

## 阿考替胺治疗功能性消化不良有效性与安全性的系统评价和 Meta 分析

吕游<sup>1</sup>, 时庆伟<sup>1</sup>, 陆荣华<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>扬州东方医院消化内科 江苏扬州

<sup>2</sup>南通市海门区人民医院消化内科 江苏南通

**【摘要】目的** 系统评价阿考替胺治疗功能性消化不良的有效性与安全性。**方法** 计算机通过使用检索词“功能性消化不良、阿考替胺、Functional dyspepsia、acotiamide”等,检索 PubMed、Embase、web of science、CBM、CNKI、VIP、Wanfang、Cochrane library 数据库,搜集与阿考替胺治疗功能性消化不良的相关文献。检索时间为各数据库建库至 2024 年 4 月 24 日。由 2 名研究员根据纳入与排除标准进行筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险,采用 RevMan 5.3 软件 Meta 分析。**结果** 共 6 项随机对照试验纳入定性分析,其中 3 项纳入定量 meta 分析,共 1360 例患者,其中试验组(阿考替胺)681 例(总有效例数 356 例),对照组(安慰剂)679 例(总有效例数 255 例)。在缓解 FD 总体症状方面,显示阿考替胺治疗组和安慰剂对照组的差异有统计学意义(RR=1.40, 95% CI 1.24~1.57, P<0.05)。在不良反应方面,试验组与对照组的不良反应发生率无明显差别。**结论** 阿考替胺能有效改善功能性消化不良的总体症状,其疗效优于安慰剂,不良反应较少。然而需要更多高质量的随机对照试验来检验。

**【关键词】** 功能性消化不良;阿考替胺;系统评价

**【收稿日期】** 2025 年 1 月 6 日

**【出刊日期】** 2025 年 2 月 7 日

**【DOI】** 10.12208/j.ijcr.20250071

### The efficacy and safety of acotiamide in the treatment of functional dyspepsia: Systematic review and meta analysis

You Lv<sup>1</sup>, Qingwei Shi<sup>1</sup>, Ronghua Lu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Gastroenterology, Yangzhou Oriental Hospital, Yangzhou, Jiangsu

<sup>2</sup>Department of Gastroenterology, Haimen District People's Hospital, Nantong, Jiangsu

**【Abstract】Objective** To systematically evaluate the efficacy and safety of acotiamide in the treatment of functional dyspepsia. **Methods** The computer conducted searches in the PubMed, Embase, web of science, CBM, CNKI, VIP, Wanfang, Cochrane library database by using the key words "functional dyspepsia, acotiamide", etc., to collect the relevant literature on the treatment of functional dyspepsia with acotiamide. The retrieval time is from the establishment of each database to March 24, 2024. According to the inclusion and exclusion criteria, two researchers screened the literature, extracted data and evaluated the risk of bias of the included studies. Revman 5.3 software was used for meta analysis. **Results** A total of 6 RCTs were included in the qualitative analysis, 3 of which were included in the quantitative meta-analysis, with a total of 1360 patients, including 681 cases in the experimental group (acotiamide) (356 total effective cases) and 679 cases in the control group (placebo) (255 total effective cases). In terms of alleviating the overall symptoms of FD, it showed that there was a statistically significant difference between the acotiamide treatment group and the placebo control group (RR=1.40, 95% CI 1.24~1.57, P<0.05). In terms of adverse reactions, there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the experimental group and the control group. **Conclusion** Acotiamide can effectively improve the overall symptoms of functional dyspepsia, and its curative effect is better than that of placebo, with fewer adverse reactions. However, more high-quality randomized controlled trials are needed to test.

**【Keywords】** Functional dyspepsia; Acotiamide; Systematic review

\*通讯作者: 陆荣华, 副主任医师, 医学博士, 南通市海门区人民医院。

功能性消化不良 (Functional dyspepsia, FD) 是起源于胃十二指肠以症状为特征性疾病, 是一种常见的功能性胃肠道疾病<sup>[1]</sup>。在一般人群中, 消化不良的患病率约为 20%<sup>[2]</sup>。根据 Rome IV 诊断标准, 分为三类: 餐后不适综合征 (postprandial distress syndrome, PDS)、上腹痛综合征 (epigastric pain syndrome, EPS) 以及 EPS 和 PDS 的重叠征。根据一项基于人群的大型研究, PDS 为 61%, EPS 为 18%, PDS 和 EPS 重叠占比 21%<sup>[3]</sup>。FD 的病因及发病机制主要认为如下: 幽门螺杆菌感染、胃和十二指肠运动障碍、内脏高敏感性, 脑肠轴紊乱, 胃电节律失常, 十二指肠低度炎症反应等<sup>[4,5]</sup>。PDS 主要表现为存在早饱和餐后饱胀不适感, 过去 3 个月以上症状≥3 天/周, 并且总病程超过 6 个月。EPS 主要为上腹部疼痛或灼烧, 在过去 3 个月内持续≥1 天/周, 并且总病程超过 6 个月。评估主要通过胃镜和 CT 进行, 排除器质性病变。治疗方式包括均衡规律饮食、抑酸剂使用、促进胃肠动力、三环抗抑郁药应用、调节肠道菌群、心理安慰治疗、我国传统中医药以及电针疗法等。FD 容易复发且不易完全缓解。研究表明 15-20% 的患者有持续的症状, 甚至在长期的随访期间持续存在, 只有 50% 的人症状完全缓解。阿考替胺是一种治疗 FD 的新型药物, 是一种胃动力调节剂, 作用机制与先前的药物有所不同, 其主要通过抑制乙酰胆碱酯酶 (AChE) 的活性。阿考替胺对 5-羟色胺受体, 即 5-HT<sub>2</sub>、5-HT<sub>3</sub> 和 5-HT<sub>4</sub> 具有低亲和力。阿考替胺于 2013 年率先在日本获得上市推广<sup>[6]</sup>。在既往的临床荟萃研究中, 阿考替胺对 FD 具有较好的疗效, 在与安慰剂比较方面存在一些不完全一致的意见<sup>[7]</sup>。目前该药暂未在我国开展临床试验, 本研究主要目的是通过整合国内外可获得的相关文献, 评估对阿考替胺在功能性消化不良中的作用, 为其在我国临床应用提供参考。

## 1 资料和方法

### 1.1 文献检索

计算机检索中国知网 (CNKI)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、万方数据库、维普期刊资源整合服务平台 (VIP)、PubMed、CochraneLibrary、web of science 和 EMBASE 数据库, 关于阿考替胺治疗 FD 的 RCT, 检索时间为建库起至 2024 年 3 月 24 日。应用主题词和自由词相结合的检索方式, 中文检索词包括: 功能性消化不良、消化不良、功能性胃肠病、上腹痛综合征、餐后不适综合征、非溃疡性消化不良、阿考替胺; 英文检索词包括: Functional dyspepsia、dyspepsia、functional gastrointestinal disorder、Epigastric pain

syndrome、Postprandial distress syndrome、non-ulcer dyspepsia、dyspepsias、indigestions、Acotiamide、acofide、Z-338、acotiamide hydrochloride、YM 443、YM443 cpd、YM-443 等。以 PubMed 为例, 其检索策略为: ("Dyspepsia"[Mesh]) OR (((((((Functional dyspepsia [Title/Abstract]) OR (functional gastrointestinal disorder [Title/Abstract])) OR (Epigastric pain syndrome[Title/Abstract])) OR (Postprandial distress syndrome[Title/Abstract])) OR (non-ulcer dyspepsia[Title/Abstract])) OR (dyspepsias[Title/Abstract])) OR (indigestions[Title/Abstract])) AND (("Z 338" [Supplementary Concept]) OR ((((((acofide) OR (Z-338)) OR (acotiamide hydrochloride)) OR (YM 443)) OR (YM443 cpd)) OR (YM-443)) OR (acotiamide)))。

### 1.2 纳入和排除标准

纳入标准: (1) 阿考替胺治疗 FD 的随机对照试验; (2) 研究对象依据罗马 II/III/IV 诊断标准确诊为 FD; (3) 干预措施包括阿考替胺治疗组与安慰剂对照组; (4) 治疗组与对照组间均衡性好, 具有可比性; (5) 结局指标: ①总体治疗效果; ②胃调节及胃排空; ③生活治疗评分; ④不良反应发生情况。⑤⑥⑦⑧⑨⑩。排除标准: (1) 综述、系统评价、动物试验、非 RCT 研究, 语言非中非英; (2) 研究设计不严谨, 干预措施或对照措施不一致文献; (3) 重复发表、信息不全或无法获得全文文献; (4) 结局指标不相符文献。

### 1.3 文献筛选

由 2 名有经验的研究者独立完成, 通过应用 Endnote X9 进行文献管理和筛选, 根据纳入与排除标准, 首先阅读题目和摘要排除重复文献和无关文献, 其次对可能符合标准的文献阅读全文复筛, 以决定文献是否被纳入。筛选过程中如遇到分歧, 则通过讨论或咨询通信作者解决。

### 1.4 质量评价

采用 Cochrane RoB2 风险偏倚评价工具, 评价内容包括: 随机化过程中的偏倚、偏离既定干预措施的偏倚、结局数据缺失的偏倚、结局测量的偏倚和选择性报告结果的偏倚<sup>[8]</sup>。

### 1.5 数据提取

由 2 名研究员独立提取并交叉核对所纳入研究的相关数据, 如遇分歧, 讨论解决或根据第 3 名研究员共同决断。数据提取主要内容为: (1) 纳入研究的相关基本信息, 即发表年份、作者姓名等; (2) 研究对象的基本特征, 即各组诊断标准、具体样本量、性别、

年龄、干预措施等；(3) 所需结局指标的具体数据。

### 1.6 统计分析

采用 RevMan5.3 软件进行 meta 分析。二分类变量采用相对危险度 (relative risk, RR) 及 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 描述。连续型变量采用加权均数差及其 95% CI 描述。

异质性检验采用  $\chi^2$  检验结合  $I^2$ , 若  $I^2 < 50\%$ , 表明异质性为中或低, 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 若  $I^2 \geq 50\%$ , 表明具有明显异质性, 在排除明显临床异质性影响后, 采用随机效应模型进行 Meta 分析。当存在明显异质性时, 应分析异质性来源。按  $\alpha = 0.05$  的检验水准, 认为  $P < 0.05$  具有统计学意义。运用敏感性分析 (逐一剔除法) 检测结果的稳定性, 最后制作漏斗图以评估发表偏倚风险。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

通过检索 8 个数据库, 共获得相关文献 526 篇, 剔除重复文献后剩余 292 篇, 排除综述、系统评价、非 RCT、评论和动物实验、非英非中文 (1 篇英文摘要,

正文为俄文) 等文献后剩余 32 篇, 通过阅读 32 篇文献后, 剔除不符合纳入标准的文献 25 篇, 纳入定性合成的文献 6 篇, 排除会议摘要, 不能获取全文, 试验结果不符合及数据不能转换, 最终完全符合要求纳入 meta 分析文献 3 篇, 包含 4 项随机对照试验。文献检索与筛选流程详见图 1。

### 2.2 纳入研究基本特征

最终纳入 6 个 RCT 进行定性分析, 共 2208 例患者。所有研究均报告基线具有可比性。所有研究对象均为成人, 治疗疗程 2 周~12 周。基本特征见表 1。

### 2.3 纳入研究质量评价

采用 Cochrane ROB2 风险评价工具进行质量评价 (图 2、图 3), 所有研究均提及“随机双盲安慰剂对照”字样, 其中研究<sup>[10,12-14]</sup>提及分配隐藏, 偏倚风险低。在“结局数据完整性”方面, 研究结局数据均较完整。所有研究均未选择性报告结果。其中 1 篇文献刊文更正通讯作者接受制药公司商业研究资助<sup>[15]</sup>, 故偏倚风险调整为有一定风险。

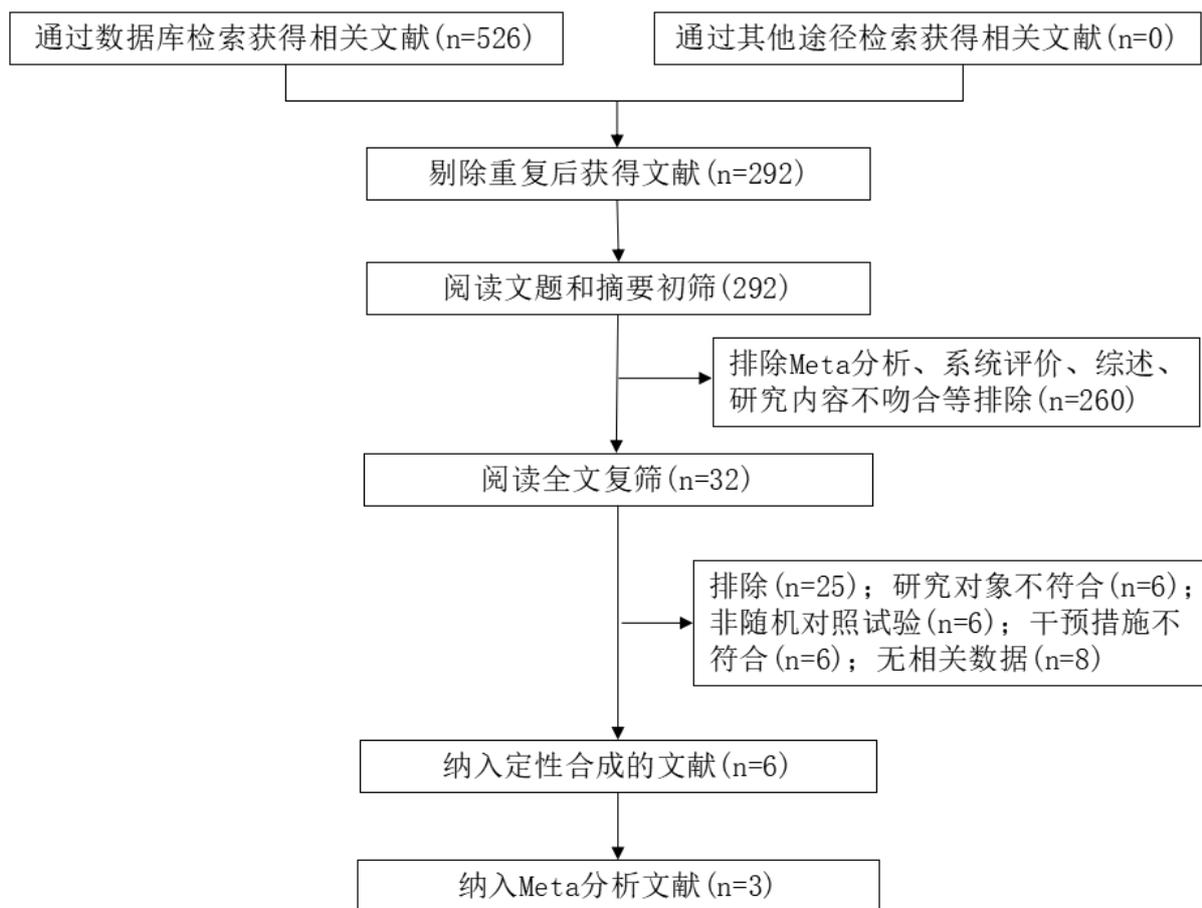


图 1 文献筛选流程

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 总体治疗效果评价

4 项随机对照研究共纳入 1360 例患者, 其中阿考替胺治疗组 (100mg 每天 3 次) 681 例, 安慰剂对照组 679 例, 试验组总有效例数 356 例, 对照组总有效例数 255 例。

异质性检验结果说明各研究之间无明显异质性

( $\chi^2=3.25, P=0.35, I^2=8\%$ ), 采用固定效应模型进行分析。阿考替胺治疗 FD 总体治疗效果与对照组比较的森林图及漏斗图 (见图 4、图 5 所示)。阿考替胺干预组与安慰剂对照组之间的差异有统计学意义 ( $RR=1.40, 95\% CI 1.24 \sim 1.57, P<0.05$ ), 表明试验组疗效优于对照组, 可认为阿考替胺较安慰剂能更有效的改善 FD 患者的总体症状。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	研究类型	诊断标准	研究对象			干预措施		疗程	观察指标
			样本量	年龄/岁	性别 男 / 女	T	C		
Tack, J 2009 <sup>[9]</sup>	RCT	罗马 II	T1: 21 T2: 16 T3: 19 C: 15	T1: 41.6 T2: 42.1 T3: 36.3 C: 49.1	T1: 9/12 T2: 6/10 T3: 12/7 C: 9/6	T1: 50mg T2: 100mg T3: 300mg	安慰剂	3 周	①②③④
Matsueda, K 2012 <sup>[10]</sup>	RCT	罗马 III	T: 450 C: 442	T: 37.6±10.7 C: 37.1±9.9	T: 176/274 C: 187/255	100mg	安慰剂	4 周	①③④
Kusunoki, H 2012 <sup>[11]</sup>	RCT	罗马 III	T: 19 C: 18	T: 40.3±13.2 C: 40.6±13.0	T: 6/16 C: 7/11	100mg	安慰剂	14-18 天	①②④
Talley 2008 <sup>[12]</sup>	RCT	罗马 II	416	不详	不详	T1: 300mg T2: 600mg T3: 900mg	安慰剂	12 周	①③④
Nakamura, K 2016 <sup>[13]</sup>	RCT	罗马 IV	T: 22 C: 24	T: 50.6±16.5 C: 59.0±16.5	T: 6/16 C: 7/11	100mg	安慰剂	2 周	①②③
Matsueda, K 2011 (1) <sup>[14]</sup>	RCT	罗马 III	T1: 104 T2: 106 C: 107	T1: 37.5±11.5 T2: 38.6±12.8 C: 37.3±10.2	T1: 50/54 T2: 39/67 C: 50/57	T1: 100mg T2: 300mg	安慰剂	4 周	①④
Matsueda, K 2011 (2) <sup>[14]</sup>	RCT	罗马 III	T1: 115 T2: 108 T3: 116 C: 112	T1: 38.9±12.4 T2: 39.1±12.4 T3: 40.6±14.2 □C: 38.0±13.1	T1: 41/74 T2: 38/70 T3: 42/74 C: 37/75	T1: 50mg T2: 100mg T3: 300mg	安慰剂	4 周	①④

注: T: 阿考替胺治疗组; C: 安慰剂对照组; ①总体治疗效果; ②胃调节及胃排空率; ③生活质量评分; ④不良反应发生情况。

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
TACK, J 2009	+	+	+	+	+	+	D1 Randomisation process
Matsueda, K 2012	+	+	+	+	+	+	D2 Deviations from the intended interventions
Kusunoki, H 2012	+	+	+	+	+	+	D3 Missing outcome data
Talley 2008	+	+	+	+	+	+	D4 Measurement of the outcome
Nakamura, K 2016	+	+	+	+	!	!	D5 Selection of the reported result
Matsueda, K 2011	+	+	+	+	+	+	
	+	Low risk	!	Some concerns	-	High risk	

图 2 方法学质量评估示意图

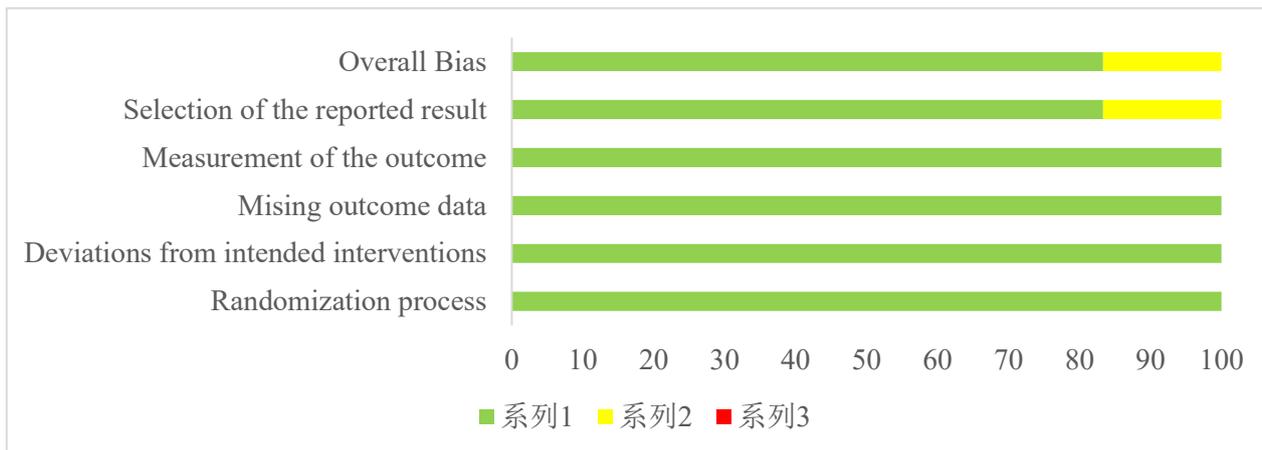


图 3 纳入研究产生偏倚风险的项目所占比例

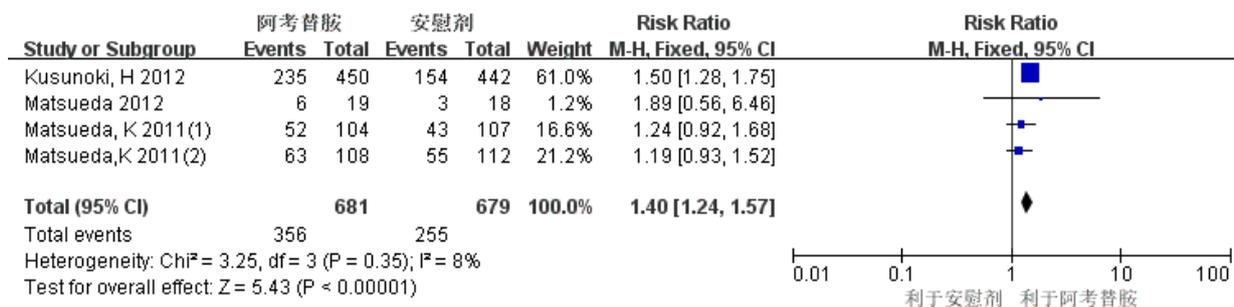


图 4 阿考替胺组与对照组总体治疗效果比较森林图

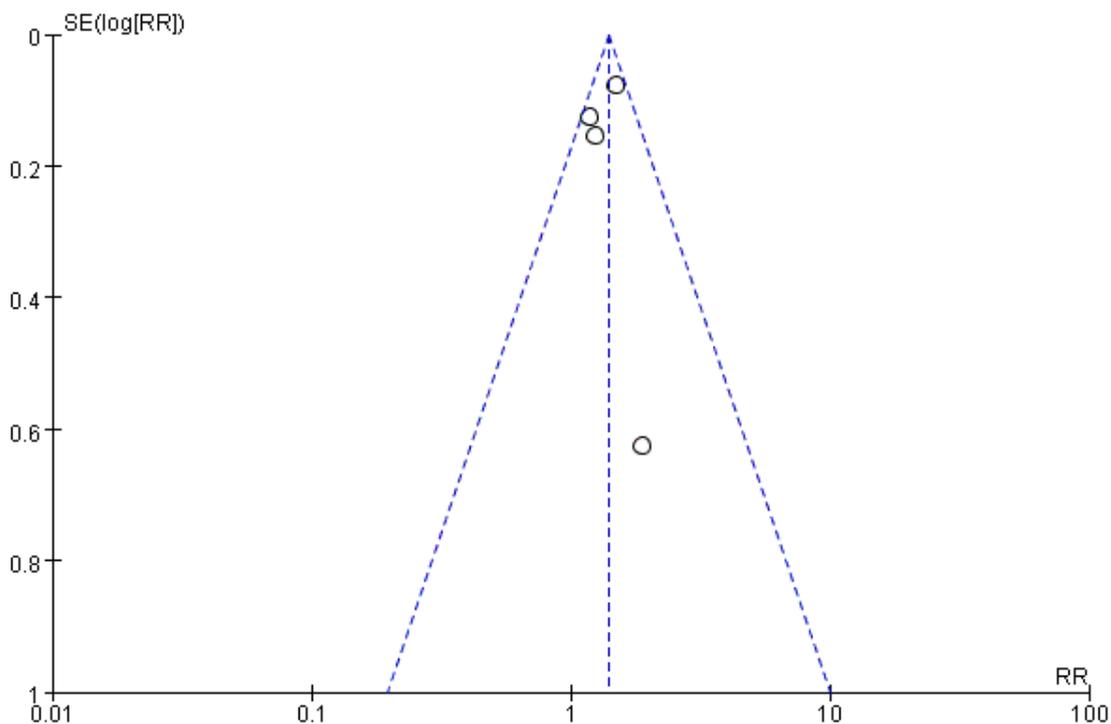


图 5 阿考替胺组与对照组总体治疗效果比较漏斗图

2.4.2 不良反应情况

纳入的各项研究中文献所报道的不良反应主要有甘油三酯升高、谷丙转氨酶升高 (ALT)、谷酰转肽酶升高 (GTT)、血清胆红素升高、血清泌乳素升高等。血清胆红素升高 (RR 0.98, 95%CI 0.53 ~ 1.82,  $I^2 = 0\%$ ,  $P = 0.96$ ), ALT 升高 (RR 1.26, 95%CI 0.70 ~ 2.28,  $I^2 = 0\%$ ,  $P = 0.44$ ), 血清泌乳素升高 (RR 1.02, 95%CI 0.65 ~ 1.59,  $I^2 = 44\%$ ,  $P = 0.94$ ), GGT 升高 (RR 1.07,

95%CI 0.68 ~ 1.67,  $I^2 = 0\%$ ,  $P = 0.78$ ), 甘油三酯升高 (RR 0.90, 95%CI 0.70 ~ 1.17,  $I^2 = 0\%$ ,  $P = 0.44$ ), 腹泻 (RR 1.27, 95%CI 0.73 ~ 2.20,  $I^2 = 0\%$ ,  $P = 0.40$ )。从图 6 中可看出, 表明阿考替胺引起的不良反应与安慰剂无差异, 提示应用阿考替胺产生的不良反应较小。同时绘制漏斗图观察本项研究是否存在发表偏倚, 见图 7。根据漏斗图结果显示, 所有研究点均分布在中线两侧, 表明结局指标的发表偏倚风险均较低。

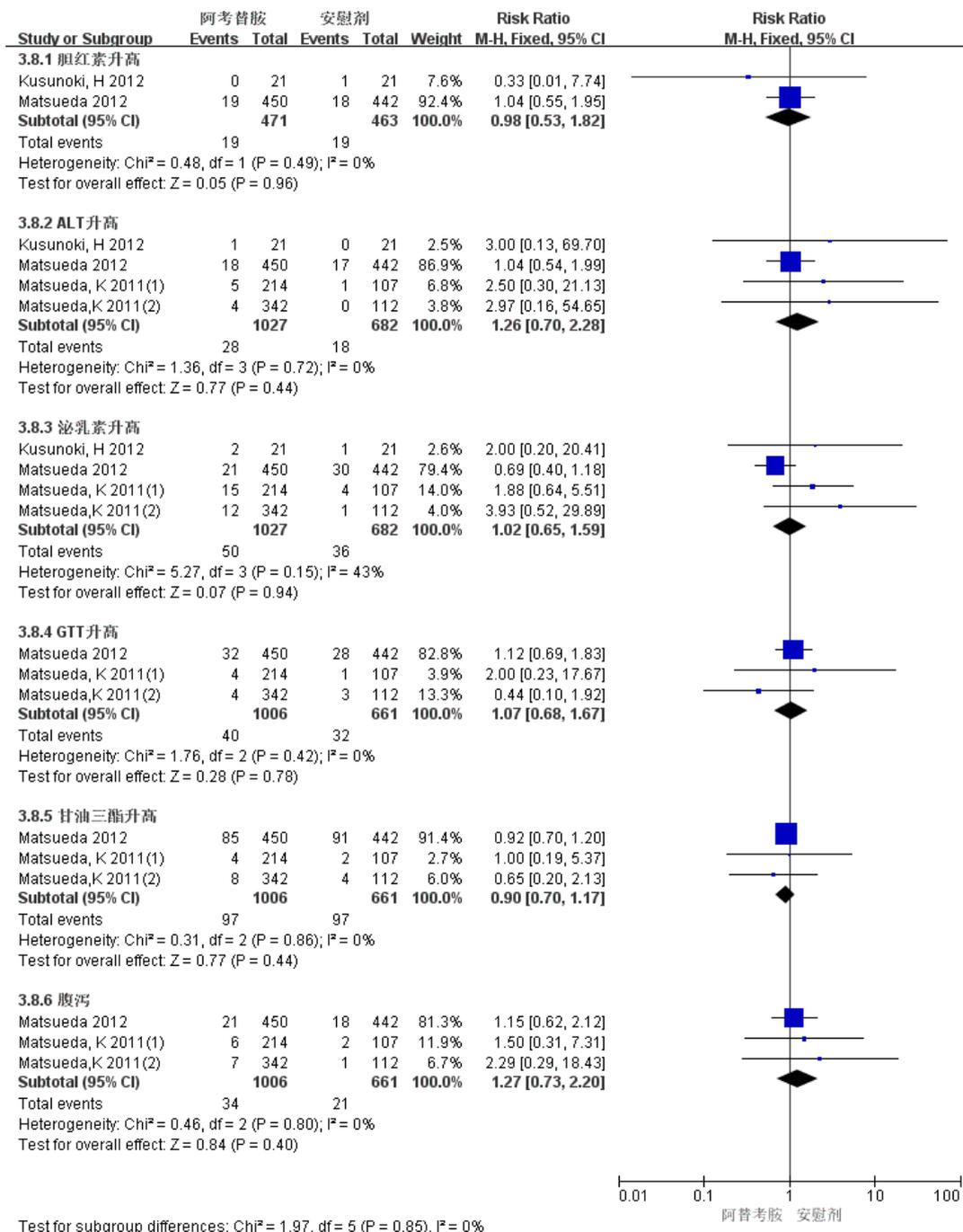


图 6 阿考替胺与对照组不良反应发生率对比森林图

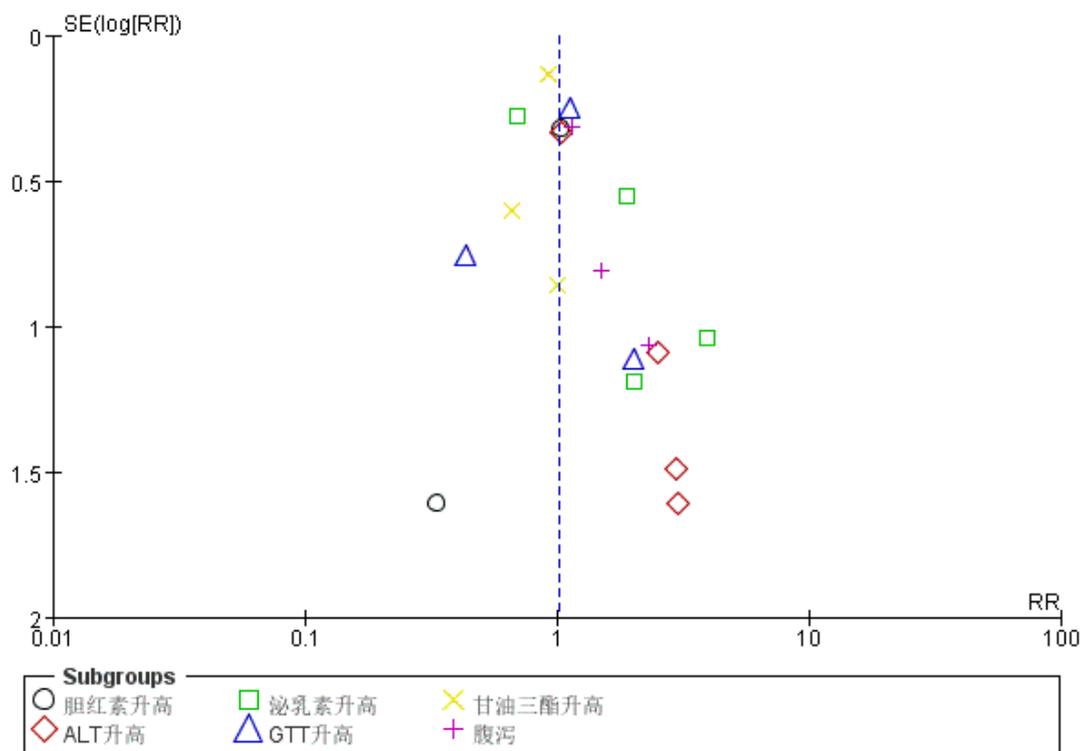


图7 阿考替胺与对照组不良反应发生率对比漏斗图

### 3 讨论

功能性消化不良是临床常见的功能性胃肠道疾病, 由于其发病机制未完全明确, 治疗均基于综合及个体化, 目的是减轻症状减少复发。阿考替胺作为一种选择性乙酰胆碱酯酶 (AChE) 抑制剂, 通过阻断毒蕈碱 M1 和 M2 受体, 增加乙酰胆碱的释放, 从而改善胃肠动力。这一机制可能解释了阿考替胺在改善 FD 症状中观察到的疗效, 尤其是在促进胃排空和减轻餐后饱胀方面<sup>[6]</sup>。所纳入研究中 3 项结局指标提及胃调节及胃排空率, 4 项结局指标提及生活质量评分均较安慰剂有统计学意义, 故阿考替胺可促进 FD 患者胃适应性调节、改善胃容纳障碍、增加胃底扩张度、促进胃排空<sup>[11]</sup>。本研究主要分析了阿考替胺与安慰剂的有效性和安全性的比较。发现与安慰剂相比, 应用阿考替胺后功能性消化不良总体症状有所改善。结果与 Xiao 等<sup>[7]</sup>先前的研究分析相似。

在上腹饱胀、餐后饱胀不适和早饱等主要症状的改善方面, 阿考替胺组高于安慰剂组。Kusunoki 等<sup>[11]</sup>采用 Likert 七度量表显示, 阿考替胺的症状改善率为 31.6%, 而安慰剂的症状改善率为 16.7%。Tack 等人 and Matsueda 等人采用每周评分法, 结果显示与安慰剂相比, 阿考替胺在饱腹感和早饱感方面均有显著改善<sup>[9]</sup>。

Nakamura 等采用胃肠症状评定量表 (Gastrointestinal Symptom Rating Scale, GSRS) 问卷, 阿考替胺组 GSRS 消化不良评分和 GSRS 总评分均显著提高<sup>[13]</sup>。在另一项的研究中阿考替胺对健康受试者的胃底运动、胃排空或症状感知没有影响<sup>[18]</sup>。

本研究分析中均使用了 100mg 阿考替胺来比较与安慰剂的效果, 结果差异有统计学意义。Tack 等<sup>[9]</sup>和 Matsueda 等<sup>[14]</sup>在常规 100mg 的基础上分别使用了 50mg 和 300mg 的阿考替胺。Talley 等<sup>[12]</sup>在使用 300mg、600mg、900mg 的阿考替胺比较, 提示 300mg 效果较好。在这几项研究中, 与安慰剂相比, 综合分析后 100mg 显示出更好的效果, 因此 100mg 阿考替胺表明是治疗 FD 的合适剂量。Shrestha 等<sup>[7]</sup>得出阿考替胺与安慰剂的比较结果与本研究不完全一致的结果, 考虑其纳入分析没有区分阿考替胺剂量, 导致各组之间异质性明显, 采用随机效应模型分析所致。

本项综合分析中, 阿考替胺组和安慰剂组的不良事件发生率没有显著差异。大多数不良事件是轻微的和胃肠道不适, 如甘油三酯升高, ALT 升高, 胆红素升高, 和血清催乳素升高, 另外便秘、鼻咽炎、腹泻症状也较容易出现。另外纳入的 1 篇文献亦提及其他的一些不良反应<sup>[11]</sup>, 如白细胞计数升高、血钾升高、乳酸

脱氢酶升高、尿糖升高、尿蛋白阳性、头晕、头痛、便秘等,但在本项其他纳入研究中不常见。其中纳入的另一项研究中出现胆绞痛及心绞痛症状,最后发现与阿考替胺不相关<sup>[9]</sup>。纳入研究中均没有发现引起 QT 延长的心电图异常<sup>[19]</sup>。

较新的促动力学药物如伊托必利、莫沙必利等已在随机对照试验中用于功能性消化不良,并有一定症状改善。比如 Sinha 等<sup>[20]</sup>将阿考替胺与莫沙比利进行随机对照治疗 FD,结果表明阿考替胺和莫沙比利都可以有效改善 FD 症状,但两者之间无显著差异性。另外将制酸剂比如泮托拉唑、艾司奥美拉唑等与阿考替胺的随机对照研究已经完成或者在进行中<sup>[21]</sup>。Shinozaki 等<sup>[22]</sup>在比较伏诺拉生治疗无烧心功能性消化不良与阿考替胺一样有效。Tack 等<sup>[23]</sup>一项回顾性研究,长达 1 年的阿考替胺使用过程中,没有产生明显的不良反应。

本研究的存局限性:(1)地域局限性:由于纳入的都是国外研究,其样本多来源于特定的国外区域,这些地区在文化背景、医疗卫生体系、生活习惯等方面与其他地区存在显著差异,使得研究结果的普适性受限,难以直接推广至全球;(2)人群特征局限性:国外研究中的研究对象往往有着符合其本国人口特征的属性,可能无法代表全球多样化的人群特征,对于有着不同基因背景、社会环境下的其他人群的适用性有待考量;

(3)医疗实践局限性:不同国家的医疗资源配置、诊疗规范、用药习惯等各不相同,国外研究得出的结论可能是基于其本国特定医疗实践情况,限制了研究结论在更广泛医疗场景下的应用范围。将来需要临床试验进一步验证本研究结论。由于阿考替胺国内暂缺少临床试验结果,通过本研究的荟萃分析及阿考替胺的最新应用进展,仍可为以后在临床上治疗功能性消化不良提供一定的参考依据。

### 参考文献

- [1] Tack, J., et al., Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*, 2006. 130(5): p. 1466-79.
- [2] Ford, A.C., et al., Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut*, 2015. 64(7): p. 1049-57.
- [3] Aziz, I., 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): p. 252-262.
- [4] Oshima, T., Functional Dyspepsia: Current Understanding and Future Perspective. *DIGESTION*, 2024. 105(1): p. 26-33.
- [5] Kindt, S. and J. Tack, Impaired gastric accommodation and its role in dyspepsia. *Gut*, 2006. 55(12): p. 1685-91.
- [6] Nowlan, M.L. and L.J. Scott, Acotiamide: first global approval. *Drugs*, 2013. 73(12): p. 1377-83.
- [7] Shrestha, D.B., et al., Acotiamide and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*, 2021. 13(12): p. e20532.
- [8] Sterne, J.A.C., et al., RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*, 2019. 366: p. 14898.
- [9] Tack, J., et al., A dose-ranging, placebo-controlled, pilot trial of Acotiamide in patients with functional dyspepsia. *Neurogastroenterology and motility*, 2009. 21(3): p. 272 - 280.
- [10] Matsueda, K., et al., A placebo-controlled trial of acotiamide for meal-related symptoms of functional dyspepsia. *Gut*, 2012. 61(6): p. 821-828.
- [11] Kusunoki, H., et al., Therapeutic efficacy of acotiamide in patients with functional dyspepsia based on enhanced postprandial gastric accommodation and emptying: Randomized controlled study evaluation by real-time ultrasonography. *Neurogastroenterology and Motility*, 2012. 24(6): p. 540-e251.
- [12] Talley, N.J., et al., A novel acetylcholine esterase inhibitor acotiamide hydrochloride (YM443) in functional dyspepsia: Efficacy in a randomized, double-blind, placebo-controlled dose ranging trial. *GASTROENTEROLOGY*, 2008. 134(4): p. A157-A158.
- [13] Nakamura, K., et al., A double-blind placebo controlled study of acotiamide hydrochloride for efficacy on gastrointestinal motility of patients with functional dyspepsia. *Journal of Gastroenterology*, 2017. 52(5): p. 602-610.
- [14] Matsueda, K., et al., Clinical trial: dose-dependent therapeutic efficacy of acotiamide hydrochloride (Z-338) in patients with functional dyspepsia - 100 mg t.i.d. is an optimal dosage. *Neurogastroenterology and motility*, 2010. 22(6): p. 618 - e173.

- [15] Nakamura, K., et al., A double-blind placebo controlled study of acotiamide hydrochloride for efficacy on gastrointestinal motility of patients with functional dyspepsia (vol 52, pg 602, 2017). *JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY*, 2021. 56(2): p. 191-191.
- [16] Ogishima, M., et al., Z-338 facilitates acetylcholine release from enteric neurons due to blockade of muscarinic autoreceptors in guinea pig stomach. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000. 294(1): p. 33-7.
- [17] Xiao, G., et al., Efficacy and safety of acotiamide for the treatment of functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *ScientificWorldJournal*, 2014. 2014: p. 541950.
- [18] Masuy, I., et al., Acotiamide affects antral motility, but has no effect on fundic motility, gastric emptying or symptom perception in healthy participants. *Neurogastroenterology and Motility*, 2019. 31(4).
- [19] Matsunaga, Y., et al., Acotiamide hydrochloride (Z-338), a new selective acetylcholinesterase inhibitor, enhances gastric motility without prolonging QT interval in dogs: Comparison with cisapride, itopride, and mosapride. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2011. 336(3): p. 791-800.
- [20] Sinha, S., et al., Efficacy and Safety of Acotiamide Versus Mosapride in Patients With Functional Dyspepsia Associated With Meal-Induced Postprandial Distress Syndrome: A Phase III Randomized Clinical Trial. *CUREUS JOURNAL OF MEDICAL SCIENCE*, 2021. 13(9).
- [21] Ctri, A Study to Evaluate Efficacy and Safety of fixed dose of Acotiamide plus Pantoprazole Capsule Compared to Pantoprazole tablet in patients with Acid reflux and Functional Dyspepsia. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2023/04/051516>, 2023.
- [22] Shinozaki, S., et al., Vonoprazan Therapy is as Effective for Functional Dyspepsia without Heartburn as Acotiamide Therapy. *J Gastrointestin Liver Dis*, 2023. 32(1): p. 23-29.
- [23] Tack, J., et al., Long-term safety and efficacy of acotiamide in functional dyspepsia (postprandial distress syndrome)—results from the European phase 3 open-label safety trial. *Neurogastroenterology and Motility*, 2018. 30(6).

版权声明: ©2025 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**OPEN ACCESS**