

沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效和安全性的Meta分析

李锐^{1*}, 刘新^{1#}, 卢来春², 王明霞¹(1.重庆医科大学药学院, 重庆 400016; 2.第三军医大学大坪医院药剂科, 重庆 400042)

中图分类号 R563 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)21-2950-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.21.26

摘要 目的:系统评价沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)的疗效和安全性,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索中国期刊全文数据库、万方数据库、中文科技期刊数据库、中国生物医学文献数据库、Cochrane图书馆、PubMed、EMBase,收集沙美特罗替卡松粉吸入剂(试验组)对比常规治疗和/或其他药物(对照组)治疗AECOPD的疗效和安全性的随机对照试验(RCT),提取资料并进行质量评价后,采用Rev Man 5.1统计软件进行Meta分析。结果:共纳入17项RCT,合计2 872例患者。Meta分析结果显示,试验组患者第1秒用力呼气容积(FEV₁)[SMD=0.47, 95% CI(0.41, 0.53), $P<0.001$]、第1秒用力呼气容积占用力肺活量的百分比(FEV₁/FVC)[SMD=1.08, 95% CI(0.76, 1.39), $P<0.001$]、第1秒用力呼气容积占预计值的百分比(FEV₁%预计值)[SMD=0.83, 95% CI(0.60, 1.06), $P<0.001$]和不良反应发生率[RR=1.38, 95% CI(1.02, 1.87), $P=0.03$]显著高于对照组,差异均有统计学意义。结论:沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗AECOPD疗效较好,能更好地改善患者肺功能,但安全性有待提高。受纳入研究方法学的限制,该结论有待大样本、高质量的RCT进一步验证。

关键词 沙美特罗替卡松粉吸入剂;慢性阻塞性肺疾病;急性加重期;Meta分析;疗效;安全性

Meta-analysis of Efficacy and Safety of Salmeterol and Fluticasone Propionate Aerosol in the Treatment of AECOPD

LI Rui¹, LIU Xin¹, LU Lai-chun², WANG Ming-xia¹ (1.School of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2.Dept. of Pharmacy, Daping Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the efficacy and safety of salmeterol and fluticasone propionate aerosol in the treatment of AECOPD and provide evidence-based reference for the clinical treatment. METHODS: CJFD, Wanfang database, VIP, CBM, Cochrane Library, PubMed and EMBase were retrieved to collect the randomized controlled trial (RCT) of efficacy and safety of salmeterol and fluticasone propionate aerosol in the treatment of AECOPD. After information collection and quality evaluation, Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.1 software. RESULTS: There were totally 17 RCTs, including 2 872 patients. Results of Meta-analysis showed FEV₁[SMD=0.47, 95% CI(0.41, 0.53), $P<0.001$], FEV₁/FVC [SMD=1.08, 95% CI(0.76, 1.39), $P<0.001$], FEV₁ percentage of predicted value[SMD=0.83, 95% CI(0.60, 1.06), $P<0.001$] and incidence of adverse reactions [RR=1.38, 95% CI(1.02, 1.87), $P=0.03$] in test group were significantly higher than control group, with significant differences. CONCLUSIONS: Salmeterol and fluticasone propionate aerosol has good efficacy in the treatment of AECOPD, can better improve patients' lung function and the safety needs to be improved. Due to the limit of research methodology, it remains to be further verified by large-sample and high-quality RCT.

KEYWORDS Salmeterol and fluticasone propionate aerosol; COPD; Acute exacerbation period; Meta-analysis; Efficacy; Safety

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种具有不完全可逆、呈进行性发展气流受限特征,可预防和治疗的疾病^[1]。导致COPD发展的关键因素是急性发作,从而使COPD成为当前病死率较高的一种慢性呼吸系统疾病。目前,使用长效 β 受体激动药沙美特罗联合糖皮质激素丙酸氟替卡松复方制剂雾化吸入治疗COPD急性加重期(AECOPD)的报道较多,但两者合用是否真正改善了治疗效果,特别是对AECOPD的患者是否有效,国内尚缺乏这方面的荟萃分析资料。因此,笔者采用Meta分析的

方法,系统评价了沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗AECOPD的疗效和安全性,以为临床应用提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索

计算机检索中国期刊全文数据库、万方数据库、中文科技期刊数据库、中国生物医学文献数据库、Cochrane图书馆、PubMed、EMBase,检索年限为2002年1月—2014年12月,同时对COPD相关的专业杂志辅以手工和其他检索。中文检索词包括:“沙美特罗替卡松”“舒利迭”“慢性阻塞性肺疾病”“急性”“加重”“重度”;英文检索词包括“COPD”“AECOPD”“Salmeterol-fluticasone”“Seretide”“Advair”“Viani”“Acute”“Severe”。

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: lirui_1223@163.com

通信作者:教授。研究方向:临床药学、中药学。E-mail: liuxin8829@sina.com

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT),语种限定为中文和英文。

1.2.2 研究对象 ①诊断符合《COPD诊治指南》(2007年修订版,以下简称《指南》)及《COPD全球倡议》(GOLD),临床确诊为AECOPD患者;②所有患者基线情况一致,具有可比性;③患者年龄、性别不限。

1.2.3 干预措施 试验组患者在常规治疗(抗感染、止咳、化痰及对症支持治疗)的基础上,加用沙美特罗替卡松粉吸入剂(50 μg/500 μg)吸入治疗;对照组患者仅进行常规治疗,或加用其他治疗COPD的药物进行治疗。

1.2.4 结局指标 疗效指标包括第1秒用力呼气容积(FEV₁)、第1秒用力呼气容积占用力肺活量的百分比(FEV₁/FVC)、第1秒用力呼气容积占预计值的百分比(FEV₁%预计值);安全性指标为不良反应发生率。

1.2.5 排除标准 ①不符合纳入标准;②重复发表;③未设置对照试验;④试验设计不严谨;⑤试验组除给予沙美特罗替卡松粉吸入剂外还联用有其他治疗AECOPD的药物。

1.3 资料提取

分别由两位评价者独立地检索文献,并对符合纳入/排除标准的文献进行文题和摘要的全文检索及评价,意见不一致时通过讨论或由第三方决定。最终由一位评价者提取和录入数据资料,另一位评价者核对信息。

1.4 文献质量评价

按照Cochrane系统评价员手册5.1.0版推荐的标准来评价纳入研究的方法学质量^[2]。评价标准包括:随机方法,分配隐藏,采用盲法,数据的完整性,选择性报告研究结果,失访与退出。若纳入研究完全满足上述质量标准,则存在较小的偏倚,质量为A级;若部分满足,则存在中度的偏倚,质量为B级;若完全不满足,则存在较大的偏倚,质量为C级。

1.5 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.1统计软件进行统计分析。各纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验。当各研究间无统计学异质性($P>0.05, I^2<50%$)时,采用固定效应模型进行统计分析;反之,采用随机效应模型进行统计分析^[3]。同时,采取亚组分析减少异质性的影响。计量资料采用标准化均数差(SMD),计数资料采用相对危险度(RR),两者均以95%可信区间(CI)表示。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义^[4]。同时,采用倒漏斗图进行发表偏倚的分析^[5]。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息和方法学质量评价结果

初步检索获得973篇文献,通过阅读文献的文题、摘要和全文,按照纳入与排除标准,最终纳入13篇文献^[6-18](中文10篇,英文3篇),共17项RCT。两组患者依从性和基线一致。试验组患者均给予沙美特罗替卡松治疗,对照组患者采用常规治疗^[6-7,10-14,17]、硫酸沙丁胺醇单药治疗^[8-9,15]、丙酸氟替卡松单药治疗^[8]、沙美特罗单药治疗^[16]、沙美特罗+氟替卡松联合治疗^[18];疗程为1~24周;评价指标包括FEV₁^[8-10,12,16,18]、FEV₁/FVC^[6-12,14]、FEV₁%预计值^[6-11,13-14,17-18]、不良反应发生率^[11,15-17]。

方法学方面,除钱源等^[8]不清楚随机方法外,其他各个文献均提及“随机”;除Kardos P等^[16]和Tonnel AB等^[18]分别进行了双盲和非盲法分组外,其他均不清楚是否进行了盲法分组;

除Kardos P等^[16]、Hagedorn C等^[17]和Tonnel AB等^[18]报道了失访和退出外,其他文献均未报道;虽然所有文献均未提及分配隐藏,但均具有完整的数据且数据结果无选择性报道。所有纳入文献的质量均为B级。

2.2 Meta分析结果

2.2.1 FEV₁ FEV₁是判断COPD患者肺功能气流受限的重复性较好的客观指标,也是目前临床最常用的COPD药物试验评价指标以及COPD患者病情分级的依据^[19]。6篇文献,共10项研究报道了FEV₁^[8-10,12,16,18],各研究间无统计学异质性($P=0.44, I^2=0$),采用固定效应模型进行分析,详见图1。Meta分析结果显示,试验组患者FEV₁高于对照组,两组比较差异有统计学意义[SMD=0.47, 95%CI(0.41, 0.53), $P<0.001$]。

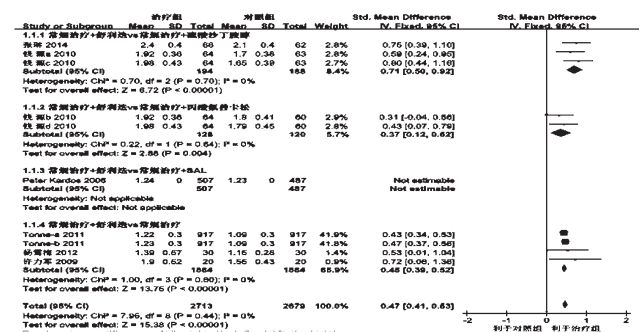


图1 两组患者FEV₁的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of the FEV₁ in 2 groups

2.2.2 FEV₁/FVC FEV₁/FVC是衡量肺功能的敏感指标,可检出轻度的气流受限^[8]。8篇文献,共11项研究报道了FEV₁/FVC^[6-12,14],各研究间有统计学异质性($P<0.001, I^2=81%$),采用随机效应模型进行分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者FEV₁/FVC显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义[SMD=1.08, 95%CI(0.76, 1.39), $P<0.001$]。

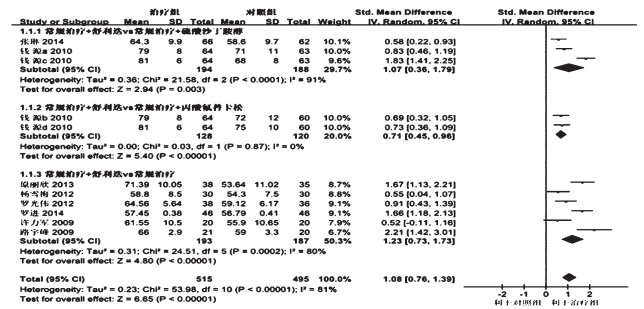


图2 两组患者FEV₁/FVC的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of the FEV₁/FVC in 2 groups

2.2.3 FEV₁%预计值 FEV₁%预计值同样也是衡量肺功能中、重度气流受限的良好指标,其变异小、易于操作^[8]。10篇文献,共14项研究报道了FEV₁%预计值^[6-11,13-14,17-18]。各研究间有统计学异质性($P<0.001, I^2=90%$),采用随机效应模型进行分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者的FEV₁%预计值显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义[SMD=0.83, 95%CI(0.60, 1.06), $P<0.001$]。

2.2.4 不良反应发生率 沙美特罗替卡松粉吸入剂用于AECOPD治疗时,也可能引起全身不良反应。有4篇文献报道了不良反应发生率^[11,15-17],按照不良反应发生类型分成5个亚

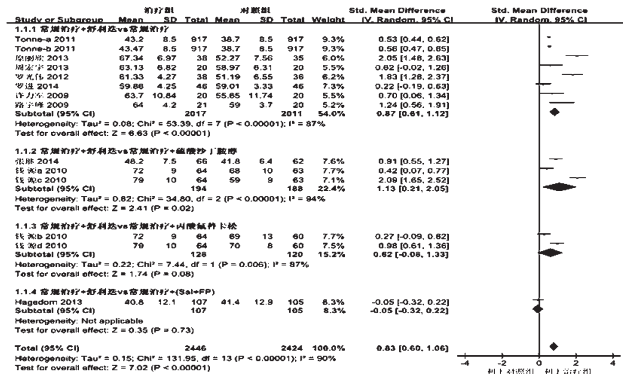


图3 两组患者FEV₁%预计值的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of FEV₁ percentage of predicted value in 2 groups

组进行分析,各研究间无统计学异质性($P=0.06, I^2=48\%$),采用固定效应模型进行Meta分析。结果表明,试验组患者的不良反应发生率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义[RR=1.38, 95% CI (1.02, 1.87), $P=0.03$]。各亚组不良反应发生率的Meta分析结果详见表1。

表1 各亚组不良反应发生率的Meta分析结果

Tab 1 Results of Meta-analysis on the incidence of adverse reactions in 2 groups

不良反应类型	纳入的研究	RR (95% CI)	P
咽喉症状或口干	2 ^[16]	2.93(0.79, 10.90)	0.11
药物相关	2 ^[6,17]	1.24(0.86, 1.79)	0.26
死亡	2 ^[5,17]	0.50(0.18, 1.39)	0.18
肺炎	1 ^[6]	3.16(1.37, 7.29)	0.007
其他	1 ^[7]	0.33(0.01, 7.94)	0.49

2.3 发表性偏倚

在纳入的各项研究中,FEV₁%预计值相对于其他指标报道较多,为了较全面地反映纳入文献的情况,本文最终采用FEV₁%预计值来进行倒漏斗图分析,详见图4。结果,倒漏斗图图形左右不对称,提示可能存在发表性偏倚。

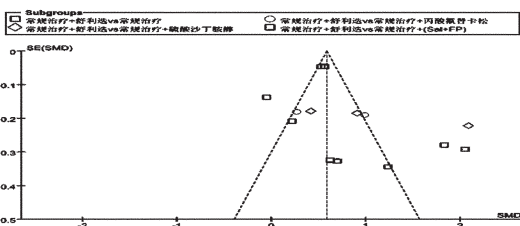


图4 FEV₁%预计值的倒漏斗图

Fig 4 Inverted funnel plot of FEV₁ percentage of predicted value

3 讨论

对于COPD的治疗,药物治疗仍是主要手段。在AECOPD患者中,联合应用吸入糖皮质激素和长效 β 受体激动药比其单独应用时疗效更好,可以有效预防和控制症状,改善患者的肺功能,减少急性发作,提高生活质量。而高剂量的沙美特罗替卡松粉吸入剂(50 μ g/500 μ g)疗效更为显著^[20]。在疗效评价方面,本次Meta分析结果显示,沙美特罗替卡松粉吸入剂能显著改善AECOPD患者的肺功能。根据FEV₁、FEV₁/FVC、FEV₁%预计值的各亚组分析结果来看,沙美特罗替卡松粉吸入剂相较于常规治疗和硫酸沙丁胺醇单药治疗时效果较

好,但与沙美特罗单药及沙美特罗+丙酸氟替卡松联合用药时效果无明显差异;另外,与丙酸氟替卡松单药比较时除FEV₁%预计值显示差异无统计学意义外,其余2个指标均显示有统计学意义(即沙美特罗替卡松粉吸入剂疗效优于丙酸氟替卡松)。安全性方面,本次Meta结果表明,试验组患者的不良反应发生率显著高于对照组,差异有统计学意义,提示临床医师在应用该药时要注意其不良反应的发生,且该药的安全性有待提高。

本次Meta分析的局限性包括:(1)纳入研究质量均为B级,可能产生中度偏倚。(2)FEV₁%预计值的倒漏斗图呈不对称,提示纳入文献存在发表偏倚,即有限的检索数据库和部分未发表的阴性结果导致检索结果不够全面。(3)在系统评价过程中,根据疗程、对照方法等进行亚组分析时,发现各亚组统计结果存在一定的差别,提示上述因素可能是导致临床异质性的主要原因。以上原因均有可能影响综合分析结果。针对本系统评价纳入研究的局限性,笔者建议今后的临床试验应充分克服目前存在的不足,进行大样本的随机盲法研究,且保证足够长的随访期,并采用客观的、国际认可的终点疗效指标,为二次评价提供高质量的研究证据。此外,如何在提高疗效的同时进一步减少不良反应,也是今后临床研究需要继续探讨的问题。

综上所述,沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗AECOPD疗效较好,可以更好地改善患者肺功能,但安全性有待提高。受纳入研究方法学的局限性,该结论有待大样本、高质量的RCT进一步验证。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组.慢性阻塞性肺疾病诊治指南:2007年修订版[J].中华结核和呼吸病学杂志,2007,30(1):8.
- [2] Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0*[EB/OL].(2011-03)[2014-12].<http://www.cochrane-handbook.org>.
- [3] 王丹,翟俊霞,牟振云,等.Meta分析中的异质性及其处理方法[J].中国循证医学杂志,2009,9(10):1115.
- [4] 文进,李幼平.Meta分析中效应尺度指标的选择[J].中国循证医学杂志,2007,7(8):606.
- [5] 周旭毓,方积乾.Meta分析的常见偏倚[J].循证医学,2002,2(4):216.
- [6] 原丽欣.沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗尘肺并发慢性阻塞性肺疾病急性加重期的疗效观察[J].中国医院用药评价与分析,2013,13(10):930.
- [7] 罗光伟,毛先明,万军,等.舒利迭吸入治疗AECOPD的临床观察[J].临床肺科杂志,2012,17(5):819.
- [8] 钱源,鲁保龙,宋福莲.沙美特罗替卡松粉剂吸入治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床疗效观察[J].中国医药导报,2010,7(34):38.
- [9] 张琳.AECOPD患者血清炎性因子的改变及沙美特罗替卡松的治疗效果[J].医学综述,2014,20(3):527.
- [10] 许力军,唐颖,吴英,等.联合吸入治疗对AECOPD患者外周T淋巴细胞、IL-2、CRP表达的调节以及肺功能的影响[J].中国现代医学杂志,2009,19(7):1035.
- [11] 罗进.沐舒坦联合舒利迭对慢性阻塞性肺疾病急性加重

参仙升脉口服液治疗缓慢性心律失常疗效与安全性的Meta分析

胡正波*, 卢海波, 朱龙社, 韩玉霞(解放军第452医院, 成都 610021)

中图分类号 R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)21-2953-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.21.27

摘要 目的:系统评价参仙升脉口服液治疗缓慢性心律失常的疗效和安全性,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索Cochrane图书馆、EMBase、PubMed、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊数据库,收集参仙升脉口服液(试验组)对比其他中成药(对照组)治疗缓慢性心律失常的随机对照试验(RCT),提取资料并进行质量评价后,采用Rev Man 5.14统计软件进行Meta分析。结果:共纳入13项RCT,合计1 023例患者。Meta分析结果显示,试验组患者有效率[RR=1.26,95%CI(1.18,1.35), $P<0.001$]、平均心率[MD=5.80,95%CI(4.01,7.58), $P<0.001$]显著高于对照组,而不良反应发生率与对照组比较差异无统计学意义[OR=0.46,95%CI(0.17,1.22), $P=0.12$]。结论:参仙升脉口服液治疗缓慢性心律失常疗效与安全性较好。受纳入研究方法学质量限制,该结论有待高质量、大样本的长期RCT进一步验证。

关键词 参仙升脉口服液;缓慢性心律失常;Meta分析;疗效;安全性

Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Shenxian Shengmai Oral Liquid in the Treatment of Slow Arrhythmia

HU Zheng-bo, LU Hai-bo, ZHU Long-she, HAN Yu-xia (No.452 Hospital of PLA, Chengdu 610021, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the efficacy and safety of Shenxian shengmai oral liquid in the treatment of slow arrhythmia, and provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Cochrane library, EMbase, PubMed, CJFD, CBM and VIP database were retrieved to collect the randomized controlled trails (RCT) of Shenxian shengmai oral liquid (trial group) vs. other Chinese medicines (control group) in the treatment of slow arrhythmia. After quality evaluation, the Meta-analysis was performed using Rev Man 5.14 software. RESULTS: A total of 13 RCTs were included, involving 1 023 patients. The results of Meta-analysis showed that the effective rate [RR=1.26, 95% CI (1.18, 1.35), $P<0.001$] and average heart rate [MD=5.80, 95% CI (4.01, 7.58), $P<0.001$] in test group were significantly higher than control group; there were no significant difference in the incidence of adverse reactions between test group and control group [OR=0.46, 95% CI (0.17, 1.22), $P=0.12$]. CONCLUSIONS: Shenxian shengmai oral liquid is effective with good safety in the treatment of slow arrhythmia. However, due to low quality of included studies, it remains to be further verified by high-quality and large-sample long-term RCT.

KEYWORDS Shenxian shengmai oral liquid; Slow arrhythmia; Meta-analysis; Efficacy; Safety

- 期患者肺功能和血气分析的影响[J].中华临床医师杂志:电子版,2014,8(5):879.
- [12] 杨雪梅,叶艳.舒利迭治疗AECOPD的疗效观察[J].临床肺科杂志,2012,17(3):562.
- [13] 周宏宇,沈明,邵宏伟.舒利迭治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床观察[J].中国冶金工业医学杂志,2013,30(1):33.
- [14] 路宇峰,陈桂芝,赵尔为.舒利迭治疗慢性阻塞性肺疾病急性发作期临床研究[J].中国厂矿医学,2009,22(3):294.
- [15] 吴玉华,翁琳,邹琴,等.舒利迭联合辛伐他汀治疗慢性阻塞性肺疾病的疗效[J].当代医学,2014,20(6):3.
- [16] Kardos P, Wencker M, Glaab T, et al. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175(2):144.
- [17] Hagedorn C, Kässner F, Banik N, et al. Influence of salmeterol/fluticasone via single versus separate inhalers on exacerbations in severe/very severe COPD[J]. *Respir Med*, 2013, 107(4):542.
- [18] Tonnel AB, Isabelle TL, Valerie A, et al. Predictive factors for evaluation of response to fluticasone propionate/salmeterol combination in severe COPD[J]. *Respir Med*, 2011, 105(2):250.
- [19] Jones PW, Agusti AG. Outcomes and markers in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Eur Respir J*, 2006, 27(4):822.
- [20] 王炳焱.不同规格沙美特罗/替卡松粉吸入剂治疗Ⅲ-Ⅳ级COPD患者的疗效观察[J].中国当代医药,2011,18(27):60.

*副主任药师,硕士。研究方向:药事管理、临床药学。电话:028-86590459。E-mail:huzhengbo136@sohu.com

(收稿日期:2014-11-26 修回日期:2015-05-23)
(编辑:申琳琳)