

左西替利嗪联合孟鲁司特 治疗儿童慢性特发性荨麻疹的疗效观察

廖骏华, 杨华英, 张 良

[摘要] **目的:** 观察盐酸左西替利嗪联合孟鲁司特治疗儿童慢性特发性荨麻疹(CIU)的疗效及安全性。**方法:** 选取 94 例 CIU 患儿, 随机分成观察组和对照组(各 47 例)。2 组均采用口服盐酸左西替利嗪口服液, 其中观察组同时加用孟鲁司特钠咀嚼片, 疗程为 28 d, 分别在治疗后第 14 天与第 28 天时采用症状体征积分观察疗效, 同时记录不良反应事件, 在停药后 6 周及 12 周后进行随访。**结果:** 观察组患儿在治疗第 14 天及第 28 天时, 总有效率分别为 74.5% 及 87.2%, 均高于对照组的 55.3% 和 70.2% ($P < 0.05$)。经治疗后第 14 天与第 28 天, 2 组患儿的主要临床症状体征评分均明显低于治疗前 ($P < 0.01$), 治疗后第 14 天及第 28 天观察组风团持续发作时间及发作频率评分均显著少于对照组 ($P < 0.01$), 观察患儿停药后第 6 周及第 12 周复发率分别为 12.8% 及 17.0%, 均低于对照组的 29.8% 和 36.2% ($P < 0.05$)。对照组和观察组的不良反应发生率分别为 10.6% 及 8.51%, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** 西替利嗪联合应用孟鲁司特治疗儿童慢性特发性荨麻疹安全、有效, 其疗效及复发率均优于单用左西替利嗪, 值得在临床上推广运用。

[关键词] 慢性特发性荨麻疹; 左西替利嗪; 孟鲁司特; 儿童

[中图分类号] R 758.24 **[文献标志码]** A **DOI:** 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.09.021

Effect of levocetirizine combined with montelukast in the treatment of chronic idiopathic urticarial in children

LIAO Jun-hua, YANG Hua-ying, ZHANG Liang

(Department of Pediatrics, Zigong Maternal and Child Health Hospital, Zigong Sichuan 643000, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of levocetirizine combined with montelukast in the treatment of chronic idiopathic urticaria(CIU) in children. **Methods:** Ninety-four children with CIU were randomly divided into the observation group(47 cases) and control group(47 cases). Two groups were treated with levocetirizine by oral for 28 days. The observation group were additionally treated with montelukast for 28 days. The efficacy in two groups were observed after 14 and 28 days of treatment using the scores of symptoms and signs, and the adverse events were recorded. All cases were followed up after 6 weeks and 12 weeks of stopping treatment. **Results:** The effective rates in observation group on 14th day and 28th day(74.5% and 87.2%) were higher than those in control group(55.3% and 70.2%), respectively ($P < 0.05$). After treatment, the scores of symptoms and signs in two groups were obviously lower than those before treatment ($P < 0.01$), and the wheal occurrence and duration in observation group were significantly less than those in control group on 14th day and 28th day ($P < 0.01$). The recurrence rates in observation group after 6 weeks and 12 weeks of stopping treatment(12.8% and 17.0%) were lower than those in control group(29.8% and 36.2%), respectively ($P < 0.05$). The incidence rates of adverse reaction in control group and observation group were 10.6% and 8.51%, respectively, and the difference of which between two groups was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusions:** Compared with levocetirizine, the treatment of CIU with levocetirizine combined with montelukast is safe, effective and less recurrence rate, which is worthy of popularization and application.

[Key words] chronic idiopathic urticaria; levocetirizine; montelukast; child

慢性荨麻疹(chronic urticarial, CU)是一种临床上很常见且易复发的皮肤病,是由各种因素导致的皮肤黏膜血管发生暂时性炎性充血与大量液体渗出,造成局部性水肿性的损害,临床上常表现为皮肤和黏膜反复出现大小不等、形状不一的风团或红斑,

且常伴有剧烈的瘙痒,病程超过 6 周^[1]。部分 CU 发病有明确的诱因,但有 80%~90% 的 CU 病人发病原因不明,称为慢性特发性荨麻疹(chronic idiopathic urticaria, CIU)^[2]。儿童荨麻疹指年龄在 0~11 周岁的病例,据统计^[3],有 15%~20% 的儿童至少经历过一次荨麻疹发作,其中 CIU 居多。CIU 病因复杂,病程长且反复发作,严重影响了患儿的学习及生活质量。我们应用盐酸左西替利嗪联合孟鲁

司特治疗儿童 CIU,取得了良好的疗效,现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 10 月至 2014 年 10 月来我科门诊就诊并符合 CIU 诊断标准^[4]的患儿 94 例,按就诊顺序随机分成 2 组,其中单号患儿纳入观察组,双号患儿纳入对照组,各 47 例。观察组男 28 例,女 19 例,年龄 1~12 岁,病程 6 周至 22 个月;对照组男 25 例,女 22 例,年龄 1~14 岁,病程 6 周至 20 个月,2 组患儿在性别、年龄、病程及病情程度方面均具有可比性。排除标准:(1)应用过抗组胺药停药时间 <1 周,其他抗荨麻疹类药物者停药时间 <4 周;(2)3 个月内服用过大环内酯类抗生素、唑类抗真菌药及糖皮质激素;(3)对左西替利嗪、孟鲁司特及其衍生物过敏或不耐受者;(4)物理性荨麻疹、胆碱能性荨麻疹及其他有明确原因引起的荨麻疹等;(5)患有严重的肝肾功能不全、心脏疾病、急慢性感染、糖尿病、恶性肿瘤、过敏性哮喘等;(6)依从性差者。本研究各项检查均征得家长的知情同意,并签署知情同意书,并通过了医院伦理委员会批准。

1.2 方法 2 组患儿均采用口服盐酸左西替利嗪口服液(1~2 岁患儿每次 1.25 mg,2~6 岁患儿每次 2.5 mg,≥6 岁患儿每次 5 mg),其中观察组在口服盐酸左西替利嗪口服液的同时加用孟鲁司特钠咀嚼片(6 个月至 2 岁患儿每次 2.5 mg;2~5 岁患儿每次 4 mg;6~14 岁患儿每次 5 mg)。2 组患儿均 1 次/天,疗程为 28 d,且分别在治疗后第 14 天与第 28 天时对患儿的症状体征积分做评估,同时记录不良反应事件,治疗前、治疗 28 d 后检查血常规、肝肾功能及心电图。停药后 6 周及 12 周后进行随访。

1.3 疗效评价 根据患儿用药前后症状及体征,对荨麻疹瘙痒及严重程度进行评分,评分标准^[5]:(1)瘙痒,0 分为无痒感;1 分为轻度瘙痒;2 分为中度但能忍受;3 分为重度不能忍受。(2)风团直径,0 分为无风团;1 分为直径 ≤1.5 cm;2 分为 1.5 cm < 直径 ≤2.5 cm;3 分为直径 >2.5 cm。(3)风团数目,0 分为无风团;1 分为 1~6 个;2 分为 7~12 个;3 分为 >12 个。(4)风团持续发作时间,0 分为无发作;1 分为 ≤4 h;2 分为 >4~12 h;3 分为 >12 h。(5)风团发作频率,0 分为无发作;1 分为 1 次/天;2 分为 2~3 次/天;3 分为 >3 次/天。治疗指数 = (治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分 × 100%。

疗效评价:治疗指数 = 100% 为痊愈;60% ≤ 治

疗指数 < 100% 为显效;20% ≤ 治疗指数 < 60% 为好转;治疗指数 < 20% 为无效,痊愈和显效病例计入有效病例,并计算总有效率。

1.4 统计学方法 采用方差分析、*q* 检验、*t* 检验、 χ^2 检验及秩和检验。

2 结果

2.1 2 组患儿疗效比较 观察组患儿在治疗后第 14 天的总有效率为 74.5%,高于对照组的 55.3% ($P < 0.05$);观察组患儿治疗后第 28 天的总有效率为 87.2%,亦高于对照组的 70.2% ($P < 0.05$) (见表 1)。

表 1 2 组患儿临床疗效比较 (*n*)

分组	<i>n</i>	治疗第 14 天					治疗第 28 天				
		痊愈	显效	好转	无效	总有效率/%	痊愈	显效	好转	无效	总有效率/%
观察组	47	20	15	10	2	74.5	25	16	5	1	87.2
对照组	47	10	16	17	4	55.3	17	16	13	1	70.2
合计	94	30	31	27	6	64.9	42	32	18	2	78.7
<i>u_c</i>	—				2.37						2.01
<i>P</i>	—				<0.05						<0.05

2.2 2 组患儿治疗前后临床症状体征评分比较 2 组患儿治疗前各临床症状体征评分差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),观察组患儿治疗后第 28 天瘙痒程度和风团直径评分及治疗后第 14 天与第 28 天风团数目、风团持续发作时间及发作频率评分均明显低于对照组 ($P < 0.01$),2 组患儿在治疗后第 14 天及第 28 天各临床症状体征评分均明显低于治疗前 ($P < 0.01$) (见表 2)。

2.3 2 组患儿治疗后复发率比较 观察组患儿在停药后第 6 周及第 12 周复发率分别为 12.8% 及 17.0%,均低于对照组的 29.8% 和 36.2% ($P < 0.05$) (见表 3)。

2.3 2 组患儿治疗不良反应比较 2 组患儿在治疗过程中均未发生严重的不良反应。对照组患儿出现 1 例头痛,2 例口干,2 例轻度嗜睡,不良反应发生率 10.64%;观察组患儿出现 2 例口干,2 例轻度嗜睡,不良反应发生率 8.51%,均停药后症状消失。2 组患儿不良反应发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

CIU 是一种病程较长、复发性且治疗较困难的皮肤病。长期反复瘙痒严重影响病人的生活质量,

表 2 2 组患儿治疗前后临床症状体征评分比较 ($n_i = 47; \bar{x} \pm s$; 分)

分组	治疗前	治疗后第 14 天	治疗后第 28 天	F	P	MS _{组内}
瘙痒程度						
观察组	2.26 ± 0.55	0.89 ± 0.24 **	0.58 ± 0.14 **△△	296.79	<0.01	0.127
对照组	2.18 ± 0.59	0.96 ± 0.27 **	0.77 ± 0.18 **△	182.06	<0.01	0.151
t	0.68	1.33	5.71	—	—	—
P	>0.05	>0.05	<0.01	—	—	—
风团直径/cm						
观察组	2.66 ± 0.53	0.49 ± 0.14 **	0.31 ± 0.18 **△	723.82	<0.01	0.111
对照组	2.68 ± 0.54	0.54 ± 0.17 **	0.46 ± 0.20 **	620.22	<0.01	0.120
t	0.18	1.87	3.57	—	—	—
P	>0.05	>0.05	<0.01	—	—	—
风团数目						
观察组	3.04 ± 0.53	0.44 ± 0.20 **	0.36 ± 0.14 **	962.69	<0.01	0.114
对照组	2.99 ± 0.15	0.58 ± 0.25 **	0.50 ± 0.16 **△	2 552.83	<0.01	0.037
t	0.62	3.00	4.51	—	—	—
P	>0.05	<0.01	<0.01	—	—	—
风团持续发作时间/h						
观察组	2.57 ± 0.33	0.48 ± 0.19 **	0.32 ± 0.08 **△△	1 467.77	<0.01	0.051
对照组	2.61 ± 0.15	0.98 ± 0.24 **	0.77 ± 0.16 **△△	1 353.22	<0.01	0.035
t	0.76	11.20	17.25	—	—	—
P	>0.05	<0.01	<0.01	—	—	—
风团发作频率/(次/天)						
观察组	2.28 ± 0.51	0.56 ± 0.15 **	0.43 ± 0.13 **	502.00	<0.01	0.100
对照组	2.36 ± 0.62	0.95 ± 0.22 **	0.74 ± 0.22 **	227.41	<0.01	0.160
t	0.68	10.04	8.32	—	—	—
P	>0.05	<0.01	<0.01	—	—	—
累积积分						
观察组	13.3 ± 2.4	3.2 ± 0.7 **	2.1 ± 0.6 **△△	812.94	<0.01	2.203
对照组	13.5 ± 4.8	5.5 ± 1.1 **	4.5 ± 1.4 **	130.90	<0.01	8.737
t	0.26	12.09	10.80	—	—	—
P	>0.05	<0.01	<0.01	—	—	—

q 检验:与治疗前比较 ** $P < 0.01$;与治疗第 14 d 比较 $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

表 3 2 组患儿治疗后复发情况比较 (n)

分组	n	停药后第 6 周			停药后第 12 周		
		复发	未复发	复发率/%	复发	未复发	复发率/%
观察组	47	6	41	12.8	8	39	17.0
对照组	47	14	33	29.8	17	30	36.2
合计	94	20	74	21.3	25	69	26.6
χ^2	—	4.06		4.41			—
P	—	<0.05		<0.05			—

统、IgE、肥大细胞释放炎性介质、花生四烯酸代谢异常等^[6]。

目前对于 CIU 的治疗主要以抗组胺治疗为主,其中第二代抗组胺药物左西替利嗪是中华医学会推荐用于治疗 CU 的一线药物^[7]。左西替利嗪是西替利嗪的左旋异构体,也是西替利嗪的活性形式,是一种新型的第二代抗组胺药物,为高选择性外周 H₁ 受体拮抗剂,具有良好的抗组胺及抗过敏双重作用,口服后起效快、生物利用度高,且无心脏不良反应,安全性较高^[8]。目前左西替利嗪在成人中的研究较多,但在治疗儿童 CIU 方面的应用较少,因为儿童各系统功能尚未发育完全,药物在儿童体内的代谢一般较成人快,用药不当容易出现不良反应,因此需要

尤其对于小儿来说,长期瘙痒而剧烈搔抓,奇痒难忍,极大影响患儿正常的学习和睡眠,有的患儿也可能因此出现腹痛或腹泻、心悸不适。CIU 是皮肤黏膜多发性过敏性疾病,且在儿童人群中发病率较高,缠绵难治,且发病机制并不太明确,主要涉及补体系

更多的临床参考数据。AUGUSTIN 等^[9]应用左西替利嗪治疗 9 246 例 CIU 病人, 研究结果表明, CIU 病人的瘙痒、风团数量等明显下降, 且无严重不良反应。

孟鲁司特为一种强效选择性半胱氨酰白三烯 1 受体(CysLT1Rs)拮抗剂, 常用于儿童哮喘、过敏性紫癜及过敏性鼻炎及支气管炎等疾病, 且被国内外哮喘防治指南列为其中。CysLT1Rs 是炎症反应中的一个主要介质, 在迟发和速发性超敏反应中发挥重要的作用, 也是诱发炎症反应的一个重要原因^[10]。孟鲁司特不仅可与受体结合, 竞争性阻断 CysLT1Rs 的促炎效应, 而且还具有一系列 CysLT1Rs 非依赖性的次级抗炎作用^[11], 如抑制 5-LO、组蛋白乙酰转移酶及 cAMP 磷酸二酯酶, 干扰嘌呤 P2Y 受体, 抑制嗜酸粒细胞黏附于血管内皮及迁移, 因此孟鲁司特可能对控制糖皮质激素不敏感性中性粒细胞的炎性活动尤其有效^[12]。在治疗荨麻疹方面, 孟鲁司特通过特异性抑制半胱氨酰白三烯受体, 可以有效抑制 LTC₄、LTE₄ 与 CysLT1Rs 结合, 降低速发相的组胺及迟发相的白三烯水平, 减少中性粒细胞及嗜酸粒细胞的聚集和浸润, 从而减轻小血管炎性反应, 产生抗感染作用, 改善血管通透性, 减轻黏膜水肿, 可有效消除或缓解荨麻疹的临床症状^[13]。

本研究显示, 左西替利嗪联合应用孟鲁司特治疗 CIU 在治疗第 14 天及第 28 天时, 总有效率分别为 74.5% 及 87.2%, 均高于单用左西替利嗪的 55.3% 和 70.2% ($P < 0.05$)。治疗后第 14 天及第 28 天, 2 组患儿的主要临床症状评分均明显低于治疗前 ($P < 0.01$), 治疗后第 14 天及第 28 天左西替利嗪联合孟鲁司特治疗组患儿的风团持续发作时间及发作频率均少于单用左西替利嗪组 ($P < 0.01$), 且在停药后第 6 周及第 12 周, 复发率分别为 12.8% 及 17.0%, 均低于对照组的 29.8% 和 36.2% ($P < 0.05$)。2 组患儿不良反应发生率分别为 10.64% 及 8.51%, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究表明, 左西替利嗪联合应用孟鲁司特治疗儿童 CIU 疗

效及复发率均优于单用左西替利嗪, 且安全性较高, 值得在临床上推广运用。但限于观察时间及研究样本, 远期疗效还有待于进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] 黄兰雅. 慢性荨麻疹治疗研究进展[J]. 中外妇儿健康, 2011, 19(6):100.
- [2] SANTOS JC, DE BRITO CA, FUTATA EA. Up-regulation of chemokine C-C ligand 2 (CCL2) and C-X-C chemokine 8 (CXCL8) expression by monocytes in chronic idiopathic urticarial [J]. Clin Exp Immunol, 2012, 167(1):129.
- [3] GUPTA SP, JINDAL N, GUPTA S, et al. Clinico-etiological study with response to specific treatment in childhood urticaria [J]. Indian Dermatol Online J, 2011, 2(2):64.
- [4] ZUBERBIER T, ASERO R, BINDSLEV-JENSEN C, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticarial [J]. Allergy, 2009, 64(10):1427.
- [5] 吴念雪, 罗晓燕, 卢宏昌, 等. 盐酸左西替利嗪治疗儿童慢性荨麻疹多中心随机对照研究[J]. 儿科药理学杂志, 2014, 20(11):9.
- [6] 李学燕, 于海风. 消风散联合地氯雷他定治疗小儿慢性特发性荨麻疹的疗效观察[J]. 中国医药科学, 2014, 4(6):127.
- [7] 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组. 中国荨麻疹治疗指南(2014版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2014, 47(7):514.
- [8] KALPAKLIOGLU F, BACCIUOLU A. Efficacy and safety of H1-antihistamines: an update [J]. Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem, 2012, 11(3):230.
- [9] AUGUSTIN M, EHRLE S. Safety and efficacy of desloratadine in chronic idiopathic urticaia in clinical practice: an observational study of 9 246 patients[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2009, 23(3):292.
- [10] 刘笑咏. 孟鲁司特治疗儿童荨麻疹的临床疗效研究[J]. 中国医疗美容, 2014, 6:85.
- [11] WOSZCZEK G, CHEN LY, ALSAATY S, et al. Concentration-dependent noncysteinyll leukotriene type 1 receptor-mediated inhibitory activity of leukotriene receptor antagonists [J]. J Immunol, 2010, 184(4):2219.
- [12] 钟慧, 洪建国. 半胱氨酰白三烯受体拮抗剂孟鲁司特的研究进展[J/CD]. 中华哮喘杂志(电子版), 2011, 5(5):362.
- [13] 袁永贵, 凌丽芬. 孟鲁司特联合依匹斯汀治疗慢性荨麻疹疗效观察[J]. 皮肤病与性病, 2014, 36(1):29.

(本文编辑 周洋)