

咪唑斯汀对比氯雷他定治疗过敏性鼻炎的疗效与安全性的Meta分析

吴斌*, 苏娜, 吴逢波, 徐珽[#](四川大学华西医院药剂科, 成都 610041)

中图分类号 R765.2;R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)20-1904-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.20.27

摘要 目的:系统评价咪唑斯汀对比氯雷他定治疗过敏性鼻炎(AR)的疗效和安全性。方法:计算机检索Medline、EMBASE、Cochrane CENTRAL、中国期刊全文数据库、中国生物医学数据库、中文科技期刊全文数据库和万方数据库中咪唑斯汀对比氯雷他定治疗AR的随机对照试验(RCT),对纳入研究进行质量评价和资料提取后,采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。结果:共纳入9项RCT,合计1397例患者。Meta分析结果显示,咪唑斯汀治疗AR患者的总有效率[RR=1.08,95%CI(1.02,1.15), $P=0.01$]、总体症状评分[MD=-0.42,95%CI(-0.75,-0.08), $P=0.01$]和鼻塞症状评分[MD=-0.22,95%CI(-0.42,-0.01), $P=0.04$]显著优于氯雷他定,而喷嚏[MD=-0.08,95%CI(-0.24,0.08), $P=0.31$]、鼻涕[MD=-0.04,95%CI(-0.18,0.10), $P=0.54$]和鼻痒症状评分[MD=-0.01,95%CI(-0.13,0.12), $P=0.93$]比较差异无统计学意义;两组患者困倦、头晕、口干发生率和心电图QTC值比较差异亦无统计学意义。结论:咪唑斯汀治疗AR可以改善患者的鼻塞症状,总体疗效优于氯雷他定,而安全性与氯雷他定相当。由于纳入研究较少,质量不高,该结论尚需大样本、高质量的RCT进一步验证。

关键词 咪唑斯汀;氯雷他定;过敏性鼻炎;Meta分析

A Meta-analysis of Effectiveness and Safety of Mizolastine versus Loratadine for Allergic Rhinitis

WU Bin, SU Na, WU Feng-bo, XU Ting (Dept. of Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the effectiveness and safety of mizolastine versus loratadine for allergic rhinitis (AR) systematically. METHODS: Randomized controlled trials (RCTs) about mizolastine versus loratadine for AR were gathered from Medline, EMBASE, Cochrane CENTRAL, CNKI, VIP, CBM and Wanfang Databases. The quality of included RCTs was evaluated. Meta-analysis was carried out by Rev Man 5.2 software. RESULTS: A total of 9 RCTs were included, involving 1397 patients. Meta-analysis indicated total effective rate [RR=1.08,95%CI(1.02,1.15), $P=0.01$], total symptom score [MD=-0.42,95%CI(-0.75,-0.08), $P=0.01$] and nasal obstruction score [MD=-0.22,95%CI(-0.42,-0.01), $P=0.04$] of mizolastine were better than those of loratadine for AR. The score of sneeze, nasal mucus and rhinocnesmus had no statistical significance [MD=-0.08,95%CI(-0.24,0.08), $P=0.31$], [MD=-0.04,95%CI(-0.18,0.10), $P=0.54$], [MD=-0.01,95%CI(-0.13,0.12), $P=0.93$], respectively. There was no statistical significance of drowsiness, dizziness, thirst and QTC between 2 groups [OR=1.33,95%CI(0.70,2.50), $P=0.38$], [OR=1.25,95%CI(0.30,5.18), $P=0.76$], [OR=0.77,95%CI(0.35,1.69), $P=0.51$] and [MD=-1.18,95%CI(-4.60,2.23), $P=0.50$], respectively. CONCLUSIONS: Mizolastine could improve nasal obstruction symptom, and total effective rate of it is better than loratadine while they have similar safety for AR. Due to the number and quality of included studies, more large-scale and high quality RCTs are needed.

KEYWORDS Mizolastine; Loratadine; Allergic rhinitis; Meta-analysis

过敏性鼻炎(Allergic rhinitis, AR)又称为变应性鼻炎,是以喷嚏、涕、鼻塞、鼻痒等为主要特点的常见多发疾病。AR全球发病率约10%~40%,并呈上升趋势,极大地影响了患者的日常生活和工作,造成经济和健康的双重负担^[1]。2010年更新的“AR及其对哮喘的影响指南(Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, ARIA)”^[2]指出,第二代口服组胺H₁受体拮抗药推荐强度仅次于糖皮质激素。氯雷他定和咪唑斯汀是我国使用较多的第二代组胺H₁受体拮抗药。已有研究表明,氯雷

他定能改善AR患者健康相关生命质量^[3]。但是,尚无研究对咪唑斯汀与氯雷他定治疗AR的疗效和安全性进行系统研究。因此,笔者采用循证医学方法对咪唑斯汀与氯雷他定比较治疗AR的疗效和安全性进行Meta分析,以为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 纳入随机对照试验(Randomized controlled trials, RCT),无论是否隐藏分组及采用盲法。语种限定为中文和英文。

1.1.2 患者类型 纳入18岁以上的的季节性和常年性AR患者,均符合中华医学会耳鼻咽喉科学分会推荐的诊断标准^[4]。排除①妊娠和哺乳期妇女;②伴有严重鼻中隔偏曲、鼻息肉、

* 药师,硕士。研究方向:循证医学和临床药理学。电话:028-85422965。E-mail:binw83@hotmail.com

[#] 通信作者:副教授,博士。研究方向:临床药理学和循证药理学。电话:028-85422965。E-mail:tingx2009@163.com

鼻窦炎患者;③处于哮喘发作期者;④肝、肾功能不全者;⑤病理性心律失常及器质性心脏病患者;⑥接受治疗前1个月内服用过长效皮质类固醇者,对H₁受体拮抗剂过敏患者等。

1.1.3 干预措施 试验组患者口服咪唑斯汀,对照组患者口服氯雷他定,两组患者均未合并其他治疗。

1.1.4 结局指标 主要结局指标:①总有效率,即根据症状体征评分标准,计算症状积分下降指数(Symptom score reduce index, SSRI)^[4]大于20%的患者所占比例;②总体症状评分。次要结局指标:③具体症状评分,包括喷嚏、鼻涕、鼻塞和鼻痒;④安全性指标,包括困倦、口干、头晕、心电图影响等。

1.2 文献检索

计算机检索 Medline, EMBASE, Cochrane CENTRAL, 中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学数据库(CBM)、中文科技期刊全文数据库(VIP)和万方数据库;手工检索重要文献的参考文献。主要检索词:“mizolastine”“loratadine”“rhinitis”“咪唑斯汀”“氯雷他定”“鼻炎”。各数据库检索时间均从建库起至2013年6月。

1.3 文献筛选与数据提取

采用Endnote软件对检索到的文献进行管理,首先剔除重复文献,再依次按照题目、摘要、全文的方式进行文献识别和筛选。采用自制提取表进行数据提取,提取项目包括研究的一般信息、受试者信息、干预措施信息、方法学信息、结局指标和结果数据等。文献筛选和数据提取均由两名研究人员独立进行,之后交叉核对,必要时联系原文献作者核实相关数据或过程,遇到分歧经讨论或第三方协助解决。

1.4 方法学质量评价

文献质量评价参考“Cochrane 系统评价员手册”推荐的相关指标,选择随机方法、分配隐藏、盲法实施和数据完整性4个关键性指标进行评价,最终采取A、B、C级表示,从A至C级偏倚风险依次升高。

1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。采用 χ^2 检验评判异质性,显著水平 $\alpha=0.10(P<0.1$ 或 $I^2>50\%$ 存在异质性)。经检验无异质性的研究结果采用固定效应模型合并分析,存在异质性的则采用随机效应模型分析。对测量的度量衡单位相同的连续变量结果采用均数差(MD)及其95%可信区间(CI)合并效应量,对分类变量结果采用相对危险度(RR)及其95%CI合并效应量。

2 结果

2.1 检索结果及纳入研究基本信息

根据检索策略得到134篇文献,排除重复文献后,剩余60篇进入筛选流程。初步筛选得到11篇^[5-15],其中2篇^[14-15]英文文献因未报道纳入结局指标被剔除,最终共纳入9篇文献^[5-13],合计1397例患者。其中,试验组864例,对照组533例。纳入研究基本信息详见表1。

2.2 方法学质量评价

纳入研究中5项研究报道了随机方法^[5-6,8,11,15],其中2项为多中心试验^[8,11];仅2项研究实施了盲法^[6,8];5项研究报道了患者退出或失访^[5-7,10,13],其中3项进行了意向性分析(Intention-to-treat, ITT)^[5-6,13],纳入文献方法学质量评价详见表2(P分析即符合方案集分析,是与ITT分析对应的一种分析方法)。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included RCTs

第一作者	发表年份	组别	例数	女性占比,%	平均年龄,岁	干预措施	疗程,d	结局指标
范贤勇 ^[5]	2010	试验组	70	46.03	40	口服咪唑斯汀10 mg, qd	28	①②
		对照组	70	53.03	41	口服氯雷他定10 mg, qd		
李春华 ^[6]	2009	试验组	35	54.29	34	口服咪唑斯汀10 mg, qd	28	①④
		对照组	35	48.57	31	口服氯雷他定10 mg, qd		
王强 ^[7]	2006	试验组	50			口服咪唑斯汀10 mg, qd	14	①③
		对照组	50			口服氯雷他定10 mg, qd		
李新芳 ^[8]	2006	试验组	54	37.04	37	口服咪唑斯汀10 mg, qd	7~14	①②③④
		对照组	53	33.96	38	口服氯雷他定10 mg, qd		
李嘉萍 ^[9]	2005	试验组	24			口服咪唑斯汀10 mg, qd	14	①③
		对照组	26			口服氯雷他定10 mg, qd		
李宏 ^[10]	2004	试验组	36			口服咪唑斯汀10 mg, qd	14	①④
		对照组	36			口服氯雷他定10 mg, qd		
黄志刚 ^[11]	2004	试验组	502	49.80	33	口服咪唑斯汀10 mg, qd	14	②
		对照组	176	51.70	34	口服氯雷他定10 mg, qd		
王德辉 ^[12]	2002	试验组	21	52.38		口服咪唑斯汀10 mg, qd	28	①
		对照组	18	72.22		口服氯雷他定10 mg, qd		
张宏誉 ^[13]	2001	试验组	72	39.00	64	口服咪唑斯汀10 mg, qd	14~28	①④
		对照组	69	39.00	70	口服氯雷他定10 mg, qd		

表2 纳入文献方法学质量评价

Tab 2 Methodology quality evaluation of included RCTs

第一作者	随机方法	隐藏分配	盲法实施	数据缺损	分析方法	质量等级
范贤勇 ^[5]	随机数字表	不清楚	不清楚	7/4	ITT/PP	B
李春华 ^[6]	随机数字表	不清楚	单盲	1/1	ITT	B
王强 ^[7]	不清楚	不清楚	不清楚	3/2	PP	B
李新芳 ^[8]	中心随机	是	双盲	0/0		A
李嘉萍 ^[9]	不清楚	不清楚	否	0/0		C
李宏 ^[10]	不清楚	不清楚	不清楚	2/3	PP	B
黄志刚 ^[11]	中心随机	是	不清楚	0/0		B
王德辉 ^[12]	不清楚	不清楚	不清楚	0/0		B
张宏誉 ^[13]	区组随机	不清楚	不清楚	5/9	ITT	B

2.3 Meta分析结果

2.3.1 总有效率 8项研究(合计719例患者)报道了总有效率^[5-10,12-13],各研究间无统计学异质性($P=0.28, I^2=19\%$),采用固定效应模型分析,详见图1。Meta分析结果显示,试验组患者总有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义[RR=1.08, 95% CI(1.02, 1.15), $P=0.01$],提示咪唑斯汀治疗AR疗效优于氯雷他定。

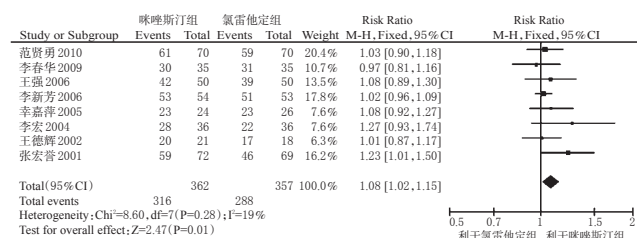


图1 两组患者总有效率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of total effective rate in 2 groups

2.3.2 总体症状评分 3项研究(合计914例患者)报道了总体症状评分^[5,8,11],各研究间无统计学异质性($P=0.44, I^2=0$),采用固定效应模型分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者总体症状评分显著低于对照组,两组比较差异有统计学

意义[MD=-0.42, 95% CI(-0.75, -0.08), P=0.01], 提示咪唑斯汀改善AR患者的总体症状评分优于氯雷他定。

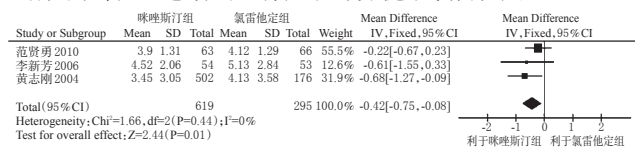


图2 两组患者总体症状评分的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of total symptom score in 2 groups

2.3.3 具体症状评分 3项研究(合计257例患者)报道了喷嚏、鼻涕、鼻塞症状评分^[7-9], 2项研究(合计207例患者)报道了鼻痒症状评分^[7-8], 各研究间均有统计学异质性, 采用随机效应模型分析, 详见图3。Meta分析结果显示, 试验组患者鼻塞症状评分显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义[MD=-0.22, 95% CI(-0.42, -0.01), P=0.04]; 而两组患者喷嚏[MD=-0.08, 95% CI(-0.24, 0.08), P=0.31]、鼻涕[MD=-0.01, 95% CI(-0.13, 0.12), P=0.54]和鼻痒症状[MD=-0.04, 95% CI(-0.18, 0.10), P=0.93]评分比较差异无统计学意义。

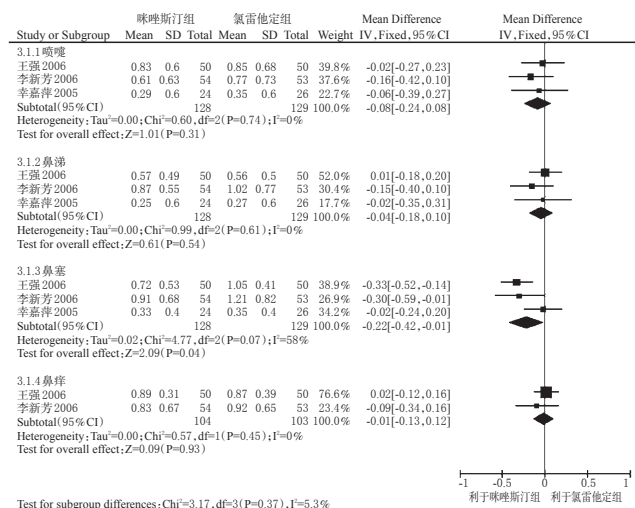


图3 两组患者具体症状评分的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of specific symptom score in 2 groups

2.3.4 安全性指标 对报道了发生例次的安全性指标(困倦、头晕、口干、心电图QTC值)进行合并分析, 详见表3。结果, 咪唑斯汀和氯雷他定导致患者困倦、头晕、口干及对心电图QTC的影响比较差异均无统计学意义。

表3 安全性指标分析结果

Tab 3 Meta analysis of safety index

指标	研究项	受试者例	分析方法	效应量	P
困倦	4 ^[8,10,13]	390	OR(M-H, Fixed, 95% CI)	1.33(0.70, 2.50)	0.38
口干	4 ^[8,10,13]	390	OR(M-H, Fixed, 95% CI)	0.77(0.35, 1.69)	0.51
头晕	2 ^[8,13]	248	OR(M-H, Fixed, 95% CI)	1.25(0.30, 5.18)	0.76
QTC	3 ^[8,9,13]	298	MD(IV, Fixed, 95% CI)	-1.18(-4.60, 2.23)	0.50

3 讨论

本研究结果提示, 咪唑斯汀治疗AR在总有效率、总体症状评分和鼻塞评分方面优于氯雷他定; 而在喷嚏、鼻涕、鼻痒症状评分方面, 两药疗效相似; 在困倦、头晕、口干和对心电图QTC值影响方面, 两药安全性相似。

咪唑斯汀和氯雷他定同属于第二代长效组胺H₁受体拮抗药。咪唑斯汀可抑制活化的肥大细胞释放组胺并抑制炎症细胞的趋化作用, 也可抑制变态反应时细胞间黏附分子的释放, 具有抗组胺和抗过敏性炎症的双重作用。本研究纳入的RCT的干预措施一致性高, 揭示了咪唑斯汀相对氯雷他定治疗AR的优势。Frèche C^[14]2002年的报道显示, AR患者经过咪唑斯汀(每日口服10 mg)2周的治疗, 鼻症状评分结果优于氯雷他定。Bellioni P^[15]1996年的研究也显示, 咪唑斯汀(每日口服10 mg)4周的治疗, 对鼻、眼症状评分的降低优于氯雷他定。

安全性方面, 本研究纳入分析的困倦、口干、头晕发生率和心电图QTC值在两组间比较差异无统计学意义。除上述指标外, 纳入研究还报道了乏力、恶心、便秘等不良反应, 但以上反应多为轻微, 能够自行缓解。

本研究亦存在一定局限性, 包括纳入研究均为中文报道研究, 可能存在纳入偏倚风险; 纳入研究很少报道隐藏分配和实施盲法, 可能存在选择性偏倚和实施偏倚风险。希望以后的研究能够提高临床试验设计和报道质量, 为临床参考和二次研究提供更好的数据支持。

综上所述, 咪唑斯汀治疗AR可以显著改善患者的鼻塞症状, 总体疗效优于氯雷他定, 而安全性与氯雷他定相当。由于纳入研究较少, 质量不高, 此结论尚需大样本、高质量的RCT进一步验证。

参考文献

- [1] 文卫平, 马仁强. 变应性鼻炎的药物治疗[J]. 中国医学文摘: 耳鼻咽喉科学, 2013, 28(2): 59.
- [2] Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126(3): 466.
- [3] 吴逢波, 秦雯霞, 徐珽, 等. 氯雷他定治疗季节性过敏性鼻炎随机对照试验的Meta分析[J]. 现代预防医学, 2008, 35(16): 3047.
- [4] 顾之燕, 董震. 变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案(2004年, 兰州)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2005, 40(3): 8.
- [5] 范贤勇, 钟渠, 周贤刚. 氯雷他定片治疗变应性鼻炎的临床疗效观察[J]. 现代医药卫生, 2010, 26(13): 1959.
- [6] 李春华, 周光耀, 黄忠华. H₁受体拮抗剂治疗常年变应性鼻炎的比较[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2009, 15(1): 39.
- [7] 王强, 王洪琴, 李健, 等. 皿治林治疗季节性变应性鼻炎[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2006, 20(1): 33.
- [8] 李新芳, 侯艳宁, 王宁宇, 等. 咪唑斯汀缓释片与氯雷他定片治疗过敏性鼻炎的有效性与其安全性比较[J]. 解放军药学学报, 2006, 22(4): 284.
- [9] 幸嘉萍, 魏淑芹. 咪唑斯汀治疗过敏性鼻炎的临床研究[J]. 中华综合临床医学杂志: 北京, 2005, 7(4): 46.
- [10] 李宏, 张宏誉, 尹佳, 等. 咪唑斯汀治疗季节性变应性鼻炎的临床研究[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志, 2004, 18(8): 479.
- [11] 黄志刚, 周兵, 黄谦, 等. 咪唑斯汀治疗季节性变应性鼻炎临床总结[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2004, 11(6): 359.

HPLC法同时测定盐酸平阳霉素和地塞米松磷酸钠的含量

张国荣*, 段好刚, 郭小冬, 武新安(兰州大学第一医院药剂科, 兰州 730000)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)20-1907-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.20.28

摘要 目的:建立同时测定盐酸平阳霉素和地塞米松磷酸钠含量的方法。方法:采用高效液相色谱法。色谱柱为依利特Hypersil ODS2 C₁₈,流动相为乙腈-水(28:72, V/V),流速为1.0 ml/min,检测波长为250 nm,柱温为30.0 ℃,进样量为20 μl。结果:盐酸平阳霉素和地塞米松磷酸钠的检测质量浓度分别在0.03~2.10、0.02~1.10 mg/ml范围内与各自峰面积积分值呈良好的线性关系($r=0.999\ 9$ 、 $r=0.999\ 7$);精密密度、稳定性、重复性试验的RSD≤0.88%;平均加样回收率分别为100.05%、99.81%,RSD分别为0.77%、1.33%($n=9$)。结论:该方法简便、快速、准确、灵敏度高,可用于同时测定盐酸平阳霉素和地塞米松磷酸钠的含量。

关键词 盐酸平阳霉素;地塞米松磷酸钠;高效液相色谱法;含量测定

Simultaneous Determination of Bleomycin Hydrochloride and Dexamethasone Sodium Phosphate by HPLC
ZHANG Guo-rong, DUAN Hao-gang, GUO Xiao-dong, WU Xin-an (Dept. of Pharmacy, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for simultaneous determination of bleomycin hydrochloride and dexamethasone sodium phosphate. METHODS: HPLC method was adopted. The determination was performed on Elite Hypersil ODS2 C₁₈ column with mobile phase composed of acetonitrile-water (28:72, V/V) at the flow rate of 1.0 ml/min. The detection wavelength was set at 250 nm and the column temperature was set at 30.0 ℃. The sample size was 20 μl. RESULTS: The linear range of bleomycin hydrochloride and dexamethasone sodium phosphate were 0.03-2.10 mg/ml ($r=0.999\ 9$) and 0.02-1.10 mg/ml ($r=0.999\ 7$), respectively. RSDs of precision, stability and reproducibility tests were all lower than 0.88%. The average recoveries were 100.05% (RSD=0.77%, $n=9$) and 99.81% (RSD=1.33%, $n=9$). CONCLUSIONS: The method is simple, rapid, accurate and highly sensitive, which can simultaneously determine the contents of bleomycin hydrochloride and dexamethasone sodium phosphate.

KEYWORDS Bleomycin hydrochloride; Dexamethasone sodium phosphate; HPLC; Content determination

平阳霉素是我国自主研发的抗肿瘤类抗菌药物,近年来在血管瘤及脉管畸形的治疗中因疗效显著而得到广泛应用^[1-6]。为了在治疗的同时避免不良反应的发生,减轻患者痛苦,往往将该药与地塞米松混合后在患处局部注射^[7-11]。本试验中,笔者采用高效液相色谱(HPLC)法建立了同时测定二者混合液中各自含量的方法,以研究盐酸平阳霉素和地塞米松磷酸钠配伍后的稳定性。

1 材料

1.1 仪器

HPLC仪,包括LC-20AT二元梯度泵、SPD-M20A二极管阵列检测器、DGU-20A在线脱气系统、SL-20A自动进样系统、

CTO-20A柱温箱、LC Solution色谱工作站(日本岛津公司);XW-80A旋涡混合器(上海医科大学仪器厂);KQ5200超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);AL204电子天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司]。

1.2 药品与试剂

注射用盐酸平阳霉素(天津太河制药有限公司,批号:100301、100402、110201,规格:8 mg);地塞米松磷酸钠注射液(山东鲁抗辰欣药业有限公司,批号:101102311、110211101、111196124,规格:5 mg:1 ml);盐酸平阳霉素、地塞米松磷酸钠对照品(中国食品药品检定研究院,批号:130424、100129,质量分数:99.4%、99.7%);甲醇(色谱纯,德国默克公司);乙腈

[12] 王德辉,王正敏.咪唑斯汀治疗常年性变应性鼻炎的疗效和安全性[J].临床耳鼻咽喉科杂志,2002,16(11):625.

[13] 张宏誉,李宏,尹佳,等.咪唑斯汀治疗过敏性鼻炎的多中心随机平行组对照的临床试验报告[J].中华微生物学和免疫学杂志,2001,21(S2):57.

[14] Frèche C, Leynadier F, Horak F, et al. Mizolastine pro-

* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:0931-8356510。E-mail: lzgry@sohu.com

vides effective symptom relief in patients suffering from perennial allergic rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study versus loratadine[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2002, 89(3): 304.

[15] Bellioni P, Catalano B, Cervellera G, et al. Comparison of mizolastine with loratadine in the treatment of perennial allergic rhinitis[J]. *Rhinology*, 1996, 34(2): 101.

(收稿日期:2013-08-19 修回日期:2014-03-25)