

不同剂量的雷芬那辛治疗中重度慢性阻塞性肺疾病稳定期有效性及安全性的 meta 分析

刘佳婷^{1a}, 刘亮², 蒲晓峰^{1a}, 何成松^{1b}, 侯益^{1a}, 冯先虎^{1a}, 王国俊^{1a*} (1.西南医科大学附属医院, a.药学部, b.风湿免疫科, 四川 泸州 646000; 2.泸州市人民医院药学部, 四川 泸州 646000)

摘要: **目的** 系统评价多种剂量(22, 44, 88, 175, 350, 700 μg)的雷芬那辛治疗中重度慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)稳定期的疗效和安全性。**方法** 计算机检索英文数据库 Medline/PubMed、Cochrane 图书馆、Embase、Web of Science 以及维普网、中国知网、万方数据库。同时查阅 ClinicalTrials.gov 以获取还未发表的试验数据。收集雷芬那辛作为试验组, 对照组为安慰剂的用于治疗中度或重度 COPD 稳定期的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs), 检索时间为从建库至 2020 年 6 月。符合纳入标准的临床研究行资料提取, Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 偏倚风险工具进行质量评价, RevMan 5.3 统计软件行 meta 分析。**结果** 共纳入 5 个 RCTs, 1 927 例患者。Meta 分析结果显示, 雷芬那辛组患者在 FEV1 改变值[总效应: MD=0.11, 95%CI(0.09, 0.13), $P<0.000\ 01$; 22 μg: MD=0.05, 95%CI(0.00, 0.10), $P=0.04$; 44 μg: MD=0.05, 95%CI(0.01, 0.10), $P=0.01$; 88 μg: MD=0.12, 95%CI(0.07, 0.18), $P<0.000\ 01$; 175 μg: MD=0.13, 95%CI(0.11, 0.16), $P<0.000\ 01$; 350 μg: MD=0.1, 95%CI(0.05, 0.20), $P=0.000\ 7$; 700 μg: MD=0.08, 95%CI(0.03, 0.13), $P=0.002$], 和 SGQR 得分降低 4 个或者更多单位的患者比例[总效应: RR=1.29, 95%CI(1.12, 1.49), $P=0.000\ 4$; 88 μg: RR=1.29, 95%CI(1.06, 1.58), $P=0.01$; 175 μg: RR=1.29, 95%CI(1.06, 1.58), $P=0.01$]方面均优于安慰剂组, 差异有统计学意义。雷芬那辛组呼吸困难发生率显著性低于安慰剂组($P=0.005$), 背痛发生率则显著性高于安慰剂组($P=0.006$); 在 88 μg 与 175 μg 直接比较中, 两者在总不良反应发生率、严重不良反应发生率以及某些其他常见不良反应(头痛、咳嗽、背痛、咽喉痛、呼吸困难、上呼吸道感染)与安慰剂相比差异均无显著性差异。**结论** 雷芬那辛对中重度 COPD 稳定期患者显示出较好的疗效和耐受性, 175 μg 与 88 μg 相比, 可能在治疗各方面无显著差异, 88 μg 与 175 μg 或许都能成为临床治疗中重度 COPD 稳定期的可选方案。

关键词: 雷芬那辛; 慢性阻塞性肺病; 疗效; 安全性; meta 分析

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2022)20-2627-10

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.20.009

引用本文: 刘佳婷, 刘亮, 蒲晓峰, 等. 不同剂量的雷芬那辛治疗中重度慢性阻塞性肺疾病稳定期有效性及安全性的 meta 分析[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(20): 2627-2636.

Efficacy and Safety of Multiple Doses of Revefenacin for Therapy in Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Stable Period: a Meta-analysis

LIU Jiating^{1a}, LIU Liang², PU Xiaofeng^{1a}, HE Chengsong^{1b}, HOU Yi^{1a}, FENG Xianhu^{1a}, WANG Guojun^{1a*} (1.The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, a.Department of Pharmacy, b.Department of Rheumatology and Immunology, Luzhou 646000, China; 2.Department of Pharmacy, Luzhou People's Hospital, Luzhou 646000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To systematically evaluate the efficacy and safety of multiple doses of revefenacin(22, 44, 88, 175, 350, 700 μg) in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease(COPD) in stable period. **METHODS** Literature searching was performed via Medline/PubMed, Cochrane Library, Embase, Web of Science, VIP, CNKI, WanFang databases from their inception to June 2020, and searched ClinicalTrials.gov to obtain unpublished data. The randomized controlled trials(RCTs) compared efficacy and safety of revefenacin versus placebo in patients with moderate to severe COPD in stable period were included. The risk of bias was assessed via Cochrane risk of bias assessment tool after data extracted from clinical studies which met the inclusion criteria and the meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 software. **RESULTS** Five RCTs with 1 927 participates were enrolled. The meta-anlysis showed that revefenacin was superior to placebo in terms of change in FEV1[total: MD=0.11, 95%CI(0.09, 0.13), $P<0.000\ 01$; 22 μg: MD=0.05, 95%CI(0.00, 0.10), $P=0.04$; 44 μg: MD=0.05, 95%CI(0.01, 0.10), $P=0.01$; 88 μg: MD=0.12, 95%CI(0.07, 0.18), $P<0.000\ 01$; 175 μg: MD=0.13,

基金项目: 四川省科学技术厅与泸州市人民政府、泸州医学院联合科研专项资金计划项目(川科发计[2014]10 号-74)

作者简介: 刘佳婷, 女, 硕士生 E-mail: 1160154238@qq.com *通信作者: 王国俊, 女, 硕士, 主任药师, 硕导 E-mail: renren333@126.com

95%CI(0.11, 0.16), $P<0.000\ 01$; 350 μg : MD=0.1, 95%CI(0.05, 0.20), $P=0.000\ 7$; 700 μg : MD=0.08, 95%CI(0.03, 0.13), $P=0.002$] and the proportion of patients whose SGQR scores dropped by four or more units[total: RR=1.29, 95%CI(1.12, 1.49), $P=0.000\ 4$; 88 μg : RR=1.29, 95%CI(1.06, 1.58), $P=0.01$; 175 μg : RR=1.29, 95%CI(1.06, 1.58), $P=0.01$] with a significant difference. The incidence of dyspnea in Revefenacin group was significantly lower than that in placebo group($P=0.005$), and the incidence of back pain was significantly higher than that in placebo group($P=0.006$). In a direct comparison between 88 μg and 175 μg , there was no significant difference in the incidence of total adverse reactions, serious adverse events, and common adverse events(headache, cough, back pain, sore throat, dyspnea, upper respiratory tract infection) compared with placebo. **CONCLUSION** Revefenacin shows better efficacy and tolerance in patients with moderate to severe COPD in stable period, and 175 μg did not exhibit its advantage over 88 μg , both 88 μg and 175 μg may become alternative options for the clinical treatment of moderate to severe COPD in stable period.

KEYWORDS: revefenacin; chronic obstructive pulmonary disease(COPD); efficacy; safety; meta-analysis

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种全球十分常见的、可预防、可控制和可治疗的呼吸系统慢性疾病^[1]。COPD患者经常暴露于大量的有害颗粒或气体中,导致气道和肺泡异常、持续的呼吸道症状和进行性的气流受限^[2]。同时,COPD会导致患者的肺功能长期下降和体力活动的急剧减少,并与死亡风险的增加息息相关^[3-5]。现有的各项研究与临床表征表明COPD患者所承受的心理、精神和经济负担可能远远超过其他疾病,与此同时,COPD患者的生活质量和工作效率也会显著降低^[6]。据流行病学资料估计,全球COPD的发病率约为11.7%,其中每年约有300万人死于COPD,到2030年,慢性阻塞性肺病将成为全球第三大死亡原因,占全球死亡人数的7.8%^[6-8]。现有大量研究表明,乙酰胆碱是气道中主要的副交感神经递质,在COPD的病理生理学中起关键作用。毒蕈碱受体存在于平滑肌细胞和黏膜下腺体中,乙酰胆碱与毒蕈碱受体结合可引起支气管收缩,而毒蕈碱拮抗剂可以阻止乙酰胆碱与受体结合并导致支气管扩张,进而改善患者的症状^[9]。目前,治疗和改善COPD稳定期的药物较多,包括 β_2 受体激动剂、吸入和全身的糖皮质激素、抗菌药物、抗胆碱能药物、磷酸二酯酶抑制剂、抗氧化药物等^[10],但由于很多药物有效率或改善率较低、病情反复发作、有些药物无法耐受以及患者的经济承受能力等原因,现有的药物仍无法满足患者治疗需要^[10-11]。雷芬那辛吸入溶液是Theravance Biopharma公司和Mylan公司共同开发的一种用于COPD稳定期患者维持治疗的、每日1次的新型口服雾化长效毒蕈碱拮抗剂,已于2018年11月获得美国FDA批准,是目前全球唯一用于治疗中重度COPD稳定期的雾化支气管扩张药物(尚未对COPD急性恶化期患者进行雷芬那辛雾化吸入溶液治疗研究),其

批准的给药剂量为175 $\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$,通过与空气压缩机相连的标准喷射雾化器提供给药^[12-15]。作为全球唯一的新型口服雾化长效毒蕈碱拮抗剂,雷芬那辛在药动学和药效学方面展现了它特有的优势^[15]。多个不同剂量的研究评价了每日1次的雷芬那辛治疗中重度COPD稳定期的疗效与安全性,但结果不尽相同,存在一定争议,且国内外均无该药的meta分析。故笔者综合各研究,对不同剂量的雷芬那辛的疗效与安全性进行meta分析,旨在为临床用药提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外不同剂量的雷芬那辛治疗中重度COPD稳定期的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs);语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 纳入患者类型:①符合《2017国际慢性阻塞性肺病诊断、管理和预防全球倡议》相关的中重度COPD诊断标准^[10];②患者年龄 ≥ 40 岁,性别、地区、种族等不限;③吸烟史 ≥ 10 年。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予不同剂量的雷芬那辛进行治疗;对照组患者给予安慰剂治疗。2组患者疗程 ≥ 7 d。

1.1.4 结局指标 ①第一秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV1)改变值;②COPD稳定期患者的恶化率;③圣乔治呼吸问卷(St. George's respiratory question-naire, SGRQ)得分降低 ≥ 4 的患者所占的比例;④总不良反应发生率;⑤严重不良事件发生率;⑥常见不良事件(头痛、呼吸困难、咳嗽、背痛、咽喉痛、上呼吸道感染)发生率。其中,①为主要结局指标,②~⑥为次要结局指标。

1.1.5 排除标准 ①排除了包括轻度COPD、

COPD 急性加重期、哮喘和其他肺部疾病(如肺间质性疾病、支气管扩张)等患者的研究;②排除病例对照、队列研究以及动物实验的研究;③重复发表、数据相同的文献;④无法提取结局指标的文献。

1.2 检索策略

2 位独立的研究者使用计算机检索英文数据库 Medline/PubMed、Cochrane 图书馆、Embase、Web of Science 以及维普网、中国知网、万方数据库。同时查阅 ClinicalTrials.gov 以获取还未发表的试验数据。检索时间均为建库至 2020 年 6 月。采用主题词和自由词的搭配进行检索。中文检索词为“雷芬那辛”“TD-4208”“慢阻肺”“慢性阻塞性肺疾病”“慢性阻塞性肺疾病急性加重”;英文检索词为“revefenacin”“TD-4208”“COPD”“AECOPD”“chronic obstructive pulmonary disease”“acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease”。

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 位研究者根据纳入与排除标准通过 EndNote X7 软件去除重复发表的文献后,阅读所有文章的题目及摘要,筛选并纳入符合标准的文献,如遇分歧则由第三位研究者协助判断。通过标准的数据抽取表收集数据,具体包括第一作者、发表年份、组别、干预措施、患者例数、年龄、性别、疗程、基线情况[FEV₁、FEV₁/用力肺活量(forced vital capacity, FVC)]、结局指标等。

1.4 纳入文献质量评价

按照 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 偏倚风险工具对纳入研究的质量进行评价,包括随机序列产生、分配隐藏、对患者或试验者施盲、对结局评估者施盲、结果数据不完整、选择性报告结果、其他偏倚。分别以“低风险”“不清楚”“高风险”评价^[16]。评估由 2 位研究者独立进行,遇到不一致的时候经过讨论解决,若讨论仍然不能解决分歧则加入第 3 位研究者进行判断。

1.5 统计学方法

采用 RevMan5.3 软件进行 meta 分析。以 Q 检验和 I^2 检验进行异质性检验,连续性变量采用均数差(mean deviation, MD)及其 95%置信区间(confidence interval, CI)表示,二分类变量采用 Mantel-Haenszel 法,采用相对危险度(relative risk, RR)及其 95%CI 表示。若各研究间无统计学异质

性($P>0.1$, $I^2\leq 50\%$),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。明显的异质性采用亚组分析或敏感性分析,或只进行描述性分析。敏感性分析的方法为依次或者随机的剔除一些研究,将得到的结果与去除前的结果相比较, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果与纳入研究基本信息

初检获得相关文献 209 篇,阅读标题、摘要及全文后,排除去除重复发表的文献后、综述、病例报道、非人类研究、不相关报道、不符合纳入标准的文献,最终纳入 5 篇文献,共计 1 927 例患者,其中试验组 1 350 例,安慰剂组 577 例。文献筛选流程见图 1,纳入研究基本特征信息见表 1。

2.2 纳入研究质量

本研究纳入的 5 项研究^[17-20]均为随机、双盲的 RCTs。2 项研究^[18]随机序列产生方法为低风险;3 项研究^[17-18]分配隐藏为低风险,5 项研究^[17-20]对患者、试验者、结局评估者的盲法评价均为低风险;5 项研究^[17-20]结果数据完整性、选择性报告均为低风险,所有研究^[17-20]均不清楚是否有其他偏倚来源;总体研究质量较高、可靠性强,结果见图 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 FEV₁ 改变值 5 项研究^[17-20]均报道了每日 1 次的雷芬那辛对比安慰剂的 FEV₁ 的改变值。88 μg 以及 350 μg 剂量亚组有统计学异质性($P=0.007$, $I^2=75\%$; $P=0.08$, $I^2=67\%$),故采用随机效应模型合并效应量进行分析,见图 3A。Meta 分析结果显示,雷芬那辛治疗组比安慰剂组获得了更优的 FEV₁ 改变响应值[MD=0.11, 95%CI(0.09, 0.13), $P<0.000\ 01$],差异有统计学意义。根据剂量进行的亚组分析显示,相比于安慰剂组,22, 44, 88, 175, 350, 700 μg 的剂量对 FEV₁ 改变值的响应均有显著性差异[22 μg : MD=0.05, 95%CI(0.00, 0.10), $P=0.04$; 44 μg : MD=0.05, 95%CI(0.01, 0.10), $P=0.01$; 88 μg : MD=0.12, 95%CI(0.07, 0.18), $P<0.000\ 01$; 175 μg : MD=0.13, 95%CI(0.11, 0.16), $P<0.000\ 01$; 350 μg : MD=0.1, 95%CI(0.05, 0.20), $P=0.000\ 7$; 700 μg : MD=0.08, 95%CI(0.03, 0.13), $P=0.002$]。

4 项研究^[18-20]报告了每日 1 次雷芬那辛 88 μg 对比雷芬那辛 75 μg 的 FEV₁ 的改变值。各研究间存在统计学异质性($P=0.05$, $I^2=63\%$),故采用随机

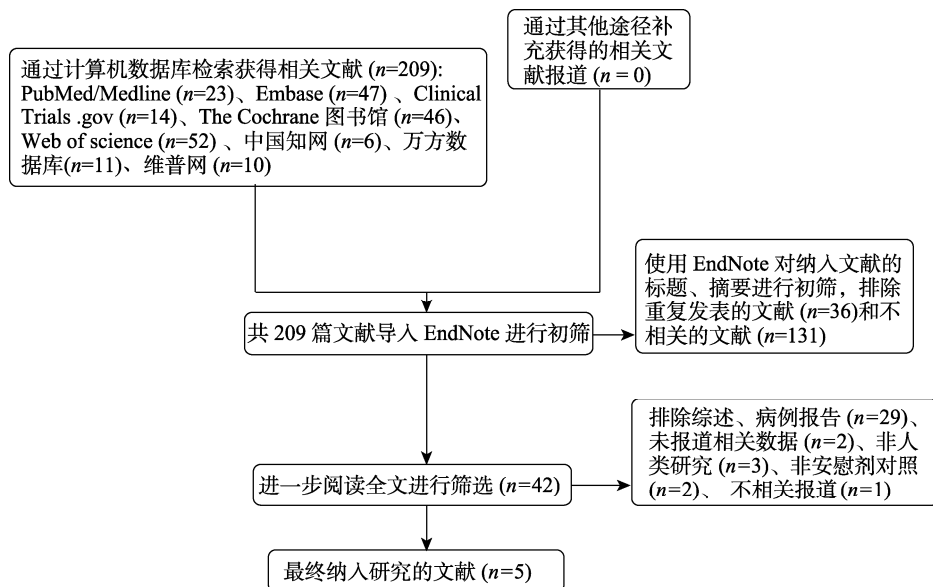


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 Retrieval flow of literatures

表 1 纳入研究基本信息

Tab. 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	随机方法	组别	干预措施	例数	性别/例		年龄 ($\bar{x} \pm s$)/岁	疗程/周	FEV1 ($\bar{x} \pm s$)/L	FEV1/FVC	结局指标
					男性	女性					
DONOHUE JF 2020 ^{b[18]}	随机 (电脑产生)	试验组	雷芬那辛 88 μg qd	205	103	102	63.1 $\pm$ 8.81	12	1.3 $\pm$ 0.5	0.5 $\pm$ 0.1	①②③④⑤⑥
			雷芬那辛 175 μg qd	197	102	95	63.6 $\pm$ 9.91		1.3 $\pm$ 0.5	0.5 $\pm$ 0.1	
		对照组	安慰剂	208	97	111	63.5 $\pm$ 8.91		1.3 $\pm$ 0.5	0.5 $\pm$ 0.1	
DONOHUE JF 2020 ^{a[18]}	随机 (电脑产生)	试验组	雷芬那辛 88 μg qd	212	115	97	63.7 $\pm$ 8.90	12	1.4 $\pm$ 0.5	0.6 $\pm$ 0.1	①②③④⑤⑥
			雷芬那辛 175 μg qd	198	93	105	64.2 $\pm$ 8.60		1.3 $\pm$ 0.4	0.5 $\pm$ 0.1	
		对照组	安慰剂	209	109	100	64.3 $\pm$ 9.12		1.4 $\pm$ 0.5	0.5 $\pm$ 0.1	
Pudi KK 2017 ^[19]	随机 (不清楚)	试验组	雷芬那辛 44 μg qd	68	32	36	60.9 $\pm$ 8.87	4	1.3 $\pm$ 0.5	0.5 $\pm$ 0.1	①②④⑤⑥
			雷芬那辛 88 μg qd	71	32	39	60.4 $\pm$ 7.98		1.3 $\pm$ 0.4	0.5 $\pm$ 0.1	
			雷芬那辛 175 μg qd	71	37	34	64.5 $\pm$ 7.69		1.3 $\pm$ 0.4	0.5 $\pm$ 0.1	
			雷芬那辛 350 μg qd	74	40	34	61.4 $\pm$ 8.98		1.3 $\pm$ 0.5	0.5 $\pm$ 0.1	
		对照组	安慰剂	71	37	33	62.2 $\pm$ 9.17		1.2 $\pm$ 0.5	0.5 $\pm$ 0.1	
Quinn D 2017 ^[20]	随机 (不清楚)	试验组	雷芬那辛 22 μg qd	41	17	21	未报道	1	未报道	未报道	①②④⑤⑥
			雷芬那辛 44 μg qd	36	19	17	未报道		未报道	未报道	
			雷芬那辛 88 μg qd	40	21	18	未报道		未报道	未报道	
			雷芬那辛 175 μg qd	35	16	19	未报道		未报道	未报道	
			雷芬那辛 350 μg qd	39	21	18	未报道		未报道	未报道	
			雷芬那辛 700 μg qd	35	22	13	未报道		未报道	未报道	
		对照组	安慰剂	61	31	27	未报道		未报道	未报道	
NCT02109172 ^[17]	(不清楚)	试验组	雷芬那辛 175 μg qd	32	19	13	63.3 $\pm$ 8.68	1	未报道	未报道	①④⑤⑥
		对照组	安慰剂	32	18	14	64.1 $\pm$ 8.91		未报道	未报道	

注: ①FEV1 改变值; ②COPD 稳定期患者的恶化率; ③SGQR 得分降低 4 个或者更多单位的患者所占的比例; ④总不良反应发生率; ⑤严重不良事件发生率; ⑥常见不良事件发生率。其中, ①为主要结局指标, ②~⑥为次要结局指标。

Note: ①FEV1 change; ②rate of deterioration of COPD patients at stable period; ③proportion of patients whose SGQR score decreased ≥ 4 ; ④incidence of adverse reactions; ⑤incidence of serious adverse events; ⑥incidence of common adverse reactions; ①was the main outcome indicator; ②~⑥were secondary outcome indicators.

效应模型合并效应量进行分析见图 3B。Meta 分析结果显示, 雷芬那辛 175 μg 组与雷芬那辛 88 μg

组比较, 在 FEV1 改变值上无统计学意义[MD= -0.02, 95%CI(-0.07, 0.02), $P=0.33$]。

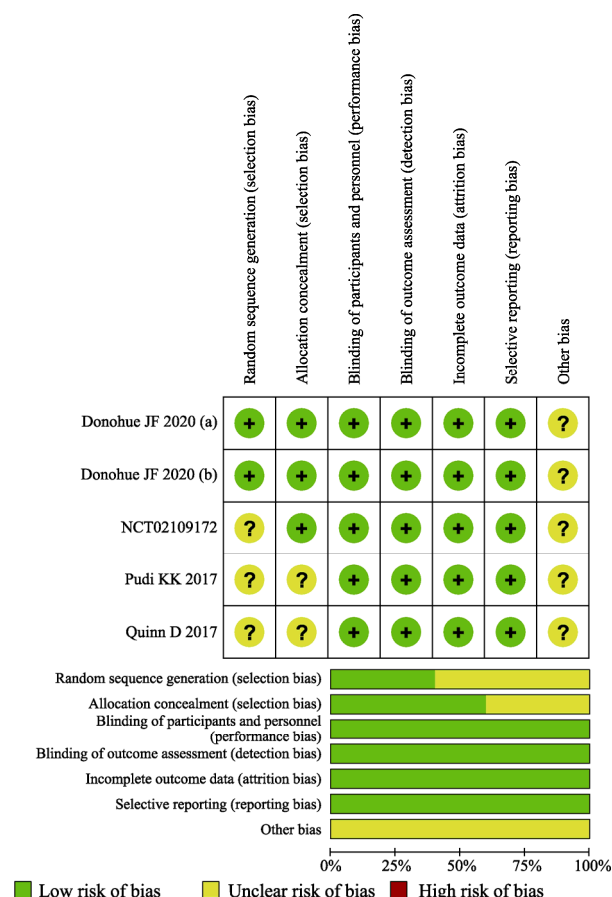


图2 纳入研究的风险偏倚评估
Fig. 2 Assessment of risk of bias of included studies

2.3.2 COPD 稳定期患者的恶化率 4项研究^[18-20]报告了每日1次的雷芬那辛对比安慰剂的稳定期患者的恶化率。各研究间无统计学异质性($P=0.69$, $I^2=0\%$), 故采用固定效应模型合并效应量进行分析, 见图4A。Meta分析结果显示, 雷芬那辛治疗组与安慰剂组相比, 恶化率差异无明显统计学意义[RR=0.91, 95%CI(0.70, 1.19), $P=0.50$]。根据剂量进行的亚组分析显示, 相比于安慰剂组, 22, 44, 88, 175, 350 μg 的剂量对 COPD 稳定期患者恶化率均无显著性差异[RR=4.43, 95%CI(0.18, 106.13), $P=0.36$; RR=0.21, 95%CI(0.01, 4.27), $P=0.31$; RR=0.92, 95%CI(0.63, 1.34), $P=0.67$; RR=0.91, 95%CI(0.62, 1.34), $P=0.63$; RR=0.96, 95%CI(0.14, 6.63), $P=0.97$]。

3项研究^[18-19]报告了每日1次雷芬那辛 88 μg 对比雷芬那辛 175 μg 的 COPD 稳定期患者的恶化率。各研究间不存在统计学异质性($P=0.50$, $I^2=0\%$), 故采用固定效应模型合并效应量进行分析, 见图4B。Meta分析结果显示, 雷芬那辛 175 μg 组与雷芬那辛 88 μg 组比较, COPD 稳定期患者的

恶化率差异有统计学意义[RR=0.93, 95%CI(0.62, 1.39), $P=0.71$]。

2.3.3 SGQR 得分降低 ≥ 4 的患者所占的比例 2项研究^[18]均报道了每日1次的雷芬那辛对比安慰剂的 SGQR 得分降低 ≥ 4 的患者所占的比例。各研究间无统计学异质性($P=0.64$, $I^2=0\%$), 故采用固定效应模型合并效应量进行分析, 见图5A。Meta分析结果显示, 雷芬那辛治疗组与安慰剂组相比, 在 SGQR 得分降低 ≥ 4 的患者所占的比例这一指标中具有一定的优势[RR=1.29, 95%CI(1.12, 1.49), $P=0.0004$], 且具有明显的统计学差异。根据剂量进行的亚组分析显示, 相比于安慰剂组, 88, 175 μg 的剂量对 SGQR 得分 ≥ 4 的患者所占的比例均有显著性差异[RR=1.29, 95%CI(1.06, 1.58), $P=0.01$; RR=1.29, 95%CI(1.06, 1.58), $P=0.01$]。

2项研究^[18]报告了每日1次雷芬那辛 88 μg 对比雷芬那辛 175 μg 的 SGQR 得分降低 ≥ 4 的患者所占的比例。各研究间不存在统计学异质性($P=0.73$, $I^2=0\%$), 故采用固定效应模型合并效应量进行分析见图5B。Meta分析结果显示, 雷芬那辛 175 μg 组与雷芬那辛 88 μg 组比较, SGQR 得分降低 ≥ 4 的患者所占的比例差异无统计学意义[RR=1.00, 95%CI(0.84, 1.18), $P=0.97$]。

2.3.4 安全性 5项研究^[17-20]均报道了总不良反应发生率和严重不良反应发生率, 各研究间无统计学异质性($P=0.24$, $I^2=19\%$), 故采用固定效应模型合并效应量进行分析。Meta分析结果显示, 6种剂量的雷芬那辛总不良反应发生率和严重不良反应发生率与安慰剂相比差异均无统计学意义($P=0.69$, $P=0.94$); 同时, 雷芬那辛 88 μg 组与雷芬那辛 175 μg 组总不良反应发生率和严重不良反应发生率比较也均无显著性差异($P=0.31$, $P=0.62$), 见表2。

5项研究^[17-20]也同时报道了常见不良反应, 包括头痛、呼吸困难、咳嗽、背痛、喉咙痛和上呼吸道感染等, 除了上呼吸道感染指标存在异质性采用随机效应模型外, 其余常见不良反应均采用固定效应模型进行分析。Meta分析结果显示, 与安慰剂组相比, 雷芬那辛组头痛[RR=0.97, 95%CI(0.71, 1.34), $P=0.87$], 咳嗽[RR=1.24, 95%CI(0.84, 1.82), $P=0.27$], 咽喉痛[RR=1.49, 95%CI(0.83, 2.67), $P=0.18$], 上呼吸道感染[RR=1.65, 95%CI(0.95,

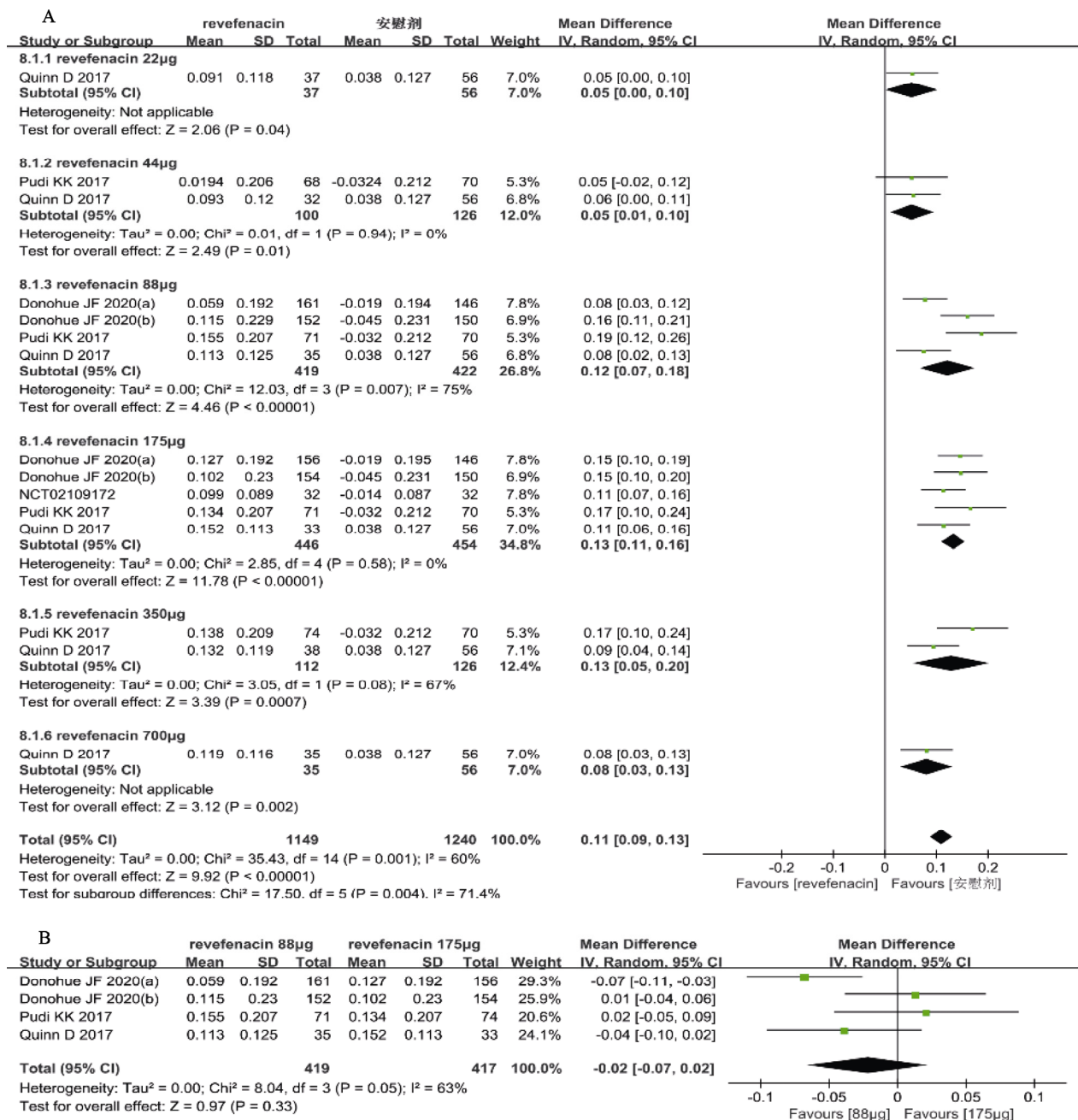


图3 雷芬那辛组与安慰剂组(A)、88 µg 组与 175 µg 组(B)患者的 FEV1 改变值 meta 分析森林图

Fig. 3 Forest plot of meta-analysis of change in FEV1 in revefenacin group and placebo group(A), 88 µg group and 175 µg group(B)

2.89), $P=0.08$]等发生率均无显著性差异;而雷芬那辛组呼吸困难发生率显著低于安慰剂组[RR=0.59, 95%CI(0.41, 0.85), $P=0.005$],背痛发生率则显著高于安慰剂组[RR=2.80, 95%CI(1.34, 5.86), $P=0.006$]。同时,雷芬那辛 88 µg 组与雷芬那辛 175 µg 组所有常见的不良反应比较也均无显著性差异,见表 2。

2.4 敏感性分析

以雷芬那辛与安慰剂比较的主要结局指标

FEV1 改变值为基础,进行敏感性分析,去除 Donohue JF2020a^[18] 88 µg 和 175 µg 及 NCT02109172^[17] 175 µg 最大权重的研究后,得到总 meta 分析结果为[MD=0.11, 95%CI(0.09, 0.14), $P<0.000\ 01$];去除 Pudi KK 2017^[19] 44, 88, 175, 350 µg 最小权重的研究后,得到 meta 分析结果为[MD=0.11, 95%CI(0.09, 0.13), $P<0.000\ 01$]。与去除前比较,差异均有明显的统计学意义($P<0.000\ 01$),提示结果稳定。

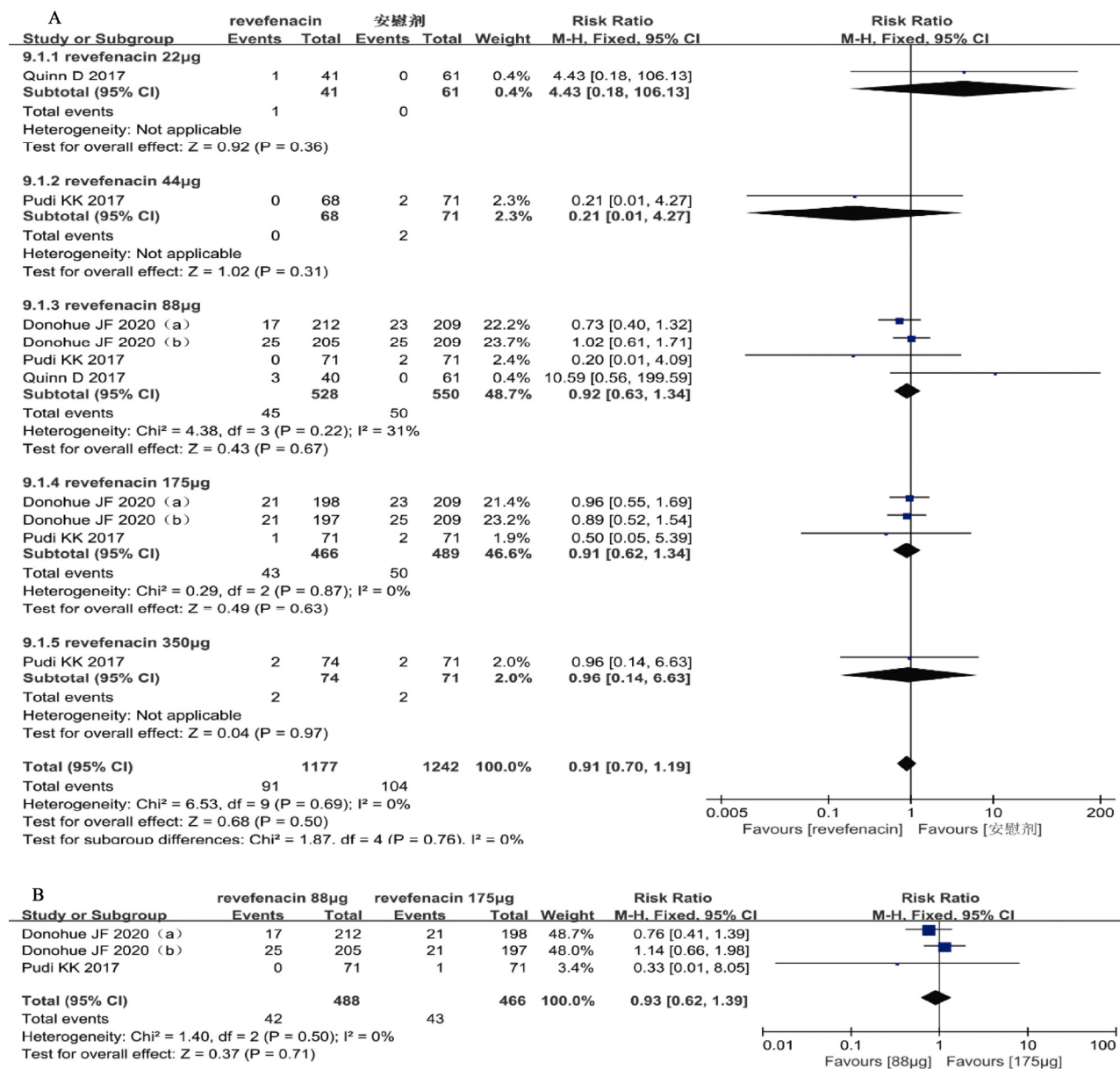


图 4 雷芬那辛组与安慰剂组(A)、88 μg 组与 175 μg 组(B)患者的 COPD 稳定期恶化率 meta 分析森林图

Fig. 4 Forest plot of meta-analysis of rate of COPD in stable period exacerbation in revefenacin group and placebo group(A), 88 μg group and 175 μg group(B)

3 讨论

COPD 是一种很常见的进行性炎症性呼吸疾病,其特点是持续的呼吸症状和气流受限^[2]。COPD 的危险因素一般为吸烟、职业暴露、空气污染和室内生物物质暴露等,其中吸烟是导致 COPD 的最主要原因^[21]。已经有大量研究表明,作为气道中主要的副交感神经递质,乙酰胆碱在 COPD 的病理生理学中起关键作用。毒蕈碱受体存在于平滑肌细胞和黏膜腺体中,乙酰胆碱与毒蕈碱受体结合可引起支气管收缩,进而导致 COPD 并恶化^[9]。雷芬那辛吸入剂是 FDA 于 2018 年 11 月批准的每日 1 次的新

型口服雾化长效毒蕈碱拮抗剂,是目前全球唯一用于治疗 COPD 稳定期的雾化支气管扩张药物^[12]。

目前未检索到评估雷芬那辛维持治疗中重度 COPD 稳定期患者中的有效性和安全性的 meta 分析研究。本研究的结果显示,在有效性方面 6 个剂量的雷芬那辛在对患者的 FEV1 改变方面均能显著性优于安慰剂组,提示该药的 6 个剂量在改善患者的 FEV1 方面具有较好的疗效,同时,在 SGQR 得分降低 ≥ 4 的患者所占的比例这一指标中,相比较于安慰剂组,88 μg 与 175 μg 均显著优于安慰剂组,提示这 2 个剂量在使患者 SGQR

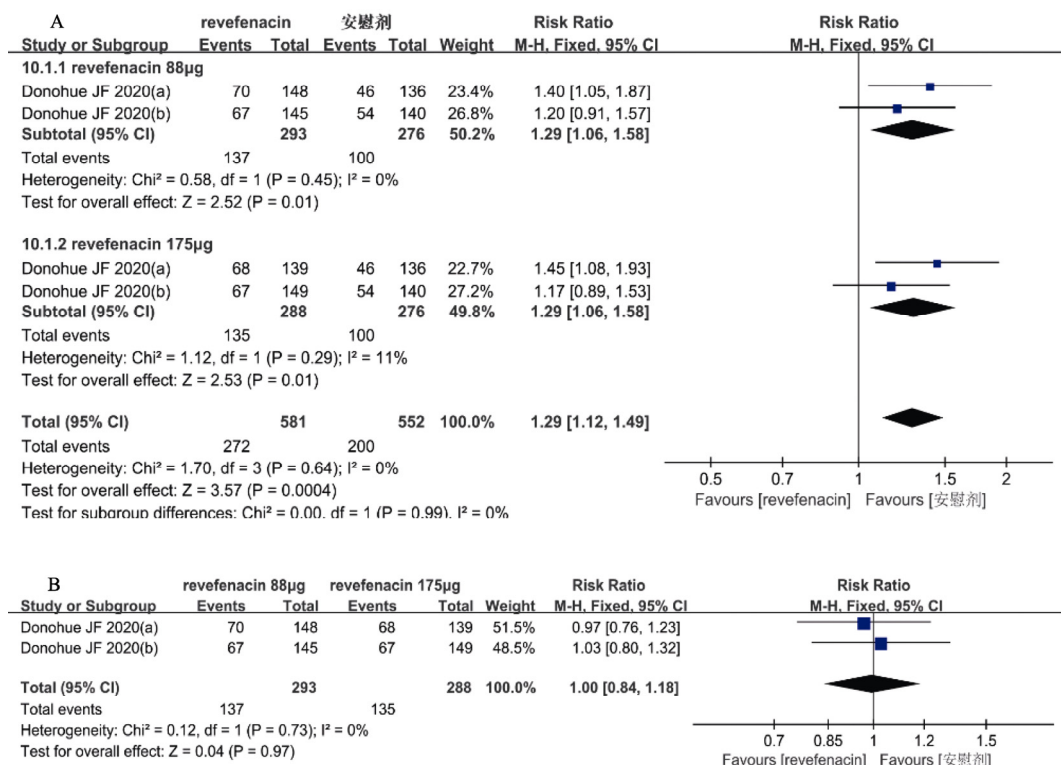


图5 雷芬那辛组与安慰剂组(A)、88 µg 组与 175 µg 组(B)患者的 SGQR 得分降低 ≥ 4 的患者所占的比例的 meta 分析森林图
Fig. 5 Forest plot of meta-analysis of the proportion of patients whose SGQR score decreased ≥ 4 in revedfenacin group and placebo group(A), 88 µg group and 175 µg group(B)

表2 安全性指标 meta 分析汇总表

Tab. 2 Summary of meta-analysis results of safety indicators

结局指标	干预措施	纳入研究数	例数	I ² /%	合并模型	RR(95%CI)	P
总不良反应发生率	22 µg vs 安慰剂	1 ^[20]	102	—	固定	0.86(0.57, 1.28)	0.45
	44 µg vs 安慰剂	2 ^[19-20]	239	0		0.81(0.58, 1.13)	0.22
	88 µg vs 安慰剂	4 ^[18-20]	1 078	4		1.08(0.96, 1.22)	0.19
	175 µg vs 安慰剂	5 ^[17-20]	1 117	35		0.98(0.87, 1.11)	0.80
	350 µg vs 安慰剂	2 ^[19-20]	247	0		0.85(0.61, 1.18)	0.33
	700 µg vs 安慰剂	1 ^[20]	98	—		0.70(0.44, 1.12)	0.14
	总雷芬那辛 vs 安慰剂	5 ^[17-20]	2 881	19		0.98(0.91, 1.06)	0.69
	88 µg vs 175 µg	4 ^[18-20]	1 031	0		1.06(0.94, 1.20)	0.31
严重不良反应发生率	22 µg vs 安慰剂	1 ^[20]	102	—	固定	2.98(0.28, 31.75)	0.37
	44 µg vs 安慰剂	2 ^[19-20]	239	0		1.28(0.17, 9.86)	0.81
	88 µg vs 安慰剂	3 ^[18-20]	936	0		0.97(0.55, 1.74)	0.93
	175 µg vs 安慰剂	4 ^[17-20]	1 019	0		0.91(0.50, 1.65)	0.75
	350 µg vs 安慰剂	2 ^[19-20]	247	0		1.20(0.16, 9.28)	0.86
	700 µg vs 安慰剂	1 ^[20]	98	—		0.54(0.02, 13.01)	0.71
	总雷芬那辛 vs 安慰剂	5 ^[17-20]	2 641	0		0.99(0.67, 1.46)	0.94
	88 µg vs 175 µg	3 ^[18-19]	954	29		1.17(0.63, 2.17)	0.62
常见不良反应	22 µg vs 安慰剂	1 ^[20]	102	—	固定	0.50(0.14, 1.72)	0.27
	44 µg vs 安慰剂	2 ^[19-20]	239	0		0.39(0.11, 1.35)	0.14
	88 µg vs 安慰剂	4 ^[18-20]	1 078	32		1.28(0.72, 2.27)	0.40
	175 µg vs 安慰剂	5 ^[17-20]	1 117	0		1.14(0.64, 2.04)	0.65
	350 µg vs 安慰剂	2 ^[19-20]	247	37		0.91(0.37, 2.29)	0.85
	700 µg vs 安慰剂	1 ^[20]	98	—		0.92(0.33, 2.52)	0.87
	总雷芬那辛 vs 安慰剂	5 ^[17-20]	2 881	0		0.97(0.71, 1.34)	0.87
	88 µg vs 175 µg	4 ^[18-20]	1 031	0		1.17(0.67, 2.06)	0.57

续表 2

结局指标	干预措施	纳入研究数	例数	$I^2/\%$	合并模型	RR(95%CI)	P
呼吸困难发生率	22 μg vs 安慰剂	1 ^[20]	102	—	固定	0.37(0.04, 3.21)	0.37
	44 μg vs 安慰剂	2 ^[19-20]	239	0		0.31(0.05, 1.76)	0.19
	88 μg vs 安慰剂	4 ^[18-20]	1 078	0		0.61(0.34, 1.11)	0.10
	175 μg vs 安慰剂	5 ^[17-20]	1 117	0		0.62(0.35, 1.09)	0.10
	350 μg vs 安慰剂	2 ^[19-20]	247	0		0.83(0.24, 2.90)	0.77
	700 μg vs 安慰剂	1 ^[20]	98	—		0.41(0.05, 3.55)	0.42
	总雷芬那辛 vs 安慰剂	5 ^[17-20]	2 881	0		0.59(0.41, 0.85)	0.005
	88 μg vs 175 μg	4 ^[18-20]	1 031	0		0.96(0.49, 0.85)	0.89
咳嗽发生率	22 μg vs 安慰剂	1 ^[20]	102	—	固定	2.98(0.28, 31.75)	0.37
	44 μg vs 安慰剂	2 ^[19-20]	239	0		0.77(0.11, 5.40)	0.79
	88 μg vs 安慰剂	4 ^[18-20]	1 078	0		1.04(0.56, 1.91)	0.91
	175 μg vs 安慰剂	5 ^[17-20]	1 117	0		1.19(0.66, 2.13)	0.56
	350 μg vs 安慰剂	2 ^[19-20]	247	0		2.92(0.57, 14.90)	0.20
	700 μg vs 安慰剂	1 ^[20]	98	—		3.30(0.31, 35.11)	0.32
	总雷芬那辛 vs 安慰剂	5 ^[17-20]	2 881	0		1.24(0.84, 1.82)	0.27
	88 μg vs 175 μg	4 ^[18-20]	1 031	0		0.82(0.45, 1.49)	0.52
背痛发生率	22 μg vs 安慰剂	1 ^[20]	102	—	固定	7.38(0.36, 149.8)	0.19
	88 μg vs 安慰剂	3 ^[18-20]	657	0		1.90(0.57, 6.34)	0.30
	175 μg vs 安慰剂	3 ^[18-20]	646	0		3.05(0.98, 9.45)	0.05
	350 μg vs 安慰剂	2 ^[19-20]	247	0		3.56(0.38, 33.35)	0.27
	总雷芬那辛 vs 安慰剂	3 ^[18-20]	1 652	0		2.80(1.34, 5.86)	0.006
	88 μg vs 175 μg	3 ^[18-20]	621	0		0.58(0.21, 1.57)	0.28
咽喉痛发生率	44 μg vs 安慰剂	2 ^[19-20]	239	0	固定	2.08(0.30, 14.55)	0.46
	88 μg vs 安慰剂	4 ^[18-20]	1 078	32		1.44(0.58, 3.530)	0.43
	175 μg vs 安慰剂	4 ^[18-20]	1 061	31		1.38(0.56, 3.37)	0.49
	350 μg vs 安慰剂	1 ^[19]	247	—		1.92(0.18, 20.70)	0.59
	总雷芬那辛 vs 安慰剂	4 ^[18-20]	2 625	0		1.49(0.83, 2.67)	0.18
	88 μg vs 175 μg	3 ^[18,20]	890	0		1.18(0.47, 2.95)	0.73
上呼吸道感染发生率	88 μg vs 安慰剂	2 ^[18]	835	38	随机	2.22(1.02, 4.83)	0.04
	175 μg vs 安慰剂	3 ^[18,20]	877	45		1.15(0.51, 2.63)	0.73
	总雷芬那辛 vs 安慰剂	3 ^[18,20]	1 712	32		1.65(0.95, 2.89)	0.08
	88 μg vs 175 μg	2 ^[18]	812	88		1.73(0.83, 3.58)	0.14

得分降低 ≥ 4 上优势明显；但在 88 μg 与 175 μg 直接比较中，两者在 FEV1 改变方面，COPD 稳定期患者恶化率以及 SGQR 得分降低 ≥ 4 的患者所占的比例并没有显著性差异，因此，相对于 88, 175 μg 的雷芬那辛在疗效上没有展现出明显优势。安全性方面，6 种剂量的雷芬那辛总不良反应发生率和严重不良反应发生率与安慰剂组相比差异均无显著性差异；常见不良反应中，所有剂量的雷芬那辛在头痛、咳嗽、咽喉痛和上呼吸道感染发生率均无显著差异；但雷芬那辛组呼吸困难发生率显著性低于安慰剂组，背痛发生率则显著高于安慰剂组，表明该药不良反应少而轻微。同时，直接比较的雷芬那辛 88 μg 组与雷芬那辛 175 μg 组在总不良反应发生率、严重不良反应发生率以及头痛、呼吸困难、咳嗽、背痛、咽喉痛和上呼吸道感染等常见不良反应中比较均无显著差异。总体而言，meta 分析结果表明，

雷芬那辛在有效治疗中度至重度 COPD 稳定期的同时，安全性较高，偶有轻微不良反应发生；目前，FDA 只批准了吸入雷芬那辛 175 μg qd^[14]，本 meta 分析结果提示，与雷芬那辛 88 μg qd 剂量相比，175 μg qd 剂量可能并没有明显优势，88 μg qd 或许也能成为临床方案之一，但需要更多设计严格、长期随访的大样本 RCT 加以验证。

同时，本研究存在一定的局限性：①部分研究未描述随机分配和隐藏方法，可能造成一定的偏倚；②有少数结局指标进行合并分析时，异质性较大，其原因可能与纳入研究的样本量较小以及不同患者对该药的敏感性不同有关；③纳入研究中主要的剂量为 88 μg 与 175 μg ，可进一步设计一些介于 88 μg 和 175 μg 之间的剂量来研究更佳的剂量；④纳入文献数量不足 10 篇，因此本研究未做发表偏倚分析。本研究结论尚需更多高质量、大样本的 RCT 进一步验证。

REFERENCES

- [1] GUERREIRO I, SOCCAL P. [COPD and phenotypes][J]. Rev Med Suisse, 2019, 15(671): 2082-2086.
- [2] MIRZA S, CLAY R D, KOSLOW M A, et al. COPD guidelines: A review of the 2018 GOLD report[J]. Mayo Clin Proc, 2018, 93(10): 1488-1502.
- [3] DONALDSON G C, WILKINSON T M A, HURST J R, et al. Exacerbations and time spent outdoors in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171(5): 446-452.
- [4] DENG X, OUYANG J H. Survey on treatment compliance and inspiration technology of patients with COPD[J]. Pharm Today(今日药学), 2016, 26(12): 857-860.
- [5] MA Q X, ZHANG J, ZHAO G Z, et al. Proton pump inhibitors improving pulmonary ventilation function and acute exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic evaluation and Meta-analysis[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2020, 29(19): 2269-2274.
- [6] DING B, SMALL M, BERGSTRÖM G, et al. COPD symptom burden: Impact on health care resource utilization, and work and activity impairment[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2017(12): 677-689.
- [7] LÓPEZ-CAMPOS J L, TAN W, SORIANO J B. Global burden of COPD[J]. Respirology, 2016, 21(1): 14-23.
- [8] NTRITSOS G, FRANEK J, BELBASIS L, et al. Gender-specific estimates of COPD prevalence: A systematic review and meta-analysis[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2018(13): 1507-1514.
- [9] LI F Y, YANG J Y. Revefenacin for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2019, 12(4): 293-298.
- [10] VOGELMEIER C F, CRINER G J, MARTINEZ F J, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195(5): 557-582.
- [11] KO F W, CHAN K P, HUI D S, et al. Acute exacerbation of COPD[J]. Respirology, 2016, 21(7): 1152-1165.
- [12] HEO Y A. Revefenacin: first global approval[J]. Drugs, 2019, 79(1): 85-91.
- [13] MAQSOOD M H, RUBAB K, MAQSOOD M A. The role of revefenacin in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Cureus, 2019, 11(4): e4428.
- [14] DONOHUE J F, MAHLER D A, SETHI S. Revefenacin: A once-daily, long-acting bronchodilator for nebulized treatment of COPD[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2019(14): 2947-2958.
- [15] HEGDE S S, PULIDO-RIOS M T, LUTTMANN M A, et al. Pharmacological properties of revefenacin (TD-4208), a novel, nebulized long-acting, and lung selective muscarinic antagonist, at human recombinant muscarinic receptors and in rat, Guinea pig, and human isolated airway tissues[J]. Pharmacol Res Perspect, 2018, 6(3): e00400.
- [16] HIGGINS J P T, ALTMAN D G, GÖTZSCHE P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2011(343): d5928.
- [17] BIOPHARMA T. A 7-day cross-over study of QD (once daily) and BID (twice daily) TD-4208 in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)[M]. ClinicalTrials. 2014. NCT02109172. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02109172>.
- [18] DONOHUE J F, KERWIN E, BARNES C N, et al. Efficacy of revefenacin, a long-acting muscarinic antagonist for nebulized therapy, in patients with markers of more severe COPD: A post hoc subgroup analysis[J]. BMC Pulm Med, 2020, 20(1): 134.
- [19] PUDI K K, BARNES C N, MORAN E J, et al. A 28-day, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study of nebulized revefenacin in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Respir Res, 2017, 18(1): 182.
- [20] QUINN D, BARNES C N, YATES W, et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics and safety of revefenacin (TD-4208), a long-acting muscarinic antagonist, in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Results of two randomized, double-blind, phase 2 studies[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2018(48): 71-79.
- [21] POSTMA D S, BUSH A, VAN DEN BERGE M. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Lancet, 2015, 385(9971): 899-909.

收稿日期: 2021-09-29
(本文责编: 曹粤锋)