

地舒单抗用于绝经后骨质疏松序贯治疗后的 Meta 分析

包少瑜^{1*}, 孙 兢¹, 张智海^{2#} (1. 中国人民大学医院外科, 北京 100872; 2. 中国中医科学院广安门医院骨科, 北京 100055)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)07-0854-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.07.019



摘要 目的:从循证医学角度探讨绝经后骨质疏松(POP)患者序贯治疗后应用地舒单抗对骨密度和骨标志物的影响。方法:全面检索万方数据库、维普数据库、中国知网、中国生物医学文献数据库、PubMed、Embase 和 the Cochrane Library,对已发表的地舒单抗用于 POP 序贯治疗的文献进行筛选评估,纳入研究进行质量评估,借助 RevMan 5.3 软件对疗效和安全性进行分析。结果:最终纳入 7 篇文献,共 10 项研究,涉及 1 273 例患者。Meta 分析结果显示,与双膦酸盐、特立帕肽比较,地舒单抗可有效提高 POP 序贯治疗后患者的腰椎骨密度,差异有统计学意义($MD=0.04, 95\%CI=0.01\sim0.07, P<0.05$)。腰椎骨密度的亚组分析结果显示,按照治疗方案分组,停用双膦酸盐改用特立帕肽的疗效最好($MD=0.04, 95\%CI=0.03\sim0.05, P<0.05$);按照疗程分组,疗程 1 年的疗效较好($MD=0.03, 95\%CI=0.02\sim0.04, P<0.05$);按患者地域分组,美洲疗效较好($MD=0.04, 95\%CI=0.04\sim0.05, P<0.05$)。与双膦酸盐、特立帕肽比较,地舒单抗可明显降低 POP 序贯治疗后患者血清骨标志物水平,差异有统计学意义($P<0.05$);不良反应发生情况的差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:在 POP 的序贯治疗中,与双膦酸盐、特立帕肽相比,地舒单抗可显著提高腰椎骨密度,并降低血清骨标志物水平。

关键词 绝经后骨质疏松;地舒单抗;双膦酸盐;特立帕肽;骨密度;骨标志物

Meta-Analysis on Application of Denosumab After Sequential Treatment of Postmenopausal Osteoporosis

BAO Shaoyu¹, SUN Jing¹, ZHANG Zhihai² (1. Dept. of Surgery, Hospital of Renmin University of China, Beijing 100872, China; 2. Dept. of Orthopedics, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100055, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the effects of denosumab on bone mineral density and bone markers in postmenopausal osteoporosis (POP) patients after sequential treatment from the perspective of evidence-based medicine. **METHODS:** Wanfang Data, VIP, CNKI, CBM, PubMed, Embase, the Cochrane Library databases were comprehensively retrieved. The published literature on POP patients with denosumab after sequential treatment were screened and evaluated, and included in the study for quality evaluation. The efficacy and safety were analyzed with the help of RevMan 5.3 software. **RESULTS:** Totally 7 articles were enrolled, including 10 studies with 1 273 patients. Meta-analysis showed that, compared with bisphosphonate and teriparatide, denosumab could effectively improve the lumbar bone density of POP patients after sequential treatment, and the difference was statistically significant ($MD=0.04, 95\%CI=0.01-0.07, P<0.05$). Subgroup analysis of lumbar bone mineral density showed that drug withdrew of bisphosphonates in favor of disulfiramab had the best efficacy when grouped by treatment regimen ($MD=0.04, 95\%CI=0.03-0.05, P<0.05$). The efficacy of 1 year of treatment was better when grouped according to the treatment course ($MD=0.03, 95\%CI=0.02-0.04, P<0.05$). The efficacy of the Americas was better when grouped by patient region ($MD=0.04, 95\%CI=0.04-0.05, P<0.05$). Compared with bisphosphonate and teriparatide, denosumab could significantly reduce the level of serum bone markers on POP patients after sequential treatment, with statistically significant differences ($P<0.05$); there was no statistically significant difference in the occurrence of adverse drug reactions ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** In the sequential treatment of POP, compared with bisphosphonate and teriparatide, denosumab can significantly increase lumbar bone mineral density and reduce serum bone markers.

KEYWORDS Postmenopausal osteoporosis; Denosumab; Bisphosphonate; Teriparatide; Bone mineral density; Bone markers

* 主治医师。研究方向:乳腺肿瘤术后治疗及骨质疏松的防治。E-mail:bsyyy@163.com

通信作者:主任医师。研究方向:各种脊柱疾病的诊断与手术治疗及骨质疏松的防治。E-mail:zzh@sina.com

绝经后骨质疏松 (postmenopausal osteoporosis, POP) 造成很大比例的绝经后妇女大量骨丢失,并随着年龄的增长而恶化。随着人口寿命增长,POP 患者逐年增多。目前,治疗骨质疏松症最广泛使用的药物是双膦酸盐,因给药方案不方便、吸收不良和胃肠道不良事件,患者的依从性问题逐渐明显^[1]。地舒单抗是首个被批准用于治疗 POP 骨折高风险患者的抗核因子 κ B 受体活化因子配体单克隆抗体药物,每 6 个月皮下注射,可显著降低椎体、非椎体和髌部骨折的风险^[2]。地舒单抗通过抑制生成破骨细胞,提高骨量,作用时间长且安全性好^[3-5]。因原使用药物治疗效果的局限性,患者常常需要转换其他药物治疗。本研究收集对 POP 患者进行治疗并转用地舒单抗的多个独立研究进行 Meta 分析,比较地舒单抗与其他药物治疗 POP 的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

(1)研究类型:随机对照临床观察。(2)暴露因素:经诊断为 POP,进行双膦酸盐及其他抗骨质疏松药物治疗。(3)研究内容:观察组干预措施为双膦酸盐或特立帕肽序贯使用地舒单抗;对照组干预措施为抗骨质疏松药物单独、联合及序贯使用。(4)结局指标:骨折发生率、骨密度(BMD)和骨代谢标志物[骨钙素(OC)、I 型胶原 C-端肽(CTX)、I 型前胶原氨基端前肽(PINP)和骨碱性磷酸酶(BALP)]。(5)排除标准:与纳入标准不相符,动物实验、重复文献、无法获得全文文献、疗效评价不明确以及统计学方法错误。

1.2 文献检索方法

检索 PubMed、Embase 和 the Cochrane Library 中关于地舒单抗疗效的已发表研究,检索时间为建库至 2022 年 10 月;该检索策略首先在 PubMed 中进行,然后针对其他数据库进行调整,以“POP”“Dmab”“osteoporosis”和“bisphosphonates”等为检索词。中文数据库包括万方数据库、维普数据库、中国知网和中国生物医学文献数据库,以“地舒单抗”“绝经后骨质疏松症”“双膦酸盐”“骨密度”和“特立帕肽”等为检索词。所有参考文献均导入 NoteExpress 软件,删除重复。

1.3 资料提取与质量评估

1.3.1 研究选择:根据纳入与排除标准,由 2 名独立研究人员按条件筛选文献,确定是否符合纳入标准。2 名研究人员独立评估被分类纳入或不明确的研究全文,以便最终纳入。出现分歧时,由第 3 名研究人员解决。

1.3.2 数据提取:采用标准化数据提取表,由 2 名研究人员独立提取研究特征(如研究设计、地域、纳入与排除标准)、参与者临床特征(如年龄、性别、民族、BMD、血清生化标志物、既往骨质疏松治疗)、干预措施和联合干预措施(如药品名称、剂量、频率、持续时间)和结局指标等数据。

1.3.3 偏倚风险评估:所有数据资料使用 RevMan 5.3 管理软件进行处理。2 名研究人员使用 Cochrane 协作网的偏倚风险评估工具独立评估选定研究的偏倚风险。将低、高或未知的

偏倚风险分配到以下各领域,即随机序列生成、分配隐藏、结果评估的盲化、结果数据的不完整和选择性报告。搜索研究方案,以更好地评估偏倚风险。

1.4 统计学方法

Meta 分析数据采用 RevMan 5.3 软件处理。地舒单抗与其他治疗骨质疏松症治疗方法的比较效果表现为骨折或不良事件的相对风险(RR)、因不良事件和死亡而停用的优势比(OR)以及与基线相比 BMD 变化百分比的平均差(MD),并为每个疗效指标构建 95% CI。骨折的 Meta 分析采用 Mantel-Haenszel 方法,不良事件和 BMD、血清生化标志物的 Meta 分析采用通用反方差方法。为解释研究间的异质性,除计算 OR 外,还采用随机效应方法和亚组分析,有明显异质性($P \leq 0.10$ 且 $I^2 > 50\%$),分析模型选择随机效应模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入研究的基本资料

经检索共得到 1 523 篇文献,去重后对剩余 73 篇进行人工筛选,阅读全文,最后纳入 7 篇文献^[6-12],涉及不同治疗方案的 10 项研究,共包括 1 271 例绝经后妇女,随访时间为 12~24 个月。纳入研究的基本资料见表 1;纳入研究的偏倚风险评估见图 1。

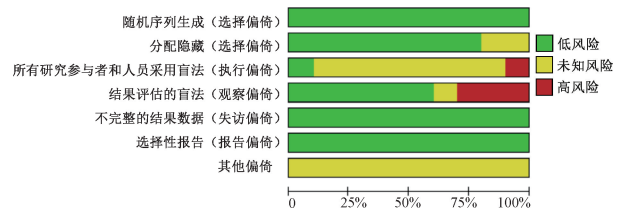


图 1 纳入研究的偏倚风险评估

Fig 1 Risk of bias assessment

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 腰椎 BMD:10 项研究^[6-12]报告了腰椎 BMD,Meta 分析结果显示,与双膦酸盐、特立帕肽比较,地舒单抗可有效提高 POP 序贯治疗后患者的腰椎 BMD,差异有统计学意义($MD = 0.04, 95\% CI = 0.01 \sim 0.07, P = 0.008$),见图 2。

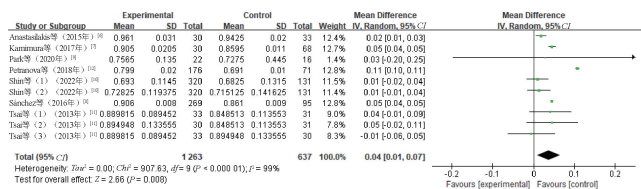


图 2 腰椎 BMD 的 Meta 分析森林图

Fig 2 Meta-analysis of lumbar BMD

2.2.2 腰椎 BMD 的亚组分析:对腰椎 BMD 进行亚组分析的结果显示,按照治疗方案分组,停用双膦酸盐改用地舒单抗的疗效最好($MD = 0.04, 95\% CI = 0.03 \sim 0.05, P < 0.05$);按患者地域分组,美洲疗效较好($MD = 0.04, 95\% CI = 0.04 \sim 0.05,$

表 1 纳入研究的基本资料

Tab 1 General data of included literature

文献	组别	病例数	治疗方案	疗程/年	患者地域	结局指标
Anastasilakis 等(2015年) ^[6]	观察组	30	唑来膦酸 1年+地舒单抗	1	欧洲	①②③⑤⑥⑦
	对照组	33	地舒单抗			
Kamimura 等(2017年) ^[7]	观察组	30	双膦酸盐 2年有反应+地舒单抗	1	亚洲	①③④⑦
	对照组	68	双膦酸盐 2年无反应+地舒单抗			
Sánchez 等(2016年) ^[8]	观察组	269	双膦酸盐 1年+地舒单抗	1	美洲	①②③④⑤⑦
	对照组	95	双膦酸盐 1年+双膦酸盐			
Park 等(2020年) ^[9]	观察组	32	特立帕肽 1年+地舒单抗	1	亚洲	①②③
	对照组	30	地舒单抗			
Shin 等(2022年) ^[10]	观察组	320	地舒单抗(双膦酸盐>6个月)	2	亚洲	①②
	对照组 1	131	特立帕肽+地舒单抗(双膦酸盐>6个月)			
	对照组 2	131	特立帕肽+地舒单抗(双膦酸盐>6个月)			
Tsai 等(2013年) ^[11]	观察组	33	地舒单抗(双膦酸盐>6个月)	1	美洲	①②③④⑤⑥⑦
	对照组 1	31	特立帕肽+地舒单抗(双膦酸盐>6个月)			
	对照组 2	30	特立帕肽(双膦酸盐>6个月)			
Petranova 等(2018年) ^[12]	观察组	176	地舒单抗(双膦酸盐>6个月)	2	欧洲	①②
	对照组	71	伊班膦酸盐(双膦酸盐>6个月)			

注:①腰椎 BMD;②股骨颈 BMD;③全髋 BMD;④OC;⑤CTX;⑥PINP;⑦BALP。

Note:①lumbar BMD; ②femoral neck BMD; ③total hip BMD; ④OC; ⑤CTX; ⑥PINP; ⑦BALP.

$P < 0.05$); 按照疗程分组, 疗程 1 年的疗效较好 ($MD = 0.03$, $95\% CI = 0.02 \sim 0.04$, $P < 0.05$), 见图 3—5。

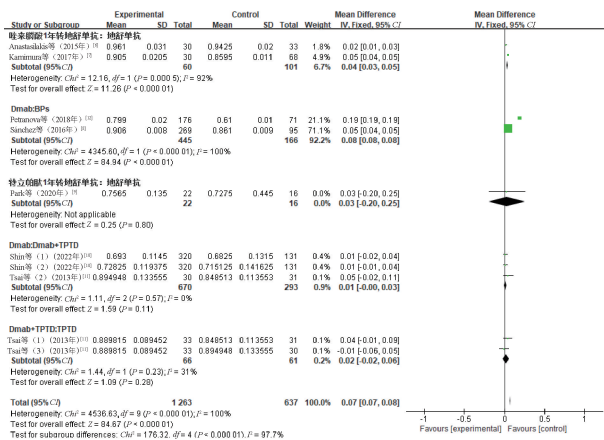


图 3 腰椎 BMD 的不同治疗方案亚组分析

Fig 3 Subgroup analysis of different treatment regimens for lumbar BMD

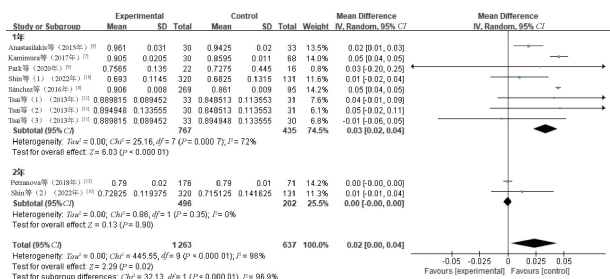


图 5 腰椎 BMD 的不同疗程亚组分析

Fig 5 Subgroup analysis of lumbar BMD with different treatment courses

抗与双膦酸盐、特立帕肽比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 在降低 POP 患者 cTX、PINP 和 BALP 水平方面, 地舒单抗优于双膦酸盐、特立帕肽, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 辅助指标的 Meta 分析结果

Tab 2 Meta-analysis results of auxiliary indicators

辅助指标	MD	95%CI	Z	P
股骨颈 BMD	0.01	-0.00~0.02	1.30	0.19
髋部 BMD	0.00	-0.02~0.03	0.41	0.68
OC	-0.98	-3.23~1.27	0.85	0.39
cTX	-0.09	-0.10~-0.08	18.57	<0.05
PINP	-18.07	-19.07~-17.06	35.26	<0.05
BALP	-13.21	-20.51~-5.90	3.54	<0.05

2.3 敏感性分析

对本次 Meta 分析结果进行敏感性分析, 将纳入的 10 项研究逐一剔除后, 虽然 MD 及 95%CI 有细小差异, 但并没有产生质的变化, 对结果影响不大, 提示本次 Meta 分析结果较为稳定可靠。

2.4 不良反应

2 篇文献^[10,12] 报告了用药后的不良反应情况, 其中观察组发生骨折 17 例(骨折发生率为 10.6%^[10]、1.3%^[12]), 对照组

2.2.3 辅助指标分析: 辅助指标的 Meta 分析结果显示, 在提高 POP 患者股骨颈、髋部 BMD 和降低 OC 水平方面, 地舒单

发生骨折 51 例(骨折发生率为 13.4%^[10]、3.7%^[12]),两组患者骨折发生率的差异无统计学意义($P>0.05$)。1 篇文献^[12]报告了 1 年随访停药率,地舒单抗组为 4.5%,双膦酸盐组为 56.2%,两组的差异有统计学意义($P<0.05$)。5 篇文献^[6-9,11]报告,两组患者不良反应和严重不良反应发生情况相似,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

本研究中发现,在 POP 的治疗中,即使既往抗骨质疏松治疗有效,BMD 已升高,用地舒单抗序贯治疗 1~2 年后,在腰椎、股骨颈和全髌观察到 BMD 显著升高,骨代谢指标水平也显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),且具有较好的安全性,可明显降低非椎体骨折发生率。本研究结果并没有提供证据证明地舒单抗与双膦酸盐在治疗 PMOP 时的安全性差异。地舒单抗在升高 BMD 方面明显更有效,但并没有显著降低骨折风险。地舒单抗因更长的有效作用时间和患者对其更好的依从性,在临床实践中显示更为有效,成为其他抗骨折药物的替换药物。本研究中,纳入文献少有提供分配及盲法的具体情况;纳入文献较少且均为英文文献,存在选择偏倚;部分文献缺少辅助指标结果,以后相关研究要避免该类问题。同时发现,由于停用地舒单抗造成 BMD 的降低以及骨折风险的增加,尤其是对于高风险患者,在停用地舒单抗的情况下立即序贯使用双膦酸盐治疗及序贯治疗的最佳持续时间还需进一步研究。

双膦酸盐通常会提高骨质疏松患者的 BMD,前期通常会定期增加 BMD,随着时间的延长,出现平台化,甚至出现 BMD 下降的情况,腰椎和髌部 BMD 均显著下降,双膦酸盐在提高 BMD 方面的有效性随着时间的延长而降低^[5,7]。地舒单抗可有效减少骨吸收,同时增加骨矿物质密度^[13]。美国食品药品监督管理局批准地舒单抗用于治疗骨折高危 POP 人群及对其他抗骨质疏松疗法无效或不耐受的患者^[14]。

在从双膦酸盐到地舒单抗转换的研究中,已经被双膦酸盐抑制的骨转换标志物在地舒单抗的作用下表达水平进一步显著降低。研究结果显示,地舒单抗使用 24 个月,可持续增加 BMD、降低骨吸收标志物水平^[15]。Kendler 等^[16]发现,即使在双膦酸盐治疗后,地舒单抗对骨吸收的抑制作用也更强。上述结果表明,在双膦酸盐治疗后,即使在双膦酸盐无反应的骨质疏松症病例中,地舒单抗也会增加 BMD。因此,已经表现出双膦酸盐治疗反应减弱的患者应立即改用地舒单抗^[7]。

在 Park 等^[9]的研究中,短期特立帕肽治疗后改用地舒单抗,腰椎 BMD 有改善,但在 1 年的随访中,髌关节 BMD 没有显示出有统计学意义的差异。与地舒单抗或特立帕肽单药治疗相比,特立帕肽与地舒单抗联合治疗在第 1 年表现出对腰椎、胸椎、股骨和桡骨远端 BMD 的增加作用,并且在第 2 年继续存在,但差异并无统计学意义($P>0.05$)^[11,17-18]。联合治疗在改善骨微结构和强度方面也优于任一单一疗法,尤其表现在骨皮层中^[19]。在 DATA-Switch 研究中,地舒单抗后使用特立帕肽会出现骨量丢失,而特立帕肽序贯地舒单抗对 BMD 的提升令

人满意^[20]。然而临床实际应用中,由于需每日注射并且费用昂贵,特立帕肽的使用受到了限制^[21-22]。双膦酸盐可能引起胃肠道毒性,如胃食管反流、食道炎、胃炎、胃溃疡,骨、关节或肌肉疼痛及肾毒性也很常见,因此,患者对其依从性不高^[23]。

因此,在 POP 的序贯治疗中,对双膦酸盐无法耐受、有依从性问题或对其他疗法有禁忌证的患者,更加推荐使用地舒单抗。

参考文献

- [1] CRAMER J A, LYNCH N O, GAUDIN A F, et al. The effect of dosing frequency on compliance and persistence with bisphosphonate therapy in postmenopausal women: a comparison of studies in the United States, the United Kingdom, and France[J]. *Clin Ther*, 2006, 28(10): 1686-1694.
- [2] YOU R X, MORI T, KE L, et al. Which injected antiosteoporotic medication is worth paying for? A cost-effectiveness analysis of teriparatide, zoledronate, ibandronate, and denosumab for postmenopausal osteoporotic women in China[J]. *Menopause*, 2021, 29(2): 210-218.
- [3] CUMMINGS S R, SAN MARTIN J, MCCLUNG M R, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(8): 756-765.
- [4] PAPAPOULOS S, CHAPURLAT R, LIBANATI C, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension[J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(3): 694-701.
- [5] BONE H G, WAGMAN R B, BRANDI M L, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(7): 513-523.
- [6] ANASTASILAKIS A D, POLYZOS S A, EFSTATHIOU Z A, et al. Denosumab in treatment-naïve and pre-treated with zoledronic acid postmenopausal women with low bone mass: effect on bone mineral density and bone turnover markers[J]. *Metabolism*, 2015, 64(10): 1291-1297.
- [7] KAMIMURA M, NAKAMURA Y, IKEGAMI S, et al. Significant improvement of bone mineral density and bone turnover markers by denosumab therapy in bisphosphonate-unresponsive patients[J]. *Osteoporos Int*, 2017, 28(2): 559-566.
- [8] SÁNCHEZ A, BRUN L R, SALERNI H, et al. Effect of denosumab on bone mineral density and markers of bone turnover among postmenopausal women with osteoporosis[J]. *J Osteoporos*, 2016, 2016: 8738959.
- [9] PARK C H, YOO J I, CHOI C H, et al. The impact of sequential therapy from short-term teriparatide to denosumab compared with denosumab alone in patients with osteoporotic hip fracture: a 1-year follow-up study[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2020, 21(1): 751.
- [10] SHIN J W, HE Q, SUK Y J, et al. Comparison of the efficacy between sequential therapy with teriparatide and denosumab and denosumab monotherapy in suppressing fragility fracture risk[J]. *Osteoporos Int*, 2022, 33(11): 2409-2416.
- [11] TSAI J N, UIHLEIN A V, LEE H, et al. Teriparatide and

denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial[J]. *Lancet*, 2013, 382(9886): 50-56.

[12] PETRANOVA T, BOYANOV M, SHINKOV A, et al. Medication-taking behaviour in Bulgarian women with postmenopausal osteoporosis treated with denosumab or monthly oral bisphosphonates[J]. *Arch Osteoporos*, 2017, 13(1): 1.

[13] WENSEL T M, IRANIKHAH M M, WILBORN T W. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women[J]. *Pharmacotherapy*, 2011, 31(5): 510-523.

[14] CAMACHO P M, PETAK S M, BINKLEY N, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 update[J]. *Endocr Pract*, 2020, 26(Suppl 1): 1-46.

[15] LEWIECKI E M, MILLER P D, McCLUNG M R, et al. Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD[J]. *J Bone Miner Res*, 2007, 22(12): 1832-1841.

[16] KENDLER D L, ROUX C, BENHAMOU C L, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy[J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(1): 72-81.

[17] LEDER B Z, TSAI J N, UIHLEIN A V, et al. Two years of Denosumab and teriparatide administration in postmenopausal

women with osteoporosis (The DATA Extension Study): a randomized controlled trial[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(5): 1694-1700.

[18] IDOLAZZI L, ROSSINI M, VIAPIANA O, et al. Teriparatide and denosumab combination therapy and skeletal metabolism [J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27(11): 3301-3307.

[19] TSAI J N, UIHLEIN A V, BURNETT-BOWIE S M, et al. Effects of two years of teriparatide, denosumab, or both on bone microarchitecture and strength (DATA-HRpQCT study) [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(5): 2023-2030.

[20] LEDER B Z, TSAI J N, UIHLEIN A V, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2015, 386(9999): 1147-1155.

[21] ARDEN N K, EARL S, FISHER D J, et al. Persistence with teriparatide in patients with osteoporosis: the UK experience[J]. *Osteoporos Int*, 2006, 17(11): 1626-1629.

[22] BURGE R T, DISCH D P, GELWICKS S, et al. Hip and other fragility fracture incidence in real-world teriparatide-treated patients in the United States[J]. *Osteoporos Int*, 2017, 28(3): 799-809.

[23] GOLDSHTEIN I, ROUACH V, SHAMIR-STEIN N, et al. Role of side effects, physician involvement, and patient perception in non-adherence with oral bisphosphonates[J]. *Adv Ther*, 2016, 33(8): 1374-1384.

(收稿日期:2023-01-05 修回日期:2023-02-02)

(上接第 853 页)

[31] 徐会荣. 藜感口服液治疗小儿咳嗽变异性哮喘[J]. *中国实用医刊*, 2012, 39(4): 47-48.

[32] 曹甦. 小儿治哮喘片联合布地奈德治疗咳嗽变异性哮喘发作期的疗效及对血清 TGF- β 1、IgE 和 TNF- α 的影响[J]. *慢性病学杂志*, 2019, 20(4): 611-613.

[33] 郑方芳, 李颖勤, 寇丽, 等. 小儿治哮喘片辅助治疗咳嗽变异性哮喘患儿的效果及对血清 TGF- β 、IgE 和 TNF- α 水平的影响[J]. *中外医学研究*, 2018, 16(23): 1-3.

[34] 郭洁, 刘洁云, 吴雅俊, 等. 小儿治哮喘片对发作期小儿咳嗽变异性哮喘气道反应性的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(18): 204-209.

[35] 沈凤, 王明慧. 槐杞黄颗粒联合酮替芬和孟鲁司特对小儿咳嗽变异性哮喘患者免疫功能的影响[J]. *中国临床研究*, 2019, 32(2): 256-259.

[36] 胡爱娟. 槐杞黄颗粒联合孟鲁司特治疗儿童咳嗽变异性哮喘疗效观察[J]. *新中医*, 2018, 50(12): 162-165.

[37] 王象勇, 赵华, 周毛, 等. 槐杞黄颗粒联合布地奈德福莫特罗治疗儿童咳嗽变异性哮喘的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2017, 32(12): 2392-2396.

[38] 张红艳, 赵淑景, 田菲. 槐杞黄颗粒佐治小儿咳嗽变异性哮喘对免疫球蛋白、T 淋巴细胞亚群及细胞因子的影响[J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(3): 404-407.

[39] 汤景平. 槐杞黄颗粒佐治小儿咳嗽变异性哮喘的疗效及其对机体免疫功能的影响[J]. *儿科药学杂志*, 2016, 22(6): 22-25.

[40] 郭妍妍. 槐杞黄颗粒联合孟鲁司特钠治疗儿童咳嗽变异性哮喘

临床观察[J]. *儿科药学杂志*, 2014, 20(3): 25-28.

[41] 王敏智, 杨翠芬, 闫红丽, 等. 黄芪颗粒联合氯雷他啶治疗小儿咳嗽变异性哮喘效果观察[J]. *中国中西医结合儿科学*, 2016, 8(3): 338-340.

[42] 李胜红, 蔡宝珍, 胡汉楚, 等. 酮替芬联合黄芪颗粒治疗小儿咳嗽变异性哮喘的临床疗效观察[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2015, 12(5): 101-103.

[43] 万志坚, 李勇, 夏海波. 哮喘宁胶囊联合孟鲁司特钠和布地奈德治疗儿童咳嗽变异性哮喘的临床研究[J]. *中国实用医药*, 2017, 12(25): 12-14.

[44] 徐艳梅, 史桂梅. 哮喘宁胶囊联合孟鲁司特钠和布地奈德治疗儿童咳嗽变异性哮喘的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2016, 31(10): 1567-1570.

[45] 陈艳新. 小儿热咳清胶囊辅助治疗小儿咳嗽变异性哮喘 60 例的临床观察[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2017, 17(5): 9-10.

[46] 夏琪. 热咳清胶囊联合孟鲁司特钠治疗小儿咳嗽变异性哮喘临床观察[J]. *新中医*, 2015, 47(3): 183-185.

[47] 陈艳新. 小儿热咳清胶囊联合顺尔宁治疗小儿咳嗽变异性哮喘 50 例临床观察[J]. *中国中西医结合儿科学*, 2014, 6(2): 174-175.

[48] 中国儿童慢性咳嗽病因构成比研究协作组. 中国儿童慢性咳嗽病因构成比多中心研究[J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(2): 83-92.

[49] 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.

(收稿日期:2022-10-10 修回日期:2023-02-08)