

基于决策树模型的注射用血栓通（冻干）治疗急性缺血性中风气滞血瘀证的成本效果分析

崔鑫¹，耿洪娇¹，韩晟^{2*}，谢雁鸣^{1*}（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）

摘要 目的：评价注射用血栓通（冻干）干预急性缺血性中风的经济性，以期为卫生医疗用药资源的合理配置提供经济学参考依据。方法：采用Treeage Pro软件构建了注射用血栓通（冻干）+常规治疗vs常规治疗干预急性缺血性中风气滞血瘀证的决策树模型，成本参数来源于米内网数据库和最新发表的相关文献，同时根据一项公开发表的随机对照研究得出效果参数（临床有效率）评价2种治疗方案短期内的经济性，模型模拟的时间跨度为14天。通过单因素敏感性分析（旋风图）、概率敏感性分析（增量成本效果散点图、成本-效果可接受曲线），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6589.15元，约为0.20倍2020年人均可支配收入。即相比于对照组，注射用血栓通（冻干）组每多治疗1例有效的急性缺血性中风气滞血瘀证患者需多花费6589.15元，当患者的意愿支付价格高于6589.15元时，试验组更具有经济性的概率优于对照组。敏感性分析结果验证了基础分析结果的稳健性。结论：假定人均可支配收入（2020年）作为患者的个人意愿支付价格，急性缺血性中风气滞血瘀证患者使用注射用血栓通（冻干）联合常规治疗比单用常规治疗具有经济性的概率更高。

关键词：药物经济学；急性缺血性中风；气滞血瘀证；注射用血栓通（冻干）；成本效果分析

中图分类号：R95 文献标识码：A 文章编号：1002-7777(2023)08-0905-08
doi:10.16153/j.1002-7777.2023.08.007

Cost-effectiveness Analysis of Xueshuantong Injection (Lyophilized) in the Treatment of Acute Ischemic Stroke with Qi Stagnation and Blood Stasis Syndrome Based on Decision Tree Model

Cui Xin¹, Geng Hongjiao¹, Han Sheng^{2*}, Xie Yanming^{1*} (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)

Abstract Objective: To evaluate the economy of Xueshuantong Injection (lyophilized) in the intervention of patients with acute ischemic stroke, in order to provide economic references for rational allocation of health and medical drug resources in clinic. **Methods:** In this study, Treeage Pro software was used to build a decision tree model of Xueshuantong Injection (lyophilized) + conventional treatment vs conventional treatment for the

基金项目：国家重点研发计划项目（编号2018YFC1707400）

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

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

韩晟 Tel: 13810048505; E-mail: hansheng@bjmu.edu.cn

intervention of acute ischemic stroke with Qi stagnation and blood stasis syndrome. The cost parameters were derived from the Menet database and the latest published relevant literature. The short-term economics of the two treatment regimens were evaluated based on an effect parameter (clinical response rate) from a published randomized controlled study. The time span of the model simulation was 14 days. The robustness of this study results was verified by single factor sensitivity analysis (cyclone diagram) and probability sensitivity analysis (incremental cost effect scatter plot and cost-effect acceptability curve). **Results:** The results of basic analysis showed that the ICER of the two groups was 6589.15 yuan, about 0.20 times the per capita disposable income in 2020. Namely, compared with the control group, Xueshuantong Injection (lyophilized) group needed 6589.15 yuan more for each case of additional effective acute ischemic stroke patient with Qi stagnation and blood stasis syndrome. At this point, if the patient was willing to pay more than 6589.15 yuan, the probability of being more economical in the experimental group was better than that in the control group. Sensitivity analysis results showed that the basic analysis results of this study were robust. **Conclusion:** Based on the assumption that per capita disposable income in 2020 as the patients' personal willingness to pay the price, it is more economical to use Xueshuantong Injection (lyophilized) in combination with conventional treatment than conventional treatment alone in acute ischemic stroke patient with Qi stagnation and blood stasis syndrome.

Keywords: pharmaco-economic; acute ischemic stroke; qi stagnation and blood stasis syndrome; Xueshuantong Injection (lyophilized); cost-effectiveness analysis

中风是对人类健康有严重影响的全球性公共卫生问题,可分为缺血性和出血性中风两大类^[1],其中缺血性中风(Ischemic Stroke, IS)约占80%^[2]。IS是由于供血障碍导致脑部缺血缺氧,发生脑组织坏死或软化,导致脑部局限性梗死的疾病^[3],动脉粥样硬化是其主要的病理机制^[4]。有研究显示,中风在全球死因中排名第二,同时也是导致患者残疾的主要原因^[5]。全球疾病负担组2020年发布的调查结果显示,中风的疾病负担由1990年的第五名已跃升到了2019年的第三名,同时,50岁以上人群的中风疾病负担仍位居世界第二^[6-7]。

注射用血栓通(冻干)[Xueshuantong Injection (Lyophilized), XIL]的主要成分为三七总皂苷,具有通脉活络、活血祛瘀的功效,临床主要用于瘀血阻络型中风偏瘫等心脑血管疾病^[8]。XIL作为临床指南推荐的中成药^[9],前期已开展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^[10-14],但目前开展的相关研究中尚缺乏对XIL的经济性评价。因此本研究基于1项已发表的随机对照研究^[15]来评价XIL干预急性IS的经济性,明确XIL的内在优势及其经济性价值,以期为卫生资源合理配置、临床合理用药提供经济学参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究角度

本研究从全社会角度出发,成本包括直接成本和间接成本。

1.2 研究对象

中国的急性IS患者。在该项随机对照研究中,试验组和对照组各310例^[15],患者的中医诊断标准主要依据国家中医药管理局1996年发布的《中风病诊断疗效评定标准(试行)》^[16],同时中医辨证分型为气滞血瘀型。患者的西医诊断标准主要依据中华医学会1995年发布的《各类脑血管疾病诊断要点》^[17]。

1.3 干预措施

试验组:XIL+常规治疗。

对照组:常规治疗(调脂稳斑、抗凝、改善微循环、保护线粒体等;对于合并有糖尿病、高血压等基础疾病的患者,予以相应的降糖、降压、维持内环境稳定等治疗^[18])。

1.4 模型结构

本研究采用决策树模型对XIL+常规治疗vs常规治疗干预急性IS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。决策树模型结构如图1所示。

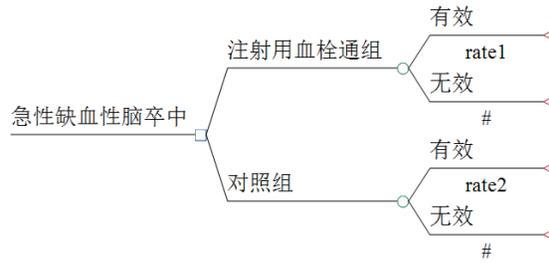


图1 决策树模型结构图

1.5 成本参数

根据文献^[15]报告, 本研究中2组治疗方案安全性较好, 2组不良反应差异无统计学意义, 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

XIL的药品价格以2022年中成药省际联盟集中

带量采购公告(第5号)^[19]发布的最新集采中标价格计算每毫克的基础费用值及其波动变化值。用药剂量参照临床有效率来源的临床研究进行设定, 即每天用药1次, 每次500 mg, 连续治疗14天, 药品费用如表1所示。

表1 XIL药品成本信息

指标	最小值	基础值	最大值	参数来源
XIL 单价 / (元 · mg ⁻¹)	0.078	0.085	0.090	
日费用 / 元	39	42.5	45	2022 年中成药省际联盟集中带量采购公告 (第 5 号) ^[19]
14 日总费用 / 元	546	595	630	

1.5.2 不同干预措施的总成本

本研究从全社会角度出发, 医疗总成本包括急性IS患者在诊疗过程中的直接医疗成本 (Direct Medical Costs, DMC) 和间接成本。直接医疗成本即药品成本; 间接成本包括因患病给患者及家庭所造成的经济损失, 例如因病缺勤导致的误工费等。

(1) DMC

XIL组患者的DMC主要为治疗本病的平均成本

及XIL的药品费用, 对照组患者的DMC主要为治疗本病的平均成本。

本病治疗的平均成本来源于文献^[20], 2020年中国环境下IS治疗的平均成本为21160.5元 (波动变化范围为16928.4~25392.6元), 主要包含诊断费、药费、治疗操作费、检查化验费等成本信息。2组患者的DMC见表2。

表2 不同干预措施的 DMC

元

组别	最小值	基础值	最大值
XIL 组	17474.4	21755.5	26022.6
对照组	16928.4	21160.5	25392.6

(2) 间接成本

间接成本按照人力资本法进行计算。本研究按照2组患者均为住院患者进行计算, 误工成本使用2020年全国居民人均可支配工资性收入 (17917元^[21]) 计算, 并使用从临床研究中获得的误工天数

作为患者误工成本计算的权重, 计算2组患者的间接成本, 见表3。

(3) 医疗总成本

将2组患者的DMC与间接成本累加, 即得不同干预措施的医疗总成本, 见表4。

表3 2组患者的间接成本

组别	最小值	基础值	最大值	参数来源
2020年全国居民人均可支配收入/元	14333.6	17917	21500.4	国家统计局 ^[21]
误工天数/天	11	14	17	王天保等, 2019 ^[15]
间接成本/元	431.97	687.23	1001.39	

表4 2组患者的医疗总成本

组别	最小值	基础值	最大值	元
XIL组	17906.37	22442.73	27023.99	
对照组	17360.37	21847.73	26393.99	

1.6 效果参数

本研究的效果参数来源于1项公开发表的随机对照研究,以2组干预措施的临床有效率作为效果

参数。临床判定为有效的疗效评价标准:治疗后NIHSS评分下降20%以上^[15],见表5。

表5 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
XIL组	88.87%	93.55%	98.23%	王天保等, 2019 ^[15]
对照组	80.29%	84.52%	88.75%	

1.7 贴现率

本研究的临床干预周期为14天,模型模拟的成本、效果周期远小于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^[22]。

2 分析方法

基于Treeage Pro 2018.2.1软件,本研究构建了XIL治疗急性IS的决策树模型,通过对2组干预方案进行成本效果分析,比较2种用药方案的经济性。通过增量成本效果比(Incremental Cost-Effectiveness Analysis, ICER)来展示基础分析的结果,参考人均可支配收入(2020年,32189元^[23])

对患者的个人意愿支付价格(Willingness to Pay, WTP)进行设定,并据此比较得出2组干预方案的经济性。同时,通过敏感性分析对基础分析结果的稳健性进行验证,本研究将患者服药依从性、XIL药品单价、IS治疗的平均成本、2组方案的临床有效率、患者服药天数作为敏感性参数进行分析。

本研究IS治疗的平均成本、患者服药天数的参数变化区间使用基础值 $\pm 20\%$ 进行设定,2组干预方案的临床有效率的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详见表6。

表6 各参数的敏感性分析设定

参数	最小值	基础值	最大值	分布
XIL 单价 / (元 · mg ⁻¹)	0.078	0.085	0.090	Gamma
IS 治疗的平均成本 / 元	16928.4	21160.5	25392.6	Gamma
间接成本 / 元	431.97	687.23	1001.39	Gamma
患者用药依从性 /mg	500	250	500	Uniform
患者用药天数 / 天	11	14	17	Uniform
XIL 组效果参数 /%	88.87	93.55	98.23	Beta
对照组效果参数 /%	80.29	84.52	88.75	Beta

3 结果

3.1 基础分析

XIL组的医疗总成本为22442.73元，效果为93.55%；对照组的成本和效果分别为21847.73元和84.52%，XIL组的医疗总成本比对照组高，但其健

康产出同样比对照组高，由表7可知，两组的ICER值为6589.15元，即相比于对照组，XIL组每多治疗1例有效的急性IS气滞血瘀证患者需多花费6589.15元。当患者的WTP高于6589.15元时，XIL组干预方案的经济性优于对照组。

表7 基础分析结果

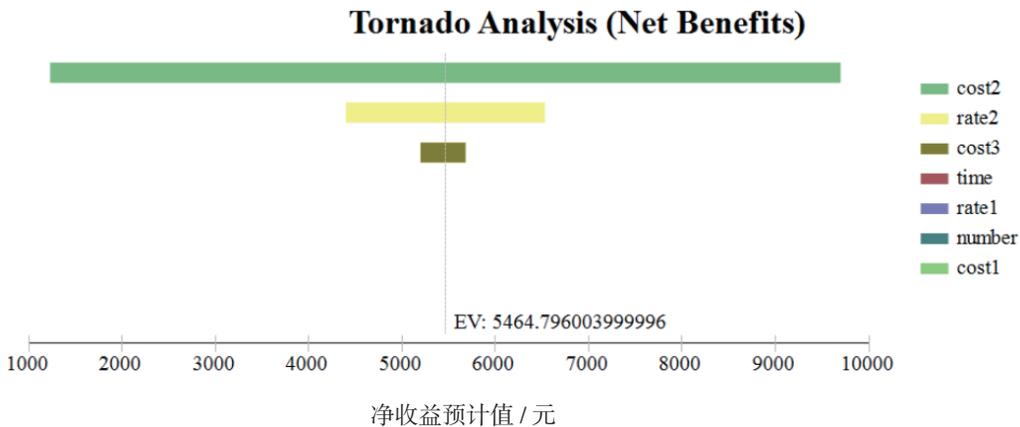
组别	效果 /%	成本 / 元	增量效果 /%	增量成本 / 元	ICER
XIL 组	93.55	22442.73	9.03	595	6589.15
对照组	84.52	21847.73	-	-	-

3.2 敏感性分析

3.2.1 单因素敏感性分析

如图2旋风图所示，IS治疗的平均成本对研究

结果影响最大，同时，对照组的效率参数、间接成本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: XIL 药品单价; cost2: 中风治疗的平均成本; cost3: 间接成本; number: XIL 组患者用药依从性; time: 患者用药天数; rate1: XIL 组有效率; rate2: 对照组有效率。

图2 单因素敏感性分析结果

3.2.2 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0~32189

元,由图3可知,当患者的WTP低于6400元时,对照组干预方案具有经济性的概率更高(>50%),当患者的WTP高于6400元后,则XIL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。

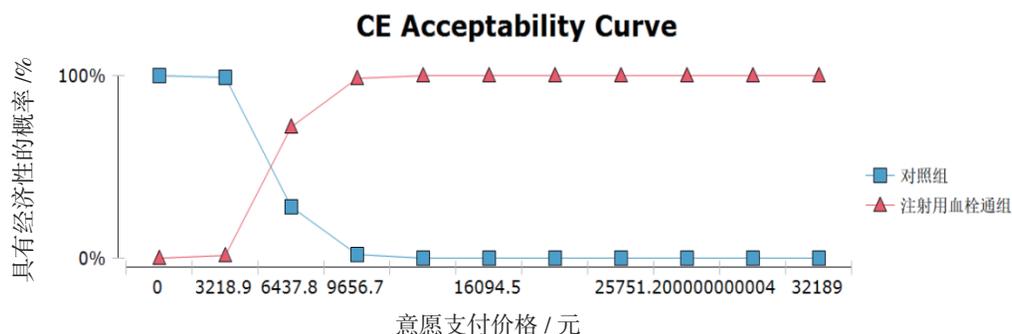


图3 成本 - 效果可接受曲线

同时,由图4可知,在1000次MCS中,ICER值的散点全部在患者的WTP线下方,因此,XIL组

的具有经济性的概率更高,同样验证了基础分析ICER值的稳健性。

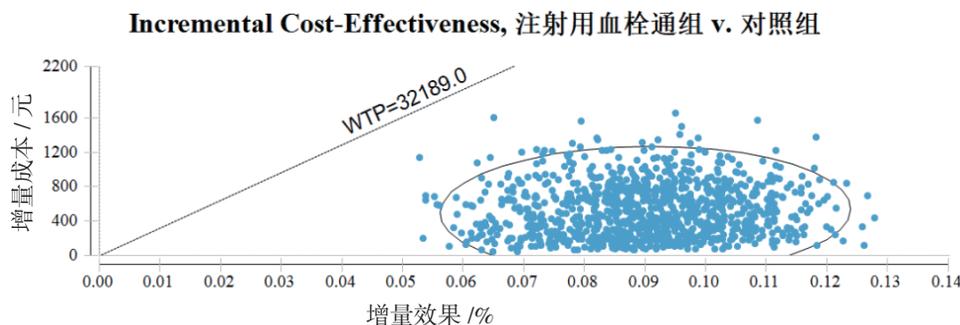


图4 增量成本 - 效果散点图

4 讨论

XIL以三七总皂苷为主要组成成分,具有通络活络、活血祛瘀的功效,该药从血论治脑梗死、冠心病心绞痛及视网膜中央静脉阻塞应用较多,因其成分清楚,用于静脉注射起效快,生物利用度高,临床适用于不能口服给药及危急重症的患者。该药利用传统医药理论与现代生产工艺相结合,虽是以三七总皂苷为主的中药注射剂,但仍体现了“以证统病,异病同治”的中医理论特色^[24-27]。

本研究基于全社会视角,根据1项公开发表的随机对照研究构建了XIL干预急性IS的决策树模型,比较急性IS患者2种治疗方案的经济性。结果显示,对急性IS患者用药干预14天后,IS组的医

疗成本较高,临床效果也更好,ICER值为6589.15元,约为0.20倍2020年人均可支配收入。敏感性分析结果验证了基础分析结果的稳健性。假定人均可支配收入(2020年,32189元)作为患者WTP的参考阈值^[28],本研究ICER值约占设定阈值的20.4%。所以,假定人均可支配收入(2020年)作为患者的WTP,急性IS患者使用XIL联合常规治疗比单用常规治疗具有经济性的概率更高。

目前,XIL已被2017版《中国缺血性中风中成药合理使用指导规范》收录^[9],也是中华中医药学会《冠心病稳定型心绞痛中医诊疗指南》中心血瘀阻证推荐使用中成药^[29]。相关药理药效学研究显示,XIL可以舒张血管、抗凝,降低大鼠神经功能

评分,改善大鼠在脑缺血后的运动协调能力,从多方面明显改善大鼠脑缺血后的远期行为。该药还可以明显降低血清中TG、TC、LDL-C的水平和纤维蛋白原含量,具有一定的降血脂及抗动脉粥样硬化的作用;对于降血糖、调节神经传导速度、改善糖尿病病变过程中眼及肾脏的微血管的变化亦具有一定的作用^[30-33]。同时,有临床研究^[34-36]显示,XIL联合西医常规疗法干预急性IS在改善神经功能缺损评分、提高日常活动能力评分及临床疗效方面优于单用西医常规疗法。但尚无XIL有关的经济性评价研究报道,因此开展本研究对评价XIL治疗急性IS的经济性有一定参考价值。

本研究假定人均可支配收入(2020年)作为急性IS患者的WTP进行结果分析,经济性结果仍需高质量前瞻性药物经济学成本效用研究进一步验证。同时,受限于公开数据获取途径及时间的限制,本研究患者WTP参考阈值、XIL的药品单价、间接成本计算的居民工资性收入难以统一年份,也是本研究的局限性之一。另外,受限于原始研究数据的来源及可获得性,一方面本研究的全社会评价角度仅考虑了直接医疗成本和间接成本,未纳入直接非医疗成本是本研究的局限性之一;另一方面在效果参数方面,本研究仅就患者治疗后NIHSS评分下降20%以上的有效率指标进行了短期的成本效果分析,后期仍有必要对于缺血性中风患者治疗后远期存在的神经功能缺损、致残、死亡等健康状态进行监测,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,进而提高评价结果的精确性和外推性。

另外,本研究敏感性分析的旋风图显示,IS治疗的平均成本对研究结果影响最大,同时,对照组的效果参数、间接成本对研究结果也有一定影响。一方面,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XIL治疗IS患者不同证候的临床经济性、安全性和疗效。另一方面,对于药品价格的监管和重点疾病的医保覆盖率建议医保部门可以加强市场监管,促进医疗体系中卫生资源的合理配置与再配置。

参考文献:

- [1] Hankey GJ. Stroke[J]. Lancet, 2017, 389(10069): 641-654.
- [2] Sun D, Tiedt S, Yu B, et al. A Prospective Study of Serum Metabolites and Risk of Ischemic Stroke[J]. Neurology, 2019, 92(16): 1890-1898.
- [3] 王淑娟,黄勇军,李方玲,等.从气血辨析缺血性脑梗死的机制及治疗[J].四川中医,2020,38(6):48-50.
- [4] 张婉,王爱平,田英.生物标志物在动脉粥样硬化相关性脑卒中的研究进展[J].中国动脉硬化杂志,2020,28(1):81-86.
- [5] Feigin VL, Nguyen G, Cercy K, et al. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016[J]. N Engl J Med, 2018, 379(25): 2429-2437.
- [6] 张梦妮,李茂婷,职心乐,等.1990-2019年中国动脉粥样硬化心血管病疾病负担变化及其危险因素分析[J].中华流行病学杂志,2021,42(10):1797-1803.
- [7] 施仲伟.回眸过去30年全球和中国的心血管疾病负担及其危险因素——1990年至2019年全球心血管疾病负担及其危险因素报告解读[J].诊断学理论与实践,2021,20(4):349-355.
- [8] 臧传欣.注射用血栓通联合瑞舒伐他汀治疗不稳定型心绞痛的临床研究[J].现代药物与临床,2020,35(3):487-491.
- [9] 高维,王建伟,郭蓉娟.《中国缺血性中风中成药合理使用指导规范》解读[J].中华中医药杂志,2020,35(2):581-584.
- [10] 任珊,李学军,李楠楠,等.西医常规联合注射用血栓通(冻干)治疗急性缺血性卒中的临床研究[J].河北中医,2018,40(6):885-889.
- [11] 张皎玥,刘影刚,王凡立,等.注射用血栓通临床应用合理性分析[J].中国冶金工业医学杂志,2017,34(5):568-569.
- [12] 刘勇.注射用血栓通质量标准化研究[D].武汉:湖北中医药大学,2020.
- [13] 张萍,黄容.注射用血栓通与临床常用输液溶媒的配伍稳定性考察[J].天津中医药,2018,35(4):307-309.
- [14] 宋柳全,陆妙,黎晓亮.药品不良反应178例分析[J].临

- 床合理用药杂志, 2017, 10(4): 119-121.
- [15] 王天保, 杨俊威, 严雁, 等. 注射用血栓通治疗急性缺血性脑卒中的疗效差异研究——基于药物基因组学比较[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(12): 2940-2942.
- [16] 国家中医药管理局. 中风病诊断与疗效评定标准(试行)[J]. 北京中医药大学学报, 1996, 19(1): 55.
- [17] 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379.
- [18] 彭斌, 吴波. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.
- [19] 湖北省医药价格和招标采购管理服务网. 2022年中成药省际联盟集中带量采购公告(第5号)[EB/OL]. (2022-03-30) [2022-08-29]. <http://hbjgzc.com/new/show5920.html>.
- [20] 陈淡芬, 陈康娜, 徐素梅. 2503例脑卒中患者住院费用分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(22): 172, 174.
- [21] 国家统计局. 2020年居民人均可支配工资性收入(元) 报表[EB/OL]. (2021-12-24) [2021-12-24]. <https://data.stats.gov.cn/easyquery.htm?cn=C01&zb=A0A01&sj=2020>.
- [22] 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): 5-8, 15.
- [23] 国家统计局. 2020年居民人均可支配收入(元) 报表[EB/OL]. (2021-04-01) [2021-12-23]. <https://data.stats.gov.cn/search.htm?s==人均可支配收入>.
- [24] 王杉. 注射用血栓通治疗急性脑梗死的临床疗效及安全性[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(36): 4-6, 10.
- [25] 孙运祥, 左韬, 张祝强, 等. 化痰明目复方联合注射用血栓通离子导入治疗气阴两虚型糖尿病视网膜病变疗效观察[J]. 天津中医药大学学报, 2021, 40(6): 744-747.
- [26] 许娟娟, 唐静, 袁秀芝. 基于Apriori模型的关联规则评价注射用血栓通适应证的选择[J]. 中国合理用药探索, 2020, 17(2): 37-39.
- [27] 翁红宇. 注射用血栓通(冻干)治疗稳定型心绞痛临床观察[J]. 医学理论与实践, 2015, 28(1): 39-40.
- [28] 崔鑫, 韩晟, 刘岷, 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.
- [29] 中华中医药学会心血管分会. 冠心病稳定型心绞痛中医诊疗指南[J]. 中医杂志, 2019, 60(21): 1880-1890.
- [30] 王金鑫, 袁庆, 郭虹, 等. 注射用血栓通对糖尿病模型大鼠认知障碍的作用机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(9): 1086-1090.
- [31] 贾壮壮, 赵磊, 陈红阳, 等. 注射用丹参多酚酸配伍注射用血栓通(冻干)通过抑制MMPs对脑缺血再灌注损伤大鼠血脑屏障通透性的影响及机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(19): 135-145.
- [32] 刘蕾, 丁世兰, 陈影, 等. 注射用血栓通抑制血栓形成及其对血流状态影响的研究[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(10): 2446-2453.
- [33] 房雅娜. 血栓通在心脑血管疾病的临床应用进展[J]. 甘肃医药, 2020, 39(12): 1072-1076.
- [34] 霍叶红. 注射用血栓通联合西药对急性脑梗死的疗效[J]. 河南医学研究, 2021, 30(16): 3021-3023.
- [35] 张杰文, 李丹. 注射用血栓通(冻干)治疗急性缺血性脑卒中的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(14): 2235-2237.
- [36] 张歆, 罗勇. 注射用血栓通配合脑苷肌肽治疗急性缺血性脑卒中的疗效及对神经功能、认知功能及日常生活活动能力的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(12): 2983-2986.

(收稿日期 2022年9月13日 编辑 肖妍)