

盐酸右美托咪定用于慢性阻塞性肺疾病急性期有效性和安全性的系统评价

周显璘*,徐振东,李海冰,刘志强*(同济大学附属第一妇婴保健院麻醉科,上海 200040)

中图分类号 R563.8 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)09-1223-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.09.23

摘要 目的:系统评价盐酸右美托咪定用于慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性期的有效性和安全性,以为临床提供循证参考。方法:计算机检索中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊数据库、PubMed、Cochrane 图书馆和EMBase,收集盐酸右美托咪定(试验组)对比空白对照或咪达唑仑(对照组)用于COPD急性期有效性和安全性的随机对照试验(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 5.1统计软件进行Meta分析。结果:共纳入6项RCT,合计285例患者。Meta分析结果显示,试验组患者的机械通气时间[MD=-1.52,95%CI(-2.05,-1.00), $P<0.001$]、重症监护病房(ICU)滞留时间[MD=-1.10,95%CI(-1.60,-0.60), $P<0.001$]均显著短于对照组,谵妄发生率[OR=0.20,95%CI(0.09,0.43), $P<0.001$]低于对照组,差异均有统计学意义;两组患者心血管不良反应发生率比较,差异无统计学意义[MD=0.85,95%CI(0.38,1.90), $P=0.70$]。结论:盐酸右美托咪定可减短COPD急性期患者的机械通气时间、ICU滞留时间,且安全性较好。

关键词 盐酸右美托咪定;慢性阻塞性肺疾病;Meta分析;有效性;安全性

Effectiveness and Safety of Dexmedetomidine Hydrochloride in Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Acute Phase: A Systematic Review

ZHOU Xianjin, XU Zhendong, LI Haibing, LIU Zhiqiang (Dept. of Anesthesiology, the First Maternity and Infant Hospital, Tongji University, Shanghai 200040, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the effectiveness and safety of dexmedetomidine hydrochloride in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in acute phase, and provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from CJFD, CBM, VIP, PubMed, Cochrane Library and EMBase, randomized controlled trials (RCT) about the effectiveness and safety of dexmedetomidine hydrochloride (test group) versus blank control or Midazolam (control group) in COPD in acute phase were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.1 software after data extract and quality evaluation by Cochrane 5.1.0. RESULTS: Totally 6 RCT were enrolled, involving 285 patients. Results of Meta-analysis showed, duration of mechanical ventilation [MD=-1.52,95%CI(-2.05,-1.00), $P<0.001$] and ICU residence time [MD=-1.10,95%CI(-1.60,-0.60), $P<0.001$] in test group were significantly shorten than control group, incidence of delirium was lower than control group [OR=0.20,95%CI(0.09,0.43), $P<0.001$], the difference was statistically significant; and there was no significant difference in the incidence of cardiovascular adverse reactions between 2 groups [MD=0.85,95%CI(0.38,1.90), $P=0.70$]. CONCLUSIONS: Dexmedetomidine hydrochloride can significantly reduce duration of mechanical ventilation and ICU residence time of COPD in acute phase, with good safety.

KEYWORDS Dexmedetomidine hydrochloride; Chronic obstructive pulmonary disease; Meta-analysis; Effectiveness; Safety

流行病学资料显示,慢性阻塞性肺疾病(COPD)为一种常见病、多发病,患病率和病死率均很高且呈现逐年上升的趋势,目前该病是全球第5大致死原因,2020年可能升至第3位^[1]。COPD急性发作多由感染引起,并发急性呼吸衰竭时需行机械通气治疗,但随着机械通气时间的延长,肺部感染易反复发作,可引起耐药菌感染。盐酸右美托咪定是一种高效、高选择性的 α_2 受体激动药,该药可作用于脑桥蓝斑核肾上腺素 α_2 受体,产生接近于生理睡眠的镇静作用^[2],通过负反馈调节儿茶酚胺的释放来维持血流动力学的稳定,为区域麻醉和全身麻醉的常用药。咪达唑仑是一种苯二氮草类药物,作用迅速,有较好的顺行性遗忘,但其可控性较差,有呼吸抑制及遗留效应

等不良反应发生,严重者可致定向障碍。多项研究比较了盐酸右美托咪定用于COPD急性期的有效性和安全性,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,系统评价了盐酸右美托咪定用于COPD急性期有效性和安全性,以为临床提供循证医学证据。

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)。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 症状、体征均符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》(2013年修订版)中关于COPD急性期的诊断标准^[3]。排除标准:心率 <50 次/min,Ⅱ度或Ⅲ度心脏传导阻滞患者。

1.1.3 干预措施 两组患者均给予抗感染、止咳平喘祛痰、解除支气管痉挛、纠正电解质、酸碱失衡等营养支持治疗。在此基础上,对照组患者给予咪达唑仑注射液;试验组患者给予盐

* 主治医师,讲师,硕士。研究方向:围术期脏器保护。电话:021-20261000。E-mail:8294461@qq.com

通信作者:主任医师,副教授,博士生导师,博士。研究方向:妇产围术期脏器保护。电话021-20261000。E-mail:drliuzhq@hotmail.com

酸右美托咪定注射液。

1.1.4 结局指标 ①机械通气时间;②重症监护病房(ICU)滞留时间;③心血管不良反应发生率;④谵妄发生率。

1.1.5 排除标准 ①动物研究;②试验数据不完善的文献;③重要资料报道不全且联系作者未回复的文献。

1.2 检索策略

以“盐酸右美托咪定”“COPD”“阻塞性肺疾病”为关键词检索中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库和中文科技期刊数据库;以“Dexmedetomidine”“Chronic obstructive pulmonary disease”“COPD”为关键词检索PubMed、Cochrane图书馆和EMBase。检索时限均从各数据库建库起至2014年6月。采用主题词与自由词相结合的检索式。

1.3 资料提取

由两位研究者按设计好的表格独立提取资料并交叉核对,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进行全文阅读,以确定是否符合纳入标准。如遇分歧,通过讨论或根据第三位研究者的意见裁定。提取资料包括:作者姓名及发表年份、研究设计的信息、纳入研究对象的人口学资料、干预措施、结局指标等。

1.4 质量评价

根据Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的质量评价方法采用统一的质量评价表对纳入的研究进行方法学质量评价,

表1 纳入研究基本信息($\bar{x} \pm s$)

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

第一作者及发表年份	n		年龄,岁		干预措施	结局指标	
	试验组	对照组	试验组	对照组			
刘 萍(2013) ^[6]	14	16			盐酸右美托咪定200 μg,0.7~7 μg/h持续泵入	咪达唑仑20 mg,以2~4 mg/h持续泵入	④
李宛霞(2013) ^[6]	30	30	62.9±16.7	63.1±13.5	盐酸右美托咪定负荷剂量0.5 g/kg,维持剂量0.2~0.7 g/(kg·d)	咪达唑仑负荷剂量0.05 mg/kg,维持剂量0.03~0.2 mg/(kg·d)	①②③④
陈德珠(2013) ^[6]	22	23			盐酸右美托咪定0.1~0.2 g/(kg·h)持续泵入,并根据Ramsay镇静评分调整用量	咪达唑仑0.1~0.2 g/(kg·h),并根据Ramsay镇静评分调整用量	①②③
高 波(2014) ^[7]	30	30	65.3±12.5	64.1±11.7	盐酸右美托咪定负荷剂量0.8~1 μg/(kg·h),维持剂量0.2~0.7 μg/(kg·h)	咪达唑仑负荷剂量0.05~0.1 mg/(kg·h),维持剂量0.035~0.2 mg/(kg·h)	①②③④
陈启江(2013) ^[8]	25	25	46~83		盐酸右美托咪定1 g/kg,于10 min内静脉注射后以1~0.6 g/(kg·h)维持,并根据Ramsay镇静评分调整用量	机械通气	③
顾娟仙(2012) ^[9]	20	20	18~85		盐酸右美托咪定维持剂量0.2~0.7 μg/(kg·h),并根据Ramsay镇静评分调整用量	咪达唑仑维持剂量0.04~0.2 mg/(kg·h)	①③④

2.2 方法学质量评价结果

方法学质量评价结果详见表2

表2 纳入研究方法学质量评价结果

Tab 2 Results of methodological quality evaluations of included studies

第一作者及发表年份	随机方法	分配隐藏	盲法	完整报告结果	选择性报告结果	其他偏倚	等级
刘 萍(2013) ^[6]	随机	不清楚	否	是	否	否	B
李宛霞(2013) ^[6]	随机	不清楚	否	是	否	否	B
陈德珠(2013) ^[6]	随机	不清楚	否	是	否	否	B
高 波(2014) ^[7]	随机	不清楚	否	是	否	否	B
陈启江(2013) ^[8]	随机	不清楚	否	是	否	否	B
顾娟仙(2012) ^[9]	随机	不清楚	否	是	否	否	B

2.3 Meta分析结果

2.3.1 机械通气时间 4项研究(200例患者)报道了机械通气时间^[5-7,9],各研究间无统计学异质性($P=0.27, I^2=23%$),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,试验组患者机械通气时间显著短于对照组,差异有统计学意义[MD=-1.52,95%CI(-2.05,-1.00), $P<0.001$]。

2.3.2 ICU滞留时间 4项研究(200例患者)报道了ICU滞留时间^[5-7,9],各研究间无统计学异质性($P=0.22, I^2=33%$),采用

共包括6个方面:1)采用何种随机分配方法,方法是否正确;2)是否进行分配隐藏,方法是否正确;3)是否采用盲法,对谁施盲;4)是否存在完整报告结果;5)是否有选择性报告结果;6)是否存在其他偏倚。若完全满足6条质量评价标准,则该研究存在偏倚的可能性最小,为A级;若部分满足或不清楚其中任何一条或多条质量评价标准,则该研究存在偏倚的可能性为中度,为B级;若完全不满足其中任何一条或多条质量评价标准,则该研究存在偏倚的可能性最大,为C级。

1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.1统计软件进行分析。连续性变量采用均数差(MD)为效应分析统计量;分类变量采用比值比(OR)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,若各研究间无统计学异质性($P>0.10, I^2 \leq 50%$),则采用固定效应模型进行Meta分析;反之,则采用随机效应模型进行Meta分析。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

按照相应检索式进行检索,共检出文献28篇,剔除重复发表和交叉的文献以及明显不符合纳入标准的文献后纳入13篇,阅读文章题目与摘要排除叙述性研究后,进一步阅读全文,最终纳入6篇(项)RCT^[4-9],合计285例患者。纳入研究基本信息见表1。

固定效应模型合并效应量分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者ICU滞留时间显著短于对照组,差异有统计学意义[MD=-1.10,95%CI(-1.60,-0.60), $P<0.001$]。

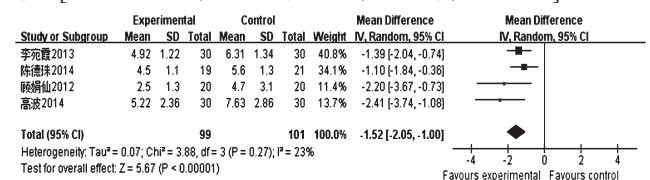


图1 两组患者机械通气时间的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plots of Meta-analysis of duration of mechanical ventilation in 2 groups

2.3.3 心血管不良反应发生率 6项研究(285例患者)报道了心血管不良反应发生率^[4-9],各研究间无统计学异质性($P=0.93, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图3。Meta分析结果显示,两组患者心血管不良反应发生率比较差异无统计学意义[MD=0.85,95%CI(0.38,1.90), $P=0.70$]。

2.3.4 谵妄发生率 3项研究(190例患者)^[5,7,9]报道了谵妄发生率,各研究间无统计学异质性($P=0.28, I^2=22%$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者谵妄发生率显著低于对照组,差异有统计学意义

[OR=0.20, 95% CI(0.09, 0.43), P<0.001]。

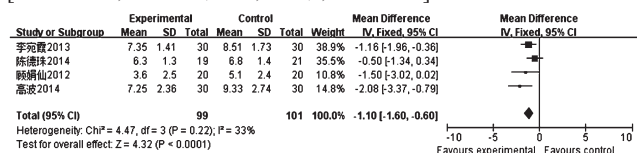


图2 两组患者ICU滞留时间的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plots of Meta-analysis of ICU residence time in 2 groups

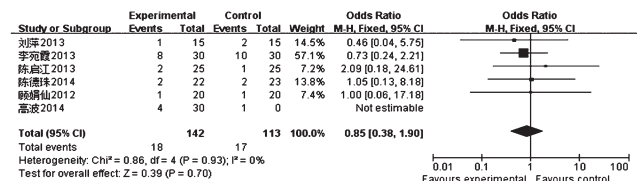


图3 两组患者心血管不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plots of Meta-analysis of incidence of cardiovascular adverse reactions in 2 groups

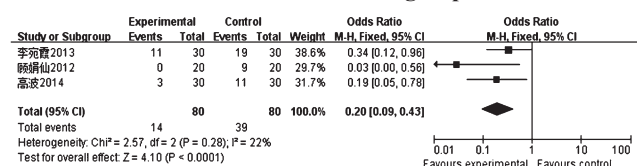


图4 两组患者谵妄发生率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plots of Meta-analysis of incidence of delirium in 2 groups

2.4 发表偏倚分析和敏感性分析

选取心血管不良反应发生率为指标绘制倒漏斗图, 详见图5。由图5可见, 倒漏斗图基本对称, 表明纳入研究无明显发表偏倚。纳入研究均为小样本研究, 故采用敏感性分析逐一删除各项研究后重新进行Meta分析, 再对每项评价指标使用不同统计模型重新分析数据。结果显示, 合并结果未发生逆转, 表明Meta分析的结果稳定性较好。

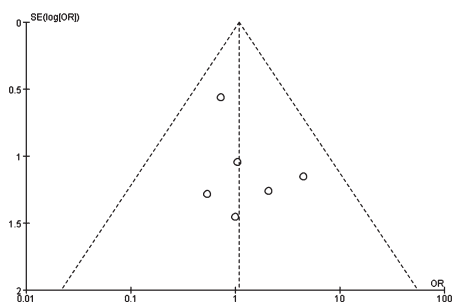


图5 心血管不良反应发生率的倒漏斗图

Fig 5 Invert funnel plot of incidence of cardiovascular adverse reactions

3 讨论

COPD急性期需行机械通气, 以避免可能引起的急性肺水肿和呼吸衰竭。COPD带来的焦虑、恐惧, 人机协同困难等问题, 要求医师应酌情使用镇静催眠药物。理想的镇静药物可更好促进机械通气, 减少焦虑, 调节生理应激反应。盐酸右美托咪定通过反馈性抑制交感神经活性, 可降低氧化应激和氧耗量, 增加机体耐受性。COPD患者常给予机械通气, 但由此引起的谵妄发生率可高达60%~80%^[10]。谵妄发生的原因多且复杂, 中枢神经系统缺氧及睡眠剥夺可能是关键原因。盐

酸右美托咪定无呼吸抑制作用, 可产生患者接近生理状态的睡眠-觉醒周期^[11], 降低谵妄的发生率。其常见的不良反应为心血管事件, 通常与给药剂量有关, 剂量越大对血流动力学的影响越大^[12]。

本系统评价共纳入6项RCT, 合计285例患者。Meta分析结果显示, 试验组患者机械通气时间、ICU滞留时间均显著短于对照组, 谵妄发生率低于对照组, 差异均有统计学意义; 两组患者心血管不良反应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) 纳入的文献均为中文文献, 英文文献由于研究结果的差异, 没有纳入本次研究, 影响了本研究的外推性; (2) 从方法学质量上来讲, 各研究大部分随机方法均仅提及, 并没有详细介绍, 更没有介绍分配隐藏、盲法等, 故纳入的文献质量均不高; (3) 原始文献的纳入研究资料不全面, 基线水平存在差异, 可通过不断增加文献纳入量、扩大样本量, 以增加论证强度; (4) 各研究间异质性较大, 可能为不同地区人种研究对象间存在差别, 给药剂量和给药时间或评估严格程度和指标计算精确度之间有差异, 但纳入研究较少且样本量小, 也极易造成异质性。

参考文献

- [1] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, *et al*, Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010[J]. *Lancet*, 2012, 380(9 859): 2 095.
- [2] 易利丹, 彭六保, 谭重庆, 等. 新型镇静镇痛药: 右美托咪定[J]. *中国新药与临床杂志*, 2011, 30(1): 5.
- [3] 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]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2014, 6(2): 67.
- [4] 刘萍, 修光辉, 顾云帆, 等. 咪达唑仑对比右美托咪定用于机械通气镇静临床疗效分析[J]. *中国医疗前沿*, 2013, 8(12): 14.
- [5] 李宛霞, 陶少宇. 右美托咪定对慢性阻塞性肺疾病急性加重期的镇静效果[J]. *广东医学*, 2013, 34(3): 459.
- [6] 陈德珠, 左六二, 江清华, 等. 右美托咪定用于AECOPD患者机械通气的对照研究[J]. *中国临床研究*, 2013, 26(4): 343.
- [7] 高波, 盛鹰, 王静恩. 右美托咪定在慢性阻塞性肺疾病急性发作患者机械通气镇静中的疗效分析[J]. *临床急诊杂志*, 2014, 15(2): 97.
- [8] 陈启江, 施宗驱, 薛其骏, 等. 右美托咪定在慢性阻塞性肺疾病急性加重合并呼吸衰竭患者无创通气中的应用[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2013, 12(1): 29.
- [9] 顾娟仙, 张琴华. 右美托咪定在慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者有创-无创序贯通气中的应用[J]. *中国乡村医药*, 2012, 19(7): 11.
- [10] Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, *et al*. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU)[J]. *JAMA*, 2001, 286(21): 2 703.

大剂量阿托伐他汀预防经皮冠状动脉介入治疗术患者心血管事件有效性的Meta分析

付俊涛*, 娄小飞, 孙志, 杨翠, 张丽霄, 杜书章*(郑州大学第一附属医院药学部, 郑州 450052)

中图分类号 R473 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)09-1226-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.09.24

摘要 目的:系统评价大剂量阿托伐他汀预防经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术患者心血管事件的有效性,以为临床提供循证参考。方法:计算机检索 Medline、EMBase、Central、中国期刊全文数据库、万方数据库等,收集在常规治疗(对照组)的基础上加大剂量阿托伐他汀(试验组)预防PCI术患者心血管事件的随机对照试验(RCT),对符合纳入标准的临床研究进行资料提取,并采用Cochrane 5.1.0系统评价手册进行质量评价,采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果:共纳入12项RCT,合计2 081例患者。Meta分析结果显示,试验组患者PCI术心肌梗死发生率[OR=0.55,95%CI(0.43,0.71), $P<0.001$]、主要不良心血管事件发生率[OR=0.58,95%CI(0.44,0.78), $P<0.001$]均显著低于对照组,差异均有统计学意义。结论:大剂量阿托伐他汀可有效降低患者PCI术心肌梗死和主要不良心血管事件发生率。

关键词 阿托伐他汀;经皮冠状动脉介入治疗术;Meta分析;有效性

Effectiveness of High-dose Atorvastatin in the Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-analysis

FU Juntao, LOU Xiaofei, SUN Zhi, YANG Cui, ZHANG Lixiao, DU Shuzhang (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the effectiveness of high-dose atorvastatin in the prevention of cardiovascular events in patients with percutaneous coronary intervention (PCI), and provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from Medline, EMBase, Central, CJFD and Wanfang database, randomized controlled trials (RCT) of high-dose atorvastatin (test group) based on conventional treatment (control group) in the prevention of cardiovascular events in patients with PCI were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 software after data extraction and quality evaluation with Cochrane 5.1.0 systematic reviewers manual. RESULTS: Totally 12 RCT were enrolled, involving 2 081 patients. Results of Meta-analysis showed, the incidence of myocardial infarction [OR=0.55, 95% CI(0.43, 0.71), $P<0.001$] and the main adverse cardiovascular events [OR=0.58, 95% CI(0.44, 0.78), $P<0.001$] in test group were significantly lower than control group, the differences were statistically significant. CONCLUSIONS: High-dose atorvastatin can effectively reduce the incidence of perioperative myocardial infarction and the main cardiovascular events in patients with PCI.

KEYWORDS Atorvastatin; Percutaneous coronary intervention; Meta-analysis; Effectiveness

经皮冠状动脉介入治疗(PCI)是非常重要的治疗冠状动脉疾病的方法之一,尽管其相对安全、手术相关并发症在近年已有较大幅度的降低,但是心肌梗死、主要不良心血管事件依然有可能发生。2011年,有Meta分析结果显示,接受PCI的患者在术前给予他汀类药物能显著降低患者心肌梗死和主要不良心血管事件发生率^[1]。而2013年的研究则表明,在PCI术前给予他汀类药物并不能降低心肌梗死的发生率^[2],此结论在近年来新的相关临床研究中也有报道^[3]。因此,有必要更新他汀类药物预防PCI患者心血管事件的疗效。为此,在本研究中笔者采用Meta分析的方法,系统评价了大剂量阿托伐他汀预防

PCI患者心血管事件的有效性,以为临床提供循证参考。

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)。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 拟行PCI的冠心病患者,包括稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛、非ST段抬高型急性冠状动脉综合征、心肌梗死患者;性别与年龄均不限;给药方式不限。

1.1.3 干预措施 在PCI术前,试验组患者给予阿托伐他汀及常规治疗;对照组患者仅给予常规治疗。常规治疗主要包括

[11] Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, et al. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium[J]. *Intensive Care Med*, 2007, 33(1):66.

* 硕士研究生。研究方向:循证医学。电话:0371-66917015。E-mail:975639657@qq.com

通信作者:主任药师。研究方向:循证医学与药物经济学。电话:0371-66917015。E-mail:dushuzhang911@163.com

[12] 毋楠,张兴安,周青梅,等.右美托咪啶联合丙泊酚对全麻手术患者血流动力学的影响[J]. *中国药房*, 2014, 25(8): 696.

(收稿日期:2015-06-28 修回日期:2015-12-27)

(编辑:刘明伟)