

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2026.09.005

真实世界研究视角下功能性消化不良-肠易激综合征共病随机对照试验的现状分析及对策建议

戴宁, 姜琳琳, 张慧娥, 陆芳✉

中国中医科学院西苑医院, 北京市海淀区西苑操场1号, 100091



[摘要] 通过分析功能性消化不良(FD)-肠易激综合征(IRS)共病随机对照试验(RCT)的现状,发现目前FD-IRS共病RCT主要存在FD与IRS亚型报告不足,联合用药风险的评估不充分,缺乏复合、客观、远期指标,对指南的证据支持薄弱的问题。认为在今后FD-IRS共病的临床研究中,应进一步加强真实世界研究的应用,并可通过采用复合结局指标与长期随访提升证据质量,重视患者的意愿及自我管理提高证据的可用性。针对中医药干预FD-IRS共病临床研究中存在的问题,提出应夯实中医药特色疗效评价基础以体现中医辨证论治的优势,优化真实世界研究设计从而更好地辅助临床决策,引入智能化客观评价技术提高中医临床疗效评价的客观性和准确性。

[关键词] 功能性消化不良;肠易激综合征;共病;随机对照试验

共病指同一患者并存两种及以上慢性病,其病因与机制常相互关联,使症状更复杂、诊疗更棘手,并增加多重用药风险,已成为现代医学面临的新挑战^[1]。功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)与肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IRS)的症状重叠即为临床共病的典型范例,二者并非简单的“胃不适+肠不适”叠加,而是一种跨胃-肠-脑轴的慢性共病,呈现症状-心理-代谢多维交互特征,诊疗复杂度显著高于单一疾病。流行病学资料显示,21.46%的FD患者合并IRS^[2],且40%的个体在长期随访中可出现FD与IRS症状的相互转换^[3]。罗马IV(Rome IV)标准虽将FD归入“胃十二指肠疾病”、IRS归入“肠道疾病”,但两者都存在内脏高敏感、脑-肠轴失调、微生态紊乱及焦虑/抑郁等心理-生物学机制^[4],因此被越来越多学者视为“同一网络紊乱的多表型表达”。这一定位转变要求疗效评价必须从“单病积分相加”转向“多维度整体获益”。

FD、IRS可归于中医学“胃痞”“腹痛”“泄泻”等范畴,病机总属肝失疏泄→木郁乘土→脾胃升降失司,临床多表现为肝郁脾虚、寒热错杂等共同证候^[5-6],形成异病同证的基础;治疗上强调以证统病,在辨证框架内兼顾疾病特异性加减用药,体现了中医异病同治的优势^[7]。随着FD-IRS共病关注度的提升,临床普遍采用多药联合策略,但此举可能增加不良反应及经济负担。系统检索中国知网与PubMed(截至2025年3月31日)发现,已有34项随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)报告FD-IRS共病的相关干预,详见附件(请扫描本文二维码获取)。综合分析相关研究的干预过程及方法,发现存在复合终点缺失、亚型分层不足、随访时间短等共性问题。基于此,本文对这34项RCT的设计特征进行归纳,重点剖析研究设计中的不足并提出改进建议,以期对FD-IRS共病的临床决策与未来研究提供循证参考。

1 FD-IRS共病RCT存在的主要问题

1.1 FD与IRS亚型报告不足

大部分研究在纳入受试者时均声明“同时符合FD与IRS”诊断标准,却普遍忽略了亚型信息:34项RCT均未报告FD亚型(餐后不适综合征/上腹痛

基金项目:中国中医科学院中药监管科学研究项目(ZYJG-KX202402);海淀区卫生健康发展科研培育计划项目(HP2026-50-504002)

✉ 通讯作者:deerfang@126.com

综合征); 6 项未说明 IBS 亚型 (IBS 腹泻型/IBS 便秘型/IBS 混合型/IBS 不定型), 意味着这些试验很可能把腹泻型、便秘型甚至混合型 IBS 患者全部并入同一研究。由于未按亚型实施分层随机, 各亚型在观察组与对照组间的分配比例无法保证均衡, 潜在疗效差异被随机误差稀释, 样本量估算亦只能按“平均效应”取值, 导致统计效能先天不足。分析阶段同样缺失交互检验 (干预 $\times$ FD 亚型、干预 $\times$ IBS 亚型), 无法判断某一亚型是否驱动了总体效应, 结果看似阳性, 实则可能是“亚型偏倚”造成的假阳性。综上, 亚型报告缺失不仅削弱了内部真实性, 也使得外部推广时医生无法知晓该治疗方案适用于哪一类共病患者, 进而可能降低证据的可信度与可用度。

1.2 联合用药风险的评估不充分

34 项 RCT 普遍将“FD 标准药+IBS 标准药”设为对照, 再叠加一种西药或中药或针灸等干预作为观察组, 这种“1+1+1”设计虽能凸显新增干预的效应, 却系统性低估了对照的联合方案本身的协同价值, 也无法回答“整体策略是否优于现行单病指南”这一关键问题。共病的治疗目标应兼顾疗效提升与风险控制, 在确保症状改善的同时, 系统评估症状模式改变 (某一症状改善伴随另一症状恶化或新发不良反应)、药物—药物相互作用、药物经济学负担及患者顺应性, 而非单纯追求症状积分下降。若仅关注获益, 既可能掩盖促动力药加重 IBS-D 腹泻等“治疗冲突”, 又会助推多重用药泛滥, 浪费医疗资源。以“促动力药+止泻药+抑酸药”联合治疗 FD-IBS-D 共病为例, 虽可能同时改善 FD 早饱与 IBS-D 腹泻, 但存在促动力药与止泻药的药理拮抗等潜在冲突, 若缺乏动态监测, 阳性结果可能仅为症状模式改变, 而非整体共病的真正缓解。

1.3 缺乏复合、客观、远期指标

临床研究的结局包括“结局指标”与“测量时点”两个维度。就结局指标而言, 本次纳入的 34 项 RCT 共出现 18 种不同结局指标, 绝大多数研究仍沿用“FD 量表+IBS 量表”的模式, 缺乏针对 FD-IBS 共病的复合结局, 因而难以反映干预措施对“整体共病”的综合效应。共病研究更强调“以患者为中心”, 但仅 1 项 RCT 报告了受试者满意度, 多数研究未系统收集受试者的顺应性、接受度、治疗偏好等重要结局, 导致患者声音在证据链中缺失。此外, 一方面, 现有结局指标以主观症状、总有效率、普适生活质量评价为主, 客观结局终点较

少, 易受回忆偏倚和社会期望偏倚影响。另一方面, 共病多为慢性波动性疾病, 其症状网络随时间动态演变, 需采用“多次、长期、节点式”随访才能捕捉“症状模式改变”“疗效衰减”或“远期安全性”。本次纳入的研究中, 30 项 RCT 仅在治疗结束时点进行监测, 4 项 RCT 增加了 2~4 周短期随访, 但没有设置 ≥ 6 个月的中长期观察, 既无法监测远期安全性, 也难以评估干预是否真正“修饰疾病轨迹”而非短暂抑制症状, 更无法验证“动态症状生态系统”是否向稳态迁移。

1.4 对指南的证据支持薄弱

34 项 RCT 涉及 18 类结局指标, 从症状积分、总有效率、生活质量量表到肠道菌群、胃肠激素、炎症因子, 但可用于临床指南的高质量证据寥寥无几。形成这一问题的原因, 一方面在于大部分研究沿用“FD 量表+IBS 量表”的模式, 缺乏针对 FD-IBS 共病的复合指标, 导致效应估计值无法反映整体获益; 另一方面在于大部分研究虽然报告研究结果具有“统计显著差异”, 但统计学意义并不代表临床意义, 研究结果难以在“症状改善”与“临床意义”之间建立桥梁。此外, 各研究的受试者、干预措施、对照措施、结局指标组合差异大, 计量资料与等级资料之间的转换较为随意, 且样本量基于单病效应估算, 为证据综合带来极大难度。

2 对 FD-IBS 共病干预性临床研究的建议

2.1 进一步加强真实世界研究在该领域的应用

当前 FD-IBS 共病 RCT 普遍存在样本量小、随访短、亚型分层不足等问题, 难以回答“哪类患者最受益”这一关键命题。真实世界研究中的干预性研究——实用临床试验, 恰可弥补这些短板。与追求理想条件的经典 RCT 相比, 实用临床试验有以下四方面特征: 1) 受试者入选标准较宽泛; 2) 干预方案既可标准化也可依临床实践灵活调整, 可以同时考虑多个对照组, 且对照组选择现行标准疗法而非安慰剂; 3) 结局维度横跨有效性、安全性、经济学评价、患者体验; 4) 随机化虽可保留但也可与自然入组并行。正因如此, 实用临床试验能借助更大的样本量和更长的随访, 充分挖掘不同亚组的治疗获益与风险, 为 FD-IBS 共病“哪类患者最受益”这一命题提供经典 RCT 无法回答的线索^[8]。将实用临床试验嵌入 FD-IBS 共病领域, 可先在医疗平台或医保库中锁定 FD-IBS 共病的人群, 再通过中心随机分配至不同干预路径, 随机过程隐藏于电子

病历，临床诊疗照常进行，研究仅在后台静默记录。干预方案需经德尔菲法，由专科医师、药师及患者代表共同制定“当前最真实联合策略”，避免学术层面的“1+1”简单堆砌。结局评价方面，各分中心使用同一套病历模板，做好质控；样本量估算方面则不再追求“最小可行”，而以“亚型交互可检”为准绳；盲法层面，若干预差异无法掩盖，应对结局评估者和数据分析者施盲，并优先考虑选用硬终点降低非盲偏倚，从而在保证真实性的同时，输出可信、可用的循证证据，为FD-IBS共病的精准治疗奠定坚实基础。

2.2 进一步提高研究质量与证据可用性

2.2.1 用复合结局指标与长期随访提升证据质量 共病的管理效果需要从健康结局、功能发挥、卫生经济学、患者满意度等提高医疗质量和效果的角度进行综合评价^[9]。针对FD-IBS共病RCT中“缺乏复合、客观、远期指标”的短板，主要任务是建立FD-IBS共病的复合结局——以“双病同时缓解+无任一加重”构成首要终点（如FD-IBS共病缓解复合指数），辅以生活质量、患者依从性、经济学指标等，详见表1。FD-IBS共病缓解复合指数的评价体系包括三个递进环节：1) 单项症状判定标准。结合临床实践及专家意见，可以按照0~10分的标准评价症状的严重程度，明确单个指标的改善与加重的判定标准。比如改善标准，是指干预结束后症状评分较基线下降 $\geq 30\%$ 且绝对值 ≤ 3 分；Bristol大便性状量表，异常天数比例下降 $\geq 50\%$ ；整体印象为“轻度改善”及更好，满意度为“满意”及更好。而加重标准，是指FD或IBS任一核心症状比基线加重 ≥ 1 分，或整体印象为“明显加重”及更差，或满意度为“不满意”及更差。2) 个体共病缓解状态定义。在单项标准基础上，定义“FD-IBS共病缓解”需同时满足：①FD核心症状达

到改善标准；②IBS核心症状达到改善标准；③整体印象或满意度达到改善标准；④且未触发任一加重标准。3) 群体效应统计指标。计算“FD-IBS共病缓解复合指数应答率”，即达到上述“共病缓解”状态的受试者占总受试者的比例。

同时，引入最小临床意义差值（minimal clinically important difference, MCID）。MCID是在不考虑副作用和成本负担的情况下，患者认为有获益的最小变化值^[10]。MCID以患者为核心，注重患者的生活质量及临床疗效评价等指标，有利于反映主观指标中有临床意义的变化，不仅关注统计学意义，更关注临床意义。针对FD-IBS共病，建议采用校标法与分布法交叉验证，并结合德尔菲法确定最终MCID，为后续临床意义判定提供量化支点。此外，结局测量时点应延伸至6个月甚至12个月，采用电话、远程视频、小程序随访等方式降低失访率，从而捕捉疗效衰减、迟发不良反应和症状网络动态演变，确保结局既反映临床意义又具备客观可验证性。

2.2.2 重视患者的意愿及自我管理 在FD-IBS共病的诊疗链条中，患者的意愿应处于决策核心。目前虽无专门指南，但大量经验提示，只有把“我想要什么”与“医学能做什么”并置，才能形成可持续的管理方案。研究显示，让患者参与目标设定、干预选择和进度评估，可显著提升自我效能，提高自我管理水平和^[11]。自我管理策略（饮食记录、节律运动、认知放松等）已在FD和IBS单病中获益^[12-13]，对于共病更具成本优势。需要注意的是，医患共同决策并非“患者说了算”。医生需用通俗语言讲清证据等级、可选路径及潜在风险，在“问题清单-干预菜单-患者价值”三维框架内，与患者一起权衡后确定个性化方案。要实现这一模式，需构建“基础支撑+核心干预”的完整体系。建立基础支撑条件包括：一是组建多学科支持团队并搭

表1 FD-IBS共病复合结局维度、具体指标及测量工具

Table 1 Composite outcome dimensions, specific indicators, and measurement tools for FD-IBS comorbidity

结局维度	结局指标	测量工具/定义
主要结局	FD-IBS共病缓解复合指数	FD核心症状评价：餐后饱胀不适，早饱感，上腹痛，上腹部烧灼感等。 IBS核心症状评价：腹痛，腹部不适，排便异常（排便频次，Bristol大便性状量表）等。 整体印象/满意度评价：7-Likert量表/5-Likert量表。
次要结局	生活质量	健康调查简表等。
	顺应性	药片计数法（计算实际摄入量占处方量比例）。
	经济学评价	增量成本-效果比（成本包括医保和自费）。
	客观指标	胃排空时间：放射性不透X线标记物/无线动力胶囊/超声胃窦面积。 胃肠激素：酶联免疫吸附试验。

注：FD，功能性消化不良；IBS，肠易激综合征。

建可靠信息渠道；二是开展系统健康教育，使患者懂病、会监测、能记录。具体干预策略包括：以饮食管理为核心，个体化剔除或补充特定营养素；规律运动与心理调节并行，形成生活方式闭环^[14]。医患并肩、证据为基、意愿为舵，方能让共病管理从“医嘱”转向“共治”，从“短期缓解”迈向“长期稳态”。

3 中医药干预FD-IBS共病临床研究的建议

3.1 夯实中医药特色疗效评价基础

在中医药干预FD-IBS共病的临床试验中，应明确中医证候的诊断标准，突出中医特色，选择中医症状积分、中医证候积分、舌象、脉象等中医疗效评价指标，并明确报告其选择依据和评分标准，以体现中医辨证论治的优势，全面评估中医药治疗效果，提高其在中西医结合研究中的应用价值。除此之外，还需注意新方法和技术在试验设计及疗效评价中的应用。

3.2 优化真实世界研究设计

在夯实中医药评价基础上，进一步注意阳性药物对照-新用药者(ACNU)设计在中医药干预FD-IBS共病中的应用。ACNU设计同时借鉴了新用药者设计的原则和阳性药物对照的思想，模拟头对头RCT的设计以解决观察性研究中常见的适应证混杂和永恒时间偏倚^[15-16]，从而更好地使用真实世界研究提供的证据辅助临床决策。在中医药干预FD-IBS共病的真实世界研究中，使用ACNU设计可以在真实世界环境下比较新使用中药复方或中成药与已被认可的阳性对照复方在治疗特定疾病或症状方面的效果差异，从而可以应用在同一证型新上市中成药与经典名方的疗效比较、集中采购与非集中采购药物治疗验证等方面。此外，许多中医药复方需要长期干预，ACNU设计有利于对复方药品的长期疗效进行跟踪观察，其优势在于能够在真实世界的用药场景下，更好地控制混杂因素，明确干预使用与结局的时间顺序，尤其适用于长期干预的临床效果评估以及罕见不良反应的监测^[17]。

3.3 引入智能化客观评价技术

为进一步提高中医临床疗效评价的客观性和准确性，重视客观化和智能化技术在中医疗效评价中的应用。辨证论治是中医治疗FD-IBS共病的关键环节，望、闻、问、切是辨证论治的基础。随着科技发展，脉诊仪、红外成像仪等仪器的出现使得中医四诊客观化成为可能。将高清相机、红外、光谱

相结合采集面诊和舌诊的图像，应用图像处理技术对采集的二维画面数据进行分析，实现望诊的客观化和智能化；脉诊仪可通过对传感器采集的脉象信号及脉图信号进行分析及分类，模拟中医脉诊的过程，实现脉诊的客观化^[18]。将这些智能化设备应用于中医药干预FD-IBS共病的临床研究中，可以更客观、准确地反映中医特色疗效，并推动中医证候评分工具的标准化和国际化。

4 小结

FD-IBS共病已渐成关注热点，相关论文数量持续攀升，但从研究设计、实施到成果转化的研究链条仍有诸多细节亟待规范；中医药干预更需凸显自身理论与技术优势。未来应强化学科、机构与区域间的协同联动，持续提升研究质量，让成果更快落地临床，造福患者。

参考文献

- [1]SKOU S T, MAIR F S, FORTIN M, et al. Multimorbidity [J]. Nat Rev Dis Primers, 2022, 8(1): 48.
- [2]LONG Y Q, XIE J J, ZHANG L, et al. Overlap of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome in South China: Rome IV criteria-based analysis [J]. J Neurogastroenterol Motil, 2024, 30(1): 84-93.
- [3]HALDER S L, LOCKE G R, SCHLECK C D, et al. Natural history of functional gastrointestinal disorders: a 12-year longitudinal population-based study [J]. Gastroenterology, 2007, 133: 799-807. doi: 10.1053/j.gastro.2007.06.010.
- [4]DOUGLAS A, DROSSMAN M D. 罗马IV:功能性胃肠病(第一卷)[M]. 方秀才,侯晓华,主译. 北京:科学出版社,2016:556,615.
- [5]中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 肠易激综合征中西医结合诊疗专家共识(2025年)[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2025, 33(3): 183-194.
- [6]中华中医药学会脾胃病分会. 功能性消化不良中医诊疗专家共识意见(2023)[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(3): 1372-1378.
- [7]赵维哲,王超,赵海滨,等. 基于“以证统病”思路探讨双心疾病的辨治策略[J]. 中医杂志, 2023, 64(7): 682-685.
- [8]国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行)的通告(2020年第1号)[EB/OL]. (2020-01-07)[2025-09-30]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20200107151901190.html>.
- [9]朱鸣雷,刘晓红,董碧蓉,等. 老年共病管理中国专家共识(2023)[J]. 中国临床保健杂志, 2023, 26(5):

- 577-584.
- [10]JAESCHKE R, SINGER J, GUYATT G H. Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference [J]. *Control Clin Trials*, 1989, 10 (4):407-415.
- [11]汪茜雅,钮美娥,陈奕,等. 功能性消化不良患者行自我管理干预的效果观察[J]. *护理学报*, 2017, 24 (19): 67-71.
- [12]罗孟兰,邓利萍,丘国凤,等. 基于自我管理理论的健康管理策略在门诊肠易激综合征患者中应用效果[J]. *智慧健康*, 2022, 8 (2): 177-180.
- [13]陈美玲. 中西医结合自我管理方案在功能性消化不良住院患者中的应用研究[D]. 合肥:安徽中医药大学, 2022.
- [14]姜豪,谢紫玲,董超群. 肠易激综合征患者自我管理的最佳证据总结[J]. *温州医科大学学报*, 2023, 53 (12): 992-999,1006.
- [15]YOSHIDA K, SOLOMON D H, KIM S C. Active-comparator design and new-user design in observational studies[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2015, 11(7): 437-441.
- [16]NGUYEN V T, ENGLETON M, DAVISON M, et al. Risk of bias in observational studies using routinely collected data of comparative effectiveness research: a meta-research study[J]. *BMC Med*, 2021, 19(1): 279.
- [17]王馨,曹雪,田煜坤,等. 阳性药物对照-新用药者设计在真实世界研究中的应用与实践[J]. *中国循证医学杂志*, 2025, 25 (8): 960-966.
- [18]杜柏,胡元会,蒋雨辰,等. 面部识别在冠心病血瘀证临证应用研究的思路与探讨[J]. *世界中西医结合杂志*, 2020, 15(2):377-380,384.

Current Status and Strategic Recommendations for Randomized Controlled Trials on Functional Dyspepsia-Irritable Bowel Syndrome Comorbidity: from a Real-World Research Perspective

DAI Ning, JIANG Linlin, ZHANG Huie, LU Fang

Xiuyan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100091

ABSTRACT By analyzing the current status of randomized controlled trials (RCTs) on functional dyspepsia (FD) and irritable bowel syndrome (IBS) comorbidity, we identified several critical issues which include insufficient reporting of FD and IBS subtypes, inadequate risk assessment of drug combination, lack of composite, objective, and long-term outcomes, and weak evidence support for clinical practice guidelines. It is suggested that future clinical research on FD-IBS comorbidity should further strengthen the application of real-world studies. The use of composite outcomes and long-term follow-up is recommended to improve the quality of evidence, while greater attention should be paid to patients' preferences and self-management to enhance the applicability of findings. Based on the existing issues in clinical studies of traditional Chinese medicine (TCM) for FD-IBS comorbidity, we propose to consolidate the foundation of TCM-specific efficacy evaluation to better reflect the advantages of syndrome differentiation and treatment, optimize real-world study designs to better support clinical decision-making, and introduce intelligent objective evaluation technologies to improve the objectivity and accuracy of TCM clinical efficacy assessment.

Keywords functional dyspepsia; irritable bowel syndrome; comorbidity; randomized controlled trial

(收稿日期: 2025-10-30; 录用日期: 2026-01-10; 修回日期: 2026-01-30)

[编辑: 焦 爽]