

米氮平联合选择性钙通道拮抗剂治疗肠易激综合征有效性与安全性的Meta分析[△]

蔡林坤^{1*}, 彭卓崙^{2#}, 黄适³, 黄雅兰¹, 陶丽芬¹, 蓝斯莹¹(1.广西中医药大学研究生学院, 南宁 530001; 2.广西中医药大学第一附属医院消化内科, 南宁 530023; 3.广西中医药大学附属瑞康医院消化内科, 南宁 530011)

中图分类号 R574.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)18-2563-08

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.18.21

摘要 目的:系统评价米氮平联合选择性钙通道拮抗剂(SCCB)治疗肠易激综合征(IBS)的疗效和安全性,为临床用药提供循证参考。方法:计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、Embase、Medline、中国知网数据库、维普数据库、万方数据库,收集米氮平联合SCCB(试验组)对比SCCB(对照组)治疗IBS的随机对照试验(RCT)。筛选文献、资料提取后采用Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的偏倚风险评估工具评价文献质量,采用Stata 14.0软件进行Meta分析。结果:共纳入14项RCT,共计1 005例患者。Meta分析结果显示,试验组患者总有效率[RR=1.34, 95%CI(1.25, 1.44), $P<0.001$]、治疗后神经肽Y水平[SMD=0.77, 95%CI(0.49, 1.05), $P<0.001$]、腹痛治疗有效率[RR=1.32, 95%CI(1.06, 1.66), $P=0.014$]、大便性状异常治疗有效率[RR=1.75, 95%CI(1.36, 2.27), $P<0.001$]均显著高于对照组,治疗后抑郁量表评分[SMD=-1.87, 95%CI(-2.35, -1.39), $P<0.001$]、治疗后焦虑量表评分[SMD=-2.25, 95%CI(-3.35, -1.15), $P<0.001$]、治疗后腹痛症状评分[SMD=-7.41, 95%CI(-8.30, -6.51), $P<0.001$]、治疗后腹泻症状评分[SMD=-6.39, 95%CI(-7.96, -4.81), $P<0.001$]均显著低于对照组;两组患者腹胀治疗有效率[RR=1.07, 95%CI(0.90, 1.28), $P=0.421$]、排便异常治疗有效率[RR=1.05, 95%CI(0.88, 1.26), $P=0.588$]、腹痛发生率[RR=0.45, 95%CI(0.11, 1.97), $P=0.291$]、乏力发生率[RR=5.00, 95%CI(0.60, 41.79), $P=0.137$]比较差异均无统计学意义。结论:米氮平联合SCCB能够显著提高IBS患者的疗效,改善其临床症状,且不增加腹痛、乏力等不良反应的发生。

关键词 米氮平;选择性钙通道拮抗剂;匹维溴铵;奥替溴铵;肠易激综合征;疗效;安全性;Meta分析

Meta-analysis of Therapeutic Efficacy and Safety of Mirtazapine Combined with Selective Calcium Channel Blocker in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome

CAI Linkun¹, PENG Zhuoyu², HUANG Shi³, HUANG Yalan¹, TAO Lifen¹, LAN Siying¹(1. Graduate School of Guangxi University of TCM, Nanning 530001, China; 2. Dept. of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of TCM, Nanning 530022, China; 3. Dept. of Gastroenterology, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of TCM, Nanning 530011, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review therapeutic efficacy and safety of mirtazapine combined with selective calcium channel blocker (SCCB) in the treatment of irritable bowel syndrome (IBS), and provide evidence-based reference for clinical medication. METHODS: Retrieved from the Cochrane Library, PubMed, Embase, Medline, CNKI, VIP and Wanfang database, randomized controlled trials (RCTs) about mirtazapine combined with SCCB (trial group) versus SCCB (control group) for IBS were collected. After literature screening and data extraction, quality evaluation was performed by using Cochrane system evaluator manual 5.1.0 recommend bias risk evaluation tool. Meta-analysis was performed by using Stata 14.0 software. RESULTS: A total of 14 RCTs involving 1 005 patients were included. The results of Meta-analysis showed that the total response rate [RR=1.34, 95%CI(1.25, 1.44), $P<0.001$], neuropeptide-Y level after treatment [SMD=0.77, 95%CI(0.49, 1.05), $P<0.001$], response rate of abdominal pain therapy [RR=1.32, 95%CI(1.06, 1.66), $P=0.014$] and response rate of treatment for abnormal stool characteristics [RR=1.75, 95%CI(1.36, 2.27), $P<0.001$] were significantly higher than control group; the scores of depression scale after treatment [SMD=-1.87, 95%CI(-2.35, -1.39), $P<0.001$], anxiety scale after treatment [SMD=-2.25, 95%CI(-3.35,

[△]基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81560754);国家中医药管理局全国名老中医药专家传承工作室建设项目(No.国中医药人教发[2016]42号);广西中医药大学教育教学改革与研究项目(No.2018A04);广西中医药大学研究生教育创新计划项目(No.YC-SY20190041);中央补助广西中医药部门公共卫生服务资金项目(No.桂卫中医发[2016]11号)

*住院医师,硕士研究生。研究方向:中西医结合诊治消化系统疾病。电话:0771-5848505。E-mail:clkexcellent@163.com

#通信作者:主任医师,教授,硕士生导师,硕士。研究方向:中西医结合诊治消化系统疾病。E-mail:penazy@163.com

-1.15), $P<0.001$], abdominal pain symptom score after treatment [SMD=-7.41, 95%CI(-8.30, -6.51), $P<0.001$], diarrhea symptom score after treatment [SMD=-6.39, 95%CI(-7.96, -4.81), $P<0.001$] were significantly lower than those of the control group. There were no statistical significance in response rate of abdominal distension therapy [RR=1.07, 95%CI(0.90, 1.28), $P=0.421$] and response rate of abnormal defecation therapy [RR=1.05, 95%CI(0.88, 1.26), $P=0.588$], the incidence of abdominal pain [RR=0.45, 95%CI(0.11, 1.97), $P=0.291$] and exhaustion [RR=5.00, 95%CI

(0.60, 41.79), $P=0.137$] between 2 groups. CONCLUSIONS: Mirtazapine combined with SCCB can significantly improve therapeutic efficacy of IBS patients, promote clinical symptoms, but do not increase the occurrence of ADR as abdominal pain and exhaustion.

KEYWORDS Mirtazapine; Selective calcium channel blocker; Pinaverium bromide; Otilonium bromide; Irritable bowel syndrome; Therapeutic efficacy; Safety; Meta-analysis

肠易激综合征(Irritable bowel syndrome, IBS)为消化系统的常见病和多发病,临床表现为反复腹痛,并伴有排便习惯改变或排便异常,其病程迁延反复且缺乏特异性肠道生化学和形态学改变,症状的出现或加重常与患者精神因素或应激状态有关^[1]。该病病理生理学基础主要为内脏感知和胃肠动力异常,而造成这些变化的机制至今尚未完全阐明,目前主要认为与心理因素有关^[2]。有研究表明,IBS患者合并心理及精神障碍的比例明显高于非IBS患者,且IBS患者的焦虑抑郁水平明显高于健康人群^[3-4]。IBS患者的精神心理障碍越严重,其应对疾病的态度也更加消极,使得疾病迁延不愈^[5-6]。

米氮平为新一代抗抑郁药,是一种5-羟色胺3(5-HT₃)受体拮抗剂,其可特异性地同时阻断5-HT₃受体与5-HT₂受体,具有调节内脏敏感性、胃肠动力及胃肠激素分泌的作用,已被用于治疗IBS^[7]。临床研究表明,米氮平可改善IBS患者的腹痛、腹泻以及心理病理学等症状^[8]。选择性钙通道拮抗剂(Selective calcium channel blocker, SCCB)属四铵基化合物,代表药物有奥替溴铵和匹维溴铵,现已用于IBS的治疗,可改善IBS患者的大便均一性并提升其整体幸福感^[9]。有研究发现,单用SCCB治疗IBS能够改善患者的腹痛、腹胀症状^[10]。也有研究认为,随着生物-心理-社会因素和脑-肠轴在IBS病因学中研究的逐渐深入,使得IBS患者的焦虑、抑郁等精神状态在IBS的治疗转归中具有重要意义^[11-12]。近年来的临床实践发现,单用SCCB治疗IBS的效果并不理想,因此选择其他药物联用已成为目前研究人员关注的重点,而米氮平联合SCCB已成为治疗IBS的一种新策略^[13]。但目前对于米氮平联合SCCB治疗IBS的疗效及安全性研究的样本量较小,质量不高,且结论存在争议。为此,本研究采用Meta分析的方法系统评价了米氮平联合SCCB治疗IBS的有效性和安全性,旨在为临床用药提供循证参考。

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),无论是否使用盲法,语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 确诊为IBS,且纳入患者至少符合1种公认的IBS诊断标准,如《肠易激综合征诊断和治疗的共识意见(2007,长沙)》^[14];患者性别、年龄、病程不限。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予米氮平+SCCB;对照组患者给予SCCB;SCCB包括奥替溴铵和匹维溴铵。两组患者均按综合治疗和个体化治疗的原则给予相应的生活指导和心理治疗。

1.1.4 结局指标 ①总有效率;②治疗后神经肽Y

(NPY)水平;③腹痛治疗有效率;④腹胀治疗有效率;⑤排便异常治疗有效率;⑥大便性状异常治疗有效率;⑦治疗后抑郁量表(HAMD)评分;⑧治疗后焦虑量表(HAMA)评分;⑨治疗后腹痛症状评分;⑩治疗后腹泻症状评分;⑪不良反应发生率。疗效判定标准^[15]——显效:所有症状基本消失;有效:大部分症状缓解或明显减轻;无效:症状均无明显改善。单项症状疗效判定标准^[13]——显效:该项症状基本消失;有效:该项症状明显减轻或发作频率明显降低;无效:治疗后无改善。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。单项症状有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.1.5 排除标准 ①动物研究、综述、药动学或药理学研究;②试验设计不严谨或统计学方法运用不恰当的文章;③选择性报告结果者;④重复发表的文章;⑤除常规治疗外,加用其他治疗方法。

1.2 文献检索策略

计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、Embase、Medline、中国知网数据库、维普数据库、万方数据库。中文检索词为“米氮平”“选择性钙通道拮抗剂”“解痉剂”“匹维溴铵”“奥替溴铵”“肠易激综合征”“结肠疾病”“随机对照”。英文检索词为“Mirtazapine”“ORG3770”“ORG-3770”“(n-methyl-11C)mirtazapine”“Selective calcium channel blocker”“Eldicet”“Pinaverium bromide”“Dicetel”“Otilonium bromide”“Oyndrome irritable bowel”“Irritable bowel syndrome”“Colon irritable”“Irritable colon”“Randomized controlled”。检索时限均为各数据库建库起至2019年1月。

1.3 资料提取与质量评价

由两位研究者独立按照纳入与排除标准筛选文献,并交叉核对,如有异议则与第三位研究者协商讨论解决。提取资料包括第一作者、发表年份、患者例数、性别、年龄、干预措施、疗程、结局指标等。按Cochrane系统评价手册5.1.0推荐的偏倚风险评估工具对文献质量进行评价,具体包括:随机序列的产生;分配隐藏;对研究者和受试者实施盲法;对结局指标的盲法评价;结果数据报告的完整性;选择性报告研究结果;有无其他偏倚来源;每个条目分为低偏倚风险、不清楚和高偏倚风险^[16]。

1.4 统计学方法

采用Stata 14.0软件进行Meta分析。计数资料采用相对危险度(RR)及其95%置信区间(CI)表示,计量资料采用标准化均数差(SMD)及其95%CI表示。异质性检验采用 χ^2 检验。若各研究间无统计学异质性($P>0.1$, $I^2<50\%$),采用固定效应模型进行分析;反之,则采用随

机效应模型进行分析。若各研究间存在明显的临床异质性,则进行描述性分析^[17]。对纳入研究结果的稳定性进行敏感性分析。采用倒漏斗图、Egger's 检验和Begg's 检验进行发表偏倚分析。

2 结果

2.1 文献检索结果与纳入研究基本信息

初检得到相关文献60篇,其中中文文献58篇,英文文献2篇。剔除重复发表文献后,阅读文题和摘要,并进一步阅读全文,最终纳入14篇文献^[18-31],共计1 005例患者,其中试验组503例、对照组502例。文献筛选流程见图1;纳入研究基本信息见表1。

图1;纳入研究基本信息见表1。

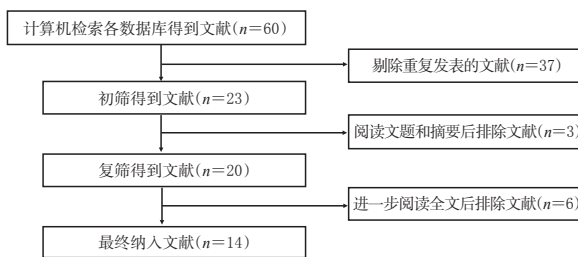


图1 文献筛选流程

Fig 1 Flow chart of literature screening

表1 纳入研究基本信息
Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	例数		男性/女性,例		年龄,岁		干预措施		疗程,周	结局指标
	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组		
丁志钦2017 ^[18]	33	33	18/15	14/19	71.4±3.8	70.8±2.4	米氮平15 mg,qd,口服+对照组干预措施	匹维溴铵50 mg,tid,口服	4	②⑨⑩
唐绮2017 ^[19]	39	39	21/18	23/16	44.5±11.5	46.0±10.0	米氮平30 mg,qd,口服+对照组干预措施	匹维溴铵50 mg,tid,口服	6	①②
王东周2017 ^[20]	47	47	28/19	30/17	43.6±6.5	42.9±6.4	米氮平30 mg,qd,口服+对照组干预措施	匹维溴铵50 mg,tid,口服	4	①②
白盛慧2017 ^[21]	80	80	55/25	55/25	38.5±5.4	38.8±5.6	米氮平30 mg,qd,口服+对照组干预措施	匹维溴铵150 mg,tid,口服	6	①②
彭启安2017 ^[22]	50	50	22/28	23/27	38.08±6.46	38.59±6.33	米氮平15 mg,qd,口服+对照组干预措施	奥替溴铵120 mg,tid,口服	4	①⑦⑧⑩
余水平2017 ^[23]	29	29	11/18	12/17	21~68	20~68	米氮平15 mg,qd,口服+对照组干预措施	奥替溴铵120 mg,tid,口服	4	①⑦⑧⑩
马健2017 ^[24]	44	44	26/18	24/20	68.5±4.8	69.4±4.3	米氮平15 mg,qd,口服+对照组干预措施	匹维溴铵50 mg,tid,口服	4	②⑨⑩
王芳2016 ^[25]	21	21	15/27		38.9±8.6	38.9±8.6	米氮平30 mg,qd,口服+对照组干预措施	奥替溴铵40 mg,tid,口服	4	①⑦⑧⑩
庞念德2014 ^[26]	30	30	20/10	19/11	42.3±1.2	41.6±1.4	米氮平30 mg,qd,口服+对照组干预措施	匹维溴铵50 mg,tid,口服	6	①②③④⑤⑥
李忠民2011 ^[27]	21	21	15/27		35.4	35.4	米氮平15 mg,qd,口服+对照组干预措施	奥替溴铵120 mg,tid,口服	4	①⑩
周百春2011 ^[28]	34	34	18/16	17/17	49.5±16.3	48.6±15.4	米氮平30 mg,qd,口服+对照组干预措施	匹维溴铵50 mg,tid,口服	6	①③④⑤⑥⑦⑩
李乾2009 ^[29]	28	27	19/9	17/10	41.6	40.4	米氮平15 mg,qd,口服+对照组干预措施	匹维溴铵50 mg,tid,口服	4	①②③④⑤⑥
张文2009 ^[30]	21	21	15/27		35.4	35.4	米氮平15 mg,qd,口服+对照组干预措施	奥替溴铵40 mg,tid,口服	4	①⑩
李宁2007 ^[31]	26	26	12/14	13/13	48.1±29.0	49.2±28.0	米氮平30 mg,qd,口服+对照组干预措施	匹维溴铵50 mg,tid,口服	6	①③④⑦⑩

2.2 纳入文献质量评价结果

所有研究均为RCT^[18-31];5项研究^[18,20,22,26,31]描述了使用随机数字表法,2项研究^[19,29]使用随机双色球法;6项研究^[18-21,23-24]报道患者签署了知情同意书;3项研究^[24,29-30]描述了退出与失访情况;所有研究^[18-31]的统计学方法均正确,组间分配均平衡,结果数据报告均完整,均未选择性报告研究结果,均未提及分配隐藏、盲法及是否存在其他偏倚来源,详见图2、图3。

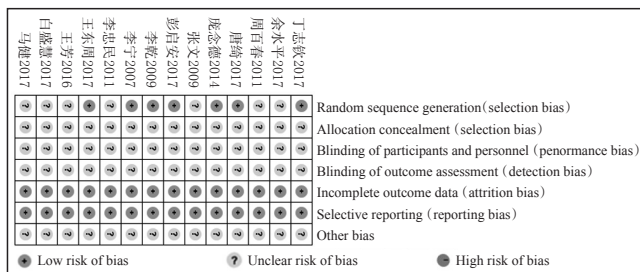


图2 偏倚风险图

Fig 2 Summary of risk of bias

2.3 Meta分析结果

2.3.1 总有效率 12项研究^[19-23,25-31]报道了总有效率,各研究间无统计学异质性($P=0.947, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.34,95%CI(1.25,1.44), $P<0.001$]。

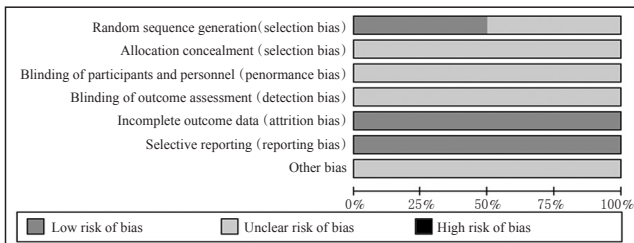


图3 偏倚风险条形图

Fig 3 Bar plot of risk of bias

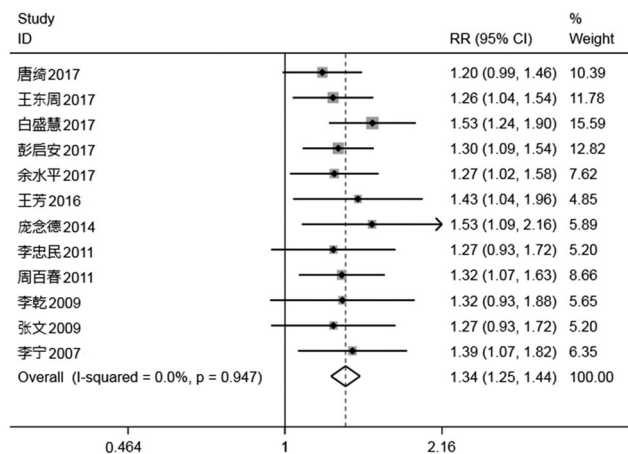


图4 两组患者总有效率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of total response rate in 2 groups

2.3.2 治疗后NPY水平 7项研究^[18-21,24,26,29]报道了治疗后NPY水平,各研究间有统计学异质性($P=0.015, I^2=62.1\%$),采用随机效应模型进行Meta分析,详见图5。Meta分析结果显示,试验组患者治疗后NPY水平显著高于对照组,差异有统计学意义[SMD=0.77, 95% CI(0.49, 1.05), $P<0.001$]。

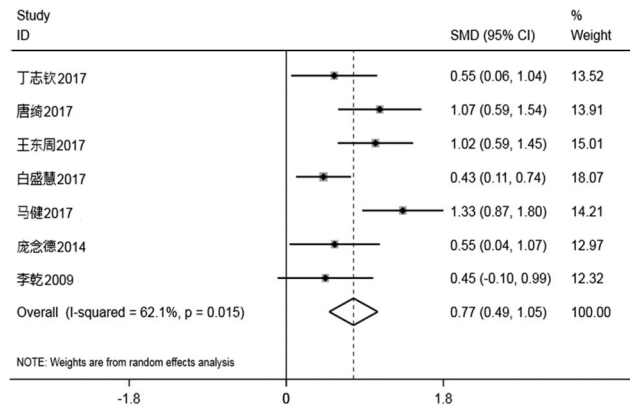


图5 两组患者治疗后NPY水平的Meta分析森林图
Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of NPY level in 2 groups after treatment

2.3.3 腹痛治疗有效率 4项研究^[26,28-29,31]报道了腹痛治疗有效率,各研究间有统计学异质性($P=0.076, I^2=56.3\%$),采用随机效应模型进行Meta分析,详见图6。Meta分析结果显示,试验组患者腹痛治疗有效率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.32, 95% CI(1.06, 1.66), $P=0.014$]。

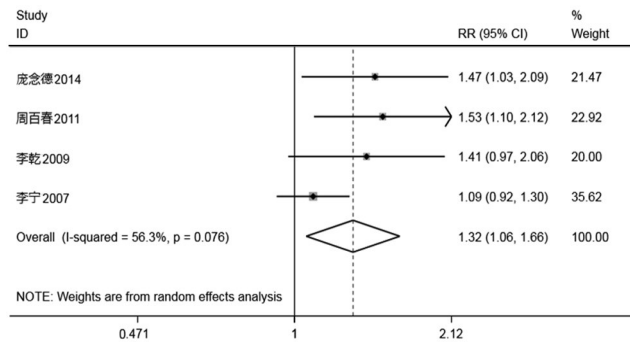


图6 两组患者腹痛治疗有效率的Meta分析森林图
Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of response rate of abdominal pain therapy in 2 groups

2.3.4 腹胀治疗有效率 4项研究^[26,28-29,31]报道了腹胀治疗有效率,各研究间无统计学异质性($P=0.993, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图7。Meta分析结果显示,两组患者腹胀治疗有效率比较差异无统计学意义[RR=1.07, 95% CI(0.90, 1.28), $P=0.421$]。

2.3.5 排便异常治疗有效率 3项研究^[26,28-29]报道了排便异常治疗有效率,各研究间无统计学异质性($P=0.914, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图8。Meta分析结果显示,两组患者排便异常治疗有效率比较差异无统计学意义[RR=1.05, 95% CI(0.88, 1.26),

$P=0.588$]。

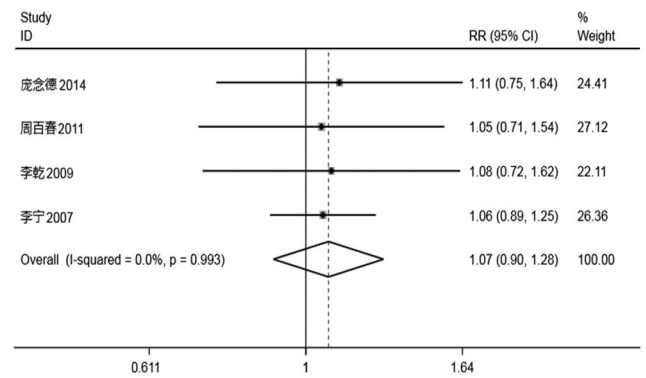


图7 两组患者腹胀治疗有效率的Meta分析森林图
Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of response rate of abdominal distension therapy in 2 groups

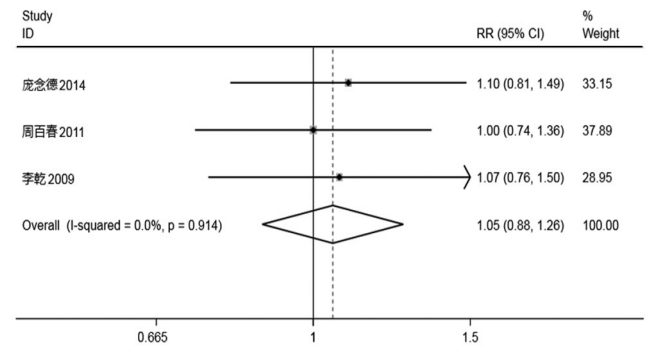


图8 两组患者排便异常治疗有效率的Meta分析森林图
Fig 8 Forest plot of Meta-analysis of response rate of abnormal defecation therapy in 2 groups

2.3.6 大便性状异常治疗有效率 3项研究^[26,28-29]报道了大便性状异常治疗有效率,各研究间无统计学异质性($P=0.844, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图9。Meta分析结果显示,试验组患者大便性状异常治疗有效率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.75, 95% CI(1.36, 2.27), $P<0.001$]。

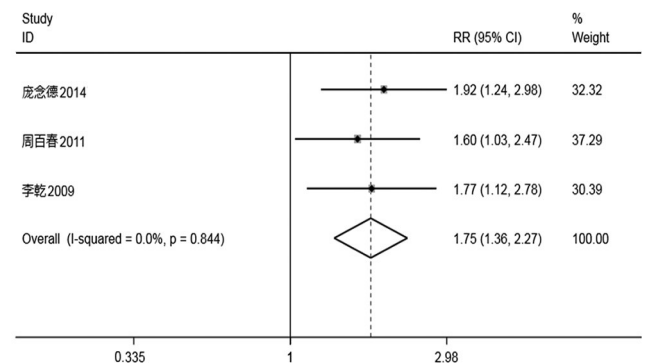


图9 两组患者大便性状异常治疗有效率的Meta分析森林图
Fig 9 Forest plot of Meta-analysis of response rate of treatment for abnormal stool characteristics in 2 groups

2.3.7 治疗后HAMD评分 5项研究^[22-23,25,28,31]报道了治疗后HAMD评分,各研究间有统计学异质性($P=0.010$, $I^2=70.1%$),采用随机效应模型进行Meta分析,详见图10。Meta分析结果显示,试验组患者治疗后HAMD评分显著低于对照组,差异有统计学意义[SMD=-1.87, 95%CI(-2.35, -1.39), $P<0.001$]。

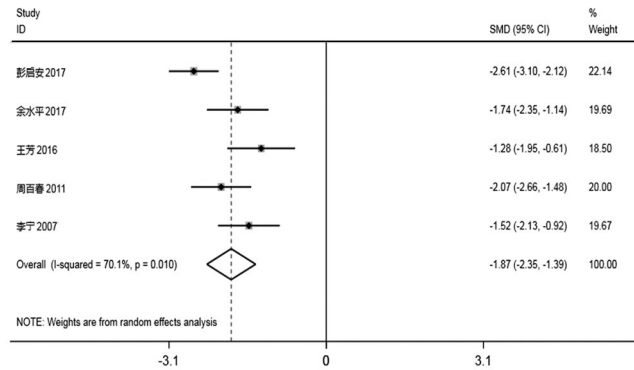


图10 两组患者治疗后HAMD评分的Meta分析森林图

Fig 10 Forest plot of Meta-analysis of HAMD score in 2 groups after treatment

2.3.8 治疗后HAMA评分 3项研究^[22-23,25]报道了治疗后HAMA评分,各研究间有统计学异质性($P<0.001$, $I^2=89.0%$),采用随机效应模型进行Meta分析,详见图11。Meta分析结果显示,试验组患者治疗后HAMA评分显著低于对照组,差异有统计学意义[SMD=-2.25, 95%CI(-3.35, -1.15), $P<0.001$]。

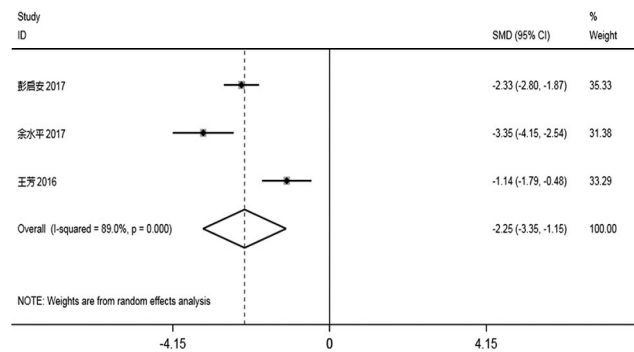


图11 两组患者治疗后HAMA评分的Meta分析森林图

Fig 11 Forest plot of Meta-analysis of HAMA score in 2 groups after treatment

2.3.9 治疗后腹痛症状评分 2项研究^[18,24]报道了治疗后腹痛症状评分,各研究间无统计学异质性($P=0.843$, $I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图12。Meta分析结果显示,试验组患者治疗后腹痛症状评分显著低于对照组,差异有统计学意义[SMD=-7.41, 95%CI(-8.30, -6.51), $P<0.001$]。

2.3.10 治疗后腹泻症状评分 2项研究^[18,24]报道了治疗后腹泻症状评分,各研究间有统计学异质性($P=0.047$,

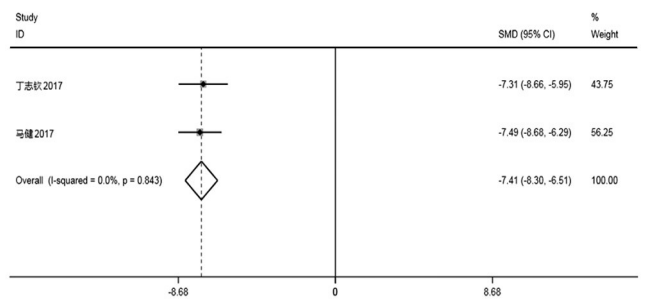


图12 两组患者治疗后腹痛症状评分的Meta分析森林图

Fig 12 Forest plot of Meta-analysis of abdominal pain symptom score in 2 groups after treatment

$I^2=74.7%$),采用随机效应模型进行Meta分析,详见图13。Meta分析结果显示,试验组患者治疗后腹泻症状评分显著低于对照组,差异有统计学意义[SMD=-6.39, 95%CI(-7.96, -4.81), $P<0.001$]。

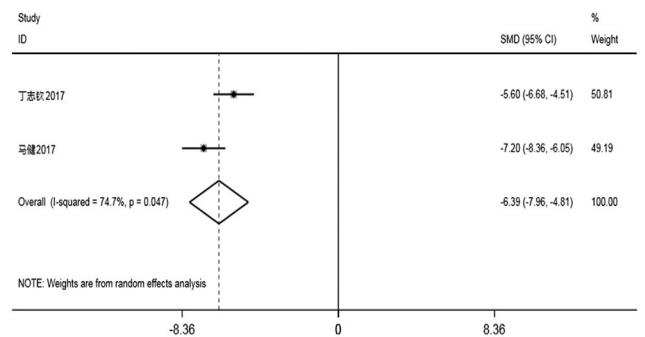


图13 两组患者治疗后腹泻症状评分的Meta分析森林图

Fig 13 Forest plot of Meta-analysis of diarrhea symptom score in 2 groups after treatment

2.3.11 不良反应发生率 7项研究^[22-23,25,27-28,30-31]报道了不良反应,其中2项研究^[22-23]报道了不良反应发生率,其他研究仅进行了描述性分析,主要表现为腹痛和乏力。两组患者腹痛发生率[RR=0.45, 95%CI(0.11, 1.97), $P=0.291$]、乏力发生率[RR=5.00, 95%CI(0.60, 41.79), $P=0.137$]比较差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

表2 两组患者不良反应发生率的Meta分析结果
Tab 2 Meta-analysis of the incidence of ADR in 2 groups

不良反应	纳入研究数	异质性		合并模型	RR(95%CI)	P
		P	I ²			
腹痛	2 ^[22-23]	0.491	0	固定效应模型	0.45(0.11,1.97)	0.291
乏力	2 ^[22-23]	1.000	0	固定效应模型	5.00(0.60,41.79)	0.137

2.4 敏感性分析

以总有效率为指标,逐个剔除纳入研究后进行敏感性分析,结果发现剔除前后分析结果均无明显变化,提示本研究结论稳定、可靠,详见表3。

表3 敏感性分析结果

Tab 3 Results of sensitivity analysis

剔除研究	异质性		RR (95% CI)	P
	P	I ²		
唐绮 2017 ^[9]	0.967	0	1.361(1.262, 1.469)	<0.001
王东周 2017 ^[20]	0.925	0	1.355(1.256, 1.462)	<0.001
白盛慧 2017 ^[21]	0.993	0	1.310(1.216, 1.410)	<0.001
彭启安 2017 ^[22]	0.916	0	1.352(1.251, 1.460)	<0.001
余水平 2017 ^[23]	0.922	0	1.350(1.253, 1.455)	<0.001
王芳 2016 ^[25]	0.927	0	1.340(1.246, 1.442)	<0.001
庞念德 2014 ^[26]	0.954	0	1.333(1.240, 1.433)	<0.001
李忠民 2011 ^[27]	0.917	0	1.349(1.254, 1.451)	<0.001
周百春 2011 ^[28]	0.913	0	1.347(1.249, 1.452)	<0.001
李乾 2009 ^[29]	0.912	0	1.346(1.252, 1.447)	<0.001
张文 2009 ^[30]	0.917	0	1.349(1.254, 1.451)	<0.001
李宁 2007 ^[31]	0.921	0	1.341(1.246, 1.444)	<0.001

2.5 发表偏倚分析

以总有效率为指标绘制倒漏斗图, 详见图 14。由图 14 可知, 各研究散点均在倒漏斗图范围内, 图形分布基本对称, 提示本研究存在发表偏倚的可能性较小。

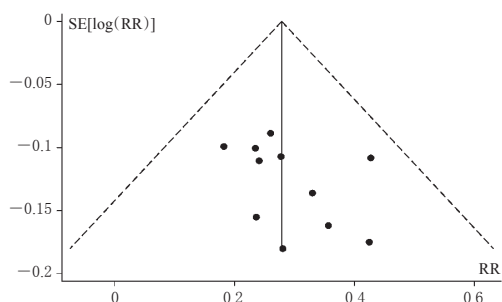


图 14 总有效率的倒漏斗图

Fig 14 Funnel plot of total response rate

以总有效率为指标绘制 Begg's 漏斗图, 以每一个独立研究 RR 值对数的标准误为横坐标, 每一个独立研究 RR 值的对数值为纵坐标, 详见图 15。由图 15 可知, 本研究尚未发现存在发表偏倚。

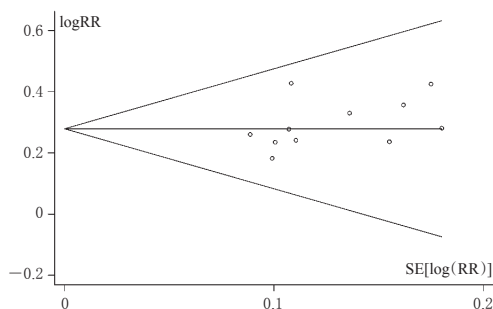


图 15 总有效率的 Begg's 漏斗图

Fig 15 Begg's publication bias plot of total response rate

采用 Stata 14.0 软件进行总有效率的 Egger's 检验, 结果, $t=1.12, P=0.289$, 提示本研究尚未发现存在发表偏倚, 详见图 16。

3 讨论

随着社会压力的增大、生活节奏的加快及饮食习惯

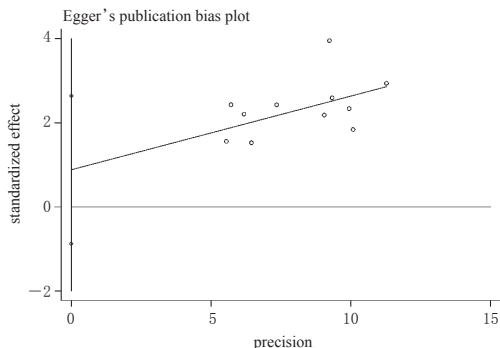


图 16 总有效率的 Egger's 检验

Fig 16 Egger's publication bias plot of total response rate

的改变, IBS 的患病率呈逐年上升趋势, 且不同国家、不同地区 IBS 的患病率有所不同, 在全世界范围内 IBS 的患病率约为 13.5%, 欧美国家的患病率为 9%~22%, 且女性患病率显著高于男性, 我国患病率约为 5.7%^[32]。目前对于 IBS 的治疗主要以去除诱因和对症治疗为主, 而 SCCB 是常用药物^[10]。

有研究表明, 与胃肠道动力异常和 IBS 症状有关的可能机制之一为中枢神经系统中的 NPY 水平与肠道交感神经丛在边缘系统中参与整合抑制肠道运动及肠道激素分泌^[33]。另有研究表明, 认知行为疗法在减轻 IBS 症状严重程度和提高生活质量方面是有效的^[34]。

匹维溴铵和奥替溴铵均为 SCCB, 口服后几乎不吸收, 可直接作用于胃肠道平滑肌的电压依赖性钙离子通道, 通过阻滞电压依赖性钙电流而发挥对胃肠道平滑肌的解痉作用, 此外还可增强肠道的蠕动功能, 通过对胃肠放射的抑制来减少肠道激素分泌并促进回肠重吸收功能, 从而达到缓解腹痛、腹泻、腹胀等症状的目的^[35]。

米氮平是中枢突触前膜 α_2 受体拮抗剂, 可增强肾上腺素能的神经传导^[36], 同时阻断中枢的 5-HT₂ 受体和 5-HT₃ 受体, 其左旋体阻断 α_2 受体和 5-HT₂ 受体, 右旋体阻断 5-HT₃ 受体, 两种旋光对映体均具有抗抑郁活性^[37]。有研究发现, 米氮平可通过提高 NPY 水平 (NPY 有抗焦虑功能) 而发挥对应激的拮抗作用, 通过刺激 5-HT₃ 受体而释放 5-HT, 且 5-HT 可调节胃肠动力、内脏敏感性及分泌^[38]。此外, 5-HT₃ 受体拮抗剂还能够改善 IBS 患者腹泻等症状, 提高直肠痛阈, 从而降低腹痛发作频率^[38]。

本研究结果显示, 试验组患者总有效率、治疗后 NPY 水平、腹痛治疗有效率、大便性状异常治疗有效率均显著高于对照组, 治疗后 HAMD 评分、治疗后 HAMA 评分、治疗后腹痛症状评分、治疗后腹泻症状评分均显著低于对照组, 两组患者腹胀治疗有效率、排便异常治疗有效率、腹痛发生率、乏力发生率比较差异均无统计学意义。

综上所述, 米氮平联合 SCCB 能够显著提高 IBS 患者的疗效, 改善其临床症状, 且不增加腹痛、乏力等不良

反应的发生。本研究的局限性为:(1)仅纳入了中文、英文发表的文献,未纳入其他语种发表的文献;(2)纳入文献数量有限,且样本量较小;(3)部分纳入的文献未提及患者是否签署知情同意书;(4)部分文献未详细报道退出、随访及失访情况;(5)所有文献均未对分配隐藏、盲法及其他偏倚来源进行描述。故此结论有待更多高质量、大样本、多中心RCT进一步证实。

参考文献

- [1] CAMILLERI M, LASCH K, ZHOU W. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology: the confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 303(7):G775-G785.
- [2] 古巧燕,张军.肠易激综合征发病机制研究新进展[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2017, 26(12):1420-1423.
- [3] WU MF, YANG YW, CHEN YY. The effect of anxiety and depression on the risk of irritable bowel syndrome in migraine patients[J]. *J Clin Neurosci*, 2017. DOI: 10.1016/j.jocn.2017.06.009.
- [4] LEE C, DOO E, CHOI JM, et al. The increased level of depression and anxiety in irritable bowel syndrome patients compared with healthy controls: systematic review and meta-analysis[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2017, 23(3):349-362.
- [5] FOND G, LOUNDOU A, HAMDANI N, et al. Anxiety and depression comorbidities in irritable bowel syndrome (IBS): a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2014, 264(8):651-660.
- [6] MIKOCKA-WALUS A, KNOWLES SR, KEEFER L, et al. Controversies revisited: a systematic review of the comorbidity of depression and anxiety with inflammatory bowel diseases[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22(3):752-762.
- [7] AKAMA F, MIKAMI K, WATANABE N, et al. Efficacy of mirtazapine on irritable bowel syndrome with anxiety and depression: a case study[J]. *J Nippon Med Sch*, 2018, 85(6):330-333.
- [8] SPIEGEL DR, KOLB R. Treatment of irritable bowel syndrome with comorbid anxiety symptoms with mirtazapine[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2011, 34(1):36-38.
- [9] LU CL, CHEN CY, CHANG FY, et al. Effect of a calcium channel blocker and antispasmodic in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 15(8):925-930.
- [10] 陈雪娥,王承党.选择性钙通道拮抗剂治疗肠易激综合征疗效和安全性的Meta分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2015, 15(7):840-846.
- [11] GAJDOS P, RIGO A. Irritable bowel syndrome: comorbid psychiatric disorders and psychological treatment options [J]. *Orv Hetil*, 2018, 159(50):2115-2121.
- [12] MACH T. The brain-gut axis in irritable bowel syndrome: clinical aspects[J]. *Med Sci Monit*, 2004, 10(6):RA125-RA131.
- [13] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组.肠易激综合征诊断和治疗的共识意见:2007:长沙[J]. *中华消化杂志*, 2008, 28(1):38-40.
- [14] 刘晓,刘亚巍,蒋楹,等.匹维溴铵联合复方嗜酸乳杆菌治疗不同亚型肠易激综合征的疗效[J]. *中国新药杂志*, 2018, 27(4):443-445.
- [15] 李乾,吴娟,李新华,等.米氮平联合匹维溴铵治疗腹泻型肠易激综合征的疗效及相关机制研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2012, 22(7):52-55.
- [16] HIGGINS JPT, GREEN S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* 5.1.0 [EB/OL]. (2011-03-12)[2019-03-20]. <http://www.cochrane-handbook.org>.
- [17] 黄雅兰,黄国东,蔡林坤,等.羟苯磺酸钙联合RAAS阻断剂治疗早期糖尿病肾病的Meta分析[J]. *广西医科大学学报*, 2018, 35(11):1484-1489.
- [18] 丁志钦,舒锦,金立,等.米氮平与匹维溴铵联用治疗老年腹泻型肠易激综合征的临床疗效及其机制[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(3):662-664.
- [19] 唐绮,朱建华.米氮平联合匹维溴铵治疗肠易激综合征的疗效及对血浆神经肽Y水平的影响[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2017, 17(10):1356-1357.
- [20] 王东周.米氮平联合匹维溴铵治疗肠易激综合征的疗效及对血浆神经肽Y水平的影响分析[J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2017, 5(33):64-65.
- [21] 白盛慧.米氮平联合匹维溴铵治疗肠易激综合征的效果及其对血浆神经肽Y水平的作用探析[J]. *吉林医学*, 2017, 38(11):2116-2117.
- [22] 彭启安.小剂量米氮平与奥替溴铵联合用药治疗腹泻型肠易激综合征的临床效果[J]. *江西医药*, 2017, 52(10):1027-1028.
- [23] 余水平.小剂量米氮平与奥替溴铵联合用药治疗腹泻型肠易激综合征的临床效果[J]. *中外医学研究*, 2017, 15(4):111-112.
- [24] 马健.米氮平与匹维溴铵联用治疗老年腹泻型肠易激综合征的临床疗效及其机制[J]. *中国实用医药*, 2017, 12(27):149-150.
- [25] 王芳.奥替溴铵联合米氮平治疗腹泻型肠易激综合征42例的疗效观察[J]. *中国实用医药*, 2016, 11(8):131-132.
- [26] 庞念德,李晓云,屈燕明,等.匹维溴铵联合米氮平治疗肠易激综合征及其对神经肽Y水平的影响[J]. *海南医学*, 2014, 25(23):3458-3460.
- [27] 李忠民,孙成山.奥替溴铵联合米氮平治疗腹泻型肠易激综合征42例的疗效观察[J]. *中国医药指南*, 2011, 9(4):92-93.
- [28] 周百春.米氮平合并匹维溴铵治疗肠易激综合征疗效观察[J]. *中国实用医药*, 2011, 6(19):148-149.
- [29] 李乾,李新华,吴娟.米氮平联合匹维溴铵治疗肠易激综合征的效果及其对神经肽Y水平的影响[J]. *中国全科医学*, 2009, 12(6):445-447.

我国社区2型糖尿病患者治疗依从性对临床产出的短期影响研究[△]

李洪超^{1*}, 官海静², 刘国恩^{2,3#} (1. 中国药科大学国际医药商学院, 南京 211198; 2. 北京大学中国卫生经济研究中心, 北京 100871; 3. 北京大学国家发展研究院, 北京 100871)

中图分类号 R969;R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)18-2570-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.18.22

摘要 目的:为提高我国社区2型糖尿病患者的治疗依从性和治疗效果提供参考。方法:利用北京大学中国卫生经济研究中心“中国糖尿病药物经济学研究”课题组的随访数据,以随访终点糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平作为临床产出指标,对终点HbA_{1c}水平进行二分类变量和数值变量的单因素分析和多元回归分析,以评价治疗依从性对短期临床产出的影响。结果:本次研究共纳入2 236例社区2型糖尿病患者,用药依从性好和差的患者分别占23.48%和76.52%;血糖监测依从性好和差的患者分别占7.02%和93.98%;饮食控制依从性好、中和差的患者分别占66.3%、23.5%和10.2%。单因素分析结果表明,血糖“控制好”组与血糖“控制差”组在患者年龄、身体质量指数、文化程度、病程、是否锻炼、饮食习惯等方面存在显著性差异($P<0.05$)。多元Logistic回归和多元对数线性回归模型的分析结果相似,即患者血糖监测依从性和饮食控制依从性对终点HbA_{1c}水平有显著的积极影响(均 $P<0.05$),但是用药依从性的影响不显著($P>0.05$)。结论:我国2型糖尿病患者的治疗依从性总体上不理想。在控制其他变量的影响之后,患者治疗依从性对终点HbA_{1c}水平有积极的影响,尤其是血糖监测依从性和饮食控制依从性的改善将有利于血糖控制,而用药依从性的影响则不明显。

关键词 2型糖尿病;用药依从性;血糖监测依从性;饮食控制依从性;糖化血红蛋白

Study on the Effects of Treatment Compliance on Short-term Clinical Outcome among Community Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in China

LI Hongchao¹, GUAN Haijing², LIU Guo'en^{2,3} (1. School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 2. China Center for Health Economic Research, Peking University, Beijing 100871, China; 3. National School of Development, Peking University, Beijing 100871, China)

- [30] 张文.米氮平联合奥替溴铵治疗腹泻型肠易激综合征21例疗效观察[J].山东医药,2009,49(51):57.
- [31] 李宁,李光耀,王彦彦.米氮平合并匹维溴铵治疗肠易激综合征疗效观察[J].中国心理卫生杂志,2007,21(12):876-877.
- [32] POPA SL, LEUCUTA DC, DUMITRASCU DL. Pressure management as an occupational stress risk factor in irritable bowel syndrome: a cross-sectional study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018. DOI:10.1097/MD.00000000000013562.
- [33] XU XJ, LIU L, YAO SK. Nerve growth factor and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D): a potential therapeutic target? [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2016,17(1):1-9.
- [34] WINDGASSEN S, MOSS-MORRIS R, GOLDSMITH K, et al. Key mechanisms of cognitive behavioural therapy in irritable bowel syndrome: the importance of gastrointestinal related cognitions, behaviours and general anxiety[J]. *J Psychosom Res*, 2018. DOI:10.1016/j.jpsychores.2018.11.013.
- [35] TRIANTAFILLIDIS JK, MALGARINOS G. Long-term efficacy and safety of otilonium bromide in the management of irritable bowel syndrome: a literature review[J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2014. DOI:10.2147/CEG.S46291.
- [36] ALIKHAN SM, LEE JA, DRATCU L. Mirtazapine treatment of a severe depressive episode and resolution of elevated inflammatory markers[J]. *Case Rep Psychiatry*, 2013. DOI:10.1155/2013/697872.
- [37] ANTTILA SA, LEINONEN EV. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine[J]. *CNS Drug Rev*, 2001,7(3):249-264.
- [38] THOMAS SG. Irritable bowel syndrome and mirtazapine [J]. *Am J Psychiatry*, 2000,157(8):1341-1342.

(收稿日期:2019-04-21 修回日期:2019-06-19)

(编辑:陈宏)

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.71273015)

* 讲师,博士研究生。研究方向:药物经济学。E-mail: lihongchao@cpu.edu.cn

通信作者:教授,博士生导师,博士。研究方向:医药卫生政策和药物经济学。E-mail: gordonliu@nsd.pku.edu.cn