

中国肝癌治疗卫生经济学研究的系统评价



赵斌^{1,2}, 周志鸿², 郑洋², 王佳慧², 赵铁建^{3,*}

¹广西中医药大学财务处, 广西南宁 530222

²广西中医药大学赛恩斯新医药学院, 广西南宁 530222

³广西中医药大学基础医学院, 广西南宁 530222

摘要: 目的: 系统评价中国人群肝癌治疗的卫生经济学研究现状。方法: 以“中国”“肝癌”“治疗”“卫生经济学评价”为主题词, 计算机检索 CNKI、WanFang data、VIP、PubMed、EMbase、The Cochrane Library 及 Web of Science 等数据库, 搜集关于中国肝癌治疗的卫生经济学研究文献, 检索时间段均为数据库建库至 2022 年 10 月 1 日。由 2 位研究者根据筛选条件独立筛选文献作为纳入研究; 对各研究进行偏倚风险评价, 对其研究对象、评价模型、评价方法、研究视角等进行定性分析; 为便于比较, 对医疗成本进行换算并以 5% 的贴现率统一贴现至 2021 年人民币水平; 对于评价了增量成本效果比 (ICER) 的研究, 进行进一步统计, 分析其是否具有成本效果。结果: 最终纳入 28 个研究, 其中中文文献 14 篇, 英文文献 14 篇; 60.7% 的研究对象为中晚期肝癌患者, 32.1% 为早中期肝癌患者, 7.1% 不限于分期, 10.7% 的研究对中医药方案进行了评价; 92.9% 的研究使用成本-效果分析评价, 7.1% 使用最小成本分析法; 46.4% (13/28) 的研究使用了 Markov 模型, 7.1% 使用分区生存模型, 46.4% 的研究未建立经济模型; 报告了 ICER 的研究中, 增量成本中位数为 211611.07 元, ICER 中位数为 554915.14 元, 质量调整生命年的中位数为 0.875 个 QALY。结论: 目前中国肝癌治疗以手术、介入、放化疗为主, 还存在较少考虑间接医疗成本的局限, 对中医方案进行评价可能是一个热点研究方向。

关键词: 肝癌; 治疗; 卫生经济学; 系统评价

DOI: [10.57237/j.cmf.2023.04.001](https://doi.org/10.57237/j.cmf.2023.04.001)

A Systematic Review of Health Economics Research on the Treatment of Liver Cancer in China

Zhao Bin^{1,2}, Zhou Zhihong², Zheng Yang², Wang Jiahui², Zhao Tiejian^{3,*}

¹Finance Office, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530222, China

²Department of Medicine, Faculty of Chinese Medicine Science, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530222, China

³School of Basic Medicine, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530222, China

Abstract: Objective: To systematically evaluate the health economics research status of the treatment of liver cancer in

基金项目: 广西中医药大学赛恩斯新医药学院创新团队项目 (编号: 2022CX004).

*通信作者: 赵铁建, 570041687@qq.com

收稿日期: 2023-08-11; 接受日期: 2023-10-07; 在线出版日期: 2023-10-09

<http://www.clinmedfront.com>

Chinese groups. Methods: Taking "China", "liver cancer", "treatment" and "health economics evaluation" as the theme headings, the computer searched CNKI, WanFang data, VIP, PubMed, Embase, The Cochrane Library and Web of Science to collect health economics research literature on the treatment of liver cancer in China, and the search period was all established until October 1, 2022. Two review authors independently selected studies for inclusion based on screening criteria; The risk of bias of each study was evaluated, and the research objects, evaluation models, evaluation methods, research perspectives, etc. were qualitatively analyzed; For comparison, medical costs are converted and discounted at a discount rate of 5% to the RMB level in 2021; For studies that evaluated the incremental cost-effectiveness ratio (ICER), further statistics were performed to analyze whether it had a cost effect. Results: A total of 28 studies were included, including 14 Chinese and 14 English studies. 60.7% of the study subjects were patients with intermediate and advanced liver cancer, 32.1% were patients with early and intermediate liver cancer, 7.1% were not limited to staging, and 10.7% of the studies evaluated the traditional Chinese medicine program. 92.9% of studies used cost-effect analysis and 7.1% used least-cost analysis; 46.4% (13/28) of studies used the Markov model, 7.1% used the partition survival model, and 46.4% did not establish an economic model; In the study reporting ICER, the median incremental cost was ¥211,611.07, the median ICER was ¥554,915.14, and the median quality-adjusted life years were 0.875 QALYs. Conclusion: At present, the treatment of liver cancer in China is mainly surgery, intervention, radiotherapy and chemotherapy, and there are still limitations of less consideration of indirect medical costs, and the evaluation of traditional Chinese medicine programs may be a hot research direction.

Keywords: Liver Cancer; Treat; Health Economics; Systematic Reviews

1 引言

原发性肝癌 (primary carcinoma of the liver), 简称肝癌, 是原发于肝脏的上皮性恶性肿瘤, 其中超过 90% 的肝癌为肝细胞癌, 其余为胆管细胞型肝癌和混合型肝癌。肝癌是全球第六大常见恶性肿瘤, 其在临床上有着死亡率高, 生存率低的特点, 2018 年全球新发病例达 84 万, 死亡率高达 85% 以上[1], 随着卫生条件的改善, 尽管目前肝癌死亡率有所降低, 但肝癌所造成的经济负担有增无减, 这给患者、家庭乃至社会带来了沉重的压力[2]。中国是肝癌大国, 全球每年近一半新发病例来自中国, 且人群预后差, 5 年生存率仅有 10%, 据数据显示, 2019 年中国肝癌总体经济负担为 76.7 亿元, 占中国 GDP 的 0.047%, 其中医疗支出 19.7 亿元, 占经济负担的 25% [3, 4], 但目前缺少系统评价证据。在过去几十年中, 中国已经建立了有效的干预措施, 包括普遍接种新生儿乙型肝炎病毒 (HBV) 疫苗、区域膳食黄曲霉毒素控制以及针对一级预防的适当法规以及筛查和早期发现等二级预防措施, 中国人群肝癌的发病率和死亡率正在逐步下降, 表明了疾病干预的效果, 然而, 人群水平的疾病经济负担仍然很大[5]。不断加强和优化综合干预策略, 尤其是强化一级和二级预防, 仍是中国公共卫生事业面临的重大问题[6]。

肝癌因其发病隐匿, 早期可无任何症状, 或仅有肝

区疼痛不适, 故临床上患者得到确诊时往往已经错过了最佳治疗时机, 目前, 肝癌的根治性治疗包括肝移植、肝切除、射频消融, 非根治性治疗包括酪氨酸激酶抑制剂 (如索拉菲尼、卡博替尼、乐伐替尼)、经动脉化疗栓塞、立体定向体放疗、以及以镇痛为主的保守治疗等[7], 这些治疗方案的疗效及产生的经济负担差异较大, 产生的疗效和预后也不尽相同, 因此, 对原发性肝癌疾病的治疗情况进行卫生经济学评价, 不仅有利于优化医师、患者、医疗保险基金间的协作, 而且为政策制定者制定相关决策提供有效依据, 从而优化卫生资源配置[8]。目前国内尚缺少对于肝癌干预方面的卫生经济学系统分析, 据此, 本文以卫生经济学评价为视角, 对有关中国原发性肝癌医疗方案的已发表研究文献进行综述, 以了解其研究进展, 填补研究空白, 为医疗系统制定更为合理的肝癌治疗方案提供理论依据。

2 肝癌的卫生经济学概述

卫生经济学是经济学的一门分支学科, 主要是从经济学角度对卫生领域资源的投入和产出 (即成本和结果) 进行研究分析, 揭示卫生领域的经济活动和经济关系, 达到最优地筹集、开发、配置和利用有限的卫生资源,

提高卫生服务的社会效益和经济效益[9]。卫生经济学广泛应用于医疗卫生事业，通过对治疗方案、住院费用、经济负担等多因素分析，有助于优化治疗方案、节约医疗成本、合理配置资源、有效预防疾病发生[10]。目前常用分析方法包括成本最小化分析（Cost minimization analysis, CMA）、成本-效果分析（Cost-Effectiveness Analysis, CEA）、成本-效用分析（Cost-utility analysis, CUA）和成本-效益分析（Cost-benefit analysis, CBA）。CMA 用于确定某些已被证明在临床有效性方面等效的医疗方案最低的治疗成本[11]，CEA 通过比较了两种或两种以上相互排斥的政策选择的成本和效果，计算不同诊疗方案的每单位治疗效果所用的成本，通常使用综合健康汇总指数来衡量健康影响，例如质量调整生命年（QALY）或残疾调整生命年（DALY），是目前卫生经济学评价中最常用的分析方法[12]，CUA 是将各个卫生规划或卫生活动实施方案的成本与效用相联系起来考虑，在进行产出测量时，把不同方案的不同结果都转化为统一的效用指标如生命，生命年，质量调整生命年等从而比较评价选择各种不同的方案。在某种意义上，成本效用分析是成本效果分析的一种发展[13]，而 CBA 则通过比较方案的全部成本和效益来评估项目价值的

一种方法，它将成本费用分析法运用于政府部门的计划决策之中，以寻求在投资决策上如何以最小的成本获得最大的收益[14]。

3 资料与方法

3.1 文献检索策略

本研究采取文献综述的形式，对中国原发性肝癌干预方案的卫生经济学评价研究质量进行探究。检索中文数据库包括中国期刊全文数据库（CNKI）、万方数据知识服务平台（WanFang data）及中文期刊全文数据库（VIP），英文数据库包括 PubMed、EMbase、The Cochrane Library 及 Web of Science。中文检索词包括“肝癌”、“干预”、“治疗”、“中国”、“卫生经济学评价”、“药物经济学评价”、“成本效果分析”、“成本效用分析”、“成本效益分析”、“最小成本化分析”等为检索词进行高级检索。英文检索词包括：“hepatocellular carcinoma”、“liver cancer”、“treat、cost-effectiveness”、“cost-utility”、“cost-benefit”、“economic evaluation”、“China”等。以 PubMed 为例，研究具体检索策略见表 1。

表 1 以 PubMed 数据库为例的文献检索策略

#1	Search: "Liver Neoplasms"[Mesh] Sort by: Most Recent
#2	Search: (((((((((((Carcinomas, Hepatocellular [Title/Abstract]) OR (Hepatocellular Carcinomas [Title/Abstract])) OR (Liver Cell Carcinoma, Adult [Title/Abstract])) OR (Liver Cancer, Adult [Title/Abstract])) OR (Adult Liver Cancer* [Title/Abstract])) OR (Cancer*, Adult Liver [Title/Abstract])) OR (Liver Cancers, Adult [Title/Abstract])) OR (Liver Cell Carcinoma [Title/Abstract])) OR (Carcinoma*, Liver Cell [Title/Abstract])) OR (Cell Carcinoma*, Liver [Title/Abstract])) OR (Liver Cell Carcinomas [Title/Abstract])) OR (Hepatocellular Carcinoma [Title/Abstract])) OR (Hepatoma* [Title/Abstract])
#3	Search: (#1) OR (#2)
#4	Search: (((((((Economics [MeSH Terms]) OR (Models, economic [MeSH Terms])) OR (Cost [MeSH Terms])) OR (Cost analysis [MeSH Terms])) OR (Cost-benefit analysis [MeSH Terms])) OR (Cost of illness [MeSH Terms])
#5	Search: (((((((((((Healthcare economics [Title/Abstract]) OR (Economic evaluation [Title/Abstract])) OR (Economic analysis [Title/Abstract])) OR (Cost [Title/Abstract])) OR (Cost analysis [Title/Abstract])) OR (Cost-benefit [Title/Abstract])) OR (Cost-effectiveness [Title/Abstract])) OR (Cost-effective [Title/Abstract])) OR (Cost-utilization [Title/Abstract])) OR (Economics [Title/Abstract])) OR (Economic models [Title/Abstract])
#6	Search: (#4) OR (#5)
#7	Search: (((((((Letter [Publication Type]) OR (Comment [Publication Type])) OR (Review [Publication Type])) OR (Interview [Publication Type])) OR (Meta-analysis [Publication Type])) OR (Editorial [Publication Type])
#8	Search: Therapeutics [MeSH Terms]
#9	Search: (((Therapeutic [Title/Abstract]) OR (Therapy [Title/Abstract])) OR (Therapies [Title/Abstract])) OR (Treatment [Title/Abstract]) OR (Treatments [Title/Abstract])
#10	Search: (#8) OR (#9)
#11	Search: English [Language]
#12	Search: (((#3) AND (#6)) AND (#10)) AND (#11) NOT (#7)

3.2 文献纳入和剔除标准

(1) 研究类型 卫生经济学评价研究。

- (2) 研究对象：中国人口或中国医疗系统。
- (3) 干预措施：针对原发性肝癌的治疗，包括治愈性和非治愈性。
- (4) 结局指标：采用 CEA、CUA、CBA 或 CMA

中的一种或多种分析方法获得的指标,具体可包括措施引起的单个或多个生理指标、安全性、治愈 1 例肝癌的成本、成本-效果比 (cost-effectiveness ratio, CER)、生命年 (life year saved, LYS)、质量调整生命年 (quality adjusted life year, QALY)、伤残调整生命年 (disability adjusted life year, DALY) 的成本等。

- (5) 排除标准: ①重复发表的文献; ②无法获取全文的文献; ③不能提供有效数据分析的, 如仅进行成本测算或缺乏结局指标数据的研究; ④不符合本研究目的的; ⑤未从中国角度开展研究。

3.3 数据提取

从各个数据库获得的文献由 2 名研究者根据研究具体要求分别独立筛选、提取资料并交叉核对。如产生分歧, 则通过讨论或与第三方协商解决。文献筛选时首先阅读文题, 在排除与主题明显不相关的文献后, 进一步阅读摘要和全文以确定是否纳入。如有需要, 通过邮件、电话联系原始研究作者获取未确定但对本研究非常重要的信息。资料提取内容包括: ①基本信息: 作者、发表年份、作者单位等; ②研究人群: 肝癌分期、性别、年龄; ③研究内容: 肝癌治疗的方案, 其中治愈性治疗包括肝移植、切除或射频消融 (RFA), 非治愈性治疗包括经动脉途径的酪氨酸激酶抑制剂 (如索拉非尼、卡博替尼、仑伐替尼) 化疗栓塞 (TACE), 经动脉放射栓塞 (TARE)、立体定向放疗 (SBRT) 等保守治疗或最佳支持性治疗 [15]。④研究方法: 卫生经济学评价方法、模型类型; ⑤研究结果与结论。

3.4 肝癌分期标准

BCLC 分期系统 (Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC) 是目前国际上较为认可的肝癌一套肝癌分期准则, 它具有较强的分类和预测预后的能力, 通过对高危人群的监测能够鉴别出早期的肝癌患者进行诊治 [16], 最重要的是 BCLC 提出了针对不同病人采取不同的治疗方法, 这是其他分期系统所无法比拟的。本研究根据 BCLC 分期系统对纳入研究进行了统一分期 [17]。

3.5 纳入研究的偏倚风险评价

考虑到纳入的研究中从研究设计、实施、到数据处理和分析的各个环节中产生的系统误差, 以及结果

解释、推论中的片面性, 导致研究结果与真实情况之间出现倾向性的差异, 本研究对纳入研究进行偏倚风险评价, 由 2 名研究者分别独立进行, 并交叉核对结果, 对于偏倚风险评价意见不同者, 应交由第三名研究者重新评定。偏倚风险评价采用 [18] 关于卫生经济学研究评价的 10 条清单。

3.6 货币数据分析与价值贴现

参考 WHO 卫生经济学评价标准 [19], 若干预措施的成本 < 人均 GDP (2021 年为 80976 元) [20], 则认为该措施具有较高的成本效果; 若成本 > 意愿支付阈值 (WTP) (3 倍人均 GDP, 242928 元), 则认为经济效益不够有效, 本文重新计算纳入研究所得, 将其作为本文评价的核心指标。同时查阅官方统计年鉴以获取对应年份人均 GDP 数据, 根据《中国药物经济学评价指南及导读 (2022 版)》, 当研究时限为 1 年以上时, 研究应该对发生在未来的成本和健康产出进行贴现, 目前对于成本和健康产出的贴现问题仍存在争议, 本研究认为, 由于评估 QALY 时对于健康产出的贴现可能已经被包含在了其中, 故本文对健康产出进行贴现 [21-22], 而使用 5% 的贴现率将成本调整至 2021 年人民币的物价水平用于应对通货膨胀带来的影响。考虑到各研究报道的货币单位不一致, 本文将其统一换算为人民币“元”, 换算汇率来自官方统计年鉴 [23]。

4 结果

4.1 文献检索获得情况

通过检索, 其中中文数据库检索出相关文献 1024 篇, 英文数据库检索出相关文献 2182 篇, 通过“滚雪球”等手动搜索和更新搜索获得额外文献 0 篇, 删除重复文献后共计检索得到 2891 篇文献。为保证文献的质量, 经过专家小组的评价, 汇总专家意见, 最终符合条件的文献共 28, 其中 13 个为基于人群的研究, 13 个为基于马尔科夫模型的研究, 2 个为基于分区生存模型的研究, 文献筛选流程及结果见图 1。

4.2 原发性肝癌经济学评价发文情况

为通过 CNKI 的计量可视化分析图以及关键词共现网络, 了解近年来原发性肝癌研究 (未经筛选, 肝癌与经济学的交叉学科分析文献均纳入) 的总体趋势以及侧重点, 本综述以“肝癌”为关键词, 检索 CNKI、

VIP、wanfang 三个数据库截至 2022 年 10 月 1 日共获得相关文献 1024 篇。从文献发表数量的总体趋势来看，近 20 年来中国原发性肝癌关于经济方面的研究数量

大幅上升，而近年来有所下降，如图 2 所示。同样，通过中文关键词组成的共现网络，发现原发性肝癌的研究多为相关行为干预的临床研究，如图 3 所示。

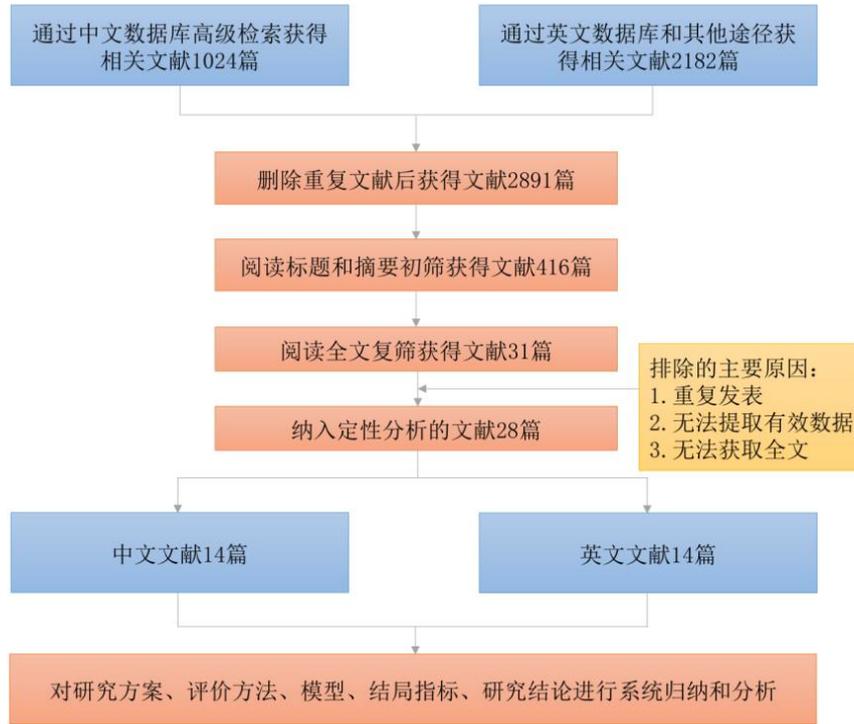


图 1 文献筛选流程及结果

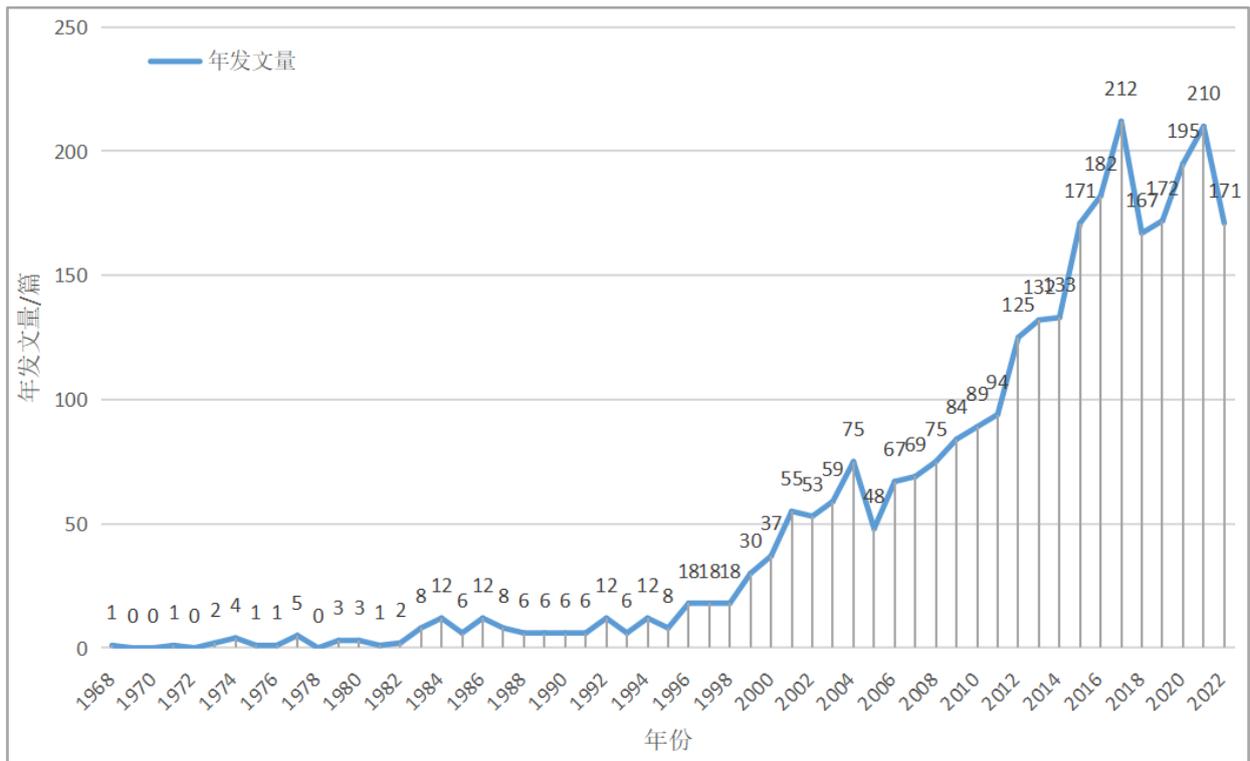


图 2 原发性肝癌年发文章总体趋势折线图

作者	年份	模型类别	人群	研究对象	对照方案	方法	效益	结论	贴现问题
			(BCLC 晚期 C)					拉非尼耐药肝癌患者来说不是一个具有成本效益的治疗方案。为了达到传统的成本效益阈值, 需要大幅折扣。	实际年率贴现
Zhao [30]	2020	人群	晚期肝细胞癌 (BCLC 晚期 C)	复方中药解毒颗粒	索拉非尼	CEA	OS、PFS、安全性	与索拉非尼相比, 解毒颗粒治疗中国晚期肝癌患者的成本效益更高, 不良事件更少。	-
Wen [31]	2021	Markov 10 年	不可切除的肝细胞癌 (BCLC 晚期 C)	阿替利珠单抗和贝伐珠单抗联合	索拉非尼	CEA	QALY、ICER	从中国和美国支付方的角度来看, atezolizumab 和贝伐珠单抗的联合治疗对于不可切除的 HCC 的一线系统治疗来说不是一种具有成本效益的策略	成本和健康结果均以 3% 的实际年率贴现
Xue [32]	2022	决策树、Markov 1 年	719 例小肝癌患者 (BCLC 早期 A)	OLT	HR、RFA	CEA	QALY、CE	接受 OLT 的 SHC 患者的 HR 预期寿命最长, 但由于器官来源的限制, 当 WTP 足够大时, OLT 是首选治疗方案。	按 0%、3%、5% 贴现率进行比较
Meng [33]	2022	分区生存模型	1, 000 名患有不可切除或转移性 HCC 且未接受全身化疗的患者 (BCLC 晚期 C)	多纳非尼	索拉非尼	CEA	QALY、LYS、ICER	在中国, 与索拉非尼相比, 多纳非尼在不可切除或转移性肝细胞癌的一线治疗中不太可能具有成本效益。	成本和效果均以 5% 贴现
Peng [34]	2022	决策树、Markov 21 天	未接受过全身治疗的不可切除的肝细胞癌患者 (BCLC 晚期 C)	辛替利单抗加贝伐珠单抗仿制药	索拉非尼	CEA	总成本、LYS、QALY、ICER	信替利单抗加贝伐珠单抗生物仿制药是不可切除肝细胞癌患者的一种具有成本效益的一线治疗。	成本和效果均以 3% 贴现
Zhang [35]	2022	Markov 21 天	大型不可切除肝细胞癌 (BCLC 中期 B)	FOLFOX-HAIC	TACE	CEA	总成本、QALY、ICER	对于中国大型不可切除的肝癌患者, 与 TACE 相比, FOLFOX-HAIC 是一种具有成本效益的选择	成本和效果均以 3% 贴现
Zhou [36]	2022	分区生存模型 21 天, 终生	不可切除或转移性肝癌 (BCLC 晚期 C)	信迪利单抗加贝伐珠单抗	索拉非尼	CEA	QALY、LYS、ICER	与索拉非尼相比, 对于中国不可切除的 HCC 患者, 辛替利单抗联合贝伐单抗可能是一种成本效益高的选择。	成本和效果均以 5% 贴现
Lai [37]	2014	Markov 1 个月	孤立的小肝细胞癌和 Child-Pugh A 级或 B 级患者 (BCLC 最早期或早期 O or A)	RVS-RFA	US-RFA	CEA	QALY、总成本、ICER	与传统的超声指导方法相比, RVS-RFA 是 B 型 US 中无法识别的小肝细胞癌患者的主要策略。	成本和质量调整寿命年 (QALYs) 按 3% 的实际年率贴现
赖延锦 [38]	2018	人群	原发性肝癌疼痛患者 100 例 男 55 例 女 45 例 平均年龄 52 岁 (BCLC 各期)	盐酸羟考酮缓释片	硫酸吗啡缓释片、芬太尼透皮贴剂、丁丙诺啡透皮贴剂	CMA	疗效、不良反应	从药物经济学角度考虑, 盐酸羟考酮缓释片镇痛效果方案最佳。	-
谭兵 [39]	2013	人群	晚期肝癌患者	介入治疗	丝裂霉	CEA	CE	对晚期肝癌患者介入治疗基	-

作者	年份	模型类别	人群	研究对象	对照方案	方法	效益	结论	贴现问题
			150 例男 81 例女 69 例, 平均年龄 33~79 岁, 预计生存期 > 3 个月 (BCLC 晚期 C)	分别辅以榄香烯注射液、消癌平注射液、康莱特注射液	素、吡柔比星、顺铂的介入治疗			础上辅以艾迪注射液治疗是较经济实惠的方案。	
王文辉 [40]	2021	人群	不可切除肝癌患者 100 例 (BCLC 中晚期 B/C)	DEB-TACE	cTACE	CEA	五维健康量表指数、QALY、ICER	CBATO 组手术花费虽高于 cTACE 组, 但在减少手术次数和住院时间的同时其临床疗效优于 cTACE 组, 术后患者的生活质量高于 cTACE 组, 具有明显的成本效益优势	均按照 2017 年河南省郑州大学第一附属医院规定的收费标准
刘勤 [41]	2020	人群	原发性小肝癌患者 80 例 (肿瘤直径 ≤ 5 cm) (BCLC 早中期 A/B)	RFA	腹腔镜肝切除术	CEA	临床疗效、近期疗效、	RFA 与腹腔镜肝切除治疗对原发性小肝癌的近期疗效相当, 但 RFA 所产生的直接医疗成本和医疗总成本低于腹腔镜手术。	-
李想 [42]	2015	人群	巨块型肝癌患者 42 例, 肿瘤直径 ≥ 5 厘米 (BCLC 早中期 A/B)	γ 刀	TACE	CEA	远期疗效、医疗成本、	与 TACE 术相比, γ 刀治疗可显著提高患者 1 年生存率与中位生存期, 且 γ 刀治疗费略低于 TACE 术。	-
保志军 [43]	2000	人群	已无手术指征而有介入治疗适应证的中晚期原发性肝癌患者 98 例 (BCLC 中期 B)	TACE 或 TAI 介入治疗	非介入治疗	CEA	临床疗效、CE、LYS	原发性肝癌介入治疗是安全、有效的可明显提高生存率。从经济学角度看, 2~3 次介入治疗的成本-效果较好。	-
曹阳 [44]	2014	人群	原发性肝癌患者 136 例男 78 例女性 58 例, 年龄 32~78 岁 (BCLC 早中期 A/B)	FAP 化疗+复方斑蝥胶囊	FAP 化疗	CEA	总有效率、CE	在原发性肝癌化疗期间辅助应用复方斑蝥胶囊可以提高疗效, 且毒副反应少, 更安全、经济。	-
石凤翔 [45]	2019	人群	伴大血管侵犯的肝细胞癌患者 146 例 (C 期) (BCLC 晚期 C)	肝切除术	TACE	CEA	LYS、ICER	与 TACE 相比, 接受肝切除术的患者虽然治疗费用较高, 但生存时间更长	不同年份的费用通过国家统计局发布的年度医疗消费价格指数贴现到 2016 年。
李建坤 [46]	2019	人群	IIb 期原发性肝癌患者 85 例 (BCLC 早中期 A/B)	载药微球化疗栓塞 (DEB-TACE)	HR	CMA	疗效、住院总时间、LYS	DEB-TACE 治疗 IIb 期原发性肝癌安全可行, 术后疗效与手术切除无较大较大差异, 从药物经济学方面考虑 DEB-TACE 治疗较手术切除治疗更加经济。	-
熊琨 [47]	2019	Markov 循环期 1 年, 周期 20 年	肝功能为 Child-Pugh A 或 B 级的早期肝细胞癌患者 (BCLC 早中期 A/B)	手术切除	RFA	CEA、CUA	成本、QALYs、ICER	从长期疗效和经济性来看, 早期 HCC 的治疗应首选手术切除	对资源消耗采用 5% 的贴现率
赖延锦	2018	人群	原发性肝癌疼	盐酸羟考	较硫酸	CEA	CE	四组用于原发性肝癌疼痛患	-

作者	年份	模型类别	人群	研究对象	对照方案	方法	效益	结论	贴现问题
[48]			痛患者 100 例 男 55 例 女 45 例平均年龄 52 岁 (BCLC 各 期)	酮缓释片	吗啡缓 释片、 芬太尼 透皮贴 剂和丁 丙诺啡 透皮贴 剂			者镇痛疗效相当, 从药物经济学角度考虑, 盐酸羟考酮缓释片是原发性肝癌疼痛患者镇痛治疗的较佳方案	
隋宾艳 [49]	2018	决策 树、 Markov	原发性肝癌患 者 (BCLC 中 晚期 B/C)	手术治疗 + 辅助 CIK 治疗	单纯手 术治疗	CEA	成本、 QALY、 ICER	对术后肝细胞癌患者而言, 辅助 CIK 治疗是具有成本效果的新治疗方案。	按年贴现率 3% 对成本和 健康收益同时 进行贴现
王晓辉 [50]	2016	人群	中晚期肝癌者 120 例 (BCLC 中晚期 B/C)	丝裂霉素 + 顺铂联 合碘油经 肝动脉介 入栓塞治	丝裂霉 素 + 顺 铂的常 规治疗	CEA	LYS、总 成本	丝裂霉素联合碘油经肝动脉介入栓塞治疗中晚期肝癌患者疗效显著且 2-3 次介入治疗的性价比更高	-
黄钦熊 [51]	2021	人群	乏血供原发性 肝癌患者 80 例 (BCLC 早中 期 A/B)	MR -RFA	手术治 疗	CEA	治疗效 果、成本	对乏血供原发性肝癌采用 MR 引导下射频消融治疗后安全性更高, 此方法可广泛应用于临床	-

注 1 CEA 成本效果分析; CMA 最小成本分析; CUA 成本效用分析; OS 总生存率; QALY 质量调整生命年; LYS 生命年; TACE 肝动脉化疗栓塞; RFA 射频消融; OLT 原位肝移植术; HR 肝切除术; RVS 介入导航系统; SBRT 立体定向放疗; MR 磁共振成像

表 3 纳入研究的偏倚风险评价结果

纳入研究	研究问题是否明确	各对比组描述是否全面	效果指标是否详细说明	成本和效果收集是否全面	测量成本和效果的单位是否恰当	成本和效果的收集是否可靠 (来源明确)	是否进行贴现	是否进行增量分析	是否进行不确定性分析	结果和讨论是否涵盖全部相关问题
Leung [24]	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Leung [25]	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Zhao [26]	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Chen [27]	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Qin [28]	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Liao [29]	Y	Y	Y	N	Y	N	Y	Y	Y	Y
Zhao [30]	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	N	N	Y
Wen [31]	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Xue [32]	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	Y	Y
Meng [33]	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Peng [34]	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Zhang [35]	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Zhou [36]	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Lai [37]	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y
赖延锦 [38]	Y	N	Y	N	Y	Y	N	N	N	Y
谭兵 [39]	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y
王文辉 [40]	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	N	Y
刘勤 [41]	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y
李想 [42]	Y	Y	N	N	Y	Y	N	N	N	Y
保志军 [43]	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N	Y
曹阳 [44]	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	N	N	N
石凤翔 [45]	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	N	Y
李建坤 [46]	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	N	Y

纳入研究	研究问题是否明确	各对比组描述是否全面	效果指标是否详细说明	成本和效果收集是否全面	测量成本和效果的单位是否恰当	成本和效果的收集是否可靠(来源明确)	是否进行贴现	是否进行增量分析	是否进行不确定性分析	结果和讨论是否涵盖全部相关问题
熊琨 [47]	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y
赖延锦 [48]	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	Y	Y
隋宾艳 [49]	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y
王晓辉 [50]	Y	Y	Y	N	Y	N	N	N	N	Y
王钦熊 [51]	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	N	Y	Y

为了减小不同年份研究中由于货币及汇率波动产生的误差,使同一研究类型结果具有可比性,本研究对纳入文献中报告了 QALY 结果的研究进行进一步分析,将干预成本以 5% 的贴现率统一贴现至 2021 年人

民币水平,以 3 倍的 2021 年中国人均 GDP 水平(242928.00 元)作为意愿支付阈值,以便了解不同年份中肝癌治疗措施的直观对比。

表 4 成本-效用分析,成本统一贴现至 2021 年人民币水平, WTP 为 242928 元

纳入研究	比较类型	成本类型	增量成本(研究当年)	增量成本贴现至 2021 年水平[52](元)	QALY	ICER(研究当年)	ICER(2021 年/元)	是否具有成本效果
Leung [24]	非治愈性-非治愈性	直接成本	969041.00 新台币(2015)	254864.73	0.26	3788238.00 新台币	996333.76	否
Leung [25]	非治愈性-非治愈性	直接成本	557907.00 新台币(2016)	146759.89	2.61	213354.00 新台币	56123.71	是
Zhao [26]	非治愈性-非治愈性	直接成本	\$17627.00(2015)	147126.43	0.31	\$56745.00	473630.75	否
Chen [27]*	非治愈性-非治愈性	直接成本	\$6061.73(2016)	51387.98	0.06	\$101028.83	856466.35	否
Qin [28]	非治愈性-非治愈性	直接成本	\$-4370.00(2015)	36474.87	0.04	\$911871.70	7730342.16	是
Liao [29]	非治愈性-非治愈性	直接成本	\$20367.00(2017)	167149.02	0.13	\$156437.00	1283855.79	否
Wen [31]	非治愈性-非治愈性	直接成本	\$77094.49(2020)	558355.30	0.53	\$145546.21	1054115.51	否
Meng [32]	非治愈性-非治愈性	直接成本	\$7554.31(2020)	54711.94	0.18	\$41081.52	297532.09	否
Peng [34]	非治愈性-非治愈性	直接成本	\$29667.00(2020)	214862.65	1.27	\$23352.00	169126.39	是
Zhang [35]	非治愈性-非治愈性	直接成本	\$9381.00(2020)	67941.70	1.01	\$9247.00	66971.21	是
Zhou [36]	非治愈性-非治愈性	直接成本	\$10472.00(2021)	67560.11	0.50	\$20968.00	135275.05	是
Lai [37]	治愈性-治愈性	直接成本	\$392.00	3838.76	1.40	\$280.00	2741.97	是
王文辉 [40]	非治愈性-非治愈性	直接成本	¥5215.57(2017)	6339.56	0.29	¥17861.53	21710.80	是
熊琨 [47]▲	治愈性-治愈性	直接成本	¥5304.58(2017)	6447.75	0.30	¥17623.60	21421.60	是
隋宾艳 [49]	治愈性-治愈性	直接成本	¥131912.43(2016)	168357.40	1.49	¥88 927.49	113496.52	是

*该研究分析了索拉非尼完全和剂量调整的两种剂量方式,但目前剂量调整的索拉非尼仍不可用,因此本文数据仅将全剂量索拉非尼与 TACE 进行比较。

▲当模型运行时间>3 年时,研究组与对照组的 ICER 值均低于 WTP,具成本-效果。根据概率敏感性分析显示,当模型运行 20 年时,研究组具有成本-效果的概率为 75.2%,表格仅统计运行至 20 年时的数据。

5 文献定性分析结果

5.1 研究人群

纳入研究中 60.7% (17/28) 的研究对象基于中晚期不可切除肝癌患者, 32.1% (9/28) 的研究限于癌症早中期, 而 7.1% (2/28) 的研究对象为各期的肝癌患者。

5.2 研究内容

3 个研究 10.7% (3/28) 基于中国和其他国家不同医疗系统的对比, 其余均为中国单个国家的研究; 在肝癌干预措施方面, 主要针对 RFA、TACE、SBRT、肝移植、肝切除、支持照护、肝癌镇痛等方法进行了评价。涉及到 TACE 的研究数量最多, 约占 32.1% (9/28), 其次是靶向药物索拉非尼, 占 25.0% (7/28), 10.7% (3/28) 的研究涉及中医药干预方法。对于治疗的对比设计, 纳入研究主要评估了三种类型的对比治疗方案: 比较非治愈性与非治愈性 71.4% (20/28)、比较治愈性与非治愈性 10.7% (3/28)、比较治愈性与治愈性 17.9% (5/28)。

5.3 研究方法

在评价方法方面, 绝大多数研究进行了成本-效果分析评价 (92.9%, 26/28), 2 个 (7.1%, 2/28) 研究使用的是最小成本分析的评价方法。在模型的构建方面。共有 15 个研究建立了经济学评价模型, 其中, 有 46.4% (13/28) 的研究使用了 Markov 模型, 其中 4 个研究 (14.3%, 4/28) 应用 Markov 模型的同时也应用了决策树算法分析, 2 个研究 (7.1%, 2/28) 应用了分区生存模型, 而 46.4% (13/28) 的研究未建立经济模型, 仅基于人群数据进行卫生经济学评价; 贴现方面, 绝大多数文献均按 3% 或 5% 的贴现率对成本和健康收益进行不同程度的贴现, 同时还可以按 0%、3%、5% 贴现率进行比较。

5.4 研究结果与结论

在研究指标方面, 17 个研究 (60.7%, 17/28) 使用了 QALY 和 ICER 作为主要产出结局指标, 2 项研究同时采用了净货币收益率 (NMB), 4 个研究除了分析肝癌干预的直接医疗成本如挂号费、药品费、手术

费、治疗费、护理费等医疗费用之外, 还分析了医疗服务直接消耗的医疗资源以外的资源, 如交通费、住宿费、误工费等。报告了 ICER 的研究中, 增量成本中位数为 211611.07 元, ICER 中位数为 554915.14 元, 质量调整生命年的中位数为 0.875 个 QALY。

6 讨论

6.1 研究结果概述

本文系统评价了中国肝癌治疗相关卫生经济学评价的研究现状、方法和结果。在评价方法上, 绝大多数都采用 CEA 评价方法, CEA 评价已成为卫生技术评估日益重要的组成部分。中国肝癌患者人口众多, 医疗资源有限, 因此, 以具有成本效果的方式实现人口健康结果至关重要。2 个研究采用了 NMB, NMB 的公式结合了成本, 有效性和 WTP, 当 WTP 值固定时, 具有较高 NMB 的策略更具成本效果, 相对于其他指标具有更好的代表性。

本文纳入研究采用的方法主要有人群和模型研究两种。人群研究的研究条件要求相对较高, 而模型研究可模拟较长时间段的疾病进程。本研究中, 马尔可夫模型通过将疾病划分为不同状态, 将成本和健康结果的预估值附加到疾病状态, 并在预设的周期内运行模型, 从而估计与肝癌相关的医疗保健干预措施所产生的长期成本和结果, 因此常用于肝癌等慢性病治疗策略的成本效益经济评估[52]。

在治疗肝癌方法选择方面, 手术、介入和靶向药物的治疗仍占主流。索拉非尼是临床上常用的靶向治疗药物, 目前已作为全身疗法的一线治疗选择广泛用于各期肝细胞癌。此外, 仑伐替尼、瑞戈非尼、雷莫西鲁单抗、卡博替尼和免疫抑制剂也在中国被列为一线或二线治疗药物[53]。本研究纳入文献中, Zhao 等研究发现, TACE 与 TACE-索拉非尼相比, 尽管 TACE 联合索拉非尼取得了良好的临床疗效, 但由于昂贵的索拉非尼价格使得方案成本高于 WTP 阈值, 因此不具备成本效果。另外, 索拉非尼建议剂量为每日 800mg, 然而在实际应用中, 由于索拉非尼产生的不良反应率较高[54], 部分患者在使用索拉非尼前需要调整服用剂量。近期也有研究表明, 剂量调整后的索拉非尼方案可能会达到更好的疗效-安全性平衡[55], 但由于尚缺乏足够可靠的临床数据做支撑, 目前的肝癌诊疗指南

并不推荐对索拉非尼剂量进行调整[56]。Liao 等研究表明，对于索拉非尼耐药的肝癌患者，靶向药物卡波扎替尼不是一种高成本效果的治疗选择，而为了实现其成本效果，卡博扎替尼的价格需要下调 80%-85%。由此可见，从成本效果的分析角度上看，目前大多数靶向药物用于肝癌的治疗并不具备良好的成本效果优势，其原因可能有：第一，药物开发投入成本高，新药从设计、筛选、优化合成、实验验证、临床研究以及最后的审批都需要经过一个相当长的过程，所耗费的时间和资金成本巨大。二是销售和流通成本高，如索拉非尼等进口药物需要缴纳的进口关税和进口增值税比例较大，药物的推广、运输以及各级经销商的层层加价等原因都从客观上抬高了药价[57]。三是透明度有限，有限的透明度以及联邦政府对美国药品价格的控制可能导致进口药品价格昂贵成本[58]，最后，靶向药物的价格昂贵还和国家医疗保险制度密切相关，现阶段，中国靶向药物大体上有着新药上市价格高昂，价格逐渐下降进入医保的循环，这给不少患者减轻了经济负担。值得注意的是，Peng 等对信迪利单抗加贝伐珠单抗的生物仿制药和索拉非尼用于 BCLC-C 期肝癌患者进行了经济学评价，表明前者是不可切除肝细胞癌患者的一种具有成本效果的一线治疗药物，这是本研究中唯一一项对靶向仿制药进行经济学评估的研究。近年来，生物仿制药与原研药在疗效和安全性方面已经达到了很高的相似，而价格远低于原研药的[59]，虽然两者在临床实践上仍有着不同程度的差异，不能够完全取代原研药，但不可否认的是这给患者带来了一种经济负担大为减少的替代疗法。尽管近年来肝癌的靶向治疗延长了患者的生存时间，但由于恶性肿瘤的异质性特点，靶向药物耐药的问题仍然是一大难关，不断地研发新的靶向抗肿瘤药物是必然趋势。因此，靶向药物治疗任重道远。

本研究中，有 3 个研究对中医药辅助治疗肝癌进行了卫生经济学评价，对于晚期肝癌患者，复方解毒颗粒和靶向药索拉非尼相比较，中位生存期没有显著差异，但不良反应较少且费用远低于索拉非尼，因此具有较好的成本效果。目前对于晚期肝癌，尽管 TACE、靶向治疗、放化疗、消融治疗等措施取得了一定的进展，但同时也面临着经济负担大、复发率高、并发症多等局限性，而中医药在这方面有其独特优势，目前临床上如人参、黄芪等中药联合化疗或放疗，能够提高总体疗效并减少副作用和并发症[60]。中医药作为肝癌的一种辅助疗法，在抑制肿瘤进展、缓解手术并发

症、增加化学和放射治疗的敏感性、改善生物体的免疫系统功能以及减轻放化疗损害方面具有很大的优势，从而延长肝癌患者的中位生存时间[61]。2022 年 1 月 1 日，四川省卫生健康委、省中医药管理局印发的《四川省肿瘤诊疗质量提升行动实施方案》中，建议中医医院积极推广肿瘤中医综合诊疗模式、多专业一体化诊疗模式，要积极推广肿瘤中医综合诊疗模式、多专业一体化诊疗模式，探索中西医结合防治肿瘤的新思路、新方式和新模式。笔者认为，对肝癌中医药干预的卫生经济学评价有助于更加直观体现出中医药在肿瘤领域中承担的角色和发挥的价值，估计这将是未来几年肝癌卫生经济学研究的热点方向。

多数研究基于医疗系统视角，即计算了全民医疗保险支付和患者角度付款的全部费用，然而由于中国医保系统对于不同的药物和治疗方案有着不同的政策，因此单一的医疗系统视角并没有披露出付款人角度的真实经济负担，本研究中，刘勤等人在医疗系统视角外，还考虑了患者本人及其家属和陪护、陪同人员的误工费，以及家属等陪护人员因往返、陪同造成的额外支出，这些数据使研究更为全面。

6.2 限制

本文存在一定的局限性如下：①受有限的数据库资源影响，本研究仅检索已公开发表文献，未对非公开发表的文献进行检索，可能存在发表偏倚和数据的遗漏；②文献的纳入与剔除、质量评价及偏倚风险评价受到不同程度的主观因素影响，对评价标准难以做到绝对统一；③虽然本文对于成本统一采用 5% 的贴现率，但与原文研究中采用的贴现率并不完全一致，这可能会导致折现后的成本偏高，不利于横向比较。

7 结论

受全球疫情和国际货币政策等影响，目前医疗卫生仍存在着较大的供需矛盾，看病难、看病贵仍是卫生事业亟待解决的一大问题，在有限医疗资源的大环境下，运用卫生经济学的方法指导临床用药显得尤为重要，这不仅可以有效减少患者医成本，而且也可节约有限的卫生资源。本文以卫生经济学为研究视角对中国肝癌治疗进行综述，为临床上对肝癌乃至其他肿瘤患者制定更为合理的治疗方案提供理论和数据参考。

参考文献

- [1] 应倩, 汪媛. 肝癌流行现状和趋势分析 [J]. 中国肿瘤, 2020, 29(3): 185-191.
- [2] 石菊芳, 石春雷, 岳馨培, 等. 1996—2014 年中国恶性肿瘤经济负担的系统评价 [J]. 中华肿瘤杂志, 2016, 38(12): 929-941.
- [3] 涂刘军. 某三甲医院 1404 例肝癌患者住院费用影响因素分析 [J]. 中国病案, 2022, 23(4): 51-54.
- [4] Cao M D, Liu C C, Wang H, et al. The population-level economic burden of liver cancer in China, 2019–2030: prevalence-based estimations from a societal perspective [J]. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, 2022, 20(1): 1-11.
- [5] Shi J F, Cao M, Wang Y, et al. Is it possible to halve the incidence of liver cancer in China by 2050? [J]. *International Journal of Cancer*, 2021, 148(5): 1051-1065.
- [6] 曹梦迪, 王红, 石菊芳, 等. 中国人群肝癌疾病负担: 多数据源证据更新整合分析 [J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(11): 1848-1858.
- [7] Yuen S C, Amaefule A Q, Kim H H, et al. A Systematic Review of Cost-Effectiveness Analyses for Hepatocellular Carcinoma Treatment [J]. *Pharmaco Economics-Open*, 2021: 1-11.
- [8] 吕兰婷, 王丽娟. 中国溃疡性结肠炎干预的卫生经济学评价研究进展 [J]. 中国药物经济学, 2019, 14(1): 114-121.
- [9] 赵晓峰. 针刺治疗脑卒中的卫生经济学研究思路与方法 [J]. 天津中医药大学学报, 2008, 27(3): 223-225.
- [10] 李娟. 急性脑梗死中西医结合治疗方案的卫生经济学评价 [D]. 湖北中医药大学, 2019.
- [11] Yaremko H L, Locke G E, Chow R, et al. Cost minimization analysis of hypofractionated radiotherapy [J]. *Current Oncology*, 2021, 28(1): 716-725.
- [12] Cookson R, Mirelman A J, Griffin S, et al. Using cost-effectiveness analysis to address health equity concerns [J]. *Value in Health*, 2017, 20(2): 206-212.
- [13] Joish V N, Oderda G M. Cost-utility analysis and quality adjusted life years [J]. *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy*, 2005, 19(1): 57-61.
- [14] Moran D, Wu A W, Connors C, et al. Cost-benefit analysis of a support program for nursing staff [J]. *Journal of Patient Safety*, 2020, 16(4): e250-e254.
- [15] Couri T, Pillai A. Goals and targets for personalized therapy for HCC [J]. *Hepatology international*, 2019, 13(2): 125-137.
- [16] Llovet J M, Fuster J, Bruix J. The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *Liver transplantation*, 2004, 10(S2): S115-S120.
- [17] Tellapuri S, Sutphin P D, Beg M S, et al. Staging systems of hepatocellular carcinoma: a review [J]. *Indian Journal of Gastroenterology*, 2018, 37(6): 481-491.
- [18] Bertram MY, Lauer JA, Stenberg K, Edejer TTT. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Interventions for Priority Setting in the Health System: An Update From WHO CHOICE. *Int J Health Policy Manag.* 2021; 10(11): 673-677.
- [19] Murray C J L, Evans D B, Acharya A, et al. Development of WHO guidelines on generalized cost-effectiveness analysis [J]. *Health economics*, 2000, 9(3): 235-251.
- [20] 中华人民共和国 2021 年国民经济和社会发展统计公报 [J]. 中国统计, 2022(3): 9-26.
- [21] Johan L. Severens, Richard J. Milne, 陶立波. 卫生经济学评价中健康产出结果的贴现问题 [J]. 中国药物经济学, 2009(1): 76-80.
- [22] Hillman AL, Kim MS. Economic decision making in healthcare. A standard approach to discounting health outcomes [J]. *Pharmaco Economics*, 1995, (7): 198-205.
- [23] 中华人民共和国国家统计局. 中国统计年鉴 [M]. 北京: 中国统计出版社, 2021.
- [24] Leung H W C, Liu C F, Chan A L F. Cost-effectiveness of sorafenib versus SBRT for unresectable advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Radiation Oncology*, 2016, 11(1): 1-9.
- [25] Leung H W C, Chan A L F. Cost-utility of stereotactic radiation therapy versus proton beam therapy for inoperable advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(43): 75568.
- [26] Zhao R C, Zhou J, Wei Y G, et al. Cost-effectiveness analysis of transcatheter arterial chemoembolization with or without sorafenib for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, 2017, 16(5): 493-498.
- [27] Chen S, Peng Z, Wei M, et al. Sorafenib versus Transarterial chemoembolization for advanced-stage hepatocellular carcinoma: a cost-effectiveness analysis [J]. *BMC cancer*, 2018, 18(1): 1-12.
- [28] Qin S, Kruger E, Tan S C, et al. Cost-effectiveness analysis of FOLFOX4 and sorafenib for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma in China [J]. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, 2018, 16(1): 1-9.
- [29] Liao W, Huang J, Hutton D, et al. Cost-effectiveness analysis of cabozantinib as second-line therapy in advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Liver International*, 2019, 39(12): 2408-2416.

- [30] Zhao H, Meng Y, Zhai X, et al. Comparable effects of Jiedu Granule, a compound Chinese herbal medicine, and sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: A prospective multicenter cohort study [J]. *Journal of Integrative Medicine*, 2020, 18(4): 319-325.
- [31] Wen F, Zheng H, Zhang P, et al. Atezolizumab and bevacizumab combination compared with sorafenib as the first-line systemic treatment for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A cost-effectiveness analysis in China and the United states [J]. *Liver International*, 2021, 41(5): 1097-1104.
- [32] Jiao X L, Li S C, Hao L, et al. Cost-benefit analysis of hepatic resection, radiofrequency ablation and liver transplantation in small hepatocellular carcinoma [J]. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 2022, 22(2): 307-313.
- [33] Meng R, Cao Y, Zhou T, Hu H, Qiu Y. The Cost Effectiveness of Donafenib Compared With Sorafenib for the First-Line Treatment of Unresectable or Metastatic Hepatocellular Carcinoma in China. *Front Public Health*. 2022; 10: 794131.
- [34] Peng Y, Zeng X, Peng L, Liu Q, Yi L, Luo X, Li S, Wang L, Qin S, Wan X, Tan C. Sintilimab Plus Bevacizumab Biosimilar Versus Sorafenib as First-Line Treatment for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Cost-Effectiveness Analysis. *Front Pharmacol*. 2022; 13: 778505.
- [35] Zhang H, Zeng X, Peng Y, Tan C, Wan X. Cost-Effectiveness Analysis of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy of Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin Versus Transarterial Chemoembolization in Patients With Large Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Front Pharmacol*. 2022; 13: 849189.
- [36] Zhou T, Cao Y, Wang X, et al. Economic Evaluation of Sintilimab Plus Bevacizumab Versus Sorafenib as a First-line Treatment for Unresectable Hepatocellular Carcinoma [J]. *Advances in Therapy*, 2022, 39(5): 2165-2177.
- [37] Lai Y, Li K, Li J, et al. Cost-effectiveness of navigated radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in China [J]. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 2014, 30(4): 400-408.
- [38] 赖延锦. 四种阿片类镇痛药治疗原发性肝癌疼痛患者的最小成本分析 [J]. *中国医药指南*, 2018, 16(16): 50-51.
- [39] 谭兵, 吴府容, 康强强, 王勇. 不同中药注射剂辅助治疗肝癌的有效性与经济学评价 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2013, 13(6): 494-496.
- [40] 王文辉, 段旭华, 李浩, 等. 经肝动脉化疗栓塞术中应用三氧化二砷载药微球与三氧化二砷碘化油治疗不可切除原发性肝癌的成本效益分析 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(9): 2125-2129.
- [41] 刘勤, 周少波. 小肝癌射频消融与经腹腔镜切除治疗的近期疗效及成本效果分析 [J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(5): 596-602.
- [42] 李想, 龚彩云, 丁江华, 等. 巨块型肝癌的治疗方式及临床疗效与卫生经济学分析 [J]. *解放军医院管理杂志*, 2015, 22(10): 983-985.
- [43] 保志军, 竺越, 于晓峰, 等. 中晚期原发性肝癌介入治疗的疗效和经济学评价 [J]. *肝脏*, 2000(4): 221-223.
- [44] 曹阳. 复方斑蝥胶囊治疗原发性肝癌的有效性、安全性及经济性评价 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2014, 14(8): 711-713.
- [45] 石凤翔, 李晓雯, 柳青, 等. 肝切除术与肝动脉化疗栓塞术治疗伴大血管侵犯肝细胞癌成本效果分析 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2019, 26(9): 603-608.
- [46] 李建坤, 徐卓, 王宁, 等. 载药微球经动脉导管化疗栓塞与手术切除治疗 II b 期原发性肝癌患者的有效性及安全性分析 [J]. *介入放射学杂志*, 2019, 28(12): 1181-1184.
- [47] 熊琨, 陆勇, 沈兵, 等. 我国手术切除与射频消融治疗早期肝细胞癌的经济学评价 [J]. *中国卫生经济*, 2019, 38(10): 72-75.
- [48] 赖延锦. 原发性肝癌疼痛患者四种给药方法的成本-效果分析 [J]. *中国当代医药*, 2018, 25(4): 150-152.
- [49] 隋宾艳, 赵琨. 肝细胞癌患者术后辅助 CIK 细胞免疫治疗的成本效果分析 [J]. *卫生经济研究*, 2018(10): 6-9.
- [50] 王晓辉, 王立博, 尹向岩. 丝裂霉素联合碘油经肝动脉介入栓塞治疗中晚期肝癌的有效性与经济学评价 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2016, 26(6): 346-348.
- [51] 黄钦熊, 谭理连, 陶江涛. MR 引导下射频消融治疗乏血供原发性肝癌的有效性及安全性 [J]. *医学影像学杂志*, 2021, 31(7): 1204-1207.
- [52] Briggs A, Sculpher M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation [J]. *Pharmacoeconomics*, 1998, 13(4): 397-409.
- [53] Xie D Y, Ren Z G, Zhou J, et al. Chinese clinical guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: updates and insights. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2020; 9(4): 452-463.
- [54] Alghamdi M A, Amaro C P, Lee-Ying R, et al. Effect of sorafenib starting dose and dose intensity on survival in patients with hepatocellular carcinoma: Results from a Canadian Multicenter Database [J]. *Cancer medicine*, 2020, 9(14): 4918-4928.

- [55] Morimoto M, Numata K, Kondo M, et al. Field practice study of half-dose sorafenib treatment on safety and efficacy for hepatocellular carcinoma: A propensity score analysis [J]. *Hepatology Research*, 2015, 45(3): 279-287.
- [56] 原发性肝癌诊疗指南 (2022 年版) [J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2022, 8(2): 16-53.
- [57] 陈立梅. 我国制药行业进口关税政策研究 [D]. 东北财经大学, 2022.
- [58] Prasad V, De Jesús K, Mailankody S. The high price of anticancer drugs: origins, implications, barriers, solutions [J]. *Nature reviews Clinical oncology*, 2017, 14(6): 381-390.
- [59] Zhang H, Zhu X, Wei H, et al. A phase I, randomized, double-blinded, single-dose study evaluating the pharmacokinetic equivalence of the biosimilar IBI305 and bevacizumab in healthy male subjects [J]. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2019, 57(3): 167.
- [60] Qi F, Zhao L, Zhou A, et al. The advantages of using traditional Chinese medicine as an adjunctive therapy in the whole course of cancer treatment instead of only terminal stage of cancer [J]. *Bioscience trends*, 2015, 9(1): 16-34.
- [61] Liu X L, Li M G, Wang X, et al. Effects of adjuvant traditional Chinese medicine therapy on long-term survival in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Phytomedicine*, 2019, 62: 152930.