

论著·临床研究

孟鲁司特钠联合布地奈德治疗儿童咳嗽变异性哮喘疗效和安全性的 Meta 分析

魏延 李东升 刘建军 张京 赵海恩

(火箭军工程大学门诊部, 陕西 西安 710025)

[摘要] **目的** 评价孟鲁司特钠联合布地奈德治疗儿童咳嗽变异性哮喘的疗效和安全性。**方法** 计算机检索中国知网、万方、维普、PubMed、EMbase、BioMed Central 数据库等, 纳入孟鲁司特钠联合布地奈德治疗儿童咳嗽变异性哮喘的随机对照试验, 对符合纳入标准的临床研究进行资料提取和质量评价, 采用 RevMan5.3 软件对纳入文献进行质量评价和 Meta 分析。**结果** 共纳入 11 篇中文文献, 合计受试者 1097 例。Meta 分析结果显示: 观察组(孟鲁司特钠联合布地奈德吸入)的总有效率及肺功能指标第一秒用力呼气容积(FEV_1)、第一秒用力呼气容积百分比($FEV_1\%$)、呼气流量峰值(PEF)明显高于对照组(单用布地奈德吸入)($P<0.01$); 观察组的复发率明显低于对照组($P<0.01$); 不良反应发生率两组比较差异无统计学意义。**结论** 孟鲁司特钠联合布地奈德吸入治疗儿童咳嗽变异性哮喘临床治疗效果明显, 且不增加不良反应的发生。

[中国当代儿科杂志, 2016, 18(11): 1100-1105]

[关键词] 孟鲁司特钠; 布地奈德; 咳嗽变异性哮喘; Meta 分析; 儿童

Therapeutic effect and safety of montelukast sodium combined with budesonide in children with cough variant asthma: a Meta analysis

WEI Yan, LI Dong-Sheng, LIU Jian-Jun, ZHANG Jing, ZHAO Hai-En. Department of Outpatient, Rocket Force University of Engineering, Xi'an 710025, China (Li D-S, Email: 93625268@qq.com)

Abstract: Objective To evaluate the therapeutic effect and safety of montelukast sodium combined with budesonide in children with cough variant asthma. **Methods** The databases CNKI, Wanfang Data, VIP, PubMed, EMbase, and BioMed Central were searched for randomized controlled trials (RCTs) of montelukast sodium combined with budesonide in the treatment of children with cough variant asthma. Data extraction and quality assessment were performed for RCTs which met the inclusion criteria, and RevMan 5.3 software was used to perform quality assessment of the articles included and Meta analysis. **Results** A total of 11 RCTs involving 1097 patients were included. The results of the Meta analysis showed that compared with the control group (inhalation of budesonide alone), the observation group (inhalation of montelukast sodium combined with budesonide) had significantly higher overall response rate and more improved pulmonary function parameters including forced expiratory volume in the first second, percentage of forced expiratory volume in the first second, and peak expiratory flow, as well as significantly lower recurrence rate ($P<0.01$). The incidence of adverse events showed no significant difference between the two groups. **Conclusions** Inhalation of montelukast sodium combined with budesonide has a significant effect in children with cough variant asthma and does not increase the incidence of adverse events.

[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(11): 1100-1105]

Key words: Montelukast sodium; Budesonide; Cough variant asthma; Meta analysis; Child

[收稿日期] 2016-05-18; [接受日期] 2016-07-20

[作者简介] 魏延, 男, 大学本科, 主治医师。

[通信作者] 李东升, 男, 副主任医师。

咳嗽变异性哮喘 (cough variant asthma, CVA) 是一种特殊类型的哮喘, 咳嗽是其唯一或主要临床表现, 患者无明显喘息、气促等症状或体征, 但有气道高反应性且支气管扩张剂治疗有效^[1]。CVA 在我国儿童慢性咳嗽病因多中心研究中占据首位^[2]。Todokoro 等^[3]研究发现, 平均约有 30% 的儿童 CVA 最终发展为典型哮喘, 从而出现明显的喘息症状。经典的治疗方法主要是糖皮质激素和支气管扩张药吸入治疗。孟鲁司特钠是一种强效选择性半胱氨酰白三烯 1 受体 (CysLT1Rs) 拮抗剂, 竞争性阻断 CysLT1Rs 的促炎效应, 已有一些学者对其联合布地奈德在 CVA 的应用上进行了研究和探索, 并取得了可喜的成果。本研究于 2015 年 12 月系统检索国内外相关文献, 系统分析了孟鲁司特钠联合布地奈德雾化治疗儿童 CVA 的疗效和安全性, 为临床治疗和合理用药提供有效的循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索

计算机检索 CNKI、万方数据库、维普中文科技期刊全文数据库 (VIP)、PubMed、EMbase、BioMed Central 数据库等, 收集有关孟鲁司特钠联合布地奈德雾化吸入治疗儿童 CVA 的随机对照研究文献。检索时间为各数据库建库至 2015 年 12 月。中文检索词: 孟鲁司特钠、顺尔宁、布地奈德、咳嗽变异性哮喘、儿童。英文检索词: montelukast, budesonide, cough variant asthma, child。

1.2 纳入标准

(1) 文献类型: 随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 无论是否采用盲法、有无失访。

(2) 研究对象: 年龄 <14 岁; 符合 2008 年中华医学会儿科学分会呼吸学组修订的《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》中 CVA 的诊断标准^[4]。

(3) 干预措施: 对照组采用布地奈德雾化吸入治疗; 观察组采用孟鲁司特钠口服联合布地奈德雾化吸入治疗; 剂型、剂量不限; 疗程 ≥ 8 周。

(4) 结局指标: ①总有效率。参照全国儿科哮喘防治协作组儿童哮喘防治常规 (试行)^[5] 制定疗效评价标准, 显效: 患儿治疗后 1 周内咳嗽等

临床症状完全消失, 胸片正常, 3 个月内无复发现象; 有效: 患儿治疗后 1 周内咳嗽等临床症状显著好转, 在 1 个月内临床症状基本消失或完全消失, 3 个月内无复发现象; 无效: 患儿治疗后临床症状无显著好转, 甚至恶化。有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 × 100%。②第一秒用力呼气容积 (FEV₁)。③第一秒用力呼气容积百分比 (FEV₁%)。④呼气流量峰值 (PEF)。⑤复发率。⑥不良反应。

1.3 排除标准

(1) 排除重复发表的文献以及数据统计分析明显错误的文献; (2) 排除非中、英文文献; (3) 排除肝肾功能异常病例。

1.4 纳入文献质量评价

由 2 名研究人员分别独立阅读每一篇文献的题目和摘要, 并仔细阅读可能纳入 Meta 分析的文献全文, 独立提取数据并交叉核对, 如发生分歧则通过讨论决定, 信息不全时联系文献作者咨询, 仍未获得信息时记为不清楚。根据 Cochrane 协作网工作手册 5.1.0 推荐的偏倚风险评估标准^[6], 对以下指标进行评价: 随机方法、分配隐藏、不完整资料偏倚、结果报告完整性、其他潜在影响真实性因素。同时采用 Jadad 评分量表对原始研究进行评分。

1.5 统计学分析

使用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件对提取的数据进行 Meta 分析。二分类变量资料采用相对危险度 (RR) 及其 95% 可信区间 (confidence interval, CI) 为效应指标, 由于各研究之间测量时间不同, 计量资料采用标准均数差 (std. mean difference, SMD) 及其 95% CI 为效应指标, $P \leq 0.05$ 示差异有统计学意义。采用 χ^2 检验对纳入研究结果之间的异质性进行分析 (检验水准为 $\alpha=0.1$), 同时结合 I^2 定量判断异质性的程度。若 $P < 0.1$, $I^2 > 50\%$, 则认为纳入研究之间存在异质性, 采用随机效应模型分析; 反之, 则采用固定效应模型分析。

2 结果

2.1 文献筛选结果

根据检索策略, 最初获得文献 645 篇 (中文

期刊 606 篇, 英文期刊 39 篇), 阅读文题和摘要, 以及按照纳入及排除标准进一步仔细阅读全文, 对部分数据不全的文献联系原作者, 最终纳入 11

篇文献^[7-17], 均为中文文献, 共计受试者 1097 例(其中观察组 543 例, 对照组 554 例)。纳入研究的基本情况见表 1。

表 1 纳入研究的基本情况

纳入研究	例数 对照组 / 观察组	干预方法		观察指标	疗程	随访时间 *	Jadad 评分
		布地奈德	孟鲁司特纳				
丁妮娜 2014 ^[7]	45/45	1 mg, q8h	4 mg 或 5 mg, qn	①②③	3 个月	-	2
丁涛 2015 ^[8]	47/47	1 mg, q8h	4 mg 或 5 mg, hs	①②③④	8 周	-	3
万小华 2015 ^[9]	70/70	180 μg, qd	4 mg、5 mg 或 10 mg, qn	①②③④⑤⑥	4 个月	2 年	3
侯蓉 2012 ^[10]	24/24	0.5 mg 或 1 mg, bid	4 mg、5 mg 或 10 mg, qn	①②④⑥	12 周	1 年	3
尹秀芹 2015 ^[11]	70/70	200 μg, bid	10 mg, hs	①②③	8 周	-	2
李玲 2013 ^[12]	68/67	1 mg, q8h	4 mg 或 5 mg, hs	①②③④⑤⑥	3 个月	1 年	3
谢毅 2012 ^[13]	24/24	0.8 mg, bid	5 mg, hs	①②④	20 周	20 周	3
辛长顺 2013 ^[14]	41/41	0.5~1 mg, bid	4 mg 或 5 mg, hs	②③④	12 周	-	2
陈海燕 2014 ^[15]	72/72	0.5 mg, q8h	4 mg 或 5 mg, hs	①②③④⑤⑥	6 个月	6 个月	2
陈群燕 2014 ^[16]	43/33	200~800 μg/d, 分 2~4 次	4 mg 或 5 mg, hs	①②③④	3 个月	-	2
马红梅 2015 ^[17]	50/50	100~600 μg, bid	4 mg 或 5 mg, hs	②③④⑤	3 个月	1 年	2

注: [qd] 每日 1 次; [bid] 每日 2 次; [q8h] 每 8 h 1 次; [qn] 每晚 1 次; [hs] 睡前 1 次。观察指标中: ①示总有效率; ②示第一秒用力呼气容积 (FEV₁); ③示第一秒用力呼气容积百分比 (FEV₁%); ④示呼气流量峰值 (PEF); ⑤示复发率; ⑥示不良反应。对照组仅予布地奈德干预, 观察组除布地奈德外, 还予以孟鲁司特纳干预。* (-) 示研究中未明确疗程结束后的随访时间。

2.2 文献质量评价

采用 Cochrane 协作网偏倚风险评估工具^[6]对所有纳入文献质量评价。5 篇文献^[8-10,12-13]明确说明了随机方法; 1 篇文献^[13]明确说明了分配隐藏; 所有文献均没有明确提出实施盲法; 1 篇文献^[11]提出有患者失访退出; 3 篇文献^[9,12,15]包括了所有的结局指标。作者尝试与纳入文献作者联系, 以便获得缺失的必要信息, 但部分没有获得回复。采用 Jadad 评分量表对原始研究进行评分, 总分 5 分, 其中 5 篇文献^[8-10,12-13]评分为 3 分, 为高质量

文献; 6 篇文献^[7,11,14-17]评分为 2 分, 为低质量文献。

2.3 结局指标分析

2.3.1 总有效率分析 以总有效率为结局指标的文献有 9 篇^[7-13,15,16]。观察组 452 例患者中 427 例有效; 对照组 463 例患者中 365 例有效。各研究之间存在同质性 ($P=0.18$, $I^2=29\%$), 采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示, 观察组患者总有效率显著高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 [$RR=1.20$, $95\%CI: 1.14\sim1.26$, $P<0.00001$] (图 1)。

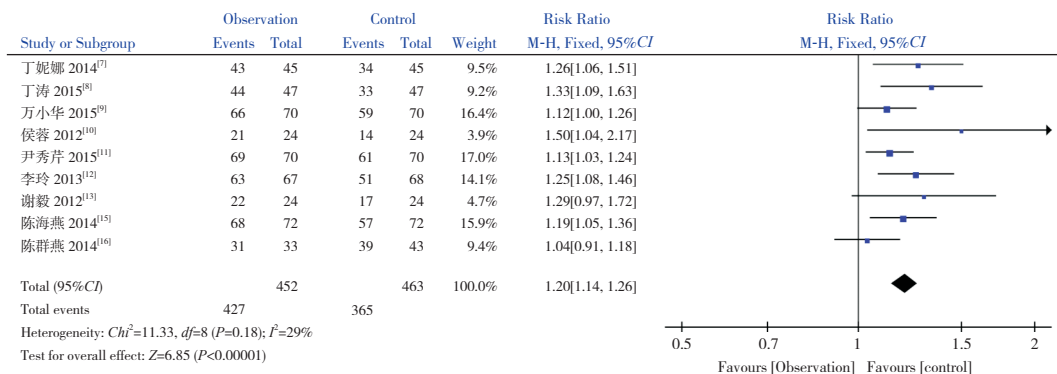


图 1 总有效率的 Meta 分析森林图

2.3.2 FEV₁ 分析 11 篇文献均以 FEV₁ 为结局指标,并分别测量了两组患者治疗前后的 FEV₁。两组患者治疗前 FEV₁ 值组间比较无明显差异,治疗后与治疗前相比差异均有统计学意义。各研究之间存在高度异质性 ($P<0.00001$, $I^2=90\%$),采

用随机效应模型分析。Meta 分析结果显示,观察组患者 FEV₁ 改善情况显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义 [$SMD=0.99$, $95\%CI: 0.58\sim 1.39$, $P<0.00001$] (图 2)。

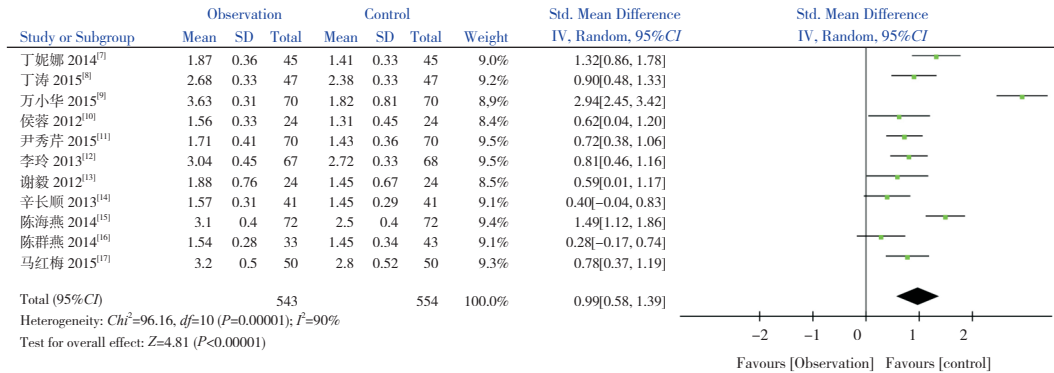


图 2 第一秒呼气容积 (FEV₁) 的 Meta 分析森林图

2.3.3 FEV₁% 分析 有 9 篇文献^[7-9,11,12,14-17] 分别测量了两组患者治疗前后的 FEV₁% 改善情况。观察组 495 例,对照组 506 例。两组患者治疗前 FEV₁% 组间比较无明显差异,治疗后与治疗前相比差异均有统计学意义。各研究之间存在高度异

质性 ($P<0.00001$, $I^2=95\%$),采用随机效应模型分析。Meta 分析结果显示,观察组患者 FEV₁% 改善情况显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义 [$SMD=1.72$, $95\%CI: 1.09\sim 2.35$, $P<0.00001$] (图 3)。

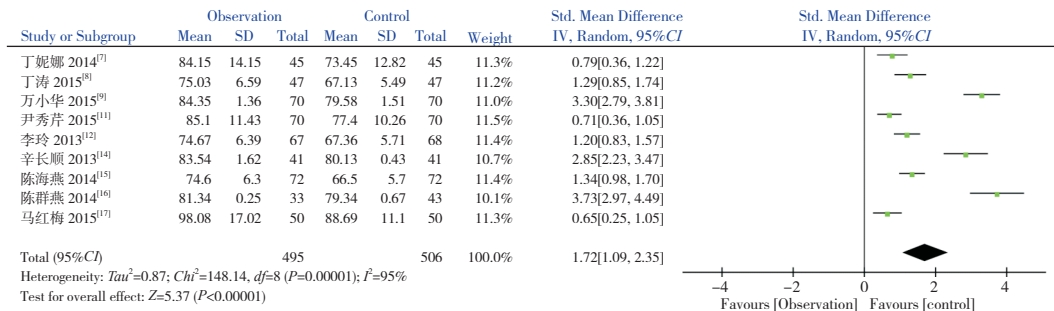


图 3 第一秒用力呼气容积百分比 (FEV₁%) 的 Meta 分析森林图

2.3.4 PEF 分析 以 PEF 为结局指标的文献有 9 篇^[8-10,12-17],其中 2 篇^[10,13] PEF 单位为 L/M,其余为 L/S,并分别测量了两组患者治疗前后的 PEF 改善情况。观察组 428 例,对照组 439 例。两组患者治疗前 PEF 组间比较无明显差异,治疗后与治疗前相比差异均有统计学意义。各研究之间存在中度异质性 ($P=0.005$, $I^2=63\%$),采用随机效应模型分析。Meta 分析结果显示,观察组患者 PEF 改善情况显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义

[$SMD=0.67$, $95\%CI: 0.44\sim 0.90$, $P<0.00001$] (图 4)。

2.3.5 复发率分析 4 篇文献^[9,12,15,17] 以复发率为结局指标,随访时间为 6 个月至 2 年。观察组 259 例患者中 16 例复发;对照组 260 例患者中 47 例复发。各研究间存在同质性 ($P=0.86$, $I^2=0\%$),采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示,观察组患者复发率低于对照组,两组比较差异有统计学意义 [$RR=0.34$, $95\%CI: 0.20\sim 0.59$, $P<0.00001$] (图 5)。

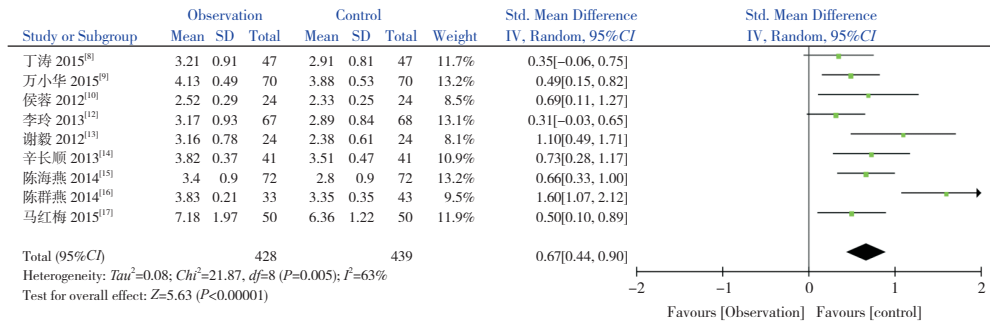


图 4 呼气流量峰值 (PEF) 的 Meta 分析森林图

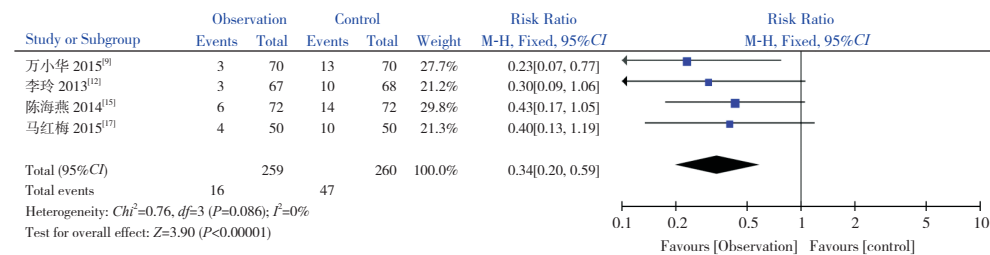


图 5 复发率的 Meta 分析森林图

2.3.6 不良反应发生率分析 纳入的 11 篇文献中, 4 篇提到了不良反应, 主要有头晕、恶心、消化不良等症状, 均未给予特殊处理, 且自行消失。观察组 16 例发生不良反应, 对照组为 18 例。各研究之间存在同质性 ($P=0.90$, $I^2=0\%$), 采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示, 两组不良反应发生率差异无统计学意义 [$RR=0.89$, 95%CI: 0.47~1.68, $P=0.72$]。

2.4 发表偏倚分析

选取 FEV_1 为指标绘制倒漏斗图 (图 6), 结果显示大部分数据点分布在倒漏斗图的左、上部, 个别数据点分布在倒漏斗图的外部, 提示本研究存在发表偏倚的可能性较大。

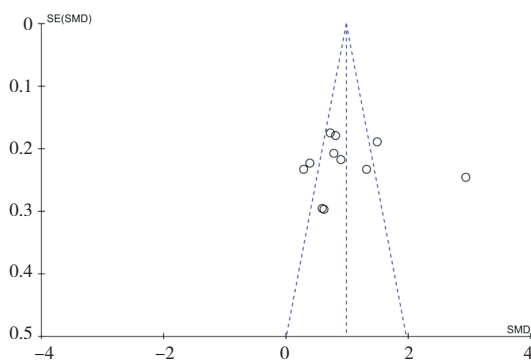


图 6 两组患者 FEV_1 的 Meta 分析漏斗图

3 讨论

CVA 的发病机制与典型哮喘相似, 是由免疫、遗传和环境等因素共同作用所引起气道慢性炎症、气道高反应性、变应原致敏和气道重构等^[18]。近些年来的研究发现, 半胱氨酰白三烯 (CysLTs) 作为体内重要的炎症介质, 在 CVA 的发生发展中起了很重要的作用^[19]。CVA 目前尚不能够完全治愈, 只能通过药物治疗控制。国内外指南广泛推荐的 CVA 治疗方法是吸入小剂量糖皮质激素联合支气管舒张剂^[1,20], 但糖皮质激素不能抑制 CysLTs 的合成和释放。同时, 高剂量的激素吸入可从肺吸收, 从而直接导致全身的不良反应。为达到临床控制目标, GINA 指出增加一种控制药物的效果要优于单纯增加激素剂量^[20]。孟鲁司特钠作为一种选择性 CysLT1Rs 拮抗剂, 被推荐用于单纯吸入性糖皮质激素治疗控制不理想的病人联合应用^[21]。Majak 等^[22]研究认为, CysLT1Rs 拮抗剂的白三烯效应可通过与体内受体竞争结合, 对 CysLT1s 所导致的炎症发挥药理作用。

本 Meta 分析纳入的 11 项研究, 均是在传统的布地奈德吸入的同时, 加入孟鲁司特钠口服治疗, 相比单用布地奈德, 在总有效率以及改善 FEV_1 、 $FEV_1/FVC\%$ 、PEF 方面均有显著提高, 复

发生率明显降低,且不良反应发生率两者差异无统计学意义。

本研究有以下的局限性:(1)文献质量欠佳,部分研究随机方法没有明确说明,均没有提及双盲,一定程度上影响了结果的证据强度,可能存在选择性偏倚;(2)研究样本量较小,且均为中文文献,可能存在潜在的发表偏倚;(3)各研究联合用药的剂量、用药方法和疗程等不完全一致,且选用的评价指标也不尽相同,可能对文献的整体评价造成一定的偏倚。

综上所述,本Meta分析显示,在中国人群中,与单独使用布地奈德治疗儿童CVA相比,孟鲁司特钠联合布地奈德的疗效显著增加,且未增加相关药物不良反应的发生。但受纳入研究方法学质量和样本量的限制,该结论仍需要大规模、高质量、多中心随机对照临床研究,采取标准化实验流程及评价指标进行验证,并确定最佳联合用药剂量、疗程和适用人群等,为儿童CVA的临床治疗提供强有力的循证医学依据。

【参 考 文 献】

- [1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.咳嗽的诊断与治疗指南(2009版)(一)[J].全科医学临床与教育,2009,7(5):453-456.
- [2] 中国儿童慢性咳嗽病因构成比研究协作组.中国儿童慢性咳嗽病因构成比多中心研究[J].中华儿科杂志,2012,50(2):83-92.
- [3] Todokoro M, Mochizuki H, Tokuyama K, et al. Childhood cough variant asthma and its relationship to classic asthma[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2003, 90(6): 652-659.
- [4] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会.儿童支气管哮喘诊断与防治指南[J].中华儿科杂志,2008,46(10):745-753.
- [5] 全国儿科哮喘防治协作组.儿童哮喘防治常规(试行)[J].中华儿科杂志,1998,36(12):747-751.
- [6] Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0[EB/OL]. (March 2011). <http://handbook.cochrane.org>.
- [7] 丁妮娜,王航娜.孟鲁司特钠联合布地奈德治疗小儿咳嗽变异性哮喘的疗效观察[J].中国伤残医学,2014,22(18):154-155.
- [8] 丁涛,张士辉.孟鲁司特钠联合布地奈德治疗小儿咳嗽变异性哮喘的临床疗效和安全性评价[J].医学综述,2015,21(14):2637-2638.
- [9] 万小华,周治球,徐淑娟,等.孟鲁司特钠联合布地奈德对小儿咳嗽变异性哮喘的临床分析[J].当代医学,2015,21(29):144-145.
- [10] 侯蓉.孟鲁司特在小儿咳嗽变异性哮喘治疗中的疗效观察[J].西南国防医药,2012,22(6):619-621.
- [11] 尹秀芹.孟鲁司特联合布地奈德治疗小儿咳嗽变异性哮喘的疗效分析[J].中国现代医生,2015,53(9):73-75.
- [12] 李玲,苟洪波,文亚娜,等.孟鲁司特钠联合布地奈德治疗小儿咳嗽变异性哮喘的疗效研究[J].重庆医学,2013,42(34):4198-4199.
- [13] 谢毅,陈静.孟鲁司特联合布地奈德在小儿咳嗽变异性哮喘中的疗效分析[J].国际病理科学与临床杂志,2012,32(2):114-117.
- [14] 辛长顺,周长慧.布地奈德混悬液联合孟鲁司特钠治疗小儿咳嗽变异性哮喘的临床观察[J].中国实用医药,2013,8(8):149-151.
- [15] 陈海燕.孟鲁司特钠联合布地奈德治疗小儿咳嗽变异性哮喘的疗效[J].中国药物经济学,2014,9(9):62-63.
- [16] 陈群燕.孟鲁司特钠联合布地奈德雾化吸入治疗儿童咳嗽变异性哮喘的临床观察[J].临床合理用药杂志,2014,7(6C):7-8.
- [17] 马红梅,刘香莲.孟鲁司特钠联合布地奈德治疗小儿咳嗽变异性哮喘的作用分析[J].海南医学院学报,2015,21(3):350-352.
- [18] 胡红.咳嗽变异性哮喘的诊断及治疗进展[J].解放军医学杂志,2014,39(5):361-364.
- [19] 方芬,谭毅.咳嗽变异性哮喘与白三烯关系的研究进展[J].中国临床新医学,2013,6(1):87-90.
- [20] Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2014 revision) [EB/OL]. [November 23, 2015]. <http://www.ginasthma.org>.
- [21] 中华医学会儿科学分会呼吸学组慢性咳嗽协作组,《中华儿科杂志》编辑委员会.中国儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南(2013年修订)[J].中华儿科杂志,2014,52(3):184-188.
- [22] Majak P, Rychlik B, Pulaski L, et al. Montelukast treatment may alter the early efficacy of immunotherapy in children with asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 125(6): 1220-1227.

(本文编辑:邓芳明)