

## · 药物利用与药物经济学 ·

## 应用 Markov 模型对甘精胰岛素和利拉鲁肽不良事件的药物经济学评价

马利<sup>1</sup> 李青<sup>2</sup> 冷光<sup>2</sup>

(1. 山西医科大学 太原 030001; 2. 山西医科大学第一医院)

**摘要 目的:**针对甘精胰岛素(Glar)和利拉鲁肽(Lira)的主要不良事件进行长期经济学评价,为2型糖尿病患者药物选择提供参考依据,以期在可承受的经济水平内提高糖尿病患者的生命质量。**方法:**根据研究药物的主要不良事件建立 Markov 模型,收集状态间的转移概率、各状态成本及效用值等数据,借助 TreeAge Pro 2011 软件对该模型进行回乘分析、半循环矫正及敏感性分析,并计算增量成本效果比(ICER)。**结果:**Glar、Lira 1.2mg 及 Lira 1.8 mg 治疗 20 年的人均成本分别为 70 948.70, 93 939.31, 138 108.92 元,分别获得 5.14, 6.84, 7.16 个质量调整生命年(QALYs)。与 Glar 相比,Lira 1.2mg 及 Lira 1.8mg 的增量成本效果比(ICER)分别为 13 523.89, 33 247.63。**结论:**与 Glar 相比,Lira 两种干预措施均具有成本-效果优势,且 Lira 1.2mg 的经济性更好。

**关键词** 糖尿病;甘精胰岛素;利拉鲁肽;Markov 模型;药物经济学评价

**中图分类号:**F407.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2019)03-0176-06

## Pharmacoeconomic Evaluation of Adverse Events of Insulin Glargine and Liraglutide Using Markov Model

Ma Li<sup>1</sup>, Li Qing<sup>2</sup>, Leng Guang<sup>2</sup>

1. Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 2. The First Hospital, Shanxi Medical University

**ABSTRACT Objective:** To conduct long-term economic evaluation for the major adverse events of insulin glargine and liraglutide, to provide reference for drug selection in patients with type 2 diabetes, so as to improve the quality of life of patients with diabetes within a sustainable economic level. **Methods:** The Markov model was established according to the major adverse events of the study drug, and transfer probability between states, state costs and utility values were collected. The model was analyzed by the TreeAge Pro 2011 software for roll back analysis, half-cycle correction and sensitivity analysis, and calculate Incremental cost-effectiveness ratio (ICER). **Results:** The average costs of insulin glargine, liraglutide 1.2 mg and liraglutide 1.8 mg for 20 years were 70 948.70, 93 939.31 and 138 108.92 yuan, respectively, and 5.14, 6.84 and 7.16 quality-adjusted life years (QALYs) were obtained. Compared with insulin glargine, the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of liraglutide 1.2 mg and liraglutide 1.8 mg was 13 523.89 and 33 247.63, respectively. **Conclusion:** Compared with insulin glargine, both liraglutide interventions have a cost-effective advantage, and liraglutide 1.2 mg is more economical.

**KEY WORDS** Diabetes; Insulin glargine; Liraglutide; Markov model; Pharmacoeconomics evaluation

糖尿病已成为继肿瘤、心血管疾病之后的第 3 大严重慢性非传染性疾病,是 21 世纪全世界面临的最严重、最危急的健康问题之一。我国患病率为 10.9%,高于世界平均水平(8.8%)。据国际糖尿病联盟(IDF)统计,截止 2017 年全世界约有 4.25 亿人患有糖尿病,预计 2045 年将增加至 6.29 亿人,2017 年专用于糖尿病治疗和相关并发症的全球医疗支出达 7 270 亿美元,比 2015 年增长了 8%<sup>[1]</sup>。其社会经济负担呈上升趋势,迫切需要采取更有力的行动来改善糖尿病预后并减少糖尿病负担。

2 型糖尿病是最常见的糖尿病类型,约占所有糖尿病的 90%<sup>[1]</sup>。当口服降糖药不足以控制糖化血红蛋白(HbA1c)时,需考虑注射胰岛素类或胰升血糖素样肽 1(GLP-1)受体激动药。胰岛素类药物中,甘精胰岛素(Glar)因具有起效快、持续时间长、无明显吸收峰等优点,被广泛使用。GLP-1 受体激动药作为一类新型降糖药,可有效降低血糖,并且有显著降低体重和改善血脂、血压的作用,且低血糖事件发生率<sup>[2]</sup>。多项临床研究证实,在一种口服降糖药治疗失败后加用 GLP-1 受体激动药有效<sup>[2]</sup>。

目前我国已上市的 GLP-1 受体激动药有利拉鲁肽 (Lira)、艾塞那肽、贝那鲁肽及利司那肽。其中, Lira 因半衰期长, 作用时间久, 依从性高而被广泛使用。但其常见不良事件为胃肠道反应 (恶心、呕吐、腹泻), 且发生率高。由于 Glar 及 Lira 的多个疗效指标的差异无统计学意义, 甚至某些指标 Lira 优于 Glar<sup>[3]</sup>, 故本研究从药品不良事件角度出发, 应用 Markov 模型对其进行经济学评价。

## 1 资料与方法

### 1.1 Lira 相较于 Glar 的疗效基础

根据一项 GLP-1 受体激动药与 Glar 的网状 Meta 分析<sup>[3]</sup>, 将 Lira 1.8 mg · d<sup>-1</sup> (以下简称“Lira 1.8 mg”)和 1.2 mg · d<sup>-1</sup> (以下简称“Lira 1.2 mg”)两种给药方案与 Glar 相比, Lira 1.8 mg 在 HbA1c 降低值、HbA1c 达标数、体重、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白 (LDL) 及收缩压 (SBP) 等方面均优于 Glar, Lira 1.2 mg 在体重、LDL 及 SBP 方面优于 Glar, 其他方面的差异均无统计学意义。见表 1。

表 1 Lira 相较于 Glar 的疗效 [MD(95% CI), OR(95% CI)]

疗效指标	Lira 1.8mg	Lira 1.2mg
HbA1c 降低值 (%)	-0.27 (-0.42, -0.12)	-0.16 (-0.39, 0.08)
HbA1c 达标数 <sup>a</sup>	1.7 (1.21, 2.41)	1.24 (0.77, 2.01)
体重 (kg)	-4.09 (-4.65, -3.51)	-3.58 (-4.43, -2.73)
空腹血糖 (mmol · L <sup>-1</sup> )	0.22 (-0.69, 1.19)	0.39 (-0.54, 1.41)
血脂 (mmol · L <sup>-1</sup> )		
TC	-0.15 (-0.24, -0.06)	-0.06 (-0.23, 0.09)
LDL	-0.19 (-0.26, -0.12)	-0.19 (-0.35, -0.06)
HDL	0 (-0.02, 0.02)	0 (-0.03, 0.03)
TG	-0.05 (-0.28, 0.19)	0.01 (-0.33, 0.36)
血压 (mmHg)		
DBP	-0.21 (-1.08, 0.61)	-0.9 (-2.37, 0.55)
SBP	-3.33 (-4.58, -2.13)	-4 (-6.24, -1.69)

注: <sup>a</sup>统计量为 OR(95% CI), 其他均为 MD(95% CI)。

### 1.2 模型建立

1.2.1 Markov 状态及其转移情况的确定 本研究参考糖尿病的自然转归<sup>[4,5]</sup>, 结合 Glar 和 Lira 的主要不良事件<sup>[3]</sup>, 将糖尿病患者设为 3 个 Markov 状态: 糖尿病无不良事件、糖尿病出现不良事件、死亡。死亡为吸收态, 即患者一旦进入该状态, 将无法回到其他状态。根据临床特征及相关假设, 建立各状态间的转移模型, 见图 1。

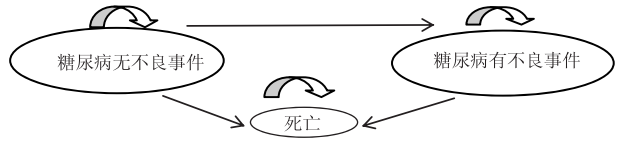


图 1 糖尿病患者不良事件的 Markov 模型

1.2.2 模型假设及循环周期的确定 根据临床试验样本人群的基本特征<sup>[6]</sup>, 假设纳入模型的患者初始年龄为 55 岁。假设患者首先进入糖尿病无不良事件状态, 且同一患者在一个循环周期内只能处于一种状态。为了简化模型, 假设患者无法从有不良事件状态回到无不良事件状态。根据两种药物的安全性<sup>[3]</sup>, 胃肠道反应 (恶心、呕吐、腹泻) 和低血糖事件是这两类药物发生较多、差异较大的不良事件, 所以纳入该模型的不良事件为: 胃肠道反应和低血糖事件。由于 Lira 的胃肠道反应非常常见, 发生率较高, 且多为一过性, 可自行缓解<sup>[7]</sup>, 故假设其不产生成本, 不引起死亡, 其发生情况不计入不良事件转移概率, 只引起患者的健康效用值降低。由于糖尿病为慢性进展性疾病, 故设定循环周期为 1 年, 研究时限为 20 年。

### 1.3 模型参数

1.3.1 转移概率的确定 由于缺乏国内相关的大规模临床数据, 本研究基于国外一项 Glar 临床试验<sup>[6]</sup>, 并结合一项 GLP-1 受体激动药的网状 Meta 分析<sup>[3]</sup>, 计算无不良事件至有不良事件的转移概率, 见表 2、表 3 及表 4。考虑到死亡率与年龄相关, 将无不良事件至死亡的转移概率设为依时变量, 基于中国第六次人口普查数据中的死亡率<sup>[8]</sup>, 并结合糖尿病相对普通人群的相对危险度 (RR)<sup>[9]</sup> 获得。糖尿病有不良事件至死亡的转移概率根据一项国外低血糖风险研究<sup>[10]</sup> 计算获得。各转移概率计算公式为:

(1)  $P_t = 1 - e^{-rt}$ 。其中  $P_t$  为概率,  $r$  为文献中获取的发生率,  $t$  为文献中的研究时间;

(2) 文献研究时间与循环周期不同时的换算方法为:  $P_t = 1 - (1 - P_1)^{1/t}$ ,  $P_1$  为每个循环周期的转换概率,  $P_t$  为事件在时间  $t$  内的发生概率,  $t$  是研究时间<sup>[11,12]</sup>。

表 2 各干预措施的不良事件发生率参数及研究时间

发生率参数	低血糖	恶心	呕吐	腹泻	研究时间	来源(参考文献)
Glar 发生率 (%)	23.60	3.64	1.50	4.28	30 周	[6]
OR (Lira 1.2mg vs. Glar)	0.45	11.81	3.97	4.55	-	[3]
OR (Lira 1.8mg vs. Glar)	0.38	16.80	7.60	4.13	-	[3]

表 3 死亡相关参数

参数	数值	研究时间	来源 (参考文献)
普通人群死亡率(%)			
55~59岁	0.63	1年	[8]
60~64岁	1.00	1年	[8]
65~69岁	1.69	1年	[8]
70~74岁	3.03	1年	[8]
75~79岁	4.87	1年	[8]
80~84岁	8.09	1年	[8]
RR(糖尿病 vs. 普通人群)	2.00	-	[9]
糖尿病有不良事件死亡率(%)	28.50	28d	[10]

表 4 各干预措施的状态间转移概率

转移路径	Glar	Lira 1.2mg	Lira 1.8mg
糖尿病无不良事件→死亡			
55~59岁		0.012481	
60~64岁		0.019801	
65~69岁		0.033235	
70~74岁		0.058800	
75~79岁		0.092807	
80~84岁		0.149389	
→糖尿病有不良事件	0.210219	0.100755	0.085775
糖尿病有不良事件→死亡		0.247986	

1.3.2 成本的确定 从全社会角度出发,本研究包含直接成本和间接成本,模型中分为药物成本和不良事件成本进行计算。药物成本源于中国中标药品库的中位价<sup>[13]</sup>。不良事件成本源于文献<sup>[14]</sup>,包括直接成本和间接成本,即患者由于担心发生低血糖事件增加自我血糖监测的费用、发生低血糖事件的诊疗费用及家属生产力损失、食品交通等额外费用。考虑到货币的时间价值,根据文献调查年份和中国居民消费价格指数(consumer price index, CPI)<sup>[15]</sup>将文献中的成本折算到2018年。各成本数据见表5。

表 5 各成本数据及其来源

参数	数值(元/年)	来源
Glar	8172.56	中国中标药品库
Lira 1.2mg	9976.67	中国中标药品库
Lira 1.8mg	14965.00	中国中标药品库
糖尿病不良事件	6732.71	根据文献 <sup>[14]</sup> 进行折算

1.3.3 健康效用值的确定 糖尿病无不良事件状态的健康效用值参考日本2型糖尿病健康相关生存质量研究<sup>[16]</sup>,考虑到年龄对生存质量的影响,采用依时变量。由于缺乏糖尿病有不良事件状态的健康效用值,本研究依据Liu等<sup>[17]</sup>发表的EQ-5D中国健康状态时间权衡法公式分别计算发生低血糖或胃肠道反应的健康效用值,再根据两者发生率的比例<sup>[6,18]</sup>加权计算该状态效用值。死亡的效用值为0。各状态效用值见表6。

表 6 2型糖尿病患者不同年龄段及各状态的健康效用值

健康状态	效用值	文献来源
糖尿病无不良事件		
50~59岁	0.89	[16]
60~69岁	0.88	[16]
≥70岁	0.82	[16]
糖尿病有不良事件(Lira)	0.728	[17,18]
糖尿病有不良事件(Glar)	0.649	[6,17]
死亡	0	-

1.3.4 阈值标准 根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)关于药物经济学评价的推荐意见<sup>[19]</sup>,增量成本效果比(incremental cost effectiveness ratio, ICER) < 人均国内生产总值(GDP),具有经济性;人均 GDP < ICER < 3 倍人均 GDP,具有一定的经济性;ICER > 3 倍人均 GDP,不具有经济性。本研究采用《中华人民共和国2017年国民经济和社会发展统计公报》<sup>[20]</sup>公布的我国2017年人均GDP(59 660元)作为阈值标准。

1.3.5 贴现率 贴现指将未来的货币价值转化为当前的价值(现值),从而使不同时点的成本可加,使成本和产出在同一时点具有可比性。根据《中国药物经济学评价指南及导读》(2015版)<sup>[19]</sup>疾病治疗超过1年,就应该对成本进行贴现,本研究对成本和健康效用值采用5%的贴现率。

1.4 Markov 模型分析方法

基于上述 Markov 模型,借助 TreeAge Pro 2011 软件进行回乘分析(Roll Back)、半循环矫正及敏感性分析。

1.4.1 回乘分析 获得3种干预措施的点估计值,即模拟20年所花费的成本和获得的健康效用值。

1.4.2 半循环矫正 Markov 模型假设在模拟过程中所有状态转移均发生在每个周期开始或结束时。在实际情况中,疾病状态的转移是在整个周期中连续发生的,发生转移的平均时间约为半个周期长度<sup>[21]</sup>。因此,假设会产生偏误。为了更准确地模拟状态转移过程,需要进行半循环矫正<sup>[22]</sup>。

1.4.3 敏感性分析 敏感性分析是对分析中某些不确定变量的取值进行调整,观察不确定因素的变化是否会影响结果的稳定性,并分析、计算这种变化对结论的影响。本研究采用单因素敏感性分析法,即逐一改变其中一项参数而保持其他参数不变,观察结果稳定性,分析结果可用旋风图(Tornado Diagram)直观表示。本研究的状态成本及转移概率按±10%分析,药物成本按中国中标药品库最高、最低价分析,贴现率按中国药物经济学评价指南<sup>[19]</sup>推荐的0~8%分析,研究时限按10年、30年分析。

### 1.5 数据处理及统计分析

借助 TreeAge Pro2011 软件构建 Markov 模型, 输入参数并进行回乘分析、半循环校正及敏感性分析。将模拟结果进行增量成本效果分析 (incremental cost effectiveness analysis), 以 ICER 作为分析指标进行评价。ICER =  $\Delta\text{Cost} / \Delta\text{Effectiveness} = (C_1 - C_0) / (E_1 - E_0)$ ,  $C_1$ 、 $C_0$  分别表示干预组和对照组的成本,  $E_1$ 、 $E_0$  分别表示干预组和对照组的产出。ICER 表示干预组比对照组平均多获得一个单位的健康产出所消耗的增量成本<sup>[21]</sup>。将 ICER 与阈值相比, 判断干预措施的经济性。

## 2 结果

### 2.1 回乘分析结果

回乘分析结果显示, Glar、Lira 1.2 mg 及 Lira 1.8 mg 治疗 20 年的人均成本分别为 70 948.70, 93 939.31 及 138 108.92 元, 分别获得 5.14, 6.84, 7.16 个 QALYs。Glar 的成本最低, 作为增量成本效果的基线值。Lira 1.2 mg、Lira 1.8 mg 的 ICER 分别为: 13 523.89, 33 247.63, 即每多获得 1 个 QALYs, Lira 1.2 mg、Lira 1.8 mg 分别需要多花费 13 523.89, 33 247.63 元, 均小于人均 GDP (59 600 元), 具有很好的成本-效果优势, 结果见表 7。

表 7 成本效果分析结果

干预措施	C (元)	E (QALYs)	ΔC	ΔE	C/E	ICER
Glar	70948.70	5.14	-	-	13803.25	-
Lira 1.2mg	93939.31	6.84	22990.61	1.70	13733.82	13523.89
Lira 1.8mg	138108.92	7.16	67160.22	2.02	19288.96	33247.63

Tornado Analysis (ICER)

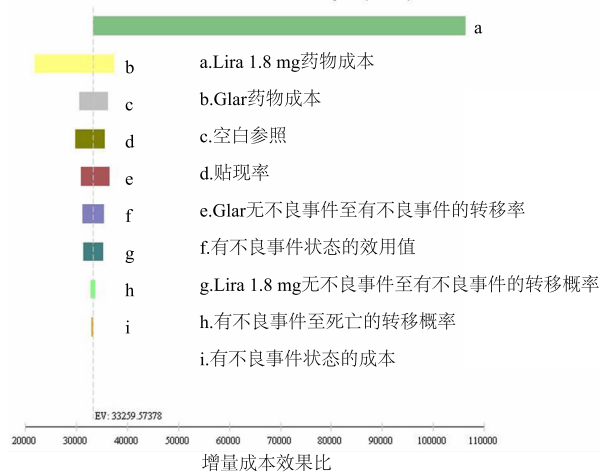


图 2 Lira 1.8mg vs. Glar 的 ICER 旋风图

### 2.2 敏感性分析

与基本研究相比, 当 Lira 1.8 mg 年均成本为

32 485.00 元时, 其 ICER 由 19 288.96 变为 106 288.06, 介于人均 GDP 到 3 倍人均 GDP 之间; 当 Lira 1.2 mg 年均成本为 21 656.66 元时, Lira 1.2 mg 相较于 Lira 1.8 mg 的 ICER 变为负值, 为劣势方案。分析结果见图 2。由图可见, 对 ICER 值影响最大的变量为 Lira 药物成本, 其次为 Glar 药物成本及 Glar 有不良事件状态效用值。对时间水平的敏感性分析表明, 时间越长 GLP-1 受体激动药的 ICER 越小, 说明其经济性在长期用药后更能体现, 结果见表 8。

## 3 讨论

GLP-1 属于肠促胰岛素家族, 由于其在 2 型糖尿病患者体内分泌减少, 因而成为重要的治疗靶标。与 Glar 相比, GLP-1 受体激动药作为一种新型降糖药, 可从多方面提供更为理想的血糖管理, 但胃肠道不良反应较为严重。

本研究的样本人群来源于一项关于 Glar 用于 2 型糖尿病患者的 III 期临床试验<sup>[6]</sup>。该研究对 23 个国家的 240 个中心共计 1 170 例 2 型糖尿病患者进行了 30 周的随访, 其中 467 例使用 Glar 患者的年龄平均值为 58.3 岁, 男性占 50.7%, 病程平均值为 8.66 年, 体重指数 (BMI) 为 31.66 kg · m<sup>-2</sup>。本研究纳入的低血糖事件指经实验室检查血糖低于正常值的非重度低血糖。由于此类低血糖事件和胃肠道反应在两种用药方案之间的发生率差异较大, 前者对成本的影响较大, 后者对患者的健康效用值影响较大, 故有必要对其进行经济学评价。本研究就两类药物的主要不良事件, 应用 Markov 模型对 Glar 和 Lira 进行了经济学评价。结果表明, 与 Glar 相比, Lira 虽成本较高, 但 ICER 小于人均 GDP, 按照 WHO 推荐的阈值标准, Lira 具有成本-效果优势。敏感性分析也证明结果较为可靠。

一般糖尿病的 Markov 模型均从并发症角度进行分析, 但多项研究<sup>[3,6,7,18,23]</sup> 证明, 相较于 Glar, GLP-1 受体激动药在血糖管理、减少并发症方面均更具优势, 如心血管保护作用、肾脏保护作用、视网膜保护作用及周围神经保护作用等<sup>[7]</sup>, 亦可降低体重、保护 β 细胞功能<sup>[24]</sup>、降低血压和改善血脂<sup>[25]</sup> 等。故本研究从不良事件的角度出发, 探索不良事件在用药过程中造成的经济负担。由于无法直接获得确切的不良事件效用值, 本研究采用 Liu 等<sup>[17]</sup> 发表的中国人群 EQ-5D 健康状态计算公式进行评估, 具有一定程度的主观性, 但对效用值进行了敏感性分析。

表 8 敏感性分析结果

参数	基线值	上下限	Glar		Lira 1.2mg		Lira 1.8mg		ICER	
			C	E	C	E	C	E	Lira 1.2mg	Lira 1.8mg
<i>P</i> (AE→Death)	0.247986	0.2727846	68024.16	5.01	91689.01	6.74	135338.27	7.06	13679.10405	32836.15122
		0.2231874	74346.26	5.28	96651.54	6.96	141302.33	7.26	13276.95238	33816.19697
<i>P</i> (Glar event free→AE)	0.210219	0.2312409	69816.23	4.95	93939.31	6.84	138108.92	7.16	12763.53439	30901.66968
		0.1891971	72210.54	5.35	93939.31	6.84	138108.92	7.16	14583.06711	36407.94475
<i>P</i> (Lira 1.2mg event free→AE)	0.100755	0.1108305	70948.70	5.14	92586.52	6.65	138108.92	7.16	14329.68212	33247.63366
		0.0906795	70948.70	5.14	95372.38	7.05	138108.92	7.16	12787.26702	33247.63366
<i>P</i> (Lira 1.8mg event free→AE)	0.085775	0.0943525	70948.70	5.14	93939.31	6.84	135883.30	6.97	13523.88824	35483.38798
		0.0771975	70948.70	5.14	93939.31	6.84	140462.80	7.35	13523.88824	31454.34389
<i>c</i> (AE)	6732.71	7405.981	72730.76	5.14	95260.82	6.84	139317.29	7.16	13252.97647	32963.62871
		6059.439	69166.64	5.14	92617.79	6.84	136900.55	7.16	13794.79412	33531.63861
<i>c</i> (Glar event free)	8172.56	11696.18	93854.99	5.14	93939.31	6.84	138108.92	7.16	49.60000	21907.88614
		6822.77	62174.01	5.14	93939.31	6.84	138108.92	7.16	18685.47059	37591.5396
<i>c</i> (Lira 1.2mg event free)	9976.67	21656.66	70948.70	5.14	188445.52	6.84	138108.92	7.16	69115.77647	33247.63366
		9976.67	70948.70	5.14	93939.31	6.84	138108.92	7.16	13523.88824	33247.63366
<i>c</i> (Lira 1.8mg event free)	14965.00	32485.00	70948.70	5.14	93939.31	6.84	285650.59	7.16	13523.88824	106288.0644
		14965.00	70948.70	5.14	93939.31	6.84	138108.92	7.16	13523.88824	33247.63366
<i>dis</i>	5%	0%	90673.13	6.32	126850.37	9.03	187655.94	9.56	13349.53506	29932.96605
		8%	62656.78	4.63	80885.05	5.97	118610.87	6.21	13603.18657	35413.98101
<i>u</i> (AE)	0.728	0.8008	70948.70	5.14	93939.31	6.98	138108.92	7.29	12494.89674	31237.31163
		0.6552	70948.70	5.14	93939.31	6.70	138108.92	7.03	14737.57051	35534.50794
<i>u</i> (AE Glar)	0.649	0.7139	70948.70	5.31	93939.31	6.84	138108.92	7.16	15026.54248	36302.82162
		0.5841	70948.70	4.97	93939.31	6.84	138108.92	7.16	12294.44385	30666.76712
研究时限	20	10	62246.54	4.67	75167.89	5.65	109093.58	5.79	13185.05102	41827.71429
		30	71490.85	5.16	96460.66	6.99	142453.33	7.35	13644.70492	32402.9589

注：*P* 转移概率，*c* 成本(元)，*E*:效果(单位:QALYS)，*u* 效用值；“→”表示状态转移路径；events free、AE 及 Death 分别表示糖尿病无不良事件、糖尿病有不良事件及死亡等状态；*dis* 表示贴现率。

针对本研究,由于 GLP-1 受体激动药胃肠道反应非常常见,且为一过性、可自行缓解,临床中可从低剂量开始用药,以降低胃肠道反应的程度。由于部分不良事件数据缺乏,建议在可获得更多不良事件数据时,对本研究进行完善,将更多的不良事件纳入模型。

参 考 文 献

- 1 Cho NH, Kirigia J, Mbanja JC, et al. IDF Diabetes Atlas [M]. 8th eds. Belgium: International Diabetes Federation, 2017: 43-55
- 2 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2018,10(1): 4-67
- 3 李美娟. 胰高血糖素胰岛素样肽-1 激动剂与甘精胰岛素治疗口服降糖药未控制的 II 型糖尿病患者的网状 Meta 分析[D]. 太原:山西医科大学硕士学位论文,2018
- 4 朱彩蓉,倪宗瓚,孙克宏. 评价罗格列酮钠治疗 2 型糖尿病长期效果的 Markov 模型[J]. 卫生研究,2005,34(3): 355-358
- 5 高雯雯. DPP-4 抑制剂联合二甲双胍治疗 T2DM 的短期效果及长期药物经济学评价[D]. 济南:山东大学硕士学位论文,2016
- 6 Clinical Trials. Efficacy and Safety of Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Ratio Combination Compared to Insulin Glargine Alone and Lixisenatide Alone on Top of Metformin in Patients With T2DM (LixiLan-O) [DB/OL]. (2017-09)

- [2018-10] [http:// clinicaltrials. gov/ct2/show/results/ NCT02058147? TERM =NCT02058147](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02058147?TERM=NCT02058147)
- 7 刘心苑,刘尚全. 胰高血糖素样肽 1 受体激动剂治疗 2 型糖尿病的临床进展[J]. 临床荟萃,2018,33(5): 446-453
- 8 中华人民共和国国家统计局. 中国 2010 年人口普查资料 [EB/OL]. (2012-04) [2018-10] [http:// www. stats. gov. cn/tjsj/pcsj/rkpc/6rp/indexch. htm](http://www.stats.gov.cn/tjsj/pcsj/rkpc/6rp/indexch.htm)
- 9 Bragg F, Holmes MV, Iona A, et al. Association Between Diabetes and Cause-Specific Mortality in Rural and Urban Areas of China[J]. JAMA,2017,317(3): 280-289
- 10 The NICE-SUGAR Study Investigators. Hypoglycemia and Risk of Death in Critically III Patients[J]. N Engl J Med, 2012,367(12): 1108-1118
- 11 Diana B, Petitti D. Meta-Analysis, Decision Analysis, and Cost-effectiveness Analysis: Methods for Quantitative Synthesis in Medicine, Second edition [J]. Am J Epidemiol, 2001,154(10):972
- 12 Briggs A, Sculpher M. An introduction to Markov modeling for economic evaluation [J]. Pharmacoeconomics, 1998, 13(4): 397-409
- 13 医药魔方. 中国中标药品库 [DB/OL]. (2018-05-23) [2018-10-07] [http:// db. pharmcube. com/database/druglib/ index](http://db.pharmcube.com/database/druglib/index)
- 14 马莉莉,管晓东,李晗,等. 胰岛素治疗糖尿病患者低血糖发生和经济负担研究[J]. 中国药物经济学,2016(8): 7-9

(上接第 180 页)

- 15 中国经济网. 居民消费价格指数[EB/OL]. (2018-06) [2018-10] <http://data.ce.cn/main/macrophage/economydata/consumecpi/index.shtml>
- 16 Hiroyuki S, Shunya L, Naoki L, et al. 采用 EQ-5D 测量日本 II 型糖尿病病人健康相关生存质量[J]. 中国药物经济学, 2008(4): 62-70
- 17 Liu GG, Wu HY, Li MH, et al. Chinese Time Trade-Off Values for EQ-5D Health States[J]. Value In Health, 2014, 17(5): 597-604
- 18 谢静. 长效 GLP-1 类似物与甘精胰岛素治疗 2 型糖尿病疗效性及安全性的 meta 分析[D]. 重庆: 重庆医科大学硕士学位论文, 2017
- 19 刘国恩. 中国药物经济学评价指南及导读[M]. 2015 年版. 北京: 科学出版社, 2015: 23-33
- 20 国家统计局. 中华人民共和国 2017 年国民经济和社会发展统计公报[EB/OL]. (2018-02-28) [2018-10-07] [http://www.stats.gov.cn/tjsj/zxfb/201802/t20180228\\_1585631.html](http://www.stats.gov.cn/tjsj/zxfb/201802/t20180228_1585631.html)
- 21 孙丽华. 药物经济学[M]. 第 3 版. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 132-149
- 22 Naimark DM, Bott M, Krahn M. The Half-Cycle Correction Explained: Two Alternative Pedagogical Approaches [J]. Med Decis Making, 2008, 28(5): 706-712
- 23 曹筱佩, 阳池娇. 人胰高血糖素样肽-1 类似物的临床疗效及不良反应[J]. 临床药物治疗杂志, 2013, 11(1): 45-48
- 24 Bunck MC, Diamant M, Corner A, et al. One-year treatment with exenatide improves beta-cell function, compared with insulin glargine, in metformin-treated type 2 diabetic patients: a randomized, controlled trial[J]. Diabetes Care, 2009, 32(5): 762-768
- 25 Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years[J]. Curr Med Res Opin, 2008, 24(1): 275-286

(2018-11-22 收稿 2018-12-27 修回)