

# 应用真实世界数据分析评估丁苯酞治疗缺血性脑卒中的效果和经济学

李林国<sup>1</sup> 黄奕瑜<sup>2</sup> 田晴<sup>2</sup> 徐飞<sup>2</sup> 宣建伟<sup>3\*</sup>

**【摘要】目的** 探讨在真实世界中丁苯酞治疗缺血性脑卒中患者的效果和经济学。**方法** 基于真实世界数据库建立缺血性脑卒中患者研究型数据库。根据患者首次诊断为缺血性脑卒中时是否使用丁苯酞将患者分为丁苯酞组和对照组，构建基线变量和结局变量，通过倾向性评分按 1:1 匹配丁苯酞组和对照组，比较两组缺血性脑卒中再住院率和医疗费用。**结果** 倾向性评分匹配后丁苯酞组与对照组患者年龄、性别、脑卒中严重程度、共病情况比较，差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。丁苯酞组 30 d 内有缺血性脑卒中诊断的再住院率和后续有缺血性脑卒中诊断的再住院率显著低于对照组 (30 d 内再住院率: 1.8%比 5.04%,  $P<0.05$ ; 后续再住院率: 24.1%比 40.65%,  $P<0.001$ )。同时, 比较两组费用指标的绝对值, 丁苯酞组所有指标低于对照组。脑卒中诊断当次及后续所有医疗费用: 6 566 529.77 元比 9 265 515.10 元; 后续所有医疗费用: 1 617 400.69 元比 4 582 948.83 元; 后续 30 d 内医疗费用: 109 712.55 元比 368 305.99 元; 脑卒中相关医疗费用: 5 937 674.66 元比 7 409 287.11 元。**结论** 真实世界数据研究显示丁苯酞治疗缺血性脑卒中具有良好的效果和经济学。

**【关键词】** 丁苯酞; 缺血性脑卒中; 效果; 经济学; 真实世界研究

**【中图分类号】** R743.3; R956 **【文献标识码】** A

## Effectiveness and Economic Efficiency of Butylphthalide in the Treatment of Ischemic Stroke: a Real-World Data Analysis

LI Lin-Guo<sup>1</sup>, HUANG Yi-Yu<sup>2</sup>, TIAN Qing<sup>2</sup>, XU Fei<sup>2</sup>, XUAN Jian-Wei<sup>3\*</sup>

1. School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200433, China; 2. Shanghai SuValue Technology Co., Ltd. Shanghai 200030, China; 3. Institute of Medical Economics, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, China

**【Abstract】Objective** To explore the effectiveness and economic efficiency of Butylphthalide in the treatment for ischemic stroke in the real-world setting. **Methods** A research database for patients with ischemic stroke was established based on a real-world database. Baseline and outcome variables were constructed by dividing patients into a Butylphthalide group and a control group based on whether or not the patient diagnosed with ischemic stroke for the first time used Butylphthalide or not. The Butylphthalide group and the control group were matched 1: 1 using propensity score matching, and the recurrence rates of ischemic stroke and medical costs between the 2 groups were compared. **Results** There was no statistically significant difference in age, gender, stroke severity, and comorbidity between the butylphthalide group and the control group after matching the propensity scores ( $P>0.05$ ). The rehospitalization rate of ischemic stroke diagnosis within 30 days and the subsequent rehospitalization rate of subsequent ischemic stroke diagnosis in the butylphthalide group were significantly lower than that of the control group (rehospitalization rate within 30 days: 1.8% vs. 5.04%,  $P<0.05$ ; follow-up rehospitalization rate: 24.1% vs. 40.65%,  $P<0.001$ ). At the same time, the absolute value of the 2 groups of cost indicators were compared, all the indicators in the butylphthalide group were lower than the control group. All medical expenses for the current and subsequent stroke diagnosis: 6 566 529.77 vs. 9 265 515.10; all subsequent medical expenses: 1 617 400.69 vs. 4 582 948.83; medical expenses within the next 30 days: 109 712.55 vs. 368 305.99; stroke-related medical expenses : 5 937 674.66 to 7 409 287.11. **Conclusion** Real-world data study has shown that Butylphthalide has a good effectiveness and economics efficiency in the treatment of ischemic stroke.

**【Key words】** Butylphthalide; Ischemic stroke; Effectiveness; Economic efficiency; Real-world study

DOI: 10.12010/j.issn.1673-5846.2020.07.005

作者单位: 1.复旦大学公共卫生学院, 上海 200433; 2.上海溯直健康科技有限公司, 上海 200030; 3.中山大学医药经济研究所, 广州 510006

\*通信作者: 宣建伟, E-mail: xuanjw3@mail.sysu.edu.cn

脑卒中是危害我国成年人生命健康的主要病因。2018年《中国脑卒中防治报告》数据显示,我国脑卒中的发病率近十几年来呈不断上升趋势,2002年40~74岁人群首次脑卒中标化发病率为189/10万,到2013年发病率上升至379/10万。自2005年开始,农村居民整体死亡率高于城市居民且两者差距不断扩大,到2017年农村居民脑卒中死亡率比城市居民高30.52/10万。脑卒中住院患者人数也呈现爆发式增长,随着发病人群日益年轻化,脑卒中给整个社会带来了沉重的经济负担<sup>[1]</sup>。急性缺血性脑卒中占我国全部脑卒中的69.6%~70.8%,是最常见的脑卒中类型<sup>[2-3]</sup>,临床上可通过药物来改善脑组织血液循环从而达到治疗目的。

丁苯酞(*dl*-3-butylphthalide)是我国自主研发的一类化学合成新药,可以增加脑缺血区血流量,改善脑缺血区微循环,保护线粒体功能,缩小局灶性脑梗死面积<sup>[4-5]</sup>。在丁苯酞软胶囊的Ⅱ期和Ⅲ期临床试验中,结果显示其对急性缺血性脑卒中患者治疗有效率达70.3%<sup>[6]</sup>,系统评价也显示丁苯酞组的神经功能改善优于对照组<sup>[7]</sup>。由于急性期患者可能会出现吞咽困难问题,丁苯酞氯化钠注射液应运而生,目前已完成的Ⅲ期临床试验结果显示,丁苯酞氯化钠注射液治疗脑梗死安全有效,其美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分和Barthel指数在治疗前后差异显著,且疗效优于奥扎格雷钠<sup>[8]</sup>。丁苯酞软胶囊和丁苯酞氯化钠注射液已被列入《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》<sup>[9]</sup>指导用药。

目前,对丁苯酞的研究主要集中在临床试验中,缺乏基于真实世界数据的研究结果。该研究基于真实世界数据库来探究丁苯酞治疗缺血性脑卒中的效果和经济学。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

溯直共享研究数据库涵盖185家医疗服务机构,数据包括城镇职工和居民以及流动人口的人口学信息(年龄、性别)和就医信息(诊断、处方、费用、检查化验等)。本研究提取溯直共享研究数据库中2015—2019年缺血性脑卒中患者的所有数据,构建缺血性脑卒中患者研究型数据库。

### 1.2 筛选流程

1) 缺血性脑卒中患者:从数据库中提取住院人群诊断表中含有“缺血性脑卒中”“中风”“脑梗塞”“脑梗死”“脑卒中”关键字或ICD-10编码为I64的患者建立单独数据库,共179 593例患者。2) 时间:选择2016—2019年诊断为缺血性脑卒中的患者111 658例。3) 全就诊(门诊+住院)患者:2016—2019年首次诊断为缺血性脑卒中患者12 783例。具体定义:2016—2019年诊断为缺血性脑卒中前180 d内,未出现任何缺血性脑卒中就诊记录。4) 分组:首次诊断为缺血性脑卒中的患者中,使用丁苯酞的患者为丁苯酞组(282例),未使用丁苯酞的患者为对照组(12 501例)。患者筛选流程见图1。

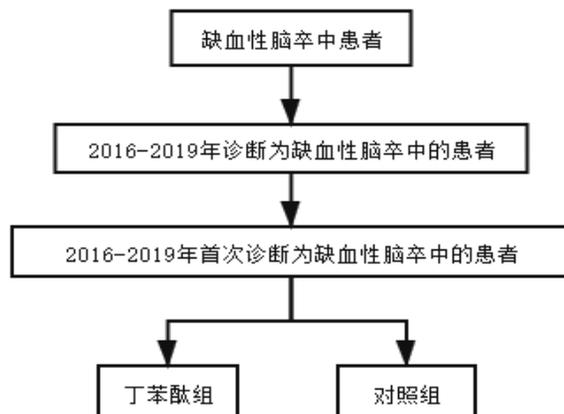


图1 缺血性脑卒中研究型数据库筛选流程

### 1.3 构建变量

1.3.1 基线变量 1) 人口学变量:年龄、性别。2) 共病情况变量:首次诊断缺血性脑卒中前的共病分数、首次诊断缺血性脑卒中前半年的共病分数、首次诊断的当次共病分数。3) 脑卒中严重程度变量:变量选择通过文献搜索和专家支持,包括是否有尿插管、是否有吸痰、是否有进行药敏试验、是否为重症加强护理病房(ICU)患者、是否有进行渗透疗法、是否有进行取栓或溶栓治疗<sup>[10-11]</sup>。“有”计分为1,“无”计分为0。

1.3.2 结局变量 1) 经济学指标:脑卒中诊断当次及后续所有医疗费用、后续所有医疗费用、缺血性脑卒中医疗费用和30 d内的后续医疗费用;2) 有效性指标:治疗后的再次住院率和治疗后30 d内再次住院率。

### 1.4 统计学分析

使用R 3.5.3软件统计描述和统计推断运算研究

结果。描述性统计主要总结两亚组的基线变量情况,费用变量用各项指标的总费用比较。推断性统计主要利用倾向性评分匹配基线变量,之后进行再住院次数的比较。倾向性匹配使用 nearest neighborhood 方法进行 1:1 匹配保证丁苯酞组样本全保留,基线变量用配对 *t* 检验,再住院次数用 Chi-square test 进行检验。所有统计分析在 R 软件(版本号 3.5.3)运行,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基线特征

研究共纳入丁苯酞组住院患者 278 例,经过倾向性评分匹配后定义的对照组住院患者 278 例,两组患者年龄、性别、脑卒中严重程度、共病情况比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。首次诊断为缺血性脑卒中并接受丁苯酞治疗后因为脑卒中再次住院患者时间段为治疗后 2 d 到数据库最新的住院记录),少于对照组在对应时间内再次住院患者。比较丁苯酞治疗后 2~30 d 再次住院患者丁苯酞省对照组患者。丁苯酞组后续有缺血性脑卒中诊断的再次住院率和 30 d 内有缺血性脑卒中诊断的再次住院率显著低于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 经济学评估

丁苯酞组当次及后续所有医疗费用、后续所有医疗费用、后续 30 d 内医疗费用、脑卒中相关医疗费用低于对照组。见表 3。

## 3 讨论

本研究是基于真实世界的非干预、多中心、回顾性临床研究,运用倾向性评分方法保证入选的丁苯酞治疗组与对照组患者基线匹配。基线变量除包括一般的人口学数据外,也将脑卒中严重程度纳入倾向性匹配。由于数据库缺乏缺血性脑卒中严重程度的相关评分数据(如 NIHSS 评分),本研究通过文

献分析及专家访谈建议的诊疗信息来间接反映缺血性脑卒中的严重程度。

本研究结果表明,丁苯酞组与对照组比较具有更好的效果和经济学。根据数据库信息,将有效性结局变量定义为治疗后再次住院率和治疗后 30 d 内再次住院率,  $\chi^2$  检验比较丁苯酞组和对照组结局变量差异,结果显示丁苯酞组后续有缺血性脑卒中诊断的再次住院率和 30 d 内有缺血性脑卒中诊断的再次住院率显著低于对照组。经济学结局变量定义为所有医疗费用、缺血性脑卒中医疗费用和 30 d 内的医疗费用,用费用定义丁苯酞组和对照组结局变量差异,结果显示丁苯酞组的“脑卒中诊断当次及后续所有医疗费用”“后续所有医疗费用”“后续 30 d 内医疗费用”“脑卒中相关医疗费用”低于对照组。

丁苯酞有口服制剂和静脉制剂两种剂型,本研究的研究对象包括两种剂型。口服制剂已有多项研究对其进行了安全性和有效性评估,这些结果提示丁苯酞胶囊能显著改善患者的神经功能<sup>[12-15]</sup>。一项关于丁苯酞氯化钠注射液在真实世界的研究结果显示,患者发病 90 d 的改良 Rankin 量表(mRS)评分和 7 d、14 d 的 NIHSS 评分与治疗前比较,差异有统计学意义<sup>[16]</sup>。丁苯酞注射液的 III 期临床试验还评估了其药物经济学,以奥扎格雷钠注射液作为对照,奥扎格雷钠组若要比丁苯酞组增加一个质量调整寿命年(QALYs)则需要增加成本 45.2 万<sup>[18]</sup>。基于 Markov 模型评估中国缺血性脑卒中治疗方案的长期经济学效果,丁苯酞氯化钠注射液加丁苯酞软胶囊组合是最为经济的选择<sup>[17]</sup>。本研究分别以复发率和住院费用为疗效指标和经济指标,同样支持丁苯酞两种剂型在真实世界使用的临床效果和经济学。

本研究存在一定局限性。在真实世界研究中的结果支持了临床试验的结果,但样本量相对较小,同时不排除有其他药物的使用和其他疾病的影响,

表 1 倾向性评分匹配后的丁苯酞组与对照组的基线特征

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	男性 [例(%)]	脑卒中严重程度 (分, $\bar{x} \pm s$ )	首次诊断缺血性脑卒中 前的共病分数(分, $\bar{x} \pm s$ )	首次诊断缺血性脑卒中前 半年的共病分数(分, $\bar{x} \pm s$ )	首次诊断的当次共 病分数(分, $\bar{x} \pm s$ )
对照组	278	74.41 $\pm$ 12.10	176(63.31)	0.27 $\pm$ 0.62	0.89 $\pm$ 3.69	0.25 $\pm$ 1.97	0.92 $\pm$ 4.06
丁苯酞组	278	72.11 $\pm$ 11.09	169(60.79)	0.33 $\pm$ 0.73	0.64 $\pm$ 3.05	0.14 $\pm$ 1.34	0.60 $\pm$ 2.84
<i>P</i> 值		0.147 4	0.525 5	0.203 4	0.576 1	0.596 8	0.689 7

表2 倾向性匹配后丁苯酞与对照组患者再次住院率  
(治疗后)比较

组别	例数	再次住院	再次住院(30 d 内)
对照组	278	113(40.65)	14(5.04)
丁苯酞组	278	67(24.10)	5(1.80)
$\chi^2$ 值		17.383	4.414
P 值		<0.001	<0.05

注:再次住院为首次诊断卒中并接受丁苯酞治疗或没有使用丁苯酞治疗 2 d 后的有卒中诊断的再次住院(截至患者在数据库中最近一次住院记录);再次住院(30 d 内)为首次诊断卒中并接受丁苯酞治疗或没有使用丁苯酞治疗 2~30 d 的有卒中诊断的再次住院

表3 倾向性匹配后丁苯酞组与对照组患者治疗费用  
比较(元)

组别	例数	当次及后续所有医疗费用	后续所有医疗费用
对照组	278	9 265 515.10	4 582 948.83
丁苯酞组	278	6 566 529.77	1 617 400.69

组别	例数	后续 30 d 内医疗费用	卒中中相关医疗费用
对照组	278	368 305.99	7 409 287.11
丁苯酞组	278	109 712.55	5 937 674.66

注:“卒中诊断当次及后续所有医疗费用”为首次诊断卒中并接受丁苯酞治疗或没有使用丁苯酞治疗当次及之后的所有医疗费用;“卒中中相关医疗费用”为首次诊断卒中并接受丁苯酞治疗或没有使用丁苯酞治疗当次及之后的所有有卒中诊断的医疗费用;“后续 30 d 内医疗费用”为首次诊断卒中并接受丁苯酞治疗或没有使用丁苯酞治疗之后 30 d 内的所有医疗费用

未来将纳入更大样本真实数据进行更全面深入的研究。

综上所述,丁苯酞在真实世界中对缺血性脑卒中有良好的效果和经济学,是治疗缺血性脑卒中较为经济有效的选择。

## 参考文献

- [1] 《中国卒中防治报告 2018》编写组.我国卒中防治仍面临巨大挑战——《中国卒中防治报告 2018》概要[J].中国循环杂志,2019,34(2):105-119.
- [2] Wang D,Liu J,Liu M,et al.Patterns of Stroke Between University Hospitals and Nonuniversity Hospitals in Mainland China: Prospective Multicenter Hospital-Based Registry Study[J].World Neurosurg,2017,98:258-265.
- [3] Wang W,Jiang B,Sun H,et al.Prevalence,Incidence,and Mortality

of Stroke in China: Results from a Nationwide Population-Based Survey of 480 687 Adults[J].Circulation,2017,135(8):759-771.

- [4] Liu CL,Liao SJ,Zeng JS,et al.dl-3-n-butylphthalide prevents stroke via improvement of cerebral microvessels in RHRSP[J].J Neurol Sci,2007,260(1-2):106-113.
- [5] Zhang Y,Wang L,Li J,et al.2-(1-Hydroxypentyl)-benzoate increases cerebral blood flow and reduces infarct volume in rats model of transient focal cerebral ischemia[J].J Pharmacol Exp Ther,2006,317(3):973-979.
- [6] 崔丽英,刘秀琴,朱以诚,等.dl-3-正丁基苯酞治疗中度急性缺血性脑卒中的多中心、随机、双盲和安慰剂对照研究[J].中华神经科杂志,2005,38(4):251-254.
- [7] 王德任,刘鸣,吴波,等.丁苯酞治疗急性缺血性卒中随机对照试验的系统评价[J].中国循证医学杂志,2010,10(2):189-195.
- [8] 朱以诚,崔丽英,高山,等.丁苯酞注射液治疗急性脑梗死的多中心、随机、双盲双模拟、对照Ⅲ期临床试验[J].中华神经科杂志,2014,47(2):113-118.
- [9] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J].中华神经科杂志,2015,48(4):246-257.
- [10] Sung SF,Hsieh CY,Lin HJ,et al.Validity of a stroke severity index for administrative claims data research: a retrospective cohort study[J].BMC Health Serv Res,2016,16(1):509.
- [11] Sung SF,Hsieh CY,Kao Yang YH,et al.Developing a stroke severity index based on administrative data was feasible using data mining techniques[J].J Clin Epidemiol,2015,68(11):1292-1300.
- [12] 周蕊,黄全胜,王海洲.丁苯酞软胶囊添加治疗急性缺血性脑卒中疗效与安全性观察[J].中国中医药咨讯,2012,4(4):101.
- [13] 陈光生,林伯昌,朱伟明,等.丁苯酞软胶囊治疗急性脑梗死的疗效观察[J].现代药物与临床,2017,32(8):1429-1432.
- [14] 卓文燕,朱培培,周强,等.丁苯酞软胶囊改善老年缺血性脑卒中远期预后的疗效[J].中国老年学杂志,2017,37(24):6083-6086.
- [15] 陈月,王月祥,鲁宛灵,等.丁苯酞软胶囊治疗急性脑梗死的疗效和安全性的系统评价[J].中国医院用药评价与分析,2018,18(8):1087-1089,1093.
- [16] 李姝雅,王伊龙,郑华光,等.丁苯酞氯化钠注射液治疗急性缺血性卒中安全性及有效性研究——多中心、前瞻性、开放标签Ⅳ期临床试验[J].中国卒中杂志,2019,14(5):450-455.
- [17] 王曼,杜琨,张方.急性缺血性脑卒中的成本-效果分析——基于中国人群的 Markov 矩阵分析[J].中国药房,2010,21(34):3174-3177.

(收稿日期:2020-03-12)