孟鲁司特钠联合盐酸氮卓斯汀治疗变应性鼻炎有效性和安全性的系统评价Δ

郑子恢*,王　洋,徐文峰,张白歌,李文英,马　琳,张亚同#(北京医院药学部,国家老年医学中心,中国医学科学院老年医学研究院,北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室(北京医院),北京　100730)

中图分类号　R976　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1672-2124(2021)07-0842-06
DOI　10.14009/j.issn.1672-2124.2021.07.016

摘　要　目的:系统评价孟鲁司特钠联合盐酸氮卓斯汀治疗变应性鼻炎的有效性和安全性。方法:计算机检索 PubMed、中国知网、the Cochrane Library、EMBase 和万方数据库,纳入评价孟鲁司特钠联合盐酸氮卓斯汀治疗变应性鼻炎的随机对照试验(研究组患者使用孟鲁司特钠联合盐酸氮卓斯汀治疗,对照组患者单独使用盐酸氮卓斯汀,用法、用量不限),检索时间从建库至 2021 年 3 月。由 2 名研究人员提取资料、选取文献、并评价纳入文献的偏倚风险后,采用 RevMan 5.4 软件进行荟萃分析(Meta 分析)。结果:共纳入 13 项随机对照试验研究,包括 2 659 例患者(研究组患者 1 330 例,对照组患者 1 329 例)。Meta 分析结果显示,有效性方面,研究组患者的总有效率(OR=6.25,95%CI=4.52~8.65,P<0.000 01)、显效率(OR=2.36,95%CI=1.85~3.01,P<0.000 01)和复发率(OR=0.30,95%CI=0.14~0.65,P=0.002)均显著优于对照组,差异均有统计学意义;安全性方面,两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义(OR=1.19,95%CI=0.52~2.71,P=0.69>0.05)。结论:现有证据表明,孟鲁司特钠联合盐酸氮卓斯汀治疗变应性鼻炎安全、有效,较单独使用盐酸氮卓斯汀有显著优势。因选取的研究数量和质量的限制,上述结论有待今后更多高质量随机对照试验予以验证。

关键词　孟鲁司特;氮卓斯汀;变应性鼻炎;过敏性鼻炎;Meta 分析;随机对照试验

Systematic Review of Efficacy and Safety of Montelukast Sodium Combined with Azelastine Hydrochloride in the Treatment of Allergic Rhinitis Δ

ZHENG Zihui, WANG Yang, XU Wenfeng, ZHANG Baige, LI Wenying, MA Lin, ZHANG Yatong (Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Science, Beijing Key Laboratory of Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application (Beijing Hospital), Beijing 100730, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE: To systematically evaluate the efficacy and safety of montelukast sodium combined with azelastine hydrochloride in the treatment of allergic rhinitis. METHODS: PubMed, CNKI, the Cochrane Library, EMBase and Wanfang database were retrieved to collect the randomized controlled trial of montelukast sodium combined with azelastine hydrochloride in the treatment of allergic rhinitis (the study group was treated with montelukast sodium combined with azelastine hydrochloride, while the control group received azelastine hydrochloride alone, without limitation of usage and dosage). The retrieval time was from the establishment of the database to Mar. 2021. Meta-analysis was performed by using RevMan 5.4 software after data extraction by two researchers, selection of literature, and evaluation of risk of bias in the included literature. RESULTS: Totally 13 randomized controlled trials were collected, including 2 659 patients (1 330 patients in the study group and 1 329 patients in the control group). Meta-analysis showed that in terms of effectiveness, the total effective rate (OR = 6.25, 95% CI = 4.52-8.65, P < 0.000 01), significant effective rate (OR = 2.36, 95% CI = 1.85-3.01, P < 0.000 01) and recurrence rate (OR = 0.30, 95% CI = 0.14-0.65, P = 0.002) in the study group were significantly better than those in the control group, and the differences were statistically significant. There was no significant difference in the incidence of adverse drug reactions between two groups (OR=1.19, 95% CI=0.52-2.71, P=0.69>0.05). CONCLUSIONS: Available evidence suggests that montelukast sodium in combination with azelastine hydrochloride is safe and effective in the treatment of allergic rhinitis, with significant advantages over the use of azelastine hydrochloride alone. Due to the limited number

Δ 基金项目:国家自然科学基金(No. 81803715)
* 主管药师。研究方向:医院药学 循证药学。E-mail:12686@qq.com
# 通信作者:副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail:zyt2002888@qq.con

and quality of selected literature, the above conclusions need to be verified by more high-quality randomized controlled trials in the future.

KEYWORDS Montelukast sodium; Azelastine hydrochloride; Allergic rhinitis; Anaphylactic rhinitis; Meta-analysis; Randomized controlled trial

变应性鼻炎(allergic rhinitis,AR)是接触变应原后导致的鼻腔黏膜过敏性疾病,全球发病率为20%,在我国的发病率为8%~20%,其发病情况与经济水平成正相关[1-2]。鼻塞、流涕、喷嚏和鼻痒是AR的重要临床表现,中重度的AR可诱发鼻窦炎、分泌性中耳炎以及支气管哮喘[3-4]。AR患病率高,可通过睡眠障碍、情绪障碍以及社交能力、工作能力受损,给医疗造成重大负担[5-8]。AR的治疗包括药物治疗、免疫治疗和手术治疗,其中药物治疗是主要手段[1]。抗组胺药为AR治疗中的一线用药,属于A类证据[9]。盐酸氮卓斯汀为第2代抗组胺药,强大的抗组胺作用是其特点,但因为AR是自身对过敏原产生的敏感反应所引发的,仅用盐酸氮卓斯汀不能很好地控制AR患者的症状,加之单独使用1种药物极易发生耐药性,且疗程过长,因此,单药治疗并不能达到期望的效果[10]。长期使用盐酸氮卓斯汀易引发眩晕、嗜睡及心脏毒性等不良反应,一直影响着临床使用效果[11-12]。新型白三烯受体拮抗剂孟鲁司特钠不仅可降低AR复发率,并且可减轻患者鼻塞、鼻痒和流涕等症状,不良反应少,安全性高[13-14]。国内外多位专家推荐孟鲁司特钠联合盐酸氮卓斯汀共同治疗AR[15-17]。目前,已有多项关于孟鲁司特钠联合盐酸氮卓斯汀治疗AR的有效性和安全性的临床研究,但尚无研究通过系统评价的方式对其进行分析。本研究对孟鲁司特钠联合盐酸氮卓斯汀治疗AR的安全性和有效性进行系统评价,为临床合理用药提供依据和指导。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型:随机对照试验(randomized controlled trial,RCT)。

1.1.2 研究对象:临床诊断为AR的患者,全部患者均符合《变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015年,天津)》[2]中的诊断标准;排除前7 d使用其他局部糖皮质激素、抗组胺药和收缩血管减少充血等影响鼻腔通气药物的患者,排除肝肾功能不良者和妊娠期、围产期妇女;不限制患者的国籍、种族和性别。

1.1.3 干预措施:研究组的治疗方案为孟鲁司特钠联合盐酸氮卓斯汀,对照组为单独使用盐酸氮卓斯汀,用法、用量不限。

1.1.4 结局指标:不限定。

1.1.5 排除标准:(1)无法提取有效数据的文献;(2)重复文献;(3)动物实验;(4)非中英文文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索EMBase、PubMed、the Cochrane Library、万方数据库(Wanfang Data)、中国知网(CNKI)和中国生物医学文献数据库(CBM),检索时限均为建库至2021年3月,对纳入的文献研究进行手工筛查。英文检索词为“Azelastine”“Montelukast”“allergic rhinitis”“AR”和“RCT”;中文检索词为“孟鲁司特”“变应性鼻炎”“过敏性鼻炎”“氮卓斯汀”和“随机对照”。

1.3 文献筛选与资料提取

2名研究人员独立完成资料提取、筛查并交叉核对;如遇不同意见,与第3名研究人员充分探讨后处理。需要提取的内容有:(1)具体治疗措施;(2)纳入RCT的基线指标;(3)所入选RCT的基本信息;(4)结局数据;(5)评价偏倚风险的因素[18]。

1.4 方法学质量评价

2名研究人员按照Cochrane Handbook的风险评估要求,对纳入的RCT进行方法学质量评价,并交叉核对;如遇不同意见,与第3名研究人员讨论后解决[18-19]。

1.5 统计学方法

运用Cochrane协作网提供的RevMan 5.4软件对数据进行分析处理。计数资料采用比值比(*OR*)为效应指标,计量资料采用均数差(*MD*)为效应指标,各效应量均提供95%置信区间(*CI*)和点估计值[18]。研究间的异质性通过χ^2检验和I^2进行衡量,如果同质性良好($I^2 \leqslant 50\%$,$P \geqslant 0.1$),应用固定效应模型进行荟萃分析(Meta分析),$P \leqslant 0.05$表示差异有统计学意义;如果存在异质性($I^2 > 50\%$,$P < 0.1$),应用随机效应模型进行Meta分析,明显的临床异质性则采用亚组分析、描述性分析或敏感性分析等方式处理[18]。

2 结果

2.1 文献筛选流程与结果

初步检索数据库共检索到43篇RCT文献,均为中文,经过去重、复筛等进一步筛选,最终选取13篇文献,见图1。

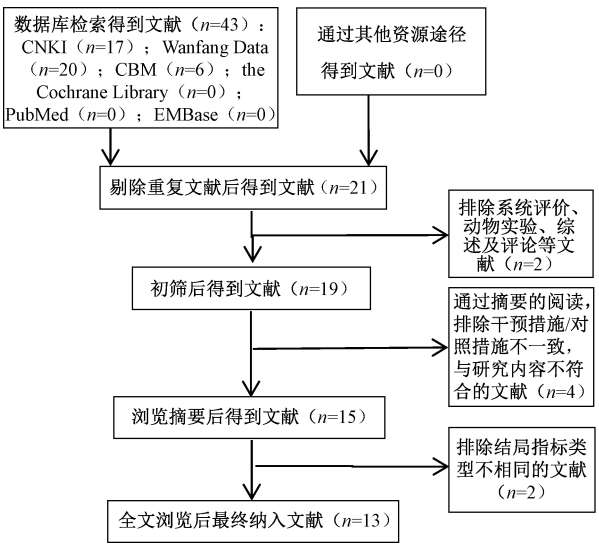

图1 文献筛选流程与结果

Fig 1 Process and results of literature screening

2.2 纳入文献的基本特征与偏倚风险评估结果

最终纳入13篇文献，包括2 659例AR患者（研究组患者1 330例，对照组患者1 329例）；对照组患者单纯使用盐酸氮卓斯汀，研究组患者在对照组基础上加用孟鲁司特钠。所纳入的RCT的结局指标方面，均根据《变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案（2004年，兰州）》[20]对AR的流涕、喷嚏、鼻痒和鼻塞等临床症状进行汇总评估，依据积分下降指数判定疗效，用药后积分下降指数<20%为无效，积分下降指数20%～<50%为有效，积分下降指数≥50%为显效，总有效率=（有效病例数+显效病例数）/总病例数×100%。所纳入的RCT质量评价结果显示，13项RCT均按照随机分组原则设计，部分研究是否采用分配隐藏及盲法不清楚；在治疗过程中、研究终点时，所有病例数与入组时保持一致。纳入文献的基本特征见表1；纳入文献的方法学质量评价风险偏倚图见图2。

表1 纳入文献的基本特征

Tab 1 General characteristics of included literature

文献	年龄/（$\bar{x}\pm s$，岁）		病程（$\bar{x}\pm s$）		病例数（男性/女性）		干预措施		疗程/d	结局指标
	研究组	对照组	研究组	对照组	研究组	对照组	研究组	对照组		
陈家军等（2018年）[21]	37.84±8.55	38.06±8.99	（4.52±2.43）年	（4.37±2.35）年	750（460/290）	750（460/290）	孟鲁司特钠片10 mg，1日1次+氮卓斯汀片2 mg，1日2次	氮卓斯汀片2 mg，1日2次	60	①②③④⑤
陈铭等（2019年）[22]	32.74±2.02	36.16±2.99	NA	NA	45（24/21）	45（23/22）	孟鲁司特钠片10 mg，1日2次+氮卓斯汀片1 mg，1日2次	氮卓斯汀片1 mg，1日2次	30	①②
李凤茹（2018年）[23]	43.2±3.2	43.4±3.1	（15.2±6.2）月	（15.0±6.4）月	50（29/21）	50（27/23）	孟鲁司特钠片10 mg，1日1次+氮卓斯汀片2 mg，1日2次+盐酸氮卓斯汀鼻喷剂1～2喷，1日3～5次	氮卓斯汀片2 mg，1日2次+盐酸氮卓斯汀鼻喷剂1～2喷，1日3～5次	60	①②③④⑤⑥
李剑峰（2018年）[24]	35.3±10.6	34.4±10.7	（4.60±1.21）年	（4.01±1.70）年	48（28/20）	47（27/20）	孟鲁司特钠片10 mg，1日1次+氮卓斯汀片2 mg，1日2次+盐酸氮卓斯汀鼻喷剂1喷，1日4次	氮卓斯汀片2 mg，1日2次+盐酸氮卓斯汀鼻喷剂1喷，1日4次	28	①②⑧
南进军等（2019年）[25]	18.56±1.48	18.38±1.65	（3.22±1.07）年	（3.31±1.06）年	75（45/30）	75（43/32）	孟鲁司特钠片10 mg，1日1次+氮卓斯汀喷鼻2喷，1日2次	盐酸氮卓斯汀鼻喷剂2喷，1日2次	56	①②③④⑤⑥⑧
秦剑等（2018年）[26]	34.5±18.5	36.5±18.5	NA	NA	38（23/15）	38（17/21）	孟鲁司特钠片10 mg，1日1次+盐酸氮卓斯汀鼻喷剂2喷，1日2次	盐酸氮卓斯汀鼻喷剂2喷，1日2次	56	①②④⑤⑥⑦
石小军等（2020年）[27]	41.8±3.7	41.9±3.8	（15.2±4.6）月	（15.1±4.7）月	45（25/20）	45（24/21）	孟鲁司特钠片10 mg，1日1次+氮卓斯汀片2 mg，1日2次+盐酸氮卓斯汀鼻喷剂1～2喷，1日3次	氮卓斯汀片2 mg，1日2次+盐酸氮卓斯汀鼻喷剂1～2喷，1日3次	60	①②③④⑤⑥
王桂安（2019年）[28]	39.06±6.10	38.76±5.95	NA	NA	49（28/21）	49（26/23）	孟鲁司特钠片10 mg，1日1次+盐酸氮卓斯汀鼻喷剂1喷，1日2次	盐酸氮卓斯汀鼻喷剂1喷，1日2次	56	①②③④⑤⑥⑦
薛亚峰（2019年）[29]	38.62±5.14	38.95±5.04	（4.52±1.26）年	（4.58±1.21）年	45（27/18）	45（29/16）	孟鲁司特钠片10 mg，1日2次+氮卓斯汀片2 mg，1日2次	氮卓斯汀片2 mg，1日2次	60	①②③④⑤⑥
叶艳（2017年）[30]	33.34±5.67	35.25±5.96	（3.95±1.02）年	（4.01±1.12）年	42（18/24）	42（16/26）	孟鲁司特钠片10 mg，1日1次+氮卓斯汀片2 mg，1日2次+盐酸氮卓斯汀鼻喷剂1喷，1日4次	氮卓斯汀片2 mg，1日2次+盐酸氮卓斯汀鼻喷剂1喷，1日4次	28	①②③④⑥⑧
张宝林等（2018年）[31]	26.52±6.26	26.04±6.21	（4.52±1.26）年	（4.42±1.21）年	51（28/23）	51（30/21）	孟鲁司特钠片10 mg，1日1次+盐酸氮卓斯汀鼻喷剂2喷，1日2次	盐酸氮卓斯汀鼻喷剂2喷，1日2次	60	①②③④⑤⑥
赵福伍等（2018年）[32]	34.7±7.1	34.2±7.7	（3.6±2.5）年	（3.9±2.8）年	43（24/19）	43（22/21）	孟鲁司特钠片10 mg，1日1次+氮卓斯汀片2 mg，1日2次+盐酸氮卓斯汀鼻喷剂1喷，1日3～5次	氮卓斯汀片2 mg，1日2次+盐酸氮卓斯汀鼻喷剂1喷，1日3～5次	60	①②③④⑤
赵丽丽等（2018年）[33]	27.7±4.1	27.5±4.3	NA	NA	49（26/23）	49（25/24）	孟鲁司特钠片10 mg，1日1次盐酸氮卓斯汀鼻喷剂2喷，1日2次	盐酸氮卓斯汀鼻喷剂2喷，1日2次	28	①②⑦⑧

注：①显效率；②总有效率；③鼻痒评分；④鼻塞评分；⑤流涕评分；⑥喷嚏评分；⑦复发率；⑧不良发应；“NA”表示未提及

Note：①significant effective rate；②total effective rate；③nasal itch scores；④nasal congestion score；⑤runny nose score；⑥sneeze score；⑦recurrence rate；⑧adverse drug reactions；“NA” indicates not available

2.3 Meta分析结果

2.3.1 发表偏倚分析：根据所纳入13篇文献[21-33]的总有效率制作漏斗图，左右基本对称，基本不存在发表偏倚，见图3。

2.3.2 总有效率：13项研究[21-33]报告了总有效率情况，包括2 659例患者，各研究间不存在异质性（$P=1.00$，$I^2=0\%$），采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示，研究组患者的总有效率显著优于对照组，差异有统计学意义（$OR=6.25$，95% $CI=4.52\sim8.65$，$P<0.000\ 01$），见图4。

2.3.3 显效率：13项研究[21-33]报告了显效率情况，包括2 659例患者，各研究间存在异质性（$P=0.03$，$I^2=48\%$），当去除文献[21]后，各研究间不存在异质性（$P=0.48$，$I^2=0\%$），采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示，研究组患者的显效率显著优于对照组，差异有统计学意义（$OR=2.36$，95% $CI=1.85\sim3.01$，$P<0.000\ 01$），见图5。

2.3.4 复发率：3项研究[26,28,33]报告了复发率情况，包括272例患者，各研究间不存在异质性（$P=0.76$，$I^2=0\%$），采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示，研究组患者的复发率显著低于对照组，差异有统计学意义（$OR=0.30$，95% $CI=0.14\sim0.65$，$P=0.002$），见图6。

2.3.5 不良反应：4项研究[24-25,30,33]报告了不良反应发生情况，包括427例患者，各研究间不存在异质性（$P=0.44$，$I^2=0\%$），采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示，研究组患者的不良反应发生率虽然高于对照组，但差异不具有统计学意义（$OR=1.19$，95% $CI=0.52\sim2.71$，$P=0.69>0.05$），见图7。

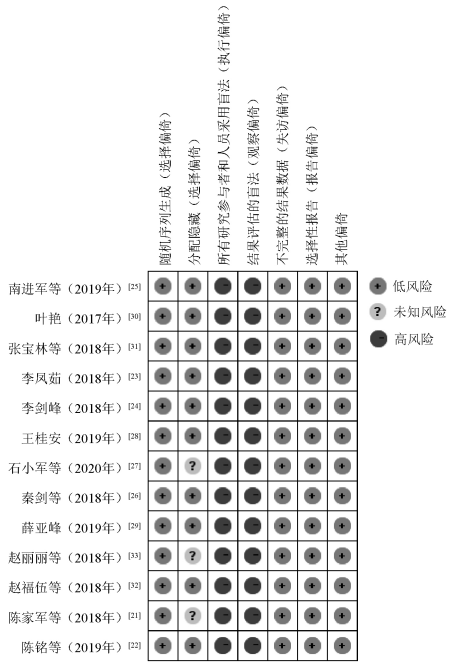

图 2　纳入文献的方法学质量评价风险偏倚图

Fig 2　Bias plot of methodology quality evaluation of included literature

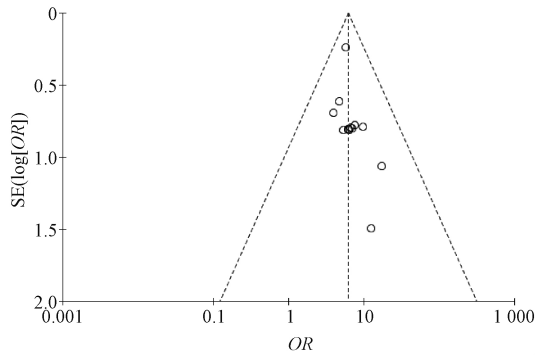

图 3　总有效率的漏斗图

Fig 3　Inverted funnel plot of total effective rate

3　讨论

AR 是一种由特异性免疫球蛋白 E(immunoglobulin E,lgE)导致的、多种炎症因子参与的鼻黏膜慢性变态反应性疾病[34-35]。引起 AR 的过敏介质包括霉菌、尘螨和花粉[36]。在 AR 发展过程中,组胺通过激动 H1 受体释放炎症物质刺激鼻黏膜神经末梢,从而引起流鼻涕、打喷嚏和鼻痒等症状;鼻黏膜血管通透性的增加导致黏液渗出和黏膜肿胀,黏附分子和炎症细胞因子增多,进一步导致致敏介质的释放和嗜酸性粒细胞的聚集[11]。白三烯是一种重要的炎症介质,在导致 AR 的致

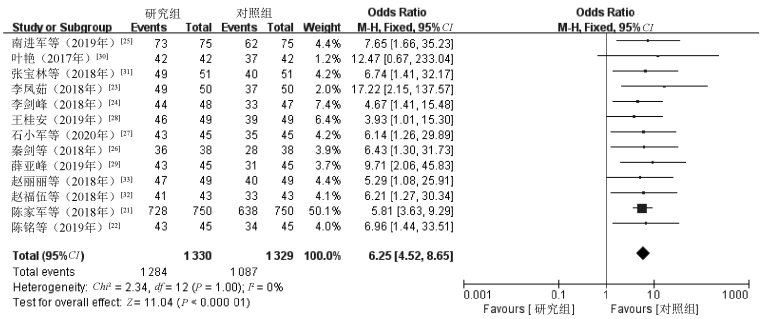

图 4　两组患者临床治疗总有效率比较的 Meta 分析森林图

Fig 4　Meta-analysis of comparison of clinical total effective rate between two groups

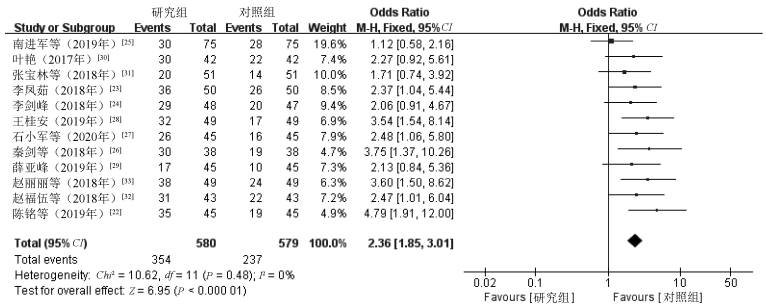

图 5　两组患者临床治疗显效率比较的 Meta 分析森林图

Fig 5　Meta-analysis of comparison of clinical significant effective rate between two groups

病因素中起重要作用,其是一组花生四烯酸经脂氧酶代谢得到的化合物,主要由嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、巨噬细胞和肥大细胞释放并合成[37]。白三烯受体拮抗剂是一类非激素类抗炎药,主要通过竞争性结合半胱氨酰白三烯受体,阻断半胱氨酰白三烯受体的活性而发挥作用[38]。大规模、双盲、安慰剂对照研究结果显示,孟鲁司特钠的不良发应发生率与安慰剂一致,在 5 岁以上儿童中可长期使用[12,39-41]。孟鲁司特钠为临床治疗 AR 的重要药物,其为选择性白三烯受体拮抗剂,可阻止

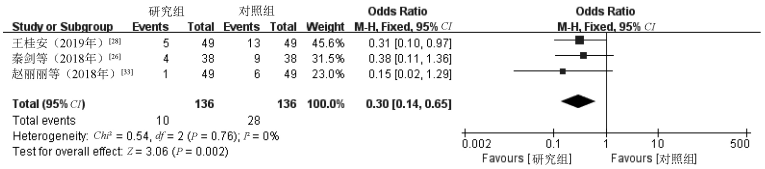

图 6　两组患者临床治疗复发率比较的 Meta 分析森林图

Fig 6　Meta-analysis of comparison of clinical recurrence rate between two groups

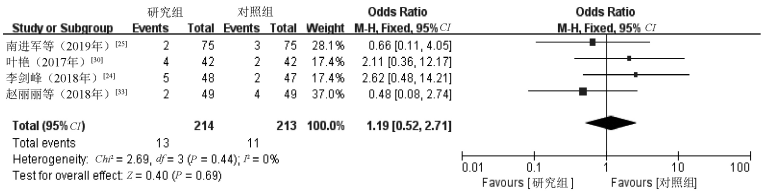

图 7　两组患者临床治疗不良反应比较的 Meta 分析森林图

Fig 7　Meta-analysis of comparison of clinical adverse drug reactions between two groups

肽素生长因子对嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞促成熟，加强 Th1 细胞所介导细胞免疫，削弱 Th2 细胞所介导体液免疫，将 Th1/Th2 的比例调整至最佳状态，缓解 AR 的临床症状[24,28,32,42-43]。

盐酸氮卓斯汀作为第 2 代 H1 受体拮抗剂，在治疗 AR 中起着重要的作用，但因心脏毒性反应、与其他药物产生的相互作用，需谨慎使用[11-12]。良好的抗组胺与抗过敏作用是盐酸氮卓斯汀的特点，对因受刺激导致淋巴细胞所释放出来的组胺，盐酸氮卓斯汀具有良好的抑制作用，对于机体自身的组胺释放却不起效果。但是，AR 是由于机体本身对过敏原产生的过度反应所引发的疾病，而孟鲁司特钠对半胱氨酰白三烯受体具有特异性的阻断功能，对机体自发释放组胺有着强大的抑制作用。因此，上述 2 种药物联合应用，可起到“机制互补，相互协同”的作用，盐酸氮卓斯汀单独使用的不足得到了弥补，国内外指南中也都明确提出上述 2 类药物联合应用的重要性[2,20,27,37-39]。

本研究纳入的 13 项 RCT 中，9 项 RCT[21,23,25,27-32] 报告了鼻痒评分，10 项 RCT[21,23,25-32] 报告了鼻塞评分，9 项 RCT[21,23,25-29,31,32] 报告了流涕评分，8 项 RCT[23,25-31] 报告了喷嚏评分。上述 4 项指标的异质性分析结果显示，各研究间的异质性均很强，尝试亚组分析和敏感性分析，但均无法降低其异质性。可能源于该类指标评估的人为主观因素过强，没有标准的评判依据，但 Meta 分析结果显示，研究组患者上述 4 项指标均明显优于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.01$）。

目前，已有多项临床研究探讨了孟鲁司特钠联合盐酸氮卓斯汀治疗 AR 的有效性和安全性，但尚无研究通过系统评价的方式对其进行分析。本研究针对这一问题进行回顾、评价和总结，共纳入 13 项 RCT 研究，包括 2 659 例患者（研究组患者 1 330 例，对照组患者 1 329 例）。本次 Meta 分析结果显示，有效性方面，研究组治疗方案在总有效率、显效率和复发率方面均明显优于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）；安全性方面，研究组治疗方案的不良反应发生率虽略高于对照组，但差异无统计学意义（$P>0.05$）。

综上所述，与单独使用盐酸氮卓斯汀比较，孟鲁司特钠联合盐酸氮卓斯汀治疗 AR 可以明显改善患者的鼻部症状，提高显效率和总有效率，降低复发率。然而，由于选取文献数量和质量有限，可能会影响本次分析的可靠性。因此，希望今后有更多更高质量的研究对上述结论予以验证。

参考文献

[1] 李华斌，王向东，王洪田，等. 口服 H1 抗组胺药治疗变应性鼻炎 2018 广州共识[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志，2018，18(3)：149-156.

[2] 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. 变应性鼻炎诊断和治疗指南（2015 年，天津）[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志，2016，51(1)：6-24.

[3] Yoshimura T，Yoshikawa M，Otori N，et al. Correlation between the prostaglandin D(2)/E(2) ratio in nasal polyps and the recalcitrant pathophysiology of chronic rhinosinusitis associated with bronchial asthma[J]. Allergol Int，2008，57(4)：429-436.

[4] Van Gerven L，Boeckxstaens G，Hellings P. Up-date on neuro-immune mechanisms involved in allergic and non-allergic rhinitis [J]. Rhinology，2012，50(3)：227-235.

[5] Fokkens W，Lund V，Mullol J，et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007[J]. Rhinol Suppl，2007，20：1-136.

[6] Léger D，Annesi-Maesano I，Carat F，et al. Allergic rhinitis and its consequences on quality of sleep：An unexplored area[J]. Arch Intern Med，2006，166(16)：1744-1748.

[7] Hankin CS，Cox L，Lang D，et al. Allergen immunotherapy and health care cost benefits for children with allergic rhinitis：a large-scale，retrospective，matched cohort study[J]. Ann Allergy Asthma Immunol，2010，104(1)：79-85.

[8] Meltzer EO. Quality of life in adults and children with allergic rhinitis[J]. J Allergy Clin Immunol，2001，108(1 Suppl)：S45-S53.

[9] Seidman MD，Gurgel RK，Lin SY，et al. Clinical practice guideline：allergic rhinitis executive summary[J]. Otolaryngol Head Neck

Surg,2015,152(2):197-206.
[10] Knorr B,Franchi LM,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.
[11] Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress[J]. J Allergy Clin Immunol,2011,128(6):1139-1150. e4.
[12] Slater JW, Zechnich AD, Haxby DG. Second-generation antihistamines: a comparative review[J]. Drugs,1999,57(1):31-47.
[13] van Adelsberg J, Moy J, Wei LX, et alSafety, 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.
[14] Wei C. The efficacy and safety of H1-antihistamine versus Montelukast for allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis [J]. Biomed Pharmacother,2016,83:989-997.
[15] 李华斌,王向东,王洪田,等. 口服 H1 抗组胺药治疗变应性鼻炎广州共识(2020 精要版)[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志,2020,20(2):146-148.
[16] Seresirikachorn K, Chitsuthipakorn W, Kanjanawasee D, et al. Effects of H1 antihistamine addition to intranasal corticosteroid for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis [J]. Int Forum Allergy Rhinol,2018,8(10):1083-1092.
[17] Weiner JM,Abramson MJ,Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials[J]. BMJ,1998,317(7173):1624-1629.
[18] The Cochrane Collaboration. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version. 1.0[EB/OL]. (2019-04-26)[2021-03-23]. http://www.cochrane.org/.
[19] Cumpston M, Li T, Page MJ,et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions[J]. Cochrane Database Syst Rev,2019,10:ED000142.
[20] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会,中华医学会耳鼻咽喉科分会. 变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案(2004 年,兰州)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2005,40(3):166-167.
[21] 陈家军,覃继新,刘津. 盐酸氮卓斯汀联合孟鲁司特钠治疗过敏性鼻炎效果及对临床症状影响观察[J]. 右江民族医学院学报,2018,40(5):441-443,450.
[22] 陈铭,胡晓莉. 盐酸氮卓斯汀联合孟鲁司特钠治疗过敏性鼻炎观察[J]. 饮食保健,2019,6(22):85.
[23] 李凤茹. 孟鲁司特钠联合盐酸氮卓斯汀治疗过敏性鼻炎[J]. 中国卫生标准管理,2018,9(21):56-58.
[24] 李剑峰. 孟鲁司特钠联合盐酸氮卓斯汀对过敏性鼻炎患者血清 ECP、INF-γ、IL-6 水平的影响[J]. 中国实用医刊,2018,45(12):106-109.
[25] 南进军,汪玉,杨飞雄,等. 孟鲁司特钠片联合盐酸氮卓斯汀鼻喷雾剂治疗过敏性鼻炎的效果观察[J]. 中外医学研究,2019,17(19):32-34.
[26] 秦剑,谭节. 孟鲁司特钠片联合盐酸氮卓斯汀鼻喷雾剂治疗过敏性鼻炎的疗效观察[J]. 中国医院用药评价与分析,2018,18(10):1355-1356,1359.
[27] 石小军,曾旭红,刘智贤,等. 氮卓斯汀联合孟鲁司特钠治疗过敏性鼻炎的效果及对患者临床症状的影响[J]. 临床合理用药杂志,2020,13(13):101-102.
[28] 王桂安. 孟鲁司特钠联合盐酸氮卓斯汀治疗变应性鼻炎的临床效果[J]. 河南医学研究,2019,28(20):3747-3749.
[29] 薛亚峰. 盐酸氮卓斯汀联合孟鲁司特钠治疗过敏性鼻炎效果分析[J]. 饮食科学,2019(8):43.
[30] 叶艳. 组胺受体拮抗剂联合白三烯受体拮抗剂治疗过敏性鼻炎的疗效观察[J]. 安徽医药,2017,21(11):2069-2073.
[31] 张宝林,金慧. 盐酸氮卓斯汀联合孟鲁司特钠治疗过敏性鼻炎[J]. 中国卫生标准管理,2018,9(23):75-77.
[32] 赵福伍,宋永生. 盐酸氮卓斯汀联合孟鲁司特钠治疗过敏性鼻炎临床价值分析[J]. 中国实用医药,2018,13(14):158-159.
[33] 赵丽丽,滕斐,谢九霞,等. 孟鲁司特钠片联合盐酸氮卓斯汀鼻喷雾剂治疗过敏性鼻炎效果及复发率分析[J]. 医学美学美容,2018,27(19):46.
[34] Mothes N, Heinzkill M, Drachenberg KJ, et al. Allergen-specific immunotherapy with a monophosphoryl lipid A-adjuvanted vaccine: reduced seasonally boosted immunoglobulin E production and inhibition of basophil histamine release by therapy-induced blocking antibodies[J]. Clin Exp Allergy,2003,33(9):1198-1208.
[35] Sun J,Hui X,Ying W,et al. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for peanut allergy: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Allergy Asthma Proc,2014,35(2):171-177.
[36] Wilson DR, Torres LI, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2003 (2): CD002893.
[37] 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.
[38] Peters-Golden M, Henderson WR Jr. Leukotrienes[J]. N Engl J Med,2007,357(18):1841-1854.
[39] Bisgaard H, Skoner D, Boza ML, 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.
[40] Knorr B,Matz J,Bernstein JA,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.
[41] Kim MK, Lee SY, Park HS, et al. A randomized, multicenter, double-blind, phase Ⅲ study to evaluate the efficacy on allergic rhinitis and safety of a combination therapy of montelukast and levocetirizine in patients with asthma and allergic rhinitis[J]. Clin Ther,2018,40(7):1096-1107. e1.
[42] Phan H, Moeller ML, Nahata MC. Treatment of allergic rhinitis in infants and children: efficacy and safety of second-generation antihistamines and the leukotriene receptor antagonist montelukast[J]. Drugs,2009,69(18):2541-2576.
[43] Richter K,Grönke L,Janicki S,et al. Effect of azelastine,montelukast,and their combination on allergen-induced bronchoconstriction in asthma[J]. Pulm Pharmacol Ther,2008,21(1):61-66.

(收稿日期:2021-03-23)