

ICS **.***.**
C**



团体标准

T/CACM ****-20**

儿科系列常见病中药临床试验设计与评价技术指南 咳嗽变异性哮喘

(公示稿)

Guideline on the Design And Evaluation of Clinical Trials for Chinese Medicine in
Common Pediatric Diseases
Cough Variant Asthma

20**-**-**发布

20**-**-**实施

中华中医药学会发布

目 次

前言	1
引言	3
儿科系列常见病中药临床试验设计与评价技术指南·咳嗽变异性哮喘.....	4
1 范围.....	4
2 术语和定义.....	4
3 概述.....	4
4 设计与评价技术要点.....	5
5 说明.....	8
附录 A.....	9
附录 B.....	10
附录 C.....	12
附录 D.....	14
附录 E.....	15
附录 F.....	17
参考文献.....	18

前 言

T/CACM1333《儿科系列常见病中药临床试验设计与评价技术指南》分为十八部分：

- T/CACM1333.1 厌食；
- T/CACM1333.2 功能性便秘；
- T/CACM1333.3 功能性腹痛；
- T/CACM1333.4 小儿腹泻；
- T/CACM1333.5 变应性鼻炎；
- T/CACM1333.6 咳嗽变异性哮喘；
- T/CACM1333.7 湿疹/特应性皮炎；
- T/CACM1333.8 流行性感冒；
- T/CACM1333.9 手足口病；
- T/CACM1333.10 注意缺陷/多动障碍；
- T/CACM1333.11 抽动障碍；
- T/CACM1333.12 急性上呼吸道感染；
- T/CACM1333.13 急性咽炎-扁桃体炎；
- T/CACM1333.14 急性支气管炎；
- T/CACM1333.15 肺炎支原体肺炎；
- T/CACM1333.16 反复呼吸道感染；
- T/CACM1333.17 遗尿；
- T/CACM1333.18 积滞。

本部分为 T/CACM1333 的第 6 部分。

本《指南》按照 GB/T1.1—2020 给出的规则起草。

本《指南》由中华中医药学会儿科分会和中药临床药理分会委托天津中医药大学第一附属医院提出。

本《指南》由中华中医药学会归口。

本《指南》负责起草单位：天津中医药大学第一附属医院。

本《指南》参加单位（按首字母排序）：北京中医药大学东方医院、北京中医药大学东直门医院、长春中医药大学附属医院、重庆希尔安药业有限公司、广东省妇幼保健院、广州中医药大学第一附属医院、河南中医药大学第一附属医院、黑龙江中医药大学附属第二医院、湖北省中医院、江苏省中医院、辽宁中医药大学附属医院、南京中医药大学、山东中医药大学附属医院、上海市精神卫生中心、上海市中医医院、深圳市儿童医院、首都医科大学附属北京儿童医院、天津中医药大学第二附属医院、厦门市中医医院、新疆维吾尔自治区中医医院、云南中医药大学、中华中医药学会、中草药杂志社、中国中医科学院、中国中医科学院西苑

医院。

本《指南》执笔人：胡思源。

本《指南》主要起草人：马融、胡思源、李新民、马琳、万力生、薛征、袁斌、冯晓纯、邓雪梅。

本《指南》定稿人：汪受传、熊磊、胡镜清、丁樱、徐荣谦、虞坚尔、杨忠奇、郭宇博、高蕊、杜亚松、王素梅、王俊宏、王有鹏、张葆青、向希雄、胡艳、黄宇虹、白晓红、闫永彬、杨一民、张学青、张喜莲、戎萍、钟成梁、陈常青、李红珠、陈犁。本《指南》工作人员：蔡秋晗、曾静、栾奕博、蔡莉莉。

引 言

本《指南》为中华中医药学会标准化项目—《儿科系列常见病中药临床试验设计与评价技术指南》之一，于2017年6月正式立项。受中华中医药学会儿科分会和中药临床药理分会委托，由天津中医药大学第一附属医院牵头组织国内同行专家，成立本《指南》工作组，负责制定。

本《指南》以临床价值为导向，主要是在病证结合模式下，重点讨论具有病种、儿童和中药特点的临床定位、试验设计与实施等相关问题，为中药治疗儿童咳嗽变异性哮喘临床试验设计与评价提供思路和方法，供申办者/合同研究组织、研究者在中药新药临床试验及上市后临床有效性再评价方案设计中使用。

儿科系列常见病中药临床试验设计与评价技术指南

咳嗽变异性哮喘

1 范围

本指南提出了中药治疗儿童咳嗽变异性哮喘临床随机对照试验的设计与评价的主要方法。

本指南适用于中药新药及上市后再评价的临床随机对照试验设计，供申办者/合同研究组织、研究者使用。

2 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

2.1

一秒用力呼气容积 forced expiratory volume in one second;FEV₁

指最大吸气到肺总量后用力快速呼气，在第一秒钟内的所呼出的最大气量，可作为肺部阻塞性病变及肺容量改变的重要诊断性指标。FEV₁≥80%预计值为正常。临床上常以 FEV₁与用力肺活量 FVC 的比值 (FEV₁/FVC%)，判断气道是否阻塞，参考值一般>80%，年幼者可>90%^[1,2]。

2.2

最大呼气流量 peak expiratory flow;PEF

又称呼气流量峰值，指用力呼气时的最高流量，可反映大气道功能，是临床常用的通气功能指标之一，主要反映呼吸肌的力量及气道有无阻塞。PEF≥80%预计值为正常^[1]。

2.3

非哮喘性嗜酸粒细胞性支气管炎 non-asthma eosinophilic bronchitis;NAEB

指主要表现为慢性刺激性的干咳或咳少量的白色粘痰，患者诱导痰液中可见嗜酸性粒细胞比例升高，胸部 X 线片正常，通气功能正常，且多不存在气道的高反应性，支气管舒张剂治疗无效而口服或吸入糖皮质激素治疗有效^[3]。

2.4

过敏性咳嗽 atopic cough;AC

又称变应性咳嗽，指临床上某些慢性咳嗽患儿，具有特应性体质，抗组胺药物、糖皮质激素治疗有效，但其又非支气管哮喘、CVA 或 NAEB 等，文献中将这类咳嗽称为过敏性(变应性)咳嗽^[3]。

3 概述

咳嗽变异性哮喘 (cough variant asthma,CVA) 是一种特殊类型的哮喘，以咳嗽为主要或唯一表现，多出现在夜间或清晨，遇冷空气后加重，无明显喘息、气促等症状或体征，但

存在可逆性的气道高反应^[3-6]。本病是引起我国儿童慢性咳嗽（病程>4周）最常见的原因，据2012年中国儿童慢性咳嗽病因调查，CVA占41.95%，多见于3~6岁儿童^[7]。有研究显示，约30~50%的CVA患者最终会进展为典型哮喘^[8]。

CVA的发病机制和治疗原则，与典型哮喘基本相同^[4]。其发病机制，同样具有气道慢性炎症、气道高反应的可逆性和气道重构等特征^[6,9]，故常被认为是哮喘的一个亚型或典型哮喘的前期，也有人称之为隐匿性哮喘。

儿童CVA的治疗，可先给予诊断性治疗1~2周，通常选用 β_2 受体激动剂（如丙卡特罗口服液、特布他林、沙丁胺醇等口服制剂及妥洛特罗透皮贴剂）。一旦明确诊断CVA，则按哮喘长期规范治疗，疗程不少于8周，一般选用吸入糖皮质激素（ICS，如布地奈德），或口服白三烯受体拮抗剂（LTRA，如孟鲁司特钠），或两者联合治疗^[4]。5岁及以下儿童，应选择低剂量ICS；6岁以上儿童，则可考虑中、高剂量ICS^[6]。

本病隶属于中医学“哮喘”“风咳”等范畴，病位在肺、脾、肾，常见风寒袭肺、风热袭肺、痰邪蕴肺、肺脾肾虚等证候。临床常用中成药包括小儿治哮喘灵片等^[10]。

4 设计与评价技术要点

4.1 临床定位

儿童CVA中药临床试验的定位，主要是短期治疗改善咳嗽症状，也可以是通过较长期治疗控制病情。因CVA有发展成为典型哮喘的可能，还可以把预防发展为典型哮喘，作为研究目标^[8,11-14]。

4.2 试验总体设计

儿童CVA中药临床试验，一般采用随机、双盲、阳性药平行对照、多中心临床研究、非劣效-优效检验的设计方法。

- a) 对照：因儿童CVA已有公认有效的治疗药物（如孟鲁司特钠、布地奈德、妥洛特罗）^[11,13]，推荐采用阳性药对照。因在缓解治疗基础上的延迟用药不会产生严重后果，也可以考虑采用安慰剂对照，或含安慰剂和阳性药对照的三臂试验设计^[15]。若试验药物预期无法替代公认有效的药物时，还可以考虑联合/加载试验设计^[16-17]。
- b) 随机与分层：建议采用区组（分段）随机法。分层因素主要是年龄、肺功能异常与否。综合考虑儿童发育生理学和CVA发病特点，可以考虑以5岁（<6岁）、12岁作为年龄段划分节点。
- c) 盲法：建议采用双盲法。若试验药与对照药在规格与使用方法上不尽相同，可以考虑采用单/双模拟技术。但需注意，试验用药总量应适应受试患儿的年龄段特点。
- d) 样本量估算：确证性试验需要估算有效性评价所需的样本量。样本量的估算，除了设定I、II类错误的允许范围外，还要根据临床意义，确定非劣效/优效界值。同时，需要该品种或其同类品种前期临床研究数据的支持。

4.3 诊断标准与辨证标准

CVA的诊断，建议采用中华医学会儿科学分会呼吸学组修订的《儿童支气管哮喘诊断与防治指南（2016年版）》中的标准^[5]。参见附录A。

儿童CVA的中医辨证，可参照《中医儿科临床诊疗指南·小儿咳嗽变异性哮喘》^[10]。具体标准。参见附录B。因CVA的常见证候分类，迄今业界尚未达成广泛的共识，也可以临床经验、相关文献^[18-20]为基础，自行制定。

4.4 受试者的选择与退出

4.4.1 受试人群与入选标准

一般以 2~13 岁 CVA 患儿为受试人群。CVA 中药临床试验的入组标准，必须符合西医诊断标准和中医辨证标准，知情同意过程应符合伦理学要求，监护人或与受试儿童（≥8 岁）共同签署知情同意书。建议优先选择年龄在 5 岁以上、能够在家长指导下使用峰速仪进行肺功能检测和正确使用吸入喷雾剂的儿童^[21-23]。

4.4.2 排除标准

根据 CVA 的病种特色，主要考虑以下两个方面：

- a) 应排除易与 CVA 混淆的慢性咳嗽疾病，如感染后咳嗽、嗜酸粒细胞性支气管炎、胃食管反流性咳嗽、变应性咳嗽、心因性咳嗽、药物诱发性咳嗽、耳源性咳嗽、先天性呼吸道疾病、异物吸入、特定病原体引起的呼吸道感染、迁延性支气管炎等所致慢性咳嗽，以及上气道咳嗽综合征患者。
- b) 对诊前应用的缓解/控制性药物的最后一次使用时间应予以适当限制，以免干扰疗效评价。入选前 2 周内曾使用哮喘控制治疗如吸入糖皮质激素（ICS）、白三烯调节剂、长效 β_2 受体激动剂（LABA）、缓释茶碱等，以及全身糖皮质激素；入选前 1 周内使用过全身速效 β_2 受体激动剂（SABA）、茶碱者^[11,24]。

4.4.3 研究者决定退出

除共性标准外，若受试儿童依从性差，自动中途换药或加用本方案禁止使用的中西药物者，如全身糖皮质激素、LABA、长效抗胆碱能药物、茶碱类、口服 SABA 等影响疗效评价者，研究者应决定受试者退出研究。

4.5 干预措施

4.5.1 用药方法

根据试验药物特点、既往临床经验及前期研究结果，结合研究目的，确定各年龄段给药的剂量和次数。建议以《诸福棠实用儿科学》^[25]中的年龄分期为基础，划分用药年龄段。如治疗中有跨越年龄段界限的情况，应规定是否做剂量调整。

4.5.2 基础治疗与合并用药

CVA 中药临床试验，经常采用加载或联合治疗设计，应根据临床需求，合理设计基础治疗方案。试验中，应允许使用救援缓解药物，如吸入 SABA，并记录使用次数。

应规定不允许合并使用其他对疗效评价影响较大的药物，如全身糖皮质激素、LABA、长效抗胆碱能药物、茶碱类、口服 SABA，以及具有平喘作用的中药等。

4.6 试验流程

CVA 中药临床试验，通常不设计导入期，通过限制诊前用药者入组来稳定基线。控制病情的试验，也可以治疗第 1 周为基线。以改善咳嗽症状为主的中药，疗程相对较短，通常设计 2~4 周治疗观察期（疗程）^[13,26]；以控制病情为主的药物，疗程相对较长，建议治疗观察期设计 8~12 周^[21,22,24,28]，甚至更长时间^[27]。定位于预防发展为典型哮喘的试验，治疗观察和随访时间可根据药物的作用机制和特点合理确定。对于 2~4 周治疗观察期者，可在每周设计一个中间访视点；对于 8~12 周治疗观察期者，可以每 2~4 周设计一个访视点^[11,29]，并考虑设计 3~6 个月的随访期，以观察咳嗽复发情况^[16,26]。预防转变为典型哮喘的试验，

一般需要设计1年甚至更长的随访期^[14]。

4.7 有效性评价

4.7.1 评价指标

CVA 中药临床试验的有效性评价指标，主要包括咳嗽严重程度、疾病控制情况、生活质量和中医证候评分/疗效4个方面。所涉及的具体指标有咳嗽症状积分、咳嗽视觉模拟评分(visual simulation score, VAS)及其基于两者之一而定义的止咳疗效，疾病控制总体评估及其昼夜咳嗽次数、活动受限情况、缓解药的使用次数/急诊次数等单项指标，典型哮喘发生率，以及肺功能指标 FEV₁ 和 PEF、生存质量量表评分、中医证候评分/疗效、缺课比例等。

建议优选上述一项指标为主进行评价，并合理选择次要指标，使评价具有系统性。以改善/缓解症状为主的试验，应以咳嗽症状积分、VAS 评分或止咳疗效，为主要评价指标^[16]；以控制病情为主的试验，应以疾病控制总体评估为主要评价指标^[11,15]。评价药物的二级预防效果，应通过较长期的随访，以典型哮喘发病比例为主要评价指标^[14]。

4.7.2 指标估测方法

- a) 咳嗽严重程度的评估：考虑 CVA 患儿日间、夜间咳嗽严重程度存在差异，建议分别进行评价。目前常用的评估工具为咳嗽症状积分、咳嗽日记积分(cough diary score, CDS)，以及咳嗽的 VAS 评分(参见附录 C)，但均缺乏量表学验证。前两者从咳嗽频度和社会功能角度，分别对日咳、夜咳程度分为4级和6级进行评估^[4,30]；后者为线性计分法，能够直观地反映咳嗽严重程度，但使用前应对线段两端进行明确定义。选用上述工具时，≥6岁的儿童一般可在监护人协助下自行评估，<6岁的儿童因理解能力有限，则应由监护人代评^[31]。此外，国外常用的可穿戴式麦克风装置，虽可对咳嗽频率进行客观监测^[32]，但因咳嗽频率在直接代表严重程度、符合 CVA 的咳嗽规律方面具有不确定性，以及仪器的可及性问题，暂不予推荐采用。
- b) 疾病控制情况的评估：可以参照哮喘症状控制标准水平分级^[5]，或洪建国等制定的“研究者对疾病控制情况的评估标准”^[11](参见附录 D)。也可以参照这些标准，定义各自试验的疾病控制评估标准。
- c) 肺功能检测：通常包括 PEF 及 PEF25、PEF50、PEF75 等气道功能指标，PEF 日间变异率(PEFR)；FEV₁ 和 FVC。前者用峰速仪测量，主要反映呼吸肌力量及气道有无阻塞，通过对比不同时间点上的变化，来协助哮喘诊断和评估病情；后者用肺功能检测仪/工作站检测，主要反映肺部阻塞性病变及肺容量改变情况，用于支持哮喘和慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)的诊断和病情评估。有条件单位还可开展3~6岁患儿的强迫振荡肺功能检测，以及0~3岁患儿的潮气肺功能检测，以更加客观地评价 CVA 病情变化情况。
- d) 生存质量的评估：针对咳嗽/慢性咳嗽的特异性生存质量量表，包括咳嗽特异性生活质量问卷(cough-specific quality-of-life questionnaire, CQLQ)、莱塞斯特咳嗽生命质量问卷(leicestercoughquestionnaire, LCQ)、父母咳嗽特异性生活质量问卷(parent-proxy quality-of-life chronic cough-specific questionnaire, PC-QoL)、慢性咳嗽生活质量量表(chronic cough-specific quality-of-life questionnaire, CC-QoL)等^[33-38]。LCQ 及其汉化版本虽是成人量表，具有可靠的信度、效度，也适用于7岁及以下的儿童；PC-QoL 包括 PC-QoL-27 和 PC-QoL-8 两个版本，虽目前均无汉化版本，但有信度、效度研究证据。PC-QoL-8 简短，可操作性强，依从性更高，适用于1~6岁儿童^[39,40]。两者均推荐使用。参见附录 E。
- e) 中医证候分级量化标准：由本项目组参考洪建国等《布地奈德雾化吸入治疗儿童咳

嗽变异性哮喘研究》^[11]和《中医儿科常见病诊疗指南·咳嗽变异性哮喘》^[10]制定，供选用。参见附录 F。

4.7.3 终点指标的定义和疗效评价标准

根据研究目的，可自行定义试验的主要终点。

- a) 止咳有效：定义为日咳和夜咳的“咳嗽症状积分”下降 ≥ 2 分，或咳嗽日间或夜间 VAS 评分较基线下降 $\geq 17\text{mm}$ ^[41]。
- b) 咳嗽消失：定义为日咳和夜咳的“咳嗽症状积分” ≤ 1 分，不影响日常生活及睡眠，且保持 24 小时以上。
- c) 中医证候疗效评价标准：临床痊愈，指证候积分和减少 $\geq 95\%$ ；显效，指证候积分和 $\geq 70\%$ ， $< 95\%$ ；有效，指证候积分和 $\geq 30\%$ ， $< 70\%$ ；无效，指不符合上述标准者。

4.8 安全性观察

对于包含长期使用 ICS 的试验设计，应关注糖皮质激素可能导致声带疾病、口咽部真菌感染或口腔溃疡，以及对肾上腺皮质功能、生长发育的影响。

4.9 试验的质量控制

CVA 中药临床试验，主要应从以下两方面做好质量控制：一是设立《受试者日志》，其内容根据研究目的和评价指标决定，可以包括日间和夜间咳嗽症状积分或咳嗽 VAS、活动受限情况、缓解药物的使用次数、FEV₁和 PEF、学校出勤情况、药物服用情况等。应明确日咳、夜咳的时间段定义，并规定每日填写时间和填写人。二是应对研究者进行方案及相关附属文件、评估量表、峰速仪使用方法等内容的培训。

5 说明

CVA 在许多国家并没有作为一种独立的疾病，而是将其纳入哮喘范畴。和成人一样，儿童哮喘有三种症状表现形式，一是以喘息/呼吸困难症状为主的典型哮喘（CV），二是以咳嗽为唯一表现的咳嗽变异性哮喘（CVA），三是以咳嗽为主要症状的咳嗽优势型哮喘（CPA）。因 CVA 和 CPA 具有进展为典型哮喘的风险，降低这种风险已成为 CVA 药物临床评价的主要目标之一。

引起慢性咳嗽的其他疾病，还有上气道咳嗽综合征(upper airway cough syndrome, UACS)、NAEB、AC、感染后咳嗽(post-infection cough, PIC)等。其中，UACS 继发于各种鼻炎、鼻窦炎，治疗上以对症（镇咳）和对因治疗为主；NAEB 和 AC 临床诊断困难，前者发病率偏低，后者常与 CVA 并发，一般均不作为独立适应症评价，一些上市药物临床评价也都是针对咳嗽症状为主^[42, 43]。只有属于成人迁延性咳嗽（病程 3~8 周）的 PIC，常作为中医药治疗的优势病种，单独进行临床评价^[44-46]。

附 录 A
(资料性附录)
儿童咳嗽变异性哮喘诊断标准

录自中华医学会儿科学分会呼吸学组修订的《儿童支气管哮喘诊断与防治指南（2016年版）》^[5]。

- a) 咳嗽持续>4周，常在夜间和(或)清晨发作或加重，以干咳为主；
 - b) 临床上无感染征象，或经较长时间抗生素治疗无效；
 - c) 抗哮喘药物诊断性治疗有效；
 - d) 排除其他原因引起的慢性咳嗽；
 - e) 支气管激发试验阳性和(或)PEF每日变异率(连续监测1~2周)≥20%；
 - f) 个人或一、二级亲属特应性疾病史，或变应原检测阳性。
- 其中 a)~d)项为诊断基本条件。

附录 B
(资料性附录)
儿童咳嗽变异性哮喘中医辨证标准

本项目组参照《中医儿科临床诊疗指南·小儿咳嗽变异性哮喘》^[10]制定。

B.1 风寒袭肺证（发作期）

主症：咳嗽，呈阵发性呛咳，以夜间、晨起明显。

次症：

- a) 咽痒；
- b) 少痰或无痰。

舌脉指纹：舌淡红，苔薄白，脉浮紧，指纹红。

具备主症+次症，参考舌脉指纹，即可辨证。

B.2 风热袭肺证（发作期）

主症：咳嗽，呈阵发性呛咳，以夜间、晨起明显。

次症：

- a) 少痰或无痰；
- b) 咽红、肿痛。

舌脉指纹：舌红，苔白或薄黄，脉浮数，指纹紫。

具备主症+次症，参考舌脉指纹，即可辨证。

B.3 痰邪蕴肺证（缓解期）

主症：咳嗽。

次症：

- a) 有痰色白或黄，或喉中痰鸣；
- b) 纳少；
- c) 大便不实。

舌脉指纹：舌淡红，苔白或白腻，脉滑，指纹滞。

具备主症+次症 2 项，参考舌脉指纹，即可辨证。

B.4 肺脾肾虚证（稳定期）

主症：咳嗽消失。

次症：

- a) 倦怠乏力；
- b) 汗出易感；
- c) 纳呆；
- d) 大便稀溏；
- e) 四肢不温；
- f) 夜间多尿或尿频。

舌脉指纹：舌质淡，苔薄白，脉沉弱，指纹淡。
具备主症+次症 3 项，参考舌脉指纹，即可辨证。

附录 C
(资料性附录)
咳嗽症状评估量表

C.1 咳嗽症状积分

参照中华医学会呼吸病学分会哮喘学组《咳嗽的诊断与治疗指南（2015）》^[4]。见表 C.1。

表 C.1 咳嗽症状积分表

分值	日间咳嗽	夜间咳嗽
0	无咳嗽	无咳嗽
1	偶有短暂咳嗽	入睡时短暂咳嗽或偶有咳嗽
2	频繁，轻度影响日常生活	因咳嗽轻度影响夜间睡眠
3	频繁，严重影响日常生活	因咳嗽严重影响夜间睡眠

C.2 咳嗽日记积分 cough Diary Score, CDS

录自荷兰鹿特丹伊拉斯姆斯大学医学中心伊拉斯姆斯-索菲亚儿童医院儿科肺科 Boogaard R 团队发表的文献^[30]，由本项目组译。见表 C.2。

表 C.2 咳嗽日记积分表

分值	日间	夜间
0	无咳嗽	无咳嗽
1	咳嗽一顿	只在睡前咳嗽
2	咳嗽两顿以上	因咳嗽醒来一次，或因咳嗽早醒
3	频繁，不影响日常生活	因咳嗽严重影响夜间睡眠
4	频繁咳嗽，严重影响正常生活	几乎一整夜都在频繁咳嗽
5	咳嗽持续一整天	持续咳嗽，完全无法入睡

C.3 咳嗽严重程度的视觉模拟评分（VAS）

使用一条长度为 10cm 的直线，横线的一端为 0，表示无咳嗽；另一端为 10，表示咳嗽剧烈，丧失部分日常生活能力。患者在线上最能反映自己咳嗽严重程度处划一交叉线，由研究者测量 0 到交叉线的长度。长度越长，表示咳嗽越严重。见图 C.1。

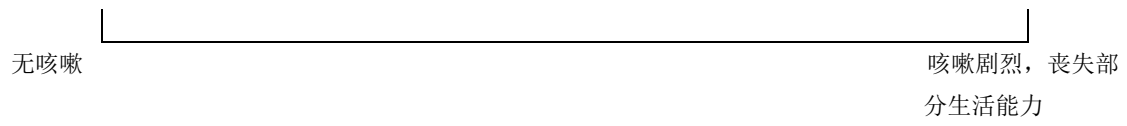


图 C.1 VAS 视觉模拟评分

附录 D
(资料性附录)
咳嗽变异性哮喘症状控制标准水平分级

D.1 儿童咳嗽变异性哮喘症状控制水平分级

本项目组参照《儿童支气管哮喘诊断与防治指南（2016年版）》^[5]整理。见表 D.1。

表 D.1 儿童咳嗽变异性哮喘症状控制水平分级

评估项目		控制	部分控制	未控制
≥6岁	日间症状>2次/周	无	存在1~2项	存在3~4项
	夜间咳醒			
	缓解药使用>2次/周			
	因咳嗽而活动受限			
<6岁	日间症状（至少数分钟）>1次/周	无	存在1~2项	存在3~4项
	夜间咳醒			
	缓解药使用>1次/周			
	活动受限（较其他儿童活动减少或容易疲劳）			

注：用于评估近4周的症状。

D.2 研究者对疾病控制情况的评估标准

录自洪建国等《布地奈德雾化吸入治疗儿童咳嗽变异性哮喘研究》^[11]。见表 D.2。

表 D.2 研究者对疾病控制情况的评估标准

评估项目	控制	部分控制	未控制
活动受限（≥2次/周）	满足所有条件	满足任意1项	满足任意2项
夜间症状			
缓解药/急诊需求			

注：可用于评估过去1周内的症状。

附录 E
(资料性附录)
儿童咳嗽生活质量量表

E.1 莱塞斯特咳嗽生命质量问卷 (leicester cough questionnaire, LCQ)

由英国格伦菲尔德医院呼吸内科肺健康研究所 Birring SS 团队研制, 包括 19 个条目, 使用 7 点李克特量表。见表 E.1。

表 E.1 中文版莱塞斯特咳嗽生命质量问卷 (LCQ)

下列问题是为评估咳嗽对您生命质量的全方位影响而设计的。请认真阅读每一个问题, 在您认为最好的答案上画圈。请如实回答所有问题。

1. 近两周, 咳嗽会让您胸痛或肚子痛吗?	一直都会	多数时间	时常会	有时会	很少会	几乎不会	一点也不
2. 近两周, 您会因咳嗽有痰而烦恼吗?	每次都会	多数时间	不时会	有时会	偶尔会	极少会	从来不会
3. 近两周, 咳嗽会让您感到疲倦吗?	一直都会	多数时间	时常会	有时会	很少会	几乎不会	一点也不
4. 近两周, 您觉得能控制咳嗽吗?	一点也不	几乎不能	很少能	有时能	常常能	多数能	一直都能
5. 近两周, 咳嗽会让您觉得尴尬吗?	一直都会	多数时间	时常会	有时会	很少会	几乎不会	一点也不
6. 近两周, 咳嗽会让您焦虑不安吗?	一直都会	多数时间	时常会	有时会	很少会	几乎不会	一点也不
7. 近两周, 咳嗽会影响您的工作或其他日常事务吗?	一直都会	多数时间	时常会	有时会	很少会	几乎不会	一点也不
8. 近两周, 咳嗽会影响您的整个娱乐生活吗?	一直都会	多数时间	时常会	有时会	很少会	几乎不会	一点也不
9. 近两周, 接触油漆油烟会让您咳嗽吗?	一直都会	多数时间	时常会	有时会	很少会	几乎不会	一点也不
10. 近两周, 咳嗽会影响您的睡眠吗?	一直都会	多数时间	时常会	有时会	很少会	几乎不会	一点也不
11. 近两周, 您每天阵发性咳嗽发作多吗?	持续有	次数多	时时有	有一些	偶尔有	极少有	一点没有
12. 近两周, 您会因咳嗽而情绪低落吗?	一直都会	多数时间	时常会	有时会	很少会	几乎不会	一点也不
13. 近两周, 咳嗽会让您厌烦吗?	一直都会	多数时间	时常会	有时会	很少会	几乎不会	一点也不
14. 近两周, 咳嗽会让您声音嘶哑吗?	一直都会	多数时间	时常会	有时会	很少会	几乎不会	一点也不
15. 近两周, 您会觉得精力充沛吗?	一点也不	几乎不会	很少会	有时会	常常会	多数时间	一直都会
16. 近两周, 咳嗽会让您担心有可能得了重病吗?	一直都会	多数时间	时常会	有时会	很少会	几乎不会	一点也不
17. 近两周, 咳嗽会让您担心别人觉得您身体不对劲吗?	一直都会	多数时间	时常会	有时会	很少会	几乎不会	一点也不
18. 近两周, 您会因咳嗽中断谈话或接听电话吗?	每次都会	多数时间	时常会	有时会	很少会	几乎不会	一点也不
19. 近两周, 您会觉得咳嗽惹恼了同伴、家人或朋友?	每次都会	多数时间	不时会	有时会	偶尔会	极少会	从来不会
莱塞斯特咳嗽生命质量问卷评分方法		评定分数					
(1) 生理: 包括问题 1, 2, 3, 9, 10, 11, 14, 15		生理 = () ÷ 8					

(2) 心理: 包括问题 4, 5, 6, 12, 13, 16, 17 (3) 社会: 包括问题 7, 8, 18, 19	心理= () ÷ 7 社会= () ÷ 4
区域得分=区域各项问题总分÷问题数 (分值 1-7)	总分=
总分=三区域得分之和 (分值 3-21)	

E.2 父母咳嗽特异性生活质量问卷 parents cough specific quality of life eight questionnaire, PC-QoL-8

由昆士兰儿童医疗研究所 Peter A Newcombe 团队研制的简易量表。包括 8 个条目，使用 7 点李克特量表。见表 E. 2。

表 E. 2 父母咳嗽特异性生活质量问卷 (PC-QoL-8)

1. 您是否因为孩子的咳嗽感到无助?	一直会	经常会	时常	有时	很少	几乎不	完全不
2. 您担心孩子因为咳嗽无法入睡吗?	一直会	经常会	时常	有时	很少	几乎不	完全不
3. 您是否因孩子咳嗽而过度保护他?	一直会	经常会	时常	有时	很少	几乎不	完全不
4. 您是否因孩子咳嗽而感到不安?	一直会	经常会	时常	有时	很少	几乎不	完全不
5. 您是否因孩子咳嗽而不放心把孩子留给别人照顾?	一直会	经常会	时常	有时	很少	几乎不	完全不
6. 您是否因孩子咳嗽而感到害怕?	一直会	经常会	时常	有时	很少	几乎不	完全不
7. 您担心您的孩子能否正常生活?	一直会	经常会	时常	有时	很少	几乎不	完全不
8. 您是否因孩子咳嗽而夜里被吵醒?	一直会	经常会	时常	有时	很少	几乎不	完全不

附 录 F
(资料性附录)

儿童咳嗽变异性哮喘中医证候分级量化标准

本项目组参照洪建国等《布地奈德雾化吸入治疗儿童咳嗽变异性哮喘研究》^[11]和《中医临床诊疗指南·小儿咳嗽变异性哮喘》^[10]制定。见表 F. 1。

表 F. 1 基于中医证候的症状体征分级量化标准

症状体征		正常	轻	中	重
主症	日间咳嗽频度	无 (<3 次)	3~5 次	6~10 次	10 次以上
	日间咳嗽严重度	无	轻微	明显, 活动未受影响	严重, 影响活动
	夜间咳嗽频度	无 (<3 次)	3~5 次	6~10 次	10 次以上
	夜间咳嗽严重度	无	轻微	明显, 睡眠未受影响	严重, 影响睡眠
次症	咽痒	无		有	
	咽红肿痛	无	咽轻度充血, 不痛或微痛	咽充血水肿, 疼痛, 吞咽时明显	咽充血水肿, 咽痛较剧, 吞咽困难
	咯痰	无		有	
	食少纳呆	无	食量较正常减少 1/3	食量较正常减少 1/2	食量较正常减少 2/3
	大便不实			有	
	倦怠乏力	无		有	
	汗出易感			有	
	大便稀溏	无	溏便	稀水便	水样便
	四肢不温	无	手足发凉	四肢发凉	全身发冷
	夜尿频多	无		有	

参 考 文 献

- [1] Beydon N, Davis S D, Lombardi E, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175(12):1304-1345.
- [2] 张皓, 邬宇芬, 黄剑峰, 等. 儿童肺功能检测及评估专家共识[J]. *临床儿科杂志*, 2014, 02:104-114.
- [3] 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.
- [4] 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版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2015, 39(5):323-354.
- [5] 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):163-181.
- [6] Hogan A D, Bernstein J A. GINA updated 2019: Landmark changes recommended for asthma management[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2020, 124(4):311-313.
- [7] 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.
- [8] Hamasaki Y, Kohno Y, Ebisawa M, et al. Japanese Guideline for Childhood Asthma 2014[J]. 2014, 63(3):355-356.
- [9] 洪建国. 咳嗽变异性哮喘的发病机制[J]. *实用儿科临床杂志*, 2010, 25(16):1205-1206.
- [10] 中华中医药学会. 中医儿科临床诊疗指南[S]. 北京:中国中医药出版社, 2020.
- [11] 洪建国, 成焕吉, 谢娟娟, 等. 布地奈德雾化吸入治疗儿童咳嗽变异性哮喘研究[J]. *中国实用儿科杂志*, 2012, 27(4):270-274.
- [12] 国家食品药品监督管理局药品审评中心. 中药新药用于咳嗽变异性哮喘的临床研究技术指导原则(征求意见稿)[EB/OL]. [2017-04-13]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=257>.
- [13] 储毅, 林芊, 鲍一笑, 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.
- [14] Mehdi A, Leila G. The effect of treatment duration by inhaled glucocorticosteroids, on "cough variant asthma" in children[J]. *Eur Respir J*, 2013, 42(57):1936.
- [15] 郑子琦, 胡思源, 钟成梁, 等. 探索中成药治疗儿童咳嗽变异性哮喘的有效性与安全性—小儿咳喘颗粒II期临床试验方案设计[J]. *药物评价研究*, 2015, 38(05):527-532.
- [16] 郭洁, 刘洁云, 吴雅俊, 等. 小儿治哮灵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.
- [17] 张小林, 吴慧静, 邱美霞, 等. 玉屏风散联合丙酸氟替卡松治疗肺脾气虚型小儿咳嗽变异性哮喘疗效观察[J]. *中国中西医结合儿科学*, 2018, 10(02):159-162.
- [18] 张丽华. 小儿咳嗽变异性哮喘的中医证候及相关因素分析[J]. *云南中医中药杂志*, 2013, 34(01):14-15.
- [19] 宁彦柳. 120例小儿咳嗽变异性哮喘的中医证型分析[D]. 中国中医科学院, 2012:1-46.
- [20] 隆红艳, 张骠, 司振阳, 等. 小儿咳嗽变异性哮喘的证治特点探析[J]. *江苏中医药*, 2013, 45(11):11-12.

- [21] 朱晓弘,涂金伟,代继宏.丙酸氟替卡松、孟鲁斯特钠、酮替芬治疗儿童咳嗽变异性哮喘的临床疗效观察[J].中国当代儿科杂志,2019,21(04):393-398.
- [22] 霍莉莉,宣小平,沈朝斌.加减旋覆夏麻芍草汤治疗小儿咳嗽变异性哮喘的临床观察[J].上海中医药大学学报,2017,31(01):24-29.
- [23] Sun W, Liu H Y. Montelukast and Budesonide for Childhood Cough Variant Asthma [J].Journal of the College of Physicians and Surgeons—Pakistan:JCPSP, 2019, 29(4):345-348.
- [24] 鱼湘,陈海英,丁彩霞.丙卡特罗联合布地奈德治疗儿童咳嗽变异性哮喘作用研究[J].山西医药杂志,2015,44(21):2476-2479.
- [25] 江载芳,申昆玲,沈颖.诸福棠实用儿科学[M].第8版.北京:人民卫生出版社,2015.
- [26] 王有鹏,王富春.抗支口服液对小儿咳嗽变异性哮喘肺功能和血清中 IgE 的影响[J].中医儿科杂志,2010,6(6):19-21.
- [27] 魏延,李东升,刘建军,等.孟鲁司特钠联合布地奈德治疗儿童咳嗽变异性哮喘疗效和安全性的Meta分析[J].中国当代儿科杂志,2016,18(11):1100-1105.
- [28] Du H, Wang Y H, Yu J, et al. Prescriptions from Traditional Chinese Medicine compared with salbutamol and montelukast for the treatment of pediatric asthma: a randomized controlled trial[J].JTCM, 2017, 37(04):522-529.
- [29] 陈建川,潘凤,余思捷,等.孟鲁司特钠联合丙酸氟替卡松治疗儿童咳嗽变异性哮喘的临床研究[J].中华全科医师杂志 2016,15(8):608-613.
- [30] Boogaard R, Jongste J C, Vaessen-Verberne A A, et al. Recombinant Human DNase in Children With Airway Malacia and Lower Respiratory Tract Infection [J].Pediatr Pulmonol, 2009, 44(06):962 - 969.
- [31] Chang A B, Newman R G, Carlin J B, et al. Subjective scoring of cough in children: parent-completed vs child-completed diary cards vs an objective method [J].EurRespir J. 1998, 11(2):462-466.
- [32] Coyle M A, Keenan D B, Henderson L S, et al. Evaluation of an ambulatory system for the quantification of cough frequency in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J].Cough, 2005, 1(1)1-7.
- [33] 黄娟.应用 LCQ 问卷评价亚急性、慢性咳嗽的临床研究[D].北京中医药大学,2013:1-63.
- [34] French C T, Irwin R S, Fletcher K E, et al. Evaluation of a cough-specific quality-of-life questionnaire[J].Chest, 2002, 121(4):1123-1131.
- [35] 马洪明,陈秋冬,刘晓妍,等.咳嗽特异性生活质量问卷中文版信度效度和反应度评价[J].中国实用内科杂志,2013,33(6):473-475.
- [36] Kalpaklioglu A F, Kara T, Kurtipek E, et al. Evaluation and impact of chronic cough: comparison of specific vs generic quality-of-life questionnaires[J].Ann Allergy Asthma Immunol, 2005, 94(5):581-585.
- [37] Del Corral T, Percegon J, López N, et al. Validity of a Spanish Version of the Leicester Cough Questionnaire in Children With Cystic Fibrosis[J].Arch Bronconeumol, 2016, 52(2):63-69.
- [38] Newcombe P A, Sheffield J K, Juniper E F, et al. Development of a parent-proxy quality-of-life chronic cough-specific questionnaire: clinical impact vs psychometric evaluations[J].Chest, 2008, 133(2):386e95.

[39] Boulet L P, Coeytaux R R, McCrory D C, et al. Tools for assessing outcomes in studies of chronic cough: CHEST guideline and expert panel report[J]. Chest, 2015, 147(3):804-814.

[40] Peter A N, Jeanie K S, Anne B C. Parent Cough-Specific Quality of Life: Development and Validation of a Short Form[J]. J Allergy Clin Immunol, 2013, 131(4), 1069-74.

[41] Lee K K, Matos S, Evans D H, et al. A longitudinal assessment of acute cough [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(9):991-997.

[42] 陆权,王雪峰,陈慧中,等. 儿童咳嗽中西医结合诊治专家共识(2010年2月)[J]. 中国实用儿科杂志, 2010, 25(6):439-443.

[43] 陈志斌,杨莉惠. 加味咳平汤治疗风邪犯肺型上气道咳嗽综合征临床观察[D]. 福建中医药大学, 2011:1-35.

[44] 蒋红丽,蔡林莉,毛兵,等. 清风感咳颗粒治疗感染后咳嗽的随机对照临床试验[J]. 成都医学院学报, 2015, 10(2):182-185.

[45] 明溪,王妍,钱锐,等. 百和清金颗粒治疗木火刑金型儿童感染后咳嗽的临床疗效研究[J]. 湖北中医药大学学报, 2016, 18(01):51-53.

[46] 李得民,石效平,杨道文,等. 苏黄止咳胶囊治疗儿童感染后咳嗽的临床疗效评价[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(08):2998-3000.