

· 述评 ·



专家介绍: 吴峰, 主任医师, 广州中医药大学兼职教授, 广东医科大学硕士研究生导师。现任广州医科大学附属惠州医院呼吸与危重症医学科主任, 擅长慢性咳嗽、哮喘、慢性阻塞性肺疾病、肺部感染等疑难呼吸系统疾病的诊治。现担任广东省胸部疾病学会重度哮喘精准诊治专业委员会副主委, 中国咳嗽联盟成员, 广东省医学会呼吸病学分会委员, 广东省医师协会呼吸分会委员, 广东省医学会COPD学组成员; 参与由钟南山院士牵头的数项全国多中心临床研究项目; 担任《咳嗽的诊断与治疗指南》同行评议专家; 中国咳嗽指南推广万里行全国巡讲活动讲者; 以通信作者发表SCI论文十余篇。

咳嗽变异性哮喘研究进展

钟剑辉¹, 吴峰^{1, 2}

作者单位: 1.524000广东省湛江市, 广东医科大学 2.516000广东省惠州市第三人民医院呼吸内科

通信作者: 吴峰, E-mail: huizhouwufeng@126.com

【摘要】 咳嗽变异性哮喘(CVA)是一种特殊类型的哮喘, 以咳嗽为唯一或主要症状, 因其在自然病程下可出现喘息、气促症状, 因此常被认为是典型哮喘的初始阶段。吸入性糖皮质激素(ICS)单独使用或ICS联合长效 β_2 受体激动剂是CVA的主要治疗方法。本文结合各国临床指南及近期研究新动态, 介绍了CVA的病因、临床表现、病理生理改变及其机制、诊断方法、治疗策略及疗程、患者预后及其影响因素, 以期为CVA的临床诊疗提供参考。

【关键词】 哮喘; 咳嗽变异性哮喘; 综述

【中图分类号】 R 256.12 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.149

Research Progress of Cough Variant Asthma

ZHONG Jianhui¹, WU Feng^{1, 2}

1. Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China

2. Department of Respiratory, Huizhou Third People's Hospital, Huizhou 516000, China

Corresponding author: WU Feng, E-mail: huizhouwufeng@126.com

【Abstract】 Cough variant asthma (CVA) is a special type of asthma in which cough is the only or main symptom, and is often considered the initial stage of typical asthma because of wheezing and shortness of breath that occur in the natural course of the disease. Inhaled glucocorticoids (ICS) alone or ICS in combination with long acting beta 2-agonists are the primary treatment for CVA. Based on the clinical guidelines of various countries and recent research developments, this paper introduced the etiology, clinical manifestations, pathophysiological changes and their mechanisms, diagnostic methods, treatment strategies and courses, prognosis and influencing factors of CVA, in order to provide reference for the clinical diagnosis and treatment of CVA.

【Key words】 Asthma; Cough variant asthma; Review

咳嗽是呼吸内科门诊最常见的症状, 其中慢性咳嗽患者在国内专科门诊中占1/3以上^[1]。LAI等^[2]的一项多中心研究显示, 咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma, CVA)是我国慢性咳嗽患者最常见的病因(占32.6%)。GAO等^[3]的一项回顾性研究显示, 与典型哮喘患者相比, CVA患者中气道炎症、气道高反应性及小气道功能障碍(small airway dysfunction, SAD)者占比较低, 这从侧面说明了CVA是典型哮喘的初始阶段。然而不同CVA患者接受吸入性糖皮质激素(inhaled

corticosteroids, ICS)或ICS联合长效 β_2 受体激动剂(long acting beta 2-agonists, LABA)治疗后的临床疗效、远期预后存在差异, 且治疗疗程尚未明确, 仍需进一步探讨。本文结合各国临床指南及近期研究新动态, 介绍了CVA的病因、临床表现、病理生理改变及其机制、诊断方法、治疗策略及疗程、患者预后及其影响因素, 以期为CVA的临床诊疗提供参考。

1 CVA的病因、临床表现、病理生理改变及其机制

1.1 CVA的病因

CVA是一种特殊类型的哮喘, 遗传、免疫、过敏等多种因素共同作用可导致发病。(1)遗传因素: 在

哮喘患者中,有哮喘家族史者占56.4%,其中母亲患哮喘者占21.5%^[4]。(2)免疫因素:Th1/Th2失衡是CVA重要的发病机制之一,Th2细胞可通过分泌白介素(interleukin, IL)-4、IL-5、IL-9、IL-13等细胞因子介导免疫应答,导致气道炎症、气道高反应性及气道重塑,进而引起CVA^[5]。(3)过敏因素:IgE介导的I型变态反应在CVA的发生发展中发挥重要作用^[6]。

1.2 CVA的临床表现

咳嗽是CVA患者唯一或主要的临床表现,患者主要表现为剧烈的刺激性干咳,常因吸到冷空气、灰尘、烟雾等而发病,且夜间及凌晨咳嗽为其重要特征,无明显喘息、气促等症状^[7]。LAI等^[8]的多中心、前瞻性、观察性研究显示,CVA患者中女性占比、存在喉部感觉异常症状者占比高于典型哮喘患者。研究显示,CVA患者肥胖、睡眠呼吸暂停综合征、过敏、胃食管反流的发生率明显升高,这些合并症有共同的炎症途径,从而促进哮喘的发病或哮喘的恶化^[9]。研究显示,至少1/3的哮喘患者存在胃食管反流,且胃食管反流与CVA的发病、咳嗽控制不佳或恶化相关,被认为是哮喘潜在的触发因素^[10-11]。SAITO等^[12]在对CVA和典型哮喘患者进行心理测评时发现,CVA患者情绪障碍发生率高于典型哮喘患者。因而临床工作中还应注意观察CVA患者的心理症状。

1.3 病理生理改变及其机制

1.3.1 气道炎症

CVA的主要病理生理改变之一就是气道炎症,研究显示,CVA患者中央气道至外周气道均存在炎症,而气道炎症可导致气道上皮细胞脱落,引起气道重塑及气道分泌物增加,从而刺激咳嗽感受器,进而导致患者出现刺激性咳嗽^[5]。研究显示,CVA患者Th2细胞表达增加,Th1细胞表达减少,而Th2细胞产生的相关细胞因子可导致大量嗜酸粒细胞在气道壁积聚,进而导致气道炎症浸润^[13]。还有研究显示,多种细胞因子(肿瘤坏死因子 α 、神经生长因子、IL-4、IL-6、IL-12等)和炎症细胞(肥大细胞、嗜酸粒细胞等)参与了CVA的气道炎症形成过程^[14]。白三烯也可参与气道炎症形成过程,当机体受到抗原/过敏原刺激时,会在支气管水平释放白三烯,从而产生强烈的促炎作用,导致嗜酸粒细胞募集,进而导致气道炎症^[15]。此外,神经营养因子是神经营养蛋白家族的成员之一,其可通过与酪氨酸激酶B结合而导致CVA患者发生气道炎症、气道高反应性^[16-17]。

1.3.2 气道高反应性

气道高反应性也是CVA的主要病理生理改变之一。研究显示,嗜酸粒细胞、IgE可通过增加黏膜通透性并释放组胺而导致支气管收缩,进而引起气道高反应

专家点评:

咳嗽变异性哮喘(CVA)是慢性咳嗽最常见的病因,自1979年首次报道CVA以来已过去40多年,但目前关于CVA患者预后及治疗疗程尚不明确。大多数CVA患者在短期治疗后咳嗽症状可明显减轻甚至完全缓解,但存在易复发的特点,部分患者可进展为典型哮喘。现今针对CVA的治疗手段也越来越全面,中西医均取得了不错的进展,其中吸入性糖皮质激素(ICS)单独使用或ICS联合长效 β_2 受体激动剂(LABA)是CVA的一线治疗方案。我国《咳嗽的诊断与治疗指南(2021)》及美国胸科协会均推荐CVA患者的治疗疗程应大于8周。研究显示,大多数患者接受长疗程(远在8周以上)治疗后其气道高反应性、气道炎症仍未消退,这提示CVA的治疗应采用长疗程,且部分患者甚至需要进行长期维持治疗。此外,治疗方式、治疗疗程、气道炎症、小气道功能等因素均可以影响CVA患者的预后。本文结合各国临床指南及近期研究新动态,介绍了CVA的病因、临床表现、病理生理改变及其机制、诊断方法、治疗策略及疗程、患者预后及其影响因素,可以为CVA的临床诊疗提供参考。

性^[6]。DESAI等^[18]认为,在哮喘和CVA患者中,气道高反应性可能是由激活的肥大细胞定位于气道平滑肌束引起的,而咳嗽是由嗜酸粒细胞和肥大细胞浸润到浅层气道引起的。P物质可通过促进支气管收缩及促炎作用而参与哮喘的发病,LEE等^[19]在对CVA与典型哮喘患者支气管黏膜活检时发现,前者气管黏膜P物质明显高于后者与对照组。KANAZAWA等^[20]研究显示,CVA患者诱导痰中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平明显高于健康对照者,指出VEGF可导致气道微血管高渗状态,进而导致气道高反应性。

1.3.3 气道重塑

CVA的主要病理生理改变还包括气道重塑。NIIMI等^[21]用支气管黏膜活检的方法评估CVA、典型哮喘患者和健康受试者的支气管黏膜下层厚度,结果显示,CVA患者支气管黏膜下层厚度(7.1 μm)大于健康受试者(5.0 μm),但小于典型哮喘患者(8.6 μm),提示CVA患者存在气道重塑,但气道重塑的程度比典型哮喘患者低。慢性气道炎症的反复刺激可导致气道上皮细胞脱落、坏死,从而导致胶原蛋白沉积于气管壁,引起气管局部组织增生,进而引起气道重塑^[22]。CVA的气道重塑也可能是长期咳嗽机械刺激的结果,研究显示,咳嗽模型豚鼠的咳嗽动作可对气道壁造成创伤性机械应力,使得气管平滑肌面积及气管基底膜厚度增加,

进而诱导气道重塑^[23]。

2 CVA的诊断方法

参照我国《咳嗽的诊断与治疗指南(2021)》^[1],符合以下全部标准可确诊CVA:(1)存在慢性咳嗽,常伴有明显的夜间刺激性咳嗽。(2)支气管激发试验阳性,或平均每日呼吸峰流速昼夜变异率>10%,或支气管舒张试验阳性。(3)抗哮喘治疗有效。

3 CVA的治疗策略及疗程

3.1 CVA的治疗策略

CVA的治疗方法 with 典型哮喘相似,我国《咳嗽的诊断与治疗指南(2021)》^[1]推荐单用ICS或ICS/LABA治疗。研究显示,ICS/LABA可通过不同的作用机制来抑制气道炎症及气道重塑,从而更快速地减轻患者的咳嗽症状,其疗效优于单一用药^[24]。NAKAJIMA等^[25]分别使用中剂量和高剂量的ICS/LABA治疗CVA患者,结果显示,两组咳嗽持续时间无统计学差异,指出初始并不需要采用高剂量的ICS/LABA治疗CVA患者。

白三烯受体拮抗剂可通过降低CVA患者的白三烯水平而抑制呼吸道炎症反应,从而有效治疗少数经ICS治疗无效的CVA患者^[1]。YI等^[26]按照1:1:1的比例将研究对象分为孟鲁司特组、布地奈德/福莫特罗组及孟鲁司特+布地奈德/福莫特罗组,结果显示,治疗8周后三组咳嗽视觉模拟量表评分、日间咳嗽症状评分均明显降低,且组间无统计学差异;三组痰液嗜酸粒细胞百分比均明显下降,且组间无统计学差异;提示短期内单用孟鲁司特的止咳和抗炎效果与ICS/LABA或孟鲁司特联合ICS/LABA相似。因此,单用白三烯受体拮抗剂为不适合使用ICS治疗的CVA患者提供了治疗的可能。还有研究显示,P2X3受体的过度激活与感觉神经元的超敏化相关,其可引起过度、持续和频繁的咳嗽,而P2X3受体拮抗剂能够抑制ATP与P2X3受体结合后产生的Ca²⁺内流,从而起到治疗咳嗽的效果^[27]。此外,还有研究证明,P2X3受体拮抗剂对难治性慢性咳嗽有效^[28],因而其可能在一部分难治性CVA方面也具有广阔的应用前景。

中医认为,CVA与风邪犯肺、肺气失宣相关。研究表明,中药可有效减轻CVA患者的气道炎症,改善气道功能^[29-30]。还有研究显示,针灸治疗可提高CVA患者临床总有效率,降低停药复发率,减轻咳嗽、咳痰、膈肌充血症状和气道炎症,改善肺功能^[31]。总之,中医治疗CVA的疗效确切,且具有性价比高、不良反应少等优点,其在CVA的治疗中发挥着重要作用。

3.2 CVA的治疗疗程

对于CVA患者,目前各国的咳嗽指南均没有制定一个确切的治疗疗程。我国《咳嗽的诊断与治疗指南

(2021)》^[1]指出,CVA患者的疗程应>8周。但在临床实践中,大部分CVA患者经治疗后其咳嗽症状可明显改善,因而治疗不足8周即停药的现象很常见,这其中也存在少数患者停药后未复发的情况。因此,应根据CVA患者的临床特点、实验室检查结果及疾病进展情况个体化制定治疗疗程。

研究显示,痰液嗜酸粒细胞百分比与CVA复发率呈正相关^[32],且嗜酸粒细胞引起的气道炎症与CVA患者发生SAD有关^[3,33],因而痰液嗜酸粒细胞百分比升高的CVA患者可能需要延长治疗时间。此外,MATSUOKA等^[34]研究表明,混合细胞型的CVA患者治疗过程中所需要的ICS维持剂量最高,此类患者若病情反复,可能需要接受长期规律的抗哮喘治疗。YUAN等^[35]研究发现,存在SAD的CVA患者复发率较高,且使用布地奈德规范治疗1年后其SAD仍持续存在,提示存在SAD的CVA患者可能需要长期的ICS治疗。LIU等^[36]研究显示,CVA患者经ICS规范治疗12个月时,其支气管激发试验转阴率仅为50%,且气道炎症尚未完全消退;刘威威等^[37]研究发现,经24周ICS/LABA治疗的CVA患者肺功能及气道炎症指标改善情况优于经8周、16周ICS/LABA治疗的患者。由此可见,长疗程可能更能使CVA患者获益。

4 CVA患者的预后及其影响因素

大多数CVA患者经治疗后咳嗽症状可明显减轻,但CVA存在易复发的特点,部分患者可进展为典型哮喘。ZHAN等^[38]的一项多中心观察性研究根据临床特征、治疗反应及痰细胞学数据把CVA大致分为三种类型,第一类CVA患者的特点是以女性为主、发病晚、肺功能正常,抗哮喘治疗后咳嗽完全缓解比例低(达60.8%);第二类CVA患者的特点是年轻、夜间咳嗽,具有2型炎症、特异质反应,抗哮喘治疗后咳嗽完全缓解比例高(达73.3%);第三类CVA患者体质指数高、病程长、有哮喘家族史、肺功能低下,抗哮喘治疗后咳嗽完全缓解比例低(达54.1%)。

CVA患者预后的影响因素主要包括年龄、ICS治疗、治疗疗程、细胞表型、生化指标、SAD。(1)年龄:研究显示,约30%的成年CVA患者可进展为典型哮喘,而高达54%的CVA患儿可进展为典型哮喘^[39]。TODOKORO等^[40]研究发现,与年龄>5岁的CVA患儿相比,年龄≤5岁的CVA患儿更易进展为典型哮喘。(2)ICS治疗。ICS是治疗CVA的基石,FUJIMURA等^[41]研究显示,7.4%使用ICS治疗的CVA患者和35.7%未使用ICS治疗的CVA患者进展为了典型哮喘。(3)治疗疗程:申静^[42]的一项前瞻性研究纳入了69例CVA患儿,并将其随机分为短疗程组(使用ICS治疗2个月)和长疗程组(使用ICS治疗6个月),结果显示,两组

短期症状缓解率均为100%，但半年随访结果显示，短疗程组复发率高于长疗程组。刘威威等^[37]根据治疗疗程将CVA患者随机分为8周组、16周组、24周组（所有患者接受常规对症治疗及同等剂量的ICS联合LABA治疗），结果显示，CVA患者治疗后用力肺活量（forced vital capacity, FVC）、第1秒用力呼气容积（forced expiratory volume in one second, FEV₁）、呼气峰流速（peak expiratory flow, PEF）、痰IL-10水平及哮喘控制测试评分与治疗疗程呈正相关，痰IL-5水平、嗜酸粒细胞百分比及血清IgE水平与治疗疗程呈负相关。因而治疗疗程延长可能是CVA患者预后的保护因素。

（4）细胞表型：KIM等^[32]研究显示，痰嗜酸粒细胞百分比越高，CVA患者进展为典型哮喘的风险越大。MATSUOKA等^[34]的一项前瞻性研究显示，与嗜酸粒细胞型、中性粒细胞型、混合细胞型CVA患者相比，寡细胞型CVA患者的咳嗽症状更易被控制且2年后停药者占比更高；所有细胞表型CVA患者的初始ICS使用剂量相似，但在整个随访过程中混合细胞型CVA患者ICS使用剂量高于其他细胞表型CVA患者。此外，RYBKA-FRACZEK等^[43]研究发现，CVA患者痰液中性粒细胞百分比与咳嗽严重程度呈正相关，且其>46%时提示CVA患者对抗哮喘治疗反应不佳。（5）生化指标：魏来等^[44]研究显示，CVA患者血清乳酸脱氢酶与气道炎症指标如肿瘤坏死因子 α 、IL-4、IL-12呈正相关，且其升高与CVA复发相关。（6）SAD：YUAN等^[35]对77例CVA患者随访1年发现，大多数合并SAD的患者使用ICS（如布地奈德）治疗后并未逆转SAD，且其复发率高于未合并SAD的患者，并指出SAD是CVA患者预后不良的危险因素。

5 小结及展望

综上所述，CVA的病因主要与遗传、免疫、过敏因素有关，作为一种特殊类型的哮喘，CVA以咳嗽为唯一或主要症状，其病理生理改变主要为气道炎症、气道高反应性与气道重塑。临床可通过典型的慢性咳嗽症状及支气管激发试验确诊CVA。目前CVA主要以ICS或ICS/LABA治疗为主，白三烯受体拮抗剂、P2X₃受体拮抗剂在CVA的治疗中也有一定应用前景。此外，研究显示，脱敏疗法联合常规ICS可有效减轻合并过敏性鼻炎的哮喘患儿的气道炎症，改善肺功能、哮喘症状^[45]，未来此法经改善、推广、临床验证后也可能成为CVA合并过敏性鼻炎患者的重要治疗手段。还有一项真实世界研究显示，奥马珠单抗、美泊利珠单抗、贝那利珠单抗等可有效治疗重度哮喘^[46]，而针对CVA患者，生物靶向剂怎么选、怎么用、长期疗效如何，未来还需进一步探索。应根据CVA患者的临床特点、实验室检查结果及疾病进展情况个体化制定治疗疗程，而长疗程治疗

可能使患者获益更多。大多数CVA患者经治疗后咳嗽症状可明显减轻，但CVA存在易复发的特点，部分患者可进展为典型哮喘。年龄、ICS治疗、治疗疗程、细胞表型、生化指标、SAD均是CVA患者预后的影响因素。日本呼吸学会推荐，呈间歇性季节性发病的CVA患者只在特定的发作季节接受治疗^[47]，但长期只接受季节性治疗是否会增加患者发展为典型哮喘的风险仍需进一步探讨。未来期待更多的临床及基础研究结果，从而促使研究者对CVA的理解更加深入，治疗更加精准化，疗程更加确切化！

作者贡献：吴峰进行文章的构思与设计、可行性分析，负责文章的质量控制及审校，并对文章整体负责、监督管理；钟剑辉进行文献/资料收集、整理，撰写及修订论文。

本文无利益冲突。

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. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20211101-00759.
- [2] LAI K F, CHEN R C, LIN J T, et al. A prospective, multicenter survey on causes of chronic cough in China [J]. Chest, 2013, 143(3): 613-620. DOI: 10.1378/chest.12-0441.
- [3] GAO J, WU H G, WU F. Small airway dysfunction in patients with cough variant asthma: a retrospective cohort study [J]. BMC Pulm Med, 2021, 21(1): 49. DOI: 10.1186/s12890-021-01419-4.
- [4] 杭晶卿, 孙碧雄, 戴荷莲, 等. 上海浦东金桥地区4万人口支气管哮喘流行病学调查 [J]. 中国实用内科杂志, 2002, 22(10): 616-617. DOI: 10.3969/j.issn.1005-2194.2002.10.022.
- [5] LAMBRECHT B N, HAMMAD H. The immunology of asthma [J]. Nat Immunol, 2015, 16(1): 45-56. DOI: 10.1038/ni.3049.
- [6] 高龙霞, 阎玥, 包海鹏, 等. 咳嗽变异性哮喘现代研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(9): 4171-4174.
- [7] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2009.06.006.
- [8] LAI K F, ZHAN W Z, WU F, et al. Clinical and inflammatory characteristics of the Chinese APAC cough variant asthma cohort [J]. Front Med, 2021, 8: 807385. DOI: 10.3389/fmed.2021.807385.
- [9] ALTHOFF M D, GHINCEA A, WOOD L G, et al. Asthma and three colinear comorbidities: obesity, OSA, and GERD [J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2021, 9(11): 3877-3884. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.09.003.
- [10] KILJANDER T O. The role of proton pump inhibitors in the management of gastroesophageal reflux disease-related asthma and chronic cough [J]. Am J Med, 2003, 115(Suppl 3A): 65S-71. DOI: 10.1016/s0002-9343(03)00196-7.
- [11] KANEMITSU Y, KUROKAWA R, TAKEDA N, et al. Clinical impact of gastroesophageal reflux disease in patients with subacute/chronic cough [J]. Allergol Int, 2019, 68(4): 478-485.

- DOI: 10.1016/j.alit.2019.04.011.
- [12] SAITO N, ITOGA M, TAMAKI M, et al. Cough variant asthma patients are more depressed and anxious than classic asthma patients [J]. *J Psychosom Res*, 2015, 79 (1): 18–26. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2015.03.011.
- [13] CHEN J, LIN W, GU H, et al. Study on the relationship between bronchoalveolar lavage fluid cell count, Th1/Th2 cytokines and pulmonary function in patients with cough variant asthma [J]. *J Asthma Allergy*, 2022, 15: 1713–1720. DOI: 10.2147/JAA.S383128.
- [14] TERASAKI G, PAAUW D S. Evaluation and treatment of chronic cough [J]. *Med Clin North Am*, 2014, 98 (3): 391–403. DOI: 10.1016/j.mena.2014.01.002.
- [15] HOLGATE S T, PETERS-GOLDEN M, PANETTIERI R A, et al. Roles of cysteinyl leukotrienes in airway inflammation, smooth muscle function, and remodeling [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 111 (1 Suppl): S18–34; discussion S34–6. DOI: 10.1067/mai.2003.25.
- [16] PRAKASH Y S, MARTIN R J. Brain-derived neurotrophic factor in the airways [J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 143 (1): 74–86. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.02.006.
- [17] 聂颖, 王丹, 乔静, 等. BDNF经TrkB-Ca²⁺信号通路对哮喘小鼠气道高反应的调控研究 [J]. *现代免疫学*, 2023, 43 (5): 370–375, 399.
- [18] DESAI D, BRIGHTLING C. Cough due to asthma, cough-variant asthma and non-asthmatic eosinophilic bronchitis [J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2010, 43 (1): 123–130. DOI: 10.1016/j.otc.2009.11.006.
- [19] LEE S Y, KIM M K, SHIN C, et al. Substance P-immunoreactive nerves in endobronchial biopsies in cough-variant asthma and classic asthma [J]. *Respiration*, 2003, 70 (1): 49–53. DOI: 10.1159/000068413.
- [20] KANAZAWA H, EGUCHI Y, NOMURA N, et al. Analysis of vascular endothelial growth factor levels in induced sputum samples from patients with cough variant asthma [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2005, 95 (3): 266–271. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61224-0.
- [21] NIIMI A, MATSUMOTO H, MINAKUCHI M, et al. Airway remodelling in cough-variant asthma [J]. *Lancet*, 2000, 356 (9229): 564–565. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02584-8.
- [22] 袁阳, 袁芳, 郑权, 等. 咳嗽变异性哮喘发病机制及中西药疗效的研究进展 [J]. *实用心脑血管肺血管病杂志*, 2021, 29 (8): 135–140. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.062.
- [23] CUI S L, ITO I, NAKAJI H, et al. Induction of airway remodeling and persistent cough by repeated citric acid exposure in a guinea pig cough model [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2019, 263: 1–8. DOI: 10.1016/j.resp.2019.02.002.
- [24] 孙婧怡, 马礼兵. 咳嗽变异性哮喘的发病机制及研究进展 [J]. *实用医学杂志*, 2018, 34 (16): 2803–2806. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2018.16.042.
- [25] NAKAJIMA T, NAGANO T, NISHIMURA Y. Retrospective analysis of the starting dose of combined ICS/LABA for cough-variant asthma and cough-predominant asthma [J]. *In Vivo*, 2022, 36 (2): 949–953. DOI: 10.21873/invivo.12785.
- [26] YI F, ZHAN C, LIU B J, et al. Effects of treatment with montelukast alone, budesonide/formoterol alone and a combination of both in cough variant asthma [J]. *Respir Res*, 2022, 23 (1): 279. DOI: 10.1186/s12931-022-02114-6.
- [27] PELLEGRINO A, SIRTORI E, ROLLAND J F, et al. DT-0111: a novel P2X3 receptor antagonist [J]. *Purinergic Signal*, 2023, 19 (3): 467–479. DOI: 10.1007/s11302-023-09930-5.
- [28] YI B Y, WANG S Y, LI W Z, et al. Potential applications of P2X3 receptor antagonists in the treatment of refractory cough [J]. *Respir Med*, 2023, 217: 107336. DOI: 10.1016/j.rmed.2023.107336.
- [29] JIANG H, BAI Z Y, OU Y Y, et al. β -Hydroxybutyric acid upregulated by Suhuang antitussive capsule ameliorates cough variant asthma through GSK3 β /AMPK-Nrf2 signal axis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 307: 116013. DOI: 10.1016/j.jep.2022.116013.
- [30] 万军, 于宙, 孙梦甜, 等. 二陈汤合三子养亲汤加减治疗痰邪蕴肺型儿童咳嗽变异性哮喘的临床观察 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27 (10): 58–63. DOI: 10.13422/j.cnki.syfx.20210624.
- [31] XIONG J, QI W C, YANG H, et al. Acupuncture treatment for cough-variant asthma: a meta-analysis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 6694936. DOI: 10.1155/2021/6694936.
- [32] KIM C K, KIM J T, KANG H, et al. Sputum eosinophilia in cough-variant asthma as a predictor of the subsequent development of classic asthma [J]. *Clin Exp Allergy*, 2003, 33 (10): 1409–1414. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2003.01788.x.
- [33] GAO J, WU F, WU S F, et al. Inflammatory subtypes in classic asthma and cough variant asthma [J]. *J Inflamm Res*, 2020, 13: 1167–1173. DOI: 10.2147/JIR.S269795.
- [34] MATSUOKA H, NIIMI A, MATSUMOTO H, et al. Inflammatory subtypes in cough-variant asthma: association with maintenance doses of inhaled corticosteroids [J]. *Chest*, 2010, 138 (6): 1418–1425. DOI: 10.1378/chest.10-0132.
- [35] YUAN H L, LIU X J, LI L, et al. Clinical and pulmonary function changes in cough variant asthma with small airway disease [J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2019, 15: 41. DOI: 10.1186/s13223-019-0354-1.
- [36] LIU M X, LIU K X, 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.
- [37] 刘威威, 苏玉峰, 王欢, 等. 咳嗽变异性哮喘患者疗效与布地奈德福莫特罗疗程的相关性研究 [J]. *实用心脑血管肺血管病杂志*, 2022, 30 (2): 64–68. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.270.
- [38] ZHAN W Z, WU F, ZHANG Y H, et al. Identification of cough-variant asthma phenotypes based on clinical and pathophysiologic data [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2023, 152 (3): 622–632. DOI: 10.1016/j.jaci.2023.04.017.
- [39] 陈颖, 黄俊文, 杨淑鑫, 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. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2022.15.001.
- [40] TODOKORO M, MOCHIZUKI H, TOKUYAMA K, et al. Childhood cough variant asthma and its relationship to classic asthma [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2003, 90 (6): 652-659. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61871-6.
- [41] FUJIMURA M, NISHIZAWA Y, NISHITSUJI M, et al. Predictors for typical asthma onset from cough variant asthma [J]. *J Asthma*, 2005, 42 (2): 107-111.
- [42] 申静. 不同疗程丙酸氟替卡松吸入治疗儿童咳嗽变异性哮喘的疗效及复发率对比 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7 (3): 67, 70. DOI: 10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2019.03.047.
- [43] RYBKA-FRACZEK A, DABROWSKA M, GRABCZAK E M, et al. Inflammatory phenotypes of cough variant asthma as response predictors to anti-asthmatic therapy [J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 595-602. DOI: 10.2147/JIR.S343411.
- [44] 魏来, 顾悦, 张龙英. 咳嗽变异性哮喘患者血清LDH水平与气道炎症指标的相关性及对预后的评估价值分析 [J]. 中国现代药物应用, 2023, 17 (10): 34-38. DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2023.10.008.
- [45] 赵丽杰, 董政, 赵春华. 脱敏疗法辅助治疗过敏性鼻炎哮喘综合征患儿的效果 [J]. 江苏卫生保健, 2023, 25 (3): 172-174, 192.
- [46] NAGASE H, SUZUKAWA M, OISHI K, et al. Biologics for severe asthma: the real-world evidence, effectiveness of switching, and prediction factors for the efficacy [J]. *Allergol Int*, 2023, 72 (1): 11-23. DOI: 10.1016/j.alit.2022.11.008.
- [47] MUKAE H, KANEKO T, OBASE Y, et al. The Japanese respiratory society guidelines for the management of cough and sputum (digest edition) [J]. *Respir Investig*, 2021, 59 (3): 270-290. DOI: 10.1016/j.resinv.2021.01.007.
- (收稿日期: 2023-10-08; 修回日期: 2024-04-10)
(本文编辑: 崔丽红)