

## · 药物利用与药物经济学 ·

## 两种甘草酸制剂辅助治疗慢性乙型肝炎的疗效与经济学比较

王旭<sup>1,2</sup> 陈红斗<sup>1,2</sup> 刘瑞霞<sup>3,4</sup> 余舒乐<sup>1,2</sup> 郑芳芳<sup>1,2</sup> 叶露<sup>1,2</sup> 丁跃辉<sup>1,2</sup>

(1. 南京鼓楼医院集团宿迁市人民医院药学部 江苏宿迁 223800; 2. 徐州医科大学附属宿迁医院药学部; 3. 南京鼓楼医院集团宿迁市人民医院感染科; 4. 徐州医科大学附属宿迁医院感染科)

**摘要 目的:**从社会角度比较两种分子差向异构体甘草酸制剂用于慢性乙型肝炎患者保肝治疗的疗效及经济学差异。**方法:**140例慢性乙型肝炎患者随机分为A(71例)、B(69例)两组,分别采用异甘草酸镁和复方甘草酸单铵S保肝治疗。比较两组肝功能指标变化和临床疗效,以及药品不良反应发生情况,并进行成本-效果分析和敏感度分析。**结果:**治疗后,两组患者各项肝功能指标均较前明显降低( $P<0.05$ ),而两组间无明显差异( $P>0.05$ )。A组临床总有效率为80.28%,明显高于B组的65.22%( $P<0.05$ )。两组药品不良反应发生率无明显差异( $P>0.05$ )。A组的成本效果比(C/E)明显大于B组,增量成本效果比( $\Delta C/\Delta E$ )为9 573.84;调整后A组成本效果比( $C'/E'$ )仍大于B组,增量成本效果比( $\Delta C'/\Delta E'$ )为8 374.10。**结论:**异甘草酸镁保肝治疗临床疗效优于复方甘草酸单铵S,但成本-效果分析与敏感度分析显示,复方甘草酸单铵S治疗更具有经济学优势。

**关键词** 异甘草酸镁;复方甘草酸单铵S;慢性乙型肝炎;疗效;成本-效果分析

中图分类号:F407.7 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2021)07-0482-04

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.07.011

### Comparison of the Efficacy and Economics of Two Glycyrrhizic Acid Preparations in the Adjuvant Treatment of Chronic Hepatitis B

Wang Xu<sup>1,2</sup>, Chen Hongdou<sup>1,2</sup>, Liu Ruixia<sup>3,4</sup>, Yu Shule<sup>1,2</sup>, Zheng Fangfang<sup>1,2</sup>, Ye Lu<sup>1,2</sup>, Ding Yuehui<sup>1,2</sup>

1. Department of Pharmacy, Suqian People's Hospital of Nanjing Drum-Tower Hospital Group, Suqian 223800, Jiangsu, China; 2. Department of Pharmacy, Affiliated Suqian Hospital of Xuzhou Medical University; 3. Department of Infectious Disease, Suqian People's Hospital of Nanjing Drum-Tower Hospital Group; 4. Department of Infectious Disease, Affiliated Suqian Hospital of Xuzhou Medical University

**ABSTRACT Objective:**To evaluate the clinical efficacy and economics differences of two molecular epimer glycyrrhizic acid preparations in patients with chronic hepatitis B from a social perspective. **Methods:**140 patients with chronic hepatitis B were randomly divided into A (71 cases) and B (69 cases) groups. They were treated respectively with magnesium isoglycyrrhizinate and compound monoammonium glycyrrhizinate S, respectively, to keep the liver function. The changes of liver function indexes and clinical efficacy, as well as the occurrence of adverse drug reactions between the two groups were compared, and cost-effectiveness analysis and sensitivity analysis were performed. **Results:** After treatment, the liver function indexes of the two groups were significantly lower than before ( $P<0.05$ ), but there was no significant difference between the two groups ( $P>0.05$ ). The total clinical effective rate of group A was 80.28%, which was significantly higher than 65.22% of group B ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse drug reactions between the two groups ( $P>0.05$ ). The cost-effectiveness ratio (C/E) of group A was significantly greater than that of group B, and the incremental cost-effectiveness ratio ( $\Delta C/\Delta E$ ) was 9 573.84; after adjustment, the cost-effectiveness ratio ( $C'/E'$ ) of group A was still greater than that of group B. The cost-effectiveness ratio ( $\Delta C'/\Delta E'$ ) was 8 374.10. **Conclusion:**The clinical effect of magnesium isoglycyrrhizinate was better than that of compound monoammonium glycyrrhizinate S, but cost-effectiveness analysis and sensitivity analysis showed that compound monoammonium glycyrrhizinate S has more economic advantages.

**KEY WORDS** Magnesium isoglycyrrhizinate; Compound monoammonium glycyrrhizinate S; Chronic hepatitis B; Efficacy; Cost-effectiveness analysis

基金项目:江苏省高层次卫生人才“六个一工程”拔尖人才科研项目(编号:LG2019054);江苏省药学会天晴医院药学科科研项目(编号:Q2018080)

通信作者:陈红斗 Tel:(0527)84223670 E-mail:chenhongdou@aliyun.com

甘草酸制剂是常用的抗炎保肝药物。甘草酸存在一对差向异构体,即 18 $\alpha$ -甘草酸( $\alpha$ -GL)和 18 $\beta$ -甘草酸( $\beta$ -GL)。目前已有以  $\alpha$ -GL 为主要成分的异甘草酸镁,以  $\beta$ -GL 为主要成分的甘草酸单铵以及  $\alpha$ -GL、 $\beta$ -GL 混合的甘草酸二铵等甘草酸制剂<sup>[1]</sup>。且针对大鼠体内分布与代谢的研究显示, $\alpha$ -GL 在肝脏内浓度显著高于  $\beta$ -GL,表明  $\alpha$ -GL 可能比  $\beta$ -GL 有更强的保肝作用<sup>[2]</sup>。

慢性乙型肝炎(CHB)是一个主要的公共卫生问题。CHB 常见的并发症是肝硬化和肝细胞癌。大约 20%~30% 的慢性感染者会出现这些并发症,且每年约 65 万人死于 CHB<sup>[3]</sup>。我国有 9 000 万 CHB 患者,每年大约有 30 万人因乙型肝炎病毒(HBV)感染及其相关疾病死亡<sup>[4,5]</sup>。抗病毒治疗是 HBV 感染的基石<sup>[5,6]</sup>。但抗病毒治疗并不能取代抗炎保肝治疗,因为病毒只是疾病发展过程之中的一个重要启动因子,而炎症反应经长期和反复启动后,最终形成了瀑布效应,因此抗炎保肝治疗是肝脏炎症综合治疗的重要部分<sup>[7]</sup>。甘草酸制剂是治疗 CHB 的常用保肝药,但目前国内外从分子差向异构体角度探讨甘草酸保肝疗效的研究较少,更缺少药物经济学的比较研究。

本文从社会角度,对比异甘草酸镁和复方甘草酸单铵 S 这两种差向异构甘草酸制剂在 CHB 保肝治疗中的疗效和经济学差异,为临床合理选择甘草酸制剂提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例资料

本研究方案已通过本院伦理委员会审查批准,采用前瞻性研究方法,选择 2018 年 1 月~2019 年 3 月在徐州医科大学附属宿迁医院住院治疗的 CHB 患者 140 例,男 106 例,女 34 例,年龄 18~81 岁。均符合 2015 年 WHO 制定的《慢性乙型肝炎感染患者的预防,护理和治疗指南》中的诊断标准<sup>[3]</sup>,排除艾滋病、妊娠、哺乳期以及合并其他严重疾病,如心脏病、糖尿病、消化道疾病、恶性肿瘤等,或合并肝硬化、肝癌、脂肪肝、自身免疫性肝炎患者<sup>[8]</sup>。患者或患者家属对研究知情,自愿签署知情同意书。

采用随机数字表法将纳入患者随机分为 A 组 71 例和 B 组 69 例。两组患者的性别、年龄比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。见表 1。

### 1.2 治疗方案

两组患者均给予常规对症、支持治疗,包括注意

表 1 两组患者一般资料比较( $n, \bar{x} \pm s$ )

组别	男/女	年龄(岁)
A 组( $n=71$ )	54/17	40.13 $\pm$ 14.00
B 组( $n=69$ )	52/17	37.46 $\pm$ 12.71

休息、适当进食高蛋白、高维生素且易消化的食物。在此基础上,A 组予异甘草酸镁注射液(江苏正大天晴药业股份有限公司,规格:50 mg:10ml/瓶,批号:171124204) 150 mg,加入 0.9% 氯化钠注射液 250 ml,ivd,qd。B 组予注射用复方甘草酸单铵 S(山西普德药业股份有限公司,规格:160 mg(以甘草酸单铵计)/瓶,批号:01180309) 160 mg,加入 0.9% 氯化钠注射液 250 ml,ivd,qd。如两组患者出现不可耐受的不良反应,给予相应药物对症治疗。

### 1.3 观察指标

每周复查肝功能,主要指标:丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、血清总胆红素(TBIL)。观察记录两组患者临床症状体征变化情况,如食欲、精神状态、皮肤颜色等,记录两组患者药品不良反应发生情况和处置措施。

### 1.4 疗效判定标准

显效:治疗结束时临床症状、体征消失或明显改善,ALT、AST、TBIL 恢复或接近正常水平;有效:治疗结束时临床症状好转,体征减轻,ALT、AST、TBIL 中 1~2 项恢复正常或降低至原异常水平的 50% 以上;无效:治疗结束时未达到上述标准或病情恶化者<sup>[9]</sup>。总有效率=(显效例数+有效例数)/本组总例数 $\times$ 100%。

### 1.5 药物经济学评价方法

1.5.1 成本的确定 药物经济学成本是指某一特定治疗方案或药物治疗所消耗的全部财力和人力资源,用货币单位来表示,包括直接成本、间接成本和隐性成本<sup>[10]</sup>。考虑到间接成本和隐性成本等难以预测,因此本研究中不计入间接成本和隐性成本。所有费用均从医院信息系统(HIS)中获得。

依据我院 2018 年 1 月执行的收费标准计算各项成本:异甘草酸镁注射液 35.74 元/支;注射用复方甘草酸单铵 S 40.01 元/支;氯化钾缓释片 0.26 元/片;吠塞米注射液 4.7 元/支;床位费 50 元/d;护理费 21.9 元/d;0.9% 氯化钠注射液 250 ml 2.90 元/袋;输液费 10 元/次;肝功能检查 57.8 元/次。

1.5.2 成本效果分析 成本-效果比(C/E)即成本(C)与效果(E)的比值,比值越大表示该方案治疗成本越高,但 C/E 最小并不意味着是最佳治疗方案。通常成本增加,效果也会增加,但并不成正比,

当成本增加到一定量时,效果的增加会逐渐减少或不再增加。当成本增加而效果也同时增加时,就需要考虑每增加 1 个效果单位所花费的成本,即增量成本-效果比( $\Delta C/\Delta E$ ),它是以最低成本为参照,将其他成本与之对比而得的结果。这一比值越低,则表明增加 1 个治疗效果所需增加的成本越低,该方案的实际意义就越大<sup>[11,12]</sup>。

1.5.3 敏感度分析 在药物经济学研究过程中,由于分析数据存在不确定性,使得研究结果与真实情况往往存在一定的偏差,为了保证结果的真实性和有效性,需要进行敏感度分析来验证有关因素对结果的影响程度<sup>[13]</sup>。随着国家医疗保险制度改革的深入,药品价格将会逐渐降低,而劳动力成本和住院费用等会有所提高,因此总费用会发生变化,本研究假设药品费用下降 15%,给药费用、检查费用增加 5%,住院费用增加 10%,进行敏感度分析。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件进行数据处理。计量资料如服从正态分布,以  $\bar{x} \pm s$  表示,比较采用 *t* 检验,如不服从正态分布,以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,比较采用非参数检验;计数资料比较采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效及安全性比较

2.1.1 两组患者治疗前后肝功能指标变化比较 治疗前,两组患者的各项肝功能指标比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者的各项肝功能指标均较治疗前明显降低( $P < 0.05$ ),而两组间比较,除 ALT 值 A 组明显低于 B 组外,其余指标差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

2.1.2 两组临床疗效比较 治疗后,A 组临床总有效率明显高于 B 组( $P < 0.05$ ),表明使用异甘草酸镁注射液保肝治疗,疗效优于使用注射用复方甘草酸单铵 S。见表 3。

2.1.3 两组药品不良反应比较 在治疗过程中,A 组 1 例患者输注过程中出现头晕,停药后好转,另有

表 2 两组患者治疗前后各项肝功能指标变化比较 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	时间	ALT( $U \cdot L^{-1}$ )	AST( $U \cdot L^{-1}$ )	TBIL( $\mu mol \cdot L^{-1}$ )
A 组( $n=71$ )	治疗前	133.00(59.70,414.20)	72.70(43.10,175.75)	14.00(8.50,31.60)
	治疗后	52.50(29.25,75.85) <sup>a</sup>	34.80(25.10,48.85) <sup>a</sup>	13.00(8.85,20.50) <sup>a</sup>
B 组( $n=69$ )	治疗前	118.90(58.70,266.70)	52.40(33.10,137.40)	16.00(11.00,25.00)
	治疗后	65.80(42.40,105.60) <sup>ab</sup>	40.60(27.50,63.40) <sup>a</sup>	13.00(9.00,20.00) <sup>a</sup>

注:与本组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,与 A 组治疗后比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表 3 两组临床疗效比较( $n, \%$ )

组别	显效	有效	无效	总有效率( $\%$ )
A 组( $n=71$ )	27	30	14	80.28 <sup>a</sup>
B 组( $n=69$ )	22	23	24	65.22

注:与 B 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

1 例患者出现血钾偏低,给予氯化钾缓释片后血钾恢复正常;B 组 1 例患者出现水肿,给予呋塞米片后恢复正常。两组药品不良反应发生率无统计学差异( $P > 0.05$ )。结果表明异甘草酸镁和复方甘草酸单铵 S 在临床使用过程中比较安全。

2.2 药物经济学评价

2.2.1 成本-效果分析 两组成本比较见表 4,成本-效果比较见表 5。A、B 两组的 C/E 分别为 4 905.54,3 827.58,A 组  $\Delta C/\Delta E$  为 9 573.84,大于 B 组的 C/E,提示 B 组更具有经济学优势。

表 4 两组成本比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	A 组	B 组
治疗时间(d)	19.35 $\pm$ 12.84	17.54 $\pm$ 9.86
药品费用(元)	2129.50 $\pm$ 1404.88	833.01 $\pm$ 453.68
给药费用(元)	193.38 $\pm$ 127.58	189.71 $\pm$ 103.32
检查费用(元)	222.87 $\pm$ 102.17	212.77 $\pm$ 77.79
住院费用(元)	1391.42 $\pm$ 916.58	1260.86 $\pm$ 703.47
总费用(元)	3938.17 $\pm$ 2515.15	2496.35 $\pm$ 1311.93

表 5 两组成本-效果比较

组别	C(元)	E( $\%$ )	C/E	$\Delta C/\Delta E$
B 组	2496.35	65.22	3827.58	-
A 组	3938.17	80.28	4905.54	9573.84

2.2.2 敏感度分析 由表 6、表 7 可知,调整后 B 组的总费用仍然低于 A 组,C'/E' 小于 A 组。虽然  $\Delta C'/\Delta E' < \Delta C/\Delta E$ ,但是依然大于 B 组的 C'/E'。表明虽然药品价格下调和劳动力成本增加,但 B 组依然更具有经济学优势。

表 6 调整后两组成本比较( $\bar{x} \pm s$ ,元)

项目	A 组	B 组
药品费用下降 15.0%	1810.08 $\pm$ 1194.15	708.06 $\pm$ 385.63
给药费用上涨 5.0%	203.05 $\pm$ 133.96	199.20 $\pm$ 108.49
检查费用上涨 5.0%	235.07 $\pm$ 107.28	223.41 $\pm$ 81.68
住院费用上涨 10.0%	1530.56 $\pm$ 1008.23	1386.94 $\pm$ 773.82
总费用	3778.75 $\pm$ 2407.81	2517.61 $\pm$ 1324.14

表 7 敏感度分析

组别	调整成本 C'(元)	调整效果 E'( $\%$ )	C'/E'	$\Delta C'/\Delta E'$
B 组	2517.61	65.22	3860.18	-
A 组	3778.75	80.28	4706.96	8374.10

### 3 讨论

异甘草酸镁是甘草根部提取甘草酸制成的 $18\alpha$ -GL立体异构体镁盐。复方甘草酸单铵S的主要成分为 $18\beta$ -甘草酸单铵、半胱氨酸和甘氨酸。两者的主要成分在结构上的区别是GL的异构体。动物实验表明, $\alpha$ -GL和 $\beta$ -GL注射后均能在体能迅速分布,但是 $\alpha$ -GL在肝脏的浓度显著高于 $\beta$ -GL<sup>[7]</sup>。且 $\alpha$ -GL在结构上与泼尼松龙类似,使得 $\alpha$ -GL更易于类固醇激素的受体结合,这可能是异甘草酸镁比含 $\beta$ -GL异构体的复方甘草酸单铵S具有更强的保护肝细胞膜及改善肝功能的另一原因<sup>[15]</sup>。

本研究比较以 $18\alpha$ -GL为主要成分的异甘草酸镁和以 $18\beta$ -GL为主要成分的复方甘草酸单铵S的临床疗效和经济学效果。结果表明,异甘草酸镁的临床疗效优于复方甘草酸单铵S( $P < 0.05$ ),且两组不良反应均较轻微,不良反应发生率无明显差异( $P > 0.05$ )。两组治疗后肝功能指标较前明显降低( $P < 0.05$ ),但是成本-效果和增量成本-效果分析显示,复方甘草酸单铵S治疗更具有经济学优势,且在敏感度分析中,价格、疗效调整之后的成本-效果和增量成本-效果分析显示,复方甘草酸单铵S治疗依然更具有经济学优势。综上所述,异甘草酸镁和复方甘草酸单铵S均可辅助治疗CHB,且治疗安全性高,不良反应轻微,但复方甘草酸单铵S更为经济。临床治疗中需要综合考虑疗效、成本以及患者的实际情况来合理选择药物。

本研究的不足之处在于:①成本及效果评定均以研究药物的治疗时间来界定,未能对患者进行后续随访;②研究期限较短,因此忽略了研究期间通货膨胀等因素的影响,未对其进行贴现;③本研究未考察患者的病毒定量,方法设计存在局限;④仅观察异甘草酸镁 $150\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 与复方甘草酸单铵S $160\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 的保肝效果,未考察两种药物其他治疗用量下的疗效和成本。同时本研究从分子差向异构体因素来比较的两种制剂疗效和经济性,但制剂存在的配方、辅料、工艺等因素对疗效和经济性也可能存在一定的影响,有待开展更多不同厂家和制剂品种的更大样本研究。

### 参 考 文 献

- 1 赵燕燕,王静,刘丽艳,等. 4代甘草酸制剂对大鼠肝微粒体CYP3A酶活性影响的比较[J]. 河北大学学报(自然科学版),2017,37(1):31-38
- 2 Zeng CX, Yang Q, Hu Q. A comparison of the distribution of two glycyrrhizic acid epimers in rat tissues[J]. Eur J Drug Metab Ph,2006, 31(4):253-258
- 3 World Health Organization. Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection[R]. 2015
- 4 Zhu D, Guo N, Wang J, et al. Socioeconomic inequality in Hepatitis B vaccination of rural adults in China[J]. Hum Vaccin Immunother,2018, 14(2):464-470
- 5 Ren H. The experience of management of chronic hepatitis B in China[J]. J Viral Hepat,2017, 24:4-5
- 6 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 临床肝胆病杂志,2019, 35(12):2648-2669
- 7 中华医学会感染病学分会,肝脏炎症及其防治专家共识专家委员会. 肝脏炎症及其防治专家共识[J]. 中国实用内科杂志,2014, 34(2):152-162
- 8 焦放,童宁,马力,等. 4种水飞蓟素类药物治疗慢性乙型肝炎肝损伤的成本-效果分析[J]. 药物流行病学杂志,2017, 26(10):712-715
- 9 孙滢,王静雯,史国兵. 2种保肝方案在肝硬化失代偿期治疗中的药物经济学评价[J]. 药学实践杂志, 2015, 33(1):80-82
- 10 刘成裕,刘广宣. 药物经济学:评价与应用[J]. 中国药物经济学,2019,14(2):122-128
- 11 高子晴,马海英. 药物经济学的分析方法及主要应用[J]. 中国合理用药探索,2018,15(10):77-80
- 12 林晶. 4种用药方案治疗小儿肛周脓肿的成本-效果分析[J]. 中国药房,2016, 27(35):4904-4906
- 13 李琴,李玲. 3种药物预防胃肠道肿瘤患者化疗致肝损伤的临床观察和经济学评价[J]. 中国药房,2017, 28(29):4042-4045
- 14 Xu Q, Wang J, Chen F, et al. Protective role of magnesium isoglycyrrhizinate in non-alcoholic fatty liver disease and the associated molecular mechanisms[J]. Int J Mol Med,2016, 38(1):275-282
- 15 杜晓菲,陈杰,黄春洋,等. 异甘草酸镁治疗自身免疫样药物性肝损伤的效果和安全性[J]. 临床肝胆病杂志, 2020,36(6):1330-1333

(2021-01-27 收稿 2021-04-21 修回)