘草酸单铵 S。所纳入的经济学研究共 2 篇,分别基于医疗机构角度和全社会角度,结果显示,与甘草酸二铵注射液、注射用还原型谷胱甘肽相比,在低于最大意愿支付阈值时,异甘草酸镁注射液具有一定的成本-效果优势。

本研究使用快速 HTA 方法存在一定的局限性:使用保肝药治疗 DILI 的研究主要集中在国内,国外并无相关文献,且现有证据质量不高;此外,部分研究异甘草酸镁注射液预防 DILI 的文献未被纳入,最终纳入的文献数量偏少;经济学研究均使用了决策树模型方式,但参数来源不同,模拟时限也不一致。有必要进一步开展基于真实世界的异甘草酸镁注射液治疗 DILI 的安全性、有效性和经济性评价。

综上所述,异甘草酸镁注射液治疗 DILI 的有效性和安全性良好,在我国应用具有一定的经济学优势。

参考文献

- [1] 陆东裕. 药物性肝损伤患者的临床特点及临床药学服务探讨[J]. 中国处方药, 2019, 17(12): 27-28.
- [2] 杨雪, 涂荣芳, 杨晋辉. 药物性肝损伤的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(3): 509-513.
- [3] 王全华, 付辛芳, 魏艳宁, 等. 药物性肝损伤患者用药情况及临床特征分析[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(24): 3623-3626.
- [4] 杜水仙, 芦琳琳, 辛永宁, 等. 药物性肝损伤患者住院时间的影响因素分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(7): 1368-1372.
- [5] 杨翠翠, 张丽霄, 秦静静, 等. 从不同决策主体角度测算分析药

- 物性肝损伤的相关成本[J]. 中国药房, 2017, 28(8): 1023-1026.
- [6] 于乐成, 茅益民, 陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 肝脏, 2015, 20(10): 750-767.
- [7] 中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会消化病学分会, 等. 药物性肝损伤基层诊疗指南(2019 年)[J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19(10): 868-875.
- [8] 白羽, 王雪儿, 张艳华. 尼洛替尼治疗慢性髓细胞性白血病的快速卫生技术评估[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(1): 113-117.
- [9] 唐惠林, 门鹏, 翟所迪. 药物快速卫生技术评估方法及应用[J]. 临床药物治疗杂志, 2016, 14(2): 1-4.
- [10] Ascef BO, Lopes ACF, de Soárez PC. Health technology assessment of biosimilars worldwide: a scoping review[J]. Health Res Policy Syst, 2020, 18(1): 95.
- [11] Stanak M, Rothschedl E, Szymanski P. Coronary Sinus Reducing Stent for the Treatment of Refractory Angina Pectoris: A Health Technology Assessment[J]. Med Devices: Auckl, 2020, 13: 259-276.
- [12] Hailey D. Toward transparency in health technology assessment: a checklist for HTA reports[J]. Int J Technol Assess Health Care, 2003, 19(1): 1-7.
- [13] Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews[J]. BMC Med Res Methodol, 2007, 7: 10.
- [14] Husereau D, Drummond M, Petrou S, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) statement[J]. Int J Technol Assess Health Care, 2013, 29(2): 117-122.
- [15] 钱晨月, 张晶晶, 谢林俊, 等. 替罗非班治疗急性冠状动脉综合征的快速卫生技术评估[J]. 中国药房, 2020, 31(15): 1891-1896.
- [16] 奚之骏, 许丽雯, 祁雯, 等. 五种保肝药物对药物性肝损害的疗效分析: 一项网状 Meta 分析研究[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(2): 183-190.
- [17] 李志强, 夏春辉, 王雅婧, 等. 异甘草酸镁注射液对比 4 种常用药物治疗药物性肝损害有效性与安全性的系统评价[J]. 中国药房, 2015, 26(33): 4678-4681.
- [18] 田艳平, 崔向丽, 刘丽宏, 等. 基于决策树模型对我国 6 种保肝药物治疗药物性肝损伤的成本-效果分析[J]. 中国药物应用与监测, 2018, 15(3): 131-135.
- [19] 张泽伟, 吴珊珊, 黄丽娜, 等. 异甘草酸镁治疗抗肿瘤药物相关性急性肝损伤的成本-效果分析[J]. 今日药学, 2017, 27(10): 701-705.
- [20] 赵艳萍, 杨华, 黄艳辉, 等. 药物性肝损伤针对性治疗的回顾性分析[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(23): 2424-2427.

(收稿日期: 2020-05-07)

欢迎订阅《中国医院用药评价与分析》杂志!