

白三烯受体拮抗剂在儿童变应性鼻炎中的临床应用 专家共识 (2023, 广州)[△]

刘文龙¹ 罗茜¹ 曾清香¹ 杨钦泰² 邱前辉³ 徐睿⁴ 孙悦奇⁵ 杨贵⁶ 唐隽⁷ 洪海裕⁸
许元腾⁹ 石照辉² 魏欣¹⁰ 王天生¹¹ 孟娟¹² 杨玉成¹³ 王英¹⁴ 姜鸿飞¹⁵ 孟粹达¹⁶
叶菁¹⁷ 张立强¹⁸ 杨艳莉¹⁹ 安云芳²⁰ 陆美萍²¹ 曾明²² 王向东²³ 陈建军²⁴ 雍军²⁵
余少卿²⁶ 张维天²⁷ 孙亚男²⁸ 张天虹²⁹ 孙娜³⁰ 李幼瑾³¹ 刘翔³² 李健³³ 左可军³³
罗向前³⁴ 王洪田³⁵ 许昱³⁶ 喻国冻³⁷ 付勇³⁸ 叶惠平³⁹ 李勇⁴⁰ 许成利⁴¹ 李华斌¹⁵
中国鼻病研究协作组

(1. 广州医科大学附属妇女儿童医疗中心耳鼻咽喉科 广州 510623; 2. 中山大学附属第三医院耳鼻咽喉头颈外科和变态反应(过敏)科 广州 510630; 3. 广东省人民医院耳鼻咽喉头颈外科 广州 510080; 4. 中山大学附属第一医院耳鼻咽喉科医院变态反应专科 广州 510080; 5. 中山大学附属第七医院耳鼻咽喉科 深圳 518107; 6. 深圳市龙岗中心医院耳鼻咽喉科 深圳 518116; 7. 佛山市第一人民医院耳鼻咽喉头颈外科 佛山 520800; 8. 中山大学附属第五医院耳鼻咽喉科 珠海 519000; 9. 福建医科大学附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科 福州 350004; 10. 海南省人民医院, 海南医学院附属海南医院耳鼻咽喉头颈外科 海口 570311; 11. 中南大学湘雅三医院耳鼻咽喉头颈外科 长沙 410013; 12. 四川大学华西医院耳鼻咽喉头颈外科 成都 610041; 13. 重庆医科大学附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科 重庆 400016; 14. 郑州大学第一附属医院鼻科 郑州 450052; 15. 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院耳鼻喉科 上海 200031; 16. 吉林大学中日联谊医院耳鼻咽喉头颈外科 长春 130033; 17. 南昌大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科 南昌 330006; 18. 山东大学齐鲁医院耳鼻咽喉科 济南 250012; 19. 昆明医科大学第一附属医院耳鼻喉一科 昆明 650032; 20. 山西医科大学第二医院耳鼻咽喉科 太原 030001; 21. 南京医科大学第一附属医院耳鼻咽喉科 南京 210029; 22. 华中科技大学同济医学院附属同济医院耳鼻咽喉头颈外科 武汉 430030; 23. 首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科 北京 100730; 24. 华中科技大学同济医学院附属协和医院耳鼻咽喉科 武汉 430022; 25. 新疆医科大学第一附属医院耳鼻咽喉科 乌鲁木齐 830054; 26. 同济大学附属同济医院耳鼻咽喉头颈外科 上海 200065; 27. 上海交通大学附属第六人民医院耳鼻咽喉头颈外科 上海 200233; 28. 哈尔滨医科大学附属第二医院耳鼻咽喉头颈外科 哈尔滨 150001; 29. 哈尔滨医科大学附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科 哈尔滨 150007; 30. 上海中医药大学附属光华中西医结合医院耳鼻咽喉头颈外科 上海 200040; 31. 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心耳鼻喉口腔颌面外科 上海 200127; 32. 中山大学孙逸仙纪念医院耳鼻咽喉科 广州 510120; 33. 中山大学附属第一医院耳鼻咽喉科医院耳鼻咽喉头颈外科 广州 510080; 34. 南方医科大学深圳医院儿童耳鼻咽喉科 深圳 518101; 35. 首都医科大学附属北京世纪坛医院变态反应科 北京 100038; 36. 武汉大学人民医院耳鼻咽喉

[△]基金项目: 国家重点研发计划(2022YFC2504100); 国家自然科学基金(81970864、82171104、82271139、81970850、82271138、81725004、81970861、82271142、82371113、82171104); 国家自然科学基金青年基金(82101201); 广东省自然科学基金(2022A1515012617)

通信作者: 刘文龙(E-mail: lw120103@163.com); 付勇(E-mail: fyent@163.com); 叶惠平(E-mail: 454819330@qq.com); 李勇(E-mail: leeyung828@hotmail.com); 许成利(E-mail: xcloto@163.com); 李华斌(E-mail: noseli@163.com)

头颈外科 武汉 430060;37. 贵州医科大学附属医院耳鼻咽喉头颈外科 贵阳 550004;
38. 浙江大学医学院附属儿童医院耳鼻咽喉头颈外科 杭州 310005;39. 贵州省人民医院
耳鼻咽喉科 贵阳 550499;40. 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院耳鼻咽喉科 杭
州 310003;41. 广西医科大学第二附属医院耳鼻咽喉头颈外科 南宁 530005)

【摘要】 半胱氨酸白三烯 (CysLT) 是免疫细胞合成和分泌的炎性介质, 与细胞膜上的受体结合发挥生物学效应, 参与多种过敏性疾病的发病。抗白三烯药物有两类: CysLT₁ 受体拮抗剂 (LTRA) 和白三烯合成抑制剂, 前者与 CysLT₁ 受体结合, 从而干扰过敏性炎症的发生。LTRA 在儿童过敏性疾病的治疗中广泛应用, 但仍存在质疑与挑战。因此, 中国鼻病研究协作组召集国内中青年鼻科专家, 制订了 LTRA 治疗儿童变应性鼻炎专家共识, 旨在指导儿童变应性鼻炎临床诊疗工作。目前国内外指南均推荐 LTRA 作为儿童变应性鼻炎治疗的一线药物。儿童对孟鲁司特一般耐受性良好, 总体不良反应发生率与安慰剂相似, 对神经精神影响的研究尚无统一意见, 临床医师应意识到神经精神事件的潜在风险, 在开具相应处方时注意权衡利弊。

【关键词】 白三烯受体拮抗剂; 儿童; 变应性鼻炎

【中图分类号】 R765

【文献标志码】 A

DOI:10.14166/j.issn.1671-2420.2024.03.001

Expert consensus on clinical application of leukotriene receptor antagonist in the treatment of allergic rhinitis in children (2023, Guangzhou)

LIU Wenlong¹, LUO Xi¹, ZENG Qingxiang¹, YANG Qintai², QIU Qianhui³, XU Rui⁴, SUN Yueqi⁵, YANG Gui⁶, TANG Jun⁷, HONG Haiyu⁸, XU Yuanteng⁹, SHI Zhaohui², WEI Xin¹⁰, WANG Tiansheng¹¹, MENG Juan¹², YANG Yucheng¹³, WANG Ying¹⁴, LOU Hongfei¹⁵, MENG Cuida¹⁶, YE Jing¹⁷, ZHANG Liqiang¹⁸, YANG Yanli¹⁹, AN Yunfang²⁰, LU Meiping²¹, ZENG Ming²², WANG Xiangdong²³, CHEN Jianjun²⁴, YONG Jun²⁵, YU Shaoqing²⁶, ZHANG Weitian²⁷, SUN Yanan²⁸, ZHANG Tianhong²⁹, SUN Na³⁰, LI Youjin³¹, LIU Xiang³², LI Jian⁴, ZUO Kejun³³, LUO Xiangqian³⁴, WANG Hongtian³⁵, XU Yu³⁶, YU Guodong³⁷, FU Yong³⁸, YE Huiping³⁹, LI Yong⁴⁰, XU Chengli⁴¹, LI Huabin¹⁵, Chinese Rhinopathy Research Cooperation Group. 1. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou 510623, China; 2. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery & Department of Allergy, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China; 3. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou 510080, China; 4. Allergy Department of Otorhinolaryngology Hospital, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China; 5. Department of Otorhinolaryngology, the 7th Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Shenzhen 518107, China; 6. Department of Otorhinolaryngology, the Central Hospital of Shenzhen Longgang District, Shenzhen 518116, China; 7. Department of Otorhinolaryngology Head Neck and Surgery, the First People's Hospital of Foshan, Foshan 520800, China; 8. Department of Otorhinolaryngology, the 5th Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Zhuhai 519000, China; 9. Department of Otorhinolaryngology Head Neck and Surgery, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350004, China; 10. Hainan General Hospital, Hainan Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570311, China; 11. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China; 12. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 13. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 14. Department of Rhinology, the First Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; 15. Department of Otorhinolaryngology, EYE & ENT Hospital of Fudan University, Shanghai 200031, China; 16. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun 130033, China; 17. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, the First Hospital Affiliated to Nanchang University, Nanchang 330006, China; 18. Department of Otorhinolaryngology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China; 19. Department of First Otorhinolaryngology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical

University, Kunming 650032, China; 20. Department of Otorhinolaryngology, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 21. Department of Otorhinolaryngology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 200029, China; 22. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China; 23. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China; 24. Department of Otorhinolaryngology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; 25. Department of Otorhinolaryngology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China; 26. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Tongji Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200065, China; 27. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China; 28. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China; 29. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150007, China; 30. Department of Otolaryngology, Guanghua Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200052, China; 31. Department of Otorhinolaryngology, oral and maxillofacial surgery, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai 200127, China; 32. Department of Otorhinolaryngology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China; 33. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery of Otorhinolaryngology Hospital, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China; 34. Department of Pediatric Otolaryngology, Shenzhen Hospital, Southern Medical University, Shenzhen 518101, China; 35. Department of Allergy, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China; 36. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Renmin Hospital, Wuhan University, Wuhan 430060, China; 37. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China; 38. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Children's Hospital Affiliated to Medical College of Zhejiang University, Hangzhou 310005, China; 39. Department of Otorhinolaryngology, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550499, China; 40. Department of Otorhinolaryngology, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 310003, China; 41. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, the Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530005, China

Corresponding author: LIU Wenlong, Email: lwl20103@163.com; FU Yong, Email: fyent@163.com; YE Huiping, Email: 454819330@qq.com; LI Yong, Email: leeyung828@hotmail.com; XU Chengli, Email: xcloto@163.com; LI Huabin, Email: noseli@163.com

【Abstract】 Cysteine leukotriene (CysLT) is an inflammatory medium synthesized and secreted by immune cells. It is involved in many allergic diseases by binding with cell membrane receptors to exert biological effects. There are two classes of anti-leukotriene drugs: CysLT1 receptor antagonists (LTRA), which bind to CysLT1R and thus interfere with the occurrence of allergic inflammation, and leukotriene synthesis inhibitors. LTRA has been widely used in the treatment of allergic diseases in children, but there are still concerns and challenges. Therefore, the Chinese Rhinopathy Research Collaboration Group convened young and middle-aged rhinology experts in China to develop an expert consensus and guide the treatment of allergic rhinitis in children with LTRA. At present, both domestic and foreign guidelines recommend LTRA as the first-line medicine for the treatment of allergic rhinitis in children. Montelukast is generally well tolerated in children, and the overall incidence of adverse reactions is similar to placebo. There is no consensus on the neuropsychiatric effects of Montelukast. Clinicians should be aware of the potential risk of neuropsychiatric events, and consider benefits and risks when prescribing LTRA.

【Key words】 Leukotriene receptor antagonist; Child; Allergic rhinitis

白三烯 (leukotriene, LT) 是花生四烯酸的代谢产物之一,也是变态反应中重要的炎症介质,在各类变应性疾病的发病中发挥重要作用。通过阻断白三烯受体而发挥抗过敏作用的白三烯受体拮抗剂 (leukotriene receptor antagonist, LTRA) 在儿童变应性疾病的治疗中广泛应用,但仍存在质疑与挑战,特别是在 2009 年美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 发布黑框警告之后,家长对该类药物副作用的担心日益增加。鉴于此,中国鼻病研究协作组召集国内中青年鼻科专家制订了本共识,从白三烯及其受体的介绍、LTRA 相关分类和药理作用机制出发,详细阐述了 LTRA 在常见儿童过敏性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 的临床应用以及药物安全性和不良反应,旨在指导临床医师规范使用 LTRA 治疗儿童 AR。

1 白三烯及白三烯受体

1.1 白三烯

脂质是细胞膜的主要成分,含花生四烯酸的磷脂是一种由 20 个碳原子组成的多不饱和脂肪酸,是细胞膜的重要组成部分。在各种刺激下,花生四烯酸通过磷脂酶 A2 从磷脂中释放出来^[1]。白三烯是 5-脂氧合酶途径的花生四烯酸代谢产物,分为两类:携带羟基部分的趋化剂 LTB₄ 和同时携带羟基和氨基酸部分的半胱氨酸白三烯 (CysLT, 包括 LTC₄、LTD₄ 和 LTE₄)^[2]。

在肥大细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞中, LTC₄ 合成酶将不稳定的中间代谢产物 LTA₄ 与还原型谷胱甘肽结合形成 LTC₄^[3], LTC₄ 一旦形成,则可通过 ATP 结合盒转运体 -1 和 4 转运到细胞外,然后分别被 γ -谷氨酰反式-1 肽酶和二肽酶代谢为 LTD₄ 和 LTE₄。LTC₄ 和 LTD₄ 的快速胞外代谢导致其半衰期较短,而 LTE₄ 在生物体液中含量丰富且易于检测。在中性粒细胞中, LTA₄ 被胞质中的 LTA₄ 水解酶水解形成 LTB₄, 对中性粒细胞和单核细胞是一种有效的趋化剂^[4]。LTB₄ 不含半胱氨酸,因此不是 CysLT^[5]。

1.2 白三烯受体

CysLT 通过与视紫红质家族嘌呤受体簇的 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptors, GPCRs) 的特异性结合引发细胞内钙离子活动而发挥作用,这些受体包括 CysLT₁R 和 CysLT₂R^[6]。CysLT₁R 在巨噬细胞、平滑肌细胞、外周血中嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞亚群、单核细胞、B 细胞和 CD34⁺ 干

细胞上表达^[7],而 CysLT₂R 在心脏浦肯野细胞、肾上腺嗜铬细胞、脑细胞以及外周血白细胞亚群中被发现^[8-9]。CysLT₁R 是 LTD₄ 的高亲和力受体,其亲和力远高于 LTC₄ 或 LTE₄^[10]。CysLT₁R 是孟鲁司特、扎鲁司特和普鲁司特的靶点^[5]。CysLT₂R 与 CysLT₁R 的氨基酸序列有 38% 的同源性,其中 CysLT₂R 与 LTC₄ 和 LTD₄ 的亲和力相等,与 LTD₄ 的亲和力是与 CysLT₁R 亲和力的一半^[9]。总之,两种经典的 CysLT 受体分布不完全重叠,表明它们具有互补和不同的功能^[11]。

白三烯受体 B₁ (BLT₁) 属于 LTB₄ 高亲和力受体,主要在人类白细胞上表达,包括中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、树突状细胞、巨噬细胞、B 细胞和 T 细胞等^[12],近期发现 BLT₁ 在非髓系细胞如血管平滑肌细胞、内皮细胞、骨骼肌卫星细胞和神经干细胞中也表达,但水平很低^[13]。有研究^[13]显示,转录因子 Sp1 与 BLT₁ 核心启动子结合,在人 BLT₁ 的基础转录中起关键作用。LTB₄-BLT₁ 途径激活许多激酶参与下游信号蛋白的磷酸化,进而控制 LTB₄ 的不同作用。例如,激活丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 对 LTB₄ 诱导的巨噬细胞和支气管平滑肌细胞的增殖发挥重要作用,而磷脂酰肌醇 3 激酶抑制剂可阻断 LTB₄ 诱导的趋化作用^[14]。白三烯受体 B₂ (BLT₂) 主要表达于骨骼肌、心脏和肺,对 LTB₄ 的亲和力较低,并且可以结合其他脂质^[15]。BLT₂ 的激活可导致腺苷酸环化酶的抑制和细胞内钙离子的增加,进而调控炎症反应^[13]。

总之,白三烯作为多种变应性疾病免疫细胞合成和分泌的炎性介质,通过与细胞膜上的相应受体结合后方可发挥生物学效应。因此针对白三烯及其受体为靶点的药物是当下治疗变应性疾病的重要方法之一。

2 抗白三烯受体药物分类、药理和作用机制

2.1 抗白三烯受体药物分类

抗白三烯药物根据作用机制分为两类:LTRA 通过阻断白三烯受体而起作用,包括扎鲁司特、普仑司特和孟鲁司特;白三烯合成抑制剂 (5-脂氧合酶抑制剂) 通过阻断白三烯和 LTB₄ 的生物合成而起作用,包括齐留通 (Zileuton)、ZD-2138、Bay X 1005 和 MK-0591^[16]。目前临床上应用的主要是 LTRA,获批的 3 个 LTRA 分别是孟鲁司特、扎鲁司特、普仑司特。孟鲁司特的相关研究最多,具有较好的耐受性和依从性。

2.2 LTRA 的药理学

2.2.1 作用机制

LTRA 与 CysLT₁R 和 CysLT₂R 结合,从而干扰变应性炎症的发生^[17]。尤其对 CysLT₁R 有高度亲和性和选择性,可竞争拮抗 LTD₄ 与 CysLT₁ 受体的结合,有效抑制该受体结合所产生的生理效应且无任何其他受体激活活性^[18]。

2.2.2 药代动力学

以孟鲁司特为例,口服后迅速吸收,在 3~4 h 内达到平均峰,口服生物利用度为 64%。标准膳食不会影响药物生物利用度。孟鲁司特与血浆蛋白结合约 99%。孟鲁司特主要由肝脏代谢,代谢物几乎通过胆汁单独排泄。

在推荐剂量下,茶碱、泼尼松、泼尼松龙、口服避孕药(乙炔雌二醇/炔诺酮 35/1)、特非那定、地高辛和华法林等的药代动力学不受孟鲁司特明显影响。孟鲁司特与临床研究中广泛使用的常见处方药物(甲状腺激素、镇静类安眠药、非甾体类抗炎药、苯二氮草类药物和减充血剂)联用,也没有临床不良相互作用的证据。

2.3 LTRA 在 AR 中的作用机制

在 AR 患者中,吸入的变应原与肥大细胞和嗜碱性粒细胞上的免疫球蛋白 E(immunoglobulin E, IgE)结合,在早期反应中,组胺、前列腺素 D₂ 和白三烯等化学介质在几分钟内释放^[19]。这些介质刺激血管的感觉神经末梢和内皮细胞,导致早期出现打喷嚏、水样鼻涕和黏膜肿胀^[19-20]。各种炎症细胞(如活化的嗜酸性粒细胞)对早期释放的化学介质作出反应,渗入鼻黏膜,导致变应原暴露后 4~12 h 的晚期反应^[19-21]。这些炎症细胞产生的炎症介质(如白三烯)可导致鼻黏膜持续充血肿胀^[20, 22]。LTRA 与白三烯受体结合,减少了上呼吸道嗜酸性粒细胞性炎症^[23]。LTRA 可抑制白三烯诱导的 2 型固有淋巴细胞产生白细胞介素-5(interleukin-5, IL-5)和 IL-13^[24];还可抑制外周血中的 T 辅助细胞 1(T helper cell 1, Th1)并增加调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)^[25];抑制鼻腔变应性炎症,明显缓解鼻部和眼部的日间和夜间症状,减少外周血和鼻腔灌洗液中嗜酸性粒细胞的数量^[26-29],显著改善鼻阻力^[29-30]。

3 LTRA 在儿童 AR 中的临床应用

目前国内外指南均推荐 LTRA 作为儿童变应性疾病的一线治疗药物。新版《中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022, 修订版)》推荐的 AR 常用一线

治疗药物包括口服 LTRA^[31]。同年制订的《儿童变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022 年, 修订版)》强调临床上治疗 AR 时可以单独使用 LTRA, 但更建议与抗组胺药和(或)鼻用糖皮质激素联合应用^[32]。

3.1 LTRA 单药治疗与安慰剂对比

在一项双盲、随机、平行试验中, 57 例 7~14 岁季节性 AR 患儿经过筛查 1 周和洗脱 1 周后分别接受每天 1 次的孟鲁司特 5 mg 以及匹配安慰剂干预, 结果发现孟鲁司特可显著减轻日间鼻部症状(鼻塞、鼻涕、鼻痒和喷嚏)、综合症状评分和日间眼部症状, 明显降低嗜酸性粒细胞计数, 但对呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)没有显著影响^[33]。Philip 等^[27]在 1 302 例 15~81 岁 AR 患者中得出了相似的结果, 还证明孟鲁司特能显著改善睡眠困难、夜间觉醒和醒来时鼻塞等夜间症状。其结果与 Nayak 等^[26]和 Adelsberg 等^[34]报道的一致。一项囊括 15 项研究共计 10 387 例儿童和成人 AR 患者的系统综述和荟萃分析也支持孟鲁司特在控制症状和改善生活质量方面比安慰剂更有效^[35]。Piatti 等^[29]还发现扎鲁司特能显著降低鼻灌洗液中嗜酸性粒细胞的数量, 改善鼻阻力, 提示 LTRA 主要适用于以鼻塞为主诉的 AR^[36]。长期服用普鲁司特不仅可改善花粉季节 AR 患儿的鼻部症状, 还能延缓鼻部症状的发生、生活质量的恶化和伴随药物的使用, 从而起到预防作用^[37]。

3.2 LTRA 与其他单药治疗对比

与抗组胺药物相比, LTRA 治疗儿童 AR 的临床疗效似乎存在矛盾的结果。在 24 例 6~12 岁常年性 AR 患儿中, 孟鲁司特和抗组胺药单药治疗相比, 可获得相似的临床改善和鼻灌洗液细胞因子水平^[38]。而 Chen 等^[39]在一项针对 60 例 6~12 岁持续性 AR 儿童的研究中发现, 在根据总症状评分评价临床疗效方面, 孟鲁司特劣于西替利嗪; 但是孟鲁司特对夜间症状的改善更明显, 尤其是鼻痒^[39]。在一项单中心随机双盲研究中, 孟鲁司特在减轻鼻塞方面与伪麻黄碱效果相似, 但伪麻黄碱更有效^[40]。

与孟鲁司特单药治疗相比, 鼻用糖皮质激素(简称鼻用激素)单药治疗可更大程度地改善患儿的 AR 症状, 并可更明显地降低鼻灌洗液中 IL-5/ γ -干扰素比值。这些结果表明孟鲁司特治疗儿童 AR 似乎比鼻用激素治疗获益更少^[38]。

Nayak 等^[41]的一项荟萃分析发现, 孟鲁司特与抗组胺药(氯雷他定)单药治疗 AR 的疗效相似, 但不及鼻用激素, 这与 Wilson 等^[42]的研究结果一致。

但 Grainger等^[43]的研究结果提示孟鲁司特疗效不如口服抗组胺药和鼻用激素。最近一篇荟萃分析认为,孟鲁司特仅在改善夜间鼻部症状方面优于口服抗组胺药,而在日间鼻部症状、鼻症状综合评分、日间眼部症状评分和鼻结膜炎生活质量评分方面均劣于口服抗组胺药,疗效也劣于鼻用激素^[35]。

3.3 LTRA 联合用药与单药治疗对比

在一项单中心随机对照试验中,115例6~15岁常年性AR患儿服用孟鲁司特联合氯雷他定相比单独应用氯雷他定症状未见显著改善^[44]。Nayak等^[26]也在对907例季节性AR患者(年龄>15岁)进行的大规模研究中得出同样的结果。然而,在一项多中心($n=12$)双盲、随机、平行组、安慰剂对照的2周试验中,460例季节性AR患者(年龄>15岁)的研究结果表明,孟鲁司特和氯雷他定联合使用对鼻部症状、相关眼部症状、日间和夜间综合症状的抑制作用强于单用任何一种药物,而不良事件发生率并无增加^[45]。多项研究^[46-48]认为LTRA不应常规用于接受鼻用激素治疗的AR患者,因为他们的试验结果均未提示添加LTRA的显著益处。

为了对比LTRA联合抗组胺药(非索非那定)的疗效,在一项多中心、前瞻性、随机、安慰剂对照、平行组试验中,275例15~68岁AR患者分别接受单独以及联合药物治疗,发现LTRA-抗组胺联合治疗在控制季节性AR症状方面比单独抗组胺治疗更有效^[49]。成人AR研究也得出同样的结果:在鼻塞、流涕、喷嚏、鼻痒和眼痒方面,LTRA联合抗组胺药物治疗效果优于单药治疗^[50],疗效与鼻用激素相当^[51-52]。

有荟萃分析表明:相比单独应用鼻用激素,LTRA与鼻用激素联合应用治疗AR的疗效更好,原因可能是糖皮质激素不能有效控制脂质代谢、白三烯合成以及白三烯引起的后续炎症^[53-54]。因此,对于应用鼻用激素治疗鼻部症状(尤其是鼻塞)未获得良好效果的中-重度AR患者,建议联合应用LTRA以提高疗效^[55-56]。

3.4 临床应用规范

孟鲁司特是口服药物,有薄膜包衣片、咀嚼片或颗粒剂。治疗常年性AR时,适用于>6个月的患者,对于6~23个月的患者,可口服颗粒剂,6个月~5岁患者推荐剂量为4mg,6~14岁患者推荐剂量为5mg,15岁及以上患者推荐剂量为10mg^[57]。孟鲁司特适用于>2岁的季节性AR患者,2~5岁患者推荐剂量为4mg,6岁及以上推荐剂量同常年性AR^[27,33]。疗

程2~4周,治疗后评估疗效,症状缓解则维持治疗1个月,无缓解则需确认诊断是否正确^[58]。预防用药适用于所有年龄组的AR,尤其哮喘伴AR者,应于流行季节前2~3周用药^[59]。

4 LTRA的安全性和不良反应

4.1 LTRA 的安全性

Storms等^[60]的一项荟萃分析囊括了3386例成年患者(15~85岁)和336例儿童患者(6~14岁),结果表明服用孟鲁司特后的不良反应发生率相比安慰剂并无显著差异。其他多项临床结果也得出同样的结论,表明儿童对孟鲁司特的一般耐受性良好,不良反应发生率和安慰剂相似^[61-67],且不影响青春期前患儿的身体发育^[63,68-69]。

4.2 LTRA 的不良反应

LTRA总的不良反应发生率与安慰剂相似,孟鲁司特上市后最常报告的不良反应为哮喘、上呼吸道感染、咳嗽、发热和头痛^[70]。Shamrani等^[71]认为孟鲁司特在儿童中最常见的不良反应为睡眠障碍、躁动、疼痛和多动。

4.2.1 LTRA 的神经精神事件风险和预防

目前有关孟鲁司特对神经精神影响的研究尚无统一意见。有报道^[72]分析了瑞典药物不良反应数据库,显示儿童服用孟鲁司特后可能出现神经精神事件(neuropsychiatric events, NPEs),包括噩梦、未指明的焦虑、攻击性和睡眠障碍等。在加拿大安大略省针对5~18岁哮喘儿童进行的病例对照研究中发现,总共包括898例NPEs病例和3497例匹配对照,出现新发NPEs(焦虑、睡眠障碍)的儿童在发生前1年内服用孟鲁司特的概率是对照组的将近2倍^[73]。不过最近研究并未证实孟鲁司特与上述NPEs有确定的相关性^[74-75]。在FDA要求下进行的一项默克临床试验数据回顾性分析显示,孟鲁司特组与安慰剂对照组的不良事件发生率在统计学上并无明显差异^[76],也未发现孟鲁司特组出现自杀观念的患者较安慰剂组多^[77];哮喘患者使用孟鲁司特也不会明显增加自杀的风险^[78]。韩国儿童哮喘研究(Korean childhood Asthma Research, KAPE)团队利用韩国国民健康保险服务索赔数据库进行了2个3年观察期的自我对照病例系列研究,结果显示3~30岁的哮喘或AR患者,使用LTRA后NPEs的总体风险没有增加,但青少年和年轻人在4~14d的起始窗口内风险增加,3~11岁儿童的风险反而降低,AR患者的NPEs风险增加,而哮喘者则不然^[79]。因

此, LTRA 神经精神系统总体不良反应发生率非常低, 临床上很难预测 LTRA 是否会引起患者出现 NPEs, 但医师应意识到 NPEs 的潜在风险, 在出具处方时应告知患者可能的 NPEs 并安排后期随访, 用药期间监测患者的行为及情绪变化, 一旦出现可能的 NPEs 迹象, 如烦躁不安、攻击性行为等, 应中断用药。

4.2.2 LTRA 对神经系统影响的机制

用孟鲁司特治疗小鼠的实验结果表明, 该药可导致下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA) 的失调, 引起该轴的过度激活, 导致代谢组和蛋白质组的变化。在小鼠大脑、肾脏和血浆中发现的高水平皮质酮, 神经类固醇通路的失调, 以及神经递质 (如血清素、组胺、L- 谷氨酸、多巴胺、 γ - 氨基丁酸) 水平的改变, 也反映了 HPA 轴的过度激活。同时, 来自大脑、下丘脑和前额叶皮质的蛋白质组学数据也支持 HPA 超激活假说^[80]。

在使用 LTRA 治疗时, 必须定期监测肝功能。尽管在大多数情况下, 停药完全逆转了功能障碍, 但在极少数情况下, 患者甚至进展为肝功能衰竭^[81]。

5 结语

大量高质量基础和临床研究表明, LTRA 治疗儿童 AR 安全有效。未来随着 LTRA 相关研究的不断深入, 其临床应用必将不断规范、准确, 越来越多的变应性疾病患儿也将从中获益。

参考文献

- [1] SHIMIZU T. Lipid mediators in health and disease: enzymes and receptors as therapeutic targets for the regulation of immunity and inflammation[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2009, 49: 123-150. DOI:10.1146/annurev.pharmtox.011008.145616.
- [2] HE R, CHEN Y, CAI Q. The role of the LTB₄-BLT1 axis in health and disease[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 158: 104857. DOI:10.1016/j.phrs.2020.104857.
- [3] LAM B K, PENROSE J F, FREEMAN G J, et al. Expression cloning of a cDNA for human leukotriene C₄ synthase, an integral membrane protein conjugating reduced glutathione to leukotriene A₄[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994, 91(16): 7663-7667. DOI:10.1073/pnas.91.16.7663.
- [4] PALMANTIER R, ROCHELEAU H, LAVIOLETTE M, et al. Characteristics of leukotriene biosynthesis by human granulocytes in presence of plasma[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1998, 1389(3): 187-196. DOI:10.1016/S0005-2760(97)00149-5.
- [5] PETERS-GOLDEN M, GLEASON M M, TOGIAS A. Cysteinyl leukotrienes: multi-functional mediators in allergic rhinitis[J]. *Clin Exp Allergy*, 2006, 36(6): 689-703. DOI:10.1111/j.1365-2222.2006.02498.x.
- [6] CAPRA V, THOMPSON M D, SALA A, et al. Cysteinyl-leukotrienes and their receptors in asthma and other inflammatory diseases: critical update and emerging trends[J]. *Med Res Rev*, 2007, 27(4): 469-527. DOI:10.1002/med.20071.
- [7] MELLOR E A, FRANK N, SOLER D, et al. Expression of the type 2 receptor for cysteinyl leukotrienes (CysLT₂R) by human mast cells: functional distinction from CysLT₁R[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(20): 11589-11593. DOI:10.1073/pnas.2034927100.
- [8] ROVATI G E, CAPRA V. Cysteinyl-leukotriene receptors and cellular signals[J]. *Sci World J*, 2007, 7: 1375-1392. DOI:10.1100/tsw.2007.185.
- [9] HEISE C E, O'DOWD B F, FIGUEROA D J, et al. Characterization of the human cysteinyl leukotriene 2 receptor[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(39): 30531-30536. DOI:10.1074/jbc.M003490200.
- [10] SHIRASAKI H, HIMI T. Role of cysteinyl leukotrienes in allergic rhinitis[J]. *Adv Otorhinolaryngol*, 2016, 77: 40-45. DOI:10.1159/000441871.
- [11] QIU H, JOHANSSON A S, SJÖSTRÖM M, et al. Differential induction of BLT receptor expression on human endothelial cells by lipopolysaccharide, cytokines, and leukotriene B₄[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(18): 6913-6918. DOI:10.1073/pnas.0602208103.
- [12] YOKOMIZO T, NAKAMURA M, SHIMIZU T. Leukotriene receptors as potential therapeutic targets[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(7): 2691-2701. DOI:10.1172/JCI97946.
- [13] NAKAMURA M, SHIMIZU T. Leukotriene receptors[J]. *Chem Rev*, 2011, 111(10): 6231-6298. DOI:10.1021/cr100392s.
- [14] NIEVES D, MORENO J J. Role of 5-lipoxygenase pathway in the regulation of RAW 264.7 macrophage proliferation[J]. *Biochem Pharmacol*, 2006, 72(8): 1022-1030. DOI:10.1016/j.bcp.2006.07.021.
- [15] TAGER A M, LUSTER A D. BLT₁ and BLT₂: the leukotriene B₄ receptors[J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2003, 69(2/3): 123-134. DOI:10.1016/S0952-3278(03)00073-5.
- [16] COBANOĞLU B, TOSKALA E, URAL A, et al. Role of leukotriene antagonists and antihistamines in the treatment of allergic rhinitis[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2013, 13(2): 203-208. DOI:10.1007/s11882-013-0341-4.
- [17] EVANS J F. Cysteinyl leukotriene receptors[J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2002, 68/69: 587-597. DOI:10.1016/S0090-6980(02)00057-6.
- [18] CINGI C, MULUK N B, IPCI K, et al. Antileukotrienes in upper airway inflammatory diseases[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2015, 15(11): 64. DOI:10.1007/s11882-015-0564-7.
- [19] EIFAN A O, DURHAM S R. Pathogenesis of rhinitis[J]. *Clin Exp Allergy*, 2016, 46(9): 1139-1151. DOI:10.1111/cea.12780.
- [20] OKUBO K, KURONO Y, ICHIMURA K, et al. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2017[J]. *Allergol Int*, 2017, 66(2): 205-219. DOI:10.1016/j.alit.2016.11.001.
- [21] YOSHIMOTO T, MATSUSHITA K. Innate-type and acquired-type allergy regulated by IL-33[J]. *Allergol Int*, 2014, 63(Suppl 1): 3-11. DOI:10.2332/allergolint.13-RA-0657.
- [22] PETERS-GOLDEN M, HENDERSON W R, JR. The role of leukotrienes in allergic rhinitis [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2005, 94(6): 609-618. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61317-8.
- [23] MULLOL J, CALLEJAS F B, MÉNDEZ-ARANCIBIA E, et al. Montelukast reduces eosinophilic inflammation by inhibiting both epithelial cell cytokine secretion (GM-CSF, IL-6, IL-8) and eosinophil survival[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2010, 24(4): 403-411.
- [24] TOJIMA I, MATSUMOTO K, KIKUOKA H, et al. Evidence for the induction of Th2 inflammation by group 2 innate lymphoid cells in response to prostaglandin D₂ and cysteinyl leukotrienes in allergic rhinitis[J]. *Allergy*, 2019, 74(12): 2417-2426. DOI:10.1111/all.13974.
- [25] CHEN H, LOU H F, WANG Y, et al. Comparison of the efficacy and mechanisms of intranasal budesonide, montelukast, and their combination in treatment of patients with seasonal allergic rhinitis[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2018, 8(11): 1242-1252.

DOI:10.1002/alr.22197.

- [26] NAYAK A S, PHILIP G, LU S S, et al. Efficacy and tolerability of montelukast alone or in combination with loratadine in seasonal allergic rhinitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the fall[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2002, 88(6): 592-600. DOI:10.1016/S1081-1206(10)61891-1.
- [27] PHILIP G, MALMSTROM K, HAMPEL F C, et al. Montelukast for treating seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the spring[J]. *Clin Exp Allergy*, 2002, 32(7): 1020-1028. DOI:10.1046/j.1365-2222.2002.01422.x.
- [28] MELTZER E O, PHILIP G, WEINSTEIN S F, et al. Montelukast effectively treats the nighttime impact of seasonal allergic rhinitis[J]. *Am J Rhinol*, 2005, 19(6): 591-598.
- [29] PIATTI G, CERIOTTI L, CAVALLARO G, et al. Effects of zafirlukast on bronchial asthma and allergic rhinitis[J]. *Pharmacol Res*, 2003, 47(6): 541-547. DOI:10.1016/s1043-6618(03)00017-3.
- [30] PHIPATANAKUL W, EGGLESTON P A, CONOVER-WALKER M K, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effect of zafirlukast on upper and lower respiratory responses to cat challenge[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2000, 105(4): 704-710. DOI:10.1067/mai.2000.105123.
- [31] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组、小儿学组. 儿童变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022年,修订版)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 57(4):392-404.DOI:10.3760/cma.j.cn115330-20220303-00092.
Subspecialty Group of Rhinology, Editorial Board of Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Subspecialty Groups of Rhinology and Pediatrics, Society of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Chinese Medical Association. Guideline for diagnosis and treatment of pediatric allergic rhinitis(2022, revision)[J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2022, 57(4):392-404.
- [32] 顾瑜蓉, 李华斌. 《中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022年,修订版)》解读[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2022, 22(2): 209-211. DOI:10.14166/j.issn.1671-2420.2022.02.023.
GU Y R, LI H B. Interpretation of Chinese guideline for diagnosis and treatment of allergic rhinitis(2022, revision)[J]. *Chinese Journal of Ophthalmology and Otorhinolaryngology*, 2022, 22(2): 209-211.
- [33] RAZI C, BAKIRTAS A, HARMANCI K, et al. Effect of montelukast on symptoms and exhaled nitric oxide levels in 7- to 14-year-old children with seasonal allergic rhinitis[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2006, 97(6): 767-774. DOI:10.1016/S1081-1206(10)60968-4.
- [34] VAN ADELSBERG J, PHILIP G, LAFORCE C F, et al. Randomized controlled trial evaluating the clinical benefit of montelukast for treating spring seasonal allergic rhinitis[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2003, 90(2): 214-222. DOI:10.1016/S1081-1206(10)62144-8.
- [35] KRISHNAMOORTHY M, MOHD NOOR N, MAT LAZIM N, et al. Efficacy of montelukast in allergic rhinitis treatment: a systematic review and meta-analysis[J]. *Drugs*, 2020, 80(17): 1831-1851. DOI:10.1007/s40265-020-01406-9.
- [36] OKUBO K, KURONO Y, ICHIMURA K, et al. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2020[J]. *Allergol Int*, 2020, 69(3): 331-345. DOI:10.1016/j.alit.2020.04.001.
- [37] YOSHIHARA S, KIKUCHI Y, SAITOU, et al. Efficacy of a leukotriene receptor antagonist for pediatric cedar pollen allergy complicated by asthma[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(4): 3233-3238. DOI:10.3892/etm.2017.4893.
- [38] SEGUNDO G R, GOMES F A, FERNANDES K P, et al. Local cytokines and clinical symptoms in children with allergic rhinitis after different treatments[J]. *Biologics*, 2009, 3: 469-474. DOI:10.2147/btt.2009.3595.
- [39] CHEN S T, LU K H, SUN H L, et al. Randomized placebo-controlled trial comparing montelukast and cetirizine for treating perennial allergic rhinitis in children aged 2-6 yr[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2006, 17(1): 49-54. DOI:10.1111/j.1399-3038.2005.00351.x.
- [40] MUCHA S M, DETINEO M, NACLERIO R M, et al. Comparison of montelukast and pseudoephedrine in the treatment of allergic rhinitis[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006, 132(2): 164-172. DOI:10.1001/archotol.132.2.164.
- [41] NAYAK A, LANGDON R B. Montelukast in the treatment of allergic rhinitis: an evidence-based review[J]. *Drugs*, 2007, 67(6): 887-901. DOI:10.2165/00003495-200767060-00005.
- [42] WILSON A M, O'BYRNE P M, PARAMESWARAN K. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Med*, 2004, 116(5): 338-344. DOI:10.1016/j.amjmed.2003.10.030.
- [43] GRAINGER J, DRAKE-LEE A. Montelukast in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Otolaryngol*, 2006, 31(5): 360-367. DOI: 10.1111/j.1749-4486.2006.01276.x.
- [44] WATANASOMSIRI A, POACHANUKOON O, VICHYANOND P. Efficacy of montelukast and loratadine as treatment for allergic rhinitis in children[J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2008, 26(2/3): 89-95.
- [45] MELTZER E O, MALMSTROM K, LU S, et al. Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2000, 105(5): 917-922. DOI:10.1067/mai.2000.106040.
- [46] LORENZO G D, PACOR M L, PELLITTERI M E, et al. Randomized placebo-controlled trial comparing fluticasone aqueous nasal spray in mono-therapy, fluticasone plus cetirizine, fluticasone plus montelukast and cetirizine plus montelukast for seasonal allergic rhinitis[J]. *Clin Exp Allergy*, 2004, 34(2): 259-267. DOI:10.1111/j.1365-2222.2004.01877.x.
- [47] MODGILL V, BADYAL D K, VERGHESE A. Efficacy and safety of montelukast add-on therapy in allergic rhinitis[J]. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2010, 32(9): 669-674. DOI:10.1358/mf.2010.32.9.1533686.
- [48] ESTEITIE R, DE TINEO M, NACLERIO R M, et al. Effect of the addition of montelukast to fluticasone propionate for the treatment of perennial allergic rhinitis[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2010, 105(2): 155-161. DOI:10.1016/j.anai.2010.05.017.
- [49] CINGI C, GUNHAN K, GAGE-WHITE L, et al. Efficacy of leukotriene antagonists as concomitant therapy in allergic rhinitis[J]. *Laryngoscope*, 2010, 120(9): 1718-1723. DOI:10.1002/lary.20941.
- [50] CIEBIADA M, GÓRSKA-CIEBIADA M, DUBUSKE L M, et al. Montelukast with desloratadine or levocetirizine for the treatment of persistent allergic rhinitis[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2006, 97(5): 664-671. DOI:10.1016/s1081-1206(10)61098-8.
- [51] WILSON A M, ORR L C, SIMS E J, et al. Effects of monotherapy with intra-nasal corticosteroid or combined oral histamine and leukotriene receptor antagonists in seasonal allergic rhinitis[J]. *Clin Exp Allergy*, 2001, 31(1): 61-68.
- [52] WILSON A M, SIMS E J, ORR L C, et al. Effects of topical corticosteroid and combined mediator blockade on domiciliary and laboratory measurements of nasal function in seasonal allergic rhinitis[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2001, 87(4): 344-349. DOI:10.1016/S1081-1206(10)62250-8.
- [53] 冯韶燕, 樊韵平, 李磊, 等. 白三烯受体拮抗剂联合鼻用激素治疗变应性鼻炎的系统评价[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 29(3): 207-211. DOI:10.13201/j.issn.1001-1781.2015.03.004.

- FENG S Y, FAN Y P, LI L, et al. Leukotriene receptor antagonist as add-on therapy to intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis: a systematic review[J]. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2015, 29(3): 207-211.
- [54] NEGRI J, EARLY S B, STEINKE J W, et al. Corticosteroids as inhibitors of cysteinyl leukotriene metabolic and signaling pathways[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 121(5): 1232-1237. DOI:10.1016/j.jaci.2008.02.007.
- [55] HOYTE F C, MELTZER E O, OSTROM N K, et al. Recommendations for the pharmacologic management of allergic rhinitis[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2014, 35(Suppl 1): S20-S27. DOI:10.2500/aap.2014.35.3761.
- [56] GOH B S, ISMAIL M I M, HUSAIN S. Quality of life assessment in patients with moderate to severe allergic rhinitis treated with montelukast and/or intranasal steroids: a randomised, double-blind, placebo-controlled study[J]. *J Laryngol Otol*, 2014, 128(3): 242-248. DOI:10.1017/S002221511400036X.
- [57] CHEN S T, LU K H, SUN H L, et al. Randomized placebo-controlled trial comparing montelukast and cetirizine for treating perennial allergic rhinitis in children aged 2-6 yr[J]. *Pediatr. Allergy Immunol*, 2006, 17(1): 49-54. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2005.00351.x.
- [58] 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]. *中华实用儿科临床杂志*, 2016, 31(13): 973-977. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2016.13.004.
- [58] Respiratory Group of Pediatric Branch of Chinese Medical Association. Clinical application expert consensus of leukotriene receptor antagonist in common childhood respiratory diseases[J]. *Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics*, 2016, 31(13): 973-977.
- [59] BOUSQUET J, DEMOLY P, HUMBERT M. Montelukast in guidelines and beyond[J]. *Adv. Ther*, 2009, 26(6): 575-587. DOI: 10.1007/s12325-009-0038-1.
- [60] STORMS W, MICHELE T M, KNORR B, et al. Clinical safety and tolerability of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in controlled clinical trials in patients aged ≥ 6 years[J]. *Clin Exp Allergy*, 2001, 31(1): 77-87. DOI:10.1046/j.1365-2222.2001.00969.x.
- [61] KNORR B, FRANCHI L M, BISGAARD H, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years[J]. *Pediatrics*, 2001, 108(3): E48. DOI:10.1542/peds.108.3.e48.
- [62] VAN ADELSBERG J, MOY J, WEI L X, et al. Safety, tolerability, and exploratory efficacy of montelukast in 6- to 24-month-old patients with asthma[J]. *Curr Med Res Opin*, 2005, 21(6): 971-979. DOI:10.1185/030079905X48456.
- [63] BISGAARD H, SKONER D, BOZA M L, et al. Safety and tolerability of montelukast in placebo-controlled pediatric studies and their open-label extensions[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2009, 44(6): 568-579. DOI:10.1002/ppul.21018.
- [64] KNORR B, MATZ J, BERNSTEIN J A, et al. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: a randomized, double-blind trial. Pediatric Montelukast Study Group[J]. *JAMA*, 1998, 279(15): 1181-1186. DOI:10.1001/jama.279.15.1181.
- [65] VOGELBERG C, GOLDSTEIN S, GRAHAM L, et al. A comparison of tiotropium, long-acting β 2-agonists and leukotriene receptor antagonists on lung function and exacerbations in paediatric patients with asthma[J]. *Respir Res*, 2020, 21(1): 19. DOI:10.1186/s12931-020-1282-9.
- [66] CHAUHAN B F, BEN SALAH R, DUCHARME F M. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids in children with persistent asthma [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(10): CD009585. DOI: 10.1002/14651858.CD009585.pub2.
- [67] CHAUHAN B F, DUCHARME F M. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 2012(5): CD002314. DOI:10.1002/14651858.CD002314.pub3.
- [68] GARCIA GARCIA M L, 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. DOI:10.1542/peds.2004-1172.
- [69] BECKER A B, KUZNETSOVA O, VERMEULEN J, et al. Linear growth in prepubertal asthmatic children treated with montelukast, beclomethasone, or placebo: a 56-week randomized double-blind study[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2006, 96(6): 800-807. DOI:10.1016/s1081-1206(10)61342-7.
- [70] AAGAARD L, HANSEN E H. Adverse drug reactions associated with asthma medications in children: systematic review of clinical trials[J]. *Int J Clin Pharm*, 2014, 36(2): 243-252. DOI:10.1007/s11096-014-9924-y.
- [71] AL-SHAMRANI A, ALHARBI S, KOBEISY S, et al. Adverse drug reactions (ADRs) of montelukast in children[J]. *Children*, 2022, 9(11): 1783. DOI:10.3390/children9111783.
- [72] WALLERSTEDT S M, BRUNLÖF G, SUNDSTRÖM A, et al. Montelukast and psychiatric disorders in children[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2009, 18(9): 858-864. DOI:10.1002/pds.1794.
- [73] GLOCKLER-LAUF S D, FINKELSTEIN Y, ZHU J Q, et al. Montelukast and neuropsychiatric events in children with asthma: a nested case-control study[J]. *J Pediatr*, 2019, 209: 176-182. DOI:10.1016/j.jpeds.2019.02.009.
- [74] ALI M M, O'BRIEN C E, CLEVES M A, et al. Exploring the possible association between montelukast and neuropsychiatric events among children with asthma: a matched nested case-control study[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2015, 24(4): 435-445. DOI:10.1002/pds.3758.
- [75] ZHOU E H, KAPLAN S, MOSHOLD A, et al. Antidepressant medication dispensing among montelukast initiators[J]. *J Asthma*, 2013, 50(9): 990-995. DOI:10.3109/02770903.2013.823445.
- [76] PHILIP G, HUSTAD C M, MALICE M P, et al. Analysis of behavior-related adverse experiences in clinical trials of montelukast[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124(4): 699-706.e8. DOI:10.1016/j.jaci.2009.08.011.
- [77] PHILIP G, HUSTAD C, NOONAN G, et al. Reports of suicidality in clinical trials of montelukast[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124(4): 691-696. DOI:10.1016/j.jaci.2009.08.010.
- [78] SCHUMOCK G T, STAYNER L T, VALUCK R J, et al. Risk of suicide attempt in asthmatic children and young adults prescribed leukotriene-modifying agents: a nested case-control study[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 130(2): 368-375. DOI:10.1016/j.jaci.2012.04.035.
- [79] PARK J S, CHO Y J, YUN J Y, et al. Leukotriene receptor antagonists and risk of neuropsychiatric events in children, adolescents and young adults: a self-controlled case series[J]. *Eur Respir J*, 2022, 60(5): 2102467. DOI:10.1183/13993003.02467-2021.
- [80] MARQUES C F, MARQUES M M, JUSTINO G C. The mechanisms underlying montelukast's neuropsychiatric effects - new insights from a combined metabolic and multiomics approach[J]. *Life Sci*, 2022, 310: 121056. DOI:10.1016/j.lfs.2022.121056.
- [81] DAVERN T J, BASS N M. Leukotriene antagonists[J]. *Clin Liver Dis*, 2003, 7(2): 501-512. DOI:10.1016/s1089-3261(03)00031-x.

(收稿日期 2023-03-03)
(本文编辑 杨美琴)