【药物评价】

地舒单抗治疗绝经后女性骨质疏松症的成本-效果分析

张嘉会[1,2]，戴晨琳[3]，贺小宁[1,2]*

（1. 天津大学药物科学与技术学院，天津 300072；2. 天津大学社会科学调查与数据中心，天津 300072；
3. 天津医科大学总医院内分泌代谢科，天津 300052）

摘要：目的 从中国卫生体系角度，评价地舒单抗较阿仑膦酸钠和唑来膦酸，用于治疗绝经后女性骨质疏松症（osteoporosis，OP）的经济性。**方法** 构建 Markov 模型，设定治疗周期为 5 年，通过已发表文献获得临床疗效、健康收益及成本数据，计算各干预措施下患者终身疾病转归、效用及成本。以增量成本 - 效果比（incremental cost-effectiveness ratio，ICER）为指标，在 3 倍人均 GDP 阈值下，评价各干预措施的经济性。采用情境分析、单因素敏感性分析和概率敏感性分析检验结果稳健性。**结果** 地舒单抗、阿仑膦酸钠和唑来膦酸组患者的总成本分别为 19 268、18 324 和 22 386 元；总质量调整生命年（quality-adjusted life year，QALY）为 7.58、7.53 和 7.56。与阿仑膦酸钠相比，地舒单抗使患者增加了 0.05 个 QALY，ICER 为 18 279 元 /QALY，远低于 1 倍人均 GDP，更具经济性。与唑来膦酸相比，地舒单抗使患者增加了 0.03 个 QALY 且成本更低，具有绝对优势。敏感性分析证明了结果的稳健性。 **结论** 在治疗绝经后女性 OP 方面，地舒单抗较阿仑膦酸钠更具经济性，较唑来膦酸具有绝对优势。

关键词：绝经后女性骨质疏松症；地舒单抗；成本-效果分析；阿仑膦酸钠；唑来膦酸

中图分类号：R956；R979.9；R68 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）12-1610-10

DOI：10.13683/j.wph.2022.12.016

Cost-effectiveness analysis of denosumab in the treatment of postmenopausal women with osteoporosis

ZHANG Jiahui[1,2], DAI Chenlin[3], HE Xiaoning[1,2]*

*（1. School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China;
2. Center for Social Science Survey and Data, Tianjin University, Tianjin 300072, China; 3. Department of Endocrinology and Metabolism, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China）*

Abstract: ***Objective*** To evaluate the economic value of denosumab compared with alendronate and zoledronate in the treatment of postmenopausal women with osteoporosis（OP） from the perspective of Chinese health system. ***Methods*** Markov model was established and the treatment period was set to 5 years. The clinical efficacy, health benefits and cost data were obtained from published literatures. Lifetime disease outcomes, effectiveness and costs were calculated under each intervention. With the incremental cost-effectiveness ratio（ICER） as the index, the economy of each intervention was evaluated under the threshold of 3 times GDP per capita. Situation analysis, single factor sensitivity analysis and probability sensitivity analysis were used to test the robustness of the results. ***Results*** The total costs were 19 268, 18 324 and 22 386 yuan in the groups of denosumab, alendronate and zoledronate, respectively. Total quality-adjusted life year（QALY） were 7.58, 7.53 and 7.56. Compared with alendronate, denosumab increased QALY by 0.05, ICER was 18 279 yuan per QALY, which was much lower than 1 times GDP per capita and more economical. Compared with zoledronate, denosumab resulted in an additional 0.03 QALYs and a lower cost, showing absolute advantage. Sensitivity analysis proved the robustness of the

收稿日期：2022-09-06

作者简介：张嘉会，博士研究生，研究方向：真实世界研究、卫生经济学与药物经济学。

通信作者：贺小宁，副教授，硕士研究生导师，研究方向：卫生经济学与药物经济学。

results. ***Conclusion*** In the treatment of postmenopausal women with OP, denosumab is more economical than alendronate and has absolute advantages over zoledronate.

Key words: postmenopausal women with osteoporosis; cost-effectiveness analysis; denosumab; alendronate; zoledronate

骨质疏松症（osteoporosis，OP）是一种以骨量减低、骨组织微结构损坏，导致骨脆性增加、易发生骨折的全身性骨病[1]，OP 性骨折是 OP 的严重后果。绝经后女性是 OP 的高风险人群，超过 50% 的女性在绝经后至少发生 1 次 OP 性骨折[2]。因此，改善绝经后女性 OP 现状，预防骨折发生，是我国慢性病管理的重点之一。

目前，以阿仑膦酸钠为代表的双膦酸盐是临床应用最广泛的抗 OP 药物之一，但依从性差[3]；注射用唑来膦酸的普及使 OP 治疗依从性得到一定改善，但面临不良反应的挑战，OP 治疗药物的长期有效性仍是亟需解决的问题[4]。目前阿仑膦酸钠及唑来膦酸都已被纳入基本医保目录。核因子（nuclear factor，NF）-κB 受体激活剂配体抑制剂通过抑制 NF-κB 受体激活剂配体与受体结合，抑制破骨细胞形成和分化，从而改善骨强度，为 OP 管理开启了新路径。

地舒单抗是目前全球首个已上市的 NF-κB 受体激活剂配体抑制剂，用于骨折高风险的绝经后女性 OP。其于 2020 年 6 月在中国获批上市，同年 12 月纳入中国国家医保目录。近年来，地舒单抗有效性、安全性和依从性方面的优势得到广泛验证[5-6]，其经济性也在欧美国家得到证实[7]。我国医疗卫生体系评估其经济性的研究模型结构较简单，且未考虑用药依从性问题[8-9]。因此，建立更完善的模型评估地舒单抗、阿仑膦酸钠和唑来膦酸用于治疗中国绝经后女性 OP 的经济性十分必要，可为临床实践提供参考，报道如下。

1 资料与方法

1.1 模型结构

本研究采用 Markov 模型包含 8 个健康状态[10]：非骨折状态、髋部骨折、椎体骨折、腕部骨折、其他骨折、髋部骨折后、椎体骨折后及死亡（图 1）。其中，其他骨折是由肋骨、锁骨及肩胛骨等部位 OP 性骨折组成的复合状态。患者初始状态为非骨折状态，每个周期后，患者可能停留在当前状态、发生骨折或死亡。骨折后的健康状态转移情况因骨折部位而异：髋部骨折患者可能停留在当前状态或死亡，不再发生其他骨折；在当前状态满 1 年后进入髋部骨折后状态，进而维持该状态、再次发生髋部骨折或死亡，不再发生其他骨折，无法回到非骨折状态。椎体骨折患者可能停留在当前状态、发生髋部骨折或死亡；在当前状态满 1 年后进入椎体骨折后状态，进而维持该状态、再次发生椎体骨折、髋部骨折或死亡，无法回到非骨折状态。腕部或其他骨折患者可能停留在当前状态、发生任意部位骨折或者死亡；在当前状态满 1 年后回到非骨折状态。本研究以 6 个月为周期，模拟至患者死亡或年龄达到 100 岁。

1.2 模型设定

本研究基于中国卫生体系角度，目标人群为绝经后女性 OP 患者。根据 OP 诊断标准设定模拟人群的骨密度（bone mineral density，BMD）为 T 值≤ −2.5[3]；根据中国 OP 真实世界研究设定起始年龄为 68 岁[11]；参考 FREEDOM 临床试验[5]，设定模拟人群基线椎体骨折患病率为 23.6%。假设患者治疗周期为 5 年[10]，治疗方案包括：地舒单抗（普罗力®），皮下注射，每 6 个月 1 次。阿仑膦酸钠（福善美®），目录内药品，口服，每周 70 mg。唑来膦酸（密固达®），目录内药品，静脉注射，每年 1 次。患者在治疗期间每年进行 1 次常规门诊随访，每 2 年接受 1 次 BMD 检查。采用 5% 的贴现率对成本和效用值贴现。

1.3 数据来源

1.3.1 转移概率

本研究模拟人群的骨折发生率（*F*）基于一般

人群骨折发生率（F_{gen}）、BMD 水平和既往骨折史等基线特征对骨折发生率的影响（RR_m）以及干预方案疗效对骨折发生率的影响（RR_{drug}）计算（$F = F_{gen} \times RR_m \times RR_{drug}$）。各类型骨折发生率来自已发表的流行病学研究和临床试验[5,12-14]，BMD 每下降一个标准差的相对骨折风险、有椎体骨折病史的相对骨折风险及干预方案降低骨折风险的程度均来自已发表的 meta 分析［表 1，其中 95% 置信区间（confidence interval，CI）］[15-19]。其中，干预方案对腕部骨折和其他骨折的疗效参考“非椎体骨折”[19]。

依从性数据从真实世界观察性研究中提取（表 2）[20-22]，并按照最后 1 个观察时点的断药率外推至 5 年。同时，参考 FREEDOM 试验[5]结果，假设停药后 24 个月内疗效线性衰减，基于时间线性关系拟合获得各时点疗效数据。按照依从用药和疗效衰减人群比例加权，得到每周期的实际治疗效果（RR_{drug}）。

各状态死亡率（D）由一般人群死亡率（D_{gen}）和骨折死亡相对风险比（$RR_{d\text{-}fx/gen}$）计算。一般人群死亡率来自 2018 年中国人口与就业统计年鉴[23]。髋部和椎体骨折患者相对于一般人群的死亡风险比来

表 1 骨折发生率输入参数

Table 1 Input data of incidence of fractures

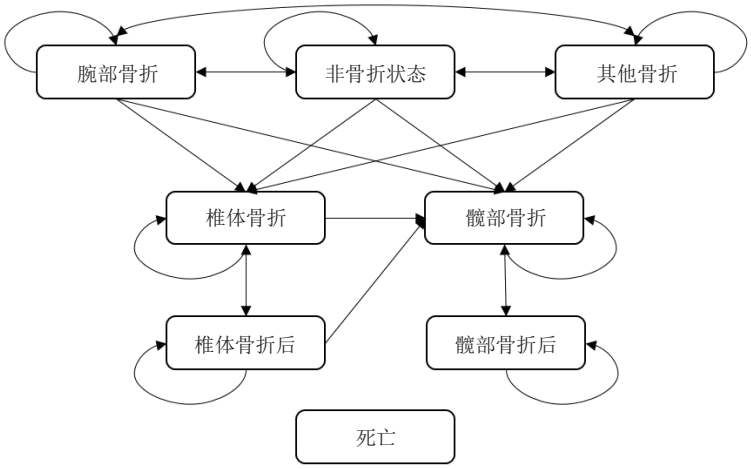
年龄/岁	髋部骨折[12]	椎体骨折[13]	腕部骨折[14]	其他骨折[5]
一般女性人群的骨折发生率/次·1 000人年$^{-1}$				
65～69	0.96	5.64	12.95	17.32
70～74	2.33	8.74	13.17	17.32
75～79	4.08	12.05	13.87	17.32
80～84	6.44	21.19	15.01	17.32
85～89	6.59	26.89	15.10	17.32
≥90	8.67	27.10	13.97	17.32
治疗方案疗效［RR（95% CI）］[20]				
地舒单抗	0.56（0.35～0.90）	0.32（0.22～0.45）	0.80（0.67～0.96）	
阿仑膦酸钠	0.6（0.42～0.90）	0.57（0.45～0.71）	0.84（0.74～0.94）	
唑来膦酸	0.60（0.45～0.81）	0.38（0.25～0.58）	0.79（0.67～0.94）	

表 2 干预方案依从性［单位：%（95% CI）］

Table 2 Adherence to the intervention programs

［unit: %（95% CI）］

时间/个月	地舒单抗[20]	唑来膦酸[21]	阿仑膦酸钠[22]
6	100.0（100.0～100.0）	100.0（100.0～100.0）	-
12	76.9（74.4～79.3）	100.0（100.0～100.0）	17.7（17.2～18.1）
18	67.3（64.4～70.0）	36.3（30.4～42.1）	-
24	59.6（56.8～62.4）	36.3（30.4～42.1）	-
36	50.7（47.8～53.6）	-	-



注：省略指向死亡状态的箭头

Note: arrows to the health state “dead” were excluded for simplification

图 1 Markov 模型

Figure 1 Markov model

自瑞典人群的观察性研究[11,24-25]。其中，骨折和骨折后状态的死亡相对风险分别参考上述研究中骨折第 1 年、第 2 ～ 5 年的死亡风险比。其他骨折状态的死亡风险比来自美国人群的观察性研究[26]。腕部骨折对死亡风险无显著影响。根据已发表流行病学研究，髋部及椎体骨折患者随访 8 年内死亡风险逐渐接近一般人群，因此假设髋部、椎体骨折对死亡风险的影响持续至骨折发生后 8 年[10,27-28]，其他骨折仅在 1 年内增加死亡风险，且骨折后死亡风险增量的 30% 归因于骨折事件本身[10]，进一步调整各状态死亡相对风险后代入模型计算，公式如下：$D = D_{gen} \times [(RR_{d\text{-}fx/gen} - 1) \times 30\% + 1]$。

1.3.2 成本

在卫生体系视角下，本研究纳入直接医疗成本，包括干预方案成本（药品及注射费）、疾病管理成本（BMD 检查和门诊随访费用）和骨折相关成本。使用双膦酸盐治疗可能发生胃肠道不良反应或一过性发热、骨痛及肌肉痛等流感样不良反应，但尚无研究证实该类不良反应对患者医疗成本影响显著，因此本研究未纳入不良事件相关成本。药品费来自药品价格公开数据[29]，地舒单抗、阿仑膦酸钠、唑来膦酸的年药品成本分别为 1 247 元、3 040 元和 2 991 元。注射及疾病管理成本来自某市医疗服务项目价格文件[30]，其中，皮下及静脉注射的次均成本（包括耗材）分别为 8 元和 10 元，BMD 检查成本为 100 元 / 次，门诊诊疗费用为 23 元 / 次。考虑到不同骨折类型的严重程度及实际康复需求不同，本研究结合已发表文献及临床专家建议，假设椎体、腕部和其他骨折仅在 1 年内产生成本，髋部骨折在第 2 年及以后仍有成本[10]。其中，髋部（29 587 元 / 年）、椎体（22 256 元 / 年）、腕部骨折（9 355 元 / 年）后第 1 年的成本来自中国骨折患者经济负担研究，其他骨折成本参考腕部骨折成本[31]；髋部骨折第 2 年及以后成本（3 954 元 / 年）来自中国髋部骨折患者康复成本研究[32]。根据中国医疗保健服务消费价格指数将各成本调整至 2021 年[33]。

1.3.3 健康效用值

各状态的健康效用值根据一般人群效用值和骨折事件的影响来计算。一般人群的效用值数据来自国家卫生服务调查中的居民 EQ-5D 问卷[34]，骨折状态的效用系数来自国际 OP 基金会发起的 OP 骨折效用研究[35]，其中，髋部、椎体和腕部骨折状态的效用系数分别为 0.55（95% CI：0.53 ～ 0.57），0.68（95% CI：0.65 ～ 0.70）和 0.83（95% CI：0.82 ～ 0.84），其他骨折状态对效用值的影响参考腕部骨折，髋部骨折后和椎体骨折后状态的效用系数分别为 0.86（95% CI：0.84 ～ 0.89）和 0.85（95% CI：0.82 ～ 0.87）。

1.4 情境分析和敏感性分析

采用情境分析、单因素敏感性分析和概率敏感性分析来检验结果稳健性。情境一考虑原研和仿制药使用情况，代入市场份额加权价格。阿仑膦酸钠仿制药费用为 663.0 元 / 年，按原研和仿制药份额（39% *vs* 61%）加权后为 1 590.0 元 / 年；唑来膦酸仿制药费用为 1 597.9 元 / 年，按原研和仿制药份额（27% *vs* 73%）加权后为 1974.1 元 / 年。情境二考虑唑来膦酸被纳入药品集中采购的情况，代入其最高中标价格（436 元 / 瓶）；情境三假设各药物均 100% 依从。单因素敏感性分析参数及其变动范围见表 3。假设健康效用值、成本和转移概率分别服从 β、正态和对数正态分布，通过蒙特卡洛模拟迭代 1 000 次进行概率敏感性分析[36]。

2 结果

2.1 主分析结果

本研究共模拟 63 个周期。如表 4 所示，地舒单抗组的总成本为 19 268 元，获得 7.58 个 QALY；阿仑膦酸钠组总成本为 18 324 元，获得 7.53 个 QALY；唑来膦酸组总成本为 22 386 元，获得 7.56 个 QALY。根据《中国药物经济学评价指南（2020 版）》推荐，将 3 倍人均 GDP 作为意愿支付（willingness-to-pay，WTP）阈值。与阿仑膦酸钠相比，地舒单抗使患者增加 0.05 个 QALY，同时增加 944 元的成本，增量成本 - 效果比（incremental cost-effectiveness ratio，ICER）值

为18 279元/QALY，远低于1倍人均GDP（80 976元，2021年），具有成本-效果；与唑来膦酸相比，地舒单抗使患者增加0.03个QALY，同时节约3 118元的成本，具有绝对优势。

2.2 情境分析和敏感性分析结果

情境一，同时考虑原研和仿制药时，地舒单抗相较于阿仑膦酸钠的ICER值增至31 000元/QALY，仍远低于1倍人均GDP，具有成本-效果优势；相较于唑来膦酸仍节约成本，具有绝对优势。情境二，当唑来膦酸取最高集采中标价时，地舒单抗相较于唑来膦酸ICER为65 793元/QALY，低于1倍人均GDP，具有成本-效果优势。情境三，在

表3 单因素敏感性分析中关键变量的取值

Table 3 Values of key variables in the single factor sensitivity analysis

变量	主分析	下限	上限	依据
基线特征				
年龄/岁	68	63	73	绝对值±5
椎体骨折患病率/%	23.6	13.6	34.6	绝对值±10
骨折成本/元				
髋部骨折第1年	29 587	23 670	35 504	±20%
髋部骨折第2年及以后	3 954	3 163	4 745	±20%
椎体骨折第1年	22 256	17 805	26 707	±20%
腕部骨折第1年	9 355	7 484	11 226	±20%
其他骨折第1年	9 355	7 484	11 226	±20%
骨折状态健康效用系数				
髋部骨折	0.55	0.53	0.57	CI上下界
髋部骨折后	0.86	0.84	0.89	CI上下界
椎体骨折	0.68	0.65	0.70	CI上下界
椎体骨折后	0.85	0.82	0.87	CI上下界
腕部骨折	0.83	0.82	0.84	CI上下界
其他骨折	0.83	0.82	0.84	CI上下界
骨折死亡风险占比/%	30	20	40	绝对值±10
贴现率/%	5	3	8	指南推荐[37]

表4 基础分析结果

Table 4 The results of the basic analysis

项目	地舒单抗	阿仑膦酸钠	唑来膦酸	地舒单抗 *vs* 阿仑膦酸钠	地舒单抗 *vs* 唑来膦酸
成本/元					
总成本	19 268	18 324	22 386	944	−3 118
干预方案成本	3 226	1 395	5 798	1 830	−2 572
疾病管理成本	232	34	161	199	72
骨折相关成本	15 810	16 895	16 427	−1 085	−617
髋部骨折	5 332	5 640	5 538	−308	−207
椎体骨折	6 028	6 697	6 398	−669	−370
腕部骨折	2 757	2 801	2 772	−44	−15
其他骨折	1 693	1 756	1 719	−63	−26
QALY	7.58	7.53	7.56	0.05	0.03
ICER	–	–	–	18 279	绝对优势

100% 依从用药时，地舒单抗药品成本优势进一步凸显，疗效优势略有减小。与阿仑膦酸钠和唑来膦酸相比，地舒单抗的总成本分别节约 7 996 元和 7 765 元，QALY 获益分别增加 0.04 和 0.01，最终均具有绝对优势（表 5）。

单因素敏感性分析（图 2 ～ 3）表明，相关参数在指定范围内变动时，地舒单抗相对于阿仑膦酸钠的 ICER 均远低于 3 倍 GDP，相对于唑来膦酸则始

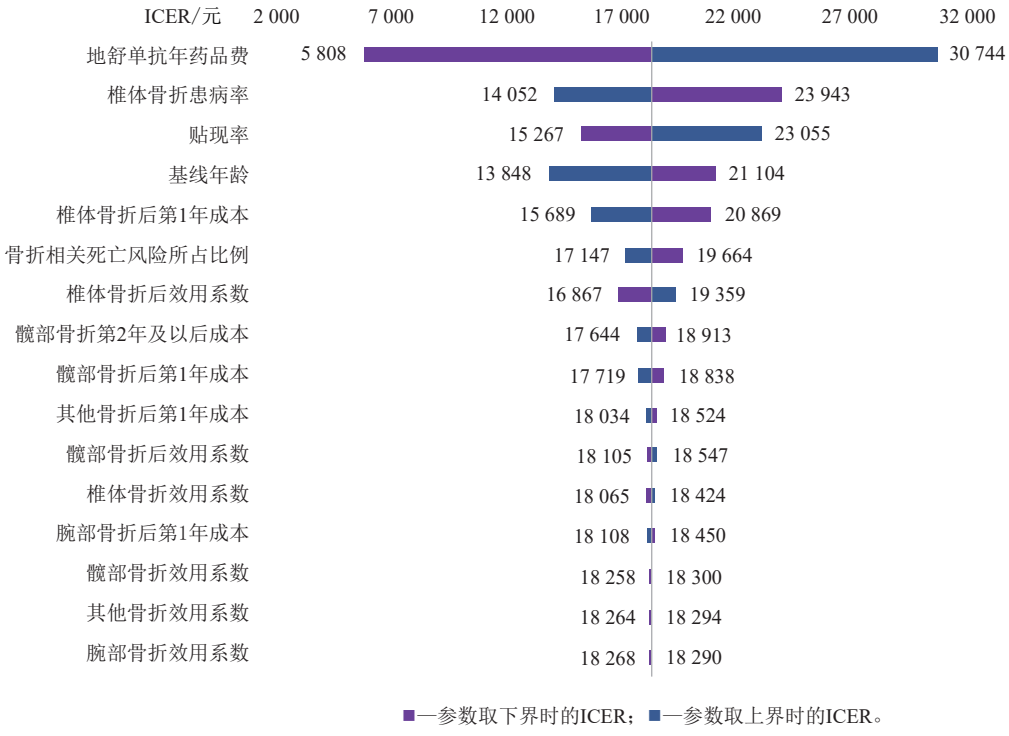


图 2　地舒单抗与阿仑膦酸钠单因素敏感性分析龙卷风图

Figure 2　Tornado diagram of single factor sensitivity analysis between denosumab and alendronate

表 5　情境分析结果

Table 5　The results of scenario analysis

项目	地舒单抗	阿仑膦酸钠	唑来膦酸	地舒单抗 *vs* 阿仑膦酸钠	地舒单抗 *vs* 唑来膦酸
成本/元					
总成本	20 780	28 776	28 546	−7 996	−7 765
干预方案成本	5 456	12 701	13 086	−7 245	−7 630
疾病管理成本	393	305	363	88	30
骨折相关成本	14 932	15 770	15 097	−839	−165
髋部骨折	5 046	5 204	5 113	−157	−67
椎体骨折	5 520	6 140	5 644	−620	−124
腕部骨折	2 721	2 741	2 704	−20	16
其他骨折	1 644	1 686	1 636	−42	8
QALY	7.62	7.58	7.61	0.04	0.01
ICER	–	–	–	绝对优势	绝对优势

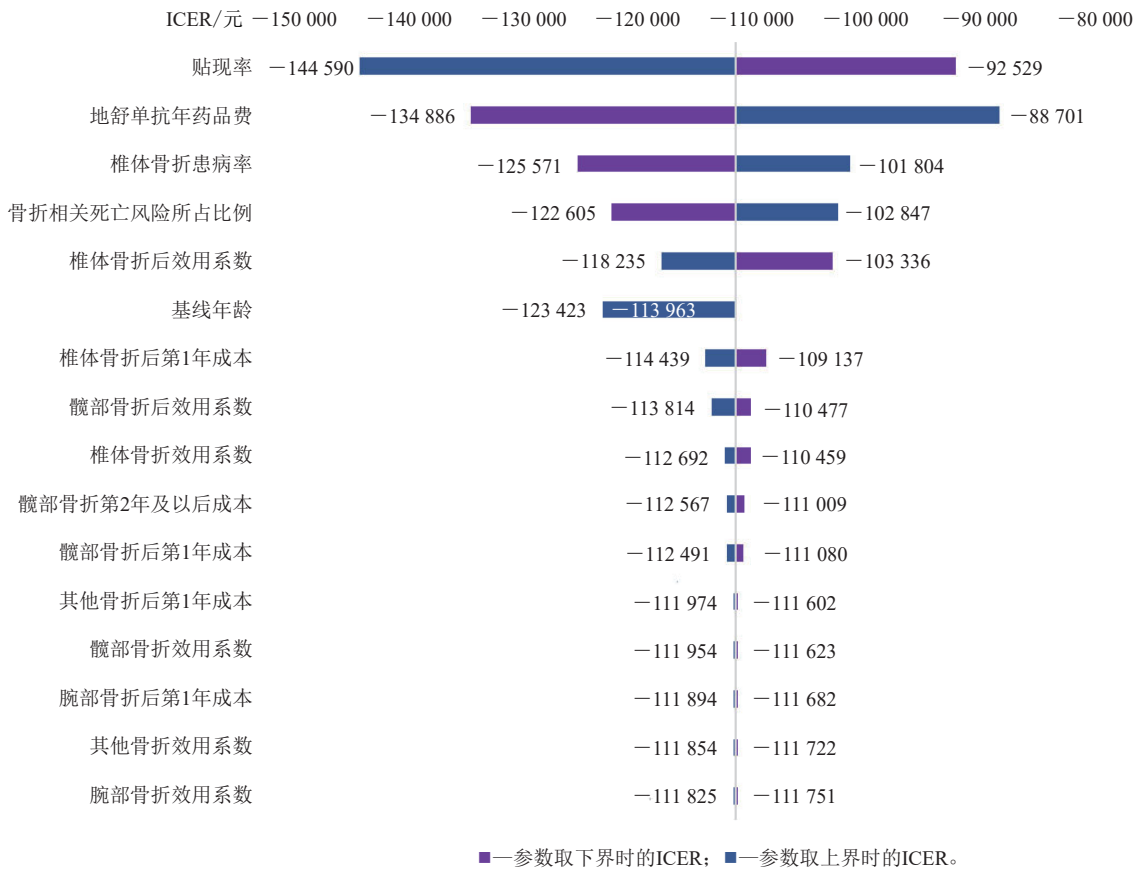


图 3 地舒单抗与唑来膦酸单因素敏感性分析龙卷风图

Figure 3 Tornado diagram of single factor sensitivity analysis between denosumab and zoledronate

终具有绝对优势，说明主分析结果稳健。

图 4 ～ 5 显示，当 WTP 阈值为 4 万（约 0.5 倍 GDP）时，地舒单抗相对于阿仑膦酸钠更具经济性的概率已达到 99%；当 WTP 阈值为 242 928 万（3 倍人均 GDP）时，该概率为 100%。在研究设定阈值范围内，地舒单抗与唑来膦酸相比均更具经济性。

3 讨论

本研究基于中国卫生体系角度，对地舒单抗、阿仑膦酸钠和唑来膦酸用于治疗中国绝经后女性 OP 的经济性进行了评价。结果显示，与阿仑膦酸钠相比，地舒单抗的 ICER 值为 18 279 元 /QALY，远低于 3 倍人均 GDP，更具经济性；与唑来膦酸相比，地舒单抗 QALY 更高、成本更低，具有绝对优势。

本研究符合中国实际医疗环境及 OP 患者特征，

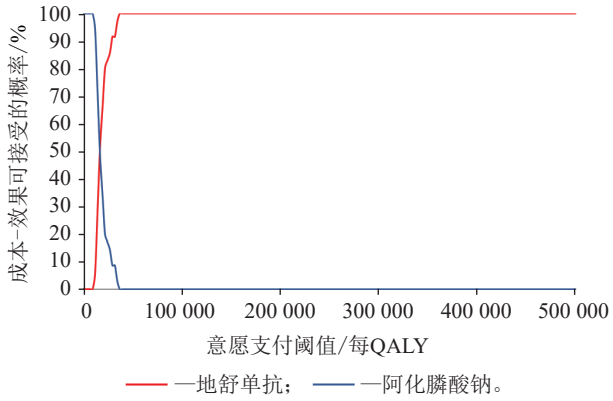


图 4 地舒单抗与阿仑膦酸钠概率敏感性分析成本 - 效果可接受曲线

Figure 4 Cost-effectiveness acceptability curves of probabilistic sensitivity analysis of denosumab and alendronate

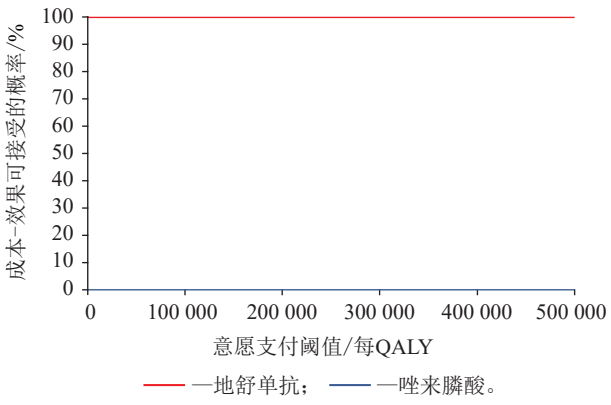


图 5 地舒单抗与唑来膦酸概率敏感性分析成本 - 效果可接受曲线

Figure 5 Cost-effectiveness acceptability curves of probabilistic sensitivity analysis of denosumab and zoledronate

且与国际已发表同类研究结果一致，即地舒单抗用于绝经后女性 OP 治疗的经济性较优。与其他基于中国人群的成本 - 效果分析相比[8-9]，本研究健康状态划分更详细，通过骨折类型及骨折间隔时间确定成本和健康效用，更精确地捕捉干预方案的成本和效果差异。其次，本研究考虑了不同药物的依从性，更符合真实医疗实践情况，结论更具临床参考价值。此外，本研究针对原研和仿制药的应用及是否纳入国家集中采购进行情境分析，进一步验证了结果的稳健性。

与唑来膦酸相比，成本和疗效的双重优势使地舒单抗占绝对优势；此外，由于常见发热、胃肠道刺激等一过性反应，应用唑来膦酸需要谨慎监护，甚至住院观察，可能进一步降低患者依从性、增加治疗成本。因此，实际环境中，地舒单抗的经济性优势将更加显著。与阿仑膦酸钠相比，地舒单抗依从性好导致其干预方案成本较高（3 226 元 *vs* 1 395 元），但由于其疗效更优，同时阿仑膦酸钠实际疗效受限于患者依从性，故地舒单抗在降低骨折风险方面优势更加明显，使骨折成本降低、QALY 增加，最终更具成本 - 效果。由情境分析可知，即使不考虑依从性影响，地舒单抗疗效仍明显优于阿仑膦酸钠，且成本优势巨大，具有绝对优势。此外，本研究未考虑骨折患者的看护及康复等成本，可能低估地舒单抗成本优势，实际医疗环境下其经济性可能更优越。

本研究也有一定局限：①由于缺乏与研究人群完全一致的流行病学数据，模型转移概率参数涉及一系列假设和校正，可能与真实疾病转归存在一定差距。②由于缺乏中国一般人群数据，模型所需腕部和其他骨折发生率来自其他国家流行病学研究或临床试验，并假设其他骨折与腕部骨折成本一致，在骨折发生率和成本预估方面可能存在偏倚。③本研究所需成本参数来自基于特定区域骨折人群的医疗费用研究，由于医疗卫生发展水平及医保政策的地区差异，该参数在全国代表性方面存在一定局限。

4 结论

综上，在治疗绝经后女性 OP 方面，地舒单抗较阿仑膦酸钠更具经济性，较唑来膦酸具有绝对优势。中国绝经后女性 OP 患者的治疗模式及其疗效、长期疾病转归状况等方面数据仍有待验证，相关经济学评价也需根据该领域研究进展不断更新和完善，为临床实践提供更科学的指导意见。

致谢：安进（中国）对本研究给予支持。

参考文献：

[1] Anon. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis[J]. Am J Med, 1993, 94(6): 646-650.

[2] 张亚军, 刘忠厚, 张鹏. 绝经后骨质疏松症流行病学研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2010, 16(3): 229-234.

[3] Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication[J]. N Engl J Med, 2005, 353(5): 487-497.

[4] Durden E, Pinto L, Lopez-Gonzalez L, *et al*. Two-year persistence and compliance with osteoporosis therapies among postmenopausal women in a commercially insured population in the United States[J]. Arch Osteoporos, 2017, 12(1): 22.

[5] Cummings SR, San Martin J, McClung MR, *et al*. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis[J]. N Engl J Med, 361(8): 756-765.

[6] Freemantle N, Satram Hoang S, Tang ET, *et al*. Final results

of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women[J]. Osteoporos Int, 2012, 23(1): 317-326.

[7] Svedbom A, Hadji P, Hernlund E, *et al*. Cost-effectiveness of pharmacological fracture prevention for osteoporosis as prescribed in clinical practice in France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom[J]. Osteoporos Int, 2019, 30(9): 1745-1754.

[8] You R, Mori T, Ke L, *et al*. Which injected antiosteoporotic medication is worth paying for? A cost-effectiveness analysis of teriparatide, zoledronate, ibandronate, and denosumab for postmenopausal osteoporotic women in China[J]. Menopause, 2021, 29(2): 210-218.

[9] You R, Liu J, Ke L, *et al*. Cost-Effectiveness of sequential denosumab/zoledronic acid compared with zoledronic acid monotherapy for postmenopausal osteoporotic women in China[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 816248.

[10] Jönsson B, Ström O, Eisman JA, *et al*. Cost-effectiveness of denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. Osteoporos Int, 2011, 22(3): 967-982.

[11] 王彤, 赵博雅, 贺小宁, 等. 绝经后女性骨质疏松患者骨折发生情况及相关医疗费用研究[J]. 中国慢性病预防与控制, 2021, 29(9): 669-673.

[12] Wang J, Wang Y, Liu WD, *et al*. Hip fractures in Hefei, China: the Hefei osteoporosis project[J]. J Bone Miner Metab, 2014, 32(2): 206-214.

[13] Bow CH, Cheung E, Cheung CL, *et al*. Ethnic difference of clinical vertebral fracture risk[J]. Osteoporos Int, 2012, 23(3): 879-885.

[14] Lofthus CM, Frihagen F, Meyer HE, *et al*. Epidemiology of distal forearm fractures in Oslo, Norway[J]. Osteoporos Int, 2008, 19(6): 781-786.

[15] WHO. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO study group[J]. World Health Organ Tech Rep Ser, 1994, 843: 1-129.

[16] Bouxsein ML, Eastell R, Lui LY, *et al*. Change in bone density and reduction in fracture risk: a meta-regression of published trials[J]. J Bone Miner Res, 2019, 34(4): 632-642.

[17] Kanis JA, Johnell O, de Laet C, *et al*. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk[J]. Bone, 2004, 35(2): 375-382.

[18] Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, *et al*. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis[J]. J Bone Miner Res, 2000, 15(4): 721-739.

[19] Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, *et al*. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: a network meta-analysis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(5): 1623-1630.

[20] Borek DM, Smith RC, Gruber CN, *et al*. Long-term persistence in patients with osteoporosis receiving denosumab in routine practice: 36-month non-interventional, observational study[J]. Osteoporos Int, 2019, 30(7): 1455-1464.

[21] Lee YK, Nho JH, Ha YC, *et al*. Persistence with intravenous zoledronate in elderly patients with osteoporosis[J]. Osteoporos Int, 2012, 23(9): 2329-2333.

[22] Soong YK, Tsai KS, Huang HY, *et al*. Risk of refracture associated with compliance and persistence with bisphosphonate therapy in Taiwan[J]. Osteoporos Int, 2013, 24(2): 511-521.

[23] 国家统计局人口和就业统计司. 中国人口和就业统计年鉴[M]. 北京: 中国统计出版社, 2018: 136-138.

[24] Johnell O, Kanis JA, Odén A, *et al*. Mortality after osteoporotic fractures[J]. Osteoporos Int, 2004, 15(1): 38-42.

[25] Kanis JA, Oden A, Johnell O, *et al*. The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds[J]. Osteoporos Int, 2001, 12(5): 417-427.

[26] Barrett JA, Baron JA, Beach ML. Mortality and pulmonary embolism after fracture in the elderly[J]. Osteoporos Int, 2003, 14(11): 889-894.

[27] Kanis JA, Oden A, Johnell O, *et al*. Excess mortality after hospitalisation for vertebral fracture[J]. Osteoporos Int, 2004, 15(2): 108-112.

[28] Kanis JA, Oden A, Johnell O, *et al*. The components of excess mortality after hip fracture[J]. Bone, 2003, 32(5): 468-473.

[29] 药智网. 药品中标信息[EB/OL]. [2022-10-08]. https://www.yaozh.com/.

[30] 天津市发展和改革委员会. 天津市医疗服务项目价格[EB/OL]. [2022-10-08]. http://fzgg.tj.gov.cn/zwgk_47325/zcfg_47338/zcwj/wnwj/qt/202005/t20200529_2624529.html.

[31] Qu B, Ma Y, Yan M, *et al*. The economic burden of fracture patients with osteoporosis in Western China[J]. Osteoporos Int, 2014, 25(7): 1853-1860.

[32] 罗林枝, 徐苓. 骨质疏松性髋部骨折的直接经济负担及其影响因素分析[J]. 中华流行病学杂志, 2005, 26(9): 669-672.
[33] 国家统计局. 中国统计年鉴[EB/OL]. [2022-10-08]. http://www.stats.gov.cn/tjsj/ndsj/.
[34] Sun S, Chen J, Johannesson M, *et al*. Population health status in China: EQ-5D results, by age, sex and socio-economic status, from the National Health Services Survey 2008[J]. Qual Life Res, 2011, 20(3): 309-320.
[35] Si L, Winzenberg TM, de Graaff B, *et al*. A systematic review and meta-analysis of utility-based quality of life for osteoporosis-related conditions[J]. Osteoporos Int, 2014, 25(8): 1987-1997.
[36] Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision modelling for health economic evaluation[M]. Oxford: Oxford University Press, 2006: 256.
[37] 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: 27.

(编辑：刘玲玲)

(上接第1601页)

[8] 王辰, 迟春花, 陈荣昌, 等. 慢性肺源性心脏病基层诊疗指南(实践版·2018)[J]. 中华全科医师杂志, 2018, 17(12): 966.
[9] Luthra S, Olevano C, Richens T, *et al*. Percutaneous transcatheter valve-in-valve pulmonary and tricuspid replacement in carcinoid heart disease[J]. JACC Case Rep, 2020, 2(4): 533-536.
[10] 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 169-170.
[11] 赖诚民, 邓建平. 益心舒胶囊联合地高辛治疗慢性肺源性心脏病的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(6): 1668-1672.
[12] 杨涛, 黄悦. 酚妥拉明联合左卡尼汀治疗慢性肺源性心脏病的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(4): 721-724.
[13] 王能兵, 池琼, 刘家兴, 等. 低分子肝素钙联合酚妥拉明治疗肺源性心脏病急性加重期的效果[J]. 中国临床保健杂志, 2018, 21(3): 374-376.
[14] 郭少敏, 张雪梅, 孔晓岩. 醒脑静联合法舒地尔对急性缺血性脑梗死患者神经功能及血流动力学的影响[J]. 武警医学, 2019, 30(10): 873-876.
[15] 温元善, 张璐, 常彩莲, 等. 丹葶肺心颗粒联合法舒地尔治疗慢性肺源性心脏病的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(11): 3260-3264.
[16] 刘鹏飞, 徐彬, 张羽, 等. 慢性肺源性心脏病急性加重期早期检测sST2和PAB的临床意义[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2020, 15(8): 915-918.
[17] 许美蓉, 王玉蓉, 蒋林燕. 肺源性心脏病病人心功能与B型钠尿肽、肌钙蛋白T及人生长分化因子-15的相关性分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(14): 2310-2312.
[18] 李雪辉, 邢艳秋, 张霞, 等. 磷酸肌酸治疗老年慢性心力衰竭的临床疗效及其对心力衰竭标志物的影响研究[J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2020, 28(6): 42-46.

(编辑：虞　瑛)