活性维生素D及其类似物治疗女性绝经后骨质疏松的经济性Δ

官海静[1*],徐雅楠[1,2],赵志刚[1],范长生[3#](1.首都医科大学附属北京天坛医院药学部,北京 100070;2.首都医科大学药学院,北京 100069;3.北京医药卫生经济研究会,北京 100069)

中图分类号 R956 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408(2025)10-1209-07
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.10.10

摘 要 目的 评估活性维生素D及其类似物治疗中国绝经后骨质疏松女性的经济性。**方法** 从我国医疗卫生系统角度,采用Markov微观模拟模型,分析阿法骨化醇、骨化三醇和艾地骨化醇的临床及经济产出。模型所需的临床参数来源于网状Meta分析,成本和效用数据主要从文献中获取。模型循环周期为1年,研究时限为患者终身,意愿支付阈值为中国2023年人均国内生产总值的0.5倍(44 679元/QALY)。通过单因素敏感性分析、概率敏感性分析和情境分析探讨模型结果的不确定性。**结果** 艾地骨化醇的质量调整生命年(QALYs)为12.03 QALYs,高于阿法骨化醇(11.94 QALYs)和骨化三醇(11.92 QALYs);同时,艾地骨化醇的直接医疗成本为38 805元,低于阿法骨化醇(45 173元)和骨化三醇(45 821元)。单因素敏感性分析结果显示,髋部骨折和椎骨骨折的风险比对结果的影响较大;概率敏感性分析与情境分析结果均显示基础分析结果稳健。**结论** 对于中国绝经后骨质疏松女性的治疗,艾地骨化醇相比阿法骨化醇和骨化三醇更具经济性。

关键词 绝经后骨质疏松;活性维生素D及其类似物;阿法骨化醇;骨化三醇;艾地骨化醇;经济性

Cost-effectiveness of vitamin D analogue for postmenopausal osteoporosis in women

GUAN Haijing[1], XU Yanan[1,2], ZHAO Zhigang[1], FAN Changsheng[3] (1. Dept. of Pharmacy, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China; 2. School of Pharmaceutical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 3. Beijing Medical and Health Economic Research Association, Beijing 100069, China)

ABSTRACT OBJECTIVE To evaluate the cost-effectiveness of vitamin D analogue for postmenopausal osteoporotic women in China. **METHODS** A Markov microsimulation model was developed to analyze the clinical and economic outcomes of eldecalcitol, alfacalcidol and calcitriol for postmenopausal osteoporosis from the healthcare system perspective in China. The clinical parameters required for the model were derived from network meta-analysis, while cost and utility data were primarily obtained from the literature. The cycle length was 1 year , the time horizon was life time, and the willingness-to-pay threshold was 0.5 times the gross domestic product per capita in China in 2023 (44 679 yuan/QALY). Model uncertainty was tested with one-way sensitivity analysis, probabilistic sensitivity analysis, and scenario analysis. **RESULTS** The quality-adjusted life years (QALYs) for eldecalcitol were calculated to be 12.03 QALYs, which were higher than those for alfacalcidol (11.94 QALYs) and calcitriol (11.92 QALYs). Meanwhile, the direct medical cost associated with eldecalcitol treatment amounted to 38 805 yuan, which was lower than that of alfacalcidol (45 173 yuan) and calcitriol (45 821 yuan). The results of the one-way sensitivity analysis showed that the risk ratio of hip fracture and vertebral fracture had a significant impact on the result. The probabilistic sensitivity analysis and scenario analysis showed the robustness of the findings from the base-case analysis. **CONCLUSIONS** Compared with alfacalcidol and calcitriol, eldecalcitol is likely to be a cost-effective treatment for postmenopausal osteoporotic women in China.

KEYWORDS postmenopausal osteoporosis; vitamin D analogue; alfacalcidol; calcitriol; eldecalcitol; cost-effectiveness

骨质疏松是全球范围内影响公众健康的主要问题之一。骨质疏松及骨质疏松相关骨折的发生率随年龄的上升而增加,尤其是绝经后女性。据估计,中国50岁以上女性中,超40%会发生骨质疏松性骨折,其中,椎骨、髋部、腕部为骨质疏松性骨折的主要发生部位,会降低患者的生活质量,增加患者家庭的经济负担[1]。根据《原发性骨质疏松症诊疗指南(2022)》,预计至2035年,我国用于主要骨质疏松性骨折(椎体、髋部、腕部)的医疗费用将达1 320亿元;而至2050年,该部分医疗支出将攀升至1 630亿元[2]。可见,在人口老龄化加剧的背景

Δ **基金项目** 国家自然科学基金青年基金项目(No.72104151)

* **第一作者** 主管药师,博士。研究方向:药物经济学。E-mail: guanhaijing_1@163.com

\# **通信作者** 研究员,硕士。研究方向:卫生经济与政策。E-mail: hackfan@126.com

下，骨质疏松性骨折将对中国医疗卫生系统的可持续性带来严峻挑战。

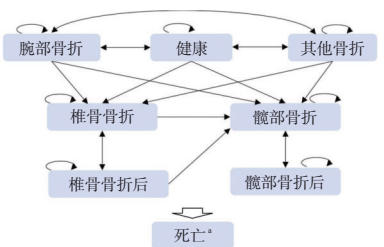
活性维生素D及其类似物，如阿法骨化醇、骨化三醇和艾地骨化醇，是中国临床常用的抗骨质疏松药物，并被《原发性骨质疏松症诊疗指南（2022）》[2]推荐用于骨质疏松的治疗。这3种药物均纳入了2024年版的国家医保药品目录。但是，目前已发表的骨质疏松药物经济学评价中[3—7]，尚未见有针对活性维生素D及其类似物的经济性评价。因此，本研究通过分析这3种活性维生素D及其类似物治疗女性绝经后骨质疏松的经济性，旨在为促进临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究设计

遵循国际骨质疏松症基金会美国分会和欧洲骨质疏松、骨关节炎及肌肉骨骼疾病临床与经济学会的建议[8]，本研究从中国医疗卫生系统角度，采用Markov微观模拟模型[9—10]评估阿法骨化醇、骨化三醇和艾地骨化醇治疗女性绝经后骨质疏松的经济性。根据在中国开展的一项艾地骨化醇Ⅲ期临床试验[11]，假设模型目标人群的平均年龄为65岁，患者无髋部、椎骨、腕部骨折史。模拟时限为患者终身，循环周期为1年。主要结局指标包括直接医疗费用、质量调整生命年（quality-adjusted life years，QALYs）、增量成本-效果比（incremental cost-effectiveness ratios，ICER）。根据《中国药物经济学评价指南2020》，QALYs和费用均采用5%的贴现率[12]。

与既往研究[9]类似，本研究的Markov模型结构包括8个状态：健康、腕部骨折、髋部骨折、椎骨骨折、髋部骨折后、椎骨骨折后、其他骨折、死亡（图1），其中，“其他骨折”指肋骨、肱骨、胫骨、腓骨、锁骨、肩胛骨和胸骨等部位的骨折。假设所有目标患者均以健康状态进入模型，并以一定的转移概率在各个状态之间变换。腕部骨折和其他骨折可以恢复到健康状态，但髋部骨折和椎骨骨折仅可以转移到相应的骨折后状态或死亡[9]。模型将记录每个患者身体不同部位骨折的发生次数。假设患者髋部骨折最多发生2次，其余部位骨折发生次数不限[8]。



a：所有状态均可到达死亡状态。

图1 Markov模型结构

1.2 临床效果

由于目前没有临床试验同时报道阿法骨化醇、骨化三醇和艾地骨化醇治疗女性绝经后骨质疏松的疗效数据，因此，本研究采用网状Meta分析获取模型所需的临床参数。

系统检索PubMed、Embase、Cochrane Central Register of Controlled Trials、中国知网、维普网、万方数据等中英文数据库，检索时间从建库至2024年2月。文献的纳入标准包括：（1）研究类型为随机对照研究；（2）研究对象为绝经后骨质疏松女性；（3）研究内容为活性维生素D及其类似物之间的相互比较，或活性维生素D及其类似物与阿仑膦酸钠、安慰剂或空白干预的比较；（4）研究汇报了骨折发生人数。文献的排除标准包括：（1）重要资料不全或重复发表的文献；（2）会议论文、摘要、综述、药代动力学或动物实验；（3）非中、英文文献。由2位研究员独立筛选符合条件的文献，并根据事先设计好的表格提取数据，如遇分歧与第3位研究员商讨决定。

采用Cochrane偏倚风险评估工具评估纳入研究的质量[13]。考虑到纳入临床试验中不同部位骨折数据的可获得性，本研究的临床结局指标为使用不同药物的患者椎骨骨折与非椎骨骨折发生率的比值比（OR）及其95%置信区间（CI）。

1.3 骨折发生率及死亡率

普通人群髋部和椎骨骨折的年发生率来源于一项对中国绝经后女性为期4年的随访研究[14]，腕部和其他部位骨折的发生率分别来自文献[15－16]，并根据Si等[17]的研究，对腕部骨折发生率进行校正。本研究还获取了骨质疏松患者相对于普通人群发生骨折的风险[6]，以及骨折后再次发生骨折的风险[18]。患者年龄别死亡率来源于《中国人口和就业统计年鉴（2022）》。根据现有文献，髋部骨折和椎骨骨折均可能增加死亡风险，髋部骨折和椎骨骨折患者对应的年龄别死亡率从已发表研究中获取[19]，腕部骨折和其他部位骨折则对死亡率无影响[16]。不同部位及不同年龄段人群骨折发生率及发生风险见表1。

1.4 模型参数

直接医疗成本包括药品成本、疾病管理成本、骨折治疗成本和髋部骨折后长期护理成本。药品成本从国家药品谈判、国家药品集采相关文件中获取，或者来源于药智网中全市场药品的平均中标价格。由于阿法骨化醇和骨化三醇均已实施带量集采，本研究在基础分析中采用原研药和集采药的价格平均值，在情境分析中分别使用原研药和集采药的价格进行计算。艾地骨化醇、阿法骨化醇和骨化三醇的日剂量按药品说明书中的常用剂量或平均剂量计，分别为0.75、0.50、0.50 μg。疾病管理成本包括双能X线骨密度检查费、血液检查费和门诊挂号费，其中，X线骨密度检查和血液检查单价均从北京某三甲医院中获取，门诊挂号费为北京市三级医院的平均值。根据《原发性骨质疏松症诊疗指南（2022）》[2]，患者需要每年做1次双能骨密度X线检查；血液检查次数根据药品说明书确定；门诊就诊频率经咨询

表1　不同部位及不同年龄段人群骨折发生率及发生风险

各年龄段的骨折部位	普通人群的骨折发生率[a][14-16]	骨质疏松患者相对于普通人群骨折发生风险倍数[6]
髋部骨折		
65～69岁	103	3.91
70～74岁	273	3.13
75～79岁	527	2.60
80～84岁	1 059	2.04
≥85岁	1 377	1.92
椎骨骨折		
65～69岁	564	2.59
70～74岁	874	2.15
75～79岁	1 205	2.15
80～84岁	2 119	1.82
≥85岁	2 689	1.82
腕部骨折		
65～69岁	1 295	1.78
70～74岁	1 317	1.60
75～79岁	1 387	1.60
80～84岁	1 501	1.45
85～89岁	1 510	1.45
≥90岁	1 397	1.45
其他骨折		
65～69岁	660	2.19
70～74岁	984	1.88
75～79岁	1 444	1.88
80～84岁	1 806	1.64
≥85岁	2 606	1.64

a：普通人群每10万人的骨折发生人数。

临床专家后设为每月1次。髋部骨折、椎骨骨折和腕部骨折的年治疗成本来源于一项包含对中国骨折患者医疗费用的研究[20]，其他骨折的治疗成本来源于另一篇探讨中国骨折患者住院费用的研究[21]。髋部骨折后长期照护成本也从已发表的中国患者研究[17]中获取。所有费用均使用医疗居民消费价格指数校正至2023年。

患者年龄别效用值来源于一项基于中国人群的五水平五维健康量表（EQ-5D-5L）的常模研究[22]。骨折对效用值的影响从文献[23]中获取，并假设髋部骨折和椎骨骨折当年和后续年份的健康效用值会有不同程度的改变，而腕部骨折和其他骨折仅影响骨折当年的效用值。

模型关键参数见表2。

1.5　基础分析

在基础分析中，本研究结合不同状态之间的转移概率，模拟100 000例患者分别进入模型后的医疗成本和健康产出，再对这100 000个样本求均值，即可得到基础分析结果。本研究设意愿支付（willingness-to-pay，WTP）阈值为中国2023年人均国内生产总值（GDP）的0.5倍，即44 679元/QALY，以此判断治疗方案是否具有经济性。

1.6　不确定性分析

在单因素敏感性分析中，参数变动范围根据文献中报道的95%CI或取值范围确定，若原始文献未报道，则假设变动范围是基础分析数值的±50%（主要是成本数据，由于成本数据受地域、医疗机构水平等影响较大，因

表2　模型关键参数表

参数	取值	变动范围	分布	资料来源
使用不同药物OR值（与安慰剂比较）				
艾地骨化醇-椎骨骨折	0.59	0.23～1.39	Gamma	网状Meta分析
艾地骨化醇-非椎骨骨折	0.17	0.02～0.93	Gamma	网状Meta分析
阿法骨化醇-椎骨骨折	0.61	0.25～1.18	Gamma	网状Meta分析
阿法骨化醇-非椎骨骨折	0.66	0.14～3.52	Gamma	网状Meta分析
骨化三醇-椎骨骨折	0.62	0.28～1.70	Gamma	网状Meta分析
骨化三醇-非椎骨骨折	0.78	0.21～3.62	Gamma	网状Meta分析
成本/元				
艾地骨化醇年费用	1 336	1 069～1 336[a]	Gamma	带量集采和原研药品的价格均值
阿法骨化醇年费用	852	687～1 134	Gamma	带量集采和原研药品的价格均值
骨化三醇年费用	747	231～2 337	Gamma	带量集采和原研药品的价格均值
髋部骨折年治疗成本	30 092	15 046～45 138[b]	Gamma	文献[20]
椎骨骨折年治疗成本	22 659	11 329～33 988[b]	Gamma	文献[20]
腕部骨折年治疗成本	9 514	4 757～14 272[b]	Gamma	文献[20]
其他骨折年治疗成本	29 861	14 931～44 792[b]	Gamma	文献[21]
髋部骨折后年照顾成本	20 013	17 153～22 873	Gamma	文献[17]
血液检测单价	51	36～ 66	Gamma	北京某三甲医院
双能骨密度X线单价	319	159～474	Gamma	文献[17]
挂号费单价	73	50～100	Gamma	北京某三甲医院
年龄别效用值				
60～69岁	0.957	0.943～0.971	Beta	文献[22]
≥70岁	0.912	0.881～0.943	Beta	文献[22]
骨折效用值系数				
髋部骨折（第1年）	0.797	0.770～0.825	Beta	文献[23]
髋部骨折（≥2年）	0.899	0.885～0.910	Beta	文献[23]
椎骨骨折（第1年）	0.720	0.660～0.775	Beta	文献[23]
椎骨骨折（≥2年）	0.931	0.916～0.946	Beta	文献[23]
腕部骨折（第1年）	0.940	0.910～0.960	Beta	文献[23]
其他骨折（第1年）	0.910	0.880～0.940	Beta	文献[23]
贴现率/%	5	3～8	均匀分布	文献[11]

非椎骨骨折：由于其余骨折部位在不同研究之间报道的差异较大，因此本研究将椎骨骨折外的其他所有骨折类型合并为非椎骨骨折进行分析；a：假设变动范围是－50%～0；b：假设变动范围为±50%。

此假设50%的变动范围），结果以净效益表示的旋风图呈现。在概率敏感性分析中，从所设定的分布中随机抽取参数，共模拟10 000个样本，每个样本模拟1 000次，结果以增量成本-效果散点图呈现。

考虑到流行病学数据有多个来源、艾地骨化醇与阿法骨化醇有头对头临床试验、骨质疏松患者个体存在年龄差异、药品价格有多种计算方法、用药依从性差异等，本研究设置了7个情境分析。情境一：将普通人群的骨折发生率调整为另一篇文献[24]报道的发生率。情境二：艾地骨化醇和阿法骨化醇降低骨折发生率的相对效果改用艾地骨化醇和阿法骨化醇头对头的临床试验分析结果[25]。情境三：阿法骨化醇和骨化三醇的价格改用集采中标平均价格（不考虑原研药）。情境四：调整模拟患者的起始年龄为70岁和75岁。情境五：将普通人群的年龄别效用值调整为另一项中国居民的健康调查结果[26]。情境六：艾地骨化醇、骨化三醇、阿法骨化醇的价格均使用原研药价格。情境七：对纳入患者的用药依从性进行分析，由于国内尚无活性维生素D及其类似物的用药依从性数据，因此本研究依据一项日本的相关研究，假设患者的用药依从性第1年为77.5%[27]，第3年为

40.6%[28]。根据现有骨质疏松药物经济学研究[8]，本研究将骨质疏松药物的用药时间设为5年，假设依从性在第1年到第5年呈线性下降趋势，治疗效果也随依从性的下降而下降。

2 结果

2.1 网状Meta分析结果

本研究共纳入19项随机对照试验[11,25,29—45]纳入网状Meta分析。在结局指标上，报道椎骨骨折的文献最多[11,25,29—43,45]，其余骨折部位在不同研究之间报道的差异较大，因此，本研究将椎骨骨折外的其他所有骨折类型合并为非椎骨骨折进行分析。纳入文献的基本特征见表3，偏倚风险评估条形图见图2。网状Meta分析结果显示，艾地骨化醇的椎骨和非椎骨骨折发生风险均低于阿法骨化醇和骨化三醇，结果见表2。

表3 网状Meta分析纳入文献的基本特征

第一作者	国家	治疗方案[a]		平均年龄/岁		样本例数		结局指标
		试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	
Jiang[11]	中国	艾地骨化醇	阿法骨化醇	66.0±6.9	64.9±7.1	128	121	①②
Matsumoto[25]	日本	艾地骨化醇	阿法骨化醇	72.2±6.60	72.1±6.64	528	526	①
Mochizuki[29]	日本	艾地骨化醇	空白	75	75	51	47	①②
Suzuki[30]	日本	阿法骨化醇	空白	71.2±2.1	71.4±1.9	29	27	①②
孟永生[31]	中国	阿法骨化醇	空白	66.2±7.3	66.1±7.4	38	38	①②
Sakai[32]	日本	艾地骨化醇	维生素D+钙剂	71.5±7.3	71.6±6.6	110	109	①②
Zhang[33]	中国	阿仑膦酸钠	骨化三醇	65.6±8.0	64.8±7.4	101	107	①②
何清华[34]	中国	骨化三醇	空白	64.44±6.58	63.73±5.49	150	150	①②
Nagahama[35]	/	阿仑膦酸钠	阿法骨化醇	70.2	67.4	19	17	①
Orimo[36]	日本	阿法骨化醇	空白	76.6±4.9	76.6±4.9	995	1027	①②
Matsumoto[37]	日本	艾地骨化醇	安慰剂	67.1±7.2[b]	68.0±7.7	110	53	①②
Kushida[38]	日本	阿仑膦酸钠	阿法骨化醇	71.2±5.3	72.6±5.7	90	80	①
Kushida[39]	日本	阿仑膦酸钠	阿法骨化醇	72.0±5.8	73.4±5.8	190	175	①
Shikari[40]	日本	阿法骨化醇	钙剂	70.1±5.2	72.5±7.3	37	42	①②
Orimo[41]	日本	阿法骨化醇	安慰剂	70.7±7.2	71.7±7.6	25	28	①②
Tilyard[42]	新西兰	骨化三醇	钙剂	63.6±7.1	63.8±7.2	314	308	①②
Gallagher[43]	/	骨化三醇	安慰剂	69.1±5.9	70.5±7.5	18	22	①
Hedlund[44]	/	骨化三醇	钙剂	67.7[c]	67.7[c]	18	17	②
Ott[45]	/	骨化三醇	安慰剂	67.9±1.0	67.1±1.2	43	43	①②

/：文献未说明；a：表中省略了基础用药；b：本研究计算得到；c：试验组与对照组患者的平均年龄；①：椎骨骨折发生率；②：非椎骨骨折发生率。

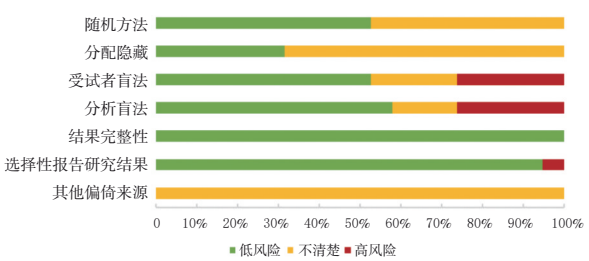


图2 偏倚风险评估条形图

2.2 基础分析结果

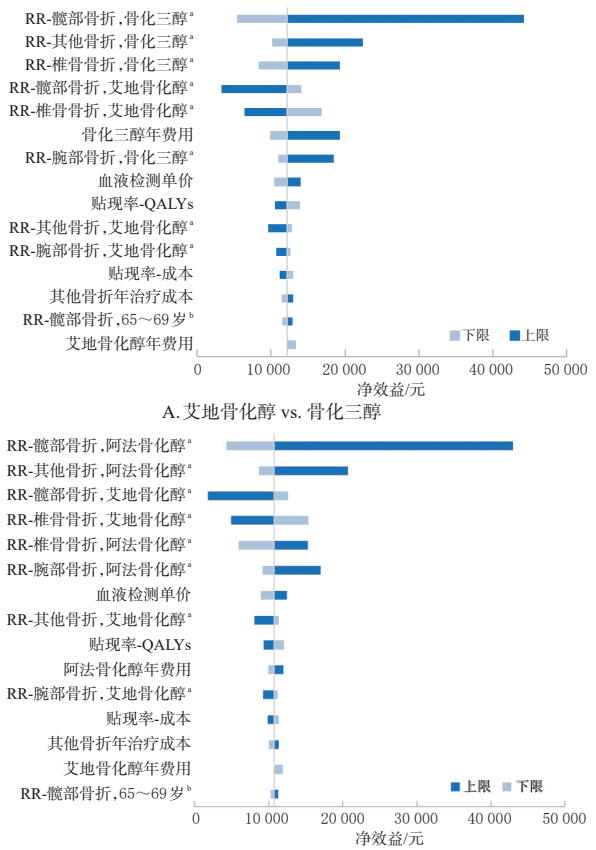
成本-效果分析结果（表4）显示，艾地骨化醇组的QALYs（12.03 QALYs）在3组中最高，直接成本（38 805元）最低，表明与阿法骨化醇和骨化三醇比较，艾地骨化醇是治疗女性绝经后骨质疏松效果更好且成本更低的优势方案。

表4 基础分析结果

方案	成本/元	效果/QALY	增量成本/元	增量效果/QALY
艾地骨化醇	38 805	12.03		
阿法骨化醇	45 173	11.94	6 368	−0.10
骨化三醇	45 821	11.92	7 016	−0.12

2.3 不确定性分析结果

单因素敏感性分析结果（图3）显示，无论是艾地骨化醇与骨化三醇比较，还是艾地骨化醇与阿法骨化醇比较，髋部骨折和椎骨骨折的RR值对结果的影响均较大。概率敏感性分析结果（图4）显示，当WTP阈值为2023年我国0.5倍人均GDP（44 679元/QALY）时，所有散点均落在WTP线的下方，表明基础分析结果稳健。



注：限于篇幅，图中仅列出对结果影响较大的前15个影响因素；RR：风险比；a：与安慰剂比较；b：骨质疏松患者与普通人群比较。

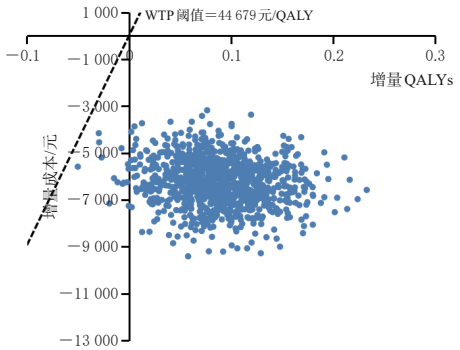
图3 单因素敏感性分析旋风图

情境分析的结果（表5）显示，与阿法骨化醇或骨化三醇比较，艾地骨化醇的QALYs更高，同时医疗费用更低，具有经济性优势，与基础分析结果一致。

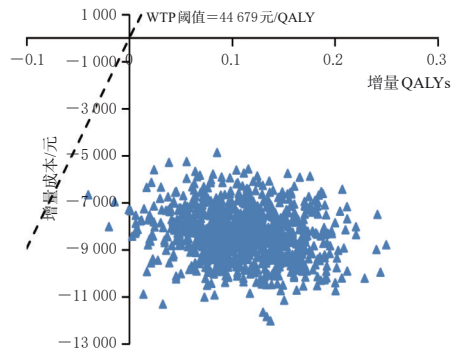
3 讨论

本研究对3种活性维生素D及其类似物用于中国女性绝经后骨质疏松的经济性进行了评价，结果发现，相较于阿法骨化醇和骨化三醇，艾地骨化醇获得的QALYs最高，同时其直接医疗成本最低，在3种药物中是经济性最好的方案；敏感性分析均显示基础分析结果稳健。

本研究表明，艾地骨化醇的临床效果有比阿法骨化醇和骨化三醇更好的趋势，这可能与艾地骨化醇的药学



A.艾地骨化醇 vs. 阿法骨化醇



B.艾地骨化醇 vs. 骨化三醇

图4　增量-成本效果散点图

表5　情境分析结果

情境	方案	成本/元	效果/QALY	增量成本/元	增量效果/QALY
情境一	艾地骨化醇	20 478	12.65		
	骨化三醇	23 8535	12.63	3 375	−0.03
	阿法骨化醇	23 824	12.64	3 346	−0.02
情境二	艾地骨化醇	39 223	12.08		
	阿法骨化醇	42 799	12.00	3 576	−0.07
情境三	艾地骨化醇	38 446	12.04		
	骨化三醇	43 511	11.92	5 066	−0.12
	阿法骨化醇	44 224	11.95	5 778	−0.09
情境四	起始年龄为70岁				
	艾地骨化醇	32 509	11.02		
	骨化三醇	39 122	10.90	6 613	−0.11
	阿法骨化醇	38 165	10.92	5 656	−0.09
	起始年龄为75岁				
	艾地骨化醇	26 940	9.86		
	骨化三醇	32 912	9.77	5 972	−0.09
	阿法骨化醇	31 977	9.79	5 037	−0.07
情境五	艾地骨化醇	39 590	9.74		
	骨化三醇	45 821	9.67	6 231	−0.07
	阿法骨化醇	45 173	9.68	5 584	−0.06
情境六	艾地骨化醇	39 439	12.03		
	骨化三醇	52 300	11.92	12 861	−0.11
	阿法骨化醇	45 774	11.94	6 335	−0.09
情境七	艾地骨化醇	38 719	11.87		
	骨化三醇	41 086	11.83	2 367	−0.04
	阿法骨化醇	40 957	11.84	2 238	−0.03

特性有关。从化学结构来看，艾地骨化醇在1α，25-$(OH)_2D_3$的2β位引入了3-羟基丙氧基[46]，使得其与维生素D结合蛋白的结合更加牢固，且其更难被24-羟化酶降解，从而可以产生稳定持久的效果[47]。艾地骨化醇可直接作用于前破骨细胞，促进其从骨髓迁移到血液中，减少破骨细胞的分化和形成，从而抑制骨吸收[48]。艾地骨化醇促进“mini-modeling”骨形成的效力约为骨化三醇的10倍[49]。艾地骨化醇还可以促进肠道内钙的主动转运，增加肠道钙的吸收；与阿法骨化醇（1 μg/d）比较，艾地骨化醇（0.75 μg/d）的吸收效果更好[50]。根据《原发性骨质疏松症诊疗指南（2022）》，常规饮食情况下服用艾地骨化醇，可不服用钙剂[2]。

尽管活性维生素D及其类似物是临床常用的抗骨质疏松药物，但此类药物的经济学评价证据非常有限。截至目前，仅有几项关于骨化三醇用于慢性肾脏病继发甲状旁腺功能亢进的成本-效果分析[51−53]，尚无活性维生素D及其类似物用于女性绝经后骨质疏松的成本-效果分析。由于绝经后骨质疏松患者人数众多，且需长期服药治疗，骨质疏松药物是否合理使用直接关系到健康结果和医疗费用，也关系到卫生资源的优化配置。本研究比较了活性维生素D及其类似物用于绝经后骨质疏松女性的成本-效果，这是对该治疗领域经济评价文献的重要补充，同时，有助于更好地体现骨质疏松药物的综合价值。

本研究存在一定的局限性。首先，目前尚无临床试验同时比较艾地骨化醇、阿法骨化醇、骨化三醇的临床效果，所以本研究只能通过网状Meta分析获取相关数据。单因素敏感性分析、情境分析、概率敏感性分析均表明分析结果是稳健的。其次，限于数据的可获得性，模型中的部分参数来源于其他人群，但敏感性分析发现这部分参数对结果的影响是比较小的。再次，与生产力损失相关的间接成本没有考虑在内。然而，卫生决策者和临床医生更为关注直接医疗成本，这可能直接影响临床医生对治疗方案的选择和医院预算的可持续性。最后，依从性对长期结局产出和医疗费用的影响是非常复杂的，但由于无相关数据，本研究仅在情景分析中对较低依从性的情形进行了探索，所得结论还需要真实世界数据的进一步验证。

参考文献

[1] SI L，WINZENBERG T M，CHEN M，et al. Screening for osteoporosis in Chinese post-menopausal women：a health economic modelling study[J]. Osteoporos Int，2016，27（7）：2259-2269.

[2] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南：2022[J]. 中国全科医学，2023，26（14）：1671-1691.

[3] TIAN L，LUO C，LI Y F，et al. Economic evaluation of four treatment strategies for postmenopausal patients with osteoporosis and a recent fracture in mainland China：a cost-effectiveness analysis[J]. Arch Osteoporos，2023，18（1）：100.

[4] CHEN M S，SI L，WINZENBERG T M，et al. Cost-effectiveness of raloxifene in the treatment of osteoporosis in Chinese postmenopausal women：impact of medication

persistence and adherence[J]. Patient Prefer Adherence, 2016,10:415-423.

[5] GAO L, MOODIE M, WATTS J J, et al. Cost-effectiveness of osteoporosis opportunistic screening using computed tomography in China[J]. Value Health Reg Issues,2023,38:38-44.

[6] YOU R X,ZHANG Y,WU D B,et al. Cost-effectiveness of zoledronic acid versus oral alendronate for postmenopausal osteoporotic women in China[J]. Front Pharmacol, 2020,11:456.

[7] LI N,ZHENG B,LIU M B,et al. Cost-effectiveness of antiosteoporosis strategies for postmenopausal women with osteoporosis in China[J]. Menopause, 2019, 26(8): 906-914.

[8] HILIGSMANN M,REGINSTER J Y,TOSTESON A A, et al. Recommendations for the conduct of economic evaluations in osteoporosis:outcomes of an experts' consensus meeting organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis,Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases(ESCEO)and the US branch of the International Osteoporosis Foundation[J]. Osteoporos Int,2019,30(1):45-57.

[9] MORI T, CRANDALL C J, GANZ D A. Cost-effectiveness of denosumab versus oral alendronate for elderly osteoporotic women in Japan[J]. Osteoporos Int, 2017,28(5):1733-1744.

[10] JÖNSSON B, STRÖM O, EISMAN J A, et al. Cost-effectiveness of denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. Osteoporos Int, 2011, 22(3): 967-982.

[11] JIANG Y,TANG H,MA X L,et al. Eldecalcitol increases bone mineral density in Chinese osteoporotic patients without vitamin D or calcium supplementation[J]. J Bone Miner Metab,2019,37(6):1036-1047.

[12] 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.

[13] HIGGINS J P T,THOMAS J,CHANDLER J,et al . Cochrane handbook for systematic reviews of interventions [EB/OL]. [2024-04-20]. https://training.cochrane.org/handbook.

[14] BOW C H,CHEUNG E,CHEUNG C L,et al. Ethnic difference of clinical vertebral fracture risk[J]. Osteoporos Int,2012,23(3):879-885.

[15] LOFTHUS C M,FRIHAGEN F,MEYER H E,et al. Epidemiology of distal forearm fractures in Oslo,Norway[J]. Osteoporos Int,2008,19(6):781-786.

[16] MORI T, CRANDALL C J, GANZ D A. Cost-effectiveness of combined oral bisphosphonate therapy and falls prevention exercise for fracture prevention in the USA[J]. Osteoporos Int,2017,28(2):585-595.

[17] SI L,WINZENBERG T M,JIANG Q,et al. Screening for and treatment of osteoporosis:construction and validation of a state-transition microsimulation cost-effectiveness model[J]. Osteoporos Int,2015,26(5):1477-1489.

[18] KLOTZBUECHER C M,ROSS P D,LANDSMAN P B, 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] CHANG C Y,TANG C H,CHEN K C,et al. The mortality and direct medical costs of osteoporotic fractures among postmenopausal women in Taiwan [J]. Osteoporos Int,2016,27(2):665-676.

[20] 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.

[21] YANG Y C,DU F,YE W Y,et al. Inpatient cost of treating osteoporotic fractures in mainland China:a descriptive analysis[J]. Clinicoecon Outcomes Res, 2015, 7: 205-212.

[22] YANG Z H,BUSSCHBACH J,LIU G,et al. EQ-5D-5L norms for the urban Chinese population in China[J]. Health Qual Life Outcomes,2018,16(1):210.

[23] HILIGSMANN M,ETHGEN O,RICHY F,et al. Utility values associated with osteoporotic fracture:a systematic review of the literature[J]. Calcif Tissue Int,2008,82(4): 288-292.

[24] ZHU Y B,XING X,LIU S,et al. Epidemiology of low-energy wrist,hip,and spine fractures in Chinese populations 50 years or older:a national population-based survey [J]. Medicine(Baltimore),2020,99(5):e18531.

[25] MATSUMOTO T,ITO M,HAYASHI Y,et al. A new active vitamin D3 analog,eldecalcitol,prevents the risk of osteoporotic fractures:a randomized,active comparator, double-blind study[J]. Bone,2011,49(4):605-612.

[26] SUN S,CHEN J Y,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.

[27] GORAI I,TANAKA Y,HATTORI S,et al. Assessment of adherence to treatment of postmenopausal osteoporosis with raloxifene and/or alfacalcidol in postmenopausal Japanese women[J]. J Bone Miner Metab,2010,28(2): 176-184.

[28] KONDO S,KAKIHATA H,NISHIDA Y,et al. The safety and effectiveness profile of eldecalcitol in a prospective, post-marketing observational study in Japanese male patients with osteoporosis[J]. J Bone Miner Metab,2019,37 (2):292-300.

[29] MOCHIZUKI T,YANO K,IKARI K,et al. Two-year effectiveness of zoledronic acid with or without eldecalcitol in Japanese patients with osteoporosis:a randomized prospective study[J]. Osteoporos Sarcopenia, 2022, 8(2): 75-79.

[30] SUZUKI T,NAKAMURA Y,KATO H. Efficacy,safety,

and compliance of ibandronate treatment for 3 years in postmenopausal Japanese women with primary osteoporosis[J]. Osteoporos Sarcopenia,2018,4(2):69-72.

[31] 孟永生,温利君.阿法骨化醇治疗骨质疏松症对骨相关指标的影响[J].中国医药导刊,2017,19(6):590-591.

[32] SAKAI A, ITO M, TOMOMITSU T, et al. Efficacy of combined treatment with alendronate(ALN) and eldecalcitol, a new active vitamin D analog, compared to that of concomitant ALN, vitamin D plus calcium treatment in Japanese patients with primary osteoporosis[J]. Osteoporos Int,2015,26(3):1193-1202.

[33] ZHANG Z L, LIAO E Y, XIA W B, et al. Alendronate sodium/vitamin D_3 combination tablet versus calcitriol for osteoporosis in Chinese postmenopausal women: a 6-month, randomized, open-label, active-comparator-controlled study with a 6-month extension[J]. Osteoporos Int,2015,26(9):2365-2374.

[34] 何清华,周晓梅,唐晨,等.钙及维生素D_3治疗中老年女性骨质疏松症的临床研究[J].检验医学与临床,2011,8(2):168-169,171.

[35] NAGAHAMA K, KANAYAMA M, TOGAWA D, et al. Does alendronate disturb the healing process of posterior lumbar interbody fusion? A prospective randomized trial [J]. J Neurosurg Spine,2011,14(4):500-507.

[36] ORIMO H, NAKAMURA T, FUKUNAGA M, et al. Effects of alendronate plus alfacalcidol in osteoporosis patients with a high risk of fracture: the Japanese osteoporosis intervention trial(JOINT)-02[J]. Curr Med Res Opin, 2011,27(6):1273-1284.

[37] MATSUMOTO T, MIKI T, HAGINO H, et al. A new active vitamin D, ED-71, increases bone mass in osteoporotic patients under vitamin D supplementation: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. J Clin Endocrinol Metab,2005,90(9):5031-5036.

[38] KUSHIDA K, SHIRAKI M, NAKAMURA T, et al. Alendronate reduced vertebral fracture risk in postmenopausal Japanese women with osteoporosis: a 3-year follow-up study[J]. J Bone Miner Metab,2004,22(5):462-468.

[39] KUSHIDA K, SHIRAKI M, NAKAMURA T, et al. The efficacy of alendronate in reducing the risk for vertebral fracture in Japanese patients with osteoporosis: a randomized, double-blind, active-controlled, double-dummy trial [J]. Curr Ther Res,2002,63(9):606-620.

[40] SHIKARI M, KUSHIDA K, YAMAZAKI K, et al. Effects of 2 years' treatment of osteoporosis with 1 alpha-hydroxy vitamin D_3 on bone mineral density and incidence of fracture: a placebo-controlled, double-blind prospective study[J]. Endocr J,1996,43(2):211-220.

[41] ORIMO H, SHIRAKI M, HAYASHI Y, et al. Effects of 1α-hydroxyvitamin D_3 on lumbar bone mineral density and vertebral fractures in patients with postmenopausal osteoporosis[J]. Calcif Tissue Int,1994,54(5):370-376.

[42] TILYARD M W, SPEARS G F, THOMSON J, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium[J]. N Engl J Med,1992,326(6):357-362.

[43] GALLAGHER J C, GOLDGAR D. Treatment of postmenopausal osteoporosis with high doses of synthetic calcitriol: a randomized controlled study[J]. Ann Intern Med, 1990,113(9):649-655.

[44] HEDLUND L R, GALLAGHER J C. Increased incidence of hip fracture in osteoporotic women treated with sodium fluoride[J]. J Bone Miner Res,1989,4(2):223-225.

[45] OTT S M, CHESNUT C H 3rd. Calcitriol treatment is not effective in postmenopausal osteoporosis[J]. Ann Intern Med,1989,110(4):267-274.

[46] ONO Y. Multifunctional and potent roles of the 3-hydroxypropoxy group provide eldecalcitol's benefit in osteoporosis treatment[J]. J Steroid Biochem Mol Biol,2014,139: 88-97.

[47] YASUDA K, IWANAGA Y, OGAWA K, et al. Human hepatic metabolism of the anti-osteoporosis drug eldecalcitol involves sterol C4-methyl oxidase[J]. Pharmacol Res Perspect,2015,3(2):e00120.

[48] MATSUMOTO T, TAKANO T, SAITO H, et al. Vitamin D analogs and bone: preclinical and clinical studies with eldecalcitol[J]. Bonekey Rep,2014,3:513.

[49] SAITO H, TAKEDA S, AMIZUKA N. Eldecalcitol and calcitriol stimulates 'bone minimodeling,' focal bone formation without prior bone resorption, in rat trabecular bone[J]. J Steroid Biochem Mol Biol,2013,136:178-182.

[50] UENISHI K, TOKIWA M, KATO S, et al. Stimulation of intestinal calcium absorption by orally administrated vitamin D_3 compounds: a prospective open-label randomized trial in osteoporosis[J]. Osteoporos Int, 2018, 29(3): 723-732.

[51] ZHANG Z L, CAI L L, WU H, et al. Paricalcitol versus calcitriol + cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease in China: a cost-effectiveness analysis[J]. Front Public Health, 2021, 9:712027.

[52] NUIJTEN M, ROGGERI D P, ROGGERI A, et al. Health economic evaluation of paricalcitol® versus cincalcet+calcitriol(oral) in Italy[J]. Clin Drug Investig, 2015, 35(4): 229-238.

[53] CARDOSO M M A, MACHADO-RUGOLO J, LIMA S A M, et al. Cost-effectiveness analysis of intravenous paricalcitol vs. oral calcitriol in the treatment of hyperparathyroidism secondary to chronic kidney disease[J]. J Bras Nefrol,2023,45(1):95-101.

(收稿日期:2024-10-21　修回日期:2025-04-10)

(编辑:孙　冰)