

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.03.021

# 布地奈德联合沙丁胺醇雾化吸入治疗哮喘疗效的 Meta 分析

谢 凡, 胡 克<sup>△</sup>

(武汉大学人民医院呼吸内科, 武汉 430060)

**摘要:**目的 系统评价布地奈德联合沙丁胺醇雾化吸入治疗哮喘的疗效。方法 根据 Cochrane 系统评价的要求, 全面检索万方数据库、CNKI 数据库、维普中文科技期刊全文数据库及 Pubmed 数据库, 采用 RevMan4.3 软件, 对符合纳入标准的 51 篇文献, 共计 4 649 例哮喘患者进行 Meta 分析。结果 以总有效率为指标, 常规治疗基础上联合雾化吸入布地奈德及沙丁胺醇(联合治疗组)疗效与采用抗感染、支气管扩张药物、吸氧等常规治疗(常规治疗组)( $RR=1.27, 95\%CI: 1.23\sim 1.32$ )以及常规治疗基础上雾化吸入布地奈德(布地奈德组)( $RR=1.31, 95\%CI: 1.16\sim 1.49$ )和常规治疗基础上雾化吸入沙丁胺醇(沙丁胺醇组)( $RR=1.23, 95\%CI: 1.17\sim 1.28$ )相比更高, 且差异有统计学意义( $P<0.01$ ); 以住院率为指标, 联合治疗组与沙丁胺醇组( $RR=0.34, 95\%CI: 0.13\sim 0.90$ )相比更低, 且差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 布地奈德联合沙丁胺醇雾化吸入治疗哮喘疗效明显。

**关键词:**布地奈德; 沙丁胺醇; 哮喘; Meta 分析; 雾化

中图分类号: R562.2+5

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2015)03-0349-04

## Meta-analysis on the efficacy of nebulized budesonide and salbutamol in the treatment of asthma

Xie Fan, Hu Ke<sup>△</sup>

(Department of Respiration Medicine, the Affiliated People's Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China)

**Abstract: Objective** To assess the efficacy of nebulized budesonide and salbutamol in the treatment of asthma by Meta-analysis. **Methods** According to the requirements of Cochrane systematic review, a through literature search was performed among Wanfang database, CNKI database, VIP database of Chinese Periodicals and Pubmed database. Meta-analysis was conducted on a total of 4 649 patients involved in 51 papers that met the inclusion criteria by RevMan4.3 software. **Results** Compared with control group ( $RR=1.27, 95\%CI=1.23-1.32$ ), budesonide group which was treated by atomization inhales of nebulized budesonide based on routine treatment ( $RR=1.31, 95\%CI=1.16-1.49$ ) and salbutamol group which was treated by atomization inhales of salbutamol based on routine treatment ( $RR=1.23, 95\%CI=1.17-1.28$ ), the combined group which was treated by atomization inhales of nebulized budesonide and salbutamol based on routine treatment exhibited higher rates of total effectiveness with significant intergroup difference when taking rates of total effectiveness as index ( $P<0.01$ ). When taking hospitalization rate as index, the result of the combined group was lower, compared with the salbutamol group ( $RR=0.34, 95\%CI=0.13-0.90$ ), and the intergroup difference was significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The effect of nebulized budesonide and salbutamol in the treatment of asthma is certain.

**Key words:** budesonide; salbutamol; asthma; Meta-analysis; nebulized

哮喘作为全球关注的公众健康问题和儿童最常见的慢性呼吸道疾病, 其患病率正以惊人的速度上升。目前全球哮喘患病率为 1%~18%, 估计全世界有 3 亿哮喘患者<sup>[1]</sup>。吸入性糖皮质激素在哮喘治疗中占据了主导地位, 其他治疗哮喘药物包括  $\beta_2$  受体激动剂、抗胆碱药、茶碱类药、抗菌药物等。然而各类药物的疗效各有优缺点, 因此如何正确合理应用合适的药物及疗法对患者的疗效和预后非常重要。糖皮质激素联合  $\beta_2$  受体激动剂雾化吸入治疗哮喘已在临床上广泛使用, 且取得了良好效果。其中布地奈德联合沙丁胺醇雾化吸入治疗哮喘急性发作已被众多临床研究陆续证实具有良好的疗效, 且不良反应较少。为此, 本文作者系统检索了国内相关文献, 并对布地奈德联合沙丁胺醇雾化吸入治疗哮喘急性发作疗效进行了系统性分析, 希望为其治疗哮喘的临床应用提供更为可靠的循证医

学证据。

### 1 资料与方法

**1.1 文献检索** 于 2014 年 1 月 23 日至 2014 年 2 月 23 日以“沙丁胺醇、布地奈德、哮喘”为关键词分别通过万方数据库、CNKI 数据库、维普中文科技期刊全文数据库检索中文文献, 以“salbutamol, budesonide, asthma”为关键词通过 Pubmed 数据库检索英文文献, 筛选有关布地奈德联合沙丁胺醇雾化吸入治疗哮喘急性发作的随机对照研究文献。同时通过纳入文章的参考文献手工检索可能遗漏的文献。

**1.2 纳入标准** (1) 文献必须是随机对照试验; (2) 具有严格的哮喘诊断标准和疗效判断标准; (3) 试验前进行可比性分析; (4) 试验组的干预措施为“布地奈德联合沙丁胺醇雾化吸入”, 并且设立了有别于试验组的对照组: 包括常规治疗组、布地奈

德组或沙丁胺醇组；(5)评价指标为总有效率或住院率；(6)各文献研究方法相似；(7)文中数据完整，前后无矛盾，各组观察数据明确。

**1.3 排除标准** (1)文献未设立随机对照；(2)分组有误，或分组不严格；(3)试验前未进行可比性分析；(4)未指出诊断标准或疗效标准；(5)评价指标不包含总有效率或住院率及统计方法不当；(6)重复发表的文章。

**1.4 纳入文献的质量评价** 利用 Cochrane 协作网工作手册偏倚风险评估标准，其评价标准包括“随机方法、隐藏分组、盲法、不完整资料偏倚、结果报告完整性、其他潜在影响真实性因素”7 个指标，系统评价所纳入文献的质量。

**1.5 文献处理** 将纳入标准的文献分为 3 组，第 1 组为“常规+布+沙 vs. 常规”，即对照组应用抗感染、支气管扩张药物、吸氧等常规治疗(常规治疗组)，而试验组在常规治疗基础上联合雾化吸入布地奈德及沙丁胺醇(联合治疗组)；第 2 组为“常规+布+沙 vs. 常规+布”，即对照组在常规治疗基础上雾化吸入布地奈德(布地奈德组)，而试验组为联合治疗组；第 3 组“常规+布+沙 vs. 常规+沙”，即对照组在常规治疗基础上雾化吸入沙丁胺醇(沙丁胺醇组)，而试验组为联合治疗组。以总有效率或住院率为研究指标。利用 RevMan4.3 统计软件绘制漏斗图分析是否存在发表性偏移。剔除少于或等于 30 例患者的文献进行敏感性分析。采用固定效应模型、随机效应模型并改变效应量对总有效率、住院率的合并结果进行敏感性分析来判断结果的稳定性和可靠性。

**1.6 统计学处理** 利用 RevMan4.3 专用软件进行异质性检验、选择效应指标和统计模型。采用 Q 检验分析统计学异质性，选择相对危险度(RR)、比值比(OR)及 95%CI 为效应指标。经 Q 检验若差异无统计学意义( $P > 0.10$  或  $P \leq 0.10$  且  $I^2 < 50\%$ )，选用固定效应模型进行分析；若差异有统计学意义( $P \leq 0.10$  且  $I^2 > 50\%$ )，则采用随机效应模型。整合结果以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 检索结果** 以“布地奈德、沙丁胺醇、哮喘”为关键词检索万方数据库、CNKI 数据库、维普中文科技期刊全文数据库，以“salbutamol、budesonide、asthma”为关键词检索 Pubmed 数据库，分别得到 341、2 574、147、279 篇文献，最后根据纳入标准和排除标准得到 51 篇文献。根据 Cochrane 协作网工作手册偏倚风险评估标准，7 个指标均充分说明该研究文献质量较高。

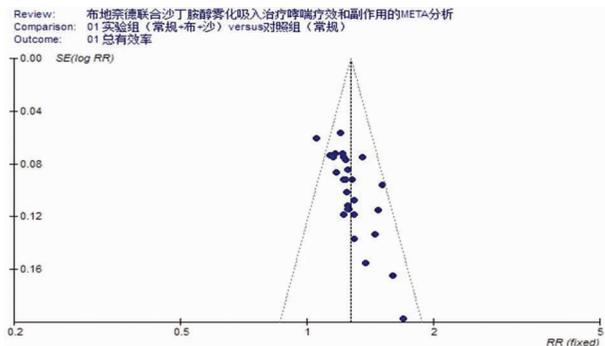


图 1 第 1 组总有效率的合并结果漏斗图

**2.2 Meta 分析结果** 总有效率共 47 篇文献，涉及的有 3 篇文献同时包括 2 种分组，因此共 50 个分组。前面的 51 篇文献包括了住院率的 5 篇文献，同时 Chen AH 这一篇涉及 2 个方面。3 组研究分别有 29、4、17 项研究。(1)各项研究之间的异质性检验，第 1 组： $df = 28, P = 0.38$ ；第 2 组： $df = 3, P = 0.21$ ；第 3 组： $df = 16, P = 0.14$ ，故均采用固定效应模式。(2)合并效应量的估计结果，第 1 组： $RR = 1.27, 95\%CI: 1.23 \sim 1.32$ ；第 2 组： $RR = 1.31, 95\%CI: 1.16 \sim 1.49$ ；第 3 组： $RR = 1.23, 95\%CI: 1.17 \sim 1.28$ ，3 组研究的合并效应量均具有统计学意义。(3)整体效果检验，第 1 组： $Z = 13.30, P < 0.01$ ；第 2 组： $Z = 4.17, P < 0.01$ ；第 3 组： $Z = 8.86, P < 0.01$ ，表明联合治疗组与常规治疗组、布地奈德组、沙丁胺醇组的疗效差异具有统计学意义。(4)在森林图中，3 组合并  $RR95\%CI$  横线(图中菱形)均落在无效竖线的右侧，故认为与常规治疗组、沙丁胺醇组、布地奈德组相比，在常规治疗基础上联合雾化吸入布地奈德及沙丁胺醇具有更好的疗效。仅第 3 组中有 5 篇英文文献以住院率为指标。(1)各项研究之间的异质性检验， $df = 4, P = 0.06$ ，故均采用随机效应模式。(2)合并效应量的估计结果， $RR = 0.34, 95\%CI: 0.13 \sim 0.90$ ，其  $95\%CI < 1$ ，表明研究的合并效应具有统计学意义。(3)整体效果检验： $Z = 2.17, P = 0.03$ ，表明实验组与沙丁胺醇组的疗效差异具有统计学意义。(4)在森林图中，合并  $RR95\%CI$  横线(图中菱形)落在无效竖线的左侧，故认为与沙丁胺醇组相比，联合治疗组住院率更低。

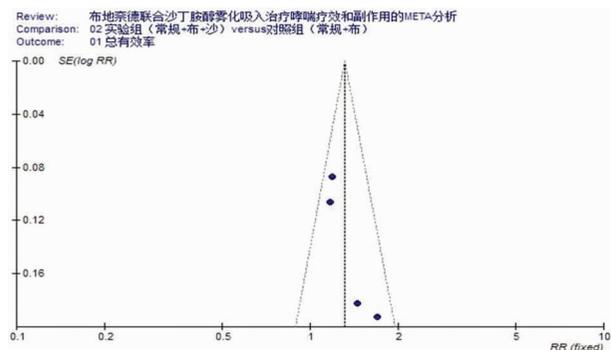


图 2 第 2 组总有效率的合并结果漏斗图

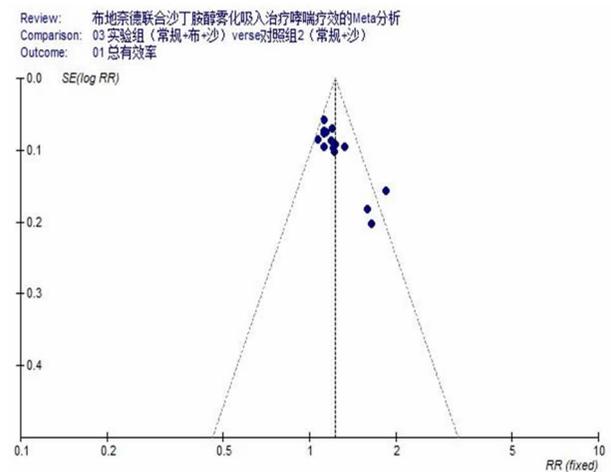


图 3 第 3 组总有效率的合并结果漏斗图

**2.3 发表偏移** 发表偏移结果见图 1~4，3 组总有效率的合

表 1 剔除前后各组合并结果分析(总有效率)

组别	异质性检验		RR/标准化均数差 (SMD)(95%CI)	统计学分析		
	$\chi^2$	P		Z	P	意义
第 1 组前	28	0.38	1.27(1.23~1.32)	13.30	<0.01	有
第 1 组后	23	0.38	1.26(1.22~1.31)	12.31	<0.01	有
第 2 组前	3	0.21	1.31(1.16~1.49)	4.17	<0.01	有
第 2 组后	2	0.17	1.29(1.12~1.47)	3.64	<0.01	有
第 3 组前	16	0.14	1.23(1.17~1.28)	8.86	<0.01	有
第 3 组后	13	0.23	1.22(1.17~1.28)	8.41	<0.01	有

第 1、2、3 组前表示剔除前的研究组,第 1、2、3 组后表示剔除后的研究组

表 2 剔除前后合并结果分析(住院率)

组别	异质性检验		OR/SMD(95%CI)	统计学分析		
	$\chi^2$	P		Z	P	意义
第 3 组前	4	0.06	0.34(0.13~0.90)	2.17	0.03	有
第 3 组后	2	0.08	0.45(0.15~1.36)	1.42	0.16	无

表 3 采用不同效应模式及效应量的合并结果比较表

组别	RR <sub>F</sub> /SMD <sub>F</sub> (95%CI)	RR <sub>R</sub> /SMD <sub>R</sub> (95%CI)	OR <sub>F</sub> /WMD <sub>F</sub> (95%CI)	OR <sub>R</sub> /WMD <sub>R</sub> (95%CI)
第 1 组	1.27(1.23~1.32)	1.24(1.20~1.28)	5.88(4.50~7.70)	5.31(4.02~7.00)
第 2 组	1.31(1.16~1.49)	1.28(1.10~1.49)	3.91(2.06~7.45)	3.90(2.04~7.43)
第 3 组 1	1.23(1.17~1.28)	1.19(1.13~1.25)	4.17(3.03~5.75)	4.06(2.94~5.61)
第 3 组 2	0.73(0.58~0.92)	0.36(0.13~1.04)	0.53(0.33~0.84)	0.34(0.13~0.90)

第 3 组 1 指标为总有效率,第 3 组 2 指标为住院率。

并结果指标的漏斗图存在一定程度的不对称,说明存在一定的发表偏移。

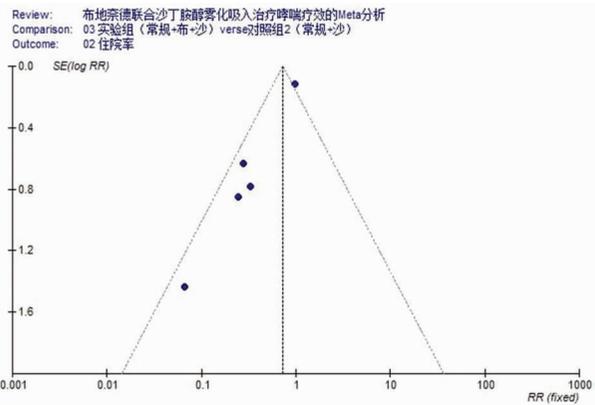


图 4 第 3 组住院率的合并结果漏斗图

2.4 敏感性分析 以总有效率为指标时,剔除小于或等于 30 例患者的文献前后,各组的异质性检验及统计学分析指标无本质性改变,得出的 95%CI 差别均很小,具体数值见表 1。以住院率为指标,剔除小于或等于 30 例患者的文献后,异质性检验分析指标产生本质改变,统计学分析指标由有意义变成无意义,得出的 95%CI 有一定差别(表 2)。考虑由于相关文献数量及研究样本数有限,影响结果稳定性及可靠性,使用 Rev-Man4.3 软件对纳入研究分别采用固定效应模式和随机效应模式,采用不同的效应量进行分析。各组的总有效率合并 RR、OR 得出的 95%CI 差别均十分微小,具体数值见表 3。表

明合并结果的稳定性和可靠性均较高。

### 3 讨论

哮喘是一种以慢性气道炎症疾病为特征的气道高反应性疾病,表现为广泛多变的可逆性气流受限,并引起反复发作性喘息、气急、胸闷和咳嗽等症状,常在夜间和(或)清晨发作加剧,多数患者可自行缓解或经治疗后缓解<sup>[2-3]</sup>。随着病程迁延和气道炎症进展,大部分患者会发生气道重塑,气道重塑可导致不可逆性气流受限,从而使哮喘症状难以控制<sup>[4]</sup>。目前哮喘的治疗包括了药物治疗、中医治疗、抗 IgE 单克隆抗体、抗肿瘤坏死因子、支气管热成型疗法等有效途径<sup>[5]</sup>。药物治疗主要包括糖皮质激素、白三烯调节剂、炎症介质抑制剂、炎症细胞稳定剂、抗菌药物、 $\beta_2$  受体激动剂、M 受体阻断剂、选择性磷脂酶抑制剂、抗 CD4 因子治疗、抗感染细胞因子、抗胆碱药、茶碱类药物等<sup>[3,6-7]</sup>。

作为最有效的控制气道炎症药物,糖皮质激素可以通过吸入、口服、静脉输入等应用<sup>[2]</sup>。吸入性糖皮质激素是治疗哮喘的一线药物,不仅能控制哮喘发作,而且可以防止气道重建,可用于任何发病阶段;口服糖皮质激素则适用于小气道患者、吸入激素疗效不佳的哮喘儿童及重症哮喘发作吸入治疗不能控制者,常配合口服治疗;静脉用药主要适用于重症哮喘发作及哮喘持续状态<sup>[3]</sup>。吸入性治疗不良反应最小,其中布地奈德有抗炎、抗过敏的双重作用,可抑制气道炎性反应痉挛,降低气道高反应性,降低气道对过敏原刺激反应,并有较强的局部抗非特异性炎症作用,具有受体亲和力强、水溶性高、雾化吸入可达全肺、肝内首过代谢率高、药物进入血液循环少、全身不良反应

小等特点<sup>[8-10]</sup>。

$\beta_2$  受体激动剂是通过激动气道平滑肌和肥大细胞等细胞表面的  $\beta_2$  受体而舒张气道平滑肌、减少肥大细胞和嗜碱性粒细胞脱颗粒和介质的释放、降低微血管的通透性、增加气道上皮纤毛的摆动来缓解哮喘症状。其中沙丁胺醇是一种速效、短效药,具有较强的松弛气道平滑肌的作用,数分钟起效,且能维持数小时,是缓解轻、中度急性哮喘的首选药物,也可用于运动型哮喘。但沙丁胺醇不宜长期单独使用,也不宜过量应用,否则常出现骨骼肌震颤、低血钾、心律紊乱等不良反应<sup>[2]</sup>。

研究发现大量应用吸入糖皮质激素超过 800  $\mu\text{g}/\text{d}$  时,疗效并不随剂量的增加而直线增加,相反其不良反应会明显增加<sup>[11]</sup>,因此小剂量应用糖皮质激素并配合其他药物治疗哮喘可作为理想的治疗方法。近年来临床上联合应用布地奈德和沙丁胺醇雾化吸入治疗哮喘,特别是在控制哮喘急性发作中取得了较好疗效。布地奈德混悬液吸入时形成微粒,绝大部分能进入最细的支气管甚至达到肺泡,可直接作用于靶器官、靶细胞、靶受体,同时能增加平滑肌  $\beta_2$  受体数量,使沙丁胺醇更好地发挥作用。而沙丁胺醇不仅能扩张支气管增加布地奈德进入气道的量,而且可活化激素受体而对激素更敏感。因此两药吸入合用,可起到协同作用,增强疗效、增加患者依从性、降低不良反应<sup>[12-13]</sup>。

与布地奈德联合以福莫特罗(长效  $\beta_2$  受体激动剂)相比,布地奈德联合沙丁胺醇适用于急性发作的控制,但不推荐每天常规使用。而后者可用于治疗持续未控制的哮喘,不仅可以提高肺功能,减轻症状,也可以减少急性发作及降低短效  $\beta_2$  受体激动剂的用量,但不宜用来缓解哮喘急性发作。所以,对于缓解哮喘急性发作,布地奈德联合沙丁胺醇有其独特的优势。

本文应用 Meta 分析对布地奈德联合沙丁胺醇雾化吸入治疗哮喘疗效进行了系统评价。以总有效率为指标,在 3 组研究中可得出布地奈德联合沙丁胺醇雾化吸入比常规治疗、常规治疗基础上单独雾化吸入布地奈德或沙丁胺醇均有更好的疗效,且结果具有明显差异,且研究的异质性和稳定性均可靠。国外文献多以住院率为研究指标,反应疗效的宏观表现。因此本文还采用了住院率为研究指标,在联合治疗与常规治疗基础上使用沙丁胺醇相比时,联合治疗住院率更低,意味着有更好的疗效,且结果差异有统计学意义,但各研究的敏感性分析并不能得出结果有很好的稳定性,考虑这部分文献数量及样本量有限导致。由于各研究采用的常规治疗并未统一,疗效标准也以患者咳嗽、喘憋、肺部哮鸣音等体征改变来衡量,且标准不尽一致。此外,资料的完整性和出版偏移也影响了 Meta 分析结果。因此,今后有必要开展高质量大样本的随机对照临床试验,并对各影响因素、评价指标做出客观的统一标准,同时应用合理的随机方案隐藏、采用盲法、科学统计随访情况,来进一步研究布地奈德联合沙丁胺醇雾化吸入在临床治疗哮喘的应

用价值,为临床应用提供更完善的证据。

单纯吸入激素或吸入激素联合长效肾上腺  $\beta_2$  受体激动剂可使患者得到良好控制,但有部分哮喘患者停用激素后复发,且长期使用大剂量糖皮质激素,全身不良反应明显,金淑贤等<sup>[14]</sup>及都刚等<sup>[15]</sup>综述了目前支气管哮喘的药物治疗,涉及了几种新型药物,讨论了其作用机制及优势。所以新型药物的发展有助于进一步改善目前的治疗。

#### 参考文献:

- [1] Masoli M, Fabian D, Holt S, et al. The global burden of asthma; executive summary of the GINA Dissemination Committee report[J]. Allergy, 2004, 59(5): 469-478.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 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]. 柳州医学, 2012, 31(3): 171-179.
- [3] 沈金花. 支气管哮喘治疗研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2006, 15(11): 1549-1551, 1553.
- [4] 方丽萍, 辛晓峰. 支气管哮喘药物治疗对气道重塑的影响[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(12): 927-929.
- [5] 洪建国. 哮喘治疗研究进展[J]. 临床儿科杂志, 2008, 26(1): 9-11.
- [6] 修清玉, 唐昊. 哮喘药物治疗进展[J]. 实用医院临床杂志, 2009, 6(5): 15-17.
- [7] 叶艳. 支气管哮喘的药物治疗成就及前景[J]. 中国医药导报, 2010, 7(11): 9-10.
- [8] 钟南山. 支气管哮喘: 基础与临床[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 826.
- [9] 李向东. 治疗哮喘的非经典药物[J]. 天津医科大学学报, 2004, 10(S1): 128-131.
- [10] 梅晓东, 包明红. 布地奈德对咳嗽变异性哮喘的疗效[J]. 实用医学杂志, 2000, 21(1): 61.
- [11] Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids[J]. Eur Respir J, 2002, 19(1): 182-191.
- [12] 陈秀艳. 布地奈德与沙丁胺醇雾化剂配伍吸入治疗哮喘疗效观察[J]. 浙江临床医学, 2010, 12(12): 1330-1331.
- [13] 陆伟华. 布地奈德联合沙丁胺醇治疗支气管哮喘的临床观察[J]. 中国当代医药, 2010, 17(20): 54-55.
- [14] 金淑贤, 殷凯生. 支气管哮喘药物治疗进展[J]. 内科理论与实践, 2011, 6(2): 109-112.
- [15] 都刚, 刘跃建, 杨勇. 支气管哮喘药物治疗评价[J]. 世界临床药物, 2010, 31(5): 318-320.

(收稿日期: 2014-09-24 修回日期: 2014-11-13)

## 《重庆医学》开通微信公众平台

《重庆医学》已开通微信公众平台(微信号: ChongqingMedicine),《重庆医学》将以微信平台渠道向广大读作者发送终审会动态报道、各期杂志目录、主编推荐文章、学术会议、《重庆医学》最新资讯等消息。欢迎广大读作者免费订阅。读作者可以点击手机微信右上角的“+”,在“添加朋友”中输入微信号“Chongqing Medicine”,或在“添加朋友”中的“查找公众号”一栏输入“重庆医学”,添加关注。