

苦黄注射液用于病毒性肝炎的网状 Meta 分析及药物经济学评价^Δ

周瑞月^{1*}, 陈旭², 董兰东³ (1. 山西省中医院肝病科, 太原 030012; 2. 山西省中医院肺病科, 太原 030012; 3. 山西中医药大学中医临床学院, 太原 030002)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)07-0864-04
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.07.021



摘要 目的:评价苦黄注射液用于病毒性肝炎湿热内蕴证的有效性、经济性。方法:数据库检索苦黄注射液与舒肝宁注射液治疗病毒性肝炎的临床研究,通过网状 Meta 分析方法评估两者的临床疗效,并通过最小成本法评价两者的经济性。结果:本研究共纳入文献 22 篇。网状 Meta 分析结果发现,苦黄注射液与舒肝宁注射液的疗效基本一致。最小成本法结果表明,苦黄注射液的日用药费用(42.52 元)低于舒肝宁注射液(323.80 元)。结论:苦黄注射液用于病毒性肝炎湿热内蕴证的疗效与舒肝宁注射液基本一致,而成本低于舒肝宁注射液,具有经济学优势。

关键词 苦黄注射液;病毒性肝炎;药物经济学评价;网状 Meta 分析

Network Meta-Analysis and Pharmacoeconomic Evaluation of Kuhuang Injection for Viral Hepatitis^Δ

ZHOU Ruiyue¹, CHEN Xu², DONG Landong³ (1. Dept. of Hepatology, Shanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030012, China; 2. Dept. of Pulmonary Disease, Shanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030012, China; 3. Clinical College of Traditional Chinese Medicine, Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030002, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy and economy of Kuhuang injection for viral hepatitis with damp heat syndrome. **METHODS:** The database was retrieved for the clinical research of Kuhuang injection and Shuganning injection in the treatment of viral hepatitis, the clinical efficacy was evaluated by the network Meta-analysis method, and the economical efficiency was evaluated by the minimum cost method. **RESULTS:** A total of 22 articles were included in this study. Network Meta-analysis showed that the efficacy of Kuhuang injection and Shuganning injection were basically the same. Results of the minimum cost method showed that the daily drug cost of Kuhuang injection (42.52 yuan) was lower than that of Shuganning injection (323.80 yuan). **CONCLUSIONS:** The efficacy of Kuhuang injection for viral hepatitis with damp heat syndrome is basically the same as Shuganning injection, yet the cost is lower than Shuganning injection, which has economic advantages.

KEYWORDS Kuhuang injection; Viral hepatitis; Pharmacoeconomic evaluation; Network Meta-analysis

目前,对于病毒性肝炎,临床多采用保肝、利胆制剂辅助抗病毒制剂联合治疗,如甘草酸二铵、水飞蓟宾、还原型谷胱甘肽、熊去氧胆酸、腺苷蛋氨酸、苦黄注射液和舒肝宁注射液等。苦黄注射液处方由苦参、大黄、茵陈、柴胡和大青叶 5 味中药组成,源于医圣张仲景所著《伤寒论》中的降黄经典名方“茵陈蒿汤”,经现代中医治疗肝病泰斗邹良才改良而得,去毒性成分栀子加苦参、柴胡、大青叶,主治湿热黄疸,也用于各种病毒性肝炎。舒肝宁注射液也源于“茵陈蒿汤”,由茵陈、栀

子、板蓝根、灵芝提取物和黄芩苷组成,可用于急慢性病毒性肝炎。因此,苦黄注射液与舒肝宁注射液的适应证和临床应用均具有相似性。目前,苦黄注射液上市多年,尚无药物经济学评价研究,本研究拟从医疗卫生角度比较苦黄注射液与舒肝宁注射液治疗病毒性肝炎的经济性及有效性。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

(1)纳入标准:患者符合病毒性肝炎湿热蕴结证诊断标准;研究药物为注射液剂型;结局指标含有临床有效率;疗程为 4 周或 30 d。(2)排除标准:非临床文献、非研究药品的文献、单臂研究的临床文献;会议摘要、撤稿文献、重复文献;患

Δ 基金项目:山西省卫生健康科研课题(No. 2019067)

* 主治医师,硕士。研究方向:中西医结合肝病。E-mail:rrertw2@163.com

者有其他并发症,研究对象为重症患者、新生儿、儿童、妊娠患者的文献;数据缺失的文献。

1.2 文献检索方法

综合检索中国知网、万方数据库和维普数据库,时间为建库至2021年12月。对主题词“苦黄注射液”和“舒肝宁注射液”分别进行检索。

1.3 文献筛选及数据提取

由2名独立研究人员按照纳入与排除标准背靠背筛选文献,对于不确定的文献,由2名筛选人员协商确定是否纳入。根据统一设计的Excel文献提取表提取文献数据,内容包括患者基线数据和结局指标。

1.4 文献质量评估

参考Cochrane系统评价员手册推荐的RCT的偏倚风险评估工具进行文献质量评估,偏倚风险评估工具主要包括随机法、盲法、分配隐藏、结果数据完整性、结果选择性报告和其他偏倚6个维度。

1.5 统计学方法

采用Stata 15.1软件进行网状Meta分析,使用风险比(RR)及95%CI作为结局指标。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.6 药物经济学评价

1.6.1 干预措施:研究组为苦黄注射液联合常规治疗,对照组为舒肝宁注射液联合常规治疗。其中苦黄注射液的疗程为28或30d,日剂量为30~60mL,本研究所采用的剂量为加权所得剂量;舒肝宁注射液的疗程为28或30d,日剂量为20mL。

1.6.2 成本数据来源:本研究采用医疗卫生体系视角,在临床研究报告中,舒肝宁注射与苦黄注射液的不良反应多数为轻至中度,且停药后即可恢复,故不考虑不良反应治疗成本。此外,直接非医疗成本差异较大,难以进行准确计算,且其占总成本比例较小,故测算成本时将其忽略。因此,本研究的成本测算只包含苦黄注射剂与舒肝宁注射剂临床用药方案的药品成本,成本来自药智网(<https://www.yaozh.com/>)2021年各省份的中标平均价。

1.6.3 药物经济学评价方法选择:为了实现医疗卫生资源的合理配置和高效利用,促进人群健康状况的进一步改善,本研究采用医疗卫生体系视角开展药物经济学评价。根据网状Meta分析结果,选择合适的药物经济学评价方法。如果苦黄注射液与舒肝宁注射液治疗病毒性肝炎湿热蕴结证效果的差异有统计学意义,则选择成本-效果分析法;若苦黄注射液与舒肝宁注射液治疗病毒性肝炎湿热蕴结证效果的差异无统计学意义,则选择最小成本分析法。

1.6.4 敏感性分析:由于市场经济和国家医改政策的调整,药品价格可能发生变化,因此本研究的不确定性因素为药品成本。采用单因素敏感性分析评价药物经济学研究结果的稳健性。敏感性分析的因素主要包括苦黄注射液与舒肝宁注射液的药品价格。根据各省市中标价格,选取苦黄注射液与舒肝宁注射液的药价上下浮动20%。

2 结果

2.1 文献筛选结果及纳入文献的基本特征

通过数据库检索初始检索到2542篇文献,根据纳入与排除标准,最终纳入符合标准的临床研究文献22篇,见图1。纳入文献的基本特征见表1。

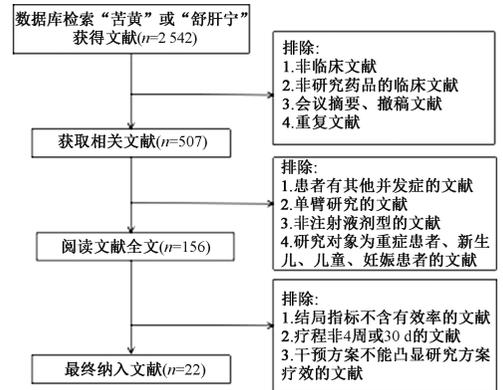


图1 文献筛选流程

Fig 1 Literature screening flow chart

2.2 文献质量评价

有15篇文献说明了采用随机方法,但是仅有2篇说明了具体的随机方法;所有研究的结果数据均完整。纳入研究的风险偏倚评价见图2。

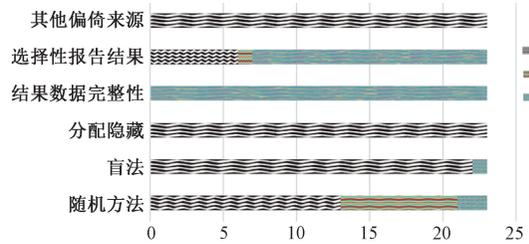


图2 纳入研究的风险偏倚评价

Fig 2 Risk bias evaluation of included literature

2.3 网状Meta分析的结果

对22篇文献进行网状Meta分析。在网状Meta分析中,森林图可呈现各研究的比较结果及合并结果。模型选择苦黄注射液为疗效基线($RR = 1$)进行展示。本研究共检索到3篇苦黄注射液与舒肝宁注射液直接比较的研究,结果显示,苦黄注射液与舒肝宁注射液的临床疗效比较,差异无统计学意义($RR = 1.01, 95\%CI = 0.91 \sim 1.12, P > 0.05$),见图3。

2.4 药物经济学分析

2.4.1 最小成本分析:根据网状Meta分析结果,苦黄注射液与舒肝宁注射液临床疗效的差异无统计学意义($P > 0.05$),故本研究通过最小成本法进行药物经济学分析。通过纳入的文献获得2种注射液的用法与用量,其中苦黄注射液的日剂量为30~60mL,按照文献纳入的患者数量进行加权计算,若范围用药则采用中位数,最后经计算得到苦黄注射液日剂量为42.23mL。纳入文献中舒肝宁注射液的日剂量均为20mL。分析结果显示,苦黄注射液治疗病毒性肝炎患者的日费用为

表 1 纳入文献的基本特征

Tab 1 General characteristics of included literature

文献	病例数		平均年龄/岁	年龄跨度/岁	性别比 (男性:女性)	干预措施		疗程/d
	研究组	对照组				研究组	对照组	
邱赏赐等(2013年) ^[1]	76	56	—	16~70	1.59:1	苦黄注射液	舒肝宁注射液	28
伍慧丽等(2009年) ^[2]	44	50	40.95	18~63	1.85:1	苦黄注射液	舒肝宁注射液	28
李广明(2012年) ^[3]	60	60	42.3	19~65	3.22:1	苦黄注射液	舒肝宁注射液	28
刘宁静等(1997年) ^[4]	38	38	37.6	15~68	3.22:1	苦黄注射液	常规治疗	30
林厚基等(1996年) ^[5]	40	40	—	16~60	—	苦黄注射液	常规治疗	28
刘娟等(2019年) ^[6]	25	25	70.56	18~75	1.12:1	苦黄注射液	甘草酸二铵注射液	28
冼建中等(1999年) ^[7]	40	40	39.68	17~64	4:1	苦黄注射液	甘草酸二铵注射液	30
肖国强等(2003年) ^[8]	30	30	33	—	3:1	苦黄注射液	茵栀黄注射液	28
王慕琪等(1996年) ^[9]	131	95	—	22~63	1.97:1	苦黄注射液	茵栀黄注射液	30
王文娟(1996年) ^[10]	60	58	41.6	17~67	6.87:1	苦黄注射液	茵栀黄注射液	30
耿民新(1995年) ^[11]	34	31	32.3	12~62	3.33:1	苦黄注射液	茵栀黄注射液	28
	34	35	31.7	12~52	3.06:1	苦黄注射液	门冬氨酸钾镁注射液	30
张玲等(2011年) ^[12]	80	80	31.5	—	1.71:1	苦黄注射液	门冬氨酸钾镁注射液	30
李琪波(2003年) ^[13]	120	122	31.5	—	—	苦黄注射液	门冬氨酸钾镁注射液	30
叶军(1998年) ^[14]	70	70	39.5	16~65	4:1	苦黄注射液	门冬氨酸钾镁注射液	28
刘红(1995年) ^[15]	50	40	27.95	17~63	4:1	苦黄注射液	门冬氨酸钾镁注射液	30
张丽虹等(2013年) ^[16]	18	18	42	32~65	—	舒肝宁注射液	常规治疗	28
吴祥福等(2010年) ^[17]	30	30	43.5	25~70	1.73:1	舒肝宁注射液	甘草酸二铵注射液	28
迪军荣等(2007年) ^[18]	32	20	—	30~68	3.33:1	舒肝宁注射液	茵栀黄注射液	28
李满谷等(2009年) ^[19]	40	40	38.5	18~59	1.85:1	舒肝宁注射液	茵栀黄注射液	28
宋宝君(2008年) ^[20]	60	60	37.55	—	1.5:1	舒肝宁注射液	门冬氨酸钾镁注射液	30
肖志鸿等(2009年) ^[21]	40	40	32.07	27~46	2.81:1	舒肝宁注射液	门冬氨酸钾镁注射液	28
陈曙红等(2011年) ^[22]	49	50	—	17~52	1.91:1	舒肝宁注射液	门冬氨酸钾镁注射液	28

注:“—”表示无相关数据。

Note:“—” indicates no relevant data.

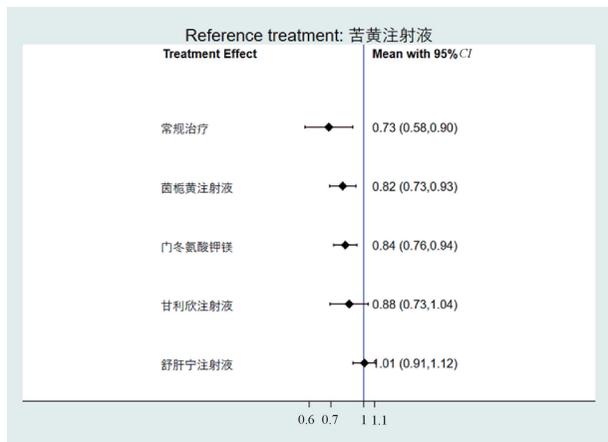


图 3 临床疗效比较的网状 Meta 分析森林图

Fig 3 Network Meta-analysis on comparison of clinical efficacy

42.52 元,28 d 治疗总费用为 1 190.56 元;舒肝宁注射液的费用为 323.8 元,28 d 治疗总费用为 9 066.40 元。苦黄注射液与舒肝宁注射液组方案的成本数据见表 2。

表 2 苦黄注射液组与舒肝宁注射液组方案的成本数据

Tab 2 Cost data of Kuhuanguang injection group and Shuganning injection group

组别	单位剂量成本/元	日用药费用/元	疗程/d	治疗总费用/元
苦黄注射液组	1.01	42.52	28	1 190.56
舒肝宁注射液组	16.19	323.80	28	9 066.40

2.4.2 敏感性分析:假设苦黄注射液与舒肝宁注射液的单位

成本上下浮动 20%,计算日用药成本与 28 d 疗程用药成本,结果见表 3。由敏感性分析结果可见,当苦黄注射液的单位成本上浮 20%,同时舒肝宁注射液的成本下浮 20%,苦黄注射液组的日用药成本、28 d 疗程用药成本仍然低于舒肝宁注射液组。因此,敏感性分析证明药物经济学分析结果比较稳定。

表 3 敏感性分析变动结果

Tab 3 Sensitivity analysis of variation results

治疗方案	单位剂量成本变化	日用药成本/元	28 d 疗程用药成本/元
苦黄注射液	上浮 20%	51.02	1 428.56
	下浮 20%	34.01	952.28
舒肝宁注射液	上浮 20%	388.56	10 879.68
	下浮 20%	259.04	7 253.12

3 讨论

我国病毒性肝炎的流行数据显示,我国乙肝病毒表面抗原的全人群流行率为 5%~6%,其中慢性乙型肝炎(CHB)患者为 2 000 万~3 000 万例^[23];另外,约有 560 万人感染丙型肝炎病毒,若考虑高危人群和高发地区,估计病例约达 1 000 万例^[24]。病毒性肝炎是临床感染科较为常见的传染病,其发病机制复杂,主要是由于肝炎病毒入侵造成机体细胞因子、细胞免疫、氧自由基、内毒素调节紊乱,导致肝细胞充血肿胀、炎症坏死、肝功能崩溃^[25]。病毒性肝炎不仅影响患者身体健康,还带来了巨大的经济负担,如 2015 年江苏省接受丙型肝炎病毒性肝炎传统疗法和新疗法患者的单疗程价格即占当年家庭平均年消费水平的 59.82%和 62.92%^[24]。

苦黄注射液由“茵陈蒿汤”去栀子,加苦参、大青叶、柴胡组方而成,其中苦参具有清热燥湿的功效;大青叶可清热解毒,

抗病毒作用较强;柴胡具有疏肝解郁、保肝利胆的作用;全方共奏清热利湿、疏肝退黄之效。既往研究结果显示,苦黄注射液能够有效改善病毒性肝炎患者丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶水平,加快胆汁排泄,有效缓解血清总胆红素水平升高^[26-28]。本研究采用网状 Meta 分析法评估苦黄注射液与舒肝宁注射液的疗效,由于临床疗效数据是在不同的临床研究条件下评估所得,为提高结论的可靠性,本研究在苦黄注射液与舒肝宁注射的临床研究或相关文献筛选过程中,严格控制受试者的年龄、性别比、病情等基线特征,因此,本研究结论在一定程度上能反映苦黄注射液与舒肝宁注射在病毒性肝炎治疗中的疗效。本研究结果显示,苦黄注射液的治疗效果与舒肝宁注射液基本一致,但其经济性相对较好,为较优的治疗方案,单因素敏感性分析结果验证了该结论的稳定性。

由于病毒性肝炎的现状,研究所需的数据、信息的可获得性,以及检索文献的局限性,本研究的结果可能存在以下局限性:(1)本研究有效性研究文献并非均来源于头对头研究,本研究还通过常规治疗、甘利欣注射液、门冬氨酸钾镁注射液、茵栀黄注射液等作为间接比较臂进行网状 Meta 分析。因此,证据可能会难以保证患者人群基线可比,导致随机特性被破坏,最终导致结果出现偏倚^[29]。(2)本研究的目的仅在于评价相同条件下苦黄注射液与舒肝宁注射液的有效性、经济性,因此,成本计算仅包括 2 种药品的直接支出成本,而未包括联合用药成本和住院成本、护理成本等。需要注意的是,临床研究中报告的不良反应该多数为轻至中度,且停药后即可恢复,故不详细考虑不良反应治疗成本。(3)本研究中所有文献以及数据均来自于我国患者人群。因此,本研究中苦黄注射液与舒肝宁注射液的经济性结果可能难以外推至国外医疗卫生体系,但可结合各国各地区实际,修改相关参数,达到外推本研究结果的目的。

综上所述,对于病毒性肝炎患者,在常规治疗基础上分别应用苦黄注射液与舒肝宁注射液的疗效相当。与舒肝宁注射液相比,病毒性肝炎患者使用苦黄注射液更具有经济性。由于纳入文献的质量欠佳,上述结论还需要多中心、大样本、高质量的研究进一步验证。

参考文献

- [1] 邱赏赐,陈彬,林志刚,等. 舒肝宁注射液对慢性乙型肝炎黄疸的 76 例临床疗效观察[J]. 河南中医, 2013, 33(B04): 127.
- [2] 伍慧丽,谭永康,马列清,等. 复方甘草酸苷联合舒肝宁注射液治疗病毒性肝炎疗效观察[J]. 中国中医药信息杂志, 2009, 16(6): 72-73.
- [3] 李广明. 探讨舒肝宁与复方甘草酸苷配伍治疗急性黄疸型病毒性肝炎的疗效[J]. 医药前沿, 2012, 2(14): 216-217.
- [4] 刘宁静,袁孝年. 苦黄注射液治疗黄疸型病毒性肝炎疗效观察[J]. 河北中西医结合杂志, 1997, 6(6): 969-970.
- [5] 林厚基,包树德,张永涛,等. 苦黄注射液治疗黄疸型病毒性肝炎Ⅲ期临床验证[J]. 中成药, 1996, 18(3): 26-27.
- [6] 刘娟,付淑兰,杨志伟. 苦黄注射液联合甘草制剂治疗黄疸型肝炎疗效观察[J]. 医学理论与实践, 2019, 32(8): 1162-1163.
- [7] 洗建中,洗超. 甘利欣治疗乙型和戊型肝炎重叠感染疗效观察

- [J]. 实用医学杂志, 1999, 15(4): 309-310.
- [8] 肖国强,谢志军,廖伟平,等. 苦黄注射液治疗黄疸型乙型肝炎临床评价[J]. 赣南医学院学报, 2003, 23(4): 419-420.
- [9] 王慕琪,李兵,阮翠娟. 苦黄注射液治疗 131 例郁胆性肝炎临床报告[J]. 中草药, 1996, 27(12): 751.
- [10] 王文娟. 苦黄与茵栀黄治疗病毒性肝炎疗效分析[J]. 医药导报, 1996, 15(3): 132.
- [11] 耿民新. 苦黄注射液治疗病毒性肝炎高胆红素血症[J]. 临床荟萃, 1995, 10(24): 1126-1127.
- [12] 张玲,钱梅艳. 苦黄注射液治疗高黄疸病毒性肝炎 80 例[J]. 河南中医, 2011, 31(4): 358-359.
- [13] 李琪波. 苦黄注射液治疗高黄疸病毒性肝炎的疗效分析[J]. 西北药学杂志, 2003, 18(2): 82-83.
- [14] 叶军. 苦黄注射液治疗黄疸型肝炎 70 例[J]. 新药与临床, 1998, 17(5): 313-314.
- [15] 刘红. 中药苦黄注射液治疗急性黄疸型肝炎 50 例退黄观察[J]. 深圳中西医结合杂志, 1995, 5(4): 33.
- [16] 张丽虹,刘红,张运忠,等. 舒肝宁注射液治疗急性慢性病毒性肝炎的临床疗效[J]. 健康必读:中旬刊, 2013, 12(5): 283.
- [17] 吴祥福,刘涛. 舒肝宁治疗病毒性肝炎疗效观察[J]. 中国中医药咨讯, 2010, 2(3): 218-219.
- [18] 迪军荣,贺珂. 茵陈蒿汤加减注射剂型治疗肝硬化黄疸 32 例[J]. 陕西中医, 2007, 28(9): 1110-1111.
- [19] 李满容,马林,彭海秀. 舒肝宁注射液治疗慢性乙型肝炎的临床观察[J]. 中国医学创新, 2009, 6(22): 100-101.
- [20] 宋宝君. 舒肝宁治疗慢性乙型肝炎的临床疗效观察[J]. 中国医药, 2008, 3(12): 771-772.
- [21] 肖志鸿,欧阳丽娟,阮清发. 舒肝宁注射液治疗慢性乙肝黄疸 40 例[J]. 福建中医药, 2009, 40(2): 15-16.
- [22] 陈曙红,邵剑锋,何灿明,等. 舒肝宁注射液治疗急性黄疸型病毒性肝炎 49 例[J]. 中国中医急症, 2011, 20(10): 1686-1687.
- [23] 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(12): 938-961.
- [24] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2019 年版)[J]. 中华传染病杂志, 2020, 38(1): 9-28.
- [25] PISANO M B, GIADANS C G, FLICHTMAN D M, et al. Viral hepatitis update: Progress and perspectives [J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(26): 4018-4044.
- [26] 吴应冬. 腺苷蛋氨酸联合苦黄注射液治疗病毒性肝炎高胆红素血症的疗效和安全性[J]. 肝脏, 2019, 24(12): 1480-1481.
- [27] 马晓华,杨淑娟,姜娜,等. 苦黄注射液联合异甘草酸镁对急性黄疸型病毒性肝炎患者的疗效观察[J]. 世界中医药, 2018, 13(12): 2991-2994.
- [28] 唐红,李海鸥. 苦黄注射液联合思美泰治疗黄疸型肝炎临床疗效观察[J]. 亚太传统医药, 2016, 12(23): 140-141.
- [29] 胡晶,杨智荣,詹思延. 间接比较和多种干预措施比较的方法学及应用[J]. 中国循证儿科杂志, 2011, 6(6): 456-459.

(收稿日期:2022-08-11 修回日期:2023-02-08)