

# 咳嗽型哮喘发病机制及治疗进展

程恒杰<sup>1</sup>, 王欣<sup>1</sup>, 罗建江<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>新疆医科大学第四临床医学院, 新疆 乌鲁木齐

<sup>2</sup>新疆医科大学第四附属医院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年2月1日; 录用日期: 2023年2月25日; 发布日期: 2023年3月2日

## 摘要

咳嗽型哮喘(cough variant asthma, CVA)是一种不典型的哮喘, 以慢性咳嗽, 常伴有明显的夜间刺激性咳嗽为主要特征。其不典型的临床表现, 极易造成误诊错失最佳治疗时间, 最终导致病情转变为典型哮喘。本篇综述将对近年来咳嗽型哮喘最新的发病机制、诊断及治疗情况进行简要总结和归纳。

## 关键词

咳嗽型哮喘(CVA), 典型哮喘(CA), 气道炎症, 气道高反应性, 咳嗽, 综述

# Progress in Pathogenesis and Treatment of Cough Asthma

Hengjie Cheng<sup>1</sup>, Xin Wang<sup>1</sup>, Jianjiang Luo<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>The Fourth Clinical College, Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

<sup>2</sup>The Fourth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 1<sup>st</sup>, 2023; accepted: Feb. 25<sup>th</sup>, 2023; published: Mar. 2<sup>nd</sup>, 2023

## Abstract

Cough variant asthma (CVA) is a kind of atypical asthma, which is characterized by chronic cough, often accompanied by obvious irritating cough at night. Due to its atypical clinical manifestations, it is easy to cause misdiagnosis and miss the best treatment time, which eventually leads to the transformation of the condition into typical asthma. This review will briefly summarize and summarize the latest pathogenesis, diagnosis and treatment of cough asthma in recent years.

\*通讯作者。

## Keywords

**Cough Asthma (CVA), Typical Asthma (CA), Airway Inflammation, Airway Hyperresponsiveness, Cough, Review**

Copyright © 2023 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

咳嗽型哮喘(cough variant asthma, CVA)是一种不典型的哮喘,存在气道高反应性,但无明显持续性喘息、气促等症状的一种疾病[1][2]。咳嗽型哮喘主要临床表现为接触变应原(冷空气、油烟等)后出现的刺激性干咳,夜间及凌晨咳嗽为其主要特征[3]。根据研究,咳嗽型哮喘占我国慢性咳嗽病因的三分之一,发病率高,成人慢性咳嗽患病率约为 2.0%~28.3%,其中 10%~33%的成人咳嗽变异性哮喘可能发展为典型哮喘,且病情易于反复,2016 年我国零售药店销售感冒止咳药物销售额高达 516 亿元[4],对我国居民的日常生活造成了极大的负担[5]。部分咳嗽型哮喘患者若长时间未接受系统治疗,最终会发展为典型哮喘。CVA 与典型哮喘有类似的发病机制,与遗传、免疫、环境等多种因素相关,其发病多与气道炎症、气道高反应性以及气道重塑等有关。

## 2. CVA 的命名

CVA 是一种特殊类型的哮喘,咳嗽是主要或者唯一临床表现,无明显喘息气促,但是存在气道高反应;由 Stanescu 和 Teculescul [6]于 1970 年首次提出以咳嗽为主诉的哮喘;1972 年由 Glauser 报道并将此类疾病命名为“CVA”[7]。1991 年 O’Cornell E J 等将该类别疾病称为“咳嗽型哮喘”[8]。1994 年《全球哮喘防治策略》提出采用 CVA 的名称命名此类疾病,并以此制定了诊断及治疗方案[9]。我国“咳嗽的诊断与治疗指南(2009 版)”[10]正式引用了 CVA 的定义,根据其英文释义翻译成中文“咳嗽变异性哮喘”。2022 年我国《咳嗽的诊断与治疗指南(2021)》[2]建议将 CVA、CPA 统称为咳嗽型哮喘。

## 3. CVA 发病机制

CVA 与典型哮喘有类似的发病机制,与遗传、免疫、环境等多种、环境等多种因素相关,其中联系最紧密的是与气道炎症、气道高反应性以及气道重塑等。

1) 气道炎症 CVA 作为非典型哮喘,是有多重炎症细胞参与的慢性、变态反应性气道炎症,哮喘发病过程中的炎症通路已被广泛研究。现在普遍接受两种主要的病理生理途径:嗜酸性(或 Th2 型)和非嗜酸性[11]。哮喘根据其病理生理途径可分为 Th2 型、非 Th2 型,其与典型哮喘存在相同的炎症因子机制。包括嗜酸性粒细胞、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、VCAM-1、白介素-17 等。其主要发生机制为炎症因子导致上皮细胞脱落,导致气道黏膜增厚,增厚的气道黏膜黏液高分泌刺激咳嗽感受器出现刺激性咳嗽。其中主要以嗜酸性粒细胞(eosinophils, Eos)浸润为主 Kefang Lai [12]等发现有很高比例的 CA 及 CVA 伴嗜酸性粒细胞增多,但与典型哮喘相比, CVA 的嗜酸性炎症较轻,主要以 EOS 浸润为主[13]。TNF- $\alpha$  是炎症反应的启动因子,促成促炎因子的合成,引起气道、黏膜水肿、痉挛[14]。IL-17 具有重要的炎症、免疫调节作用 IL-17 通过诱导巨噬细胞、上皮和内皮细胞以及成纤维细胞中的 CXCL8 间接促进中性粒细胞招募,引起炎症反应[15]。T 淋巴细胞介导的免疫调节也在咳嗽变异性哮喘炎症反应中起到重要作用,有文献报道

Th17/Treg 失衡机制已在过敏性哮喘患者中得到证实, 并发现与中性粒细胞哮喘及中度至重度哮喘有关[16]。并且, Th1/Th2 细胞因子比例失衡与咳嗽型哮喘之间的联系已获得证实[17]。研究发现高比例的 CVA 伴有痰液和血液嗜酸性粒细胞增多以及 FeNO 升高但与 CA 相比, CVA 中的嗜酸性粒细胞炎症较轻[12]。

2) 气道高反应 气道高反应是咳嗽型哮喘的典型非特异性特征, 是指气道对无害或有害刺激的过度反应, 而支气管对环境反应的改变取决于支气管平滑肌的收缩活动。值得注意的是, 气道炎症作用于支气管平滑肌, 其与气道高反应密切相关[18]。研究表明, 抑制 RhoA 活性可预防和逆转豚鼠过敏性哮喘模型所致的气道高反应[19], 而由 Th17 细胞分泌的一种炎症因子 IL17A, 以及炎症因子 IL13 可诱导人 ASMC.37 中 RhoA 蛋白的上调[20]。CVA 与 CA 相比, 两者皆具有气道高反应的相同点, 但是相关研究表明, CVA 气道高反应较 CA 较轻[12], Marta Dabrowska 采用前瞻性、单中心、观察性研究证明气道高反应是非吸烟成人慢性咳嗽患者咳嗽变异性哮喘的预测因子[21]。但是, 近期研究提示 CVA 患者小气道功能障碍与气道高反应较轻, 两者关系较弱。气道高反应对 CVA 患者可能没有潜在的诊断价值[22]。基于这些弱相关性和较差的预测值, 还需要进一步的研究。

3) 气道重塑 气道重塑以结构变化为特征, 包括 ASMC (气道平滑肌细胞 airway smooth muscle cells) 改变、上皮下基质蛋白沉积和纤维化、血管生成因子过度表达和气道平滑肌细胞增生肥大、网状膜增厚和水肿[23]。这些病变可能是不可逆的, 并随着时间的推移导致呼吸功能的进行性丧失。在严重哮喘儿童中, 气道壁重塑与嗜酸性粒细胞增多有关[24]。Castro-Rodriguez 研究发现气道炎症和重塑不存在于 12 个月以下的儿童, 但发生在大龄儿童。组织结构的主要变化是基底膜厚度增加, 气道平滑肌细胞增多, 否定了炎症是气道壁重塑原因的假说。这与在成人哮喘中, 气道壁重塑独立于炎症, 并在志愿者反复接触过敏原或甲胆碱后发生的观察一致[25]。这项研究得出结论, 气道壁重塑源于组织的频繁收缩, 而不是炎症。CVA 与 CA 一样皆存在气道重塑改变, Niimi A [26] [27]等研究发现黏膜活检显示的上皮下基底膜 (SBM) 增厚、杯状细胞增生和血管增生, 以及 CT 图像上的气道壁增厚, 但是 CVA 气道支气管黏膜下层厚度(7.1  $\mu\text{m}$ )低于经典哮喘伴喘息患者(8.6  $\mu\text{m}$ ), 可见 CVA 较 CA 气道重塑较轻。

## 4. 诊断

我国诊断标准主要参考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)》[2]符合以下全部标准可确诊 CVA: 1) 慢性咳嗽, 常伴有明显的夜间刺激性咳嗽。2) 支气管激发试验阳性, 或 PEF 平均昼夜变异率  $> 10\%$ , 或支气管舒张试验阳性。3) 抗哮喘治疗有效。其诊断标准与《咳嗽的诊断与治疗指南(2015)》未见明显改变。

2020 年日本成人哮喘指南认为 CVA 特点主要在于: 1) 对气道平滑肌收缩的咳嗽反射增加; 2) 咳嗽敏感性在正常范围内; 3) 频繁的特应性反应; 4) 痰液、支气管黏膜和支气管肺泡灌洗液中存在嗜酸性粒细胞; 5) FeNO 增加; 6) 吸入或口服糖皮质激素是有效的。但是, 2022 年 GINA 指出 FeNO 尚未被证实有助于哮喘诊断的判定及排除, 虽然 FeNO 在以 2 型气道炎症为特点的哮喘中表现出数值较高的特征[28], 但其检测在部分非哮喘疾病中(如过敏性鼻炎、湿疹)也表现出较高数值, 相反在某些哮喘表型(例如中性粒细胞哮喘)中数值并不升高, 故其不具有特异性。FeNO 虽然不支持诊断 CVA, 但是其在确诊或疑似哮喘患者中, FeNO 的检测可以支持开始 ICS 治疗的决策, 但无充分证据支持取消 ICS 治疗[29]。

## 5. 治疗

### 5.1. 吸入型皮质类固醇(ICS)

ICS (Inhaled Corticosteroids)被推荐作为 CA、CVA 相关咳嗽的一线治疗药物, 其主要作用是抑制气道中上皮炎症细胞以抗炎, 同时减少气道粘液分泌及气管平滑肌收缩[30]。两项临床试验研究了 ICS 对

咳嗽的影响, 纳入了 CVA 患者, 结果表明, 通过视觉模拟量表(VAS)评分和咳嗽日记评分, 与安慰剂相比, 经 ICS 治疗后的咳嗽显著减少。2022 年全球哮喘防治倡议(Global Initiative for Asthma, GINA)提示所有患有哮喘的成年人和青少年都应该接受含 ICS 治疗, 以降低他们严重恶化的风险和控制症状。ICS 可以在日常治疗中或者在轻度哮喘需要缓解症状的时候使用, 同时建议以使用 ICS-福莫特罗为一线治疗方案, 以 SABA 作为二线治疗方案, 但使用 SABA 时需患者前期规律使用 ICS, 否则会增加急性发作风险[29]。我国《咳嗽的诊断与治疗指南(2021)》[2]也建议推荐 ICS 联合支气管舒张剂, 如长效  $\beta_2$  受体激动剂(long acting beta-agonists, LABA)或单用 ICS, 如 ICS 治疗 4 周以上无效, 需重新进行评估, 注意是否存在诊断错误。但在 2020 年日本成人哮喘指南中认为, 由于糠酸氟替卡松/维兰特罗干粉吸入剂(fluticasone furoate/vilanterol, FF/VI)组合每天吸入一次, 可以让使用者具有高依从性, 根据在各国进行的临床试验报告, 它比其他基于 ICS 和 ICS/LABA 的哮喘治疗更有效[31]。

### 5.2. $\beta_2$ 受体激动剂[2]

$\beta_2$ 受体激动剂( $\beta_2$ -agonist)是一类能够激动分布在气道平滑肌上的  $\beta_2$ 受体产生支气管扩张作用的治疗药物。2022 年 GINA 提示如果患者病情稳定, 有良好的依从性, 在过去一年他们目前的治疗中病情没有恶化, 则可将使用 SABA 作为使用 ICS-福莫特罗治疗哮喘的一种替代方案, 但是每日 ICS 联合按需使用 SABA 相比, 按需使用 ICS-福莫特罗显著减少急诊就诊或住院风险; 对于之前单独使用 SABA 的成人和青少年患者, 与每日使用 ICS 相比, 按需使用 ICS-福莫特罗显著减少重度哮喘急性发作风险[29]。2020 年日本成人哮喘指南中指出在哮喘长期治疗的任何阶段中, 当出现症状急性加重时, 应当使用 SABA 缓解不适[31]。

### 5.3. 白三烯受体拮抗剂

白三烯调节剂(Leukotriene Modifiers)包括半胱氨酰白三烯受体拮抗剂和 5 脂氧酶抑制剂为成人轻度哮喘替代治疗药物。现阶段主要使用白三烯受体拮抗剂治疗哮喘, 白三烯受体拮抗剂可抗炎、解痉, 缓解哮喘病情。ERS 和 ACCP 咳嗽指南建议在 CVA 患者对 ICS 治疗效果不佳或无效后, 考虑进行白三烯抑制剂的治疗尝试[32] [33]。我国《咳嗽的诊断与治疗指南(2021)》提示白三烯受体拮抗剂治疗 CVA 有效, 能够减轻患者咳嗽症状、改善生活质量并减缓气道炎症, 但是其具体疗程及炎症机制还需进一步研究。Fang Yi 进行一项为期 8 周的随机、平行研究后得出结论孟鲁司特能有效改善 CVA 患者的咳嗽症状、咳嗽反射敏感性和气道嗜酸性炎症。其镇咳和抗炎作用与布地奈德/福莫特罗单用及两者合用相似[34]。一项研究表明, 当 LTRA 与 ICS 联合治疗开始时, CVA 引起的咳嗽有所改善, 联合治疗 2, 4 和 8 周后咳嗽几乎完全解决, 而单独使用 ICS 则咳嗽症状未见明显变化[35]。

### 5.4. 大环内酯类抗生素

大环内酯类抗生素(macrolides antibiotics, MA)是一类分子结构中具有 12~16 碳内酯环的抗菌药物的总称, 通过阻断 50s 核糖体中肽酰转移酶的活性来抑制细菌蛋白质合成而达成抑菌作用。2022 年 GINA 提示对于使用高剂量 ICS-LABA 后仍然持续症状的成年哮喘患者, 需经专家决策后才可考虑添加阿奇霉素(每周 3 次), 但需避免耐药性的产生及腹泻的副作用[29]。大环内酯类抗生素在不明原因慢性咳嗽的背景下进行了研究, 结果各异。一项研究表明红霉素与安慰剂相比, 对不明原因慢性咳嗽患者的咳嗽频率没有影响[36]。但后来的另外一项试验表明, 发现在没有听力障碍或 QTc 延长异常的症状性哮喘患者中, 添加阿奇霉素 500 mg, 每周 3 次, 持续 48 周, 维持吸入皮质类固醇长效支气管扩张剂治疗, 可降低哮喘加重的频率并改善生活质量, 同时也证明了阿奇霉素治疗的副作用腹泻在治疗的患者中较为常见[37]。

## 5.5. 其他药物治疗

其他治疗哮喘的药物有茶碱类、口服皮质类固醇类、生物靶向药物及支气管热成形术等，但GINA仅将其作为使用高剂量ICS-LABA后仍然持续症状的成年哮喘患者的治疗，没有任何指南或证据推荐将其运用于CVA。CVA患者使用较少关于生物制剂对哮喘、CVA患者慢性咳嗽的客观和主观影响的信息很少。只有一项非对照观察性研究使用动态咳嗽监测系统检查了抗IL-5单克隆抗体对严重哮喘患者客观咳嗽测量的影响，显示咳嗽频率从基线的172.4次咳嗽/24小时减少到101.4次咳嗽/24小时[38]。

## 5.6. 中医治疗

中医传统著述中并无关于CVA确切相对应的中医病名，但从其临床症状上看，因其症状多为阵发性干咳，可归属于“咳嗽”、“风咳”、，有部分医家根据临床经验将其归属于“哮喘”范畴。现代医家将其病因归为“外感”、“内伤”及“内外相因”。国医大师晁恩祥教授认为其病因病机多为风邪犯肺，肺气失宣，故根据研制苏黄止咳胶囊，经多期临床试验论证，其可有效减弱气道高反应性、炎症、支气管扩张[39][40]，我国《咳嗽的诊断与治疗指南(2021)》推荐采用苏黄止咳胶囊治疗治疗CVA，推荐等级2B[2]。北京中医药大学崔红生教授认为CVA病机为风伏阴伤，创制桑梅止咳颗粒以达宣肺降逆，养阴熄风之效[41]，其对咳嗽型哮喘(CVA)大鼠能够改善气道炎症、改善肺功能[42]。

## 6. 总结与未来展望

咳嗽型哮喘与典型哮喘，在病理、发病机制、临床表现上多有相同之处，在具体表现及机制上又各有不同，这使得临床医师在诊疗过程中极易造成误诊。目前各国及各大医疗机构指南对于CVA的诊断尚未达成统一共识，对于CVA的治疗尚未给予明确推荐用药及治疗方案，对于CVA及CA的治疗尚未区分开来。CVA作为慢性咳嗽的重要原因之一，给患者日常生活带来了极大不便，需要有更多的临床观察和基础实验证据以了解及防控CVA，尤其是要利用好祖国医学的独特优势。

## 参考文献

- [1] 中华医学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.
- [2] 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.
- [3] 赖克方, 陈如冲, 林玲, 等. 不同病因慢性咳嗽临床特征的诊断价值[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32(6): 418-421.
- [4] Lai, K. and Long, L. (2020) Current Status and Future Directions of Chronic Cough in China. *Lung*, **198**, 23-29. <https://doi.org/10.1007/s00408-019-00319-z>
- [5] 梁瀚文, 易芳, 陈玥晗, 等. 中国慢性咳嗽流行病学调查的现状与展望[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(1): 100-106.
- [6] Stanescu, D.C. and Teculescu, D.B. (1970) Exercise- and Cough-Induced Asthma. *Respiration*, **27**, 377-383. <https://doi.org/10.1159/000192694>
- [7] Glauser, F.L. (1972) Variant Asthma. *Annals of Allergy*, **30**, 457-459.
- [8] O'connell, E.J., Rojas, A.R. and Sachs, M.I. (1991) Cough-Type Asthma: A Review. *Annals of Allergy*, **66**, 278-282, 285.
- [9] Steurer-Stey, C. (2007) Asthma Management: Overview and New Aspects. *Praxis (Bern 1994)*, **96**, 1951-1957. <https://doi.org/10.1024/1661-8157.96.49.1951>
- [10] 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.
- [11] Carr, T.F., Zeki, A.A. and Kraft, M. (2018) Eosinophilic and Noneosinophilic Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **197**, 22-37. <https://doi.org/10.1164/rccm.201611-2232PP>

- [12] Lai, K., Zhan, W., Wu, F., *et al.* (2021) Clinical and Inflammatory Characteristics of the Chinese APAC Cough Variant Asthma Cohort. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, **8**, Article ID: 807385. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.807385>
- [13] 林慧敏, 符昱, 方章福, 等. 嗜酸性粒细胞哮喘的研究进展[J]. 结核与肺部疾病杂志, 2022, 3(4): 328-333.
- [14] 陈秀锦, 李丽华. 孟鲁司特钠治疗咳嗽变异性哮喘患儿的近远期临床效果及对血清炎性因子的影响[J]. 河北医学, 2017, 23(2): 208-211.
- [15] Halwani, R., Al-Muhsen, S. and Hamid, Q. (2013) T Helper 17 Cells in Airway Diseases: From Laboratory Bench to Bedside. *Chest*, **143**, 494-501. <https://doi.org/10.1378/chest.12-0598>
- [16] Xi, X., Liu, J.M. and Guo, J.Y. (2018) Correlation of PD-1/PD-L1 Signaling Pathway with Treg/Th17 Imbalance from Asthmatic Children. *International Archives of Allergy and Immunology*, **176**, 255-267. <https://doi.org/10.1159/000489338>
- [17] 郭靖, 刘亚楠, 郝明明, 等. 哮喘患儿合并肺炎支原体感染免疫状态及 Th1/Th2 平衡的变化[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(9): 1412-1416.
- [18] Hassoun, D., Rose, L., Blanc, F.X., *et al.* (2022) Bronchial Smooth Muscle Cell in Asthma: Where Does It Fit? *BMJ Open Respiratory Research*, **9**, e001351. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2022-001351>
- [19] Schaafsma, D., Bos, I.S., Zuidhof, A.B., *et al.* (2008) The Inhaled Rho Kinase Inhibitor Y-27632 Protects against Allergen-Induced Acute Bronchoconstriction, Airway Hyperresponsiveness, and Inflammation. *The American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **295**, L214-L219. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00498.2007>
- [20] Chiba, Y., Tanoue, G., Suto, R., *et al.* (2017) Interleukin-17A Directly Acts on Bronchial Smooth Muscle Cells and Augments the Contractility. *Pharmacological Reports*, **69**, 377-385. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2016.12.007>
- [21] Rybka-Fraczek, A., Dabrowska, M., Grabczak, E.M., *et al.* (2021) Does Bronchial Hyperresponsiveness Predict a Diagnosis of Cough Variant Asthma in Adults with Chronic Cough: A Cohort Study. *Respiratory Research*, **22**, 252. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01845-2>
- [22] Gao, J., Wu, H.G. and Wu, F. (2020) Small Airways Dysfunction and Bronchial Hyper-Responsiveness in Cough Variant Asthma. *International Journal of General Medicine*, **13**, 1427-1434. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S286144>
- [23] Lambrecht, B.N. and Hammad, H. (2012) The Airway Epithelium in Asthma. *Nature Medicine*, **18**, 684-692. <https://doi.org/10.1038/nm.2737>
- [24] Bossley, C.J., Fleming, L., Gupta, A., *et al.* (2012) Pediatric Severe Asthma Is Characterized by Eosinophilia and Remodeling without T(H)2 Cytokines. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **129**, 974-982.e13. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.01.059>
- [25] Grainge, C.L., Lau, L.C., Ward, J.A., *et al.* (2011) Effect of Bronchoconstriction on Airway Remodeling in Asthma. *The New England Journal of Medicine*, **364**, 2006-2015. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1014350>
- [26] Niimi, A., Torrego, A., Nicholson, A.G., *et al.* (2005) Nature of Airway Inflammation and Remodeling in Chronic Cough. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **116**, 565-570. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.07.010>
- [27] Matsumoto, H., Niimi, A., Tabuena, R.P., *et al.* (2007) Airway Wall Thickening in Patients with Cough Variant Asthma and Nonasthmatic Chronic Cough. *Chest*, **131**, 1042-1049. <https://doi.org/10.1378/chest.06-1025>
- [28] Fahy, J.V. (2015) Type 2 inflammation in Asthma—Present in Most, Absent in Many. *Nature Reviews Immunology*, **15**, 57-65. <https://doi.org/10.1038/nri3786>
- [29] Global Initiative for Asthma (2022) Global Strategy for Asthma Management and Prevention. <https://www.ginasthma.org>
- [30] Auger, L., Mailhot-larouche, S., Tremblay, F., *et al.* (2016) The Contractile Lability of Smooth Muscle in Asthmatic Airway Hyperresponsiveness. *Expert Review of Respiratory Medicine*, **10**, 19-27. <https://doi.org/10.1586/17476348.2016.1111764>
- [31] Nakamura, Y., Tamaoki, J., Nagase, H., *et al.* (2020) Japanese Guidelines for Adult Asthma 2020. *Allergology International*, **69**, 519-548. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.08.001>
- [32] Louis, R., Satia, I., Ojanguren, I., *et al.* (2022) European Respiratory Society Guidelines for the Diagnosis of Asthma in Adults. *European Respiratory Journal*, **60**, Article ID: 2101585. <https://doi.org/10.1183/13993003.01585-2021>
- [33] Côté, A., Russell, R.J., Boulet, L.P., *et al.* (2020) Managing Chronic Cough Due to Asthma and NAEB in Adults and Adolescents: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, **158**, 68-96. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.12.021>
- [34] Yi, F., Zhan, C., Liu, B., *et al.* (2022) Effects of Treatment with Montelukast Alone, Budesonide/Formoterol Alone and a Combination of both in Cough Variant Asthma. *Respiratory Research*, **23**, 279. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02114-6>

- 
- [35] Tamaoki, J., Yokohori, N., Tagaya, E., *et al.* (2010) Comparable Effect of a Leukotriene Receptor Antagonist and Long-Acting Beta<sub>2</sub>-Adrenergic Agonist in Cough Variant Asthma. *Allergy & Asthma Proceedings*, **31**, 78-84. <https://doi.org/10.2500/aap.2010.31.3366>
- [36] Yousaf, N., Monteiro, W., Parker, D., *et al.* (2010) Long-Term Low-Dose Erythromycin in Patients with Unexplained Chronic Cough: A Double-Blind Placebo Controlled Trial. *Thorax*, **65**, 1107-1110. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.142711>
- [37] Gibson, P.G., Yang, I.A., Upham, J.W., *et al.* (2017) Effect of Azithromycin on Asthma Exacerbations and Quality of Life in Adults with Persistent Uncontrolled Asthma (AMAZES): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *The Lancet*, **390**, 659-668. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31281-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31281-3)
- [38] Faruqi, S., Sykes, D.L., Crooks, M.G., *et al.* (2020) Objective Assessment of Cough: An Early Marker of Response to Biological Therapies in Asthma? *Lung*, **198**, 767-770. <https://doi.org/10.1007/s00408-020-00391-w>
- [39] 张燕萍, 苗青, 晁燕, 等. 苏黄止咳胶囊治疗咳嗽变异性哮喘的随机对照多中心临床研究[J]. 中医杂志, 2008, 49(6): 504-506.
- [40] 邱容, 肖昌武, 富强. 布地奈德福莫特罗联合苏黄止咳胶囊对咳嗽变异性哮喘的疗效观察[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(2): 304-306.
- [41] 于小佳. 桑梅止咳颗粒治疗咳嗽变异性哮喘(风伏阴伤证)的临床疗效观察[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [42] 候丹, 黄帅阳, 吕明圣, 等. 桑梅止咳颗粒对咳嗽变异性哮喘大鼠气道炎症反应的作用及机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(2): 62-66.