

妥洛特罗贴剂对疑似喘息儿童的诊断性治疗及安全性评价

张红¹, 陈霞¹, 陈晓熹¹, 徐红珍^{2△}

(1. 解放军第三二四医院儿科, 重庆 400020; 2. 重庆医科大学附属儿童医院/儿科学重庆市重点实验室/重庆市儿童发育重大疾病诊治与预防国际科技合作基地, 重庆 400014)

摘要:目的 应用妥洛特罗贴剂对 5 岁以下疑似喘息性疾病的儿童进行诊断性治疗并评价其安全性。方法 选取 5 岁以下疑似喘息性疾病的儿童, 按就诊单双日分为试验组和对照组。两组患儿均给予常规治疗(抗感染、止咳化痰、对症支持治疗), 试验组加用妥洛特罗贴剂治疗。比较两组病例在治疗后 24、72 h 和 5 d 这 3 个时间点日间和夜间咳嗽症状改善情况、起效时间、咳嗽消失时间及不良事件的发生率。结果 试验组在 3 个时间点日间和夜间咳嗽症状缓解总有效率均高于对照组($P < 0.05$); 治疗后两组起效时间在日间差异无统计学意义($P > 0.05$), 在夜间差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组咳嗽消失时间比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 尤以夜间咳嗽消失时间试验组较对照组明显缩短。两组不良事件发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 妥洛特罗贴剂经皮给药作为 5 岁以下喘息性疾病儿童的诊断性治疗方法之一, 疗效确切, 使用安全方便, 患儿依从性高, 家属容易接受, 明显缩短了治疗疗程, 值得推广。

关键词:哮喘; 儿童; 支气管扩张剂; 诊断; 治疗

中图分类号: R725.6

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)36-4906-03

Diagnostic therapy and safety assessment of tulobuterol tape in suspected wheezing children

Zhang Hong¹, Chen Xia¹, Chen Xiaoxi¹, Xu Hongzhen^{2△}

(1 Department of Pediatrics, 324th Hospital of PLA, Chongqing 400020, China; 2. Children's Hospital of Chongqing Medical University/Chongqing Key Laboratory of Pediatrics/Chongqing International Science and Technology Cooperation Base for Child Development and Disorders, Chongqing 400014, China)

Abstract: **Objective** To conduct the diagnostic treatment in the children under 5 years old with suspected asthmatic disease and to evaluate its safety. **Methods** The children outpatients with suspected asthmatic diseases were selected and divided into the experimental group and the control group according to odd days and even days. The conventional therapy of anti-infection, relieving cough, reducing sputum and supporting treatment were administered in both groups. The experimental group was added tulobuterol tape. The cough relieve on daytime and nighttime, initial effective time, cough disappearance time and occurrence rate of adverse events at 24, 72 h and on 5 d after treatment were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of cough symptom relief in the experimental group at 3 time points and nighttime was higher than that in the control group with statistical difference between the two groups ($P < 0.05$). The initial effective time had no statistically significant difference in daytime between the two groups ($P > 0.05$), but which in daytime showed the statistically significant difference ($P < 0.05$), especially the cough disappearance time at nighttime in the experimental group was significantly shortened than that in the control group ($P < 0.05$). The occurrence rate of adverse events had no statistical difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Tulobuterol tape by transdermal delivery as one of diagnostic treatment measures for children under 5 years old with suspected asthmatic disease is definitely effective, safe and convenient in application with the high compliance for children patients and acceptability by the family members, obviously shortens the course of treatment, which is worthy of being promoted.

Key words: asthma; child; bronchodilator; diagnosis; treatment

2008 年中华医学会呼吸病学分会哮喘学组制定的支气管哮喘防治指南推荐妥洛特罗透皮贴剂可以作为一种常规的 β_2 受体激动剂用于支气管哮喘的治疗^[1]。其治疗儿童喘息性疾病(哮喘、咳嗽变异性哮喘、毛细支气管炎)的疗效及安全性已得到国内外多数学者的认可^[2-5]。由于 5 岁以下儿童难以配合进行肺功能检查, 过敏原皮肤试验的敏感性和特异性在学龄前儿童也较低, 而目前也缺乏在该年龄段儿童的特异性辅助检查手段及确诊指标^[6-7]。因此, 5 岁以下儿童应用支气管扩张剂进行诊断性治疗对疑似喘息性疾病, 尤其是咳嗽变异性哮喘的早期诊断、规范治疗、定期随访非常重要。本研究旨在应用妥洛特罗贴剂对 5 岁以下疑似喘息性疾病的儿童进行诊断性治疗, 并对治疗的效果和安全性进行评价, 为儿科门诊医师早期、

快速、准确地初步诊断喘息性疾病并进行早期干预提供基础资料。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象为 2012 年 3~7 月来解放军第三二四医院儿科门诊就诊的患儿, 年龄 6 个月至 5 岁。入选标准: (1) 咳嗽无喘息, 病程 1~4 周且既往有特异性病史, 包括自身和(或)一级亲属有特异性皮炎、变应性鼻炎、食物过敏、吸入过敏原敏感、药物过敏史。(2) 咳嗽病程大于或等于 4 周, 无论既往有无特异性病史。(3) 体检双肺无啰音。(4) 辅助检查, ①胸片检查正常; ②治疗前血、尿、大便常规检查正常, 病程大于或等于 4 周患者常规肝、肾功能检查正常; ③呼吸道分泌物检测肺炎支原体 PCR 阴性。排除标准: (1) 诊断明确的支气管哮喘、

咳嗽变异性哮喘、上呼吸道咳嗽综合征、胃食道反流。(2)特异性疾病急性发作期。(3)先天性心脏病、急性喉炎、支气管异物、结核病、百日咳、先天性呼吸道畸形。(4)合并有酸中毒、心力衰竭、呼吸衰竭。(5)血常规嗜酸性粒细胞百分比超过 5%。(6)有 β_2 受体激动剂过敏史。

1.2 方法

1.2.1 分组及方法 研究对象按单双日分为两组,单日纳入试验组,双日纳入对照组。对照组进行常规治疗(抗感染、止咳化痰、对症支持治疗,所用药物均不含平喘药成分)。试验组在常规治疗同时加用妥洛特罗贴剂(商品名:阿米迪,日本电工株式会社生产,进口药品注册证号:0.5 mg, H20110366),6 个月至 3 岁 0.5 mg/d, >3~5 岁 1 mg/d,每晚 20:00~21:00 时贴于前胸、后背或上臂处,24 h 更换,每次贴于不同位置,连续使用至少 5 d。两组治疗 5 d 咳嗽有好转者,继续用药直至痊愈;无效者查找原因,调整治疗方案。单日初诊符合入选标准的患儿均纳入试验组,家属签署知情同意书。治疗过程中出现与妥洛特罗贴剂有关的不良反应,酌情停用。

1.2.2 观察指标

1.2.2.1 家属认可度 对单日选入试验组患儿家属知情认可度进行调查,即统计符合纳入条件而实际进入试验组的病例数,以反映家属对疑似喘息性疾病时应用该类药物进行诊断性治疗的认可程度。家属认可度(%)=单日实际进入试验组人数/单日符合纳入条件的人数×100%。

1.2.2.2 咳嗽程度 由于某些咳嗽尤其是疑似喘息性疾病患者的咳嗽常常有昼夜差别,故在初诊和治疗后 24、72 h 和 5 d 分别进行日间和夜间咳嗽严重程度评价,以量化评价咳嗽的严重程度和判断药物疗效。咳嗽严重度的评价标准见表 1。

表 1 咳嗽程度的评价标准

咳嗽严重程度分级	日间	夜间
0	无咳嗽	无咳嗽
1	每天咳嗽 1~2 次	夜间咳嗽 1~2 次
2	每天咳嗽多于 2 次	夜间咳嗽多于 2 次
3	频繁咳嗽但不影响活动	夜间频繁咳嗽但不影响睡眠
4	频繁咳嗽影响活动	夜间频繁咳嗽轻度影响睡眠
5	由于严重咳嗽不能进行最常见的活动	夜间频繁咳嗽不能正常睡眠

1.2.2.3 咳嗽缓解起效时间和咳嗽消失时间 观察两组咳嗽缓解起效时间和咳嗽消失时间(以咳嗽程度评价首次降低至少 1 个等级的时间判定为起效时间,以咳嗽程度评价为 0 级的时间判定为咳嗽消失时间)。

1.2.3 安全性评价 在治疗过程中,密切观察有无与妥洛特罗贴剂有关的药物不良反应发生,如过敏症(皮疹、痒感等)、心血管系统表现(颜面潮红、心律不齐、心动过速等)、神经系统表现(震颤、烦躁不安、兴奋等)、消化系统表现(呕吐、腹泻及食欲不振等)。

1.2.4 疗效判定 对疑似喘息性疾病的咳嗽治疗的疗效判断标准见表 2,治疗后日间咳嗽状况和夜间咳嗽状况均应用此疗效判断标准。好转率(%)=(显效例数+有效例数)/总例数×

100%。

表 2 对疑似喘息性咳嗽治疗的疗效判断标准

治疗反应	疗效判断标准
咳嗽消失	治疗后咳嗽程度为 0 级,即咳嗽症状消失
显效	治疗后咳嗽程度下降 2 个等级,即咳嗽症状有明显减轻
有效	治疗后咳嗽程度下降 1 个等级,即咳嗽症状有减轻
无效	治疗后咳嗽程度无改变或升级,即症状无好转或加重

1.3 统计学处理 运用 SPSS13.0 软件对数据进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验进行组间比较;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验进行组间比较。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 符合纳入标准疑似喘息性疾病病例 407 例,一般资料见表 3。治疗前各组咳嗽程度分级及病例数见表 4。试验组和对照组日间咳嗽、夜间咳嗽相同等级的病例数比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 纳入试验病例的一般资料

组别	男(n)	女(n)	合计(n)	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)
日间咳嗽				
试验组	90	107	197	2.5 ± 1.8
对照组	95	115	210	2.6 ± 2.0
夜间咳嗽				
试验组	84	98	182	2.4 ± 1.6
对照组	90	104	194	2.7 ± 1.9

表 4 试验组和对照组咳嗽程度分级(n)

组别	4 级	3 级	2 级	1 级	总计
日间咳嗽					
试验组	10	55	102	30	197
对照组	13	48	110	39	210
夜间咳嗽					
试验组	30	70	43	39	182
对照组	34	75	50	35	194

2.2 对单日选入试验组患儿家属知情认可度调查 单日符合入选条件的患儿 228 例,其中 31 例拒绝加入试验组,患儿家属知情认可度为 86.4%。

2.3 治疗效果

2.3.1 治疗后日间咳嗽程度的改变 两组在治疗后 24、72 h 及 5 d 咳嗽好转率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 5。日间咳嗽试验组 197 例中因 1 例对贴剂不耐受、3 例失访而无法评价;对照组 210 例中 10 例失访。

2.3.2 治疗后夜间咳嗽程度的改变 两组在治疗后 24、72 h 及 5 d 夜间咳嗽好转率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 6。夜间咳嗽试验组 182 例中 3 例失访,对照组 194 例中 6 例失访。

2.3.3 治疗后咳嗽消失时间 两组日间咳嗽症状在治疗后 24 h 无 1 例消失,在治疗后 72 h 试验组有 49 例消失,占总例

数的 25.0%，对照组有 20 例消失，占总例数的 9.5%，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。夜间咳嗽症状在治疗后 24 h 试验组有 20 例消失，占总例数的 11.0%，对照组无 1 例消失，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；对照组在治疗后 72 h 出现夜间咳嗽症状消失病例，见表 5、6。

2.3.4 治疗后起效时间 两组日间咳嗽症状在治疗后 24 h 均有部分改善，两组起效时间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；试验组夜间咳嗽症状在治疗后 24 h 有部分改善，对照组无 1 例改善，两组起效时间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，结果见表 5、6。

表 5 治疗后不同时间两组日间咳嗽症状改善情况

时间	组别	显效 (n)	有效 (n)	咳嗽消失 (n)	总数 (n)	好转率 (%)
治疗后 24 h	试验组	0	20 ^a	0	196	10.2 ^b
	对照组	0	13	0	210	6.19
治疗后 72 h	试验组	20	106	49	196	64.3 ^c
	对照组	0	86	20	210	41.0
治疗后 5 d	试验组	14	108	114	144	84.7 ^d
	对照组	12	120	82	180	73.3

^a: $P < 0.05$, ^b: $P < 0.05$, ^c: $P < 0.05$, ^d: $P < 0.05$, 与对照组比较。

表 6 治疗后不同时间两组夜间咳嗽症状缓解情况

时间	组别	显效 (n)	有效 (n)	咳嗽消失 (n)	总数 (n)	好转率 (%)
治疗后 24 h	试验组	0	75	20	182	41.2 ^e
	对照组	0	0	0	194	0
治疗后 72 h	试验组	33	90	57	162	67.6 ^f
	对照组	0	93	15	194	47.9
治疗后 5 d	试验组	16	85	126	124	89.5 ^g
	对照组	29	90	54	173	68.8

^e: $P < 0.05$, ^f: $P < 0.05$, ^g: $P < 0.05$, 与对照组比较。

2.4 不良反应发生情况 两组病例均未发生严重的药物不良反应，其中试验组有 3 例使用妥洛特罗贴剂后局部出现轻度瘙痒，更换敷贴部位后瘙痒不适消失；有 1 例使用贴剂治疗后 24 h 局部出现红疹，更换敷贴部位后仍不耐受，停用贴剂，退出试验组。在治疗后 4~5 d 试验组有 9 例，对照组有 10 例日间咳嗽症状先缓解后反复加重，检查发现系再次受凉导致呼吸道症状加重或合并院内感染，两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

5 岁以下儿童的喘息有 3 种临床类型(早期一过性喘息、早期起病的持续性喘息、迟发性喘息/哮喘)，各自有不同的自然病程，其中具有典型特异性疾病背景的迟发性喘息或哮喘儿童，其喘息症状可经久不愈，呼吸道存在慢性炎症改变，肺功能损害往往在学龄前期就开始了^[8]。因此对 5 岁以下疑似喘息性疾病的儿童，尤其可能发展为持续性哮喘儿童的早期识别、干预和确定重点人群进行随访意义重大。

由于不同年龄期患儿的生理、病理特点、免疫功能和呼吸道解剖特点不同，其检查的协调配合程度、检查结果都有不同，因此不同年龄段患儿喘息性疾病的诊断和治疗方案有很大差别。5 岁以下儿童的喘息性疾病往往缺乏典型的临床表现，持

续性咳嗽、反复咳嗽可能为惟一症状，有时伴随有呼吸道感染的临床表现，肺部无典型的哮鸣音。过敏原皮肤试验、肺功能检查作为儿童喘息性疾病诊断的辅助检查方法，有着重要意义。但限于基层医院硬件条件以及家长接受度限制了其临床应用。因此对于 5 岁以下的儿童，目前尚无其他特异性的检测方法和确诊指标^[6-9]，导致学龄以前儿童非典型喘息性疾病的误诊、漏诊率较高，病程延长，甚至过度应用抗菌药物，影响儿童的身心健康，并大大增加家庭的经济负担。因此在儿童哮喘防治指南中，把抗哮喘治疗有效或诊断性治疗有效作为诊断哮喘、咳嗽变异性哮喘等喘息性疾病的基本条件之一，尤其适用于婴幼儿患者。

妥洛特罗作为一种短效 β_2 受体激动剂(SABA)，能选择性兴奋 β_2 受体，对支气管平滑肌具有强烈而持久的扩张作用^[10]。妥洛特罗具有相对分子质量小、熔点低、经皮吸收率高的特点(24 h 经皮吸收率达 82%~90%)，运用透皮时间控制递药技术制成妥洛特罗透皮贴剂，成为目前惟一一种透皮吸收型支气管扩张剂^[11-12]。其单独应用或与其他抗哮喘药物联合应用治疗小儿喘息性疾病的疗效和安全性也得到了国内外儿科医师的一致认可^[2-5]。大量研究也证实妥洛特罗透皮给药比传统给药途径(口服、吸入、静脉注射等)拥有明显优势，尤其采用结晶储存系统控制主药释放，使其有效作用时间延长，减少给药次数；通过睡前(20:00~21:00)给药，于 9~12 h 达到血药浓度峰值，从而有效地解决了哮喘患者的“晨降”问题。此外，不同年龄儿童均易配合贴药，用于诊断性治疗时，家长也愿意积极配合，从而更易达到理想的效果^[2-3,13-14]。

本实验对具有特应症而疑似喘息性疾病的 5 岁以下儿童应用妥洛特罗贴剂进行诊断性治疗。试验组在治疗后 24、72 h 及 5 d 日间及夜间咳嗽症状好转率、咳嗽消失时间较对照组差异均有统计学意义。但应用妥洛特罗贴剂后夜间咳嗽症状缓解迅速，咳嗽病程明显缩短，在用药后 24 h 即有夜间咳嗽症状消失的病例(占 11.0%)，夜间咳嗽症状好转率达 41.2%。这说明妥洛特罗贴剂有效抑制了患者呼吸机能的“晨降”现象，验证了拥有特殊的时间控制给药技术的妥洛特罗贴剂较其他同类药物的优势，也提示该类患儿存在气道高反应性，患喘息性疾病的可能性大^[15-16]。这类具有典型特应症背景的喘息性疾病儿童，可能发展为持续性哮喘，引起肺功能损伤，应进行早期防治。本研究同时观察到应用妥洛特罗贴剂仅有 1 例发生局部皮肤反应，未观察到其他药物不良反应，因此，应用妥洛特罗贴剂对疑似喘息性疾病的患儿进行诊断性治疗，疗效可靠，安全性高，儿童依从性好，家属接受度高，充分证实诊断性应用该药是 5 岁以下儿童早期识别、干预、随访喘息性疾病的一种实用方法，尤其适合基层医院推广应用。

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[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2008, 31(3): 177-185.
- [2] 储毅, 林芊, 霍婧, 等. 妥洛特罗贴剂治疗咳嗽变异性哮喘的有效性和安全性研究[J]. 临床儿科杂志, 2012, 30(2): 183-186.
- [3] 朱亚菊, 林芊, 华丽, 等. 布地奈德混悬液联合妥洛特罗贴剂治疗婴幼儿反复喘息的疗效及安全性研究[J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2011, 31(12): 1729-1732.
- [4] Katsunuma T, Ohya Y, Fujisawa T, et al. Effects of the tulobuterol patch on the treatment of (下转第 4913 页)

1978,65(2):373-378.

- [9] Cameron CM, Roberts F, Connell J, et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia; an unusual cause of cyclical ectopic adrenocorticotrophic syndrome. *Br J Radiol*, 2011, 84(997):14-17.
- [10] Lebras L, Arpin D, Collardeau-Frachon S, et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia; a rare preneoplastic condition[J]. *Rev Mal Respir*, 2008, 25(9):1131-1135.
- [11] Aubry MC, Thomas CF Jr, Jett JR, et al. Significance of multiple carcinoid tumors and tumorlets in surgical lung specimens: analysis of 28 patients[J]. *Chest*, 2007, 131(6):1635-1643.
- [12] Masuko H, Satoh H, Miyazaki K, et al. Pulmonary sequestration with elevated serum level of progastrin-releasing peptide[J]. *Intern Med*, 2008, 47(3):157-160.
- [13] Povedano ST, Pastor CV, Seoane CP. Ectopic ACTH syndrome caused by pulmonary carcinoid tumourlets[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2001, 54(6):839-842.
- [14] 王军臣, 施达仁, 符雪莲, 等. 肺类癌型微小瘤的临床病理及其形态发生分析[J]. *中华病理学杂志*, 2003, 32(4):350-353.
- [15] Dvoráková J, Macák J, Buzrla P. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia; case report and review of literature[J]. *Cesk Patol*, 2013, 49(2):99-102.
- [16] He P, Gu X, Wu Q, et al. Pulmonary carcinoid tumorlet without underlying lung disease; analysis of its relationship to fibrosis[J]. *J Thorac Dis*, 2012, 4(6):655-658.
- [17] Armas OA, White DA, Erlandson RA, et al. Diffuse idio-

pathic pulmonary neuroendocrine cell proliferation presenting as interstitial lung disease[J]. *Am J Surg Pathol*, 1995, 19(8):963-970.

- [18] Finkelstein SD, Hasegawa T, Colby T, et al. 11q13 allelic imbalance discriminates pulmonary carcinoids from tumorlets. A microdissection-based genotyping approach useful in clinical practice[J]. *Am J Pathol*, 1999, 155(2):633-640.
- [19] Ye Y, Mu Z, Wu D, et al. Carcinoid tumorlet in pulmonary sequestration with bronchiectasis after breast cancer: a case report[J]. *Oncol Lett*, 2013, 5(5):1546-1548.
- [20] Huo Z, Shi XH, Cui QC, et al. Pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia and tumorlets in bronchiectasis; a clinicopathologic study of 22 cases with review of literature[J]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2012, 41(8):525-529.
- [21] Sheerin N, Harrison NK, Sheppard MN, et al. Obliterative bronchiolitis caused by multiple tumourlets and microcarcinoids successfully treated by single lung transplantation [J]. *Thorax*, 1995, 50(2):207-209.
- [22] Swarts DR, Ramaekers F, Speel EJ. Molecular and cellular biology of neuroendocrine lung tumors; evidence for separate biological entities [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1826(2):255-271.
- [23] Casali C, Rossi G, Siopis E, et al. Paraffinoma and carcinoid tumorlet; a hitherto unreported association mimicking lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2007, 2(11):1052-1053.

(收稿日期:2014-06-12 修回日期:2014-08-24)

(上接第 4908 页)

acute asthma exacerbations in young children[J]. *Yaku-gaku Zasshi*, 2012, 132(5):617-627.

- [5] Katsunuma T, Fujisawa T, Nagao M, et al. Effects of transdermal tulobuterol in pediatric asthma patients on long-term leukotriene receptor antagonist therapy; results of a randomized, open-label, multicenter clinical trial in Japanese children aged 4-12 years[J]. *Allergol Int*, 2013, 62(1):37-43.
- [6] 杨义琼, 马利维, 杨湛. 儿童支气管哮喘治疗和管理现状调查分析[J]. *重庆医学*, 2010, 39(24):3404-3405.
- [7] Chung BY, Kim HO, Park CW, et al. Diagnostic usefulness of the serum-specific IgE, the skin prick test and the atopy patch test compared with that of the oral food challenge test[J]. *Ann Dermatol*, 2010, 22(4):404-411.
- [8] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2008年修订)[J]. *中华儿科杂志*, 2008, 46(10):745-753.
- [9] 中华医学会儿科学分会免疫学组. 婴儿过敏性疾病预防、诊断和治疗专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2009, 47(11):

835-838.

- [10] 沈刚. 新编实用儿科药物手册[M]. 2版. 北京:人民军医出版社, 2009:369-370.
- [11] 田苗, 刘永贵, 肖桂芝, 等. 呼吸系统用药的研发进展[J]. *现代药物与临床*, 2013, 28(2):114-118.
- [12] 寸冬梅, 李炜, 孙琳, 等. 儿科药物制剂设计及其新剂型开发[J]. *中国药学杂志*, 2012, 47(10):760-765.
- [13] Tojo K, Hikima T. Bioequivalence of marketed transdermal delivery systems for tulobuterol[J]. *Biol Pharm Bull*, 2007, 30(8):1576-1579.
- [14] 周文君, 周鹰, 姜永前, 等. 支气管哮喘患者生命质量及其影响因素的调查报告[J]. *重庆医学*, 2012, 22(24):3404-3405.
- [15] 陈志敏. 咳嗽变异性哮喘的诊断与鉴别诊断[J]. *实用儿科临床杂志*, 2010, 25(16):1207-1209.
- [16] 张晓波, 农光民. 儿童慢性咳嗽病因诊断程序应用研究[J]. *临床儿科杂志*, 2011, 29(8):735-738.

(收稿日期:2014-07-08 修回日期:2014-09-11)