

4种消导类口服中成药治疗功能性消化不良的 快速卫生技术评估

李苗苗^{1,2}, 赵晖³, 戴泽琦¹, 吴雪¹, 徐思敏¹, 唐旭东^{4*}, 廖星^{1*}

- (1. 中国中医科学院 中医临床基础医学研究所 循证医学基础研究室, 北京 100700;
2. 中国中医科学院 中医基础理论研究所, 北京 100700;
3. 中国中医药循证医学中心, 北京 100700;
4. 中国中医科学院, 北京 100700)

[摘要] 目的:利用快速卫生技术评估(RHTA)的方法对四磨汤口服液、六味安消胶囊、保和丸、健胃消食口服液治疗功能性消化不良(FD)的安全性、有效性、经济性进行评价,以期为临床决策提供证据支持。方法:检索自建库以来至2022年3月中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台(WanFang)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science数据库。进行文献筛选、数据提取和证据质量评价后,结合可视化图表对结果进行描述性分析。该研究最终纳入19篇研究,其中随机对照试验(RCT)18篇,Meta分析1篇,未检索到经济学研究和卫生技术评估(HTA)报告。结果:四磨汤口服液、六味安消胶囊、保和丸、健胃消食口服液治疗FD安全有效,但经济学研究有所欠缺。其中,四磨汤口服液可用于婴幼儿FD患者以及气滞食积、肝脾不和、肝脾气滞所导致的FD患者,六味安消胶囊可用于饮食积滞所导致的成人FD患者,保和丸可用于老年FD患者,健胃消食口服液可用于小儿脾胃虚弱所导致的FD。结论:4种口服中成药对于FD特定亚人群各有其治疗优势,其中四磨汤口服液临床普适性更高。但目前临床证据质量普遍较低,药物剂型之间缺乏对比分析。未来在对中成药的临床综合疗效进行更规范、科学的循证证据来论证的同时,完善、应用和推广以快速证据产出为目的RHTA是很有必要的。

[关键词] 功能性消化不良; 中成药; 临床综合评价; 快速卫生技术评估; 四磨汤口服液

[中图分类号] R242;R2-031;R932;R975 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)20-0161-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20222095

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20220520.1412.004.html>

[网络出版日期] 2022-05-23 14:20

Four Oral Chinese Patent Medicines for Treatment of Functional Dyspepsia: A Rapid Health Technology Assessment

LI Miaomiao^{1,2}, ZHAO Hui³, DAI Zeqi¹, WU Xue¹, XU Simin¹, TANG Xudong^{4*}, LIAO Xing^{1*}

- (1. Center for Evidence-based Chinese Medicine, Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;
2. Institute of Basic Theory for Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;
3. China Center for Evidence-based Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700, China;
4. China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[收稿日期] 2022-04-03

[基金项目] 中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021A05503,CI2021A00701-3);国家自然科学基金项目(82174239);中国中医药循证医学中心“业务研究室主任专项”(2020YJSZX-2);中国中医科学院基本科研业务·优秀青年科技人才(创新类)培养专项(ZZ13-YQ-075);中国中医科学院第十四批基本科研业务课题(Z0724,Z0718,Z0754)

[第一作者] 李苗苗,在读硕士,从事中医药循证评价与卫生技术评估研究,E-mail:mml_i_1206@163.com

[通信作者] *唐旭东,博士,研究员,主任医师,博士生导师,从事中医脾胃理论研究、中西医结合消化系统疾病的基础与临床研究、中医临床疗效评价方法学研究,E-mail:txdly@sina.com;

*廖星,博士,研究员,从事中医药循证评价和卫生技术评估研究,E-mail:okfrom2008@hotmail.com

[Abstract] **Objective:** To evaluate the safety, efficacy, and economy of the four Chinese patent medicines (CPMs), including Simotang oral liquid, Liuwei Anxiao capsule, Baohe pill, and Jianwei Xiaoshi oral liquid in the treatment of functional dyspepsia (FD) by a rapid health technology assessment (RHTA), thus providing evidence support for clinical decision making. **Method:** China National Knowledge Infrastructure (CNKI), WanFang Database, VIP Chinese Technology Periodical Database (VIP), China Biology Medicine disc (CBMdisc), PubMed, EMBASE, Cochrane Library, and Web of Science were searched by computer from inception to March 2022. After literature screening, data extraction, and quality evaluation, the descriptive analysis of the results combined with visual charts was performed. Nineteen studies were included, involving 18 randomized controlled trials (RCTs) and 1 Meta-analysis. Neither economic studies nor health technology assessment (HTA) reports were retrieved. **Result:** The four CPMs were safe and effective in the treatment of FD, but economic research was lacking. Among them, Simotang oral liquid could be used for children with FD and FD caused by qi and food stagnation, liver and spleen disharmony, and liver and spleen stagnation. Liuwei Anxiao capsule could be used for adult patients with FD caused by food stagnation. Baohe pill could be used for the elderly with FD. Jianwei Xiaoshi oral liquid could be used for children with FD caused by spleen and stomach weakness. **Conclusion:** The four CPMs have their advantages in the treatment of FD. Among them, the clinical universality of Simotang oral liquid is higher. However, the quality of clinical evidence is generally low, and comparative analysis among drug dosage forms is lacking. In the future, it is necessary to improve, apply, and promote RHTA for rapid evidence production while carrying out a more standardized and scientific evidence-based demonstration of the comprehensive clinical efficacy of CPMs.

[Keywords] functional dyspepsia; Chinese patent medicines; comprehensive clinical evaluation; rapid health technology assessment; Simotang oral liquid

功能性消化不良[FD, 国际疾病分类标准(ICD)-11 代码 DD90.3]是一种由非器质性病变导致的以上腹部不适为主的常见功能性胃肠病^[1]。现代临床流行病学表明FD发病率较高,全球发病率为5%~40%,其中亚洲国家的发病率为8%~23%^[2]。国内研究显示具有消化不良症状的患者,约79.5%可被诊断为FD^[3]。FD的常见病因与遗传因素、社会心理因素、生活习惯、胃肠道感染等有关,西医治疗通常使用抗幽门螺杆菌、抑酸剂、促胃肠动力药、精神心理药、中枢作用药等常规方法^[4-5],但效果不甚理想,常规西医治疗容易复发,不良反应较多^[6]。在我国,中医药在治疗功能性胃肠疾病领域发挥了积极作用^[1]。传统中医药的临床使用以辨证论治为特点,其人用经验丰富,且不断有临床研究证明其治疗效果^[7-8]。作为中医药的重要组成部分,中成药治疗FD优势独特,疗效较好,可有效降低复发率^[9-10],但目前中成药治疗FD的研究证据良莠不齐,且缺乏对治疗FD安全性、有效性及经济性的整体评估。另外,大量创新技术的更新和有限资源的合理配置使得决策者在短时间内做出科学决策的压力不断增加^[11-12],而公共卫生事件——新型冠状病毒肺炎的突发促使“如何快速的做出科学

决策”成为必要和亟待解决的问题。快速卫生技术评估(RHTA)作为一种方法学工具,通过简化卫生技术评估/系统评价的方法和步骤,在短时间内获取当前最佳证据并对证据进行快速综合,可为决策制定者提供相关决策信息和循证依据,满足其在短期内做出决策的需求^[13-16]。其评估时间短、时效性强,逐渐被用于快速决策的制定^[17]。然而目前我国RHTA仍属于初始阶段,尚无确切的定义和步骤。为此,本团队参考RHTA这一决策方法,以中成药为出发点,进行了系列研究^[16,18-21]。本文以优势病种FD为主题,对4种中成药治疗FD的安全性、有效性、经济性进行快速评估,以期为临床用药选择提供循证依据,为中成药的RHTA提供方法借鉴,为快速证据的产生提供实例参考。

1 资料和方法

1.1 评估主题的确 定 筛选ICD-11病名及中医优势病种从而确定本文研究疾病为FD,结合相关药品目录推荐与专家经验确定治疗FD的4种消导类中成药——四磨汤口服液、六味安消散(片、胶囊)、保和丸(片、颗粒)、健胃消食片(口服液),后由研究组共同商榷,最终确定研究主题为4种消导类口服中成药治疗FD的RHTA。

1.2 临床证据检索

1.2.1 检索策略 计算机检索自建库至2022年3月26日中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台(WanFang)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)等中文数据库及PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science等英文数据库,检索四磨汤口服液、六味安消散(片、胶囊)、保和丸(片、颗粒)、健胃消食片(口服液)治疗功能性消化不良的所有研究。中文检索词包括4个中成药名称和功能性消化不良,英文检索词包括中成药名称及功能性消化不良的主题词和自由词,检索项包括关键词、标题和摘要。

1.2.2 纳入标准 参照PICOS[研究对象(participants, P);干预措施(intervention, I);研究对照(control, C);研究结局(outcomes, O);研究设计(study design, S)]原则确定纳入标准。①研究对象为功能性消化不良患者。②干预措施为单用上述中成药或联用常规西药,不限剂量和疗程。③对照组为常规用药或空白对照。④结局指标为安全性指标(主要包括不良反应),有效性指标(包括临床总有效率、中医证候评分、理化指标改善率等)以及经济学指标(包括药品费用、成本效益等)。⑤研究类型为HTA报告、系统评价/Meta分析、随机对照试验(RCT)、对照临床研究(CCT)、经济学研究。⑥为保证研究的质量,纳入文献均属于核心期刊。核心期刊指当前或曾收录于北京大学图书馆中文核心期刊、南京大学中文社会科学引文索引(CSSCI)来源期刊、中科院文献情报中心中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊及中国科学技术信息研究所中国

科技论文统计源期刊(CSTPCD,又称“中国科技核心期刊”)。

1.2.3 排除标准 ①上述4种中成药联合非药物治疗手段(如针灸)。②对照组为上述4种中成药(如对照组为四磨汤口服液)。③数据缺失。④不相关、重复发表、会议论文、无全文。

1.2.4 文献筛选与数据提取 采用NoteExpress文献管理软件(3.4.0.8878)对文献进行管理,首先导入题录进行系统查重,然后阅读题目、关键词、摘要进行初筛,排除不符合纳入标准者,对可能符合纳入标准者则阅读全文复筛,最终确定纳入文献。文献筛选完成后采用WPS Office Excel 2022(版本号11.1.0.12302)对数据进行提取,提取的内容包括研究类型、题目、发表时间、第一作者、样本量、干预措施、对照、不良反应等。2人独立进行文献筛选与数据提取,结果不一致相互讨论或交由第3方裁定。

1.3 方法学质量评价 采用Cochrane偏倚评价工具^[22]偏倚风险评估量表(ROB 1.0)对纳入的RCT进行偏倚风险评价;采用系统评价评估测量工具(AMSTAR)-2^[23]对系统综述/Meta分析进行评价。

1.4 证据合成与分析 综合纳入的研究并结合可视化图表对其进行描述性分析。

2 结果

2.1 4种中成药基本信息 查询药智网提取4种中成药的功效、主治、药物组成等信息。检索2020版《中华人民共和国药典》、2018年版《国家基本药物目录》、2021年版《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》3大目录,对4种中成药的收录现况进行汇总。见表1。

表1 4种中成药药物组成及功效对比分析

Table 1 Comparative analysis of composition and efficacy of four Chinese patent medicines (CPMs)

药物名称	功效	主治	药物组成	收载目录
四磨汤口服液	顺气降逆,消积止痛	用于婴幼儿乳食内滞证,症见腹胀、腹痛、啼哭不安、厌食纳差、腹泻或便秘;中老年气滞、食积证,症见脘腹胀满、腹痛、便秘;以及腹部手术后促进肠胃功能的恢复	木香、枳壳、槟榔、乌药;辅料为果葡糖浆、山梨酸钾	①
六味安消散/片/胶囊	和胃健脾,消积导滞,活血止痛	用于脾胃不和、积滞内停所致的胃痛胀满、消化不良、便秘、痛经	藏木香、大黄、山柰、北寒水石(煨)、诃子、碱花	②③
保和丸/片/颗粒	消食,导滞,和胃	用于食积停滞,脘腹胀满,噎腐吞酸,不欲饮食	山楂(焦)、六神曲(炒)、半夏(制)、茯苓、陈皮、连翘、莱菔子(炒)、麦芽(炒)	①②③
健胃消食片/口服液	健胃消食	用于脾胃虚弱所致的食积,症见不思饮食,噎腐酸臭,脘腹胀满;消化不良见上述证候者。	太子参、陈皮、山药、麦芽(炒)、山楂	①②

注:①2021年版《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》;②2020版《中华人民共和国药典》;③2018年版《国家基本药物目录》

2.2 文献检索结果 初步检索数据库获取文献1 026篇,系统去除重复632篇后进行初筛、复筛,

最终纳入20篇文献,包括RCT($n=18$)及Meta分析($n=1$),未检索到经济学研究及HTA报告。文献

筛选流程及结果见图1。

2.3 纳入临床研究特征 纳入的19篇文献中，

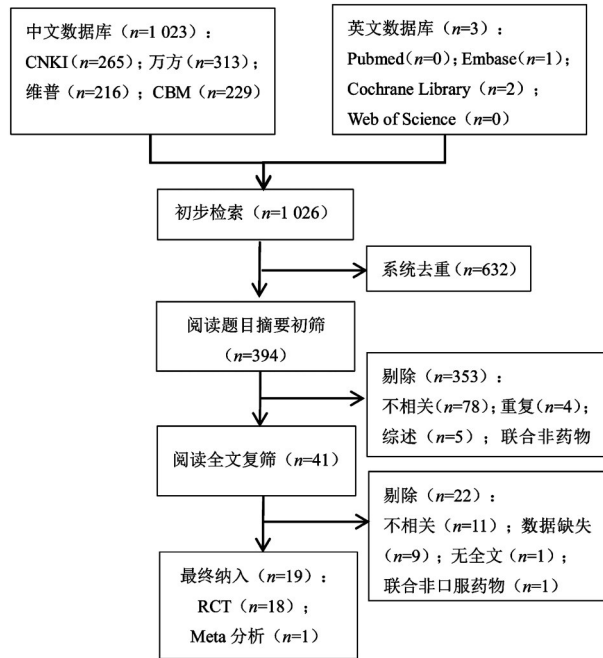


图1 4种治疗FD的中成药文献检索流程

Fig. 1 Screening process of four CPMs for FD

表2 纳入18篇RCT的基本特征

Table 2 Characteristics of included 18 RCTs

中成药	研究	样本量/例		干预措施		疗程	不良反应
		T	C	T	C		
四磨汤口服液	周正华 2020	96	96	四磨汤口服液	保和口服液+保和口服液模拟剂	4周	无
	强春梅 2017	60	60	四磨汤口服液+常规治疗	常规治疗	2周	恶心、呕吐病例1例
	叶松 2005	50	50	四磨汤口服液	安慰剂	1周	无
	唐伟 2010	27	33	四磨汤口服液	乳酶生片	1周	未提及
	蔡光先 2010	101	100	四磨汤口服液	多潘立酮片	14 d	无
	张梦梦 2016	46	46	四磨汤口服液+双歧杆菌三联活菌胶囊	双歧杆菌三联活菌胶囊	8周	未提及
	赵艳 2021	57	57	四磨汤口服液+布拉氏酵母菌散剂	布拉氏酵母菌散剂	2周	恶心2例、头晕1例、口干3例
	李玉洁 2017	42	42	四磨汤口服液+模拟多潘立酮片	模拟四磨汤+多潘立酮片	14 d	无
六味安消胶囊	王丽 2013	60	60	六味安消胶囊+多潘立酮 ¹⁾	多潘立酮 ¹⁾	3周	无
	宫颖迪 2012	82	74	六味安消胶囊	多潘立酮片	4周	大便次数增多8例
	六味安消临床研究协作组 2006	50	49	六味安消胶囊	莫沙比利片	4周	与对照组比较无差异
保和丸	李云桥 2003	15	15	六味安消胶囊	莫沙比利片	14 d	无
	孙晓鹏 2020	32	32	保和丸+多潘立酮 ¹⁾	多潘立酮 ¹⁾	4周	未提及
健胃消食口服液	王素娟 2014	31	31	保和丸+多潘立酮 ¹⁾	多潘立酮 ¹⁾	4周	腹泻6例、头痛2例、失眠2例
	张珖仙 2013	40	40	健胃消食口服液+多潘立酮 ¹⁾	多潘立酮 ¹⁾	15 d	未提及
	张少辉 2016	60	60	健胃消食口服液+多潘立酮片	多潘立酮片	3周	恶心、头晕、腹泻各1例
	万俊 2012	50	56	健胃消食口服液+多潘立酮混悬剂	多潘立酮混悬剂	2周	无
	王秋影 2017	78	78	健胃消食口服液+多潘立酮片	多潘立酮片	2周	恶心3例、呕吐2例

注: T. 研究组/试验组; C. 对照组; ¹⁾ 纳入研究未提及该药物的剂型

四磨汤口服液8篇、六味安消胶囊5篇、保和丸2篇、健胃消食口服液4篇。19篇文献中, RCT 18篇、Meta分析1篇。在纳入的18篇RCT中, 涉及到的药物有四磨汤口服液、六味安消胶囊、保和丸、健胃消食口服液。发表年限范围为2003—2021年, 样本量为30~201例, 研究周期为1~8周, 纳入RCT的基本特征见表2。对其进行偏倚风险评价, 具体见图2。纳入的1篇系统综述/Meta分析中涉及到的药物为六味安消胶囊。纳入研究数为11篇, 研究的总样本量为1 183例, 研究人群为FD患者, 观察组干预措施为六味安消胶囊, 对照组干预措施为促胃肠动力药, AMSTAR-2评价为低(采用AMSTAR量表, 分别对16个项目进行评估, 设定2、4、7、9、11、13、15为关键条目。质量评价等级分为高、中、低、极低。非关键条目≤1个与标准不一致为高, 非关键条目>1个与标准不一致为中。关键条目≤1个不一致, 伴或不伴有非关键条目与标准不一致为低, 关键条目>1个不一致, 为伴或不伴有非关键条目与标准不一致为极低)。

2.4 不良反应报告情况 采用簇状柱形图对4种

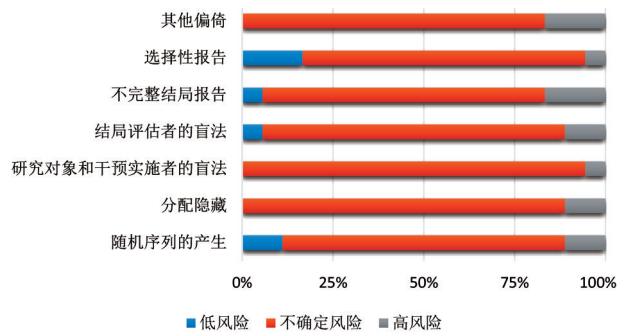


图2 18篇RCT文献偏倚风险评价

Fig. 2 Evaluation chart of the risk of bias in included 18 RCTs

中成药文献中不良反应进行描述性分析。对比分析来看,四种中成药文献中对出现的不良反应均进行了报告,但有相当比例文献未关注中成药在临床应用时是否存在不良反应。见图3。

2.5 纳入RCT中干预措施比较 研究结果显示,整体干预措施比较类型单一,4种中成药与常规西药进行对比占主要部分,4种中成药与常规西药(如多

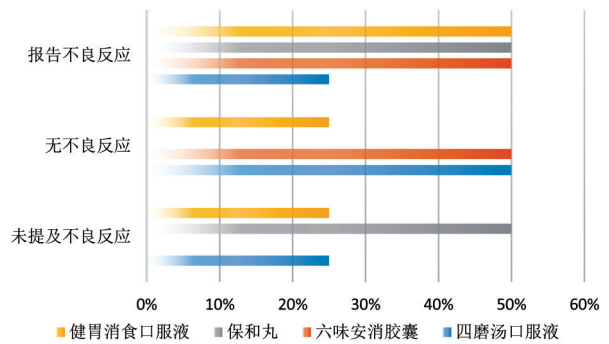
表4 4种中成药纳入RCT干预措施对比

Table 4 Comparison for intervention measures in RCT of four CPMs

中成药名称	RCT的干预措施	文献数量/篇 (%)
四磨汤口服液	“四磨汤口服液”与“保和口服液”	1(12.5)
	“四磨汤口服液”与“安慰剂”	1(12.5)
	“四磨汤口服液”与“常规西药”	3(37.5)
	“四磨汤口服液+常规西药”与“常规西药”	3(37.5)
六味安消胶囊	“六味安消胶囊”与“常规西药”	3(75.0)
	“六味安消胶囊+常规西药”与“常规西药”	1(25.0)
保和丸	“保和丸+多潘立酮”与“多潘立酮”	1(100.0)
健胃消食口服液	“健胃消食口服液+多潘立酮”与“多潘立酮”	4(100.0)

2.6 4种中成药的有效性、安全性、经济性的比较

2.6.1 文献证据综合 本研究纳入8篇四磨汤口服液治疗FD的研究,均为RCT。1项随机、双盲、多中心临床试验^[24],评估四磨汤口服液治疗功能性消化不良证属气滞食积证的治疗作用及安全性。试验组和对照组各96例,试验组给予四磨汤口服液,20 mL/次,3次/d。结果显示服用四磨汤口服液的FD患者总有效率、餐后饱胀不适单项症状评分治疗前后差值、纳差而饱及呃逆愈显率均高于对照组(保和口服液+保和口服液模拟剂)($P<0.05$)。2篇研究^[25-26]表明四磨汤口服液治疗FD证属肝脾不和及肝脾气滞,疗效及症状改善水平较西药多潘立酮片效果好。4篇RCT研究^[24-27]报道了四磨汤口服液在FD治疗中未出现不良反应。2篇RCT研究^[28-29]指出四磨汤口服液在婴幼儿功能性消化不良的治



注:报告不良反应,文献提及在中成药使用过程中发生了某些不良反应;无不良反应,文献提及中成药在使用过程中没有发生不良反应;未提及不良反应,文献没有对中成药在使用过程中是否出现不良反应进行说明

图3 4种中成药文献不良反应报告图簇状柱形图

Fig. 3 Cluster bar graph of the adverse reactions report in included studies for four CPMs

潘立酮)联合使用较多。此外,较少文献开展“中成药”与“安慰剂”或“中成药”与“中成药”的比较。见表4。

疗中,可能出现恶心、呕吐、头晕、口干的症状。总之,四磨汤口服液在FD的治疗中疗效和安全性较好,但经济学证据欠缺。四磨汤口服液顺气降逆,消积止痛,可用于气滞食积、肝脾不和、肝脾气滞所导致的FD患者,以及婴幼儿FD患者。

本研究纳入5篇六味安消胶囊治疗FD的研究,其中4篇RCT、1篇Meta分析,文献质量等级评价为低级。1篇Meta分析^[30],评估六味安消胶囊对比促胃肠动力药治疗FD的疗效及安全性。纳入11项研究,1183例患者。试验组给予六味安消胶囊,2~4粒/次,3次/d。结果表明六味安消胶囊治疗FD的总有效率显著高于促胃肠动力药[相对危险度(RR)=1.09,95%置信区间(CI)1.04~1.14, $P=0.0006$]。2篇RCT^[31-32]表示六味安消胶囊在治疗FD的过程中无不良反应出现。1篇RCT报道了^[33]六味安消胶

囊在治疗饮食积滞型FD患者过程中可能会出现大便次数增多的情况。总之,六味安消胶囊治疗FD较促胃肠动力药效果佳,且安全性、耐受性较好,但经济学证据欠缺。六味安消胶囊和胃健脾,消积导滞,活血止痛,可用于饮食积滞所导致的FD成人患者。

本研究纳入2篇保和丸治疗FD的研究,均为RCT。1篇研究^[34]采用随机对照原则,探讨保和丸联合多潘立酮治疗老年FD的效果。结果表明联用组治疗前后症状积分和胃肠动力指标水平均高于对照组($P<0.05$)。1篇研究^[35]报道保和丸与多潘立酮联用治疗老年FD患者,可能会出现腹泻、头痛、失眠的症状。保和丸消食、导滞、和胃,可用于老年FD患者,与多潘立酮片联用可改善临床症状,提高

胃肠动力。

本研究纳入4篇健胃消食口服液治疗FD的研究,均为RCT。3篇研究^[36-38]观察了健胃消食口服液联用多潘立酮治疗小儿FD的临床疗效。结果表明二者联用安全性较好,可改善症状,增加胃肠动力。2篇研究^[37-38]报道了健胃消食口服液在治疗小儿FD过程中,可能会出现恶心、呕吐、头晕、腹泻的症状。健胃消食口服液健胃消食,与多潘立酮联用疗效较单用好,可用于小儿脾胃虚弱所导致的FD。

2.6.2 综合评价 综合当前文献证据,同时检索药智网数据库计算中成药的日均费用,提炼4种中成药有效性、安全性、经济性的特征,并归纳其优势人群。见表5。

表5 4种中成药有效性、安全性、经济性对比分析

Table 5 Comparison analysis of effectiveness, safety and economy of the four CPMs

中成药名称	有效性	安全性	日均费用/元 (经济性)	优势人群
四磨汤口服液	较好,患者总有效率及症状的改善情况较保和口服液佳	婴幼儿可能出现恶心、呕吐、头晕、口干的症状	12.2	气滞食积、肝脾不和、肝脾气滞所导致的FD患者、婴幼儿FD
六味安消胶囊	较好,患者总有效率高于促胃肠动力药	可能会出现大便次数增多的情况	6.9	饮食积滞所导致的成人FD患者
保和丸	较好,与多潘立酮联用可改善临床症状,提高胃肠动力	老年人可能会出现腹泻、头痛、失眠的症状	10.7	老年FD患者
健胃消食口服液	较好,与多潘立酮联用效果较单用好	小儿可能会出现恶心、呕吐、头晕、腹泻的症状	7.4	小儿脾胃虚弱所导致的FD

注:日均费用的估算方法为查询中标价的最高值和最低值计算平均中标价,除以盒数计算单价,阅读说明书后通过单价×单次剂量×频次,得出日均费用

3 讨论

本研究对四磨汤口服液、六味安消胶囊、保和丸、健胃消食口服液4种常用口服中成药治疗FD的临床研究进行梳理,利用文献回顾对中成药治疗FD的安全性、有效性进行快速评估,同时查询药智网数据库计算中成药的日平均费用,旨在以中成药治疗优势病种FD的快速评估为出发点,尝试进行快速证据产出的方法学探索。

3.1 临床证据数量与质量分析 本研究纳入较高质量的文献进行评估,论证了四磨汤口服液、六味安消胶囊、保和丸、健胃消食口服液治疗FD的有效性和安全性,但多数文献存在临床证据不充分、研究设计科学性不足、质量评价等级较低的问题,如随机化原则描述模糊、分配隐藏及盲法实施不清楚、样本量小、结局指标不规范等,影响了评估结果的可靠性。此外,不同剂型的中成药之间临床研究差距悬殊。本研究最终纳入研究涉及六味安消胶囊、保和丸、健胃消食口服液,有关药物其他剂型

(如六味安消散/片、保和颗粒/片、健胃消食片)的研究因文献质量低或未检索到等原因而没有纳入。由于制备方法、给药方式、质控标准等差异,中成药同名不同剂型的品种功效和临床价值很难相互替代^[39]。目前针对治疗FD药物剂型之间的比较性分析尚待加强。综合高质量且数量充分的文献证据可为临床决策提供更为稳健的依据和参考,对比评估不同剂型药物之间的疗效和安全性有助于优化临床治疗手段,避免无价值用药,也为国家基本药物目录或医保目录的更新提供依据。因此针对上述问题提出如下建议,①在中成药治疗FD的共识或指南制定过程中应考虑开展不同剂型药物治疗FD的疗效及安全性的评价。②研究者应注重研究的质量而非数量,力求规范研究流程,提高研究质量。如撰写RCT报告时可遵循Cochrane协作网发布的偏倚风险评估量表。③在经费允许的情况下,优先考虑开展中成药治疗FD的多中心大样本长随访的临床研究。

3.2 安全性评价不足 纳入的18篇研究中未检索到有关4种中成药治疗FD的安全性研究,中成药治疗FD的安全性评价主要体现在文献中对于不良反应的说明。其中有6项研究^[28-29,33,35,37-38]报道了在治疗FD的过程中可能会出现恶心、呕吐、头晕、腹泻、口干、失眠等不良反应;4篇研究^[34,40-42]未提及在治疗FD的过程中是否会出现不良反应。可见目前对于四种中成药治疗FD的安全性证据尚不充分。考虑原因或许与中成药成分复杂,药物作用机制多不清楚有关。另外FD病情易于反复,缺乏长期随访的临床研究往往难以觉察到某些发生率低或迟发性的不良反应,也难以体现危险因素的暴露情况以及特殊人群的药物使用^[43]。此外,本研究显示中西医结合治疗FD较为常见,尤其多潘立酮是临床常见的联用西药。但多潘立酮口服制剂可导致心脏不良反应,已被多个国家列为禁用或慎用^[44]。建议临床医生在使用时严格遵循说明书指导,对于心脏病患者、接受化疗的肿瘤患者、电解质紊乱等严重器质性疾病患者及年龄>60岁的患者应谨慎使用或不用^[45]。而且研究人员有必要关注中成药与多潘立酮联用治疗FD的临床疗效及远期效应,择选出安全性系数更高的药品。简言之,关注不良反应,开展中成药治疗FD的安全性评价势在必行。为此,需加强中成药上市后的安全性评价,力求构建具有中医药特色的安全性评价体系,为中成药临床治疗的安全性提供更高级别的循证证据,也为中成药说明书的修订和完善提供更详尽的参考^[46]。

3.3 中成药经济学评估欠缺 本研究未检索到四种口服中成药治疗FD的经济学研究,提示中成药治疗FD的经济学评价方面存在欠缺。这并非仅仅是FD中成药临床研究中的问题,也是中医药领域普遍存在的现象。药物经济学是一门应用经济学原理和方法来评估药物治疗过程中的成本与效果的学科^[47]。通过药物经济学评估可充分体现药品创新价值,制定科学合理的药物治疗方案,实现有限卫生保健资源的合理配置,为新药遴选、医保准入、新药研发等提供强有力的证据支撑^[48]。尽管目前我国药物经济学评价已广泛应用于药品管理等政策制定中,但在中医药领域的应用尚处于萌芽阶段。中医药的评价更倾向于有效性和安全性,忽略了对疾病负担和卫生经济学的评价^[47,49]。未来开展中医药领域的药物经济学评价,应首先探索建立符合中医药特色且被公认的经济评价体系,同时加快贯通中医药和药物经济学领域复合型人才的

培养。其次,诸如FD等优势病种应作为中医药经济学评价的“先锋”。开展对于优势病种药物经济学的评估,有助于体现中医药独特的临床价值^[50],探索中医药治疗方案的最优解。

4 研究的局限性

①纳入研究方法学质量较低,临床研究设计的科学性不足,不同剂型中成药的临床研究差距悬殊,以及经济学评估欠缺等局限性,使得4种口服中成药治疗FD的有效性、安全性及经济性的评估结果可靠性降低。②由于纳入的研究较少,在证据整合时更多是采用定性研究而非定量分析使得4种中成药综合分析缺乏客观数据的对比。③RHTA是在有限时间内进行证据整合,从而为决策者提供循证依据。RHTA不像传统系统综述的过程一样详细,而是主要针对卫生技术的某些关注点(如安全性、有效性)进行评估,因此,证据检索的宽度和广度可能有所限制,从而导致RHTA存在结果偏倚。

5 小结

本研究采用RHTA的方法对4种中成药治疗FD的安全性、有效性、经济学进行快速评估,在为临床实践提供循证证据的同时,亦是对快速证据产出的方法学探索。综合结果表明,4种口服中成药对于FD特定亚人群有各自的治疗优势,但临床证据不充分,药物剂型之间缺乏对比分析。相较六味安消胶囊、保和丸、健胃消食口服液,四磨汤口服液治疗FD临床普适性更高,中医优势更明显。今后在重视中成药临床综合疗效评价的同时,进一步完善、应用和推广以快速证据产出为目的RHTA是很有必要的。

[利益冲突] 本研究不存在任何潜在的利益冲突。

[参考文献]

- [1] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗功能性消化不良临床应用指南(2021年)[J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(1): 5-12.
- [2] MAHADEVA S, FORD A C. Clinical and epidemiological differences in functional dyspepsia between the East and the West[J]. Neurogastroenterol Motil, 2016, 28(2): 167-174.
- [3] WAI C T, YEOH K G, HO K Y, et al. Diagnostic yield of upper endoscopy in Asian patients presenting with dyspepsia [J]. Gastrointest Endosc, 2002, 56(4): 548-551.
- [4] MASUY I, VAN OUDENHOVE L, TACK J. Review

- article: Treatment options for functional dyspepsia[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, 49(9): 1134-1172.
- [5] 肖慧明,彭莉莉. 功能性消化不良的中医治疗综述[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(71): 135-136.
- [6] 林飞,金晶,金琦. 柴胡疏肝散联合中药穴位敷贴治疗功能性消化不良临床观察[J]. 中医临床研究, 2020, 12(17): 51-53.
- [7] 刘保延,何丽云,周雪忠,等. 辨证论治临床疗效评价的新思路、新方法与新策略[J]. 中医杂志, 2020, 61(2): 93-97.
- [8] LING W, LI Y, JIANG W, et al. Common mechanism of pathogenesis in gastrointestinal diseases implied by consistent efficacy of single Chinese medicine formula: A PRISMA-compliant systematic review and Meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, doi: 10.1097/MD.0000000000001111.
- [9] 郭新文,王隼,阿不力克·木克里木,等. 疏肝解郁胶囊联合文拉法辛治疗抑郁症合并功能性消化不良的临床疗效和安全性研究[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(20): 133-136.
- [10] 王佳,吕冠华. 中医药治疗功能性消化不良临床研究概况[J]. 实用中医内科杂志, 2022, 36(4): 69-72.
- [11] MENON D, STAFINSKI T. Health technology assessment in Canada: 20 years strong? [J]. *Value Health*, 2009, 12(Suppl 2): S14-S19.
- [12] HAILEY D. A preliminary survey on the influence of rapid health technology assessments [J]. *Int J Technol Assess Health Care*, 2009, 25(3): 415-418.
- [13] 李幼平. 循证医学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- [14] KHANGURA S, POLISENA J, CLIFFORD T J, et al. Rapid review: An emerging approach to evidence synthesis in health technology assessment [J]. *Int J Technol Assess Health Care*, 2014, 30(1): 20-27.
- [15] 唐惠林,门鹏,翟所迪. 药物快速卫生技术评估方法及应用[J]. 临床药物治疗杂志, 2016, 14(2): 1-4.
- [16] 李苗苗,吴雪,徐思敏,等. 快速卫生技术评估的概况性综述[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(12): 3125-3135.
- [17] 王庆,张蓉. 医院卫生技术评估在药品管理中的应用现状与发展思路[J]. 中国药房, 2020, 31(7): 773-777.
- [18] 李苗苗,赵晖,戴泽琦,等. 4种口服中成药治疗便秘的快速卫生技术评估[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(12): 3144-3154.
- [19] 徐思敏,戴泽琦,吴雪,等. 国内外医院卫生技术评估的概况性综述[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(12): 3136-3143.
- [20] 戴泽琦,徐思敏,吴雪,等. 中医药卫生技术评估应用 EVIDEM框架的可行性分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(6): 175-181.
- [21] 廖星,戴泽琦,吴雪,等. 采用EVIDEM框架开展中成药临床综合评价[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(10): 2833-2840.
- [22] HIGGINS J P T, GREEN S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* [M]. Chichester: Wiley-Blackwell, 2008: 187.
- [23] 陶欢,杨乐天,平安,等. 随机或非随机防治性研究系统评价的质量评价工具AMSTAR 2解读[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(1): 101-108.
- [24] 周正华,王韶峰,梁秋明,等. 四磨汤口服液治疗功能性消化不良(气滞食积证)随机双盲多中心临床试验[J]. 中医药导报, 2020, 26(13): 92-95.
- [25] 李玉洁,刘柏炎,蔡光先,等. 四磨汤对肝脾气滞型功能性消化不良患者的临床疗效及对血清中生长抑素及P物质的影响[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(11): 2622-2624.
- [26] 蔡光先,卜献春. 四磨汤治疗功能性消化不良肝脾不和证的疗效及对血浆P物质、胃动素的影响[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(6): 856-859.
- [27] 叶松,黄鹤,赵易平,等. 四磨汤口服液治疗运动障碍型功能性消化不良50例[J]. 医药导报, 2005, 24(8): 679-681.
- [28] 赵艳,张海涛. 四磨汤口服液联合布拉氏酵母菌治疗功能性消化不良患儿的效果及对胃肠激素水平的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(9): 1679-1683.
- [29] 强春梅,马晓鹏,闫海莲,等. 四磨汤口服液治疗小儿功能性消化不良临床效果观察[J]. 药物评价研究, 2017, 40(12): 1773-1776.
- [30] 吴晓尉,季洪赞,许莲娥,等. 六味安消胶囊对比胃肠促动力药治疗功能性消化不良的Meta分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2015, 24(6): 662-666.
- [31] 王丽. 六味安消胶囊联合多潘立酮治疗功能性消化不良临床研究[J]. 新中医, 2013, 45(6): 37-39.
- [32] 李云桥,熊汉华,侯晓华. 六味安消胶囊治疗功能性消化不良的临床研究[J]. 基础医学与临床, 2003, 23(S1): 114-115.
- [33] 宫颖迪,王长宏,齐山. 六味安消胶囊治疗饮食积滞型功能性消化不良[J]. 长春中医药大学学报, 2012, 28(3): 482-483.
- [34] 孙晓鹏. 保和丸联合多潘立酮治疗老年功能性消化不良的效果观察[J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(1): 208-209.
- [35] 王素娟. 保和丸联合多潘立酮治疗老年功能性消化不良疗效分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(12): 22-23.

- [36] 万俊,包志丹,王向焯,等. 健胃消食口服液治疗小儿功能性消化不良的临床观察[J]. 实用临床医药杂志,2012,16(1):94-96.
- [37] 张少辉,李宝静,王志华,等. 健胃消食口服液联合多潘立酮片治疗对小儿功能性消化不良患儿临床症状及腹胀积分的影响[J]. 实用临床医药杂志,2016,20(7):121-123.
- [38] 王秋影,陈坤. 健胃消食口服液联合多潘立酮对儿童功能性消化不良的疗效及胃肠动力的影响[J]. 儿科药理学杂志,2017,23(12):32-34.
- [39] 刘昌孝,陈士林,肖小河,等. 中药质量标志物(Q-Marker):中药产品质量控制的新概念[J]. 中草药,2016,47(9):1443-1457.
- [40] 张梦梦. 双歧杆菌三联活菌胶囊联合四磨汤口服液治疗功能性消化不良临床观察[J]. 新中医,2016,48(5):83-85.
- [41] 唐伟,陈再林,文春艳. 四磨汤口服液治疗新生儿功能性消化不良27例临床观察[J]. 中医药导报,2010,16(10):33-35.
- [42] 张珖仙. 健胃消食口服液治疗小儿功能性消化不良的疗效[J]. 山西医药杂志,2013,42(10):1148-1149.
- [43] 郑文科,刘智,雷翔,等. 中成药上市后临床安全性评价研究模式的探索建立[J]. 中国中药杂志,2015,40(18):3693-3696.
- [44] 陈锦文. 多潘立酮心脏不良反应的研究进展[J]. 科技与创新,2019(21):80-81.
- [45] 吴晓卫,杨耀芳,朱建萍,等. 多潘立酮片门诊用药评价及智能化知识库的作用[J]. 中国全科医学,2021,24(7):869-874.
- [46] 邱瑞瑾,李敏,胡嘉元,等. 中成药上市后临床安全性评价核心数据集的构建方法探索[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2018,20(10):1723-1728.
- [47] 白慧良,邵蓉. 非处方药物的经济学评价[J]. 中国药物经济学,2019,14(10):47-51.
- [48] 姚雯,颜建周,邵蓉. 典型国家创新药医保谈判准入评价标准研究及对我国的启示[J]. 中国新药杂志,2021,30(12):1057-1062.
- [49] 谢洋,李建生,余学庆. 慢性阻塞性肺疾病比较效益研究中医药干预切入点的思考[J]. 中国中西医结合杂志,2014,34(5):611-616.
- [50] 林奕,王学谦,赵晖,等. 中医优势病种评价的方法学探讨[J]. 中医杂志,2021,62(19):1663-1667.

[责任编辑 王鑫]