

【循证研究】

百令胶囊治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期患者临床疗效及安全性的系统评价

刘迪^{1,2}, 牛逸群³, 彭钰^{1,2}, 张洪春^{2*}

1. 北京中医药大学中日友好临床医学院, 北京 100029

2. 中日友好医院呼吸中心 中医肺病科, 北京 100029

3. 中国医药科技出版社, 北京 100000

摘要: **目的** 系统评价百令胶囊治疗慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 稳定期患者的临床疗效和安全性。**方法** 检索PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、维普中文期刊全文数据库 (VIP)、万方数据库等数据库, 筛选并纳入2022年9月20日以前发表的百令胶囊联合常规疗法治疗COPD稳定期患者的随机对照试验 (RCT), 采用Cochrane风险评价对纳入研究进行质量评价, 然后用RevMan 5.4软件对临床疗效指标进行Meta分析。**结果** 共纳入14项RCTs, 1 082例患者。Meta分析结果显示, 与对照组比较, 常规治疗加用百令胶囊可提高患者1秒钟用力呼气容积 (FEV₁) [MD=0.37, 95%CI (0.19, 0.56), $P < 0.000 01$]、肺活量 (FVC) [MD=0.32, 95%CI (0.14, 0.49), $P = 0.000 4$]、FEV₁/FVC [MD=5.33, 95%CI (3.36, 7.29), $P < 0.000 01$], 延长6分钟步行距离 [MD=57.05, 95%CI (45.91, 68.18), $P < 0.000 01$], 降低1年内COPD急性发作次数 [MD=-1.12, 95%CI (-1.54, -0.70), $P < 0.000 01$]。所纳入的研究均未报道严重不良反应。**结论** 百令胶囊联合常规治疗可以改善COPD稳定期患者的肺功能、提高患者活动能力, 减少急性发作次数, 且安全性较高。

关键词: 百令胶囊; 慢性阻塞性肺疾病; 随机对照试验; Meta分析

中图分类号: R286.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2023) 02-0420-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.02.026

Systematic evaluation of clinical efficacy and safety of Bailing Capsule in treatment of chronic obstructive pulmonary disease at stable period

LIU Di^{1,2}, NIU Yiqun³, PENG Yu^{1,2}, ZHANG Hongchun²

1. China-Japan Friendship Clinical Medical College, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

2. Department of Traditional Chinese Medicine for Pulmonary Diseases, Center of Respiratory Medicine, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

3. China Medical Science Press, Beijing 100000, China

Abstract: Objective To systematically evaluate the clinical efficacy and safety of Bailing Capsule in the treatment of patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** The databases of PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library, CNKI, CBM, VIP and Wanfang Database were searched, and the randomized controlled trials published before September 20, 2022 of Bailing Capsule combined with conventional therapy in the treatment of stable patients with COPD were screened and included. The quality of the included studies was evaluated by Cochrane risk assessment, and then the clinical efficacy indexes were analyzed by RevMan 5.4 software. **Results** A total of 14 RCTs involving 1 082 patients were included. Meta-analysis results showed that compared with the control group, the routine treatment plus Bailing Capsule could improve the FEV₁ [MD = 0.37, 95%CI (0.19,0.56), $P < 0.000 01$], FVC [MD = 0.32, 95%CI (0.14, 0.49), $P = 0.0004$], FEV₁/FVC [MD = 5.33, 95%CI (3.36, 7.29), $P < 0.000 01$], prolong the 6-minute walking distance [MD = 57.05, 95%CI (45.91, 68.18), $P < 0.000 01$], reduce the number of

收稿日期: 2022-09-25

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82074367); 中日友好医院横向课题(2018-HX-96)

第一作者: 刘迪, 博士在读, 研究方向为中医药防治肺系疾病。Tel: 18801020782 E-mail: liudibucm@163.com

*通信作者: 张洪春, 医学博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为中医药防治肺系疾病。E-mail: 13701226664@139.com

COPD acute attacks within one year [MD = -1.12, 95%CI (-1.54, -0.70), $P < 0.000\ 01$]. No serious adverse reactions were reported in the included studies. **Conclusion** Bailing Capsule combined with routine treatment can improve pulmonary function, improve patient's activity ability, reduce the number of acute attacks, and has high safety.

Key words: Bailing Capsule; chronic obstructive pulmonary disease (COPD); randomized controlled trials; Meta-analysis

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是以持续性呼吸道症状和气流受限为特征的疾病,其发病机制包括氧化应激、蛋白酶-抗蛋白酶失衡、炎症细胞及炎症介质增多、细支气管周围及间质纤维化等^[1]。中国是COPD高发的国家,约占全球患者的25%,40岁以上人群发病率由2002年的8.2%上升至2018年的13.7%,近年来已成为我国居民第3位主要死因^[2]。

COPD的主要特征为肺实质、气道与肺血管的异常慢性炎症病变,在临床治疗过程中即便消除引发炎症活动的诱因,解除急性发作状态,患者仍持续存在免疫功能异常,蛋白酶与抗蛋白酶失衡,导致机体肺组织持续性的损伤^[3]。因此在COPD稳定期应对患者加以预防性治疗及健康宣教指导,临床倾向于使用具有补益功效的药物进行治疗,以提高机体免疫力,降低COPD急性发作频率,减轻急性发作的症状及并发症,延缓肺组织损伤的病程进展^[4]。

百令胶囊主要成分是采用微生物深层液体培养法生产的发酵虫草菌粉,冬虫夏草可补肺气以助其宣降,助肾阳以益肾纳气,滋肺肾之阴以降上炎之虚火,可用于久咳虚喘、劳嗽咳血等肺肾两虚之证候^[5]。百令胶囊治疗COPD的临床研究多有报道,但既往的系统评价未收录近年的研究,不能反映该治疗方案的疗效及安全性现状。故本研究对百令胶囊治疗COPD稳定期的文献进行Meta分析,为该药对COPD稳定期患者的肺功能、活动能力、急性加重情况等方面的影响提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究类型 纳入的研究均为临床随机对照试验(RCT),语种限定为中、英文。

1.1.2 研究对象 符合COPD全球倡议(GOLD)或中华医学会呼吸病学分会《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》或《内科学》中COPD诊断标准,明确诊断为COPD,且处于稳定期的患者,病程、年龄、性别等不限。

1.1.3 干预措施 对照组为健康教育、吸氧、吸入支气管扩张剂等常规治疗,试验组为在对照组治疗措施基础上口服百令胶囊治疗,剂量和疗程不限。

1.1.4 结局指标 (1)肺功能:包括用力肺活

量(FVC)、1秒钟用力呼气容积(FEV_1)、 FEV_1 与FVC的比值(FEV_1/FVC)、1秒钟用力呼气容积占预计值的百分比(FEV_1/Pre);(2)6分钟步行试验(6MWT);(3)1年内COPD急性发作次数;(4)不良反应(ADR)情况。

1.2 文献排除标准

(1)非RCT类临床研究;(2)对照组使用糖皮质激素、胆碱能受体拮抗剂、长效 β_2 受体激动剂等影响结果准确性的药物;(3)试验组在对照组基础上除了百令胶囊还加用了其他影响疗效评价的中药药物或疗法的研究;(4)重复发表以及无法获取具体临床数据的研究;(5)综述、病例个案报道、动物实验类研究。

1.3 检索策略

中文文献检索数据库包括中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普中文期刊全文数据库(VIP)、万方数据库,外文文献检索数据库为PubMed、Embase、Cochrane Library。中文检索词包括慢性阻塞性肺疾病、慢阻肺、百令胶囊、随机对照试验等,英文检索词包括chronic obstructive lung disease、COPD、Bailing Capsule、randomized controlled trial等。以主题词和自由词结合进行检索,检索时限为各数据库建库至2022年9月20日。

1.4 文献筛选与资料提取

根据检索文献的题目及摘要,剔除明显不符合纳入标准的文献,由2名研究人员分别独立根据文献纳入、排除标准进行文献筛选,并按照资料提取表格进行资料提取,如有分歧则共同讨论决定。另1名研究人员对文献筛选和提取的资料进行核对,并对文献选择和资料提取过程中的不确定因素进行多方讨论。提取的资料主要包括第一作者、随机分组的病例数、干预措施和给药方式、疗程、结局指标和不良事件等。对纳入文献进行分类、编号并录入表格。

1.5 文献质量评价

纳入RCT研究的方法学质量评价依据Cochrane风险偏倚评估工具^[6]。评价内容包括:(1)随机序列的产生;(2)分配隐藏;(3)对受试者和干

预提供者施盲;(4)对结果评价者施盲;(5)结果数据不完整;(6)选择性结果报告;(7)其他偏倚来源。评价结果分为“高偏倚风险(H)”“偏倚风险不确定(U)”和“低偏倚风险(L)”3个维度。

1.6 数据分析

采用Cochrane协作网提供的RevMan 5.4分析软件,对纳入的研究进行Meta分析。二分类变量采取相对危险度(RR)、连续性变量采用平均差(MD)或标准化均数差(SMD)进行统计分析,并分别以95%可信区间(95%CI)表示。判断纳入的试验是否具有同质性,若统计结果异质性较大($I^2 > 50\%$ 、 $P \leq 0.10$),使用随机效应模型进行Meta分析;若统计结果异质性较小($I^2 \leq 50\%$ 、 $P > 0.1$),则使用固定效应模型进行Meta分析。

2 结果

2.1 文献筛选流程

根据检索策略共检出文献636篇;导入Endnote X9软件中,去除重复文献444篇,得到192篇文献;仔细阅读标题和摘要,初步排除综述、动物实验研究、非RCT类文献83篇,得到109篇文献;仔细阅读文献全文,排除研究对象合并呼吸衰竭等疾病、对照措施非百令胶囊等文献69篇,纳入40篇;对文献进行质量评价,去除不符合RCT设计基本原则的文献,如采用了错误的随机分组方案,未使用盲法且结局指标受主观控制等,最终纳入14项RCTs^[7-20]。

2.2 纳入文献基本特征

14项RCTs^[7-20]共纳入患者1 082例,其中治疗组542例、对照组540例,平均年龄36~84岁,平均病程1.3~28.4年。对照组干预措施均为常规治疗,试验组干预措施均为在常规治疗基础上加用百令胶囊。百令胶囊使用疗程8~54周,其中5项研究^[9,14,17-18,20]疗程为8周,3项研究^[8,10,13]疗程为12周,4项研究^[7,12,15-16]疗程为27周(半年),2项研究^[11,19]疗程为54周(1年)。

有2项研究^[12,16]进行了随访,随访时间均为1年。有8项研究^[9-11,13-15,17-18]记录了退出及失访情况,其余研究无退出及失访,1项研究^[18]记录了详细剔除、脱落情况及原因。纳入14项RCTs的基本特征见表1。

2.3 纳入研究的方法学质量

14项RCTs^[7-25]中7项^[8-9,15-18,20]提及采用了随机数字表、随机卡片等正确的分配方法,判定为低偏倚风险;其余研究仅在文中提及“随机分组”字样,未交待具体做法,判定为偏倚风险不确定。有1项

研究^[16]采用了正确的分配方案隐藏方法,判定为低偏倚风险;其余未提及,判定为偏倚风险不确定。因14项RCTs^[7-25]均未提及盲法,因此盲法的偏倚风险判定主要依据结局指标是否是主观控制,本研究选取的结局指标均不受主观控制,因此均判定为低偏倚风险。14项RCTs^[7-25]结果与方法部分均统一,结果数据完整性判定为低偏倚风险。因14项RCTs^[7-25]均缺乏相关表述,因此选择性报告研究结果及其他偏倚来源均判定为偏倚风险不确定。纳入研究的方法学质量见图1、2。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 FEV₁ 共纳入9项研究^[7,9-10,12-15,17,20],包括患者722例,其中试验组361例、对照组361例。异质性检验结果提示存在明显异质性($P < 0.000\ 01$ 、 $I^2 = 86\%$),采用随机效应模型进行分析,见图3。结果显示百令胶囊联合常规治疗后患者FEV₁指标高于常规治疗[MD=0.37,95%CI(0.19,0.56), $P < 0.000\ 01$]。由于各研究间异质性较大,故采取逐篇排除文献方法进行敏感性分析,逐篇排除9篇文献后其异质性并未有明显改变,表明结果较为稳健。

2.4.2 FVC 共纳入6项研究^[7,10-12,14,16],包括患者410例,其中试验组205例、对照组205例。异质性检验结果($P = 0.004$ 、 $I^2 = 71\%$)提示存在异质性,故采用随机效应模型进行Meta分析,见图4。结果显示百令胶囊联合常规治疗后患者FVC指标高于常规治疗[MD=0.32,95%CI(0.14,0.49), $P = 0.000\ 4$]。由于各研究间异质性较大,故采取逐篇排除文献的方法进行敏感性分析,发现剔除骆伟娟^[14]的研究后,其余各研究间异质性减小($I^2 = 15\%$ 、 $P = 0.32$),采用固定效应模型进行,但结果未发生根本改变。

2.4.3 FEV₁/Pre 共纳入4项研究^[8,10-11,18],包括患者268例,其中试验组135例、对照组133例。异质性检验结果($P = 0.15$ 、 $I^2 = 43\%$)提示不存在明显的异质性,故采用固定效应模型进行Meta分析,见图5。结果显示百令胶囊联合常规治疗后患者FEV₁/Pre指标高于常规治疗[MD=5.33,95%CI(3.36,7.29), $P < 0.000\ 01$]。

2.4.4 FEV₁/FVC 共纳入11项研究^[7-10,12,14-18,20],包括患者862例,其中试验组432例、对照组430例。异质性检验结果($P = 0.006$ 、 $I^2 = 60\%$)提示存在异质性,故采用随机效应模型进行Meta分析,见图6。结果显示百令胶囊联合常规治疗后患者FEV₁/FVC指标高于常规治疗[MD=5.33,95%CI(3.36,7.29), $P < 0.000\ 01$]。由于各研究间异质性较大,故采取逐篇

表1 纳入研究的基本特征

Table 1 Basic information of included studies

| 纳入研究 | 组别 | n/例 | 男/女(例) | 治疗措施 | 疗程/周 | 结局指标 |
|---------------------|----|-----|--------|--|------|------|
| 赵天海 ^[7] | 对照 | 30 | 18/12 | 常规治疗、健康教育、无创正压通气,必要时吸入沙丁胺醇气雾剂 | 27 | ①② |
| 2012 | 试验 | 30 | 16/14 | 对照组+百令胶囊每次1g、每天3次 | 27 | |
| 邢彬 ^[8] | 对照 | 34 | 31/3 | 家庭氧疗,酌情应用茶碱、化痰药及万托林缓解症状 | 12 | ① |
| 2018 | 试验 | 34 | 30/4 | 对照组+百令胶囊每次1g、每天3次 | 12 | |
| 骆书伟 ^[9] | 对照 | 51 | 34/17 | 健康教育,戒烟限酒,低流量吸氧,祛痰,按需吸入沙丁胺醇 | 8 | ①② |
| 2015 | 试验 | 51 | 33/18 | 对照组+百令胶囊每次1g、每天3次 | 8 | |
| 戎小龙 ^[10] | 对照 | 34 | 37/31 | 吸入噻托溴铵干粉剂每日1次 | 12 | ① |
| 2015 | 试验 | 34 | 37/31 | 对照组+百令胶囊每次1g、每天3次 | 12 | |
| 吴丽华 ^[11] | 对照 | 30 | 未提及 | 急性发作期控制感染、解痉平喘、止咳化痰、氧疗等 | 54 | ①③ |
| 2012 | 试验 | 30 | 未提及 | 对照组+百令胶囊每次1g、每天3次 | 54 | |
| 张凤宇 ^[12] | 对照 | 60 | 40/20 | 健康教育,异丙托溴胺气雾剂每次2喷、每天3次 | 27 | ①②③ |
| 2010 | 试验 | 60 | 38/22 | 对照组+百令胶囊每次1g、每天3次 | 27 | |
| 吴国斌 ^[13] | 对照 | 30 | 17/13 | 肺康复训练,抗感染,家庭氧疗,布地奈德福莫特罗粉吸入剂每次1吸、每天2次 | 12 | ①②④ |
| 2018 | 试验 | 30 | 18/12 | 对照组+百令胶囊每次1g、每天3次 | 12 | |
| 骆伟娟 ^[14] | 对照 | 21 | 14/7 | 抗感染、止咳、化痰等常规的药物治 | 8 | ①④ |
| 2015 | 试验 | 21 | 13/8 | 对照组+百令胶囊每次0.8g、每天3次 | 8 | |
| 王德新 ^[15] | 对照 | 40 | 33/7 | 家庭氧疗、呼吸操锻炼,噻托溴铵每次1吸、每天1次 | 27 | ①②④ |
| 2016 | 试验 | 40 | 34/6 | 对照组+百令胶囊每次0.8g、每天3次 | 27 | |
| 汤翠英 ^[16] | 对照 | 30 | 26/4 | 呼吸生理治疗,肌肉训练,营养支持,精神治疗与教育等措施 | 27 | ①③ |
| 2009 | 试验 | 30 | 27/3 | 对照组+百令胶囊每次0.6g、每天3次 | 27 | |
| 郝颖 ^[17] | 对照 | 55 | 30/25 | 吸氧,补液,维持电解质平衡,扩张支气管,布地奈德吸入气雾剂每次1吸、每天2次 | 8 | ① |
| 2021 | 试验 | 55 | 32/23 | 对照组+百令胶囊每次1g、每天3次 | 8 | |
| 邢彬 ^[18] | 对照 | 35 | 25/7 | 肺康复治疗,家庭氧疗,喘憋加重时用硫酸沙丁胺醇气雾剂喉头喷雾 | 8 | ①② |
| 2021 | 试验 | 37 | 26/7 | 对照组+百令胶囊每次1g、每天3次 | 8 | |
| 袁晓梅 ^[19] | 对照 | 50 | 36/14 | 噻托溴铵粉雾剂,每日1次、每次1吸 | 54 | ③ |
| 2018 | 试验 | 50 | 32/18 | 对照组+百令胶囊每次0.5g、每天3次 | 54 | |
| 王新 ^[20] | 对照 | 40 | 23/17 | 止咳化痰,氧疗等 | 8 | ① |
| 2019 | 试验 | 40 | 22/18 | 对照组+百令胶囊每次1g、每天3次 | 8 | |

①-肺功能(FVC、FEV₁、FEV₁/Pre、FEV₁/FVC);②-6MWT;③-1年内COPD急性发作次数;④-不良反应

①-pulmonary function (including FVC, FEV1, FEV1/Pre, FEV1/FVC); ②-6MWT; ③-times of acute attacks of COPD within one year; ④-ADR

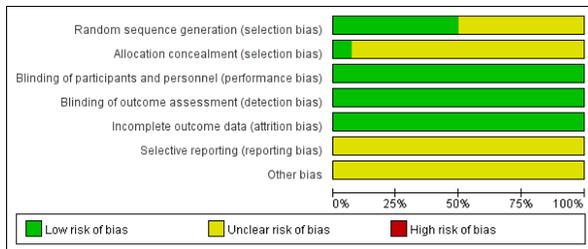


图1 纳入文献的偏倚风险评估结果

Fig. 1 Risk of bias graph of included literature

排除文献方法进行敏感性分析,发现剔除郝颖^[17]的文献后,其余各研究间异质性减小($I^2=38%$ 、 $P=0.1$),采用固定效应模型进行分析后结果未发生大的改变。

2.4.5 6MWT 共纳入5项研究^[7,9,12-13,15],包括患者422例,其中试验组211例、对照组211例。异质性检验结果($P=0.11$ 、 $I^2=47%$)提示不存在明显的异质性,故采用固定效应模型进行Meta分析,见图7。结果显示百令胶囊联合常规治疗后患者6MWT指标高于常规治疗[MD=57.05,95%CI(45.91,68.18), $P<0.00001$]。

2.4.6 1年内COPD急性发作次数 共纳入4项研究^[11-12,16,19],包括患者340例,其中试验组170例、对照组170例。异质性检验结果($P<0.00001$ 、 $I^2=91%$)提示存在明显异质性,故采用随机效应模型进行Meta分析,见图8。结果显示百令胶囊联合常规

| | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|---------|---|---|---|---|--|--------------------------------------|------------|
| 吴丽华2012 | ? | ? | + | + | + | ? | ? |
| 吴国斌2018 | ? | ? | + | + | + | ? | ? |
| 张凤宇2010 | ? | ? | + | + | + | ? | ? |
| 戒小龙2015 | ? | ? | + | + | + | ? | ? |
| 汤翠英2009 | + | + | + | + | + | ? | ? |
| 王德新2016 | + | ? | + | + | + | ? | ? |
| 王新2019 | + | ? | + | + | + | ? | ? |
| 袁晓梅2018 | ? | ? | + | + | + | ? | ? |
| 赵天海2012 | ? | ? | + | + | + | ? | ? |
| 邢彬2018 | + | ? | + | + | + | ? | ? |
| 邢彬2021 | + | ? | + | + | + | ? | ? |
| 郝颖2021 | + | ? | + | + | + | ? | ? |
| 骆书伟2015 | ? | ? | + | + | + | ? | ? |
| 骆伟娟2015 | + | ? | + | + | + | ? | ? |

图2 纳入文献的偏倚风险汇总

Fig. 2 Risk of bias summary of included literature

治疗后患者1年内急性发作次数低于常规治疗[MD=-1.12, 95%CI(-1.54, -0.70), P<0.000 01]。由于各研究间异质性较大,故采取逐篇排除文献方法进行敏感性分析,发现剔除袁晓梅^[19]的研究后,其余各研究间异质性减小(I²=29%、P=0.24),采用固定效应模型进行分析后结果未发生大的改变。

2.4.7 ADR 有4项研究^[8,13-15]观察了ADR,1项研

究^[8]报告受试者未发现ADR;1项研究^[13]报告两组患者用药后出现口咽部不适、声音嘶哑、头痛、心悸等ADR,对比两组无统计学差异;1项研究^[14]报告对照组出现轻度腹痛、腹胀等胃肠道反应3例,轻度皮疹1例,轻度头痛、头晕1例,ADR发生率为23.8%;试验组出现轻度腹痛、腹胀等胃肠道反应2例,轻度皮疹1例,轻度头痛、头晕1例,ADR发生率为9.0%,两组ADR发生率比较无统计学意义;1项研究^[15]报告试验组出现口干2例,恶心、呕吐2例,尿潴留1例,不良反应ADR发生率10%;试验组出现口干1例,恶心、呕吐3例,尿潴留2例,ADR发生率12.5%,两组差异无统计学意义。因纳入研究数量过少,故未做Meta分析。

2.5 发表偏倚评估

将含有FEV₁/FVC指标的11项研究进行漏斗图分析,以了解有无发表偏倚,见图9。漏斗图中研究所代表的点基本对称分布,有2个点散落在倒漏斗轮廓线外,说明研究存在一定的发表偏倚。

3 讨论

3.1 本研究的临床意义

COPD的特点是由小气道疾病和肺实质破坏(肺气肿)引起的慢性气流限制,这些变化随时间推移以不同的速度发展。慢性炎症导致出现小气道狭窄,黏液纤毛功能障碍,肺泡融合及弹性下降等结构改变。反过来,这些变化削弱了气道在呼气时保持开放的能力,导致呼气时气流受限,肺内残气量增加,二氧化碳潴留。气流受限程度在临床中通常用肺功能结果衡量,FEV₁、FEV₁/FVC能客观反映患者的通气功能,评估其治疗效果,且变异性较小,易于操作。慢性呼吸衰竭是COPD较为严重的临床常见并发症,随着病程的进展,多数COPD患者会合并慢性呼吸衰竭,部分患者最终可因呼吸衰竭

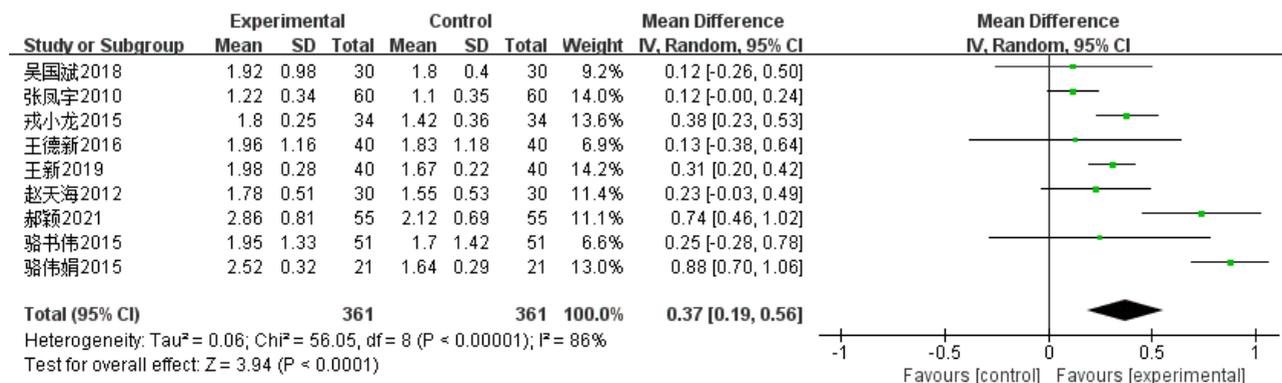


图3 治疗后FEV₁的Meta分析森林图

Fig. 3 Meta-analysis of forest plot in FEV₁ after treatment

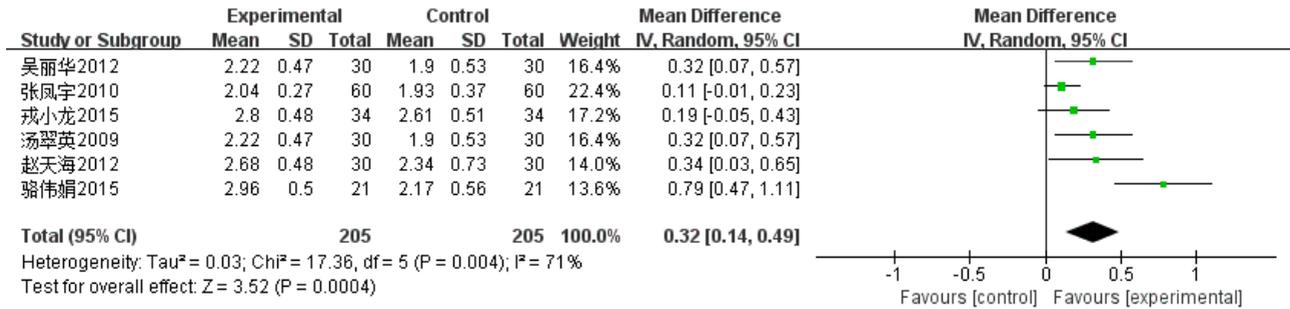


图4 治疗后两组FVC的Meta分析森林图

Fig. 4 Meta-analysis of forest plot in FVC after treatment

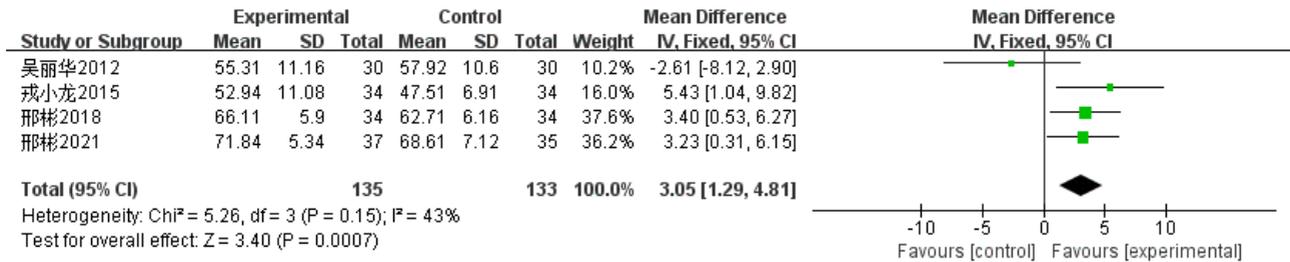


图5 治疗后FEV₁/Pre的Meta分析森林图

Fig. 5 Meta-analysis of forest plot in FEV₁/Pre after treatment

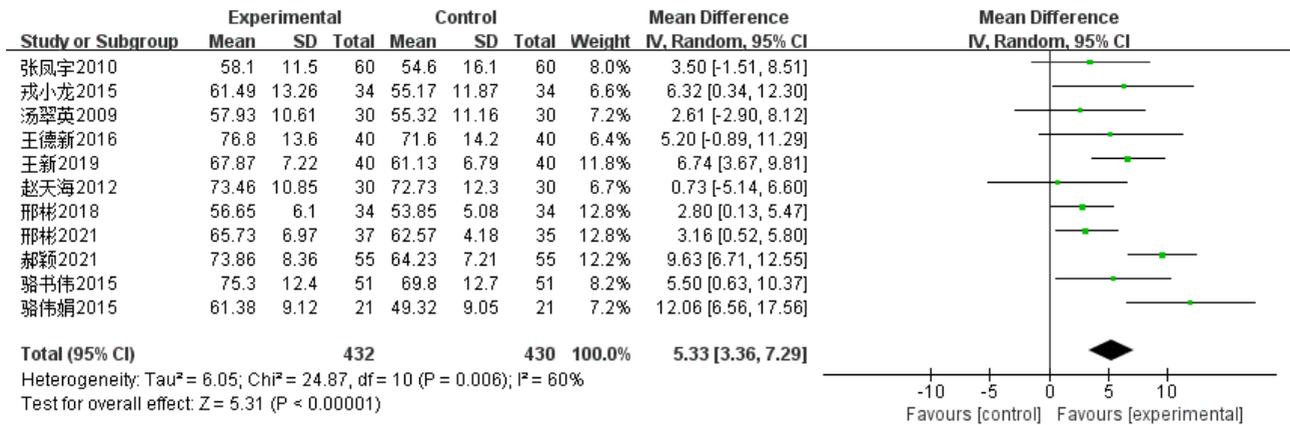


图6 治疗后FEV₁/FVC的Meta分析森林图

Fig. 6 Meta-analysis of forest plot in FEV₁/FVC after treatment

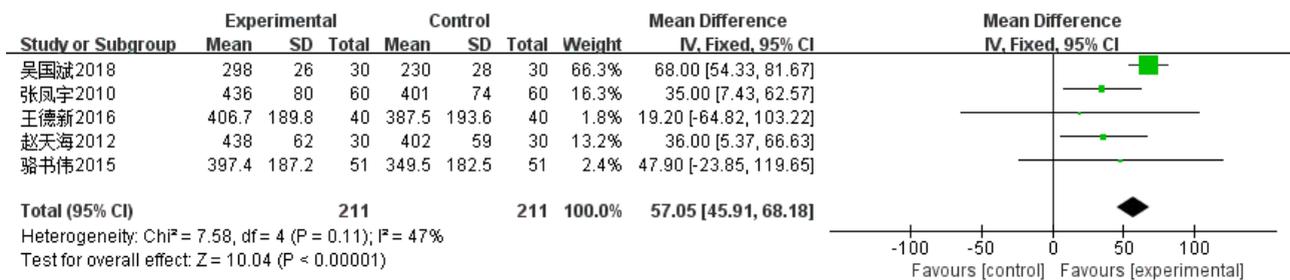


图7 治疗后6MWT的Meta分析森林图

Fig. 7 Meta-analysis of forest plot in 6MWT after treatment

所致的多脏器功能不全而死亡^[21]。COPD患者因气道阻塞,其活动耐量逐年下降,尤其是伴有慢性呼吸衰竭的患者,因组织缺乏氧供,活动耐量明显下

降。6MWT试验能够较为客观地反映患者的活动耐量,且具有简便易行、操作风险小等特点。

COPD为不可逆性病变,急性发作往往使病情

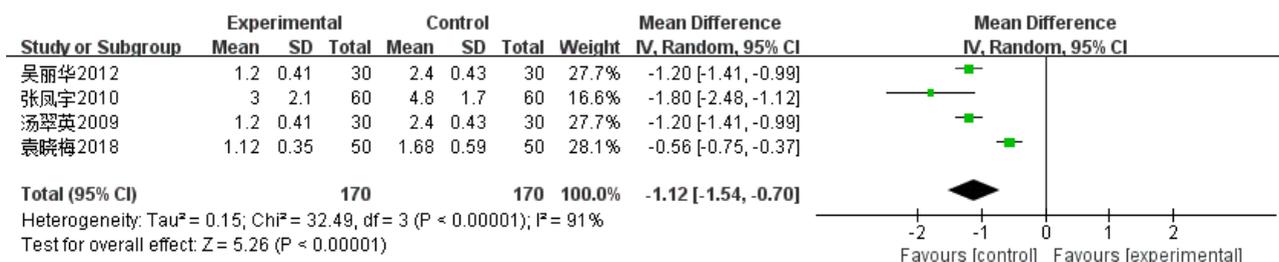


图8 治疗后1年内COPD急性发作次数的Meta分析森林图

Fig. 8 Meta-analysis of forest plot in number of COPD acute attacks within one year after treatment

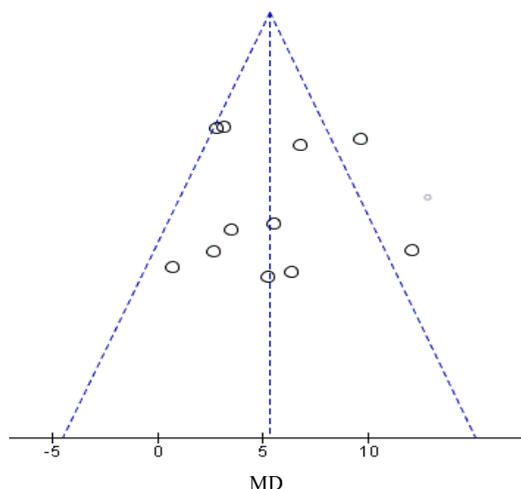


图9 FEV₁/FVC的漏斗图

Fig. 9 Inverted funnel plot of FEV₁/FVC

加重,典型表现为呼吸困难加重、咳嗽加剧、痰量增多和(或)痰液呈脓性,急性加重对患者健康状况、住院和再住院率及疾病进展会产生负面影响^[1]。研究表明COPD患者加重住院后的长期预后较差,5年死亡率约为50%^[22]。而且COPD患者1年内急性发作次数是未来病情加重频率最有力的预测指标^[23],也是评估COPD稳定期治疗效果的指标。因而COPD稳定期的治疗原则为延缓肺功能进一步损伤,延长稳定期时间,避免或减少急性加重^[24]。

COPD可归于中医学“喘证”“肺胀”范畴,是在慢性咳嗽、喘证等慢性肺病所致肺、脾、肾、心诸脏虚衰的基础上,感受外邪,引动肺中伏饮,发而为病;稳定期外邪尚未入侵,正气虚损、痰瘀互阻、本虚标实为本病主要的病机特点^[25]。因此补虚泻实、调养体质,是COPD稳定期中医治疗的基本方法。中医药在治疗COPD方面具有丰富的理论和实践经验,且中药制剂常具有多靶点、多途径的特点。但由于本病病程较长,长期熬制中药煎服多有不便,患者的依从性往往不高,选择合适的中成药口服则是更为方便的举措。

百令胶囊是采用微生物深层液体培养的冬虫夏草菌经低温发酵研制而成的中药制剂,具有补肺肾、益精气的功效,其主要成分是虫草酸、虫草多糖以及多种氨基酸、维生素及微量元素。药理学研究表明百令胶囊具有良好的抗纤维化、抗氧化、抗炎、增强免疫功能、抗肿瘤作用,对多种呼吸道疾病、肾脏疾病有良好的治疗效果,可用于肺肾两虚引起的咳嗽、气喘、咯血、腰背酸痛及慢性支气管炎的辅助治疗^[26]。2020年《慢性阻塞性肺疾病稳定期中医临床实践指南》将其作为COPD稳定期患者的推荐用药^[27]。

3.2 临床有效性及安全性分析

本研究共纳入14项RCTs研究^[7-20],包括1 082例COPD患者。Meta分析结果显示,相较于对照组(健康教育+常规治疗),试验组加用百令胶囊可以改善COPD患者的肺功能及活动能力,如能提高患者FVC、FEV₁、FEV₁/Pre、FEV₁/FVC水平,延长6MWT,降低COPD急性发作次数,且两组比较差异均有统计学意义。在COPD稳定期患者的治疗中,无论是在健康教育、家庭氧疗、呼吸操锻炼基础上加用百令胶囊,还是在常规化学药治疗的基础上联合使用百令胶囊,其临床效果都优于单纯使用健康教育、化学药治疗等。

既往研究表明,百令胶囊有良好的抗炎作用,可以降低COPD大鼠支气管肺泡灌洗液中白细胞介素(IL)-2水平及IL-2/IL-4水平,纠正辅助性T细胞1/辅助性T细胞2失衡^[28],降低稳定期COPD患者血清肿瘤坏死因子(TNF)-α、IL-8等水平^[29]。百令胶囊还有良好的抗氧化作用,可能通过激活单核巨噬细胞T、B淋巴细胞和自然杀伤细胞,减少脂质过氧化物(LPO)的产生,改善超氧化物歧化酶(SOD)、及黄嘌呤氧化酶(XOD)活性,进而增强机体的抗氧化能力,减弱脂质过氧化的速度和强度^[30]。而COPD发病与炎症反应、氧化应激密切相关,结合之前关于百令胶囊对COPD稳定期患者疗效的系统评

价^[31],百令胶囊可能通过降低COPD患者体内炎症反应、提高患者免疫功能、降低体内氧化应激水平,最终改善患者临床症状、肺功能及运动耐力。

且百令胶囊安全性较好,4项^[8,13-15]观察了不良反应的研究中,只有少数患者出现口咽部不适、轻微头痛、心悸、腹胀、腹泻、皮疹等不良反应,无严重ADR发生。其他相关百令胶囊治疗呼吸系统及肾脏病的系统评价均显示,使用百令胶囊过程中患者均未出现严重ADR,表明百令胶囊有较高的安全性^[32-33]。

3.3 本研究的局限性及改进建议

但本研究仍存在一定的局限性:(1)研究纳入的RCT试验设计及论文撰写不够严谨,主要表现为只有7项研究采用了正确的随机分配方法,只有1项研究采用了正确的分配方案隐藏方法,均未提及盲法、结果数据完整性及选择性报告研究结果。(2)仅有4项研究提及ADR,且只有2项研究对患者用药期间ADR进行了细致的统计。(3)COPD是不可逆性疾病,患者需终身服药以控制症状,患者1年内COPD急性加重次数是衡量治疗及预后情况的重要指标,但只有2项研究进行了为期1年的随访,多数研究未进行随访。(4)各研究使用百令胶囊的剂量不相同,干预时间从8周到12个月不等,受试患者年龄、病程、病情严重程度等存在差异,且对照组治疗方法不尽相同,在一定程度上会影响结论的可信度。(5)FEV₁、FVC、FEV₁/FVC、1年内COPD急性发作次数等指标,受个别研究影响导致纳入研究的异质性较高,可能会影响结果的准确性。

本研究表明,百令胶囊联合常规治疗对COPD稳定期患者肺功能、动脉血气等有明显改善,安全性较高。但今后仍需要开展更多设计严谨、流程规范、数据质量较高的多中心、大样本、随机、双盲对照试验以进一步研究;建议今后进行RCT研究参考国内外有关规范进行设计,采用正确的随机分组、双盲及分配隐藏方案,按照指南推荐的用药种类、剂量及周期,并进行一定时期的随访,对ADR、退出及失访情况进行详细报道及分析,进一步提升循证医学的质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

(2022 Report) [EB/OL]. (2021-11-15)[2022-09-25]. <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/>.

- [2] Wang C, Xu J, Yang L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): A national cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2018, 391(10131): 1706-1717.
- [3] 沈瑜, 朱建伟, 刘旺. 百令胶囊对老年慢性阻塞性肺病患者急性加重期的肺功能及T细胞免疫影响 [J]. *全科医学临床与教育*, 2011, 9(4): 378-380.
- Shen Y, Zhu J W, Liu W. Effects of Bailing Capsule on lung function and immunological function of T-lymphocyte in the elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute exacerbations [J]. *Clin Edu Gen Pract*, 2011, 9(4): 378-380.
- [4] 戴勇, 魏成功. 金水宝胶囊合家庭氧疗对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者生存质量的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(7): 206-209.
- Dai Y, Wei C G. Effect of Jinshuibao Capsule and domiciliary oxygen therapy on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease at stationary phase [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2010, 16(7): 206-209.
- [5] 许惠娟, 李时悦. 百令胶囊的药理作用及其在肺部疾病的研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2010, 35(20): 2777-2781.
- Xu H J, Li S Y. Pharmacological effects of Bailing Capsule and its application in lung disease research [J]. *China J Chin Mater Med*, 2010, 35(20): 2777-2781.
- [6] Higgins J P T, Thomas J, Chandler J, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3* [EB/OL]. (2022-02-20)[2022-09-25]. <https://training.cochrane.org/handbooks>.
- [7] 赵天海, 徐辉. 百令胶囊对COPD缓解期患者肺功能及血清IL-8的影响 [J]. *中国临床研究*, 2012, 25(7): 665-666.
- Zhao T H, Xu H. Effect of Bailing Capsule on pulmonary function and serum IL-8 in patients with COPD in remission period [J]. *Chin J Clin Res*, 2012, 25(7): 665-666.
- [8] 邢彬, 丁连明, 王春霞, 等. 百令胶囊对COPD患者肺功能的影响 [J]. *河北北方学院学报: 自然科学版*, 2018, 34(10): 20-22.
- Xing B, Ding L M, Wang C X, et al. Effect of Bailing Capsule on pulmonary function in patients with COPD [J]. *J Hebei North Univ*, 2018, 34(10): 20-22.
- [9] 骆书伟. 百令胶囊对COPD稳定期51例肺功能及活动能力的影响 [J]. *中国民族民间医药*, 2015, 24(2): 34, 37.
- Luo S W. Effect of Bailing Capsule on pulmonary

- function and activity in 51 patients with COPD at stable stage [J]. *Chin J Ethnom Ethnoph*, 2015, 24(2): 34, 37.
- [10] 戎小龙. 百令胶囊对慢性阻塞性肺疾病稳定期肺功能及T细胞亚群变化的临床观察 [J]. *现代妇女: 下旬*, 2015(1): 221, 234.
- Rong X L. Clinical observation of Bailing Capsule on pulmonary function and T cell subsets in stable stage of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Mod Wom: Later Period*, 2015(1): 221, 234.
- [11] 吴丽华, 王永革. 百令胶囊口服对慢阻肺稳定期患者生活质量的影响 [J]. *中国实用医药*, 2012, 7(20): 159-160.
- Wu L H, Wang Y G. Effect of Bailing Capsule on quality of life of patients with chronic obstructive pulmonary disease in stable stage [J]. *Chin Pract Med*, 2012, 7(20): 159-160.
- [12] 张凤宇, 刘亚辉, 李淑芳. 百令胶囊联合爱喘乐气雾剂对慢性阻塞性肺疾病缓解期患者肺功能及生活质量的影响 [J]. *中国中医急症*, 2010, 19(2): 198-199, 209.
- Zhang F Y, Liu Y H, Li S F. Effect of Bailing Capsule and Aichuanle aerosol on pulmonary function and quality of life of patients with chronic obstructive pulmonary disease in remission period [J]. *J Emerg Tradit Chin Med*, 2010, 19(2): 198-199, 209.
- [13] 吴国斌, 袁平, 曾省都, 等. 百令胶囊联合信必可都保对COPD患者外周血T淋巴细胞亚群的影响及临床意义 [J]. *当代医学*, 2018, 24(4): 17-19.
- Wu G B, Yuan P, Zeng S D. The influence and clinical significance of Bailing Capsule combined with the protection of T lymphocyte subsets in peripheral blood of patients with COPD [J]. *Cont Med*, 2018, 24(4): 17-19.
- [14] 骆伟娟. 百令胶囊治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期临床观察 [J]. *新中医*, 2015, 47(4): 72-73.
- Luo W J. Clinical observation on Bailing Capsule in treating chronic obstructive pulmonary disease at stable stage [J]. *J New Chin Med*, 2015, 47(4): 72-73.
- [15] 王德新, 张晓林. 中西医结合治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的疗效观察 [J]. *中国社区医师*, 2016, 32(19): 97-98.
- Wang D X, Zhang X L. Clinical observation on the treatment of chronic obstructive pulmonary disease at stable period with integrated traditional Chinese and western medicine [J]. *Chin Comm Doct*, 2016, 32(19): 97-98.
- [16] 汤翠英, 林琳. 中长期中药干预对COPD稳定期患者细胞免疫功能及生存质量的影响 [J]. *上海中医药杂志*, 2009, 43(6): 28-30.
- Tang C Y, Lin L. Effect of Bailing Capsule on cellular immunity and quality of life of patients with chronic obstructive pulmonary disease in stable phase [J]. *Shanghai J Tradit Chin Med*, 2009, 43(6): 28-30.
- [17] 郝颖, 杨少朋, 于超, 等. 百令胶囊联合布地奈德吸入气雾剂治疗稳定期COPD患者的临床效果 [J]. *中国康复医学*, 2021, 33(16): 71-73.
- He Y, Yang S M, Yu C, et al. Clinical effect of Bailing Capsule combined with budesonide inhalation aerosol on stable COPD patients [J]. *Med J Chin People's Health*, 2021, 33(16): 71-73.
- [18] 邢彬, 丁连明, 王春霞, 等. 百令胶囊联合肺康复对稳定期中重度COPD患者影响观察 [J]. *中国药师*, 2021, 24(7): 305-309.
- Xing B, Ding L M, Wang C X, et al. Effects of pulmonary rehabilitation combined with Bailing Capsules in patients with moderate to severe COPD at stable stage [J]. *China Pharm*, 2021, 24(7): 305-309.
- [19] 袁晓梅, 李华旭, 高新愿. 百令胶囊对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者的干预效果 [J]. *新乡医学院学报*, 2018, 35(1): 42-44, 49.
- Yuan X M, Li H X, Gao X Y. Effect of Bailing Capsule on the patients with stable chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Xinxiang Med Univ*, 2018, 35(1): 42-44, 49.
- [20] 王新, 王静. 百令胶囊辅助治疗对稳定期COPD患者气道功能及血清气道重塑分子的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2019, 29(6): 88-91.
- Wang X, Wang J. Effect of Corbrin Capsule on airway function and serum airway remodeling molecules in patients with stable COPD [J]. *China J Mod Med*, 2019, 29(6): 88-91.
- [21] 沈娅妮, 魏莉莉, 荆志忻, 等. 呼吸训练对慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭患者有效性的系统评价 [J]. *中国康复医学杂志*, 2021, 36(2): 186-192.
- Shen Y N, Wei L L, Jing Z X, et al. Effectiveness of respiratory training in patients with chronic obstructive pulmonary disease and respiratory failure: A systematic review [J]. *Chin J Rehab Med*, 2021, 36(2): 186-192.
- [22] Hoogendoorn M, Hoogenveen R T, Rutten-van Mólken M P, et al. Case fatality of COPD exacerbations: A Meta-analysis and statistical modelling approach [J]. *Eur Respir J*, 2011, 37(3): 508-515.
- [23] Hurst J R, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(12): 1128-1138.
- [24] Decramer M, Rossi A, Lawrence D, et al. Indacaterol therapy in patients with COPD not receiving other maintenance treatment [J]. *Respir Med*, 2012, 106(12): 1706-1714.
- [25] 李建生, 李素云, 余学庆. 慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南(2011版) [J]. *中医杂志*, 2012, 53(1): 80-84.

- Li J S, Li S Y, Yu X Q. Guidelines for diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease [J]. J Tradit Chin Med, 2012, 53(1): 80-84.
- [26] 刘丽娟, 马世尧, 袁宝荣. 百令胶囊的药理作用及临床应用 [J]. 中成药, 2004, 26(6): 65-68.
- Liu L J, Ma S Y, Yuan B R. Pharmacological action and clinical application of Bailing Capsule [J]. Chin Trad Pat Med, 2004, 26(6): 65-68.
- [27] 樊长征, 苗青, 樊茂蓉, 等. 慢性阻塞性肺疾病稳定期中医临床实践指南(征求意见稿) [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(22): 5309-5322.
- Fan C Z, Miao Q, Fan M R, et al. Clinical practice guideline for stable chronic obstructive pulmonary disease with traditional Chinese medicine (draft version for comments) [J]. China J Chin Mater Med, 2020, 45(22): 5309-5322.
- [28] 刘进, 童旭峰, 管彩虹, 等. 冬虫夏草对慢性阻塞性肺疾病大鼠 Th1/Th2 类细胞因子平衡的干预作用 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2003, 26(3): 66-67.
- Liu J, Tong X F, Guan C H, et al. Intervention of *Cordyceps sinensis* on the balance of Th1/Th2 cytokines in rats with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2003, 26(3): 66-67.
- [29] 王宁群, 姜良铎, 张晓梅, 等. 冬虫夏草软胶囊改善支气管哮喘患者气道炎症的临床研究 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(15): 1566-1568.
- Wang N Q, Jiang L D, Zhang X M, et al. Effect of Dongchong Xiacao Capsule on airway inflammation of asthmatic patients [J]. China J Chin Mater Med, 2007, 32(15): 1566-1568.
- [30] 陈士俊, 张照华, 安慧丽, 等. 病毒性肝炎患者血清自由基指标变化及百令胶囊疗效观察 [J]. 山东医药, 2000, 40(9): 15-16.
- Chen S J, Zhang Z H, An H L, et al. Changes of serum free radical index in patients with viral hepatitis and observation of therapeutic effect of Bailing Capsule [J]. Shandong Med J, 2000, 40(9): 15-16.
- [31] 刘迪, 牛逸群, 疏欣杨, 等. 百令胶囊对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者免疫、炎症及氧化应激指标的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(3): 425-433.
- Liu D, Niu Y Q, Shu X Y, et al. Effect of Bailing Capsules on indices of immunity, inflammation and oxidative stress of patients with stable chronic obstructive pulmonary disease [J]. World J Integr Tradit West Med, 2020, 15(3): 425-433.
- [32] 张亚同, 刘泽辉, 胡欣. 百令胶囊治疗呼吸系统疾病有效性的系统评价 [J]. 中国药房, 2017, 28(18): 2516-2519.
- Zhang Y T, Liu Z H, Hu X. Systematic evaluation of the effectiveness of Corbrin Capsules for respiratory system disease [J]. Chin Pharm, 2017, 28(18): 2516-2519.
- [33] 高岩, 宋宗良, 段玉红, 等. 百令胶囊辅助治疗糖尿病肾病的Meta分析 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(1): 161-169.
- Gao Y, Song Z L, Duan Y H, et al. Meta-analysis of Bailing Capsule in treatment of diabetic kidney disease [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(1): 161-169.

[责任编辑 李红珠]