

【 临床评价 】

## 基于 Markov 模型对复方鳖甲软肝片联用恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的成本效用分析

梁 亮, 郑 洋, 施沛柔, 王佳慧, 赵铁建, 赵 斌\*

广西中医药大学 赛恩斯新医药学院, 广西 南宁 530222

**摘要:** **目的** 评估复方鳖甲软肝片和恩替卡韦联合治疗慢性乙型肝炎 (CHB) 的成本-效果。 **方法** 从医疗保障支付方角度出发, 以复方鳖甲软肝片联用恩替卡韦治疗 CHB 的最新临床研究结果作为数据来源, 采用 Markov 模型模拟评估与单用恩替卡韦相比, 复方鳖甲软肝片联用恩替卡韦的成本与效用, 与健康相关的生活质量在质量调整生命年 (QALYs) 中建模, 以每获得的 QALY 的成本表示增量成本-效果比 (ICER), 并进行成本-效用分析和敏感性分析。 **结果** 在基本病例分析中, 复方鳖甲软肝片联用恩替卡韦的费用高于单用恩替卡韦 (平均差值 23 480.891 41 元人民币), 但也提高了每位患者一生中 QALY (平均差值 0.834 51 QALYs)。 ICER 等于 28 137.428 83 元/QALY (成本更高, 但更有效), 约占 2023 年我国人均 GDP (89 400 元) 的 31.474%, 在愿意支付 17 800 元/QALY 的情况下, 复方鳖甲软肝片联用恩替卡韦可能是首选策略, 同时敏感性分析结果均显示本研究结果较为稳定。 **结论** 对于 CHB 患者而言, 相比单独使用恩替卡韦治疗, 复方鳖甲软肝片联用恩替卡韦治疗是更具有成本-效用优势的治疗方案。

**关键词:** 慢性乙型肝炎; 成本-效用; Markov 模型; 恩替卡韦; 复方鳖甲软肝片

**中图分类号:** R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)06-1596-10

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.06.019

## Markov model-based cost-utility analysis of Compound Biejia Rugan Tablets in combination with entecavir for treatment of patients with chronic hepatitis B

LIANG Liang, ZHENG Yang, SHI Peirou, WANG Jiahui, ZHAO Tiejian, ZHAO Bin

Department of Medicine, Faculty of Chinese Medicine Science Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530222, China

**Abstract: Objective** To assess the cost-effectiveness of Compound Biejia Rugan Tablets combined with entecavir for treatment of patients with chronic hepatitis B (CHB). **Methods** From a Medicare payer perspective, using the results of the most recent clinical study of Compound Biejia Rugan Tablets in combination with entecavir for the treatment of chronic hepatitis B as a source of data, Markov model simulations were used to assess the cost and utility of entecavir in combination with Compound Biejia Rugan Tablets compared with entecavir alone, and health-related quality of life was modeled in quality-adjusted life-years (QALYs) and expressed as cost per QALY gained and subjected to cost-utility analysis and sensitivity analysis. **Results** In the base case analysis, entecavir in combination with Compound Biejia Rugan Tablets was more costly than entecavir alone (mean difference RMB 23 480.891 41), but it also decreased improved lifetime QALYs per patient (mean difference 0.834 51 QALYs). The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was equal to 28 137.428 83 RMB/QALY (more costly but more effective), which was about 31.474% of China's per capita GDP (89 400 RMB) in 2023, and entecavir in combination with compound turtle turtle soft liver tablets might be the preferred strategy in the willingness to pay 17 800 RMB/QALYs, while the results of the sensitivity analyses all showed that the more stable results in this study. **Conclusion** For many patients with CHB, treatment with entecavir in combination with Compound Biejia Rugan Tablets is a more cost-utility advantageous regimen compared with entecavir alone.

**Key words:** chronic hepatitis B; cost-utility; Markov model; entecavir; Compound Biejia Rugan Tablets

收稿日期: 2024-05-19

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82204755); 广西中医药大学赛恩斯新医药学院科研项目 (2022CX004, 2022MS008, 2022QJ001); 广西中医药大学赛恩斯新医药学院国家级大学生创新创业训练项目 (202413643007)

作者简介: 梁 亮 (2004—), 男, 本科生, 广东云浮人, 研究方向为慢性肝病的卫生经济学。E-mail: 2494293509@qq.com

\*通信作者: 赵 斌 (1976—), 男, 硕士, 高级经济师, 广西南宁人, 研究方向为慢性肝病的卫生经济学。E-mail: 51262552@qq.com

慢性乙型肝炎 (CHB) 是由乙型肝炎病毒 (HBV) 持续感染引起的肝脏慢性炎症性疾病, 分为乙型肝炎抗原 (HBeAg) 阳性 CHB 和 HBeAg 阴性 CHB<sup>[1]</sup>。同时 HBV 也是肝硬化、肝癌的常见病因。HBV 感染在全球范围内是一个重要的公共卫生挑战。目前, 全球人口中约有 3.5% 慢性 HBV 感染患者; 中国是 CHB 负担最重的国家之一, 占全球所有 CHB 确诊病例的三分之一<sup>[2]</sup>。在中国, 大约 60% 的肝硬化和 80% 的肝细胞癌患者是由 HBV 感染引起的。治疗 CHB 较为常用的方案有: 拉米夫定联合阿德福韦酯, 恩替卡韦与扶正化瘀胶囊、安络化纤丸等中成药联用等。口服恩替卡韦是最常见的抗 HBV 药物<sup>[3]</sup>。肝纤维化是慢性肝病发生发展的病理过程, 是向肝硬化转化的关键步骤。肝硬化的发生发展, 都会经历慢性肝炎-肝纤维化-肝硬化的病理过程。因此阻断逆转肝纤维化是有效降低 CHB 肝硬化和肝癌发生、治疗 CHB 的重要策略。目前尚无治疗肝纤维化的有效化学药, 但我国中成药在抗肝纤维化方面具有独特优势, 其中常用的抗肝纤维化中成药有复方鳖甲软肝片<sup>[4]</sup>。复方鳖甲软肝片主要组成包括鳖甲 (制)、莪术、赤芍、当归、三七、党参、黄芪、紫河车、冬虫夏草、板蓝根、连翘等, 其中鳖甲、莪术、赤芍、三七等具有活血化瘀、软坚散结的功效; 党参、黄芪等则有助于益气养血, 药理作用主要显示对肝纤维化有明显的阻断作用, 能抑制贮脂细胞增殖, 减少胶原蛋白合成, 降低胶原蛋白在窦周隙 (disse) 过量沉积, 并可有效抑制肝纤维化<sup>[5-6]</sup>。恩替卡韦是一种人工合成的鸟嘌呤核苷类似物, 通过抑制 HBV 的多聚酶活性来实现其抗病毒作用。即恩替卡韦能高效抑制 HBV 的复制, 而对正常细胞内的其他酶活性影响较小<sup>[7-8]</sup>。通过恩替卡韦进行抗病毒治疗同时应用复方鳖甲软肝片进行抗纤维化治疗防止其向肝硬化发展, 以求达到最好疗效。临床研究显示, 恩替卡韦联用复方鳖甲软肝片治疗 CHB 患者肝纤维化的效果优于单用中成药或化学药<sup>[9-14]</sup>。目前国内对恩替卡韦联用复方鳖甲软肝片相关成本效果研究较少。如果在常规临床治疗中采用这种策略, 其成本影响未知。但该方案相对的临床试验数据较完善, 来源可靠。本研究旨在从医疗保障支付方角度出发, 使用具有个体患者水平模拟的 Markov 模型, 以评估恩替卡韦联用复方鳖甲软肝片治疗 CHB 患者的长期成本效果。为医疗工作者和患者在是否选择

联用方面提供参考, 同时为目前主流的中西医结合治疗方面提供一定思路。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据收集

检索 PubMed 英文数据库, 检索关键词为 “entecavir” “Biejia-Ruangan” “chronic hepatitis B”, 语言限制为英语。同时以相同中文关键词检索知网数据库, 去重后再次进行初筛, 得到 6 篇文献。按照标准<sup>[14]</sup>进一步复筛, 最终选择样本量较大、贴近实际用药情况、符合中国人体质的文献作为本研究的主要数据来源, 该研究为 Rong 等<sup>[15]</sup>团队对复方鳖甲软肝片对恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎纤维化消退的协同作用的一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验, 该临床试验按照方案和标准进行, 在试验数据质量方面有一定的保障性。

### 1.2 研究人群

患者数据基线见表 1。纳入标准: (1) 男性或女性, 年龄 18~65 岁, HBsAg 阳性至少 6 个月。(2) HBeAg 阳性 CHB, HBV DNA  $\geq 20\,000\text{ IU}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 丙氨酸氨基转移酶 (ALT)  $\geq$  正常上限 (ULN) 的 2 倍; HBeAg 阴性 CHB, HBV DNA  $\geq 2\,000\text{ IU}\cdot\text{mL}^{-1}$ , ALT  $\geq 2$  倍 ULN; 或临床代偿性肝硬化, 无论 HBeAg 状态如何, 在肝活检前筛查时血清 HBV DNA 可检测, 符合以下标准: (a) ALT 正常, 肝硬度  $> 9\text{ kPa}$  或 ALT 升高  $< 5$  倍 ULN, 肝硬度  $> 12\text{ kPa}$ ; (b) 血小板计数  $< 100\,000\cdot\text{mL}^{-1}$ , 超声检查提示肝硬化, 包括钝化、结节状肝边缘伴脾肿大 (脾长度)  $> 12\text{ cm}$ ; (c) 门静脉高压的临床症状, 如食管或胃静脉曲张, 但没有腹水、静脉曲张出血和肝性脑病。(3) 肝脏组织学显示伊沙克纤维化评分 (IFS)  $\geq 3$ 。(4) 首次接受核苷酸类似物 (NA) 治疗或未接受 HBV 抗病毒或抗纤维化治疗至少 6 个月。

排除标准: (1) 失代偿性肝硬化, 其定义为存在明显的肝硬化临床并发症, 如静脉曲张出血、腹水或肝性脑病; (2) 其他病毒性肝炎、人类免疫缺陷病毒感染或者其他慢性肝病; (3) IFS  $< 3$ ; (4) 其他脏器重大疾病或者精神疾病; (5) 妊娠、哺乳期; (6) 任何并发恶性肿瘤病史, 包括肝细胞癌 (HCC)。

### 1.3 干预方案和指标

在入组和肝活检预处理后, 患者按与联用组 (复方鳖甲软肝片联用恩替卡韦) 或对照组 (恩替卡

表 1 患者基线资料  
Table 1 Patient baseline characteristics

参数	联用 (n=500)	对照 (n=500)	P 值
年龄/岁 ( $\bar{x} \pm s$ )	41.9±9.7	41.7±10.0	0.75
男性/例 (占比/%)	243 (67.9)	241 (69.5)	0.84
白细胞 (WBC) /( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ , $\bar{x} \pm s$ )	142.0±16.9	5.5±1.8	0.99
血红蛋白/( $g \cdot L^{-1}$ , $\bar{x} \pm s$ )	12.6±1.7	143.5±17.0	0.15
凝血酶原时间/s ( $\bar{x} \pm s$ )	12.6±1.7	12.5±1.6	0.63
ALT/( $U \cdot L^{-1}$ ) [中位数 (P25, P75)]	53 (30, 87)	53 (33, 117)	0.16
胆红素/( $\mu mol \cdot L^{-1}$ ) [中位数 (P25, P75)]	13.4 (10.4, 18)	14.2 (11, 19)	0.48
白蛋白/( $g \cdot L^{-1}$ ) [中位数 (P25, P75)]	42.0 (39, 44.8)	42.0 (39, 45)	0.64
血小板计数/( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ , $\bar{x} \pm s$ )	161.7±58.9	161.0±58.3	0.89
HBV DNA (1g copies·mL <sup>-1</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	6.2±1.6	6.1±1.6	0.87
HBeAg 阳性/例 (占比/%)	202 (56.4)	200 (57.6)	0.95
Knodell 坏死性炎症评分/例 (占比/%)			0.77
3~6 分	158 (44.1)	145 (41.8)	
7~10 分	177 (49.5)	174 (50.1)	
11~14 分	23 (6.4)	28 (8.1)	
Ishak 纤维化评分/例 (占比/%)			0.32
3 分	386 (24)	99 (28.5)	
4 分	68 (19)	64 (18.4)	
5 分	77 (21.5)	70 (20.2)	
6 分	127 (35.5)	114 (32.9)	

P25-第 25 百分位; P75-第 75 百分位。  
P25-25th percentile; P75-75th percentile.

韦)1:1 的比例随机开封带有随机数的不透明信封。所有患者均给予恩替卡韦 0.5 mg·d<sup>-1</sup>+复方鳖甲软肝片 2.0 g, 每天 3 次 (连用组) 或安慰剂片 2.0 g, 每天 3 次 (对照组)。安慰剂片由大麦粉制成, 在味道、形状和颜色上与复方鳖甲软肝片相似。所有药物均口服给药。所有入组者每 12 周随访 1 次, 进行临床和安全性评估、血清 ALT、HBV DNA (罗氏 Amplicor COBAS 聚合酶链反应测定)、HBV 血清学检测 (酶免疫测定) 和用于 HCC 筛查的腹部超声检查。对于超声新发现肝脏病变或  $\alpha$ -羊蛋白升高的患者, HCC 的诊断基于标准的组织学和/或相容的放射学表现<sup>[16]</sup>。所有患者在治疗第 72 周接受随访肝活检。超声引导下的肝活检按照标准方案进行。活检采用速切针或蒙吉尼针, 采集至少 20 mm 长度的肝组织和至少 2 片肝组织, 确保至少有 11 个门静脉束用于病理评估<sup>[17]</sup>。所有肝活检由 2 名不知道治疗分配和活检时间的肝脏病理学家在中心病理学中进行复查。报告不一致的活组织检查由 2 名病理学家一起重新审查, 以达成共识。组织学评估

包括 2 个主要部分: (1) IFS 系统评估纤维化分期 (0 表示无纤维化,  $\geq 5$  表示肝硬化)<sup>[18]</sup>; (2) 坏死炎症评分 (KNS) 系统评估炎症活动性 (即评分  $\leq 3$  分表明轻度或无坏死炎症, 评分  $\geq 10$  分表明严重坏死炎症)。

## 2 Markov 模型构建

### 2.1 研究设计

在 TreeAge 2011 中进行了马尔可夫患者水平模拟, 以模拟 2 种治疗策略 (单使用恩替卡韦, 复方鳖甲软肝片联用恩替卡韦)。这种类型的马尔可夫模型跟踪个体患者通过模型的成本和后果, 其特征在之间自由变化<sup>[1]</sup>。基于恩替卡韦联用复方鳖甲软肝片临床试验结果, 根据国家卫生健康委发布的最新数据显示, 我国居民平均预期寿命为 77.93 岁, 纳入研究的患者平均年龄 40 岁左右, 因此该模型在一个生命周期 (最多 30 年) 的时间范围内运行, 以 1 年的时间周期捕捉所有相关的长期成本和后果<sup>[16]</sup>。此外, 本研究对各治疗方案的治疗成本和效用值进行半周期校正<sup>[19-20]</sup>。

## 2.2 模型结构

本研究结合其他成本-效用分析方法<sup>[17]</sup>和专家意见构建 Markov 模型, 模拟患者在疾病状态间的转归, 直到死亡或 HBeAg 血清学转换或 30 年的情况, 分析 2 种治疗方案治疗 CBH 患者的长期成本和效果。在每个 1 年的时间周期内, 模型包含 HBeAg 血清学转换 (由 HBeAg 阳性转为 HBeAg 阴性)、CHB、代偿性肝硬化、失代偿性肝硬化、肝癌与死亡 6 个状态, 其中死亡为吸收态。同时结合《慢性乙型肝炎防治指南 (2022 年版)》<sup>[14]</sup>中推荐意见: 大多

数患者需要长期用药, 最好至 HBeAg 消失再停药。如因各种原因希望停药, 治疗 1 年低于 HAVDNA 检测下限、ALT 复常和 HBeAg 血清学转换, 再巩固治疗至少 3 年 (每隔 6 个月复查 1 次) 仍保持不变, 且 HBeAg < 100 IU·mL<sup>-1</sup>, 可尝试停药, 但应严密监测, 延长疗程可减少复发。故设立吸收态 HBeAg 血清学转换, 当患者进入 HBeAg 血清学转换 (由 HBeAg 阳性转 HBeAg 阴性) 状态并进行 1 次周期循环 (1 年) 后依旧处于此状态则进入吸收态 HBeAg 血清学转换 (需维持吃药)。各状态转换关系见图 1。

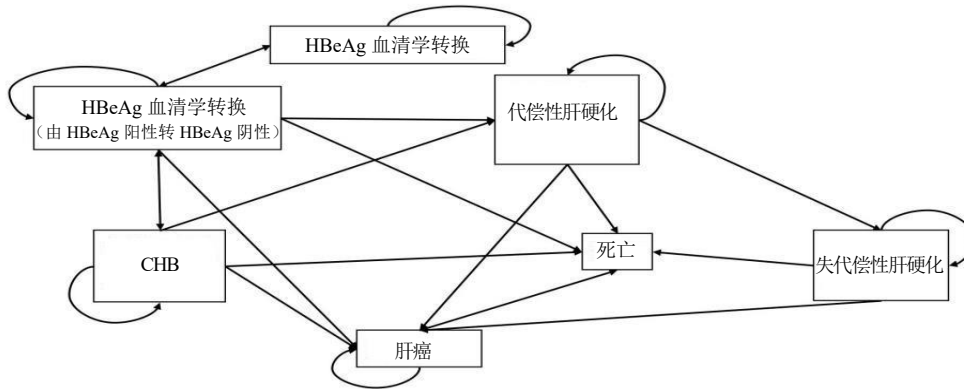


图 1 各疾病状态相互转换关系

Fig. 1 Mutual transformation relationship of various disease states

## 2.3 模型假设

由于实际临床治疗中存在一定的复杂性, 为简化模型, 方便运算, 因此需对模型进行合理的假设, 故本研究设立如下假设: (1) 由于本研究所选择的临床试验报告并未说明患者服药依从性具体数值, 故假设患者严格按照方案完成治疗, 即联用组和对照组患者服药依从率均为 100%; (2) 假设联用组与对照组患者发生各种事件 (死亡、肝癌、代偿性肝硬化、失代偿性肝硬化) 的概率仅受患者疾病相关健康状态的影响; (3) 过程中只有从 CHB 到 HBeAg 血清学转换 (由 HBeAg 阳性转 HBeAg 阴性) 不同, 是考察 2 种不同治疗方案患者转归和预后的最重要指标<sup>[8]</sup>。而其他状态之间转换概率相同, 见表 2; (4) 构建模型时未考虑肝移植状态, 同时假设两组均未发生耐药性; (5) 构建模型时成本和效用等将不纳入由治疗引发的不良反应治疗成本和效用; (6) 依据参考文献, 在患者进入 HBeAg 血清学转换后持续用药 3 年依旧维持该状态后无需再用药, 但为了方便计算, 不假设患者需要持续用药直至完成 30 个周期循环<sup>[14]</sup>。

表 2 各疾病状态效用值

Table 2 Utility value of each disease state

健康状态	效用值	文献
HBeAg 血清学转换 (由 HBeAg 阳性转 HBeAg 阴性)	0.87	19-20
CHB	0.52	19-20
代偿性肝硬化状态	0.57	19-20
失代偿性肝硬化状态	0.26	19-20
肝细胞癌	0.31	19-20
死亡	0	19-20

## 2.4 模型的结果

**2.4.1 健康效用值** 健康效用值作为衡量疾病治疗效果的指标, 其数值介于 0 (死亡) 到 1 (完全健康) 之间。与健康相关的生活质量结果在质量调整生活年 (QALYs) 中建模, 考虑到生活质量和生存率。运行状况状态的效用见表 2。效用值参考相关文献报道<sup>[21-22]</sup>。成本根据《中国药物经济学评价指南》进行 5% 的年贴现率处理<sup>[20]</sup>。

**2.4.2 增量成本-效果比 (ICER) 阈值** 从医疗保障支付方角度出发进行了成本效用分析, 以估计

ICER。国际上通常采用国内生产总值作为阈值标准。ICER 被计算为成本的差异除以 2 种策略的 QALY 的差异,结果显示为每获得的 QALY 的成本。干预措施的成本效益与国家健康和护理研究所较低的门槛有关,根据《中国药物经济学评价指南》对于药物经济学评价的推荐意见: ICER ≤ 人均 GDP, 增加的成本完全值得; 人均 GDP < ICER ≤ 3 倍人均 GDP, 增加的成本可以接受; ICER > 3 倍人均 GDP, 增加的成本不值得接受<sup>[17]</sup>。本研究将阈值确定为 2023 年我国人均 GDP (89 400 元)

**2.4.3 概率敏感性分析** 进行概率敏感性分析, 以评估参数的不确定性。根据《中国药物经济学评价指南》概率和效用为 beta 分布, 而成本为 gamma 分布。该模型患者运行了 1 000 次迭代, 结果表示为成本效益可接受性曲线。同时对转移概率参数、成本参数和效用值参数进行单因素敏感性分析, 包括对各状态成本以及效用值和对贴现率进行 0~10% 的调整。

**2.4.4 疾病状态转移概率** 由于目前中国没有与本研究相同治疗方案的大规模临床试验, 模型中“CHB 患者血清 HBeAg 阳性转移至血清 HBeAg 阴性”的转移概率数据来源为 Rong 团队<sup>[15]</sup>的对照试验, 该试验研究了复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦治疗 CHB 时, 两种药物对肝纤维化消退的协同作用。模型中其他疾病状态间的转移概率 (如进展至肝硬化、肝癌等) 数据来源为已发表的成本效用分析文献, 以及国内关于 CHB 一线治疗的成本效益研究<sup>[23-24]</sup>。

模型中由 CHB 转移至 HBeAg 血清学转换 (由 HBeAg 阳性转 HBeAg 阴性) 的转移概率基于 Rong<sup>[15]</sup>团队对复方鳖甲软肝片对恩替卡韦治疗 CHB 纤维化消退的协同作用对照试验其余各状态之间的转移概率来源于成本效用分析文献和国内乙型肝炎一线治疗的成本效益分析<sup>[23-24]</sup>。计算结果见表 3。

表 3 各疾病状态间转移概率  
Table 3 Transfer probability between disease states

转移过程	对照组	联用组	文献
HBeAg 血清学转换 (由 HBeAg 阳性转 HBeAg 阴性)			
→HBeAg 血清学转换	0.917 0	0.917 0	18,22
→CHB	0.012 0	0.012 0	18,22
→代偿性肝硬化	0.055 0	0.055 0	18,22
→肝癌	0.008 0	0.008 0	18,22
→死亡	0.007 1	0.007 1	18,22
CHB			
→HBeAg 血清学转换 (由 HBeAg 阳性转 HBeAg 阴性)	0.067 9	0.133 0	12
→CHB	0.852 1	0.787 0	12
→代偿性肝硬化	0.043 0	0.043 0	18,22
→肝癌	0.028 0	0.028 0	18,22
→死亡	0.009 0	0.009 0	18,22
代偿性肝硬化			
→代偿性肝硬化	0.879 0	0.879 0	18,22
→失代偿性肝硬化	0.039 0	0.039 0	18,22
→肝癌	0.036 0	0.036 0	18,22
→死亡	0.046 0	0.046 0	18,22
失代偿性肝硬化			
→失代偿性肝硬化	0.779 0	0.779 0	18,22
→肝癌	0.071 0	0.071 0	18,22
→死亡	0.150 0	0.150 0	18,22
肝癌			
→肝癌	0.734 0	0.734 0	18,22
→死亡	0.266 0	0.266 0	18,22

**2.4.5 治疗成本** 据患者每日服用量确定药品治疗费用。恩替卡韦片（国药准字 H20052237，中美上海施贵宝制药有限公司），规格为 0.5 mg×7 片，中标价格 108.79 元，每天 3 次，每次 0.5 mg，其单片价格向上取整至整数后为 16 元/片，单日治疗成本为人民币 48 元；复方鳖甲软肝片（国药准字 Z19991011，内蒙古福瑞中蒙药科技股份有限公司），规格为 0.5 g×48 片，中标价 63 元，每次 4

片，每日 3 次，其单片价格按中成药定价规则向上进一位后为 1.4 元/片，每天治疗成本为人民币 16.8 元。本研究疾病状态成本参考已有的经济学评价研究<sup>[21]</sup>。并以 5% 的年贴现率依公式  $V_0 = V_t / (1+r)^t$ ，其中  $r$  表示的是贴现率， $t$  表示经过的时间， $V_0$  表示基期价格， $V_t$  表示现期价格，将成本贴现为 2023 年的价格。贴现前后各疾病状态成本数据结果如表 4、5 所示。

表 4 贴现各状态 2018 年成本费用  
Table 4 Costs expenses in 2018 before discount

项目	成本/元（年）	数据来源
药品		
恩替卡韦	17 520	315 药品价格查询网
恩替卡韦联用复方鳖甲软肝片	23 652	315 药品价格查询网
治疗成本		
HBeAg 血清学转换（由 HBeAg 阳性转 HBeAg 阴性）	1 978	文献[25]
CHB	1 978	文献[25]
代偿性肝硬化	6 050	文献[25]
失代偿性肝硬化	42 519	文献[25]
肝癌	86 384	文献[25]
死亡	0	文献[25]

表 5 贴现后各状态 2023 年成本费用  
Table 5 Costs expenses in 2022 after discount

项目	成本/元（年）	数据来源
药品		
恩替卡韦	17 520	315 药品价格查询网
恩替卡韦联用复方鳖甲软肝片	23 652	315 药品价格查询网
治疗成本		
HBeAg 血清学转换（由 HBeAg 阳性转 HBeAg 阴性）	2 525	
CHB	2 525	
代偿性肝硬化	7 722	
失代偿性肝硬化	54 267	
肝癌	110 251	
死亡	0	

### 3 结果

#### 3.1 队列分析

分析结果显示，到第 30 个周期时，联用组结果停留在 CHB 状态概率为 0.042%，HBeAg 血清学转换（由 HBeAg 阳性转 HBeAg 阴性）概率为 0.007%，HBeAg 血清学转换概率为 24.496%，代偿性肝硬化概率为 1.7%，失代偿性肝硬化概率为 0.752%，肝癌概率为 0.764%，死亡概率为 72.238%。结果见

图 2。对照组停留在 CHB 状态概率为 0.399%，HBeA 血清学转换（由 HBeAg 阳性转 HBeAg 阴性）概率为 0.032%，HBeA 血清学转换概率为 19.717%，代偿性肝硬化概率为 2.163%，失代偿性肝硬化概率为 0.877%，肝癌概率为 0.962%，死亡概率为 75.85%。结果见图 3。

#### 3.2 成本-效用分析

结果显示，与单独使用恩替卡韦相比，复方鳖

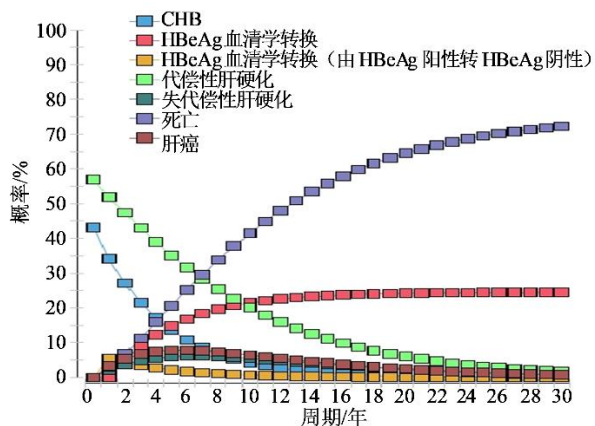


图 2 联用组队列分析

Fig. 2 Cohort analysis model of combination group

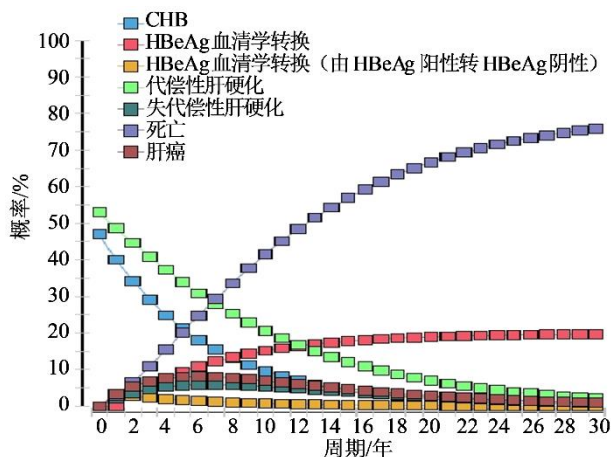


图 3 对照组队列分析

Fig. 3 Cohort analysis model of control group

甲软肝片联用恩替卡韦可多获得 0.834 51 个 QALY，平均多花费成本为 252 946.350 55 元，ICER 为 28 137.428 83 元/QALY，小于 2023 年我国人均 GDP (89 400 元)，约占 2023 年我国人均 GDP 的 31.474%。因此可以认为复方鳖甲软肝片联用恩替卡韦具有经济性，治疗所增加的成本值得。见表 6。

### 3.3 单因素敏感性分析

本研究模型中的参数存在不确定性，为了解参数变化对模型结果的影响，需要对模型参数分别进行单因素敏感性分析。对各状态成本以及效用值 ± 10% 进行单因素敏感性分析，贴现率进行 0~10% 的调整。旋风图见图 4。结果表明对模型影响较大的 5 种因素分别为代偿性肝硬化效用值、贴现率、CHB 效用值、疾病代偿性肝硬化状态成本、疾病肝癌状态成本；其他因素影响较小。

### 3.4 概率敏感性分析

采用蒙特卡洛抽样方法模拟 1 000 次随机抽样，可以分别得到当阈值（意愿支付值）为 2023 我国人均 GDP (89 400) 时，联用组（恩替卡韦联用复方鳖甲软肝片）与对照组（单独使用恩替卡韦）的意愿支付曲线和增量成本-效用概率分布散点图分别见图 5 和 6。结果显示，当意愿支付值大于 17 800 时，恩替卡韦联用复方鳖甲软肝片具有经济性的概率大，并且随着意愿支付值的升高，具有经济性的概率逐渐增大。同时，联用组与对照组比较的增量成本-效果散点图中，点基本在阈值 (WTP=89 400) 线的下方，说明联用组具有的成本效果概率明显高于对照组。

表 6 两种治疗方案的增量成本-效用分析

Table 6 Incremental cost-effectiveness analysis of two treatment schemes

组别	效用/QALYs	增量效用/QALYs	成本/元	增量成本/元	ICER/ (元·QALYs <sup>-1</sup> )
联用	10.079 92	0.834 51	252 946.350 55	23 480.891 41	28 137.428 83
对照	9.245 42		229 465.350 55		

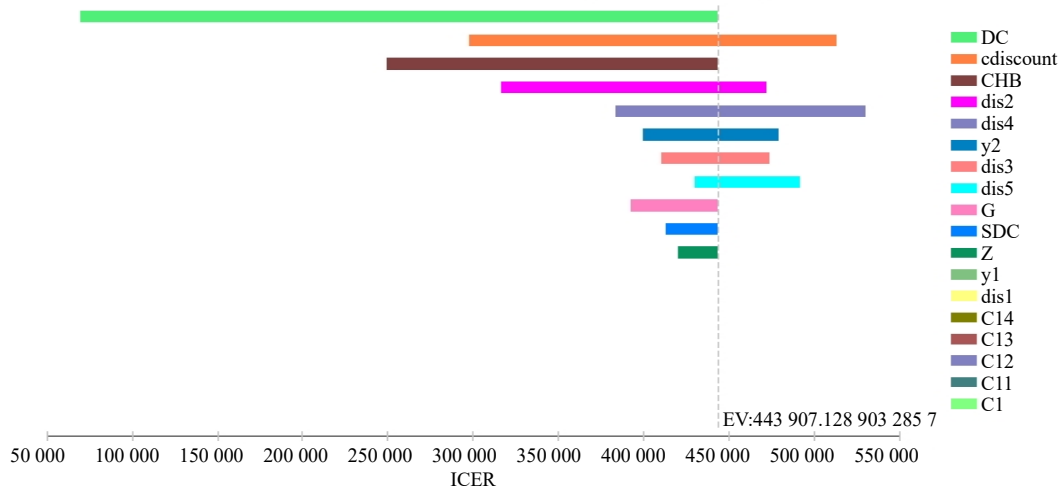
## 4 讨论

CHB 是一种长期的慢性疾病，临床进展可达几十年时间，其后续的病理表现如代偿性肝硬化等的发生会对患者的健康及经济带来巨大负担。复方鳖甲软肝片和恩替卡韦均为临床 CHB 常用治疗药物<sup>[26]</sup>。

通过恩替卡韦进行抗病毒治疗同时复方鳖甲软肝片进行抗纤维化治疗防止病情向肝硬化发展，以求达到的最好疗效。且大量临床数据证明了方案的可行性<sup>[7]</sup>。但目前尚无复方鳖甲软肝片+恩替卡

韦与单用恩替卡韦 2 种治疗方案的药物经济学评价，为了让医疗资源获得效果最大化，本研究旨在结合临床效果和经济行为，为选择治疗方案提供依据，也为 CHB 的治疗提供依据。

根据 Markov 模型研究结果显示，模拟 30 年后计算的恩替卡韦联用复方鳖甲软肝片的费用高于单用恩替卡韦 252 946.350 55 元人民币，但也提高了每位患者一生中 0.834 51 QALYs。ICER = 28 137.428 83 元/QALY，约占 2023 年我国人均 GDP



DC-代偿性肝硬化效用值; cdiscount-贴现率; dis2-代偿性肝硬化状态成本; y1-恩替卡韦联用复方鳖甲软肝片用药成本; dis4-疾病肝癌状态成本; CHB-CHB 效用值; dis3-疾病失代偿性肝硬化状态成本; dis1-联用组疾病 HBsAg 血清学转换 (由 HBsAg 阳性转 HBsAg 阴性) 及 CHB 状态成本; G-肝癌效用值; SDC-失代偿性肝硬化效用值; Z-HBsAg 血清学转换 (由 HBsAg 阳性转 HBsAg 阴性) 效用值; y2-恩替卡韦用药成本; dis5-对照组疾病 HBsAg 血清学转换 (由 HBsAg 阳性转 HBsAg 阴性) 及 CHB 状态成本; C14-从状态代偿性肝硬化转移到状态死亡的概率; C13-从状态代偿性肝硬化转移到状态肝癌的概率; C12-从状态代偿性肝硬化转移到失代偿性肝硬化的概率; C11-从状态代偿性肝硬化转移到代偿性肝硬化的概率; C1-从状态失代偿性肝硬化转移到失代偿性肝硬化的概率。

DC-Utility value of compensated cirrhosis; cdiscount-discount rate; dis2-state cost of compensated cirrhosis; y1-medication cost of entecavir combined with Compound Biejiaruangan Tablets; dis4-state cost of hepatocellular carcinoma (HCC); CHB-utility value of chronic hepatitis B (CHB); dis3-state cost of decompensated cirrhosis; dis1-state cost of HBsAg seroconversion and CHB in combination therapy group; G-utility value of hepatocellular carcinoma (HCC); SDC-utility value of decompensated cirrhosis; Z-utility value of HBsAg seroconversion; y2-medication cost of entecavir; dis5-state cost of HBsAg seroconversion and CHB in control group; C14-transition probability from compensated cirrhosis to death; C13-transition probability from compensated cirrhosis to hepatocellular carcinoma (HCC); C12-transition probability from compensated cirrhosis to decompensated cirrhosis; C11-transition probability from compensated cirrhosis to compensated cirrhosis; C1-transition probability from decompensated cirrhosis to decompensated cirrhosis.

图 4 单因素敏感性分析旋风图

Fig. 4 Cyclone chart of single-factor sensitivity analysis

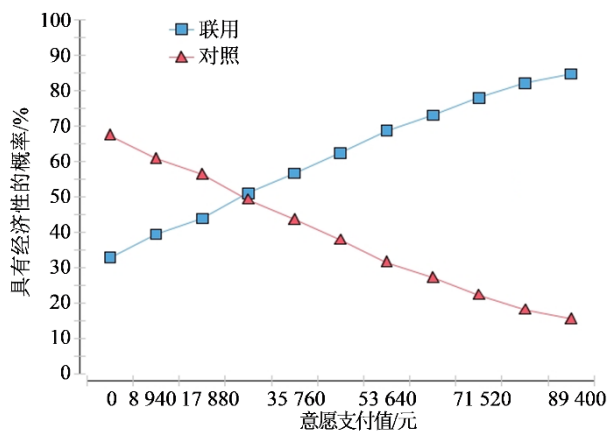


图 5 成本-效用可接受曲线

Fig. 5 Cost-utility acceptability curve

(89 400 元) 的 31.474%，在愿意支付 17 800 元/QALY 的情况下，恩替卡韦联用复方鳖甲软肝片可能是首选策略，敏感性分析显示本研究模型结果较为稳定。

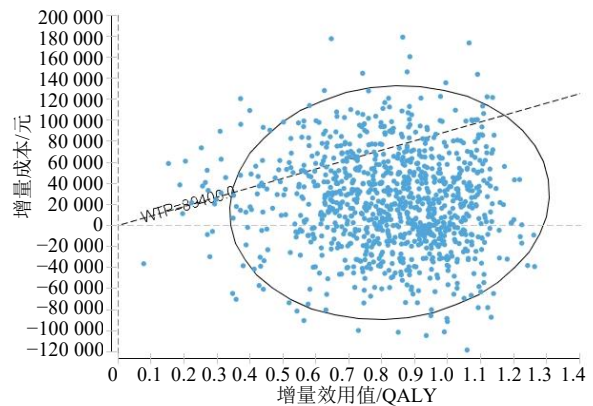


图 6 增量成本-效用概率分布散点图

Fig. 6 Scatter chart of incremental cost-effectiveness probability distribution

本研究模型构件参考国内文献研究模型中的疾病转移概率，来源于已有的临床研究报告和国内文献研究疾病状态，治疗成本基于医疗管理成本和其他相关成本，模型关键参数来源和研究人群均为



中国人群。研究结果在我国具有良好的外推性，可为临床合理用药相关决策提供支持，保证合理的、公平的、客观的分配利用社会卫生资源。

本研究主要边际贡献在于（1）首次系统地评估了恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片的长期成本效益，为临床实践提供了新的视角。（2）通过 Markov 模型模拟患者一生中的健康状态变化，为治疗策略的选择提供了长期视角的数据支持。（3）将 QALYs 纳入成本效用分析中，为评估患者的生活质量和健康结果提供了更全面的指标。（4）量化了联合疗法与单药治疗的成本效益比，为政策制定者和医疗机构提供了一个基于证据的决策工具。

但同时研究上存在以下局限性：研究过程对疾病临床进展进行简化如药物不良反应等，实际结果可能会存在一定的偏差<sup>[15]</sup>；实际临床实践证明鳖甲软肝片对肝癌等有一定的治疗效果<sup>[27-28]</sup>；大量间接成本并未包括在这一分析中。

综上所述，复方鳖甲软肝片联用恩替卡韦治疗 CHB 能获得更高的生存结果，更具有经济学效用。但由于本研究为基于文献报告的经济学评价，存一定的局限性，同时，还需进一步开展前瞻性的药物经济学研究，对本研究结果进行验证和补充。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

[1] 中华中医药学会肝胆病专业委员会, 中国民族医药学会肝病专业委员会. 慢性乙型肝炎中医诊疗指南 (2018 年版) [J]. 中西医结合肝病杂志, 2019, 29(1): 97-102.  
The Hepatobiliary Disease Professional Committee of the Chinese Association of Traditional Chinese Medicine, the Liver Disease Professional Committee of the Chinese Society of Ethnic Medicine. Guidelines for diagnosis and treatment of chronic hepatitis B in traditional Chinese medicine (2018 edition) [J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2019, 29(1): 97-102.

[2] Devarbhavi H, Asrani S K, Arab J P, et al. Global burden of liver disease: 2023 update [J]. J Hepatol, 2023, 79(2): 516-537.

[3] Soriano V, Moreno-Torres V, Treviño A, et al. Prospects for controlling hepatitis B globally [J]. Pathogens, 2024, 13(4): 291.

[4] Xu L M, Liu P, Hepatology Committee of Chinese Association of Integrative Medicine C. Guidelines for diagnosis and treatment of hepatic fibrosis with integrated traditional Chinese and Western medicine (2019 edition)

[J]. J Integr Med, 2020, 18(3): 203-213.

[5] Scott L J, Keating G M. Entecavir: A review of its use in chronic hepatitis B [J]. Drugs, 2009, 69(8): 1003-1033.

[6] Zoulim F. Entecavir: A new treatment option for chronic hepatitis B [J]. J Clin Virol, 2006, 36(1): 8-12.

[7] Xu Y H, Xue C. Compound Biejia-Ruangan Tablet as an adjunctive therapy to entecavir for chronic hepatitis B complicated with hepatic fibrosis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Medicine, 2022, 101(32): e30020.

[8] Zhang T Y, Yang Y, Wang B J, et al. Meta-analysis of influences of Biejiajian pill combined with entecavir on serum liver fibrosis markers of compensatory period of hepatitis b cirrhosis: Protocol of systematic review and meta-analysis [J]. Medicine, 2019, 98(51): e18458.

[9] 柏兆方, 湛小燕, 吕桂基, 等. 复方中药阻断逆转肝纤维化: 超越已知的前沿 [J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(2): 273-277.  
Bai Z F, Zhan X Y, Lyu G J, et al. Blocking and reversing liver fibrosis with traditional Chinese medicine compound prescriptions: Beyond the known frontiers [J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(2): 273-277.

[10] Ji D, Chen Y, Bi J F, et al. Entecavir plus Biejia-Ruangan Compound reduces the risk of hepatocellular carcinoma in Chinese patients with chronic hepatitis B [J]. J Hepatol, 2022, 77(6): 1515-1524.

[11] 吴刚, 何鸿雁, 李焯, 等. 复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦对 HBV 相关肝硬化患者的临床疗效观察 [J]. 中华肝脏病杂志, 2014, 22(8): 604-608.  
Wu G, He H Y, Li H, et al. Clinical effect of combination therapy with Fufang Biejia Ruangan tablet and entecavir in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis [J]. Chin J Hepatol, 2014, 22(8): 604-608.

[12] 袁楚桥, 邓君竹, 黄倩倩, 等. 恩替卡韦联用 3 种中药治疗慢性乙肝纤维化效益风险评价 [J]. 中草药, 2022, 53(8): 2449-2459.  
Yuan C Q, Deng J Z, Huang Q Q, et al. Benefit-risk assessment of entecavir combined with three traditional Chinese medicines in treatment of chronic hepatitis B liver fibrosis [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(8): 2449-2459.

[13] 萧焕明, 施梅姐, 谢玉宝, 等. 慢性乙型肝炎相关肝纤维化中医诊疗进展与思考 [J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(2): 260-266.  
Xiao H M, Shi M J, Xie Y B, et al. Advances and thoughts in traditional Chinese medicine diagnosis and treatment of chronic hepatitis B-related liver fibrosis [J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(2): 260-266.

- [14] 尤红, 孙亚滕, 张梦阳, 等. 《慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版)》更新要点解读 [J]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31(4): 385-388.  
You H, Sun Y M, Zhang M Y, et al. Interpretation of the essential updates in guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (Version 2022) [J]. Chin J Hepatol, 2023, 31(4): 385-388.
- [15] Rong G H, Chen Y P, Yu Z J, et al. Synergistic effect of Biejia-Ruangan on fibrosis regression in patients with chronic hepatitis B treated with entecavir: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. J Infect Dis, 2022, 225(6): 1091-1099.
- [16] European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes, European Association for the Study of Obesity. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease [J]. Diabetologia, 2016, 59: 1121-1140.
- [17] Rockey D C, Caldwell S H, Goodman Z D, et al. Liver biopsy [J]. Hepatology, 2009, 49(3): 1017-1044.
- [18] Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis [J]. J Hepatol, 1995, 22(6): 696-699.
- [19] Desmet V J, Knodell R G, Ishak K G, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis [J]. Hepatology, 1981, 1(5): 431-435.
- [20] 樊智鑫, 刘君阳, 张立炜, 等. 2018—2022 年中国药物经济学评价文献质量评估 [J]. 中国药房, 2023, 34(21): 2613-2619.  
Fan Z X, Liu J Y, Zhang L W, et al. Quality assessment of pharmaco-economic evaluation literature in China from 2018 to 2022 [J]. China Pharm, 2023, 34(21): 2613-2619.
- [21] Liu Y L, Zhang S, Zhao Y L, et al. Development and application of the Chinese (mainland) version of chronic liver disease questionnaire to assess the health-related quality of life (HRQoL) in patients with chronic hepatitis B [J]. PLoS One, 2016, 11(9): e0162763.
- [22] Levy A R, Kowdley K V, Iloeje U, et al. The impact of chronic hepatitis B on quality of life: A multinational study of utilities from infected and uninfected persons [J]. Value Health, 2008, 11(3): 527-538.
- [23] 徐龙辰, 王葳, 卢斯琪, 等. 应用 Markov 模型对安络化纤丸联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的成本-效用分析 [J]. 中草药, 2023, 54(16): 5321-5328.  
Xu L C, Wang W, Lu S Q, et al. Cost-effectiveness analysis of Anluo Huaxian Pill combined with entecavir in treatment of chronic hepatitis B by Markov model [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(16): 5321-5328.
- [24] Dai Z L, Wong I O L, Xie C, et al. Cost-effectiveness analysis of first-line treatment for chronic hepatitis B in China [J]. Clin Microbiol Infect, 2022, 28(2): 300.e1-300300.e8.
- [25] 邱倩. 北京市新医疗保险政策实施后慢性乙型肝炎病人不同抗病毒治疗方案比较效果研究及卫生经济学评价 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2015.  
Qiu Q. Comparative effect study and health economic evaluation of different antiviral treatment schemes for patients with chronic hepatitis B after the implementation of the new medical insurance policy in Beijing [D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2015.
- [26] 郭振国, 周高东, 陈永永, 等. 复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床研究 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(3): 351-355.  
Wu Z G, Zhou G D, Chen Y Y, et al. Clinical effects of Compound Biejia Ruangan Tablet combined with entecavir in patients with chronic hepatitis B with hepatic fibrosis [J]. Drug Eval Res, 2017, 40(3): 351-355.
- [27] Luo L, Yao X B, Yang W L. Biejia-Ruangan compound and incidence of hepatocellular carcinoma [J]. J Hepatol, 2023, 78(4): e141-e142.
- [28] 王久君, 王军. 恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片在代偿期乙型肝炎肝硬化治疗中的应用效果评价 [J]. 世界复合医学, 2022, 8(10): 172-175.  
Wang J J, Wang J. Application effect of entecavir combined with compound turtle nail soft liver tablets in the treatment of compensatory hepatitis B cirrhosis [J]. World J Complex Med, 2022, 8(10): 172-175.

[责任编辑 刘东博]