

巴氯芬治疗顽固性呃逆的有效性和安全性的系统评价

赵敏¹, 刘玥², 黄振光¹(1.广西医科大学第一附属医院药学部, 南宁 530021; 2.民航总医院药剂科, 北京 100123)

摘要: 目的 系统评价巴氯芬治疗顽固性呃逆的有效性和安全性。方法 计算机检索中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、维普数据库(VIP)、PubMed、Embase 和 Cochrane Library 数据库, 收集巴氯芬用于治疗顽固性呃逆的随机对照研究。由 2 位研究者按照纳入排除标准独立筛选文献、提取资料并评价纳入试验的偏倚风险, 用 RevMan 5.3 软件进行 meta 分析。结果 共纳入 16 项随机对照试验, 共 889 例患者。Meta 分析结果显示, 与对照组相比, 巴氯芬能有效治疗顽固性呃逆[RR=1.43, 95%CI(1.27, 1.59), $P<0.000\ 01$], 起效快[SMD=-3.67, 95%CI(-5.98, -1.37), $P=0.002$], 疗程短[WMD=-2.88, 95%CI(-4.37, -1.39), $P=0.000\ 1$], 同时不良反应的发生两组间无统计学差异[RR=0.64, 95%CI(0.43, 0.96), $P=0.03$]。结论 基于现有证据, 巴氯芬治疗顽固性呃逆具有良好的有效性和安全性。

关键词: 巴氯芬; 顽固性呃逆; 有效性; 安全性; 系统评价

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)17-2153-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.17.020

引用本文: 赵敏, 刘玥, 黄振光. 巴氯芬治疗顽固性呃逆的有效性和安全性的系统评价[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(17): 2153-2158.

Systematic Review on Efficacy and Safety of Baclofen in the Treatment of Intractable Hiccup

ZHAO Min¹, LIU Yue², HUANG Zhenguang¹(1.Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 2.Department of Pharmacy, Civil Aviation General Hospital, Beijing 100123, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To systematically review the efficacy and safety of baclofen in the treatment of intractable hiccup. **METHODS** CNKI, Wangfang database, VIP, Pubmed, Embase and the Cochrane library were searched to collect randomized control trials(RCTs) regarding the treatment of intractable hiccup by baclofen. Two reviewers independently screened literatures, extracted data and assessed the risk bias of included studies according to the inclusion and exclusion criteria. Then, meta-analysis was performed using Revman 5.3 software. **RESULTS** Sixteen RCTs involving 889 patients were included. The results of meta-analysis showed that, compared with control group, baclofen was more effective for the treatment of intractable hiccup[RR=1.43, 95%CI(1.27, 1.59), $P<0.000\ 01$], had rapider onset[SMD=-3.67, 95%CI(-5.98, -1.37), $P=0.002$], and shorter course[WMD=-2.88, 95%CI(-4.37, -1.39), $P=0.000\ 1$]. There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions[RR=0.64, 95%CI(0.43, 0.96), $P=0.03$] between two groups. **CONCLUSION** Baclofen is effective and safe in the treatment of intractable hiccup according to currently available evidence.

KEYWORDS: baclofen; intractable hiccup; efficacy; safety; systematic review

呃逆是由膈肌和其他呼吸肌突发的不自主强有力的痉挛性收缩引起, 继而出现声门突然关闭而终止, 伴发短促而有特征性的声音。呃逆大多是轻微而自愈的, 如果呃逆频繁发作, 症状顽固, 持续时间>48 h^[1]者称为顽固性呃逆。顽固性呃逆发作时间长, 常规治疗难以缓解, 严重影响患者进食与休息, 降低生活质量, 还可引起营养不良、脱水等, 使原发病治疗时间显著延长。巴氯芬是γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric acid, GABA)的衍生物, 通过激动 GABA-β受体而抑制兴奋性氨基酸如谷氨酸、门冬氨酸的释放, 从而降低脊髓单突触或多突触的反射电位及脊髓后根之间的反射电位, 最终产生骨骼肌松弛而起到解痉作用。巴

氯芬主要用于缓解脊髓损伤和大脑疾病引起的骨骼肌痉挛。由于呃逆是膈肌痉挛, 进而引用到治疗呃逆, 所以临床上也有用巴氯芬治疗顽固性呃逆, 但其说明书没有呃逆的适应证, 因此, 本研究系统评价巴氯芬治疗顽固性呃逆的有效性和安全性, 为临床治疗提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入和排除标准

研究类型: 随机对照试验(randomized control trial, RCT)。

研究对象: 诊断为顽固性呃逆的患者, 排除呃逆持续时间<24 h 的非顽固性呃逆患者。

干预措施: 试验组为巴氯芬治疗, 对照组为

作者简介: 赵敏, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (0771)5356154

E-mail: zm_0642@163.com

安慰剂或其他药物治疗。

结局指标：有效性和安全性。有效性指标包括治疗有效率、治疗起效时间、治疗疗程等；安全性为不良反应发生情况。

排除标准：①临床个案报告；②单纯描述性研究及无对照组的临床试验；③重复研究，重复发表的文献；④没有诊断为顽固性或难治性的呃逆。

1.2 检索策略

计算机检索中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、维普数据库(VIP)、PubMed、Embase 和 Cochrane Library 数据库, 搜集巴氯芬用于治疗顽固性呃逆的 RCT。检索时间为 1999 年 1 月—2019 年 1 月。中文检索词为巴氯芬、脊舒、呃逆、顽固性呃逆。英文检索词为 baclofen、hiccups、singultus、intractable hiccups、persistent hiccups。

1.3 资料提取和质量评价

由 2 位研究者根据纳入与排除标准独立阅读文献题目和摘要, 对符合标准的文献阅读全文进行资料提取, 提取的文献信息包括题目、作者、出版日期、研究对象、研究方法、干预措施、干预时间、结局指标。如有意见不一致, 咨询第 3

位研究者讨论解决。使用 Cochrane 手册的风险偏倚评估工具评价 RCT 研究的质量。

1.4 统计分析

采用 Revman 5.3 软件进行统计分析。二分类变量使用风险比(risk ratio, RR)为效应量; 连续型变量采用加权均数差(weighted mean difference, WMD)为效应量。研究间的异质性采用 χ^2 检验进行分析, 同时结合 I^2 定量判断异质性大小。若 $P>0.1$, $I^2<50\%$, 各研究结果间无统计学异质性, 采用固定效应模型进行 meta 分析; 若 $P<0.1$, $I^2\geq 50\%$, 则存在统计学异质性, 进一步分析异质性来源, 在排除明显临床异质性的影响后, 采用随机效应模型进行 meta 分析。明显的临床异质性采用亚组分析或只进行描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检索到相关文献 148 篇, 阅读题目和摘要初筛后共纳入 26 篇文献, 阅读全文复筛, 剔除不符合纳入标准的文献, 最后纳入 16 篇文献^[2-17], 共纳入 889 例患者。文献筛选流程及结果见图 1, 纳入研究的基本信息详见表 1。

表 1 纳入研究的基本信息

Tab. 1 Basic information of included studies

研究	疾病	样本量(试验组/对照组)/例	干预措施		治疗时间/d	结局指标
			试验组	对照组		
陈协辉 2000 ^[2]	顽固性呃逆	42/38	巴氯芬 10 mg bid~15 mg tid	苯妥英钠、山莨菪碱、氯丙嗪等	2~6	①②④⑤
毛志光 2002 ^[3]	顽固性呃逆	40/22	巴氯芬 10 mg bid~15 mg tid	苯妥英钠 0.1 g tid、甲氧氯普胺 10 mg tid 或加服颠茄片 2 片 tid	4	①②④⑤
申鹏 2002 ^[4]	肝癌动脉化疗栓塞术后出现顽固性呃逆	36/32	巴氯芬 10 mg bid~15 mg tid	氯丙嗪 50 mg tid	2~4	①②④⑤
张环英 2005 ^[5]	顽固性呃逆	26/23	巴氯芬 5 mg bid~ tid	硝苯地平 10 mg tid、地西洋 10 mg tid	2~4	①②⑤
路峰 2008 ^[6]	急性脑卒中并发顽固性呃逆	19/18	巴氯芬 2.5~10 mg tid	甲氧氯普胺 10 mg bid, im 或穴位注射, 溴米那普鲁卡因 2 mL 肌注	3	①②
秦理 2008 ^[7]	顽固性呃逆	23/19	巴氯芬 5~10 mg tid	甲氧氯普胺 10 mg qd-tid+安普唑仑 0.4 mg tid	3	①
吉沛 2009 ^[8]	脑卒中后并发顽固性呃逆	24/25	巴氯芬 5 mg tid	甲氧氯普胺、山莨菪碱、氯丙嗪	3~7	①
韩倩 2010 ^[9]	脑卒中后并发顽固性呃逆	19/23	巴氯芬 5 mg bid~10 mg tid	山莨菪碱、氯丙嗪、恩丹西酮、利多卡因、丙戊酸钠	1.1±1.1	①②④
徐翔 2011 ^[10]	脑卒中后并发顽固性呃逆	20/23	巴氯芬 5 mg bid~10 mg tid	氯丙嗪 25 mg tid	2.4±1.8	①②④⑤
陈红英 2013 ^[11]	脑卒中后并发顽固性呃逆	23/23	巴氯芬 5~10 mg tid	甲氧氯普胺 5~10 mg tid	2.3±1.7	①④⑤
刘利利 2013 ^[12]	急性脑卒中并发顽固性呃逆	24/24	巴氯芬 5 mg tid	甲氧氯普胺 10 mg bid im	3	①⑤
Zhang 2014 ^[13]	脑卒中后并发顽固性呃逆	15/15	巴氯芬 10 mg tid	安慰剂	5	①⑤
冯青峰 2017 ^[14]	神经外科疾病并发顽固性呃逆	28/28	巴氯芬 5 mg tid	甲氧氯普胺 5 mg tid、氯丙嗪 25 mg tid	7	①⑤
李宝平 2017 ^[15]	恶性肿瘤放疗后并发的顽固性呃逆	21/24	巴氯芬 10 mg bid~10 mg tid	氯丙嗪、异丙嗪、山莨菪碱、地西洋、甲氧氯普胺及中医针灸单用或联合治疗	5~7	①⑤
彭远飞 2017 ^[16]	肝脏肿瘤切除术后顽固性呃逆	27/25	巴氯芬 10 mg tid	氯丙嗪 20 mg bid im+甲氧氯普胺 10 mg bid ivgtt	3	①③⑤
袁小莉 2017 ^[17]	肝硬化并发顽固性呃逆	70/70	巴氯芬 10 mg tid	氯丙嗪 25 mg tid	7	①③⑤

注: ①-有效率; ②-治疗 1 d 的有效率; ③-起效时间; ④-治疗疗程; ⑤-不良反应。

Note: ①-efficacy; ②-efficacy of 1 d treatment; ③-onset time; ④-course of treatment; ⑤-adverse reactions.

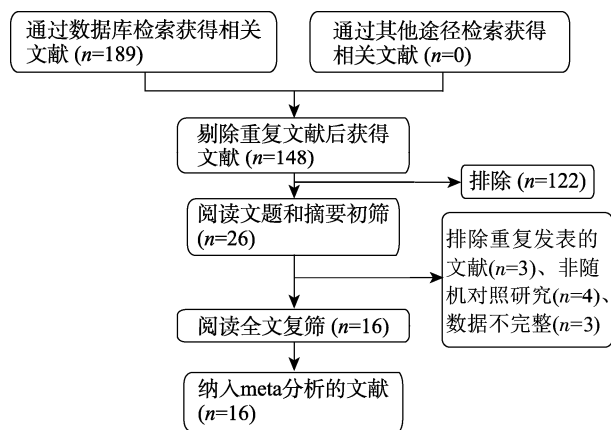


图1 文献筛选流程

Fig. 1 Literature screening process

2.2 方法学质量评价

纳入的研究中,有2篇文献^[14-17]采用随机数字表法进行随机,1篇文献^[13]采用计算机进行随机。1篇文献^[13]采用密闭信封分配隐藏,对研究者和受试者实施双盲,其余文献均未提及分配隐藏和盲法。纳入研究的偏倚风险见表2和图2。

2.3 有效性

2.3.1 治疗有效率 治疗有效包括治愈和有效,16篇文献^[2-17]均报道有效率,共889例患者,其中试验组457例,对照组432例。结果显示纳入的研究具有统计学异质性($P=0.002$, $I^2=58\%$),采用随机效应模型合并分析。Meta分析结果显示巴氯芬治疗顽固性呃逆的有效率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.43, 95%CI(1.27, 1.59),

$P<0.000\ 01$],结果见图3。

表2 纳入研究个体偏倚风险

Tab. 2 Individual risk bias of included studies

研究	随机序列产生	分配隐藏	盲法	不完整报道	选择性报道
陈协辉 2000 ^[2]	不清楚	不清楚	不清楚	低偏倚	不清楚
毛志光 2002 ^[3]	不清楚	不清楚	不清楚	低偏倚	不清楚
申鹏 2002 ^[4]	不清楚	不清楚	不清楚	低偏倚	不清楚
张环英 2005 ^[5]	高偏倚	高偏倚	不清楚	低偏倚	不清楚
路峰 2008 ^[6]	不清楚	不清楚	不清楚	低偏倚	不清楚
秦理 2008 ^[7]	不清楚	不清楚	不清楚	低偏倚	不清楚
吉沛 2009 ^[8]	不清楚	不清楚	不清楚	低偏倚	不清楚
韩倩 2010 ^[9]	不清楚	不清楚	不清楚	低偏倚	不清楚
徐翔 2011 ^[10]	不清楚	不清楚	不清楚	低偏倚	不清楚
陈红英 2013 ^[11]	不清楚	不清楚	不清楚	低偏倚	不清楚
刘利利 2013 ^[12]	不清楚	不清楚	不清楚	低偏倚	不清楚
Zhang 2014 ^[13]	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	不清楚
冯青峰 2017 ^[14]	低偏倚	不清楚	不清楚	低偏倚	不清楚
李宝平 2017 ^[15]	不清楚	不清楚	不清楚	低偏倚	不清楚
彭远飞 2017 ^[16]	不清楚	不清楚	不清楚	低偏倚	不清楚
袁小莉 2017 ^[17]	低偏倚	不清楚	不清楚	低偏倚	不清楚

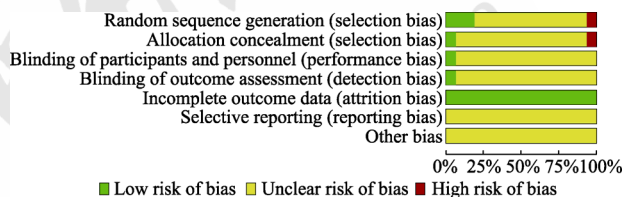


图2 纳入研究的偏倚风险评价

Fig. 2 Risk bias of included studies

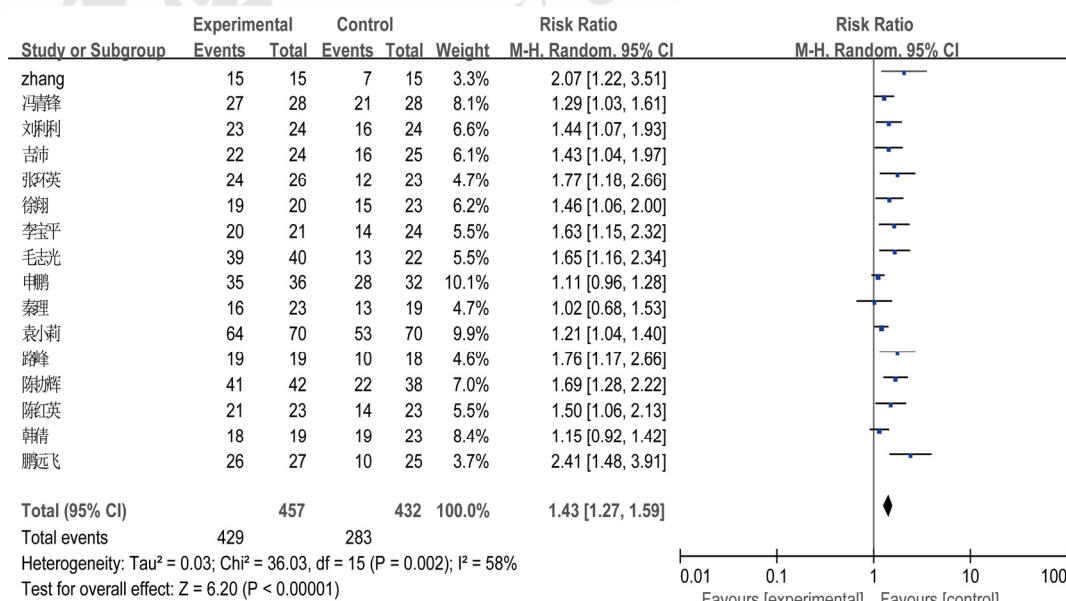


图3 治疗有效率的 meta 分析

Fig. 3 Meta analysis of efficacy

2.3.2 治疗 1 d 有效率 有 7 篇文献^[2,6,9-10]报道了治疗 1 d 的有效率, 纳入的研究具有统计学异质性($P=0.03$, $I^2=57\%$), 采用随机效应模型合并分析。Meta 分析结果显示, 试验组服药 1 d 的有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义 [$RR=2.60$, $95\%CI(1.78, 3.79)$, $P<0.000\ 01$], 结果见图 4。

2.3.3 起效时间 有 2 篇文献^[16-17]报道了治疗的起效时间, 纳入的研究具有统计学异质性($P=0.000\ 1$, $I^2=93\%$), 采用随机效应模型合并分析。Meta 分析结果显示, 试验组起效时间显著短于对照组, 差异具有统计学意义 [$SMD=-3.67$, $95\%CI(-5.98, -1.37)$, $P=0.002$], 结果见图 5。

2.3.4 治疗疗程 有 5 篇文献^[2,4,9-11]报道了治疗疗程, 纳入的研究具有统计学异质性($P<0.000\ 01$, $I^2=89\%$), 采用随机效应模型合并分析。Meta 分析结果显示, 试验组治疗疗程显著短于对照组, 差异具有统计学意义 [$WMD=-2.88$, $95\%CI(-4.37, -1.39)$, $P=0.000\ 1$], 结果见图 6。

2.4 安全性

有 11 篇文献^[2-6,10,12-15,17]报道了不良反应的发生情况, 各研究间的异质性无统计学差异($P=0.12$, $I^2=35\%$), 采用固定效应模型合并分析。Meta 分析结果显示, 2 组间不良反应发生率差异无统计学意义 [$RR=0.64$, $95\%CI(0.43, 0.96)$, $P=0.03$], 结果见图 7。

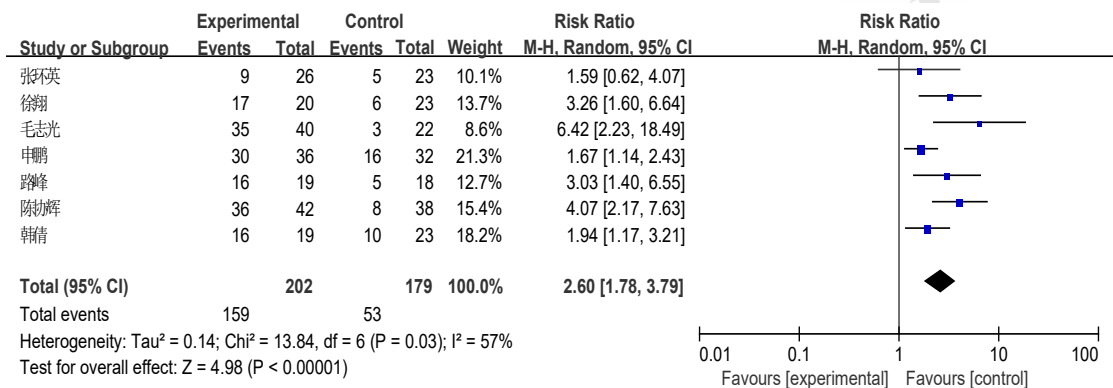


图 4 治疗 1 d 有效率的 meta 分析
Fig. 4 Meta analysis of efficacy with 1 d treatment

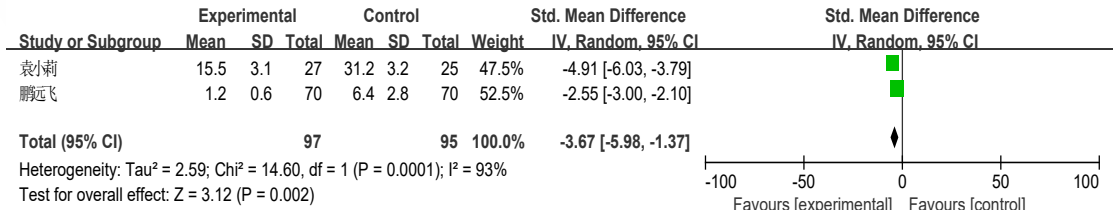


图 5 起效时间的 meta 分析
Fig. 5 Meta analysis of onset time

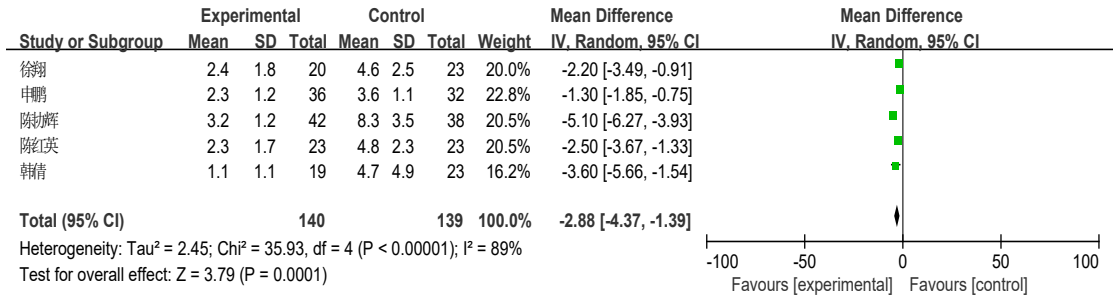


图 6 治疗疗程的 meta 分析
Fig. 6 Meta analysis of the treatment course

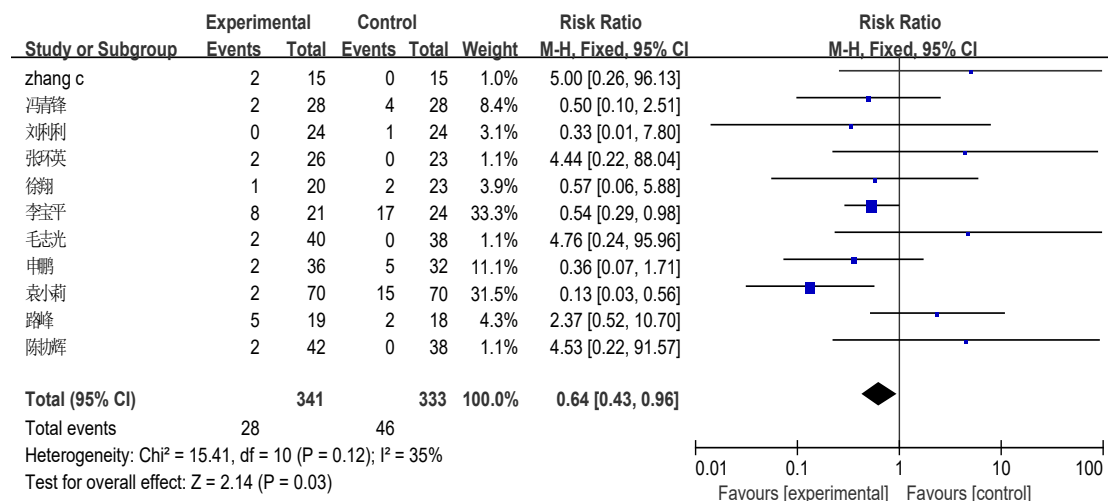


图 7 不良反应发生率的 meta 分析
Fig. 7 Meta analysis of the adverse reactions

2.5 发表偏倚分析

以治疗有效率为指标进行漏斗图分析, 见图 8, 漏斗图显示各研究两侧分布基本对称, 提示存在明显发表偏倚的可能性较小。

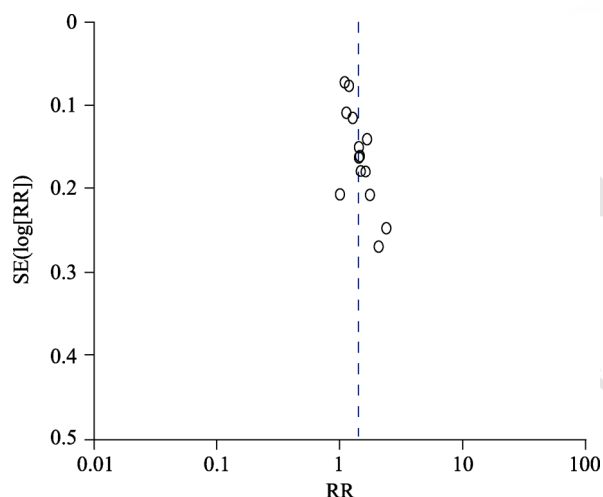


图 8 治疗有效率的漏斗图
Fig. 8 Funnel plot of efficacy

3 讨论

呃逆按发生的病因分为 3 类: ①反射性, 主要包括脑卒中、脑肿瘤、脑炎、代谢性疾病, 直接或间接刺激呃逆中枢, 从而导致呃逆反射弧抑制功能丧失; ②外周性, 主要包括纵隔肿瘤、食管炎、胸膜病变、胃炎、胃癌等疾病, 直接刺激胸部、颈部膈神经、迷走神经, 从而导致膈肌痉挛; ③其他, 过饱饮食、精神刺激、药物、内耳及前列腺疾病等亦可引起呃逆^[18]。顽固性呃逆严重影响患者的进食与休息, 导致患者营养缺乏、电解质紊乱、精神萎靡、疲乏、失眠、体质量下

降等^[19]。顽固性呃逆尽早进行干预治疗, 可以减轻患者痛苦, 提高患者的生存质量。巴氯芬是 GABA 的衍生物, 通过激动 GABA- β 受体而抑制兴奋性氨基酸如谷氨酸、门冬氨酸的释放, 从而降低脊髓单突触或多突触的反射电位及脊髓后根之间的反射电位, 最终产生骨骼肌松弛而起到解痉作用。巴氯芬一方面能终止膈肌和呼吸肌的阵挛, 使呃逆终止, 另一方面还可通过对中枢神经系统的抑制作用, 从而抑制呃逆中枢而制止呃逆发作^[20]。巴氯芬被越来越广泛地用于呃逆的治疗, 但目前尚未有系统评价来综合评估巴氯芬治疗顽固性呃逆的有效性和安全性。本研究结果显示巴氯芬治疗顽固性呃逆的有效率显著高于对照组, 起效时间和治疗疗程显著短于对照组。同时, 在安全性方面, 不良反应发生率差异无统计学意义。

本研究对巴氯芬治疗顽固性呃逆的有效性和安全性进行评估, 为呃逆的药物治疗选择提供更好的循证证据, 但仍存在一定的局限性。纳入的研究质量参差不齐, 研究方法学质量普遍偏低, 大部分试验均未提及分配隐藏和盲法, 很可能存在实施、测量等偏倚。各纳入研究患者的基础疾病和治疗背景复杂, 基线是否一致不能判断。纳入的研究中试验组和对照组的给药剂量和给药疗程不尽相同, 可能给结果带来一定偏倚。

综上, 当前的研究证据显示, 巴氯芬治疗顽固性呃逆起效快, 疗程短, 疗效好, 不增加不良反应发生率, 具有良好的有效性和安全性。受纳入研究的限制, 上述结论还需进一步开展高质量、大样本、多中心的临床研究加以验证。

REFERENCES

- [1] KUMAR A, DROMERICK A W. Intractable hiccups during stroke rehabilitation [J]. Arch Phys Med Rehabil, 1998, 79(6): 697-699.
- [2] CHEN X H, WU X R. Treatment of intractable hiccup with baclofen [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2000, 9(5): 333-335.
- [3] MAO Z G. Baclofen treating 40 cases of refractory hiccup [J]. Mod Diagn Treat(现代诊断与治疗), 2002, 13(5): 314-315.
- [4] 申鹏, 陈勇, 李彦豪, 等. 巴氯芬治疗肝癌动脉化疗栓塞术后顽固性呃逆[J]. 广东医学, 2002, 23(9): 982-983.
- [5] 张环英. 巴氯芬治疗顽固性呃逆 26 例疗效观察[J]. 临床误诊误治, 2005, 18(10): 724.
- [6] 路峰. 巴氯芬治疗急性脑卒中并发顽固性呃逆疗效观察[J]. 中国误诊学杂志, 2008, 8(22): 5318-5319.
- [7] 秦理, 赵进和. 巴氯芬治疗顽固性呃逆疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(10): 1599.
- [8] 吉沛, 李文霞, 李玉芳. 巴氯芬治疗脑卒中后顽固性呃逆 24 例分析[J]. 疾病监测与控制, 2009, 3(9): 545-546.
- [9] 韩倩, 王洪新, 国欣涛. 巴氯芬治疗卒中后顽固性呃逆疗效观察[J]. 临床荟萃, 2010, 25(19): 1719-1720.
- [10] 徐翔. 巴氯芬治疗脑卒中后发生顽固性呃逆的疗效观察(附 43 例分析)[J]. 福建医药杂志, 2011, 33(1): 112-113.
- [11] 陈红英. 巴氯芬治疗脑卒中后顽固性呃逆的疗效观察[J]. 中国伤残医学, 2013, 21(6): 252-253.
- [12] 刘利利, 代文科, 韩永胜. 巴氯芬治疗急性脑卒中后持续性呃逆的疗效观察[J]. 内蒙古中医药, 2013, 32(8): 92.
- [13] ZHANG C E, ZHANG R F, ZHANG S Y, et al. Baclofen for stroke patients with persistent hiccups: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Trials, 2014, 15(1): 1-6.
- [14] 冯青锋, 李莎莎. 巴氯芬治疗神经外科疾患并发顽固性呃逆的疗效[J]. 中国民康医学, 2017, 29(17): 106-107.
- [15] LI B P, ZHANG H L, YAN M L, et al. Observe the curative effect of baclofen on malignant tumors radiotherapy and chemotherapy patients with intractable hiccup [J]. J Mod Oncol(现代肿瘤医学), 2017, 25(9): 1470-1473.
- [16] PENG Y F, ZHOU K Q, WANG Z, et al. Efficacy of baclofen in the treatment of intractable hiccup after heratectomy for liver neoplasms [J]. World Clin Drugs(世界临床药物), 2017, 38(4): 268-271.
- [17] 袁小莉. 巴氯芬治疗肝硬化并发顽固性呃逆的疗效观察[J]. 北方药学, 2017, 14(10): 84-85.
- [18] STEGER M, SCHNEEMANN M, FOX M. Cme [J]. Praxis, 2015, 104(7): 323-331.
- [19] JEON Y S, KEARNEY A M, BAKER P G. Management of hiccups in palliative care patients [J]. BMJ Support Palliat Care, 2018, 8(1): 1-6.
- [20] ZENG J. Etiological and therapeutic progresses of central intractable hiccup [J]. Med Recap(医学综述), 2008, 14(3): 365-367.

收稿日期: 2019-07-08

(本文责编: 曹粤锋)