

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.04.017

论著·临床研究

## 丙酸氟替卡松、孟鲁斯特钠、酮替芬治疗 儿童咳嗽变异性哮喘的临床疗效观察

朱晓弘 涂金伟 代继宏

(重庆医科大学附属儿童医院呼吸科 / 儿童发育疾病研究教育部重点实验室 /  
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** 观察丙酸氟替卡松(Flu)、孟鲁斯特钠(Mon)与酮替芬(Ket)的不同联合用药方案治疗儿童咳嗽变异性哮喘(CVA)的效果。**方法** 将2015年6月至2018年1月于呼吸科门诊收治的280例CVA患儿随机分为Flu+Mon+Ket组、Flu+Mon组、Flu+Ket组、Mon+Ket组、Flu组、Mon组、Ket组( $n=40$ )。每组根据各自的用药方案给予相应药物,疗程均为3个月。评估患儿在治疗后2个月及3个月时的咳嗽情况及评分、肺功能和药物不良反应,并随访复发情况。**结果** 随治疗时间,7组患儿咳嗽评分均呈下降趋势,第1秒用力呼气容积占预计值的百分比(FEV1%)、最大呼气流量占预计值的百分比(PEF%)均呈上升趋势。治疗2个月后,Flu+Mon+Ket组咳嗽评分均低于其他组,FEV1%、PEF%均高于其他组( $P<0.05$ );治疗2个月后及治疗3个月后,Ket组咳嗽评分明显高于其他组,FEV1%、PEF%明显低于其他组( $P<0.05$ );其他各组在治疗3个月后,组间咳嗽评分、FEV1%、PEF%比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。7组不良反应发生率均低且差异无统计学意义( $P>0.05$ )。Ket组咳嗽复发率明显高于其他组( $P<0.001$ ),其他各组间咳嗽复发率比较差异无统计学意义( $P>0.0024$ )。**结论** Flu、Mon、Ket三药联合使用治疗儿童CVA在2个月时的疗效较两药联用及单药使用显著,且用药安全;但用药3个月后,单用Flu或单用Mon的疗效不优于联合用药;单用Ket疗效不佳,且停药后复发率较高。  
**[中国当代儿科杂志, 2019, 21(4): 393-398]**

**[关键词]** 咳嗽变异性哮喘;丙酸氟替卡松;孟鲁斯特钠;酮替芬;临床疗效;儿童

### Clinical effect of fluticasone propionate, montelukast sodium and ketotifen in treatment of cough variant asthma in children

ZHU Xiao-Hong, TU Jin-Wei, DAI Ji-Hong. Department of Respiratory Medicine, Children's Hospital of Chongqing Medical University/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders/Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China (Dai J-H, Email: danieljh@163.com)

**Abstract: Objective** To study the clinical effect of different combinations of fluticasone propionate (Flu), montelukast sodium (Mon) and ketotifen (Ket) in the treatment of children with cough variant asthma (CVA). **Methods** A total of 280 children with CVA who were admitted to the department of respiratory medicine from June 2015 to January 2018 were randomly divided into Flu+Mon+Ket, Flu+Mon, Flu+Ket, Mon+Ket, Flu, Mon and Ket groups, with 40 children in each group. The children in each group were given corresponding drug(s), and the course of treatment was 3 months for all groups. The condition of cough, cough symptom score, pulmonary function and adverse drug reactions were evaluated after 2 and 3 months of treatment. The children were followed up to observe recurrence. **Results** After treatment, cough symptom score tended to decrease in all 7 groups, with increases in percentage of forced expiratory volume in 1 second (FEV1%) and percentage of predicted peak expiratory flow (PEF%). After 2 months of treatment, the Flu+Mon+Ket group had a significantly lower cough symptom score and significantly higher FEV1% and PEF% than the other groups ( $P<0.05$ ). After 2 and 3 months of treatment, the Ket group had a significantly higher cough symptom score and significantly lower FEV1% and PEF% than the other groups ( $P<0.05$ ). After 3 months of treatment, there

**[收稿日期]** 2018-10-12; **[接受日期]** 2019-03-01

**[作者简介]** 朱晓弘,女,硕士研究生,医师。

**[通信作者]** 代继宏,男,主任医师,教授。Email: danieljh@163.com。

were no significant differences in cough symptom score, FEV1% and PEF% among the other groups ( $P>0.05$ ). There was a low incidence rate of adverse events in all 7 groups, and there was no significant difference among the 7 groups ( $P>0.05$ ). The Ket group had a significantly higher recurrence rate of cough than the other groups ( $P<0.001$ ), while there was no significant difference in this rate among the other groups ( $P>0.0024$ ). **Conclusions** For children with CVA, a combination of Flu, Mon and Ket has a better clinical effect than a combination of two drugs and a single drug at 2 months of treatment and is safe. After 3 months of treatment, Flu or Mon alone has a similar effect to drug combination. Ket alone has a poor clinical effect and a high recurrence rate after drug withdrawal.

[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(4): 393-398]

**Key words:** Cough variant asthma; Fluticasone propionate; Montelukast sodium; Ketotifen; Clinical effect; Child

咳嗽变异性哮喘 (cough variant asthma, CVA) 作为哮喘的一种特殊分型, 慢性咳嗽是其主要甚至唯一的临床特征<sup>[1]</sup>, 且基本为干性咳嗽, 儿童中尤为多见。若治疗不当或迁延不愈, 可进展为典型哮喘, 出现喘息症状。相关研究表明, CVA 患者中约有 40%~50% 最终可能进展为典型哮喘<sup>[2]</sup>。CVA 患儿咳嗽易反复发作, 无明显咳痰及喘息, 肺部听诊、胸部影像学基本正常<sup>[3]</sup>, 故临床易误以普通呼吸道感染诊治, 予以抗生素和止咳化痰药仍无明显疗效<sup>[4]</sup>, 甚至加重病情。相关调查显示 CVA 是导致中国儿童慢性咳嗽的首位病因<sup>[5]</sup>, 对其学习、睡眠和生活质量造成一定影响。相关指南建议若确诊为 CVA 需尽早予规范有效的治疗, 最短疗程为 2 个月, 吸入糖皮质激素、口服白三烯受体拮抗剂及抗组胺类药物为常用药<sup>[6]</sup>, 现临床上三类药组合治疗的方案尚未完全统一, 还需更多的循证医学证据。故本研究纳入 280 例于我院呼吸科门诊诊治的 CVA 患儿为观察对象, 旨在比较丙酸氟替卡松 (Flu)、孟鲁斯特钠 (Mon)、酮替芬 (Ket) 的不同联合用药方案治疗儿童 CVA 的效果及用药安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2015 年 6 月至 2018 年 1 月于我院呼吸科门诊诊治的 280 例 CVA 患儿为研究对象, 其中男 145 例, 女 135 例, 年龄 4~14 岁。纳入标准: (1) 具有唯一的临床症状为反复干咳, 病程在 1 个月以上; (2) 常在晨起或夜间症状更明显; (3) 支气管激发试验或者舒张试验阳性; (4) 符合诊断标准<sup>[6]</sup>。排除标准: (1) 慢性咳嗽由其他原因所致; (2) 就诊时已使用激素类、支气管扩张剂、白三烯受体拮抗剂、抗组胺类等药物;

(3) 肺部听诊有阳性体征或胸部影像学提示异常; (4) 存在先天畸形、全身严重疾病或严重感染; (5) 拒绝或不能有效配合完成复诊随访。

根据随机数字表法, 按患儿就诊前后顺序将 280 例 CVA 患儿随机分为 7 组, 每组均 40 例。Flu+Mon+Ket 组中, 男 22 例, 女 18 例; 年龄 4~10 岁, 平均年龄  $6.1 \pm 0.8$  岁; 病程 1.5~6.0 个月, 平均病程  $5.2 \pm 0.6$  个月。Flu+Mon 组中, 男 19 例, 女 21 例; 年龄 4~11 岁, 平均年龄  $5.9 \pm 0.9$  岁; 病程 2.0~6.0 个月, 平均病程  $5.4 \pm 0.5$  个月。Flu+Ket 组中, 男 23 例, 女 17 例; 年龄 4~12 岁, 平均年龄  $6.2 \pm 0.7$  岁; 病程 2.0~6.5 个月, 平均病程  $5.7 \pm 0.4$  个月。Mon+Ket 组中, 男 20 例, 女 20 例; 年龄 4~10 岁, 平均年龄  $6.3 \pm 0.6$  岁; 病程 1.0~6.5 个月, 平均病程  $5.6 \pm 0.6$  个月。Flu 组中, 男 21 例, 女 19 例; 年龄 4~11 岁, 平均年龄  $6.0 \pm 0.9$  岁; 病程 1.0~7.0 个月, 平均病程  $5.3 \pm 0.7$  个月。Mon 组中, 男 18 例, 女 22 例; 年龄 4~10 岁, 平均年龄  $6.4 \pm 0.7$  岁; 病程 2.0~6.0 个月, 平均病程  $5.5 \pm 0.4$  个月。Ket 组中, 男 22 例, 女 18 例; 年龄 4~11 岁, 平均年龄  $6.2 \pm 0.8$  岁; 病程 1.5~6.5 个月, 平均病程  $5.4 \pm 0.6$  个月。7 组患儿的性别、年龄、病程等基线特征在治疗前比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 具有可比性。

### 1.2 用药方案

Flu+Mon+Ket 组: 给予 Flu+Mon+Ket 治疗。Flu+Mon 组: 给予 Flu+Mon 治疗。Flu+Ket 组: 给予 Flu+Ket 治疗。Mon+Ket 组: 给予 Mon+Ket 治疗。Flu 组: 仅予 Flu 治疗。Mon 组: 仅予 Mon 治疗。Ket 组: 仅予 Ket 治疗。以上药品用法、用量为: (1) Flu (英国葛兰素史克制药重庆公司, 国药准字 X20010388), 气雾剂吸入, 每次 1 喷 ( $125 \mu\text{g}$ ), 每日早晚各 1 次, 吸后 5 min 内清水漱口。考虑到低年龄患儿用药依从性不佳, 4~6 岁

患儿使用储雾罐配合吸入,6岁以上患儿自行吸入。

(2) Mon (美国默沙东制药杭州有限公司,国药准字 J20130047),  $\geq 6$  岁每次 5 mg,  $<6$  岁每次 4 mg, 每晚睡前口服 1 次。(3) Ket (江苏鹏鹞药业有限公司,国药准字 H32023636),  $\geq 6$  岁每次 1 mg,  $<6$  岁每次 0.5 mg, 口服, 每天 2 次。均持续用药 3 个月。本研究已获得我院医学伦理委员会批准,且在开始用药前,均已得到患儿父母或监护人的知情同意。

### 1.3 观察指标

观察并记录各组治疗前、治疗 2 个月及 3 个月时的咳嗽症状及评分、肺功能状况和药物不良反应,并在用药结束后随访 3 个月,了解患儿咳嗽是否有复发。

(1) 咳嗽症状及评分:参照相关文献咳嗽评分标准,把咳嗽时间段分为日间与夜间,由家长观察患儿咳嗽的频率、强度及咳嗽是否影响日常活动和夜间睡眠,将咳嗽分为 4 个等级<sup>[7]</sup>,分别评判为 0~3 分,咳嗽症状越重,则等级越高,对应评分也越高,以总分(日间、夜间评分之和)作为咳嗽评判指标。

(2) 肺功能:患儿在治疗前、治疗 2 个月及 3 个月时均行肺功能测定。观察记录的相应指标为:第 1 秒用力呼气容积占预计值的百分比(FEV1%)、最大呼气流量占预计值的百分比(PEF%)。

(3) 不良反应:在用药过程中观察记录 7 组患儿是否出现口干、眩晕、头痛或困倦等主要不良反应。

(4) 复发情况:治疗结束后对 7 组患儿咳嗽症状随访 3 个月,观察咳嗽复发情况(咳嗽评分较治疗结束时的分数有增加则视为复发)。随访期间每个月通过电话随访 1 次,询问患儿咳嗽情况,并根据咳嗽评分标准记录每次随访的咳嗽得分。

### 1.4 统计学分析

使用 SPSS 22.0 统计软件对数据进行统计学分析。计量资料采用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,各组治疗前后不同时间点比较采用双因素重复测量方差分析、拆分单因素重复测量方差分析,且在相同时点上多组间两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料采用百分率(%)表示,多组间比较采用卡

方检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。多组间复发率的两两比较采用卡方分割检验(校正检验水准 = 0.0024),  $P < 0.0024$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组治疗前后咳嗽评分及肺功能情况

治疗前各组咳嗽评分比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。随治疗时间各组咳嗽评分均呈下降趋势,Flu+Mon+Ket 组下降幅度最大, Ket 组下降幅度最小。治疗 2 个月时, Flu+Mon+Ket 组咳嗽评分明显低于其他组, Ket 组明显高于其他组 (均  $P < 0.05$ ); Flu+Ket 组与 Mon+Ket 组间、Flu 组与 Mon 组间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗 3 个月时, Ket 组咳嗽评分明显高于其他组 (均  $P < 0.05$ ), 其他各组间咳嗽评分比较差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 各组 CVA 患儿治疗前后咳嗽症状评分比较

( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别          | 例数 | 治疗前           | 治疗后<br>2 个月                 | 治疗后<br>3 个月                |
|-------------|----|---------------|-----------------------------|----------------------------|
| Flu+Mon+Ket | 40 | 4.1 $\pm$ 1.0 | 0.9 $\pm$ 0.8               | 0.8 $\pm$ 0.7              |
| Flu+Mon     | 40 | 4.1 $\pm$ 0.9 | 1.5 $\pm$ 0.9 <sup>ab</sup> | 1.1 $\pm$ 0.8 <sup>b</sup> |
| Flu+Ket     | 40 | 4.2 $\pm$ 0.9 | 2.1 $\pm$ 1.0 <sup>ab</sup> | 1.2 $\pm$ 0.8 <sup>b</sup> |
| Mon+Ket     | 40 | 4.2 $\pm$ 1.0 | 2.0 $\pm$ 1.1 <sup>ab</sup> | 1.2 $\pm$ 0.8 <sup>b</sup> |
| Flu         | 40 | 4.1 $\pm$ 0.9 | 2.6 $\pm$ 0.9 <sup>ab</sup> | 1.2 $\pm$ 0.7 <sup>b</sup> |
| Mon         | 40 | 4.2 $\pm$ 0.9 | 2.6 $\pm$ 1.0 <sup>ab</sup> | 1.2 $\pm$ 0.9 <sup>b</sup> |
| Ket         | 40 | 4.0 $\pm$ 1.1 | 3.2 $\pm$ 0.9 <sup>a</sup>  | 2.0 $\pm$ 0.9 <sup>a</sup> |
| <i>F</i> 值  |    | 0.16          | 21.98                       | 17.51                      |
| <i>P</i> 值  |    | 0.99          | <0.001                      | <0.001                     |

注: [Flu] 丙酸氟替卡松; [Mon] 孟鲁司特钠; [Ket] 酮替芬。重复测量资料方差分析显示了时间因素差异 ( $F=3430.91$ ,  $P < 0.05$ ) 及分组因素差异 ( $F=9.99$ ,  $P < 0.05$ ); 时间因素与分组因素有交互作用 ( $F=35.57$ ,  $P < 0.05$ )。a 示与 Flu+Mon+Ket 组比较,  $P < 0.05$ ; b 示与 Ket 组比较,  $P < 0.05$ 。

治疗前各组 FEV1%、PEF% 比较差异均无统计学意义 ( $P < 0.05$ )。随治疗时间各组 FEV1%、PEF% 均呈上升趋势, Flu+Mon+Ket 组上升幅度最大, Ket 组上升幅度最小。治疗 2 个月时, Flu+Mon+Ket 组 FEV1%、PEF% 明显高于其他组, Ket 组明显低于其他组 (均  $P < 0.05$ ), Flu+Ket 组

与 Mon+Ket 组间、Flu 组与 Mon 组间比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。治疗 3 个月时, Ket 组 FEV1%、PEF% 明显低于其他组 (均  $P<0.05$ ) , 其他各组间 FEV1%、PEF% 比较差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表 2~3。

表 2 各组 CVA 患儿治疗前后 FEV1% 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别          | 例数 | 治疗前    | 治疗后 2 个月              | 治疗后 3 个月            |
|-------------|----|--------|-----------------------|---------------------|
| Flu+Mon+Ket | 40 | 76 ± 6 | 99 ± 9                | 101 ± 11            |
| Flu+Mon     | 40 | 75 ± 5 | 93 ± 8 <sup>a,b</sup> | 99 ± 9 <sup>b</sup> |
| Flu+Ket     | 40 | 76 ± 6 | 88 ± 8 <sup>a,b</sup> | 98 ± 8 <sup>b</sup> |
| Mon+Ket     | 40 | 75 ± 5 | 87 ± 7 <sup>a,b</sup> | 98 ± 6 <sup>b</sup> |
| Flu         | 40 | 76 ± 7 | 81 ± 6 <sup>a,b</sup> | 98 ± 7 <sup>b</sup> |
| Mon         | 40 | 76 ± 5 | 82 ± 5 <sup>a,b</sup> | 95 ± 6 <sup>b</sup> |
| Ket         | 40 | 74 ± 5 | 77 ± 5 <sup>a</sup>   | 82 ± 5 <sup>a</sup> |
| F 值         |    | 0.24   | 36.89                 | 27.83               |
| P 值         |    | 0.98   | <0.001                | <0.001              |

注: [Flu] 丙酸氟替卡松; [Mon] 孟鲁司特钠; [Ket] 酮替芬。重复测量资料方差分析显示了时间因素差异 ( $F=2059.98$ ,  $P<0.05$ ) 及分组因素差异 ( $F=13.86$ ,  $P<0.05$ ) ; 时间因素与分组因素有交互作用 ( $F=44.23$ ,  $P<0.05$ )。a 示与 Flu+Mon+Ket 组比较,  $P<0.05$ ; b 示与 Ket 组比较,  $P<0.05$ 。

表 3 各组 CVA 患儿治疗前后 PEF% 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别          | 例数 | 治疗前    | 治疗后 2 个月              | 治疗后 3 个月            |
|-------------|----|--------|-----------------------|---------------------|
| Flu+Mon+Ket | 40 | 75 ± 6 | 99 ± 7                | 100 ± 9             |
| Flu+Mon     | 40 | 74 ± 5 | 94 ± 6 <sup>a,b</sup> | 98 ± 9 <sup>b</sup> |
| Flu+Ket     | 40 | 75 ± 6 | 89 ± 6 <sup>a,b</sup> | 97 ± 8 <sup>b</sup> |
| Mon+Ket     | 40 | 75 ± 7 | 89 ± 5 <sup>a,b</sup> | 98 ± 8 <sup>b</sup> |
| Flu         | 40 | 74 ± 5 | 84 ± 4 <sup>a,b</sup> | 97 ± 8 <sup>b</sup> |
| Mon         | 40 | 75 ± 5 | 84 ± 5 <sup>a,b</sup> | 97 ± 7 <sup>b</sup> |
| Ket         | 40 | 73 ± 4 | 78 ± 4 <sup>a</sup>   | 83 ± 5 <sup>a</sup> |
| F 值         |    | 0.38   | 22.34                 | 7.96                |
| P 值         |    | 0.89   | <0.001                | <0.001              |

注: [Flu] 丙酸氟替卡松; [Mon] 孟鲁司特钠; [Ket] 酮替芬。重复测量资料方差分析显示了时间因素差异 ( $F=1436.51$ ,  $P<0.05$ ) 及分组因素差异 ( $F=6.09$ ,  $P<0.05$ ) ; 时间因素与分组因素有交互作用 ( $F=28.28$ ,  $P<0.05$ )。a 示与 Flu+Mon+Ket 组比较,  $P<0.05$ ; b 示与 Ket 组比较,  $P<0.05$ 。

## 2.2 不良反应比较

用药期间主要不良反应有口干、眩晕、头痛、困倦等。Flu+Mon+Ket 组、Ket 组均各有 2 例, 发生率各为 5%; Flu+Mon、Flu+Ket、Mon+Ket、Flu、Mon 组均各有 1 例, 发生率各为 2% (表

4)。7 组间不良反应发生率比较差异无统计学意义 ( $\chi^2=1.15$ ,  $P>0.05$ ) , 以上不良反应程度均较轻, 无需特殊处理可自行缓解。

表 4 各组 CVA 患儿不良反应发生率

| 组别          | 例数 | 口干 | 眩晕 | 头痛 | 困倦 | 发生率 [例 (%)] |
|-------------|----|----|----|----|----|-------------|
| Flu+Mon+Ket | 40 | 1  | 0  | 0  | 1  | 2(5)        |
| Flu+Mon     | 40 | 0  | 0  | 1  | 0  | 1(2)        |
| Flu+Ket     | 40 | 0  | 0  | 0  | 1  | 1(2)        |
| Mon+Ket     | 40 | 1  | 0  | 0  | 0  | 1(2)        |
| Flu         | 40 | 0  | 1  | 0  | 0  | 1(2)        |
| Mon         | 40 | 0  | 0  | 1  | 0  | 1(2)        |
| Ket         | 40 | 1  | 0  | 0  | 1  | 2(5)        |

注: [Flu] 丙酸氟替卡松; [Mon] 孟鲁司特钠; [Ket] 酮替芬。

## 2.3 咳嗽复发情况随访比较

此次随访的有效患儿共计 267 例, Flu+Mon+Ket 组 39 例, Flu+Mon 组 37 例, Flu+Ket 组 38 例, Mon+Ket 组 38 例, Flu 组 39 例, Mon 组 38 例, Ket 组 38 例。共 13 例失访, 总体失访率为 4.6%。停药后随访 3 个月内, Flu+Mon+Ket 组咳嗽复发率为 3% (1 例), Flu+Mon 组为 3% (1 例), Flu+Ket 组为 5% (2 例), Mon+Ket 组为 5% (2 例), Flu 组为 8% (3 例), Mon 组为 16% (6 例), Ket 组为 53% (20 例)。7 组的咳嗽复发率比较差异有统计学意义 ( $\chi^2=104.15$ ,  $P<0.05$ ) , 采用卡方分割法行组间两两比较结果显示: Ket 组的咳嗽复发率均明显高于其他组 ( $P<0.001$ ) , 其他各组间咳嗽复发率比较差异无统计学意义 ( $P>0.0024$ )。

## 3 讨论

CVA 是哮喘的一种特殊分型, 其病理及生理基础、发病机制与典型哮喘相似, 是由多因素 (免疫、遗传和环境等) 共同所致<sup>[8]</sup>, 主要特征为气道高反应性及气道慢性炎症<sup>[9]</sup>, 主要是由机体内的嗜酸性粒细胞、T 细胞、肥大细胞等多种炎症细胞及炎症介质参与, 造成小气道黏膜水肿、平滑肌收缩痉挛、气道重塑、分泌物增多阻塞气道等病理改变<sup>[9-10]</sup>。持续的炎症损伤可暴露气道内皮下的刺激感受器, 使其兴奋阈值降低, 对外界刺激的敏感性增高<sup>[11]</sup>, 加剧气道高反应性。若不予有效治疗,



则会演变为典型哮喘。根据多篇专家共识认为可选用典型哮喘药物治疗 CVA, 常用药物包括吸入性糖皮质激素(ICS)、白三烯受体拮抗剂(LTRAs)、 $\beta$ 受体激动剂及抗组胺药等<sup>[12-14]</sup>。各种药物可选择性联合使用或者单独使用, 但何种治疗方案效果更好, 目前尚无明确定论。

气道慢性炎症是 CVA 的重要病变, Flu 是一种吸入性的糖皮质激素, 可以更高效地进入气道, 阻滞中性粒细胞活化, 减少嗜酸细胞脱颗粒及炎性介质的释放, 抑制支气管上皮细胞结构重塑, 发挥显著的局部抗炎作用<sup>[15]</sup>, 还可减少微血管渗漏, 缓解气道肿胀, 降低气道高反应性<sup>[16]</sup>, 改善患儿呼吸功能, 减轻咳嗽。糖皮质激素为治疗 CVA 的一线药物, 在诊断明确后可及时使用<sup>[17]</sup>。

CVA 发病机制中最重要的炎症介质之一为白三烯(LT), 其在气道炎症级联反应中扮演重要角色<sup>[18]</sup>, 有研究表明 LT 及其受体数量在 CVA 患者体内比正常人明显增多<sup>[19]</sup>, 且与变应性鼻炎的易感性有关<sup>[20]</sup>。LT 由多种炎性细胞产生, 不但可促进炎性细胞聚集, 引起气道平滑肌收缩, 其收缩效应强于组胺 1000 倍且维持时间更长<sup>[21]</sup>, 还可增加血管通透性, 加剧黏膜渗出水肿, 引起气道高反应性<sup>[22]</sup>。Mon 为强效 LT 受体拮抗剂, 可有效抑制 LT 与受体结合, 阻断其生物学效应, 从而舒张气道平滑肌、修复肿胀黏膜, 降低气道高反应<sup>[23-24]</sup>, 使肺功能提高, 咳嗽缓解。糖皮质激素对 LT 的合成和释放无抑制作用<sup>[23]</sup>, 故 Mon 可弥补糖皮质激素的不足。

相关研究发现变态反应及其炎性作用对 CVA 的发生发展也有影响<sup>[25]</sup>。Ket 是常用抗变态反应药物, 具备很好的抗敏作用及一定的抗炎能力。它可稳定支气管黏膜下致敏活性肥大细胞及嗜碱粒细胞膜, 使胞内组胺、LT 等炎症因子释放减少, 并可有效拮抗已经释放出的组胺, 使 CVA 的触发因子减少, 还能减少炎症细胞的聚集<sup>[25]</sup>。Ket 不易透过血-脑屏障, 对中枢系统无明显抑制作用<sup>[25]</sup>。Yamauchi 等<sup>[26]</sup>相关研究表明可将抗组胺药用于哮喘的治疗。

Flu、Mon、Ket 可从不同机制治疗 CVA, 有多样化的药物选择组合方案。本研究结果表明:

(1) 予不同用药方案治疗后, 7 组患儿咳嗽评分均有逐渐下降, FEV1%、PEF% 均有逐渐增高,

Flu+Mon+Ket 组各指标改善幅度最大, Ket 组改善幅度最小。(2) 治疗 2 个月后, Flu+Mon+Ket 组咳嗽评分明显低于其他组, 其 FEV1%、PEF% 明显高于其他组。(3) 治疗 3 个月后, Ket 组咳嗽评分明显高于其他各组, 其 FEV1%、PEF% 明显低于其他组, 其他各组间以上 3 个指标比较差异均无统计学意义。(4) 7 组用药期间不良反应发生率且组间比较差异无统计学意义。

(5) Ket 组咳嗽复发率明显高于其他组, 其他各组间咳嗽复发率无明显差异。

综上所述, 对于治疗儿童 CVA, 吸入 Flu、口服 Mon、口服 Ket 三药联合使用治疗 2 个月, 咳嗽症状的缓解及肺功能的改善程度均明显优于两药联用及单药使用, 且未发生严重不良反应, 用药安全。但在用药 3 个月后, 单用 Flu 或单用 Mon 的疗效不差于联合用药, 后续可考虑单用 Flu 或单用 Mon 治疗。单一使用 Ket, 咳嗽缓解及肺功能改善情况较其他方案差, 且复发率高, 故单用 Ket 疗效不佳, 建议联合其他药物使用。

#### [参 考 文 献]

- [1] Tang W, Zhou J, Miao L, et al. Clinical features in patients of cough variant asthma with normal and high level of exhaled fractional nitric oxide[J]. Clin Respir J, 2018, 12(2): 595-600.
- [2] Saito N, Itoga M, Tamaki M, et al. Cough variant asthma patients are more depressed and anxious than classic asthma patients[J]. J Psychosom Res, 2015, 79(1): 18-26.
- [3] Terasaki G, Paaauw DS. Evaluation and treatment of chronic cough[J]. Med Clin North Am, 2014, 98(3): 391-403.
- [4] 吴艳玲, 张海邻. 儿童咳嗽变异性哮喘诊治进展[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(4): 314-317.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 咳嗽的诊断与治疗指南(2015)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(5): 323-354.
- [8] 刘军艳, 刘晓娟. 咳嗽变异性哮喘与支气管哮喘的关系[J]. 吉林医学, 2014, 35(2): 255-256.
- [9] Quirt J, Hildebrand KJ, Mazza J, et al. Asthma[J]. Allergy Asthma Clin Immunol, 2018, 14(Suppl 2): 50.
- [10] Ishiura Y, Fujimura M, Kasahara K. Eosinophilic bronchial disorders presenting chronic cough; atopic cough, cough variant asthma and non-asthmatic eosinophilic bronchitis[J]. J Genet Syndr Gene Ther, 2014, 5: 2.
- [11] Bonvini SJ, Birrell MA, Smith JA, et al. Targeting TRP

- channels for chronic cough: from bench to bedside[J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2015, 388(4): 401-420.
- [12] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2016年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(9): 675-697.
- [13] 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(2016年版)[J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54(3): 167-181.
- [14] Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (updated 2018)[EB/OL]. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf>.
- [15] Du W, Zhou L, Ni Y, et al. Inhaled corticosteroids improve lung function, airway hyper-responsiveness and airway inflammation but not symptom control in patients with mild intermittent asthma: a meta-analysis[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(2): 1594-1608.
- [16] Tagaya E, Kondo M, Kirishi S, et al. Effects of regular treatment with combination of salmeterol/fluticasone propionate and salmeterol alone in cough variant asthma[J]. *J Asthma*, 2015, 52(5): 512-518.
- [17] 刘传合. 正确使用哮喘治疗药物[J]. *临床药物治疗杂志*, 2018, 16(6): 1-3.
- [18] Morina N, Haliti A, Iljazi A, et al. Comparison of effect of leukotriene biosynthesis blockers and inhibitors of phosphodiesterase enzyme in patients with bronchial hyperreactivity[J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2018, 6(5): 777-781.
- [19] 王莹莹. 孟鲁司特与氯苯那敏治疗小儿咳嗽变异性哮喘效果分析[J]. *吉林医学*, 2018, 39(6): 1085-1087.
- [20] 韩玲, 李颖, 王晓飞, 等. 白细胞介素-23受体基因多态性与变应性鼻炎易感性的相关性研究[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2018, 24(4): 346-349.
- [21] 冯伟静, 周文娣, 焦常海. 孟鲁司特联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗儿童咳嗽变异性哮喘疗效观察[J]. *儿科药学杂志*, 2014, 20(6): 26-28.
- [22] Liu M, Yokomizo T. The role of leukotrienes in allergic diseases[J]. *Allergol Int*, 2015, 64(1): 17-26.
- [23] 严能兵, 罗鸿. 白三烯的研究进展与临床意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(6): 721-723.
- [24] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 白三烯受体拮抗剂在儿童常见呼吸系统疾病中的临床应用专家共识[J]. *中华实用儿科杂志*, 2016, 13(13): 973-977.
- [25] 宁宁, 丁国标, 黎海燕. 酮替芬联合孟鲁司特钠治疗儿童咳嗽变异性哮喘的临床效果及安全性观察[J]. *中国当代医药*, 2015, 22(27): 99-101.
- [26] Yamauchi K, Shikanai T, Nakamura Y, et al. Roles of histamine in the pathogenesis of bronchial asthma and reevaluation of the clinical usefulness of antihistamines[J]. *Yakugaku Zasshi*, 2011, 131(2): 185-191.

(本文编辑: 万静)