

舒利迭联合苏黄止咳胶囊治疗咳嗽变异性哮喘疗效的Meta分析

李 阳^{1,2}, 王登本^{1,2}, 曹钰洁^{1,2}, 刘 茜^{1,2}, 李建英²

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²西安市中心医院呼吸科, 陕西 西安

收稿日期: 2022年4月16日; 录用日期: 2022年5月10日; 发布日期: 2022年5月17日

摘 要

目的: 对舒利迭(沙美特罗替卡松)联合苏黄止咳胶囊治疗咳嗽变异性哮喘的临床案例进行分析, 从而来评价其临床疗效。方法: 利用万方数据库(WanFang Data)、中国知网(CNKI)及PubMed, 搜索有关舒利迭联合苏黄止咳胶囊治疗咳嗽变异性哮喘临床疗效的研究。用质量评价工具对选择的文献进行评价及RevMan5.4软件进行Meta分析。结果: 总共有13项随机对照试验被纳入, 包括993例患者。研究结果显示: 舒利迭联合苏黄止咳胶囊治疗咳嗽变异性哮喘的有效率[RR = 1.21, 95%CI (1.12, 1.29), P < 0.00001]、FEV1[MD = 0.27, 95%CI (0.20, 0.34), P < 0.00001]、FEV1/FVC [MD = 9.22, 95%CI (7.71, 10.73), P ≤ 0.00001]均高于对照组, 有明显的统计学差异。试验组日间咳嗽症状积分[MD = -0.08, 95%CI (-0.12, -0.03), P = 0.0007]、夜间咳嗽症状积分[MD = -0.05, 95%CI (-0.10, -0.01), P = 0.02]、诱导痰EOS百分比[MD = -2.41, 95%CI (-2.58, -2.25), P < 0.00001]、TNF-a [MD = -1.68, 95%CI (-2.35, -1.01), P < 0.00001]、IL-6 [MD = -6.09, 95%CI (-9.33, -2.85), P = 0.0002]均低于对照组, 具有统计学差异。结论: 舒利迭联合苏黄止咳胶囊治疗咳嗽变异性哮喘, 具有肯定的治疗效果。

关键词

舒利迭, 沙美特罗替卡松, 苏黄止咳胶囊, 咳嗽变异性哮喘, Meta分析

Meta-Analysis of Seretide Combined with Suhuang Zhike Capsule in the Treatment of Cough Variant Asthma

Yang Li^{1,2}, Dengben Wang^{1,2}, Yujie Cao^{1,2}, Xi Liu^{1,2}, Jianying Li²

¹The Medicine Academy, Yan'an University, Yan'an Shannxi

²The Department of Respiratory, Xi'an Central Hospital, Xi'an Shannxi

Received: Apr. 16th, 2022; accepted: May 10th, 2022; published: May 17th, 2022

文章引用: 李阳, 王登本, 曹钰洁, 刘茜, 李建英. 舒利迭联合苏黄止咳胶囊治疗咳嗽变异性哮喘疗效的Meta分析[J]. 临床医学进展, 2022, 12(5): 3994-4004. DOI: 10.12677/acm.2022.125579

Abstract

Objective: The clinical cases of seretide (salmeterol ticasone) combined with Suhuang cough capsule in the treatment of cough variant asthma were analyzed to evaluate its clinical efficacy. **Methods:** WanFang Data, CNKI and PubMed were used to search for studies on the clinical efficacy of seretide combined with Suhuang cough capsule in the treatment of cough-variant asthma. The selected literatures were evaluated with quality evaluation tools and meta-analysis was conducted with RevMan5.4 software. **Results:** Ultimately, 13 RCTS met the inclusion criteria, with a total of 993 patients. The results indicated that the effective rates of seretide combined with Suhuang cough capsule in the treatment of cough variant asthma [RR = 1.21, 95%CI (1.12, 1.29), $P < 0.00001$], FEV1 [MD = 0.27, 95%CI (0.20, 0.34), $P < 0.00001$], FEV1/FVC [MD = 9.22, 95%CI (7.71, 10.73), $P \leq 0.00001$] were higher than those of the control group, with significant statistical differences. The scores of daytime cough symptoms [MD = -0.08, 95%CI (-0.12, -0.03), $P = 0.0007$], nighttime cough symptoms [MD = -0.05, 95%CI (-0.10, -0.01), $P = 0.02$], induced sputum EOS percentage [MD = -2.41, 95%CI (-2.58, -2.25), $P < 0.00001$], TNF- α [MD = -1.68, 95%CI (-2.35, -1.01), $P < 0.00001$] and IL-6 [MD = -6.09, 95%CI (-9.33, -2.85), $P = 0.0002$] in the experimental group were all lower than those in the control group, and the differences were statistically significant. **Conclusion:** Seretide combined with Suhuang cough capsule in the treatment of cough variant asthma has a positive therapeutic effect.

Keywords

Seretide, Salmeterol Ticasone, Suhuang Cough Capsule, Cough Variant Asthma, Meta-Analysis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

咳嗽变异性哮喘(CVA)是支气管哮喘的一种表型,其主要临床表现为咳嗽,通常仅表现为咳嗽,多无喘息或呼吸困难[1],伴有支气管高反应性和气道嗜酸性炎症,但体检时患者基线肺功能测试结果正常[2]。在慢性咳嗽中,平均有25%的患者患有CVA[2]。CVA患者咳嗽症状主要以夜间或凌晨为著,且遇热/冷空气刺激、烟雾、污垢气味及其他反应变异原时,会诱发咳嗽的发生或加重原有的咳嗽症状,更甚者会因为持续咳嗽症状而引起呼吸困难等严重的诱发病状,严重影响患者的生活质量[3]。若咳嗽症状反复出现,且不加以任何药物控制及治疗措施,最终会演变为经典型哮喘。CVA与经典哮喘的发病机制类似,多为环境、遗传、免疫等多种因素相互作用所致,大多数与气道炎症、高反应性、重塑相关[4]。

研究证明,CVA有着和典型哮喘相同的治疗措施[5]。CVA治疗指南提示初始治疗方案为吸入性支气管扩张剂和吸入皮质类固醇[6]。在吸入的支气管扩张剂疗法1周后,往往会达到部分改善,但咳嗽的完全缓解可能需要高达8周的吸入皮质类固醇治疗[5]。舒利迭是 β -R(+)+ICS吸入剂,沙美特罗扩张支气管,减轻气道阻力;替卡松具有抗炎作用,可使气道高反应降低。苏黄止咳胶囊用于止咳,其主要功效为止咳利咽及疏风宣肺,临床疗效佳[7]。与经典哮喘不同,CVA仅有咳嗽症状,但长期慢性咳嗽对患者的生活质量及精神状况可造成严重的影响,因此有效的治疗方式,不仅可以缓解症状,还在一定程度上延缓病情进展。该研究对舒利迭联合苏黄止咳胶囊治疗咳嗽变异性哮喘的临床疗效进行分析,来评估其治疗效果及安全性,以便指导临床医生准确用药。

2. 资料及方法

2.1. 文献纳入与排除标准

2.1.1. 纳入标准

1) 研究对象: 搜索舒利迭联合苏黄止咳胶囊治疗咳嗽变异性哮喘的相关研究; 2) 研究类型: 具有完整结果的随机对照试验(RCT), 盲法不做要求; 3) 诊断标准: 符合CVA的诊断标准, 具体参见《咳嗽的诊断与治疗指南(2015版)》[8]; 4) 纳入患者的排除标准: a) 排除其他疾病引起的慢性咳嗽; b) 患者患有重要脏器相关的严重器质性疾病; c) 合并肺癌、COPD、支气管扩张、肺结核等严重肺部疾病; d) 孕妇; 5) 患有精神类疾病无法配合者; 6) 干预方法: 治疗组采用联合治疗, 对照组采用单药治疗; 7) 结局指标: 以临床疗效、日间及夜间咳嗽症状积分比较、诱导痰EOS百分比比较、TNF- α 、IL-6、FEV₁、FVC、FEV₁/FVC为研究指标。(药物疗效使用《中药新药临床研究指导原则》评估如下: 无效(改善率低于30%)、好转(改善率30%~70%)、显效(改善率70%~95%)、痊愈(改善率>95%), 好转率、显效率、痊愈率总和为总有效率)。咳嗽症状积等级如下: 无咳嗽——0分; 咳嗽1次/d——1分; 咳嗽超过4次/d——2分; 昼夜咳嗽频繁但对日常生活不影响——3分; 昼夜咳嗽频繁但对日常生活有影响——4分; 咳嗽频繁对睡眠、工作严重影响——5分。参照文献[9]计算诱导痰EOS百分比。采用ELISA检测IL-6、TNF- α 水平。采用肺功能仪检测FVC、FEV₁。

2.1.2. 排除标准

与咳嗽变异性哮喘无关研究; 非联合治疗或其中一种药物联合其他治疗; 研究类型非RCT; 研究资料不全或全文文献无法获得; 重复发表; 缺乏对照组。

2.2. 检索策略

在中外文数据库搜索关键词, 详细阅读所选研究且追溯综述的参考文献。检索词: 沙美特罗替卡松; 苏黄止咳胶囊; 舒利迭; 咳嗽变异性哮喘。英文文献选用检索词 Salmeterol ticasone; Suhuang cough capsules; Seretide; cough variant asthma。检索年限为从建库至2021年2月。

2.3. 文献筛选及资料提取

至少需要2名研究者单独阅读文献提取资料, 意见不合时讨论后达成一致。使用EndNote X8软件管理文献。根据纳入标准获得的资料分别为第一作者、发表年份、病例数、临床疗效、咳嗽症状评分、咳嗽症状积分比较、诱导痰EOS百分比比较、TNF- α 、IL-6、FEV₁、FEV₁/FVC。

2.4. 质量评价

文献的质量使用偏倚风险评估工具评价, 指标包括: 1) 随机方法情况; 2) 分配隐藏情况; 3) 盲法情况; 4) 结局数据的完整性; 5) 结果报告的选择性; 6) 偏倚情况[10]。

2.5. 统计分析

用RevMan5.4行Meta分析。结局指标中的有效率为计数资料采用优势比(RR), 咳嗽症状评分、咳嗽症状积分比较、诱导痰EOS百分比比较、TNF- α 、IL-6、FEV₁、FVC、FEV₁/FVC均为连续性变量, 采用均数差(MD), 以95%置信区间表示各效应量。 I^2 检验行异质性分析, 若 $P \leq 0.05$, $I^2 \geq 50\%$, 证明所选研究具有统计学异质性, 需用随机效应模型进行分析; 若 $P > 0.05$, $I^2 < 50\%$, 证明所选研究无统计学异质性, 用固定效应模型进行分析[11]。发表偏倚检验用Begg秩相关检验, 当 $P < 0.05$ 时, 差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 文献检索

于中内外数据库中初步检索到文献 606 篇,仔细阅读论文后剔除无关、重复、治疗方法不一致、缺乏对照组、无对应结局指标的文献 593 篇,最终有 13 篇文献符合标准,均为中文文献。检索流程见图 1。

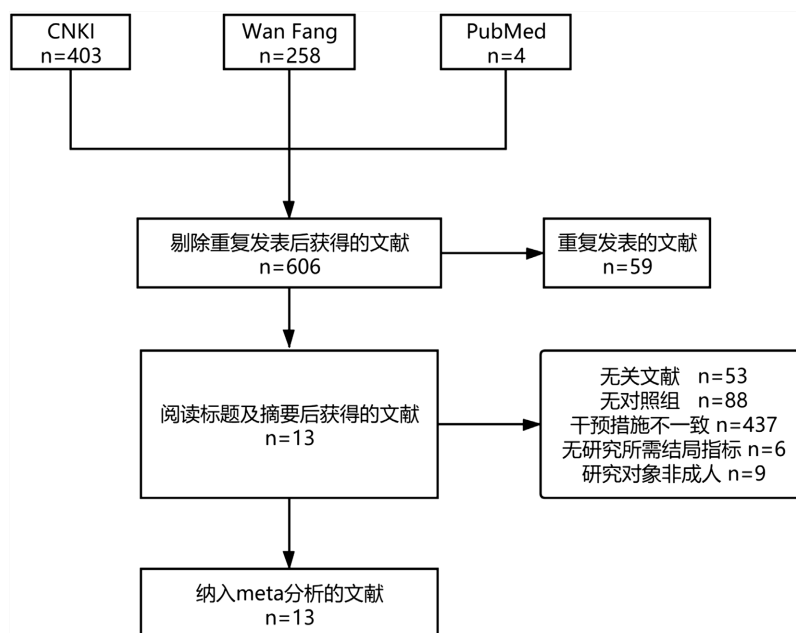


Figure 1. Document retrieval flow chart

图 1. 文献检索流程图

3.2. 纳入研究基本特征

纳入了 13 项[12]-[24]研究,共计 993 例患者,沙美特罗替卡松联合苏黄止咳胶囊为治疗组,沙美特罗替卡松单药治疗作为对照组,结局观察指标分别为:临床疗效、咳嗽症状评分、咳嗽症状积分比较、诱导痰 EOS 百分比比较、TNF- α 、IL-6、FEV1、FEV1/FVC(表 1)。

Table 1. Included basic characteristics of the study

表 1. 纳入研究基本特征

作者	年份	样本量	平均疗程	干预措施		结局观察指标
				治疗组	对照组	
陈慧芬	2018	60 (30/30)	5.3 \pm 0.9 月/5.4 \pm 0.8 月	苏黄止咳 + 舒利迭	苏黄止咳	①②⑤⑥
欧阳晓平	2013	50 (27/23)	1.0 月/1.0 月	苏黄止咳 + 舒利迭	苏黄止咳	①③
任先杰	2015	80 (40/40)	1.5 月~3.5 年/1.0 月~3.2 年	苏黄止咳 + 舒利迭	苏黄止咳	③④⑦
叶锋	2018	60 (30/30)	14 天/14 天	苏黄止咳 + 舒利迭	苏黄止咳	①⑦⑧
任程	2020	73 (41/32)	2.05 \pm 0.42 月/1.96 \pm 0.37 月	苏黄止咳 + 舒利迭	苏黄止咳	①②⑤⑥⑦⑧

Continued

朱迎霞	2013	50 (25/25)	8 周/8 周	苏黄止咳 + 舒利迭	苏黄止咳	①⑦
王宁	2018	90 (45/45)	1.38 ± 0.29 月/1.41 ± 0.25 月	苏黄止咳 + 舒利迭	苏黄止咳	①③④⑤⑦⑧
李静杰	2019	66 (33/33)	5.33 ± 0.80 月/5.25 ± 0.79 月	苏黄止咳 + 舒利迭	苏黄止咳	①②④⑤⑥
郑兰芝	2014	60 (30/30)	2~3 个月/2~3 个月	苏黄止咳 + 舒利迭	苏黄止咳	①③④
郑伟伟	2019	200 (100/100)	2 个月~5 年/1 个月~4 年	苏黄止咳 + 舒利迭	苏黄止咳	③
郑玉晶	2019	60 (30/30)	4 周/4 周	苏黄止咳 + 舒利迭	苏黄止咳	③④⑦
周洋	2016	60 (30/30)	1.7 个月~3.9 年/1.5 个月~3.5 年	苏黄止咳 + 舒利迭	苏黄止咳	④⑤⑥
车玲艳	2020	84 (42/42)	1.42 ± 0.29/1.47 ± 0.25	苏黄止咳 + 舒利迭	苏黄止咳	①⑦⑧

注: ① 有效率; ② 咳嗽症状评分; ③ 咳嗽症状积分比较; ④ 诱导痰 EOS 百分比比较; ⑤ TNF-a; ⑥ IL-6; ⑦ FEV1; ⑧ FEV1/FVC。

3.3. 纳入文献质量评价

13 篇[12]-[24]研究中有 8 篇[12] [14] [15] [16] [18] [20] [23] [24]文献采用了随机数字法分配, 但所有纳入的研究无分配隐藏、盲法描述(图 2)。

陈慧芬2018	郑玉晶2019	郑兰芝2014	郑伟伟2019	车玲艳2020	王宁2018	欧阳晓平2013	李静杰2019	朱迎霞2013	周洋2016	叶锋2018	任程2020	任先杰2015	
+	+	+	+	+	+	?	?	?	+	+	+	+	Random sequence generation (selection bias)
?	+	?	?	+	+	+	+	+	+	?	+	?	Allocation concealment (selection bias)
+	?	+	+	?	?	?	?	+	?	+	?	+	Blinding of participants and personnel (performance bias)
?	+	?	?	+	?	+	?	?	?	?	?	?	Blinding of outcome assessment (detection bias)
+	?	+	+	?	+	+	+	?	+	+	+	+	Incomplete outcome data (attrition bias)
+	+	+	+	+	+	?	+	+	+	+	?	?	Selective reporting (reporting bias)
?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	Other bias

Figure 2. Summary of bias risk
图 2. 偏倚风险总结图

3.4. Meta 分析

1) 有效率所有研究中有 9 篇[12] [13] [15]-[20] [24]报道了有效率, 所纳文献的有效率无异质性($P = 0.65, I^2 = 0\%$), 故采用固定效应模型分析[RR = 1.21, 95%CI (1.12, 1.29), $P < 0.00001$] (图 3), 结果示, 治疗组的有效率高于对照组, 有统计学意义。

2) 日间及夜间咳嗽症状积分 4 篇文献[14] [18] [20] [22]报道了日间及夜间咳嗽症状积分, 所纳入研究的日间咳嗽症状积分($P = 0.40, I^2 = 0\%$)与夜间咳嗽症状积分($P = 0.34, I^2 = 0\%$)均无异质性, 固定效应模型荟

萃分析结果分别为[MD = -0.08, 95%CI (-0.12, -0.03), P = 0.0007] (图 4) [MD = -0.05, 95%CI (-0.10, -0.01), P = 0.02] (图 5), 结果示, 治疗组的日间、夜间咳嗽症状积分均低于对照组, 有统计学意义。

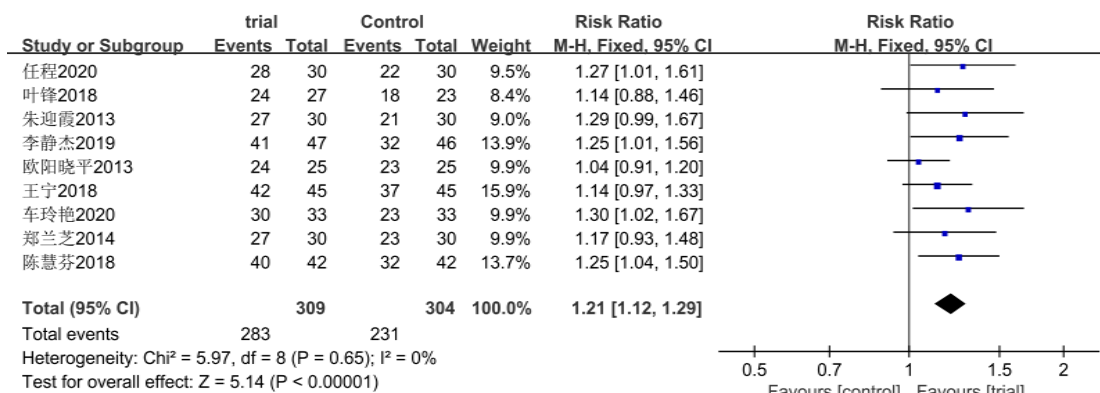


Figure 3. Effective meta-analysis

图 3. 有效率的 Meta 分析

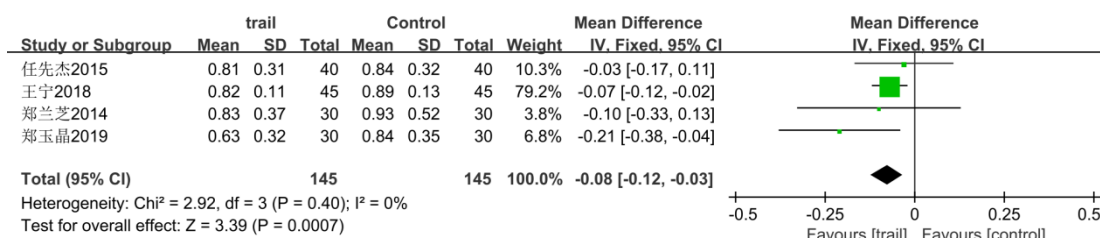


Figure 4. Meta-analysis of daytime cough symptom score

图 4. 日间咳嗽症状积分的 Meta 分析

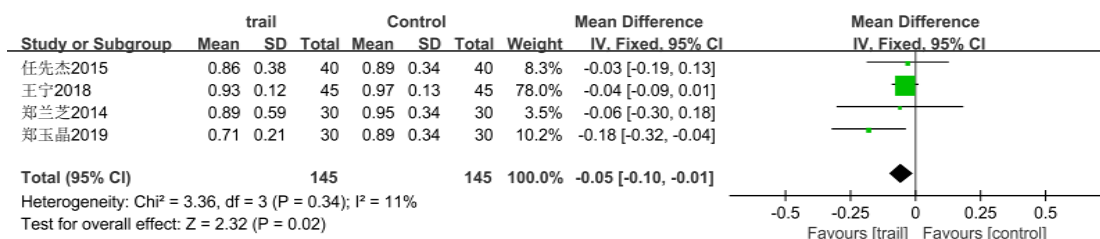


Figure 5. Meta-analysis of nighttime cough symptom score

图 5. 夜间咳嗽症状积分的 Meta 分析

3) 诱导痰 EOS 百分比比较 5 篇文献[14] [18] [20] [22] [23]报道了诱导痰 EOS 百分比比较的情况, 所纳文献的诱导痰 EOS 百分比无明显的异质性(P = 0.68, I² = 0%), 固定效应模型荟萃分析结果[MD = -2.41, 95%CI (-2.58, -2.25), P < 0.00001] (图 6), 研究表明, 试验组的诱导痰 EOS 百分比低于对照组, 有统计学意义。

4) TNF-a⁵ 篇文献[12] [16] [18] [19] [23]报道了 TNF-a 的情况, 所纳文献的 TNF-a 有明显的异质性(P < 0.00001, I² = 86%), 随机效应模型荟萃分析结果[MD = -1.68, 95%CI (-2.35, -1.01), P < 0.00001] (图 7), 提示试验组的 TNF-a 低于对照组, 有统计学差异。

5) IL-6 篇文献[12] [16] [19] [23]报道了 IL-6 的情况, 所纳文献 IL-6 异质性明显(P < 0.00001, I² = 91%), 随机效应模型荟萃分析结果[MD = -6.09, 95%CI (-9.33, -2.85), P = 0.0002] (图 8), 提示治疗组的 IL-6 低于对照组, 有统计学意义。

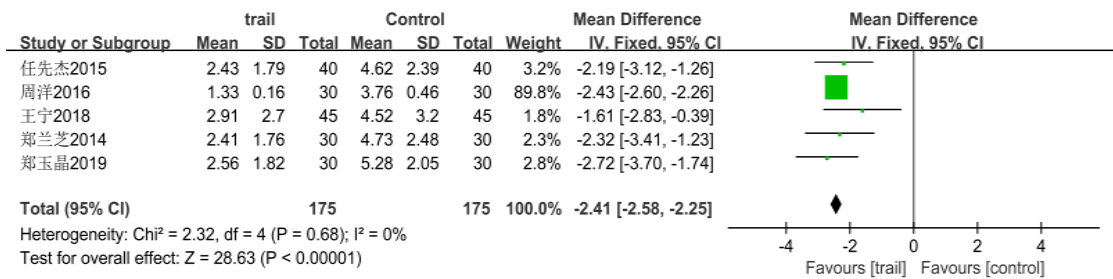


Figure 6. Meta-analysis of percentage comparison of EOS in induced sputum
图 6. 诱导痰 EOS 百分比比较的 Meta 分析

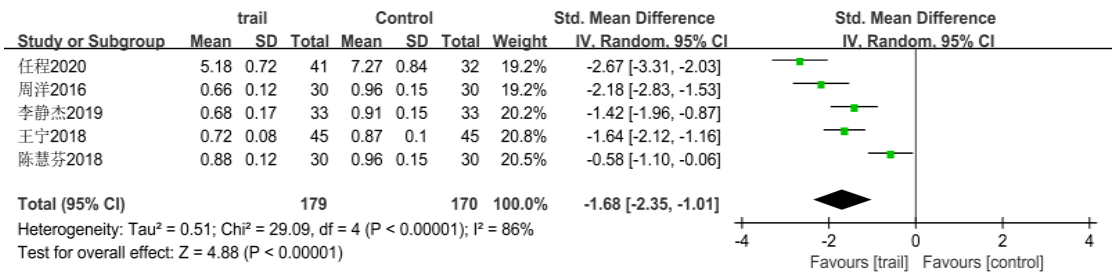


Figure 7. Meta-analysis of TNF-a
图 7. TNF-a 的 Meta 分析

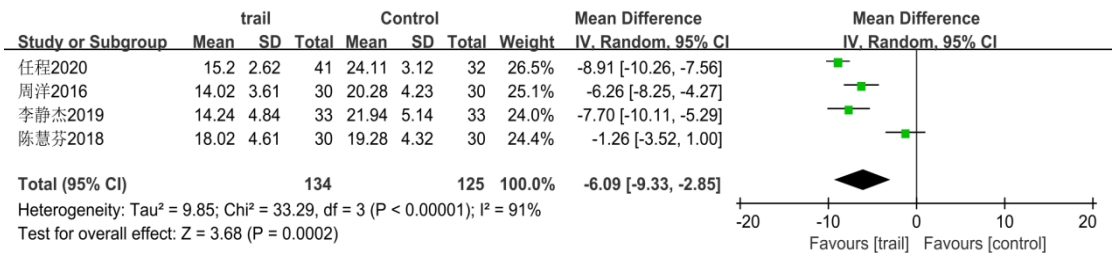


Figure 8. Meta-analysis of IL-6
图 8. IL-6 的 Meta 分析

6) 肺功能有 5 篇文献[14] [16] [17] [18] [22]报道了 FEV₁ 的情况, 所纳文献的 FEV₁ 无明显的异质性 (P = 0.78, I² = 0%), 荟萃分析结果[MD = 0.27, 95% CI (0.20, 0.34), P < 0.00001] (图 9), 提示治疗组的 FEV₁ 高于对照组, 有统计学意义。5 篇文献[13] [14] [16] [21] [23]报道了 FEV₁/FVC 的情况, 所纳文献的 FEV₁/FVC 无明显的异质性(P = 0.76, I² = 0%), 荟萃分析结果[MD = 9.22, 95% CI (7.71, 10.73), P ≤ 0.00001] (图 10), 提示治疗组的 FEV₁/FVC 高于对照组, 有统计学意义。

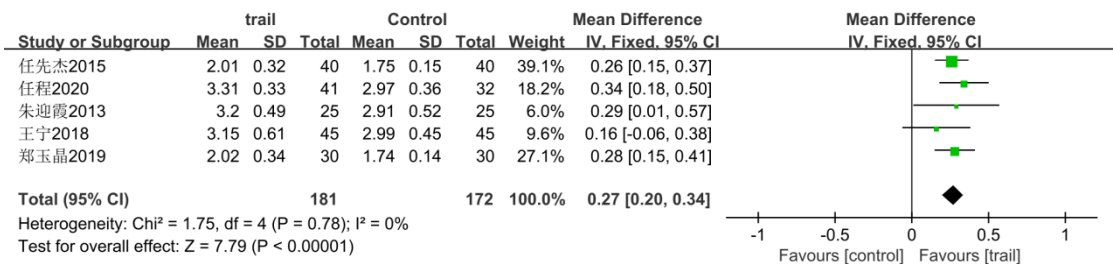


Figure 9. Meta-analysis of FEV₁
图 9. FEV₁ 的 Meta 分析

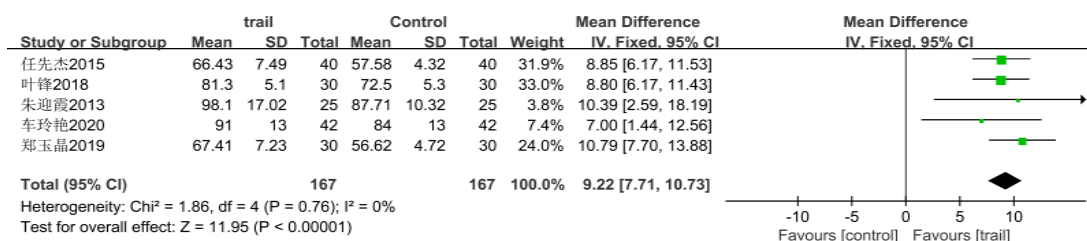


Figure 10. Meta-analysis of FEV1/FVC

图 10. FEV1/FVC 的 Meta 分析

3.5. 发表偏倚

漏斗图用于发表偏倚检测。如图 11 所示, 有效率的漏斗图基本对称, 无明显发表偏倚。不对称检验采用 Stata 16.0 软件, Begg 法结果示 $P = 0.175$ (>0.05), 研究证明无明显的发表偏倚。

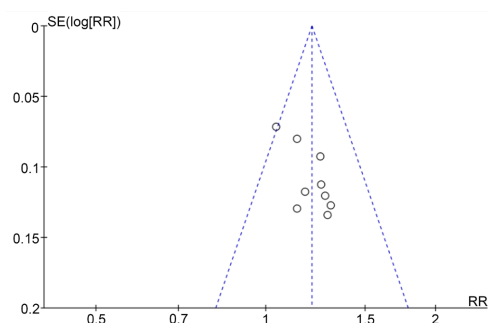


Figure 11. Publication bias

图 11. 发表偏倚

3.6. 敏感性分析

Stata 16.0 软件对有异质性的 IL-6 及 TNF-a 行敏感性分析。图 12 为 TNF-a 敏感性分析图, 结果示逐一剔除纳入研究之后, 除外陈慧芬[12], 其余研究合并的效应量仍在 95%CI 内, 提示陈慧芬[12]这项纳入研究从本质上影响结果, 去除后异质性下降, I^2 明显减小。图 13 为 IL-6 敏感性分析图, 结果示逐一剔除纳入研究之后, 除外陈慧芬[12], 其余研究合并的效应量仍在 95%CI 内, 提示陈慧芬[12]这项纳入研究从本质上影响结果, 去除后异质性下降, I^2 明显减小。

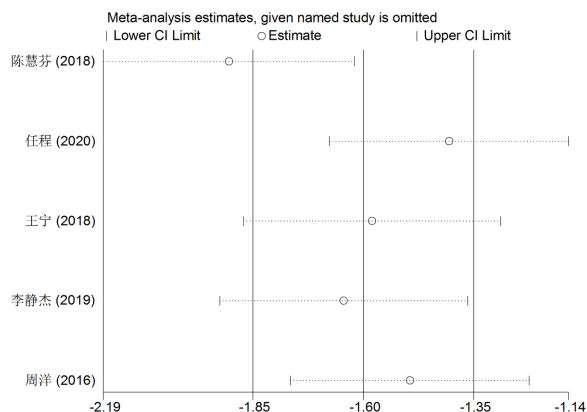


Figure 12. Sensitivity analysis diagram

图 12. 敏感性分析图

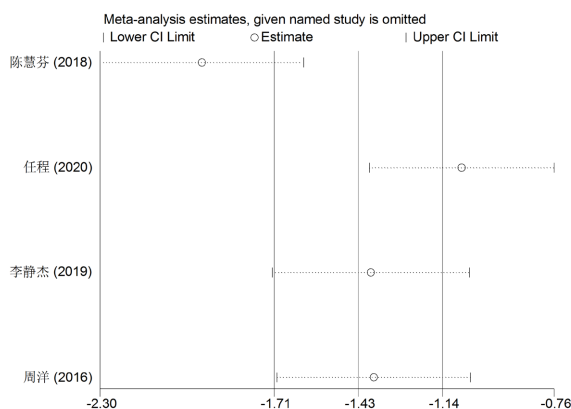


Figure 13. Sensitivity analysis diagram

图 13. 敏感性分析图

4. 讨论

CVA 是经典哮喘的前兆，合理及及时的治疗可延缓其进展，一定程度上减小其演变为经典哮喘的风险。研究发现咳嗽变异性哮喘所表现的咳嗽主要为气道炎症、气道高反应性所致，因此缓解咳嗽症状的关键在于抗炎、减轻气道高反应。目前 CVA 的治疗措施主要有：支气管舒张剂，皮质类固醇，白三烯受体调节剂等。其中 β_2 -R(+)与 ICS 的联合药物治疗咳嗽变异性哮喘疗效确切，使用疗程通常为 6~8 周[25]。沙美特罗替卡松为复方制剂，已被安全使用多年，临床疗效显著，其中沙美特罗可舒张支气管，缓解支气管痉挛；丙酸氟替卡松可抵抗炎症反应，阻碍炎症因子的聚集，抑制肺部肥大细胞介质的释放，缓解气道炎症及高反应性，此外还可减少全身使用糖皮质激素所致的不良反应，两种药物的联合使用，具有抗炎及扩管的双重作用[26] [27] [28]。然而长期使用 β_2 受体激动剂及糖皮质激素，易产生耐药，降低疗效，甚至会引引起高血糖、高血脂、股骨头坏死等严重并发症。因此寻找有效的中药制剂联合使用，通过减少 β_2 -R(+)与 ICS 复方制剂用量，减轻不良反应，而且可以更有效地缓解症状。苏黄止咳胶囊不仅具有收敛肺气、利咽止痒、疏解气道痉挛、止咳化痰、疏散风邪等功效，还可以增加免疫球蛋白 IgG 的含量，从而增强和调节机体体液免疫功能[29]。除此之外，苏黄止咳胶囊还可下调患者血液 EOS 的水平，减轻炎症反应对机体的损伤程度[30]。

本研究对纳入的 13 篇文章进行评估，结果显示：舒利迭联合苏黄止咳胶囊治疗咳嗽变异性哮喘的有效率、肺功能指标高于对照组；日间及夜间咳嗽症状积分、诱导痰 EOS 百分比、TNF-a、IL-6 均低于对照组。诱导痰 EOS 百分比、TNF-a、IL-6 这些指标均为炎症反应因子，咳嗽变异性哮喘发生时，此类炎症因子明显增多。结果表明舒利迭联合苏黄止咳胶囊治疗可减少炎症细胞浸润、减轻症状、改善肺功能、延缓病情恶化。因此舒利迭联合苏黄止咳胶囊治疗咳嗽变异性哮喘疗效显著，对治疗提供了新思路。然而本报道在评估咳嗽变异性哮喘临床疗效方面具有一定程度的不足：1) 患者个体差异使研究之间具有异质性；2) 尽管所选文献质量尚可，但样本量较少，对研究结果的可靠性有影响；3) 所选报道均为阳性结果，不排除有阴性结果未被发现。综上所述，舒利迭联合苏黄止咳胶囊治疗咳嗽变异性哮喘需要大量样本、质量高、多中心的详细设计，更准确地评价其临床疗效，从而更好地指导临床用药。

参考文献

- [1] Corrao, W.M., Braman, S.S. and Irwin, R.S. (1979) Chronic Cough as the Sole Presenting Manifestation of Bronchial Asthma. *The New England Journal of Medicine*, **300**, 633-637. <https://doi.org/10.1056/NEJM197903223001201>
- [2] Corrao, W.M. (2018) Pearls and Pitfalls in the Diagnosis of Cough Variant Asthma. *Allergy & Asthma Proceedings*,

- 39, 466-467. <https://doi.org/10.2500/aap.2018.39.4168>
- [3] Jiang, G., Huang, X., Li, T. and Xu, D. (2016) Chronic Cough: Clinical Characteristics and Etiologies of 510 Cases. *Turkish Journal of Medical Sciences*, **46**, 1734-1739. <https://doi.org/10.3906/sag-1508-133>
- [4] Gu, C., Peng, W., Wang, Z., Xu, Y., Han, D. and Zhou, X. (2020) Suhuang Zhike Capsules for the Treatment of Cough Variant Asthma: A Meta-Analysis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2020**, Article ID: 9485746. <https://doi.org/10.1155/2020/9485746>
- [5] Diepinigaitis, P.V. (2006) Chronic Cough Due to Asthma: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, **129**, 75S-79S. https://doi.org/10.1378/chest.129.1_suppl.75S
- [6] Chinese Toracic Society Asthma Consortium (2016) Diagnosis and Treatment Guidelines for Cough (2015). *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, **39**, 323-354.
- [7] 韩佳颖, 王真, 徐凯丽. 苏黄止咳胶囊治疗感冒后咳嗽的 Meta 分析[J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(10): 1328-1333.
- [8] 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.
- [9] Saraiva-Romanholo, B.M., Barnabé, V., Carvalho, A.L., Martins, M.A., Saldiva, P.H. and Nunes Mdo, P. (2003) Comparison of Three Methods for Differential Cell Count in Induced Sputum. *Chest*, **124**, 1060-1066. <https://doi.org/10.1378/chest.124.3.1060>
- [10] 刘铭. 系统评价、Meta-分析设计与实施方法[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 69-71.
- [11] 张玉斗, 袁霞. 复方甲氧那明胶囊治疗呼吸道感染后咳嗽的效果 Meta 分析[J]. 中国当代医药, 2020, 27(16): 7-10.
- [12] 陈慧芬, 谢艳萍, 辅桓钦, 姚伟. 苏黄止咳胶囊联合沙美特罗/丙酸氟替卡松治疗咳嗽变异性哮喘的临床观察[J]. 中国医药导报, 2018(9): 105-108.
- [13] 欧阳晓平, 吴峰, 顾扬, 陶玉坚, 黄玉民. 沙美特罗替卡松联合苏黄止咳胶囊治疗咳嗽变异性哮喘疗效观察[J]. 临床肺科杂志, 2013(2): 257-258.
- [14] 任先杰, 廖德英, 陈东. 苏黄止咳胶囊辅助治疗咳嗽变异性哮喘的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(33): 127-128.
- [15] 叶锋, 方雨龙. 苏黄止咳胶囊联合沙美特罗/丙酸替卡松治疗咳嗽变异性哮喘的临床观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(26): 31-32.
- [16] 任程, 李洁, 冉方兰, 卢安静, 王钢. 苏黄止咳胶囊联合舒利迭对咳嗽变异性哮喘患者肺功能、免疫功能及诱导痰炎性介质的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(17): 3363-3366+3353.
- [17] 朱迎霞, 李金润. 苏黄止咳胶囊联合西药治疗咳嗽变异性哮喘 25 例临床观察[J]. 云南中医中药杂志, 2013, 34(3): 23-24+89.
- [18] 王宁, 霍晓颖, 陈葆青, 王婷, 杨岚. 苏黄止咳胶囊联合舒利迭对咳嗽变异性哮喘患者血清 TNF- α TGF- β ₁ 和 IgE 水平的影响[J]. 河北医学, 2018, 24(5): 718-722.
- [19] 李静杰, 王群, 范伟杰. 西药联合苏黄止咳胶囊治疗成人咳嗽变异性哮喘临床研究[J]. 新中医, 2019, 51(1): 125-128.
- [20] 郑兰芝, 蒋旭宏, 丁黎敏, 陆如凤. 苏黄止咳胶囊联合舒利迭治疗咳嗽变异性哮喘临床观察[J]. 中国中医急症, 2014, 23(8): 1548-1549.
- [21] 郑伟伟. 苏黄止咳胶囊辅助治疗咳嗽变异性哮喘的疗效研究[J]. 中国社区医师, 2019(3): 120.
- [22] 郑玉晶, 冯洁. 苏黄止咳胶囊配合治疗咳嗽变异性哮喘的临床效果分析[J]. 健康必读, 2019(15): 83.
- [23] 周洋, 张家洪. 苏黄止咳胶囊联合沙美特罗/丙酸氟替卡松对咳嗽变异性哮喘患者气道炎症的影响[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(2): 298-299.
- [24] 车玲艳, 刘建红, 樊延平. 苏黄止咳胶囊联合沙美特罗替卡松对咳嗽变异性哮喘患者疗效及对肺功能指标的影响[J]. 山西医药杂志, 2020(23): 3303-3305.
- [25] Tagaya, E., Kondo, M., Kirishi, S., Kawagoe, M., Kubota, N. and Tamaoki, J. (2015) Effects of Regular Treatment with Combination of Salmeterol/Fluticasone Propionate and Salmeterol Alone in Cough Variant Asthma. *Journal of Asthma*, **52**, 512-518. <https://doi.org/10.3109/02770903.2014.975358>
- [26] Mansfield, L., Yiu, G., Sakov, A., et al. (2017) A 6-Month Safety and Efficacy Study of Fluticasone Propionate and Fluticasone Propionate/Salmeterol Multidose Dry Powder Inhalers in Persistent Asthma. *Allergy and Asthma Proceedings*, **38**, 264-276. <https://doi.org/10.2500/aap.2017.38.4061>

- [27] Yoshihara, S., Tsubaki, T., Ikeda, M., *et al.* (2019) The Efficacy and Safety of Fluticasone/Salmeterol Compared to Fluticasone in Children Younger than Four Years of Age. *Pediatric Allergy and Immunology*, **30**, 195-203.
<https://doi.org/10.1111/pai.13010>
- [28] Hatzigeorgou, E., Kouroukli, E., Galogavrou, M., *et al.* (2019) Efficacy and Safety of the Combination Fluticasone Propionate plus Salmeterol in Asthmatic Preschoolers: An Observational Study. *Journal of Asthma*, **56**, 573-580.
<https://doi.org/10.1080/02770903.2018.1474923>
- [29] 熊宁, 彭志群, 吴金飞, 王强, 陈传琳, 吴珊燕. 苏黄止咳胶囊治疗咳嗽变异性哮喘的有效性研究[J]. 中国医药, 2013, 8(8): 1071-1072.
- [30] 陈利玲, 唐燕, 黎晓莉. 苏黄止咳胶囊治疗咳嗽变异性哮喘的疗效及对患者诱导痰中炎性介质的影响[J]. 河北医学, 2015, 21(10): 1602-1605.