

盐酸阿比多尔治疗中国人群呼吸道病毒感染有效性和安全性的系统评价

司霞,宋荣景,封宇飞,黄琳*

(北京大学人民医院 药剂科,北京 100044)

【摘要】目的 系统评价盐酸阿比多尔治疗中国人群呼吸道病毒感染的疗效与安全性。**方法** 计算机检索 Embase、PubMed、Cochrane Library、中国知网、万方数据库及维普数据库中已发表的关于盐酸阿比多尔对比其他抗病毒药物治疗中国人群呼吸道病毒感染的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),检索时限均从建库至2020年2月20日。由2名研究者独立进行文献筛选、资料提取及偏倚风险评价。采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。**结果** 最终纳入6篇RCT文献,共883例呼吸道病毒感染患者,其中493例给予盐酸阿比多尔(观察组),390例给予利巴韦林(对照组)。Meta分析结果显示:当疗程 ≤ 5 d时,盐酸阿比多尔治疗成人呼吸道病毒感染的总有效率($RR=1.21$, 95%CI: 1.08~1.36, $P=0.0008$)和痊愈率($RR=1.43$, 95%CI: 1.08~1.88, $P=0.01$)优于利巴韦林;当疗程 > 5 d时,2组总有效率($RR=1.06$, 95%CI: 0.95~1.19, $P=0.29$)和痊愈率($RR=1.10$, 95%CI: 0.98~1.23, $P=0.12$)差异无统计学意义。盐酸阿比多尔对比利巴韦林治疗成人呼吸道病毒感染的不良反应发生率差异无统计学意义($RR=0.71$, 95%CI: 0.41~1.24, $P=0.23$)。**结论** 基于目前临床证据,盐酸阿比多尔治疗中国成人呼吸道病毒感染安全有效。但由于纳入研究质量和数量的限制,仍需要更多高质量和大样本的研究进行验证。

【关键词】 阿比多尔;呼吸道病毒感染;系统评价;Meta分析;随机对照试验

【中图分类号】 R511;R978.7

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2020)03-0031-07

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.03.007

Efficacy and safety of arbidol hydrochloride for respiratory viral infection in Chinese population: a systematic review

SI Xia, SONG Rong-jing, FENG Yu-fei, HUANG Lin*

(Department of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China)

【Abstract】 Objective To systematically review the efficacy and safety of arbidol hydrochloride for respiratory viral infection in Chinese population. **Methods** Randomized controlled trials (RCTs) of arbidol hydrochloride compared with other antiviral drugs in the treatment of respiratory viral infection were searched in Embase, PubMed, Cochrane Library, CNKI, Wanfang and VIP databases. The publication dates ranged from the origin of the databases to February 20th, 2020. Literature screening data extraction and risk assessment for bias were independently performed by two reviewers. Meta-analysis was done by RevMan 5.3 software. **Results** 6 RCTs were included, involving 883 patients, of which 493 were treated with arbidol hydrochloride (the observation group), the others were treated with ribavirin (the control group). Meta-analysis showed that when the course of treatment was less than 5 days, the total effective rate ($RR=1.21$, 95%CI: 1.08~1.36, $P=0.0008$) and the cure rate ($RR=1.43$, 95%CI: 1.08~1.88, $P=0.01$) of arbidol hydrochloride in the treatment of adult respiratory viral infection were superior to those of the ribavirin group; when the course of treatment was more than 5 days, there were no significant differences in the total effective rate($RR=1.06$, 95%CI: 0.95~1.19, $P=0.29$) and the cure rate ($RR=1.10$, 95%CI: 0.98~1.23,

作者简介:司霞,女,硕士,主管药师;研究方向:临床药学、循证药学;E-mail:sixia2012@126.com

*通信作者:黄琳,女,博士,主任药师;研究方向:临床药学;E-mail:49279097@qq.com

$P=0.12$) in two groups. There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the arbidol group and the ribavirin group ($RR=0.71$, $95\%CI:0.41-1.24$, $P=0.23$). **Conclusion** According to the current clinical evidence, arbidol hydrochloride is effective and safe for the treatment of Chinese adults with respiratory viral infection. Due to the limitations of the quality and quantity of the included studies, this conclusion needs more high-quality and large sample size trials to be confirmed.

【Key words】 arbidol; respiratory viral infection; systematic review; Meta-analysis; randomized controlled trial

急性呼吸道感染 (acute respiratory tract infection, ARTI) 是世界范围内人群发病和死亡的重要病因, 90% 以上由呼吸道病毒引起^[1], 其中以流感病毒所引起的流行性感最为严重, 是世界上分布最广的传染病之一。近年来, 用于防治流行性感冒的疫苗及金刚烷胺、金刚乙胺、利巴韦林等药物因其有效性和(或)安全性问题而受限。神经氨酸酶抑制剂是一种对甲、乙型流感病毒均有效的新上市的抗病毒药物, 但价格昂贵, 少数患者会发生恶心、皮疹等不良反应。盐酸阿比多尔是由前苏联药物化学研究中心研制的一种非核苷类广谱抗病毒药物, 近年来研究^[2]表明, 盐酸阿比多尔对甲、乙及丙型流感病毒、呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)、鼻病毒、腺病毒(adenovirus, ADV)、严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)、汉坦病毒(hantaan virus, HTNV)、柯萨奇病毒(coxsackievirus, CV)、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)和乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)等多种病毒均具有抑制作用。该药自1993年在俄罗斯首次上市以来, 能有效防治流行性感冒和其他急性呼吸道病毒感染^[3], 被俄罗斯国家药典委员会推荐用于成人^[4]和儿童^[5]甲型和乙型流感病毒的防治药物。但是其对中国人呼吸病毒感染的治疗效果如何, 目前尚无定论^[6-7]。因此, 本文旨在进一步评价盐酸阿比多尔在人群中治疗呼吸病毒感染的疗效及安全性, 以期临床合理、安全用药提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料

已发表的盐酸阿比多尔治疗呼吸病毒感染的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。

纳入标准: ①研究对象为呼吸病毒感染的中国患者, 年龄、性别不限; ②观察组使用盐酸阿比多尔治疗, 对照组使用其他抗病毒药物(包括利巴韦林、神经氨酸酶抑制剂和 M_2 离子通道阻滞剂); ③结局指标为总有效率、痊愈率和不良反应发生率。疗效判定标准为痊愈(发热、头痛、咳嗽、肌肉酸痛、鼻塞、咽喉痛等临床症状消失)、有效(主要症状明显缓解)、无效(主要症状不改善或恶化)。总有效率=(痊愈+有效)/总例数 $\times 100\%$; ④仅限中文和英文文献。排除标准: ①合并其他严重疾病的研究; ②试验设计不严谨, 样本交代不清或不全; ③重复发表的文献。

1.2 方法

1.2.1 检索策略 计算机检索PubMed、Cochrane Library、Embase、中国知网、万方数据库和维普数据库。检索时限均为建库至2020年2月20日。以阿比多尔、阿比朵尔、呼吸病毒感染、流行性感冒、流感为中文检索词, 以arbidol、umifenovir、respiratory viral infection、influenza、flu、H1N1为英文检索词, 手工检索纳入文献的参考文献。

1.2.2 资料提取和质量评价 依据文献纳入及排除标准, 由2名评价员独立筛选文献并采用改良的Jadad量表对纳入的RCT进行质量评价。具体方法如下: ①随机化方法: 恰当2分、不清楚1分、不恰当0分; ②分配隐藏: 恰当2分、不清楚1分、不恰当0分; ③盲法: 恰当2分、不清楚1分、不恰当0分; ④撤出与退出: 描述1分、未描述0分。计分为1~7分, 1~3分为低质量研究, 4~7分为高质量研究。

1.3 统计分析

采用RevMan 5.3软件对纳入的研究文献进行定量综合分析。分类变量采用危险比(RR)作为效应量, 连续性变量采用均数差(MD), 各效应量均以95%可信区间(CI)表示。异质性通过 X^2 检验和 I^2 检验进行评估, 当 $P>0.1$, $I^2<50\%$ 时, 说明各研究间无统计学

异质性,采用固定效应模型进行分析;反之,则用随机效应模型进行分析。对于无法合并的数据,进行描述性分析。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。采用倒漏斗图分析来评价发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检出文献189篇,剔除重复文献后剩125篇,通过阅读题目及摘要后剩余22篇,阅读全文后,根据纳入和排除标准最终纳入6篇文献^[8-13],合计883例患者。其中5项RCT^[8-12]报道了盐酸阿比多尔对比利巴韦林治疗成人呼吸道病毒感染的情况,1项RCT^[13]报道了盐酸阿比多尔对比利巴韦林治疗儿童流行性感冒的情况。详见表1。

2.2 纳入研究的方法学质量评价

本研究纳入的6个RCT^[8-13],均报道了患者的基线情况,具有可比性;所有研究均在文中提及随机方法,但均未详细描述具体随机方法;所有研究均未交代分配是否隐藏;3项研究^[8,11-12]采用双盲法,其余研究均未指出盲法情况。具体质量评价结果详见表2。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 总有效率 有6篇文献^[8-13]比较了盐酸阿比多尔对比利巴韦林治疗呼吸道病毒感染的总有效率,共计883例患者。各研究间存在统计学异质性($P<0.001$, $I^2=88\%$),采用随机效应模型进行分析。Meta分析结果显示,2组患者临床总有效率比较差异无统计学意义($RR=1.11$, $95\%CI:0.99\sim1.26$, $P=0.08$)。对纳入文献进行归类,成人呼吸道病毒感染相关文献5篇^[8-12],儿童呼吸道病毒感染相关文献1篇^[13]。亚组

表1 纳入研究的基本信息

纳入研究	例数(T/C)	年龄(岁)	干预措施	疗程(d)	结局指标
刘宏博2006 ^[8]	108/105	T:36.49±10.15; C:34.89±10.70	T:盐酸阿比多尔片,0.2 g/次,tid; C:利巴韦林片,0.2 g/次,tid	6	①②③
叶团飞2017 ^[9]	150/50	T:40.93±11.56; C:45.97±10.02	T:盐酸阿比多尔胶囊,0.2 g/次,tid; C:利巴韦林片,0.15 g/次,tid	3	①②
曹瑜2018 ^[10]	48/48	T:33.25±7.18; C:30.03±8.25	T:盐酸阿比多尔片,0.2 g/次,tid; C:利巴韦林片,0.15 g/次,tid	5	①②③
苏欣2005 ^[11]	33/33	—	T:盐酸阿比多尔片,0.2 g/次,tid; C:利巴韦林片,0.15 g/次,tid	5~7	①②③
殷凯生2006 ^[12]	118/118	—	T:盐酸阿比多尔分散片,0.2 g/次,tid; C:利巴韦林分散片,0.15 g/次,tid	5~7	①②③
陈致雯2014 ^[13]	36/36	T:5.7; C:6.8	T:盐酸阿比多尔颗粒,0.05~0.1 g/次,tid; C:利巴韦林颗粒,10~15 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,qd	5	①②③

注:T表示观察组;C表示对照组;—表示未提供;①表示总有效率;②表示痊愈率;③表示不良反应发生率

表2 纳入研究的方法学质量评价(分)

纳入研究	随机分配方法	是否做到分配隐藏	是否采用盲法	有无撤出或退出	Jadad评分
刘宏博2006 ^[8]	1	1	2	1	5
叶团飞2017 ^[9]	1	1	0	0	2
曹瑜2018 ^[10]	1	1	0	0	2
苏欣2005 ^[11]	1	1	2	1	5
殷凯生2006 ^[12]	1	1	2	1	5
陈致雯2014 ^[13]	1	1	0	0	2

分析结果显示,盐酸阿比多尔对比利巴韦林在成人和儿童中治疗呼吸道病毒感染的总有效率差异均无统计学意义,分别为($RR=1.12, 95\%CI: 0.97\sim 1.29, P=0.12$)和($RR=1.10, 95\%CI: 0.92\sim 1.31, P=0.29$)。见图1。对纳入的治疗成人呼吸道病毒感染的5篇文献^[8-12]进行归类,疗程 ≤ 5 d 2篇^[9-10], >5 d 3篇^[8,11-12]。各亚组总有效率的合并 RR 值分别为1.21(95%CI: 1.08~1.36)、1.06(95%CI: 0.95~1.19),经过 Z 检验, ≤ 5 d亚组的研究中,盐酸阿比多尔组总有效率显著高于利巴韦林组($P=0.0008$)。见图2。

2.3.2 痊愈率 有6篇文献^[8-13]比较了盐酸阿比多

尔对比利巴韦林治疗呼吸道病毒感染的痊愈率,共计883例患者,各研究间存在统计学异质性($P=0.008, I^2=68\%$),采用随机效应模型进行分析。Meta分析结果显示,2组患者痊愈率比较差异有统计学意义($RR=1.19, 95\%CI: 1.02\sim 1.38, P=0.03$)。根据年龄进行亚组分析,结果显示成人亚组^[8-12]痊愈率差异有统计学意义($RR=1.17, 95\%CI: 1.00\sim 1.36, P=0.04$),儿童亚组^[13]痊愈率差异无统计学意义($RR=1.50, 95\%CI: 0.78\sim 2.88, P=0.22$)。见图3。对纳入的治疗成人呼吸道病毒感染的5篇文献按疗程进行亚组分析, ≤ 5 d亚组^[9-10]和 >5 d亚组^[11-13]痊愈率的合并 RR

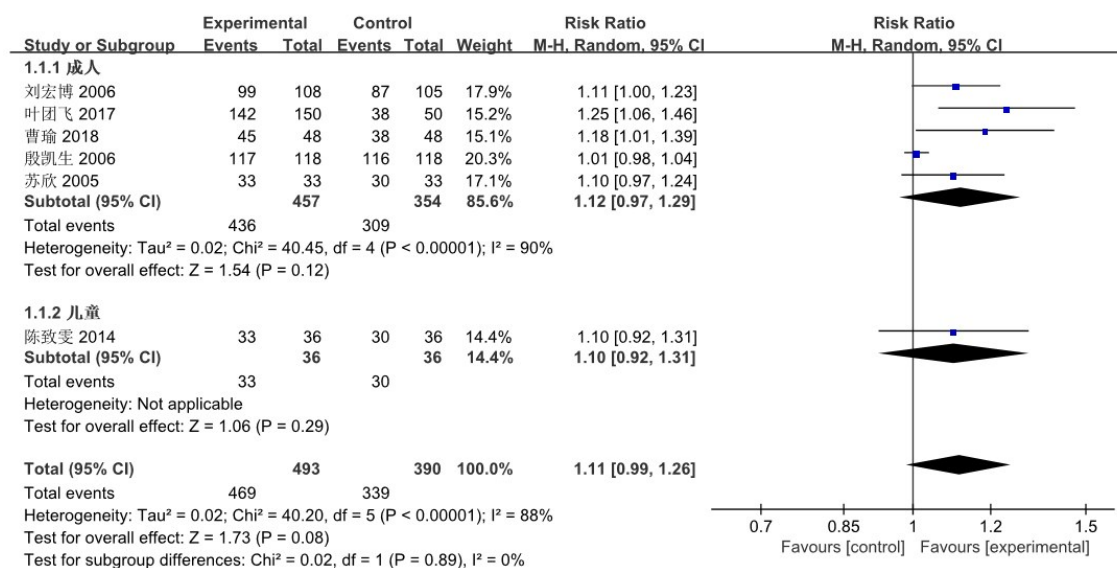


图1 观察组与对照组总有效率的Meta分析森林图

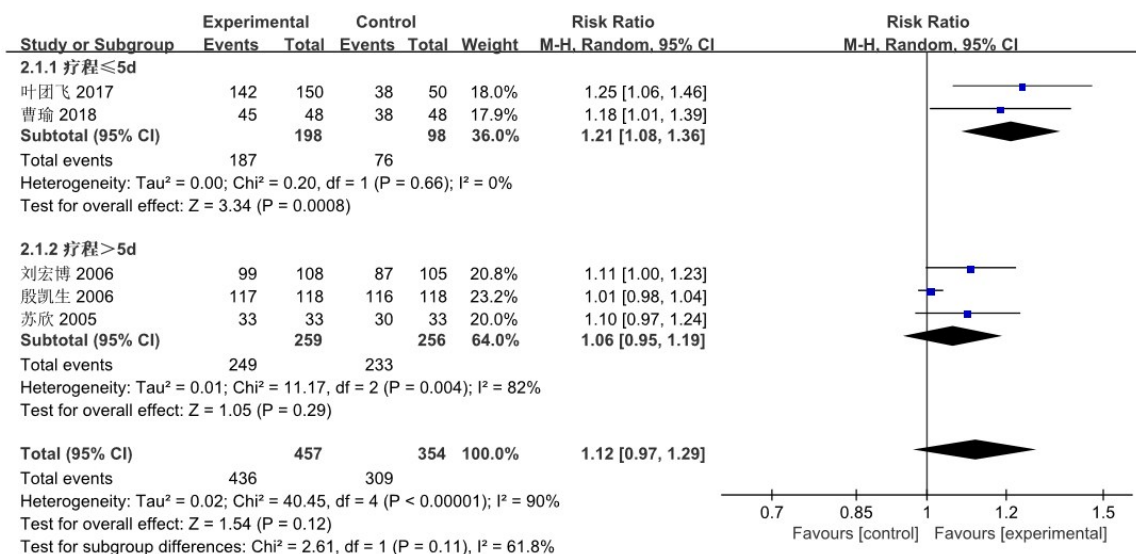


图2 成人患者不同疗程时总有效率的Meta分析森林图

值分别为1.43(95%CI:1.08~1.88)、1.10(95%CI:0.98~1.23),经过Z检验, ≤ 5 d亚组的研究中,盐酸阿比多尔组痊愈率显著高于利巴韦林组($P=0.01$)。见图4。

2.3.3 不良反应发生率 有5篇文献^[8,10-13]比较了盐酸阿比多尔与利巴韦林的不良反应发生率,共计684例患者。各研究间无统计学异质性($P=0.40$, $I^2=2\%$),采用固定效应模型进行分析。Meta分析结果显示,2组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($RR=0.62$,95%CI:0.39~1.00, $P=0.05$)。根据年龄进行亚组分析,结果显示盐酸阿比多尔对比利巴韦林

治疗成人^[8,10-12]和儿童^[13]呼吸道感染不良反应发生率差异均无统计学意义,分别为($RR=0.71$,95%CI:0.41~1.24, $P=0.23$)和($RR=0.42$,95%CI:0.16~1.06, $P=0.07$)。见图5。

2.4 发表偏倚评价

利用RevMan 5.3软件绘制盐酸阿比多尔对比利巴韦林治疗呼吸道病毒感染的总有效率^[8-13]、痊愈率^[8-13]和不良反应发生率^[8,10-13]的倒漏斗图评估发表偏倚,结果显示分布于直线两侧的散点不对称,提示可能存在发表偏倚。见图6。

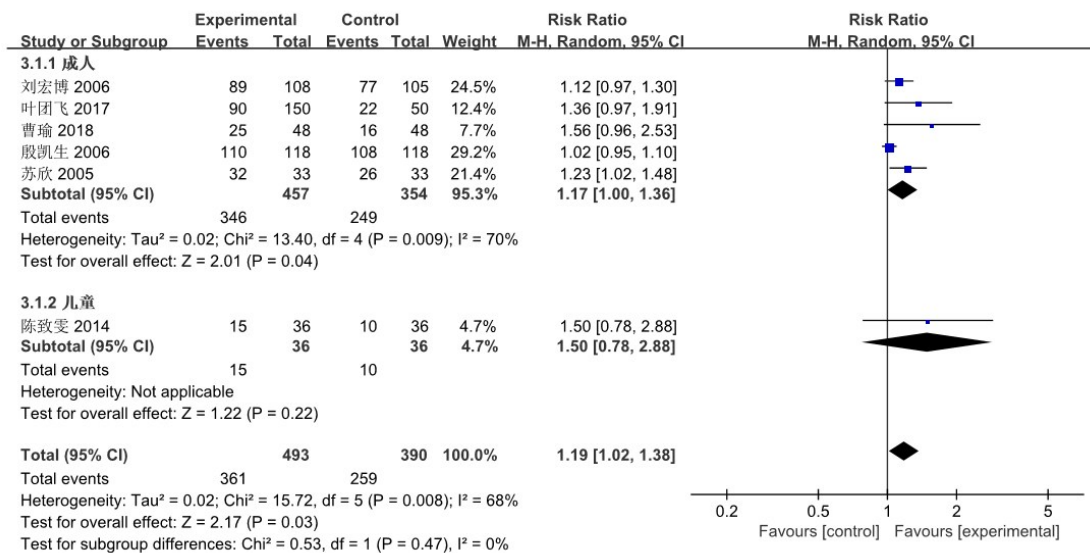


图3 观察组与对照组痊愈率的Meta分析森林图

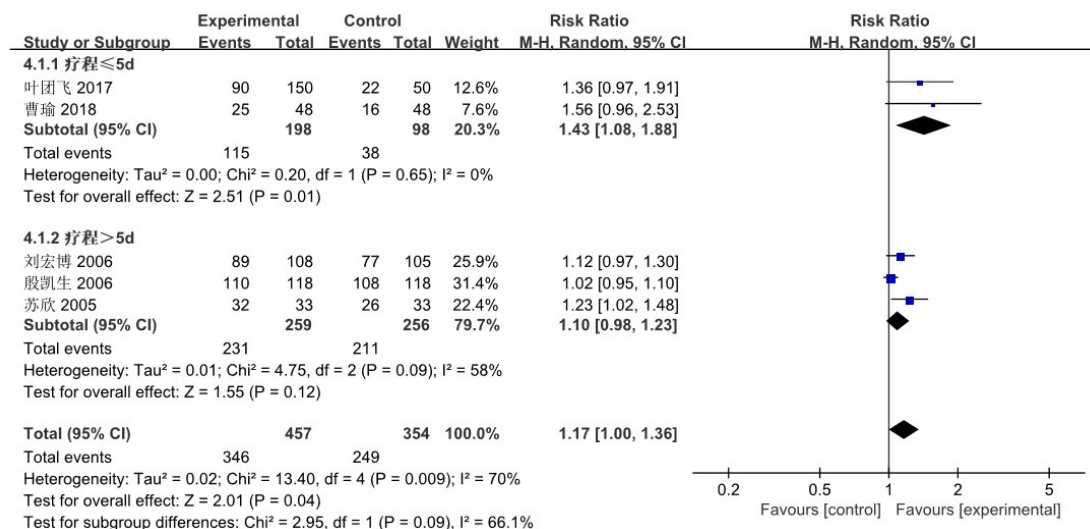


图4 成人患者不同疗程时痊愈率的Meta分析森林图

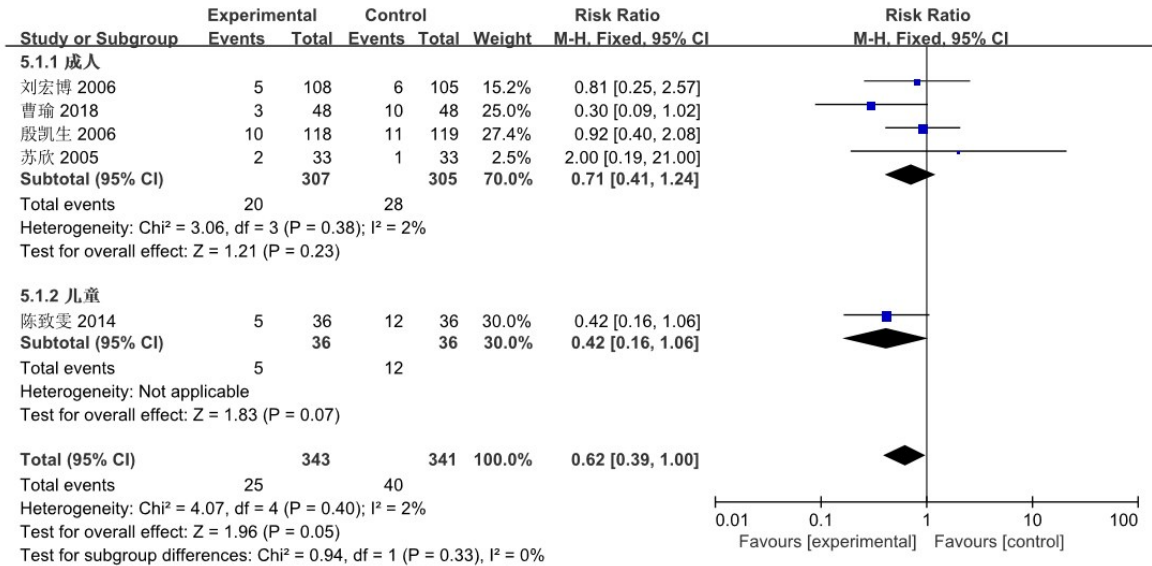


图5 观察组与对照组不良反应发生率的Meta分析森林图

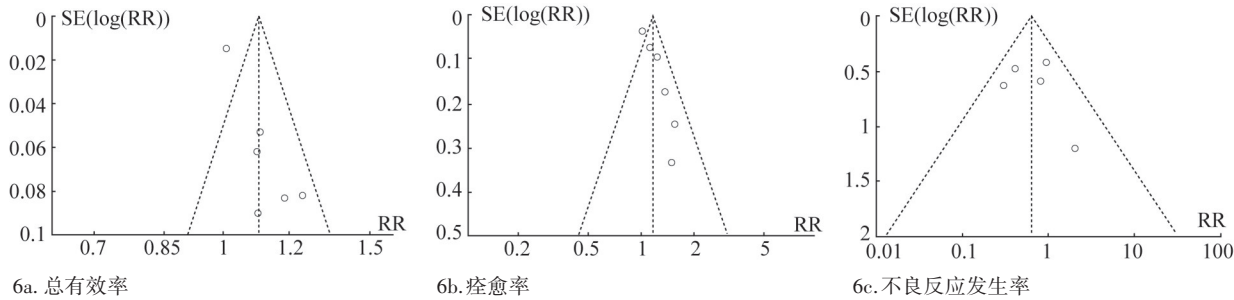


图6 观察组与对照组有效性及安全性的发表偏倚倒漏斗图

3 讨论

ARTI多呈自限性,但发生率较高,发热症状多呈中、高热,治疗不及时会导致肺炎、支气管炎等严重并发症。疾病早期使用抗病毒药物至关重要,尤其对于老年人、病情严重及患有慢性基础疾病者。盐酸阿比多尔通过激活2,5-寡聚腺苷酸合成酶特异性抑制病毒囊膜和宿主细胞膜的融合而抑制病毒DNA和RNA合成,具有广谱抗病毒活性。此外,盐酸阿比多尔可诱导干扰素产生,激活巨噬细胞及调整炎症因子水平,具有增强人体免疫调节作用^[3]。

本研究Meta分析结果显示,当疗程 ≤ 5 d时,盐酸阿比多尔治疗成人呼吸道病毒感染的总有效率和痊愈率优于利巴韦林,差异有统计学意义;当疗程 > 5 d时,2组总有效率和痊愈率差异无统计学意义。提示

盐酸阿比多尔起效迅速,在呼吸道病毒感染早期使用可以缩短病程,减轻卡他症状,与文献报道一致^[14-16]。盐酸阿比多尔不良反应发生率较低,主要为恶心、腹泻、头晕和血清转氨酶升高,未见严重不良反应。本研究仍存在一定的局限性,纳入的部分研究样本量偏小,方法学部分报道不详,如多数研究有关盲法描述不清楚,且无法判断分配隐藏的情况,可能存在选择性偏倚;部分结局指标存在较高的异质性,推测可能与药物采用的剂型不同、疗程不同相关。受伦理学限制,关于盐酸阿比多尔治疗儿童呼吸道病毒感染的研究较少,因此儿童使用盐酸阿比多尔的安全性和有效性数据较为有限。

综上所述,现有临床证据表明,盐酸阿比多尔治疗中国成人呼吸道病毒感染疗效较好,且安全性高。但鉴于现有研究存在方法学上的缺陷及可能

受到偏倚的影响降低了结论的可靠性,还需要设计合理、多中心、大样本、高质量的随机对照试验加以验证。

【参考文献】

- [1] Nye S, Whitley R J, Kong M. Viral infection in the development and progression of pediatric acute respiratory distress syndrome[J]. *Front Pediatr*, 2016, 4:128.
- [2] Blaising J, Poluak S J, Pecheur E I. Arbidol as a broad-spectrum antiviral an update[J]. *Antiviral Res*, 2014, 107:84-94.
- [3] 李洋, 赵立. 盐酸阿比多尔抗呼吸道病毒的药理作用与体外和体内疗效研究现状[J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(17): 1964-1968.
- [4] Kiselev O I, Maleev V V, Deeva E G, et al. Clinical efficacy of arbidol (umifenovir) in the therapy of influenza in adults: preliminary results of the multicenter double-blind randomized placebo-controlled study ARBITR[J]. *Ter Arkh*, 2015, 87(1): 88-96.
- [5] Beliaev A L, Burtseva E I, Slepishkin A N, et al. Arbidole—a new drug for prevention of influenza and acute viral respiratory infections in children [J]. *Vestn Ross Akad Med Nauk*, 1996, (8): 34-37.
- [6] 国家卫生健康委员会, 国家中医药管理局. 流行性感冒诊疗方案(2019年版)[J]. *中华临床感染病杂志*, 2019, 12(6): 451-455.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会, 中华医学会儿科学分会. 流行性感冒抗病毒药物治疗与预防应用中国专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(2): 85-90.
- [8] 刘宏博, 曲文秀, 李胜岐, 等. 盐酸阿比多尔片治疗流行性感冒的多中心随机双盲平行对照临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2006, 22(6): 403-405.
- [9] 叶团飞, 杨树庆. 盐酸阿比多尔胶囊治疗病毒性呼吸道感染发热患者的临床研究[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2017, 4(37): 7297-7298.
- [10] 曹瑜. 盐酸阿比多尔片在治疗急性呼吸道病毒感染中的安全性与有效性观察[J]. *中国现代药物应用*, 2018, 12(17): 101-103.
- [11] 苏欣, 谢增华, 施毅, 等. 盐酸阿比多尔治疗急性病毒性上呼吸道感染的随机双盲对照临床研究[J]. *临床内科杂志*, 2005, 22(10): 669-671.
- [12] 殷凯生. 盐酸阿比多尔片治疗急性呼吸道病毒感染的安全性与有效性[C]. 济南: 中华医学会第七次全国呼吸病学术会议暨学习班论文汇编, 2006.
- [13] 陈致雯, 卢焯明. 盐酸阿比多尔颗粒治疗儿童流行性感冒疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2014, 23(14): 1528-1529.
- [14] 王孟昭. 阿比多尔治疗流行性感冒的随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床研究[J]. *中国医学科学院学报*, 2004, 26(3): 289-293.
- [15] Leneva I A, Russell R J, Boriskin Y S, et al. Characteristics of arbidol-resistant mutants of influenza virus: implications for the mechanism of anti-influenza action of arbidol[J]. *Antiviral Res*, 2009, 81(2): 132-140.
- [16] Drinevskii V P, Osidak L V, Natsina V K, et al. Chemotherapeutics for treatment of influenza and other viral respiratory tract infections in children [J]. *Antibiot Khimioter*, 1998, 43(9): 29-34.

收稿日期:2020-02-24 本文编辑:任洁