

寒喘祖帕颗粒联合孟鲁司特钠治疗儿童咳嗽变异性哮喘的疗效及其对气道炎症水平、免疫球蛋白及白三烯水平的影响

王 亮, 韩 娜, 刘宏伟, 史月静, 包淑迎
唐山市丰润区人民医院 儿一科, 河北 唐山 064000

摘 要: **目的** 研究寒喘祖帕颗粒联合孟鲁司特钠治疗咳嗽变异性哮喘患儿的效果。**方法** 选取2017年1月—2019年12月唐山市丰润区人民医院收治的200例咳嗽变异性哮喘患儿作为研究对象, 根据就诊顺序将患儿分别纳入对照组与观察组, 各100例。对照组睡前口服孟鲁司特钠咀嚼片, 5 mg/次, 1次/d。观察组在对照组的基础上口服寒喘祖帕颗粒, 6 g/次, 2次/d。两组患儿疗程均为4周。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组治疗前后的咳嗽症状评分、中医证候积分、生活质量评分(LCQ)、血清中嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(ECP)、白细胞介素(IL)-2、IL-4、IL-13、巨噬细胞炎性蛋白-1 α (MIP-1 α)、白三烯B₄(LTB₄)和免疫球蛋白E(IgE)水平。**结果** 治疗后, 观察组总有效率为91.00%, 显著高于对照组的74.00%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组日间与夜间咳嗽评分均显著降低($P < 0.05$); 且观察组显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组各项中医证候积分与总分均显著降低($P < 0.05$); 且观察组显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组生理积分、心理积分、社会积分与总分均显著升高($P < 0.05$); 治疗后, 观察组生理积分、心理积分、社会积分与总分均显著高于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清ECP、IL-4、IL-13、MIP-1 α 、IgE和LTB₄水平均显著降低, IL-2水平显著升高($P < 0.05$); 且观察组血清ECP、IL-2、IL-4、IL-13、MIP-1 α 、IgE和LTB₄水平显著优于对照组($P < 0.05$)。**结论** 采用寒喘祖帕颗粒联合孟鲁司特钠治疗咳嗽变异性哮喘, 疗效值得肯定, 能够有效改善患儿咳嗽症状, 提高生活质量, 并可抑制气道炎症, 降低血清IgE、LTB₄水平, 具有较好临床应用价值。

关键词: 寒喘祖帕颗粒; 孟鲁司特钠; 咳嗽变异性哮喘; 炎症反应; 免疫功能; 白三烯

中图分类号: R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2021)05-1016-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.05.016

Effect of Hanchuan Zupa Granules combined with montelukast sodium in treatment of cough variant asthma in children and its effect on airway inflammation, immunoglobulin, and leukotriene levels

WANG Liang, HAN Na, LIU Hongwei, SHI Yuejing, BAO Shuying
Department of Pediatrics, Tangshan Fengrun People's Hospital, Tangshan 064000, China

Abstract: **Objective** Study the effect of Hanchuan Zupa Granules combined with montelukast sodium in treatment of children with cough variant asthma. **Methods** A total of 200 children with cough variant asthma treated in Tangshan Fengrun People's Hospital from January 2017 to December 2019 were selected as the research subjects. According to the order of treatment, the children were included in the control group and the observation group, with 100 cases in each group. Patients in the control group were *po* administered with Montelukast Sodium Tablets, 5 mg/time, once daily. Patients in the observation group were *po* administered with Hanchuan Zupa Granules on the basis of control group, 6 g/time, twice daily. The course of treatment for both groups was four weeks. The clinical efficacy of two groups was observed. The cough symptom score, TCM syndrome score, LCQ score, serum levels of ECP, IL-2, IL-4, IL-13, MIP-1 α , LTB₄, and IgE before and after treatment between two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the observation group was 91.00%, which was significantly higher than 74.00% of the control group, the difference being statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the cough scores in day and night in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). The observation group was significantly lower than the control group ($P < 0.05$). After treatment,

收稿日期: 2021-02-18

基金项目: 河北省中医药管理局科研计划项目(2020404)

第一作者: 王 亮(1976—),男,本科,副主任医师,研究方向为小儿呼吸系统疾病的治疗。E-mail: anlangng_2001@163.com

the TCM syndrome scores and total scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and observation group was significantly lower than control group ($P < 0.05$). After treatment, physiological scores, psychological scores, social scores, and total scores in two groups were significantly increased ($P < 0.05$). After treatment, the physiological scores, psychological scores, social scores and total scores of observation group were significantly higher than those of control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of ECP, IL-4, IL-13, MIP-1 α , IgE and LTB4 in two groups were significantly decreased, while the level of IL-2 was significantly increased ($P < 0.05$). The levels of ECP, IL-2, IL-4, IL-13, MIP-1 α , IgE and LTB4 in the observation group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The curative effect of Hanchuan Zupa Granules combined with Montelukast sodium in treatment of cough variable asthma is worthy of affirmability. It can effectively improve cough symptoms and improve life quality, inhibit airway inflammation, reduce serum IgE and LTB4 levels, and has good clinical application value.

Key words: Hanchuan Zupa Granules; montelukast sodium; cough variant asthma; inflammatory response; immune function; leukotriene

咳嗽变异性哮喘是哮喘的特殊类型,患儿主要表现为夜间持续性、反复性咳嗽,又可称为隐匿性哮喘,好发于春、冬季及气候突变时^[1]。国内外研究普遍认为,咳嗽变异性哮喘是儿童慢性咳嗽的最常见病因,国外有报道称咳嗽变异性哮喘占儿童慢性咳嗽的75%以上^[2];我国相关资料显示,咳嗽变异性哮喘占比为41.95%,并且其发病率近年来呈逐年上升趋势^[3]。若不及时开展有效治疗,患儿极易演变为典型哮喘,不仅不利于患儿生长发育,而且影响患儿心理健康与生活质量。目前临床上常采用糖皮质激素、支气管扩张剂和白三烯受体拮抗剂等药物治疗为主,长期应用能够有效控制患儿咳嗽症状,但不良反应较多、且停药后易复发、治疗费用较高^[4],如何经济、安全、有效地改善患儿症状,控制病情发作是研究的热点。寒喘祖帕颗粒是维吾尔族流传至今的经典古方,具有较强镇咳作用,常用于儿童急性咳嗽^[5]。故本研究中,采用寒喘祖帕颗粒联合孟鲁司特钠治疗咳嗽变异性哮喘患儿,观察疗效并分析作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年1月—2019年12月唐山市丰润区人民医院收治的200例咳嗽变异性哮喘患儿作为研究对象,男108例,女92例;年龄4~12岁,平均年龄(8.08 $\pm$ 1.26)岁。

1.2 诊断标准

参考《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016版)》^[6]制定咳嗽变异性哮喘的西医诊断标准:(1)患儿出现咳嗽症状,以干咳为主,可不伴有喘息,在夜间、运动发作或加重,持续超过4周;(2)抗哮喘药物治疗有效;(3)全身无感染征象,或经长时间正规抗菌药物治疗后病情无改善;(4)排除其他原因引起

的慢性咳嗽;(5)患儿或直系亲属有过敏性疾病史;(6)支气管激发试验阳性。

参考《中医儿科临床诊疗指南·小儿咳嗽变异性哮喘(制订)》^[7]和《中医病证诊断疗效标准》^[8]制定“风寒袭肺证”的中医辨证标准:(1)主症:咳嗽1个月以上,阵发性,夜间、晨起明显;(2)次症:形寒肢冷,面色青黄,纳差,咽部痒、不红,舌质淡,舌苔薄白,脉浮紧。符合主症兼有2项次症,即符合“风寒袭肺证”。

1.3 纳入标准

(1)符合咳嗽变异性哮喘的诊断标准;(2)符合“风寒袭肺证”的中医辨证;(3)年龄在4~12岁;(4)参与本研究前4周内,未接受其他可能影响本次结果的相关研究或治疗措施;(5)患儿依从性好,家长配合,并签订知情同意书。

1.4 排除标准

(1)药物过敏史;(2)合并支气管炎、肺部感染等其他呼吸道疾病;(3)合并肺结核、佝偻病等其他慢性疾病;(4)合并先天性疾病;(5)合并严重肝肾疾病;(6)合并精神疾病。

1.5 治疗方法

两组患儿均在门诊接受常规疾病相关健康教育。对照组睡前口服孟鲁司特钠咀嚼片(鲁南贝特制药有限公司,国药准字H20083330,规格5 mg/片,批号160106、1711085、1810352、19010256)5 mg/次,1次/d。观察组在对照组的基础上口服寒喘祖帕颗粒(新疆维吾尔药业有限责任公司,国药准字Z20063931,规格12 g/袋,批号2016101512、171112、180506)6 g/次,2次/d。两组患儿疗程均为4周。

1.6 疗效标准

根据患儿咳嗽症状评分和中医证候积分,结合参考《中药新药临床研究指导原则》^[9]制定疗效评价

标准。临床控制:患儿咳嗽症状完全消失,中医证候积分降低幅度超过95%;显效:患儿咳嗽症状明显改善,中医证候积分降低幅度超过70%;有效:患儿咳嗽症状有所缓解,中医证候积分降低幅度超过30%;无效:患儿咳嗽症状无明显变化,甚至加重,中医证候积分降低幅度低于30%。

总有效率=(临床控制+显效+有效)/组内例数

1.7 观察项目

1.7.1 临床症状 分别在治疗前后,观察患儿咳嗽症状变化情况,并进行评分,包括日间与夜间两部分,每部分从无到重为0、1、2、3分,分数越高代表咳嗽症状越严重^[10]。

1.7.2 中医证候 观察两组患儿治疗前后咳嗽等主症及形寒肢冷、面色青黄、纳差、咽部痒、不红等次症变化情况,主症从无到重为0、2、4、6分,每项次症从无到重为0、1、2、3分,分数越高代表证候越严重^[9]。

1.7.3 生活质量 在治疗前后通过LCQ问卷评估患儿生活质量,问卷共19个问题,每个问题为1~7分,分数越高代表患儿生活质量越好^[11]。以上评分过程,均由同一组经过评分培训的医师进行,并与家长(预先培训)共同评估。

1.7.4 血清指标 抽取两组患儿治疗前后静脉血5 mL,分离血清低温保存,采用酶联免疫吸附试验检测血清中嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(ECP)、白细胞介素(IL)-2、IL-4、IL-13、巨噬细胞炎性蛋白-1 α (MIP-1 α)、白三烯B₄(LTB₄)、免疫球蛋白E(IgE)水平。

1.7.5 不良反应 密切观察所有患儿用药期间不

良反应情况。

1.8 统计学方法

采用SPSS 21.0软件进行数据分析,计量数据资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两样本独立 t 检验,组内治疗前后比较采用配对 t 检验,计数资料以构成比表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 基线资料

根据就诊顺序将患儿分别纳入对照组与观察组,各100例。对照组中男56例,女44例;年龄4~12岁,平均年龄(8.11 $\pm$ 1.22)岁;病程2~15个月,平均病程(5.05 $\pm$ 1.38)个月。观察组中男52例,女48例;年龄4~12岁,平均年龄(8.05 $\pm$ 1.30)岁;病程2~13个月,平均病程(4.98 $\pm$ 1.31)个月。两组患儿一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

2.2 两组疗效比较

治疗后,观察组总有效率为91.00%,显著高于对照组的74.00%,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.3 两组咳嗽症状评分比较

治疗后,两组日间与夜间咳嗽评分均显著降低($P < 0.05$);且观察组显著低于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.4 两组中医证候积分比较

治疗后,两组各项中医证候积分与总分均显著降低($P < 0.05$);且观察组显著低于对照组($P < 0.05$),见表3。

2.5 两组LCQ评分比较

治疗后,两组生理积分、心理积分、社会积分与

表1 两组疗效的比较

Table 1 Comparison of curative effect between two groups

组别	n/例	临床控制/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率%
对照	100	39	21	14	26	74.00
观察	100	52	24	15	9	91.00

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组咳嗽症状评分比较($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	日间咳嗽评分		夜间咳嗽评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	100	1.26 $\pm$ 0.32	0.79 $\pm$ 0.23*	2.05 $\pm$ 0.23	1.25 $\pm$ 0.17*
观察	100	1.25 $\pm$ 0.30	0.45 $\pm$ 0.11**	2.09 $\pm$ 0.20	1.03 $\pm$ 0.12**

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

总分均显著升高($P<0.05$);治疗后,观察组生理积分、心理积分、社会积分与总分均显著高于对照组($P<0.05$),见表4。

2.6 两组ECP、IL-2、IL-4、IL-13、MIP-1 α 水平比较

治疗后,两组血清ECP、IL-4、IL-13、MIP-1 α 水平均显著降低,IL-2水平显著升高($P<0.05$);且观察组血清ECP、IL-2、IL-4、IL-13、MIP-1 α 水平显著优于对照组($P<0.05$),见表5。

2.7 两组血清IgE、LTB₄水平比较

治疗后,两组血清IgE、LTB₄水平均显著降低($P<0.05$);且观察组血清IgE、LTB₄水平显著低于对照组($P<0.05$),见表6。

2.8 两组不良反应发生比较

两组用药期间未见明显不良反应。

3 讨论

中医典籍并无“咳嗽变异性哮喘”的病名记载,但根据患儿发病特征,可将其纳入“干咳”“顽咳”范

表3 两组中医证候积分比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of TCM syndrome scores between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	观察时间	咳嗽评分	形寒肢冷评分	面色青黄评分	纳差评分	咽部痒、不红评分	总分
对照	100	治疗前	4.05 $\pm$ 0.76	1.01 $\pm$ 0.30	1.62 $\pm$ 0.42	1.67 $\pm$ 0.44	1.23 $\pm$ 0.40	10.67 $\pm$ 2.14
		治疗后	2.47 $\pm$ 0.32*	0.66 $\pm$ 0.24*	1.03 $\pm$ 0.31*	0.92 $\pm$ 0.30*	0.70 $\pm$ 0.22*	6.82 $\pm$ 1.26*
观察	100	治疗前	4.08 $\pm$ 0.75	1.05 $\pm$ 0.33	1.59 $\pm$ 0.40	1.65 $\pm$ 0.45	1.20 $\pm$ 0.39	10.73 $\pm$ 2.21
		治疗后	1.96 $\pm$ 0.36**	0.52 $\pm$ 0.18**	0.74 $\pm$ 0.22**	0.63 $\pm$ 0.16**	0.54 $\pm$ 0.19**	4.13 $\pm$ 0.99**

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LCQ评分比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of LCQ scores between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	观察时间	生理积分	心理积分	社会积分	总分
对照	100	治疗前	30.64 $\pm$ 6.12	26.36 $\pm$ 7.13	16.18 $\pm$ 2.55	72.88 $\pm$ 15.02
		治疗后	36.28 $\pm$ 5.77*	29.05 $\pm$ 6.86*	19.04 $\pm$ 3.05*	84.74 $\pm$ 12.83*
观察	100	治疗前	30.37 $\pm$ 6.01	26.58 $\pm$ 7.05	16.26 $\pm$ 3.10	73.15 $\pm$ 14.79
		治疗后	43.15 $\pm$ 5.54**	31.29 $\pm$ 7.22**	22.40 $\pm$ 2.61**	95.80 $\pm$ 14.14**

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 两组血清ECP、IL-2、IL-4、IL-13、MIP-1 α 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of serum levels of ECP, IL-2, IL-4, IL-13, and MIP-1 α between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	观察时间	ECP/(ng·mL ⁻¹)	IL-2/(ng·mL ⁻¹)	IL-4/(pg·mL ⁻¹)	IL-13/(pg·mL ⁻¹)	MIP-1 α /(ng·L ⁻¹)
对照	100	治疗前	11.73 $\pm$ 2.65	7.26 $\pm$ 1.88	25.99 $\pm$ 4.48	48.32 $\pm$ 10.61	36.24 $\pm$ 4.75
		治疗后	8.85 $\pm$ 1.96*	10.95 $\pm$ 2.31*	16.80 $\pm$ 2.90*	32.09 $\pm$ 7.89*	28.50 $\pm$ 3.88*
观察	100	治疗前	11.58 $\pm$ 2.50	7.38 $\pm$ 1.95	26.27 $\pm$ 4.65	49.17 $\pm$ 11.13	36.52 $\pm$ 4.92
		治疗后	6.17 $\pm$ 1.23**	12.57 $\pm$ 3.20**	11.56 $\pm$ 1.83**	24.48 $\pm$ 5.79**	22.30 $\pm$ 3.26**

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6 两组血清IgE、LTB₄水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 6 Comparison of serum IgE and LTB₄ levels between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	IgE/(mg·L ⁻¹)		LTB ₄ /(ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	100	1.03 $\pm$ 0.23	0.69 $\pm$ 0.19*	184.36 $\pm$ 35.42	145.62 $\pm$ 27.17*
观察	100	1.05 $\pm$ 0.25	0.37 $\pm$ 0.08**	186.71 $\pm$ 36.28	122.88 $\pm$ 21.09**

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

哮喘,肺主气,外合皮毛,当风、寒等外邪侵袭皮毛时,肺先受伤,早在《景岳全书·伤风》中就有“皮毛为肺之合,而上通于鼻,故其在外则为鼻塞声重……;其在外则多为咳嗽……肺气疏则痰利,风邪渐散而愈也”的记载,认为气虚为发病之内因,《医学入门》称“风乘肺咳,则鼻塞声重,口干咽痒”,认为风寒邪侵袭为发病之外因,故主要病机是风寒袭肺^[1]。

维吾尔医认为咳嗽变异性哮喘是机体受“乃孜来”影响而发生的炎症反应(吾腐乃提),“乃孜来”是指头颅内部寒性异常的体液,是由于机体受寒冷空气或过食寒性食物产生。寒喘祖帕颗粒是维医治疗咳嗽、哮喘的经典方。方中以小茴香、芹菜子温肺化痰、清除寒性乃孜来,共为君药;神香草具有温肺平喘、祛寒止咳作用,为臣药;芸香草与玫瑰花具有止咳平喘、散寒渗湿的功效,铁线蕨、葫芦巴和荨麻子可解痉消寒,此五味药共为佐药;甘草浸膏为使药协调诸药,既能使邪气外达,又能断其痰涎之源,使全方共奏散风寒、化痰湿可、行瘀滞的功效^[12-13]。

咳嗽变异性哮喘的发病机制较多:(1)气道炎症:以嗜酸性粒细胞为主的多种细胞和细胞因子引起气道慢性炎症,持续对气道进行炎症刺激,导致气道结构与功能的改变;(2)气道重塑:气道炎症持续存在是气道重塑发生的基础,主要表现为气道壁增厚、气管平滑肌增生与肥大、细胞外基质的沉积,导致气道管狭窄以及持续性痉挛,使肺功能进行性降低,影响患儿生长发育;(3)气道高反应性:气道炎症损伤气道上皮细胞,引起气道高反应,导致机体在受到外界刺激因素作用后,发生急性咳嗽,随着气道结构的改变,咳嗽迁延为慢性咳嗽^[14-15]。

气道慢性炎症是咳嗽变异性哮喘发病机制中的关键环节,介导和参与气道炎症的细胞因子有很多,如(1)ECP:ECP是嗜酸性粒细胞的活性分泌产物,与嗜酸性粒细胞共同诱导核因子(NF- κ B)激活,启动炎症相关基因的表达,刺激并放大炎症反应^[16];(2)MIP-1 α :是一类由巨噬细胞、单核细胞分泌的 β 趋化因子,首先通过促进嗜酸性粒细胞向气道平滑肌移动,引起气道炎症发生,然后促进肥大细胞浸润平滑肌,进一步加重炎症^[17];(3)白细胞介素类细胞因子:IL-2水平高低代表了机体免疫应答能力的强弱,从而反映机体对抗炎症的能力,IL-4与IL-13都是炎性细胞的标志物,介导气道炎症、气道重构与气道高反应性。有研究显示咳嗽变异性哮喘患儿血清IL-4与IL-13水平与病情严重程度呈正

相关^[18]。IL-4能够诱导B淋巴细胞向IgE转化,介导I型变态反应,加重炎症反应。LTB₄是中性粒细胞趋化因子,还具有很强的支气管收缩作用,不仅会引起气道炎症,还能收缩气管,增加气道内阻力,降低肺功能^[19]。

本研究结果显示治疗后,观察组血清ECP、IL-4、IL-13、MIP-1 α 水平低于对照组,血清IL-2水平高于对照组($P<0.05$),观察组血清IgE、LTB₄水平低于对照组($P<0.05$),都说明寒喘祖帕颗粒联合孟鲁司特钠能够更好地抑制气道炎症反应。观察组日间与夜间咳嗽评分、中医证候积分均低于对照组($P<0.05$),观察组LCQ评分和疗效均高于对照组($P<0.05$),提示中西医结合治疗通过改善气道病变,能够缓解咳嗽症状,提高生活质量与疗效。

综上所述,采用寒喘祖帕颗粒联合孟鲁司特钠治疗咳嗽变异性哮喘,能够有效改善患儿咳嗽症状,提高生活质量,并可抑制气道炎症,降低血清IgE、LTB₄水平,疗效显著,值得临床应用,但研究也存在不足,观察时间较短,未能对患儿进行长期随访、评估远期疗效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王春燕, 隆红艳. 儿童咳嗽变异性哮喘的中医研究进展[J]. 中医儿科杂志, 2019, 15(5): 91-94.
Wang C Y, Long H Y. Traditional Chinese medicine in the treatment of children with cough variant asthma [J]. J Pedia Tradit Chin Med, 2019, 15(5): 91-94.
- [2] Tagaya E, Kondo M, Kirishi S, et al. Effects of regular treatment with combination of salmeterol/fluticasone propionate and salmeterol alone in cough variant asthma [J]. J Asthma, 2015, 52(5): 512-518.
- [3] 杜春雁. 儿童慢性咳嗽的中西医研究进展[J]. 河北中医, 2017, 39(7): 1116-1120.
Du C Y. Research progress of Chinese and western medicine on chronic cough in children [J]. Hebei J Tradit Chin Med, 2017, 39(7): 1116-1120.
- [4] 李璟, 吴春红, 刘丽. 过敏煎联合孟鲁司特钠对咳嗽变异性哮喘患儿肺功能影响的研究[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(2): 499-501.
Li J, Wu C H, Liu L. Influence of self-made Guominjian combined with montelukast on pulmonary function in children with cough variant asthma [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2018, 36(2): 499-501.
- [5] 陈恒, 谢文英, 东建亭, 等. 寒喘祖帕颗粒辅助治疗儿童咳嗽变异性哮喘的临床研究[J]. 辽宁中医杂志,

- 2019, 46(7): 1444-1448.
- Chen H, Xie W Y, Dong J T. Clinical study of Hanchuan Zupa Keli in adjuvant treatment of children with cough variant asthma in acute stage [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2019, 46(7): 1444-1448.
- [6] 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.
- Respiratory Group, Pediatrics Branch, Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Pediatrics. Guidelines for diagnosis and treatment of bronchial asthma in children (2016 edition) [J]. Chin J Pediatr, 2016, 54(3): 167-181.
- [7] 冯晓纯, 段晓征, 孙丽平, 等. 中医儿科临床诊疗指南·小儿咳嗽变异性哮喘(制订) [J]. 中医儿科杂志, 2016, 12(5): 1-4.
- Feng X C, Duan X Z, Sun L P, et al. Guideline for clinical diagnosis and treatment of pediatrics of traditional Chinese medicine: cough variant asthma in children (formulation) [J]. J Pediatr Tradit Chin Med, 2016, 12(5): 1-4.
- [8] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [M]. 南京: 南京大学出版社, 1994.
- National Administration of Traditional Chinese Medicine. *Diagnostic and Therapeutic Criteria of Traditional Chinese Medicine* [M]. Nanjing: Nanjing University Press, 1994.
- [9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 54-58, 60-65.
- Zheng X Y. *Guiding Principles for Clinical Research of New Drugs of Traditional Chinese Medicine (Trial)* [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2002: 54-58, 60-65.
- [10] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 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.
- Group Asthma, Respiratory Society, Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of cough (2015) [J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2016, 39(5): 323-354.
- [11] 林嵘嘉, 车国卫, 徐志华, 等. 中文版莱斯特咳嗽问卷的改良及验证 [J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20(7): 468-472.
- Lin R J, Che G W, Xu Z H, et al. Simplification and validation of leicester cough questionnaire in mandarin-Chinese [J]. Chin J Lung Cancer, 2017, 20(7): 468-472.
- [12] 余通, 姜大军, 尹海龙, 等. 维吾尔药寒喘祖帕颗粒研究进展及临床应用 [J]. 新中医, 2019, 51(4): 42-45.
- Yu T, Jiang D J, Yin H L, et al. Research progress on Uighur medicine Hanchuan Zupa Granules and its clinical application [J]. J New Chin Med, 2019, 51(4): 42-45.
- [13] 朱艳玲, 唐志君, 罗治海. 寒喘祖帕颗粒联合沙美特罗替卡松治疗咳嗽变异性哮喘的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(7): 2031-2035.
- Zhu Y L, Tang Z J, Luo Z H. Clinical study on Hanchuan Zupa Granules combined with shameiteluo in treatment of cough variant asthma [J]. Drugs Clin, 2019, 34(7): 2031-2035.
- [14] 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.
- Sun J Y, Ma L B. Pathogenesis and research progress of cough variant asthma [J]. J Pract Med, 2018, 34(16): 2803-2806.
- [15] 高龙霞, 阎玥, 包海鹏, 等. 咳嗽变异性哮喘现代研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(9): 4171-4174.
- Gao L X, Yan Y, Bao H P, et al. Modern research progress of cough variant asthma [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2019, 34(9): 4171-4174.
- [16] 杜阿妮, 曹蓉, 赵智凝. 血清ECP、IgE和外周血EOS联合检测对CVA与哮喘的鉴别诊断 [J]. 西南国防医药, 2018, 28(11): 1054-1056.
- Du A N, Cao R, Zhao Z N. Differential diagnosis of CVA and asthma by combined detection of serum ECP, IgE and EOS in peripheral blood [J]. Med J Southwest Natl Def, 2018, 28(11): 1054-1056.
- [17] 孔璐丹. MIP-1 α /CCR5生物轴对肥胖型哮喘小鼠气道炎症与气道高反应性的影响 [D]. 温州: 温州医科大学, 2017: 36-37.
- Kong L D. Effects of MIP-1 α /CCR5 biaxial on airway inflammation and airway hyperresponsiveness in obese asthmatic mice [D]. Wenzhou: Wenzhou Medical University, 2017: 36-37.
- [18] 梁冰红. 咳嗽变异性哮喘患儿血清CCL11、IL-4、IL-13表达水平的变化及意义 [J]. 热带医学杂志, 2019, 19(9): 1150-1153.
- Liang H B. The changes and significances of serum CCL11, IL-4 and IL-13 in children with cough variant asthma [J]. J Trop Med, 2019, 19(9): 1150-1153.
- [19] 宋小芳, 贾玲, 兰芙蓉. 急性支气管哮喘患儿血清LTB4、IL-17水平和肺功能的变化及意义 [J]. 医学临床研究, 2019(6): 1084-1086.
- Song X F, Jia L, Lan F R. Changes and significance of serum LTB4, IL-17 levels and pulmonary function in children with acute bronchial asthma [J]. J Clin Res, 2019(6): 1084-1086.