论 著

枸橼酸坦度螺酮治疗功能性消化不良有效性与安全性的Meta分析

雷奇林[1,2]，游正华[1,2]，黄振原[1,2]，邱　勋[1,2]，吴雨晴[3]
1.厅市共建中枢神经系统药物四川省重点实验室（泸州 646000）；2.四川科瑞德制药股份有限公司（泸州 646000）；3.成都大学附属医院 麻醉科（成都 610081）

【摘　要】**目的** 评价枸橼酸坦度螺酮治疗功能性消化不良的有效性及安全性。**方法** 检索中国知网（CNKI）、万方（WanFang）、维普（VIP）、PubMed、Web of Science、谷歌学术（Google Scholar）、Clinical Trials等数据库，对建库至2020年8月国内外公开发表的有关于枸橼酸坦度螺酮治疗功能性消化不良的临床随机对照试验（RCT）进行搜集。采用Cochrance协作网“偏倚风险”评价工具对纳入的研究进行方法学质量评价。采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。**结果** 根据入选标准，本研究共纳入8项RCT，总共包含746例功能性消化不良病人。其中试验组（单用坦度螺酮或坦度螺酮联用其它药物）380例，对照组（使用安慰剂或除坦度螺酮外的其它药物）366例。6项RCT采用了随机序列方法，2项研究按入院顺序或就诊序列生成。部分RCT中存在脱落情况，但由于脱落病人数量很少，未对结果产生显著影响。所有研究中均报告了功能性消化不良的重要结局指标，选择性报告风险偏倚较小。Meta分析结果显示：试验组的总体有效率明显高于对照组（*OR*：5.25，95% *CI*:3.65～7.56，*P*< 0.00001），不良反应发生率无显著性差异（*OR*：1.58，95% *CI*:0.52～4.77，*P* = 0.42），但当坦度螺酮与其它5-HT受体激动剂（如莫沙必利）联用时，可能增加不良反应的发生率。**结论** 相较于常规治疗方式，枸橼酸坦度螺酮在功能性消化不良，特别是伴有焦虑状态的功能性消化不良的治疗中疗效好，不良反应率低。同时建议临床上在坦度螺酮与其它5-HT受体激动剂药物联用时进行评估，以减少不良反应的发生。

【关键词】枸橼酸坦度螺酮；功能性消化不良；FD症状分数；焦虑分数；系统评价
【中图分类号】R749.72　　文献标志码 A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.04.007

Meta-analysis of the effectiveness and safety of tandospirone citrate in the treatment of functional dyspepsia

LEI Qilin[1,2]，*YOU Zhenghua*[1,2]，*HUANG Zhenyuan*[1,2]，*QIU Xun*[1,2]，*WU Yuqing*[3]
1.*Central Nervous System Drug Key Laboratory of Sichuan Province，Luzhou 646000，China*；2.*Sichuan Credit Pharmaceutical Co.，Ltd.，Luzhou 646000，China*；3. *Department of Anesthesiology，the Affiliated Hospital of Chengdu University，Chengdu 610081，China*

【**Abstract**】**Objective** To evaluate the efficacy and safety of tandospirone citrate in the treatment of functional dyspepsia. **Method** Randomized controlled trials (RCT) of tandospirone citrate in the treatment of functional dyspepsia were searched in databases including CNKI，Wan Fang，VIP，PubMed，Web of Science，Google Scholar and Clinical Trials，from the inception of these databases to August 2020. The methodological quality of the included RCTs was evaluated via the Cochrane Risk of Bias tool，and the RevMan 5.3 software was used for Meta-analysis. **Result** 8 RCTs were included，involving 746 patients with FD. The experimental group included 380 patients (using tandospirone alone or tandospirone in combination with other drugs)，and the control group included 366 patients (using placebo or other drugs except tandospirone). The random sequence method was utilized in 6 RCTs，and the sequence were generated according to admission or visit order in other 2 studies. There were cases of lost to follow-up or drop-outs in some RCTs，which did not significantly affect the results due to the small number of these cases. All RCTs reported key outcomes of FD，which made selective reporting bias in a low risk. Meta-analysis results indicated that the overall effective rate in experimental group was significantly higher than the control group (*OR*:5.25, 95%*CI*:3.65 ~ 7.56，*P*< 0.00001)，and the incident of adverse reaction has no significant difference between experiment group and control group (*OR*:1.58, 95%*CI*:0.52 ~ 4.77，*P* = 0.42). Whereas，more adverse reactions could happen when tandospirone combined with other 5-HT receptor agonists (e.g. Mosapride). **Conclusion** Compared with conventional treatment，tandospirone citrate is effective in the treatment of functional dyspepsia，especially functional dyspepsia with anxiety，and the rate of adverse reactions is lower. Meanwhile，it is recommended to evaluate tandospirone in combination with other 5-HT agonists to reduce the incidence of adverse reactions.

【**Key words**】Tandospirone citrate；Functional dyspepsia；FD symptom score；Anxiety score；System evaluation

基金项目：四川省重点实验室资助项目（180016-01SZ）；泸县科技计划项目（LXYJKF-2020-06）
第一作者简介：雷奇林，研究员。
通信作者：吴雨晴，主治医师。E-mail：1013689837@qq.com
引用本文：雷奇林，游正华，黄振原，等.枸橼酸坦度螺酮治疗功能性消化不良有效性与安全性的Meta分析[J].西南医科大学学报，2022，45（4）：315-321.DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.04.007

功能性消化不良(functional dyspepsia,FD)是在人群中普遍存在的一种功能性胃肠道紊乱症状(functional gastrointestinal disorders,FGIDs),临床表现为非器质性病变的上腹部疼痛或不适[1],相当一部分病人同时还伴有焦虑、抑郁等精神症状。按照2008年出版的《Rome III功能性胃肠病》提出的诊断标准,FD分为上腹痛综合征(epigastric pain syndrome,EPS)和餐后不适综合征(postprandial distress syndrome,PDS)两个亚型。其中,EPS表现为上腹部疼痛或灼烧感;PDS表现为餐后饱胀感或早饱。通常FD被认为是由"生物-心理-社会"因素引起的,其引发机制复杂,包括胃肠道运动功能受损,幽门螺旋杆菌感染,内脏高敏性,中枢神经系统紊乱,不健康的生活方式等[2]。FD通常表现出患病率高(在人群中的患病率约为21%),具有反复性与持续性等特点[3]。FD与精神或心理状况密切相关,国内调查[4-5]表明,18%~60%的FD病人同时伴有焦虑、抑郁、神经质等精神症状。研究发现,精神心理因素对健康志愿者及FD病人的消化功能都会产生影响,但FD的发生发展与精神心理状态(如焦虑、抑郁程度)表现出明显的相关性[3-4],所以精神心理状态已经被认为是FD病理生理学的一个重要的影响因素[6]。

四川科瑞德制药股份有限公司生产的枸橼酸坦度螺酮胶囊是一种第三代抗焦虑药。其活性成分坦度螺酮是一种新型5-HT_{1A}受体部分激动剂,可选择性的激动分布广泛的5-HT_{1A}受体,抑制5-HT能神经系统的活动而发挥抗焦虑作用[7]。坦度螺酮在各种神经症所致的焦虑状态(如广泛性焦虑症)、原发性高血压、消化性溃疡等躯体兼并伴发的焦虑状态的治疗中表现出良好的有效性与安全性,因此坦度螺酮被认为在FD临床治疗中具有广泛前景。目前虽有一些研究报道了坦度螺酮治疗FD的安全性与有效性,但缺乏相应的系统评价。因此本文着眼于使用循证医学方法,选择临床随机对照试验(randomized controlled trial,RCT)对坦度螺酮治疗FD的安全性与有效性进行系统评价,以期为临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索

中文以("坦度螺酮"or "希德"or"律康")and("消化" or "消化不良" or "FD"为检索词,英文以("Tandosdirone" or "Sediel" or "SM-3997") and ("functional dyspepsia" or "FD" or "indigestion" or "digest")为关键词,在国内外数据库中进行检索。检索的数据库包括了中国知网、维普、万方数据、PubMed、Web of Science、Google Scholar、Clinical Trials等。搜集枸橼酸坦度螺酮治疗FD的临床随机对照研究,检索范围设置为从建库至2020年8月。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①研究类型:研究坦度螺酮治疗FD安全性与有效性的随机对照试验。无论是否采用盲法,不限定种族与性别,文献语言限定为中文与英文;②研究对象:FD病人,其症状符合《内科手册》、Rome II或Rome III功能性胃肠病诊断标准;③干预措施:试验组单用坦度螺酮或坦度螺酮与其它药物联用;对照组使用安慰剂或除坦度螺酮外的其它药物(与试验组一致);④结局指标:本文选择总体有效率作为主要结局指标,即干预后症状缓解或有所改善的病人数量占总研究例数的百分比。计算公式为:总有效率(%)=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。使用不良反应发生率作为安全性指标。次要的结局指标是干预前后FD症状评分及焦虑评分的改变值。

1.2.2 排除标准 未提供病人结局或测量指标的试验、综述文献、以动物作为研究对象的文献、重复发表的文献(以第一次发表为准)、非RCT文献及无法获取全文的文献。

1.3 资料提取及文献质量评价

制定统一的资料提取表,包括文献基本信息(如作者、发表时间及标题)与研究特征(如诊断标准、样本量、具体干预措施、疗程、有效率、不良反应发生率、FD症状分数、焦虑量表评分)。基于纳入与排除标准,由两名评审者独立进行文献检索工作,并按统一的资料提取表提取数据。若纳入某一篇文献存在争议,则向第三名评审者征求意见。最后,根据RCT质量评价标准(Cochrane Reviewers Handbook 4.2.3)对纳入的文献进行质量评估。

1.4 统计学分析

本文使用RevMan 5.3软件进行Meta分析。计数资料的效应指标采用优势比(*odds ratio*,*OR*)。计量资料的效应指标采用均数差(mean deviation,MD)或标准均数差(standard mean difference,SMD)。各效应量的区间估计使用95%置信区间(*CI*)表示。异质性检验($\alpha=0.1$)采用卡方检验(χ^2)进行,并使用I^2定量异质性的大小。若各研究结果间的异质性不存在统计学差异($I^2\leqslant 50\%$,$P\geqslant 0.1$),则采用固定效应模型进行Meta分析;若存在统计学异质性($I^2>50\%$,$P<0.1$),则采用随机效应模型进行Meta分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

检索到与主题相关的文献共379篇,经阅读、资料提取,并根据纳入与排除标准进行逐层筛选后,共有8篇文献被纳入本研究。在纳入的研究中,FD总病例数为746例,其中试验组380例,对照组366例。所有文献均对主要结局指标与安全性指标进行了报道(若报

道的是不良反应发生的例数，则除以总病例数转换为百分比）。在纳入的研究中，有5篇文献报道了FD症状评分及焦虑量表评分。试验组与对照组的组间基础资料无统计学差异。

2.2 纳入文献的基本研究特征与方法学质量评价

本研究中，共8项涉及到坦度螺酮治疗FD的RCT符合纳入标准，见表1。纳入文献的风险评估如下。①随机序列生成：共3项RCT采用了随机数字量表或其它合适方法生成随机序列，为低风险；3项研究提及“随机”，但产生随机序列的方法未被说明，为中风险；2项研究序列按照入院顺序或就诊顺序生成，为高风险。②隐藏分组：是否进行分配隐藏在所有纳入的文献中均未得到说明。③盲法：1项研究提及双盲，虽然没有指明双盲方式，但经判断为低风险，其余研究未知。④数据完整情况：在所有纳入的文献中，主要结局指标无数据缺失，为低风险。⑤选择性报告：1项RCT被评估为低风险，其余未知。每篇文献的风险评估具体情况见图1和图2。综上所述，纳入的8项研究质量均为B级。

表1 纳入文献的基本特征

Table 1 Basic features of the included literatures

文献	干预措施		干预时间	诊断标准	例数[a]	年龄(岁)[a]	病程[a]	干预结束时消化道症状评分[a]	干预结束时焦虑量表评分[a]	不良反应事件发生率%[a]	总有效率%[a]
	试验组	对照组									
陈红生2012[8]	坦度螺酮(10mg,tid)+基础治疗	基础治疗	2w	罗马Ⅲ	47/42	45.5 ± 3.6/47.0 ± 3.3	5.0 ± 0.6/5.5 ± 0.8	未报道	51.1 ± 16.2/62.6 ± 15.3 (HAMA)	4.25%/7.13%	91.5%/76.2%
范伏岗2017[9]	坦度螺酮(10mg,tid)+莫沙必利(5mg,tid)	莫沙必利(5mg,tid)	8w	罗马Ⅲ	30/30	38.55 ± 11.75/37.85 ± 11.07	1.09 ± 0.42/1.12 ± 0.31	未报道	未报道	6.67%/0%	66.7%/23.3%
卢娅2018[10]	坦度螺酮(5mg,tid)	安慰剂(5mg,tid)	8w	罗马Ⅲ	53/47	48.77 ± 12.81/51.45 ± 13.56	未报道	8.03 ± 4.37/16.35 ± 5.21	未报道	18.9%/17.0%	73.6%/31.9%
袁珂2015[11]	坦度螺酮(10mg,1ct)+莫沙必利(5mg,1ct)	莫沙必利(5mg,1ct)	4w	罗马Ⅲ	58/58	42.71 ± 3.51/43.23 ± 4.16	2.45 ± 0.83/3.06 ± 1.04	未报道	8.7 ± 2.4/15.7 ± 2.6 (HAMA)	22.4%/0%	86.21%/31.03%
熊小强2012[12]	坦度螺酮第1w(5mg,tid)，2w后剂量改为(10mg,tid)+常规治疗(曲美布丁解痉药100 mg,tid)+泮托拉唑(40mg,qd)	常规治疗(曲美布丁100mg,tid)+(泮托拉唑40mg,qd)	6w	罗马Ⅲ	29/28	47.46 ± 14.93/48.34 ± 15.57	0.6～9	4.38 ± 2.30/9.93 ± 2.62	37.28 ± 4.38/60.82 ± 5.35 (SAS)	24.1%/10.7%	89.7%/46.2%
龚晓兵2017[13]	坦度螺酮(10mg,tid)+基础治疗(泮托拉唑40mg,qd+莫沙必利5mg,tid)	基础治疗(泮托拉唑40mg,qd+莫沙必利5mg,tid)	4w	罗马Ⅲ	49/49	43.7 ± 11.2/44.1 ± 10.8	4.8 ± 1.3/4.6 ± 1.4	5.6 ± 2.4/13.7 ± 4.3	6.8 ± 2.9/16.3 ± 3.2 (HAMA)	26.5%/0%	85.7%/63.3%
夏顶平2020[14]	坦度螺酮(10mg,tid)+基础治疗(奥美拉唑20mg,qd+莫沙必利5mg,tid)	基础治疗(奥美拉唑20mg,qd+莫沙必利5mg,tid)	6w	未提及	41/41	39.12 ± 3.57/39.20 ± 3.62	未报道	4.51 ± 0.78/9.32 ± 1.48	未报道	2.44%/17.07%	95.12%/78.05%
Hiroto Miwa2009[15]	坦度螺酮(10mg,tid)	安慰剂(10mg,tid)	4w	罗马II	73/71	46.2 ± 16.8/46.5 ± 17.6	0.25～3	4.10 ± 4.02/4.89 ± 3.41	90.2 ± 16.7/91.8 ± 14.7 (STAI)	13.3%/23.8%	31.5%/15%

注：a表示试验组vs.对照组

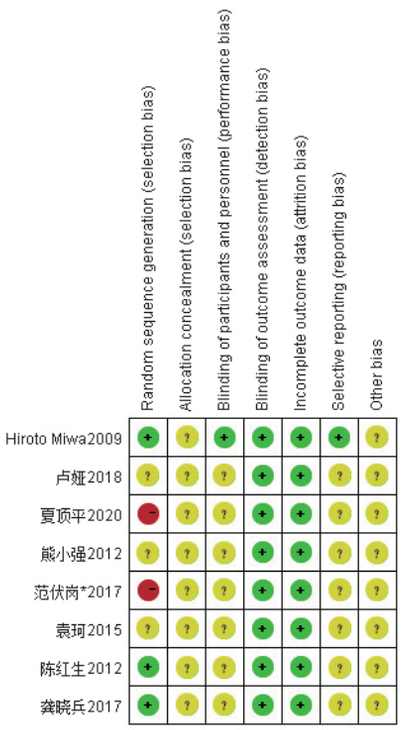


图1　纳入研究偏倚风险评估图

Figure 1　Diagram of bias risk assessment for included studies

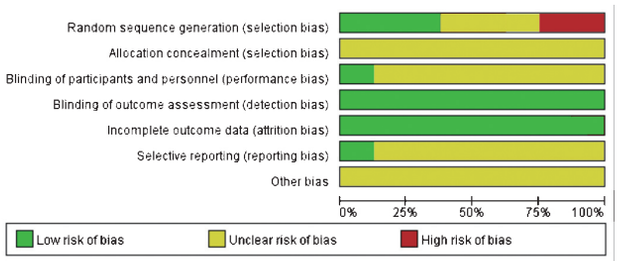


图2　纳入研究的偏倚风险评估总结图

Figure 2　Summary of the risk assessment of bias in the included studies

2.3　疗效结果分析

2.3.1　主要疗效结果分析

2.3.1.1　总体有效率分析　本研究评价的主要疗效指标是试验组与对照组治疗FD的总体有效率，共纳入8项研究。检验各组的异质性，结果表明各组间的异质性较小（$P=0.21$，$I^2=27\%$）。因而使用固定效应模型对效应量进行合并，合并后的总体有效率显示出统计学差异（$Z=8.94$，$P<0.00001$），其结果表明：就总体有效率而言，试验组明显高于对照组（试验组 vs. 对照组 = 74.2% vs. 43.44%，OR：5.25，95% CI：3.65～7.56，$P<0.00001$），见图3。总体有效率的漏斗图（见图4）呈献较为对称的分布，表明各项研究偏倚较小。

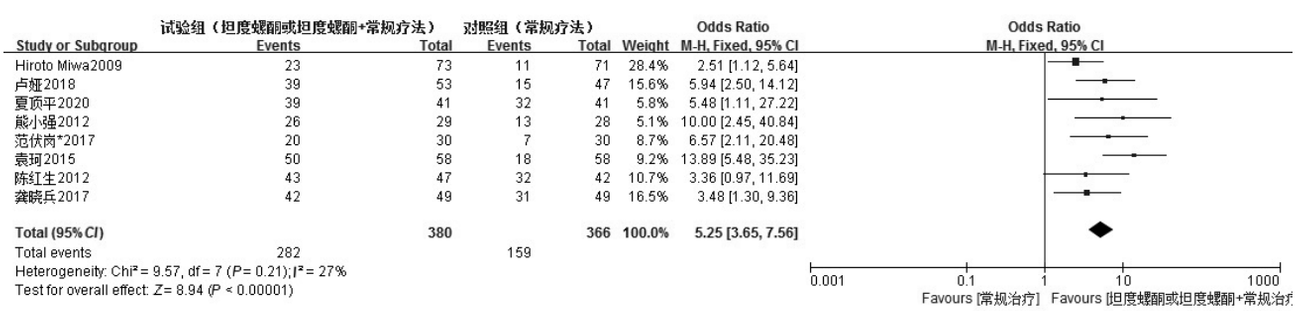


图3　FD的总体有效率对比（试验组vs.对照组）

Figure 3　Comparison of overall effective rate of FD (experimental group vs. control group)

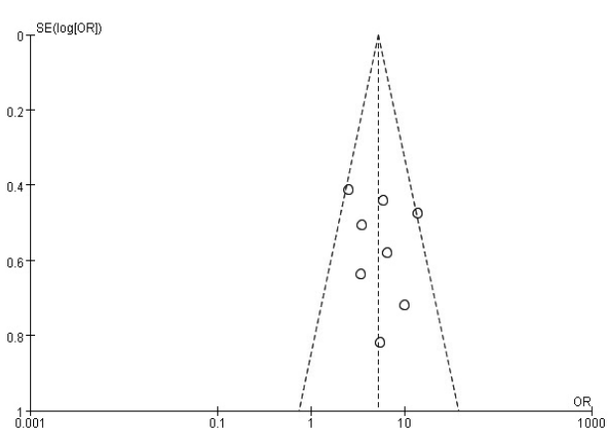


图4　FD的总体有效率漏斗图（试验组vs.对照组）

Figure 4　Funnel chart of the overall effective rate of FD (experimental group vs. control group)

2.3.1.2　不良反应事件发生率分析　对比试验组与对照组治疗FD的不良反应发生率，共纳入8项RCT。这些RCT中没有严重不良反应事件发生，口干、嗜睡、头晕、肠鸣、泌乳、稀便及便秘等症状是最普遍的不良反应事件。由于不良反应类型较多且缺乏相应的数据，未能对单个不良反应事件进行统计。试验组的总体不良反应事件发生率为15%，对照组为10.6%。由于两组间的异质性较大（$P=0.001$；$I^2=71\%$），使用随机效应模型合并效应量，分析结果见图5。结果显示两组间的差异无统计学意义（OR：1.58，95%CI：0.52～4.77，$P=0.42$）。

进行亚组分析以判断异质性来源，但由于陈红生[8]未给出基础治疗具体方式，因而排除在外，各亚组分析结果如表2所示。

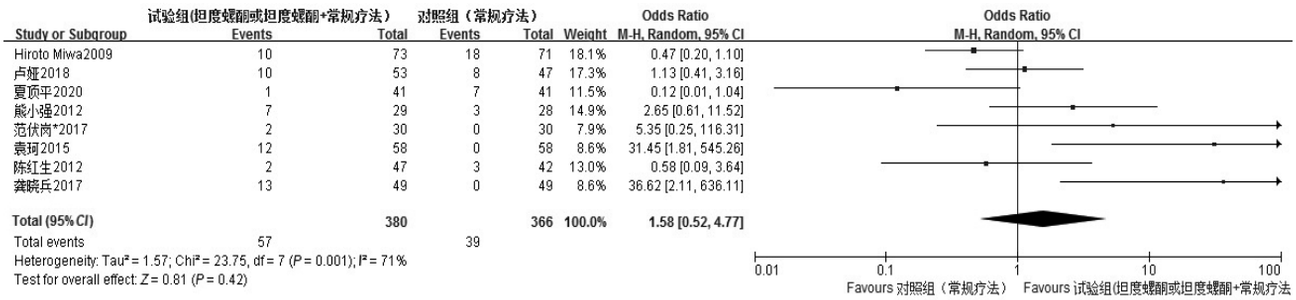


图5　FD不良反应发生率比较(试验组vs.对照组)

Figure 5　Comparison of the incidence of FD adverse reactions (experimental group vs. control group)

表2　坦度螺酮治疗FD的不良反应发生率

Table 2　Incidence of adverse reactions of tandospirenone in the treatment of FD

组别	试验组vs.对照组	纳入数量	样本量	不良反应发生率 (M-H,Random,95%*CI*)
1	坦度螺酮vs.安慰剂	2	244	0.69 [0.29,1.65],$P>0.05$
2	坦度螺酮+莫沙必利vs.莫沙必利	2	176	13.88 [1.71,112.50],$P<0.05$
3	坦度螺酮+莫沙必利+ PPIs(泮托拉唑、奥美拉唑)vs.莫沙必利+PPIs(泮托拉唑、奥美拉唑)	2	180	1.96 [0.01,637.28],$P>0.05$
4	坦度螺酮+曲美布丁+PPIs(泮托拉唑)vs.曲美布丁+PPIs(泮托拉唑)	1	57	2.65 [0.61,11.52],$P>0.05$

从表2可知,组别1、3和4中试验组与对照组的不良反应发生率无显著性差异。而组别2中试验组不良反应发生率明显高于对照组,可能由于坦度螺酮与莫沙必利都属于5-HT受体激动剂,因而出现了不良反应发生率增加的情况。所以,异质性增大可能是因为两种5-HT受体激动剂联用导致的。

2.3.2　次要疗效结果分析　本研究评价的次要结局指标是FD症状评分及焦虑量表评分。由于纳入的研究使用了不同的测量方式(或量表)对FD症状及焦虑进行评估,因此计算各个研究的均数及标准偏差变化值,使用标准均数差(standardized mean difference,SMD)及其95%置信区间(*CI*)消除不同测量方式或量表的差异[16]。根据Cochrane Handbook 5.0.2中16.1.3.2提供的方法,分别根据式1与式2计算变化的效应量均数及其标准差的变化值,SMD < 0,则表示试验组对FD症状或焦虑症状的改善要优于对照组。

式1:效应量均数变化值

$$\Delta\text{Mean E} = \text{Mean E}_{\text{fin}(corr\,=\,0.5)\text{al}} - \text{Mean E}_{\text{baseline}}$$

式2:效应量标准均数差变化值

$$\text{SD}_{\Delta\text{Mean E}} = \sqrt{(SD_{E,baseline}{}^2 + SD_{E,final}{}^2 - (2 \times corr \times SD_{E,baseline} \times SD_{E,final})}\quad (corr = 0.5)$$

2.3.2.1　FD症状评分　本研究评价的次要结局指标是试验组与对照组对于FD症状改善的评分,共5项研究报道了FD症状评分,但夏顶平2020[14]这项研究中并未报道干预前后的得分,且该研究FD评分的改变状态无法确定,因此FD症状改善评分共纳入4项研究。分别根据式1与式2计算变化的效应量均数及其标准差的变化值(表3)。检验不同研究之间的异质性,结果显示不同研究之间存在较大的异质性($P<0.00001$;$I^2=95\%$),因而使用随机效应模型合并效应量。FD症状评分改善的Meta分析结果见图6,从数据中可以看出,FD症状评分在各项研究结束都明显降低,且试验组降低的程度高于对照组(SMD = −1.72,95%*CI*: −2.80～−0.63,$P=0.002$),说明坦度螺酮治疗FD症状,如腹痛、饱胀、早饱、上腹部烧灼感等具有良好的效果。

表3　纳入研究的FD症状改善评分及改变值

Table 3　FD symptom improvement scores and change values in the included studies

研究	FD症状量表	*n*(试验组vs.对照组)	FD症状评分及改变值					
			试验组			对照组		
			基线	干预后	试验组改变值	基线	干预后	对照组改变值
卢娅2018	GIS	53/47	21.97 ± 8.1	8.03 ± 4.37	−13.9 ± 7.0	22.32 ± 6.95	16.35 ± 5.21	−6.0 ± 6.3
熊小强2012	GIS	29/28	62.0 ± 5.81	37.28 ± 4.38	−24.7 ± 5.2	61.93 ± 5.2	60.82 ± 5.35	−1.1 ± 5.3
龚晓兵2017	GIS	49/49	17.1 ± 6.8	5.6 ± 2.4	−11.5 ± 6.0	16.9 ± 7.2	13.7 ± 4.3	−3.2 ± 6.3
Hiroto Miwa2009	GIS	73/71	8.66 ± 3.77	4.1 ± 4.02	−4.6 ± 3.9	8.22 ± 3.68	4.89 ± 3.41	−3.3 ± 3.6

注:GIS:胃肠道症状积分量表

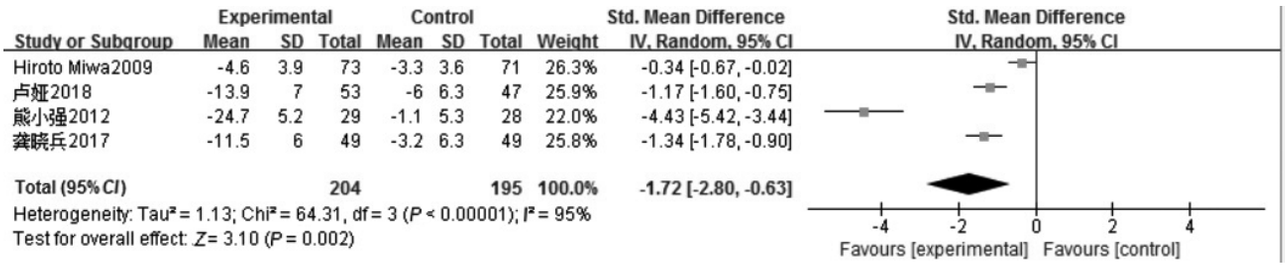


图6　干预前后试验组与对照组FD症状改善的评分比较

Figure 6　Comparison of FD symptom improvement scores between the experimental group and the control group before and after intervention

2.3.2.2 *焦虑量表评分*　由于相当部分FD病人同时伴有焦虑等精神心理状况，因此本研究将焦虑量表评分作为本研究的次要疗效评价指标，共纳入5项RCT。分别根据式1与式2计算效应量均数的变化值及其标准差的变化值（见表4）。检验各项研究的异质性，结果表明不同RCT之间的异质性较大（$P < 0.00001$；$I^2 = 97\%$），因此使用随机效应模型对效应量进行合并。焦虑量表评分的Meta分析结果见图7，结果表明，相对于对照组，试验组的焦虑量表评分改善更明显（SMD = −1.83，95%*CI*: −2.98 ~ −0.68，$P = 0.002$）。在试验组中表现出更明显的焦虑症状的改善，印证了坦度螺酮可以通过对焦虑状态的改善而治疗FD。

表4　纳入研究的焦虑量表评分及改变值

Table 4　Scores and changes of anxiety scale in the included studies

研究	焦虑量表	*n*（试验组vs.对照组）	FD症状评分及改变值					
			试验组			对照组		
			基线	干预后	试验组改变值	基线	干预后	对照组改变值
陈红生2012	HAMA	47/42	66.4 ± 13.2	51.1 ± 16.2	−15.3 ± 14.9	66.9 ± 11.8	62.6 ± 15.3	−4.3 ± 13.9
袁珂2015	HAMA	58/58	19.2 ± 4.2	8.7 ± 2.4	−10.5 ± 3.6	18.6 ± 3.4	15.7 ± 2.6	−2.9 ± 3.1
熊小强2012	Zung焦虑自评量表检测(SAS)	29/28	62.00 ± 5.81	37.28 ± 4.38	−24.7 ± 5.2	61.93 ± 5.20	60.82 ± 5.35	−1.1 ± 5.3
龚晓兵2017	HAMA	49/49	21.4 ± 5.8	6.8 ± 2.9	−14.6 ± 5.0	20.8 ± 6.1	16.3 ± 3.2	−4.5 ± 5.3
Hiroto Miwa2009	the State−Trait Anxiety Inventory (STAI)	73/71	98.8 ± 17.1	90.2 ± 16.7	−8.6 ± 16.9	99.3 ± 15.8	91.8 ± 14.7	−7.5 ± 15.3

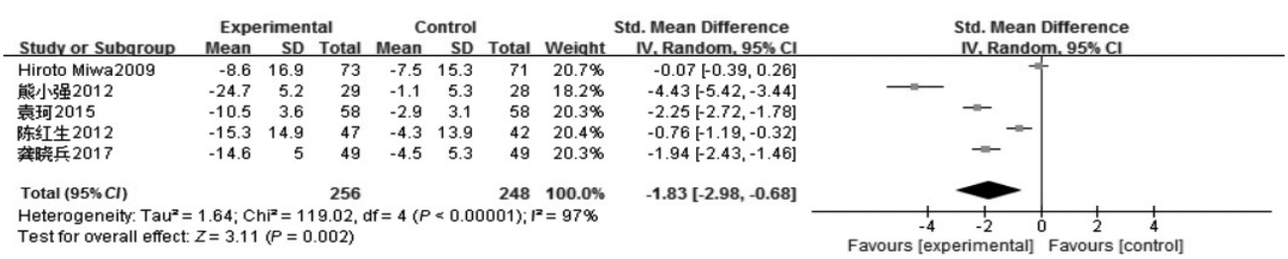


图7　干预前后试验组与对照组焦虑症状改善的评分比较

Figure 7　Comparison of the scores of anxiety improvement between the experimental group and the control group before and after intervention

3　讨论

FD是最普遍的功能性胃肠道紊乱症状(FGIDs)之一，大量的证据表明精神或心理症状与FD密切相关，精神因素与FD相互影响，互为因果[17−18]。精神状态（如焦虑和抑郁）可以是消化系统疾病的独立危险因素[19−21]。因此，在治疗功能性消化不良时，采用能改善焦虑等精神状态的药物（如枸橼酸坦度螺酮）往往能增加传统治疗方式的疗效[22−25]，特别是将坦度螺酮用于伴精神焦虑、躯体焦虑等FD症状[15]。

本文通过对坦度螺酮用于FD进行Meta分析，总纳入8项RCT，包含746例FD病人。结果显示，试验组对于FD的总体有效率明显高于对照组。不良反应发生率在试验组与对照组之间无显著性差异。通过对FD症状评分及焦虑量表评分进行比较，发现坦度螺酮能明显降低FD症状评分及焦虑量表评分，表明坦度螺酮能明显改善FD症状及焦虑状态。通过对不良反应发生率进行亚组分析，结果表明，当同时使用两种5−HT受体激动剂（如同时使用坦度螺酮与莫沙必利）可能会增加不良反应的发生率，提示在诊疗的实践中，应尽量减少同类型药物的联合应用。总体说来，枸橼酸坦度螺酮治疗FD，特别是伴有焦虑状态的FD疗效好，不良反应率低。

由于目前已有的随机临床试验质量不高，建议临

床上对FD病人的精神症状进行评估，对于明确伴有焦虑等精神症状的病人或久治不愈的病人可补充坦度螺酮进行治疗。

受纳入文献的质量和数量所限，本文存在一定的局限性。例如一些研究的样本量有限，疗程具有一定的差异（2～8 w）。此外盲法、分配隐藏及随机分配等内容在许多文献中未被提及，这些因素都对纳入文献的质量有一定影响。期待能有更多的高质量、大样本和系统化的RCT能得到开展，以便更加全面地评价坦度螺酮治疗FD的安全性与有效性，为其临床应用提供更多证据。

4 结论

本研究结果表明枸橼酸坦度螺酮治疗FD，特别是伴有焦虑状态的FD疗效好，不良反应率低。但同时应值得注意的是，在坦度螺酮与其它5-HT受体激动剂联用时，可能会增加不良反应发生率。因此当坦度螺酮联用其它5-HT受体激动剂时应进行评估，以期减少不良反应事件的发生。

（利益冲突：无）

参 考 文 献

[1] BLACK CJ, DROSSMAN DA, TALLEY NJ, *et al*. Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management[J]. Lancet, 2020, 396(10263): 1664-1674.

[2] FANG YJ, LIOU JM, CHEN CC, *et al*. Distinct aetiopathogenesis in subgroups of functional dyspepsia according to the Rome III criteria[J]. Gut, 2015, 64(10): 1517-1528.

[3] FORD AC, MARWAHA A, SOOD R, *et al*. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis [J]. Gut, 2015, 64(7): 1049-1057.

[4] ESTERITA T, DEWI S, SURYATENGGARA FG, *et al*. Association of functional dyspepsia with depression and anxiety: a systematic review[J]. J Gastrointestin Liver Dis, 2021, 30(2): 259-266.

[5] TAIT C, SAYUK GS. The brain-gut-microbiotal axis: a framework for understanding functional GI illness and their therapeutic interventions[J]. Eur J Intern Med, 2021, 84: 1-9.

[6] MIWA H, KUSANO M, ARISAWA T, *et al*. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia[J]. J Gastroenterol, 2015, 50(2): 125-139.

[7] MARCINKIEWCZ CA, BIERLEIN-DE LA ROSA G, DORRIER CE, *et al*. Sex-dependent modulation of anxiety and fear by 5-HT1A receptors in the bed nucleus of the stria terminalis[J]. ACS Chem Neurosci, 2019, 10(7): 3154-3166.

[8] 陈红生. 枸橼酸坦度螺酮辅助治疗功能性消化不良的疗效分析[J]. 中国医师进修杂志, 2012, 35(22): 28-30.

[9] 范伏岗，浦俭斌，丁一村，等. 四磨汤联合西药治疗功能性消化不良肝气犯胃证30例临床观察[J]. 甘肃中医药大学学报，2017, 34(1): 38-41.

[10] 卢娅. 坦度螺酮对功能性消化不良伴焦虑患者的疗效及血清BDNF的影响[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2018.

[11] 袁珂，黄丽敏，陈爽，等. 坦度螺酮联合莫沙比利治疗伴焦虑状态的功能性消化不良疗效观察[J]. 基层医学论坛, 2015, 19(1): 19-20.

[12] 熊小强，陈焕清，李楚强，等. 坦度螺酮治疗伴有焦虑的功能性消化不良的临床研究[J]. 国际医药卫生导报，2012, 18(22): 3273-3275.

[13] 龚晓兵，李淑珍，黄叶盛，等. 坦度螺酮治疗伴有焦虑抑郁的功能性消化不良的疗效及对生存质量的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 22(6): 664-667.

[14] 夏顶平，申爱群，何建仁. 枸橼酸坦度螺酮治疗功能性消化不良的临床疗效研究[J]. 海峡药学, 2020, 32(2): 139-140.

[15] MIWA H, NAGAHARA A, TOMINAGA K, *et al*. Efficacy of the 5-HT1A agonist tandospirone citrate in improving symptoms of patients with functional dyspepsia: a randomized controlled trial [J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104(11): 2779-2787.

[16] JIN M, MO YL, YE KS, *et al*. Efficacy of serotonin receptor agonists in the treatment of functional dyspepsia: a meta-analysis[J]. Arch Med Sci, 2019, 15(1): 23-32.

[17]ARO P, TALLEY NJ, JOHANSSON SE, *et al*. Anxiety is linked to new-onset dyspepsia in the Swedish population: a 10-year follow-up study[J]. Gastroenterology, 2015, 148(5): 928-937.

[18] HSU YC, LIOU JM, LIAO SC, *et al*. Psychopathology and personality trait in subgroups of functional dyspepsia based on Rome III criteria[J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104(10): 2534-2542.

[19] MAYER EA. Gut feelings: the emerging biology of gut brain communication[J]. Nat Rev Neurosci, 2011, 12(8): 453-466.

[20] FANG JL, WANG DH, ZHAO Q, *et al*. Brain-gut axis modulation of acupuncture in functional dyspepsia: a preliminary resting-state fcMRI study[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015: 860463.

[21] MIRBAGHERI SA, KHAJAVIRAD N, RAKHSHANI N, *et al*. Impact of Helicobacter pylori infection and microscopic duodenal histopathological changes on clinical symptoms of patients with functional dyspepsia[J]. Dig Dis Sci, 2012, 57(4): 967-972.

[22] TALLEY NJ. Functional dyspepsia: new insights into pathogenesis and therapy[J]. Korean J Intern Med, 2016, 31(3): 444-456.

[23] LU YY, CHEN M, HUANG ZY, *et al*. Antidepressants in the treatment of functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2016, 11(6): e0157798.

[24] 曹健伟. 帕罗西汀联合坦度螺酮治疗52例难治性抑郁症的效果分析[J]. 中国医药科学, 2019, 9(6): 42-44.

[25] 陆伦根，沈波. 消化系统疾病2021年度进展述评[J]. 西南医科大学学报, 2022, 45(1): 1-6.

（2021-04-01 收稿，2022-05-14 修回）