

系统评价盐酸氨溴索注射液静脉滴注联合雾化吸入治疗新生儿肺炎的疗效和安全性^Δ

池卫明^{1*}, 廖 华^{2#}(1.湖北省中山医院药学部, 武汉 430033; 2.黄石市中心医院, 湖北黄石 435000)

中图分类号 R725.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)03-0341-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.03.19

摘要 目的:系统评价盐酸氨溴索注射液静脉滴注联合雾化吸入治疗新生儿肺炎的疗效和安全性,以为临床提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、Medline、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库,收集盐酸氨溴索注射液静脉滴注联合雾化吸入(试验组)对比单用盐酸氨溴索注射液静脉滴注(对照组)治疗新生儿肺炎的随机对照试验(RCT),对符合纳入标准的临床研究进行资料提取,并采用Cochrane系统评价员手册5.1.0进行质量评价,采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。结果:共纳入14项RCT,合计1 407例患儿。Meta分析结果显示,试验组患儿的临床总有效率[RR=1.19, 95% CI(1.13, 1.24), $P<0.001$]显著高于对照组,咳嗽消失时间[MD=-1.75, 95% CI(-1.91, -1.58), $P<0.001$]、气喘消失时间[MD=-1.38, 95% CI(-1.67, -1.08), $P<0.001$]、肺部啰音消失时间[MD=-1.44, 95% CI(-1.77, -1.11), $P<0.001$]和住院天数[MD=-2.04, 95% CI(-2.25, -1.82), $P<0.001$]均显著短于对照组,差异均有统计学意义;两组患儿不良反应发生率比较差异无统计学意义[RR=1.00, 95% CI(0.49, 2.05), $P=1.00$]。结论:盐酸氨溴索注射液静脉滴注联合雾化吸入治疗新生儿肺炎的疗效和安全性均较好。

关键词 氨溴索;雾化吸入;新生儿;肺炎;Meta分析;疗效;安全性

Systematic Review of Efficacy and Safety of Ambroxol Hydrochloride Injection by Intravenous Drip Combined with Aerosol Inhalation in the Treatment of Neonatal Pneumonia

CHI Weiming¹, LIAO Hua²(1.Dept. of Pharmacy, Zhongshan Hospital of Hubei Province, Wuhan 430033, China; 2.Central Hospital of Huangshi City, Hubei huangshi 435000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systemically review the efficacy and safety of Ambroxol hydrochloride injection by intravenous drip combined with aerosol inhalation in the treatment of neonatal pneumonia, and provide evidence-based reference for the clinical treatment. METHODS: Retrieved from PubMed, Medline, CBM, CJFD, VIP and Wanfang Database, randomized controlled trials (RCT) about Ambroxol hydrochloride injection by intravenous drip combined with aerosol inhalation (test group) versus Ambroxol hydrochloride injection alone (control group) in the treatment of neonatal pneumonia. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.2 software after data extracting and quality evaluating by Cochrane 5.1.0. RESULTS: Totally 14 RCTs were enrolled, involving 1 407 patients. Results of Meta-analysis showed the clinical efficacy[RR=1.19, 95% CI(1.13, 1.24), $P<0.001$] in test group was significantly higher than control group, the time of cough disappearance[MD=-1.75, 95% CI(-1.91, -1.58), $P<0.001$], asthma disappearance[MD=-1.38, 95% CI(-1.67, -1.08), $P<0.001$] and pulmonary rales disappearance [MD=-1.44, 95% CI(-1.77, -1.11), $P<0.001$] and hospitalization days[MD=-2.04, 95% CI(-2.25, -1.82), $P<0.001$] were significantly shorter than control group, the differences were statistically significant; and there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between 2 groups[RR=1.00, 95% CI(0.49, 2.05), $P=1.00$]. CONCLUSIONS: Both the efficacy and safety of Ambroxol hydrochloride injection by intravenous drip combined with aerosol inhalation are good in the treatment of neonatal pneumonia.

KEYWORDS Ambroxol; Aerosol inhalation; Newborn; Pneumonia; Meta-analysis; Efficacy; Safety

新生儿肺炎是新生儿期感染性疾病中最常见,发病率、病死率均较高的疾病,临床治疗除保持呼吸道通畅,保暖、供氧,积极控制感染等外,常给予祛痰、平喘等对症治疗。氨溴索具有促进黏液排出和溶解分泌物的特性,可促进呼吸道内黏稠分泌物排出、减少黏液滞留,显著促进排痰,改善呼吸状况。临床研究证明,盐酸氨溴索注射液静脉滴注和雾化吸入均有良好的疗效和安全性,且两种途径给药的疗效相似^[1-3]。同时,多项研究表明,盐酸氨溴索注射液静脉滴注联合雾化吸入治

疗可提高新生儿肺炎的临床疗效,但各研究样本量较小、质量不高,所得结论参考价值有限。因此,本研究采用Meta分析的方法,系统评价了盐酸氨溴索注射液静脉滴注联合雾化吸入治疗新生儿肺炎的疗效和安全性,以为临床提供更可靠的循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT),无论是否采用盲法均纳入研究。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 经射线、肺部听诊等确诊为新生儿肺炎,临床表现出咳嗽、气喘、肺部湿啰音等症状与体征的0~1岁儿童,性别不限。

1.1.3 干预措施 所有患儿均给予抗感染、吸氧、止咳、平喘

Δ 基金项目:黄石市医药卫生立项科研项目(No.20100115)

* 副主任药师。研究方向:医院药学与循证药学。电话:027-83743055。E-mail: Chiweiming0402@163.com

通信作者:副主任药师。研究方向:临床药学与静脉调配方案。电话:0714-6265539。E-mail: LIAO71HUA@163.com

等常规治疗。在此基础上,对照组患儿给予盐酸氨溴索注射液7.5 mg或2.5 mg/kg,加入0.9%氯化钠注射液或10%葡萄糖注射液中静脉滴注,每日2次;试验组患儿在对照组治疗的基础上加用15 mg盐酸氨溴索注射液加入0.9%氯化钠注射液或10%葡萄糖注射液配制成雾化液吸入给药,每日2次,每次约15~20 min。两组患儿疗程为7~10 d。

1.1.4 结局指标 ①临床总有效率[临床疗效分为治愈、好转和无效,临床总有效率=(治愈例数+好转例数)/总例数×100%];②咳嗽消失时间;③气喘消失时间;④肺部啰音消失时间;⑤住院天数;⑥不良反应(ADR)发生率。

1.1.5 排除标准 ①动物实验;②综述;③未公开发表或学术会议征文;④原始资料无法提取的文献;⑤重复报道的文献。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed、Medline、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库,同时追溯纳入文献的参考文献,检索时限为各数据库建库起至2014年7月。中文检索词包括“氨溴索”“静脉滴注”“雾化吸入”“新生儿”“肺炎”;英文检索词包括“Ambroxol”“Intravenous drip”“Intravenous injection”“The newborn”“Pneumonia”。采用主题词和自由词相结合的方式检索。

1.3 资料提取和质量评价

由两位评价者按照纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的方法学质量,如遇分歧讨论解决或交由第三位评价者协助裁定。采用自制的资料提取表提取资料,提取内容主要包括:纳入研究基本信息,包括研究题目、第一作者、发表杂志及时间等;研究设计类型及质量评价的关键要素;试验组与对照组患者的基本情况,包括样本量、性别比、年龄等;干预措施,包括给药途径、剂量、疗程;结局指标等。

纳入研究的方法学质量采用Cochrane系统评价员手册5.1.0版针对其随机方法、隐藏分组、盲法、失访及其处理进行评价。将研究质量分为3级。A级:低度偏倚,完全满足以上4条质量标准,发生各种偏倚的可能性最小;B级:中度偏倚,其中1条或1条以上的标准为部分满足,有发生偏倚的中度可能性;C级:高度偏倚,其中1条或1条以上的标准完全不满足,有发生偏倚的高度可能性。

1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。计数资料采用相对危险度(RR)为效应分析统计量,计量资料采用均数差(MD)为效应分析统计量,区间估计采用95%置信区间(CI)。采用 χ^2 检验对纳入研究进行异质性检验,若各研究间有统计学异质性($P<0.1$, $I^2>50%$),应分析其异质性来源,在排除明显临床异质性的情况下,采用随机效应模型进行Meta分析;反之,则采用固定效应模型进行Meta分析。另外,采用倒漏斗图分析潜在的发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息和方法学质量评价结果

按照相应检索式进行检索,共检索出文献23篇,根据文献纳入与排除标准对文献进行筛选,剔除结局指标等不合适的

文献,最终纳入14篇(项)RCT^[4-17],合计1 407例患儿。14项研究均采用RCT,均对基线进行可比性分析^[4-17],且7项研究提到随机对照分组方案^[4-5, 9-10, 12, 16-17],其中4项采用随机数字表法^[4-5, 12, 16],1项采用完全随机分组法^[17],2项按就诊日期分组^[9-10];1项采用多中心研究^[15];1项对两组治疗结果进行回访^[13],其他研究均未报道随访情况。14项研究间均衡性良好,质量评价9项为B级^[4-5, 9-10, 12-13, 15-17],5项为C级^[6-8, 11, 14]。纳入研究基本信息和方法学质量评价结果见表1。

2.2 Meta分析

2.2.1 临床总有效率 12项研究(1 253例患儿)报道了临床疗效^[4, 6-12, 14-17],各研究间无统计学异质性($P=0.11$, $I^2=35%$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图1。Meta分析结果显示,试验组患儿临床总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.19, 95% CI(1.13, 1.24), $P<0.001$]。

2.2.2 咳嗽消失时间 11项研究(1 086例患儿)报道了咳嗽消失时间^[4-5, 8-14, 17-18],各研究间无统计学异质性($P=0.35$, $I^2=10%$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患儿咳嗽消失时间显著短于对照组,差异有统计学意义[MD=-1.75, 95% CI(-1.91, -1.58), $P<0.001$]。

2.2.3 气喘消失时间 9项研究(932例患儿)报道了气喘消失时间^[5, 8-14, 16],各研究间有统计学异质性($P=0.004$, $I^2=65%$),采用随机效应模型合并效应量分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患儿气喘消失时间显著短于对照组,差异有统计学意义[MD=-1.38, 95% CI(-1.67, -1.08), $P<0.001$]。

2.2.4 肺部啰音消失时间 11项研究(1 086例患儿)报道了肺部啰音消失时间^[4-5, 8-14, 17-18],各研究间有统计学异质性($P<0.001$, $I^2=76%$),采用随机效应模型合并效应量分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患儿的肺部啰音消失时间显著短于对照组,差异有统计学意义[MD=-1.44, 95% CI(-1.77, -1.11), $P<0.001$]。

2.2.5 住院天数 10项研究(881例患儿)报道了住院天数^[4-5, 7-8, 10-15],各研究间无统计学异质性($P=0.17$, $I^2=30%$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图5。Meta分析结果显示,试验组患儿住院天数显著短于对照组,差异有统计学意义[MD=-2.04, 95% CI(-2.25, -1.82), $P<0.001$]。

2.2.6 ADR发生率 5项研究(490例患儿)报道了ADR发生率^[4-6, 8, 15],各研究间无统计学异质性($P=0.91$, $I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图6。Meta分析结果显示,两组患儿ADR发生率比较差异无统计学意义[RR=1.00, 95% CI(0.49, 2.05), $P=1.00$]。

2.3 发表偏倚分析结果

选取临床总有效率为指标绘制倒漏斗图,详见图7。结果,大部分数据点分布在倒漏斗图的中、上部,但个别数据点分布在倒漏斗图边缘,提示纳入的研究存在部分发表偏倚。

3 讨论

雾化吸入给药使药物弥散成颗粒状,悬浮于空气中,吸入含有盐酸氨溴索颗粒的空气,可增加药物吸收的有效表面积,且雾化吸入的盐酸氨溴索颗粒直径5 μm 以下^[1],可以毫无阻力

表1 纳入研究基本信息和方法学质量评价结果($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 General information and quality evaluation of included studies($\bar{x} \pm s$)

第一作者及发表年份	组别	n	性别,例		年龄,d	干预措施	结局指标	质量评价等级
			男性	女性				
包捷报(2014) ^[4]	对照组	45				盐酸氨溴索注射液7.5 mg, bid, 静脉滴注	①②③④⑤	B
	试验组	45				盐酸氨溴索注射液7.5 mg, bid, 静脉滴注+15 mg, bid, 雾化吸入		
唐菊丽(2012) ^[5]	对照组	42	23/19		15.64 ± 6.47	盐酸氨溴索注射液2.5 mg/kg, bid, 静脉滴注	②③④⑤⑥	B
	试验组	42	24/18		15.42 ± 6.84	盐酸氨溴索注射液2.5 mg/kg, bid, 静脉滴注+15 mg, bid, 雾化吸入		
宣文华(2013) ^[6]	对照组	72				盐酸氨溴索注射液7.5 mg, bid, 静脉滴注	①⑥	C
	试验组	72				盐酸氨溴索注射液7.5 mg, bid, 静脉滴注+15 mg, bid, 雾化吸入		
张怡(2010) ^[7]	对照组	38				盐酸氨溴索注射液7.5 mg, bid, 静脉滴注	①⑤	C
	试验组	47				盐酸氨溴索注射液7.5 mg, bid, 静脉滴注+15 mg, bid, 雾化吸入		
李群(2014) ^[8]	对照组	40	18/22		14.23 ± 5.65	盐酸氨溴索注射液2.5 mg/kg, bid, 静脉滴注	①②③④⑤⑥	C
	试验组	40	17/23		15.12 ± 6.45	盐酸氨溴索注射液2.5 mg/kg, bid, 静脉滴注+15 mg, bid, 雾化吸入		
程向东(2015) ^[9]	对照组	37				盐酸氨溴索注射液7.5 mg, bid, 静脉滴注	①②③④	B
	试验组	37				盐酸氨溴索注射液7.5 mg, bid, 静脉滴注+15 mg, bid, 雾化吸入		
胡安辉(2014) ^[10]	对照组	44	25/19		7.02 ± 3.09	盐酸氨溴索注射液7.5 mg, bid, 静脉滴注	①②③④⑤	B
	试验组	44	26/18		6.65 ± 2.35	盐酸氨溴索注射液7.5 mg, bid, 静脉滴注+15 mg, bid, 雾化吸入		
苏增玲(2014) ^[11]	对照组	35	19/16		15.1 ± 5.4	盐酸氨溴索注射液7.5 mg, bid, 静脉滴注	①②③④⑤	C
	试验组	35	18/17		15.4 ± 6.1	盐酸氨溴索注射液7.5 mg, bid, 静脉滴注+15 mg, bid, 雾化吸入		
谭运雄(2015) ^[12]	对照组	70				盐酸氨溴索注射液7.5 mg, bid, 静脉滴注	①②③④⑤	B
	试验组	70				盐酸氨溴索注射液7.5 mg, bid, 静脉滴注+15 mg, bid, 雾化吸入		
贾淑莲(2013) ^[13]	对照组	35	19/16		5~30	盐酸氨溴索注射液2.5 mg/kg, bid, 静脉滴注	②③④⑤	B
	试验组	35	18/17		6~29	盐酸氨溴索注射液2.5 mg/kg, bid, 静脉滴注+15 mg, bid, 雾化吸入		
赵敏君(2015) ^[14]	对照组	41				盐酸氨溴索注射液7.5 mg, bid, 静脉滴注	①②③④⑤	C
	试验组	41				盐酸氨溴索注射液7.5 mg, bid, 静脉滴注+15 mg, bid, 雾化吸入		
赵立明(2013) ^[15]	对照组	46	27/19		5.16 ± 1.12	盐酸氨溴索注射液7.5 mg, bid, 静脉滴注	①⑤⑥	B
	试验组	46	28/18		5.29 ± 1.07	盐酸氨溴索注射液7.5 mg, bid, 静脉滴注+15 mg, bid, 雾化吸入		
钟琼龙(2014) ^[16]	对照组	121	64/57		17.5 ± 4.4	盐酸氨溴索注射液7.5 mg, bid, 静脉滴注	①②③④	B
	试验组	123	67/56		18.4 ± 4.1	盐酸氨溴索注射液7.5 mg, bid, 静脉滴注+15 mg, bid, 雾化吸入		
黄可丹(2014) ^[17]	对照组	32				盐酸氨溴索注射液2.5 mg/kg, bid, 静脉滴注	①②③④	B
	试验组	32				盐酸氨溴索注射液2.5 mg/kg, bid, 静脉滴注+15 mg, bid, 雾化吸入		

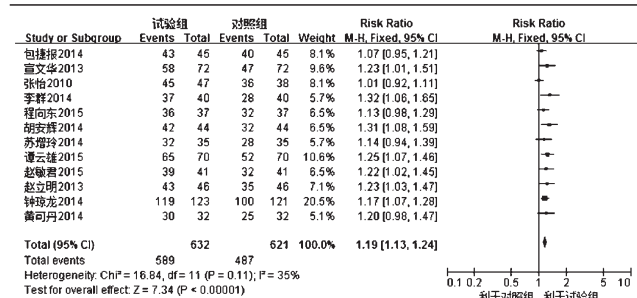


图1 两组患儿临床总有效率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of the total clinical efficacy rate in 2 groups

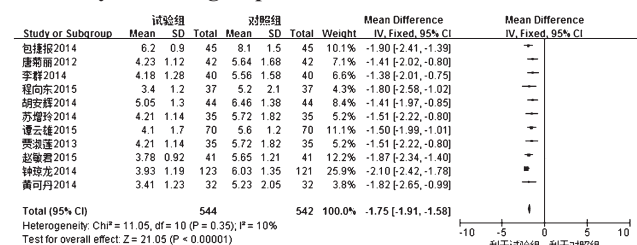


图2 两组患儿咳嗽消失时间的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of the time of cough disappearance in 2 groups

地进入患儿的呼吸道,具有安全性高、耐受性好等特点。静脉滴注能将盐酸氨溴索注射液有效地输注到患者的血液循环中,抑制肺炎患儿炎性介质的释放,减少痰液的分泌并促进肺

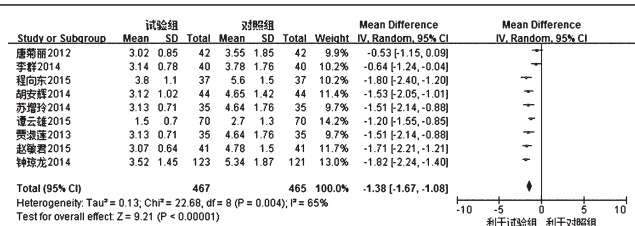


图3 两组患儿气喘消失时间的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the the time of asthma disappearance in 2 groups

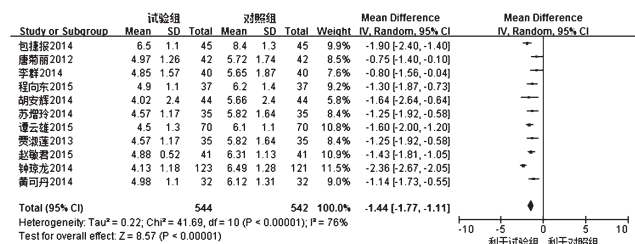


图4 两组患儿肺部啰音消失时间的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the the time of pulmonary rales disappearance in 2 groups

泡表面活性物质的合成,从而提高疗效^[18]。因此,从理论而言,静脉滴注联合雾化吸入具有协同作用,可弥补单一给药方式可能的不足。

本系统评价共纳入14项RCT,合计1407例患儿。Meta分析结果显示,试验组患儿临床总有效率显著高于对照组,咳

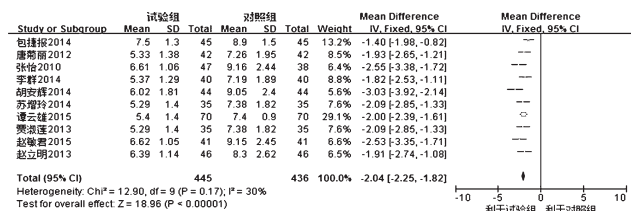


图5 两组患儿住院天数的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the hospitalization days in 2 groups

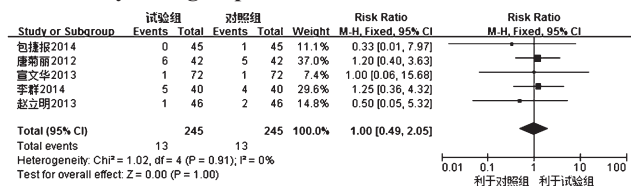


图6 两组患儿ADR发生率的Meta分析森林图

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

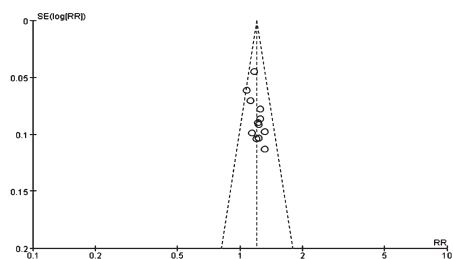


图7 临床总有效率的倒漏斗图

Fig 7 Inverted funnel plot of total clinical efficacy

嗽消失时间、气喘消失时间、肺部啰音消失时间和住院天数均显著短于对照组,差异均有统计学意义;两组患儿ADR发生率比较差异无统计学意义。

本次Meta分析的局限性包括:(1)纳入研究的某些结局评价指标存在统计学异质性,如气喘消失时间,统计结果可能存在一定偏倚。可能是由不同临床医师对患儿某一临床体征的疗效评判标准不统一引起。(2)纳入研究的文献质量不高,其中11项研究均未采用盲法和院外随访等,不排除个别阴性研究结果的存在。此外,本研究检索PubMed和Medline英文数据库,共检索到相关英文文献5篇,其中综述1篇、动物实验1篇,其余3篇均为盐酸氨溴索雾化吸入治疗成人慢性阻塞性肺疾病的文章,未检索到用于新生儿肺炎治疗的相关研究。国外有专门的氨溴索雾化吸入制剂,盐酸氨溴索注射液不被用于雾化吸入给药,而我国尚未有专门的氨溴索雾化吸入制剂上市,因此本次纳入研究均为中文文献。总之,本研究结果尚需进行更多大样本、长期随访的RCT加以验证。但现有研究证据表明,盐酸氨溴索注射液静脉滴注联合雾化吸入治疗新生儿肺炎的疗效优于单独静脉滴注,安全性相当。

参考文献

- [1] 闫凤林,刘亚丽,来庆平.盐酸氨溴索雾化吸入辅助治疗新生儿肺炎临床观察[J].儿科药学杂志,2012,18(5):34.
- [2] 王团结,唐成和,李树军.盐酸氨溴索不同给药方式治疗新生儿肺炎68例临床分析[J].吉林医学,2010,31(5):603.
- [3] 郎俊.盐酸氨溴索佐治新生儿吸入性肺炎50例疗效观察[J].安徽医药,2010,14(2):219.
- [4] 包捷报.盐酸氨溴索不同给药方式辅助治疗小儿肺炎的临床效果观察[J].临床合理用药杂志,2014,7(7):29.
- [5] 唐菊丽.静脉输注加雾化吸入沐舒坦治疗新生儿肺炎的临床疗效观察[J].中国实用医药,2012,7(25):159.
- [6] 宣文华,马建民.氨溴索雾化吸入治疗新生儿肺炎的临床观察[J].中外医学研究,2013,11(23):177.
- [7] 张怡,陈培.静脉输注加雾化吸入沐舒坦治疗新生儿肺炎的疗效分析[J].四川医学,2010,31(4):479.
- [8] 李群.静脉输注加雾化吸入沐舒坦治疗新生儿肺炎的疗效分析[J].世界最新医学信息文摘,2014,14(4):132.
- [9] 程向东.沐舒坦不同给药途径治疗新生儿肺炎的疗效观察[J].中国民族民间医药,2015,24(9):42.
- [10] 胡安辉.氨溴索静滴与雾化吸入联合对新生儿肺炎的疗效评价[J].抗感染药学,2014,11(4):363.
- [11] 苏增玲,黄海波,温艳芬,等.沐舒坦雾化吸入结合静脉输注治疗新生儿肺炎的临床效果[J].中国医药指南,2014,12(18):173.
- [12] 谭运雄.几种氨溴索给药方式治疗新生儿肺炎疗效比较[J].中国实用医药,2015,10(8):139.
- [13] 贾淑莲.沐舒坦雾化吸入结合静脉输注治疗新生儿肺炎效果观察[J].基层医学论坛,2013,7(26):567.
- [14] 赵敏君,李风云,李光荣.沐舒坦不同用药途径治疗新生儿肺炎的临床疗效及安全性分析[J].数理医学杂志,2015,28(4):539.
- [15] 赵立明,刘海燕.氨溴索不同给药方式治疗新生儿肺炎临床疗效分析[J].临床肺科杂志,2013,18(6):1135.
- [16] 钟琼龙.氨溴索不同给药方式治疗新生儿支气管肺炎的疗效观察[J].临床合理用药杂志,2014,7(3):36.
- [17] 黄可丹.新生儿肺炎给予沐舒坦雾化吸入联合静脉注射的疗效研究[J].中国妇幼保健,2014,29(4):621.
- [18] 姚彦莉.大剂量盐酸氨溴索治疗新生儿肺炎的疗效观察[J].中国妇幼保健,2011,26(29):4614.

(收稿日期:2015-06-22 修回日期:2015-10-22)

(编辑:刘明伟)

《中国药房》杂志——《化学文摘》(CA)收录期刊,欢迎投稿、订阅