

糖皮质激素复合制剂联合低剂量茶碱治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病疗效及安全性 Meta 分析*

罗丽君¹, 路晓钦², 董志¹, 金灿¹, 谢叶红¹

(1. 重庆医科大学药学院, 重庆 400016; 2. 重庆市第九人民医院临床药学研究室, 重庆 400700)

摘要:目的 系统评价糖皮质激素复合制剂[吸入性糖皮质激素(ICS)/长效 β_2 受体激动剂(LABA)]联合低剂量茶碱治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病(COPD)的疗效与安全性。方法 运用检索式和关键词检索各中、外文数据库,获得相关文献,由2名研究者分别独立按照纳入与排除标准筛选文献、提取资料并评价纳入研究质量,采用 Review Manager 5.3.5 软件进行数据分析。结果 纳入10篇文献,Meta分析显示,观察组(应用茶碱联合 ICS 复合制剂治疗)与对照组(单用 ICS 复合制剂治疗)的第1秒用力呼气容积(FEV₁)占预计值百分比(FEV₁%)预计值[OR = 1.21, 95% CI(0.11, 2.32), P = 0.03]、6 min 步行距离(6MWD)[OR = 12.92, 95% CI(4.61, 21.22), P = 0.002]、慢性阻塞性肺疾病评估测试(CAT)评分[OR = -3.08, 95% CI(-3.57, -2.58), P < 0.000 01]改善比较,差异均有统计学意义;不良反应发生率[OR = 1.24, 95% CI(0.58, 2.67), P = 0.58]、急性加重发生率[OR = 0.65, 95% CI(0.39, 1.08), P = 0.10]、FEV₁[OR = 0.07, 95% CI(-0.01, 0.15), P = 0.09]比较,差异无统计学意义。结论 糖皮质激素复合制剂联合低剂量茶碱能显著改善 COPD 稳定期患者的肺功能和运动能力,临床可在一定范围内应用。

关键词:低剂量;茶碱;吸入性糖皮质激素;慢性阻塞性肺疾病稳定期;临床疗效;安全性;Meta 分析

中图分类号:R969.4;R974+.3

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)20-0058-05

Efficacy and Safety of Glucocorticoid Compound Preparation Combined with Low-Dose Theophylline in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease at Stable Stage: a Meta-Analysis

Luo Lijun¹, Lu Xiaoqin², Dong Zhi¹, Jin Can¹, Xie Yehong¹

(1. School of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing, China 400016; 2. Research Laboratory of Clinical Pharmacy, The Ninth People's Hospital of Chongqing, Chongqing, China 400700)

Abstract: Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of glucocorticoid compound preparation[inhaled corticosteroid (ICS) and long-acting β_2 receptor agonist(LABA)] combined with low-dose theophylline in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease(COPD) at stable stage. **Methods** The Chinese and foreign language databases were searched by searching types and keywords, in order to obtain relevant literatures. Two researchers independently screened the literatures according to inclusion criteria, extracted data and evaluated the quality of the included studies. The data were analyzed by Review Manager 5.3.5 software. **Results** A total of 10 literatures were included, Meta-analysis showed that there were significant differences in FEV₁% [OR = 1.21, 95% CI(0.11, 2.32), P = 0.03], 6MWD [OR = 12.92, 95% CI(4.61, 21.22), P = 0.002], CAT score [OR = -3.08, 95% CI(-3.57, -2.58), P < 0.000 01] in the observation group(treated with theophylline combined with ICS) and the control group(treated with ICS alone), but there was no significant difference in the incidence rate of adverse reaction rate [OR = 1.24, 95% CI(0.58, 2.67), P = 0.58], acute exacerbations [OR = 0.65, 95% CI(0.39, 1.08), P = 0.10], FEV₁ [OR = 0.07, 95% CI(-0.01, 0.15), P = 0.09] between the observation group and the control group. **Conclusion** ICS combined with low-dose theophylline can significantly improve pulmonary function and exercise capacity of patients with COPD at stable stage, which can be used with caution in clinical application.

Key words: low-dose; theophylline; inhaled corticosteroids; chronic obstructive pulmonary disease at stable stage; clinical effect; safety; Meta-analysis

2017年更新的《慢性阻塞性肺疾病全球倡议指南(GOLD)》推荐,吸入性糖皮质激素(ICS)联合长效 β_2 受体激动剂(LABA)可用作中、重度慢性阻塞性肺疾病(COPD)稳定期的维持治疗,但对COPD急性加重进展期控制不佳^[1]。有研究显示,糖皮质激素在临床使用中存在抵抗现象,导致对受体的敏感性降低^[2-3],增加剂

量虽可改善该情况,但会增加不良反应发生率和经济负担。“低剂量”茶碱(1~10 $\mu\text{g/mL}$)一方面可增加COPD气道炎症对ICS的敏感性,另一方面可改善COPD患者的肺功能,减少急性加重,且不良反应少^[4-5]。已有临床试验对茶碱联合ICS治疗效果进行了探索,但仍存在争议^[6-7]。本研究在现有文献研究基础上对ICS联合茶

*基金项目:重庆市北碚区科学技术委员会项目[碚科委发(2016)13号2015-56]。

第一作者:罗丽君,女,在读硕士研究生,药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)1210619035@qq.com。

碱治疗 COPD 作了系统性、全面性评价。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献选择标准

纳入标准:研究对象,患者处于中、重度(GOLD 分级Ⅲ、Ⅳ级)COPD 稳定期,年龄 ≥ 40 岁;入组前2周内无急性加重史,未规律服用茶碱类药物。干预方式,观察组为茶碱联合组,对照组为ICS复合制剂组,ICS复合制剂局部吸入给药,低剂量(1 000 mg/d)茶碱口服给药。结局指标,包括第1秒用力呼气容积(FEV₁)、FEV₁占预计值百分比(FEV₁% 预计值、FEV₁%)、不良反应(心悸、心慌、心律失常、恶心、呕吐)、急性加重(呼吸症状急性恶化,导致需要额外治疗)、6 min 步行距离(6MWD)、慢性阻塞性肺疾病评估测试(CAT)评分的其中1项或多项。研究类型,随机、对照、平行临床试验(RCT)。

排除标准:支气管哮喘,支气管扩张,心血管疾病,肝、肾功能损伤,活动性结核,消化性疾病,严重高血压,高血糖,严重全身疾病,精神疾病未控制;队列研究,回顾性研究,个案报道;重复性报道文献。

1.2 检索策略

计算机检索 PubMed, EMBASE, The Cochrane Library, CNKI, WanFang Data, VIP 和 CBM 数据库,检索时限为自建库至2017年10月。同时追溯纳入研究的参考文献以补充获取相关文献。英文以主题词和自由词构建检索式进行检索,检索词包括 theophylline, COPD, Budesonide, fluticasone, glucocorticoids, Symbicort, Sere-tide;中文以关键词进行检索,检索词包括茶碱、慢性阻塞性肺疾病、糖皮质激素、布地奈德、氟替卡松、舒利迭、信必可都保。

1.3 文献筛选与数据提取

由2名研究者按照纳入和排除标准独立筛选文献、

提取信息并交叉核对。如有分歧,则通过讨论解决或由第三方决定。资料提取内容:纳入文献基本信息,包括文题、第一作者、发表年份、文献来源等;研究对象的基线特征,包括各组样本数、患者年龄、疾病状况等;干预措施的具体细节、评估时间等;偏倚风险评价的关键要素;所关注的结局指标,缺乏的资料与作者联系予以补充。

1.4 纳入研究偏倚风险评估

采用 Cochrane(5.1.0 版系统评价手册)推荐的 RCT 偏倚风险评估工具评价纳入研究的偏倚风险,由2名研究员独立进行评价,如遇分歧讨论解决或由第三方裁定。

1.5 数据处理与统计分析

数据处理:通过提取观察组和对照组 FEV₁、FEV₁% 预计值、6MWD、CAT 评分治疗前后的均数 $\pm$ 标准差($\bar{X} \pm s$),计算相应改变值进行统计和分析。

统计分析:由2名研究员独立输入数据并交叉核对,以减少误差。使用 Cochrane 协作网提供的 Review Manager 5.3.5 软件进行 Meta 分析。计数资料采用比值比(odds ratio, OR)为效应指标,计量资料采用均数差(mean difference, MD)为效应分析统计量。各研究间异质性通过 χ^2 检验和 I^2 评估异质性大小。 $P < 50\%$ 时异质性可接受,采用固定效应模型; $P \geq 50\%$ 时,异质性较大,则通过敏感性分析探索异质性来源,若研究间存在统计学异质性而无临床异质性,则可采用随机效应模型,如两组间异质性过大或无法找寻异质性来源时,采用描述性分析。当纳入研究文献大于10个时,绘制漏斗图,判断是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检共获得文献525篇,导入 Express Note“去重”得到相关文献327篇。通过阅读文题、摘要排除不符合要求的文献如综述、回顾性、队列研究289篇。

表1 纳入文献基本特征

文献作者及 发表年份	样本量 (例)	平均年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	COPD 稳定期 分级	干预措施 ^a		结局指标	疗程 (月)
				观察组 [#]	对照组		
朱旭华 2017 ^[8]	180	58.31 $\pm$ 3.41	重度	BF(640 μ g/18 μ g) + Theo(200 mg)	BF(640 μ g/18 μ g)	FEV ₁ 、FEV ₁ (%)	1
刘艳秀 2017 ^[9]	120	61.60 $\pm$ 10.59	中、重度	BF(320 μ g/9 μ g) + Theo(200 mg)	BF(320 μ g/9 μ g)	FEV ₁ (%)	6
Cosio, B. G 2016 ^[6]	70	67.96 $\pm$ 8.79	Ⅲ、Ⅳ级	SFC(1 000 μ g/100 μ g) + Theo(200 mg)	SFC(1 000 μ g/100 μ g)	急性加重、不良反应	12
Subramanian 2015 ^[7]	50	56.14 $\pm$ 9.24	Ⅱ、Ⅲ级	BF(800 μ g/24 μ g) + Theo(200 mg ~ 400 mg)	BF(800 μ g/24 μ g)	FEV ₁ 、6MWD	2
唐朝晖 2015 ^[10]	120	58.03 $\pm$ 4.53	不清楚	SFC(500 μ g/100 μ g) + Theo(200 mg)	SFC(500 μ g/100 μ g)	FEV ₁ 、CAT 评分	3
黄志文 2014 ^[11]	140	45.80 $\pm$ 13.07	Ⅱ、Ⅲ级	SFC(500 μ g/100 μ g) + Theo(400 mg)	SFC(1 000 μ g/100 μ g)	FEV ₁ (%)、6MWD、急性加重	12
王晓晨 2014 ^[12]	99	62.51 $\pm$ 6.51	中、重度	SFC(500 μ g/100 μ g) + Theo(200 mg)	SFC(1 000 μ g/100 μ g)	FEV ₁ (%)、CAT 评分	6
童长刚 2013 ^[13]	68	45 ~ 75	Ⅱ、Ⅲ级	SFC(500 μ g/100 μ g) + Theo(400 mg)	SFC(500 μ g/100 μ g)	FEV ₁ 、FEV ₁ (%)	12
余红霞 2013 ^[14]	78	54.05 $\pm$ 3.71	重度	SFC(500 μ g/100 μ g) + Theo(200 mg)	SFC(500 μ g/100 μ g)	FEV ₁	3
郭光云 2010 ^[15]	50	51 ~ 70	重度	SFC(500 μ g/100 μ g) + Theo(200 mg)	SFC(500 μ g/100 μ g)	6MWD、FEV ₁ (%)	3

注:^a干预措施中药物剂量为每日给药总量;[#]观察组=茶碱联合组;BF为布地奈德/福莫特罗,Theo为茶碱,SFC为沙美特罗/氟替卡松。

	11	Cosío, B. G2016	Subramanian, S2015	余红霞2013	刘艳秀2017	唐朝晖2015	朱旭华2017	王晓晨2014	童长刚2013	郭光云2010	黄志文2014
Random sequence generation (selection bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Allocation concealment (selection bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Blinding of participants and personnel (performance bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Blinding of outcome assessment (detection bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Incomplete outcome data (attrition bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Selective reporting (reporting bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Other bias	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

图1 偏倚风险图

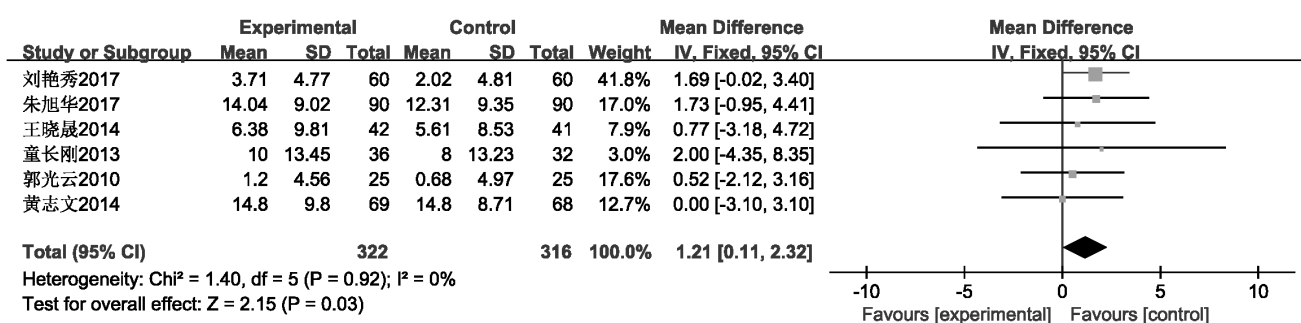


图2 两组患者FEV₁%预计值改善 Meta 分析森林图

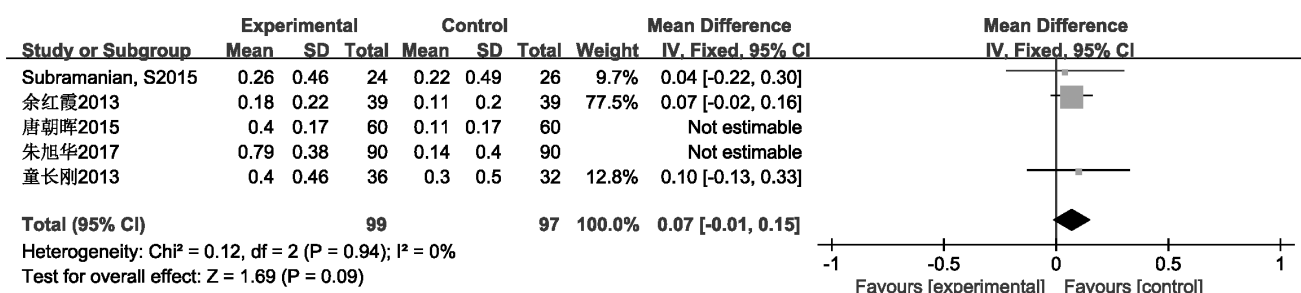


图3 两组患者FEV₁改善 Meta 分析森林图

阅读全文 38 篇,排除非稳定期 COPD、给药方式不符、非前瞻性研究、无相关结局指标文献 28 篇,最终纳入文献 10 篇^[6-15],956 例患者被纳入分析。

2.2 纳入文献特征与偏倚风险评估

结果见表 1 和图 1。

2.3 主要结局指标

FEV₁% 预计值:共纳入 6 个研究^[8-9,11-13,15]。固定效应模型 Meta 分析结果显示,观察组优于对照组 [OR = 1.21, 95% CI(0.11, 2.32), P = 0.03]。详见图 2。

FEV₁:共纳入 5 个研究^[7-8,10,13,14]。各研究间异质性高 (P < 0.000 01, I² = 94%),经敏感性分析,排除 2 篇

高异质性文献^[8,10]。固定效应模型 Meta 分析结果显示,观察组优于对照组,但无统计学差异 [OR = 0.07, 95% CI(-0.01, 0.15), P = 0.09]。详见图 3。

急性加重发生率:共纳入 3 个研究^[6,11-12],疗程均在 6 个月及以上。固定效应模型 Meta 分析结果显示,观察组低于对照组,但无统计学差异 [OR = 0.65, 95% CI(0.39, 1.08), P = 0.10]。详见图 4。

不良反应:共纳入 4 个研究^[6,9,12,15],包括心慌、心悸、恶心。固定效应模型 Meta 分析结果显示,观察组与对照组无统计学差异 [OR = 1.24, 95% CI(0.58, 2.67), P = 0.58]。详见图 5。

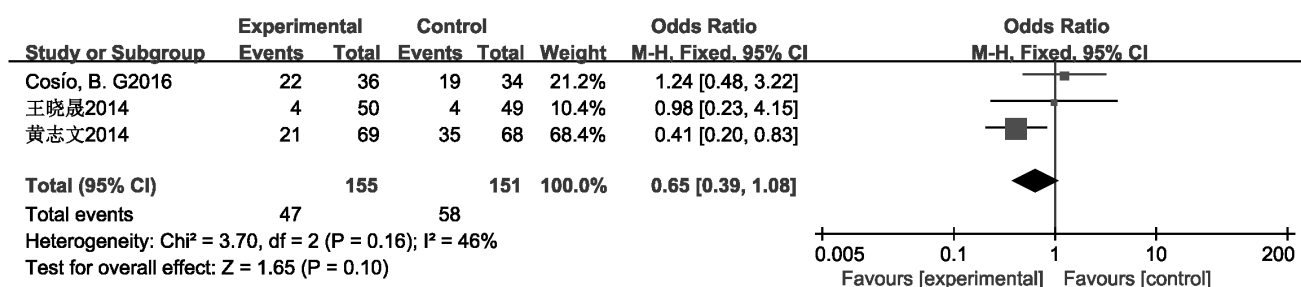


图4 两组患者急性加重发生率 Meta 分析森林图

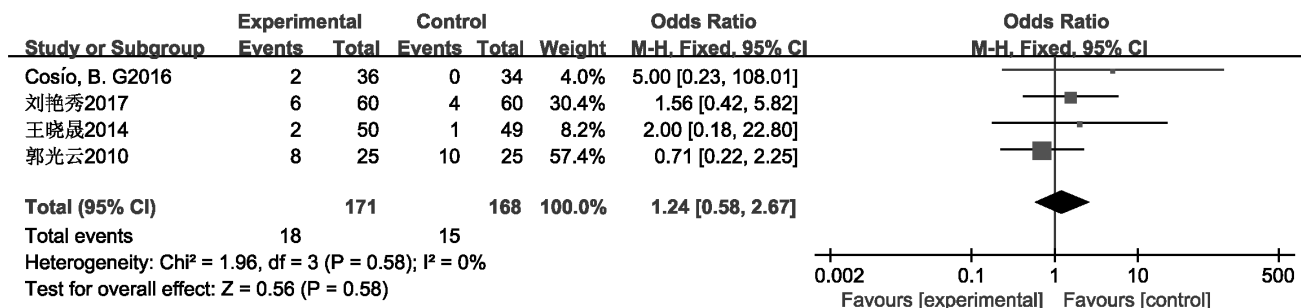


图5 两组患者不良反应发生率 Meta 分析森林图

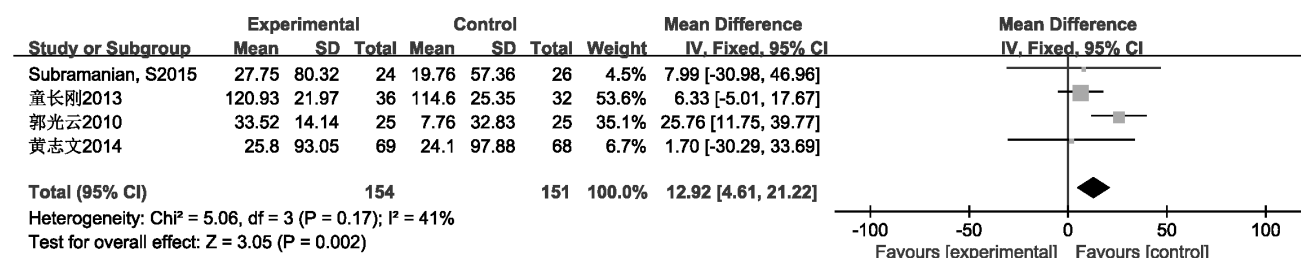


图6 两组患者6MWD改善 Meta 分析森林图

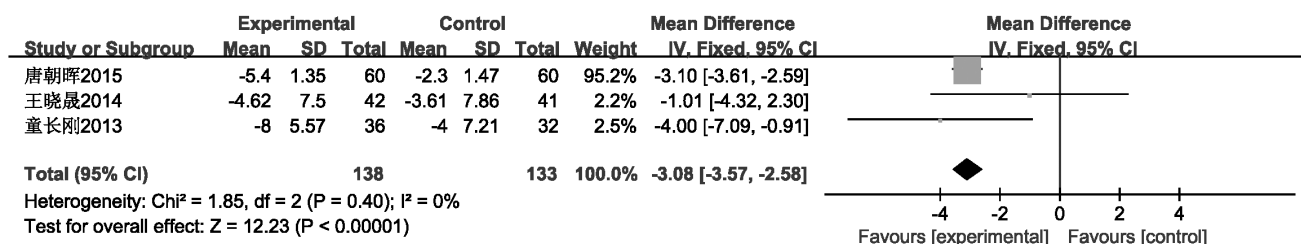


图7 两组患者CAT评分改善 Meta 分析森林图

6MWD:共纳入4个研究^[7,11,13,15]。固定效应模型 Meta 分析结果显示,观察组优于对照组,差异有统计学意义 [$OR = 12.92$, 95% $CI(4.61, 21.22)$, $P = 0.002$], 详见图6。

CAT评分:共纳入3个研究^[10,12-13]。固定效应模型 Meta 分析结果显示,观察组优于对照组,差异有统计学意义 [$OR = -3.08$, 95% $CI(-3.57, -2.58)$, $P < 0.00001$], 详见图7。

3 讨论

COPD发病机制是肺部从急性炎症逐渐演变成慢性炎症直至组织重构,最终出现不可逆的气流阻塞,患

者的致残率和病死率高,经济负担大^[16]。目前,针对COPD的主要治疗为抗炎和扩张支气管。

茶碱类药物可抑制气道平滑肌磷酸二酯酶的活性,通常作为支气管扩张剂使用。较低血浆浓度茶碱(1~10 $\mu g/mL$)具有一定的抗炎和调节免疫作用,能抑制嗜酸性粒细胞浸润,显著减少诱导痰中炎性细胞数量,并可降低白细胞介素8及髓过氧化物酶水平,降低中性粒细胞的趋化性。另有研究显示,茶碱能促进气道上皮组织组蛋白脱乙酰基酶2(HDAC-2)的表达及活性,并直接激活肺泡巨噬细胞分泌HDAC-2,从而增强激素的抗炎作用^[21]。

Meta分析结果显示,观察组患者肺功能FEV₁%预

计值、CAT 评分、6MWD 改善优于对照组患者。分析其机制可能与下列原因有关:ICS 在使用过程中对受体敏感性下降,即出现激素抵抗;茶碱通过恢复 COPD 患者巨噬细胞中的 HDAC-2 活性逆转糖皮质激素抵抗,进而产生协同抗炎作用;茶碱具有增强患者膈肌收缩力,改善呼吸肌疲劳等正性肌力作用^[17]。

茶碱的不良反应呈剂量依赖性^[18]。本研究中使用茶碱剂量均不超过 400 mg/d,血药浓度低于 10 μg/mL,组间不良反应发生率无统计学差异。茶碱改善患者 FEV₁ 与降低急性加重率的作用在此研究结果中未体现,和 Cosío 等^[6]的报道一致。朱旭华等^[8]和唐朝晖^[10]的研究显示,FEV₁ 有显著性改善,由于敏感性分析显示的研究存在较大异质性,最终通过分析未纳入数据合并分析,可能与文献设计偏倚较大有关,最终导致纳入 FEV₁ 分析的患者数量较少,结论需要进一步纳入高质量多中心的临床试验验证。

茶碱治疗价值仍需要更多的临床试验加以验证。Wang 等^[19]研究了哮喘治疗中添加低剂量茶碱以减少 ICS 用量,或可为茶碱治疗 COPD 提供新的思路。低剂量茶碱联合吸入糖皮质激素复合制剂治疗稳定期 COPD 患者具有较好的疗效及安全性,为茶碱长期应用于 COPD 患者的治疗提供了一定的临床依据。本研究尚存在局限性:文献纳入存在地域局限,除 Cosío 的研究外均为亚洲地区的临床试验,可能与茶碱的使用地区存在一定关系,对于结果的推广还需谨慎;部分研究未采用随机化隐藏分配方法,未描述盲法,可能产生选择和操作偏倚。

参考文献:

- [1] Zervas E, Samitas K, Gaga M, et al. Inhaled corticosteroids in COPD: pros and cons[J]. Current drug targets, 2013, 14(2): 192-224.
- [2] Barnes PJ, Adcock IM. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases[J]. Lancet(London, England), 2009, 373(9678): 1905-1917.
- [3] Rodriguez JM, Monsalves - Alvarez M, Henriquez S, et al. Glucocorticoid resistance in chronic diseases[J]. Steroids, 2016, 115: 182-192.
- [4] Ford PA, Durham AL, Russell RE, et al. Treatment effects of low-dose theophylline combined with an inhaled corticosteroid in COPD[J]. Chest, 2010, 137(6): 1338-1344.
- [5] Zhou Y, Wang X, Zeng X, et al. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year[J]. Respirology(Carlton, Vic), 2006, 11(5): 603-610.
- [6] Cosío BG, Shafiek H, Iglesias A, et al. Oral Low-dose Theophylline on Top of Inhaled Fluticasone-Salmeterol Does Not Reduce Exacerbations in Patients With Severe COPD: A Pilot Clinical Trial[J]. Chest, 2016, 150(1): 123-130.
- [7] Subramanian, Ragulan, Jindal A, et al. The Study of Efficacy, Tolerability and Safety of Theophylline Given Along with Formoterol Plus Budesonide in COPD[J]. Journal of clinical and Diagnostic research: JCDR, 2015, 9(2): OC10-3.
- [8] 朱旭华, 陈炎城, 李 佳. 布地奈德福莫特罗联合小剂量茶碱治疗稳定期重度慢性阻塞性肺疾病疗效观察[J]. 吉林医学, 2017, 38(2): 227-228.
- [9] 刘艳秀, 莫必华, 瞿长春, 等. 氨茶碱联合布地奈德/福莫特罗治疗中重度稳定期 COPD 的研究[J]. 中国医学创新, 2017, 14(9): 100-103.
- [10] 唐朝晖. 茶碱缓释片联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗 COPD 疗效[J]. 中外医学研究, 2016, 14(4): 3-4.
- [11] 黄志文, 聂汉祥. 茶碱缓释片联合沙美特罗替卡松对慢性阻塞性肺疾病急性加重和小气道功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(32): 3590-3592.
- [12] 王晓晨, 周丽荣, 李 华, 等. 小剂量茶碱联合沙美特罗替卡松治疗慢性阻塞性肺疾病疗效观察[J]. 山东医药, 2014, 54(37): 31-33.
- [13] 童长刚. 茶碱联合沙美特罗/替卡松治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病的疗效观察[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2013, 16(8): 1310-1312.
- [14] 余红霞. 茶碱缓释片联合沙美特罗/替卡松治疗稳定期重度 COPD 的疗效观察[J]. 中国实用医药, 2013, 8(14): 69-70.
- [15] 郭光云, 陈 功, 卞 军, 等. 小剂量氨茶碱联合沙美特罗替卡松治疗重度稳定期慢性阻塞性肺疾病患者的疗效观察[J]. 中国临床保健杂志, 2010, 13(4): 395-397.
- [16] Yin P, Wang H, Vos T, et al. A Subnational Analysis of Mortality and Prevalence of COPD in China From 1990 to 2013: Findings From the Global Burden of Disease Study 2013[J]. Chest, 2016, 150(6): 1269-1280.
- [17] Murciano D, Aubier M, Lecocguic Y, et al. Effects of theophylline on diaphragmatic strength and fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. The New England Journal of Medicine, 1984, 311(6): 349-353.
- [18] Chrystyn H, Mulley BA, Peake MD. Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airways disease[J]. BMJ (Clinical research ed), 1988, 297(6662): 1506-1510.
- [19] Wang Y, Lin K, Wang C, et al. Addition of theophylline or increasing the dose of inhaled corticosteroid in symptomatic asthma: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Yonsei Medical Journal, 2011, 52(2): 268-275.

(收稿日期: 2018-05-10)