

· 标准 · 方案 · 指南 ·

中国儿童咳嗽诊断与治疗临床实践指南 (2021 版)

中华医学会儿科学分会临床药理学组

国家儿童健康与疾病临床医学研究中心

中华医学会儿科学分会呼吸学组

中国医师协会儿科医师分会儿童呼吸专业委员会

中华儿科杂志编辑委员会

通信作者:刘恩梅,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心 重庆医科大学附属儿童医院呼吸科 400014, Email: emliu186@126.com; 陆权,上海交通大学附属儿童医院呼吸科 200062, Email: luquan-sh@vip.sina.com

【摘要】 咳嗽是儿童呼吸系统疾病常见的症状。为进一步提高儿科医生对咳嗽相关疾病的诊疗水平,促进儿科临床实践的标准化,特制订“中国儿童咳嗽诊断与治疗临床实践指南(2021 版)”。本指南的推荐意见基于当前可得的证据,回答了 19 个儿童咳嗽诊断、治疗和健康教育等方面的重要临床问题,以期指导儿科医生规范诊断与治疗儿童咳嗽。

Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of children with cough in China (version 2021)

The Subspecialty Group of Pharmacology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; National Clinical Research Center for Child Health and Disorders; the Subspecialty Group of Respiratory Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; the Children's Respiratory Professional Committee, the Society of Pediatrics of Chinese Medical Doctor Association; the Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics

Corresponding author: Liu Enmei, Department of Respiratory Medicine, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Chongqing 400014, China, Email: emliu186@126.com; Lu Quan, Department of Pulmonology, Shanghai Jiao Tong University, School of Medicine, Shanghai Children's Hospital, Shanghai 200062, China, Email: luquan-sh@vip.sina.com

咳嗽的本质是呼吸道对各种刺激的保护性反射,也是呼吸系统疾病常见的症状和就诊原因^[1]。研究显示超过 75% 的患儿每年因咳嗽就诊次数超过 5 次,14% 的患儿就诊次数甚至超过 15 次^[2]。儿童咳嗽的病因与成人不尽相同,可供选用的药物和干预措施又有限,虽然多部指南对儿童慢性咳嗽的病因诊断与合理治疗做出了相关推荐^[3-5],但匮乏

基于循证方法制订的指南,更缺少来自中国的证据。我国于 2008 年制订了“儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南(试行)”^[6],2013 年又推出“中国儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南(2013 年修订)”^[7],该指南被广泛应用于临床,实用性强,但也存在推荐意见和证据不足等现实问题,尚不能完全满足临床实践需要。鉴于此,我们历时 1 年制订了“中国儿童咳嗽诊断

DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20210513-00423

收稿日期 2021-05-13 本文编辑 苗时雨

引用本文:中华医学会儿科学分会临床药理学组,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,中华医学会儿科学分会呼吸学组,等.中国儿童咳嗽诊断与治疗临床实践指南(2021 版)[J].中华儿科杂志,2021,59(9):720-729. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20210513-00423.



与治疗临床实践指南(2021版)”(以下简称“本指南”),首次尝试以儿童咳嗽症状为主线,包括但不限于慢性咳嗽这一关注点,基于当前可获得的国内外最佳证据,采用证据质量和推荐分级的评估、制订与评价(the grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE)系统,充分考虑患儿及家长意愿和价值观,综合衡量安全性、有效性、可行性、可及性和成本效益等因素后形成推荐意见,回答了儿童咳嗽病因诊断、评估治疗以及健康教育等重要问题,以期在临床实践的基础上给出循证推荐意见,进一步提高我国儿童咳嗽的诊治和研究水平。

一、指南形成方法

本指南严格遵循世界卫生组织指南制订手册和美国医学研究所关于临床实践指南的定义制订^[8-9],采用GRADE方法对证据质量及推荐意见进行分级(表1)^[10],并按照卫生保健实践指南的报告条目(reporting items for practice guidelines in healthcare, RIGHT)进行报告^[11]。本指南已在国际实践指南注册平台进行前瞻性注册(IPGRP-2020CN116),指南计划书在2021年中华儿科杂志第1期刊出^[12]。通过临床问题遴选、证据检索评价、2轮德尔菲调研和2轮面对面讨论达成共识,最终形成指南推荐意见并提交学会外审,经批准、发布和发表后,本指南将按计划传播、实施、评价并定期更新。

表1 证据质量与推荐强度分级

分级	具体描述
证据质量分级	
高(A)	非常有把握:观察值接近真实值
中(B)	对观察值有中等把握:观察值有可能接近真实值,但也有可能差别很大
低(C)	对观察值的把握有限:观察值可能与真实值有很大差别
极低(D)	对观察值几乎没有把握:观察值与真实值可能有极大差别
推荐强度分级	
强(1)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱(2)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

本指南普遍适用于接诊儿童患者的各医疗机构,指南的使用人群是临床儿科医师、呼吸专科医师、全科医师、临床药师和护师,指南的目标人群是因咳嗽而就诊的患儿。

二、儿童咳嗽相关术语

1. 咳嗽病程:按照咳嗽持续时间,儿童咳嗽分

为急性咳嗽(<2周)、迁延性咳嗽(2~4周)和慢性咳嗽(>4周)。

2. 咳嗽性质分类:根据无痰或有痰,将咳嗽分为干性咳嗽和湿性咳嗽。

3. 特异性慢性咳嗽:指可归因于潜在疾病(通常是肺部来源)的慢性咳嗽。通过检查与评估,大部分慢性咳嗽可以识别出潜在病因。

4. 非特异性慢性咳嗽:指咳嗽为主要或唯一表现,经适当检查与评估后,仍然没有明确病因的慢性咳嗽。

三、儿童咳嗽诊断和评估

临床问题1:中国儿童慢性咳嗽的常见病因是什么?

推荐意见1:中国儿童慢性咳嗽的常见病因是咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma, CVA)、上气道咳嗽综合征(upper airway cough syndrome, UACS)和感染后咳嗽(post-infectious cough, PIC)(1B);应重视不同年龄段儿童慢性咳嗽病因的差异,<6岁儿童慢性咳嗽病因常见的是PIC、CVA和UACS,婴幼儿慢性咳嗽要警惕支气管异物吸入的可能;≥6岁儿童慢性咳嗽病因则以UACS和CVA为主,心因性咳嗽或多病因性咳嗽的比例随年龄增长逐渐增加(1B)。

明确不同年龄段儿童慢性咳嗽的病因有助于指导医生进行经验性治疗。2012年发表的全国多中心研究提示中国儿童慢性咳嗽病因前3位依次为:CVA(41.95%)、UACS(24.71%)和PIC(21.73%)。不同年龄段儿童慢性咳嗽的病因也不同:气道异物吸入主要分布在1岁以下儿童(占比50%);<6岁儿童常见病因为PIC、CVA和UACS;心因性咳嗽在6~14岁儿童多见^[13]。随着儿科医生对UACS的认知加深,其诊断率也在增加。1项单中心小样本的横断面研究提示5岁及以下儿童慢性咳嗽常见病因依次为UACS(37.6%)、CVA(31.8%)和PIC(18.8%)^[14]。咳嗽病因构成比的调查应该取整年资料,其差异与地域及开展调查的医院诊疗级别不同有关^[15]。

临床问题2:慢性咳嗽患儿是否需要常规进行胸部影像学检查?

推荐意见2:推荐胸部X线片检查作为慢性咳嗽患儿的初始评估方法(1B);当胸部X线片不能明确病因,或当慢性湿性咳嗽患儿出现特异体征[如杵状指(趾)]或高度怀疑气道异物吸入时,建议行胸部CT检查(2B)。

胸部 X 线片检查能及时有效地协助诊断特异性咳嗽。一项儿童咳嗽病因评估的多中心研究提示,胸部 X 线片检查在儿童慢性咳嗽病因诊断中的特异度为 1.00 [95% 置信区间 (confidence interval, CI): 0.89~1.00]、敏感度为 0.20 (95% CI: 0.16~0.26)、阳性预测率为 1.00 (95% CI: 0.92~1.00)、阴性预测率为 0.15 (95% CI: 0.11~0.20), 这表明胸部 X 线片检查异常有助于诊断特异性咳嗽, 但胸部 X 线片正常不能排除特异性咳嗽^[16]。另一项前瞻性队列研究结论与上述研究相似^[17]。因此, 推荐胸部 X 线片检查作为慢性咳嗽患儿的初始评估。另一项系统评价提出当不能明确引起慢性咳嗽的病因, 或当慢性湿性咳嗽患儿存在特异体征 [如杵状指 (趾)] 或高度怀疑气道异物吸入时, 需考虑行胸部 CT 等进一步评估^[18]。

临床问题 3: 慢性咳嗽患儿是否需要常规进行肺通气功能检查?

推荐意见 3: 对 ≥6 岁慢性咳嗽患儿, 推荐常规进行肺通气功能检查 (1B)。

前瞻性队列研究结果提示肺通气功能检查诊断特异性慢性咳嗽的特异度为 1.00 (95% CI: 0.89~1.00)、敏感度为 0.03 (95% CI: 0.01~0.06)、阳性预测率为 1.00 (95% CI: 0.69~1.00)、阴性预测率为 0.13 (95% CI: 0.09~0.17)^[16]。另一项队列研究显示肺通气功能检查诊断出特异性慢性咳嗽的特异度为 0.93, 敏感度为 0.17。这两项队列研究一致提示肺通气功能检查异常有助于慢性咳嗽病因诊断, 但检查正常仍难以排除特异性咳嗽^[17]。

临床问题 4: 慢性咳嗽患儿是否需要进行呼出气一氧化氮 (fractional exhaled nitric oxide, FeNO) 检测?

推荐意见 4: 对疑似 CVA 的慢性咳嗽患儿, 建议使用 FeNO 检测辅助诊断 (2C)。

FeNO 检测是一种无创、敏感和方便的检查手段, 可以反映气道的嗜酸性粒细胞炎症水平^[19]。一项研究表明 FeNO 检测诊断儿童 CVA 的特异度为 0.94, 敏感度为 0.84, 受试者工作特征曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.94, 最佳界值点为 25.5×10^{-9} ^[20]。系统评价提示 FeNO 对成人 CVA 有较高的诊断价值^[21-23], 2020 年 1 篇系统评价提示 FeNO 诊断成人 CVA 的特异度为 0.82 (95% CI: 0.80~0.84), 敏感度为 0.74 (95% CI: 0.70~0.77), AUC 为 0.87^[21]; 另 1 项系统评价提示 FeNO 对成人非哮喘性嗜酸粒细胞性支气管炎 (non-asthmatic

eosinophilic bronchitis, NAEB) 的诊断准确性相对较低 (AUC: 0.81, 95% CI: 0.77~0.84)^[22]。

然而, 由于在儿童中 FeNO 受种族、性别、年龄、身高以及测试时配合程度等诸多因素的影响^[24-25], 且 FeNO 诊断 CVA 尚缺乏统一的界值, 因此建议仅对疑似 CVA 的慢性咳嗽患儿进行 FeNO 检测。

临床问题 5: 慢性咳嗽患儿是否需要常规进行过敏原检查 (皮肤点刺试验或血清特异性 IgE 检测)?

推荐意见 5: 不推荐慢性咳嗽患儿常规进行过敏原检查; 对怀疑与过敏相关的慢性咳嗽患儿, 推荐过敏原检查 (1C)。

一项病例对照研究采用多因素分析表明个体的“特应质”不影响咳嗽计数和评分等结局^[26], 不推荐慢性咳嗽患儿常规进行过敏原检查。一项诊断准确性试验发现针对屋尘螨的特异性 IgE 检测对过敏性哮喘的诊断特异度为 0.97, 敏感度为 0.89, AUC 为 0.93; 皮肤点刺试验特异度为 0.91, 敏感度为 0.79^[27]。因此, 对于怀疑与过敏相关的慢性咳嗽患儿, 过敏原评估有助于鉴别过敏性哮喘与其他非特异性咳嗽。

临床问题 6: 慢性咳嗽患儿何时需要支气管镜检查?

推荐意见 6: 建议在非侵入性常规检查不能明确慢性咳嗽病因或高度怀疑气道发育异常、气道阻塞或异物等情况下, 根据病史和医生意见判定是否需要支气管镜检查 (2C)。

支气管镜检查有助于明确或排除常规检查不能发现的咳嗽病因, 如迁延性细菌性支气管炎 (protracted bacterial bronchitis, PBB)、气道异物、气道软化和支气管内膜结核等。系统评价提示, 当慢性湿性咳嗽患儿存在特异性咳嗽的表现或当慢性湿性咳嗽经 4 周抗菌药物治疗改善不明显时, 建议进一步完善支气管镜检查, 可见的异常改变包括气管和支气管软化、气道内脓性分泌物等^[18]。另一项系统评价提示支气管镜检查的严重并发症发生概率较低 [例如出血发生概率 2.5%~89.9%, 89.7% 的患者为轻微出血 (<5 ml), 未发现严重出血 (>100 ml) 病例; 气胸发生率范围为 0~4%], 而死亡风险为 0, 安全性良好^[28]。

临床问题 7: 慢性咳嗽患儿何时需要转诊呼吸专科就诊?

推荐意见 7: 慢性咳嗽患儿经基层全科医生或非呼吸专科医生经验性治疗 2 周及以上效果不佳

者或提示有基础疾病或潜在严重疾病时,建议转诊至儿童呼吸专科(2C)。

及时转诊有助于发现慢性咳嗽的少见病因和复杂情况,确保精准诊治。转诊的紧迫性取决于患儿的临床状况和潜在疾病的严重程度。鲜有关于转诊时机的研究,多部儿童咳嗽指南提到慢性咳嗽患儿经验治疗后症状仍持续者需要考虑转诊^[6, 29-31]。本指南专家组共识对转诊的推荐也基于此。

四、儿童咳嗽治疗和干预

临床问题 8:咳嗽患儿是否需要常规使用抗菌药物? 当有使用抗菌药物指征时,推荐何种抗菌药物?

推荐意见 8:不推荐急性咳嗽患儿常规使用抗菌药物治疗(1A)。当临床判断急性咳嗽患儿需要使用抗菌药物时,建议首选口服阿莫西林或阿莫西林-克拉维酸钾,常规疗程为 5~7 d(2C)。推荐经验性使用抗菌药物治疗慢性湿性咳嗽患儿;首选口服阿莫西林-克拉维酸钾(7:1~14:1)25~30 mg/(kg·次)(按阿莫西林剂量计算),每 12 小时 1 次,疗程至少 2 周(阿莫西林最大剂量不超过 2 g/d)(1C)。

儿童急性咳嗽通常是由病毒感染引起,具有自限性。早期使用抗菌药物并不能减轻咳嗽和其他症状或缩短病程,反而会导致药物不良反应和诱导细菌耐药,因此不予常规推荐。当急性咳嗽病程迁延或症状加重时,尤其有基础疾病的儿童,需要考虑合并细菌感染的可能并经验性使用抗菌药物治疗。

PBB 是引起 5 岁以下儿童慢性湿性咳嗽的重要病因^[32],PBB 患儿,若下呼吸道标本病原体培养阳性,且菌落计数 $\geq 10^4$ 菌落形成单位/ml 时,称为“基于微生物学诊断的 PBB”,以区别于基于临床诊断的 PBB^[33]。引起 PBB 的常见病原体包括未分型流感嗜血杆菌、肺炎链球菌和卡他莫拉菌等,均对阿莫西林-克拉维酸钾敏感。

系统评价比较了呼吸道感染患者(主要为儿童人群)延迟使用(定义为至少延迟 48 h)、立即使用和不使用抗菌药物患者的临床结局显示,立即使用抗菌药物组的真实使用率为 93%,延迟使用组为 31%,不使用组为 14%。相对于立即使用组,延迟使用组抗菌药物使用率明显较少($OR=0.04$, $95\%CI: 0.03\sim 0.05$);此外,与不使用组相比,延迟使用组患者满意度更高($OR=1.49$, $95\%CI: 1.08\sim 2.06$)^[34]。一项回顾性研究发现,急性支气管炎初

发时使用抗菌药物,随后再次发生急性支气管炎的风险[风险比(hazard ratio, HR)=1.23, $95\%CI: 1.17\sim 1.30$]更高,再次发作时使用抗菌药物的风险($HR=2.13$, $95\%CI: 1.99\sim 2.28$)也更高,因此应严格把握急性咳嗽初次使用抗菌药物的指征^[35]。

一项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)比较了阿莫西林-克拉维酸钾和头孢泊肟酯对儿童下呼吸道感染的疗效,结果显示两组在疗效(治愈或改善)(96.7%比 95.2%, $P>0.05$)和不良反应方面(7%比 3.9%, $P>0.05$)差异并无统计学意义^[36]。考虑到阿莫西林(或阿莫西林-克拉维酸钾)相对窄谱、价廉、对常见呼吸道感染致病菌敏感,所以推荐其为首选。本指南专家组认为,当存在青霉素过敏或药物可及性问题时,可选用口服第二代头孢菌素或大环内酯类。

一项系统评价发现在儿童慢性湿性咳嗽人群中,使用抗菌药物组“未治愈”或“无明显改善”的患儿较未使用抗菌药物组更低($OR=0.15$, $95\%CI: 0.07\sim 0.31$)^[37]。抗菌治疗疗程 3~4 周与 2 周相比,咳嗽的复发率($OR=1.575$, $95\%CI: 0.272\sim 9.131$)、反复 PBB 的发生率($OR=0.615$, $95\%CI: 0.128\sim 2.950$)差异均无统计学意义^[38]。考虑到长期使用抗菌药物会诱发细菌耐药、可能引起不良反应,故不推荐长期使用抗菌药物,但治疗 PBB 疗程至少需要 2 周^[39]。药物剂量方面,没有证据表明大剂量阿莫西林[90 mg/(kg·d)]的疗效优于常规剂量,本指南推荐使用阿莫西林 25~30 mg/(kg·次),每天 2 次。使用阿莫西林-克拉维酸钾时,需要注意阿莫西林和克拉维酸钾的比例为 7:1~14:1,避免因克拉维酸钾过量导致的不良反应。

临床问题 9:急性咳嗽患儿是否需要使用祛痰药治疗?

推荐意见 9:不推荐急性咳嗽患儿常规使用祛痰药治疗(1A)。

目前缺乏祛痰药治疗儿童急性咳嗽有效性和安全性的研究报道,不同国家对祛痰药使用推荐存在很大差异,欧洲药品管理局不推荐 2 岁以下儿童使用祛痰药^[40],加拿大和比利时不推荐 6 岁以下儿童使用^[41-42]。祛痰药仅对湿性咳嗽、痰液阻塞、影响患儿生活和学习时可酌情使用。

系统评价发现黏液溶解剂联合抗菌药物较对照组(抗菌药物联合安慰剂)治疗儿童肺炎的主要结局差异无统计学意义^[43]。另一项系统评价显示乙酰半胱氨酸和羧甲司坦祛痰剂对 2 岁以上儿童

急性呼吸道感染所致咳嗽的疗效有限^[44]。因此不推荐急性咳嗽患儿常规使用祛痰药,尤其对 2 岁以下儿童需更加谨慎。

临床问题 10: 咳嗽患儿是否需要使用抗组胺药治疗?

推荐意见 10: 不推荐急性咳嗽患儿常规使用抗组胺药治疗(1B);对于变应性鼻炎引起的 UACS 患儿,推荐口服第 2 代抗组胺药(1B);对于 6 岁及以上非变应性鼻炎引起的 UACS 患儿,建议可以使用第 1 代抗组胺药联合减充血剂进行治疗(2D)。

一项系统评价发现:蜂蜜在降低咳嗽频率、缓解咳嗽严重程度和改善儿童睡眠等方面比苯海拉明更好^[45]。另一项系统评价发现没有证据支持非处方药治疗急性咳嗽有效,其中纳入的两项儿童人群研究表明抗组胺药-减充血剂治疗儿童急性咳嗽与安慰剂相比没有差异^[46]。因此,不推荐急性咳嗽患儿常规使用抗组胺药治疗。

一项 RCT 研究表明使用第 2 代抗组胺药(包括西替利嗪和氯雷他定等)可以减轻变应性鼻炎的症状^[47]。针对变应性鼻炎引起的儿童 UACS,第 2 代抗组胺药是对因治疗。2015 年中国成人咳嗽指南建议使用第 1 代抗组胺药和减充血剂治疗非变应性鼻炎引起的 UACS^[48]。成人 RCT 研究发现,这种治疗可以减轻呼吸道感染后的鼻后滴漏症状,包括咳嗽、鼻塞和流涕^[49]。

第 1 代抗组胺药与减充血剂在儿童 UACS 应用的研究较少,故只建议用于 ≥6 岁的 UACS 患儿,并需充分考虑治疗的获益和潜在的不良反应,疗程不超过 7 d。

临床问题 11: 咳嗽患儿是否需要使用支气管舒张剂治疗?

推荐意见 11: 不推荐急性咳嗽患儿常规使用支气管舒张剂治疗(1A);对于疑似 CVA 患儿,推荐使用支气管舒张剂进行诊断性治疗(1B)。

支气管舒张剂不能改善患儿急性咳嗽,且过量可能引起如震颤、心动过速等不良反应,故不推荐常规使用。支气管舒张剂可以改善大部分 CVA 急性发作时的咳嗽症状,故推荐对疑似 CVA 急性发作的患儿使用支气管舒张剂作为诊断性治疗,并有助于与 NAEB 相鉴别,后者使用支气管舒张剂无效。

一项系统评价研究了 β₂ 受体激动剂对急性咳嗽或急性支气管炎的临床疗效,以咳嗽评分为结局指标。结果表明,与安慰剂相比,支气管舒张剂在

使用第 1 天[平均差(mean deviation, MD)=0.35, 95%CI: -0.05~0.76] 和第 2 天(MD=0.19, 95%CI: -0.21~0.59)均不能显著改善儿童咳嗽^[50]。另一项系统评价表明沙丁胺醇对毛细支气管炎所致的咳嗽无治疗作用^[51]。一项纳入 36 例成人 CVA 患者的 RCT 显示,使用支气管舒张剂组的有效率显著高于安慰剂组(62.5% 比 16.7%, $P < 0.01$)^[52]。

临床问题 12: 急性咳嗽患儿是否需要使用镇咳药治疗?

推荐意见 12: 不推荐急性咳嗽患儿常规使用镇咳药治疗(1A)。

镇咳药治疗儿童咳嗽的有效性证据不足,且可能导致多种不良反应,严重时可引起死亡,故不推荐常规使用。一项系统评价提示右美沙芬治疗儿童咳嗽的效果并不优于蜂蜜^[45]。另一系统评价提示右美沙芬或可待因对儿童咳嗽的疗效与安慰剂相比无显著差异^[46]。

临床问题 13: 慢性非特异性咳嗽患儿是否需要吸入性糖皮质激素(inhaled corticosteroid, ICS)治疗?

推荐意见 13: 对于慢性非特异性咳嗽患儿,建议使用 ICS 治疗 2~4 周后对患儿进行重新评估(2B)。

考虑到糖皮质激素的抗炎与抗过敏作用,引起儿童慢性咳嗽的常见病因中,CVA、NAEB 和变应性咳嗽等均对 ICS 有良好反应,故在权衡诊断获益和药物不良反应等因素后,建议使用 2~4 周的 ICS 经验性治疗慢性非特异性咳嗽患儿。

一项系统评价纳入两项单中心小样本 RCT,研究了 ICS 在 2 岁以上慢性非特异性咳嗽患儿中的疗效,其中一项研究并未发现吸入低剂量倍氯米松的治疗获益,另一项研究提示吸入高剂量丙酸氟替卡松组在第 15~16 天时,激素组咳嗽未改善的人数显著少于安慰剂组($OR=0.28$, 95%CI: 0.09~0.92),表明 2 周疗程的高剂量 ICS 对儿童非特异性咳嗽可能有益^[53]。建议优先使用中低剂量 ICS,治疗 2~4 周后对患儿进行重新评估。

临床问题 14: 慢性非特异性咳嗽患儿是否需要使用白三烯受体拮抗剂(leukotriene receptor antagonists, LTRA)治疗?

推荐意见 14: 不建议慢性非特异性咳嗽患儿常规使用 LTRA 治疗(2B)。

尚无足够证据表明 LTRA 对于儿童慢性非特异性咳嗽有益。LTRA 引起不良反应的潜在风险也

限制了其应用。一项系统评价研究 LTRA 治疗慢性非特异性咳嗽患儿的安全性和有效性,结果仅 2 项研究符合纳入标准,其中 1 项无法单独提取慢性非特异性咳嗽患儿数据,另 1 项研究因纳入患者数量过少(6 例)而无法得出结论^[54]。由于缺乏证据,韩国变态反应与临床免疫学会和欧洲呼吸学会咳嗽指南也均不推荐 LTRA 治疗儿童慢性非特异性咳嗽^[4,5]。2020 年美国食品药品监督管理局发布了一则关于孟鲁司特的药品安全信息警告,警示在使用期间需要注意监测精神方面的不良反应^[55]。

临床问题 15: 慢性咳嗽患儿是否需要使用免疫调节剂治疗?

推荐意见 15: 不推荐慢性咳嗽患儿常规使用免疫调节剂治疗(1B);对于反复呼吸道感染(recurrent respiratory tract infections, RRTI)引起的慢性咳嗽患儿,可试用免疫调节剂治疗(2C)。

免疫调节剂并不是针对慢性咳嗽的治疗药物,但 RRTI 是引起儿童慢性咳嗽的原因之一,部分 RRTI 与儿童免疫功能发育不完善或继发性免疫功能低下有关。一项系统评价研究了细菌溶解产物 Broncho-Vaxom 对比安慰剂治疗儿童 RRTI 的有效性和安全性。结果发现 Broncho-Vaxom 组咳嗽时间明显短于对照组($MD=-5.26$, $95\%CI: -6.41\sim-4.12$),且不良反应轻微^[56]。该研究也提到纳入证据质量较低,需要更多高质量和大样本 RCT 去进一步验证。一项专家共识提到 Broncho-Vaxom 被证明可以控制炎症以减少组织损伤,具有一定的免疫调节特性,在预防 RRTI 方面是有效且安全的^[57]。

临床问题 16: 慢性非特异性咳嗽患儿是否需要使用抑酸药治疗?

推荐意见 16: 不推荐慢性非特异性咳嗽患儿经验性使用抑酸药治疗(1C)。

胃食管反流是引起慢性非特异性咳嗽的病因之一,但尚缺乏经验性使用抑酸药治疗慢性非特异性咳嗽患儿临床获益的证据。系统评价表明对于无胃酸反流的成人慢性咳嗽患者,质子泵抑制剂治疗与安慰剂相比无明显益处,仅对于有胃酸反流的成人慢性咳嗽患者,质子泵抑制剂治疗可能有效^[58-59]。美国胸科医师学会咳嗽指南建议,对于年龄小于 14 岁的慢性非特异性咳嗽患儿,如果没有胃食管反流症状,不推荐使用抗反流治疗;如果有胃食管反流症状,则可行抗反流治疗^[60]。

临床问题 17: 如何治疗儿童心因性咳嗽和习

惯性咳嗽?

推荐意见 17: 对于心因性咳嗽患儿,建议使用催眠、暗示、咨询和心理安慰等非药物干预疗法(2C);对于习惯性咳嗽患儿,如症状不影响生活、学习和社交活动时无需干预,如有影响时建议参照抽动障碍进行诊疗(2C)。

“心因性咳嗽”和“习惯性咳嗽”的术语正在更新,美国胸科医师学会咳嗽专家组建议与第 5 版精神障碍诊断与统计手册的疾病分类保持一致,分别用新的术语“躯体咳嗽综合征”和“抽动性咳嗽”替代^[61]。一项早期发表的纳入 72 例<16 岁慢性咳嗽患儿的研究发现,心因性咳嗽占 10%^[62]。心因性咳嗽表现为重复性干咳,需要通过体格检查和辅助检查排除其他诊断,主要采用非药物干预治疗,包括催眠、暗示、咨询和心理安慰等。习惯性咳嗽则可能只是抽动障碍的一个症状。

一项关于儿童和青少年心因性咳嗽的系统评价发现催眠疗法、暗示疗法、咨询和心理安慰是最常用的干预措施。采用了多种干预措施,包括心理安慰、咨询、放松技术、转诊心理医生和药物干预(镇静剂、抗焦虑药和抗抑郁药)后,93%的心因性咳嗽患者症状有所减轻^[63]。一项病例系列研究提示儿童习惯性咳嗽的病例特点为睡眠时咳嗽消失,咨询和心理安慰是主要的诊疗方法,但需要注意后续可能出现的抽动障碍和其他行为问题^[64]。

五、儿童咳嗽健康教育

临床问题 18: 咳嗽患儿是否需要脱离吸烟环境?

推荐意见 18: 推荐咳嗽患儿脱离被动吸烟环境(1B)。

父母都有吸烟习惯的家庭中,大约 50% 的 11 岁以下儿童有经常咳嗽病史^[65]。多项系统评价表明,吸烟环境与儿童咳嗽、呼吸道感染、哮喘和喘息均有关^[66-69]。因此,让儿童远离吸烟环境对呼吸道健康非常重要。

临床问题 19: 儿童急性呼吸道感染致咳嗽自然持续时间通常会有多长?

推荐意见 19: 超过 50% 的儿童急性呼吸道感染所致咳嗽自然持续时间会超过 10 d,因此必要的观察和等待很重要。建议医务工作者在接诊咳嗽儿童时,需要对家长进行有关咳嗽自然病程的教育(2B)。

急性呼吸道感染是引起儿童咳嗽最常见的原因,研究报道<6 岁儿童平均每年上呼吸道感染 6~

8 次之多^[70]。自然病程教育有利于缓解由于家长的焦虑所导致的频繁就诊和抗菌药物滥用。

一项系统评价发现基层医院就诊的急性呼吸道感染儿童,超过 50% 的儿童咳嗽在 10 d 内未缓解,10% 的儿童咳嗽超过 25 d^[71]。另一项系统评价研究了 0~4 岁咳嗽儿童的自然病程,50% 的儿童在 7 d 后仍有咳嗽和流涕,24% 的儿童咳嗽在 14 d 后仍没有完全缓解。需要注意的是,12% 的儿童在 14 d 内出现了一种或多种并发症,如中耳炎、支气管炎或肺炎,因此自然病程期间的医学观察非常重要^[72]。

根据本指南推荐意见,形成以下儿童咳嗽诊断治疗流程(图 1),以期循序渐进地去思索、诊断和治疗。

六、局限性

1. 由于受整体证据质量以及本土证据数量的限制,部分推荐意见的级别较低,临床医师可根据患儿具体病情,在本指南推荐意见的基础上制订个体化诊疗方案。

2. 本指南未对在不同环境下指南的可实施性给出具体的方案,临床医师可根据当地可得的医疗资源,在本指南推荐意见的基础上制订符合本地实践的诊疗方案。

七、未来研究方向

1. 诱导痰检查在慢性咳嗽患儿病因诊断中的价值。儿童诱导痰检查的方法学和判断标准尚待

统一标准化,建议在临床研究的背景下,对怀疑 NAEB 的慢性咳嗽患儿行诱导痰检查。

2. 咳嗽量表或评分系统在儿童咳嗽诊疗中的应用。专门的咳嗽量表或问卷可以定量分析咳嗽对生活质量影响的范围和程度,是评估病情严重程度和判断临床疗效的重要手段。这包括父母代评的儿童慢性咳嗽特异性生活质量问卷^[73]、儿童慢性咳嗽特异性生活质量问卷^[74]、父母代评的儿童急性咳嗽特异性生活质量问卷^[75]。建议全国儿科同道和研究者重视这个领域,开发并验证国内儿童咳嗽特异性生活质量量表。

3. 长期使用抗菌药物预防儿童 PBB 复发的益处尚不清楚,亟待开展预防 PBB 反复发作的干预性研究;另外需要明确儿童慢性湿性咳嗽经抗菌药物治疗 2 周及以上仍持续咳嗽者进一步检查的时间节点等。

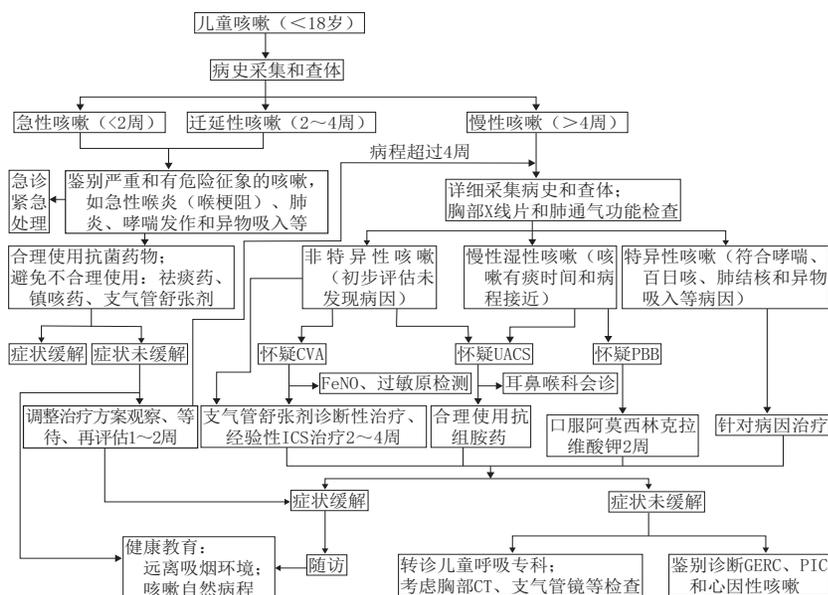
4. 要认识引起儿童慢性咳嗽的少见病和罕见病。即使经全面检查和经验性治疗,高达 20% 的慢性咳嗽患者仍无法明确其病因,因此探究儿童慢性咳嗽的少见及罕见病因很有必要^[76]。

5. 亟待多学科联动深入认识和规范儿童心因性咳嗽及习惯性咳嗽的诊治,条件成熟时更新和规范诊断术语。

本指南发表后,指南制订者将通过多渠道开展专题宣讲、撰写指南简化版以促进其推广和应用。

参与本指南制订的专家名单(按单位和姓名首字拼音排序):北京

大学第一医院(吴晔);重庆医科大学附属儿童医院(符州、何玲、刘恩梅、罗廷秀、刘玉琳);电子科技大学医学院附属成都市妇女儿童中心医院(艾涛);成都医学院(冯曦兮);成都中医药大学(杨书);福建医科大学附属福州儿童医院(唐素萍);复旦大学附属儿科医院(张晓波);广西医科大学第一附属医院(农光民);广州妇女儿童医学中心(邓力、卢根);广州医科大学附属第一医院(赖克方);河南省儿童医院(沈照波);华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院(陆小霞);吉林大学第一医院(成焕吉);江西省儿童医院(陈强);昆明市儿童医院(付红敏);兰州大学健康数据科学研究院(陈耀龙);兰州大学公共卫生学院(王晓辉);南京医科大学附属儿童医院(赵德育);南方医科大学(徐东);青岛大学附属医院(林荣军);山东省立医院(陈星);山西省儿童医院(韩志英);上海童杏儿科门诊部(鲍一笑);上海交通大学医学院附属新华医院(张建华);上海交通大学附属第一人民医院(洪建国);上海交通大学附属儿童医院(董晓艳、陆权);深圳市儿童医院



注: CVA 为咳嗽变异性哮喘; UACS 为上气道咳嗽综合征; PBB 为迁延性细菌性支气管炎; FeNO 为呼出一氧化氮检测; ICS 为吸入性糖皮质激素; GERC 为食管胃反流性咳嗽; PIC 为感染后咳嗽

图 1 儿童咳嗽诊断治疗流程图

(郑跃杰);首都医科大学附属北京儿童医院(申昆玲、王晓玲、徐保平、赵顺英);首都儿科研究所附属儿童医院(谷庆隆);四川大学华西第二医院(刘瀚旻);苏州大学附属儿童医院(郝创利、王宇清);天津市儿童医院(邹映雪);温州医科大学附属育英儿童医院(张海邻);西安市儿童医院(陈艳妮);香港中文大学(黄永坚);浙江大学医学院附属儿童医院(陈志敏);中国医科大学附属盛京医院(尚云晓);中华儿科杂志编辑部(李伟、苗时雨)

指南制订秘书处 重庆医科大学附属儿童医院(李卫国、唐雨一、李沁原);兰州大学公共卫生学院(罗旭飞)

利益冲突 本指南制订过程中得到非营利组织北京健康促进会的资金赞助

致谢 证据小组成员及其导师(按姓名首字母拼音排序):重庆医科大学附属儿童医院(成员:蔡江瑜、党向阳、高焱蕾、黄莉萍、李韬彧、刘锐、鲁智垚、阮金平、汤佳奎、王晓晴、王兴梅、王雪儿、谢能依、邢芮宁、杨双源、杨昕宇、杨银梅、易良琴、郑文婷、周彦彤;导师:李渠北、罗健、彭东红、舒畅、田代印)

参 考 文 献

- Hay AD, Heron J, Ness A. The prevalence of symptoms and consultations in pre-school children in the avon longitudinal study of parents and children (ALSPAC): a prospective cohort study[J]. *Fam Pract*, 2005, 22(4): 367-374. DOI: 10.1093/fampra/cmi035.
- Marchant JM, Newcombe PA, Juniper EF, et al. What is the burden of chronic cough for families? [J]. *Chest*, 2008, 134(2):303-309. DOI:10.1378/chest.07-223.
- Chang AB, Oppenheimer JJ, Irwin RS. Managing chronic cough as a symptom in children and management algorithms: chest guideline and expert panel report[J]. *Chest*, 2020, 158(1): 303-329. DOI: 10.1016/j.chest.2020.01.042.
- Song DJ, Song WJ, Kwon JW, et al. KAAACI evidence-based clinical practice guidelines for chronic cough in adults and children in Korea[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2018, 10(6): 591-613. DOI:10.4168/aair.2018.10.6.591.
- Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children[J]. *Eur Respir J*, 2020, 55(1): 1901136. DOI: 10.1183/13993003.01136-2019.
- 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南(试行)[J]. *中华儿科杂志*, 2008, 46(2): 104-107. DOI: 10.3321/j. issn: 0578-1310.2008.02.007.
- 中华医学会儿科学分会呼吸学组慢性咳嗽协作组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 中国儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南(2013年修订)[J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52(3):184-188. DOI: 10.3760/cmaj.issn.0578-1310.2014.03.005.
- World Health Organization. WHO handbook for guideline development, 2nd ed [M/OL]. Geneva, Switzerland: WHO Press, 2014[2021-02-26]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/145714>.
- Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. Clinical practice guidelines we can trust[M]. Washington (DC): National Academies Press (US), 2011.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. *BMJ*, 2008, 336(7650): 924-926. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
- Chen Y, Yang K, Marušić A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement [J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(2):128-132. DOI: 10.7326/M16-1565.
- 罗征秀,李卫国,李沁原,等. 中国儿童咳嗽诊断与治疗临床实践指南(2021版)计划书[J]. *中华儿科杂志*, 2021, 59(1): 10-13. DOI: 10.3760/cma.jcn112140-20201029-00985.
- 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. DOI: 10.3760/cmaj.issn.0578-1310.2012.02.002.
- Chen X, Peng WS, Wang L. Etiology analysis of nonspecific chronic cough in children of 5 years and younger[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(3):e13910. DOI: 10.1097/MD.00000000000013910.
- Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger M, et al. Etiologies of chronic cough in pediatric cohorts: CHEST guideline and expert panel report[J]. *Chest*, 2017, 152(3):607-617. DOI: 10.1016/j.chest.2017.06.006.
- Chang AB, Van Asperen PP, Glasgow N, et al. Children with chronic cough: when is watchful waiting appropriate? development of likelihood ratios for assessing children with chronic cough[J]. *Chest*, 2015, 147(3):745-753. DOI: 10.1378/chest.14-2155.
- Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, et al. Utility of signs and symptoms of chronic cough in predicting specific cause in children[J]. *Thorax*, 2006, 61(8): 694-698. DOI: 10.1136/thx.2005.056986.
- Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger M, et al. Children with chronic wet or productive cough--treatment and investigations: a systematic review[J]. *Chest*, 2016, 149(1):120-142. DOI: 10.1378/chest.15-2065.
- Yi F, Chen R, Luo W, et al. Validity of fractional exhaled nitric oxide in diagnosis of corticosteroid-responsive cough[J]. *Chest*, 2016, 149(4):1042-1051. DOI: 10.1016/j.chest.2016.01.006.
- 朱海艳,于兴梅,郝创利,等. 呼出气一氧化氮测定对儿童咳嗽变异性哮喘的诊断价值[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2015, 38(5): 352-355. DOI: 10.3760/cma. j. issn.1001-0939.2015.05.008.
- Zhang L, Liu S, Li M, et al. Diagnostic value of fractional exhaled nitric oxide in cough-variant asthma: an updated meta-analysis[J]. *J Asthma*, 2020, 57(3): 335-342. DOI: 10.1080/02770903.2019.1568452.
- Song WJ, Kim HJ, Shim JS, et al. Diagnostic accuracy of fractional exhaled nitric oxide measurement in predicting cough-variant asthma and eosinophilic bronchitis in adults with chronic cough: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(3): 701-709. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.11.037.
- 张瑞,陈如冲,贾留群,等. 呼出气一氧化氮对慢性咳嗽人群中咳嗽变异性哮喘的诊断价值:Meta分析[J]. *国际呼吸杂志*, 2017, 37(16): 1201-1206. DOI: 10.3760/cma. j. issn.1673-436X.2017.16.001.
- Wong GW, Liu EK, Leung TF, et al. High levels and gender difference of exhaled nitric oxide in Chinese schoolchildren[J]. *Clin Exp Allergy*, 2005, 35(7):889-893. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2005.02263.x.
- Kovesi T, Kulka R, Dales R. Exhaled nitric oxide

- concentration is affected by age, height, and race in healthy 9-to 12-year-old children[J]. *Chest*, 2008, 133(1): 169-175. DOI: 10.1378/chest.07-1177.
- [26] Chang AB, Gibson PG, Willis C, et al. Do sex and atopy influence cough outcome measurements in children? [J]. *Chest*, 2011, 140(2): 324-330. DOI: 10.1378/chest.10-2507.
- [27] Drkulec V, Nogalo B, Perica M, et al. Sensitization profile in differential diagnosis: allergic asthma vs. chronic (nonspecific) cough syndrome[J]. *Med Sci Monit*, 2013, 19:409-415. DOI: 10.12659/MSM.883925.
- [28] Leiten EO, Martinsen EM, Bakke PS, et al. Complications and discomfort of bronchoscopy: a systematic review[J]. *Eur Clin Respir J*, 2016, 3: 33324. DOI: 10.3402/ecrj.v3.33324.
- [29] Alsubaie H, Al-Shamrani A, Alharbi AS, et al. Clinical practice guidelines: approach to cough in children: The official statement endorsed by the Saudi Pediatric Pulmonology Association (SPPA) [J]. *Int J Pediatr Adolesc Med*, 2015, 2(1): 38-43. DOI: 10.1016/j.ijpam.2015.03.001.
- [30] Shields MD, Bush A, Everard ML, et al. BTS guidelines: recommendations for the assessment and management of cough in children[J]. *Thorax*, 2008, 63 Suppl 3:iii1-1iii15. DOI: 10.1136/thx.2007.077370.
- [31] Chang AB, Glomb WB. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines[J]. *Chest*, 2006, 129(1 Suppl): 260S-283S. DOI: 10.1378/chest.129.1_suppl.260S.
- [32] 中华医学会儿科学分会呼吸学组慢性咳嗽协作组, 儿童慢性湿性咳嗽病因构成比研究协作组. 儿童慢性湿性咳嗽病因构成比多中心研究[J]. *中国实用儿科杂志*, 2019, 34(9): 757-762, 784. DOI: 10.19538/j.ek2019090609.
- [33] Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger MM, et al. Management of children with chronic wet cough and protracted bacterial bronchitis: CHEST guideline and expert panel report[J]. *Chest*, 2017, 151(4):884-890. DOI: 10.1016/j.chest.2017.01.025.
- [34] Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, et al. Delayed antibiotic prescriptions for respiratory infections[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 9(9):CD004417. DOI: 10.1002/14651858.CD004417.pub5.
- [35] Morgan JR, Carey KM, Barlam TF, et al. Inappropriate antibiotic prescribing for acute bronchitis in children and impact on subsequent episodes of care and treatment[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2019, 38(3):271-274. DOI: 10.1097/INF.0000000000002117.
- [36] Klein M. Multicenter trial of cefpodoxime proxetil vs. amoxicillin-clavulanate in acute lower respiratory tract infections in childhood. International Study Group[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 1995, 14(4 Suppl): S19-22. DOI: 10.1097/00006454-199504001-00004.
- [37] Marchant JM, Petsky HL, Morris PS, et al. Antibiotics for prolonged wet cough in children[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 7(7):CD004822. DOI: 10.1002/14651858.CD004822.pub3.
- [38] Gross-Hodge E, Carroll WD, Rainford N, et al. Duration of initial antibiotic course is associated with recurrent relapse in protracted bacterial bronchitis[J]. *Arch Dis Child*, 2020, 105(11): 1111-1113. DOI: 10.1136/archdischild-2019-317917.
- [39] Marchant J, Masters IB, Champion A, et al. Randomised controlled trial of amoxicillin clavulanate in children with chronic wet cough[J]. *Thorax*, 2012, 67(8):689-693. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201506.
- [40] Canada Health. Over-the-counter cough and cold medicines with certain active ingredients are being relabelled to say: "Do not give to children under 6." [EB/OL]. (2008-12-18) [2021-02-26]. https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/pubs/med-sheet_feuille-eng.pdf.
- [41] European Medicines Agency. Ambroxol and bromhexine-containing medicines [EB/OL]. (2015-02-27) [2021-02-26]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/ambroxol-bromhexine-containing-medicines>.
- [42] De Sutter A. There is no good evidence for the effectiveness of commonly used over-the-counter medicine to alleviate acute cough[J]. *Evid Based Med*, 2015, 20(3):98. DOI: 10.1136/ebmed-2014-110156.
- [43] Chang CC, Cheng AC, Chang AB. Over-the-counter (OTC) medications to reduce cough as an adjunct to antibiotics for acute pneumonia in children and adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014 (3): CD006088. DOI: 10.1002/14651858.CD006088.pub4.
- [44] Chalumeau M, Duijvestijn YC. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013 (5): CD003124. DOI: 10.1002/14651858.CD003124.pub4.
- [45] Oduwale O, Udoh EE, Oyo-Ita A, et al. Honey for acute cough in children[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 4(4): CD007094. DOI: 10.1002/14651858.CD007094.pub5.
- [46] Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 2014(11): CD001831. DOI: 10.1002/14651858.CD001831.pub5.
- [47] Stübner P, Zieglmayer R, Horak F. A direct comparison of the efficacy of antihistamines in SAR and PAR: randomised, placebo-controlled studies with levocetirizine and loratadine using an environmental exposure unit-the Vienna Challenge Chamber (VCC) [J]. *Curr Med Res Opin*, 2004, 20(6):891-902. DOI: 10.1185/030079904125003700.
- [48] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 咳嗽的诊断与治疗指南(2015)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(5):323-354. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.05.003.
- [49] Curley FJ, Irwin RS, Pratter MR, et al. Cough and the common cold[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1988, 138(2): 305-311. DOI:10.1164/ajrccm/138.2.305.
- [50] Becker LA, Hom J, Villasis-Keever M, et al. Beta2-agonists for acute cough or a clinical diagnosis of acute bronchitis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 2015(9): CD001726. DOI: 10.1002/14651858.CD001726.pub5.
- [51] Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 2014(6): CD001266. DOI: 10.1002/14651858.CD001266.pub4.
- [52] Yi F, Han L, Liu B, et al. Determinants of response to bronchodilator in patients with cough variant asthma-A

- randomized, single-blinded, placebo-controlled study[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2020, 61:101903. DOI: 10.1016/j.pupt.2020.101903.
- [53] Tomerak AA, McGlashan JJ, Vyas HH, et al. Inhaled corticosteroids for non-specific chronic cough in children [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005 (4):CD004231. DOI: 10.1002/14651858.CD004231.pub2.
- [54] Chang AB, Winter D, Acworth JP. Leukotriene receptor antagonist for prolonged non-specific cough in children [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006 (2):CD005602. DOI: 10.1002/14651858.CD005602.pub2.
- [55] Food and Drug Administration. FDA requires boxed warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis[EB/OL]. (2020-03-04) [2021-02-26]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug>.
- [56] Yin J, Xu B, Zeng X, et al. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 54: 198-209. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.10.032.
- [57] Esposito S, Jones MH, Feleszko W, et al. Prevention of new respiratory episodes in children with recurrent respiratory infections: an expert consensus Statement[J]. *Microorganisms*, 2020, 8(11). DOI: 10.3390/microorganisms8111810.
- [58] Kahrilas PJ, Howden CW, Hughes N, et al. Response of chronic cough to acid-suppressive therapy in patients with gastroesophageal reflux disease[J]. *Chest*, 2013, 143(3):605-612. DOI: 10.1378/chest.12-1788.
- [59] Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, et al. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 2011(1): CD004823. DOI: 10.1002/14651858.CD004823.pub4.
- [60] Chang AB, Oppenheimer JJ, Kahrilas PJ, et al. Chronic cough and gastroesophageal reflux in children: CHEST guideline and expert panel report[J]. *Chest*, 2019, 156(1): 131-140. DOI: 10.1016/j.chest.2019.03.035.
- [61] Vertigan AE, Murad MH, Pringsheim T, et al. Somatic cough syndrome (previously referred to as psychogenic cough) and tic cough (previously referred to as habit cough) in adults and children: CHEST guideline and expert panel report[J]. *Chest*, 2015, 148(1): 24-31. DOI: 10.1378/chest.15-0423.
- [62] Holinger LD, Sanders AD. Chronic cough in infants and children: an update[J]. *Laryngoscope*, 1991, 101(6 Pt 1): 596-605. DOI: 10.1288/00005537-199106000-00005.
- [63] Haydour Q, Alahdab F, Farah M, et al. Management and diagnosis of psychogenic cough, habit cough, and tic cough: a systematic review[J]. *Chest*, 2014, 146(2): 355-372. DOI: 10.1378/chest.14-0795.
- [64] Wright M, Balfour-Lynn IM. Habit-tic cough: presentation and outcome with simple reassurance[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2018, 53(4): 512-516. DOI: 10.1002/ppul.23948.
- [65] Charlton A. Children's coughs related to parental smoking [J]. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1984, 288(6431): 1647-1649. DOI: 10.1136/bmj.288.6431.1647.
- [66] Jaakkola JJ, Jaakkola MS. Effects of environmental tobacco smoke on the respiratory health of children[J]. *Scand J Work Environ Health*, 2002, 28 Suppl 2: 71-83.
- [67] Pattenden S, Antova T, Neuberger M, et al. Parental smoking and children's respiratory health: independent effects of prenatal and postnatal exposure[J]. *Tob Control*, 2006, 15(4):294-301. DOI: 10.1136/tc.2005.015065.
- [68] Jones LL, Hashim A, McKeever T, et al. Parental and household smoking and the increased risk of bronchitis, bronchiolitis and other lower respiratory infections in infancy: systematic review and meta-analysis[J]. *Respir Res*, 2011, 12(1):5. DOI: 10.1186/1465-9921-12-5.
- [69] Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis[J]. *Pediatrics*, 2012, 129(4): 735-744. DOI: 10.1542/peds.2011-2196.
- [70] Heikkinen T, Järvinen A. The common cold[J]. *Lancet*, 2003, 361(9351): 51-59. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12162-9.
- [71] Thompson M, Vodicka TA, Blair PS, et al. Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review[J]. *BMJ*, 2013, 347: f7027. DOI: 10.1136/bmj.f7027.
- [72] Hay AD, Wilson AD. The natural history of acute cough in children aged 0 to 4 years in primary care: a systematic review[J]. *Br J Gen Pract*, 2002, 52(478):401-409.
- [73] Newcombe PA, Sheffield JK, Juniper EF, et al. Development of a parent-proxy quality-of-life chronic cough-specific questionnaire: clinical impact vs psychometric evaluations[J]. *Chest*, 2008, 133 (2): 386-395. DOI: 10.1378/chest.07-0888.
- [74] Newcombe PA, Sheffield JK, Petsky HL, et al. A child chronic cough-specific quality of life measure: development and validation[J]. *Thorax*, 2016, 71(8): 695-700. DOI:10.1136/thoraxjnl-2015-207473.
- [75] Anderson-James S, Newcombe PA, Marchant JM, et al. An acute cough-specific quality-of-life questionnaire for children: Development and validation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 135(5):1179-1185.e1-4. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.036.
- [76] Prakash UBS. Uncommon causes of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines[J]. *Chest*, 2006, 129(1 Suppl): 206S-219S. DOI: 10.1378/chest.129.1_suppl.206S.