

混合型5-HT₄受体激动剂/5-HT₃受体拮抗剂治疗肠易激综合征的系统评价

何宛蓉, 张法灿, 梁列新

何宛蓉, 张法灿, 梁列新, 广西壮族自治区人民医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530021

国家科技支撑计划基金资助项目, No. 2007BAI07A17-01

作者贡献分布: 本文是在张法灿指导下由何宛蓉完成选题; 研究过程由何宛蓉与梁列新操作完成; 数据分析和论文写作由何宛蓉完成; 张法灿与梁列新指导论文的撰写和审阅。

通讯作者: 张法灿, 主任医师, 530021, 广西壮族自治区南宁市, 广西壮族自治区人民医院消化内科. zhangfacan@126.com

电话: 0771-2186184

收稿日期: 2011-09-05 修回日期: 2011-10-12

接受日期: 2011-11-02 在线出版日期: 2011-11-08

Mixed 5-HT₃ antagonists/5-HT₄ agonists for irritable bowel syndrome: a systematic review

Wan-Rong He, Fa-Can Zhang, Lie-Xin Liang

Wan-Rong He, Fa-Can Zhang, Lie-Xin Liang, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: the National Key Technology R&D Program, No. 2007BAI07A17-01

Correspondence to: Fa-Can Zhang, Professor, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. zhangfacan@126.com

Received: 2011-09-05 Revised: 2011-10-12

Accepted: 2011-11-02 Published online: 2011-11-08

Abstract

AIM: To systematically review the evidence for the efficacy and safety of mixed 5-HT₃ antagonists/5-HT₄ agonists in the treatment of irritable bowel syndrome (IBS).

METHODS: According to the recommendations of the Cochrane Collaboration, a meta-analysis was conducted on 2 841 patients from eight eligible trials with respect to the usage of these drugs.

RESULTS: The unimprovement in IBS global symptoms [42.7% vs 46.9%, RR = 0.91, 95% CI (0.58, 1.43)], abdominal pain [53.2% vs 59.3%, RR = 0.90, 95% CI (0.72, 1.11)] or constipation [54.0% vs 58.5%, RR = 0.91, 95% CI (0.74, 1.12)] did not differ significantly in the presence of cisapride

vs placebo. In the presence of renzapride, lower doses (1 mg/d and 2 mg/d) were found not to be superior to placebo in attenuating global symptoms [RR = 0.95, 95% CI (0.67, 1.35); RR = 0.79, 95% CI (0.67, 1.17)]; however, high dose of renzapride (4 mg/d) resulted in a significant difference [67.8% vs 73.9%, RR = 0.91, 95% CI (0.86, 0.96)]. There was no significant difference in the incidence of adverse events among cisapride [RR = 1.52, 95% CI (0.58, 3.99)], renzapride [RR = 1.11, 95% CI (0.98, 1.24)] and placebo.

CONCLUSION: Except for high dose of renzapride (4 mg/d) which could relieve the global symptoms in IBS-C patients, there was no sufficient evidence to indicate that low dose renzapride or cisapride might be used to improve the global symptoms, abdominal pain as well as constipation discomfort.

Key Words: Cisapride; Mosapride; Renzapride; Irritable bowel syndrome; Systematic review; Meta-analysis

He WR, Zhang FC, Liang LX. Mixed 5-HT₃ antagonists/5-HT₄ agonists for irritable bowel syndrome: a systematic review. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(31): 3277-3283

摘要

目的: 系统评价混合型5-HT₄受体激动剂/5-HT₃受体拮抗剂(西沙必利、莫沙必利、伦扎必利)治疗肠易激综合征(IBS)的有效性和安全性。

方法: 采用Cochrane协作网推荐的方法, 对纳入的全世界范围内有关西沙必利、莫沙必利、伦扎必利治疗肠易激综合征的8个随机对照试验($n = 2\,841$)进行系统评价。

结果: Meta分析结果显示, 西沙必利对IBS总体症状[RR = 0.91, 95%CI(0.58, 1.43)]、腹痛症状[RR = 0.90, 95%CI(0.72, 1.11)]及便秘症状(RR = 0.91, 95%CI(0.74, 1.12))的疗效均不优于安慰剂。伦扎必利1 mg/d组和2 mg/d组对

■背景资料

肠易激综合征是一种常见的功能性胃肠疾病, 治疗多样化。5-羟色胺受体调节剂是研究较多、争议较大的一类药物, 其中混合型5-HT₄受体激动剂/5-HT₃受体拮抗剂治疗IBS的有效性和安全性仍有待进一步证实。

■同行评议者

陈治水, 主任医师, 解放军第二一医院中医科

■ 研发前沿

5-羟色胺受体调节剂通过调节肠道运动功能和内脏感觉功能,可改善IBS患者的腹痛症状及排便习惯。

IBS总体症状的疗效不优于安慰剂[RR = 0.95, 95%CI(0.67, 1.35); RR = 0.79, 95%CI(0.67, 1.17)], 伦扎必利4 mg/d组对IBS总体症状的疗效优于安慰剂[67.8% vs 73.9%, RR = 0.91, 95%CI(0.86, 0.96)]. 西沙必利[RR = 1.52, 95%CI(0.58, 3.99)]和伦扎必利[RR = 1.11, 95%CI(0.98, 1.24)]的药物不良事件发生率与安慰剂无显著性差异。

结论: 伦扎必利4 mg/d可缓解IBS-C的总体症状, 对缓解IBS腹痛/腹部不适症状的证据不足; 伦扎必利1 mg/d及2 mg/d对缓解IBS总体症状及腹痛/腹部不适症状的证据均不足。西沙必利对缓解IBS总体症状及腹痛、便秘的证据不足, 莫沙必利治疗IBS缺乏有效证据。大部分纳入试验的方法学质量均较低, 期待更多大样本、高质量的随机对照试验。

关键词: 西沙必利; 莫沙必利; 伦扎必利; 肠易激综合征; 系统评价; Meta分析。

何宛蓉, 张法灿, 梁列新. 混合型5-HT₄受体激动剂/5-HT₃受体拮抗剂治疗肠易激综合征的系统评价. 世界华人消化杂志 2011; 19(31): 3277-3283

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/3277.asp>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种全球性疾病, 总患病率3%-25%^[1]。目前对于IBS的病因和发病机制尚未完全明了, 其发生与胃肠动力紊乱、内脏感觉异常、精神心理因素等密切相关^[2]。IBS的治疗主要包括生活方式调整、药物治疗以及心理治疗, 其中的药物治疗以对症为主, 包括解痉剂、导泻剂、止泻剂、肠道动力感觉调节剂、微生态制剂及抗抑郁药等^[3]。5-羟色胺(5-HT)在调节胃肠道运动、感觉和分泌活动中发挥重要作用, 其作用于5-HT受体而发挥生物学作用。在胃肠道, 5-HT受体主要有5-HT₁、5-HT₂、5-HT₃、5-HT₄、5-HT₇受体等^[4]。研究表明^[5], 5-羟色胺受体调节剂(5-hydroxytryptamine receptor moderator, 5-HTRM)通过调节肠道运动功能和内脏感觉功能, 可改善IBS患者的腹痛症状及排便习惯。目前, 作用于胃肠道的5-HTRM主要包括5-HT₁受体激动剂、5-HT₃受体拮抗剂及激动剂、5-HT₄受体拮抗剂及激动剂、混合型5-HT₄受体激动剂/5-HT₃受体拮抗剂。混合型5-HT₄受体激动剂/5-HT₃受体拮抗剂中代表性的有西沙必利(cisapride)、莫沙必利(mosapride)和伦扎必利(renzapride)。他们的

药理作用是通过一方面兴奋肠肌间神经节前和节后神经元的5-HT₄受体, 促进释放乙酰胆碱并增强胆碱能的效应, 增强胃肠道平滑肌的蠕动和收缩; 另外也可通过拮抗5-HT₃受体, 调节肠道感觉^[6]。Jailwala^[7]曾对西沙必利治疗IBS进行系统评价, 但其发表年代距今较久, 系统评价的方法学相对不够完善; Ford^[8]纳入的西沙必利治疗IBS临床随机对照试验均较旧, 仅纳入16岁以上IBS患者, 且均未纳入中文文献; 伦扎必利的一项系统评价^[9]仅纳入2008年前的文献, 纳入文献数量及样本含量均较少, 缺乏大样本研究, 应对其及时更新; 莫沙必利治疗IBS目前尚无系统评价研究报告。因此, 混合型5-HT₄受体激动剂/5-HT₃受体拮抗剂治疗IBS的有效性和安全性仍有待进一步证实。本研究将使用Cochrane系统评价的方法, 对2011年5月前全世界范围的西沙必利、莫沙必利及伦扎必利治疗IBS的随机对照试验进行系统评价, 以期回答西沙必利、莫沙必利及伦扎必利治疗肠易激综合征有效性及安全性的问题, 为临床实践提供证据。

1 材料和方法

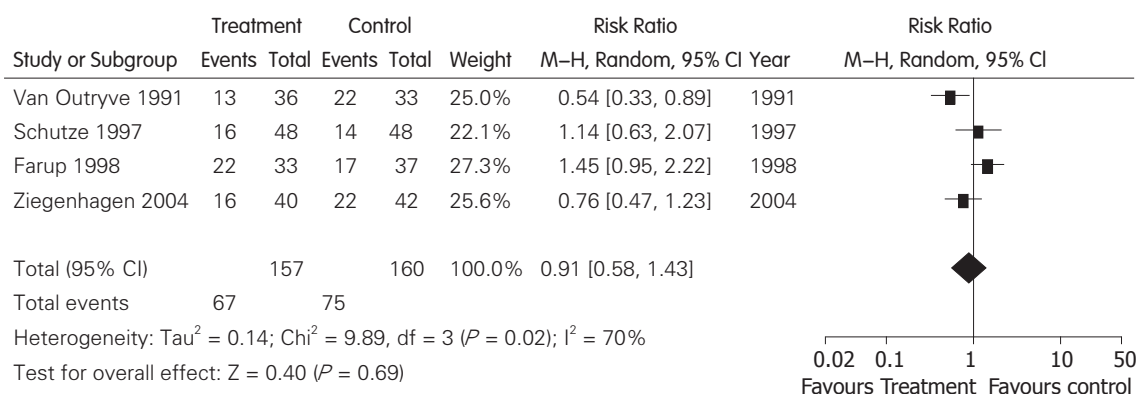
1.1 材料 计算机检索PUBMED数据库(1978/2011-05)、EMBASE数据库(1978/2011-05)、Cochrane图书馆临床对照试验数据库(2011年)、ISI数据库(2000年/2011年)和中国生物医学文献数据库(CBM)(1978/2011-05), 中国知网(CNKI)(1978/2011-05)、维普中文科技期刊数据库(VIP)(1989/2011-05)。分别采用主题词检索(有主题词检索功能的数据库)及自由词检索。中华内科杂志、中华消化杂志、世界华人消化杂志、胃肠病学杂志、临床内科杂志、中国实用内科杂志、临床消化病杂志、胃肠病学和肝病杂志等, 并查阅所获资料的参考文献。

1.2 方法

1.2.1 主要结局指标: 西沙必利、莫沙必利、伦扎必利治疗后IBS患者的总体症状无缓解率或无效率。

1.2.2 次要结局指标: (1)西沙必利、莫沙必利、伦扎必利治疗后IBS患者的腹痛/腹部不适、便秘症状无缓解率或无效率; (2)西沙必利、莫沙必利、伦扎必利治疗IBS的不良事件发生率。

1.2.3 资料提取和质量评价: 由2位研究者独立按照统一的资料提取表提取资料, 依据Cochrane系统评价手册5.1^[10]随机对照试验治疗的质量评价标准对纳入文献的方法学质量进行评估。



■ 相关报道

Jailwala及Ford曾行系统评价研究提示西沙必利及伦扎必利治疗IBS疗效不优于安慰剂,但其方法学等存在缺陷,莫沙必利尚无系统评价研究报告,需及时更新。

图1 西沙必利治疗IBS的总体症状疗效Meta分析。

1.2.4 文献纳入标准: (1)必须是随机对照临床试验(Randomized controlled trials, RCT); (2)研究对象为12岁以上的IBS患者; (3)IBS的诊断标准明确: 采用Manning、Kruis、罗马 I、罗马 II、罗马 III标准, 或全国腹泻会议标准^[9]及医生根据相关症状联合排除检查等; (4)必须是西沙必利、莫沙必利、伦扎必利与安慰剂对照的临床试验; (5)试验治疗和随访持续时间不少于7 d; (6)研究结果中必须有临床症状和(或)不良事件(Adverse Events, AEs)的数据; (7)文献语言种类不限。

1.2.5 文献排除标准: (1)治疗组及对照组同时接受西沙必利、莫沙必利、伦扎必利治疗; (2)治疗组使用西沙必利、莫沙必利、伦扎必利联合其他药物与安慰剂对照。

统计学处理 统计分析采用Cochrane协作网提供的Revman5.1.2系统软件进行。各个疗效判定指标分析均采用意向性分析(intention-to-treat, ITT)。对多个研究的结果进行Meta分析时, 首先进行异质性检验, 具有同质性时, 选择固定效应模型; 而具有异质性时, 酌情选择随机效应模型或进行亚组分析、敏感性分析; 不能进行Meta分析者作描述性分析。根据数据类型, 分别选择计算相对危险度(RR)及其95%可信区间(CI)、加权均数差值(WMD)及其95%CI或标化均数差值(SMD)及其95%CI。

2 结果

2.1 纳入试验特点 根据检索策略, 共检索到238篇可能符合纳入标准的文献, 排除重复文献93篇, 通过阅读文献题目及摘要, 排除不符合文献104篇, 余下41篇文献进入全文筛查。通过阅读全文, 共排除不符合文献32篇, 其中非真正RCT 13篇, 研究对象为非IBS患者3篇, 治疗或对照药物不符合8篇, 结局指标不符合2篇, 数据不

能提取5篇, 最后纳入合格的文献共8篇^[11-18], 其中西沙必利4篇, 莫沙必利0篇, 伦扎必利4篇, 均为国外研究。样本量最大的RCT包括1 798例患者^[19], 最少的48例患者^[15]。患者平均年龄最低36岁^[16], 最高49.5岁^[14]。其中7个试验以女性为主(78%-91%), 1个试验仅纳入女性患者^[18]; 7个试验纳入IBS便秘型(IBS-C)患者, 另1试验^[17]纳入IBS交替型(IBS-A)患者。

2.2 纳入试验方法学的质量评估 所有纳入的试验均描述了治疗组及对照组的基线相似性, 均为随机分组试验, 仅3篇^[16-18]具体描述如何随机分组, 3篇试验^[16-18]对随机分配方案进行了充分的隐藏。均为双盲试验, 仅2篇试验^[14,18]具体描述如何实施盲法。8篇试验全部报告了受试者退出、失访情况, 并对具体原因进行详细说明, 所有纳入试验均采用ITT分析。纳入的8篇文章均无选择性报告结果。

2.3 药物对IBS的疗效及安全性分析结果

2.3.1 西沙必利: (1) IBS总体症状无缓解率或无效率: 共纳入4篇西沙必利治疗IBS的随机对照试验^[11-14], 样本量($n = 317$)。异质性检验显示试验结果间存在异质性($P = 0.02$), Meta分析采用随机效应模型, 结果显示西沙必利(5 mg tid-10 mg tid)治疗IBS的总体症状疗效不优于安慰剂[治疗组与安慰剂组: 42.7% vs 46.9%, $RR = 0.91$, 95%CI(0.58, 1.43), 图1]。 (2) 敏感性分析: 由于Farup的研究^[13]结果差异最大, 剔除后进行敏感性分析, 提示试验结果之间无异质性($P = 0.16$), 采用固定效应模型。结果显示, 西沙必利治疗IBS总体症状的疗效仍不优于安慰剂($RR = 0.76$, 95%CI(0.51, 1.14))。 (3) IBS腹痛无缓解率或无效率: 共纳入3个试验^[11,12,14], 样本量($n = 247$)。试验结果之间无异质性($P = 0.39$), 采用固定效应模型。结果显示, 西沙必利(5-10 mg t.i.d)治疗IBS

■创新盘点

本研究严格按Cochrane系统评价方法对西沙必利及伦扎必利治疗IBS的总体症状及单个症状疗效均进行评价,并行亚组分析,提示伦扎必利4mg/d可缓解IBS-C的总体症状。

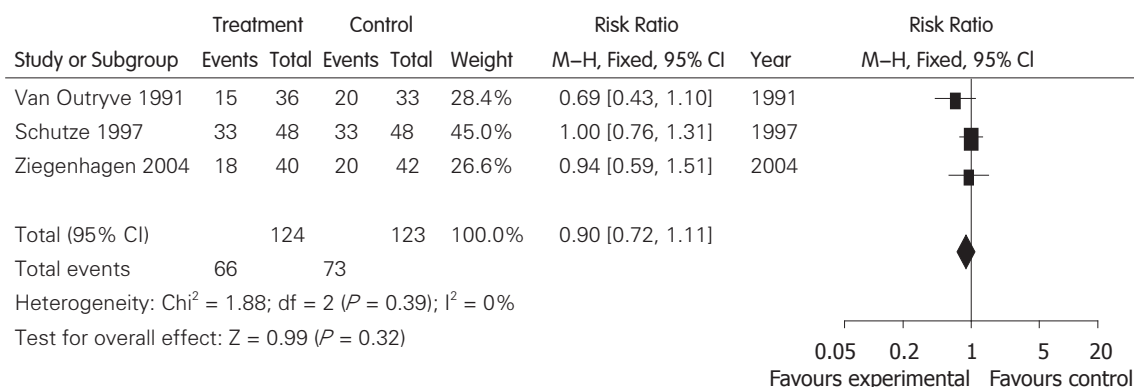


图2 西沙必利治疗IBS的腹痛疗效Meta分析。

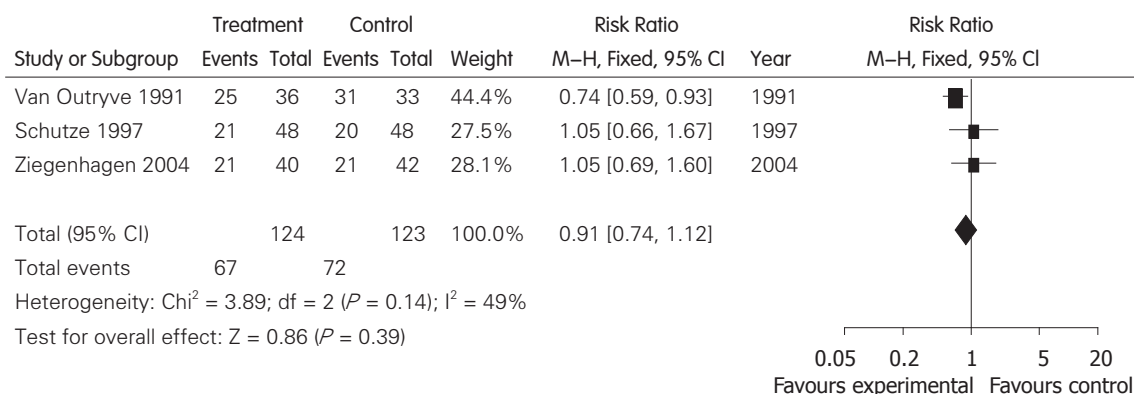


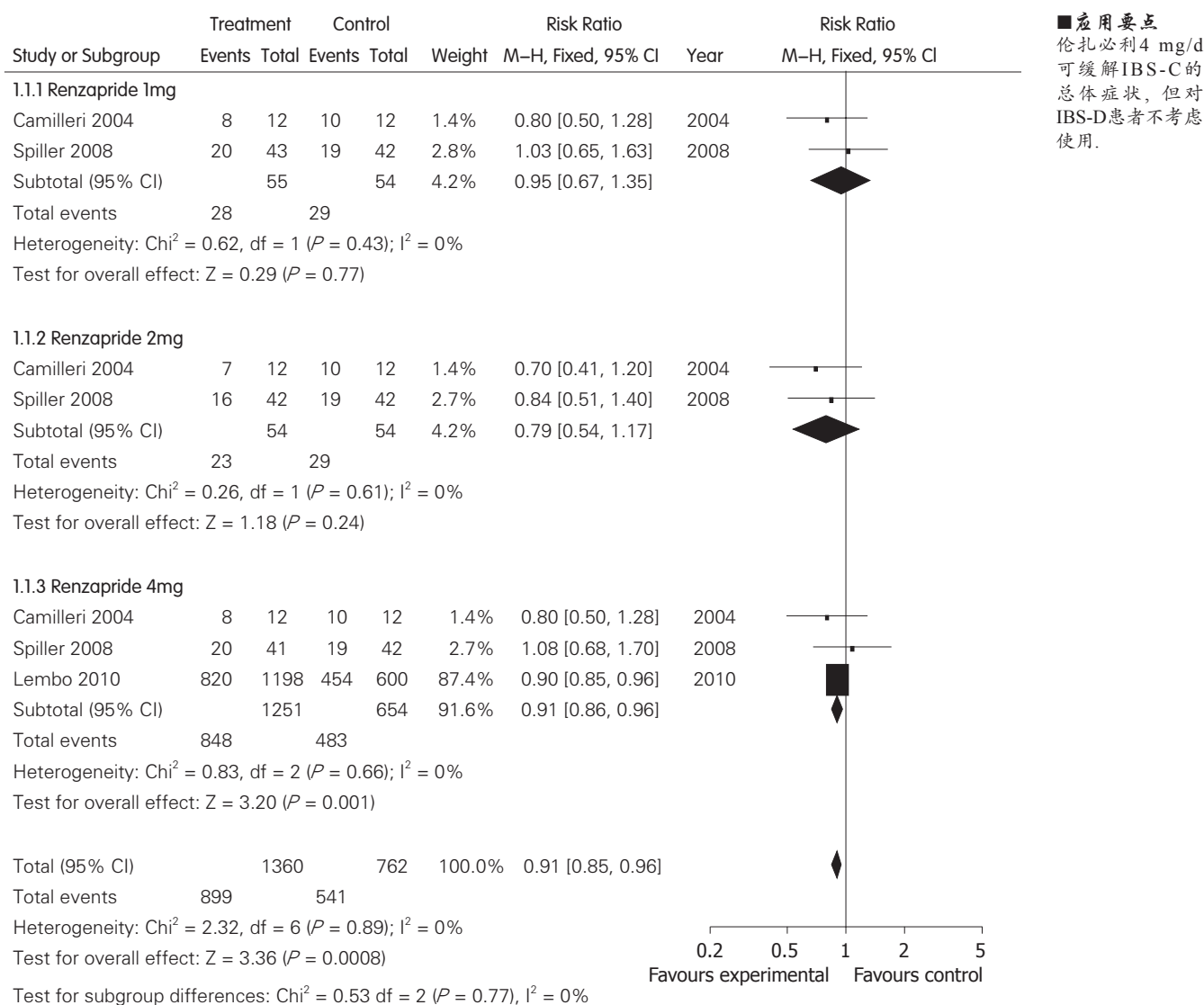
图3 西沙必利治疗IBS的便秘疗效Meta分析。

的腹痛症状疗效不优于安慰剂[治疗组与安慰剂组: 53.2% vs 59.3%, $RR = 0.90$, 95%CI(0.72, 1.11), 图2]。 (4) IBS便秘无缓解率或无效率: 纳入3个试验^[11,12,14], 样本量($n = 247$)。试验结果之间无异质性($P = 0.14$), 采用固定效应模型。结果显示, 西沙必利(5-10 mg t.i.d)治疗IBS的便秘症状疗效不优于安慰剂[治疗组与安慰剂组: 54.0% vs 58.5%, $RR = 0.91$, 95%CI(0.74, 1.12), 图3]。 (5) 药物不良事件发生率: 3个试验^[12-14]报告了西沙必利的药物不良事件发生情况, 样本量($n = 248$), 出现的不良反应主要有腹泻、腹痛和呕吐。试验结果间无异质性($P = 0.37$), 采用固定效应模型。结果显示, 西沙必利治疗IBS的不良事件发生率与安慰剂无差别[治疗组与安慰剂组: 7.4% vs 4.7%, $RR = 1.52$, 95%CI(0.58, 3.99)]。

2.3.2 莫沙必利: 按检索策略, 纳入合格的莫沙必利治疗IBS随机对照试验0篇。

2.3.3 伦扎必利: (1) IBS总体症状无缓解率或无效率: 纳入3个试验^[14,17,18], 样本量($n = 1014$)。3个试验结果之间无异质性($P = 0.89$), 采用固定效应模型。结果提示, 伦扎必利(1 mg/d或2 mg/d或4 mg/d)治疗IBS总体症状的疗效优于安慰

剂[治疗组与安慰剂组: 66.1% vs 71.0%, $RR = 0.91$, 95%CI(0.85, 0.96), 图4]。试验结果提示, 伦扎必利治疗IBS可能存在量-效关系, 故行亚组分析。亚组分析表明, 伦扎必利1 mg/d及2 mg/d对IBS总体症状的疗效不优于安慰剂[$RR = 0.95$, 95%CI(0.67, 1.35); $RR = 0.79$, 95%CI(0.67, 1.17)]; 伦扎必利4 mg/d组的IBS总体症状无缓解率为67.8%, 安慰剂组为73.9%, 对IBS总体症状的疗效优于安慰剂[$RR = 0.91$, 95%CI(0.86, 0.96), 图4]。 (2) IBS腹痛/腹部不适无缓解率或无效率: 仅纳入1个伦扎必利治疗IBS的随机对照试验^[16], 样本量($n = 510$)。结果提示, 伦扎必利1 mg/d、2 mg/d、4 mg/d治疗IBS腹痛/腹部不适症状疗效均不优于安慰剂[1 mg/d组: $RR = 1.08$, 95%CI(0.93, 1.25); 2 mg/d组: $RR = 0.92$, 95%CI(0.77, 1.09); 4 mg/d组: $RR = 1.03$, 95%CI(0.89, 1.20)]。 (3) 药物不良事件发生率: 共4个随机对照试验^[15-18]报告了伦扎必利的药物不良事件发生情况, 样本量($n = 2495$)。主要不良反应有头痛、腹痛、腹泻、腹痛、恶心、呕吐等, 大多为轻中度不良反应。4个试验结果间存在异质性($P = 0.0005$), 采用随机效应模型, 伦扎必利



■应用要点

伦扎必利 4 mg/d 可缓解 IBS-C 的总体症状, 但对 IBS-D 患者不考虑使用。

图 4 伦扎必利治疗 IBS 总体症状疗效的 Meta 分析。

治疗组总的不良事件发生率与安慰剂组无显著性差异[62.6% vs 62.6%, $RR = 1.11$, 95%CI(0.98, 1.24)]; 亚组分析亦提示伦扎必利 1 mg/d、2 mg/d、4 mg/d 治疗 IBS 的不良事件发生率与安慰剂均无显著性差异。

3 讨论

在肠易激综合征药物治疗中, 5-羟色胺受体调节剂是研究较多、争议较大的一类药物。本系统评价在世界范围内共收集到 8 个合格的关于混合型 5-HT₄受体激动剂/5-HT₃受体拮抗剂西沙必利、伦扎必利治疗 IBS 的随机对照试验, 合计 2 841 例, 并评价其治疗 IBS 的有效性和安全性。

此前西沙必利治疗 IBS 的系统评价^[7,8]方法学相对现今发展不够完善, 虽得出西沙必利疗效不优于安慰剂的相似结论, 但遗漏了对单个症状的疗效评价。目前仍以症状好转与否主观

指标评价功能性胃肠病的药物疗效, 但使用症状无缓解率作为结局指标较症状好转率相对更为客观^[19]。本研究对 IBS 总体症状及单个症状的疗效均进行了评价。在纳入 4 项研究($n = 317$)中, Meta 分析结果显示, 西沙必利在改善 IBS-C 总体症状方面疗效不优于安慰剂。尽管其中 1 项研究的结果与其他的结果存在较大差异, 但在剔除后, 仍得出相似的结果, 说明上述结论可靠性较好。在腹痛、便秘症状疗效方面, 结果显示西沙必利对 IBS 的疗效不优于安慰剂。虽然试验结果间无异质性, 但仅纳入 3 个试验, 样本含量少, 且失访、退出人数采用 ITT 分析, 可能会降低症状好转率。在药物安全性方面, 西沙必利治疗 IBS 的药物不良事件发生率与安慰剂无差别。主要的不良反应包括腹泻、腹痛、呕吐, 有患者因此退出试验, 但未观察到心血管事件及缺血性肠炎事件发生。结果表明, 对于 IBS-C 患者, 西沙

■同行评价

本研究分析了IBS患者5-HT₄受体激动剂/5-HT₃受体拮抗剂的治疗效果,提示西沙必利、小剂量伦扎必利对IBS无治疗作用,大剂量伦扎必利(4 mg/d)与安慰剂组比有显著差异,本文对指导临床及科研有参考价值。

必利改善其总体症状及单个症状证据不足,使用时注意观察其不良反应。然而,本研究仅纳入4篇文献,可能存在发表偏倚,纳入的研究年代较早,诊断标准不完全统一,样本量偏少,研究方法学的质量欠佳。因此,西沙必利治疗IBS便秘型的临床证据还很弱。

既往伦扎必利的系统评价^[8]得出伦扎必利对IBS的疗效与安慰剂无差异的结论,但该评价未按药物剂量进行亚组分析。本研究共纳入4项研究($n = 2\ 356$),结果表明,伦扎必利1 mg/d和2 mg/d对IBS的总体症状疗效不优于安慰剂,而伦扎必利4 mg/d的疗效则优于安慰剂。纳入研究均采用统一的诊断标准(罗马II标准),研究对象的一致性较好,其多个结果间无异质性,样本含量较大,起主导作用的为一个大样本($n = 1\ 798$)的高质量研究(结果权重87.4%),其结果可靠性较好。但纳入的RCT较少,可能存在发表偏倚。临床试验中一个很重要的问题是IBS对安慰剂的高反应性(20%-70%)可能掩盖有效药物的实际疗效^[20]。Spiller^[21]报道安慰剂的反应性呈一抛物线,其最高值在6-8 wk,安慰剂的作用约在12 wk后消失,此时与治疗药物的差异有显著性。因此,足够的样本量、临床试验时间至少12 wk,才有可能使安慰剂作用消失,得出比较明确的试验结果。在本研究中,3个试验中的2个治疗随访期均达12 wk,另1个试验治疗随访期仅14 d,但其样本含量少,结果权重仅1.4%,对结果影响不大。结果表明,伦扎必利4 mg/d可缓解IBS-C的总体症状,但与安慰剂比,优势并不十分大(总体症状缓解RR = 1.1, <1.5),目前的临床证据还不是很强。

在缓解IBS患者腹痛/腹部不适症状方面,仅纳入1个伦扎必利治疗IBS-A的随机对照试验,结果提示伦扎必利1 mg/d、2 mg/d及4 mg/d的疗效均不优于安慰剂。该试验的失访、退出率较高,采用ITT分析可能会降低其症状好转率,同时仅纳入1个试验,存在发表偏倚。因此,伦扎必利缓解IBS患者腹痛/腹部不适的证据尚不充分。

在药物安全性方面,纳入4项研究的meta分析表明,伦扎必利1 mg/d、2 mg/d、4 mg/d治疗IBS的药物不良事件发生率均与安慰剂无差别,不存在量-效关系。药物不良事件主要包括头痛、腹胀、腹泻、腹痛、恶心、呕吐等,大多为轻中度不良反应,但仍有患者因严重不良反应退出试验。多数试验未发现与伦扎必利相关的心电图改变及实验室检查异常,但在1个试验的伦扎必利2 mg/d组观察到1例心律失常。纳入

的4个试验在12 wk治疗期间均未发现缺血性肠炎事件,但其中1个研究持续12 mo的安全性试验期间,观察到了3例缺血性肠炎事件,没有与伦扎必利相关的死亡病例报告。因此,伦扎必利4 mg/d可缓解IBS-C患者总体IBS症状,但老年、有心血管疾病的人群使用时应密切监测心率和心电图情况,长期用药患者还应密切观察有无缺血性肠炎的发生。目前尚无伦扎必利治疗IBS腹泻型(IBS-D)的临床试验依据,故在IBS-D患者不考虑使用。

总之,西沙必利缓解IBS总体症状及腹痛、便秘证据不足。莫沙必利治疗IBS缺乏有效证据。伦扎必利4 mg/d可缓解IBS-C的总体症状,对IBS腹痛/腹部不适证据不足;伦扎必利1 mg/d及2 mg/d缓解IBS总体症状及腹痛/腹部不适证据不足。本研究纳入的8个试验中除1个试验具有高质量外,其余研究的方法学质量均较低,结论需谨慎。今后开展IBS临床试验应充分考虑到现有临床试验的局限性,特别是在研究的设计方案上尽量改进,做到正确的随机分组、分配隐藏及盲法,治疗及随访时间最好能超过12 wk。目前国内尚缺乏该方面的高质量研究,故在IBS药物临床试验方面,需进行更多的大样本、高质量混合型5-HT₄受体激动剂/5-HT₃受体拮抗剂治疗IBS的随机对照试验。

4 参考文献

- 1 Cremonini F, Talley NJ. Irritable bowel syndrome: epidemiology, natural history, health care seeking and emerging risk factors. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34: 189-204
- 2 李定国, 周惠清. 重视肠易激综合征的流行病学调查. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3591-3593
- 3 汪安江, 陈昱湖. 肠易激综合征药物治疗的循证医学评价. *胃肠病学和肝病杂志* 2009; 18: 388-391
- 4 丁健华, 傅传刚, 赵荣华. 五羟色胺在胃肠道功能性疾病中的研究现状. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 2405-2408
- 5 Atkinson W, Lockhart S, Whorwell PJ, Keevil B, Houghton LA. Altered 5-hydroxytryptamine signaling in patients with constipation- and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2006; 130: 34-43
- 6 石刚, 吴硕东. 促胃肠动力药的作用机制及临床应用研究进展. *世界华人消化志* 2006; 14: 189-196
- 7 Jailwala J, Imperiale TF, Kroenke K. Pharmacologic treatment of the irritable bowel syndrome: a systematic review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2000; 133: 136-147
- 8 Ford AC, Brandt LJ, Young C, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, Moayyedi P. Efficacy of 5-HT₃ antagonists and 5-HT₄ agonists in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1831-1843; quiz 1844
- 9 全国慢性腹泻学术讨论会. 肠易激综合征科研病例选

- 择标准. 实用内科学杂志 1991; 11: 391
- 10 Higgins JPT, Green S, editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011
- 11 Van Outryve M, Milo R, Toussaint J, Van Eeghem P. "Prokinetic" treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome: a placebo-controlled study of cisapride. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13: 49-57
- 12 Schütze K, Brandstätter G, Dragosics B, Judmaier G, Hentschel E. Double-blind study of the effect of cisapride on constipation and abdominal discomfort as components of the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 387-394
- 13 Farup PG, Hovdenak N, Wetterhus S, Lange OJ, Hovde O, Trondstad R. The symptomatic effect of cisapride in patients with irritable bowel syndrome and constipation. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 128-131
- 14 Ziegenhagen DJ, Kruis W. Cisapride treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome is not superior to placebo. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 744-749
- 15 Camilleri M, McKinzie S, Fox J, Foxx-Orenstein A, Burton D, Thomforde G, Baxter K, Zinsmeister AR. Effect of renzapride on transit in constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 895-904
- 16 George AM, Meyers NL, Hickling RI. Clinical trial: renzapride therapy for constipation-predominant irritable bowel syndrome--multicentre, randomized, placebo-controlled, double-blind study in primary healthcare setting. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 830-837
- 17 Spiller RC, Meyers NL, Hickling RI. Identification of patients with non-d, non-C irritable bowel syndrome and treatment with renzapride: an exploratory, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 3191-3200
- 18 Lembo AJ, Cremonini F, Meyers N, Hickling R. Clinical trial: renzapride treatment of women with irritable bowel syndrome and constipation - a double-blind, randomized, placebo-controlled, study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 979-990
- 19 Irvine EJ, Whitehead WE, Chey WD, Matsueda K, Shaw M, Talley NJ, Veldhuyzen van Zanten SJ. Design of treatment trials for functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1538-1551
- 20 Cooper HL. Irritable bowel syndrome: diagnosis by exclusion. *Geriatrics* 1980; 35: 43-46
- 21 Spiller RC. Problems and challenges in the design of irritable bowel syndrome clinical trials: experience from published trials. *Am J Med* 1999; 107: 91S-97S

编辑 曹丽鸥 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费。审稿周期及发表周期不变。(编辑部主任: 李军亮 2011-01-01)