

灯盏花素注射液联合常规治疗用于AECOPD有效性和安全性的Meta分析^Δ

程莎^{1*},何海艳²,肖创¹,翁稚颖¹,陈晨¹,曾德优¹,杨为民^{1#}(1.昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室,昆明 650500;2.昭通市天麻研究院,云南昭通 657000)

中图分类号 R563 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)08-0997-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.08.18

摘要 目的:系统评价灯盏花素注射液联合常规治疗用于慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)的疗效和安全性,为临床用药提供循证参考。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字化期刊全文数据库,收集灯盏花素注射液联合常规治疗(试验组)对比常规治疗(对照组)用于AECOPD的随机对照试验(RCT)。筛选文献、提取资料并按改良Jadad量表评价文献质量后,采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。结果:共纳入19项RCT,合计1 930例患者。Meta分析结果显示,试验组患者总有效率[OR=2.80,95%CI(1.96,4.01), $P<0.000\ 01$]、第1秒用力呼气容积(FEV1)[MD=0.65,95%CI(0.57,0.72), $P<0.000\ 01$]、FEV1占预计值百分比[MD=5.33,95%CI(0.31,10.35), $P=0.04$]、用力肺活量(FVC)[MD=0.69,95%CI(0.23,1.16), $P=0.004$]、FEV1/FVC比值[MD=4.83,95%CI(0.98,8.67), $P=0.01$]、呼气峰流速[MD=0.95,95%CI(0.57,1.33), $P<0.001$]、氧分压[MD=4.70,95%CI(2.02,7.37), $P<0.001$]、CD3⁺水平[MD=5.11,95%CI(3.04,7.18), $P<0.001$]、CD4⁺水平[MD=2.62,95%CI(1.78,3.47), $P<0.001$]均显著高于对照组,二氧化碳分压[MD=-3.33,95%CI(-5.02,-1.65), $P<0.001$]、CD8⁺水平[MD=-2.55,95%CI(-4.28,-0.82), $P<0.004$]、咳嗽缓解时间[MD=-1.93,95%CI(-2.24,-1.63), $P<0.001$]、咳痰缓解时间[MD=-2.19,95%CI(-2.48,-1.89), $P<0.001$]、哮鸣音缓解时间[MD=-1.59,95%CI(-1.86,-1.32), $P<0.001$]、住院时间[MD=-1.73,95%CI(-2.06,-1.39), $P<0.001$]均显著低于或短于对照组,两组患者CD4⁺/CD8⁺比值比较,差异无统计学意义[MD=-0.11,95%CI(-0.23,0.01), $P=0.06$]。安全性方面,有3项研究报告了不良反应发生情况,均未见严重不良反应发生。结论:灯盏花素注射液可提高AECOPD患者疗效、改善肺功能、增强免疫力,且安全性较高。

关键词 灯盏花素注射液;慢性阻塞性肺疾病;急性加重;Meta分析;肺功能;免疫力;疗效;安全性

Efficacy and Safety of Breviscapine Injection Combined with Routine Treatment of AECOPD: A Meta-analysis

CHENG Sha¹, HE Haiyan², XIAO Chuang¹, WENG Zhiying¹, CHEN Chen¹, ZENG Deyou¹, YANG Weimin¹(1. School of Pharmaceutical Science & Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products, Kunming Medical University, Kunming 650500, China; 2. Zhaotong Institute of Gastrodia Elata, Yunnan Zhaotong 657000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate therapeutic efficacy and safety of Breviscapine injection combined with routine treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD), and to provide evidence-based reference for clinical drug use. METHODS: Retrieved from Cochrane Library, PubMed, Embase, CBMdisc, CNKI, VIP and Wanfang database, randomized controlled trials (RCTs) about Breviscapine injection combined with routine treatment (trial group) versus routine treatment (control group) in the treatment of AECOPD were collected. After literature screening and data extraction, the qualities of literatures were evaluated with modified Jadad scale; Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.2 statistical software. RESULTS: A total of 19 RCTs were included, involving 1 930 patients. Results of Meta-analysis showed that total response rate [OR=2.80, 95% CI (1.96, 4.01), $P<0.000\ 01$], FEV1[MD=0.65, 95% CI (0.57, 0.72), $P<0.000\ 01$], FEV1% [MD=5.33, 95% CI (0.31, 10.35), $P=0.04$], FVC[MD=0.69, 95% CI (0.23, 1.16), $P=0.004$], FEV1/FVC [MD=4.83, 95% CI (0.98, 8.67), $P=0.01$], PEF [MD=0.95, 95% CI (0.57, 1.33), $P<0.001$], PaO₂ [MD=4.70, 95% CI (2.02, 7.37), $P<0.001$], CD3⁺ level [MD=5.11, 95% CI (3.04, 7.18), $P<0.001$] and CD4⁺ level [MD=2.62, 95% CI (1.78, 3.47), $P<0.001$] of trial group were significantly higher than those of control group; PaCO₂ [MD=-3.33, 95% CI (-5.02,

^Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81870037, No.81402991)

* 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,博士生导师。研究方向:慢性阻塞性肺疾病药物研发。电话:0871-6532746。E-mail:ywmbessie@yeah.net

-1.65), $P < 0.001$], $CD8^+$ level [MD = -2.55, 95% CI (-4.28, -0.82), $P < 0.004$], cough relief time [MD = -1.93, 95% CI (-2.24, -1.63), $P < 0.001$], sputum remission time [MD = -2.19, 95% CI (-2.48, -1.89), $P < 0.001$], wheezing remission time [MD = -1.59, 95% CI (-1.86, -1.32), $P < 0.001$] and hospital stay [MD = -1.73, 95% CI (-2.06, -1.39), $P < 0.001$] of trial groups were significantly lower or shorter than those of control group; there was no statistical significance in $CD4^+/CD8^+$ between 2 groups [MD = -0.11, 95% CI (-0.23, 0.01), $P = 0.06$]. In terms of safety, 3 studies reported the occurrence of ADR, and no serious ADR occurred. CONCLUSIONS: Breviscapine injection can improve clinical efficacy and lung function, enhance immunity in patients with AECOPD with good safety.

KEYWORDS Breviscapine injection; Chronic obstructive pulmonary disease; Acute exacerbation; Meta-analysis; Lung function; Immunity; Efficacy; Safety

慢性阻塞性肺疾病(COPD)简称“慢阻肺”,是一种常见的慢性气道炎症,根据2019年版《慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD)指南》,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,通常是由于暴露于有害颗粒或气体而引起的气道或/和肺泡异常^[1]。慢阻肺急性加重(AECOPD)为COPD患者出现急性的呼吸道症状恶化,主要表现为患者肺功能与生活质量急剧下降,且伴有多种并发症,严重者可导致患者死亡^[2],已成为危害人民健康的严重公共卫生问题。目前,GOLD推荐用于治疗AECOPD的临床常用药物包括激素、支气管扩张药、抗菌药、抗病毒药以及新型抗炎药罗氟司特。但有文献指出,激素类药物以及罗氟司特治疗AECOPD存在诸多的副作用,且对于不同表型的患者,疗效也有所差异^[3-4]。

灯盏花素是从菊科飞蓬属植物短葶飞蓬[*Evigeron obreviscapus* (Vant.) Hand. -Mazz]中分离得到的一种黄酮类化合物,而灯盏花素注射液是以单体化合物灯盏花素为主要成分的中药制剂,具有扩张血管、活血行血等作用,临床主要用于治疗脑血栓、出血性脑中风、心绞痛等^[5]。巨噬细胞是机体固有免疫系统(天然免疫防御系统)的细胞异质群体之一,大量存在于呼吸道内,具有多种生物功能,其作为防御外来病菌的第一道防线,可直接清除肺内部各异物^[6]。有研究显示,肺泡巨噬细胞功能障碍可导致病菌清除率降低,使COPD患者急性发作发生率增加,提示固有免疫反应与COPD的炎症反应进程有关^[7]。因此,评价患者的免疫功能可能对AECOPD临床诊断和预后具有一定的指导意义^[8-9]。近年来也有研究证实,灯盏花素注射液可改善COPD患者T淋巴细胞的免疫功能,提高AECOPD患者的疗效,改善患者预后^[10]。虽然有关灯盏花素注射液治疗AECOPD的临床研究较多,但对于疗效及对患者免疫功能的部分相关结局指标不同,也有研究提出了不同看法^[11]。因此,本研究采用Meta分析的方法,系统评价了灯盏花素注射液联合常规治疗用于AECOPD的疗效和安全性,旨在为临床用药提供循证参考。

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);语种限定为英文和中文;能获取全文;各组患者失访率 $< 20\%$ 。

1.1.2 研究对象 年龄 ≥ 40 岁,均符合《慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(草案)》^[12]中的相关诊断标准。

1.1.3 干预措施 对照组患者给予抗感染、化痰止咳平喘、改善通气、低流量吸氧等常规治疗,试验组患者在对照组治疗的基础上加用灯盏花素注射液。药物剂量、生产厂家不限;治疗时间 ≥ 7 d。

1.1.4 结局指标 ①总有效率;②第1秒用力呼气容积(FEV1);③FEV1占预计值百分比(FEV1%);④用力肺活量(FVC);⑤FEV1/FVC比值;⑥呼气峰流速(PEF);⑦血气分析指标,包括二氧化碳分压($PaCO_2$)、氧分压(PaO_2);⑧T淋巴细胞及其亚群指标,包括 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 比值;⑨临床症状缓解时间,包括咳嗽、咳痰、哮鸣音缓解时间;⑩住院时间;⑪不良反应发生情况。疗效判定标准——显效:体温正常,咳嗽、咯痰症状消失,听诊两肺呼吸音清晰,X射线检查肺纹理明显好转,FEV1改善 $> 20\%$;有效:体温正常,咳嗽、咯痰症状明显减轻,听诊两肺呼吸音或湿啰音明显好转,X射线检查肺纹理减少,FEV1改善 $> 10\% \sim 20\%$;无效:未达上述标准^[13];总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.1.5 排除标准 ①COPD稳定期患者;②严重呼吸衰竭,肝肾功能不全及其他肺部疾病患者;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、综述及会议论文。

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字化期刊全文数据库。中文检索词为“慢性阻塞性肺疾病”“慢阻肺”“COPD”“急性加重”“AECOPD”“灯盏花素”;中文检索式为“主题词=灯盏花素 AND 慢性阻塞性肺疾病 AND 急性加重。英文检索词为“Chronic obstructive pulmonary disease”“AECOPD”“Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease”“Breviscapine”;英文检索式为(“Pulmonary disease, Chronic obstructive”[Mesh])AND(“Breviscapine”[Mesh])。检索时

限均为各数据库建库起至2019年3月。

1.3 文献筛选、资料提取与文献质量评价

由两名评价者根据纳入与排除标准独立筛选文献并进行交叉核对,如有争议则通过讨论解决或交由第三方进行判断。提取资料包括第一作者、发表年份、例数、性别、年龄、病程、疗程、干预措施、结局指标等。采用改良Jadad量表评价纳入文献的质量,具体包括随机序列的产生是否恰当;是否随机化隐藏;是否使用盲法;是否描述撤出与退出理由;是否存在选择性偏倚或其他偏倚风险;0~3分为低质量文献,4~7分为高质量文献^[14]。

1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。二分类变量采用比值比(OR)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。采用Q检验和I²评价异质性。P>0.05、I²≤50%为存在统计学异质性的可能性较小,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。不良反应发生情况采用描述性分析。采用Stata 12.0软件进行Begg和Egger检验以评价发表偏倚,并对结果敏感性进行评价。P<

0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入文献基本信息及文献质量评价结果

初检得到相关文献543篇,其中中文文献159篇,英文文献384篇;剔除重复发表的文献,阅读文题及摘要后,进一步阅读全文,最终纳入19篇文献^[11, 15-32],共计1930例患者,其中试验组967例,对照组963例。文献筛选流程图见图1;纳入文献基本信息见表1。

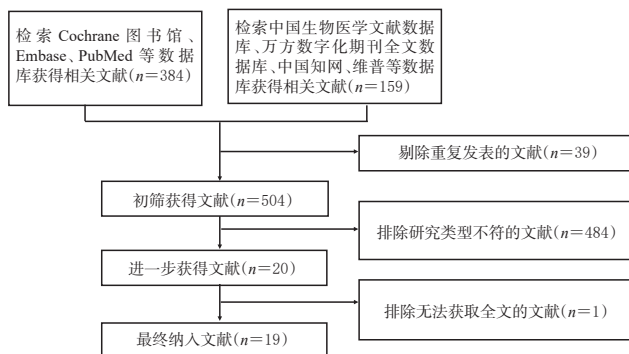


图1 文献筛选流程图

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	例数		男性/女性,例		年龄($\bar{x}\pm s$),岁		病程($\bar{x}\pm s$),年		干预措施		疗程,d	结局指标	Jadad评分
	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组			
黎汝2015 ^[11]	28	28	21/7	17/11	63.43±6.39	62.12±7.53	7.95±5.41	7.18±6.13	灯盏花素20 mg溶于250 mL生理盐水,静脉滴注,1次/日+常规治疗	常规治疗	14	①⑧⑩	2
胡章良2006 ^[15]	104	96	136/64		65±9		未报道		灯盏花素50 mg溶于250 mL生理盐水,静脉滴注,1次/日+常规治疗	常规治疗	7	①⑦	1
郝春阳2007 ^[16]	48	52	30/18	32/20	61.5±10.5	63.5±11.5	未报道		灯盏花素50 mg溶于250 mL生理盐水,静脉滴注,1次/日+常规治疗	常规治疗	7	③⑤⑦	2
陈菊屏2008 ^[17]	30	30	未报道		70.52±8.30	69.31±9.09	未报道		灯盏花素30 mg溶于250 mL生理盐水,静脉滴注,1次/日+常规治疗	常规治疗	7	③⑤⑦	1
杜飞2014 ^[18]	30	30	39/21		40.24±8.08		未报道		灯盏花素40 mg溶于250 mL生理盐水,静脉滴注,1次/日+常规治疗	常规治疗	14	①②④⑤⑥⑧	1
钟乔英2015 ^[19]	32	32	28/4	26/6	76.47±9.70	79.31±5.73	24.35±4.90	25.12±5.60	灯盏花素20 mg溶于250 mL生理盐水,静脉滴注,1次/日+常规治疗	常规治疗	10	①	1
张秀芬2015 ^[20]	100	100	62/38	61/39	55.4±6.7	64.8±7.9	11.1±0.8	12.3±1.8	灯盏花素40 mg溶于250 mL生理盐水,静脉滴注,1次/日+常规治疗	常规治疗	14	②④⑤⑥⑦	1
张秀芬2016 ^[21]	43	43	16/27	26/17	未报道		10	11	灯盏花素40 mg溶于250 mL生理盐水,静脉滴注,1次/日+常规治疗	常规治疗	14	①⑩	1
张秀芬2015 ^[22]	100	100	61/39	65/35	56.7±6.5	62.4±9.0	11.4±0.8	12.1±1.2	灯盏花素40 mg溶于250 mL生理盐水,静脉滴注,1次/日+常规治疗	常规治疗	14	①	1
张秀芬2015 ^[23]	100	100	未报道		未报道		未报道		灯盏花素40 mg溶于250 mL生理盐水,静脉滴注,1次/日+常规治疗	常规治疗	14	⑨⑩	1
李辉2015 ^[24]	44	44	23/21	22/22	60.5±4.9	61.2±4.3	8.6±2.8	8.4±2.6	灯盏花素40 mg溶于250 mL生理盐水,静脉滴注,1次/日+常规治疗	常规治疗	10	①④⑤	1
刘英平2016 ^[25]	25	25	16/9	13/12	未报道		10.0±1.1	10.3±0.8	灯盏花素40 mg溶于250 mL生理盐水,静脉滴注,1次/日+常规治疗	常规治疗	14	⑧	2
刘英平2016 ^[26]	50	50	35/15	31/19	未报道		11.3±0.8	12.0±1.1	灯盏花素40 mg溶于250 mL生理盐水,静脉滴注,1次/日+常规治疗	常规治疗	14	①⑨⑩	2
蒋红生2017 ^[27]	36	36	30/6	33/3	69.4±6.3	70.1±6.9	17.9±1.5	16.9±1.3	灯盏花素20 mg溶于250 mL生理盐水,静脉滴注,1次/日+常规治疗	常规治疗	10	①⑦	1
杨胜利2018 ^[28]	48	48	39/9	40/8	63.02±2.14	61.12±2.02	7.01±0.38	7.24±0.65	灯盏花素40 mg溶于250 mL生理盐水,静脉滴注,1次/日+常规治疗	常规治疗	10	①⑦	2
毕莹2011 ^[29]	39	39	23/16	26/13	66.7	65.2	11.5	12.8	灯盏花素40 mg溶于250 mL生理盐水,静脉滴注,1次/日+常规治疗	常规治疗	15	①③⑦	1
文艳梅2016 ^[30]	39	39	21/18	20/19	43±5		13.3±2.5	12.9±2.7	灯盏花素40 mg溶于250 mL生理盐水,静脉滴注,1次/日+常规治疗	常规治疗	14	①②④⑤⑥⑦	0
史春雷2018 ^[31]	29	29	17/12	18/11	62.28±1.35	62.26±1.34	7.12±0.32	7.15±0.34	灯盏花素20 mg溶于250 mL生理盐水,静脉滴注,1次/日+常规治疗	常规治疗	14	①	0
邹春杰2011 ^[32]	42	42	21/21	20/22	未报道		4~15		灯盏花素40 mg溶于250 mL生理盐水,静脉滴注,2次/日+常规治疗	常规治疗	10	①⑩	1

2.2 Meta分析结果

2.2.1 总有效率 14项研究^[11, 15, 18-19, 21-22, 24, 26-32]报道了总有效率,各研究间无统计学异质性(P=0.99, I²=0),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者总有效率显著高于对照组[OR=2.80, 95%CI(1.96, 4.01), P<0.000 01]。

2.2.2 FEV1 3项研究^[18, 20, 30]报道了FEV1,各研究间无

统计学异质性(P=0.81, I²=0),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者FEV1显著高于对照组[MD=0.65, 95%CI(0.57, 0.72), P<0.000 01]。

2.2.3 FEV1% 3项研究^[16-17, 29]报道了FEV1%。Meta分析结果显示,试验组患者FEV1%显著高于对照组[MD=5.33, 95%CI(0.31, 10.35), P=0.04],详见表2。

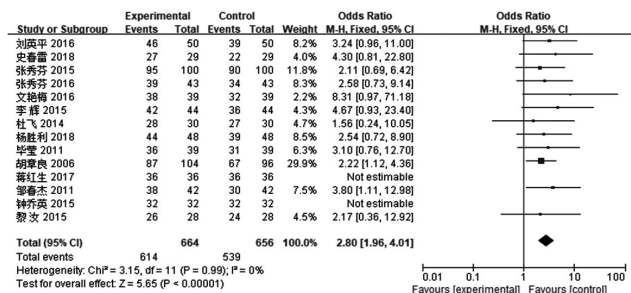


图2 两组患者总有效率的Meta分析森林图

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

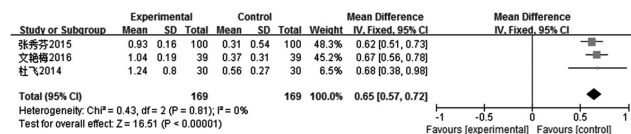


图3 两组患者FEV1的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of FEV1 in 2 groups

表2 其他相关指标的Meta分析结果

Tab 2 Meta-analysis of other related indicators

指标	纳入研究数	异质性		效应模型	MD(95%CI)	P
		P	I ² , %			
FEV1%	3 ^[16-17,29]	<0.001	77	随机效应模型	5.33(0.31,10.35)	0.04
FVC	4 ^[18,20,24,30]	<0.001	97	随机效应模型	0.69(0.23,1.16)	0.004
FEV1/FVC比值	6 ^[16-18,20,24,30]	<0.001	96	随机效应模型	4.83(0.98,8.67)	0.01
PEF	3 ^[18,20,30]	<0.001	95	随机效应模型	0.95(0.57,1.33)	<0.001
PaO ₂	8 ^[15-17,20,27-30]	<0.001	98	随机效应模型	4.70(2.02,7.37)	<0.001
PaCO ₂	8 ^[15-17,20,27-30]	<0.001	86	随机效应模型	-3.33(-5.02,-1.65)	<0.001
CD3 ⁺	3 ^[11,18,25]	0.003	83	随机效应模型	5.11(3.04,7.18)	<0.001
CD4 ⁺	3 ^[11,18,25]	0.37	1	固定效应模型	2.62(1.78,3.47)	<0.001
CD8 ⁺	3 ^[11,18,25]	0.03	72	随机效应模型	-2.55(-4.28,-0.82)	0.004
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值	3 ^[11,18,25]	0.07	63	随机效应模型	-0.11(-0.23,0.01)	0.06
咳嗽缓解时间	2 ^[23,26]	0.40	0	固定效应模型	-1.93(-2.24,-1.63)	<0.001
咳嗽缓解时间	2 ^[23,26]	0.47	0	固定效应模型	-2.19(-2.48,-1.89)	<0.001
哮喘音缓解时间	2 ^[23,26]	0.57	0	固定效应模型	-1.59(-1.86,-1.32)	<0.001
住院时间	2 ^[23,26]	0.90	0	固定效应模型	-1.73(-2.06,-1.39)	<0.001

2.2.4 FVC 4项研究^[18,20,24,30]报道了FVC。Meta分析结果显示,试验组患者FVC显著高于对照组[MD=0.69,95%CI(0.23,1.16),P=0.004],详见表2。

2.2.5 FEV1/FVC比值 6项研究^[16-18,20,24,30]报道了FEV1/FVC比值。Meta分析结果显示,试验组患者FEV1/FVC比值显著高于对照组[MD=4.83,95%CI(0.98,8.67),P=0.01],详见表2。

2.2.6 PEF 3项研究^[18,20,30]报道了PEF。Meta分析结果显示,试验组患者PEF显著高于对照组[MD=0.95,95%CI(0.57,1.33),P<0.001],详见表2。

2.2.7 血气分析指标 8项研究^[15-17,20,27-30]报道了PaO₂、PaCO₂。Meta分析结果显示,试验组患者PaO₂[MD=4.70,95%CI(2.02,7.37),P<0.001]显著高于对照组,PaCO₂[MD=-3.33,95%CI(-5.02,-1.65),P<0.001]显

著低于对照组,详见表2。

2.2.8 T淋巴细胞及其亚群指标 3项研究^[11,18,25]报道了T淋巴细胞及其亚群指标。Meta分析结果显示,试验组患者CD3⁺水平[MD=5.11,95%CI(3.04,7.18),P<0.001]、CD4⁺水平[MD=2.62,95%CI(1.78,3.47),P<0.001]均显著高于对照组;CD8⁺水平[MD=-2.55,95%CI(-4.28,-0.82),P<0.004]显著低于对照组;两组患者CD4⁺/CD8⁺比值比较,差异无统计学意义[MD=-0.11,95%CI(-0.23,0.01),P=0.06],详见表2。

2.2.9 临床症状缓解时间 2项研究^[23,26]报道了临床症状缓解时间。Meta分析结果显示,试验组患者咳嗽缓解时间[MD=-1.93,95%CI(-2.24,-1.63),P<0.001]、咳嗽缓解时间[MD=-2.19,95%CI(-2.48,-1.89),P<0.001]、哮喘音缓解时间[MD=-1.59,95%CI(-1.86,-1.32),P<0.001]均显著短于对照组,详见表2。

2.2.10 住院时间 2项研究^[23,26]报道了住院时间。Meta分析结果显示,试验组患者住院时间显著短于对照组[MD=-1.73,95%CI(-2.06,-1.39),P<0.001],详见表2。

2.2.11 不良反应发生情况 3项研究^[11,21,32]报道了不良反应发生情况。张秀芬^[21]等报道试验组有1例患者出现皮疹,1例出现心悸;黎汝等^[11]报道对照组有3例患者出现头晕,试验组有1例出现心悸;邹春杰^[32]报道试验组有1例、对照组有4例患者出现原有症状加重。

2.3 敏感性分析

由于本研究纳入的文献总体质量偏低(其中2项研究评分为0),且多为样本量较小的中文文献,加之多数研究未描述随机分配方法、是否实施盲法或分配隐藏,这可能会存在选择性、实施及结果测量的偏倚风险,而影响结论的可靠性,因此选择纳入文献最多的总有效率为指标进行敏感性分析,在逐一去除单篇文献后,重新估计合并效应量的OR值,并与去除前进行比较,探讨该研究去除后所获结果的稳定性。结果显示,本研究所得结论具有一定的稳定性,详见图4。

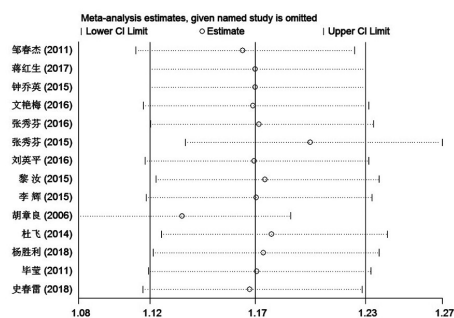


图4 敏感性分析

Fig 4 Sensitivity analysis

2.4 发表偏倚分析

以总有效率为指标绘制 Egger 和 Begg 检验图评估发表偏倚。结果显示, Egger 检验的 P 值为 0.062, Begg 检验 P 值为 0.150, 提示本研究存在发表偏倚的可能性较小, 详见图 5、图 6。

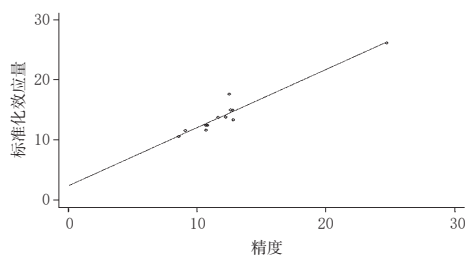


图 5 Egger 检验图

Fig 5 Egger publication bias chart

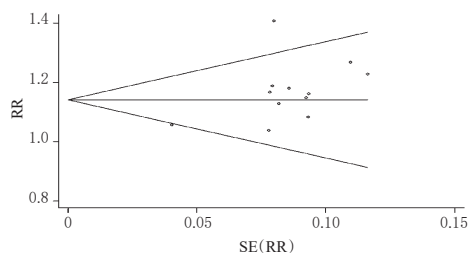


图 6 Begg 检验图

Fig 6 Begg funnel chart

3 讨论

目前有研究表明, 灯盏花素注射液能明显提高 AE-COPD 患者的临床疗效, 但其主要作用机制仍未明确^[18]。AECOPD 患者的细胞免疫功能明显下降, 可出现 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 等细胞水平降低, 肺功能下降, 以致其住院时间增加、急性期病情恢复延缓^[33]。已有研究证实, COPD 患者存在中性粒细胞异常炎症反应及巨噬细胞和 $CD8^+$ T 淋巴细胞异常的免疫反应^[34], 且该研究还揭示了 AECOPD 与肺泡巨噬细胞功能障碍的相关性^[7]。COPD 作为一种慢性炎症疾病, 黏液过多分泌是 COPD 稳定期患者气道较突出的症状之一, 同时也是 COPD 患者急性加重的重要原因^[35]。有研究显示, 灯盏花素可通过抑制蛋白激酶 C 的活性来减少大鼠气道黏液分泌, 降低大鼠肺组织中的基质金属蛋白酶、转化生长因子 β_1 的表达, 从而抑制 COPD 患者气道重塑过程, 改善疾病症状^[36-37]。由此推测, 灯盏花素注射液可通过免疫干预改善机体的免疫功能或抑制气道重塑过程, 对于提高 AE-COPD 患者的临床疗效具有潜在的促进作用。

本研究结果显示, 试验组患者总有效率显著高于对照组, 试验组患者 FEV₁、FVC 及其他相关肺功能指标、T 淋巴细胞、血气分析指标、症状缓解时间、住院时间均较对照组有显著改善。安全性方面, 有 3 项研究报告了不良反应发生情况, 均未见严重的不良反应发生。这提示

灯盏花素注射液可能通过改善机体的免疫功能, 使机体维持正常免疫力, 以应对机体产生的抗原刺激, 减少患者咳嗽, 缩短咳痰时间, 缓解气道受限状况, 改善肺功能, 提高疗效。本研究中, 虽然纳入的文献质量较低, 且有 2 项研究质量评分为 0 分, 但在进行敏感性分析时发现, 在去除质量评分为 0 分的文献后, 得到的 OR 值与去除前比较, 无显著性差异, 并不影响总体结果的稳定性, 故仍纳入了本研究。

本研究局限性: (1) 各研究人群病程、年龄及干预措施存在差异; (2) 纳入研究质量较低, 易引起异质性, 从而影响结果的准确性和可靠性; (3) 治疗周期、结局指标不尽相同, 易产生选择偏倚; (4) 纳入研究均为中文文献, 可能存在语言偏倚; (5) 只有 3 项研究报告了不良反应发生情况, 安全性监测不到位; (6) 纳入研究均未提及患者随访情况, 也未统计患者病死率; (7) 纳入研究均未涉及作用机制研究; (8) 未按疗程和用药剂量的不同进行亚组分析, 故此结论尚需多中心、大样本的 RCT 进一步验证。

参考文献

- [1] SINGH D, AGUSTI A, ANZUETO A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD science committee report 2019[J]. *Eur Respir J*, 2019. DOI: 10. 1183/13993003.00164-2019.
- [2] 戴然然. 慢性阻塞性肺疾病急性加重的治疗策略: 2017 欧洲呼吸学会/美国胸科学会指南解读[J]. *世界临床药物*, 2017, 38(9): 577-581.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 田利华, 赵离钟, 顾佳, 等. 灯盏花素上市品种概况以及新剂型研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(19): 3719-3722.
- [6] 邢士刚. 巨噬细胞在慢性阻塞性肺疾病发病机制中的作用研究[J]. *中国实用医药*, 2019, 14(12): 196-197.
- [7] BERENSON CS, KRUZEL RL, EBERHARDT E, et al. Impaired innate immune alveolar macrophage response and the predilection for COPD exacerbations[J]. *Thorax*, 2014, 69(9): 811-818.
- [8] CARAMORI G, RUGGERI P, DI STEFANO A, et al. Autoimmunity and COPD: clinical implications[J]. *Chest*,

2018,153(6):1424-1431.

- [9] PACKARD TA, LI QZ, COSGROVE GP, et al. COPD is associated with production of autoantibodies to a broad spectrum of self-antigens, correlative with disease phenotype[J]. *Immunol Res*, 2013, 55(1/2/3):48-57.
- [10] 彭志文, 廖贺增. 灯盏花素注射液治疗 COPD 急性加重期并发呼吸衰竭的疗效观察[J]. *光明中医*, 2011, 26(3):506-507.
- [11] 黎汝, 贾钧. 灯盏花素治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2015, 24(25):2796-2798.
- [12] 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识: 草案[J/CD]. *中华哮喘杂志(电子版)*, 2013, 7(1):1-13.
- [13] 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: 2007年修订版[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30(1):8-17.
- [14] JADAD AR. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1):1-12.
- [15] 胡章良, 刘斌, 商敏, 等. 灯盏花注射液佐治慢性阻塞性肺疾病 104 例疗效观察[J]. *新乡医学院学报*, 2006, 23(4):378-379.
- [16] 郝春阳. 灯盏花注射液对慢性阻塞性肺疾病急性加重期肺动脉高压的疗效观察[J]. *实用医技杂志*, 2007, 14(15):1974-1975.
- [17] 陈菊屏, 熊瑛, 李国平, 等. 灯盏花素治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并低氧血症的疗效观察[J]. *时珍国医国药*, 2008, 19(6):1460-1461.
- [18] 杜飞, 贺刚, 周国旗, 等. 灯盏花素对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者免疫功能的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(7):192-194.
- [19] 钟乔英. 丹参针、灯盏花素针对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者 D-二聚体的影响[J]. *中西医结合研究*, 2015, 7(6):284-286.
- [20] 张秀芬, 刘淑娜, 赵娜, 等. 灯盏花素对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺功能和血液流变学的影响[J]. *临床合理用药杂志*, 2015, 8(9):67-68.
- [21] 张秀芬, 潘秀思, 刘艳丽, 等. 灯盏花素对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者成本-效果分析[J]. *山西医药杂志*, 2016, 45(5):599-601.
- [22] 张秀芬, 刘淑娜, 赵娜, 等. 灯盏花素对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者红细胞免疫水平的影响[J]. *临床合理用药杂志*, 2015, 8(8):67-68.
- [23] 张秀芬, 刘淑娜, 赵娜, 等. 灯盏花素佐治 AECOPD 的临床效果观察[J]. *临床合理用药杂志*, 2015, 8(10):35-36.
- [24] 李辉, 姜银平. 灯盏花素注射液治疗 COPD 急性加重期临床观察[J]. *云南中医中药杂志*, 2015, 36(3):26-27.
- [25] 刘英平, 张秀芬, 贾小平, 等. 灯盏花素对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者临床效果及免疫球蛋白水平变化分析[J]. *山西医药杂志*, 2016, 45(13):1577-1579.
- [26] 刘英平, 张秀芬, 王晶, 等. 灯盏花素对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者免疫功能的影响分析[J]. *山西医药杂志*, 2016, 45(2):205-207.
- [27] 蒋红生, 陈建武, 许雪原. 丹参、灯盏花素注射液对慢性阻塞性肺疾病急性加重期 D-二聚体的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(6):1630-1632.
- [28] 杨胜利, 杨毅. 灯盏花素氯化钠联合用药治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床观察[J]. *湖北中医杂志*, 2018, 37(5):13-15.
- [29] 毕莹. 中西医结合治疗 AECOPD 的 78 例临床观察[J]. *中外健康文摘*, 2011, 8(12):60-61.
- [30] 文艳梅, 徐治波, 苟治然. 灯盏花素对慢性阻塞性肺疾病患者肺功能和血气的影响[J]. *医学综述*, 2016, 22(18):3683-3685.
- [31] 史春雷, 冯志明, 刘艳丽, 等. 灯盏花素治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的疗效分析[J]. *糖尿病天地*, 2018, 15(5):21.
- [32] 邹春杰. 灯盏花素注射液在慢阻肺急性发作期治疗中的应用研究[J]. *中国中医药咨讯*, 2011, 3(13):385.
- [33] 邵有和, 陈昌枝, 覃淑娟, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者外周血 T 淋巴细胞的表达及其与肺功能的关系[J]. *广西医学*, 2015, 37(4):479-481.
- [34] BAINES KJ, SIMPSON JL, GIBSON PG. Innate immune responses are increased in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *PLoS One*, 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0018426.
- [35] 崔力沙, 谌望孙, 刘卓, 等. 慢性阻塞性肺疾病的气道黏液高分泌及其靶向治疗[J]. *医药导报*, 2017, 36(1):55-57.
- [36] 田川, 李琪, 周向东. 灯盏花素在气道黏液高分泌大鼠模型中的治疗作用[J]. *临床肺科杂志*, 2009, 14(1):33-34.
- [37] 杜飞, 贺刚, 陈代刚, 等. 灯盏花素对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠气道重塑的影响[J]. *河北中医*, 2017, 39(7):1069-1073.

(收稿日期:2019-09-28 修回日期:2020-03-08)

(编辑:陈宏)