

DOI: 10.20135/j.issn.1006-8147.2025.01.0085

论著

5-HT_{1A}受体部分激动剂治疗功能性消化不良疗效及安全性的荟萃分析

彭彬彬¹, 刘聪¹, 赵梦², 赵威¹

(1.天津医科大学总医院消化科,天津 300052;2.宁夏医科大学临床医学院医学影像系,银川 750004)

摘要 目的:荟萃分析方法评价5-羟色胺(5-HT)_{1A}受体部分激动剂治疗功能性消化不良(FD)的临床疗效及安全性。方法:计算机检索PubMed、Web of Science、CNKI等数据库建库起公开发表的5-HT_{1A}受体部分激动剂治疗FD的随机对照研究(RCT)。RevMan 5.4软件对纳入的资料荟萃分析,并进行亚组分析、分层分析,评价5-HT_{1A}受体部分激动剂对FD的疗效及安全性。结果:纳入19项RCT,共计1575例患者(治疗组801例,对照组774例)。荟萃分析显示:治疗组总有效率高于对照组($OR=4.18$, 95% $CI: 3.05\sim 5.73$, $P<0.000\ 01$),而消化道症状评分($SMD=-1.30$, 95% $CI: -1.95\sim -0.64$, $P=0.000\ 1$)、焦虑状态评分($SMD=-1.22$, 95% $CI: -1.79\sim -0.65$, $P<0.000\ 1$)和抑郁状态评分($SMD=-1.52$, 95% $CI: -2.41\sim -0.63$, $P=0.000\ 8$)均低于对照组,嗜睡($OR=4.78$, 95% $CI: 1.80\sim 12.70$, $P<0.05$)、口干($OR=3.07$, 95% $CI: 1.31\sim 7.19$, $P<0.05$)发生率均高于对照组。结论:与常规或安慰剂治疗相比,联合应用5-HT_{1A}受体部分激动剂能提高总体疗效,但嗜睡及口干发生率较高。

关键词 功能性消化不良;5-HT_{1A}受体部分激动剂;坦度螺酮;丁螺环酮;荟萃分析

中图分类号 R573.5

文献标志码 A

文章编号 1006-8147(2025)01-0085-08

Efficacy and safety of 5-HT_{1A} receptor partial agonist in the treatment of functional dyspepsia: a meta-analysis

PENG Binbin¹, LIU Cong¹, ZHAO Meng², ZHAO Wei¹

(1.Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China;2.Department of Medical Imaging, Clinical College of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China)

Abstract Objective: To evaluate the clinical efficacy and safety of partial agonists of serotonin receptor 1A(5-HT_{1A}) in the treatment of functional dyspepsia (FD) by meta-analysis. **Methods:** Published randomized controlled trials (RCT) of 5-HT_{1A} receptor partial agonist in the treatment of FD was collected by searching PubMed, Web of Science, CNKI, and other databases. The data were analyzed using RevMan 5.4, and subgroup analysis and stratification analysis were conducted to assess the efficacy and safety of 5-HT_{1A} receptor partial agonists on FD. **Results:** A total of 19 RCTs involving 1 575 patients were included, with 801 patients in the treatment group and 774 patients in the control group. Meta-analysis showed the total effective rate of the treatment group was higher than that of the control group($OR=4.18$, 95% $CI: 3.05\sim 5.73$, $P<0.000\ 01$), while the gastrointestinal symptom score($SMD=-1.30$, 95% $CI: -1.95\sim -0.64$, $P=0.000\ 1$), anxiety state score ($SMD=-1.22$, 95% $CI: -1.79\sim -0.65$, $P<0.000\ 1$), and depression state score ($SMD=-1.52$, 95% $CI: -2.41\sim -0.63$, $P=0.000\ 8$) were lower than those of the control group. The incidences of sleepiness($OR=4.78$, 95% $CI: 1.80\sim 12.70$, $P<0.05$) and xerostomia($OR=3.07$, 95% $CI: 1.31\sim 7.19$, $P<0.05$) were higher than those of the control group. **Conclusion:** Compared with conventional or placebo therapy, the combined application of 5-HT_{1A} receptor partial agonist therapy can improve the overall efficacy; however, only the incidences of sleepiness and xerostomia are relatively high.

Key words functional dyspepsia; 5-HT_{1A} receptor partial agonist; tandospirone; buspirone; meta analysis

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)指具有餐后饱胀、早饱、上腹痛、上腹灼烧等不适症状,经检查排除引起上述症状的器质性、全身性及代谢性疾病的一组临床综合征^[1]。其发病率在全球为10%~30%,我国高达23.5%,且呈逐年升高的趋势,严重影响患者生活质量,反复就医增加医疗负担^[2]。

因此,迫切需要建立有效的FD治疗策略。

近年来,焦虑、抑郁等精神心理异常被认为是FD的重要病因之一。罗马IV诊断标准^[1]也提出,可采用5-羟色胺(5-HT)_{1A}受体部分激动剂治疗FD。然而,在常规治疗的基础上,联合5-HT_{1A}受体部分激动剂是否能提高疗效,尚缺乏高质量证据。为此,本研究设置5-HT_{1A}受体部分激动剂(坦度螺酮及丁螺环酮)为治疗组,使用抗H_p药、抗酸药、促胃动力药或安慰剂为对照组,通过荟萃分析方法对

基金项目 国家重点研发计划(2022YFC2504006)

作者简介 彭彬彬(2001-),女,硕士在读,研究方向:消化内科;通信作者:赵威, E-mail: wzhao02@tmu.edu.cn。

现有随机对照研究(RCT)整合分析,探讨常规治疗联合 5-HT_{1A} 受体部分激动剂是否更具有优势,以期优化 FD 治疗方案提供高质量循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 文献检索 计算机检索 PubMed、Web of Science、Embase、CNKI、VIP 等数据库,收集自建库起坦度螺酮、丁螺环酮治疗 FD 的 RCT 研究。英文检索词为:“Buspirone”、“Functional Dyspepsia”、“tandospirone”等。中文检索词为:“坦度螺酮”、“丁螺环酮”、“功能性消化不良”、“功能性腹痛”、“非溃疡性消化不良”、“上腹部疼痛综合征”、“上腹痛综合征”、“餐后不适综合征”。中文检索以关键词检索为主,英文检索以主题词+自由词为主。

1.2 文献纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)文献类型:国内外公开发表、中英文的 RCT 研究;无论是否采用盲法、有无失访。(2)研究对象:符合罗马诊断标准或临床症状符合 FD 诊断;基线情况一致,有可比性。(3)干预措施:对照组给予抗 HP、抑酸、促胃动力、保护黏膜等基础治疗或安慰剂治疗,治疗组在对照组的基础上给予 5-HT_{1A} 受体部分激动剂(坦度螺酮或丁螺环酮)治疗;剂量不限;疗程≥2 周。(4)结局指标:至少有 1 项结局指标:总有效率;消化道症状评价量表:胃肠道症状等级评估量表(GSRS)、胃肠道症状积分问卷(GIS)、消化不良症状严重程度(DSS)及其他;焦虑症状评价量表:焦虑自评量表(SAS)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)及其他;抑郁症状评价量表:抑郁自评量表(SDS)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)及其他;不良反应。

1.2.2 排除标准 排除不符合纳入标准、重要资料无法获取、自身前后对照、重复发表、数据统计分析错误、动物实验、实验设计不严谨的文献。

1.3 资料提取及文献质量评价 由数据库获得文献,并由 2 名检索人员独立阅读文献题目和摘要进行初筛、提取有效信息,并对每个研究质量评价。提取内容包括:(1)文献名称、第一作者姓名、发表年份、文献来源及研究类型。(2)研究对象一般特征。(3)样本量、干预措施、结局指标及评估偏倚风险要素。采用 Jadad 量表评分标准^[3],从随机序列产生、随机化隐藏、盲法、撤出这 4 方面进行文献评分,1~3 分为低质量,4~7 分为高质量,要求纳入文献评分≥3 分。同时,根据 Cochrane^[3]RCT 偏倚风险评估工具,从选择偏倚、实施偏倚、测量偏倚、随访偏倚、报告偏倚及其他偏倚 6 方面对文献进行风险评价。

1.4 统计学处理 应用 RevMan 5.4 软件进行统计

学分析。二分类资料和连续变量分别使用相对危险度(OR)及 95%可信区间(95% CI)、均数差(MD)或标准化均数差(SMD)为效应指标。对各研究行异质性分析, $P \leq 50\%$ 或 $P > 0.1$,认为研究异质性较小,采用固定效应模型计算统计量; $P > 50\%$ 或 $P < 0.1$,认为研究异质性较高,分析其异质性来源,进行亚组分析;若无法分析异质性则使用随机效应模型荟萃分析。据 Z 值得到合并效应量 P 值, $P \leq 0.05$ 表示差异有统计学意义。绘制漏斗图评估文献是否存在发表偏倚,对称漏斗状提示无偏倚,否则提示存在偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果 共检索到相关文献 861 篇,排除重复发表、综述及不相关研究后初步纳入 35 篇,根据纳入与排除标准阅读全文,最终纳入 19 篇^[4-22],包括中文 13 篇^[4-5,8-9,11-13,15-18,20-21]、英文 6 篇^[6-7,10,14,19,22]。共纳入患者 1 575 例,其中治疗组 801 例,对照组 774 例。检索流程见图 1。

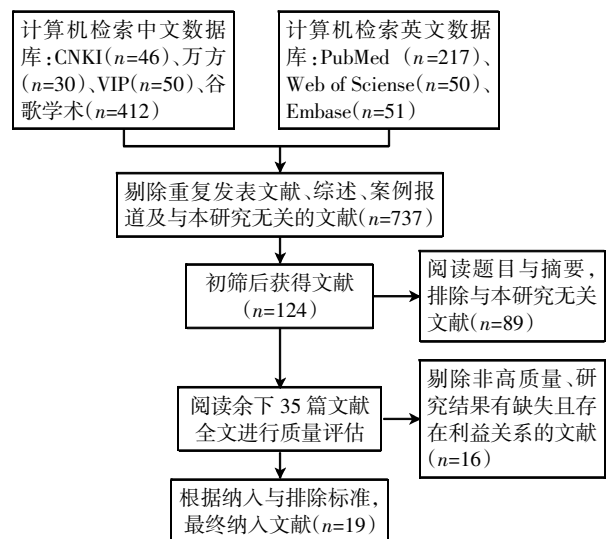


图 1 检索流程图

Fig.1 Flowchart of literature search

2.2 文献基本特征及质量评估 19 项研究均为 RCT,见表 1。其中,4 项^[9,17,21-22]按随机数字表法、2 项^[8,13]按入院或就诊顺序、13 项^[4-7,10-12,14-16,18-20]未说明或采用其他随机方法分组。所有研究数据完整,3 项^[7,19,22]研究使用双盲方法。Jadad 量表对文献评分,10 篇^[4-7,10-11,14,19,21-22]≥4 分,属高质量文献;9 篇^[8-9,12-13,15-18,20]≤3 分,属低质量文献。Cochrane 工具得到风险偏倚图,见图 2。

2.3 荟萃分析结果

2.3.1 疗效指标的比较 以总有效率为结局指标的文献有 11 篇^[8-10,13,15-18,20-22]。治疗组 524 例患者中 402 例有效;对照组 514 例患者中 267 例有效。各资料间异质性较小($P=0.07$, $I^2=41\%$),采用固定效应模

表 1 纳入研究的基本情况
Tab.1 Basic information of the included studies

研究	国家	诊断标准	例数		干预方法		结局指标	疗程	方法	Jadad 评分
			对照组/ 治疗组	对照组	治疗组					
李高忠等 ^[4] 2023	中国	罗马Ⅳ	40/40	常规药物	对照+丁螺环酮(10 mg, tid)	②⑤	4 周	RCT	4	
李苑林等 ^[5] 2022	中国	-	35/35	奥美拉唑(20 mg, qd/bid)+ 多潘立酮(10 mg, tid)	对照+坦度螺酮(10 mg, tid)	②③⑤	4 周	RCT	4	
Liu 等 ^[6] 2023	中国	罗马Ⅳ	47/53	安慰剂	坦度螺酮(10 mg, tid)	②③⑤	8 周	RCT	5	
Taghvaei 等 ^[7] 2021	伊朗	罗马Ⅳ	12/18	安慰剂	丁螺环酮<1 月(5 mg, tid), 1~2 月 (10 mg, tid)	②③④⑤	8 周	RCT	6	
夏顶平等 ^[8] 2020	中国	-	41/41	奥美拉唑(20 mg, qd)+莫 沙必利(5 mg, tid)	对照+坦度螺酮(10 mg, tid)	①⑤	6 周	RCT	3	
邓倩曦等 ^[9] 2020	中国	-	40/43	莫沙必利(10 mg, tid)	对照+舒必利(0.1 g, bid)+坦度螺 酮(10 mg, tid)	①②⑤	3 个月	RCT	3	
Alianova 等 ^[10] 2020	乌克兰	罗马Ⅳ	PDS:29/29 EPS:17/20	抗 Hp	对照+丁螺环酮(10 mg, tid)	①	2 周	RCT	4	
刘露路等 ^[11] 2019	中国	罗马Ⅲ	40/40	安慰剂	坦度螺酮(10 mg, bid)	②③	8 周	RCT	4	
程秀英等 ^[12] 2018	中国	罗马Ⅲ	50/50	兰索拉唑(30 mg, bid)+艾 司西酞普兰(10 mg, qd)	对照+坦度螺酮(5 mg, tid)	②④⑤	8 周	RCT	3	
范伏岗等 ^[13] 2017	中国	罗马Ⅲ	30/30	莫沙必利(5 mg, tid)	对照+坦度螺酮(10 mg, tid)	①⑤	8 周	RCT	3	
Caviglia 等 ^[14] 2017	印度	罗马Ⅲ	28/32	阿米替林≤2 d (4.5 mg, bid)>2 d(7.5 mg, bid)或氯 波必利(5 mg, bid)	对照+丁螺环酮(10 mg, bid)	⑤	3 个月	RCT	4	
韩东等 ^[15] 2016	中国	罗马Ⅲ	46/50	莫沙必利(5 mg, tid)+埃索 美拉唑(20 mg, bid)	西酞普兰(起始 10 mg/d, 2w 增至 20 mg/d)+丁螺环酮(起始 5 mg, tid, 1 周增至 30 mg/d)	①⑤	4 周	RCT	3	
袁珂等 ^[16] 2015	中国	罗马Ⅲ	58/58	莫沙必利(95 mg, tid)	对照+坦度螺酮(10 mg, tid)	①③⑤	8 周	RCT	3	
吴天军等 ^[17] 2012	中国	罗马Ⅲ	48/48	奥美拉唑(20 mg, qd)	对照+坦度螺酮(10 mg, tid)	①③④⑤	4 周	RCT	3	
丁伟和程相凡 ^[18] 2012	中国	罗马Ⅲ	60/60	莫沙必利(5 mg, tid)+奥美 拉唑(20 mg, bid)	帕罗西汀(起始 20 mg/d, 2 周内增 至 40 mg/d)+丁螺环酮(起始 5 mg, tid, 1 周内增至 30 mg/d)+甲钴胺	①③④⑤	4 周	RCT	3	
Tack 等 ^[19] 2012	比利时	罗马Ⅲ	10/7	安慰剂	丁螺环酮(10 mg, tid)	②	8 周	RCT	5	
熊小强等 ^[20] 2012	中国	罗马Ⅲ	28/29	马来酸曲美布丁(10 mg, tid)+潘妥拉唑(40 mg, qd)	对照+坦度螺酮<2 周(5 mg, tid), >2 周(5 mg, tid)	①②③⑤	6 周	RCT	3	
陈红生 ^[21] 2012	中国	罗马Ⅲ	42/47	抑酸+抗 Hp+促胃动力+黏 膜保护	对照+坦度螺酮(10 mg, tid)	①③④⑤	2 周	RCT	4	
Miwa 等 ^[22] 2009	日本	罗马Ⅱ	73/71	安慰剂	坦度螺酮(10 mg, tid)	①②③	4 周	RCT	7	

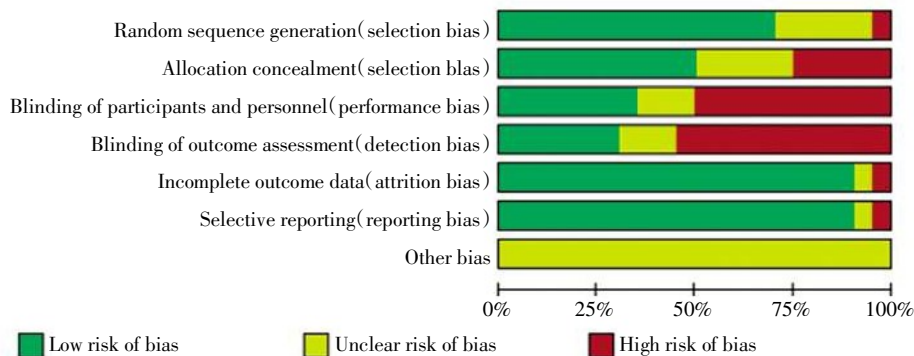


图 2 风险偏倚评估图

Tab.2 Risk assessment of bias among the included studies

型分析。荟萃分析显示,治疗组的总有效率高于对照组,差异有统计学意义($OR=4.18, 95\% CI: 3.05\sim 5.73, P<0.000 01$),见图 3。按照对照组和治疗组的干预方式将含总有效率这一结局指标的文献分为

3层:常规药 vs.常规药联合坦度螺酮或丁螺环酮 7篇^[8,10,13,16-17,20-21]、常规药 vs.坦度螺酮或丁螺环酮联合其他神经调节剂 3篇^[9,15,18]、安慰剂 vs.坦度螺酮或丁螺环酮 1篇^[22],对其总有效率作一比较,见表 2。

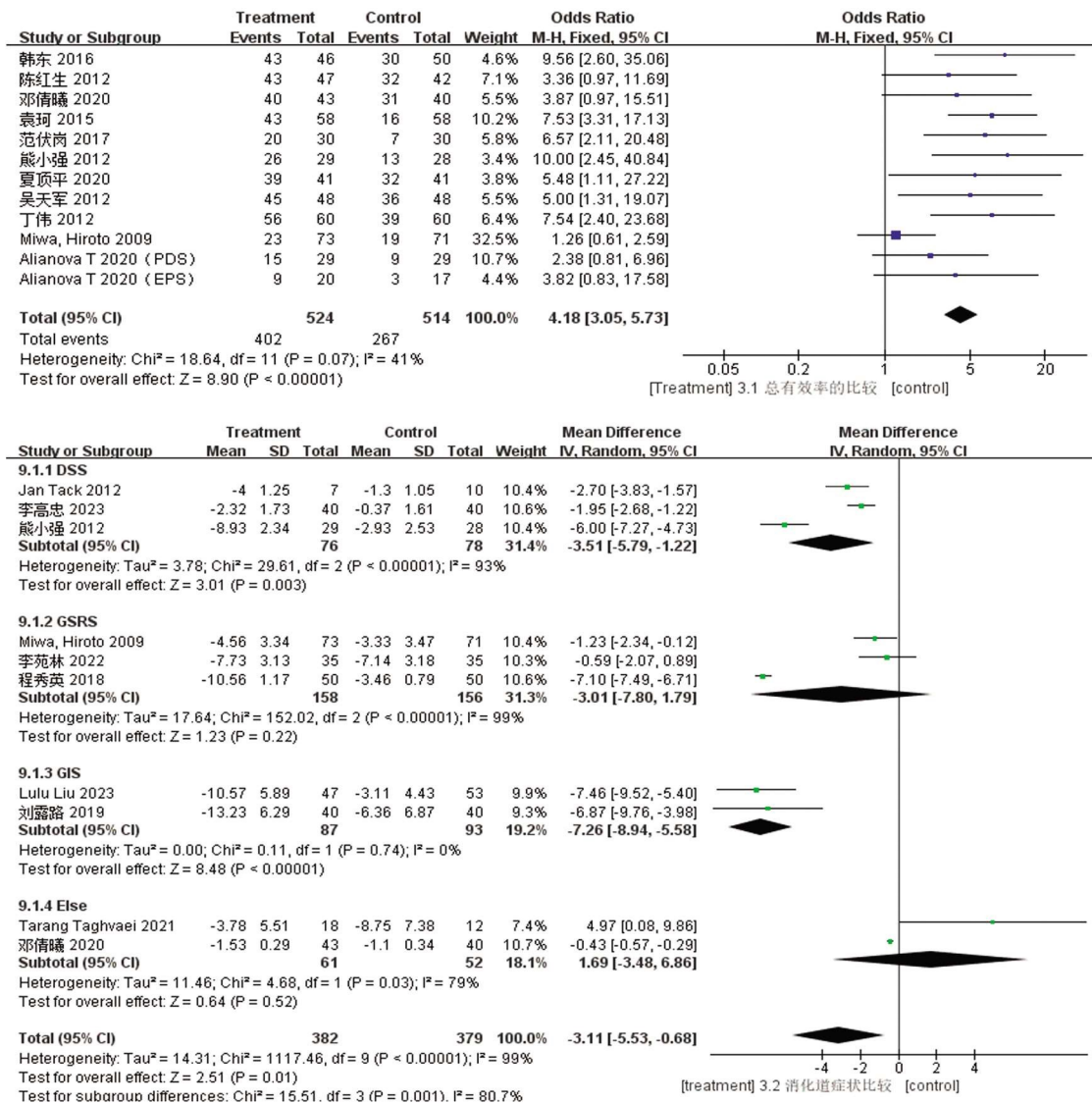


图 3 治疗组与对照组疗效指标比较的荟萃分析

Fig.3 Meta-analysis of efficacy measures compared between treatment group and control group

表 2 不同干预措施下总有效率的比较

Tab.2 Comparison of total effective rates under different interventions

干预措施(对照组 vs. 治疗组)	纳入研究	治疗组		对照组	
		有效人数/总人数	总有效率(%)	有效人数/总人数	总有效率(%)
常规药 vs. 常规药+坦度螺酮或丁螺环酮	7	240/302	79.5	148/293	50.5
常规药 vs. 坦度螺酮或丁螺环酮+其他神经调节剂	3	139/149	93.3	100/150	66.7
安慰剂 vs. 坦度螺酮或丁螺环酮	1	23/73	31.5	19/17	26.8

以消化道症状评价量表为结局指标的文献有 10 篇^[4-7,9,11-12,19-20,22], 3 篇^[4,19-20]采用 DSS 量表, 3 篇^[5,12,22]采用 GSRS 量表, 2 篇^[6,11]采用 GIS 量表, 2 篇^[7,9]采用其他量表, 选择 SMD 作为效应指标。研究间有明显异质性($P < 0.000 01, I^2 = 94%$), 采用随机效应模型。荟萃分析显示, 治疗组消化道症状积分减值高于对照组, 差异有统计学意义($SMD = -1.30, 95% CI: -1.95 \sim -0.64, P = 0.000 1$)。考虑异质性较大, 故按照量表的不同进行亚组分析。结果显示, 与对照组

相比, 使用 DSS 量表的治疗组($MD = -3.51, 95% CI: -5.79 \sim -1.22, P = 0.003$) 和使用 GIS 量表的治疗组($MD = -7.26, 95% CI: -8.94 \sim -5.58, P < 0.000 01$), 焦虑症状均显著改善; 而使用 GSRS 量表和其他量表的治疗组, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见图 3。

2.3.2 心理状态指标的比较 以焦虑评价量表为结局指标的文献有 10 篇^[5-7,11,16-18,20-22], 其中 4 篇^[5-6,11,16]采用 HAMA 量表, 4 篇^[17-18,20-21]采用 SAS 量表, 2 篇^[7,22]采用其他量表。研究间有明显异质性($P < 0.000 01$,

$P=93\%$), 采用随机效应模型。荟萃分析显示, 治疗组治疗前后的焦虑评价量表评分下降幅度高于对照组, 差异有统计学意义 ($SMD=-1.22, 95\%CI: -1.79\sim-0.65, P<0.0001$)。考虑异质性较大, 故按照量表不同进行亚组分析, 与对照组相比, 使用 HAMA 量表 ($MD=-3.76, 95\%CI: -4.66\sim-2.87, P<0.0001$) 和 SAS 量表 ($MD=-15.84, 95\%CI: -23.85\sim-7.82, P=0.0001$) 的治疗组均改善了 FD 的焦虑症状, 而使用其他量表的治疗组无统计学意义 ($P>0.05$), 见图 4。

以抑郁评价量表为结局指标的文献有 5 篇 [7,12,17-18,21], 其中 3 篇 [17-18,21] 采用 SDS 量表, 2 篇 [7,12]

采用其他量表。研究间有明显异质性 ($P<0.0001, P=93\%$), 采用随机效应模型。荟萃分析显示, 治疗组治疗前后的抑郁评价量表评分下降幅度高于对照组, 差异有统计学意义 ($SMD=-1.52, 95\%CI: -2.41\sim-0.63, P=0.0008$)。研究间异质性显著, 纳入 5 篇文献中 3 篇 [17-18,21] 使用了 SDS 量表, 故对这 3 篇再次荟萃分析, 结果显示, 使用 SDS 量表的研究有同质性, 治疗组治疗前后的抑郁量表评分下降幅度高于对照组 ($MD=-15.36, 95\%CI: -17.50\sim-13.23, P<0.0001$), 见图 4。

2.3.3 安全性指标的比较 以不良反应为结局指

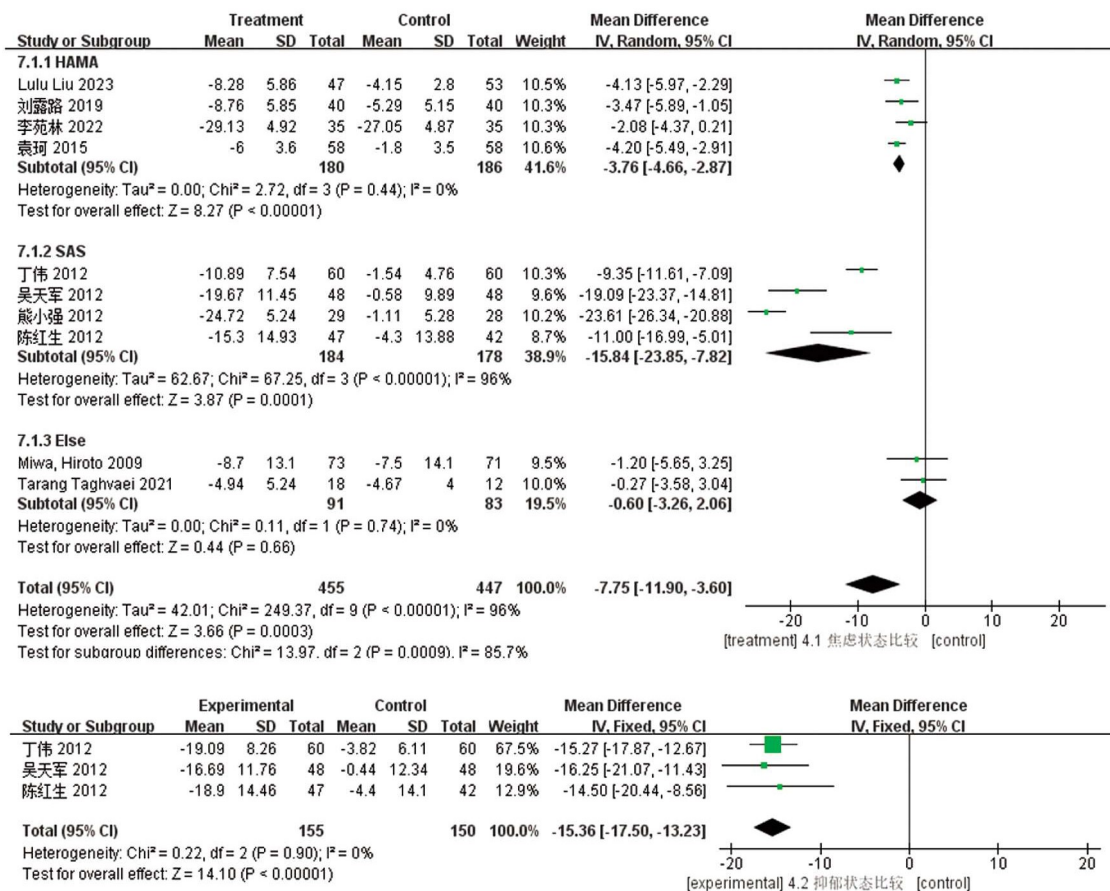


图 4 治疗组与对照组心理状态指标比较的荟萃分析

Fig.4 Meta-analysis of psychological status compared between treatment group and control group

标的文献有 15 篇 [4-9,12-18,20-21]。汇总各文献资料, 治疗组 630 例中 82 例、对照组 609 例中 29 例患者发生不良反应, 包括嗜睡、口干、头晕、便秘、乏力、恶心、食欲改变、头痛。各资料间有同质性 ($P=0.03, I^2=46\%$), 采用固定效应模型分析。荟萃分析显示, 治疗组总不良反应发生率高于对照组, 差异有统计学意义 ($OR=2.80, 95\%CI: 1.83\sim4.27, P<0.0001$), 见表 3。

对 8 种常见不良反应嗜睡 [5-7, 12, 15-16, 18, 20]、口干 [5, 7, 9, 15-18, 20]、头晕 [4, 6, 14, 16-18, 20-21]、便秘 [6, 12, 15, 17-18, 20]、乏力 [6-7, 14, 16, 21]、恶心 [4, 6, 8, 17]、食欲改变 [5, 7, 14, 16]、头痛 [8, 12-13] 分

别进行异质性检验和荟萃分析。结果提示, 与对照组相比, 治疗组嗜睡、口干的发生率较高且有统计学意义 (均 $P<0.05$), 头晕、便秘、恶心、乏力、头痛、食欲改变的发生率无显著性差异 (均 $P>0.05$), 见表 3。

2.3.4 偏倚分析 选择总有效率进行发表偏倚评估, 漏斗图基本呈对称分布, 尚不能认为各研究间存在发表偏倚, 提示纳入研究代表性好, 见图 5。Miwa 等 [22] 的研究处于漏斗图的左上, 考虑其样本量远大于其他研究导致, 但文献质量高, 数据代表性好, 故仍纳入研究。

表 3 治疗组与对照组安全性指标比较的荟萃分析

Tab.3 Meta-analysis of safety indicators compared between treatment group and control group

不良反应	纳入研究	治疗组有效 人数/总人数	对照组有效 人数/总人数	异质性检验		效应模型	OR(95%CI)	P
				I ²	P			
总不良反应	15	82/630	29/609	46%	0.03	固定	2.80(1.83~4.27)	<0.00 01
常见不良反应								
嗜睡	8	21/349	2/340	0%	1.00	固定	4.78(1.80~12.70)	0.002
口干	8	19/337	4/326	0%	0.44	固定	3.07(1.31~7.19)	0.010
头晕	8	11/363	8/355	0%	0.56	固定	1.26(0.56~2.84)	0.580
便秘	6	15/286	7/283	5%	0.38	固定	2.03(0.86~4.80)	0.110
乏力	5	5/208	5/187	0%	0.61	固定	0.87(0.29~2.63)	0.810
恶心	4	1/182	7/176	0%	0.50	固定	0.31(0.08~1.18)	0.090
食欲改变	4	9/143	3/133	0%	0.63	固定	2.46(0.70~8.60)	0.160
头痛	3	6/121	1/121	0%	0.58	固定	3.63(0.74~17.74)	0.110

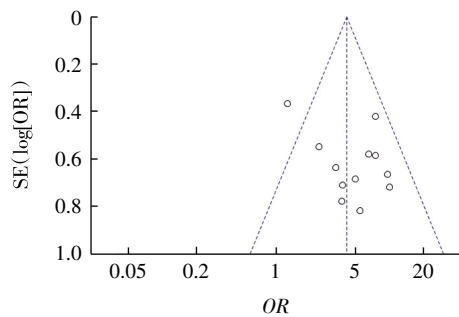


图 5 漏斗图

Fig.5 Funnel plot

3 讨论

FD 是临床常见的功能性胃肠病, 目前其发病机制并不完全明确^[23], 普遍认为其为机械或化学刺激引起的胃肠动力异常、内脏高敏感性、肠屏障功能受损、肠道免疫失衡、心理社会因素等多种机制和因素共同作用的结果。精神心理因素也是影响本病的重要因素^[24-25], 躯体症状和负性心境相互影响, 形成恶性循环, 造成病情迁延不愈和反复发作。因此, FD 患者除常规基础治疗外, 还需针对焦虑、抑郁等心理障碍进行治疗, 从而获得最佳疗效。

5-HT_{1A} 受体部分激动剂的代表药物有丁螺环酮(buspirone)和坦度螺酮(tandospirone), 其选择性激动突触前膜的 5-HT_{1A} 受体使其脱敏下调, 保证 5-HT 正常合成释放, 同时直接激动突触后膜的 5-HT_{1A} 受体, 恢复突触间隙 5-HT 浓度, 抑制 5-HT 能神经系统的活动, 从而发挥抗焦虑、抗抑郁的作用。5-HT_{1A} 受体部分激动剂药物选择性高^[26-27], 耐受性好, 对认知功能影响小, 没有苯二氮卓类药物导致的不良反应, 是临床一线抗焦虑药物。此外, 文献表明 5-HT_{1A} 受体部分激动剂能促进胃底松弛, 提高胃顺应性并增加液体食物胃排空时间^[14, 28-29], 从而有效改善 FD 患者症状^[30-31]。然而, 常规治疗联合 5-

HT_{1A} 受体部分激动剂治疗 FD, 高质量临床研究尚不充分, 现有的荟萃分析也存在缺陷: 针对含抗抑郁、抗精神病和其他中枢神经系统靶向药在内的神经调节剂进行笼统的混合性研究, 未考虑不同神经类药物疗效和安全性的差异^[32-33]; 缺乏针对性, 其他混杂的神经类药物可能遮掩 5-HT_{1A} 受体部分激动剂对 FD 的疗效。目前尚缺乏 5-HT_{1A} 受体部分激动剂对 FD 的针对性荟萃分析。为此笔者建立严格的纳入、排除标准来系统分析 5-HT_{1A} 受体部分激动剂对 FD 患者的疗效和安全性问题并进行分层及亚组分析。

本研究发现联合 5-HT_{1A} 受体部分激动剂治疗 FD 的总体疗效及消化道症状改善程度均优于对照组。目前, 消化道症状无统一的量表。本研究纳入的文献中主要有 DSS、GSRS、GIS 3 种。数据分析时, 各研究间异质性较大, 为探索异质性来源再次进行亚组分析, 结果显示, 其异质性主要是体现在 GSRS 和其他量表上。各消化道症状量表间的差异体现在评价指标与标准两方面, 量表质量在信度、效度和反应度等方面也各有优劣。GSRS 量表^[34]是由 15 条指标构成的特异性量表, 涉及反流、腹痛、消化不良、腹泻、便秘 5 种消化道症状, 被广泛接受和采纳, 具有较高的测量性能水平, 其信效度、反应度良好, 但特异性较低; GIS 量表^[35]是包含 10 项指标的胃肠道症状问卷, 用于评定消化不良相关症状的严重程度, 具有较高的信效度, 评估相对精准、高效、省时, 尤其适用于单纯性 FD 患者; DSS 量表^[36]是一个 8 项自我报告的消化不良特定问卷, 未经规范, 且易受患者主观因素影响, 个体差异较大, 目前使用较少。因此笔者建议进一步的临床研究可采用 GSRS 量表或 GIS 量表评估 FD 严重程度。

心理状态方面, 笔者发现, 联合 5-HT_{1A} 受体

部分激动剂与常规治疗相比,FD患者的焦虑和抑郁状态改善更为显著。本研究中焦虑、抑郁状态的荟萃分析异质性较高,追溯其异质性来源,通过亚组分析,还发现各种心理量表之间存在差异,HAMA量表^[37]包含患者躯体和精神两大因子的焦虑评估,其灵敏度低、特异度高;SAS及SDS量表^[37]灵敏度高、特异度低。建议后续研究采用HAMA或Zung氏量表(SAS及SDS),进行心理评估以减少异质性。

药物安全性方面,联合治疗组总体耐受性较好。与常规治疗相比,联合5-HT_{1A}受体部分激动剂后患者的总不良反应和嗜睡、口干发生率增加,但一般均可耐受(仅熊小强等^[20]的研究中治疗组有1例患者因头晕明显,第4周退出试验)。而头晕、便秘、恶心、乏力、头痛、食欲改变这6种不良反应的发生率组间无显著性差异。提示联合5-HT_{1A}受体部分激动剂治疗FD易被患者接受。

综上所述,对于FD患者,在常规抗Hp、抑酸、促胃动力、保护黏膜等治疗的基础上,联合5-HT_{1A}受体部分激动剂可以有效缓解焦虑、抑郁状态,减轻临床症状,明显提高疗效。鉴于现有高质量研究异质性较大,建议今后的临床试验采用大样本、多中心、随机双盲等高质量方法,并采用经过广泛验证的评估量表以减少异质性,为临床用药提供指导。

参考文献:

- [1] SUZUKI H. The application of the Rome IV criteria to functional esophagogastrointestinal disorders in Asia[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2017, 23(3): 325-333.
- [2] 中华医学会儿科学分会消化学组,中国中药协会儿童健康与药物研究专业委员会消化学组,中华儿科杂志编辑委员会.中国儿童功能性消化不良诊断和治疗共识(2022版)[J].*中华儿科杂志*, 2022, 60(8): 751-755.
- [3] 马捷,刘莹,钟来平,等. Jadad量表与Cochrane偏倚风险评估工具在随机对照试验质量评价中的应用与比较[J].*中国口腔颌面外科杂志*, 2012, 10(5): 417-422.
- [4] 李高忠,李付新,王秀莲. 丁螺环酮治疗功能性消化不良自身对照研究[J]. *中国实用医药*, 2023, 18(5): 116-119.
- [5] 李苑林,江勋星,伍清龙. 功能性消化不良加用枸橼酸坦度螺酮治疗对消化道症状的缓解效果[J]. *临床合理用药杂志*, 2022, 15(35): 83-85.
- [6] LIU L, YANG W, LU Y, et al. Clinical efficacy of tandospirone on functional dyspepsia patients with anxiety: a randomized, placebo-controlled study[J]. *Dig Dis Sci*, 2023, 68(2): 521-528.
- [7] TAGHVAEI T, ELYASI F, RAHBAR Z, et al. Effectiveness of buspirone in patients with functional dyspepsia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Middle East J Dig Dis*, 2021, 13(4): 302-313.
- [8] 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.
- [9] 邓倩曦,邹龙. 莫沙必利、舒必利及坦度螺酮联合治疗以腹胀为主躯体化障碍43例疗效观察[J]. *安徽医药*, 2020, 24(3): 576-579.
- [10] ALIANOVA T, SOLOVYOVA G, TARAN A, et al. Efficacy of combined treatment using helicobacter pylori eradication therapy with anxiolytic in comparison with eradication therapy alone in patients with functional dyspepsia: a randomized trial[J]. *Sci Heritage*, 2020, 48(2): 3-5.
- [11] 刘露路,王珏,郑艳,等. 抗焦虑治疗对功能性消化不良患者的疗效研究及机制浅谈[J]. *中国保健营养*, 2019, 29(11): 20-21.
- [12] 程秀英,邱清武,梁敬川,等. 功能性消化不良辅以艾司西酞普兰联合坦度螺酮临床疗效研究[J]. *临床消化病杂志*, 2018, 30(6): 359-361.
- [13] 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.
- [14] CAVIGLIA G, SGUAZZINI C, CISARO F, et al. Gastric emptying and related symptoms in patients treated with buspirone, amitriptyline or clevopride: a "real world" study by 13C-octanoic acid breath test[J]. *Minerva Med*, 2017, 108(6): 489-495.
- [15] 韩东. 西酞普兰联合丁螺环酮治疗功能性消化不良的疗效观察[J]. *医学信息*, 2016, 29(16): 228-229.
- [16] 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.
- [17] 吴天军,彭燕,黄绍军,等. 奥美拉唑联合坦度螺酮治疗上腹痛综合征的临床疗效观察[J]. *泸州医学院学报*, 2012, 35(1): 90-92.
- [18] 丁伟,程非凡. 帕罗西汀、丁螺环酮联合甲钴胺治疗功能性消化不良的疗效观察[J]. *中国临床研究*, 2012, 25(5): 450-451.
- [19] TACK J, JANSSEN P, MASAOKA T, et al. Efficacy of buspirone, a fundus-relaxing drug, in patients with functional dyspepsia[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10(11): 1239-1245.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] MIWA H, NAGAHARA A, TOMINAGA K, et al. Efficacy of the 5-HT_{1A} agonist tandospirone citrate in improving symptoms of patients with functional dyspepsia: a randomized controlled trial[J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(11): 2779-2787.
- [23] 张慧华,邓燕,李中跃. FD发病机制研究进展[J]. *中国实用儿科杂志*, 2019, 34(7): 602-607.
- [24] 南姣芬. FD症状发展与焦虑抑郁交互作用的脑影像学研究[D]. 西安电子科技大学, 2015.
- [25] 张颖,刘海英,孙琳林,等. 精神心理因素干预FD的研究进展[J]. *实用临床医药杂志*, 2022, 26(6): 123-127.
- [26] 马云峰,李身录. 抗焦虑新药——丁螺环酮的临床应用[J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2001, 10(2): 11-13.
- [27] HARADA K, AOTA M, INOUE T, et al. Anxiolytic activity of a

- novel potent serotonin 5-HT_{2C} receptor antagonist FR260010: a comparison with diazepam and buspirone[J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 553(1-3): 171-184.
- [28] OUDENHOVE L V, KINDT S, VOS R, et al. Influence of buspirone on gastric sensorimotor function in man[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 28(11-12): 1326-1333.
- [29] YOUNG Y H, CHOI E J, LEE Y H, et al. The effects of 5-hydroxytryptamine_{1A} receptor agonist, buspirone on the gastric fundus accommodation in an animal model using guinea pigs[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2015, 27(4): 532-541.
- [30] DROSSMAN D A, TACK J, FORD A C, et al. Neuromodulators for functional gastrointestinal disorders (disorders of gut-brain interaction): a Rome foundation working team report[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(4): 1140-1171.
- [31] FORD A C, LUTHRA P, TACK J, et al. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis[J]. *Gut*, 2017, 66(3): 411-420.
- [32] ZHOU W, LI X, HUANG Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of psychotropic drugs for functional dyspepsia in adults: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Medicine*, 2021, 100(20): e26046.
- [33] HOJO M, NAGAHARA A, ASAOKA D, et al. A systematic review of the effectiveness of anti-anxiety and antidepressive agents for functional dyspepsia[J]. *Intern Med*, 2017, 56(23): 3127-3133.
- [34] KULICH K R, MADISCH A, PACINI F, et al. Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) and Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOLRAD) questionnaire in dyspepsia: a six-country study[J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2008, 6: 1-12.
- [35] ADAM B, LIEBREGTS T, SAADAT-GILANI K, et al. Validation of the gastrointestinal symptom score for the assessment of symptoms in patients with functional dyspepsia[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 22(4): 357-363.
- [36] 肖梦丽, 赵迎盼, 应佳珂, 等. 基于功能性胃肠病的量表疗效评价研究进展[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2021, 29(2): 154-160.
- [37] TUNG V S, THONG N V, MAI N T P, et al. Diagnostic value in screening severe depression of the hamilton depression rating scale, hamilton anxiety rating scale, beck depression inventory scale, and zung's self-rating anxiety scale among patients with recurrent depression disorder[J]. *Acta Inform Med*, 2023, 31(4): 249-253.

(2024-09-11 收稿)

(上接第 77 页)

- [26] HUVILA J, TALVE L, CARPEN O, et al. Progesterone receptor negativity is an independent risk factor for relapse in patients with early stage endometrioid endometrial adenocarcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 130(3): 463-469.
- [27] BERCHUCK A, KOHLER M F, MARKS J R, et al. The p53 tumor suppressor gene frequently is altered in gynecologic cancers[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1994, 170(1 Pt 1): 246-252.
- [28] JIKO K, SASANO H, ITO K, et al. Immunohistochemical and in situ hybridization analysis of p53 in human endometrial carcinoma of the uterus[J]. *Anticancer Res*, 1993, 13(2): 305-310.
- [29] AMBROS R A, VIGNA P A, FIGGE J, et al. Observations on tumor and metastatic suppressor gene status in endometrial carcinoma with particular emphasis on p53[J]. *Cancer*, 1994, 73(6): 1686-1692.
- [30] VERMIJ L, LEON-CASTILLO A, SINGH N, et al. p53 immunohistochemistry in endometrial cancer: clinical and molecular correlates in the PORTEC-3 trial[J]. *Mod Pathol*, 2022, 35(10): 1475-1483.
- [31] GRAESSLIN O, CHANTOT-BASTARAUD S, LORENZATO M, et al. Fluorescence in situ hybridization and immunohistochemical analysis of p53 expression in endometrial cancer: prognostic value and relation to ploidy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(2): 484-492.
- [32] CLARKE B A, GILKS C B. Endometrial carcinoma: controversies in histopathological assessment of grade and tumour cell type[J]. *J Clin Pathol*, 2010, 63(5): 410-415.
- [33] KOUNELIS S, KAPRANOS N, KOURI E, et al. Immunohistochemical profile of endometrial adenocarcinoma: a study of 61 cases and review of the literature[J]. *Mod Pathol*, 2000, 13(4): 379-388.
- [34] KOHLER M F, NISHII H, HUMPHREY P A, et al. Mutation of the p53 tumor-suppressor gene is not a feature of endometrial hyperplasias[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1993, 169(3): 690-694.
- [35] SALVESEN H B, IVERSEN O E, AKSLEN L A. Prognostic significance of angiogenesis and Ki-67, p53, and p21 expression: a population-based endometrial carcinoma study[J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(5): 1382-1390.
- [36] CANLORBE G, LAAS E, BENDIFALLAH S, et al. Contribution of immunohistochemical profile in assessing histological grade of endometrial cancer[J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(5): 2191-2198.
- [37] JIANG P, YUAN R. Analysis of factors related to lymph node metastasis in early-stage type 1 endometrial cancer: verifying the clinical value of positive threshold of the immunohistochemical parameter Ki67[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 6319-6328.
- [38] JIANG P, JIA M, HU J, et al. Prognostic value of Ki67 in patients with stage 1-2 endometrial cancer: validation of the cut-off value of Ki67 as a predictive factor[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 10841-10850.
- [39] KITSON S, SIVALINGAM V N, BOLTON J, et al. Ki-67 in endometrial cancer: scoring optimization and prognostic relevance for window studies[J]. *Mod Pathol*, 2017, 30(3): 459-468.
- [40] QIN L. Application value of Ki67 and serum CA125 in the deep myometrial invasion of endometrial adenocarcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 240.
- [41] YAMAUCHI N, SAKAMOTO A, UOZAKI H, et al. Immunohistochemical analysis of endometrial adenocarcinoma for bcl-2 and p53 in relation to expression of sex steroid receptor and proliferative activity[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 1996, 15(3): 202-208.
- [42] FERRANDINA G, RANELLETTI F O, GALLOTTA V, et al. Expression of cyclooxygenase-2 (COX-2), receptors for estrogen (ER), and progesterone (PR), p53, ki67, and neu protein in endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2005, 98(3): 383-389.
- [43] JIA M, JIANG P, HUANG Z, et al. The combined ratio of estrogen, progesterone, Ki-67, and P53 to predict the recurrence of endometrial cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2020, 122(8): 1808-1814.

(2024-07-28 收稿)