

## 慢性咳嗽的药物治疗

【作者】 赖克方 杨业

广州呼吸疾病研究所 呼吸疾病国家重点实验室 (广州 510120)

【摘要】 慢性咳嗽是呼吸科门诊的常见主诉,它一方面作为机体的防御机制,另一方面频繁剧烈的咳嗽也给患者的工作、生活和社会活动造成诸多不便。自 2005 年《咳嗽的诊断和治疗指南(草案)》推广以来,人们对慢性咳嗽病因的诊治有了更规范的认识。慢性咳嗽治疗的关键是针对病因治疗,当病因不明,咳嗽频繁剧烈时可辅以对症治疗。本文就用于慢性咳嗽对因治疗和对症治疗的药物进行概述。

【关键词】 慢性咳嗽; 药物治疗; 对症治疗; 病因治疗

【中图分类号】 R441.5; R453

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-04-0001-04

临床上通常将慢性咳嗽定义以咳嗽为惟一症状或主要症状、时间 > 8 周、胸部 X 线检查无明显异常者称为不明原因慢性咳嗽,简称慢性咳嗽。慢性咳嗽是内科门诊患者最常见的病症,慢性咳嗽的病因种类较多,不同的疾病治疗方法不同。总的来说,慢性咳嗽的药物治疗分为两类:针对咳嗽特定病因的治疗称病因治疗;针对咳嗽症状本身的治疗称对症治疗。病因治疗是咳嗽治疗的关键,当病因未明,咳嗽剧烈严重影响患者生活质量时,可选用对症治疗以缓解咳嗽症状。

### 1 病因治疗

病因治疗药物包括糖皮质激素、 $\beta_2$  受体激动药、抗组胺药、抗反流药物、抗生素类。

#### 1.1 糖皮质激素

糖皮质激素是目前最有效的抗气道炎症药物,主要表现为减轻气道上皮炎症和降低气道高反应,用于治疗咳嗽变异性哮喘(CVA)、嗜酸粒细胞性支气管炎(EB)、上气道咳嗽综合征(UACS)和变应性咳嗽(AC)。其作用机制包括干扰花生四烯酸代谢,减少白三烯和前列腺素的合成,抑制细胞因子的合成,减少微血管渗漏,增加细胞膜上  $\beta_2$  受体的合成等。

1.1.1 吸入糖皮质激素(ICS) ICS 是长期规范治疗 CVA 和 EB 的首选药物。代表药物有布地奈德(budesonide)、倍氯米松(beclometasone)、氟替卡松(fluticasone)等。EB 患者使用布地奈德每次

200~400g 或等效剂量的其他吸入糖皮质激素治疗,每日 2 次,可以很快减轻咳嗽,降低痰液嗜酸性粒细胞比例,疗程应持续 > 4 周。CVA 患者吸入小剂量糖皮质激素的同时应加上  $\beta_2$  受体激动药,常用的复合制剂有布地奈德福莫特罗粉吸入剂(信必可都保)、沙美特罗替卡松粉吸入剂(舒利迭)等,治疗时间不少于 6~8 周。多数 CVA 患者对治疗有非常好的反应,但部分病人停药后复发,甚至向典型哮喘方向发展,需长期使用预防治疗。以变应性鼻炎为基础疾病的 UACS,首选鼻腔吸入糖皮质激素,常用药物是布地奈德,疗程  $\geq 12$  周。

1.1.2 口服糖皮质激素 CVA、EB 和 AC 患者很少需要口服糖皮质激素治疗。严重的病例可短期(3~7d)口服泼尼松(prednisone),需注意全身使用糖皮质激素的禁忌证,密切观察用药过程中可能发生的不良反应。

#### 1.2 $\beta_2$ 受体激动药

$\beta_2$  受体激动药的作用机制包括兴奋气道平滑肌和肥大细胞膜表面的  $\beta_2$  受体,舒张气道平滑肌,减少肥大细胞和嗜碱性粒细胞脱颗粒及其介质的释放,降低微血管的通透性,增加气道上皮纤毛的摆动等。此类药物较多,可分为短效(作用维持 4~6h)和长效(作用维持 12h)制剂,短效  $\beta_2$  受体激动药在慢性咳嗽病人中很少应用,长效  $\beta_2$  受体激动药适用于 CVA 患者。代表药物有沙美特罗(salmeterol)、福莫

特罗(formoterol)、班布特罗(bambuterol)等。沙美特罗和福莫特罗通常联合糖皮质激素制成干粉剂,经吸入装置给药。联合用药具有协同作用,可获得相当于(或优于)加倍剂量吸入糖皮质激素时的疗效,并可增加患者的依从性、减少较大剂量糖皮质激素引起的不良反应。班布特罗每晚睡前经口服给药,作用时间长,药效可持续 24h。

### 1.3 抗组胺药

抗组胺药根据其药效、作用时间及产生的毒副作用的不同,有第一代和第二代之分。

**1.3.1 第一代抗组胺药** 第一代抗组胺药半衰期短,易透过血脑屏障,在竞争性拮抗  $H_1$  受体的同时还阻断胆碱能受体,具有中枢镇咳和抗胆碱能作用,但容易引起镇静嗜睡等不良反应。代表药物是马来酸氯苯那敏(chlorphenamine maleate)和酮替芬(ketotifen)。虽然有上述不良反应,但第一代抗组胺药较第二代抗组胺药在治疗非变应性鼻炎引起的咳嗽方面仍有不可取代的优势<sup>[1]</sup>。

**1.3.2 第二代抗组胺药** 与第一代抗组胺药比较,第二代抗组胺药半衰期延长,难以通过血脑屏障,特异性作用于外周的  $H_1$  组胺受体,不引起镇静嗜睡等不良反应,代表药物是氯雷他定(loratadine)、西替利嗪(cetirizine)等。地氯雷他定(desloratadine)是氯雷他定的活性代谢产物,有证据显示地氯雷他定和左西替利嗪可以改善鼻部症状,例如鼻塞,发挥减充血药作用,降低鼻腔灌洗液 IL-4 水平<sup>[2]</sup>。体内研究报道地氯雷他定可以调节过敏性气道炎症,降低嗜酸性粒细胞/嗜碱性粒细胞的比例<sup>[3]</sup>。由变应性鼻炎引起的 UACS 选用第二代抗组胺药,第二代抗组胺药也可作为 CVA 的辅助治疗。

### 1.4 抗反流药物

抗反流药物包括制酸药、促胃动力药和胃黏膜保护药。治疗胃食管反流性咳嗽(GERC)时多联合用药,部分患者单用抑酸治疗即有效。如果采用  $H_2$  受体阻断药无效,改用质子泵抑制剂(PPI)可能有效。临床研究分析表明,长期使用奥美拉唑相比雷尼替丁具有更好的治疗效果。单用质子泵抑制

药无效时,通常加用胃肠促动力药及配合正确饮食可能有效<sup>[4]</sup>。PPI 单独治疗或联合胃动力药治疗 6 周可以使 80% 的 GERC 缓解<sup>[5]</sup>。药物治疗起效时间较慢,一般需 2~4 周方可起效,咳嗽消失后一般再继续治疗 3 个月,然后逐渐停药<sup>[6]</sup>。

**1.4.1 制酸药** ① $H_2$  受体阻断药:该药通过阻断壁细胞上  $H_2$  受体,抑制基础胃酸和夜间胃酸的分泌,其抑制胃酸分泌作用较抗胆碱能药强而持久,突然停药会导致胃酸分泌反跳性增加。常用的  $H_2$  受体阻断药有法莫替丁(famotidine)、雷尼替丁(ranitidine)、西咪替丁(cimetidine)等。法莫替丁的作用强度比西咪替丁大 30~100 倍,比雷尼替丁大 6~10 倍,作用时间比西咪替丁和雷尼替丁长约 30%。②质子泵抑制剂: PPI 是目前发现的作用最强的一类胃酸分泌抑制药,第一代 PPI 的代表药有奥美拉唑(omeprazole)、兰索拉唑(lansoprazole)和泮托拉唑(pantoprazole),但由于第一代 PPI 的药动学和药效学存在明显的个体差异,不同患者间的抑酸效果可能有比较大的差异。此外在大多数病例中,第一代 PPI 只有在多次给药后才能发挥最大抑酸作用且不能 24h 抑制胃酸,因此临床使用受到限制<sup>[7]</sup>。新一代的 PPI 在不同程度上克服了上述缺陷,代表药物有埃索美拉唑(esomeprazole)和雷贝拉唑(rabeprazole)。体外研究证实,雷贝拉唑在 PPI 中杀灭幽门螺杆菌的作用最强<sup>[8]</sup>,埃索美拉唑(esomeprazole)是第一个以单一 S 异构体存在的质子泵抑制剂,抑酸作用强且持久,夜间抑制胃酸能力强,呈时间-剂量依赖性<sup>[9]</sup>。

**1.4.2 促胃动力药** 多潘立酮(domperidone)是第一个外周多巴胺受体拮抗药,对血脑屏障通透性差,中枢不良反应小。西沙必利(cisapride)通过刺激肠神经系统肌间运动神经元的 5-HT<sub>4</sub> 受体,增加乙酰胆碱的释放,发挥其全胃肠促动力作用。莫沙必利(mosapride)是新一代胃肠动力药,为更强效的选择性 5-HT<sub>4</sub> 受体激动药,增强胃及十二指肠运动,对小肠和结肠基本无作用。

**1.4.3 胃黏膜保护药** 可通过增强胃黏膜的细胞屏障和(或)黏液-碳酸氢盐屏障功能发挥作用,

代表药是硫糖铝(sucralfate)和铝碳酸镁(hydrotalcite)。由于硫糖铝的不良反应较大,容易引起便秘,一般只短期使用。铝碳酸镁是近几年研制的一种胃黏膜保护药,只作用于胃肠道,不良反应小,其活性成分水化碳酸氢氧化镁铝具有特殊层状网络结构,对胃黏膜屏障有重要的细胞保护作用。

### 1.5 抗生素类

多数慢性咳嗽与感染无关,无须使用抗菌药物治疗。但细菌性鼻窦炎引起的 UACS 多为混合感染,抗感染是重要措施,应根据患者所在地常见病原菌类型及药物敏感情况积极选用抗生素治疗。细菌性鼻窦炎的常见致病菌有肺炎链球菌,流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌。常用药物有阿莫西林/克拉维酸、头孢类或喹诺酮类。当发生反复迁延或重症鼻窦炎时,应考虑致病菌可能为厌氧菌,此时可联用克林霉素、甲硝唑和其他广谱抗生素治疗。急性细菌性鼻窦炎抗生素治疗 $\geq 2$ 周,对慢性建议酌情延长使用时间。

**1.5.1 头孢类抗生素** 第一代头孢菌素,如头孢羟胺苄和头孢胺苄等因对流感嗜血杆菌无效而已较少使用;第二代头孢菌素,如头孢呋辛和头孢丙烯等对产酶流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌和金黄色葡萄球菌均有较好疗效;第三代头孢菌素中的头孢泊肟和头孢地尼亦为较理想的用药选择。

**1.5.2 喹诺酮类** 虽然细菌性鼻窦炎首选 $\beta_2$ -内酰胺类抗生素,但对 $\beta_2$ -内酰胺过敏的患者推荐使用喹诺酮类,喹诺酮类中左氧氟沙星、加替沙星和莫西沙星既能作用于流感嗜血杆菌又能作用于肺炎链球菌,是较理想的选择。

**1.5.3 大环内酯类** 有证据显示,长期低剂量使用大环内酯类抗生素,对慢性鼻窦炎有治疗作用,可以缓解客观症状,改善客观指标,疗效与内镜鼻窦手术相近,疗程约 12 周,代表药物是红霉素和克拉霉素<sup>[10]</sup>。

## 2 对症治疗

咳嗽的对症治疗,首先可按作用机制分为镇咳治疗和祛痰治疗。镇咳治疗指通过降低咳嗽反应的敏感性从而减少咳嗽。祛痰治疗是通过药物或其他措施,提高咳嗽对气道分泌物的清除效率。

### 2.1 镇咳药物

一般根据其药理作用机制将镇咳药分为中枢性和外周性两大类。有证据显示中枢和外周镇咳药对有急慢性支气管炎引起咳嗽的病人有效,但对上呼吸道感染引起的咳嗽基本无效<sup>[11]</sup>。

**2.1.1 中枢性镇咳药** 该类药物对延髓中枢具有抑制作用。根据其是否具有成瘾性和麻醉作用又可分为依赖性和非依赖性镇咳药。前者为吗啡类生物碱及其衍生物,具有十分明显的镇咳作用,同时也具有镇痛和镇静作用,可用于各种原因所致的剧烈干咳和刺激性咳嗽,尤其伴有胸痛的咳嗽,代表药物是可待因和福尔可定。由于具有成瘾性,仅在其他治疗无效时短暂使用。非依赖性镇咳药多为人工合成的镇咳药,代表药是右美沙芬和喷托维林,临床应用最广泛的是右美沙芬,它的作用与可待因相似,但无镇痛与催眠作用,治疗剂量对呼吸中枢无抑制作用,也无成瘾性。多种非处方性复方镇咳药物中含有本品。

**2.1.2 外周性镇咳药** 也称为末梢镇咳药,通过抑制咳嗽反射弧中的感受器、传入神经及效应器中的某一环节而起到镇咳作用。这类药物包括局部麻醉药和黏膜防护药,代表药物那可丁、苯丙哌林、莫吉司坦等。

### 2.2 祛痰药物

祛痰治疗可提高咳嗽对气道分泌物的清除效率。祛痰药的作用机制包括:增加分泌物的排出量;降低分泌物的黏稠度;增加纤毛的清除功能。临床供选择的药物较多,通过增加气道分泌物,稀释痰液的有愈创木酚甘油醚(guaifenesin),它是美国 FDA 惟一批准的祛痰药物,祛痰的同时有一定舒张支气管的作用;稀化黏素(myrtol)能促进气道和鼻窦黏膜纤毛运动,多用于有鼻窦炎、支气管扩张的病人;乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine)、羧甲司坦(carbocistein)和溴己新(bromhexine)通过降低痰液黏滞度来提高清除率。另外,高渗盐水及甘露醇可提高气道黏液分泌的水合作用来促进黏液清除,一般短期使用。在慢性支气管炎引起的咳嗽病人中,不提倡用改变黏液性状的祛痰药<sup>[11]</sup>。

## 生物活性脂类:中链脂肪酸及其与脂代谢和糖代谢

【作者】 薛长勇<sup>1</sup> 吴坚<sup>2</sup>

1 解放军总医院营养科 (北京 100853)

2 日清オリオリグループ株式会社中央研究所 (日本神奈川 239-0832)

【摘要】 近几年的研究发现,一些脂类物质例如 n-3 多不饱和脂肪酸、共轭亚油酸、硝基化脂肪酸、甾醇类、甘油二酯、磷脂以及中链脂肪酸(或中链甘油三酯)等具有重要的生理功能,例如参与代谢调节,因此有人称之为生物活性脂类<sup>[1]</sup>。本文就中链脂肪酸及其对脂代谢、糖代谢的影响进行综述。

【关键词】 中链脂肪酸; 辛酸; 癸酸; 甘油三酯; 体脂肪; 胰岛素敏感性

【中图分类号】 R459.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-04-0004-04

中链脂肪酸(medium chain fatty acids, MCFA)的物理特性、消化、吸收、在生物体内的代谢等方面不同于长链脂肪酸(long chain fatty acids, LCFA), 研究显示 MCFA 具有快速被氧化、减少体脂肪积累、改善糖代谢和脂代谢的作用, 为方便实际应用, 研发了含有中链脂肪酸的结构性甘油三酯(structured triglyc-

eride), 也称为中长链脂肪酸甘油三酯(medium and long chain triglyceride, MLCT), 作为脂肪乳剂应用于临床病人的营养支持, 作为保健油脂用于日常烹饪。

### 1 MCFA、MCT 及其来源

MCFA 主要是指由 6~12 个碳原子构成的脂肪酸, 它是自然界中含量比较稀有的脂肪酸, 主要来源于

### 3 研究热点

目前供临床使用的镇咳药是很有限的, 正在进行的镇咳药物包括作用于中枢位点和作用于外周位点的药物。作用于中枢位点的药物有选择性阿片受体激动药和  $\gamma$ -GABA 激动药, 作用于外周位点的药物包括瞬时受体电位香草素 1 型受体(TRPV1)拮抗药、速激肽受体拮抗药和钾通道开放药等。目前, 这些药物的研究都还停留在动物研究阶段, 距离临床应用还有一段距离。

### 【参考文献】

- [1] Richard S. Irwin, J. Mark Madison. Diagnosis and treatment of chronic cough due to gastro-esophageal reflux disease and postnasal drip syndrome[J]. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics, 2002, 15: 261-266.
- [2] Ciprandi G, Cirillo I, Vizzaccaro A, et al. Desloratadine and levocetirizine improve nasal symptoms, airflow, and allergic inflammation in patients with perennial allergic rhinitis: a pilot study[J]. Int Immunopharmacol, 2005, 5: 1800-1808.
- [3] Cyr MM, Hayes LM, Crawford L, et al. The effect of desloratadine on eosinophil/basophil progenitors and other inflammatory markers in

seasonal allergic rhinitis: a placebo-controlled randomized study [J]. Int Arch Allergy Immunol, 2005, 138: 209-216.

- [4] Richard S Irwin. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: ACCP evidence-based clinical practice guidelines [J]. Chest, 2006, 129: 80S-94S.
- [5] Robert H. Poe, Michael C. Kallay. Chronic cough and gastroesophageal reflux disease experience with specific therapy for diagnosis and treatment [J]. Chest, 2003, 123: 679-684.
- [6] 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 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32: 407-413.
- [7] Horn J. The proton-pump inhibitors: similarities and differences [J]. Clin Ther, 2000, 22: 266-280.
- [8] Sharara AI. Rabepazole: the role of proton pump inhibitors in Helicobacter pylori eradication [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2005, 3: 863-870.
- [9] Andersson T, Hss RK, Brdberg E, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of esomeprazole, the S-isomer of omeprazole [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2001, 15: 1563-1569.
- [10] Fokkens W, Lund V, Mullol J, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007 [J]. Rhinology, 2007(20): 1-136.
- [11] Donald C. Bolser. Cough suppressant and pharmacologic protussive therapy: ACCP evidence-based clinical practice guidelines [J]. Chest, 2006, 129: 238S-249S.