

神经源性炎症介质 CGRP 对咳嗽敏感性的影响

于亦鸣, 徐镶怀, 丁红梅, 潘静, 余莉

(同济大学附属同济医院呼吸与危重症医学科, 上海 200065)

【摘要】目的 探讨神经源性炎症介质降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)对咳嗽敏感性的作用。**方法** 2018年2月—2018年3月,18例健康人群吸入不同浓度的CGRP溶液,找到合适CGRP浓度造成辣椒素咳嗽敏感性(即引起5次及以上咳嗽的最低辣椒素浓度, C_5)增高,且不引起肺通气功能变化。进一步选取耳鼻喉科确诊无咳嗽鼻炎患者23例,予以吸入合适浓度的CGRP溶液,探索咳嗽敏感性及肺功能变化情况。**结果** 健康组在吸入10、20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ CGRP溶液后,咳嗽敏感性明显增高($Z=-3.71, P=0.037; Z=-3.58, P=0.031$)。但20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ CGRP会造成肺通气功能障碍:第一秒用力呼气容积占预计值、用力肺活量占预计值、峰流速占预计值、最大呼气中期流速占预计值均显著下降($P<0.05$)。鼻炎患者吸入5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ CGRP溶液后,咳嗽敏感性明显增高($Z=-2.11, P=0.029$),且咳嗽敏感性和肺通气功能在30 min内无进一步变化趋势($P>0.05$)。**结论** 神经源性炎症介质CGRP是鼻炎患者咳嗽敏感性增高的原因之一,可能是此类患者产生咳嗽的因素。

【关键词】 咳嗽敏感性;降钙素基因相关肽;神经源性炎症;肺功能;鼻炎

【中图分类号】 R56 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1008-0392(2018)06-0092-05

Impact of neurogenic inflammatory mediator CGRP in cough sensitivity

YU Yi-ming, XU Xiang-huai, DING Hong-mei, PAN Jing, YU Li

(Dept. of Pulmonary and Critical Care Medicine, Tongji Hospital, Tongji University, Shanghai 200065, China)

【Abstract】 Objective To investigate the role of calcitonin gene-related peptide (CGRP), a neurogenic inflammatory mediator, in cough sensitivity. **Methods** The study was conducted in the ENT department of our hospital from February 2018 to March 2018. Eighteen healthy subjects inhaled different concentrations of CGRP solution for testing the appropriate CGRP concentration to increase cough sensitivity to capsaicin and not to cause changes in pulmonary ventilation function. Twenty-three rhinitis patients without coughing were treated with inhalation of a suitable concentration of CGRP solution to test the cough sensitivity and changes in lung function. **Results** After inhalation of 10 and 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ CGRP solution, cough sensitivity in the healthy subjects increased significantly ($Z=-3.71, P=0.037; Z=-3.58, P=0.031$), and the latter caused pulmonary ventilation dysfunction: the forced expiratory volume in one second (FEV1)%, forced vital capacity (FVC)%, peak expiratory flows (PEF)% and maximal mid-expiratory flow (MMEF)% were significantly decreased ($P<0.05$). For safety, patients with rhinitis inhaled 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ CGRP solution, the cough sensitivity increased significantly ($Z=-2.11, P=0.029$), and the cough sensitivity and lung ventilation function were not

收稿日期: 2018-04-08

基金项目: 国家自然科学基金(81770097);上海市科委西医引导项目(17411970800、15411965500)

作者简介: 于亦鸣(1984—),男,主治医师,硕士.Email: huxiyuym@163.com

通信作者: 余莉.Email: 96778@tongji.edu.cn

further changed in 30 min ($P > 0.05$). **Conclusion** Neurogenic inflammatory mediator CGRP can increase cough sensitivity and may cause cough in patients with rhinitis.

【Key words】 cough reflex sensitivity; calcitonin gene related peptide; neurogenic inflammation; pulmonary function; rhinitis

上气道咳嗽综合征(upper airway cough syndrome, UACS)是由鼻或鼻窦部等一组上气道疾病引起,以咳嗽为主要表现的综合征,是慢性咳嗽常见病因。在西方为首位病因^[1],国内是慢性咳嗽的第2位病因,占18.6~32%^[2-3]。目前,UACS的发病机制尚不清楚。咳嗽反射是通过刺激物刺激位于神经末梢的咳嗽感受器,将信号传导至中枢,从而发出指令产生咳嗽。咳嗽感受器在上下呼吸道均有分布,既往研究发现,UACS患者下呼吸道的咳嗽感受器的高敏感性状态可能是此类患者咳嗽敏感性增高的主要原因^[4]。UACS患者诱导痰中的神经源性炎症介质——降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)浓度显著高于健康人群,且治疗后下降^[4]。因此,推测UACS的咳嗽敏感性增高可能与神经源性炎症介质CGRP水平升高相关。但其是否与咳嗽高敏感性增高存在直接因果关系,目前尚无有力证据。

UACS基础病因以鼻炎最为常见。本研究通过比较吸入神经源性炎症介质CGRP溶液前后鼻炎患者的咳嗽敏感性,探索CGRP与咳嗽敏感性增高的关系,为进一步研究UACS的咳嗽发生机制提供基础依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年2—3月,健康人群18例及无咳嗽鼻炎患者23例。纳入标准:年龄为18~80岁;近2个月内无上呼吸道感染史;无职业性粉尘、有毒有害气体接触史;无咳嗽、喘息等呼吸道症状;不吸烟或戒烟2年以上;胸部平片或CT无明显异常;肺功能检查:(FEV_1 /预计值) $> 80\%$,并且(FEV_1 /FVC) $> 70\%$;咳嗽敏感性(吸入辣椒素溶液,以激发出 ≥ 2 次或 ≥ 5 次咳嗽的最低辣椒素溶液浓度 C_2 、 C_5 作为受试者的咳嗽阈值^[5]) C_2 、 $C_5 > 0.49 \mu\text{mol/L}$ 。

排除标准:妊娠、哺乳期妇女;未签署书面知情同意者或不易合作;其他系统严重疾病以致不能完

成本研究者;精神障碍者。

健康人群组:符合入选标准,来自同济大学附属同济医院职工和医学院学生健康志愿者18例。其中男性8名;女性10名,平均年龄(35 ± 9)岁。

鼻炎组:符合入选标准,同济大学附属同济医院耳鼻喉科门诊就诊患者中,经耳鼻喉科明确诊断为鼻炎^[6],愿意参加本研究并签署知情同意书23例。其中13例变应性鼻炎,10例非变应性鼻炎,男性12例,女性11例,平均年龄(36 ± 7)岁。研究方案经同济大学附属同济医院伦理委员会审查批准[批准号:(同)伦函审第(LL(H)-11-09-2)号],所有受试者签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 辣椒素咳嗽敏感性测定 以激发出 ≥ 2 次或 ≥ 5 次咳嗽的最低辣椒素溶液浓度 C_2 、 C_5 作为受试者的咳嗽阈值^[5]。

1.2.2 肺功能 按照中华医学会呼吸分会颁布的操作流程,用德国Jaeger公司的Master Screen Diffusion肺功能仪,检测第一秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV1)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、峰流速(peak expiratory flows, PEF)、最大呼气中期流速(maximal midexpiratory flow, MMEF)等^[7]。

1.2.3 流程 (1)通过健康人群确立吸入CGRP溶液浓度:健康人群依次予以生理盐水、1、5、10、20 $\mu\text{g/mL}$ 的CGRP溶液超声雾化吸入,选取能上调咳嗽敏感性但不引起肺通气功能变化的合适溶度以对鼻炎患者进行下一步研究。每完成一个浓度的CGRP溶液后休息60 min,再吸入下一个浓度的CGRP。(2)鼻炎患者吸入CGRP溶液:鼻炎患者依次吸入生理盐水及1、5 $\mu\text{g/mL}$ CGRP,直至鼻炎患者出现咳嗽敏感性显著变化的CGRP溶液。吸入前后检测咳嗽敏感性及肺功能。每完成一个浓度的CGRP溶液后休息60 min,再吸入下一个浓度的CGRP。同时进一步比较鼻炎患者吸入终止浓度的CGRP溶液后不同时间点咳嗽敏感性及肺功能的变化。

1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件进行统计分析。正态分布数据如年龄和肺功能以 $\bar{x}\pm s$ 表示,非正态分布数据如辣椒素咳嗽阈值 C_2 、 C_5 以中位数(25%位数,75%位数)表示。两组间数据比较方差齐时用 t 检验,方差不齐时用 MannWhitney U 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 健康人群吸入 CGRP 溶液的有效性及其安全性评估

健康人群在吸入 CGRP 后无胸闷气促等不适症状。2 例分别在吸入 10、20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ CGRP 溶液时出现短暂咳嗽。吸入生理盐水及 1、5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ CGRP 溶

液时,咳嗽敏感性无明显变化;吸入 10、20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ CGRP 溶液后,咳嗽敏感性显著上升;吸入 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ CGRP 溶液后, $\text{FEV}_1\%$ ($P=0.031$)、 $\text{FVC}\%$ ($P=0.028$)、 $\text{PEF}\%$ ($P=0.035$)、 $\text{MMEF}\%$ ($P=0.024$) 较基础值明显下降,见表 1。

2.2 吸入生理盐水及不同浓度 CGRP 鼻炎患者咳嗽敏感性改变

鼻炎患者吸入 CGRP 溶液后均无胸闷、气促、咳嗽等反应,5 例变应性鼻炎患者在吸入 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ CGRP 溶液后出现流清水样涕、打喷嚏等症状,症状在 5 min 内均自行缓解。吸入 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 CGRP 溶液后,咳嗽敏感性显著上升($C_2: P=0.033, C_5: P=0.027$),考虑到安全性因素,未进行 10、20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 CGRP 溶液吸入,见表 2。

表 1 健康人群吸入生理盐水及不同浓度 CGRP 溶液后咳嗽敏感性及其肺功能变化
Tab.1 Changes in cough sensitivity and lung function in healthy subjects after inhaling saline and CGRP solution at different concentrations

指标	基础值	生理盐水	CGRP 浓度			
			1 $\mu\text{g}/\text{mL}$	5 $\mu\text{g}/\text{mL}$	10 $\mu\text{g}/\text{mL}$	20 $\mu\text{g}/\text{mL}$
$C_2/(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$	3.9(0.98,26.15)	3.9(1.71,26.15)	3.9(0.98,7.8)	3.9(0.98,3.9)	0.78*(0.49,3.9)	0.91*(0.49,7.8)
$C_5/(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$	31.2(0.78,31.2)	31.2(0.78,31.2)	31.2(3.9,31.2)	31.2(3.9,31.2)	3.9*(0.61,7.12)	7.8*(0.98,15.9)
($\text{FEV}_1/\text{预计值}$)(%)	89.8 \pm 4.9	87.9 \pm 5.8	88.1 \pm 5.7	82.7 \pm 8.7	86.3 \pm 6.1	71.6 \pm 7.1*
($\text{FVC}/\text{预计值}$)(%)	97.1 \pm 4.8	95.9 \pm 4.9	94.7 \pm 5.1	92.5 \pm 5.1	93.5 \pm 5.8	81.5 \pm 7.3*
(FEV_1/FVC)(%)	85.1 \pm 8.9	84.6 \pm 8.3	84.3 \pm 5.9	82.9 \pm 7.5	82.4 \pm 6.9	75.5 \pm 4.3*
($\text{PEF}/\text{预计值}$)(%)	94.1 \pm 4.7	91.3 \pm 8.1	87.8 \pm 8.5	88.4 \pm 9.9	83.8 \pm 11.9	75.1 \pm 10.1*
($\text{MMEF}/\text{预计值}$)(%)	76.8 \pm 6.9	75.1 \pm 5.4	74.5 \pm 8.5	76.1 \pm 10.3	71.5 \pm 6.8	50.7 \pm 17.9*

与基础值比较, * $P<0.05$

表 2 吸入生理盐水及 CGRP 溶液前后鼻炎患者的咳嗽敏感性变化

Tab.2 Changes of cough sensitivity in rhinitis patients before and after inhaling saline and CGRP solution

指标	$C_2/(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$	$C_5/(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$
基础值	1.47(0.98,4.88)	2.98(0.98,5.12)
生理盐水	1.47(0.98,4.88)	2.98(0.98,5.12)
CGRP 浓度		
1 $\mu\text{g}/\text{mL}$	1.47(0.86,3.92)	2.37(0.98,4.88)
5 $\mu\text{g}/\text{mL}$	0.83(0.49,1.22)*	0.98(0.49,1.95)*

与基础值比较, * $P<0.05$

表 3 吸入生理盐水及 CGRP 溶液前后鼻炎患者的肺功能变化

Tab.3 Changes of pulmonary function in patients with rhinitis before and after inhalation of saline and CGRP solutions

指标	基础值	生理盐水	CGRP 浓度	
			1 $\mu\text{g}/\text{mL}$	5 $\mu\text{g}/\text{mL}$
($\text{FEV}_1/\text{预计值}$)(%)	85.1 \pm 6.9	88.7 \pm 8.1	85.2 \pm 4.9	84.2 \pm 5.1
($\text{FVC}/\text{预计值}$)(%)	92.7 \pm 5.7	89.2 \pm 7.8	90.1 \pm 5.1	90.0 \pm 4.7
(FEV_1/FVC)(%)	82.6 \pm 5.1	83.1 \pm 5.0	82.6 \pm 4.5	82.1 \pm 4.7
($\text{PEF}/\text{预计值}$)(%)	88.9 \pm 4.9	87.9 \pm 5.2	86.9 \pm 6.1	87.0 \pm 5.6
($\text{MMEF}/\text{预计值}$)(%)	76.5 \pm 4.7	77.1 \pm 4.9	76.6 \pm 4.2	75.1 \pm 3.8

2.4 鼻炎患者吸入 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ CGRP 溶液后不同时间点咳嗽敏感性和肺通气功能变化

吸入药物即刻检测咳嗽敏感性升高,而肺通气功能无变化(已如前述),且未随时间推移而发生变化($P>0.05$),见表 4。

2.3 吸入生理盐水及不同浓度 CGRP 鼻炎患者肺功能改变

吸入生理盐水和 CGRP 溶液后,肺功能均未见明显变化($P>0.05$),见表 3。

表4 吸入 CGRP 溶液后不同时间点的咳嗽敏感性和肺功能改变
Tab.4 Changes in cough sensitivity and lung function after inhaling CGRP solution at different time points

指标	基础值	吸入时间		
		0 min	15 min	30 min
$C_2/(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	1.47(0.98,4.88)	0.83(0.49,1.22)*	0.79(0.49,1.56)*	0.78(0.49,1.46)*
$C_5/(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	2.98(0.98,5.12)	0.98(0.49,1.95)*	0.93(0.61,2.12)*	0.93(0.51,2.08)*
(FEV1/预计值)(%)	85.1±6.9	84.2±5.1	84.3±7.3	83.3±5.8
(FVC/预计值)(%)	92.7±5.7	90.0±4.7	91.5±5.2	90.6±7.4
(FEV1/FVC)(%)	82.6±5.1	82.1±4.7	82.0±6.1	80.8±5.6
(PEF/预计值)(%)	88.9±4.9	87.0±5.6	83.8±7.9	85.3±5.1
(MMEF/预计值)(%)	76.5±4.7	75.1±3.8	75.5±6.0	74.9±4.9

与基础值比较,* $P<0.05$

3 讨 论

本研究显示,健康人群和鼻炎患者吸入 CGRP 溶液后咳嗽敏感性升高,提示神经肽 CGRP 可直接导致咳嗽高敏感性增高,可能是鼻炎患者产生咳嗽的原因之一。

本研究首先对健康人群进行 CGRP 溶液的雾化,找到可能引起咳嗽敏感性增高的浓度,即 $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上;然而在肺功能测定时发现 $20 \mu\text{g}/\text{mL}$ 的浓度可能引起气流受限的表现——FEV1%、PEF%、MMEF% 下降。由于变应性鼻炎患者往往存在下气道炎症,甚至气道高反应性,可能在某些过敏原刺激下产生哮喘发作^[8]。而 CGRP 能激活肥大细胞,造成血管通透性增高、黏膜充血、支气管痉挛水肿等表现,诱发哮喘^[9]。为安全起见,在之后变应性鼻炎患者的雾化吸入中选择浓度 $\leq 10 \mu\text{g}/\text{mL}$ 。而当发现 $5 \mu\text{g}/\text{mL}$ 的浓度即可证实 CGRP 上调了鼻炎患者的咳嗽敏感性之后,同样出于对安全性的考虑,未增加浓度进一步研究。哮喘患者,尤其是咳嗽变异性哮喘的咳嗽敏感性可高于正常人群^[6],本研究中变应性鼻炎患者吸入 $5 \mu\text{g}/\text{mL}$ 的 CGRP 溶液后咳嗽敏感性显著上升,而肺功能未出现改变,也排除了由于产生哮喘等其他原因对咳嗽敏感性的影响,考虑由 CGRP 溶液直接引起。

CGRP 是 1983 年由 Evans 等^[10]发现的一种生物活性物质,它与降钙素(calcitonin, CT)同源,后者在甲状腺主要转录表达成 CT, CGRP 则在神经系统中主要转录表达成。在体内 CGRP 主要存在于中枢神经系统、周围神经纤维^[11-12],在整个呼吸道感觉神经 C 纤维都能合成 CGRP^[13-15]。研究^[16]发现,

UACS 患者诱导痰中神经源性炎症介质 CGRP 水平高于鼻炎及健康人群。大量研究^[17-19]证实,感觉神经活化可通过轴突反射造成 P 物质(substance P, SP)、CGRP 等神经肽大量分泌,与肥大细胞表面 CGRP 受体结合导致肥大细胞活化、脱颗粒产生和分泌组胺等炎症介质。以往的研究^[6]也发现,无论是否咳嗽,鼻炎患者诱导痰组胺水平上升,可能是与 CGRP 的活化刺激相关。组胺等炎症介质能活化 TRPV1,导致咳嗽敏感性上调^[20]。此外, CGRP 除了导致局部气道炎症外,本身也具有上调咳嗽敏感性的作用^[21]。

本研究有一定局限性,并未对鼻炎患者吸入 CGRP 溶液前后进行诱导痰的检测,以了解下气道炎症变化情况。在未来的进一步研究中可考虑。此研究结果至少表明 CGRP 与咳嗽敏感性存在一定的因果关系,直接或间接通过肥大细胞激活产生炎症介质。

综上所述, CGRP 可能通过多种因素导致咳嗽敏感性增高,可能与鼻炎患者的咳嗽发生机制相关,针对性治疗可能成为将来治疗手段之一,改善慢性咳嗽患者生活质量差的现状^[22]。

【参考文献】

- [1] PRATTER M R. Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as postnasal drip syndrome): ACCP evidence-based clinical practice guidelines [J]. Chest, 2006, 129 (1 Suppl): 63S-71S.
- [2] LAI K, CHEN R, LIN J, et al. A prospective, multi-

- center survey on causes of chronic cough in China[J]. *Chest*, 2013,143(3): 613-620.
- [3] 余莉,魏为利,吕寒静,等.慢性咳嗽病因变迁的回顾性分析[J].*中华结核和呼吸杂志*,2009,32(6): 414-417.
- [4] YU L, XU X, WANG L, et al. Capsaicin-sensitive cough receptors in lower airway are responsible for cough hypersensitivity in patients with upper airway cough syndrome[J]. *Med Sci Monit*, 2013,19: 1095-1101.
- [5] 时翠芹,邱忠民,吕寒静,等.辣椒素咳嗽敏感性试验在慢性咳嗽中的应用价值[J].*中华结核和呼吸杂志*, 2007,30(12): 954-966.
- [6] 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组.变应性鼻炎诊断和治疗指南(2009年,武夷山)[J].*中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*,2009,44(12): 977-978.
- [7] 中华医学会呼吸病分会哮喘学组.支气管哮喘防治指南(2016版)[J].*中华结核和呼吸杂志*,2016,39(9): 675-697.
- [8] SIN B A, YILDIZ O A, DURSUN A B, et al. Airway hyperresponsiveness: a comparative study of methacholine and exercise challenges in seasonal allergic rhinitis with or without asthma[J]. *J Asthma*, 2009,46(5): 486-491.
- [9] SHI X, GUO T Z, WEI T, et al. Facilitated spinal neuropeptide signaling and upregulated inflammatory mediator expression contribute to postfracture nociceptive sensitization[J]. *Pain*, 2015,156(10): 1852-1863.
- [10] EVANS R M, AMARA S, ROSENFELD M G. Molecular events in developmental regulation of neuroendocrine genes: characterization of the novel neuropeptide CGRP [J]. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 1983,48 Pt 1: 413-417.
- [11] BLENNERHASSETT M G, TOMIOKA M, BIENENSTOCK J. Formation of contacts between mast cells and sympathetic neurons in vitro[J]. *Cell Tissue Res*, 1991,265(1): 121-128.
- [12] MISHIMA T, ITO Y, HOSONO K, et al. Calcitonin gene-related peptide facilitates revascularization during hindlimb ischemia in mice [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 300(2): H431-439.
- [13] BROUNS I, OZTAY F, PINTELON I, et al. Neurochemical pattern of the complex innervation of neuroepithelial bodies in mouse lungs[J]. *Histochem Cell Biol*, 2009,131(1): 55-74.
- [14] EVANGELISTA S. Role of calcitonin gene-related Peptide in gastric mucosal defence and healing [J]. *Curr Pharm Des*, 2009,15(30): 3571-3576.
- [15] CHANG A Y, MANN T S, MCFAWN P K, et al. Investigating the role of MRGPRC11 and capsaicin-sensitive afferent nerves in the anti-influenza effects exerted by SLIGRL-amide in murine airways[J]. *Respir Res*, 2016,17(1): 62.
- [16] 季俊峰,徐莉,张勇,等.气道神经源性炎症在上气道咳嗽综合征中的作用[J].*实用医学杂志*,2015,31(9): 1449-1451.
- [17] PFAAR O, RAAP U, HOLZ M, et al. Pathophysiology of itching and sneezing in allergic rhinitis[J]. *Swiss Med Wkly*, 2009,139(3-4): 35-40.
- [18] ELEKES K, HELYES Z, NÉMETH J, et al. Role of capsaicin-sensitive afferents and sensoryneuropeptides in endotoxin-induced airway inflammation and consequent bronchial hyperreactivity in the mouse[J]. *Regul Pept*, 2007,141(1-3): 44-54.
- [19] STÄNDER S, STÄNDER H, SEELIGER S, et al. Topical pimecrolimus and tacrolimus transiently induce neuropeptide release and mast cell degranulation in murine skin[J]. *Br J Dermatol*, 2007,156(5): 1020-1026.
- [20] GRONEBERG D A, NIIMI A, DINH Q T, et al. Increased expression of transient receptor potential vanilloid-1 in airway nerves of chronic cough[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004,170(12): 1276-1280.
- [21] BULUT K, FELDERBAUER P, DETERS S, et al. Sensory neuropeptides and epithelial cell restitution: the relevance of SP-and CGRP-stimulated mast cells[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2008,23(5): 535-541.
- [22] 吴萍,李莹杰,宣丽倩,等.慢性胃食管反流性咳嗽患者的生活质量评估[J].*同济大学学报(医学版)*, 2016,37(2): 69-73.