

# 基于决策树模型的强骨胶囊治疗原发性骨质疏松症的药物经济学研究

崔鑫<sup>1</sup>, 韩晟<sup>2</sup>, 李薇<sup>2</sup>, 孙春全<sup>3</sup>, 陈明<sup>4</sup>, 石丰豪<sup>2</sup>, 谢雁鸣<sup>1\*</sup>, 魏戌<sup>4\*</sup> (1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京 100700; 2. 北京大学医药管理国际研究中心, 北京 100191; 3. 清华大学玉泉医院, 北京 100049; 4. 中国中医科学院望京医院, 北京 100102)

**摘要** 目的: 评价强骨胶囊(QC)治疗原发性骨质疏松症(POP)的经济性, 以为卫生医疗用药资源的合理配置提供参考依据。方法: 采用Treeage Pro软件对QC vs阿法骨化醇胶囊(AC)干预POP进行成本效果分析, 成本参数源于米内网数据库和相关文献, 同时根据Meta分析得出的临床疗效评价2种治疗方案短期内的经济性, 模型模拟的干预时间为6个月。通过单因素敏感性分析、概率敏感性分析对本研究结果的稳健性进行验证。结果: 基础分析结果显示, 两组的ICER值为2867.26元, 即相比于AC, 使用QC每多治疗1例有效的POP患者需多花费2867.26元, 当患者的个人意愿支付价格高于2867.26元时, QC组具有经济性的概率优于AC组。敏感性分析结果验证了基础分析结果的稳健性, QC组的临床疗效、药品单价和患者用药的依从性对研究结果有一定影响, 当患者的个人意愿支付价格高于2750元时, 具有更高经济性概率的干预方案同基础分析结果一致。结论: 当个人意愿支付价格高于2750元时, POP患者选用QC比AC在改善疼痛及骨密度方面更具有经济性。

**关键词:** 强骨胶囊; 药物经济学评价; 骨质疏松; 成本-效果分析; 决策树模型

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)03-0250-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.03.002

## Pharmacoeconomic Study of Qianggu Capsule in the Treatment of Primary Osteoporosis Based on Decision Tree Model

Cui Xin<sup>1</sup>, Han Sheng<sup>2</sup>, Li Wei<sup>2</sup>, Sun Chunquan<sup>3</sup>, Chen Ming<sup>4</sup>, Shi Fenghao<sup>2</sup>, Xie Yanming<sup>1\*</sup>, Wei Xu<sup>4\*</sup> (1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 2. International Research Center for Medicinal Administration, Peking University, Beijing 100191, China; 3. Yuquan Hospital of Tsinghua University, Beijing 100049, China; 4. Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China)

**Abstract Objective:** Evaluate the economy of Qianggu Capsule (QC) in the treatment of primary osteoporosis (POP), so as to provide a reference for the rational allocation of medical medication resources. **Methods:** In this study, Treeage Pro software was used to analyze the cost-effectiveness of QC vs Alfacalcidol Capsule (AC) intervention POP. The cost parameters were obtained from the Menet database and related literature. At the

基金项目: 国家重点研发计划项目(编号 18YFC1707400)

作者简介: 崔鑫 Tel: 13141032911; E-mail: xinrobertcm@hotmail.com

通信作者: 谢雁鸣 Tel: 13911112416; E-mail: ktzu2018@163.com

魏戌 Tel: 13488716557; E-mail: weixu.007@126.com

same time, the short-term economy of the two treatment schemes was evaluated according to the clinical efficacy obtained by a Meta-analysis, and the intervention time simulated by the model was 6 months. The robustness of the results of this study was verified by single factor sensitivity analysis and probabilistic sensitivity analysis.

**Results:** The results of basic analysis showed that the ICER of the two groups was 2867.26 yuan. That is, compared with AC, it would cost 2867.26 yuan more to treat one more effective POP patient with QC. When the patient's personal willingness to pay price was higher than 2867.26 yuan, the probability of economic efficiency in QC group was better than that in AC group. The results of sensitivity analysis verified the robustness of the results of basic analysis. The clinical efficacy, drug unit price and patient medication compliance of the QC group had a certain impact on the results of the study. When the patients were willing to pay a price of more than 2750 yuan, the intervention plan with higher economic probability was consistent with the results of the basic analysis.

**Conclusion:** When the price of individual willingness to pay is higher than 2750 yuan, QC is more economical than AC in improving pain and bone mineral density for POP patients.

**Keywords:** Qianggu Capsule; pharmacoeconomic evaluation; osteoporosis; cost-effectiveness analysis; decision tree model

原发性骨质疏松症 (Primary Osteoporosis, POP) 是一种全身性骨病, 临床特征主要表现为骨量减少, 骨的组织微结构失衡, 致使骨骼的脆性增加, 进而导致患群更易骨折<sup>[1]</sup>。POP与人的年龄增长有关, 虽可见于任何年龄的患者, 但绝经后的女性和50岁以上的男性在临床上更为多见<sup>[2]</sup>。有流行病学研究显示: POP在中国老年人群 (60岁以上) 中的总体患病率达36%。同时, 由于雌激素水平的影响, 绝经期女性的POP发病率明显高于男性; 其中男性的POP发病率为23%, 女性POP的发病率达49%<sup>[3]</sup>。到2050年, 中国POP和骨质流失、骨量减低的患病人数预计将增至5.333亿<sup>[4]</sup>。另外, 骨骼缺乏维生素D和钙、骨质量差、容易跌倒等生理因素和社会因素致使老年人会有更高的病死率及骨折的风险。随着人口老龄化的形势日益严峻, 中国POP的患者数量还将持续增长。因此, 应及早制定出安全高效且经济的干预方案, 以改善患者的生活质量, 减轻患者和社会的经济负担<sup>[5]</sup>。

强骨胶囊 (Qianggu Capsule, QC) 是治疗POP及骨量减少的单一植物提取物 (骨碎补) 类国家重点新产品, 研发人员根据多年临床经验, 经特殊工艺提取其有效部位制成。QC具有补肾、壮骨、强筋、活血、止痛的功效, 临床可以用于POP、骨关节炎等病的治疗<sup>[6-7]</sup>。QC作为临床指南推荐的中成药<sup>[8-9]</sup>, 前期已开展并完成多项上市前及上市后

相关研究, 因此, 其有效性、安全性已有相关证据支持<sup>[10-13]</sup>, 但目前其开展的相关研究中尚缺乏对QC的经济性评价, 因此, 本研究基于1项公开发表的Meta分析<sup>[14]</sup>来评价QC干预POP的经济性, 明确QC的内在优势及其经济性价值, 以期为医疗卫生资源的合理配置、临床合理用药提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究角度

本研究的评价视角为卫生体系视角, 成本主要涵盖直接医疗成本。

### 1.2 研究对象

中国的POP患者, 源于该项公开发表的Meta分析<sup>[14]</sup>, 试验组234例, 对照组208例。患者的诊断标准主要根据中华医学会发布的《POP诊治指南》进行制定<sup>[15]</sup>。本研究纳入的是符合诊断标准的老年患者或绝经后女性患者。

### 1.3 干预措施

试验组: QC治疗

对照组: AC治疗

### 1.4 模型结构

本研究采用决策树模型对QC vs AC干预POP进行成本效果分析。将患者的初始用药时间设定为模型的起点, 将患者的停药时间设定为模型运行的终点, 模型模拟的干预时间为6个月。决策树模型结构如图1所示。

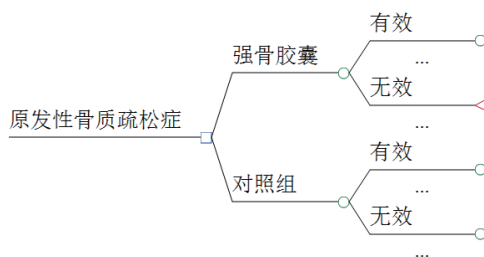


图1 决策树模型结构

### 1.5 成本参数

根据文献报告<sup>[14]</sup>, 本研究中2组治疗方案安全性较好, 试验组并未增加患者的不良反应发生风险, 两组不良反应无统计学差异, 因此, 本研究未纳入处理不良反应的衍生成本。

#### 1.5.1 药品成本

两组干预方案的成本主要为QC和AC的药品费用。QC和AC的药品价格及其波动变化值从米内网数据库获得。用药剂量参照POP疗效来源的临床研究<sup>[14]</sup>进行设定, 即QC每天用药3次, 每次用药1粒; AC每天用药2次, 每次用药1粒, 两组均连续用药6个月, 药品费用如表1、表2所示。

表1 QC 药品成本信息

指标	最小值	基础值	最大值	参数来源
QC 单价 / (元·粒 <sup>-1</sup> )	1.75	2.46	4.33	米内网数据库
日费用 / 元	5.25	7.38	12.99	
6个月总费用 / 元	945	1328.4	2338.2	

表2 AC 药品成本信息

指标	最小值	基础值	最大值	参数来源
AC 单价 / (元·粒 <sup>-1</sup> )	1.3	2.52	3.45	米内网数据库
日费用 / 元	2.6	5.04	6.9	
6个月总费用 / 元	468	907.2	1242	

#### 1.5.2 不同干预措施的直接医疗成本

本研究的评价角度选定为卫生体系角度, 因此纳入考量的医疗成本主要涵盖POP患者在诊疗过程中的直接医疗成本 (Direct Medical Costs, DMC)。两组患者的DMC主要为POP的检查成本及

用药成本。

本研究统计的检查成本以2022年中国中医科学院望京医院骨密度检查费用为例, 两组患者的DMC见表3。

表3 不同干预措施的 DMC

成本	试验组 / 元	对照组 / 元	参数来源
检查成本	120	120	2022年北京三甲医院双光能 X 线骨密度检查费用
药品成本	1328.4	907.2	
合计	1448.4	1027.2	

### 1.6 效果参数

本研究的效果参数来源于公开发表的1项Meta分析,以两组干预措施的POP临床疗效作为效果

参数,见表4。判定为临床有效的标准<sup>[16]</sup>:腰背疼痛症状有明显的好转,原症状分数下降 $\leq 2/3$ ,且 $\geq 1/3$ ;或骨密度值提升 $<0.05 \text{ g} \cdot (\text{cm}^2)^{-1}$ 。

表4 各干预措施的效果参数

组别	最小值 /%	基础值 /%	最大值 /%	参数来源
试验组	84.67	89.13	93.59	郭连州等, 2018 <sup>[14]</sup>
对照组	70.72	74.44	78.16	

### 1.7 贴现率

本研究的临床干预周期为6个月,模型模拟的成本和效果周期小于1年。因此,根据指南规定,不对本研究的效果和成本参数进行贴现<sup>[17]</sup>。

## 2 分析方法

基于Treeage Pro 2018.2.1软件,本研究构建了POP治疗方案的决策树模型,通过对两组干预方案进行成本效果分析,比较两种用药方案的经济性。通过增量成本效果比(Incremental Cost-effectiveness Ratio, ICER)来展示基础分析的结果。同时,通过敏感性分析对基础分析结果的稳健

性进行验证,本研究将患者用药依从性、QC的药品单价、对照组的治療成本、两组效果参数、患者服药天数作为敏感性参数进行分析;参考概率敏感性分析的患者个人意愿支付价格(Willingness to Pay, WTP)对WTP阈值进行设定,并据此比较得出两组干预方案的经济性。

本研究患者服药天数、对照组的治療成本的参数变化区间使用基础值 $\pm 10\%$ 进行设定,两组干预方案的POP临床疗效参数变化区间以基础值 $\pm 5\%$ 进行设定。各参数的敏感性分析设定见表5。

表5 敏感性分析参数设定

参数	最小值	基础值	最大值	分布
QC 单价 / (元·粒 <sup>-1</sup> )	1.75	2.46	4.33	Gamma
患者用药依从性 / 粒	2	3	3	Uniform
患者服药天数 / 天	162	180	198	Uniform
对照组治疗成本 / 元	924.48	1027.2	1129.92	Gamma
试验组效果参数 /%	84.67	89.13	93.59	Beta
对照组效果参数 /%	70.72	74.44	78.16	Beta

## 3 结果

### 3.1 基础分析结果

试验组的DMC为1448.4元,效果为89.13%;对照组的成本 and 效果分别为1027.2元和74.44%,干预4周后,试验组的医疗成本比对照组高( $\Delta C = 421.2$ 元),但其健康产出同样高于对照组( $\Delta E$

$=14.49\%$ ),由表6可知,两组的ICER值为2867.26元,即相比于对照组,试验组使用QC每多治疗1例有效的POP患者需多花费2867.26元。当患者的WTP高于2867.26元时,试验组干预方案在改善POP患者疼痛及骨密度方面的经济性优于AC组。

表6 成本-效果分析结果

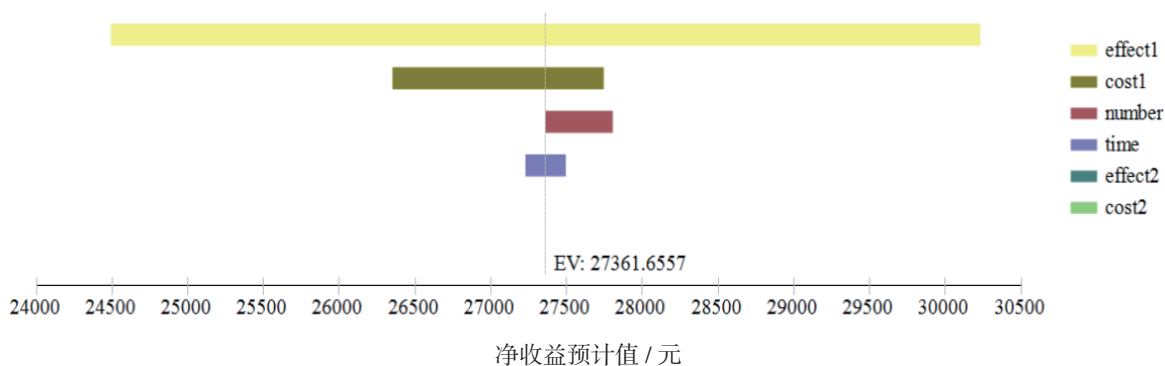
组别	成本 / 元	效果	增量成本 / 元	增量效果	ICER
试验组	1448.4	89.13%	421.2	14.69%	2867.26
对照组	1027.2	74.44%	-	-	-

### 3.2 敏感性分析结果

#### (1) 单因素敏感性分析

如图2所示, 试验组的临床疗效对研究结果影

响最大, 同时, QC的单价、患者用药的依从性、服药天数对结果也有一定影响。其余参数对基础分析结果无明显影响。



cost1:QC 药品单价; cost2: 对照组治疗成本; number: 患者用药的依从性; time: 患者的用药天数;  
effect1: 试验组的 POP 临床疗效; effect2: 对照组的 POP 临床疗效。

图2 单因素敏感性分析结果

#### (2) 概率敏感性分析

将各参数的敏感性分析设定输入Treeage Pro 软件, 并设定运行蒙特卡洛模拟 (Monte Carlo Simulation, MCS) 1000次, 即可绘制成本效果可接受曲线。本研究的WTP变化区间设定为0~5000

元, 由图3可知, 当患者的WTP低于2750元时, 对照组干预方案具有经济性概率的更高 (>50%), 当患者的WTP高于2750元后, 则试验组干预方案具有经济性的概率更高。MCS结果验证了基础分析 ICER值的稳健性。

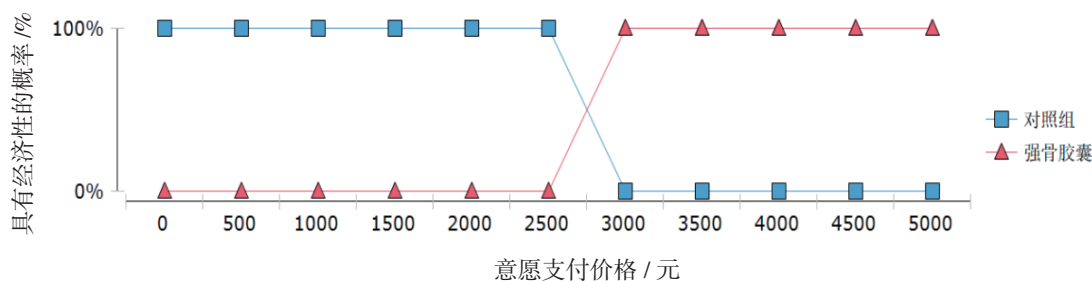


图3 成本-效果可接受曲线

同时, 由图4可知, 在1000次MCS中, 66.3% 的ICER值的散点位于WTP线下方, 因此, 患者的WTP大于2750元时, 试验组具有经济性的概率更高

(始终在50%以上), 同样验证了基础分析ICER值的稳健性。

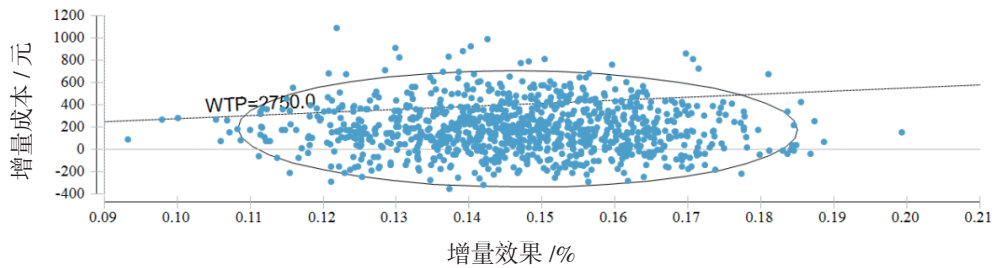


图4 增量成本 - 效果散点图

## 4 讨论

### 4.1 小结

本研究基于卫生体系角度,根据1项公开发表的Meta分析构建了QC vs AC干预POP的决策树模型,比较POP患者选用两种治疗方案的经济性。结果显示,对POP患者用药干预4周后,试验组的医疗成本较高,临床效果也更好,ICER值为2867.26元,约为0.08倍2021年人均可支配收入<sup>[18]</sup>。敏感性分析结果验证了基础分析ICER值的稳健性,试验组的临床疗效、QC的单价、患者用药的依从性对研究结果有较大影响,当患者的个人意愿支付价格高于2750元时,具有更高经济性概率的干预方案同基础分析结果一致。因此,当患者的个人意愿支付价格高于2750元时,POP患者选用QC比AC在改善疼痛及骨密度方面更具有经济性。

本研究单因素敏感性分析的旋风图显示,试验组的改善腰背痛和骨密度的临床疗效对研究结果影响最大,临床疗效数据的精准测量需要更多大样本、高质量的真实世界循证研究作为证据支撑,若同期收集成本数据还可以基于患者个体数据进行精准经济性评价,进而可以更好地精准评价QC治疗POP患者不同证候的临床经济性、安全性和疗效。同时,QC的单价和患者用药的依从性对研究结果也有一定影响。一方面,对于药品价格的监管、提升重点疾病的医保覆盖率,建议医保部门加强市场监管,促进医疗体系中卫生资源的合理配置与再配置;另一方面,临床也应加强POP患者用药的健康知识宣教,以提高患者用药的依从性。

### 4.2 研究意义

根据2021年《中成药治疗骨质疏松症临床应用指南》<sup>[8]</sup>,多种中成药广泛用于治疗POP,有关中成药防治POP的Meta分析和相关临床研究结果显示,中成药对于改善POP患者的临床疗效,诸如腰背疼痛症状改善、骨密度值提升、提高患者健康获

益等方面有一定作用<sup>[24]</sup>,但相关的经济性评价报道并不多见。

与传统复方中成药相比,QC在处方、工艺和质控水平上具有较高的创新性,其活性成分明确,特征图谱有严格的质量控制<sup>[19-20]</sup>,主要药理作用包括改善骨生物力学特性(如促进成骨、抑制破骨、调节骨代谢)、止痛、抗炎、改善微循环等。临床应用QC能显著改善骨质疏松患者肾阳虚证候,如腰背疼痛、下肢抽筋、乏力畏寒等,尤其对骨质疏松引起的骨痛症状可以快速有效的缓解;同时,其所含成分安全性良好,可长期服用,利于降低远期骨折风险和死亡率<sup>[21-27]</sup>。本研究显示,QC可以有效改善POP患者腰背疼痛症状和骨密度,临床症状得以更好的缓解,从而可以降低患者的远期用药成本、误工成本、家庭照顾成本等直接和间接成本,提升健康收益,进而可以减少医疗系统的卫生资源消耗,有效提高医药资源的配置和利用效率,促进临床用药的安全、优效、经济。

### 4.3 局限性与展望

本研究Meta分析在临床有效率结局指标中,纳入原始研究的样本量有限,数据外推性有待更多大样本高质量的真实世界循证临床研究加以验证。此外,受限于数据的可获得性,一方面本研究效果参数来源的文献未明确纳入受试者人群是否为肾阳虚证患者,因此,无法进行中医证候经济性的分层分析;另一方面,POP属于慢性退行性疾病,随着疾病的进展可能会衍生更多的合并疾病或症状,给患者带来的疾病负担及由此带来的医疗成本基于本研究构建的模型尚不能计算,本研究仅就患者临床有效率这一指标进行了短期的成本效果分析,后期仍有必要对于POP患者治疗后远期的健康状态进行监测,并可以结合患者生存质量效用值和Markov模型进行远期干预的经济性评价,进而提高经济性评价结果的精确性和外推性。

## 参考文献：

- [1] Li X, Yin Z, Li X, et al. Efficacy of Moxibustion for Primary Osteoporosis: A Trial Sequential Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022 (9): 1268876.
- [2] Loures MAR, Zerbini CAF, Danowski J, et al. Guidelines of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis and treatment of osteoporosis in men[J]. Rev Bras Reumatol Engl Ed, 2017, 57 (Suppl 2): 497-514.
- [3] 宁传荣, 李倩. 维生素K在骨质疏松症治疗中的临床研究进展[J]. 沈阳医学院学报, 2022, 24 (1): 76-80.
- [4] 胡军, 张华, 牟青. 骨质疏松症的流行病学趋势与防治进展[J]. 临床荟萃, 2011, 26 (8): 729-731.
- [5] 夏维波, 章振林, 林华, 等. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25 (3): 281-309.
- [6] Huang AY, Xiong Z, Liu K, et al. Identification of Kaempferol as an OSX Upregulator by Network Pharmacology-based Analysis of Qianggu Capsule for Osteoporosis[J]. Front Pharmacol, 2022 (9): 1011561.
- [7] 张琴. 强骨胶囊联合早期量化功能锻炼对老年膝关节骨性关节炎患者NF- $\kappa$ B通路的影响[J]. 西部中医药, 2021, 34 (10): 135-138.
- [8] 中成药治疗骨质疏松症临床应用指南(2021年)[J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42 (4): 393-404.
- [9] 宋徽江, 刘怀磊, 庄康璐. 基于原发性骨质疏松诊疗指南的社区骨质疏松防治路径开发研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24 (28): 3548-3554.
- [10] 李旭艳. 强骨胶囊治疗类风湿性关节炎并发骨质疏松的临床效果及安全性分析[J]. 内蒙古中医药, 2021, 40 (7): 58-59.
- [11] 阳世贤, 邓芳文, 孙德贵, 等. 强骨胶囊联合常规抗骨质疏松药物治疗骨质疏松性骨折有效性的Meta分析[J]. 海峡药学, 2021, 33 (6): 98-102.
- [12] 笄巍伟, 唐德志, 金镇雄, 等. 强骨胶囊对去势后小鼠骨质疏松性骨折愈合的影响[J]. 中成药, 2020, 42 (4): 1044-1047.
- [13] 章轶立, 魏戌, 谢雁鸣, 等. 骨碎补总黄酮(强骨胶囊)治疗绝经后骨质疏松症大鼠实验的系统评价[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25 (12): 1700-1706.
- [14] 郭连州, 王培民. 强骨胶囊与钙相关制剂治疗原发性骨质疏松症有效性及安全性的系统评价[J]. 国际中医中药杂志, 2018, 40 (5): 418-422.
- [15] 原发性骨质疏松症诊治指南(2011年)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4 (1): 2-17.
- [16] 王健, 张维康, 王朝晖. 强骨胶囊治疗绝经后骨质疏松症28例[J]. 医药导报, 2007 (11): 1325-1327.
- [17] 王李婷, 彭六保, 彭焯, 等. 2020年版和2011年版中国药物经济学评价指南比较分析[J]. 中国药物经济学, 2021, 16 (3): 5.
- [18] 崔鑫, 韩晟, 刘峒, 等. 基于一项前瞻性真实世界队列研究的芪龙胶囊治疗缺血性脑卒中的成本-效果分析[J]. 中国中药杂志, 2022, 47 (11): 3111-3117.
- [19] 卢估, 李兆奎. 强骨胶囊的薄层色谱鉴别[J]. 浙江中医杂志, 2014, 49 (5): 386.
- [20] 李兆奎, 李美琴, 王台芳, 等. RP-HPLC法测定强骨胶囊中补骨脂素和异补骨脂素的含量[J]. 中药新药与临床药理, 2008 (1): 61-62.
- [21] 谢俊大. 强骨胶囊临床应用概况[J]. 北京中医药, 2014, 33 (10): 797-799.
- [22] 胡永红, 李丽春, 梁燕, 等. 中医药治疗肾虚型骨质疏松症研究进展[J]. 河北中医药学报, 2012, 27 (4): 42-43.
- [23] 谢雁鸣, 崔天红, 高蕊, 等. 强骨胶囊治疗原发性骨质疏松症(肾阳虚证)的临床研究[J]. 中药新药与临床药理, 2000 (4): 197-201, 254.
- [24] 张雯, 谢雁鸣. 强骨胶囊上市后临床应用文献分析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19 (3): 313-315.
- [25] 胡咏新. 从衰老角度研究强骨胶囊干预老年性骨质疏松的疗效及机制[D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- [26] 李明贺, 王阳, 廖囡囡, 等. 药物干预下骨质疏松大鼠正畸牙移动中TGF- $\beta$ 1表达的变化[J]. 上海口腔医学, 2017, 26 (1): 17-20.
- [27] 黄圣良, 程玉兰, 马翰斐. 雷尼酸锶联合强骨胶囊对大鼠骨质疏松性骨折骨愈合影响的实验研究[J]. 中国医学创新, 2014, 11 (15): 33-37.

(收稿日期 2022年10月19日 编辑 肖妍)