

止咳丸联合孟鲁司特钠治疗咳嗽变异性哮喘的临床研究

谢梅¹, 屈利², 骆艳妮³

1. 西安交通大学第二附属医院 呼吸内科, 陕西 西安 710004

2. 西安交通大学第二附属医院 急诊科, 陕西 西安 710004

3. 西安交通大学第二附属医院 重症医学科, 陕西 西安 710004

摘要: **目的** 探讨止咳丸联合孟鲁司特钠治疗咳嗽变异性哮喘的临床效果。**方法** 选取2015年2月—2018年4月西安交通大学第二附属医院收治的咳嗽变异性哮喘患者118例, 随机分成对照组(59例)和治疗组(59例)。对照组睡前口服孟鲁司特钠片, 1片/次, 1次/d。治疗组在对照组基础上口服止咳丸, 6丸/次, 2次/d。两组均连续治疗8周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者咳嗽症状评分、肺功能指标、气道高反应相关指标和炎症标志物水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床有效率分别为84.7%和96.6%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组日间、夜间咳嗽症状评分及其总分均显著下降($P < 0.05$), 且治疗组患者咳嗽症状评分明显低于对照组患者($P < 0.05$)。治疗后, 两组肺功能各项参数第1秒用力呼气容积(FEV1)、呼气峰流速(PEF)和最大呼气中段流量(MMEF)值均显著升高($P < 0.05$), 且治疗组患者FEV1、PEF和MMEF值明显高于对照组患者($P < 0.05$)。治疗后, 两组PEF昼夜变异率、FEV1较基线下降20%时累积吸入激发药物的剂量(PD20-FEV1)均显著低于治疗前($P < 0.05$), 且治疗组患者PEF昼夜变异率、PD20-FEV1明显低于对照组患者($P < 0.05$)。治疗后, 两组呼出气一氧化氮(FeNO)水平、外周血嗜酸粒细胞比例(EOS%)值及血清白三烯(LT)B₄浓度均显著降低($P < 0.05$), 且治疗组患者这些炎症标志物水平明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 止咳丸联合孟鲁司特钠治疗咳嗽变异性哮喘可明显减轻患者咳嗽症状, 改善肺功能, 降低气道高反应性, 整体疗效显著。

关键词: 止咳丸; 孟鲁司特钠片; 咳嗽变异性哮喘; 第1秒用力呼气容积; 最大呼气中段流量; 呼出气一氧化氮

中图分类号: R974

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)09-2654-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.09.017

Clinical study on Zhike Pills combined with montelukast sodium in treatment of cough variant asthma

XIE Mei¹, QU Li², LUO Yan-ni³

1. Department of Respiratory Medicine, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China

2. Department of Emergency, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China

3. ICU, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Zhike Pills combined with montelukast sodium in treatment of cough variant asthma. **Methods** Patients (118 cases) with cough variant asthma in the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from February 2015 to April 2018 were randomly divided into control (59 cases) and treatment (59 cases) groups. Patients in the control group were po administered with Montelukast Sodium Tablets before bed, 1 tablet/time, once daily. Patients in the treatment group were po administered with Zhike Pills on the basis of the control group, 6 pills/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the cough symptoms scores, the pulmonary function indexes, the indexes of airway hyperresponsiveness, and the levels of inflammatory markers in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups was 84.7% and 96.6%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the diurnal and night cough symptom scores and the total scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the FEV1, PEF, and MMEF value in two groups was significantly increased ($P < 0.05$), and the indicators in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the PEF of

收稿日期: 2019-06-20

作者简介: 谢梅, 主要从事呼吸急危重症研究。E-mail: liuyinjiaojh@163.com

variation rate of day and night, PD20-FEV1 in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the FeNO, EOS% of peripheral blood, and serum LTB4 concentration in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the levels of inflammatory markers in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Zhike Pills combined with montelukast sodium in treatment of cough variant asthma can significantly reduce cough symptoms of patients, improve lung function, reduce airway hyperresponsiveness, and has significant overall curative effect.

Key words: Zhike Pills; Montelukast Sodium Tablets; cough variant asthma; FEV1; MMEF; FeNO

咳嗽变异性哮喘是一种以慢性咳嗽为唯一或主要临床表现的特殊类型哮喘,患者无明显哮喘症状或体征,但存在气道高反应性。此类哮喘是慢性咳嗽的首位病因。国内调查数据显示约 1/3 的慢性咳嗽都是由该不典型哮喘引起^[1]。在发病率上女性多于男性,症状以比较剧烈的刺激性干咳为主,且夜间及凌晨尤甚。冷空气、油烟、灰尘及感冒等容易诱发或加重咳嗽,患者常伴有家族过敏史或个人过敏性疾病史。由于咳嗽变异性哮喘具有气道反应性高、病程长、诱导痰嗜酸粒细胞(EOS)高等危险因素,若不接受治疗或处理不当,易发展为典型哮喘。目前临床针对此特殊类型哮喘的治疗原则与典型哮喘相同,治疗药物以白三烯受体拮抗剂(LTRA)、吸入糖皮质激素、 β_2 受体激动剂等为主^[2]。孟鲁司特钠为 LTRA,有抗炎、减轻哮喘症状、镇咳、减少哮喘的恶化及改善肺功能等作用,是当前治疗咳嗽变异性哮喘常用的控制类药物^[3]。止咳丸为复方中药,有降气化痰、止咳定喘的功效,适用于风寒入肺、肺气不宣所致的咳嗽变异性哮喘^[4]。因此,本研究对咳嗽变异性哮喘采取止咳丸联合孟鲁司特钠进行治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 2 月—2018 年 4 月西安交通大学第二附属医院收治的 118 例咳嗽变异性哮喘患者为研究对象,其中男 55 例,女 63 例;年龄 18~75 岁,平均年龄(45.3 ± 8.2)岁;病程 5~58 个月,平均病程(23.6 ± 7.1)个月;体质指数(BMI) $18.5 \sim 29.5 \text{ kg/m}^2$,平均 BMI(23.8 ± 2.2) kg/m^2 。

纳入标准:满足咳嗽变异性哮喘诊断标准^[5];既往无哮喘或其他慢性肺部疾患;年龄 18~75 岁;无气道手术史;自愿签订知情同意书;已戒烟 ≥ 6 个月或非吸烟者;能积极配合相关检查;入组前近 2 个月内未有中医中药、LTRA 等相关治疗史。

排除标准:对孟鲁司特钠、止咳丸中任何成分

过敏者;有意识障碍或精神疾病者;咳嗽由肺心病、肺结核或支气管扩张等其他疾病所致者;孕妇或哺乳期妇女;确诊为感染后咳嗽、变应性咳嗽等与咳嗽变异性哮喘有相似症状的其他疾患者;合并糖尿病、心脏病或高血压等其他疾病者;入组前近 4 周内急性呼吸道感染史者。

1.2 药物

孟鲁司特钠片由杭州默沙东制药有限公司生产,规格 10 mg/片,产品批号 H433260、L649992、M751406;止咳丸由昆明中药厂有限公司生产,规格 3 g/18 丸,产品批号 20141031、20160415、20170603。

1.3 分组和治疗方法

随机将 118 例患者分成对照组(59 例)和治疗组(59 例),其中对照组男 26 例,女 33 例;年龄 18~73 岁,平均年龄(44.9 ± 8.0)岁;病程 6~58 个月,平均病程(23.8 ± 7.2)个月;BMI $18.7 \sim 29.5 \text{ kg/m}^2$,平均 BMI(23.9 ± 2.4) kg/m^2 。治疗组男 29 例,女 30 例;年龄 19~75 岁,平均年龄(45.6 ± 8.4)岁;病程 5~55 个月,平均病程(23.3 ± 6.9)个月;BMI $18.5 \sim 29.1 \text{ kg/m}^2$,平均 BMI(23.5 ± 2.1) kg/m^2 。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者均给予相同的基础治疗,包括哮喘防治教育、健康饮食、避免触发因素、适宜及规律的体育运动、按需使用缓解药物等。对照组睡前口服孟鲁司特钠片,1 片/次,1 次/d。治疗组在对照组基础上口服止咳丸,6 丸/次,2 次/d。两组均连续治疗 8 周。

1.4 疗效判定标准^[6]

临床控制:治疗后,哮喘症状(如咳嗽、气促等)完全缓解,虽偶有轻度发作但可自行缓解,无需用药;呼气峰流速(PEF)昼夜变异率 $< 20\%$;第 1 秒用力呼气容积(FEV1)(或 PEF)增加量 $> 35\%$,或 FEV1(PEF) $\geq 80\%$ 预计值。显效:治疗后,PEF 昼夜变异率 $< 20\%$; $25\% \leq \text{FEV1}$ (或 PEF)

增加量 $\leq 35\%$, 或 FEV1 (PEF) 达预计值的 60%~79%; 哮喘发作较治疗前明显减轻; 但仍需用支气管扩张剂或糖皮质激素。好转: 治疗后, $15\% \leq \text{FEV1}$ (或 PEF) 增加量 25%; 哮喘症状 (如咳嗽、气促等) 有所减轻; 但仍需用支气管扩张剂和/或糖皮质激素。无效: 治疗后, 咳嗽等临床症状无改善或反而加重, FEV1 (或 PEF) 亦无增加, 甚或降低。

总有效率 = (临床控制 + 显效 + 好转) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 咳嗽症状评分标准^[7] 采用“四分法”对治疗前后患者日间及夜间咳嗽症状的改善情况进行评估。日间咳嗽症状评分标准: 无咳嗽 (计 0 分)、偶有短暂咳嗽 (计 1 分)、频繁咳嗽且已轻度影响日常活动 (计 2 分)、频繁咳嗽并已严重影响日常活动 (计 3 分)。夜咳嗽症状评分标准: 无咳嗽 (计 0 分)、入睡时短暂咳嗽或夜间偶有咳嗽 (计 1 分)、咳嗽已轻度影响夜间睡眠 (计 2 分)、夜间睡眠被咳嗽严重影响 (计 3 分)。咳嗽症状总分 (日间和夜间评分之和) 范围为 0~6 分, 得分越高则咳嗽越严重。

1.5.2 肺功能指标 采用肺通气量测量仪检测第一秒用力呼气容积 (FEV1)、用力肺活量 (FVC)、呼气峰流速 (PEF) 变化。

1.5.3 气道高反应相关指标 治疗前及治疗结束后 1 周内使用台湾崇仁产的 4311 型峰流速仪对两组患者 PEF 连续监测 7 d, 每日定时 (早晚 6 点) 测定 PEF 值 2 次。最后根据监测结果, 计算 PEF 平均每日昼夜变异率。

$\text{PEF 昼夜变异率} = 2 \times (\text{PEF 日内最高值} - \text{PEF 日内最低值}) / (\text{同日内最高 PEF 值} + \text{最低 PEF 值})$

由支气管激发试验测定受试者气道高反应性, 仪器包括德国耶格产的 MasterScreen IOS 型肺功能

仪及其配套 APS pro 气雾激发系统, 激发药物选用磷酸组织胺 (试验前已配制成含 0.01、0.02、0.04、0.16、0.26、0.68、1.27 mg 吸入剂量的磷酸组织胺溶液备用), 吸入方法为 Cockcroft 潮气呼吸法; 吸入生理盐水作对照; 后从低剂量开始依次吸入上述剂量梯度的激发药物, 每一剂量吸入 2 min 后测 FEV1, 然后再吸入下一剂量的磷酸组织胺, 直至 FEV1 较基础值下降 $\geq 20\%$ (或达最高累积剂量 2.44 mg) 结束, 记录此时的组织胺累积吸入剂量 (PD20-FEV1)。

1.5.4 炎症标志物水平 治疗前后运用无锡尚沃医疗产的 Sunvou-P100 型纳库仑呼气分析仪对患者呼出气一氧化氮 (FeNO) 水平进行检测。利用日本希森美康产的 XS-500i 型血液分析仪测定病人治疗前后外周血 EOS 比例 (EOS%)。采患者空腹肘静脉血 3 mL, 常规离心后留取上清液, 选用北京普朗医疗产的 DNM-9606 型酶标仪检测白三烯 B4 (LTB4) 水平, 试剂盒 (酶联免疫法) 由北京百泰克生物提供, 操作按说明书。

1.6 不良反应观察

记录受试者因用药而产生的副作用。

1.7 统计学分析

利用统计软件 SPSS 19.0 处理数据, 计数资料以百分数表示, 采用 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 使用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组患者临床控制 21 例, 显效 18 例, 好转 11 例, 无效 9 例, 总有效率为 84.7%; 治疗组患者临床控制 30 例, 显效 17 例, 好转 10 例, 无效 2 例, 总有效率为 96.6%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	临床控制/例	显效/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	59	21	18	11	9	84.7
治疗	59	30	17	10	2	96.6*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组咳嗽症状评分比较

治疗后, 两组日间、夜间咳嗽症状评分及其总分均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者咳嗽症状评

分明显低于对照组患者, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组肺功能指标比较

治疗后, 两组肺功能各项参数 FEV1、PEF 和

MMEF 值均显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者 FEV1、PEF 和 MMEF 值明显高于对照组患者, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组气道高反应相关指标比较

治疗后, 两组 PEF 昼夜变异率、PD20-FEV1 均显著低于治疗前, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者 PEF 昼

夜变异率、PD20-FEV1 明显低于对照组患者, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组炎症标志物水平比较

治疗后, 两组 FeNO 水平、外周血 EOS%值及血清 LTB4 浓度均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者这些炎症标志物水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 2 两组咳嗽症状评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on cough symptoms scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	日间咳嗽症状评分	夜间咳嗽症状评分	总分
对照	59	治疗前	1.67 ± 0.41	2.32 ± 0.54	4.13 ± 0.95
		治疗后	0.59 ± 0.13*	0.67 ± 0.15*	1.30 ± 0.28*
治疗	59	治疗前	1.54 ± 0.45	2.20 ± 0.51	3.86 ± 0.91
		治疗后	0.42 ± 0.08* [▲]	0.49 ± 0.11* [▲]	0.85 ± 0.19* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组肺功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on pulmonary function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	FEV1/L	PEF/(L·s ⁻¹)	MMEF/(L·s ⁻¹)
对照	59	治疗前	1.95 ± 0.35	4.58 ± 0.82	3.13 ± 0.74
		治疗后	2.48 ± 0.41*	4.91 ± 0.54*	3.40 ± 0.66*
治疗	59	治疗前	2.03 ± 0.38	4.72 ± 0.75	2.96 ± 0.80
		治疗后	2.69 ± 0.33* [▲]	5.36 ± 0.42* [▲]	3.67 ± 0.62* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组气道高反应指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on indexes of airway hyperresponsiveness between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	PEF 昼夜变异率/%		PD20-FEV1/mg	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	59	24.01 ± 3.59	10.34 ± 1.87*	0.47 ± 0.10	0.90 ± 0.21*
治疗	59	25.02 ± 3.20	8.25 ± 1.65* [▲]	0.50 ± 0.12	1.16 ± 0.17* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 5 两组炎症标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on levels of inflammatory markers between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	FeNO/($\times 10^{-9}$ mol·L ⁻¹)	EOS%/%	LTB4/(pg·mL ⁻¹)
对照	59	治疗前	57.21 ± 10.33	5.49 ± 1.62	156.33 ± 36.24
		治疗后	36.80 ± 7.79*	2.84 ± 0.71*	117.86 ± 25.94*
治疗	59	治疗前	55.18 ± 11.26	5.67 ± 1.58	161.58 ± 34.71
		治疗后	27.35 ± 6.22* [▲]	1.96 ± 0.53* [▲]	93.72 ± 21.05* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.6 两组不良反应比较

对照组发生 1 例消化不良, 1 例恶心; 治疗组有 1 例腹痛, 2 例恶心。治疗组不良反应发生率为 5.1%, 对照组为 3.4%, 两组比较差异无统计学意义。

3 讨论

目前认为咳嗽变异性哮喘是典型哮喘前期或不典型哮喘, 亦被称之为隐匿性哮喘。其发病机制与典型哮喘相似, 可能是由遗传、免疫及环境等多重因素共同作用所致的气道反应性增高、变应原致敏、气道慢性炎症和重构、咳嗽受体敏感性增高等病理生理改变^[8]。早期和规范化抗炎治疗有助于降低该特殊类型哮喘发展为典型哮喘的风险。LTRA 作为一类非激素类抗炎药, 治疗咳嗽变异性哮喘有效, 有减缓患者气道炎症、减轻咳嗽症状及提高生活质量的作用。孟鲁司特钠是一种常用的 LTRA, 主要可通过与分布在人体气道(包括气道巨噬细胞和气道平滑肌细胞)及其他前炎症细胞(包括 EOS 等)上的 I 型半胱氨酰白三烯(CysLT1)受体高度亲和性、特异性地结合, 而有效阻断强效炎症介质(LTC4、LTD4、LTE4)与 CysLT1 受体结合所产生的增强 EOS 促炎作用、放大炎症反应、增加血管内皮通透性等生物效应, 从而达到治疗咳嗽变异性哮喘的目的^[9]。另外孟鲁司特钠具有口服吸收迅速而完全、安全性高(患者耐受性良好, 不良反应轻微)、抗炎效果强大、临床使用简便易行(每日仅需用药 1 次)等优势。

咳嗽变异性哮喘属中医学“风咳”“哮喘”等范畴。中医认为本病的发生与风邪犯肺、肺气失宣密切相关, 故其治法应以疏风散寒、解痉止咳为主。止咳丸属中药制剂, 其组方是由清代名医翟玉六在其祖传秘方的基础上创制而成, 主要是由 22 味药材(包括川贝母、桔梗、法半夏、前胡、白果等)经现代制药技术精制而成的中药糖衣浓缩丸剂, 有疏风宣肺、温肺散寒、止咳利咽、祛痰定喘等功效, 恰好与咳嗽变异性哮喘风寒袭肺证的中医病机要点相符。现代药理研究表明止咳丸具有镇咳、增强呼吸道分泌功能及促排痰等药理作用^[10]。邢民军等^[11]研究发现咳嗽变异性哮喘采取止咳丸辅助常规西药治疗的疗效显著。另外张颖^[12]报道亦指出风寒束肺型咳嗽采用止咳丸治疗的效果切实, 且未见明显不良事件发生。本研究中治疗组总有效率达 96.6%, 显著高于对照组的 84.7%, 且治疗后, 咳嗽症状评分及肺功能指标的改善效果均显著优于对照组同

期, 同时在药物不良事件上, 两组均少而轻微。提示止咳丸联合孟鲁司特钠治疗咳嗽变异性哮喘是安全有效的。

PEF 昼夜变异率作为肺功能检查的重要项目之一, 能较好地反映咳嗽变异性哮喘病人气道舒缩功能状况, 还可用于评估气道反应性和/或可逆性、评价药物疗效及判断病情等^[13]。支气管激发试验是测定气道高反应性最准确、最常用的临床手段, 其中 PD20- FEV_1 是定量判断气道反应性的常用指标之一^[14]。FeNO 检测属无创气道炎症检查技术, FeNO 水平高低可有效反映咳嗽变异性哮喘患者气道 EOS 性炎症状况^[15]。EOS 为炎症浸润细胞, 活化后能释放 EOS 阳离子蛋白、LT 等多种炎症介质, 还可诱导肥大细胞分泌毒性蛋白和炎症介质, 而这些蛋白和介质会直接引起气道上皮细胞损伤, 诱发气道高反应性, 另外气道结构在长期持续的气道慢性炎症刺激下易发生改变, 并可引发气道阻塞, 从而参与咳嗽变异性哮喘的发生发展^[16]。LTB4 是一种重要的炎症介质, 主要是由 EOS、巨噬细胞、肥大细胞等多种炎症细胞合成并释放, 该介质同时也是体内最强的白细胞趋化因子之一, 在诱发和促进咳嗽变异性哮喘患者气道炎症反应中发挥着关键作用^[17]。本研究中治疗组治疗后 PEF 昼夜变异率、PD20- FEV_1 、FeNO 水平、外周血 EOS%值及血清 LTB4 浓度均显著低于对照组同期, 说明止咳丸联合孟鲁司特钠的治疗方案在降低咳嗽变异性哮喘患者气道高反应性、拮抗机体炎症方面的优势突出。

综上所述, 止咳丸联合孟鲁司特钠治疗咳嗽变异性哮喘的整体疗效确切, 能有效缓解患者咳嗽症状, 改善肺功能, 减轻气道高反应性, 抑制气道及全身炎症反应, 且安全可靠, 值得临床推广应用。

参考文献

- [1] Lai K, Chen R, Lin J, *et al.* A prospective, multicenter survey on causes of chronic cough in China [J]. *Chest*, 2013, 143(3): 613-620.
- [2] 胡红. 咳嗽变异性哮喘的诊断及治疗进展 [J]. *解放军医学杂志*, 2014, 39(5): 361-364.
- [3] 王玉娇, 曲书强. 孟鲁司特钠治疗咳嗽变异性哮喘的研究进展 [J]. *医学信息*, 2015, 28(19): 355-356.
- [4] 中华人民共和国卫生部药品标准中药成方制剂(第十一册) [S]. 1996: 29.
- [5] 张永明, 林江涛. 咳嗽变异性哮喘诊断和治疗新认识 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(1): 62-64.

- [6] 中华医学会呼吸病学分会. 支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义、诊断、治疗、疗效判断标准及教育和管理方案) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 1997, 20(5): 261-267.
- [7] 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.
- [8] 孙婧怡, 马礼兵. 咳嗽变异性哮喘的发病机制及研究进展 [J]. 实用医学杂志, 2018, 34(16): 2803-2806.
- [9] 刘 锋, 钟丽球. 孟鲁司特钠药理作用及临床应用研究 [J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(12): 83-84.
- [10] 杨 竞, 胡晓鹰. 止咳丸的药理及毒理研究 [J]. 江苏药学与临床研究, 1999, 7(2): 6-8.
- [11] 邢民军, 刘远致. 止咳丸联合西药治疗咳嗽变异性哮喘的临床疗效观察 [J]. 内蒙古中医药, 2011, 30(19): 70-71.
- [12] 张 颖. 止咳丸治疗咳嗽随机、双盲、安慰剂平行对照临床试验总结 [J]. 中外医疗, 2011, 30(32): 99-100.
- [13] 戴 威, 林 慧, 吴立琴, 等. 呼气峰流量变异率及其在哮喘诊治中的价值探讨 [J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(21): 1667-1670.
- [14] 王小平, 姚伟平. 支气管激发试验在咳嗽变异型哮喘诊断的应用 [J]. 中华临床医学研究杂志, 2006, (10): 1321-1322.
- [15] 曹广芹. 咳嗽变异性哮喘呼出气一氧化氮检测的临床意义 [J]. 实用医学杂志, 2016, 32(14): 2386-2388.
- [16] 陈京霞, 刘江月, 林松娟, 等. 咳嗽变异性哮喘患者外周血细胞计数及基质金属蛋白酶-9的变化分析 [J]. 中国实用医药, 2008, 3(24): 31-32.
- [17] 王凌云, 周影娜, 闻心培. 血清 LTB₄ 及支气管激发试验在咳嗽变异型哮喘中的临床研究 [J]. 贵州医药, 2008, 32(3): 213-215.