

## 质子泵抑制剂治疗功能性消化不良的 Meta-分析

魏玉娜<sup>1</sup>, 户光<sup>1</sup>, 孙丹丹<sup>1</sup>, 付书文<sup>1</sup>, 曾明<sup>2\*</sup>

1. 中公网医疗信息技术有限公司, 北京 100028

2. 陆军总医院 药理科, 北京 100700

**摘要:**目的 系统评价质子泵抑制剂(PPI)治疗功能性消化不良的临床疗效和安全性。方法 计算机检索 Pubmed、Embase、Central、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)和万方数据库, 收集 PPI 治疗功能性消化不良的随机对照试验(RCT), 检索时限均从建库至2017年9月30日, 并同时追溯纳入研究的参考文献。由两名研究者根据纳入和排除标准独立进行文献筛选、资料提取、质量评价并交叉核对后, 采用 RevMan 5.3 和 R 软件进行 Meta-分析。结果 最终纳入 15 个 RCTs, 共 6 350 例患者(试验组 4 266 例, 对照组 2 084 例)。Meta-分析结果显示: PPI 与安慰剂组相比, 在综合疗效[RR=1.27, 95%CI (1.12, 1.44), P=0.000 2]和整体症状完全缓解[RR=1.42, 95%CI (1.13, 1.80), P=0.003]方面, 两组差异有统计学意义, 而在不良反应发生率[RR=1.18, 95%CI (0.97, 1.43), P=0.09]方面, 差异无统计学意义。而 PPI 对亚洲国家功能性消化不良患者未显示出优势[RR=1.26, 95%CI (0.80, 1.97), P=0.32]。结论 PPI 能提高功能性消化不良的综合疗效和整体症状完全缓解率, 与安慰剂比较安全性相当。受纳入研究样本量和质量的限制, PPI 对亚洲国家功能性消化不良患者的疗效有待大样本、高质量的 RCT 进一步验证。

**关键词:** 质子泵抑制剂; 功能性消化不良; 系统评价; Meta-分析; 随机对照试验

中图分类号: R917 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2018) 07-1330-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.07.034

## Meta-analysis of proton pump inhibitors for functional dyspepsia

WEI Yuna<sup>1</sup>, HU Guang<sup>1</sup>, SUN Dandan<sup>1</sup>, FU Shuwen<sup>1</sup>, ZENG Ming<sup>2</sup>

1. CIS Technology Service Co., Ltd., Beijing 100028, China

2. Department of Pharmacology, PLA Army General Hospital, Beijing 100700, China

**Abstract: Objective** To systematically evaluate the effectiveness and safety of proton pump inhibitors (PPI) in patients with functional dyspepsia. **Methods** Relevant randomized controlled trials (RCTs) on PPI compared with placebo for functional dyspepsia were searched in Pubmed, Embase, CENTRAL, CBM, CNKI, and WanFang Data from their establishment date to September 30th 2017. Relevant references were searched manually at the same time. Two reviewers independently screened literatures, extracted data, evaluated quality, and cross checked according to strict inclusive and exclusive criteria. Meta-analysis was conducted using RevMan 5.3 and R software. **Results** A total of 15 RCTs involving 6 350 patients were included (4 266 patients in experimental group, 2 084 patients in control group). The results of meta-analysis showed that the comprehensive effect of PPI was superior to placebo [RR = 1.27, 95%CI(1.12, 1.44), P = 0.000 2]. Complete relief rate of overall symptoms was superior to placebo [RR = 1.42, 95%CI(1.13, 1.80), P = 0.003]. The incidence of adverse events of PPI was not superior to placebo, with no significant difference [RR = 1.18, 95%CI(0.97, 1.43), P = 0.09]. The effect on Asian patients of PPI was similar to placebo [RR = 1.26, 95%CI(0.80, 1.97), P = 0.32]. **Conclusion** PPI is superior in comprehensive efficacy and overall symptom relief. PPI is similar in side effects to placebo. Because of the limited sample size and quality of literature, the efficacy of PPI in treating FD of Asian remains to be determined.

**Key words:** proton pump inhibitors; functional dyspepsia; systematic review; Meta-analysis; randomized controlled trials

功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD) 胀、早饱、上腹痛或上腹烧灼感症状, 且无任何能解释这些症状的器质性、系统性或代谢性疾病<sup>[1]</sup>。系存在一种或多种源于胃十二指肠区域的餐后饱

收稿日期: 2017-10-28

第一作者: 魏玉娜, 女, 执业药师, 硕士, 研究方向为临床药学及循证医学。Tel: (010)57825290 E-mail: weiyuna0914@163.com

\*通信作者: 曾明, 男, 主任药师, 博士, 研究方向为医院药学和合理用药。Tel: (010)66721899 E-mail: cute\_z@126.com

FD 的发病机制复杂,胃酸过多或胃十二指肠对酸敏感性升高可能是诱发 FD 的因素<sup>[2-3]</sup>。在目前情况下,酸抑制剂在 FD 的经验性治疗中起重要作用。

目前,常用于治疗 FD 的抑酸剂包括 H<sub>2</sub>受体拮抗剂(H<sub>2</sub>RA)和质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI),常用的 PPI 制剂有奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑和埃索美拉唑等,用于治疗非进餐相关性消化不良中以上腹痛、灼烧感为主要表现者,标准剂量 PPI 即可取得较好疗效<sup>[4]</sup>。罗马 III 标准推荐对于较顽固的病例可以采用高剂量的经验性治疗。虽然已有 PPI 治疗功能性消化不良的系统评价,显示 PPI 能够提高 FD 患者的整体疗效<sup>[5]</sup>。但纳入的文献数量较少,缺少罗马 III 诊断标准的 RCT,且受试者多为西方欧美国家的患者。新完成的 6 个相关 RCT<sup>[6-11]</sup>中,4 个研究符合罗马 III 标准<sup>[6-9]</sup>,受试者均为亚洲人群。一项研究结果表明,PPI 对亚洲 FD 患者的疗效与安慰剂无差异<sup>[12]</sup>,而其他研究结果与之相反<sup>[8-9]</sup>,PPI 对 FD 患者及亚洲患者的疗效如何有待研究证实。随着 PPI 广泛、大量使用,新的严重不良反应逐步被发现<sup>[13]</sup>。本文系统评价 PPI 对 FD 患者的临床疗效和安全性,为临床治疗提供循证依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

**1.1.1 研究类型** 临床随机对照试验(RCT),文种不限。

**1.1.2 研究对象** 年龄≥18岁,性别不限,被诊断为 FD 的患者。诊断标准符合罗马 II、罗马 III 或其他标准。

**1.1.3 干预措施** 试验组采用 PPI 治疗,对照组采用安慰剂治疗,给药剂量、疗程不限。

**1.1.4 结局指标** ①综合疗效:纳入研究中主要结局指标为整体或单个症状消失/完全缓解/充分缓解/充分控制/缓解、无需进一步治疗及胃肠道症状评定量表(GSRS)评分改善等;②整体症状的完全缓解率:采用 Likert 量表、整体症状量表(GOS)或其他标准对整体症状进行评分,结局为症状完全消失;③不良反应发生率。

**1.1.5 排除标准** 结局指标不符的 RCT;数据有误、数据不完整、无法获得全文且摘要无详细数据的文献;重复发表的文献。

### 1.2 检索策略

由 2 名评价员独立检索 Pubmed、Embase、

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)和万方数据库,检索时限从建库至 2017 年 9 月 30 日。英文检索词包括 dyspepsia、functional dyspepsia、non ulcer dyspepsia、Proton Pump Inhibitors、PPI、randomized controlled trial、controlled clinical trial 等;中文检索词包括消化不良、消化障碍、功能性消化不良、非溃疡性消化不良、质子泵抑制剂、拉唑、随机对照试验、临床对照试验。同时,追溯纳入文献的参考文献。

### 1.3 文献筛选及资料提取

由 2 名评价员独立筛选文献和提取资料,并交叉核对,如遇分歧则讨论解决或由第三方协助裁定。提取内容包括:第一作者、题目、发表时间、试验开展地区、诊断标准、样本量、干预措施、性别年龄、幽门螺旋杆菌(Hp)感染情况、结局指标、研究结果、偏倚风险评估的关键要素等。

### 1.4 质量评价

由 2 名评价员对纳入的研究按照 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 版偏倚风险评估标准<sup>[14]</sup>独立进行质量评价,评价条目包括:随机序列生成(选择偏倚)、分配隐藏(选择偏倚)、对受试者、试验人员施盲(实施偏倚)、对结局评估员施盲(测量偏倚)、结局数据不完整(随访偏倚)、选择性报告(报告偏倚)、其他偏倚等,如有分歧则讨论解决,必要时与第三方协商决定。

### 1.5 统计分析

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 和 R 软件进行 Meta-分析。计数资料采用相对危险度(RR)及 95%CI 表示。有关疗效的结局指标采用意向性分析原则。纳入研究的异质性采用  $\chi^2$  检验进行分析(检验水准为  $\alpha=0.1$ ),同时结合  $I^2$  定量判断异质性的来源。若各研究结果间无统计学异质性,采用固定效应模型进行 Meta-分析;若存在统计学异质性,则进一步分析其异质性来源,并采用 Meta-回归方法进行处理。此外采用剔除单项研究的敏感性分析来检验结果的稳定性。在找不到明显的临床异质性来源时,则采用随机效应模型进行 Meta-分析。采用漏斗图和剪补法对潜在的发表偏倚进行定性和定量分析。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果及纳入研究基本信息

数据库初检出 4 432 篇相关文献,手检出 11 篇

相关文献,剔除重复文献 2016 篇,通过阅读标题和摘要删除不相关文献 2 269 篇,进一步对剩余 68 篇文献进行全文阅读,最终纳入 15 篇文献,包括 13 篇英文全文<sup>[8-12, 15-22]</sup>, 1 篇英文摘要<sup>[6]</sup>, 1 篇中文全文<sup>[7]</sup>, 共 6 350 例患者,其中试验组 4 266 例,对照组 2 084 例。纳入研究的基本信息见表 1,病例数字

右上角标\*者为随机分组人数,与纳入研究基本特征表内的例数不同。

2.2 方法学质量评价结果

纳入文献的方法学质量评价结果见表 2。

2.3 Meta-分析结果

2.3.1 综合疗效 纳入研究中有 7 个<sup>[8, 10, 12, 15-17, 19]</sup>

表 1 纳入研究基本信息

Table 1 General information of included studies

纳入研究	n/例	性别/例 (男/女)	平均年 龄/岁	罗马标 准	Hp/例(阳性/ 阴性)	干预措施	疗程/ 周	结 局 指标
Talley <sup>[15]</sup>	427*	168/253	42	未提及	156/255	奥美拉唑 20 mg 1 次/d	4	①②
1998	409*	149/256	43		166/230	奥美拉唑 10 mg 1 次/d		
	426*	153/269	43		185/230	安慰剂		
Farup <sup>[16]</sup>	8					奥美拉唑 20 mg 1 次/d	4	①
1996	6	11/13	49	未提及	5/19	奥美拉唑 10 mg 1 次/d		
	10					安慰剂		
Blum <sup>[17]</sup>	193	72/121	45	未提及	103/90	奥美拉唑 20 mg 1 次/d	2	①②③
2000	202	81/121	44		95/107	奥美拉唑 10 mg 1 次/d		
	203	79/124	43		113/90	安慰剂		
Bolling-Steineval <sup>[18]</sup>	100	44/56	42	未提及	47/53	奥美拉唑 20 mg 2 次/d	2	①②
2002	97*	41/55	44		42/54	安慰剂		
Wong <sup>[12]</sup>	149	44/105	42.7	罗马 II	59/90	兰索拉唑 30 mg 1 次/d	4	①②
2002	152	38/114	42.9		55/97	兰索拉唑 15 mg 1 次/d		
	152	36/116	41.6		59/93	安慰剂		
Peura <sup>[19]</sup>	308	115/193	43	未提及	52/256	兰索拉唑 30 mg 1 次/d	8	①②③
2004	305	116/189	43		58/247	兰索拉唑 15 mg 1 次/d		
	308	117/191	43		59/249	安慰剂		
Gerson <sup>[20]</sup>	21			罗马 II	0/21	奥美拉唑 20 mg 1 次/d	4	①
2005	19	35/5	54		0/19	安慰剂		
Zanten <sup>[21]</sup>	109	39/70	45	罗马 II	24/85	埃索美拉唑 40 mg 1 次/d	8	①②
2006	115	43/72	45.4		27/88	安慰剂		
Talley <sup>[10]</sup>	649	435/214	40	未提及	208/441	埃索美拉唑 40 mg 2 次/d	1	①
2007	617	426/191	40		191/426	埃索美拉唑 40 mg 1 次/d		
	323	207/116	42		123/200	安慰剂		
Rensburg <sup>[11]</sup>	207	66/141	44.4	未提及	101/92	泮托拉唑 20 mg 1 次/d	4	①③
2008	212	83/129	42.2		105/95	安慰剂		
Tominaga <sup>[6]</sup>	49	13/36	50.7	罗马 III	—	雷贝拉唑 10 mg 1 次/d	4	①
2011	49	18/31	49.6			安慰剂		
Iwakiri <sup>[8]</sup>	84*	27/47	46.4	罗马 III	20/54	雷贝拉唑 40 mg 1 次/d	8	①②③
2013	85*	36/40	50.2		23/53	雷贝拉唑 20 mg 1 次/d		
	84*	34/43	46.9		14/63	雷贝拉唑 10 mg 1 次/d		
	85*	36/44	45.8		14/66	安慰剂		

续表 1

纳入研究	n/例	性别/例 (男/女)	平均年 龄/岁	罗马标 准	Hp/例(阳性/ 阴性)	干预措施	疗程/ 周	结 局 指标
周 钢 <sup>[7]</sup>	40	—	32~78	罗马 III	—	雷贝拉唑 10 mg 2 次/d	2	①②③
2011	20	—	—	—	—	安慰剂	—	—
Suzuki <sup>[9]</sup>	24*	7/16	54.7	罗马 III	9/14	兰索拉唑 15 mg 1 次/d	4	①
2013	30	10/20	54.6	—	6/24	安慰剂	—	—
Majewski <sup>[22]</sup>	38	32/41	18~55	罗马 II	0/38	埃索美拉唑 40 mg 1 次/d	4	①
2016	35	—	—	—	0/35	安慰剂	—	—

表 2 纳入研究方法学质量评价结果

Table 2 Results of methodological quality assessment of included studies

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	结果数据完整性	选择性报告结局指标	其他偏倚来源
Talley <sup>[15]</sup>	计算机随机	是	双盲	不清楚	无	不清楚
Farup <sup>[16]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	完整	不清楚	不清楚
Blum <sup>[17]</sup>	不清楚	不清楚	双盲	完整	无	不清楚
Bolling-Stemeval <sup>[18]</sup>						
1	计算机随机	是	双盲	完整	无	不清楚
Wong <sup>[12]</sup>	计算机随机	是	双盲	完整	无	不清楚
Peura <sup>[19]</sup>	计算机随机	不清楚	双盲	不清楚	无	不清楚
Gerson <sup>[20]</sup>	按顺序随机	否	不清楚	完整	不清楚	基线不一致
Zanten <sup>[21]</sup>	计算机随机	是	双盲	完整	无	不清楚
Talley <sup>[10]</sup>	计算机随机	是	双盲	完整	无	不清楚
Rensburg <sup>[11]</sup>	计算机随机	是	双盲	完整	无	不清楚
Tominaga <sup>[6]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚
周 钢 <sup>[7]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
Iwakiri <sup>[8]</sup>	第三方机构	是	双盲	不清楚	无	不清楚
Suzuki <sup>[9]</sup>	计算机随机	是	双盲	完整	无	不清楚
Majewski <sup>[22]</sup>	分层随机	不清楚	双盲	完整	无	不清楚

为多臂试验，将多剂量干预组合并为一组，与安慰剂组进行分析。纳入的 15 个研究存在异质性 ( $P=0.008$ ,  $I^2=53\%$ )，随机效应模型 Meta-分析。结果显示，PPI 与安慰剂相比，综合疗效差异有统计学意义 [ $RR=1.27$ ,  $95\%CI$  (1.12, 1.44),  $P=0.0002$ ]，PPI 能提高 FD 的综合疗效，见图 1。

参考 PPI 药品的限定日剂量 (DDD 值)，将纳入的 14 个研究<sup>[6-12, 15, 17-22]</sup>中的干预组分为低、标准、高剂量组，分别进行 Meta-分析。结果显示，与安慰剂比较，低、标准、高剂量的 PPI 均能提高综合疗效，差异有统计学意义 [ $RR=1.18$ ,  $95\%CI$  (1.02, 1.36),  $P=0.02$ ]、 $[RR=1.30$ ,  $95\%CI$  (1.12, 1.51),  $P=0.0005$ ]、 $[RR=1.38$ ,  $95\%CI$  (1.12, 1.69),  $P=0.002$ ]。

纳入的研究中有 7 篇<sup>[8, 12, 15, 17-18, 20, 22]</sup>可根据基

线 Hp 感染情况提取综合疗效结局，其中 Hp 阳性患者 1 153 例，Hp 阴性患者 1 730 例。与安慰剂组比较，PPI 能显著提高 Hp 阳性患者的综合疗效 [ $RR=1.26$ ,  $95\%CI$  (1.07, 1.49),  $P=0.005$ ]；对 Hp 阴性患者的综合疗效无统计学意义 [ $RR=1.12$ ,  $95\%CI$  (0.81, 1.53),  $P=0.50$ ]。

**2.3.2 整体症状完全缓解率** 8 个研究<sup>[7-8, 12, 15, 17-19, 21]</sup>提到整体症状完全缓解率，研究间存在异质性 ( $P=0.005$ ,  $I^2=65\%$ )，用随机效应模型 Meta-分析。结果显示，PPI 与安慰剂比较，整体症状完全缓解率的差异有统计学意义 [ $RR=1.42$ ,  $95\%CI$  (1.13, 1.80),  $P=0.003$ ]，说明 PPI 能提高 FD 患者的整体症状完全缓解率，见图 2。

**2.3.3 不良反应发生率** 有 5 个研究<sup>[7-8, 11, 17, 19]</sup>报

道了不良反应发生率，研究间无异质性 ( $P=0.75$ ,  $I^2=0\%$ )，采用固定效应模型进行 Meta-分析。结果显示 PPI 与安慰剂组的差异无统计学意义

[ $RR=1.18$ , 95% $CI$  (0.97, 1.43),  $P=0.09$ ], 见图 3。

### 2.4 异质性分析

对可能引起异质性的因素，如疗程、地区、诊

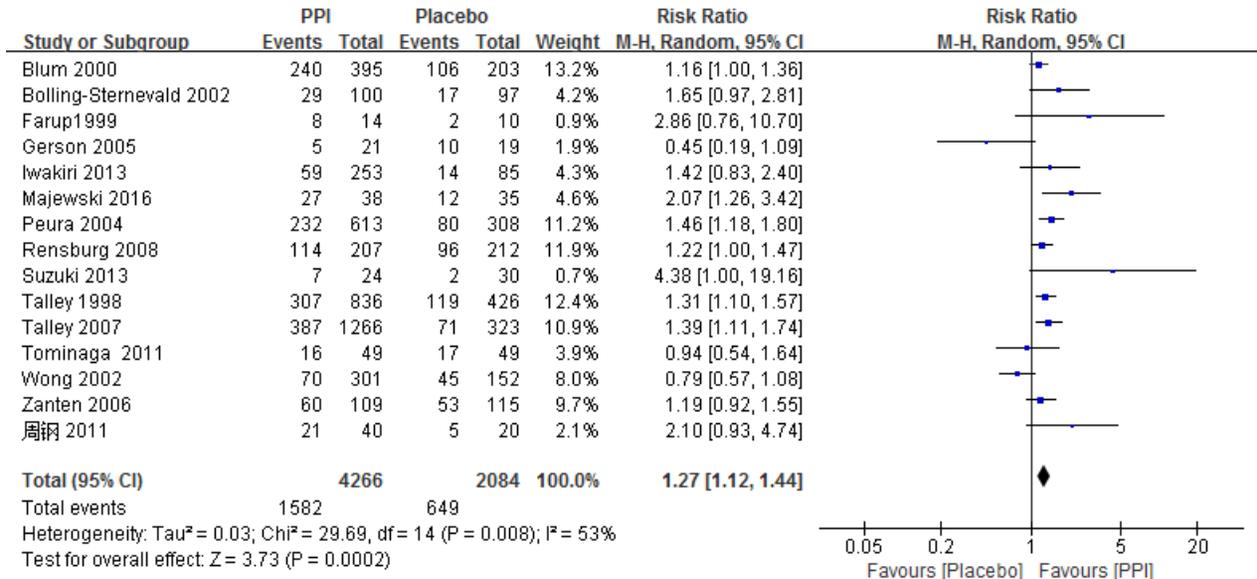


图 1 综合疗效 Meta-分析森林图

Fig. 1 Forest plot of Meta-analysis of comprehensive effect

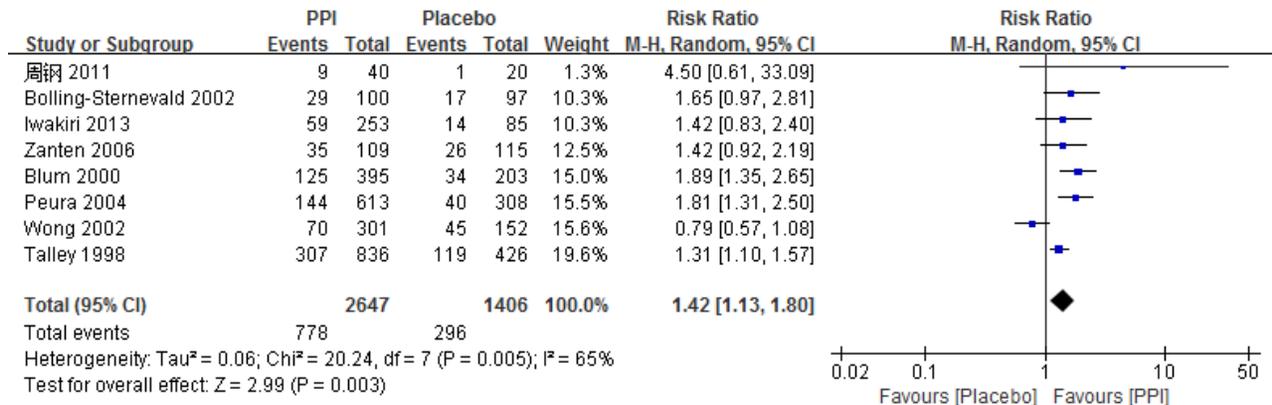


图 2 整体症状完全缓解率的 Meta-分析森林图

Fig. 2 Forest plot of Meta-analysis of overall symptoms complete relief rate

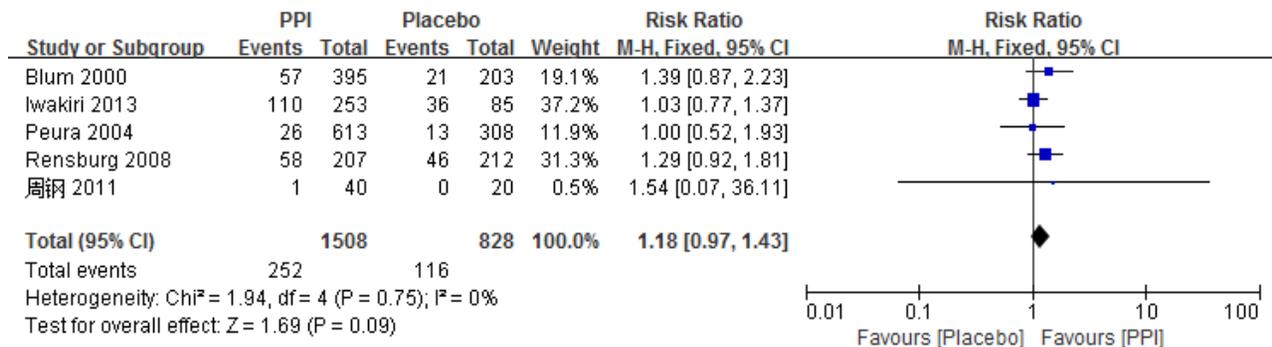


图 3 不良反应发生率的 Meta-分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis of adverse effect rate

断标准进行亚组分析并采用 R 语言 meta 程序包限制性最大似然法进行 Meta-回归分析, 结果表明上述因素均不是异质性的来源, 见表 3。

### 2.5 敏感性分析

对综合疗效剔除单项研究的敏感性分析发现, 依次剔除每项研究后, 余下研究合并 RR 值围绕在 1.27 左右, 并无明显变化。以分析方法、文献方法学质量、小样本研究为决策节点对综合疗效作进一步敏感性分析: 采用固定效应模型分析, 合并

效应量[RR=1.28, 95%CI (1.19, 1.38)]; 排除小样本研究<sup>[6-7, 9, 16, 20, 22]</sup> (样本量<100), [RR=1.25, 95%CI (1.12, 1.39)]。

按照表 2 所列条目对文献进行方法学质量评价, 低风险+1分, 不清楚+0分, 高风险-1分, 排除低质量研究<sup>[6-7, 16, 20]</sup> (评分<3)后, [RR=1.29, 95%CI (1.14, 1.45)], 合并 RR 值, 均在 1.27 左右, 无明显变化且均有统计学意义, 提示 Meta-分析结果稳健可靠。

表 3 亚组分析和 Meta-回归结果表  
Table 3 Results of subgroup analysis and Meta regression

影响因素	文献数量	n/例	RR (95%CI)		异质性		Meta- 回 归(P 值)	
			固定效应模型	随机效应模型	I <sup>2</sup> /%	P 值		
疗程	≤4 周	12	4 867	1.27[1.17;1.38]	1.28[1.10;1.49]	59	0.004	0.611 3
	>4 周	3	1 483	1.38[1.17;1.62]	1.35[1.15;1.58]	0	0.49	
所在地区	亚洲国家	5	1 003	1.08[0.86;1.35]	1.26[0.80;1.97]	64	0.03	0.101 5
	西方国家	10	5 347	1.31[1.21;1.42]	1.31[1.17;1.46]	42	0.08	
诊断标准	其他标准	7	5 010	1.32[1.21;1.44]	1.29[1.19;1.41]	5	0.39	0.151 5
	罗马 II	4	790	1.04[0.86;1.24]	1.04[0.65;1.65]	80	0.002	
	罗马 III	4	550	1.45[1.04;2.03]	1.49[0.92;2.42]	43	0.15	

### 2.6 发表偏倚分析

以综合疗效为基准绘制漏斗图, 结果显示漏斗图不对称 (见图 4), 可能存在小样本效应。进一步使用 R 语言 meta 程序包采用剪补法校正和识别发表偏倚 (见图 5), 结果显示如果要消除发表偏倚, 还需要纳入 3 项研究 (图中空心圆点) 即共需纳入 18 篇研究。剪补后的效应量为[RR=1.24, 95%CI (1.09, 1.41), P=0.001 2], 可认为存在的轻度发表偏倚对整体结果无实质性影响。

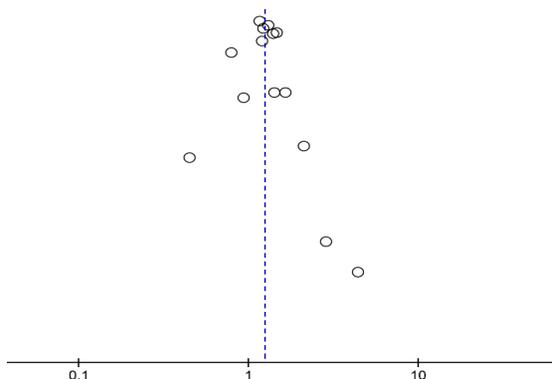


图 4 综合疗效的倒漏斗图  
Fig. 4 Inverted funnel plot of comprehensive effect

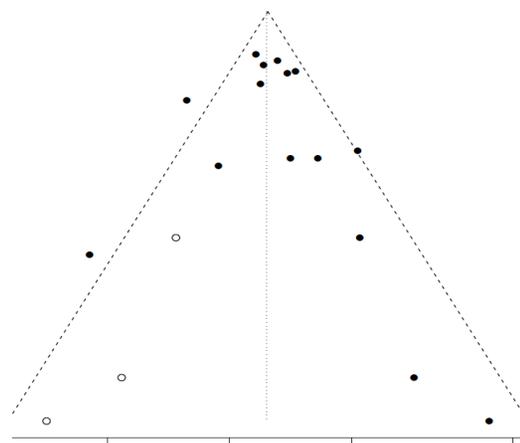


图 5 综合疗效的剪补漏斗图  
Fig. 5 Trim-and-fill funnel plot of comprehensive effect

## 3 讨论

### 3.1 PPI 抑酸作用机制

FD 的发病机制复杂, 涉及遗传、Hp 感染、社会心理等多种因素<sup>[23]</sup>。目前, 临床治疗 FD 的常用药物为酸抑制剂、根除 Hp 药物、促动力药、抗抑郁药等<sup>[24]</sup>。PPI 为弱碱性化合物, 在酸性环境中可转化为次磺酸和次磺酰胺类化合物, 与 H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP

酶中半胱氨酸残基上的巯基作用,形成二硫键,使 $H^+/K^+$ -ATP酶失活,通过抑制胃酸分泌的最后步骤,高效快速地抑制胃酸分泌。

### 3.2 疗效和安全性分析

亚洲功能性消化不良共识意见<sup>[25]</sup>指出PPI能改善功能性消化不良症状,但缺乏亚洲患者数据支持。本研究亚组分析(见表3)表明,PPI对西方欧美患者治疗效果较好[RR=1.31, 95%CI (1.17, 1.46),  $P<0.000\ 01$ ],对亚洲患者未显示出疗效[RR=1.26, 95%CI (0.80, 1.97),  $P=0.32$ ],该结果可能与西方和亚洲患者种族差异或纳入的亚洲患者人数较少有关;不同剂量的PPI均能提高FD患者的综合疗效,与前期的研究结果一致<sup>[4-5]</sup>;PPI能够提高Hp阳性患者的治疗效果( $P=0.005$ ),对Hp阴性患者治疗效果无显著性差异( $P=0.50$ ),提示Hp感染可能引起酸分泌异常,PPI可能通过提高胃内pH值,从而增强对Hp感染的FD患者的疗效<sup>[26]</sup>。

### 3.3 异质性探索

本Meta-分析纳入的研究间存在异质性( $P=0.008$ ,  $I^2=53\%$ ),对疗程、地区、诊断标准进行Meta-回归和亚组分析,发现均不是产生异质性的因素。敏感性分析发现剔除在中国进行的一项研究<sup>[12]</sup>后,研究间的异质性无统计学差异( $P=0.07$ ,  $I^2=38\%$ ),该研究产生异质性的原因可能为我国胃食管反流病发病率较低,且诊断者为胃肠病学家,而胃肠病学家比一般医师更容易排除混淆在FD中的胃食管反流病<sup>[27]</sup>。

### 3.4 研究局限及展望

本研究也存在一定的局限性:①前期的Meta-分析<sup>[5]</sup>认为Farup等研究是Talley等<sup>[15]</sup>发表研究的一部分,本文未能证明两者属于重复发表,故两个研究均有纳入;②虽然进行了系统全面的检索,但诸如增刊、会议论文及部分灰色文献无法获取<sup>[28-29]</sup>,故不能排除潜在的发表偏倚;③FD病程长、易反复,而纳入研究中多为短期治疗,缺少长期随访数据。而PPI长期用药可能出现新的严重不良反应,提示以后的研究应设计随访,如有长期服药,需注意监测不良反应。

综上所述,PPI能提高FD患者综合疗效和整体症状完全缓解率,不良反应发生率与安慰剂无差异。我国功能性消化不良的中西医结合诊疗共识<sup>[30]</sup>推荐质子泵抑制剂用于上腹痛综合征,2015年日本胃肠病学会推荐PPI用于FD一线治疗<sup>[31]</sup>。然而受限

于纳入的研究数量少、治疗时间不一致、缺少治疗后长期随访数据等因素,PPI的疗效是否与症状亚型、Hp状态及地区相关尚需要更多高质量、大样本的随机对照试验加以证实。

### 参考文献

- [1] Jan T, Talley N J, Michael C, et al. Functional gastroduodenal disorders [J]. Gastroenterology, 2006, 130(5): 1466-1479.
- [2] Miwa H, Nakajima K, Yamaguchi K, et al. Generation of dyspeptic symptoms by direct acid infusion into the stomach of healthy Japanese subjects [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2007, 26(2): 257-264.
- [3] Kwang-Jae L, Rita V, Jozef J, et al. Influence of duodenal acidification on the sensorimotor function of the proximal stomach in humans[J]. Am J Physiol Gastroint Liv Physiol, 2004, 286(2): G278-G284.
- [4] Moayyedi P, Delaney BC, Vakil N, et al. The efficacy of proton pump inhibitors in nonulcer dyspepsia: a systematic review and economic analysis [J]. Gastroenterology, 2004, 127: 1329-1337.
- [5] Wang W H, Huang J Q, Zheng G F, et al. Effects of proton-pump inhibitors on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007, 5(2): 178-185.
- [6] Tominaga K, Suzuki H, Umegaki E, et al. Differences of influencing factors of PPI and placebo-responder in functional dyspepsia: Clinical advantage of effect on suppression of acid with rabeprazole in functional dyspepsia (the CAESAR study) [J]. Gastroenterology, 2011, 140(5): S884.
- [7] 周钢, 胡毅, 李远洪. 枸橼酸莫沙必利分散片联合雷贝拉唑钠肠溶片治疗功能性消化不良40例[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2011, 19(5): 330-331.
- [8] Iwakiri R, Tominaga K, Furuta K, et al. Randomised clinical trial: Rabeprazole improves symptoms in patients with functional dyspepsia in Japan [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2013, 38(7): 729-740.
- [9] Suzuki H, Kusunoki H, Kamiya T, et al. Effect of lansoprazole on the Epigastric symptoms of functional dyspepsia (ELF study): A multicentre, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial [J]. Unit Eur Gastroenterol J, 2013, 1(6): 445-452.
- [10] Talley N J, Vakil N, Lauritsen K, et al. Randomized-controlled trial of esomeprazole in functional dyspepsia patients with epigastric pain or burning: does a 1-week trial of acid suppression predict symptom response?[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2007,

- 26(5): 673-682.
- [11] Van Rensburg C, Bergh P, Enns R, et al. Efficacy and safety of pantoprazole 20 mg once daily treatment in patients with ulcer-like functional dyspepsia [J]. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24(7): 2009-2018.
- [12] Wong W M, Wong B C, Hung W K, et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of four weeks of lansoprazole for the treatment of functional dyspepsia in Chinese patients [J]. *Gut*, 2002, 51(4): 502-506.
- [13] Wilhelm S M, Rjater R G, Kale-Pradhan P B. Perils and pitfalls of long-term effects of proton pump inhibitors [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2013, 6(4): 443-451.
- [14] Higgins J P T, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [M]. version 5.1.0 Oxford(UK): The Cochrane Collaboration, 2011.
- [15] Talley N J, Meineche-Schmidt V, Pare P, et al. Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia: double-blind, randomized, placebo-controlled trials (the Bond and Opera studies) [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1998, 12(11): 1055-1065.
- [16] Farup P G, Hovde O, Torp R, et al. Patients with functional dyspepsia responding to omeprazole have a characteristic gastro-oesophageal reflux pattern [J]. *Scand J Gastroenterol*, 1999, 34(6): 575-579.
- [17] Blum A L, Arnold R, Stolte M, et al. Short course acid suppressive treatment for patients with functional dyspepsia: results depend on *Helicobacter pylori* status. The Frosch Study Group [J]. *Gut*, 2000, 47(4): 473-480.
- [18] Bolling-Sternevald E, Lauritsen K, Aalykke C, et al. Effect of profound acid suppression in functional dyspepsia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2002, 37(12): 1395-1402.
- [19] Peura D A, Kovacs T O, Metz D C, et al. Lansoprazole in the treatment of functional dyspepsia: two double-blind, randomized, placebo-controlled trials [J]. *Am J Med*, 2004, 116(11): 740-748.
- [20] Gerson L B, Triadafilopoulos G. A prospective study of oesophageal 24-h ambulatory pH monitoring in patients with functional dyspepsia [J]. *Dig Liver Dis*, 2005, 37(2): 87-91.
- [21] Van Zanten S V, Armstrong D, Chiba N, et al. Esomeprazole 40 mg once a day in patients with functional dyspepsia: The randomized, placebo-controlled "ENTER" trial [J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(9): 2096-2106.
- [22] Majewski M, Sarosiek I, Cooper CJ, et al. Gastric pH and therapeutic responses to esomeprazole in patients with functional dyspepsia: potential clinical implications [J]. *Am J Med Sci*, 2016, 352(6): 582-592.
- [23] Tack J, Kindt S. Pathogenesis and therapy for idiopathic dyspepsia [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2005, 7(6): 437-444.
- [24] Suzuki H, Nishizawa T, Hibi T. Therapeutic strategies for functional dyspepsia and the introduction of the Rome III classification [J]. *J Gastroenterol*, 2006, 41(6): 513-523.
- [25] Miwa H, Ghoshal U C, Fock K M, et al. Asian consensus report on functional dyspepsia [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(4): 626-641.
- [26] Gillen D, Wirz A A, Neithercut W D, et al. *Helicobacter pylori* infection potentiates the inhibition of gastric acid secretion by omeprazole [J]. *Gut*, 1999, 44(4): 468-475.
- [27] Goh K L, Chang C S, Fock K M, et al. Gastrooesophageal reflux disease in Asia [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2000, 15(3): 230-238.
- [28] Hengels K J. Therapeutic efficacy of 15 mg lansoprazole in 269 patients suffering from non-ulcer dyspepsia (NUD): A multicentre, randomised, double-blind study (abstract) [J]. *Gut*, 1998, 43(Suppl 2): A89.
- [29] Lauritsen K, Aalykke C, Havelund T, et al. Effect of omeprazole in functional dyspepsia: A double-blind, randomized, placebo-controlled study [J]. *Gastroenterology*, 1996, 110: A702.
- [30] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 功能性消化不良的中西医结合诊疗共识意见(2010) [J]. *中国中西医结合杂志*, 2011, 31(11): 1545-1549.
- [31] Miwa H, Kusano M, Arisawa T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia [J]. *J Gastroenterol*, 2015, 50(2): 125-139.