

百令胶囊治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病疗效的系统评价

孟海阳*, 陈杰, 吴海燕, 任斌[#](中山大学附属第一医院, 广州 510080)

中图分类号 R563.3;R979.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)12-1115-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.12.21

摘要 目的:系统评价百令胶囊治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病(COPD)的疗效。方法:计算机检索 Cochrane Library、PubMed、EMbase、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、万方数据库和维普数据库,收集百令胶囊治疗稳定期 COPD 的随机对照试验(RCT),对入选文献进行质量评价,采用 Rev Man 5.2 统计软件对提取数据进行 Meta 分析。结果:最终纳入 6 项 RCT,共 588 例患者。Meta 分析结果显示,百令胶囊能改善稳定期 COPD 患者第一秒用力呼气容积[MD=0.14, 95%CI(0.04, 0.25), $P=0.006$]、动脉血氧分压[MD=3.59, 95%CI(1.50, 5.68), $P=0.001$]、动脉二氧化碳分压[MD=-2.38, 95%CI(-4.12, -0.63), $P=0.008$]和 6 min 步行距离[MD=49.59, 95%CI(32.29, 66.89), $P<0.000$],差异均具有统计学意义。结论:百令胶囊可以改善稳定期 COPD 患者的动脉血气指标、肺功能指标和运动耐力水平。因本文纳入研究较少,质量不高,此结论还需要更多大规模、高质量的 RCT 证实。

关键词 百令胶囊;慢性阻塞性肺疾病;Meta 分析;系统评价

Therapeutic Efficacy of Bailing Capsule for Stable COPD: Systematic Review

MENG Hai-yang, CHEN Jie, WU Hai-yan, REN Bin(The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the therapeutic efficacy of Bailing capsule for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). METHODS: Retrieved from Cochrane Library, PubMed, EMbase, CNKI, CBM, Wanfang database and VIP database, RCTs about Bailing capsule in the treatment of stable COPD were included; the quality of selected literatures was evaluated and Meta-analysis was conducted using Rev Man 5.2 software. RESULTS: A total of 6 studies were included, involving 588 patients. Meta-analysis demonstrated that Bailing capsule could improve FEV₁ [MD=0.14, 95%CI (0.04, 0.25), $P=0.006$], $p_{bt}(O_2)$ [MD=3.59, 95%CI (1.50, 5.68), $P=0.001$], $p_{bt}(CO_2)$ [MD=-2.38, 95%CI(-4.12, -0.63), $P=0.008$] and 6-min walking distance [MD=49.59, 95%CI (32.29, 66.89), $P<0.000$] in patients with stable COPD; there were statistically differences. CONCLUSIONS: Bailing capsule could improve arterial blood gas index, pulmonary function index and exercise tolerance in patients with stable COPD; but more large-scale and high-quality RCTs are required due to few and low quality included studies.

KEYWORDS Bailing capsule; COPD; Meta-analysis; Systematic review

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种以持续性气流受限为特征的可以预防和治疗的疾病,其气流受限多呈进行性发展,主要累及肺脏,但也可以引起全身的不良反效应。COPD 严

重危害人类健康,影响患者的生命质量,病死率较高,并给患者及其家庭以及社会带来沉重的经济负担^[1]。COPD 的发病机制与氧化应激、氧化/抗氧化失衡、气道和肺部炎症、感染、蛋白

- [3] 白宏,左小明.奥沙利铂致 15 例过敏反应分析[J].江苏药学与临床研究,2005,13(3):56.
- [4] 金懋林,陈强,程凤岐,等.奥沙利铂联合亚叶酸钙和 5-氟尿嘧啶治疗晚期胃癌的研究[J].中华肿瘤杂志,2003,25(2):172.
- [5] 孙燕,管忠震,金懋林,等.奥沙利铂单药或与氟尿嘧啶-甲酰四氢叶酸联合应用治疗晚期大肠癌 II 期临床试验报告[J].中国癌症杂志,1999,18(3):7.
- [6] 李志义,骆玉霜.63 例奥沙利铂联合氟尿嘧啶/甲酰四氢叶酸治疗结直肠癌的不良反应分析[J].中国药物警戒,2013,10(4):235.

- [7] 卫生部合理用药专家委员会.中国医师药师临床用药指南[M].重庆:重庆出版社,2011:416-417、328-329、1 619-1 620.
- [8] 冯献斌,沈永奇.奥沙利铂周围神经毒性防治的研究进展[J].医学综述,2012,17(13):2 027.
- [9] 陈志刚,钱晓萍,刘宝瑞.奥沙利铂致过敏反应 4 例并文献复习[J].实用医学杂志,2009,25(4):596.
- [10] 严新.FOLFOX4 对比 mFOLFOX6 方案治疗晚期胃癌的临床研究[D].南昌:南昌大学,2011.
- [11] Hoff PM, Saad ED, Costa F, et al. Literature Review and Practical Aspects on the Management of Oxaliplatin-Associated Toxicity[J]. Clin Colorectal Cancer, 2012, 11(2):93.

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: mhy_m@qq.com

[#] 通信作者:主任药师,硕士研究生导师。研究方向:临床药学。

E-mail: renbinsys@sina.com

(收稿日期:2013-11-15 修回日期:2014-02-10)

酶/抗蛋白酶失衡以及免疫失衡有关,其中炎症是主要的发病机制^[2]。百令胶囊主要成分是经人工培养真菌菌种发酵而得到的冬虫夏草,与天然虫草有相似的化学成分。2005年版《中国药典》记载,冬虫夏草“补肺益肾,止血化痰;用于久咳虚喘,咳嗽咯血”,强调其在保肺益肾方面可起到重要作用。国外研究证明,百令胶囊能抑制大鼠脂多糖(LPS)/干扰素(INF)- γ 诱导的炎症模型中血清肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-12的表达,并对致敏大鼠肺灌洗液中嗜酸性粒细胞增多有明显抑制作用^[3]。也有临床研究表明,百令胶囊可以降低稳定期COPD患者血清TNF- α 、IL-8、人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子的水平^[4]。但是,目前这类研究规模较小,循证证据不足^[5]。因此,本研究采用Cochrane系统评价的方法,评价百令胶囊治疗稳定期COPD患者的疗效,以为临床合理用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 单用或者联用百令胶囊治疗稳定期COPD患者的随机对照试验(RCT),无论是否采用分配隐藏方案或盲法,排除无对照组的研究。

1.1.2 研究对象 符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007修订版)》诊断标准的处于稳定期的COPD患者。排除合并其他基础疾病的COPD患者。

1.1.3 干预措施 对照组采用雾化吸入激素或支气管扩张剂、口服茶碱等常规治疗,治疗组使用百令胶囊+常规治疗。

1.1.4 结局指标 含1个或1个以上下列指标:①肺功能[第一秒用力呼气容积(FEV1)];②血气分析[动脉血氧分压 $p_{\text{a}}(\text{O}_2)$ 、动脉血二氧化碳分压 $p_{\text{a}}(\text{CO}_2)$];③运动耐量(6 min步行距离)。

1.1.5 文献语种 仅限中文和英文。

1.2 文献检索

计算机检索Cochrane Library、PubMed、EMbase、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库和维普数据库。中文检索词:“慢性阻塞性肺疾病”“慢阻肺”“百令胶囊”等;英文检索词:“Bailing capsule”“Pulmonary disease”“Chronic obstructive pulmonary disease”等。检索年限从建库之日起至2013年9月。

1.3 文献筛选和资料提取

由两位研究者独立阅读所得文献题目和摘要,在排除明显不符合纳入标准的文献后,对可能符合纳入标准的文献阅读全文,以确定是否纳入。由两位研究者交叉核对纳入试验的结果,当有分歧而难以确定时通过讨论或由第三方介入决定是否纳入。

1.4 文献质量评价

文献质量评价采用Cochrane Handbook 5.0手册推荐的质量评价标准:(1)随机方法是否正确;(2)是否实施分配方案隐藏;(3)是否采用盲法;(4)是否存在缺失数据所致偏倚;(5)是否存在选择性报道所致偏倚;(6)是否存在其他类型的偏倚。每条质量标准按达到情况划分为“是”“否”“不清楚”。

1.5 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.2统计软件进行统计分析。如果各研究间无统计学异质性($P \geq 0.1$, $I^2 \leq 50\%$),采用固定效应模型分析。否则,应先分析异质性来源,

若无明显临床异质性且无法找到确定的统计学异质性来源时,可采用随机效应模型分析;如果存在明显的临床或方法学异质性或提供的数据不全,不能进行Meta分析时,则进行描述性分析。对连续性变量采用均数差(MD)及其95%可信区间(CI)表示,对分类变量采用相对危险度(RR)及其95%CI表示。

2 结果

2.1 纳入研究筛选结果

初检出97篇文献,通过阅读文章题目、摘要以及全文,排除重复发表、数据高度相似的文献,最终纳入6项RCT^[6-11],均为中文,合计588例患者,其中试验组295例,对照组293例。

2.2 纳入研究基本信息与质量评价

纳入研究基本信息详见表1;质量评价结果详见表2。

表1 纳入研究基本信息

第一作者及发表年份	组别	例数	年龄,岁	干预措施	疗程	结局指标
贾宗岭(2011) ^[6]	治疗组	50	61.48±7.02	沙美特罗/氟替卡松+百令胶囊1.6 g,tid	3个月	①
	对照组	50	63.26±7.13	沙美特罗/氟替卡松		
曾金武(2011) ^[7]	治疗组	42	60.2	沙美特罗/氟替卡松+茶碱+百令胶囊0.8 g,tid	9个月	①
	对照组	48	60.2	沙美特罗/氟替卡松+茶碱		
张凤宇(2010) ^[8]	治疗组	60	56	异丙托溴铵+百令胶囊1 g,tid	6个月	①③
	对照组	60	55	异丙托溴铵		
茅蓉(2009) ^[9]	治疗组	58	64.58±7.07	茶新那敏片+百令胶囊1 g,tid	3个月	①③
	对照组	50	64.28±7.21	茶新那敏片		
金晨慈(2010) ^[10]	治疗组	45	61±8.1	沙美特罗/氟替卡松+百令胶囊1 g,tid	6个月	①②
	对照组	45	57±6.2	沙美特罗/氟替卡松		
徐震(2011) ^[11]	治疗组	40	70±6	布地奈德/福莫特罗+百令胶囊1 g,tid	15周	②
	对照组	40	73±8	布地奈德/福莫特罗		

表2 纳入研究方法学质量评价

第一作者及发表年份	随机方法	分配隐藏	盲法	退出或失访	选择性报告	其他偏倚
贾宗岭(2011) ^[6]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	否	否
曾金武(2011) ^[7]	随机数字	不清楚	不清楚	不清楚	否	否
张凤宇(2010) ^[8]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	否	否
茅蓉(2009) ^[9]	抽签	不清楚	不清楚	不清楚	否	否
金晨慈(2010) ^[10]	随机数字	不清楚	不清楚	不清楚	否	否
徐震(2011) ^[11]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	否	否

2.3 Meta分析结果

2.3.1 FEV1 5项研究报道了FEV1的改善情况,共计508例患者^[6-10],各研究间存在统计学异质性($P=0.001$, $I^2=79\%$),采用随机效应模型分析,详见图1。Meta分析结果显示,两组比较差异有统计学意义[MD=0.14, 95%CI(0.04, 0.25), $P=0.006$],表明百令胶囊可以显著改善稳定期COPD患者FEV1水平。

2.3.2 $p_{\text{a}}(\text{O}_2)$ 2项研究报道了 $p_{\text{a}}(\text{O}_2)$ 的改善情况,共计170例患者^[10-11],各研究间无统计学异质性($P=0.65$, $I^2=0$),采用

固定效应模型分析, 详见图2。Meta分析结果显示, 两组比较差异有统计学意义[MD=3.59, 95%CI(1.50, 5.68), P=0.001], 表明百令胶囊可以显著改善稳定期COPD患者的 $p_{bt}(O_2)$ 水平。

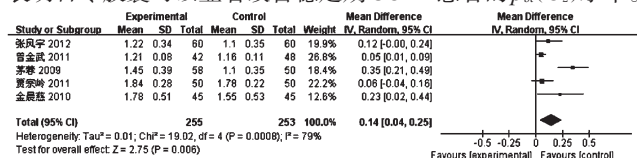


图1 两组患者FEV1水平的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of FEV1 in 2 groups

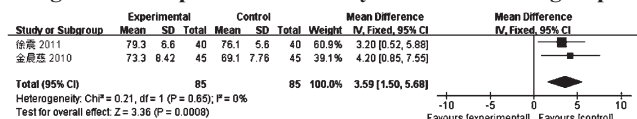


图2 两组患者 $p_{bt}(O_2)$ 水平的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of $p_{bt}(O_2)$ in 2 groups

2.3.3 $p_{bt}(CO_2)$ 2项研究报道了 $p_{bt}(CO_2)$ 的改善情况, 共计170例患者^[10-11], 各研究间无统计学异质性(P=0.24, I²=26%), 采用固定效应模型分析, 详见图3。Meta分析结果显示, 两组比较差异有统计学意义[MD=-2.38, 95%CI(-4.12, -0.63), P=0.008], 表明百令胶囊可以显著改善稳定期COPD患者的 $p_{bt}(CO_2)$ 水平。

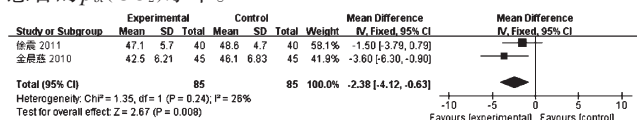


图3 两组患者 $p_{bt}(CO_2)$ 水平的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of $p_{bt}(CO_2)$ in 2 groups

2.3.4 6 min 步行距离 2项研究报道了6 min步行距离的改善情况, 共计198例患者^[8-9], 各研究间无统计学异质性(P=0.22, I²=33%), 采用固定效应模型分析, 详见图4。Meta分析结果显示, 两组比较差异有统计学意义[MD=49.59, 95%CI(32.29, 66.89), P<0.000], 表明百令胶囊可以显著改善稳定期COPD患者运动耐量。

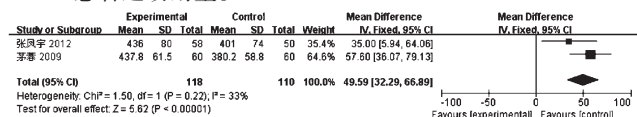


图4 两组患者6 min步行距离的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of 6-min walking distance in 2 groups

2.4 发表偏倚

在以FEV1为结局指标的5项研究中, 以治疗后FEV1的MD值为横坐标, 以SE(MD)为纵坐标绘制倒漏斗图, 发现图形(略)存在不对称性, 提示可能存在发表偏倚。

3 讨论

本研究纳入6项RCT, 共计588例患者。本研究采用Meta分析方法对6项RCT进行系统评价, 结果表明, 百令胶囊能改善稳定期COPD患者FEV1、 $p_{bt}(O_2)$ 和 $p_{bt}(CO_2)$ 水平, 即提高稳定期COPD患者动脉血气和肺功能, 增加患者的运动耐量, 这与之前的报道结果相似。有研究证实, 冬虫夏草有显著的免疫调节、抗氧化、抗衰老、抗病毒、抗菌、抗炎等功效^[12]。百令胶囊改善COPD患者肺功能和临床症状可能与以下因素有关: (1)百令胶囊具有抗炎、抗氧化、止咳化痰、舒张支气管平滑肌的作用, 可以改善患者的肺功能和临床症状; (2)百令胶囊含

有氨基酸、核苷酸、多糖、维生素等多种成分, 可以促进蛋白质合成, 增强机体细胞免疫功能, 增强患者的免疫力。

在本研究中, FEV1合并分析存在异质性, 这可能与患者的年龄、体育锻炼、营养条件、感染和控制情况、疾病发展情况以及数据获得的方法、仪器等因素有关。另外, 本研究尚存在一定的缺陷: 首先, 纳入的研究太少, 且纳入的文献均为中文文献, 文献质量不高, 存在较高的偏倚风险。其次, 数据的获得可能存在测量偏倚。此外, 各研究观察时间点不一样, 这也可能对结果造成一定的影响。COPD病情复杂, 影响病情的因素有很多, 也可能使结果产生偏倚。

目前, 关于百令胶囊的研究总体质量不高, 今后临床研究应采用大样本、正确的随机方法和分配隐藏设计, 以提高方法学质量, 从而得到更加真实、可靠的结果。同时, 本研究纳入的试验均未详细报道百令胶囊相关的不良反应, 鉴于中成药成分复杂性和患者的个体差异性, 百令胶囊的安全性问题也应是以后同类的临床研究中应该注重的方面。

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. 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, 36(4): 255.
- [2] Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, 156(2): 341.
- [3] 刘进, 童旭峰, 管彩虹, 等. 冬虫夏草对慢性阻塞性肺疾病大鼠Th1/Th2类细胞因子平衡的干预作用[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2003, 26(3): 191.
- [4] 王宁群, 姜良铎, 张晓梅, 等. 冬虫夏草软胶囊改善支气管哮喘患者气道炎症的临床研究[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(15): 1566.
- [5] 许惠娟, 李时悦. 百令胶囊的药理作用及其在肺部疾病的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(20): 2777.
- [6] 贾宗岭, 张伟捷. 百令胶囊对慢性阻塞性肺疾病肺功能及血清肿瘤坏死因子- α 的影响[J]. 中国现代医生, 2011, 49(21): 92.
- [7] 曾金武, 张家洪, 马经平. 百令胶囊对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者辅助治疗观察[J]. 中国药师, 2011, 14(3): 407.
- [8] 张凤宇, 刘亚辉, 李淑芳. 百令胶囊联合爱喘乐气雾剂对慢性阻塞性肺疾病缓解期患者肺功能及生活质量的影响[J]. 中国中医急症, 2010, 19(2): 198.
- [9] 茅蓉. 百令胶囊治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(4): 362.
- [10] 金晨慈, 蒋欢欢, 蒋龙翔. 舒利迭联合百令胶囊治疗慢性阻塞性肺疾病的对比研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2010, 34(4): 515.
- [11] 徐震, 黄河. 信必可联合百令胶囊治疗慢性阻塞性肺疾病的临床观察[J]. 中国实用医药, 2011, 6(33): 39.
- [12] Paterson RR. Cordyceps: a traditional Chinese medicine and another fungal therapeutic biofactory?[J]. *Phytochemistry*, 2008, 69(7): 1469.

(收稿日期: 2013-09-25 修回日期: 2014-01-17)