

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

徐龙辰¹, 王 葳¹, 卢斯琪¹, 周佳孟¹, 朱文涛^{1*}, 刘森林², 刘文林²

1. 北京中医药大学管理学院, 北京 100029

2. 邯郸朝阳医院, 河北 邯郸 056103

摘要: **目的** 在中国医疗环境下评估安络化纤丸联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的经济性。**方法** 从医疗保障支付方角度出发, 以安络化纤丸联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的最新临床研究结果作为数据来源构建 Markov 模型。试验组均为安络化纤丸联合恩替卡韦, 对照组均为单独使用恩替卡韦。运用 Treeage pro 2011 对 2 种治疗方案进行成本-效用分析和敏感性分析。**结果** 模型模拟 30 个周期后, 安络化纤丸联合恩替卡韦的总成本和健康产出分别为 139 265.06 元和 8.05 QALYs; 单独使用恩替卡韦的总成本和健康产出分别为 125 026.89 元和 7.11 QALYs; 增量成本-效果比 (incremental cost effectiveness ratio, ICER) 为 15 146.99 元/QALY, 约占 2022 年我国人均 GDP (85 698 元) 的 1/5, 约占 2022 年全国居民人均可支配收入 (36 883 元) 的 2/5。敏感性分析显示本研究模型结果较为稳定。**结论** 在治疗慢性乙型肝炎方面, 相比单独使用恩替卡韦治疗, 安络化纤丸联合恩替卡韦治疗是具有成本-效用优势和药物经济学优势的治疗方案。

关键词: 慢性乙型肝炎; 成本-效用; Markov 模型; 安络化纤丸; 恩替卡韦

中图分类号: R285.64 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)16-5321-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.16.021

Cost-effectiveness analysis of Anluo Huaxian Pill combined with entecavir in treatment of chronic hepatitis B by Markov model

XU Long-chen¹, WANG Wei¹, LU Si-qi¹, ZHOU Jia-meng¹, ZHU Wen-tao¹, LIU Sen-lin², LIU Wen-lin²

1. School of Management, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

2. Handan Chaoyang Hospital, Handan 056103, China

Abstract: Objective To evaluate the economics of Anluo Huaxian Pill (安络化纤丸) combined with entecavir in the treatment of chronic hepatitis B in the Chinese healthcare setting. **Methods** From the perspective of medical insurance payers, the latest clinical research results of Anluo Huaxian Pill combined with entecavir in the treatment of chronic hepatitis B were used as data sources to build a Markov model. The experimental groups were treated with Anluo Huaxian Pill combined with entecavir, while the control groups were treated with entecavir alone. Cost-effectiveness analysis and sensitivity analysis were performed with Treeage pro 2011 for the two treatments. **Results** After 30 cycles of model simulation, the total cost and health output of Anluo Huaxian Pill combined with entecavir were 139 265.06 yuan and 8.05 QALYs, respectively. The total cost and health outcomes of entecavir alone were 125 026.89 yuan and 7.11 QALYs, respectively. Incremental cost effectiveness ratio (ICER) was 15 146.99 yuan/QALY, accounting for about 1/5 of the Chinese per capita GDP in 2022 (85 698 yuan), and about 2/5 of the per capita disposable income of national residents in 2022 (36 883 yuan). Sensitivity analysis showed that the results of this model are stable. **Conclusion** In the treatment of chronic hepatitis B, compared with entecavir alone, Anluo Huaxian Pill combined with entecavir is a cost-effectiveness and pharmacoeconomic therapy.

Key words: chronic hepatitis B; cost-effectiveness; Markov mode; Anluo Huaxian Pill; entecavir

慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 是由 乙型肝炎病毒持续感染引起的肝脏慢性炎症性疾病, 分为乙型肝炎 e 抗原 (hepatitis B e antigen, HBeAg) 阳性 CHB 和 HBeAg 阴性 CHB^[1]。临床症

收稿日期: 2023-03-16

基金项目: 中央高校基本科研业务费专项 (2020-JYB-ZDGG-072)

作者简介: 徐龙辰 (1996—), 男, 在读硕士研究生, 主要从事中药药物经济学评价研究。E-mail: 1434933852@qq.com

*通信作者: 朱文涛, 博士生导师, 研究方向为中药药物经济学评价。E-mail: wentao67@126.com

状包括肝区疼痛、恶心、乏力、呕吐及畏食等，发展至后期则会出现蜘蛛痣、慢性肝病面容、脾大、肝掌甚至肝功能异常^[2]，同时 CHB 也是肝硬化、肝癌的常见病因^[3]。《2020 中国卫生健康统计年鉴》^[4]最新数据表明，乙肝疫苗的普及使我国乙型肝炎新发患者呈现下降趋势，但总体人数仍不容小觑。CHB 患者的疾病负担中，医疗费用占疾病负担非常大的比例，有研究发现慢性乙型肝炎患者的直接医疗费用占直接费用的 92% 以上，且随着 CHB 病程进展，对患者的生命及生存质量起到严重威胁，患者的医疗负担也会随之加重^[5]。

安络化纤丸具有活血化瘀的功效，可以抗纤维化和抑制肝硬化的形成，使肝纤维化降解吸收，加快肝脏解毒排泄，使肝硬化软化，加快肝细胞再生^[6]。目前，安络化纤丸已被多部指南及共识收录、推荐。由王贵强教授牵头的“十二五”重大专项（西医组）研究表明，安络化纤丸联合恩替卡韦治疗 CHB 可显著提高患者肝纤维化的改善率^[7]。由池晓玲教授牵头的“十二五”重大专项（中医组）研究也证实，单用安络化纤丸治疗 CHB 48 周，肝纤维化病理分期逆转率较对照组提高 18.2%^[8]。由刘学恩教授、庄辉院士牵头进行的基础研究证明安络化纤丸抗纤维化具有多靶点、多通路的特点^[9-10]。研究数据显示，采用恩替卡韦治疗乙型肝炎可强效抑制病毒复制，改善肝脏炎症，长期治疗可改善乙

型肝炎肝硬化患者的组织学病变，降低肝脏相关和全因病死率。恩替卡韦总体安全性良好，但在临床应用中仍有少见、罕见严重不良反应的发生，如乳酸中毒等^[11]。目前尚无关于安络化纤丸联合恩替卡韦的药物经济学相关研究，因此本研究在中国医疗环境下，对安络化纤丸联合恩替卡韦治疗 CHB 的经济性进行研究和分析，为临床用药的选择和实践提供证据支撑。

1 资料与方法

1.1 研究人群

查阅研究药物的说明书和相关临床指南，未提及药品适用情形，故对研究人群采用临床文献的设计。检索 PubMed、Embase 等英文数据库，检索范围“Title/Abstract”，检索词“chronic hepatitis B、randomized controlled trial、An-Luo-Hua-Xian pill”及其对应的 MeSH 词。检索时间为建库至 2022 年 10 月。最终选择 Liu 等^[12]最新发表的临床研究结果作为本研究的数据来源，该研究为北京大学第一医院牵头开展的多中心临床研究（NCT01962155、NCT03568578），临床试验严格按照临床试验方案 and 标准进行，在试验数据质量方面有一定的保障性。研究的纳入标准：（1）乙肝病毒（hepatitis B virus, HBV）DNA 阳性；（2）乙肝表面抗原阳性（HBsAg⁺）≥6 个月或病理证实慢性 HBV 感染；（3）年龄 18~70 岁；（4）定期随访。患者数据基线见表 1。

表 1 患者人口统计资料及基线特征

Table 1 Demographics and baseline characteristics of patients

参数	安络化纤丸联合恩替卡韦	恩替卡韦	P 值
n/例	262	132	
年龄/岁 ($\bar{x} \pm s$)	40.92 ± 10.07	40.68 ± 11.58	0.410
男性/例 (占比/%)	190 (72.5)	104 (78.8)	0.177
体质量指数/(kg·m ⁻² , $\bar{x} \pm s$)	24.00 ± 3.27	23.52 ± 3.03	0.163
HBV 感染的家族史/例 (占比/%)	131 (50.4)	57 (43.2)	0.177
白细胞计数/(×10 ⁹ ·L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	5.33 ± 1.45	5.49 ± 1.58	0.295
淋巴细胞百分比/(%, $\bar{x} \pm s$)	35.13 ± 8.88	34.99 ± 8.62	0.879
血红蛋白/(g·L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	144.74 ± 16.8	146.77 ± 16.95	0.259
血小板/(×10 ⁹ ·L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	156.87 ± 52.67	161.08 ± 50.10	0.447
丙氨酸氨基转移酶/(U·L ⁻¹) (Q ₁ , Q ₃)	56.00 (34.00, 105.71)	57.30 (37.71, 106.00)	0.173
天门冬氨酸氨基转移酶/(U·L ⁻¹) (Q ₁ , Q ₃)	41.00 (29.00, 67.95)	39.38 (28.00, 67.95)	0.053
碱性磷酸酶/(U·L ⁻¹) (Q ₁ , Q ₃)	82.46 (67.00, 108.64)	86.00 (73.80, 112.00)	0.516
谷酰转氨酶/(U·L ⁻¹) (Q ₁ , Q ₃)	41.33 (25.00, 78.15)	37.65 (25.10, 73.80)	0.872
白蛋白/(g·L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	42.60 ± 4.84	43.37 ± 4.57	0.650
HBsAg/(lg IU·mL ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	3.36 ± 0.71	3.32 ± 0.70	0.589
HBsAg ⁺ /例 (占比/%)	138 (52.7)	84 (63.6)	0.053

1.2 干预方案和指标

试验组给予安络化纤丸（口服，6 g/次，2 次/d）联合恩替卡韦（口服，0.5 mg/次，1 次/d）治疗，对照组给予恩替卡韦（口服，0.5 mg/次，1 次/d）治疗，治疗 78 周结束（1 个疗程）时比较两组的肝纤维化消退和肝硬度降低程度，次要终点包括组织学改善和无创纤维化指数、生化指标（丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、谷酰转氨酶、白蛋白）、病毒学（HBeAg 清除率、HBeAg 血清转化率）和血清学反应（白细胞计数、淋巴细胞百分

比、血红蛋白、血小板）等指标。

1.3 研究模型与敏感性分析

1.3.1 Markov 模型 本研究结合文献方法^[13]和专家意见构建 Markov 模型，模型包含 CHB、HBeAg 血清学转换（HBeAg 阳性患者独有）、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。并使用 TreeAge Pro 2011 和 Excel 软件进行模拟运算，模拟患者在疾病状态间的转归，直到死亡或 30 年的情况。分析 2 种治疗方案治疗 CHB 的长期成本和效果，各状态转换关系见图 1。

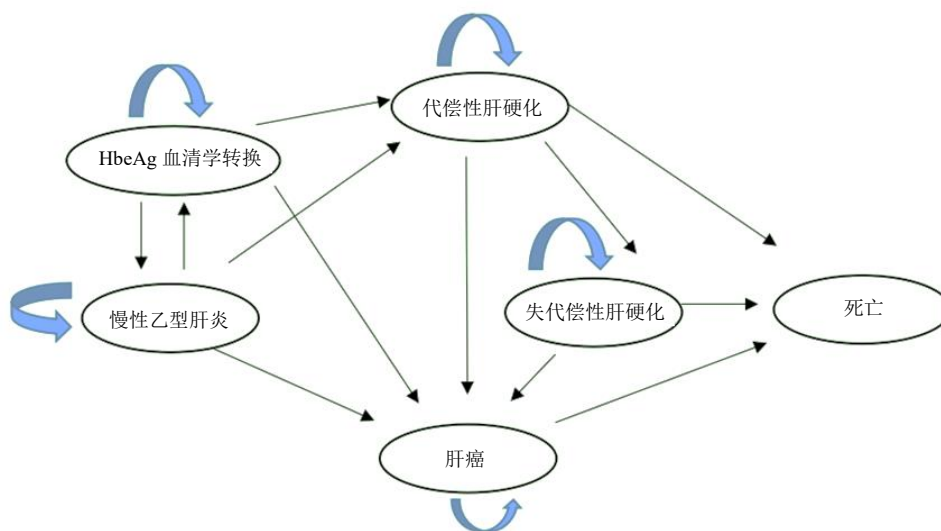


图 1 各疾病状态相互转换关系

Fig. 1 Mutual transformation relationship of various disease states

1.3.2 敏感性分析 药物经济学评价中，由于各种混杂因素的影响存在一定的不确定性，所用参数常较难准确测量，很多难以控制的因素对分析结果有影响，所以有必要采用敏感性分析。本研究采用单因素敏感性分析和概率敏感性分析检验各变量对模型稳定性是否有影响。其中对转移概率参数、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进行 $\pm 10\%$ 的调整和对贴现率进行 0~10% 的调整。

1.4 增量成本 - 效果比（incremental cost effectiveness ratio, ICER）阈值

本研究以医疗保障支付方为研究角度。国际上通常采用国内生产总值（gross domestic product, GDP）作为阈值标准。本研究的评估指标为 ICER，根据《中国药物经济学评价指南》^[14]对于药物经济学评价的推荐意见：ICER $\leq$ 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。本研究将阈值（ λ ）确定为 2022 年我国人均 GDP（85 698 元）。

1.5 模型参数及来源

1.5.1 模型模拟时长及周期 基于安络化纤丸临床试验结果，根据 2022 年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，因此设置模型循环 30 个循环周期，每个研究模型周期代表 1 年，即模拟治疗至患者死亡或 30 年的疾病发展状况。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。

1.5.2 贴现率 本研究对模型中的成本进行 5% 的年贴现率处理，成本数据根据文献研究年份按 5% 贴现率贴现至 2022 年的价格水平^[15]。

1.5.3 疾病状态转移概率 状态转移概率是指患者在 1 个周期内从一种状态转移到另一种状态的概率。模型中由 CHB 转移至 HBeAg 血清学转换的转移概率基于安络化纤丸已有的临床研究进行计算, 该研究为北京大学第一医院牵头开展的多中心临床研究 (NCT01962155、NCT03568578), 提取 2 组 HBeAg 血清学转换发生率相关数据, 根据公式 $r =$

$-\ln(1 - P_1)/t_1$ 和 $P_2 = 1 - \exp(-rt_2)$ 计算年转移概率, 其中 r 为单位时间的发生概率; P 是特定时长下的发生概率, P_1 为一段观察时限下发生某事件的概率, P_2 为一个循环周期下的转移概率, t_1 为观察的时限长度, t_2 为单个循环周期的时间^[16]。其余各状态之间的转移概率来源于 2020 年卫生统计年鉴和相关文献报道^[17], 计算结果见表 2。

表 2 各疾病状态间转移概率

Table 2 Transfer probability between disease states

转移过程	恩替卡韦	安络化纤丸联合恩替卡韦	数据来源
CHB			
→CHB	0.852 1	0.787 0	
→HBeAg 血清学转换	0.067 9	0.133 0	文献[12]
→代偿性肝硬化	0.043 0	0.043 0	文献[17]
→肝癌	0.028 0	0.028 0	文献[17]
→死亡	0.009 0	0.009 0	文献[17]
HBeAg 血清学转换			
→HBeAg 血清学转换	0.917 9	0.917 9	
→CHB 复发	0.012 0	0.012 0	文献[17]
→代偿性肝硬化	0.055 0	0.055 0	文献[17]
→肝癌	0.008 0	0.008 0	文献[17]
→死亡	0.007 1	0.007 1	2020 年卫生统计年鉴
代偿性肝硬化			
→代偿性肝硬化	0.879 0	0.879 0	
→失代偿性肝硬化	0.039 0	0.039 0	文献[17]
→肝癌	0.036 0	0.036 0	文献[17]
→死亡	0.046 0	0.046 0	文献[17]
失代偿性肝硬化			
→失代偿性肝硬化	0.779 0	0.779 0	
→肝癌	0.071 0	0.071 0	文献[17]
→死亡	0.150 0	0.150 0	文献[17]
肝癌			
→肝癌	0.734 0	0.734 0	
→死亡	0.266 0	0.266 0	文献[17]

1.5.4 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。本研究的健康效用值参考相关文献报道^[18-19], 文献中健康效用值来自于使用慢性肝病问卷的多中心研究 (CLDQ), 在其中选择了 1 家主要的研究中心—中山大学第三附属医院, 该医院传染病科每年为超过 30 万名门诊患者提供服务。结果见表 3。

1.5.5 模型假设 由于 CHB 在实际临床治疗中存在一定的复杂性, 应用模型对其疾病过程进行模拟时, 需对模型的参数进行合理的假设, 从而简化模型, 方便运算。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, 即试验组和对照组患者服药依从率均为 100%, 并

表 3 各疾病状态效用值

Table 3 Utility value of each disease state

健康状态	效用值 (范围)	参考文献
CHB	0.52 (0.5~0.7)	18-19
HBeAg 血清学转换	0.87 (0.86~0.89)	18-19
代偿性肝硬化状态	0.57 (0.48~0.68)	18-19
失代偿性肝硬化状态	0.26 (0.2~0.35)	18-19
肝细胞癌	0.31 (0.24~0.38)	18-19
死亡	0	18-19

对患者服药依从性在 50%~100%进行敏感性分析；②由于在疾病治疗过程中存在一定的不可控因素，故假设试验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由于肝移植治疗为非常规治疗，目前尚无确切的治疗成本及疾病转移概率，故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。

1.6 健康产出指标和治疗成本

1.6.1 健康产出指标 健康产出为质量调整生命年 (quality adjusted life year, QALY)，一种通用健康产出测量方法，同时测量生命数量和生存质量^[20]。基于 Markov 模型，对患者各个疾病状态效用进行赋值，计算各状态的累计时间长度，最终加权得到所需的 QALYs。

1.6.2 治疗成本 据患者每日服用量确定药品治疗费用。恩替卡韦（国药准字 H20100019）选用正大天晴药业集团股份有限公司生产，规格为 5 mg×28 片，中标价格 164.8 元，根据恩替卡韦说明书推荐用量每天 5 mg 的治疗原则，其单日治疗成本为人民币 5.88 元；安络化纤丸（国药准字 Z20010098）选用森隆药业有限公司生产，规格为 6 g×10 袋，中标价格 66.3 元，根据安络化纤丸说明书推荐用量每天 12 g 的治疗原则，每天治疗成本为人民币 13.26 元。

本研究疾病状态成本所参考的文献是基于 2008 年 2 月—2012 年 12 月在北京进行的回顾性药物经济学分析中的 CHB 的医疗管理成本和其他相关成本^[21]，治疗费用=直接费用+间接费用+隐形费用。文献中将成本数据贴现到 2018 年，由于本研究所基于的研究阈值为 2022 年我国人均 GDP 数据，故根据中国国家统计局的中国国家医疗保健价格指数将所有成本贴现为 2022 年的价格。在临床治疗过程中，未

观察到与药物使用相关的明显严重不良反应。试验组有 2 例患者因肝癌退出研究，判定与治疗无关。以“安络化纤丸联合恩替卡韦 and 不良反应 and CHB”为检索式进行全网检索，在所有检索到的文献里均未发现严重不良反应，部分研究文献报道了恶心、腹胀、月经增多、排便次数增多、轻微腹泻等不良事件，但两组无显著差异，且未进行特殊处理。故本研究成本将不纳入由治疗引发的不良反应治疗成本。药品价格来源和各疾病状态成本数据来源如表 4 所示，贴现后各疾病状态成本数据结果如表 5 所示。

2 结果

2.1 成本-效用分析

模型分析结果显示，到第 30 个周期时，试验组

表 4 贴现前各状态 2018 年成本费用

Table 4 Costs expenses in 2018 before discount

项目	成本/(元·年 ⁻¹)	数据来源
药品		
恩替卡韦	2148	315 药品价格查询网
恩替卡韦+安络化纤丸	6988	315 药品价格查询网
治疗成本		
CHB	1978	文献[21]
HBeAg 血清学转换	1978	文献[21]
代偿性肝硬化状态	6050	文献[21]
失代偿性肝硬化状态	42 519	文献[21]
肝细胞癌	86 384	文献[21]
死亡	0	

表 5 贴现后各状态 2022 年成本费用

Table 5 Costs expenses in 2022 after discount

项目	成本/(元·年 ⁻¹)	国家医疗保健价格指数
药品		
恩替卡韦	2148	2019 年: 102.4/百元
恩替卡韦+安络化纤丸	6988	2020 年: 101.8/百元
		2021 年: 100.4/百元
		2022 年: 100.7/百元
治疗成本		
CHB	2070	
HBeAg 血清学转换	2070	
代偿性肝硬化状态	6332	
失代偿性肝硬化状态	44 500	
肝细胞癌	90 410	
死亡	0	

停留在 CHB 状态概率为 2.13%，HBeAg 血清学转换概率为 31.61%，代偿性肝硬化概率为 3.82%，失代偿性肝硬化概率为 0.83%，肝癌概率为 2.20%，死亡概率为 59.40%；对照组停留在 CHB 状态概率为 3.17%，HBeAg 血清学转换概率为 23.45%，代偿性肝硬化概率为 4.24%，失代偿性肝硬化概率为 0.98%，肝癌概率为 2.27%，死亡概率为 65.89%。

对试验组和对照组进行成本-效用分析，结果见表 6。结果显示，试验组（安络化纤丸联合恩替卡韦）模拟 30 年平均治疗成本为 139 265.06 元，年均治疗成本为 4 642.16 元，多获得的 QALY 为 8.05

年；对照组（单独使用恩替卡韦）模拟 30 年平均治疗成本为 125 026.89 元，年均治疗成本为 4 167.56 元，多获得的 QALY 为 7.11 年。综合分析结果表明，与单独使用恩替卡韦相比，安络化纤丸联合恩替卡韦可多获得 0.94 个 QALY，平均多花费成本为 14 238.17 元，ICER 为 15 146.99 元/QALY，小于 2022 年我国人均 GDP（85 698 元），约占 2022 年我国人均 GDP 的 1/5，约占 2022 年全国居民人均可支配收入（36 883 元）的 2/5。因此可以认为安络化纤丸联合恩替卡韦组具有经济性，治疗所增加的成本值得。

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

方案	效用/QALYs	增量效用/QALYs	成本/元	增量成本/元	ICER/(元·QALYs ⁻¹)
安络化纤丸联合恩替卡韦	8.05	0.94	139 265.06	14 238.17	15 146.99
单独使用恩替卡韦	7.11		125 026.89		

2.2 单因素敏感性分析

由于本研究部分数据来源于文献，为检验变量对模型稳定性是否有影响，对转移概率参数、成本参数和效用值参数进行相关调整，其中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。参数变化所得的结果与原模型一致，旋风图见图 2。结果表明对模型影响较大的 3 种因素分别为从状态 HBeAg 血清学转换转移到代偿性肝硬化的概率、从状态 CHB 转移到代偿性肝硬化的概率和 CHB 的效用值，其他因素影响较小。

2.3 概率敏感性分析

采用蒙特卡洛抽样方法模拟 10 000 次随机抽样，可以分别得到当阈值（意愿支付值）为 2022 年我国人均 GDP（85 698 元）时，试验组（安络化纤丸联合恩替卡韦）与对照组（单独使用恩替卡韦）的意愿支付曲线（图 3）和增量成本-效用概率分布散点图（图 4）。结果显示，安络化纤丸联合恩替卡韦的接受率随着意愿支付值的增加而上升。当意愿支付值小于 20 244.3 元时，恩替卡韦具有经济性的概率大，当意愿支付值大于 20 244.3 元时，安络化纤丸联合恩替卡韦具有经济性的概率大，并且随着意愿支付值的升高，安络化纤丸联合恩替卡韦具有经济性的概率逐渐增大，当意愿支付值为 2022 年我国人均 GDP（85 698 元）时安络化纤丸联合恩替卡韦具有经济性的概率为 99.5%。

3 讨论

安络化纤丸主要由地黄、三七、水蛭、僵蚕、地龙、白术、郁金、牛黄、瓦楞子、牡丹皮、大黄、生麦芽、鸡内金、水牛角浓缩粉 14 味中药组成，三七、地黄、水牛角、水蛭、牡丹皮、郁金和大黄凉血活血化瘀；僵蚕、地龙、牛黄和瓦楞子软坚散结通络；白术、生麦芽和鸡内金理气健脾养肝、培补正气；诸药合用，共奏健脾养肝、凉血活血、软坚散结之功。中医学将 CHB 按发病特点归属于“肝温”“肝毒”“肝着”等范畴，按其证候表现可归属于中医的“胁痛”“黄疸”等范畴，当出现并发症时又可归属于“鼓胀”“癥瘕”“积聚”等范畴^[22]。其发病主要由于人体正气不足加之湿热疫毒之邪内侵所致，受体质、外感、情志、饮食等因素影响，病变主要部位在肝，同时关联脾、肾两脏，病性为本虚标实、虚实夹杂。根据病机特点，结合中医辨证，可将 CHB 分为肝胆湿热证、肝郁脾虚证、肝肾阴虚证、瘀血阻络证、脾肾阳虚证 5 种证型^[1]。

基于 Markov 模型的研究结果显示，模拟治疗 30 年后计算的 ICER=15 146.99 元/QALY，小于 2022 年我国人均 GDP（85 698 元），约占 2022 年我国人均 GDP 的 1/5，约占 2022 年全国居民人均可支配收入（36 883 元）的 2/5。可以认为安络化纤丸联合恩替卡韦组具有药物经济性优势，治疗所增加的成本完全可以接受。通过相应调整模型参数进行单因素敏感性分析，结果显示，从状态 HBeAg 血清

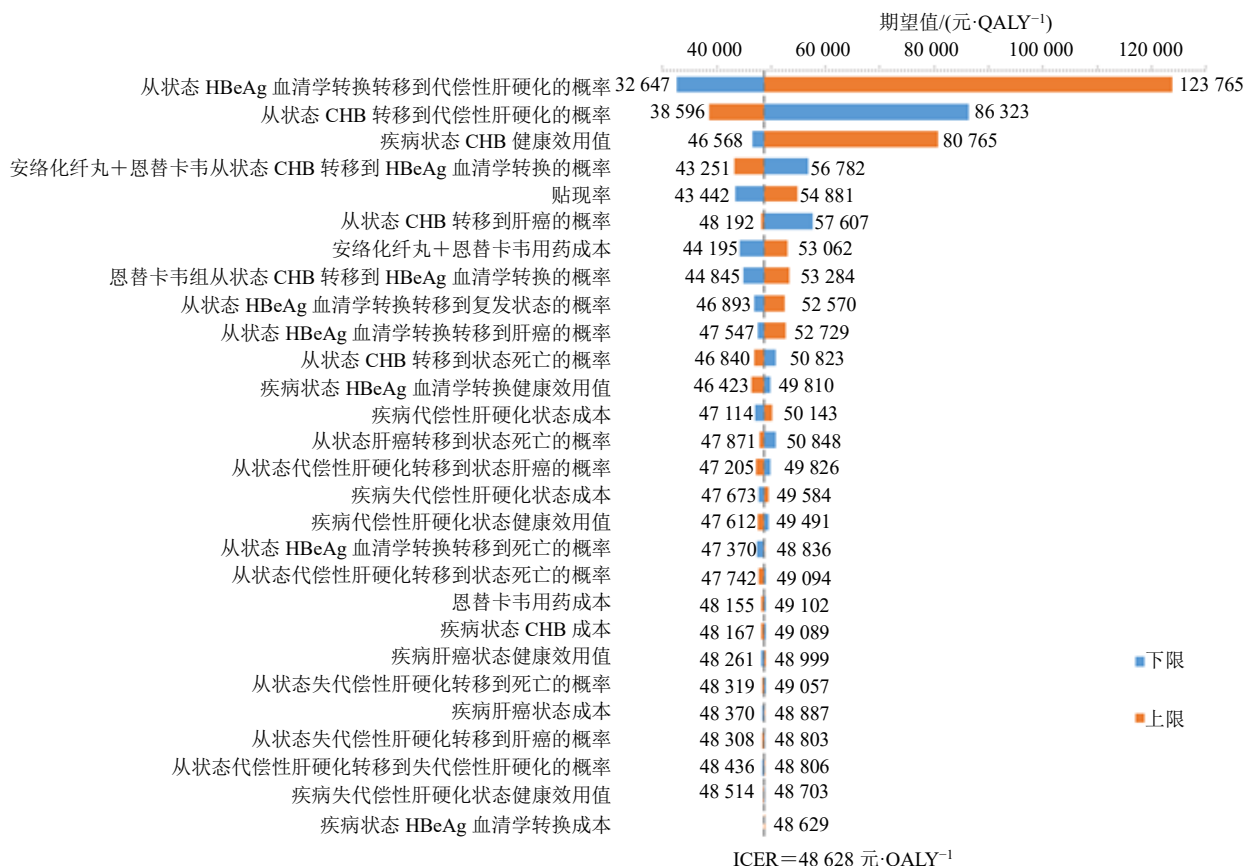


图 2 单因素敏感性分析旋风图

Fig. 2 Cyclone chart of single-factor sensitivity analysis

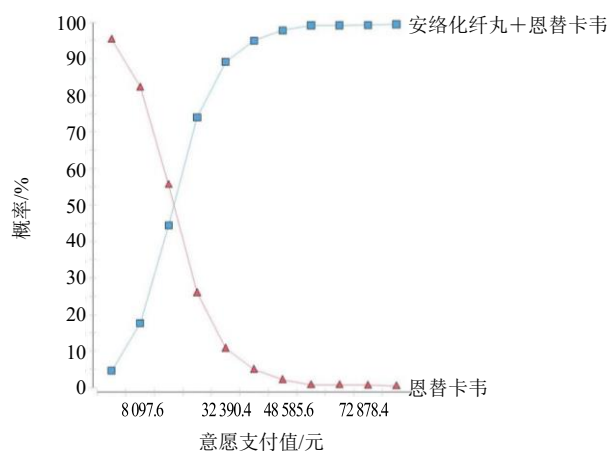


图 3 成本-效用可接受曲线

Fig. 3 Cost-utility acceptability curve

学转换转移到代偿性肝硬化的概率、从状态肝炎转移到代偿性肝硬化的概率和肝炎的效用值等因素对最终结果的 ICER 影响较大,其他因素影响较小。其次,概率敏感性分析结果显示,当意愿支付值小于 20 244.3 元时,恩替卡韦具有经济性的概率大,当意愿支付值大于 20 244.3 元时,安络化纤丸联合

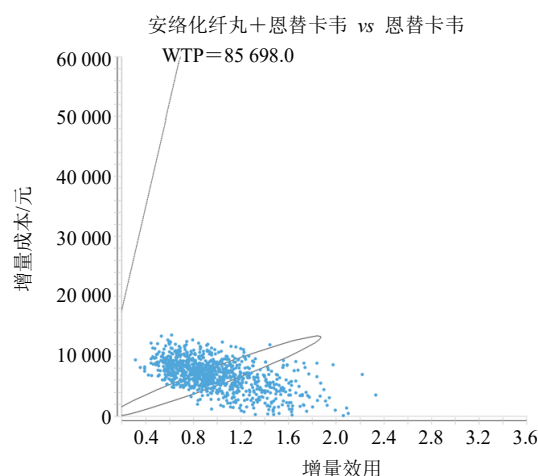


图 4 增量成本-效用概率分布散点图

Fig. 4 Scatter chart of incremental cost-effectiveness probability distribution

恩替卡韦具有经济性的概率大,并且随着意愿支付值的升高,安络化纤丸联合恩替卡韦具有经济性的概率逐渐增大,当意愿支付值为 2022 年我国人均 GDP (85 698 元) 时安络化纤联合恩替卡韦具有

经济性的概率为 99.5%，经敏感性分析可认为本研究模型分析结果较为稳定。

本研究模型构建参考国内文献研究，模型中的疾病转移概率来源于安络化纤丸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 CHB 的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数据支持，确保更加合理公平的分配利用卫生资源，从而更好地阻止肝纤维化进展，逆转肝硬化，减少终末期肝病的发生率。同时，本研究为基于文献报告的药物经济学评价，在今后的临床研究中，可进一步开展前瞻性的药物经济学研究以对本研究的结果进行补充和验证。

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): 后插 1-后插 6.
- [2] 耿二芳, 翟俊丽. 肝郁脾虚型与肝胆湿热型慢性乙型肝炎中医证型与临床检验指标的相关性研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2022, 36(3): 139-141.
- [3] 覃秀容, 陈月桥, 石清兰, 等. 慢性乙型病毒性肝炎的中医药治疗研究进展 [J]. 中医药学报, 2020, 48(7): 66-71.
- [4] 国家卫生健康委员会. 中国卫生健康统计年鉴 (2020) [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2020: 389-392.
- [5] 李雁, 王怀, 张卫, 等. 北京市 HBV 感染不同结局患者费用调查 [J]. 基础医学与临床, 2014, 34(9): 1235-1240.
- [6] 朱昌江, 朱咏梅, 朱启瑞. 安络化纤丸治疗慢性肝炎、肝硬化疗效观察 [J]. 中国临床医生, 2013, 41(11): 60-61.
- [7] 苗亮, 杨婉娜, 董晓琴, 等. 安络化纤丸联合恩替卡韦治疗可显著提高慢性乙型肝炎病毒感染者肝纤维化的改善率 [J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(7): 521-526.
- [8] 吴黎明, 池晓玲. 3 种中成药对慢性乙型病毒性肝炎患者肝纤维化的作用 [A] // 第二十次全国中西医结合肝病学术会议论文汇编 [C]. 张家界: 中国中西医结合学会, 2011: 163.
- [9] 王林, 卢玮, 高玉华, 等. 安络化纤丸对肝纤维化大鼠肝组织基质金属蛋白酶及其抑制物表达的影响 [J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(4): 267-273.
- [10] 卢玮, 高玉华, 王珍子, 等. 安络化纤丸对肝纤维化大鼠转化生长因子 $\beta 1$ 及相应信号通路的影响 [J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25(4): 257-262.
- [11] 王贵强, 王福生, 庄辉, 等. 慢性乙型肝炎防治指南 (2019 年版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(12): 2648-2669.
- [12] Liu Y Q, Zhang C, Li J W, *et al.* An-Luo-Hua-Xian pill improves the regression of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients treated with entecavir [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2023, 11(2): 304-313.
- [13] 陈幸, 陈琳. 基于 Markov 模型的 2 种治疗慢性乙型肝炎药物经济学评价 [J]. 医药导报, 2021, 40(4): 519-525.
- [14] 中国药学会药物经济学专业委员会. 中国药物经济学评价指南 (第 8 稿) [J]. 中国药物经济学, 2010, 5(5): 5-43.
- [15] 王志恒, 王晓梅, 潘婕, 等. 蛭蛇通络胶囊治疗中风 (气虚血瘀证) 的成本效用分析 [J]. 中草药, 2021, 52(15): 4649-4657.
- [16] 周挺, 马爱霞, 付露阳. 药物经济学评价 Markov 模型中转移概率计算的探讨 [J]. 中国卫生经济, 2017, 36(12): 40-42.
- [17] Dai Z, 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.e1-300.e8.
- [18] Liu Y, Zhang S, Zhao Y, *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.
- [19] Levy A R, Kowdley K V, Illoeje 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): 527-38.
- [20] 刘利. 成本效用分析中效用值测量方法的应用研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2012.
- [21] 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.
- [22] 甘钧元, 王振常. 中西医结合治疗慢性乙型肝炎研究进展 [J]. 河南中医, 2022, 42(5): 796-800.

[责任编辑 潘明佳]