

儿童服用孟鲁司特钠发生不良反应及其影响因素分析

魏小玲^{1, 2, 3}, 孙静^{1, 2}, 张贇^{1, 2}, 刘艳芹^{1, 2}, 马香^{1, 2, 3*}

1. 山东大学附属儿童医院 呼吸科, 山东 济南 250022

2. 济南市儿童呼吸病重点实验室, 山东 济南 250022

3. 济南市儿科医学研究所, 山东 济南 250022

摘要: 目的 观察儿童服用孟鲁司特钠出现的不良反应(ADR), 并确定其相关影响因素。方法 随访调查山东大学附属儿童医院门诊及住院2020年7月1日—12月31日530例患者服用孟鲁司特钠药物后出现ADR情况, 对其影响因素进行分析。结果 530例调查对象中, 有45例患者报告了ADR, ADR发生的最短时间为用药后1 h、最长时间为用药2年后, 主要涉及精神系统紊乱、胃肠道功能紊乱、血液和淋巴系统紊乱、皮肤和皮下组织紊乱, 检出率分别为5.85%、1.70%、1.32%、1.13%。患儿年龄、性别、服用剂量、服用剂型、是否联合用药与ADR发生无明显相关($P>0.05$), 连续用药时间与ADR发生率存在显著性相关($P<0.05$), 77.1%的儿童ADR发生在服药1个月内。结论 孟鲁司特钠ADR涉及全身多个系统, 主要以精神症状为主, 且未见严重不良反应。

关键词: 儿童; 孟鲁司特钠; 药物不良反应; 影响因素; 神经系统紊乱

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2024)01-0147-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.01.018

Clinical observation on adverse reactions of montelukast in children and its influencing factors analysis

WEI Xiaoling^{1, 2, 3}, SUN Jing^{1, 2}, ZHANG Yun^{1, 2}, LIU Yanqin^{1, 2}, MA Xiang^{1, 2, 3}

1. Department of Respiratory, Children's Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250022, China

2. Jinan Key Laboratory of Pediatric Respiratory Diseases, Jinan 250022, China

3. Jinan Institute of Pediatric Research, Jinan 250022, China

Abstract: Objective To observe the adverse reactions (ADRs) of children taking montelukast sodium and determine its related influencing factors. **Methods** A follow-up survey was conducted on 530 patients who developed ADR after taking montelukast sodium in the outpatient and inpatient departments of Shandong University Affiliated Children's Hospital from July 1, 2020 to December 31, 2020. The influencing factors were analyzed. **Results** Among the 530 survey subjects, 45 patients reported ADR. The shortest time for ADR occurrence was one hour after medication, and the longest time was two years after medication. It mainly involves nervous system disorders, gastrointestinal dysfunction, blood and lymphatic system disorders, skin and subcutaneous tissue disorders, with detection rates of 5.85%, 1.70%, 1.32%, and 1.13%, respectively. There was no significant correlation between the age, gender, dosage, dosage form, and combination therapy of the patient and the occurrence of ADR ($P > 0.05$). There was a significant correlation ($P < 0.05$) between the duration of continuous medication and the incidence of ADR, with 77.1% of children experiencing ADR within one month of medication. **Conclusion** Montelukast sodium ADR involves multiple systems throughout the body, mainly characterized by psychiatric symptoms, and no serious adverse reactions were observed.

Key words: children; montelukast sodium; adverse drug reaction; influence factor; nervous system disorders

孟鲁司特钠是一种选择性白三烯受体拮抗药, 三烯的致炎效应中断进而减轻气道炎症反应, 早期可特异性阻断半胱氨酸白三烯受体, 使半胱氨酸白三烯受体, 规律使用可显著减少哮喘急性加重发作次数, 降低

收稿日期: 2023-08-28

基金项目: 济南市临床医学科技创新计划(202134067, 202225022); 济南市卫生健康委员会大数据科技计划项目(2022-BD-13, 2023-YBD-1-06); 山东省儿童健康与疾病临床医学研究中心(SDPRC009); 山东省自然科学基金项目(ZR2021MH147)

第一作者: 魏小玲, 硕士, 主治医师, 主要研究方向为呼吸系统疾病诊治及哮喘模型诊断。E-mail: wxl10188@126.com

*通信作者: 马香, 博士研究生, 主任医师, 研究方向为儿童呼吸道感染、变态反应性疾病及睡眠障碍。E-mail: maxiang0176@163.com

升级治疗的发生率^[1]。孟鲁司特钠通过抑制气道嗜酸细胞炎症,抑制炎症介质和细胞因子释放,降低呼出气中一氧化氮比例,抑制气道白三烯C₄(LTC₄)释放,改善肺功能,降低气道高反应性,抑制气道重塑,应用于哮喘控制效果明显,在临床上应用非常广泛,受到国内外指南共识的一致推荐^[2]。多篇文献报道孟鲁司特钠联合 β 受体激动剂治疗学龄期支气管哮喘儿童的临床疗效确切,有效地改善患儿的肺功能、白细胞计数、嗜酸性粒细胞百分比和中性粒细胞百分比及部分炎症因子如诱导趋化素样因子-1、白细胞介素-18、可溶性受体-2和高迁移率族蛋白-1的水平,且不增加药物不良反应(ADR)的发生率^[3-4]。

2020年3月美国食品药品监督管理局(FDA)因回应持续收到的与孟鲁司特钠使用相关的自杀或其他不良事件报告而发布黑框警告,建议孟鲁司特钠仅用于治疗其他过敏药物不能耐受或未有效控制的过敏性鼻炎患者,要求说明书中加入严重精神健康副作用的警告^[5]。这些ADR的报告主要来自美国本土报告的成人患者。该黑框警告在国内引起广泛关注,在很多医生和家长中引起恐慌。为更好地了解真实世界中我国儿童患者使用孟鲁司特钠的安全性,本研究采用回顾性与前瞻性结合方式调查在山东大学附属儿童医院服用孟鲁司特钠的儿童患者,分析该药物的ADR发生率及其相关因素,以保障儿童患者用药安全。

1 资料与方法

1.1 研究对象筛选及分组

1.1.1 研究对象筛选 采用方便抽样的方法,选取2020年7月1日—12月31日在山东大学附属儿童医院呼吸科就诊且处方含有孟鲁司特钠的患儿作为研究对象,并进行调查问卷的填写。患儿年龄不限,服用时间不限。

1.1.2 纳入标准 所有处方并服用孟鲁司特钠的0~18岁儿童。

1.1.3 排除标准 有家族精神疾病史或儿童有确诊的精神类疾病或在用药前即有可疑精神症状者、有重大先天性疾病者。

1.1.4 分组标准 (1)按照用药时间分为<2周、2~<4周、1~<3个月、3~<6个月、6个月~<1年、1~<2年、2~<3年、 \geq 3年组,共8组;(2)按照是否发生ADR分组:无ADR组和ADR组。

1.2 调查方法

由专业人员设计调查问卷,包含患儿主要症

状、疾病诊断、首次服用孟鲁司特钠时间、孟鲁司特钠剂型、剂量、厂家、连续用药时间等主要信息,同时包括联合用药情况等。将联合用药按照吸入性糖皮质激素类(含单用吸入用糖皮质激素(ICS)及ICS+长效 β 受体激动剂)、抗组胺类、抗菌药物、其他药物分为4类,有联合用药的按照药物类别计算。调查产生ADR的孟鲁司特钠为本院采购的常见剂型和厂家,主要的孟鲁司特钠厂家和规格:杭州默沙东制药有限公司,国药准字J20130053,规格:4 mg \times 5片;杭州默沙东制药有限公司,国药准字J20130054,规格:5 mg \times 5片;鲁南贝特制药有限公司,国药准字H20083330,规格:5 mg \times 6片,遵医嘱睡前服用。

1.3 ADR评价标准

ADR的发生情况及临床表现分型参考《药品不良反应报告和监测管理办法》^[6]进行评估,关联性评价包括“肯定、很可能、可能、可能无关、待评价、无法评价”。收集的ADR包括精神系统紊乱、胃肠道功能紊乱、皮肤和皮下组织紊乱、免疫系统紊乱、神经系统紊乱、心脏功能紊乱、血液和淋巴系统紊乱、肌肉骨骼和结缔组织紊乱、排尿障碍及遗尿、感染和传染及其他紊乱和给药部位异常情况。根据调查问卷结果分析患者的基本情况、不良反应发生时间、临床表现、预后及转归等。

1.4 统计学方法

用SPSS 21.0软件和Excel 2007进行统计学处理。描述特征的计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布的数据使用方差分析,不符合正态分布的用非参数检验分析;计数资料用百分率表示,比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患儿一般资料

本研究共收集561份调查问卷,除去无效问卷31份,最终纳入530例口服孟鲁司特钠的儿童患者。其中年龄最小的4个月,年龄最大的16岁,平均年龄(5.78 \pm 3.29)岁;男性儿童364例,女性166名,男女比例为2.19:1。530例儿童患者中,诊断最多的是哮喘合并鼻炎者,共284例(53.58%),其次是单纯哮喘158例(29.81%),喘息性支气管炎患儿35例(6.23%),其余10.38%的患儿是3种诊断之外的其他疾病。在治疗中单一使用孟鲁司特钠的92例,占比17.36%;联合1类药物的占比最高,达59.43%;联合使用2类药物的为121例(22.83%),联合3类药物的仅有2例,占比为0.38%。

2.2 孟鲁司特钠药品资料

孟鲁司特钠包含4、5、10 mg 3个规格,药品厂家涉及杭州默沙东制药有限公司、鲁南贝特制药有限公司及其他制药公司等3个来源的颗粒剂及咀嚼片2种剂型。孟鲁司特钠连续用药时间最短为1 d,最长为4年,其中85.76%的患儿用药时间在2年之内(表1)。530例患儿中,有18例5岁以下患儿用药剂量为5 mg,超出说明书用法用量,其他儿童均符合说明书建议的用法用量,以上超说明书用药均获取家长知情同意。

表1 530例患儿服用孟鲁司特钠药品分布情况

Table 1 Distribution of Montelukast Sodium medication in 530 children

药物信息及用药情况	n/例数	构成比/%
孟鲁司特钠剂型		
咀嚼片	524	98.87
颗粒剂	6	1.13
孟鲁司特钠剂量		
4 mg	334	63.02
5 mg	194	36.60
10 mg	2	0.38
孟鲁司特钠厂家		
杭州默沙东制药有限公司	483	91.13
鲁南贝特制药有限公司	23	4.34
其他	24	4.53
孟鲁司特钠连续用药时间		
<2周	96	18.11
2~<4周	52	9.81
1~<3个月	69	13.02
3~<6个月	66	12.45
6个月~<1年	73	13.77
1~<2年	98	18.49
2~<3年	51	9.62
≥3年	25	4.72

2.3 ADR发生情况

2.3.1 总体情况 根据ADR关联性评价标准,530例调查问卷中,报告ADR 50例。对50例ADR进行评价,描述为“很可能”34例次,“可能”11例次,“可能无关”5例次。处理情况:23例停药,21例未处理,6例对症服用药物治疗。对45例很可能和可能患者在发生ADR后的转归情况进行统计:35例停药后ADR消失,10例轻微ADR患者未停药、ADR仍存在。根据《药品不良反应报告和监测管理办法》^[6]分类,严重类别均为非严重类。

2.3.2 ADR累及的系统-器官及主要临床表现 孟鲁司特钠ADR累及多个系统/器官,530例患儿中共有45例,69次报告ADR,检出率为8.49%(例次率为13.02%)。其中前3位的ADR主要是精神系统紊乱、胃肠道功能紊乱和血液及系统紊乱,精神系统紊乱中以情绪激动/易激惹/烦躁不安发生率最高,具体ADR发生情况见表2。

2.3.3 ADR影响因素 45例ADR中1例4岁患者用药剂量为5 mg,超出说明书用法用量,其余患者用量均符合说明书常规推荐剂量。分析结果表明患儿年龄、性别、服用剂量、服用剂型、是否联合用药与ADR的发生程度无明显相关性($P>0.05$),见表3。ADR组连续用药时间<2周、2~<4周、1~<3个月、3~<6个月、6个月~<1年、1~<2年、2~<3年、≥3年的例数分别为9、5、5、8、5、8、3、2例,无ADR组连续用药时间<2周、2~<4周、1~<3个月、3~<6个月、6个月~<1年、1~<2年、2~<3年、≥3年的例数分别为87、49、64、57、67、90、48、23例,方差分析结果发现ADR组和无ADR组用药时间存在显著性差异($P<0.05$),提示用药时间是影响孟鲁司特钠ADR的重要因素(表3)。

2.3.4 ADR与发生时间的关系 在该研究中发现,服用孟鲁司特钠后发生ADR最短时间为用药后1 h,最长时间为用药后2年。其中服用孟鲁司特钠后1个月时发生的ADR最多(11/45,24.4%),其次为服用24 h出现ADR的患儿有10例(22.2%),服药1个月时累计有71.1%的患者报告了ADR(表4)。

3 讨论

支气管哮喘是一种慢性疾病,由于其反复发作,严重影响儿童身心健康,并造成较大的家庭及社会负担。随着全球哮喘防治倡议(Global Initiative for Asthma,GINA)在国内的推广,尤其是随着对哮喘病理生理的认知,吸入性ICS作为哮喘治疗的基石药物被广泛推广,但是由于医生及家长对激素的抵抗心理,导致使用ICS治疗哮喘的依从性显著不足。2020年GINA方案、我国儿童哮喘诊治共识2016版和2020解读版及其他各大指南中的推荐、家长依从性及安全性的考虑,常选择孟鲁司特钠作为哮喘、鼻炎等疾病的首要治疗手段或唯一治疗手段^[7-8]。随着孟鲁司特钠的广泛使用,其ADR也成为医生和家长关注的重要问题。曾有研究表明孟鲁司特钠可以导致血脑屏障通透性增加,并抑制5-羟色胺和去甲肾上腺素等神经递质的产生,并被认为可能是导致神经、精神系统紊乱的原

表2 孟鲁司特钠ADR发生情况累及的系统-器官及临床表现

Table 2 Systemic organ and clinical manifestations involved in occurrence of ADR with Montelukast Sodium

ADR表现	例次数	构成比/%	检出率/%	临床表现(例次)
精神系统紊乱	31	44.93	5.85	情绪激动/易激惹/烦躁不安(19)、注意力缺陷(12)、夜间异常兴奋/睡眠障碍(10)、夜梦异常(8)、言语增多,乱语(4)、大笑、大喊、打人、咬人等攻击行为(4)、焦虑/抑郁(3)、结巴(口吃)(3)、幻觉(1)、记忆损伤(1)、强迫症状(1)、梦游(1)
胃肠道功能紊乱	9	13.04	1.70	口渴(8)、消化不良(4)、胃口变差(2)、恶心(1)
血液和淋巴系统紊乱	7	10.14	1.32	出血/鼻衄(6)、出血倾向增加(1)
皮肤和皮下组织紊乱	6	8.70	1.13	皮肤红/皮疹/瘙痒(6)、荨麻疹(1)
排尿障碍及遗尿	6	8.70	1.13	儿童遗尿症(5)
肌肉骨骼和结缔组织紊乱	4	5.80	0.75	不受控制的肌肉运动(震颤)(1)、眨眼/抽鼻子抽动症状(2)、抽搐(1)
感染和传染	3	4.35	0.57	上呼吸道感染(3)、发热(2)
神经系统紊乱	2	2.90	0.38	头痛(2)、嗜睡(2)、眩晕(1)
其他紊乱和给药部位异常	1	1.45	0.19	衰弱/疲劳(1)

检出率为检出例次数与调查总数比值,因存在1名患儿报告2个系统以上ADR或同一个系统里有2种以上临床表现的ADR现象,表中检出率为该系统ADR发生例次率,非每一个临床症状检出率。

Rate of detection is ratio of number of detected cases to total number of investigations, as one child might reported more than two systems ADR or more than two clinical manifestations in same system ADR, rate of detection in table is the incidence rate of ADR in system, not detection rate of every clinical symptom.

表3 45例服用孟鲁司特钠患者发生ADR的影响因素

Table 3 Factors influencing occurrence of ADR in 45 patients taking Montelukast Sodium

基本情况	无ADR组	ADR组	t/F	P
年龄/岁	5.78±3.34	6.01±2.78	0.15	0.65
性别/例(男/女)	332/153	32/13	1.10	0.39
服用剂量/例(4 mg/5 mg/10 mg)	443/21/21	28/17/0	0.50	0.85
服用剂型/例(咀嚼片/颗粒剂)	479/6	45/0	3.62	1.00
有联合用药/例	396	42	3.15	0.08
连续用药时间			4.02	0.002

表4 45例服用孟鲁司特钠患者ADR的发生时间

Table 4 Time of occurrence of ADR in 45 patients taking Montelukast Sodium

ADR发生时间	发生例数	占比/%	累计占比/%
服药24 h	10	22.2	22.2
服药48 h	1	2.2	24.4
服药3 d	1	2.2	26.7
服药1周	5	11.1	37.8
服药2周	4	8.9	46.7
服药1个月	11	24.4	71.1
服药6个月	3	6.7	77.8
服药2年	1	2.2	80.0
不详	9	20.0	100.0
合计	45	100.0	

因之一。但有研究表明,白三烯受体并不在人的大脑表达甚至可以导致血脑屏障的通透性降低,从而认为儿童服用孟鲁司特钠躁动发生率较高的原因可能是儿童较成人更为好动和精力充沛,服用孟鲁司特钠后其哮喘或变应性鼻炎症状缓解,异常行为或攻击性较为凸显,目前为止,并未发现任何病理及生理学方面的解释,相关ADR的机制需进一步研究^[9-10]。本调查发现服用孟鲁司特钠治疗后有精神症状者占5.85%,且表现多较轻微,停药后可以很快消失,且有5例儿童虽有可疑的精神症状,但停药后并没有明显变化,因此在临床上还需要进一步观察和研究,以确定其表现和机制。情绪应激是部分患儿哮喘发作和加重的诱发因素,焦虑、抑郁可促使过度通气、呼吸肌疲劳,加剧哮喘发作过程,频繁哮喘发作又可影响心理状态,形成恶性循环。

Haarman等^[11]收集截止到2016年荷兰药物警戒中心和WHO安全性病例报告数据库显示孟鲁司特钠ADR中女性患者占54.9%。但国内吴光华等^[12]收集孟鲁司特钠ADR发生文献68篇,纳入患者82例,男女数量构成比1.2:1。本调查45例ADR中男女比例约为2.4:1,提示男性儿童可能更容易在服用孟鲁司特钠时发生ADR。该研究与之前的研究结果不同,各个研究之间的不同结果可能与纳入人群较少、纳入的人群不同有关(成人与儿童)。曾有报道340例使用孟鲁司特钠治疗的哮喘患者,纳入人群的年龄8~60岁、平均年龄(35.43±2.89)岁,ADR发生率为3.53%,使用非条件Logistic回归分析显示年龄是产生ADR的重要危险因素。但本研究患儿年龄跨度比较小,主要集中在儿童,其平均年龄(5.78±3.29)岁,且该研究发现年龄与ADR无关,考虑孟鲁司特钠的ADR可能还是与人群不同有关,儿童相较于成人可能更不敏感。但由于样本总量较少,不具有普遍性,纳入研究的人群也不同,导致结果可能存在一定差异,因而孟鲁司特的ADR与年龄和性别的关系还有待进一步研究^[13]。

Haarman等^[11]研究数据表明,孟鲁司特钠可产生神经系统、精神系统紊乱的ADR,如自杀意识、抑郁和攻击有关,在儿童中特别是攻击行为、异常行为和噩梦发生率最高,但是尚未建立明确的因果关系。本研究中精神系统紊乱出现31例次,发生率为5.85%,ADR发生率最高,多为情绪激动、易激惹、注意力缺陷、夜间异常兴奋、夜梦异常、言语增多、攻击行为,所有ADR在停药后均好转,与文献报道一致^[11]。同时,研究报道收集到的中枢神经系统ADR主要发生在儿童,且多在用药后1周内发生,本研究结果也发现,1周内发生ADR者占37.8%,更有高达71.1%的ADR发生在用药1个月之内,这可能与儿童易感性更高有关^[12]。但也同时为临床医生提供了一个观察的期限,在1个月之内密切观察ADR的表现,并积极预防,可以显著提高安全性。睡眠障碍在儿童哮喘中发生率较高,一方面可能由哮喘存在睡眠障碍时导致大脑特定区域上下环路功能障碍,继而对认知执行功能和行为等产生影响,另一方面可能由哮喘引起的缺氧损伤和反复的唤醒性睡眠中断,改变了前额叶皮质的神经化学底物,导致神经行为缺陷^[14-15],尚需更多的临床及基础研究进一步探讨。

该调查研究发现9例儿童服用孟鲁司特钠后出现胃肠道功能紊乱,多表现为口渴和消化不良,与

文献报道ADR多为腹痛、腹泻、呕吐等症状不同^[12],但均未见严重的ADR,提示儿童出现胃肠道ADR程度较轻,另外这些患儿遵医嘱继续使用孟鲁司特钠治疗,ADR并未随着用药时间延长而加重。45例发生ADR的儿童中皮肤和皮下组织紊乱ADR发生率为1.13%,主要为皮肤过敏、皮疹或瘙痒及荨麻疹,停药后或对症用药后均好转,但其诱发机制尚不明确。本研究未发现变应性肉芽肿血管炎和肝脏相关ADR,可能为研究样本量不够大,且研究对象为青少年和儿童有关;文献报道孟鲁司特钠诱发肝损伤多发生在老年患者中,可能与老年人合并其他基础疾病及联合用药等有关^[12]。

孟鲁司特钠通过抑制白三烯通路,在治疗过敏性鼻炎和支气管哮喘等疾病中有着非常重要的地位,FDA批准孟鲁司特钠用于哮喘的预防和长期治疗及变应性鼻炎的治疗,在笔者多年的临床观察中其安全性较高,但也有个别患者出现ADR,且其所致ADR涉及全身多个器官及系统,临床表现复杂多样,临床医师及家长应加强认识,严格遵医嘱按说明书使用。由于其ADR多数发生在用药1个月之内,且以精神症状为主,因此在治疗初期要及时告知家长注意观察,并加强早期监测,以避免潜在的ADR。同时,在临床中发现,哮喘、鼻炎患儿合并抽动障碍等疾病也不罕见,必要时需要请相关专业会诊以保障患儿的健康及安全。

该研究有如下不足之处:①由于药物的药理特点,纳入人群主要是哮喘、鼻炎等特异性体质的儿童,这些儿童合并精神疾病的比例相对较高,据报道不仅哮喘与缺陷多动障碍(ADHD)间存在弱到中等强度的相关,湿疹、变应性鼻炎、变应性结膜炎等其他变应性疾病也与其相关,且哮喘可使ADHD患病风险增加,混合气道变应性疾病儿童共患ADHD的风险高于单一气道变应性疾病^[16-17]。家长经常因为慢性疾病的原因比较焦虑,可能会导致精神症状的报告出现偏差,尽管已经反复通过临床观察来确定其ADR的类型;②由于纳入研究的儿童限于1个医院,样本数不是很大,数据可能存在一定偏差,也指明了以后的研究方向需要纳入更多的医疗机构以期进行高质量大样本的多中心研究。

本研究针对儿童进行大样本的真实世界的调查,研究结果发现孟鲁司特钠有不同系统的ADR,主要以精神症状为主,其发生的时间多数在用药后的1个月之内,需要引起临床医师的重视。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Marko A, Ross K R. Severe asthma in childhood [J]. *Immunol Allergy Clin N Am*, 2019, 39(2): 243-257.
- [2] 董琳. 白三烯受体拮抗剂的作用机制及临床应用的研究进展 [J]. *中华儿科杂志*, 2005, 43(4): 266-268.
Dong L. Research progress on the mechanism and clinical application of leukotriene receptor antagonists [J]. *Chin J Pediatr*, 2005, 43(4): 266-268.
- [3] 谢蔓芳, 胡玲, 黎小年, 等. 孟鲁司特钠片联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗学龄期细支气管哮喘儿童的临床研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(11): 1433-1436.
Xie M F, Hu L, Li X N, et al. Clinical trial of montelukast sodium tablets and salmeterol and fluticasone powder inhalation in the treatment of children with bronchiole asthma in school age [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2020, 36(11): 1433-1436.
- [4] 胡玲, 林秋玉, 黎小年, 等. 丙卡特罗口服溶液联合孟鲁司特片治疗儿童支气管哮喘的临床研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(11): 1437-1439.
Hu L, Lin Q Y, Li X N, et al. Clinical trial of procaterol oral solution combined with montelukast tablets in the treatment of children with bronchial asthma [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2020, 36(11): 1437-1439.
- [5] Food and Drug Administration. FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis [EB/OL]. (2020-03-13) [2023-06-03]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug>.
- [6] 中华人民共和国卫生部. «药品不良反应报告和监测管理办法»[S]. 2011.
Ministry of Health of the People's Republic of China. Management Measures for Reporting and Monitoring of Adverse Drug Reactions [S]. 2011.
- [7] Global initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention [EB/OL]. (2020-04-06) [2026-06-30]. <https://docslib.org/doc/10676422/2020-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention>.
- [8] 鲍一笑, 陈爱欢, 符州, 等. 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.
Bao Y X, Chen A H, Fu Z, et al. Guidelines for the diagnosis and prevention of bronchial asthma in children (2016 edition) [J]. *Chin J Pdeiatrics*, 2016, 54:,167-181.
- [9] Singh R K, Tandon R, Dastidar S G, et al. A review on leukotrienes and their receptors with reference to asthma [J]. *J Asthma*, 2013, 50(9): 922-931.
- [10] de Vries T W, van Hunsel F. Adverse drug reactions of systemic antihistamines in children in the Netherlands [J]. *Arch Dis Child*, 2016, 101(10): 968-970.
- [11] Haarman M G, van Hunsel F, de Vries T W. Adverse drug reactions of montelukast in children and adults [J]. *Pharmacology Res & Perspec*, 2017, 5(5): e00341.
- [12] 吴光华, 马姝丽. 孟鲁司特钠不良反应分析 [J]. *医药导报*, 2020, 39(6): 868-873.
Wu G H, Ma S L. Review of adverse reactions of montelukast sodium [J]. *Her Med*, 2020, 39(6): 868-873.
- [13] 袁燕莉. 孟鲁司特在呼吸道感染应用中的不良反应 [J]. *吉林医学*, 2014, 35(30): 6689-6690.
Yuan Y L. Adverse reactions of montelukast in the application of respiratory tract infection [J]. *Jilin Med J*, 2014, 35(30): 6689-6690.
- [14] Molfese D L, Ivanenko A, Key A F, et al. A one-hour sleep restriction impacts brain processing in young children across tasks: Evidence from event-related potentials [J]. *Dev Neuropsychol*, 2013, 38(5): 317-336.
- [15] Nelson T D, Nelson J M, Kidwell K M, et al. Preschool sleep problems and differential associations with specific aspects of executive control in early elementary school [J]. *Dev Neuropsychol*, 2015, 40(3): 167-180.
- [16] Schmitt J, Chen C M, Apfelbacher C, et al. Infant eczema, infant sleeping problems, and mental health at 10 years of age: The prospective birth cohort study LISApplus [J]. *Allergy*, 2011, 66(3): 404-411.
- [17] 周密, 周浩, 崔玉霞. 儿童支气管哮喘与注意缺陷多动障碍的关系及其危险因素 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35(4): 310-313.
Zhou M, Zhou H, Cui Y X. Relationship between asthma and attention deficit hyperactivity disorder in children and their risk factors [J]. *Chin J Appl Clin Pediatrics*, 2020, 35(4): 310-313.

[责任编辑 刘东博]