

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2024.05.008

循证中医药

中医药治疗功能性消化不良临床试验中的 中药安慰剂效应 Meta 分析

黄开月^{1,2}, 黄金科^{1,2}, 王凤云¹, 马祥雪¹, 唐旭东¹, 吕林[✉]

1. 中国中医科学院西苑医院消化病研究所, 北京市海淀区西苑操场 1 号, 100091; 2. 中国中医科学院研究生院

[摘要] **目的** 分析中医药治疗功能性消化不良 (FD) 随机对照试验 (RCTs) 中的中药安慰剂实施现状并系统评价其安慰剂效应。**方法** 利用医学主题词和自由词组合检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方数据库收录的 1994 年 1 月 31 至 2023 年 9 月 30 日发表的设有中药安慰剂组治疗 FD 的 RCTs, 分析其剂型、成分及评价方法现状, 通过 Cochrane 偏倚风险评估标准评价文献质量, 对 FD 患者的中药安慰剂应答率进行单组率 Meta 分析, 并根据诊断标准、疗效标准、治疗时间、安慰剂剂型、是否含有活性成分及是否行安慰剂评估进行亚组分析和 Meta 回归分析。**结果** 纳入 34 篇文献, 共 5046 例患者, 其中 2221 例 FD 患者接受了中药安慰剂治疗。颗粒剂为最主要的安慰剂剂型, 占 71% (24/34), 32.35% (11/34) 研究的安慰剂添加了原药, 只有 12 项 (35%) 研究对外观、气味、味道都进行了描述。安慰剂组 FD 患者安慰剂应答率为 41% (95%CI: 0.35~0.47; $P<0.01$, $I^2=87\%$); 不同诊断标准、不同治疗时间的组间差异有统计学意义 ($P<0.05$), 但不同疗效评价标准、不同安慰剂剂型、是否含有低剂量活性成分、是否进行安慰剂评估的组间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** FD 患者存在明显的中药安慰剂效应, 颗粒剂为主要的安慰剂剂型, 不同诊断标准、不同治疗时间可能会影响患者的应答率, 中药安慰剂中加入低剂量原药未见对应答率具有影响。临床试验者对安慰剂的关注度还不够, 中药安慰剂的制作和评价缺乏统一的标准和规范性。

[关键词] 功能性消化不良; 中药安慰剂; Meta 分析; 应答率

功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD) 是由脑-肠互动障碍介导的胃十二指肠动力障碍和内脏高敏感疾病, 以持续性或反复性的餐后饱胀、早饱感、上腹部疼痛、烧灼感为主要症状, 经常规临床检查后无器质性、系统性或代谢性疾病^[1], 是最常见的功能性胃肠病 (functional gastrointestinal diseases, FGIDs) 之一。FD 国外发病率从日本 2.20% 到埃及 12.30% 不等^[2], 国内的患病率从香港 18.40% 到天津 23.39% 不等^[3]。西医以促动力药、抑酸药、黏膜保护剂、抗焦虑抑郁药物治疗为主^[4], 但是症状易反复, 患者也因药物副作用依从

性较差。中医药治疗、饮食、改善生活方式、运动等补充替代疗法治疗 FD 有优势, 不仅可以改善症状和减少复发, 还可以减轻医疗经济负担^[5-6]。

FD 与心理作用、压力、应激相关^[7], FD 安慰剂应答率达到 44.30%^[8]。在临床随机对照试验 (RCTs) 中, 应当控制非处理因素对结果的影响, FD 的安慰剂效应值得关注^[9-10]。因此, 我们进行了 Meta 分析以明确临床试验中 FD 患者的中药安慰剂效应, 根据各研究的诊断标准、疗效标准、治疗时间、安慰剂剂型、是否含有活性药物成分, 以及是否行中药安慰剂评估分别行亚组分析和 Meta 回归分析, 寻找可能影响安慰剂应答率和异质性的因素。本研究方案已经在 PROSPERO 平台完成注册 (CRD42023408286)。

基金项目: 国家自然科学基金 (81873297); 中国中医科学院优秀青年人才培养专项 (ZZ13-YQ-006); 中国中医科学院创新工程 (C12CI2021A01003)

✉ 通讯作者: lushangshitou@qq.com

1 资料与方法

1.1 检索策略

由两名研究者结合主题词和自由词系统检索英文数据库 PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science 和中文数据库中国知网 (CNKI)、万方数据库 (WanFang) 1994 年 1 月 31 日至 2023 年 9 月 30 日的文献, 中文检索式为 { [主题: 功能性消化不良 (精确)] OR [篇关摘: 上痛综合征 + 餐后不适综合征 (精确)] } AND { [主题: 中医 + 中医药 + 中医学 + 中医治疗 + 中医药疗法 + 中医药治疗 (精确)] OR [篇关摘: 中医 + 中西医 + 中草药 + 草药 + 植物 + 中药 + 颗粒 + 中成药 (精确)] } AND [全文: 安慰剂 (精确)] AND { [主题: 随机 + 随机对照 (精确)] OR [篇关摘: 随机 + 随机对照 (精确)] }, 英文数据库以 PubMed 为例, 检索式见附表 1 (扫描本文二维码获取)。

1.2 文献纳入标准

纳入中医药治疗 FD 且设有中药安慰剂对照组的临床研究文献, 具体的纳入标准如下: 1) 研究对象: 年龄 > 18 岁, 根据罗马诊断标准 I-IV 诊断为 FD, 招募之前必须经胃镜检查排除其他器质性疾病; 2) 研究设计类型: 符合双盲、设有安慰剂组的 RCTs; 3) 干预措施设置: 服用中药复方安慰剂汤剂、中成药、膏方等中药安慰剂作为试验组, 不接受其他针对 FD 的基础治疗, 中药作为试验组, 组成中药味数 ≥ 4 , 治疗时间 ≥ 4 周; 4) 结局指标: 包括总有效率或同时包括有效率和显效率, 总有效率 = (显效 + 有效) / 患者例数 $\times 100\%$, 因为本文的主要结局指标是安慰剂治疗 FD 的总有效率, 但安慰剂内实际不含具有治疗作用的活性成分, 所以在本文中统称为应答率; 提取的安慰剂应答的患者数量和信息可直接从文章中获得或通过计算获得; 4) 语言: 英文、中文。

1.3 文献排除标准

1) 重复论文仅纳入信息最完整的 1 篇; 2) 学位论文; 3) 会议论文; 4) 研究对象存在明显症状重叠的患者, 或以胃食管反流或肠易激综合征症状为主的患者。

1.4 数据提取

由 2 名审查员分别提取文献的基本信息, 包括第一作者、发表年份、论文题名, 研究的基本信息包括国家、语言、单中心或者多中心试验、诊断标

准, 研究对象的基线特征包括样本量、年龄、性别、安慰剂的剂型、用药时间、安慰剂的制作与评价、偏倚风险评价的关键要素等并记录在 Excel 2021 表格中, 假设所有脱落代表治疗失败。若直接给出有效率则直接提取, 若是分开给出完全缓解、显著有效、缓解、无效, 取前两者的数据 (显效率); 安慰剂组入组后脱落的患者算作无效; 由于属于单组率分析, 所以当有全分析集 (FAS) 和符合方案集 (PPS), 选择 FAS 的结果。如果遇到分歧, 两人重新阅读全文, 并通过讨论达成共识解决分歧。

1.5 纳入文献的质量和偏倚风险评价

纳入 RCTs 的偏倚风险评价采用 Cochrane 协作网^[11]推荐的 RCT 偏倚风险评价工具的评价条目进行评价, 经 2 名审查员分别按照条目评价, 如果遇到分歧, 两人重新阅读全文, 并通过讨论达成共识解决分歧。采用 Begg's 法及 Egger's 法检验^[12], 根据 P 值判断是否存在发表偏倚 (校验水准为 $\alpha < 0.05$)。

1.6 统计分析

采用 R 4.2.3 软件, 使用 metaprop 函数进行单组率分析, 纳入研究结果的异质性检验采用 χ^2 检验进行分析 (检验水准为 $\alpha = 0.1$)。结合 I^2 定量判断异质性的程度, 加权方法使用倒方差, 效应目标数据转换采用反正弦平方根 (PFT), 不受 P 值影响, 无需连续校正。根据不同的诊断标准、疗效标准、治疗时间、安慰剂剂型、是否含有活性成分及是否行安慰剂评估进行亚组分析。若研究之间无统计学异质性, 采用固定效应模型分析安慰剂应答率, 若各研究间存在明显的统计学异质性, 采用随机效应模型分析。采用单因素回归分析探索不同研究中异质性大小及来源^[13], 寻找影响安慰剂效应的影响因素。

2 结果

2.1 检索结果

最终筛选出符合纳入标准的 34^[14-47] 篇文献, 包括 15 篇 (44.12%) 英文文献^[14-16, 20, 25-26, 28, 32-35, 38, 42-44], 19 篇 (55.88%) 中文文献^[17-19, 21-24, 27, 29-31, 36-37, 39-41, 45-47], 共涉及 5046 例 FD 患者, 其中 2221 例 FD 患者接受了安慰剂治疗, 文献检索流程见附图 1 (扫描本文二维码获取)。

2.2 文献基本特征

34 篇文献基本特征见附表 2 (扫描本文二维码

获取),其中包括 21 项^[14-15,17,22-26,28,30,32-36,38,41-43,45,47]多中心研究和 13 项^[16,18-21,27,29,31,37,39-40,44,46]单中心研究。其中 29 项 (85.29%)^[15-19,21-27,29-33,36-47]在中国开展,其余在德国、韩国和日本开展。FD 无器质性病变,以量表为主要的评估标准,纳入的研究中使用症状总积分 (SS) 有 12 项^[17-19,27,29-30,32,37,40,43-44,47],占比 35.29%。

2.3 中医药 RCTs 中安慰剂实施现状

中药安慰剂剂型:有 24 项 (71.00%) 研究^[17-19,21-28,30-31,33-34,37-41,43,45-47]的安慰剂剂型为颗粒,4 项 (11.76%) 研究^[29,36,42,44]采用胶囊,采用液体^[14,32,35]、片剂^[15-16,20]各 3 项。中药安慰剂成分描述:有 14 项 (41.18%)^[15,21,24-25,28-30,33-36,40,46-47]研究对安慰剂具体成分的描述是模糊或者未进行描述;20 项 (58.82%)^[14,16-20,22-23,26-27,31-32,37-39,41-45]的研究描述了安慰剂的成分,11 项 (32.35%)^[17-19,22,27,31-32,39,41,43,45]研究的安慰剂是添加了低剂量原药,稀释加辅料制作而成。中药安慰剂评价:有 10 项研究^[15,18-19,23-24,28-29,34,40,44]未对安慰剂评价进行任何描述;只有 12 项 (35.29%)^[14,17,25-26,30,32,35-39,42]研究对颜色外观、气味、味道都进行了描述。中医药安慰剂治疗 FD 文献中安慰剂

的制作方法感官描述详见附表 3 (扫描本文二维码获取)。

2.4 纳入文献的质量

采用 Cochrane 的 RCTs 偏倚风险评价,具体见附表 4 (扫描本文二维码获取),24 项研究^[15-18,20-23,25-26,28-33,35-36,38-40,42-43,46]具体说明了随机使用的方法或软件,有 5 项研究^[14,37,41,44,47]提到随机但未说明随机的具体方法,5 项研究^[19,24,27,34,45]未提及随机;16 项研究^[14-18,20,25-26,28,32,35-36,38-39,43,47]说明了分配隐藏具体使用的方法,24 项研究^[14-18,20-22,25-26,28,30-33,35,38-39,41-45,47]具体说明了双盲的对象。

2.5 发表偏倚风险评估

使用 R4.2.3 软件检测偏倚风险, Begg's 检验 ($P=0.7551$) 及 Egger's 检验 ($P=0.6499$), P 值均 >0.05 ,提示无明显发表偏倚。

2.6 安慰剂应答率

34 项试验中安慰剂组一共纳入了 2221 例患者,合并中药安慰剂应答率为 41% (95%CI: 0.35~0.47; $P<0.01$),试验间存在明显异质性 ($I^2=87%$, $P<0.01$),使用随机效应模型;各项试验中安慰剂应答率范围为 10%~76% (图 1)。

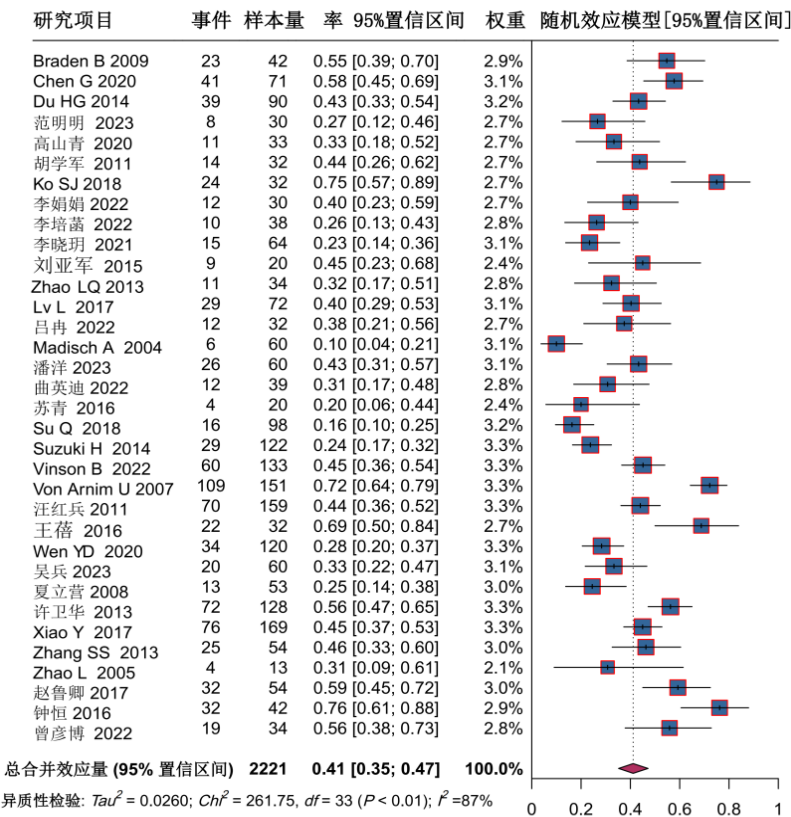


图 1 中医药安慰剂治疗功能性消化不良(FD)文献中安慰剂应答率森林图
Figure 1 Forest plot of placebo response rate in the publications of Chinese herbal medicine placebo for functional dyspepsia

2.7 影响安慰剂应答率的因素

2.7.1 诊断标准对安慰剂应答率的影响 根据 Rome I—IV 不同的诊断标准进行亚组分析, 其中有 4 项研究^[14,35,40,44] 使用了 Rome II 诊断标准, 19 项研究^[15-16,19-20,23-27,31-33,37,41-43,45-47] 使用 Rome III 诊断标准, 10 项研究^[17-18,21-22,29-30,34,36,38-39] 采用 Rome IV 诊断标准, 中药安慰剂应答率分别为 47%、45%、36% (I^2 分别为 93%、87%、44%), 采用 Rome I 诊断标准的只有 1 项^[28], 安慰剂应答率为 10%, 不同诊断标准组间差异有统计学意义 ($P < 0.01$) (图 2)。Meta 回归分析显示诊断标准不是影响各研究安慰剂效应异质性的主要因素 ($P = 0.08$)。

2.7.2 疗效标准对安慰剂应答率的影响 对文中明确描述疗效标准的 23 项 RCTs 单独分析, 其中采用胃肠道症状积分 (GIS, Gastrointestinal score) 评

分和有效率为结局指标的 3 项研究^[14-15,34] 安慰剂应答率为 51% ($I^2 = 39\%$, $P = 0.19$); 采用症状总积分 (SS, Symptom score) 评分的 11 项研究^[18-19,27,29-30,32,37,40,43-44,47], 总应答率为 38% ($I^2 = 79\%$, $P < 0.01$); 采用五级评分量表 (FS, Five standards) 评分的 4 项研究^[21-22,31,46] 总应答率为 41% ($I^2 = 89\%$, $P < 0.01$); 采用中医证候积分的 3 项研究^[24,39,45] 总应答率为 46% ($I^2 = 74\%$, $P = 0.02$); 采用消化不良症状总积分 (TDS, total dyspepsia symptom) 和单项消化不良症状积分 (SDS, single dyspepsia symptom) 评分的 2 项研究^[25,36] 总应答率为 41% ($I^2 = 34\%$, $P = 0.22$) (附图 2, 扫描本文二维码获取)。Meta 回归分析显示, 不同评价标准不是影响异质性的显著来源 ($P = 0.98$), 不同评价标准组间差异无统计学意义 ($P = 0.46$)。

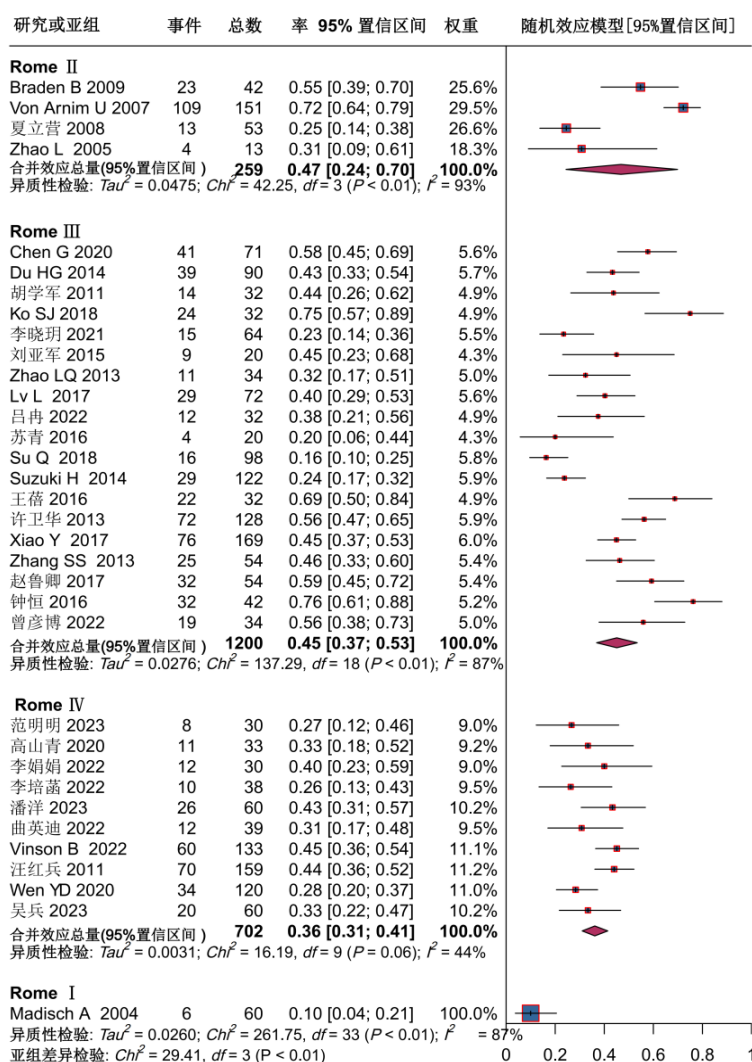


图 2 中医药安慰剂治疗功能性消化不良(FD)文献中诊断标准对安慰剂效应影响森林图

Figure 2 Forest plot of the effect of diagnostic criteria on placebo effect in the publications of Chinese herbal medicine placebo for functional dyspepsia

2.7.3 安慰剂治疗时间对应答率的影响 根据治疗时间行亚组分析，25 项研究^[14-15, 17-19, 21-27, 29, 31-32, 36-37, 39-43, 45-47]中的 1461 例 FD 患者安慰剂治疗 4 周，应答率为 42% ($I^2=81\%$, $P<0.01$)，601 例 FD 患者治疗 8 周，应答率为 42% ($I^2=95\%$, $P<0.01$)，159 例治疗 6 周，应答率为 29% ($I^2=0\%$, $P=0.74$)。不同治疗时间组间差异有统计学意义 ($P=0.02$) (图 3)。Meta 回归分析表明不同治疗时间不是影响异质性的来源 ($P=0.36$)，亚组分析结果稳定。

2.7.4 安慰剂剂型 根据安慰剂的剂型行亚组分析，发现安慰剂对照组使用颗粒剂型的研究最多，共有 24 项 (70.59%)^[17-19, 21-28, 30-31, 33-34, 37-41, 43, 45-47]，安慰剂应答率为 38% ($I^2=83\%$, $P<0.01$)，有 3 项

研究^[14, 32, 35]使用汤剂，应答率为 47% ($I^2=98\%$, $P<0.01$)，3 项研究^[15-16, 20]使用片剂，应答率为 58% ($I^2=81\%$, $P<0.01$)，4 项研究^[29, 36, 42, 44]使用胶囊，应答率为 44% ($I^2=0\%$, $P<0.01$)，颗粒剂型组安慰剂应答率低于其他剂型组，片剂组和汤剂组应答率较高，组间差异无统计学意义 ($P=0.18$) (图 4)。Meta 回归分析结果显示不同剂型不是异质性的来源 ($P=0.33$)，亚组分析结果稳定。

2.7.5 活性药物对安慰剂应答率的影响 根据文章中的描述，有 11 项研究^[17-19, 22, 27, 31-32, 39, 41, 43, 45]提到安慰剂成分含有低剂量试验组活性药物，基于此进行亚组分析，结果显示含有活性成分的安慰剂应答率为 36% ($I^2=83\%$, $P<0.01$)，没有活性成分的为 43% ($I^2=89\%$, $P<0.01$)，是否含低剂量活性

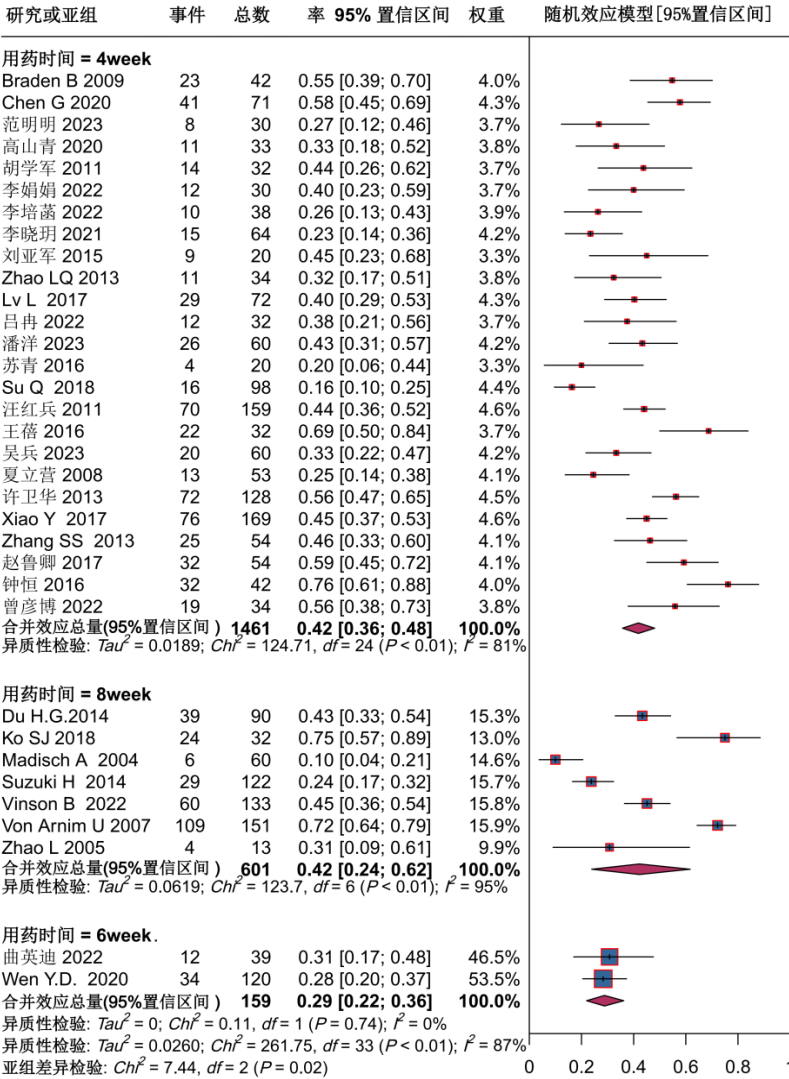


图3 中医药安慰剂治疗功能性消化不良(FD)文献中治疗时间对安慰剂效应影响森林图

Figure 3 Forest plot of the effect of treatment duration on placebo effect in the publications of Chinese herbal medicine placebo for functional dyspepsia

药物组间差异无统计学意义 ($P=0.25$)。结果表明安慰剂里面加活性药物成分并不会夸大安慰剂效应,还可以更好地模拟安慰剂。Meta 回归分析结果表明是否含低剂量活性药物组间差异无统计学意义 ($P=0.53$),低剂量的活性药物不是产生试验结果偏差的原因(图5)。

2.7.6 安慰剂评估对安慰剂应答率的影响 根据文章中的描述,有 24 项研究 (70.59%)^[14,16-17,20-22,25-27,30-33,35-39,41-43,45-47]提及了中药安慰剂评估的细节,10 项研究 (29.41%)^[15,18-19,23-24,28-29,34,40,44]未提及,亚组分析结果显示行安慰剂评估组的应答率为 44% ($I^2=88\%$, $P<0.01$),未行安慰剂评估组的安慰剂应答率为 35% ($I^2=83\%$, $P<0.01$),

是否评估安慰剂组别之间差异无统计学意义 ($P=0.17$)。Meta 回归分析显示是否评估不是影响异质性高的主要因素 ($P=0.37$),亚组分析结果稳定(附图3,扫描本文二维码获取)。

3 讨论

安慰剂是临床试验中常使用的工具,但近年国内外研究发现很多疾病都存在明显的安慰剂效应^[48-49],临床和试验中都不应忽视患者的安慰剂效应。开展 RCTs 涉及的疾病和药物在符合伦理的情况下,应设置安慰剂对照组排除误差,证明阳性对照药品的有效性、安全性。安慰剂组的设立是高质量 RCTs 的关键,中医药 RCTs 由于中药安慰剂制作

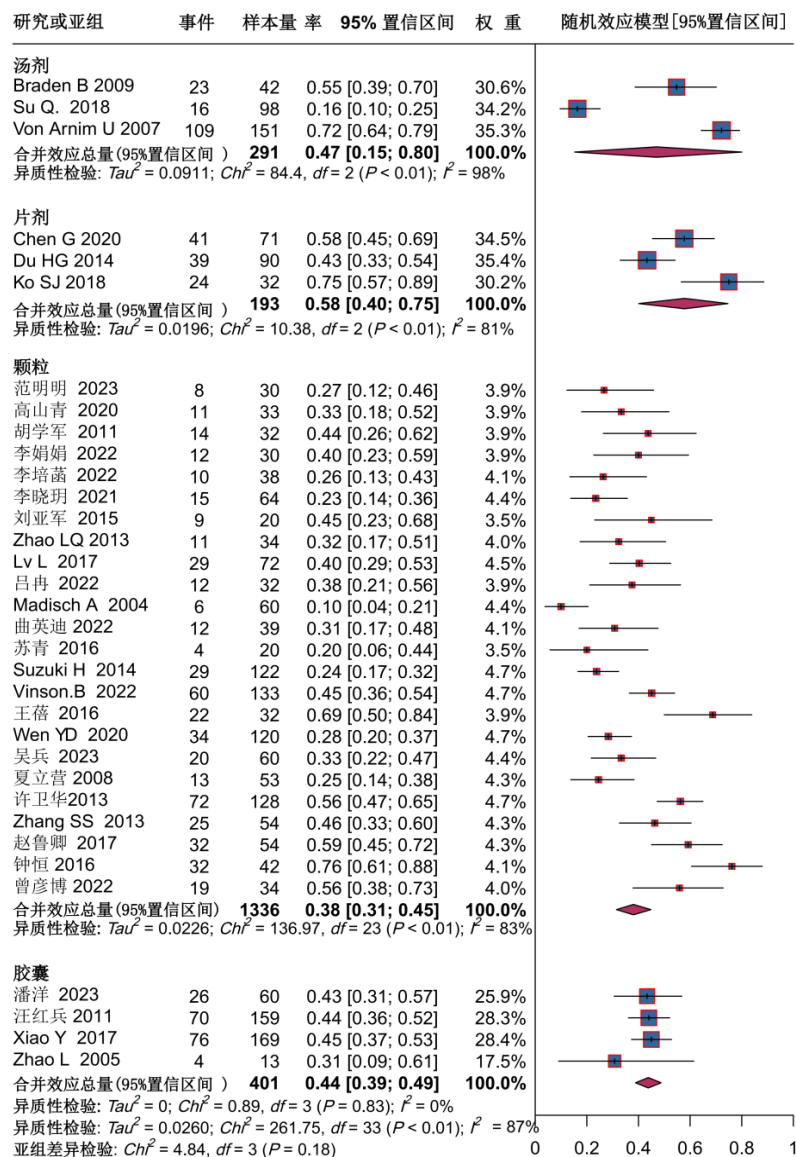


图4 中医药安慰剂治疗功能性消化不良(FD)文献中安慰剂剂型对安慰剂效应影响森林图
Figure 4 Forest plot of the effect of placebo preparation form on placebo effect in the publications of Chinese herbal medicine placebo for functional dyspepsia

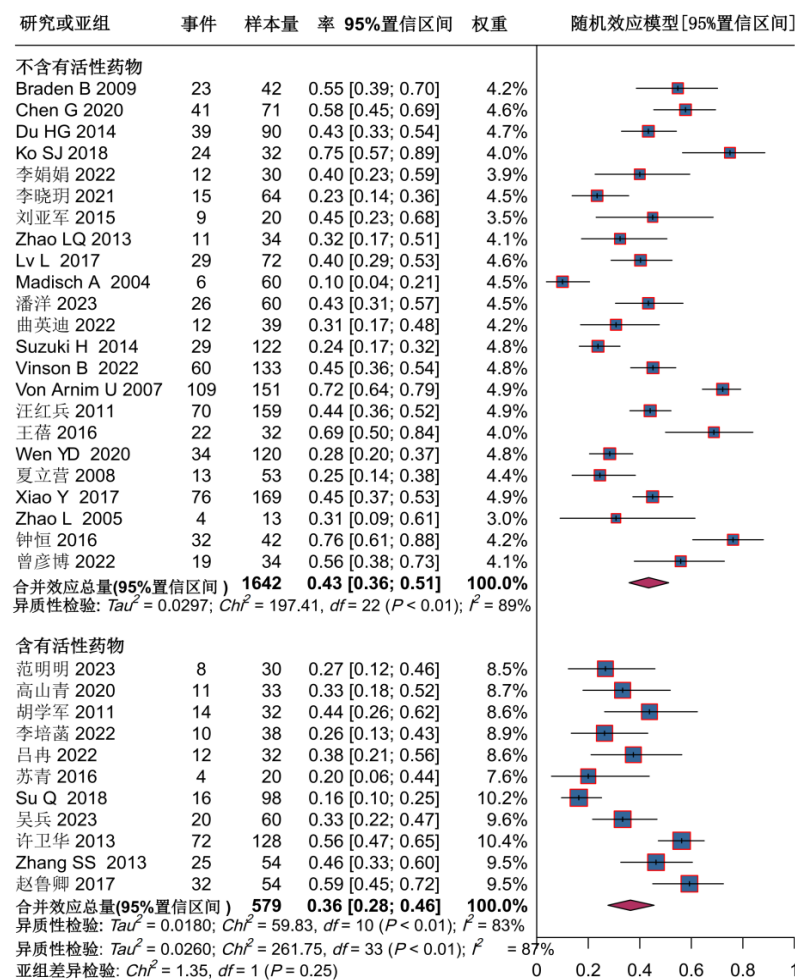


图 5 中医药安慰剂治疗功能性消化不良(FD)文献中活性成分对安慰剂效应影响森林图

Figure5 Forest plot of the effect of active ingredients on placebo effect in the publications of Chinese herbal medicine placebo for functional dyspepsia

工艺的难度和缺乏统一评价体系,盲法实施过程中容易被患者或者研究人员识破,所以很多中医药类的RCTs存在安慰剂对照组缺失或者安慰剂的制作和评价无统一标准、质量欠佳、盲法实施不规范、描述不清晰等问题。本研究目的是明确FD临床试验中中药安慰剂是否存在安慰剂效应,未探讨中药安慰剂是否对其他临床指标有安慰剂作用,所以采用应答率作为结局指标,再围绕安慰剂进行亚组分析。研究结果显示,FD患者的中药安慰剂应答率高达41%,不同研究中对FD疗效的定义和标准影响了安慰剂应答率。FD目前无统一、公认、经过验证的FD症状评分量表,纳入的研究中使用的量表针对的疾病和消化道解剖部位侧重不同,多结合抑郁焦虑等量表,所以对FD疗效的定义不同是主要的异质性来源,也是本研究的局限之处,在单臂试验和真实世界研究中很难避免。但是通过亚组分析,证明此研究的结果是稳定的。根据统计和亚组

分析的结果发现,颗粒剂是FD中医药临床试验中最常用的剂型,但是颗粒剂组的安慰剂应答率38%是亚组中最低的,低于片剂组的58%和汤剂组的47%,略低于胶囊组应答率44%。颗粒剂方便患者服药,提高入组患者依从性,但是安慰剂颗粒制备工艺要求高,且无统一的评价标准,安慰剂颗粒冲开后的气味、颜色、味道存在差异,易被患者识破,这可能是颗粒安慰剂应答率明显低于片剂和汤剂的原因之一。根据是否进行安慰剂评估行亚组分析的结果表明,未进行中药安慰剂评估组的应答率低于进行安慰剂评估组的应答率。除此之外,安慰剂中含有实验组活性药物成分组的安慰剂应答率并不高于不含有活性药物成分组,虽然添加药物活性成分的研究相对较少,但是结果也证明安慰剂中加适量的试验组药物,不会让安慰剂组应答率虚高,安慰剂制作加入一定浓度的原药可以更好地模拟出研究药物的色、味、口感,是可行的方案。

本研究的局限性在于: 1) 本研究纳入的是 RCTs 中安慰剂组患者, 虽然大多数研究都实施了盲法和分配隐藏, 但是由于安慰剂治疗的特殊性, 患者难免会质疑疗效, 所得的结局难免会存在偏倚风险; 2) 由于每项 RCTs 中的试验组用方不同, 服用中药安慰剂的患者基线无法控制, 也未进行辨证论治, 所以异质性高, Meta 回归和亚组分析寻找影响异质性显著的因素也不理想; 3) 由于此研究纳入的是安慰剂对照组, 中医药 RCTs 结局评价标准亦无统一标准, 会造成偏倚风险。

本研究也发现一些中医药 RCTs 存在的问题, 提出以下建议: 1) 符合伦理的试验, 应当设置安慰剂组, 规范设置盲法、分配隐藏; 2) 开展中药 RCTs 时, 应该尽可能按照指南、中医专家共识确定药物使用的周期, 使用国内外认可度高、高质量、尽可能统一的结局评价指标, 可以规范中药 RCTs 的实施, 降低异质性; 3) 中药安慰剂的制作方法丰富多样, 应该统一评价安慰剂的外观、味道、气味。

总之, 在 FD 疾病中存在较高的中医药安慰剂效应, 患者易因中药的剂型、外观、色、味识破安慰剂, 降低应答率, 试验和临床都应该重视安慰剂效应。本研究纳入的研究都设置了安慰剂对照组, 纳入 RCTs 文献质量偏高, 体现在随机、分配隐藏、盲法的实施更标准, 所以开展中医药相关的 RCTs, 如果符合伦理的研究设置了安慰剂对照组, 文献的质量会更高。中药安慰剂的制作、规范地评价外观、味道、气味应该量化、科学化, 形成标准和科学的评价体系, 减少患者或者研究者破盲, 如此才能排除安慰剂效应和混杂因素, 确保试验组得出的结果是相对可靠、严谨、科学的, 所以中药安慰剂制作方法和安慰剂评价体系是提高中药 RCTs 研究质量的关键。

参考文献

- [1] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组, 中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组. 中国功能性消化不良专家共识意见(2015年, 上海) [J]. 中华消化杂志, 2016, 36(4): 217-229.
- [2] SPERBER AD, BANGDIWALA SI, DROSSMAN DA, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of rome foundation global study [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(1): 99-114.
- [3] 吴柏瑶, 张法灿, 梁列新. 功能性消化不良的流行病学 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2013, 22(1): 85-90.
- [4] TACK J, MASUY I, VAN DEN HOUTE K, et al. Drugs under development for the treatment of functional dyspepsia and related disorders [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2019, 28(10): 871-889.
- [5] 卢小芳, 张声生. 中医药治疗功能性消化不良研究进展 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2023, 31(6): 405-410.
- [6] HO L, ZHONG CCW, WONG CHL, et al. Chinese herbal medicine for functional dyspepsia: a network meta-analysis of prokinetic-controlled randomised trials [J]. *Chin Med*, 2021, 16(1): 140.
- [7] ENCK P, KLOSTERHALFEN S. Placebo responses and placebo effects in functional gastrointestinal disorders [J]. *Front Psychiatry*, 2020, 11: 797. doi: 10.3389/fpsy.2020.00797.
- [8] HUANG X, OSHIMA T, TOMITA T, et al. Meta-analysis: placebo response and its determinants in functional dyspepsia [J]. *Am J Gastroenterol*, 2021, 116(11): 2184-2196.
- [9] FORD AC, MOAYYEDI P. Meta-analysis: factors affecting placebo response rate in the irritable bowel syndrome [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 32(2): 144-158.
- [10] NEE J, SUGARMAN M A, BALLOU S, et al. Placebo response in chronic idiopathic constipation: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(12): 1838-1846.
- [11] HIGGINS JP, ALTMAN DG, GÖTZSCHE PC, et al. Cochrane bias methods group; cochrane statistical methods group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. *BMJ*, 2011, 343: d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928.
- [12] 石修权, 王增珍. Egger's test 与 Begg's test 的功效差异比较与原因分析 [J]. 华中科技大学学报(医学版), 2009, 38(1): 91-93, 102.
- [13] 梁士兵, 刘建平, 柴倩云, 等. 中医药系统综述与 Meta 分析中异质性来源与处理: Meta 回归在中医药领域的应用 [J]. 中医杂志, 2022, 63(8): 739-744.
- [14] BRADEN B, CASPARY W, BÖRNER N, et al. Clinical effects of STW 5 (Iberogast®) are not based on acceleration of gastric emptying in patients with functional dyspepsia and gastroparesis [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2009, 21(6): 632-638, e25.
- [15] CHEN G, FENG P, WANG S, et al. An herbal formulation of Jiawei Xiaoyao for the treatment of functional dyspepsia: a multicenter, randomized, placebo-controlled, clinical trial [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2020, 11(10): e00241.
- [16] DU HG, MING L, CHEN SJ, et al. Xiaoyao pill for

- treatment of functional dyspepsia in perimenopausal women with depression [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(44): 16739-16744.
- [17] 范明明, 常雨, 张良霜, 等. 柴术理胃饮治疗功能性消化不良肝胃不和证伴焦虑抑郁临床研究[J]. *中国中医药信息杂志*, 2023, 30(6): 153-157.
- [18] 高山青, 温红珠, 卞慧, 等. 李东垣消痞丸治疗难治性功能性消化不良餐后不适综合征 33 例[J]. *陕西中医药大学学报*, 2020, 43(3): 62-68.
- [19] 胡学军, 黄穗平, 张海燕. 健脾理气方治疗脾虚气滞型功能性消化不良的临床研究[J]. *中医药导报*, 2011, 17(12): 27-29.
- [20] KO SJ, PARK JW, LEE JH, et al. An herbal medicine, yukgunja-tang is more effective in a type of functional dyspepsia categorized by facial shape diagnosis: A placebo-controlled, double-blind, randomized trial [J]. *Evid-based Complement Altern Med*, 2018, 2018: 8546357. doi: 10. 1155/2018/8546357.
- [21] 李娟娟, 王凤云, 梁旭, 等. 香砂六君子颗粒治疗功能性消化不良脾虚证的随机、双盲、对照研究[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2022, 30(4): 250-254.
- [22] 李培菡, 唐禹, 温红珠, 等. 消痞止痛方治疗脾虚气滞证功能性消化不良的随机、双盲、对照研究[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2022, 30(4): 245-249, 254.
- [23] 李晓玥, 程军, 李慧, 等. 和胃汤加减治疗功能性消化不良肝胃不和证的临床观察[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(22): 113-118.
- [24] 刘亚军, 沈洪, 崔月萍, 等. 辨证治疗功能性消化不良 50 例临床研究[J]. *江苏中医药*, 2015, 47(10): 41-43.
- [25] ZHAO LQ, ZHANG SS, WANG ZF, et al. Efficacy of modified ban xia xie xin decoction on functional dyspepsia of cold and heat in complexity syndrome: a randomized controlled trial [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 812143. doi: 10. 1155/2013/812143.
- [26] LV L, WANG FY, MA XX, et al. Efficacy and safety of Xiangsha Liujunzi granules for functional dyspepsia: a multi-center randomized double-blind placebo-controlled clinical study [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(30): 5589-5601.
- [27] 吕冉, 王微, 刘丽娟, 等. 柴胡疏肝散加减对肝胃气滞型功能性消化不良的症状、焦虑抑郁以及核素胃排空的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(3): 1815-1818.
- [28] MADISCH A, HOLTMANN G, MAYR G, et al. Treatment of functional dyspepsia with a herbal preparation: A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial [J]. *Digestion*, 2004, 69(1): 45-52.
- [29] 潘洋, 巩淑萍, 党红晨. 甘海胃康胶囊治疗脾虚气滞型功能性消化不良的临床效果观察[J]. *临床消化病杂志*, 2023, 35(3): 232-234.
- [30] 曲英迪, 吴珊珊, 张宁怡, 等. 荜铃胃痛颗粒治疗大学生功能性消化不良上腹痛综合征的临床观察[J]. *世界中西医结合杂志*, 2022, 17(1): 131-136.
- [31] 苏青, 涂蕾, 贾小红, 等. 气滞胃痛颗粒治疗功能性消化不良患者随机、双盲、安慰剂对照临床研究[J]. *临床消化病杂志*, 2016, 28(4): 216-219.
- [32] SU Q, CHEN SL, WANG HH, et al. A randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled trial of qizhi-wei-tong granules on postprandial distress syndrome-predominant functional dyspepsia [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131(13): 1549-1556.
- [33] SUZUKI H, MATSUZAKI J, FUKUSHIMA Y, et al. Randomized clinical trial: rikkunshito in the treatment of functional dyspepsia—a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study [J]. *Neurogastroenterology and motility*, 2014, 26(7): 950-961.
- [34] VINSON B, HOLTMANN G. DDW® 2022: BEST OF DGVS [C]. San Diego: *Gastroenterology*, 2022, 162(7): S-69.
- [35] VON ARNIM U, PEITZ U, VINSON B, et al. STW 5, a phytopharmakon for patients with functional dyspepsia: Results of a multicenter, placebo-controlled double-blind study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102(6): 1268-1275.
- [36] 汪红兵, 张声生, 沈洪, 等. 胃病 3 号复方治疗功能性消化不良脾胃湿热证多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验研究[J]. *中国中西医结合消化杂志* 2011, 19(5): 284-289.
- [37] 王蓓, 苏晓兰, 张晓红, 等. 辛开苦降法治疗功能性消化不良的效果与安全性评价[J]. *中国医药导报*, 2016, 13(25): 112-117.
- [38] WEN YD, LU F, ZHAO YP, et al. Epigastric pain syndrome: what can traditional Chinese medicine do? A randomized controlled trial of Biling Weitong Granules [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(28): 4170-4181.
- [39] 吴兵, 沈晨, 陶琳, 等. 参香健脾理气颗粒治疗脾虚气滞证功能性消化不良随机双盲对照研究[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2023, 31(6): 429-433.
- [40] 夏立营, 王朝阳, 刘维佳, 等. 畅胃颗粒治疗功能性消化不良 56 例[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2008, 14(6): 447-448.
- [41] 许卫华, 姚树坤, 李妮娇, 等. 功能性消化不良中医辨证论治的临床疗效观察[J]. *中国中西医结合消化杂志*

- 志, 2013, 21(5): 225-228.
- [42]XIAO Y, LI Y, SHU J, et al. The efficacy of oral zhizhu kuanzhong, an herbal traditional Chinese medicine, in patients with postprandial distress syndrome: a multi-center, randomized, double-blind, controlled clinical trial [J]. *Gastroenterol*, 2017, 152(5): S168-S169.
- [43]ZHANG SS, ZHAO LQ, WANG HB, et al. Efficacy of Gastrosis No. 1 compound on functional dyspepsia of spleen and stomach deficiency-cold syndrome: a multi-center, double-blind, placebo-controlled clinical trial [J]. *Chin J Integr Med*, 2013, 19(7): 498-504.
- [44]ZHAO L, GAN AP. Clinical and psychological assessment on xinwei decoction for treating functional dyspepsia accompanied with depression and anxiety [J]. *Am J Chin Med*, 2005, 33(2): 249-257.
- [45]赵鲁卿, 张声生, 卢小芳. 胃病 2 号对功能性消化不良脾虚气滞证患者生活质量影响的研究[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2017, 25(12): 948-951.
- [46]钟恒. 中医健脾法治疗痞满临床与实验观察[J]. *泰山医学院学报*, 2016, 37(6): 697-698.
- [47]曾彦博, 杜奕奇, 潘洋, 等. 甘海胃康胶囊治疗功能性消化不良的前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照临床研究[J]. *中华消化杂志*, 2022, 42(8): 557-564.
- [48]ENCK P, KLOSTERHALFEN S. Placebos and the placebo 3ffect in drug trials [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2019, 260:399-431. doi: 10.1007/164_2019_269.
- [49]JAKOVLJEVIC M. The placebo-nocebo response: controversies and challenges from clinical and research perspective [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2014, 24(3): 333-341.

Meta-Analysis of the Placebo Effect of Chinese Herbal Medicine in Clinical Trials of Traditional Chinese Medicine for Functional Dyspepsia

HUANG Kaiyue^{1,2}, HUANG Jinke^{1,2}, WANG Fengyun¹, MA Xiangxue¹, TANG Xudong¹, LYU Lin¹

1. Digestive Disease Research Institute, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences; 2. Graduate School of China Academy of Chinese Medical Sciences

ABSTRACT Objective To analyse the current implementation status of Chinese herbal medicine (CHM) placebo and systematically evaluate the placebo effect in randomised controlled trials (RCTs) of traditional Chinese medicine (TCM) for the treatment of functional dyspepsia (FD). **Methods** A combination of medical subject terms and free words was used to search six databases, including PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science, China National Knowledge Infrastructure, and Wanfang, for RCTs with CHM placebo group for FD published from January 31st, 1994 to September 30th, 2023. The dosage forms, composition, and methodological quality were collected and evaluated. The quality of the included articles was evaluated by Cochrane risk of bias assessment tool, and meta-analysis was performed on the CHM placebo response rate of patients with FD, and subgroup analysis and meta-regression was performed according to diagnostic criteria, efficacy criteria, duration of treatment, type of placebo, whether it contained active ingredient, and whether it evaluated placebo effects. **Results** A total of 34 publications were included involving 5046 participants, of which 2221 FD patients received CHM placebo treatment. Granules were the predominant placebo preparation, accounting for 71% (24/34); 32.35% (11/34) of the studies added real CHM to the placebo, and only 12 (35%) of the studies described appearance, odour, and taste. The placebo response rate in FD patients in the placebo group was 41% (95% CI: 0.35 to 0.47; $P < 0.01$, $I^2 = 87\%$); there was significant difference between groups with different diagnostic criteria and different treatment durations ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), but there was no significant difference between the different efficacy evaluation criteria, the different placebo preparation, the presence of a low-dose active ingredient, and the presence or absence of placebo assessment ($P > 0.05$). **Conclusion** There was a significant CHM placebo effect in patients with FD, with granules as the main preparation of placebo. Different diagnostic criteria and different treatment times may affect the response rate of patients, and the addition of low-dose real medicine to the CHM placebos has not been seen to have an effect on the response rate. Clinical investigators have not paid enough attention to placebos, and there is a lack of uniform standards and norms for the preparation and evaluation of CHM placebos.

Keywords functional dyspepsia; Chinese herbal medicine placebo; meta-analysis; response rate

(收稿日期: 2023-06-02; 修回日期: 2023-10-11)

[编辑: 柴倩云]