论著·临床研究

氯雷他定治疗儿童哮喘的疗效与安全性评价

古丽巴哈·买买提　阿布来提·阿布都哈尔　徐佩茹

（新疆医科大学第一附属医院儿科，新疆 乌鲁木齐　830054）

［摘　要］ **目的**　评价新一代抗组胺药物氯雷他定治疗儿童哮喘的疗效和安全性，为儿童哮喘的治疗提供临床依据。**方法**　采用计算机及手工检索方式检索 PubMed、MEDLINE、EMBASE、Cochrance、CNKI、CBMdisc 等数据库（1990 年 1 月至 2010 年 12 月）。对文献质量进行内部真实性评价，并按 Cochrane 协作网推荐的方法进行系统评价和分析。**结果**　检索到文献 179 篇，最终纳入 11 篇随机对照研究，共有 317 例哮喘儿童，其中氯雷他定治疗组 159 例，安慰剂治疗组（对照组）158 例。所有纳入文献质量为 B 级。Meta 分析的结果表明，治疗后氯雷他定组的临床评分、4 周和 8 周的一秒用力呼气容积（FEV1）、8 周的呼吸流速峰值（PEFR）均明显优于对照组（$P<0.01$），差异均有统计学意义。而氯雷他定组乏力和心动过速及心悸的发生比率均低于对照组，差异有统计学意义。**结论**　采用氯雷他定治疗儿童哮喘安全有效，值得在临床进行推广。　［中国当代儿科杂志，2011，13（11）：873－877］

［关　键　词］ 氯雷他定；疗效；安全性；Meta 分析；儿童

［中图分类号］ R562.2^{+}5　　［文献标识码］ A　　［文章编号］ 1008－8830（2011）11－0873－05

Evaluation of efficacy and safety of loratadine in the treatment of childhood asthma

Gulibaha MAIMAITI, *Abulaiti ABDUHAER*, *XU Pei-Ru*. *Department of Pediatrics*, *First Affiliated Hospital*, *Xinjiang Medical University*, *Urumqi* 830054, *China* (*Xu P-R*, *Email*: *xupeiru*126@126.*com*)

Abstract: **Objective**　To evaluate the efficacy and safety of loratadine, a new generation of antihistaminics, in the treatment of childhood asthma. **Methods**　The papers related to loratadine treatment for childhood asthma were searched in the database of PubMed, MEDLINE, EMBASE, Cochrance, CNKI and CBMdisc (January 1990 to December 2010) electronically and manually. According to the Cochrane reviewer's handbook, the quality of the enrolled papers was assessed and a systematic review was performed. **Results**　A total of 179 papers were obtained. Eleven randomized controlled trials met the criteria and were included in this study. The 11 trials included 317 children with asthma: 159 cases in the loratadine treatment group and 158 cases in the control group. All included studies belonged to the B class according to the quality evaluation criteria. Meta analysis showed that the clinical symptoms were improved more, the forced expiratory volume in 1 second (FEV1) 4 and 8 weeks posttreatment and the peak expiratory flow rate (PEFR) 8 weeks posttreatment were higher in the loratadine treatment group than in the control group. The treatment-related adverse effects, fatigue, tachycardia and palpitation, occurred less in the loratadine treatment group compared with the control group. **Conclusions**　Loratadine is safe and effective for the treatment of childhood asthma.

[**Chin J Contemp Pediatr**, **2011**, **13** (**11**): **873－877**]

Key words:　Loratadine; Efficacy; Safety; Meta analysis; Child

大多数的哮喘从儿童期开始，导致哮喘的常见因素有免疫反应、病毒呼吸道感染、家族遗传等，而环境的改变、不健康的生活方式将大大增加哮喘的发生率，近年来儿童哮喘的发病率和病死率有逐年上升的趋势[1]。哮喘主要分为急性发作期和慢性持续期，其中慢性持续期是防治哮喘加重和反复的最佳治疗时期，由于哮喘是由多种免疫细胞和细胞分泌物共同参与的，故常用的药物为吸入性糖皮质激素、抗组胺药物、白三烯调节剂等。尽管吸入糖皮质激素是目前长期控制哮喘的首选药物，但近年来抗组胺药物的使用越来越受到临床的青睐[2]。氯雷他定（loratadine，开瑞坦）作为新一代抗组胺药物，不仅能够拮抗组胺受体，而且对其他免疫细胞和免疫因子均有抑制作用，能够有效缓解哮喘症状，已成为治疗儿童哮喘的一线用药[3]。目前国内外对氯雷他定的系统评价较少，因此本研究对氯雷他定

［收稿日期］2011－06－21；［修回日期］2011－07－26
［作者简介］古丽巴哈·买买提，女，本科，主治医师。
［通信作者］徐佩茹，教授。

治疗儿童哮喘的疗效和安全性进行系统评价，希望为该药的临床应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

本研究纳入的研究类型均为随机对照临床试验（RCT），数据资料完整。纳入文献的具体标准为：（1）1990～2010 年国内外数据库，如 PubMed、MEDLINE、EMBASE、Cochrance、Sciencedirect 数据库，以及 CNKI、CBMdisc 等收集的关于氯雷他定治疗儿童哮喘的 RCT。（2）临床试验经过当地医学伦理协会的监督，开展时间、地点以及相关机构明确。（3）资料准确、数据完整的咳嗽变异型哮喘也纳入在内。（4）检索文献的语言主要是英文和中文。（5）文献中有明确的药物安全性评价和疗效评价。（6）所涉及的临床试验中包括与氯雷他定配伍使用的临床药物。

1.2 排除标准

排除标准包括：（1）重复发表过的研究或者重复进行的研究。（2）综述类或者是评论性的文章。（3）缺少相应的数据报告或者仅为引用的数据。（4）基础类研究，如动物以及相关细胞组织实验性研究。（5）缺乏对照组的研究。（6）排除仅题目涉及氯雷他定，而与儿童哮喘治疗无关的研究。

1.3 数据库检索

1.3.1 *数据库检索词* 检索词包括：氯雷他定，开瑞坦，儿童哮喘，疗效评价，安全性评价，loratadine，claritin，childhood asthma，efficacy evaluation，safety evaluation。

1.3.2 *检索策略* 计算机检索 1990 年 1 月至 2010 年 12 月的英文数据库（PubMed、MEDLINE、EMBASE、Cochrance 数据库）和中文数据库（CNKI、CBMdisc 数据库）。手工检索与儿童哮喘相关的中文杂志，如《中华儿科杂志》《中国实用儿科杂志》等。

1.4 文献的筛选

搜索数据库获得的原文由两名评价员按照相应的策略进行筛选，先通过题目和摘要的阅读，剔除与本评价无关的研究，然后通过排除重复发表和资料不详的研究进一步缩小范围，并将相关的指标填入表格进行质量评价。

1.5 文献的质量评价

文献质量评价是依据随机方法、盲法、退出或失访、分配隐藏、意向性分析以及基线情况这 6 个项目的描述和使用情况进行分级，如 A 级（低度偏移）：以上的指标均使用和描述正确；B 级（中度偏移）：以上的指标有一项以上（包括一项）没有描述；C 级（高度偏移）：以上的指标有一项以上（包括一项）使用不正确或未使用。

1.6 目的资料的提取

提取的目的资料通常为研究的一般信息（文献编号、文献题目、年份、作者、统计学方法），患儿的信息（性别、年龄、随访、临床评分等）以及文献的质量评价（随机方法、隐藏方法、盲法与否、退出或失访、意向性分析和基线情况）。

1.7 统计学分析

采用 RevMan 4.2 对所提取的相关资料进行 Meta 分析。计数资料采用比值比（*OR*）来分析，计量资料采用加权均数差（WMD）或标准化均数差（SMD）来分析。均采用 95% 的可信区间（95% *CI*）表示所有的评价效应，同质性分析采用 χ^2 检验，具有同质性（$P \geq 0.1$、$I^2 \leq 50\%$）的采用固定效应的 Meta 分析，异质性（$P < 0.1$，$I^2 > 50\%$）采用随机效应的 Meta 分析。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 检索情况

2.1.1 *数据库检索结果* 根据本研究制定的检索策略共检索到相关文献 179 篇，通过初步的阅读题目和摘要筛选出与氯雷他定治疗儿童哮喘有关的研究 24 篇。结合本文制定的纳入和排除标准，通过详细阅读原文，13 篇不符合要求的文献被剔除，其中 2 个为综述性文章，3 篇为重复发表，8 篇为非随机对照的临床试验。最后纳入的 11 个 RCT[1-11] 进入本研究。

2.1.2 *纳入研究的特点和测量指标* 最终确定的 11 篇文献，总计 317 人，所有的患儿均给予小剂量吸入性糖皮质激素，在此基础上分别给予氯雷他定糖浆和安慰剂治疗，其中氯雷他定治疗组 159 例，安慰剂治疗组（对照组）158 例。8 个 RCT 进行了安全性评价，6 个 RCT 进行了疗效分析。见表 1。

2.2 纳入研究的质量评价

11 篇研究均为 RCT 试验，均未采用分配隐藏和盲法进行处理；纳入本研究的 9 篇文献[1-5,7-8,10-11] 中无失访病例，2 篇文献[6,9] 分别失访 2 例，2 篇文献[3,11] 未描述是否采用意向性分析；氯雷他定组和对照组的基线相似性均较好，纳入研究的质量评价均为 B 级，见表 2。

表 1　纳入文献的一般情况

研究	年份	例数（氯雷他定组,对照组）	治疗时间（d）	剂量（mL/d）	年龄（岁）	安全性评价	疗效分析
Jackson[4]	2010	23(12,11)	7.5±2.3	10	7.4±2.8	有	有
Gern[5]	2010	44(22,22)	8.3±1.9	10	6.3±1.2	有	有
Davis[3]	2009	24(12,12)	5.6(4~9)	5	-	有	有
Hallstrand[2]	2005	22(11,11)	9.1±2.1	5~10	8.1±2.3	有	有
Li[6]	2005	31(15,16)	7.2±2.5	10	6.2(5~13)	有	无
Lakomski[7]	2004	32(16,16)	7.3(3~12)	5~10	3~12	有	有
Lee[8]	2003	26(13,13)	7.47±2.89	10	5.4±1.3	有	无
Baki[9]	2002	36(18,18)	7.3(3~12)	10	6.6(3~14)	无	有
Peroni[10]	2002	34(17,17)	8.2(3~28)	10	6.7±1.6	有	无
Yang[11]	2001	23(12,11)	5.32±1.37	10	5.9±0.9	无	无
Boquete[1]	2001	22(11,11)	6.21±1.67	10	7.6(5~14)	无	无

表 2　文献的质量分析情况

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	失访	意向性分析	基线比较
Jackson[4]	是	否	否	无	采用	相似
Gern[5]	是	否	否	无	采用	相似
Davis[3]	是	否	否	无	不详	相似
Hallstrand[2]	是	否	否	无	采用	相似
Li[6]	是	否	否	有	未采用	相似
Lakomski[7]	是	否	否	无	采用	相似
Lee[8]	是	否	否	无	未采用	相似
Baki[9]	是	否	否	有	采用	相似
Peroni[10]	是	否	否	无	采用	相似
Yang[11]	是	否	否	无	不详	相似
Boquete[1]	是	否	否	无	采用	相似

2.3　Meta 分析的结果

2.3.1　*氯雷他定组与对照组临床评分的比较*　8 项研究[2-6,9-11]治疗后的临床评分情况为，Chi^2 = 11.36，df = 7（P = 0.12），I^2 = 38%，表明研究的效应量为统计学同质性，分析结果显示：氯雷他定组治疗后的临床评分要低于对照组，95% *CI* 为（-0.92，-0.68），P < 0.01，差异具有统计学意义，见图 1。

2.3.2　*治疗后 4 周两组的一秒用力呼气容积比较*　7 项研究[2-3,6-10]介绍了治疗后 4 周的一秒用力呼气容积（FEV1）情况，结果显示：研究的效应量为统计学异质性。氯雷他定组患儿在治疗后 4 周的 FEV1 明显高于对照组，95% *CI* 为（8.67，10.14），P < 0.01，差异具有统计学意义，见图 2。

2.3.3　*治疗后 8 周两组的 FEV1 比较*　8 项研究[1-5,7-9]介绍了治疗后 8 周的 FEV1 情况，分析结果显示，表明研究的效应量为统计学同质性。氯雷他定组治疗后 8 周时 FEV1 明显高于对照组，95% *CI* 为（7.22，9.70），P < 0.01，差异具有统计学意义，见图 3。

2.3.4　*治疗后 8 周两组呼气流速峰值比较*　8 项研究[2-3,5-6,8-11]介绍了治疗后 8 周的呼气流速峰值（PEFR）情况，分析结果显示，研究的效应量为统计学同质性。氯雷他定组在治疗后 8 周的 PEFR 明显高于对照组，95% *CI* 为（13.68，19.87），P < 0.01，差异具有统计学意义，见图 4。

2.3.5　*两组不良反应发生情况*　11 项研究[1-11]均介绍了不良反应发生情况，分析显示研究的效应量为统计学同质性。氯雷他定组的不良反应发生比率为 21.7%，低于对照组的 54.5%，95% *CI* 为（0.13，0.37），P < 0.01，差异具有统计学意义。

氯雷他定治疗儿童哮喘的不良反应主要有乏力、头痛、口干、恶心、胃炎、皮疹、肝功能异常等，其中乏力和心动过速及心悸的发生比率均低于对照组（P < 0.05），见表 3。

表 3　两组不良反应发生情况比较　[例（%）]

症状	对照组（n = 156）	氯雷他定组（n = 152）	χ^2 值	P 值
乏力	12(7.6)	3(1.9)	4.27	0.038
头痛	11(7.0)	6(3.9)	0.88	0.345
口干	7(4.4)	2(1.3)	1.72	0.188
恶心	8(5.1)	4(2.6)	0.70	0.402
胃炎	14(8.9)	5(3.2)	3.37	0.066
皮疹	11(7.0)	7(4.6)	0.45	0.501
肝功能异常	10(6.4)	3(1.9)	2.73	0.098
心动过速及心悸	12(7.6)	3(1.9)	4.27	0.038

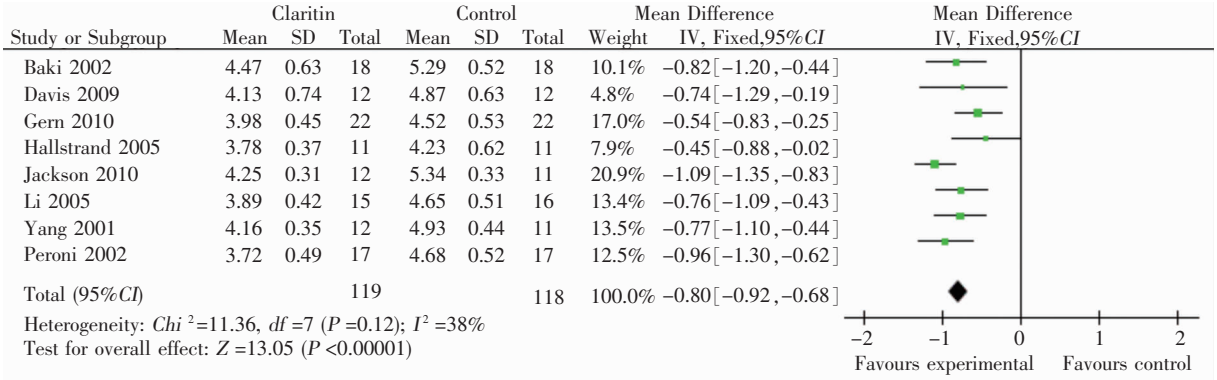

图 1　两组的临床评分情况

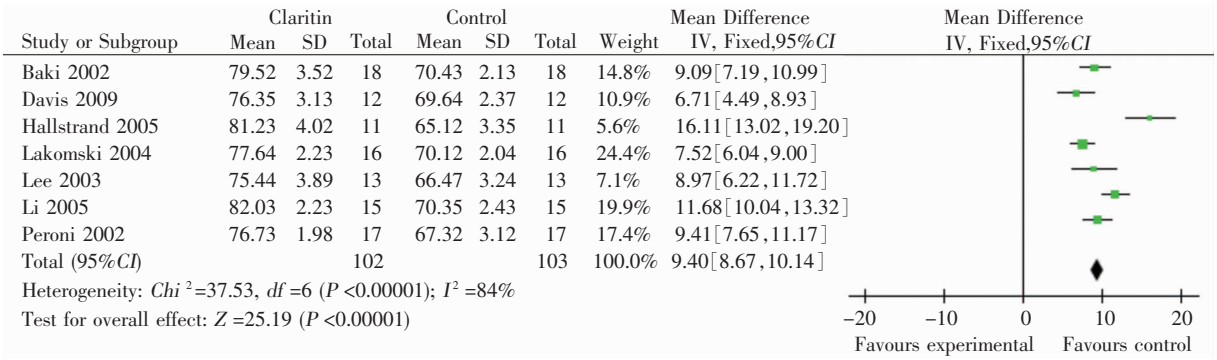

图 2　两组 4 周后随访的 FEV1 情况

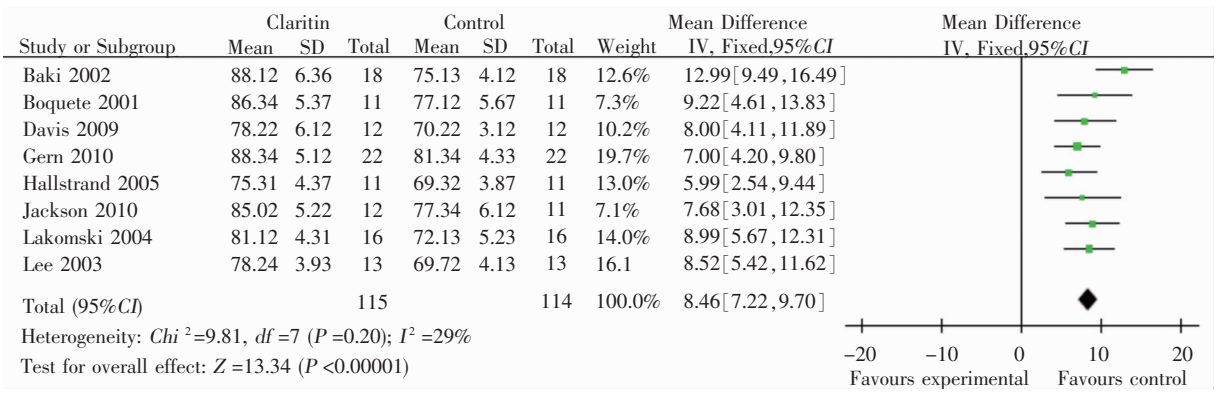

图 3　两组 8 周后随访的 FEV1 情况

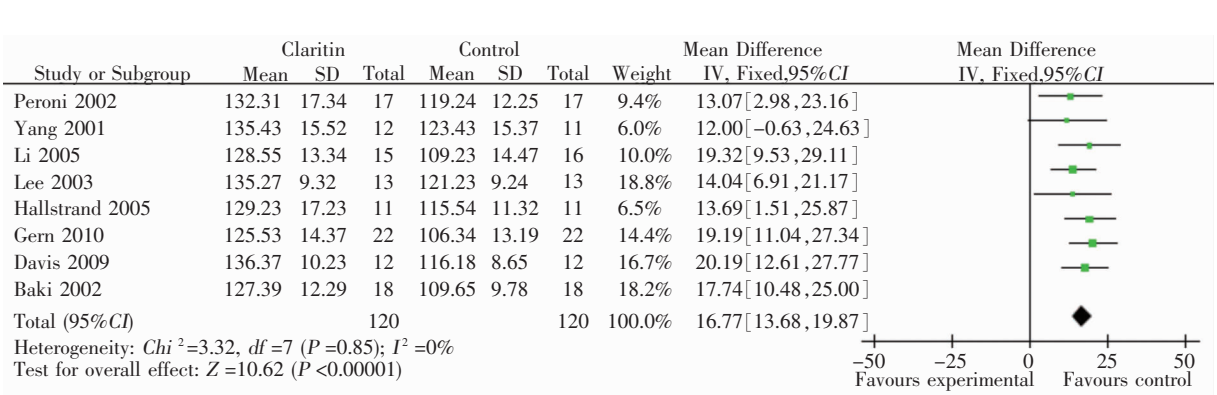

图 4　两组 8 周后随访的 PEFR 情况

3 讨 论

研究表明,50% 的过敏原反应阳性个体,均会在早期哮喘反应后的 4 ~ 8 h 内出现自发的晚期哮喘反应,并表现出一系列气道阻塞相关的症状[6]。晚期哮喘反应的发生通常与早期哮喘反应和炎症引起的气道反应有相关性,目前对晚期哮喘反应的发生机制还不明确,但免疫反应和炎症在其发生过程中起了重要的作用[8]。吸入性糖皮质激素是目前长期控制哮喘的首选药物和抗炎药物,但由于其为激素类的药物,长期使用会造成机体依赖和全身性的广泛影响[12]。针对早期哮喘反应的生化特点,采用抗组胺药物(如氯雷他定)和白三烯受体的拮抗剂(如孟鲁司特)配伍使用来协同抑制早期哮喘反应,目前已被临床使用。研究表明,这种组合方式对晚期哮喘反应同样有效,将会降低免疫和炎症反应[13]。目前的研究表明氯雷他定对轻微型的哮喘反应和双相型的哮喘反应有效果[11],不仅降低了气道的炎症反应,而且减少了晚期哮喘反应的发生率[14]。氯雷他定与孟鲁司特配伍使用后可以使机体完全抑制晚期哮喘反应的发生。但也有不同意见,Baki 等[9]的研究表明使用氯雷他定可以减少、但无法预防运动诱发的哮喘发作。

本系统评价综合 8 项研究的分析结果显示,氯雷他定组治疗后的临床评分要低于对照组,表明加用氯雷他定后患儿临床症状及体征均明显减轻。本研究采用 FEV1 和 PEFR 这两个指标的治疗后恢复情况来判断治疗效果,纳入的 11 项研究中氯雷他定组患儿 FEV1 在治疗后的 4 周和 8 周均有显著的提高,而且治疗后 8 周,氯雷他定组 PEFR 要高于对照组,表明氯雷他定的治疗效果要优于对照组,这与治疗后的临床评分的结论一致。两组均无严重的不良反应发生,其中氯雷他定组不良反应发生比率低于对照组,说明两组的基础治疗一致的前提下,氯雷他定治疗儿童哮喘安全有效。

儿童哮喘会严重地影响患儿的生活质量和身心发展,目前日益恶化的环境问题也大大地增加了患儿发病几率[15]。哮喘发病时,支气管的组胺浓度会大量的增加,因此抑制组胺的释放以及与受体结合能力的降低,是降低哮喘发生的有效手段[7,16]。氯雷他定的长期疗效以及安全性等仍需进行更多高质量的 RCT 才能得出肯定性结论。

[参 考 文 献]

[1] Boquete M, Carballada F. Childhood asthma and viral infection: interactions and therapeutic possibilities[J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2001, 29(3): 133-140.
[2] Hallstrand TS, Moody MW, Wurfel MM, Schwartz LB, Henderson WR Jr, Aitken ML. Inflammatory basis of exercise-induced bronchoconstriction[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 172(6): 679-686.
[3] Davis BE, Illamperuma C, Gauvreau GM, Watson RM, O'Byrne PM, Deschesnes F, et al. Single-dose desloratadine and montelukast and allergen-induced late airway responses[J]. Eur Respir J, 2009, 33(6): 1302-1308.
[4] Jackson DJ. The role of rhinovirus infections in the development of early childhood asthma[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2010, 10(2):133-138.
[5] Gern JE. The urban environment and childhood asthma study[J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 125(3): 545-549.
[6] Li J, Luo DF, Li SY, Sun BQ, Zhong NS. Efficacy of intramuscular BCG polysaccharide nucleotide on mild to moderate bronchial asthma accompanied with allergic rhinitis: a randomized, double blind, placebo-controlled study[J]. Chin Med J (Engl), 2005, 118(19): 1595-1603.
[7] Lakomski PG, Chitre M. Evaluation of the utilization patterns of leukotriene modifiers in a large managed care health plan[J]. J Manag Care Pharm, 2004, 10(2): 115-121.
[8] Lee DK, Haggart K, Currie GP, Anderson SD, Lipworth BJ. The effects of histamine and leukotriene receptor antagonism on nasal mannitol challenge in allergic rhinitis[J]. Br J Clin Pharmacol, 2003, 55(6): 639-642.
[9] Baki A, Orhan F. The effect of loratadine in exercise-induced asthma[J]. Arch Dis Child, 2002, 86(1): 38-39.
[10] Peroni DG, Piacentini GL, Pietrobelli A, Loiacono A, De Gasperi W, Sabbion A, et al. The combination of single-dose montelukast and loratadine on exercise-induced bronchospasm in children[J]. Eur Respir J, 2002, 20(1): 104-107.
[11] Yang YH, Lin YT, Lu MY, Tsai MJ, Chiang BL. A double-blind, placebo-controlled, and randomized study of loratadine (Clarityne) syrup for the treatment of allergic rhinitis in children aged 3 to 12 years[J]. Asian Pac J Allergy Immunol, 2001, 19(3): 171-175.
[12] Nash DB, Sullivan SD, Mackowiak J. Optimizing quality of care and cost effectiveness in treating allergic rhinitis in a managed care setting[J]. Am J Manag Care, 2000, 6(1 Suppl): S3-S15.
[13] Reicin A, White R, Weinstein SF, Finn AF Jr, Nguyen H, Peszek I, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in combination with loratadine, a histamine receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma[J]. Arch Intern Med, 2000, 160(16): 2481-2488.
[14] Roquet A, Dahlen B, Kumlin M, Ihre E, Anstren G, Binks S, et al. Combined antagonism of leukotrienes and histamine produces predominant inhibition of allergen-induced early and late phase airway obstruction in asthmatics[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1997, 155(6): 1856-1863.
[15] Liao E, Leahy M, Cummins G. The costs of nonsedating antihistamine therapy for allergic rhinitis in managed care: an updated analysis[J]. Am J Manag Care, 2001, 7(15 Suppl): S459-S468.
[16] 赵京. 变应原特异性免疫治疗[J]. 实用儿科临床杂志,2008, 23(9): 646-648.

(本文编辑:王庆红)