

- Association of *ApaI* and *TaqI* polymorphisms in *VDR* gene with breast cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2020, 21(9): 2667-2672.
- [14] CAVALLARI T, ARIMA L Y, FERRASA A, et al. Dental caries: genetic and protein interactions [J]. *Arch Oral Biol*, 2019, 108(1): 104-113.
- [15] FATTURI A L, MENONCIN B L, REYES M T, et al. The relationship between molar incisor hypomineralization, dental caries, socioeconomic factors, and polymorphisms in the vitamin D receptor gene: a population-based study [J]. *Clin Oral Investig*, 2020, 24(11): 3971-3980.
- [16] HONG L, LEVY S M, WARREN J J, et al. Association between enamel hypoplasia and dental caries in primary second molars: a cohort study [J]. *Caries Res*, 2009, 43(5): 345-353.
- [17] CLARK A, MACH N. Role of Vitamin D in the hygiene hypothesis: the interplay between vitamin D, vitamin d receptors, gut microbiota, and immune response [J]. *Front Immunol*, 2016, 23(7): 627-639.
- [18] ZHENG S Z, ZHANG D G, HAO W, et al. The association between vitamin D receptor polymorphisms and serum 25-hydroxyvitamin D levels with ulcerative colitis in Chinese Han population [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2017, 41(1): 110-117.
- [19] DONGMEI Y, YONG S, SAI L, et al. The *TaqI* gene polymorphisms of *VDR* and the circulating 1,25-dihydroxyvitamin D levels confer the risk for the keloid scarring in Chinese cohorts [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2013, 32(1): 39-45.
- [20] ZHANG W, LI Y, LIN J, et al. Cariogenicity of *Candida albicans* of distinct genotypes among 3-5-year-old Uyghur children in Kashgar, China--a case-control study [J]. *BMC Oral Health*, 2018, 18(1): 203-211.
- [21] ENGELSEN O, BRUSTAD M, AKSNES L, et al. Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness [J]. *Photochem Photobiol*, 2005, 81(6): 1287-1290.
- (编辑:杨丹)
(收稿日期:2021-09-24 修回日期:2022-02-17)

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2023. 09. 006

• 论著 •

超细颗粒丙酸倍氯米松对哮喘患者小气道异常疗效的 Meta 分析

谢建芳, 朱琳, 刘莎, 刘芳君, 田代印 (重庆医科大学附属儿童医院, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[摘要] 目的: 系统评价超细颗粒倍氯米松(BDP)与普通吸入性糖皮质激素(ICS)对哮喘患者小气道异常的疗效, 为小气道功能障碍哮喘患者的治疗提供参考。方法: 计算机检索 the Cochrane Library、PubMed、EMBase、Clinical Trials. gov、中国知网、万方数据库、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普数据库, 收集关于超细颗粒 BDP 与普通 ICS 对哮喘患者小气道影响的随机对照试验(RCT), 检索时限均为建库至 2021 年 11 月。两位研究人员独立筛选文献、提取资料及评估方法学质量后, 采用 Cochrane 风险偏倚评估工具, RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析。结果: 最终纳入 12 篇 RCT。超细颗粒 BDP 与普通 ICS 在改善最大呼气中段流速(MMEF, SMD=0.55, 95%CI 0.08~1.03, $P<0.05$)、闭合容量(CC, MD=-0.33, 95%CI -0.39~-0.27, $P<0.01$)、小气道阻力(MD=-0.03, 95%CI -0.05~-0.01, $P<0.01$)方面比较差异均有统计学意义。超细颗粒 BDP 与普通 ICS 在剩余 50%肺活量时的用力呼气流量(MEF₅₀, MD=2.36, 95%CI -5.09~9.80, $P>0.05$)、剩余 25%肺活量时的用力呼气流量(MEF₂₅, MD=4.81, 95%CI -1.60~11.22, $P>0.05$)、残气量(RV, SMD=-0.21, 95%CI -0.81~-0.38, $P>0.05$)、残气量/肺总量(RV/TLC, SMD=-0.36, 95%CI -1.06~0.33, $P>0.05$)、闭合容量(CV, SMD=-1.14, 95%CI -3.23~0.94, $P>0.05$)、肺泡一氧化氮(CaNO, MD=-0.35, 95%CI -1.29~0.60, $P>0.05$)方面比较差异均无统计学意义。结论: 超细颗粒 BDP 与普通 ICS 治疗哮喘患者小气道异常比较, 在改善 MMEF、CC 和小气道阻力上具有优势。受样本量及小气道参数不同的影响, 此结论尚需更多高质量研究进一步验证。

[关键词] 哮喘; 小气道; 超细颗粒; 倍氯米松; 系统评价; Meta 分析

[中图分类号] R725.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2023)09-0019-07

Meta-Analysis of Ultrafine Beclomethasone Dipropionate Granules in the Treatment of Small Airway Abnormalities in Children with Asthma

Xie Jianfang, Zhu Lin, Liu Sha, Liu Fangjun, Tian Dianyin (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China*)

作者简介: 谢建芳 (1995.10-), 女, 硕士, 主要从事儿童呼吸系统疾病研究, E-mail: 1334242046@qq.com。

通信作者: 田代印 (1977.05-), 女, 博士, 教授, 主要从事儿童呼吸系统疾病研究, E-mail: t_dy@163.com。

[Abstract] Objective: To systematically review the efficacy of ultrafine beclomethasone dipropionate (BDP) granules and general inhaled glucocorticoids (ICS) in the treatment of small airway abnormalities in children with asthma, so as to provide reference for the treatment of small airway dysfunction in children with asthma. **Methods:** The Cochrane Library, PubMed, EMBase, Clinical Trials gov, CNKI, Wanfang, CBM, VIP databases were retrieved from the establishment of the databases to Nov. 2021. Randomized controlled trials (RCT) with effects of ultrafine BDP granules and general ICS on small airway in patients with asthma were collected. Two researchers independently screened literature, extracted data, and assessed the methodological quality, Meta-analysis was performed by using Cochrane risk bias assessment and Revman 5.4 software. **Results:** Totally 12 RCT were included. There were statistically significant differences between ultrafine BDP granules and general ICS in improving maximal mid-expiratory flow (MMEF, SMD=0.55, 95%CI 0.08 to 1.03, $P<0.05$), closing capacity (CC, MD=-0.33, 95%CI -0.39 to -0.27, $P<0.01$) and small airway resistance (MD=-0.03, 95%CI -0.05 to -0.01, $P<0.01$). There were no statistically significant differences between ultrafine BDP granules and general ICS in forced expiratory flow at 50% of forced vital capacity (MEF₅₀, MD=2.36, 95%CI -5.09 to 9.80, $P>0.05$), forced expiratory flow at 25% of forced vital capacity (MEF₂₅, MD=4.81, 95%CI -1.60 to 11.22, $P>0.05$), residual volume (RV, SMD=-0.21, 95%CI -0.81 to -0.38, $P>0.05$), residual volume to total lung capacity ratio (RV/TLC, SMD=-0.36, 95%CI -1.06 to 0.33, $P>0.05$), closing volume (CV, SMD=-1.14, 95%CI -3.23 to 0.94, $P>0.05$) and alveolar nitric oxide (CaNO, MD=-0.35, 95%CI -1.29 to 0.60, $P>0.05$). **Conclusion:** Ultrafine BDP has more advantages over general ICS in improving MMEF, CC and small airway resistance. However, due to the influence of variations in sample size and small airway parameters among the included studies, the conclusion still requires further validation through more high-quality research.

[Keywords] asthma; small airway; ultrafine; beclomethasone; systematic review; Meta-analysis

支气管哮喘(简称哮喘)是儿童常见慢性呼吸道炎症性疾病,发病率逐年增加,以慢性气道炎症和气道高反应性为主要特征^[1]。哮喘气道炎症可发生于大小气道,小气道炎症更严重,可引起管壁增厚、气道狭窄和气道重塑等,小气道炎症与气道高反应性、气道阻力增加相关,是造成气流受限、控制不佳和喘息反复发作的重要原因^[2-3]。此外,若吸入药物颗粒较大,难以到达小气道,也是哮喘难治和治疗效果不佳的重要因素^[4]。因此,有效治疗甚至消除小气道炎症,是实现哮喘控制的关键。

目前哮喘指南推荐吸入性糖皮质激素(ICS)是治疗儿童哮喘的一线药物^[1]。吸入药物的颗粒大小和分布对小气道治疗尤为重要,常规 ICS 颗粒直径较大,质量中值空气动力学直径为 2~5 μm,较难到达管腔内径<2 mm 小气道^[5],因此不能有效抑制小气道炎症从而影响哮喘疗效及转归^[2]。目前已研发出粒径<1.5 μm 的超细颗粒吸入制剂^[6],市场上主要有 3 种^[3]:超细颗粒丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate, BDP)、超细颗粒丙酸倍氯米松/福莫特罗(BDP-formoterol, BDP/F)和超细颗粒环索奈德(ciclesonide, CIC)。通过加压计量吸入器输送的氢氟烷烃制剂超细颗粒丙酸倍氯米松,其质量中值空气动力学直径约 1.1 μm,与福莫特罗组合气雾剂是目前中国唯一可用的超细颗粒糖皮质激素^[3],可使药物到达外周气道,同时具有较少口咽部沉积,从而降低口咽念珠菌病、发音困难和咳嗽等 ICS 不良反应的发生率^[2]。

目前,较多文献报道了超细颗粒 BDP/F 对哮喘症状控制和肺功能的改善^[7-11],并有较高比例的超细颗粒 ICS 沉积在小气道和肺泡^[12]。气道过早关闭和空气潴留是小气道阻塞的特征^[13],利用高分辨率计算机断层扫描发现超细颗粒 ICS 减少了空气潴留^[14]。有研究表明,与普通颗粒 ICS 疗效比较,超细颗粒 ICS 疗效更优^[15-16]。也有研究系统评价了超细颗粒 BDP/F 对哮喘小气道最大

呼气中段流量(MMEF)的影响,表明超细颗粒 BDP/F 并未显示出明显益处^[17]。考虑到目前尚无针对超细颗粒 BDP 对哮喘患者各种小气道参数的 Meta 分析,本研究通过对已有的随机对照试验(RCT)进行 Meta 分析,旨在评估超细颗粒 BDP 对哮喘患者小气道异常的疗效,从而临床治疗提供参考。

1 资料和方法

1.1 纳入标准和排除标准

1.1.1 文献类型 RCT,仅限于已发表,提供了样本量、均数、标准差或均数 95%CI 的研究。

1.1.2 研究对象 符合全球哮喘防治倡议(GINA)诊断标准^[18]的哮喘患者,年龄不限,纳入人群已进行小气道异常检测。

1.1.3 干预措施 对照组采用普通 ICS 或普通 ICS/长效 β₂ 激动剂(ICS/LABA)治疗,试验组采用超细颗粒 BDP、超细颗粒 BDP/F 治疗,疗程和用法用量不限。

1.1.4 结局指标 结局指标主要为小气道参数的变化量,其中小气道参数分为组织学参数、功能学参数和影像学参数^[2],包括肺活量、呼吸量测定、体积描记法、呼吸氮洗脱法、脉冲震荡法及高分辨率计算机断层扫描等。

1.1.5 排除标准 (1)重复发表;(2)试验设计不严谨,如随机方法不正确;(3)动物试验、综述、摘要、个案报道及药物代谢动力学研究等;(4)临床资料不完整;(5)无法获取全文;(6)非中、英文文献;(7)合并支气管扩张、毛细支气管炎闭塞或慢性阻塞性肺疾病等肺部相关病变。

1.2 文献检索策略

计算机检索 the Cochrane Library、PubMed、EMBASE、Clinical Trials. gov、中国知网、万方数据库、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普数据库,收集关于超细颗粒

BDP 与普通 ICS 对哮喘患者小气道影响的 RCT,检索时限均为建库至 2021 年 11 月。英文检索词: asthma、extrafine、corticosteroids、ICS、beclomethasone、small airways、distal lung、peripheral airways、peripheral bronchioles、alveolar 等,中文检索词:哮喘、倍氯米松、小气道、外周气道等,按照循证医学 PICOS (population, intervention, comparison, outcome, study design) 原则,同时对其主题词及自由词进行文献检索。

1.3 文献筛选和资料提取

由两名研究人员依据纳入标准和排除标准独立阅读文献题目及摘要,进行筛选,排除明显不相关的文献后,进一步阅读全文,最终获得符合纳入标准的文献,并提取资料和交叉核对,如遇分歧或争议时,讨论和听取第三者意见后解决。如临床试验文献的资料不全,尽可能与原作者联系获取。提取的资料内容包括:(1)纳入研究基本信息,包括第一作者、发表年份;(2)研究对象基线特征,包括各组样本量、患者年龄、性别和疾病状况等;(3)干预措施的具体细节、治疗疗程等;(4)结局指标。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

根据循证医学研究指南建议,采取 Cochrane 系统评价的“偏倚风险评价工具”,由 2 名研究人员独立对纳入文献进行 6 个指标的方法学质量评价:随机分配方法、分配方案隐藏、盲法、结果数据的完整性、选择性报告研究结果、其他偏倚来源。在统计过程中,对质量评估进行分类:满足 5 条及以上为低度偏倚风险;3~4 条为中度偏倚风险;3 条以下为高度偏倚风险。

1.5 统计学方法

采用 RevMan 5.4 统计软件进行数据分析。因数据均为连续变量,故采用均数差 (MD) 或标准化均数差 (SMD) 以及 95%CI 为疗效分析统计量。首先对纳入的研究进行异质性检验 (Q 检验)。当 $P>0.1$ 且 $I^2<50\%$,认为各研究间异质性可接受,直接选用固定效应模型进行 Meta 分析;当 $P\leq 0.1$ 或 $I^2\geq 50\%$,认为各研究间异质

性不能被接受,通过亚组分析或敏感性分析或 Meta 回归寻找异质性的原因,若无法解释产生异质性的原因,则采用随机效应模型进行 Meta 分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。此外,若纳入 RCT 数据不充分不能进行 Meta 分析,则对其进行统计描述。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检出相关文献共 565 篇,使用 EndNote 软件剔除重复文献,阅读题目和摘要进行初筛,并按照纳入标准和排除标准阅读全文进行再次筛选,最终纳入 11 篇英文文献^[19-29],1 篇中文文献^[30]。文献筛选流程及结果见图 1。

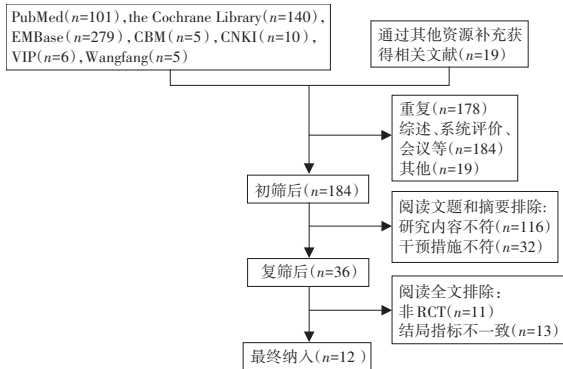


图 1 文献筛选流程

2.2 纳入文献基本特征与偏倚风险评价结果

本研究共纳入 12 篇 RCT,纳入对象均为各种严重程度哮喘患者,年龄 6~65 岁。试验组的干预措施为超细颗粒 BDP、超细颗粒 BDP/F,对照组为氟替卡松/沙美特罗 (FP/S)、布地奈德 (BUD)/F、BUD、FP、普通 BDP、安慰剂对照等。纳入文献基本特征见表 1。两名研究人员对纳入研究的证据质量和偏倚风险进行了独立评估。采用 Cochrane 风险偏倚评估工具进行方法学质量评价,见图 2。6 篇文献为低度偏倚风险,其中 2 篇达到 7 分,3 篇 6 分,1 篇 5 分,剩余 6 篇文献均为中度偏倚风险,因此纳入文献质量较高。

表 1 纳入文献基本特征

作者	研究对象	年龄/岁	方法	干预措施		疗程	结局指标
				T	C		
Bulac S, 等 2014 ^[19]	哮喘	18~65	随机	超细颗粒 BDP/F 100/6 μg	BUD/F 320/9 μg , FP/S 500/50 μg	3 周	①②③
Corda L, 等 2011 ^[20]	中度持续性哮喘	未规定	随机交叉	超细颗粒 BDP/F 400/24 μg	FP/S 500/100 μg	24 周	②③④⑤⑥⑦
Cox C A, 等 2017 ^[21]	戒烟哮喘	18~65	随机	超细颗粒 BDP 600 μg	FP 500 μg	2 周	①④⑤⑧
Hanon S, 等 2014 ^[22]	哮喘	未规定	随机	超细颗粒 BDP 800 μg	BUD 800 μg	12 周	①⑤⑧⑨
Kirsten A M, 等 2014 ^[23]	轻中度哮喘	18~65	随机交叉	超细颗粒 BDP/F 200/12 μg	BUD/F 320/9 μg	4 周	④⑤⑧
Nicolini G, 等 2010 ^[24]	轻中度哮喘	未规定	随机	超细颗粒 BDP 200 μg	普通 BDP 500 μg	8 周	⑨
Ohbayashi H, 等 2008 ^[25]	轻中度持续性哮喘	>18	随机	超细颗粒 BDP 400 μg	FP 400 μg	3 个月	①②③
Robroeks C M, 等 2008 ^[26]	中度持续性哮喘	6~12	随机	超细颗粒 BDP 400 μg	FP 400 μg	6 个月	②⑨
Scichilone N, 等 2010 ^[27]	中度持续性哮喘	18~50	随机对照	超细颗粒 BDP/F 400/24 μg	FP/S 500/100 μg	12 周	①⑥⑦
Thongngarm T, 等 2005 ^[28]	未控制哮喘	≥ 18	随机	超细颗粒 BDP 320 μg	FP 330 μg	3 个月	①④⑥⑦
Yamaguchi M, 等 2009 ^[29]	轻中度哮喘	未规定	随机	超细颗粒 BDP 400 μg	普通 BDP 800 μg	12 周	①④⑤⑧
付静宇 2019 ^[30]	中度哮喘	18~60	随机数表	超细颗粒 BDP/F 200/12 μg	BUD/F 320/9 μg	3 个月	①②③

注: T 为试验组; C 为对照组。①MEF 为呼气中段流速; ②MEF₅₀ 为剩余 50% 肺活量时的用力呼气流量; ③MEF₂₅ 为剩余 25% 肺活量时的用力呼气流量; ④RV 为残气量; ⑤RV/TLC 为残气量/肺总量; ⑥CC 为闭合容量; ⑦CV 为闭合容积; ⑧ $\Delta R5-R20$ 为小气道阻力 (总气道阻力-中心气道阻力); ⑨CaNO 为肺泡一氧化氮

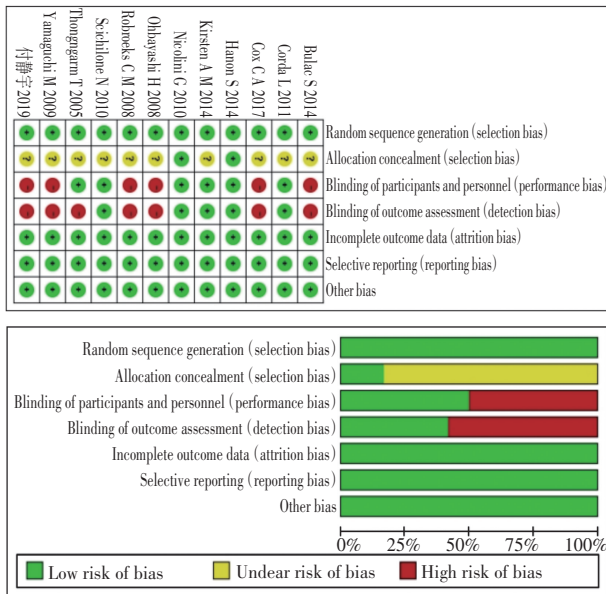


图2 Cochrane 风险偏倚评估

2.3 疗效评价

2.3.1 MMEF MMEF 是反映小气道功能常见的肺功能指标,8 篇文献^[19,21-22,25,27-30]报道了试验组与对照组 MMEF 变化情况。各研究结果间存在异质性($P < 0.01$, $I^2 = 78\%$),采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,试验组 MMEF 较对照组增加($SMD = 0.55$, $95\% CI 0.08 \sim 1.03$, $P < 0.05$),表明超细颗粒 BDP 在改善 MMEF 方面与对照组比较差异有统计学意义。见图 3。

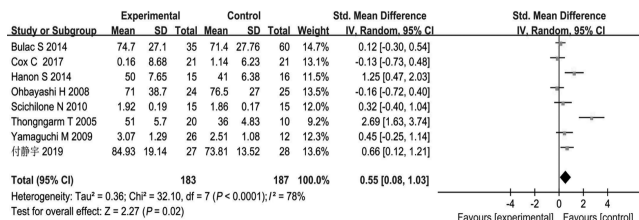
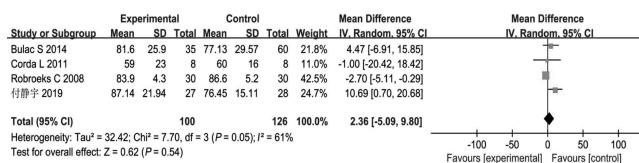


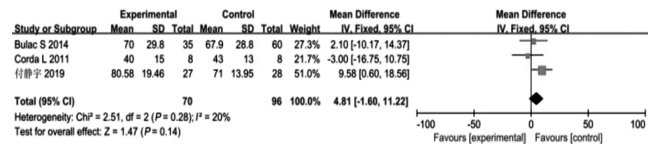
图3 两组患儿 MMEF 比较的 Meta 分析森林图

2.3.2 MEF₅₀ 4 篇文献^[19-20,26,30]描述了试验组与对照组 MEF₅₀ 变化情况。各研究结果间存在异质性($P < 0.1$, $I^2 = 61\%$),采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,试验组 MEF₅₀ 较对照组增加($MD = 2.36$, $95\% CI -5.09 \sim 9.80$, $P > 0.05$),表明超细颗粒 BDP 在改善 MEF₅₀ 方面与对照组比较差异无统计学意义。见图 4。

图4 两组患儿 MEF₅₀ 比较的 Meta 分析森林图

2.3.3 MEF₂₅ 3 篇文献描述了试验组与对照组 MEF₂₅ 变化情况。各研究结果间无异质性($P > 0.1$, $I^2 = 20\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,试验组 MEF₂₅ 较对照组增加($MD = 4.81$, $95\% CI -1.60 \sim 11.22$,

$P > 0.05$),表明超细颗粒 BDP 在改善 MEF₂₅ 方面与对照组比较差异无统计学意义。见图 5。

图5 两组患儿 MEF₂₅ 比较的 Meta 分析森林图

2.3.4 RV 5 篇文献^[20-21,23,28-29]描述了试验组与对照组 RV 变化情况。各研究结果间存在异质性($P < 0.1$, $I^2 = 70\%$),采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,试验组 RV 较对照组降低($SMD = -0.21$, $95\% CI -0.81 \sim -0.38$, $P > 0.05$),表明超细颗粒 BDP 在改善 RV 方面与对照组比较差异无统计学意义。见图 6。

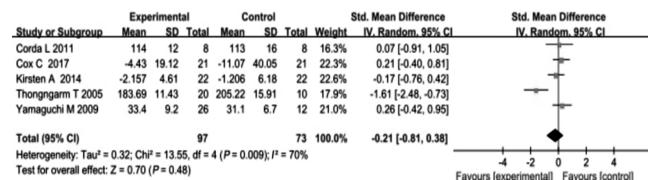


图6 两组患儿 RV 比较的 Meta 分析森林图

2.3.5 RV/TLC 5 篇文献^[20-23,29]描述了试验组与对照组 RV/TLC 变化情况。各研究结果间存在异质性($P < 0.1$, $I^2 = 78\%$),采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,试验组 RV/TLC 较对照组降低($SMD = -0.36$, $95\% CI -1.06 \sim 0.33$, $P > 0.05$),表明超细颗粒 BDP 与对照组在改善 RV/TLC 方面比较差异无统计学意义。见图 7。

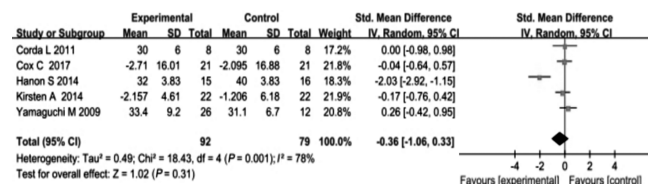


图7 两组患儿 RV/TLC 比较的 Meta 分析森林图

2.3.6 CC 3 篇文献^[20,27-28]描述了试验组与对照组 CC 变化情况。各研究结果间无异质性($P > 0.1$, $I^2 = 0\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,试验组 CC 较对照组降低($MD = -0.33$, $95\% CI -0.39 \sim -0.27$, $P < 0.01$),表明超细颗粒 BDP 在改善 CC 方面与对照组比较差异有统计学意义。见图 8。

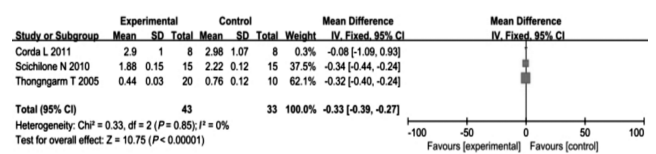


图8 两组患儿 CC 比较的 Meta 分析森林图

2.3.7 CV 3 篇文献^[20,27-28]描述了试验组与对照组 CV 变化情况。各研究结果间存在异质性($P < 0.1$, $I^2 = 93\%$),采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,试验组 CV 较对照组降低($SMD = -1.14$, $95\% CI -3.23 \sim 0.94$,

$P > 0.05$), 表明超细颗粒 BDP 与对照组在改善 CV 方面比较差异无统计学意义。见图 9。

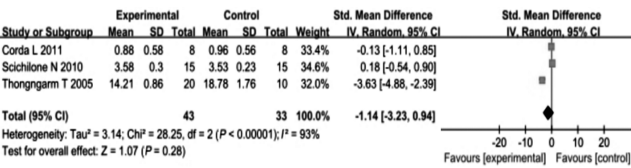


图 9 两组患儿 CV 比较的 Meta 分析森林图

2.3.8 $\Delta R5-R20$ 3 篇文献^[20,22,29] 描述了试验组与对照组 $\Delta R5-R20$ 变化情况。各研究结果间无异质性 ($P > 0.1$, $I^2 = 22\%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 试验组 $\Delta R5-R20$ 较对照组降低 (MD = -0.03, 95%CI -0.05 ~ -0.01, $P < 0.01$), 表明颗粒超细 BDP 在改善 $\Delta R5-R20$ 方面与对照组比较差异有统计学意义。见图 10。

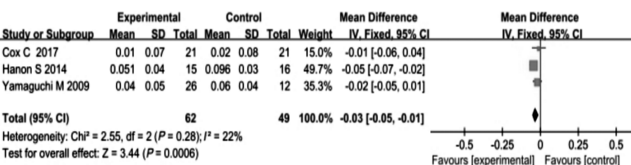


图 10 两组患儿 $\Delta R5-R20$ 比较的 Meta 分析森林图

2.3.9 CaNO 3 篇文献^[22,24,26] 描述了试验组与对照组 CaNO 变化情况。各研究结果间存在异质性 ($P < 0.1$, $I^2 = 98\%$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 试验组 CaNO 较对照组降低 (MD = -0.35, 95%CI -1.29 ~ 0.60, $P = 0.48$), 表明超细颗粒 BDP 在改善 CaNO 方面与对照组比较差异无统计学意义。见图 11。

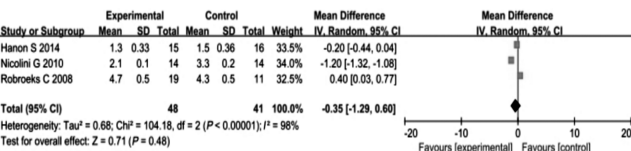


图 11 两组患儿 CaNO 比较的 Meta 分析森林图

2.4 敏感性分析

敏感性分析结果显示, 本研究纳入文献对本 Meta 分析结果的干扰较小, 表明结果稳定性较好。

2.5 发表偏移

通过绘制漏斗图考察本研究结果是否存在发表偏移, 漏斗图对称提示不存在发表偏移。本研究结果漏斗图大致呈倒漏斗状, 同时进行偏移检验, 结果显示 $P > 0.05$, 因此判断无显著发表偏移, 纳入研究结果基本可靠。

3 讨论

本研究结果显示, 超细颗粒 BDP 与普通 ICS 比较可明显改善 MMEF、CC、 $\Delta R5-R20$, 差异有统计学意义, 但在改善 MEF_{50} 、 MEF_{25} 、CV、RV、RV/TLC、CaNO 方面比较差异无统计学意义。在临床工作中, 部分哮喘患儿多次肺功能提示小气道功能障碍, 哮喘小气道病变是目前临

床的研究热点, 有研究^[31] 表明小气道功能障碍与哮喘严重程度、哮喘控制甚至恶化及气道高反应性有关, 气道高反应性可引起过度的支气管收缩, 从而导致气道重塑和不可逆气流受限。但目前仍缺乏诊断小气道功能障碍的金标准^[32]。目前, 越来越多的技术用于检测小气道功能, 如 MMEF, 体积描记法测定的残气量 RV、用力肺活量 (FVC)/慢性肺活量 (SVC), 脉冲震荡法测定的 $\Delta R5-R20$, Hz (X5) 下的电抗 (X) 和共振频率 (Fres) 及阻抗面积 (AX) 及呼吸氮冲洗测定 CC、CV 等功能性参数, CaNO, 高分辨率 CT 测定管壁厚度、气道直径等功能性参数, 以上均被认为是反映小气道功能受限的参数^[32]。因此, 将目前常用的小气道异常的检测方法作为本研究结局指标评价超细颗粒 BDP 对哮喘患者小气道的影响。评估小气道异常的方法较多, 不能全部纳入, 因此对小气道的真实评价会受到一定程度的影响。仅依据数个研究参数不能完全反映超细颗粒 BDP 对哮喘患者小气道异常的疗效, 因此, 在今后的研究中需综合多个指标进行全面评价, 或寻找更准确评估小气道异常的方法。

影响哮喘治疗效果的因素包括哮喘严重程度、吸入器装置类型、吸入技术及最终到达气道和肺部的药物数量。药物颗粒大小是其在肺部沉积能力的主要影响因素^[33], 不同颗粒大小 ICS 可能会对哮喘疗效和安全性有不同的影响。有研究表明超细颗粒 ICS 可到达较小气道, 在改善肺功能、哮喘症状方面有更好的疗效^[34-35]。有研究^[36] 发现超细颗粒 ICS 可更好地实现哮喘控制, 且吸入剂量较普通颗粒 ICS 剂量更小, 口咽部沉积减少, 不良反应发生率更低, 因此低剂量超细颗粒 ICS 疗效和安全性较高。有研究^[37] 显示超细颗粒 ICS 和普通颗粒 ICS 在 FEV₁、晨间 PEF 或 MMEF、哮喘症状和抢救药物使用方面、不良反应或其他安全指标比较差异无统计学意义。但这些研究的焦点主要在哮喘症状控制及肺功能改善, 没有评价小气道。因此, 本研究进行了关于超细颗粒 BDP 对哮喘小气道影响的 Meta 分析。但本研究对象主要为成人, 仅 1 篇文献报道了超细颗粒 BDP 对哮喘患儿小气道的影响, 大多数哮喘患儿患有小气道病变^[38], 探讨超细颗粒 BDP 对儿童哮喘的治疗效果至关重要。因此, 希望广大儿科工作者可从成人研究中受到启发, 为哮喘患儿小气道的临床治疗提供参考。

本研究仅包括 RCT, 减少了选择和观察偏差, 通过质量评价提示纳入文献研究质量较高。但本研究仍存在一定局限性。首先, 纳入的小气道指标不完全, 在向临床实践解释本研究结果时需谨慎。其次, 部分小气道参数报道文献较少, 且报道数据不完全, 在一定程度上影响了本研究结果的完整性。最后, 由于严格限制 RCT, 导致最终部分小气道参数纳入文献数量较少, 可能导致发表偏移, 未来将纳入良好实验设计且综合小气道参数的大样本、多中心、高质量的 RCT 进行进一步验证。同时也期待扩大目标人群, 增加对哮喘患儿的研究, 为哮喘患儿小气道的治疗提供参考。

综上所述,超细颗粒 BDP 与普通 ICS 比较,在改善 MMEF、CC 和 $\Delta R5-R20$ 方面更具优势。受样本量及小气道参数不同的影响,此结论尚需更多高质量研究进一步验证。

参考文献:

- [1] 中华儿科杂志编辑委员会, 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中国医师协会儿科医师分会儿童呼吸专业委员会. 儿童支气管哮喘规范化诊治建议(2020 年版) [J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(9): 708-717.
- [2] ZINELLU E, PIRAS B, RUZITTU G G M, et al. Recent advances in inflammation and treatment of small airways in asthma [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11): 2617.
- [3] CARR T F, ALTISHEH R, ZITT M. Small airways disease and severe asthma [J]. *World Allergy Organ J*, 2017, 10(1): 20.
- [4] HAKTANIR A M, PHIPATANAKUL W. Severe asthma in children: evaluation and management [J]. *Allergol Int*, 2019, 68(2): 150-157.
- [5] FINKAS L K, MARTIN R. Role of small airways in asthma [J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2016, 36(3): 473-482.
- [6] USMANI O S. Treating the small airways [J]. *Respiration*, 2012, 84(6): 441-453.
- [7] VAN DER MOLEN T, POSTMA D S, MARTIN R J, et al. Effectiveness of initiating extrafine-particle versus fine-particle inhaled corticosteroids as asthma therapy in the Netherlands [J]. *BMC Pulm Med*, 2016, 16(1): 80.
- [8] CRISAFULLI E, ZANINI A, PISI G, et al. Inhaled beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate extrafine fixed combination for the treatment of asthma [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2016, 10(5): 481-490.
- [9] MANOHARAN A, VON WILAMOWITZ-MOELLENDORFF A, MORRISON A, et al. Effects of formoterol or salmeterol on impulse oscillometry in patients with persistent asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(3): 727-733.
- [10] KANNIESS F, SCURI M, VEZZOLI S, et al. Extrafine beclomethasone/formoterol combination via a dry powder inhaler (NEXThaler®) or pMDI and beclomethasone monotherapy for maintenance of asthma control in adult patients: a randomised, double-blind trial [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2015, 30: 121-127. doi: 10.1016/j.pupt.2014.07.006.
- [11] BULAC S, CIMRIN A, ELLIDOKUZ H. The effect of beclomethasone dipropionate/formoterol extra-fine fixed combination on the peripheral airway inflammation in controlled asthma [J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2015, 28(2): 82-87.
- [12] LEACH C, COLICE G L, LUSKIN A. Particle size of inhaled corticosteroids: does it matter? [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124(6 Suppl): S88-S93.
- [13] BURGEL P R. The role of small airways in obstructive airway diseases [J]. *Eur Respir Rev*, 2011, 20(119): 23-33.
- [14] FARDON T C, BURNS P, BARNES M L, et al. A comparison of 2 extrafine hydrofluoroalkane-134a-beclomethasone formulations on methacholine hyperresponsiveness [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2006, 96(3): 422-430.
- [15] HOSHINO M. Comparison of effectiveness in ciclesonide and fluticasone propionate on small airway function in mild asthma [J]. *Allergol Int*, 2010, 59(1): 59-66.
- [16] YAMAGUCHI M, NIIMI A, UEDA T, et al. Effect of inhaled corticosteroids on small airways in asthma: investigation using impulse oscillometry [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2009, 22(4): 326-332.
- [17] LIU T, YANG D, LIU C. Extrafine HFA-beclomethasone-formoterol vs. nonextrafine combination of an inhaled corticosteroid and a long acting β_2 -agonist in patients with persistent asthma: a systematic review and Meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2021, 16(9): e0257075.
- [18] ISH P, MALHOTRA N, GUPTA N. GINA 2020: what's new and why? [J]. *J Asthma*, 2020, 58(10): 1273-1277.
- [19] BULAC S, CIMRIN A, ELLIDOKUZ H. The effect of beclomethasone dipropionate/formoterol extra-fine fixed combination on the peripheral airway inflammation in controlled asthma [J]. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery*, 2015, 28(2): 82-87.
- [20] CORDA L, GARDENGHI G G, MODINA D, et al. Effects on small airway obstruction of long-term treatments with beclomethasone/formoterol hydrofluoroalkane (metered-dose inhaler) versus fluticasone/salmeterol (dry-powder inhaler) in asthma: a preliminary study [J]. *Allergy and asthma proceedings*, 2011, 32(6): e29-e34.
- [21] COX C A, BOUDEWIJN I M, VROEGOP S J, et al. Extrafine compared to non-extrafine particle inhaled corticosteroids in smokers and ex-smokers with asthma [J]. *Respiratory medicine*, 2017, 130(7): 35-42.
- [22] HANON S, SCHUERMANS D, VINCKEN W, et al. Irreversible acinar airway abnormality in well controlled asthma [J]. *Respiratory medicine*, 2014; 108(11): 1601-1607.
- [23] KIRSTEN A M, WATZ H, BRINDICCI C, et al. Effects of beclomethasone/formoterol and budesonide/formoterol fixed combinations on lung function and airway inflammation in patients with mild to moderate asthma--an exploratory study [J]. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*, 2015, 31: 79-84. doi: 10.1016/j.pupt.2014.08.007.
- [24] NICOLINI G, CHETTA A, SIMONAZZI A, et al. Both bronchial and alveolar exhaled nitric oxide are reduced with extrafine beclomethasone dipropionate in asthma [J]. *Allergy and asthma proceedings*, 2010, 31(5): e85-e90.
- [25] OHBAYASHI H, ADACHI M. Hydrofluoroalkane-beclomethasone dipropionate effectively improves airway eosinophilic inflammation including the distal airways of patients with mild to moderate persistent asthma as compared with fluticasone propionate in a randomized open double-cross study [J]. *Allergology international*, 2008, 57(3): 231-239.
- [26] ROBROEKS C M, VAN DE KANT K D, VAN VLIET D, et al. Comparison of the anti-inflammatory effects of extra-fine hydrofluoroalkane-beclomethasone vs. fluticasone dry powder inhaler on exhaled inflammatory markers in childhood asthma [J]. *Annals of allergy, asthma & immunology*, 2008, 100(6): 601-607.
- [27] SCICCHILONE N, BATTAGLIA S, SORINO C, et al. Effects of extra-fine inhaled beclomethasone/formoterol on both large and

- small airways in asthma [J]. European journal of allergy and clinical immunology, 2010, 65(7): 897-902.
- [28] THONGNGARM T, SILKOFF P E, KOSSACK W S, et al. Hydrofluoroalkane-134A beclomethasone or chlorofluorocarbon fluticasone: effect on small airways in poorly controlled asthma [J]. Journal of asthma, 2005, 42(4): 257-263.
- [29] YAMAGUCHI M, NIIMI A, UEDA T, et al. Effect of inhaled corticosteroids on small airways in asthma: investigation using impulse oscillometry [J]. Pulmonary pharmacology and therapeutics, 2009, 22(4): 326-332.
- [30] 付静宇. 超细颗粒 ICS/LABA 对支气管哮喘小气道功能的影响和临床疗效评价[D]. 大连医科大学, 2019.
- [31] ALFIERI V, AIELLO M, PISI R, et al. Small airway dysfunction is associated to excessive bronchoconstriction in asthmatic patients [J]. Respir Res, 2014, 15(1): 86.
- [32] POSTMA D S, BRIGHTLING C, BALDI S, et al. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study [J]. Lancet Respir Med, 2019, 7(5): 402-416.
- [33] COHEN J, POSTMA D S, DOUMA W R, et al. Particle size matters: diagnostics and treatment of small airways involvement in asthma [J]. Eur Respir J, 2011, 37(3): 532-540.
- [34] SCICHILONE N, SPATAFORA M, BATTAGLIA S, et al. Lung penetration and patient adherence considerations in the management of asthma: role of extra-fine formulations [J]. J Asthma Allergy, 2013, 6: 11-21. doi: 10.2147/JAA.S14743.
- [35] DEROM E, VAN DE VELDE V, MARISSENS S, et al. Effects of inhaled ciclesonide and fluticasone propionate on cortisol secretion and airway responsiveness to adenosine 5' monophosphate in asthmatic patients [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2005, 18(5): 328-336.
- [36] SONNAPPA S, MCQUEEN B, POSTMA D S, et al. Extrafine versus fine inhaled corticosteroids in relation to asthma control: a systematic review and Meta-analysis of observational real-life studies [J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2018, 6(3): 907-915.
- [37] EL BAOU C, DI SANTOSTEFANO R L, ALFONSO-CRISTANCHO R, et al. Effect of inhaled corticosteroid particle size on asthma efficacy and safety outcomes: a systematic literature review and Meta-analysis [J]. BMC Pulm Med, 2017, 17(1): 31.
- [38] CASTRO-RODRIGUEZ J A, SAGLANI S, RODRIGUEZ-MARTINEZ C E, et al. The relationship between inflammation and remodeling in childhood asthma: a systematic review [J]. Pediatr Pulmonol, 2018, 53(6): 824-835.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2021-11-05 修回日期:2021-12-20)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.09.007

• 论著 •

基于外周血炎症标志物构建婴儿细菌性肺炎病情及预后的预测模型

彭珍, 李林蔚, 陈雪, 缪洪芸, 闫孝永 (重庆大学附属江津医院, 重庆市江津区中心医院, 重庆 402260)

[摘要]目的:探讨细菌性社区获得性肺炎(CAP)婴儿外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)、单核细胞与淋巴细胞比值(MLR)、C反应蛋白(CRP)及降钙素原(PCT)与病情及预后的相关性。方法:选取我院2020年11月至2022年5月收治的150例细菌性CAP婴儿,检测患儿外周血NLR、PLR、MLR、CRP、PCT水平和小儿危重评分(PCIS),采用Spearman分析NLR、PLR、MLR、CRP、PCT与患儿PCIS及临床预后的相关性,并采用受试者工作特征(ROC)曲线分析NLR、PLR、MLR评估细菌性CAP婴儿病情严重程度及预后的效能。结果:患儿治疗后外周血NLR、PLR、MLR水平均低于治疗前($P<0.01$);轻症组患儿外周血NLR、PLR、MLR、CRP、PCT水平均低于重症组($P<0.01$);Spearman分析结果显示,NLR、PLR、MLR与PCIS评分呈负相关(P 均 <0.01);治疗有效组患儿外周血NLR、PLR、MLR水平均低于治疗无效组($P<0.05$)。结论:细菌性CAP婴儿急性期外周血NLR、PLR、MLR均升高,与PCIS呈负相关,这些指标升高提示预后不良。NLR、PLR、MLR对婴儿CAP病情及预后的早期评估具指导价值。

[关键词]社区获得性肺炎;婴儿;炎症标志物;病情评估;预后预测

[中图分类号]R725.6

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2023)09-0025-05

Predictive Model for Severity and Prognosis of Bacterial Pneumonia in Infants Based on Peripheral Blood Inflammatory Markers

Peng Zhen, Li Linwei, Chen Xue, Miao Hongyun, Yan Xiaoyong (Jiangjin Hospital Affiliated to Chongqing University, Jiangjin Center Hospital, Chongqing 402260, China)

基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目,编号2020FYYX126。

作者简介:彭珍(1982.11-),女,大学本科,主治医师,主要从事儿童呼吸系统疾病研究,E-mail: 1048445503@qq.com。

通信作者:闫孝永(1983.03-),男,大学本科,副主任医师,主要从事儿童呼吸系统疾病研究,E-mail: dryan@cqu.edu.cn。