

两种疫苗联合接种对慢性阻塞性肺病患者防治效果的 Meta 分析^{*}

刘 晓, 廖俊喆, 杨蕴梅[△], 刘 波, 汪 俊 (四川省成都市第五人民医院呼吸内科 611130)

【摘要】 目的 系统比较流感疫苗和肺炎球菌疫苗的联合接种与常规对症治疗对慢性阻塞性肺病患者的防治效果。**方法** 计算机检索流感疫苗和肺炎球菌疫苗的联合接种(联合接种组)对比常规对症治疗(对照组)慢性阻塞性肺病患者的随机对照研究。2 位研究者对纳入研究的质量、提取数据进行独立评价,采用 Revman 5.2.7 软件进行统计分析。**结果** 纳入 6 个研究,总计有 322 例慢性阻塞性肺病患者。其中应用流感疫苗和肺炎球菌疫苗联合接种组为 172 例,对照组 150 例。Meta 分析结果显示,与对照组相比,联合疫苗组能够明显降低慢性阻塞性肺病患者的平均住院天数($MD = -7.06, 95\% CI: -9.16 \sim -4.96, P < 0.05$)、急性发作间距天数($MD = 93.48, 95\% CI: 65.55 \sim 121.41, P < 0.05$)、病死率($RR = 0.22, 95\% CI: 0.08 \sim 0.61, P = 0.004$)、急性发作次数($MD = -3.46, 95\% CI: -3.76 \sim -3.16, P < 0.05$)、平均住院次数($MD = -2.23, 95\% CI: -2.54 \sim -1.91, P < 0.05$)、急性发作天数($MD = -2.71, 95\% CI: -4.67 \sim -0.74, P < 0.05$)。**结论** 相比对照组,联合接种组可以明显降低慢性阻塞性肺病患者的平均住院天数、急性发作间距天数、病死率、急性发作次数、平均住院次数及急性发作天数,但是低质量的原始研究可能大大降低证据的可信度,对于此课题还需要更多更科学、更可靠的临床试验去证实和研究。

【关键词】 流感疫苗; 肺炎球菌疫苗; 慢性阻塞性肺病; 系统评价; Meta 分析

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.24.004 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)24-3620-03

Effect of simultaneous inoculation with two kinds of vaccines on chronic obstructive pulmonary disease: a Meta-analysis^{*}

LIU Xiao, LIAO Jun-zhe, YANG Yun-mei[△], LIU Bo, WANG Jun (Department of Respiratory Diseases, the Fifth People's Hospital of Chengdu, Chengdu, Sichuan 611130, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy of simultaneous inoculation with pneumococcal polysaccharide vaccine and influenza vaccine in the prevention and cure of chronic obstructive pulmonary disease, comparing with conventional symptomatic treatment. **Methods** Systematic literature retrieval was carried out to obtain randomized controlled trials of pneumococcal polysaccharide vaccine combined with influenza vaccine and conventional symptomatic treatment against chronic obstructive pulmonary disease before June 2015. Methodological quality assessment and data collection were performed by two individual reviewers. Meta-analysis was performed by Revman 5.2.7 software. **Results** Totally 6 studies with 322 chronic obstructive pulmonary disease patients were included. In which, there were 172 cases treated by simultaneous inoculation with pneumococcal polysaccharide vaccine and influenza vaccine (simultaneous inoculation group), and 150 cases treated by conventional symptomatic treatment (control group). Meta-analysis showed that in simultaneous inoculation group, the average days of hospitalization ($MD = -7.06, 95\% CI: -9.16 \sim -4.96, P < 0.05$), acute attack distance days ($MD = 93.48, 95\% CI: 65.55 \sim 121.41, P < 0.05$), mortality ($RR = 0.22, 95\% CI: 0.08 \sim 0.61, P = 0.004$), frequency of acute attack ($MD = -3.46, 95\% CI: -3.76 \sim -3.16, P < 0.05$), average hospitalization time ($MD = -2.23, 95\% CI: -2.54 \sim -1.91, P < 0.05$), and days of acute attack ($MD = -2.71, 95\% CI: -4.67 \sim -0.74, P < 0.05$) were significantly reduced, comparing with control group. **Conclusion** Comparing with control group, the average days of hospitalization, acute attack distance days, mortality, frequency of acute attack, average hospitalization time, and days of acute attack of patients with chronic obstructive pulmonary disease were significantly reduced in simultaneous inoculation group. However, the low quality of the original studies might reduce the reliability of the evidence. More reliable and scientific clinical trials were needed to prove in this subject.

【Key words】 influenza vaccine; pneumococcal vaccine; chronic obstructive pulmonary disease; systematic review; Meta-analysis

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是临床上常见的、不完全可逆性的、持续性的气流受限性疾病^[1]。作为一种常见病和多发病,COPD的致残率、病死率正呈现逐年上升的趋势,给家庭、

社会带来了严重的心理和经济负担^[2-3]。预计到 2030 年,在世界致死的十大疾病中,COPD 将排在第 4 位^[2]。COPD 急性发作具有季节性,其中大约一半发生在冬季,研究证实其与病毒

^{*} 基金项目:四川省卫生厅科学研究资助项目(100044)。

作者简介:刘晓,女,硕士,主治医师,主要从事呼吸病学研究。 [△] 通讯作者, E-mail:1092441103@qq.com。

高峰息息相关,进一步的研究发现 COPD 的急性加重主要是因为呼吸道感染。针对于流感疫苗防治 COPD 的临床试验和观察性研究发现,接种流感疫苗对 COPD 的防治很有效果,Wongsurakiat 等^[4]在 1997~1998 年的一项随机双盲对照试验结果显示,不论患者患何种程度的 COPD,流感疫苗对预防流感病毒引起的急性呼吸道疾病具有很好的效果。同时,COPD 急性发作与气道定植菌感染有密切关系。卡他莫拉菌和流感嗜血杆菌及肺炎球菌等常见的定植菌可以诱发 COPD 患者出现程度不一的急性发作。其中,因为肺炎球菌诱发的 COPD 急性加重在 15%~25%。近年来,出现了大量肺炎球菌耐药株,特别是多重耐药株的出现,使抗菌药物的治疗效果大大降低,由此带来治疗成本快速上升。抗菌药物类药物耐药及多重耐药的报道不断增多,使人们对疾病的预防逐渐重视起来,并让人们重新去认识肺炎球菌疫苗的重要价值。Alfageme^[5]于 2005 年发表的 1 篇随机对照试验显示,使用 23 价肺炎球菌多糖疫苗对存在社区获得性肺炎的 COPD 患者具有良好效果。近年来,已经出现针对流感疫苗及肺炎球菌疫苗对 COPD 的系统评价,但是对于流感疫苗和肺炎球菌疫苗的联合接种对 COPD 患者的防治效果仍然缺乏肯定性的研究^[6]。鉴于此,本文按照 Cochrane 系统评价的方法,全面检索相关文献,通过 Meta 分析来评价流感疫苗和肺炎球菌疫苗的联合接种对 COPD 患者的防治的临床效果,进而为 COPD 的治疗决策提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入研究的一般情况 6 个研究从 2008~2015 年不等,总计 322 例 COPD 患者^[7-12]。其中应用流感疫苗和肺炎球菌疫苗联合接种组 172 例,常规对症治疗组(对照组)150 例,如表 1 所示。有 3 个研究统计分析了组间的基线情况^[9,11-12],且给出了基线之间的 P 值,其余研究仅对照组间的基线情况进行描述。

1.2 纳入标准 (1)研究类型:公开发表的随机对照试验,暂不考虑是否采用分配隐藏或盲法。语言为中英文。(2)研究对象:所有患者均经肺功能检查 FEV1/FVC<70%,符合中华医学会呼吸病学会制定的 COPD 诊断标准。(3)干预措施:联合组采用流感疫苗和肺炎球菌疫苗的联合接种,对照组采用常规解痉平喘,化痰止咳等常规对症治疗。(4)测量指标:①平均住院天数;②急性发作间距天数;③病死率;④急性发作次数;⑤

平均住院次数;⑥急性发作天数。

1.3 排除标准 排除非随机对照试验,排除未报告相关感兴趣指标的研究,以及数据严重缺乏的研究。

1.4 检索策略 按照 Cochrane Handbook 5.1.0 自由词结合主题词作为检索策略,以“chronic obstructive pulmonary disease、COPD、Influenza、Pneumococcal Vaccinations”检索 PubMed;以“COPD、流感疫苗及肺炎球菌疫苗”检索 CNKI、VIP、万方。检索时间范围从各数据库建库时间到 2015 年 6 月。

1.5 资料提取与质量评价 由 2 位研究员分别独立对文献标题和摘要进行阅读,对于符合纳入条件的,阅读全文并提取数据和所采用的具体方法,纳入完所有相关文献后,2 个研究员对自己所纳入的文献信息进行交叉核对。对于不一致数据请其他研究员进行讨论,并决定纳入与否。本文应用 Cochrane 评价手册对纳入的研究进行质量评价。

1.6 质量评价 余其好等^[7],乔萍^[9],韩性运和韩丽丽^[10]详细描述了采用的随机分组方法,所纳入的其余 2 个研究^[8,12]均描述为随机分配,但是没有描述具体的实施方法,王学英^[12]的研究没有告知具体的分配方法。所有的研究均未提及分配隐藏和施盲的情况,以上这些缺少的信息与研究作者联系索取,未见回复。本研究纳入的相关研究方法学质量大多都比较低。

1.7 统计学处理 采用 Revman 5.2.7 软件对纳入的数据进行 Meta 分析。对于提取数据得到的计量资料,应用标准化均数差(SMD)或者是加权均数差(wWMD)进行计算。对于单位相同、量表相同的采用 WMD,反之,则采用 SMD。计数资料应用相对危险度(RR)进行计算,各效应量的可信区间均为 95%。对于一些异质性因素,如术后生存时间等采用亚组分析,并应用 I² 值来检验各研究之间的异质性。对于 I² 值,如果其数值在 50%以下则认为异质性较低;50%~75%范围内则表明有中等程度的异质性;而在 75%则以上则说明各研究之间有着较高的异质性^[13]。在异质性较低的情况下,采用固定效应模型统计分析,反之,则采用随机效应模型分析。

2 结 果

2.1 文献检索结果 对各个数据库进行初检,总计有 296 篇相关文章,通过阅读文献的标题和摘要,并进行最终的全文阅读,排除重复,评论、综述,共纳入 6 篇相关文章,均为中文文献。

表 1 纳入研究的一般资料

作者	地点	平均年龄(±s,岁)		男性所占比例(%)		病例数		结局指标
		干预组	对照组	干预组	对照组	联合组	对照组	
余其好等 ^[7]	安徽六安	71.00±12.00	70.00±11.00	75.0	65.6	32	32	1,2,3,4,5,6
陈薇 ^[8]	广东广州	66.00±5.00	65.00±6.00	63.9	60.6	36	33	1,2,3,4,5,6
乔萍 ^[9]	青海海西州	69.62±3.18	69.17±3.75	88.5	87.5	26	24	1,2,4,5,6
韩性运和韩丽丽 ^[10]	河南周口	66.00±5.00	67.00±6.00	78.6	78.6	28	28	2,4,5,6
章琴莺 ^[11]	浙江杭州	64.80±6.90	62.50±10.10	56.7	55.6	30	18	1,2,4,5,6
王学英 ^[12]	青海西宁	64.90±2.20	63.80±2.10	45.0	46.7	20	15	1,2,4,6

注:结局指标中 1 表示平均住院天数;2 表示急性发作间距天数;3 表示病死率;4 表示急性发作次数;5 表示平均住院次数;6 表示急性发作天数。

2.2 结局指标

2.2.1 平均住院天数 有 6 篇研究报道了联合疫苗组和对照

组作用下对患者住院天数的影响。共 315 例患者,其中联合疫苗组 170 例,对照组 145 例,各研究之间有较高的统计学异质性($P<0.05, I^2=93\%$),故采用随机效应模型分析。结果显示,与对照组相比,联合疫苗组可以有效缩短住院天数,差异有统计学意义($MD=-7.06, 95\%CI: -9.16\sim-4.96, P<0.05$)。

2.2.2 急性发作间距天数 有 5 篇研究报道了联合疫苗组和对照组作用下对 COPD 患者急性发作间距天数的影响。共 280 例患者,其中联合疫苗组 150 例,对照组 130 例,各研究之间有较高的统计学异质性($P=0.0009, I^2=79\%$),故采用随机效应模型分析。结果显示,与对照组相比,联合疫苗组可以有效延长急性发作的间距,差异有统计学意义($MD=93.48, 95\%CI: 65.55\sim121.41, P<0.05$)。

2.2.3 病死率 有 4 篇研究报道了联合疫苗组和对照组作用下对 COPD 患者病死率的影响。共 230 例患者,其中联合疫苗组 124 例,对照组 106 例,各研究之间有较低的统计学异质性($P=0.96, I^2=0\%$),故采用固定效应模型分析。结果显示,与对照组相比,联合疫苗组可以有效降低病死率,差异有统计学意义($RR=0.22, 95\%CI: 0.08\sim0.61, P=0.004$)。

2.2.4 急性发作次数和平均住院次数 有 3 篇研究报道了联合疫苗组和对照组作用下对 COPD 患者急性发作次数的影响。共 145 例患者,其中联合疫苗组 84 例,对照组 61 例,各研究之间有较低的统计学异质性($P=0.52, I^2=0\%$),故采用固定效应模型分析。结果显示,与对照组相比,联合疫苗组可以有效缩短急性发作的次数,差异有统计学意义($MD=-3.46, 95\%CI: -3.76\sim-3.16, P<0.05$)。有 3 篇研究报道了联合疫苗组和对照组作用下对 COPD 患者平均住院次数的影响。共 110 例患者,其中联合疫苗组 64 例,对照组 46 例,各研究之间有较低的统计学异质性($P=0.57, I^2=0\%$),故采用固定效应模型分析。结果显示,与对照组相比,联合疫苗组可以有效缩短平均住院的次数,差异有统计学意义($MD=-2.23, 95\%CI: -2.54\sim-1.91, P<0.05$)。

2.2.5 急性发作天数 有 2 篇研究报道了联合疫苗组和对照组作用下对 COPD 患者急性发作天数的影响。共 76 例患者,其中联合疫苗组 48 例,对照组 28 例,各研究之间有较高的统计学异质性($P<0.05, I^2=95\%$),故采用随机效应模型分析。结果显示,与对照组相比,联合疫苗组可以有效缩短急性发作的天数,差异有统计学意义($MD=-2.71, 95\%CI: -4.67\sim-0.74, P<0.05$)。

2.2.6 发表偏倚 对纳入的文献进行了漏斗图分析,结果显示漏斗图基本对称,发生发表偏倚的可能性较小,见图 1。

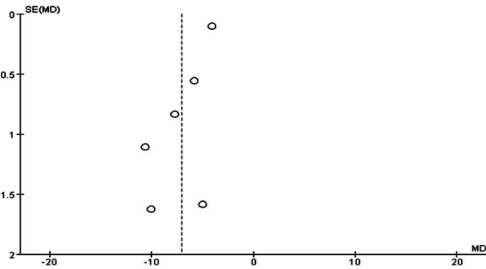


图 1 Meta 分析漏斗图

3 讨论

COPD 作为对人类健康有重大危害的多发病和常见病,近年来其发病率、致死率和致残率有逐年上升的趋势,给患者个

人及家庭甚至于社会带来严重的心理压力与经济负担。并且 COPD 在其整个进程中容易出现急性发作,每次急性发作必然会使患者的肺功能和其他功能大受影响,进而增加该疾病的病死率和医疗成本。近年来已经出现流感疫苗及肺炎球菌疫苗对 COPD 的系统评价,但是流感疫苗和肺炎球菌疫苗的联合接种对 COPD 患者的防治效果却仍然缺乏肯定性的研究。为了更好地考察联合疫苗对 COPD 患者防治效果的影响,本研究纳入相关文献,并且以平均住院天数、急性发作间距天数、病死率、急性发作次数、平均住院次数及急性发作天数作为考察指标进行系统性评价。

本研究纳入了 6 个对比联合疫苗与常规治疗的研究,提取研究数据,经数据汇总分析后,结果表明:与对照组相比,联合疫苗组的平均住院天数、急性发作间距天数、病死率、急性发作次数、平均住院次数及急性发作天数都明显降低,说明对 COPD 患者实施联合疫苗可以带来良好的防治效果。

但是文献的质量及发表的偏倚对结果的可信度造成了一定的影响。纳入的研究在方法学上都存在不同程度的问题,6 个研究都没有提及到分配隐藏及盲法的信息,提供的信息不全面。方法学具体内容的缺乏可能会导致研究本身的信息、选择、设施及测量偏倚。因为纳入的研究其质量水平都较低。

综上所述,相对于对照组,联合疫苗组可以明显降低 COPD 患者的平均住院天数、急性发作间距天数、病死率、急性发作次数、平均住院次数及急性发作天数,但是低质量的原始研究可能大大降低了证据的可信度,对于此课题还需要更多更科学、更可靠的临床试验去证实和研究。

参考文献

[1] Spencer S, Calverley PM, Burge PS, et al. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD[J]. Eur Respir J, 2004, 23(5): 698-702.

[2] Kessler R, Stahl E, Vogelmeier C, et al. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study[J]. Chest, 2006, 130(1): 133-142.

[3] Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 161(5): 1608-1613.

[4] Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, et al. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study[J]. Chest, 2004, 125(6): 2011-2020.

[5] Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD[J]. Thorax, 2006, 61(3): 189-195.

[6] Sehatzadeh S. Influenza and pneumococcal vaccinations for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence-based review[J]. Ont Health Technol Assess Ser, 2012, 12(3): 1-64.

[7] 余其好, 潘定宏, 许有志. 23 价肺炎球菌多糖疫苗和流感疫苗联合接种对慢性阻塞性肺病患者防治的疗效观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2008, 25(29): 7-8. (下转第 3625 页)

癌症的诊断标志物是不理想的,所以在单独使用 miR-484 作为乳腺癌的诊断标志物时,在 ROC 的 AUC 达 0.928 的情况下,为了增加其特异性和提高诊断效能,本研究依然考虑将 miR-484 和 miR-145 作为联合诊断标志物来计算其诊断效能,结果显示,联合诊断 ROC 的 AUC 达 0.965,诊断效能有了明显提高。结果中显示 miR-484 在乳腺癌中高表达,而 miR-145 在乳腺癌中低表达,这也为后期研究提供了很好的思路,即研究标志物的作用机制。这样,标志物不仅可以作为疾病诊断和预后判断的标准,同时也可以阐明疾病发生、发展的机制,纵向加深了研究的深度。

综上所述,尽管本研究尚有一些局限,但血浆 miR-484 和 miR-145 仍不失作为乳腺癌有效的诊断标志物,下一步研究可加大标本量验证和进行 miRNA 对乳腺癌发病机制的研究。

参考文献

[1] Liu LY, Wang M, Ma ZB, et al. The role of adiponectin in breast cancer; a meta-analysis[J]. PLoS One, 2013, 8(8): e73183.

[2] Jia Y, Lu Y, Wu K, et al. Does night work increase the risk of breast cancer? A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies[J]. Cancer Epidemiol, 2013, 37(3): 197-206.

[3] Zob D, Vasilescu M, Gruia M, et al. Breast cancer. Screening criteria[J]. Chirurgia (Bucur), 2013, 108(4): 557-562.

[4] Gopal S, Krysiak R, Liomba NG, et al. Early experience after developing a pathology laboratory in Malawi, with emphasis on cancer diagnoses[J]. PLoS One, 2013, 8(8): e70361.

[5] Kothandan R, Biswas S. Search for signatures in miRNAs associated with cancer[J]. Bioinformation, 2013, 9(10): 524-527.

[6] Godfrey AC, Xu Z, Weinberg CR, et al. Serum microRNA expression as an early marker for breast cancer risk in prospectively collected samples from the Sister Study cohort[J]. Breast Cancer Res, 2013, 15(3): R42.

[7] Schrauder MG, Strick R, Schulz-Wendtland R, et al. Circulating micro-RNAs as potential blood-based markers for early stage breast cancer detection[J]. PLoS One, 2012, 7(1): e29770.

[8] Mar-Aguilar F, Mendoza-Ramírez JA, Malagón-Santiago I, et

al. Serum circulating microRNA profiling for identification of potential breast cancer biomarkers[J]. Dis Markers, 2013, 34(3): 163-169.

[9] Si H, Sun X, Chen Y, et al. Circulating microRNA-92a and microRNA-21 as novel minimally invasive biomarkers for primary breast cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2013, 139(2): 223-229.

[10] Zhao Y, Li C, Wang M, et al. Decrease of miR-202-3p Expression, a Novel Tumor Suppressor, in Gastric Cancer[J]. PLoS One, 2013, 8(7): e69756.

[11] Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation[J]. Caspian J Intern Med, 2013, 4(2): 627-635.

[12] Li A, Yu J, Kim H, et al. MicroRNA array analysis finds elevated serum miR-1290 accurately distinguishes patients with Low-stage pancreatic cancer from healthy and disease controls[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(13): 3600-3610.

[13] Vecchione A, Belletti B, Lovat F, et al. A microRNA signature defines chemoresistance in ovarian cancer through modulation of angiogenesis[J]. Proc Natl Acad Sci, 2013, 110(24): 9845-9850.

[14] Sand M, Skrygan M, Sand D, et al. Comparative microarray analysis of microRNA expression profiles in primary cutaneous malignant melanoma, cutaneous malignant melanoma metastases, and benign melanocytic nevi[J]. Cell Tissue Res, 2013, 351(1): 85-98.

[15] Volinia S, Croce CM. Prognostic microRNA/mRNA signature from the integrated analysis of patients with invasive breast cancer[J]. Proc Natl Acad Sci, 2013, 110(18): 7413-7417.

[16] Sachdeva M, Zhu S, Wu F, et al. p53 represses c-Myc through induction of the tumor suppressor miR-145[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(9): 3207-3212.

[17] Shao Y, Qu Y, Dang S, et al. MiR-145 inhibits oral squamous cell carcinoma (OSCC) cell growth by targeting c-Myc and Cdk6[J]. Cancer Cell Int, 2013, 13(1): 51-56.

(收稿日期:2015-07-20 修回日期:2015-09-15)

(上接第 3622 页)

[8] 陈薇. 23 价肺炎球菌疫苗联合流感疫苗对 COPD 急性发作的临床干预[J]. 国际医药卫生导报, 2014, 20(12): 1767-1770.

[9] 乔萍. 高原地区慢性阻塞性肺病患者接种 23 价肺炎球菌多糖疫苗和流感疫苗的疗效观察[J]. 中国实用医药, 2014, 9(23): 191-192.

[10] 韩性运, 韩丽丽. 联合疫苗接种对慢性阻塞性肺病患者防治的追踪观察[J]. 中国实用医药, 2011, 6(5): 159-160.

[11] 章琴莹. 流感疫苗和肺炎球菌疫苗预防 COPD 急性发

疗效观察[J]. 浙江中西医结合杂志, 2014, 24(7): 597-599.

[12] 王学英. 西宁地区慢性阻塞性肺病患者稳定期接种两种疫苗的效果观察[J]. 青海医药杂志, 2010, 40(7): 75-76.

[13] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses[J]. BMJ, 2003, 327(7414): 557-560.

(收稿日期:2015-07-10 修回日期:2015-09-06)