

## • 共识与指南 •

多巴胺 D<sub>2</sub> 受体拮抗剂消化专科合理应用中国专家意见\*

中华消化心身联盟

**摘要** 胃肠动力紊乱是功能性胃肠病(FGIDs)症状产生的关键病理生理学机制之一。胃肠动力调节药物多巴胺 D<sub>2</sub>受体拮抗剂在 FGIDs 的临床处置中广泛应用,然而其在适应证、疗效、安全性等方面尚有很多困惑和争议。中华消化心身联盟邀请全国著名胃肠动力紊乱性疾病专家就相关议题结合临床实践与最新研究证据展开讨论并进行意见征集,讨论结果和对结果的诠释呈现于本文中。

**关键词** 多巴胺 D<sub>2</sub>受体拮抗剂; 胃肠动力紊乱; 胃食管反流; 功能性消化不良

**Experts' Opinion on Rational Use of Dopamine D<sub>2</sub> Receptor Antagonist in Gastroenterology Clinics: Survey by Chinese Digestive Psychosomatic Union** *Chinese Digestive Psychosomatic Union*

**Co-correspondence to:** DONG Xiao, Email: 306905532@qq.com; CHEN Shengliang, Email: chenslmd@163.com

**Abstract** Gastrointestinal motility disorder is one of the key pathophysiological mechanisms of functional gastrointestinal disorders (FGIDs). The prokinetics, dopamine D<sub>2</sub> receptor antagonist, has been widely used in the clinical management of FGIDs. However, there are still many perplexities and controversies regarding its indications, efficacy and safety. The Chinese Digestive Psychosomatic Union invited the famous experts of gastrointestinal motility disorder in China to discuss and provide advice on related issues. Based on systemic review of the clinical experiences and the latest evidences, the results and interpretations were presented in this paper.

**Key words** Dopamine D<sub>2</sub> Receptor Antagonist; Gastrointestinal Motility Disorder; Gastroesophageal Reflux; Functional Dyspepsia

胃肠动力紊乱是最早被认定的功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorders, FGIDs)症状产生的关键病理生理学机制之一,也是几乎所有消化专科疾病临床问题的参与机制。胃肠动力调节药物是胃肠动力紊乱针对性治疗最直接的选择,然而,由于以下因素的存在,胃肠动力药物的临床应用尚有很多困惑和争议:①胃肠道各部运动状态复杂,在不同疾病、不同个体间存在很大差异,导致运动紊乱的病因和发病机制不详;②运动紊乱与临床症状之间的对应关系很难被确定,因而缺乏有助于药物治疗决策的提示;③临床可用的胃肠动力药物种类有限,药理作用难以实现趋向生理需要的运动状态。因此,如何精准选择和使用胃肠动力药物以处置复杂的胃肠动力紊乱,目前仍是取得消化系统相关疾病疗效突破的主要挑战。此外,胃肠动力药物的作用机制多涉及神经递质及其受体途径,理论上存在安全性的顾虑。为此,中华消化心身联盟调查并收集全国著名胃肠动力紊乱性疾病专家的学术意见,分享给一线临床医师,以期帮助受众加深对胃肠动力药物药理作用以及对胃肠道各部整体运动功

能的了解,规范胃肠动力药物在具体临床问题中的应用。

多巴胺 D<sub>2</sub>受体拮抗剂相关基础理论和临床应用现状

多巴胺 D<sub>2</sub>受体广泛分布于胃肠道(特别是胃和小肠)的效应细胞和胆碱能神经元中,其效应为抑制乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)释放,从而抑制平滑肌运动。基于胃肠道各部平滑肌的排列和 D<sub>2</sub>受体亚型及其分布特点,抑制胃肠道多巴胺 D<sub>2</sub>受体对胃肠道各部运动的综合效应是增加下食管括约肌(lower esophageal sphincter, LES)静息压力,减少胃食管反流事件;增加胃窦运动,舒张幽门,改善胃排空,缩短胃内容物在胃内的停留时间,对胃窦部 G 细胞的刺激减少,从而减少胃泌素分泌,起到部分抑制胃酸分泌的作用;同时还能减少十二指肠液反流入胃。远端肠道亦有多巴胺 D<sub>2</sub>受体分布,大剂量 D<sub>2</sub>受体拮抗剂也可促进远端肠道运动。拮抗延髓极后区中枢部位的 D<sub>2</sub>受体,对 5-羟色胺<sub>3</sub>(5-hydroxytryptamine 3, 5-HT<sub>3</sub>)受体亦有拮抗作用,因此具有较好的止吐作用。锥体外系反应(迟缓性运动障碍、静止性震颤等)罕见,停药后可缓解。

目前中国大陆地区消化专科领域应用的胃肠动力药物中,具有多巴胺 D<sub>2</sub>受体拮抗作用的包括甲氧氯普胺(metoclopramide)、多潘立酮(domperidone)、伊托必利

DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2020.11.007

\* 本文执笔和通信作者:董晓,山西省晋城市人民医院消化内科(048000),Email: 306905532@qq.com;陈胜良,上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科(200001),Email: chenslmd@163.com

(itopride) 和西尼必利(cinitapride)。以多潘立酮为代表的促动力药物得到多个相关指南/共识的推荐<sup>[1-3]</sup>,是功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)尤其是餐后不适综合征(postprandial distress syndrome, PDS)的首选经验性治疗药物;对于上腹痛综合征(epigastric pain syndrome, EPS)可联用抑酸剂<sup>[1]</sup>。此外,以多潘立酮为代表的促动力药物本身具有改善胃食管反流症状的作用,对于胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)患者,与质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)联合应用可进一步缓解临床症状。

### 一、甲氧氯普胺

甲氧氯普胺是于1961年合成并应用于临床的对氨基苯甲酸的水溶性衍生物,又名胃复安、灭吐灵。除前述胃肠道多巴胺 D<sub>2</sub>受体拮抗效应外,甲氧氯普胺还具有激动5-HT<sub>4</sub>受体的作用,进而使5-HT<sub>4</sub>受体阳性神经末梢释放ACh,发挥促动力效应。其能透过血脑屏障作用于中枢,长期使用会有个体化特征的中枢不良反应。

### 二、多潘立酮

多潘立酮是新一代的选择性作用于外周 D<sub>2</sub>受体的促胃肠动力药,在我国于1989年作为处方药上市,并于1999年被批准为非处方药。多潘立酮对于满足中国消化不良患者广泛的临床需求、增加药物可及性具有重要意义。其可明显改善上腹部胀闷感、腹胀、上腹疼痛、暖气、早饱、胃肠胀气、胃烧灼感等消化不良症状以及多种原因引起的恶心、呕吐,临床推荐剂量为每日10 mg tid。最新中国用药模式真实世界数据库研究显示,多潘立酮的用药习惯为低剂量(30 mg/d)<sup>[4]</sup>。多潘立酮直接作用于胃肠壁,通过特异性拮抗胃肠道平滑肌 D<sub>2</sub>受体发挥促动力作用,可增加纵肌收缩频率和振幅,增强胃的紧张性收缩和蠕动,促进胃窦与十二指肠协调运动,加快固体和液体排空。此外,多潘立酮可作用于LES,通过增加其压力防止胃食管反流,同时也能有效地防止胆汁反流,且不影响胃液分泌。多潘立酮还可能通过提高内脏感觉阈值,降低胃部对胀痛的敏感性,从而有效改善腹胀、腹痛等消化不良症状<sup>[5]</sup>。值得一提的是,多潘立酮可通过阻滞外周和血脑屏障外化学感受器触发区(chemoreceptor trigger zone, CTZ)多巴胺 D<sub>2</sub>受体的双重机制,起到止吐作用。国内外多项 meta 分析和安慰剂对照研究显示,多潘立酮可有效治疗消化不良以及恶心、呕吐等症状<sup>[6-11]</sup>。作为促动力药物有效性评估的参比药物,多潘立酮的疗效也得到了反复验证<sup>[12]</sup>。多潘立酮耐受性良好,2018年发表的一项 meta 分析表明,在≤30 mg/d的常规剂量下,多潘立酮治疗与总体心血管事件风险升高可能无关,且不导致QT间期延长<sup>[13]</sup>。比利时一项源自健康志愿者的关于多潘立酮与QT间期的研究<sup>[14]</sup>显示,在多潘立酮10 mg/20 mg qid(最高剂量80 mg/d)连续使用4 d达到稳态的情况下,未观察到有临床意义的QT/QTc间期延长。2020年发表的源自我国西京医院和广州医科大学

附属第一医院电子病历数据库信息的回顾性队列研究<sup>[15]</sup>显示,严重室性心律失常(serious ventricular arrhythmia, SVA)在中国多潘立酮以及其他胃肠道药物使用者中均非常罕见,且未发现多潘立酮与其他胃肠道药物相比有更高的SVA风险。多潘立酮在中国上市后报告的不良反应中,心脏疾病(心源性猝死、SVA)非常罕见(<1/10 000)<sup>[16]</sup>。常规剂量和疗程的多潘立酮没有明显升高催乳素的效应。多潘立酮不易透过血脑屏障,在使用者(尤其是成人)中罕见锥体外系反应<sup>[16]</sup>。因此,多潘立酮疗效确切,总体安全可靠。

### 三、伊托必利

伊托必利是1995年上市的新一代苯甲酸胺类促胃肠动力药,属于甲基酰胺衍生物,具有多巴胺 D<sub>2</sub>受体拮抗剂和乙酰胆碱酯酶抑制剂的双重作用,可通过刺激内源性ACh释放并抑制其降解提高神经突触间隙的ACh水平,发挥促胃肠动力作用<sup>[17-18]</sup>。

### 四、西尼必利

西尼必利于1990年上市,属于苯甲酸胺衍生物,是一种新型的高选择性5-HT<sub>4</sub>受体激动剂,同时也是多巴胺 D<sub>2</sub>受体拮抗剂,其可刺激位于消化道肌间神经丛的5-HT<sub>4</sub>受体,同时拮抗来自胆碱能神经末梢的多巴胺 D<sub>2</sub>受体活性,促进ACh释放,以双重机制发挥促胃肠动力效应。西尼必利的药物相互作用风险小,主要经肾脏清除,尚未发现该药对QT间期的影响,但其心脏安全性还需更多循证医学证据支持<sup>[19]</sup>。

### 多巴胺 D<sub>2</sub>受体拮抗剂合理应用的专家意见

中华消化心身联盟拟邀请有关专家,按照作用机制阐述各类多巴胺 D<sub>2</sub>受体拮抗剂的药理作用,及其对消化道各部运动的效应,以利于该类药物治疗在消化专科的合理应用。证据来源包括全球范围内相关文献报道的临床随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)、真实世界数据、动物实验和人体试验研究,在上述研究结果/结论基础上进行的综合分析,以及经专家经验证实的临床应用经验。形成专家意见的具体流程为就多巴胺 D<sub>2</sub>受体拮抗剂类药物的适应证、剂量、疗程、有效性、安全性、联合用药等提出议题,收集专家投票结果,并就议题给出评论和说明。本次主要围绕经典的多巴胺 D<sub>2</sub>受体拮抗剂多潘立酮进行讨论,专家意见、应答结果和对结果的诠释呈现如下。

#### 一、多巴胺 D<sub>2</sub>受体拮抗剂的胃肠道作用特点和明确适应证

1. 多巴胺 D<sub>2</sub>受体拮抗剂类促动力药物多潘立酮能增加胃窦和十二指肠动力,促进胃排空,明显改善消化不良患者的上腹部胀闷感、腹胀、上腹疼痛、暖气、早饱、胃肠胀气、胃烧灼感以及恶心、呕吐等症状,被推荐作为消化不良症状的治疗药物。

①完全支持:84%

②支持,少量保留:8%

③支持,有较大程度保留:8% ④不支持:0%

1995 年发表的一项研究<sup>[20]</sup>利用大鼠离体胃体环肌条进行体外实验,探究了多巴胺对 Ach 释放的抑制作用,以及多潘立酮对多巴胺的拮抗作用。结果表明多潘立酮可通过拮抗胃壁多巴胺 D<sub>2</sub>受体增强胃动力。2006 年发表的一项动物实验研究<sup>[21]</sup>分别评估了多潘立酮和莫沙必利对胃十二指肠协调运动的影响,结果显示在相同药物浓度下,多潘立酮干预可带来更强的胃十二指肠收缩振幅,表明多潘立酮具有更强的促胃十二指肠动力作用。2011 年国内开展了一项评估多潘立酮治疗 FD 疗效的随机对照研究<sup>[11]</sup> 52 例 FD 患者随机接受口服多潘立酮和安慰剂治疗,治疗组恶心、呕吐、上腹胀、早饱、腹痛、烧心、食欲不振、暖气症状改善的有效率均显著高于安慰剂组(分别为 90.1% 对 28.1%、98.2% 对 26.3%、88.46% 对 25.38%、88.46% 对 21.54%、80.76% 对 13.85%、84.61% 对 17.69%、80.76% 对 21.54% 和 80.76% 对 17.69%;  $P < 0.05$ ) 表明多潘立酮可有效缓解消化不良症状,值得在 FD 的临床治疗中推广应用。国内外多项 meta 分析结果也表明多潘立酮治疗消化不良的疗效显著优于安慰剂<sup>[6-10]</sup>。

2. 多巴胺 D<sub>2</sub>受体拮抗剂类促动力药物多潘立酮能增加 LES 压力,减少胃食管反流,加快胃排空,改善胃十二指肠协调运动,减少十二指肠胃反流等,在反流性疾病(如胃食管反流、十二指肠胃反流)考虑应用促动力药物时,推荐作为首选。

①完全支持:46% ②支持,少量保留:31%

③支持,有较大程度保留:23% ④不支持:0%

多项临床研究探讨了多巴胺 D<sub>2</sub>受体拮抗剂在反流性疾病中的疗效。国内 2010 年发表的一项随机对照研究<sup>[22]</sup>中,86 例 GERD 患者随机接受 PPI 联合多潘立酮( $n = 42$ )和单用 PPI( $n = 44$ )治疗,结果显示前者症状改善有效率明显优于后者,其中暖气、烧心、反酸、胸骨后疼痛症状改善有效率组间差异有统计学意义(分别为 95.0% 对 82.9%、94.5% 对 81.5%、97.6% 对 81.8% 和 91.1% 对 84.3%;  $P < 0.01$ )。国外一项研究<sup>[23]</sup>观察到,静脉应用多潘立酮时,十二指肠液反流入胃内明显减少。此外,2006 年发表的一项动物实验研究<sup>[21]</sup>显示,多潘立酮对胃和十二指肠收缩力的增强作用均显著高于莫沙必利,且能带来更显著的胃十二指肠运动协调性。上述研究表明,多潘立酮可促进胃肠运动,加速胃内容物排空,降低胃内压,从而减少胃液和胆汁反流,在治疗反流性疾病时,PPI 与之联合应用可进一步缓解临床症状。因此,在反流性疾病(如胃食管反流、十二指肠胃反流)考虑应用促动力药物时,推荐多潘立酮作为首选。

3. 多潘立酮通过阻滞外周和血脑屏障外 CTZ 多巴胺 D<sub>2</sub>受体的双重机制,显著改善患者的恶心、呕吐症状。

①完全支持:46% ②支持,少量保留:46%

③支持,有较大程度保留:8% ④不支持:0%

国外文献报道,多潘立酮可作用于血脑屏障外 CTZ(位于第四脑室)的多巴胺 D<sub>2</sub>受体,抑制呕吐信号,从而改善患者的恶心、呕吐症状<sup>[24]</sup>。国外 2016 年发表的一项大型队列研究<sup>[25]</sup>评估了多潘立酮治疗胃轻瘫的疗效,125 例存在难治性胃轻瘫症状的患者口服多潘立酮治疗,101 例完成 8 周随访者恶心、呕吐整体症状学评分较治疗前显著降低(分别为  $2.5 \pm 1.5$  对  $3.5 \pm 1.3$  和  $1.2 \pm 1.6$  对  $2.2 \pm 1.9$ ;  $P < 0.001$ ) 表明多潘立酮对胃轻瘫患者恶心、呕吐症状的改善有积极作用。国内 2011 年发表的一项观察多潘立酮治疗 FD 临床疗效的随机对照研究<sup>[11]</sup>也显示,治疗组恶心、呕吐症状改善的有效率显著优于安慰剂组(分别为 90.1% 对 28.1% 和 98.2% 对 26.3%;  $P < 0.05$ ) 表明多潘立酮治疗 FD 患者的恶心、呕吐症状疗效显著。因此在应对恶心、呕吐症状时,推荐首选多潘立酮<sup>[24]</sup>。

4. 多潘立酮可能通过提高症状感知阈值,降低胃部对胀痛的敏感性,从而有效改善腹胀、腹痛等与内脏高敏感相关的消化不良症状。

①完全支持:23% ②支持,少量保留:69%

③支持,有较大程度保留:8% ④不支持:0%

国外研究显示,多潘立酮作为一种具有促动力作用的选择性多巴胺 D<sub>2</sub>受体拮抗剂,可作用于内脏感觉通路,增加 FD 患者的内脏感觉阈值,降低胃部对胀痛的敏感性,从而有效改善腹胀、腹痛等与内脏高敏感相关的消化不良症状<sup>[26-27]</sup>。国外一项交叉对照临床研究<sup>[5]</sup>中,10 例健康女性和 10 例 FD 女性接受多潘立酮和安慰剂干预,分析个体对胃扩张的反应和测压数据,结果显示 FD 女性服用多潘立酮时出现腹胀和疼痛感觉的平均胃内压力梯度分别为  $7.0 \text{ cm}^2/30 \text{ s}$  和  $13.3 \text{ cm}^2/30 \text{ s}$ ,服用安慰剂时的相应数据则分别为  $4.8 \text{ cm}^2/30 \text{ s}$  和  $4.1 \text{ cm}^2/30 \text{ s}$ ,表明相对于安慰剂,多潘立酮干预能使 FD 患者承受更高的胃内压力梯度,从而有效缓解 FD 患者的腹部胀痛症状。

二、多巴胺 D<sub>2</sub>受体拮抗剂的安全性和联合用药

1. 多巴胺 D<sub>2</sub>受体拮抗剂类促动力药物中,多潘立酮不易透过血脑屏障,常规剂量使用无锥体外系不良反应。

①完全支持:77% ②支持,少量保留:23%

③支持,有较大程度保留:0% ④不支持:0%

国外研究显示,相对于甲氧氯普胺,多潘立酮因其大分子和非脂溶性的特性而不易进入中枢神经系统,因而无锥体外系不良反应。

2. Meta 分析和真实世界数据研究结果表明,常规剂量(日剂量  $\leq 30 \text{ mg}$ )多潘立酮不导致心电图的 QT 间期延长以及心脏不良事件。

①完全支持:54% ②支持,少量保留:38%

③支持,有较大程度保留:8% ④不支持:0%

一项 2018 年发表的 meta 分析分别评估了心血管事件(9 项研究)和 QT 间期延长(8 项研究)与多潘立酮的关联,

结果显示多潘立酮剂量 < 30 mg/d (OR: 1.64, 95% CI: 0.509 ~ 5.286,  $P=0.407$ ) 和 30 mg/d (OR: 1.37, 95% CI: 0.693 ~ 2.699,  $P=0.366$ ) 时, 心血管事件发生率未见明显上升, 且多潘立酮的使用并不显著增加 QT 间期延长事件的发生率 ( $P=0.459$ ), 因此在日剂量  $\leq 30$  mg 的常规剂量下, 多潘立酮治疗与总体心血管事件风险升高可能无关, 且不导致 QT 间期延长<sup>[13]</sup>。新近中国 QT 研究评估了多潘立酮 10 mg tid 和 20 mg tid 连续给药 4 d 达到稳态时对成年受试者 QT/QTc 间期的影响, 未观察到有临床意义的 QT/QTc 间期延长, 与比利时 (10 mg/20 mg qid) 的研究结论一致<sup>[14]</sup>。一项回顾性真实世界研究<sup>[15]</sup> 评估了中国服用胃肠道药物人群的 SVA 发生风险, 研究纳入 89 925 例住院患者 (年龄  $\geq 18$  岁), 所评估的胃肠道药物包括多潘立酮、莫沙必利、伊托必利、甲氧氯普胺、PPI 和 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂, 结果显示服用多潘立酮者 SVA 发生率在广州医科大学附属第一医院 (18 ~ 104 岁) 为零, 在西京医院 (18 ~ 95 岁) 仅为 2.9/100 人年 (95% CI: 0.94 ~ 8.99), 均十分罕见; 两家医院均无 60 岁以上患者发生 SVA, 且未发现多潘立酮与其他胃肠道药物相比有更高的 SVA 风险。需要注意的是, 对于 60 岁以上的患者或存在基础疾病者, 应注意相关禁忌证并根据个体情况进行评估, 建议每日用药剂量不超过 30 mg。最新中国用药模式数据库研究显示, 多潘立酮的中位用药时间为 15 d, 中位剂量为 30 mg, 约 96% 的门诊患者用药剂量  $\leq 30$  mg/d<sup>[4]</sup>。在推荐剂量 ( $\leq 30$  mg/d) 下使用多潘立酮总体安全可靠。

3. 多潘立酮与其他作用机制胃肠动力药物联合使用的研究较少, 理论上其与 5-HT<sub>4</sub> 受体激动剂、胆碱酯酶抑制剂等联用是效益叠加的; 与局部释放的胃肠道钙离子拮抗剂联用, 综合效应有利于腔内传输。考虑联合用药可能会增加不良反应, 专家意见谨慎支持临床实践中必要时尝试联合用药并积累资料。

- ①完全支持: 31%
- ②支持, 少量保留: 54%
- ③支持, 有较大程度保留: 15%
- ④不支持: 0%

2020 年国内发表的一项回顾性研究<sup>[28]</sup> 中 43 例 FD 患者根据治疗方法分为对照组 (单一多潘立酮治疗,  $n=21$ ) 和观察组 (多潘立酮联合莫沙必利治疗,  $n=22$ ), 结果显示观察组治疗后临床总有效率显著高于对照组 (95.45% 对 61.90%,  $P<0.05$ ), 治疗后两组血清 Ach 水平均较治疗前显著升高, 且观察组显著高于对照组 ( $P<0.05$ )。

4. 多潘立酮促进胃排空, 可能会缩短抗酸药在胃内的作用时间, 与抗酸药联合应用时, 推荐后者按需调整剂量和服药时间。

- ①完全支持: 31%
- ②支持, 少量保留: 61%
- ③支持, 有较大程度保留: 8%
- ④不支持: 0%

5. 多潘立酮促进胃排空, 不影响经血液途径作用的抑制胃酸药物, 甚至可使后者的血药浓度曲线峰值提前出现, 曲线下总面积增大, 提升抑酸效果。然而, 多潘立酮的吸收

受胃内 pH 值影响, 联合使用经血液途径作用的抑制胃酸药物时, 建议多潘立酮先于后者 15 ~ 30 min 服用。

- ①完全支持: 46%
- ②支持, 少量保留: 46%
- ③支持, 有较大程度保留: 8%
- ④不支持: 0%

抗酸药和抑制胃酸分泌药物会降低多潘立酮的口服生物利用度, 不应与其同时服用。如联合使用, 多潘立酮应在餐前服用, 抗酸药或抑制胃酸分泌药物则应在餐后服用。多潘立酮主要经细胞色素 P450 酶 (cytochrome P450, CYP) 3A4 代谢, 体外实验和人体试验数据显示, 与显著抑制 CYP3A4 酶的药物联合使用可导致多潘立酮血药浓度增加<sup>[16]</sup>。PPI 制剂如奥美拉唑主要经 CYP2C19 酶代谢, 但也有部分通过 CYP3A4 酶代谢<sup>[29]</sup>, 因此联合使用时需考虑特殊人群以及疗程等因素, 适时调整用药剂量或方案。

### 三、结语

多巴胺 D<sub>2</sub> 受体拮抗剂是治疗消化不良的常用药物。本次调研结合临床实践与最新研究证据, 对以多潘立酮为代表的多巴胺 D<sub>2</sub> 受体拮抗剂进行全面评估, 形成专家意见供临床医师参考。作为经典的促动力药物, 国内外有效性、安全性数据以及多年临床实践表明多潘立酮可增加胃窦和十二指肠运动, 促进胃排空, 防止食管反流, 可用于治疗消化不良的多个症状, 是 FD (尤其是 PDS) 经验性治疗的首选。多潘立酮在中国的用药模式为低剂量、短疗程<sup>[4]</sup>, 具有良好的用药安全性。

利益和冲突声明: 本专家意见结果仅供学术讨论和临床应用参考, 无意影响各类行业规范, 不赋予其与行业内各类规范相悖的效能。郑重声明本文执笔者和参与讨论的专家与任何机构不存在利益或冲突关系。

参与意见讨论和指导专家组成员 (按姓名首字母排序):

陈胜良 戴菲 戴宁 段志军 方秀才 吕宾  
陆红 刘劲松 宋军 尚占民 王邦茂 王虹  
王化虹 吴开春 王启之 王巍峰 许乐 熊理守  
许树长 肖英莲 夏志伟 于晓峰 张军 左秀丽  
张志广

### 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, 上海) [J]. 中华消化杂志, 2016, 36 (4): 217-229.

[2] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 中国消化不良的诊治指南 (2007 大连) [J]. 胃肠病学, 2008, 13 (2): 114-117.

[3] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见 (2017 年, 上海) [J]. 胃肠病学, 2017, 22 (11): 670-687.

- [4] 日本薬剂疫学会. Program and Abstract Book of the ISPE's 12th Asian Conference on Pharmacoepidemiology and 25th Japanese Conference on Pharmacoepidemiology Joint Meeting: ACPE 2019, Kyoto, Japan, 2019. Tokyo: Japanese Society for Pharmacoepidemiology, 2019.
- [5] BRADETTE M, PARE P, DOUVILLE P, et al. Visceral perception in health and functional dyspepsia. Crossover study of gastric distension with placebo and domperidone [J]. *Dig Dis Sci*, 1991, 36 (1): 52-58.
- [6] DOBRILLA G, COMBERLATO M, STEELE A, et al. Drug treatment of functional dyspepsia. A meta-analysis of randomized controlled clinical trials [J]. *J Clin Gastroenterol*, 1989, 11 (2): 169-177.
- [7] ALLESCHER H D, BÖCKENHOFF A, KNAPP G, et al. Treatment of non-ulcer dyspepsia: a meta-analysis of placebo-controlled prospective studies [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2001, 36 (9): 934-941.
- [8] 王妍 陈世耀 吴利俊. 多潘立酮临床应用的系统评价[J]. *胃肠病学*, 2011, 16 (4): 226-230.
- [9] FINNEY J S, KINNERSLEY N, HUGHES M, et al. Meta-analysis of antisecretory and gastrokinetic compounds in functional dyspepsia [J]. *J Clin Gastroenterol*, 1998, 26 (4): 312-320.
- [10] VELDHUYZEN VAN ZANTEN S J, JONES M J, VERLINDEN M, et al. Efficacy of cisapride and domperidone in functional (nonulcer) dyspepsia: a meta-analysis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96 (3): 689-696.
- [11] 王长虹. 多潘立酮治疗功能性消化不良临床疗效观察[J]. *中国社区医师*, 2011, 27 (43): 14.
- [12] DU Y, SU T, SONG X, et al. Efficacy and safety of cinitapride in the treatment of mild to moderate postprandial distress syndrome-predominant functional dyspepsia [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2014, 48 (4): 328-335.
- [13] BOR S, DEMIR M, OZDEMIR O, et al. A meta-analysis on the cardiac safety profile of domperidone compared to metoclopramide [J]. *United European Gastroenterol J*, 2018, 6 (9): 1331-1346.
- [14] BIEWENGA J, KEUNG C, SOLANKI B, et al. Absence of QTc prolongation with domperidone: a randomized, double-blind, placebo- and positive-controlled thorough QT/QTc study in healthy volunteers [J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2015, 4 (1): 41-48.
- [15] ZHANG Y, SHU M, LIANG W, et al. Risk of serious ventricular arrhythmia in users of gastrointestinal medications: a retrospective cohort study in China [J]. *Adv Ther*, 2020, 37 (4): 1564-1578.
- [16] 多潘立酮片说明书. 2020 年版. 西安杨森制药有限公司.
- [17] 董丽宁. 新型促胃肠双动力药物盐酸伊托必利 [C]//山东省药学会. 山东省药学会第一届学术年会论文集(上). 济南, 2005. 济南: 山东省药学会, 山东省科学技术协会, 2005.
- [18] 范红云 段志英 朱秀芳 等. 盐酸伊托必利治疗功能性消化不良的临床疗效观察 [J]. *临床荟萃*, 2013, 28 (5): 565-566.
- [19] 沈爱宗 张圣雨 苏丹 等. 促胃肠动力药酒石酸西尼必利 [J]. *药物不良反应杂志*, 2019, 21 (1): 50-54.
- [20] NAGAHATA Y, AZUMI Y, KAWAKITA N, et al. Inhibitory effect of dopamine on gastric motility in rats [J]. *Scand J Gastroenterol*, 1995, 30 (9): 880-885.
- [21] 周吕 袁勃 王礼建 等. 多潘立酮在增强胃十二指肠协调运动中的作用 [J]. *中华消化杂志*, 2006, 26 (1): 10-14.
- [22] 李莉. 奥美拉唑联合多潘立酮治疗胃食管反流病的临床疗效分析 [J]. *临床医学*, 2010, 30 (11): 49-50.
- [23] HORDIJK M L, VAN ROON F, SILBERBUSCH J. Domperidone decreases duodenogastric reflux in patients with chronic gastritis [J]. *Neth J Med*, 1987, 30 (3-4): 172-180.
- [24] REDDYMASU S C, SOYKAN I, MCCALLUM R W. Domperidone: review of pharmacology and clinical applications in gastroenterology [J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102 (9): 2036-2045.
- [25] SCHEY R, SAADI M, MIDANI D, et al. Domperidone to treat symptoms of gastroparesis: benefits and side effects from a large single-center cohort [J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61 (12): 3545-3551.
- [26] CAMILLERI M, BUENO L, DE PONTI F, et al. Pharmacological and pharmacokinetic aspects of functional gastrointestinal disorders [J]. *Gastroenterology*, 2006, 130 (5): 1421-1434.
- [27] BESTENE J A. Visceral sensitivity and functional dyspepsia: or much more than this? [J]. *Rev Col Gastroenterol*, 2010, 25 (3): 309-313.
- [28] 杨丽丽. 莫沙必利联合多潘立酮对功能性消化不良患者动力学障碍及 AchE、MTL 水平的影响 [J/OL]. *现代医学与健康研究*, 2020, 4 (7): 18-20.
- [29] 奥美拉唑镁肠溶片说明书. 2013 年版. 阿斯利康制药有限公司.

(2020-11-05 收稿)