

口服中成药治疗成人功能性消化不良说明书信息及临床研究证据的概况性综述^{*}

李苗苗^{1,2}, 赵 晖³, 吴 雪¹, 戴泽琦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. 中国中医科学院西苑医院脾胃病研究所 北京 100700)

摘 要:目的 参考概况性综述的方法及流程,系统梳理口服中成药治疗功能性消化不良(Functional dyspepsia,FD)的说明书信息及临床研究现状,发掘用药规律及存在的问题。方法 首先检索公认且具有法律效力的药品目录,同时查阅说明书对治疗FD的中成药进行筛选;继而检索中英文数据库对临床文献进行系统回顾,结合可视化图表对中成药的基本信息、临床研究证据进行数据分析和展示。结果 研究纳入42种治疗FD的中成药,药物组成中陈皮、木香、茯苓、甘草、白术、六神曲等出现频次较多。纳入文献96篇,涉及中成药21种,其中枳术宽中胶囊、六味安消胶囊、达利通颗粒的临床文献数量较多。分析纳入的96篇口服中成药治疗FD的临床研究发现,中西医结合是主要的干预措施,有效率、临床症状积分及不良反应是主要关注的结局指标。此外,超说明书治疗疾病的研究8篇,涉及乌灵胶囊治疗伴或不伴抑郁焦虑症状的FD和枳术宽中胶囊治疗伴有焦虑抑郁状态的FD。尽管乌灵胶囊和枳术宽中胶囊的临床应用存在超说明书的现象,但并没有超指南用药。结论 治疗成人FD的常用中药以理气、健脾、消食类为主。近年来,治疗成人FD的中成药临床研究证据逐渐增多,但存在中成药治疗特色体现度不足;结局指标主次之分不明确,复合指标居多;说明书内容缺乏明确针对FD或其症状的信息等问题有待未来改善。

关键词:口服中成药 功能性消化不良 循证决策 概况性综述 临床研究

doi: 10.11842/wst.20220515002 中图分类号: R975 文献标识码: A

功能性消化不良(Functional dyspepsia, FD; 国际疾病分类ICD-11: DD90.3)是以慢性消化不良为主要临床表现的常见功能性胃肠病(Functional gastrointestinal disorders, FGIDs),严重影响患者的生活质量^[1]。2012年《亚洲FD共识报告》将嗳气、恶心、呕吐同列为常见症状^[2]。根据罗马IV诊断标准,以上腹部疼痛、烧灼感症状为主归为上腹痛综合征(Epigastriac pain syndrome, EPS),以早饱或餐后饱胀不

适症状为主则归为餐后窘迫综合征(Postprandial distress syndrome, PDS)。罗马IV标准(2016年)表示在成人和儿童FD中,FD为FGID的亚群,PDS和EPS为FD的亚群^[3]。2018年柳叶刀杂志发表的一篇研究对美国、加拿大、英国3个国家共计5931例成人患者的亚型分布开展了调查,结果显示,在成人FD患者中:PDS患者占比为61%,EPS患者占比为18%,同时存在FDS与ERS的患者占比为21%,研究确定了PDS

收稿日期:2022-05-15

修回日期:2023-02-01

^{*} 国家自然科学基金委员会面上项目(82174239):基于EVIDEM(证据和价值)框架构建中成药临床综合评价指标体系研究,负责人:廖星;中国中医科学院科技创新工程(中医临床基础)(CI2021A00701-3):中医药循证及标准化方法学研究与应用平台建设·中医药卫生技术评估方法及示范研究,负责人:廖星。

^{**} 通讯作者:廖星,研究员,博士研究生导师,主要研究方向:中医药循证评价研究;唐旭东,本刊编委,首席研究员,博士研究生导师,主要研究方向:中医脾胃理论、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。

为成人中最大的FD亚群^[4-5],这在一项基于日本地区成年人群的调查中也得到了证实^[6]。目前FD已然成为全球共性问题,流行病学显示FD在任何一个时间点可影响世界人口的5%-10%^[7],有25%-45%的成年人一生中可能受其影响^[8]。研究显示,近50%的患者会接受平均12.7%的死亡风险,来换取99%的假想药物治愈FD症状的机会^[9]。FD给个人和社会造成巨大困扰,可削弱患者的健康生活质量、降低工作效率、增加焦虑等心理共病^[10-11]。当前现代医学对于FD的治疗方案以抑酸药物、中枢神经调节剂、抗精神病药物、抗幽门螺杆菌药及促动力药等为主^[12-13],但其疗法的有效性存在争议和局限性^[14-15],且缺乏面向难治性FD的优效性药物^[1]。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^[16]。传统中医药(Traditional Chinese Medicine, TCM)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^[17]。中成药是以中药材为原料,依托于中医药理论,按照特定处方和制法生产的药品,作为中医药的重要组成部分,在FD的治疗中发挥着独特的优势和作用^[18],但目前尚缺乏针对此类药物治疗FD临床研究现状的整体分析和宏观概述。

作为一种证据综合方法,概况性综述(Scoping Review, SR)系统检索、纳入与主题相关的大范围且多样化的文献,着眼于探索性的研究问题,从主要研究数量、性质和特征等方面来识别和绘制关键概念、证据来源、证据类型及特定领域相关研究中的差距,为未来研究重点和决策制定提供依据^[19-22]。本研究基于三大目录药品遴选,在文献系统回顾的基础上,参考SR的方法和步骤,对治疗FD的中成药说明书信息及临床研究现状进行梳理,分析其存在的不足和空白之处,以期临床用药提供循证决策支持,为国家药品政策制定、医保目录的准入、说明书完善等提供证据参考,为中成药的临床综合评价提供新的着力点。

1 资料及方法

1.1 确定研究主题

筛选国际疾病分类(ICD)-11病名及中医优势病种从而确定本文研究疾病为FD,后由课题组共同商榷决定以口服中成药为主,探索其治疗成人FD的现状,并按照SR报告规范——PRISMA-ScR声明撰写报告^[23]。

1.2 中成药来源及检索策略

检索《中华人民共和国药典》(2020年版)、《国家基本药物目录》(2018年版)、《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》(2021年版)(以下简称三大目录)中治疗FD的药物,检索词为:功能性消化不良、功能性胃肠病、消化不良、脘痞、胃痛、胃痞、痞满。纳入口服中成药,排除汤剂、外用类,同一药物不同剂型按一种药物纳入。为保证筛选出的中成药针对性更强,查询药智网数据库(<https://www.yaozh.com/>)阅读说明书,结合文献检索对药物进行复筛。排除儿童专用中成药、治疗器质性消化不良的中成药、以及对FD针对性较弱的中成药。根据预先制定的标准化数据提取表,阅读说明书并以Excel表形式录入药品的名称、剂型、功效、主治、药物组成、价格等基本信息。

1.3 文献来源及检索策略

1.3.1 文献检索

系统检索中国知网、万方数据知识服务平台、维普中文科技期刊数据库、中国生物医学文献数据库、Pubmed、Embase、Web of Science、Cochrane Library 8个中英文数据库。中文检索词包括功能性消化不良、功能性胃肠病、消化不良、胃痛、胃痞、脘痞、痞满等疾病名称和42个中成药商品名及通用名,英文检索词包括“Functional dyspepsia”、“Functional gastrointestinal disorders”、“Dyspepsia”、“Epigastric pain syndrome”、“Postprandial discomfort syndrome”、“FD”、“FGID”、“Wei Tong”、“Wei Pi”、“Wan Pi”、“Pi Man”和42个中成药拼音或药典规定的英文名,检索方式采用专业检索,检索时间自建库至2022年4月18日。

1.3.2 纳排标准

纳入标准:①研究对象为成人;②研究疾病为FD,包含中医的胃痛、胃痞;③研究药物为纳入中成药,服用方式为口服;④研究类型为随机对照试验(RCT)、临床对照试验(CCT)、系统评价/Meta分析等;⑤为保证研究质量,纳入研究为核心期刊。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CSCD来源期刊、以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”)。

排除标准:①FD合并其他疾病,如FD合并消化性

表1 治疗成人FD口服中成药的基本信息

中成药名称	收录的药品目录	价格 [#] (元)
保和丸/片/颗粒	①②③	48.60(丸);68.00(片);54.00(颗粒)
六味安消散/胶囊/丸	①②	18.28(散);20.40(胶囊);68.00(丸)
大山楂丸	①	9.76
开胃山楂丸	①	25.80
槟榔四消丸(片)	③	12.66(丸);28.00(片)
四磨汤口服液	③	20.28
气滞胃痛片/颗粒	①②③	45.00(片);20.15(颗粒)
加味左金丸	②③	21.78
胃苏颗粒	②③	21.86
三九胃泰颗粒(胶囊)	②③	16.87(颗粒);24.71(胶囊)
革铃胃痛颗粒	②③	46.62
四方胃片/胶囊	①	10.75(片);69.00(胶囊)
脾胃舒丸	①	61.24
荆花胃康胶丸	③	43.60
胃肠安丸	③	54.00
猴头健胃灵片	③	40.32
香砂六君丸	①②③	79.80
启脾丸/口服液	①③	17.85(丸);56.78(口服液)
摩罗丹	②③	26.20
开胃健脾丸	①	26.10
胃立康片	①	25.88
洁白丸(胶囊)	①	13.02(丸);28.91(胶囊)
枳术宽中胶囊	③	27.59
附子理中丸/片	①②③	49.8(丸);26.31(片)
香砂养胃丸/颗粒/浓缩丸/片/胶囊/软胶囊	①②③	25.00(丸);48.00(颗粒);4.60(浓缩丸);19.12(片);20.03(胶囊);35.00(软胶囊)
香砂平胃丸/散/颗粒	①②③	11.5(丸);21(散);32.06(颗粒)
理中丸	①②③	24.00
小建中片/合剂/颗粒/胶囊	①③	33.51(片);5.50(合剂);35.11(颗粒);28.33(胶囊)
石榴健胃丸(片、胶囊、散)	①③	31.29(丸);33.18(片);25.87(胶囊);36.26(散)
帕朱丸	①③	1.74
五味清浊散	①	98.00
十五味黑药丸	③	52.80
消积洁白丸	③	54.30
越鞠保和丸	①③	25.00
柴胡舒肝丸	③	20.25
越鞠丸	①③	122.65
越鞠二陈丸	①	-
健胃消食片/口服液	①③	48(片);22.32(口服液)
芄龙胶囊	①	37.83
达立通颗粒	③	52.13
枫蓼肠胃康片(胶囊、颗粒、合剂)	③	58.2(片);22.38(胶囊);39.24(颗粒);48.51(合剂)
乌灵胶囊	①	39.05

注:①表示该药物被中国药典(2020版)收载;②表示该药物被《国家基本药物目录》(2018年版)收载;③表示该药物被《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》(2021年版)收载;[#]首选药智网发布的省级招标采购的最新中标单位价格,其次选择医疗机构或正规经营药店的销售价格,保留小数点后两位;-表示未检索到相应的价格。

溃疡、FD合并慢性胃炎;②对照组使用药物为纳入中成药;③专家经验、重复发表、数据缺失、不相关、无全文等。

1.3.3 文献筛选和数据提取

采用文献管理软件NoteExpress3.2对文献进行整理和筛选。首先导入题录进行系统查重,然后阅读题目摘要对文献进行初筛,对可能符合纳入标准者则阅读全文进行复筛以确定最终纳入文献。筛选完成后采用Excel表提取题目、期刊来源、第一作者、发表年份、发表地区、干预措施、对照、结局指标等信息。以上步骤由2人独立进行,分歧之处则充分讨论达成共识。

1.4 数据分析与展示

采用文字与图表相结合的方式对数据进行可视化分析。采用三线表展示中成药的来源和价格,以及临床研究中的干预措施类型。采用微词云(<https://www.weiciyun.com>)分析纳入方剂的药物组成;采用折线图、堆积柱形图分析文献发表趋势和临床研究涉及的中成药分布;采用OriginPro2021绘制热图分析结局指标类型。

2 结果

2.1 纳入中成药的信息

2.1.1 药品检索

初步检索药物165种,其中中国药典59种,国家基本药物目录22种,《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》84种。去除重复后纳入113种口服中成药。检索药智网数据库阅读说明书进行复筛,排除儿童专用、治疗器质性消化不良者、以及药物作用宽泛,治疗FD针对性较弱的药物,最终纳入42种治疗FD的中成药。见表1。

2.1.2 中成药的价格

按照药智网数据库平台、医疗机构、正规经营药店、电商平台的检索优先级补充药品的价格信息。在本研究纳入的42种治疗成人FD的中成药中,平均单价35.22元,单价最低为帕朱丸1.74元,单价最高为越鞠丸122.65元。此外同一中成药不同剂型之间价格差异较大,如六味安消散(18.28元)与六味安消丸(68.00元)、四方胃片(10.75元)和四方胃片胶囊(69.00元)、小建中合剂(5.50元)和小建中颗粒(35.11元)。见表1。

2.1.3 纳入中成药方剂组成规律

42种中成药的成分主要源于成方,部分药物添加辅料成分。其中大山楂丸、柴胡舒肝丸、脾胃舒丸、开胃健脾丸、启脾丸(口服液)添加了蔗糖、蜂蜜;四磨汤口服液、健胃消食片(口服液)、气滞胃痛片(颗粒)、胃苏颗粒、达利通颗粒添加了果葡糖浆、山梨酸钾、糊精、硬脂酸镁、甜菊素、羧甲淀粉钠、倍他环糊精等西药成分。对方剂的中药词频进行分析发现:陈皮、木香、茯苓、甘草、白术、六神曲、山楂、槟榔、砂仁、醋香附、豆蔻、白芍为出现次数较多的中药,麸炒、炒、制为出现次数较多的炮制方法。见图1。

2.2 纳入文献的信息

2.2.1 文献检索流程

系统检索中英文数据库,初步纳入4747篇文献,文献管理软件去重2664篇后阅读题目摘要初筛,排除明显不符合纳入标准的文献后阅读全文复筛,最终纳入文献96篇。检索流程见图2。

2.2.2 研究发表趋势

口服中成药治疗FD的文献发表于2001–2021年间,从2001–2009年文献数量较少,自2010–2013年起文献发表数量稍微增多,2014年数量有所下降,2015–2017年整体研究数量有所上升,2018年之后再次呈现下降趋势。尽管不同时段存在较为明显波动,但整体呈现增长趋势。见图3。

2.2.3 纳入研究中治疗FD的中成药分布特征

治疗成人FD的临床研究中涉及口服中成药21种。从研究类型来看,主要包括随机对照试验(RCT)、临床对照试验(CCT)以及Meta分析3种。从文献数量来看,枳术宽中胶囊、六味安消胶囊、四磨汤口服液、达利通颗粒等药物的临床研究较多,枫蓼肠胃康颗粒、摩罗丹、三九胃泰颗粒、荜铃胃痛颗粒等药物的临床研究较少。见图4。



图1 治疗FD的42种中成药的药物组成

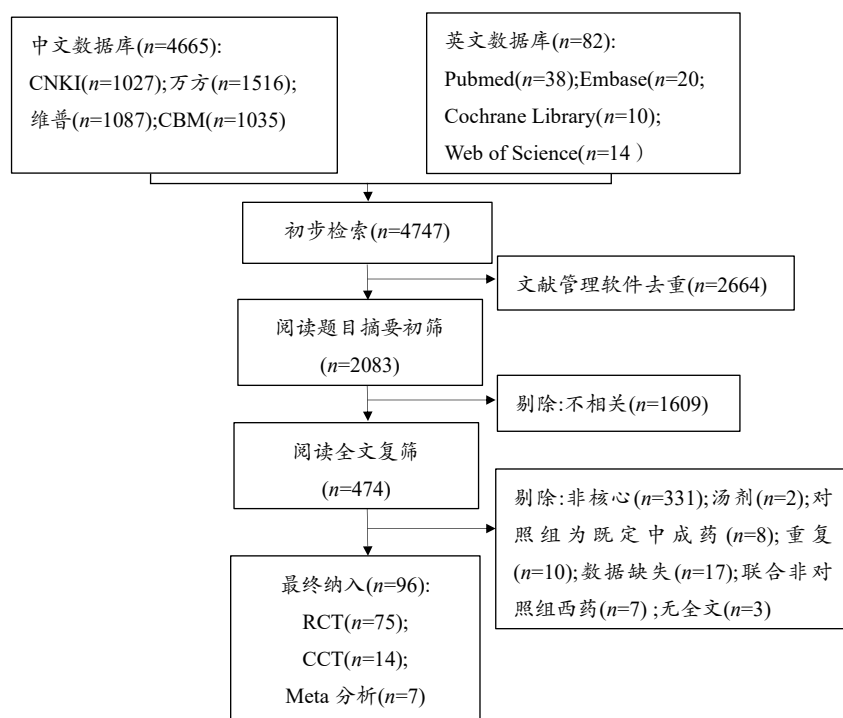


图2 纳入文献检索流程图

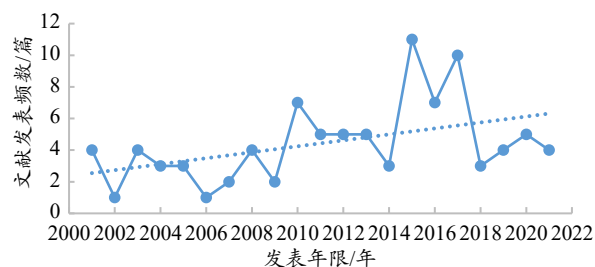


图3 治疗FD的口服中成药临床研究发表趋势

注:实点线表示治疗成人FD的口服中成药临床研究发表数量随时间的变化;虚点线表示文献发表数量的趋势和走向。

2.2.4 随机对照试验的干预措施比较

在口服中成药治疗FD的RCT的干预措施类型比较中,中成药联合常规西药VS常规西药占比较高(51.3%),其次是中成药VS常规西药。临床研究中常见干预为中成药与常规西药(如枸橼酸莫沙必利片、多潘立酮胶囊、盐酸伊托必利胶囊、奥美拉唑胶囊等)联用。见表2。

2.2.5 纳入研究结局指标分析

提取文献中的结局指标,按出现频次可分为有效率(包括总有效率、单项症状治愈率)、临床症状评分、不良反应、临床症状缓解(包括上腹部饱胀不适、胃痛等主要症状,以及恶心、呕吐等次要症状的缓解)、胃

排空情况(包括胃排空时间、胃排空有效率)、量表评分(主要涉及Hamilton焦虑量表评分及Hamilton抑郁量表评分)、胃动素水平、血清P物质(SP)水平、血清胃泌素水平、复发率、中医证候评分。口服中成药治疗FD的临床研究中结局指标分布情况见图5。

2.2.6 中成药说明书情况

查询药智网数据库平台,整理归纳42种中成药的说明书信息。3种中成药(枳术宽中胶囊、芩龙胶囊、达利通颗粒)的说明书明确指出该药可治疗FD,38种中成药的说明书指出该药可用于腹痛、腹胀、恶心、呕吐、嗝气等FD症状的治疗。1种中成药(乌灵胶囊)的说明书既无明确说明可治疗FD,也没有指出可治疗相关的症状。在纳入的96篇临床研究中符合说明书内容的研究88篇,超说明书治疗疾病的研究8篇。超说明书治疗疾病的研究主题涉及乌灵胶囊治疗伴或不伴抑郁焦虑症状的FD和枳术宽中胶囊治疗伴有抑郁焦虑状态的FD。尽管乌灵胶囊和枳术宽中胶囊临床应用存在超说明书的现象,但并没有超指南用药^[24-25]。在涉及不良反应、禁忌症、注意事项等安全用药信息时,说明书标识多暂不明确或尚不清楚,即缺项。其中不良反应缺项占比83.3%(35/42),禁忌症缺项占比59.5%(25/42),注意事项缺项占比11.9%(5/42)。

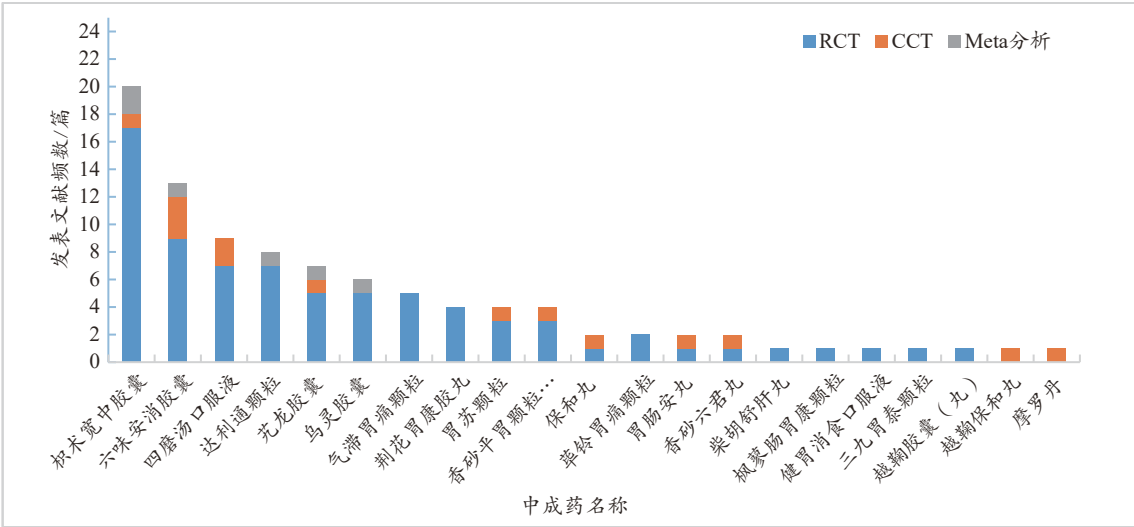


图4 临床研究中治疗FD的口服中成药分布

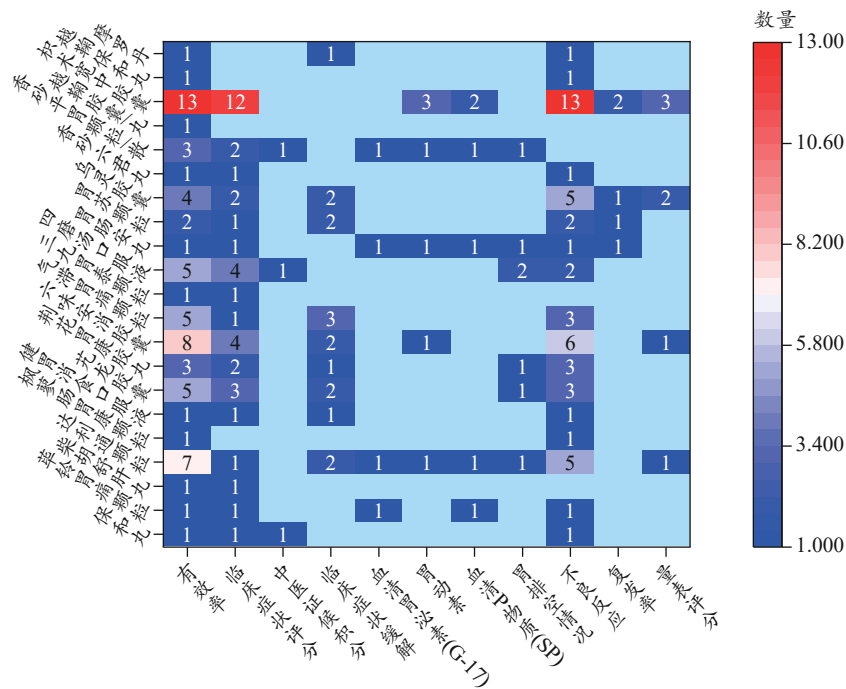


图5 治疗FD的口服中成药的临床研究中结局指标分布热图

表2 口服中成药治疗成人FD的临床研究干预措施对比

干预措施分类	纳入研究构成比(%)
中成药+常规西药 VS 常规西药	50.7
中成药 VS 常规西药	38.7
中成药 VS 中成药	4.0
中成药 VS 安慰剂	4.0
中成药 VS 空白对照	1.3
其他	1.3

3 讨论

本研究基于概况性综述的方法,对口服中成药治疗FD的现有知识进行综合分析,以期为今后的研究重点和循证决策提供依据和参考。首先查询药智网数据库对纳入的42种口服中成药的说明书信息进行挖掘,尝试分析中成药治疗FD的用药情况。其次,尽可能检索42种中成药治疗FD的文献,分析当前中成药治疗FD临床研究的整体现状。

3.1 治疗成人FD的中成药基本特征分析

42种治疗成人FD的中成药涉及消导、补益、理气、温中、清热、化湿等多种类型以及胶囊剂、颗粒剂、丸剂、片剂、散剂、合剂等多个剂型。从药品分类来看,理气类、温中类较多;从药品剂型来看,丸剂较多。近年来,随着中药制备技术的发展,中成药的品种、制剂类型不断增加,不仅提高了中成药的临床疗效,也有助于其推广和应用^[26]。分析中成药的价格发现,药物单价之间存在较大的差异,最低单价如帕朱丸1.74元/盒,最高单价如越鞠丸122.65元/盒,这可能与制作成本、原材料品质、适用范围、地域差异等因素有关。此外,同一药物不同厂家之间药物价格差异较大。中成药在我国是一种比较特殊的药物,与化药相比,其缺乏与原研进口药物的疗效参比,往往知名度高、品牌效应强的产品认可度高,其价格也偏高^[27]。另外,同一药物不同剂型之间存在价格差距较大的现象,这可能与制作工艺、药品规格有关。总体来看,大部分药物(30/42)已经纳入国家医保目录,加之带量采购政策,目前治疗成人FD的中成药价格设置未发现“虚高”现象。分析中药词频发现:平均药味数量为8味,出现频次最多的药味数量为5味。常用的中药为陈皮、木香、茯苓、甘草、白术、六神曲、山楂、槟榔、砂仁、醋香附、豆蔻、白芍。常用的药物炮制方法为麸炒、炒或制。总结发现目前治疗成人FD的中成药组方选择以理气健脾的中药为主,并辅以消食化滞的中药。中医认为FD病程往往缠绵难愈,长期正邪交争致使脾胃虚弱。脾胃虚,水谷精微输布失常,五脏得不到滋养则会出现体重腹痛、中满食减之症^[28-30],因此在治疗时常予以理气健脾、消食化滞的中药。

3.2 口服中成药治疗FD的临床研究现状分析

从文献发表趋势来看,口服中成药治疗FD的临床研究数量总体呈增长趋势。说明随着中医药的发展,人们对于FD的认识和重视程度均有所提高。从临床研究中的中成药分布现状来看,治疗FD伴有焦虑或抑郁状态疗效较好的枳术宽中胶囊成为近年来研究的热点。然类似枳术宽中胶囊、乌灵胶囊、气滞胃痛颗粒等治疗该类型FD的中成药较少,有关该类药物临床有效性、安全性等研究亦不足。治疗FD的中成药大多源于经过临床验证后确有疗效的传统方药,可有效缓解餐后饱胀不适、嗝气、胃脘部疼痛等常见症状且不良反应较少^[31-32]。但是源于中医古籍或名

家验方的中成药如枳实消痞丸、越鞠丸等在实践中常被使用但临床研究较少。从临床研究的干预措施来看,目前FD的治疗多采取中成药与常规西药如枸橼酸莫沙必利片、多潘立酮胶囊、奥美拉唑胶囊等联用的方式。从临床研究的结局指标来看,多采用主观和客观相结合的方式,但指标间主次之分不明确。有效率和临床症状评分等复合指标选取较多,安全性指标(包括不良反应、不良事件、副作用、并发症)也被大家所关注。总之,有关中成药治疗FD的临床研究既有前景也有热度,整体现状较为可观,其中存在的部分问题也为未来研究提供了主题方向:①中成药与常规西药联用的报告逐渐增多,但这些研究缺乏规范,质量有待提高,联用的疗效、安全性需要进一步的证据来验证^[1];②结局指标中对于复发率的报告较少,FD用药后症状缓解明显,但易于复发^[33],关注临床FD的复发率,有助于寻找新的治疗手段;③对于胃肠动力学相关指标如血清胃泌素、胃动素、血清P物质等指标的报告偏少,胃肠动力障碍被视为FD的主要病理生理机制之一,如多潘立酮、莫沙必利等是临床常用的促胃肠动力药^[34],关注胃肠动力学指标,对于FD的临床研究有较强的指导意义。

3.3 治疗FD的中成药说明书现状分析

药品说明书是指导医生和患者临床正确、合理、安全的选择和使用药品的重要参考,是保障临床用药安全的重要依据^[35]。但是目前内容表述不清或缺、中西医症状病名混淆等问题导致说明书可读性降低。不仅临床医师(尤其是西医医生)在开药的过程中不便于理解和使用,患者在自行购买药品时也可能因为误解了说明书而导致错误使用中成药。本研究发现治疗FD的中成药说明书以描述临床症状、中医证候为主,缺乏对西医主治的说明。其次,除达利通颗粒和枳术宽中胶囊两个中成药的说明书明确提及可治疗FD外,余中成药均未出现治疗FD的文字说明。再者如越鞠保和丸、柴胡疏肝丸、气滞胃痛颗粒等药物的说明书虽提到治疗消化不良,但并没有对FD和器质性消化不良进行区分。另外,治疗FD的中成药说明书普遍存在缺项以及安全用药信息不明确。分析以上问题原因:①可能与中成药本身的特性有关,中成药大多源于经典方剂或中药成方,中医特色突出但成分品种较为复杂,导致说明书很难规范化^[31];②针对中成药的临床研究力度尚有不足,可能导致说明书修

订或补充不及时^[36]。③中成药说明书目前尚无统一的规范,尽管近年来国家出台了说明书修订的相关法规,但实施较为困难。药品企业作为说明书修订的主要负责人,一方面可能会受到说明书传统撰写模式的束缚,另一方面详细补充不良反应、禁忌症等安全性信息可能致使中成药销量下降进而影响企业利益,导致药企对于说明书修订的积极性下降。

根据以上说明书中存在的问题,提出如下建议:第一,完善相关法律法规,落实企业职责。2006年发布《药品说明书和标签管理规定》后,由于企业修订说明书指导力度不足,加之中成药说明书上市前信息为基础,修订后的说明书内容变化较少,不利于中成药临床价值的发挥。建议企业严格按照《药品管理法》《药品说明书和标签管理规定》等法规对中成药说明书进行及时修订和补充^[37],积极落实2019年《药品管理法》中药物警戒制度规定,对药品上市前或上市后的不良反应或其他与用药安全性相关的信息及时进行监测和评估^[38],并根据所获信息主动及时对说明书进行修订。第二,建立健全中成药说明书信息收集和完善机制。中成药说明书制定主要参考上市前的研究信息,为保证说明书信息的完整性,应及时对不良反应、注意事项、禁忌症等缺项内容进行补充和修订。因此建议建立有效机制合理收集上市后说明书信息,如国家相关机构开发中成药上市后信息监测平台数据库,及时追踪和记录中成药上市后信息,或鼓励企业或相关科研院所开展中成药上市后评价,积极开展具有中医特色的基础或临床研究,为说明书内容修订提供科学证据^[39]。在对中成药说明书信息进行更新和修订时,应参考相应的技术标准或规范,如《上市中成药说明书安全信息项目修订技术规范·通则》《上市中成药说明书安全信息项目修订技术规范·不良反应》等,从而确保中成药说明书修订的完整性和规范性^[40]。第三,规范中成药说明书术语。针对中成药说明书中西医内容混淆及表述不清等现状,建议监管机构制定中成药说明书手册或指南,并由专业人员进行审核,确保病名、功能、主治等说明书内容涉及的术语规范统一。同时可对西医医师、药师进行培训,如开展“西学中”研习班,通过系统学习中医基础理论知识以及说明书的规范应用,从而更好地促进中西医之间有机结合,增强中成药说明书的可读性,减少临床不合理用药。第四,借鉴其他国家说明书管理。为保证

药品说明书实用规范,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)出台了系列行业指南,对处方药说明书提供了原则性的框架和指导建议,并对说明书的格式和内容进行详细规定,可有效地增强说明书信息可读性、减少警示信息缺项。为规范说明书的修订流程,美国制定了《食品药品管理法修正案》,对常规修订程序进行了详实说明,确保药品说明书形式和内容规范,术语专业严谨^[41]。结合我国中成药的现状,可参考借鉴美国相关法规对药品说明书内容和形式的规定。

3.4 对未来FD研究的启示

为促进FD临床研究高质量发展,突出中成药治疗FD的独特优势,未来研究可从临床研究设计、结局指标制定、学科前沿和缺口等方面开展系列探索。在临床研究设计方面,建议参考国内外标准或指南、注重顶层设计,规范研究实施流程和报告标准,提高临床试验的透明性,促进研究证据向临床实践的转化。在结局指标选择方面,已有研究的结局指标缺乏公认性,不能准确反映药物的干预效应。2010年国际成立“有效性试验核心结局指标”(COMET)工作组,旨在促进核心指标集(Core outcome sets, COS)的构建、实施、更新、推广和应用。随后COS概念被引入国内中医临床研究领域,旨在促进具有中医特色的COS。今后研究建议减少有效率等复合指标、中间替代指标或主观性指标的选取,尝试选择国际公认的结局指标或具有中医特色的COS,从而规范结局指标的选择,减少研究异质性、促进结果的科学性、合理性、实用性。在学科前沿和缺口方面,建议关注新兴发布的指南或规范,面向国家战略需求、临床治疗缺口、基础研究关键技术问题开展探索。如2021年《中成药治疗功能性消化不良临床应用指南》^[16]发布,就专家共识筛选出的临床问题——“是否可以单独使用中成药治疗FD”进行了解答。最终筛选得出枳术宽中胶囊、荜铃胃痛颗粒、荆花胃康胶丸、气滞胃痛颗粒、猴头健胃灵片、香砂养胃丸、金胃泰胶囊7个能够单独使用治疗FD的中成药。考虑FD临床治疗以中西医结合为主,中成药治疗特色不突出。未来可尝试开展7种中成药治疗FD的卫生技术评估(Health technology assessment, HTA),对其治疗FD的安全性、有效性、经济性、技术特性、社会适用性等不同维度的价值进行评价,为临床中成药的单独使用提供参考依据。此外,现有药物

中治疗FD针对性较强的中成药较少,建议未来研究聚焦中成药治疗FD的有效性、安全性等特性,明确治疗中的优势定位和优势作用,积极开展中成药治疗FD的优效性研究。

4 结论

口服中成药治疗FD已经累积一定的研究证据,但尚不能很好的满足临床决策需求。主要体现在治疗成人FD的中成药的临床研究中结局指标主次之分不明确、复合指标较多、临床治疗中医药特色不突出。其次,中成药治疗FD的说明书信息缺乏规范性,临床安全用药指导作用有待提高,主要体现在内容表述模棱两可、治疗范围宽泛、不良反应、禁忌症、注意事项等安全用药信息不明确。

5 不足与展望

本文对于治疗成人FD的中成药说明书信息及临床研究现状进行概况性综述,尽可能全面展示其现状,但是也存在一些局限性:①本研究阅读说明书信息对三大目录中的药物进行筛选,纳入以治疗FD为主的中成药。由于说明书中很少提及明确治疗FD,所以在筛选时可能存在一定偏倚。②本研究对42种中成药的临床研究现状进行文献分析,并没有针对真实世界数据进行整理,一些人用经验较为丰富,临床使用较多的中成药如枳实消痞丸、越鞠丸等文献研究较少,这可能会影响结果的稳健性。因此本研究仅能为成人FD的临床用药提供有限的参考价值。未来有必要关注该领域的研究现状、热点和发展趋势,针对不足及空白之处开展针对性研究以充分发挥中成药治疗FD的优势。

参考文献

- Miwa H, Nagahara A, Asakawa A, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia 2021. *J Gastroenterol*, 2022, 57(2):47-61.
- Miwa H, Ghoshal U C, Fock K M, et al. Asian consensus report on functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil*, 2012, 27(4):626-641.
- Drossman D A, Hasler W L. Rome IV-functional GI disorders: Disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterol*, 2016, 150(6):1257-1261.
- Aziz I, Palsson OS, Törnblom H, et al. Epidemiology, clinical characteristics, and associations for symptom-based Rome IV functional dyspepsia in adults in the USA, Canada, and the UK: a cross-sectional population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018, 3(4):252-262.
- Van Den Hout K, Carbone F, Tack J. Postprandial distress syndrome: Stratification and management. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 13(1):37-46.
- Matsuzaki J, Suzuki H, Asakura K, et al. Classification of functional dyspepsia based on concomitant bowel symptoms. *Neurogastroenterol Motil*, 2012, 24(4):325-e164.
- Sperber A D, Bangdiwala S I, Drossman D A, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome foundation global study. *Gastroenterol*, 2021, 160(1):99-114.
- Romano C, Valenti S, Cardile S, et al. Functional dyspepsia: An Enigma in a conundrum. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016, 63(6): 579-584.
- Lacy B E, Yu J, Crowell M D. Medication risk-taking behavior in functional dyspepsia patients. *Clin Transl Gastroenterol*, 2015, 6(1):e69.
- El-Serag H B, Talley N J. Health-related quality of life in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 18(4):387-393.
- Yao X, Yang Y S, Zhang S T, et al. The impact of overlapping functional dyspepsia, belching disorders and functional heartburn on anxiety, depression and quality of life of Chinese patients with irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol*, 2020, 20(1):1-8.
- Masuy I, Van Oudenhoove L, Tack J. Review article: Treatment options for functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, 49(9):1134-1172.
- Berger M, Gray J A, Roth B L. The expanded biology of serotonin. *Annu Rev Med*, 2009, 60:355-366.
- Iwakiri R, Tominaga K, Furuta K, et al. Randomised clinical trial: Rabeprazole improves symptoms in patients with functional dyspepsia in Japan. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 38(7):729-740.
- Pinto-Sanchez M I, Yuan Y H, Hassan A, et al. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 11(11): CD011194.
- 《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). 中国中西医结合杂志, 2022, 42(1):5-12.
- 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. *Medicine*, 2015, 94(27):e1111.
- 孙文杰, 赵能江, 李博, 等. 《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》推荐中成药品种述评. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(3):51.
- Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: Towards a methodological

- framework. *Int J Soc Res Methodol*, 2005, 8(1):19–32.
- 20 Colquhoun H L, Levac D, O'Brien K K, *et al.* Scoping reviews: Time for clarity in definition, methods, and reporting. *J Clin Epidemiol*, 2014, 67(12):1291–1294.
 - 21 Daudt H M L, van Mossel C, Scott S J. Enhancing the scoping study methodology: A large, inter-professional team's experience with Arksey and O'Malley's framework. *BMC Med Res Methodol*, 2013, 13:48.
 - 22 Pham M T, Rajić A, Greig J D, *et al.* A scoping review of scoping reviews: Advancing the approach and enhancing the consistency. *Res Synth Methods*, 2014, 5(4):371–385.
 - 23 Tricco A C, Lillie E, Zarin W, *et al.* PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Ann Intern Med*, 2018, 169(7):467–473.
 - 24 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗慢性胃炎临床应用指南(2020年). 中国中西医结合杂志, 2021, 41(2):157–163.
 - 25 中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组, 中华中医药学会脾胃病分会. 西医合理使用中成药治疗功能性消化不良临床指南. 中华消化杂志, 2020, 40(2):83–86.
 - 26 刘红宁, 王玉蓉, 陈丽华, 等. 中药药理学研究进展与发展思路探讨. 世界中医药, 2015, 10(3):305–309.
 - 27 廖星, 戴泽琦, 吴雪, 等. 采用EVIDEM框架开展中成药临床综合评价. 中国中药杂志, 2022, 47(10):2833–2840.
 - 28 张帆. 功能性消化不良中医辨证分型及相关因素分析——附322例临床观察与分析. 成都: 成都中医药大学硕士学位论文, 2010.
 - 29 陶琳, 李哲, 肖畅, 等. 功能性消化不良中医证候分布特点及与胃肠觉的关系. 中国中西医结合消化杂志, 2014, 22(9):529–531.
 - 30 刘奇龙. 张介眉从肝论治脾胃病经验. 亚太传统医药, 2021, 17(10):112–114.
 - 31 陈士林, 刘昌孝, 张铁军, 等. 基于中药质量标志物和传统用法的中药饮片标准汤剂传承发展研究思路与建议. 中草药, 2019, 50(19):4519–4528.
 - 32 苏燕婷, 文黛薇, 蔡棱砥, 等. 中医药治疗脾虚气滞型功能性消化不良的研究进展. 中医临床研究, 2020, 12(22):146–148.
 - 33 邵长乐, 陈婉珍, 朱方石. 中医治疗功能性消化不良的疗效机制研究. 四川中医, 2019, 37(8):189–192.
 - 34 任小军, 陈英. 功能性消化不良中医证型研究进展. 江西中医药, 2020, 51(4):78–80.
 - 35 马静, 王妍, 鹿博, 等. 157份抗肿瘤药物说明书用药信息标注情况的调查分析. 中国药房, 2019, 30(7):985–990.
 - 36 杨亚蕾, 苗明三, 凌霄, 等. 感冒类中成药说明书中妊娠及哺乳期妇女用药信息分析. 中医学报, 2021, 36(9):2005–2009.
 - 37 傅书勇, 杨悦, 于金冉. 中美药品说明书管理的法律法规比较. 医药导报, 2018, 37(10):1291–1294.
 - 38 孙骏, 王佳域, 柳鹏程, 等. 我国药品上市许可持有人药物警戒职责分析. 中国药物警戒, 2020, 17(10):681–687.
 - 39 李春晓, 孙静雅, 凌霄, 等. 《国家基本药物目录》中的中成药说明书项目若干问题探讨. 中国药房, 2021, 32(13):1616–1622.
 - 40 张晓朦, 林志健, 张冰, 等. 《上市中成药说明书安全信息项目修订技术规范》系列团体标准解读. 中国中药杂志, 2022, 47(2):295–300.
 - 41 侯鸿军, 王莉, 李兴民, 等. 我国中成药说明书现状、存在问题及对策建议. 中国食品药品监管, 2020, 2:32–39.

Oral Chinese Patent Medicines for Adult Functional Dyspepsia: A Scoping Review of Clinical Evidence and Drug Package Inserts

Li Miaomiao^{1,2}, Zhao Hui³, Wu Yue¹, Dai Zeqi¹, Xu Simin¹, Tang Xudong⁴, Liao Xing¹

(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. Institute of Digestive Diseases, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

Abstract: Objective To systematically review the present status of oral Chinese patent medicines (CPMs) for treating functional dyspepsia (FD), explore the formation rules of CPMs, and reveal the potential problems by referring to the methods and procedures of Scoping review. Methods First, we screened all CPMs from the domestic-related drug catalogs which are generally accepted and own the force of law, then we sorted the CPMs based on the drug instructions while carrying out Chinese and English database document retrieval to review the clinical studies. Descriptive analysis of the basic feature and clinical research evidence of CPMs was performed combined with visual charts. Results This study included 42 CPMs for treating FD. Among the formulas of CPMs, Tangerine peel, Radices saussureae, Poria cocos,

Glycyrrhiza, Atractylodes macrocephala, and Six Divine Qu appeared frequently. In addition, 96 studies involving 21 CPMs were included, among which Zhizhu Kuanzhong Capsule, Liuwei Anxiao capsule, and Dalitong granules had more clinical literature. By analyzing the included 96 clinical studies, we found that the combination of Chinese and Western medicine was the main intervention, and the effective rate, clinical symptom score, and adverse reactions were the main outcomes that were concerned. In addition, 8 studies had off-label use of diseases, involving the Wuling capsule to treat the FD whether the disease was accompanied by depression and anxiety symptoms or not, and Zhizhu Kuanzhong Capsule to treat the FD with anxiety and depression. Although the Wuling capsule and Zhizhu Kuanzhong capsule were off-label used in clinical practice, there was no beyond the scope of the guideline. Conclusion The qi-regulating drug, spleen-strengthening drug and digestant drugs are the usual Chinese medicines used for treating adult FD. In recent years, research on CPMs for treating adult FD has increased rapidly. But there is insufficient reflection of CPMs treatment characteristics, ambiguous differences from the primary and secondary outcomes, multiple composite outcomes, and not explicit information on FD or its symptoms in drug package insert, which needs to be improved in the future.

Keywords: Oral Chinese patent medicines (CPMs), Functional dyspepsia (FD), Evidence-based decision making, Scoping review, Clinical research

(责任编辑: 刘玥辰)