

基于循证医学方法评价氟哌噻吨美利曲辛超适应证用药情况



王传权, 曹 迪, 张士洋

蚌埠市第三人民医院药学部 (安徽蚌埠 233000)

【摘要】目的 基于循证医学方法对氟哌噻吨美利曲辛超适应证用药进行评价, 并提出分级管理建议。**方法** 收集我院 2023 年 11 月 1 日—2024 年 10 月 31 日门诊超适应证使用氟哌噻吨美利曲辛片的处方, 统计氟哌噻吨美利曲辛片超适应证使用的临床诊断。检索国外药品说明书、权威医药学专著, 以及美国国立指南库、国际指南协作网、医脉通、药智网、PubMed、Cochrane Library、Embase、WanFang Data、VIP、CNKI 等指南及文献数据库, 搜集氟哌噻吨美利曲辛超适应证用药相关循证医学证据文献, 按事先制定的纳排标准进行筛选, 对文献的证据质量进行评估分级, 判断超适应证用药是否具有充分的循证医学证据, 并提出分级管理建议。**结果** 氟哌噻吨美利曲辛超适应证用药涉及胃炎、睡眠障碍、头晕、神经功能紊乱、胃食管反流、胃肠功能紊乱、头痛 (紧张型头痛)、腹痛 (功能性腹痛综合征)、心悸、便秘、神经衰弱、心脏神经官能症、神经痛 13 种临床诊断。共纳入超适应证用药相关循证医学证据文献 8 篇, 包括指南 4 篇, Meta 分析 1 篇、临床随机对照试验 (RCT) 3 篇。基于循证医学方法评价, 1 篇 Meta 分析的质量评为极低等级, 3 篇 RCT 文献评为高偏倚风险。判定该药治疗慢性胃炎有循证医学证据, 建议为 A 级管理, 同意使用; 治疗睡眠障碍、头痛 (紧张型头痛)、腹痛 (功能性腹痛综合征)、神经痛、慢性便秘有循证医学证据, 建议 B 级管理, 限制使用; 其余超适应证用药无循证医学证据。**结论** 氟哌噻吨美利曲辛治疗慢性胃炎、睡眠障碍、头痛 (紧张型头痛)、腹痛 (功能性腹痛综合征)、神经痛、慢性便秘的循证医学证据比较充分, 使用合理性较高; 其他超适应证用药的合理性较低, 建议禁用。通过循证医学方法, 完善了氟哌噻吨美利曲辛超适应证用药评价体系, 为临床合理用药提供了依据。

【关键词】 氟哌噻吨美利曲辛; 循证医学; 胃炎; 眩晕; 超适应证用药

【中图分类号】 R 971+4 **【文献标识码】** A

Evaluation of off-label use of flupentixol melitracen based on evidence-based medicine

WANG Chuanquan, CAO Di, ZHANG Shiyang

Department of Pharmacy, the Third People's Hospital of Bengbu, Bengbu 233000, Anhui Province, China

Corresponding author: WANG Chuanquan, Email: 812023568@qq.com

【Abstract】Objective Evaluation of the off-label use of flupentixol melitracen based on an evidence-based medicine approach and recommendations for graded management. **Methods** The off-label prescriptions of flupentixol melitracen for outpatient clinics in our hospital from November 1, 2023, to October 31, 2024, were collected to count the clinical diagnoses of off-

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202412042

通信作者: 王传权, 主管药师, Email: 812023568@qq.com

<https://ywlbxb.whuzhmedj.com/>

label use of flupentixol melitracen tablets. Searching foreign drug manuals, authoritative medical monographs, as well as guidelines and literature databases such as the US National Guidelines Clearinghouse (NGC), Guidelines International Network (GIN), Medlive, Yaozh.com, PubMed, Cochrane Library, Embase, WanFang Data, VIP, CNKI and other guidelines and literature databases, to collect literature on evidence-based medical evidence related to the flupentixol melitracen tablets for off-label use. The literature was screened according to the pre-established inclusion and exclusion criteria, and the quality of evidence was assessed and graded to determine the evidence of evidence-based medicine for off-label use, and to make recommendations for grading management. **Results** Flupentixol melitracen tablets off-label use involves 13 clinical diagnoses of gastritis, sleep disorders, dizziness, neurological disorders, gastroesophageal reflux, gastrointestinal disorders, headache (tension-type headache), abdominal pain (functional abdominal pain syndrome), palpitations, constipation, neurasthenia, cardiac neurosis, and neuralgia. A total of 8 evidence-based medical literature related to off-label use were included, including 4 guidelines, 1 Meta-analysis, and 3 clinical randomised controlled trials (RCTs). Based on the evaluation of evidence-based medicine methodology, the quality grade of a Meta-analysis was extremely low, and 3 RCTs were at high risk of bias. There was evidence-based medical evidence for the determination of treating chronic gastritis, which is recommended as level A management and agreed to be used. There was evidence-based medical evidence for the adjudication of treating sleep disorders, headache (tension-type headache), abdominal pain (functional abdominal pain syndrome), neuralgia, and chronic constipation, which was recommended as level B management and restriction for use. There was no evidence-based medical evidence for the remaining off-label uses of the drug. **Conclusion** The evidence-based medicine evidence for flupentixol melitracen in the treatment of chronic gastritis, sleep disorders, headache, abdominal pain, neuralgia, and chronic constipation are relatively sufficient and their use are reasonable, while the rationale for other off-label use are relatively low and are recommended to be contraindicated. Through the evidence-based medicine methods, the evaluation system for off-label use of flupentixol melitracen has been improved, providing a basis for rational clinical medication and ensuring the safety of patients' medication.

【Keywords】 Flupentixol melitracen; Evidence-based medicine; Gastritis; Vertigo; Off-label drug use

超说明书用药是指药品的适应证、适用人群、用法用量等，不在药品监督管理部门批准的说明书之内的用药方式^[1]。尽管超说明书用药在临床上普遍存在，但它并未受到法律的全面保护，为了确保医患双方的权益，超说明书用药应遵循一定的原则。首先，超说明书用药应当有相关的循证医学依据，《中国药典》和《中国国家处方集》是权威的参考依据，各学科专业学术委员会制订的诊疗指南、专家共识，以及经过循证医学评价的研究文献，也可作为超说明书用药的依据^[2-3]。氟哌噻吨美利曲辛（flupentixol melitracen）片是用于治疗轻至中度抑郁和焦虑症状的药物^[4-5]，每片含 0.5 mg 氟哌噻吨和 10 mg 美利曲辛。氟哌噻吨的作用机制是通过调节神经递质水平，特异性作用于突触前膜，抑制 5-羟色胺、去甲肾上腺素再摄取，改善情绪不稳定和抑郁症状；美利曲辛的作用机制是增加神经递质 5-羟色胺水平，

改善情绪不稳定和焦虑症状。

近年来随着临床研究的推进，氟哌噻吨美利曲辛被发现具有多方面治疗作用，除说明书记载的适应证外，还在慢性胃炎、睡眠障碍、头晕、神经功能紊乱、胃食管反流病等疾病治疗中广泛应用^[6]。这些适应证超出了国家药品监督管理局批准的说明书范围，可能导致严重不良反应。如在临床实践中，氟哌噻吨美利曲辛可引起锥体外系症状、5-羟色胺综合征、迟发性运动障碍、精神障碍、戒断反应、停药综合征等不良反应^[7]，因此规范氟哌噻吨美利曲辛使用迫在眉睫。目前数据库中暂无氟哌噻吨美利曲辛超适应证用药的循证医学评价文献，本研究拟收集我院门诊超适应证使用氟哌噻吨美利曲辛片的处方，采用循证医学方法对其超适应证用药进行评价，并提出分级管理建议，为促进临床合理用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过我院逸曜合理用药管理软件调取我院 2023 年 11 月 1 日—2024 年 10 月 31 日使用氟哌噻吨美利曲辛片（重庆圣华曦药业股份有限公司，规格：每片含氟哌噻吨 0.5 mg 和美利曲辛 10 mg，批准文号：国药准字 H20153122）的门诊处方。纳入标准：①门诊开具的氟哌噻吨美利曲辛片超适应证用药处方，氟哌噻吨美利曲辛片说明书（2022 年 2 月 22 日修订版）中规定的适应证为：轻、中度抑郁和焦虑症，超出药品说明书中适应证范围即为超适应证用药；②处方患者基本信息，如姓名、性别、年龄及临床诊断，以及药品相关信息，包括药品通用名、商品名、规格、单次剂量、每日用药频率以及给药途径等记录完整；③患者年龄 ≥ 18 岁；④诊断符合

《国际疾病分类第十次修订本》（*International Classification of Diseases 10th revision*, ICD-10）。排除标准：①处方诊断错误，如未写诊断，或诊断为健康查体，或以胃部不适、头晕待查、疼痛待查等症状替代诊断；②用法不适宜，如处方用法开具注射或外用；③用量不适宜，如单次剂量错误或给药频次错误；④用药疗程记录缺失。本研究已获得蚌埠市第三人民医院伦理委员会审核批准（伦理批件编号：伦科批字[2023]第 L7 号），并豁免患者知情同意。

1.2 超适应证用药的循证医学证据评价流程

参考《超说明书用药专家共识》^[8] 制定氟哌噻吨美利曲辛超适应证用药的循证医学证据评价流程，具体见图 1。按照制定的流程组建专业团队开展评价，团队包括 3 位成员，其中 1 人负责文献收集，其余 2 人负责文献评价和汇总，如

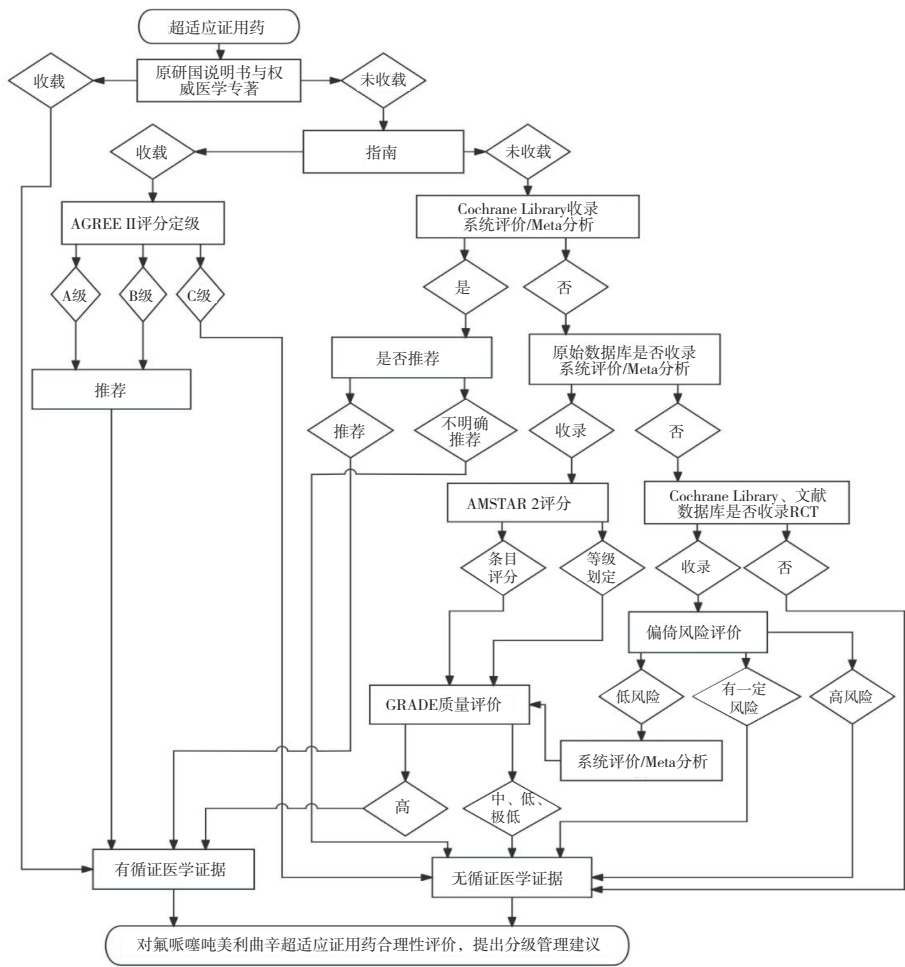


图1 氟哌噻吨美利曲辛超适应证用药循证医学证据评价流程图

Figure 1. Flow chart of evidence-based medicine evidence evaluation for off-label use of flupentixol melitracen

2人评价文献结果存在争议,提交由收集文献的成员进行裁定。

1.3 超适应证用药循证医学证据的收集

1.3.1 国外氟哌噻吨美利曲辛说明书

以“flupentixol melitracen”为关键词检索英国、美国、法国、丹麦等国家说明书注册情况,收集药品说明书中规定的适应证。

1.3.2 权威医药学专著

以氟哌噻吨美利曲辛为主题检索《新编药理学(第19版)》《内科学(第9版)》《中国国家处方集(第2版)》《马丁代尔药物大典(第37版)》《中国药典》2020年版等医药学权威专著,收集其中记载的氟哌噻吨美利曲辛治疗的疾病。

1.3.3 指南与其他文献的检索与收集

(1) 纳入与排除标准:①研究类型,国内外数据库中收录的氟哌噻吨美利曲辛治疗疾病的指南、随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)、系统评价/Meta分析研究;②研究对象,使用氟哌噻吨美利曲辛治疗的患者;③干预措施,干预组使用氟哌噻吨美利曲辛治疗,对照组使用其他药物治疗;④结局指标,临床有效率、疾病复发率、不良事件发生率;⑤排除标准,研究内容不一致的文献,内容不全面、结局指标缺损的文献,重复发表文献,综合评价文献。

(2) 文献检索策略:计算机检索美国国立指南库(National Guideline Clearinghouse, NGC)、国际指南协作网(Guidelines International Network, GIN)、医脉通(Medlive)、药智网(Yaozh.com),以及PubMed、Cochrane Library、Embase、WanFang Data、VIP、CNKI等国内外指南及文献数据库。检索时限均为建库至2024年10月。中文检索词包括氟哌噻吨美利曲辛、胃炎、睡眠障碍、头晕、神经功能紊乱、胃食管反流、胃肠功能紊乱、头痛(紧张型头痛)、腹痛(功能性腹痛综合征)、心悸、便秘、神经衰弱、心脏神经官能症、神经痛、指南、指引、系统评价、荟萃分析、系统综述、Meta分析;英文检索词包括flupentixol melitracen、gastritis、sleep disorders、dizziness、nerve function disorders、gastroesophageal reflux、gastrointestinal function disorders、tension-type headache、functional abdominal pain syndrome、palpitations、constipation、neurasthenia、cardiac

neurosis、neuralgia、Meta-analysis、systematic review、cochrane review、controlled clinical trial、randomized controlled trial。以PubMed数据库为例,针对胃食管反流病的临床诊断,检索策略见框1。

```
#1 "Gastroesophageal Reflux"[Mesh]
#2 "Gastroesophageal Reflux"[Title/Abstract]
#3 "Reflux Esophagitis"[Title/Abstract]
#4 #1 OR #2 OR #3
#5 "Flupentixol and Melitracen"[Full Text]
#6 "Cochrane Database Syst Rev"[Title/Abstract]
#7 "Search"[Title/Abstract]
#8 "Meta-analysis"[Publication Type]
#9 "MEDLINE"[Title/Abstract]
#10 ("Systematic"[Title/Abstract] AND "Review"[Title/Abstract])
#11 #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10
#12 #4 AND #5 AND #12
```

框1 PubMed检索策略

Box 1. Search Strategy of PubMed

1.4 超适应证用药循证医学证据质量评价

1.4.1 指南质量评价

采用指南研究与评估系统(The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation, AGREE) II评价量表^[9-10],该量表分为6个评价领域(23个条目):(1)临床指南的总目标、涵盖问题及指南适应对象;(2)指南参与人员的合理性及针对收集信息的精确性;(3)指南制定的科学性和严谨性;(4)描述指南的清楚性;(5)指南可应用性;(6)指南的独立性。23条目满分各为7分,按1~7分进行等级评分,最后进行6条领域统分,领域分=(评分值-总条目最低分)/(总条目最高得分-总条目最低分)×100%,划分3个等级:若6个领域得分均≥60%,为A级,可直接推荐;若得分≥30%且<60%的领域数≥3,为B级,需完善后推荐;若得分<30%的领域数≥3,为C级,不推荐。

1.4.2 文献质量评价

利用系统评价质量评估工具(a measurement tool to assess systematic reviews 2, AMSTAR-2)对纳入的系统评价/Meta分析进行质量评价,共有16个条目,其中包含7条关键条目和9条非关键条目^[11-12],评价结果包括高质量、中等质量、低质量和极低质量。RCT采用Cochrane手册针对RCT的偏倚风险评价工具2.0(version 1 of the Cochrane tool for assessing risk of bias in randomised trial, RoB 2.0)进行偏倚风险评价,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、选择性报告结果的偏倚；评价结果按产生偏倚的可能性分为“低风险”“有一定风险”或“高风险”^[13]。最后对系统评价 / Meta 分析评价结果为高质量，以及 RCT 评价结果为低风险的文献进行证据推荐分级的评估、制订与评价（grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE）系统评价^[14-15]，GRADE 评价内容包括局限性、不一致性、间接性、精确性、发表偏倚；评价结果分为高、中、低、极低 4 个等级；高等级被认为有循证医学证据，其余 3 种被认为无循证医学证据。

1.5 氟哌噻吨美利曲辛超适应证用药的分级管理建议

依据《超说明书用药专家共识》^[8]和 Micromedex 数据库 Thomson 分级标准^[16]，制定氟哌噻吨美利曲辛超适应证用药的分级管理意见，分为 4 个级别：A 级为同意使用，要求 Thomson 分级有效性 Class Ia、证据等级 Category A 及以上，全院医师可开具；B 级为限制使用，要求有效性 Class IIa、证据等级 Category B 及以上，仅限特定科室、中级及以上职称医师开具，开方时信息系统提醒；C 级为特殊使用，要求有效性 Class IIb、证据等级 Category C 及以上，仅限特定科室、高级职称医师开具；D 级为禁止使用，Thomson 分级证据等级为 No evidence，禁止使用，药师可拒绝调配。

2 结果

2.1 氟哌噻吨美利曲辛超适应证用药情况

共收集到氟哌噻吨美利曲辛超适应证用药处方 188 张，临床诊断包括胃炎、睡眠障碍、头晕、神经功能紊乱、胃食管反流、胃肠功能紊乱、头痛（紧张型头痛）、腹痛（功能性腹痛综合征）、心悸、便秘、神经衰弱、心脏神经官能症、神经痛。见表 1。

2.2 氟哌噻吨美利曲辛超适应证用药循证医学证据

2.2.1 国内外说明书与权威专著中记载的适应证

氟哌噻吨美利曲辛原研厂家为丹麦灵北制药有限公司，其丹麦、西班牙、瑞士的药品说明书中适应证均为治疗轻至中度抑郁和焦虑症状。该药已被

《新编药理学（第 19 版）》《马丁代尔药物大典（第 37 版）》《内科学（第 9 版）》《中国国家处方集（第 2 版）》《中国药典》2020 年版等专著收载，治疗疾病均为轻至中度抑郁和焦虑症状。

2.2.2 文献检索结果

初步检索共获得相关文献 385 篇，经逐层筛选最终纳入指南及文献 8 篇^[17-24]，其中指南 4 篇^[17-20]，Meta 分析 1 篇^[21]，RCT 研究 3 篇^[22-24]。文献筛选流程及结果见图 2。

表1 氟哌噻吨美利曲辛超适应证用药处方的临床诊断情况

Table 1. The clinical diagnosis of off-label medication use situations of flupentixol-melitracen tablets	
主要临床诊断	处方数
胃炎	75
睡眠障碍	68
腹痛（功能性腹痛综合征）	9
头晕	7
胃肠功能紊乱	6
头痛（紧张型头痛）	5
心悸	4
便秘	4
胃食管反流	3
神经功能紊乱	2
神经衰弱	2
心脏神经官能症	2
神经痛	1

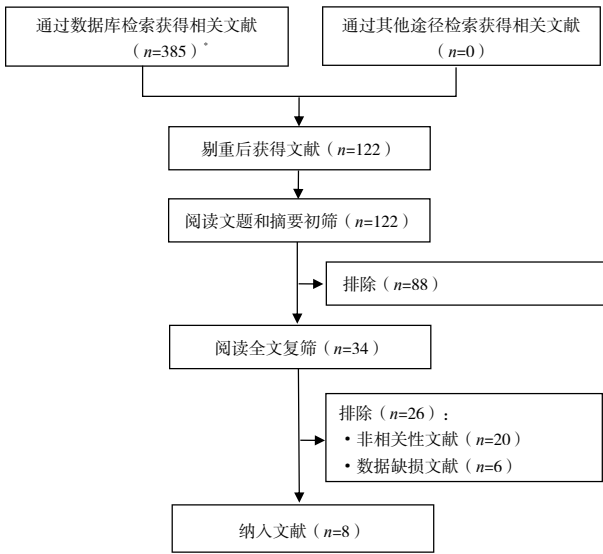


图2 文献筛选流程图

Figure 2. Flow chart of literature screening

注：*所检索的数据库及检出文献数具体如下：NGC（n=7）、GIN（n=6）、Medlive（n=12）、Yaosh.com（n=13）、Cochrane Library（n=5）、PubMed（n=21）、Embase（n=20）、WanFang Data（n=120）、CNKI（n=160）、VIP（n=21）。

2.2.3 纳入指南文献的基本特征

共纳入 4 篇指南,《安徽省慢性胃炎分级诊疗指南》^[17]推荐轻中度慢性胃炎患者可选用氟哌噻吨美利曲辛片进行治疗。《2013 年中国慢性便秘诊治指南》^[18]推荐慢性便秘合并明显心理障碍的患者可选用氟哌噻吨美利曲辛片治疗。《非阿片类镇痛药治疗慢性疼痛病中国指南(2023 版)》^[19]推荐慢性疼痛可使用三环类抗抑郁药和 5-羟色胺与去甲肾上腺素再摄取抑制剂阿米替林、氟哌噻吨美利曲辛、舍曲林等。《中国成人失眠诊断与治疗指南(2023 版)》^[20]推荐使用 5-羟色胺与去甲肾上腺素再摄取抑制剂(如氟哌噻吨美利曲辛、多塞平)联合苯二氮草受体激动剂(如唑吡坦、右佐匹克隆等)快速缓解失眠,可提高患者对 5-羟色胺再摄取抑制剂、5-羟色胺与去甲肾上腺素再摄取抑制剂的依存性。

2.2.4 纳入 RCT 与 Meta 分析文献的基本特征

检索获得 1 篇 Meta 分析^[21],共纳入 23 个 RCT,均为氟哌噻吨美利曲辛治疗非糜烂性胃食管反流病的临床研究,结局指标为有效率、不良

反应发生率。检索获得 3 篇 RCT^[22-24],分别治疗胃肠功能紊乱^[22]、头晕^[23]、心脏神经官能症^[24]。纳入的 1 篇 Meta 分析^[21]和 3 篇 RCT^[22-24],共包括 2 467 例患者,其中试验组 1 242 例,对照组 1 225 例。

2.3 氟哌噻吨美利曲辛超适应证用药检索文献质量评价

2.3.1 临床指南质量评价

对纳入 4 篇指南进行 AGREE II 评价,结果 1 篇指南推荐等级为 A 级,3 篇指南推荐等级为 B 级,见表 2。

2.3.2 系统评价/Meta 分析质量评价

对纳入的 Meta 分析^[21]进行评价,关键条目 2 和 15 评价结果否(N),关键条目 4 评价结果为部分是(PY),非关键条目 10 和 16 评价结果否(N),其余条目评价结果均为是(Y),质量评定为极低质量。不再进行 GRADE 评价。

2.3.3 RCT 质量评价

对纳入的 3 篇 RCT^[22-24]进行偏倚风险质量评估,评价结果均为高偏倚风险,故不再进行 GRADE 评价。见图 3、图 4。

表2 AGREE II评价量表得分结果
Table 2. The scoring results of the AGREE II evaluation scale

指南	各领域标准化得分(%)						推荐等级
	范围和目的	参与人员	严谨性	清晰性	应用性	独立性	
安徽省慢性胃炎分级诊疗指南 ^[17]	97.22	88.87	78.13	80.56	79.17	100.00	A级
2013年中国慢性便秘诊治指南 ^[18]	80.56	77.78	52.08	63.89	56.25	100.00	B级
非阿片类镇痛药治疗慢性疼痛病中国指南 ^[19]	88.87	86.11	36.46	61.11	72.92	50.00	B级
中国成人失眠诊断与治疗指南 ^[20]	83.33	63.89	52.08	77.78	45.83	100.00	B级

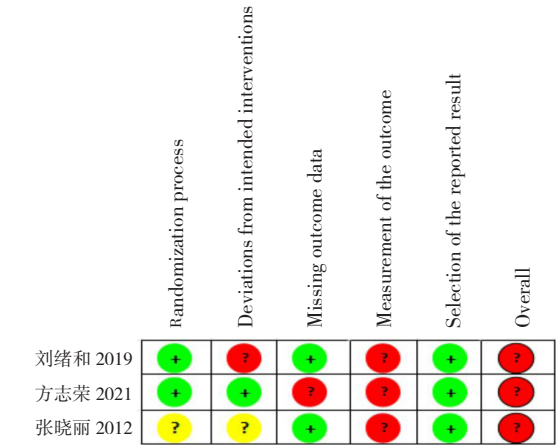


图3 纳入研究的个体偏倚风险评价
Figure 3. Evaluation of the risk of individual bias in the included studies

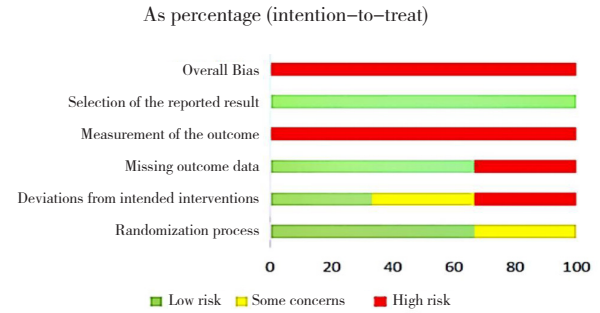


图4 纳入研究的整体偏倚风险评价
Figure 4. Evaluation of the overall risk of bias in the included studies

2.4 氟哌噻吨美利曲辛分级管理建议

经循证医学证据评价，氟哌噻吨美利曲辛用于治疗慢性胃炎、睡眠障碍、头痛（紧张型头痛）、腹痛（功能性腹痛综合征）、神经痛、慢性便秘的循证医学证据比较充分，使用合理性较高；

建议慢性胃炎为 A 级管理，睡眠障碍、头痛（紧张型头痛）、腹痛（功能性腹痛综合征）、神经痛、慢性便秘建议 B 级管理，其余超适应证用药无循证医学证据或证据不足，判为不合理用药。见表 3。

表3 氟哌噻吨美利曲辛超适应证用药评价及分级管理建议

Table 3. Evaluation of off-label use of flupentixol melitracen and suggestions for hierarchical management					
超适应证用药	有效等级	证据等级	证据来源	合理性评价	分级管理意见
慢性胃炎	Class I	Category A	指南	合理	A
睡眠障碍	Class IIa	Category B	指南	合理	B
头痛（紧张型头痛）	Class IIa	Category B	指南	合理	B
腹痛（功能性腹痛综合征）	Class IIa	Category B	指南	合理	B
神经痛	Class IIa	Category B	指南	合理	B
慢性便秘	Class IIa	Category B	指南	合理	B
胃食管反流	Class III	No evidence	Meta分析	不合理	D
头晕	Class III	No evidence	RCT	不合理	D
胃肠功能紊乱	Class III	No evidence	RCT	不合理	D
心脏神经官能症	Class III	No evidence	RCT	不合理	D

3 讨论

利用循证医学方法，制定超适应证用药评价流程，分析临床超适应证用药的规范性与合理性，确保患者用药安全，避免用药风险，同时也给临床用药提供可靠参考数据，现已成为临床药学的重点工作内容^[25]。

本研究共收集 188 张氟哌噻吨美利曲辛超适应证用药处方，涉及 13 种超适应证用药，通过文献检索与循证医学证据评价，确认氟哌噻吨美利曲辛治疗慢性胃炎、睡眠障碍、紧张性头痛、腹痛（功能性腹痛综合征）、神经痛、慢性便秘具有循证医学证据。《安徽省慢性胃炎分级诊疗指南》^[17]推荐轻中度慢性胃炎患者选用氟哌噻吨美利曲辛片联合质子泵抑制剂进行治疗。《2013 年中国慢性便秘诊治指南》^[18]推荐慢性便秘合并明显心理障碍患者可使用氟哌噻吨美利曲辛片治疗。《非阿片类镇痛药治疗慢性疼痛病中国指南（2023 版）》^[19]推荐慢性癌痛、紧张性头痛、神经痛、腹痛等慢性疼痛患者可使用三环类抗抑郁药和 5-羟色胺与去甲肾上腺素再摄取抑制剂阿米替林、氟哌噻吨美利曲辛、舍曲林等治疗。《中国成人失眠诊断与治疗指南（2023 版）》^[20]推荐使用 5-羟色胺与去甲肾上腺素再摄取抑制剂（如氟哌噻吨美利曲辛、多塞平）联合苯二氮草类受体激动剂（如唑吡坦、右佐匹克隆等），可快速缓解失眠，

提高患者对 5-羟色胺再摄取抑制剂、5-羟色胺与去甲肾上腺素再摄取抑制剂的依存性。

针对氟哌噻吨美利曲辛超适应证治疗头晕、胃食管反流病、胃肠功能紊乱、心脏神经官能症，课题组与临床医生进行沟通，医生认为氟哌噻吨美利曲辛治疗头晕，是通过调节 5-羟色胺、去甲肾上腺素等神经递质，来纠正神经传导异常，此外还能改善焦虑抑郁情绪与睡眠质量，稳定心血管及胃肠功能，从多方面缓解头晕症状。对于胃食管反流病和胃肠功能紊乱，医生认为氟哌噻吨美利曲辛一方面调节 5-羟色胺、去甲肾上腺素等神经递质，恢复胃肠蠕动、消化液分泌及食管下括约肌功能；另一方面，凭借抗焦虑抗抑郁作用，可减轻精神应激，降低内脏高敏感性。对于心脏神经官能症，医生认为氟哌噻吨美利曲辛可以平衡交感与副交感神经功能，减轻心悸、胸闷等心脏神经官能症症状。且临床医生认为以上 4 种超适应证用药有相关文献^[26-28]依据。但本研究结果显示，上述文献研究总体质量不高，证据等级低，不推荐使用。而氟哌噻吨美利曲辛超适应证治疗神经功能紊乱、心悸、神经衰弱，经检索并无相关临床指南、RCT、Meta 分析、队列研究等文献依据，判为不合理用药，建议禁止使用。

本研究的局限性：①本研究仅限于临床诊断，未探讨药物疗效和不良反应；②研究人群与循证

证据范围存在一定限制,本研究仅纳入门诊患者,未对住院患者的使用情况进行分析;③评价成员的主观因素可能使评价结果出现偏差;④纳入的文献少,可能影响评价结果。后期将继续优化设计理念,完善超适应证评价,不断提高临床合理用药水平。

综上,氟哌噻吨美利曲辛超适应证用药涉及13种临床诊断,经过循证医学证据评价,超适应证用药管理等建议,慢性胃炎为A级管理(同意使用);睡眠障碍、头痛(紧张型头痛)、腹痛(功能性腹痛综合征)、神经痛、慢性便秘建议B级管理(限制使用);头晕、胃食管反流、胃肠功能紊乱、心脏神经官能症,神经功能紊乱、心悸、神经衰弱建议D级管理(禁止使用)。由于长期使用抗抑郁药可能造成严重的戒断症状,临床医生应合理安排用量,指导患者逐步降低用量直至停药^[29]。少数患者在停药时可能增加焦虑与抑郁症状,所以对氟哌噻吨美利曲辛用药评价尤为重要。本研究采用循证医学方法,严格依据权威指南和高质量的临床相关研究来判定用药合理性,使结果更具科学性与可靠性,划分分级管理意见,让临床医生更直观、清晰地依据不同等级,对氟哌噻吨美利曲辛进行合理使用。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 张明悦,张馨,徐彩花,等.我国超说明书用药的研究现状及热点趋势[J].*药物流行病学杂志*,2024,33(4):410-421.[Zhang MY,Zhang X,Xu CH,et al. Research status and hot trends of off-label drug use in China[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*,2024,33(4):410-421.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202312093](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202312093).
- 2 闫奕龙,王召健,郭姗姗,等.真实世界中氯丙嗪超适应证用药合理性分析[J].*药物流行病学杂志*,2023,32(1):10-17.[Yan YL,Wang SJ,Guo SS,et al. Rationality analysis of off-label use of chlorpromazine in real world[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*,2023,32(1):10-17.] DOI: [10.19960/j.issn.1005-0698.202301002](https://doi.org/10.19960/j.issn.1005-0698.202301002).
- 3 胡瑞学,莫美,于丹丹,等.我国超说明书用药情况的现状分析[J].*中国中药杂志*,2020,45(17):4277-4284.[Hu RX,Mo M,Yu DD,et al. Situation analysis of off-label drug use in China[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*,2020,45(17):4277-4284.] DOI: [10.19540/j.cnki.cjcm.20200115.502](https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20200115.502).
- 4 Chen Q,Zhang M,Si F,et al. Flupentixol/melitracen for chronic refractory cough after treatment failure with other neuromodulators[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*,2021,25(8):648-654. DOI: [10.5588/ijtld.21.0083](https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0083).
- 5 陈辉杰,余晓红,杨陈翔.氟哌噻吨美利曲辛片联合匹维溴铵片与双歧杆菌三联活菌胶囊治疗腹泻型肠易激综合征的效果[J].*临床合理用药*,2024,17(3):82-85.[Chen HJ,Yu XH,Yang CX,et al. The efficacy of flupentixol and melitracen tablets combined with pinaverium bromide tablets and bifidobacterium triple viable capsules in the treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome[J]. *Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use*,2024,17(3):82-85.] DOI: [10.15887/j.cnki.13-1389/r.2024.03.022](https://doi.org/10.15887/j.cnki.13-1389/r.2024.03.022).
- 6 车文怡,欧阳书睿,杨珊,等.氟哌噻吨美利曲辛在消化系统疾病中的临床应用现状[J].*临床医学研究与实践*,2024,9(32):18-22.[Che WY,Ouyang SR,Yang S,et al. Clinical application status of flupentixol-melitracen in digestive system diseases[J]. *Clinical Research and Practice*,2024,9(32):18-22.] DOI: [10.19347/j.cnki.2096-1413.202432005](https://doi.org/10.19347/j.cnki.2096-1413.202432005).
- 7 洪卫兰,卢奎,张文渊,等.氟哌噻吨美利曲辛片不良反应文献回顾性分析[J].*药品评价*,2022,19(13):829-832.[Hong WL,Lu K,Zhang WY,et al. Retrospective analysis of literature on adverse reactions of flupentixol and melitracen tablets[J]. *Drug Evaluation*,2022,19(13):829-832.] DOI: [10.19939/j.cnki.1672-2809.2022.13.16](https://doi.org/10.19939/j.cnki.1672-2809.2022.13.16).
- 8 山东省药学会循证药学专业委员会.山东省超药品说明书用药专家共识(2021年版)[J].*临床药物治疗杂志*,2021,19(6):9-40. DOI: [10.3969/j.issn.1672-3384.2021.06.002](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-3384.2021.06.002).
- 9 Wayant C,Cooper C,Turner D,et al. Evaluation of the NCCN guidelines using the RIGHT Statement and AGREE II instrument:a cross-sectional review[J]. *BMJ Evid Based Med*,2019,24(6):219-226. DOI: [10.1136/bmjebm-2018-111153](https://doi.org/10.1136/bmjebm-2018-111153).
- 10 韦当,王聪尧,肖晓娟,等.指南研究与评价(AGREE II)工具实例解读[J].*中国循证儿科杂志*,2013,8(4):316-319.[Wei D,Wang CY,Xiao XJ,et al. Interpretation of examples of the appraisal of guidelines for research and evaluation (AGREE II) instrument[J]. *Chinese Journal of Evidence Based Pediatrics*,2013,8(4):316-319.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-5501.2013.04.017](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5501.2013.04.017).
- 11 张方圆,沈傲梅,曾宪涛,等.系统评价方法学质量评价工具AMSTAR 2解读[J].*中国循证心血管医学杂志*,2018,10(1):14-18.[Zhang FY,Shen AM,Zeng XT,et al. An introduction to AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews[J]. *Chinese Journal of Evidence-Bases Cardiovascular Medicine*,2018,10(1):14-18.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-4055.2018.01.03](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-4055.2018.01.03).
- 12 Leclercq V,Hiligsmann M,Parisi G,et al. Best-worst scaling identified adequate statistical methods and literature search as the most important items of AMSTAR2(a measurement tool to assess systematic reviews)[J]. *J Clin Epidemiol*,2020,128:74-82. DOI: [10.1016/j.jclinepi.2020.08.011](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.08.011).
- 13 刘括,孙殿钦,廖星,等.随机对照试验偏倚风险评估工具2.0修订版解读[J].*中国循证心血管医学杂志*,2019,11(3):284-291.[Liu K,Sun DQ,Liao X,et al. Interpretation of the revised version 2.0 of the risk of bias assessment tool for

- randomized controlled trials[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine, 2019, 11(3): 284–291.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-4055.2019.03.05](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-4055.2019.03.05).
- 14 Dahm P, Kunath F. Evidence-based medicine in urology[J]. World J Urol, 2020, 38(3): 515–516. DOI: [10.1007/s00345-020-03139-6](https://doi.org/10.1007/s00345-020-03139-6).
- 15 叶志康, 翟所迪. 医院药学指南制定中的证据与推荐意见 GRADE 系统评级方法及应用[J]. 中国医院用药评价与分析, 2024, 24(7): 769–773. [Ye ZK, Zhai SD. The application of GRADE system in clinical guideline development regarding hospital pharmacy[J]. Evaluation and Analysis of Drug-Use in Hospitals of China, 2024, 24(7): 769–773.] DOI: [10.14009/j.issn.1672-2124.2024.07.001](https://doi.org/10.14009/j.issn.1672-2124.2024.07.001).
- 16 魏丽莉, 田海燕. 循证医学视角下的超说明书用药分级管理研究[J]. 中国医药指南, 2023, 21(8): 96–98. [Wei LL, Tian HY. Classification management of off-label drug use from the perspective of evidence-based medicine[J]. Guide of China Medicine, 2023, 21(8): 96–98.] DOI: [10.15912/j.cnki.gocm.2023.08.049](https://doi.org/10.15912/j.cnki.gocm.2023.08.049).
- 17 安徽省慢性胃炎分级诊疗指南(2016版)[J]. 安徽医学, 2017, 38(7): 813–822. <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/Ch9QZXJpb2RpY2FsQ0hJTmV3UzIwMjUwMTE2MTYzNjE0Eh dRS0MyMDE3MjAxNzA4MTgwMDAxMzkxNRoYm1tcXV2dm k%3D>.
- 18 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组, 中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组. 中国慢性便秘诊治指南(2013, 武汉)[J]. 胃肠病学, 2013, 18(10): 605–612. DOI: [10.3969/j.issn.1008-7125.2013.10.007](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-7125.2013.10.007).
- 19 中国国家卫生健康委能力建设和继续教育中心疼痛病诊疗专项能力提升项目专家组. 非阿片类镇痛药治疗慢性疼痛病中国指南[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(39): 3088–3102. [Expert Group on Pain Disease Diagnosis and Treatment Special Ability Training Project of National Health Commission Capacity Building and Continuing Education Center. Chinese guidelines for the treatment of chronic pain disorders with non-opioid analgesics[J]. National Medical Journal of China, 2023, 103(39): 3088–3102.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112137-20230529-00876](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20230529-00876).
- 20 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组. 中国成人失眠诊断与治疗指南(2023版)[J]. 中华神经科杂志, 2024, 57(6): 560–584. [Chinese Society of Sleep Disorders. Chinese guideline for diagnosis and treatment of insomnia (2023)[J]. Chinese Journal of Neurology, 2024, 57(6): 560–584.] DOI: [10.3760/cma.j.cn113694-20240406-00209](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn113694-20240406-00209).
- 21 周金池, 窦维佳, 魏延, 等. 氟哌噻吨美利曲辛治疗非糜烂性胃食管反流病疗效的 Meta 分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2021, 30(5): 557–564. [Zhou JC, Dou WJ, Wei Y, et al. The therapeutic effect of Flupenthixol and melitracen in the treatment of non-erosive reflux disease: a Meta-analysis[J]. Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2021, 30(5): 557–564.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-5709.2021.05.016](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-5709.2021.05.016).
- 22 刘绪和, 梁冰. 氟哌噻吨美利曲辛治疗老年糖尿病性胃肠功能紊乱伴焦虑抑郁病人的效果观察[J]. 蚌埠医学院学报, 2019, 44(4): 449–451. [Liu XH, Liang B. Effect of deaxit in the treatment of anxiety and depression in elderly diabetic patients complicated with gastrointestinal dysfunction[J]. Journal of Bengbu Medical University, 2019, 44(4): 449–451.] DOI: [10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.04.008](https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.04.008).
- 23 方志荣, 陆金鑫, 孙双涛, 等. 氟哌噻吨美利曲辛治疗良性阵发性位置性眩晕成功复位后残余头晕的疗效观察[J]. 安徽医药, 2021, 25(9): 1878–1880. [Fang ZR, Lu JX, Sun ST, et al. Effect of flupentixol and melitracen on residual dizziness after successful canalith repositioning maneuvers in patients with BPPV[J]. Anhui Medical and Pharmaceutical, 2021, 25(9): 1878–1880.] DOI: [10.3969/j.issn.1009-6469.2021.09.043](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-6469.2021.09.043).
- 24 张晓丽. 氟哌噻吨美利曲辛片治疗心脏神经官能症疗效观察[J]. 山西医药杂志, 2012, 41(9): 914–915. [Zhang XL. The efficacy of haloperidol meletisine tablets in the treatment of cardiac neurosis[J]. Shanxi Medical Journal, 2012, 41(9): 914–915.] DOI: [10.3969/j.issn.0253-9926.2012.09.036](https://doi.org/10.3969/j.issn.0253-9926.2012.09.036).
- 25 崔佳, 司福国, 曹迪, 等. 基于循证医学方法评价贝前列素钠超适应证用药情况[J]. 中国新药与临床杂志, 2022, 41(7): 431–437. [Cui J, Si FG, Cao D, et al. Assessment of off-indication drug use of beraprost sodium by evidence-based medical approach[J]. Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies, 2022, 41(7): 431–437.] DOI: [10.14109/j.cnki.xyylc.2022.07.10](https://doi.org/10.14109/j.cnki.xyylc.2022.07.10).
- 26 刘群. 观察氟哌噻吨美利曲辛片联合甲磺酸倍他司汀片治疗脑梗死后焦虑抑郁患者头晕症状的疗效[J]. 心理月刊, 2020, 15(24): 208–209. [Liu Q. Efficacy of flupentixol and melitroxine tablets combined with betahistine mesylate in the treatment of dizziness in patients with anxiety and depression after cerebral infarction[J]. Psychologies Magazine, 2020, 15(24): 208–209.] DOI: [10.19738/j.cnki.psy.2020.24.103](https://doi.org/10.19738/j.cnki.psy.2020.24.103).
- 27 刘丽荣. 氟哌噻吨美利曲辛片联合莫沙必利在胃肠功能紊乱患者中的临床疗效及安全性研究[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(4): 87–90. [Liu LR. Clinical efficacy and safety study of haloperidol melittin tablets combined with mosapride in patients with gastrointestinal dysfunction[J]. Cardiovascular Disease Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2018, 6(4): 87–90.] DOI: [10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2018.04.068](https://doi.org/10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2018.04.068).
- 28 李翠莲, 屈飞. 黛力新在心脏神经官能症患者中的临床应用[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(22): 51–52. [Li CL, Qu F. Clinical use of Derexin in patients with cardiac neurosis[J]. Chinese Journal of Modern Drug Application, 2015, 9(22): 51–52.] DOI: [10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2015.22.034](https://doi.org/10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2015.22.034).
- 29 张咪雪, 刘莎. 抑郁症的药物疗法新进展[J]. 重庆医科大学学报, 2024, 49(5): 631–637. [Zhang MX, Liu S. Recent advances in pharmacotherapy for depression[J]. Journal of Chongqing Medical University, 2024, 49(5): 631–637.] DOI: [10.13406/j.cnki.cyxh.003506](https://doi.org/10.13406/j.cnki.cyxh.003506).

收稿日期: 2024 年 12 月 06 日 修回日期: 2025 年 04 月 22 日
 本文编辑: 冼静怡 周璐敏