

## 慢性咳嗽的临床处理

咳嗽是机体的一种重要防御机制,起清除气道内蓄积的分泌物和防止外来异物进入体内的作用。咳嗽也是疾病的信号,机体多个系统的疾病都可引起咳嗽,以咳嗽为临床表现的疾病多达数百种,但最常见的病因为呼吸系统疾病。据报道,因咳嗽而就诊的患者占呼吸科门诊的 80%以上,大多数咳嗽病程自限,或经治疗后很快消失,不明原因的慢性咳嗽占 14%~23%。由于伴随症状少、X 线胸片正常,临床误诊误治比例较高。据广州呼吸疾病研究所调查,患者因慢性咳嗽平均就诊达 18 次,最高达 100 次,很多患者反复进行各种无意义检查,约 76%患者曾被诊断为“慢支”、“支气管炎”或“慢性咽炎”,92%患者接受了多种抗生素治疗。慢性咳嗽的误诊误治不仅造成极大医疗资源浪费,同时对患者的生活质量也造成严重影响。同时慢性咳嗽还可以导致心血管、胃肠道、泌尿生殖、神经系统等并发症,因此我们必须重视慢性咳嗽的病因诊断和针对性治疗。

随着人们对咳嗽的关注,欧美国家近 20 年对咳嗽原因及其治疗进行了多方面研究,基本明确了慢性咳嗽的常见病因,近年来先后制定了咳嗽相关的诊治指南。对慢性咳嗽的研究我国虽然起步相对较晚,但在病因诊断、治疗和发病机制方面也有一些有益成果,发现慢性咳嗽的病因分布及临床特点与国外不同。中华医学会呼吸病学分会于 2005 年 11 月发布了我国的《咳嗽的诊断和治疗指南》(草案),指南上明确了慢性咳嗽是指咳嗽时间不少于 8 周,为呼吸系统惟一或主要症状,胸部 X 线检查无明显异常。慢性咳嗽的常见病因是咳嗽变异型哮喘(cough variant asthma,CVA)、鼻后滴流综合征(postnasal drip syndrome,PNDS)、嗜酸粒细胞性支气管炎(eosinophilic bronchitis,EB)及胃食管反流性咳嗽(gastro-esophageal reflux induced cough,GERC)。与国外有关指南相比,我国指南首次将嗜酸细胞性支气管炎列入常见病因,并结合我国实际将支气管内膜结核也纳入咳嗽病因,建立了简化诊断流程图,强调一线辅助检查,同时提出了常见疾病的具体诊断标准。慢性咳嗽诊断要注意遵循以下原则:①重视病史和查体,包括耳鼻喉和消化系统检查;②检查由简单到复杂,先常见病后少见病;③根据治疗反应确定咳嗽病因,治疗无效时再选择有关检查。这样可减少患者医疗支出,同时尽可能缩短患者诊断时间,及早获得正确诊治。

### 一、咳嗽的分类

咳嗽通常按时间分为三类:急性咳嗽、亚急性咳嗽和慢性咳嗽。

1. 急性咳嗽 时间<3 周,普通感冒是最常见的原因,其他原因有急性支气管炎、急

性鼻窦炎、过敏性鼻炎、慢性支气管炎急性发作、支气管哮喘等。

2. 亚急性咳嗽 时间 3~8 周,最常见原因是感冒后咳嗽,又称感染后咳嗽(postinfectious cough),其他原因有细菌性鼻窦炎、哮喘等。

3. 慢性咳嗽 时间 $\geq 8$ 周,病因通常分为两类,一类为初查胸部 X 线检查有明确病变,如肺炎、肺结核、肺癌等,另一类为胸部 X 线检查无异常,咳嗽作为患者主要或惟一的症状,否认有与咳嗽相关的慢性呼吸系统疾病,体检正常,为不明原因慢性咳嗽,简称慢性咳嗽。本章所探讨的内容主要指后一类慢性咳嗽。由于咳嗽在吸烟人群中常见,每日吸烟半包者 25%有咳嗽,每日吸烟超过 2 包者几乎 100%有咳嗽。因此有关慢性咳嗽的研究主要为非吸烟人群。

CVA、PNDS、EB 及 GERC 是慢性咳嗽的常见病因。据广州呼吸疾病研究所调查,在慢性咳嗽的病因分布中,EB 占 22.4%,PNDs 占 17.1%,CVA 占 13.6%,GERC 占 11.8%。PNDs 涉及多种疾病,诊断标准较复杂,2006 年最新发布的《美国胸科医师学会(ACCP)咳嗽循证指南》采用上呼吸道咳嗽综合征(upper airway cough syndrome, UACS)代替 PNDS,将慢性咽炎病人包括在内,由于国内指南尚未更改,我们仍沿用 PNDs。

## 二、慢性咳嗽的发病机制

咳嗽反射弧和其他反射弧的组成一样,也是由咳嗽感受器、传入神经、咳嗽中枢、传出神经和效应肌群组成。咳嗽感受器是存在于气管和支气管的上皮细胞之间以及上皮基底层神经末梢,主要集中分布于气管后壁、隆突、大气道分叉处,而远端小气道分布很少,呼吸性细支气管以下尚未发现神经末梢。

现认为咳嗽感受器有三种:①含髓鞘的快适应牵张感受器(rapidly adapting pulmonary stretch receptors, SARs),又称激惹感受器(irritant receptor),主要对机械刺激敏感。②无髓鞘的 C 传入神经纤维则主要对化学刺激敏感。这些末梢含神经多肽,可介导气道的神经源性炎症。③位于支气管平滑肌内的慢适应牵张感受器(slowly adapting pulmonary stretch receptors, RARs)。

除下呼吸道外,鼻、鼻窦、咽、耳、胸膜、胃、心包和膈等组织器官也可能存在咳嗽感受器,但组织学上仅在咽部得到证实。因此,当这些部位受到刺激时也能引起咳嗽。咽喉部和气管、支气管感受器对化学和机械刺激敏感,其他部位的感受器可能仅对机械刺激有反应。

现在认为引起咳嗽的传入冲动完全由迷走神经介导。包括传递来自气管、支气管和胸膜感受器兴奋冲动的肺支,传递外耳道和中耳神经冲动的耳支,传递咽喉冲动的咽喉支以及支配胃活动的胃支和心脏和食管支等。原来曾认为三叉神经、会厌神经和膈神经

也是传入神经,但在过去的 20 年中大量的临床资料均不支持这种生理学观点,所以三叉神经和膈神经等作为咳嗽传入神经通路的观点逐渐被废弃。

咳嗽中枢的确切定位尚有争议。各种因素刺激气道上皮内的咳嗽感受器,通过迷走神经传入到脑干的咳嗽中枢,中枢一方面将冲动传入到大脑皮层以及孤束核附近的区域,并在脑干和延髓整合为一个协调的咳嗽反应,并将冲动传出到膈肌、喉、胸和腹部的肌肉内,产生系列的呼吸肌收缩活动,引起咳嗽。

目前对慢性咳嗽产生的机制尚不是很清楚。近年来研究发现,由气道感觉神经末梢释放的神经肽所致的气道神经源性炎症在慢性咳嗽发病中起重要作用。由感觉神经末梢释放的神经肽或神经递质所介导的炎症反应称为神经源性炎症(neurogenic inflammation),表现为血管通透性增高、血浆外渗、组织水肿。呼吸道 C 纤维末梢含有几种神经肽类,包括 P 物质(substance P, SP)、神经肽 A(neurokinin A, NKA)、降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP) 和缓激肽(BK)等。它们通过多种形式影响气道组织并可诱发神经源性炎症,如收缩气道平滑肌、增加气道腺体分泌、扩张血管和增加血管通透性、活化气道炎症细胞等。神经肽参与咳嗽反射的作用已被许多实验结果证实,给予外周神经肽受体拮抗剂能有效治疗咳嗽及降低辣椒素诱导的咳嗽敏感性。

但也有人指出,慢性咳嗽这种非特异性症状的产生包含了几种明显互不相关的机制,如上气道高反应性、躯体症状化(精神症状转化为躯体症状)、支气管高反应性及嗜酸粒细胞性支气管炎等机制。最近一项研究显示慢性咳嗽患者呼出气冷凝液中 pH 值及氯化物水平下降,且认为这两种物质水平的下降可增强咳嗽反射,这些研究提示慢性咳嗽的产生可能存在着多种发病机制,由多种病因单独或同时引起。

三、慢性咳嗽的常见病因及诊治

国外报道,在免疫功能正常的患者中 75%~95% 的慢性咳嗽可归结为 CVA (6.5%~57%)、PNDS(8%~87%)、GERD(10%~40%)、EB(10%~20%)、慢性支气管炎等病因。随着 ACEI 药物的广泛应用,血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)引起的相关性咳嗽,亦属常见病因。其他原因如支气管肿瘤、肺转移性肿瘤、类肉瘤、左心功能不全、支气管内膜结核、心理性咳嗽、气道异物、外耳道异物和炎症以及咽活动功能不协调所致的呼吸困难等所引起的咳嗽占 5%~6%,在明确咳嗽病因诊断时,需要引起重视。

广州呼吸病研究所对 194 例慢性咳嗽患者进行的病因分布调查显示,国内慢性咳嗽病因分布与国外有所差别。EB 占 22% 是慢性咳嗽的首位原因,其他依次为 PNDS 占 17%、CVA 占 14%、GERC 占 12%。Fujimura 报告,日本慢性咳嗽的首位原因是 CVA (43.6%),其次是变应性咳嗽 35.8%,第三是 PNDS(25.5%),而 GERC 的患病率仅为 2.4%,明显低于中国和欧美的患病率,世界各地报道的不同提示慢性咳嗽的病因存在地

区或种族差异。

#### （一）咳嗽变异性哮喘(CVA)

1. 临床特点 CVA 由 Corrao 等于 1979 年首先描述,是一种特殊类型的哮喘,在临床上常见,尤其是儿童,约占哮喘的 24%~59%。主要表现为刺激性干咳,通常咳嗽比较剧烈,夜间咳嗽为其重要特征。感冒、冷空气、灰尘、油烟等容易诱发或加重咳嗽,但不伴有典型哮喘的喘息症状。CVA 是慢性咳嗽的重要病因,在国外占第二位。

2. 发病机制 CVA 和典型哮喘一样也是一种以嗜酸性粒细胞反应为主的气道慢性炎症,咳嗽的发生可能与气道炎症或支气管收缩刺激咳嗽感受器有关。相对而言,气道炎症对气道咳嗽感受器的刺激较重要,但支气管收缩起放大作用。介导咳嗽发生的化学介质包括缓激肽、气道速激肽和前列腺素等。现在研究认为 CVA 是一种轻微的哮喘或是哮喘的前期段,30%~47%的患者在 4 年后可能向典型哮喘转变。研究表明,39%的典型哮喘患者在喘息发作前有慢性咳嗽史,咳嗽时间长短个体差异很大。

3. 诊断 常规抗感冒、抗感染治疗无效,支气管扩张剂治疗可以有效缓解咳嗽症状,此点可作为诊断和鉴别诊断的依据。肺通气功能和气道高反应性检查是诊断 CVA 的关键方法。

诊断标准:①慢性咳嗽常伴有明显的夜间刺激性咳嗽;②支气管激发试验阳性或最大呼气流量(PEF)昼夜变异率>20%;③支气管扩张剂、糖皮质激素治疗有效;④排除其他原因引起的慢性咳嗽。

4. 治疗 CVA 的治疗和典型哮喘相似,需给予支气管扩张剂和皮质激素,以有效地缓解其咳嗽症状。大多数患者吸入小剂量糖皮质激素加 $\beta_2$ 激动剂即可,很少需要口服糖皮质激素治疗。可先口服 $\beta_2$ 受体激动剂或茶碱,在咳嗽得到控制后可考虑再吸入糖皮质激素抑制气道炎症,治疗时间不少于6~8周。一般不吸入 $\beta_2$ 受体激动剂,因为吸入剂本身也可能造成部分病人咳嗽。少数情况下,CVA 的咳嗽对口服 $\beta_2$ 受体激动剂或茶碱无反应,仅口服大剂量激素后才有效。一旦咳嗽缓解,可停用口服激素,但可能容易复发。

#### （二）鼻后滴流综合征(PNDS)

1. 临床特点 PNDS 是鼻腔或鼻窦疾患形成的分泌物漏进咽喉下部,甚至反流入声门或气管而刺激咽喉部,导致以咳嗽为主要表现的临床综合征。PNDS 是慢性咳嗽最常见的原因之一,在西方占慢性咳嗽病因的第一位。PNDS 引起咳嗽的发病机制尚不清楚,可能是由于咽喉部的咳嗽感受器受到机械性和化学性刺激所致,或因分泌物进入下呼吸道而刺激气管、支气管的咳嗽感受器。

PNDS 通常发病前有上呼吸道疾病(如感冒)史。慢性咳嗽常常在慢性鼻炎或慢性鼻窦炎的鼻部症状逐渐缓解时出现。除了咳嗽、咳痰外,PNDS 患者通常还主诉咽喉部滴流感、口咽黏液附着、频繁清喉、咽痒不适或鼻痒、鼻塞、流涕、打喷嚏等。有时患者会

主诉声音嘶哑,讲话也会诱发咳嗽。这些临床表现较为常见但不特异,也可见于其他原因引起的咳嗽。PNDS 所致的咳嗽主要为干咳,但也可咳白色黏液痰,慢性鼻窦炎引起者每天的痰量可超过 30ml。体检可见鼻充血,鼻咽或咽有黏液或黏液脓性分泌物和/或黏膜呈鹅卵石外观,声带水肿。肺功能检查显示明显可变的胸外上气道阻塞,表现为最大吸气流速(force inspiratory flow, FIF)降低,最大吸气/呼气中期流速(50%FIF/50%FEF)比值下降。少数咳嗽患者并没有 PNDS 的上呼吸道的症状和体征,也没有慢性鼻炎或慢性鼻窦炎的病史,但抗组胺药治疗对慢性咳嗽有效,有人将其称之为隐性后鼻漏综合征(silent PNDS)。

引起 PNDS 的基础疾病包括季节性变应性鼻炎、常年性变应性鼻炎、常年性非变应性鼻炎、血管舒缩性鼻炎、感染性鼻炎、真菌性鼻炎、普通感冒和鼻窦炎等。伴有大量痰液者多为慢性鼻窦炎所致。血管舒缩性鼻炎的特征是随气温改变,鼻腔有时会产生大量稀薄水样分泌物。慢性鼻窦炎影像学检查征象为鼻窦黏膜增厚超过 6mm、气液平面或窦腔模糊。如咳嗽具有季节性或病史提示与接触特异性的变应原(例如花粉、尘螨)有关时,变应原皮试有助于诊断。怀疑变应性真菌性鼻窦炎时,可行曲霉菌和其他真菌的皮肤试验及特异性 IgE 检测。

2. PNDS 诊断标准 ①发作性或持续性咳嗽,以白天咳嗽为主,入睡后较少咳嗽;②鼻后滴流和(或)咽后壁黏液附着感;③有鼻炎、鼻窦炎、鼻息肉或慢性咽喉炎等病史;④检查发现咽后壁有黏液附着、鹅卵石样观;⑤经针对性治疗后咳嗽缓解。

PNDS 涉及多种基础疾病,其诊断主要是根据病史和相关检查综合判断,所以在建立诊断以前应排除引起慢性咳嗽的其他常见原因。近年来有的学者直接采用鼻炎/鼻窦炎作为慢性咳嗽的病因诊断,而不用 PNDS 的术语。

3. 治疗 初步诊断建立后,对 PNDS 进行针对性治疗有效是确定其为慢性咳嗽原因的关键步骤,方法依据导致 PNDS 的基础疾病而定。下列病因引起的 PNDS 首选第一代抗组胺剂和减充血剂:①非变应性鼻炎;②血管舒缩性鼻炎;③全年性鼻炎;④普通感冒。第一代抗组胺剂代表药物为马来酸氯苯那敏(扑尔敏),常用减充血剂为盐酸伪麻黄碱。大多数患者在初始治疗后数天至 2 周内产生疗效。其他病因具体治疗方法如下:

(1) 变应性鼻炎:各种抗组胺药对变应性鼻炎的治疗均有效果,可选用无镇静作用的第二代抗组胺剂,常用药物为氯雷他定(开瑞坦)或阿斯米唑(息斯敏)等。鼻腔吸入糖皮质激素是变应性鼻炎首选药物,通常为丙酸倍氯米松(每鼻孔每次 50μg)或等效剂量的其他吸入糖皮质激素,每天 1~2 次。色甘酸钠吸入对变应性鼻炎亦具有良好的预防作用,应用剂量每次 20mg,每天 3~4 次。改善环境、避免变应原刺激是控制变应性鼻炎的有效措施。变应原免疫治疗可能有效,但起效时间较长。

(2) 急性细菌性鼻窦炎:抗菌药物治疗是治疗急性细菌性鼻窦炎的主要药物,效果欠佳或分泌物多时可采用鼻腔吸入糖皮质激素及减充血剂减轻炎症。

(3) 慢性鼻窦炎：建议采用的初治方案包括应用对革兰阳性菌、革兰阴性菌和厌氧菌有效的抗菌药物 3 周，口服第一代抗组胺剂和减充血剂 3 周，鼻用减充血剂 1 周，鼻吸入糖皮质激素 3 个月。内科治疗效果不佳时可行负压引流、穿刺引流或外科手术。

### 【附】上气道咳嗽综合征

美国胸科医师协会(ACCP)颁布了 2006 年咳嗽诊治指南，该指南内容详尽，对于各种与上气道异常相关的慢性咳嗽患者，咳嗽指南委员会建议采用上气道咳嗽综合征(upper airway cough syndrome, UACS)这一名称来取代以前使用的 PNDS。

1. UACS 与 PNDS PNDS 最初用来表述鼻或鼻窦的分泌物引流到咽部的主观症状，但约 20% 的 PNDS 并没有鼻后滴流的症状，而且鼻后滴流并不一定是咳嗽的原因，其相关的咳嗽机制还有待于进一步的研究。因此，ACCP 咳嗽委员会决定以 UACS 替代 PNDS 这一术语。

2. UACS 的机制 UACS 引起咳嗽的主要机制在于上气道内的咳嗽反射传入神经受到了机械刺激。

3. UACS 的诊断 UACS 的临床表现除了咳嗽以外，患者通常还会主诉咽喉部滴流感，清嗓动作，咽喉发痒，鼻塞或流涕等，有时还会出现嗓音嘶哑。查体可见口咽部黏膜呈鹅卵石样，或口咽部有黏液附着。但所有这些临床表现均没有特异性。对于慢性咳嗽患者，要诊断 UACS 应综合考虑其症状、体检结果、影像学检查结果以及对特异性治疗的反应等。由于这是一种综合征，因此不存在特异性的发现。

4. UACS 的鉴别诊断 UACS 诱发咳嗽的鉴别诊断包括过敏性鼻炎、常年性非过敏性鼻炎、感染后鼻炎、细菌性鼻窦炎和过敏性真菌性鼻窦炎，还包括解剖学异常引起的鼻炎，物理或化学刺激引起的鼻炎，以及职业性鼻炎、药物性鼻炎和妊娠期鼻炎等。

5. UACS 的治疗 治疗原则包括：①避免接触过敏原；②阻断或减轻炎症反应和分泌物的产生；③治疗感染；④纠正结构异常。

(1) 如果患者有 UACS 诱发咳嗽的基础疾病，应首先直接针对该类疾病进行特异性治疗。

(2) 对于慢性咳嗽患者，应给予 UACS 的经验性试验治疗，因为经这种特异性治疗后，咳嗽改善或缓解也是诊断 UACS 诱发咳嗽的关键。

(3) 对于诊断为 UACS 诱发咳嗽的患者，如果第一代抗组胺药物和(或)减充血剂的经验性治疗没有效果，下一步应进行鼻窦的影像学检查，明确有无慢性鼻窦炎。尽管慢性鼻窦炎有可能引起排痰性咳嗽，但鼻窦炎也可能没有任何临床表现。在这种情况下，咳嗽的痰量相对较少，或近似干咳，同时患者也可能没有急性鼻窦炎相关的各种典型症状。

总之，如果慢性咳嗽患者未找到明确的、特异性的病因，在行进一步检查之前，应首