孟鲁司特钠片联合沙美特罗替卡松吸入气雾剂治疗老年中重度支气管哮喘有效性和安全性的系统评价Δ

郑子恢[1]*,潘慧杰[2],张亚同[1],马　琳[1],李文英[1],原　涵[1],金鹏飞[1#](1. 北京医院药学部,国家老年医学中心,中国医学科学院老年医学研究院,北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室(北京医院),北京 100730; 2. 北京医院检验科,国家老年医学中心,中国医学科学院老年医学研究院,北京 100730)

中图分类号 R974　　**文献标志码** A　　**文章编号** 1672-2124(2021)10-1227-09
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.10.019

摘　要　目的:系统评价孟鲁司特钠片联合沙美特罗替卡松吸入气雾剂治疗老年中重度支气管哮喘的有效性和安全性。方法:计算机检索 Embase、PubMed、the Cochrane Library、中国知网、万方数据库和中国生物医学文献数据库,纳入孟鲁司特钠片联合沙美特罗替卡松吸入气雾剂治疗老年中重度支气管哮喘的随机对照试验(研究组治疗方案为孟鲁司特钠片与沙美特罗替卡松吸入气雾剂联合治疗,对照组为单独使用沙美特罗替卡松吸入气雾剂治疗),检索时间为建库至 2021 年 6 月。筛选文献、提取资料并评价纳入文献的偏倚风险后,采用 RevMan 5.4 软件进行荟萃分析(Meta 分析)。结果:共纳入 21 项研究,包括 1 903 患者(研究组患者 958 例,对照组患者 945 例)。Meta 分析结果显示,有效性方面,研究组患者的总有效率(*OR*=3.95,95%*CI*=2.95~5.27,*P*<0.000 01)、显效率(*OR*=1.52,95%*CI*=1.23~1.89,*P*<0.000 1)、控制率(*OR*=2.05,95%*CI*=1.51~2.78,*P*<0.000 01)、第 1 秒用力呼气容积(FEV_1)(*SMD*=1.47,95%*CI*=0.94~2.01,*P*<0.000 01)、哮喘控制测试量表评分(*MD*=4.36,95%*CI*=3.72~5.00,*P*<0.000 01)、呼气峰值流速(*SMD*=1.02,95%*CI*=0.63~1.40,*P*<0.000 01)、用力肺活量(FVC)(*SMD*=1.32,95%*CI*=0.66~1.99,*P*<0.000 1)和 FEV_1/FVC(*SMD*=2.59,95%*CI*=1.16~4.02,*P*=0.000 4)均显著优于对照组,差异均有统计学意义;安全性方面,研究组患者的不良反应发生率显著低于对照组,差异有统计学意义(*OR*=0.24,95%*CI*=0.09~0.59,*P*=0.002)。结论:现有证据表明,孟鲁司特钠片联合沙美特罗替卡松吸入气雾剂治疗老年中重度支气管哮喘,在疗效和安全性方面较单独使用沙美特罗替卡松吸入气雾剂有显著优势。因受纳入文献数量和质量的限制,上述结论有待今后更多高质量随机对照研究予以验证。

关键词　孟鲁司特钠片; 沙美特罗替卡松吸入气雾剂; 支气管哮喘; Meta 分析; 随机对照试验

Systematic Review of Efficacy and Safety of Montelukast Sodium Tablets Combined with Salmeterol Xinafoate and Fluticasone Propionate Inhalation Aerosol in the Treatment of Moderate and Severe Bronchial Asthma in the Elderly Δ

ZHENG Zihui[1], PAN Huijie[2], ZHANG Yatong[1], MA Lin[1], LI Wenying[1], YUAN Han[1], JIN Pengfei[1](1. Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Science, Beijing Key Laboratory of Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application (Beijing Hospital), Beijing 100730, China; 2. Laboratory Department, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100730, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE: To systematically evaluate the efficacy and safety of Montelukast sodium tablets combined with salmeterol xinafoate and fluticasone propionate inhalation aerosol in the treatment of moderate and severe bronchial asthma in the elderly. METHODS: Embase, PubMed, the Cochrane Library, CNKI, Wanfang Data and CBM database were retrieved to collect the randomized controlled trial of Montelukast sodium tablets combined with salmeterol xinafoate and fluticasone propionate inhalation aerosol in the treatment of moderate and severe bronchial asthma in the

Δ 基金项目:国家重点研发计划项目(No. 2020YFC2009001)
* 主管药师。研究方向:医院药学、循证药学。E-mail:12686@qq.com
# 通信作者:主任药师。研究方向:医院药学、药物分析。E-mail:j790101@163.com

elderly(the study group was given Montelukast sodium tablets combined with salmeterol xinafoate and fluticasone propionate inhalation aerosol, while the control group received salmeterol xinafoate and fluticasone propionate inhalation aerosol alone), the retrieval time was from the establishment of the database to Jun. 2021. After literature screening, data extraction and evaluation of bias risk of included literature, RevMan 5.4 software was used for meta-analysis. RESULTS: Totally 21 literature were collected, including 1 903 patients(958 patients in the study group and 945 patients in the control group). Meta-analysis results show that the total effective rate(*OR*=3.95,95%*CI*=2.95-5.27,*P*<0.000 01), significant effective rate(*OR*=1.52,95%*CI*=1.23-1.89,*P*<0.000 1), control rate(*OR*=2.05,95%*CI*=1.51-2.78,*P*<0.000 01), forced expiratory volume in one second(FEV_1)(*SMD*=1.47,95%*CI*=0.94-2.01,*P*<0.000 01), asthma control test score(*MD*=4.36,95%*CI*=3.72-5.00,*P*<0.000 01), peak expiratory flow rate(*SMD*=1.02,95%*CI*=0.63-1.40,*P*<0.000 01), forced vital capacity(FVC)(*SMD*=1.32,95%*CI*=0.66-1.99,*P*<0.000 1) and FEV_1/FVC(*SMD*=2.59,95%*CI*=1.16-4.02,*P*=0.000 4) in the study group were significantly better than those in the control group, the differences were statistically significant. The incidence of adverse drug reactions in the study group was significantly lower than that in the control group, and the difference was statistically significant(*OR*=0.24, 95% *CI*=0.09-0.59, *P*=0.002). CONCLUSIONS: Available evidence indicates that Montelukast sodium tablets combined with salmeterol xinafoate and fluticasone propionate inhalation aerosol has significant efficacy and safety advantages over salmeterol xinafoate and fluticasone propionate inhalation aerosol alone in the treatment of elderly patients with moderate and severe bronchial asthma. Due to the limitation of the quantity and quality of the included literature, the above findings need to be validated by more high-quality randomized controlled studies in the future.

KEYWORDS Montelukast sodium tablets; Salmeterol xinafoate and fluticasone propionate inhalation aeroso; Bronchial asthma; Meta-analysis; Randomized controlled trial

支气管哮喘(bronchial asthma,BA)为一种慢性气道炎症性疾病,气道高反应性为其主要特征,随着病程的迁延,可造成气道重塑[1-2]。国外多项文献记载,老年人 BA 的患病率为 4%~15%[3-5]。2010 年 2 月至 2012 年 8 月,我国 BA 患者中,61~70 岁人群患病率为 2.26%,>70 岁人群患病率为 3.10%[6]。尽管老年人群 BA 已引起重视,但诊断与治疗的不足导致老年人群 BA 患病率极有可能被严重低估[7-10]。与年轻人相比,老年 BA 患者还具有合并症多、症状不典型和自我疾病管理水平、对疾病的认知水平均较差等特点,这表示重症 BA 患者的比例及死亡率会明显升高[6,11-13]。BA 的治疗原则是控制症状,减少急性发作。治疗 BA 的药物分为控制药物、缓解药物和重度 BA 的附加药物[2]。在老年 BA 的治疗中,主要选用控制药物,通过其抗炎作用使 BA 患者保持在疾病控制状态,吸入性糖皮质激素联合长效支气管扩张剂在 2020 年《老年人支气管哮喘诊断与管理中国专家共识》[14]中被推荐为首选用药。沙美特罗替卡松吸入气雾剂作为长效支气管扩张剂+吸入性糖皮质激素的常用药品,在临床被广泛用于治疗老年 BA 患者,但长期使用后的不良反应和疗效的不足也一直困扰着临床[2,7-10]。新型白三烯受体拮抗剂孟鲁司特钠是吸入性糖皮质激素之外可单独应用的长期控制性药物之一,可作为中重度 BA 的联合用药。孟鲁司特钠可减轻 BA 症状,改善肺功能,减少 BA 的恶化,较吸入剂使用方便,安全性高[15-17]。长效支气管扩张剂+吸入性糖皮质激素+白三烯受体拮抗剂联合治疗老年中重度 BA 被多项专家共识推荐[14,18-20]。目前,已有多项临床研究探讨了孟鲁司特钠片联合沙美特罗替卡松吸入气雾剂治疗老年中重度 BA 的有效性和安全性,但尚无研究通过系统评价的方式对其进行分析。本研究对孟鲁司特钠片联合沙美特罗替卡松吸入气雾剂治疗老年中重度 BA 的有效性和安全性进行系统评价,以期为临床合理用药提供依据和指导。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

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

1.1.2 研究对象:临床诊断为中重度 BA 的老年患者,符合 2020 年《老年人支气管哮喘诊断与管理中国专家共识》[14]中的相关诊断标准;排除严重脑、心、肝和肾功能不全者;近期无激素和白三烯受体拮抗剂用药史;排除合并呼吸道感染者;无严重高血压和高血糖疾病;女性患者均非妊娠期或哺乳期妇女;不限制其国籍、种族和性别。

1.1.3 干预措施:研究组治疗方案为孟鲁司特钠片联合沙美特罗替卡松吸入气雾剂,对照组为单独使用沙美特罗替卡松吸入气雾剂,用法、用量不限。

1.1.4 结局指标:不限定。

1.1.5 排除标准:无法提取有效研究数据的文献;重复的文献;动物实验类文献;非中英文文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 Embase、PubMed、the Cochrane Library、中国知网(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)和中国生物医学文献数据库(CBM),检索时限均为建库至 2021 年 6 月,对纳入的

文献研究进行手工筛查。英文检索词为“salmeterol/fluticasone”“Seretide”“Montelukast”“Bronchial Asthma”和“RCT”;中文检索词为“沙美特罗替卡松”“舒利迭”“孟鲁司特”“支气管哮喘”和“随机对照”。

1.3 文献筛选与资料提取

由2名研究者独立完成资料提取、筛查,并交叉核对;如遇不同意见,与第3名研究者充分探讨后处理。需要提取的信息包括:具体的干预措施;纳入研究的基本信息;纳入研究的基线特征;具体的治疗措施;结局数据;评价偏倚风险的因素[21]。

1.4 方法学质量评价

由2名研究者按照Cochrane Handbook的风险评估要求对纳入的RCT进行方法学质量评价,并交叉核对;如遇不同意见,与第3名研究者讨论后解决[21]。

1.5 统计学方法

使用Cochrane协作网提供的RevMan 5.4软件对数据进行分析处理。计数资料采用比值比(*OR*)为效应指标,计量资料采用均数差(*MD*)为效应指标,各效应量均提供95%置信区间(*CI*)和点估计值[21]。通过χ^2检验和I^2衡量研究间的异质性,如果同质性良好($I^2\leq50\%$,$P\geq0.1$),应用固定效应模型进行荟萃分析(Meta分析),$P\leq0.05$表示差异有统计学意义;若存在异质性($I^2>50\%$,$P<0.1$),则应用随机效应模型进行Meta分析[21]。

2 结果

2.1 文献筛选流程与结果

初步检索数据库共得到74篇RCT文献,经过复筛、去重等进一步筛选,最终纳入21篇文献,见图1。

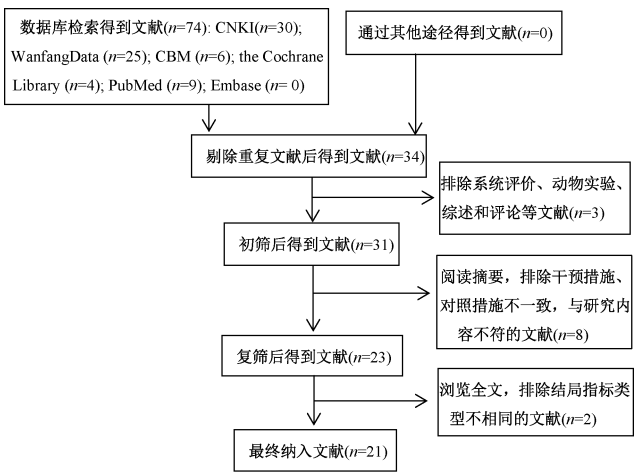


图1 文献筛选流程与结果

Fig 1 Literature screening process and results

2.2 纳入文献的基本特征与偏倚风险评估结果

最终纳入的21篇文献共涉及1 903例患者,其中研究组患者958例,对照组患者945例。所纳入RCT的结局指标均以哮喘控制测试量表(asthma control test,ACT)评分作为疗效评定标准:显效,ACT评分为25分;控制,ACT评分为20~24分;无效,ACT评分<20分;总有效率=(显效病例数+控制病例数)/总病例数×100%[22]。21篇RCT文献均按照随机分组原则设计,是否采用分配隐藏及盲法部分研究不清楚;在治疗过程中、研究终点时,所有病例数与入组时保持一致。纳入文献的基本特征见表1。纳入文献的方法学质量评价风险偏倚图见图2。

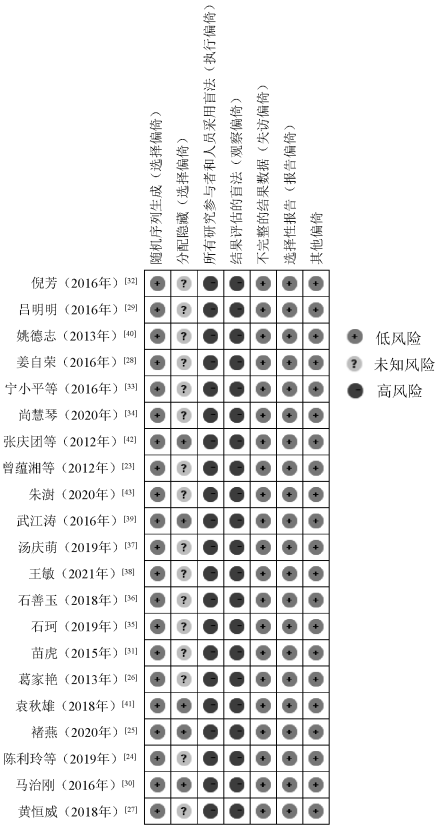


图2 纳入文献的方法学质量评价风险偏倚图

Fig 2 Bias plot of methodology quality evaluation of included literature

2.3 Meta分析结果

2.3.1 发表偏倚:根据所纳入的18篇文献[23-24,26-33,35-42]的总有效率制作漏斗图,图形左右基本对称,基本不存在发表偏倚,见图3。

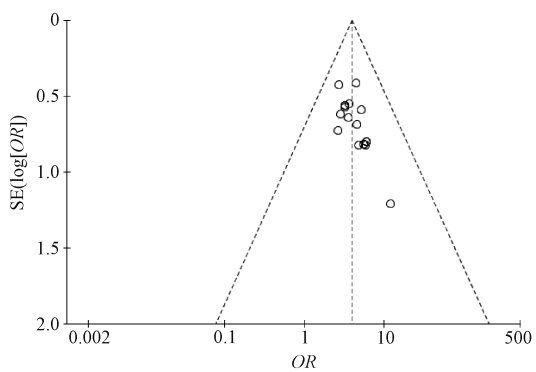


图3 总有效率的漏斗图

Fig 3 Inverted funnel plot of total effective rate

2.3.2 总有效率:18项研究[23-24,26-33,35-42]报告了总有效率,包

表 1　纳入文献的基本特征

Tab 1　General characteristics of included literature

文献	年龄/($\bar{x}\pm s$,岁)		病程/($\bar{x}\pm s$,年)		病例数(男性/女性)		干预措施		疗程/d	结局指标
	研究组	对照组	研究组	对照组	研究组	对照组	研究组	对照组		
曾蕴湘等(2012年)[23]	73.5±1.1		1~12		58	48	孟鲁司特钠片 10 mg,1 日 1 次+沙美特罗替卡松吸入气雾剂(50/250 μg)1 喷,1 日 2 次	沙美特罗替卡松吸入气雾剂(50/250 μg)1 喷,1 日 2 次	90	①②③④
陈利玲等(2019年)[24]	71.2±2.5	71.6±2.5	9.2±1.6	9.23±1.62	38(26/12)	38(25/13)	孟鲁司特钠片 10 mg,1 日 1 次+沙美特罗替卡松吸入气雾剂(50/250 μg)1 喷,1 日 2 次	沙美特罗替卡松吸入气雾剂(50/250 μg)1 喷,1 日 2 次	56	①③④⑥
褚燕(2020年)[25]	66.28±2.37	66.37±2.41	9.41±1.35	9.52±1.36	44(22/22)	43(22/21)	孟鲁司特钠片 10 mg,1 日 1 次+沙美特罗替卡松吸入气雾剂(50/250 μg)1 喷,1 日 2 次	沙美特罗替卡松吸入气雾剂(50/250 μg)1 喷,1 日 2 次	56	④⑧⑨
葛家艳(2013年)[26]	67.1±5.3	66.5±6.2	10.2±3.1	9.1±2.9	51(31/20)	51(30/21)	孟鲁司特钠片 10 mg,1 日 1 次+沙美特罗替卡松吸入气雾剂(50/250 μg)1 喷,1 日 2 次	沙美特罗替卡松吸入气雾剂(50/250 μg)1 喷,1 日 2 次	60	①②③④
黄恒威(2018年)[27]	62.5±1.6	62.8±1.2	NA	NA	35(16/19)	35(18/17)	孟鲁司特钠片 5 mg,每晚 1 次+沙美特罗替卡松吸入气雾剂(50/250 μg)1 喷,1 日 2 次	沙美特罗替卡松吸入气雾剂(50/250 μg)1 喷,1 日 2 次	90	②③④⑥⑧
姜自荣(2016年)[28]	60.0±3.7	57.5±2.8	6.0±3.2	6.0±1.4	40(17/23)	40(20/20)	孟鲁司特钠片 10 mg,1 日 1 次+沙美特罗替卡松吸入气雾剂(50/250 μg)1 喷,1 日 2 次	沙美特罗替卡松吸入气雾剂(50/250 μg)1 喷,1 日 2 次	60	②③⑤
吕明明(2016年)[29]	70.3±2.5	70.22±2.8	5.6±1.2	5.8±1.4	49(28/21)	48(28/20)	孟鲁司特钠片 10 mg,1 日 1 次+沙美特罗替卡松吸入气雾剂(50/100 μg)1 喷,1 日 2 次	沙美特罗替卡松吸入气雾剂(50/100 μg)1 喷,1 日 2 次	30	③④⑥⑦⑧
马治刚(2016年)[30]	69±11	68±10	5.3±1.2	5.3±1.1	49(27/22)	49(28/21)	孟鲁司特钠片 10 mg,1 日 1 次+沙美特罗替卡松吸入气雾剂(50/100 μg)1 喷,1 日 2 次	沙美特罗替卡松吸入气雾剂(50/100 μg)1 喷,1 日 2 次	30	①③④⑥⑦⑧
苗虎(2015年)[31]	68.2±2.1		8.2±1.2		36	36	孟鲁司特钠片 10 mg,1 日 1 次+沙美特罗替卡松吸入气雾剂(50/250 μg)1 喷,1 日 2 次	沙美特罗替卡松吸入气雾剂(50/250 μg)1 喷,1 日 2 次	56	①②③⑤
倪芳(2016年)[32]	72±2.24	71±1.98	NA	NA	34(19/15)	34(18/16)	孟鲁司特钠片 10 mg,1 日 1 次+沙美特罗替卡松吸入气雾剂(50/250 μg)1 喷,1 日 2 次	沙美特罗替卡松吸入气雾剂(50/250 μg)1 喷,1 日 2 次	56	③⑤
宁小平等(2016年)[33]	75.3±12.1	75.8±11.4	35.3±12.7	36.4±11.9	60	60	孟鲁司特钠片 20 mg,1 日 1 次+沙美特罗替卡松吸入气雾剂(25/50 μg)1 喷,1 日 2 次	沙美特罗替卡松吸入气雾剂(25/50 μg)1 喷,1 日 2 次	84	①③④⑥⑦
尚慧琴(2020年)[34]	74.02±0.32	73.87±0.29	NA	NA	37(20/17)	37(21/16)	孟鲁司特钠片 10 mg,1 日 1 次+沙美特罗替卡松吸入气雾剂(50/250 μg)1 喷,1 日 2 次	沙美特罗替卡松吸入气雾剂(50/250 μg)1 喷,1 日 2 次	56	⑤
石珂(2019年)[35]	68.39±4.02	67.98±4.12	8.64±2.67	9.01±1.42	40(22/18)	40(25/15)	孟鲁司特钠片 10 mg,1 日 1 次+沙美特罗替卡松吸入气雾剂(50/100 μg)1 喷,1 日 2 次	沙美特罗替卡松吸入气雾剂(50/100 μg)1 喷,1 日 2 次	56	①③
石善玉(2018年)[36]	66.7±9.5	65.2±8.4	9.5±3.4	9.0±2.8	11(7/4)	11(7/4)	孟鲁司特钠片 10 mg,1 日 1 次+沙美特罗替卡松吸入气雾剂(50/250 μg)1 喷,1 日 2 次	沙美特罗替卡松吸入气雾剂(50/250 μg)1 喷,1 日 2 次	56	①③⑤
汤庆萌(2019年)[37]	67.11±3.06	68.23±3.11	8.62±2.48	8.79±2.51	40(22/18)	40(21/19)	孟鲁司特钠片 10 mg,1 日 1 次+沙美特罗替卡松吸入气雾剂(50/250 μg)1 喷,1 日 2 次	沙美特罗替卡松吸入气雾剂(50/250 μg)1 喷,1 日 2 次	60	①③④⑤⑦⑧
王敏(2021年)[38]	71.3±4.4	71.2±3.3	6.09±0.88	6.01±0.84	63(33/30)	62(33/29)	孟鲁司特钠片 10 mg,1 日 1 次+沙美特罗替卡松吸入气雾剂(50/500 μg)1 喷,1 日 2 次	沙美特罗替卡松吸入气雾剂(50/500 μg)1 喷,1 日 2 次	70	①③④⑥⑦⑧
武江涛(2016年)[39]	68.3±3.6	69.2±3.4	9.2±3.1	9.3±2.9	60(37/23)	60(39/21)	孟鲁司特钠片 10 mg,1 日 1 次+沙美特罗替卡松吸入气雾剂(50/250 μg)1 喷,1 日 2 次	沙美特罗替卡松吸入气雾剂(50/250 μg)1 喷,1 日 2 次	56	①③⑤
姚德志(2013年)[40]	67.12±11.27	66.83±10.55	7.26±1.73	7.31±1.64	35(21/14)	35(19/16)	孟鲁司特钠片 10 mg,1 日 1 次+沙美特罗替卡松吸入气雾剂(50/100 μg)1 喷,1 日 2 次	沙美特罗替卡松吸入气雾剂(50/100 μg)1 喷,1 日 2 次	28	③④⑤
袁秋雄(2018年)[41]	66.8±5.1	67.2±5.4	4.9±2.5	5.1±2.8	100(51/49)	100(53/47)	孟鲁司特钠片 10 mg,1 日 1 次+沙美特罗替卡松吸入气雾剂(50/250 μg)1 喷,1 日 2 次	沙美特罗替卡松吸入气雾剂(50/250 μg)1 喷,1 日 2 次	56	①②③④⑥⑦⑨
张庆团等(2012年)[42]	69.5±4.6	70.2±4.2	9.3±3.8	9.5±3.1	48(27/21)	48(28/20)	孟鲁司特钠片 10 mg,1 日 1 次+沙美特罗替卡松吸入气雾剂(50/250 μg)1 喷,1 日 2 次	沙美特罗替卡松吸入气雾剂(50/250 μg)1 喷,1 日 2 次	56	①②③⑤
朱澍(2020年)[43]	66.26±0.63	66.22±0.65	6.85±0.46	6.84±0.43	30(18/12)	30(17/13)	孟鲁司特钠片 10 mg,1 日 1 次+沙美特罗替卡松吸入气雾剂(50/250 μg)1 喷,1 日 2 次	沙美特罗替卡松吸入气雾剂(50/250 μg)1 喷,1 日 2 次	60	①④⑥

注:①显效率;②控制率;③总有效率;④第 1 秒用力呼气容积(FEV_1);⑤ACT 评分;⑥呼气流量峰值(PEF);⑦用力肺活量(FVC);⑧FEV_1/FVC;⑨不良反应;"NA"表示未提及

Note:①significant effective rate; ②control rate; ③total effective rate; ④forced expiratory volume in one second(FEV_1); ⑤ACT score; ⑥peak expiratory flow(PEF); ⑦forced vital capacity(FVC); ⑧FEV_1/FVC; ⑨adverse drug reactions; "NA" indicates no data is available

括 1 682 例患者，各研究间不存在异质性（$P = 1.00$，$I^2 = 0\%$），采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示，研究组患者的总有效率显著优于对照组，差异具有统计学意义（$OR = 3.95$，95% $CI = 2.95 \sim 5.27$，$P < 0.000\ 01$），见图 4。

2.3.3 显效率：16 项研究[23-24,26,29-33,35-42]报告了显效率，包括 1 512 例患者，各研究间不存在异质性（$P = 0.89$，$I^2 = 0\%$），采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示，研究组患者的显效率显著优于对照组，差异具有统计学意义（$OR = 1.52$，95% $CI = 1.23 \sim 1.89$，$P < 0.000\ 1$），见图 5。

2.3.4 控制率：7 项研究[23,26-28,31,41-42]报告了控制率，包括 726 例患者，各研究间不存在异质性（$P = 0.52$，$I^2 = 0\%$），采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示，研究组患者的控制率显著优于对照组，差异具有统计学意义（$OR = 2.05$，95% $CI = 1.51 \sim 2.78$，$P < 0.000\ 01$），见图 6。

2.3.5 FEV_1：13 项研究[23-27,29-30,33,37-38,40-41,43]报告了 FEV_1 水平，包括 1 291 例患者，各研究间存在异质性（$P < 0.1$，$I^2 = 94\%$），采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示，研究组患者的 FEV_1 水平显著优于对照组，差异具有统计学意义（$SMD = 1.47$，95% $CI = 0.94 \sim 2.01$，$P < 0.000\ 01$），见图 7。

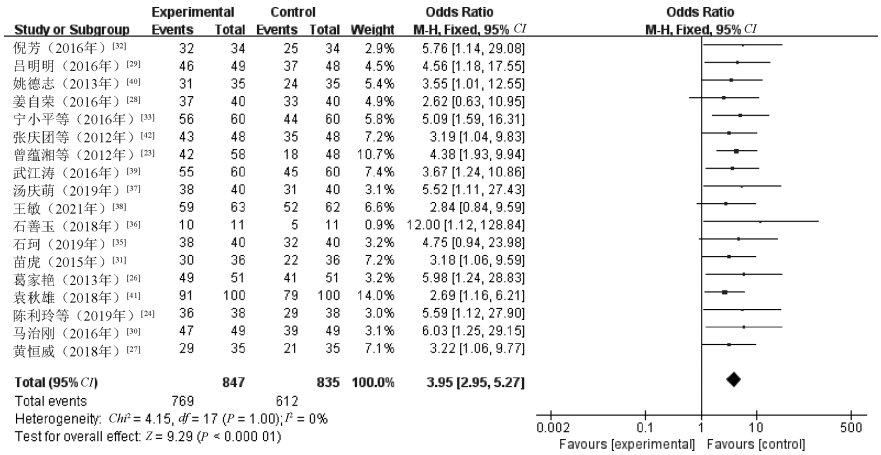


图 4 两组患者临床治疗总有效率比较的 Meta 分析森林图

Fig 4 Meta-analysis of comparison of clinical total effective rate between two groups

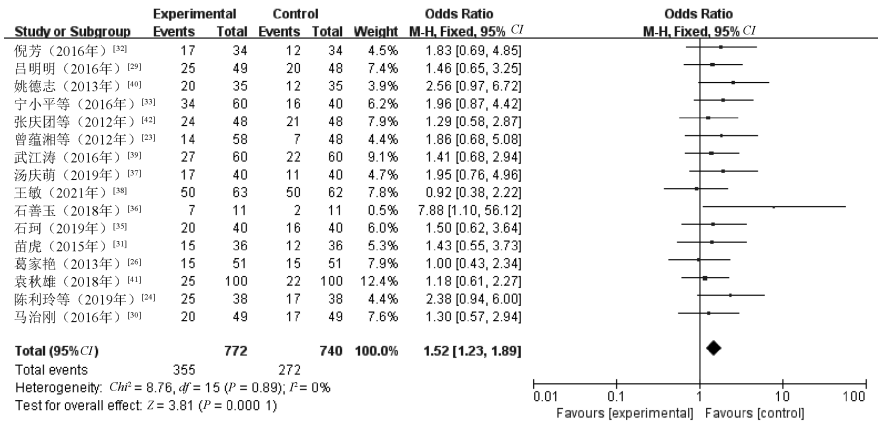


图 5 两组患者临床治疗显效率比较的 Meta 分析森林图

Fig 5 Meta-analysis of comparison of clinical significant effective rate between two groups

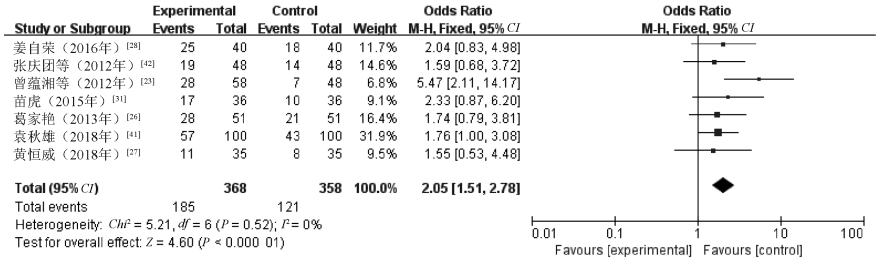


图 6 两组患者临床治疗控制率比较的 Meta 分析森林图

Fig 6 Meta-analysis of comparison of clinical control rate between two groups

2.3.6 ACT 评分：9 项研究[28,31-32,34,36-37,39,40,42]报告了 ACT 评分，包括 682 例患者，各研究间存在异质性（$P<0.1$，$I^2=99\%$），当去除文献[40]后，剩余研究间不存在异质性（$P=0.14$，$I^2=36\%$），采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示，研究组患者的 ACT 评分显著优于对照组，差异具有统计学意义（$MD=4.36$，95%$CI=3.72\sim5.00$，$P<0.000\ 01$），见图 8。

2.3.7 PEF：8 项研究[24,27,29-30,33,38,41,43]报告了 PEF 水平，包括 846 例患者，各研究间存在异质性（$P<0.1$，$I^2=85\%$），采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示，研究组患者的 PEF 水平显著优于对照组，差异具有统计学意义（$SMD=1.02$，95%$CI=0.63\sim1.40$，$P<0.000\ 01$），见图 9。

2.3.8 FVC：7 项研究[29-30,33,37-38,41,43]报告了 FVC 水平，包括 780 例患者，各研究间存在异质性（$P<0.1$，$I^2=94\%$），采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示，研究组患者的 FVC 水平显著优于对照组，差异具有统计学意义（$SMD=1.32$，95%$CI=0.66\sim1.99$，$P<0.000\ 1$），见图 10。

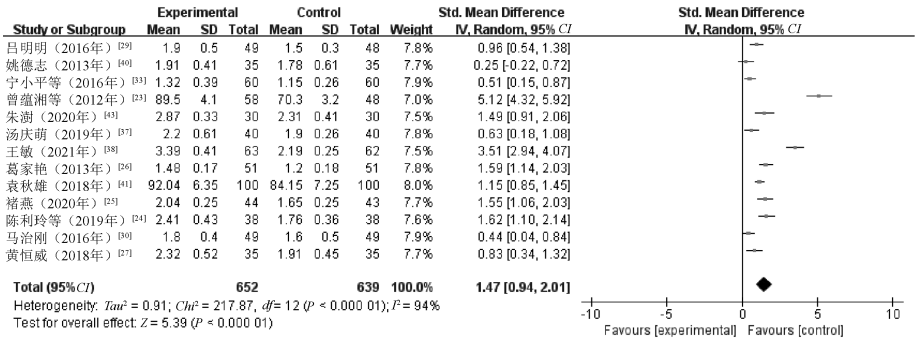


图 7　两组患者 FEV_1 水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 7　Meta-analysis of comparison of FEV_1 between two groups

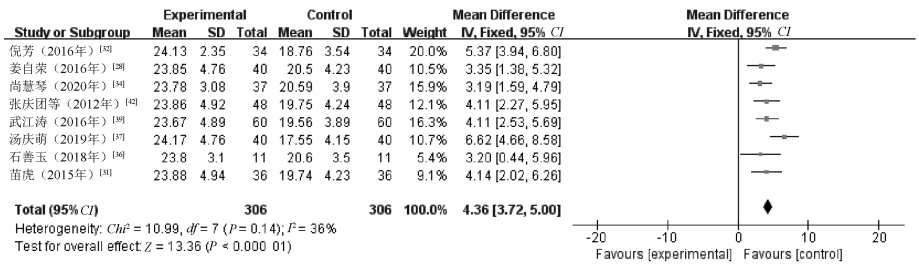


图 8　两组患者 ACT 评分比较的 Meta 分析森林图

Fig 8　Meta-analysis of comparison of ACT score between two groups

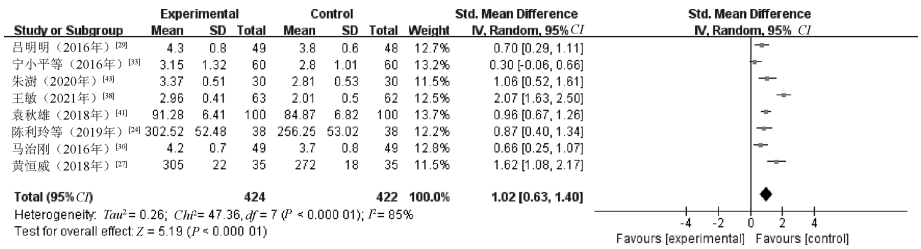


图 9　两组患者 PEF 水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 9　Meta-analysis of comparison of PEF between two groups

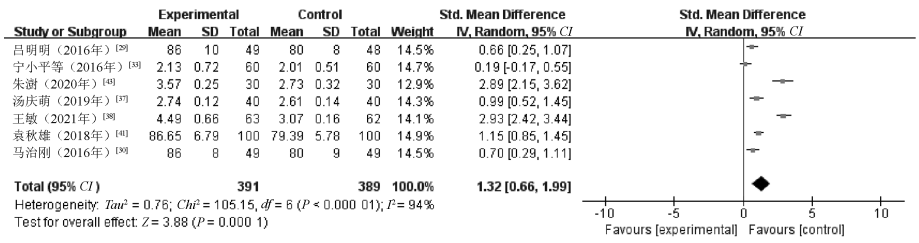


图 10　两组患者 FVC 水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 10　Meta-analysis of comparison of FVC between two groups

2.3.9　FEV_1/FVC：5项研究[25,27,29-30,37]报告了FEV_1/FVC水平，包括432例患者，各研究间存在异质性（$P<0.1$，$I^2=97\%$），采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示，研究组患者的FEV_1/FVC水平显著优于对照组，差异具有统计学意义（$SMD=2.59$，95%$CI=1.16\sim4.02$，$P=0.0004$），见图11。

2.3.10　不良反应发生率：3项研究[25,38,41]报告了不良反应发生率，包括412例患者，各研究间不存在异质性（$P=0.83$，$I^2=0\%$），采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示，研究组患者的不良反应发生率显著低于对照组，差异具有统计学意义（$OR=0.24$，95%$CI=0.09\sim0.59$，$P=0.002$），见图12。

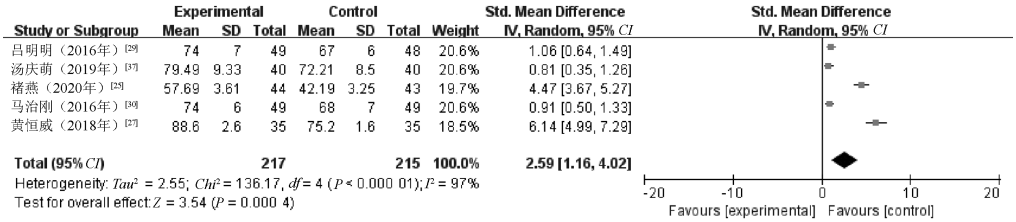


图11　两组患者FEV_1/FVC水平比较的Meta分析森林图

Fig 11　Meta-analysis of comparison of FEV_1/FVC between two groups

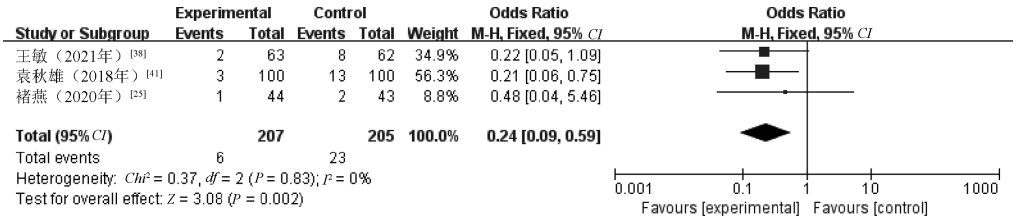


图12　两组患者不良反应发生率比较的Meta分析森林图

Fig 12　Meta-analysis of comparison of adverse drug reactions between two groups

3　讨论

BA是由多种细胞及细胞组分参与的气道慢性炎症，这种慢性炎症导致气道的痉挛增加，出现多变的可逆性气道痉挛，反复引起气急、胸闷、喘息和咳嗽等症状，夜间和清晨是发作的主要时间[44]。老年BA患者喘息及咳嗽的症状和频率较年轻人更为明显，具有合并症多、病情严重的特点[14,45]。由于老年人认知功能降低，影响了老年BA患者的治疗依从性和对吸入技术掌握的熟练程度。O'Conor等[46]的研究结果显示，47.6%的老年患者对干粉吸入器的使用不正确，62.4%的老年患者没有正确掌握手压式定量吸入器的使用技术。沙美特罗替卡松吸入气雾剂作为长效支气管扩张剂+吸入性糖皮质激素的常用药品在临床得到广泛使用，但长期使用的不良反应和老年人因使用困难导致疗效不足也一直困扰着临床[2,7-10,46]。

白三烯是一种重要的炎症介质，是BA重要的致病因素。孟鲁司特钠为选择性白三烯受体拮抗剂，主要通过竞争性结合半胱氨酰白三烯受体，阻断半胱氨酰白三烯受体的活性而发挥作用，产生一定程度的支气管扩张和减轻因过敏原、运动和SO_2诱发的气道痉挛的作用，并具有一定程度的抗炎功效，可减轻BA症状，降低BA进一步发展的可能，改善肺功能[47]。研究结果发现，孟鲁司特钠可减少老年中重度BA患者的吸入性糖皮质激素日用量，并可提高吸入性糖皮质激素治疗的临床效果[43]。孟鲁司特钠片联合沙美特罗替卡松吸入气雾剂治疗老年中重度BA得到了诸多专家共识推荐[14,18-20]，2019年全球哮喘防治创议（GINA 2019）中也推荐了该方案[48]。

目前已有多项有关孟鲁司特钠片联合沙美特罗替卡松吸入气雾剂治疗老年中重度BA的有效性和安全性的临床研究，但尚无相关系统评价。本研究针对上述问题进行回顾、评价和总结，共纳入21项RCT研究，包括1 903患者（研究组958例患者，对照组945例患者）。Meta分析结果显示，在有效性方面，研究组患者的总有效率、显效率、控制率、FEV_1水平、ACT评分、PEF水平、FVC水平和FEV_1/FVC水平均明显优于对照组；在安全性方面，研究组患者的不良反应发生率明显低于对照组，上述差异均具有统计学意义（$P<0.05$）。

综上所述，与单独使用沙美特罗替卡松吸入气雾剂比较，孟鲁司特钠片联合沙美特罗替卡松吸入气雾剂治疗老年中重度BA可以明显改善BA症状，安全有效。但由于选取的文献数量和质量有限，可能会影响本次分析的可靠性。上述结论有待更多更高质量的研究予以验证。

参考文献

[1]　Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary[J]. Eur Respir J, 2008, 31(1): 143-178.

[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（2020年版）[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(12): 1023-1048.

[3]　Melani AS. Management of asthma in the elderly patient[J]. Clin

Interv Aging,2013,8:913-922.
[4] McHugh MK,Symanski E,Pompeii LA,et al. Prevalence of asthma among adult females and males in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2001-2004[J]. J Asthma,2009,46(8):759-766.
[5] Malik A,Saltoun CA,Yarnold PR,et al. Prevalence of obstructive airways disease in the disadvantaged elderly of Chicago[J]. Allergy Asthma Proc,2004,25(3):169-173.
[6] Lin J,Wang W,Chen P,et al. Prevalence and risk factors of asthma in mainland China: The CARE study[J]. Respir Med,2018,137:48-54.
[7] Mathur SK. Allergy and asthma in the elderly[J]. Semin Respir Crit Care Med,2010,31(5):587-595.
[8] Gonzalez-Garcia M,Caballero A,Jaramillo C,et al. Prevalence, risk factors and underdiagnosis of asthma and wheezing in adults 40 years and older: A population-based study[J]. J Asthma,2015,52(8):823-830.
[9] Bellia V,Battaglia S,Catalano F,et al. Aging and disability affect misdiagnosis of COPD in elderly asthmatics: the SARA study[J]. Chest,2003,123(4):1066-1072.
[10] Stupka E,deShazo R. Asthma in seniors: Part 1. Evidence for underdiagnosis, undertreatment, and increasing morbidity and mortality [J]. Am J Med,2009,122(1):6-11.
[11] 王文雅,林江涛,苏楠,等. 2010—2011 年北京地区 14 岁以上人群支气管哮喘患病率调查[J]. 中华医学杂志,2013,93(18):1383-1387.
[12] Huang K,Yang T,Xu J,et al. Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study[J]. Lancet,2019,394(10196):407-418.
[13] Moorman JE,Akinbami LJ,Bailey CM,et al. Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional National surveillance of asthma: United States, 2001-2010[J]. Vital Health Stat 3,2012(35):1-58.
[14] 中国老年医学学会呼吸病学分会哮喘学术工作委员会. 老年人支气管哮喘诊断与管理中国专家共识[J]. 中华医学杂志,2020,100(38):2970-2981.
[15] Philip G,Nayak AS,Berger WE,et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis[J]. Curr Med Res Opin,2004,20(10):1549-1558.
[16] van Adelsberg J,Moy J,Wei LX,et al. Safety, tolerability, and exploratory efficacy of montelukast in 6- to 24-month-old patients with asthma[J]. Curr Med Res Opin,2005,21(6):971-979.
[17] Wei C. The efficacy and safety of H1-antihistamine versus Montelukast for allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis [J]. Biomed Pharmacother,2016,83:989-997.
[18] Ichinose M,Sugiura H,Nagase H,et al. Japanese guidelines for adult asthma 2017[J]. Allergol Int,2017,66(2):163-189.
[19] Skloot GS, Busse PJ, Braman SS, et al. An official American Thoracic Society workshop report: Evaluation and management of asthma in the elderly[J]. Ann Am Thorac Soc,2016,13(11):2064-2077.
[20] Hanania NA,King MJ,Braman SS,et al. Asthma in the elderly: Current understanding and future research needs—a report of a National Institute on Aging (NIA) workshop[J]. J Allergy Clin Immunol,2011,128(3 Suppl):S4-S24.
[21] The Cochrane Collaboration. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0[EB/OL]. (2019-04-26)[2021-06-02]. http://www.cochrane.org/.
[22] Zhou X,Ding FM,Lin JT,et al. Validity of asthma control test for asthma control assessment in Chinese primary care settings[J]. Chest,2009,135(4):904-910.
[23] 曾蕴湘,郑伟强. 孟鲁司特联合舒利迭治疗老年支气管哮喘的临床观察[J]. 中国医药指南,2012,10(18):524-525.
[24] 陈利玲,骆海琴. 孟鲁司特联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗老年中重度支气管哮喘的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志,2019,12(36):50-51.
[25] 褚燕. 沙美特罗替卡松联合孟鲁司特治疗老年中重度支气管哮喘的临床观察[J]. 中国医药指南,2020,18(18):42-43.
[26] 葛家艳. 白三烯拮抗剂孟鲁斯特钠与舒利迭联合治疗在老年哮喘中的应用效果[J]. 中国现代药物应用,2013,7(12):36-37.
[27] 黄恒威. 观察沙美特罗替卡松联合孟鲁司特治疗老年中重度支气管哮喘的临床疗效[J]. 世界最新医学信息文摘:连续型电子期刊,2018,18(56):123-124.
[28] 姜自荣. 老年中重度支气管哮喘利用孟鲁司特与沙美特罗替卡松结合治疗的效果分析[J]. 心理医生,2016,22(30):17-18.
[29] 吕明明. 白三烯受体拮抗剂联合沙美特罗替卡松治疗老年支气管哮喘患者的临床疗效[J]. 中国药物经济学,2016,11(12):41-43.
[30] 马治刚. 白三烯受体拮抗剂联合沙美特罗替卡松治疗老年支气管哮喘患者的疗效观察[J]. 中国药物经济学,2016,11(4):54-56.
[31] 苗虎. 孟鲁司特联合沙美特罗替卡松治疗老年中重度支气管哮喘的疗效探讨[J]. 当代医学,2015,21(8):130-131.
[32] 倪芳. 老年中重度支气管哮喘患者治疗中联用孟鲁司特与沙美特罗替卡松的效果分析[J]. 临床医药文献电子杂志,2016,3(58):11620-11621.
[33] 宁小平,何东阳,戴广标. 舒利迭单用与合用孟鲁司特对老年哮喘的实效性对比[J]. 临床医学,2016,36(3):45-46.
[34] 尚慧琴. 孟鲁司特结合沙美特罗替卡松在治疗老年中重度支气管哮喘中的效果[J]. 人人健康,2020(1):247.
[35] 石珂. 孟鲁司特联合沙美特罗替卡松治疗老年中重度支气管哮喘的效果观察[J]. 中国现代药物应用,2019,13(6):104-105.
[36] 石善玉. 孟鲁司特结合沙美特罗替卡松治疗老年中重度支气管哮喘的效果[J]. 中国现代药物应用,2018,12(22):117-118.

(下转第 1240 页)