

阿米替林治疗功能性消化不良的 meta 分析

吴美玲¹, 罗旭飞², 马光晔¹, 张幸国^{1,3*} (1.宁波市北仑区人民医院, 浙江 宁波 315800; 2.兰州大学基础医学院, 兰州 730000; 3.浙江大学医学院附属第一医院, 杭州 310031)

摘要: 目的 对阿米替林治疗功能性消化不良的疗效及安全性进行评价。方法 计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Web of Science、Embase、中国学术期刊全文数据库、万方数据库、中国生物医学文献数据库等有关阿米替林治疗功能性消化不良的随机对照试验(检索时限均为建库截至 2019 年 4 月 1 日)。应用 RevMan 5.3 软件对入选试验进行 meta 分析。结果 共 41 项随机对照试验符合入选标准, 包含 4 477 例功能性消化不良患者, 其中接受阿米替林联合其他药物或单用的共 2 250 例患者(试验组), 使用除阿米替林外其他与试验组相同的药物或安慰剂的共 2 227 例患者(对照组)。Meta 分析结果显示, 阿米替林联合促胃动力药物和(或)PPI 治疗功能性消化不良的研究的总体有效率显著高于对照组($P<0.05$), 且可改善上腹痛腹胀、恶心呕吐、烧心反酸等症状($P<0.05$), 总体不良反应发生率较对照组无显著性差异。结论 阿米替林联合促胃动力药物和(或)PPI 治疗功能性消化不良有一定的疗效, 不良反应可耐受, 但由于目前已有的随机对照试验质量较低, 建议临床上对于功能性消化不良的患者进行精神症状评估, 对于明确伴有精神疾病或者久治不愈的功能性消化不良患者可采用阿米替林作为二线治疗。同时仍需进一步开展更多高质量的研究以确定阿米替林的疗效和安全性。

关键词: 阿米替林; 功能性消化不良; meta 分析

中图分类号: R969.9

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)02-0221-09

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.02.019

引用本文: 吴美玲, 罗旭飞, 马光晔, 等. 阿米替林治疗功能性消化不良的 meta 分析[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(2): 221-229.

Efficacy of Amitriptyline on Functional Dyspepsia: A Meta-analysis

WU Meiling¹, LUO Xufei², MA Guangye¹, ZHANG Xingguo^{1,3*} (1.Beilun People's Hospital, Ningbo 315800, China; 2.School of Basic Medicine Science, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 3.The First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310031, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To systematically review the effectiveness and safety of amitriptyline in the treatment of functional dyspepsia(FD). **METHODS** Databases including PubMed, Cochrane Library, Web of Science, Embase, CNKI and Wanfang Data were searched from inception to April 2019 to collect randomized controlled trials about the effectiveness and safety of amitriptyline in the treatment of FD. Meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 software. **RESULTS** A total of 41 randomized controlled trials, concerning 4 477 FD patients were included, in which contained 2 250 in experiment group and 2 227 in control group. The results of meta-analysis showed that the overall effective rate of amitriptyline combined with gastric motility drugs and/or PPI in the treatment of functional dyspepsia was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$), and could improve some symptoms such as abdominal distention, nausea and vomiting, and heart reacid($P<0.05$). In addition, the incidence of ADR in amitriptyline combined with gastric motility drugs and/or PPI had no significant difference with the control group. **CONCLUSION** Amitriptyline combined with gastric motility drugs and/or PPI has certain efficacy and tolerable adverse reactions in the treatment of FD. However, due to the low quality of the existing randomized controlled trials, it is suggested that patients with chronic FD should assess the psychiatric symptoms to determine whether amitriptyline can be combined in the treatment of FD. Furthermore, more high-quality studies are needed to determine the efficacy and safety of amitriptyline and better guide clinical decision-making.

KEYWORDS: amitriptyline; functional dyspepsia; meta-analysis

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是指具有慢性消化不良症状, 但不能用器质性、系统性或代谢性疾病等来解释产生症状原因的疾病^[1]。FD 人群患病率较高, 且具有反复性、持续性的特点。流行病学调查显示, 每年约有 15.7% 的人会发

生消化不良的症状^[2]。在所有消化不良的患者中, 有一半以上被诊断为 FD, 严重影响患者的工作与生活。目前, FD 的确切发病机制尚不清楚, 与多种因素有关, 包括胃排空障碍、适应障碍、内脏高敏感性等^[3]。越来越多的研究表明, 精神社会心

基金项目: 宁波市软科学项目(2017A10094)

作者简介: 吴美玲, 女, 硕士, 药师 Tel: (0574)86776512

E-mail: chicsoon@163.com

*通信作者: 张幸国, 男, 博士, 主任药师

Tel:

(0574)86776011 E-mail: xgzhang666@163.com

理因素也与 FD 密切相关, 心理障碍和精神压力可诱导 FD 的发生^[4]。多数患者存在焦虑、抑郁、个性异常、易激动、社会适应能力差等情况^[5]。当前, 对于 FD 的治疗主要是恢复胃肠的运动功能。质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)与促胃动力药是目前推荐用于治疗 FD 的一线药物。然而这些药物的治疗效果却不尽人意。很多指南推荐抗精神药物作为 PPI 或促胃动力药物失败后的二线药物^[6-7]。

阿米替林是一类三环类抗抑郁药, 能强效镇静, 主要用于治疗焦虑性或激动性抑郁症。其药理作用为阻断 5-羟色胺和去甲肾上腺素在神经末梢的获取, 促进神经突触之间的递质浓度增高, 提高其传递效果, 从而起到抗抑郁的作用。临床上, 阿米替林已被应用于多种功能性胃肠道紊乱, 其作用是抗焦虑作用和降低内脏高敏感性, 可对 FD 的治疗起辅助作用。Chao 等^[8]的研究表明阿米替林对于治疗肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)具有较好的疗效。Kulak-bejda 等^[9]的研究表明包含阿米替林在内的三环类抗抑郁药能够改善 IBS 的症状。目前, 阿米替林在临床实践中已被用于治疗 FD, 但其疗效仍有待观察。因此, 本研究采用循证医学方法, 选择随机对照试验(randomized controlled trial, RCT), 系统评价阿米替林治疗 FD 的有效性和安全性, 为临床应用提供更加客观的证据。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Web of Science、Embase、中国学术期刊全文数据库、万方数据库、中国生物医学文献数据库等有关阿米替林治疗 FD 的 RCTs 文献, 检索时限均为建库至 2019 年 4 月 1 日。检索词: 中文检索词为“阿米替林、阿密替林、依拉维、氨三环庚素、消化不良、胃肠病、胃肠功能紊乱”; 英文检索词为“Amitriptyline; Amitid Elavil; Tryptizol; Amitril; Dyspepsia; Gastrointestinal diseases; Gastrointestinal disorders; Indigestion”, 补充检索 Google 学术文献。

1.2 纳入与排除标准

研究类型: 阿米替林治疗 FD 的 RCTs, 研究文献为全文文献, 语种为中文及英文。研究对象: 按《内科手册》、Rome II、RomeIII、RomeIV 标

准明确诊断为 FD 的患者。干预措施: 试验组患者给予阿米替林联合其他药物或单用治疗, 对照组患者给予其他药物或安慰剂治疗, 其余治疗措施 2 组患者相同。主要结局指标: 患者治疗后临床症状及体征减轻或有所改善的总体有效率, 总体有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%; 显效: 患者治疗后临床症状及体征基本消失, 停药后未再复发; 有效: 患者治疗后临床症状及体征减轻或有所改善; 无效: 患者治疗后临床症状及体征未有变化或较治疗前加重。次要结局指标: 临床症状改善的评分。安全性指标为不良反应发生率。

排除标准: 未提供患者结局或测量方法的试验、文献综述、重复报告、无法获取全文等。

1.3 资料提取及文献质量评价

由 2 名评价员独立评价所有纳入研究的文献并提取资料, 如存在分歧则通过讨论或征求第三者的意见解决。采用自制的资料提取表提取资料, 提取内容主要为纳入研究的基本信息, 包括第一作者、发表年份、诊断标准、样本量、具体干预措施、疗程等。按照 Cochrane Handbook 评价标准对文献进行质量评价。评价标准包括: ①随机序列产生是否正确; ②是否做到分配隐藏; ③对参与人员是否采用盲法; ④对结果评估是否采用盲法; ⑤数据是否完整, 是否报告失访人数和原因; ⑥数据是否选择性报告; ⑦其他偏倚。完全满足上述标准, 发生各种偏倚的可能性小, 为 A 级; 部分满足上述质量标准, 发生偏倚的可能性为中度, 为 B 级; 完全不满足上述质量标准, 发生偏倚的可能性为高度, 为 C 级。

1.4 统计分析与资料合成应用

采用 Cochrane Collaboration 提供的 RevMan 5.3 软件进行统计分析。纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验进行分析(检验水准设为 $\alpha=0.1$), 并结合 I^2 定量判断异质性的程度。若各研究结果间无统计学异质性, 可采用固定效应模型或随机效应模型进行 meta 分析; 若各研究结果间存在统计学异质性, 在排除明显异质性的影响后, 采用随机效应模型进行 meta 分析。明显的临床异质性采用亚组分析或敏感性分析等方法进行处理, 或只行描述性分析。处理效应量用相对危险度(RR)或加权均数差值(WMD)和 95%可信区间(95%CI)表示, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。采用 Stata 软件进行敏感性分析和 Egger 检验。

2 结果

2.1 文献检索结果

采用所设定的检索策略共检索出国内外相关文献 1 030 篇, 经过逐层筛选, 最终纳入 41 篇 RCTs。文献包含 4 477 例患者入选本研究。其中实验组患者 2 250 例, 对照组者 2 227 例, 2 组基础资料对比差异无统计学意义。文献筛选流程及结果见图 1。

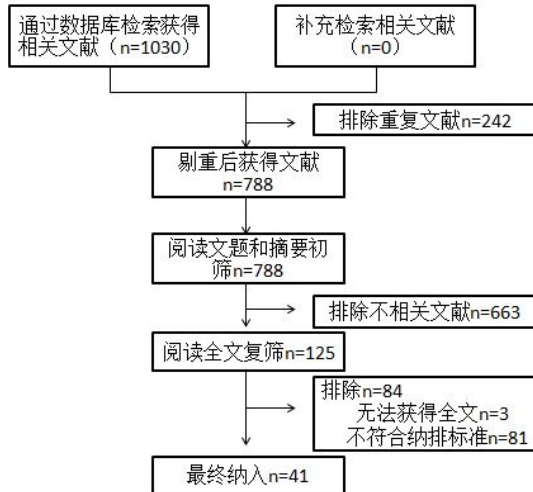


图 1 文献筛选流程及结果

Fig. 1 Process and results of literature screening

2.2 纳入研究的基本特征和方法学质量评价

共纳入 41 项研究, 35 项研究均提及随机, 2 项研究提及按住院号分组, 38 项未提及分配隐藏, 38 项研究未提及盲法, 1 项研究未描述失访、退出情况, 所有研究均进行了基线一致性比较。41 项研究方法学质量均为 B 级, 见表 1, 图 2~3。

2.3 疗效分析结果

2.3.1 主要疗效结果分析 本研究评价的主要疗效结果是试验组与对照组治疗 FD 的总体有效率。共纳入 38 篇文献, 试验组的总体有效率为 89.5%, 对照组的总体有效率为 69.1%, 存在显著性差异 ($P<0.05$)。两组间异质性较小 ($P=0.41$), 选用固定效应模型合并效应量。Meta 分析结果见表 2。

2.3.1.1 Dom+Ami 联用与单用 Dom 治疗 FD 的疗效对比 研究共纳入 26 项 RCTs, 2 660 例受试者, 结果显示 Dom+Ami 治疗 FD 的总体有效率显著高于对照组 ($P<0.05$), 结果见图 4, 漏斗图见图 5。

2.3.1.2 Ome+Mos+Ami 联用与 Ome+Mos 治疗 FD 的疗效对比 研究中共纳入 4 项 RCTs, 472 例受试者, 结果显示 Ome+Mos+Ami 治疗 FD 的总体有效率显著高于对照组 ($P<0.05$)。

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
B. Braak 2011	?	?	?	?	?	?	?
Chen 2005	?	?	?	?	?	?	?
Chen 2011	?	?	?	?	?	?	?
Chen 2012	?	?	?	?	?	?	?
Chen 2013	?	?	?	?	?	?	?
Chen 2016	?	?	?	?	?	?	?
Chen z 2005	?	?	?	?	?	?	?
Ding 2015	?	?	?	?	?	?	?
Du 2017	?	?	?	?	?	?	?
Gan 2013	?	?	?	?	?	?	?
Gao 2012	?	?	?	?	?	?	?
Geng 2018	?	?	?	?	?	?	?
Han 2013	?	?	?	?	?	?	?
Jin 2013	?	?	?	?	?	?	?
Lacy, B.E. 2017	?	?	?	?	?	?	?
Lei 2015	?	?	?	?	?	?	?
Li 2007	?	?	?	?	?	?	?
Li 2013	?	?	?	?	?	?	?
Lin 2010	?	?	?	?	?	?	?
Liu 2011	?	?	?	?	?	?	?
Mayier 2011	?	?	?	?	?	?	?
Mei 2011	?	?	?	?	?	?	?
Nie 2009	?	?	?	?	?	?	?
Shi 2015	?	?	?	?	?	?	?
Talley, N.J. 2015	?	?	?	?	?	?	?
Tang 2007	?	?	?	?	?	?	?
Wang 2007	?	?	?	?	?	?	?
Wang 2011	?	?	?	?	?	?	?
Wang 2013	?	?	?	?	?	?	?
Wang 2014	?	?	?	?	?	?	?
Wang 2015	?	?	?	?	?	?	?
Wang 2017	?	?	?	?	?	?	?
Wang 2018	?	?	?	?	?	?	?
Wu 2011	?	?	?	?	?	?	?
Xu 2002	?	?	?	?	?	?	?
Yang 2017	?	?	?	?	?	?	?
zhang 2018	?	?	?	?	?	?	?
zhao 2018	?	?	?	?	?	?	?
Zhen 2018	?	?	?	?	?	?	?
Zhou 2014	?	?	?	?	?	?	?
Zhu 2014	?	?	?	?	?	?	?

图 2 各个研究偏倚风险评估表

Fig. 2 Bias risk assessment of each research

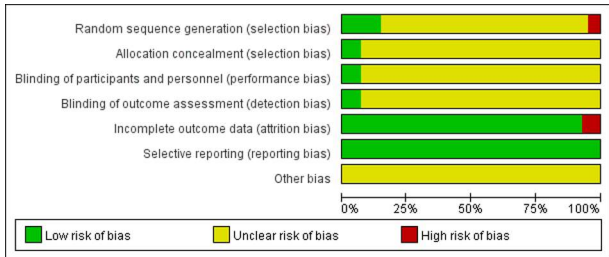


图 3 偏倚风险评估总结表

Fig. 3 Bias risk assessment of summary researches

表 1 纳入研究的基本特征

Tab. 1 Basic characteristics of the study

文献	诊断标准	样本量	年龄/岁	药物使用方式	实验组/对照组	疗程	总有效率/% (实验组 vs 对照组)	症状改善评分 (实验组 vs 对照组)	不良反应发生率/% (实验组 vs 对照组)
Braak 2010 ^[10]	Rome III	33	41±2	Ami 25 mg/Pla		8 周	—	P=0.02	72 vs 35
Chen z 2005 ^[11]	内科标准	172	19~72	Cis 5 mg tid+Ami 12.5 mg bid/Cis 5 mg tid		4 周	93.02 vs 72.09	—	11.63 vs 4.65
Chen 2005 ^[12]	Rome II	60	18~63	Dom 10 mg tid+Ami 25 mg qn/Dom 10 mg tid		4 周	83 vs 67	—	26.67 vs 0
Chen 2011 ^[13]	内科标准	120	19~66	Dom 10 mg tid+Ami 25 mg qn/Dom 10 mg tid		3 周	96.67 vs 78.83	P<0.05	8.33 vs 6.67
Chen 2012 ^[14]	Rome III	60	45.9±11.8	Dom 10 mg tid+Ami 25 mg bid/Dom 10 mg tid		4 周	96.7 vs 86.7	—	3.33 vs 6.67
Chen 2013 ^[15]	内科标准	120	18~79	Dom 10 mg tid+Ami 25 mg bid/Dom 10 mg tid		1 疗程	95 vs 83.33	—	—
Chen 2016 ^[16]	Rome II	100	19~73	Dom 10 mg tid+Ami 25 mg bid/Dom 10 mg tid		3 周	96 vs 78	—	—
Ding 2015 ^[17]	Rome II	36	—	Dom 10 mg tid+Ami 25 mg qn/Dom 10 mg tid		3 周	94.45 vs 77.48	—	5.56 vs 16.67
Du 2017 ^[18]	Rome III	70	18~45	Mos 5 mg tid+Ami 12.5 mg qn/Mos 5 mg tid		4 周	82.9 vs 62.9	—	8.57 vs 5.71
Gan 2013 ^[19]	内科标准	60	—	Dom 10 mg tid+Ami 25 mg bid/Dom 10 mg tid		4 周	90 vs 70	—	—
Gao 2012 ^[20]	Rome III	104	24~56	Ome 20 mg qd+Mos 5 mg tid+Ami (6.25~25 mg)bid/Ome 20 mg qd+Mos 5 mg tid		6 周	88.47 vs 59.62	—	—
Geng 2018 ^[21]	Rome II	100	21~71	Dom 10 mg tid+Ami 25 mg bid/Dom 10 mg tid		4 周	92 vs 74	—	6 vs 2
Han 2013 ^[22]	内科标准	202	18~78	Dom 10 mg tid+Ami 25 mg qn/Dom 10 mg tid		3 周	96.04 vs 81.73	—	—
Jin 2013 ^[23]	Rome II	73	31~77	Dom 10 mg tid+Ami 25 mg bid/Dom 10 mg tid		3 周	94.59 vs 69.44	P<0.05	10.81 vs 13.89
Lacy 2017 ^[24]	Rome III	194	18~75	Ami 50 mg/Pla		12 周	—	P=0.04	30 vs 21
Lei 2015 ^[25]	内科标准	100	—	Dom 10 mg tid+Ami 25 mg bid/Dom 10 mg tid		4 周	93.33 vs 80	—	26.67% vs 0%
Li 2007 ^[26]	内科标准	60	20~70	Dom 10 mg tid+Ami 25 mg qn/Dom 10 mg tid		8 周	80 vs 50	—	10 vs 10
Li 2013 ^[27]	Rome III	88	23~67	Ome 20 mg bid+Mos 20 bid+Ami (12-25 mg) bid/Ome 20 mg bid+ Mos 20 bid		5 周	84.1 vs 61.4	—	—
Lin 2010 ^[28]	内科标准	172	—	Dom 10 mg tid+Ami 25 mg bid/Dom 10 mg tid		4 周	91.67 vs 75	—	15.63 vs 0
Liu 2011 ^[29]	Rome III	180	45.1±3.9	Ome 20 mg qd+Mos 5 mg tid+Ami (6.25~25 mg)bid/Ome 20 mg qd+Mos 5 mg tid		4 周	84.4 vs 62.2	—	—
Mayier 2011 ^[30]	内科标准	100	—	Dom 10 mg tid+Ami 25 mg bid/Dom 10 mg tid		4 周	91.66 vs 74.45	—	—
Mei 2011 ^[31]	Rome II	142	22~69	Dom 10 mg tid+Ami 25 mg bid/Dom 10 mg tid		4 周	87.3 vs 71.8	P<0.05	—
Nie 2009 ^[32]	内科标准	48	21~68	Dom 10 mg tid+Ami 25 mg bid/Dom 10 mg tid		4 周	88 vs 50	—	45.83 vs 12.5
Shi 2015 ^[33]	Rome III	228	18~65	Dom 10 mg tid+Ome 20 mg qd+Ami 25 mg qn/Dom 10 mg tid+Ome 20 mg qd		5 周	60.7 vs 31.3	—	11.57 vs 0
Talley 2015 ^[34]	Rome II	194	18~75	Ami 50 mg qd/Pla		12 周	53 vs 40	—	30 vs 21
Tang 2007 ^[35]	内科标准	60	20~70	Dom 10 mg tid+Ami 25 mg qn/Dom 10 mg tid		8 周	80 vs 50	—	10 vs 10
Wang 2007 ^[36]	内科标准	180	20~70	Cis 10 mg tid+Ami 25 mg qn/Cis 10 mg tid		8 周	80 vs 50	—	5.56 vs 5.56
Wang 2011 ^[37]	内科标准	128	—	Dom 10 mg tid+Ami 25 mg bid/Dom 10 mg tid		4 周	93.75 vs 79.69	—	62.5 vs 0
Wang 2013 ^[38]	Rome III	100	22~68	Ome 20 mg bid+Mos 20 bid+Ami (12~25 mg) bid/Ome 20 mg bid+ Mos 20 bid		5 周	84 vs 66	—	—
Wang 2014 ^[39]	Rome III	127	18~68	Ran 30 mg tid+Ami 12.5 mg qd/Ran 30 mg tid		8 周	82.81 vs 36.5	—	—
Wang 2015 ^[40]	内科标准	136	22~60	Dom 10 mg tid+Ami 25 mg qn/Dom 10 mg tid		4 周	95.59 vs 79.41	—	—
Wang 2017 ^[41]	Rome III	56	21~70	Dom 10 mg tid+Ami 25 mg bid/Dom 10 mg tid		4 周	—	P<0.05	7.14 vs 25
Wang 2018 ^[42]	Rome IV	156	23~69	Dom 10 mg tid+Ami 25 mg qn/Dom 10 mg tid		4 周	93.59 vs 76.92	P<0.01	23.08 vs 16.67
Wu 2011 ^[43]	内科标准	100	20~73	Dom 10 mg tid+Ami 25 mg bid/Dom 10 mg tid		4 周	90 vs 68	—	10 vs 6
Xu 2002 ^[44]	内科标准	125	平均 40	Cis 5 mg tid+Ami 37.5-75 mg qn/Cis 5 mg tid		4 周	90.5 vs 71	—	44.44 vs 30.65
Yang 2017 ^[45]	内科标准	72	30~76	Dom 10 mg tid+Ami 25 mg bid/Dom 10 mg tid		3 周	94.44 vs 75	P0.05	—
Zhang 2018 ^[46]	内科标准	128	23~69	Dom 10 mg tid+Ami 25 mg bid/Dom 10 mg tid		3 周	68.8 vs 34.4	P<0.05	3.1 vs 6.3
Zhao 2018 ^[47]	Rome III	110	32~54	Dom 10 mg tid+Ami 25 mg bid/Dom 10 mg tid		3 周	92.13 vs 78.18	P<0.05	3.67 vs 12.73
Zhen 2018 ^[48]	Rome III	31	21~59	Dom 10 mg tid+Ami 25 mg bid/Dom 10 mg tid		4 周	95.83 vs 75	—	—
Zhou 2014 ^[49]	Rome II	186	18~72	Dom 10 mg tid+Ami 25 mg bid/Dom 10 mg tid		3 周	95.7 vs 78.49	—	—
Zhu 2014 ^[50]	Rome II	160	22~67	Lan 30 mg qd+Ami 10 mg tid/Lan 30 mg qd		4 周	92.5 vs 67.5	—	5 vs 3.75

注: Dom—多潘立酮; Ami—阿米替林; Ome—奥美拉唑; Mos—莫沙必利; Cis—西沙必利; Lan—兰索拉唑; Ran—雷尼替丁; Pla—安慰剂; —未提及。

Note: Dom—domperidone; Ami—amitriptyline; Ome—omeprazole; Mos—moxapride; Cis—cisapride; Lan—lansoprazole; Ran—ranitidine; Pla—placebo; —Not mentioned.

2.3.1.3 Cis+Ami 联用与单用 Cis 治疗治疗 FD 的疗效对比 研究中共纳入 3 项 RCTs, 477 例受试者, 结果显示 Cis+Ami 治疗 FD 的总体有效率显著高于对照组($P<0.05$)。

2.3.2 次要疗效结果分析 本研究评价的次要疗

效是试验组与对照组治疗 FD 的症状改善评分。共纳入 10 项 RCT, 结果见表 3。由于症状评分没有同质性, 无法将结果进行合并。结果显示, 阿米替林联合多潘立酮或者单用或能改善 FD 腹痛、饱胀、早饱等某些症状。

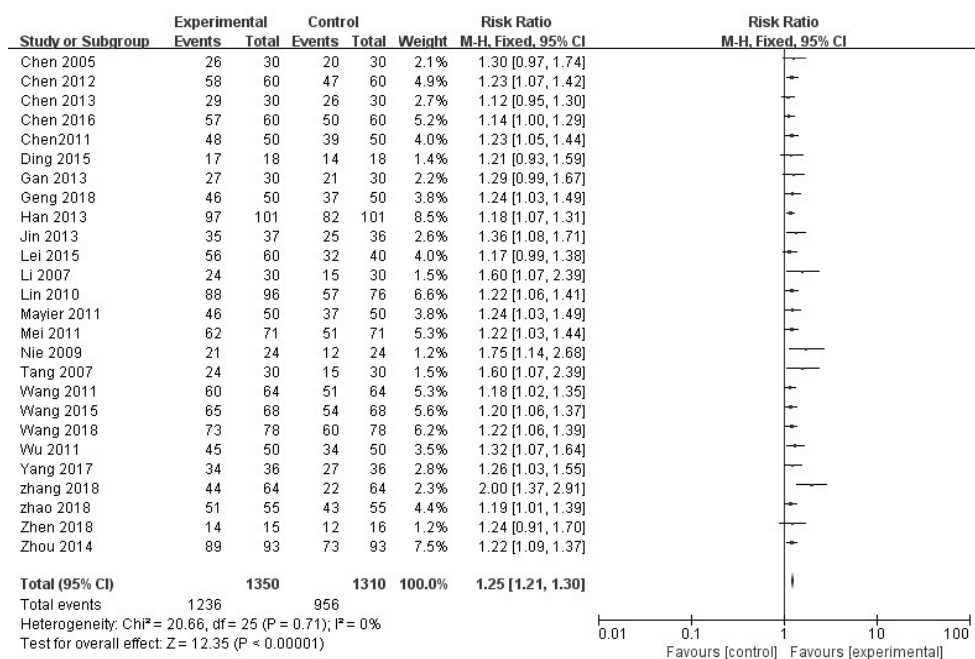


图 4 多潘立酮联合阿米替林与单用多潘立酮治疗 FD 的总体有效率比较

Fig. 4 Comparison of overall efficacy of domperidone plus amitriptyline versus domperidone alone in the treatment of functional dyspepsia

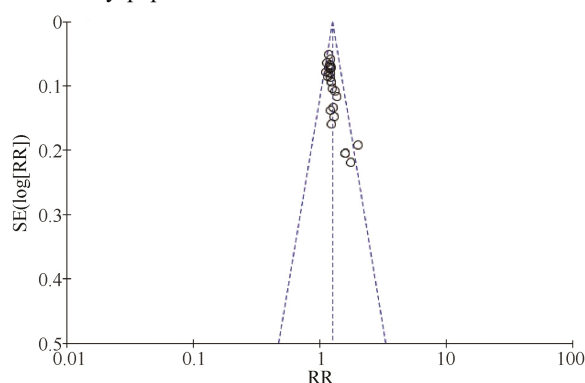


图 5 多潘立酮联合阿米替林与单用多潘立酮治疗 FD 的总体有效率漏斗图

Fig. 5 Funnel plot of overall efficacy of domperidone plus amitriptyline versus domperidone alone in the treatment of functional dyspepsia

表 2 阿米替林联用促胃动力药和/或 PPI 类药物或单用治疗 FD 的总体有效率

Tab. 2 Efficiency of amitriptyline in the treatment of functional dyspepsia

试验组/对照组	纳入数量	样本量	总体有效率 (M-H, Fixed, 95% CI)
Dom+Ami vs Dom	26 RCT	2 660	1.25 [1.21, 1.30], $P < 0.05$
Ome+Mos+Ami vs Ome+Mos	4 RCT	472	1.37 [1.22, 1.53], $P < 0.05$
Cis+Ami vs Cis	3 RCT	477	1.38 [1.24, 1.53], $P < 0.05$
Dom+Ome+Ami vs Dom+Ome	1 RCT	228	2.17 [1.62, 2.91], $P < 0.05$
Lan+Ami vs Lan	1 RCT	160	1.37 [1.16, 1.62], $P < 0.05$
Ran+Ami vs Ran	1 RCT	127	2.27 [1.61, 3.20], $P < 0.05$
Mos+Ami vs Mos	1 RCT	65	1.54 [1.18, 2.00], $P < 0.05$
Ami vs Pla	1 RCT	194	1.31 [0.96, 1.78], $P > 0.05$

表 3 阿米替林治疗 FD 的症状改善评分

Tab. 3 Improvement score of amitriptyline in treatment of functional dyspepsia

文献	样本量	实验组：对照组	症状评分的改善
Chen 2011	120	Dom+Ami/Dom	腹痛、恶心呕吐、烧心、反酸、嗝气, $P < 0.05$
Jin 2013	73	Dom+Ami/Dom	早饱、餐后饱胀, $P < 0.05$
Mei 2011	142	Dom+Ami/Dom	餐后饱胀、上腹胀痛、早饱、上腹痛和恶心, $P < 0.05$
Wang 2017	56	Dom+Ami/Dom	上腹胀痛、食欲不振、早饱, $P < 0.05$
Wang 2018	156	Dom+Ami/Dom	早饱、餐后腹胀、恶心呕吐、上腹胀痛、嗝气, $P < 0.05$
Yang 2017	72	Dom+Ami/Dom	饱胀、恶心、腹痛, $P < 0.05$
Zhang 2018	128	Dom+Ami/Dom	腹痛、恶心呕吐、反酸、嗝气, $P < 0.05$
Zhao 2018	110	Dom+Ami/Dom	腹胀、食欲减退、头晕、呕吐, $P < 0.05$
Lacy, B. E. 2017 & Talley, N. J. 2015	194	Ami/Pla	胀气、腹痛、饱腹, $P < 0.05$ 恶心, $P > 0.05$
B. Braak 2011	38	Ami/Pla	腹胀、胃灼热/返流、餐后饱满、早饱、上腹痛、恶心, $P < 0.05$

2.3.3 不良反应分析 对比试验组与对照组治疗 FD 的不良反应发生率, 共纳入文献 21 篇, 最常见的不良反应包括口干、嗜睡、头晕、肠鸣、泌乳、稀便及便秘等, 由于不良反应类型较多且缺乏相应的数据, 未能对单个的不良事件进行统计分析。对两组不良反应的发生率进行统计, 试验组不良反应总体发生率为 16.8%, 对照组为 7.7%,

无显著性差异。2 组间异质性较大($P=0.00\ 01$), 采用随机效应模型合并效应量, Meta 分析结果见表 4。

表 4 阿米替林治疗 FD 的不良反应发生率

Tab. 4 Incidence of adverse reactions of amitriptyline in the treatment of functional dyspepsia

试验组/对照组	纳入数量	样本量	不良反应发生率 (M-H, Random, 95% CI)
Dom+Ami vs Dom	17 RCT	1 567	1.50[0.78, 2.87], $P>0.05$
Cis+Ami vs Cis	3 RCT	477	1.49[1.00, 2.24], $P<0.05$
Dom+Ome+Ami vs Dom+Ome	1 RCT	242	29.00[1.75, 480.73], $P<0.05$
Ami vs Pla	2 RCT	227	1.61[1.08, 2.39], $P<0.05$

2.3.3.1 Dom+Ami 联用与 Dom 单用治疗 FD 的不良反应发生率对比 研究共纳入 17 项 RCTs, 1 567 位受试者, 结果显示阿米替林联合多潘立酮治疗 FD 的不良反应发生率与对照组相比无显著性差异。

结果见图 6, 漏斗图见图 7。

2.3.3.2 Cis+Ami 联用 Cis 单用治疗 FD 的不良反应发生率对比 研究共纳入 3 项 RCTs, 477 位受试者, 结果显示阿米替林联合西沙比利治疗 FD 的不良反应发生率显著高于对照组($P<0.05$)。

2.3.3.3 Dom+Ome+Ami 联用与 Dom+Ome 治疗 FD 的不良反应发生率对比 研究共纳入 1 项 RCT, 242 位受试者, 结果显示阿米替林联合奥美拉唑和多潘立酮治疗 FD 的不良反应发生率显著高于对照组($P<0.05$)。

2.3.3.4 Ami 单用 Pla 治疗 FD 的不良反应发生率对比 研究共纳入 2 项 RCTs, 227 位受试者, 阿米替林治疗 FD 的不良反应发生率显著高于对照组($P<0.05$)。

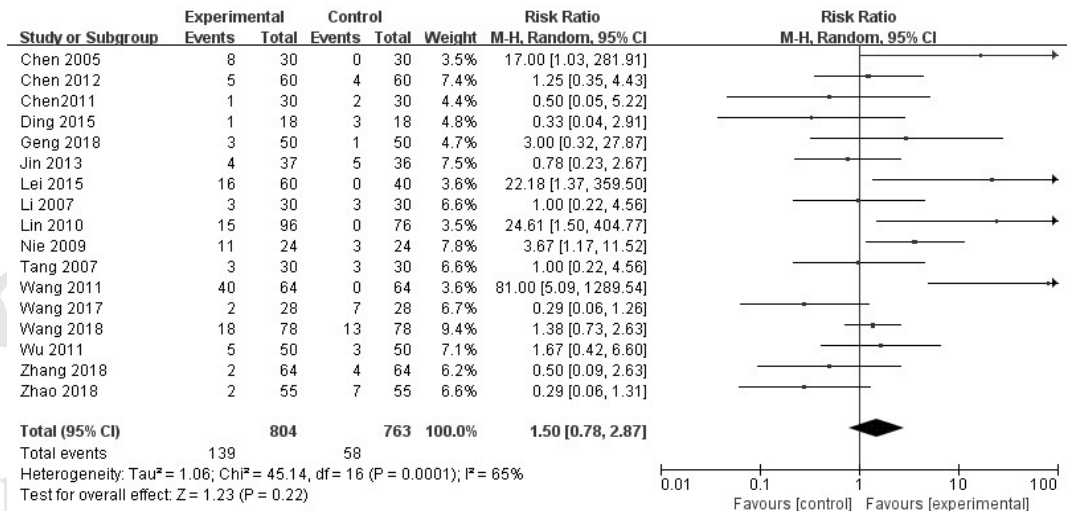


图 6 多潘立酮联合阿米替林与单用多潘立酮治疗 FD 的不良反应发生率比较

Fig. 6 Comparison of adverse reactions between domperidone plus amitriptyline and domperidone alone in the treatment of functional dyspepsia

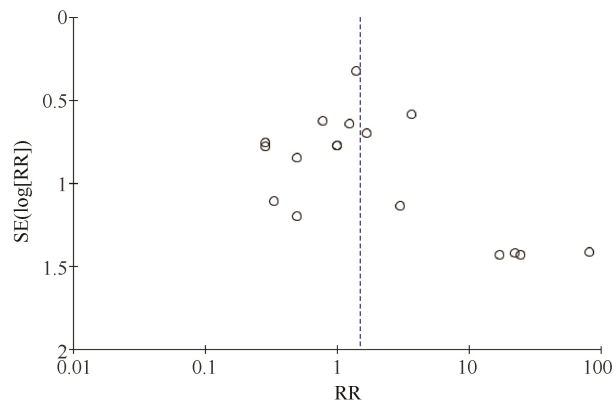


图 7 多潘立酮联合阿米替林与单用多潘立酮治疗 FD 的不良反应发生率漏斗图

Fig. 7 Funnel plot of adverse reactions to domperidone plus amitriptyline versus domperidone alone in the treatment of functional dyspepsia

2.3.4 敏感性分析 在 Dom+Ami 联用与单用 Dom 治疗 FD 的疗效对比中, 对 26 个研究进行敏感性分析, 结果显示 26 个研究结果较稳定。再对 26 个研究进行 egger 检验, 结果显示 $P<0.05$, 表明研究存在发表偏倚。见图 8。

在 Dom+Ami 联用与 Dom 单用治疗 FD 的不良反应发生率对比中, 对 17 个研究进行敏感性分析, 结果显示 Wang2011 的研究结果对整个研究结果影响较大。再对 17 个研究进行 egger 检验, 结果显示 $P>0.05$, 表明研究结果不存在发表偏倚。见图 9。

3 讨论

FD 是临床上最常见的消化道障碍性疾病, 具有发病率高的特点, 对患者工作和生活各个方面

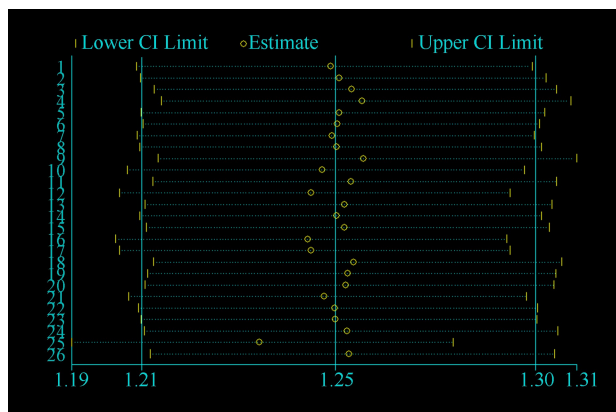


图 8 多潘立酮联合阿米替林与单用多潘立酮治疗 FD 的总体有效率敏感性分析

Fig. 8 Sensitivity analysis of overall efficacy of domperidone combined with amitriptyline and domperidone alone in the treatment of functional dyspepsia

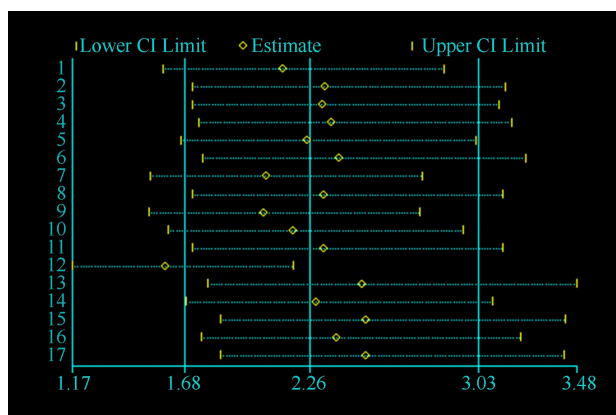


图 9 多潘立酮联合阿米替林与单用多潘立酮治疗 FD 的不良反应发生率敏感性分析

Fig. 9 Sensitivity analysis of adverse reactions of domperidone combined with amitriptyline and domperidone alone in the treatment of functional dyspepsia

造成严重的困扰。其潜在发病机制复杂，多被认为是内脏高敏感性、脑-肠相互作用和潜在的心理共病等多因素共同作用的结果^[51]。TALLEY 等^[52]对慢性消化不良患者进行调查，发现慢性消化不良患者的焦虑、抑郁、怀疑和神经质特征等较正常人群更为突出。精神心理因素在影响 FD 的具体机制可能是焦虑抑郁等心理因素通过大脑皮层影响自主神经，再通过脑肠轴使胃肠功能及其内分泌功能发生紊乱，从而出现一系列 FD 的症状^[53]。抗精神病药物通过影响中枢神经系统，降低患者对躯体不适的情绪反应，增强了患者对不良精神因素的耐受性；此外，抗精神病药物在改善情感障碍的同时可减轻恶心等胃肠症状^[54-56]。阿米替林是一种三环类抗抑郁药，主要通过抑制 5-羟色胺和去甲肾上腺素的再摄取而发挥抗抑郁作用。

Huang 等^[57]研究发现低剂量阿米替林可减缓结肠运输时间，使胃不敏感，增加血浆 Ghrelin 和 NPY 水平，以治疗功能性胃肠病。Herrick 等^[58]发现阿米替林不太可能减少心理压力，可能通过改善睡眠来改善 FD 的症状。本研究讨论了阿米替林治疗 FD 的有效性和安全性。纳入的 41 项随机对照试验均描述了基线的可比性，并且对于 FD 的诊断标准均符合内科标准、Rome II、Rome III、Rome IV 的标准，研究对象的一致性较好。较以往的 meta 分析^[59]，本研究纳入的文献均为 RCT，对于所有阿米替林联合用药或者单用来治疗 FD 作了系统的分析，并对纳入的文献进行了研究质量以及敏感性分析和 egger 检验等方法学评估，弥补了以往 meta 分析的不足。Meta 分析结果显示，阿米替林联合促胃动力药和/或 PPI 治疗 FD 的总体有效率显著高于对照组，并能够缓解 FD 的腹胀、腹痛、早饱等某些症状，对于治疗 FD 有一定的疗效。对于阿米替林联合用药或者单用所发生的不良反应，有 23 项研究提及，其总体不良反应发生率较对照组无显著性差异，其中 16 项研究显示阿米替林联合多潘立酮的不良反应发生率与对照组相比无显著性差异，但也有 7 项研究显示阿米替林联合其他药物或单用所发生的不良反应发生率明显高于对照组。阿米替林治疗 FD 的不良反应主要为嗜睡、口干和便秘。除 1 例患者因服用阿米替林而产生臆想，在停药后好转以及 4 例患者因不耐受阿米替林的不良反应而退出试验外，大多患者可耐受阿米替林的不良反应，未因不良反应而退出试验。这些结果提示阿米替林联合促胃动力药物和/或 PPI 存在一定疗效，且不良反应可耐受。

本研究存在一定的局限性，纳入的文献质量普遍偏低，很多研究都未报告随机分配的方式，分配隐藏，以及盲法等内容。入选的文献由于样本数量限制，对部分指标未能进一步分析；入选的试验疗程不一致(3~12 周)。对多潘立酮联合阿米替林与单用多潘立酮治疗 FD 纳入的研究进行敏感性分析和 egger 检验。在对总体有效率的指标进行敏感性分析时，结果显示纳入的研究均较为稳定，但对其进行 egger 检验时，结果显示 $P < 0.05$ ，表明 26 项研究结果存在发表偏倚。在对不良反应发生率的指标进行敏感性分析时，结果显示 Wang 2011^[37]研究中的不良反应发生率对整体研究结果影响较大。该文献描述了试验组发生了 4 项嗜睡，

36 项轻度口干的不良反应,而对照组未发生不良反应。由于个体对于不良反应的忍受能力不同,且不良反应种类繁多,导致了该研究影响了整体研究的稳定性。对不良反应发生率进行 Egger 检验,结果显示 $P>0.05$,研究不存在发表偏倚。

总的来说,虽然在研究阿米替林治疗 FD 时纳入了 41 项研究,研究的数量较多,纳入的患者数量也较多,但是这些研究的质量并不高而且存在一定的发表偏倚,建议临床上对于 FD 的患者进行精神症状评估,对于明确伴有精神疾病或者久治不愈的 FD 患者可采用阿米替林作为二线治疗。同时,期待能有更多高质量、大样本、系统化的临床随机对照试验研究,以便更加全面地评价多阿米替林治疗 FD 的有效性与安全性,为其临床提供更可靠的循证医学证据。

REFERENCES

- [1] 陈旻湖. 中国功能性消化不良专家共识意见(2015 年, 上海) 简介[J]. 中华消化杂志, 2016, 36(4): 217-229.
- [2] LU Y, MENG C, HUANG Z, et al. Antidepressants in the treatment of functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis [J]. Plos One, 2016, 11(6): e0157798.
- [3] KAOSOMBATWATTANA U, PONGPRASOBCHAI S, LIMSIRIVILAI J. Efficacy and safety of nortriptyline in functional dyspepsia in asians: a randomized double-blind placebo-controlled trial [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2018, 33(2): 411-417.
- [4] HERRICK L M, SAITO Y A, ALMAZAR A E. Tu1435 functional dyspepsia treatment trial (FDTT): Association of adequate relief response and psychological measures [J]. J Gastroenterol, 2015, 148(4): 890-891.
- [5] 卢娅, 刘露路, 王珏. 精神心理因素与功能性消化不良的关系及治疗进展[J]. 现代医药卫生, 2018, 34(16): 2489-2492.
- [6] GISBERT J P, CALVET X, FERRANDIZ J. Clinical practice guideline on the management of patients with dyspepsia. update 2012 [J]. Aten Primaria, 2012, 44(12): 725. e1-725. e38.
- [7] MIWA H, KUSANO M, ARISAWA T. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia [J]. J Gastroenterol, 2015, 50(2): 125-139.
- [8] CHAO G Q, ZHANG S. A meta-analysis of the therapeutic effects of amitriptyline for treating irritable bowel syndrome [J]. Intern Med, 2013, 52(4): 419-424.
- [9] KULAK-BEJDA A, BEJDA G, WASZKIEW N. Antidepressants for irritable bowel syndrome-A systematic review [J]. Pharmacol Rep, 2017, 69(6): 1366-1379.
- [10] BRAAK B, KLOOKER T, LEI A. Effect of amitriptyline on drinking capacity and symptoms in patients with functional dyspepsia [J]. Gastroenterology, 2010, 138(5): S-154.
- [11] 陈哲, 邹尤宝. 阿米替林联合西沙必利治疗功能性消化不良 86 例报告[J]. 右江民族医学院学报, 2005, 27(3): 326.
- [12] 陈建芝. 阿米替林加多潘立酮治疗消化不良疗效观察[J]. 人民军医, 2005, 48(5): 263-264.
- [13] CHEN T, SHEN L L. The clinical control study of domperidone combined amitriptyline intreatment of functional dyspepsia [J]. Chin Mod Doctor(中国现代医师), 2011, 49(35): 60-61.
- [14] CHEN L, YANG M B. The analysis of treating 30 cases of functional dyspepsia with domperidone combined amitriptyline [J]. Med Front(医药前沿), 2012(24): 214-215.
- [15] 陈宏民, 李苏雅拉图. 阿米替林加多潘立酮治疗消化不良的临床分析[J]. 现代诊断与治疗, 2013, 24(5): 1138-1139.
- [16] 陈开友. 关于功能性消化不良的 100 例治疗分析[J]. 心理医师, 2016(22): 23-24.
- [17] 丁林波. 阿米替林联合多潘立酮治疗功能性消化不良的临床疗效分析[J]. 中国保健营养, 2015, 25(16): 114.
- [18] 杜辉, 陈静波. 小剂量阿米替林辅助治疗功能性消化不良合并抑郁疗效观察[J]. 医学信息, 2017, 30(4): 159-160.
- [19] 甘振雄. 功能性消化不良疼痛的临床治疗分析[J]. 医药前沿, 2013(12): 187.
- [20] 高明. 阿米替林在治疗功能性消化不良中的应用[J]. 现代诊断与治疗, 2012(23): 1217-1218.
- [21] 耿红芳. 多潘立酮联合阿米替林治疗功能性消化不良的临床效果观察[J]. 河南医学研究, 2018, 27(2): 334-335.
- [22] 韩剑勇. 阿米替林加多潘立酮治疗消化不良的临床观察 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(10): 624-625.
- [23] 金凤. 阿米替林联合多潘立酮治疗功能性消化不良的临床疗效分析[J]. 当代医学, 2013, 19(22): 143-144.
- [24] LACY B E, SAITO Y A, CAMILLERI M, et al. Effects of antidepressants on gastric function in patients with functional dyspepsia [J]. Am J Gastroenterol, 2018, 113(2): 216-224. Epub 2017.
- [25] 雷惠彬. 功能性消化不良的临床治疗分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(3): 122-123.
- [26] 李军民, 戚艳丽. 吗丁啉联合阿米替林治疗功能性消化不良的临床观察[J]. 中国误诊学杂志, 2007, 7(22): 5282-5283.
- [27] 李琪毅, 姜仕柱, 李素玉. 功能性消化不良的临床诊治疗效观察[J]. 健康必读旬刊, 2013(5): 58-59.
- [28] 林向. 功能性消化不良的临床治疗分析[J]. 中国实用医药, 2010, 5(3): 122-123.
- [29] 刘燕. 功能性消化不良 180 例诊治体会[J]. 医学信息, 2011, 24(5): 2791-2792.
- [30] 米尔扎德·马依尔. 多潘立酮联合阿米替林治疗功能性消化不良的临床分析[J]. 医学信息, 2011, 24(3): 1254-1255.
- [31] MEI W Q, GAO C M, WU G X. Efficacy observation of domperidone combined with amitriptyline in the treatment of functional dyspepsia [J]. China Pharm(中国药房), 2011, 22(12): 1079-1080.
- [32] 聂方. 多潘立酮加阿米替林治疗功能性消化不良疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(25): 3054-3055.
- [33] SHI M M. Comprehensive effect of low-dose amitriptyline on refractory functional dyspepsia and follow-up study [D]. Guangzhou: Guangzhou Medical University(广州医科大学), 2015.
- [34] TALLEY N J, LOCKE G R, SAITO Y A. Effect of amitriptyline and escitalopram on functional dyspepsia: a multi-center, randomized, controlled study [J]. Gastroenterology, 2015, 149(2): 340-349. e2.
- [35] 唐闻隆. 吗丁啉联合阿米替林治疗功能性消化不良疗效分析[J]. 当代医学, 2007(21): 87-88.
- [36] 王晓玲. 西沙必利联合阿米替林治疗功能性消化不良 90 例疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2007, 1(11): 34.

- [37] 王中秋. 功能性消化不良 128 例治疗分析[J]. 中国社区医师, 2011, 13(267): 69.
- [38] 王晓芳. 阿米替林治疗功能性消化不良临床疗效观察[J]. 亚太传统医药, 2013, 9(8): 101-102.
- [39] 王伟良. 小剂量阿米替林联合雷尼替丁治疗功能性消化不良[J]. 医学美容美容旬刊, 2014(4): 401.
- [40] WANG XW. Analysis of clinical efficacy of amitriptyline combined with domperidone on functional dyspepsia[J]. Chin Cont Med Edu(中国继续医学教育), 2015, 7(8): 229-230.
- [41] 王凤燕, 韩志浩. 多潘立酮联合阿米替林治疗功能性消化不良的效果观察[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(5): 48-49.
- [42] WANG Z G, LU X L. Clinical efficacy of amitriptyline combined with domperidone in the treatment of functional dyspepsia [J]. Chin J Prim Med Pharm(中国基层医药), 2018, 25(8): 1052-1055.
- [43] 吴玉强, 耿士威. 多潘立酮联合阿米替林治疗消化不良的有效性观察与研究[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(9): 1718-1719.
- [44] 徐永胜. 阿米替林联合西沙必利治疗功能性消化不良的疗效观察[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2002, 5(1): 59.
- [45] YANG M. Clinical effect observation of domperidone combined with amitriptyline in functional dyspepsia [J]. Chin J Clin Ration Drug Use(临床合理用药杂志), 2017, 10(4): 20-21.
- [46] 张善响. 多潘立酮联合阿米替林治疗功能性消化不良的效果观察[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(22): 78-79.
- [47] 赵辉. 探讨阿米替林联合多潘立酮治疗功能性消化不良的疗效和安全性[J]. 中国保健营养, 2018, 28(12): 214.
- [48] 甄文龙, 陈家福. 多潘立酮联合阿米替林治疗消化不良的效果观察[J]. 数理医药学杂志, 2018, 31(1): 101-102.
- [49] 周卫星. 功能性消化不良的 186 例治疗分析[J]. 中外医学研究 2014, 12(17): 48-49.
- [50] 朱耿民. 兰索拉唑联合阿米替林治疗功能性消化不良 80 例[J]. 实用临床医学, 2014, 15(10): 21.
- [51] TALLEY N, STANGHELLINI V, HEADING R. Functional gastroduodenal disorders [J]. Gastroenterology, 2006, 130(5): 1466-1479.
- [52] ARO P, TALLEY N J, RONKAINEN J. Anxiety is associated with uninvestigated and functional dyspepsia (Rome III criteria) in a Swedish population-based study [J]. Gastroenterology, 2009, 137(1): 94-100.
- [53] CAMILLERI M, THOMPSON D G, MALAGELADA J R. Functional dyspepsia. Symptoms and underlying mechanism [J]. J Clin Gastroenterol, 1986, 8(4): 424-429.
- [54] GORARD D A, LIBBY G W, FARTHING M J G. Influence of antidepressants on whole gut and oro-caecal transit times in health and irritable bowel syndrome [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2010, 8(2): 159-166.
- [55] KELLER M B, HANKS D L. The natural history and heterogeneity of depressive disorders: Implications for rational antidepressant therapy [J]. J Clin Psychiatry, 1994, 55(9): 25.
- [56] BOURAS E P, TALLEY N J, CAMILLERI M. Effects of amitriptyline on gastric sensorimotor function and postprandial symptoms in healthy individuals: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Am J Gastroenterol, 2008, 103(8): 2043-2050.
- [57] HUANG W, JIANG S M, JIA L. Effect of amitriptyline on gastrointestinal function and brain-gut peptides: A double-blind trial [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(26): 4214-4220.
- [58] HERRICK L M, CAMILLERI M, SCHLECK C D. Effects of amitriptyline and escitalopram on sleep and mood in patients with functional dyspepsia [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018, 16(3): 401-406. e2.
- [59] ZENG L J, HUANG Y S, GONG X B. Meta-analysis of domperidone combined with amitriptyline in the treatment of functional dyspepsia [J]. Int Med China(内科), 2014, 9(6): 652-655.

收稿日期: 2018-12-04
(本文责编: 曹粤锋)

<http://www.chinjmap.com>