

# 奥达特罗治疗慢性阻塞性肺疾病疗效和安全性的系统评价<sup>Δ</sup>

万子琳<sup>1\*</sup>, 钟志容<sup>1</sup>, 叶云<sup>2</sup>, 黄毅岚<sup>2</sup>, 孙梦琦<sup>1</sup>, 张富勇<sup>1</sup>, 王述蓉<sup>2#</sup>(1.西南医科大学药学院, 四川 泸州 646000; 2.西南医科大学附属医院药学部, 四川 泸州 646000)

中图分类号 R563;R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)14-1977-06  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.14.24

**摘要** 目的:系统评价奥达特罗治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)的疗效和安全性,为临床提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、Cochrane Library、中国知网、万方数据库、中国生物医学文献数据库、维普数据库等,收集奥达特罗单用或联用(试验组)对比塞托溴铵或安慰剂(对照组)治疗COPD的随机对照试验(RCT),提取资料并按照Cochrane系统评价员手册5.1.0提供的偏倚风险评估工具进行质量评价后,采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果:最终纳入17项RCT,共9 627例患者。Meta分析结果显示,治疗后试验组患者的第1秒用力呼气量(FEV1)[MD=0.08,95%CI(0.03,0.13), $P=0.001$ ]、用力肺活量(FVC)[MD=0.12,95%CI(0.03,0.22), $P=0.01$ ]、FEV1占预计值的百分比(FEV1%pred)[MD=0.77,95%CI(0.15,1.39), $P=0.02$ ]均显著优于对照组,差异均有统计学意义。在安全性方面,试验组患者的总不良反应[OR=1.02,95%CI(0.93,1.12), $P=0.69$ ]、严重不良反应[OR=1.04,95%CI(0.91,1.20), $P=0.56$ ]、COPD急性加重[OR=0.88,95%CI(0.77,1.01), $P=0.07$ ]、咳嗽[OR=1.07,95%CI(0.80,1.44), $P=0.64$ ]、头痛[OR=0.75,95%CI(0.53,1.05), $P=0.10$ ]、呼吸困难[OR=0.83,95%CI(0.61,1.15), $P=0.27$ ]、鼻咽炎[OR=1.11,95%CI(0.91,1.36), $P=0.31$ ]、上呼吸道感染[OR=1.13,95%CI(0.87,1.46), $P=0.36$ ]的发生率均与对照组相当,差异均无统计学意义。结论:奥达特罗用于治疗COPD能显著改善患者的肺功能,延缓疾病进展,且不增加患者的不良反应。

**关键词** 奥达特罗;慢性阻塞性肺疾病;疗效;安全性;系统评价

## Efficacy and Safety of Olodaterol for COPD: A Systematic Review

WAN Zilin<sup>1</sup>, ZHONG Zhirong<sup>1</sup>, YE Yun<sup>2</sup>, HUANG Yilan<sup>2</sup>, SUN Mengqi<sup>1</sup>, ZHANG Fuyong<sup>1</sup>, WANG Shurong<sup>2</sup>(1. School of Pharmacy, Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To evaluate the therapeutic efficacy and safety of olodaterol for chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and to provide evidence-based reference in clinic. **METHODS:** Retrieved from PubMed, Cochrane Library, CNKI, Wanfang database, CBM and VIP, RCTs about olodaterol use alone or combination (trial group) versus tiotropium bromide or placebo (control group) in the treatment of COPD were collected. Meta-analysis was conducted by using Rev Man 5.3 statistical software after data extraction and quality evaluation with bias risk evaluation tool of Cochrane system evaluator manual 5.1.0. **RESULTS:** A total of 17 RCTs were included, involving 9 627 patients. Results of Meta-analysis demonstrated that FEV1 [MD=0.08, 95% CI(0.03, 0.13),  $P=0.001$ ], FVC [MD=0.12, 95% CI(0.03, 0.22),  $P=0.01$ ] and FEV1% pred [MD=0.77, 95% CI(0.15, 1.39),  $P=0.02$ ] of trial group were significantly better than those of control group after treatment, with statistical significance. In terms of safety, the incidence of total ADR [OR=1.02, 95% CI(0.93, 1.12),  $P=0.69$ ], serious ADR [OR=1.04, 95% CI(0.91, 1.20),  $P=0.56$ ], COPD exacerbation [OR=0.88, 95% CI(0.77, 1.01),  $P=0.07$ ], cough [OR=1.07, 95% CI(0.80, 1.44),  $P=0.64$ ], headache [OR=0.75, 95% CI(0.53, 1.05),  $P=0.10$ ], dyspnea [OR=0.83, 95% CI(0.61, 1.15),  $P=0.27$ ], nasopharyngitis [OR=1.11, 95% CI(0.91, 1.36),  $P=0.31$ ] and upper respiratory tract infection [OR=1.13, 95% CI(0.87, 1.46),  $P=0.36$ ] in trial group were similar to control group, without statistical significance. **CONCLUSIONS:** Olodaterol can significantly improve lung function in patients with COPD and delay disease progression without increasing ADR in patients.

**KEYWORDS** Olodaterol; COPD; Therapeutic efficacy; Safety; Systematic review

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种可以预防和治疗的疾病,主要表

Δ 基金项目:四川省科技计划项目(No.2017JY0160)

\* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: 18048921183@163.com

# 通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail: lyfywsr@163.com

现为气流受限不完全可逆和肺功能进行性下降,并伴有呼吸道症状,如呼吸困难、咳嗽、咯痰等<sup>[1]</sup>。COPD患者存在持续气流受限,而支气管舒张药可使支气管舒张,缓解气流阻塞症状<sup>[2]</sup>。长效支气管扩张剂,如长效毒蕈碱受体拮抗药(LAMA)和长效 $\beta_2$ 受体激动药(LABA),是中度至极重度的COPD患者维持治疗的基石<sup>[1]</sup>。奥达

特罗是由勃林格殷格翰公司研发的用于治疗 COPD 及哮喘的新药,作为一种每日给药 1 次的 LABA,其作用可维持 24 h,能够松弛气管平滑肌,显著改善患者的第 1 秒用力呼气量(FEV1)<sup>[3]</sup>。目前已有多个研究报道了奥达特罗治疗 COPD 的疗效与安全性,为进一步评价该药的临床效果,从而为临床提供循证参考,本研究采用 Meta 分析的方法系统评价了奥达特罗治疗 COPD 的疗效和安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内、外公开发表的奥达特罗治疗 COPD 的随机对照试验(RCT)。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》(2013 修订版)诊断标准的患者。

1.1.3 排除标准 ①未公开发表、只有摘要或研究数据不完整的研究;②无法得到全文、重复发表、无对照组、质量差、报道信息太少的文献。

1.1.4 干预措施 试验组患者使用噻托溴铵联用奥达特罗或单用奥达特罗(吸入,5 μg,qd);对照组患者仅使用噻托溴铵或安慰剂。疗程不限。

1.1.5 结局指标 ①FEV1;②用力肺活量(FVC);③FEV1 占预计值的百分比(FEV1%pred);④总不良反应发生率;⑤严重不良反应发生率;⑥常见不良反应,如 COPD 急性加重、咳嗽、头痛、呼吸困难、鼻咽炎、上呼吸道感染等的发生率。

### 1.2 检索策略

计算机检索 PubMed、Cochrane Library、中国知网、万方数据库、中国生物医学文献数据库、维普数据库等。检索时限为各数据库建库起至 2017 年 11 月。中文检索词:“慢阻肺”“奥达特罗”“慢性阻塞性肺疾病”等;英文检索词:“Pulmonary disease”“Olodaterol”“Chronic obstructive pulmonary disease”等。

### 1.3 文献筛选、资料提取与质量评价

由两位研究员按照纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料并录入数据。如遇分歧,则与第三位研究员协商后解决。提取内容包括第一作者、发表年份、研究对象、干预措施、结局指标等信息。根据 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 提供的偏倚风险评估工具对纳入的研究进行方法学质量评价,具体包括:随机分配方法、分配方案隐藏、是否采用盲法、结果数据的完整性、选择性报道研究结果及其他偏倚来源。偏倚风险级别分 3 类:低偏倚风险、偏倚风险不确定、高偏倚风险。

### 1.4 统计学方法

采用 Cochrane 协作网提供的系统评价软件 Rev Man 5.3 对纳入研究的结果进行 Meta 分析。当各研究间不存在统计学异质性( $P>0.1, I^2<50%$ )时,采用固定效应模型进行 Meta 分析;反之,当各研究间存在统计学异

质性( $P<0.1, I^2>50%$ )时,则需分析异质性的来源。若各研究间对无法消除统计学异质性,但具有临床同质性,采用随机效应模型进行 Meta 分析;若各研究具有十分显著的方法学或临床异质性,无法进行 Meta 分析时,则采用描述性分析。对分类变量采用比值比(OR)及其 95% 置信区间(CI)表示,连续性变量采用标准差(MD)及其 95% CI 表示。剔除样本量小于 50 的研究进行敏感性分析;采用倒漏斗图进行发表偏倚分析。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果、纳入研究一般特征与方法学质量评价

初步检索到 125 篇相关文献,排除重复发表、综述及其他与主题不符的文献,最终纳入 13 篇文献<sup>[4-16]</sup>,其中有 4 篇文献<sup>[4-5,9-10]</sup>均含有 2 项研究,共 17 项研究,合计 9 627 例患者,发表语种均为英文。纳入研究的一般特征见表 1。17 项研究均为 RCT。所有研究基线资料基本相似;所有研究虽提及随机但均未描述具体的随机方法;所有研究均未描述分配隐藏、盲法和选择性报道情况,其他偏倚亦不清楚。纳入研究方法学质量评价结果见表 2,偏倚风险评价见图 1、图 2。

### 2.2 Meta 分析结果

2.2.1 FEV1 17 项研究<sup>[4-16]</sup>报道了 FEV1,共计 9 627 例患者。各研究间存在统计学异质性( $P<0.01, I^2=77%$ ),采用随机效应模型进行分析,详见图 3。Meta 分析结果显示,治疗后试验组患者 FEV1 显著高于对照组,差异有统计学意义[MD=0.08, 95% CI(0.03, 0.13),  $P=0.001$ ]。

2.2.2 FVC 5 项研究<sup>[5-7,12,14]</sup>报道了 FVC,共计 1 200 例患者。各研究间存在统计学异质性( $P<0.1, I^2=50%$ ),采用随机效应模型进行分析,详见图 4。Meta 分析结果显示,治疗后试验组患者的 FVC 显著高于对照组,差异有统计学意义[MD=0.12, 95% CI(0.03, 0.22),  $P=0.01$ ]。

2.2.3 FEV1%pred 11 项研究<sup>[5,7-12,15]</sup>报道了 FEV1%pred,共计 8 069 例患者。各研究间不存在统计学异质性( $P>0.05, I^2=33%$ ),采用固定效应模型进行分析,详见图 5。Meta 分析结果显示,治疗后试验组患者的 FEV1%pred 显著高于对照组,差异有统计学意义[MD=0.77, 95% CI(0.15, 1.39),  $P=0.02$ ]。

2.2.4 总不良反应发生率 11 项研究<sup>[8-16]</sup>报道了总不良反应发生率,共计 7 796 例患者。各研究间不存在统计学异质性( $P>0.1, I^2=0$ ),采用随机效应模型进行分析,详见图 6。Meta 分析结果显示,试验组患者的总不良反应发生率与对照组相当,差异无统计学意义[OR=1.02, 95% CI(0.93, 1.12),  $P=0.69$ ]。

2.2.5 严重不良反应发生率 9 项研究<sup>[9-11,13-16]</sup>报道了严重不良反应发生率,共计 7 543 例患者。各研究间不存

表1 纳入研究的一般特征

Tab 1 General characteristics of included studies

第一作者及发表年份	干预措施		n		年龄( $\bar{x} \pm s$ ), 岁		疗程, 周	结局指标
	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组		
O'Byrne PM <sup>[4]</sup> (NCT00467740) 2015	奥达特罗 5 $\mu\text{g}$	安慰剂	60	54	46.2 $\pm$ 13.0	43.6 $\pm$ 14.1	4	①
O'Byrne PM <sup>[4]</sup> (NCT01013753) 2015	奥达特罗 5 $\mu\text{g}$	安慰剂	130	125	45.0 $\pm$ 11.8	45.0 $\pm$ 11.8	4	①
Singh D <sup>[5]</sup> (NCT01964352) 2015	噻托溴铵+奥达特罗 5 $\mu\text{g}$	噻托溴铵	203	203	64.7 $\pm$ 8.2	64.9 $\pm$ 8.2	12	①②③
Singh D <sup>[5]</sup> (NCT02006732) 2015	噻托溴铵+奥达特罗 5 $\mu\text{g}$	噻托溴铵	202	203	65.2 $\pm$ 8.5	64.7 $\pm$ 8.4	12	①②③
Beeh KM <sup>[6]</sup> (NCT01559116) 2015	噻托溴铵+奥达特罗 5 $\mu\text{g}$	噻托溴铵	219	219	61.1 $\pm$ 7.7	61.1 $\pm$ 7.7	6	①
van Noord JA <sup>[7]</sup> 2011	奥达特罗 5 $\mu\text{g}$	安慰剂	36	36	65 $\pm$ 10	65 $\pm$ 10	2	①②③
Joos GF <sup>[8]</sup> 2015	奥达特罗 5 $\mu\text{g}$	安慰剂	47	47	65.6 $\pm$ 8.0	65.6 $\pm$ 8.0	3	①③④⑥
Ferguson GT <sup>[9]</sup> (NCT00782210) 2014	奥达特罗 5 $\mu\text{g}$	安慰剂	208	209	64.0 $\pm$ 8.6	65.8 $\pm$ 8.5	12	①③④⑤⑥
Ferguson GT <sup>[9]</sup> (NCT00782509) 2014	奥达特罗 5 $\mu\text{g}$	安慰剂	209	216	64.7 $\pm$ 8.1	63.8 $\pm$ 8.3	12	①③④⑤⑥
Zuwallack R <sup>[10]</sup> (NCT01694771) 2014	噻托溴铵+奥达特罗 5 $\mu\text{g}$	噻托溴铵	567	565	64.3 $\pm$ 9.1	64.8 $\pm$ 9.1	12	①③④⑤⑥
Zuwallack R <sup>[10]</sup> (NCT01696058) 2014	噻托溴铵+奥达特罗 5 $\mu\text{g}$	噻托溴铵	566	569	64.6 $\pm$ 9.0	63.6 $\pm$ 8.9	12	①②③
Buhl R <sup>[11]</sup> 2015	噻托溴铵+奥达特罗 5 $\mu\text{g}$	噻托溴铵	1 030	1 033	64.1 $\pm$ 7.8	63.9 $\pm$ 8.6	24	①③④⑤⑥
Maleki-Yazdi MR <sup>[12]</sup> 2015	奥达特罗 5 $\mu\text{g}$	安慰剂	80	79	63.3 $\pm$ 9.5	62.7 $\pm$ 9.7	4	①④⑤⑥
Ichinose M <sup>[13]</sup> 2016	噻托溴铵+奥达特罗 5 $\mu\text{g}$	噻托溴铵	78	72	69.1 $\pm$ 7.0	69.1 $\pm$ 7.0	52	①④⑤⑥
Ichinose M <sup>[14]</sup> 2015	奥达特罗 5 $\mu\text{g}$	安慰剂	84	79	68.9 $\pm$ 7.6	68.9 $\pm$ 6.5	4	①②④⑤⑥
Mcgarvey L <sup>[15]</sup> 2015	奥达特罗 5 $\mu\text{g}$	安慰剂	876	885	64.0 $\pm$ 8.7	64.3 $\pm$ 8.3	48	①③④⑤
Beeh KM <sup>[6]</sup> (NCT01311661) 2015	奥达特罗 5 $\mu\text{g}$	安慰剂	101	201	44	44	3	①④⑤⑥

表2 纳入文献的方法学质量情况

Tab 2 Methodology quality of included studies

第一作者及发表年份	随机分配	分配隐藏方案	盲法	结果完整性	选择性报道研究结果	其他偏倚来源	偏倚风险级别
O'Byrne PM <sup>[4]</sup> (NCT00467740) 2015	不确定	不确定	低偏倚(双盲)	低偏倚	不确定	不确定	不确定
O'Byrne PM <sup>[4]</sup> (NCT01013753) 2015	不确定	不确定	低偏倚(双盲)	低偏倚	不确定	不确定	不确定
Singh D <sup>[5]</sup> (NCT01964352) 2015	不确定	不确定	低偏倚(双盲)	低偏倚	不确定	不确定	不确定
Singh D <sup>[5]</sup> (NCT02006732) 2015	不确定	不确定	低偏倚(双盲)	低偏倚	不确定	不确定	不确定
Beeh KM <sup>[6]</sup> (NCT01559116) 2015	不确定	不确定	低偏倚(双盲)	低偏倚	不确定	不确定	不确定
van Noord JA <sup>[7]</sup> 2011	不确定	不确定	低偏倚(双盲)	低偏倚	不确定	不确定	不确定
Joos GF <sup>[8]</sup> 2015	不确定	不确定	低偏倚(双盲)	低偏倚	不确定	不确定	不确定
Ferguson GT <sup>[9]</sup> (NCT00782210) 2014	不确定	不确定	低偏倚(双盲)	低偏倚	不确定	不确定	不确定
Ferguson GT <sup>[9]</sup> (NCT00782509) 2014	不确定	不确定	低偏倚(双盲)	低偏倚	不确定	不确定	不确定
Zuwallack R <sup>[10]</sup> (NCT01694771) 2014	不确定	不确定	低偏倚(双盲)	低偏倚	不确定	不确定	不确定
Zuwallack R <sup>[10]</sup> (NCT01696058) 2014	不确定	不确定	低偏倚(双盲)	低偏倚	不确定	不确定	不确定
Buhl R <sup>[11]</sup> 2015	不确定	不确定	低偏倚(双盲)	低偏倚	不确定	不确定	不确定
Maleki-Yazdi MR <sup>[12]</sup> 2015	不确定	不确定	低偏倚(双盲)	低偏倚	不确定	不确定	不确定
Ichinose M <sup>[13]</sup> 2016	不确定	不确定	低偏倚(双盲)	低偏倚	不确定	不确定	不确定
Ichinose M <sup>[14]</sup> 2015	不确定	不确定	低偏倚(双盲)	低偏倚	不确定	不确定	不确定
Mcgarvey L <sup>[15]</sup> 2015	不确定	不确定	低偏倚(双盲)	低偏倚	不确定	不确定	不确定
Beeh KM <sup>[6]</sup> (NCT01311661) 2015	不确定	不确定	低偏倚(双盲)	低偏倚	不确定	不确定	不确定

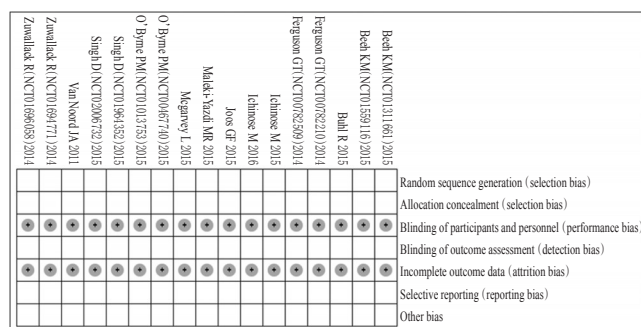


图1 偏倚风险图

Fig 1 Bias risk chart

在统计学异质性( $P > 0.1, I^2 = 9\%$ ), 采用固定效应模型进行分析, 详见图7。Meta分析结果显示, 试验组患者的严重不良反应发生率与对照组相当, 差异无统计学意义[OR = 1.04, 95% CI (0.91, 1.20),  $P = 0.56$ ]。

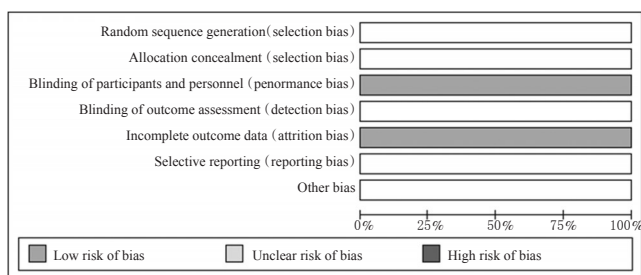


图2 偏倚风险条形图

Fig 2 Bar chart of bias risk

2.2.6 COPD急性加重发生率 8项研究<sup>[9-14]</sup>报道了COPD急性加重发生率, 共计5 639例患者。各研究间不存在统计学异质性( $P > 0.1, I^2 = 9\%$ ), 采用固定效应模型进行分析, 详见图8。Meta分析结果显示, 试验组患者的COPD急性加重发生率与对照组相当, 差异无统计学

意义[OR=0.88, 95% CI(0.77, 1.01), P=0.07]。

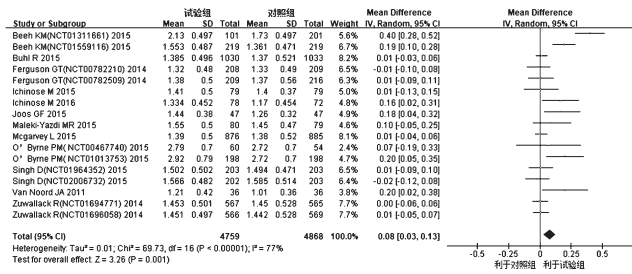


图3 两组患者FEV1的Meta分析森林图

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

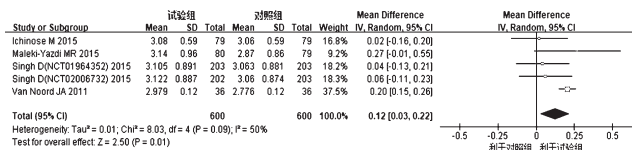


图4 两组患者FVC的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of FVC in 2 groups

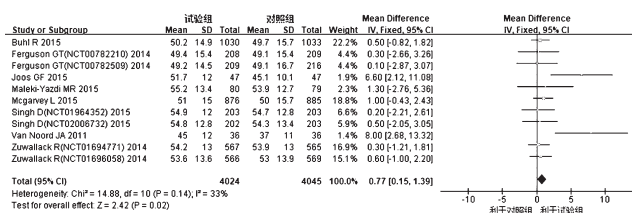


图5 两组患者FEV1%pred的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of FEV1% pred in 2 groups

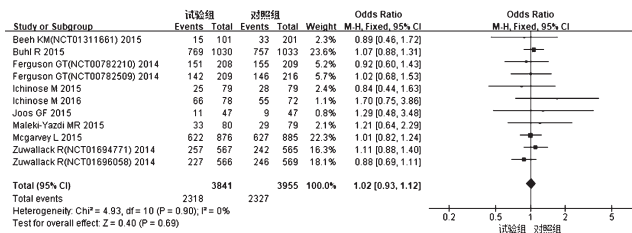


图6 两组患者总不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of total incidence of ADR in 2 groups

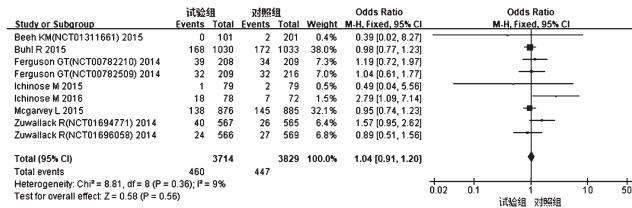


图7 两组患者严重不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of severe ADR in 2 groups

2.2.7 咳嗽发生率 8项研究<sup>[8-13]</sup>报道了咳嗽发生率,共计5 575例患者。各研究间不存在统计学异质性( $P > 0.1, I^2 = 32%$ ),采用固定效应模型进行分析,详见图9。Meta分析结果显示,试验组患者的咳嗽发生率与对照组

相当,差异无统计学意义[OR=1.07, 95% CI(0.80, 1.44),  $P = 0.64$ ]。

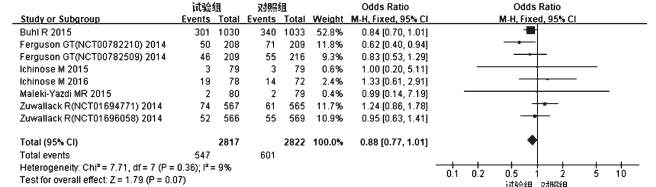


图8 两组患者COPD急性加重发生率的Meta分析森林图

Fig 8 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of COPD exacerbation in 2 groups

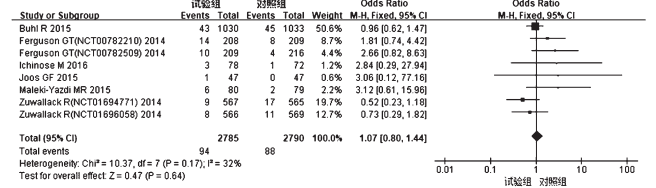


图9 两组患者咳嗽发生率的Meta分析森林图

Fig 9 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of cough in 2 groups

2.2.8 头痛发生率 7项研究<sup>[9-12,16]</sup>报道了头痛发生率,共计5 633例患者。各研究间不存在统计学异质性( $P > 0.1, I^2 = 0$ ),采用固定效应模型进行分析,详见图10。Meta分析结果显示,试验组患者的头痛发生率与对照组相当,差异无统计学意义[OR=0.75, 95% CI(0.53, 1.05),  $P = 0.10$ ]。

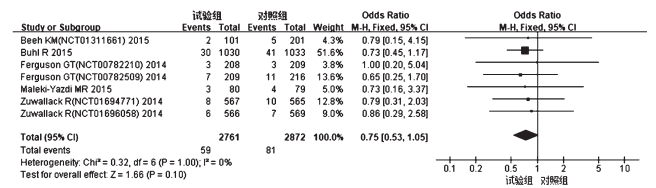
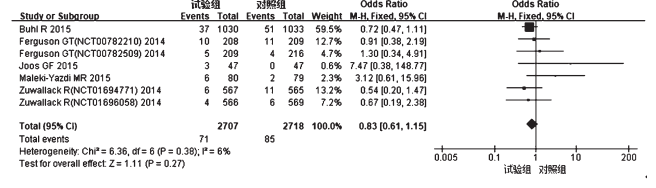


图10 两组患者头痛发生率的Meta分析森林图

Fig 10 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of headache in 2 groups

2.2.9 呼吸困难发生率 7项研究<sup>[8-12]</sup>报道了呼吸困难发生率,共计5 425例患者。各研究间不存在统计学异质性( $P > 0.1, I^2 = 6%$ ),采用固定效应模型进行分析,详见图11。Meta分析结果显示,试验组患者的呼吸困难发生率与对照组相当,差异无统计学意义[OR=0.83, 95% CI(0.61, 1.15),  $P = 0.27$ ]。



生率,共计6 035例患者。各研究间不存在统计学异质性( $P>0.1, I^2=0$ ),采用固定效应模型进行分析,详见图12。Meta分析结果显示,试验组患者的鼻咽炎发生率与对照组相当,差异无统计学意义[OR=1.11, 95% CI(0.91, 1.36),  $P=0.31$ ]。

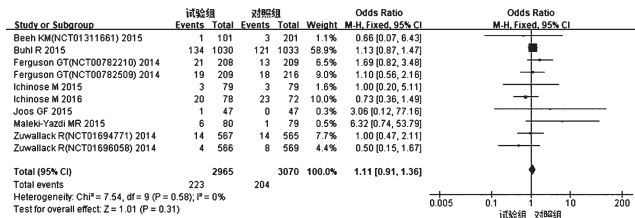


图12 两组患者鼻咽炎发生率的Meta分析森林图  
Fig 12 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of nasopharyngitis in 2 groups

2.2.11 上呼吸道感染发生率 9项研究<sup>[8-12, 13, 16]</sup>报道了上呼吸道感染发生率,共计5 877例患者。各研究间不存在统计学异质性( $P>0.1, I^2=0$ ),采用固定效应模型进行分析,详见图13。Meta分析结果显示,试验组患者的上呼吸道感染发生率与对照组相当,差异无统计学意义

义[OR=1.13, 95% CI(0.87, 1.46),  $P=0.36$ ]。

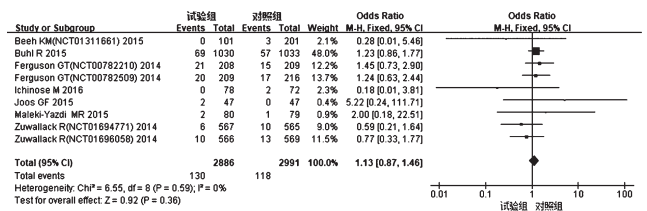


图13 两组患者上呼吸道感染发生率的Meta分析森林图  
Fig 13 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of upper respiratory infection in 2 groups

### 2.3 敏感性分析和发表偏倚分析

剔除样本量小于50的研究,对FEV1、FVC、FEV1% pred以及不良反应发生率等指标进行敏感性分析,结果见表3。由表3可知,剔除后,除FVC的统计学结果有变化外,其余指标的统计学结果均未发生改变,表明本次Meta分析结果总体较为稳定。

本研究对FEV1和FEV1% pred两项指标通过绘制倒漏斗图进行了发表偏倚分析。结果,散点呈一定的偏态分布,提示存在一定的发表偏倚,详见图14、图15。

表3 敏感性分析结果

Tab 3 Result of sensitivity analysis

指标	剔除前	剔除后
FEV1	MD=0.08, 95% CI(0.03, 0.13), $P<0.01$	MD=0.07, 95% CI(0.02, 0.12), $P<0.01$
FVC	MD=0.12, 95% CI(0.03, 0.22), $P=0.01$	MD=0.07, 95% CI(-0.03, 0.16), $P=0.16$
FEV1% pred	MD=0.77, 95% CI(0.15, 1.39), $P=0.02$	MD=0.67, 95% CI(0.04, 1.29), $P=0.04$
总不良反应发生率	OR=1.02, 95% CI(0.93, 1.12), $P=0.69$	OR=1.02, 95% CI(0.92, 1.12), $P=0.73$
咳嗽发生率	OR=1.07, 95% CI(0.80, 1.44), $P=0.64$	OR=1.06, 95% CI(0.79, 1.43), $P=0.69$
呼吸困难发生率	OR=0.83, 95% CI(0.61, 1.15), $P=0.27$	OR=0.80, 95% CI(0.58, 1.10), $P=0.17$
鼻咽炎发生率	OR=1.11, 95% CI(0.91, 1.36), $P=0.31$	OR=1.10, 95% CI(0.90, 1.35), $P=0.34$
上呼吸道感染发生率	OR=1.13, 95% CI(0.87, 1.46), $P=0.36$	OR=1.11, 95% CI(0.86, 1.44), $P=0.43$

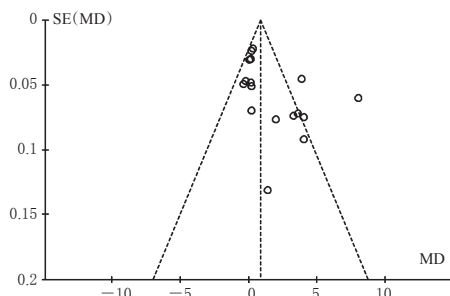


图14 FEV1的倒漏斗图

Fig 14 Inverted funnel plot of FEV1

### 3 讨论

COPD的治疗主要是缓解和减轻症状,提高患者运动耐力以及减少急性加重的发作。适当的药物和非药物干预可减轻患者的症状,减少其急性加重的发作频率和降低其严重程度,并可改善患者的生活质量和运动耐力。目前,已有多种类型的上市药物用于缓解COPD患者的气流阻塞症状,其中吸入性长效支气管扩张剂是治疗COPD的主要药物,以LABA使用居多。奥达特罗属于新一代长效 $\beta_2$ 肾上腺素受体激动药,可与 $\beta_2$ 受体结合,提升细胞内环磷酸腺苷(cAMP)水平,进而引起蛋白激

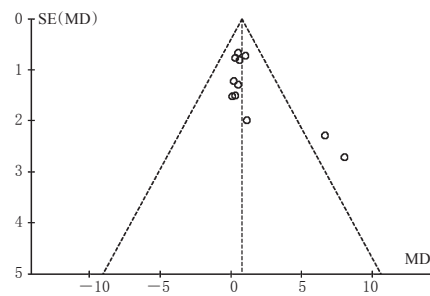


图15 FEV1% pred的倒漏斗图

Fig 15 Inverted funnel plot of FEV1% pred

酶A的活化和其他相关靶点的磷酸化,最终产生舒张气管的作用<sup>[17]</sup>。

本研究结果显示,治疗后试验组患者的FEV1、FVC、FEV1% pred均显著高于对照组,差异均有统计学意义,而其总不良反应、严重不良反应以及常见不良反应发生率均与对照组相当。

综上所述,奥达特罗用于治疗COPD能显著改善患者的肺功能,延缓疾病进展,且不增加不良反应发生率。由于本研究纳入文献数量较少且样本量较小,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] 陈亚红. 2017年GOLD慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗及预防的全球策略解读[J]. 中国医学前沿杂志:电子版, 2017, 9(1):37-47.
- [2] 陈珊珊, 陈平. 慢性阻塞性肺疾病急性加重的预防对策[J]. 中南大学学报(医学版), 2014, 39(8):861-867.
- [3] 田苗, 解学星, 马璐, 等. 新一代吸入型长效 $\beta_2$ 受体激动剂奥达特罗[J]. 现代药物与临床, 2013, 28(2):227-231.
- [4] O'BYRNE PM, D'URZO T, BECK E, et al. Dose-finding evaluation of once-daily treatment with olodaterol, a novel long-acting  $\beta_2$ -agonist, in patients with asthma: results of a parallel-group study and a crossover study[J]. *Respir Res*, 2015, 16(1):97-107.
- [5] SINGH D, FERGUSON GT, BOLITSCHKE J, et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life[J]. *Respir Med*, 2015, 109(10):1312-1319.
- [6] BEEH KM, WESTERMAN J, KIRSTEN AM, et al. The 24 h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2015, 32:53-59.
- [7] VAN NOORD JA, SMEETS JJ, DRENTH BM, et al. 24-hour bronchodilation following a single dose of the novel  $\beta_2$ -agonist olodaterol in COPD[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2011, 24(6):666-672.
- [8] JOOS GF, JOSEPH-LEON A, CARL C, et al. A randomised, double-blind, four-way, crossover trial comparing the 24 h FEV1 profile for once-daily versus twice-daily treatment with olodaterol, a novel long-acting  $\beta_2$ -agonist, in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respir Med*, 2015, 109(5):606-615.
- [9] FERGUSON GT, FELDMAN GJ, HOFBAUER P, et al. Efficacy and safety of olodaterol once daily delivered via Respimat<sup>®</sup> in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2014, 2014(default):629-645.
- [10] ZUWALLACK R, ALLEN L, HERNANDEZ G, et al. Efficacy and safety of combining olodaterol Respimat<sup>®</sup> and tiotropium HandiHaler<sup>®</sup> in patients with COPD: results of two randomized, double-blind, active-controlled studies[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2014, 9(default):1133-1144.
- [11] BUHL R, Maltais F, Abrahams R, et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4)[J]. *Eur Respir J*, 2015, 45(4):969-979.
- [12] MALEKI-YAZDI MR, BECK E, Hamilton A L, et al. A randomised, placebo-controlled, phase II, dose-ranging trial of once-daily treatment with olodaterol, a novel long-acting  $\beta_2$ -agonist, for 4 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respir Med*, 2015, 109(5):596-605.
- [13] ICHINOSE M, TANIGUCHI H, TAKIZAWA A, et al. The efficacy and safety of combined tiotropium and olodaterol via the Respimat<sup>®</sup> inhaler in patients with COPD: results from the Japanese sub-population of the Tonado<sup>®</sup> studies[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, 11(1):2017-2027.
- [14] ICHINOSE M, TAKIZAWA A, IZUMOTO T, et al. Efficacy and safety of the long-acting  $\beta_2$ -agonist olodaterol over 4 weeks in Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, 10(1):1673-1683.
- [15] MCGARVEY L, NIEWOEHNER D, MAGDER S, et al. One-year safety of olodaterol once daily via respimat<sup>®</sup> in patients with GOLD 2-4 chronic obstructive pulmonary disease: results of a pre-specified pooled analysis[J]. *COPD*, 2015, 12(5):484-493.
- [16] BEEH KM, LAFORCE C, GAHLEMANN M, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled crossover study to investigate different dosing regimens of olodaterol delivered via Respimat<sup>®</sup> in patients with moderate to severe persistent asthma[J]. *Respir Res*, 2015. DOI:10.1186/S12931-015-0243-1.
- [17] CASAROSA P, KOLLAK I, KIECHLE T, et al. Functional and biochemical rationales for the 24-hour-long duration of action of olodaterol[J]. *J Pharmacol Expl Ther*, 2011, 337(3):600-609.

(收稿日期:2017-12-20 修回日期:2018-05-31)  
(编辑:孙冰)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊, 欢迎投稿、订阅