

## 基于Markov模型的银杏叶口服制剂治疗缺血性脑卒中药物经济学评价

戴盈英<sup>1</sup>, 胡晓波<sup>1</sup>, 包颖石<sup>2</sup>, 沈明丰<sup>1</sup>, 徐 蓝<sup>1</sup>, 曹 博<sup>1\*</sup>

1. 苏州大学附属第九人民医院 药学部, 江苏 苏州 215200

2. 苏州大学附属第九人民医院 神经内科, 江苏 苏州 215200

**摘要:** **目的** 评价银杏叶口服制剂联合常规治疗缺血性脑卒中的经济性。**方法** 从卫生体系角度出发, 基于1项随机临床对照研究结果, 构建长期Markov模型, 模拟轻度残疾、中重度残疾、复发及死亡的动态变化。对照组为化学药常规治疗, 试验组为银杏叶口服制剂联合化学药常规治疗。运用TreeAge Pro 2019软件构建药物经济学模型并模拟分析。**结果** 模型模拟13周期后, 试验组的成本和产出分别为202 418.71元和5.15质量调整生命年(QALY); 对照组的成本和产出分别为195 982.73元和4.81 QALY。相比对照组, 试验组的增量-成本效果比(ICER)为18 519.24元(每个QALY), 小于支付意愿阈值。敏感性分析结果显示该经济学评价结果稳定。**结论** 对于缺血性脑卒中的治疗, 相比化学药常规治疗, 银杏叶口服制剂联合化学药常规治疗为具有药物经济学优势的治疗方案。

**关键词:** 缺血性脑卒中; 银杏叶口服制剂; 成本-效用分析; Markov模型; 药物经济学评价

**中图分类号:** R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2023)07-1543-09

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.07.019

## Pharmacoeconomic evaluation of *Ginkgo biloba* oral preparation in treatment of cerebral ischemic stroke based on Markov model

DAI Yingying<sup>1</sup>, HU Xiaobo<sup>1</sup>, BAO Yingshi<sup>2</sup>, SHEN Mingfeng<sup>1</sup>, XU Lan<sup>1</sup>, CAO Bo<sup>1</sup>

1. Department of Pharmacy, Affiliated Ninth Hospital of Soochow University, Suzhou 215200, China

2. Department of Neurology, Affiliated Ninth Hospital of Soochow University, Suzhou 215200, China

**Abstract: Objective** To evaluate the economics of *Ginkgo biloba* oral preparation combined with conventional therapy for patients with cerebral ischemic stroke. **Methods** From the perspective of the health system, based on the results of a randomized clinical controlled study, a long-term Markov model was constructed to simulate the dynamic changes of mild disability, moderate to severe disability, recurrence, and death. The experimental group was treated with *G. biloba* oral preparation combined with normal medication, and the control group was treated with normal medication alone. The cost-utility and sensitivity analysis were performed for two regimens by TreeAge Pro 2019. **Results** After 13 cycles of model simulation, results showed that the cost and output of oral *G. biloba* preparation combined with conventional therapy were 202 418.71 yuan and 5.15 QALY (quality adjusted life years), and the cost and output of the conventional therapy were 195 982.73 yuan and 4.81 QALY, respectively. Compared with control group, the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of the experimental group was 18 519.24 yuan/QALY, and it was less than the willingness to pay threshold. Sensitivity analysis supported the robustness of the results. **Conclusion** For the treatment of cerebral ischemic stroke, compared with the conventional therapy alone, *Ginkgo biloba* oral preparation combined with conventional therapy is a pharmacoeconomic advantageous treatment.

**Key words:** cerebral ischemic stroke; *Ginkgo biloba* oral preparation; cost-utility analysis; Markov model; pharmacoeconomic evaluation

脑卒中已成为全球第2位<sup>[1]</sup>、中国第1位<sup>[2]</sup>致死性疾病, 具有高发病率、高致残率和高死亡率的特点。其中, 缺血性脑卒中占卒中患者总数的75%~

85%, 常遗留认知功能障碍、偏瘫、失语、感觉异常等多种后遗症<sup>[3]</sup>, 对患者躯体功能、社会生活能力和心理健康造成极大负面影响, 给患者和社会带来沉重

收稿日期: 2023-02-15

基金项目: 江苏省药学会天晴医院药学基金项目(编号Q202028); 苏州市第九人民医院科研启动基金课题(YK202113)

第一作者: 戴盈英, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床药理学。E-mail: 522711078@qq.com

\*通信作者: 曹 博, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为药理学及药物经济学。E-mail: wyjane21@163.com

经济负担<sup>[4]</sup>。据推测,2030年我国脑血管疾病发生率将比2010年增加约50%<sup>[5-6]</sup>。根据《中国脑卒中防治报告2020》,我国40岁以上人群的卒中人口标准化患病率由2012年的1.89%上升至2019年的2.58%,2019年脑卒中住院总费用较2004年增长了18.82%<sup>[2]</sup>,因此对脑卒中治疗方案的经济学评价尤为重要。

缺血性脑卒中急性期主要以溶栓、抗血小板、抗凝、降纤、扩容等手段改善血液循环以及神经保护等化学药治疗为主<sup>[7]</sup>,而中药治疗缺血性脑卒中多集中于术后患者的恢复期,主要采用活血化瘀类药物,其多成分、多靶点的特点,能获得更好的治疗效果<sup>[8]</sup>。银杏叶为银杏科植物银杏 *Ginkgo biloba* L. 的叶,银杏叶提取物是从银杏叶中提取的多种成分的混合物,其主要活性成分为黄酮醇苷类和萜类内酯,能通过抗炎、抗氧化、改善能量代谢紊乱和谷氨酸中毒、拮抗血小板活化因子及抑制细胞凋亡等方面保护神经细胞,广泛用于缺血性脑卒中的预防与治疗<sup>[9-10]</sup>。大量的临床试验均表明银杏叶制剂具有较好的耐受性<sup>[11-13]</sup>,多个系统分析研究发现,银杏叶制剂能显著改善患者的神经系统功能且安全性良好<sup>[14-15]</sup>。

目前国内上市的银杏叶制剂类型主要有银杏叶口服制剂和银杏叶注射剂,关于银杏叶注射剂用于缺血性脑卒中的经济学评价已多有报道<sup>[16-18]</sup>,季传平等<sup>[16]</sup>通过多中心评价银杏叶内酯注射液治疗重症缺血性脑卒中评估发现,银杏叶内酯注射液治疗较未接受其治疗的临床效果更佳,成本-效用比更优,更具有经济性。吴晶等<sup>[17]</sup>从全社会角度出发,通过成本-效果和成本-效用分析,发现银杏二萜内酯葡胺注射液用于缺血性脑卒中恢复期的治疗具有经济性。而1项基于真实世界数据的研究<sup>[18]</sup>首次评价了银杏内酯注射液对比舒血宁注射液治疗脑卒中的疗效及长期成本-效用,发现银杏内酯注射液改善患者终点事件的效果更优,具有长期经济学优势。但是,尚未有银杏叶口服制剂治疗缺血性脑卒中的经济学研究以及长期药物经济学评价。根据《口服银杏叶制剂临床应用中国专家共识(2020)》,口服银杏叶制剂推荐用于瘀血阻络证类缺血性脑卒中的治疗<sup>[19]</sup>。本研究基于1项多中心、前瞻性的随机双盲对照研究<sup>[20]</sup>,建立 Markov 模型,评价口服银杏叶制剂用于缺血性脑卒中治疗的长期成本-效用,为临床实践及医疗决策提供科学依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本研究从卫生体系角度,基于1项关于口服银

杏叶制剂联合常规治疗缺血性脑卒中的开放性、多中心、前瞻性的随机临床对照研究<sup>[20]</sup>数据进行分析。试验组为银杏叶制剂联合常规治疗:银杏叶提取物(150 mg,口服,每天3次)联合阿司匹林(100 mg),对照组为阿司匹林(100 mg)常规治疗,连续干预180 d,观察两组治疗30、90、180 d后的认知功能及神经功能评分的改善情况,同时随访卒中后2年内不良反应以及心血管事件的发生率。

### 1.2 纳入标准

①年龄18~80岁;②经CT或MRI确定诊断的发病7 d内的急性缺血性脑卒中患者;③入组时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分在4~20分;④初次或者复发卒中的改良 Rankin 量表(mRS)评分≤1分;⑤配合研究随访各项检查。

### 1.3 排除标准

①有颅内出血或蛛网膜下腔出血病史;②有房颤病史或由CT及MRI确诊的心源性脑栓塞;③低血小板计数,有抗血小板禁忌症或同时服用其他抗血小板药物;④严重的心、肝、肾功能不全,肺部感染,终末期疾病或残疾;⑤严重精神认知障碍;⑥过敏体质或已知对银杏叶成分过敏等。

### 1.4 研究方法

**1.4.1 建立 Markov 模型** 本研究 Markov 模型是基于既往公开发表的文献建立的,来源于国内1项脑卒中相关的临床研究<sup>[21]</sup>。对脑卒中治疗后患者疾病的发生发展进行模拟,基于 mRS 划分为4个 Markov 状态:mRS 评分0~2为1个状态,表示生活可以自理或者轻度残疾;mRS 评分3~5为1个状态,表示患者出现中重度残疾;mRS 评分6分表示患者死亡;另外还有1个为复发状态。4种状态间相互转移关系见图1。

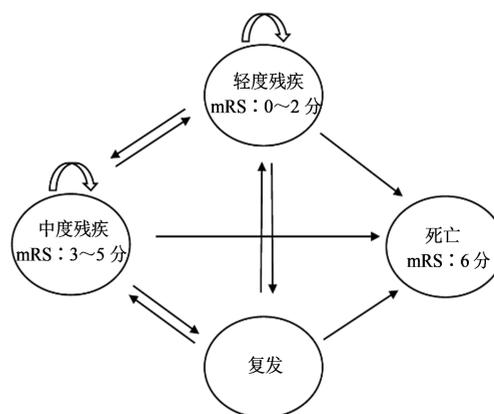


图1 Markov模型  
Fig. 1 Markov model

**1.4.2 Markov模型假设** 关键模型假设:①假设本研究中脑卒中患者复发、死亡等状态间转移概率与脑卒中患者整体人群相同;②假设所有转换概率均为固定值,不考虑动态概率;③假设患者在死亡状态下不会产生额外成本。

**1.4.3 模型参数确定** (1)成本参数:根据选取的研究角度,本研究仅计算直接医疗成本:由药品费用(仅试验组,对照组及试验组常规治疗药物费用计入住院费用),住院费用(包括常规治疗药费、检查费、化验费、床位费及其他相关治疗费用)以及出院后护理费用构成。药品价格来自于药智网(<https://db.yaozh.com/yaopinzhongbiao>)<sup>[22]</sup>,取各类型口服银杏叶制剂最小制剂单位2021年的全国中标均价,见表1。

根据临床试验中口服银杏叶制剂的有效成分:按照黄酮醇苷19.2 mg/萜类内酯4.8 mg,每日3次进行换算,确定银杏叶口服制剂用量(同时为说明书推荐用法用量),确定药物日均费用=Σ单位剂量价格×日给药剂量/Σ银杏叶制剂种类,计算得药物日均费用为6.32元。根据试验服用时间180 d<sup>[20]</sup>,因此药品总成本=日均费用×180,计算得1 137.60元。

根据《中国急性缺血性脑卒中2018》指南推荐<sup>[7]</sup>,急性脑卒中常规治疗包括控制血压、血糖,他汀类降血脂稳定斑块,抗凝、抗血小板、降纤、扩容等改善脑血循环,以及神经保护等,其对应的公立医院平均住院费用<sup>[23]</sup>、出院后护理费用及复发费用均来源于文献报道<sup>[21,24]</sup>,各项成本均根据5%折现率贴现至2021年的价格水平,见表2。由于临床研究结局中<sup>[20]</sup>,试验组与对照组在不良反应及心血管不良事件发生率方面无统计学差异,两组安全性相当,因此本研究不考虑不良反应相关成本。

(2)转移概率参数:本研究基于1项多中心、前瞻性的随机双盲临床对照试验研究<sup>[20]</sup>,得到试验组和对照组状态初始分布概率。假设模型在模拟起始第1周期前所有患者已接受对照组或试验组干

表1 药品价格信息  
Table 1 Drug cost information

药品名称	规格	单价/元	日均费用/元
银杏叶片	19.2 mg/4.8 mg	1.40	4.20
银杏叶分散片	19.2 mg/4.8 mg	0.72	2.16
银杏叶胶囊	19.2 mg/4.8 mg	0.79	2.37
银杏叶软胶囊	19.2 mg/4.8 mg	1.21	3.63
银杏叶丸	19.2 mg/4.8 mg	1.71	5.13
银杏叶颗粒	19.2 mg/4.8 mg	1.15	3.45
银杏叶提取物片	9.6 mg/2.4 mg	1.88	11.28
银杏酮酯分散片	0.15 g	2.43	7.29
银杏酮酯滴丸	10 mg	0.68	8.16
银杏叶滴丸	63 mg	0.41	6.15
银杏叶口服液	30 mL/1 mL:40 mg	0.40	2.40
银杏提取物滴剂	30 mL/1 mL:40 mg	1.75	10.48
银杏叶酊	30 mL/1 mL:40 mg	1.87	11.21
银杏叶滴剂	36 mL/1 mL:40 mg	1.77	10.62

19.2 mg/4.8 mg 为最小制剂单位含有黄酮醇苷及萜类内酯的量;口服液体制剂中每毫升含有黄酮醇苷/萜类内酯为9.6 mg/2.4 mg

19.2 mg/4.8 mg is the amount of flavonol glycosides and terpene lactones per minimum unit of preparation, the content of flavonol glycosides/terpene lactones per milliliter in oral liquid formulations is 9.6 mg/2.4 mg

预,随访180 d后,进入第1周期。由于数据的可获得性,基于mRS评分的Markov模型各状态间的转移概率参考1项大型脑卒中临床研究以及相关文献报道<sup>[21,24]</sup>,见表3。

(3)效用参数:本研究中的健康产出指标采用质量调整生命年(QALY)。计算方法:某一健康状态的生命质量系数×该状态下的生存时间。本研究中各状态的健康效用值来源于公开发表的文献<sup>[25-26]</sup>,见表4。

**1.4.4 循环周期** 由于本研究参考临床随机对照研究中<sup>[20]</sup>人均年龄为64岁,考虑到真实世界人群实际生存年限,故以2021年中国人均期望寿命(77岁)

表2 模型成本参数及来源  
Table 2 Cost and sources of model

成本	均值/元	下限/元	上限/元	数据来源
药品成本 试验组	1 137.60	1 023.84	1 251.36	药智网
对照组	0	0	0	
住院成本	10 315.20	9 283.68	11 346.72	[23]
出院后护理成本 mRS 0~2	10 911.01	9 819.91	12 002.11	[21]
mRS 3~5	16 769.12	15 092.21	18 446.03	[21]
复发治疗成本	34 659.25	31 193.32	38 125.17	[24]

表3 模型转移概率参数及来源

转移概率	均值	下限	上限	数据来源
初始概率 试验组 mRS 0~2	0.906	0.815	0.997	[20]
对照组 mRS 0~2	0.786	0.707	0.865	[20]
试验组 mRS 3~5	0.094	0.085	0.103	[20]
对照组 mRS 3~5	0.214	0.193	0.235	[20]
试验组复发	0.051	0.046	0.056	[20]
对照组复发	0.086	0.077	0.095	[20]
试验组死亡	0	0	0	[20]
对照组死亡	0	0	0	[20]
状态间转移概率 mRS 0~2 到复发	0.10	0.09	0.11	[21]
mRS 0~2 到死亡	0.01	0.01	0.01	[21]
mRS 3~5 到复发	0.14	0.13	0.16	[21]
mRS 3~5 到死亡	0.02	0.01	0.02	[21]
复发到 mRS 0~2	0.40	0.36	0.43	[24]
复发到 mRS 3~5	0.40	0.36	0.43	[24]
复发到死亡	0.21	0.19	0.23	[21]

表4 模型效用参数及来源

疾病状态	效用值	下限	上限	数据来源
mRS 0~2	0.76	0.69	0.82	[25]
mRS 3~5	0.21	0.17	0.26	[25]
死亡	0	0	0	[25]
复发	0.34	0.32	0.36	[26]

减去研究对象平均年龄作为模型运行时限,模拟治疗13年后长期成本-效用,设定研究每个周期长度为1年,共运行13个周期。

**1.4.5 模型贴现** 根据《中国药物经济学评价指南2020版》<sup>[27]</sup>推荐,研究时限为1年以上时应该对成本和健康产出进行贴现,并在0~8%对贴现率进行敏感性分析。本研究采用5%贴现率对成本和健康产出进行贴现,0~8%进行敏感性分析。

**1.4.6 阈值标准** 国内生产总值(GDP)通常作为阈值标准。指南推荐<sup>[27]</sup>:增量成本-效用比(ICER)≤1倍人均GDP,增加成本完全值得;1倍人均GDP<ICER≤3倍人均GDP,增加成本可以接受;ICER>3倍人均GDP,增加成本不值得接受。根据国家统计局(<http://www.stats.gov.cn/sj/>)网站发布的2021年我国人均GDP为80 976元<sup>[28]</sup>,本研究采用3倍人均GDP作为支付意愿阈值,为242 928元。

**1.4.7 敏感性分析** 对结果的稳定性采用单因素以及概率敏感性分析。单因素敏感性分析中,模型

中成本参数设定上浮和下降20%的取值范围,转移概率和效用值参数设定上浮或下降10%取值范围,分析其对ICER的影响,并以龙卷风图呈现结果。概率敏感性分析中,采用蒙特卡洛模拟方法根据各参数概率分布进行模拟,概率敏感性分析结果通过散点图和成本效果可接受曲线呈现。

## 2 结果

### 2.1 队列模拟结果

Markov模型进行循环至第13个周期时,在对照组模型队列中,mRS 0~2患者的比例为39.83%,mRS 3~5患者比例为19.93%,复发患者比例为6.99%,死亡患者比例为33.26%(图2);在试验组模型队列中,MRS 0~2患者的比例为42.19%,MRS 3~5患者比例为18.51%,复发患者比例为7.02%,死亡患者比例为32.28%(图3)。

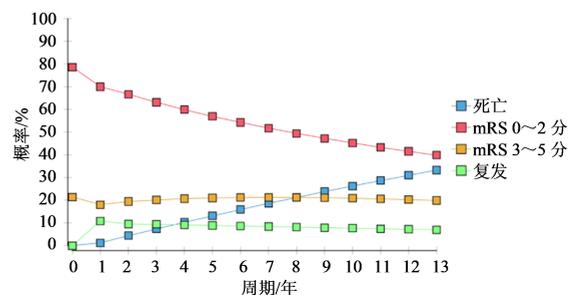


图2 对照组Markov模型中各状态的概率分布  
Fig. 2 Probability distribution of states in Markov model of control group

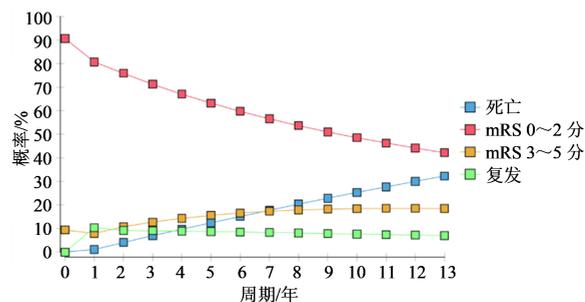


图3 试验组Markov模型中各状态的概率分布  
Fig. 3 Probability distribution of states in Markov model of experimental group

### 2.2 成本-效用分析

基于研究模型计算,模拟治疗13年后结果显示,对照组累计成本为195 982.73元,累计效用值为4.81 QALY;试验组累计成本为202 418.71元,累计效用值为5.15 QALY。与对照组比,试验组治疗的ICER值为18 519.24元(每个QALY),小于支付意愿阈值(242 928元),并且小于1倍人均GDP(80 976元),银杏叶制剂合并常规治疗具有药物经济性,

见表5。

### 2.3 敏感性分析

**2.3.1 单因素敏感性分析** 对模型中的成本参数上浮和下降20%，转移概率和效用值参数上浮或下降10%的取值范围进行调整，观察参数变化对ICER值的影响，做龙卷风图，见图4。单因素敏感性分析结果显示，mRS 3~5状态到死亡概率、mRS 3~5状态到复发概率、复发到mRS 0~2状态概率、mRS 0~2到死亡概率以及mRS 0~2到复发概率以及复发到mRS 3~5状态概率等因素对结果ICER

值影响较大，但参数变化范围内ICER值变化始终小于支付意愿阈值，未影响结果稳定性。

**2.3.2 概率敏感性分析** 采用蒙特卡洛模拟方法，对模型进行1 000次随机抽样，得到银杏叶合并常规治疗对比常规治疗的概率模拟散点图(图5)以及成本效果可接受曲线(图6)。当支付意愿阈值为1倍人均GDP时(80 976元)，银杏叶合并常规治疗更具有成本效用的概率为85.4%，当支付意愿阈值为242 928元时，银杏叶合并常规治疗更具经济学的概率为100%。

表5 两种方案的成本-效用分析

Table 5 Cost-utility analysis of two treatment options

方案	成本/元	效用/QALY	增量成本/元	增量效用/QALYs	ICER/元(每个QALY)
对照组	195 982.73	4.81	—	—	—
试验组	202 418.71	5.15	6 435.98	0.34	18 519.24

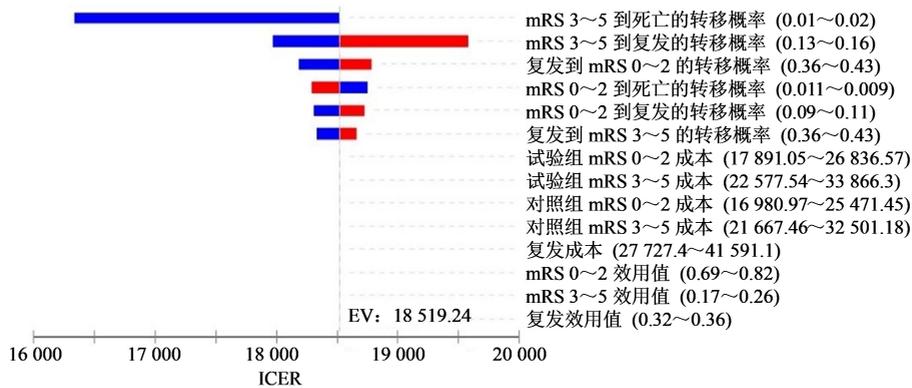


图4 单因素敏感性分析旋风图

Fig. 4 Cyclone diagram of single factor sensitivity analysis

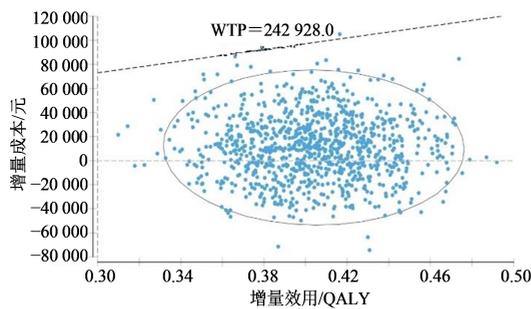


图5 试验组对比对照组的增量成本-效用散点图

Fig. 5 Scatter plot of incremental cost-effectiveness in experimental group and control group

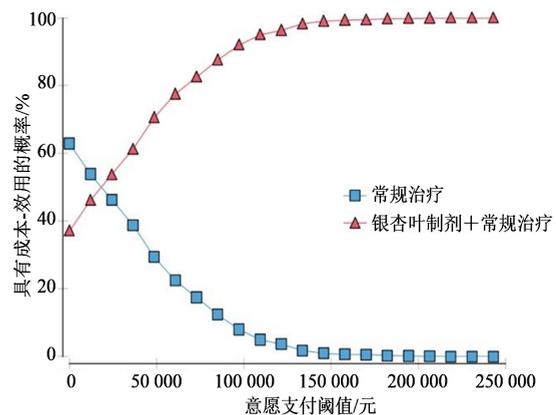


图6 试验组与对照组的成本-效用可接受曲线

Fig. 6 Cost-utility acceptance curve of experimental group and control group

### 3 讨论

本研究应用Markov模型对口服银杏叶制剂合并常规治疗脑卒中中的长期效果进行了经济学评价。结果显示,Markov模拟13个周期后,试验组轻度残疾患者(mRS 0~2)比例高于对照组,中重度残

疾(mRS 3~5)及死亡患者比例明显低于对照组;与对照组相比,试验组的ICER低于1倍人均GDP,具有药物经济学优势。研究通过对模型参数进行相

应变化做单因素敏感性分析,得出mRS 3~5状态到死亡概率、mRS 3~5状态到复发概率、复发到mRS 0~2状态概率、mRS 0~2到死亡概率以及mRS 0~2到复发概率以及复发到mRS 3~5状态转移概率等因素对最终ICER值影响较大。概率敏感性分析结果显示,当意愿支付阈值为3倍GDP时,银杏叶口服制剂联合常规治疗具有经济性的概率为100%,经敏感性分析显示结果具有稳健性。

银杏叶提取物治疗缺血性脑卒中的主要成分为黄酮类、萜类内酯以及有机酸等<sup>[29]</sup>;其中黄酮类化合物通过清除脂质过氧化自由基、羟基、一氧化氮(NO)及O<sub>2</sub><sup>-</sup>等抑制氧自由基与脂质过氧化反应,从而发挥神经保护作用<sup>[9]</sup>;萜内酯类根据其结构又分为二萜类化合物(银杏内酯A、B、C、M、J)和倍半萜类化合物(白果内酯),银杏内酯主要通过抑制血小板聚集、干扰血小板依赖性血栓形成以及改善外周血液循环等途径发挥抗血小板活化因子(PAF)作用,保护脑缺血损伤<sup>[10]</sup>;有机酸大多为香豆酸、阿魏酸、绿原酸等水溶性羧酸类化合物,具有不同程度的神经保护作用<sup>[30]</sup>。另外,研究发现银杏叶提取物能作用于多种信号传导通路发挥神经保护作用,Liu等<sup>[31]</sup>发现白果内酯通过抑制JNK1/2和p38对MAPK信号通路的活化来发挥神经保护作用;Zhang等<sup>[32]</sup>报道了银杏内酯A、B、C可通过激活PI3K/Akt介导的Nrf2和CREB信号通路来改善大鼠缺血再灌注损伤;Chen等<sup>[33]</sup>发现银杏内酯K能通过介导JAK2/STAT3信号通路中VEGF表达促进血管生成,来缓解脑卒中导致的脑损伤。

银杏是世界上最古老的物种之一,我国是银杏种质资源丰富的大国,随着各类银杏叶制剂的不断开发,临床应用也不断扩大,其相关的安全性也受到关注。临床研究显示,银杏叶制剂具有较好的耐受性<sup>[11-13]</sup>,引起不良反应发生率较低,安全性较好,且其主要不良反应多以注射液为主,而口服银杏叶制剂安全性更佳<sup>[34]</sup>。随着2018年以来国家药品耗材集采的推进,中成药将全面纳入集采的步伐也将提速。2021年12月,由湖北省牵头的19个省份组成的中成药省际联盟集采开标,中选价格平均降幅42.27%,而银杏叶口服制剂也进入集采目录,目前已进入实施阶段<sup>[35-36]</sup>。未来随着药品价格降低,本研究中银杏叶口服制剂联合常规治疗的成本减少,在效用值产出不变的情况下,ICER值将进一步降低,药物经济性也将更加明显,从而大大降低患者经济负担。

银杏叶制剂治疗缺血性脑卒中的研究已有较多报道,笔者梳理近年来相关文献发现关于注射剂型应用于脑卒中的研究较多<sup>[18,37-40]</sup>,而基于安全有效性研究结果应用Markov模型进行长期经济学评价的文献仅2篇,其中1篇基于真实世界研究<sup>[18]</sup>,另1篇基于随机对照研究<sup>[37]</sup>。口服制剂较注射剂安全性更佳、不良反应小、耐受性良好且临床使用更为方便,因此银杏叶口服制剂治疗缺血性脑卒中的研究也不断跟进<sup>[20,41-45]</sup>,但其中较多为联合用药,如联合丁苯酞<sup>[41]</sup>、瑞舒伐他汀<sup>[42]</sup>、氯吡格雷<sup>[43]</sup>等。单独评价银杏叶口服制剂疗效的研究中,有2个研究<sup>[44-45]</sup>仅报道了神经功能缺损评分(NHSS),日常生活能力评价(BI)或蒙特利尔认知评分(MoCA),缺乏本研究模型所需mRS评分指标,故本研究最终选取Li等<sup>[20]</sup>研究进行长期经济学评价。

本研究还存在一定局限性:本研究中模型参数大多来自文献报道,尤其效用值参数均是来自国外高收入国家进行的试验,我国尚缺少对应不同mRS状态下的效用值研究报道,因此可能与我国患者的健康效用值产生偏差。对出院后护理及复发成本来自国内较早的文献数据,虽然进行了贴现处理,但仍可能存在一定偏差。由于数据的可获得性,本研究对于不良反应事件相关成本、直接非医疗成本、间接成本及隐性成本等均未纳入分析。在本研究模型中,未考虑Markov状态随时间改变的动态转移概率,可能对结果产生一定影响。另外,本研究是基于1项随机对照临床试验结果进行研究,与真实世界患者用药情形及药物治疗效果可能产生偏差,因此需要展开更多真实世界研究再进一步评价。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Benjamin E J, Blaha M J, Chiuve S E, et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: A report from the American heart association [J]. *Circulation*, 2017, 135(10): e146-e603.
- [2] 王陇德, 彭斌, 张鸿祺, 等. «中国脑卒中防治报告2020» 概要 [J]. *中国脑血管病杂志*, 2022, 19(2): 136-144.  
Wang L D, Peng B, Zhang H Q. Report on stroke prevention and treatment in China, 2020 [J]. *Chin J Cerebrovasc Dis*, 2022, 19(2): 136-144.
- [3] Gaire B P. Herbal medicine in ischemic stroke: Challenges and prospective [J]. *Chin J Integr Med*, 2018, 24(4): 243-246.

- [4] 马蓉, 徐弘扬, 杨锡彤, 等. 急性脑卒中治疗的研究进展 [J]. 重庆医学, 2019, 48(6): 1010-1013, 1017.  
Ma R, Xu H Y, Yang X T, et al. Research progress in treatment of acute stroke [J]. Chongqing Med, 2019, 48(6): 1010-1013, 1017.
- [5] Kim A S, Cahill E, Cheng N T. Global stroke belt: Geographic variation in stroke burden worldwide [J]. Stroke, 2015, 46(12): 3564-3570.
- [6] Moran A, Gu D F, Zhao D, et al. Future cardiovascular disease in China: Markov model and risk factor scenario projections from the coronary heart disease policy model-China [J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2010, 3(3): 243-252.
- [7] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 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.  
Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. Chin J Neurol, 2018, 51(9): 666-682.
- [8] 黄琛凯, 陈卫银, 陈湘东, 等. 中药治疗急性缺血性脑卒中临床药物选择 [J]. 医学理论与实践, 2018, 31(17): 2558-2561.  
Huang C K, Chen W Y, Chen X D, et al. Clinical drug selection of traditional Chinese medicine in treating acute ischemic stroke [J]. J Med Theory Pract, 2018, 31(17): 2558-2561.
- [9] Wang X. Research on effect of ginkgo aglucone flavone to human body organs and immune function [J]. Pak J Pharm Sci, 2014, 27(4 Suppl): 1099-1102.
- [10] Ma S W, Liu X Y, Xun Q R, et al. Neuroprotective effect of Ginkgolide K against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced PC12 cell cytotoxicity by ameliorating mitochondrial dysfunction and oxidative stress [J]. Biol Pharm Bull, 2014, 37(2): 217-225.
- [11] 郑伟然, 韩兆忠, 王正宽, 等. 银杏类制剂安全性研究进展 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21(3): 437-443.  
Zheng W R, Han Z Z, Wang Z K, et al. Research advance in the safety of *Ginkgo biloba* preparation [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2019, 21(3): 437-443.
- [12] Heinonen T, Gaus W. Cross matching observations on toxicological and clinical data for the assessment of tolerability and safety of *Ginkgo biloba* leaf extract [J]. Toxicology, 2015, 327: 95-115.
- [13] Mei N, Guo X Q, Ren Z, et al. Review of *Ginkgo biloba*-induced toxicity, from experimental studies to human case reports [J]. J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev, 2017, 35(1): 1-28.
- [14] Chong P Z, Ng H Y, Tai J T, et al. Efficacy and safety of *Ginkgo biloba* in patients with acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis [J]. Am J Chin Med, 2020, 48(3): 513-534.
- [15] 孟甜甜, 田紫煜, 解小龙, 等. 银杏叶片治疗急性脑梗死临床疗效和安全性的系统评价与Meta分析 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(6): 1537-1546.  
Meng T T, Tian Z Y, Xie X L, et al. Systematic review and Meta-analysis of clinical efficacy and safety of *Ginkgo* Leaf Tablets in treatment of acute cerebral infarction [J]. China J Chin Mater Med, 2021, 46(6): 1537-1546.
- [16] 季传平, 何纯, 李慧琴. 多中心评价银杏内酯注射液治疗重症缺血性脑卒中药物经济学 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(7): 1191-1195.  
Ji C P, He C, Li H Q. Multicenter evaluation on pharmacoeconomics of Ginkgolide Injection in treatment of severe ischemic stroke [J]. Drug Eval Res, 2018, 41(7): 1191-1195.
- [17] 吴晶, 王昕, 刘国恩. 银杏二萜内酯葡胺注射液治疗缺血性脑卒中的药物经济学评价 [J]. 中国药物经济学, 2017, 12(12): 19-24.  
Wu J, Wang X, Liu G E. Pharmacoeconomic evaluation of ginkgolides meglumine injection treating ischemic stroke [J]. China J Pharm Econ, 2017, 12(12): 19-24.
- [18] 郭昭廷, 周黎, 项予良, 等. 基于真实世界数据的银杏内酯注射液治疗脑卒中的疗效及药物经济学评价 [J]. 中国药物经济学, 2021, 16(1): 35-42.  
Guo Z T, Zhou L, Xiang Y L, et al. Clinical effectiveness and economic evaluation of ginkgolide injection in the treatment of cerebral infarction based on real world data [J]. China J Pharm Econ, 2021, 16(1): 35-42.
- [19] 中国医师协会中西医结合医师分会, 国家中医心血管病临床医学研究中心, 中国中医药循证医学中心(心血管病项目组、脑病项目组). 口服银杏叶制剂临床应用中国专家共识(2020) [J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(12): 1424-1429.  
Doctor Branch of Integrated Traditional and Western Medicine of Chinese Medical Doctor Association, National Clinical Medical Research Center for Cardiovascular Diseases of Traditional Chinese Medicine, Evidence-based medicine Center of Traditional Chinese Medicine (Cardiovascular Disease Project Team, Brain Disease Project Team). Chinese experts consensus on clinical application of oral *Ginkgo biloba* preparations (2020) [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2020, 40(12): 1424-1429.
- [20] Li S, Zhang X, Fang Q, et al. *Ginkgo biloba* extract

- improved cognitive and neurological functions of acute ischaemic stroke: A randomised controlled trial [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2017, 2(4): 189-197.
- [21] Pan Y S, Cai X L, Huo X C, et al. Cost-effectiveness of mechanical thrombectomy within 6 hours of acute ischaemic stroke in China [J]. *BMJ Open*, 2018, 8(2): e018951.
- [22] 药智数据. 药品中标信息数据库 [EB/OL]. (2022-03-15) [2022-08-03]. <https://db.yaozh.com/yaopinzhongbiao>. Pharmaceutical intelligence data. Drug bid information database [EB/OL]. (2022-03-15) [2022-08-03]. <https://db.yaozh.com/yaopinzhongbiao>.
- [23] 吴士勇, 国家卫生健康委员会. 2021 中国卫生健康统计年鉴 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2021. Wu S Y. *National Health Commission. 2021 China Health Statistics Yearbook* [M]. Beijing: China Union Medical University Press, 2021.
- [24] 王芳旭, 陶立波, 贾世欢, 等. 缺血性脑卒中溶栓配合机械取栓对比单纯溶栓治疗的卫生经济学评价研究 [J]. *中国医疗保险*, 2019(3): 58-64. Wang F X, Tao L B, Jia S H, et al. Health economic evaluation of intravenous thrombolysis with mechanical thrombectomy compared with intravenous thrombolysis alone on treatment of acute ischemic stroke [J]. *China Health Insur*, 2019(3): 58-64.
- [25] Wang Y L, Pan Y S, Zhao X Q, et al. Recurrent stroke was associated with poor quality of life in patients with transient ischemic attack or minor stroke: Finding from the CHANCE trial [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2014, 20(12): 1029-1035.
- [26] Ganesalingam J, Pizzo E, Morris S, et al. Cost-utility analysis of mechanical thrombectomy using stent retrievers in acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2015, 46(9): 2591-2598.
- [27] 刘国恩. 中国药物经济学评价指南 2020 [M]. 北京: 中国市场出版社, 2020. Liu G E. *China Guidelines for Pharmacoeconomic Evaluations 2020* [M]. Beijing: China Market Press, 2020.
- [28] 国家统计局. 中华人民共和国 2021 年国民经济和社会发展统计公报 [EB/OL]. (2022-02-28). [2022-08-03]. [http://www.stats.gov.cn/xxgk/sjfb/zxfb2020/202202/t20220228\\_1827971.html](http://www.stats.gov.cn/xxgk/sjfb/zxfb2020/202202/t20220228_1827971.html) State Statistical Bureau. 2021 Statistical bulletin of national economic and social development in the people's republic of china [EB/OL]. (2022-02-28). [2022-08-03]. [http://www.stats.gov.cn/xxgk/sjfb/zxfb2020/202202/t20220228\\_1827971.html](http://www.stats.gov.cn/xxgk/sjfb/zxfb2020/202202/t20220228_1827971.html)
- [29] 袁露, 李艺, 徐志猛, 等. 银杏叶提取物治疗缺血性脑卒中的研究进展 [J]. *药学进展*, 2019, 43(6): 468-478. Yuan L, Li Y, Xu Z M, et al. Research progress of *Ginkgo biloba* extract in the treatment of ischemic stroke [J]. *Prog Pharm Sci*, 2019, 43(6): 468-478.
- [30] Guven M, Aras A B, Akman T, et al. Neuroprotective effect of p-coumaric acid in rat model of embolic cerebral ischemia [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2015, 18(4): 356-363.
- [31] Liu J, Wang Q, Yang S L, et al. Electroacupuncture inhibits apoptosis of peri-ischemic regions via modulating p38, extracellular signal-regulated kinase (ERK<sub>1/2</sub>), and c-Jun N terminal kinases (JNK) in cerebral ischemia-reperfusion-injured rats [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 4395-4404.
- [32] Zhang W, Song J K, Yan R, et al. Diterpene ginkgolides protect against cerebral ischemia/reperfusion damage in rats by activating Nrf2 and CREB through PI3K/Akt signaling [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(8): 1259-1272.
- [33] Chen M, Zou W Y, Chen M M, et al. Ginkgolide K promotes angiogenesis in a middle cerebral artery occlusion mouse model via activating JAK2/STAT3 pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 833: 221-229.
- [34] 盖晓红, 刘素香, 任涛, 等. 银杏化学成分、制剂种类和不良反应的研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2017, 40(6): 742-751. Gai X H, Liu S X, Ren T, et al. Advances research on chemical constituents, preparations and adverse reactions of *Ginkgo biloba* [J]. *Drug Eval Res*, 2017, 40(6): 742-751.
- [35] 程芳. 中成药产业闻"机"起舞 [J]. *经济*, 2022(2): 110-111. Cheng F. Traditional Chinese patent medicines industry rises up at the news of 'opportunity.' [J]. *Economy*, 2022(2): 110 - 111.
- [36] 崔丹, 尹适成, 杨赐然. 中成药省际联盟集采的湖北探索 [J]. *中国卫生*, 2022(5): 76-79. Cui D, Yin S C, Yang C R. Hubei exploration of inter-provincial alliance collection of Chinese patent medicines [J]. *China Health*, 2022(5): 76-79.
- [37] Dong Q. Ginkgolide in ischemic stroke patients with large artery atherosclerosis (GISAA): A randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study [J]. *Br J Heart Dis*, 2019, 2: 119-124.
- [38] 于丽波, 王帅, 姜瀛, 等. 银杏内酯注射液联合阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中的效果 [J]. *中国医药导报*, 2019, 16(7): 140-143, 148. Yu L B, Wang S, Jiang Y, et al. The effect of venous thrombolysis treatment of acute ischemic stroke with *Ginkgo* Injection combined with Alteplase [J]. *China*

- Med Her, 2019, 16(7): 140-143, 148.
- [39] 吴勇, 吴应林, 汪声奎. 银杏内酯注射液辅助治疗老年缺血性脑卒中的疗效及对患者神经功能和预后的影响 [J]. 河北医药, 2020, 42(15): 2291-2295.
- Wu Y, Wu Y L, Wang S K. Clinical effects of ginkgolide injection as an adjuvant therapy on cerebral arterial thrombosis in the elderly and its effects on neurological function and prognosis of patients [J]. Hebei Med J, 2020, 42(15): 2291-2295.
- [40] 张艳, 潘广雯, 马莉. 银杏二萜内酯葡胺注射液联合丁苯酞软胶囊治疗急性脑梗死的临床疗效观察 [J]. 实用药物与临床, 2022, 25(6): 503-506.
- Zhang Y, Pan G W, Ma L. Clinical effect of *Ginkgo* diterpenoid lactone glucosamine injection combined with butylphthalide soft capsule in the treatment of acute cerebral infarction [J]. Pract Pharm Clin Remedies, 2022, 25(6): 503-506.
- [41] 李睿钧, 黎翠芬, 黄红芳, 等. 丁苯酞联合银杏叶滴丸治疗缺血性脑卒中后认知功能障碍的效果研究 [J]. 中国现代药物应用, 2022, 16(21): 71-73.
- Li R J, Li C F, Huang H F, et al. Study on the effect of butylphthalide combined with ginkgo leaf dripping pills in the treatment of cognitive dysfunction after ischemic stroke [J]. Chin J Mod Drug Appl, 2022, 16(21): 71-73.
- [42] 杨惠杰, 马宁. 瑞舒伐他汀联合银杏叶治疗脑梗死效果分析 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2019, 29(1): 20-21.
- Yang H J, Ma N. Effect analysis of rosuvastatin combined with *Ginkgo biloba* leaves in the treatment of cerebral infarction [J]. Shenzhen J Integr Tradit Chin West Med, 2019, 29(1): 20-21.
- [43] 王文敏, 刘斯尧, 陈慧. 银杏叶片联合氯吡格雷治疗缺血性脑卒中临床研究 [J]. 新中医, 2019, 51(2): 117-119.
- Wang W M, Liu S Y, Chen H. Clinical study on *Ginkgo biloba* extract combined with clopidogrel for ischemic stroke [J]. J N Chin Med, 2019, 51(2): 117-119.
- [44] 纪红, 潘美妍, 王丹. 银杏酮酯分散片对缺血性脑卒中 NIHSS 评分、血脂水平变化及临床疗效研究 [J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(6): 787-789, 792.
- Ji H, Pan M Y, Wang D. Analysis of changes of NIHSS score, blood lipid level and clinical efficacy of *Ginkgo biloba* extract dispersible tablets in patients with ischemic stroke [J]. Shaanxi Med J, 2018, 47(6): 787-789, 792.
- [45] Cui M, You T Y, Zhao Y W, et al. *Ginkgo biloba* extract EGb 761<sup>®</sup> improves cognition and overall condition after ischemic stroke: Results from a pilot randomized trial [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1147860.

[责任编辑 刘东博]