

【循证研究】

口服西替利嗪联合布地奈德雾化治疗中国儿童急性哮喘的Meta-分析

何仁忠, 岑敏*, 王冠, 李开为, 赵才祥

鄂东医疗集团黄石市中心医院(湖北理工学院附属医院) 儿科, 湖北 黄石 435000

摘要: 目的 系统评价西替利嗪口服联合布地奈德雾化吸入治疗中国患儿急性哮喘的临床疗效和安全性。方法 计算机检索PubMed、Cochrane library、万方数据库、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)和维普中文期刊全文数据库(VIP), 检索西替利嗪口服联合布地奈德雾化(试验组)对比单用布地奈德雾化吸入(对照组)治疗中国患儿急性哮喘随机对照研究(RCT), 检索时限为数据库建库至2020年1月, 对符合纳入排除标准的随机对照试验进行数据提取和偏倚风险评价, 然后采用RevMan 5.3软件进行Meta-分析。结果 共纳入12项RCTs, 1 215例患者。Meta-分析结果显示: 试验组总有效率($RR=1.25$, $95\%CI=1.17\sim1.33$)、痊愈率($RR=1.37$, $95\%CI=1.16\sim1.63$)均高于对照组, 日间症状评分($SMD=-1.79$, $95\%CI=-2.65\sim-0.93$)和夜间症状评分($SMD=-1.63$, $95\%CI=-2.42\sim-0.85$)均小于对照组, 第1秒用力呼气量(FEV1)增加值($SMD=2.12$, $95\%CI=1.30\sim2.95$)、肿瘤坏死因子- α 下降值($SMD=-0.74$, $95\%CI=-0.92\sim-0.56$)大于对照组, 差异均具有统计学意义($P<0.01$), 但两组患儿的不良反应发生率相当($RR=1.42$, $95\%CI=0.89\sim2.27$, $P=0.14$)。结论 西替利嗪口服联合布地奈德雾化吸入治疗中国患儿急性哮喘的疗效确切、提高患儿肺功能、降低炎症因子优于单用布地奈德雾化吸入, 且不增加药物不良反应。

关键词: 布地奈德; 西替利嗪; 哮喘急性发作; 中国儿童; Meta-分析

中图分类号: R974

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2020)07-1399-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.07.039

Meta-analysis of cetirizine combined with budesonide inhalation for acute asthma in Chinese children

HE Renzhong, CEN Min, WANG Guan, LI Kaiwei, ZHAO Caixiang

Department of Pediatrics, Huangshi Central Hospital of Edong medical group, Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University, Huangshi 435000, China

Abstract: Objective To systematically evaluate the effectiveness and safety of cetirizine orally combined with budesonide inhalation for acute asthma in Chinese children. **Methods** Randomized controlled trial (RCTs) about cetirizine orally combined with budesonide inhalation (Test group) vs budesonide inhalation alone (Control group) for the treatment of acute asthma in Chinese children in databases of PubMed, Cochrane library, CNKI, CBM, VIP and Wanfang Data from inception to January 2020 were searched. Data extraction and bias risk assessment were performed on randomized controlled trials that met the inclusion exclusion criteria. Meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. **Results** Total of 12 studies involving 1 215 patients were entered. Meta analysis showed that: the total effective rate ($RR = 1.25$, $95\%CI = 1.17$ to 1.33) and recovery rate ($RR = 1.37$, $95\%CI = 1.16$ to 1.63) in the test group were greater than those in the control group, and the daytime symptom score ($SMD = -1.79$, $95\%CI = -2.65$ to -0.93) and nocturnal symptom score ($SMD = -1.63$, $95\%CI = -2.42$ to -0.85) are both lower than the control group, increased forced expiratory volume (FEV1) in the first second ($SMD = 2.12$, $95\%CI = 1.30$ to 2.95), and decreased value of TNF- α ($SMD = -0.74$, $95\%CI = -0.92$ to -0.56) is greater than the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.01$) and did not increase the incidence of ADR($RR=1.42$, $95\%CI = 0.89$ to 2.27 , $P=0.14$). **Conclusion** According to the current

收稿日期: 2020-03-10

基金项目: 湖北省卫生健康委员会联合基金项目(WJ2019H465)

第一作者: 何仁忠,男,硕士,主治医师,研究方向为儿科常见病诊治。Tel: 15172080529 E-mail: 2369668109@qq.com

*通信作者: 岑敏,女,本科,主治医师,研究方向为小儿内科。E-mail: cenmin1900@sina.com

evidence, cetirizine orally combined with budesonide inhalation is effective in treating children with acute asthma in China. It improves lung function and reduces inflammatory factors in children. And does not increase the incidence of adverse drug reactions.

Key words: budesonide; cetirizine; acute asthma attack; Chinese children; Meta-analysis

支气管哮喘(哮喘)是儿童最常见的慢性呼吸道疾病之一,中国城市0~14岁儿童哮喘患病率为0.5%~3.3%,且患病率呈逐年升高的趋势^[1]。由于哮喘具有病情发展迅速、复发率高等特点,急性发作时严重影响患儿肺通气功能,导致患儿出现呼吸困难及心功能衰竭等并发症,中国儿童哮喘的总体控制水平尚不理想,严重影响患儿的身心健康^[2]。目前糖皮质激素雾化吸入是治疗儿童哮喘急性发作的一线药物,临床上以布地奈德、丙酸倍氯米松及丙酸氟替卡松等常用,其中雾化吸入100~200 μg/次的布地奈德已被证实可有效缓解哮喘患儿急性发作症状,改善临床预后^[2-3]。

关于儿童急性哮喘发病机制尚不明确,主流观点认为是一种气道多种细胞及成分参与的慢性炎症反应,而哮喘发作期各种异常分泌的炎症介质增多,单纯使用布地奈德混悬液雾化吸入往往效果欠佳^[4-5]。近年来临床发现布地奈德雾化吸入联合抗过敏药物西替利嗪可改善急性哮喘患者的临床症状,安全性较好,但二者联合的临床疗效和安全性尚缺乏相关循证医学证据。因此,本文拟采用Meta-分析法,对布地奈德雾化吸入联合西替利嗪口服对比单用布地奈德雾化吸入治疗中国儿童哮喘急性发作的临床疗效和安全性进行系统评价,旨在为临床合理应用提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究类型 临床随机对照研究(RCT),仅限于中文和英文。

1.1.2 研究对象 纳入患者符合中华医学会儿科学会呼吸学组制定的急性期小儿支气管哮喘诊断标准。

1.1.3 干预措施 所有患者均予止咳、祛痰及吸氧常规治疗。对照组采用常规治疗基础上加用布地奈德雾化吸入,试验组在常规治疗基础上加西替利嗪口服给药联用布地奈德雾化吸入。

1.1.4 结局指标 主要结局指标包括总有效率、显效率、和不良反应发生率。显效:咳嗽胸闷临床症状消失,肺部鸣音消失,无哮喘发作;有效:咳嗽胸闷临床症状得到改善,肺部鸣音减轻,哮喘偶有发作且程度较轻;无效:临床症状无改善或者有加重的

趋势,肺部鸣音无变化。总有效率=(治愈例数+有效例数)/总例数。次要结局指标包括日间和夜间临床症状评分(积分越高表示症状越严重)、第1秒用力呼气量(FEV1)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)。

1.2 文献排除标准

(1)研究非RCT,(2)无有效数据提取的动物实验,(3)对照组和试验组治疗方法不符合纳入要求的文献,(4)综述、临床个案报道等。

1.3 文献检索策略

采用主题词与自由词相结合的方式,计算机检索PubMed、Cochrane library、万方数据库、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)和维普中文期刊全文数据库(VIP),检索年限为数据库建库至2020年1月。中文检索词为布地奈德、西替利嗪、儿童、小儿、急性哮喘、随机对照试验,英文检索词为budesonide、cetirizine、children、acute asthma、randomized controlled trials。人工检索相关纳入文献的参考文献中收录的符合纳入标准的文献。

1.4 有效数据提取和文献质量评价

由两名研究者独立阅读文题和摘要进行文献初筛,排除不相关文献,然后阅读全文,根据纳入及排除标准确定最终纳入的文献。资料提取包括纳入第一作者姓名、发表时间、干预措施、结局指标数据提取、文献质量评价相关数据等。采文献的偏倚风险评价参考Cochrane协作网推荐的RCT评价工具^[6]:选择偏倚(随机序列产生及分配隐藏)、实施偏倚(对研究者或受试者实施盲法)、测量偏倚(研究结果盲法评价)、随访偏倚(结果数据的完整性)、报告偏倚(选择性报告研究结果)和其他偏倚(其他偏倚来源)。对每条指标采用“低风险”“高风险”“不清楚”进行判定。

1.5 统计学方法

采用RevMan 5.3统计软件进行Meta-分析,计数资料(总有效率、显效率、不良反应发生率)采用相对危险度(relative risk, RR)及其95%置信区间(95%CI)表示;计量资料(日间和夜间临床症状评分、FEV1、TNF-α)采用标准均数差(standard mean difference, SMD)及其95%CI表示。各纳入研究结果的异质性采用 χ^2 检验,并用 I^2 衡量异质性大小。

当各研究间显示异质性小($I^2 < 50\%$)时,采用固定效应模型进行Meta-分析;如各研究在统计学上显示异质性大($I^2 \geq 50\%$)时,采用随机效应模型,并讨论异质性来源,进行敏感性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果及基本特征

初检相关数据库共检索到相关文献264篇,初步阅读问题和作者信息后剔除重复文献210篇,进一步阅读摘要后剔除非随机对照研究12篇、研究对象不符合8篇、综述及动物研究6篇,阅读全文后剔除无法获取有效数据11篇、数据存在明显错误5篇,最终纳入Meta-分析研究文献12篇RCTs,均为中文文献,1215例患者,其中对照组605例,试验组610例。纳入研究的基本特征见表1。

2.2 纳入文献质量评价

纳入8个研究^[7-10,13-16]的选择性偏倚为“低风

险”,其余均“不清楚”;2个研究^[7,13]的实施偏倚为“低风险”,其余均为“高风险”;所有研究测量偏倚均为“不清楚”,2个研究^[7-8]随访偏倚为“低风险”,其余均“不清楚”;所有报告偏倚均为“低风险”,其他偏倚性均为“不清楚”。

2.3 Meta-分析结果

2.3.1 临床有效率 纳入8项研究^[7-8,11-14,17-18],异质性检验 $P > 0.10$ 、 $I^2 = 0$,提示各研究间为同质性,采用固定效应模型进行分析(图1)。结果显示西替利嗪联用布地奈德组的总有效率($RR = 1.25$, $95\%CI = 1.17 \sim 1.33$)和痊愈率($RR = 1.37$, $95\%CI = 1.16 \sim 1.63$)均优于单用布地奈德组,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。

2.3.2 临床症状评分 纳入4项研究^[9-10,14,16],异质性检验 $P < 0.10$ 、 $I^2 > 50\%$,提示各研究间存在异质性。该异质性考虑来源于不同研究者对评分主观

表1 纳入研究基本特征

Table 1 Basic information of included studies

纳入研究	组别	n/例	药物的用法用量	疗程	评价指标
卢素琴 ^[7]	对照	43	布地奈德 1.0 mg/次, 2次/d 雾化	7 d	①②④⑤⑥
2017	治疗	43	对照组+po 西替利嗪 10 mL, 2次/d		
吴丙美 ^[8]	对照	71	布地奈德 1.0 mg/次, 2次/d 雾化	5 d	①②④
2019	治疗	69	对照组+po 西替利嗪 1次/d, <6岁 1 mL、≥6岁 2 mL		
姚男华 ^[9]	对照	40	布地奈德 200 μg/次, 每日1次雾化	14 d	①⑤⑥
2016	治疗	40	对照组+po 西替利嗪 10 mg, 2次/d		
张 亭 ^[10]	对照	80	布地奈德 100 μg/次, 2次/d 雾化	3月	①④⑤⑥
2019	治疗	80	对照组+po 西替利嗪 1 mL, 2次/d		
温才旺 ^[11]	对照	40	布地奈德 2 mg/次, 2次/d 雾化	7 d	①②④
2019	治疗	40	对照组+po 西替利嗪 5 mg, 1次/d		
王于林 ^[12]	对照	38	布地奈德 100 μg/次, 2次/d 雾化	7 d	①②④
2015	治疗	38	对照组+po 西替利嗪 1 mg, 2次/d		
王 敏 ^[13]	对照	50	布地奈德 100 μg/次, 2次/d 雾化	3月	②④⑤⑥
2020	治疗	50	对照组+po 西替利嗪 2.5 mg/次, 1~2岁 1次/d, ≥3岁 2次/d		
范爱红 ^[14]	对照	75	布地奈德 100 μg/次, 2次/d 雾化	3月	③
2013	治疗	75	对照组+po 西替利嗪 2.5 mg/次, 1~2岁 1次/d, ≥3岁 2次/d		
金晶晶 ^[15]	对照	47	布地奈德 0.5~1 mg/次, 2次/d 雾化	7 d	①②④⑤⑥
2019	治疗	47	对照组+po 西替利嗪 1次/d, 2~6岁 5 mg/次, ≥6岁 10 mg/次,		
顾 峰 ^[16]	对照	27	布地奈德 100 μg/次, 2次/d 雾化	3月	①
2014	治疗	30	对照组+po 西替利嗪 2.5 mg/次, 1~2岁 1次/d, ≥3岁 2次/d		
马丽娜 ^[17]	对照	50	布地奈德 1.0 mg/次, 2次/d 雾化	7 d	①②④
2019	治疗	50	对照组+po 西替利嗪 10 mL, 2次/d		
马 义 ^[18]	对照	46	布地奈德 0.5~1 mg/次, 2次/d 雾化	5 d	①②④
2014	治疗	46	对照组+po 西替利嗪 1次/d, 2~6岁 5 mg/次, ≥6岁 10 mg/次		

①-临床有效率, ②-痊愈率, ③-临床症状评分, ④-FEV1, ⑤-TNF-a, ⑥-ADR发生率

①-clinical effectiveness, ②-cure rate, ③-Symptom score, ④-FEV1, ⑤-TNF-a, ⑥-rate of ADR

表2 纳入文献质量评价

Table 2 Quality evaluation of included studies

第一作者	选择偏倚	实施偏倚	测量偏倚	随访偏倚	报告偏倚	其他偏倚性
卢素琴 ^[7]	低风险	低风险	不清楚	低风险	低风险	不清楚
吴丙美 ^[8]	低风险	高风险	不清楚	低风险	低风险	不清楚
姚男华 ^[9]	低风险	高风险	不清楚	不清楚	低风险	不清楚
张亨 ^[10]	低风险	高风险	不清楚	不清楚	低风险	不清楚
温才旺 ^[11]	不清楚	高风险	不清楚	不清楚	低风险	不清楚
王于林 ^[12]	不清楚	高风险	不清楚	不清楚	低风险	不清楚
王敏 ^[13]	低风险	低风险	不清楚	不清楚	低风险	不清楚
范爱红 ^[14]	低风险	高风险	不清楚	不清楚	低风险	不清楚
金晶晶 ^[15]	低风险	高风险	不清楚	不清楚	低风险	不清楚
顾峰 ^[16]	低风险	高风险	不清楚	不清楚	低风险	不清楚
马丽娜 ^[17]	不清楚	高风险	不清楚	不清楚	低风险	不清楚
马义 ^[18]	不清楚	高风险	不清楚	不清楚	低风险	不清楚

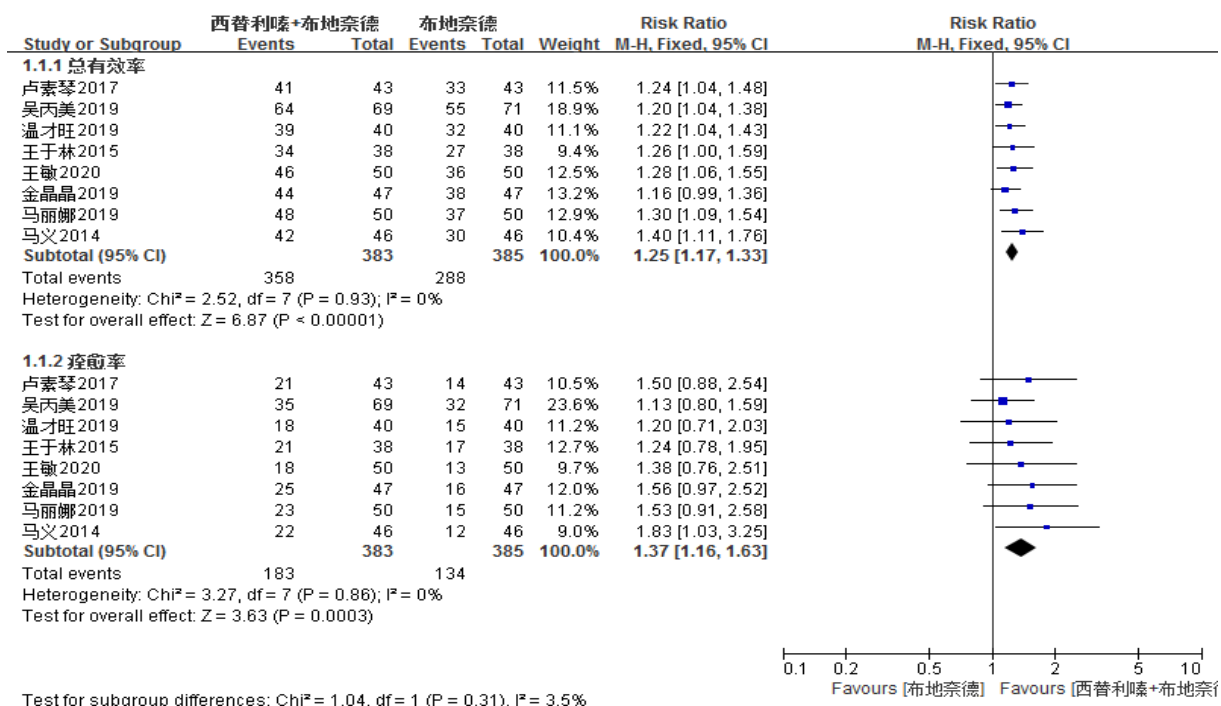


图1 两组总有效率和痊愈率的Meta-分析森林图

Fig. 1 Forest plot of Meta-analysis in total effective rate and cure rate between two groups

认知误差所致,故采用随机效应模型进行分析(图2)。结果显示西替利嗪联用布地奈德组的日间症状评分(SMD=-1.79, 95%CI=-2.65~-0.93)和夜间症状评分(SMD=-1.63, 95%CI=-2.42~-0.85)均小于单用布地奈德组,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。更换为固定效应模型Meta-分析进行敏感性分析,结果显示西替利嗪联用布地奈德组的日间症状评分(SMD=-1.68, 95%CI=-1.91~-1.46)和夜间症状评分(SMD=-1.50, 95%CI=-1.72~-1.29)均小于单用布地奈德组,差异具有统计学意义($P <$

0.01),提示Meta-分析结果稳定性好。

2.3.3 第1秒用力呼气量(FEV1) 纳入9项研究^[7-8, 10-13, 15, 17-18],异质性检验 $P < 0.10$ 、 $I^2 > 50\%$,提示各研究间存在异质性。该异质性考虑来源于不同研究的FEV1的单位不同所致(有的以L为单位,有的以mL为单位),故采用随机效应模型进行分析(图3)。结果显示西替利嗪联用布地奈德组治疗前后的FEV1增加值大于(SMD=2.12, 95%CI=1.30~2.95)大于单用布地奈德组,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。更换为固定效应模型Meta-分析进

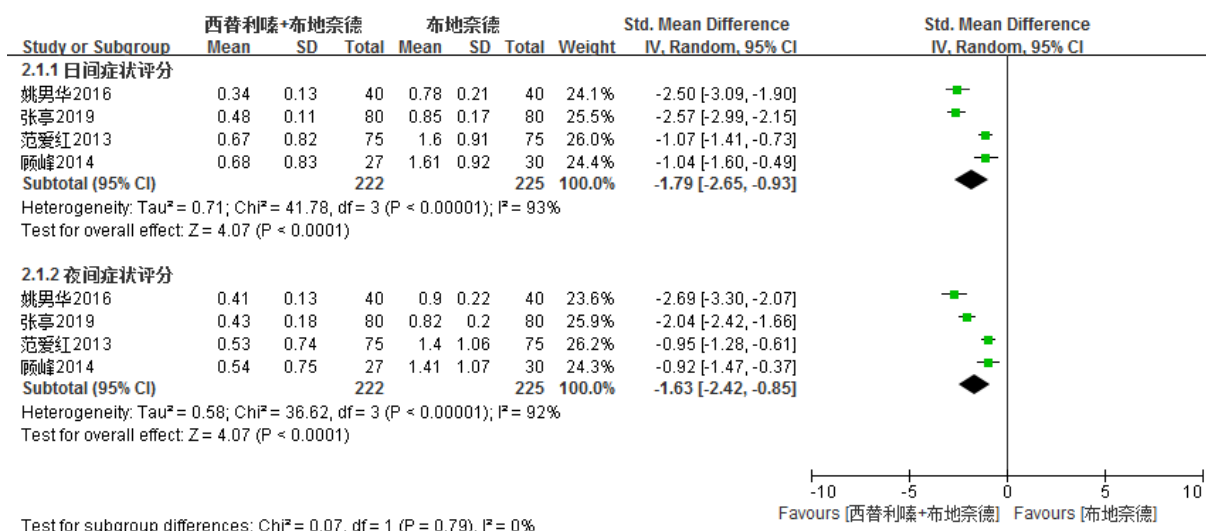


图2 两组临床症状评分的Meta-分析森林图

Fig. 2 Forest plot of Meta-analysis in clinical symptom score between two groups

行敏感性分析,结果显示西替利嗪联用布地奈德组治疗前后的FEV1增加值大于($SMD=1.54$, $95\%CI=1.38\sim1.69$)大于单用布地奈德组,差异具有统计学意义($P<0.01$),提示Meta-分析结果的稳定性较好。

2.3.4 TNF- α 纳入5项研究^[7,9-10,13,15],异质性检验 $P>0.10$, $I^2=0$,提示各研究间为同质性,采用固定效应模型进行分析(图4)。结果显示西替利嗪联用布地奈德组治疗前后的TNF- α 下降值($SMD=-0.74$,

$95\%CI=-0.92\sim-0.56$)大于单用布地奈德组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.01$)。

2.3.5 不良反应发生率 纳入5项研究^[7,9-10,13,15],异质性检验 $P=0.94$, $I^2=0$,提示各研究间为同质性,采用固定效应模型进行分析(图5)。结果显示西替利嗪联用布地奈德组的不良反应发生率($RR=1.42$, $95\%CI=0.89\sim2.27$)与单用布地奈德组相当,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。说明联合用药没有增加不良反应。

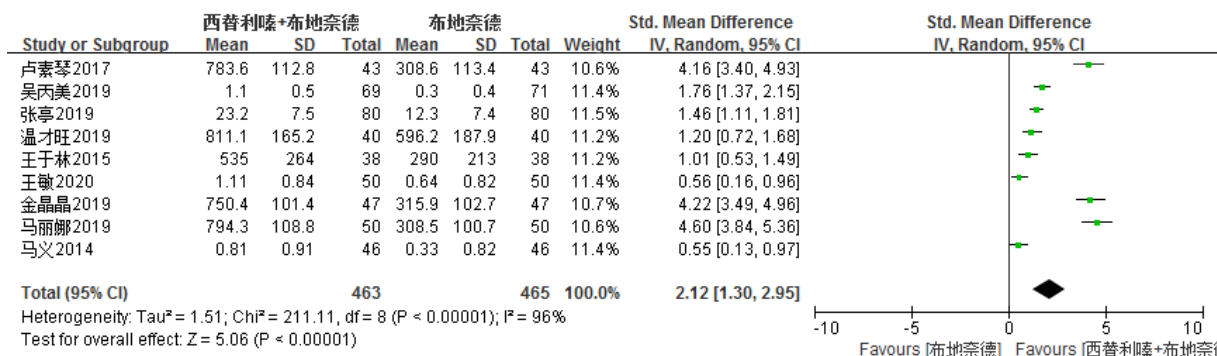
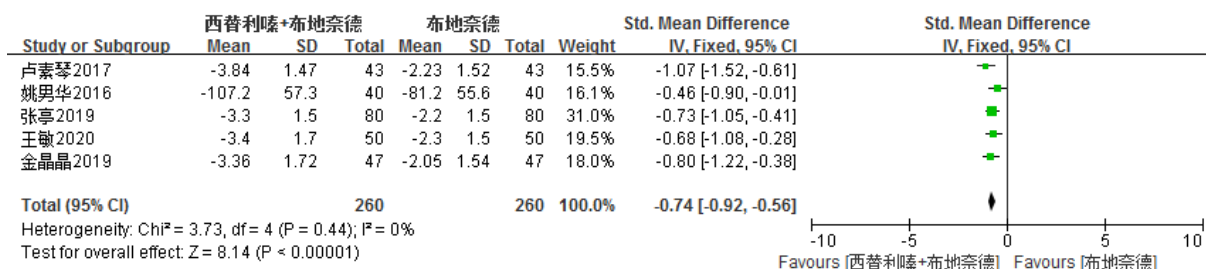


图3 两组FEV1的Meta-分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis in FEV1 with acute asthma between two groups

图4 两组TNF- α 的Meta-分析森林图Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis in TNF- α between two groups

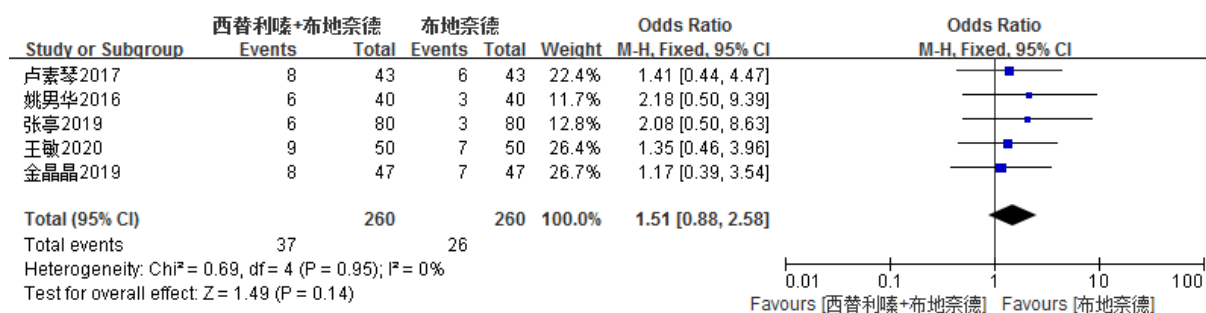


图5 两组ADR发生率的Meta-分析森林图

Fig. 5 Forest plot of Meta-analysis in ADR between two groups

2.4 发表偏倚性分析

以临床有效率绘制倒漏斗图(图6),由图可知所有数据点均匀对称分布于对称轴两侧,但大部分数据点分布于倒漏斗图的中部,提示可能存在一定的发表偏倚。

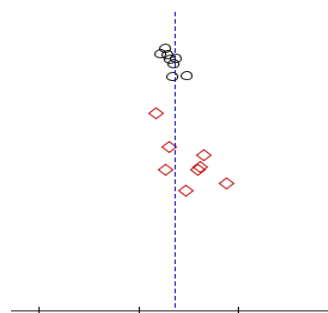


图6 临床有效率的倒漏斗图

Fig. 6 Inverted funnel of effective rate

3 讨论

3.1 西替利嗪联用布地奈德的机制

目前对哮喘的发病机制尚不完全明确,既往经验认为哮喘是一种典型的过敏性疾病,近年来研究发现哮喘是一种异质性疾病,具有不同的临床表型,而过敏性哮喘是其中一个重要表型,占成人哮喘50%以上,在儿童哮喘中更高达80%以上^[19-20]。西替利嗪为选择性组胺H1受体拮抗剂,具有强大的抗组胺作用,同时对诱导哮喘的炎性介质,如白三烯、血小板激活因子等有拮抗作用,并可抑制炎性细胞,对炎性细胞介导的迟发性过敏反应具有强大的抑制作用^[21]。布地奈德为吸入性糖皮质激素,也具有强大的抗炎、抗过敏、抑制免疫应答和抗水肿等作用^[22]。关于布地奈德雾化吸入治疗哮喘急性发作的作用机制可能为抑制嗜酸性粒细胞、肥大细胞、巨嗜细胞等炎症细胞浸润,并抑制其活性,减少组胺、白三烯等炎症化学介质释放,抑制炎性细胞因子的表达,从而起到气道重塑的作用^[23-24]。因此从理论来说布地奈德联合西替利嗪能够达到协

同抗组胺、抑制炎性介质表达等作用,从而迅速控制临床症状的目的。

3.2 本研究结果的临床意义

本研究结果显示布地奈德雾化吸入联合西替利嗪口服的临床总有效率和痊愈率均显著大于单用布地奈德雾化吸入,日间和夜间临床症状评分显著小于单用布地奈德雾化吸入,提示二者具有协同治疗作用。喘息、呼吸困难是儿童哮喘主要临床表现,因此使肺功能水平尽量接近正常是治疗主要目标之一^[3]。本研究显示,联合用药能显著提高患儿FEV1水平,提高肺活量,从而迅速减轻患儿喘息、呼吸困难等症状。TNF- α 主要由巨噬细胞和淋巴细胞产生,是一种多功能的炎症前细胞因子。文献报道在哮喘的发病过程中,肺部炎症反应是致病关键,TNF- α 是过敏性肺部炎症中发挥重要作用的炎性介质之一^[25]。有研究证实TNF- α 还可使局部血管通透性增加,促进支气管活性物质的释放,诱发支气管哮喘急性发作^[26]。本研究证实治疗后联合用药患儿的TNF- α 下降值显著大于单用布地奈德,说明二者有协同抑制炎性因子释放作用。

在安全性方面,联合用药的不良反应发生率(14.23%)略高于单用布地奈德(10.00%),但两组比较差异无统计学意义,提示两种疗法安全性相当。本研究纳入文献报道的不良反应中,联合用药组以嗜睡、头痛头晕、口干、腹泻等H1受体常见不良反应为主,偶有心律失常等,停药后上述不良反应均消失,未见严重不良反应。

3.3 本研究的局限性

考虑哮喘发生因素存在地域和种族间差异,因此本研究以中国急性哮喘患儿为研究对象,未检索到相关英文文献,所以最终均纳入中文文献,可能存在发表偏倚;其次,尽管本研究纳入绝大部分研究采用“随机数字表”随机分组,但均不清楚是否实施分配隐藏,且大部分研究未采用盲法,可能影响

结果的论证强度;再次,日间和夜间症状评分、FEV1评价指标的各研究间存在异质性,尽管敏感性分析提示Meta-研究结果稳定性较好,但也可能影响结果的论证强度;最后,纳入各研究的布地奈德和西替利嗪用法用量、研究疗程等不完全相同,可能对研究结果也有一定影响。由于本研究的局限性,未来需要更多设计严谨的高质量、多中心的随机双盲临床研究进一步验证本文的结论,将会对临床的决策更有参考意义。

综上所述,基于现有临床证据,相对于单用布地奈德雾化吸入,布地奈德雾化吸入联合西替利嗪口服能显著降低哮喘急性发作患者的炎性因子水平,改善呼吸困难、喘息等临床体征,从而显著提高临床疗效、降低临床症状评分,且不增加药物不良反应发生率。

参考文献

- [1] Guo X, Li Z, Ling W, et al. Epidemiology of childhood asthma in mainland China (1988-2014): A Meta-analysis [J]. Allergy Asthma Proc, 2018, 39(3): 15-29.
- [2] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 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.
- [3] 陈爱欢, 陈荣昌, 湛洁谊, 等. 雾化吸入高剂量糖皮质激素对儿童中重度支气管哮喘急性发作的疗效 [J]. 中华结合与呼吸杂志, 2012, 35(4): 269-274.
- [4] Bel E H, Sousa A, Fleming L, et al. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI) [J]. Thorax, 2011, 66(10): 910-917.
- [5] Wagener A H, De Nijs S B, Lutter R, et al. External validation of blood eosinophils FE/r, NO/r, and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma [J]. Thorax, 2015, 70(2): 115-120.
- [6] Higgins J P T, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0 [M/OL]. Oxford: The Cochrane Collaboration, 2011 [2018-11-20]. <http://handbook-5-1>.
- [7] 卢素琴, 洪燕. 西替利嗪口服溶液联合布地奈德混悬液治疗小儿急性哮喘的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(11): 970-973.
- [8] 吴丙美, 杨雪冰, 寇永妹, 等. 西替利嗪滴剂联合布地奈德混悬液对小儿哮喘急性发作 FENO 和 SOD 的影响 [J]. 中国医药导报, 2019, 16(14): 144-147.
- [9] 姚男华, 刘燕. 雾化吸入布地奈德联合口服西替利嗪治疗小儿哮喘的临床疗效及其护理方法 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(12): 124-126.
- [10] 张亨, 陈俊松. 西替利嗪和布地奈德联合治疗小儿哮喘的疗效观察 [J]. 中国合理用药探索, 2019, 16(2): 85-88.
- [11] 温才旺. 西替利嗪联合布地奈德对哮喘急性发作患儿炎症反应的影响分析 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7(30): 30-31.
- [12] 王于林. 西替利嗪滴剂联合布地奈德气雾剂治疗小儿哮喘 [J]. 湖北民族学院学报: 医学版, 2015, 32(4): 77-78.
- [13] 王敏, 徐爱晶. 布地奈德联合西替利嗪治疗小儿哮喘对血清解整合素-金属蛋白酶 33 及 1-磷酸鞘氨醇水平的影响 [J]. 儿科药学杂志, 2020, 26(2): 18-21.
- [14] 范爱红, 代育中. 西替利嗪滴剂联合布地奈德气雾剂治疗小儿哮喘 75 例 [J]. 中国药业, 2013, 22(5): 119-120.
- [15] 金晶晶, 洪燕. 西替利嗪对急性哮喘发作儿童治疗效果的影响 [J]. 中国妇幼保健研究, 2019, 30(8): 1003-1007.
- [16] 顾峰. 西替利嗪滴剂联合布地奈德气雾剂治疗小儿哮喘的临床疗效观察 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2014, 22(12): 118-119.
- [17] 马丽娜. 西替利嗪口服溶液联合布地奈德混悬液治疗小儿急性哮喘的临床疗效和安全性分析 [J]. 航空航天医学杂志, 2019, 30(6): 719-720.
- [18] 马义. 布地奈德雾化吸入联合西替利嗪治疗小儿哮喘急性发作的临床疗效 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2014, 22(10): 73-74.
- [19] Lin J, Wang W, Chen P, et al. Prevalence and risk factors of asthma in mainland China: the CARE study [J]. Respir Med, 2018, 137: 48-54.
- [20] 中华医学会变态反应分会呼吸过敏学组, 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 中国过敏性哮喘诊治指南 (第一版, 2019年) [J]. 中华儿科杂志, 2019, 58(9): 636-655.
- [21] 齐凤芹, 张波. 孟鲁司特联合西替利嗪治疗儿童支气管哮喘疗效观察 [J]. 中国小儿急救医学, 2012, 19(5): 523-525.
- [22] 李静静, 郭庆. 大剂量布地奈德对慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效和安全性的Meta-分析 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(2): 327-333.
- [23] Yuksel H, Yilmaz O, Karaman M, et al. Role of vascular endothelial growth factor antagonism on airway remodeling in asthma [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2013, 110(3): 150-155.
- [24] 赵丽霞, 殷勇, 张皓, 等. 雾化吸入布地奈德混悬液对哮喘患儿嗜碱性粒细胞活化状态影响研究 [J]. 中国实用儿科杂志, 2016, 3(31): 186-189.
- [25] 王晓霞, 潘孝聪, 徐文刚. 支气管哮喘患者炎性细胞因子检测的临床价值探讨 [J]. 中国医刊, 2019, 54(11): 1247-1249.
- [26] Li X, Huang Q, Ong C N, et al. Chrysin sensitizes tumor necrosis factor-alpha-induced apoptosis in human tumor cells via suppression of nuclear factor-kappa B [J]. Cancer Lett, 2010, 293(1): 109-116.