

系统评价长期口服小剂量阿奇霉素对稳定期COPD患者肺功能及临床体征的影响^Δ

董 辉*,张海滨,吕志坚,马 勇(泰安市中医医院,山东 泰安 271000)

中图分类号 R73;R96 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)21-2951-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.21.20

摘 要 目的:系统评价长期口服小剂量阿奇霉素对稳定期慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者肺功能及临床体征的影响,为临床提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、Medline、中国期刊全文数据库(CJFD)、中文科技期刊数据库(VIP)、万方数据库,收集长期口服小剂量阿奇霉素用于稳定期COPD的临床随机对照试验(RCT),提取资料并按照改良的Jadad评分表评价质量后,采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。结果:共纳入13项RCT,合计1 207例患者。Meta分析结果显示,长期口服小剂量阿奇霉素能显著提高稳定期COPD患者1秒用力呼吸容积(FEV1)[SMD=0.78,95%CI(0.62,0.93), $P<0.001$]、1秒用力呼气量与用力肺活量比值(FEV1%) [SMD=0.81,95%CI(0.61,1.00), $P<0.001$]、1秒呼出的气体量占肺内总量的百分比(FEV1/FVC) [SMD=3.91,95%CI(2.58,5.24), $P<0.001$]和6分钟步行距离(6MWD)[SMD=23.74,95%CI(21.20,26.18), $P<0.001$],显著降低呼吸困难评分[SMD=-1.15,95%CI(-1.60,-0.71), $P<0.001$]和生活质量评分[SMD=-1.82,95%CI(-2.74,-0.90), $P<0.001$],减少24 h痰量[SMD=-18.68,95%CI(-24.79,-12.56), $P<0.001$],差异均有统计学意义。结论:长期口服小剂量阿奇霉素可以改善稳定期COPD患者肺功能,减轻呼吸困难,减少咳痰量,增加活动耐受力,提高生活质量。

关键词 阿奇霉素;慢性阻塞性肺疾病;稳定期;肺功能;生活质量;循证研究

Effects of Long-term Oral Low-dose of Azithromycin on Pulmonary Function and Clinical Signs of Patients with Stable COPD: A Systematic Review

DONG Hui, ZHANG Haibin, LYU Zhijian, MA Yong (Tai'an Hospital of TCM, Shandong Tai'an 271000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the effects of long-term oral low-dose of azithromycin on pulmonary function and clinical signs of patients with stable COPD. METHODS: Retrieved from PubMed, Medline, CJFD, VIP and Wanfang database, randomized controlled trials (RCTs) about long-term oral low-doses of azithromycin for stable COPD were collected. After quality evaluation according to modified Jadad scale, Meta-analysis was conducted by Rev Man 5.2 statistical software. RESULTS: A total of 13 RCTs were included, involving 1 207 patients. Meta-analysis showed that, long-term oral low-doses of azithromycin could significantly improve FEV1[SMD=0.78, 95% CI (0.62, 0.93), $P<0.001$], FEV1% [SMD=0.81, 95% CI (0.61, 1.00), $P<0.001$], FEV1/FVC [SMD=3.91, 95% CI (2.58, 5.24), $P<0.001$] and 6MWD[SMD=23.74, 95% CI (21.20, 26.18), $P<0.001$] in stable COPD patients, meanwhile significantly reduce dyspnea score [SMD=-1.15, 95% CI (-1.60, -0.71), $P<0.001$], quality of life score [SMD=-1.82, 95% CI (-2.74, -0.90), $P<0.001$] and 24 h sputum volume[SMD=-18.68, 95% CI (-24.79, -12.56), $P<0.001$], with statistical significance. CONCLUSIONS: Long-term oral low-doses of azithromycin can improve pulmonary function, dyspnea, activity tolerance and quality of life in acute exacerbation of COPD patients.

KEYWORDS Azithromycin; COPD; Stable; Lung function; Quality of life; Evidence-based study

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种以持续性不完全可逆的气流受限为特征的临床常见呼吸系统疾病。该病好发于中老年,临床表现为咳嗽咳痰、胸闷气短、呼吸困难和活动耐受力下降等。目前,临床尚无根治之法,只能依靠吸入M胆碱受体阻滞药、 β_2 受体激动药与糖皮质激素复合物等控制症状。随着患者年龄增加,机体免疫力下降,COPD急性加重会越发频繁,临床症状亦逐渐加重,并伴发呼吸衰竭、肺源性心脏病等,严重影响患者生活质量。因此,控制临床症状、减少急性加重频率是

临床治疗COPD的重点。近年来相关研究显示,大环内酯类药物能减少气道黏液产生,通过减少炎症介质、趋化因子及各种黏附分子的产生,从而减少气道中性粒细胞、巨噬细胞的聚集以发挥抗炎作用;同时,其还具有免疫调节功能,可用于急性加重期COPD的治疗^[1]。循证医学研究显示,大环内酯类药物可有效降低COPD患者急性加重的频率,是预防COPD急性加重的有效药物^[2]。阿奇霉素是临床应用最广泛的大环内酯类药物之一,具有口服生物利用度高、体内消除半衰期和抗菌后遗效应长等优点。近年来多项研究观察了阿奇霉素长期小剂量口服给药治疗稳定期COPD的疗效,但各研究样本量较小,结局评价指标不统一,所得结论证据强度

^Δ 基金项目:山东中医药科学技术奖项目(No.Z-2016-1-3-43-2)

* 副主任医师。研究方向:呼吸系统疾病。电话:0538-6112392。E-mail: Donghui234@163.com

较弱,说服力有限;且目前尚未见相关循证研究报道。因此,本研究采用Meta分析的方法系统评价长期(用疗程超过3个月)小剂量口服阿奇霉素(单次给药剂量为0.25 g或0.125 g)对稳定期COPD患者肺功能及临床体征的影响,以期为临床提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

计算机检索PubMed、Medline、中国期刊全文数据库(CJFD)、中文科技期刊数据库(VIP)、万方数据库,并手动检索相关杂志、会议论文及学术论文,并在参考文献中追踪相关文献,检索时限为2000年1月—2016年5月。采用主题词与自由词相结合的方法进行检索。中文检索词:“阿奇霉素”“慢性阻塞性肺疾病”“稳定期”“长期”“随机对照研究”;英文检索词:“Azithromycin”“Chronic obstructive pulmonary disease(COPD)”“Stable、long-term”“Randomized controlled study”。中文检索式:“主题词=阿奇霉素 AND 慢性阻塞性肺病 AND 稳定期 AND 长期 AND 随机对照研究 AND PY=2000—2016”;英文检索式:“主题词=Azithromycin AND Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) AND Stable AND long-term AND Randomized controlled study AND PY=2000—2016”。

1.2 文献纳入标准

(1)研究类型:国内外公开发表的临床随机对照试验(RCT),盲法不限,患者基本资料齐全,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)》或《慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD)》诊断为稳定期COPD的患者,年龄与性别不限。(3)干预措施:对照组患者依据COPD相关治疗指南给予吸入支气管扩张剂、 β_2 受体激动药/糖皮质激素等常规治疗,试验组患者在对照组治疗基础上加服阿奇霉素,单次给药剂量为0.25 g或0.125 g,疗程>3个月。(4)结局指标:1秒用力呼吸容积(FEV1)变化值、1秒用力呼气量与用力肺活量比值(FEV1%)变化值、1秒呼出的气体量占肺内总量的百分比(FEV1/FVC)变化值、呼吸困难评分变化值、生活质量评分变化值、6 min步行距离(6MWD)变化值、24 h痰量变化值。其中,FEV1变化值和呼吸困难评分变化值为主要指标,其余指标为次要指标。

1.3 文献排除标准

(1)两组患者常规治疗措施不一致;(2)COPD急性发作的患者;(3)阿奇霉素短期非口服给药的患者;(4)原始资料无法提取的研究;(5)综述及基础性研究者;

(6)重复发表的文献;(7)不能获取全文的研究;(8)数据统计不完整,无法提取有效数据的研究。

1.4 资料提取与质量评价

由两位研究者独立提取有效数据,如遇分歧,由第三位研究人员或咨询相关专业人士协商解决。提取有效数据包括:(1)纳入研究作者、发表年份等信息;(2)受试者的基本信息;(3)阿奇霉素用量和给药疗程;(4)结局指标的相关数据。根据改良的Jadad评分表评价纳入研究质量,主要包括随机方法、分配隐藏、盲法及失访或退出4个方面。总分为7分,得分1~3分为低质量研究,4~7分为高质量研究。

1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.2统计软件进行数据处理和分析。计数资料采用相对危险度(RR),计量资料采用相对均数差(SMD)进行统计,两者均以95%置信区间(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。如果 $P \geq 0.10$ 且 $I^2 < 50\%$,表明各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型进行统计学分析;反之,表明各研究间有异质性,采用随机效应模型进行统计学分析。此外,剔除低质量的文献对各指标进行敏感性分析,采用倒漏斗图检验发表偏倚性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 检索结果与纳入研究基本信息

最初检索到相关文献134篇(中文文献105篇、英文文献29篇),按照纳入与排除标准,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91篇,排除无法获取完整全文文献12篇;进一步阅读全文排除无法提取有效数据文献18篇,最终纳入13篇(项)研究,合计1 207例患者^[3-15]。纳入研究样本量为19~60例,平均年龄为57.9~73.5岁,平均病程为6.3~15.4年。6项研究给药剂量为0.125 g^[3-5, 7, 10-11],7项研究给药剂量为0.25 g^[6, 8-9, 12-15];2项研究疗程为3个月^[13-14],5项研究疗程为6个月^[3, 9-10, 13, 15],6项研究疗程为12个月^[4-11]。

2.2 文献质量评价结果

13项研究均为RCT。所有研究均提及随机,但仅8项研究采用随机数字表法分组^[3-5, 8, 10-13];1项研究采用双盲^[3],1项研究采用单盲^[5];5项研究提及退出或失访,并对退出原因进行说明^[3-5, 8, 13]。最终,5项研究的Jadad评分 ≤ 3 分,为低质量研究^[6-7, 9, 14-15],8项研究的Jadad评分 ≥ 4 分,为高质量研究^[3-5, 8, 10-13]。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 FEV1变化值 共有8项研究报道了FEV1变化

值^[3, 5-8, 11, 13, 15],各研究间无统计学异质性检验($P=0.10, I^2=42\%$),采用固定效应模型分析,详见图1。Meta分析结果显示,试验组患者FEV1变化值显著大于对照组,差异有统计学意义[SMD=0.78, 95% CI(0.62, 0.93), $P<0.001$]。

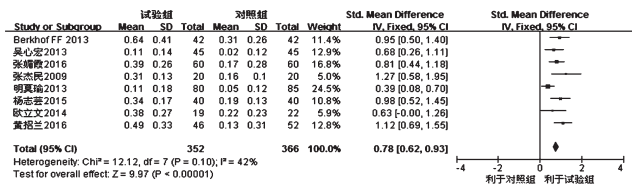


图1 两组患者FEV1变化值的Meta分析森林图
Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of changes of FEV1 in 2 groups

2.3.2 呼吸困难评分变化值 8项研究报道了呼吸困难评分变化值^[3-6, 10-12, 14],各研究间有统计学异质性($P<0.001, I^2=88\%$),采用随机效应模型分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者呼吸困难评分变化值显著小于对照组,差异有统计学意义[SMD=-1.15, 95% CI(-1.60, -0.71), $P<0.001$]。

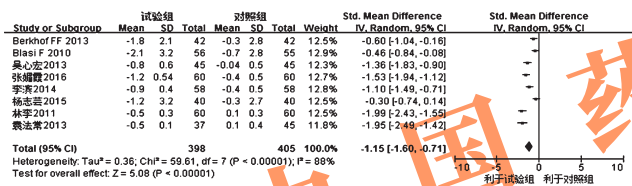


图2 两组患者呼吸困难评分变化值的Meta分析森林图
Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of changes of dyspnea score in 2 groups

2.3.3 次要指标 各项次要指标的Meta分析结果见表1。

表1 次要指标的Meta分析结果					
Tab 1 Results of Meta-analysis of secondary indexes					
指标	纳入研究数	异质性检验	统计学模型	统计学结果	
FEV1%变化值	5 ^[8-9, 11, 13, 15]	$P>0.10, I^2=43\%$	固定效应模型	SMD=0.81, 95% CI(0.61, 1.00), $P<0.001$	
FEV1/FVC变化值	8 ^[3, 5-8, 11, 13, 15]	$P<0.001, I^2=84\%$	随机效应模型	SMD=3.91, 95% CI(2.58, 5.24), $P<0.001$	
生活质量评分变化值	6 ^[3-5, 7, 10, 13]	$P<0.001, I^2=94\%$	随机效应模型	SMD=-1.82, 95% CI(-2.74, -0.90), $P<0.001$	
6MWD变化值	6 ^[5-7, 12-14]	$P=0.15, I^2=39\%$	固定效应模型	SMD=23.74, 95% CI(21.20, 26.18), $P<0.001$	
24h痰量变化值	3 ^[8, 12, 14]	$P<0.001, I^2=96\%$	随机效应模型	SMD=-18.68, 95% CI(-24.79, -12.56), $P<0.001$	

2.4 不良反应

欧立文等^[13]报道,对照组出现2例急性加重合并心力衰竭,试验组出现1例。其余研究报道不良反应均为轻度消化道不适等,调整为饭后给药后明显缓解。

2.5 敏感性分析和发表偏倚分析

剔除Jadad评分<4分的文献后,对各项指标再次进行Meta分析,结果均无变化,说明本研究结果较为稳定、可靠。对主要评价指标(FEV1变化值和呼吸困难评分

变化值)绘制倒漏斗图进行发表偏倚分析,详见图3、图4。由图3、图4可知,各研究散点基本对称,且落在倒漏斗图范围内,表明本研究无显著发表偏倚。

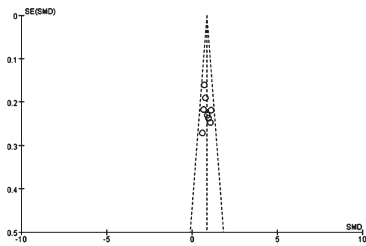


图3 FEV1变化值的倒漏斗图
Fig 3 Inverted funnel plot of changes of FEV1

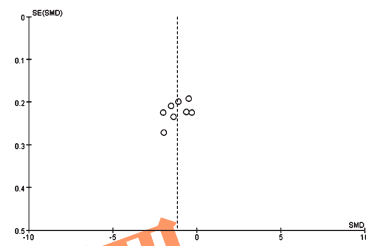


图4 呼吸困难评分变化值的倒漏斗图
Fig 4 Inverted funnel plot of changes of dyspnea score

3 讨论

COPD反复急性加重是导致患者就诊率和死亡率增加的主要原因。研究发现,COPD急性加重频率与COPD患者的生活质量及病情严重程度显著相关。美国2011年COPD诊疗指南提出采用急性加重病史和肺功能评估急性加重的风险,1年内发生2次或者以上的急性加重次数或FEV1%<50%提示高度风险^[2]。COPD稳定期的治疗应积极防止肺功能恶化,减少其急性加重次数,减轻患者症状,提高患者生活质量^[6]。《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)》指出,COPD患者气流受限是以FEV1、FEV1%降低来确定,这也是诊断和评估COPD的主要指标,FEV1/FVC是评价中、重度气流受限的良好指标。呼吸困难和咳嗽咳痰是COPD最重要的症状,也是患者体能丧失和焦虑不安的主要原因,因此监测呼吸困难评分和24h痰量有助于了解患者临床症状的改善;生活质量评分包括症状、活动生活能力、社交心里能力,这有助于了解患者自我生活的水平;6MWD主要评估患者活动耐受力能力。

阿奇霉素是一种半合成的十五环大环内酯类抗菌药物,与红霉素等其他大环内酯类药物相比,阿奇霉素血药浓度更高,组织渗透性更好,抗菌效果更明显,不仅可以减少COPD患者肺部感染的风险和次数,也有利于肺泡的修复和肺部症状的改善;此外,阿奇霉素还具有独立的免疫调节作用,能增强老年COPD稳定期患者的免疫力,加速病原菌的清除,从而改善患者的肺功能^[15]。动物实验研究表明,阿奇霉素可降低COPD模

型大鼠肺泡灌洗中白细胞介素8(IL-8)、IL-17和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平,抑制肺组织内MUC5ac和TLR4蛋白表达,通过减轻气道炎症及黏液高分泌来达到防治COPD的作用^[17-18]。Casas LF等^[19]研究认为,稳定期COPD患者每日给予250 mg阿奇霉素治疗1年,其急性加重住院的次数和住院时间分别下降30%和40%。Taylor SP等^[20]认为,长期阿奇霉素治疗能减少COPD急性加重和反复发作的风险,医师必须权衡每位患者的个体心血管并发症的风险和个人对大环内酯类药物抵抗预期效益的影响。

本研究结果显示,长期口服小剂量阿奇霉素能有效提高稳定期COPD患者FEV₁、FEV₁%、FEV₁/FVC和6MWD,显著降低患者呼吸困难评分、生活质量评分,减少24 h痰量。表明长期口服小剂量阿奇霉素能减轻COPD患者临床症状,阻止疾病进展,缓解或阻止肺功能下降,改善活动能力,提高生活质量。

综上所述,长期口服小剂量阿奇霉素能有效改善COPD患者肺功能,减轻呼吸困难,减少咳痰量,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,可能存在发表偏倚,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。

参考文献

[1] 邱诗林,钟小宁.大环内酯类药物治疗慢性阻塞性肺疾病现状及启示[J].中国实用内科杂志,2015,35(5):395-398.

[2] 何杰,杨济桥,童翔,等.大环内酯类抗生素对COPD患者急性加重频率影响的系统评价[J].中国呼吸与危重监护杂志,2013,12(1):12-18.

[3] Berkhof FF, Doornewaard-ten Hertog NE, Uil SM, et al. Azithromycin and cough-specific health status in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic cough: a randomised controlled trial[J].*Respir Res*, 2013, doi:10.1186/1465-9921-14-125.

[4] Blasi F, Bonardi D, Aliberti S, et al. Long-term azithromycin use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and tracheostomy[J].*Pulm Pharmacol Ther*, 2010,23(3):200-207.

[5] 吴心宏,樊昊.长期小剂量阿奇霉素治疗稳定期COPD的临床疗效观察[J].临床肺科杂志,2013,18(4):649-651.

[6] 张媚霞,孙志芬,曲桂红.小剂量阿奇霉素联合噻托溴铵治疗老年慢性阻塞性肺疾病的临床疗效观察[J].实用心脑血管病杂志,2016,24(7):111-114.

[7] 张杰民.小剂量阿奇霉素联合吸入性糖皮质激素治疗慢性阻塞性肺疾病60例分析[J].广州医药,2009,40(3):26-28.

[8] 明莫瑜.阿奇霉素预防慢性阻塞性肺疾病急性加重效果观察[J].医药导报,2013,32(8):1038-1041.

[9] 李慧,李向东,郑世良.氨溴索联合阿奇霉素对稳定期慢性阻塞性肺病患者氧化应激的影响[J].临床合理用药杂志,2014,7(5):1-3.

[10] 李滨.阿奇霉素维持治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期临床观察[J].亚太传统医药,2014,10(10):98-99.

[11] 杨志芸.小剂量阿奇霉素联合噻托溴铵粉吸入剂治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病的疗效[J].现代仪器与医疗,2015,21(6):96-98.

[12] 林李,徐显,庄林英,等.长期小剂量阿奇霉素治疗稳定期COPD临床疗效观察[J].海峡药学,2011,23(3):127-128.

[13] 欧立文,卢平.低剂量阿奇霉素对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者气道中肿瘤坏死因子 α 的影响及疗效[J].中国老年学杂志,2014,34(3):656-666.

[14] 袁法常.慢性阻塞性肺疾病稳定期应用小剂量长期阿奇霉素治疗的疗效分析[J].临床合理用药杂志,2013,6(12):38-39.

[15] 黄招兰,杨贵丽,王惠玲,等.小剂量阿奇霉素治疗对慢性阻塞性肺疾病稳定期老年患者肺功能和炎症因子的影响[J].中国老年学杂志,2016,36(1):135-136.

[16] 郭洁,武蕾,田振峰,等.温肾化痰配方颗粒对COPD稳定期患者肺功能与生活质量的影响[J].南京中医药大学学报,2013,29(6):596-598.

[17] 刘欣欣,王浩彦.慢性阻塞性肺疾病呼吸困难评价[J].心肺血管病杂志,2007,26(1):59-61.

[18] 任薇,孙耕耘,王胜,等.阿奇霉素对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠气道炎症和气道黏液高分泌的影响[J].中国病理生理杂志,2015,31(10):1767-1771.

[19] Casas Méndez LF, Montón Soler C, Baré Mañas M, et al. Respiratory day hospital: impact on the rate of hospital admissions due to chronic obstructive pulmonary disease exacerbations[J].*Med Clin (Barc)*, 2011,136(15):665-668.

[20] Taylor SP, Sellers E, Taylor BT. Azithromycin for the prevention of COPD exacerbations: the good, bad, and ugly[J].*Am J Med*, 2015,128(12):1362-1366.

(收稿日期:2016-10-23 修回日期:2017-04-23)

(编辑:申琳琳)