

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.21.015

## 吸入性糖皮质激素与孟鲁司特治疗儿童哮喘疗效的 Meta 分析

郭梅<sup>1,2</sup>, 符州<sup>1△</sup>

(1. 重庆医科大学附属儿童医院呼吸科 400014; 2. 重庆市合川区人民医院儿科 401520)

**摘要:**目的 比较吸入性糖皮质激素与孟鲁司特或吸入性糖皮质激素联合孟鲁司特与吸入性糖皮质激素治疗儿童轻中度哮喘的疗效。方法 检索 Pubmed, Embase, Central databases, CNKI, VIP 等数据库自建库至今的关于吸入性糖皮质激素与孟鲁司特治疗儿童哮喘的随机对照试验(RCT), 对纳入研究根据 Cochrane 协作网推荐的风险偏倚工具进行文献质量评价。结果 接受吸入性糖皮质激素治疗的患者的一秒用力呼气容积(FEV1)变化量占预计值百分比、呼气峰流量(PEF)的改善均优于接受孟鲁司特治疗的患者, 两种治疗方法药物不良反应事件发生率无差异。接受吸入性糖皮质激素联合孟鲁司特治疗的患者 FEV1、PEF 的改善明显优于接受吸入性糖皮质激素治疗的患者。结论 吸入性糖皮质激素的治疗效果优于孟鲁司特, 吸入性糖皮质激素联合孟鲁司特的治疗效果优于单纯吸入性糖皮质激素治疗, 且药物安全性较好。

**关键词:**儿童急性哮喘; 吸入性糖皮质激素; 孟鲁司特

中图分类号: R725.6

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)21-2730-04

## Meta-analysis of studies on inhaled corticosteroids and montelukast in children with asthma

Guo Mei<sup>1,2</sup>, Fu Zhou<sup>1△</sup>

(1. Department of Pneumology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China;

2. Department of Pediatric, People's Hospital of Hecuan District, Chongqing 401520, China)

**Abstract: Objective** To compare the effect of inhaled corticosteroids and montelukast in children with asthma. **Methods** Data were obtained from Pubmed, Embase and Central databases, CNKI and VIP. Only randomized controlled trials(RCT) that evaluating inhaled corticosteroids and montelukast for children were included. The Cochrane collaboration risk bias tools was used to evaluated the quality of literature. **Results** The patients with inhaled corticosteroids had a better effect in FEV1% and PEF than patients with montelukast, the incidences of adverse drug reactions had no statistically significant difference. The patients with inhaled corticosteroids combined with montelukast had a better effect in FEV1% or PEF than patients with inhaled corticosteroids only. **Conclusion** The effect of inhaled corticosteroids is better than montelukast, the effect of inhaled corticosteroids combined with montelukast is better than inhaled corticosteroids only, and has drug safety.

**Key words:** children with acute asthma; inhaled corticosteroids; montelukast

哮喘是最常见的儿童慢性疾病之一。现今指南推荐使用 200~400 μg 倍氯米松或等剂量的吸入性糖皮质激素进行治疗, 白三烯受体拮抗剂作为辅助用药, 应用于对激素不敏感的儿童<sup>[1]</sup>。糖皮质激素可通过抑制炎症细胞向气道迁移, 诱导嗜酸性粒细胞凋亡等途径抑制气道高反应性, 孟鲁司特可通过抑制气道平滑肌中的白三烯多肽活性而减少气道痉挛及血管通透性, 进而减少哮喘的发作<sup>[2]</sup>。现对吸入性糖皮质激素及孟鲁司特治疗儿童轻中度哮喘效果分析如下。

## 1 资料与方法

**1.1 文献检索** 以“吸入性糖皮质激素、孟鲁司特、儿童急性哮喘”为检索词, 检索 VIP、CNKI 等数据库, 以“inhaled corticosteroids”、“montelukast”、“asthma”、“children”为检索词检索 Pubmed、Embase 和 Central databases 数据库, 限定发表类型为随机对照试验(RCT), 通过文献追溯方式检索儿童哮喘相关的论著、刊物以及综述作为参考文献。

**1.2 纳入标准** (1) <18 岁儿童, 已被诊断为哮喘的时间大于 6 个月。(2) 研究类型为 RCT, 无语言限制。(3) 至少有 4 周的治疗史, 治疗目的为比较吸入性糖皮质激素与孟鲁司特或

吸入性糖皮质激素联合孟鲁司特与吸入性糖皮质激素的治疗效果。(4) 文献结局指标包括一秒用力呼气容积(FEV1)占预计值百分比、呼气峰流量(PEF)、哮喘症状评分改变量、药物治疗的不良反应发生例数等终点指标。

**1.3 排除标准** (1) 未报道以上终点指标。(2) 诊断病程小于 6 个月。(3) RCT 只以摘要形式发表, 与作者联系后仍无法获取全文。

**1.4 文献质量评价** Cochrane 协作网建议使用风险偏倚工具对文献进行评价<sup>[3]</sup>, 其评价内容包括 7 项内容, 即随机方法、分配隐藏、盲法、结局评估中的盲法、不完全数据、不完全结局报告和其他来源的偏倚。对纳入的文献进行以上 7 项指标做出“是”(低度偏倚)、“否”(高度偏倚)和“不清楚”(相关信息较为缺乏)评价。上述评价标准均为“正确或充分”者, 发生偏移的可能性较小, 评价其质量为“A”级; 有 1 项或 1 项以上评价标准未描述则为不清楚, 部分满足, 有发生相应偏倚的中度可能性, 评价质量为“B”级; 有 1 项或 1 项以上评价标准不正确或未使用, 有发生相应偏倚的高度可能性, 评价质量为“C”级。

**1.5 统计学处理** 采用 Review manage 5.0.2 软件和 Stata

12.0 软件进行数据分析。计量资料采用 MD 及其 95%CI 表示,计数资料采用 OR 值及其 95%CI 表示。各研究间的异质性采用  $q$  检验,根据异质性是否显著分别选取随机和固定效应模型进行统计计算。采用  $I^2$  对异质性进行定量分析, $I^2 < 25\%$  评定为低度异质性,  $25\% \sim 50\%$  评定为中度异质性,  $I^2 \geq 50\%$  评定为高度异质性,异质性来源于低质量文献,进行敏感性分析,两组间异质性较大而无法寻找数据来源时,采用描述性分析<sup>[4]</sup>。通过观察漏斗图对称性判断文献的发表偏倚。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 文献纳入及资料收集情况 通过对中英文数据库的检索,共有 20 篇 RCT 纳入本研究<sup>[5-24]</sup>。其中报道吸入性糖皮质激素与孟鲁司特相比 FEV1 变化量占预计值百分比的文章有 12 篇<sup>[5-16]</sup>,报道 PEF 变化的有 4 篇<sup>[6,9,15,17]</sup>,报道不良反应发生例数的有 5 篇<sup>[5,7-8,9,16]</sup>;报道吸入性糖皮质激素联合孟鲁司特与吸入性糖皮质激素相比 FEV1 占预计值百分比变化的有 7 篇<sup>[6,18,19,20-22]</sup>,报道 PEF 变化的有 3 篇<sup>[6,23-24]</sup>。见表 1。

表 1 纳入文献详细信息

作者	发表年份 (年)	性别 (男/女)	比较药物	药物治疗 时间(h)
Maspero 等 <sup>[8]</sup>	2001	124/57	孟鲁司特 vs. 糖皮质激素	24
Simons 等 <sup>[23]</sup>	2001	547/67	孟鲁司特+糖皮质激素 vs. 糖皮质激素	5
Williams 等 <sup>[16]</sup>	2001	245/0	孟鲁司特 vs. 糖皮质激素	8
Stelmach 等 <sup>[13]</sup>	2002	30/57	孟鲁司特 vs. 糖皮质激素	12
Karamans 等 <sup>[6]</sup>	2004	63/57	孟鲁司特+糖皮质激素 vs. 糖皮质激素	6
Stelmach 等 <sup>[14]</sup>	2004	159/54	孟鲁司特 vs. 糖皮质激素	9
Garcia 等 <sup>[5]</sup>	2005	994/62	孟鲁司特 vs. 糖皮质激素	5
Ostrom 等 <sup>[9]</sup>	2005	342/65	孟鲁司特 vs. 糖皮质激素	12
Stelmach 等 <sup>[11]</sup>	2005	49/57	孟鲁司特 vs. 糖皮质激素	5
Jat 等 <sup>[18]</sup>	2006	63/71	孟鲁司特+糖皮质激素 vs. 糖皮质激素	12
Zeiger 等 <sup>[17]</sup>	2006	144/59	孟鲁司特 vs. 糖皮质激素	8
Kumar 等 <sup>[7]</sup>	2007	62/80	孟鲁司特 vs. 糖皮质激素	12
Miraglia del 等 <sup>[19]</sup>	2007	24/0	孟鲁司特+糖皮质激素 vs. 糖皮质激素	12
Sorkness 等 <sup>[10]</sup>	2007	191/60	孟鲁司特 vs. 糖皮质激素	48
Stelmach 等 <sup>[12]</sup>	2007	87/66	孟鲁司特+糖皮质激素 vs. 糖皮质激素	8
Szefler 等 <sup>[15]</sup>	2007	394/60	孟鲁司特 vs. 糖皮质激素	12
刘瑞等 <sup>[20]</sup>	2011	26/48	孟鲁司特+糖皮质激素 vs. 糖皮质激素	6
刘卫周 <sup>[21]</sup>	2011	40/46	孟鲁司特 vs. 糖皮质激素	6
张敏 <sup>[24]</sup>	2012	35/41	孟鲁司特 vs. 糖皮质激素	16
武玲梅等 <sup>[22]</sup>	2013	26/52	孟鲁司特 vs. 糖皮质激素	6

2.2 纳入文献质量评价 两组基线资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。所有纳入研究均采用随机分配,但部分未采取盲法或分配隐藏等方法,作者尝试与纳入研究作者信件联系,

询问一些缺失的必要信息,部分未获得回信。

2.3 终点指标

2.3.1 吸入性糖皮质激素与孟鲁司特 FEV1 变化量占预计值百分比的比较 其中 12 篇研究结果显示接受吸入性糖皮质激素治疗的患者治疗后 FEV1 变化量占预计值百分比明显大于接受孟鲁司特治疗的患者( $P < 0.05$ ,  $OR = 1.84$ ,  $95\%CI: 2.63 \sim 3.06$ )。见图 1。

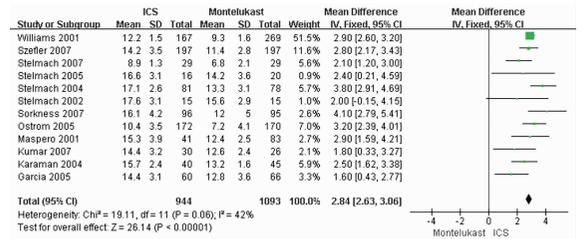


图 1 吸入性糖皮质激素与孟鲁司特患者 FEV1 变化量占预计值百分比的比较

2.3.2 吸入性糖皮质激素与孟鲁司特 PEF 变化的比较 其中 4 篇研究结果显示接受吸入性糖皮质激素治疗的患者治疗后 PEF 变化明显大于接受孟鲁司特治疗的患者( $P < 0.05$ ,  $OR = 2.84$ ,  $95\%CI: 2.48 \sim 3.19$ )。见图 2。

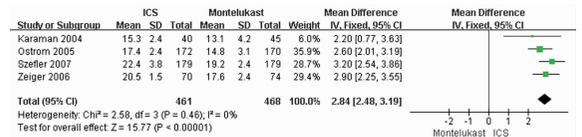


图 2 吸入性糖皮质激素与孟鲁司特患者 PEF 变化的比较

2.3.3 吸入性糖皮质激素与孟鲁司特不良反应事件的比较 其中 5 篇研究结果显示接受吸入性糖皮质激素治疗的患者与接受孟鲁司特治疗的患者不良反应事件发生相似( $P > 0.05$ ,  $OR = 0.83$ ,  $95\%CI: 0.52 \sim 1.32$ )。见图 3。

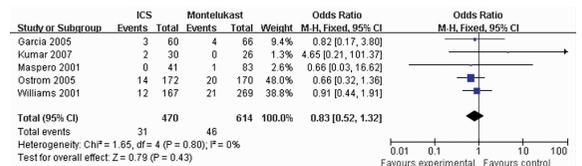


图 3 吸入性糖皮质激素与孟鲁司发生不良反应事件的比较

2.3.4 吸入性糖皮质激素联合孟鲁司特与单纯吸入性糖皮质激素治疗患者 FEV1 变化量占预计值百分比的比较 其中 6 篇研究结果显示接受吸入性糖皮质激素联合孟鲁司特治疗的患者 FEV1 占预计值百分比变化明显大于单纯接受吸入性糖皮质激素治疗的患者( $P < 0.05$ ,  $OR = 1.92$ ,  $95\%CI: 1.38 \sim 2.45$ )。见图 4。

2.3.5 吸入性糖皮质激素联合孟鲁司特与吸入性糖皮质激素患者 PEF 的比较 其中 3 篇研究结果显示接受吸入性糖皮质激素联合孟鲁司特治疗的患者治疗后 PEF 变化明显大于接受吸入性糖皮质激素治疗的患者( $P < 0.05$ ,  $OR = 2.19$ ,  $95\%CI: 1.54 \sim 2.83$ )。见图 5。

2.4 发表偏倚 通过漏斗图对称性观察发表偏倚,漏斗图基本对称,发表偏倚较小。见图 6。

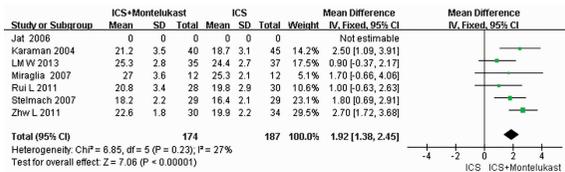


图 4 吸入性糖皮质激素联合孟鲁司特与吸入性糖皮质激素 FEV1 占预计值百分比变化的比较

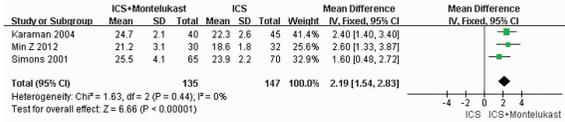


图 5 吸入性糖皮质激素联合孟鲁司特与吸入性糖皮质激素患者 PEF 的比较

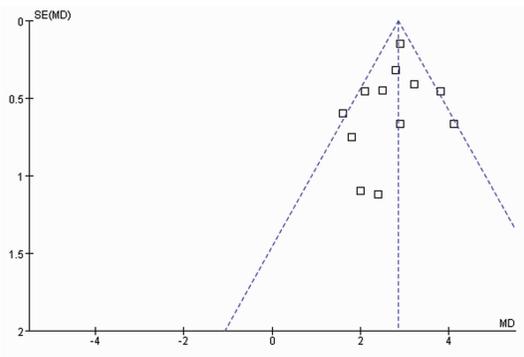


图 6 漏斗图

### 3 讨论

糖皮质激素及孟鲁司特在哮喘中有着广泛的应用,糖皮质激素可通过与其在肺部的受体结合并进入细胞核内,与 DNA 起始区域的 DNA 反应原件结合,引起基因转录的改变,并可通过负性 DNA 反应原件上调抗炎基因脂皮质激素-1、 $\beta$ 2 受体、白细胞介素等的转录<sup>[25]</sup>。白三烯受体拮抗剂孟鲁司特可通过抑制炎症细胞聚集和细胞因子释放,抑制气道收缩,改善肺功能。本文通过对已发表的关于糖皮质激素及孟鲁司特应用于儿童哮喘的 RCT 综合分析,证明了接受吸入性糖皮质激素治疗的患者治疗后在 FEV1 占预计值百分比、PEF 的改善及哮喘症状评分等方面均优于接受孟鲁司特治疗的患者,两种治疗方法药物不良反应事件发生率无差异。接受吸入性糖皮质激素联合孟鲁司特治疗的患者在 FEV1 占预计值百分比、PEF 的改善方面明显优于单纯接受吸入性糖皮质激素治疗的患者。

报道吸入性糖皮质激素联合孟鲁司特与吸入性糖皮质激素比较哮喘症状评分及不良反应发生率的文献均只有一篇, Jat 等<sup>[18]</sup>通过试验发现吸入性糖皮质激素联合孟鲁司特与单纯吸入性糖皮质激素比较哮喘症状评分差异无统计学意义,这可能与样本量较少有关。Simons 等<sup>[23]</sup>研究结果显示吸入性糖皮质激素联合孟鲁司特与单纯吸入性糖皮质激素相比,药物不良反应发生率无明显差异。由于文章较少,未对上述结果进行比较分析,期待更多的多中心、大样本 RCT 的发表。

Meta 分析是将多个研究数据进行综合分析,已达到扩大样本量,提高可信度的目的,并得出相应结果,本文通过对既往发表的 RCT 进行总结分析,证明了吸入性糖皮质激素联合孟鲁司特在治疗儿童轻中度哮喘中的效果,希望对临床有所

指导。

### 参考文献:

- [1] Kline-Krammes S, Patel NH, Robinson S. Childhood asthma: a guide for pediatric emergency medicine providers [J]. *Emerg Med Clin North Am*, 2013, 31(3): 705-732.
- [2] Bellecoste V, Devouassoux G, Pacheco Y. Montelukast in the treatment of mild to moderate persistent asthma [J]. *Rev Mal Respir*, 2011, 28(6): 706-729.
- [3] Santaguida PL, Riley CM, Matchar DB. Chapter 5: assessing risk of bias as a domain of quality in medical test studies [J]. *J Gen Intern Med*, 2012, 27(Suppl 1): S33-S38.
- [4] Juni P, Witschi A, Bloch R, et al. The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis [J]. *JAMA*, 1999, 282(11): 1054-1060.
- [5] Garcia ML, Wahn U, Gilles L, et al. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma; the MOSAIC study [J]. *Pediatrics*, 2005, 116(2): 360-369.
- [6] Karaman O, Sunneli L, Uzuner N, et al. Evaluation of montelukast in 8 to 14 year old children with mild persistent asthma and compared with inhaled corticosteroids [J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2004, 32(1): 21-27.
- [7] Kumar V, Ramesh P, Lodha R, et al. Montelukast vs. inhaled low-dose budesonide as monotherapy in the treatment of mild persistent asthma: a randomized double blind controlled trial [J]. *J Trop Pediatr*, 2007, 53(5): 325-330.
- [8] Maspero JF, Duenas-Meza E, Volovitz B, et al. Oral montelukast versus inhaled beclomethasone in 6- to 11-year-old children with asthma: results of an open-label extension study evaluating long-term safety, satisfaction, and adherence with therapy [J]. *Curr Med Res Opin*, 2001, 17(2): 96-104.
- [9] Ostrom NK, Decotiis BA, Lincourt WR, et al. Comparative efficacy and safety of low-dose fluticasone propionate and montelukast in children with persistent asthma [J]. *J Pediatr*, 2005, 147(2): 213-220.
- [10] Sorkness CA, Lemanske RF Jr, Mauger DT, et al. Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma: the Pediatric Asthma Controller Trial [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119(1): 64-72.
- [11] Stelmach I, Bobrowska-Korzeniowska M, Majak P, et al. The effect of montelukast and different doses of budesonide on IgE serum levels and clinical parameters in children with newly diagnosed asthma [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2005, 18(5): 374-380.
- [12] Stelmach I, Grzelewski T, Bobrowska-Korzeniowska M, et al. A randomized, double-blind trial of the effect of anti-asthma treatment on lung function in children with asth-

ma[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2007, 20(6):691-700.

- [13] Stelmach I, Jerzynska J, Kuna P. A randomized, double-blind trial of the effect of glucocorticoid, antileukotriene and beta-agonist treatment on IL-10 serum levels in children with asthma[J]. *Clin Exp Allergy*, 2002, 32(2):264-269.
- [14] Stelmach I, Majak P, Jerzynska J, et al. Comparative effect of triamcinolone, nedocromil and montelukast on asthma control in children; A randomized pragmatic study[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2004, 15(4):359-364.
- [15] Szeffler SJ, Baker JW, Uryniak T, et al. Comparative study of budesonide inhalation suspension and montelukast in young children with mild persistent asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 120(5):1043-1050.
- [16] Williams B, Noonan G, Reiss TF, et al. Long-term asthma control with oral montelukast and inhaled beclomethasone for adults and children 6 years and older[J]. *Clin Exp Allergy*, 2001, 31(6):845-854.
- [17] Zeiger RS, Szeffler SJ, Phillips BR, et al. Response profiles to fluticasone and montelukast in mild-to-moderate persistent childhood asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 117(1):45-52.
- [18] Jat GC, Mathew JL, Singh M. Treatment with 400 microg of inhaled budesonide vs 200 microg of inhaled budesonide and oral montelukast in children with moderate per-

sistent asthma: randomized controlled trial[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2006, 97(3):397-401.

- [19] Miraglia del M, Piacentini GL, Capasso M, et al. Formoterol, montelukast, and budesonide in asthmatic children; effect on lung function and exhaled nitric oxide[J]. *Respir Med*, 2007, 101(8):1809-1813.
- [20] 刘瑞, 顾秋枫, 林月钰, 等. 糖皮质激素联合白三烯受体拮抗剂治疗儿童哮喘临床分析[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2011, 24(24):3998-3999.
- [21] 刘卫周. 孟鲁司特联合糖皮质激素治疗儿童咳嗽变异型哮喘疗效研究[J]. *中国医药导报*, 2011, 20(16):79-81.
- [22] 武玲梅, 冯建峰, 冯晓红. 孟鲁司特联合糖皮质激素治疗儿童哮喘的临床疗效观察[J]. *实用医技杂志*, 2013, 15(8):883-884.
- [23] Simons FE, Villa JR, Lee BW, et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomized, double-blind, crossover study[J]. *J Pediatr*, 2001, 138(5):694-698.
- [24] 张敏. 孟鲁司特钠在儿科哮喘治疗中的临床应用研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2012, 19(1):102-104.
- [25] Dostert A, Heinzl T. Negative glucocorticoid receptor response elements and their role in glucocorticoid action[J]. *Curr Pharm Des*, 2004, 10(23):2807-2816.

(收稿日期:2014-01-11 修回日期:2014-03-27)

(上接第 2729 页)

联合 MSP 对 FD 病患发挥了良好效果。

综上所述,以 CA 联合 MSP 药物治疗 FD,可明显改善病患症状,促进胃排空,增大病患胃耐受性,效果显著,值得临床推荐。

#### 参考文献:

- [1] 崔立红,闫志辉,彭丽华,等. 海军部队人员功能性消化不良及影响因素[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2013, 31(5):361-365.
- [2] 姚学敏,叶必星,周焯,等. 功能性消化不良Ⅲ和Ⅱ标准的比较及精神心理状况调查[J]. *中华消化杂志*, 2012, 32(5):303-306.
- [3] 于秀坤. 中西医结合治疗功能性消化不良症疗效观察[J]. *辽宁医学院学报*, 2010, 31(3):241-242.
- [4] 许良锋,沙卫红,王启仪,等. 功能性消化不良与基因多态性的研究进展[J]. *中华消化杂志*, 2012, 32(12):878-880.
- [5] 雷晓改,贾林,许鸣,等. 难治性功能性消化不良患者的饮食行为研究[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2013, 22(3):208-211.
- [6] 江曼,王露,刘翔,等. 大学生功能性胃肠病的分布及其影

响因素[J]. *中华临床医师杂志*, 2012, 1(17):5281-5282.

- [7] 黄雅慧,王清晖,陈晓岩,等. 胃动灵胶囊治疗功能性消化不良实验研究[J]. *中华中医药学刊*, 2011, 29(5):1031-1033.
- [8] 王卫红,陈萍,王强,等. 奥美拉唑治疗功能性消化不良的疗效观察[J]. *现代生物医学进展*, 2010, 10(23):4554-4555.
- [9] 陆福山,黄飞烟,邓书禄,等. 莫沙必利联合文拉法辛治疗老年功能性消化不良 26 例的临床探讨[J]. *广西医学*, 2008, 30(2):202-203.
- [10] 彭建中,苏川妮. 不同方法治疗功能性消化不良的疗效对比[J]. *中华全科医学*, 2013, 11(5):692-693.
- [11] Shin CM. Overlap between postprandial distress and epigastric pain syndromes in functional dyspepsia: its implications for research and clinical practice[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2013, 19(3):409-411.
- [12] 吴启斌,谢崇凡,冯晓霞,等. 舒肝解郁胶囊联合莫沙必利治疗功能性消化不良疗效观察[J]. *重庆医学*, 2011, 40(21):2149-2150.

(收稿日期:2014-02-11 修回日期:2014-03-02)