

乌美溴铵维兰特罗治疗慢性阻塞性肺疾病的系统评价/Meta分析再评价[△]

兰 瑛*, 徐 敏, 陆一菱, 马 晴, 何 琴(成都市第三人民医院药学部, 成都 610031)

中图分类号 R563.3;R974 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)01-0096-08
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.01.17



摘要 目的 对乌美溴铵维兰特罗(UMEC/VIL)治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)的系统评价/Meta分析进行再评价,以期为临床治疗COPD提供循证依据。**方法** 计算机检索PubMed(Medline)、Cochrane Library、Embase、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与万方数据库等,搜集UMEC/VIL治疗COPD的系统评价,检索时限均为建库起至2021年4月。由2名评价者独立进行文献筛选、资料提取,并运用AMSTAR 2量表、PRISMA声明以及GRADE评价系统对纳入研究的方法学质量、报告质量以及结局指标证据质量进行评价,并对UMEC/VIL治疗COPD的有效性和安全性进行报道。**结果** 最终纳入6篇系统评价。AMSTAR 2量表评价结果显示,1篇为方法学高质量,2篇为方法学中等质量,3篇为方法学低质量;PRISMA声明的评分介于21.5~27分之间,纳入研究的报告质量相对较完善;GRADE评价结果显示,纳入研究的134个结局指标中60%以上为中高证据质量。有效性和安全性比较结果显示,在改善1秒用力呼气量谷值或峰值、用力肺活量等肺功能指标方面,UMEC/VIL优于安慰剂、单方支气管扩张剂及氟替卡松/沙美特罗;在改善短暂呼吸困难指数、圣乔治呼吸问卷评分、呼吸急促与日常活动问卷评分等方面,UMEC/VIL优于安慰剂、单方支气管扩张剂;在各种不良反应发生率、急性加重发生率、全因死亡率、总体退出试验率、肺炎发生率等负性指标上,UMEC/VIL不劣于安慰剂、单方支气管扩张剂及氟替卡松/沙美特罗。**结论** 相较于安慰剂、单方支气管扩张剂,UMEC/VIL能明显改善患者肺功能、症状及生活质量,并且在负性指标上具有非劣效;与 β_2 受体激动剂联合糖皮质激素比较,UMEC/VIL能更好地改善COPD患者的肺功能,但在其他方面二者相似。

关键词 乌美溴铵维兰特罗;慢性阻塞性肺疾病;系统评价;Meta分析;系统评价再评价

Umeclidinium bromide and vilanterol trifenate in the treatment of COPD: an overview of systematic review and meta-analysis

LAN Ying, XU Min, LU Yiling, MA Qing, HE Qin (Dept. of Pharmacy, the Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610031, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To re-evaluate the systematic review and meta-analysis of umeclidinium bromide and vilanterol trifenate (UMEC/VIL) in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), so as to provide evidence-based basis for the treatment of COPD. **METHODS** Retrieved from PubMed (Medline), the Cochrane library, Embase, CNKI, CBM, VIP and Wanfang database, etc., the systematic review and meta-analysis of UMEC/VIL in the treatment of COPD were collected from the inception to Apr. 2021. Two reviewers independently screened the literatures and extracted the data. AMSTAR 2 scale, PRISMA statement, and GRADE evaluation system were used to evaluate the methodological quality of the included studies, the quality of reports and the grade of outcome indexes. The efficacy and safety of UMEC/VIL in the treatment of COPD were reported. **RESULTS** Six systematic reviews were finally included. The results of AMSTAR 2 scale showed that 1 study was of high quality, 2 were of medium quality and 3 were of low quality. The score of PRISMA statement was between 21.5 and 27, and the quality of the report was relatively perfect. The results of GRADE evaluation showed that more than 60% of the 134 outcome indicators were of medium to high quality of evidence. Comparison of effectiveness and safety showed that UMEC/VIL was superior to placebo, unilateral bronchodilator and salmeterol fluticasone in improving forced expiratory volume in one second (FEV₁) trough, FEV₁ peak and forced vital capacity (FVC). In the improvement of transition dyspnea index (TDI), SGRQ and SOBDA scores, UMEC/VIL was better than placebo, unilateral bronchodilator and fluticasone propionate/salmeterol. The adverse reaction rate, acute exacerbation rate, mortality rate, withdrawal rate, pneumonia rate and other negative indicators of UMEC/VIL were not inferior to placebo, unilateral bronchodilator and fluticasone propionate/salmeterol. **CONCLUSIONS** Compared with placebo and unilateral bronchodilator, UMEC/VIL can significantly improve lung function, symptoms and quality of life, and has non-inferior effect for negative indicators. Compared with β_2 adrenoceptor agonists combined with glucocorticoid, UMEC/VIL can improve lung function of COPD patients, but they are similar in other aspects.

[△] 基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研课题(No.18PJ539)

* 主管药师,硕士。研究方向:循证药学与药物经济学。电话:028-61318605。E-mail:lanying0212@126.com

KEYWORDS umeclidinium bromide and vilanterol trifenate; chronic obstructive pulmonary disease; systematic review; meta-analysis; overview of systematic reviews

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种临床常见的、可预防和治疗的慢性气道疾病。我国 20 岁及以上成人 COPD 的患病率为 8.6%, 40 岁以上人群的患病率高达 13.7%, 据此估算我国的 COPD 患者有近 1 亿人; 除具有较高的患病率外, COPD 也是我国 2016 年第 5 大死亡原因^[1]。COPD 稳定期的治疗管理是最重要的治疗环节, 其中支气管扩张剂是 COPD 的基础一线治疗方案, 且吸入制剂为首选^[1]。近年来, 不论是 COPD 全球倡议 (Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD) 还是我国中华医学会 COPD 诊疗指南都将长效胆碱受体拮抗剂 (long-acting muscarinic anticholinergic, LAMA) 联合长效 β_2 受体激动剂 (long-acting β_2 -agonists, LABA) 复方吸入制剂的治疗方案摆在了重要位置^[1-2]。乌美溴铵维兰特罗 (umeclidinium bromide and vilanterol trifenate, UMEC/VIL) 是第 1 个获得美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 和欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 批准的固定剂量 LAMA/LABA 组合, 并于 2018 年 8 月进入中国市场, 2020 年进入我国国家医保协议期内谈判药品目录, 主要用于中重度 COPD 的治疗。作为初用于临床的新药, UMEC/VIL 的证据及临床经验均有限, 其有效性及安全性需要进一步验证。近年来, 国内外关于 UMEC/VIL 治疗 COPD 的临床试验及系统评价陆续发表, 但结果存在不一致之处。例如 UMEC/VIL 与安慰剂对比在 COPD 急性加重发生率、不良反应发生率方面是否有差异, 国内外 2 个系统评价研究得出了不同的结果^[3-4], 且二者证据质量有待考证。因此, 本研究旨在对 UMEC/VIL 治疗 COPD 系统评价的报告质量、方法学质量和证据质量进行再评价, 同时对 UMEC/VIL 治疗 COPD 的有效性和安全性进行再次评估, 以期对临床决策和相关研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

本研究纳入的研究类型包括基于临床随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 的系统评价或 Meta 分析。

1.1.2 研究对象

本研究的研究对象为确诊为 COPD 的患者, 其性别、年龄、种族、国籍、病程等均不限。患者诊断符合中华医学会 COPD 诊疗指南或 GOLD 指南的诊断标准^[3-4]。

1.1.3 干预措施

试验组患者给予固定剂量 UMEC/VIL 吸入粉雾剂; 对照组患者给予安慰剂、UMEC 或 VIL 单方吸入粉雾剂、其他 LABA、LAMA、LABA/LAMA、LABA 联合吸入糖皮质激素 (inhaled corticosteroid, ICS) 等吸入支气管扩张剂; 其他非药物干预措施在两组间保持一致。

1.1.4 结局指标

本研究的结局指标包括: ①肺功能——1 秒用力呼气流 (forced expiratory volume in one second, FEV₁) 谷值或峰值、0~6 h 或 0~24 h 加权平均 FEV₁、用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) 谷值或峰值; ②呼吸困难评价——短暂呼吸困难指数 (transition dyspnea index, TDI); ③患者生存质量评价——圣乔治呼吸问卷 (St George's respiratory questionnaire, SGRQ)、呼吸急促与日常活动问卷 (the shortness of breath with daily activity questionnaire, SOBDA) 评分; ④救援药物 (如沙丁胺醇) 的使用率; ⑤急性加重发生率; ⑥安全性——不良事件 (adverse events, AEs) 发生率、严重不良事件 (serious adverse event, SAEs) 发生率、严重心血管事件 (serious cardiovascular events, SCVEs) 发生率; ⑦肺炎发生率; ⑧退出试验情况——总体退出试验率、因 AEs 退出试验率、因疗效不足退出试验率; ⑨全因死亡率等。

1.1.5 排除标准

本研究的排除标准包括: ①非中、英文研究; ②重复发表的研究; ③仅为 Meta 分析/系统评价的方法学研究、文献综述、网状 Meta 分析等; ④会议摘要; ⑤尚处于计划书和题目阶段的 Cochrane 系统评价; ⑥其他无法获取全文的研究。

1.2 文献检索

计算机检索 PubMed (Medline)、Cochrane Library、Embase、中国期刊全文数据库 (CNKI)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、中文科技期刊数据库 (VIP) 与万方数据库等中英文数据库, 检索时限均为各数据库建库起至 2021 年 4 月。英文检索词包括“umeclidinium”“vilanterol”“chronic obstructive pulmonary disease”“chronic obstructive lung disease”“COPD”“meta-analysis”“systematic reviews”; 中文检索词包括“乌美溴铵”“茈地溴铵”“维兰特罗”“慢性阻塞性肺疾病”“慢阻肺”“Meta 分析”“系统评价”等。为防止遗漏, 追踪来自以上检索策略得到的文献、相关综述、论文等的参考文献, 直到没有新的文献出现为止。按照田金徽^[5]推荐的检索策略进行检索, 以 PubMed 为例, 具体的检索策略见表 1。

表 1 PubMed 检索策略 (示例)

步骤	检索策略
#1	"meta-analysis" [Title/Abstract] OR "meta analysis" [Title/Abstract] OR "systematic review" [Title/Abstract] OR "systematic reviews" [Title/Abstract]
#2	"umeclidinium" AND "vilanterol" [Title/Abstract]
#3	"pulmonary disease, chronic obstructive" [Mesh]
#4	"chronic obstructive pulmonary disease" OR "COPD" OR "chronic obstructive lung disease"
#5	#3 OR #4
#6	#1 AND #2 AND #5

1.3 文献筛选与资料提取

2 名评价者根据纳入与排除标准独立筛选文献并交叉核对, 若有分歧则讨论或咨询第三方解决。文献筛选时首先阅读题目和摘要, 在排除明显不相关的文献后, 进一步阅读全文, 以确定最终是否纳入本研究。资料提

取内容主要包括:基本信息(第一作者、发表年份、发表国家、研究对象和疾病严重程度、试验组和对照组干预措施、结局指标、纳入研究数及患者例数等)、质量评价方法及结果、主要统计分析结果等。

1.4 纳入研究的方法学质量、报告质量和证据质量评价
由2名评价者采用AMSTAR 2量表^[6-7]和PRISMA声明^[8]分别对纳入的研究进行方法学质量评价和报告质量评价,采用GRADE评价系统对纳入研究的证据质量进行评价^[9]。

1.4.1 方法学质量评价

采用AMSTAR 2量表对纳入研究进行方法学质量评价。该量表共包括16个条目,其中条目2、4、7、9、11、13、15为关键条目;各条目评价结果分为是(Y)、部分是(PY)、否(N),评价结果否时被判定为不符合。0或1个非关键条目不符合则评为高质量研究;1个以上的非关键条目不符合则评为中等质量研究;1个关键条目不符合或不伴非关键条目不符合则评为低质量研究;1个以上关键条目不符合或不伴非关键条目不符合则评为极低质量研究。

1.4.2 报告质量评价

采用PRISMA声明对纳入的研究进行报告质量评价。PRISMA声明共27条,其中规范完整报告计1分,部分报告计0.5分,未报告计0分。得分≤15分者为有相对严重的信息缺陷,>15~21分者为报告有一定缺陷,>21~27分者为报告相对完整。

1.4.3 证据质量评价

采用GRADE评价系统对纳入研究的证据质量进行评价。根据Cochrane干预措施系统评价手册中的GRADE评价系统从研究的局限性、不一致性、不直接性、不精确性和发表偏倚5个方面对纳入研究的结局指标进行证据质量评级,评价结果分为高(++++)、中(+++)、低(++)、极低(+)等级证据质量。

1.5 统计学方法

根据Cochrane干预措施系统评价手册中的系统评

价再评价方法^[10],采用统计图/统计表总结纳入系统评价的特征和各结局指标。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检获得公开发表的文献67篇、博士论文1篇,剔除后获得文献54篇。经逐层筛选后,最终纳入6篇文献^[3-4,11-14]。文献筛选流程及结果见图1。

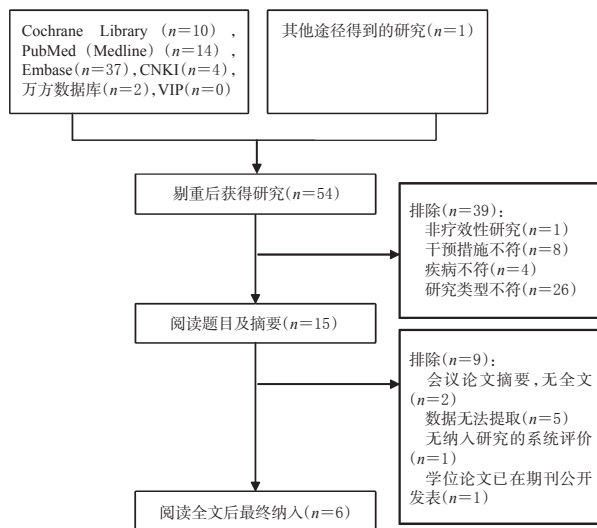


图1 文献筛选流程及结果

2.2 纳入研究的基本信息

纳入的6篇文献发表时间为2015—2019年,其中1篇以中文发表^[3]、其余以英文发表^[4,11-14]。纳入文献中2篇的第一作者来自中国^[3,12]、2篇来自乌拉圭^[11,14]、1篇来自日本^[13]、1篇来自英国^[4]。6篇系统评价均基于RCT,2篇比较了UMEC/VIL与安慰剂^[4,12],2篇比较了UMEC/VIL与UMEC、VIL单方吸入粉雾剂^[11-12],5篇比较了UMEC/VIL与氟替卡松/沙美特罗(fluticasone propionate/salmeterol,FP/SAL)^[3-4,11,13-14],1篇比较了UMEC/VIL与LAMA或LABA^[3],1篇比较了UMEC/VIL与噻托溴铵(tiotropium bromide,TIO)或UMEC^[14]。纳入系统评价的基本信息及质量评价结果见表2。

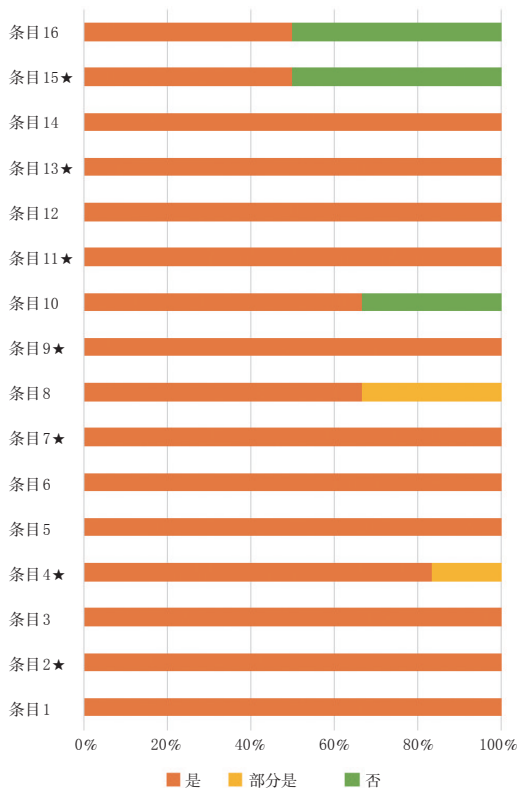
表2 纳入系统评价的基本信息及质量评价结果

序号	第一作者及发表年份	纳入RCT数(患者例数)	第一作者国家	研究对象	干预措施		结局指标	偏倚风险评价工具	AMSTAR 2评价结果	PRISMA声明评价结果/分
					试验组	对照组				
1	Rodrigo 2015 ^[11]	10(9 609)	乌拉圭	40岁以上,中度至极重度COPD,治疗时间大于4周	UMEC/VIL	UMEC、VIL、TIO、FP/SAL	①②⑥⑦⑩⑪⑫⑬⑮⑯	Cochrane 偏倚风险评价工具	高质量	24
2	Wang 2016 ^[12]	6(6 230)	中国	中度至极重度COPD	UMEC/VIL	安慰剂、UMEC、VIL	①⑤⑥⑦⑧⑨	Cochrane 偏倚风险评价工具和Jadad评分表	中等质量	24.5
3	Horita 2017 ^[13]	3(2 120)	日本	不限	UMEC/VIL	FP/SAL	①⑦⑩⑫⑬⑮	Cochrane 偏倚风险评价工具	中等质量	27
4	Rodrigo 2017 ^[14]	5(4 665)	乌拉圭	40岁以上,中度至极重度COPD	UMEC/VIL	UMEC联合TIO、FP/SAL	①②⑥⑦⑨⑫⑬⑭⑯	Cochrane 偏倚风险评价工具	低质量	22
5	谢兴悦2017 ^[3]	8(8 992)	中国	中度至极重度COPD	UMEC/VIL	安慰剂、FP/SAL、LABA或LAMA	①③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪	Cochrane 偏倚风险评价工具	低质量	21.5
6	Maqsood 2019 ^[4]	8(3 048)	英国	40岁以上,治疗时间大于3周,未排除并发症	UMEC/VIL	安慰剂	①②⑦⑩⑪⑫⑮	Cochrane 偏倚风险评价工具	低质量	27

结局指标中①为FEV₁谷值,②为FEV₁峰值,③为0~6 h加权平均FEV₁,④为0~24 h加权平均FEV₁,⑤为FVC谷值,⑥为TDI得分,⑦为SGRQ得分,⑧为SOBDA得分,⑨为救援药物(沙丁胺醇)的使用率,⑩为急性加重发生率,⑪为AEs发生率,⑫为SAEs发生率,⑬为SCVEs发生率,⑭为肺炎发生率,⑮为总体退出试验率,⑯为因AEs退出试验率,⑰为因疗效不足退出试验率,⑱为全因死亡率

2.3 纳入研究的方法学质量、证据质量和报告质量评价结果

采用 AMSTAR 2 量表评价工具对纳入的 6 篇系统评价进行方法学质量评价,结果显示,1 篇为高质量^[11],2 篇为中等质量^[12-13],3 篇为低质量^[3-4,14]。低质量的主要原因为不符合关键评价条目 15(对发表偏倚未进行统计检验或情况说明)。此外,1 篇研究在检索时未对灰色文献、试验研究注册数据库等进行检索^[3]。结果见表 2、图 2。



★:关键条目;条目 1:系统评价的研究问题和纳入标准是否基于 PICO 原则构建;条目 2:制作系统评价前是否制订前期研究方案,若有修订是否报告修订的细节;条目 3:研究设计的选择依据是否给予解释;条目 4:是否使用了全面的检索策略;条目 5:研究筛选是否具有可重复性;条目 6:数据提取是否具有可重复性;条目 7:是否提供排除研究的清单以及排除理由;条目 8:是否描述纳入研究的详细基本信息;条目 9:纳入研究的偏倚风险评估方法是否合理;条目 10:是否报告系统评价纳入研究的基金资助信息;条目 11:如果执行 Meta 分析,结果合成的统计学分析方法是否合适;条目 12:如果执行 Meta 分析,是否评价单个研究偏倚风险对 Meta 分析结果的影响;条目 13:在解释和讨论系统评价的结果时是否考虑了纳入研究的偏倚风险;条目 14:是否对存在的异质性进行了合理解释和讨论;条目 15:如果进行定量合并,是否充分调查了存在发表偏倚的可能性,并讨论发表偏倚对结果的影响;条目 16:是否报告潜在的利益冲突来源,包括目前系统评价获得的基金资源

图 2 纳入研究的 AMSTAR 2 量表评价结果

纳入研究的 PRISMA 声明得分范围为 21.5~27 分,均属于报告相对完全。报告缺陷较多的问题为系统评价未进行注册、未展示某一个数据库完整的检索式、未

报道发表偏倚评价方法及结果、未报道亚组分析或敏感分析方法及结果等。结果见表 2、图 3。

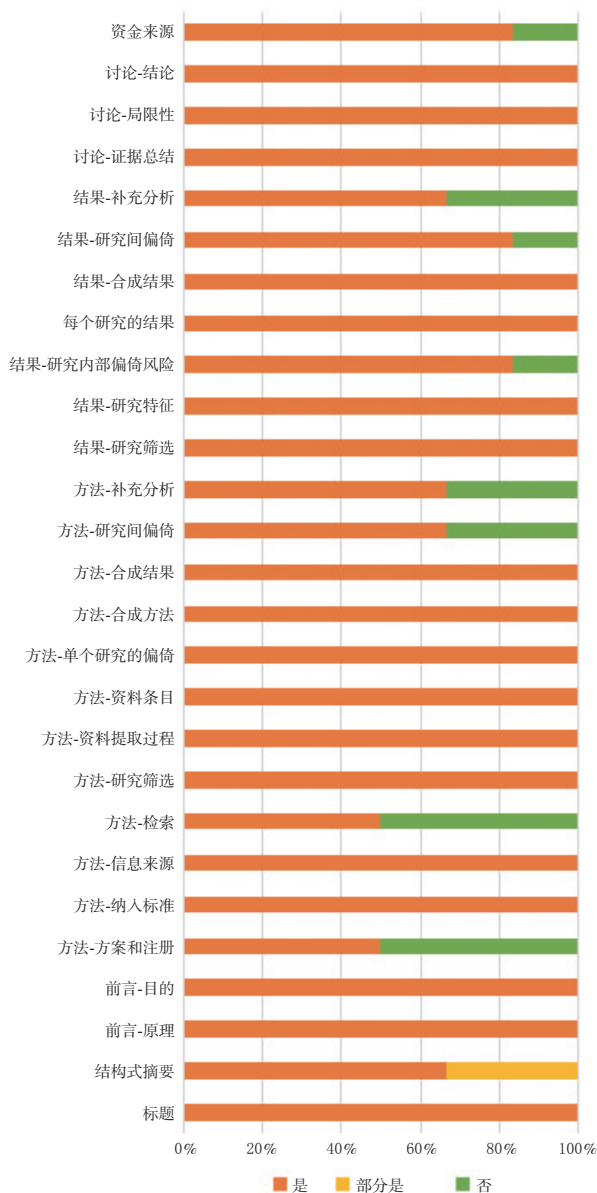


图 3 纳入研究的 PRISMA 声明评价结果

运用 GRADE 评价系统对纳入研究的结局指标进行证据质量评价,结果显示,纳入研究的结局指标共 134 个,其中极低质量的结局指标有 2 个(1.49%),低质量的结局指标有 25 个(18.66%),中等质量的结局指标有 42 个(31.34%),高质量的结局指标有 42 个(31.34%),无法评价的结局指标有 23 个(17.16%),无法评价的原因均为原始研究未提供合并效应量置信区间或数据无法提取等导致的不一致性。纳入系统评价的总体结局指标证据分级为中高质量。结果见表 3、表 4。

2.4 结局指标的评价结果

纳入的 6 篇文献评价了 UMEC/VIL 对比安慰剂、UMEC、VIL、TIO、FP/SAL 等吸入药物治疗 COPD 的疗效及安全性。

表3 纳入系统评价的GRADE分级结果

第一作者及发表年份	干预措施	结局指标	降级原因					升级原因 (效应量大)	证据级别
			偏倚风险	间接性	不一致性	不精确	发表偏倚		
Rodrigo 2015 ^[1]	UMEC/VIL (62.5/25 μg) vs. UMEC (62.5 μg)	①	0	0	0	0	0	0	高
		①	0	0	0	0	0	0	高
	UMEC/VIL vs. UMEC	②⑥⑦⑩	0	0	0	-1 ^c	0	0	中
		⑩	0	0	0	0	0	0	高
		⑩⑫⑬⑭	0	0	0	-1 ^c	0	+1 ^e	高
		⑬	0	0	0	0	0	+1 ^e	高
		⑬	0	0	0	0	0	0	高
	UMEC/VIL (62.5/25 μg) vs. VIL (25 μg)	①	0	0	0	0	0	0	高
		①	0	0	-1 ^b	0	0	0	中
	UMEC/VIL (125/25 μg) vs. VIL (25 μg)	②	0	0	-2 ^a	0	0	0	低
		⑥⑦	0	0	0	-1 ^c	0	0	中
		⑩⑬	0	0	0	0	0	0	高
		⑩⑬⑭⑮	0	0	0	-1 ^c	0	+1 ^e	高
		⑫⑬	0	0	0	0	0	+1 ^e	高
	UMEC/VIL (62.5/25 μg) vs. TIO (18 μg)	①	0	0	-1 ^b	0	0	0	中
		①	0	0	0	0	0	0	高
	UMEC/VIL vs. TIO	②⑥⑩⑬⑮	0	0	0	0	0	0	高
		⑦⑩⑬⑮	0	0	0	-1 ^c	0	0	中
		⑮	0	0	-1 ^b	-1 ^c	0	0	低
	UMEC/VIL (62.5/25 μg) vs. FP/SAL (250/50 μg)	①	0	0	0	0	0	0	高
		⑩⑫⑬⑭⑮	0	0	0	-1 ^c	0	0	中
UMEC/VIL vs. FP/SAL	⑮	0	0	0	0	0	0	高	
	⑮	0	0	0	0	0	0	高	
Wang 2016 ^[2]	UMEC/VIL vs. UMEC	①⑤⑥⑦⑧⑨	0	0	0	0	0	0	高
		①⑤⑥⑧⑨	0	0	0	0	0	0	高
	UMEC/VIL vs. VIL	⑦	0	0	-1 ^b	-1 ^c	0	0	低
		①	0	0	-1 ^b	0	0	0	中
		⑤	0	0	-2 ^a	0	0	0	低
UMEC/VIL vs. 安慰剂	⑥⑦⑧	0	0	0	0	0	0	高	
	⑨	0	0	-1 ^b	-1 ^c	0	0	低	
Horita 2017 ^[3]	UMEC/VIL (62.5/25 μg) vs. FP/SAL (250/50 μg 或 500/50 μg)	⑩⑫⑬⑮	0	0	0	-1 ^c	0	0	中
		①⑦	0	0	0	0	0	0	高
Rodrigo 2017 ^[4]	UMEC/VIL (62.5/25 μg) vs. UMEC (62.5 μg) 和 TIO (18 μg)	①(治疗24~26周), ②(治疗24~26周), ⑥(治疗12周), ⑦(治疗12周), ⑦(治疗24周), ⑨⑩	0	0	0	0	-1 ^d	0	中
		⑥(治疗24周), ⑩⑬⑮	0	0	0	-1 ^c	-1 ^d	0	低
	⑫⑬	0	0	-1 ^b	-1 ^c	-1 ^d	0	极低	
	②(治疗12周), ⑦(治疗12周), ⑨⑩	0	0	0	0	-1 ^d	0	中	
谢兴悦 2017 ^[5]	UMEC/VIL (62.5/25 μg) vs. FP/SAL (250/50 μg 或 500/50 μg)	⑥(治疗12周), ⑫⑬⑭⑮	0	0	0	-1 ^c	-1 ^d	0	低
		①⑥⑦⑧	0	0	-1 ^b	0	-1 ^d	0	低
		⑤	0	0	NA	0	-1 ^d	0	NA
	UMEC/VIL vs. 安慰剂	⑨	0	0	NA	0	-1 ^d	0	NA
		⑩⑪	0	0	NA	-1 ^c	-1 ^d	0	NA
		①	0	0	0	0	-1 ^d	0	中
		④⑥⑦⑨⑪	0	0	NA	0	-1 ^d	0	NA
	UMEC/VIL vs. FP/SAL	⑩	0	0	NA	-1 ^c	-1 ^d	0	NA
		①	0	0	0	0	-1 ^d	0	中
		④⑥⑦⑨⑪	0	0	NA	0	-1 ^d	0	NA
UMEC/VIL vs. LABA或LAMA	①⑥⑦⑧	0	0	0	0	-1 ^d	+1 ^e	中	
	②③⑤⑨	0	0	NA	0	-1 ^d	0	NA	
	⑩⑪	0	0	NA	-1 ^c	-1 ^d	0	NA	
Maqsood 2019 ^[6]	UMEC/VIL (62.5/25 μg) vs. 安慰剂	①⑩⑫⑬	0	0	0	-1 ^c	-1 ^d	0	低
		②⑩	0	0	NA	0	-1 ^d	0	NA
		⑦	0	0	0	0	-1 ^d	0	中

结局指标中①为FEV₁谷值, ②为FEV₁峰值, ③为0~6 h加权平均FEV₁, ④为0~24 h加权平均FEV₁, ⑤为FVC谷值, ⑥为TDI得分, ⑦为SGRQ得分, ⑧为SOBDA得分, ⑨为救援药物(沙丁胺醇)的使用率, ⑩为急性加重发生率, ⑪为急性加重发生率, ⑫为SAEs发生率, ⑬为SCVEs发生率, ⑭为肺炎发生率, ⑮为总体退出试验率, ⑯为因AEs退出试验率, ⑰为因疗效不足退出试验率, ⑱为全因死亡率。证据级别中“NA”表示数据缺失, “0”表示未降级, “-1”表示降1级, “-2”表示降2级, “+1”表示升1级; a为合并效应量异质性检验 75% ≤ I² ≤ 100%; b为合并效应量异质性检验 50% ≤ I² < 75%; c为纳入研究样本量较小(连续型变量样本量 < 400例, 二分类变量样本量 < 300例)或95% CI跨越无效线或效应量为0.75~1.25; d为漏斗图不对称或纳入研究少于9篇或均为阳性结果; e为每组样本量 > 3 000例

续表3

第一作者及发表年份	干预措施	结局指标	降级原因					升级原因 (效应量大)	证据级别
			偏倚风险	间接性	不一致性	不精确	发表偏倚		
Maqsood 2019 ^[4]	UMEC/VIL (125/25 μg) vs. 安慰剂	⑩⑪	0	0	NA	-1 ^c	-1 ^d	0	NA
		⑩⑫	0	0	0	-1 ^c	-1 ^d	0	低
		⑦	0	0	0	0	-1 ^d	0	中
	UMEC/VIL (500/25 μg) vs. 安慰剂	①	0	0	-1 ^b	0	-1 ^d	0	低
		②	0	0	NA	0	-1 ^d	0	NA
		⑩⑪	0	0	NA	-1 ^c	-1 ^d	0	NA
			0	0	NA	-1 ^c	-1 ^d	0	NA

表4 各结局指标结果及GRADE分级

对照药物	结局指标	结果	GRADE分级	对照药物	结局指标	结果	GRADE分级	
UMEC/VIL vs. 安慰剂	FEV ₁ 谷值增加	a	++~+++	UMEC/VIL vs. VIL	SCVEs发生率	b	+++	
	FEV ₁ 峰值增加	a	NA		总体退出试验率	b	++++	
	FVC增加	a	++		全因死亡率	b	++++	
	TDI评分增加	a	++++		UMEC/VIL vs. TIO	FEV ₁ 谷值增加	a	+++~++++
	SOBDA评分降低	a	++++			FEV ₁ 峰值增加	a	++++
	SGRQ评分降低	a	+++~++++			SCVEs发生率	a	++++
	救援药物(沙丁胺醇)的使用率	a	++			全因死亡率	a	++++
	SAEs发生率	b	++			TDI评分增加	b	++++
	全因死亡率	b	++			SGRQ评分降低	b	+++
	急性加重发生率	a	NA			急性加重发生率	b	+++
	a	NA	总体退出试验率	b		+++		
	a	++	因疗效不足退出试验率	b		++++		
	a	++	因AEs退出试验率	b		+++		
UMEC/VIL vs. UMEC	FEV ₁ 谷值增加	a	++++	UMEC/VIL vs. LABA或LAMA	AEs发生率	b	+++	
	FVC增加	a	+++		SAEs发生率	b	++	
	TDI评分增加	a	+++~++++		UMEC/VIL vs. FP/SAL	FEV ₁ 谷值增加	a	+++
	SGRQ评分降低	a	+++~++++			FEV ₁ 峰值增加	a	+++
	SOBDA评分降低	a	++++			0~24 h加权平均FEV ₁ 增加	a	NA
	救援药物(沙丁胺醇)的使用率	a	++++			救援药物(沙丁胺醇)的使用率	a	+++
	急性加重发生率	a	++++			SAEs发生率	b	+
	总体退出试验率	a	++++			肺炎发生率	b	++
	因疗效不足退出试验率	a	++++			SCVEs发生率	b	+
	因AEs退出试验率	b	++++			全因死亡率	b	+++
AEs发生率	b	++++	因疗效不足退出试验率	b		++		
SAEs发生率	b	++++	因AEs退出试验率	b		++		
UMEC/VIL vs. VIL	FEV ₁ 谷值增加	a	+++~++++	UMEC/VIL vs. FP/SAL	FEV ₁ 谷值增加	a	+++~++++	
	FEV ₁ 峰值增加	a	+++		FEV ₁ 峰值增加	a	+++	
	FVC增加	a	+++~++++		0~24 h加权平均FEV ₁ 增加	a	NA	
	TDI评分增加	a	+++~++++		救援药物(沙丁胺醇)的使用率	a	++++	
	SOBDA评分降低	a	++++		总体退出试验率	b	+++	
	救援药物(沙丁胺醇)的使用率	a	++		因疗效不足退出试验率	b	+++~++++	
	急性加重发生率	a	++++		因AEs退出试验率	b	+++~++++	
	因疗效不足退出试验率	a	++++		急性加重发生率	b	+++	
	因AEs退出试验率	a	++++		TDI评分增加	b	+++~++++	
	SAEs发生率	a	++++		SGRQ评分降低	b	+++~++++	
SGRQ评分降低	a	++	AEs发生率	b	+++			
	b	+++	SAEs发生率	b	+++~++++			
	b	+++	SCVEs发生率	b	+++~++++			
	b	++++	全因死亡率	b	+++~++++			
	b	++++	肺炎发生率	b	+++			

a: 差异有统计学意义, UMEC/VIL 更优; b: 差异无统计学意义; NA: 未评级; ++++: 高等级证据质量; +++: 中等级证据质量; ++: 低等级证据质量; +: 极低等级证据质量

2.4.1 UMEC/VIL 对比安慰剂

3 篇文献对比了 UMEC/VIL 与安慰剂。在 FEV₁ 谷值增加、FEV₁ 峰值增加、FVC 增加、TDI 评分增加、SOBDA 评分降低、SGRQ 评分降低、救援药物(沙丁胺醇)的使用率方面二者差异具有统计学意义, UMEC/VIL 组更具优

势^[3-4, 12]。在 SAEs 发生率、全因死亡率方面二者无显著差异。而在部分指标方面, 不同研究结果有差异, 如 1 篇文献显示急性加重发生率、AEs 发生率方面二者差异无统计学意义^[3], 1 篇文献显示 UMEC/VIL 组急性加重率、AEs 发生率更低^[4]。1 篇文献对 UMEC/VIL 各剂量层次

进行研究,结果显示62.5/25 μg、125/25 μg与安慰剂对比,在各疗效及安全性指标上,各剂量层次均优于安慰剂^[4]。结果见表4。

2.4.2 UMEC/VIL对比其他支气管扩张剂

(1)UMEC/VIL对比UMEC单方。2篇文献对比了UMEC/VIL与UMEC单方吸入粉雾剂,结果显示在FEV₁谷值增加、FVC增加、TDI评分增加、SGRQ评分降低、SOBDA评分降低、救援药物(沙丁胺醇)的使用率、急性加重发生率、总体退出试验率、因疗效不足退出试验率方面二者差异具有统计学意义,UMEC/VIL组更具优势;在因AEs退出试验率、AEs发生率、SAEs发生率、SCVEs发生率、全因死亡率方面二者差异无统计学意义^[11-12]。1篇文献对UMEC/VIL各剂量层次进行了研究,结果显示62.5/25 μg和125/25 μg与对相应剂量的UMEC单方(62.5 μg或125 μg)比较,在FEV₁谷值增加方面均更具疗效优势^[11]。结果见表4。

(2)UMEC/VIL对比VIL单方。2篇文献对比了UMEC/VIL与VIL单方吸入粉雾剂,结果显示在FEV₁谷值增加、FEV₁峰值增加、FVC增加、TDI评分增加、SOBDA评分降低、救援药物(沙丁胺醇)的使用率、急性加重发生率、因疗效不足退出试验率、因AEs退出试验率、SAEs发生率方面二者差异具有统计学意义,UMEC/VIL组更具优势^[11-12]。在总体退出试验率、AEs发生率、SCVEs发生率、全因死亡率方面二者差异无统计学意义。在SGRQ评分降低方面,1篇文献显示二者相似^[11],而1篇文献显示UMEC/VIL组更佳^[12]。1篇文献对UMEC/VIL各剂量层次进行研究,结果显示62.5/25 μg和125/25 μg与对应剂量的VIL单方(25 μg)比较,在FEV₁谷值增加方面均更具疗效优势^[11]。结果见表4。

(3)UMEC/VIL对比TIO。1篇文献对比了UMEC/VIL与TIO,结果显示在FEV₁谷值增加、FEV₁峰值增加、SCVEs发生率、全因死亡率方面二者差异具有统计学意义,UMEC/VIL组更具优势^[11]。在TDI评分增加、急性加重发生率、SGRQ评分降低、总体退出试验率、因疗效不足退出试验率、因AEs退出试验率、AEs发生率、SAEs发生率方面二者差异无统计学意义。结果见表4。

(4)UMEC/VIL对比LABA或LAMA。2篇文献对比了UMEC/VIL与LABA或LAMA,结果显示在FEV₁谷值增加、FEV₁峰值增加、0~24 h加权平均FEV₁增加、救援药物(沙丁胺醇)的使用率方面二者差异具有统计学意义,UMEC/VIL组更具优势^[13-14]。在SAEs发生率、肺炎发生率、SCVEs发生率、全因死亡率、因疗效不足退出试验率、因AEs退出试验率方面二者差异无统计学意义。1篇文献根据疗程不同进行了亚组分析,结果显示在TDI评分增加、SGRQ评分降低指标方面,治疗12周的UMEC/VIL组优于单方制剂组(GRADE评级为中级证据质量),但治疗24周时二者差异无统计学意义(GRADE评级为低-中级证据质量)^[14]。结果见表4。

2.4.3 UMEC/VIL对比LABA/ICS

4篇文献对比了UMEC/VIL(62.5/25 μg)与FP/SAL(250/50 μg或500/50 μg),结果显示在FEV₁谷值增加、FEV₁峰值增加、0~24 h加权平均FEV₁增加、救援药物(沙丁胺醇)的使用率方面二者差异具有统计学意义,UMEC/VIL组更具疗效优势。在总体退出试验率、因疗效不足退出试验率、因AEs退出试验率、急性加重发生率、TDI评分增加、SGRQ评分降低、AEs发生率、SAEs发生率、SCVEs发生率、全因死亡率、肺炎发生率方面二者差异无统计学意义^[3,11,13-14]。结果见表4。

3 讨论

近年来,国内外开展系统评价研究日益深入,虽然给临床带来了丰富的证据资源,但由于研究数量较多,且研究质量参差不齐、报道可能不尽完善,因此临床使用起来比较费时、费力。系统评价再评价研究作为循证医学发展中的一种综合研究方法和评价体系,可使证据进一步提升和集中。本研究正是针对COPD临床治疗时发现药物遴选证据不清晰的问题,而开展的系统评价再评价,并选取了临床使用量逐渐增加的治疗COPD稳定期的新型药物——UMEC/VIL吸入粉雾剂作为研究目标。UMEC/VIL是新型LABA/LAMA联合制剂中具有一定代表性的药物,与同类的噻托溴铵奥达特罗相比,治疗8周时在FEV₁谷值增加方面显示更具优势^[15];而与噻托溴铵茆达特罗、格隆溴铵茆达特罗相比,UMEC/VIL在治疗COPD患者的安全性和耐受性方面均具有非劣性^[16-17]。

本研究对UMEC/VIL治疗COPD的系统评价进行再评价,方法学质量的评价主要包括方法学质量、报告质量和证据质量,分别采用AMSTAR 2量表、PRISMA声明、GRADE评价系统等评价量表。采用AMSTAR 2评价工具从偏倚风险进行方法学质量评价,结果50%的纳入研究存在偏倚风险的可能性较大。在报告完整性上,本文利用PRISMA声明进行评估,结果显示纳入研究报告均相对完全。GRADE评价系统是基于结局指标进行的证据质量评价,本研究基于以往研究^[18]对评价标准进行了自定义,特别对于研究的非一致性、不精确性、效应量大的标准进行了细化和明确,结果显示60%以上的结局指标为中/高等证据质量。造成证据质量下降的主要原因来自于纳入研究未进行注册、未进行或未报道发表偏倚结果、未进行或未报道亚组分析或敏感性分析、未报道部分研究的统计量置信区间或异质性检验结果、合并统计量存在较大统计学异质性、用于合并分析的研究数量较少等。从不同的评价体系出发,系统评价研究的方法学、证据质量、报告质量的评价结果存在一定差异,这也提示在今后的研究中,对证据的评价应从不同角度和采用不同评价体系同时开展。

在疗效评价中,本研究从有效性评价展开,并给出了各评价结果的证据强度。但纳入部分研究未明确疾

病严重程度^[4,13],或未明确患者年龄^[3,12-13],或未排除基础疾病^[4],可能存在一定的临床异质性。此外,本研究仅纳入了中英文研究,且由于方法学及结果表达较复杂,本研究未纳入 UMEC/VIL 与其他吸入制剂比较的网状 Meta 分析研究,因此可能存在一定局限性。同时,经过检索及筛选,并未检索到 UMEC/VIL 与其他 LABA/LAMA 联合吸入制剂比较的系统评价,提示在今后可开展该方面研究,为临床治疗方案的制订提供更全面的证据支持。

综上,UMEC/VIL 治疗 COPD 能明显改善患者肺功能、症状及生活质量,并且具有较好的安全性。与其他单方支气管扩张剂比较,UMEC/VIL 在改善肺功能、症状及生活质量方面显示出更佳疗效,同时在不良反应、急性加重发生率、全因死亡率等负性事件发生上不劣于对照组;与 FP/SAL 比较,UMEC/VIL 能更好地改善肺功能,但在其他方面二者相似。

(声明:本研究报告无利益冲突)

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,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,陈荣昌,等.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.
- [2] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease[EB/OL]. (2020-11-17) [2021-03-25].<https://goldcopd.org/2021-gold-reports>.
- [3] 谢兴悦,江兵,缪李丽.荒地溴铵/维兰特罗治疗慢性阻塞性肺疾病有效性和安全性的 Meta 分析[J].中国循证医学杂志,2017,17(12):1404-1412.
- [4] MAQSOOD U, HO T N, PALMER K, et al. Once daily long-acting beta2-agonists and long-acting muscarinic antagonists in a combined inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 3(3):CD012930.
- [5] 田金徽.系统评价再评价撰写注意事项[J].中国药物评价,2019,36(1):1-4.
- [6] SHEA B J, REEVES B C, WELLS G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both[J]. BMJ, 2017, 358:j4008.
- [7] 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.
- [8] LIBERATI A, ALTMAN D G, TETZLAFF J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration[J]. PLoS Med, 2009, 6(7):e1000100.
- [9] SCHÜNEMANN H J, JAESCHKE R, COOK D J, et al.

An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 174(5):605-614.

- [10] HIGGINS J, GREEN S, HIGGINS J. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions, version 5.1.0[EB/OL]. (2011-03-01) [2021-03-22].<http://handbook.cochrane.org>.
- [11] RODRIGO G J, NEFFEN H. A systematic review of the efficacy and safety of a fixed-dose combination of umeclidinium and vilanterol for the treatment of COPD[J]. Chest, 2015, 148(2):397-407.
- [12] WANG L, ZHAI C J, LIU Y, et al. Umeclidinium plus vilanterol versus placebo, umeclidinium, or vilanterol monotherapies for chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Clin Drug Investig, 2016, 36(11):865-875.
- [13] HORITA N, GOTO A, SHIBATA Y, et al. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 2(2):CD012066.
- [14] RODRIGO G J, PRICE D, ANZUETO A, et al. LABA/LAMA combinations versus LAMA monotherapy or LABA/ICS in COPD: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2017, 12: 907-922.
- [15] FELDMAN G J, SOUSA A R, LIPSON D A, et al. Comparative efficacy of once-daily umeclidinium/vilanterol and tiotropium/olodaterol therapy in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: a randomized study[J]. Adv Ther, 2017, 34(11):2518-2533.
- [16] KERWIN E, FERGUSON G T, SANJAR S, et al. Dual bronchodilation with indacaterol maleate/glycopyrronium bromide compared with umeclidinium bromide/vilanterol in patients with moderate-to-severe COPD: results from two randomized, controlled, cross-over studies[J]. Lung, 2017, 195(6):739-747.
- [17] KALBERG C, O'DELL D, GALKIN D, et al. Dual bronchodilator therapy with umeclidinium/vilanterol versus tiotropium plus indacaterol in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial[J]. Drugs R D, 2016, 16(2):217-227.
- [18] 薛梦婷,杨敏,潘娅岚,等.基于 AMSTAR 2 质量评价和 GRADE 分级的中医药防治化疗后骨髓抑制疗效系统评价/Meta 分析的再评价[J].中国全科医学,2021,24(6):718-726.

(收稿日期:2021-06-27 修回日期:2021-11-13)

(编辑:刘明伟)