

布地奈德联合特布他林雾化吸入对 AECOPD 临床治疗的系统评价

谢文佳, 吴建军* (甘肃中医药大学, 兰州 730000)

摘要: 目的 系统评价布地奈德联合特布他林雾化吸入治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)的疗效。方法 检索维普、中国知网、万方、中国生物医学数据库、Pubmed、Embase, 检索时间从各数据库建库到 2017 年 12 月。纳入文献中干预方式采用布地奈德联合特布他林雾化吸入治疗 AECOPD 的随机对照试验, 由研究员按照预先制定的数据提取表提取数据, 最终共纳入随机对照试验论文 11 篇, 共计 911 例研究对象, 其中治疗组 460 例, 对照组 451 例。对照组为常规治疗; 治疗组在对照组治疗基础上, 采用布地奈德联合特布他林雾化吸入治疗 AECOPD, 再采用 Cochrane Reviewers Handbook 5.0.2 推荐的“偏倚风险评估”工具评价纳入研究质量, 运用 RevMan 5.2 软件进行分析。结果 治疗后, 治疗组患者的总有效率明显高于对照组, 有统计学差异 ($P<0.05$), 临床效果明显。结论 布地奈德联合特布他林雾化吸入对 AECOPD 患者的临床治疗效果显著, 总有效率提高, 血气指标得到良好改善, 不良反应出现率降低, 提高了患者的生活质量, 值得临床推广。

关键词: 布地奈德; 特布他林; 雾化吸入; 慢性阻塞性肺疾病急性加重期; 系统评价

中图分类号: R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007-7693(2018)12-1886-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.12.027

引用本文: 谢文佳, 吴建军. 布地奈德联合特布他林雾化吸入对 AECOPD 临床治疗的系统评价[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(12): 1886-1889.

Systematic Review of Budesonide Combined with Terbutaline on the Clinical Treatment of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

XIE Wenjia, WU Jianjun* (Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the effect of budesonide combined with terbutaline in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease(AECOPD). **METHODS** The databases such as VIP, CNKI, Wanfang, CBM, Pubmed and Embase were searched. The search time was from the construction of the library to December 2017. In randomized controlled trials, used budesonide combined with terbutaline to treat AECOPD, and the researcher extracted data according to pre-established data extraction form, obtained 11 of randomized controlled trials, a total of 911 subjects, including 460 cases in the treatment group and 451 cases in the control group. The treatment group was given budesonide combined with terbutaline, and the control group was given conventional therapy. The quality of the included studies was assessed by using the “biased risk assessment” tool, which recommended by the Cochrane Reviewers Handbook 5.0.2, and analyzed by RevMan 5.2 software. **RESULTS** After treatment, the total effective rate of treatment group was significantly higher than the control group, and there were significant differences ($P<0.05$). **CONCLUSION** It is significant for the clinical therapeutic effect to use budesonide combined with terbutaline in the treatment of AECOPD. The total effective rate and the blood gas index is improved, and the incidence of adverse reactions is reduced. That can improve the quality of life of patients, is worthy of clinical promotion.

KEYWORDS: budesonide; terbutaline; aerosol inhalation; acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; systematic review

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种临床常见的呼吸系统疾病^[1], 气流受限不可逆, 并呈进行性发展^[2]。慢性阻塞性肺疾病急性加重期(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 是指 COPD 患者在疾病过程中短期内咳嗽、咳痰、气短和喘息逐渐加重, 痰液增多并成脓性, 同时伴有发热等炎症。该病病死率高, 并且存在气流

受限不可逆的特征, 严重影响患者的生活质量^[3]。AECOPD 最常见的原因是病毒性上呼吸道感染和气管支气管感染, 其治疗的主要方式有手术和药物治疗。由于该病多发于老年患者, 体质较弱, 不适合手术治疗, 故多选用药物治疗。单用雾化吸入布地奈德, 由于用量少, 药物不经过血液循环而直接作用于靶器官, 因而其抗炎作用强且持久, 但可能出现轻度喉部刺激、咳嗽、声嘶, 口

基金项目: 甘肃省自然科学基金项目(1606RJZA062); 甘肃省中医药防治慢性疾病重点实验室开放基金项目(GSMBKY2015-11)

作者简介: 谢文佳, 女 Tel: 15769413968 E-mail: 2579635615@qq.com *通信作者: 吴建军, 男, 副教授 Tel: 13609306552
E-mail: 416276646@qq.com

咽部念珠菌感染,速发或迟发型过敏反应以及精神症状等不良反应。单用雾化吸入特布他林,其疗效与布地奈德相近。由于布地奈德与特布他林同属于肾上腺皮质激素^[4],故两者合用可增加其疗效,但其不良反应也可能加重。本研究系统评价布地奈德与特布他林雾化吸入联合治疗 AECOPD 的疗效及不良反应。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

计算机检索维普(VIP)、中国知网(CNKI)、万方、中国生物医学数据库(CBM)、Pubmed、Embase,采用主题词和自由词结合的原则。中文检索词包括慢性阻塞性肺疾病急性加重期、布地奈德、特布他林、雾化吸入、系统评价;英文检索词包括 AECOPD、budesonide、terbutaline、aerosol inhalation。

1.2 纳入标准

1.2.1 研究类型 随机对照研究,不论是否采用分配隐藏或盲法,不限地域、限英文和中文。

1.2.2 研究对象及干预措施 ①研究对象:文献中描述的明确诊断为 AECOPD 患者。②干预措施:对照组为常规治疗;治疗组为在对照组治疗基础上,采用布地奈德联合特布他林雾化吸入。

1.3 排除标准

①以家系为基础研究。②不是随机对照研究,不能提供确切的基本信息。③文摘、会议、重复文献。

1.4 文献筛选及资料提取

所有文献均按预先制定的纳入、排除标准独立筛选文献,并交叉核对纳入文献列表,对有分歧或难以确定是否符合纳入标准的研究,通过讨论或根据指导老师的意见协商决定。对于符合标准的文献均提取以下内容:第一作者、治疗组-对照组数量、男女比例、干预措施、疗程、年龄范围、结局指标、不良反应。

1.5 质量评价

根据最新修改后的 Jadad 量表^[5]。

1.6 统计学处理

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.2 软件做 Meta 分析^[6]。在计算机上进行计算,实验结果无异质性,选择固定效应模型做文献分析。计数资料采用比值比(OR),计量资料采用加权均数差值(WMD),各有效量均以 95%的可信区间(CI)来表示。

各纳入研究的异质性采用 χ^2 检验^[7],若 $P>0.1$ 且 $I^2<50\%$,采用固定效应模型进行数据合并,反

之采用随机效应模型。检验水准设定为 0.05,即 $P<0.05$ 时表示不同治疗方法的疗效差异有统计学意义,假设检验结果用森林图呈现。采用漏斗图识别发表性偏移的可能性。如果研究存在明显的临床异质性,只对其进行描述性分析。

2 结果

2.1 文献筛选过程及一般特征

根据预先制定的检索策略,初步检索得到文献共 42 篇,经逐层筛选后,最终纳入随机对照试验文献 11 篇^[8-18],文献筛选流程见图 1。11 个研究纳入 911 例患者,其中治疗组 460 例,对照组 451 例;11 项研究均来自期刊论文,且均来自 CNKI。

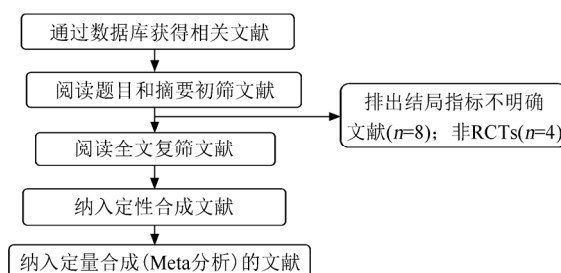


图 1 文献筛选流程图

Fig. 1 Flow chart of literature screening

2.2 纳入研究的基本情况

分别提取纳入的 11 篇文献的研究者、治疗组/对照组、男/女、年龄范围、结局指标、不良反应、治疗组和对照组的干预措施等基本情况,结果见表 1。

2.3 纳入研究质量评价

所有研究均报告了患者随机分组的信息、随机分组方法、隐蔽分组信息和可能存在的其他偏倚,质量评价结果见表 2。

2.4 结局指标评价

11 篇研究报告的结局指标评价中均有临床疗效指标,而其他指标均不是共有,故不具有可比性,因而以临床疗效来评价布地奈德联合特布他林雾化吸入治疗 AECOPD 的临床效果。

2.4.1 疗效结局评价 11 个研究^[8-18]报告了布地奈德联合特布他林雾化吸入对 AECOPD 的临床疗效,并对其进行 Meta 分析。异质性检验结果显示,各研究间无异质性($P=0.90>0.05$, $I^2=0\%$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,与常规治疗比较,治疗组可提高总有效率,临床疗效显著,差异有统计学意义,布地奈德联合特布他林雾化吸入比常规治疗 AECOPD 的疗效更为显著。结果见图 2。

表 1 纳入文献的基本信息

Tab. 1 Include basic information in the literature

研究者	治疗组/ 对照组	男/女	年龄范 围/岁	疗程/ d	治疗组	对照组	结局指标	不良反应
陈琼等 ^[8]	28/28	32/24	48~70	7	常规治疗+布地奈德+特布他林	常规治疗	临床疗效、临床症状、体 征改善情况	未描述
黄卢杰等 ^[9]	40/38	47/31	52~83	5~7	常规治疗+布地奈德+特布他林	常规治疗	疗效、症状及体征、血气 分析	未描述
李微等 ^[10]	60/60	78/42	65~88	14	常规治疗+布地奈德+特布他林	常规治疗	疗效、肺功能改善、不良 反应	口咽部不适、心悸、双手 震颤
李文虎等 ^[11]	40/38	43/35	52~83	7	常规治疗+布地奈德+特布他林	常规治疗	疗效、肺功能、不良反应	真菌感染、震颤
孙君珍等 ^[12]	30/27	31/26	54~88	5~7	常规治疗+布地奈德+特布他林	常规治疗	药物疗效	可能出现高血糖、低血 钾、心律不齐
王剑等 ^[13]	30/30	46/14	52~84	5~7	常规治疗+布地奈德+特布他林	常规治疗	疗效、肺功能、血气分析、 不良反应	血糖增高、骨质疏松、血 压增高、肾上腺皮质功能 抑制
伍进等 ^[14]	61/61	65/57	55~87	5~7	常规治疗+布地奈德+特布他林	常规治疗	治疗前后肺功能指标、 6 min 步行距离及疗效	用药期间有 3 例出现口 干、3 例出现便秘，但症 状轻微，不影响继续治疗
徐枝磊 ^[15]	31/31	35/27	40~75	7	常规治疗+布地奈德+特布他林	常规治疗	临床疗效	未描述
周桂莲等 ^[16]	55/55	63/47	54~80	7	常规治疗+布地奈德+特布他林	常规治疗	临床疗效、有效率	无
闫甲斌 ^[17]	25/27	31/21	47~77	14	常规治疗+布地奈德+特布他林	常规治疗	临床疗效	未描述
廖建丰 ^[18]	58/58	98/18	59~75	7	常规治疗+布地奈德+特布他林	常规治疗	临床疗效	皮疹、头晕

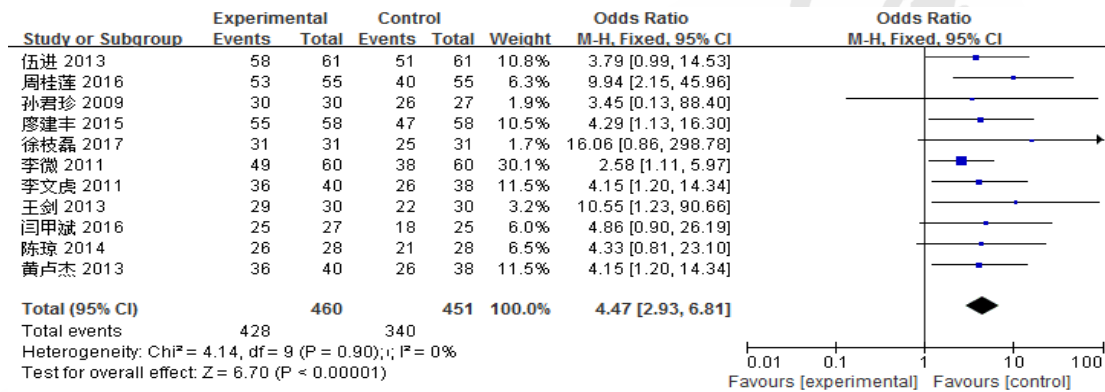


图 2 布地奈德联合特布他林雾化吸入 vs 常规治疗后临床疗效的森林图分析

Fig. 2 Forest map analysis of the clinical efficacy of budesonide combined with terbutaline inhalation vs conventional treatment

表 2 纳入研究的偏倚风险

Tab. 2 Risk of bias graph

作者	时间	随机顺序 的产生	是否使用 双盲法	是否描述 撤除与退 出的理由	是否随机 化隐藏	总分
陈琼等 ^[8]	2014	1	1	1	1	4
黄卢杰等 ^[9]	2009	1	0	1	2	4
李微等 ^[10]	2011	2	0	1	1	4
李文虎等 ^[11]	2011	1	0	1	2	4
孙君珍等 ^[12]	2013	1	0	1	2	4
王剑等 ^[13]	2013	2	1	1	1	4
伍进等 ^[14]	2013	1	0	1	2	4
徐枝磊 ^[15]	2017	1	1	0	1	3
周桂莲等 ^[16]	2016	1	1	0	1	3
闫甲斌 ^[17]	2016	1	1	1	1	4
廖建丰 ^[18]	2015	1	1	0	1	3

2.4.2 发表偏倚分析及敏感性分析 漏斗图的形状不对称，表明本次 Meta 分析中纳入文献有发表

偏倚，可能原因是作者在外文期刊中未投稿或者是由于此类文章水平未达到外文期刊采纳标准等。结果见图 3。

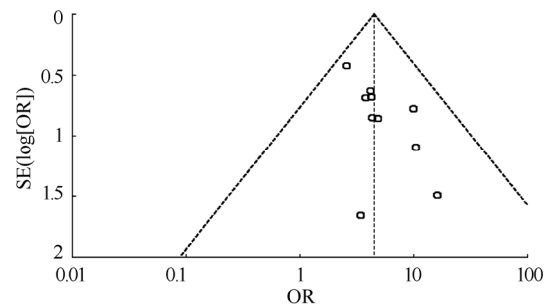


图 3 布地奈德联合特布他林雾化吸入 vs 常规治疗后临床疗效的漏斗图分析

Fig. 3 A funnel plot analysis of the clinical efficacy of budesonide combined with terbutaline inhalation vs conventional treatment

3 讨论

布地奈德属于肾上腺皮质激素类药物,它能够增加内皮细胞、平滑肌细胞和溶酶体酶的稳定性,抑制免疫反应和降低抗体合成,从而使组胺等活性介质的释放减少和活性降低,并能减轻抗原抗体结合时激发的酶促过程,抑制支气管收缩物质的合成和释放,从而减轻平滑肌的收缩反应,联合使用其他激素类药物可以增加其疗效。特布他林属于 β_2 受体激动剂,可扩张支气管,迅速缓解症状,故在常规治疗的基础上使用布地奈德联合特布他林雾化吸入后可以以较高的浓度快速到达靶器官,直接作用于支气管的固有细胞,以及局部炎性细胞,抑制炎性损伤,从而降低气道高反应性,减少腺体分泌,改善呼吸功能,缓解哮喘症状,防止病情的进一步恶化。

此外,特布他林尚可刺激肺泡Ⅱ型细胞合成和分泌肺泡表面活性物质,并促使黏液分泌、溶酶体释出,降低黏多糖黏稠性,从而使痰液得以稀释,易于排出^[18]。11篇研究报告显示,布地奈德联合特布他林雾化吸入治疗 AECOPD 患者,均可显著改善患者临床症状及体征,有效控制 AECOPD 患者病情,改善患者肺功能,值得临床推广。

虽然本研究对中英文数据库均进行了检索,但并未发现符合纳入标准的英文研究,提示可能存在选择性偏倚和发表偏倚。再者,纳入研究方法学质量均较低,且样本量均较小,可能存在选择性偏倚、实施偏倚和测量偏倚。

鉴于本研究的局限性,建议未来研究开展大样本量、高质量的随机对照试验。严格根据 CONSORT 声明(2010 版)^[19]完整报告相关信息,尤其是随机化分组、隐蔽分组和盲法信息,提高随机对照试验报告质量。

REFERENCES

- [1] DENG W W. Thinking about therapeutic strategy of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志), 2011, 30(11): 801-803.
- [2] 宋广全, 王国庆, 翟富勇. 布地奈德联合特布他林治疗慢性阻塞性肺疾病的效果观察[J]. 现代医药卫生, 2015, 31(22): 3465-3466.
- [3] XU S, LIU X, YUAN T W, et al. Observation on efficacy of budesonide combined with terbutaline in treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Eval Anal Drug Use Hosp China(中国医院用药评价与分析), 2016, 16(8): 1033-1034.
- [4] 弓彩萍. 46 例布地奈德联合硫酸特布他林雾化吸入治疗 COPD 临床护理观察[J]. 今日健康, 2014, 13(5): 250.
- [5] MA J, LIU Y, ZHONG L P, et al. Comparison between Jadad scale and Cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias on the quality and risk of bias evaluation in randomized controlled trials [J]. Chin J Oral Maxillofac Surg(中国口腔颌面外科杂志), 2012, 10(5): 417-422.
- [6] XU S X, TANG X H, CHEN H Q. Meta analysis and RevMan software [J]. Chin J Med Lib Informat Sci(中华医学图书馆情报杂志), 2009, 18(3): 61-63.
- [7] 文婷. 卡方检验在医学资料处理中的应用[J]. 长江大学学报(自科版), 2013, 10(24): 105-108.
- [8] 陈琼, 黄翌. 布地奈德联合特布他林治疗 COPD 急性加重期 28 例临床疗效观察[J]. 中国民族民间医药, 2014, 23(4): 91.
- [9] 黄卢杰, 宋友恩, 徐笑, 等. 特布他林、布地奈德联合雾化吸入治疗 AECOPD 临床观察[J]. 中国社区医师(医学专业), 2013, 15(4): 134.
- [10] 李微, 殷少军, 陈维杰, 等. 联合吸入布地奈德和硫酸特布他林治疗老年 AECOPD 疗效研究[J]. 中国健康月刊, 2011, 30(10): 57-58.
- [11] 李文虎, 蔡孝. 特布他林与布地奈德雾化吸入用于 AECOPD 40 例疗效观察[J]. 中国现代医师, 2011, 49(1): 8-9.
- [12] 孙君珍, 蔡媛媛, 张松, 等. 特布他林联合布地奈德雾化吸入治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的观察与护理[J]. 护理与康复, 2009, 8(6): 539-540.
- [13] 王剑, 丁嘉寅, 戴加乐, 等. 特布他林联合布地奈德雾化吸入治疗老年慢性阻塞性肺病急性加重期[J]. 药物流行病学杂志, 2013, 22(9): 475-477.
- [14] 伍进, 张连生, 钟连江. 布地奈德联合特布他林雾化吸入治疗慢性阻塞性肺疾病急性发作 61 例[J]. 中国药业, 2013, 22(9): 57-58.
- [15] 徐枝磊. 布地奈德联合特布他林雾化吸入治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床疗效[J]. 临床医药文献杂志, 2017, 4(46): 9053-9054.
- [16] 周桂莲, 周海燕, 郭敏飞. 布地奈德与特布他林压缩雾化吸入对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的临床疗效评价[J]. 抗感染药学, 2016, 13(5): 1177-1179.
- [17] 闫甲斌. 布地奈德联合特布他林雾化吸入救治 COPD 急性加重期临床观察[J]. 基层医学论坛, 2016, 20(18): 2477-2478.
- [18] LIAO J F. Investigation of efficacy of budesonide combined with terbutaline in compressing atomized inhalation in treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Eval Anal Drug Use Hosp China(中国医院用药评价与分析), 2015, 15(8): 1004-1006.
- [19] XU H, QIN W, GAN W, et al. Analysis of the quality of reports of randomized controlled trials using CONSORT statement [J]. Chin Gen Pract(中国全科医学), 2012, 15(20): 2304-2310.

收稿日期: 2018-01-30
(本文责编: 李艳芳)