

罗氟司特对亚洲慢性阻塞性肺疾病患者肺功能影响的 Meta 分析[△]

程莎*,代泽兰,肖创,翁稚颖,饶嬿,王红艳,杨为民[#](昆明医科大学药学院/云南省天然药物药理重点实验室,昆明 650500)

中图分类号 R563 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)08-1112-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.08.19

摘要 目的:系统评价罗氟司特对亚洲慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者肺功能的影响,为临床合理用药提供循证参考。方法:计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、Embase、中国生物医学文献数据库、中国知网、维普数据库和万方数据库,收集罗氟司特或罗氟司特联合常规治疗或安慰剂(试验组)对比常规治疗或安慰剂治疗(对照组)治疗亚洲人群 COPD 的随机对照试验(RCT)。筛选文献,提取资料并按照 Cochrane 偏倚风险评估工具评价文献质量后,采用 Rev Man 5.2 软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 6 项 RCT,包括 1 494 例患者。Meta 分析结果显示,试验组患者支气管扩张药使用前第 1 秒用力呼气容积[MD=75.19,95%CI(53.21,97.17), $P<0.000\ 01$]、支气管扩张药使用后第 1 秒用力呼气容积[MD=56.60,95%CI(27.56,85.63), $P=0.000\ 1$]、用力肺活量[MD=43.67,95%CI(15.91,71.43), $P=0.002$]、支气管扩张药使用后 25%~75%用力肺活量的平均流速[MD=14.58,95%CI(8.43,20.73), $P<0.001$]、腹泻发生率[RR=5.06,95%CI(1.26,20.27), $P=0.02$]、呼吸道感染发生率[RR=1.94,95%CI(1.30,2.90), $P=0.001$]、食欲下降发生率[RR=7.43,95%CI(2.94,18.79), $P=0.001$]、体质量下降发生率[RR=5.46,95%CI(2.12,14.03), $P=0.001$]、头痛发生率[RR=7.73,95%CI(1.42,42.16), $P=0.02$]、头晕发生率[RR=3.44,95%CI(1.28,9.27), $P=0.01$]、胃炎发生率[RR=5.09,95%CI(1.49,17.45), $P=0.01$]、厌食症发生率[RR=5.06,95%CI(1.97,13.00), $P=0.001$]均显著高于对照组;圣乔治呼吸问卷总评分[MD=-5.82,95%CI(-7.77,-3.87), $P<0.001$]、呼吸症状评分[MD=-1.67,95%CI(-2.51,-0.84), $P<0.001$]、活动受限评分[MD=-1.55,95%CI(-2.14,-0.97), $P<0.001$]、疾病影响评分[MD=-2.59,95%CI(-3.40,-1.79), $P<0.001$]均显著低于对照组。结论:罗氟司特可改善亚洲 COPD 患者的肺功能及呼吸困难症状,但会增加不良反应的发生风险。

关键词 罗氟司特;慢性阻塞性肺疾病;肺功能;安全性;Meta 分析;亚洲人群

Effects of Roflumilast on Lung Function of Asian Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a Meta-analysis

CHENG Sha, DAI Zelan, XIAO Chuang, WENG Zhiying, RAO Qiang, WANG Hongyan, YANG Weimin (School of Pharmaceutical Science, Kunming Medical University/Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products, Kunming 650500, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate the effects of roflumilast on lung function of Asian patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and to provide evidence-based reference for rational drug use in the clinic. METHODS: Retrieved from Cochrane library, PubMed, Embase, CBM, CNKI, VIP and Wanfang database, RCTs about roflumilast or roflumilast combined with routine treatment or placebo (trial group) versus routine treatment or placebo (control group) in the treatment of Asian COPD patients were collected. After literature screening, data extraction and quality evaluation with Cochrane bias risk evaluation tool, Meta-analysis was conducted by using Rev Man 5.2 software. RESULTS: Totally 6 RCTs were included, involving 1 494 patients. Meta-analysis showed that pre-bronchodilator FEV₁ (pre-FEV₁) [MD=75.19, 95%CI(53.21, 97.17), $P<0.000\ 01$], post-bronchodilator FEV₁ (post-FEV₁) [MD=56.60, 95%CI(27.56, 85.63), $P=0.000\ 1$], forced vital capacity (FVC) [MD=43.67, 95%CI(15.91, 71.43), $P=0.002$], average flow rate of post-bronchodilator 25% -75% of forced vital capacity (post-FEF_{25%-75%}) [MD=14.58, 95%CI(8.43, 20.73), $P<0.001$], the incidence of diarrhea [RR=5.06, 95%CI(1.26, 20.27), $P=0.02$], respiratory infection [RR=1.94, 95%CI(1.30, 2.90), $P=0.001$], decreased appetite [RR=7.43, 95%CI(2.94, 18.79), $P=0.001$], body weight decrease [RR=5.46, 95%CI(2.12, 14.03), $P=0.001$], headache [RR=7.73, 95%CI(1.42, 42.16), $P=0.02$], dizziness [RR=3.44, 95%CI(1.28, 9.27), $P=0.01$], gastritis [RR=5.09, 95%CI(1.49, 17.45), $P=0.01$] and anorexia [RR=5.06, 95%CI(1.97, 13.00), $P=0.001$] in trial group were significantly higher than control group; St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) total score [MD=-5.82, 95%CI(-7.77, -3.87), $P<0.001$], respiratory symptom score [MD=-1.67, 95%CI(-2.51, -0.84), $P<0.001$], activity limited score [MD=-1.55,

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81870037,81402991);云南省科技计划项目(No.2017FA043,2014HA033,2014BC012)

* 硕士研究生。研究方向:呼吸系统药理学。E-mail:1589894559@qq.com

[#] 通信作者:研究员,博士。研究方向:慢性阻塞性肺疾病治疗药物。E-mail:ywmbessie@yeah.net

95%CI (-2.14, -0.97), $P < 0.001$] and disease impact score [MD = -2.59, 95%CI (-3.40, -1.79), $P < 0.001$] of trial group were significantly lower than those of control group. CONCLUSIONS: Roflumilast can improve lung function and dyspnea in Asian COPD patients, but it can increase the risk of ADR.

KEYWORDS Roflumilast; Chronic obstructive pulmonary disease; Lung function; Safety; Meta-analysis; Asian populations

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种常见的慢性气道炎症,根据《2018年慢性阻塞性肺疾病全球倡议更新解读(GOLD)》指南^[1],将COPD定义修订为:COPD是一种常见的、可预防和治疗的疾病,其特征是持续的呼吸道症状和气流受限,通常是用于明显暴露于有害颗粒或气体引起的气道和/或肺泡异常所致。由于COPD患者易被误诊且病情易恶化,预计到2020年,因COPD死亡的患者例数将位居全球死亡例数的第3位,已成为危害人类健康的严重公共卫生问题^[2]。目前,该病的治疗方法主要包括非药物治疗和以支气管扩张药为核心的长期维持治疗,以及不同类型药物的联合治疗^[2-3]。支气管扩张药及糖皮质激素类药物虽然对于改善COPD患者肺功能、减轻其急性加重有一定的作用,但两药联合与单一用药相比,两者的额外生存益处比较差异无统计学意义,且对于不同类型COPD患者,应个体化、精准化治疗才能让每位患者受益^[4]。另有研究显示,糖皮质激素类药物与长效 β_2 受体激动药联用会导致COPD急性加重,降低肺功能并引起诸多副作用;COPD急性加重主要表现为呼吸道症状急性恶化,患者生活质量和肺功能下降以及出现多种并发症,严重者甚至会死亡^[5]。因此,最新GOLD指南把急性加重次数作为评估COPD患者预后的重要指标^[6]。

罗氟司特是一种磷酸二酯酶4(PDE-4)抑制剂,主要通过减少PDE-4的生成,抑制环磷酸腺苷(cAMP)降解过程,导致cAMP水平增加,从而抑制肥大细胞、单核细胞等炎性因子和介质的释放,达到抗炎的作用^[7];此外其还能减少多种巨噬细胞趋化因子,包括嗜酸性粒细胞趋化因子2(CCL2)、CCL3、CCL4和干扰素 γ 诱导蛋白10(CXCL10)以及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的释放,抑制中性粒细胞的趋化性与迁移活性,最后促进细胞凋亡^[7]。有研究认为,罗氟司特可改善COPD患者的肺功能并减少恶化^[8]。但该研究数据基本来自欧美国家,而韩国、中国等亚洲国家COPD患者的临床症状跟西方人群有所不同,其主要症状以咳嗽、咳痰为主^[9-10],急性加重风险更高^[11],对服用罗氟司特所产生的不良反应有待考量,因此罗氟司特对亚洲人群的疗效与安全性需要进一步探究。为此,本研究采用Meta分析系统评价了罗氟司特对亚洲COPD患者肺功能的影响,以期为临床合理用药提供循证参考。

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),患者限定为亚洲人群;语种限定为中文和英文;各组失访率不超过20%。

1.1.2 研究对象 年龄 ≥ 40 岁;符合COPD的相关诊断标准[第1秒用力呼气容积(FEV₁)/用力肺活量(FVC) $\leq 70\%$]^[12]。

1.1.3 干预措施 观察组患者给予罗氟司特或罗氟司特联合常规治疗或安慰剂;对照组患者给予常规治疗或安慰剂。

1.1.4 结局指标 ①支气管扩张药使用前第1秒用力呼气容积(pre-FEV₁);②支气管扩张药使用后第1秒用力呼气容积(post-FEV₁);③FEV₁/FVC;④FVC;⑤支气管扩张剂药使用后25%~75%用力肺活量的平均流速(post-FEF_{25%~75%});⑥圣乔治呼吸问卷总评分(SGRQ-Total);⑦圣乔治呼吸症状评分(SGRQ-Symptom);⑧圣乔治活动受限评分(SGRQ-Activity);⑨圣乔治疾病影响评分(SGRQ-Impact);⑩不良反应。

1.1.5 排除标准 ①观察组干预措施不是口服罗氟司特500 $\mu\text{g}/\text{d}$;②研究中纳入患者为哺乳期妇女或患有哮喘或其他肺部相关疾病如肺癌、活动性肺结核等的文献;③重复发表的文献;④不能获取全文或无法提取有效数据的文献或综述。

1.2 文献检索策略

计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、Embase、中国生物医学文献数据库、中国知网、维普数据库和万方数据库。中文检索词为“慢性阻塞性肺疾病”“慢阻肺”“罗氟司特”“磷酸二酯酶4抑制剂”“亚洲”;中文检索式为“主题词=罗氟司特 AND 慢性阻塞性肺病”。英文检索词为“COPD”“Chronic obstructive pulmonary disease”“Roflumilast”“Phosphodiesterase 4 inhibitor”“PDE-4i”“Asia”;英文检索式为“(“Pulmonary disease, Chronic obstructive”[Mesh]) AND [“roflumilast”Mesh] AND “Asia”。检索时限均为各数据库建库起至2018年10月。

1.3 文献筛选、资料提取及质量评价

由两位评价员独立按纳入与排除标准筛选文献并交叉核对,如遇争议则讨论解决或交由第三位评价员协助裁定。提取数据包括第一作者、发表年份、国家、患者例数、患者年龄、患者性别、干预措施、疗程、结局指标等。采用Cochrane 5.1.0系统评价员手册提供的偏倚风险评估工具对纳入研究进行质量评价,具体包括:随机序列产生是否恰当;是否使用盲法(包括对研究者和受试者实施盲法、对研究结局的盲法评价);是否分配隐藏;结局数据是否完整;是否选择性报告研究结果;是否存在其他偏倚来源^[13]。

1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.2软件进行Meta分析。二分类变量采用相对危险度(RR)及其95%置信区间(CI)表示;连

续型变量采用均数差(MD)及其95%CI表示。对纳入研究的异质性采用 Q 检验和 I^2 检验。若各研究间无统计学异质性($P>0.05, I^2\leq 50\%$),则采用固定效应模型进行分析;反之,则采用随机效应模型进行分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。采用敏感性分析评价结果的稳定性,采用倒漏斗图评价发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果与纳入研究基本信息

初检得到相关文献586篇,其中中文文献311篇,英文文献275篇;经剔除、阅读文题及摘要,进一步阅读全文后,最终纳入6篇文献^[14-19],共计1494例患者,其中观察组743例,对照组751例。文献筛选流程见图1;纳入研究基本信息见表1。

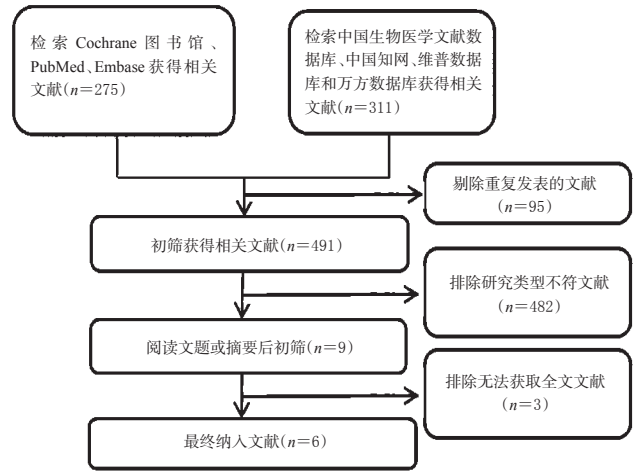


图1 文献筛选流程图

Fig 1 Flow chart of literature screening

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 Basic information of included studies

第一作者及发表年份	国家	例数		年龄,岁		男性/女性,例		干预措施		疗程,周	结局指标
		观察组	对照组	观察组	对照组	观察组	对照组	观察组	对照组		
Lee SD 2011 ^[14]	韩国	203	207	未报道	未报道	188/15	195/12	罗氟司特片 500 μg,口服,每日1次	安慰剂	12	①②④⑤⑩
Zheng J 2014 ^[15]	中国	313	313	64.2±8.76	64.0±8.27	283/30	286/27	罗氟司特片 500 μg,口服,每日1次	安慰剂	24	①②⑩
王恒瑜 2014 ^[16]	中国	38	38	60.3±10.1	59.6±10.3	33/5	31/7	罗氟司特片 500 μg,口服,每日1次+常规治疗	常规治疗	未报道	②③⑥⑦⑧⑨⑩
万治明 2015 ^[17]	中国	30	30	63.2±5.1		36/24		罗氟司特片 500 μg,口服,每日1次+常规治疗	常规治疗	4	③
Lee JS 2016 ^[18]	韩国	99	103	66.9±6.95	66.9±7.71	99/0	102/1	罗氟司特片 500 μg,口服,每日1次	安慰剂	12	①②⑩
Liu DY 2018 ^[19]	中国	60	60	64.4±8.8	65.1±8.6	45/15	42/18	罗氟司特片 500 μg,口服,每日1次	安慰剂	12	②④⑤⑥⑦⑧⑨⑩

2.2 纳入研究质量评价结果

6项研究^[14-19]均为RCT;其中英文文献4篇^[14-15, 18-19],中文文献2篇^[16-17];5项研究^[14-15, 17-19]提及采用随机方法分组,但仅4项研究^[14-15, 18-19]明确提到采用随机数字表法分组,1项研究^[17]未说明具体分组方法;1项研究^[16]按照患者接受治疗的意愿分组;5项研究^[14-15, 17-19]采用双盲法;4项研究^[14-15, 18-19]对退出原因及失访情况进行了说明;所有研究均不清楚是否选择性报告研究结果及是否存在其他偏倚来源,详见图2、图3。

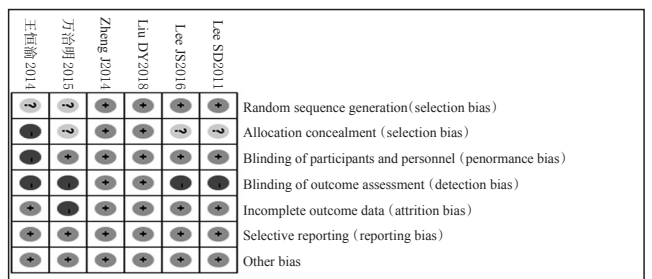


图3 偏倚风险图

Fig 3 Bias risk chart

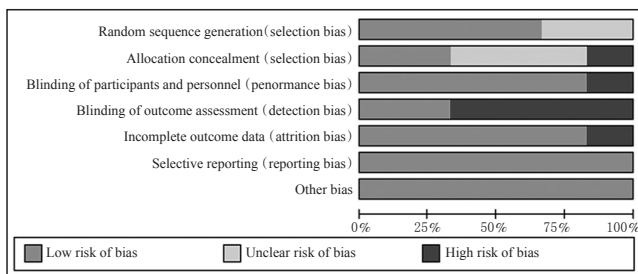


图2 偏倚风险条形图

Fig 2 Bias risk bar chart

2.3 Meta分析结果

2.3.1 pre-FEV₁ 3项研究^[14-15, 18]报道了pre-FEV₁,各研究间无统计学异质性($P=0.68, I^2=0\%$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者pre-FEV₁显著高于对照组,差异有统计学意义[MD=75.19, 95%CI(53.21, 97.17), $P<0.00001$]。

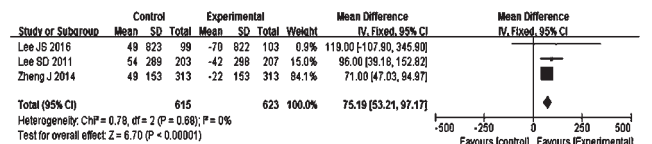


图4 两组患者pre-FEV₁的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of pre-FEV₁ in 2 groups

2.3.2 post-FEV₁ 5项研究^[14-16, 18-19]报道了post-FEV₁,各研究间有统计学异质性($P=0.02, I^2=64\%$),采用随机效应模型进行Meta分析,详见图5。Meta分析结果显示,试验组患者post-FEV₁显著高于对照组,差异有统计学意义[MD=56.60, 95%CI(27.56, 85.63), $P=0.0001$]。

2.3.3 FEV₁/FVC 2项研究^[16-17]报道了FEV₁/FVC。Meta分析结果显示,两组患者FEV₁/FVC比较,差异无统计学意义[MD=2.43, 95%CI(-0.16, 5.02), $P=0.07$],详见表2。

表3 两组患者不良反应发生率的Meta分析结果

Tab 3 Meta-analysis of the incidence of ADR in 2 groups

不良反应	不良反应发生例数/总例数		异质性	效应模型	RR (95%CI)	P
	观察组	对照组				
便秘 ^[18-19]	6/159	1/163	$P=0.92, I^2=0$	固定效应模型	4.41(0.76, 25.73)	0.10
恶心 ^[15-16]	3/351	1/351	$P=0.17, I^2=47%$	固定效应模型	1.99(0.37, 10.80)	0.43
腹泻 ^[14-16, 18-19]	65/713	11/721	$P=0.01, I^2=69%$	随机效应模型	5.06(1.26, 20.27)	0.02
急性加重 ^[14-15, 18-19]	39/675	44/683	$P=0.44, I^2=14%$	固定效应模型	0.90(0.60, 1.36)	0.63
流鼻涕 ^[18-19]	6/159	2/163	$P=0.94, I^2=0$	固定效应模型	3.05(0.63, 14.87)	0.17
呼吸道感染 ^[14, 18-19]	61/362	32/370	$P=0.64, I^2=0$	固定效应模型	1.94(1.30, 2.90)	0.001
失眠 ^[15-16]	7/351	0/351	$P=0.49, I^2=0$	固定效应模型	7.93(1.00, 63.13)	0.05
食欲下降 ^[14-15, 18-19]	37/675	5/683	$P=0.93, I^2=0$	固定效应模型	7.43(2.94, 18.79)	0.001
体质量下降 ^[14-15, 18-19]	27/675	5/683	$P=0.41, I^2=0$	固定效应模型	5.46(2.12, 14.03)	0.001
头痛 ^[14-15]	11/516	1/520	$P=0.90, I^2=0$	固定效应模型	7.73(1.42, 42.16)	0.02
头晕 ^[14-15, 18-19]	16/675	4/683	$P=0.86, I^2=0$	固定效应模型	3.44(1.28, 9.27)	0.01
胃炎 ^[14, 18-19]	14/362	2/370	$P=0.69, I^2=0$	固定效应模型	5.09(1.49, 17.45)	0.01
厌食症 ^[14, 18-19]	24/362	4/370	$P=0.69, I^2=0$	固定效应模型	5.06(1.97, 13.00)	0.001

2.5 发表偏倚分析

以 post-FEV₁ 为指标, 绘制倒漏斗图, 详见图 6。由图 6 可知, 各研究散点均分布在倒漏斗图范围内, 但分布不对称, 呈现明显的向右分布趋势, 提示纳入研究存在发表偏倚的可能性较大。

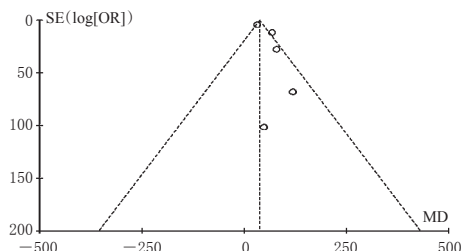


图6 post-FEV₁的倒漏斗图

Fig 6 Inverted funnel plot of post-FEV₁

3 讨论

PDE-4 是大多数免疫和促炎细胞中的主要同工酶, 其对 cAMP 具有一定特异性, 抑制 PDE-4 活性可增加细胞内 cAMP 浓度, 下调炎症细胞活性。罗氟司特作为一个新型 COPD 治疗药物, 是唯一获得美国 FDA 批准进行口服给药的选择性 PDE-4 抑制剂^[20]。罗氟司特在许多亚洲国家并未广泛用于临床, 而多数关于罗氟司特的研究主要针对欧美人群, 种族差异可能导致药物反应的差异, 因此该药的有效性和安全性可能也有所不同^[21], 故需要更多亚洲人群的用药数据进行分析论证。

本研究纳入的 COPD 患者均来自亚洲国家, 具有地区/种族针对性, 且多为多中心的 RCT, 对药物的安全性也进行了详细描述。本研究结果显示, 罗氟司特能有效提高患者 pre-FEV₁、post-FEV₁、post-FEF_{25%~75%}、FVC, 明显改善患者呼吸症状及生活质量。本研究结果与 Chong J 等^[22]纳入欧美患者的 Meta 分析结果比较后显示, 罗氟司特在显著提高患者 FEV₁ 方面是一致的, 且均有显著性差异, 但 Chong J 在统计结果中未明确说明测量 FEV₁ 前是否使用了支气管扩张药; 在其他肺功能指

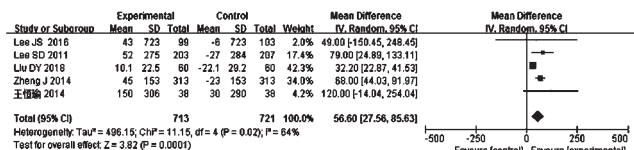


图5 两组患者 post-FEV₁ 的 Meta 分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of post-FEV₁ in 2 groups

表2 其他相关指标 Meta 分析结果

Tab 2 Meta-analysis of other related indicators

指标	纳入文献数	异质性	效应模型	MD(95%CI)	P
FEV ₁ /FVC	2 ^[16-17]	$P<0.001, I^2=96%$	随机效应模型	2.43(-0.16, 5.02)	0.07
FVC	2 ^[14, 19]	$P=0.14, I^2=54%$	随机效应模型	43.67(15.91, 71.43)	0.002
Post-FEF _{25%~75%}	2 ^[14, 19]	$P=0.23, I^2=30%$	固定效应模型	14.58(8.43, 20.73)	<0.001
SGRQ-Total	2 ^[14, 19]	$P=0.70, I^2=0$	固定效应模型	-5.82(-7.77, -3.87)	<0.001
SGRQ-Symptom	2 ^[14, 19]	$P=0.78, I^2=0$	固定效应模型	-1.67(-2.51, -0.84)	<0.001
SGRQ-Activity	2 ^[14, 19]	$P=0.18, I^2=44%$	固定效应模型	-1.55(-2.14, -0.97)	<0.001
SGRQ-Impact	2 ^[14, 19]	$P=0.44, I^2=0$	固定效应模型	-2.59(-3.40, -1.79)	<0.001

2.3.4 FVC 2项研究^[14, 19]报道了FVC。Meta分析结果显示, 观察组患者FVC显著高于对照组, 差异有统计学意义[MD=43.67, (15.91, 71.43), $P=0.002$], 详见表2。

2.3.5 Post-FEF_{25%~75%} 2项研究^[14, 19]报道了Post-FEF_{25%~75%}。Meta分析结果显示, 观察组患者Post-FEF_{25%~75%}显著高于对照组, 差异有统计学意义[MD=14.58, 95%CI(8.43, 20.73), $P<0.001$], 详见表2。

2.3.6 SGRQ-Total 2项研究^[16, 19]报道了SGRQ-Total。Meta分析结果显示, 观察组患者SGRQ-Total显著低于对照组, 差异有统计学意义[MD=-5.82, 95%CI(-7.77, -3.87), $P<0.001$], 详见表2。

2.3.7 SGRQ-Symptom 2项研究^[16, 19]报道了SGRQ-Symptom。Meta分析结果显示, 观察组患者SGRQ-Symptom显著低于对照组, 差异有统计学意义[MD=-1.67, 95%CI(-2.51, -0.84), $P<0.001$], 详见表2。

2.3.8 SGRQ-Activity 2项研究^[16, 19]报道了SGRQ-Activity。Meta分析结果显示, 观察组患者SGRQ-Activity显著低于对照组, 差异有统计学意义[MD=-1.55, 95%CI(-2.14, -0.97), $P<0.001$], 详见表2。

2.3.9 SGRQ-Impact 2项研究^[16, 19]报道了SGRQ-Impact。Meta分析结果显示, 观察组患者SGRQ-Impact显著低于对照组, 差异有统计学意义[MD=-2.59, 95%CI(-3.40, -1.79), $P<0.001$], 详见表2。

2.3.10 不良反应 不良反应主要表现为便秘、恶心、腹泻、急性加重等。观察组患者腹泻、呼吸道感染、食欲下降、体质量下降、头痛、头晕、胃炎、厌食症发生率均显著高于对照组, 差异均有统计学意义, 详见表3。

2.4 敏感性分析

以 post-FEV₁ 为指标进行敏感性分析, 有 1 项研究^[16]未进行随机分组及实施盲法。剔除此文献后, Meta 分析结果为 MD=53.50, 95%CI(24.25, 82.75), $P<0.001$, 提示结果稳定、可靠。

标上,罗氟司特对患者FVC的提高在欧美患者中改善效果更为显著;此外,罗氟司特用于不同人群后,Post-FEF_{25%~75%}均有明显提升,SGRQ- Total均有明显降低。

本研究结果还显示,罗氟司特虽然能显著降低亚洲COPD患者呼吸困难症状,但却不能改善患者的FEV₁/FVC。安全性方面,罗氟司特可增加腹泻、呼吸道感染、食欲下降、体质量下降、头痛、头晕、胃炎、厌食症的发生风险。因此,罗氟司特用于亚洲人群时,应密切监测相应不良反应,谨慎用药。倒漏斗图结果显示,本研究存在发表偏倚的可能性较大,这可能与本研究没有纳入未公开发表的灰色文献有关。

罗氟司特引起不良反应较多可能是由于其可同时作用于PDE-4的4个亚型(PDE-4A、PDE-4B、PDE-4C和PDE-4D),但只有抑制PDE-4B时才会产生支气管扩张以及抗炎的作用,而抑制PDE-4D时会诱导呕吐,这可能与PDE-4D在脑细胞大量存在有关。有研究表明,罗氟司特和糖皮质激素类药物以及支气管扩张药均可通过不同作用机制减轻气道炎症,这些药物的联合使用可最大程度地发挥抗炎作用,降低急性加重和急性发作导致的住院率,但在后期却有进一步增加患者COPD急性加重的风险^[23]。

本研究局限性:(1)纳入研究的样本量较小,可能存在潜在的发表偏倚;(2)纳入研究的病程、吸烟史、干预措施、治疗周期、结局指标不尽相同,可能存在选择偏倚;(3)纳入的研究质量高低不一,易引起异质性,从而影响结果的准确性和可靠性。因此,本文所得结论有待大样本、高质量的RCT进一步证实。

参考文献

[1] 申永春,文富强. 2018年慢性阻塞性肺疾病全球倡议更新解读[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(5): 443-445.

[2] COX M, O'CONNOR C, BIGGS K, et al. The feasibility of early pulmonary rehabilitation and activity after COPD exacerbations: external pilot randomised controlled trial, qualitative case study and exploratory economic evaluation[J]. *Health Technol Assess*, 2018, 22(11): 1-204.

[3] MARTINEZ FJ, RABE KF, FERGUSON GT, et al. Efficacy and safety of glycopyrrolate/formoterol metered dose inhaler formulated using co-suspension delivery technology in patients with COPD[J]. *Chest*, 2017, 151(2): 340-357.

[4] RODRIGO GJ, CASTRO-RODRIGUEZ JA, PLAZA V. Safety and efficacy of combined long-acting beta-agonists and inhaled corticosteroids vs long-acting beta-agonists monotherapy for stable COPD: a systematic review[J]. *Chest*, 2009, 136(4): 1029-1038.

[5] MATERA MG, CALZETTA L, PUXEDDU E, et al. A safety comparison of LABA+LAMA vs LABA+ICS combination therapy for COPD[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2018, 17

(5): 509-517.

[6] MIRZA S, CLAY RD, KOSLOW MA, et al. COPD Guidelines: a review of the 2018 GOLD Report[J]. *Mayo Clin Proc*, 2018, 93(10): 1488-1502.

[7] KAWAMATAWONG T. Roles of roflumilast, a selective phosphodiesterase 4 inhibitor, in airway diseases[J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(4): 1144-1154.

[8] SHEN LF, LV XD, CHEN WY, et al. Effect of roflumilast on chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ir J Med Sci*, 2018, 187(3): 731-738.

[9] LEE H, JHUN BW, CHO J, et al. Different impacts of respiratory symptoms and comorbidities on COPD-specific health-related quality of life by COPD severity[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017. DOI: 10.2147/COPD.S145910.

[10] 徐雯洁,王天芳,王智瑜,等.慢性阻塞性肺疾病急性期与稳定期中医症状及体征特点的比较[J].上海中医药大学学报, 2010, 24(6): 35-39.

[11] 钟相根,祝小惠,郑子安,等.论“痰”在慢性阻塞性肺疾病发病及治疗中的重要性[J].中华中医药杂志, 2012, 27(12): 3159-3161.

[12] AARON SD, TAN WC, BOURBEAU J, et al. Diagnostic instability and reversals of chronic obstructive pulmonary disease diagnosis in individuals with mild to moderate airflow obstruction[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196(3): 306-314.

[13] SHUSTER JJ. Review: Cochrane handbook for systematic reviews for interventions, Version 5.1.0, published 3/2011. Julian P.T. Higgins and Sally Green, Editors[J]. *Research Synth Esis Methods*, 2011. DOI: 10.1002/jrsm.38.

[14] LEE SD, HUI DS, MAHAYIDDIN AA, et al. Roflumilast in Asian patients with COPD: a randomized placebo-controlled trial[J]. *Respirology*, 2011, 16(8): 1249-1257.

[15] ZHENG J, YANG J, ZHOU X, et al. Roflumilast for the treatment of COPD in an Asian population: a randomized, double-blind, parallel-group study[J]. *Chest*, 2014, 145(1): 44-52.

[16] 王恒瑜,杨彦平,余毅,等.罗氟司特对慢性阻塞性肺疾病的临床疗效和安全性分析[J].国际呼吸杂志, 2014, 34(17): 1295-1297.

[17] 万治明,李春莲.罗氟司特治疗慢性阻塞性肺病患者的安全性和耐受性分析[J].中国民康医学, 2015, 27(8): 40-41.

[18] LEE JS, HONG YK, PARK TS, et al. Efficacy and safety of roflumilast in Korean patients with COPD[J]. *Yonsei Med J*, 2016, 57(4): 928-935.

[19] LIU DY, WANG ZG, GAO Y, et al. Effect and safety of roflumilast for chronic obstructive pulmonary disease in Chinese patients[J]. *Medicine*, 2018. DOI: 10.1097/MD.0000000000009864.

他喷他多速释剂用于缓解拇囊炎术后中重度急性疼痛有效性和安全性的Meta分析^Δ

何淼泉^{1*}, 王继生^{1#}, 肖京平¹, 王昀子², 刘阳¹, 郭濠宁¹(1.绵阳市第三人民医院/四川省精神卫生中心药品调剂科, 四川绵阳 621000; 2.四川省科学城医院病理科, 四川绵阳 621000)

中图分类号 R971¹.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)08-1117-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.08.20

摘要 目的:系统评价他喷他多速释剂(Tap IR)用于缓解拇囊炎术后中重度急性疼痛的有效性与安全性,为临床合理用药提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、Medline、Cochrane图书馆、中国知网、维普数据库、万方数据库、美国临床试验网数据库,收集Tap IR(试验组)对比羟考酮速释剂或安慰剂用于缓解拇囊炎术后中重度急性疼痛的随机对照试验(RCT)。筛选文献、提取资料并采用改良Jadad量表评价文献质量后,采用Rev Man 5.3软件进行Meta分析。结果:共纳入6项RCT,共计2 378例患者。Meta分析结果显示,试验组患者48 h疼痛缓解总值(TOTPAR₄₈)显著高于对照组[MD=35.60, 95% CI(27.31, 43.88), $P<0.000 01$]。亚组分析结果显示,试验组中使用50 mg[MD=28.68, 95% CI(18.18, 39.17), $P<0.000 01$]、75 mg[MD=39.97, 95% CI(34.21, 45.73), $P<0.000 01$]、100 mg[MD=38.50, 95% CI(1.46, 75.54), $P=0.04$]患者的TOTPAR₄₈显著高于对照组;试验组中使用75 mg患者的TOTPAR₄₈显著高于使用50 mg者[MD=9.04, 95% CI(4.31, 13.77), $P=0.000 2$]。两组患者补救药物使用率(URM)比较差异无统计学意义[RR=1.23, 95% CI(0.84, 1.80), $P=0.29$];亚组分析结果显示,试验组中使用75 mg患者的URM显著低于使用50 mg者[RR=0.62, 95% CI(0.41, 0.94), $P=0.02$]。试验组患者48 h疼痛强度差总值(SPID₄₈)显著低于对照组[MD=-18.96, 95% CI(-37.28, -0.64), $P=0.04$];亚组分析结果显示,试验组中使用75 mg患者的SPID₄₈显著高于使用50 mg者[MD=21.66, 95% CI(8.93, 34.39), $P=0.000 9$]。两组患者总体疼痛印象改变值(PGIC)比较差异无统计学意义[RR=0.95, 95% CI(0.88, 1.03), $P=0.23$];亚组分析结果显示,试验组中使用75 mg患者的PGIC显著高于使用50 mg者[RR=1.07, 95% CI(1.01, 1.13), $P=0.02$],显著低于使用100 mg者[RR=0.86, 95% CI(0.77, 0.97), $P=0.01$]。试验组患者恶心、呕吐、便秘、头晕、头痛发生率均显著低于对照组($P<0.05$)。结论:Tap IR用于缓解拇囊炎术后中重度急性疼痛的疗效与安全性均较好,且75 mg可能为其最佳用药剂量。

关键词 他喷他多速释剂;羟考酮速释剂;拇囊炎;术后;中重度急性疼痛;疗效;安全性;Meta分析

Meta-analysis of Efficacy and Safety of Tapentadol Immediate-release Preparation for Relieving Moderate and Severe Acute Pain after Brachiocephalic Arteritis

HE Miaoquan¹, WANG Jisheng¹, XIAO Jingping¹, WANG Yunzi², LIU Yang¹, GUO Haoning¹ (1. Dept. of Pharmacy, Mianyang Third People's Hospital/Sichuan Mental Health Center, Sichuan Mianyang 621000, China; 2. Dept. of Pathology, Sichuan Science City Hospital, Sichuan Mianyang 621000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate the efficacy and safety of Tapentadol immediate-release preparation (Tap IR) for relieving severe acute pain after brachiocephalic arteritis, and to provide evidence-based reference for rational drug use. METHODS: Retrieved from PubMed, Medline, Cochrane library, CNKI, VIP, Wanfang database and American clinical trial

[20] FIELD SK. Roflumilast, a novel phosphodiesterase 4 inhibitor, for COPD Patients with a History of exacerbations[J]. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*, 2011. DOI:10.4137/CCRP.M.S7049.

[21] YASUDA SU, ZHANG L, HUANG SM. The role of ethnicity in variability in response to drugs: focus on clinical pharmacology studies[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 84

Δ 基金项目:四川省卫生计生委科研课题(No.140036);四川省医学科研课题(No.S16038)

* 副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail:416597657@qq.com

通信作者:主任药师,博士研究生。研究方向:临床药学。E-mail:24475434@qq.com

(3):417-423.

[22] CHONG J, POOLE P, LEUNG B, et al. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011. DOI: 10.1002/14651858.CD002309.

[23] RENNARD SI, MARTINEZ FJ, RABE KF, et al. Effects of roflumilast in COPD patients receiving inhaled corticosteroid/long-acting beta2-agonist fixed-dose combination: RE (2) SPOND rationale and study design[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016. DOI:10.2147/COPD.S109661.

(收稿日期:2018-11-01 修回日期:2019-03-04)

(编辑:陈宏)