

# 莫沙必利对比质子泵抑制剂治疗功能性消化不良疗效与安全性的系统评价<sup>Δ</sup>

姚瑶\*,郑晓媛,张喆,顾鹏,张蓉\*(第三军医大学新桥医院药剂科,重庆 400037)

中图分类号 R975 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)15-2094-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.15.29

**摘要** 目的:系统评价莫沙必利对比质子泵抑制剂(PPI)治疗功能性消化不良(FD)的疗效和安全性,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、EMbase、Medline、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、万方数据库,纳入莫沙必利(试验组)对比PPI(对照组)治疗FD的随机对照试验(RCT),提取资料并评价质量后,采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。结果:共纳入12项RCT,合计1750例患者。Meta分析结果显示,试验组患者总缓解率[OR=0.56,95%CI(0.45,0.70), $P<0.000$ ]、反酸缓解率[MD=0.63,95%CI(0.50,0.75), $P<0.000$ ]、腹痛缓解率[MD=0.65,95%CI(0.57,0.80), $P<0.000$ ]均显著低于对照组,而腹胀缓解率[MD=-0.01,95%CI(-0.18,0.16), $P=0.91$ ]、不良反应发生率[OR=1.83,95%CI(0.73,4.59), $P=0.19$ ]与对照组比较差异无统计学意义。结论:PPI治疗FD的疗效优于莫沙必利,安全性相当。由于受纳入研究样本量的限制及文献质量的影响,该结论有待大样本、高质量的RCT进一步验证。

**关键词** 莫沙必利;质子泵抑制剂;功能性消化不良;系统评价;疗效;安全性

## Systematic Review of the Efficacy and Safety of Mosapride versus Proton Pump Inhibitors in the Treatment of Functional Dyspepsia

YAO Yao, ZHENG Xiao-yuan, ZHANG Zhe, GU Peng, ZHANG Rong (Dept. of Pharmacy, Xinqiao Hospital of the Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To systematically review the efficacy and safety of mosapride versus Proton pump inhibitors(PPI) in the treatment of Functional dyspepsia(FD) and provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: PubMed, EM-Base, Medline, Cochrane Library, CJFD and Wanfang Database were retrieved to collect the randomized control trials (RCT) of mosapride (test group) versus PPI (control group) in the treatment of FD. After information collection and quality evaluation, Meta-analysis was performed by Rev Man 5.2 software. RESULTS: There were totally 12 RCT, including 1750 patients. The results of Meta-analysis showed that the total effective rate[OR=0.56,95%CI(0.45,0.70), $P<0.000$ ], acid regurgitation [MD=0.63,95%CI(0.50,0.75), $P<0.000$ ] and release rate of stomachache [MD=0.65,95%CI(0.57,0.80), $P<0.000$ ] in test group were significantly lower than control group, and there were no significant differences between the release rate of abdominal distention[MD=-0.01,95%CI(-0.18,0.16), $P=0.91$ ] and ADR[OR=1.83,95%CI(0.73,4.59), $P=0.19$ ]. CONCLUSIONS: PPI has better efficacy than mosapride in the treatment of FD with similar safety. Due to the small sample and low quality of included studies, it remains to be further verified with large-sample and high-quality RCT.

**KEYWORDS** Mosapride; Proton pump inhibitors; Functional dyspepsia; Systematic review; Efficacy; Safety

功能性消化不良(FD)是一种常见的功能性胃肠疾病,又称非溃疡性消化不良,是一组无器质性原因的慢性或间断上消化道症状,以持续性或反复发作性的上腹部不适、疼痛、腹胀、早饱、恶心呕吐、烧心为主症的疾病。流行病学调查显示,我国普通人群中消化不良症状者达18.9%,且患病率随着年龄增长有升高的趋势<sup>[1]</sup>。国外的统计资料表明,FD占消化系统疾病的20%~40%,大约有1%的人曾因消化不良服用过药物<sup>[2]</sup>。

目前,临床用于治疗FD的药物主要有5-羟色胺4(5-HT<sub>4</sub>)受体激动药、质子泵抑制剂(PPI)和H<sub>2</sub>受体拮抗药。莫沙必利作为5-HT<sub>4</sub>受体激动药,在临床上广泛用于FD的治疗。目前,国内外多项研究比较了莫沙必利和PPI治疗FD的疗效<sup>[3-14]</sup>,但

大部分研究样本量小,不能提供足够的检验效能,结论参考价值有限。为此,笔者采用Meta分析的方法,系统评价了莫沙必利对比PPI治疗FD的疗效和安全性,以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 国内外公开发表的随机对照试验(RCT),纳入文献为全文文献,语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 根据罗马Ⅲ标准或研究者自定标准诊断为FD,年龄2~80岁,性别不限。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予莫沙必利治疗,对照组患者给予PPI治疗,给药剂量、疗程不限。两组均不与其他药物联用。两组间其他非药物治疗(如一般饮食治疗及心理治疗等)均一致。

1.1.4 结局指标 ①总缓解率;②单个症状缓解率;③不良反应发生率。

<sup>Δ</sup> 基金项目:国家科技支撑计划课题(No.2013BAI06B04Y023137)

\* 药师,硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: sophiayao1108@126.com

# 通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床药理学。E-mail: zrcq73@163.com

1.1.5 排除标准 ①联合其他药物治疗(如抗抑郁药、中成药等);②纳入研究的终点观察指标无以上任何一项结局指标;③无法获得全文且摘要无详细数据的文献;④重复发表的文献。

## 1.2 检索策略

计算机检索PubMed、EMbase、Medline、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、万方数据库;检索时限从各数据库建库起至2014年6月,同时手工检索相关杂志,并追索相关文献的参考文献。以PubMed为例,英文检索策略:“Mosapride”[Supplementary concept] AND “Dyspepsia/drug therapy”[Mesh] AND “Proton pump inhibitors”[Mesh]。以中国期刊全文数据库为例,中文检索策略:“莫沙必利或加斯清或贝络纳或快力或新洛纳”并且“消化不良”并且“全文”“随机对照”。首先,由两位评价员独立阅读获取文献,在排除明显不符合纳入标准的试验后,阅读可能符合纳入标准的RCT全文,以确定是否纳入,然后交叉核对,意见不一致时讨论或征求第三方意见。

## 1.3 文献质量评价

利用偏倚风险图评价纳入RCT的质量:1)是否采用随机方法;2)是否分配隐藏;3)受试者和医疗服务提供者是否采用

盲法;4)结果评价者是否对组别采取盲法;5)是否报道退出和失访;6)是否选择性报道;7)其他偏倚。

## 1.4 统计学方法

使用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。各临床试验结果异质性采用 $\chi^2$ 检验,如果各研究间有统计学异质性( $P < 0.1, I^2 > 50\%$ ),采用随机效应模型进行合并分析;反之,采用固定效应模型计算合并效应量。若文献给出数据为治疗前后症状评分,则根据公式将数据转化为基线变化值再进行荟萃分析,转化公式为:平均值( $M_c$ )= $M_2 - M_1$ ,标准差( $SD_c$ )= $\sqrt{SD_1^2 + SD_2^2 - 2 \times r \times SD_1 \times SD_2}$ , $r = 0.5$ 。计量资料以标准差及其95%可信区间(CI)表示;计数资料采用比值比(OR)及其95%CI表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 纳入研究基本信息与质量评价结果

最初检索到相关文章352篇,阅读题目和摘要后,排除综述类文献、动物实验、非RCT、干预措施不符合纳入标准等文献,最后纳入12篇(项)RCT,合计1750例患者<sup>[3-14]</sup>。纳入研究基本信息详见表1。

纳入的12项研究均为RCT,其中2篇提到了具体的随机

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General characteristics of included studies

第一作者及发表年份	平均年龄或年龄范围,岁	干预措施			疗程,月	失访/退出例数	结局指标	
		试验组	n	对照组				n
王振元(2005) <sup>[3]</sup>	44	莫沙必利5 mg,tid	48	奥美拉唑10 mg,qd	48	0.5	0	①③
黄映娇(2007) <sup>[4]</sup>	43	莫沙必利5 mg,tid	75	兰索拉唑15 mg,qd	75	0.5	0	①②
王启盛(2007) <sup>[5]</sup>	43	莫沙必利5 mg,tid	35	雷贝拉唑10 mg,,qd	36	1.0	0	①③
施红琴(2010) <sup>[6]</sup>	54.1	莫沙必利5 mg,tid	32	埃索美拉唑20 mg,qd	32	0.5	0	①③
俞龙(2010) <sup>[7]</sup>	38.5	莫沙必利5 mg,tid	102	奥美拉唑10 mg,tid	106	2.0	0	①
Hsu YC(2011) <sup>[8]</sup>	43	莫沙必利5 mg,tid	20	兰索拉唑30 mg,qd	20	0.5	0	①③
韩然(2011) <sup>[9]</sup>	42	莫沙必利5 mg,tid	129	兰索拉唑30 mg/d	146	0.5	54	①
蒋琦(2011) <sup>[10]</sup>	45.5	莫沙必利5 mg,tid	74	泮托拉唑40 mg,d	74	0.5	0	①
李秋元(2011) <sup>[11]</sup>	42.9	莫沙必利5 mg,tid	126	奥美拉唑10 mg,qd	126	0.5	0	①②③
周钢(2011) <sup>[12]</sup>	32~78	莫沙必利5 mg,tid	40	雷贝拉唑10 mg,qd	40	0.5	0	①
Sakurai K(2012) <sup>[13]</sup>	45.4	莫沙必利5 mg,tid	60	奥美拉唑10 mg,qd	60	0.5	0	①②
刘卓钦(2012) <sup>[14]</sup>	40	莫沙必利5 mg,tid	113	奥美拉唑10 mg,qd	133	1.0	11	①

化产生方法并采用分配隐藏<sup>[3-14]</sup>;所有文献对受试者及医疗服务提供者均未设盲;2篇文献描述了退出和失访的数目及理由<sup>[9,14]</sup>。纳入研究偏倚风险详见图1。

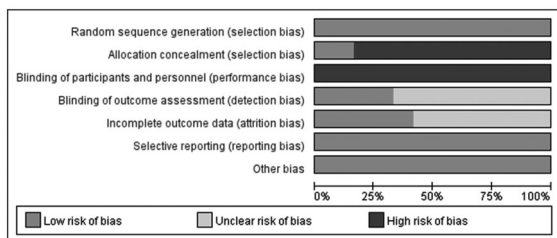


图1 纳入研究偏倚风险图

Fig 1 Bias risk graph of included studies

## 2.2 Meta分析结果

2.2.1 总缓解率 12项研究报道了总缓解率,合计1750例患者<sup>[3-14]</sup>。各研究间有统计学异质性( $P < 0.000, I^2 = 75\%$ ),采用随机效应模型分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者总缓解率显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义[OR=0.56,95%CI(0.45,0.70), $P < 0.000$ ]。按照不同的PPI药物进一步行亚组分析,结果显示奥美拉唑[OR=0.28,95%CI

(0.20,0.41), $P < 0.000$ ]、兰索拉唑[OR=0.64,95%CI(0.43,0.97), $P = 0.03$ ]治疗FD的总缓解率显著高于莫沙必利,雷贝拉唑[OR=1.20,95%CI(0.63,2.29), $P = 0.58$ ]和泮托拉唑[OR=1.13,95%CI(0.57,2.28), $P = 0.72$ ]治疗FD的总缓解率与莫沙必利无显著性差异,埃索美拉唑治疗FD的总缓解率显著低于莫沙必利[OR=5.87,95%CI(1.16,29.83), $P = 0.03$ ]。

2.2.2 单个症状缓解率 3项研究报道了单个症状缓解率<sup>[8-9,14]</sup>,其中2篇关于奥美拉唑,1篇关于兰索拉唑。根据前文公式计算基线变化值并进行Meta分析,结果详见表2。由表2可知,PPI对反酸和腹痛的缓解率明显优于莫沙必利,但对腹胀的缓解两者无显著性差异。

2.2.3 不良反应发生率 5项研究均报道了不良反应发生率<sup>[5,8,10-12]</sup>,各研究间无统计学异质性( $P = 0.89, I^2 = 0$ ),采用固定效应模型分析,详见图3。Meta分析结果显示,两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义[OR=2.08,95%CI(0.85,5.09), $P = 0.11$ ]。根据不同的不良反应类型,进一步行亚组分析,结果详见表3。

## 2.3 发表偏倚分析和敏感性分析

以总缓解率为指标,采用Rev Man 5.2绘制发表偏倚倒漏

斗图,详见图4。由图4可知,倒漏斗图基本对称,提示无明显发表偏倚。

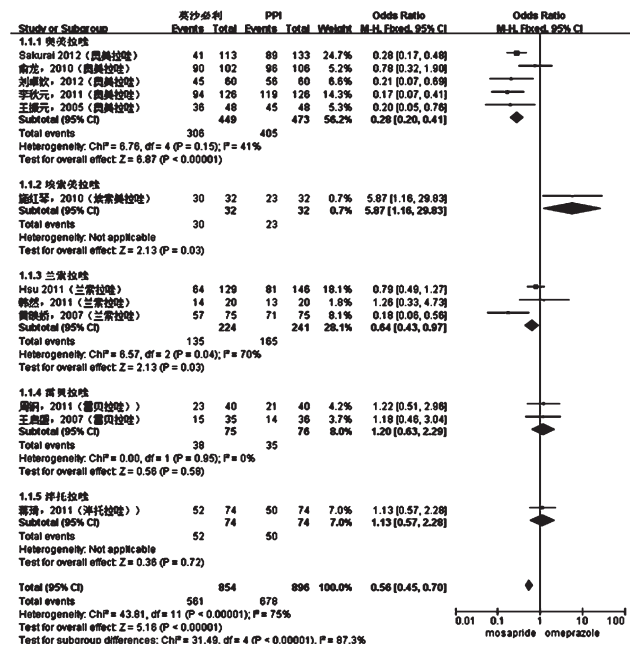


图2 两组患者总缓解率的Meta分析森林图

Fig 2 Meta-analysis forest plot of total remission rate in 2 groups

表2 两组患者单个症状缓解率的Meta分析结果

Table 2 Results of Meta-analysis of single symptom remission rate between 2 groups

症状	纳入研究个数	统计效应模型	MD(95%CI)	P
反酸	3 <sup>[8-9,14]</sup>	固定效应模型	0.63(0.50, 0.75)	<0.000
腹痛	3 <sup>[8-9,14]</sup>	固定效应模型	0.65(0.57, 0.80)	<0.000
腹胀	3 <sup>[8-9,14]</sup>	固定效应模型	0.01(-0.18, 0.16)	0.91

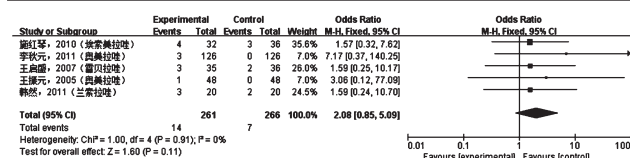


图3 两组患者不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 3 Meta-analysis forest plot of total ADR incidence in 2 groups

表3 两组患者各项不良反应发生率的Meta分析结果

Table 3 Results of Meta-analysis of ADR incidence in 2 groups

症状	纳入研究个数	统计效应模型	OR(95%CI)	P
腹泻	2 <sup>[10-11]</sup>	固定效应模型	3.06(0.12, 77.09)	0.50
头昏、头痛	4 <sup>[5,10-12]</sup>	固定效应模型	1.39(0.40, 4.83)	0.60
乏力	1 <sup>[9]</sup>	固定效应模型	5.33(0.25, 115.50)	0.29
口干	2 <sup>[10-11]</sup>	固定效应模型	0.24(0.03, 2.20)	0.21
腹痛	2 <sup>[8,12]</sup>	固定效应模型	3.04(0.31, 29.62)	0.34

### 3 讨论

FD是一组常见的消化系统临床症候群,发病率高。莫沙必利属于促胃动力药。PPI是另一大类治疗FD的常用药物。本次Meta分析收集了12项RCT,合计1750例患者,系统比较了莫沙必利与PPI在治疗FD方面的疗效与安全性。

在总缓解率方面,莫沙必利较PPI效果差(P<0.000);在与单个PPI比较中发现,低剂量的奥美拉唑(10 mg/d)疗效明

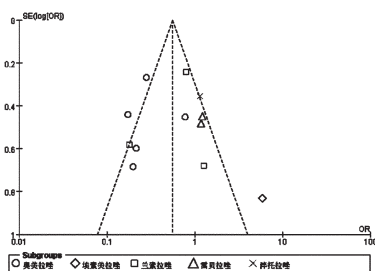


图4 总缓解率的倒漏斗图

Fig 4 Inverted funnel plot of total remission rate

显高于莫沙必利,兰索拉唑和雷贝拉唑亦显示相同的结果,而埃索美拉唑效果劣于莫沙必利。

对单个症状的分析发现,莫沙必利与PPI对腹胀的缓解效果相当,这可能是由于腹胀常常与胃肠动力不足有关,故促胃肠动力药莫沙必利效果佳。相反,PPI对腹痛、反酸的改善效果显著优于莫沙必利,这可能是腹痛、反酸与胃酸分泌增多的相关性更大,PPI能显著抑制胃酸分泌,故对腹痛、反酸症状改善作用明显。

安全性方面,在治疗剂量下,短期应用莫沙必利不良反应发生率低且较轻微。该药最常见的不良反应为乏力、腹泻、腹痛、头晕、头痛等<sup>[15]</sup>。本研究结果表明,PPI的不良不良反应发生率与莫沙必利相当。

本研究的局限性:(1)部分纳入文献质量较低,只有2篇文献报道了分配隐藏,所有文献均为非盲试验。(2)研究样本量普遍偏小,尤其是治疗时间较短,最长的仅为8周。因此,尽管有些研究在短期随访中显示干预措施有效,但不能证明其在治疗终止后继续有效。(3)FD常呈慢性反复过程,这些试验无法提供长期用药的安全性数据。

综上所述,莫沙必利治疗FD的疗效低于PPI,尤其是当患者表现为胃酸分泌增多的相关症状时;而两者在缓解腹胀方面疗效相当。由于受纳入研究样本量的限制及文献质量的影响,该结论尚需大样本、高质量的RCT加以验证。

### 参考文献

- [1] 陈湖,钟碧慧,李初俊,等.广东城镇居民消化不良的流行病学调查[J].中华内科杂志,1998,37(5):24.
- [2] Ryder SD, O'Reilly S, Miller RJ, et al. Long term acid suppressing treatment in general practice[J]. *BMJ*, 1994, 308(6932):827.
- [3] 王振元,肖红英,唐小华.小剂量奥美拉唑治疗功能性消化不良临床观察[J].医师进修杂志,2005,28(17):23.
- [4] 黄映娇.小剂量兰索拉唑治疗功能性消化不良75例临床分析[J].内科,2007,2(5):752.
- [5] 王启盛,田媛,王红真.雷贝拉唑与莫沙必利联合治疗功能性消化不良36例[J].中国药业,2007,16(9):52.
- [6] 施红琴.莫沙必利治疗功能性消化不良的临床观察[J].中国民族民间医药杂志,2010,19(12):114.
- [7] 俞龙.奥美拉唑治疗功能性胃肠病106例[J].中国当代医药,2010,17(25):51.
- [8] Hsu YC, Liou JM, Yang TH, et al. Proton pump inhibitor versus prokinetic therapy in patients with functional dyspepsia: is therapeutic response predicted by Rome III subgroups?[J]. *J Gastroenterol*, 2011, 46(2):183.
- [9] 韩然,曾祥梅,杨丹.莫沙必利联合兰索拉唑治疗功能性

# 不同剂型利福平对比治疗肺结核疗效和安全性的Meta分析<sup>△</sup>

陈爽\*, 杨海鹏, 陈娟, 郭蕊, 罗琳<sup>#</sup>(河南省胸科医院药剂科, 郑州 450000)

中图分类号 R521 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)15-2097-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.15.30

**摘要** 目的:系统评价不同剂型利福平对比治疗肺结核的疗效和安全性,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索Ovid-medline、PubMed、EMbase、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库和相关网站,收集利福平注射液(试验组)对比利福平胶囊/片剂(对照组)治疗肺结核的随机对照试验(RCT),提取资料并进行质量评价后,采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。结果:共纳入18项RCT,合计1 646例患者。Meta分析结果显示,试验组患者痰菌转阴率[初治RR=1.20,95%CI(1.12,1.27), $P<0.000$ ;复治RR=1.23,95%CI(1.04,1.46), $P=0.02$ ;继发RR=1.23,95%CI(1.12,1.34), $P<0.000$ ]和病灶吸收率[初治RR=1.18,95%CI(1.10,1.26), $P<0.000$ ;复治RR=1.37,95%CI(1.03,1.82), $P=0.03$ ;继发RR=1.20,95%CI(1.11,1.31), $P<0.000$ ]均显著优于对照组,两组比较差异均有统计学意义;两组患者肝功能异常发生率比较差异无统计学意义[RR=0.98,95%CI(0.78,1.23), $P=0.86$ ]。结论:利福平注射液治疗初治、复治、继发性肺结核的疗效显著优于口服剂型,安全性相当。由于纳入研究质量一般,该结论有待大样本、高质量的RCT进一步验证。

**关键词** 利福平注射液;口服利福平;肺结核;Meta分析;疗效;安全性

## Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Different Dosage Forms of Rifampicin in the Treatment of Tuberculosis

CHEN Shuang, YANG Hai-peng, CHEN Juan, GUO Rui, LUO Lin (Dept. of Pharmacy, Henan Provincial Chest Hospital, Zhengzhou 450000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To systematically review the efficacy and safety of different dosage forms of rifampicin in the treatment of tuberculosis and provide evidence-based reference for the clinical treatment. METHODS: The Ovid-medline, PubMed, EMbase, Cochrane Library, CJFD and VIP database were retrieved to collect the RCT of Rifampicin injection (test group) versus Rifampicin capsules/tablets (control group) in the treatment of tuberculosis. After the information collection and quality evaluation, Rev Man 5.2 software was used for Meta-analysis. RESULTS: There were totally 18 RCT, including 1 646 patients. Meta analysis showed that, the sputum negative conversion rates of experimental group [primary tuberculosis with RR=1.20,95%CI(1.12,1.27), $P<0.000$ ; recurrent tuberculosis with RR=1.23,95%CI(1.04,1.46), $P=0.02$ ; secondary tuberculosis with RR=1.23,95%CI(1.12,1.34), $P<0.000$ ] and the lesions absorption rates [primary tuberculosis with RR=1.18,95%CI(1.10,1.26), $P<0.000$ ; recurrent tuberculosis with RR=1.37,95%CI(1.03,1.82), $P=0.03$ ; secondary tuberculosis with RR=1.20,95%CI(1.11,1.31), $P<0.000$ ] were significantly better than the control group, there were significant differences between two groups; there were no differences on the impact of liver function [RR=0.98,95%CI(0.78,1.23), $P=0.86$ ]. CONCLUSIONS: Rifampicin injection was better than oral rifampicin in the treatment of primary, recurrent and secondary tuberculosis. There was no difference for security of the two groups. Due to the low-quality of included studies, it remains to be further verified with large-sample and high-quality RCT.

**KEYWORDS** Rifampicin injection; Oral rifampicin; Tuberculosis; Meta-analysis; Efficacy; Safety

- 消化不良临床分析[J].航空航天医学杂志,2011,22(9):1 064.
- [10] 蒋琦,丁小云,章四杰,等.莫沙必利和泮托拉唑治疗功能性消化不良的对照研究[J].胃肠病学,2011,16(9):547.
- [11] 李秋元,陈杰武,李郁声,等.小剂量奥美拉唑治疗功能性消化不良[J].中国医药导报,2011,8(16):90.
- [12] 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.
- [13] Sakurai K, Nagahara A, Inoue K, et al. Efficacy of omeprazole, famotidine, mosapride and teprenone in patients with upper gastrointestinal symptoms: an omeprazole-controlled randomized study (J-FOCUS) [J]. *BMC Gastroenterol*, 2012, doi:10.1186/1471-230x-12-42.
- [14] 刘卓钦.小剂量奥美拉唑治疗功能性消化不良的临床研究[J].当代医学,2012,18(25):92.
- [15] 吴宗英,王一平,曾超,等.伊托必利与莫沙必利比较治疗功能性消化不良的系统评价[J].中国循证医学杂志,2012,12(7):804.

△基金项目:国家科技支撑计划课题(No.2013BAI06B04)

\* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:0371-65662655。

E-mail: chenshuang198012@sina.com

# 通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。电话:0371-65662657。E-mail: yjkl@aliyun.com

(收稿日期:2014-12-03 修回日期:2015-03-20)

(编辑:申琳琳)