

祛痰/抗氧化药物治疗COPD疗效与安全性的网状Meta分析[△]

付延鑫^{1*}, 戴 昂², 董 亮³, 宁 康^{3#} (1. 潍坊医学院临床医学院, 山东 潍坊 261053; 2. 潍坊医学院基础医学院, 山东 潍坊 261053; 3. 山东第一医科大学第一附属医院呼吸与危重症医学科, 济南 250014)

中图分类号 R563.9; R974¹.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)22-2778-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.22.16



摘要 目的: 系统评价祛痰/抗氧化药物治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)的疗效与安全性, 为临床用药提供循证参考。方法: 计算机检索PubMed、Embase、Cochrane 图书馆、Web of Science、中国生物医学文献数据库、中国知网、维普网、万方数据等, 收集祛痰/抗氧化药物(试验组)对比安慰剂(对照组)治疗COPD的随机对照试验(RCT), 检索时限均为各数据库建库起至2021年5月。筛选文献、提取资料后采用Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的偏倚风险评价工具对纳入文献进行质量评价, 采用Gemtc 14.3软件进行一致性检验, 采用Stata 15.1软件进行网状Meta分析和聚类分层排序, 采用倒漏斗图进行发表偏倚分析。结果: 共纳入12项RCT, 共计4 637例患者, 共涉及低剂量N-乙酰半胱氨酸(NAC)、高剂量NAC、羧甲司坦、厄多司坦、安慰剂等5种干预措施。网状Meta分析结果显示, 在年急性加重率方面, 试验组使用高剂量NAC[MD=-0.45, 95%CI(-0.74, -0.17), $P<0.05$]、羧甲司坦[MD=-0.59, 95%CI(-0.86, -0.32), $P<0.05$]、厄多司坦[MD=-0.26, 95%CI(-0.51, -0.01), $P<0.05$]患者的年急性加重率均显著低于对照组, 试验组使用高剂量NAC[MD=-0.55, 95%CI(-0.98, -0.11), $P<0.05$]、羧甲司坦[MD=-0.69, 95%CI(-1.11, -0.26), $P<0.05$]患者的年急性加重率均显著低于低剂量NAC, 其余各组组间比较差异无统计学意义($P>0.05$); 网状Meta的概率累积排序结果(以曲线下面积计)为羧甲司坦>高剂量NAC>厄多司坦>安慰剂>低剂量NAC。在不良事件发生率方面, 各组组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$); 网状Meta的概率累积排序结果(以曲线下面积计)为厄多司坦>高剂量NAC>低剂量NAC>安慰剂>羧甲司坦。聚类分层排序结果显示, 5种干预措施的疗效与安全性可聚为3类, 其中疗效与安全性均较低的安慰剂和低剂量NAC为一类, 疗效好但安全性低的羧甲司坦为一类, 疗效与安全性均较好的高剂量NAC和厄多司坦为一类。发表偏倚结果显示, 以年急性加重率为指标时, 本研究存在发表偏倚的可能性较大, 以不良事件发生率为指标时, 本研究存在发表偏倚的可能性较小。结论: NAC、羧甲司坦、厄多司坦均可降低COPD患者的年急性加重率, 且不会增加不良事件发生率。在年急性加重率方面, 以羧甲司坦的效果最优; 在安全性方面, 以厄多司坦最好。高剂量NAC、厄多司坦的疗效与安全性均较好。

关键词 祛痰/抗氧化药物; 慢性阻塞性肺疾病; 疗效; 安全性; 网状Meta分析; 聚类分层排序

Efficacy and Safety of Expectorant/antioxidants in the Treatment of COPD: Network Meta-analysis

FU Yanxin¹, DAI Ang², DONG Liang³, NING Kang³ (1. College of Clinical Medicine, Weifang Medical University, Shandong Weifang 261053, China; 2. College of Basic Medicine, Weifang Medical University, Shandong Weifang 261053, China; 3. Dept. of Respiratory and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Jinan 250014, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate the efficacy and safety of expectorant/antioxidants in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and to provide evidence-based reference for clinical use. METHODS: Retrieved from PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, CBM, CNKI, VIP, Wanfang database, etc., randomized controlled trials (RCTs) about expectorant/antioxidants (trial group) versus placebo (control group) in the treatment of COPD were collected during the inception to May 2021. After literature screening and data extraction, the quality of included literatures were evaluated with risk bias evaluation tool recommended by Cochrane systematic evaluator manual 5.1.0. The consistency check was performed by using Gemtc 14.3 software; network Meta-analysis, clustering and hierarchical sorting were performed with Stata15.1 software. The publication bias was analyzed by inverted funnel plot. RESULTS: A total of 12 RCTs, involving 4 637 patients, were

included. Five interventions measures were involved, such as low-dose N-acetylcysteine (NAC), high-dose NAC, carbocysteine, erdosteine and placebo. The results of network Meta-analysis showed that in terms of annual acute aggravation rate, the patients receiving high-dose NAC [MD=-0.45, 95%CI(-0.74, -0.17), $P<0.05$], carbocysteine [MD=-0.59,

[△] 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81770029)

* 硕士研究生。研究方向: 呼吸病学。电话: 0531-89269515。

E-mail: 1660156710@qq.com

通信作者: 主任医师, 硕士生导师, 硕士。研究方向: 呼吸系统疾病的基础与临床。电话: 0531-89269515。E-mail: ningkang3922@163.com

95% CI (- 0.86, - 0.32), $P < 0.05$] and erdosteine [MD = - 0.26, 95% CI (- 0.51, - 0.01), $P < 0.05$] in trial group were significantly lower than those in control group; the annual acute aggravation rate of patients receiving high-dose NAC [MD = - 0.55, 95% CI (- 0.98, - 0.11), $P < 0.05$] and carbocisteine [MD = - 0.69, 95% CI (- 1.11, - 0.26), $P < 0.05$] in trial group were significantly lower than those receiving low-dose of NAC, there was no statistical significance among other groups ($P > 0.05$); probability cumulative ranking results (calculated by the area under the curve) of its network Meta-analysis was carbocisteine > high-dose NAC > erdosteine > placebo > low-dose NAC. In terms of the incidence of ADR, there was no statistical significance among groups ($P > 0.05$); probability cumulative ranking results (calculated by the area under the curve) of its network Meta-analysis was erdosteine > high-dose NAC > low-dose NAC > placebo > carbocisteine. The results of clustering and hierarchical ranking showed that the efficacy and safety of the five interventions could be grouped into three categories, including placebo and low-dose NAC with low efficacy and safety, carbocisteine with good efficacy but low safety, and high-dose NAC and erdosteine with good efficacy and safety. The results of publication bias showed that taking the annual acute exacerbation rate as the index, there was a greater possibility of publication bias in this study; taking the incidence of adverse event as index, there was little possibility of publication bias in this study. CONCLUSIONS: NAC, carbocisteine and erdosteine all can reduce the annual acute aggravation rate and have low incidence of ADR. Carbocisteine is the best in terms of annual acute aggravation rate, erdosteine is the best in terms of safety. High-dose NAC and erdosteine are both better in term of efficacy and safety.

KEYWORDS Expectorant/antioxidants; Chronic obstructive pulmonary disease; Efficacy; Safety; Network Meta-analysis; Clustering and hierarchical sorting

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary diseases, COPD)简称“慢阻肺”,多发于中老年人群^[1],是一种可以预防和治疗的慢性气道疾病,具有进行性、不完全可逆性气流受限等特点^[2]。据世界卫生组织最新预测结果显示,COPD的重症率将在未来40年内呈逐年上升趋势,预计至2060年,每年将有540多万人死于COPD及相关疾病^[2-3]。COPD的病理学基础涉及多个方面,包括黏液高分泌、氧化应激以及气道、肺部炎症等^[4]。《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)》推荐应用祛痰/抗氧化药物预防COPD急性加重,并提示具有溶解黏液和抗炎、抗氧化作用的活性药物可以给该病的治疗带来希望^[5]。

目前,临床应用的祛痰/抗氧化药物包括N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)、厄多司坦、羧甲司坦、福多司坦、氨溴索等。有研究指出,高剂量的NAC可显著降低COPD和慢性支气管炎患者的急性加重率,且不会增加其不良事件的发生风险^[6-7];厄多司坦可延长COPD患者的首次加重时间,缩短急性加重持续时间并降低住院风险^[8];羧甲司坦可减少COPD患者的总加重次数,改善生活质量^[9];福多司坦联合噻托溴铵能改善COPD患者的6 min步行距离和肺功能,且安全性好^[10];氨溴索能有效缓解老年COPD患者的临床症状,改善肺功能,并能降低体内炎症因子水平^[11]。由于目前缺乏药物间头对头直接比较的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),因此哪种药物的疗效与安全性最优尚存在争议,给临床治疗药物的选择造成了困扰。

网状Meta分析是基于传统Meta分析发展而来的一种分析方法,可同时进行直接和间接比较,以评估多种干预措施的相对结果,从而筛选出最优治疗方案^[12]。基

于此,本研究采用网状Meta分析的方法探讨了祛痰/抗氧化药物治疗COPD的疗效与安全性,旨在为临床用药提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 本研究纳入的文献类型为国内外公开发表的RCT。语言限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 本研究纳入文献中的患者均符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)》中的相关诊断标准^[13];年龄 ≥ 40 岁。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予祛痰/抗氧化药物,包括NAC、羧甲司坦、厄多司坦、福多司坦、氨溴索等;对照患者给予安慰剂。两组患者的用药剂量、疗程均不限。

1.1.4 结局指标 本研究的结局指标包括:①年急性加重率;②不良事件发生率。

1.1.5 排除标准 本研究的排除标准包括:①重复发表的文献;②结局指标不一致或未提供充分原始数据且索取无果的文献;③社论、病例报告、综述、指南和荟萃分析等。

1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、Web of Science、中国生物医学文献数据库、中国知网、维普网、万方数据等数据库。中文检索词为“慢性阻塞性肺疾病”“N-乙酰半胱氨酸”“羧甲司坦”“厄多司坦”“福多司坦”“氨溴索”,中文检索式为“主题词=慢性阻塞性肺疾病 AND (N-乙酰半胱氨酸 OR 羧甲司坦 OR 厄多司坦 OR 福多司坦 OR 氨溴索)”;英文检索词为“COPD”“chronic obstructive pulmonary diseases”“acetylcysteine”“carbocysteine”“erdosteine”“fudosteine”“ambroxol”“ran-

domized controlled trials”,英文检索式为“pulmonary disease,chronic obstructive[MESH] AND(acetylcysteine[MESH] OR carbocysteine[MESH] OR erdosteine[MESH] OR fudosteine[MESH] OR ambroxol[MESH]) AND randomized controlled trials[MESH]”。检索时限均为各数据库建库起至2021年5月。

1.3 文献筛选与资料提取

由2名评价者独立按纳入与排除标准筛选文献,如遇分歧则由第3名评价者裁定。提取资料包括第一作者及发表年份、国家、患者例数、年龄、干预措施、随访时间、结局指标等。

1.4 纳入文献质量评价

采用Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的风险偏倚评价工具对纳入文献质量进行评价,具体包括:随机方法、分配隐藏、对受试者和研究者施盲、结局评估的盲法、结果数据完整性、选择性报告结果、其他偏倚来源等方面,每个方面均分为低偏倚风险、高偏倚风险和不清楚^[14]。

1.5 统计学方法

采用Stata 15.1软件进行网状Meta分析并绘制网状关系图,以呈现不同干预措施间存在的直接比较和间接比较的关系。二分类变量采用比值比(OR)及其95%置信区间(CI)表示,连续性变量采用均数差(MD)及其95%CI表示。当存在闭合环时,以节点分析法进行一致性检验,若 $P>0.05$,表明一致性好,采用一致性模型分析,反之则采用不一致性模型分析;当无闭合环时,采用Gemtc 14.3软件进行一致性检验,若结局指标在一致和不一致效应模型检验中的随机效应结果偏差接近,表明数据一致性好,采用一致性模型分析,反之则采用不一致性模型分析。采用Stata 15.1软件进行概率累积排序,曲线下面积(SUCRA)越大,表明干预措施效果越优的可能性就越大^[15]。采用Stata 15.1软件进行聚类分层排序以筛选疗效与安全性最优的药物;采用倒漏斗图进行发表偏倚分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 文献筛选结果与纳入研究基本信息

初检共获得相关文献558篇,经阅读摘要、题目及全文后,最终纳入文献12篇^[16-27],共计4 637例患者,其中试验组2 296例、对照组2 341例。有3项研究比较了低剂量NAC和安慰剂^[16-18],3项研究比较高剂量NAC和安慰剂^[19-21],3项研究比较了羧甲司坦和安慰剂^[22-24],3项研究比较了厄多司坦和安慰剂^[25-27]。本研究共涉及5种干预措施,包括低剂量NAC、高剂量NAC、羧甲司坦、厄多司坦、安慰剂(因未检索到福多司坦的相关RCT,仅有1项关于氨溴索的RCT,但结局指标不一致,故本研

究未纳入福多司坦和氨溴索这两种干预措施)。文献筛选流程见图1,纳入研究基本信息见表1。

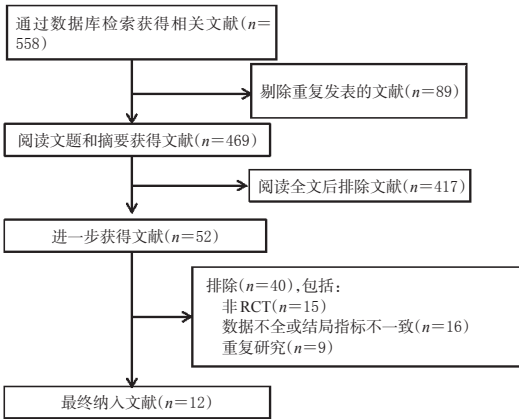


图1 文献筛选流程

Fig 1 Literature screening procedure

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	国家	例数		平均年龄,岁		干预措施		疗程,月	结局指标
		试验组/对照组	试验组/对照组	试验组	对照组	试验组	对照组		
Pela 1999 ^[16]	意大利	85/84	66.0/66.0	NAC 600 mg	安慰剂			6	②
Decramer 2005 ^[17]	欧洲	256/257	62.0/62.0	NAC 600 mg	安慰剂			36	①
Schermer 2009 ^[18]	荷兰	96/96	59.2/59.6	NAC 600 mg	安慰剂			36	①
Zheng 2014 ^[19]	中国	504/502	66.2/66.4	NAC 1 200 mg	安慰剂			12	①②
Tse 2014 ^[20]	中国	58/62	70.9/70.6	NAC 1 200 mg	安慰剂			12	①②
Papi 2019 ^[21]	中国	274/291	66.2/66.4	NAC 1 200 mg	安慰剂			12	①
Yasuda 2006 ^[22]	日本	78/78	72.5/72.8	羧甲司坦 1 500 mg	安慰剂			12	①
Tatsumi 2007 ^[23]	日本	70/72	70.5/69.8	羧甲司坦 1 500 mg	安慰剂			12	①②
Zheng 2008 ^[24]	中国	353/354	65.4/65.0	羧甲司坦 1 500 mg	安慰剂			12	①②
Moretti 2004 ^[25]	意大利	79/76	67.4/67.5	厄多司坦 600 mg	安慰剂			8	①②
Dalnegro 2017 ^[26]	欧洲	228/239	64.3/65.1	厄多司坦 600 mg	安慰剂			12	①
Calverley 2019 ^[27]	欧洲	215/230	63.8/64.1	厄多司坦 600 mg	安慰剂			12	①

注:①为年急性加重率;②为不良事件发生率

Note: ①annual acute exacerbation rate; ②the incidence of adverse events

2.2 纳入文献的质量评价结果

所有研究均为RCT^[16-27]。有7项研究提及了具体随机方法^[17-19, 22-24, 26],7项研究使用了恰当的分配隐藏^[17-19, 22-24, 26],10项研究对受试者和研究者施盲^[17-22, 24-27],9项研究提及了对结局评估者施盲^[17-21, 23-26],4项研究均对结局资料的完整性做了详细描述和解释^[21-22, 26-27]。所有研究均未选择性报道研究结果,均不清楚是否存在其他偏倚来源。结果见图2、图3。

2.3 网状Meta分析结果

2.3.1 纳入研究的证据关系 本研究纳入的文献均为直接比较,所有结局指标的证据关系图见图4(图中,圆点表示干预措施,圆点越大表示接受该干预措施的患者越多;直线表示两种干预措施之间存在直接比较证据,直线越粗表示两种干预措施进行直接比较的研究数量越多^[15])。

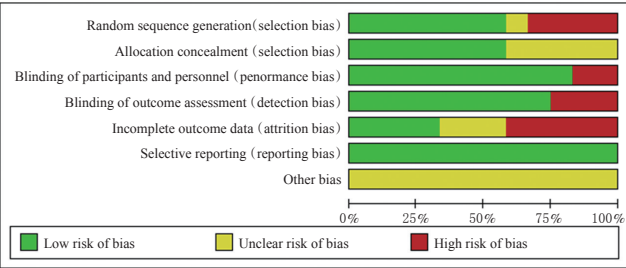


图2 偏倚风险条形图
Fig 2 Bar chart of bias risk

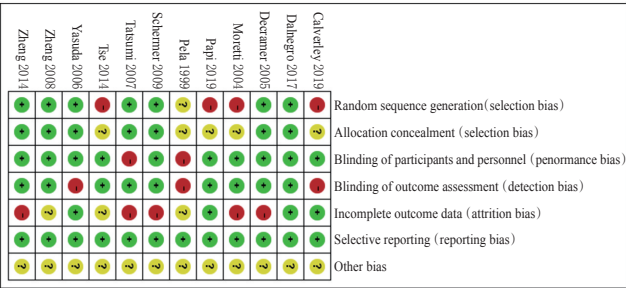


图3 偏倚风险总图
Fig 3 Total chart of bias risk

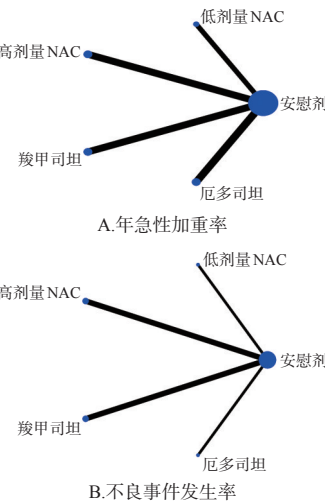


图4 纳入研究结局指标的证据关系图

Fig 4 Evidence network diagram of outcomes of included studies

2.3.2 纳入研究的不一致性检验 从图4可知,各干预措施间不存在闭环环,故采用Gemtc 14.3软件分别对两个结局指标进行一致性检验。结果显示,年急性加重率在一致和不一致效应模型检验中的随机效应结果偏差分别为0.22(0.04,0.57)、0.23(0.05,0.58),不良事件发生率的随机效应结果偏差分别为0.21(0.02,0.42)、0.21(0.01,0.41),两者的结果均接近,表明数据一致性好,故均采用一致性模型进行网状Meta分析。

2.3.3 年急性加重率 11项研究报道了年急性加重率,共涉及5种干预措施,包括低剂量NAC、高剂量NAC、羧甲司坦、厄多司坦和安眠剂^[17-27]。

网状Meta分析结果显示,试验组使用高剂量NAC[MD=-0.45,95%CI(-0.74,-0.17), $P<0.05$]、羧甲司坦[MD=-0.59,95%CI(-0.86,-0.32), $P<0.05$]、厄多司坦[MD=-0.26,95%CI(-0.51,-0.01), $P<0.05$]患者的年急性加重率均显著低于对照组,试验组使用高剂量NAC[MD=-0.55,95%CI(-0.98,-0.11), $P<0.05$]、羧甲司坦[MD=-0.69,95%CI(-1.11,-0.26), $P<0.05$]患者的年急性加重率均显著低于低剂量NAC,其余各组组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。结果见表2。

表2 两组患者年急性加重率的网状Meta分析结果
Tab 2 Results of network Meta-analysis of annual acute exacerbation rate in 2 groups

组别	MD(95%CI)			
试验组	厄多司坦		羧甲司坦	
	0.33(-0.04,0.69)	0.19(-0.18,0.56)	-0.14(-0.52,0.24)	高剂量NAC
对照组	-0.36(-0.77,0.05)		-0.69(-1.11,-0.26)*	低剂量NAC
	-0.26(-0.51,-0.01)*		-0.59(-0.86,-0.32)*	安眠剂

注: * $P<0.05$
Note: * $P<0.05$

网状Meta的概率累积排序结果显示,SUCRA由低到高依次为羧甲司坦(93.3%)>高剂量NAC(76.7%)>厄多司坦(53.2%)>安眠剂(18.6%)>低剂量NAC(8.2%)。结果见图5。

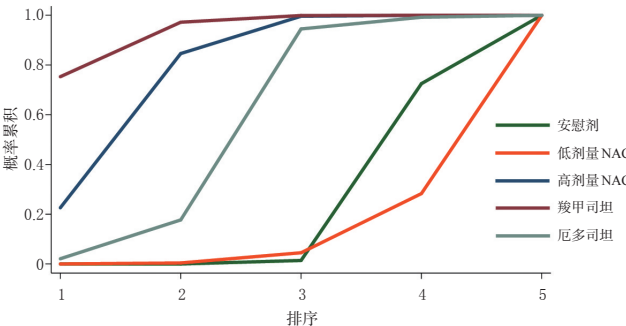


图5 年急性加重率的概率累积排序
Fig 5 Probability cumulative ranking of annual acute exacerbation rate

2.3.4 不良事件发生率 6项研究报道了不良事件发生率。共涉及5种干预措施,包括低剂量NAC、高剂量NAC、羧甲司坦、厄多司坦和安眠剂^[16,19-20,23-25]。

网状Meta分析结果显示,各组患者不良事件发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结果见表3。

网状Meta的概率累积排序结果显示,SUCRA由高到低依次为厄多司坦(77.4%)>高剂量NAC(58.6%)>低剂量NAC(44.8%)>安眠剂(35.7%)>羧甲司坦(33.6%)。结果见图6。

2.3.5 聚类分层排序 对年急性加重率和不良事件发

表3 两组患者不良事件发生率的网状Meta分析结果
Tab 3 Results of network Meta-analysis of the incidence of adverse events in 2 groups

组别	OR (95%CI)				
试验组	厄多司坦				
	0.63(0.26,1.51)	羧甲司坦			
	0.76(0.31,1.89)	1.21(0.65,2.24)	高剂量NAC		
对照组	0.65(0.11,3.98)	1.04(0.19,5.55)	0.86(0.16,4.68)	低剂量NAC	
	0.65(0.30,1.40)	1.02(0.69,1.53)	0.85(0.53,1.35)	0.99(0.19,5.04)	安慰剂

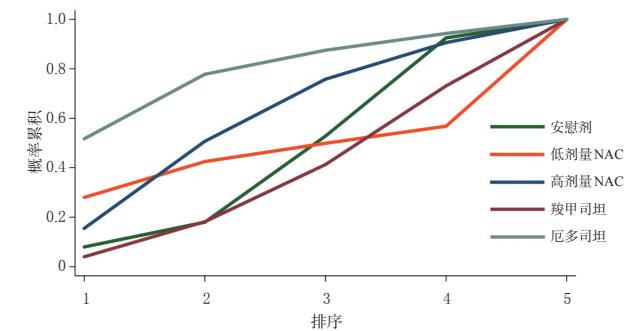


图6 不良事件发生率的概率累积排序
Fig 6 Probability cumulative ranking of the incidence of adverse events

生率的SUCRA进行聚类分层排序。结果显示,5种干预措施的疗效与安全性可聚为3类,其中疗效与安全性均较低的安慰剂和低剂量NAC为一类,疗效好但安全性低的羧甲司坦为一类,疗效与安全性均较好的高剂量NAC和厄多司坦为一类。结果见图7。

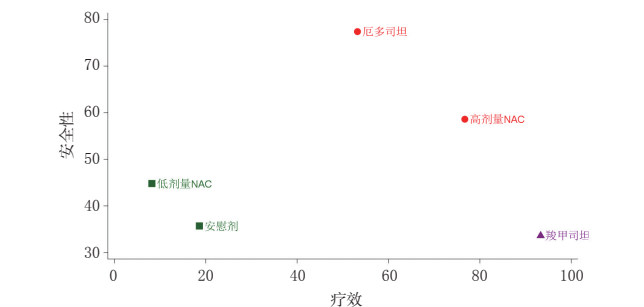


图7 5种干预措施疗效与安全性的聚类分层排序图
Fig 7 Cluster ranking diagram of efficacy and safety for 5 intervention measures

2.4 发表偏倚分析

分别以年急性加重率、不良事件发生率为指标绘制倒漏斗图,结果显示,以年急性加重率为指标时,有一散点在倒漏斗图范围外,左右对称性差,表明本研究存在发表偏倚的可能性较大;以不良事件发生率为指标时,各研究散点基本在倒漏斗图的范围内,左右较对称,表明本研究存在发表偏倚的可能性较小。结果见图8。

3 讨论

COPD是一种常见的呼吸系统疾病,患者通常伴有

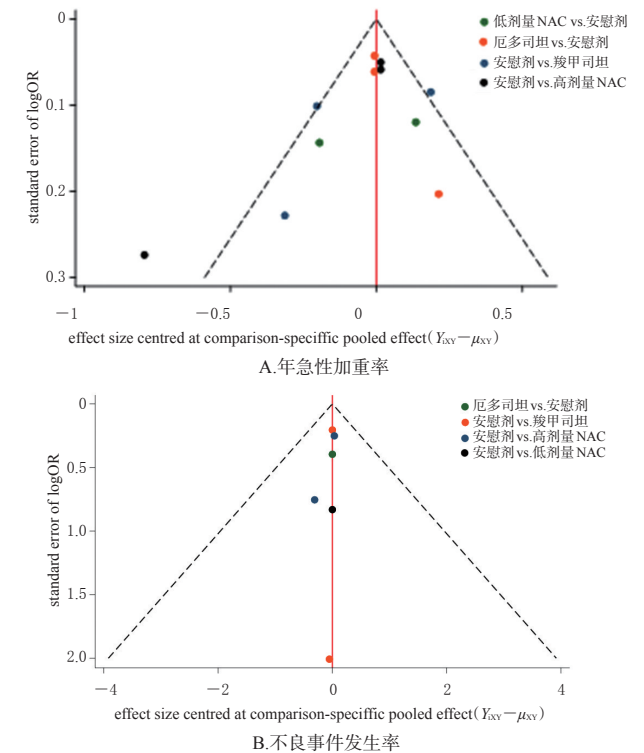


图8 纳入研究结局指标的发表偏倚分析图
Fig 8 Analysis chart of publication bias of outcomes of included studies

气道黏液高分泌等症状,清除黏液是肺部用于保护自身免受空气中病原体和有害颗粒侵害的主要防御机制^[28]。COPD患者由于气道分泌物增多,黏液清除能力减弱,呼吸困难加重,从而导致病情急性加重^[29]。香烟、烟雾诱导的氧化应激状态与COPD的发生发展密切相关,个体间抗氧化能力的不同可能是造成吸烟患者COPD易感性差异的原因之一^[30]。因此,应用祛痰/抗氧化药物可促进COPD患者黏液排出,改善氧化应激状态,减轻气道炎症,可能是一种有效的治疗方法。

NAC、羧甲司坦、厄多司坦均为具有黏液溶解活性的硫醇抗氧化药物,其祛痰机制如下:一方面,上述药物可通过破坏黏液糖蛋白的二硫键,影响黏液的物理性质,从而加快黏液的清除;另一方面,其可通过加快气道纤毛的清除速率来促进痰液的排出^[31]。这3种药物的抗氧化机制并不相同,羧甲司坦可通过有效保持 α_1 抗胰蛋白酶活性以及直接清除活性氧来减缓氧化应激反应^[32];厄多司坦通过在肝脏中代谢为开环化合物来有效清除过氧化氢和次氯酸,对中性粒细胞、嗜酸性粒细胞均具有抗氧化作用^[33];NAC在细胞内脱乙酰化生成L-半胱氨酸,进而增加胞内谷胱甘肽的含量,从而增强细胞的抗氧化能力^[34]。

本研究结果显示,在年急性加重率方面,高剂量NAC、羧甲司坦、厄多司坦的效果均优于安慰剂,且高剂

量NAC、羧甲司坦的效果均优于低剂量NAC。网状Meta的概率累积排序结果显示,羧甲司坦>高剂量NAC>厄多司坦>安慰剂>低剂量NAC。这提示对于急性加重患者,可优先考虑使用羧甲司坦,这与Cazzola等^[6]的研究结果一致。在不良事件发生率方面,各组组间比较差异均无统计学意义。网状Meta的概率累积排序结果显示,厄多司坦>高剂量NAC>低剂量NAC>安慰剂>羧甲司坦。这提示对于药物不良反应耐受较差的患者,可优先考虑使用厄多司坦。聚类分层排序结果显示,高剂量NAC、厄多司坦均具有良好的疗效与安全性,COPD患者可优先考虑这两种方案。Rogliani等^[35]的一项纳入7篇文献共计2 756例COPD患者的网状Meta分析结果显示,在疗效方面厄多司坦>羧甲司坦>NAC。该结果与本研究结果不一致,其原因可能与上述研究未根据NAC剂量进行分层研究有关。发表偏倚结果显示,以年急性加重率为指标时,本研究存在发表偏倚的可能性较大,以不良事件发生率为指标时,本研究存在发表偏倚的可能性较小。

综上所述,NAC、羧甲司坦、厄多司坦均可降低COPD患者的年急性加重率,且不会增加不良事件发生率。在年急性加重率方面,以羧甲司坦的效果最优;在安全性方面,以厄多司坦最好。聚类分层排序提示高剂量NAC、厄多司坦的疗效与安全性均较好。本研究的局限性为:(1)所有研究的对照措施均为安慰剂,未形成完整的闭环,可能造成一定的偏倚;(2)部分研究未说明具体随机分组和分配隐藏的方法,可能造成一定的选择偏倚;(3)由于各RCT的结局指标较为分散,本研究仅纳入2项结局指标。因此,受证据间接性和纳入文献质量的影响,本研究所得结论仍需更多高质量、大样本的RCT予以验证。

参考文献

[1] WANG C, XU J, YANG L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China pulmonary health [CPH] study) : a national cross-sectional study[J]. Lancet, 2018, 391 (10131) : 1706-1717.

[2] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2021 report[EB/OL]. (2020-11-17) [2021-05-01]. <https://goldcopd.org/2021-gold-reports/>.

[3] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease:

2020 report[EB/OL]. (2019-11-12) [2021-05-07]. <https://goldcopd.org/gold-reports/>.

[4] BARNES P J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 138(1): 16-27.

[5] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南: 2021年修订版[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(3): 170-205.

[6] CAZZOLA M, ROGLIANI P, CALZETTA L, et al. Impact of mucolytic agents on COPD exacerbations: a pair-wise and network meta-analysis[J]. COPD, 2017, 14(5): 552-563.

[7] CAZZOLA M, CALZETTA L, PAGE C, et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis[J]. Eur Respir Rev, 2015, 24 (137): 451-461.

[8] CAZZOLA M, CALZETTA L, PAGE C, et al. Impact of erdosteine on chronic bronchitis and COPD: a meta-analysis [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2018, 48: 185-194.

[9] ZENG Z, YANG D, HUANG X, et al. Effect of carbocisteine on patients with COPD: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2017, 12: 2277-2283.

[10] 谢小晨, 王娜娜, 陈亮, 等. 福多司坦联合噻托溴铵治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病临床疗效观察[J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(8): 749-751.

[11] LI Z. The effect of adjuvant therapy with ambroxol hydrochloride in elderly chronic obstructive pulmonary disease patients[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(8): 9285-9295.

[12] LUMLEY T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons[J]. Stat Med, 2002, 21(16): 2313-2324.

[13] 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: 2013年修订版[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013(4): 255-264.

[14] 张渊, 杨智荣, 孙凤, 等. 偏倚风险评估系列: 九: 如何应用偏倚风险评估的结果[J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39 (12): 1648-1654.

[15] COPE S, JANSEN J P. Quantitative summaries of treatment effect estimates obtained with network meta-analysis of survival curves to inform decision-making[J]. BMC Med Res Methodol, 2013, 13: 147.

[16] PELA R, CALCAGNI A M, SUBIACO S, et al. N-acetylcysteine reduces the exacerbation rate in patients with moderate to severe COPD[J]. Respiration, 1999, 66(6): 495-500.

- [17] DECRAMER M, RUTTEN-VAN M M, DEKHUIJZEN P N, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (bronchitis randomized on NAC cost-utility study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2005, 365(9470): 1552-1560.
- [18] SCHERMER T, CHAVANNES N, DEKHUIJZEN R, et al. Fluticasone and N-acetylcysteine in primary care patients with COPD or chronic bronchitis[J]. *Respir Med*, 2009, 103(4): 542-551.
- [19] ZHENG J P, WEN F Q, BAI C X, et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease(PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2(3): 187-194.
- [20] TSE H N, RAITERI L, WONG K Y, et al. Benefits of high-dose N-acetylcysteine to exacerbation-prone patients with COPD[J]. *Chest*, 2014, 146(3): 611-623.
- [21] PAPI A, ZHENG J, CRINER G J, et al. Impact of smoking status and concomitant medications on the effect of high-dose N-acetylcysteine on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a post-hoc analysis of the PANTHEON study[J]. *Respir Med*, 2019, 147: 37-43.
- [22] YASUDA H, YAMAYA M, SASAKI T, et al. Carbocysteine reduces frequency of common colds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2006, 54(2): 378-380.
- [23] TATSUMI K, FUKUCHI Y. Carbocysteine improves quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2007, 55(11): 1884-1886.
- [24] ZHENG J P, KANG J, HUANG S G, et al. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (peace study): a randomised placebo-controlled study[J]. *Lancet*, 2008, 371(9629): 2013-2018.
- [25] MORETTI M, BOTTRIGHI P, DALLARI R, et al. The effect of long-term treatment with erdosteine on chronic obstructive pulmonary disease: the equalife study[J]. *Drugs Exp Clin Res*, 2004, 30(4): 143-152.
- [26] DALNEGRO R W, WEDZICHA J A, IVERSEN M, et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the restore study[J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(4): 700-711.
- [27] CALVERLEY P M, PAGE C, DAL NEGRO R W, et al. Effect of erdosteine on COPD exacerbations in COPD patients with moderate airflow limitation[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2019, 14(2): 2733-2744.
- [28] POOLE P, SATHANANTHAN K, FORTESCUE R. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 5(5): D1287.
- [29] 陈敏, 朱慕云. 振动 PEP 排痰法在慢阻肺患者肺康复中的应用研究进展[J]. *临床肺科杂志*, 2017, 22(7): 1323-1326.
- [30] MORETTI M. Pharmacology and clinical efficacy of erdosteine in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2007, 1(3): 307-316.
- [31] MANDRU R, ZHOU C Y, PAULEY R, et al. Considerations for and mechanisms of adjunct therapy in COPD[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(6): 1225.
- [32] BARNES P J. Oxidative stress-based therapeutics in COPD[J]. *Redox Biol*, 2020, 33: 101544.
- [33] CAZZOLA M, PAGE C, ROGLIANI P, et al. Multifaceted beneficial effects of erdosteine: more than a mucolytic agent[J]. *Drugs*, 2020, 80(17): 1799-1809.
- [34] DE FLORA S, BALANSKY R, LA MAESTRA S. Rationale for the use of N-acetylcysteine in both prevention and adjuvant therapy of COVID-19[J]. *FASEB J*, 2020, 34(10): 13185-13193.
- [35] ROGLIANI P, MATERA M G, PAGE C, et al. Efficacy and safety profile of mucolytic/antioxidant agents in chronic obstructive pulmonary disease: a comparative analysis across erdosteine, carbocysteine, and N-acetylcysteine[J]. *Respir Res*, 2019, 20(1): 104.

(收稿日期: 2021-06-09 修回日期: 2021-09-23)

(编辑: 陈宏)

《中国药房》杂志——WHO 西太平洋地区医学索引(WPRIM)收录期刊, 欢迎投稿、订阅