

# 基于Markov模型的胰高血糖素样肽1受体激动剂联合二甲双胍治疗2型糖尿病药物经济学评价



俞恬<sup>1,2</sup>, 刘少华<sup>1,2</sup>, 魏安华<sup>3</sup>, 郭洁茹<sup>3</sup>, 张程亮<sup>3</sup>, 刘东<sup>3</sup>, 刘喆隆<sup>1,2,4</sup>

1. 华中科技大学同济医学院附属同济医院内分泌科 (武汉 430030)
2. 国家代谢性疾病中心湖北分中心 (武汉 430030)
3. 华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部 (武汉 430030)
4. 血管衰老教育部重点实验室 (武汉 430030)

**【摘要】目的** 对胰高血糖素样肽1受体激动剂 (GLP-1RA) 联合二甲双胍治疗2型糖尿病 (T2DM) 进行经济学评价。**方法** 从我国卫生体系角度出发, 基于7项GLP-1RA联合二甲双胍治疗T2DM的随机对照试验 (RCT), 构建二甲双胍单药或联合GLP-1RA治疗T2DM的Markov模型, 模拟治疗期间T2DM无并发症、T2DM伴并发症以及死亡3种状态的动态变化。模型以质量调整生命年 (QALYs) 为健康产出指标、以3倍我国2023年人均国内生产总值 (GDP) 为意愿支付 (WTP) 阈值。模型循环周期设定为1年, 共计模拟20年, 采用Markov模型进行队列模拟, 以增量成本-效用比 (ICUR) 为评价指标, 从而获得每种治疗策略的长期成本、效用及其经济性。通过对成本、效用及贴现的敏感性分析, 检验研究结果的稳定性。**结果** 与二甲双胍单药治疗相比, 5种GLP-1RA类药物 (利拉鲁肽、度拉糖肽、艾塞那肽、聚乙二醇洛塞那肽、司美格鲁肽) 联合二甲双胍治疗方案的ICUR均小于3倍我国2023年人均GDP, 增加的成本可接受。敏感性分析中各参数在设定的范围内变化, 或将模拟时间延长至30年或50年, 对研究结论无显著影响; 概率敏感性分析结果表明, WTP阈值为3倍我国2023年人均GDP值 (268 074元) 时, 二甲双胍联合司美格鲁肽0.5 mg方案具有成本-效用优势的概率最高, 约为99.7%。**结论** 对于T2DM患者, 相比于二甲双胍单药治疗, 利拉鲁肽、度拉糖肽、艾塞那肽、聚乙二醇洛塞那肽、司美格鲁肽以说明书推荐剂量联合二甲双胍治疗方案均属于优势方案, 具有经济性。

**【关键词】** 胰高血糖素样肽1受体激动剂; 二甲双胍; 2型糖尿病; 成本-效用; Markov模型; 药物经济学

Pharmacoeconomic evaluation of glucagon-like peptide-1 receptor agonist combined with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus

YU Tian<sup>1,2</sup>, LIU Shaohua<sup>1,2</sup>, WEI Anhua<sup>3</sup>, GUO Jieru<sup>3</sup>, ZHANG Chengliang<sup>3</sup>, LIU Dong<sup>3</sup>, LIU Zhelong<sup>1,2,4</sup>

1. Department of Endocrinology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202304014

基金项目: 湖北省卫生健康委科研项目 (WJ2023F004); 中华国际医学交流基金会森美中华糖尿病科研基金项目 (Z-2017-26-1902)

通信作者: 刘喆隆, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: liuzhelong@163.com

Science and Technology, Wuhan 430030, China

2. Sub-center of National Clinical Research Center for Metabolic Diseases, Wuhan 430030, China

3. Department of Pharmacy, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

4. Key Laboratory of Vascular Aging, Ministry of Education, Wuhan 430030, China

Corresponding author: LIU Zhelong, Email: liuzhelong@163.com

**【Abstract】Objective** To evaluate the economic value of using glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA) in combination with metformin for the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** Based on 7 randomized controlled clinical trials (RCTs), Markov model was built to simulate the dynamic changes of metformin alone or combined with GLP-1RA in the treatment of T2DM patients without or with complications and death from the perspective of China's health system. Quality-adjusted life years (QALYs) was used as a health output indicator and 3 times China's per capita gross domestic product (GDP) in 2023 was set as the willingness-to-pay (WTP) threshold. The cycle was at the rate of 1 year and a total of 20 years cohort simulation in Markov model was applied to obtain long-term cost and effect of each treatment strategy. The incremental cost-utility ratio (ICUR) was analyzed as the primary evaluation indicator and the sensitivity of cost, utility and discount was performed to test the stability of the results. **Results** Compared with metformin alone, the ICUR of GLP-1RA including liraglutide, dulaglutide, exenatide, lixisenatide, semaglutide combined with metformin were all below the WTP threshold, and the increased cost was acceptable. Extending the simulation time to 30 years or 50 years had no effect on results. The results of probability sensitivity analysis showed that the cost effect of semaglutide 0.5 mg combined with metformin had the highest probability of a cost-utility advantage of 99.7% among all the treatment strategies when WTP threshold was 3 times China's per capita GDP in 2023 (268 074 yuan). **Conclusion** GLP-1RA, including liraglutide, dulaglutide, exenatide, lixisenatide, and semaglutide, at the regular recommended dose combined with metformin, would present higher cost-utility compared to metformin monotherapy.

**【Keywords】** Glucagon-like peptide-1 receptor agonist; Metformin; Type 2 diabetes mellitus; Cost-utility; Markov model; Pharmacoeconomics

糖尿病为全球性的重大公共卫生问题，据国际糖尿病联盟发布的第 10 版全球糖尿病地图<sup>[1]</sup>统计，2021 年全球糖尿病粗患病率为 10.5%。预计到 2045 年全球糖尿病患者将达 7.83 亿人，其中 90% 为 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus, T2DM）。中国糖尿病的流行趋势与全球一致，我国糖尿病患病率从 2007 年的 9.7% 上升至 2013 年的 10.4%，并在 2017 年的研究中上升至 11.2%<sup>[2]</sup>。T2DM 作为目前尚无法治愈的慢性疾病，其治疗费用随并发症的出现而显著增加<sup>[3]</sup>。因此，延缓并发症的出现、降低死亡率，不仅有利于 T2DM 患者生命质量的提高，也可降低社会的经济负担。

胰高血糖素样肽 1 受体激动剂（glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA）是内源性胰高血糖素样肽-1（GLP-1）的类似物，作为一类新型的降糖药，近年在 T2DM 治疗中的地位不断提高，国内外多个指南<sup>[4-6]</sup>已将 GLP-1RA 列为二线治疗药物，美国临床内分泌医师协会联合美国内分泌学会共识声明<sup>[7]</sup>中已将其列为一线治疗选择。目前，二甲双胍仍为 T2DM 的一线治疗，然而部分 T2DM 患者使用二甲双胍单药治疗无法使血糖达标。而较好的血糖控制无疑是 T2DM 患者延缓并发症、提高生活质量的首要因素，因此，通过对不同降糖方案进行经济学分析，筛选出安全、有效、经济的降糖方案具有必要性。本研究

基于国内、国际相关临床研究及成本数据，从我国卫生体系角度出发，通过建立 Markov 模型，计算和分析 GLP-1RA 联合二甲双胍治疗 T2DM 患者 20 年的健康产出和资源消耗，以期为卫生决策提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 目标人群与干预措施

本研究的目标人群为稳定期 T2DM 患者，经过口服二甲双胍至少 6 周以上 ( $\geq 1500 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 血糖未得到充分控制，或经专家评估可纳入研究的合格患者，病程超过 1 年的稳定期 T2DM 患者，年龄  $\geq 18$  岁，糖化血红蛋白 (HbA1c) 为 7%~11%；研究开始前 3 个月内未发生过糖尿病急性并发症或处于疾病急性期患者；无特殊疾病史，如癌症等；研究开始前 3 个月内未发生过可能影响试验结果

的行为，例如服用其他降糖药、配合强化减重训练、使用激素等；用药方案包括：使用在中国已上市的 8 种 GLP-1RA 类药物之一（利拉鲁肽、度拉糖肽、艾塞那肽、艾塞那肽微球、聚乙二醇洛塞那肽、司美格鲁肽、利司那肽、贝那鲁肽），按照说明书推荐使用的规范剂量、用药持续时间至少为 24 周；主要的疗效评估指标为 HbA1c。

本研究最终数据来源于 7 项关于 GLP-1RA 联合二甲双胍治疗 T2DM 的临床随机对照试验 (randomized controlled trials, RCT) [8-14] (未检索到以贝那鲁肽为干预措施、符合条件的 RCT 研究)，7 项研究的研究对象均基本符合本研究的目标人群标准（利司那肽相关研究较少，仅检索到 1 项符合条件的、为期 13 周的研究，因此也将其纳入），各研究的信息见表 1。

表1 纳入研究的基本信息

Table 1. Basic information about the studies selected

纳入研究	PMID/NCT号	试验持续时间	干预人群	试验组干预措施	例数
Pratley 2011 <sup>[8]</sup>	NCT00700817	26周	多国	利拉鲁肽1.2 mg, qd+二甲双胍	221
				利拉鲁肽1.8 mg, qd+二甲双胍	218
Nauck 2014 <sup>[9]</sup>	NCT00734474	52周	多国（包括中国）	度拉糖肽0.75 mg, qw+二甲双胍	302
				度拉糖肽1.50 mg, qw+二甲双胍	304
Derosa 2011 <sup>[10]</sup>	21645507	52周	意大利	艾塞那肽5 $\mu\text{g}$ , bid+二甲双胍	57
Gadde 2017 <sup>[11]</sup>	NCT01652729	28周	美国	艾塞那肽微球2 mg, qw+二甲双胍	181
Gao 2020 <sup>[12]</sup>	NCT02477969	24周	中国	聚乙二醇洛塞那肽100 $\mu\text{g}$ , qw+二甲双胍	179
				聚乙二醇洛塞那肽200 $\mu\text{g}$ , qw+二甲双胍	175
Ji 2021 <sup>[13]</sup>	NCT03061214	30周	多国（包括中国）	司美格鲁肽0.5 mg, qw+二甲双胍	288
				司美格鲁肽1.0 mg, qw+二甲双胍	290
Ratner 2010 <sup>[14]</sup>	20722676	13周	多国	利司那肽20 $\mu\text{g}$ , qd+二甲双胍	55

注：qd：每天1次；qw：每周1次；bid：每天2次。

### 1.2 构建Markov模型

根据 T2DM 病程进展及转归特点，可简易地将 T2DM 患者划分为 3 种 Markov 状态 [15-16]：T2DM 无并发症期、T2DM 伴并发症期和死亡，其中死亡为吸收态，采用 TreeAge Pro 2011 软件进行 Markov 模拟，3 种状态间相互转移关系见图 1。基本假设包括：①所有转移概率均为固定值，不考虑动态概率；②假设患者用药依从性为 100%；③假设患者在死亡状态下不会产生额外成本。本研究的循环周期设定为 1 年，共模

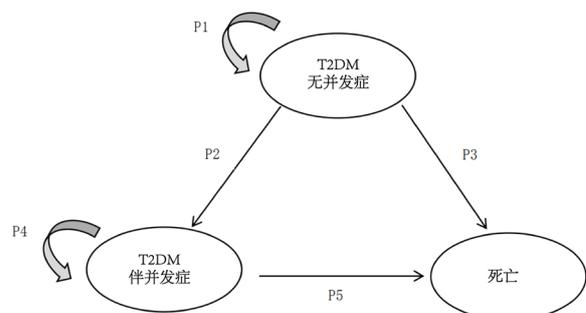


图1 Markov模型结构

Figure 1. Markov model structure

拟 20 年。使用 TreeAge Pro 2011 软件自带的半周期公式，对模型中各治疗方案的成本和产出进行校正。

### 1.3 模型参数确定

#### 1.3.1 成本

本研究从我国卫生体系角度出发，仅考虑直接医疗成本。研究中的药品价格信息来源于药智网 (<https://www.yaozh.com/>) 截止 2022 年 11 月公布的最新药品中标价格。除外药品费，本研究中直接成本还包括 T2DM 治疗的背景费用，即无论患者有无并发症都需要支付的常规检查费用；

对于 T2DM 伴并发症的患者，还需额外考虑并发症治疗费用。本研究中 T2DM 患者的一般检查、材料费等背景治疗费用参考宋安民等<sup>[17]</sup>的研究，为 1 223.70 元 / 年；T2DM 并发症治疗费用参考袁虹等<sup>[18]</sup>的研究，为 15 389.13 元 / 年。本研究中假设患者复查周期均为 1 年。因此，T2DM 无并发症状态的总成本 = 药物费用 + 背景治疗费用；T2DM 伴并发症状态的总成本 = 药物费用 + 背景治疗费用 + 并发症治疗费用。成本参数见表 2。

表2 各状态治疗成本

Table 2. Total cost of treatment by status

治疗方案	治疗1年的成本 (元)	
	T2DM无并发症	T2DM伴并发症
二甲双胍单药治疗	1 993.85	17 382.98
利拉鲁肽1.2 mg+二甲双胍	9 644.40	25 033.53
利拉鲁肽1.8 mg+二甲双胍	13 469.65	28 858.78
度拉糖肽0.75 mg+二甲双胍	5 867.85	21 256.98
度拉糖肽1.50 mg+二甲双胍	9 741.85	25 130.98
艾塞那肽+二甲双胍	4 905.85	20 294.98
艾塞那肽微球+二甲双胍	27 796.85	43 185.98
聚乙二醇洛塞那肽100 μg+二甲双胍	6 856.89	22 246.02
聚乙二醇洛塞那肽200 μg+二甲双胍	11 719.93	27 109.06
司美格鲁肽0.5 mg+二甲双胍	7 284.59	22 673.72
司美格鲁肽1.0 mg+二甲双胍	12 575.33	27 964.46
利司那肽+二甲双胍	8 497.32	23 886.45

#### 1.3.2 健康效用值及贴现率

以质量调整生命年 (quality adjusted life year, QALY) 作为健康产出变量。健康效用值指计算 QALYs 中使用的健康权重。本研究所需健康效用值参数来源于一项欧洲关于 T2DM 的研究<sup>[19]</sup>。T2DM 无并发症、T2DM 伴并发症、死亡 3 种状态的健康效用值分别为 0.81, 0.69, 0。

由于本研究旨在通过 Markov 模型对于 T2DM 的病程进行长期预测分析，根据《中国药物经济学评价指南 2020》<sup>[20]</sup> 建议当研究时限为 1 年以上时，研究应当对于成本和健康产出进行贴现。根据针对我国药物经济学评价贴现率取值的模型公式<sup>[21]</sup>，采用国家统计局公布的最新国内生产总值增长率、人均国民总收入增长率以及 1 年期贷款

利率的相关数据，计算得到适应我国当下的贴现率为 3%。

#### 1.3.3 状态转移概率

由于 7 个 RCT<sup>[8-14]</sup> 均未对并发症进行详细统计，因此无法直接通过纳入试验的数据计算出各状态间相互转化的年转化率。故本研究以英国糖尿病前瞻性研究 (The United Kingdom Prospective Diabetes study, UKPDs)<sup>[22]</sup> 为基础，并采用 Clark 研究<sup>[23]</sup> 中的结论，即当 HbA1c 处于 7%~11% 范围时，HbA1c 水平相对改善 10%，并发症的相对风险降低 40%，从而估计各治疗方案治疗 T2DM 的转换概率。在静态 Markov 模型中，可通过在一定时间间隔 (t) 内的率 (r) 来估计各状态的转移概率 (P)，即： $P = 1 - \exp(-rt)$ <sup>[24]</sup>。基于纳

入的 RCT 中 GLP-1RA 对 HbA1c 净改善效果及其相对于基线值的降低百分比, 从而计算 T2DM 并

发症、死亡的年发生率 (表 3) 以及各状态间年转化率为 (表 4)。

表3 T2DM并发症及死亡的年发生率

Table 3. Annual incidence of type 2 diabetic complications and deaths

治疗方案	大血管并发症	微血管并发症	非血管死亡	总体死亡
二甲双胍单药	0.021 00	0.006 70	0.006 80	0.013 50
利拉鲁肽1.2 mg+二甲双胍	0.008 60	0.002 74	0.002 78	0.005 53
利拉鲁肽1.8 mg+二甲双胍	0.006 00	0.001 91	0.001 94	0.003 86
度拉糖肽0.75 mg+二甲双胍	0.011 98	0.003 82	0.003 88	0.007 70
度拉糖肽1.50 mg+二甲双胍	0.009 73	0.003 10	0.003 15	0.006 26
艾塞那肽+二甲双胍	0.009 41	0.003 00	0.003 05	0.006 05
艾塞那肽微球+二甲双胍	0.009 70	0.003 09	0.003 14	0.006 24
聚乙二醇洛塞那肽100 μg+二甲双胍	0.007 83	0.002 50	0.002 54	0.005 04
聚乙二醇洛塞那肽200 μg+二甲双胍	0.008 06	0.002 57	0.002 61	0.005 18
司美格鲁肽0.5 mg+二甲双胍	0.006 48	0.002 07	0.002 10	0.004 17
司美格鲁肽1.0 mg+二甲双胍	0.003 37	0.001 08	0.001 09	0.002 17
利司那肽+二甲双胍	0.021 00	0.004 26	0.004 32	0.008 58

## 1.4 成本-效用分析

### 1.4.1 分析方法

将上述参数输入 TreeAge Pro 2011 软件所构建的 Markov 模型中, 对各治疗方案进行为期 20 年的队列模拟。采用 QALYs 作为产出指标, 并以增量成本-效用比 (ICUR) 进行增量分析。意愿支付 (WTP) 阈值评价 ICUR 是否可被接受, 且通常以国内生产总值 (gross domestic product, GDP) 作为阈值标准。世界卫生组织 (WHO) 关于药物经济学评价的推荐意见<sup>[20]</sup>: ICUR < 人均 GDP, 增加成本完全值得; ICUR 介于 1~3 倍人均 GDP, 增加成本可以接受; ICUR > 3 倍人均 GDP, 增加成本不值得接受。本研究将 WTP 阈值设定为 3 倍我国 2023 年人均 GDP, 据国家统计局网站<sup>[25]</sup> 公布, 我国 2023 年人均 GDP 为 89 358 元, 故 WTP 阈值为 268 074 元/QALY。

### 1.4.2 敏感性分析

为检验研究的结果的稳定性, 对各方案的成本、健康效用值和贴现率进行敏感性分析, 包括单因素敏感性分析和概率敏感性分析。参考《中国药物经济学评价指南 2020》<sup>[20]</sup> 以及多数同类文献, 本研究对单因素敏感性分析范围设置, 成本范围设定为在基线值 ± 25%, 健康效用值范围设定为基线值 ± 10%, 贴现率范围为 0%~8%。

概率敏感性分析中各参数定义分布类型依据《中国药物经济学评价指南 2020》<sup>[20]</sup> 推荐确定, 成本的分布类型为 Gamma 分布, 状态效用值为 Beta 分布, 贴现率为 Normal 分布。用于概率分布参数的均值为各成本值或效用值, 标准差取值为 (成本或效用值的上限-下限) / (2 × 1.96)。

## 2 结果

### 2.1 队列模拟结果

分别对 7 种 GLP-1RA 类药物联合二甲双胍治疗方案的 Markov 模型进行队列模拟分析。当模拟治疗 20 年后, 在不同的 GLP-1RA 联合二甲双胍方案中, 二甲双胍联合司美格鲁肽 1.0 mg 该方案的并发症比例和死亡比例最低, 分别为 0.083, 0.022, 与二甲双胍单药治疗相比, 相当于每 1 000 例联用司美格鲁肽 1.0 mg 的 T2DM 患者, 可延迟 291 例并发症的出现, 减少 105 例的死亡。在各个治疗方案下, T2DM 患者 3 种状态的比例见表 5。

### 2.2 成本-效用分析

对各治疗方案的 Markov 模型进行成本-效用分析, 在循环 20 个周期后, 单用二甲双胍治疗 T2DM 的累计成本最低, 为 73 786.76 元, 但与之对应的累计健康效用产出也为最低, 为

表4 各状态间年转化率  
Table 4. Annual transfer probability by status

转移状态	变量	二甲双胍联合治疗										
		二甲双胍单药	利拉鲁肽 1.2 mg	利拉鲁肽 1.8 mg	度拉糖肽 0.75 mg	度拉糖肽 1.50 mg	艾塞那肽微球	聚乙二醇洛塞那肽 100 μg	聚乙二醇洛塞那肽 200 μg	司美格鲁肽 1.0 mg	司美格鲁肽 0.5 mg	利司那肽
T2DM无并发症	$P_1=1-P_2-P_3$	0.965 90	0.985 94	0.990 18	0.980 45	0.984 10	0.984 15	0.987 19	0.986 82	0.994 47	0.989 39	0.970 74
T2DM伴并发症	$P_2$	0.027 32	0.011 28	0.007 88	0.015 68	0.012 75	0.012 71	0.010 28	0.010 57	0.004 44	0.008 51	0.024 94
死亡	$P_3$	0.006 78	0.002 78	0.001 94	0.003 87	0.003 15	0.003 14	0.002 53	0.002 61	0.001 09	0.002 10	0.004 31
T2DM并发症												
T2DM并发症	$P_4=1-P_5$	0.993 32	0.997 26	0.998 09	0.996 19	0.996 90	0.996 91	0.997 50	0.997 43	0.998 93	0.997 93	0.995 75
死亡	$P_5$	0.006 68	0.002 74	0.001 91	0.003 81	0.003 10	0.003 09	0.002 50	0.002 57	0.001 07	0.002 07	0.004 25

11.16 QALYs, 在所有联合 GLP-1RA 的方案中, 司美格鲁肽 1.0 mg 联合二甲双胍方案所获得的效用最多, 为 12.04 QALYs。除艾塞那肽微球和利司那肽外, 其余 GLP-1RA 联合二甲双胍方案的 ICUR 均小于 WTP 阈值 (268 074 元/QALY), 表示具有成本-效用优势; 尤其是二甲双胍联合艾塞那肽、聚乙二醇洛塞那肽 100 μg、司美格鲁肽 0.5 mg 方案的 ICUR 低于 1 倍我国 2023 年人均 GDP, 认为这 3 种方案增加成本完全值得, 极具经济价值。见表 6 和图 2。

为检验模拟终止时间对结果的影响, 使用 TreeAge Pro 2011 软件分别以 30 年、50 年为终止时间进行了模拟。在模拟周期为 30 年时, 二甲双胍联合利司那肽或艾塞那肽微球方案仍不具有经济性, 其余方案的成本均可接受。在模拟周期为 50 年时, 利司那肽联合方案对应的 ICUR 小于 WTP 阈值, 此时可认为该方案具有成本-效用优势。此外, 以 30 年为终止时间时, 新增度拉糖肽 0.75 mg 联合二甲双胍方案的 ICUR (65 187.95 元/QALY) 小于 1 倍我国 2023 年人均 GDP; 在以 50 年为终止时间时, 相对于二甲双胍单药治疗, 新增 2 种联合用药方案的 ICUR 小于 1 倍我国 2023 年人均 GDP, 分别为二甲双胍联合司美格鲁肽 1.0 mg (65 444.02 元/QALY)、二甲双胍联合利拉鲁肽 1.2 mg (74 536.19 元/QALY)。总体来说, 改变模拟时间对结果无明显影响, 本研究结论稳定性较好。

### 2.3 敏感性分析

#### 2.3.1 单因素敏感性分析

敏感性分析结果显示, 与二甲双胍单药治疗相比, 二甲双胍联合利拉鲁肽 1.8 mg 或联合聚乙二醇洛塞那肽 200 mg, 其 T2DM 无并发症状态阶段的成本和无并发症状态阶段的效用值对 ICUR 影响较大, 其余治疗方案的经济性均未受显著影响, 见图 3。

#### 2.3.2 概率敏感性分析

概率敏感性分析通过 1 000 次的二阶 Monte Carlo 模拟, 得到各联药方案相比于二甲双胍单药治疗的成本-效果可接受曲线, 见图 4。在基线 WTP 阈值时, 与二甲双胍单药治疗相比, 艾塞那肽、司美格鲁肽 0.5 mg、度拉糖肽 0.75 mg、聚乙二醇洛塞那肽 100 μg 联合二甲双胍具有成本-效用优势的的概率是 100%, 利拉鲁肽 1.2 mg、司美

格鲁肽 1.0 mg、聚乙二醇洛塞那肽 200  $\mu\text{g}$ 、利拉鲁肽 1.8 mg、度拉糖肽 1.50 mg 联合二甲双胍具有成本-效用优势的的概率分别是 97.5%，92.9%，90.4%，89.6%，74.4%，利司那肽和艾塞那肽微球联合二甲双胍具有成本-效用优势的的概率较小，分别为 16.8%，0.0%。

对所有治疗方案进行综合比较，当 WTP 阈

值为 268 074 元/QALY 时，二甲双胍联合司美格鲁肽 0.5 mg 方案具有成本-效用的概率最高，达 99.7%，艾塞那肽和聚乙二醇洛塞那肽 100  $\mu\text{g}$  方案相比于二甲双胍单药治疗的成本-效用优势概率接近 0，分别 0.1% 和 0.2%，其余联合用药方案的成本-效用优势概率均小于二甲双胍单药治疗，见图 5。

表5 队列模拟20年后各治疗方案的各状态比例

Table 5. Probability distribution in Markov model of each schemes after 20 years of circulation

治疗方案	T2DM无并发症比例	T2DM伴并发症比例	死亡比例	相比于二甲双胍单药降低并发症比例	相比于二甲双胍单药降低死亡比例
二甲双胍单药	0.500	0.374	0.127	-	-
利拉鲁肽1.2 mg+二甲双胍	0.753	0.193	0.054	0.181	0.073
利拉鲁肽1.8 mg+二甲双胍	0.821	0.141	0.038	0.233	0.089
度拉糖肽0.75 mg+二甲双胍	0.674	0.252	0.074	0.122	0.053
度拉糖肽1.50 mg+二甲双胍	0.726	0.213	0.061	0.161	0.066
艾塞那肽+二甲双胍	0.733	0.208	0.059	0.166	0.068
艾塞那肽微球+二甲双胍	0.726	0.213	0.061	0.161	0.066
聚乙二醇洛塞那肽100 $\mu\text{g}$ +二甲双胍	0.773	0.178	0.049	0.196	0.078
聚乙二醇洛塞那肽200 $\mu\text{g}$ +二甲双胍	0.767	0.182	0.051	0.192	0.076
司美格鲁肽1.0 mg+二甲双胍	0.896	0.083	0.022	0.291	0.105
司美格鲁肽0.5 mg+二甲双胍	0.808	0.151	0.041	0.223	0.086
利司那肽+二甲双胍	0.553	0.365	0.083	0.009	0.044

表6 各治疗方案的成本-效用分析结果

Table 6. Cost-utility analysis results of all therapeutic protocols

治疗方案	成本 (元)	增量成本 (元)	效用 (QALYs)	增量效用 (QALYs)	成本-效用比 (元/QALY)	ICUR (元/QALY)
二甲双胍单药	73 786.76	0.00	11.16	-	6 611.89	-
利拉鲁肽1.8 mg+二甲双胍	215 311.18	141 524.42	11.90	0.74	18 093.63	191 218.88
利拉鲁肽1.2 mg+二甲双胍	163 500.48	89 713.72	11.76	0.60	13 899.72	148 743.40
度拉糖肽1.50 mg+二甲双胍	166 957.56	93 170.80	11.70	0.54	14 264.88	171 149.41
度拉糖肽0.75 mg+二甲双胍	114 321.65	40 534.89	11.59	0.43	9 863.23	94 053.15
艾塞那肽+二甲双胍	95 195.71	21 408.95	11.72	0.56	8 121.75	38 137.12
艾塞那肽微球+二甲双胍	431 971.70	358 184.94	11.71	0.55	36 901.07	655 422.93
聚乙二醇洛塞那肽100 $\mu\text{g}$ +二甲双胍	120 966.01	47 179.25	11.81	0.65	10 246.07	72 990.53
聚乙二醇洛塞那肽200 $\mu\text{g}$ +二甲双胍	193 118.62	119 331.86	11.79	0.63	16 377.65	188 851.23
司美格鲁肽1.0 mg+二甲双胍	196 915.91	123 129.15	12.04	0.88	16 351.15	139 408.89
司美格鲁肽0.5 mg+二甲双胍	124 492.45	50 705.69	11.87	0.71	10 484.71	71 015.95
利司那肽+二甲双胍	166 609.49	92 822.73	11.43	0.27	14 574.16	341 101.75

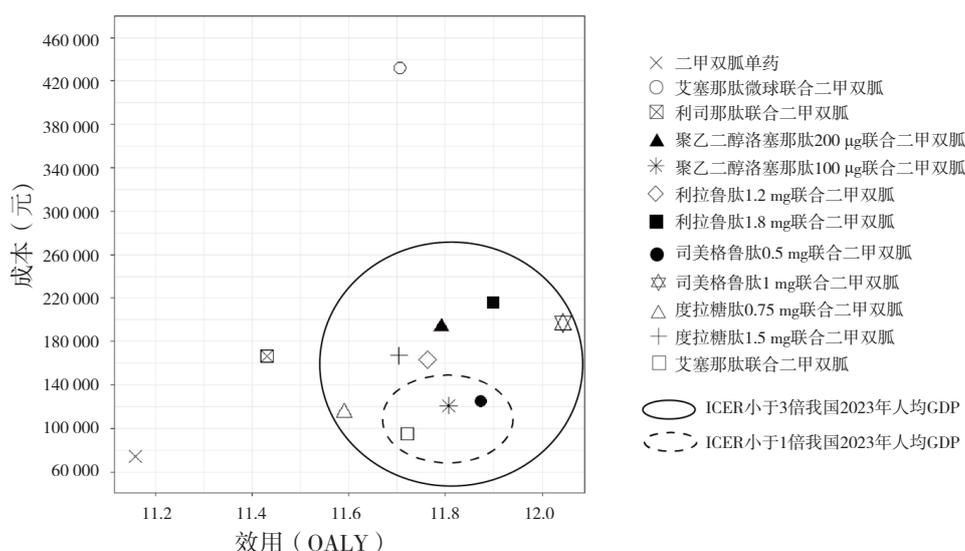


图2 各联合用药方案相比于二甲双胍单药治疗的增量成本-效用分析

Figure 2. Incremental cost-utility analysis of all combination therapeutic protocols compared with metformin alone

### 3 讨论

本研究首次探索二甲双胍联合不同种类的 GLP-1RA 对治疗 T2DM 疗效，并使用 Markov 模型对其进行长期经济学评价。不仅呈现了在二甲双胍单药控制不佳的患者中联用 GLP-1RA 的成本-效用优势，同时对不同种类的 GLP-1RA 之间呈现出比较。而既往同类研究多关注单种 GLP-1RA 与其他治疗方案比较或个别 GLP-1RA 类药物之间比较，无法提供全部 GLP-1RA 类药物之间比较。

糖尿病及其相关的心血管并发症是目前中国社会的主要疾病负担<sup>[26]</sup>。GLP-1RA 作为一类新型降糖药，除改善血糖外，还可带来减重及心血管获益，最近受到临床青睐。本研究结果也证实，当循环到 20 个周期时，与单用二甲双胍相比，二甲双胍联合 GLP-1RA 治疗 T2DM 患者的死亡率、并发症发生率均更低，且联合用药方案（除外利司那肽和艾塞那肽微球）在患者健康获益的同时，所增加的成本皆可为患者所接受，对于 T2DM 这一需终身用药的慢性疾病来说有重要意义。本研究中，相比于二甲双胍单药治疗，利司那肽仅减少 0.9% 的 T2DM 患者并发症，而其余 GLP-1RA 类药物则可减少 16.1%~29.1% 的患者并发症，推测利司那肽不具有经济性的原因之一可能是所纳入的研究治疗时间过短，仅为 13 周，而其他研究的持续时间均在 24 周及以上；此外，就本研究而

言，艾塞那肽微球不具有经济性的原因主要为单价过高，其年度费用达 25 803 元，是其他 GLP-1RA 周制剂价格的 2.5~7.0 倍。

本研究结果显示，就当前我国经济消费水平而言，二甲双胍联合艾塞那肽、聚乙二醇洛塞那肽 100 µg、司美格鲁肽 0.5 mg 方案的 ICUR 低于 1 倍我国 2023 年人均 GDP，方案经济价值极高。在 ICUR 方面，二甲双胍联合艾塞那肽方案，每增加 1 单位 QALY 所需增加的成本最少，为 38 137.12 元，主要原因可能包括艾塞那肽价格较低，以及所纳入的艾塞那肽研究的持续时间较长，为 52 周，而其余大部分研究持续时间为 24~30 周，因此可能会在一定程度上高估艾塞那肽的治疗效果，然而其作为早期上市的日制剂，艾塞那肽每日需皮下注射 2 次，对于患者来说使用的便捷性欠佳，故依从性受限。聚乙二醇洛塞那肽 100 µg、司美格鲁肽 0.5 mg 联合二甲双胍治疗 ICUR 同样小于 1 倍我国 2023 年人均 GDP，且两者均为周制剂，其中聚乙二醇洛塞那肽（商品名：孚来美）为国产原研药品，聚乙二醇洛塞那肽 100 µg 年度药品费用仅为 4 863.04 元，价格优于大多数 GLP-1RA，为 T2DM 患者的较优选择。从经济性分析的结果来看，似乎更小剂量的 GLP-1RA 具有更好的经济性；然而从所纳入的 RCT 结果来看，更高剂量的 GLP-1RA 降糖效果更好，主要问题在于 GLP-1RA 的总体价格水平较其他降糖药仍有较大差



图3 各联药方案对比二甲双胍单药敏感性分析飓风图

Figure 3. Hurricane chart of sensitivity analysis in each combination treatment regimen versus metformin alone

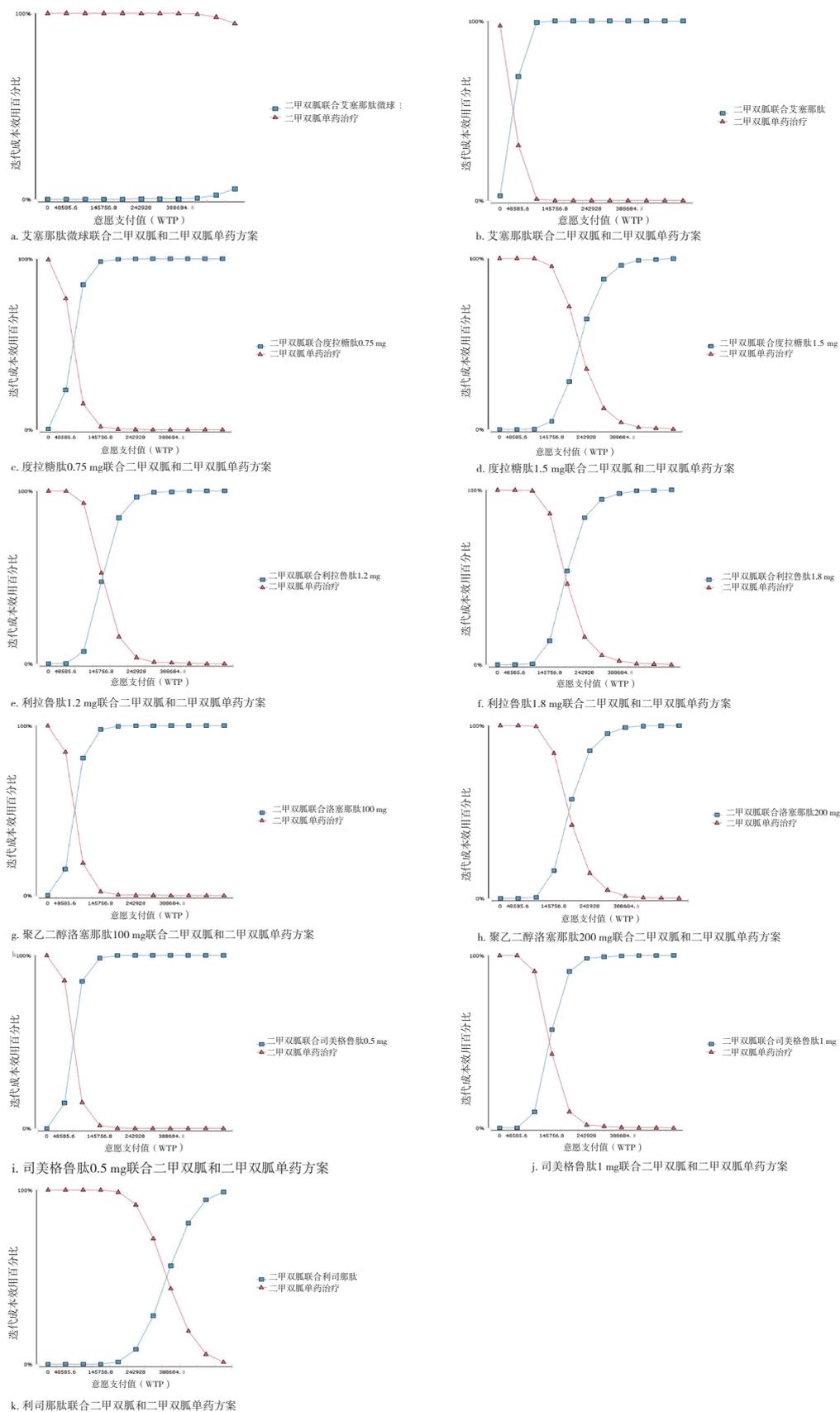


图4 各联药方案分别与二甲双胍单药治疗比较的成本-效用可接受曲线

Figure 4. Cost-utility acceptance curve of each combination therapeutic protocols compared with metformin alone

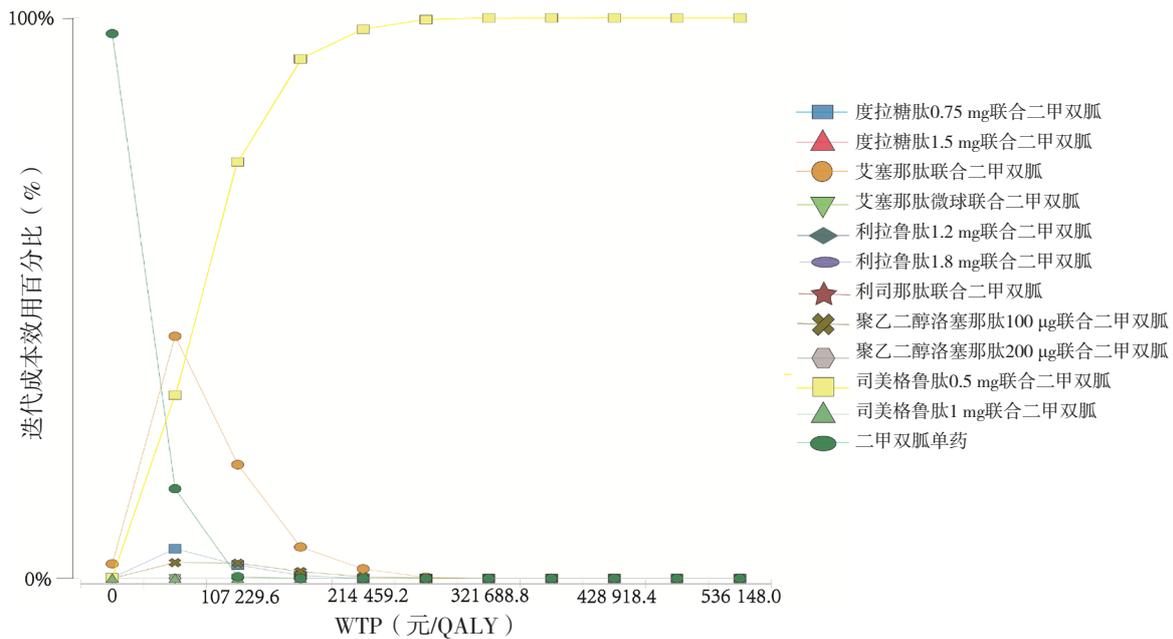


图5 所有治疗方案的成本-效用可接受曲线

Figure 5. Cost-utility acceptance curve of all therapeutic protocols

距<sup>[27]</sup>。因此,虽近年来GLP-1RA的价格已有较大幅度下降,仍期待其费用能进一步下调。

司美格鲁肽1.0 mg相比于二甲双胍单药的QALY产出最大,为0.88 QALYs,利拉鲁肽1.8 mg仅次于司美格鲁肽1.0 mg,为0.74 QALYs,两者由于价格较昂贵,其成本-效用优势需要长期使用才可体现,且在利拉鲁肽和司美格鲁肽与其他GLP-1RA比较的长期模拟研究中,两者也常展现出更大的优势<sup>[28-32]</sup>。在本研究设定的WTP阈值下,司美格鲁肽0.5 mg是最具有成本-效用优势的方案,当对各方案进行综合分析,可以发现当WTP阈值 $\geq 268\,074$ 元/QALY,司美格鲁肽0.5 mg持续为最优方案。此前,一项Meta分析<sup>[33]</sup>表明,司美格鲁肽0.5 mg在降低HbA1c水平和体重方面与利拉鲁肽1.8 mg相当;且与目前市场上可获得的其他GLP-1RA相比,司美格鲁肽在降低主要不良心血管事件方面具有更好的疗效。因此司美格鲁肽可能是T2DM基于长期效益假设最具成本-效益的治疗方法,本研究同样支持这一观点。

本研究主要从我国卫生体系角度出发,但若从患者角度进行研究,可能因为WTP阈值过高而使结果产生差异。据国内对糖尿病患者的WTP阈值调查<sup>[34]</sup>发现,患者对血糖控制指标完全恢复正常的每年WTP阈值中位数为12 000元,若以此为标准,则此时所有联合用药方案均不具有经

济性。然而目前国内还没有关于QALY价值的统一标准,目前仍按WHO关于药物经济学评价的推荐意见为主,即ICUR仍以3倍人均GDP为界限进行分析<sup>[20]</sup>。

本研究还存在一定的局限性:①数据来源方面,不同种类GLP-1RA的疗效数据均仅使用一项大型RCT的数据,且其中有4项研究<sup>[8,10-11,14]</sup>的疗效数据不包括中国人群样本,原因是未检索到符合条件的我国人群的相关大型临床试验,但由于研究样本来自多个国家或多中心,所以产生选择偏倚的可能性相对小,人群仍有相当程度的代表性,故认为同样适用于我国人群,也期待国内有更多的研究评估GLP-1RA的有效性,为GLP-1RA在我国人群中的相关分析提供更多依据。②不同研究间无法确保完全一致或统计学意义上的一致,比如试验持续时间,但本研究在确定研究对象及试验设计时设定了一系列标准,从而尽可能确保各研究人群的基线情况基本一致。③从模型构建角度看,模型仅包括3个状态,无法完全模拟T2DM及其并发症之间的复杂转移及疾病演变细节,此外本研究对于T2DM各状态间的转移率采用静态转移率而未考虑Markov状态转移概率随时间变化的情况,对研究结果的精确性造成一定程度的影响,而区别于肿瘤性疾病的病程特点,T2DM作为慢性疾病缺乏生存分析的相

关数据,从而无法采用基于生存分析的动态转移率计算,故此误差无法精确估算。④进行成本估算时,未考虑直接非医疗成本、间接成本和隐性成本。⑤由于目前国内尚缺乏 GLP-1RA 联合二甲双胍治疗 T2DM 的大型 RCT,故本研究模型转移概率及效用估计均来源于国外相关大型研究,该研究结论是否适用于中国人群还有待进一步考证。⑥本模型中的转移率计算的关键是,基于 HbA1c 相对于基线的净减少量,然而 GLP-1RA 除降糖作用外的另一个重要临床作用是减重,而本研究只考虑 HbA1c 改变对转移概率的影响,而未将减重效果共同纳入计算,原因是目前尚无报道减重对于 T2DM 各项并发症发生率影响的相关文献,故本研究关于 GLP-1RA 联合二甲双胍治疗的效果很可能被低估。尤其是对于像利拉鲁肽这类以减重效果为主导的 GLP-1RA,其疗效更可能被低估。因此,还有待更多深入的研究验证 GLP-1RA 联合二甲双胍的经济性,为临床决策提供更多科学、可靠的依据。尽管存在以上不足,本研究通过对模拟终止时间的变换、敏感性分析对研究结论进行验证,发现结果并未显著改变,提示研究结果稳健。

综上所述,国内已上市的 5 种 GLP-1RA 类药物(利拉鲁肽、度拉糖肽、艾塞那肽、聚乙二醇洛塞那肽、司美格鲁肽),当以说明书推荐剂量联合二甲双胍治疗 T2DM 时,相比于二甲双胍单药治疗,均更具成本-效用优势,期待以上研究结果能为政府及医疗机构提供必要的药物经济学参考依据。

## 参考文献

- 1 International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th ed[EB/OL]. (2021) [2023-07-01]. [https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF\\_Atlas\\_10th\\_Edition\\_2021.pdf](https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf).
- 2 Li Y, Teng D, Shi X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross-sectional study[J]. *BMJ*, 2020, 28(369): m997. DOI: [10.1136/bmj.m997](https://doi.org/10.1136/bmj.m997).
- 3 贺明娟,余学锋,刘喆隆. 糖尿病并发症对患者住院费用的影响[J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22(5): 452-454. [He MJ, Yu XF, Liu ZL. The impact of diabetic complications on the costs for in patients with diabetes mellitus[J]. *Chinese Journal of Diabetes*, 2014, 22(5): 452-454.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-6187.2014.05.020](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-6187.2014.05.020).
- 4 American Diabetes Association. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2018[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(Suppl 1): S73-S85. DOI: [10.2337/dc18-S008](https://doi.org/10.2337/dc18-S008).
- 5 McCormack JP, Martin SA, Newman DH, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38: 140-149. DOI: [10.2337/dc15-0074](https://doi.org/10.2337/dc15-0074).
- 6 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. DOI: [10.19538/j.nk2018040108](https://doi.org/10.19538/j.nk2018040108).
- 7 Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JL, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologist and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm-2018 Executives Summary[J]. *Endocr Pract*, 2018, 24: 91-120. DOI: [10.4158/CS-2017-0153](https://doi.org/10.4158/CS-2017-0153).
- 8 Pratley R, Nauck M, Bailey T, et al. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial[J]. *Int J Clin Pract*, 2011, 65(4): 397-407. DOI: [10.1111/j.1742-1241.2011.02656.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02656.x).
- 9 Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, et al. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5)[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(8): 2149-2158. DOI: [10.2337/dc13-2761](https://doi.org/10.2337/dc13-2761).
- 10 Derosa G, Putignano P, Bossi AC, et al. Exenatide or glimepiride added to metformin on metabolic control and on insulin resistance in type 2 diabetic patients[J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 666(1-3): 251-256. DOI: [10.1016/j.ejphar.2011.05.051](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.05.051).
- 11 Gadde KM, Vetter ML, Iqbal N, et al. Efficacy and safety of autoinjected exenatide once-weekly suspension versus sitagliptin or placebo with metformin in patients with type 2 diabetes: The DURATION-NEO-2 randomized clinical

- study[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(7): 979–988. DOI: [10.1111/dom.12908](https://doi.org/10.1111/dom.12908).
- 12 Gao F, Lyu X, Mo Z, et al. Efficacy and safety of polyethylene glycol loxenate as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(12): 2375–2383. DOI: [10.1111/dom.14163](https://doi.org/10.1111/dom.14163).
- 13 Ji L, Dong X, Li Y, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes in SUSTAIN China: a 30-week, double-blind, phase 3a, randomized trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(2): 404–414. DOI: [10.1111/dom.14232](https://doi.org/10.1111/dom.14232).
- 14 Ratner RE, Rosenstock J, Boka G, et al. Dose-dependent effects of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Diabet Med*, 2010, 27(9): 1024–1032. DOI: [10.1111/j.1464-5491.2010.03020.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03020.x).
- 15 曹燕. 决策分析模型在药物经济学中的应用[J]. *中国药房*, 2007, 18(8): 561–564. [Cao Y. Application of decision analysis models in pharmacoeconomics[J]. *China Pharmacy*, 2007, 18(8): 561–564.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-0408.2007.08.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-0408.2007.08.001).
- 16 熊朝刚, 朱玉蓉, 李颖, 等. 恩格列净与二甲双胍联合治疗 2 型糖尿病的药物经济学评价[J]. *中国医院药学杂志*, 2021, 41(9): 880–885. [Xiong CG, Zhu YR, Li Y, et al. Pharmacoeconomic evaluations of empagliflozin plus metformin inter treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2021, 41(9): 880–885.] DOI: [10.13286/j.1001-5213.2021.09.03](https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2021.09.03).
- 17 宋安民. 两种方案治疗 2 型糖尿病的效价比分析[J]. *糖尿病新世界*, 2016, 19(6): 67–68. [Song AM. Cost-effectiveness analysis of two therapeutic schemes in the treatment of type 2 diabetes[J]. *Diabetes New World*, 2016, 19(6): 67–68.] DOI: [10.16658/j.cnki.1672-4062.2016.06.067](https://doi.org/10.16658/j.cnki.1672-4062.2016.06.067).
- 18 袁虹. 2 型糖尿病并发症对患者年治疗费用负担的影响分析[J]. *中国医药指南*, 2015, 13(14): 21–22. [Yuan H. Analysis of complications of type 2 diabetes in patients with treatment costs[J]. *Guide of China Medicine*, 2015, 13(14): 21–22.] DOI: [10.15912/j.cnki.gocm.2015.14.013](https://doi.org/10.15912/j.cnki.gocm.2015.14.013).
- 19 Redekop WK, Koopmanschap MA, Stolk RP, et al. Health-related quality of life and treatment satisfaction in Dutch patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2002, 25(3): 458–463. DOI: [10.2337/diacare.25.3.458](https://doi.org/10.2337/diacare.25.3.458).
- 20 刘国恩, 主编. 中国药物经济学评价指南 2020[M]. 北京: 中国市场出版社, 2020: 27.
- 21 谢烛光, 李洪超. 我国药物经济学评价贴现率取值探索[J]. *中国卫生经济*, 2019, 38(5): 74–77. [Xie ZG, Li HC. Discussion on discount rate in pharmacoeconomic evaluation for China[J]. *Chinese Health Economics*, 2019, 38(5): 74–77.] DOI: [10.7664/CHE20190518](https://doi.org/10.7664/CHE20190518).
- 22 Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group[J]. *Lancet*, 1998, 352(9131): 854–865. DOI: [10.1016/S0140-6736\(98\)07037-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07037-8).
- 23 Clark CM. The burden of chronic hyperglycemia[J]. *Diabetes Care*, 1998, 21(suppl 3): c32–c34. DOI: [10.2337/diacare.21.3.c32](https://doi.org/10.2337/diacare.21.3.c32).
- 24 周挺, 马爱霞, 付露阳. 药物经济学评价 Markov 模型中转移概率计算的探讨[J]. *中国卫生经济*, 2017, 36(12): 40–42. [Zhou T, Ma AX, Fu LY. Discussion on the calculation of Markov model transition probability in pharmacoeconomics evaluation[J]. *Chinese Health Economics*, 2017, 36(12): 40–42.] DOI: [10.7664/CHE20171210](https://doi.org/10.7664/CHE20171210).
- 25 国家统计局. 国家数据 2023 年度数据 [DB/OL]. [2023-02-25]. <https://data.stats.gov.cn/easyquery.htm?cn=C01>.
- 26 杨晓雨, 陈东宇, 王红心, 等. 1990—2019 年中国疾病负担趋势分析[J]. *医学新知*, 2022, 32(5): 321–332. [Yang XY, Chen DY, Wang HX, et al. Trend analysis of disease burden in China from 1990 to 2019[J]. *New Medicine*, 2022, 32(5): 321–332.] DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202201016](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202201016).
- 27 王庆, 刘丹, 周雅梅, 等. 3 种胰高糖素样肽-1 受体激动剂周制剂遴选评价: 基于医院卫生技术评估[J]. *药物流行病学杂志*, 2023, 32(7): 745–754. [Wang Q, LIU D, Zhou YM, et al. Selection and evaluation of three glucagon-like peptide-1 receptor agonists weekly preparations based on hospital health technology assessment[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2023, 32(7): 745–754.] DOI: [10.19960/j.issn.1005-0698.202307004](https://doi.org/10.19960/j.issn.1005-0698.202307004).
- 28 Zhang X, Liu S, Li Y, et al. Long-term effectiveness and

- cost-effectiveness of metformin combined with liraglutide or exenatide for type 2 diabetes mellitus based on the CORE diabetes model study[J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0156393. DOI: [10.1371/journal.pone.0156393](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156393).
- 29 Hunt B, Kragh N, McConnachie CC, et al. Long-term cost-effectiveness of two GLP-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus in the italian setting: liraglutide versus lixisenatide[J]. *Clin Ther*, 2017, 39(7): 1347-1359. DOI: [10.1016/j.clinthera.2017.05.354](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.05.354).
- 30 Ericsson Å, Fridhammar A. Cost-effectiveness of once-weekly semaglutide versus dulaglutide and lixisenatide in patients with type 2 diabetes with inadequate glycemic control in Sweden[J]. *J Med Econ*, 2019, 22(10): 997-1005. DOI: [10.1080/13696998.2019.1614009](https://doi.org/10.1080/13696998.2019.1614009).
- 31 Viljoen A, Hoxer CS, Johansen P, et al. Evaluation of the long-term cost-effectiveness of once-weekly semaglutide versus dulaglutide for treatment of type 2 diabetes mellitus in the UK[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(3): 611-621. DOI: [10.1111/dom.13564](https://doi.org/10.1111/dom.13564).
- 32 Hunt B, McConnachie CC, Gamble C, et al. Evaluating the short-term cost-effectiveness of liraglutide versus lixisenatide in patients with type 2 diabetes in the United States[J]. *J Med Econ*, 2017, 20(11): 1117-1120. DOI: [10.1080/13696998.2017.1347793](https://doi.org/10.1080/13696998.2017.1347793).
- 33 Wang, S, Wang, S, Wang Y, et al. Glycemic control, weight management, cardiovascular safety, and cost-effectiveness of semaglutide for patients with type 2 diabetes mellitus: a rapid review and meta-analysis of real-world studies[J]. *Diabetes Ther*, 2024, 15(2): 497-519. DOI: [10.1007/s13300-023-01520-3](https://doi.org/10.1007/s13300-023-01520-3).
- 34 陈洁, 龙恩武, 胡明. 糖尿病治疗指标的意愿支付调查及影响因素分析 [J]. *中国药房*, 2016, 27(18): 2456-2460. [Chen J, Long EW, Hu M. Survey of willingness to pay of treatment index in diabetes and influential factors analysis[J]. *China Pharmacy*, 2016, 27(18): 2456-2460.] DOI: [10.6039/j.issn.1001-0408.2016.18.03](https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2016.18.03).

收稿日期: 2023 年 04 月 04 日 修回日期: 2024 年 02 月 27 日  
本文编辑: 杨燕 周璐敏