

慢性咳嗽中西医研究进展概述

疏欣杨 张纾难

(中日友好医院中医肺病科,北京,100029)

摘要 本文简要从基础研究、临床病因、诊治指南和中医病因病机、临床观察报道等方面介绍了近5年慢性咳嗽的中西医研究进展,并指出中医药对慢性咳嗽治疗有一定的优势,但仍需开展高水平临床研究进行验证。

关键词 慢性咳嗽;中医;研究进展

Recent research progress review of chronic cough about western and Chinese medical

Shu Xinyang, Zhang Shunan

(Department of TCM Pulmonary Disease, Beijing China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

Abstract In this article, Basic research, clinical etiology, diagnosis and treatment guideline of chronic cough and etiopathogenesis and pathogenesis of chronic cough in Traditional Chinese medicine, clinical reports with Chinese herbs in recent 5 years were briefly reviewed and high level Chronic cough clinical research with Chinese medicine is expected.

Key Words Chronic cough; Chinese Medicine; Research progress

中图分类号:R256.11 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2014.08.002

慢性咳嗽通常是指病程时间超过8周的咳嗽。临床上胸部X线片无明显异常的慢性咳嗽很常见,临床上误诊误治率较高,给患者的工作、生活带来严重困扰。近些年来,随着国内外慢性咳嗽诊治指南的颁布,慢性咳嗽的诊治水平得到了很大的提高,对其进行的研究也越来越受国内外学者的重视。中医药对慢性咳嗽也积累了新的经验和认识。现将近几年中西医对慢性咳嗽的研究进展情况概况简述如下。

1 西医研究进展概述

1.1 慢性咳嗽的基础研究 咳嗽是呼吸系统最常见的症状,也是机体的一种重要防御机制,能清除呼吸道多余的分泌物及异物等。现在认为引起咳嗽的传入冲动完全由迷走神经介导。原来曾认为三叉、会厌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^[1]。感觉神经末梢收到刺激后,神经冲动沿迷走神经传导至脑干咳嗽中枢,信号整合后经传出神经传递至效应器(膈肌、喉、胸部和腹肌群等),最后导致咳嗽动作。

咳嗽反射的分子调控机制较复杂,早期研究提示呼吸道感觉神经末梢上可能存在咳嗽受体,并且咳嗽受体为一离子通道,能使传入神经神经膜快速去极化,从而触发咳嗽冲动。TRP(Transient Receptor Potential)通道的发现为上述观点提供了佐证。经典的TRP通道是在1989年从果蝇中分离出,随后在28种哺乳类

动物又陆续被发现报道,1997年TRPV1首次被成功克隆,迄今对其研究已有较大进展^[2]。最近几年研究显示,慢性咳嗽发病机制与TRPV1(瞬时感受器电位香草酸受体1)受体有关^[3]。TRPV1是瞬时受体电位离子通道蛋白家族的一个亚群,辣椒素或其他具有香草醛类似结构-4-羟基-3-甲氧苯甲基的物质如树脂毒素能直接与该受体蛋白结合,因而又被称为辣椒素受体或香草酸受体亚型1。这个咳嗽受体的激活与神经肽递质的释放、动作电位的传导有着密切联系。TRPV1激活表现为咳嗽敏感性增高,对各种异味、讲话、冷空气敏感,造成患者顽固性咳嗽的发生。但目前对TRPV1活化导致咳嗽的确切机制尚未完全明确,大多数研究都只局限于动物实验,TRPV1受体拮抗剂作为镇咳药对人体的有效性及安全性有待于进一步研究。

1.2 慢性咳嗽临床病因研究 临床上慢性咳嗽的原因很多,2009年中国咳嗽的诊断与治疗指南介绍慢性咳嗽的常见病因主要包括咳嗽变异性哮喘(CVA)、上气道咳嗽综合征(UACS,又称鼻后滴流综合征(PNDS))、嗜酸粒细胞性支气管炎(EB)和胃食管反流性咳嗽(GERC),这些病因占呼吸内科门诊慢性咳嗽病因的70%~95%。其他病因少见,但涉及面广,不仅与呼吸系统疾病有关,还与其他系统的疾病有关^[4]。不同的地域、人群及性别中慢性咳嗽的病因可能有些

差异,但无统计学意义。2012 年赖克方等^[5]进行的中国全国多中心慢性咳嗽流行病学调查显示,704 例成人患者中,640 例慢性咳嗽明确了病因(90.9%),常见病因包括 CVA (32.6%), UACS (18.6%), EB (17.2%) 和变应性咳嗽(AC,13.2%)。GERC 约占总病因的 4.6%。季节、性别和年龄在慢性咳嗽的分布中无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

1.3 慢性咳嗽的评定方法与应用 咳嗽是呼吸系统疾病常见症状,但由于在临床上缺乏有效的仪器,长期以来对咳嗽并不能定性或定量的评估,近年来,随着咳嗽监护系统及咳嗽相关生命质量调查表的发展,咳嗽评估有了很大的发展^[6]。咳嗽症状评分是简单而实用的评估工具,常用的评分方法包括咳嗽视觉模拟评分、生命质量问卷、咳嗽反射敏感度测试、咳嗽日记以及症状问卷等。这些方法简单实用,但其重复性、有效性均缺乏系统研究。随着电子技术和信号处理技术的发展,可以实现咳嗽声音的长时间记录和自动分析,从而使咳嗽的监测成为可能。2006 年英国 Leicester 大学研制出能自动分析的咳嗽监测仪(Leicester Cough Monitor, LCM),该监护仪能连续记录 24 h 的咳嗽声,记录设备包括数字声音记录仪和一个贴在腹部的麦克风,采用自动分析算法对咳嗽进行定量分析^[7]。咳嗽监测已被认为是评估咳嗽的金标准,其重要性在于其客观性,并能证明咳嗽的存在,同时评估治疗反应。可移动的自动咳嗽监测仪正处于积极的研究中,已经有少量产品用于临床研究,有关咳嗽监测的临床研究还需进一步开展。

1.4 慢性咳嗽的诊治指南 除国外指南外,2009 年中国咳嗽指南已对 UACS/PNDS、CVA、EB 和 GERC 等常见慢性咳嗽病因以及其他慢性咳嗽病因如变应性咳嗽(AC)、慢性支气管炎、支气管扩张和气管-支气管结核等的诊治作了详细介绍。慢性咳嗽的病因治疗是主要目标,自 1981 年 Irwin RS 等^[8]基于咳嗽反射的解剖结构,制定了一套针对慢性咳嗽的解剖学诊断程序,并于 1990 年稍作修改,已成为诊断慢性咳嗽最有效的方法。对慢性咳嗽的患者我们要尽量遵循较规范的病因诊断程序,若条件不具备,不能很快对患者作出明确诊断,此时也可根据患者的临床特征进行经验性治疗。2009 年咳嗽指南还特别对经验性治疗提出应遵循 6 条原则,正像钟南山院士等^[9]指出的,经验性治疗一定要以病因诊断为导向,参考当地慢性咳嗽病因的分布特点进行,防止走到“慢性咳嗽-慢性支气管炎或咽喉炎-抗生素加镇咳药”的老路上去。经验性治疗无效者,应及时到有条件的医院进行相关检查明确病因。

2 中医研究进展概述

2.1 中医咳嗽专家共识的推出 近年来中医药咳嗽也取得了较大进展,并形成了中医诊疗专家共识(2011 版)。2011 年中医专家共识共有 6 个部分,分别从概述、诊断与鉴别诊断、病因病机、辨证论治、调摄与预防等几个方面对咳嗽的中医诊疗进行了规范^[10]。其对慢性咳嗽认为多为久病,常反复发作,病程长,可伴见他脏兼证。内伤咳嗽中的痰湿、痰热、胃气上逆、肝火犯肺多以邪实为主,兼有虚象,阴精亏耗咳嗽则属虚。治随证出,法从候来,除止咳外,尚有散寒、清热等其他诸法。具体可从风寒袭肺证、风热犯肺证、燥邪伤肺证、风盛挛急证、痰湿蕴肺证等分证论治。

2.2 病因病机 中医学早在几千年前的《素问·咳论》曰:“五脏六腑皆令人咳,非独肺也”。近些年许多专家学者从不同角度对慢性咳嗽的病因病机进行了总结发挥。晁恩祥^[11]认为 CVA、AC 等常见慢性咳嗽病因具有“风证”表现,其重点在于阵咳,急迫性挛急性咳嗽,以及突发、突止,变化莫测,咽痒,具有风之特点。急迫性、挛急性咳嗽,是风邪伏肺致。风邪犯肺,日久内伏可致气道挛急失畅,而见气道敏感,气道的反应性增高。洪广祥^[12]在慢性咳嗽中医药治疗时谈到,西医的慢性咳嗽应属中医内伤咳嗽范畴,其所表现的外感证候可列入标证或兼证范畴。慢性咳嗽涉及多种病因,不仅与呼吸系统(肺系)有关,还与鼻咽喉(为肺之门户)、消化系统(脾胃、肝)有关。其发生与“肺系”“胃系”和“肝”的气机失调有关。病位在“肺系”和(或)“胃系”,可因外感六淫之邪,或闻异味,情志不遂等因素而诱发。内外合邪,互为因果,造成咳嗽慢性迁移,反复发作。李泽庚^[13]观察发现,许多咳嗽干咳无痰或痰少不易咳出,可因外感风寒、闻到异味、情志不遂等因素诱发,内外合邪,经久不愈。常见的病因病机有肺气虚损,风邪留恋、六淫未尽及痰浊、瘀血等。史锁芳^[14]总结慢性咳嗽多具有“气道过敏性炎症”共性病理和“风为百病之长”的中医治病特点,突出“风邪致咳”“喜润恶燥”。慢性咳嗽患者大多病机交错兼夹,尤以外寒内热或凉燥并见(鼻塞、流涕、怕风、咽干、咽痒、口渴、舌边尖红、舌苔薄干)、肺虚夹风(自汗、怕风、喉痒作咳)、肺阳虚虚痰热伏(背寒、怕冷、痰黏或黄、脉沉细、舌质淡白而舌苔黄干)、脾(阳)虚夹饮肾(精)虚水泛及上(肺)热下(肾)虚等复杂证多见。慢性咳嗽病因不同,但可以“异病同治”。

2.3 辨证辨病论治 慢性咳嗽病因较复杂,基层医院由于检查条件局限常不能明确病因,易误为支气管炎,

罔用抗生素治疗而无效。目前多数中医专家认为,若遵循中医理论,以辨证为主,和(或)结合中医辨病论治,常能获得满意疗效。

2.3.1 中医辨证论治思路 史锁芳^[14]治疗慢性咳嗽以祛风达邪、宣肺通窍为主法,同时又注意结合润燥利咽。尤菊松^[15]体会治风、治痰、治虚是治疗慢性咳嗽的常见思路。在散寒、清肺、润燥、化湿等同时,还要充分注重利咽。吴银根^[16]的治疗慢性咳嗽思路是慢性咳嗽表证已不明显,即使有表证亦属余邪未清;而里证也分虚实,虚者内伤,实者寒、热、风、痰、瘀均可存在。慢性咳嗽患者初来诊时当以祛邪为主,其中以痰为辨治重点。痰为水饮所聚,有痰必有湿,燥湿化痰为主要治则。慢性咳嗽若无痰,祛邪重点为肃肺清肝、搜络。慢性咳嗽属内伤咳嗽,补虚也是理所当然的,有痰者常补肺脾之气,无痰者补肺肾之阴。祛邪扶正当同时兼顾,补泻比例按邪正走势而定。慢性咳嗽常寒热错杂,外寒内热,内热外寒,寒化热,一方之中寒热之品酌情巧用为巧手。慢性咳嗽邪去正安,病情控制,尚需要继续调理,可巩固疗效,减少再发之虞。此时以补益为主,但不能纯补,于益气填精之品中加入柴胡、黄芩等和解疏理药物收效明显。文孟先^[17]体会结合现代医学的认识,中医药辨病辨证结合模式治疗慢性咳嗽显示了一定的优势。如认为风邪为CVA最主要的致病因素,同时干咳、舌红少津等又体现出燥邪为病的特点,治疗当以祛风解痉、益气养阴为主。上气道咳嗽综合征(UACS)发作性或持续性咳嗽,鼻后滴流伴或不伴咽后壁粘液附着感,舌质多淡红,舌苔多薄白,辨证属气虚不固,营卫失和,清窍不利,治宜益气固表,调和营卫,清咽利窍。

2.3.2 临床观察报道 近年来随着慢性咳嗽诊疗技术的进步和临床科研水平的提高,中医药治疗慢性咳嗽的报道也渐增多。张天嵩等^[18]采用预先设计的量表,对200例不明原因慢性咳嗽患者进行流行病学调查,并通过因子分析的方法提取6个公因子(证素),病位要素为胃、鼻、肾、肺、咽、心,相应的病性要素分别为湿热、风痰、气虚、痰浊、燥、火,与临床实践相符合,从而为慢性咳嗽的辨证论治提供依据。陈昌华^[19]采用“慢咳宁方”(僵蚕、车前子、川贝母、桔梗)等辨证加减治疗慢性咳嗽32例,2周后统计总有效率达90.63%,与西医复方磷酸可待因和喷托维林对照组比较(总有效率70.0%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。李光等^[20]用自拟和胃止嗽汤(千张纸、杏仁、炙枇杷叶、百部等)治疗胃食管反流性咳嗽18例患者,最长服药时间6个疗程,最短者2个疗程,其中治愈41例

(85.42%),有效6例(12.50%),无效1例(2.08%),总有效率97.92%。但限于临床诊断水平如痰嗜酸细胞计数、气道激发试验及24h食管pH监测等检查尚未广泛开展,许多特别是基层医院慢性咳嗽的病因仍不能及时明确。临床科研方法特别是中医临床科研水平还有待提高,除临床顶层科学设计、规范执行外,目前中医慢性咳嗽临床观察评价中,较新的咳嗽评价手段如视觉模拟评分(Visual Analogue Scale, VAS)等在中医临床科研中使用还不多,较大规模多中心临床随机观察尚未见报道。

2.3.3 中西医结合研究 慢性咳嗽的中西医结合研究报道也有,但较少。如孙靖峰^[21]采用芪蝉止咳汤联合复方磷酸可待因治疗慢性咳嗽31例,结果发现联合治疗组总有效率(93.55%)高于单用中药组(90.32%)或西药组(83.87%)。张国良等^[22]对120例成人慢性咳嗽患者随机分为贝羚胶囊联合西药盐酸氨溴索组、贝羚胶囊组和西药盐酸氨溴索组,观察治疗前后慢性咳嗽症状改善情况。结果发现贝羚胶囊联合西药盐酸氨溴索组总有效率为92.5%,明显高于贝羚胶囊组(85%)和西药盐酸氨溴索组(77.5%)($P < 0.05$),且3个月复发率明显低于其他2组。贝羚胶囊组总有效率和症状改善率明显高于西药盐酸氨溴索组($P < 0.05$)。可见寻找一个较理想的中西医结合治疗慢性咳嗽方案也是我们临床研究的方向之一。

3 小结

近些年来随着国内外呼吸病学基础和临床科研的发展,西医对慢性咳嗽的临床诊治得到显著提高。如慢性咳嗽的病因研究,明确提出CVA等慢性咳嗽主要常见原因,指南的不断推出更新等。现代中医在继承发扬传统,借鉴现代医学的发展成果,无论在病因病机的认识,还是辨证论治处方及中成药成果转化等方面,也取得了很大进步。如针对慢性咳嗽不同病因,临床报道有许多中药复方对上气道咳嗽综合征、胃食管反流等均有较好疗效。中医药对慢性咳嗽辨证辨病治疗有一定的优势,异病同治,同病异治的治疗思路在慢性咳嗽的辨证施治上表现得尤其明显,但如何更科学评价并被国内外更多人接受应用,可能还需做很多工作。中医临床慢性咳嗽科研可以在学习宣传中西医咳嗽指南的基础上,以循证医学为指导,结合个体化的经验,病证结合,对许多验方验药进行更高水平的多中心双盲、对照、随机临床试验研究。

参考文献

- [1] 徐荔. 慢性咳嗽的研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2007, 12(11): 1238.
- [2] Megan SG, Eric Dubuis, Mark AB, et al. Pre-clinical studies in cough

- research; Role of Transient Receptor Potential (TRP) channels [J]. pulmonary pharmacology & therapeutics, 2013, 26: 498–507.
- [3] 许丹媛, 赖克方. 瞬时感受器电位香草酸受体 1 在咳嗽发生机制中的作用及其应用前景[J]. 中华哮喘杂志: 电子版, 2010, 4(4): 295–298.
- [4] 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(2009 版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32(6): 408.
- [5] Lai KF, Chen RC, Lin JT, et al. A Prospective, multicenter survey on causes of chronic cough in china [J]. chest, 2013, 143(3): 680–684.
- [6] 毕玉田, 何庆华. 咳嗽的评定方法及其临床应用[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32(6): 460.
- [7] Matos S, Birring SS, PavoId ID, et al. Detection of coughal signals in continuous audio recordings using hidden Markov models [J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2006, 53: 1078–1083.
- [8] Irwin RS, Corrao WM, Pratter MR. Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy [J]. Am Rev Respir Dis, 1981, 123(4Pt1): 413–417.
- [9] 钟南山, 赖克方. 共同努力, 提高国内慢性咳嗽的诊治水平[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32(6): 402.
- [10] 中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会. 咳嗽中医诊疗专家共识意见(2011 版) [J]. 中医杂志, 2011, 52(10): 896–899.
- [11] 吴继全, 王雪京, 张洪春, 等. 晁恩祥教授治疗肺系病的特色经验 [J]. 天津中医药, 2008, 25(5): 358–359.
- [12] 洪广祥. 慢性咳嗽中医药治疗再探讨[J]. 中医药通报, 2010, 9(3): 10–11.
- [13] 李泽庚. 咳嗽诊治体会[J]. 江苏中医药, 2008, 40(7): 10.
- [14] 史锁芳. 慢性咳嗽的证治思路概要[J]. 江苏中医药, 2008, 40(7): 11–12.
- [15] 尤菊松. 中医药治疗慢性咳嗽的思路[J]. 长春中医药大学学报, 2012, 28(4): 251–252.
- [16] 吴银根. 慢性咳嗽的中医治疗思路和经验[J]. 江苏中医药, 2008, 40(7): 7–8.
- [17] 文孟先, 陈宪海. 辨病辨证结合治疗慢性咳嗽临床体会[J]. 吉林中医药, 2013, 33(1): 18–19.
- [18] 张天嵩, 唐斌擎, 张素, 等. 基于因子分析的不明原因慢性咳嗽证素研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17(9): 21.
- [19] 陈昌华. “慢咳宁方”治疗慢性咳嗽 32 例临床观察[J]. 江苏中医药, 2011, 43(10): 44.
- [20] 李光, 孟文媛, 尹美凤. 自拟和胃止嗽汤治疗胃食管反流性咳嗽 48 疗效观察[J]. 云南中医中药杂志, 2011, 32(2): 40.
- [21] 孙靖峰. 芪蝉止咳汤联合复方磷酸可待因治疗慢性咳嗽 31 例[J]. 河北中医, 2012, 34(12): 1823.
- [22] 张国良, 殷少军, 傅佩芳, 等. 慢性咳嗽患者中西药联合治疗的临床研究[C]. 北京: 中华医学会第六次全国哮喘学术会议, 2008: 267.
- (2014-07-24 收稿 责任编辑: 洪志强)

(上接第 973 页)

- [21] 吴银根. 络病理论指导肺纤维化中医证治探析[J]. 中医药学刊, 2005, 23(1): 14–16.
- [22] 翟华强. 从“肺络”探讨肺纤维化的防治[J]. 中医杂志, 2007, 48(5): 467–469.
- [23] 吴之煌. 补肺活血汤治疗特发性肺纤维化临床观察[J]. 北京中医药, 2010, 29(2): 118–121.
- [24] 李蓉. 刺五加注射液治疗特发性肺纤维化 26 例[J]. 吉林中医药, 2003, 23(10): 14–17.
- [25] 赵青文. 红花治疗特发性肺纤维化 19 例[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2004, 7(7): 651–653.
- [26] 王斌胜. 肺络通合剂对肺纤维化大鼠肺组织病理形态学和纤维连接蛋白含量的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(16): 195–197.
- [27] 张纾难. 对特发性肺纤维化中医临床研究的思考[J]. 环球中医药, 2009, 2(3): 196.
- [28] 余学庆. 慢性阻塞性肺疾病中医证候文献分析[J]. 辽宁中医杂志, 2006, 33(7): 794.
- [29] 张纾难. 化浊祛痰法治疗慢性阻塞性肺疾病急性发作期的临床观察 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2010, 8(17): 217–219.
- [30] 季红燕. 参七虫草胶囊对慢性阻塞性肺疾病大鼠模型肿瘤坏死因子- α mRNA 表达的影响[J]. 中国中医急症, 2004, 13(2): 107–109.
- [31] 李敬会. 清热祛痰汤治疗老年慢性阻塞性肺疾病临床研究[J]. 新中医, 2012, 44(1): 36–38.
- [32] 王彬. 补肺化痰活血中药治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压临床观察[J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(7): 72–74.
- [33] 周玉华. 中医综合疗法治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期呼吸肌疲劳临床研究[J]. 重庆医学, 2011, 40(28): 2873–2875.
- [34] 陈国丰. 变应性鼻炎中医真假寒热辨证要点[J]. 四川中医, 2009, 27(8): 32–34.
- [35] 窦永行. 热敏灸治疗过敏性鼻炎 24 例[J]. 实用中医杂志, 2010, 26(4): 252–254.
- [36] 安杨. 隔药灸治疗变应性鼻炎 32 例[J]. 陕西中医, 2010, 31(2): 214–216.
- [37] 陆亚康. 穴位敷贴治疗过敏性鼻炎 50 例临床观察[J]. 中国中医药科技, 2010, 17(3): 262–264.
- (2014-07-24 收稿 责任编辑: 洪志强)