

替尔泊肽治疗 2 型糖尿病的快速卫生技术评估



张云轩, 周海峰, 高宁舟, 吴建博, 钱程, 张敏, 郭涵, 宋钟娟, 刘晓琰

复旦大学附属华东医院药剂科 (上海 200040)

【摘要】目的 对替尔泊肽治疗 2 型糖尿病 (T2DM) 的有效性、安全性和经济性进行快速卫生技术评估, 为临床用药提供依据。**方法** 计算机检索 PubMed、Web of Science、Embase、Cochrane Library、WanFang Data、CNKI 数据库, 以及卫生技术评估 (HTA) 机构网站, 搜集替尔泊肽治疗 2 型糖尿病的系统评价 / Meta 分析、药物经济学研究及 HTA 报告, 检索时限从建库到 2025 年 2 月 28 日。由 2 位研究者独立进行文献筛选、资料提取和质量评价, 对结果进行汇总与分析。**结果** 共纳入 13 篇文献, 包括 2 篇 HTA 报告、8 篇系统评价 / Meta 分析和 3 篇药物经济学研究。有效性方面, 替尔泊肽在降低糖化血红蛋白 (HbA1c)、提高 HbA1c < 7% 达标率、降血糖、减重等方面均优于安慰剂或其他降糖药物, 降糖及减重疗效呈剂量依赖性, 且在减少心血管事件和肾脏复合终点事件风险方面有一定优势。安全性方面, 替尔泊肽组胃肠道不良事件发生率高于安慰剂组、胰岛素组等, 主要表现为腹泻、恶心和呕吐, 但未增加胃肠道严重不良事件的风险, 也未增加低血糖和胰腺炎的风险。经济性方面, 替尔泊肽相对于司美格鲁肽等其他降糖药物, 具有成本-效用和成本-效果优势。**结论** 替尔泊肽与其他降糖药物相比, 治疗 T2DM 具有较好的有效性、安全性和经济性。

【关键词】 替尔泊肽; 2 型糖尿病; 快速卫生技术评估; 有效性; 安全性; 经济性

【中图分类号】 R 977.1+5 **【文献标识码】** A

Tirzepatide in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a rapid health technology assessment

ZHANG Yunxuan, ZHOU Haifeng, GAO Ningzhou, WU Jianbo, QIAN Cheng, ZHANG Min, GUO Han, SONG Zhongjuan, LIU Xiaoyan

Department of Pharmacy, Huadong Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China

Corresponding author: ZHOU Haifeng, Email: zhouhaifeng23@126.com

【Abstract】Objective To conduct a rapid health technology assessment (rHTA) of the efficacy, safety, and cost-effectiveness of tirzepatide for the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM), and to provide evidence for clinical medication. **Methods** PubMed, Web of Science, Embase, Cochrane Library, WanFang Data, CNKI databases, and health technology assessment (HTA) websites were searched to collect systematic reviews/Meta-analysis, pharmacoeconomic literature and HTA reports of tirzepatide in the treatment of T2DM from inception to February 28, 2025. Two researchers independently conducted literature screening, data extraction, and quality assessment, and then summarized and analyzed the results. **Results** A total of 13 articles were included, comprising 2 HTA reports, 8 systematic reviews/Meta-analyses, and 3 pharmacoeconomic

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202504004

基金项目: 上海药品临床综合评价与药物治疗路径研究项目 (SHYX-ZP-2021-009)

通信作者: 周海峰, 硕士, 主任药师, Email: zhouhaifeng23@126.com

<https://ywlbxb.whuzhmedj.com/>

studies. In terms of efficacy, tirzepatide outperformed placebo or other antidiabetic drugs in reducing glycated hemoglobin (HbA1c), increasing the rate of HbA1c < 7%, lowering blood glucose, and reducing weight. The antihyperglycemic and weight-loss effects of tirzepatide were dose-dependent, and it also had certain advantages in reducing the risk of cardiovascular events and renal composite endpoint events. Regarding safety, the incidence of gastrointestinal adverse events in the tirzepatide group was higher than that in the placebo group and the insulin group, mainly manifested as diarrhea, nausea, and vomiting. However, it did not increase the risk of serious gastrointestinal adverse events, nor did it increase the risk of hypoglycemia and pancreatitis. In terms of cost-effectiveness, tirzepatide had cost-utility and cost-effectiveness advantages compared with semaglutide and other antidiabetic drugs. **Conclusion** Compared with other antidiabetic drugs, tirzepatide has better efficacy, safety, and cost-effectiveness in the treatment of T2DM.

【Keywords】 Tirzepatide; Type 2 diabetes mellitus; Rapid health technology assessment; Efficacy; Safety; Cost-effectiveness

全球糖尿病发病率显著上升, 2023 年流行病学研究^[1]显示, 中国有 1.164 亿糖尿病患者, 主要为 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者, 多数伴有肥胖。T2DM 是一种以胰岛素分泌不足和外周胰岛素抵抗为特征的慢性疾病, 而肥胖导致的胰岛素抵抗是其发病的关键机制之一^[1-2]。美国研究^[3]显示, 有近半 T2DM 患者血糖控制不佳, 且现有降糖药物在体重管理和心血管保护方面存在局限性; 英国研究^[4]也显示, 尽管临床已使用多种药物治疗 T2DM, 包括二甲双胍、胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 受体激动剂 (glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1RA) 和钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂等, 但只有 2/3 的患者能够将糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, HbA1c) 水平控制在目标值 7% 以下, 亟需开发能降糖减重、减少 T2DM 并发症的新品种药物。

替尔泊肽作为 GLP-1 和葡萄糖依赖性促胰岛素肽 (glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP) 双重受体激动剂, 同时激动 GIP 和 GLP-1 受体, 能葡萄糖依赖性地促进胰岛素分泌。GLP-1 在血糖较高时抑制胰高血糖素分泌, 并抑制食欲中枢减少食物摄入; GIP 可增强 GLP-1 的厌食信号, 减少对高脂肪食物的摄入。两者协同降糖减重, 改善胰岛素抵抗, 显示出比现有降糖药物更有效的降糖能力, 兼有强大的减重效果^[5]。体外实验^[6]还显示, 替尔泊肽对 GIP 受体的亲和力与天然 GIP 相当, 而对 GLP-1 受体的亲和力约为天然 GLP-1 的 1/5, 可最大限度地减少 GLP-1 引起的胃肠道不良反应, 同时保持

良好的降糖效果。目前, 替尔泊肽已分别于 2022 年 5 月、2022 年 10 月、2024 年 5 月获得美国、欧洲和中国药监部门批准用于治疗 T2DM。鉴于替尔泊肽在我国刚上市不久, 临床应用缺少经验和相关证据, 本研究采用快速卫生技术评估 (rapid health technology assessment, rHTA) 方法, 全面检索文献, 评价替尔泊肽治疗 T2DM 的有效性、安全性和经济性, 为临床合理用药提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

卫生技术评估 (health technology assessment, HTA) 报告、系统评价 (system review, SR) / Meta 分析和药物经济学研究。

1.1.2 研究对象

年龄 ≥ 18 岁的 T2DM 患者。

1.1.3 干预措施

干预措施为背景治疗基础上加用替尔泊肽, 背景治疗主要包括二甲双胍。对照措施为安慰剂、其他阳性对照降糖药加背景治疗。

1.1.4 结局指标

(1) 有效性指标: HbA1c、HbA1c < 7% 达标率、血糖、体重、血压、心血管事件风险、肾脏复合终点事件风险。

(2) 安全性指标: 胃肠道不良反应发生率、低血糖发生率、胰腺炎发生率。

(3) 经济学指标: 成本-效用、成本-效果、成本-效益、质量调整生命年 (quality-adjusted life years, QALYs) 等。

1.1.5 排除标准

- ①无法获取完整的研究报告或数据的文献；
②重复发表的文献；③非中文/英文的文献；
④替尔泊肽作为整类降糖药物分析，无法单独获取数据的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、Web of Science、Embase、Cochrane Library、WanFang Data 和 CNKI 数据库，同时检索英国国家卫生与临床优化研究所（National Institute for Clinical Excellence, NICE）、加拿大卫生技术评估局（Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH）、美国临床与经济评估研究所（Institute for Clinical and Economic Review, ICER）、国际卫生技术评估机构网络（International Network of Agencies for Health Technology Assessment, INAHTA）等 HTA 机构官方网站，搜集替尔泊肽治疗 T2DM 的 SR/Meta 分析、HTA 报告以及药物经济学研究的相关文献。检测时限从建库到 2025 年 2 月 28 日。英文检索词包括：tirzepatide、diabetes mellitus、systematic review、Meta-analysis、economic、cost 等；中文检索词包括：替尔泊肽、2 型糖尿病、系统评价、荟萃分析、经济学等。以 Pubmed 数据库为例，具体检索策略见框 1。

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 位研究者独立进行文献筛选，首先通过阅读文题和摘要进行初筛，排除明显不符合要求的文献；然后通读全文进行复筛，排除不符合纳入标准的文献。如有分歧，通过讨论或咨询第 3 位研究者评估确定。提取资料包括纳入研究发表年份、类型、随访时间、患者人群、研究数、干预措施及对照措施、结局指标、经济学研究角

```
#1 "tirzepatide" [Title/Abstract]
#2 "diabetes mellitus" [MeSH Terms] OR "diabetes mellitus"
  [Title/Abstract]
#3 "systematic review" [Title/Abstract] OR "systematic review"
  [MeSH Terms] OR "Meta-analysis" [Publication Type] OR "Meta
  analysis" [Title/Abstract] OR "Meta analysis" [MeSH Terms] OR
  "economic" [Title/Abstract] OR "economic" [MeSH Terms] OR
  "cost" [Title/Abstract] OR "cost" [MeSH Terms]
#4 #1 AND #2 AND #3
```

框 1 PubMed检索策略

Box 1. Search strategy in PubMed

度、模型及方法等信息。

1.4 文献质量评价

采用国际卫生技术评估组织协会制定的卫生技术评估报告清单^[6]评价 HTA 报告质量，共 19 项条目。采用系统评价质量评估工具（a measurement tool to assess systematic reviews 2, AMSTAR-2）量表^[7]评价 SR/Meta 分析质量，共 16 项条目，其中 7 项为关键条目，总体质量等级按照高、中、低、极低进行评级。采用卫生经济评价报告标准（Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022, CHEERS 2022）量表评价经济学研究质量^[8]。

1.5 统计学分析

汇总纳入的 HTA 报告、SR/Meta 分析和药物经济学研究的定性和描述性评价，得出研究结果。纳入的结局指标以相对危险度（relative risk, RR）、算术平均差（mean deviation, MD）、比值比（odds ratio, OR）或风险比（hazard ratio, HR）及 95% 置信区间（confidence interval, CI）表示。

2 结果

2.1 文件筛选流程及结果

初检获得相关文献 329 篇，经过研究者严格筛选，最终纳入文献 13 篇，包括 HTA 报告 2 篇^[3-4]，SR/Meta 分析 8 篇^[9-16]，药物经济学研究 3 篇^[17-19]。文献筛选流程见图 1。

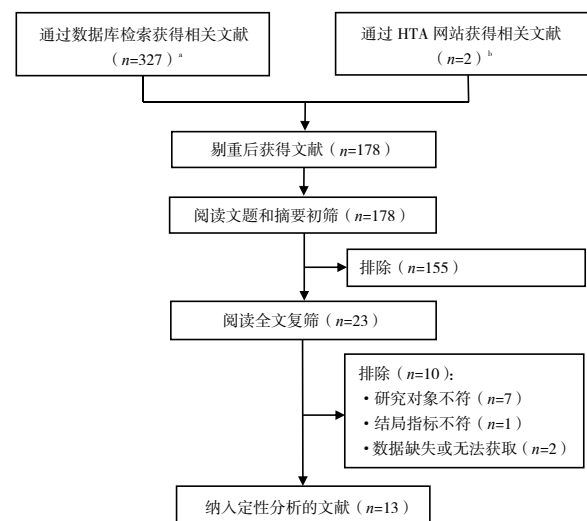


图 1 文献筛选流程图

Figure 1. Flow chart of literature screening

注：*所检索的数据库及检出文献数具体如下：PubMed（n=100）、Web of Science（n=149）、Embase（n=36）、Cochrane Library（n=28）、CNKI（n=6）、WanFang Data（n=8）；^b所检索的相关机构网站及检出文献数具体如下：NICE（n=1）、ICER（n=1）。

2.2 纳入文献的基本特征及质量评价结果

纳入 2 篇 HTA 相关文献^[3-4]，干预措施为替尔泊肽，基本特征见表 1；研究质量良好，评价结果见表 2。纳入 8 篇 SR/Meta 分析^[9-16]，干预措施均为替尔泊肽，其中 1 篇^[10]还有 GLP-1RA，基本特征见表 3；5 篇文献^[9-10, 12, 14-15]为高质量，1 篇文献^[16]

和 2 篇文献^[11, 13]分别为中、极低质量，影响质量的关键条目有“未在系统评价前指定研究方案”“未提供排除文献清单及排除原因”等；非关键条目有“研究设计的选择依据未给予解释”“未报告纳入各研究的基金资助信息”等，总体研究质量好，见表 4。纳入经济学研究的 HTA 报告^[3-4]和文

表1 纳入HTA报告的基本特征
Table 1. General characteristics of HTA report

评估机构	国家	评估时间	患者人群	纳入研究数	干预措施 vs 对照措施	结局指标
ICER ^[3]	美国	2022年	T2DM	10	替尔泊肽 vs. 基础胰岛素/司美格鲁肽/恩格列净	①②③④
NICE ^[4]	英国	2023年	T2DM	4	替尔泊肽 vs. 德谷胰岛素/甘精胰岛素/司美格鲁肽/安慰剂	①②④

注：T2DM. 2型糖尿病；①HbA1c，②体重，③血压，④药品费用。

表2 纳入HTA报告的质量评价结果
Table 2. Quality evaluation results of HTA report

评估机构	评价条目																		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
ICER ^[3]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是
NICE ^[4]	是	是	否	否	是	是	是	是	是	否	是	否	是	是	是	是	是	是	是

注：1. 是否注明联系方式，以便向研究者索取更多信息；2. 是否所有参与制作HTA报告的人员都有其特定职责；3. 是否有关于利益冲突的声明；4. 是否有本报告接受外部同行评审的声明；5. 是否提供了非专业人员能读懂的摘要；6. 提供的参考能否解决政策问题；7. 提供的参考能否解决所涉及的研究问题；8. 是否详细说明了评估范围；9. 是否对被评估的卫生技术问题进行了简要描述；10. 使用哪些数据源；11. 是否有基于选择的数据和信息做出的评估和分析信息；12. 是否考虑了法医学影响；13. 是否提供了经济学分析；14. 是否考虑了伦理学影响；15. 是否考虑了社会影响；16. 是否能更深一层考虑（利益相关者、患者、消费者）；17. 是否针对结果进行讨论；18. 是否清晰阐述了评估的结论；19. 对未来的决策有无建议。

表3 纳入SR/Meta分析的基本特征
Table 3. General characteristics of SR/Meta-analysis

纳入研究	研究类型	随访时间（周）	患者人群	研究数	干预措施	对照措施	结局指标
Yao 2024 ^[9]	Meta分析	12~78	T2DM	76	替尔泊肽	安慰剂/基础胰岛素/GLP-1RA	①④⑧
Nauck 2023 ^[10]	Meta分析	≥12	T2DM	20	替尔泊肽或 GLP-1RA	安慰剂/基础胰岛素	①②③④⑤⑧⑨
Frias 2023 ^[11]	SR	40~52	T2DM	6	替尔泊肽	安慰剂/胰岛素/司美格鲁肽/度拉糖肽	①②③④⑤⑥ ⑦⑧⑨⑩
Karagiannis 2024 ^[12]	NMA	24~104	T2DM	28	替尔泊肽	安慰剂/基础胰岛素/司美格鲁肽	①②④⑧⑨
高宁 2024 ^[13]	Meta分析	12~52	T2DM	10	替尔泊肽	安慰剂/其他降糖药物	①②③④⑧⑨
Taktaz 2024 ^[14]	Meta分析	85~104	T2DM	8	替尔泊肽	基础胰岛素/GLP-1RA	⑥
Mima 2023 ^[15]	Meta分析	≥26	T2DM	12	替尔泊肽	安慰剂/GLP-1RA/基础胰岛素	⑦
Zeng 2023 ^[16]	Meta分析	26~72	T2DM	9	替尔泊肽	基础胰岛素/GLP-1RA	⑩

注：NMA. 网状Meta分析；T2DM. 2型糖尿病；GLP-1RA. 胰高血糖素样肽-1受体激动剂；①HbA1c；②HbA1c<7%达标率；③血糖；④体重；⑤血压；⑥心血管事件风险；⑦肾脏复合终点事件风险；⑧胃肠道不良反应发生率；⑨低血糖发生率；⑩胰腺炎发生率。

表4 纳入SR/Meta分析的质量评价结果
Table 4. Quality evaluation results of included SR/Meta-analysis

纳入研究	评价条目																质量等级
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Yao 2024 ^[9]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	高
Nauck 2023 ^[10]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	高
Frias 2023 ^[11]	是	否	否	是	是	是	否	是	是	否	是	是	否	是	否	是	极低
Karagiannis 2024 ^[12]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	高
高宁 2024 ^[13]	是	否	否	是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	是	是	是	极低

续表4

纳入研究	评价条目																质量等级
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Taktaz 2024 ^[14]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	高
Mima 2023 ^[15]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	高
Zeng 2023 ^[16]	是	是	否	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	中

注：1. 研究问题和纳入标准是否基于PICOS；2. 是否在系统评价前制定研究方案，若有修订，报告修订细节；3. 研究设计的选择依据是否给予解释；4. 是否采用了全面的检索策略；5. 研究筛选是否具有可重复性；6. 数据提取是否具有可重复性；7. 是否提供了排除文献清单以及排除原因；8. 是否详细描述了纳入的研究基本信息；9. 纳入研究的偏倚风险评估方法是否合理；10. 报告纳入各项研究的基金资助信息；11. 如进行了Meta分析，是否使用了适当的统计方法进行结果合并分析；12. 如进行了Meta分析，是否考虑了纳入研究的偏倚风险对Meta分析或其他证据整合的潜在影响；13. 讨论和解释系统评价结果时是否考虑纳入研究的偏倚风险；14. 是否对研究结果存在的异质性进行合理的解释和讨论；15. 如果进行定量合并，是否考虑并讨论发表偏倚对结果可能的影响；16. 是否报告了所有潜在利益冲突的来源。

献^[17-19]分别为2篇和3篇，基本特征见表5；2篇HTA报告^[3-4]和2篇研究^[18-19]按CHEERS量表评判，缺失2~6个条目，为中高质量；Hu等^[17]报告内容缺失12个条目，质量一般，评价结果见表6。

2.3 有效性评价

2.3.1 HbA1c

共纳入2篇HTA报告和5篇SR/Meta分析^[3-4, 9-13]。结果显示，替尔泊肽在降低HbA1c及提高HbA1c < 7%达标率方面均优于安慰剂、基础胰岛素、恩格列净和GLP-1RA，且疗效呈剂量依赖性。

ICER报告^[3]显示，降低HbA1c方面，替尔泊肽5 mg、10 mg、15 mg组优于安慰剂组[MD=-1.70%，95%CI（-1.95%，-1.49%）]，优于恩格列净组[MD=-1.12%，95%CI（-1.39%，-0.85%）]，也优于司美格鲁肽1 mg组[MD=-0.45%，95%CI（-0.57%，-0.32%）]；HbA1c < 7%达标率方面，替尔泊肽15 mg组高于安慰剂组[OR=33.63，95%CI（11.02，102.62）]，高于司美格鲁肽组[OR=1.54，95%CI（1.06，2.23）]，也高于恩格列净[OR=4.78，95%CI（3.47，6.58）]。Frias等^[11]

表5 纳入经济性研究的基本特征

Table 5. General characteristics of pharmacoeconomics research

研究	国家	患者人群	研究角度	研究方法	研究周期	研究模型	货币	意愿支付阈值	干预措施 vs 对照措施
ICER 2022 ^[3]	美国	T2DM	国家卫生系统	成本效用分析	终身	UKPDS-OM2 微模拟模型	美元	100 000 美元/QALY	替尔泊肽 vs. 胰岛素/司美格鲁肽/恩格列净
NICE 2023 ^[4]	英国	T2DM	国家卫生系统	成本效用分析	终身	PRIME T2DM 模型	英镑	20 000 英镑/QALY	替尔泊肽 vs. 德谷胰岛素/甘精胰岛素/司美格鲁肽/安慰剂
Hu 2024 ^[17]	中国	T2DM	医保支付方	成本效用分析	40年	UKPDS-OM2 微模拟模型	美元	12 741 美元/QALY	替尔泊肽 vs. 司美格鲁肽1mg
Valentine 2023 ^[18]	美国	T2DM	医保支付方	成本效用分析	50年	PRIME T2DM 模型	美元	100 000 美元/QALY	替尔泊肽 vs. 司美格鲁肽1 mg
Zhang 2023 ^[19]	美国	T2DM伴超重肥胖	医保支付方	成本效果分析	52周	决策树模型	美元	-	替尔泊肽10 mg vs. 司美格鲁肽1 mg

注：T2DM. 2型糖尿病；QALY. 质量调整生命年；-。未报告。

表6 纳入经济学研究的质量评价结果

Table 6. Quality evaluation results of pharmacoeconomics research

研究	评价条目																											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
ICER ^[3]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	否	是	是	是
NICE ^[4]	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	否	是	是	是	否	是	是	是
Hu 2024 ^[17]	是	是	是	否	是	否	是	否	否	否	是	是	是	是	是	否	否	否	否	是	否	是	是	是	否	是	否	是
Valentine 2023 ^[18]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	否	是	是	是	否	是	是	是
Zhang 2023 ^[19]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	否	是	否	是	是	是	否	是	否	否

注：1. 题目；2. 摘要；3. 背景和目的；4. 卫生经济学分析计划；5. 研究人群；6. 研究现场和地点；7. 研究对象；8. 角度；9. 时间范围；10. 贴现率；11. 结果指标选择；12. 研究指标测量；13. 结果评估；14. 资源与成本的测量与评价；15. 币种、价格日期与兑换；16. 模型的基本原理与描述；17. 分析与假设；18. 描述异质性；19. 描述分布效应；20. 描述不确定性；21. 描述患者或其它受影响人群参与研究方法；22. 研究参数；23. 主要结果总结；24. 不确定性影响分析；25. 患者和其它相关人群参与研究影响；26. 研究结果、局限性、普遍性和当前知识；27. 资金来源；28. 利益冲突。

分析结果显示,替尔泊肽 5 mg、10 mg 和 15 mg 可显著降低患者 HbA1c 2%~3%,且 80% 以上患者达到了 HbA1c < 7.0% 或 $\leq 6.5\%$ 的目标。Nauck 等^[10]分析结果显示,替尔泊肽组和基础胰岛素组相比,能进一步降低 HbA1c [MD=-0.90%, 95%CI (-1.06%, -0.75%)]; HbA1c < 7% 达标率方面,替尔泊肽各剂量组高于基础胰岛素组 [OR=5.42, 95%CI (3.81, 7.69)]。Yao 等^[9]分析结果也显示,与 14 种 GLP-1RA 相比,替尔泊肽 15 mg 在降低 HbA1c 方面表现最佳,优于安慰剂组 [MD=-2.1%, 95%CI (-2.47%, -1.74%)]。以上差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。Karagiannis 等^[12]分析结果还显示,与安慰剂相比,替尔泊肽 15 mg、10 mg、5 mg 和司美格鲁肽 2 mg 组的 HbA1c 分别降低 1.96%、1.84%、1.60% 和 1.59%,替尔泊肽各剂量降糖疗效与司美格鲁肽 2 mg 相当或更优。

2.3.2 血糖

共纳入 3 篇 SR/Meta 分析^[10-11, 13]。分析结果显示,替尔泊肽各剂量组的空腹血糖降低值大于安慰剂组及司美格鲁肽 1 mg、度拉糖肽 0.75 mg 组,非劣于德谷胰岛素和甘精胰岛素组,而餐后血糖降低值则高于各对照组,且呈剂量依赖性,以上差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3.3 体重

共纳入 2 篇 HTA 报告和 5 篇 SR/Meta 分析^[3-4, 9-13]。结果显示,替尔泊肽对糖尿病患者减重效果明显,优于恩格列净和司美格鲁肽,且疗效呈剂量依赖性。ICER 报告^[3]显示,降低体重方面,替尔泊肽 5 mg、10 mg、15 mg 组优于安慰剂组 [MD=-9.51 kg, 95%CI (-10.3, -8.73)], 优于恩格列净组 [MD=-7.24 kg, 95%CI (-8.08, -6.41)], 也优于司美格鲁肽 1 mg 组 [MD=-5.5 kg, 95%CI (-6.40, -4.60)]。Frias 等^[11]分析结果显示,替尔泊肽 5 mg、10 mg 和 15 mg 分别可使体重降低 5.1%、10.1% 和 13.2%; 且替尔泊肽 15 mg 可使近 90%、70% 和 45% 的患者实现 $\geq 5\%$ 、 $\geq 10\%$ 、 $\geq 15\%$ 的体重减轻,平均减重可达 12.9 kg。Nauck 等^[10]分析结果显示,与基础胰岛素组相比,替尔泊肽组可降低体重 [MD=-12.0 kg, 95%CI (-13.8, -10.1)], 而基础胰岛素组则导致体重轻度增加。以上差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。Karagiannis 等^[12]分析结果还显示,替尔泊肽在降低体重方

面优于司美格鲁肽:替尔泊肽 15 mg、10 mg、5 mg 可使患者体重分别下降 9.57 kg、7.70 kg、5.27 kg; 而司美格鲁肽 2 mg、1 mg、0.5 mg 体重分别下降 4.97 kg、4.17 kg、2.52 kg。

2.3.4 血压

共纳入 1 篇 HTA 报告和 2 篇 SR/Meta 分析^[3, 10-11]。ICER 报告^[3]显示,降低收缩压方面,替尔泊肽 5 mg、10 mg、15 mg 组优于安慰剂组 [MD=-7.46 mmHg, 95%CI (-8.11, -6.82)], $P < 0.05$ 。Frias 等^[11]分析结果也显示,与安慰剂组相比,替尔泊肽组患者收缩压显著降低,降低幅度为 4.0~12.6 mmHg; 舒张压一般保持稳定或略有降低,范围为 1.0~5.6 mmHg。

2.3.5 心血管事件风险

共纳入 2 篇 SR/Meta 分析^[11, 14]。结果显示,替尔泊肽与安慰剂、胰岛素或 GLP-1RA 相比,不增加心血管事件风险。

2.3.6 肾脏复合终点事件风险

共纳入 2 篇 SR/Meta 分析^[11, 15]。结果显示,与甘精胰岛素比较,替尔泊肽可显著减缓肾小球滤过率的下降速率,减少新发蛋白尿的风险。

2.4 安全性评价

2.4.1 胃肠道不良反应

共纳入 5 篇 SR/Meta 分析^[9-13]。结果显示,替尔泊肽组胃肠道不良事件发生率高于安慰剂组、胰岛素组等,与司美格鲁肽等 GLP-1RA 一致,主要表现为腹泻、恶心和呕吐,发生率随剂量增加而显著升高,但未增加胃肠道严重不良事件的风险。

2.4.2 低血糖

共纳入 4 篇 SR/Meta 分析^[10-13]。结果显示,与安慰剂、基础胰岛素和 GLP-1RA 比较,替尔泊肽所有剂量并未增加低血糖的发生率。

2.4.3 胰腺炎

共纳入 2 篇 SR/Meta 分析^[11, 16]。结果显示,与基础胰岛素、GLP-1RA、安慰剂等对照组相比,替尔泊肽组的胰腺炎风险并未显著增加 [RR=1.46, 95%CI (0.59, 3.61)], $P=0.436$ 。

2.5 经济学评价

2.5.1 HTA 报告

ICER 报告^[3]显示,与司美格鲁肽相比替尔泊肽具有经济性;假设替尔泊肽 15 mg 的价格与司美格鲁肽 1 mg 相当,对比安慰剂、恩格列净、

司美格鲁肽的增量成本-效用比 (incremental cost-utility ratio, ICUR) 分别为 17 000 美元/QALY、101 000 美元/QALY、58 000 美元/QALY, 接近或远低于美国的意愿支付阈值 100 000 美元/QALY。NICE 报告^[4]显示, 与安慰剂、胰岛素、恩格列净和司美格鲁肽 1 mg 相比, 替尔泊肽的 ICUR 均低于英国的意愿支付阈值 20 000 美元/QALY。

2.5.2 经济学研究文献

共纳入 3 篇经济学研究^[17-19]。Hu 等^[17]旨在通过成本-效用分析, 假设替尔泊肽的药品费用与司美格鲁肽 1 mg 相同, 模拟替尔泊肽 5 mg、10 mg、15 mg 与司美格鲁肽 1 mg 在中国的治疗总成本及 QALYs 的差异, 计算 ICUR 分别为 655.60 美元/QALY、1461.47 美元/QALY、1 169.75 美元/QALY, 远低于当年中国的意愿支付阈值 12 741 美元/QALY。Valentine 等^[18]评估了 2023 年美国替尔泊肽 5 mg、10 mg、15 mg 与司美格鲁肽 1 mg 的成本效用, 计算出 ICUR 分别为 75 803 美元/QALY、58 908 美元/QALY 和 48 785 美元/QALY, 均低于美国的意愿支付阈值。Zhang 等^[19]在美国 52 周治疗期的成本-效果分析, 结果发现相对于司美格鲁肽 1 mg, 替尔泊肽 10 mg 再降低 1% HbA1c 需额外支付 2 247 美元, 只要患者愿意支付较高的费用以获得更好的治疗效果, 仍可以视为具有经济性。

3 讨论

替尔泊肽作为全新机制的降糖药物, 在治疗早期 (大约 4~8 周) 就能显著地降低 T2DM 患者的 HbA1c, 约 24 周达到最大降低效果。为期 40 周的 III 期临床试验 SURPASS-1^[5]显示, 对于饮食和运动控制不佳的 T2DM 患者, 替尔泊肽 5 mg、10 mg、15 mg 可分别使患者 HbA1c 降低 1.87%、1.89% 和 2.07%, 且能分别减少体重 7.0 kg、7.8 kg 和 9.5 kg。替尔泊肽降糖减重机制独特且作用强大, 所以本研究采用 rHTA 的方法, 对其疗效、不良反应、经济性指标展开全面分析。

有效性方面, 替尔泊肽相比安慰剂、胰岛素、恩格列净、GLP-1RA 如司美格鲁肽 1 mg 等, 在血糖控制和减重方面更有优势, 并表现出显著的剂量依赖性效果^[3, 12], 替尔泊肽还显著降低了血压, 并改善了血脂谱, 尤其是替尔泊肽在降低三

酰甘油和提高高密度脂蛋白胆固醇方面也表现出显著优势^[10-11]。替尔泊肽还具有心血管保护作用, 体外细胞实验和生物信息学分析发现其在高血糖条件下能显著改善心肌细胞的存活、纤维化和肥大, 并通过调节钙处理和凋亡相关标志物发挥心血管保护作用^[14]; Taktaz 等^[14]分析的临床研究结论也显示, 替尔泊肽治疗显著降低心衰住院率 [HR 0.59, 95%CI (0.40, 0.79), $P < 0.05$]。此外, 替尔泊肽显著改善了 T2DM 患者的肾脏结局。其肾脏保护作用机制主要包括抑制肾脏炎症和氧化应激反应, 减缓肾小球滤过率的下降, 显著降低蛋白尿水平, 可能通过抑制肾脏纤维化进一步保护肾脏功能^[15]; Frias 等^[11]分析的临床研究结论也显示, 替尔泊肽组相对甘精胰岛素组肾脏复合终点事件风险比显著下降 [HR=0.58, 95 CI (0.43, 0.80), $P < 0.001$]。

安全性方面, 替尔泊肽在 5 mg、10 mg 和 15 mg 剂量下均具有良好的耐受性, 胃肠道不良事件的发生率随剂量增加而升高, 但大多数为轻度至中度, 多发生在剂量递增期间, 且严重不良事件和低血糖事件的发生率极低, 与安慰剂组或对照组相当^[20]。尽管如此, 使用替尔泊肽高剂量时, 还需特别注意患者的耐受性和依从性。急性胰腺炎发生率与 GLP-1RA 相当, 但总体发生率较低^[16]。

经济性方面, 2 篇 HTA 报告和 3 篇经济学研究认为替尔泊肽相对于司美格鲁肽等其他降糖药物有较高的经济性, 但其结论基于其定价与司美格鲁肽 1 mg 相等的假设, 或基于美国和英国的市场价格的分析^[3-4, 17-19]。Hu 等^[17]基于替尔泊肽未来可能纳入中国医保的假设, 以及中国的支付意愿阈值, 通过二分搜索法, 研究推算替尔泊肽 10 mg 和 15 mg 在中国市场的合适年费用分别为 1 573.00~1 967.16 美元和 1 576.54~2 133.96 美元, 按照 2023 年市场汇率推算, 10 mg 和 15 mg 的日费用分别为 30.37~37.98 元和 30.44~41.20 元。英国 2023 年替尔泊肽 5 mg、10mg 和 15mg 的日费用分别为 3.29 英镑、3.82 英镑和 4.36 英镑^[4], 按汇率计算相当于 28.93 元、33.59 元和 38.34 元, 与 Hu 等^[17]的定价较为接近。目前替尔泊肽在中国未纳入医保目录, 价格较高, 以上研究可为中国市场合理定价提供科学依据。随着医保谈判进展和仿制药的研发, 替尔泊肽有进一步降价空

间,可被认为相较其他降糖药物,具潜在的经济学优势。

本研究与国内已发表的替尔泊肽 rHTA 研究^[21] 结论基本一致,且本研究增加了 HTA 网站数据及 HbA1c 达标率、血糖、血压、心血管、肾脏获益评价、胰腺炎风险等最新研究成果,更关注替尔泊肽在中国市场的定价,进一步验证替尔泊肽治疗 T2DM 的有效性、安全性和经济性。

本研究也存在一定的局限性:①研究对现有的文献资料定性描述,无法定量评估纳入研究之间的异质性,因此部分低质量研究结果可能存在偏倚;②心血管事件风险、肾脏复合终点事件的分析仅基于 2 篇 SR/Meta 分析,并未纳入原始随机对照试验数据,证据强度较弱;③纳入的经济性分析均基于临床试验和模型模拟,未考虑真实世界用药依从性、停药率等现实因素;④缺少国内药物经济学研究,国外经济性研究成本和国内医疗体系可能存在差异,后续需要跨区域经济性结论适用性的批判性分析,并收集国内研究数据以评价结果的可靠性;⑤尽管临床试验中替尔泊肽的疗效优于大部分降糖药物,但在临床实践中,药物的可及性、患者的依从性和持续性可能受到多种因素的影响,如经济成本、不良反应等,需进一步研究替尔泊肽在实际临床实践中的有效性和患者满意度,以优化其临床应用。

综上所述,替尔泊肽具有较好降糖疗效,兼有较强的减重效应,在心血管和肾脏保护方面也显示出潜在优势,安全性较高,适合 T2DM 患者。使用时需注意胃肠道反应的耐受性和依从性,并在国内进一步开展替尔泊肽长期治疗 T2DM 的心血管、肾脏结局研究及真实世界的经济学评价,为临床用药选择提供更加充足的证据。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 Cui Y, Yao J, Qiu X, et al. Comparative efficacy and safety of tirzepatide in Asians and non-Asians with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Diabetes Ther*, 2024, 15(11): 2443. DOI: [10.1007/s13300-024-01632-4](https://doi.org/10.1007/s13300-024-01632-4).
- 2 栗玉杰, 张文静, 杨宏昕, 等. 多格列艾汀治疗 2 型糖尿病的快速卫生技术评估[J]. *药物流行病学杂志*, 2025, 34(4): 448–455. [Li YJ, Zhang WJ, Yang HX, et al. Dorzagliatin in the treatment of type 2 diabetes: a rapid health technology assessment[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2025, 34(4): 448–455.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202412057](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202412057).
- 3 Institute for Clinical and Economic Review. Tirzepatide for type 2 diabetes [R/OL]. (2023–08–23) [2025–02–26]. <https://icer.org/assessment/diabetes-type-2-2022/#timeline>.
- 4 National Institute for Health and Care Excellence. Tirzepatide for treating type 2 diabetes [R/OL]. (2023–10–25) [2025–02–26]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta924>.
- 5 Forzano I, Varzideh F, Avvisato R, et al. Tirzepatide: a systematic update[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 14631. DOI: [10.3390/ijms232314631](https://doi.org/10.3390/ijms232314631).
- 6 INAHTA. A checklist for health technology assessment reports [R/OL]. (2007–08) [2024–03–26]. <https://www.inahta.org/download/inahta-hta-checklist-english-pdf/?wpdmcl=3884>.
- 7 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. [Ge L, Pan B, Pan JX, et al. An introduction of AMSTAR–2: a quality assessment instrument of systematic reviews including randomized or non-randomized controlled trials or both[J]. *Chinese Journal of Drug Evaluation*, 2017, 34(5): 334–338.] DOI: [10.3969/j.issn.2095-3593.2017.05.005](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-3593.2017.05.005).
- 8 Husereau D, Drummond M, Augustovski F, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations[J]. *Value Health*, 2022, 25(1): 3–9. DOI: [10.1016/j.jval.2021.11.1351](https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.11.1351).
- 9 Yao H, Zhang A, Li D, et al. Comparative effectiveness of GLP–1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: systematic review and network Meta-analysis[J]. *BMJ*, 2024, 384: e076410. DOI: [10.1136/bmj-2023-076410](https://doi.org/10.1136/bmj-2023-076410).
- 10 Nauck MA, D'Alessio DA. Tirzepatide, a dual GIP/GLP–1 receptor co-agonist for the treatment of type 2 diabetes with unmatched effectiveness regarding glycaemic control and body weight reduction[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1): 169. DOI: [10.1186/s12933-022-01604-7](https://doi.org/10.1186/s12933-022-01604-7).
- 11 Friás JP. An update on tirzepatide for the management of type 2 diabetes: a focus on the phase 3 clinical development program[J]. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 2023, 18(2): 111–130. DOI: [10.1080/17446651.2023.2184796](https://doi.org/10.1080/17446651.2023.2184796).
- 12 Karagiannis T, Avgerinos I, Liakos A, et al. Management of type 2 diabetes with the dual GIP/GLP–1 receptor agonist tirzepatide: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Diabetologia*, 2022, 65(8): 1251–1261. DOI: [10.1007/s00125-022-05715-4](https://doi.org/10.1007/s00125-022-05715-4).
- 13 高宁, 冯冰, 高胜男, 等. 替尔泊肽治疗成人 2 型糖尿病疗效和安全性的 Meta 分析[J]. *中国药物经济学*, 2024, 19(11): 45–52, 57. [Gao N, Feng B, Gao SN, et al. Efficacy and safety of tirzepatide in the treatment of type 2 diabetes mellitus in adults: a Meta-analysis[J]. *China Journal of Pharmaceutical Economics*, 2024, 19(11): 45–52, 57.] DOI: [10.12010/j.issn.1673-5846.2024.11.009](https://doi.org/10.12010/j.issn.1673-5846.2024.11.009).

- 14 Taktaz F, Scisciola L, Fontanella RA, et al. Evidence that tirzepatide protects against diabetes-related cardiac damages[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2024, 23(1): 112. DOI: [10.1186/s12933-024-02203-4](https://doi.org/10.1186/s12933-024-02203-4).
- 15 Mima A, Gotoda H, Lee R, et al. Effects of incretin-based therapeutic agents including tirzepatide on renal outcomes in patients with type 2 diabetes: a systemic review and Meta-analysis[J]. *Metabol Open*, 2023, 17: 100236. DOI: [10.1016/j.metop.2023.100236](https://doi.org/10.1016/j.metop.2023.100236).
- 16 Zeng Q, Xu J, Mu X, et al. Safety issues of tirzepatide (pancreatitis and gallbladder or biliary disease) in type 2 diabetes and obesity: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1214334. DOI: [10.3389/fendo.2023.1214334](https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1214334).
- 17 Hu S, Shi C, Ma Y, et al. Cost-utility analysis and drug pricing for tirzepatide for type 2 diabetes in the Chinese market compared with semaglutide[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2024, 26(8): 3176–3190. DOI: [10.1111/dom.15645](https://doi.org/10.1111/dom.15645).
- 18 Valentine WJ, Hoog M, Mody R, et al. Long-term cost-effectiveness analysis of tirzepatide versus semaglutide 1.0 mg for the management of type 2 diabetes in the United States[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2023, 25(5): 1292–1300. DOI: [10.1111/dom.14979](https://doi.org/10.1111/dom.14979).
- 19 Zhang X, McAdam Marx C. Short-term cost-effectiveness analysis of tirzepatide for the treatment of type 2 diabetes in the United States[J]. *J Manag Care Spec Pharm*, 2023, 29(3): 276–284. DOI: [10.18553/jmcp.2023.29.3.276](https://doi.org/10.18553/jmcp.2023.29.3.276).
- 20 Mishra R, Raj R, Elshimy G, et al. Adverse events related to tirzepatide[J]. *J Endocr Soc*, 2023, 7(4): bvad016. DOI: [10.1210/jendso/bvad016](https://doi.org/10.1210/jendso/bvad016).
- 21 谢泽宇, 刘一诺, 梁焯茹, 等. 替尔泊肽用于 2 型糖尿病和长期体重管理的快速卫生技术评估[J]. *中国药房*, 2025, 36(9): 1141–1146. [Xie ZY, Liu YN, Liang ZR, et al. Rapid health technology assessment of tirzepatide for type 2 diabetes and long-term weight management[J]. *China Pharmacy*, 2025, 36(9): 1141–1146.] DOI: [10.6039/j.issn.1001-0408.2025.09.21](https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2025.09.21).

收稿日期: 2025 年 04 月 01 日 修回日期: 2025 年 07 月 07 日
 本文编辑: 沈静怡 周璐敏