

慢性咳嗽研究的现状与发展

林芑

(广西医科大学第一附属医院老年病学科, 广西 南宁 530022)

E-mail: xbzr2005@sohu.com)

摘要: **目的** 分析慢性咳嗽在临床的主要症状、病因以及发病机制, 提高临床诊治水平。 **方法** 回顾总结慢性咳嗽研究, 介绍近年来对慢性咳嗽研究新成果。 **结果** 通过对慢性咳嗽发病机制、临床诊断、治疗的介绍, 避免误诊延误病情。 **结论** 尽管目前对慢性咳嗽发病机制尚不明确, 但通过临床观察结合必要的检查, 可以使病患得到及时治疗。本文就慢性咳嗽的发病机制、临床诊断和治疗做一简要综述。

关键词: 慢性咳嗽; 病因

中图分类号: R562.25

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2014)01-0090-02

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2014.01.054

慢性咳嗽是呼吸内科临床病人常见病症之一, 通常咳嗽时间超过 60 天, X 线胸片检查无异常。咳嗽作为慢性咳嗽主诉症状, 往往被忽视, 常常被误诊延诊, 过度的检查和治疗不仅给病人造成生理和心理的痛苦, 也造成医疗资源的浪费。有资料表明, 在我国约 70% 的慢性咳嗽病人由于主诉症状不明显被误诊为支气管炎或慢性支气管炎。相关资料报道, 引起慢性咳嗽的常见病因有: 嗜酸粒细胞性支气管炎 (eosinophilic bronchitis, EB)、咳嗽变异型哮喘 (cough variant asthma, CVA)、鼻后滴漏综合征 (postnasal drip syndrome, PNDs)、胃食管反流性咳嗽 (gastroesophageal reflux-related chronic cough, GERC) 等^[1]。尽管目前对慢性咳嗽的发病机制和病因并不完全了解, 诊断和治疗慢性咳嗽还有一定困难, 所研究得出的结果也不尽相同, 但自 1989 年 Irwin 等人基于咳嗽不同位置感受器而设立解剖学诊断以来, 慢性咳嗽的诊疗取得了极大进展^[2], 1990 年 Irwin 对 102 例慢性咳嗽病因调查发现, 由单一病因 (EB、PNDs、GERC、CVA 等) 引起的慢性咳嗽病占 73%^[3], 因此了解和分析 EB、CVA、PNDs、GERC 的发病机制、病因, 对慢性咳嗽的临床诊疗有极大的帮助。

1 嗜酸粒细胞性支气管炎 (EB)

1.1 EB 发病机制 EB 是引起慢性咳嗽的病因之一, 占慢性咳嗽发病 15%~22%^[4], 其临床表现为发病群体分布广, 常见于男性青壮年, 症状为干咳伴有少量黏痰, 在天冷, 多尘雾霾天气易发病, 目前对 EB 发病机制尚不明确, 但有研究表明其发病机制与哮喘相似, 其特点是伴有上气道症状, 尽管上气道症状和上气道反应不是发病主要机制, EB 所导致的慢性咳嗽同哮喘之间具有非常相似的生理进程, 它们均存在嗜酸粒细胞浸润及 T 淋巴细胞表达的 Th2 型细胞因子与 IL-5 表达的增加, 但是其气道反应性具有差异性, 其机制至今还不明确^[5], 而其释放炎症因子是引起咳嗽的主要原因^[6-7]。研究支气管哮喘我们了解到, 嗜酸性粒细胞增多的关键是白介素-5 (IL-5) 引起的细胞因子, 慢性咳嗽与哮喘具有类似的病理生理过程, 都具有 IL-5 基因表达以及花生四烯酸产物的增加。

1.2 EB 临床诊断 EB 临床诊断最为有效的方法是对患者进行糖皮质激素治疗, 糖皮质激素治疗有效即可诊断为 EB。2008 年《中国咳嗽指南》修订版采用痰嗜酸粒细胞 (Eos) > 2.5% 作为 EB 诊断标准^[1]。值得注意的是, CVA 与 EB 临床症状均表现为刺激性咳嗽, 具有痰 Eos 增高, 肺通气功能正常且无气道高反应性为表现特征; 但 CVA 醋甲胆碱支气管激发试验为阳性。由于糖皮质激素治疗可能造成醋甲胆碱支气管激发试验为假阴性, 临床诊断要综合多种因素加以考虑。

1.3 EB 的治疗 EB 治疗以吸入糖皮质激素为主, 同时采用倍氯米松每次 250~500 μg 或等剂量的其它吸入型糖皮质激素每日 2 次, 持续 4 周以上。病情严重者可加服泼尼松 3~7 d。经过治疗, 病患咳嗽症状明显减轻, 痰 Eos 明显下降。

2 咳嗽变异型哮喘 (CVA)

2.1 CVA 发病机制 1972 年, Glauser 将以咳嗽为主要临床症状的哮喘这类疾病称为变异型哮喘。据 Irwin 研究报道^[3], CVA 占慢性咳嗽病因 24%, 是慢性咳嗽常见病因之一。CVA 发病机制与典型哮喘相似, 与气道慢性炎症, IgE 介导 I 型变态反应以及气道高反应性等有关。Bradding 研究表明, 哮喘病人的痰及支气管黏膜肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor α, TNF-α) 均有较高水平表达^[8]。CVA 临床特征是病患多以咳嗽为主, 而无明显喘息, 对这一现象, 目前没有明确解释, Koh 等^[9]认为出现这种情况是因为这类病人的喘息阈值高于典型哮喘病人, 也有观点认为, CVA 咳嗽敏感性较典型哮喘要高, 因而易表现为咳嗽。同时, 相对典型哮喘, CVA 气道反应则较低。另外, 作为遗传性疾病, 哮喘病人发病与遗传有着密切关系, 家族中患病人数越多, 亲属患病可能性越高^[1]。

2.2 CVA 临床诊断 2005 年中国《咳嗽的诊断与治疗指南》提出 CVA 临床诊断标准, 首先是以慢性咳嗽为主要临床表现, 通常达 4 周以上, 其次是对支气管扩张剂和糖皮质激素治疗敏感, 以及支气管激发试验呈阳性。

2.3 CVA 临床治疗 CVA 治疗与哮喘治疗相同, 以小剂量糖皮质激素吸入, 根据病情可加 β 受体激动剂, 治疗时间应不少于 6 周, 如果吸入式给药治疗效果不佳, 则改用口服给药的方式^[10]。对 CVA 病患应采取积极治疗手段, 否则 CVA 病患会发展为典型哮喘^[11]。对间歇发作的 CVA 患者, 可用支气管扩张剂治疗, 对非依从性患者可用白三烯拮抗剂。而对经常咳嗽病人多选用吸入小剂量糖皮质激素加 β₂ 受体激动剂治疗。

3 鼻后滴漏综合征 (PNDs)

3.1 PNDs 发病机制 PNDs 尽管对其发病机制研究不多, 发病机制不明确, 但 PNDs 是引起慢性咳嗽原因之一是确定的。引起 PNDs 的常见原因为患者通常由于炎症鼻或鼻窦有分泌物进入咽喉部, 刺激局部感受引发慢性咳嗽^[12]。因此也有“鼻炎”、“鼻窦炎”来定义由此引起的咳嗽。尽管有学者认为“鼻炎”、“鼻窦炎”定义过于狭窄, 但笔者认为, “鼻炎”、“鼻窦炎”定义直观地描述了 PNDs 发病特征。由于人体咳嗽感受分布于气管后壁及大小气道, 以咽喉和气管最为敏感, 易受鼻内分泌物刺激而引发咳嗽。

3.2 PNDs 诊断 2005 年, 钟南山在《咳嗽的诊断与治疗指南》中, 将 PNDs 诊断标准描述为, 发作性或持续性咳嗽 8 周以上, 咳嗽主要在白天, 夜间较少咳嗽, 有鼻炎、鼻窦炎或慢性咽喉炎病史, 有鼻后滴流和咽后壁黏液附着感, 体检发现咽后壁有黏液附着鹅卵石样观。

3.3 PNDs 治疗 根据 PNDs 发病特点, 对治疗非应变性和应变性鼻炎引起 PNDs 患者的治疗以抗组胺类和毛细血管减充血剂为主, 可视病情加用糖皮质激素局部治疗, 一般 2~3 周可见效。炎症较重患者可视病情使用抗生素。抗组胺类药物容易引

起嗜睡、口干、眩晕等副作用,临床需注意观察。对应变性鼻炎患者要注意季节变化,以及外部环境如花粉、毛发、尘螨的影响,必要时可做抗敏和脱敏治疗。

4 胃食管反流性咳嗽(GERC)

4.1 GERC 发病机制 胃内容物反流进入食道称为胃食管反流,胃食管反流分为生理性和非生理性,所谓生理性反流是指正常人存在的对身体没有影响的反流现象。非生理性反流临床可引起咳嗽等症状。目前对 GERC 发病机制认可的观点一是认为反流过程微量或大量胃内容物高位反流并误吸入肺引起误吸性炎症^[13],造成刺激性咳嗽;更多的观点认为 GERC 与食道及食管运动功能失调,通过迷走神经反射引起下呼吸道黏液分泌增加^[14],以及相关神经肽所起着的重要作用有关。

4.2 GERC 临床诊断 GERC 是慢性咳嗽的常见原因之一,约占慢性咳嗽发病率的 30%,为慢性咳嗽病因第二位。GERC 患者多以白日干咳为主要临床表现,有明显的胃部不适如反酸、烧心、暖气等。患者在发病期食道 pH<4,如没有条件开展食道 pH 测定,临床上可采用强抑酸 PPI 药物进行诊断性治疗,通常用药 1 周患者病情明显好转,也可对患者进行抗反流诊断性治疗,对肠胃功能障碍者,可选用胃动力促进药物进行诊断性治疗。诊断性治疗有效有助 GERC 临床诊断。对疑似 GERC 患者的诊断应从多方因素考虑,在诊断过程中,要排除 CVA、EB、PNDs 等病因的可能性。

4.3 GERC 治疗 对确诊的 GERC 患者治疗,以抗酸和抑制胃食管反流为主,对迷走神经兴奋,胃酸分泌多的病患,可使用 H₂ 受体阻断药物进行抑酸治疗,常用 H₂ 受体阻断药有雷尼替丁、法莫替丁等。H⁺-K⁺-ATP 酶抑制剂(PPI)也有很好的抑酸作用,加服一定量的抗生素,可起到抑制幽门螺杆菌的作用。对胀气、暖气等消化不良患者,可使用胃动力促进药物,以加快胃排空,减少胃容量。

对药物治疗效果不理想患者,可进行手术抗反流治疗,通常是在腹腔镜下进行胃底折叠术。而射频消融术对缓解咳嗽疗效突出,可能与射频消融同时破坏了食管黏膜下神经,从而阻止了食管-支气管反射有关^[15],GERC 患者要注意饮食,不食或少食辛辣刺激、过甜、过酸食物或饮料,尤其忌睡前多食。

5 小结

慢性咳嗽作为内科临床常见病之一,与人们日常生活密切相关,尽管目前对其发病机制尚未完全了解,但通过以上所述,还是可以发现其发病的内在因素,为进一步了解、治疗慢性咳嗽提供有效的帮助,同时改变患者的生活习惯,并与药物治疗相结合,可以有效提高治疗的效果^[16]。

参考文献:

[1] 赖克方. 慢性咳嗽[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:143,15,160.
 [2] Irwin RS, Curley FJ. Is the anatomic, diagnostic work-up of chronic cough not all that is hacked up to be? [J]. Chest, 1989, 95(4): 711-713.
 [3] Irwin RS, Curley FJ, Frech CL. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy

[J]. Am Rev Respir Dis, 1990, 141(3): 640-647.
 [4] 马洪明,朱礼星,赖克方,等. 嗜酸粒细胞性支气管炎的气道炎症和临床特点[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2003, 26(6): 362-365.
 [5] Fireman E. Induced sputum and occupational diseases other than asthma [J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2009, 9(2): 93-96.
 [6] Liebhart J, Medrala W, Gladysz U, et al. Production of leukotriene C4 by peripheral blood leukocytes stimulated with anti- ϵ antibody, PMA, and fMLP does not correlate with irreversible airway obstruction in asthmatics [J]. J Investig Allergol Clin Immunol, 2007, 17(1): 1-5.
 [7] Gonlugur U, Gonlugur TE. Eosinophilic bronchitis without asthma [J]. Int Arch Allergy Immunol, 2008, 147(1): 1-5.
 [8] Bradding P, Roberts JA, Briteen KM, et al. Interleukin 4, -5, and -6 and tumor necrosis factor- α in normal and asthmatic airways: evidence for the human mast cell as a source of these cytokines [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 1994, 10(5): 471-480.
 [9] Koh YY, Chae SA, Min K. Cough variant asthma is associated with a higher wheezing threshold than classic asthma [J]. Clin Exp Allergy, 1993, 23(8): 696-701.
 [10] 吴琳玲. 成人慢性咳嗽的病因分析[J]. 现代诊断与治疗, 2012, 6(15): 121-122.
 [11] Morice AH. The diagnosis and management of chronic cough [J]. Eur Respir J, 2004, 24(3): 481-492.
 [12] Thiadens HA, De Bock GH, van H ouwe lingen JC, et al. Can peak expiratory flow measurements reliably the presence of airway obstruction and bronchodilator response as assessed by FEV1 in primary care patients presenting with a persistent cough [J]. Thorax, 1999, 54(12): 1055-1060.
 [13] Songür N, Songür Y, Cerci SS, et al. Gastroesophageal scintigraphy in the evaluation of adult patients with chronic cough due to gastroesophageal reflux disease [J]. Nucl Med Commun, 2008, 29(12): 1066-1072.
 [14] Patterson N, Mainie I, Rafferty G, et al. Nonacid reflux episodes reaching the pharynx are important factors associated with cough [J]. J Clin Gastroenterol, 2009, 43(5): 414-419.
 [15] J eanssonne LO 4th, White BC, Nguyen V, et al. Endoluminal full thickness plication and radiofrequency treatments for GERD: an outcomes comparison [J]. Arch Surg, 2009, 144(1): 19-28.
 [16] 屈宽顺. 80 例成人慢性咳嗽患者病因构成临床分析 [J]. 当代医学, 2011, 1(5): 55-57.

收稿日期: 2013-11-07