

## 糠酸莫米松干粉吸入治疗轻中度哮喘的疗效和安全性 Meta 分析

金 笛,王进军,刘惠莲,方 宇,张 敏

(湖北中医药大学高等专科学校内科教研室,湖北荆州 434020)

**[摘要]** **目的** 评价糠酸莫米松干粉吸入(MF DPI)治疗轻中度哮喘的疗效和安全性。**方法** 检索 PubMed、EMBASE、CINAHL 等数据库,收集 MF DPI 治疗轻中度哮喘的随机对照试验,按 Cochrane 系统评价方法进行质量评价和资料提取。统计学分析采用 RevMan5.0.2 软件。**结果** 共纳入 9 个随机对照试验研究,包括 1 795 例轻中度哮喘患者。Meta 分析结果显示:与安慰剂相比,MF DPI 200 mcg/d 改善第一秒用力呼气容积(FEV1)( $MD=0.24,95\%CI:0.17\sim0.30$ )、清晨呼气峰值流速(amPEF)( $MD=25.25,95\%CI:8.18\sim42.32$ )、夜间呼气峰值流速(pmPEF)( $MD=16.00,95\%CI:2.10\sim29.90$ )优于安慰剂;MF DPI 400 mcg/d 改善 FEV1( $MD=0.32,95\%CI:0.25\sim0.39$ )、amPEF( $MD=36.44,95\%CI:23.82\sim49.05$ )、pmPEF( $MD=28.50,95\%CI:14.11\sim42.89$ )优于安慰剂。对于减少患者清晨呼吸困难和减少沙丁胺醇用量,MF DPI 200 mcg/d 和 MF DPI 400 mcg/d 均优于安慰剂;而减少患者清晨喘鸣,MF DPI 200 mcg/d 和 MF DPI 400 mcg/d 并不优于安慰剂。对于不良事件的发生,MF DPI 200 mcg/d、MF DPI 400 mcg/d 和安慰剂比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 现有证据表明,MF DPI 治疗轻中度持续哮喘疗效及安全性较高。

**[关键词]** 哮喘;Meta 分析;糠酸莫米松;随机对照试验**[中图分类号]** R562.2+5**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)14-1942-04**Efficacy and safety of mometasone furoate dry powder inhalation in treating mild and moderate asthma: a Meta-analysis**

Jin Di, Wang Jinjun, Liu Huilian, Fang Yu, Zhang Min

(Teaching and Research Division of Internal Medicine, Hubei College of Chinese Medicine, Jingzhou, Hubei 434020, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the efficacy and safety of mometasone furoate dry powder inhalation(MF DPI) in treating mild and moderate asthma. **Methods** The databases of PubMed, EMBASE, CINAHL were retrieved. The randomized, controlled trials(RCT) on mometasone furoate dry powder inhalation in treating mild and moderate asthma were collected. The quality evaluation and the data extraction were performed according to the Cochrane systematic evaluation method. The RevMan 5.0.2 software was adopted for conducting statistical analysis. **Results** A total of 9 RCT involving 1 795 patients with mild and moderate asthma were included. The meta-analysis results showed that MF DPI 200 mcg/d improved FEV1( $MD=0.24,95\%CI:0.17\sim0.30$ ), amPEF( $MD=25.25,95\%CI:8.18\sim42.32$ ), pmPEF( $MD=16.00,95\%CI:2.10\sim29.90$ ); MF DPI 400 mcg/d improved FEV1( $MD=0.32,95\%CI:0.25\sim0.39$ ), amPEF( $MD=36.44,95\%CI:23.82\sim49.05$ ), pmPEF( $MD=28.50,95\%CI:14.11\sim42.89$ ), which suggested that MF DPI 200 mcg/d and MF DPI 400 mcg/d improving FEV1, amPEF and pmPEF was higher than the placebo; for reducing patient's early morning dyspnea and albuterol dose, MF DPI 200 mcg/d and MF DPI 400 mcg/d were superior to placebo. For reducing patient's early morning wheezing, MF DPI 200 mcg/d and MF DPI 400 mcg/d were not superior to placebo. For the occurrence of adverse events, there was no statistical difference between MF DPI 200 mcg/d and MF DPI 400 mcg/d with placebo( $P>0.05$ ). **Conclusion** The existing evidence indicates that MF DPI has higher effect and safety in treating mild and moderate asthma.

**[Key words]** asthma; Meta analysis; mometasone furoate; randomized controlled trials

支气管哮喘是常见的慢性呼吸道疾病之一,目前全球约有 3 亿哮喘患者,每年因哮喘死亡的患者约 18 万<sup>[1]</sup>。各国的患病率为 1%~18%,近年来其患病率在全球范围内有逐年增加的趋势,每 10 年全球哮喘患病率增加约 50%<sup>[2]</sup>。全球哮喘防治倡议(GINA)用药指南推荐吸入糖皮质激素(ICS)是控制哮喘病情最有效的药物<sup>[3]</sup>。糠酸莫米松(mometasone furoate, MF)是新一代人工合成的不含氟的 17-杂环的糖皮质激素,2005 年被美国 FDA 批准用于临床<sup>[4]</sup>。多个临床试验结果表明,糠酸莫米松干粉吸入(MF DPI)能明显改善哮喘症状和肺功能,同时治疗哮喘具有耐受性好、全身作用小的特点,但其疗效及安全性一直是临床医师关心的问题。国外对 MF DPI 治疗哮喘的有效性和安全性的系统评价较少,而国内未见此类研究。本文作者系统检索了国内外相关文献,利用 Cochrane 系

统评价方法,对目前已发表的关于 MF DPI 的随机对照试验进行 Meta 分析,以期对 MF DPI 的临床效果和安全性做出评价。

**1 资料与方法****1.1 一般资料****1.1.1 纳入标准**

**1.1.1.1 研究类型** 纳入 2013 年 12 月以前已经发表的 MF DPI 治疗哮喘的随机对照试验。

**1.1.1.2 研究对象** 诊断为哮喘的非住院患者,诊断标准符合 GINA2006 或 BTS/SIGN2003;病情为轻、中度的哮喘患者;年龄限定为 12 岁以上的青少年和成人。

**1.1.1.3 干预措施** 治疗组实施 MF DPI,对照组为安慰剂;所有纳入研究的受试者治疗至少达 4 周以上(随机交叉试验在洗脱期前第一阶段的治疗至少达 4 周以上)。

**1.1.1.4 结局指标** (1)主要指标:第一秒用力呼气容积(FEV1)、清晨呼气峰值流速(amPEF)、夜间呼气峰值流速(pnPEF);(2)次要指标:哮喘症状评分(气喘、呼吸困难等)、沙丁胺醇使用量、不良事件(包括口腔念珠菌感染、咽炎、声嘶等的发生率)。

**1.1.2 排除标准** (1)文献试验设计、实施有缺陷;(2)合并有其他肺疾病,如慢性阻塞性肺疾病等;(3)同时使用其他抗炎药,如白三烯调节剂等;(4)原始研究中的统计处理数据,本研究无法转化和应用者;(5)重复发表的文献和无法获得全文者。

**1.2 方法**

**1.2.1 文献检索** 采用 Cochrane 系统评价方法,计算机检索 PubMed、EMBASE、CINAHL、CBM、CNKI 等数据库,文献语种限定为英文和中文。中文检索词:哮喘、支气管哮喘、糠酸莫米松、随机对照试验。英文检索词:asthma、mometasone、as-manex、randomized controlled trial。检索时间从建库至 2013 年 12 月。

**1.2.2 文献的筛选、评价和资料提取** 对检索收集到的文献,分别由 2 名评价者独立阅读题目和摘要进行初筛,排除明显不符合纳入标准的文献。同一研究在多处发表时,只采用其中数据最完整的一篇。2 位评价者交叉核对纳入的文献,如有分歧,通过讨论或与第 3 研究者确定其是否纳入。按照 Cochrane 系统评价员手册 5.0.2 推荐的偏倚风险评估工具对纳入的研究进行偏倚风险评估<sup>[5]</sup>。根据讨论制定本研究专门的资料提取表,由 2 名评价者独立提取患者一般情况、干预措施、疗效判定指标、研究结果等资料,并进行交叉核对。

**1.3 统计学处理** 本研究纳入试验的疗效和安全性观察指

标,使用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.0.2 软件进行统计学分析。二分类变量采用相对危险度、OR 描述;数值变量采用均数差(MD)描述,各效应量均以 95%CI 表示。检验水准为  $\alpha=0.05$  的,若  $P \leq 0.05$  时,可认为合并效应量差异有统计学意义。当研究间出现显著的异质性时,可采取敏感性分析或使用随机效应模型,反之则采用固定效应模型。

**2 结 果**

**2.1 资料收集情况和质量评价** 根据检索策略,初检出相关文献 771 篇,排除不同数据库中重复文献 213 篇,阅读文献题目、摘要,排除研究目的不符合的文献 526 篇,综述 12 篇,初筛选得 20 篇随机对照试验研究,进一步仔细阅读全文后,11 篇文献不符合纳入标准而被排除,最终纳入 9 篇英文随机对照试验研究<sup>[6-14]</sup>。9 个研究均采用前瞻性试验设计,平行组对照;共纳入合格受试对象 1 795 名,平均年龄最低为 28.6 岁,最高为 42.0 岁,年龄分布范围为 12~82 岁。9 个研究均有明确的纳入和排除标准,而且纳入排除标准基本相似,受试对象均为轻中度哮喘患者。2 个研究<sup>[13-14]</sup>未具体描述随机序列的产生,故存在选择性偏倚的中度可能性;所纳入 9 个研究的隐蔽分组情况均不清楚,存在选择性偏倚的中度可能性;3 个研究<sup>[9,10,13]</sup>只提到双盲,但没有具体进行描述,存在实施偏倚和测量偏倚的中度可能性;5 个研究<sup>[8,10,12-14]</sup>的失访或退出大于 20%,虽然在分析结果时均采用意向性分析,但仍存在不完整资料偏倚的高度可能性。9 个研究的基线人口学特征和疾病特征均相似,差异无统计学意义,但无法判断利益相关,故存在其他偏倚中度可能性。

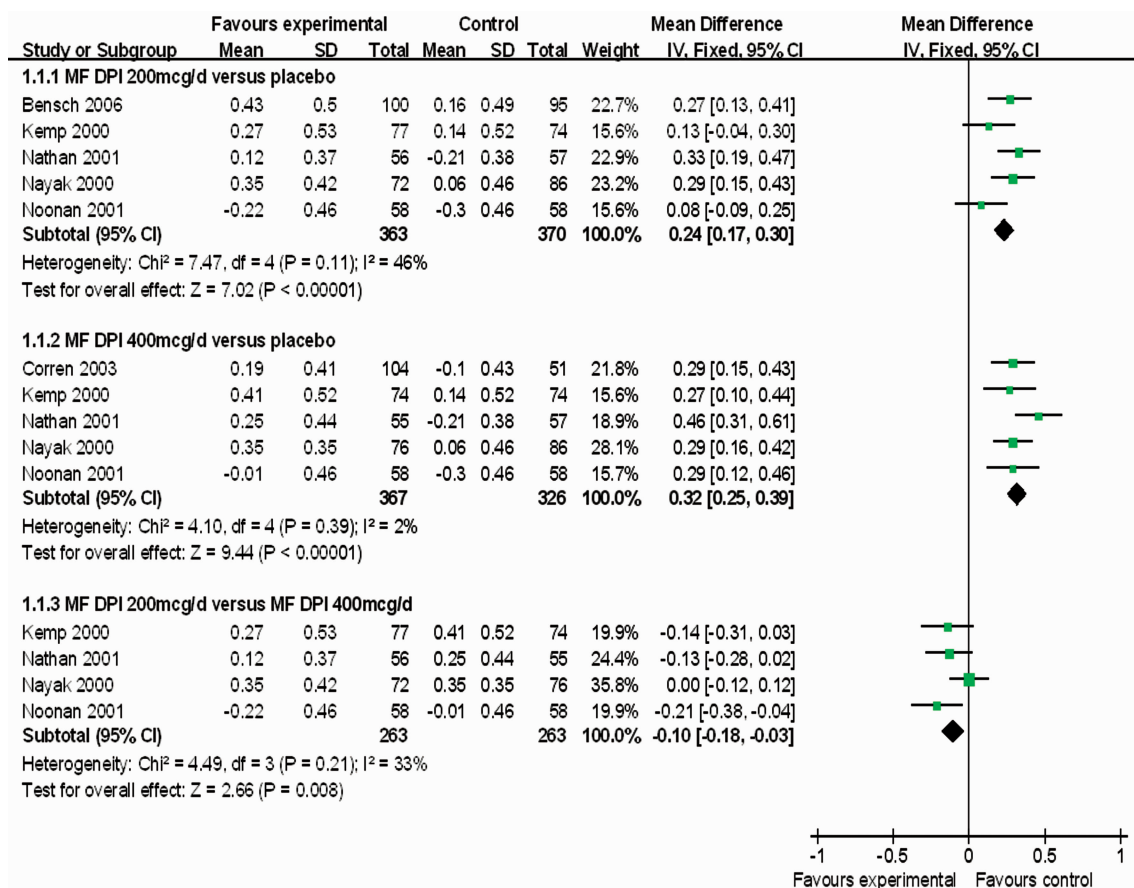


图 1 MF DPI 与安慰剂对 FEV1 变化值的影响的比较

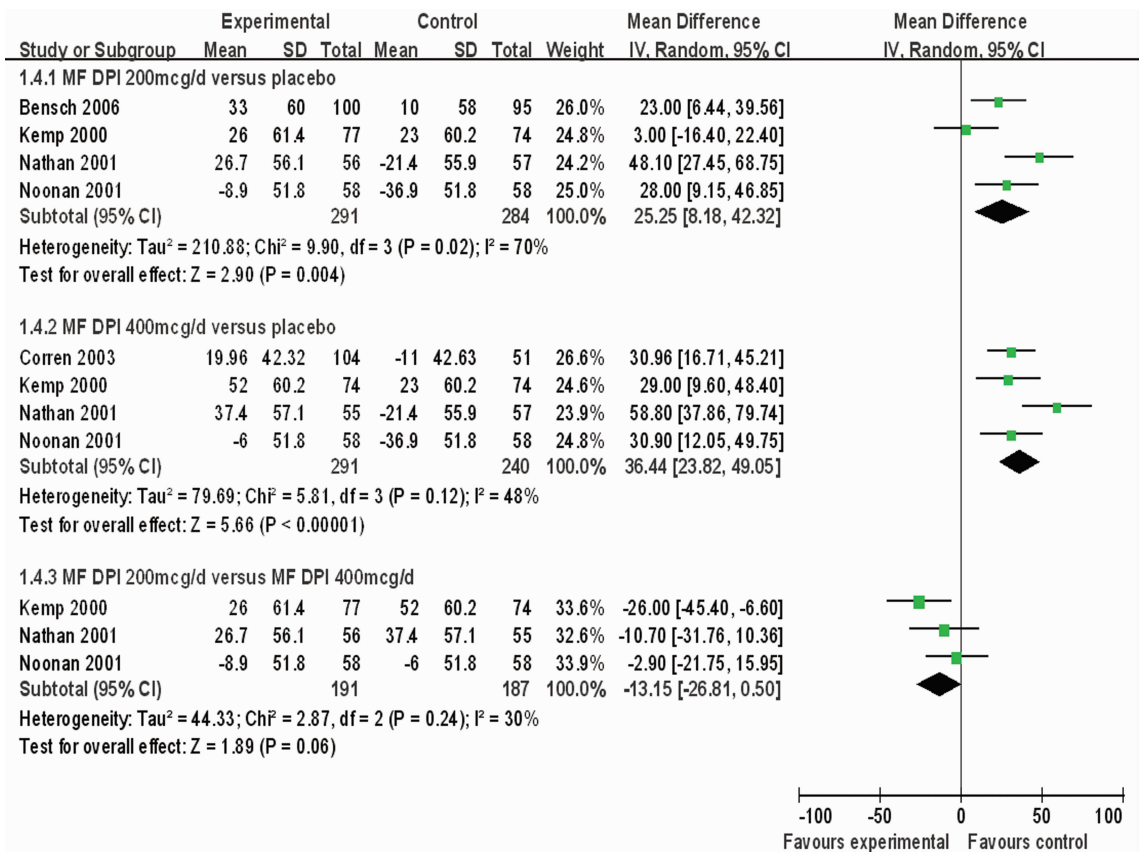


图2 MF DPI与安慰剂对 amPEF 变化值的影响的比较

## 2.2 疗效及安全性评价

**2.2.1 MF DPI 对 FEV1 变化值的影响** 5 个研究<sup>[6-10]</sup> ( $n = 733$ ) 显示 MF DPI 200 mcg/d 与安慰剂比较, 结果提示 MF DPI 200 mcg/d 治疗组改善 FEV1 优于安慰剂组 ( $MD = 0.24$ ,  $95\%CI: 0.17 \sim 0.30$ ,  $P < 0.0001$ )。5 个研究<sup>[7-11]</sup> ( $n = 693$ ) 显示 MF DPI 400 mcg/d 与安慰剂比较, 结果提示 MF DPI 400 mcg/d 治疗组改善 FEV1 优于安慰剂组 ( $MD = 0.32$ ,  $95\%CI: 0.25 \sim 0.39$ ,  $P < 0.0001$ )。4 个研究<sup>[7-10]</sup> ( $n = 526$ ) 显示 MF DPI 200 mcg/d 与 MF DPI 400 mcg/d 比较, 提示 MF DPI 400 mcg/d 治疗组改善 FEV1 优于 MF DPI 200 mcg/d 组 ( $MD = -0.10$ ,  $95\%CI: -0.18 \sim -0.03$ ),  $P = 0.008$ )。见图 1。

**2.2.2 MF DPI 对 amPEF 变化值的影响** 4 个研究<sup>[6-8,10]</sup> ( $n = 575$ ) 显示 MF DPI 200 mcg/d 与安慰剂比较, 各研究间有统计学异质性 ( $P = 0.02$ ,  $I^2 = 70\%$ ), 分析原始研究未发现其临床异质性和方法学异质性, 采用随机效应模型合并效应量, Meta 分析结果显示 MF DPI 200 mcg/d 治疗组改善 amPEF 优于安慰剂组, 差异有统计学意义 ( $MD = 25.25$ ,  $95\%CI: 8.18 \sim 42.32$ ,  $P = 0.004$ )。4 个研究<sup>[7-8,10-11]</sup> ( $n = 531$ ) 显示 MF DPI 400 mcg/d 与安慰剂比较, 结果提示 MF DPI 400 mcg/d 治疗组改善 amPEF 优于安慰剂组 ( $MD = 36.44$ ,  $95\%CI: 23.82 \sim 49.05$ ,  $P < 0.0001$ )。3 个研究<sup>[7-8,10]</sup> ( $n = 378$ ) 显示 MF DPI 200 mcg/d 与 MF DPI 400 mcg/d 比较, 结果提示 MF DPI 400 mcg/d 治疗组改善 amPEF 不优于 MF DPI 200 mcg/d 组 ( $MD = -13.15$ ,  $95\%CI: -26.81 \sim 0.50$ ,  $P = 0.06$ )。见图 2。

**2.2.3 MF DPI 对 pmPEF 变化值的影响** 1 个研究<sup>[6]</sup> 表明 MF DPI 200 mcg/d 改善 pmPEF 优于安慰剂组 ( $MD = 16.00$ ,  $95\%CI: 2.10 \sim 29.90$ ,  $P = 0.02$ )。1 个研究<sup>[11]</sup> 表明 MF DPI 400 mcg/d 改善 pmPEF 优于安慰剂组 ( $MD = 28.50$ ,  $95\%CI: 14.11 \sim 42.89$ ,  $P = 0.02$ )。

**2.2.4 MF DPI 对哮喘症状评分变化的影响** 2 个研究<sup>[6,8]</sup> 表明 MF DPI 200 mcg/d 对清晨喘鸣症状减少不优于安慰剂组 ( $MD = -0.24$ ,  $95\%CI: -1.03 \sim 0.55$ ,  $P = 0.55$ )。2 个研究<sup>[8,11]</sup> 表明 MF DPI 400 mcg/d 对清晨喘鸣症状减少优于安慰剂组 ( $MD = -0.32$ ,  $95\%CI: -0.54 \sim -0.09$ ,  $P = 0.005$ )。1 个研究<sup>[8]</sup> 显示 MF DPI 400 mcg/d 治疗组对清晨喘鸣症状减少不优于 MF DPI 200 mcg/d 组 ( $MD = 0.11$ ,  $95\%CI: -0.11 \sim 0.33$ ,  $P = 0.33$ )。2 个研究<sup>[6,8]</sup> 表明 MF DPI 200 mcg/d 对清晨呼吸困难症状减少优于安慰剂组 ( $MD = -0.25$ ,  $95\%CI: -0.40 \sim -0.09$ ,  $P = 0.002$ )。2 个研究<sup>[8,11]</sup> 表明 MF DPI 400 mcg/d 对清晨呼吸困难症状减少优于安慰剂组 ( $MD = -0.38$ ,  $95\%CI: -0.53 \sim -0.23$ ,  $P < 0.0001$ )。1 个研究<sup>[8]</sup> 显示 MF DPI 400 mcg/d 治疗组对清晨呼吸困难症状减少不优于 MF DPI 200 mcg/d 组 ( $MD = 0.03$ ,  $95\%CI: -0.22 \sim 0.28$ ,  $P = 0.81$ )。

**2.2.5 MF DPI 对减少患者沙丁胺醇用量的影响** 2 个研究<sup>[6,8]</sup> 表明 MF DPI 200 mcg/d 对减少患者沙丁胺醇用量优于安慰剂组 ( $MD = -0.71$ ,  $95\%CI: -1.20 \sim -0.22$ ,  $P = 0.005$ )。2 个研究<sup>[8,11]</sup> 表明 MF DPI 400 mcg/d 对减少患者沙丁胺醇用量优于安慰剂组 ( $MD = -2.09$ ,  $95\%CI: -2.73 \sim -1.45$ ,  $P < 0.0001$ )。1 个研究<sup>[8]</sup> 显示 MF DPI 400 mcg/d 治疗组对减少患者沙丁胺醇用量不优于 MF DPI 200 mcg/d 组 ( $MD = -0.24$ ,  $95\%CI: -1.32 \sim 0.84$ ,  $P = 0.06$ )。

**2.2.6 不良反应** 所有研究均对不良事件的发生情况进行了描述, 除 1 个研究<sup>[10]</sup> 外均对口腔念珠菌感染的发生情况进行了描述, 有 7 个研究<sup>[6-9,12-14]</sup> 描述咽炎发生情况, 5 个研究<sup>[6,8-9,12,14]</sup> 描述声嘶发生情况, 除 2 个研究<sup>[11,14]</sup> 外均对头痛发生情况进行了描述。5 个研究<sup>[6-7,9,12-13]</sup> 表明 MF DPI 200 mcg/d 组发生不良事件与安慰剂组比较差异无统计学意义 ( $OR =$

1.27, 95%CI: 0.92~1.75,  $P=0.14$ )。6 个研究<sup>[7,9,11-14]</sup>表明 MF DPI 400 mcg/d 组发生不良事件高于安慰剂组 ( $OR=1.48, 95\%CI: 1.10\sim 2.00, P=0.010$ )。4 个研究<sup>[7,9,12-13]</sup>表明 MF DPI 400 mcg/d 组发生不良事件与 MF DPI 200 mcg/d 组比较差异无统计学意义 ( $OR=0.83, 95\%CI: 0.57\sim 1.19, P=0.30$ )。

### 3 讨 论

**3.1 纳入研究的方法学质量** 9 个纳入研究均为随机对照试验, 7 篇文章描述了具体的随机方法, 9 篇文章均未描述具体的隐蔽分组情况, 有 3 个研究只提到双盲, 但没有具体进行描述, 因此纳入研究存在选择性、实施性及测量性的中度偏倚可能。5 个研究的失访或退出大于 20%, 4 个研究的失访或退出为 10%~20%, 存在不完整资料偏倚的中度或高度可能性。另外, 一些研究仅报告了均数或中位数、无标准差或标准误, 不能纳入 Meta 分析。所纳入的 9 个研究均有明确的纳入标准和排除标准, 各研究都对干预前年龄、性别、病情程度等因素进行了基线一致性分析, 使干预组与对照组具有可比性。

#### 3.2 MF DPI 的疗效和安全性分析

**3.2.1 MF DPI 对改善哮喘患者呼吸功能的影响** 对改善 FEV<sub>1</sub>、amPEF、pmPEF 等呼吸功能指标中, MF DPI 200 mcg/d 和 MF DPI 400 mcg/d 均显著优于安慰剂, 表明在轻中度持续哮喘患者改善呼吸功能方面, MF DPI 200 mcg/d 和 400 mcg/d 是较为合理的选择。

**3.2.2 MF DPI 对改善哮喘患者症状评分和减少沙丁胺醇用量的影响** 对于减少患者清晨呼吸困难症状和减少沙丁胺醇用量 MF DPI 200 mcg/d 优于安慰剂, 而减少患者清晨喘鸣 MF DPI 200 mcg/d 并不优于安慰剂; 对于减少患者清晨喘鸣、呼吸困难和减少沙丁胺醇用量 MF DPI 400 mcg/d 优于安慰剂; 减少患者清晨喘鸣、呼吸困难和减少沙丁胺醇用量 MF DPI 400 mcg/d 并不优于 MF DPI 200 mcg/d。考虑到患者均为轻中度持续哮喘患者, 在治疗前后的哮喘症状评分差值较小, 未出现明显有意义结果, 故不能否定 MF DPI 在治疗中对患者症状的改善, 要慎重看待合并结果, 有待进一步研究证实。

**3.2.3 MF DPI 的安全性分析** 对于不良事件的发生情况, 所有研究均进行了描述, MF DPI 200 mcg/d、MF DPI 400 mcg/d 和安慰剂比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 提示治疗组不良事件的发生率并不高于安慰剂组。对于口腔念珠菌感染, MF DPI 200 mcg/d 和 MF DPI 400 mcg/d 发生率高于安慰剂组, 但两个治疗组间发生率相似; 声嘶、咽炎、头痛的发生率并不高于安慰剂组, 表明 MF DPI 治疗轻中度持续哮喘安全性较高。

MF DPI 治疗轻中度持续哮喘疗效肯定, Meta 分析结果显示可明显改善患者的呼吸功能和减少沙丁胺醇用量, 同时发生不良反应较少, 安全性较高。由于本研究纳入的随机对照试验样本量较小, 所用资料均为已发表的文献, 缺乏灰色文献的证据, 对结论的论证强度有一定的限制, 同时仅评价了 MF 与安慰剂比较, 未涉及 MF DPI 与其他 ICS 比较的情况。因此, 进一步的研究要从扩大样本量验证其有效性与安全性, 以期获得最佳证据。

### 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] 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.
- [3] 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.
- [4] Schering-Plough Asmanex Twisthaler 200 and 400mcg (mometasone furoate inhalation powder), UK prescribing information [EB/OL]. <http://emc.medicines.org.uk/emc/industry/default.asp?page=displaydoc.asp&documentid=11551> (accessed July 2008).
- [5] Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.2* (updated September 2009) [Z]. The Cochrane Collaboration, 2009.
- [6] Bensch GW, Prenner B, Berkowitz R, et al. Once-daily evening administration of mometasone furoate in asthma treatment initiation[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2006, 96(4): 533-540.
- [7] Kemp JP, Berkowitz RB, Miller SD, et al. Mometasone furoate administered once daily is as effective as twice-daily administration for treatment of mild-to-moderate persistent asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2000, 106(3): 485-492.
- [8] Nathan RA, Nayak AS, Graft DF, et al. Mometasone furoate: efficacy and safety in moderate asthma compared with beclomethasone dipropionate[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2001, 86(2): 203-210.
- [9] Nayak AS, Banov C, Corren J, et al. Once-daily mometasone furoate dry powder inhaler in the treatment of patients with persistent asthma[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2000, 84(4): 417-424.
- [10] Noonan M, Karpel JP, Bensch GW, et al. Comparison of once-daily to twice-daily treatment with mometasone furoate dry powder inhaler[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2001, 86(1): 36-43.
- [11] Corren J, Berkowitz R, Murray JJ, et al. Comparison of once-daily mometasone furoate versus once-daily budesonide in patients with moderate persistent asthma[J]. *Int J Clin Pract*, 2003, 57(7): 567-572.
- [12] Bernstein DI, Berkowitz RB, Chervinsky P, et al. Dose-ranging study of a new steroid for asthma: mometasone furoate dry powder inhaler[J]. *Respir Med*, 1999, 93(9): 603-612.
- [13] D'urzo A, Karpel JP, Busse WW, et al. Efficacy and safety of mometasone furoate administered once-daily in the evening in patients with persistent asthma dependent on inhaled corticosteroids[J]. *Curr Med Res Opin*, 2005, 21(8): 1281-1289.
- [14] Karpel JP, Busse WW, Noonan MJ, et al. Effects of mometasone furoate given once daily in the evening on lung function and symptom control in persistent asthma[J]. *Ann Pharmacother*, 2005, 39(12): 1977-1983.