

## 【循证医学评价】

## 氟哌噻吨美利曲辛片辅助治疗难治性胃食管反流病的 Meta 分析

邹义龙, 刘尧蓓, 陈苏宁\*

中国医科大学盛京医院中医科, 辽宁 沈阳 110004

**摘要:** 目的 系统评价氟哌噻吨美利曲辛片联合常规药物治疗难治性胃食管反流病 (refractory gastroesophageal reflux disease, RGERD) 的疗效和安全性。方法 采用 Cochrane 系统评价方法, 检索 Pubmed、CNKI、CBM、万方数据库。检索从建库至 2016 年 1 月, 氟哌噻吨美利曲辛片联合常规药物治疗难治性胃食管反流病的随机对照试验 (RCT), 对符合纳入标准的临床实验研究进行质量评价和资料提取后, 采用 RevMan 5.2 进行 Meta 分析。结果 共纳入 9 个研究共计 1 004 例患者, Meta 分析结果显示, 与对照组 (常规药物) 相比, 试验组 (氟哌噻吨美利曲辛片联合常规药物) 对难治性胃食管症状应答更显著 [OR=5.41, 95%CI= (3.20, 9.14),  $P<0.000\ 01$ ], 6 个研究评价了治疗 4 周后的症状缓解有效率, 结果实验组明显优于对照组 [OR=6.18, 95%CI= (2.99, 12.76),  $P<0.000\ 01$ ], 3 个研究评价了治疗 8 周后症状缓解有效率, 结果显示实验组优于对照组 [OR=3.96, 95% CI= (2.18, 7.21),  $P<0.000\ 01$ ], 5 个研究均采用汉密尔顿抑郁量表 (Hamilton Depression Scale, HAMD) 和汉密尔顿焦虑量表 (Hamilton Anxiety Scale, HAMA) 评价治疗期末抑郁和焦虑的改善, Meta 分析结果显示, 实验组对抑郁和焦虑的改善程度均优于对照组, 差异有统计学意义 (HAMD:SMD=-2.04, 95%CI= (-2.98, -1.11),  $P<0.000\ 1$ ; HAMA:SMD=-1.23, 95%CI= (-1.47, -1.00),  $P<0.000\ 01$ ); 5 个试验报道了治疗过程中的不良反应, 分析结果显示, 2 组差异无统计学意义 (OR=1.65, 95%CI= (0.76, 3.59),  $P=0.21$ ), 且症状均较轻微, 可耐受。结论 分析结果显示, 氟哌噻吨美利曲辛片联合常规药物治疗难治性胃食管反流病相对常规药物疗效更显著, 且不良反应无明显差异, 但该结论仍需大规模多中心研究进一步证实。

**关键词:** 胃食管反流; 难治性; 氟哌噻吨美利曲辛片; Meta 分析

中图分类号: R975 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2016)05-0851-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.05.031

## Meta-analysis on treatment of refractory gastroesophageal reflux disease by flupentixol melitrace combined with conventional medicinal therapy

ZOU Yi-long, LIU Yao-bei, CHEN Su-ning

Department of Traditional Chinese Medicine, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China

**Abstract: Objective** To evaluate the effectiveness and safety of flupentixol melitrace combined with conventional medicinal therapy for treating refractory gastroesophageal reflux disease (RGERD). **Methods** The Cochrane systematic review method was adopted to retrieve PubMed, CNKI, CBM, and Wanfang (from their inception to January 2016) for randomized controlled trials (RCTs) of flupentixol melitrace combined with conventional medicinal therapy in treating RGERD. After the quality evaluation and data extraction, the clinical studies according with inclusive criteria were performed the Meta-analysis by RevMan 5.2 software. **Results** Nine RCTs involving 1004 patients were ultimately identified. The results of Meta-analyses showed that compared with control group (conventional medicinal therapy), the experimental group (flupentixol melitrace combined with conventional medicinal therapy) for RGERD symptom was more significant (OR = 5.41, 95% CI = (3.20, 9.14),  $P < 0.000\ 01$ ); Six RCTs studies evaluated the clinical symptom remission rate after 4 weeks treatment, Meta-analysis showed that experimental group significantly improved the response rate compared with control group (OR = 6.18, 95% CI = (2.99, 12.76),  $P < 0.000\ 01$ ), Three RCTs studies evaluated the clinical symptom remission rate after 8 weeks treatment, also experimental group was significantly better than control group (OR =

收稿日期: 2016-02-24

作者简介: 邹义龙 (1987—), 在读硕士研究生, 研究方向为中西医结合消化方向。Tel: 15734027569 E-mail: zouyilonguu@163.com

\*通信作者 陈苏宁, E-mail: chensn@sj-hospital.org;

3.96, 95% CI = (2.18, 7.21),  $P < 0.000\ 01$ ), five RCTs studies evaluated the improvement of depression and anxiety at the end of the treatment period by Hamilton Depression Scale (HAMD) and Hamilton Anxiety Scale (HAMA), Meta-analysis showed that the experimental group were better than the control group, the difference was statistically significant (HAMD:SMD =  $-2.04$ , 95%CI =  $(-2.98, -1.11)$ ,  $P < 0.0001$ ; HAMA:SMD =  $-1.23$ , 95%CI =  $(-1.47, 1.00)$ ,  $P < 0.000\ 01$ ), five RCTs studies reported the adverse effects in the course of treatment, the results shows that there is no statistical difference (OR = 1.09, 95%CI = 0.46, 2.61,  $P = 0.84$ ), and these symptoms are milder and tolerable. **Conclusion** The results of meta-analyses indicate that flupentixol melitrace combined with conventional medicinal therapy is more effective than conventional medicinal therapy in treating RGERD, and there is no difference in the adverse effects between two groups. Large scale and multiple center studies are required to validate those conclusions.

**Key words:** gastroesophageal reflux disease; refractory ; flupentixol melitrace; Meta- analysis

胃食管反流病 (gastroesophageal reflux disease, GERD) 是指胃内容物反流引起的一系列症状和 (或) 并发症的一种状态。其症状主要包括典型的反流烧心、上腹痛、上腹烧灼感、暖气, 排除心脏因素以外的胸痛及食管外症状, 包括咳嗽、咽喉症状、哮喘和牙蚀症等<sup>[1]</sup>。有研究显示, 若以每周至少发作 1 次烧心或反酸为诊断标准, 西方国家胃食管反流患病率为 0%~20%<sup>[2]</sup>, 在亚洲大部分地区 GERD 患病率为 2.5%~7.1%, 近年来呈上升趋势<sup>[3]</sup>。改变生活习惯、药物治疗、手术治疗、内镜治疗、针灸及心理治疗为胃食管反流病的主要途径。

20 世纪 80 年代, 质子泵抑制剂 (PPI) 的应用给 GERD 的治疗带来了突破性的进展, 但随着 PPI 应用的日益广泛和深入, 约有 40% 患者对日一次标准剂量的 PPI 治疗症状只有部分缓解或是完全没有缓解<sup>[4-6]</sup>, 难治性胃食管反流病 (refractory gastroesophageal reflux disease, RGERD) 因此而生。对于 RGERD, 目前国际上还没有统一认识, 部分学者认为, GERD 患者接受 PPI 治疗, 日一次, 未显效的, 可称为 RGERD<sup>[7]</sup>。另有学者将患者接受日两次标准剂量 PPI 治疗后仍有 GERD 症状的称为 RGERD<sup>[8]</sup>。Sifrim 和 Zerbib<sup>[9]</sup>则认为, 在患者接受双倍剂量 PPI 治疗至少 12 周后, 烧心和 (或) 反流症状仍未缓解者为 RGERD。2014 年中华医学会消化病学分会发布的最新“中国胃食管反流病专家共识意见”提出, RGERD 可认为采用双倍剂量的 PPI 治疗 8~12 周后烧心和 (或) 反流等症状无明显改善。王高峰等<sup>[10]</sup>临床上收集难治性胃食管反流病患者 88 例, 59 例合并心理疾患 (包括焦虑和抑郁), 且有抑郁、焦虑的 GERD 患者对 PPI 的治疗反应差<sup>[11]</sup>, RGERD 患者易合并心理疾病, 如抑郁症<sup>[12]</sup>。三环类抗抑郁药常用于调节功能性烧心、食管高敏感性以及内脏疼痛<sup>[13-14]</sup>, 其有效性亦被 Prakash 等<sup>[15]</sup>的临床实验研究所证实。

近年来, 较多的临床工作者将氟哌噻吨美利曲辛片 (flupentixol melitrace) 用于治疗 RGERD, 但其疗效缺乏循证医学证据, 本研究采用 Cochrane 系统评价方法, 对于 RGERD 临床随机对照试验进行系统评价, 为其疗效和安全性提供可靠的循证医学证据。

## 1 材料和方法

### 1.1 纳入标准

①研究类型: 随机对照试验 (randomized controlled trials, RCT), 无论是否用盲法; 语种为中英文; ②研究对象: 临床确诊为 RGERD 的患者, 即常规 PPI 治疗 4 周及以上 (症状未缓解) 的患者, 年龄、性别不限; ③干预措施: 实验组为氟哌噻吨美利曲辛片+常规治疗, 对照组为常规治疗; ④结局测量指标: 治疗后症状评分、抑郁量表及焦虑量表; ⑤组间基线均衡性好, 两者可比性强; ⑥文献所报道数据准确、完整。

### 1.2 排除标准

①内容为非临床治疗性研究的文献; ②非随机对照临床研究; ③重复发表的文献, 仅取 1 篇, 其余排除。

### 1.3 检索方法

计算机检索 PubMed、中国生物医学文献数据库、CNKI、万方数据库, 英文检索词为 “gastroesophageal reflux disease” “proton pump inhibitors resistance” “proton pump inhibitors refractory” “Flupentixol melitrace” “deanxit” “randomized controlled trial”, 中文检索词 “胃食管反流病” “反流性食管炎” “难治性” “质子泵抑制剂抵抗” “氟哌噻吨美利曲辛片” “黛力新”。手工检索建库至 2016 年 1 月的相关资料及论文参考文献目录。

### 1.4 资料提取

由两名研究员独立的进行文献检索、文献删选、数据提取, 资料提取过程中互相交叉核对, 如有分

歧, 通过讨论或由第3位研究者协助解决。

### 1.5 方法学质量评价

所有纳入文献方法学质量评价按照 Cochrane Reviewers' Handbook 5.1 推荐的标准执行, 包括随机方法、分配隐藏、盲法、失访偏倚、选择性报告结果偏倚及其他偏倚。

### 1.6 统计分析方法

本 Meta 分析采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.2 统计软件。分类资料用相对危险度(odds ratio, OR) 作为疗效效应量, 计量资料采用标准化均数差 (standard mean difference, SMD) 作为疗效效应量, 二者均以 95% 可信区间 (confidence interval, CI) 表示。对各研究先进行异质性检验, 当组内各研究间无异质性时 ( $P \geq 0.10, I^2 \leq 50\%$ ), 采用固定效应模型合并效应量做 Meta 分析; 当组内各研究间存在异质性时 ( $P \leq 0.10, I^2 \geq 50\%$ ), 采用随机效应模型进行分析。根据纳入研究的疗程及结局评价指标等影响临床异质性因素, 按照临床同

质性和方法学同质性对各研究进行亚组分析。对于纳入文献可能产生的偏倚, 采用漏斗图进行评定。

## 2 结果

### 2.1 纳入研究特征

共检索出相关文献 544 篇, 阅读摘要排除 532 篇, 全文阅读排除 3 篇, 最终纳入 9 个试验<sup>[16-24]</sup>, 包括 1 004 例患者, 其中实验组 505 例, 对照组 499 例。所有研究均为 RCT。纳入文献的基本情况 & 质量评价见表 1。

### 2.2 纳入研究质量评价

纳入的 9 篇研究均未提及分配隐藏, 虽均是随机方法, 但仅 1 项研究<sup>[23]</sup>说明具体的随机分组方法, 其余研究均不清楚。有 2 项研究<sup>[21,24]</sup>对患者采用双盲法, 其余研究均未描述盲法。在不完整资料偏倚方面, 有 4 项研究<sup>[17,18,22,24]</sup>存在失访或退出现象, 仅 1 项研究<sup>[24]</sup>进行了意向治疗分析。所有研究均不清楚有没有选择性报告偏倚, 也不清楚是否有其他潜在影响真实性的因素。基本评价结果见表 2。

表 1 纳入文献基本情况

Table 1 Basic information of included literature

研究文献	干预措施		疗程/周	结局指标	基线
	实验组 (例数)	对照组 (例数)			
马彩虹2015 <sup>[16]</sup>	A+B+E(44)	B+E(45)	4	①②③	相似
杨德生2013 <sup>[17]</sup>	A+C+D+E(70)	C+D+E(70)	4	①②③⑧	相似
刘敏2014 <sup>[18]</sup>	A+B+E(41)	B+E(41)	8	①⑤⑥⑧	相似
王文林2015 <sup>[19]</sup>	A+B+E(84)	B+E(84)	4	①②③	相似
尹小宁2011 <sup>[20]</sup>	A+B+F(50)	B+F(50)	4	①⑤⑥	相似
李军华2014 <sup>[21]</sup>	A+D+E+G(45)	D+E+G(45)	4	①②③⑧	相似
王亚洲2013 <sup>[22]</sup>	A+D(46)	D(46)	8	④	相似
钱燎2015 <sup>[23]</sup>	A+D+K(60)	D+K(60)	8	①②③⑧	相似
聂颖2014 <sup>[24]</sup>	A+B(65)	B(58)	4	①⑦⑧	相似

A-氟哌噻吨美利曲辛; B-埃索美拉唑; C-泮托拉唑; D-雷贝拉唑; E-莫沙必利; F-伊托必利; G-铝碳酸镁片; K-吗丁啉; ①-反流性疾病问卷 (RDQ, 耐信量表); ②-汉密尔顿抑郁量表 (HAMD); ③-汉密尔顿焦虑量表 (HAMA); ④-胃食管反流症状问卷 (GERDQ); ⑤-Zung 抑郁自评量表 (self-rating depress scale, SDS); ⑥-Zung 焦虑自评量表 (self-rating anxiety scale, SAS); ⑦-医院焦虑抑郁量表 (hospital anxiety and depression scale, HADS); ⑧-不良反应。

表 2 纳入文献质量评价表

Table 2 Quality evaluation table of included literature

纳入文献	随机方法	分配隐藏	选用盲法	失访或退出	选择性报告偏倚	其他偏倚
马彩虹2015	是	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚
杨德生2013	是	不清楚	不清楚	叙及	不清楚	不清楚
刘敏2014	是	不清楚	不清楚	叙及	不清楚	不清楚
王文林2015	是	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚
尹小宁2011	是	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚
李军华2014	是	不清楚	是	不清楚	不清楚	不清楚
王亚洲2013	是	不清楚	不清楚	叙及	不清楚	不清楚
钱燎2015	是	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚
聂颖2014	是	不清楚	是	叙及	不清楚	不清楚

### 2.3 疗效评价

症状缓解有效率：9 个研究<sup>[16-24]</sup>均报告了氟哌噻吨美利曲辛片辅助治疗 RGERD 患者情况，共 1 004 例患者，治疗期为 4~8 周，研究间存在统计学异质性 ( $P=0.02$ ,  $I^2=58%$ )，采用随机效应模型。Meta 分析结果显示，氟哌噻吨美利曲辛片辅助治疗 RGERD 患者的总有效率 [OR = 5.41, 95%CI = (3.20, 9.14),  $P<0.000 01$ ] 显著高于不联合氟哌噻吨美利曲辛片实验组 (图 1)，提示氟哌噻吨美利曲辛片，能有效缓解 RGERD 患者总体症状。漏斗图分析提示结果存在发表偏移。

这 9 个研究中，有 6 个研究<sup>[16,17,19-21,24]</sup>的治疗期为 4 周，其余 3 个研究<sup>[18,22,23]</sup>的治疗期为 8 周，针对治疗期的不同，对总体症状缓解的亚组分析，前者存在统计学异质性 ( $P=0.007$ ,  $I^2=69%$ )，采用随机效应模型，Meta 分析示，实验组有效率高于对照组，差异有统计学意义 [OR = 6.18, 95%CI = (2.99, 12.76),  $P<0.000 01$ ] (图 2)，漏斗图分析提示结果存在发表偏移。在这 6 个研究者其中 1 项研究<sup>[24]</sup>用药没有使用促进胃肠动力药物，在剔除此项研究后剩余 5 个研究不存在异质性，差异仍有统计学意义 [OR = 4.24, 95%CI = (2.77, 6.50),  $P<0.000 01$ ]。其余 3 个研究不存在统计学异质性 ( $P=0.46$ ,  $I^2=0%$ )，采用固定效应模型，Meta 分析示，氟哌噻吨美利曲辛片辅助治疗 8 周总有效率优于对照组，差异有统计学意义 [OR = 3.96, 95%CI = (2.18, 7.21),  $P<0.000 01$ ] (图 3)，漏斗图分析提示结果不存在明显发表偏移。总之，常规疗法联合氟哌噻吨美利曲辛片治疗 4 周及 8 周，均能有效缓解 RGERD 总体症状。

5 个研究<sup>[16,17,19,21,23]</sup>采用 HAMD 量表评价治疗

前后抑郁的改善情况，各研究之间存在异质性差异 ( $P<0.000 01$ ,  $I^2=95%$ )，因此本研究应用随机效应对效应量进行合并分析，分析结果显示，差异有统计学意义 [SMD = -2.04, 95%CI = (-2.98, -1.11),  $P<0.000 1$ ] (图 4)。这 5 个实验同样采用 HAMA 量表评价治疗前后焦虑的改善情况，最终分析示差异有统计学意义 [SMD = -1.82, 95%CI = (-2.63, -1.01),  $P<0.000 1$ ] (图 5)。Meta 分析提示氟哌噻吨美利曲辛片辅助治疗 RGERD 能显著改善患者焦虑及抑郁的情绪。漏斗图分析提示结果均存在发表偏移。这 5 个研究中，有 3 个研究<sup>[16, 19, 21]</sup>的 HAMD、HAMA 量表版本及诊断评分标准相同 (HAMD17 项版本，HAMD 评分 >12 分为抑郁症状，HAMA 评分 >10 分为焦虑症状)，对此 3 个研究进行亚组分析，采用 HAMD 量表各研究之间没有异质性 ( $P<0.84$ ,  $I^2=0%$ )，治疗前后差异有统计学意义 [SMD = -1.22, 95%CI = (-1.45, -0.99),  $P<0.000 01$ ]；采用 HAMA 量表各研究之间存在异质性 ( $P<0.17$ ,  $I^2=43%$ )，异质性可以忽略，治疗前后差异有统计学意义 [SMD = -1.23, 95%CI = (-1.47, -1.00),  $P<0.000 01$ ]。漏斗图分析结果提示均不存在明显发表偏移。

### 2.4 安全性评价

5 个研究<sup>[17,18,21,23,24]</sup>报道了不良反应事件发生，纳入研究间无统计学差异 ( $P=0.37$ ,  $I^2=6%$ )，采用固定效应模型，Meta 分析结果提示黛力新治疗后不增加不良反应发生率 [OR = 1.65, 95%CI = (0.76, 3.59),  $P=0.21$ ] (图 6)。研究报告的不良反应包括轻度腹胀腹泻、恶心呕吐、头晕、失眠、便秘。但这些不良反应患者均可耐受，未影响治疗。漏斗图分析提示结果不存在明显发表偏移。

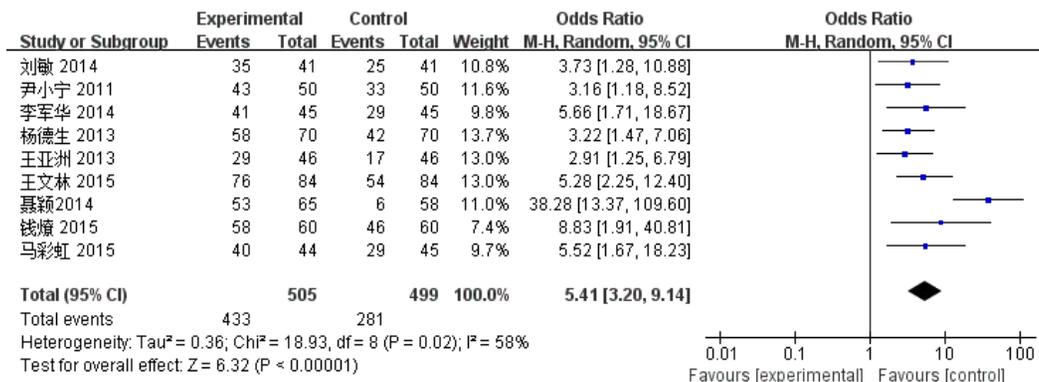


图 1 氟哌噻吨美利曲辛片辅助治疗 RGERD 患者总有效率的 Meta 分析

Fig. 1 Meta-analysis of total efficiency of Flupentixol and Melitracen Tablets in adjuvant treatment of RGERD

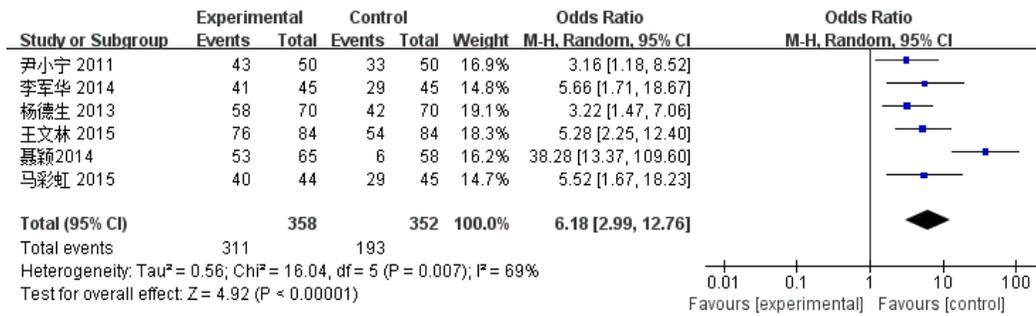


图 2 氟哌噻吨美利曲辛片辅助治疗 RGERD 4 周总有效率的 Meta 分析

Fig. 2 Meta-analysis of total efficiency of Flupentixol and Melitracen Tablets in adjuvant treatment of RGERD for four weeks

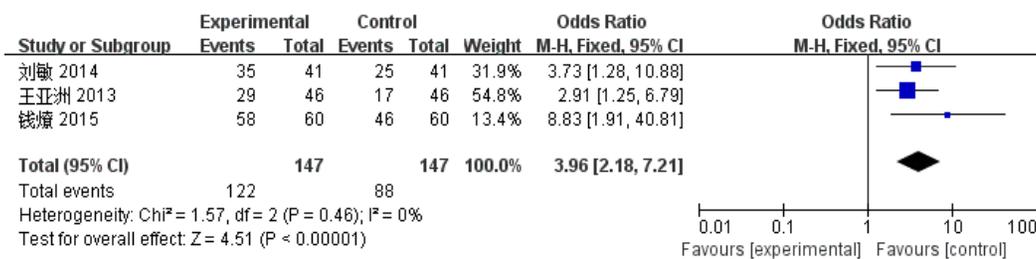


图 3 氟哌噻吨美利曲辛片辅助治疗 RGERD 8 周总有效率的 Meta 分析

Fig. 3 Meta-analysis of total efficiency of Flupentixol and Melitracen Tablets in adjuvant treatment of RGERD for eight weeks

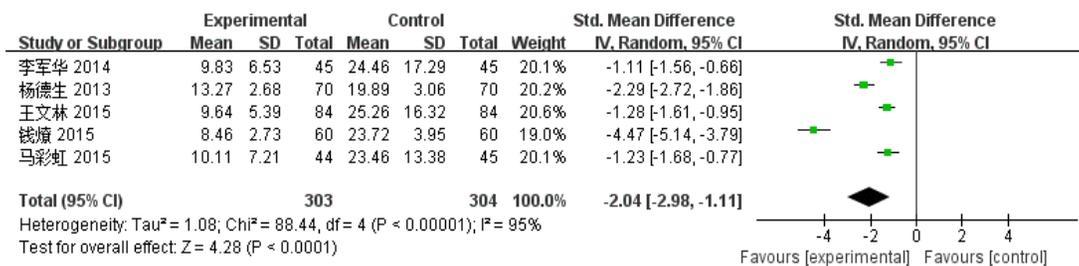


图 4 采用 HAMD 量表评价治疗 RGERD 前后抑郁改善情况 Meta 分析

Fig. 4 Meta-analysis of using HAMD scale to evaluate improvement of depression before and after treatment of RGERD

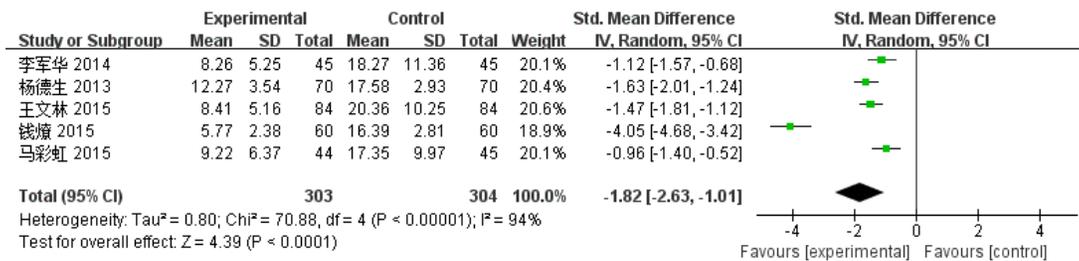


图 5 采用 HAMA 量表评价治疗 RGERD 前后焦虑的改善情况 Meta 分析

Fig. 5 Meta-analysis of using HAMA scale to evaluate improvement of anxious before and after treatment of RGERD

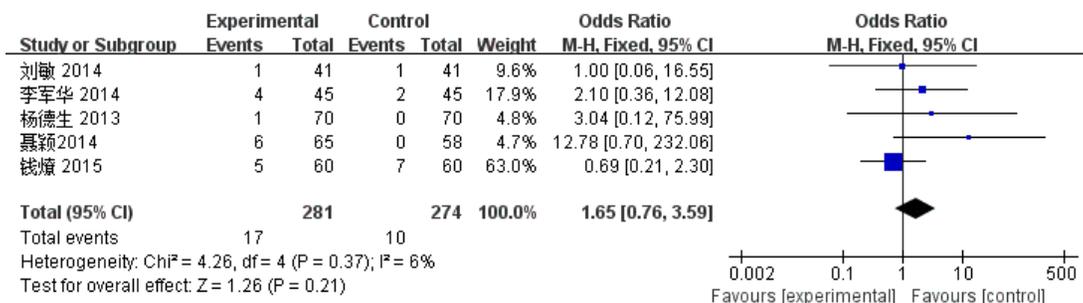


图 6 氟哌噻吨美利曲辛片辅助治疗 RGERD 发生不良反应的 Meta 分析

Fig. 6 Meta-analysis of adverse reaction in adjuvant treatment of RGERD of Flupentixol and Melitracen Tablets

### 3 讨论

近年来研究表明, 所有 GERD 患者中难治性食管反流病占 70%, 然而简单的增加 PPI 治疗剂量对改善患者的症状并没有有效的临床试验数据<sup>[25]</sup>, 这与国内的研究结果一致。Rubenstein<sup>[26]</sup>研究发现, 大多数 RGERD 患者都合并有心理障碍, 所以对此类患者进行心理方面的评估及治疗是有价值的。小剂量的氟哌噻吨和美利曲辛合剂, 能有效增加突触间隙多巴胺、去甲肾上腺素及 5-羟色胺等多种神经递质的含量, 调整中枢神经系统功能和改善食管下括约肌功能障碍, 从而起到治疗 RGERD 的作用。

本研究共纳入 9 个氟哌噻吨美利曲辛片治疗难治性胃食管反流病的随机对照试验, 所有纳入研究的实验组均为氟哌噻吨美利曲辛片联合常规药物治疗, 对照组均为常规治疗。Meta 分析结果显示, 氟哌噻吨美利曲辛片联合常规药物治疗对改善难治性胃食管反流病的症状和焦虑抑郁状况疗效更为显著, 亚组分析提示治疗 4 周和 8 周均显示联合用药对症状缓解的优越性。在对纳入研究的总有效率、治疗 4 周后有效率及焦虑抑郁状况改善的 Meta 分析时发现存在异质性, 究其原因是多方面的, 包括纳入研究量表版本、量表评价标准、药物用量及种类、随访时间不一致有关, 还与各研究的被研究对象及统计分析方法存在差异有关, 这些因素都可导致异质性的发生。进一步对实验用药安全性方面进行评价, 发现两组安全性差异无统计学意义, 且发生的不良反应均较轻且患者可耐受。

综上所述, 从有效性和安全性两个方面综合来看, 氟哌噻吨美利曲辛片联合常规治疗比常规治疗 RGERD 更优, 虽纳入研究中均未报到严重的不良反应, 且均能耐受, 但同时仍需注意氟哌噻吨美利曲辛片所导致的不良反应。胃食管反流具有治疗周

期长, 易复发的特点, 联合用药 4 周与 8 周后是否存在差异, 停药后患者症状复发情况是否存在区别, 有必要结合其他治疗指标如费用-效益、生活质量等进行长期随访研究。由于纳入文献均为国内文献, 文献质量等级不高, 文献样本数量较少, 且很多文献未描述随机方法和盲法, 因此本 Meta 分析结果有一定局限性, 对纳入文献进行发表偏倚评价, 结果显示存在发表偏倚, 可能有些阴性的结果由于一些原因未能公开发表, 导致系统评价会夸大氟哌噻吨美利曲辛片辅助治疗 RGERD 的效果。总之, 对于氟哌噻吨美利曲辛片辅助治疗 RGERD 的确切疗效仍需大样本、多中心、高质量的随机对照试验证据进一步验证。

### 参考文献

- [1] 陈旻湖, 侯晓华, 肖英莲, 等. 2014 年中国胃食管反流病专家共识意见 [J]. 胃肠病学, 2015, 03: 155-168.
- [2] Dent J, El-Serag H B, Wallander M A, et al. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review [J]. Gut, 2005, 54: 710-717.
- [3] Wu J C. Gastroesophageal reflux disease: an Asian perspective [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2008, 23: 1785-1793.
- [4] Inadomi J M, McIntyre L, Bernard L, et al. Step-down from multiple to single-dose proton pump inhibitors (PPIs): a prospective study of patients with heartburn or regurgitation completely relieved with PPIs [J]. Am J Gastroenterol, 2003, 98: 1940-1944.
- [5] The Gallup Organization. The 2000 Gallup study of consumers' use of stomach relief [M]. Princeton: Gallup Organization, 2000.
- [6] Crawley J A, Schmitt C M. How satisfied are chronic heartburn sufferers with their prescription medications? Results of the patient unmet needs study [J]. J Outcomes Manag, 2000, 7: 29-34.

- [7] Woodland P, Sifrim D. Management of gastro-oesophageal reflux disease symptoms that do not respond to proton pump inhibitors [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2013, 29: 431-436.
- [8] Martinez S D, Malagon I B, Garewal H S, et al. Nonerosive reflux disease (NERD) - acid reflux and symptom patterns [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 17: 537-545.
- [9] Sifrim D, Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors [J]. *Gut*, 2012, 61: 1340-1354.
- [10] 王高峰, 程艳梅, 曹会杰, 等. 88例难治性胃食管反流病心理疾患观察[A]. 中华中医药学会脾胃病分会. 中华中医药学会脾胃病分会第二十三次全国脾胃病学术交流会论文汇编[C]. 中华中医药学会脾胃病分会, 2011: 2.
- [11] 张 晓, 刘海峰, 王伟岸. 质子泵抑制剂难治的胃食管反流病的流行病学特征 [J]. *武警医学*, 2015, 26(4): 376-378.
- [12] Nojkov B, Rubenstein J H, Adlis S A, et al. The influence of comorbid IBS and psychological distress on outcomes and quality of life following PPI therapy in patients with gastro-oesophageal reflux disease [J]. *Aliment Pharmacol Therapeutics*, 2008, 27(6): 473-482.
- [13] Locke G R 3rd, Horwhat J, Mashimo H, et al. Endotherapy for and tailored approaches to treating GERD, and refractory GERD [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2013, 1300: 166-186.
- [14] Nguyen T M, Eslick G D. Systematic review: the treatment of non-cardiac chest pain with antidepressants [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 35: 493-500.
- [15] Prakash C, Clouse R E. Long-term outcome from tricyclic antidepressant treatment of functional chest pain [J]. *Dig Dis Sci*, 1999, 44(12): 2373-2379.
- [16] 马彩虹. 黛力新在难治性胃食管反流病治疗中的临床价值 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2015, 23(5): 371.
- [17] 杨德生, 索智敏, 李福春, 等. 氟哌噻吨美利曲辛辅助治疗伴有焦虑抑郁的难治性胃食管反流病 140例疗效观察 [J]. *中华消化杂志*, 2013, 33(7): 476-478.
- [18] 刘 敏, 李建生. 黛力新联合埃索美拉唑、莫沙必利治疗难治性胃食管反流病的疗效观察 [D]. 郑州: 郑州大学. 2014.
- [19] 王文林. 黛力新治疗难治性胃食管反流病疗效观察 [J]. *延边医学*, 2015(7): 004-005.
- [20] 尹小宁, 姜春萌. 黛力新联合埃索美拉唑、伊托必利治疗老年 RGERD 的临床疗效观察 [D]. 大连: 大连医科大学. 2011.
- [21] 李军华, 周 薇. 黛力新辅助治疗难治性胃食管反流病疗效观察 [J]. *内科急危重症杂志*, 2014, 20(4): 246-247, 272.
- [22] 王亚洲, 高会军, 杨新民, 等. 抗焦虑抑郁药物对难治性胃食管反流病辅助治疗作用的临床研究 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2013, 16(22): 42-43.
- [23] 钱 燎. 黛力新辅助治疗 60例难治性胃食管反流病的临床效果 [J]. *现代消化及介入诊疗*, 2015, 20(2): 134-136.
- [24] 聂 颖, 古 赛. 抗焦虑抑郁药联合质子泵抑制剂治疗难治性反流性食管炎的疗效观察 [J]. *中国药房*, 2014, 25(10): 910-912.
- [25] Kahrilas P J, Shaheen N J, Vaezi M F, et al. American gastroenterological association medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease [J]. *Gastroenterology*, 2008, 135: 1383-1391, 1391.e1-5.
- [26] Rubenstein J H, Nojkov B, Korsnes S, et al. Oesophageal hypersensitivity is associated with features of psychiatric disorders and the irritable bowel syndrome [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 26: 443-452.