

孟鲁斯特钠、沙美特罗替卡松联合小剂量氨茶碱对成人咳嗽变异性哮喘患者血清 TNF- α 、TGF- β_1 和 IgE 水平的影响

徐翼, 盛泽波

(常熟市第一人民医院 苏州大学附属常熟医院呼吸内科, 江苏 常熟 215500)

【摘要】 目的 研究孟鲁斯特钠、沙美特罗替卡松联合小剂量氨茶碱对成人咳嗽变异性哮喘患者血清肿瘤坏死因子(TNF- α)、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)和免疫球蛋白 E (IgE)水平的影响。方法 选取 2015 年 8 月至 2016 年 12 月常熟市第一人民医院呼吸内科门诊收治的成人咳嗽变异性哮喘患者 92 例,参照随机数表法,按照 1:1 比例将纳入患者随机分为观察组和对照组,每组 46 例。观察组采用孟鲁斯特钠、沙美特罗替卡松联合小剂量氨茶碱,7 d 为一个疗程,连续观察 4 个疗程;对照组采用沙美特罗替卡松联合小剂量氨茶碱,用法及剂量、时间同观察组。比较两组患者治疗前和治疗结束时的咳嗽症状评分、APACHE II 评分以及血清 TNF- α 、TGF- β_1 和 IgE 水平变化及其相关性。结果 治疗结束后,观察组和对照组的日间症状[(0.62 \pm 0.60)分 vs (1.08 \pm 0.70)分]、夜间症状[(1.32 \pm 0.98)分 vs (2.24 \pm 0.64)分]、APACHE II 评分[(12.40 \pm 3.10)分 vs (23.10 \pm 5.62)分]、血清 TNF- α [(0.51 \pm 0.11) ng/mL vs (0.81 \pm 0.24) ng/mL]、TGF- β_1 [(78.20 \pm 20.00) ng/mL vs (114.00 \pm 13.40) ng/mL] 和 IgE [(149.00 \pm 12.50) IU/mL vs (244.00 \pm 33.00) IU/mL]水平比较,观察组均低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$); APACHE II 评分、TNF- α 、TGF- β_1 、IgE 分别相互比较,呈显著正相关性($P < 0.05$)。结论 孟鲁司特钠、沙美特罗替卡松联合小剂量氨茶碱治疗成人咳嗽变异性哮喘疗效显著,其能降低 TNF- α 、TGF- β_1 、IgE 水平,且血清 TNF- α 、TGF- β_1 、IgE 水平与成人咳嗽变异性哮喘病情具有一定相关性。

【关键词】 成人咳嗽变异性哮喘;孟鲁斯特钠;血清肿瘤坏死因子;转化生长因子- β_1 ;免疫球蛋白 E

【中图分类号】 R562.2'5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2017)20-3272-04

Effects of montelukast sodium and salmeterol in combination with low-dose aminophylline on serum levels of TNF- α , TGF- β_1 and IgE in patients with adult cough variant asthma. XU Yi, SHENG Ze-bo. Department of Respiratory Medicine, Changshu First People's Hospital, Changshou City Hospital Affiliated to Soochow University, Changshu 215500, Jiangsu, CHINA

【Abstract】 Objective To study the effects of montelukast sodium and salmeterol in combination with low dose aminophylline on serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) and immunoglobulin E (IgE) in adult cough variant asthma patients. **Methods** From December 2015 to December 2016, 92 patients with adult cough variant asthma who admitted to Department of Respiratory Medicine of Changshu First People's Hospital were randomly divided into the observation group ($n=46$) and the control group ($n=46$) according to the ratio of 1:1. The mice in the observation group were treated with montelukast sodium and salmeterol in combination with low dose aminophylline. The control group was treated with salmeterol in combination with low dose aminophylline for 4 course of 7 days, and the dosage and time-length were the same as the observation group. The changes of cough symptom score, Acute Physiology and Chronic Health Enquiry (APACHE II) score and serum TNF- α , TGF- β_1 and IgE levels were compared between the two groups before and after the treatment. **Results** After the treatment, the daytime symptom, nighttime symptom, APACHE II score, TNF- α , TGF- β_1 , and IgE were respectively (0.62 \pm 0.60) points, (1.32 \pm 0.98) points, (12.40 \pm 3.10) points, (0.51 \pm 0.11) ng/mL, (78.20 \pm 20.00) ng/mL, and (149.00 \pm 12.50) IU/mL in the observation group versus (1.08 \pm 0.70) points, (2.24 \pm 0.64) points, (23.10 \pm 5.62) points, (0.81 \pm 0.24) ng/mL, (114.00 \pm 13.40) ng/mL, and (244.00 \pm 33.00) IU/mL in the control group ($P < 0.05$). APACHE II score, TNF- α , TGF- β_1 and IgE were significantly correlated with each other ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of montelukast sodium, salmeterol, and low dose aminophylline can significantly reduce the levels of TNF- α , TGF- β_1 and IgE in adult cough variant asthma, and there are certain relationship of the levels of TNF- α , TGF- β_1 , IgE to adult cough variant asthma disease, which can provide a reference for the diagnosis and treatment of the disease.

【Key words】 Adult cough variant asthma; Montelukast sodium; Tumor necrosis factor- α (TNF- α); Transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1); Immunoglobulin E (IgE)

咳嗽变异性哮喘作为一种以慢性咳嗽为主要临床表现或唯一症状的特殊类型哮喘,通常较少伴有喘息和呼吸困难,表现不典型、无明显特异性,极易被误

诊漏诊而致病情迁延难愈^[1]。研究表明咳嗽变异性哮喘发病机制与典型哮喘类似,具有气道高反应性、神经机制和多种细胞参与的气道慢性炎症以及 IgE 介导

基金项目:常熟市科技局基金资助项目(编号:CS201320)

通讯作者:盛泽波。E-mail:13962392331@163.com

的变态反应性特征,其程度相对典型哮喘程度较轻,但未采用规范化治疗后,近 30% 成人咳嗽变异性哮喘患者可出现喘息与胸闷等不适而演变为典型哮喘,进而影响患者生活质量、增加患者负担^[2-3]。目前对于成人咳嗽变异性哮喘治疗参考国内外咳嗽指南,按照哮喘进行诊治而通常予以吸入性糖皮质激素,但其转归和效果备受争议^[4]。且单纯关于成人咳嗽变异性哮喘药物治疗研究甚少、有关报道寥寥无几,不利于此种特殊类型哮喘深入研究以及患者早日康复^[5]。为进一步提高成人咳嗽变异性哮喘治疗效果,明确成人咳嗽变异性哮喘发生、发展、转归机制,本文选取孟鲁斯特钠、沙美特罗替卡松联合小剂量氨茶碱治疗成人咳嗽变异性哮喘且观察患者血清肿瘤坏死因子(TNF- α)、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)和免疫球蛋白 E (IgE)水平变化,为成人咳嗽变异性哮喘规范化治疗提供一定理论和临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 8 月至 2016 年 12 月常熟市第一人民医院呼吸内科收治的成人咳嗽变异性哮喘患者 92 例。纳入标准:(1)符合中华医学会呼吸病学分会《咳嗽的诊断与治疗指南》(2009 年)标准^[6];(2)首次诊治且本研究前为采用糖皮质激素等有关药物进行过类似治疗;(3)年龄 22~65 岁;(4)病历资料完善,依从性强;(5)患者同意,自愿参加。排除标准:(1)精神疾患、认知异常;(2)心肺肝肾功能障碍;(3)肺功能 FEV1<70%;(4)近两周呼吸道感染、长期服用 ACEI 类药物和妊娠期、哺乳期女性;(5)中途出现死亡、病情恶化等原因退出本研究。92 例患者中男性 67 例,女性 25 例;年龄 22~65 岁;病程 1~8 年;FEV1 80%~105%,IgE 38~2 490 IU/mL。参照随机数表法,将患者分为观察组和对照组,每组 46 例,两组患者的基线资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经医院伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

表 1 两组患者基线资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	男/女 (例)	平均年龄 (岁)	平均病程 (年)	平均 FEV1 水平(%)	平均 IgE 水平 (IU/mL)
观察组	46	33/13	42.50 \pm 10.00	3.20 \pm 1.30	92.30 \pm 7.20	621.00 \pm 124.00
对照组	46	34/12	41.00 \pm 9.84	3.25 \pm 1.10	92.80 \pm 6.80	618.00 \pm 119.00
t 值/ χ^2 值 ²		2.093	1.200	1.354	0.984	1.057
P 值		0.356	0.079	0.076	0.089	0.084

1.2 治疗方法 观察组患者采用孟鲁斯特钠、沙美特罗替卡松联合小剂量氨茶碱治疗。孟鲁斯特钠(生产厂家:杭州默沙东制药有限公司,国药准字:J20070068,规格 0.1g/片) 10 mg/次、1 次/d、口服;沙美特罗替卡松吸入剂(生产厂家:Glaxo Wellcome Production,批准文号:H20140165,规格 50 μ g: 250 μ g) 1 吸/次、2 次/d,吸入后屏气 10~15 s 后缓慢呼气,清水漱口;氨茶碱(生产厂家:石药集团欧意药业有限公

司,国药准字:H13021033,规格 0.1 g/片) 0.1~0.2 g/次、3 次/d,口服。7 d 为一个疗程,连续观察 4 个疗程。对照组采用沙美特罗替卡松联合小剂量氨茶碱,用法及剂量、时间同观察组。

1.3 观察指标 观察和记录两组患者治疗前、治疗结束咳嗽症状评分、APACHE II 评分以及血清 TNF- α 、TGF- β_1 和 IgE 水平变化。

1.4 咳嗽症状评分 参考《咳嗽的诊断与治疗指南》(2009 年)^[6],包括日间积分和夜间积分,按照 6 级分级法,0~6 分,前者含有无咳嗽、1~2 次短暂咳嗽、2 次以上短暂咳嗽、频繁咳嗽但不影响日常活动、频繁咳嗽影响日常活动、严重咳嗽而无法日常活动,后者含有无咳嗽、仅于清醒或即将入睡咳嗽、咳嗽造成惊醒 1 次或早醒、咳嗽造成夜间频繁惊醒、夜间大部分时间咳嗽、严重咳嗽而无法入睡。

1.5 APACHE II 评分 APACHE II 评分包括急性生理学评分(APS)、年龄评分、慢性健康状况评分,总分 71 分,评分越高说明病情越重^[7]。

1.6 血清 TNF- α 、TGF- β_1 和 IgE 水平检测 抽取患者肘部静脉血 5 mL,以 3 000 r/min 离心 10 min,取上清液待检测。TNF- α 、TGF- β_1 和 IgE 检测采用双夹心-酶联免疫吸附法(ELISA 法),检测试剂由上海研生实业有限公司提供试剂盒,严格按照试剂盒说明书操作进行。

1.7 统计学方法 应用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间两两比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,相关性分析采用配对资料的关联分析,以 Pearson 列系数表示。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后的咳嗽症状评分和 APACHE II 评分比较 两组患者均无中途死亡、病情恶化等原因退出研究。治疗后,观察组和对照组患者日间症状、夜间症状和 APACHE II 评分均低于本组治疗前,且观察组患者的日间症状、夜间症状、APACHE II 评分低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后的咳嗽症状评分和 APACHE II 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	时间	日间症状	夜间症状	APACHE II
观察组	46	治疗前	2.87 \pm 0.89	3.10 \pm 1.00	36.70 \pm 8.20
		治疗后	0.62 \pm 0.60 ^a	1.32 \pm 0.98 ^a	12.40 \pm 3.10 ^a
		t 值	4.484	4.662	4.987
		P 值	0.034	0.032	0.028
对照组	46	治疗前	2.91 \pm 0.92	3.16 \pm 0.87	37.30 \pm 8.00
		治疗后	1.08 \pm 0.70	2.24 \pm 0.64	23.10 \pm 5.62
		t 值	3.304	3.510	3.746
		P 值	0.044	0.041	0.037

注:治疗后观察组的日间症状、夜间症状、APACHE II 评分与对照组比较,^a $P<0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后的血清 TNF- α 、TGFF- β_1 和 IgE 水平比较 治疗后,观察组和对照组患者的血清 TNF- α 、TGFF- β_1 和 IgE 水平均低于本组治疗前,且观察组患者的血清 TNF- α 、TGF- β_1 和 IgE 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后的血清 TNF- α 、TGF- β_1 和 IgE 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	时间	TNF- α (ng/mL)	TGF- β_1 (ng/mL)	IgE (IU/mL)
观察组	46	治疗前	1.40 \pm 0.31	153.20 \pm 43.00	621.00 \pm 124.00
		治疗后	0.51 \pm 0.11*	78.20 \pm 20.00*	149.00 \pm 12.50*
		<i>t</i> 值	3.986	3.684	4.521
		<i>P</i> 值	0.036	0.041	0.030
对照组	46	治疗前	1.38 \pm 0.29	151.30 \pm 46.20	618.00 \pm 119.00
		治疗后	0.89 \pm 0.24	114.00 \pm 13.40	244.00 \pm 33.00
		<i>t</i> 值	3.846	3.548	3.980
		<i>P</i> 值	0.040	0.042	0.037

注:治疗后观察组的 TNF- α 、TGF- β_1 、IgE 水平与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

2.3 APACHE II 评分与 TNF- α 、TGFF- β_1 、IgE 的相关性 APACHE II 评分、TNF- α 、TGFF- β_1 、IgE 相互比较,均呈显著正相关($P < 0.05$),见表 4。

表 4 APACHE II 评分与 TNF- α 、TGF- β_1 、IgE 的相关性(*r* 值)

因素	APACHE II	TNF- α	TGF- β_1	IgE
APACHE II		0.623	0.510	0.394
TNF- α	0.623		0.503	0.403
TGF- β_1	0.510	0.483		0.360
IgE	0.394	0.403	0.360	

3 讨论

研究显示哮喘发生与多种细胞因子密切相关,尤其激活的巨噬细胞和淋巴细胞分泌的 TNF- α 在哮喘发作中占据重要地位,能明显促进其他多种细胞因子产生而引起机体一系列反应致机体损伤,通常被视为哮喘发作的始动因子及重要的内源炎症性细胞因子^[8]。调节性 T 细胞作为近年来被认为可以调控气道炎症的重要细胞,是哮喘发病机制研究的另一关键;而分泌免疫抑制因子的白介素-10 和 TGF- β_1 ,能够抑制效应 T 细胞,且作用于树突细胞、气道上皮细胞、气道平滑肌细胞等而影响嗜酸性粒细胞产生及抗原特异性 IgE 类别转换等。因此上述因子共同作用引起气道上皮细胞脱落、促进气道上皮损伤和气道高反应形成,进而引起气道痉挛、血管通透性增加及气道粘膜水肿等,诱发或加重哮喘发作^[9]。但关于成人咳嗽变异性哮喘发生发展中 TNF- α 、TGF- β_1 和 IgE 水平变化研究鲜有报道^[10],不利于疾病治疗。

目前关于成人咳嗽变异性哮喘治疗原则基本与典型哮喘一致,采用支气管扩张剂、 β 受体兴奋剂、茶碱类药物及抗变态反应、稳定肥大细胞药物等,其中 β 受体兴奋剂较常规支气管扩张剂更具安全可靠、作用持续时间长等优势,尤其对组胺诱导支气管收缩的拮抗作用尤为突出^[11],如沙美特罗能有效抑制组胺、白三

烯、前列腺素等肥大细胞介质释放,激活细胞内腺苷酸环化酶、增加 CAMP 浓度,长时间维持支气管平滑肌舒张状态;而氨茶碱属于嘌呤受体阻滞剂,利于气管平滑肌舒张、增加膈肌收缩力、改善呼吸功能等,所以被视为哮喘治疗的常用药物且效果得以公认^[12]。近年来研究结果进一步表明,成人咳嗽变异性哮喘除存在气道高反应等病理特征外,同时还存在炎症反应,且炎症反应贯穿成人咳嗽变异性哮喘整个病程,因此临床治疗不得不重视此种现象^[13-14]。

本研究联合孟鲁斯特钠、沙美特罗替卡松和小剂量氨茶碱治疗成人咳嗽变异性哮喘且观察治疗期间血清 TNF- α 、TGF- β_1 和 IgE 水平变化,分析其治疗效果及进一步明确 TNF- α 、TGF- β_1 和 IgE 水平变化在成人咳嗽变异性哮喘发生发展中的价值。结果表明孟鲁斯特钠、沙美特罗替卡松联合小剂量氨茶碱能显著改善成人咳嗽变异性哮喘患者日间症状、夜间症状、APACHE II 评分,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明本方法治疗成人咳嗽变异性哮喘效果显著。且经过积极治疗后血清 TNF- α 、TGF- β_1 和 IgE 水平下降明显,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示 TNF- α 、TGF- β_1 和 IgE 在成人咳嗽变异性哮喘发生发展中同样具有重要价值,即随着病情改善,上述指标水平明显降低,也从侧面印证 TNF- α 、TGF- β_1 和 IgE 水平与成人咳嗽变异性哮喘病情程度具有一定相关性,因此加强其水平监测有助于评价病情、指导临床治疗及判断预后等。APACHE II 评分与 TNF- α 、TGF- β_1 、IgE 相关性结果显示 APACHE II 评分与 TNF- α 、TGF- β_1 、IgE 均呈显著正相关性($P < 0.05$),更进一步印证 TNF- α 、TGF- β_1 、IgE 与成人咳嗽变异性哮喘病情具有相关性。因为 APACHE II 评分是一种非特异性 ICU 评分,通过该评分中的 12 项急性生理学指标评分、年龄指数、慢性健康指数(反映基础健康、判断机体抵抗力),有助于准确、合理、有效评估、判断病情及指导临床,最大限度配置医疗资源,且被国内外广大专家与临床医生认可^[15]。

综上所述,孟鲁司特钠、沙美特罗替卡松联合小剂量氨茶碱治疗成人咳嗽变异性哮喘疗效显著,能降低 TNF- α 、TGF- β_1 、IgE 水平,且血清 TNF- α 、TGF- β_1 、IgE 水平与成人咳嗽变异性哮喘病情具有一定相关性,为该病诊疗提供了参考依据。

参考文献

- [1] Sndergaard J, Halling A. The PROTECT-M study: a cohort study investigating associations between novel specific biomarkers, patient related, healthcare system markers and the trajectory of COPD patients treated in primary care [J]. BMC Pulm Med, 2014, 14(15): 88.
- [2] 郭立峰, 刘晓虎, 张俊芳, 等. 顺尔宁、沙美特罗替卡松联合小剂量氨茶碱治疗成人咳嗽变异性哮喘的免疫学观察[J]. 解放军预防医学杂志, 2016, 34(3): 154-155.
- [3] Usta Guç B, Asilsoy S, Durmaz C. The assessment and management of chronic cough in children according to the British Thoracic Society guidelines: descriptive, prospective, clinical trial [J]. Clin Respir J, 2014, 8(3): 330-337.

速尿、ACEI 联合螺内酯治疗顽固性心衰的疗效及对凝血功能、心功能及血管内皮功能的影响

赵华头¹, 马小美¹, 李素文¹, 朱莲英¹, 李保山¹, 陆齐²

(1.南京市高淳人民医院急诊科, 江苏 高淳 211300;

2.南通大学附属医院心血管内科, 江苏 南通 226000)

【摘要】 目的 探究速尿、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)联合螺内酯治疗顽固性心衰的临床观察及对患者凝血功能、心功能及 cTnI、Myo、ET-1、NO 的影响。方法 选取 2014 年 1 月至 2017 年 1 月来南京市高淳人民医院就诊的顽固性心衰患者 64 例,按照随机数表法将患者分为对照组及观察组各 32 例,对照组以速尿及 ACEI 进行治疗,观察组患者采用速尿、ACEI 联合螺内酯进行治疗。治疗 2 周后,观察各组患者的临床症状,并评估各组患者凝血功能、心功能及血管内皮功能指标水平的变化。结果 观察组患者的治疗总有效率为 90.63%,显著高于对照组的 71.87%,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,两组患者左心室射血分数(LVEF)、每搏量(SV)、心脏指数(CI)、心率(HR)、心肌肌钙蛋白(cTnI)、肌红蛋白(Myo)、内皮素(ET-1)、一氧化氮(NO)、P-选择素、血管性血友病因子(vWF)、D-二聚体的平均水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,观察组患者的 LVEF、SV、CI、NO 的水平分别为(55.4±4.9)%、(57.8±5.2) mL、(4.7±0.5) L/(min·m²)、(61.29±5.84) μmol/L,均明显高于对照组,HR、cTnI、Myo、ET-1、P-选择素、vWF、D-二聚体的水平分别为(69.5±7.9)次/min、(0.23±0.03) ng/mL、(54.37±6.31) ng/mL、(42.23±4.45) ng/mL、(16.87±1.53) g/L、(137.42±14.23)%、(0.53±0.05) mg/L,明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 速尿、ACEI 联合螺内酯能有效治疗顽固性心衰,改善患者的凝血功能及心功能,并调节患者血清中 cTnI、Myo、ET-1、NO 的水平,值得临床推广使用。

【关键词】 螺内酯;顽固性心衰;凝血功能;心功能;临床观察

【中图分类号】 R541.6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2017)20-3275-04

Clinical observation of furosemide, ACEI combined with spironolactone in the treatment of refractory heart failure and its effect on coagulation function, cardiac function and vascular endothelial function. ZHAO Hua-dou¹, MA Xiao-mei¹, LI Su-wen¹, ZHU Lian-ying¹, LI Bao-shan¹, LU Qi². 1. Department of Emergency Medicine, Gaochun People's Hospital, Gaochun 211300, Jiangsu, CHINA; 2. Department of Cardiology, the Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226000, Jiangsu, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the clinical observation of furosemide, ACEI combined with spironolactone in the treatment of refractory heart failure and its effect on coagulation function, cardiac function and cTnI, Myo, ET-1 and NO. **Methods** A total of sixty-four patients with refractory heart failure, who admitted to Gaochun People's Hospital from January 2014 to January 2017, were selected and divided into the control group and the observation group

基金项目:2015年南通市第四批科技计划项目(编号:MS32015030)

通讯作者:赵华头。E-mail:huatzhao@163.com

[4] 陈建彼, 李廷天, 黄淑娟. 布地奈德/福莫特罗干粉吸入剂治疗咳嗽变异性哮喘的研究[J]. 中医临床研究, 2016, 8(5): 94-96.

[5] 李丽. 成人慢性咳嗽的病因分布及相关影响因素分析[J]. 中国医药指南, 2016, 14(10): 27-29.

[6] 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(2009版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32(6): 407-413.

[7] Miao Q. Clinical study on treatment of cough variant asthma by Chinese medicine [J]. Chin J Integr Med, 2013, 19(7): 539-545.

[8] 吴丽华, 蒋红丽, 闵捷, 等. 中药治疗咳嗽变异性哮喘的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2015, 15(9): 1084-1089.

[9] Takemura M, Niimi A, Matsumoto H, et al. Clinical, physiological and anti-inflammatory effect of montelukast in patients with cough variant asthma [J]. Respiration, 2012, 83(4): 308-315.

[10] 杨娟, 刘恩梅, 刘翠青, 等. 肺炎支原体抗体阳性对咳嗽变异性哮喘患儿肺功能的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2014, 26(7): 805-809.

[11] Hamasaki Y, Kohno Y, Ebisawa M, et al. Japanese Guideline for Childhood Asthma 2014 [J]. Allergol Int, 2014, 63(3): 335-356.

[12] Peradzyńska J, Krenke K, Szylling A, et al. The influence of the reference values on the interpretation of lung function in children: comparison of Global Lung Initiative 2012 and Polish 1998 Reference Values [J]. Adv Exp Med Biol, 2015, 85(8): 31-38.

[13] Niimi A, Ohbayashi H, Sagara H, et al. Cough variant and cough predominant asthma are major causes of persistent cough: a multicenter study in Japan [J]. J Asthma, 2013, 50(9): 932-937.

[14] Lahiri KR, Landge AA. Approach to chronic cough [J]. Indian Pediatr, 2014, 81(10): 1027-1032.

[15] 陈洁茹, 陈伟燕, 熊旭明. APACHE II 评分系统在综合 ICU 中的应用[J]. 广东医学, 2013, 34(1): 86-88.

(收稿日期:2017-05-1)