

多索茶碱联合噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病临床效果 meta 分析

张漫丽, 徐小嫒*

(中国医科大学附属盛京医院 呼吸内科, 沈阳 110004)

【摘要】目的: 系统评价多索茶碱联合噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病的有效性与安全性。方法: 检索 Pubmed、The Cochrane Library、EMBASE、CNKI、VIP、CBM、万方数据库, 纳入多索茶碱联合噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病的随机对照试验(RCT), 检索时限为建库至2017年7月。由两名研究者依据纳入与排除标准筛选文献并进行质量评价, 采用 RevMan5.3 软件进行 meta 分析。结果: 共纳入 28 项研究, 2 401 例患者。Meta 分析结果显示: 与对照组相比, 多索茶碱联合噻托溴铵能显著提高临床总体有效率($OR=8.17$, $95\%CI: 5.64\sim 11.83$, $P<0.000\ 01$), 改善患者肺功能, 主要体现在 FEV1 ($SMD=1.10$, $95\%CI: 0.88\sim 1.32$), $P<0.000\ 01$)、FEV1/FVC ($SMD=0.85$, $95\%CI: 0.76\sim 0.94$), $P<0.000\ 01$), 降低不良反应发生率($RR=-0.44$, $95\%CI: 0.28\sim 0.69$, $P=0.003$)。结论: 多索茶碱联合噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病可增加临床有效率, 改善患者肺功能(FEV1、FEV1/FVC), 减少不良反应的发生。

【关键词】慢性阻塞性肺疾病; 多索茶碱; 噻托溴铵; meta 分析

【中图分类号】 R969

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2017)11-0041-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.11.009

Effectiveness of doxofylline combined with tiotropium bromide powder treating chronic obstructive pulmonary disease: a meta analysis

ZHANG Man-li, XU Xiao-man*

(Department of Respiratory Medicine, Sheng jing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang 110004, China)

【Abstract】 **Objective:** To systematically review the efficacy and safety of doxofylline combined with Tiotropium Bromide for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods:** Randomized controlled trials (RCT) about Doxofylline with Tiotropium Bromide for COPD were retrieved in the Pubmed, Cochrane Library, Embase, CNKI, VIP, CBM and Wanfang database from the date of their establishment to June 2017. Meta analysis on the selected literature was conducted by RevMan5.3 software. Two researchers screened literatures in line with the inclusion and exclusion criteria, and consequently assessed their quality. **Results:** A total of 28 RCTs involving 2 401 COPD patients were included. Their meta-analysis demonstrated that experiment group can obviously improve the overall response rates ($OR=8.17$, $95\% CI: 5.64$ to 11.83 , $P<0.000\ 01$), alleviate the pulmonary function of patients, which mainly manifested in: FEV1 ($SMD=1.10$, $95\% CI: 0.88$ to 1.32 , $P<0.000\ 01$) and FEV1/FVC ($SMD=0.85$, $95\% CI: 0.76$ to 0.94 , $P<0.000\ 01$), reduce the incidence of adverse reactions ($RR=-0.44$, $95\% CI: 0.28\sim 0.69$, $P=0.003$). **Conclusion:** Doxofylline combined with tiotropium bromide could improve the overall effective rate of COPD patients and ameliorate pulmonary function and quality of life (FEV1, FVC, FEV1/FVC), as well as reduce the incidence of adverse reactions.

【Key words】 chronic obstructive pulmonary disease; doxofylline; tiotropium bromide powder; meta analysis

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种以持续气流受限为特征的可以治疗和预防的疾病, 其气流受限多呈进行性发

展, 与气道和肺组织对烟草烟雾等有害气体或有害颗粒的慢性炎症反应增强有关。世界银行和世界卫生组织有资料表明, 至2020年, 慢性阻塞性肺疾

[收稿日期] 2017-10-13

[作者简介] 张漫丽, 女, 硕士, 住院医师; 研究方向: 肺部肿瘤治疗学; Tel: 15504039252; E-mail: zml1299842825@sina.com

[通讯作者] *徐小嫒, 女, 博士, 副教授; 研究方向: 肺部肿瘤治疗学; Tel: 18940255816; E-mail: xuxm@sj-hospital.org

病将位居世界疾病经济负担的第5位^[1]。有报道指出,慢性阻塞性肺疾病是世界范围内死亡的主要原因之一,到2030年将成为第三大死因^[2]。慢性阻塞性肺疾病临床常见表现为慢性咳嗽、咳痰、气短或呼吸困难,可出现多种并发症,严重影响患者的生活质量,甚至危及患者生命,并且给家庭以及社会带来沉重的经济负担,临床上以药物保守治疗为主。多索茶碱具有抗炎性,同时有较好的扩张支气管作用,在慢性阻塞性肺疾病的治疗中疗效确切,在改善患者的症状同时具有较高的安全性^[3],是近年来治疗慢性阻塞性肺疾病的主要药物。噻托溴铵为长效抗胆碱药物,可调节支气管痉挛,同时还可以抗炎,改善患者的肺功能^[4]。有研究表明多索茶碱联合噻托溴铵治疗慢阻肺有助于提高治疗的总体有效率,改善患者的生活质量和肺功能,降低不良反应的发生率,相关研究陆续有报道^[5-32],为得到更可靠的证据,本研究对已经发表的关于多索茶碱联合噻托溴铵治疗慢阻肺的研究进行meta分析,以期为其临床应用提供循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 资料

所有比较多索茶碱加常规治疗与多索茶碱联合噻托溴铵加常规治疗慢性阻塞性肺疾病的随机对照试验(RCT),不论是否采用盲法,语种限定为中英文。纳入标准:①研究对象符合美国胸科协会(AST)或中华医学会呼吸病分会制定的慢性阻塞性肺疾病的诊断标准,性别、国籍和种族不限。排除标准:①非临床、非随机对照研究;②数据重复或数据已被纳入其他RCT的研究;③无法获取全文,联系作者仍不能获得有关数据。

1.2 方法

1.2.1 检索方法 检索中国期刊全文数据库(CNKI)、万方(Wanfang)数据库、中国科技期刊数据库(VIP)、中国生物医学文献(CBM)、PubMed、The Cochrane Library、EMBASE、medline文献数据库从建库至2017年7月公开发表的相关文章。中文数据库检索关键词“多索茶碱”、“噻托溴铵”、“慢性阻塞性肺疾病/慢阻肺”,外文数据库检索关键词“chronic obstructive pulmonary disease/COPD”,“doxofylline”,“tiotropiumbromide”。

1.2.2 资料提取 由两位评价员独立完成文献检索与

资料提取,遇到分歧可共同讨论或由第三方介入进行解决,获取资料内容包括:①纳入研究的基本信息:文献题目、第一作者、发表时间;②试验的特征:试验组及对照组的人数、性别、性别比率、年龄、平均病程、干预措施等,试验方法、是否为随机分配方案、是否盲法、是否分配隐藏;③结局指标:总有效率,FEV₁,FEV₁/FVC,不良反应。

1.2.3 文献质量评价 所纳入研究的质量按照Cochrane系统评价员手册中的偏倚风险评价标准进行评价。

1.2.4 统计学方法 采用Review Manager 5.3统计分析软件进行meta分析。计数资料采用比值比(OR)和95%可信区间(95%CI)为效应分析统计量,计量资料采用加权均数差(MD)或者标准化均数差(SMD)和95%可信区间(95%CI)为效应分析统计量。采用 I^2 统计量和 χ^2 检验对研究结果进行异质性检验,对于无统计学异质性($P>0.1$, $I^2<50\%$)的研究采用固定效应模型分析;存在统计学异质性($P<0.1$, $I^2>50\%$)采用随机效应模型分析,以 P 值 <0.05 认为有统计学差异。

2 结果

2.1 文献检索结果

检索出相关文献363篇。剔除不合格、重复文献50篇,阅读标题和摘要排除279篇研究后,阅读全文后排除4篇、干预措施不符5篇、分组方法不符1篇,最终纳入28篇文献^[5-32]。经统计有2401例患者,其中试验组1199例,对照组1202例,对照组干预措施为:多索茶碱胶囊口服0.2g/次, bid + 常规治疗,观察组的干预措施为:噻托溴铵胶囊放入吸入装置中吸入每次18 μ g, qd + 对照干预。

2.2 meta分析结果

2.2.1 总体有效率 20篇文献^[5,7-8,11-17,19-20,22-23,25-26,28-30,32]报道了患者的总体有效率,共计1662例患者,各研究间不存在统计学异质性($P=1.00$, $I^2=0\%$)故采用固定效应模型。Meta分析结果显示,多索茶碱联合噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病在临床有效率方面优于对照组,差异有统计学意义($OR=8.17$, $95\%CI: 5.64\sim 11.83$, $P<0.000\ 01$)。见图1。

2.2.2 肺功能FEV₁改善情况 24个研究^[5-10,12-16,18-28,31-32]分析了试验组与对照组治疗前后,患者肺功能FEV₁的改善情况,共2099例患者,各研究之间存在

统计学异质性 ($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 81\%$), 因此采用随机效应模型。Meta 分析结果显示, 多索茶碱联合噻托溴铵治疗对慢阻肺患者肺功能 FEV1 改善作用优于对照组, 差异具有统计学意义 ($SMD = 1.10$, $95\%CI: 0.88 \sim 1.32$, $P < 0.000\ 01$)。见图 2。

2.2.3 肺功能 FEV1/ FVC 改善情况 23 篇文献^[5-10,12-14,16,18-28,31-32] 研究了患者在治疗前后肺功能 FEV1 / FVC 的改善情况, 共计 2 049 例患者, 各研究之间异质性小 ($P = 0.63$, $I^2 = 0\%$), 因此采用固定效应模型。Meta 分析结果显示, 多索茶碱联合

噻托溴铵治疗对 COPD 肺功能 FEV1 改善, 试验组优于对照组, 差异有统计学意义 ($SMD = 0.85$, $95\%CI: 0.76 \sim 0.94$, $P < 0.000\ 01$)。见图 3。

2.2.4 不良反应 10 个研究^[6-7,10-11,13,17-19,27,31] 报道了患者在治疗期间出现的不良反应, 共有 867 例患者。试验组不良反应主要表现为: 口干^[6-7,10-11,19,27,31], 便秘^[6,19,31], 咳嗽^[7], 恶心^[10,19,27], 面红^[27], 皮疹^[10], 皮肤瘙痒^[7,13], 失眠^[19], 兴奋^[31], 皮肤炎性反应^[17], 对照组不良反应主要表现为恶心^[6,19,27,31], 兴奋^[6,31] 失眠^[6,19], 口干^[6-7,11,13,18,31], 皮肤瘙痒^[7,11,13,18], 咳

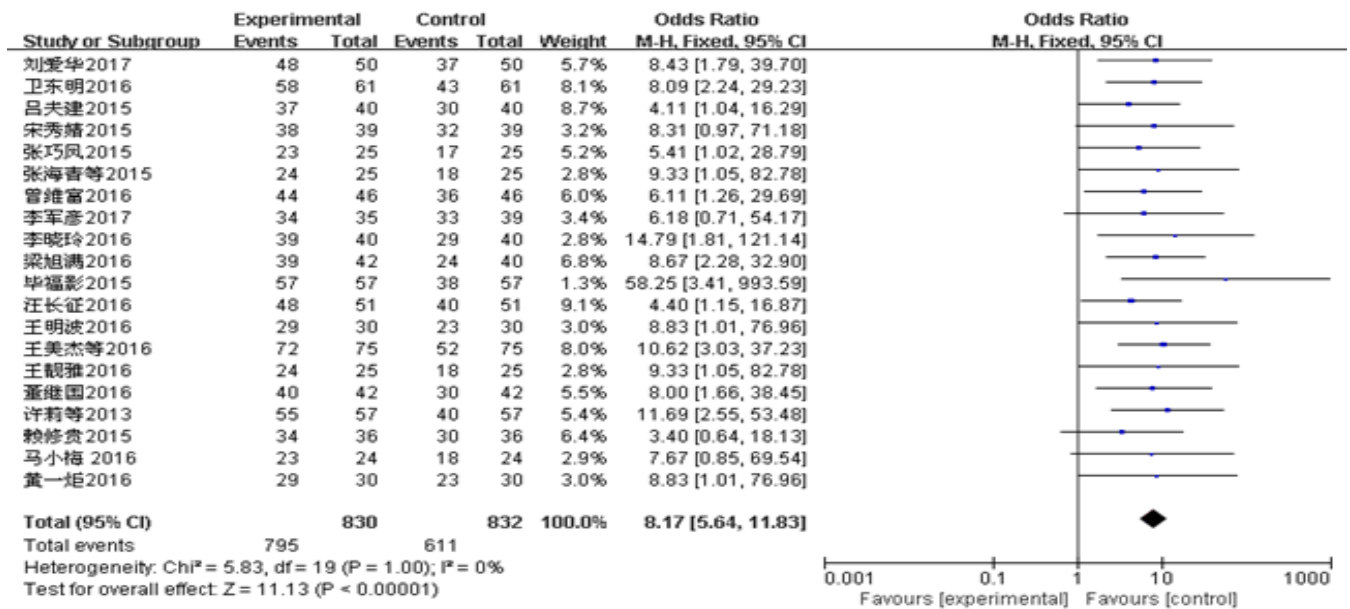


图1 多索茶碱联合噻托溴铵对治疗后总体有效率影响的森林图

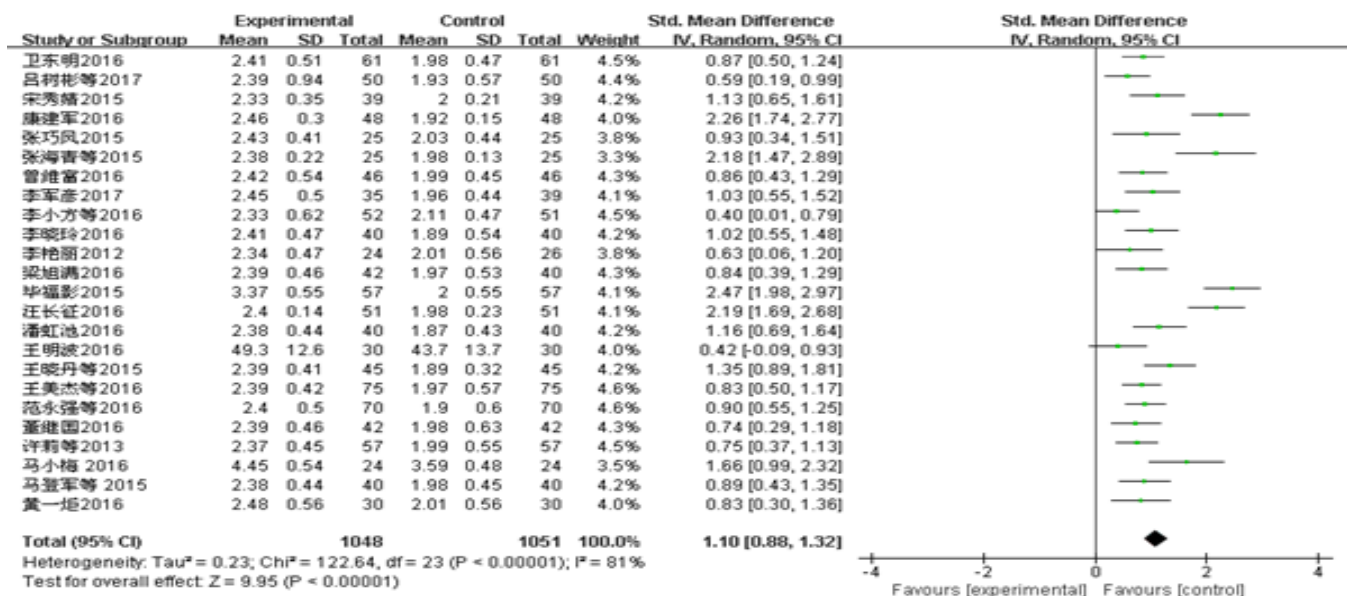


图2 多索茶碱联合噻托溴铵对慢阻肺患者肺功能 FEV1 影响森林图

嗽^[7], 头疼^[10], 便秘^[13,19,31], 各研究之间异质性小($P=0.63$, $I^2=0\%$), 因此采用固定效应模型。Meta分析结果显示, 两组比较差异有统计学意义($RR=-0.44$, $95\%CI:0.28\sim0.69$, $P=0.0003$), 即采取多索茶碱和噻托溴铵粉联合治疗能够降低患者出现不良反应发生率。见图4。

2.3 发表偏倚分析
对总体有效率(图5)、肺功能FEV1(图6)、FEV1/FVC(图7)、不良反应(图8)绘制漏斗图, 漏斗图显示两侧存在不对称分布。提示存在发表偏倚的可能性, 可能与文献纳入质量有关。

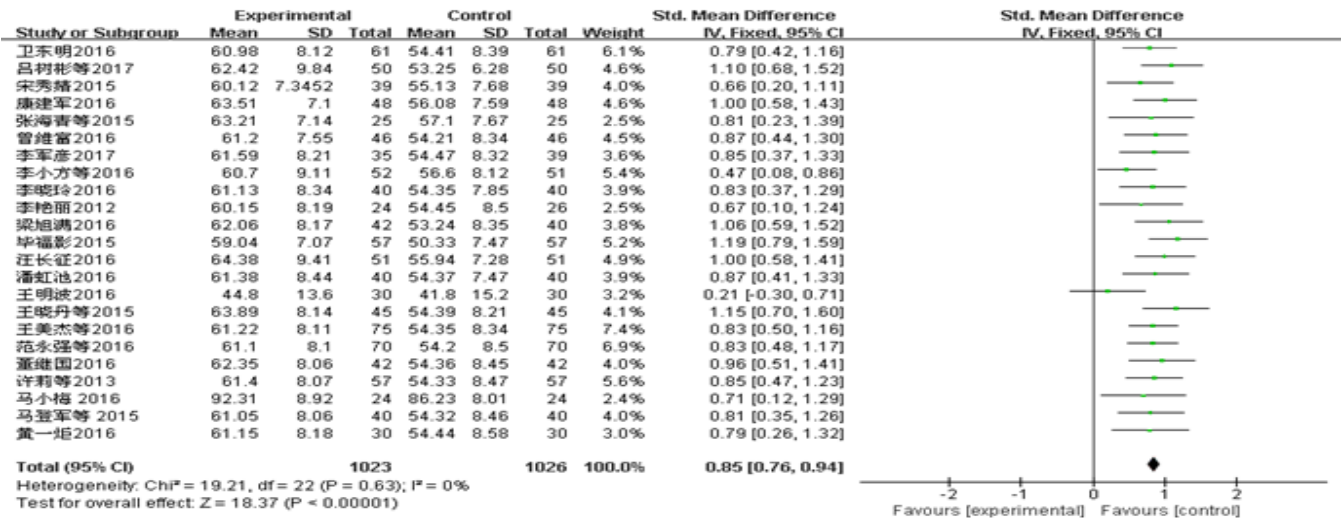


图3 多索茶碱联合噻托溴铵对慢阻肺患者肺功能FEV1/ FVC影响森林图

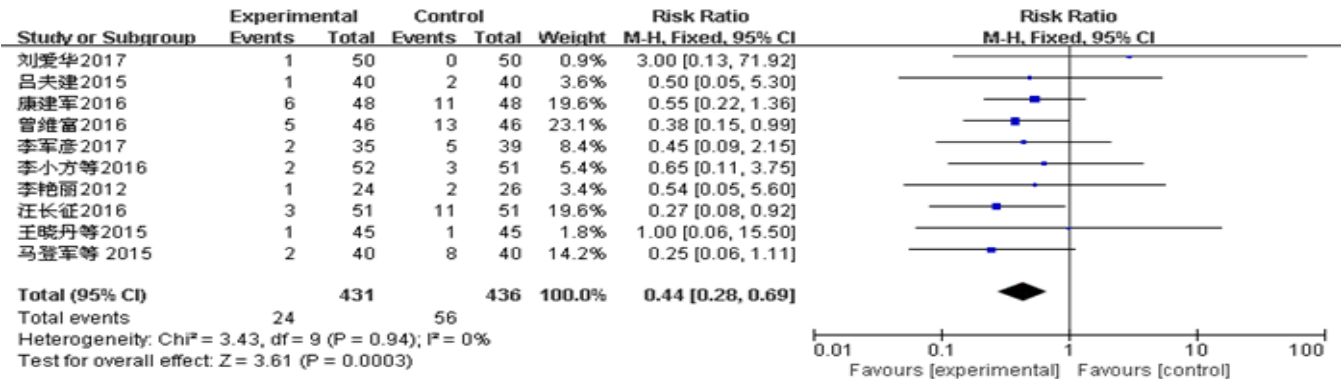


图4 两组不良反应发生率比较的森林图

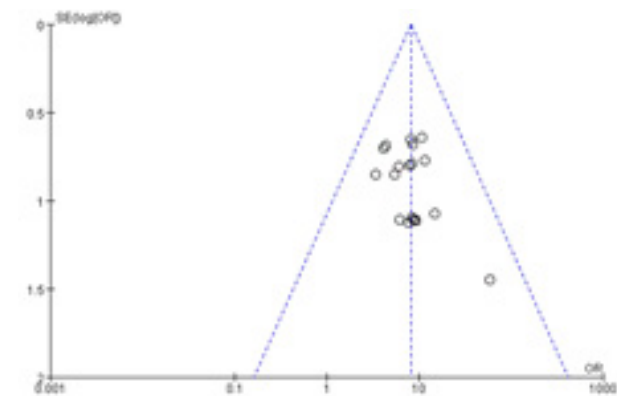


图5 总体有效率漏斗图

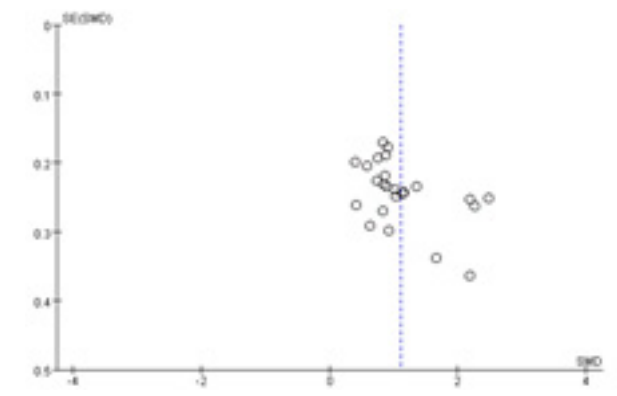


图6 肺功能FEV1的漏斗图

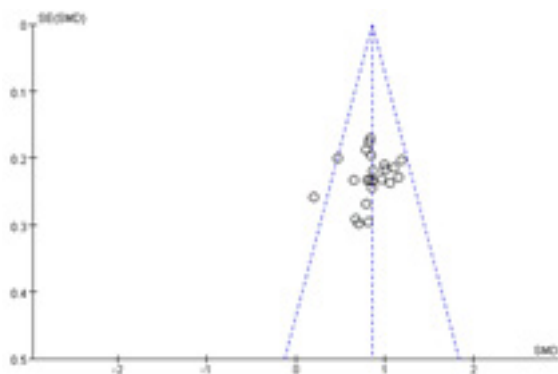


图7 肺功能 FEV1/FVC 的漏斗图

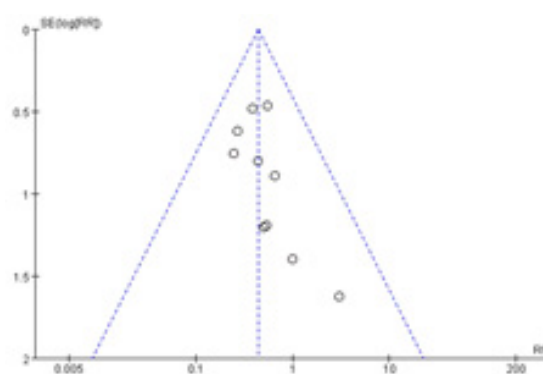


图8 不良反应的漏斗图

3 讨论

近年来由于空气污染加重、吸烟人数增多等因素的影响,导致慢性阻塞性肺疾病在我国的发病率逐年攀升^[33],严重影响患者的生活质量,增加家庭、社会的经济负担。慢阻肺的临床治疗主要为控制感染、改善通气、氧疗以及解除支气管痉挛等对症治疗^[34]。多索茶碱是一种新型的甲基黄嘌呤衍生物,可抑制磷酸二酯酶活性,并激活蛋白酶 A 和蛋白酶 G,降低平滑肌细胞内钙离子浓度,缓解支气管痉挛,降低气道高反应性^[35]。还可抑制气道嗜酸性粒细胞、气道上皮细胞、肥大细胞等参与细胞释放的各种炎症介质及细胞因子,减轻气道炎症反应^[36]。噻托溴铵是一种新型特异性选择性的抗胆碱药物,可选择性拮抗气道黏膜上的 M₁ 和 M₃ 亚型受体,从而对支气管收缩和相应腺体的分泌起到阻滞抑制作用,扩张支气管能力强,作用时间长,不良反应较少^[37-38]。本文对多索茶碱联合噻托溴铵加常规治疗与仅多索茶碱加常规治疗对慢性阻塞性肺疾病的疗效与安全性进行 meta 分析,客观评价了多索茶碱与噻托溴铵联合治疗对慢阻肺患者疗效的影响。本 meta 分析纳入了 28 个有关的随机对照试验,结果显示多索茶碱联合噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病与对照组相比可增加临床有效率,改善患者肺功能 (FEV1、FEV1/FVC),在安全性方面可减少不良反应的发生,值得临床推广应用。

此次 meta 分析尚存在一定的局限性,本研究有 20 篇文献虽谈到随机分组,但未具体描述详细的随机分配方案,所有研究试验均未描述是否实施分配隐藏,故存在高度选择性偏倚风险,27 项研究未提及是否实施盲法,故存在高度的实施偏倚风险。本研究虽然进行了广泛的文献检索,但只包括

了已发表的文献,对于未发表的阴性结果及正在进行的临床试验未能收集数据,故可能存在一定的发表偏倚。此外,尚没有符合标准的国外研究,而国内又缺乏大样本 RCT,且纳入的部分研究质量较低,可能影响结果的论证强度。

综上所述,多索茶碱联合噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病的临床效果显著,并且可以减少不良反应的发生率,但需要开展更加严格的、高质量的、大样本、多中心的随机对照实验以进一步证实。

【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): 1-10.
- [2] Shergis J L, Di Y M, Zhang A L, et al. Therapeutic potential of Panax ginseng and ginsenosides in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. [J] Complement Ther Med, 2014(22):944-953.
- [3] 廖永城. 多索茶碱与氨茶碱对慢性阻塞性肺疾病的治疗效果、安全性分析 [J]. 中国实用医药, 2017, 12(13):22-24.
- [4] 向利华. 噻托溴铵粉吸入治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的疗效 [J]. 中国实用医刊, 2015, 42(5):71-72.
- [5] 许莉, 徐淑晖, 颜浩, 等. 多索茶碱与噻托溴铵粉联合治疗对慢阻肺患者肺功能影响的临床观察 [J]. 四川生理科学杂志, 2013, 35(2):74-76.
- [6] 马登军, 王磊, 苏勇. 多索茶碱与噻托溴铵粉联合治疗对慢阻肺患者肺功能的影响 [J]. 河南医学研究, 2015, 24(9): 45-47.
- [7] 汪长征. 多索茶碱联合噻托溴铵粉治疗慢性阻塞性肺疾病的效果观察 [J]. 临床合理用药, 2016, 9(11): 48-49.
- [8] 马小梅. 探讨多索茶碱与噻托溴铵粉联合治疗慢性阻塞性肺疾病对肺功能的影响 [J]. 中外医疗, 2016, 35(19):141-142.
- [9] 吕树彬, 陈哲. 多索茶碱与噻托溴铵粉联合治疗对慢阻肺患者肺功能的影响 [J]. 系统医学, 2017, 2(1): 41-43.
- [10] 李小方, 韩彦超, 张莹. 多索茶碱与噻托溴铵粉联合治疗对慢性阻塞性肺疾病患者肺功能的影响 [J]. 湖北民族学院学报·医学版,

- 2016, 33(3): 55-57.
- [11] 吕夫建. 使用多索茶碱联合噻托溴铵粉治疗慢阻肺的疗效观察 [J]. 当代医药论丛, 2015, 13(11): 151-152.
- [12] 黄一炬. 多索茶碱与噻托溴铵联合治疗对慢性阻塞性肺疾病肺功能的影响 [J]. 中外医学研究, 2016, 14(26): 125-126.
- [13] 李军彦. 多索茶碱联合噻托溴铵粉治疗慢阻肺临床观察 [J]. 大家健康, 2017, 11(4): 135-136.
- [14] 董继国. 多索茶碱与噻托溴铵联合治疗慢性阻塞性肺疾病的疗效研究 [J]. 世界临床医学, 2016, 10(16): 97.
- [15] 张巧凤. 评价多索茶碱联合噻托溴铵粉吸入对慢阻肺肺功能的影响 [J]. 中国继续医学教育, 2015, 7(24): 157-158.
- [16] 卫东明. 多索茶碱与噻托溴铵粉联合治疗对慢性阻塞性肺疾病患者肺功能影响的临床观察 [J]. 中国医药指南, 2016, 14(3): 151-152.
- [17] 刘爱华. 多索茶碱联合噻托溴铵粉治疗慢阻肺的临床分析 [J]. 中国社区医师, 2017, 33(2): 42-44.
- [18] 王晓丹, 欧阳莉. 多索茶碱联合噻托溴铵粉治疗慢阻肺效果探讨 [J]. 医疗装备, 2015, 9: 167-168.
- [19] 曾维富, 邹子兴. 多索茶碱和噻托溴铵粉联合治疗对慢阻肺患者肺功能的影响分析 [J]. 中国医药指南, 2016, 6(21): 100-102.
- [20] 李晓玲. 多索茶碱联合噻托溴铵粉治疗慢阻肺的临床效果分析 [J]. 医药前沿, 2016, 6(29): 187-188.
- [21] 潘虹池. 噻托溴铵粉 + 多索茶碱结合用于慢阻肺治疗对患者肺功能的影响研究 [J]. 医药前沿, 2016, 6(12): 16-17.
- [22] 梁旭满, 钟章炼, 彭春, 等. 多索茶碱噻托溴铵粉联合治疗对慢性阻塞性肺疾病肺功能的影响 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2016, 26(10): 19-20.
- [23] 王明波. 多索茶碱联合噻托溴铵粉治疗慢阻肺的临床效果观察 [J]. 今日健康, 2016, 15(10): 33-35.
- [24] 范永强, 刘春香. 探究多索茶碱与噻托溴铵粉联合治疗对慢阻肺患者肺功能的影响 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(47): 129-132.
- [25] 毕福影. 索茶碱联合噻托溴铵粉在改善 COPD 患者肺功能中的作用 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(44): 71-72.
- [26] 王美杰, 曹小键, 李桂秋. 多索茶碱联合噻托溴铵粉在慢阻肺患者中的治疗分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36: 1.
- [27] 李艳丽. 多索茶碱联合噻托溴铵粉吸入对慢阻肺肺功能的影响 [J]. 中国实用医药, 2012, 7(25): 8-9.
- [28] 张海青, 张丽媛. 多索茶碱与噻托溴铵粉联合治疗对慢阻肺患者肺功能的影响与研究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(43): 303.
- [29] 王靓雅. 多索茶碱联合噻托溴铵粉治疗慢阻肺效果分析 [J]. 中国科技期刊数据库 医药, 2016, (2): 199.
- [30] 赖修贵. 多索茶碱联合噻托溴铵粉治疗慢阻肺的疗效研究 [J]. 中国科技期刊数据库 (医药), 2015, (17): 35.
- [31] 康建军, 孙秀娥. 多索茶碱与噻托溴铵粉联合治疗慢阻肺对肺功能的影响研究 [J]. 湖南中医药大学学报, 2016, 36(A02): 908-909.
- [32] 宋秀婧. 多索茶碱联合噻托溴铵粉治疗慢阻肺患者对其肺功能影响探讨 [J]. 中国医疗器械信息, 2015, 21(03Z): 307-308.
- [33] Hohlfeld J M, Sharma A, VanNoord J A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tiotropium solution and tiotropium powder in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Journal of clinical pharmacology, 2014, 54(4): 405-414.
- [34] 李海峰, 冷静, 黄伟. 噻托溴铵联合布地奈德福莫特罗吸入治疗慢阻肺疗效观察 [J]. 昆明医科大学学报, 2014(12): 62-65.
- [35] 彭春梅. 多索茶碱在支气管炎治疗中的临床效果分析 [J]. 河南医学研究, 2015, 1(2): 110.
- [36] 薛艳霞. 多索茶碱与氨茶碱治疗支气管哮喘临床疗效对比观察 [J]. 基层医学论坛, 2017, 21(20): 2616-2617.
- [37] 宋丽萍, 向平超. 噻托溴铵联合舒利迭雾化吸入治疗对中重度慢性阻塞性肺疾病患者肺功能状况及预后的影响 [J]. 实用临床医药杂志, 2017, 13(21): 22-25.
- [38] 袁亚平, 方芳, 顾文超. 噻托溴铵联合福莫特罗与沙美特罗替卡松治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病的疗效观察 [J]. 海军医学杂志, 2017, 38(3): 244-247.

投稿方法及流程

本刊已开通网站及采编系统, 自 2015 年起由本刊网站统一收稿。请登录本刊网站 www.lcywzlzz.com, 点击左上角“作者在线投稿”, 按照系统提示注册为本刊作者(建议用常用邮箱名作为注册用户名, 以防遗忘), 提交个人信息及稿件信息, 完成投稿后会收到稿件编号及收稿回执信。

——摘自本刊 2017 年投稿须知