

# 神经外科手术应用尖吻蝮蛇血凝酶的经济性研究

郭娜<sup>1,2\*</sup>, 韩晟<sup>1,2</sup>, 管晓东<sup>1,2</sup>, 马莉莉<sup>1</sup>, 赵亮<sup>1</sup>, 季楠<sup>3</sup>, 史录文<sup>1,2#</sup> (1. 北京大学药学院, 北京 100191; 2. 北京大学医药管理国际研究中心, 北京 100191; 3. 首都医科大学附属北京天坛医院, 北京 100050)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)02-0163-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.02.05

**摘要** 目的: 评价尖吻蝮蛇血凝酶应用于神经外科手术的经济性。方法: 以现有公开资料及文献为基础, 将神经外科手术出血量和术后血肿发生率作为主要结果指标, 通过蒙特卡洛模型模拟患者队列, 结合相关成本数据进行经济学评价。结果: 应用尖吻蝮蛇血凝酶能使术后血肿发生率降低1.24%, 增量成本为32 560元(<人均GDP); 敏感度分析支持结果的稳定性。结论: 神经外科手术应用尖吻蝮蛇血凝酶对降低术后血肿发生而增加的成本是值得的, 具有成本-效果。

**关键词** 尖吻蝮蛇血凝酶; 神经外科; 出血量; 术后血肿; 经济学评价

## Economic Evaluation of Hemocoagulase Agkistrodon Used in Neurosurgery Operation

GUO Na<sup>1,2</sup>, HAN Sheng<sup>1,2</sup>, GUAN Xiaodong<sup>1,2</sup>, MA Lili<sup>1</sup>, ZHAO Liang<sup>1</sup>, JI Nan<sup>3</sup>, SHI Luwen<sup>1,2</sup> (1. School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China; 2. International Research Center for Medicinal Administration, Peking University, Beijing 100191, China; 3. Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To evaluate the economics of hemocoagulase agkistrodon used in neurosurgery operation. METHODS: Based on the public information and literature, the study used blood loss and the incidence of postoperative hematoma as outcome index, and the patient cohort was simulated by Monte Carlo. At last, the research used cost effectiveness method for economic evaluation combining with cost data. RESULTS: The incidence of postoperative hematoma in hemocoagulase agkistrodon group decreased by 1.24%, and the incremental cost was 32 560 yuan (<GDP per capita). The sensitivity analysis supported the stability of the results. CONCLUSIONS: It is worth to spend the incremental cost which was induced by that hemocoagulase agkistrodon reduce the incidence of postoperative hematoma in neurosurgery surgery and it owns cost effectiveness.

**KEYWORDS** Hemocoagulase agkistrodon; Neurosurgery; Blood loss; Postoperative hematoma; Economic evaluation

继发血肿是神经外科术后严重的并发症。文献资料表明, 术后血肿发生率为1.1%~2.2%<sup>[1-2]</sup>; 且术后血肿组的术中出血量与对照组比较差异有统计学意义, 而术中大量失血是开颅手术术后血肿的危险因素之一<sup>[3]</sup>。另外, Merriman E等<sup>[4]</sup>认为, 神经外科手术比其他外科手术对止血效果的反应更为敏感, 并且术后血肿与发病率和死亡率密切相关<sup>[5-7]</sup>。因此, 降低神经外科术后血肿发生率至关重要。

注射用尖吻蝮蛇血凝酶(苏灵)是从尖吻蝮蛇毒中提取的一种血凝酶, 研究表明, 该药具有止血功能, 但并不影响血液中的凝血酶原数量和血小板数量, 在正常血管内不激活凝血因子XIII, 没有血小板凝聚作用, 因此无血栓形成风险<sup>[8-9]</sup>。本研究基于尖吻蝮蛇血凝酶神经外科临床试验, 结合文献研究, 探讨该药对神经外科术后血肿发生的经济性。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献资料分析

查阅期刊论文数据库[包括 Science Direct、PubMed、EMbase、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方(WanFang)、维普

\*助理研究员, 博士。研究方向: 药物经济学、卫生经济与卫生政策。电话: 010-82805019。E-mail: guonasun@126.com

#通信作者: 教授, 博士生导师。研究方向: 宏观药物政策、药品价格政策和药物经济学。电话: 010-82805019。E-mail: shilu@bjmu.edu.cn

(VIP)、中国生物医学数据库(CBM)等资料, 采用检索词“神经外科(Neurosurgery)”“术后血肿(Postoperative hematoma)”“出血量(Blood loss)”, 主要检索2015年之前发表的相关文献, 选取有用信息, 并对资料进行分析, 获得需要的相关参数(如非干预条件下神经外科术后血肿发生率、术中出血量及其与术后血肿的关系等)用于本研究的相关分析。

### 1.2 专家咨询法

关于神经外科术后血肿发生可能导致住院时间延长和再手术的相关问题, 采用专家咨询法, 选择“三甲”医院神经外科领域具有十年以上工作经验并且具有中级以上职称的相关医学专家进行讨论, 在广泛征询专家意见的基础上, 确定相关参数。

### 1.3 蒙特卡洛模拟

蒙特卡洛模拟的基本内容是用数学方法产生随机变量的样本, 它的计算基础是对任意已知分布进行数学抽样。一旦根据原始数据或者专家经验, 确定了术中出血量的概型, 即可认为变量的分布已知。当系统中各个单元的可靠性特征量已知, 但系统的可靠性过于复杂, 难以建立可靠性预计的精确数学模型或模型太复杂而不便应用时, 可用随机模拟法近似计算出系统可靠性的预计值。设随机变量 $Q$ 是被研究的对象, 它是 $m$ 个随机变量 $(X_1, X_2, \dots, X_m)$ 的函数:

$$Q=f(X_1, X_2, \dots, X_m)$$

若随机变量 $X_1, X_2, \dots, X_m$ 相互独立,他们的概率分布 $P(X_1), P(X_2), \dots, P(X_m)$ 已知,求随机变量 $Q$ 的分布,则在计算机上用随机抽样的算法,从分布 $P(X_1)$ 中抽样得 $X_1'$ ,从分布 $P(X_2)$ 中抽样得 $X_2', \dots$ 从分布 $P(X_m)$ 中抽样得 $X_m'$ ,由随机数 $X_1', X_2', \dots, X_m'$ 计算得到 $Q$ 的一个随机数 $Q_1$ :

$$Q_1=f(X_1', X_2', \dots, X_m')$$

显然, $Q_1$ 是从分布 $P(Q)$ 中抽得的一个数值,重复上述步骤,又可得 $Q_2$ ,如此重复 $N$ 次,就得到随机变量 $Q$ 的一个容量为 $N$ 的样本 $(Q_1, Q_2, \dots, Q_N)$ 。

## 1.4 成本-效果分析

本文采用基于决策分析模型的成本-效果分析对尖吻蝮蛇血凝酶应用于神经外科手术的经济性进行研究<sup>[10]</sup>。本研究中成本数据是结合专家咨询结果、根据北京发展改革委员会医疗服务价格标准来设定的,效果以术后未发生血肿为相关疗效的标准,即期望效果为1,其他路径的期望效果为0。设 $P$ 为路径概率,每一条路径的路径概率是由原分支概率和随后的条件概率的乘积。设 $C$ 为路径成本,那么期望成本 $C_e$ 为:

$$C_e = \sum_{i=1}^n PC$$

## 2 结果

### 2.1 尖吻蝮蛇血凝酶对出血量的影响

尖吻蝮蛇血凝酶对出血量的影响分析主要是基于该药用于神经外科手术止血有效性及安全性的临床研究<sup>[11]</sup>,该研究为随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床试验,以0.8%右旋糖苷作为安慰剂对照,试验组病例数有84例,对照组有42例。给药前试验组与对照组患者的一般资料(性别、年龄、身高、体质量、体质量指数、过敏史等)、生命体征、手术类型、手术时间、给药剂量、给药次数等情况相近,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有良好的可比性。该研究发现,尖吻蝮蛇血凝酶具有明显的止血作用,表现为止血时间明显缩短、出血量明显减少以及手术后渗血明显减少。其中,手术切口单位面积出血量试验组为 $(0.11 \pm 0.11) \text{g/cm}^2$ ,对照组为 $(0.27 \pm 0.51) \text{g/cm}^2$ ,试验组为对照组的40.74%。

### 2.2 术中出血量队列模拟

当原始数据很少,又不知道分布概型时,只能用最简单的三角分布代替其随机变量的分布函数。三角分布是一种复合分布,它有最大值、最小值和最可能值。其他参数值限定在最大、最小值之间,并趋向于接近最可能值。一般已知的原始数据只有2~3个,即极大、极小和最可能值(或均数、众数值),可以利用经验公式求得三角分布的随机变量分布函数。

根据相关研究资料<sup>[12]</sup>,连续记录2007年8月—2010年7月3年间每例神经外科手术的出血量和用血量,结果发现,平均每例患者出血526.8(100~2 800)ml,可以得到三角分布的相关参数,极大值定为2 800 ml,极小值定为100 ml,最可能值定为526.8 ml。采用蒙特卡洛模拟得到一个样本量为10万例的出血量的队列,作为对照组。基于研究,已经得到注射尖吻蝮蛇血凝酶后出血量为对照组的40.74%,可以得到相应的极大值为1 141 ml,极小值为41 ml,最可能值为215 ml,模拟

使用尖吻蝮蛇血凝酶后出血量的队列,样本量为10万例,作为试验组。

### 2.3 术中出血量与术后血肿的关系

Kim SH等<sup>[13]</sup>对颅脑手术后血肿发生危险因素的分析发现,在941例颅脑手术中,有24例患者发生了血肿,发生率为2.6%;接受颅脑手术的患者术中出血量超过800 ml会增加术后血肿发生率的风险,为术中出血量 $< 800 \text{ ml}$ 患者的3.14倍。术后血肿发生率与术中出血量的关系可以表示为:

$$Y = PX_1 + (1 - P)X_2$$

式中, $X_1$ 为术中出血量 $< 800 \text{ ml}$ 发生术后血肿的概率; $X_2$ 为出血量 $\geq 800 \text{ ml}$ 发生术后血肿的概率, $X_2 = 3.14X_1$ ;  $P$ 为术中出血量 $< 800 \text{ ml}$ 的患者比例; $Y$ 为术后血肿发生率。

根据模拟队列,对照组术中出血量 $\geq 800 \text{ ml}$ 的患者占总患者的65.16%,试验组术中出血量 $\geq 800 \text{ ml}$ 的患者占总患者的11.49%。根据公式可以得到,对照组术中出血量 $< 800 \text{ ml}$ 患者发生术后血肿的概率为1.09%;出血量 $\geq 800 \text{ ml}$ 患者发生术后血肿的概率为3.42%。本研究假设试验组术中出血量 $< 800 \text{ ml}$ 与 $\geq 800 \text{ ml}$ 患者发生术后血肿的概率与对照组一致,因此试验组患者术后血肿发生率为1.36%。

### 2.4 基于决策分析模型的成本-效果分析

根据专家咨询,结果颅脑手术后发生血肿需要留院观察3~7 d。鉴于此,本研究设定:观察天数为5 d,再手术率保守定为50%,再手术患者术后需要住院1周,患者需要给予两次CT复查。

2.4.1 成本 本研究中成本为术后发生血肿造成的直接医疗成本,因为考虑数据可得性,未测量直接非医疗成本、间接成本和隐形成本。直接医疗成本包括床位费、诊疗费、护理费、检查费、手术费等。根据北京发展改革委员会医疗服务价格规定,床位费为22元/d;诊疗费按照三级医院诊疗费用设定为7元/(床·d);护理费采用一级护理标准7元/d;头颈平扫CT 180元/次;颅内血肿清除术为820元/例。注射用尖吻蝮蛇血凝酶的价格为104.35元/支,于手术前给药2支,手术后缝皮时给药2支,成本为 $104.35 \times 4 = 417.40$ 元。本研究基于决策树模型建立了试验组和对照组术后血肿的临床路径,两组患者各路径成本比较见表1。

表1 两组患者各路径成本比较(元)

Tab 1 Comparison of path cost between 2 groups(yuan)								
组别	路径	药费	床位费	诊疗费	护理费	CT费	手术费	总费用
试验组	术后血肿留院观察	417.40	110	35	35	180	0	777.40
	留院观察+再手术	417.40	264	84	84	360	820	2 029.40
	未发生血肿	417.40	0	0	0	0	0	417.40
对照组	术后血肿留院观察	0	110	35	35	180	0	360
	留院观察+再手术	0	264	84	84	360	820	1 612
	未发生血肿	0	0	0	0	0	0	0

2.4.2 效果 本研究将效果指标确定为使用尖吻蝮蛇血凝酶术后血肿发生率的降低。在本研究中,试验组患者的术后血肿发生率为1.36%,对照组患者的术后血肿发生率为2.60%,因此,与对照组相比,使用尖吻蝮蛇血凝酶能够使术后血肿发生率降低1.24%。

2.4.3 增量成本-效果(ICER)分析 本研究基于术后血肿的

临床路径,并且根据每条路径相应的概率算出每条路径的权重成本,将所有路径的权重成本求得得出每组的期望成本,详见表2。从表2中可以看出,以术后未发生血肿作为评价指标。试验组和对照组的期望成本分别为430.81、27.07元。

表2 基于决策树模型的成本-效果路径分析结果

Tab 2 Cost-effectiveness analysis based on the decision tree model

组别	路径	概率	成本,元	期望成本,元	期望效果
对照组	术后血肿留院观察	0.013 0	360.00	6.11	0
	术后血肿留院观察+再手术	0.013 0	1 612.00	20.96	0
	术后未发生血肿	0.974 0	0.00	0.00	1
	合计	1.000 0		27.07	
试验组	术后血肿留院观察	0.006 8	777.40	5.29	0
	术后血肿留院观察+再手术	0.006 8	2 029.40	13.80	0
	术后未发生血肿	0.986 4	417.40	411.72	1
	合计	1.000 0		430.81	

利用成本与效果数据进行ICER分析,这体现了社会为多获得一个健康生命年而愿意支付的成本。据世界卫生组织(WHO)关于药物经济学评价的推荐意见:ICER≤人均国内生产总值(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。根据国家统计局统计结果可得,2014年末我国人均GDP约合人民币46 531元。如表3所示,与对照组比较,试验组的增量成本为32 560元,因此神经外科手术注射尖吻蝮蛇血凝酶的ICER<人均GDP。考虑神经外科手术术后血肿的高死亡率与相关后遗症可能性,设降低1例术后血肿发生获得不小于1单位的质量调整生命年(QALY),那么可以认为降低1例术后血肿发生而增加的成本是值得的,具有成本-效果。

表3 增量成本-效果分析结果

Tab 3 Incremental cost-effectiveness analysis

组别	成本,元	效果	ICER,元
对照组	27.07	0.974 0	
试验组	430.81	0.986 4	32 560

2.4.4 敏感度分析 本研究模型输入的药品价格数据来自历史资料,在未来的招标采购过程中,价格有下降的可能,故假设所研究药品价格下降10%,进行敏感度分析,计算得增量成本为29 194元。本研究模型输入的术后血肿数据基于专家估计,有较大的变动区间,故假设术后血肿再手术率为80%,计算得增量成本为35 154元。所得ICER均<人均GDP,说明具有成本-效果,支持了上述研究结果的稳定性。

### 3 讨论

本研究主要分析了尖吻蝮蛇血凝酶对术后血肿的影响,并且对其短期的成本-效果进行了评价。凝血药物主要通过减少出血量影响术后血肿的发生率,根据队列模拟和相关参数,研究发现,应用尖吻蝮蛇血凝酶能够在一定程度上降低术后血肿发生率。在基于蒙特卡洛模拟的模型分析中发现,神经外科手术注射尖吻蝮蛇血凝酶的ICER<人均GDP,说明为了降低术后血肿发生而增加的成本是值得的,敏感度分析支持了该结果的稳定性。本研究选择的参数多源自国外文献,相比较而言,国内神经外科手术术后血肿发生率更高,因此研究可能

低估了该药的成本-效果。

受到现有资料的限制,试验组和对照组患者出血量的队列是通过相关参数进行蒙特卡洛模拟得到的,并且模拟的参数以及术中颅内出血量与术后血肿的关系主要是通过文献资料获得的,在一定程度上会影响结果的严谨性。在进行成本-效果分析的过程中,成本的计算仅纳入了直接医疗成本,未包括直接非医疗成本、间接成本和隐形成本,可能低估了成本;并且,本研究是基于假设降低1例术后血肿发生获得不小于1单位的QALY而得出具有成本-效果这一结论的,因而研究存在一定的局限性。

### 参考文献

- [1] Palmer JD, Sparrow OC, Iannotti F. Postoperative hematoma: a 5-year survey and identification of avoidable risk factors[J]. *Neurosurgery*, 1994, 35(6):1 061.
- [2] Taylor WA, Thomas NW, Wellings JA, et al. Timing of postoperative intracranial hematoma development and implications for the best use of neurosurgical intensive care[J]. *J Neurosurg*, 1995, 82(1):48.
- [3] Zetterling M, Ronne-Engström E. High intraoperative blood loss may be a risk factor for postoperative hematoma [J]. *J Neurosurg Anesth*, 2004, 16(2):151.
- [4] Merriman E, Bell W, Long DM. Surgical postoperative bleeding associated with aspirin ingestion: report of two cases[J]. *J Neurosurg*, 1979, 50(5):682.
- [5] Mellergård P, Wisten O. Operations and re-operations for chronic subdural haematomas during a 25-year period in a well defined population[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 1996, 138(6):708.
- [6] Ito H, Yamamoto S, Komai T, et al. Role of local hyperfibrinolysis in the etiology of chronic subdural hematoma [J]. *J Neurosurg*, 1976, 45(1):26.
- [7] Harker LA, Slichter SJ. The bleeding time as a screening test for evaluation of platelet function[J]. *New Engl J Med*, 1972, 287(4):155.
- [8] 吕慧敏,李长龄,董金婵,等.尖吻蝮蛇血凝酶的止血作用及其作用机制的研究[J].*中国实验血液学杂志*, 2008, 16(4):883.
- [9] 石光,庞建新,孔焕育,等.尖吻蝮蛇血凝酶药效评价及其作用机制[J].*中国新药杂志*, 2010, 19(18):1 706.
- [10] 曹燕.决策分析模型在药物经济学中的应用[J].*中国药房*, 2007, 18(8):561.
- [11] 佚名.苏灵完成神经外科疗效和安全性研究[EB/OL]. [2015-06-18]. <http://www.konruns.cn/cn/slxq.html>.
- [12] 陈铮立,李建荣,王树超,等.神经外科手术出血量的统计分析和输血策略[J].*中国输血杂志*, 2014, 27(4):400.
- [13] Kim SH, Lee JH, Joo W, et al. Analysis of the risk factors for development of post-operative extradural hematoma after intracranial surgery[J]. *Brit J Neurosurg*, 2015, 29(2):243.

(收稿日期:2015-06-18 修回日期:2015-10-21)

(编辑:胡晓霖)