

# 雾化吸入呋塞米辅助治疗支气管哮喘疗效和安全性的Meta分析<sup>Δ</sup>

严茜\*,周俊娜,贺仁忠,张建勇<sup>#</sup>(遵义医学院附属医院呼吸二科,贵州遵义 563003)

中图分类号 R562 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)12-1655-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.12.21

**摘要** 目的:系统评价雾化吸入呋塞米辅助治疗支气管哮喘的疗效与安全性,为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、万方数据库、中文科技期刊数据库,收集在常规治疗的基础上,雾化吸入呋塞米(试验组)对比常规方案(对照组)治疗支气管哮喘的随机对照试验(RCT),按Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的方法进行资料提取和质量评价,采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果:共纳入13项RCT,合计708例患者。Meta分析结果显示,试验组患者显效率[RR=1.53,95%CI(1.28,1.84), $P<0.001$ ]、总有效率[RR=1.34,95%CI(1.23,1.45), $P<0.001$ ]、咽部不适发生率[RR=10.79,95%CI(1.47,78.99), $P=0.02$ ]、胃肠道不良反应发生率[RR=10.80,95%CI(1.43,81.53), $P=0.02$ ]均显著高于对照组,差异均有统计学意义。两组患者口干发生率[RR=3.71,95%CI(0.81,16.86), $P=0.09$ ]和电解质紊乱发生率[RR=2.38,95%CI(0.10,56.53), $P=0.59$ ]比较,差异均无统计学意义。结论:在常规治疗基础上,雾化吸入呋塞米辅助治疗支气管哮喘疗效与安全性均较好,但临床使用应重点观察患者咽部和胃肠道不良反应。

**关键词** 呋塞米;支气管哮喘;Meta分析;随机对照试验;疗效;安全性

## Meta-analysis of Effectiveness and Safety of Inhaled Furosemide in the Adjuvant Treatment of Bronchial Asthma

YAN Xi, ZHOU Junna, HE Renzhong, ZHANG Jianyong (Dept. Two of Respiration, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Guizhou Zunyi 563003, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To evaluate the effectiveness and safety of inhaled furosemide in the adjuvant treatment of bronchial asthma systematically, and to provide evidenced-base reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from PubMed, Cochrane library, CJFD, Wanfang database and VIP, randomized controlled trials (RCTs) about routine treatment+inhaled furosemide (trial group) vs. routine treatment (control group) in the treatment of bronchial asthma were collected. After quality evaluation and

杂志:电子版,2012,6(15):92-96.

[8] Zhong LP, Zhang CP, Ren GX, *et al.* Randomized phase III trial of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin and fluorouracil followed by surgery versus up-front surgery in locally advanced resectable oral squamous cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (6) : 744-751.

[9] Friedland PL, Bozic B, Dewar J, *et al.* Impact of multidisciplinary team management in head and neck cancer patients [J]. *Br J Cancer*, 2011, 104(8):1246-1248.

[10] Perri F, Muto P, Aversa C, *et al.* Integrated therapeutic approaches in head and neck cancer: the importance of multidisciplinary team management[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2013, 13(6):834-843.

[11] Yang CZ, Ma J, Zhu DW, *et al.* GDF15 is a potential predictive biomarker for TPF induction chemotherapy and promotes tumorigenesis and progression in oral squamous cell carcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25 (6):1215-1222.

[12] Mullan BJ, Brown JS, Lowe D, *et al.* Analysis of time taken to discuss new patients with head and neck cancer in multidisciplinary team meetings[J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2014, 52(2):128-133.

[13] Zhong LP, Zhu DW, William WN, *et al.* Elevated cyclin D1 expression is predictive for a benefit from TPF induction chemotherapy in oral squamous cell carcinoma patients with advanced nodal disease [J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(6):1112-1121.

Δ 基金项目:贵州省科学技术基金资助项目(No. 黔科合J字[2007]2218号)

\* 硕士研究生。研究方向:呼吸系统疾病基础与临床及循证医学。E-mail:835502135@qq.com

# 通信作者:教授,硕士生导师,博士。研究方向:哮喘的基础与临床。E-mail:zjy9453@163.com

[14] 徐娟,闫俊杰,顺铂、5-氟尿嘧啶持续动脉灌注化疗对口腔癌的临床疗效及安全性评价[J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(15):1491-1493.

(收稿日期:2016-11-07 修回日期:2017-02-21)  
(编辑:陈宏)

data extraction according to Cochrane systematic evaluation method 5.1.0, Meta-analysis was performed with Rev Man 5.3 software. RESULTS: A total of 13 RCTs were included, involving 708 patients. The results of Meta-analysis showed that: obvious effective rate [RR=1.53, 95% CI(1.28, 1.84),  $P<0.001$ ], total effective rate [RR=1.34, 95% CI(1.23, 1.45),  $P<0.001$ ], the incidence of laryngeal discomfort [RR=10.79, 95% CI(1.47, 78.99),  $P=0.02$ ] and gastrointestinal adverse reaction [RR=10.80, 95% CI(1.43, 81.53),  $P=0.02$ ] in trial group were all significantly higher than control group, with statistical significance. There was no statistical significance in the incidence of dry mount [RR=3.71, 95% CI(0.81, 16.86),  $P=0.09$ ] and electrolyte disorder [RR=2.38, 95% CI(0.10, 56.53),  $P=0.59$ ] between 2 groups. CONCLUSIONS: Based on conventional treatment, the inhaled furosemide has good therapeutic efficacy and safety for bronchial asthma, and the laryngeal discomfort and gastrointestinal reaction should be strengthened.

**KEYWORDS** Furosemide; Bronchial asthma; Meta-analysis; Randomized controlled trials; Efficacy; Safety

支气管哮喘,简称哮喘,是一种临床常见的慢性呼吸道疾病,其患病率及病死率在全球范围内呈逐年上升的趋势,已引起人们高度重视;治疗方法以抗炎和舒张支气管为主<sup>[1]</sup>。呋塞米是临床上广泛使用的利尿药,给药方式多为口服、静脉注射和肌内注射。1988年,意大利学者Bianco S等<sup>[2]</sup>首次报道吸入呋塞米能预防运动性哮喘,这引起了国内外极大的关注。随后,多项临床试验证实了吸入呋塞米改善哮喘患者的临床症状和肺功能情况。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在常规治疗的基础上,呋塞米雾化吸入辅助治疗哮喘的疗效和安全性,以期为临床提供更可靠的循证医学证据。

## 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,盲法不限。

1.1.2 研究对象 诊断为支气管哮喘的住院及门诊患者。诊断标准:1)反复发作的喘息、呼吸困难、胸闷或咳嗽,多与接触变应原、冷空气、运动等有关。2)发作时在双肺可闻及散在或弥漫性、以呼气相为主的哮鸣音,且呼气相延长。3)服用平喘药能明显缓解症状,或上述症状可自行缓解。4)除其他疾病所引起的喘息、气急、胸闷和咳嗽。5)临床表现不典型者至少应有下列3项中的1项:①支气管激发试验或运动试验阳性;②支气管舒张试验阳性;③昼夜最大呼气流量(PEF)变异率 $\geq 20\%$ 。患者符合1)~4)条或4)+5)条者可以诊断为支气管哮喘<sup>[3-5]</sup>。患者年龄 $>12$ 岁,性别不限。

1.1.3 干预措施 两组患者均给予常规治疗,包括抗炎、舒张支气管、避免接触过敏原、氧疗等<sup>[1]</sup>。在此基础上,试验组患者雾化吸入呋塞米,对照组患者雾化吸入

安慰剂。呋塞米雾化吸入的剂量不限,用药时间不少于3 d。

1.1.4 结局指标 疗效指标:显效率、总有效率;安全性指标:口干发生率、咽部不适发生率、胃肠道不良反应发生率、电解质紊乱发生率。

1.1.5 排除标准 1)综述、评论、动物实验等文献;2)试验设计、实施有缺陷;3)合并其他心、肺疾病;4)人为干预导致哮喘发病;5)治疗过程中同时使用了其他干扰药物,如色甘酸钠等;6)病例数量 $<20$ 例;7)未明确介绍患者年龄;8)重复发表的文献和无法获得全文者。

### 1.2 检索策略

以“哮喘”“支气管哮喘”“呋塞米”“呋噻米”“呋塞米注射液”“利尿灵”“呋喃苯胺酸”“腹安酸”“利尿磺胺”“呋塞米灵”为中文关键词检索中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库;以“Furosemide”“Frusemide”“Lasix”“Asthma”“Bronchial asthma”为英文关键词检索Cochrane图书馆和PubMed。检索时限均为各数据库建库起至2016年5月。

### 1.3 文献筛选、质量评价和资料提取

将检索到的文献分别由两位评价者进行初筛,通过独立阅读题目和摘要后排除明显不符合纳入标准的文献。当出现同一研究在多处发表时,选用数据最完整的1篇。两位评价者交叉核对初筛后纳入的文献,如遇分歧,通过讨论或与第三位研究者商议是否纳入。两位评价者分别根据Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的RCT偏倚风险评估工具独立评价纳入研究的偏倚风险<sup>[6]</sup>,如遇争议,征求第三方意见讨论解决。资料提取具体内容包括纳入研究的基本信息(作者、发表时间、病例数、疗程)、干预措施(药物名称、剂量、给药频次、给药途径)、显效率、总有效率、口干发生率、咽部不适发生率、电解质紊乱发生率、胃肠道不良反应发生率。

## 1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.3统计软件进行数据处理和分析。计数资料采用相对危险度(RR)为效应指标,给出各效应量的点估计值和95%置信区间(CI)。采用 $\chi^2$ 检验(检验水准 $\alpha=0.1$ )对各研究结果间的异质性进行分析,同时结合 $I^2$ 定量判断异质性的程度。如果各研究结果间无统计学异质性或异质性较小( $P \geq 0.05, I^2 \leq 50\%$ ),则采用固定效应模型进行合并分析;反之,则采用随机效应模型进行合并分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 纳入研究基本信息与质量评价结果

2.1.1 文献检索结果 初步检索到相关英文文献624篇,中文文献516篇,按照纳入与排除标准,详细阅读原文后,最终纳入13篇(项)研究<sup>[7-19]</sup>。文献筛选流程及结果见图1,偏倚风险评价结果见图2、图3。

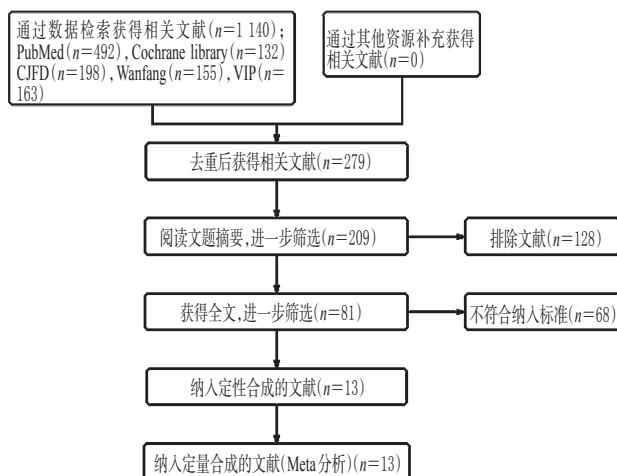


图1 文献筛选流程及结果

Fig 1 Literature screening process and results

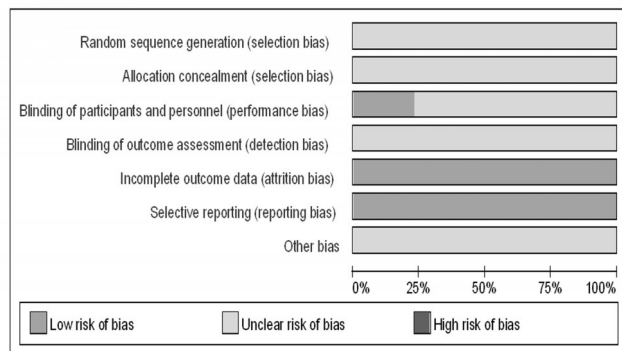


图2 偏倚风险条形图

Fig 2 Risk of bias bar chart

2.1.2 纳入研究基本信息 本研究共纳入13篇(项)研究,均为中文文献,合计708例患者,其中试验组369例,对照组339例<sup>[7-19]</sup>。所有患者均给予常规治疗<sup>[7-19]</sup>,部分

加用糖皮质激素及 $\beta$ 受体激动药<sup>[8-12,14-16]</sup>。试验组患者在常规治疗的基础上雾化吸入呋塞米20~40 mg/d,疗程为3~7 d。

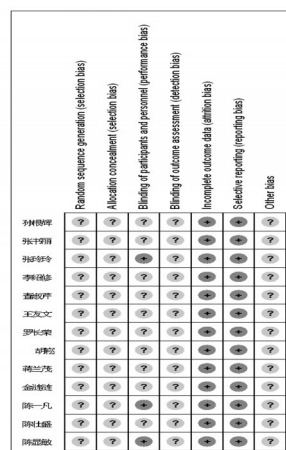


图3 偏倚风险总图

Fig 3 Risk of bias general chart

### 2.2 Meta分析结果

2.2.1 显效率 12项研究报道了显效率<sup>[7-8,10-19]</sup>,各研究间无统计学异质性( $P=0.78, I^2=0$ ),采用固定效应模型分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者显效率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.53, 95% CI (1.28, 1.84),  $P < 0.001$ ]。

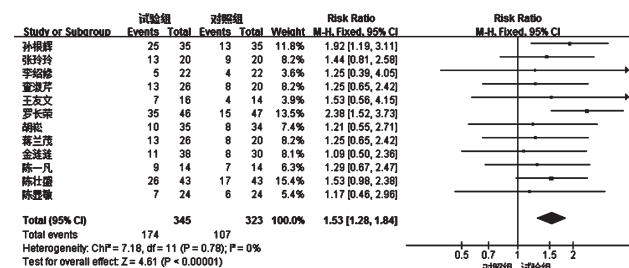


图4 两组患者显效率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of obvious effective rate in 2 groups

2.2.2 总有效率 13项研究报道了总有效率<sup>[7-19]</sup>,各研究间无统计学异质性( $P=0.80, I^2=0$ ),采用固定效应模型分析,详见图5。Meta分析结果显示,试验组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.34, 95% CI(1.23, 1.45),  $P < 0.001$ ]。

2.2.3 口干发生率 4项研究报道了口干发生率<sup>[8,10-11,14]</sup>,各研究间无统计学异质性( $P=1.00, I^2=0$ ),采用固定效应模型分析,详见图6。Meta分析结果显示,两组患者口干发生率比较,差异无统计学意义[RR=3.71, 95% CI(0.81, 16.86),  $P=0.09$ ]。

2.2.4 咽部不适发生率 2项研究报道了咽部不适发生

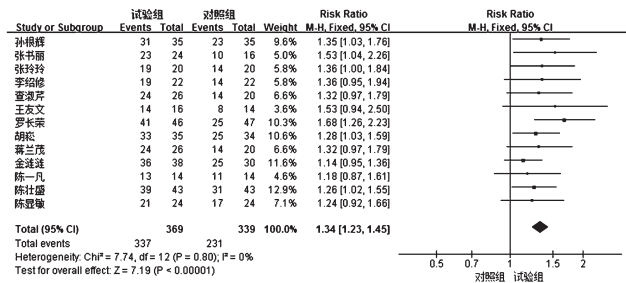


图5 两组患者总有效率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of total effective rate in 2 groups

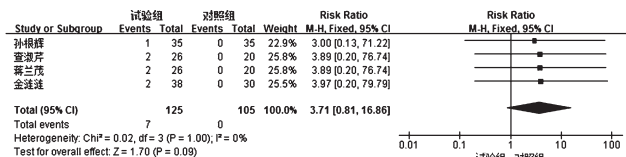


图6 两组患者口干发生率的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of dry mouth in 2 groups

率<sup>[8,15]</sup>,各研究间无统计学异质性( $P=0.59, I^2=0$ ),采用固定效应模型分析,详见图7。Meta分析结果显示,试验组患者咽部不适发生率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=10.79, 95%CI(1.47, 78.99),  $P=0.02$ ]。

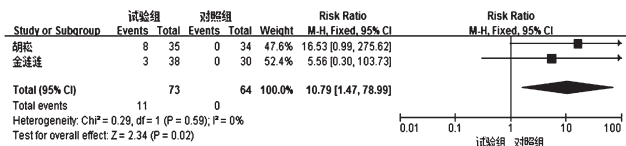


图7 两组患者咽部不适发生率的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of laryngeal discomfort in 2 groups

2.2.5 电解质紊乱发生率 2项研究报道了电解质紊乱发生率<sup>[8,17]</sup>,分别采用固定效应模型和随机效应模型分析,结果无明显差异,详见图8。Meta分析结果显示,两组患者电解质紊乱发生率比较,差异无统计学意义[RR=2.38, 95%CI(0.10, 56.53),  $P=0.59$ ]。

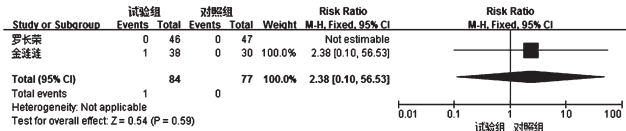


图8 两组患者电解质紊乱发生率的Meta分析森林图

Fig 8 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of electrolyte disorder in 2 groups

2.2.6 胃肠道不良反应发生率 2项研究报道了胃肠道不良反应发生率<sup>[15-16]</sup>,各研究间无统计学异质性( $P=0.56, I^2=0$ ),采用固定效应模型分析,详见图9。Meta分析结果显示,试验组患者胃肠道不良反应发生率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=10.80, 95%CI(1.43, 81.53),  $P=0.02$ ]。

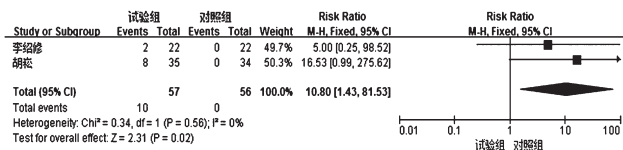


图9 两组患者胃肠道不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 9 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of gastrointestinal reaction in 2 groups

### 2.3 发表偏倚分析

以总有效率为指标,采用Rev Man 5.3统计软件绘制倒漏斗图,详见图10。由图10可知,图中倒漏斗图左右分布不完全对称,说明可能存在一定的发表性偏倚;且图中大部分点位于对称轴低值部位,提示可能存在对药物效果的低估。

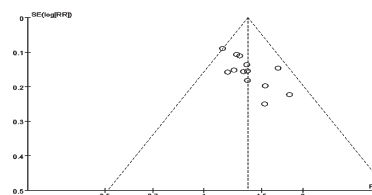


图10 总有效率的倒漏斗图

Fig 10 Inverted funnel plot of total effective rate

### 2.4 敏感性分析

以总有效率为指标,逐一排除某项研究进行Meta分析,将每次分析结果与未排除前的结果进行比较。结果发现,排除前后所得结论没有变化,说明本研究的Meta分析结果较稳定。

## 3 讨论

哮喘在不同国家的发病率占总人数的1%~18%,主要以反复发作性喘息、呼气性呼吸困难、胸闷、咳嗽为特征症状,伴可逆的气流受限;可由运动、遗传因素、环境因素或者病毒性呼吸道感染诱发<sup>[20]</sup>。哮喘发病率和病死率的逐年上升,严重影响个人健康,哮喘的诊疗已受到人们越来越多的重视<sup>[21]</sup>。

目前,哮喘治疗主要以抗炎维持临床控制,使用支气管舒张药迅速缓解症状为主<sup>[1]</sup>,其中吸入性糖皮质激素是哮喘病因治疗的根本,支气管舒张药是吸入性糖皮质激素治疗基础上的辅助对症治疗药物。但部分患者在常规治疗过程中效果不佳。多项研究表明,加用呋塞米雾化吸入可以更快地缓解临床症状,提高治疗效果。雾化吸入呋塞米解痉平喘的机制可能为:(1)通过抑制气道上皮细胞基底侧 $Na^+K^+Cl^-$ 联合转运系统中 $Cl^-$ 的分泌来改变气道上皮局部渗透压;(2)促使气道上皮细胞释放前列腺素(PG)<sub>E2</sub>和前列环素(PGI)<sub>2</sub>;(3)通

过抑制肥大细胞膜上Na<sup>+</sup>与Cl<sup>-</sup>的跨膜联合转运使其释放炎症相关介质的功能减弱;(4)阻断炎症细胞趋化;(5)足量呋塞米可使气道平滑肌松弛,去除上皮细胞的气管与支气管环松弛作用更为明显;(6)对兴奋性非肾上腺素能非胆碱能神经(e-NANC)释放神经递质起到抑制作用<sup>[22-23]</sup>。研究报道,少数患者在雾化吸入呋塞米后出现轻微尿量增多、口干、血钾降低、恶心的反应,但无其他不良反应<sup>[16]</sup>。

本次Meta分析结果显示,试验组患者显效率和总有效率均显著高于对照组,差异均有统计学意义。这说明,雾化吸入呋塞米可改善患者肺功能,临床症状亦有所缓解。安全性方面,虽然试验组患者咽部不适发生率和胃肠道不良反应发生率均显著高于对照组,差异均有统计学意义;但两组患者口干发生率和电解质紊乱发生率比较,差异均无统计学意义。呋塞米雾化吸入引起的不良反应较轻微,且在治疗后期均可缓解或消失,表明呋塞米雾化吸入辅助治疗哮喘的安全性尚可。

本次Meta分析存在以下局限性:(1)纳入研究的数量和样本量均偏少,可能导致Meta分析检验效能不足。(2)纳入研究均为中文文献且评分不高,部分未提及呋塞米药物性状,可能会降低研究结果的适用性及可信度。基于相关文献报道,呋塞米仅能通过雾化吸入的途径起到防治哮喘的作用,因此配合较差或意识丧失的患者使用呋塞米较难达到预期的效果;同时,呋塞米单一的给药途径相对常规哮喘用药的多样给药途径来说稍显局限,降低了其在临床使用中的灵活度。期待更多设计合理,执行严谨、样本充足、层次多样的研究验证本结论。

综上所述,在常规治疗基础上,雾化吸入呋塞米辅助治疗哮喘疗效和安全性均较好,有可能成为一种新的哮喘治疗方案,但临床使用时应重点观察患者咽部和胃肠道不良反应。

## 参考文献

[1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.支气管哮喘防治指南[J].中华结核和呼吸杂志,2013,36(5):331-337.

[2] Bianco S, Robuschi M, Vaghi A, et al. Prevention of exercise-induced bronchoconstriction by inhaled frusemide [J]. *Lancet*, 1988, 2(8605): 252-255.

[3] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.支气管哮喘的定义、诊断、严重程度分级及疗效判断标准:修正方案[J].中华结核和呼吸杂志,1993,16(增刊):5-8.

[4] 中华医学会呼吸病学分会.支气管哮喘防治指南[J].中华结核和呼吸杂志,1997,20(5):261-267.

[5] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.支气管哮喘防治指南:支气管哮喘的定义、诊断、治疗及教育和管理方案

[J].中华结核与呼吸杂志,2008,31(3):132-137.

[6] Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0[EB/OL].(2011-03)[2016-04].<http://cochrane.org/traning/cochrane-handbook>.

[7] 陈一凡,马静.呋塞米吸入治疗支气管哮喘急性发作28例临床观察[J].四川医学,2010,31(6):761-763.

[8] 金涟涟,赵寅滢.呋塞米雾化吸入治疗支气管哮喘的临床分析[J].中国现代药物应用,2008,2(23):89-90.

[9] 张书丽.雾化吸入呋塞米治疗哮喘疗效观察[J].中国误诊学杂志,2007,7(22):5267-5268.

[10] 蒋兰茂,沈宇,梁晶.雾化吸入呋塞米辅助治疗支气管哮喘的疗效观察[J].中国实用内科杂志,2001,21(3):158-158.

[11] 查淑芹.雾化吸入呋塞米辅助治疗支气管哮喘的疗效观察[J].辽宁中医杂志,2006,33(4):434-434.

[12] 陈壮盛.氧驱动呋塞米雾化吸入治疗支气管哮喘临床疗效分析[J].齐齐哈尔医学院学报,2004,25(12):1353-1354.

[13] 王友文,陈锐.雾化吸入呋塞米治疗支气管哮喘的疗效观察[J].现代临床医学,2003,29(6):336-337.

[14] 孙根辉,孙光辉,马慧荣.雾化吸入呋塞米治疗支气管哮喘35例临床分析[J].新疆医科大学学报,2003,26(5):469-469.

[15] 胡崧,卓宋明.呋塞米雾化吸入治疗支气管哮喘35例疗效分析[J].海南医学,2000,11(4):20-34.

[16] 李绍修,陈明华.呋塞米雾化吸入治疗轻中度急性哮喘22例[J].医学理论与实践,1998(10):456-457.

[17] 罗长荣,吕道海.吸入呋塞米治疗支气管哮喘[J].中国医院药学杂志,2003,23(8):491-491.

[18] 陈显敏,钱璐.呋塞米辅助治疗支气管哮喘的临床疗效研究[J].吉林医学,2013,34(25):5202-5203.

[19] 张玲玲.支气管哮喘急性发作中采用呋塞米吸入治疗的临床效果分析[J].中国现代药物应用,2010,4(22):148-149.

[20] Global initiative for asthma. *Global strategy for asthma management and prevention, 2015 update*[S].2015:1-110.

[21] 王长征.改善支气管哮喘控制现状,需要重视患者的长期管理[J].中华肺部疾病杂志(电子版),2013,6(4):296-298.

[22] 梁荣威,陆明霞,包智韞.氧气驱动呋塞米雾化吸入治疗支气管哮喘的临床研究[J].现代诊断与治疗,2016,27(3):504-505.

[23] Bhure UN, Bhure SU, Bhatt BM, et al. Lung epithelial permeability and inhaled furosemide: added dimensions in asthmatics[J]. *Ann Nucl Med*, 2009, 23(6):549-557.

(收稿日期:2016-07-20 修回日期:2017-02-20)

(编辑:申琳琳)