

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.08.020

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.08.020>

呼出气一氧化氮浓度评估糖皮质激素联合白三烯受体拮抗剂治疗 儿童咳嗽变异性哮喘的临床疗效

张喜, 陈艳萍

(湖南省儿童医院呼吸二科, 长沙 410007)

[摘要] 目的: 评价呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)浓度对糖皮质激素联合白三烯受体拮抗剂治疗儿童咳嗽变异性哮喘疗效的应用价值。方法: 收集156例确诊的咳嗽变异性哮喘患儿, 随机分为实验组和对照组各78例, 实验组采用糖皮质激素和白三烯受体拮抗剂联合治疗的方法, 而对照组只使用糖皮质激素治疗, 观察两组患者的临床疗效、肺功能改善情况、炎症因子表达水平、不良反应, 分析FeNO浓度与FEV₁%pred的关系。结果: 实验组和对照组的在临床疗效、临床症状缓解时间、肺功能情况、炎症因子表达方面差异有统计学意义($P < 0.05$), 在不良反应方面两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。FeNO浓度与FEV₁%pred存在显著的负相关($r = -0.9491$, $95\% \text{CI} = -0.9627 \sim -0.9307$, $P < 0.001$), FeNO浓度与PAQLQ量表评分也存在显著的负相关($r = -0.9313$, $95\% \text{CI} = -0.9495 \sim -0.9069$, $P < 0.001$)。FeNO评估FEV₁%pred(%) ROC曲线: AUC=0.807, $95\% \text{CI} = 0.735 \sim 0.878$, $P < 0.001$ 。约登指数=0.633, FeNO诊断CVA的最佳截断值为40.5 $\mu\text{g/L}$, 敏感度90%, 特异度73.3%, 阳性预测值93.6%, 阴性预测值62.9%。结论: 糖皮质激素联合白三烯受体拮抗剂治疗儿童咳嗽变异性哮喘的效果显著, 监测治疗前后的FeNO浓度可以评估肺功能的改善情况。

[关键词] 糖皮质激素; 白三烯受体拮抗剂; 咳嗽变异性哮喘; 呼出气一氧化氮; 第1秒用力呼气量

Exhaled nitric oxide concentration to evaluate the clinical efficacy of glucocorticoids combined with leukotriene receptor antagonists treating children with cough variant asthma

ZHANG Xi, CHEN Yanping

(Second Department of Respiratory Disease, Hunan Provincial Children's Hospital, Changsha 410007, China)

Abstract **Objective:** To evaluate the value of exhaled nitric oxide concentration in the treatment of cough variant asthma in children, treated with glucocorticoids combined with leukotriene receptor antagonists. **Methods:** A total of 156 children diagnosed definitely cough variant asthma were randomly divided into the experimental group and the

收稿日期 (Date of reception): 2019-12-31

通信作者 (Corresponding author): 陈艳萍, Email: henchengyanping@163.com

control group ($n=78$ for each group). The experimental group was treated with a combination of glucocorticoids and leukotriene receptor antagonists, while the control group was treated with glucocorticoids alone. The aim was to observe the clinical efficacy, pulmonary function, inflammatory factor expression level, and adverse reactions between the two groups, analyzing the relationship between FeNO concentration and FEV₁%pred. **Results:** There were statistically significant differences in clinical efficacy, clinical symptom relief time, pulmonary function, and expression of inflammatory factors between the experimental group and the control group ($P<0.05$). However, there was no significant difference in adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). There was a significant negative correlation between FeNO concentration and FEV₁%pred ($r=-0.9491$, 95%CI: -0.9627 to -0.9307 , $P<0.001$), and there was also a significant negative correlation between FeNO concentration and PAQLQ score ($r=-0.9313$, 95%CI: -0.9495 to -0.9069 , $P<0.001$). The ROC curve of FeNO to FEV₁%pred illustrated that: AUC=0.807, 95%CI: 0.735 to 0.878, $P<0.001$. Youden index=0.633. The best cutoff value for FeNO diagnosing CVA is at 40.5 $\mu\text{g/L}$, with 90% sensitivity, 73.3% specificity, 93.6% positive predictive value, and 62.9% negative predictive value. **Conclusion:** Glucocorticoids combined with leukotriene receptor antagonists have a significant effect on the treatment of cough variant asthma in children. Monitoring FeNO concentration, before and after treatment, can evaluate properly the improvement of lung function.

Keywords glucocorticoids; leukotriene receptor antagonists; cough variant asthma; fractional exhaled nitric oxide; forced expiratory volume in the first second

儿童咳嗽变异型哮喘(cough variant asthma, CVA)的特征是长期慢性咳嗽, 包括慢性气道炎症和气道高反应性^[1]。临床上, 小气道功能障碍是咳嗽变异性哮喘的最重要临床特征^[2]。在临床实践中, 支气管激发试验(bronchial provocation test, BPT)通常用于诊断咳嗽变异性哮喘。然而既复杂又费时, 并且易发生支气管痉挛^[3]。呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)是一种非侵入性, 敏感且方便的生物标志物, 近年来被广泛应用于评估CVA的治疗效果^[4]。目前临床上对于CVA的治疗药物主要是糖皮质激素, 它能有效抑制气道炎症, 防止哮喘继续恶化、加重, 但长期应用会引起很多不良反应^[5]。研究^[6]发现白三烯参与CVA的发病, 白三烯受体拮抗剂的合理使用能显著改善哮喘的临床症状, 延长患者的生存时间。本研究通过将糖皮质激素类药物与白三烯受体拮抗剂药物的联合使用, 探讨二者临床疗效, 同时监测FeNO的浓度评估患儿肺功能改善情况, 以期为临床上找到一种更好评估联合用药治疗效果的新方法。

1 对象与方法

1.1 对象

收集湖南省儿童医院2018年1月至2019年6月就诊的咳嗽变异性哮喘患儿156例, 所有患儿的

确诊参照中华医学会《咳嗽的诊断与治疗指南》2015版^[5]。使用随机数表和双盲法, 将所有患儿分为实验组和对照组, 各78例。纳入标准: 1)慢性咳嗽至少4周患儿; 2)支气管激发试验或支气管舒张试验阳性患儿; 3)无哮喘家族史患儿。排除标准: 1)急性、重症支气管哮喘的患儿; 2)肝肾功能异常的患儿; 3)对糖皮质激素及白三烯受体拮抗剂类药物过敏的患儿; 4)1 h内进食富含氮的食物患儿; 5)1个月内出现过感染的患儿; 6)伴有其他呼吸及心血管慢性疾病的患儿。所有患儿家属均已签订知情同意书, 本研究经医院伦理委员会批准执行。

1.2 方法

实验组和对照组均进行一般治疗, 如常规吸氧、化痰, 营养支持、抗感染治疗。对照组: 布地奈德400 $\mu\text{g/d}$ 雾化吸入, 4周后减量至200 $\mu\text{g/d}$ 。实验组在对照组基础上, 睡前服用1次孟鲁司特5 mg, 根据患儿病情进行药量删减, 两组患儿从住院起至用药8周后观察哮喘控制情况。借助FeNO分析仪检测实验组和对照组患儿治疗前后FeNO浓度, 检测肺功能指标第1秒用力呼气量(forced expiratory volume in the first second, FEV₁)、最大呼气流速(peak expiratory flow rate, PEF), 第1秒用力呼气量占预测值的百分比(FEV₁%pred), 治疗后观察不良反应情况, 完

成儿科哮喘生活质量问卷(Pediatric Asthma Quality Of Life Questionnaire, PAQLQ)调查, 进一步分析FeNO浓度与FEV₁%pred的关系。两组患儿在入院和出院当天清晨各抽取静脉血5 mL, 用酶联免疫吸附试验法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测血液中细胞因子白介素-12(Interleukin, IL-12)、白介素-13(IL-13)、白介素-17(IL-17)的表达水平。

1.3 观察指标

1) 根据儿童哮喘控制测试问卷(Children asthma control questionnaire, C-ACT)评分^[7], 判断两组患儿的临床疗效, 总有效数=完全控制+部分控制。完全控制 ≥ 25 分; 部分控制22~25分; 控制不佳 < 22 分。2) 肺功能指标FEV₁, PEF, FEV₁%pred^[8]: 轻度, $\geq 80\%$; 中度, 50%~80%; 重度, 30%~50%; 极重度, $< 30\%$ 。3) FeNO和PAQLQ评分^[9]: 低水平生活质量, < 48 分; 中水平生活质量, 48~97分; 高水平生活质量, ≥ 97 分。4) 观察患者不良反应发生情况。5) 检测两组患儿治疗前后细胞因子IL-12, IL-13, IL-17的表达水平。

1.4 统计学处理

采用统计软件SPSS17.0中文版, 组间计量资料比较用配对样本 t 检验, 以均数 \pm 标准差表示, 组间计数资料比较用行列 χ^2 检验, 等级资料用Wilcoxon秩和检验, 绘制ROC曲线。相关性分析用Person一元线性相关, Graph pad Prism绘图并作统计分析, 检验标准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 表示差异有

统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

两组患儿在年龄、性别、病程、治疗史等一般资料差别无统计学意义($P>0.05$, 表1)。

2.2 临床效果观察

根据儿童哮喘控制问卷C-ACT结果, 实验组患儿的总有效数为74, 总有效率为94.8%, 而对照组患儿的总有效数为65, 总有效率为83.3%。两组患儿的疗效差异有统计学意义($P<0.05$), 实验组患儿的疗效明显好于对照组(表2)。

2.3 肺功能、FeNO及哮喘患儿生活质量

实验组和对照组患儿治疗前后肺功能相关指标FEV₁, PEF, FEV₁%pred差异均有统计学意义($P<0.05$), 治疗后患儿的FEV₁, PEF, FEV₁%pred等指标较治疗前有明显升高, 3种指标的变化幅度两组差异有统计学意义($P<0.05$)。FeNO和PAQLQ量表评分在两组患儿治疗前后差异均有统计学意义($P<0.05$), 变化幅度在两组间差异也有统计学意义($P<0.05$, 表3)。

2.4 临床症状缓解情况

实验组患儿和对照组患儿在咳嗽、咳痰、喘息、胸闷、呼吸困难等临床症状缓解的时间上, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 实验组患儿能更快地缓解临床症状(表4)。

表1 两组患儿一般资料情况($n=78$)

Table 1 General information of CVA children in both groups ($n=78$)

指标	实验组	对照组	t	χ^2	P
年龄/岁	9.5 \pm 2.3	10.1 \pm 2.8	0.381		0.675
性别/[例(%)]					
男	36 (46.2)	46 (59.0)		1.285	0.892
女	42 (53.8)	32 (41.0)			
病程/年	5.8 \pm 1.2	6.2 \pm 0.7	0.429	—	0.754
治疗史/[例(%)]					
有	70 (89.7)	74 (94.9)		0.722	1.423
无	8 (10.3)	4 (5.1)			

表2 两组患儿临床疗效对比($n=78$)Table 2 Comparison of clinical efficacy in 2 groups ($n=78$)

疗效	实验组/[例(%)]	对照组/[例(%)]	Z	P
完全控制	38 (48.7)	34 (43.6)		
部分控制	36 (46.2)	31 (39.7)		
控制不佳	4 (5.1)	13 (16.7)		
总有效率	74 (94.8)	65 (83.3)	-3.657	0.023

表3 两组患儿治疗前后肺功能相关指标的比较($n=78, \bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of indexes alteration related to lung function before and after treatment in 2 groups children ($n=78, \bar{x} \pm s$)

指标	实验组		P^a	对照组		P^b	P^c
	治疗前	治疗后		治疗前	治疗后		
FEV ₁ /L	1.31 ± 0.23	7.38 ± 0.19	0.004	1.35 ± 0.26	3.78 ± 0.18	0.021	0.034
PEF/(L·s ⁻¹)	3.67 ± 0.14	8.85 ± 0.36	0.013	3.42 ± 0.38	6.29 ± 0.54	0.015	0.022
FEV ₁ %pred/%	44.22 ± 5.76	91.70 ± 6.32	0.006	42.13 ± 4.05	76.31 ± 5.04	0.008	0.017
FeNO/(μg·L ⁻¹)	91.84 ± 7.81	37.75 ± 8.25	0.011	87.17 ± 9.47	57.34 ± 7.26	0.012	0.032
PAQLQ量表评分	40.52 ± 8.33	119.06 ± 7.41	0.002	43.66 ± 8.45	99.54 ± 9.38	0.034	0.042

^{a, b}实验组和对照组治疗前后肺功能相关指标的变化差异。^c实验组与对照组治疗前后各指标变化幅度的差异。

^{a, b}changes in lung function-related indicators before and after treatment in the experimental and control groups. ^cdifference of change ranges in various indicators before and after treatment in the experimental and control groups.

表4 两组患儿临床症状缓解所需时间($n=39, \bar{x} \pm s$)Table 4 Required time relieving clinical symptoms in 2 groups ($n=39, \bar{x} \pm s$)

症状	实验组/d	对照组/d	t	P
咳嗽	3.1 ± 0.6	7.6 ± 1.1	7.814	0.024
咳痰	3.6 ± 0.4	7.8 ± 0.9	6.372	0.036
喘息	1.8 ± 0.3	4.2 ± 0.5	8.235	0.012
胸闷	2.5 ± 0.1	4.3 ± 0.7	5.890	0.027
呼吸困难	2.8 ± 0.6	6.5 ± 1.0	9.463	0.018

2.5 不良反应

实验组和对照组患儿治疗后的不良反应如发热、咽喉痛、嗜睡、牙龈出血、感染、心悸等差异无统计学意义($P>0.05$), 两组患儿治疗后不良反应例数差异不大(表5)。

2.6 炎症因子表达水平的变化

实验组和对照组患儿治疗前后细胞因子IL-12,

IL-13, IL-17的表达水平的变化均差异有统计学意义($P<0.05$), 治疗后IL-12的表达水平较治疗前明显升高, 而IL-13, IL-17的表达水平较治疗前明显降低。IL-12, IL-13, IL-17治疗前后的变化幅度在实验组和对照组之间差异均有统计学意义($P<0.05$), 实验组的抗炎效果好于对照组(表6)。

表5 两组患儿治疗后不良反应($n=78$)Table 5 Adverse reactions after treatment in two groups ($n=78$)

不良反应	实验组/[例(%)]	对照组/[例(%)]	χ^2	P
发热	4 (5.1)	6 (7.7)	0.000	1.043
咽喉痛	8 (10.3)	4 (5.1)	0.181	1.226
嗜睡	10 (12.8)	14 (17.9)	0.394	0.983
牙龈出血	2 (2.6)	0 (0.0)	1.013	0.875
感染	6 (7.7)	4 (5.1)	0.000	0.677
心悸	6 (7.7)	12 (15.4)	0.502	0.878

表6 两组患儿治疗前后炎症因子表达水平的变化比较 ($n=78, \bar{x} \pm s$)Table 6 Comparison of the expression levels of inflammatory factors in two groups before and after treatment ($n=78, \bar{x} \pm s$)

细胞因子	实验组 ($n=78$)		P^*	对照组 ($n=78$)		P^*	$P^{\text{⑥}}$
	治疗前	治疗后		治疗前	治疗后		
IL-12/(ng·L ⁻¹)	34.58 ± 5.87	87.82 ± 4.31	0.023	38.92 ± 5.62	54.37 ± 3.89	0.008	0.016
IL-13/(ng·L ⁻¹)	166.34 ± 46.02	102.57 ± 54.23	0.004	168.28 ± 48.91	133.82 ± 50.56	0.042	0.043
IL-17/(ng·L ⁻¹)	38.35 ± 2.13	8.79 ± 1.12	0.017	41.23 ± 1.67	23.65 ± 1.28	0.035	0.002

* 实验组治疗前后炎症因子表达水平的变化; * 对照组治疗前后炎症因子表达水平的变化; ⑥ 实验组与对照组治疗前后各炎症因子变化幅度的差异。

*changes in the expression levels of inflammatory factors before and after treatment in the experimental group; * changes in the expression levels of inflammatory factors before and after treatment in the control group; ⑥ difference in the change ranges of inflammatory factors before and after treatment in the experimental group and the control group.

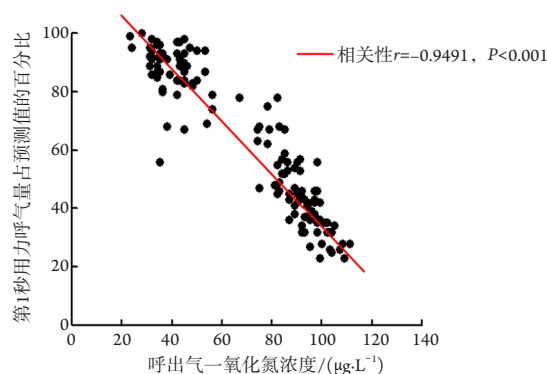
2.7 FeNO与FEV₁%pred, PAQLQ量表评分相关性分析

对实验组所有患儿治疗前后的FeNO浓度与FEV₁%pred, PAQLQ量表评分作相关性分析, 发现FeNO浓度与FEV₁%pred存在显著的负相关($r=-0.9491$, 95%CI=-0.9627~-0.9307, $P<0.001$, 图1); FeNO浓度与PAQLQ量表评分也存在显著的负相关($r=-0.9313$, 95%CI=-0.9495~-0.9069, $P<0.001$, 图2)。也就是说FeNO浓度越高, FEV₁%pred越小, PAQLQ量表评分越低, 患儿预后越差。

2.8 ROC曲线分析

FeNO评估FEV₁%pred ROC曲线: AUC=0.807, 95% CI=0.735~0.878, $P<0.001$ 。约登指数=0.633, FeNO诊断CVA的最佳截断值为40.5 μg/L, 敏感度

90%, 特异度73.3%, 阳性预测值93.6%, 阴性预测值62.9%, 如图3所示。

图1 FeNO浓度与FEV₁%pred的关系Figure 1 Relationship between FeNO concentration and FEV₁%pred

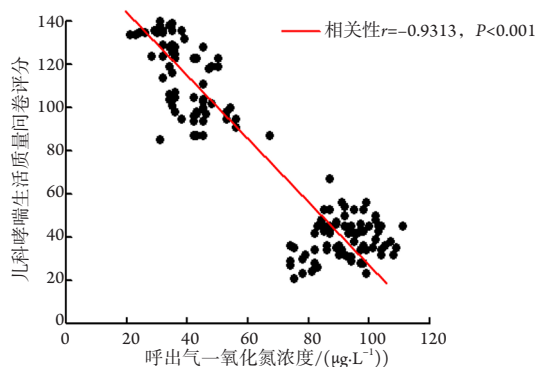


图2 FeNO浓度与PAQLQ量表评分的关系

Figure 2 Relationship between FeNO concentration and PAQLQ scale score

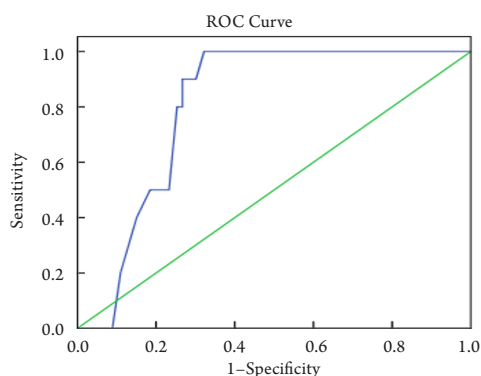


图3 FeNO评估CVA的FEV₁%pred ROC曲线

Figure 3 ROC of FeNO evaluating CVA FEV₁%pred

3 讨论

最近发表的一些研究^[1,10-11]表明, CVA是主要的儿童慢性咳嗽的主要原因之一。路晓昱^[12]认为吸入糖皮质激素可以通过改善咳嗽变异性哮喘患者的气道炎症反应及高反应性症状, 缓解哮喘的临床症状。但是如果长期应用于儿童, 不良反应明显, 而且患儿长期依从性差, 所以急需一种新的药物治疗儿童哮喘^[13]。近年来白三烯受体拮抗剂使用广泛。李桂贤^[14]发现白三烯受体拮抗剂可以与 CysLT1受体高度选择性结合, 阻断CysLT1受体的致炎作用, 从而改善气道高反应性。蒋昱等^[15]研究表明, 白三烯受体拮抗剂可以通过 Wnt7b/ β -catenin 信号通路抑制哮喘的炎症反应和气道重塑。

本研究在应用糖皮质激素治疗CVA为主的情况下, 实验组辅助白三烯受体拮抗剂治疗, 进一步探讨了此种方法是否比单独应用糖皮质激素治

疗CVA效果更好。临床疗效方面, 糖皮质激素联合白三烯受体拮抗剂的总有效率为94.8%, 明显高于单独应用糖皮质激素的83.3%, 这说明白三烯受体拮抗剂在治疗CVA的过程中发挥了十分重要的作用。但是单独应用糖皮质激素和单独应用白三烯受体拮抗剂治疗哮喘的效果究竟谁更好, 目前相关文献^[16]报道较少, 对于此方面的研究可以更好的揭示支气管哮喘发病的作用机制。实验组FEV₁, PEF, FEV₁%pred治疗后明显升高, 而对照组这3个指标虽然也有升高, 但升高效果不如实验组, 可能糖皮质激素在改善肺功能方面起效较慢, 而白三烯受体拮抗剂可能具有加快糖皮质激素作用的效果, 这需要更多样本的试验和更长时间的观察。Wang等^[17]证实糖皮质激素联合白三烯受体拮抗剂治疗CVA在改善肺功能方面比单独应用糖皮质激素效果更显著, 患儿生存质量更高。吴海丽等^[18]也认为在两者联用可显著降低患儿炎症因子水平, 缓解临床症状, 有效改善肺功能。加用白三烯受体拮抗剂的实验组患者经过1个疗程的治疗临床症状均有不同程度的缓解, 且缓解时间要快于对照组。林碧惠等^[19]研究与本研究结果一致, 她发现持续哮喘患儿嗜酸性粒细胞明显增多, 如果采用吸入性糖皮质激素联合白三烯拮抗剂治疗可快速缓解症状、体征, 降低嗜酸性粒细胞水平, 减少急性发作次数。两组的不良反应例数基本没有差别, 间接说明白三烯受体拮抗剂是一种相对安全的药物。白三烯受体拮抗剂不仅能够选择性抑制气道平滑肌中的白三烯, 避免血管通透性增加, 而且能够提高人体免疫力、改善气道炎症反应, 及时预防支气管痉挛的发生。

IL-12又名自然杀伤细胞刺激因子, 它是由巨噬细胞、树突状细胞经不同途径产生的, 能调节Th1/Th2免疫平衡。Tomita等^[20]发现哮喘患者Th1/Th2调节失衡, 这与体内IL-12生成不足有关。本研究实验组和对照组的IL-12水平治疗后均有不同程度的回升, 而实验组IL-12的升高效果更明显, 这说明糖皮质激素联合白三烯受体拮抗剂一起应用能有效抑制CVA的发作。CVA是一种气道炎症疾病, 所以往往伴随着大量炎症细胞浸润, 它们分泌IL-13、IL-17等细胞因子, 它们加剧了哮喘的发作^[21], 而本研究证明了糖皮质激素联合白三烯受体拮抗剂应用, 可以明显降低IL-13, IL-17的表达水平, 从而减少哮喘的发作次数。实验组抗炎效果要好于对照组, 这可能与白三烯受体拮抗剂的抗炎作用有关。

研究^[22]发现使用糖皮质激素1周抗炎治疗后,

FeNO水平降低, 通常与气道分泌物成分的变化有关。FeNO是监测中央气道炎症的敏感标志物^[23]。在临床上, FeNO测试可以用于诊断哮喘和慢性咳嗽, 而其在治疗CVA中的重要性尚未得到很好的研究, 因此我们希望发掘FeNO浓度对咳嗽变异性哮喘疗效评估的价值。FeNO在CVA中的最佳阈值以及诊断的灵敏度和特异度存在争议^[24]。本研究结果显示: CVA患儿的FeNO水平在治疗前明显高于治疗后, 最优的FeNO的诊断临界值为40.5 μg/L, 其敏感度90%, 特异度73.3%。这表明FeNO可能在筛查和诊断CVA中起重要的临床作用。本研究实验组患儿治疗后FEV₁, PEF, FEV₁%pred等肺功能指标较治疗前有明显提高, FeNO浓度与FEV₁%pred存在显著的负相关, FeNO浓度与PAQLQ量表评分也存在显著的负相关。FeNO浓度越高, FEV₁%pred越小, PAQLQ量表评分越低, 患儿预后越差。为了评估FeNO浓度预测FEV₁%pred的准确性, 我们做了诊断性ROC曲线分析, 曲线下面积达到0.807, 约登指数0.633, 说明FeNO浓度与CVA患儿肺功能改善情况密切相关, 通过FeNO浓度可以较准确的估计肺功能情况。

综上所述, 糖皮质激素和白三烯受体拮抗剂联合应用可以有效改善CVA的临床症状和肺功能, 抗炎效果明显, 同时监测治疗前后的FeNO浓度可以评估肺功能的改善情况。

参考文献

1. Cao Y, Lin SH, Zhu D, et al. WeChat public account use improves clinical control of cough-variant asthma: a randomized controlled trial[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 1524-1532.
2. Lougheed MD, Turcotte SE, Fisher T. Cough variant asthma: lessons learned from deep inspirations[J]. *Lung*, 2012, 190(1): 17-22.
3. Guan W, Zheng J, Gao Y, et al. Leukotriene D4 bronchial provocation test: methodology and diagnostic value[J]. *Curr Med Res Opin*, 2012, 28(5): 797-803.
4. 朱海艳, 于兴梅, 郝创利, 等. 呼出气一氧化氮测定对儿童咳嗽变异性哮喘的诊断价值[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2015, 38(5):352-355.
ZHU Haiyan, YU Xingmei, HAO Chuangli, et al. Diagnostic value of exhaled nitric oxide in children with cough variant asthma[J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2015, 38(5): 352-355.
5. 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(2015)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(5): 323-354.
Asthma Group, Respiratory Branch, Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of cough (2015)[J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Medicine*, 2016, 39(5): 323-354.
6. 许梅, 路苹, 赵丽, 等. 白三烯受体拮抗剂对隐匿性哮喘的疗效[C] // 中华医学会呼吸病学年会——2013(第十四次全国呼吸病学学术会议). 2013.
XU Mei, LU Ping, ZHAO Li, et al. Efficacy of leukotriene receptor antagonists on occult asthma [C] // Annual Meeting of Respiratory Diseases, Chinese Medical Association -2013 (The Fourteenth National Conference on Respirology). 2013.
7. 顾希茜, 段红梅, 向莉. 儿童哮喘控制测试在门诊定期随访管理中的应用价值[J]. *中华护理杂志*, 2014, 49(5): 115-118.
GU Xiqian, DUAN Hongmei, XIANG Li. Application value of childhood asthma control test in periodic follow-up management in outpatient department[J]. *Chinese Journal of Nursing*, 2014, 49(5): 115-118.
8. 杨林森, 张国强, 孙艳丽. 肺功能指标一秒率和第1秒用力呼气容积临床应用的一些误区[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2014, 13(1): 92-94.
YANG Linsen, ZHANG Guoqiang, SUN Yanli. Misunderstandings in clinical application of pulmonary function indexes with one second rate and forced expiratory volume in the first second[J]. *Chinese Journal of Respiration and Critical Care*, 2014, 13(1): 92-94.
9. 吴谨准, 张健民, 徐琳玲, 等. 应用儿科哮喘生命质量调查问卷评估儿童哮喘吸入疗法[J]. *中华儿科杂志*, 2004, 42(4):301-302.
WU Jinzhun, ZHANG Jianmin, XU Linling, et al. Evaluation of inhalation therapy for asthma in children using a pediatric asthma quality of life questionnaire[J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2004, 42(4): 301-302.
10. 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.
11. 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.
12. 路晓昱. 吸入性糖皮质激素对咳嗽变异性哮喘患者气道炎症和高反应性的影响[J]. *临床合理用药杂志*, 2017, 10(29): 39-40.
LU Xiaoyu. Effect of inhaled glucocorticoids on airway inflammation and hyperresponsiveness in patients with cough variant asthma[J]. *Journal of Clinical Rational Drug Use*, 2017, 10(29): 39-40.
13. 陈爱欢, 陈荣昌, 钟南山. 哮喘儿童持续吸入低剂量糖皮质激素的全身性副作用[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2001, 24(12): 47-50.
CHEN Aihuan, CHEN Rongchang, ZHONG Nanshan. Systemic side effects of continuous inhalation of low-dose glucocorticoids in children with asthma[J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory*

- Diseases, 2001, 24(12): 47-50.
14. 李桂贤. 白三烯受体拮抗剂治疗小儿咳嗽变异性哮喘的研究进展[J]. 医学理论与实践, 2011, 24(11): 1274-1276.
LI Guixian. Research progress of leukotriene receptor antagonists in the treatment of cough variant asthma in children[J]. The Journal of Medical Theory and Practice, 2011, 24(11): 1274-1276.
 15. 蒋昱, 黄传君, 李泽, 等. 白三烯受体拮抗剂通过Wnt/ β -catenin信号通路影响哮喘小鼠气道重塑机制的研究[J]. 中国医科大学学报, 2018, 47(3): 226-230.
JIANG Yu, HUANG Chuanjun, LI Ze, et al. Effects of a Leukotriene receptor antagonist on airway remodeling in asthmatic mice via the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. Journal of China Medical University, 2018, 47(3): 226-230.
 16. Francine MD, 黄克武, 代华平. 单独使用吸入型糖皮质激素或白三烯受体拮抗剂治疗哮喘的疗效比较: 对现有临床证据的系统性综述[J]. 英国医学杂志(中文版), 2004(1): 24-26.
Francine MD, HUANG Kewu, DAI Huaping. Comparison of the efficacy of inhaled glucocorticoid or leukotriene receptor antagonists in the treatment of asthma: a systematic review of existing clinical evidence[J]. British Medical Journal (Chinese Edition), 2004(1): 24-26.
 17. Wang XP, Yang LD, Zhou JF. Montelukast and budesonide combination for children with chronic cough-variant asthma[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(30): e11557.
 18. 吴海丽, 李贤斌. 气雾型布地奈德联合孟鲁司特钠治疗小儿咳嗽变异性哮喘疗效及对肺功能和血清炎症因子的影响[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(5): 58-61.
WU Haili, LI Xianbin. Efficacy of aerosol budesonide combined with montelukast in treatment of children with cough variant asthma and its influence on lung function and serum inflammatory factor[J]. Journal of Hainan Medical University, 2016, 22(5): 58-61.
 19. 林碧惠, 黄治华, 蔡艳, 等. 吸入性糖皮质激素联合白三烯受体拮抗剂治疗小儿外周嗜酸性粒细胞增多中度持续哮喘临床观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2017, 38(21): 2542-2543.
LIN Bihui, HUANG Zhihua, CAI Yan, et al. Clinical observation of inhaled glucocorticoid combined with leukotriene receptor antagonists in the treatment of children with peripheral eosinophilia with moderate and persistent asthma[J]. Journal of Qiqihar Medical College, 2017, 38(21): 2542-2543.
 20. Tomita K, Lim S, Hanazawa T, et al. Attenuated production of intracellular IL-10 and IL-12 in monocytes from patients with severe asthma[J]. Clin Immunol, 2002, 102(3): 258-266.
 21. 吴为群, 江宏志, 吴忠道, 等. 血清白细胞介素-13、17与气道高反应性的关系[J]. 热带医学杂志, 2004, 4(5): 539-541, 552.
WU Weiqun, JIANG Hongzhi, WU Zhongdao, et al. Relationship between serum interleukin-13, 17 and airway hyperresponsiveness[J]. Journal of Tropical Medicine, 2004, 4(5): 539-541, 552.
 22. Deykin A, Lazarus SC, Fahy JV, et al. Sputum eosinophil counts predict asthma control after discontinuation of inhaled corticosteroids[J]. J Allergy Clin Immunol, 2005, 115(4): 720-727.
 23. Liu T, Wu J, Zhao J, et al. Type 2 innate lymphoid cells: A novel biomarker of eosinophilic airway inflammation in patients with mild to moderate asthma[J]. Respir Med, 2015, 109(11): 1391-1396.
 24. Tang W, Zhou J, Miao L, et al. Clinical features in patients of cough variant asthma with normal and high level of exhaled fractional nitric oxide[J]. Clin Respir J, 2018, 12(2): 595-600.

本文引用: 张喜, 陈艳萍. 呼出气一氧化氮浓度评估糖皮质激素联合白三烯受体拮抗剂治疗儿童咳嗽变异性哮喘的临床疗效[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(8): 2055-2062. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.08.020

Cite this article as: ZHANG Xi, CHEN Yanping. Exhaled nitric oxide concentration to evaluate the clinical efficacy of glucocorticoids combined with leukotriene receptor antagonists treating children with cough variant asthma[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(8): 2055-2062. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.08.020