

基于 TreeAge Pro 的龙生蛭胶囊治疗脑梗死(气虚血瘀证)的药物经济学评价^Δ

赵晓晓^{1,2*}, 孙春全¹, 崔鑫¹, 谢雁鸣^{1#}, 王连心¹ (1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京 100700; 2. 天津中医药大学研究生院, 天津 301617)



中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)04-0463-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.04.017

摘要 目的: 基于成本-效果分析, 科学评价龙生蛭胶囊治疗脑梗死(气虚血瘀证)的经济性, 为临床用药、学术推广和国家医药管理部门决策提供参考。方法: 从卫生体系角度出发, 基于龙生蛭胶囊治疗脑梗死(气虚血瘀证)的安全性及有效性循证医学证据, 通过 TreeAge Pro 软件构建龙生蛭胶囊治疗脑梗死的决策树模型, 对脑梗死患者使用龙生蛭胶囊联合常规治疗方案的经济性进行探讨。结果: 结合循证医学、药品说明书、药品非临床安全性研究和药理药效学研究等证据表明, 龙生蛭胶囊治疗脑梗死患者的安全性较好。治疗脑梗死有效性的 Meta 分析结果显示, 龙生蛭胶囊联合西医常规治疗, 在改善脑梗死患者美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)评分、生活质量评分和血清同型半胱氨酸水平等方面优于单纯使用西医常规治疗。基于以上安全性、有效性证据, 构建经济学决策树模型模拟结果显示, 龙生蛭胶囊联合常规西医治疗方案在改善脑梗死患者 NIHSS 评分方面的增量成本-效果比为 238.84 元/分, 占 2020 年我国全国人均可支配收入(32 189 元)的 0.74%, 具有较好的经济性; 经验证, 该结果较为稳健。结论: 龙生蛭胶囊联合西医常规治疗在改善脑梗死(气虚血瘀证)患者的 NIHSS 评分方面比西医常规治疗更具有经济性。

关键词 龙生蛭胶囊; 脑梗死; 药物经济学评价; 成本-效果分析

Pharmacoeconomics Evaluation of Longshengzhi Capsules in the Treatment of Cerebral Infarction (Qi Deficiency and Blood Stasis Syndrome) Based on TreeAge Pro^Δ

ZHAO Xiaoxiao^{1,2}, SUN Chunquan¹, CUI Xin¹, XIE Yanming¹, WANG Lianxin¹ (1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 2. Graduate School, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To scientifically evaluate the economics of Longshengzhi capsules in the treatment of cerebral infarction (Qi deficiency and blood stasis syndrome) based on cost-effectiveness analysis, so as to provide reference for clinical drug use, academic promotion and decision-making of national pharmaceutical management departments. **METHODS:** From the perspective of health system, based on the evidence-based medical evidence of the safety and efficacy of Longshengzhi capsules in the treatment of cerebral infarction (Qi deficiency and blood stasis syndrome), the decision tree model of Longshengzhi capsules in the treatment of cerebral infarction was constructed by TreeAge Pro software. Economics of Longshengzhi capsules combined with conventional treatment in patients with cerebral infarction were explored. **RESULTS:** Combined with evidence-based medicine, drug instructions, drug non-clinical safety studies, and pharmacological and pharmacodynamic studies, it was shown that Longshengzhi capsules were safe in the treatment of patients with cerebral infarction. Meta-analysis of effectiveness of Longshengzhi capsules in the treatment of cerebral infarction showed that Longshengzhi capsules combined with conventional western medicine was superior to conventional western medicine alone in improving the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, quality of life score and serum homocysteine level in patients with cerebral infarction. Based on the above safety and efficacy evidence, the economic decision tree model simulation results showed that the incremental cost-effectiveness ratio of Longshengzhi capsules combined with conventional western medicine in improving the NIHSS score of patients with cerebral infarction was 238.84 yuan/point, accounting for 0.74% of per capita disposable income in 2020 in China (32 189 yuan), which had good economy. The result verified to be relatively stable. **CONCLUSIONS:** Longshengzhi capsules combined with conventional western medicine is more economical than conventional western medicine in improving the NIHSS score of patients with cerebral infarction (Qi deficiency and blood stasis syndrome).

KEYWORDS Longshengzhi capsules; Cerebral infarction; Pharmacoeconomic evaluation; Cost-effectiveness analysis

Δ 基金项目: 国家重点研发计划项目(No. 2018YFC1707400)

* 博士研究生。研究方向: 中医药临床评价方法与循证研究。E-mail: zhaoxiaoxiao0321@163.com

通信作者: 首席研究员。研究方向: 中药上市后评价。E-mail: ktzu2018@163.com

脑梗死属于中医学“中风病”范畴,是中医药治疗的优势病种^[1]。研究表明,气虚血瘀证是中风病的急性期、恢复期和后遗症期的常见证候,对此进行有效干预是治疗中风病的主要治疗原则之一^[2]。经典名方补阳还五汤乃益气活血法的代表方剂,组方为黄芪、当归尾、赤芍、地龙、川芎、红花和桃仁,有补气、活血、通络的功效,诸多临床研究、基础研究结果表明,其治疗脑梗死具有良好的有效性和安全性^[3-7]。龙生蛭胶囊为补阳还五汤的化裁方,在补阳还五汤原方基础上配伍水蛭以增强破血逐瘀通经之功;配木香、刺五加、石菖蒲健脾行气,又取刺五加补肝肾、石菖蒲开窍醒脑之用;配桑寄生取其补肝肾、强筋骨之功;纵观全方,攻中有补,虚实兼顾,用于动脉粥样硬化性脑梗死,患者半身不遂、肢体麻木等^[8]。龙生蛭胶囊在临床上被广泛用于脑梗死患者的治疗,其有效性、安全性多有报道,但尚无相关经济学评价。为科学评价龙生蛭胶囊治疗脑梗死(气虚血瘀证)的经济性,本研究开展了成本-效果分析,以期为临床用药、学术推广和国家医药管理部门决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究的研究对象为符合脑梗死诊断标准且服用龙生蛭胶囊进行治疗的中国患者。

1.2 证据来源

龙生蛭胶囊于2001年上市,批准文号为国药准字Z20010059。其安全性、有效性证据来源包括官方数据(药品说明书、国家药品不良反应监测中心自发呈报系统数据)、文献检索(来源于Web of Science、Embase、PubMed、the Cochrane Library、Clinical Trials、中国生物医学文献数据库、中国知网、维普数据库、万方数据库以及尚未发表的灰色文献)和企业资料(研究报告等相关资料)。

1.3 文献证据收集

1.3.1 文献检索:全面获取所有关于龙生蛭胶囊的文摘,中文关键词为“龙生蛭”“脑梗死”“缺血性中风”“中风”和“脑卒中”,英文关键词为“Longshengzhi”“Cerebral Infarction”“Ischemic Stroke”“Stroke”和“Cerebral Stroke”,进行全文检索或者主题检索,同时检索学位论文、会议论文等灰色文献。文献检索时间为建库至2021年4月22日。

1.3.2 文献纳入/分类标准:纳入符合以下标准的文献。(1)研究人群,临床诊断为脑梗死的患者。(2)干预措施,观察组为龙生蛭胶囊+对照组治疗方案;对照组为西医常规治疗。(3)对照措施,其他西药常规治疗(包含阿司匹林肠溶片、阿托伐他汀钙片;基础治疗+阿加曲班注射液;丹红注射液+抗血小板聚集、脱水降颅压治疗;丁苯酞软胶囊;脑苷肌肽注射液;尼莫地平片+溶栓治疗),且不含龙生蛭胶囊,用药剂量和疗程不限。(4)结局指标,主要结局指标为神经功能缺损程度评分[临床神经功能缺损程度量表(CSS)、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分],次要结局指标包括生活质量评分、血清同型半胱氨酸水平和不良反应发生率。(5)研究类型,随机对照试验(RCT)或RCT的系统评价(SR)/Meta分析。

1.3.3 文献排除标准:符合以下2项中任意1项即排除。(1)数据错误、无法提取;(2)干预药品生产企业及规格记录不

完整,无法获取药品成本数据的文献。

1.3.4 文献质量评价:SR/Meta分析的文献质量采用“a measurement tool to assess systematic reviews”(AMSTAR)量表进行评价^[9];RCT文献采用Cochrane协作网“偏倚风险评估工具”进行质量评价^[10]。

1.4 药物经济学评价方法

1.4.1 经济学评价依据:药物经济学评价遵照《中国药物经济学评价指南2020》^[11]和《中成药药物经济学评价技术手册》,以循证医学证据为主,结合药物经济学评价等研究方法,基于安全性、有效性证据,对龙生蛭胶囊的经济性进行评估。经济性评价从卫生体系角度出发,直接医疗成本包括患者治疗干预所需费用^[12]。龙生蛭胶囊的药物成本参考米内网数据库,基础值为米内网显示的最新中标价单价中位数。脑梗死的平均医疗成本参考文献报道的数据^[13],以治疗前、治疗后脑梗死患者NIHSS评分的降低值作为效果参数。

1.4.2 经济学分析方法:本研究采用成本-效果分析,计算增量成本-效果比(ICER)^[14]。假设2020年我国全国人均可支配收入为患者意愿支付阈值。设定可能影响经济学评价基础分析结果的敏感参数,采用TreeAge Pro 2018.2.1软件构建决策树模型并对敏感性参数进行分析^[13]。

1.5 质量控制

文献检索、文献筛选采用双人双录、意见不同时由更高级职称的第3人决策。通过证据评价进行质量控制,Meta分析采用AMSTAR量表进行评价^[15],RCT采用Cochrane ROB工具进行评价^[16]。评价结果由质量控制人员进行初级审核,召开内部专家会议,对评价结果和报告内容进行全面审核;根据专家意见对研究报告进行修订、完善,形成最终版本^[14]。

1.6 研究流程

龙生蛭胶囊药物经济学评价流程图见图1。

2 结果

2.1 龙生蛭胶囊的安全性

2.1.1 药品说明书的安全性证据:龙生蛭胶囊的药品说明书提示,服用本品后可能会出现头晕、头痛、恶心、呕吐、皮疹、瘙痒、胃不适、乏力、水肿和心慌等。用药禁忌方面提示,(1)孕妇忌服;(2)本品有较强的活血作用,脑出血者禁用;(3)对本品及所含成分过敏者禁用。药品说明书版本为2021年9月15日修订版,数据来源于陕西步长制药有限公司官方网址(<https://www.buchang.com>)。

2.1.2 官方数据库的安全性证据:2014年9月至2020年12月国家药品不良反应监测中心自发呈报系统数据显示,龙生蛭胶囊的不良反映主要表现为腹痛、腹泻、恶心、呕吐、腹部不适、胃痛和反酸,头痛、头晕、头胀、心慌、发困和水肿,瘙痒、皮疹,以及血小板减少等。

2.1.3 文献检索的安全性证据:搜集文献报道的使用龙生蛭胶囊发生的不良反应。周敏等^[9]报道急性脑梗死患者96例(龙生蛭胶囊联合尼莫地平治疗),不良反应包括皮肤刺痛,胃肠道反应,头晕、头痛各1例。张秀玲等^[17]报道急性脑梗死患者48例(龙生蛭胶囊联合常规方案治疗),其中5例出现上腹部不适,调整饮食后症状改善且未影响治疗。黄英媛等^[18]治疗50例急性脑梗死患者(龙生蛭胶囊联合脑苷肌肽治疗),其

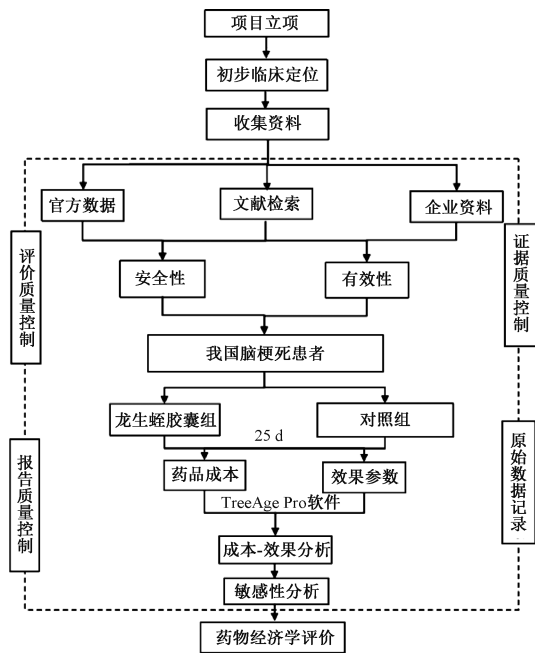


图1 龙生蛭胶囊药物经济学评价流程图

Fig 1 Pharmacoeconomic evaluation process of Longshengzhi capsules

中出现皮疹、烦躁、头痛头晕、寒战各1例。

2.1.4 非临床研究报告的安全性证据:急性毒性实验结果显示,在24 h内给予小鼠口服“龙生蛭胶囊”3次,连续观察7 d,未见1只小鼠死亡,亦未发生不良反应。3个月的长期毒性实验中,各项结果均与空白对照组无显著差异,表明龙生蛭胶囊无长期毒性反应。

2.2 龙生蛭胶囊的有效性

全面检索龙生蛭胶囊治疗脑梗死的文献,经筛选获得12篇RCT文献和1篇Meta分析文献,其中9篇RCT文献可以进行有效性证据的整合,结果与Su等^[19]的Meta分析结果一致,故采取该Meta分析文献作为有效性证据。Su等^[19]对龙生蛭胶囊联合西医常规方案治疗脑梗死的RCT研究进行了Meta分析,共纳入9篇文献,均未报告研究方案、样本量估算、盲法实施和随机分配方案的隐藏情况;3项研究报告了采用随机数字表法分组,其余研究均未报告具体的随机化方案,仅提及“随机”字样;1项研究报告了患者均签署知情同意书及双盲;6项研究报告未涉及脱落;且未对发表偏倚进行分析。

Meta分析结果显示,龙生蛭胶囊联合西医常规治疗在降低脑梗死患者神经功能缺损程度评分方面优于西医常规治疗(CSS评分; $MD = -7.06, 95\% CI = -7.51 \sim -6.61, P < 0.000 01$; NIHSS评分; $MD = -1.49, 95\% CI = -1.78 \sim -1.20, P < 0.000 01$);在提高生活质量评分方面优于西医常规治疗($MD = 6.65, 95\% CI = 3.97 \sim 9.33, P < 0.000 01$);在降低血清同型半胱氨酸水平方面优于西医常规治疗($MD = -2.44, 95\% CI = -2.89 \sim -1.99, P < 0.000 01$),上述差异均有统计学意义。

采用AMSTER评价标准对Su等^[19]的Meta分析质量进行评价,其文献检索时间截至2021年4月22日,共纳入9篇原始文献,除未进行前期设计外,总体质量较好。

2.3 龙生蛭胶囊的经济性

2.3.1 经济学评价的模型构建:以脑梗死为目标疾病,以SU等^[19]发表的有效性Meta分析文献中记载的脑梗死治疗方案为基础,在TreeAge Pro软件中构建疗程为25 d的龙生蛭胶囊组(龙生蛭胶囊+常规治疗)与对照组(西医常规治疗)的成本-效果决策树模型,见图2。

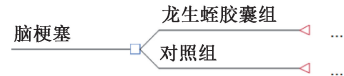


图2 龙生蛭胶囊治疗脑梗死的决策树模型结构

Fig 2 Decision tree model structure of Longshengzhi capsules in the treatment of cerebral infarction

2.3.2 成本参数:经济学评价中,成本数据往往包括不良反应处理成本、直接医疗成本、间接医疗成本。基于Meta分析进行的回顾性经济学评价研究中,不良反应处理成本、间接医疗成本参考Meta分析中文献记载的不良反应处理情况及间接医疗成本数据。本研究采用的Meta分析文献中记录观察组治疗方案安全性较好,未产生相关的不良反应处理费用,也未记录间接医疗成本,故本研究仅采用直接医疗成本进行相应的成本-效果分析。直接医疗成本包括脑梗死治疗的平均费用、观察组和对照组药物干预所产生的费用。脑梗死治疗的平均费用依据文献^[20]中记载的2 503例脑卒中患者住院费用分析数据为准,基础值为21 160.5元,最小值为16 928.4元,最大值为25 392.6元。龙生蛭胶囊药品成本参考米内网中标价^[21]。按照药品说明书,1次给药5粒,1日给药3次,连续治疗25 d。龙生蛭胶囊的药品成本信息见表1;不同干预措施的直接医疗成本见表2。

表1 龙生蛭胶囊的药品成本信息

Tab 1 Drug cost information of Longshengzhi capsules

项目	基础值	最小值	最大值	参数来源
龙生蛭胶囊单价/(元/粒)	0.77	0.68	0.86	米内网数据库
日费用/元	11.56	10.20	12.90	
25 d总费用/元	289.00	255.00	322.50	

表2 不同干预措施的直接医疗成本(元)

Tab 2 Direct medical costs of different interventions(yuan)

组别	基础值	最小值	最大值
龙生蛭胶囊组	21 449.5	17 183.4	25 715.1
对照组	21 160.5	16 928.4	25 392.6

2.3.3 效果参数:本研究的效果参数来源于Meta分析文献^[19],以两组干预措施的NIHSS评分降低值作为效果参数,参考文献^[22]对开始治疗时及治疗后的NIHSS评分改善情况进行计算。NIHSS评分的降低值(效果参数)见表3。

表3 NIHSS评分的降低值(效果参数,分)

Tab 3 Reduction value of NIHSS score (effect parameters, points)

组别	基础值	最小值	最大值	参数来源
龙生蛭胶囊组	3.19	3.03	3.35	SU等(2021年) ^[19]
对照组	1.98	1.88	2.08	SU等(2021年) ^[19]

2.3.4 经济性基础分析结果:成本-效果分析结果见表4。即相比于单纯使用西医常规方案治疗,使用龙生蛭胶囊联合西医常规方案治疗脑梗死每多降低1个NIHSS评分患者需多花费238.84元,为2020年全国人均可支配收入(32 189元)的0.74%, <1%,故可认为该方案具有经济性。

表 4 成本-效果分析结果

Tab 4 Results of cost-effectiveness analysis

组别	成本/元	效果/分	增量成本/元	增量效果/分	ICER/(元/分)
龙生蛭胶囊组	21 449.5	3.19	289.0	1.21	238.84
对照组	21 160.5	1.98			

2.3.5 经济学敏感性分析:(1)本研究假设龙生蛭胶囊单价、对照组平均治疗费用服从 Gamma 分布,其余参数服从 Uniform 分布,参数设定见表 5^[14]。(2)单因素敏感性分析结果显示,龙生蛭胶囊组效果参数、脑梗死治疗的平均费用对结果影响较大;其余因素对结果影响不大,对研究结论无明显影响,见图 3。概率敏感分析显示,当患者意愿支付阈值<190 元时,对照组治疗方案更经济的概率>50%,见图 4。概率敏感性分析结果表明,基础分析结果相对较为稳健。同时,成本-效果散点图显示,98%的 ICER 低于患者意愿支付阈值,因此,龙生蛭胶囊组具有经济性的可能更大,见图 5。

表 5 敏感性分析参数设定

Tab 5 Sensitivity analysis parameter setting

参数	基础值	最小值	最大值	分布
龙生蛭胶囊单价/(元/粒)	0.77	0.68	0.86	Gamma
脑梗死治疗的平均费用/元	21 160.5	16 928.4	25 392.6	Gamma
患者用药依从性/粒	15	10	15	Uniform
患者服药时间/d	25	24	26	Uniform
龙生蛭胶囊组效果参数/分	3.19	3.03	3.35	Uniform
对照组效果参数/分	1.98	1.88	2.08	Uniform

龙卷风分析(净效益)

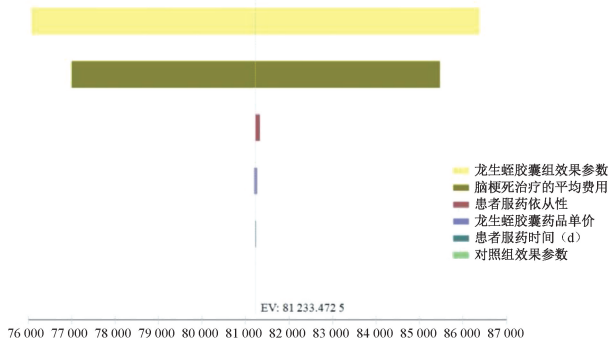


图 3 单因素敏感性分析结果

Fig 3 Results of single-factor sensitivity analysis

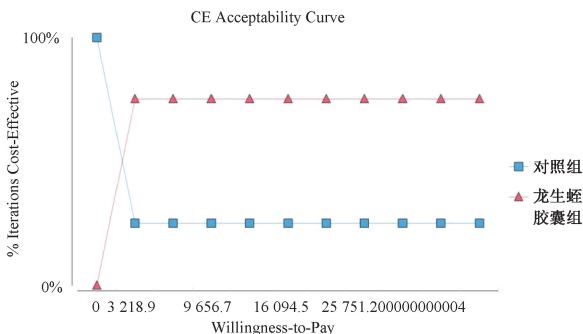


图 4 成本-效果可接受曲线

Fig 4 Cost-effectiveness acceptability curve

3 讨论

中医学治疗中风病可追溯至《黄帝内经》,认为本病发病机制与体质、饮食相关,感受外邪,“邪气独留,发为偏枯”,烦

Incremental Cost-Effectiveness,龙生蛭胶囊组 vs. 对照组

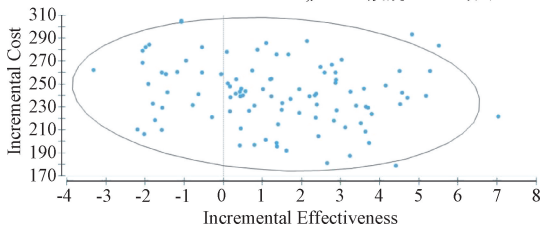


图 5 成本-效果散点图

Fig 5 Cost-effectiveness scatter chart

劳暴怒,“血菀于上,使人薄厥”,均属于中风病^[23]。在其病因病机指导下,中风病治疗以不同分期的辨病治疗结合不同证型的辨证治疗为原则,临床疗效显著。龙生蛭胶囊用于治疗中风病中经络者,方中取黄芪、当归补气养血;川芎、赤芍活血止痛,行一身之气,同时配伍水蛭、红花、桃仁和地龙等增强活血通络之功;全方在活血化瘀通络的基础上,配伍木香、刺五加等顾护脾胃,配伍石菖蒲、桑寄生和地龙等增加醒脑开窍、补益肝肾的作用^[18]。龙生蛭胶囊对于半身不遂、口眼歪斜、肢体麻木等中经络患者恢复期有较强功效^[24]。动物实验结果表明,龙生蛭胶囊对脑组织具有一定的保护作用,可以改善大鼠的神经功能^[25];能够降低动脉粥样硬化大鼠的血脂水平,改善血管舒张功能,抑制血管炎症反应^[26];对血管性痴呆大鼠的海马体组织具有损伤修复的作用,可以改善大鼠的学习与记忆能力^[27]。

脑梗死发病率呈现逐年升高的趋势,且发病年龄趋于年轻化,不仅影响患者的生活质量,还会造成医疗成本的增加,给患者及其家庭乃至社会造成巨大的经济消耗。医疗卫生体系的发展不仅要不断完善临床干预措施,还要综合考虑干预措施的经济成本,在安全性、有效性的基础上对干预措施进行经济学评估是非常必要的。本研究以全国年人均可支配收入作为患者意愿支付阈值,脑梗死患者使用龙生蛭胶囊联合西医常规方案比单纯使用西医常规方案更具有经济性,结果较为稳健。敏感性分析显示,龙生蛭胶囊组效果参数和对照组花费对结果影响较大,若有新的效果参数证据或者对照组花费证据支持,本研究最终结果可能有较大的变化。建议后续开展更高质量的临床研究,提升各参数的可信区间及估计区间,形成更为稳健的结果。

本研究的不足之处:本研究假设全国年人均可支配收入作为患者意愿支付阈值进行分析,未考虑到不同地区人均可支配收入的差距,结果外推性有一定的局限性。单一的效果参数不能全面展现药品的综合价值,仍需要更高质量的 RCT 研究和前瞻性的经济学研究对本研究结果进行验证。

(本研究无任何利益冲突)

参考文献

- 熊兴江. 古代“中风”内涵及《千金要方》小续命汤治疗脑梗死、脑出血体会[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(12): 2725-2734.
- 惠小珊, 杨帅, 张金生, 等. 基于量表等级化和主成分分析法探究缺血性中风证候要素与治法间关系[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(4): 159-167.

(下转第 472 页)