

N-乙酰半胱氨酸治疗特发性肺纤维化疗效的系统评价

刘丹^{1,2,3,4*}, 张伶俐^{2,3,4#}, 蒋学华¹, 全淑燕^{1,2,3,4}, 胡志强^{1,2,3,4}, 蒋璐灿^{1,2,3,4}, 归舸^{1,2,3,4} (1. 四川大学华西药学院, 成都 610041; 2. 四川大学华西第二医院药学部, 成都 610041; 3. 四川大学华西第二医院循证药理学中心, 成都 610041; 4. 出生缺陷与相关妇幼疾病教育部重点实验室, 成都 610041)

中图分类号 R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)27-3820-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.27.21

摘要 目的: 系统评价N-乙酰半胱氨酸(NAC)治疗特发性肺纤维化(IPF)的疗效, 为临床提供循证参考。方法: 计算机检索Central数据库、PubMed、EMBase、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、万方数据库和中文科技期刊数据库, 收集NAC(不限单药或联用)对比安慰剂/空白对照治疗IPF的随机对照试验(RCT)及半随机对照试验(qRCT), 提取资料并采用Cochrane协作网提供的偏倚风险评价工具(2014年版)评价质量后, 采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果: 共纳入10项研究(2项RCT, 8项qRCT), 合计742例患者。Meta分析结果显示, 与安慰剂/空白对照相比, 使用NAC无法降低IPF患者的死亡率[OR=1.14, 95%CI(0.50, 2.62), $P=0.76$], 但可以显著提高IPF患者主症状缓解率[OR=3.17, 95%CI(1.98, 5.07), $P<0.001$], 改善患者呼吸困难评分[SMD=-2.54, 95%CI(-5.02, -0.06), $P=0.04$]。结论: NAC治疗IPF不能降低患者的死亡率, 但可以缓解患者的主症状, 改善呼吸困难。

关键词 N-乙酰半胱氨酸; 特发性肺纤维化; Meta分析; 疗效

N-acetylcysteine for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review

LIU Dan^{1,2,3,4}, ZHANG Lingli^{2,3,4}, JIANG Xuehua¹, QUAN Shuyan^{1,2,3,4}, HU Zhiqiang^{1,2,3,4}, JIANG Lucan^{1,2,3,4}, GUI

复方丹参滴丸/片除了具有活血化瘀、理气止痛的功效外, 还能改善肝内血流及微循环, 增加肝细胞的血流灌注和供氧, 抑制成纤维细胞的生成与增殖^[13]。本次研究结果显示, 试验组患者ALT、HA、LN、CIV、PCⅢ水平显著低于对照组, HBV-DNA阴转率显著高于对照组, 差异均有统计学意义。

综上所述, 复方丹参滴丸/片能改善慢性乙型肝炎肝纤维化患者肝功能与肝纤维化情况, 提高抗病毒效果。由于本研究纳入文献数目较少且样本量较小, 文献质量偏低, 可能存在多种偏倚, 影响结果的可靠性, 故此结论尚需大样本、多中心、高质量的RCT进一步验证。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2006, 22(1): 3-5.
- [2] 王洪, 王英民, 张波. 乙肝肝硬化患者并发肝癌的危险因素研究[J]. 临床肝胆病杂志, 2007, 23(1): 34-35.
- [3] Yuen MF, Seto WK, Fung J, et al. Three years of continuous entecavir therapy in treatment-naive chronic hepatitis B patients: viral suppression, viral resistance, and clinical safety[J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(7): 1264-1271.
- [4] 韦照永, 潘丽莹, 覃益. 恩替卡韦联合复方丹参滴丸对慢性乙型肝炎肝纤维化指标的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(25): 3020-3021.

- [5] 郎晓林, 吴立海, 贾春辉. 恩替卡韦联合复方丹参滴丸治疗慢性乙型肝炎肝硬化代偿期的临床研究[J]. 河北医药, 2013, 35(12): 1804-1805.
- [6] 左彦. 恩替卡韦联合复方丹参滴丸治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床观察[J]. 吉林医学, 2015, 36(9): 1748-1749.
- [7] 范英丽, 袁勇, 冯志成. 恩替卡韦联合复方丹参滴丸治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床研究[J]. 海南医学院学报, 2009, 15(9): 1118-1122.
- [8] 张建红, 郭现芳. 恩替卡韦联合复方丹参滴丸治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床研究[J]. 中国现代医生, 2014, 52(20): 49-51.
- [9] 王飞翔. 恩替卡韦联合复方丹参滴丸治疗慢性乙型肝炎肝硬化的临床观察[J]. 中国医药指南, 2015, 13(13): 151-152.
- [10] 孙德荣, 陈继旺, 孙立秋. 恩替卡韦联合复方丹参抗肝纤维化治疗疗效探讨[J]. 中外医疗, 2014, 24(23): 149-152.
- [11] 郝锐. 恩替卡韦联合复方丹参片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化指标及病理观察[J]. 中国民康医学, 2014, 26(12): 11-14.
- [12] 刘建霞. 复方丹参滴丸联合恩替卡韦治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化疗效及超声评价[J]. 长春中医药大学学报, 2016, 32(2): 341-343.
- [13] 乔成栋, 张彩云, 郭小冬. 复方丹参滴丸抗大鼠肝纤维化的实验研究[J]. 兰州大学学报(医学版), 2007, 33(1): 14-18.

* 硕士研究生。研究方向: 循证药理学。电话: 028-85503205。E-mail: liudan19890@163.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 循证药理学。电话: 028-85503205。E-mail: zhlingli@sina.com

(收稿日期: 2016-11-23 修回日期: 2017-06-15)
(编辑: 申琳琳)

Ge^{1,2,3,4}(1.West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China;2.Dept. of Pharmacy, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China;3.Evidence-based Pharmacy Center, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China;4.Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Ministry of Education, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To review therapeutic efficacy of *N*-acetylcysteine (NAC) for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), and to provide evidence-based reference. METHODS: Retrieved from Central database, PubMed, EMBase, CBM, CJFD, Wanfang database and VIP, randomized controlled trials or semi-randomized controlled trials about NAC (unlimited single drug or combination) vs. placebo/blank control in the treatment of IPF were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 statistical software after data extraction and quality evaluation with Cochrane collaboration's bias risk assessment tool(2014 edition). RESULTS: A total of 10 studies were included(2 RCT, 8 qRCT), involving 742 patients. Results of Meta-analysis showed that compared to placebo/blank control, NAC couldn't reduce the mortality of IPF patients [OR=1.14, 95% CI(0.50, 2.62), $P=0.76$], but could significantly improve subjective symptom remission rate[OR=3.17, 95% CI(1.98, 5.07), $P<0.001$] and dyspnea score [SMD=-2.54, 95% CI(-5.02, -0.06), $P=0.04$]. CONCLUSIONS: For IPF, NAC can't decrease the mortality of patients, but can relieve main symptoms and dyspnea.

KEYWORDS *N*-acetylcysteine; Idiopathic pulmonary fibrosis; Meta-analysis; Therapeutic efficacy

特发性肺纤维化(Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一种原因不明的慢性、进行性、纤维化性、间质性肺疾病。早期研究认为,IPF是炎症引起的自身免疫反应,药物治疗以糖皮质激素、免疫抑制剂等为主^[1]。随着研究的不断深入,研究者发现,IPF肺损伤的持续存在可能由氧化剂-抗氧剂失衡导致^[2]。

N-乙酰半胱氨酸(*N*-acetylcysteine, NAC)是一种新型抗氧化剂,在体内可转化为谷胱甘肽,其可通过提高机体抗氧化能力,防止IPF患者因氧自由基所致的肺泡上皮损伤^[3]。临床上常将NAC作为治疗IPF的辅助药物,但其疗效仍缺乏研究证实。因此,本研究采用Meta分析的方法系统评价了NAC治疗IPF的疗效,以期为临床提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

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

1.1.2 研究对象 符合2015年美国胸科学会(ATS)、欧洲呼吸学会(ERS)、日本呼吸学会(JRS)、拉丁美洲胸科协会(ALAT)联合制定的关于IPF的诊断标准或中华医学会呼吸病学分会制定的IPF诊断标准的患者,年龄、性别不限。

1.1.3 干预措施 两组患者均给予常规基础治疗;在此基础上,试验组患者给予NAC治疗,对照组患者给予安慰剂/空白对照或者其他抗纤维化药物(如激素、吡非尼酮、硫唑嘌呤、 γ -干扰素等)治疗。两组患者剂量和疗程均不限。

1.1.4 结局指标 主要结局指标:死亡率;次要结局指标:主症状缓解率、呼吸困难评分。

1.2 排除标准

①若研究为多中心研究,则排除以单个中心数据发表的文献;②重复发表的文献,保留总报告,排除分报告,对于连续发表的重复研究,保留末次发表的文献;③非中文或英文文献。

1.3 检索策略

计算机检索Central数据库、PubMed、EMBASE、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CJFD)、万方数据库和中文科技期刊数据库。英文检索词:“Acetyl cysteine”“NAC”“Idiopathic pulmonary fibrosis”“IPF”;中文检索词:“*N*-乙酰半胱氨酸”“NAC”“特发性肺纤维化”“IPF”。检索年限从各数据库建库起至2016年3月。同时,追溯纳入文献的参考文献。

1.4 数据筛选和资料提取

采用数据管理软件Endnote X4对数据进行归类。由两位研究员根据纳入与排除标准独立阅读文题和摘要,排除不符合纳入标准的文献,对可能符合的文献,阅读全文后,确定是否纳入;如遇分歧,讨论或咨询第三位研究员解决。

两位研究员独立提取资料,交叉核对结果。提取信息包括——①文献基本信息:文献编号、第一作者、发表时间、研究实施国家、研究实施时间、研究设计类型、样本量;②研究对象:年龄、疾病诊断、诊断标准、合并症;③干预措施:药物名称、剂量、疗程、合并用药情况;④偏倚风险评价相关内容;⑤治疗结果。

1.5 质量评价

采用Cochrane协作网提供的偏倚风险评价工具(2014年版)评价纳入研究的偏倚风险,包括以下6个方面:随机序列产生,分配隐藏,对受试者、研究人员与结局评价者施盲,结局资料完整性,选择性结局报道及其他偏倚。

1.6 统计学方法

采用 Rev Man 5.3 统计软件进行 Meta 分析。对纳入文献行异质性分析,采用 χ^2 检验分析统计学异质性。若 $P > 0.1$ 且 $I^2 < 50\%$, 提示无统计学异质性,采用固定效应模型分析;反之,则采用随机效应模型分析。计数资料采用比值比(OR)表示;计量资料采用标准均数差(SMD)表示,两者均以 95% 置信区间(CI)表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

初检获得相关文献 348 篇,其中中文文献 186 篇,英文文献 162 篇。首先,阅读文题和摘要排除重复发表、动物实验、综述、非中英文文献及明显不符合纳入标准的文献,初筛纳入文献 35 篇;然后查找阅读全文,按纳入与排除标准复筛,最终纳入 10 篇(项)研究^[4-13],其中中文文献 7 篇^[4-8,11-12],英文文献 3 篇^[9-10,13]。

10 项研究包含 742 例患者,7 项研究实施地在中国^[4-8,11-12],1 项在美国^[9],1 项在日本^[10],1 项在比利时^[13]。患者年龄为 45~75 岁,用药时间 3~15 个月;NAC 剂量为 600~1 800 mg/d。2 项研究报道了死亡率^[9,13],8 项研究报道了主症状缓解率^[4-8,10-12],2 项研究报道了呼吸困难评分^[5-6]。

2.2 文献质量评价

10 项研究中 2 项为 RCT^[9,13],8 项为 qRCT^[4-8,10-12]。仅 2 项研究描述了正确的随机序列生成方法与分配隐藏方法^[9,13],其余研究均未采用正确的随机序列生成方法与分配隐藏方法,存在高风险或不清楚风险。仅 1 项研究对试验的受试者、研究人员与评价者都采用了盲法^[9];所有的中文研究均未实施盲法,亦未提及结局资料完整性,选择性结局报道及其他偏倚情况,存在高风险。纳入研究偏倚风险见图 1、图 2。

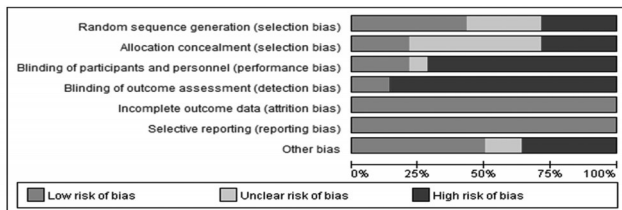


图 1 偏倚风险条形图
Fig 1 Bias risk bar chart

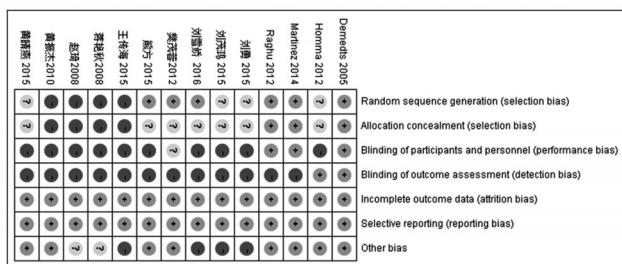


图 2 偏倚风险图
Fig 2 Bias risk chart

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 死亡率 2 项研究报道了死亡率,合计 419 患者^[9,13]。各研究间无统计学异质性($P = 0.31, I^2 = 4\%$),采用固定效应模型分析,详见图 3。Meta 分析结果显示,两组患者死亡率比较,差异无统计学意义[OR = 1.14, 95% CI(0.50, 2.62), $P = 0.76$]。

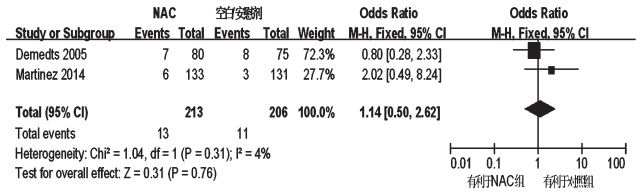


图 3 两组患者死亡率的 Meta 分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the mortality of 2 groups

2.3.2 主症状缓解率 8 项研究报道了主症状缓解率,合计 423 例患者^[4-8,10-12]。各研究间无统计学异质性($P = 0.39, I^2 = 5\%$),采用固定效应模型分析,详见图 4。Meta 分析结果显示,试验组患者主症状缓解率显著高于对照组,差异有统计学意义[OR = 3.17, 95% CI(1.98, 5.07), $P < 0.001$]。

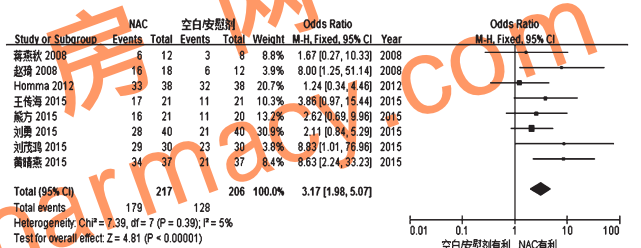


图 4 两组患者主症状缓解率的 Meta 分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of main symptom remission rate of 2 groups

2.3.3 呼吸困难评分 2 项研究报道了呼吸困难评分,合计 140 例患者^[5-6]。各研究间有统计学异质性($P < 0.001, I^2 = 96\%$),采用随机效应模型分析,详见图 5。Meta 分析结果显示,试验组患者呼吸困难评分显著低于对照组,差异有统计学意义[SMD = -2.54, 95% CI(-5.02, -0.06), $P = 0.04$]。

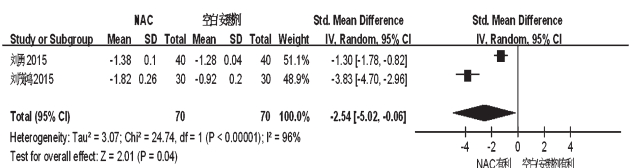


图 5 两组患者呼吸困难评分的 Meta 分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of dyspnea score of 2 groups

2.4 安全性

纳入研究显示,NAC 常见不良反应包括消化道症状、细菌性肺炎、咳嗽等,但患者耐受性均较好。各研究间不良反应报告方式存在差异,不宜直接合并数据进行 Meta 分析。

2.5 敏感性分析

呼吸困难评分这一指标存在较大异质性($I^2=96\%$),改变统计效应模型后,Meta分析结果未改变,提示该结果可靠。

3 讨论

特发性间质性肺炎属于慢性疾病,其特征为起病隐匿和病程持续进展。目前,除肺移植术外,IPF尚无疗效确切的治疗措施。研究提示,IPF的基础病灶可能更多为纤维性而不是炎性,因此极少患者对抗炎治疗有反应,即使经过抗炎治疗,患者预后仍差^[9-10]。

本研究结果显示,两组患者死亡率比较,差异无统计学意义;试验组患者主症状缓解率和呼吸困难评分显著优于对照组,差异均有统计学意义。同时,尚无研究表明使用NAC可能导致患者不良反应增高,因此在2015年ATS/ERS/JRS/ALAT联合颁布的IPF治疗指南中提出,不建议已开始使用NAC的患者终止治疗^[14]。此外,本研究还比较了NAC对比其他药物治疗IPF的疗效^[15-17],结果显示NAC改善IPF患者呼吸困难评分效果显著优于糖皮质激素($P<0.05$);NAC提高IPF患者主症状缓解率显著优于环磷酰胺($P<0.05$)。2015年ATS/ERS/JRS/ALAT指南强烈不推荐泼尼松+硫唑嘌呤+NAC联合治疗,1项比较泼尼松+硫唑嘌呤+NAC方案与NAC单用方案的研究结果亦显示,使用泼尼松+硫唑嘌呤+NAC可增加患者死亡率^[14]。因此,临床采用NAC联合用药方案改善IPF患者临床症状时要谨慎。

付晓巍等^[18]在2014年发表了1篇比较使用NAC与未使用NAC治疗IPF疗效的系统评价,该研究结果显示,NAC组患者临床有效率显著高于对照组($P<0.05$)。与该研究一致的是,本研究结果亦显示,使用NAC组患者的主症状缓解率显著高于未使用NAC组。与已有系统评价相比,本研究还纳入了IPF终点指标(死亡率)与呼吸困难评分;并且对于研究中异质性较大的情况作了异质性分析,而非简单采用随机效应模型合并统计量。因此,本研究所得结果确证并扩展了已有系统评价的结果。

本研究有以下局限性:(1)受语言限制,仅纳入以中、英文发表的文献,其他语种发表文献未纳入;(2)纳入的10项研究虽为RCT或qRCT,但文献质量不高。其中,8项研究未描述随机序列产生及分配隐藏的方法,8项研究未采用盲法。因此,纳入研究存在选择偏倚、执行偏倚及观察偏倚的可能性较高,所得结论还需大样本、高质量RCT进一步验证。

综上所述,NAC治疗IPF不能降低患者的死亡率,但可以缓解患者的主症状,改善呼吸困难。

参考文献

[1] 佟晓娜,何瑾.N-乙酰半胱氨酸在特发性肺间质纤维化治疗中的研究进展[J].中国药房,2012,23(9):851-853.
[2] Hunninghake GW. Antioxidant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(18):2285-

2287.

[3] Zafarullah M, Li WQ, Sylvester J, et al. Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2003, 60(1):6-20.
[4] 黄晴燕.N-乙酰半胱氨酸联合糖皮质激素治疗特发性肺纤维化的临床效果观察[J].临床合理用药杂志,2015,8(3):52-53.
[5] 刘勇.雾化吸入布地奈德联合N-乙酰半胱氨酸治疗特发性肺纤维化的临床疗效研究[J].实用心脑血管病杂志,2015,23(8):74-77.
[6] 刘茂鸿,张红,张琼.乙酰半胱氨酸治疗特发性肺纤维化疗效分析[J].现代医药卫生,2016,32(2):266-268.
[7] 熊方,林洁如,叶贤伟,等.N-乙酰半胱氨酸联合糖皮质激素治疗特发性肺纤维化41例临床分析[J].贵州医药,2015,39(1):30-31.
[8] 王传海,李承红,孔彬.N-乙酰半胱氨酸辅助特发性肺纤维化的临床疗效观察[J].疑难病杂志,2015,14(2):129-136.
[9] Idiopathic pulmonary fibrosis clinical research network, Martinez FJ, de Andrade JA, et al. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(22):2093-2101.
[10] Homma S, Azuma A, Taniguchi H, et al. Efficacy of inhaled N-acetylcysteine monotherapy in patients with early stage idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Respir*, 2012, 17(3):467-477.
[11] 蒋艳秋,江红.N-乙酰半胱氨酸治疗特发性肺纤维化20例临床分析[J].中国社区医师(医学专业),2008,10(15):43-44.
[12] 赵琦,吕福祯,毛梓源.N-乙酰半胱氨酸治疗特发性肺纤维化的疗效观察[J].黑龙江医学,2008,32(1):30-31.
[13] Demedts M, Behr J, Buhl R, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(21):2229-2242.
[14] Idiopathic pulmonary fibrosis clinical research network Raghu G, Anstrom KJ, et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(21):1968-1977.
[15] 黄振杰,汤艳,郑金旭.布地奈德吸入联合N-乙酰半胱氨酸治疗特发性肺纤维化[J].临床肺科杂志,2010,15(12):1755-1757.
[16] 樊茂蓉,苗青,罗海丽,等.肺纤通方治疗气阴两虚、肺络闭阻型特发性肺纤维化疗效观察[J].中国中医急症,2012,21(9):1377-1379.
[17] 刘雪娇.糖皮质激素联合N-乙酰半胱氨酸治疗特发性肺纤维化58例[J].中国药业,2016,25(1):99-101.
[18] 付晓巍,童翔,刘思彤,等.乙酰半胱氨酸治疗特发性肺纤维化的Meta分析[J].中国循证医学杂志,2014,14(4):449-455.

(收稿日期:2016-10-12 修回日期:2017-06-15)

(编辑:申琳琳)