

· 临床研究 ·

射干麻黄汤联合西药治疗咳嗽变异性哮喘系统评价和序贯分析[※]

严诏琦¹ 许越淇¹ 李可可¹ 熊少斌¹ 张文强¹ 肖航¹ 刘良倚^{2▲}

摘要 目的:系统评价射干麻黄汤联合西药治疗咳嗽变异性哮喘的疗效与安全性。**方法:**计算机检索中国知网(CNKI)、维普数据库(VIP)和万方数据库(Wangfang)、中国医学生物(CBM)、PubMed数据库,查找符合纳入标准的临床RCT试验,共纳入19项RCTs。使用Cochrane系统评价手册评价文献质量,并以Stata 14.0软件进行Meta分析。**结果:**总有效率[RR=1.22, 95%CI(1.17, 1.28), P=0.00<0.5],亚组分析提示疗程2~4 w[RR=1.22, 95%CI(1.16, 1.29), P=0.00],疗程>4 w[RR=1.21, 95%CI(1.12, 1.31), P=0.00];治疗缓解程度[ES=2.75, 95%CI(2.12, 3.58), P=0.000<0.05]。肺功能:FEV1[WMD=0.38, 95%CI(0.22, 0.55), P=0.000<0.05];PEF[SMD=1.77, 95%CI(0.83, 2.70), P=0.000<0.05];FEV1/FVC[SMD=1.23, 95%CI(0.49, 1.98), P=0.001<0.5]。症状积分:中医症状积分[SMD=-2.20, 95%CI(-3.47, -0.92), P=0.001<0.5];咳嗽积分[WMD=-1.58, 95%CI(-2.06, -1.10), P=0.000<0.05]。炎症指标:TNF- α [SMD=-1.34, 95%CI(-2.01, -0.66), P=0.000<0.05]。不良反应[RR=0.31, 95%CI(0.13, 0.73), P=0.007<0.05]。通过TAS序贯分析降低了传统Meta分析假阳性概率,得到更可靠的结果。GRADE评价显示总有效率证据质量为低,余证据质量为极低。**结论:**射干麻黄汤联合西药治疗咳嗽变异性哮喘能显著提高疗效,改善患者临床症状及肺功能,降低炎症指标,减少不良反应。但受纳入文献数量和质量限制,上述结论尚待更多高质量研究予以验证。

关键词 射干麻黄汤;咳嗽变异性哮喘;系统评价;Meta分析;序贯分析;GRADE评价;CVA

咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma, CVA)于1972年由Glauser等首次报道^[1],现常认为CVA是哮喘的一个亚型或典型哮喘的前期^[2],也有人称之为隐匿性哮喘。该病临床多以咳嗽为其唯一或主要症状,咳嗽特点多为明显的夜间刺激性咳嗽,不伴有喘息,通常支气管激发试验阳性或吸入支气管舒张剂有效可帮助确诊^[3]。在国内呼吸科门诊中,慢性咳嗽患者约占1/3以上,而CVA与慢性咳嗽患者的比值可达1/3。中华医学会呼吸病学分会哮喘学组在2015版指南^[4]中首次对中医药治疗慢性咳嗽增加单独论述,是对中医中药诊治咳嗽作用的肯定。据报道^[5],未进行治疗

的CVA患者有30%~45%将发展为典型哮喘。现代医学治疗CVA以吸入糖皮质激素联合支气管扩张剂、 β_2 受体激动剂、白三烯受体拮抗剂等为主^[6]。中医认为CVA的病机当属外感邪气,引动宿痰,内外因兼夹交作,邪郁于肺,肺失宣降,继而引起咳嗽迁延不愈^[7]。有研究表明中药能改善气道炎症指标,降低气道高反应性^[8,9],此外中医治疗CVA还具有不良反应小、复发率低、易于被患者接受等优势^[10,11]。在临床上,射干麻黄汤治疗CVA早已得到广泛应用,本研究通过系统评价射干麻黄汤联合西药对CVA的疗效,为其在临床上的运用提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入和排除标准

1.1.1 纳入标准 (1)纳入的人群均大于12岁(青少年及成人),且诊断为咳嗽变异性哮喘^[4];(2)干预措施:对照组的治疗措施均为《咳嗽的诊断与治疗指南》^[4]中推荐的药物,试验组予以射干麻黄汤随证加减治疗,余措施均同对照组;(3)纳入文献均为RCT试

※基金项目 国家自然科学基金项目(No.81560765;No.81860826);全国名老中医药专家传承工作室建设项目(No.国中医药发[2014]20号);江西省肺疾病临床医学研究中心(No.赣科发社[2019]44号);江西省中医药流行病学重点实验室(No.江西省中医药科教字[2021]3号)

▲通信作者 刘良倚,男,医学博士,教授,主任中医师,博士研究生导师。研究方向:中医呼吸系统疾病研究。E-mail:llj6505@163.com

•作者单位 1.江西中医药大学(江西南昌330000);2.江西中医药大学附属医院(江西南昌330000)

验; (4) 试验结局至少具有以下指标之一。主要结局指标为总体有效率(具体标准参考《中医病证诊断疗效标准》《中药新药临床研究指导原则》, 临床治疗效果一般包括“临床控制”“显效”“有效”“无效”; 有效率指达到“临床控制”“显效”“有效”标准的患者占总人数的百分比)。次要结局指标: ①症状缓解情况, 包括中医症候积分、咳嗽症候积分; ②肺功能, 包括FEV1(第1秒呼气的最大容积)、PEF(呼气流量峰值)、FEV1/FVC(第一秒用力呼气量占总肺活量的比值); ③炎症指标, 主要为TNF- α (肿瘤坏死因子); ④安全评价指标, 主要为不良反应率。

1.1.2 排除标准 (1) 重复发表的文献; (2) 结局指标不符合要求的文献; (3) 治疗组与对照组西药不一致的文献; (4) 研究对象为婴幼儿。

1.2 检索策略 检索中国知网(CNKI)、维普数据库(VIP)和万方数据库(Wangfang)、中国医学生物(CBM)、PubMed电子数据库, 检索时间为建库到2022年1月。中文检索词: “射干麻黄汤”“咳嗽变异性哮喘”“随机对照实验”。英文检索词: “She gan Ma huang Decoction”“cough variant asthma”, 检索词进行主题词和自由词检索。中文检索式(以知网数据库为例): (“主题词=咳嗽变异” OR “主题词=哮喘” OR “主题词=哮证” AND “主题词=射干麻黄”) OR (“题名=咳嗽变异” OR “题名=哮喘” OR “题名=哮证” OR “题名=射干麻黄”) AND [“全文=中英文扩展(RCT)” OR “全文=随机”](模糊匹配)。英文检索式(以PubMed数据库为例): “she gan ma huang (Title/Abstract)” AND “cough variant asthma (Title/Abstract)”。

1.3 文献筛选和资料提取 所有文献是否纳入由2名评价者共同决定, 通过阅读标题、摘要、正文, 按照纳入标准与排除标准剔除不符合要求的文献。再分别独立对纳入文献进行基本资料提取。将上述检索所得的文献导入NoteExpress中, 并用Excel表格汇总所选文献试验方案、各组患者基线资料、干预措施和结局指标, 如遇分歧由第三者协助解决。

1.4 文献质量评价 采用Cochrane系统评价手册偏倚风险评价工具对纳入随机对照试验进行质量评价。评估的主要条目有: ①随机分配方法; ②分配隐藏的实施; ③盲法的实施; ④结果数据的完整性, 是否有退出或失访, 是否采用意向治疗分析; ⑤选择性报告研究结果; ⑥其他偏倚来源。每一个评估条目判断为高风险、低风险、不清楚三种类型。最后通过Revman 5.3软件绘制纳入文献偏倚风险图进行展示。

1.5 数据统计分析 本研究运用Stata 14.0软件作Meta分析, 其中以相对危险度(RR)作为计数资料变量, 以加权均数差(WMD)或标准化均数差(SMD)作为计量资料变量, 均以可信区间(confidence intervals, CI)为95%作为标准。若P值>0.1、I²<50%, 则认为各研究指标间无统计学异质性, 采取固定效应模型进行分析; 反之, 则使用随机效应模型作分析。对异质性较大者通过敏感性分析探讨其异质性。此外, 通过漏斗图及Begg’s检验评判纳入文献是否存在发表偏倚, 并采用TSA 0.9软件进行序贯分析, 克服传统Meta分析的不足, 减少因随机误差而导致的假阳性结果, 以期提高本研究的可信度。

1.6 GRADE证据质量评级 对本次系统评价的结果, 采用GRADE证据质量评价系统, 将结局指标的证据质量等级划分为高、中、低、极低质量4个等级。由于本次系统评价纳入的研究均为RCT, 研究的偏倚风险、间接证据、结果的精确性和发表偏倚可能降低证据质量。

2 结果

2.1 文献检索与筛选 共获得1080篇文献, 初筛查重后剔除1023篇, 剩余57篇。阅读标题、摘要后剔除11篇; 阅读全文后再剔除27篇, 最终纳入本研究的文献总数为19篇^[12-30]。具体文献检索流程如图1。

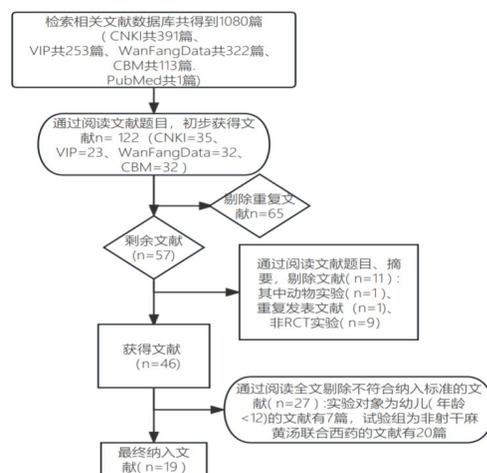


图1 文献检索流程图

2.2 纳入文献基本特征 最终纳入的文献中有11篇文献的西医干预措施包含孟鲁司特(顺尔宁), 试验组射干麻黄汤的组成依据次要症状进行加减: 如痰液少且黏稠者加枇杷叶、浙贝母, 去除法半夏; 咽干者加入麦冬; 气促呛咳者加入紫苏子; 咳吐黄痰者加入鱼腥草与黄芩等。6篇文献注明中医证候属于寒哮; 除

1 篇文献^[30]外,疗程均在3个月以内,大多数集中在2 ~ 4周。具体文献特征见表1。

表1 纳入文献基本特征表

作者	年份	样本量(T/C)	干预措施		疗程	结局指标
			T	C		
曾运莲*	2021	41/41	射干麻黄汤加减+C	布地奈德福莫特罗+孟鲁司特钠	2 w	①②③④
陈益超*	2019	41/41	射干麻黄汤加减+C	舒利迭+顺尔宁	8 w	①③
翟勇*	2018	29/29	射干麻黄汤加减+C	布地奈德福莫特罗	4 w	①⑤⑥
樊志明	2008	39/34	射干麻黄汤加减+C	复方甲氧那明胶囊	3 w	①
耿飞	2021	38/38	射干麻黄汤加减+C	复方甲氧那明胶囊+酮替芬	2 w	①
顾丽君*	2016	38/38	射干麻黄汤加减+C	孟鲁司特咀嚼片	12 w	①⑦
孔志明	2017	50/50	射干麻黄汤加减+C	硫酸沙丁胺醇+酮替芬	2 w	①
王海虎	2016	70/70	射干麻黄汤加减+C	孟鲁司特	3个月	①②⑦
李灿华	2015	42/42	射干麻黄汤加减+C	普米克+顺尔宁	4 w	①
李琦	2016	32/32	射干麻黄汤加减+C	硫酸沙丁胺醇+酮替芬	2 w	①
陆佳燕	2015	45/45	射干麻黄汤加减+C	硫酸沙丁胺醇+酮替芬	2 w	①
潘娅洁*	2019	50/50	射干麻黄汤加减+C	布地奈德+孟鲁司特钠	4 w	①②③④⑤⑥⑦⑧
沈伟*	2021	50/50	射干麻黄汤加减+C	孟鲁司特钠	4 w	①③④⑤⑥⑦⑧
吴娟娟	2016	32/30	射干麻黄汤加减+C	布地奈德福莫特罗	4 w	①②
杨俊明	2016	24/24	射干麻黄汤加减+C	孟鲁斯特咀嚼片	12 w	①
杨莎	2016	47/47	射干麻黄汤加减+C	孟鲁司特钠	4 w	①
喻敏	2018	30/30	射干麻黄汤加减+C	布地奈德+孟鲁司特钠	2 w	④⑤⑥⑧
张其瑞	2019	40/40	射干麻黄汤加减+C	硫酸沙丁胺醇+孟鲁司特钠	2 w	①
张玉溪	2003	25/24	射干麻黄汤加减+C	二丙酸倍氯米松+缓释茶碱	NR	⑤

注:T为试验组;C为对照组;NR为未提及;①总体有效率;②不良反应率;③中医证候积分;④咳嗽症候积分;⑤FEV₁;⑥PEF;⑦TNF-α;⑧ FEV₁/FVC;带“*”研究均明确指出纳入的患者中医辨证为寒哮(冷哮)证

2.3 文献质量评价 纳入的19个RCT研究均为随机对照试验,3项研究提及随机方法,1项提及盲法。所有研究均无失访情况,均描述了研究对象的基线资料、对治疗组及对照组的的治疗方法、明确的结局指标。

2.4 Meta 结果分析

2.4.1 总有效率 (1)有17篇文献^[12-27,29]报告了总体有效率,共1409例患者,其中试验组共708例,对照组共701例。经过异质性检验, $I^2=0.0%<50%$,且Q检验的 $P=0.989>0.1$,提示本次研究选择的文献之间无异质性,故采用固定效应模型合并效应量。结果显示,试验组的有效率显著高于对照组,差异具有统计学意义 $[RR=1.22, 95%CI(1.17, 1.28), P=0.00<0.5]$ 。由于临床上中药疗程对咳嗽变异性哮喘的缓解程度可能存在影响,故根据疗程时间进行亚组分析。结果显示,疗程2~4 w($P=0.993, I^2=0.0%$)与疗程>4 w($P=0.443, I^2=0.0%$)两组均未见明显异质性。其中,疗程2~4 w的研究,合并分析后显示试验组疗效优于对照组,差异有统计学意义 $[RR=1.22, 95%CI(1.16, 1.29), P=0.00]$;疗程>4 w的研究,合并分析后同样试验组疗效优于对照组,差异有统计学意义 $[RR=1.21, 95%CI$

(1.12, 1.31), $P=0.00]$ 。此外,有1项研究(翟勇组)未注明疗效结果对应的疗程,在此不予讨论。(2)有11篇文献^[14, 17-18, 21-27, 29]依据治疗有效程度,将临床有效率细分为临床控制、显效、有效、无效,经过异质性检验($I^2=0.0%<50%$,且 $P=0.914>0.1$)后,选择固定效应进行Meta分析。11个研究汇总的效应值 $ES=2.75, 95%CI(2.12, 3.58)$,且差异具有统计学意义($P<0.05$),提示试验组更能提高治疗有效程度。见图2。

2.4.2 肺功能指标 (1)5篇文献^[14, 23-24, 28, 30]报道了FEV₁结局指标,共367例患者,其中试验组共184例,对照组共183例。经过异质性检验($I^2=36.4%<50%$,且 $P=0.179>0.1$),选择固定效应模型合并效应量,结果显示,试验组的FEV₁高于对照组,合并汇总的 $[WMD=0.38, 95%CI(0.22, 0.55), P=0.000<0.05]$ 。

(2)3篇文献^[23-24, 28]报道了FEV₁/FVC,共260例患者,其中试验组共130例,对照组共130例。经分析存在异质性($I^2=86.7%>50%$,且 $P=0.001<0.1$),选择随机效应模型合并效应量。结果显示,试验组的FEV₁/FVC高于对照组,差异具有统计学意义 $[SMD=1.23, 95%CI(0.49, 1.98), P=0.001]$ 。

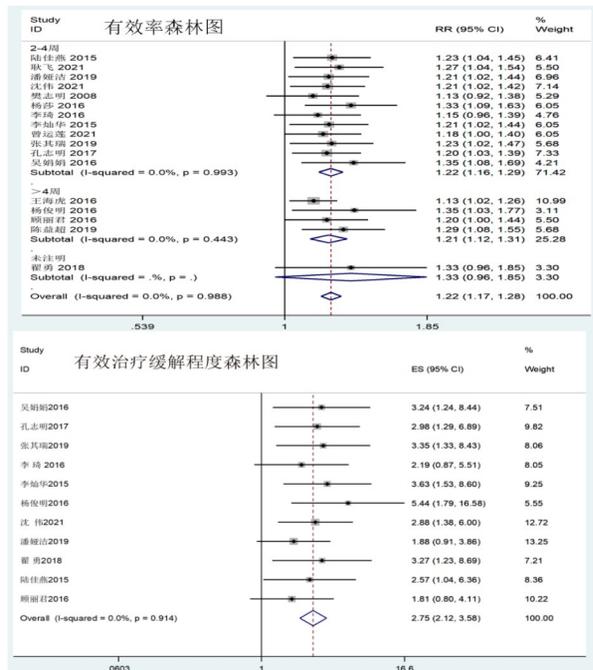


图2 有效率和有效缓解程度森林图

(3)4篇文献^[14,23-24,28]报道了PEF指标,共318例患者,其中试验组共159例,对照组共159例,经过异质性检验($I^2=91.8%>50%$,且 $P=0.000<0.1$),故采取选择随机效应进行Meta分析,结果显示,试验组的PEF高于对照组,差异具有统计学意义[SMD=1.77,95%CI(0.83,2.70), $P=0.000<0.05$]

2.4.3 症候积分 (1)共有4篇文献^[12-13,23-24]报道了中医症候积分,共364例患者,其中试验组共182例,对照组共182例。经过异质性检验($I^2=95.8%>50%$,且 $P=0.000<0.1$),选择随机效应模型合并效应量,结果显示,试验组的中医症候积分低于对照组,差异具有统计学意义[SMD=-2.20,95%CI(-3.47,-0.92), $P=0.001<0.5$]

(2)共有4篇文献^[12,23-24,28]报道了咳嗽积分,共342例患者,其中试验组共171例,对照组共171例,经过异质性检验($I^2=92.2%>50%$,且 $P=0.000<0.1$),选择随机效应模型合并效应量,结果显示,试验组的咳嗽积分低于对照组,差异具有统计学意义[WMD=-1.58,95%CI(-2.06,-1.10), $P=0.000<0.05$]

2.4.4 炎症指标 (1)4篇文献^[17,19,23-24]报道了TNF- α ,共416例患者,其中试验组共208例,对照组共208例。异质性检验($I^2=89.6%>50%$,且 $P=0.000<0.1$),选择随机效应进行Meta分析,结果显示,试验组的TNF- α 低于对照组,差异具有统计学意义[SMD=-1.34,95%CI(-2.01,-0.66), $P=0.000<0.05$]

2.4.5 安全性评价 4篇文献^[12,19,23,25]报道了不良反应,共384例患者,其中试验组共193例,对照组共191例。经分析存在异质性($I^2=33.0%<50%$, $P=0.225>0.1$),故采用固定效应模型合并效应量。结果显示,试验组的发生率低于对照组,差异具有统计学意义[RR=0.31,95%CI(0.13,0.73), $P=0.007<0.05$]

2.5 异质性来源分析 本次研究次要结局多存在异质性,对结局指标PEF、中医症候积分、咳嗽积分、TNF- α 进行敏感性分析,结果如图3所示。(1)从PEF敏感性分析图(图3A)可见沈伟和潘娅洁组是产生异质性的来源,查阅原文后发现可能与西药干预方案有关,其中沈伟组口服西药孟鲁司特钠,瞿勇组吸入布地奈德,喻敏和潘娅洁组联合使用两药,这与吴莉青^[31]认为布地奈德联合孟鲁司特钠比单纯用其中一种对提高PEF值更为显著的结果一致。(2)从症候积分敏感性分析图(图3B)可以得出潘娅洁组可能是异质性的来源,去除后进行分析发现, $I^2=94.2%$,SMD=-2.30,未发生明显变化,提示Meta分析结果稳定。(3)从TNF- α 敏感性分析图(图3C)可以看到沈伟组对异质性影响较大,去除后, $I^2=44.0%<50%$,且 $P=0.168>0.1$,异质性下降,固定效应模型分析得到,合并汇总的SMD为-0.98,95%CI(-1.21,-0.74),且 $P=0.000<0.05$,差异有统计学意义,未能发现沈伟组成为异质性的原因。(4)由咳嗽积分敏感性分析图(图3D)可见潘娅洁或曾运莲组可能是异质性来源,剔除文献潘娅洁组后分析结果为, $I^2=44.2%<50%$,且 $P=0.167>0.1$,异质性降低,选择固定效应模型进行Meta分析,WMD=-1.40,95%CI(-1.54,-1.26),且 $P=0.000<0.05$,差异具有统计学意义,未能发现潘娅洁组成为异质性的原因。FEV1/FVC指标因研究数较少,难以用统计学方法判断异质性来源,故不进行讨论。

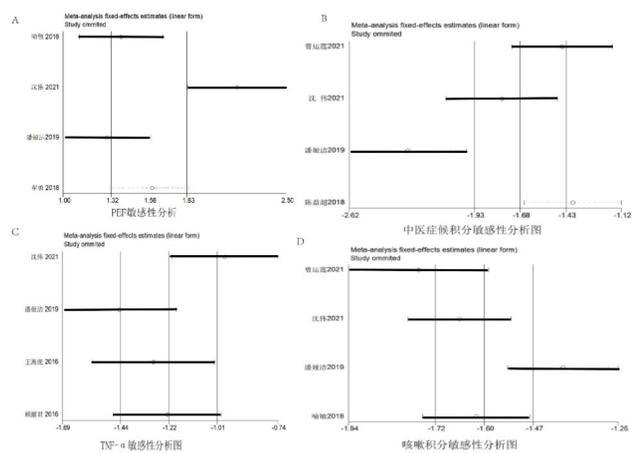


图3 敏感性分析结果图

2.6 发表偏倚检测 (1)通过绘制漏斗图考察涉及总有效率的文献是否存在发表偏倚,结果显示漏斗图对称,意味着不存在发表偏倚。见图4。(2)Begg 偏倚检验得出 $P=0.053>0.05$,意味着本次研究选择的17篇文献不存在发表偏倚。见图5。

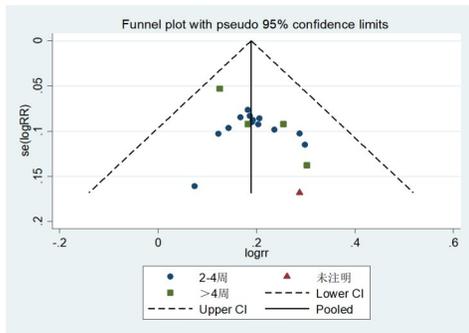


图4 发表偏倚漏斗图

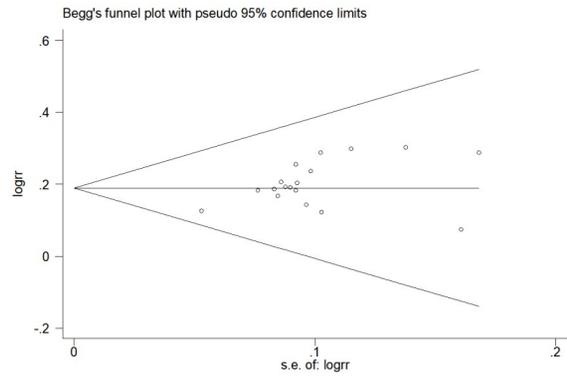


图5 Begg 偏倚检验

2.7 序贯分析 本文对有效率进行序贯分析,设置 I 类错误定义为5%,信息轴设定为累积样本量,统计学效能80%,根据 Meta 分析结果设置期望信息值 (RIS)。得到累计的 z 值 (曲线 B) 在纳入第 2 项研究 (李灿华组) 即同时穿过了传统界值 (直线 C) 和 TSA 界值 (曲线 A), 此后的研究均穿过传统界值和 TSA 界值且超过 RIS。序贯分析结果更加说明了射干麻黄汤联合西药治疗咳嗽变异性哮喘疗效可靠。见图6。

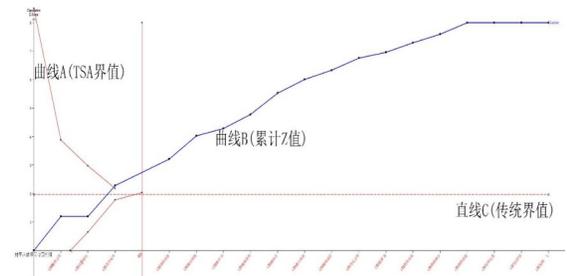


图6 TSA 序贯分析图

2.8 GRADE 评价 对于纳入的指标 (总有效率、FEV1、PEF、中医症候积分、咳嗽积分、TNF- α 、复发率、不良反应) 进行 GRADE^[32] 证据质量评价。见表2。

表2 GRADE 评价表

指标名称(纳入研究数量)	样本量(例)		证据质量评价					证据质量
	试验组	对照组	偏倚风险	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚	
有效率(18)	708	701	非常严重①	不严重	不严重	不严重	不怀疑	⊕⊕⊕⊕⊖低级
FEV1(5)	184	183	非常严重①	不严重	不严重	严重④	怀疑	⊕⊕⊕⊕⊖极低级
PEF(4)	159	159	非常严重①	严重②	不严重	严重④	怀疑	⊕⊕⊕⊕⊖极低级
中医症候积分(4)	182	182	非常严重①	非常严重②③	不严重	严重④	怀疑	⊕⊕⊕⊕⊖极低级
咳嗽积分(4)	171	171	非常严重①	非常严重②③	不严重	严重④	怀疑	⊕⊕⊕⊕⊖极低级
TNF- α (4)	208	208	非常严重①	非常严重②③	不严重	严重④	怀疑	⊕⊕⊕⊕⊖极低级
不良反应(4)	193	191	非常严重①	不严重	不严重	严重④	怀疑	⊕⊕⊕⊕⊖极低级

注:①盲法、分配隐藏报告不足;② $I^2>50%$ 或Q检验 $P<0.1$;③未能找到异质性来源;④样本量过少

3 讨论

射干麻黄汤出自《金匱要略》,主治痰饮郁结,肺气上逆,症见咳而上气,喉中有水鸡声,或胸膈满闷,或吐痰涎,苔白或腻,脉弦紧或沉紧。现代多项药理学研究^[33,34]也表明射干麻黄汤可调节 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13 等炎症反应因子,从而促使体内 Th1/Th2 恢复平衡。此外相关研究^[35]还发现射干麻黄汤能通过维持 MMP-2、TIMP-1 平衡,改善气流受限状态。

本次 Meta 分析针对青少年及成人,并且保证了每

个 RCT 试验的试验组和对照组西药使用的一致性,结果显示射干麻黄汤可提高约 22% 有效率 ($RR=1.22$),经亚组分析可知疗程为 2~4 w ($RR=1.22$) 与疗程为 >4 w ($RR=1.21$) 疗效基本一致,证明了射干麻黄汤联合西药在短期内即可快速地发挥治疗效果,另外两组治疗缓解程度上有明显差异性,提示联合用药组治疗缓解程度上要显著优于单纯西药组。同时,为克服传统 Meta 分析出现假阳性可能,引用 TSA 序贯分析进一步验证了总有效率的可靠程度。次要结局指标方面,射干麻黄汤联合西药治疗比单纯西药治疗可提高 FEV₁;

PEF 指标经亚组分析后,认为射干麻黄汤联合吸入布地奈德加以口服孟鲁司特钠对提高 PEF 指标更显著;中医证候积分根据敏感性去除差异较大文献后,所得结果无明显差异性,提示 Meta 分析结果稳定;咳嗽积分、TNF- α 经敏感性分析后去除 1 篇文献后异质性下降,但均未能找到异质性来源;FEV1/FVC 虽有异质性,但差异结果具有统计学意义。不良反应发生率用于评估射干麻黄汤联合西药的安全性,Meta 分析结果提示,在不良反应发生率方面射干麻黄汤联合西药约为单纯使用西药的 1/3($RR=0.31$)。GRADE 评价提示除总有效率证据质量为低外,余均为极低。

本次 Meta 分析结果提示射干麻黄汤联合西药对比单纯使用西药,能够提高疗效,改善患者肺功能,缓解临床症状,降低部分炎症指标,这与咳嗽变异性哮喘具有临床症状明显以及气道可逆性、高反应性的临床特性相符合。然本文仍有诸多局限性:(1)大部分纳入研究的随机方法未予说明,未充分实施盲法。(2)文献质量相对不高,且结局证据较低。(3)多数纳入文献的中医证型不够明确。(4)纳入文献很多研究结局指标具有明显异质性,且样本量过少,未能探究其异质性来源,多项指标采用随机效应模型,论证结果更为保守。未来需要开展质量更高、样本量更大、研究设计更规范的 RCT 文献来为射干麻黄汤联合西药治疗咳嗽变异性哮喘的临床效果提供可靠证据。

参考文献

[1] GLAUSER F L. Variant asthma [J]. Ann Allergy, 1972, 30 (8) : 457-459.
 [2] OHTA K, YAMAGUCHI M, AKIYAMA K, et al. Japanese guideline for adult asthma[J]. Allergol Int, 2011, 60(2): 115-145.
 [3] CORRAO W M, BRAMAN S S, IRWIN R S. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma [J]. N Engl J Med, 1979, 300 (12) : 633-637.
 [4] 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(草案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2005, 28(11): 6-12.
 [5] 胡红. 咳嗽变异性哮喘的诊断及治疗进展[J]. 解放军医学杂志, 2014, 39(5): 29-32.
 [6] 张永明, 林江涛. 咳嗽变异性哮喘诊断和治疗新认识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(1): 62-64.
 [7] 苏克雷, 张业清. 经方治疗慢性咳嗽的思路与方法[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(12): 2435-2441.
 [8] 杨铁柱, 万丽玲. 气道高反应性慢性咳嗽中西医临床研究进展[J]. 江西中医药, 2012, 43(2): 77-80.
 [9] 李磊, 陈玘璞. 苏黄止咳胶囊联合舒利迭对咳嗽变异性哮喘气道高反应性及 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(4): 84-86.
 [10] 曾彪, 杨惠琴. 咳嗽变异性哮喘的中医治疗进展[J]. 新疆中医药, 2019, 37(6): 109-111.
 [11] 张魏鑫, 栗卿, 陈宪海. 中西医治疗支气管哮喘述评[J]. 河南中

医, 2020, 40(5): 793-796.
 [12] 曾运莲. 射干麻黄汤加减方案辅助治疗咳嗽变异性哮喘内饮外寒证的效果及不良反应观察[J]. 保健文汇, 2021, 12(16): 73-75.
 [13] 陈益超. 射干麻黄汤加减治疗咳嗽变异性哮喘内饮外寒证的疗效[J]. 系统医学, 2019, 4(23): 122-123, 131.
 [14] 翟勇. 射干麻黄汤加减治疗咳嗽变异型哮喘患者的临床观察[J]. 健康大视野, 2018, 12(16): 114-115.
 [15] 樊志明. 射干麻黄汤联合西药治疗咳嗽变异型哮喘 39 例[J]. 中国中医药科技, 2008, 15(5): 392-393.
 [16] 耿飞. 射干麻黄汤联合西药治疗咳嗽变异性哮喘的临床疗效及安全性分析[J]. 健康大视野, 2021, 15(9): 12.
 [17] 顾丽君. 射干麻黄汤联合孟鲁司特治疗咳嗽变异性哮喘临床观察[J]. 新中医, 2016, 48(3): 38-39.
 [18] 孔志明. 探究射干麻黄汤加减方治疗咳嗽变异型哮喘疾病的临床应用[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017, 5(35): 181-182.
 [19] 王海虎, 何媚燕, 赖海斌. 射干麻黄汤联合孟鲁司特治疗咳嗽变异性哮喘临床观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(64): 51-52.
 [20] 李灿华. 中西医结合治疗咳嗽变异性哮喘临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2015, 31(6): 539-540.
 [21] 李琦. 射干麻黄汤加减治疗咳嗽变异型哮喘患者的临床效果观察[J]. 中医临床研究, 2016, 8(24): 19-20.
 [22] 陆佳燕. 射干麻黄汤加减治疗咳嗽变异型哮喘患者的临床观察[J]. 中外医疗, 2015, 34(25): 185-186.
 [23] 潘娅洁, 林方芬. 射干麻黄汤治疗咳嗽变异性哮喘内饮外寒证的效果及作用机制[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(17): 2959-2961.
 [24] 沈伟. 射干麻黄汤加减治疗寒凝肺络型咳嗽变异性哮喘的疗效分析[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2021, 5(20): 75-78.
 [25] 吴娟娟. 射干麻黄汤化痰联合布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗咳嗽变异性哮喘 32 例[J]. 湖南中医药大学学报, 2016, 36(10): 367-368.
 [26] 杨俊明. 咳嗽变异型哮喘经射干麻黄汤联合孟鲁司特治疗的效果观察[J]. 临床研究, 2016, 24(12): 64-65.
 [27] 杨莎, 何智晶. 射干麻黄汤配合西医常规治疗用于咳嗽变异性哮喘的疗效观察[J]. 临床医学研究与实践, 2016, 1(3): 61.
 [28] 喻敏, 王慧敏, 王少飞. 射干麻黄汤对咳嗽变异性哮喘的疗效观察及其对免疫平衡的影响[J]. 世界中医药, 2018, 13(7): 1625-1628, 1632.
 [29] 张其瑞, 王杰, 邓广业. 加用射干麻黄汤治疗咳嗽变异型哮喘 40 例[J]. 广西中医药, 2019, 42(6): 32-33.
 [30] 张玉溪. 中西医结合治疗咳嗽性哮喘[J]. 湖北中医杂志, 2003, 25(6): 35.
 [31] 吴莉菁, 肖国军. 孟鲁司特钠片联合布地奈德混悬液治疗咳嗽变异性哮喘患儿的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(22): 2032-2034, 2038.
 [32] 邓通, 汪洋, 黄笛, 等. 临床实践指南制订方法: GRADE 方法理论篇[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(12): 1441-1445, 1449.
 [33] 杨硕, 罗光伟, 万军, 等. 射干麻黄汤对哮喘患者 IL-5、IL-10、ECp 的影响[J]. 中国中医药现代远程教育, 2015, 13(14): 44-46.
 [34] 陆燕萍, 刘佳丽, 巩晓宇, 等. 麻黄药理作用及含量测定的研究进展[J]. 中国医药导报, 2013, 8(10): 38-40.
 [35] 李静, 徐康平, 邹辉, 等. 胡桃楸青果皮化学成分研究[J]. 中南药学, 2013, 11(1): 1-3.

(收稿日期: 2022-05-27)

(本文编辑: 金冠羽)