

参芪扶正注射液拮抗肺癌化疗毒副反应的成本分析

柏长青 倪殿涛 李宁秀 刘关健 董碧蓉

【摘要】 目的 从经济学角度评价传统中药党参、黄芪提取物——参芪扶正注射液在肺癌患者化疗中的应用价值。方法 采用随机交叉试验设计,每个患者完成 2 个化疗周期,试验周期使用参芪扶正注射液,对照周期不使用参芪扶正注射液。观察患者化疗毒副反应和化疗期间的生命质量,比较患者用于拮抗化疗毒副反应的直接成本并进行成本-效果分析。结果 130 例纳入试验,完成 2 个周期化疗 123 例。加入参芪扶正注射液后患者化疗期间发生Ⅲ级以上严重白细胞减少、血小板减少和呕吐反应人数明显减少,生命质量的多项维度明显改善,成本-效果分析明显优于对照未使用参芪扶正注射液的对照周期。结论 参芪扶正注射液能够明显降低化疗期间常见毒副反应的发生率,改善患者化疗期间的生命质量,具有一定的成本-效果优势。

【关键词】 参芪扶正注射液; 肺肿瘤; 化学疗法; 费用效益分析; 交叉试验

Cost analysis of Shenqi Fuzheng injection on reducing adverse effects during chemotherapy BAI Chang-qing*, NI Dian-tao, LI Ning-xiu, LIU Guan-jian, DONG Bi-rong. *Department of Pulmonary Diseases, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

【Abstract】 Objective The goals of this work was to analyse the cost of Shenqi Fuzheng injection-an extraction of a Chinese traditional herbs on reducing adverse effects in lung cancer patients during chemotherapy. **Methods** In a randomized cross-over trial, each patient completed two identical cisplatin-based chemotherapy cycles, one with Shenqi Fuzheng injection, another without Shenqi Fuzheng injection. Adverse effects and change scores of quality of life(QOL) during chemotherapy were compared in tow cycles. The direct cost dealt with adverse effect and cost-effectiveness analysis were taken. **Results** One hundred and thirty were enrolled with 123 of whom were evaluable. The patient characteristics were well balanced between the two groups. The chemotherapy cycles with Shenqi Fuzheng injection spent 220.5 more Chinese yuan, but the adverse effect of leukopenia, thrombocytopenia and vomiting were slight different and the change of score of several QOL domains showed singnificant better as comparerd to those in another cycle. **Conclusion** Shenqi Fuzheng injection could reduce the severity of toxicity related to chemotherapy and improve the QOL of patients and had some benefits in terms of cost-effectiveness.

【Key words】 Shenqi Fuzheng injection; Lung neoplasms; Chemotherapy; Cost-effectiveness analysis; Cross-over design

随着市场经济的建立和完善,更合理有效地分配和使用有限的卫生资源不仅是患者及其医疗费用支付者所关心的问题,也正在成为临床医生选择治疗方案的重要依据之一^[1]。本研究在前期研究证实传统扶正、补益中药黄芪、党参提取物——参芪扶正注射液能够减轻化疗毒副反应、改善患者化疗期间生命质量的基础上,进一步对其拮抗化疗毒副反应

医学统计学教研室(刘关健);四川大学华西医院老年病科(董碧蓉)的成本进行分析,从经济学角度评价参芪扶正注射液在肺癌患者化疗中的应用价值。

对象与方法

1. 试验对象:1999 年 6 月至 2001 年 6 月住院接受化疗的肺癌患者。诊断标准为病理组织学或/和病理细胞学确诊,包括鳞癌、腺癌、腺鳞癌、大细胞癌和小细胞癌。纳入标准为:①年龄≤70 岁;②生理状况记分为 0、1 或 2(ECOG 标准);③外周血白细胞≥3.5×10⁹/L,血小板≥9.0×10⁹/L,血红蛋白

基金项目 国际临床流行病学网络(INCLEN)资助项目

作者单位:710032 西安,第四军医大学西京医院呼吸内科(柏长青、倪殿涛);四川大学公共卫生学院社会医学教研室(李宁秀),

白 ≥ 9.0 g/L; ④血清胆红素、天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)在正常值高限或之下; ⑤无严重感染及其他影响化疗实施的医学问题; ⑥进入试验前未接受过化疗; ⑦能自行阅读、理解和填写生命质量问卷表; ⑧知情同意, 依从性好, 能连续完成两个同样方案的化疗周期。

2. 试验地点: 陕西省西安市第四军医大学西京医院呼吸内科。

3. 样本含量计算: 化疗期间对患者生命质量影响较大的问题主要是化疗不良反应, 特别是血液学毒性和胃肠道反应。根据文献报道和既往临床观察, 化疗时患者 II 级以上的血液学和胃肠道毒副反应的发生率在 50% 以上, 现按 50% 进行计算, 期望参芪扶正注射液能减少毒副反应的发生率 20% ($\Delta = 20\%$), 取双侧检验 $\alpha = 0.05$, $\mu_\alpha = 1.96$, $\text{power} = 0.9$, $\mu_\beta = 1.28$, 代入公式^[2]:

$$n = \frac{[\mu_\alpha \sqrt{2\alpha(1-\rho)} + \mu_\beta \sqrt{\rho_1(1-\rho_1) + \rho_2(1-\rho_2)}]^2}{(\rho_1 - \rho_2)^2}$$

得出每组需样本 56 例, 按 15% 扩大样本含量共需要 129 例患者。

4. 试验设计: 本研究采用交叉设计, 受试对象共接受两个周期的连续化疗, 中间间歇 20~30 天(洗脱期)。将符合纳入标准的患者按病期、肺癌细胞类型等临床因素分层后, 随机(简单随机法)分入两组: A 组用药顺序为第 1 周期给予常规化疗(对照周期), 第 2 周期使用参芪扶正注射液(试验周期); B 组用药顺序为第 1 周期使用参芪扶正注射液, 第 2 周期给予常规化疗。

5. 治疗方案: ①参芪扶正注射液 250 ml 静脉滴注, 60 min 内滴完, 每日 1 次, 化疗前 3 天开始, 连用 10 天。对照周期以 5% 葡萄糖液代替, 剂量和时间同试验周期。②化疗方案: 本试验中所选用的化疗方案均是包括顺铂的化疗方案, 除诺维苯+顺铂方案 8 天内完成外, 其余方案均在 5 天内完成, 顺铂使用时按临床常规给予水化。③辅助用药: 恩丹西酮 8 mg, 于顺铂静滴前 40 min, 顺铂静滴完成后静脉注射各一次, 其他对症药物包括止吐药物、粒细胞集落刺激因子、抗感染药物、静脉营养与支持药物等, 按临床需要酌情使用。

6. 主要观察指标:

(1) 化疗毒副反应: 按 WHO 标准判断, 本研究重点观察血液学毒性和胃肠道反应, 其中临床症状

和体征由研究者每日询问、检查和记录, 实验室检查指标于化疗开始后根据临床需要每周至少检查 2 次, 直至整个试验完成。

(2) 生命质量^[3-5]: 采用 EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) QLQ-C30(2.0) 和 EORTC QLQ-LC13 中文版量表 (EORTC 提供并授权使用), QLQ-C30(2.0) 由 functional scales, global health status, symptom scales 三部分组成, 共 30 个条目, 除 28、29 两个条目分 7 个层次 (1~7) 正向性记分外, 其余 28 个条目均分 4 个层次 (1、2、3、4) 负向性记分, 经数学转化后最终结果以 0 代表最差, 100 代表最好。EORTC QLQ-LC13 由 13 个肺癌相关症状和化疗常见毒副反应组成, 分层、记分及最终结果的表示方法与 EORTC QLQ-C30 量表相同。生命质量问卷测量于每个周期化疗开始前 3 天和化疗结束后第 8 天进行, 由患者自行填写, 2 个化疗周期共测量 4 次。重点比较每个化疗周期前后的差值, 以反映化疗对生命质量的影响和参芪扶正注射液对生命质量的改善情况。

(3) 成本分析^[1,5,6]: 本研究只计算与拮抗化疗毒副反应有关的直接成本, 并假设化疗药物成本相同。主要包括: 为克服化疗毒副反应而使用的止吐药物、升血药物、抗感染药物、营养支持药物、保肝药物以及所采取的所有临床措施, 如无菌隔离等。本研究得到 INCLIN 的资助, 减免了部分患者的费用, 对减免的费用仍纳入成本进行计算。所有费用均用 2000 年 12 月的货币(人民币)值表示, 1999 年和 2001 年纳入研究病例的成本按 5% 进行贴现。

7. 统计分析: 根据资料性质采用秩和检验、 t 检验或 χ^2 检验比较患者的基线资料、化疗毒副反应的严重程度和持续时间, 交叉设计的方差分析或秩和检验比较生命质量资料并进行成本分析。所有统计计算均在 SPSS10.0 统计软件包中进行, 检验水准为 $\alpha < 0.05$ 。

结 果

1. 一般情况和基线资料比较: 本试验开始时共纳入患者 130 例, 每组 65 例, 总失访率为 5.4%, 其中 A 组失访 1 例, 失访率为 1.5%, B 组失访 6 例, 失访率为 9.2%。失访的 7 例中 4 例无法理解并填写生命质量量表退出试验, 3 例因其他原因退出试验。在最终结果统计按 123 例样本进行分析, 由于 B 组的失访率接近 10%, 因此在统计分析时进行了 ITT

(intention to treat) 分析。A、B 两组患者的主要临床特征及其比较见表 1。

表1 两组肺癌患者基本临床特征的比较

临床特征	A 组	B 组	P 值
性别(女/男)	16/48	24/35	0.048
年龄(岁)	57.6±8.9	60.2±8.0	0.092
体表面积(m ²)	1.74±0.15	1.78±0.13	0.118
教育程度			
小学	21	19	0.781
初、高中	30	25	
大专以上	13	15	
入组时 EOCG 记分			
0	16	21	0.417
1	27	20	
2	21	18	
细胞类型			
NSCLC	57	53	0.563
SCLC	7	6	
临床分期 NSCLC			
II	7	3	0.403
III	27	24	
IV	23	26	
SCLC			
局限期	4	3	0.617
广泛期	3	3	

2. 参芪扶正注射液对肺癌患者化疗期间毒副作用的影响:本试验中未出现化疗相关性死亡,白细胞和血小板减少、恶心/呕吐、AST/ALT 异常、尿蛋白和发热是最常见化疗毒副作用,经统计分析显示,试验周期Ⅲ级以上的白细胞减少、血小板减少、呕吐反应发生率明显低于对照周期。Ⅲ级以上严重毒副作用的发生率在两种用药顺序之间差异无显著性(表 2)。

表2 参芪扶正注射液对严重化疗毒副作用发生率的影响

毒副作用		发生例数	发生率(%)	P 值
白细胞减少	试验周期	51	41.5	0.011
	对照周期	71	57.7	
血小板减少	试验周期	29	23.6	0.019
	对照周期	47	38.2	
呕吐反应	试验周期	21	17.1	0.001
	对照周期	43	35.0	

注:发生例数为Ⅲ+Ⅳ级严重毒副作用的发生人数

3. 化疗期间患者生命质量的变化:本研究表明化疗对患者的生命质量有明显的影 响,表现为 physical function、global health status、fatigue、nausea/vomiting、appetite loss 等维度的记分在化疗后明显下降($P < 0.01$),同时化疗又能明显改善某些临床症状,表现 cognitive function、pain、insomnia、

LC-13 等维度的记分在化疗后明显增高($P < 0.01$)。试验周期这些维度下降或增高的幅度与对照周期之间存在明显差异,用药顺序对生命质量记分无明显影响(图 1)。

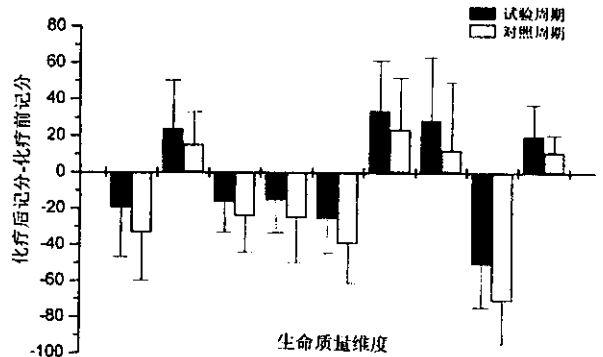


图1 肺癌患者化疗对某些生命质量维度记分值的影响

4. 参芪扶正注射液的毒副作用:本试验中共有 12 例次发生与参芪扶正注射液可能有关的毒副作用,其中 9 例发生发热反应,3 例发生 AST/ALT 升高,5 例发生静脉炎,但这些反应均较轻微,经相应处理后消失,不影响患者的后续治疗。

5. 成本分析:由于Ⅲ级以上严重化疗毒副作用发生人数的减少,试验周期患者用于拮抗恶心/呕吐、血液学毒性、营养支持和临床处理的各项开支明显减少,每例患者用于拮抗化疗毒副作用的平均成本为 4 164.2 元,比对照周期 5 433.2 元减少 1 269.0 元。参芪扶正注射液的成本 1 489.5 元,因此加入参芪扶正注射液后每例患者仅多支出 220.5 元成本(1 489.5 - 1 269.0 元)。用于拮抗化疗毒副作用的直接成本在两种用药顺序之间差异无显著性(表 3)。

6. 成本-效果分析:本研究将减少严重化疗毒副作用发生率作为效果考虑,试验周期治疗 1 例Ⅲ级以上白细胞减少、血小板减少和呕吐反应的成本-效果比分别为 79.6:1、60.2:1 和 55.4:1,而在对照周期上述参数分别为 104.5:1、71.5:1 和 67.9:1。将化疗前后生命质量记分值的变化作为效用值(utility)考虑,加入参芪扶正注射液后,对化疗后记分值降低和增高的维度而言,成本-效果比分别为 134.3:1 和 87.6:1,均低于对照周期(146.8:1 和 94.3:1)。

7. 增量分析:从成本的绝对值看,加入参芪扶正注射液后患者每一化疗周期多花费成本 220.5 元,但获得了减低毒副作用严重程度和改善化疗期间生命质量的益处,与对照周期相比,试验周期内Ⅲ级以上

白细胞减少、血小板减少和呕吐反应的发生人数分

表3 试验周期与对照周期各项成本(人民币·元)的比较

开支项目	\bar{x}	<i>M</i>	<i>s</i>	差值	<i>P</i> 值	95% <i>CI</i>
止吐药物	790.0	732.9	415.2	-146.2	0.001	42.6~249.8
	643.8	575.4	409.6			
升血药物	2 472.7	2 030.0	1 761.7	-657.7	0.001	249.7~1 065.8
	1 815.0	1 480.5	1 474.5			
抗感染药物	1 007.4	756.0	1 047.5	-173.3	0.001	-90.1~436.6
	834.2	456.0	1 049.5			
营养支持药物	317.4	269.0	224.9	-109.3	0.001	69.8~158.8
	208.1	165.0	164.3			
血液制品	492.8	0.0	1 903.4	-89.0	0.061	-361.6~539.6
	403.8	0.0	1 677.5			
保肝药物	100.6	0.0	151.1	-18.0	0.252	-28.3~64.2
	82.6	0.0	212.0			
临床处理	252.2	235.0	179.2	-75.5	0.001	37.2~118.3
	176.7	110.3	161.1			
合计	5 433.2	4 179.1	4 407.4	-1 269.0	0.001	211.7~2 326.2
	4 164.2	3 087.5	4 001.5			

注:每项开支的上列数字为对照周期,下列数字为试验周期,差值为试验周期-对照周期

别减少 20、18、22 例次。从患者的主观感觉(化疗前后生命质量记分差值)看,对化疗引起记分值增高的生命质量维度,参芪扶正注射液增加记分 33 分,而对化疗引起记分值降低的生命质量维度,参芪扶正注射液减少记分 65 分。

讨 论

在肿瘤患者化疗中加入参芪扶正注射液一方面可能减低治疗过程的毒副反应,改善患者的一般状况^[3-5],另一方面也可能加重患者和社会的经济负担,为此我们对其在肺癌患者化疗中应用的成本进行分析,从经济学角度评价参芪扶正注射液在肺癌患者化疗中的应用价值。

由于中药提取物带有黄色色泽,无法制作安慰剂进行盲法随机对照研究,所以本研究采用交叉设计,交叉设计是一种特殊的自身对照设计,它克服了试验前后自身对照由于观察期间各种非试验因素对试验结果的影响所造成的偏倚。能够节约样本含量,控制时间因素及个体差异对处理方式的影响,并从医德的观点出发均等地考虑了每一个患者的利益^[1]。本研究开始时每组纳入 65 例病例,完成两周期化疗 123 例,总失访率为 5.4%。尽管两组患者的失访率不同,由于纳入时严格配对两组患者在性别、年龄、生理状况记分、肿瘤细胞类型、临床分期、体表

面积等临床特征方面差异均无显著性,这些为进一步的比较研究奠定了基础。为使研究结果更为科学、可信,在毒副反应分析时,我们按国际通用标准进行了 ITT 分析,结果表明:加入参芪注射液后,Ⅲ级以上严重白细胞减少、血小板减少和呕吐反应的发生率明显减少。

本研究参照 Uyl-de Groot 等^[6]和 Evans 等^[7]研究方法,对除化疗药物以外的直接医疗成本进行分项比较分析,采用 2000 年 12 月的价格进行计算,1999 年和 2001 年纳入研究的患者其相关成本按 5% 进行贴现。结果表明:由于毒副反应的严重程度明显降低,试验周期患者用于克服白细胞减少、血小板减少、呕吐反应、抗感染治疗、营养支持和其他临床处理的费用明显减少,直接成本的绝对值较对照周期减少 1 269.0 元(4 164.2 元 ± 4 100.5 元 vs 5 433.2 元 ± 4 179.15 元),参芪扶正注射液的成本为 1 489.5 元,因此患者只增加了 220.0 元的医疗成本。

成本-效果分析是最常用的一种卫生经济学评价方法,其具体方法是将两种不同医疗措施的成本和效果的比值来进行比较,成本一般以通用货币单位表示,效果以某种医疗措施产生的具体结果来表示,如延长患者生命的具体时间,发病率和死亡率降低的数字等,在短期的研究中也经常将干预措施的

预期效果作为效果考虑^[6-9]。本研究将减少严重化疗毒副反应发生率作为效果考虑,加入参芪扶正注射液后每减少 1 例Ⅲ级以上严重白细胞、血小板减少和呕吐反应的成本-效果比分别为 79.6:1、60.2:1 和 55.4:1,而在对照周期上述参数分别为 104.5:1、71.5:1 和 67.9:1。此外由于参芪扶正注射液改善了患者化疗期间的生命质量,如果将化疗前后生命质量记分值的变化作为效用值考虑进行比较^[10,11],加入参芪扶正注射液后,对化疗后记分值降低和增高的维度而言,成本-效果比分别为 134.3:1 和 87.6:1 均低于对照周期(146.8:1 和 94.3:1)。

综上所述,尽管加入参芪扶正注射液后患者完成一个周期的化疗多支出 220.5 元的直接成本,但从减轻化疗毒副反应严重程度和改善化疗期间生命质量的观点上看,参芪扶正注射液具有一定的成本-效果优势并能带来增量效果,因此在肺癌化疗中应用参芪扶正注射液是较为经济和具有临床意义的一种选择。

(感谢四川大学卫生经济学教研室毛中正教授、第四军医大学流行病学教研室徐德忠教授对本文的修改与指正)

参 考 文 献

- 1 王家良. 临床流行病学. 第 2 版. 上海:上海科学技术出版社, 2001. 73-76, 345-353.
- 2 刘玉秀,洪立基,主编. 新药临床研究设计与统计分析. 第 1 版. 南京:南京大学出版社,1999. 82-86.
- 3 国家中医药管理局. 中药现代研究与临床应用. 第 1 版. 北京:人民卫生出版社,1995. 55-67.
- 4 周柯鑫,王金华,刘宝宽,等. 参芪扶正注射液配合化疗治疗胃癌临床疗效观察. 中国中西医结合杂志,1999,19:11-13.
- 5 徐振晔,刘嘉湘,朱晏伟,等. 102 例参芪扶正注射液伍用化疗与单纯化疗恶性肿瘤的临床观察. 肿瘤,1995,15:350-351.
- 6 Uyl-de Groot CA, Lowenberg B, Vellenga E, et al. Cost-effectiveness and quality-of-life assessment of GM-CSF as an adjunct to intensive remission induction chemotherapy in elderly patients with acute myeloid leukemia. Br J Haematol, 1998, 100:629-636.
- 7 Evans WK, Will BP, Berthelot JM, et al. Cost of combined modality interventions for stage III non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol, 1997, 15:3038-3048.
- 8 Stewart DJ, Dahrouge S, Coyle D, et al. Costs of treating and preventing nausea and vomiting in patients receiving chemotherapy. J Clin Oncol, 1999, 17:344-351.
- 9 Cunningham D, Gore M, Davidson N, et al. The real costs of emesis: an economic analysis of ondansetron vs. metoclopramide in

- controlling emesis in patients receiving chemotherapy for cancer. Eur J Cancer, 1993, 29A:303-306.
- 10 Torrance GW. Utility approach to measuring health-related quality of life. J Chronic Dis, 1987, 40:593-603.
- 11 Herndon JE 2nd, Fleishman S, Kosty MP, et al. A longitudinal study of quality of life in advanced non-small cell lung cancer: cancer and leukemia group B (CALGB) 8931. Control Clin Trials, 1997, 18:286-300.

(收稿日期 2002-02-05)
(本文编辑 张林东)

文后短评

肿瘤化疗的毒副作用及其对患者生活质量的影 响是临床上医患双方都迫切希望解决的难题之一。本文作者尝试采用我国传统医药以减轻患者化疗的毒副作用,并客观地评价其疗效和成本效益,选题有重要的理论和实践意义。文中的研究对象有明确的纳入和排除标准,代表性较好,随机分组保证了组间的可比性,自身前后交叉对照设计既可以有效地控制各种非研究因素的混杂,又排除了个体差异和用药顺序等对结果的影响,且无医学伦理问题。观察项目除了常用的毒副作用指标外,还引入了国际上新近采用的生命质量评定等内容,可以更全面客观地评价其疗效,在卫生经济学评估方面的努力和结果也为临床诊疗的循证决策进行了有益的探索。提请本文作者有待改进的是:

1. 文中毒副作用的指标应有明确定义和标准,如血细胞减少的数目、胃肠反应的次数、生命质量评分的均值等,以便于临床采用。

2. 本文的意向性分析(ITT)是如何做的?B 组中失访的 6 例在进行 ITT 时是失访前最后一次检查作为终点结果,抑或是其他方法?如能列出其分析方法和 ITT 前后的结果,对排除失访的影响说服力更强。

3. 本文实际为无干预的自然对照,似不能排除此项治疗(注射)的安慰剂效应,特别是对生命质量评分的影响(对毒副作用的指标可能影响不大)。

尽管如此,瑕不掩瑜,本文仍不失为一个设计和执行均较规范的临床试验,科学性较强,结论是可信的。

(本刊临床流行病学专栏评析组)