

【 儿童呼吸系统药物评价专栏 】

中医与现代医学治疗小儿咳嗽变异性哮喘的探讨

张雯霞¹, 苗雨露², 李媛¹, 王玉娥², 岳永花², 倪艳^{2*}

1. 山西中医药大学, 山西 太原 030619

2. 山西省中医药研究院, 山西 太原 030012

摘要: 咳嗽变异性哮喘(CVA)是一种以慢性咳嗽为主要临床表现的一种特殊类型的哮喘,在我国,儿童为主要发病群体,而在治疗小儿CVA方面,现代医学和中医各具特色。现代医学主要采用口服或吸入药物的方式,常用的药物主要是糖皮质激素、支气管扩张剂及白三烯受体拮抗剂;中医对于CVA的治疗主要从扶正和驱邪两方面入手,分为5个基本证型。通过对比分析现代医学和中医治疗小儿CVA思路与方法的不同,以期为该病更有效的治疗提供新的研究思路和方法。

关键词: 咳嗽变异性哮喘; 临床治疗; 小儿咳嗽; 中医药; 现代医学

中图分类号: R725.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2018)04-0501-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.04.001

Discussion on cough variant asthma in children treated by Traditional Chinese Medicine and Modern Medicine

ZHANG Wenxia¹, MIAO Yulu², LI Yuan¹, WANG Yu'e², NI Yan²

1. Shanxi University of traditional Chinese medicine, Taiyuan 030619, China

2. Shanxi Academy of traditional Chinese medicine, Taiyuan 030012, China

Abstract: Cough variant asthma (CVA) is a special type of asthma with chronic cough as the main clinical manifestation. In our country, children are the main population of cough variant asthma, and in the treatment of cough variant asthma in children, Traditional Chinese Medicine (TCM) and Modern Medicine have their own characteristics. Modern Medicine mainly adopts oral or inhaled drugs commonly used drugs are glucocorticoids, bronchiectasis agents and leukotriene receptor antagonists; TCM treatment of CVA mainly from Protect organism and Dispel evil spirit two aspects, divided into five basic syndrome types. This article will summarize the treatment methods of cough variant asthma with TCM and Modern Medicine, by mean of comparing and thinking about them, so as to provide new ideas and methods for the follow-up treatment of the disease.

Key word: cough variant asthma; clinical treatment; Traditional Chinese Medicine (TCM); Modern Medicine

咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma, CVA)是以慢性咳嗽为主要或唯一临床表现的一种特殊类型哮喘,因其临床表现不典型,常会被误诊为急、慢性支气管炎等疾病^[1-2]。在我国,CVA是引起儿童慢性咳嗽最主要的病因,会严重影响到儿童的自我认知及精神情况,使其生活质量下降^[3-4],也有学者认为CVA是典型哮喘的先兆,若得不到及时的

治疗,会使患者病情加重,发展为支气管哮喘,因此要尽早诊断并进行治疗^[5-6]。因此探寻最佳的治疗手段显得尤为重要。

我国的儿科医生在治疗CVA时除了使用现代医药,还有中医药可以选择,但是两种疗法各有千秋,什么情况下选择化学药或者中成药,则仁者见仁,智者见智。主要对近年来小儿CVA的中西医

收稿日期: 2017-11-01

基金项目: 山西省重点研发计划项目(201603D321028)

第一作者: 张雯霞(1994—),女,在读硕士,研究方向为中药质量控制及活性成分分析。Tel: 18234143026 E-mail: zwx18234143026@163.com

*通信作者: 倪艳(1965—),女,硕士生导师,主任药师,研究方向为中药化学及药效物质基础。Tel: (0351)4668016

E-mail: niyan_01@hotmail.com

治疗的药物进行阐述,通过对比分析现代医学和中医治疗小儿 CVA 思路与方法的不同,以期为该病更有效的治疗提供新的研究思路和方法。

1 现代医学治疗 CVA

对于 CVA 的发病机制,现代医学尚不能完全解释清楚,目前大多数学者倾向于认为该病与典型性哮喘的发病机制是相似的,是以嗜酸性粒细胞(EOS)浸润为主的气道炎症、气道高反应性(AHR)及气道重塑^[7-9]。

目前对 CVA 的治疗原则与典型哮喘基本相同,主要采用口服或吸入药物的方式,常用的药物主要是糖皮质激素、支气管扩张剂及白三烯受体拮抗剂。吸入性糖皮质激素(inhaled corticosteroid, ICS)联合支气管舒张剂治疗比单用 ICS 或支气管舒张剂治疗能更快速和有效地缓解咳嗽症状,推荐使用吸入糖皮质激素和支气管舒张剂(β_2 受体激动剂)的复方制剂,如布地奈德/福莫特罗、氟替卡松/沙美特罗,建议治疗时间至少 8 周以上,部分患者需要长期治疗。如果患者症状或气道炎症较重,或对吸入激素治疗反应不佳时,建议短期口服糖皮质激素治疗(10~20 mg/d, 给药 3~5 d)。如果口服激素治疗无效,需注意是否存在诊断错误,支气管激发试验假阳性或其他疾病,如早期的嗜酸性肉芽肿性多血管炎,或存在一些影响疗效的因素。白三烯受体拮抗剂治疗 CVA 有效,如孟鲁斯特钠咀嚼片能够减轻患者咳嗽症状、改善生活质量并减缓气道炎症。

1.1 糖皮质激素

国内外临床研究表明,糖皮质激素对于 CVA 具有较好的预防和治疗作用。尤其是 ICS 在临床上更是作为治疗 CVA 的首选药物^[10-12]。ICS 为局部用药,不仅治疗剂量小、起效速度快,而且还具有代谢也快、副作用相对较小的优点,因而在临床上使用频率较高^[13]。

对于糖皮质激素起效作用机制,研究发现 CVA 患者经辅舒酮治疗后,患者的 AHR 下降,CD4⁺、Foxp3⁺ T 细胞的比例等各项指标包括 Foxp3⁺ mRNA 的表达均显著增加,提示辅舒酮可以通过增加 CD25⁺、CD4⁺、Foxp3⁺ T 细胞及 Foxp3⁺ mRNA 的表达有效降低 CVA 患者的气道高反应性^[14]。李敏等^[15]及 Ito 等^[16]学者的研究都与上述研究结果呈现一致性。

有研究表明连续 1 年的 ICS 治疗可以显著缓解 CVA 患者的气道高反应性和气道炎症,但是要达到

更好的疗效,甚至使气道炎症和气道高反应性消失,则需要维持更长时间的治疗^[17-18]。由于实际应用中糖皮质激素会引起消化道不适等不良反应^[19],导致患儿的用药依从性较低,于是有学者对儿童 CVA 患者的长期治疗方案进行了优化。徐明生^[20]探讨布地奈德不同的吸入方式对 CVA 患儿的影响,试验组给予 200 μ g/次,每晚 1 次,并根据病情逐渐减少用药剂量的,对照组仅在出现症状后给药,200 μ g/次,每晚 1 次,结果显示布地奈德长期持续的吸入比间断吸入能更有效地减少 CVA 患儿的咳嗽症状,并能显著改善患儿的气道阻塞现象及血清炎症介质的水平。而李华斌等^[21]在 4 项对比按需间断吸入和每日规律吸入两种治疗策略用于哮喘患儿的随机对照试验的 Meta-分析中却得出,两种疗法的疗效无显著性差异,每日疗法组呼吸峰值流速改善这一指标高于间断治疗组,但也可能在一定程度上影响到患儿的生长发育。因此,综合考虑糖皮质激素的疗效及其对患儿身体的影响,探讨最佳长期给药方法是今后进一步研究的重点问题。

1.2 支气管扩张剂

临床上常用来治疗 CVA 的支气管扩张剂主要有 β_2 受体激动剂类和氨茶碱类药物。查阅现有文献,发现二者都常与吸入性糖皮质激素或白三烯受体拮抗剂(LTRAs)联合使用^[22-23]。研究表明妥洛特罗、沙美特罗等中长效的 β_2 受体激动剂在治疗 CVA 方面疗效显著,安全可靠,且联合低剂量的 ICS 吸入疗效优于单一的 ICS^[24-27]。 β_2 受体激动剂主要通过激动呼吸道的 β_2 受体,激活腺苷酸环化酶,使细胞内的环磷酸腺苷(cAMP)含量增加,游离 Ca²⁺减少,从而松弛支气管平滑肌,是控制哮喘急性发作的首选药物。

侯太辉^[28]对氨茶碱治疗 CVA 的疗效进行了临床研究,认为小剂量口服氨茶碱对于治疗 CVA 发作疗效显著。国内外对其作用机制进行了研究,认为氨茶碱能够通过舒张支气管平滑肌,抗气管炎症以及调节患儿免疫功能对 CVA 达到治疗作用,而其作用机制主要有以下两点:(1)氨茶碱可以抑制磷酸二酯酶的激活,减少炎症因子的释放,从而降低 AHR;(2)氨茶碱可以通过增加外周血中淋巴细胞的数量,减少淋巴细胞的气道转移,加速 EOS 的凋亡,减少 EOS 引起的气道浸润,从而发挥免疫调节功效^[29-31]。孙薇薇的研究也表明氨茶碱可有效改善 CVA 患儿的炎性状态及气道状态从而改善肺

功能^[32]。

此外,抗组胺类药物(如酮替芬等)与其他药物联合应用对于CVA也具有较好的疗效^[33-34]。

1.3 白三烯受体拮抗剂

在参与哮喘发病的各种炎症介质中,白三烯(LTs)是发挥致炎作用的重要介质之一,它可与细胞表面的特异性受体相结合而发挥作用,故可以通过阻断LTs与其受体的结合达到治疗作用。临床上常用的白三烯受体拮抗剂(LTRAs)如扎鲁斯特、孟鲁司特和普仑鲁司特等均被证明有良好的治疗作用,其中又以孟鲁司特使用频率较高,它可以通过阻断半胱氨酰LTs及其受体结合而中断其致炎效果,达到改善气道炎症及AHR的作用^[35]。也有研究表明,LTRAs能有效防止支气管收缩及AHR,降低多种炎症介质和一氧化氮合酶mRNA的表达,从而减轻炎症反应^[36-37]。

一般临床上LTRAs常作为ICS和 β_2 受体激动剂的辅助治疗药物或备选药物,被证明联合用药效果显著。但是近年来也有研究表明白三烯受体拮抗剂治疗CVA能够达到ICS的临床效果,依从性好,应用方便,可以作为治疗CVA的一线用药^[38]。Henderson等^[39-40]报道,孟鲁司特能显著减少卵蛋白致敏小鼠气道内黏液栓的形成及EOS的渗出,同时抑制甚至逆转气道平滑肌细胞的肥大增生,而糖皮质激素则无逆转作用。

LTRAs对于CVA疗效显著,不仅可以改善CVA患者的各种临床症状,且能减少 β_2 受体激动剂的吸入次数^[41]。但是LTRAs也被发现可能有多动症等精神性及腹痛等非精神性副作用^[42]。因此,临床上对于LTRAs的使用要综合考虑这些相关因素,合理使用该药。

2 中医治疗CVA

在中医的古代经典著作中并没有与CVA相对应的病名,但是综合分析该病的临床表现,中医将其分属于“风咳”“喘咳”“哮咳”“肺痹”等范畴进行辨证论治^[43]。综合临床上对其中医症候分型的报道,CVA主要可以分为风邪犯肺、寒邪侵肺、热邪蕴肺、痰瘀阻肺、肝火犯肺、正气亏虚等5个基本证型,其中最核心的证型为风邪犯肺^[44-45]。

由于该病病程绵延反复,时发时止,符合风症“善行而数变”的特点,大部分学者对于风邪犯肺是CVA的首要发病机制持认同态度,认为风邪犯肺则肺失宣肃,肺气上逆而咳。咳嗽日久不愈则会

耗伤正气,损伤肺脾肾阴。肺、脾、肾3脏功能不足则津液不化,凝聚成痰藏伏于肺中。多数医家认为风、寒、热、痰、瘀均为本病重要的病理因素,且它们之间可相互影响最终诱发肺中伏痰阻塞气道而致咳喘。中医对于CVA的治疗主要从扶正和驱邪两方面入手^[46]。

2.1 中医内治法

2.1.1 驱除邪气 普遍认为风邪为该病的主要致病因素。风咳方是临床上治疗CVA的常用方剂,临床试验表明风咳方可以改善CVA患者的胸闷、咳嗽、咽痒等症状,减轻AHR,提高患者的生活质量^[47]。李颖等^[48]探讨了风咳方对EOS和免疫球蛋白E(IgE)的影响,结果显示风咳方可以通过减轻患者的高敏状态对CVA达到治疗作用,同时也能显著降低EOS和IgE计数。

以晁恩祥为首的医疗团队提出“风邪犯肺,肺气失宣,气道挛急”为该病的主要病机,故又称该病为“风咳”。晁教授认为本病主症相似,病因病机基本相同,可采用固定方剂治疗然后根据临床表现随症加减,故创制专方,采用疏风宣肺法对该病进行治疗,发现该方可以抗气道炎症反应,降低气道高反应性^[46,49-50]。

其次认为寒、热、痰、瘀也可能是该病重要的病理因素,王为斌^[51]对CVA进行了辨证论治,结果显示该方法可以提高临床控制率,有效控制疾病转变且预后良好,提示在治疗CVA时要准确辨证,主次分明,分证施制。治疗不同的证型要用不同的方剂,例如治疗寒饮伏肺型CVA,小青龙汤可以缓解症状,达到较好的治疗效果^[52]。而对于风热犯肺型CVA,则需用蝉蜕散达到疏风清热、宣肺止咳之效^[53]。治疗痰气壅阻导致的证型,采用自拟的开郁止咳汤^[54]。对于痰阻血瘀型病症采用通腑活血法^[55]。

2.1.2 扶正固本 结合小儿“脾常不足,肺常不足,肾常不足”的生理特点,脾气不足则水湿运化失常,肾气不足则温化蒸腾津液功能失常,最终导致痰饮停于肺络,肺失宣降,肺气上逆导致咳嗽。因此治疗CVA在驱邪的同时也要注意调和诸脏,保持机体平衡。唐百冬等^[56]认为CVA患儿免疫失调与肾阳虚密切相关,故采用补肾宣肺方治疗肾阳虚型CVA,发现该方与西药连用治疗CVA不仅可以缩短疗程,还能显著改善机体的免疫能力。另有学者发现金匱肾气丸、固本止咳颗粒等对于CVA也有

较好疗效^[57-58]。荀旭蕾^[59]探讨了六安煎加减对于肺脾气虚型 CVA 的疗效,结果显示该方疗效与孟鲁司特钠相当,且可以调和脾胃,恢复脾胃气机。

2.2 中医其他治法辅助治疗

中医对于 CVA 的治疗方法和手段较为多样,除采用常规的内服汤剂治疗之外,还可以通过穴位敷贴法、针灸推拿等独具中医特色的手段进行治疗。林天珍^[60]通过实验证明口服氨茶碱同时给予中医特色护理技术干预即中医健康教育后进行穴位敷贴治疗效果显著优于未给予中医健康教育的对照组,且可以有效的缩短治疗时间。李君等^[61]观察了铺灸疗法配合穴位注射对 CVA 的疗效,发现可以明显提高临床治愈率和有效率,且对于细胞免疫及肺功能的各项指标均有改善作用。此外还有学者采用中药雾化、艾灸、拔罐等手段对 CVA 治疗进行了临床观察,均取得显著的临床效果^[62-64]。

3 中西医治疗 CVA 的比较

3.1 治疗方法各有优势

现代医学和中医两种医学模式在治疗 CVA 时采用的主要治疗手段均为口服给药,现代医学主要采用口服支气管扩张剂和白三烯受体拮抗剂及口服或吸入糖皮质激素;而中医则主要口服复方制剂,综合各方面因素考虑;比较起来二者各有优劣。相较于中药而言,化学药的治疗药品比较单一,且长期服用容易出现耐药,对患者身体副作用较大,不利于预后;中药可以根据不同的病证及患者的身体情况,采用不同的药味组方,较少出现耐药,祛邪的同时不伤正,更利于患者康复。

很多学者在试验中进行了中西药疗效的对比,发现中药与化学药相比较,不仅可以起到相同的治疗作用,而且具有毒副作用小的优点。荀旭蕾^[59]发现六安煎加减与孟鲁司特钠在治疗 CVA,缓解胸闷、咳嗽、咽痒、咳痰等方面疗效相当,无显著性差异,但是六安煎加减可以通过调节脾胃促进患儿食欲。仇中叶^[57]将口服固本止咳颗粒与吸入 ICS 的疗效进行了对比,发现固本止咳颗粒治疗 CVA 不仅疗效显著,且具有预后良好、复发率低的优点。相较于化学药而言,中药则存在服药体积大、口味不佳、儿童长期服用较为困难等不足之处,例如,在能产生治疗作用的情况下,孟鲁司特片的用药剂量仅为 4~10 mg/次,而中药则需要服用汤剂约 100 mL/次^[65-67]。

此外,中医还具有治疗手段多样化的优点,可

以采用针灸、推拿、拔罐、艾灸等多种手段进行辅助治疗,根据患者不同的诉求采用不同的医治方法,主观能动性较强,可以提高患者的依从性,有利于长期治疗。

3.2 中医临床研究及诊断标准有待提高

中医治疗讲究治病求本,从整体出发,又针对患者的自身情况施行个体化医疗,辨证施治,因人而异,在治疗疾病的同时祛除外邪,调节脏腑,使机体恢复正常功能,更有利于病人恢复及预后。但同时也存在一些弊端,急需改进。

首先,多数中医临床研究的样本量较小,虽有提及随机分组,但并未说明具体的随机方法,且不是严格的双盲对照研究,实验设计不够严谨,难以具备较强的说服力。其次,在对于 CVA 的临床疗效的评价标准方面,很多中医文献只观察了症状指标,并未测定炎性因子等实验性指标,且观察的指标也存在差异,在这方面的统一和规范性有待提高。可喜的是,随着近年来对儿科用药临床研究的重视,已经有临床评价机构进行了有效的尝试,郑子琦等^[68]通过小儿咳喘颗粒 II 期临床试验方案设计,对中成药治疗儿童咳嗽变异性哮喘的有效性与安全性进行了有益的探索,在目前条件下该方案具有可操作性。

而在此方面,现代医学的治疗模式更为标准化,更注重生理、病理等各项指标的恢复,且在实验设计及实验方法等方面更为严谨。美中不足的是缺乏对疾病宏观整体的把控,可能会对机体功能及疾病预后等有所影响。如果借鉴中医的整理医疗与扶助正气,将使更多的 CVA 患儿受益。

3.3 中西医结合治疗 CVA

在中国,儿童是 CVA 发病的主要群体,CVA 占慢性咳嗽病因构成的 14%~33%,在儿童慢性咳嗽病因中名列第一。且小儿 CVA 是引起小儿咳嗽的主要原因之一,严重影响到儿童的日常生活,在现有报道,治疗小儿 CVA 与成年人一视同仁,不利于患儿的治疗及预后,这是目前中西医在治疗 CVA 方面共同忽略的一点。

儿童的生理病理、营养代谢、免疫及疾病的发生、发展、预后等都与成年人存在较大差异,中医认为小儿为“纯阳之体”“肝常有余,脾常不足,心常有余,肾常虚,肺脏易伤”,因此在治疗时要抓住小儿的生理特点“脏腑娇嫩、形气未充、生机蓬勃、发育迅速”和病理特点“发病容易、传变迅

速、脏气清灵、易趋康复”^[69]。现代医学研究也表明,父母孕期用药、小儿饮食情况等因素均会影响到小儿呼吸道的感染^[70]。因此在治疗小儿CVA时需专方专治,同时对小儿用药剂量进行研究显得尤为必要,今后应将进一步研究重点放在针对小儿CVA的防治上,建议在治疗时要注意发挥中西医的协同作用,善于利用二者的长处,规避短处,将中医学的宏观整体与西医学的微观局部巧妙结合,相互取长补短。

4 结语

中西医在治疗CVA采用的主要治疗手段虽然均为口服给药,但是两种医学模式下的药品各有利弊,如何选择最为合适的疗法、指导合理临床用药是当前治疗小儿CVA面临的主要问题。而且,小儿机体发育尚未成熟,因此在临床上治疗小儿CVA时要充分考虑小儿用药的特殊性,要严格控制用药剂量,同时尽量减轻不良反应及毒副作用的发生。进行临床实验设计时,要注意小儿用药的合理化及规范化,建议考虑专方专治或考察采用中医非口服给药的治疗手段与药物治疗对小儿机体的不同影响,发现治疗小儿CVA最为合适的治疗药物或治疗方法。

参考文献

[1] 王联德. 咳嗽变异性哮喘误诊造成的影响 [J]. 中医临床研究, 2011(2): 73.

[2] 冯 蕾, 耿宁果. 咳嗽变异性哮喘在青年人慢性咳嗽中的特性分析 [J]. 西部医学, 2011(1): 33-34.

[3] 韩春霞. 儿童慢性咳嗽病因及临床特点研究 [D]. 西安: 第四军医大学, 2010.

[4] 张 翠, 宋 军, 忻 悦, 等. 慢性咳嗽儿童生活质量研究 [J]. 临床儿科杂志, 2014(7): 668-671.

[5] Fujimura M, Ogawa H, Nishizawa Y, et al. Comparison of atopic cough with cough variant asthma: is a topic cough a precursor of asthma [J]. Thorax, 2003, 58(1): 14-18.

[6] Koh Y Y, Park Y, Jeong J H, et al. Relationship of wheezing to airflow obstruction in asthmatic children and a history of cough-variant asthma [J]. J Asthma, 2002, 39(4): 307-314.

[7] Niimi A, Amitani R, Suzuki K, et al. Eosinophilic inflammation in cough variant asthma [J]. Eur Respir J, 1998, 11: 1064-1069.

[8] Fujimura M, Hara J, Myou S. Change in bronchial responsiveness and cough reflex sensitivity in patients

with cough variant asthma: effect of inhaled corticosteroids [J]. Cough, 2005, 25: 1-5.

[9] 王荣丽, 杨小琼, 邓述恺. 咳嗽变异性哮喘气道重塑的机制研究 [J]. 中国内镜杂志, 2004, 10(8): 13-14, 17.

[10] Dicpinigaitis P V. Chronic cough due to asthma. ACCP evidence-based clinical practice guidelines [J]. Chest, 2006, 129(suppl 1): 75S-79S.

[11] Stankovi I, Pejci T, Ranci M, et al. The impact of inhaled corticosteroids on cough and bronchial hyperre activity in cough variant asthma [J]. Med Pregl, 2010, 63(3/4): 170.

[12] 何新霞, 方 瑜, 黄 芳. 吸入糖皮质激素对咳嗽变异性哮喘患儿气道炎症反应和肺功能变化疗效 [J]. 中国高等医学教育, 2011(6): 138-144.

[13] 吴春艳. 吸入糖皮质激素对于防治咳嗽变异性哮喘的临床意义 [J]. 实用预防医学, 2010(4): 751-752.

[14] 毕玉田, 洪 新, 曹国强, 等. 糖皮质激素吸入诱导咳嗽变异性哮喘患者 CD4⁺T 细胞 Foxp3 基因表达的研究 [J]. 重庆医学, 2007(6): 511-513.

[15] 李 敏, 宋 丽, 张建波, 等. 糖皮质激素对哮喘小鼠 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞的作用 [J]. 中国当代儿科杂志, 2008(4): 527-530, 532.

[16] Ito K, Chung K F, Adcock I M. Update on glucocorticoid action and resistance [J]. J Allergy Clin Immunol, 2006, 117(3): 522-543.

[17] 刘美璇, 朱 柠, 陈小东. 吸入性糖皮质激素 (ICS) 对咳嗽变异性哮喘 (CVA) 的气道高反应性和诱导痰中炎性介质的影响 [J]. 复旦学报: 医学版, 2013(1): 76-79, 87.

[18] 李永兰, 刘志勤. 吸入性糖皮质激素对咳嗽变异性哮喘气道炎症和高反应性的影响 [J]. 海南医学, 2014(13): 1913-1915.

[19] 蒙 龙, 陈永飞, 张晋萍, 等. 糖皮质激素引起的严重消化道并发症及其预防 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2013, 18(5): 596-600.

[20] 徐明生. 不同方式吸入糖皮质激素对咳嗽变异性哮喘儿童的肺功能和炎性介质的影响 [J]. 职业与健康, 2016(6): 861-864.

[21] 李华斌, 罗菲菲, 蒋 莉, 等. 按需间断吸入和每日规律吸入糖皮质激素对哮喘患儿安全性和疗效的荟萃分析 [J]. 第二军医大学学报, 2014, 35(4): 413-418.

[22] 杨海峰, 段玉香, 范 晔, 等. 联合吸入长效 β 受体激动剂和小剂量糖皮质激素与单药吸入治疗咳嗽变异性哮喘的疗效观察 [J]. 河北医学, 2012(11): 1530-1532.

[23] 冯 雍, 尚云晓. 妥洛特罗贴剂在儿童咳嗽变异性哮喘诊断性治疗中的应用及评价 [J]. 实用药物与临床, 2014(10): 1272-1276.

[24] 储 毅, 林 芊, 霍 婧, 等. 妥洛特罗贴剂治疗咳嗽变异性哮喘的有效性和安全性研究 [J]. 临床儿科杂

- 志, 2012(2): 183-186.
- [25] 田济远, 刘晓云. 沙美特罗/氟替卡松干粉剂雾化吸入治疗咳嗽变异性哮喘的临床研究 [J]. 中国当代医药, 2012(19): 94-96.
- [26] 许小暑. 舒利迭治疗咳嗽变异性哮喘 30 例临床观察 [J]. 临床肺科杂志, 2011(9): 1451-1452.
- [27] 韦雁萍. 多药对比吸入治疗咳嗽变异性哮喘的疗效观察 [J]. 临床肺科杂志, 2013(9): 1687-1688.
- [28] 侯太辉. 小剂量口服氨茶碱治疗咳嗽变异性哮喘的临床研究 [J]. 中国医药指南, 2013(2): 225-226.
- [29] 周燕, 胡蝶, 陈凤玲. 氨茶碱联合沙美特罗替卡松粉吸入剂在咳嗽变异性哮喘中的临床分析 [J]. 临床肺科杂志, 2012(11): 2089-2090.
- [30] Green S A, Spasoff A P, Coleman R A, et al. Sustained activation of a G-protein-activation of a G-protein couple drecept or via arrchored- agonist- binding. Molecular localization of the salmeterolexosite within the 2-ad-renergic receptor [J]. J Biol Chem, 2006, 271(36): 1005-1010.
- [31] Desai D, Brightling C. Cough due to asthma, cough - variant asthma and non - asthmatic eosinophilic bronchitis [J]. Oto-laryngol Clin North Am, 2010, 43(1): 123.
- [32] 孙薇薇. 氨茶碱对儿童咳嗽变异性哮喘患者炎性指标及肺功能的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2013(24): 3971-3973.
- [33] 吴国媛, 卓俊瑞. 氨茶碱加酮替芬治疗儿童咳嗽变异性哮喘 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2010(1): 23-24.
- [34] 宋涛, 侯晓利, 李英贤. 氨茶碱、酮替芬治疗小儿咳嗽变异性哮喘临床疗效观察 [J]. 中国现代药物应用, 2008(3): 42.
- [35] 陈强, 何美娟, 刘建梅. 白三烯与哮喘关系研究进展 [J]. 实用儿科临床杂志, 2008(16): 1284-1286.
- [36] Wong W S, Zhu H, Liao W P. Cysteinyl leukotriene receptor antagonist MK-571 alters bronchoalveolar lavage fluid proteome in a mouse asthma model [J]. Eur J Pharmacol, 2007, 575(1/3): 134-141.
- [37] Lin C C, Lin C Y, Liaw S F, et al. Pulmonary function changes and immunomodulation of cytokine expression by zafirlukast after sensitization and allergen challenge in brown Norway rats [J]. Clin Exp Allergy, 2002, 32(6): 960-966.
- [38] 贾军峰. 白三烯受体拮抗剂治疗咳嗽变异性哮喘临床分析 [J]. 中国医药导报, 2010, 7(25): 48-49.
- [39] Henderson W R Jr, Tang L O, Chu S J, et al. A role for cysteinyl leukotrienes in airway remodeling in a mouse asthma model [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 165: 108-116.
- [40] Henderson W R Jr, Chiang G K, Tien Y T, et al. Reversal of faller-gen-induced airway remodeling by CysLT1 receptor blockade [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 173: 718-728.
- [41] 王华, 陈艳波, 张孔. LTs 受体拮抗剂对哮喘患者血清 IL-5 水平及呼吸道高反应性的影响 [J]. 实用医学杂志, 2005, 21(21): 2392-2395.
- [42] Erdem S B, Nacaroglu H T, Unsal Karkiner C S, et al. Side Effects of Leukotriene Receptor Antagonists in Asthmatic Children [J]. Iran J Pediatr, 2015, 25(5): e3313.
- [43] 曾庆霖. 风咳方治疗咳嗽变异性哮喘临床观察 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2011.
- [44] 黄少君, 王宝爱, 郑肇良. 咳嗽变异性哮喘中医证候规律的初步探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(5): 345-347
- [45] 林鸿春. 咳嗽变异性哮喘症、证特点及中医药干预疗效观察 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [46] 罗社文, 李友林, 晁恩祥. 咳嗽变异性哮喘中医证型的初步探讨 [J]. 中华中医药杂志, 2007(10): 708-710.
- [47] 李珊. 风咳方治疗咳嗽变异性哮喘的临床观察 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2012.
- [48] 李颖, 王雪京. 风咳方治疗咳嗽变异性哮喘疗效及其对嗜酸性粒细胞和免疫球蛋白E的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(6): 5-7.
- [49] 吴继全, 陈燕, 晁恩祥. 晁恩祥治疗咳嗽变异性哮喘经验 [J]. 北京中医, 2006(11): 657-658.
- [50] 罗社文, 梁立武, 陕海丽, 等. 疏风宣肺法对咳嗽变异性哮喘患者气道高反应的影响 [J]. 中国医药学报, 2004(5): 288-289.
- [51] 王为斌. 中医辨证论治对咳嗽变异性哮喘转变及预后影响观察 [J]. 中国医药科学, 2016, 6(15): 55-58.
- [52] 陈媛丽. 小青龙汤加味治疗寒饮伏肺型咳嗽变异性哮喘的疗效观察 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2013.
- [53] 陈希明. 蝉蜕散治疗小儿风热犯肺型咳嗽变异性哮喘的临床研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.
- [54] 吴朝华, 吴燕. 自拟开郁止咳汤化裁治疗咳嗽变异性哮喘 58 例 [J]. 中国中医急症, 2010, 19(4): 661-662.
- [55] 王学东. 通腑活血法治疗咳嗽变异性哮喘 48 例临床观察 [J]. 江苏中医药, 2005(6): 21-22.
- [56] 唐百冬, 何军锋. 补肾宣肺方治疗肾虚咳嗽变异性哮喘临床研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2009, 16(3): 12-13.
- [57] 仇中叶, 张桂才, 林敏. 固本止咳颗粒治疗咳嗽变异性哮喘 67 例临床观察及护理 [J]. 临床护理杂志, 2012, 11(4): 25-27.
- [58] 王中甫. 金匮肾气丸治疗小儿咳嗽变异性哮喘 55 例疗效观察 [J]. 中医儿科杂志, 2010, 6(4): 17-19.
- [59] 苟旭蕾. 六安煎加减治疗儿童咳嗽变异性哮喘脾虚痰

- 热证的临床研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [60] 林天珍, 骆燕香, 许尤佳. 中医特色护理技术干预小儿咳嗽变异性哮喘的临床研究 [J]. 广州中医药大学学报, 2016, 33(3): 314-316.
- [61] 李君, 李慧, 冯莉. 铺灸配合穴位注射治疗咳嗽变异性哮喘 50 例临床研究 [J]. 河南中医, 2015, 35(1): 150-152.
- [62] 郭亦男, 李源. 冬病夏治穴位贴敷联合拔罐治疗小儿咳嗽变异性哮喘的疗效观察 [J]. 中国医药指南, 2016, 14(8): 205-206.
- [63] 田作造. 射干麻黄汤加味雾化吸入治疗咳嗽变异性哮喘 36 例 [J]. 实用中医药杂志, 2005(8): 480-481.
- [64] 罗华丽, 周萍, 贾剑锋. 加味玉屏风汤联合艾灸治疗小儿咳嗽变异性哮喘 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(10): 227-229.
- [65] 王东, 杨欣燐, 田琳娟, 等. 苏黄止咳汤对咳嗽变异性哮喘患者 IL-6, TNF- α 的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(2): 164-168.
- [66] 陶迪, 司振阳, 隆红艳, 等. 黄龙止咳口服液对咳嗽变异性哮喘模型大鼠白细胞介素-4 和 γ -干扰素的影响 [J]. 中国医药导报, 2015, 12(2): 8-11, 15.
- [67] 杨洁, 李静, 周耀铃. 孟鲁司特钠治疗小儿哮喘临床研究 [J]. 实用药物与临床, 2016, 19(5): 606-609.
- [68] 郑子琦, 胡思源, 钟成梁, 等. 探索中成药治疗儿童咳嗽变异性哮喘的有效性与安全性——小儿咳喘颗粒 II 期临床试验方案设计 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(5): 527-532.
- [69] 洪亮. 从体质探讨小儿咳嗽用药 [J]. 中医儿科杂志, 2015, 11(3): 6-8.
- [70] 杨见辉, 陈竹, 冷丽, 等. 小儿体质与反复呼吸道感染易感因素相关性研究 [J]. 贵阳中医学院学报, 2011, 33(4): 46-48.