

中图分类号: R95; R973⁺.2 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)07-0117-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.07.026



冠状动脉粥样硬化性心脏病患者经皮冠状动脉介入术后 不同双联抗血小板方案的经济性评价*

王培培, 吴义来

(皖南医学院弋矶山医院, 安徽 芜湖 241001)

摘要:目的 基于 *CYP2C19* 基因多态性评价冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)患者经皮冠状动脉介入术(PCI)后不同双联抗血小板治疗方案的经济性。方法 回顾性分析 2022 年 1 月至 12 月就诊某院且诊断为冠心病并行 *CYP2C19* 基因检测的 84 例患者的临床资料,根据 *CYP2C19* 基因检测结果分为快代谢基因组(37 例)和功能缺失基因组(47 例)。快代谢基因组患者予阿司匹林联合氯吡格雷治疗,功能缺失基因组患者予阿司匹林联合替格瑞洛治疗,比较两组患者的主要不良心血管事件(MACE)再入院率和成本-效果比,并进行敏感性分析和情境分析。结果 功能缺失基因组患者出院后 1 年内 MACE 再入院率为 2.13%,显著低于快代谢基因组的 10.81%($P=0.025$)。功能缺失基因组的成本-效果比为 249.87 ± 45.76 ,显著高于快代谢基因组的 204.04 ± 48.76 ($P < 0.05$)。敏感性分析结果提示经济性评价结果稳健。情境分析假定功能缺失基因组患者选用国产替格瑞洛,功能缺失基因组和快代谢基因组的成本-效果比无显著差异($P > 0.05$)。结论 *CYP2C19* 基因检测指导下的双联抗血小板方案阿司匹林联合氯吡格雷相比阿司匹林联合进口替格瑞洛更具经济性,但若换用国产替格瑞洛,则二者经济性相当。

关键词: 氯吡格雷;替格瑞洛;*CYP2C19* 基因多态性;冠状动脉粥样硬化性心脏病;经皮冠状动脉介入术;急性冠状动脉综合征;经济性评价

Economic Evaluation of Different Dual Antiplatelet Regimens in Patients with Coronary Heart Disease After Percutaneous Coronary Intervention

WANG Peipei, WU Yilai

(Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Wuhu, Anhui, China 241001)

Abstract: Objective To evaluate the economics of different dual antiplatelet therapy regimens in patients with coronary heart disease (CHD) after percutaneous coronary intervention (PCI) based on *CYP2C19* gene polymorphism. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 84 patients diagnosed with CHD and underwent *CYP2C19* gene testing who visited the hospital from January to December 2022. According to the *CYP2C19* gene testing results, they were divided into rapid metabolism genome group (37 cases) and loss-of-function genome group (47 cases). The patients in the rapid metabolism genome group received aspirin combined with clopidogrel, while the patients in the loss-of-function genome group received aspirin combined with ticagrelor. The readmission rate of major adverse cardiovascular events (MACE) and cost-effectiveness ratio between the two groups were compared, and sensitivity analysis and scenario analysis were conducted. **Results** The readmission rate of MACE within one year after discharge in the loss-of-function genome group was 2.13%, which was significantly lower than 10.81% in the rapid metabolism genome group ($P = 0.025$). The cost-effectiveness ratio in the loss-of-function genome group was 249.87 ± 45.76 , which was significantly higher than 204.04 ± 48.76 in the rapid metabolism genome group ($P < 0.05$). The sensitivity analysis results indicated that the economic evaluation results were robust. Scenario analysis assumed that patients in the loss-of-function genome group received domestic ticagrelor, and there was no significant difference in cost-effectiveness between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Under the guidance of *CYP2C19* gene testing, the dual antiplatelet regimen of aspirin combined with clopidogrel is more economical compared to aspirin combined with imported ticagrelor. However, if domestically produced ticagrelor is used, the cost-effectiveness of the two regimens is comparable.

Key words: clopidogrel; ticagrelor; *CYP2C19* gene polymorphism; coronary heart disease; percutaneous coronary intervention; acute coronary syndrome; economic evaluation

* 基金项目:安徽省教育厅高等学校省级质量工程项目[2023sx090];校企融合发展-“恒瑞科研基金”横向课题项目[XQHR202426]。

第一作者:王培培,女,硕士,副主任药师,研究方向为药理学与临床药理学,(电子信箱)40700249@qq.com。

- 皮肤疾病[J]. 生命的化学,2021,41(6):1288-1294. 络分析[J]. 中国皮肤性病杂志,2021,35(2):143-147.
- [15] 胡宇晴,张建中. 156例特应性皮炎患者血清吸入和食物过敏原特异性免疫球蛋白E及患者自觉过敏情况[J]. 北京大学学报(医学版),2020,52(5):980-984. [17] FANG Z, LI L, ZHANG H, et al. Gut Microbiota, Probiotics, and Their Interactions in Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Review[J]. Front Immunol,2021,14(12):720393.
- [16] 罗瑞静. 特应性皮炎患儿与正常儿童肠道菌群 Network 网 (收稿日期:2024-03-07;修回日期:2024-09-28)

冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)主要分为两大类,即急性冠状动脉综合征[包括不稳定型心绞痛、心肌梗死(非ST段抬高型心肌梗死和ST段抬高型心肌梗死)]和慢性冠心病(包括慢性稳定型心绞痛、缺血性心肌病)^[1]。目前,冠心病的治疗方式主要包括药物治疗、经皮冠状动脉介入术(PCI)治疗、冠状动脉旁路移植术(CABG)等。PCI是急性冠状动脉综合征的常用治疗方法,为减少PCI术后的并发症如冠状动脉闭塞、无复流、支架血栓形成等,常推荐联用阿司匹林与P2Y₁₂受体拮抗剂(氯吡格雷、替格瑞洛)的双联抗血小板治疗方案^[2]。氯吡格雷为前体药物,抗血小板疗效的个体差异较大,部分患者甚至会出现氯吡格雷抵抗,其原因可能为受CYP2C19基因多态性的影响^[3]。替格瑞洛为一种直接作用、可逆结合的新型P2Y₁₂受体拮抗剂,不经CYP2C19酶代谢,相比氯吡格雷,其作用更强,起效更快^[4]。近年来,接受抗血小板治疗的患者呈快速增长趋势,促使P2Y₁₂受体拮抗剂得到了广泛应用,同时也增加了医保经济负担和社会负担。本研究中通过建立经济学评价模型,采用成本-效果分析(CEA)法,基于CYP2C19基因多态性评价不同双联抗血小板治疗方案的经济性,为抗血小板治疗提供参考。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合冠心病诊断标准;首次行PCI术;PCI术后予阿司匹林联用氯吡格雷或阿司匹林联用替格瑞洛双联抗血小板治疗至少1年;可获得相关实验室检查指标。

排除标准:伴严重心力衰竭[美国纽约心脏病协会(NYHA)分级为IV级];严重肝肾功能不全;合并出血性疾病;合并肿瘤、严重免疫系统疾病。

病例选择与分组:通过检索我院瑞美实验系统,收集2022年1月至12月诊断为冠心病并行CYP2C19基因检测的患者121例,再检索我院的医院信息系统(HIS),获取更详细的诊疗信息。经筛选,最终纳入84例。收集并记录患者住院期间的实验室检查指标,包括脑利钠肽、肌钙蛋白、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶和肌酐。根据CYP2C19基因位点CYP2C19*2、CYP2C19*3、CYP2C19*17检测结果非随机分为CYP2C19的快代谢基因组(37例)和功能缺失基因组(47例)。两组患者的特征与实验室检查指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 治疗方案

两组患者均在PCI术后1周内予阿司匹林肠溶片(Bayer HealthCare Manufacturing S. r. L., 国药准字HJ20160685,规格为每片100 mg),每天1次,每次100 mg。快代谢基因组患者在此治疗基础上加用硫酸氢氯吡格

表1 两组患者特征与实验室检查指标比较

Tab. 1 Comparison of the patients' characteristics, and laboratory test indicators between the two groups

项目	快代谢基因组(n=37)	功能缺失基因组(n=47)	$\chi^2/t/Z$ 值	P值
性别(男/女,例)	25/12	34/13	0.226	0.635
年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	65.73 ± 9.67	62.43 ± 10.38	1.493	0.139
丙氨酸氨基转移酶[M(P ₂₅ , P ₇₅), U/L]	19.00(14.50, 36.00)	27.00(16.00, 49.00)	-1.568	0.117
天门冬氨酸氨基转移酶[M(P ₂₅ , P ₇₅), U/L]	20.00(16.00, 28.00)	23.00(17.00, 39.00)	-1.515	0.130
肌酐($\bar{X} \pm s$, μmol/L)	70.29 ± 23.75	71.58 ± 21.14	-0.262	0.794
脑利钠肽[M(P ₂₅ , P ₇₅), pg/mL]	37.00(15.50, 140.50)	138.00(29.00, 138.00)	-1.838	0.066
肌钙蛋白[M(P ₂₅ , P ₇₅), ng/mL]	0.185(0.024, 1.086)	0.432(0.015, 1.882)	-0.104	0.917

雷片(深圳信立泰药业股份有限公司, 国药准字H20120035,规格为每片75 mg),每天1次,每次75 mg。功能缺失基因组患者在此基础上加用替格瑞洛片(阿斯利康制药有限公司, 国药准字H20217033,规格为每片90 mg),每天2次,每次90 mg。

1.3 效果评价指标

以患者出院后1年内无因发生主要不良心血管事件(MACE)再入院率为效果评价指标。MACE包括胸闷、头晕黑懵、心前区疼痛等。通过查询HIS中的患者姓名,如患者因以上情况再次入院治疗则计为发生MACE 1次。

1.4 成本确定

本研究中只纳入患者的直接医疗成本,即住院治疗的总费用,包括药品费、基因检测费、治疗费、材料费、检查费、诊疗费和化验费,未纳入间接成本和隐形成本。药品费不包括辅助治疗药品,只计算患者按剂量服用1年的药品金额。如氯吡格雷(75 mg × 30片, 30.59元/盒), 1.02元/片,药品费为1.02 × 365 = 372.30元;替格瑞洛(90 mg × 14片, 94.64元/盒), 6.76元/片,药品费为6.76 × 2 × 365 = 4934.80元。CYP2C19基因检测项目(包含3个基因位点)费用为960元。其余费用数据来源于HIS的医保信息。

1.5 CEA

本研究中采用CEA法比较基因检测指导个体化用药下的氯吡格雷或替格瑞洛对PCI术后双联抗血小板治疗的经济性。以患者支付产生的直接医疗成本的平均值为成本(C),以患者1年内未发生MACE再入院率为效果(E),C/E的结果越小,则该方案的成本越低,表明更具有经济性。

1.6 敏感性分析

敏感性分析主要用于评估不确定性因素对经济性评价结果的影响。单因素敏感性分析即每次只改变1个参数,而其他参数保持不变,以检验该参数对结果的影响程度。本研究中只改变直接医疗成本,即将直接医疗成本下调10%进行单因素敏感性分析。

1.7 情境分析

情境分析法通过设定不同的假设情景来预测在不同条件下可能的结果,进而全面评估药物治疗方案的成本-效果及不确定性,为临床决策提供更可靠的依据。本研究中的成本分析差异较大的体现在药品费,原因是我院在用替格瑞洛为进口品种,其价格相比氯吡格雷较高,本研究在情境分析中选用与氯吡格雷同厂家且价格接近的国产品种替格瑞洛(深圳信立泰药业股份有限公司,国药准字H20183320,规格为每片90mg),假定功能缺失基因组患者服用国产替格瑞洛,并进行成本-效果及敏感性分析。替格瑞洛(90mg×14片,17.92元/盒),1.28元/片,药品费为1.28×2×365=934.40元。

1.8 统计学处理

采用SPSS 27.0统计学软件分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,两组间比较行 t 检验;符合非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,两组间比较行Mann-Whitney U 检验;计数资料以频数或率(%)表示,两组间比较行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 医疗成本

人均医疗成本快代谢基因组为18 198元,功能缺失基因组为24 454元,两组差异显著($P < 0.05$)。除药品费外,两组的治疗费、材料费、检查费、诊疗费、化验费均无显著差异($P > 0.05$),表明两组的人均医疗成本差异主要体现在药品费。详见表2。

表2 两组患者医疗成本比较(元)

Tab.2 Comparison of medical costs between the two groups (CNY)

项目	快代谢基因组(n=37)	功能缺失基因组(n=47)	χ^2/t 值	P 值
药品费	372.30	4 934.80	-9.100	<0.001
基因检测费	960	960	0.000	1.000
治疗费($\bar{X} \pm s$)	10 748.01 ± 4 357.00	12 177.34 ± 4 008.57	-1.561	0.122
材料费($\bar{X} \pm s$)	465.08 ± 187.99	544.21 ± 182.73	-1.946	0.055
检查费($\bar{X} \pm s$)	2 560.26 ± 1 752.58	2 501.18 ± 1 239.22	0.181	0.857
诊疗费($\bar{X} \pm s$)	215.92 ± 85.64	240.89 ± 70.83	-1.463	0.147
化验费($\bar{X} \pm s$)	3 836.67 ± 553.74	4 056.21 ± 541.27	-1.827	0.071
总费用($\bar{X} \pm s$)	18 198.23 ± 4 349.32	24 454.64 ± 4 478.49	-6.437	<0.001

2.2 MACE再入院率

快代谢基因组患者首次PCI术后出院1年内MACE再入院率为10.81%,显著高于功能缺失基因组的2.13%($P < 0.05$)。主要MACE种类为胸痛、头晕黑懵和心前区疼痛。详见表3。

2.3 CEA

以人均直接医疗成本为成本,以未发生MACE再入院率为效果评价指标,进行成本-效果分析,结果快代

表3 两组患者MACE发生情况比较[例(%)]

Tab.3 Comparison of the incidence of MACE between the two groups [case (%)]

组别	胸闷	头晕黑懵	心前区疼痛	合计
快代谢基因组(n=37)	3(8.11)	0(0)	1(2.70)	4(10.81)
功能缺失基因组(n=47)	0(0)	1(2.13)	0(0)	1(2.13)
χ^2 值				5.000
P 值				0.025

谢基因组的氯吡格雷的成本-效果比显著低于功能缺失基因组的替格瑞洛的成本-效果比($P < 0.05$)。详见表4。

表4 两组成本-效果分析结果比较

Tab.4 Comparison of cost-effectiveness analysis results between the two groups

组别	成本($C, \bar{X} \pm s$, 元)	效果($E, \%$)	$C/E(\bar{X} \pm s)$
快代谢基因组	18 198.23 ± 4 349.32	89.19	204.04 ± 48.76
功能缺失基因组	24 454.64 ± 4 478.49	97.87	249.87 ± 45.76
t/χ^2 值	-6.437	6.664	-4.906
P 值	<0.001	0.010	<0.001

2.4 敏感性分析

假设两组的直接医疗成本降低10%,结果快代谢基因组的氯吡格雷的成本-效果比显著低于功能缺失基因组的替格瑞洛的成本-效果比($P < 0.05$)。详见表5。

表5 两组敏感性分析结果比较

Tab.5 Comparison of sensitivity analysis results between the two groups

组别	成本(下调10%, $C_1, \bar{X} \pm s$, 元)	效果($E, \%$)	$C_1/E(\bar{X} \pm s)$
快代谢基因组	16 378.41 ± 3 914.39	89.19	183.64 ± 43.89
功能缺失基因组	22 009.18 ± 4 030.64	97.87	224.88 ± 41.18
t/χ^2 值	-6.437	6.664	-4.427
P 值	<0.001	0.01	<0.001

2.5 情境分析

假设功能缺失基因组患者予国产替格瑞洛治疗,快代谢基因组的人均医疗成本为(18 198.23 ± 4 349.32)元,而功能缺失基因组的人均医疗成本为(20 454.24 ± 4 478.49)元,两组的成本-效果比无显著差异($P > 0.05$)。详见表6。

表6 情境分析情况下两组成本-效果分析结果比较

Tab.6 Comparison of the cost-effectiveness analysis results under the scenario analysis between the two groups

组别	成本($C_2, \bar{X} \pm s$, 元)	效果($E, \%$)	$C_2/E(\bar{X} \pm s)$
快代谢基因组	18 198.23 ± 4 349.32	89.19	204.04 ± 48.76
功能缺失基因组	20 454.24 ± 4 478.49	97.87	208.99 ± 45.76
t/χ^2 值	-2.321	6.664	-0.479
P 值	0.023	0.010	0.633

3 讨论

我国心血管疾病的发病率和患病率持续上升,推

算现有患病人数有3.3亿人,其中脑卒中1300万人,冠心病1139万人,同期心血管疾病的住院总费用为1652.22亿元,其中缺血性心脏病1169.59亿元,脑梗死747.70亿元^[5]。心血管疾病给居民和社会带来的经济负担日渐加重,已成为我国重大的公共卫生问题。

动脉粥样硬化是冠心病的主要病理基础,抗血小板治疗能预防血栓形成、稳定斑块,尤其在急性冠状动脉综合征或接受PCI和冠状动脉搭桥术(CABG)治疗的患者中用双联抗血小板治疗可显著减少缺血事件的发生^[6]。在给予阿司匹林基础上联用1种P2Y₁₂受体抑制剂(氯吡格雷、替格瑞洛)治疗是PCI后标准化的双联抗血小板方案,急性冠状动脉综合征患者建议双联抗血小板治疗至少12个月^[7]。但患者对抗血小板治疗反应的个体差异导致抗血小板治疗的疗效降低。*CYP2C19*基因多态性是影响药物代谢和药效的重要原因。*CYP2C19*等位基因位点的突变可影响氯吡格雷的生物活化及活性代谢物形成,从而影响药物的治疗反应性^[8-9]。携带*CYP2C19*功能缺失突变位点的患者体内仅可产生部分氯吡格雷活性代谢产物,导致机体血药浓度过低,抗血小板效应减弱,易导致治疗无效^[10]。本研究中的84例患者均进行了*CYP2C19*基因检测,根据*CYP2C19*等位基因是否突变分为快代谢基因组和功能缺失基因组,两组患者的性别、年龄和实验室生化指标均无显著差异,表明两组间具有可比性。本研究中考察了两组患者1年内MACE再入院率,结果予氯吡格雷治疗的快代谢基因组和替格瑞洛治疗的功能缺失基因组患者的MACE再入院率分别为10.81%和2.13%,提示替格瑞洛治疗1年内MACE再入院率低于氯吡格雷,与文献^[11-14]的研究结果一致。

成本分析发现,替格瑞洛的人均医疗成本大于氯吡格雷,而替格瑞洛MACE再入院率低于氯吡格雷,故有必要对其进行经济学评价。由CEA和敏感性分析结果可见,氯吡格雷的成本-效果比小于替格瑞洛($P < 0.05$),故氯吡格雷更具有经济性。本研究中的主要影响因素为成本构成中的药品费,由于患者服用的氯吡格雷为国产药,价格便宜(1.02元/片),1年的药品费为372.30元;而服用的替格瑞洛为进口原研药,价格昂贵(6.76元/片),1年的药品费为4934.80元。两组药品费相差了约13倍,导致两组人均总成本悬殊了近1倍。为评价采用国产替格瑞洛情境下的结论是否会发生逆转,本研究在情境分析中假定患者服用国产替格瑞洛(与氯吡格雷同厂家),药品单价为1.28元/片,1年的药品费为934.40元。氯吡格雷的成本-效果比为 204.04 ± 48.76 ,与替格瑞洛的 208.99 ± 45.76 无显著差异($P > 0.05$),表明基因检测指导下的个体化用药,氯吡格雷或替格瑞洛治疗均具有经济性。

洪妍等^[15]通过研究2016年全国城镇基本医疗保险参保住院患者数据库,参照PLATO试验分为替格瑞洛组(9333例)和氯吡格雷组(9291例)。结果显示,替格瑞洛组12个月人均医疗成本(除药品成本外)为20058.42元,氯吡格雷组为20948.05元,替格瑞洛相比氯吡格雷可节约除药品成本外的医疗成本889.63元。但本研究结果显示,予替格瑞洛治疗的功能缺失基因组与予氯吡格雷治疗的快代谢基因组除药品成本外的医疗成本无显著差异($P > 0.05$)。为此,本研究进行了情境分析,假设功能缺失基因组患者服用国产替格瑞洛,进一步减少两组的药品成本差异,结果发现真实世界的氯吡格雷成本-效果比小于替格瑞洛,转变为情境分析后两组的成本-效果比无显著差异($P > 0.05$),提示CEA受成本因素影响较大。姜晓黎^[16]研究显示,行PCI治疗后ST段抬高型心肌梗死的替格瑞洛组患者人均成本为757.08元,显著低于氯吡格雷组的1522.41元($P < 0.05$)。但需注意的是,该研究成本中的药品价格相差悬殊,替格瑞洛(90mg×14片,13.43元/盒)为0.96片/元,氯吡格雷(75mg×7片,20.85元/盒)为2.98片/元,价格相差约3倍,替格瑞洛的成本-效果比显著低于氯吡格雷($P < 0.05$),替格瑞洛更具有经济性。

本研究也存在一定局限性,如效果评价以1年内未发生MACE再入院率为指标,属间接观察指标,而未使用直接的临床疗效指标,不能直接评估替格瑞洛或氯吡格雷的临床治疗有效率。成本分析仅纳入直接医疗成本,未考虑非直接医疗成本和间接成本对氯吡格雷和替格瑞洛医疗成本的影响。此外,本研究需观察患者1年内发生MACE再入院情况,由于观察期较长,病例收集时间截至2022年12月,样本量有限且为单中心研究数据,可能存在较大偏倚。随着仿制药的更新迭代,药品价格波动起伏,将来有必要进行大样本量、多中心的抗血小板治疗方案的经济性再评价。

综上所述,在医疗机构基因检测可获得的条件下,以*CYP2C19*基因分型为导向的个体化用药,替格瑞洛与氯吡格雷抗血小板治疗方案的经济性相当。

参考文献

- [1] 北京高血压防治协会,中国卒中学会高血压预防与管理分会,中国老年保健协会养老与健康专业委员会等. 基层冠心病与缺血性脑卒中患管理专家共识 2022[J]. 中国心血管病研究, 2022, 20(9): 772-793.
- [2] 张凡硕,周双,刘志艳,等. 经皮冠脉介入治疗术后双联抗血小板治疗预后的影响因素分析[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(3): 296-299.
- [3] 徐建东,宋海林,吴婉静,等. 基因检测对心力衰竭患者氯吡格雷和阿司匹林的用药指导[J]. 中国药业, 2023, 32(11): 44-48.
- [4] 吴飞雪. 替格瑞洛与氯吡格雷分别联合阿司匹林用于急性