利那洛肽治疗便秘型肠易激综合征的快速卫生技术评估Δ

冷玉静*,方胡凤,杨　浩,苏　丹#(南京医科大学附属常州市第二人民医院药学部,江苏 常州　213000)

中图分类号　R975　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2023)18-2263-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.18.16

摘　要　目的　对利那洛肽治疗便秘型肠易激综合征(IBS-C)的有效性、安全性及经济性进行综合评价,为临床应用提供循证依据。**方法**　采用快速卫生技术评估方法。计算机检索PubMed、Embase、the Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方数据、维普网、中国生物医学文献服务系统以及卫生技术评估相关网站,收集利那洛肽治疗IBS-C的系统评价/Meta分析、HTA报告及药物经济学研究。筛选文献、提取资料和评价质量后,采用描述性分析对研究结果进行分类总结。**结果**　共纳入11篇文献,其中7篇为系统评价/Meta分析、4篇为药物经济学研究。有效性方面,与安慰剂比较,利那洛肽可使IBS-C患者更快达到美国FDA推荐的联合终点和欧洲药品管理局建议的终点,显著改善患者完全自发排便应答、腹痛和便秘症状,提高生活质量,缓解患者整体症状;与鲁比前列酮、普卡那肽和替纳帕诺进行的间接证据比较结果显示,利那洛肽在FDA推荐的联合终点、完全自发排便应答、腹痛缓解率以及整体症状缓解率等方面的疗效更优。安全性方面,利那洛肽的总体不良反应、腹泻和胀气发生率均高于安慰剂,但患者均可耐受。经济性方面,与传统治疗药物相比,利那洛肽具有经济学优势。**结论**　利那洛肽治疗IBS-C的有效性、安全性、经济性均有一定优势,是治疗IBS-C的有效策略。

关键词　利那洛肽;便秘型肠易激综合征;快速卫生技术评估;有效性;安全性;经济性

Rapid health technology assessment of linaclotide in the treatment of constipated irritable bowel syndrome

LENG Yujing, FANG Hufeng, YANG Hao, SU Dan (Dept. of Pharmacy, Changzhou Second People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Jiangsu Changzhou 213000, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To comprehensively evaluate the effectiveness, safety and economics of linaclotide in the treatment of constipated irritable bowel syndrome (IBS-C), and to provide the evidence-based basis for clinical application. **METHODS** Rapid health technology assessment method was adopted; PubMed, Embase, the Cochrane Library, Web of Science, CNKI, Wanfang data, VIP database, SinoMed, and related HTA websites were searched. Systematic review/meta-analysis, HTA reports and pharmacoeconomic research about linaclotide were collected. After literature screening, data extraction and quality evaluation, descriptive analysis was used to classify and summarize the research results. **RESULTS** A total of 11 literature were included, involving 7 systematic reviews/meta-analyses and 4 pharmacoeconomic research. In terms of effectiveness, compared with placebo, linaclotide could achieve FDA specified endpoint and European Medicines Agency-recommended endpoint faster, significantly improved patients' complete spontaneous bowel movements (CSBM), abdominal pain, constipation and quality of life, and relieved patients' global symptoms; compared with the indirect evidence of lubiprostone, plecanatide and tenapanor, the efficacy of linaclotide at the FDA specified endpoint, CSBM, abdominal pain relief, and global relief response were the best. In terms of safety, the incidence of overall adverse drug reactions, diarrhea and flatulence caused by linaclotide were significantly higher than placebo, but patients can tolerate them. In terms of economics, compared with traditional therapeutic drugs, linaclotide showed an economic advantage. **CONCLUSIONS** Linaclotide has advantages in efficacy, safety and economics in the treatment of IBS-C. It is an effective strategy for the treatment of IBS-C.

KEYWORDS　linaclotide; constipated irritable bowel syndrome; rapid health technology assessment; effectiveness; safety; economic

肠易激综合征(irritable bowel syndrome,IBS)是一种常见的胃肠功能紊乱性疾病,临床上以腹痛、腹胀并伴有排便习惯或大便性状发生改变为主要特征,症状多反复发作或慢性迁延[1]。依照罗马Ⅲ诊断标准,根据患者的排便习惯和大便性状是否发生改变可将IBS分为4种亚型——便秘型、腹泻型、混合型和不定型[2]。其中,便秘型IBS(IBS with constipation,IBS-C)约占IBS的三分之一,且女性发病率高于男性。IBS-C具有腹痛、腹胀、排便困难、大便干结以及里急后重等系列症状[3],严重影响患者的生活质量,且反复就医给患者带来的医疗

Δ **基金项目**　江苏省药学会-恒瑞医院药学基金科研项目(No. H202126);常州市第十四批科技计划(应用基础研究指导性)项目(No. CJ20219023)

* **第一作者**　副主任药师,硕士。研究方向:药理学。E-mail: yujing_leng@126.com

\# **通信作者**　主任药师。研究方向:药事管理。E-mail:bjj4461@163.com

成本也较高。临床上常用的通便类药物虽能缓解IBS-C患者的便秘症状，但无法解决患者腹痛、腹胀等不适；而常用的5-羟色胺受体3拮抗剂虽可减轻患者腹痛症状，但可能会增加便秘风险[4]。因此，临床需要寻求一种既可解决排便困难又能缓解腹痛、腹胀的药物来治疗IBS-C。利那洛肽（linaclotide）是第一个应用于临床的鸟苷酸环化酶C（guanylate cyclase-C，GC-C）激动剂类药物，主要用于治疗IBS-C且效果显著[5]，该药于2021年3月进入我国国家医保目录。但与传统治疗药物相比，利那洛肽在我国上市时间较短，临床治疗经验有限且价格相对高昂。为进一步明确该药的临床疗效和经济性，帮助临床进行治疗方案选择，有必要结合现有证据对其有效性、安全性和经济性进行综合评估。

近年来，快速卫生技术评估（rapid health technology assessment，rHTA）通过系统检索、收集和评价临床证据，可快速评估药物的有效性、安全性、经济性，从而辅助药物遴选和临床决策[6]。本研究采用rHTA方法对利那洛肽治疗IBS-C的有效性、安全性和经济性进行评估，以期为临床应用提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

有效性和安全性研究的纳入标准为：（1）研究对象为IBS-C患者，患者性别、年龄、种族以及病程均不限。（2）干预措施为利那洛肽，对照措施为安慰剂或其他阳性对照药，剂量和疗程均不限。（3）有效性评价指标包括：美国FDA推荐的联合终点、欧洲药品管理局（European Medicines Agency，EMA）建议的终点、完全自发排便（complete spontaneous bowel movement，CSBM）应答情况、首剂24 h内自发性排便（spontaneous bowel movements，SBM）应答率、1周内SBM应答率、第1次SBM应答时间、症状充分缓解率、腹痛缓解率、腹胀缓解率、便秘缓解率、整体症状缓解率、生活质量评分改善率、IBS严重程度改善情况等。安全性指标包括：腹泻、胀气、腹痛、腹胀、头痛、上呼吸道感染等不良反应发生率和因不良反应中断治疗的发生率。其中，FDA推荐的联合终点包括：12周内，患者至少有6周在同一周内满足以下2个标准——每日最严重腹痛评分均值较基线改善≥30%；与基线相比，CSBM增加≥1次。EMA建议的终点为：12周内腹痛或不适反应者的平均腹痛/不适评分（11分制）降低≥30%，且与基线相比没有恶化，并能持续6周及以上。CSBM应答：至少75%的时间（即12周内有9周）内每周CSBM≥3次，并且每周较基线增加≥1次。症状充分缓解率：12周内IBS症状至少有9周达到“充分缓解”的患者比例。整体症状缓解率：12周内均为“部分缓解”“显著缓解”“完全缓解”，或12周内至少有6周为“显著缓解”或“完全缓解”的患者比例。生活质量评分采用肠易激综合征-生活质量量表（Irritable Bowel Syndrome-Quality of Life Measure，IBS-QOL）测量，生活质量评分改善率为：评分≥14分的患者比例。（4）研究类型为包含利那洛肽在内的HTA报告、系统评价或Meta分析。

药物经济性研究的纳入标准为：来自各个国家和地区的研究者发表的有关利那洛肽治疗IBS-C的药物经济学研究，药物经济学评价方法不限。

本研究的排除标准包括：（1）以会议摘要形式发表的研究；（2）重复发表的文献；（3）无法获取全文或数据缺失的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、Embase、the Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方数据、维普网、中国生物医学文献服务系统以及国内外卫生技术评估机构的官方网站。英文检索式为“linaclotide AND（（meta-analysis）OR（systematic review）OR（economic）OR（cost）OR（cost-effectiveness）OR（cost utility）OR（HTA）OR（health technology assessment））”；中文检索式为“利那洛肽AND（（Meta分析）OR（系统评价）OR（荟萃分析）OR（经济）OR（成本）OR（费用）OR（HTA）OR（卫生技术评估）OR（卫生技术评价））”。检索时限均为建库起至2023年3月。

1.3 文献筛选、资料提取及质量评价

由2名评估者独立依据纳入与排除标准对文献进行筛选，提取资料包括第一作者、纳入研究数量、研究人群、样本量、干预措施、对照措施以及结局指标。药物经济学研究还需提取研究角度、研究类型等内容。对于同样的结局指标，若多篇系统评价/Meta分析的研究结果均有报道，以文献质量评价结果最高的评估数据进行描述；若文献质量相当，则结合纳入研究的发表时间以及样本量情况进行综合考虑。如遇分歧，由2名评估者相互讨论或咨询第三方协调解决。

采用国际卫生技术评估组织协会制定的HTA checklist评价HTA报告的质量[7]；采用系统评价方法学质量评价工具（A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews，AMSTAR）量表评价系统评价/Meta分析的质量[8]；采用卫生经济评估报告标准量表（Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards，CHEERS）评价药物经济学研究的质量[9]。

1.4 数据处理

本研究采用描述性分析方法对纳入研究的数据进行分析。临床结局指标的效应量以风险比（risk ratio，RR）、95%置信区间（confidence interval，CI）以及一种治疗方案优于其他治疗方案的概率（P-score值）表示，不同研究间的异质性通过I^2统计量来检验（I^2＜50%说明同质性好，各研究间的异质性小）。统计学的显著性标准以文献原文为准。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检共获得1 389篇文献，参照筛选流程进行逐层筛选，最后纳入文献11篇[10—20]，其中7篇为系统评价/Meta分析[10—16]，4篇为药物经济学研究[17—20]。文献筛选流程见图1。

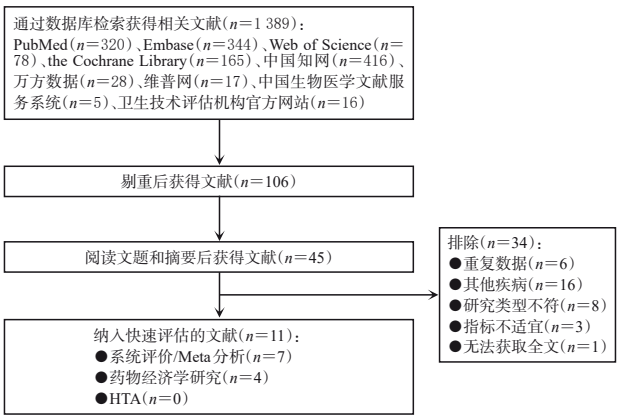

图1 文献筛选流程图

2.2 纳入文献的基本特征和研究质量

纳入的7篇系统评价/Meta分析包括4篇英文文献和3篇中文文献。7篇文献均未提供基金资助信息，1篇文献未考虑单个研究的偏倚风险[10]，2篇文献未提供异质性解释[15—16]，2篇文献未说明相关利益冲突[10,14]。其中，高质量文献4篇[11—13,16]，中等质量文献2篇[14—15]，低质量文献1篇[10]。纳入的4篇经济学研究中，仅有1篇文献缺乏不确定性说明[17]，1篇文献缺乏异质性说明[19]，文献总体质量良好。结果见表1、表2。

2.3 有效性评价

2.3.1 FDA推荐的联合终点

2项研究报道了FDA推荐的联合终点[11,13]。文献[11]结果显示，与利那洛肽290 μg组相比，安慰剂组中未能达到FDA推荐的联合终点的患者数量明显增多[RR=0.80，95%CI（0.76，0.85），$P<0.05$]。文献[13]结果显示，利那洛肽所有剂量组均比安慰剂组更有效；且与鲁比前列酮组、普卡那肽组和替纳帕诺组相比，利那洛肽290 μg，qd被认为是4种药物中最为有效的治疗方案[RR=0.81，95%CI（0.76，0.86）]。

2.3.2 CSBM应答情况

5项研究报道了CSBM应答情况，包括CSBM应答、1周内SBM应答率、首剂24 h内SBM应答率、CSBM增加和第1次SBM应答时间等[11—15]。文献[14]结果显示，与安慰剂相比，利那洛肽可明显改善IBS-C患者的CSBM应答[RR=3.03，95%CI（2.41，3.82），$P<0.05$]。文献[13]结果显示，利那洛肽290 μg组[RR=0.76，95%CI（0.65，0.88），$P<0.05$]和利那洛肽500 μg组[RR=0.77，95%CI（0.63，0.95），$P<0.05$]的CSBM应答情况均显著优于安慰剂组；利那洛肽250、290、500 μg组间比较均无显著性差异（$P>0.05$）；与其他IBS-C治疗药物（鲁比前列酮、普卡那肽和替纳帕诺）的间接证据比较结果显示，使用利那洛肽290 μg，qd患者的CSBM应答情况最好（P-score=0.76）。1项来自日本的Meta分析结果显示，使用利那洛肽[RR=1.95，95%CI（1.51，2.39）]、依洛西巴特[RR=5.69，95%CI（3.31，8.07）]和鲁比前列酮[RR=2.41，95%CI（0.82，4.01）]的患者在1周内SBM应答率变化方面均优于安慰剂组；依洛西巴特10 mg组在1周内SBM应答率、CSBM增加以及第1次SBM应答时间等方面排名第1位；鲁比前列酮48 μg组的首剂24 h内SBM应答率排名第1位。该研究指出，上述药物均具有疗效，但依洛西巴特和鲁比前列酮的效果可能更佳[15]。另有一项研究结果显示，利那洛肽组患者首剂24 h内SBM应答率显著高于安慰剂组[RR=1.60，95%CI（1.49，1.72），$P<0.05$][14]。

2.3.3 腹痛缓解率

4项研究报道了腹痛缓解率[10,12—14]，结果均显示，利那洛肽组患者的腹痛缓解率显著高于安慰剂组（$P<0.05$）。例如，Black等[13]的研究结果显示，除利那洛肽250 μg组之外，利那洛肽290 μg组[RR=0.79，95%CI（0.73，0.85），$P<0.05$]、利那洛肽500 μg组[RR=0.83，

表1 纳入系统评价/Meta分析的基本特征和研究质量

第一作者及发表时间	纳入研究数量	研究人群	样本量	干预措施vs.对照措施	结局指标	质量评价
刘雪莲2013[10]	3	IBS-C	2 023	利那洛肽75、150、290、300、600 μg，qd vs.安慰剂	腹痛缓解率、便秘缓解率、整体症状缓解率、不良反应（腹痛、腹胀、头痛、上呼吸道感染）发生率、因不良反应中断治疗的发生率	低
Atluri 2014[11]	4	IBS-C	1 773	利那洛肽266、290、300 μg，qd vs.安慰剂	FDA推荐的联合终点、CSBM应答、生活质量评分改善率、症状充分缓解率、整体症状缓解率、EMA建议的终点、因不良反应（腹泻）中断治疗的发生率	高
黄显斌2015[12]	4	IBS-C	3 627	利那洛肽75、150、290、300、600 μg，qd及290 μg，每周1次vs.安慰剂	CSBM应答、腹痛缓解率、生活质量评分改善率、不良反应（腹泻）发生率	高
Black 2018[13]	6	IBS-C	3 448	利那洛肽250、290、500 μg，qd vs.安慰剂；利那洛肽290 μg，qd vs.鲁比前列酮8 μg，bid vs.普卡那肽3、6 mg，bid vs.替纳帕诺50 mg，bid	FDA推荐的联合终点、CSBM应答、腹痛缓解率、腹胀缓解率、整体症状缓解率、总体不良反应发生率	高
玉燕萍2020[14]	6	IBS-C	3 336	利那洛肽250、290、300、500 μg，qd vs.安慰剂	CSBM应答、首剂24 h内SBM应答率、腹痛缓解率、便秘缓解率、症状充分缓解率、整体症状缓解率、IBS严重程度改善情况、不良反应（腹泻、胀气、腹痛、上呼吸道感染、头痛、腹胀）发生率	中
Nakajima 2021[15]	6	IBS-C	1 460	利那洛肽62.5、125、250、500 μg，qd vs.依洛西巴特2.5、5、10、15、20 mg，qd vs.鲁比前列酮16、32、48 μg，qd vs.乳果糖13、26、39 g，qd vs.安慰剂	CSBM应答、首剂24 h内SBM应答率、1周内SBM应答率、第1次SBM应答时间、CSBM增加	中
Nelson 2021[16]	4	IBS-C	3 061	利那洛肽290 μg，qd vs.鲁比前列酮8 μg，bid vs.替加色罗6 mg，bid vs.替纳帕诺50 mg，bid vs.安慰剂	腹胀缓解率	高

表2　纳入药物经济学研究的基本特征

第一作者及发表时间	国家/地区	研究类型	研究角度	研究人群	干预措施vs.对照措施	质量评价
Fisher 2016[17]	苏格兰	成本-效果分析	苏格兰国民保健服务体系	IBS-C	利那洛肽vs.抗抑郁药	中
Huang 2015[18]	美国	成本-效益分析	支付者	IBS-C	利那洛肽vs.鲁比前列酮	高
Shah 2021[19]	美国	成本-效用分析	患者和支付者	IBS-C	利那洛肽vs.5-羟色胺再摄取抑制剂vs.鲁比前列酮vs.普卡那肽vs.低FODMAP食物vs.认知行为治疗	中
Xiao 2022[20]	中国	成本-效果分析	患者	IBS-C	利那洛肽vs.聚乙二醇vs.乳果糖	高

FODMAP：低发漫食物。

95%CI（0.77，0.91），$P<0.05$]的患者腹痛缓解率均显著高于安慰剂组；此外，与鲁比前列酮、普卡那肽和替纳帕诺的间接证据比较显示，使用利那洛肽290 μg，qd患者的腹痛缓解疗效最好（P-score＝0.88）。

2.3.4　腹胀缓解率

2项研究报道了腹胀缓解率[13,16]，结果显示，与鲁比前列酮、替加色罗、替纳帕诺及安慰剂相比，使用利那洛肽患者的腹胀缓解率最高[RR＝0.78，95%CI（0.74，0.83），P-score＝0.97]，但间接比较显示，各个药物之间均无显著性差异（$P>0.05$）[16]。另一篇分析利那洛肽与其他IBS-C治疗药物（鲁比前列酮、普卡那肽和替纳帕诺）对比安慰剂的间接Meta分析结果显示，替纳帕诺组的疗效最佳[RR＝0.74，95%CI（0.55，1.00），P-score＝0.79]，然而，替纳帕诺组的95%CI范围较宽且接近1，其对比安慰剂的RR、P-score与利那洛肽组[RR＝0.78，95%CI（0.71，0.85），P-score＝0.76]均非常接近，因此替纳帕诺缓解腹胀的优势并不明显[13]。

2.3.5　生活质量评分改善率

2项研究报道了生活质量评分改善率[11-12]。一项研究结果显示，与安慰剂相比，利那洛肽可明显改善患者的生活质量评分[RR＝1.38，95%CI（1.09，1.74），$P<0.05$][12]。另一项研究则认为，虽然在生活质量评分改善率方面，利那洛肽与安慰剂相比具有一定优势，但由于研究之间异质性显著，且缺少大样本的观察结果，研究数量不足以准确评估倒漏斗图的不对称性，该结论的证据质量较低[11]。

2.3.6　便秘缓解率

2项研究报道了便秘缓解率[10,14]，结果均显示，与安慰剂相比，利那洛肽能够显著改善IBS-C患者的便秘严重程度[RR＝3.01，95%CI（2.27，3.99），$P<0.000\ 1$[10]；RR＝1.45，95%CI（1.34，1.57），$P<0.000\ 1$[14]]。

2.3.7　症状充分缓解率

2项研究报道了症状充分缓解率[11,14]，结果均显示，利那洛肽组患者的症状充分缓解率显著优于安慰剂组[RR＝0.73，95%CI（0.65，0.82），$P<0.000\ 1$[11]；RR＝1.63，95%CI（1.27，2.10），$P=0.000\ 1$[14]]。但文献[11]指出，因纳入研究之间存在显著的异质性（$I^2=65\%$，$P=0.06$），故该结论的证据质量等级为中等。

2.3.8　整体症状缓解率

4项研究报道了整体症状缓解率[10-11,13-14]，结果均表明，与安慰剂组相比，利那洛肽组患者的整体症状缓解率更高。一项间接比较结果显示，与鲁比前列酮、普卡那肽和替纳帕诺相比，利那洛肽对比安慰剂的整体症状缓解率更高[RR＝0.80，95%CI（0.77，0.84），P-score＝0.88][13]。

2.3.9　其他有效性评价指标

1项研究报道了EMA建议的终点，结果显示，与安慰剂（40.1%）比较，利那洛肽在EMA建议的终点指标上获得改善的患者比例更高[RR＝0.76，95%CI（0.69，0.84），$P<0.05$][11]。1项研究报道了IBS严重程度改善情况，结果显示，利那洛肽对IBS严重程度的改善效果显著优于安慰剂[RR＝1.44，95%CI（1.32，1.57），$P<0.000\ 1$][14]。

2.4　安全性评价

2.4.1　不良反应发生率

1项研究报道了总体不良反应发生率，结果显示，与安慰剂组比较，利那洛肽290 μg组[RR＝1.12，95%CI（1.04，1.21），$P<0.05$]、利那洛肽500 μg组[RR＝1.24，95%CI（1.01，4.53），$P<0.05$]患者的总体不良反应发生均显著增加，而利那洛肽250 μg组与安慰剂组比较差异无统计学意义[RR＝1.13，95%CI（0.81，1.57），$P>0.05$]；与其他IBS-C治疗药物（鲁比前列酮、普卡那肽和替纳帕诺）的间接证据比较结果显示，普卡那肽所致总体不良反应发生率最低（P-score＝0.79）[13]。

3项研究报道了各类不良反应发生率[10,12,14]，结果显示，与安慰剂比较，使用利那洛肽患者的腹泻发生率显著升高[RR＝8.04，95%CI（5.22，12.40），$P<0.000\ 1$[12]；RR＝7.46，95%CI（5.26，10.59），$P<0.000\ 1$[14]]；利那洛肽组患者的胀气发生率也显著升高[RR＝2.31，95%CI（1.27，4.20），$P<0.05$][14]；但在腹痛、头痛、腹胀以及上呼吸道感染等不良反应发生率方面，利那洛肽组与安慰剂组比较无显著性差异[10,14]。

2.4.2　因不良反应中断治疗的发生率

2项研究报道了因不良反应中断治疗的发生率[10-11]。1项研究结果显示，与安慰剂组比较，利那洛肽组患者因不良反应导致治疗中断的发生率显著升高[RR＝3.52，95%CI（2.22，5.58），$P<0.05$][10]；另一项研究也证实，患者因服用利那洛肽发生腹泻而导致治疗中断的发生率较安慰剂组更高[RR＝14.75，95%CI（4.04，53.81），$P<0.05$][11]。

2.5　经济性评价

1项研究比较了利那洛肽与抗抑郁药用于曾在苏格兰接受过抗痉挛药和/或泻药治疗的中重度IBS-C患者的经济性。该研究通过建立Markov模型，从苏格兰国民保健服务体系的角度评估了利那洛肽与抗抑郁药在5

年时间内的治疗成本和质量调整生命年（quality-adjusted life years，QALYs）。结果显示，5年内，与抗抑郁药相比，利那洛肽可使患者多获得0.089 QALYs，同时可产生额外成本659英镑，增量成本-效果比（incremental cost-effectiveness ratio，ICER）为7 370英镑/QALY；基于概率敏感性分析，利那洛肽在20 000英镑/QALY的意愿支付阈值下具有经济性的可能性为73%，是一种经济有效的治疗方法[17]。

Huang等[18]报道了利那洛肽与鲁比前列酮用于美国IBS-C患者的经济性。结果显示，在12周的疗程内，利那洛肽组对比鲁比前列酮组患者的生活质量评分改善率分别为61.1% vs. 57.2%，整体症状缓解率分别为19.3% vs. 13.0%；分别以生活质量评分改善率和整体症状缓解率为终点，患者使用两种方案的成本分别为803美元 vs. 911美元、977美元 vs. 1 056美元，可分别多获得0.192 1 QALYs vs. 0.191 7 QALYs、0.190 9 QALYs vs. 0.189 4 QALYs；概率敏感性分析结果表明，利那洛肽具有较高的治疗反应率和较低的成本费用，是一种具有经济性的方案。

Shah等[19]比较了美国IBS-C患者使用利那洛肽、5-羟色胺再摄取抑制剂、鲁比前列酮、普卡那肽、低FODMAP食物、认知行为治疗的药物经济学，从支付者角度看，利那洛肽相比其他方案的疗效更好，但利那洛肽与5-羟色胺再摄取抑制剂比较的ICER为1 684 547美元/QALY，费用更高；而给予低FODMAP食物和认知行为治疗方案均比5-羟色胺再摄取抑制剂更有效，且ICER＜20 000美元/QALY。从患者角度看，利那洛肽相比其他方案疗效更佳，利那洛肽治疗1年的成本为2 982美元，是治疗IBS-C最节省成本的干预措施；当患者意愿支付阈值达到11万美元/QALY时，利那洛肽是更具经济性的治疗选择；而超过此阈值时，给予低FODMAP食物是更具经济性的治疗选择。然而，该研究也指出，这些结果存在显著的不确定性，在该研究拟定的任何意愿支付阈值下，没有一种策略具有经济性的概率超过40%。

Xiao等[20]在2022年报道了利那洛肽与渗透性泻药（聚乙二醇和乳果糖）用于中国人群IBS-C的成本-效果，结果显示，利那洛肽、聚乙二醇和乳果糖治疗1年，患者可分别获得0.821、0.795和0.781 QALYs，相应的总费用分别为9 578元（1 388美元）、8 797元（1 276美元）和9 481元（1 375美元），相比聚乙二醇和乳果糖，利那洛肽的ICER分别为29 643元/QALY（4 298美元/QALY）和2 417元/QALY（350美元/QALY）；并且模型模拟结果显示，未来2年内，与聚乙二醇和乳果糖相比，利那洛肽在中国是治疗IBS-C的一种具有经济性的策略。

3 讨论

IBS-C的传统治疗药物主要针对单个症状，无法同时覆盖腹痛和便秘，需要多药联合，有的药物甚至还会增加腹胀/腹痛症状。利那洛肽是一种含有14个氨基酸的多肽药物，其进入机体后可与肠道上皮局部的GC-C受体结合，从而激活GC-C受体，诱导细胞内外环磷酸鸟苷水平升高，促使囊性纤维化跨膜传导调节因子活化，引起氯离子及碳酸氢盐进入肠管，刺激肠液分泌，促进胃肠动力，使患者排便次数增多；其还能够降低痛觉神经信号传导，缓解腹痛症状，同时解决排便与腹痛/腹胀两大问题[21－22]。因此，利那洛肽已成为临床治疗IBS-C的新选择。

本研究结果显示，在有效性方面，与安慰剂比较，利那洛肽可使更多的IBS-C患者到达FDA推荐的联合终点或EMA建议的终点，明显改善IBS-C患者的SBM应答情况，缓解腹痛和便秘症状，提高生活质量，使患者的整体症状得到缓解；与鲁比前列酮、普卡那肽和替纳帕诺进行的间接比较结果也显示，利那洛肽在FDA推荐的联合终点、CSBM应答、腹痛缓解以及整体症状缓解方面更具优势。同时，利那洛肽对腹胀的改善可能稍劣于替纳帕诺；1周内SBM应答率、CSBM增加以及第1次SBM应答时间劣于依洛西巴特，首剂24 h内SBM应答率低于鲁比前列酮，但上述结论可能因各研究异质性较大，可靠性不高。

在安全性方面，利那洛肽相较于安慰剂会增加患者腹泻、胀气等不良反应的发生率，总体不良反应发生率也有所增高，安全性劣于普卡那肽。但有研究表明，上述不良反应患者均可耐受，不会影响患者对利那洛肽治疗效果的总体满意程度[14]。然而，临床需要关注的是该药确实存在因腹泻导致停药的风险。

在经济性方面，本研究纳入的4篇药物经济学研究结果显示，对于曾接受过抗痉挛药和/或泻药治疗的中重度IBS-C患者来说，利那洛肽的经济性优于抗抑郁药。相比鲁比前列酮，利那洛肽可使患者获益更多且成本较低；与使用5-羟色胺再摄取抑制剂、普卡那肽、低FODMAP食物和认知行为治疗等方案比较，虽然从支付者角度来看，其费用更高，但从患者角度看，利那洛肽则更具有经济性。中国的研究也表明，虽然利那洛肽成本略高，但是与聚乙二醇和乳果糖相比，利那洛肽仍是治疗IBS-C的一种具有经济性的选择。

综上所述，利那洛肽治疗IBS-C具有较好的有效性、安全性、经济性，可以作为临床治疗IBS-C的一种新选择。由于本研究是通过快速评估对利那洛肽治疗IBS-C的有效性、安全性及经济性进行定性的描述性分析，检索筛选的文献来源只有中文和英文两类，因此，所得结论仍需更多的研究进一步证实。

参考文献

[1] 胡玥,吕宾.肠易激综合征的治疗进展[J].中国实用内科杂志,2020,40(2):105-110.

[2] SPERBER A D,BANGDIWALA S I,DROSSMAN D A,et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders,results of Rome foundation global study[J]. Gastroenterology,2021,160(1):99-114.e3.

[3] NIEWINNA K,ZIELIŃSKA A,FICHNA J. Recent advances in the pharmacological management of constipation predominant irritable bowel syndrome[J]. Expert Opin Pharmacother,2020,21(1):73-84.

[4] CAMILLERI M. Management options for irritable bowel syndrome[J]. Mayo Clin Proc,2018,93(12):1858-1872.

[5] LOVE B L,JOHNSON A,SMITH L S. Linaclotide:a novel agent for chronic constipation and irritable bowel syndrome[J]. Am J Health Syst Pharm,2014,71(13):1081-1091.

[6] 唐惠林,门鹏,翟所迪.药物快速卫生技术评估方法及应用[J].临床药物治疗杂志,2016,14(2):1-4.

[7] BENKHALTI M,ESPINOZA M,COOKSON R,et al. Development of a checklist to guide equity considerations in health technology assessment[J]. Int J Technol Assess Health Care,2021,37:e17.

[8] 葛龙,潘蓓,潘佳雪,等.解读AMSTAR-2:基于随机和(或)非随机对照试验系统评价的质量评价工具[J].中国药物评价,2017,34(5):334-338.

[9] HUSEREAU D,DRUMMOND M,PETROU S,et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards(CHEERS) statement[J]. BMC Med,2013,11:80.

[10] 刘雪莲,杨见权,潘昭杰.利那洛肽治疗便秘型肠易激综合征的Meta分析[J].中国新药与临床杂志,2013,32(8):650-655.

[11] ATLURI D K,CHANDAR A K,BHARUCHA A E,et al. Effect of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation(IBS-C):a systematic review and meta-analysis[J]. Neurogastroenterol Motil,2014,26(4):499-509.

[12] 黄显斌,郭天康,杨屹立,等.利那洛肽对便秘型肠易激综合征有效并改善患者生活质量的Meta分析[J].世界华人消化杂志,2015,23(1):156-162.

[13] BLACK C J,BURR N E,QUIGLEY E M M,et al. Efficacy of secretagogues in patients with irritable bowel syndrome with constipation:systematic review and network meta-analysis[J]. Gastroenterology,2018,155(6):1753-1763.

[14] 玉燕萍,郑松柏,张闪,等.利那洛肽治疗便秘型肠易激综合征的疗效和安全性的meta分析[J].胃肠病学,2020,25(9):534-539.

[15] NAKAJIMA A,SHOJI A,KOKUBO K,et al. A systematic review and network meta-analysis on the efficacy of medications in the treatment of chronic idiopathic constipation in Japan[J]. Gastroenterol Res Pract,2021,2021:5534687.

[16] NELSON A D,BLACK C J,HOUGHTON L A,et al. Systematic review and network meta-analysis:efficacy of licensed drugs for abdominal bloating in irritable bowel syndrome with constipation[J]. Aliment Pharmacol Ther,2021,54(2):98-108.

[17] FISHER M,WALKER A,FALQUÉS M,et al. Cost-effectiveness of linaclotide compared to antidepressants in the treatment of irritable bowel syndrome with constipation in Scotland[J]. Eur J Health Econ,2016,17(9):1091-1100.

[18] HUANG H,TAYLOR D C,CARSON R T,et al. Economic evaluation of linaclotide for the treatment of adult patients with irritable bowel syndrome with constipation in the United States[J]. J Med Econ,2015,18(4):283-294.

[19] SHAH E D,SALWEN-DEREMER J K,GIBSON P R,et al. Pharmacologic,dietary,and psychological treatments for irritable bowel syndrome with constipation:cost utility analysis[J]. MDM Policy Pract,2021,6(1):2381468320978417.

[20] XIAO D M,ZHANG Y,CHEN W X,et al. Correction to:cost-effectiveness of linaclotide compared to osmotic laxatives in the treatment of irritable bowel syndrome with constipation in China[J]. Adv Ther,2022,39(9):4394-4396.

[21] 程能能.新型、口服肠上皮细胞鸟苷酸环化酶C激动剂:利那洛肽[J].中国临床药学杂志,2019,28(4):291-295.

[22] 邹多武.利那洛肽:慢性便秘和便秘型肠易激综合征的新选择[J].中华消化杂志,2019,39(4):286-288.

(收稿日期:2023-04-18 修回日期:2023-08-23)

(编辑:孙 冰)