

erythropoietin in preterm neonates; a systematic review and meta-analysis [J]. *Adv Nutr*, 2018, 9(3): 238-246.

[43] HOLM M, SKRANES J, DAMMANN O, et al. Systemic endogenous erythropoietin and associated disorders in extremely

preterm newborns [J]. *Arch Dis in Child Fetal Neonatal Ed*, 2016, 101(5): F458-F463.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2018-10-26 修回日期:2018-12-10)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2020.01.020

• 综述 •

儿童慢性咳嗽主要病因研究进展

徐茂竹,刘静月 综述,符州 审校(重庆医科大学附属儿童医院,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地,儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014)

[中图分类号]R725.6

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2020)01-0064-03

Advances of Main Causes of Chronic Cough in Children

Xu Maozhu, Liu Jingyue, Fu Zhou (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China*)

咳嗽是儿童呼吸道疾病的主要症状之一,对患儿身心健康产生极为不利的影 响,也受到了广大儿科医师的高度重视。儿童慢性咳嗽的唯一或主要临床症状是咳嗽,病程在 4 周以上,且胸部 X 线片基本正常,治疗此病的前提在于明确病因。大量研究证实,儿童慢性咳嗽的三大病因为咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma,CVA)、上气道咳嗽综合征(upper airway cough syndrome,UACS)以及感染后咳嗽(post-infection cough,PIC)。本文系统综述了儿童慢性咳嗽主要病因的研究现状,从理论层面来辅助临床治疗。

1 儿童慢性咳嗽的概念及分类

儿童慢性咳嗽至今没有统一诊断标准,以 2006 年美国胸科医师协会制定的标准为基础^[1],中华医学会儿科学会呼吸学组联合《中华儿科杂志》编委会于 2007 年公布了适用于我国儿童的《慢性咳嗽诊断和治疗指南(试行)》^[2],并于 2013 年进行修订^[3]。该指南对儿童慢性咳嗽进行了界定,即咳嗽症状持续在 4 周以上,并分为特异性咳嗽、非特异性咳嗽两类。咳嗽是某种确诊疾病的症状之一,称为特异性咳嗽;咳嗽为唯一或主要症状,胸部 X 线片显示正常,即为非特异性咳嗽^[2]。

2 儿童慢性咳嗽的主要病因

咳嗽是一种复杂而精确的神经肌肉现象,在整个童年时期,呼吸系统、神经系统、免疫系统等多个系统结构和功能发育均能影响咳嗽^[4]。近年研究发现,在病因上,儿童慢性咳嗽和成人存在区别,且区域、年龄层不同,病因也有所区别^[5]。我国组建的相关研究协作组于 2009 年 5 月到 2010 年 4 月基于临床层面调研了 19 个省市,发现儿童慢性咳嗽病因构成中排名前三的是 CVA(41.95%)、UACS(24.71%)和 PIC(21.73%)。该研究结果还显示,在总合格病例中,由多病因引发的儿童慢性咳嗽达 8.54%^[6]。

2.1 咳嗽变异性哮喘(CVA)

CVA 属于支气管哮喘,但具备一定特殊性,无明显喘息表现,唯一或主要临床症状是咳嗽,Glaser 于 40 多年前率先给出 CVA 概念^[7]。近年 CVA 的发病率日益攀升,我国通过对儿童慢性咳嗽病因的探究发现,CVA 在其中所占的比例达 47.0%,居于首位^[8]。CVA 的发病机制尚不完全明确。目前多数研究表明,CVA 在病理生理学特征及相关的免疫-炎症反应机制与典型哮喘(classic asthma,CA)具有相似性^[9]。最新研究表明,CVA 是 CA 的早期阶段,不受控制的、反复发作的 CVA 可能进一步损伤小气道功能和肺功能,并最终发展为 CA。据统计,30%~54% 的 CVA 患者未得到早期诊断和充分治疗而进展为 CA^[10]。CVA 的基本病理改变为气道慢性炎性反应^[11-12],若此病理基础长时间存在,可使气道出现以下问题:黏膜受损、平滑肌结构功能改变、基底膜厚度提高、神经调节功能紊乱,进而引发气道重塑^[13],使得气道反应性增高。CVA 仅有咳嗽而无明显喘息,目前认为主要原因有:(1)CVA 咳嗽受体敏感性相对增高。近年来有学者使用吸入性化学刺激证实了咳嗽受体的高敏感性,报道了咳嗽受体高敏感性与 CVA 的关系^[14-15]。Hisako M 等^[16]认为,CVA 属于中央气道的过敏性炎症,此处富含大量咳嗽受体,因此主要症状是咳嗽。(2)CVA 气道反应性较低。Zugic V 等^[17]提出,CVA 气道上皮下层增厚程度低于经典哮喘,故气道仅有轻微收缩,而发生喘息需要更明显的气道收缩,故仅表现为咳嗽。

我国儿童 CVA 的诊断标准^[7]:(1)主要是干咳,无喘息表现,持续 4 周以上,多发生于运动时、凌晨和(或)夜间;(2)较长时间抗生素治疗未见疗效;(3)诊断性治疗有效;(4)排除其他原因引起的慢性咳嗽;(5)支气管激发试验结果为阳性和(或)连续进行 14 d 监测下 PEF 日间变异率在 13% 以上;(6)自身或一、二级亲属曾患过过敏性疾病。CVA 的本质是哮喘,主要通过药物治疗,药物分为控制药物、缓

作者简介:徐茂竹(1992.09-),女,硕士,主要从事儿童呼吸系统疾病研究,E-mail:172220425@qq.com。

解药物。控制药物通过抗炎控制哮喘,此类药物以吸入性糖皮质激素(ICS)、 β_2 受体长效激动剂、白三烯受体拮抗剂(LTRA)以及全身糖皮质激素等为主,ICS是长期控制的首选药物^[7]。经研究发现,短期ICS治疗能够于极短时间内改善气道高反应性,若想彻底控制气道炎性反应,则需长期ICS治疗^[9]。缓解哮喘药物应基于需求使用,可使支气管痉挛极短时间内解除,并减轻症状,使用率较高的有吸入型速效 β_2 受体激动剂、吸入型抗胆碱能药物等^[7]。对于急性发作,具备最佳缓解效果的药物为吸入型短效 β_2 受体激动剂,此药物对所有患儿均适用^[18]。近年有研究^[19-20]表明,ICS的充分早期应用可有效降低气道高反应性(AHR),并减轻CVA患者的气道炎症,并可预防CVA发展成典型哮喘。Rorie A等^[21]发现,对哮喘患者补充合适剂量的维生素D,能够使急性发作频率下降,提示维生素D缺乏可能是儿童哮喘发生的原因之一。总之,在控制治疗方面,CVA与CA相同,应尽早开始治疗^[22-23],要基于个体化、规范、长期、持续治疗的基本原则^[7]。

2.2 上气道咳嗽综合征(UACS)

上气道咳嗽综合征(upper airway cough syndrome, UACS)可由各类鼻炎、鼻窦炎、鼻息肉、慢性咽炎等诸多上呼吸道疾病引发^[3]。既往称为鼻后滴漏(流)综合征(postnasal drainage syndrome, PNDs),2006年美国胸科医师学会(ACCP)建议采用UACS取代PNDs^[1]。我国以学龄前和学龄期为主的慢性咳嗽患儿病因中,UACS排名第二^[3]。国内一项多中心研究结果显示,在慢性咳嗽主要病因中,UACS达24.71%^[6]。现今还没有完全明确UACS引起咳嗽的机制。有人提出,从鼻腔和/或鼻窦后滴的分泌物对支配咽喉或下呼吸道的传入神经的刺激与UACS诱发咳嗽有关,然而,鼻后滴漏是一种普遍的生理现象^[24],健康人每天从鼻腔分泌的黏液,通过上皮纤毛的波动向后移动到鼻咽部,在那里通过清喉吞咽或排痰,但这种正常生理现象不会引起咳嗽^[25]。通过随访访持续性鼻炎(或鼻窦炎)且并发鼻后滴漏的108例患者,O'Hara J等^[26]发现这些研究对象并非都存在咳嗽症状。也有研究表明,慢性咳嗽大多并存下气道炎性反应。通过研究UACS患者,Akio N等^[27]发现,长时间气道炎性反应可导致气道结构改变与重塑,如杯状细胞增生、血管增厚增多等。近年Millqvist E^[28]提出一新概念,即感受器高反应性(SHR),认为慢性咳嗽病人在高反应性感受器神经元影响下,小剂量刺激依然会导致咳嗽,其中辣椒素受体1(TRPV1)通过表达上调参与其中,而给予TRPV1抑制剂可降低SHR及咳嗽敏感性^[29]。

UACS的临床特征和诊断线索^[3]:(1)咳嗽伴泡沫状白色痰(过敏性鼻炎)或脓状黄绿色痰(鼻窦炎),持续4周以上;(2)咽后壁可见大量滤泡,或附着有脓状或黏液状分泌物;(3)由过敏性鼻炎所致的慢性咳嗽,糖皮质激素(鼻用型)、白三烯受体拮抗剂(LTRA)、抗组胺药治疗有效,针对由化脓性鼻窦炎所致慢性咳嗽,应采取2~4周的抗菌药物治疗;(4)鼻咽喉镜、CT片、鼻窦X线片等对诊断有所帮助。UACS的治疗应根据基础疾病来选择合适的治疗方案。(1)过敏性(变应性)鼻炎:鼻用糖皮质激素的控制效果最佳,通常建议在有效控制症状后逐渐将剂量减少到最小且长期应用,连用3~4个月或更长^[30]。若患儿存在显著咳嗽症状,

应合理采取中枢镇咳药治疗,此类药物在临床应用中以第一代抗组胺药、复方制剂、鼻减充血剂为主,如复方福尔可定,疗程2~3周。对于儿童持续性过敏性鼻炎,Brozek J L等^[31]建议采用LTRA治疗,若将此疗法用于季节性鼻炎,疗效接近于抗组胺药^[32]。(2)鼻窦炎:应采取长期抗生素疗法,疗程应在14 d以上。在治疗急性鼻窦炎时,抗生素的抗菌谱应囊括诸如肺炎链球菌、卡他莫拉菌等感染^[33],在治疗儿童慢性鼻窦炎时,所应用的抗生素主要是大环内酯类,建议采取长时间低剂量(1/2普通剂量)口服方式,疗程应在12周以上,联合鼻腔局部减充血剂或祛痰药物可取得较好的辅助作用^[3]。此外,还应同时治疗反复呼吸道感染、胃食管返流、先天性呼吸系统疾病等关系到鼻窦炎发生的疾病^[34]。(3)增殖体肥大:若为轻-重度患儿,建议先行1~3个月的糖皮质激素(鼻用型)与LTRA联合治疗,若未见疗效,应选择手术疗法^[3]。

2.3 感染后咳嗽(PIC)

由于儿童呼吸系统、神经系统的功能和结构特点不同于成人,并且免疫应答不成熟,儿童慢性咳嗽几大病因中还包括PIC,特别是婴幼儿期。针对小于6岁儿童慢性咳嗽,指南在列述主要病因时,把PIC排在首要位置^[2]。目前PIC的发病机制尚不完全明确。最初认为PIC的病理基础为上呼吸道与(或)下呼吸道上皮完整性大量受损,从而暴露出感觉神经末梢,炎性介质产生与炎性细胞浸润,使咳嗽感受器受到刺激,由此引发咳嗽^[35]。然而,最近的实验研究表明,感染后咳嗽是一个复杂的过程,涉及咳嗽受体和咳嗽反射中的神经通路^[36-37],影响咳嗽的受体有分布于气道上皮细胞与感觉神经上的TRPV1、瞬时受体电位离子通道(TRPA1)以及酸敏感离子通道(ASIC3)。在实施体外模型研究后,Omar S等^[36]发现,呼吸道合胞病毒与麻疹病毒可导致TRPV1、ASIC3与TRPA1表达水平升高。Kantar A等^[37]发现在病毒感染期间,刺激C纤维可诱导神经递质的分泌,如神经激肽和P物质,这些速激肽除了是强大的炎症介质外,还通过激活C纤维上的自身受体和作用于神经肽、离子通道表达而成为咳嗽诱导剂。

感染后咳嗽的临床特征和诊断线索^[3]:(1)近期有明确呼吸道感染病史;(2)多为刺激性干咳,持续4周以上;(3)胸部X线片基本正常;(4)表现为正常的肺通气功能,或存在一过性气道高反应表现;(5)咳嗽多于8周内自愈;(6)除外其他原因引起的慢性咳嗽。治疗上,本病具有一定自限性,通常能自行缓解,但对于症状严重患儿可以考虑口服LTRA或ICS进行治疗,对于病原已确定的慢性咳嗽,指南建议采取抗菌药物治疗^[2]。

综上所述,本文系统概述了国内儿童慢性咳嗽三大主要病因的研究进展。此外,过敏性咳嗽、心源性咳嗽、胃食管反流性咳嗽等也可引起慢性咳嗽。儿童慢性咳嗽病因极其复杂,误诊率高,临床医师只有对上述疾病的病因、可能的发病机制及临床表现等有足够的认识才能对因治疗,提高诊疗水平。

参考文献:

- [1] CHANG A B, GLOMB W B. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice

- guidelines [J]. *Chest*, 2006, 129(1): 260-283.
- [2] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 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.
- [3] 中华医学会儿科学分会呼吸学组慢性咳嗽协作组. 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.
- [4] BERGAMINI M, KANTAR A, CUTRERA R, et al. Analysis of the literature on chronic cough in children [J]. *Open Respir Med J*, 2017, 11(1): 1-9.
- [5] CHANG A B, OPPENHEIMER J J, WEINBERGER M, et al. Etiologies of chronic cough in pediatric cohorts--CHEST Guideline and Expert Panel Report [J]. *Chest*, 2017, 152(3): 607-617.
- [6] 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.
- [7] 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(2016年版)[J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54(3): 167-181.
- [8] 杨娟, 刘恩梅, 魏金凤, 等. 重庆地区儿童慢性咳嗽病因构成比及其随访[J]. *中华儿科杂志*, 2010, 48(6): 449-453.
- [9] LIU M, LIU K, ZHU N, et al. Inflammatory mediators in induced sputum and airway hyperresponsiveness in cough variant asthma during long-term inhaled corticosteroid treatment [J]. *Mediators of inflammation*, 2012 (12): 403-868.
- [10] KENSEI N. Diagnosis and treatment of cough variant asthma [J]. *Nihon jibiinkoka gakkai kaiho*, 2014, 117(3): 222-223.
- [11] SHIMODA T T, KISHIKAWA R R, SHOJI S S, et al. Efficacy of airway anti-inflammatory treatments evaluated with airway inflammation markers in patients with cough variant asthma: budesonide versus montelukast [J]. *Journal of allergy & clinical immunology*, 2006, 117(2): S176.
- [12] MARITZ G S, HARDING R. Life-long programming implications of exposure to tobacco smoking and nicotine before and soon after birth: evidence for altered lung development [J]. *International journal of environmental research & public health*, 2011, 8(3): 875-898.
- [13] ZHANG Y X, LIU Y, XUE Y, et al. Correlational study on atmospheric concentrations of fine particulate matter and children cough variant asthma [J]. *European review for medical & pharmacological sciences*, 2016, 20(12): 26-50.
- [14] CHUNG K F, MCGARVEY L, MAZZONE S B. Chronic cough as a neuropathic disorder [J]. *Lancet Respir Med*, 2013, 1(5): 414-422.
- [15] MORICE A H, MILLQVIST E, BELVISI M G, et al. Cough hypersensitivity syndrome: clinical measurement is the key to progress [J]. *European respiratory journal*, 2015, 45(5): 1509-1510.
- [16] HISAKO M, AKIO N, TABUENA R P, et al. Airway wall thickening in patients with cough variant asthma and nonasthmatic chronic cough [J]. *Chest*, 2007, 131(4): 1042-1049.
- [17] ZUGIC V, MUJOVIC N, HRONIS S, et al. Pattern of response to bronchial challenge with histamine in patients with non-atopic cough-variant and classic asthma [J]. *Journal of clinical medicine*, 2018, 7(7): e174.
- [18] ZHAO L A, XU H K, LI H M, et al. Asthma management and prevention. Global initiative for asthma [J]. *Irish medical journal*, 2000(Suppl I-VI): 1-39.
- [19] ÖZDEMİR B, K KŞAL B T, KARAKAŞ N M, et al. Serum vitamin D levels in children with recurrent respiratory infections and chronic cough [J]. *Indian journal of pediatrics*, 2016, 83(8): 777-782.
- [20] 余思捷, 代继宏. 儿童咳嗽变异性哮喘治疗进展[J]. *儿科药理学杂志*, 2015, 21(6): 64-66.
- [21] RORIE A, GOLDNER W S, LYDEN E, et al. Beneficial role for supplemental vitamin D₃ treatment in chronic urticaria: a randomized study [J]. *Annals of allergy asthma & immunology*, 2014, 112(4): 376-382.
- [22] MYERS T R. Guidelines for asthma management: a review and comparison of 5 current guidelines [J]. *Respir Care*, 2008, 53(6): 751-767.
- [23] TAI A, TRAN H, ROBERTS M, et al. Outcomes of childhood asthma to the age of 50 years [J]. *The journal of allergy and clinical immunology*, 2014, 133(6): 1572-1578.
- [24] SANU A, ECCLES R. Postnasal drip syndrome. Two hundred years of controversy between UK and USA [J]. *Rhinology*, 2008, 46(2): 86-91.
- [25] BROZMANOVA M, PLEVKOVA J, BARTOS V, et al. Antileukotriene treatment and allergic rhinitis-related cough in guinea pigs [J]. *Journal of physiology & pharmacology*, 2005, 56(Suppl 4): 21-30.
- [26] O'HARA J, JONES N S. Post-nasal drip syndrome: most patients with purulent nasal secretions do not complain of chronic cough [J]. *Rhinology*, 2006, 44(4): 270-273.
- [27] AKIO N. Structural changes in the airways: cause or effect of chronic cough? [J]. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*, 2011, 24(3): 328-333.
- [28] MILLQVIST E. The airway sensory hyperreactivity syndrome [J]. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*, 2011, 24(3): 263-266.
- [29] KHALID S, MURDOCH R, NEWLANDS A, et al. Transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) antagonism in patients with refractory chronic cough: a double-blind randomized controlled trial [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134(1): 56-62.
- [30] 焦路燕, 曹玲. 儿童上气道咳嗽综合征[J]. *中国实用儿科杂志*, 2016, 31(3): 179-182.
- [31] BROŽEK J L, BOUSQUET J, BAENA-CAGNANI C E, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision [J]. *The journal of allergy and clinical immunology*, 2010, 126(3): 466-476.
- [32] LAGOS J A, MARSHALL G D. Montelukast in the management of allergic rhinitis [J]. *Therapeutics & clinical risk management*, 2007, 3(2): 327-332.
- [33] 许政敏, 王智楠, 姚红兵. 儿童急性感染性鼻-鼻窦窦炎诊疗——临床实践指南(2014年制订)[J]. *中国实用儿科杂志*, 2015, (7): 512-514.
- [34] GOLDSOBEL A B, CHIPPS B E. Cough in the pediatric population [J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2010, 43(1): 181-198.
- [35] BRAMAN S S. Postinfectious cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines [J]. *Chest*, 2006, 129(1): S138-S146.
- [36] OMAR S, CLARKE R, ABDULLAH H, et al. Respiratory virus infection up-regulates TRPV1, TRPA1 and ASIC3 receptors on airway cells [J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0171681.
- [37] KANTAR A. Phenotypic presentation of chronic cough in children [J]. *Journal of thoracic disease*, 2017, 9(4): 907-913.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2018-11-04 修回日期:2018-12-27)