

吸入激素联合噻托溴铵对比单用吸入激素治疗哮喘-慢阻肺重叠综合征有效性的Meta分析^Δ

明春玉^{1*}, 许光兰^{2#}, 赵 媚², 王光耀¹, 陈青蓝¹, 吴红英¹, 陈小丽¹(1.广西中医药大学研究生院, 南宁 530001; 2.广西中医药大学第一附属医院呼吸内科, 南宁 530023)

中图分类号 R562.2;R974 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)11-1364-08

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.11.14

摘要 目的:系统评价吸入激素联合噻托溴铵对比单用吸入激素治疗哮喘-慢阻肺重叠综合征的有效性,为临床应用提供循证依据。方法:计算机检索PubMed、Web of Science、Embase、Cochrane Library、中国生物医学文献数据库、中国知网、维普网、万方数据库,检索时限为建库至2019年11月,收集吸入激素联合噻托溴铵(试验组)对比单用吸入激素(对照组)治疗哮喘-慢阻肺重叠综合征的随机对照试验(RCT)。对符合纳入标准的文献进行资料提取,并采用改良Jadad量表进行质量评价后,采用Rev Man 5.3.0统计软件对有效率、第1秒用力呼气容积(FEV₁)、用力肺活量(FVC)、FEV₁/FVC、吸气分数(IC/TLC)、残总比(RV/TLC)、哮喘症状(ACT)评分、慢阻肺症状(CAT)评分、急性加重次数进行Meta分析。结果:共纳入25项RCT,合计2 828例患者。Meta分析结果显示,试验组患者有效率[RR=1.16, 95% CI(1.10, 1.22), $P<0.001$]、FEV₁[MD=0.44, 95% CI(0.35, 0.54), $P<0.001$]、FVC[MD=0.70, 95% CI(0.46, 0.95), $P<0.001$]、FEV₁/FVC[MD=8.79, 95% CI(6.22, 11.37), $P<0.001$]、IC/TLC[MD=4.93, 95% CI(3.01, 6.85), $P<0.001$]、RV/TLC[MD=-9.22, 95% CI(-9.79, -8.66), $P<0.001$]、ACT评分[MD=5.38, 95% CI(4.30, 6.47), $P<0.001$]、CAT评分[MD=-3.67, 95% CI(-4.89, -2.45), $P<0.001$]、急性加重次数[MD=-1.49, 95% CI(-2.82, -0.17), $P=0.03$]均显著高于对照组,差异均有统计学意义。结论:与单用吸入激素比较,吸入激素联合噻托溴铵治疗可提高哮喘-慢阻肺重叠综合征患者的有效率,改善其肺功能,但会增加急性加重次数。

关键词 吸入激素;噻托溴铵;哮喘-慢阻肺重叠综合征;有效性;Meta分析

Meta-analysis of the Effectiveness of Inhaled Corticosteroids Combined with Tiotropium Bromide versus Inhaled Corticosteroids Alone in the Treatment of Asthmatic-COPD Overlap Syndrome

MING Chunyu¹, XU Guanglan², ZHAO Mei², WANG Guangyao¹, CHEN Qinglan¹, WU Hongying¹, CHEN Xiaoli¹(1.Graduate College, Guangxi University of TCM, Nanning 530001, China; 2.Dept. of Respiratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of TCM, Nanning 530023, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the effectiveness of inhaled corticosteroids combined with tiotropium bromide versus inhaled corticosteroids alone in the treatment of asthmatic-COPD overlap syndrome, and to provide evidence-based reference for clinical use. **METHODS:** Retrieved from PubMed, Web of Science, Embase, Cochrane Library, CBM, CNKI,

的构建研究:基于我国西南地区的实证研究[J].中国药房,2016,27(14):1877-1881.

[16] CHUANG L, KIND P. Converting the SF-12 into the EQ-5D-an empirical comparison of methodologies[J]. *Pharmacoconomics*, 2009, 27(6):491-505.

[17] KIADALIRI AA, ENGLUND M. Assessing the external

Δ 基金项目:国家自然科学基金地区科学基金资助项目(No. 8176150124, No. 81360534)

* 住院医师,硕士研究生。研究方向:中西医结合呼吸系统疾病的基础与临床。电话:0771-5627215。E-mail:1120102284@qq.com

通信作者:教授,主任医师,硕士生导师。研究方向:中西医结合呼吸系统疾病的基础与临床。电话:0771-5627215。E-mail: xgl9592@126.com

validity of algorithms to estimate EQ-5D-3L from the WOMAC[J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2016, 14(1): 141-149.

[18] MORTIMER D, SEGAL L. Comparing the incomparable? A systematic review of competing techniques for converting descriptive measures of health status into QALY-weights[J]. *Med Decis Making*, 2008, 28(1):66-89.

[19] CROTT R, BRIGGS A. Mapping the QLQ-C30 quality of life cancer questionnaire to EQ-5D patient preferences[J]. *Eur J Health Econ*, 2010, 11(4):427-434.

(收稿日期:2019-12-26 修回日期:2020-04-08)

(编辑:刘明伟)

VIP, Wanfang database, during the establishment of the database to Nov. 2019, randomized controlled trials (RCT) about inhaled corticosteroids combined with tiotropium bromide (trial group) versus inhaled corticosteroids alone (control group) in the treatment of asthmatic-COPD overlap syndrome were collected. After data extraction of included literatures met inclusion criteria, quality evaluation with modified Jadad scale, Meta-analysis was performed for response rate, forced expiratory volume in the first second (FEV1), forced vital capacity (FVC), FEV1/FVC, inspiratory fraction (IC/TLC), residual to total ratio (RV/TLC), asthma symptom (ACT) score, chronic obstructive pulmonary symptom (CAT) score, the times of acute exacerbations by Rev Man 5.3.0 software. RESULTS: A total of 25 RCTs were included, involving 2 828 patients. The results of Meta-analysis showed that the response rate [RR=1.16, 95% CI (1.10, 1.22), $P<0.001$], FEV1 [MD=0.44, 95% CI (0.35, 0.54), $P<0.001$], FVC [MD=0.70, 95% CI (0.46, 0.95), $P<0.001$], FEV1/FVC [MD=8.79, 95% CI (6.22, 11.37), $P<0.001$], IC/TLC [MD=4.93, 95% CI (3.01, 6.85), $P<0.001$], RV/TLC [MD=-9.22, 95% CI (-9.79, -8.66), $P<0.001$], ACT score [MD=5.38, 95% CI (4.30, 6.47), $P<0.001$], CAT score [MD=-3.67, 95% CI (-4.89, -2.45), $P<0.001$] and the times of acute exacerbations [MD=-1.49, 95% CI (-2.82, -0.17), $P=0.03$] in trial group were significantly higher than control group, with statistical significance. CONCLUSIONS: Compared with inhaled corticosteroids alone, inhaled hormone combined with tiotropium bromide can improve the response rate and pulmonary function, but increase the times of acute exacerbation of patients with asthmatic-COPD overlap syndrome.

KEYWORDS Inhaled corticosteroids; Tiotropium bromide; Asthmatic-COPD overlap syndrome; Effectiveness; Meta-analysis

哮喘-慢阻肺重叠综合征 (Asthma-COPD overlap syndrome) 是临床最常见的呼吸系统疾病, 因哮喘与慢性阻塞性肺疾病的发病机制、临床症状及易感因素存在重叠^[1], 因此全球慢阻肺防治倡议 (GOLD) 和哮喘全球倡议 (GINA) 共同提出将同时患有哮喘和慢性阻塞性肺疾病称为“哮喘-慢阻肺重叠综合征”^[2]。因其发病率、病死率、并发症发生率较高^[3], 严重增加了患者的经济及心理负担, 然而目前临床治疗哮喘-慢阻肺重叠综合征的药物联合方案虽较多, 但治疗方法尚未统一, 而且疗效参差不齐。有研究者发现, 吸入激素治疗哮喘-慢阻肺重叠综合征有效^[4-5], 但也有研究者认为吸入激素联合噻托溴铵治疗更加有效^[6-7]。因此, 本研究通过检索吸入糖皮质激素联合噻托溴铵治疗哮喘-慢阻肺重叠综合征的随机对照试验 (RCT), 对该方案的有效性进行系统评价, 以期临床治疗哮喘-慢阻肺重叠综合征提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的 RCT, 无论是否采用盲法均纳入研究。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 符合 2014 年 GOLD 和 GINA 共同制定的哮喘-慢阻肺重叠综合征诊断标准^[8]的患者。性别和年龄不限。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予吸入激素联合噻托溴铵治疗, 对照组患者仅给予吸入激素治疗。两组剂量、疗程均不限。

1.1.4 结局指标 ①有效率 [疗效判定标准^[2, 8]——显效: 治疗后患者咳嗽、呼吸困难等症状基本消失; 有效: 治疗后患者呼吸困难、咳嗽症状缓解, 哮喘发作次数减少 $>50\%$; 无效: 治疗后未达到以上效果, 甚至出现症状加重。有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 $\times 100\%$]; ②第 1 秒用力呼气容积 (FEV1); ③用力肺活量 (FVC);

④FEV1 与 FVC 的比值 (FEV1/FVC); ⑤吸气分数 (深吸气量/肺总量, IC/TLC); ⑥残总比 (残气量/肺总量, RV/TLC); ⑦哮喘症状 (ACT) 评分; ⑧慢性阻塞性肺疾病症状 (CAT) 评分; ⑨急性加重次数。

1.1.5 排除标准 ①非 RCT (含综述、基础性研究及会议摘要); ②不符合诊断标准的文献; ③重复发表的文献; ④未提供具体研究方法的文献; ⑤数据及评价指标不完整的文献。

1.2 检索策略

本研究采用主题词与自由词相结合的方法, 计算机检索 PubMed、Web of Science、Embase、Cochrane Library、中国生物医学文献数据库、中国知网、维普网、万方数据库, 检索时限均为建库起至 2019 年 11 月。中文检索词包括“哮喘-慢阻肺重叠综合征”“噻托溴铵”“激素”“布地奈德”“随机对照研究”; 英文检索词包括“Asthma-COPD overlap syndrome”“Tiotropium bromide”“Hormone”“Budesonide”“Randomized controlled trials”。

1.3 资料提取和质量评价

1.3.1 资料提取 由 2 位评价者独立筛选文献、提取资料并交叉审核; 如遇分歧, 则由第 3 位评价者协助判断。先阅读文献题目和摘要, 排除明显不相关文献, 再阅读全文, 以确定最终纳入文献。提取资料包括: ①一般资料: 文献题目、第一作者、发表时间等; ②研究特征: 研究样本量、患者年龄、病程、性别比例; ③对照组与试验组干预措施: 使用药物名称、剂量、使用次数、治疗持续时间、观察指标。

1.3.2 质量评价 采用改良 Jadad 量表^[9]对纳入文献质量进行评价, 具体包括: 随机方法 (恰当 2 分、不清楚 1 分、不恰当 0 分)、分配隐藏 (恰当 2 分、不清楚 1 分、不恰当 0 分)、盲法 (恰当 2 分、不清楚 1 分、不恰当 0 分)、失访与退出 (描述 1 分、未描述 0 分)。总分为 1~7 分, 其中 1~3 分为低质量研究, 4~7 分为高质量研究。

1.4 统计学方法

采用 Rev Man 5.3.0 统计软件对纳入文献进行 Meta 分析。分类变量资料以相对危险度 (RR) 及其 95% 置信区间 (CI) 为效应量, 连续变量资料采用均数差 (MD) 及其 95% CI 为效应量。研究结果异质性检验采用 χ^2 检验^[10], 若 $P>0.10$, $I^2\leq 50\%$, 则认为异质性检验无统计学意义, 采用固定效应模型合并分析; 反之, 则认为异质性检验有统计学意义, 采用随机效应模型进行合并分析。为确保数据录入及分析的准确性, 由 2 位评价者同时进行统计分析, 结果有差异时由第 3 位评价者进行复核。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

共检索获得文献 390 篇, 剔除重复文献 132 篇, 阅读题目和摘要后剩余 113 篇, 阅读文献全文后剩余 25 篇, 最终纳入 25 篇 (项)^[11-35] RCT 进行 Meta 分析, 合计 2 828 例患者。文献筛选流程图见图 1, 纳入研究基本信息见表 1。

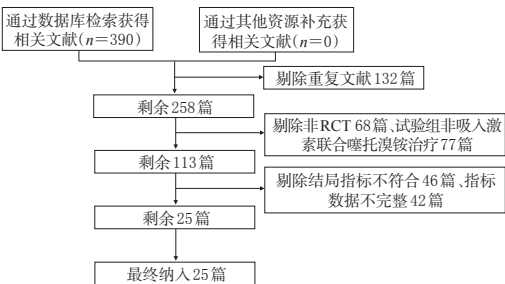


图 1 文献筛选流程

Fig 1 Literature screening procedure

2.2 方法学质量评价结果

采用改良 Jadad 评分对纳入研究进行质量评价。结果, 其中 13 项研究^[12-14, 17-18, 20-23, 25-26, 33-34]使用了正确的随机方法, 25 项研究^[11-35]均提及随机字样; 25 项研究^[11-35]随机隐藏及盲法不清楚。13 项研究^[12-14, 17-18, 20-23, 25-26, 33-34]的改良 Jadad 评分为 4 分, 属于高质量研究。纳入研究的方法学质量评价结果见表 2。

2.3 Meta 分析及敏感性分析结果

2.3.1 有效率 7 项研究^[15, 19, 25, 27, 33-35] (692 例患者) 报道了有效率, 各研究间无统计学异质性 ($P=0.41$, $I^2=2\%$), 采用固定效应模型合并效应量进行分析。Meta 分析结果显示, 试验组患者有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义 [$RR=1.16$, 95% CI (1.10, 1.22), $P<0.001$], 详见图 2。

2.3.2 FEV1 22 项研究^[11, 13-15, 17-30, 32-35] (2 472 例患者) 报道了 FEV1, 各研究间有统计学异质性 ($P<0.001$, $I^2=89\%$), 采用随机效应模型合并效应量进行分析。Meta 分析结果显示, 试验组患者 FEV1 显著高于对照组, 差异有统计学意义 [$MD=0.44$, 95% CI (0.35, 0.54), $P<0.001$], 详见图 3。由于 $I^2=89\%$, 显示异质性较大, 故进行敏感性分析, 敏感性分析采取逐篇排除文献法。

结合森林图和敏感性分析结果显示, 异质性来源可能来源于 4 项研究^[20, 23-25]。在排除上述研究结果后, 合并结果由 [$MD=0.44$, 95% CI (0.35, 0.54), $P<0.001$] 变为 [$MD=0.50$, 95% CI (0.43, 0.57), $P<0.001$], I^2 由 89% 降至 70%。对不同随访时间进行亚组分析, 结果显示, FEV1 在第 3 个月和第 6 个月时差异均有统计学意义, 在第 1 个月时差异无统计学意义, 其在第 3 个月时检验更具有价值, 结果为 [$MD=0.60$, 95% CI (0.46, 0.75), $P<0.001$]。不同随访时间的 FEV1 亚组分析结果见表 3 (表中的总体仅表明纳入亚组分析研究的总体, 不代表全部研究, 下同)。

2.3.3 FVC 8 项研究^[13, 19, 25, 27, 30, 32-33, 35] (876 例患者) 报道了 FVC, 各研究间有统计学异质性 ($P<0.001$, $I^2=95\%$), 采用随机效应模型合并效应量进行分析。Meta 分析结果显示, 试验组患者 FVC 显著高于对照组, 差异有统计学意义 [$MD=0.70$, 95% CI (0.46, 0.95), $P<0.001$], 详见图 4。由于 $I^2=95\%$, 显示异质性较大, 进行敏感性分析。结合森林图和敏感性分析结果显示, 异质性可能来源于 1 项研究^[33]。在排除上述研究结果后, 合并结果由 [$MD=0.70$, 95% CI (0.46, 0.95), $P<0.001$] 变为 [$MD=0.62$, 95% CI (0.44, 0.80), $P<0.001$], I^2 由 95% 降至 89%。因纳入研究多为 3 个月, 故未进行不同随访时间的亚组分析。

2.3.4 FEV1/FVC 8 项研究^[12-15, 19, 23, 27-28] (1 142 例患者) 报道了 FEV1/FVC, 各研究间有统计学异质性 ($P<0.001$, $I^2=85\%$), 采用随机效应模型合并效应量进行分析。Meta 分析结果显示, 试验组患者 FEV1/FVC 显著高于对照组, 差异有统计学意义 [$MD=8.79$, 95% CI (6.22, 11.37), $P<0.001$], 详见图 5。由于 $I^2=85\%$, 显示异质性较大, 故进行敏感性分析。结合森林图和敏感性分析结果显示, 异质性可能来源于 3 项研究^[13, 15, 19]。在排除上述研究结果后, 合并结果由 [$MD=8.79$, 95% CI (6.22, 11.37), $P<0.001$] 变为 [$MD=7.44$, 95% CI (6.13, 8.76), $P<0.001$], I^2 由 85% 降至 7%。对不同随访时间进行亚组分析, 结果显示, FEV1/FVC 在不同的随访时间差异均有统计学意义, 其在第 3 个月时检验更具有价值, 结果为 [$MD=13.74$, 95% CI (11.65, 15.83), $P<0.001$]。不同随访时间的 FEV1/FVC 亚组分析结果见表 3。

2.3.5 IC/TLC 13 项研究^[11, 14, 17-18, 20-23, 26, 28, 32, 34-35] (1 592 例患者) 报道了 IC/TLC, 各研究间有统计学异质性 ($P<0.001$, $I^2=93\%$), 采用随机效应模型合并效应量进行分析。Meta 分析结果显示, 试验组患者 IC/TLC 显著高于对照组, 差异有统计学意义 [$MD=4.93$, 95% CI (3.01, 6.85), $P<0.001$], 详见图 6。由于 $I^2=93\%$, 显示异质性较大, 进行敏感性分析, 结合森林图和敏感性分析结果显示, 异质性可能来源于 2 项研究^[23, 34]。在排除上述研究结果后, 合并结果由 [$MD=4.93$, 95% CI (3.01, 6.85),

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者	发表年份	例数(对照组/试验组)	干预措施		随访时间	结局指标
			对照组	试验组		
常秀群 ^[11]	2019	50/50	吸入布地奈德,100 g,bid	吸入布地奈德,100 g,bid+吸入噻托溴铵,1粒(剂型为干粉胶囊,下同),qd	不清楚	②⑤⑥
陈方榕 ^[12]	2019	35/35	吸入布地奈德,200 μg,bid	吸入布地奈德,200 μg,bid+吸入噻托溴铵,18 μg,bid	180 d	④⑦⑧
陈健红 ^[13]	2018	35/35	吸入布地奈德,100 μg,bid	吸入布地奈德,100 μg,bid+吸入噻托溴铵,18 μg,bid	12周	②③④⑦⑧
程艳慧 ^[14]	2018	55/55	吸入布地奈德,100 μg,bid	吸入布地奈德,100 μg,bid+口服噻托溴铵,1粒,qd	30 d	②④⑤⑥⑦⑧⑨
郭强 ^[15]	2019	41/41	吸入布地奈德,2吸,bid	吸入布地奈德,2吸,bid+口服噻托溴铵,1粒,qd	4周	①②④⑦⑧
韩冰冰 ^[16]	2018	100/100	吸入布地奈德,200 μg,bid	吸入布地奈德,200 μg,bid+吸入噻托溴铵,18 μg,qd	6个月	⑦⑧
黄潘文 ^[17]	2017	45/45	吸入布地奈德,100 μg,bid	吸入布地奈德,100 μg,bid+吸入噻托溴铵,18 μg,bid	6个月	②⑤⑥⑦⑧⑨
李春华 ^[18]	2017	60/60	吸入布地奈德,100 μg,bid	吸入布地奈德,100 μg,bid+吸入噻托溴铵,1粒,qd	不清楚	②⑤⑥
李斯南 ^[19]	2019	40/40	吸入布地奈德,300 μg,bid	吸入布地奈德,300 μg,bid+吸入噻托溴铵,18 μg,qd	12周	①②③④⑦⑧
龙成凤 ^[20]	2019	32/32	吸入布地奈德,200 μg,bid	吸入布地奈德,200 g,bid+口服噻托溴铵,18 μg,qd	1个月	②⑤⑥
任陽 ^[21]	2018	34/34	吸入布地奈德,100 μg,bid	吸入布地奈德,100 g,bid+口服噻托溴铵,1粒,qd	1个月	②⑤⑥⑦⑧
尚恩 ^[22]	2017	62/62	吸入布地奈德,100 μg,bid	吸入布地奈德,100 μg,bid+吸入噻托溴铵,1粒,qd	不清楚	②⑤⑥
王波 ^[23]	2017	250/250	吸入布地奈德,100 μg,bid	吸入布地奈德,100 μg,bid+吸入噻托溴铵,18 μg,qd	6个月	②④⑤⑥⑦⑧
王凯 ^[24]	2019	33/33	吸入布地奈德,2吸,bid	吸入布地奈德,2吸,bid+吸入噻托溴铵,1粒,qd	不清楚	②⑦⑧
王文龙 ^[25]	2018	42/42	吸入布地奈德,bid	吸入布地奈德,bid+口服噻托溴铵,1粒,qd	12周	①②③⑦⑧
许硕 ^[26]	2019	30/30	吸入布地奈德,100 μg,bid	吸入布地奈德,100 μg,bid+口服噻托溴铵,1粒,qd	6个月	②⑤⑥⑦⑧
张乐 ^[27]	2017	85/85	吸入布地奈德,bid	吸入布地奈德,bid+吸入噻托溴铵,1粒,qd	2个月	①②③④⑦⑧
张智娟 ^[28]	2017	30/30	吸入布地奈德,100 μg,bid	吸入布地奈德,100 μg,bid+吸入噻托溴铵,18 μg,qd	6个月	②④⑤⑥⑦⑧
刘英 ^[29]	2018	26/26	吸入布地奈德,bid	吸入布地奈德,bid+吸入噻托溴铵,1粒,qd	6个月	②⑥
王雅宁 ^[30]	2017	100/100	吸入布地奈德,200 μg/d	吸入布地奈德,200 μg/d+吸入噻托溴铵,1粒,qd	10 d	②③⑨
白春学 ^[31]	2019	43/43	吸入布地奈德,100 μg,bid	吸入布地奈德,100 μg,bid+吸入噻托溴铵,18 μg,qd	6个月	⑦⑧
范宏军 ^[32]	2017	48/48	吸入布地奈德,100 μg,bid	吸入布地奈德,100 μg,bid+口服噻托溴铵,10 μg,qd	6个月	②③⑤⑧
刘金杨 ^[33]	2019	38/38	吸入布地奈德,100 μg,bid	吸入布地奈德,100 μg,bid+吸入噻托溴铵,18 μg,bid	3个月	①②③⑦⑧
王贵花 ^[34]	2019	50/50	吸入布地奈德,100 μg,bid	吸入布地奈德,100 μg,bid+吸入噻托溴铵,1粒,qd	3个月	①②⑤⑥
周妙玲 ^[35]	2018	50/50	吸入布地奈德,100 μg,bid	吸入布地奈德,100 μg,bid+吸入噻托溴铵,1粒,qd	3个月	①②③⑤

$P<0.001$] 变为 $[MD=6.17, 95\% CI (4.86, 7.48)]$, $P<0.001$], I^2 由 93%降至 79%。对不同随访时间进行亚组分析,结果显示,IC/TLC在第 1 个月和第 6 个月时差异有统计学意义,在第 3 个月时差异无统计学意义,其在第 1 个月时检验更具有价值,结果为 $[MD=5.65, 95\% CI (2.71, 8.60)]$, $P=0.000 2$]。不同随访时间的 IC/TLC 亚

组分析结果见表 3。

2.3.6 RV/TLC 12 项研究^[11, 14, 17-18, 20-23, 26, 28-29, 34](1 448 例患者)报道了 RV/TLC,各研究间无统计学异质性($P=0.61, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量进行分析。Meta 分析结果显示,试验组患者 RV/TLC 显著高于对照组,差异有统计学意义 $[MD=-9.22, 95\% CI (-9.79,$

表2 纳入研究的方法学质量评价结果

Tab 2 Methodology quality evaluation results of included studies

纳入研究	发表年份	随机方法	盲法	分配隐藏	结果数据的完整性	选择性报告	其他偏倚来源	改良Jadad评分
常秀群 ^[1]	2019	提及随机	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚	3
陈方榕 ^[2]	2019	抽签法	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚	4
陈健红 ^[13]	2018	随机数字表法	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚	4
程艳慧 ^[4]	2018	红蓝球分组法	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚	4
郭强 ^[5]	2019	提及随机	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚	3
韩冰冰 ^[6]	2018	提及随机	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚	3
黄潘文 ^[7]	2017	随机数字表法	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚	4
李春华 ^[8]	2017	随机数字表法	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚	4
李斯南 ^[9]	2019	提及随机	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚	3
龙成凤 ^[30]	2019	随机数字表法	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚	4
任阳 ^[21]	2018	随机数字表法	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚	4
尚恩 ^[22]	2017	随机数字表法	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚	4
王波 ^[23]	2017	随机数字表法	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚	4
王凯 ^[24]	2019	提及随机	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚	3
王文龙 ^[25]	2018	随机数字表法	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚	4
许硕 ^[26]	2019	随机数字表法	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚	4
张乐 ^[27]	2017	提及随机	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚	3
张智娟 ^[28]	2017	提及随机	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚	3
刘英 ^[29]	2018	提及随机	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚	3
王雅宁 ^[30]	2017	提及随机	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚	3
白春学 ^[31]	2019	提及随机	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚	3
范宏军 ^[32]	2017	提及随机	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚	3
刘金杨 ^[3]	2019	随机数字表法	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚	4
王贵花 ^[4]	2019	随机数字表法	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚	4
周妙玲 ^[35]	2018	提及随机	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚	3

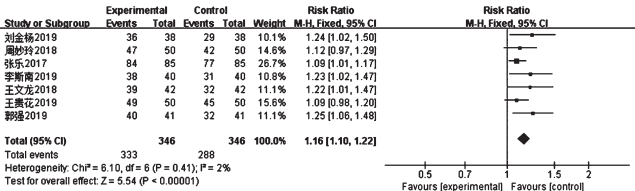


图2 有效率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of response rate

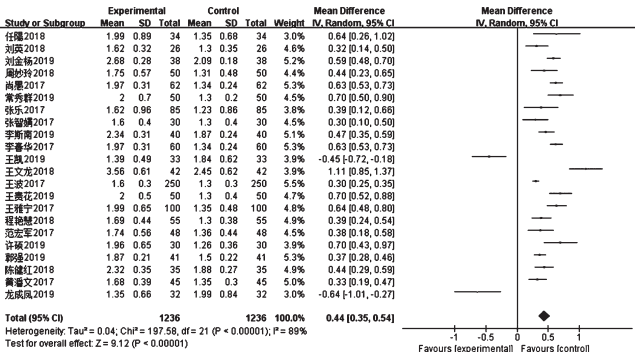


图3 FEV1的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of FEV1

—8.66), $P<0.001$], 详见图7。对不同随访时间进行亚组分析,结果显示,RV/TLC在不同随访时间差异均有统计学意义,其在第3个月时检验更具有价值,结果为[MD=−7.00,95%CI(−9.00,−5.00), $P<0.001$]。不

表3 不同随访时间的各项指标亚组分析结果

Tab 3 Results of subgroup analysis of various indicators at different follow-up time

指标及随访时间	纳入研究数	例数	I^2 , %	合并模型	MD(95%CI)	P
FEV1						
1个月	4 ^[14-15,20-21]	324	90	随机	0.22(−0.1,0.53)	0.17
3个月	6 ^[13,19,25,33-35]	510	80	随机	0.60(0.46,0.75)	<0.001
6个月	6 ^[17,23,26,28-29,32]	858	43	固定	0.35(0.27,0.43)	<0.001
总体	16 ^[13-15,17,19-21,23,25-26,28-29,32-35]	1 692	86	随机	0.44(0.34,0.54)	<0.001
FEV1/FVC						
1个月	2 ^[14-15]	192	59	随机	5.54(2.42,8.67)	0.000 5
3个月	2 ^[13,19]	150	0	固定	13.74(11.65,15.83)	<0.001
6个月	3 ^[12,23,28]	630	0	固定	6.99(5.60,8.38)	<0.001
总体	7 ^[12-15,19,23,28]	972	87	随机	8.51(5.73,11.29)	<0.001
IC/TLC						
1个月	3 ^[14,20-21]	242	69	随机	5.65(2.71,8.60)	0.000 2
3个月	2 ^[34-35]	200	98	随机	−0.24(−11.43,10.94)	0.97
6个月	5 ^[17,23,26,28,32]	806	85	随机	4.25(2.11,6.39)	0.000 1
总体	10 ^[14,17,20-21,23,26,28,32,34-35]	1 248	90	随机	3.85(1.92,5.78)	0.001
RV/TLC						
1个月	3 ^[14,20-21]	242	10	固定	−9.39(−10.67,−8.12)	<0.001
3个月	1 ^[34]	100	10.8	固定	−7.00(−9.00,−5.00)	<0.001
6个月	5 ^[17,23,26,28-29]	762	0	固定	−9.65(−10.48,−8.82)	<0.001
总体	9 ^[14,17,20-21,23,26,28-29,34]	1 104	10	固定	−9.29(−9.95,−8.64)	<0.001
ACT评分						
1个月	3 ^[14-15,21]	260	26	固定	5.44(4.42,6.46)	<0.001
3个月	4 ^[13,19,25,33]	310	92	随机	5.17(3.29,7.05)	<0.001
6个月	7 ^[12,16-17,23,26,28,31]	1 066	92	随机	6.59(5.38,7.80)	<0.001
总体	14 ^[12-17,19,21,23,25-26,28,31,33]	1 636	96	随机	5.92(4.97,6.86)	<0.001
CAT评分						
1个月	3 ^[14-15,21]	260	0	固定	−3.32(−3.75,−2.90)	<0.001
3个月	4 ^[13,19,25,33]	310	78	随机	−6.46(−6.68,−6.23)	<0.001
6个月	8 ^[12,16-17,23,26,28,31-32]	1 162	47	固定	−3.68(−3.90,−3.46)	<0.001
总体	15 ^[12-17,19,21,23,25-26,28,31-33]	1 732	96	随机	−4.48(−4.99,−4.70)	<0.001

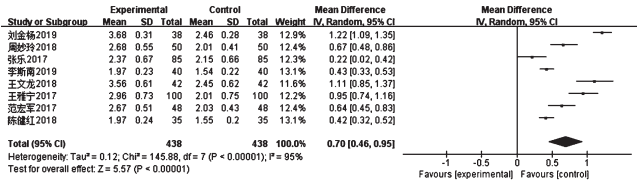


图4 FVC的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of FVC

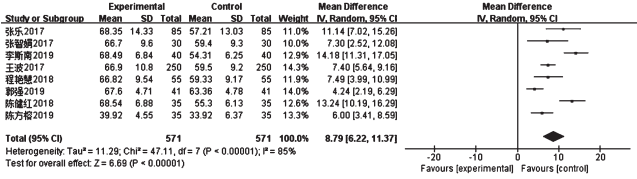


图5 FEV1/FVC的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of FEV1/FVC

同随访时间的RV/TLC亚组分析结果见表3。
2.3.7 ACT评分 16项研究^[12-17,19,21,23-28,31,33](1 872例患者)报道了ACT评分,各研究间有统计学异质性($P<0.001$, $I^2=97%$),采用随机效应模型合并效应量进行分析。Meta分析结果显示,试验组患者ACT评分显著高于对照组,差异有统计学意义[MD=5.38,95%CI(4.30,

同随访时间进行亚组分析,结果显示,CAT评分在不同的随访时间差异均有统计学意义,其在第1个月时检验更具有价值,结果为[MD=-3.32,95%CI(-3.75,-2.90), $P<0.001$]。不同随访时间的CAT评分亚组分析结果见表3。

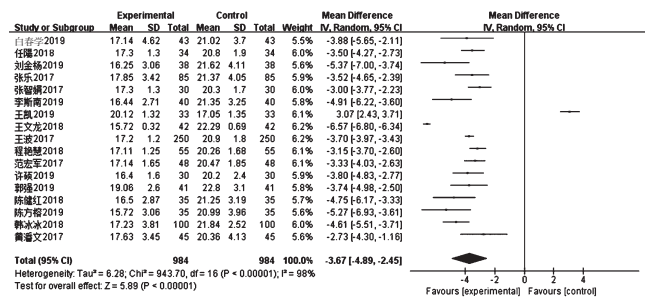


图9 CAT评分的Meta分析森林图

Fig 9 Forest plot of Meta-analysis of CAT score

2.3.9 急性加重次数 3项研究^[14,17,30](400例患者)报道了急性加重次数,各研究间有统计学异质性($P<0.001$, $I^2=99%$),采用随机效应模型合并效应量进行分析。Meta分析结果显示,试验组患者急性加重次数显著高于对照组,差异有统计学意义[MD=-1.49,95%CI(-2.82,-0.17), $P=0.03$],详见图10,由于纳入文献数过少,故未进行敏感性分析。

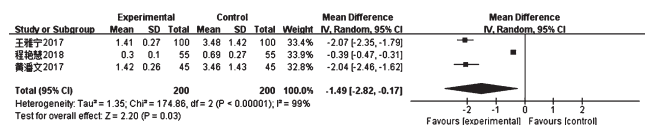


图10 急性加重次数的Meta分析森林图

Fig 10 Forest plot of Meta-analysis of the times of acute exacerbation

2.4 发表偏倚分析

选取纳入指标最多的FEV1指标进行发表偏倚分析,以各效应量MD的标准误(SE)为纵坐标、MD为横坐标,绘制倒漏斗图,详见图11。结果,倒漏斗图散点分布对称性欠佳,由于纳入文献分配隐藏及使用盲法情况均不清楚,使之存在一定发表偏倚。

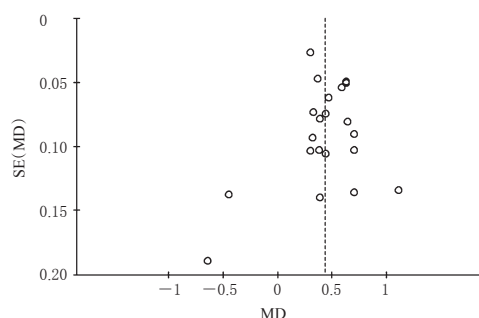


图11 FEV1的倒漏斗图

Fig 11 Funnel plot of FEV1

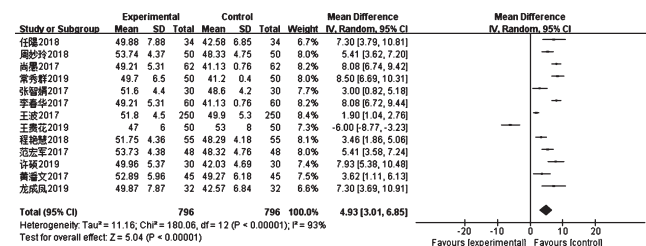


图6 IC/TLC的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of IC/TLC

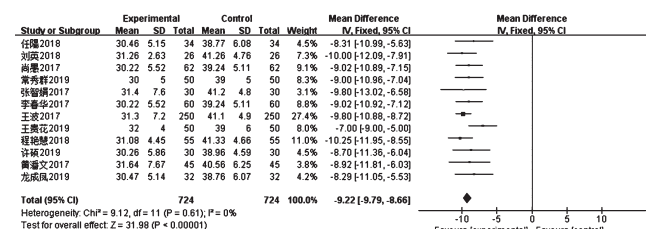


图7 RV/TLC的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of RV/TLC

6.47), $P<0.001$],详见图8。由于 $I^2=97%$,显示异质性较大,进行敏感性分析,结合森林图和敏感性分析结果显示,异质性可能来源于2项研究^[24-25]。在排除上述研究结果后,合并结果由[MD=5.38,95%CI(4.30,6.47), $P<0.001$]变为[MD=6.16,95%CI(5.35,6.96), $P<0.001$], I^2 由97%降至86%。对不同随访时间进行亚组分析,结果显示,ACT评分在不同的随访时间差异均有统计学意义,其在第6个月时检验更具有价值,结果为[MD=6.59,95%CI(5.38,7.80), $P<0.001$]。不同随访时间的ACT评分亚组分析结果见表3。

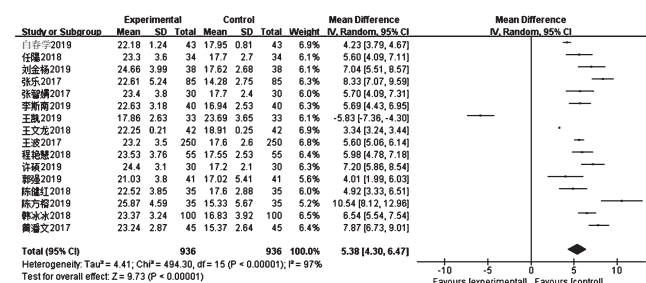


图8 ACT评分的Meta分析森林图

Fig 8 Forest plot of Meta-analysis of ACT score

2.3.8 CAT评分^[37] 17项研究^[12-17,19,21,23-28,31-33](1968例患者)报道了CAT评分,各研究间有统计学异质性($P<0.001$, $I^2=98%$),采用随机效应模型合并效应量进行分析。Meta分析结果显示,试验组患者CAT评分显著高于对照组,差异有统计学意义[MD=-3.67,95%CI(-4.89,-2.45), $P<0.001$],详见图9。由于 $I^2=98%$,显示异质性较大,进行敏感性分析,结合森林图和敏感性分析显示,异质性可能来源于2项研究^[24-25]。在排除上述研究结果后,合并结果由[MD=-3.67,95%CI(-4.89,-2.45), $P<0.001$]变为[MD=-3.76,95%CI(-4.08,-3.44), $P<0.001$], I^2 由98%降至48%。对不

3 讨论

随着人口老龄化,哮喘-慢阻肺重叠综合征的发病率呈现逐年升高的趋势^[36-38]。有研究发现,哮喘-慢阻肺重叠综合征多好发于40岁以上患者,且患病率与年龄呈正相关,40岁以下人群发病率约为10%,而>80岁者发病率约为50%,儿童期或青少年期则很少发生^[39-40]。由于哮喘-慢阻肺重叠综合征极易发生并发症,如肺部感染、肺性脑病等问题^[41]。因此,要及时治疗来缓解患者症状,防止疾病进展,降低病死率。而有证据表明,吸入激素联合噻托溴铵不仅对重度支气管哮喘患者有着显著作用^[42],而且也被推荐为哮喘-慢阻肺重叠综合征的有效治疗方案^[43-45]。布地奈德为临床常用的吸入用糖皮质激素,一方面能缓解气管痉挛,且能刺激 β 受体激动剂以达到改善呼吸症状评分的目的^[46],另一方面能有效抑制循环中的白细胞介素6(IL-6)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等炎症因子的产生,达到局部抗炎的作用^[47]。噻托溴铵属于长效抗胆碱能受体支气管舒张药物,其主要作用于支气管黏膜和肺组织中的胆碱能 M_3 受体,并通过与乙酰胆碱竞争 M_3 受体的结合位点,起到舒张气道、缓解支气管痉挛、改善肺功能的作用^[48],且药物持续时间可达到24 h^[49]。因此,布地奈德联合噻托溴铵能够更加有效地改善哮喘-慢阻肺重叠综合征症状,缓解患者痛苦。

本系统评价的局限性包括:(1)纳入文献中使用的激素均为布地奈德,但吸入的剂量不同,而试验组噻托溴铵的给药方式及用量不同,因此可能存在偏倚;(2)纳入文献中仅13篇文献描述了随机方法,所有文献分配隐藏情况及使用盲法情况均不清楚,因此可能存在选择性偏倚、实施偏倚和测量偏倚;(3)纳入文献有4篇不清楚随访时间,其他文献随访时间最短10 d,最长6个月,随访时间的不一致可能导致偏倚;(4)本研究纳入文章为中文文献,研究结果存在地域局限性,亦可能存在发表偏倚。

综上所述,在治疗哮喘-慢阻肺重叠综合征方面,吸入激素联合噻托溴铵能提高有效率,改善患者的FEV₁、FVC、FEV₁/FVC、IC/TCL、RV/TCL、ACT评分、CAT评分等方面较单用吸入激素显著提高,但会增加急性加重次数。通过以上研究发现,吸入激素联合噻托溴铵有一定的临床推广价值。然而Meta分析属于二次研究,受纳入文献的原始数据、文献质量的影响较大,评价的过程存在偏倚风险,所以其确切的疗效需要更多高质量的临床研究来进一步证实。

参考文献

[1] BARRECHEGUREN M, ESQUINAS C, MIRAVITLLES M. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): opportunities and challenges [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2015, 21(1): 74-79.

[2] ASTHMA. *Global strategy for asthma management and prevention* 2014[EB/OL]. [2019-11-10]. <https://max.book-118.com/html/2018/0818/6023111134001212.shtm>.

[3] 李亚萍, 柴燕玲. 哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征最新研究进展[J]. *临床肺科杂志*, 2017, 22(4): 750-754.

[4] 张瓚, 黄天霞, 于虹, 等. 支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病和支气管哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征的临床和肺功能特点对比[J]. *广西医学*, 2017, 39(8): 1262-1264.

[5] 彭承环. 吸入性糖皮质激素治疗ACOS的效果及患者肺功能变化研究[J]. *中外医学研究*, 2019, 17(18): 142-144.

[6] 陈石, 李磊, 吴刚, 等. 吸入激素联合噻托溴铵治疗哮喘-慢阻肺重叠综合征的临床疗效评价[J]. *临床肺科杂志*, 2015, 20(10): 1856-1860.

[7] 胡海涛, 曾丽娟, 屈磊, 等. 噻托溴铵联合吸入糖皮质激素对哮喘-慢阻肺重叠综合征患者肺功能、FeNO及免疫功能的影响[J]. *空军医学杂志*, 2017, 33(2): 113-117.

[8] 李瑞敏, 徐伟涵, 金建敏, 等. 哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征临床诊断的初步探讨[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2018, 17(6): 557-560.

[9] 宋萍, 王小荣, 黎一页, 等. 玻璃酸钠联合复方倍他米松对比玻璃酸钠治疗膝关节骨性关节炎疗效的Meta分析[J]. *中国药房*, 2019, 30(16): 2274-2278.

[10] 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(8): 105-108.

[11] 常秀群, 肖志华. 吸入激素噻托溴铵对哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征的治疗效果分析[J]. *中国药物与临床*, 2019, 19(8): 1327-1328.

[12] 陈方榕. 吸入布地奈德联合噻托溴铵对哮喘-慢阻肺重叠综合征的应用价值分析[J]. *海峡药学*, 2019, 31(7): 232-233.

[13] 陈健红. 探讨吸入激素联合噻托溴铵治疗哮喘-慢阻肺重叠综合征临床效果[J]. *系统医学*, 2018, 3(18): 13-15.

[14] 程艳慧. 吸入激素联合噻托溴铵治疗哮喘-慢阻肺重叠综合征的疗效[J]. *现代诊断与治疗*, 2018, 29(22): 3625-3626.

[15] 郭强. 吸入布地奈德与噻托溴铵治疗哮喘-慢阻肺重叠综合征的价值分析[J]. *全科口腔医学杂志*, 2019, 6(25): 189-190.

[16] 韩冰冰, 韩敏, 李广森. 吸入激素联合噻托溴铵治疗哮喘-慢阻肺重叠综合征[J]. *中国继续医学教育*, 2018, 10(25): 115-116.

[17] 黄潘文, 张平, 刘镇威. 噻托溴铵联合布地奈德吸入治疗哮喘-慢阻肺重叠综合征患者疗效观察[J]. *内科*, 2017, 12(6): 741-743, 759.

[18] 李春华, 刘蕾. 哮喘-慢阻肺重叠综合征吸入激素联合噻托溴铵治疗的临床效果评价[J]. *中国妇幼保健研究*, 2017, 28(2): 28-29.

[19] 李斯南, 朱述阳, 罗涛, 等. 吸入激素联合噻托溴铵治疗哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征的效果及对血清炎症

- 因子水平的影响[J].临床和实验医学杂志,2019,18(16):1748-1751.
- [20] 龙成凤.吸入激素联合噻托溴铵对哮喘-慢阻肺重叠综合征的应用价值分析[J].医药界,2019(2):52.
- [21] 任陽.吸入激素联合噻托溴铵对哮喘-慢阻肺重叠综合征的影响分析[J].中国社区医师,2018,34(34):53-54.
- [22] 尚愚,蔡娜.吸入激素联合噻托溴铵治疗哮喘-慢阻肺重叠综合征的临床疗效评价[J].中国实用医药,2017,12(11):104-105.
- [23] 王波.吸入激素联合噻托溴铵治疗哮喘-慢阻肺重叠综合征的临床疗效观察[J].当代医学,2017,23(3):84-85.
- [24] 王凯.吸入布地奈德联合噻托溴铵治疗哮喘-慢阻肺重叠综合征的效果观察[J].临床医学,2019,39(4):114-116.
- [25] 王文龙.噻托溴铵和吸入糖皮质激素对哮喘-慢阻肺重叠综合征的治疗效果分析[J].中国处方药,2018,16(4):74-75.
- [26] 许硕.吸入激素联合噻托溴铵治疗哮喘-慢阻肺重叠综合征的临床效果[J].中国当代医药,2019,26(27):70-72.
- [27] 张乐,苏欢欢.哮喘-慢阻肺重叠综合征 170 例临床分析[J].实用中西医结合临床,2017,17(11):123-124.
- [28] 张智娟.吸入激素联合噻托溴铵治疗哮喘-慢阻肺重叠综合征的临床疗效评价[J].中国现代医生,2017,55(19):43-45.
- [29] 刘英.吸入激素联合噻托溴铵治疗哮喘-慢阻肺重叠综合征的临床疗效评价[J].医学新知杂志,2018,28(A01):779-779.
- [30] 王雅宁,李宝明.吸入型糖皮质激素联合噻托溴铵治疗 ACOS 临床多点观察[J].当代医学,2017,23(12):103-104.
- [31] 白春学,汤彦,辛建保,等.噻托溴铵/奥达特罗治疗中国慢性阻塞性肺疾病患者的有效性和安全性分析[J].中华结核和呼吸杂志,2019,11(42):838-844.
- [32] 范宏军.糖皮质激素与噻托溴铵联合治疗哮喘-慢阻肺重叠综合征的疗效探讨[J].中国老年保健医学,2017,15(4):61-62.
- [33] 刘金杨.吸入激素联合噻托溴铵治疗哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征[J].深圳中西医结合杂志,2019,29(21):183-184.
- [34] 王贵花.噻托溴铵辅助激素吸入治疗哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征的肺功能改善评价[J].中国药物与临床,2019,19(20):3543-3544.
- [35] 周妙玲.糖皮质激素联合噻托溴铵治疗哮喘-慢阻肺重叠综合征的效果[J].中国急救医学,2018,38(12):47.
- [36] 中华医学会呼吸病学哮喘学组.支气管哮喘防治指南:支气管哮喘的定义、诊断、治疗和管理方案[J].中华结核和呼吸杂志,2008,31(3):132-137.
- [37] 宋秀婧,王慧敏.影响 COPD 生活质量相关因素的研究[J].临床肺科杂志,2014,19(3):508-509.
- [38] 韩国敬,许菡苒,胡红,等.哮喘-慢阻肺重叠综合征、哮喘及慢阻肺患者的肺功能及临床特征比较[J].解放军医学院学报,2016,37(11):1122-1125,1189.
- [39] DE MARCO R, PESCE G, MARCON A, et al. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population [J]. *PLoS One*, 2013.DOI:10.1183/09031936.00108514.
- [40] NAKAWAH MO, HAWKINS C, BARBANDI F. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and the overlap syndrome [J]. *J Am Board Fam Med*, 2013, 26(4):470-477.
- [41] 阿曼古力·瓦衣提.噻托溴铵联合大剂量沙美特罗治疗重度支气管哮喘合并 COPD 稳定期的疗效观察及对患者呼吸功能的影响[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(41):142-144.
- [42] 韩忠,李华,王齐,等.噻托溴铵联合布地奈德福莫特罗治疗成人重度支气管哮喘的临床观察[J].中国药房,2017,28(23):3233-3236.
- [43] MONTUSCHI P, MALERBA M, SANTINI G, et al. Pharmacological treatment of chronic obstructive pulmonary disease: from evidence-based medicine to phenotyping [J]. *Drug Discov Today*, 2014, 19(12):1928-1935.
- [44] WELTE T, MIRAVITLLES M, HERNANDEZ P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/ formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180(8):741-750.
- [45] MAGNUSSEN H, BUGNAS B, VAN NOORD J, et al. Improvements with tiotropium in COPD patients with concomitant asthma [J]. *Respir Med*, 2008, 102(1):50-56.
- [46] 赵瑞芬,李霞,杨亚萍,等.噻托溴铵联合布地奈德/福莫特罗对慢性阻塞性肺疾病患者血管内皮功能及 T 淋巴细胞亚群的影响[J].心肺血管病杂志,2018,37(2):98-102.
- [47] MELAÃO F, NUNES JP, VASCONCELOS M, et al. Stress-induced cardiomyopathy associated with ipratropium bromide therapy in a patient with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Rev Port Carcliol*, 2014.DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.03.144.
- [48] 周小建.雾化吸入支气管舒张剂合理应用[J].中国实用儿科杂志,2016,31(12):890-894.
- [49] 曾林森,俞晓莲,叶凯龙,等.沙美特罗替卡松联合噻托溴铵与单用沙美特罗替卡松治疗我国慢性阻塞性肺疾病患者的 Meta 分析[J].中国呼吸与危重监护杂志,2017,16(6):545-554.

(收稿日期:2019-12-05 修回日期:2020-02-26)

(编辑:刘明伟)