

不同给药方案对治疗儿童咳嗽变异性哮喘的临床效果分析



娄南南¹, 郭晶¹, 马香^{1,2}, 盖中涛^{1,2}

1. 山东大学附属儿童医院呼吸科 (济南 250000)
2. 济南市儿童医院呼吸病重点实验室 (济南 250000)

【摘要】目的 探讨儿童咳嗽变异性哮喘 (cough variant asthma, CVA) 常见治疗方案临床疗效与最佳治疗疗程。**方法** 回顾性分析 2019 年 10 月至 2022 年 6 月在山东大学附属儿童医院接受治疗的 CVA 患儿临床资料, 按照治疗方案不同分为吸入型糖皮质激素联合长效 β_2 受体激动剂 (ICS+LABA) 或 ICS 联合白三烯受体拮抗剂 (ICS+LTRA) 两组, 比较两组患者疾病控制情况与咳嗽症状复发率。**结果** 共纳入 187 例患者, 其中 ICS+LABA 组 50 例、ICS+LTRA 组 137 例。两种方案在 CVA 控制率 (92.0% vs. 89.8%)、咳嗽症状复发率 (4.0% vs. 11.7%) 方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。相较于 ICS+LABA, ICS+LTRA 方案在治疗 16 周时疗效最显著。**结论** ICS+LABA、ICS+LTRA 治疗儿童 CVA 疗效相当, 可根据患儿年龄及患者意愿进行选择, 为了达到更好的临床控制, 建议至少用药 16 周。

【关键词】 儿童; 哮喘; 咳嗽变异性哮喘; ICS+LABA; ICS+LTRA

Clinical effect analysis of medication regimens on the treatment of cough variant asthma in children

LOU Nannan¹, GUO Jing¹, MA Xiang^{1,2}, GAI Zhongtao^{1,2}

1. Department of Respiratory Disease, Children's Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250000, China

2. Jinan Key Laboratory of Pediatric Respiratory Diseases, Jinan Children's Hospital, Jinan 250000, China

Corresponding author: MA Xiang, Email: maxiang0176@163.com; GAI Zhongtao, Email: gaizhongtao@sina.com

【Abstract】Objective To explore the clinical efficacy and the best course of treatment of cough variant asthma (CVA) in children. **Methods** The clinical data of children with CVA who were treated in Children's Hospital Affiliated to Shandong University from October 2019 to June 2022 were retrospectively analyzed. According to different treatment regimens, they were divided into two groups: inhaled corticosteroids combined with long-acting β_2 receptor agonist (ICS+LABA) or ICS combined with leukotriene receptor antagonist (ICS+LTRA). The disease control and cough symptom recurrence rate were compared between the two groups. **Results** A total of 187 patients were included, with 50 in ICS+LABA group and 137 in ICS+LTRA group.

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202403150

基金项目: 济南市临床科技创新项目 (202225022)

通信作者: 马香, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, Email: maxiang0176@163.com

盖中涛, 主任医师, 博士研究生导师, Email: gaizhongtao@sina.com

There was no significant difference in CVA control rate (92.0% vs. 89.8%) and cough recurrence rate (4.0% vs. 11.7%) between the two regimens ($P>0.05$). Compared with ICS+LABA, ICS+LTRA regimen had the most significant effect at the 16th week of treatment. **Conclusion** The efficacy of ICS+LABA and ICS+LTRA in the treatment of CVA in children is equivalent. It can be selected according to the age of the children and the wishes of the patients. In order to achieve better clinical control, a minimum of 16 weeks of medication is recommended.

【Keywords】 Child; Asthma; Cough variant asthma; ICS+LABA; ICS+LTRA

咳嗽变异性哮喘 (cough variant asthma, CVA) 是哮喘的一种特殊类型, 咳嗽是其唯一或主要临床表现, 无明显喘息、气促等症状, 但存在慢性气道炎症、气道高反应性及气道重塑等与哮喘类似的病理特征^[1-4]。研究表明, CVA 在儿童慢性咳嗽中占 41.95%, 在学龄儿童中占 48.3%, 在 5 岁及以下儿童中占 31.8%, 是中国儿童慢性咳嗽最常见的原因之一^[5-7]。由于 CVA 的慢性炎症改变可导致肺功能发育不良及慢性肺损伤等严重后果, 因此, 及时有效的治疗策略显得尤为重要。目前, 国内外指南中关于成人及儿童 CVA 用药疗程的描述均不明确^[1,8-11]。《中国儿童咳嗽诊断与治疗临床实践指南》提出儿童 CVA 用药疗程至少需 8 周^[9]。然而, 临床实践中用药 8 周的患儿停药后易复发, 提示治疗 8 周可能不足以较好地控制 CVA。因此, 本研究通过回顾性分析儿童 CVA 患者的临床资料及疾病转归, 比较临床常用的两种治疗方案吸入型糖皮质激素 (inhaled corticosteroids, ICS) 联合长效 β_2 受体激动剂 (long-acting β_2 -agonist, LABA) 或 ICS 联合白三烯受体拮抗剂 (leukotriene receptor antagonists, LTRA) 治疗 CVA 的临床疗效及显效时间, 旨在为儿童 CVA 的用药及疗程选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2019 年 10 月至 2022 年 6 月在山东大学附属儿童医院接受治疗并规律随访的 CVA 患儿, 收集患儿的年龄、性别、咳嗽病程、肺功能、呼出气一氧化氮 (fractional exhaled nitric oxide, FeNO) 等临床资料。本研究获山东大学附属儿童医院伦理委员会审核批准 (SDFE-IRB/T-2023008), 并被同意免除书面知情同意。在分析之前, 所有个人识别数据均经过匿名化和去识别化处理。

研究对象纳入标准: ①年龄为 3~14 岁; ②确诊为 CVA; ③坚持随访至少 8 周, 且随诊次数 ≥ 3 次; ④临床资料完整。排除标准: ①首次确诊不在本院; ②患有异常出血或凝血功能障碍并伴有心血管疾病; ③并发消化道疾病; ④治疗期间, 合并百日咳、结核、支原体等并被确定为感染性咳嗽。

CVA 诊断标准: ①咳嗽持续 > 4 周, 常在运动、夜间和 (或) 凌晨发作或加重, 以干咳为主, 不伴有喘息; ②临床上无感染征象, 或经较长时间抗生素治疗无效; ③抗哮喘药物诊断性治疗有效; ④排除其他原因引起的慢性咳嗽; ⑤支气管激发试验阳性和 (或) 呼气峰值流量 (peak expiratory flow, PEF) 日间变异率 (连续监测 2 周) $\geq 13\%$; ⑥个人或一、二级亲属过敏性疾病史, 或变应原检测阳性; 以上 1~4 条是诊断基本条件^[12]。

1.2 治疗与随访方法

将纳入患者按照治疗方案的不同分为 ICS+LABA 组与 ICS+LTRA 组, 其中 ICS+LABA 组使用布地奈德福莫特罗粉吸入剂 (阿斯利康, 规格: 160 μg /4.5 μg / 吸或 80 μg / 4.5 μg / 吸) 或沙美特罗替卡松吸入粉雾剂 (葛兰素史克, 规格: 50 μg / 100 μg / 泡或 50 μg / 250 μg / 泡) 吸入治疗; ICS+LTRA 组使用布地奈德吸入气雾剂 (鲁南贝特制药有限公司, 规格: 0.1 mg / 揆) 或丙酸氟替卡松吸入气雾剂 (葛兰素史克, 规格: 125 μg / 揆) 吸入联合孟鲁司特钠咀嚼片 (默沙东, 规格: 4 mg / 片或 5 mg / 片) 口服治疗。

记录首次确诊时患儿的年龄、性别、病史、肺功能和 FeNO 值作为基线数据。随访时间根据《支气管哮喘防治指南 (2020)》^[11] “通常起始治疗后每 2~4 周复诊, 以后每 1~3 个月随访 1 次” 及临床经验设置为起始治疗后第 2 周、4 周、8 周、12 周、16 周、20 周、28 周、36 周、48 周, 共随访 9 次。

1.3 疗效评价

结局指标包括疾病控制情况与是否复发。疾

病控制情况分为控制、未控制两个等级，控制指在过去 4 周内日间和夜间均无咳嗽症状，无缓解药物使用，无哮喘引起的活动受限；未控制指在过去 4 周内日间和（或）夜间咳嗽症状 > 2 次/周，使用缓解药物次数 > 2 次/周，存在哮喘引起的活动受限^[11]。疾病复发指达到临床缓解并维持 3 个月后，再次出现刺激性干咳，咳嗽性质及特点与 CVA 相同。

1.4 辅助检查

1.4.1 肺通气功能

肺通气功能测试结果根据《中国儿童肺功能系列指南》分为正常与异常两类。正常标准：①第 1 秒用力呼气容积（forced expiratory volume in one second, FEV1）占预计值的百分比（FEV1%） $\geq 80\%$ ，FEV1 与用力肺活量（forced vital capacity, FVC）的比值（FEV1/FVC） $\geq 92\%$ 及用力呼出气量为 25% 肺活量时的平均流量（FEF25） $\geq 65\%$ ；②总气道阻力（外加频率为 5 Hz 时的气道阻力值，R5）、中心气道阻力（外加频率为 20 Hz 时的气道阻力值，R20）及周边弹性阻力（5 Hz 时的呼吸系统电抗值，X5） $< 120\%$ 。异常标准：① FEV1% $< 80\%$ 或 FEV1/FVC $< 92\%$ ；② R5、R20、X5 中任一项指标 $\geq 120\%$ ^[13-14]。

1.4.2 呼出气一氧化氮

根据美国胸科学会（American Thoracic Society, ATS）/ 欧洲呼吸学会（European Respiratory Society, ERS）的临床指南进行测量

和解释，将 FeNO 结果分为正常与异常两类。正常标准：FeNO < 25 ppb（ > 12 岁）或 FeNO < 20 ppb（ ≤ 12 岁）；异常标准：FeNO ≥ 25 ppb（ > 12 岁）或 FeNO ≥ 20 ppb（ ≤ 12 岁），对 12 岁以下儿童，年龄每减小 1 岁，FeNO 界值降低 1 ppb^[15-17]。

1.5 统计分析

使用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。偏态计量资料以中位数（ M ）和四分位数（ P_{25}, P_{75} ）表示，组间比较采用非参数检验；计数资料以例数（ n ）和百分比（%）表示，组间比较采用卡方检验。针对不同随访节点分别构建多因素 Logistic 回归方程，将单因素分析中存在组间分布异质性的协变量纳入 Logistic 回归方程进行调整，以未控制和复发为阳性事件、以 ICS+LABA 组为对照，分析 ICS+LTRA 组的显效时间，以及相较于 ICS+LABA 组 ICS+LTRA 治疗对结局事件的影响，优势比（odds ratio, OR）越接近于 0，提示药物保护性效果越好。该多因素分析为探究性分析，未进行多重性校正。双侧 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共纳入 187 例患者，其中 ICS+LABA 组 50 例、ICS+LTRA 组 137 例，两组患者就诊时在性别、年龄、肺通气功能方面差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），但在咳嗽病程和 FeNO 水平方面差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），详见表 1。

表1 187例CVA患儿的基线资料（ $n, \%$ ）

Table 1. Basic characteristics of 187 children with CVA ($n, \%$)

特征	ICS+LABA ($n=50$)	ICS+LTRA ($n=137$)	χ^2/Z 值	P 值
性别			5.803	0.016
女	9 (18.0)	50 (36.5)		
男	41 (82.0)	87 (63.5)		
年龄 (岁)*	5 (4.2, 5.7)	7 (6.8, 8.1)	-8.277	< 0.001
咳嗽病程 (月)*	2 (1, 4)	5 (1, 6)	-1.124	0.261
肺通气功能			6.020	0.014
正常	48 (96.0)	112 (81.8)		
异常	2 (4.0)	25 (18.2)		
FeNO			0.024	0.878
正常	32 (64.0)	86 (62.8)		
异常	18 (36.0)	51 (37.2)		

注：*代表偏态计量资料，以中位数（ M ）和四分位数（ P_{25}, P_{75} ）表示。

2.2 治疗与随访总体情况

187 名 CVA 患儿的随访资料共追溯了 48 周，随着随访时间的延长，越来越多的患儿停止治疗，当治疗至用药第 48 周时患儿数量较少，因此仅对患儿 0~36 周的随访数据进行分析，不同随访点用药患儿数量分布详见图 1。

2.3 不同治疗时间两种方案疗效比较

治疗至 8 周时两种用药方案 CVA 控制率均 > 75%，在治疗 8 周后的各随访时间用药方案的有效率均明显高于用药 8 周时的有效率，详见表 2。

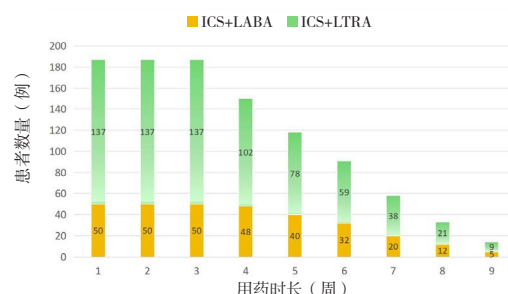


图1 不同用药时间下两种治疗方案的患儿数量分布

Figure 1. The number distribution of patients with two treatment regimens under different medication duration

表2 两种方案在不同治疗时长时的用药人数及疾病控制情况

Table 2. The medication number of patients and disease control status of two regimens at different treatment durations

用药时长	ICS+LABA			ICS+LTRA		
	用药人数	控制人数	控制率 (%)	用药人数	控制人数	控制率 (%)
4周	50	31	62.0	137	91	66.4
8周	50	41	82.0	137	106	77.4
12周	48	43	90.0	102	87	85.3
16周	40	35	88.0	78	63	80.8
20周	32	29	91.0	59	48	81.4
28周	20	18	90.0	38	33	86.8
36周	12	11	92.0	21	21	100.0
48周	5	5	100.0	9	9	100.0

2.4 随访第36周时两种方案的疗效对比

随访至第 36 周，在 CVA 控制率方面，ICS+LABA 组为 92.0% (46/50)，ICS+LTRA 组为 89.8% (123/137)，差异无统计学意义 ($\chi^2=0.031$, $P=0.861$)；在 CVA 复发率方面，ICS+LABA 组为 4.0% (2/50)，ICS+LTRA 组为 11.7% (16/137)，差异无统计学意义 ($\chi^2=1.679$, $P=0.195$)。

2.5 两组用药方案及显效时间比较

ICS+LABA 组、ICS+LTRA 组在治疗第 8、12、16、20、28 周时在 CVA 患儿疾病控制方面差异无统计学意义， P 值均 > 0.05。相较于 ICS+LABA 组，ICS+LTRA 组在用药第 16 周时疾病症状改善最明显 (OR 值更接近于 0)，详见表 3。

表3 两种方案疾病控制疗效与最佳显效时间比较

Table 3. Comparison of efficacy and effective time of two treatment regimens

用药时长	β 值	标准误	Wald/ χ^2 值	P 值	OR (95%CI)
8周	0.989	0.548	3.256	0.071	2.689 (0.918, 7.873)
12周	0.881	0.722	1.489	0.222	2.414 (0.586, 9.944)
16周	0.822	0.804	1.045	0.307	2.275 (0.471, 10.994)
20周	1.041	0.974	1.142	0.285	2.832 (0.420, 19.109)
28周	0.989	1.484	0.444	0.505	2.688 (0.147, 49.282)

注：以 ICS+LABA 组为对照，将年龄、病史、性别、首次确诊时肺通气功能及 FeNO 值纳入多因素 logistic 回归方程进行调整。

3 讨论

全球哮喘防治倡议以及中国的《支气管哮喘

防治指南》《咳嗽的诊断与治疗指南》均认为 CVA 的治疗原则与典型哮喘相同，大多数患者使用布地奈德吸入气雾剂或丙酸氟替卡松吸入气雾

剂、布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂或沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗有效,治疗时间在 8 周以上,但也有少数患者停药后会再复发,因此需要长期治疗^[1, 10-11]。美国胸科医师学会(The American College of Chest Physicians, ACCP)指南建议,CVA 患者首选是布地奈德吸入气雾剂或丙酸氟替卡松吸入气雾剂,其次是孟鲁司特钠咀嚼片^[18]。对于单用布地奈德吸入气雾剂或丙酸氟替卡松吸入气雾剂疗效不佳或者气道炎症严重的 CVA 患者,可考虑加用孟鲁司特钠咀嚼片治疗^[11, 19]。目前,相关研究认为延长 CVA 患儿用药疗程可使其受益,而最优治疗时长仍需大量临床及基础研究提供相关证据^[20-21]。本文将儿童 CVA 治疗中常用的两种治疗方案纳入研究,深入探讨 CVA 的用药及疗程。

本研究发现,ICS+LABA、ICS+LTRA 两种治疗方案均可有效缓解 CVA 患儿咳嗽症状,与既往研究相似^[22-24]。唐晓林等使用布地奈德福莫特罗治疗 CVA 4 周,血清炎症因子水平较孟鲁司特组明显降低,且安全性较高^[25]。高厚桂等使用沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗 CVA 总有效率为 93.10%,且所需时间更短,无明确副作用^[26]。哮喘具有反复发作性,本研究发现 ICS+LABA、ICS+LTRA 组治疗 CVA 复发率分别为 4.0%、11.7%,差异无统计学意义。既往研究表明,在患有 CVA 的幼儿中,通过在布地奈德吸入气雾剂中添加孟鲁司特,咳嗽的复发率显著降低^[27]。应用布地奈德吸入气雾剂联合孟鲁司特钠咀嚼片治疗 8 周后,CVA 患儿肺功能显著改善,体内炎症因子水平明显降低,并且未增加不良反应发生率^[28]。然而,布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂或沙美特罗替卡松粉吸入剂的使用需要特殊的吸入技巧,仅适合于 5 岁以上儿童使用,限制了儿童 CVA 治疗的药物选择性。本研究发现 ICS+LABA、ICS+LTRA 两种治疗方案在咳嗽症状控制以及复发方面差异无统计学意义,证明两种方案在 CVA 治疗效果上是等效的,但对于低年龄段儿童和不能掌握吸药技巧的大龄儿童,布地奈德吸入气雾剂或丙酸氟替卡松吸入气雾剂联合孟鲁司特钠咀嚼片可能是更好的选择。

早期研究显示,在 CVA 患者中应用布地奈德吸入气雾剂治疗 12 个月后可显著改善诱导痰液的 IL-5 和 IL-10 水平,并减少嗜酸性粒细胞的数量,认为长期使用布地奈德吸入气雾剂治疗对于完全消

除气道炎症必不可少^[29]。Yi 等研究显示,尽管为期 2 个月的布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂治疗可使 CVA 患者在咳嗽评分、痰液嗜酸性粒细胞计数、FeNO 水平和肺功能方面有所改善,但小气道功能障碍在抗哮喘治疗后仍持续存在,提示 CVA 需要较长时间的治疗^[30]。本研究发现治疗 8 周时两种用药方案疾病控制率均高于 75%,且 8 周后各随访时间用药方案疾病控制率均高于 8 周时,提示长期用药可更好地控制哮喘症状、避免疾病复发。本研究还发现,相较于 ICS+LABA,ICS+LTRA 组在用药第 16 周时咳嗽症状改善更明显,因此建议儿童 CVA 治疗时间至少维持在 16 周及以上。

本研究对 ICS+LABA、ICS+LTRA 两种治疗方案进行了比较并探索了用药疗程,且总样本量较大、随访时间相对较长,贴合临床实际,利于临床实践。本研究也存在一些局限性。首先,本研究为回顾性研究,可能会增加选择偏倚;其次,鉴于用药方案选择有年龄限制,导致两组人数分布不均,基线数据同质性略差,但相关数据已采用逆概率加权来均衡混杂因素可能的影响。未来将开展前瞻性调查,以期获得更高质量的数据以指导临床。

综上所述,本研究发现 ICS+LABA、ICS+LTRA 两种方案治疗儿童 CVA 疗效相当,可根据患儿年龄及患者意愿进行选择,为了达到更好的临床控制,建议至少用药 16 周。

参考文献

- 1 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(2021)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(1): 13-46. [The Chinese Medical Association, Respiratory Branch, Asthma Group. Chinese national guideline on diagnosis and management of cough(2021)[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2022, 45(1): 13-46.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112147-20211101-00759](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112147-20211101-00759).
- 2 Gao J, Wu HG, Wu F. Small airways dysfunction and bronchial hyper-responsiveness in cough variant asthma[J]. Int J Gen Med, 2020, 13: 1427-1434. DOI: [10.2147/ijgm.S286144](https://doi.org/10.2147/ijgm.S286144).
- 3 Gao J, Wu F, Wu S, et al. Inflammatory subtypes in classic asthma and cough variant asthma[J]. J Inflamm Res, 2020, 13: 1167-1173. DOI: [10.2147/jir.S269795](https://doi.org/10.2147/jir.S269795).
- 4 Lai K, Zhan W, Wu F, et al. Clinical and inflammatory

- characteristics of the Chinese apac cough variant asthma cohort[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 807385. DOI: [10.3389/fmed.2021.807385](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.807385).
- 5 中国儿童慢性咳嗽病因构成比研究协作组. 中国儿童慢性咳嗽病因构成比多中心研究 [J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(2): 83–92. [Clinical Research Coordination Group of The Causes Constituents Ratio of Chronic Cough in Chinese Children. Prospective multicenter clinical study on the causes constituents ratio of chronic cough in Chinese children[J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2012, 50(2): 83–92.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2012.02.002](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2012.02.002).
 - 6 Yu X, Kong L, Jiang W, et al. Etiologies associated with chronic cough and its clinical characteristics in school-age children[J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(7): 3093–3102. DOI: [10.21037/jtd.2019.07.36](https://doi.org/10.21037/jtd.2019.07.36).
 - 7 Chen X, Peng WS, Wang L. Etiology analysis of nonspecific chronic cough in children of 5 years and younger[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(3): e13910. DOI: [10.1097/md.00000000000013910](https://doi.org/10.1097/md.00000000000013910).
 - 8 Chang AB, Glomb WB. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines[J]. *Chest*, 2006, 129(1 Suppl): 260s–283s. DOI: [10.1378/chest.129.1_suppl.260S](https://doi.org/10.1378/chest.129.1_suppl.260S).
 - 9 中华医学会儿科学分会临床药理学组, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 等. 中国儿童咳嗽诊断与治疗临床实践指南 (2021 版) [J]. *中华儿科杂志*, 2021, 59(9): 720–729. [The Subspecialty Group of Pharmacology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, the Subspecialty Group of Respiratory Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of children with cough in China (version 2021)[J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2021, 59(9): 720–729.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112140-20210513-00423](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112140-20210513-00423).
 - 10 Global initiative for asthma. global strategy for asthma management and prevention[EB/OL]. (2022) [2023-02-12]. www.ginasthma.org.
 - 11 中华医学会儿科学分会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南 (2020 年版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(12): 1023–1048. [Asthma Group of Chinese Throacic Society. Guidelines for bronchial asthma prevent and management (2020 edition)[J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory*, 2020. 43(12): 1023–1048.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112147-20200618-00721](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112147-20200618-00721).
 - 12 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. [Subspecialty Group of Respiratory Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics. Guidelines for diagnosis and treatment of bronchial asthma in children (2016 edition)[J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2016. 54(3): 167–181.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.03.003](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.03.003).
 - 13 中华医学会儿科学分会呼吸学组肺功能协作组, 《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会. 儿童肺功能系列指南 (二): 肺容积和通气功能 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2016, 31(10): 744–750. [The Respiratory Group and Pulmonary Function Collaborative Group of The Pediatric Branch of The Chinese Medical Association, The Editorial Committee of The Chinese Journal of Practical Pediatrics. A series of guidelines for children's lung function (II): lung volume and ventilation function[J]. *Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics*, 2016, 31(10): 744–750.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2016.10.006](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2016.10.006).
 - 14 中华医学会儿科学分会呼吸学组肺功能协作组, 《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会. 儿童肺功能系列指南 (三): 脉冲振荡 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2016, 31(11): 821–825. [Editorial Committee of The Chinese Journal of Practical Pediatrics, Collaborative Group on Pulmonary Function, Respiratory Science, Chinese Medical Pediatric Society Guidelines for Pediatric. Lung function series (III): pulse oscillation[J]. *Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics*, 2016. 31(11): 821–825.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2016.11.006](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2016.11.006).
 - 15 American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171(8): 912–930. DOI: [10.1164/rccm.200406-710ST](https://doi.org/10.1164/rccm.200406-710ST).
 - 16 Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(5): 602–615. DOI: [10.1164/rccm.2010.12.2233](https://doi.org/10.1164/rccm.2010.12.2233).

- 10.1164/rccm.9120-11ST.
- 17 Khatri SB, Iaccarino JM, Barochia A, et al. Use of fractional exhaled nitric oxide to guide the treatment of asthma: an official American thoracic society clinical practice guideline[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 204(10): e97-e109. DOI: [10.1164/rccm.202109-2093ST](https://doi.org/10.1164/rccm.202109-2093ST).
 - 18 Côté A, Russell RJ, Boulet LP, et al. Managing chronic cough due to asthma and naeb in adults and adolescents: chest guideline and expert panel report[J]. *Chest*, 2020, 158(1): 68-96. DOI: [10.1016/j.chest.2019.12.021](https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.12.021).
 - 19 Lai K, Shen H, Zhou X, et al. Clinical practice guidelines for diagnosis and management of cough-chinese thoracic society (CTS) asthma consortium[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(11): 6314-6351. DOI: [10.21037/jtd.2018.09.153](https://doi.org/10.21037/jtd.2018.09.153).
 - 20 娄南南, 郭晶, 马香, 等. 咳嗽变异性哮喘病理机制及治疗的研究进展 [J]. *结核与肺部疾病杂志*, 2022, 3(6): 521-525. [Lou NN, Guo J, Ma X, et al. Research progress in pathological mechanism and treatment of cough variant asthma[J]. *Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2022, 3(6): 521-525.] DOI: [10.19983/j.issn.2096-8493.20220135](https://doi.org/10.19983/j.issn.2096-8493.20220135).
 - 21 陈颖, 黄俊文, 杨淑奎, 等. 咳嗽变异性哮喘与嗜酸粒细胞性支气管炎表型与疗程研究进展 [J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(15): 1851-1855. [Chen Y, Huang JW, Yang SL, et al. Study of the phenotype and course of treatment of cough variant asthma and eosinophil bronchitis[J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2022, 38(15): 1851-1855.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-5725.2022.15.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-5725.2022.15.001).
 - 22 吴奎, 王彦, 陈章, 等. 糖皮质激素吸入对咳嗽变异性哮喘患者呼出气 NO 水平的影响 [J]. *重庆医学*, 2015, 44(8): 1041-1043. [Wu K, Wang Y, Chen Z, et al. Effects of inhaled corticoids on the fractional exhaled NO levels in cough variant asthma patients[J]. *Chongqing Medicine*, 2015, 44(8): 1041-1043.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-8348.2015.08.010](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-8348.2015.08.010).
 - 23 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.00000000000011557](https://doi.org/10.1097/md.00000000000011557).
 - 24 Lin J, Wang Z, Qiu C, et al. A multicenter, prospective, observational study on montelukast monotherapy or montelukast-based combinations treating cough variant asthma[J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(11): 6573-6585. DOI: [10.21037/jtd-20-1989](https://doi.org/10.21037/jtd-20-1989).
 - 25 唐晓林, 赵紫平. 布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗咳嗽变异性哮喘的临床疗效及其安全性 [J]. *临床合理用药杂志*, 2020, 13(33): 57-59. [Tang XL, Zhao ZP. Clinical efficacy and safety of budesonide formoterol powder inhalation in the treatment of cough variant asthma[J]. *Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use*, 2020, 13(33): 57-59.] DOI: [10.15887/j.cnki.13-1389/r.2020.33.020](https://doi.org/10.15887/j.cnki.13-1389/r.2020.33.020).
 - 26 高厚桂. 沙美特罗替卡松气雾剂辅助治疗咳嗽变异性哮喘患者的临床效果 [J]. *现代医用影像学*, 2020, 29(6): 1174-1177. [Gao HG. Clinical effect of salmeterol and fluticasone aerosol on cough variant asthma[J]. *Modern Medical Imageology*, 2020, 29(6): 1174-1177.] <https://doc.taixueshu.com/journal/20200351xdyyxx.html>.
 - 27 Sun W, Liu HY. Montelukast and budesonide for childhood cough variant asthma[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2019, 29(4): 345-348. DOI: [10.29271/jcpsp.2019.04.345](https://doi.org/10.29271/jcpsp.2019.04.345).
 - 28 Chen L, Huang M, Xie N. The effect of montelukast sodium plus budesonide on the clinical efficacy, inflammation, and pulmonary function in children with cough variant asthma[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(6): 6807-6816. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34306431/>.
 - 29 Liu M, Liu K, Zhu N, et al. Inflammatory mediators in induced sputum and airway hyperresponsiveness in cough variant asthma during long-term inhaled corticosteroid treatment[J]. *Mediators Inflamm*, 2012, 2012: 403868. DOI: [10.1155/2012/403868](https://doi.org/10.1155/2012/403868).
 - 30 Yi F, Jiang Z, Li H, et al. Small airway dysfunction in cough variant asthma: prevalence, clinical, and pathophysiological features[J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 761622. DOI: [10.3389/fphys.2021.761622](https://doi.org/10.3389/fphys.2021.761622).

收稿日期: 2023 年 03 月 02 日 修回日期: 2023 年 07 月 12 日
 本文编辑: 张 苗 黄 笛

引用本文: 娄南南, 郭晶, 马香, 等. 不同给药方案对治疗儿童咳嗽变异性哮喘的临床效果分析[J]. *数理医药学杂志*, 2024, 37(6): 418-424. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202403150](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202403150).
 Lou NN, Guo J, Ma X, et al. Clinical effect analysis of medication regimens on the treatment of cough variant asthma in children[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2024, 37(6): 418-424. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202403150](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202403150).