【药物评价】

卡泊芬净治疗老年侵袭性真菌感染的循证药物经济学评价

徐小菊，尤 越，陈 明，范国荣*
（上海交通大学附属第一人民医院临床药学科，上海 200080）

摘要：目的 系统评价卡泊芬净治疗老年侵袭性真菌感染（invasive fungal infection，IFI）的有效性、安全性与经济性，为临床治疗提供循证参考。**方法** 计算机检索 PubMed、Cochrane 图书馆、Embase、CNKI、中国期刊全文数据库、VIP 及万方数据库等，收集卡泊芬净治疗老年 IFI 的随机对照试验（randomized controlled trials，RCT），对符合纳入标准的文献进行资料提取，并采用改良 Jadad 量表评价纳入文献的质量，采用 RevMan 5.3 软件对临床总有效率和药品不良反应发生率进行 meta 分析，采用成本 - 效果分析方法进行经济学评价，并进行单因素敏感性分析和概率敏感性分析。**结果** 共纳入 6 项 RCT，合计 551 例患者。meta 分析结果显示，试验组（卡泊芬净组）患者总有效率显著高于对照组（其他药物组），差异有统计学意义［*OR* = 2.54，95%*CI*（1.75，3.69），*P* < 0.001］；两组患者药品不良反应发生率比较差异无统计学意义［*OR* = 0.43，95%*CI*（0.16，1.17），*P* = 0.10］。药物经济学评价结果显示，卡泊芬净的临床有效率最高，但是成本也较高。卡泊芬净的经济性始终优于两性霉素 B 脂质体，相对于伊曲康唑、伏立康唑与两性霉素 B 增加的成本也在可接受范围内。**结论** 卡泊芬净治疗老年 IFI 的有效性、安全性与经济性均较好。但此结论有待更多大样本、高质量、多中心的 RCT 进一步验证。

关键词：卡泊芬净；侵袭性真菌感染；老年患者；meta分析；药物经济学
中图分类号：R956 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）01-0062-08
DOI：10.13683/j.wph.2022.01.012

Evidence-based pharmacoeconomic evaluation of caspofungin in the treatment of elderly patients with invasive fungal infection

XU Xiaoju, YOU Yue, CHEN Ming, FAN Guorong*
（*Department of Clinical Pharmacy, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China*）

Abstract: ***Objective*** To systematically evaluate the effectiveness, safety and economy of capofungin in the treatment of elderly invasive fungal infection（IFI）, and to provide evidence-based reference for clinical treatment. ***Methods*** Computer search of PubMed, Cochrane Library, Embase, CNKI, Chinese Journal Full-text Database, VIP and Wanfang Database, etc., collect randomized controlled trials（RCT）of caspofungin in the treatment of elderly IFI, and extract data from literature that meets the inclusion criteria. The modified Jadad scale was used to evaluate the quality of the included literature, the RevMan 5.3 software was used to conduct meta-analysis of the total clinical effectiveness and the incidence of adverse drug reactions, the cost-effectiveness analysis method was used to conduct economic evaluation, and the single-factor sensitivity analysis and Probability sensitivity analysis. ***Results*** A total of 6 RCTs were included, with a total of 551 patients. The results of meta-analysis showed that the total effective rate of patients in the experimental group（caspofungin group）was significantly higher than that of the control group（other drug groups）, and the difference was statistically significant［*OR* = 2.54, 95% *CI*（1.75, 3.69）, *P* < 0.001］; There was no significant difference in the incidence of adverse drug reactions between the two groups of patients［*OR* = 0.43, 95%*CI*（0.16, 1.17）, *P* = 0.10］. The pharmacoeconomic evaluation results showed that

收稿日期：2021-09-07；**修回日期：**2021-12-16
作者简介：徐小菊，主管药师，研究方向：医院药学。
通信作者：范国荣，教授，博士生导师，主任药师，研究方向：临床药学和临床药代动力学研究。

caspofungin had the highest clinical effectiveness, but the cost is also higher. Caspofungin was always more economical than amphotericin B liposomes, and the increased cost relative to itraconazole, voriconazole and amphotericin B was also within an acceptable range. ***Conclusion*** Caspofungin is effective, safe and economical in the treatment of elderly IFI. However, this conclusion needs to be further verified by more large-sample, high-quality, multi-center RCTs.

Key words: caspofungin; invasive fungal infection; elderly patients; meta-analysis; pharmacoeconomics

侵袭性真菌感染（invasive fungal infection，IFI）是指真菌侵袭人体，进入器官血液内生长繁殖，使患者产生炎症感染并出现器官受损等症状的疾病[1]。随着抗菌药的大量应用与插管、移植等侵入操作的不断增多，IFI 的发病率也不断上升[2]。特别是对于老年患者，药物吸收代谢受到身体器官老化的影响，同时又合并糖尿病、慢性阻塞性肺疾病等多种基础疾病，这就使病情变得更加严重、复杂，对其治疗药物的选择就显得格外关键。

针对 IFI 进行的药物治疗，使用较多的有多烯类和三唑类等。但此类药物都有一定问题，主要为不良反应和耐药性等[3-4]。卡泊芬净作为新型的棘白菌素类药物，主要是通过抑制细胞壁糖苷合成酶达到抗真菌的治疗目的[5]。但由于其价格较为昂贵，而老年患者收入相对固定，这就对其正常使用产生了一定的限制。本研究就卡泊芬净对比其他药物治疗老年 IFI 的临床疗效、安全性与经济性进行评估，以期给患者的合理用药提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 文献收集

计算机检索 PubMed、Cochrane 图书馆、Embase、CNKI、中国期刊全文数据库、VIP、万方数据库等，检索时限为建库起至 2021 年 5 月。中文检索词为“卡泊芬净”、“老年”、“侵袭性真菌感染”、“真菌感染”等，英文检索词为“caspofungin”、“elderly”、“invasive fungal infection”、“IFI”、“fungal infection”等。

文献纳入标准：①研究类型为随机对照试验（randomized controlled trials，RCT）。②研究对象为老年 IFI 患者。③干预措施：试验组采用卡泊芬净注射剂静脉给药，对照组选用其他抗真菌药品静脉给药；结局指标为总有效率和药品不良反应（adverse drug reactions，ADR）发生率。排除标准为重复发表的文献、临床数据不完整的文献以及与研究目的不相符的文献。

1.2 文献质量评价

根据 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 提供的偏倚风险评估工具，对纳入的研究进行质量评价[6]。同时，使用改良 Jadad 量表进行评价[7]。由两位研究者独立按照纳入与排除标准对文献进行筛选后交叉核对，若遇分歧通过讨论或由第 3 位研究者协助裁定。提取资料包括：①第一作者及其发表年份。②患者例数、性别、年龄。③干预措施、疗程、结局指标等。

1.3 统计学方法

采用 Rev Man 5.3 软件进行 meta 分析，使用倒漏斗图、Begg's 检验、Egger's 检验对纳入研究的文献进行发表偏倚分析[8]。结局指标采用比值比（*OR*）及 95％置信区间（*CI*）表示。若各研究间无统计学异质性（$P > 0.05$，$I^2 < 50\%$），采用固定效应模型进行分析；反之，则采用随机效应模型进行分析[9]。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.4 经济学分析

本研究采用决策树模型评价 5 种抗真菌药物短期内的经济性。考虑到药品价格、疗效的变动对药物经济学评价结果的影响，本研究对结果进行单因素敏感性分析和概率敏感性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果与纳入研究基本信息

初检共获得 1 074 篇文献，其中中文文献 896 篇，英文文献 178 篇，文献筛选流程见图 1。按纳入与排

除标准剔除文献后，最终纳入文献 6 篇[10-15]，共计 551 例患者，其中试验组 274 例，对照组 277 例。6 项研究中，对照组有 3 项[13-15]采用两性霉素 B，1 项[10]采用两性霉素 B 脂质体，1 项[11]采用伊曲康唑，1 项[12]采用伏立康唑，纳入研究基本信息见表 1。

2.2 纳入文献质量评价结果

所有研究[10-15]均为 RCT；1 项研究[15]为双盲随机对照试验；其余 5 项中，2 项研究[11-12]采用了随机数字表，均未提及分配隐藏及是否采用盲法，均不清楚是否存在其他偏倚来源。Cochrane 系统评价偏倚风险评估结果如图 2、图 3，纳入研究的改良 Jadad 评分结果见表 1。

2.3 meta 分析结果

2.3.1 总有效率

6 项研究[10-15]显示了卡泊芬净对比其他治疗方案的总有效率，各研究间无统计学异质性（$P = 0.41$，$I^2 = 1\%$），使用固定效应模型进行 meta 分析，结果见表 2。meta 分析结果显示，试验组（卡泊芬净组）患者总有效率显著高于对照组（其他药物组），差异具有统计学意义［$OR = 2.54$，95%CI(1.75，3.69)］。

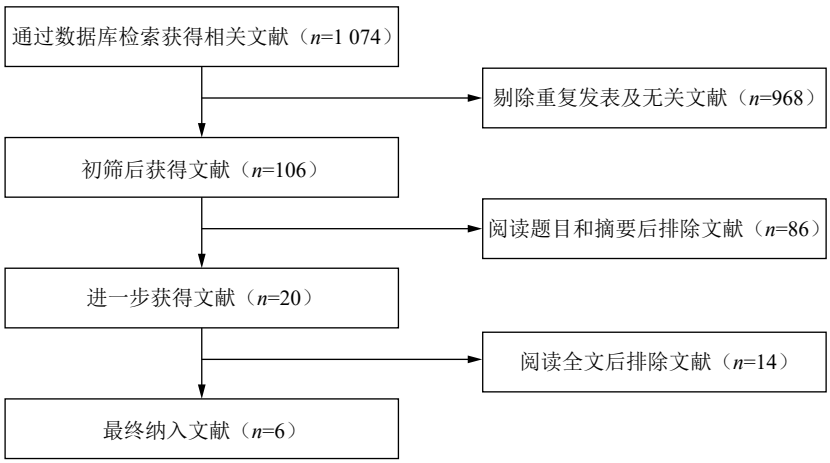


图 1 文献筛选流程图

Figure 1 Flow chart of literature screening

表 1 纳入研究基本信息

Table 1 General information of included studies

作者	试验组/对照组	男/女	年龄/岁	干预措施		疗程/周	结局指标	Jadad评分/分
				试验组	对照组			
武红红 2015[2]	40/40	43/37	67.6±3.1	卡泊芬净首剂70 mg，第二天起50 mg qd	两性霉素 B脂质体，3 mg·kg^{-1} qd	临床症状消失后5 d或疗程达14 d	①②	4
冯静 2018[3]	35/35	41/29	62.7±2.1	卡泊芬净首剂70 mg，第二天起50 mg qd	伊曲康唑250 mg bid，2 d后减至200 mg qd	10-12 d	①②	5
刘燕好 2016[4]	50/50	54/46	71±11	卡泊芬净首剂70 mg，第二天起50 mg qd	伏立康唑首日400 mg，之后200 mg qd	14 d	①	5
王艳红 2008[5]	63/73	-	86.1±7.0	卡泊芬净首剂70 mg，第二天起50 mg qd	两性霉素B 1～5 mg，逐渐增至0.6～0.7 mg·kg^{-1} qd	体温正常后5 d或者疗程达14 d	①	3
唐玉华 2013[6]	46/46	50/42	71.3±6.7	卡泊芬净首剂70 mg，第二天起50 mg qd	两性霉素B 1～5 mg，逐渐增至0.6～0.8 mg·kg^{-1} qd	患者体温恢复正常后9 d	①	3
Dinubile M 2008[7]	40/33	-	67.6±3.1	卡泊芬净首剂70 mg，第二天起50 mg qd	两性霉素B，0.6～0.8 mg·kg^{-1} qd	14 d	①②	6

注：“—”表示无相关数据

Note：“—”stands for no data available

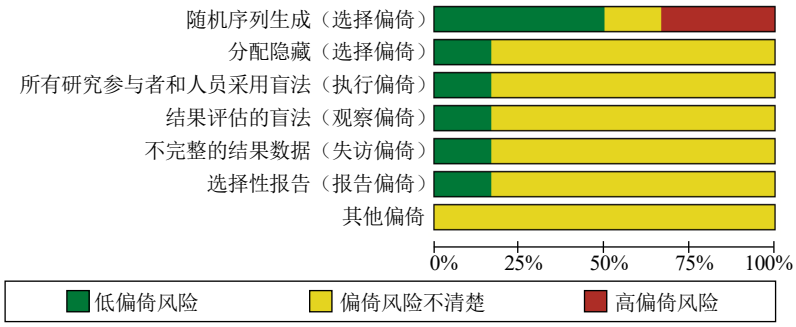


图 2　偏倚风险条形图

Figue 2　Bar graph of bias risk

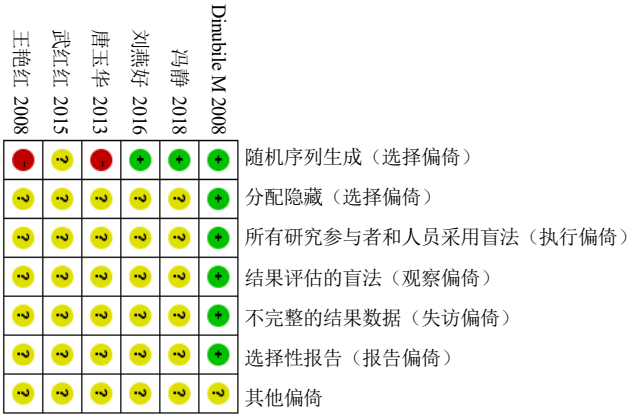


图 3　偏倚风险图

Figue 3　Bias risk graph

对使用两性霉素 B 作为对照组的 3 项研究[13-15]进行亚组分析，各研究间无统计学异质性（$P = 0.27$，$I^2 = 23\%$），使用固定效应模型进行 meta 分析，结果见表 3。meta 分析结果显示，试验组（卡泊芬净组）患者总有效率显著高于对照组（两性霉素 B 组），差异具有统计学意义［$OR = 3.00$，95%CI(1.75，5.15)］。

2.3.2　药品不良反应（ADR）发生率

3 项研究[10,11,15]报道了 ADR 发生率，各研究间有统计学异质性（$P = 0.05$，$I^2 = 67\%$），采用随机效应模型进行 meta 分析，结果见表 4。meta 分析结

表 2　两组患者总有效率的 meta 分析结果

Table 2　Meta-analysis result of total response rate in 2 groups

研究指标	纳入研究数	异质性	效应模型	*OR*(95%*CI*)	*P*值
总有效率	6[10-15]	P =0.41，I^2 =1%	固定效应模型	2.54(1.75,3.69)	P<0.001

表 3　两性霉素 B 亚组总有效率的 meta 分析结果

Table 3　Meta-analysis result of total response rate of amphotericin subgroup B

研究指标	纳入研究数	异质性	效应模型	*OR*(95%*CI*)	*P*值
总有效率	3[13-15]	P =0.27，I^2 =23%	固定效应模型	3.00(1.75,5.15)	P<0.001

表 4　两组患者 ADR 发生率的 meta 分析结果

Table 4　Meta-analysis result of the incidence of ADR in 2 groups

研究指标	纳入研究数	异质性	效应模型	*OR*(95%CI)	*P*值
ADR发生率	3[10,11,15]	P =0.05，I^2 =67%	随机效应模型	0.43(0.16,1.17)	P=0.10

果显示，两组患者 ADR 发生率比较，差异无统计学意义［*OR* = 0.43，95% *CI*(0.16，1.17)］。

2.3.3 发表偏倚分析

以总有效率为指标，采用倒漏斗图、Begg's 检验、Egger's 检验进行发表偏倚分析，详见图 4 ～图 6。如图所示，倒漏斗图各点均在图形范围内且左右分布基本对称，提示本研究存在发表偏倚的可能性较小。Begg's 检验、Egger's 检验的 *P* 值分别为：$P_{(Begg's)}$ = 0.452、$P_{(Egger's)}$ = 0.262，提示本研究未发现明显发表偏倚。

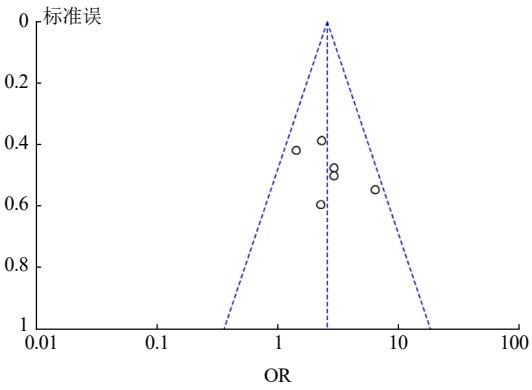


图 4 总有效率的倒漏斗图

Figure 4 Inverted funnel plot of total response rate

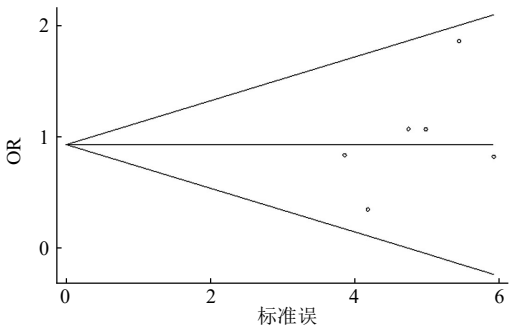


图 5 总有效率的Begg's检验图

Figure 5 Begg's publication bias plot of total response rate

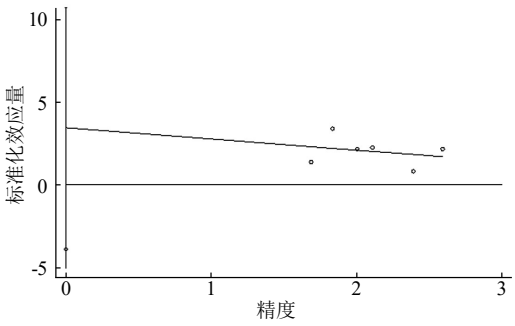


图 6 总有效率的Egger's检验图

Figure 6 Egger's publication bias plot of total response rate

2.4 药物经济学评价结果

2.4.1 成本数据

在药物经济学的评价中，成本的定义与评价的角度直接相关，一般包括药物治疗成本和相关医疗服务成本[16]。本研究选用医疗保健系统角度，成本仅计入直接医疗成本。在本次研究中假设各项医疗服务成本诸如护理费、床位费等，各组基本一致。因此，本研究纳入的成本为药品成本，根据药品成本＝药品单价 × 单次药品剂量 × 每日用药次数 × 疗程，计算药品成本。评估本次研究的 6 项 RCT，

表 5 药品价格及治疗总费用

Table 5 Drug prices and total costs of treatments

药品名称	生产厂商	规格/价格	总费用/元
卡泊芬净	默沙东制药	70 mg/2 035.31元 50 mg/1 509.13元	21 654
两性霉素 B脂质体	上海新亚药业有限公司	10 mg/126.08元	25 594.24
伊曲康唑	意大利GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.	25 ml:0.25 g/807.19元	12 915.04
伏立康唑	丽珠集团丽珠制药厂	0.1g/178.00元	5 340
两性霉素B	华北制药股份有限公司	25 mg/42.00元	966

疗程选取 14 d 为计量数据。根据药品价格“315”网站（https://www.315jiage.cn）的公示价格，结合所纳入文献中关于药品生产厂家与规格的说明，得到各种用药方案所需总费用，详见表 5。

2.4.2 成本 - 效果分析

通过纳入研究的有效率得到各组药物效果数据，若纳入研究超过 1 项，则采用其加权平均有效率。本次研究根据疗效及药品成本进行药物经济学评价，详见表 6。由表 6 可知，卡泊芬净的效果最好，但成本较高。两性霉素 B 相较于伏立康唑、两性霉素 B 脂质体与伊曲康唑，成本更低，效果更好，经济性更好。同样可知，伏立康唑的经济性优于两性霉素 B 脂质体与伊曲康唑；卡泊芬净的经济性优于两性霉素 B 脂质体。卡泊芬净相对于其他三种药物（伊曲康唑、伏立康唑与两性霉素 B），成本更高，效果更好，增量成本 - 效果比（ICER）分别为 29 513.54 元（伊曲康唑）、130 825.98 元（伏立康唑）与 192 446.51 元（两性霉素 B）。根据世界卫生组织关于药物经济学评价的推荐意见，支付意愿（willingness to pay，WTP）阈值取本国 GDP 的 3 倍 [17]。若 ICER ＜人均 GDP，增加的成本完全值得；人均 GDP ＜ ICER ＜ 3 倍人均 GDP，增加的成本可接受；ICER ＞ 3 倍人均 GDP，增加的成本不值得。根据国家统计局发布的 2020 年国民经济和社会发展统计公报显示，2020 年全国人均 GDP 为 72 447 元 [18]。故卡泊芬净相对于伊曲康唑增加的成本完全可接受，相对于伏立康唑与两性霉素 B 增加的成本也在可接受范围内。

2.4.3 单因素敏感性分析

为考察上述结果的稳定性，本研究进行了单因素敏感性分析。假设药价上下浮动 20%，有效率上下浮动 5%，得出各组成本 - 效果比，详见表 7。敏感性分析结果显示，研究结果总体稳定。单因素敏感性分析结果与基础分析结果基本一致，说明基础分析结果较为稳健。

2.4.4 概率敏感性分析

根据药物经济学中概率敏感性分析的相关指导意见 [19]，临床有效率参数服从 β 分布，成本参数服从 γ 分布，使用 Tree Age Pro2011 软件进行 1 000 次二阶蒙特 · 卡罗模拟得出成本 - 效果可接受曲线，详见图 7。由图 7 可知，5 种治疗方案中，伊曲康唑和

表 6 临床有效率的成本 - 效果分析结果

Table 6 Cost-effectiveness analysis results of clinical response rate

干预措施	成本（C）/ 元	效果（E）	成本-效果比（C/E）	卡泊芬净相对于其他药物的增量成本-效果比（△C/△E）
卡泊芬净	21 654	0.72	29 879.95	–
两性霉素 B脂质体	25 594.24	0.48	53 882.61	–
伊曲康唑	12 915.04	0.43	30 133.08	29 513.54
伏立康唑	5 340	0.60	8 900.00	130 825.98
两性霉素B	966	0.62	1 565.13	192 446.51

表 7 单因素敏感性分析结果

Table 7 Results of single factor sensitivity analysis

干预措施	成本效果比（C/E）			
	药品价格下调20%	药品价格上升20%	有效率上升5%	有效率下降5%
卡泊芬净	23 903.96	35 855.94	28 457.10	31 452.58
两性霉素 B脂质体	43 106.09	64 659.13	51 316.77	56 718.54
伊曲康唑	24 106.47	36 159.70	28 698.18	31 719.04
伏立康唑	7 120.00	10 680.00	8 476.19	9 368.42
两性霉素B	1 252.11	1 878.16	1 490.60	1 647.51

两性霉素 B 脂质体始终不具有经济优势。当 WTP 在 0 ～ 90 000 元时，两性霉素 B 可接受概率最高，最可能成为优势方案，然后依次为伏立康唑和卡泊芬净，当 WTP 高于 105 333.33 元时，卡泊芬净超过伏立康唑成为更经济方案的概率，当 WTP 高于 194 927.54 元时，卡泊芬净成为更经济方案的概率超过两性霉素 B，最可能成为优势方案。当 WTP 为 210 000 元时，卡泊芬净的可接受概率最高，为 51.80%；其次是两性霉素 B，可接受概率为 41.40%；然后是伏立康唑，可接受概率为 6.80%；卡泊芬净的可接受概率最高，最可能成为优势方案。概率敏感性分析结果与基础分析结果基本一致，说明基础分析结果较为稳健。

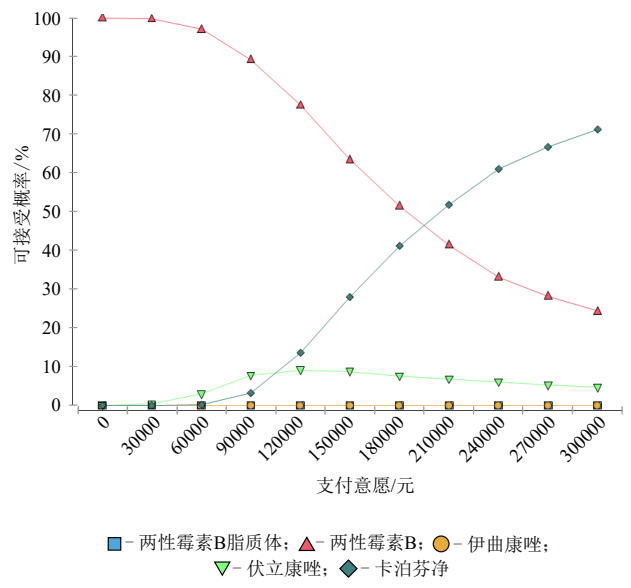


图 7　成本 - 效果可接受曲线

Figure 7　Cost-effectiveness acceptability curve

3　讨论

近年来，抗真菌治疗越来越引起重视，并不断有新药被研发出来，但 IFI 的发生率和死亡率均较高 [20]。特别是老年病患，自身抵抗力较低，又常常患有其他常见病，病情更为严重、复杂。两性霉素 B 抗真菌活性较好，但同时存在较重的不良反应 [21]。同时，三唑类药物的大量应用导致其自身的耐药性也成为较为严重的问题。卡泊芬净作为新型抗真菌药物，通过抑制糖苷合成酶破坏真菌细胞壁，达到治疗效果 [5]。

此次研究运用 meta 分析的方法系统评估了卡泊芬净治疗老年 IFI 的有效性和安全性。结果显示，试验组（卡泊芬净组）患者的总有效率显著高于对照组（其他药物组）。亚组分析显示，卡泊芬净组患者的总有效率显著高于两性霉素 B 组。安全性方面，两组患者 ADR 发生率没有显著差异。

在治疗药物的选择上，除了注重有效性与安全性，经济性也是一个需要重点关注的方面。目前，许多治疗 IFI 的药物都价格较高，这对患者而言存在较大的经济压力，特别是对于老年患者。本研究利用循证药物经济学 [22-23]，评估了 5 种治疗方法的经济性。研究结论表明，卡泊芬净疗效最高，但是成本也较高。两性霉素 B 的经济性始终优于两性霉素 B 脂质体、伊曲康唑与伏立康唑。卡泊芬净的经济性始终优于两性霉素 B 脂质体，相对于伊曲康唑、伏立康唑与两性霉素 B 增加的成本也在可接受范围内。

4　结论

综上所述，卡泊芬净治疗老年 IFI 的有效性、安全性与经济性均较好。本研究也存在局限性，由于针对老年患者，纳入的文献数量不多，样本量相对较小，文献质量整体欠佳；成本只考虑药品成本，未考虑相关的检查费用、住院费用以及不良反应处理费用等，还需进一步研究获得更为准确的经济性分析。

参考文献：

[1]　中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则（第五次修订版）[J]. 中华内科杂志, 2017, 56 (6) : 453-459.

[2]　Bodro M, Sabé N, Gomila A, *et al*. Risk factors, clinical characteristics and outcomes of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients [J]. Transplant Proc, 2012, 44 (9) : 2682-2685.

[3]　Ben-Ami R, Kontoyiannis DP. Resistance to antifungal drugs [J]. Infect Dis Clin N Am, 2021, 35 (2) : 279-311.

[4] Johnson MD. Antifungals in clinical use and the pipeline[J]. Infect Dis Clin N Am, 2021, 35(2): 341-371.

[5] Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, *et al*. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia[J]. N Engl J Med, 2004, 351(14): 1391-1402.

[6] Higgins J, Altman DG, Gtzsche PC, *et al*. The cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2011, 343: d5928.

[7] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, *et al*. Assessingthe quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?[J]. Control Clin Trals, 1996, 17(1): 1-2.

[8] Sterne JA, Egger M. Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: guidelines on choice of axis[J]. J Clin Epidemiol, 2001, 54(10): 1046-1055.

[9] Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis[J]. Stat Med, 2002, 21(11): 1539-1558.

[10] 武红红. 老年COPD患者应用卡泊芬净治疗侵袭性真菌感染的疗效与安全性分析[J]. 心理医生, 2015, 21(18): 115-116.

[11] 冯静, 毋娜, 朱卫华, 等. 卡泊芬净治疗肺部侵袭性真菌感染老年患者的疗效观察[J]. 中国民康医学, 2018, 30(12): 38-39.

[12] 刘燕好, 廖世雄. 卡泊芬净与伏立康唑治疗侵袭性真菌感染的疗效观察[J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(8): 1030-1032.

[13] 王艳红, 冯洁, 蔡雯雯, 等. 醋酸卡泊芬净与两性霉素B治疗高龄老人肺部真菌感染的临床对照研究[J]. 解放军药学学报, 2008, 24(5): 441-443.

[14] 唐玉华，王梅，黄相增. 醋酸卡泊芬净、两性霉素B治疗老年肺部真菌感染的比较研究[J]. 新疆医学, 2013, 43(3): 60-62.

[15] Dinubile M, Strohmaier K, Lupinacci R, *et al*. Efficacy and safety of caspofungin therapy in elderly patients with proven or suspected invasive fungal infections[J]. Eur J Clin Microbiol, 2008, 27(8): 663-670.

[16] 杨莉, 胡善联. 药物经济学评价中的成本界定及存在的争议[J]. 中国药房, 2003, 14(11): 670-672.

[17] Shiroiwa T, Sung YK, Fukuda T, *et al*. International survey on willingness-to-pay (WTP) for one additional QALY gained: what is the threshold of cost effectiveness?[J]. Health Econ, 2010, 19(4): 422-437.

[18] 国家统计局. 2020年国民经济和社会发展统计公报2021[EB/OL]. [2021-02-28]. http://www.stats.gov.cn/tjsj/zxfb /202102/t20210227_1814154.html.

[19] Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EA, *et al*. Model parameter estimation and uncertainty: a report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force6[J]. Value Health, 2012, 15(6): 835-842.

[20] Mueller SW, Kedzior SK, Miller MA, *et al*. An overview of current and emerging antifungal pharmacotherapy for invasive fungal infections[J]. Expert Opin Pharmacother, 2021, 22(10): 1355-1371.

[21] Yoshida M, Tamura K, Masaoka T, *et al*. A real-world prospective observational study on the efficacy and safety of liposomal amphotericin B in 426 patients with persistent neutropenia and fever[J]. J Infect Chemother, 2021, 27(2): 277-283.

[22] 耿向楠, 韩晟, 胡豪, 等. 药物经济学循证方法浅析[J]. 中国药物经济学, 2010, 5(4): 40-45.

[23] Shemilt I, Mugford M, Vale L, *et al*. Evidence-based decisions and economics[M]. Wiley-Blackwell: John Wiley and Sons, 2010.

（编辑：楼媛媛）