

小剂量阿奇霉素联用辛伐他汀治疗慢性阻塞性肺病合并肺动脉高压的系统评价

甄玲^a, 李璐^a, 刘吉羊^a, 胡晓飞^b, 唐晓霞^c (武汉科技大学附属孝感医院, a.档案室, b.呼吸内科, c.药学部, 湖北 孝感 432000)

摘要: 目的 系统评价小剂量阿奇霉素联用辛伐他汀治疗慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)合并肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)的临床疗效和安全性。方法 计算机检索 PubMed、Medline、CNKI、VIP、万方等数据库, 收集小剂量阿奇霉素联用辛伐他汀治疗 COPD 合并 PH 的临床随机对照研究, 检索年限为 2000 年 1 月—2016 年 10 月。由 2 名研究者独立提取数据、评价质量, 并交叉核对。采用 RevMan 5.2 软件进行 meta 分析。结果 共纳入 11 项研究, 943 例患者。Meta 分析结果显示, 小剂量阿奇霉素联用辛伐他汀能显著提高 COPD 合并 HP 患者一秒用力呼吸容积[MD=0.31, 95%CI(0.24, 0.38), $P<0.001$], 血氧饱和度[MD=3.89, 95%CI(3.29, 4.50), $P<0.001$], 6s 步行距离[MD=77.01, 95%CI(72.88, 81.14), $P<0.001$], 显著降低肺动脉压[MD=-1.82, 95%CI(-2.27, -1.36), $P<0.001$]和 C 反应蛋白[MD=-8.91, 95%CI(-10.42, -7.39), $P<0.001$]。2 组均未发生严重不良反应。倒漏斗图提示发表偏倚性较小。结论 小剂量阿奇霉素联用辛伐他汀能显著改善 COPD 合并 PH 患者肺功能、血氧饱和度, 提高活动耐受力, 同时显著降低肺动脉压和 C 反应蛋白, 且安全可靠。

关键词: 阿奇霉素; 辛伐他汀; 慢性阻塞性肺疾病; 肺动脉高压; 临床疗效; meta 分析

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2018)01-0111-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.01.025

引用本文: 甄玲, 李璐, 刘吉羊, 等. 小剂量阿奇霉素联用辛伐他汀治疗慢性阻塞性肺病合并肺动脉高压的系统评价[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(1): 111-116.

Meta Analysis of Low-doses of Azithromycin Combined with Simvastatin in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Combined with Pulmonary Hypertension

ZHEN Ling^a, LI Lu^a, LIU Jiyang^a, HU Xiaofei^b, TANG Xiaoxia^c (Xiaogan Hospital Affiliated of Wuhan University of Science and Technology, a.Department of Archives Management Section; b.Department of Respiratory Medicine; c.Department of Medicine, Xiaogan 432000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To systematically review low-dose of azithromycin combined with simvastatin in treatment of chronic obstructive pulmonary disease(COPD) combined with pulmonary hypertension(PH). **METHODS** Databases including PubMed, Medline, CNKI, VIP and WanFang Data were searched to collect randomized controlled trials (RCTs) about low-dose of azithromycin combined with simvastatin in the treatment of COPD combined with PH from Jan. 2000 to Oct. 2016. Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed the risk of bias of included studies. Then meta-analysis was conducted by RevMan 5.2 software. **RESULTS** Total of 11 RCTs, 943 patients were included. Meta-analysis showed that, low-dose of azithromycin combined with simvastatin could significantly improve the COPD combined with PH patients in FEV1 [MD=0.25, 95%CI(0.18, 0.32), $P<0.001$], SaO₂% [MD=3.89, 95%CI(3.29, 4.50), $P<0.001$], 6MWD [MD=76.25, 95%CI(71.95, 80.55), $P<0.01$], meanwhile significantly reduce in pulmonary hypertension [MD=-1.54, 95%CI(-1.83, -1.24), $P<0.001$] and CRP [MD=-8.86, 95%CI(-10.49, -7.23), $P<0.001$]. There were no serious adverse reactions in both groups. The inverted funnel plot suggested that the inclusion of the research publication bias was small. **CONCLUSION** Low-dose of azithromycin combined with simvastatin can improve lung function, dyspnea, the activity tolerancen and reduce pulmonary hypertension in patients with COPD combined with PH.

KEY WORDS: azithromycin; simvastatin; chronic obstructive pulmonary disease; pulmonary hypertension; clinical efficacy; meta analysis

肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)是慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)的重要并发症, 是以肺血管阻力渐

进升高为主要特征的肺循环疾病, 大约 20% COPD 患者会出现 PH, 并逐渐发展成为肺心病, 最终导致患者死亡^[1]。目前尚无明确治疗方法, 主要治疗

作者简介: 甄玲, 女, 主管药师 Tel: 13677123220 E-mail: apple2017apple@sina.com

手段是对其诱因(如感染等)进行治疗,并对其咳嗽咳痰、胸闷气短、活动耐受力下降等伴随症状进行对症治疗,但疗效不尽人意。辛伐他汀是 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂,近年来研究发现,该药可改善心肺血管的重塑,降低肺动脉压力,还具有抗炎、抗氧化和恢复内皮细胞功能的作用,能够改善烟草烟雾对大鼠造成的炎症、肺损伤和血管变化等^[2]。阿奇霉素作为大环内酯类抗菌药物,除抗菌外还有抗炎和免疫调节作用,可以降低慢阻肺急性加重频率,从而改善肺功能^[3]。因此,近年来关于小剂量阿奇霉素联用辛伐他汀治疗 COPD 合并 PH 的临床研究见诸于多种医学学术期刊,但大部分临床研究存在样本量较小,结局评价指标不统一等不足,使其临床证据强度较弱,说服力有限。本研究采用 meta 分析法,系统评价长期小剂量阿奇霉素联用辛伐他汀治疗 COPD 合并 PH 的临床疗效和安全性,为临床提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

采用主题词与自由词相结合的方法,计算机检索 PubMed、Medline、中国知网(CNKI)、维普全文数据库(VIP)、万方等数据库,检索时间 2000 年 1 月—2016 年 10 月。中文检索词:阿奇霉素、辛伐他汀、慢性阻塞性肺病、肺动脉高压、随机对照研究;英文检索词:azithromycin、simvastatin、chronic obstructive pulmonary disease(COPD)、pulmonary hypertension、randomized controlled study。

1.2 文献纳入及排除标准

纳入标准:①研究类型:公开发表的临床随机对照研究,盲法不限、一般资料齐全,组间具有可比性。语种为中文或英文。②研究对象:依据《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)、(2007 年修订版)》诊断为 COPD 合并 PH 的患者,并排除合并有严重心、肝、肾等功能异常者,合并有肺血栓栓塞、哮喘者,原发性肺动脉高压者。③干预措施:对照组在常规治疗外,加用辛伐他汀片 20 mg,每晚 1 次口服;试验组在对照组基础上加用阿奇霉素 0.25 g,每日 1 次口服。疗程≥3 个月。④观察评价指标:一秒用力呼吸容积(FEV1)、血氧饱和度(SaO₂%)、6 分步行距离

(6MWT)、C-反应蛋白(CRP)、肺动脉压。排除标准:2 组常规治疗措施不一致;慢性阻塞性肺疾病急性发作;综述及基础性研究者;重复发表的文献。

1.3 文献质量评价标准

根据改良的 Jadad 评价量表,按照随机方法、分配隐藏、盲法及失访或回访 4 个方面进行量化评分。具体方法:随机(仅描述随机为 1 分,描述具体随机方法且恰当者为 2 分);分配隐藏(只描述随机分配方案者为 1 分,对分配方案进行描述且正确者为 2 分);盲法(仅描述盲法为 1 分,采用了完全一致的安慰剂片或类似方法为 2 分);退出或失访病例(若描述退出或失访及其原因为 1 分),总分为 7 分,4 分以上为高质量研究。

1.4 有效数据提取

由 2 名研究者交叉性独立提取有效数据,如遇分歧时,由第 3 位研究人员或咨询相关专业人士。提取有效数据包括:纳入研究文献及受试者的基本信息;辛伐他汀、阿奇霉素用量和给药疗程;结局指标的相关数据。

1.5 统计学方法

应用 Rev Man 5.2 软件进行统计分析。计量资料采用均数差进行统计,以 95%可信区间(CI)表示。采用 χ^2 检验分析各研究间的异质性,同时采用 I^2 对异质性进行定量分析,如 $I^2 < 50\%$,表明各文献间具有同质性,各文献可以合并分析,采用固定效应模型进行统计学评价;如 $I^2 \geq 50\%$,表明各文献间具有异质性,采用随机效应模型分析统计学分析。检验水准为 $P < 0.05$ 。采用漏斗图检验其发表偏倚性。

2 结果

2.1 文献检索结果及文献基本信息

最初检索到相关文献 31 篇(中文文献 21 篇、英文文献 10 篇),按照文献纳入及排除标准,通过阅读文献题目及摘要排除个案报道、综述、非临床研究及重复发表文献 10 篇,排除无法获取完整全文 4 篇,阅读全文排除无法提取有效数据 6 篇,最终纳入 11 篇文献(9 篇为中文文献,2 篇为英文文献),943 例患者,其中试验组 476 例,对照组 467 例。9 篇文献中,5 篇文献^[4,6,9,13-14]采用随机数字表法,并进行分配隐藏,2 篇文献^[4-5]采用双盲,1 篇文献^[4]有失访病例。纳入文献基本信息见表 1。

表 1 纳入文献基本信息

Tab. 1 Basic parameters of the included studies

第一作者	发表年份	纳入人数		性别(男/女)		平均年龄/岁		平均病程/年		疗程/月	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			
Bharti ^[4]	2016	32	30	17/15	16/14	65.7±9.4	68.1±8.4	11.4±5.1	10.8±3.6	3	①③⑤	6
Criner ^[5]	2014	28	28	15/13	14/14	62.2±8.4	60.3±6.6	8.9±3.2	9.2±2.8	12	①④	6
刘旭东 ^[6]	2016	40	40	28/12	25/15	70.7±8.8	71.3±6.3	10.8±8.1	11.2±7.1	3	①②③④⑤	4
曾明旋 ^[7]	2016	54	54	34/20	36/18	57.9±9.7	60.4±10.1	15.9±3.4	11.6±3.5	6	①②③⑤	2
朱协坤 ^[8]	2015	46	46	29/17	28/18	68.8±8.2	68.9±5.7	9.8±2.2	9.9±2.3	6	①②③⑤	4
王发辉 ^[9]	2015	58	58	32/26	30/28	68.9±5.3	68.8±5.4	9.7±2.3	9.8±2.4	6	①②③	4
王朝远 ^[10]	2016	48	48	24/24	24/24	68.3±8.9	69.1±8.2	10.9±2.5	10.5±2.5	6	①②③⑤	2
许蒙 ^[11]	2016	56	50	32/24	30/20	68.9±5.8	68.8±6.1	9.9±2.4	9.8±2.2	6	①③⑤	1
赵君 ^[12]	2016	49	48	31/18	30/18	62.2±4.2	62.3±4.5	8.9±2.5	8.8±2.6	6	①②③	2
陈加宏 ^[13]	2016	35	35	21/14	22/13	58.4±9.8	55.7±9.3	16.0±3.2	16.0±3.5	6	①②③④⑤	4
马肖龙 ^[14]	2015	30	30	17/30	19/11	70.4±8.1	71.6±7.4	11.2±5.8	10.8±4.9	6	①②③④⑤	4

注: ①FEV₁(L), ②SaO₂(%), ③6MWT(m), ④CRP, ⑤平均肺动脉压。

Note: ①FEV₁(L), ②SaO₂(%), ③6MWT(m), ④CRP, ⑤mean pulmonary arterial pressure.

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 FEV₁ 纳入 11 篇文献^[4-14], 异质性检验($I^2=95\%$)为非同质, 采用随机效应模型, 见图 1。结果显示, 2 组 FEV₁ 下降值存在显著性差异 [$MD=0.31$, 95%CI(0.24, 0.38), $P<0.001$], 提示试验组 FEV₁ 下降值显著优于对照组。

2.2.2 SaO₂ 纳入 8 篇文献^[6-11,13,14], 异质性检验($I^2=0\%$)为同质, 采用固定效应模型, 见图 2。结果显示, 2 组 SaO₂%增加值存在显著性差异 [$MD=3.89$, 95%CI(3.29, 4.50), $P<0.001$], 提示试验组 SaO₂%增加值显著优于对照组。

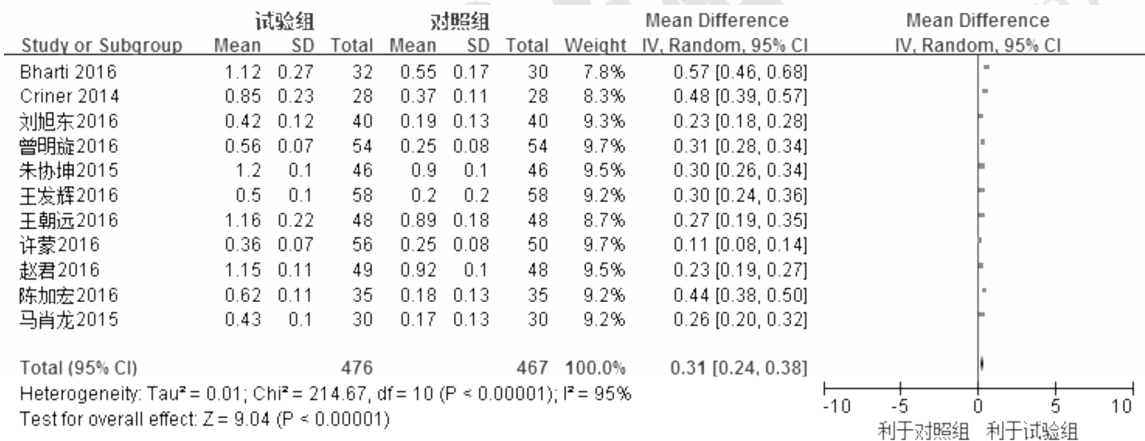


图 1 FEV₁ 的 meta 分析森林图

Fig. 1 Forest map of FEV₁ of meta analysis

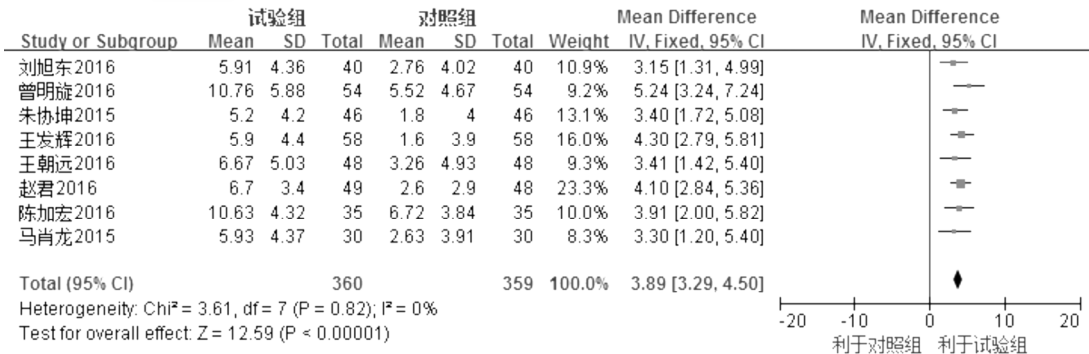


图 2 SaO₂% 的 meta 分析森林图

Fig. 2 Forest map of SaO₂% meta analysis

2.2.3 6MWT 纳入 10 篇文献^[4,6-14], 异质性检验($I^2=0\%$)为同质, 采用固定效应模型, 见图 3。结果显示, 2 组 6MWT 增加值存在显著性差异 $[MD=77.01, 95\%CI(72.88, 81.14), P<0.001]$, 提示试验组 6MWT 增加值显著优于对照组。

2.2.4 CRP 纳入 5 篇文献^[5-6,9,13-14], 异质性检验($I^2=31\%$)为同质, 采用固定效应模型, 见图 4。结果显示, 2 组 CRP 下降值存在显著性差异 $[MD=-8.91, 95\%CI(-10.42, -7.39), P<0.001]$, 提示试验组 CRP 下降值显著优于对照组。

提示试验组 CRP 下降值显著优于对照组。

2.2.5 肺动脉压 纳入 9 篇文献^[4,6-11,13-14], 异质性检验($I^2=96\%$)为非同质, 采用随机效应模型, 见图 5。结果显示, 2 组肺动脉压下降值存在显著性差异 $[MD=-1.82, 95\%CI(-2.27, -1.36), P<0.001]$, 提示试验组肺动脉压下降值显著优于对照组。

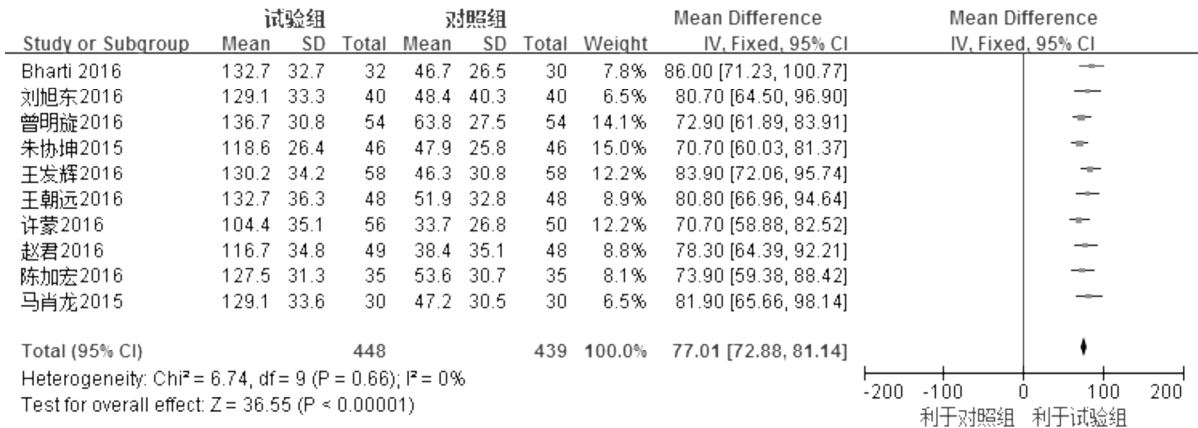


图 3 6MWT 的 meta 分析森林图
 Fig. 3 Forest map of 6MWT meta analysis

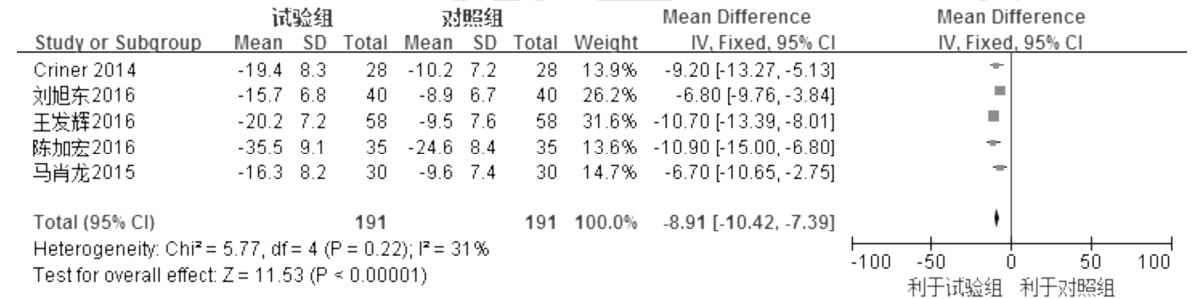


图 4 CRP 的 meta 分析森林图
 Fig. 4 Forest map of CRP meta analysis

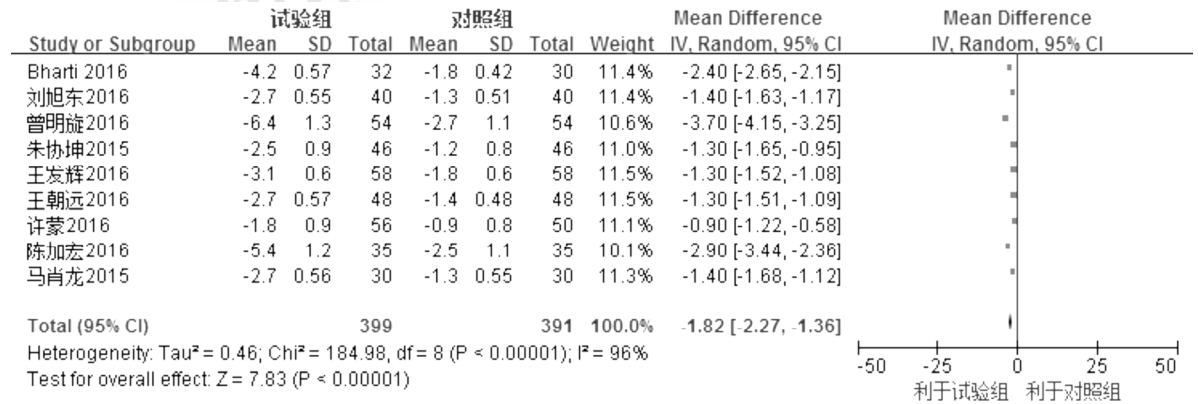


图 5 肺动脉压的 meta 分析森林图
 Fig. 5 Forest map of pulmonary hypertension meta analysis

2.3 安全性

所有文献均对相关不良反应进行描述性报道,所有研究未发生横纹肌溶解等严重不良反应,安全性较好。

2.4 敏感性分析

FEV1 和肺动脉压指标的各研究间存在异质性,对 FEV1 和平均肺动脉压指标按照文献质量 Jadad 评分>3 分进行敏感性分析,结果见表 2。结果显示 Meta 分析结果与纳入文献质量无关。

2.5 倒漏斗图分析

分别对 FEV1、SaO₂%、肺动脉压、6MWT 等指标绘制倒漏斗图,见图 6。结果显示,所有数据点均匀分布在倒漏斗图对称轴两侧,大部分数据点位于倒漏斗图的顶部,个别数据点散落在倒漏

斗图中部,提示纳入研究发表偏倚性较小。

3 讨论

目前尚无治疗 COPD 合并 HP 根治方案,临床治疗主要针对引起肺动脉高压诱因进行对症治疗,主要为祛痰、平喘、抗感染为主,其中以改善患者肺功能为治疗关键^[15]。尽管目前关于 COPD 发病机制不明确,但普遍认为是各种炎性介质引起肺部组织结构破坏,导致气道阻塞,气流受限。文献报道,辛伐他汀对引起 COPD 急性加重的多种炎性介质有明显抑制作用,从而改善患者肺功能^[16]。本研究结果显示,小剂量阿奇霉素联用辛伐他汀能显著改善 COPD 合并 HP 患者肺功能(*FEV1* [*MD*=0.31, 95%*CI*(0.24, 0.38), *P*<0.001])、改善呼吸困难(*SaO₂%* [*MD*=3.89, 95%*CI*(3.29,

表 2 纳入研究敏感性分析
Tab. 2 Sensitivity analysis of FEV1 and pulmonary hypertension

Jadad 评分	FEV1	肺动脉压
Jadad 评分>3	<i>MD</i> =0.36, 95% <i>CI</i> (0.29, 0.44), <i>P</i> <0.001	[<i>MD</i> =-1.76, 95% <i>CI</i> (-2.21, -1.30), <i>P</i> <0.001]
Jadad 评分≤3	<i>MD</i> =0.23, 95% <i>CI</i> (0.12, 0.34), <i>P</i> <0.001	[<i>MD</i> =-1.95, 95% <i>CI</i> (-3.29, -0.62), <i>P</i> =0.004]
平均值	<i>MD</i> =0.31, 95% <i>CI</i> (0.24, 0.38), <i>P</i> <0.001	[<i>MD</i> =-1.82, 95% <i>CI</i> (-2.27, -1.36), <i>P</i> <0.001]

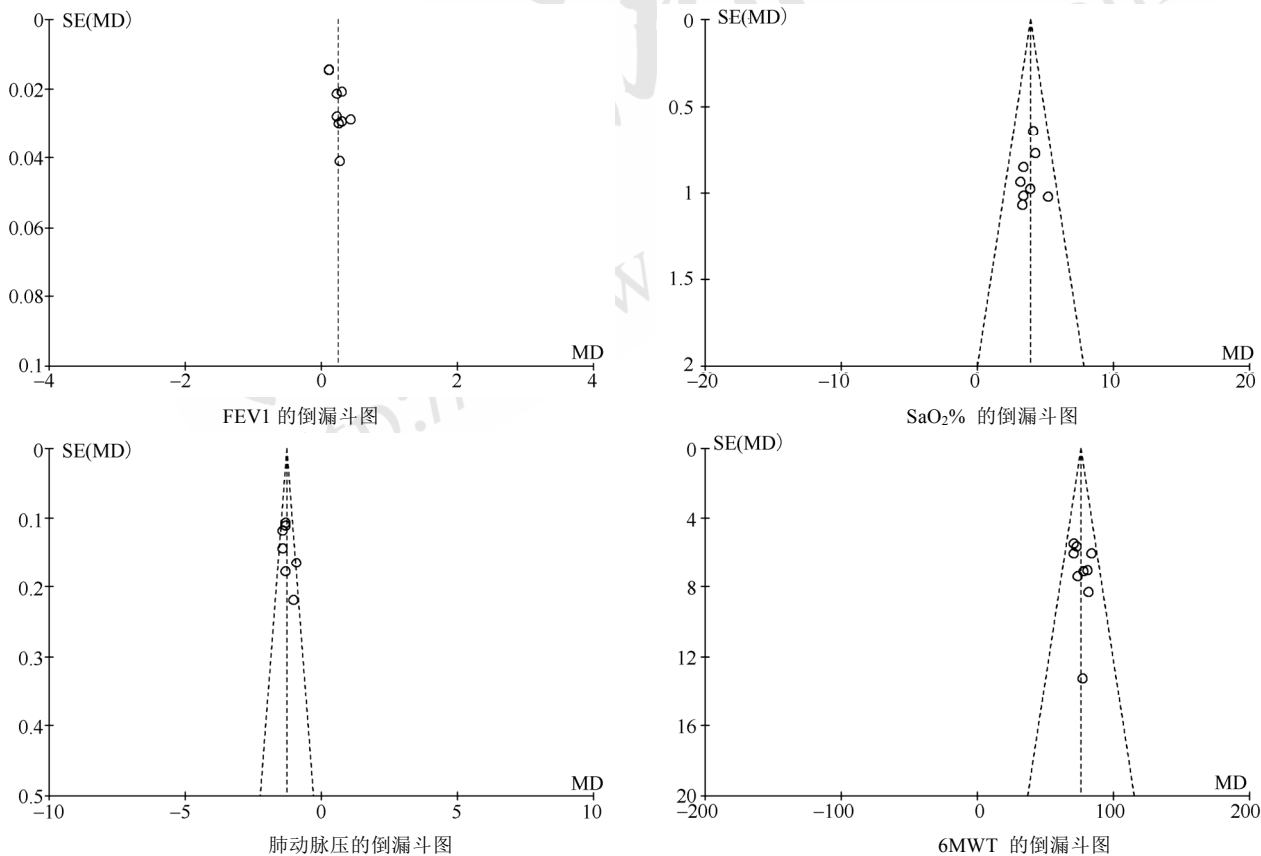


图 6 主要评价指标倒漏斗图分析
Fig. 6 Funnel plot of main evaluation indicators

4.50), $P<0.001$])和活动耐受力(6MWT[MD=77.01, 95%CI(72.88, 81.14), $P<0.001$]), 同时显著降低肺动脉压[MD=-1.82, 95%CI(-2.27, -1.36), $P<0.001$]和CRP[MD=-8.91, 95%CI(-10.42, -7.39), $P<0.001$]. 说明小剂量阿奇霉素联用辛伐他汀能显著改善COPD合并HP患者肺通气功能障碍和提高活动耐受力, 同时降低肺动脉高压和炎性介质(C-反应蛋白)。

横纹肌溶解症是辛伐他汀较为严重的不良反应之一, 辛伐他汀和其他甲基羟戊二酰辅酶 A (HMG-CoA)还原酶抑制剂由细胞色素 P450 的同功酶 3A4 所代谢, 大环内酯类抗菌药物对细胞色素 P4503A4 有明显抑制作用, 因此辛伐他汀与大环内酯类抗菌药物(红霉素、克拉霉素、罗红霉素)联用导致横纹肌溶解的危险性增高。阿奇霉素对肝内细胞色素 P450 系统无显著影响, 除蔡小军等^[17]报道 1 例瑞舒伐他汀联用阿奇霉素横纹肌溶解的个案报道外, 尚未检索到辛伐他汀与阿奇霉素联用致横纹肌溶解症的报道, 本研究纳入的 9 项研究中也未出现横纹肌溶解症不良反应, 说明二者联用安全性较好。

综上所述, 小剂量阿奇霉素联用辛伐他汀能有效改善 COPD 合并 HP 患者肺功能, 减轻呼吸困难, 降低肺动脉高压, 增加活动耐受力, 提高生活质量。但本研究仍存在某些局限性, 例如纳入研究质量不高、部分随机对照研究样本量较小等, FEV1 和平均肺动脉压指标 Meta 森林图显示各研究间存在异质性, 这是由于在临床研究中, 不可能有完全相同的研究, 总会或多或少地存在一些差别, 如在药物生产厂家、剂量、研究对象年龄、病情轻重、测量时间、随访时间等方面有所不同, 由此构成异质性来源, 因此需要更大样本、多中心、高质量的随机对照研究进一步验证。

REFERENCES

- [1] GALL N, HOEPER M M, HUMBERT M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society(ERS). endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) [J]. Eur Heart J, 2009, 30(20): 2493-2537.
- [2] 陈维永, 柯华. 他汀类药物和血管紧张素 II 受体拮抗剂治疗慢性阻塞性肺疾病的研究[J]. 华西医学, 2012, 27(2): 300-303.
- [3] HE J, YANG J Q, TONG X, et al. Effectiveness and safety of macrolides in prevention of COPD exacerbation: A meta-analysis [J]. Chin J Respir Crit Care Med(中国呼吸与危重监护杂志), 2013, 12(1): 12-18.
- [4] CHOGETU B, KURIACHAN S, MAGAZINE R, et al. A prospective, randomized study: Evaluation of the effect of simvastatin combined with azithromycin in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension [J]. Indian J Pharmacol. 2016, 48(5): 503-508
- [5] Criner, Connett, Aaron, et al. Simvastatin combined with azithromycin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD with pulmonary hypertension [J]. N Engl J Med, 2014, 370(23): 2201-2210.
- [6] 刘旭东, 吴俊丽, 刘云, 等. 辛伐他汀联合阿奇霉素治疗老年慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者的疗效[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(7): 1199-1200.
- [7] ZENG M X, CHENG Z Y, HU B. Clinical efficacy of azithromycin combined with statins in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary hypertension [J]. Clin Pulmon Med J(临床肺科杂志), 2016, 21(3): 471-473.
- [8] ZHU X K. Clinical efficacy of azithromycin combined with simvastatin in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension [J]. Strait Pharm J(海峡药学), 2015, 27(12): 134-135.
- [9] WANG F H, LIN S N, CHEN S, et al. Therapeutic value of azithromycin combined with simvastatin in patients with chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary hypertension [J]. Chin Hosp Pharm J(中国医院药学杂志), 2016, 36(20): 335-337.
- [10] 王朝远. 阿奇霉素联合辛伐他汀治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压的临床效果分析[J]. 河南医学研究, 2016, 25(10): 1843-1844.
- [11] 许蒙. 阿奇霉素联合他汀类药物在慢阻肺并发肺动脉应用效果观察[J]. 中外女性健康研究, 2016, 23(11): 564-566.
- [12] ZHAO J, XIONG A. Clinical efficacy of azithromycin combined with simvastatin in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension [J]. Strait Pharm J(海峡药学), 2016, 28(4): 191-192.
- [13] CHEN J H, WANG H Q, JIN D M. Clinical effect of simvastatin combined with azithromycin in treating chronic obstructive pulmonary disease patients complicated with pulmonary hypertension [J]. Pract J Cardiac Cereb Pneum Vasc Dis(实用心脑血管肺血管病杂志), 2016, 24(10): 133-135.
- [14] MA X L. Clinical efficacy of azithromycin combined simvastatin in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease combined with pulmonary hypertension [J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2015, 31(4): 250-253.
- [15] 张文, 高峰. 慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压的治疗新进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(11): 1253-1254.
- [16] MANEECHOTESUWAN K, WONGKAJORNILP A, ADCOCK I M, et al. Simvastatin suppresses airway IL-17 and upregulates IL-10 in patients with stable COPD [J]. Chest, 2015, 148(5): 1164-1176.
- [17] 蔡小军, 赵敏, 宋惠珠. 瑞舒伐他汀钙合用阿奇霉素引起横纹肌溶解和肝损 1 例[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(20): 1736-1737

收稿日期: 2017-04-08

(本文责编: 曹粤锋)