中图分类号：R956　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2025)10－0119－05
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2025.10.026

达格列净联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病并心血管疾病药物经济学评价*

黄凯钰[1,2]，张宇杭[1,2]，应　婷[1,2]，夏茹楠[1,2]，赵琛健[1,2]，徐杏涓[1,2]，王亚东[1,2]，解雪峰[1,2,3,4△]

（1. 安徽医科大学药学科学学院，安徽 合肥　230032；2. 安徽医科大学抗炎免疫药物教育部重点实验室，安徽 合肥　230032；3. 安徽医科大学安徽省药品监管科学研究中心，安徽 合肥　230032；4. 安徽医科大学公共健康社会治理安徽省哲学社会科学重点实验室，安徽 合肥　230032）

摘要：目的　为 2 型糖尿病（T2DM）并心血管疾病临床治疗方案的选择提供参考。**方法**　采用真实世界数据，纳入 T2DM 并心血管疾病患者 129 例，按用药方案的不同分为观察组（达格列净联合二甲双胍治疗）及对照组（二甲双胍单药治疗）。采用倾向评分匹配法对两组患者进行匹配。比较两组患者治疗前后的空腹血糖（FBG）、餐后 2 h 血糖（2 hPG）水平，临床疗效（总有效率），疾病治疗费用，计算成本－效果比（C/E）及增量成本－效果比（ICER），并对结果进行敏感性分析。**结果**　两组患者治疗后的 FBG 及 2 hPG 水平均显著降低（$P<0.05$），且观察组 2 hPG 水平显著低于对照组（$P<0.05$）。观察组总有效率为 77.36%，显著高于对照组的 58.49%（$P<0.05$）。观察组的中位总成本较对照组高 745 元，但其 C/E 更低（118.79 *vs.* 144.38）；观察组的 ICER 为 39.48。敏感性分析结果显示研究结果具有稳健性。**结论**　与单用二甲双胍比较，达格列净联用二甲双胍治疗 T2DM 并心血管疾病时患者 2 hPG 改善更显著，且更具有药物经济学优势。

关键词：2 型糖尿病；心血管疾病；达格列净；二甲双胍；药物经济学

Pharmacoeconomic Evaluation of Dapagliflozin Combined with Metformin in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus with Cardiovascular Disease

HUANG Kaiyu[1,2], ZHANG Yuhang[1,2], YING Ting[1,2], XIA Runan[1,2], ZHAO Chenjian[1,2], XU Xingjuan[1,2], WANG Yadong[1,2], XIE Xuefeng[1,2,3,4]

(1. School of Pharmaceutical Sciences, Anhui Medical University, Hefei, Anhui, China 230032; 2. Key Laboratory of Antiinflammatory and Immune Medicine, Ministry of Education, Anhui Medical University, Hefei, Anhui, China 230032; 3. Anhui Provincial Drug Regulatory Scientific Research Center, Anhui Medical University, Hefei, Anhui, China 230032; 4. Key Laboratory of Public Health Social Governance, Philosophy and Social Sciences of Anhui Province, Anhui Medical University, Hefei, Anhui, China 230032)

Abstract: Objective　To provide a reference for the selection of clinical treatment options for type 2 diabetes mellitus (T2DM) with

*基金项目：安徽省教育厅安徽高校协同创新项目［GXXT－2021－068］。

第一作者：黄凯钰，男，硕士，研究方向为药物经济学及药事管理，（电子信箱）466619553@qq.com。

△通信作者：解雪峰，女，博士，教授，研究方向为临床药学及药事管理，（电子信箱）xuefengxie@ahmu.edu.cn。

者心率振荡的影响［J］. 湘南学院学报（医学版），2011，13(3)：29－30.

［8］尚　伟，张晓良，李　玥，等. 杏芎氯化钠注射液佐治行经皮冠状动脉介入术急性心肌梗死临床研究［J］. 中国药业，2021，30(2)：49－52.

［9］郭海军，任　宁. 稳心颗粒联合沙库巴曲缬沙坦钠片治疗急性心肌梗死并心力衰竭的疗效［J］. 临床合理用药，2023，16(33)：10－13.

［10］李雪博，范燕宾，杜　睿，等. 达格列净、恩格列净及卡格列净在心肌梗死后预防心力衰竭患者的临床研究［J］. 中国临床药理学杂志，2023，39(22)：3204－3208.

［11］刘侃玲，张　瑶. 达格列净早期使用对老年急性心肌梗死后心力衰竭患者急性期心功能及炎症因子的影响［J］. 中国临床研究，2023，36(10)：1518－1523.

［12］赵兴波，贾志坤，蔡志安. 达格列净结合沙库巴曲缬沙坦钠对慢性心力衰竭患者心功能及预后的影响［J］. 大医生，2023，8(20)：41－43.

［13］姚振兴，陈职睿，郑凯文，等. 急性心肌梗死患者外周血中微小 RNA－492 表达水平及临床意义［J］. 中华老年心脑血管病杂志，2022，24(2)：159－162.

［14］苏晓莉，王选琦，吴晓鹏，等. 微小 RNA－302b 在急性心肌梗死患者血清中的表达及临床意义［J］. 中国心血管杂志，2019，24(4)：343－345.

［15］何　莉，何　蔺，杨　刚. 血清 lncRNA－XIST 和 miR－23a 在急性心肌梗死患者中的表达及临床意义［J］. 重庆医学，2023，52(12)：1833－1838.

［16］吴荣荣，朱映红，马红丽，等. 达格列净对高血压合并糖尿病、心力衰竭患者脂代谢、心功能及血清微小 RNA 的影响［J］. 中华高血压杂志，2023，31(1)：85－90.

［17］刘海浪，张　立，胡婷婷，等. 达格列净保护缺血性心力衰竭大鼠心脏的微小 RNA 表达谱系研究［J］. 中国心血管杂志，2021，26(5)：477－482.

［18］辛希锋，张晓辉，任海峰. 沙库巴曲缬沙坦联合芪苈强心胶囊对慢性心力衰竭患者心功能、心脏重构及 miR－328、miR－147 的影响［J］. 临床医学研究与实践，2023，8(1)：48－51.

（收稿日期：2024－01－02；修回日期：2024－12－20）

cardiovascular disease. **Methods** Using real - world data, 129 patients with T2DM with cardiovascular disease were included. and divided into the observation group (received dapagliflozin combined with metformin) and the control group (received metformin), according to different medication regimens, and matched by propensity score matching method. The fasting blood glucose (FBG), 2 - hour postprandial glucose (2 hPG) levels before and after treatment, clinical efficacy, andtreatment costs of disease were compared between the two groups of patients. The cost - effectiveness ratio (C/E) and the incremental cost - effectiveness ratio (ICER) were calculated, and the sensitivity analysis was performed on the results. **Results** The levels of FBG and 2 hPG in the two groups were significantly decreased after treatment ($P < 0.05$); and the level of 2 hPG in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The total effective rate in the observation group was 77.36%, which was significantly higher than 58.49% in the control group ($P < 0.05$). The median total cost in the observation group was CNY 745 higher than that in the control group, but its C/E was lower (118.79 *vs.* 144.38). The ICER in the observation group was 39.48. The sensitivity analysis showed that the results was robust. **Conclusion** Compared with metformin monotherapy, dapagliflozin combined with metformin in the treatment of patients with T2DM with cardiovascular disease can significantly improve 2 hPG, and its advantages of pharmacoeconomic are more obvious.

Key words: type 2 diabetes mellitus; cardiovascular disease; dapagliflozin; metformin; pharmacoeconomics

糖尿病的发生与遗传、社会、环境及生活方式等因素有关[1]。中国是全球糖尿病患者最多的国家，约有10.6%的人患有糖尿病（1.409亿）[2]。有证据表明，糖尿病患者并发心血管疾病（CVD）的风险较高[3-4]。CVD是导致2型糖尿病（T2DM）患者死亡的主要原因[5]。糖尿病给患者和社会医疗保障体系带来沉重经济负担，据国际糖尿病联盟（IDF）估计，2021年中国与糖尿病相关的医疗卫生支出达1 653亿美元，仅次于美国[2]。而糖尿病的心血管并发症极大地增加了糖尿病的治疗成本，全球T2DM患者心血管疾病经济负担进行的系统评价显示，心血管疾病治疗费用在T2DM患者治疗的直接成本中占20%～49%[6]。达格列净是首个在中国上市的钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂（SGLT-2i），并于2019年通过医保谈判纳入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》（简称《医保药品目录》）。DECLARE-TIMI 58试验表明，与标准治疗[医师决定其他降糖药（开放标签SGLT-2i、吡格列酮或罗格列酮除外）的使用]联合安慰剂相比，在标准治疗基础上联用达格列净，能显著降低合并CVD或其危险因素的T2DM患者的心血管死亡率及因心衰住院的发生率[7]。二甲双胍是中国糖尿病防治指南推荐治疗T2DM的一线用药与联合用药中的基本药物，T2DM患者使用二甲双胍联合达格列净治疗可进一步改善血糖控制效果[8]，但治疗成本也会相应增加。本课题组前期已进行二甲双胍与达格列净联用的长期药物经济学研究，结果表明具有经济学优势[9]。基于此，本研究中通过探索真实世界数据比较二甲双胍与达格列净联用二甲双胍对T2DM合并心血管疾病患者的疗效与短期经济性，旨在为临床合理用药与《医保药品目录》的动态调整提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准：符合《中国2型糖尿病防治指南（2020年版）》[10]糖尿病诊断标准中任一项目，即随机血糖≥11.1 mmol/L、空腹血糖（FBG）≥7.0 mmol/L、餐后2 h血糖（2 hPG）≥11.1 mmol/L或糖化血红蛋白（HbA_{1C}）≥6.5%；年龄≥18岁；合并心血管疾病，主要包括冠状动脉粥样硬化性心脏病（冠心病）、脑梗死及心力衰竭等。本研究经医院医学伦理委员会批准，患者签署知情同意书。

排除标准：1型糖尿病；妊娠期或哺乳期；严重肝、肾功能不全；严重胃肠道疾病；恶性肿瘤；对本研究拟用药物不耐受；研究期间使用了其他降糖药。

病例选择与分组：选取合肥市某三甲医院2020年12月至2022年1月收治的T2DM并CVD出院患者129例，根据降糖方案的不同分为观察组（69例）和对照组（60例）。

1.2 干预措施、数据收集及疗效判定

干预措施：观察组患者予达格列净片（AstraZeneca Pharmaceuticals LP，国药准字HJ20170119，规格为每片10 mg）口服，1次10 mg，1日1次；盐酸二甲双胍片（石家庄以岭药业股份有限公司，国药准字H20054790，规格为每片0.25 g）口服，1次0.5 g，1日3次。对照组患者单予二甲双胍片（用法用量同观察组）。

数据收集：收集患者的基本人口学信息，包括性别、年龄、身高、体质量等；疾病信息，包括入院诊断、治疗时间等；临床指标，包括患者FBG、2 hPG、HbA_{1C}、总胆固醇（TC）、甘油三酯（TG）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）等；患者为治疗疾病产生的成本数据。

疗效判定[11-12]：显效，血糖水平较治疗前降低>30%、FBG<6.1 mmol/L或2 hPG<7.8 mmol/L；有效，血糖水平较治疗前降低10%～29%、FBG<7.0 mmol/L或2 hPG<11.1 mmol/L；无效，血糖降低水平未达上述标准，病情无明显改善或较治疗前加重。总有效=显效+有效。

1.3 研究方法

倾向性评分匹配：由于本研究中使用回顾性真实世界数据，无法进行随机化处理，可能导致各组之间混杂因素的分布不平衡。倾向性评分匹配（PSM）可降低混杂因素的影响，从而使观察组与对照组之间的数据均衡可比[13]。以Logistic回归模型估算倾向值（PS），并在0.25σ（σ指PS的标准差）卡钳内进行匹配[14]，从而使两组患者间的基线资料均衡可比，并使用成功匹配后的样本作为最终研究对象。

评价方法：统计患者住院期间治疗疾病产生的总成本（C，药品价格及医疗服务成本）及总有效率（E）。计算成本－效果比（C/E）及增量成本－效果比（ICER），ICER越小表明增加单位疗效所需追加的成本越小。

敏感性分析：药品价格与医疗服务成本的浮动会影响到药物经济学评价结果。敏感性分析中浮动率多设置为10%～30%，由于本研究是糖尿病相关病症分析，成本变化较小，故考虑将浮动率设置为10%（分4种情况），以准确测试数据的稳定性。

1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件分析。计量资料若服从正态分布则以$\overline{X} \pm s$表示，行t检验；反之以$M(P_{25}, P_{75})$表示，行秩和检验。计数资料以百分率（%）表示，行χ^2检验。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PSM

PSM前，两组患者性别差异显著（$P < 0.05$），PSM后两组均纳入患者53例，组间基本人口学信息及疾病信息均无显著差异（$P > 0.05$）。详见表1。

2.2 临床指标

两组患者治疗前的血脂及HbA_{1C}、FBG、2 hPG水平无显著差异（$P > 0.05$）。与治疗前比较，两组患者治疗后的FBG及2 hPG水平均显著降低（$P < 0.05$）；且观察组治疗后的2 hPG水平显著低于对照组（$P < 0.05$）。详见表2及表3。

表1 两组患者匹配前后基本人口学信息及疾病信息比较

Tab. 1 Comparison of basic demographic information and disease information between the two groups before and after matching

指标		匹配前				匹配后			
		观察组	对照组	$\chi^2/t/Z$值	P值	观察组	对照组	$\chi^2/t/Z$值	P值
性别（例）	男	44	27	4.568	0.033	28	27	0.038	0.846
	女	25	33			25	26		
体质量指数（$\overline{X} \pm s$，kg/m^2）		25.7±3.3	25.9±3.7	−0.434	0.665	25.7	25.5	0.434	0.665
年龄（$\overline{X} \pm s$，岁）		63.5±10.1	65.4±11.1	0.853	0.394	63.9	64.9	0.209	0.835
是否患其他慢性病（例）	是	16	15	0.058	0.810	13	14	0.050	0.824
	否	53	45			40	39		
用药时长（例）	<7 d	31	21	1.969	0.424	18	19	0.370	0.897
	7～14 d	36	35			33	31		
	>14 d	2	4			2	3		
心血管疾病类型（例）	冠心病	51	45	2.519	0.284	37	39	2.204	0.332
	脑梗死	11	16			9	14		
	心力衰竭	11	6			9	5		

表2 两组患者治疗前的血脂和HbA_{1C}水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$，$n = 53$]

Tab. 2 Comparison of blood lipid and HbA_{1c} levels between the two groups before treatment [$M(P_{25}, P_{75})$, $n = 53$]

组别	TC（mmol/L）	TG（mmol/L）	HDL-C（mmol/L）	LDL-C（mmol/L）	HbA_{1C}（%）
观察组	3.81（2.83，4.56）	1.68（1.29，2.14）	0.94（0.79，1.11）	1.99（1.43，2.79）	7.30（6.65，7.95）
对照组	3.95（3.23，4.59）	1.64（1.15，2.85）	0.99（0.82，1.20）	1.97（1.52，2.68）	7.10（6.50，8.05）
Z值	0.910	−0.344	0.749	0.281	−0.610
P值	0.363	0.731	0.454	0.779	0.542

表3 两组患者血糖水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$，mmol/L，$n = 53$]

Tab. 3 Comparison of blood glucose levels between the two groups before and after treatment [$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L, $n = 53$]

组别	FBG		2 hPG	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	7.20（6.86，8.30）	6.50（6.10，7.40）*	12.15±1.64	9.33±1.78*
对照组	7.20（6.50，8.15）	6.60（6.10，7.45）*	11.59±1.81	10.38±2.12*
Z值	−1.199	0.746	1.672	−2.762
P值	0.230	0.456	0.098	0.007

注：与本组治疗前比较，*$P < 0.05$。

Note: Compared with those before treatment, *$P < 0.05$.

2.3 成本分析

基于全社会角度，本研究中的治疗成本应包含直接医疗成本、直接非医疗成本及间接成本[15]。由于直接非医疗成本难以准确计算，故仅纳入患者因治疗所产生的直接医疗成本与间接成本。其中，直接医疗成本是指患者接受治疗方案需消耗的医疗资源，主要包括患者使用药物治疗产生的药品费用、检查费、治疗费、护理费及住院费等，从患者的住院总费用中获得患者的直接医疗成本。间接成本是患者由于死亡、疾病或伤残导致无法从事正常劳动造成的生产力损失。本研究中患者已排除癌症等重大疾病，均来源于合肥市某三甲医院，患者生活及工作活动区域多为安徽省（即不会从外地来安徽治疗糖尿病）。因此，可使用人力资本法计算，即间接成本＝患者住院时间×安徽省平均日工资。结果两组患者3种成本中位值均无显著差异（$P > 0.05$），其中中位间接成本相同。详见表4。

2.4 临床效果

治疗后，观察组显效14例，有效27例，无效12例；对照组显效5例，有效26例，无效22例。观察组总有效率显著高于对照组（77.36% *vs.* 58.49%，$\chi^2 = 7.223$，$P = 0.027$）。

表4 两组患者治疗方案成本比较[$M(P_{25},P_{75})$,元]

Tab. 4 Comparison of cost of treatment plan between the two groups [$M(P_{25}, P_{75})$, CNY]

组别	总成本	直接医疗成本	间接成本
观察组	9 189.5(7 487.9, 13 633.8)	7 826.6(6 061.3, 11 005.5)	1 644.0(1 233.0, 1 952.3)
对照组	8 444.5(6 728.6, 11 292.7)	6 664.0(5 771.0, 9 156.4)	1 644.0(1 233.0, 2 055.0)
Z值	-1.558	-1.892	-0.073
P值	0.119	0.058	0.942

2.5 评价结果

观察组患者的C/E为118.79，低于对照组的144.38，提示观察组治疗方案更具有药物经济学优势。观察组的ICER为39.48。

2.6 敏感性分析

敏感性分析结果显示，在调整药品价格与医疗处置费用后，观察组治疗方案仍具有药物经济学优势。结果见表5。

表5 敏感性分析结果

Tab. 5 Results of sensitivity analysis

情境	总成本(元)		C/E		ICER	优势组
	观察组	对照组	观察组	对照组		
药品价格上涨10%，医疗处置费上涨10%	10 026.25	9 124.53	129.54	155.97	47.71	观察组
药品价格下降10%，医疗处置费下降10%	8 381.37	7 764.43	108.29	132.73	32.64	观察组
药品价格上涨10%，医疗处置费下降10%	8 932.62	7 943.73	115.41	135.79	52.32	观察组
药品价格下降10%，医疗处置费上涨10%	9 546.27	8 945.23	123.34	152.91	31.80	观察组

3 讨论

T2DM增加了患者发生动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)与心力衰竭等心血管疾病的风险，并增加了患者及医院系统的经济负担[16]。因此，对于T2DM并心血管疾病患者的降糖治疗，不仅需关注患者使用药物后血糖控制是否达标，还需关注所选治疗方案的经济性。

SGLT-2i是近年来受到高度关注的口服降糖药，能通过高选择性抑制肾近端小管前段SGLT-2蛋白对葡萄糖的重吸收，降低患者肾糖阈，促进尿液中多余的葡萄糖排出，从而降低血糖水平。达格列净为非胰岛素依赖性口服降糖药，现已被广泛应用于临床。韦佳琛等[17]的研究显示，相较于二甲双胍单药治疗，达格列净联合二甲双胍疗法降低T2DM患者FBG、2 hPG及HbA_{1C}水平更明显。YANG等[18]的研究表明，在亚洲T2DM患者中，与二甲双胍联用安慰剂相比，使用二甲双胍联用5 mg或10 mg的达格列净能显著改善患者的FBG、2 hPG与HbA_{1c}水平，且患者体质量及收缩压较安慰剂组显著降低。与安慰剂组比较，二甲双胍联用达格列净组严重不良反应的发生率较低，但生殖器感染的发生风险增加。DECLARE-TIMI 58研究[7](纳入17 160例患者，中位随访时间4.2年)显示，与标准治疗联合安慰剂相比，在标准治疗基础上联用达格列净可进一步降低患者的HbA_{1C}水平、体质量与血压，且患者因心力衰竭住院及心血管死亡的风险也显著降低。此外，与安慰剂相比，达格列净使患者肾脏终点事件的发生风险降低24%。但相较安慰剂组，酮症酸中毒、生殖器感染与因严重不良事件导致的停药在达格列净组中更常见。本研究结果表明，对于T2DM并心血管疾病，两组患者治疗后的FBG及2 hPG水平均较治疗前显著降低，且观察组指标更优，观察组总有效率高于对照组，提示与二甲双胍联用达格列净的临床疗效较二甲双胍单用更显著。

目前基于中国T2DM患者使用二甲双胍及达格列净的药物经济学评价结论存在分歧。CAI等[19]的研究表明，与二甲双胍治疗比较，达格列净治疗更具成本-效果。而NIAN等[20]的研究显示，对于饮食与运动血糖控制欠佳的T2DM患者，与二甲双胍比较，达格列净产生了更多的成本，获取的健康产出更少，不具有药物经济学优势。本研究结果显示，观察组C/E低于观察组，即联合治疗方案具有成本-效果优势。敏感性分析结果支持该结论。

综上所述，与单用二甲双胍治疗比较，达格列净联合二甲双胍治疗T2DM并CVD更具有药物经济学优势。本研究中使用PSM匹配后比较，消除了真实世界中两组患者基线资料不均衡对结果造成的影响。但本研究也存在一定的局限性，如研究周期较短且样本量有限，导致未观察到严重低血糖、酮症酸中毒、肾功能损伤与骨折等不良反应。在后续研究中，需进一步扩大样本量，纳入门诊病例，延长研究时间，并开展前瞻性研究以提高结果的代表性。

参考文献

[1] HU C, JIA W. Diabetes in China: Epidemiology and Genetic Risk Factors and Their Clinical Utility in Personalized Medication[J]. Diabetes, 2018, 67(1): 3-11.

[2] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2022, 183: 109-119.

[3] BANCKS MP, NING H, ALLEN NB, et al. Long-term Absolute Risk for Cardiovascular Disease Stratified by Fasting Glucose Level[J]. Diabetes Care, 2019, 42(3): 457-465.

[4] GLOVACI D, FAN W, WONG ND. Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease[J]. Curr Cardiol Rep, 2019, 21(4): 21.

[5] 洪天配，母义明，纪立农，等. 2型糖尿病合并动脉粥样硬化性心血管疾病患者降糖药物应用专家共识[J]. 中国糖尿病杂志，2017，25(6)：481-492.

[6] EINARSON T R, ACS A, LUDWIG C, et al. Economic Burden