全球血友病患者健康效用值的系统综述与Meta分析Δ

冯俊超[1,2,3]*，李顺平[1,2,3]#，房云海[4]，史　钊[1,2,3]［1.山东大学齐鲁医学院公共卫生学院卫生管理与政策研究中心，济南　250012；2.国家卫生健康委员会卫生经济与政策研究重点实验室（山东大学），济南　250012；3.山东大学健康偏好研究中心，济南　250012；4.山东省血液中心山东省血友病诊疗中心，济南　250014］

中图分类号　R956　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）24-3012-08
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.24.10

摘　要　目的　系统梳理与评价全球血友病患者的健康效用值，为今后开展相关药物经济学评价和卫生技术评估提供基础数据支持。**方法**　计算机检索中国知网、万方数据、维普网、中国生物医学文献数据库、PubMed、Embase、the Cochrane Library、Scopus和Web of Science等数据库，收集血友病患者健康效用值测量的相关文献，检索时限均为建库至2023年2月。筛选文献、提取资料、评价文献质量后，采用Stata 15.1软件对健康效用值进行Meta分析。**结果**　最终纳入38篇文献，纳入研究的健康效用值最高和最低值分别为0.90和0.46，使用欧洲五维健康量表（EQ-5D）系列量表测量的研究最多（73.7%）。Meta分析结果显示，全球血友病患者的健康效用值为0.69，95%置信区间为0.65～0.74，轻、中、重型患者健康效用值分别为0.79、0.70、0.64；伴有抑制物患者的健康效用值（0.64）低于不伴有抑制物的患者（0.69）；中国患者群体健康效用值为0.55，高于伊朗患者（0.46），但低于其他发达国家。**结论**　不同国家/地区研究结果具有一定的异质性，发达国家血友病患者健康效用值高于发展中国家；随着血友病严重程度的加重，健康效用值下降趋势明显。

关键词　罕见病；血友病；健康效用值；系统评价；Meta分析

Systematic review and meta-analysis of health state utility for global patients with hemophilia

FENG Junchao[1,2,3], LI Shunping[1,2,3], FANG Yunhai[4], SHI Zhao[1,2,3][1. Center for Health Management and Policy Research, School of Public Health, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan 250012, China; 2. NHC Key Lab of Health Economics and Policy Research (Shandong University), Jinan 250012, China; 3. Center for Health Preference Research, Shandong University, Jinan 250012, China; 4. Shandong Haemophilia Treatment Center, Shandong Blood Center, Jinan 250014, China]

ABSTRACT　OBJECTIVE To systematically sort out and evaluate the health state utility of hemophiliac patients, and to provide reliable parameters for conducting pharmacoeconomic evaluation and health technology assessment. **METHODS** Retrieved from CNKI, Wanfang data, VIP, CBM, PubMed, Embase, the Cochrane Library, Scopus and Web of Science databases, relevant literature about the measurement of health state utility in hemophiliac patients was collected from the inception to February 2023. After screening literature, extracting data and evaluating the quality of literature, meta-analysis was performed for health state utility with Stata 15.1 software. **RESULTS** Thirty-eight papers were finally included, with the highest and lowest health utility values of 0.90 and 0.46, respectively. Those studies mostly adopted the EuroQol Five Dimensions Questionnaire (EQ-5D) (73.7%). Results of meta-analysis showed that health state utility of global hemophiliac patients was 0.69, 95% confidence interval was 0.65-0.74; those of patients with mild, moderate and severe hemophilia were 0.79, 0.70, and 0.64, respectively; health state utility for patients with inhibitors (0.64) was lower than that of patients without inhibitors (0.69); health state utility for the Chinese patient population was 0.55, which was higher than that of Iranian patients (0.46), but lower than those of other developed countries. **CONCLUSIONS** There is some heterogeneity in the results of the studies across countries/regions, with higher health state utility in developed countries than in developing countries. As the severity of hemophilia increases, the trend of decreasing health state utility is obvious.

KEYWORDS　rare diseases; hemophilia; health state utility; systematic evaluation; meta-analysis

Δ**基金项目** 国家自然科学基金面上项目（No.72174110）

＊**第一作者** 博士研究生。研究方向：罕见病诊疗保障与健康效用值测量。E-mail：202221015@mail.sdu.edu.cn

＃**通信作者** 教授，博士生导师。研究方向：健康偏好与健康结果测量、罕见病诊疗与保障、卫生技术评估。E-mail：lishunping@sdu.edu.cn

血友病是一种X染色体连锁的隐性遗传性出血性疾病，其所致自发性出血及相关并发症会极大地缩短患者预期寿命，严重影响患者的生命质量。根据机体缺乏的凝血因子类型，血友病可分为血友病A（缺乏凝血因子Ⅷ）和血友病B（缺乏凝血因子Ⅸ）[1]。我国的血友病患病率为（2.73～3.09）/10万，其中A型占比超过80%[2]。2018年，血友病被国家卫生健康委员会等部委联合印发的《第一批罕见病目录》收录；截至2021年，我国登记在册的血友病患者已有近两万，数量位居我国国家罕见病注册系统所有疾病首位。

基因重组凝血因子Ⅷ/Ⅸ制剂或病毒灭活的血源性凝血因子Ⅷ/Ⅸ制剂是当前血友病替代治疗的首选方案，但这种治疗方案有产生抑制物的风险，会导致替代治疗无效，加大疾病治疗难度和花费[2]。替代治疗可分为按需治疗（在出血后输注药物）和预防治疗（定期输注药物以维持患者凝血因子水平）。2017年，我国国家医保已覆盖儿童血友病患者群体的预防治疗，而成人患者群体仍以保障按需治疗为主[3]。近5年来，多款血友病治疗新药陆续在国内获批上市，包括长效凝血因子与非凝血因子类产品等；2023年，血友病基因疗法获得美国FDA批准，其在我国的相关研究也取得了突破性进展[2]。未来，随着预防治疗在我国成人患者群体中的进一步应用和血友病治疗新药的逐步上市，该领域药物经济性评价的需求巨大。

成本-效用分析是《中国药物经济学评价指南2020》优先推荐的评价方法，且在血友病治疗方案的评估中得到了广泛应用[4]。健康效用值是成本-效用分析的关键参数，是指人们对某种健康状态的偏好程度，其值一般为0～1，其中0和1分别表示最差和完美的健康状态，出现负值即表示健康状态差于死亡[5]。研究指出，健康效用值测量的准确度将直接影响药物经济学的评价结果，但目前我国血友病患者相关数据有限[6]，国内外也尚无关于血友病患者健康效用值的综述与Meta分析。基于此，本研究拟对全球血友病患者健康效用值的研究现况进行系统综述与Meta分析，以期为今后开展血友病相关治疗手段的药物经济学评价和卫生技术评估提供基础数据支持。

1　资料与方法

1.1　纳入与排除标准

本研究中，文献的纳入标准为：（1）明确报告为血友病患者；（2）报告了健康效用值。文献的排除标准为：（1）非中英文文献；（2）非原始研究，包括会议摘要、社论类和综述类文献；（3）无法获取全文的文献；（4）重复发表的文献。

1.2　文献检索策略

计算机检索中国知网、万方数据、中国生物医学文献数据库、维普网、PubMed、Embase、the Cochrane Library、Scopus和Web of Science等数据库，收集血友病患者健康效用值测量的相关文献。中英文检索词包括“血友病（hemophilia）”“健康效用值（health state utility）”“欧洲五维健康量表（EuroQol Five Dimensions Questionnaire，EQ-5D）”“六维健康调查简表（Short Form 6-Dimensions，SF-6D）”“良好适应状态质量评估量表（Quality of Well-Being Scale，QWB）”“健康效用指数（health utility index，HUI）”“时间权衡法（time trade-off，TTO）”“标准博弈法（standard gambling，SG）”“视觉模拟评分法（visual analog scale，VAS）”“离散选择实验法（discrete choice experiment，DCE）”“伴有生存时间的离散选择实验法（DCE_{TTO}）”“映射法（mapping）”等。以PubMed为例，具体检索策略见图1。检索时限为建库至2023年2月。

#1	"Hemophilia A"[Mesh] OR "Hemophilia B"[Mesh]
#2	Hemophilia[Title/Abstract] OR Haemophilia[Title/Abstract]
#3	#1 OR #2
#4	Utilities[Title/Abstract] OR Utility[Title/Abstract] OR "Health Utility"[Title/Abstract] OR "Utility index"[Title/Abstract] OR "Utility weight"[Title/Abstract] OR "Health state utility"[Title/Abstract] OR "Health related utilities"[Title/Abstract] OR Preference[Title/Abstract] OR "Cost-benefit analysis"[Title/Abstract] OR Cost-effectiveness[Title/Abstract] OR Cost-effective[Title/Abstract] OR Cost-utilization[Title/Abstract] OR "Cost Utility analysis"[Title/Abstract] OR "Cost-Utility analyses"[Title/Abstract] OR CUA[Title/Abstract] OR Time-trade-off[Title/Abstract] OR "Time trade-off"[Title/Abstract] OR TTO[Title/Abstract] OR "Standard gamble"[Title/Abstract] OR Standard-gamble[Title/Abstract] OR SG[Title/Abstract] OR "Visual analogue scale"[Title/Abstract] OR VAS[Title/Abstract] OR "Discrete choice"[Title/Abstract] OR DCE[Title/Abstract] OR "utility measure"[Title/Abstract] OR "Preference based quality of life"[Title/Abstract] OR "Best-worst scaling"[Title/Abstract] OR BWS[Title/Abstract] OR "Willingness to pay"[Title/Abstract] OR WTP[Title/Abstract]
#5	EQ-5D[Title/Abstract] OR "EuroQoL-five dimensions"[Title/Abstract] OR SF-6D[Title/Abstract] OR "Short-form six-dimensions"[Title/Abstract] OR QWB[Title/Abstract] OR "Quality of Well-Being"[Title/Abstract] OR HUI[Title/Abstract] OR "Health Utility Index Mark"[Title/Abstract] OR HUI1[Title/Abstract] OR "Health Utility Index Mark 1"[Title/Abstract] OR HUI2[Title/Abstract] OR "Health Utility Index Mark 2"[Title/Abstract] OR HUI3[Title/Abstract] OR "Health Utility Index Mark 3"[Title/Abstract] OR HSCS-PS[Title/Abstract] OR "Health Status Classification System-Preschool"[Title/Abstract] OR 15D[Title/Abstract] OR "fifteen-dimensional measure of health-related quality of life"[Title/Abstract] OR 16D[Title/Abstract] OR "Sixteen-dimensional measure of health-related quality of life"[Title/Abstract] OR 17D[Title/Abstract] OR "Seventeen-dimensional measure of health-related quality of life"[Title/Abstract] OR AQoL[Title/Abstract] OR "Assessment of Quality of Life"[Title/Abstract] OR AQoL-6D[Title/Abstract] OR "Assessment of Quality of Life 6-Dimension"[Title/Abstract] OR CHU9D[Title/Abstract] OR "Child Health Utility 9D"[Title/Abstract] OR AHUM[Title/Abstract] OR "Adolescent Health Utility Measure"[Title/Abstract] OR EQ-5D-Y[Title/Abstract] OR "EuroQol Five-Dimensional Questionnaire, Youth version"[Title/Abstract]
#6	"Quality of Life"[Title/Abstract] OR "Life Quality"[Title/Abstract] OR QOL[Title/Abstract] OR "Health-Related Quality Of Life"[Title/Abstract] OR "Health Related Quality Of Life"[Title/Abstract] OR HRQOL[Title/Abstract] OR QALY[Title/Abstract] OR "Quality-Adjusted Life Years"[Title/Abstract] OR QALE[Title/Abstract] OR QALD[Title/Abstract] OR "Quality adjusted life expectancy"[Title/Abstract]
#7	#4 OR #5
#8	#3 AND #6 AND #7

图1　PubMed的检索策略

1.3　文献筛选与资料提取

由2位研究者利用Endnote软件“背对背”进行文献筛选与核对；如有分歧，则通过讨论或与第3位更有经验的研究者协商解决。使用Excel进行文献的汇总与关键信息的提取，提取的信息包括第一作者、发表时间、国家、研究类型、疾病类型、受访者类型及数量、测量工具、

积分体系和健康效用值结果等。在干预研究中，本研究使用基线患者的健康效用值，避免了干预的影响；对于不同治疗方式，依据纳入研究的主要样本特征决定，若纳入患者多采用预防治疗，则采用预防治疗患者群体的健康效用值。

1.4 文献质量评价

采用美国医疗保健研究与质量局（the Agency for Healthcare Research and Quality，AHRQ）的横断面研究质量评价清单对纳入文献进行质量评价。该清单共包括11个条目，除第5条外，其余条目若评价为“是”记1分，“否”或“不清楚”则记0分；第5条采取反向赋分，与前述记分规则相反[7]。总分0～3分为低质量研究，4～7为中等质量研究，＞7分为高质量研究。

1.5 统计学方法

使用Stata 15.1软件进行统计分析，以健康效应值及其95%置信区间（confidence interval，CI）作为效应统计量；采用χ^2检验进行异质性检验（检验水准$\alpha=0.1$）并结合P值来判断异质性的大小，若$P\geq0.1$、$I^2\leq50\%$，即纳入研究具有较高的同质性，采用固定效应模型进行Meta分析；反之，则采用随机效应模型[8]。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初筛获取到2 422篇文献，经去重、初筛和复筛，本研究最终纳入38篇文献[9—46]，文献筛选的详细流程及结果见图2。

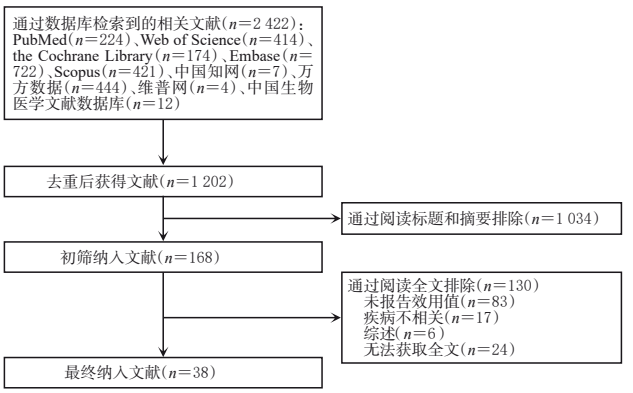


图2 文献筛选流程及结果

2.2 纳入研究的基本特征

纳入文献全部发表于英文期刊，研究地区集中于欧美发达国家，研究类型以横断面研究为主；纳入文献的健康效用值最高和最低值分别为0.90和0.46；纳入文献大多同时纳入血友病A和血友病B患者群体，也有文献关注了伴有抑制物患者；EQ-5D系列量表应用最多（73.7%，28/38）；受访群体以患者为主；5篇文献（13.2%，5/38）应用了直接测量法（SG、VAS、TTO、DCE和DCE_{TTO}）。纳入文献的质量整体较好，仅1篇研究为低质量，其余文献总分均为4～9分，中等和高等质量研究分别有30篇和7篇。纳入研究的基本特征见表1。有9篇研究报告了不同严重程度血友病患者的健康效用值，详见表2。

表1 纳入研究的基本特征及质量评价

第一作者（发表时间）	国家	研究类型	疾病类型	受访者类型	受访者例数	测量工具	积分体系	健康效用值（M或$\bar{x}\pm s$）	AHRQ评分
Djulbegovic（1996）[9]	美国	横断面	A、B	患者	29	QWB	－	HIV阳性患者0.63、HIV阴性患者0.70	4
Miners（1999）[10]	英国	横断面	A、B	患者	166	EQ-5D-3L	英国	重型患者0.66、轻中型患者0.85	6
Barr（2002）[11]	加拿大	横断面	A、B	患者	101	HUI2/3	加拿大	HUI2量表0.81±0.20、HUI3量表0.71±0.29	7
Naraine（2002）[12]	加拿大	横断面	A、B	患者、照护者、普通大众	87	SG	NA	NR	6
Gringeri（2003）[13]	意大利	队列随访	伴有抑制物	患者	52	EQ-5D-3L	英国	0.66±0.25	6
Wasserman（2005）[14]	美国	横断面	A、B	患者	128	VAS、SG	NA	NR	6
Hoots（2008）[15]	美国	临床试验	伴有抑制物	患者	22	EQ-5D-3L	英国	0.54±0.30	9
Forsyth（2015）[16]	跨国研究	队列随访	A、B	患者	675	EQ-5D-3L	美国	阿尔及利亚0.70、阿根廷0.77、加拿大0.74、中国0.71、法国0.78、德国0.77、意大利0.74、西班牙0.78、英国0.66、美国0.76	7
Cavazza（2016）[17]	跨国研究	横断面	A、B	患者、照护者	401	EQ-5D-3L*	－	保加利亚0.67±0.18、法国0.58±0.29、德国0.68±0.25、匈牙利0.78±0.21、意大利0.69±0.25、西班牙0.71±0.26、瑞典0.73±0.24	4
Fischer（2016）[18]	荷兰	横断面	A、B	患者	176	SF-6D	荷兰	0.76±0.13	7
Osooli（2017）[19]	跨国研究	横断面	A、B	患者	173	EQ-5D-3L	英国	0.80	6
Soucie（2017）[20]	美国	横断面	A	患者	1 859	EQ-5D-3L、SF-6D	美国	EQ-5D-3L量表0.78、SF-6D量表0.71	8
Witkop（2017）[21]	美国	横断面	A、B	患者	381	EQ-5D-5L	美国	0.78±0.17	6
Batt（2018）[22]	美国	横断面	A、B	患者	375	EQ-5D-5L	美国	0.80	7
Booth（2018）[23]	跨国研究	横断面	A、B	患者	1 227	EQ-5D-3L	－	A型患者0.78±0.26、B型患者0.76±0.29	7
Kempton（2018）[24]	美国	横断面	A、B	患者	381	EQ-5D-5L	美国	0.80	8
Koeberlein-Neu（2018）[25]	德国	干预对照	A、B	患者	50	EQ-5D-3L	英国	干预组基线0.68±0.24、对照组基线0.75±0.16	9
O’Hara（2018）[26]	跨国研究	队列随访	A、B	患者	515	EQ-5D-3L*	－	全样本0.77±0.27、法国0.75±0.28、德国0.90±0.12、意大利0.85±0.12、西班牙0.66±0.34、英国0.59±0.36	7
Carroll（2019）[27]	跨国研究	横断面	A、B	患者	184	EQ-5D-3L、EQ-5D-5L、SF-6D	英国	（1）法国：EQ-5D-3L量表0.69±0.28、EQ-5D-5L量表0.74±0.23、SF-6D量表0.70±0.13；（2）英国：EQ-5D-3L量表0.66±0.34、EQ-5D-5L量表0.74±0.30、SF-6D量表0.69±0.14	6

A：血友病A型；B：血友病B型；－：未报告；HIV：人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus）；NA：不适用；NR：未报告总体健康效用值，但研究依据不同健康状态和情境展示了健康效用值；*：跨国研究基于人群来源选择不同国家（地区）的积分体系。

续表1

第一作者(发表时间)	国家	研究类型	疾病类型	受访者类型	受访者例数	测量工具	积分体系	健康效用值(M或$\bar{x}\pm s$)	AHRQ评分
Davari(2019)[28]	伊朗	横断面	A	患者	37	EQ-5D-3L	—	0.46±0.23	4
Hoxer(2019)[29]	跨国研究	横断面	A,B	普通大众	600	TTO	NA	NR	6
Mahlangu(2019)[30]	跨国研究	队列随访	伴有抑制物	患者	103	EQ-5D-5L	英国	按需治疗患者0.72±0.23、预防治疗患者0.69±0.24	9
Baek(2020)[31]	韩国	横断面	A,B	患者	605	EQ-5D-3L	韩国	0.69±0.15	8
Lotfi(2020)[32]	伊朗	横断面	A	患者	120	EQ-5D-3L	伊朗	血源性凝血因子Ⅷ治疗的患者0.62、重组凝血因子Ⅷ治疗的患者0.78	3
Taylor(2020)[33]	英国	横断面	A,B	患者	78	EQ-5D-5L	英国	0.75	6
Burke(2021)[34]	美国	队列随访	B	患者	101	EQ-5D-5L	美国	0.74±0.26	7
Johnston(2021)[35]	加拿大	横断面	A	普通大众	82	TTO	NA	NR	6
O'Hara(2021)[36]	英国	横断面	A,B	患者、照护者、普通大众	2 183	DCE_{TTO}	NA	NR	7
Oldenburg(2021)[37]	跨国研究	队列随访	A	患者	94	EQ-5D-5L	英国	按需治疗患者0.80±0.10、预防治疗患者0.90±0.10	8
Xu(2021)[38]	中国	横断面	A,B	患者	875	EQ-5D-5L	中国	0.52±0.31	6
						SF-6D	英国	0.54±0.11	
Niu(2022)[39]	中国	横断面	A,B	患者	150	EQ-5D-5L	中国	0.51±0.34	5
Rodriguez-Santana(2022)[40]	跨国研究	队列随访	A,B	患者、照护者	185	EQ-5D-Y	—	0.73±0.19	7
Rodriguez-Santana(2022)[41]	跨国研究	队列随访	A,B	患者	707	EQ-5D-5L	—	0.74±0.22	7
Shaikh(2022)[42]	跨国研究	队列随访	A,B	患者	514	EQ-5D-3L	—	0.73±0.27	5
Steen(2022)[43]	跨国研究	横断面	A,B	患者	343	EQ-5D-5L	英国	0.81±0.28	6
Xu(2022)[44]	中国	横断面	A,B	患者	862	mapping	—	0.53±0.19	6
Zhang(2022)[45]	中国	横断面	A	患者	206	SF-6D	中国	0.65±0.25	7
Burke(2023)[46]	美国	队列随访	A,B	患者	292	EQ-5D-5L	英国	NR	6

表2　不同严重程度血友病患者的健康效用值

纳入研究	测量工具	轻型		中间型		重型	
		患者例数	健康效用值($\bar{x}\pm s$)	患者例数	健康效用值($\bar{x}\pm s$)	患者例数	健康效用值($\bar{x}\pm s$)
Barr(2002)[11]	HUI2	41	0.86±0.18	17	0.83±0.18	18*	0.80±0.16
	HUI3	41	0.79±0.30	17	0.73±0.25	18*	0.71±0.23
Wasserman(2005)[14]	SG	64	0.90±0.12	64	0.82±0.15	64	0.65±0.19
Fischer(2016)[18]	SF-6D	—	—	14	0.81±0.12	116	0.78±0.12
Carroll(2019)[27]	EQ-5D-3L	20	0.85±0.15	34	0.69±0.34	130	0.65±0.30
	EQ-5D-5L	20	0.87±0.15	34	0.75±0.30	130	0.72±0.25
	SF-6D	20	0.75±0.11	34	0.73±0.16	130	0.68±0.12
Hoxer(2019)[29]	TTO	600	0.80±0.21	600	0.73±0.22	600	0.67±0.25
Baek(2020)[31]	EQ-5D-3L	—	—	69	0.70±0.17	536	0.68±0.15
Xu(2021)[38]	EQ-5D-5L	238	0.69±0.23	232	0.54±0.27	405	0.41±0.33
	SF-6D	238	0.60±0.10	232	0.54±0.10	405	0.50±0.09
Niu(2022)[39]	EQ-5D-5L	—	—	73	0.56±0.30	77	0.46±0.37
Zhang(2022)[45]	SF-6D	30	0.84±0.13	59	0.67±0.21	117	0.60±0.27

*：仅纳入重型且HIV阴性患者；—：未报告。

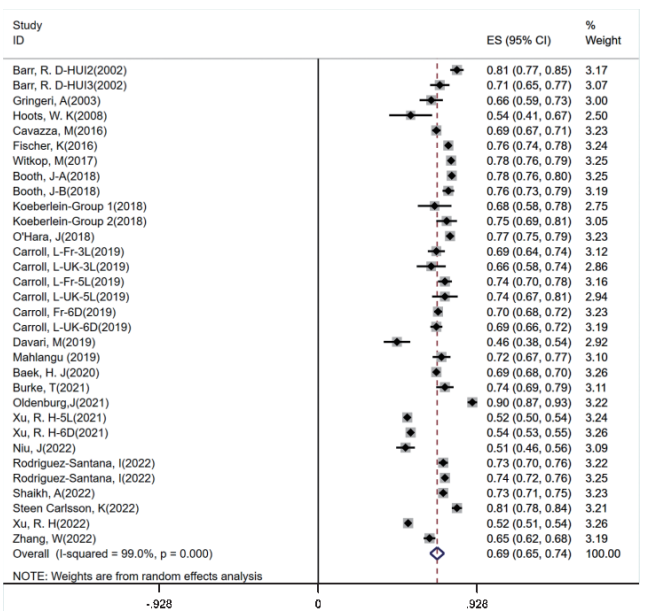


图3　血友病患者健康效用值的Meta分析森林图

2.3　Meta分析结果

2.3.1　基础分析

有23篇[11,13,15,17—18,21,23,25—28,30—31,34,37—45]文献同时报告了健康效用值的均数和标准差，各研究间有统计学异质性（χ^2=2 972.74，I^2=99.0%，P<0.001），采用随机效应模型进行Meta分析。结果（图3）显示，全球血友病患者的健康效用值为0.69，95%CI为0.65～0.74。

2.3.2　亚组分析

根据血友病患者的严重程度进行亚组分析，结果显示，随着病情的不断加重，患者的健康效用值下降趋势显著；轻、中、重型血友病患者的健康效用值（95%CI）分别为0.79（0.71，0.88）、0.70（0.63，0.77）、0.64（0.57，0.71）。结果见表3。

为明确研究的异质性来源，本研究依据血友病分型、是否伴抑制物、受访者所在国家（地区）及当地经济发展水平、测量工具类型等，对纳入文献进行亚组分析。结果表明，A型血友病患者的健康效用值（0.68）低于B型（0.71）；血友病伴抑制物患者的健康效用值（0.64）低于不伴有抑制物的患者（0.69）；中国血友病患者的健康效用值（0.55）高于伊朗患者（0.46）[18]，但低于其他发达国家；使用SF-6D量表测量的健康效用值（0.67）均低于HUI量表（0.76）和EQ-5D系列量表（0.71或0.72），使用mapping法测量的健康效用值（0.53）最低；发达国家受

表3　不同亚组血友病患者的健康效用值

亚组	子项	效应模型	研究数量	异质性检验		健康效用值
				P	I^2/%	(95%CI)
严重程度	轻型	随机	7[11,14,18,27,29,38,45]	<0.001	99.0	0.79(0.71,0.88)
	中间型	随机	9[11,14,18,27,29,31,38−39,45]	<0.001	97.7	0.70(0.63,0.77)
	重型	随机	9[11,14,18,27,29,31,38−39,45]	<0.001	99.0	0.64(0.57,0.71)
分型	A	随机	4[23,27−28,45]	<0.001	95.8	0.68(0.61,0.74)
	B	随机	3[23,27,34]	0.011	69.4	0.71(0.67,0.75)
是否伴有抑制物	是	固定	4[13,15,30−31]	0.256	26.6	0.64(0.60,0.71)
	否	随机	18[11,17−18,21,23,26−28,31,34,38−45]	<0.001	99.1	0.69(0.65,0.73)
国家	加拿大	随机	1[11]	0.004	87.7	0.76(0.66,0.86)
	意大利	随机	3[13,17,26]	<0.001	96.2	0.74(0.60,0.87)
	跨国研究	随机	7[17−18,26,40−43]	<0.001	88.2	0.74(0.72,0.77)
	中国	随机	4[38−39,44−45]	<0.001	91.9	0.55(0.52,0.58)
	法国	随机	4[17−18,26−27]	0.001	76.7	0.70(0.66,0.73)
	德国	随机	2[17,26]	<0.001	93.5	0.80(0.58,0.92)
	西班牙	固定	2[17,26]	0.314	1.3	0.69(0.67,0.74)
	英国	随机	4[17,23,26−27]	<0.001	83.0	0.72(0.67,0.76)
	美国	固定	2[21,34]	0.188	42.4	0.77(0.74,0.80)
	瑞典	−	1[17]	−	−	0.73(0.61,0.84)
	匈牙利	−	1[17]	−	−	0.78(0.73,0.83)
	伊朗	−	1[28]	−	−	0.46(0.38,0.54)
	韩国	−	1[31]	−	−	0.69(0.68,0.70)
	保加利亚	−	1[17]	−	−	0.67(0.59,0.75)
工具	HUI	随机	1[11]	0.004	87.7	0.76(0.66,0.86)
	EQ-5D-3L	随机	10[13,15,17,23,25−28,31,42]	<0.001	95.5	0.71(0.67,0.74)
	EQ-5D-5L	随机	9[21,27,30,34,37−39,41,43]	<0.001	99.2	0.72(0.64,0.80)
	SF-6D	随机	4[18,27,38,45]	<0.001	98.6	0.67(0.57,0.77)
	EQ-5D-Y	−	1[40]	−	−	0.73(0.71,0.74)
	mapping	−	1[44]	−	−	0.53(0.51,0.54)
EQ-5D-3L测量	意大利	随机	3[13,17,26]	<0.001	96.2	0.74(0.60,0.87)
	英国	随机	3[23,26−27]	0.001	82.8	0.72(0.67,0.78)
	跨国研究	随机	2[17,42]	0.020	81.4	0.71(0.67,0.75)
	西班牙	固定	2[17,26]	0.314	1.3	0.69(0.64,0.74)
	法国	随机	3[17,26−27]	<0.001	88.3	0.70(0.63,0.77)
	德国	随机	3[17,25−26]	<0.001	93.5	0.76(0.63,0.88)
	匈牙利	−	1[17]	−	−	0.78(0.73,0.83)
	保加利亚	−	1[17]	−	−	0.67(0.59,0.75)
	瑞典	−	1[17]	−	−	0.73(0.52,0.84)
	美国	−	1[15]	−	−	0.54(0.42,0.67)
	伊朗	−	1[28]	−	−	0.46(0.38,0.54)
	韩国	−	1[31]	−	−	0.69(0.68,0.70)
EQ-5D-5L测量	美国	固定	2[21,34]	0.188	42.4	0.77(0.74,0.80)
	中国	固定	2[38−39]	0.736	0	0.52(0.50,0.54)
	跨国研究	随机	4[30,37,41,43]	<0.001	93.9	0.77(0.71,0.84)
	法国	−	1[27]	−	−	0.74(0.70,0.78)
	英国	−	1[27]	−	−	0.74(0.67,0.82)
SF-6D测量	法国	固定	2[18,27]	0.638	0	0.70(0.68,0.72)
	中国	随机	2[38,45]	<0.001	97.4	0.59(0.49,0.70)
	荷兰	−	1[18]	−	−	0.76(0.74,0.78)
	英国	−	1[27]	−	−	0.69(0.66,0.73)
经济发展水平	发达国家	随机	14[11,13,17−18,21,23,26−27,31,34,40−43]	<0.001	93.6	0.73(0.71,0.75)
	发展中国家[a]	随机	6[17,28,38−39,44−45]	<0.001	90.6	0.55(0.52,0.58)

−：不适用；a：包括保加利亚、中国和伊朗。

访者的健康效用值(0.73)高于发展中国家(0.55)。为减少由于工具差造成的异质性，将不同国家研究按照主要调查工具进行分类，结果发现异质性有所降低，但仍然存在；且发达国家和发展中国家患者健康效用值的差异仍较大(表3)。

3　讨论

罕见病的健康效用值测量面临着患者样本小、疾病异质性强和结果实际应用不足等诸多挑战[47]。血友病作为罕见病的代表性病种之一，其患者健康效用值测量的国内外研究相对较多，但研究间的异质性较大。本研究对全球血友病患者的健康效用值测量结果进行了Meta分析，结果发现，全球血友病患者健康效用值(95%CI)为0.69(0.65，0.74)，轻、中、重型患者的健康效用值分别为0.79、0.70、0.64。本研究纳入文献质量较高，有望更好地服务于血友病防治与药物的经济学评价。

笔者在汇总文献时发现，我国血友病患者健康效用值测量的研究相对较晚，4篇研究[38−39,44−45]发表于2021－2022年。本研究结果显示，我国患者的健康效用值(95%CI)为0.55(0.52，0.58)，显著低于美国(0.77)、加拿大(0.76)和德国(0.80)等发达国家，提示我国血友病患者的健康相关生命质量较低，需加强血友病群体用药的保障与救助。2015年，全球血友病HERO队列研究纳入了110例中国血友病患者，其健康效用值为0.71[16]，由于该国际研究在中国的样本选取可能存在偏倚，故本研究未将其纳入不同国家的亚组Meta分析，但该研究仍提示，规范治疗情境下中国血友病患者完全能够获得较高的生命质量。预防治疗是血友病相关诊疗指南优先推荐使用的方法，既往研究也显示，有效的预防治疗可减少成人患者约60%的年出血次数和关节出血次数，并显著降低关节损伤和残疾率[48]；也有研究从临床获益、经济价值和社会价值等多个维度证实成人血友病患者进行预防治疗的优势显著[49]；美国约75%的血友病患者接受了预防治疗，英国的这一比例更是超过80%[50]。《2021中国血友病患者白皮书》调查结果显示，我国成人血友病患者的预防治疗比例仅为30%，且药物负担重是阻碍其接受预防治疗的主要因素。由此可见，我国未来仍需继续提高血友病防治药物的可及性和预防治疗的可负担性，积极推进成人的预防治疗，以提高血友病患者的生命质量。

EQ-5D-5L和SF-6D量表已在我国血友病患者群体中得以应用，并得到了相应的健康效用值，且数据具有较高的一致性[38−39,44−45]。既往研究发现，SF-6D量表对患者细微的健康变化更为敏感，而EQ-5D量表则适用于测量患者较差的疾病状态[51]，但关于二者在血友病患者中的对比研究有限，未来需要增强研究力度。此外，不同工具的亚组分析显示，不同测量工具间存在着较大差异，EQ-5D系列量表的结果一致性较高，但与HUI和SF-6D量表相比差异较大，这可能与各普适性量表测量维度和积分体系的使用有关：一方面，与EQ-5D和SF-6D量表相比，HUI量表包含视觉、听觉、言语功能、步行功能、灵活性、情绪、认知功能和疼痛8个维度，对受访者的

严重生理、心理健康状态的变化往往更敏感；另一方面，同一健康状态使用不同积分体系所得出的健康效用值存在一定差异[52]。Wang等[53]研究结果显示，在中国和日本这两个具有较强地理和文化相似性的国家中，人群健康效用值的差异依然存在。在针对中国血友病患者的健康效用值测量研究中，研究者以SF-6D量表为测量工具，分别使用了中国积分体系[45]和英国积分体系[38]，结果发现所得健康效用值并不一致。因此，在实际研究中，学者可结合研究地区血友病患者的疾病严重程度和并发症状态，选择不同的效用量表，并尽可能选择基于本国家/地区人群建立的积分体系，以提高测量的精准度。

由于直接测量法操作相对复杂且对受访者要求较高，所以在血友病健康效用值的测量研究中应用较少，本研究仅纳入了5篇国外研究[12,14,29,35—36]，国内尚未见相关报道。直接测量法可直接模拟特定疾病状态和有关治疗方案的效果，相较于普适性效用量表灵活性更强[54]。例如，Naraine等[12]在研究中使用SG法直接获取了7种不同治疗情境下血友病患者的健康效用值；Wasserman等[14]和Hoxer等[29]分别使用VAS、SG和TTO法对不同严重程度且伴有不同并发症的健康状态进行了测量。此外，基于真实世界情况下，设置不同患病和治疗的情景（vignette法），在一定程度上更能契合不同药物经济学评价模型的需要。未来我国研究者可考虑运用直接测量法或vignette法，基于我国血友病患者的不同疾病严重程度、并发症类型和常用治疗方案进行分析，进而为我国血友病防治与防治手段的药物经济学评价提供本土化的基础数据支持。但需要注意的是，目前vignette法尚无较为规范的应用指南，在实践过程中研究者须先明确真实世界情境下我国血友病患者所经历的疾病状态以及可能达到的治疗水平。

本研究存在如下局限性：由于语言限制，非中英文文献未被纳入，故可能遗漏部分灰色文献；此外，纳入的研究结果异质性也较大，结果可能存在偏倚。

综上所述，本研究通过系统综述和Meta分析可知，全球血友病患者健康效用值为0.69，轻、中、重型患者的健康效用值分别为0.79、0.70和0.64，可为开展血友病相关治疗方案的成本-效用分析提供健康效用值数据。由于目前国内研究全部为横断面调查，测量方法均为间接测量法，建议今后可基于队列研究进行全国多中心的分层抽样调查，有条件的可使用vignette法测量，从而获取更加准确、有效的健康效用值；同时，本Meta分析的异质性较高，在实际应用过程中相关学者应考虑对效用值进行敏感性分析，以提高模型的准确性。

参考文献

[1] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组，中国血友病协作组. 血友病治疗中国指南：2020年版[J]. 中华血液学杂志，2020，41(4)：265-271.
Thrombosis and Hemostasis Group，Chinese Society of Hematology，Chinese Medical Association/Hemophilia Treatment Center Collaborative Network of China. Chinese guidelines on the treatment of hemophilia：version 2020[J]. Chin J Hematol，2020，41(4)：265-271.

[2] 薛峰，戴菁，陈丽霞，等. 中国血友病诊治报告2023[J]. 诊断学理论与实践，2023，22(2)：89-115.
XUE F，DAI J，CHEN L X，et al. Report on diagnosis and treatment of hemophilia in China 2023[J]. J Diagn Concepts Pract，2023，22(2)：89-115.

[3] 李常印，殷玉如. 罕见病医疗保障机制研究：以血友病为例[J]. 中国医疗保险，2023(7)：104-110.
LI C Y，YIN Y R. Study on medical security mechanism of rare diseases：a case study of hemophilia[J]. China Health Insur，2023(7)：104-110.

[4] 刘国恩. 中国药物经济学评价指南2020[M]. 北京：中国市场出版社，2020：43-47.
LIU G E. China guidelines for pharmacoeconomic evaluations 2020[M]. Beijing：China Market Press，2020：43-47.

[5] TORRANCE G W. Utility approach to measuring health-related quality of life[J]. J Chronic Dis，1987，40(6)：593-603.

[6] 张瑶，马爱霞. 重组人凝血因子Ⅷ的小剂量预防方案对比按需治疗方案用于中国A型血友病患者的成本-效用分析[J]. 中国药物经济学，2021，16(7)：62-66.
ZHANG Y，MA A X. Cost-utility analysis of low-dose prophylaxis vs on-demand treatment of recombinant human coagulation factor Ⅷ for Chinese patients with type A hemophilia[J]. China J Pharm Econ，2021，16(7)：62-66.

[7] 曾宪涛，刘慧，陈曦，等. Meta分析系列之四：观察性研究的质量评价工具[J]. 中国循证心血管医学杂志，2012，4(4)：297-299.
ZENG X T，LIU H，CHEN X，et al. Meta-analysis series Ⅳ：quality evaluation tools for observational research[J]. Chin J Evid Based Cardiovasc Med，2012，4(4)：297-299.

[8] 张天嵩，董圣杰，周支瑞. 高级Meta分析方法：基于Stata实现[M]. 上海：复旦大学出版社，2015：112-128.
ZHANG T S，DONG S J，ZHOU Z R. Advanced meta-analysis in Stata[M]. Shanghai：Fudan University Press，2015：112-128.

[9] DJULBEGOVIC B，GOLDSMITH G，VAUGHN D，et al. Comparison of the quality of life between HIV-positive haemophilia patients and HIV-negative haemophilia patients[J]. Haemophilia，1996，2(3)：166-172.

[10] MINERS A H，SABIN C A，TOLLEY K H，et al. Assessing health-related quality-of-life in individuals with haemophilia[J]. Haemophilia，1999，5(6)：378-385.

[11] BARR R D，SALEH M，FURLONG W，et al. Health status and health-related quality of life associated with hemophilia[J]. Am J Hematol，2002，71(3)：152-160.

[12] NARAINE V S, RISEBROUGH N A, OH P, et al. Health-related quality-of-life treatments for severe haemophilia: utility measurements using the Standard Gamble technique [J]. Haemophilia, 2002, 8(2): 112-120.

[13] GRINGERI A, MANTOVANI L G, SCALONE L, et al. Cost of care and quality of life for patients with hemophilia complicated by inhibitors: the COCIS Study Group [J]. Blood, 2003, 102(7): 2358-2363.

[14] WASSERMAN J, ADAY L A, BEGLEY C E, et al. Measuring health state preferences for hemophilia: development of a disease-specific utility instrument[J]. Haemophilia, 2005, 11(1): 49-57.

[15] HOOTS W K, EBBESEN L S, KONKLE B A, et al. Secondary prophylaxis with recombinant activated factor Ⅶ improves health-related quality of life of haemophilia patients with inhibitors[J]. Haemophilia, 2008, 14 (3): 466-475.

[16] FORSYTH A L, WITKOP M, LAMBING A, et al. Associations of quality of life, pain, and self-reported arthritis with age, employment, bleed rate, and utilization of hemophilia treatment center and health care provider services: results in adults with hemophilia in the HERO study[J]. Patient Prefer Adherence, 2015, 9: 1549-1560.

[17] CAVAZZA M, KODRA Y, ARMENI P, et al. Social/economic costs and quality of life in patients with haemophilia in Europe[J]. Eur J Health Econ, 2016, 17 (Suppl 1): 53-65.

[18] FISCHER K, KLEIJN P D, NEGRIER C, et al. The association of haemophilic arthropathy with health-related quality of life: a post hoc analysis[J]. Haemophilia, 2016, 22(6): 833-840.

[19] OSOOLI M, STEEN CARLSSON K, BAGHAEI F, et al. The association between health utility and joint status among people with severe haemophilia A: findings from the KAPPA register[J]. Haemophilia, 2017, 23(3): e180-e187.

[20] SOUCIE J M, GROSSE S D, SIDDIQI A E, et al. The effects of joint disease, inhibitors and other complications on health-related quality of life among males with severe haemophilia A in the United States[J]. Haemophilia, 2017, 23(4): e287-e293.

[21] WITKOP M, NEFF A, BUCKNER T W, et al. Self-reported prevalence, description and management of pain in adults with haemophilia: methods, demographics and results from the pain, functional impairment, and quality of life(P-FiQ)study[J]. Haemophilia, 2017, 23(4): 556-565.

[22] BATT K, BOGGIO L, NEFF A, et al. Patient-reported outcomes and joint status across subgroups of US adults with hemophilia with varying characteristics: results from the Pain, Functional Impairment, and Quality of Life(P-FiQ) study[J]. Eur J Haematol, 2018, 100(Suppl 1): 14-24.

[23] BOOTH J, OLADAPO A, WALSH S, et al. Real-world comparative analysis of bleeding complications and health-related quality of life in patients with haemophilia A and haemophilia B[J]. Haemophilia, 2018, 24(5): e322-e327.

[24] KEMPTON C L, RECHT M, NEFF A, et al. Impact of pain and functional impairment in US adults with haemophilia: patient-reported outcomes and musculoskeletal evaluation in the pain, functional impairment and quality of life (P-FiQ) study[J]. Haemophilia, 2018, 24 (2): 261-270.

[25] KOEBERLEIN-NEU J, RUNKEL B, HILBERG T. Cost-utility of a six-month programmed sports therapy(PST)in patients with haemophilia[J]. Haemophilia, 2018, 24(3): 385-394.

[26] O'HARA J, WALSH S, CAMP C, et al. The impact of severe haemophilia and the presence of target joints on health-related quality-of-life[J]. Health Qual Life Outcomes, 2018, 16(1): 84.

[27] CARROLL L, BENSON G, LAMBERT J, et al. Real-world utilities and health-related quality-of-life data in hemophilia patients in France and the United Kingdom[J]. Patient Prefer Adherence, 2019, 13: 941-957.

[28] DAVARI M, GHARIBNASERI Z, RAVANBOD R, et al. Health status and quality of life in patients with severe hemophilia A: a cross-sectional survey[J]. Hematol Rep, 2019, 11(2): 7894.

[29] HOXER C S, ZAK M, BENMEDJAHED K, et al. Utility valuation of health states for haemophilia and related complications in Europe and in the United States[J]. Haemophilia, 2019, 25(1): 92-100.

[30] MAHLANGU J, OLDENBURG J, CALLAGHAN M U, et al. Health-related quality of life and health status in persons with haemophilia A with inhibitors: a prospective, multicentre, non-interventional study (NIS) [J]. Haemophilia, 2019, 25(3): 382-391.

[31] BAEK H J, PARK Y S, YOO K Y, et al. Health-related quality of life of moderate and severe haemophilia patients: results of the haemophilia-specific quality of life index in Korea[J]. PLoS One, 2020, 15(9): e0238686.

[32] LOTFI F, TALEBIANPOUR H, KESHAVARZ K, et al. Cost-utility analysis of factor Ⅷ diet therapies prepared using blood plasma vs. recombinant technique for patients with hemophilia A[J]. Daru, 2020, 28(1): 287-293.

[33] TAYLOR S, ROOM J, BARKER K. Physical activity levels in men with haemophilia: a single centre UK survey [J]. Haemophilia, 2020, 26(4): 718-725.

[34] BURKE T, ASGHAR S, O'HARA J, et al. Clinical, humanistic, and economic burden of severe hemophilia B in the United States: results from the CHESS US and CHESS US+ population surveys[J]. Orphanet J Rare Dis,

2021,16(1):143.
[35] JOHNSTON K, STOFFMAN J M, MICKLE A T, et al. Preferences and health-related quality-of-life related to disease and treatment features for patients with hemophilia A in a Canadian general population sample[J]. Patient Prefer Adherence,2021,15:1407-1417.
[36] O'HARA J, MARTIN A P, NUGENT D, et al. Evidence of a disability paradox in patient-reported outcomes in haemophilia[J]. Haemophilia,2021,27(2):245-252.
[37] OLDENBURG J, TRAN H, PEYVANDI F, et al. Health-related quality of life and health status in adolescent and adult people with haemophilia A without factor Ⅷ inhibitors:a non-interventional study[J]. Haemophilia,2021,27(3):398-407.
[38] XU R H, DONG D, LUO N, et al. Evaluating the psychometric properties of the EQ-5D-5L and SF-6D among patients with haemophilia[J]. Eur J Health Econ, 2021, 22(4):547-557.
[39] NIU J Y, NING L W, ZHANG Q, et al. Health-related quality of life of patients with haemophilia: a cross-sectional survey in the Northeast of China[J]. BMJ Open, 2022,12(2):e056668.
[40] RODRIGUEZ-SANTANA I, DASMAHAPATRA P, BURKE T, et al. Health-related quality of life, direct medical and societal costs among children with moderate or severe haemophilia in Europe:multivariable models of the CHESS-PAEDs study[J]. Orphanet J Rare Dis, 2022, 17(1):150.
[41] RODRIGUEZ-SANTANA I, DASMAHAPATRA P, BURKE T, et al. Differential humanistic and economic burden of mild, moderate and severe haemophilia in European adults:a regression analysis of the CHESS Ⅱ study[J]. Orphanet J Rare Dis,2022,17(1):148.
[42] SHAIKH A, PEDRA G, CAWSON M, et al. Examining the impact of haemophilia treatment on health-related quality of life[J]. Haemophilia,2022,28(5):796-805.
[43] STEEN CARLSSON K, WINDING B, ASTERMARK J, et al. Pain, depression and anxiety in people with haemophilia from three Nordic countries:cross-sectional survey data from the MIND study[J]. Haemophilia,2022,28(4):557-567.
[44] XU R H, DONG D, LUO N, et al. Mapping the haem-A-QoL to the EQ-5D-5L in patients with hemophilia[J]. Qual Life Res,2022,31(5):1533-1544.
[45] ZHANG W H, XIE S T, XUE F, et al. Health-related quality of life among adults with haemophilia in China: a comparison with age-matched general population[J]. Haemophilia,2022,28(5):776-783.
[46] BURKE T, RODRIGUEZ-SANTANA I, CHOWDARY P, et al. Humanistic burden of problem joints for children and adults with haemophilia[J]. Haemophilia, 2023, 29(2):608-618.
[47] BENJAMIN K, VERNON M K, PATRICK D L, et al. Patient-reported outcome and observer-reported outcome assessment in rare disease clinical trials:an ISPOR COA emerging good practices task force report[J]. Value Health,2017,20(7):838-855.
[48] 连小赟,李魁星,华宝来,等.北京地区单中心成人重型血友病A患者的三级预防治疗[J].中国医学科学院学报,2015,37(4):398-401.
LIAN X Y, LI K X, HUA B L, et al. Low-dose tertiary prophylactic therapy for severe haemophilia A adults in A single medical center in Beijing area[J]. Acta Acad Med Sin,2015,37(4):398-401.
[49] 林艾灵,谭宝滢,宣建伟,等.成人血友病A患者预防治疗的多维度价值综述[J].中国卫生经济,2023,42(4):61-64.
LIN A L, TAN B Y, XUAN J W, et al. A review on the multidimensional value of prophylactic treatment in adult hemophilia A patients[J]. Chin Health Econ,2023,42(4):61-64.
[50] MANCO-JOHNSON M J, SOUCIE J M, GILL J C. Prophylaxis usage, bleeding rates, and joint outcomes of hemophilia, 1999 to 2010:a surveillance project[J]. Blood, 2017,129(17):2368-2374.
[51] 吴洁琪,曹林林,孙利华.EQ-5D和SF-6D测量同期健康效用值的比较研究[J].卫生经济研究,2020,37(2):42-45.
WU J Q, CAO L L, SUN L H. Comparative study of EQ-5D and SF-6D in measuring health utility value over the same period[J]. Health Econ Res,2020,37(2):42-45.
[52] 李顺平,吴晶,陈钢.多属性健康效用量表研制与应用述评[J].中国卫生经济,2020,39(10):5-8.
LI S P, WU J, CHEN G. Review of development and application of multi-attribute utility instruments[J]. Chin Health Econ,2020,39(10):5-8.
[53] WANG H, CAO C Q, GUO C H, et al. An evaluation of EQ-5D-3L health utility scores using five country-specific tariffs in a rural population aged 45-69 years in Hua county, Henan Province, China[J]. Health Qual Life Outcomes,2020,18(1):228.
[54] 李顺平,窦蕾,房云海.中国血友病药物经济学评价研究的现状与展望[J].罕见病研究,2022,1(4):468-473.
LI S P, DOU L, FANG Y H. Current situation and prospect of pharmacoeconomic evaluation of hemophilia in China[J]. J Rare Dis,2022,1(4):468-473.

(收稿日期:2023-07-24 修回日期:2023-11-23)
(编辑:孙 冰)