

儿童功能性消化不良药物治疗现状

赵雪*, 马科, 高春燕#

延安大学附属医院儿科, 陕西 延安

收稿日期: 2023年2月21日; 录用日期: 2023年3月16日; 发布日期: 2023年3月23日

摘要

功能性消化不良(Functional Dyspepsia, FD)在儿童中很常见,严重影响患儿的营养状况和生长发育,其发病机制复杂。目前,儿童FD的治疗效果仍不理想且药物治疗是FD主要的治疗手段,常用的药物主要包括抑酸剂、促动力剂以及一些中药制剂等。但目前尚无一种药物可以使FD患儿的症状得到完全缓解,所以对于儿童FD的治疗主要遵循综合治疗及个体化的原则。在以后的临床及科研工作中仍需继续研究与观察,寻找更为理想的药物治疗方案,以改善患儿的预后。

关键词

功能性消化不良, 抑酸药, 促动力药, 益生菌

Status of Drug Therapy for Functional Dyspepsia in Children

Xue Zhao*, Ke Ma, Chunyan Gao#

Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Feb. 21st, 2023; accepted: Mar. 16th, 2023; published: Mar. 23rd, 2023

Abstract

Functional Dyspepsia (FD) is very common in children, which seriously affects the nutritional status and growth of children. Its pathogenesis is complex. At present, the therapeutic effect of FD in children is still not ideal, and drug therapy is the main therapeutic means for FD. The commonly used drugs mainly include acid suppressors, motility promoters and some Chinese medicine preparations. However, there is no drug that can completely relieve the symptoms of children with FD, so the treatment of children with FD mainly follows the principle of comprehensive treatment and

*第一作者。

#通讯作者。

individuation. In the future clinical and scientific research work, it is still necessary to continue the research and observation, to find a more ideal drug treatment plan, in order to improve the prognosis of children.

Keywords

Functional Dyspepsia, Acid Suppressant, Motility Promoter, Probiotics

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

1. 引言

功能性消化不良(Functional Dyspepsia, FD)是一组以反复发作的餐后饱胀、早饱、厌食或上腹痛、上腹烧灼感为主要表现的消化道症候群,可伴有反酸、恶心、呕吐、嗝气等不适,并排除可解释该症状的器质性、全身性、代谢性疾病,症状一般持续至少 2 个月[1]。根据最新的罗马 IV 标准,在美国儿童和青少年中 FD 的患病率为 7.6%,其中餐后不适综合征是最常见的亚型[2]。且按照最新的罗马 IV 标准,哥伦比亚的一项纳入 3567 例 8~18 岁学校儿童的流行病学调查发现,儿童 FD 的患病率由 1.0% 上升为 3.0% [3]。

FD 的发病机制尚未完全明确,目前认为其发病由多因素导致,有研究发现 FD 与精神心理因素密切相关,一项随访 12 年的研究发现,在基线水平有焦虑或抑郁状态但不伴有消化不良的人群,在随访过程中会出现消化不良症状;在基线水平不存在焦虑或抑郁状态但有消化不良症状的人群,随访过程出现焦虑或抑郁评分升高[4],表明 FD 与心理因素密切相关。由于目前儿童 FD 患病率较高,发病机制复杂,且通常病程迁延、治疗棘手,部分医生对该病认识不足,有时会误诊误治等,FD 不仅严重影响患儿的身心健康及生活质量,亦耗费了大量的医疗资源。作为一个严重的公共卫生问题,迫切需要找到有效的治疗方案并提高公众的认识。作者查阅近年文献撰写本文,旨在进一步探讨更有效的治疗小儿功能性消化不良的药物治疗方法。

2. 儿童 FD 诊断标准和分型

最新的罗马 IV 诊断标准为:诊断前至少 2 个月内符合以下 1 项或多项条件,且每个月至少 4 天是有症状的:①餐后饱胀;②早饱;③上腹疼痛或烧灼感,与排便无关;④经过适当评估,症状不能用其他疾病来完全解释,FD 分为餐后不适综合征(Postprandial Distress Syndrome, PDS)和上腹部疼痛综合征(Epigastric Pain Syndrome, EPS)。[5]

详细的病史和全面的体格检查有助于筛查器质性疾病。需要警惕胃肠道疾病的“报警症状”,包括持续的右上或右下腹痛、吞咽困难、持续呕吐、消化道出血、炎症性肠病家族史,不明原因发热、夜间腹泻(不支持肠易激综合征)、肛周疾病、关节炎症、无自主体重减轻、生长发育迟缓及青春期延迟病史等[6]。

对拟诊为 FD 的患儿,可在病史与体格检查基础上有针对性选择辅助检查。目前推荐的基础检查主要有血常规、C 反应蛋白、粪常规 + 隐血、腹部超声等;其他可选择的检查包括上消化道内镜、幽门螺杆菌(Helicobacter Pylori, HP)检测、肝功能、肾功能、空腹血糖、甲状腺功能、红细胞沉降率、尿常规、

心电图、胸部 X 线片、泌尿系统超声检查等。以上可选择的辅助检查项目主要是针对有报警症状(如有不明原因发热、吞咽困难等症状)的患儿,通过上述检查基本可排除其他可能的器质性疾病,但上述辅助检查并非是针对 FD 的必须检查,对于一些存在精神及心理异常的患儿,如有必要也可请心理科完善心理评估[1]。

3. 儿童 FD 的药物治疗

目前对于儿童 FD 的治疗主要遵循综合治疗及个体化的原则,可以分为药物治疗和非药物治疗。FD 最常用的一线药物是抗酸治疗和促消化药物治疗等。

3.1. 抑酸及抗酸药

胃酸对于 FD 患儿而言较为重要,其可影响患儿胃内局部环境,过量分泌可能造成上腹不适或疼痛[7]。与健康儿童相比,FD 患儿对酸的清除能力较差,胃酸分泌量高可能造成十二指肠酸暴露时间延长和 PH 值降低,增加近端胃松弛风险[8]。另外,一项涉及 18 个临床试验、包含 6172 例受试者的 Meta 分析结果显示:与安慰剂相比,质子泵抑制剂(PPI)能有效治疗 FD (RR = 0.88, 95% CI = 0.82~0.94) [9]。

该类药物主要应用于上腹痛综合征型 FD 的治疗。主要包括以下几种:

- 1) 质子泵抑制剂(PPI): 如奥美拉唑[1 mg/(kg·次), 1 次/d, 餐前口服, 最大量 40 mg/d] [10]。
- 2) H₂ 受体拮抗剂: 如法莫替丁[0.5 mg/(kg·次), 2 次/d, 餐前或睡前口服, 最大剂量 40 mg/次] [11]。
- 3) 中和胃酸药物: 如铝碳酸镁(250~500 mg/次, 3 次/d, 餐后 1~2 h 口服)。以上药物对于缓解上腹痛、上腹烧灼感、反酸等症状有较明显的作用,因此是上腹痛综合征患儿的一线治疗药物,但要注意药物使用年龄限制[12]。

3.2. 促动力药

在 FD 患儿中,可出现胃运动及胃底调节异常。因此,增强运动和调节的药物可能是有益的。此类药物一般适用于以腹胀、早饱等为主要症状的患儿。

1) 多巴胺受体拮抗剂: 多巴胺受体拮抗剂可直接对 FD 患儿胃肠壁发挥作用,选择性阻断多巴胺受体,增加胃动力及食管张力,进而促进胃排空进程。多潘立酮是选择性外周多巴胺 D₂ 受体拮抗剂,是儿童 FD 常用的多巴胺受体拮抗剂,可通过促进并协调胃、胃十二指肠运动,强化食管下括约肌张力,降低胆汁反流发生风险,进而抑制呕吐、恶心等不良反应的发生,安全性较可靠[13]。但近年来研究发现其可导致 QT 间期延长,并与多种药物存在相互作用[14]。从儿童用药的安全考虑,建议在大龄患儿中使用,并注意药物不良反应及其与其他药物的相互作用,用法为 0.3 mg/(kg·次), 3 次/d, 餐前 30 min 口服。

2) 5-HT₄ 受体激动剂: 5-HT₄ 受体激动剂可作用于胆碱能神经节后纤维,诱导乙酰胆碱释放,而乙酰胆碱有利于促进上消化道平滑肌运动,进而促胃动力、改善消化不良症状[15]。常用的是枸橼酸莫沙必利,用法为 0.2 mg/(kg·次)(最大剂量 5 mg/次), 3 次/d, 餐前 30 min 口服,但其在儿童中的安全性尚不确定[16] [17] [18]。西沙必利是一种 5-HT₄ 激动剂,是强大的促动力剂,对胃轻瘫有效,但其有可致因 QT 间期延长引起的心律失常的风险,需谨慎使用并密切监测[19]。

3) 红霉素: 有研究显示红霉素可有效改善胃十二指肠运动和胃排空[20]。红霉素作为促胃肠动力药物用于治疗功能性消化不良效果确切。空腹使用后可刺激消化间期发生移行运动,提前促进复合波产生,最终促使胃肠道平滑肌收缩规律,加快胃肠道平滑肌收缩。红霉素还可刺激胃动素内源性释放,增加胃动力,促进消化道蠕动[21]。然而,红霉素属于大环内酯类抗生素,在使用时需准确掌握剂量,避免胃肠道反应等不良反应发生。

3.3. 抗组胺药

赛庚啉：作为 5-羟色胺、H1 受体和毒蕈碱受体的拮抗剂，具有松弛胃底和促进食欲的作用，可有效改善儿童 FD 患者的临床症状，剂量为 0.25~0.5 mg/(kg·d)，建议用于一线治疗效果欠佳的患儿[22] [23]。Madani 等人通过对 151 例有功能性胃肠病的患者研究发现，赛庚啉可有效改善 PDS 亚群的症状，虽然约有 19/151 (13%)出现嗜睡，15/151 (10%)出现体重增加的不良反应，但症状较轻微，故对其的安全性，仍需进一步研究[24]。

3.4. 精神心理治疗

FD被认为是一种与心理社会因素有关的疾病，越来越多的研究开始关注脑-肠轴(brain-gut axis)在FD发病中的作用。FD患者与健康对照组相比，FD患者焦虑、抑郁评分更高，负性生活经历及应激事件的发生率更高、程度更重[25]。一项大规模的纵向研究发现，在基线水平有焦虑或抑郁状态但无消化不良的人群，在随访过程中会出现消化不良症状，且焦虑程度被认为是发生FD的独立预测因素；在基线水平不存在焦虑或抑郁状态但有消化不良症状的人群，随访过程出现焦虑或抑郁评分升高[26]。以上研究表明心理社会因素异常与FD相关。故在临床中对于FD患儿，医生应该详细诊治。对于一般药物治疗无效且伴有精神心理障碍的患儿，应及时请心理科或精神科医生会诊，经专科医生评估后，给予必要的行为治疗、心理干预以及精神类药物[27]，如舍曲林、阿米替林等[28] [29]。

3.5. 抗(Helicobacter Pylori, HP)治疗

大量研究证实 HP 感染同功能性消化不良发病关系密切，其可通过影响胃部炎症反应以及胃酸分泌引发相关症状；细胞毒素相关蛋白 A 是 HP 重要的毒力因子，其引发胃黏膜损伤与炎症反应更为严重[30]。也有研究显示，在功能性消化不良患者中更容易检测出 HP，对 HP 阳性的 FD 患者进行根除 HP 治疗有助于 FD 症状的改善。因此，HP 感染被认为可能是引起 FD 消化道症状的因素之一[31]。有研究显示 HP 释放的 CagA 毒力因子可能通过活化 NF-KB 信号通路影响胃肠道功能调控 5-HTR3、5-HTR4 的表达，进而导致 FD 患者消化道相关症状[32]幽门螺杆菌感染导致功能性消化不良的分子机制研究。因此，对于常规治疗无效的 FD 患儿，如检查提示 Hp 感染，不排除 Hp 相关性消化不良[33] [34]，可参考儿童 Hp 感染诊治指南进行根除治疗。[35]

3.6. 中药治疗

小儿 FD 根据其纳差，食而不化，腹胀或腹痛，嗝气酸腐，大便不畅等临床症状，可归属于“小儿积滞”“小儿腹痛”“痞满”“胃脘痛”“呃逆”“嘈杂”“纳呆”等范畴[36]。对于小儿 FD 的治疗，中药多用以健胃醒脾、止泻升清、解表化湿、散寒止呕、下气和中、宽中除满为主要功效的药，既可增强胃肠运动的收缩节律，又可增加消化酶的分泌，从而达到缓解症状的目的[37]。

中药治疗儿童 FD，应根据患儿病情选用。大部分中成药缺乏疗效评估，目前神曲消食口服液[38]、健胃消食口服液等进行了临床对照研究，其他药物的治疗效果有待进一步研究证实。对中医来说，其他疗法还包括敷贴疗法、推拿疗法、针灸疗法等[39]。

1) 神曲消食口服液：其包含的山楂、神曲、麦芽有助于消食；白芍、醋延胡索以及木香具有疏滞导气的功效；党参、茯苓、白术和甘草能够达到健脾补气的功效[40]；黄秋芳等人发现，神曲消食口服液联合妈咪爱治疗 FD 患儿更利于缓解患儿症状，降低血清一氧化氮(NO)水平，提高血浆胃动素(Motilin, MTL)和胃泌素(Gastrin, GAS)水平，并且安全性好。MTL 能够增加肠胃运动，GAS 能够增加胃酸分泌和胃窦收缩，两指标水平会随着 FD 病情的发展发生变化，病情严重则水平降低。血清中 NO 浓度较低时，

可以帮助舒张支气管平滑肌以及肺血管,较高则会抑制肠胃运动[41]。梁艳等人发现神曲消食口服液治疗小儿功能性消化不良临床效果良好,可显著提高相关胃肠激素水平,明显增强胃排空功能[42]。

2) 健胃消食口服液:其主要包含太子参、山药、炒麦芽、陈皮以及山楂等天然药材,太子参具有补脾益气、生津润肺的功效;山药具有补脾养胃、益气生津的作用;炒麦芽主要作用为行气、开胃、消食;陈皮可以理气健脾、燥湿化痰;山楂则可以消食化积以及散瘀行滞,适用于脾胃虚弱、消化不良的患儿。[43]胃泌素(GAS)作为消化道激素,具有促进胃肠道运动、收缩和加速胃排空的作用。一项 Meta 分析结果提示,健胃消食口服液可促进胃泌素的分泌[44]。肿瘤坏死因子(TNF- α)在人体炎症反应、免疫反应中具有重要作用[45]。血清一氧化氮(NO)是抑制消化道平滑肌运动的神经递质,从而抑制胃排空[46]。P 物质(SP)可与神经激肽 1(NK1)受体结合促进胃肠道运动。李文元等人的研究结果显示,健胃消食口服液可升高血清 SP、GAS 水平,降低血清 TNF- α 、NO 水平,提示,其可通过调节胃肠运动促进因子和抑制胃肠运动抑制因子改善消化功能[47]。

3.7. 肠道微生态治疗

肠道菌群是人体正常组成成分,近年来 FD 与肠道菌群之间的关系逐渐受到重视,有研究显示口腔菌群在十二指肠的定植可能导致 FD 发病,而小肠内容物向胃内反流可能导致胃液菌群结构改变,从而产生 FD 症状[48]。有研究证实与 FD 明确有关的病原体包括弯曲杆菌属、沙门菌属、大肠杆菌 O157、诺如病毒、蓝氏贾第鞭毛虫等[49]。故肠道菌群调节免疫应答、肠道动力、内脏敏感性的作用可能是其影响 FD 发生的病理基础之一[6]。也有研究发现 FD 患者消化道的菌群与健康人群存在差异,Igarashi 等人[50]发现,FD 患者胃液中拟杆菌门数量多于变形菌门,与健康人群相反。Shimura 等人[51]发现,FD 患者小肠细菌数量明显增多,且存在定植于结肠的优势菌群移位;但 Zhong 等人发现,在十二指肠黏膜,FD 患者普氏菌属(*Prevotella*)、韦荣氏球菌属(*Veillonella*)以及放线菌属(*Actinomyces*)数量均低于健康对照组,且十二指肠细菌总量越多,FD 症状更重,FD 患者生活质量评分更低[48]。益生菌是指对宿主健康产生有益作用的活的微生物制剂[52]。双歧杆菌四联活菌片包含双歧杆菌、嗜乳酸杆菌、粪链球菌和蜡样芽孢杆菌,可调节胃肠道微生物菌群构成,减少致病菌数量,并刺激免疫系统产生大量细胞因子和抗体,可减轻炎症细胞浸润,缓解腹痛、腹胀症状,促进消化吸收功能的恢复[53]。双歧杆菌三联活菌胶囊临床常用以治疗儿童功能性胃肠病,有研究表明,双歧杆菌三联活菌胶囊对于恢复儿童体内各菌群之间的平衡起到了有效作用[54]。

4. 总结

儿童消化系统各器官发育尚不成熟,功能相对薄弱,故功能性消化不良的发病率较高。且小儿功能性消化不良的病因复杂,与饮食和环境、胃酸分泌、幽门螺杆菌感染、消化道运动功能异常、心理因素等多种因素相关。因此,一旦诊断,治疗上应遵循个体化原则,对该病的详细指导和教育将有助于正确治疗和长期管理,药物治疗 FD 是主要手段,但有相当一部分 FD 患者对药物治疗无效,故也需要重视 FD 的非药物治疗方式,重点是综合生物-心理-社会模型的治疗措施。

参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会消化学组,中国中药协会儿童健康与药物研究专业委员会消化学组,中华儿科杂志编辑委员会. 中国儿童功能性消化不良诊断和治疗共识(2022 版) [J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(8): 751-755. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112140-20220417-00339>
- [2] Vargas-Luna, F.M., Huerta-Franco, M.R., Schurman, J.V., et al. (2020) Electrogastrographic and Autonomic Nervous System Responses to Solid and Liquid Meals in Youth with Functional Dyspepsia. *Neurogastroenterology & Motility*, 4, e13785. <https://doi.org/10.1111/nmo.13785>

- [3] Saps, M., Velasco-Benitez, C.A., Langshaw, A.H., *et al.* (2018) Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in Children and Adolescents: Comparison between Rome III and Rome IV Criteria. *The Journal of Pediatrics*, **199**, 212-216. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.03.037>
- [4] 张慧华, 邓燕, 李中跃. 功能性消化不良发病机制研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(7): 602-607. <https://doi.org/10.19538/j.ek2019070619>
- [5] Hyams, J.S., Di Lorenzo, C., Saps, M., *et al.* (2016) Functional Disorders: Children and Adolescents. *Gastroenterology*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/271446321>
- [6] 葛婷, 张婷. 儿童功能性消化不良的诊治进展[J]. 上海医药, 2022, 43(14): 3-6+10.
- [7] Hoffman, I. and Tack, J. (2012) Assessment of Gastric Motor Function in Childhood Functional Dyspepsia and Obesity. *Neurogastroenterology & Motility*, **24**, 108-112. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2011.01813.x>
- [8] Carbone, F., Tack, J. and Hoffman, I. (2017) The Intra-gastric Pressure Measurement: A Novel Method to Assess Gastric Accommodation in Functional Dyspepsia Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **64**, 918-924. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001386>
- [9] Pinto-Sanchez, M.I., Yuan, Y., Bercik, P. and Moayyedi, P. (2017) Proton Pump Inhibitors for Functional Dyspepsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **11**, Article ID: CD011194. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011194.pub2>
- [10] Browne, P.D., Nagelkerke, S., van Etten-Jamaludin, F.S., *et al.* (2018) Pharmacological Treatments for Functional Nausea and Functional Dyspepsia in Children: A Systematic Review. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, **11**, 1195-1208. <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1540298>
- [11] 陈飞波, 黄晓磊, 陈洁, 等. 法莫替丁治疗儿童上消化道出血的疗效和安全性观察[J]. 中华儿科杂志, 2005, 43(1): 64-65. <https://doi.org/10.3760/j.issn:0578-1310.2005.01.021>
- [12] Wauters, L., Ceulemans, M., Frings, D., *et al.* (2021) Proton Pump Inhibitors Reduce Duodenal Eosinophilia, Mast Cells, and Permeability in Patients with Functional Dyspepsia. *Gastroenterology*, **160**, 1521-1531. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.12.016>
- [13] Singh, H., Bala, R. and Kaur, K. (2015) Efficacy and Tolerability of Levosulpiride, Domperidone and Metoclopramide in Patients with Non-Ulcer Functional Dyspepsia: A Comparative Analysis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, **9**, FC9-FC12. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/11613.5775>
- [14] Moayyedi, P., Lacy, B.E., Andrews, C.N., *et al.* (2017) ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *American Journal of Gastroenterology*, **112**, 988-1013. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.154>
- [15] Sheptulin, A.A. and Belousova, I.B. (2016) Modern Prokinetics and Their Role in the Treatment of Gastroenterological Pathology. *Klinicheskaya Meditsina*, **94**, 178-182. <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-3-178-182>
- [16] Dou, Z., Xu, Z., Wang, Q., *et al.* (2022) Mosapride Citrate Combined with Divine Qu Disinfectant Oral Liquid for Children Function Dyspepsia and the Influence of Serum Factors. *Journal of Healthcare Engineering*, **2022**, Article ID: 3053277. <https://doi.org/10.1155/2022/3053277>
- [17] Hallerbäck, B.I., Bommelaer, G., Bredberg, E., *et al.* (2002) Dose Finding Study of Mosapride in Functional Dyspepsia: A Placebo-Controlled, Randomized Study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **16**, 959-967. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2002.01236.x>
- [18] Bang, C.S., Kim, J.H., Baik, G.H., *et al.* (2015) Mosapride Treatment for Functional Dyspepsia: A Meta-Analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **30**, 28-42. <https://doi.org/10.1111/jgh.12662>
- [19] Vandenplas, Y., Benatar, A., Cools, F., *et al.* (2001) Efficacy and Tolerability of Cisapride in Children. *Paediatric Drugs*, **3**, 559-573. <https://doi.org/10.2165/00128072-200103080-00001>
- [20] Asrani, V.M., Yoon, H.D., Megill, R.D., *et al.* (2017) Notice of Retraction: Interventions That Affect Gastrointestinal Motility in Hospitalized Adult Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Double-Blind Placebo-Controlled Randomized Trials. *Medicine*, **8**, e6276. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006276>
- [21] 梁颀, 白晶. 枳术宽中胶囊联合红霉素治疗功能性消化不良的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(8): 1461-1465.
- [22] Rodriguez, L., Diaz, J. and Nurko, S. (2013) Safety and Efficacy of Cyproheptadine for Treating Dyspeptic Symptoms in Children. *The Journal of Pediatrics*, **163**, 261-267. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.12.096>
- [23] Krasaelap, A. and Madani, S. (2017) Cyproheptadine: A Potentially Effective Treatment for Functional Gastrointestinal Disorders in Children. *Pediatric Annals*, **46**, e120-e125. <https://doi.org/10.3928/19382359-20170213-01>
- [24] Madani, S., Cortes, O. and Thomas, R. (2016) Cyproheptadine Use in Children with Functional Gastrointestinal Disorders. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **62**, 409-413. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000964>

- [25] Tse, A.W., Lai, L.H., Lee, C.C., *et al.* (2010) Validation of Self-administrated Questionnaire for Psychiatric Disorders in Patients with Functional Dyspepsia. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, **16**, 52-60. <https://doi.org/10.5056/jnm.2010.16.1.52>
- [26] Koloski, N.A., Jones, M., Kalantar, J., *et al.* (2012) The Brain-Gut Pathway in Functional Gastrointestinal Disorders is Bidirectional: A 12-Year Prospective Population-Based Study. *Gut*, **61**, 1284-1290. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300474>
- [27] Ford, A.C., Luthra, P., Tack, J., *et al.* (2017) Efficacy of Psychotropic Drugs in Functional Dyspepsia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gut*, **66**, 411-420. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310721>
- [28] Zar-Kessler, C., Belkind-Gerson, J., Bender, S. and Kuo, B. (2017) Treatment of Functional Abdominal Pain with Antidepressants: Benefits, Adverse Effects, and the Gastroenterologist's Role. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **65**, 16-21. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001416>
- [29] Friesen, C.A., Kearns, G.L., Andre, L., *et al.* (2004) Clinical Efficacy and Pharmacokinetics of Montelukast in Dyspeptic Children with Duodenal Eosinophilia. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **38**, 343-351. <https://doi.org/10.1097/00005176-200403000-00021>
- [30] 张冉冉, 朱传会. 幽门螺杆菌感染与自身免疫性肝病的相关性研究[J]. 现代消化及介入诊疗, 2019, 24(8): 30-34.
- [31] Choi, Y.J., Kim, N., Kim, J., Lee, D.H., Park, J.H. and Jung, H.C. (2016) Upregulation of Vanilloid Receptor-1 in Functional Dyspepsia with or without *Helicobacter pylori* Infection. *Medicine*, **95**, e3410. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003410>
- [32] 胡艳霞, 山韦喜, 丁建红, 金哲, 娄俊, 杨晓旭, 杜倩, 廖秋实, 石国庆, 徐靖宇, 谢睿, 王海波. 幽门螺杆菌感染导致功能性消化不良的分子机制研究[J]. 遵义医科大学学报, 2022, 45(5): 586-590. <https://doi.org/10.14169/j.cnki.zunyixuebao.2022.0092>
- [33] 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. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2016.04.001>
- [34] Wauters, L., Dickman, R., Drug, V., *et al.* (2021) United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) Consensus on Functional Dyspepsia. *United European Gastroenterology Journal*, **9**, 307-331.
- [35] 中华医学会儿科学分会消化组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童幽门螺杆菌感染诊治专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(7): 496-498. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.07.006>
- [36] 吴捷, 王雪峰. 儿童功能性消化不良中西医结合诊治专家共识[J]. 中国实用儿科杂志, 2022, 37(1): 7-11. <https://doi.org/10.19538/j.ek2022010602>
- [37] 孙燕燕. 小儿功能性消化不良的药物治疗进展[J]. 儿科药学杂志, 2013, 19(4): 60-64. <https://doi.org/10.13407/j.cnki.jp.1672-108x.2013.04.018>
- [38] Yu, Y., Xie, X.-L., Wu, J., *et al.* (2022) Corrigendum: Efficacy and Safety of Shenqu Xiaoshi Oral Liquid Compared with Domperidone Syrup in Children with Functional Dyspepsia. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 831912. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.920925>
- [39] Guo, Y., Wei, W. and Chen, J.D. (2020) Effects and Mechanisms of Acupuncture and Electroacupuncture for Functional Dyspepsia: A Systematic Review. *World Journal of Gastroenterology*, **26**, 2440-2457. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i19.2440>
- [40] 赵咏梅, 汪志凌. 神曲消食口服液治疗小儿脾胃虚弱型功能性消化不良的疗效观察[J]. 湖南中医药大学学报, 2019, 39(3): 409-412
- [41] 黄秋芳, 任明, 牛雅. 神曲消食口服液治疗儿童功能性消化不良的临床研究[J]. 医学理论与实践, 2021, 34(23): 4132-4133. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-4393.2020.23.073>
- [42] 梁艳, 赖寒, 鲁文静. 神曲消食口服液治疗儿童功能性消化不良的疗效观察[J]. 中国处方药, 2020, 18(11): 70-72.
- [43] 黎霁虹. 联合用药治疗小儿功能性消化不良的效果观察[J]. 医学理论与实践, 2016, 29(11): 1464-1465.
- [44] 陈爽, 刘华一, 甘永康. 健胃消食口服液治疗小儿功能性消化不良有效性的 Meta 分析[J]. 临床消化病杂志, 2022, 34(4): 258-265.
- [45] 康乐蔷薇, 叶意红, 刘秋佳, 等. 隔药饼灸对功能性消化不良肝郁脾虚模型大鼠血清 IL-6、IL-1 β 及 TNF- α 的影响[J]. 中国中医药现代远程教育, 2017, 15(16): 137-140.
- [46] 李冉, 靳建华, 赵连兴, 等. 藿香正气散合胃苓汤化裁对功能性消化不良患者胃排空率及血清 5-HT、GAS、NO 水平的影响[J]. 陕西中医, 2018, 39(1): 68-70.

-
- [47] 李文元, 李小芹, 于静, 王向辉. 健胃消食口服液治疗小儿功能性消化不良临床效果研究[J]. 白求恩医学杂志, 2020, 18(6): 523-525. <https://doi.org/10.16485/j.issn.2095-7858.2020.06.001>
- [48] Zhong, L., Shanahan, E.R., Raj, A., *et al.* (2017) Dyspepsia and the Microbiome: Time to Focus on the Small Intestine. *Gut*, **66**, 1168-1169. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312574>
- [49] Futagami, S., Itoh, T. and Sakamoto, C. (2015) Systematic Review with Meta-Analysis: Post-Infectious Functional Dyspepsia. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **41**, 177-188. <https://doi.org/10.1111/apt.13006>
- [50] Igarashi, M., Nakae, H., Matsuoka, T., *et al.* (2017) Alteration in the Gastric Microbiota and Its Restoration by Probiotics in Patients with Functional Dyspepsia. *BMJ Open Gastroenterology*, **4**, e000144. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2017-000144>
- [51] Shimura, S., Ishimura, N., Mikami, H., *et al.* (2016) Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Refractory Functional Gastrointestinal Disorders. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, **22**, 60-68. <https://doi.org/10.5056/jnm15116>
- [52] 梁翠萍, 周少明, 龙晓玲, 等. 复合凝乳酶胶囊治疗儿童 功能性消化不良临床研究[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(19): 1447-1450.
- [53] 严裕育, 巫伟生, 岳喜峰. 益生菌联合复方阿嗝米特肠溶片治疗儿童功能性消化不良的临床观察[J]. 包头医学院学报, 2018, 34(4): 39-41. <https://doi.org/10.16833/j.cnki.jbmc.2018.04.016>
- [54] 丁绪芳, 褚仰红. 培菲康治疗儿童功能性胃肠病 56 例临床分析[J]. 江苏医药杂志, 2018, 16(12): 126-127.