

· 论 著 ·

孟鲁司特钠联合酮替芬治疗中国患儿咳嗽变异性哮喘疗效和安全性的 Meta 分析

蔡旭阳^{1,2}, 金朝辉¹, 吴斌¹, 吴逢波¹, 徐琨^{1,2*}

(1. 四川大学华西医院 临床药学部, 成都 610041; 2. 四川大学 华西药学院, 成都 610041)

【摘要】目的: 系统评价孟鲁司特钠联合酮替芬治疗患儿咳嗽变异性哮喘的有效性和安全性。**方法:** 计算机检索 Ovid Embase、Medline、Cochrane library、CNKI、VIP、CBM 和 Wanfang 数据库, 对符合纳入排除标准的随机对照试验进行数据提取和偏倚风险评价, 然后采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果:** 最终纳入 9 个随机对照试验, 共 778 例患者。Meta 分析结果显示: 在总有效率 ($RR = 1.29$, 95% CI : 1.21 ~ 1.38; $P < 0.01$)、显效率 ($RR = 1.66$, 95% CI : 1.43 ~ 1.93; $P < 0.01$) 和复发率 ($RR = 0.35$, 95% CI : 0.20 ~ 0.64; $P < 0.01$) 方面, 试验组均优于对照组; 试验组的咳嗽缓解时间 ($MD = -1.39$, 95% CI : -1.56 ~ -1.23; $P < 0.01$) 和咳嗽消失时间 ($MD = -2.86$, 95% CI : -3.92 ~ -1.79; $P < 0.01$) 少于对照组, 差异均具有统计学意义, 但 2 组患儿的不良反应发生率相当 ($RR = 0.91$, 95% CI : 0.52 ~ 1.59; $P = 0.73$)。**结论:** 基于目前临床证据, 孟鲁司特钠联合酮替芬可有效治疗患儿咳嗽变异性哮喘, 改善患儿的咳嗽症状。

【关键词】 孟鲁司特钠; 酮替芬; 咳嗽变异性哮喘; Meta 分析

【中图分类号】 R974

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2019)04-0047-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.04.011

Efficacy and safety of montelukast sodium combined with ketotifen in Chinese children with cough variant asthma: a Meta-analysis

CAI Xu-yang^{1,2}, JIN Zhao-hui¹, WU Bin¹, WU Feng-bo¹, XU Ting^{1,2*}

(1. Department of Clinical Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 Objective: To systematically evaluate the efficacy and safety of montelukast sodium combined with ketotifen in children with cough variant asthma. **Methods:** The databases of Ovid Embase, Medline, Cochrane library, CNKI, VIP, CBM and Wanfang were searched. Data extraction and quality assessment were performed for RCTs, and then the meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 software. **Results:** A total of 9 RCTs involving 778 patients were included. The results of Meta-analysis showed that compared with control group, trial group were significantly higher in overall response rate ($RR = 1.29$, 95% CI : 1.21 ~ 1.38; $P < 0.01$) and marked improvement rate ($RR = 1.66$, 95% CI : 1.43 ~ 1.93; $P < 0.01$), as well as significantly lower in recurrence rate ($RR = 0.35$, 95% CI : 0.20 ~ 0.64; $P < 0.01$). The cough relief time ($MD = -1.39$, 95% CI : -1.56 ~ -1.23; $P < 0.01$) and cough disappearance time ($MD = -2.86$, 95% CI : -3.92 ~ -1.79; $P < 0.01$) of trial group were significantly shorter than control group. There was no statistically significant difference in incidence of adverse drug reaction between two groups ($RR = 0.91$, 95% CI : 0.52 ~ 1.59; $P = 0.73$). **Conclusion:** According to the current evidence, montelukast sodium combined with ketotifen has a significant effect in children with cough variant asthma and can improve cough symptoms.

【Key words】 montelukast sodium; ketotifen; cough variant asthma; Meta-analysis

[收稿日期] 2018-12-09

[基金项目] 2018 年四川省卫生和计划生育委员会科研课题 (18PJ533)

[作者简介] 蔡旭阳, 男, 硕士在读, 研究方向: 临床药学; Tel: 13281002331; E-mail: 490259985@qq.com

[通信作者] *徐琨, 男, 博士, 主任药师; 研究方向: 临床药学和循证药学; Tel: (028)85422965; E-mail: tingx2009@163.com

咳嗽变异性哮喘 (cough variant asthma, CVA) 是一种以咳嗽为唯一或主要症状的特殊类型哮喘^[1], 作为慢性咳嗽最常见的原因之一, 严重影响了患者的生活质量, 若控制不好, 甚至可能发展为典型哮喘。目前, 临床上使用的治疗药物包括支气管舒张剂、吸入型糖皮质激素、白三烯受体拮抗剂、抗过敏药物等^[2]。孟鲁司特钠是一种白三烯受体拮抗剂, 在控制和预防哮喘方面发挥着重要作用。已有研究发现^[3,4], 孟鲁司特钠联合抗过敏药物酮替芬可改善 CVA 患者的症状, 安全性较好, 但二者联合治疗患儿 CVA 的效果尚缺乏相关系统评价。因此, 本研究拟通过循证评价方法, 系统地评价国内外采用孟鲁司特钠联合酮替芬治疗患儿 CVA 的文献, 以期临床合理应用提供参考数据。

1 资料与方法

1.1 资料

检索中英文数据库, 纳入国内外公开发表的孟鲁司特钠联合酮替芬治疗患儿咳嗽变异性哮喘的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT)。纳入标准: ①研究对象: 临床诊断为 CVA 的患儿, 具体诊断依据参考《中国儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南 (2013 年修订)》^[5] 或《儿童支气管哮喘诊断与防治指南 (2016 年版)》^[6], 年龄 ≤ 14 岁; ②干预措施: 试验组给予孟鲁司特钠联合酮替芬治疗, 对照组单用酮替芬或孟鲁司特钠治疗, 剂量和疗程不限; ③结局指标: 总有效率, 显效率, 复发率, 咳嗽缓解时间, 咳嗽消失时间, 不良反应。排除标准: ①排除肝肾功能不全者、对药物过敏者; ②数据不全或数据计算错误者; ③重复发表的文献; ④无法获得全文者。

1.2 方法

1.2.1 检索策略 计算机检索 Ovid Embase、Medline、Cochrane library、CNKI、VIP、CBM 和 Wanfang 数据库, 从建库检索至 2018 年 9 月。采用主题词与自由词相组合的形式, 中文检索词包括孟鲁司特钠、酮替芬、咳嗽变异性哮喘、儿童等, 英文检索词包括 montelukast sodium、ketotifen、cough variant asthma 等。

1.2.2 文献筛选和数据提取 2 名研究人员背对背对纳入文献进行去重, 阅读文题和摘要初筛, 阅读全文复筛, 并且独立提取数据, 最终交叉核对信息,

如遇到分歧, 则讨论后由第三人决定。提取的资料包括: ①纳入文献的基本信息; ②纳入研究患者的基本特征; ③风险偏倚评价的要素; ④结局指标。

1.2.3 偏倚风险评价 文献的偏倚风险评价参考 Cochrane 协作网推荐的 RCT 评价工具^[7]: ①是否采用随机方法; ②是否采用盲法; ③是否分配隐藏; ④数据是否完整; ⑤是否选择性报告结果; ⑥其他偏倚风险来源。

1.2.4 判定标准 显效: 患者在用药后临床症状及体征消失, 3 个月内无复发; 有效: 患者在用药后临床症状及体征有所改善, 3 个月内无复发; 无效: 患者在用药后临床症状无变化或加重。总有效率 (%) = (有效 + 显效) 例数 / 总例数 $\times 100\%$, 显效率 (%) = 显效例数 / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.3 统计分析

采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。二分类变量资料以相对危险度 (relative risk, RR) 和 95% 可信区间 (confidence interval, CI) 为效应量, 连续型变量资料以均数差 (mean difference, MD) 和 95% CI 为效应量, $P > 0.05$ 表示差异无统计学意义。各研究结果间的异质性采用 χ^2 检验, 若无统计学异质性 ($P > 0.10$, $I^2 \leq 50\%$), 采用固定效应模型, 反之, 则采用随机效应模型进行分析。

2 结果

2.1 文献筛选结果

根据检索策略共检索到 321 篇文献, 基于纳入排除标准, 对文献进行去重、初筛、复筛后, 最终纳入 9 篇文献^[8-16], 共 778 例患儿, 试验组 387 例, 对照组 391 例。

2.2 纳入研究基本特征和偏倚风险评价

纳入的 9 个研究样本量均较小, 其中 7 个研究^[8-13,15] 比较了孟鲁司特钠联合酮替芬与酮替芬治疗 CVA 患儿的情况, 2 个研究^[14,16] 比较了孟鲁司特钠联合酮替芬与孟鲁司特钠治疗 CVA 患儿的情况, 治疗疗程从 2 周到 12 周不等, 所有研究均报道了 CVA 患儿总有效率。详见表 1。

纳入的 2 个研究^[14,16] 详细报道了随机方法, 均为随机数字表法, 其余研究均只提及“随机”; 所有研究的盲法, 分配隐藏和其他偏倚来源均不清楚, 但所有研究均未有失访/退出病例, 数据完整, 且均未选择性报告研究结果。

2.3 联合用药对比单药治疗咳嗽变异性哮喘患儿的 Meta 分析结果

2.3.1 总有效率 共纳入 9 篇文献^[8-16], 试验组 387 例, 对照组 391 例, 异质性显示各研究间无明显异质性, 因此采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示试验组总有效率优于对照组, 差异具有统计学意义 ($RR = 1.29$, 95% CI : 1.21 ~ 1.38; $P < 0.01$)。亚组分析结果显示, 联合组总有效率优于酮替芬组 ($RR = 1.34$, 95% CI : 1.23 ~ 1.45; $P < 0.01$) 及孟鲁司特钠组 ($RR = 1.19$, 95% CI : 1.07 ~

1.31; $P < 0.01$), 详见图 1。

2.3.2 显效率 共纳入 8 篇文献^[8,10-16], 试验组 327 例, 对照组 331 例。各研究间无明显异质性, 因此采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示试验组显效率优于对照组, 差异具有统计学意义 ($RR = 1.66$, 95% CI : 1.43 ~ 1.93; $P < 0.01$)。亚组分析结果显示, 联合组显效率优于酮替芬组 ($RR = 1.66$, 95% CI : 1.39 ~ 1.99; $P < 0.01$) 及孟鲁司特钠组 ($RR = 1.67$, 95% CI : 1.25 ~ 2.21; $P < 0.01$), 详见图 2。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	例数 (T/C)	干预措施		疗程 (w)	结局指标
		T	C		
刘锋良 2010	30/28	Mon. + Ket.	Ket.	12	①、②、⑥
蓝希堂 2012	60/60	Mon. + Ket.	Ket.	8	①、③、④、⑥
潘先发 2013	38/38	Mon. + Ket.	Ket.	6	①、②
高建波 2015	42/42	Mon. + Ket.	Ket.	12	①、②、③、⑥
罗承洋 2016	25/25	Mon. + Ket.	Ket.	2	①、②、④、⑤
陈占稳 2017	50/50	Mon. + Ket.	Ket.	8	①、②、④、⑤
徐金铭 2017	56/56	Mon. + Ket.	Mon.	12	①、②、④、⑤、⑥
陈君玲 2018	37/43	Mon. + Ket.	Ket.	12	①、②、④、⑤、⑥
陈竹 2018	49/49	Mon. + Ket.	Mon.	8	①、②、⑥

注: T: 试验组; C: 对照组; Mon.: 孟鲁司特钠; Ket.: 酮替芬; ①: 总有效率; ②: 显效率; ③: 复发率; ④: 咳嗽缓解时间; ⑤: 咳嗽消失时间; ⑥: 不良反应

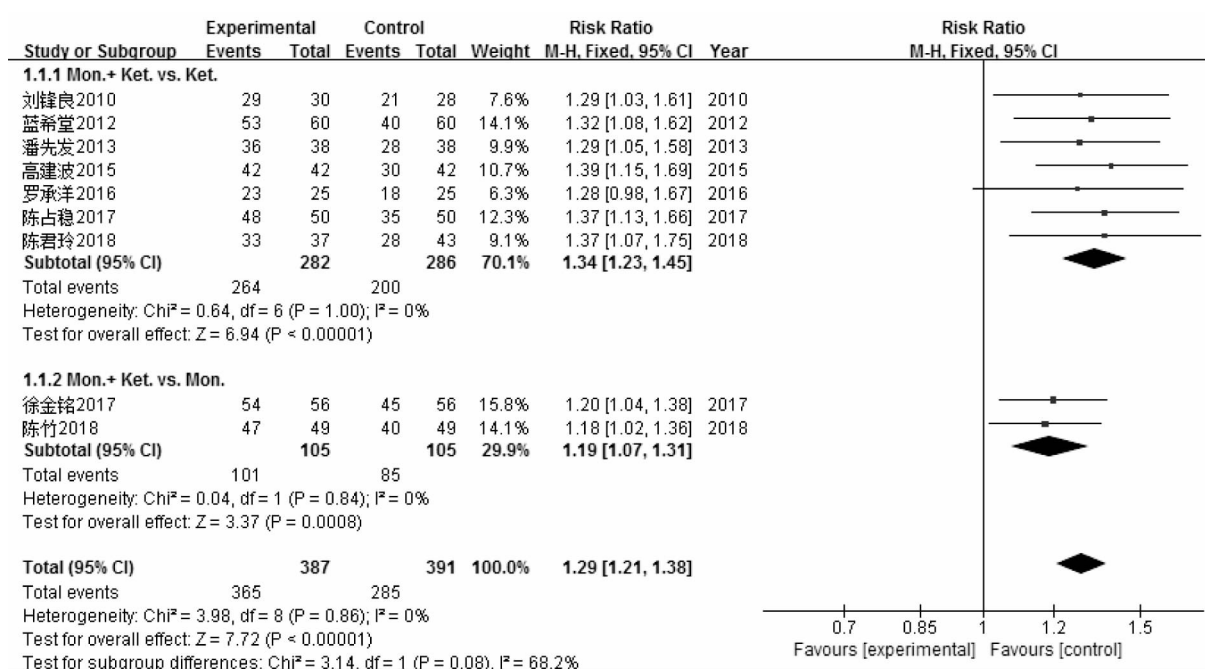


图 1 联合用药与单药治疗咳嗽变异性哮喘患儿总有效率的森林图

2.3.3 复发率 共纳入2篇文献^[9,11]，随访时间为1年，试验组102例，对照组102例。各研究间无明显异质性，因此采用固定效应模型进行Meta分析，结果显示试验组复发率低于对照组，差异具有统计学意义 ($RR = 0.35$, 95% CI : $0.20 \sim 0.64$; $P < 0.01$)，详见图3。

2.3.4 咳嗽缓解时间 共纳入5篇文献^[9,12-15]，试验组228例，对照组234例。各研究间无明显异质性，因此采用固定效应模型进行Meta分析，结果显示试验组咳嗽缓解时间低于对照组，差异具有统计学意义 ($MD = -1.39$, 95% CI : $-1.56 \sim -1.23$; $P < 0.01$)。亚组分析结果显示，联合组咳嗽缓解时间低于酮替芬组 ($MD = -1.42$, 95% CI : $-1.60 \sim -1.23$; $P < 0.01$) 及孟鲁司特钠组 ($MD = -1.27$, 95% CI : $-1.67 \sim -0.87$; $P < 0.01$)，详见图4。

2.3.5 咳嗽消失时间 共纳入4篇文献^[12-15]，试验组168例，对照组174例。各研究间存在异质性，因

此采用随机效应模型进行Meta分析，结果显示试验组咳嗽消失时间低于对照组，差异具有统计学意义 ($MD = -2.86$, 95% CI : $-3.92 \sim -1.79$; $P < 0.01$)。亚组分析结果显示，联合组咳嗽消失时间低于酮替芬组 ($MD = -2.72$, 95% CI : $-4.27 \sim -1.17$; $P < 0.01$) 及孟鲁司特钠组 ($MD = -3.19$, 95% CI : $-3.85 \sim -2.53$; $P < 0.01$)，详见图5。

2.3.6 不良反应发生率 共纳入6篇文献^[8-9,11,14-16]，主要不良反应为嗜睡，口干和头晕。试验组274例，对照组266例。各研究间无明显异质性，因此采用固定效应模型进行Meta分析，结果显示试验组不良反应发生率与对照组相当，差异无统计学意义 ($RR = 0.91$, 95% CI : $0.52 \sim 1.59$; $P = 0.73$)。亚组分析结果显示，联合组不良反应发生率与酮替芬组 ($RR = 0.75$, 95% CI : $0.37 \sim 1.51$; $P = 0.42$) 及孟鲁司特钠组 ($RR = 1.29$, 95% CI : $0.50 \sim 3.32$; $P = 0.60$) 相当，详见图6。

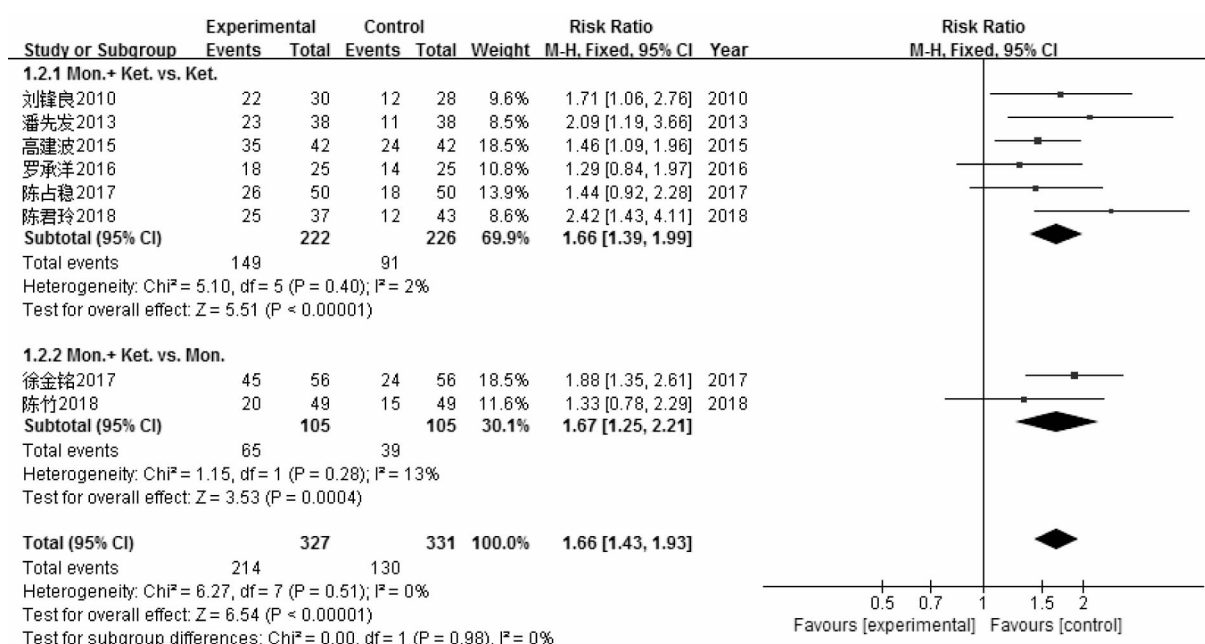


图2 联合用药与单药治疗咳嗽变异性哮喘患儿显效率的森林图



图3 联合用药与单药治疗咳嗽变异性哮喘患儿复发率的森林图

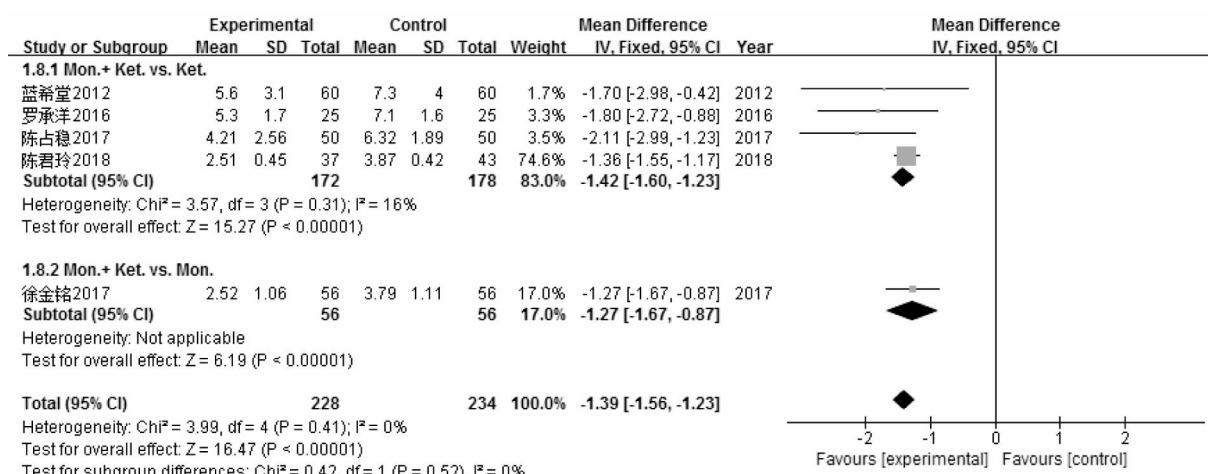


图4 联合用药与单药治疗咳嗽变异性哮喘患儿咳嗽缓解时间的森林图

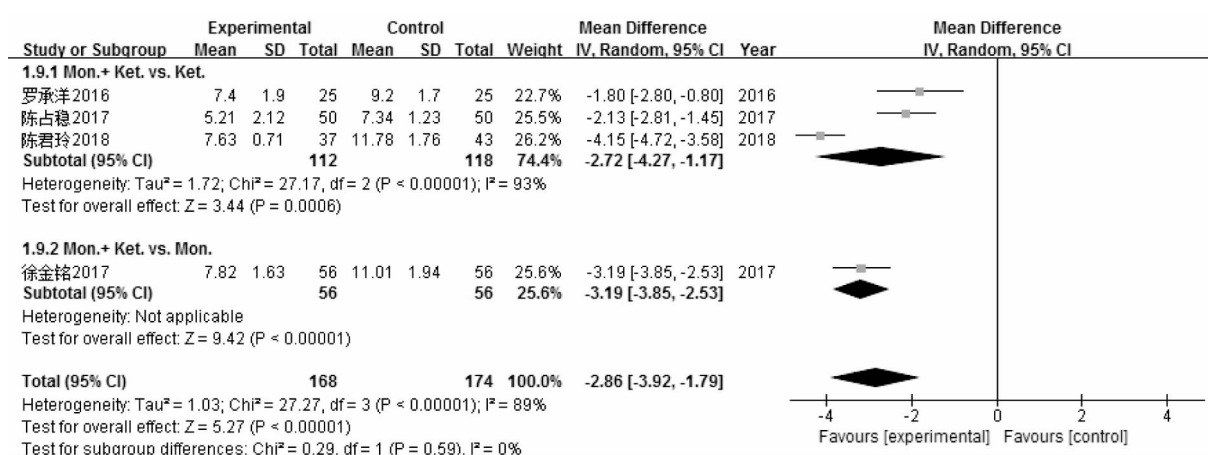


图5 联合用药与单药治疗咳嗽变异性哮喘患儿咳嗽消失时间的森林图

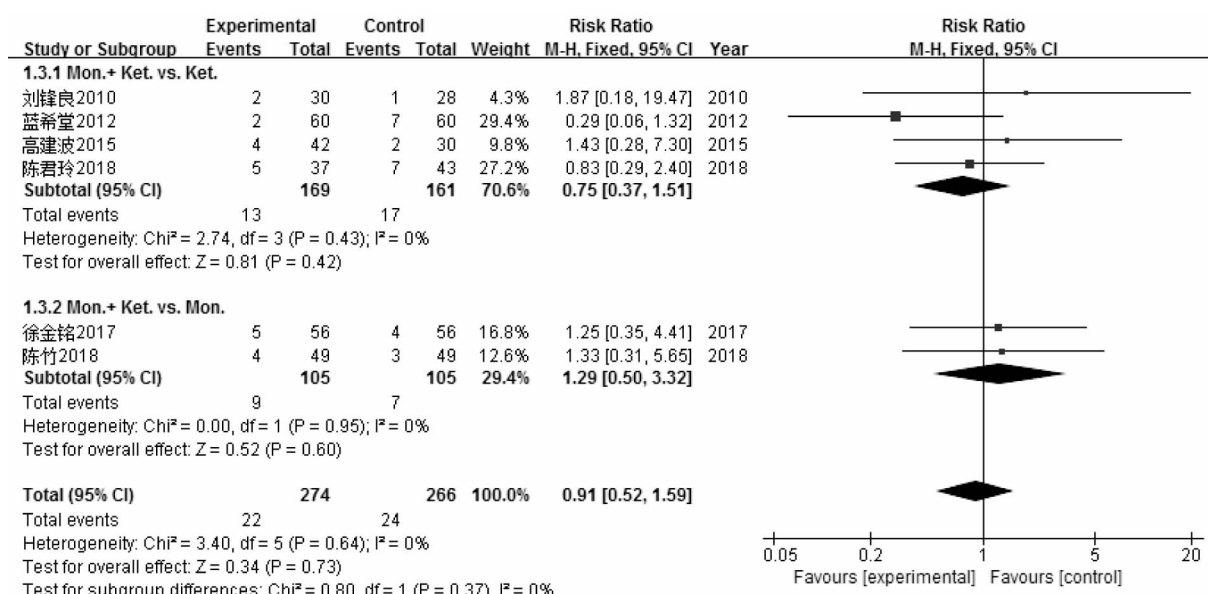


图6 联合用药与单药治疗咳嗽变异性哮喘患儿不良反应发生率的森林图

3 讨论

CVA 与典型哮喘具有相似的发病机理,包括气道高反应性、气道炎症和气道重构等^[17-19]。CVA 的治疗原则为及时减少气道炎症,消除气道高反应性,减轻咳嗽症状,以改善患者病情。白三烯是一种诱发哮喘的炎症介质,能够引起气道高反应性和气道重构。孟鲁司特钠作为一种特异性白三烯受体抑制剂^[20],主要通过抑制白三烯与受体的结合,减少气道分泌物,嗜酸性粒细胞浸润及支气管痉挛,从而可控制哮喘症状。而酮替芬是一种抗变态反应药物,能够拮抗组胺受体,抑制白三烯的活性,改善过敏性炎症^[21],进而降低气道高反应性。因此两药联用能够达到协同控制 CVA 患者症状的目的。

本研究结果显示,与酮替芬或孟鲁司特钠单药治疗相比,在有效性方面,孟鲁司特钠联合酮替芬可提高 CVA 患儿治疗的总有效率和显效率,缓解患儿咳嗽症状,缩短咳嗽治愈时间,从而提高患儿的生活质量;在安全性方面,联合用药不会增加药物不良反应的发生率,其主要不良反应为嗜睡,口干和头晕,但反应较为轻微,均未进行特殊处理,停药后可自行缓解。

本研究仍存在一定的局限性,如仅少数文献详细报告了随机方法^[14,16],其他文献随机方法未知,且未报告分配隐藏方案或盲法,在一定程度上影响了结果的论证强度;未能检索到相关的英文原始研究,以至于最终纳入文献均为中文,可能存在一定的发表偏倚。

综上所述,基于现有临床证据,相比于酮替芬或孟鲁司特钠单药治疗,孟鲁司特钠联合酮替芬可有效缓解治疗 CVA 患儿的症状,增加其治疗总有效率,缩短治疗时间,且不会增加药物不良反应的发生。受纳入研究质量和数量的限制,该结论还需大样本、高质量的 RCT 进一步证实。

【参考文献】

- [1] Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2018 [EB/OL]. (2018-03-29) [2018-11-20]. <http://www.ginasthma.org>.
- [2] 余思捷,代继宏. 儿童咳嗽变异性哮喘治疗进展[J]. 儿科药理学杂志, 2015, 21(6): 64-66.
- [3] 李光清,李小波,甘庆,等. 孟鲁司特钠联合酮替芬治疗咳嗽变异性哮喘的临床疗效观察[J]. 四川医学, 2012, 33(5): 739-740.
- [4] 宋迪,刘蕾,刘美岑. 孟鲁司特钠联合酮替芬治疗咳嗽变异性哮喘 69 例疗效评价[J]. 中国药业, 2014, 23(19): 76-77.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Higgins J P T, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions; version 5.1.0 [M/OL]. Oxford: The Cochrane Collaboration, 2011 [2018-11-20]. <http://handbook-5-1.cochrane.org/>.
- [8] 刘锋良. 酮替芬联合孟鲁司特钠治疗儿童咳嗽变异性哮喘 58 例疗效观察[J]. 中国医学创新, 2010, 7(7): 84-85.
- [9] 蓝希堂,罗寿君. 孟鲁司特钠联合酮替芬治疗小儿咳嗽变异性哮喘 60 例疗效观察[J]. 赣南医学院学报, 2012, 32(1): 80-81.
- [10] 潘先发,吴志兴. 孟鲁司特钠联合酮替芬治疗小儿咳嗽变异性哮喘的临床研究[J]. 国际医药卫生导报, 2013, 19(3): 361-362.
- [11] 高建波. 孟鲁司特钠联合酮替芬治疗小儿咳嗽变异性哮喘疗效观察[J]. 中国医学工程, 2015, 23(10): 155, 158.
- [12] 罗承洋. 孟鲁司特钠联合酮替芬治疗咳嗽变异性哮喘 50 例的价值体会[J]. 中国保健营养, 2016(8): 283-284.
- [13] 陈占稳. 对比分析孟鲁司特钠与酮替芬治疗小儿咳嗽变异性哮喘的临床疗效[J]. 药品评价, 2017, 14(21): 46-48.
- [14] 徐金铭. 孟鲁司特钠与富马酸酮替芬联合治疗儿童咳嗽变异性哮喘的临床观察[J]. 泰山医学院学报, 2017, 38(7): 790-792.
- [15] 陈君玲. 孟鲁司特钠联合富马酸酮替芬治疗咳嗽变异性哮喘患儿的疗效及对血清 TIMP-1、MMP-2、MMP-9 水平的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(16): 3718-3720.
- [16] 陈竹,田颖,闫春梅,等. 酮替芬联合孟鲁司特钠治疗咳嗽变异性哮喘儿童的临床观察[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(20): 2158-2160.
- [17] De Diego A, Martínez E, Perpina M, et al. Airway inflammation and cough sensitivity in cough-variant asthma[J]. Allergy, 2005, 60(11): 1407-1411.
- [18] 叶飒,严建平,王宏. 咳嗽变异性哮喘患者诱导痰 P 物质与气道反应性的关系研究[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(16): 2605-2607.
- [19] Niimi A, Matsumoto H, Minakuchi M, et al. Airway remodelling in cough-variant asthma [J]. Lancet, 2000, 356(9229): 564-565.
- [20] Takemura M, Niimi A, Matsumoto H, et al. Clinical, physiological and anti-inflammatory effect of montelukast in patients with coughvariant asthma[J]. Respiration, 2012, 83(4): 308-315.
- [21] Anoush M, Mohammad Khani M R. Evaluating the anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of ketotifen and fexofenadine in rats[J]. Adv Pharm Bull, 2015, 5(2): 217-222.

(本文编辑:杨昕)