



扫码阅读电子版

# 强化药物方案对螨虫过敏儿童咳嗽变异型哮喘疗效及安全性的影响

刘霞 赵辛 王琪 薛亦男

湖南省第二人民医院儿科, 长沙 410007

通信作者: 刘霞, Email: liuxia896@126.com

**【摘要】 目的** 探讨强化药物方案对螨虫过敏儿童咳嗽变异型哮喘疗效及安全性的影响。

**方法** 研究对象选取湖南省第二人民医院 2016 年 3 月至 2018 年 3 月收治儿童咳嗽变异型哮喘伴螨虫过敏患儿共 124 例, 以随机数字表法分为对照组 (62 例) 和试验组 (62 例), 分别在糖皮质激素基础上加用孟鲁司特钠或孟鲁司特钠+西替利嗪治疗, 比较 2 组咳嗽消失时间、使用沙丁胺醇量、治疗前后咳嗽症状积分、气道反应性指标、血清学指标水平、随访复发率及不良反应发生率。**结果** 试验组咳嗽消失时间显著短于对照组 ( $t = 3.46, P < 0.05$ ); 试验组使用沙丁胺醇量显著少于对照组 ( $t = 2.92, P < 0.05$ ); 试验组治疗后咳嗽症状积分显著低于对照组 ( $t = 3.11, P < 0.05$ ); 试验组治疗后 Dmin 和 PD35 水平均显著优于对照组 ( $t = 3.89, 4.03, P$  值均  $< 0.05$ ); 试验组治疗后 IL-4、IL-5、IL-13、总 IgE 及嗜酸粒细胞水平显著低于对照组 ( $t = 3.74, 4.26, 4.10, 4.85, 3.59, P$  值均  $< 0.05$ ); 试验组随访复发率显著低于对照组 ( $\chi^2 = 8.89, P < 0.05$ ); 同时 2 组不良反应发生率比较差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 1.13, P > 0.05$ )。**结论** 强化药物方案用于儿童咳嗽变异型哮喘伴螨虫过敏患儿可有效缓解咳嗽症状, 减少沙丁胺醇用量, 改善气道反应性, 降低慢性炎症损伤水平, 避免远期复发, 且安全性值得认可。

**【关键词】** 糖皮质激素类; 西替利嗪; 哮喘; 孟鲁司特; 过敏

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.22.002

## Influence of intensive drug regimen on clinical efficacy and safety of children with cough variant asthma combined with mite allergy

Liu Xia, Zhao Xin, Wang Qi, Xue Yinan

Department of Pediatrics, Second People's Hospital of Hunan Province, Changsha 410007, China

Corresponding author: Liu Xia, Email: liuxia896@126.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the influence of intensive drug regimen on clinical efficacy and safety of children with cough variant asthma combined with mite allergy. **Methods**

One hundred and twenty-four children with cough variant asthma combined with mite allergy were chosen in the period from March 2016 to March 2018 in Second People's Hospital of Hunan Province and randomly divided into control group (62 cases) with montelukast sodium and glucocorticoid and experiment group (62 cases) with montelukast sodium and cetirizine on the basis of glucocorticoid, and the cough disappearance time, salbutamol dosage, cough symptom score, airway reactivity index and serological index before and after treatment, recurrence rate with follow-up and adverse reactions incidence of both groups were compared. **Results** The cough disappearance time of experiment group were significant shorter than control group ( $t = 3.46, P < 0.05$ ). The salbutamol dosage of experiment group were significant less than control group ( $t = 2.92, P < 0.05$ ). The cough symptom score of experiment group after treatment were significant less than control group ( $t = 3.11, P < 0.05$ ). The levels of Dmin and PD35 of experiment group after treatment were significant less than control group ( $t = 3.89, 4.03, both P < 0.05$ ). The levels of IL-4, IL-5, IL-13, total IgE and EOS of experiment group after treatment were significant less than control group ( $t = 3.74, 4.26, 4.10, 4.85, 3.59, all P < 0.05$ ). The recurrence rate with follow-up

of experiment group were significant lower than control group ( $\chi^2 = 8.89, P < 0.05$ ). There was no significant difference in the adverse reaction incidence between 2 groups ( $\chi^2 = 1.13, P > 0.05$ ).

**Conclusions** Intensive drug regimen in the treatment of children with cough variant asthma combined with mite allergy can efficiently relieve cough symptoms, decrease the salbutamol dosage, improve airway responsiveness, reduce the levels of chronic inflammatory injury, avoid long-term recurrence and safety should be satisfactory.

**【Key words】** Glucocorticoids; Cetirizine; Asthma; Montelukast; Allergy and immunology

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.22.002

儿童咳嗽变异型哮喘是一类因呼吸道慢性炎症诱发的特殊类型哮喘性疾病, 该病主要特征为咳嗽症状迁延, 持续时间多在 4 周以上, 且易反复发作<sup>[1]</sup>。流行病学资料显示<sup>[2]</sup>, 季节改变、变应原或刺激性气体吸入和上呼吸道感染均是儿童咳嗽变异型哮喘发病的重要诱因; 同时随着工业化加剧及饮食习惯的改变, 儿童咳嗽变异型哮喘患病率均呈升高趋势。以往对于儿童咳嗽变异型哮喘的治疗多采用支气管扩张剂或糖皮质激素, 总体疗效令人满意, 但存在易形成药物依赖性, 长期应用后疗效下降或药物安全浓度范围较窄等问题; 有研究提示, 孟鲁司特钠辅助用于儿童咳嗽变异型哮喘治疗在提高症状控制水平和降低复发风险方面具有优势, 但加用后仍有 15%~30% 人群未见咳嗽症状消除<sup>[3]</sup>。近年来报道显示<sup>[4]</sup>, 针对存在螨虫过敏儿童咳嗽变异型哮喘给予抗过敏药物应用可进一步改善临床疗效, 这主要与其在缓解支气管痉挛、降低血管通透性和气道高反应方面作用有关, 但国内相关前瞻性研究仍相对缺乏。本文旨在探讨强化药物方案对儿童咳嗽变异型哮喘伴螨虫过敏患儿疗效指标、实验室指标及安全性的影响, 为制订更佳治疗方案积累更多循证医学依据, 现报道如下。

## 1 对象与方法

**1.1 临床资料** 研究对象选取湖南省第二人民医院 2016 年 3 月至 2018 年 3 月收治儿童咳嗽变异型哮喘伴螨虫过敏患儿共 124 例, 以随机数字表法分为对照组和试验组, 每组 62 例; 对照组中男 34 例, 女 28 例, 年龄 ( $9.34 \pm 1.59$ ) 岁, 年龄范围为 4~15 岁, 病程 ( $11.56 \pm 2.97$ ) 个月, 病程范围为 8~15 个月, 平均皮肤点刺试验 (skin prick test, SPT) 水平为 ( $3.04 \pm 0.66$ ), 根据既往合并基础疾病划分, 婴幼儿喘息性疾病 29 例, 过敏性鼻炎 15 例, 过敏性皮炎 11 例, 食物过敏 7 例; 试验组中男 32 例, 女 30 例, 年龄为 ( $9.27 \pm 1.56$ ) 岁, 年龄范围为 5~15 岁, 病程 ( $11.63 \pm 2.99$ ) 个月, 病程范围为 9~15 个月, 平均 SPT 水平为 ( $3.00 \pm 0.63$ ), 根据既往合并基础疾病划分, 婴幼

儿喘息性疾病 32 例, 过敏性鼻炎 13 例, 过敏性皮炎 9 例, 食物过敏 8 例; 2 组一般资料比较差异均无统计学意义 ( $P$  值均  $> 0.05$ )。

**1.1.1 纳入标准** (1) 符合《中国儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南 (2013 年修订)》诊断标准<sup>[5]</sup>; (2) 年龄 3~16 岁; (3) 日间或夜间症状评分  $\geq 2$  分; (4) 支气管激发试验 (+); (5) SPT 粉尘螨或屋螨  $\geq 10$  以上; (6) 符合《赫尔辛基宣言》的原则, 且患儿家属知情同意。

**1.1.2 排除标准** (1) 其他原因导致慢性咳嗽; (2) 严重感染; (3) 慢性消耗性疾病; (4) 严重脏器功能障碍; (5) 联合免疫系统疾病; (6) 系统性疾病; (7) 临床资料不全。

**1.2 治疗方法** 全部患儿均给予丙酸氟替卡松气雾剂 (英国 GlaxoSmithKline Australia Pty Ltd. 生产, 国药准字 H20130190, 规格 125  $\mu\text{g}$ /揿) 吸入, 125  $\mu\text{g}$ /次, 2 次/d; 对照组患儿给予孟鲁司特钠 (德国 Merck Sharp & Dohme B. V. 生产, 国药准字 J20130053/J20130054, 规格 4 mg/5 mg) 口服, 其中 6 岁以下 4 mg/次, 6 岁及以上 5 mg/次, 每晚睡前用药; 试验组患儿则在此基础上加用盐酸西替利嗪滴剂 (瑞士 UCB Pharma AG 生产, 国药准字 H20160179, 规格 1 ml : 10 mg) 口服, 其中 6 岁以下 5 mg/次, 6 岁及以上 10 mg, 1 次/d; 2 组疗程均为 4 周。

**1.3 观察指标** (1) 记录患儿咳嗽消失时间和使用沙丁胺醇量, 计算平均值; (2) 咳嗽症状评分计算参照《咳嗽的诊断与治疗指南 (2015)》<sup>[6]</sup>, 包括日间症状、夜间症状及总症状 3 部分, 分值越高提示症状越严重; (3) 气道反应性指标包括基础呼吸阻力 (basic respiratory resistance, Rrs cont)、基础呼吸传导率 (basic respiratory conductivity, Grs cont)、气道反应阈值 (airway response threshold, Dmin) 及 PD35, 检测仪器采用德国耶格 Master 型小儿肺功能检测仪; (4) 血清学指标包括 IL-4、IL-5、IL-13、总免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 及嗜酸粒细胞

(eosinophile granulocyte, EOS) 计数; 其中 IL-4、IL-5 及 IL-13 检测采用瑞士罗氏 Cobas C710 型全自动生化分析仪; (5) 疗程结束后随访 3 个月记录复发率; (6) 不良反应类型包括咽痛、入睡困难及恶心。

**1.4 统计学分析** 统计学软件选择 SPSS 22.0; 其中计量资料采用 *t* 检验, 以  $\bar{x} \pm s$  表示; 计数资料采用  $\chi^2$  检验, 以 % 表示; 检验水准为  $\alpha=0.05$ 。

**2 结果**

**2.1 2 组咳嗽消失时间和使用沙丁胺醇量比较** 试验组咳嗽消失时间显著短于对照组 ( $t=3.46, P<0.05$ ), 试验组使用沙丁胺醇量显著少于对照组 ( $t=2.92, P<0.05$ ), 见表 1。

**2.2 2 组治疗前后咳嗽症状积分比较** 试验组和对照组在治疗前咳嗽症状积分差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。治疗 4 周后, 2 组的咳嗽症状积分均显著下降 ( $P<0.05$ ), 但试验组组下降幅度更加显著 ( $P<0.01$ ), 2 组治疗后差异有统计学意义 ( $t=2.71, 2.89, 3.03, P$  值均  $<0.05$ ), 见表 2。

**表 1** 2 组咳嗽消失时间和使用沙丁胺醇量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	咳嗽消失时间 (d)	使用沙丁胺醇量 (puff 数)
对照组	62	6.04±1.29	11.27±1.83
试验组	62	5.20±1.04 <sup>a</sup>	9.60±1.40 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		3.46	2.92
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05

注: 与对照组比较, <sup>a</sup> $P<0.05$

**2.3 2 组治疗前后气道反应性指标水平比较** 试验组和对照组在治疗前气道反应性指标水平差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。治疗 4 周后, 2 组的

**表 2** 2 组治疗前后咳嗽症状积分比较 (分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	日间评分		夜间评分		总评分	
		治疗前	治疗后 4 周	治疗前	治疗后 4 周	治疗前	治疗后 4 周
对照组	62	2.08±0.52	0.65±0.14 <sup>a</sup>	2.34±0.41	0.66±0.13 <sup>a</sup>	4.47±0.79	1.30±0.22 <sup>a</sup>
试验组	62	2.11±0.54	0.33±0.08 <sup>ab</sup>	2.39±0.44	0.31±0.06 <sup>ab</sup>	4.43±0.77	0.73±0.12 <sup>ab</sup>
<i>t</i> 值		0.47	3.06	0.52	3.11	0.66	2.95
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前相比, <sup>a</sup> $P<0.05$ ; 与对照组相比, <sup>b</sup> $P<0.05$

**表 3** 2 组治疗前后气道反应性指标水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	Rrs cont (cmH <sub>2</sub> O · L <sup>-1</sup> · s <sup>-1</sup> )		Grs cont (cmH <sub>2</sub> O · L <sup>-1</sup> · s <sup>-1</sup> )		Dmin (mg/L)		PD35	
		治疗前	治疗后 4 周	治疗前	治疗后 4 周	治疗前	治疗后 4 周	治疗前	治疗后 4 周
对照组	62	7.74±1.09	7.40±1.02	0.17±0.05	0.19±0.06	3.88±0.84	1.39±0.31 <sup>b</sup>	1.84±0.26	5.29±0.90 <sup>b</sup>
试验组	62	7.70±1.06	7.33±1.00	0.16±0.05	0.20±0.07	3.82±0.81	0.88±0.15 <sup>ab</sup>	1.79±0.24	7.84±1.16 <sup>ab</sup>
<i>t</i> 值		0.47	0.39	0.44	0.61	0.33	3.26	0.40	3.17
<i>P</i> 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: Rrs cont 为基础呼吸阻力; Grs cont 为基础呼吸传导率; Dmin 为气道反应阈值; 与治疗前比较, <sup>a</sup> $P<0.05$ ; 与对照组比较, <sup>b</sup> $P<0.05$

Dmin 和 PD35 水平均显著改善 ( $P<0.05$ ), 但试验组组改善幅度更加显著 ( $P<0.01$ ), 2 组治疗后差异有统计学意义 ( $t=3.89, 4.03, P$  值均  $<0.05$ ), 见表 3。

**2.4 2 组治疗前后血清学指标水平比较** 试验组和对照组在治疗前 IL-4、IL-5、IL-13、总 IgE 及 EOS 水平差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。治疗 4 周后, 2 组的 IL-4、IL-5、IL-13、总 IgE 及 EOS 水平均显著降低 ( $P<0.05$ ), 但试验组组降低幅度更加显著 ( $P<0.01$ ), 2 组治疗后差异有统计学意义 ( $t=3.74, 4.26, 4.10, 4.85, 3.59, P$  值均  $<0.05$ ), 见表 4。

**2.5 2 组随访复发率比较** 治疗结束后 3 个月内对照组和试验组随访复发率分别为 19.35% (12/62), 8.06% (5/62); 试验组随访复发率显著低于对照组 ( $\chi^2=8.89, P<0.05$ )。

**2.6 2 组不良反应发生率比较** 同时 2 组不良反应发生率比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 治疗过程中全部患儿均未发现皮疹、血管神经性水肿、支气管痉挛及念珠菌感染等, 安全性值得认可, 见表 5。

**3 讨论**

已有研究显示<sup>[7]</sup>, 小儿慢性咳嗽、过敏性鼻炎与咳嗽变异型哮喘关系密切, 同时其亦被证实是哮喘早期的主要表现; 故针对咳嗽变异型哮喘患儿进行积极有效治疗对于降低持续性哮喘进展风险及改善预后具有重要意义。目前医学界对于咳嗽变异型哮喘发病机制仍未彻底阐明, 其中炎症细胞、免疫细胞及呼吸道上皮细胞在介导病情进展过程中的重

表 4 2 组治疗前后血清学指标水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	IL-4 (ng/L)		IL-5 (ng/L)		IL-13 (ng/L)	
		治疗前	治疗后 4 周	治疗前	治疗后 4 周	治疗前	治疗后 4 周
对照组	62	96.94 ± 18.79	75.10 ± 13.27 <sup>a</sup>	14.43 ± 2.95	11.91 ± 2.18 <sup>a</sup>	37.98 ± 8.90	33.49 ± 6.12 <sup>a</sup>
试验组	62	96.40 ± 18.33	62.25 ± 10.34 <sup>ab</sup>	13.20 ± 2.81	9.04 ± 1.32 <sup>a</sup>	37.54 ± 8.79	25.23 ± 4.38 <sup>ab</sup>
<i>t</i> 值		0.32	4.09	0.42	3.27	0.36	3.70
<i>P</i> 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05

  

组别	例数	总 IgE(U/ml)		EOS( $\times 10^9/L$ )	
		治疗前	治疗后 4 周	治疗前	治疗后 4 周
对照组	62	377.85 ± 94.84	201.29 ± 60.31 <sup>a</sup>	1.17 ± 0.23	0.70 ± 0.16 <sup>a</sup>
试验组	62	374.79 ± 92.80	157.44 ± 45.40 <sup>ab</sup>	1.20 ± 0.25	0.49 ± 0.10 <sup>ab</sup>
<i>t</i> 值		0.19	5.22	0.20	3.53
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: IgE 为免疫球蛋白 E; EOS 为嗜酸粒细胞; 与治疗前比较, <sup>a</sup>*P* < 0.05; 与对照组比较, <sup>b</sup>*P* < 0.05

要作用已获得认可, 其中 EOS 和 IgE 分别在气道病理改变、变态反应介导中发挥着关键效应<sup>[8]</sup>。

表 5 2 组不良反应发生率比较

组别	例数	咽痛 (例)	入睡困难 (例)	恶心 (例)	不良反应发生率 (%)
对照组	62	3	0	0	4.84
试验组	62	2	1	1	6.45
$\chi^2$ 值					1.33
<i>P</i> 值					>0.05

相关临床报道提示<sup>[9]</sup>, 糖皮质激素吸入可有效拮抗巨噬细胞和肥大细胞炎性介质释放, 降低气道炎症反应水平和气道高反应性, 同时长期使用还能预防远期典型哮喘发生; 其中对于咳嗽变异型哮喘且咳嗽症状持续者应将激素吸入作为首选治疗手段; 而激素吸入后患者完全缓解往往需 8 周以上, 且仍有相当部分患者控制效果欠佳, 且长期应用后亦存在明显不良反应<sup>[10]</sup>; 孟鲁司特钠属于白三烯受体拮抗剂, 其已被证实具有良好抗炎和镇咳作用, 能够降低痰液和外周血 EOS 计数, 保护肺通气功能; 与支气管扩张剂相比, 孟鲁司特钠在人体内能够更紧密结合内源性白三烯受体, 降低其生物活性, 并进一步促进呼吸道上皮细胞修复, 加快脱敏进程, 对于提高支气管痉挛和咳嗽症状缓解效果方面具有优势<sup>[11]</sup>; 已有研究显示, IgE 介导过敏反应和白三烯途径广泛参与到咳嗽变异性哮喘病情的发生发展过程, 而孟鲁司特和西替利嗪应用能够有效减轻以上环节所继发损伤<sup>[12]</sup>。尽管相关研究证实孟鲁司特钠与激素联合用于咳嗽变异型哮喘治疗较激素单用能够明显增加患儿临床收益, 但具有较为显著的个体差异, 尤其在螨虫过敏人群更为明显。

西替利嗪是一类新型 H1 受体拮抗剂, 主要作用机制为强效抑制支气管黏膜肥大细胞组胺释放,

降低特异性过敏原诱发变态反应水平, 拮抗气道高反应性和支气管痉挛状态, 从而达到减轻咳嗽症状和改善肺部呼吸功能双重作用<sup>[13]</sup>; 同时其还具有白三烯拮抗作用, 能够抑制气道上皮细胞及细胞成分脱落, 降低气道高反应性和血管通透性, 减轻支气管痉挛状态及拮抗炎性细胞浸润<sup>[14]</sup>; 故其与激素、白三烯受体拮抗剂联用可发挥协同增效。本次研究结果中, 试验组咳嗽消失时间和使用沙丁胺醇量均显著低于对照组 (*P* 值均 < 0.05); 试验组治疗后咳嗽症状积分显著低于对照组、治疗前 (*P* 值均 < 0.05); 同时试验组随访复发率显著低于对照组 (*P* 值均 < 0.05), 证实加用西替利嗪有助于加快咳嗽变异型哮喘患儿病情康复进程, 提高症状控制效果及降低远期复发风险。而试验组治疗后 Dmin、PD35、IL-4、IL-5、IL-13、总 IgE 及 EOS 水平均显著优于对照组、治疗前 (*P* 值均 < 0.05), 提示咳嗽变异型哮喘患儿给予强化药物方案治疗可有效改善气道高反应性, 减少 Th2 型细胞因子的释放, 从而减轻气道炎症反应, 笔者认为这可能是该方案疗效更佳关键的机制所在。其中 Dmin 和 PD35 均可反映气道敏感性, 且 Dmin 水平越低, PD35 水平越高提示气道敏感性越低; 而慢性炎症损伤在咳嗽变异型哮喘病情发生发展过程中的关键作用已被证实<sup>[15]</sup>; 其中 IL-4 和 IL-5 可有效刺激 B 淋巴细胞增殖并分泌特异性抗体 IgE, 调节体液免疫, 进而加重局部或全身炎症反应; IL-13 则具有不依赖 IgE 和 EOS 而诱发哮喘作用; 同时其还能够提高气道反应性, 刺激成纤维细胞活化增殖, 进而加快气道重塑进程<sup>[16]</sup>。

已有研究显示<sup>[17]</sup>, 吸入糖皮质激素长期应用易引起多种不良反应, 故临床推荐以最低剂量进行病情控制; 本研究采用丙酸氟替卡松除剂量调整外, 采用气雾吸入给药方式还能有效降低用药剂



量,减少不良反应发生风险;而孟鲁司特钠和西替利嗪已被证实具有良好的治疗耐受性和安全性<sup>[14,18]</sup>;本次研究结果中,2组不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),且治疗过程中全部患儿均未发现皮疹、血管神经性水肿、支气管痉挛及念珠菌感染等,进一步证实西替利嗪辅助治疗儿童咳嗽变异型哮喘伴螨虫过敏患儿安全性值得认可。

综上所述,强化药物方案用于儿童咳嗽变异型哮喘伴螨虫过敏患儿可有效缓解咳嗽症状,减少沙丁胺醇用量,改善气道反应性,降低慢性炎症损伤水平,避免远期复发,且安全性值得认可。但鉴于纳入样本量相对较少、随访时间过短及单中心等因素制约,所得结论仍有待更大规模临床研究证实。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Niimi A. Cough, asthma, and cysteinyl-leukotrienes[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2013, 26(5): 514-519. DOI: 10.1016/j.pupt.2013.06.003.
- [2] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.03.003.
- [3] Raju KR, Kumar MN, Gupta S, et al. 5-Aminosalicylic acid attenuates allergen-induced airway inflammation and oxidative stress in asthma[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2014, 29(2): 209-216. DOI: 10.1016/j.pupt.2014.07.007.
- [4] Thomas AO, Lemanske RF Jr, Jackson DJ. Infections and their role in childhood asthma inception[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2014, 25(2): 122-128. DOI: 10.1111/pai.12147.
- [5] 中华医学会儿科学分会呼吸学组慢性咳嗽协作组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 中国儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南(2013年修订)[J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52(3): 184-188. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2014.03.005.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南(2015)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(5): 323-354. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.05.003.
- [7] Stephenson ST, Brown LA, Helms MN, et al. Cysteine oxidation impairs systemic glucocorticoid responsiveness in children with difficult-to-treat asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(2): 454-461. e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.01.023.
- [8] Rajanandh MG, Nageswari AD, Ilango K. Assessment of montelukast, doxofylline, and tiotropium with budesonide for the treatment of asthma: which is the best among the second-line treatment? A randomized trial[J]. *Clin Ther*, 2015, 37(2): 418-426. DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.12.008.
- [9] Stelmach I, Ozarek-Hanc A, Zaczeniuk M, et al. Do children with stable asthma benefit from addition of montelukast to inhaled corticosteroids: randomized, placebo controlled trial[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2015, 31: 42-48. DOI: 10.1016/j.pupt.2015.01.004.
- [10] Hojo M, Iikura M, Hirashima J, et al. A comparison of long-term anti-inflammatory effect of two ICS/LABA combination inhalers; fix-dosed maintenance therapy with budesonide/formoterol and salmeterol/fluticasone[J]. *Allergol Int*, 2014, 63(1): 103-111. DOI: 10.2332/allergolint.13-OA-0590.
- [11] Saito N, Itoga M, Tamaki M, et al. Cough variant asthma patients are more depressed and anxious than classic asthma patients[J]. *J Psychosom Res*, 2015, 79(1): 18-26. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2015.03.011.
- [12] Zhu H, Yu X, Hao C, et al. The diagnostic value of the fractional exhaled nitric oxide for cough variant asthma in children[J]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2015, 38(5): 352-355.
- [13] Sridaran S, Gonzalez-Estrada A, Aronica MA. A case of cough variant asthma undiagnosed for 16 years[J]. *Oxf Med Case Reports*, 2014, 2014(2): 29-30. DOI: 10.1093/omcr/omu012.
- [14] Wang XP, Yang LD, Zhou JF. Montelukast and budesonide combination for children with chronic cough-variant asthma[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(30): e11557. DOI: 10.1097/MD.0000000000011557.
- [15] Li W, Ban C, Zhang J, et al. Correlation study of cough variant asthma and mycoplasma pneumonia infection in children[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2017, 30(3(Special)): 1099-1102.
- [16] Wang X, Ma C, Zhang Y, et al. Clinical Significance of the Dynamic Changes in Serum Eotaxin, Interleukin 13 and Total IgE in Children with Bronchial Asthma[J]. *Iran J Pediatr*, 2013, 23(5): 525-530.
- [17] Achilleos A. Evidence-based evaluation and management of chronic cough[J]. *Med Clin North Am*, 2016, 100(5): 1033-1045. DOI: 10.1016/j.mena.2016.04.008.
- [18] Anagnostou K, Swan KE, Brough H. The use of antihistamines in children[J]. *Paediatr Child Health*, 2016, 26(7): 310-313. DOI: 10.1016/j.paed.2016.02.006.

(收稿日期:2018-11-01)