

慢性阻塞性肺病诊疗指南更新药物治疗评述

【作者】 孙永昌

首都医科大学附属北京同仁医院呼吸科 (北京 100730)

【摘要】 慢性阻塞性肺病全球倡议 (GOLD) 继 2006 年全面修订后, 于 2007-2010 年每年进行更新, 2010 年更新版已经发布, 药物治疗方面增加了新的内容, 例如对 COPD 药物治疗目标的新认识, 关于吸入糖皮质激素/长效支气管扩张药临床疗效的新证据等。最新版本首次对新药磷酸二酯酶-4 (PDE-4) 抑制药罗氟司特 (roflumilast) 予以介绍并提出了应用建议。本文就稳定期 COPD 药物治疗近 4 年的更新内容予以简要介绍和评述。

【关键词】 慢性阻塞性肺病全球倡议; 磷酸二酯酶-4 抑制药; 糖皮质激素

【中图分类号】 R56; R9

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384 (2011) -06-0001-06

慢性阻塞性肺病全球倡议 (GOLD) 项目于 1998 年启动, 并于 2001 年发布了第一个报告—COPD 诊断及预防全球策略 (以下简称 GOLD 报告)。2006 年, GOLD 报告进行了全面修订, 对 COPD 的定义、分级、治疗都进行了大幅度修改, 标志 COPD 规范化诊疗的重要进展。此后 GOLD 报告每年更新, 2010 年更新版已经发布, 药物治疗方面增加了新的内容。本文就稳定期 COPD 药物治疗近 4 年的更新内容, 予以简要介绍和评述。

1 药物治疗概述

2008 年及以前的 GOLD 报告指出, 药物治疗用于预防和控制症状, 减少加重的频率和严重度, 改善健康状况, 改善运动耐力。目前用于 COPD 治疗的药物中, 尚未发现那一种能改变本病的特征性标志——肺功能的长期下降; 但是, 这并不排除应用药物来控制症状的努力。2009 年 GOLD 更新版根据最新研究结果^[1], 把这句话改为: 大多数研究表明, 目前使用的 COPD 药物治疗, 不能改变本病的特征性标志——肺功能的长期下降, 尽管有一定的证据表明, 规律应用长效 β_2 激动药、吸入糖皮质激素及其联合治疗, 能减低肺功能的下降速率。因此, COPD 的药物治疗主要是用于减少症状和 (或) 并发症。

2009 年 GOLD 报告关于 COPD 药物治疗的概述, 基本观点虽然没有改变, 但对于一项大型临床试

验 (TORCH 研究) 结果的引用, 还是提高了人们对于 COPD 治疗目标的期待。这项关于 TORCH 研究结果的事后分析, 比较了沙美特罗/氟替卡松联合治疗、氟替卡松单药治疗以及沙美特罗单药治疗后, 对中度或重度 COPD 患者一秒钟用力呼气容积 (FEV_1) 下降率的影响。结果显示, FEV_1 的下降率在安慰剂对照组为每年 55mL, 沙美特罗组为每年 42mL, 氟替卡松组为每年 42mL, 联合治疗组为每年 39mL。联合治疗组与安慰剂组比较, FEV_1 下降率减少了每年 16mL (95% CI 7~25, $P < 0.001$)。氟替卡松组和沙美特罗组与安慰剂组比较, FEV_1 下降率减少的幅度较小 (每年 3mL, 95% CI 5~22, $P = 0.003$)。 FEV_1 下降率在各治疗组之间没有显著性差异。但在吸烟、体重指数较低、急性加重较频的患者, FEV_1 下降更快。结论认为, 沙美特罗联合氟替卡松、或其中的单一药物治疗, 在中重度 COPD 患者减少了 FEV_1 的下降率, 因此减缓了疾病进展^[1]。

2 支气管扩张药

支气管扩张药能增加 COPD 患者的运动能力, 但不一定引起 FEV_1 的显著改变。2009 年 GOLD 报告中增加了雾化制剂: 规律使用长效支气管扩张药治疗, 包括雾化制剂, 比短效支气管扩张药更为有效、方便。

一项为期 12 个月的开放标签、活性药对照试验,

观察了福莫特罗雾化剂的安全性。在完成 12 周的双盲双模拟期后,569 例 COPD 患者进入为期 52 周的开放标签的扩展研究,一组接受福莫特罗溶液(20 μ g)雾化吸入,bid;一组接受福莫特罗干粉(12 μ g)吸入,bid。结果表明,福莫特罗雾化制剂对于中重度 COPD 的长期治疗耐受性良好,安全性与干粉吸入剂相似^[2]。但从临床实际情况来看,雾化制剂肯定不如干粉剂使用方便,成本较高也是个问题。

2.1 抗胆碱能药

抗胆碱能药(异丙托品、氧化托品、噻托溴铵)在 COPD 治疗中,最重要的效应是阻断乙酰胆碱对 M₃受体的作用。短效吸入抗胆碱能药的支气管舒张效应维持时间长于短效 β_2 激动药,通常可达到 8h。噻托溴铵的作用时间 >24h。2008 年报告更新时在这一节增加以下内容:即使在中重度 COPD 患者,使用吸入抗胆碱能药联合拟交感神经支气管扩张药,可进一步提高肺功能。长效抗胆碱能药物治疗能提高肺康复的疗效。2009 年更新时补充了有关噻托溴铵的最新研究结果:在对 COPD 患者进行的一项大型长期临床试验中,噻托溴铵加入到其他标准治疗上,对肺功能下降率没有影响,而且没有心血管危险的证据。

COPD 患者吸入支气管扩张药后肺功能指标迅即改善的程度有所不同,而且取决于支气管扩张药的类型、剂量以及用药时间。为此,Tashkin 等^[3]评价了参加 UPLIFT(了解噻托溴铵对功能的潜在长期影响)试验的中重度 COPD 患者($n=5756$)对支气管扩张药的迅即反应性。患者首先吸入溴化异丙托品 80 μ g,然后吸入沙丁胺醇 400 μ g。在使用溴化异丙托品前以及 90min 后,分别测量肺功能。支气管舒张反应的标准包括:FEV₁增加超过基线 $\geq 12\%$ 且 ≥ 200 mL;FEV₁增加超过基线 $\geq 15\%$;FEV₁% 预计值绝对增加 $\geq 10\%$ 。结果与基线比较,FEV₁改善平均为 229mL,用力肺活量(FVC)改善为 407mL。FEV₁改善 $\geq 12\%$ 且 ≥ 200 mL 的患者占 53.9%,FEV₁改善 $\geq 15\%$ 的占 65.6%,FEV₁% 预计值绝对增加 $\geq 10\%$ 的占 38.6%。结果表明,

中度至极重度 COPD 患者中的大多数人在使用吸入抗胆碱能药联合拟交感神经支气管扩张药后,肺功能显示出有意义的增加。

UPLIFT 试验的主要研究结果于 2008 年在 New England Journal of Medicine 发表^[4],2009 年 GOLD 报告更新即引用了这一研究结果。这项规模大(入组患者 5993 例)、周期长(4 年)的临床试验,主要研究终点是吸入支气管扩张药前后的平均 FEV₁下降率。次要终点包括 FVC 测量、生活质量(SGRQ 评分)的改变、COPD 加重、死亡率。结果发现,FEV₁下降率在治疗组和对对照组之间没有显著性差异,但治疗组在肺功能、生活质量、急性加重改善等方面,均优于对照组。严重不良事件的发生,两组报告均 >1%的,本质上均为心脏或呼吸疾病;这种严重不良事件的发生率,噻托溴铵组低于安慰剂组,包括充血性心力衰竭、COPD 加重、呼吸困难或呼吸衰竭发生的危险性降低。

2.2 甲基黄嘌呤类

2006 年 GOLD 报告指出,茶碱对 COPD 有疗效,但由于其潜在毒性,在可能的情况下应首选吸入支气管扩张药。2007 年更新时,这句话更改为:低剂量茶碱能减少 COPD 患者的急性加重,但没有增加支气管扩张药后的肺功能。更大剂量的茶碱在 COPD 是有效的支气管扩张药,但由于毒性的潜在可能,应首选吸入支气管扩张药。

在我国的 COPD 治疗中,茶碱应用十分广泛,但 GOLD 报告一直没有将其视作一线药物。我国学者完成的一项临床试验,在一定程度上改变了 GOLD 报告对茶碱的评价。这是一项为期 1 年的随机、双盲、平行组、安慰剂对照试验,共入组 110 例 COPD 患者;其中缓释茶碱组(100mg, bid)42 例,安慰剂组 43 例完成了整个试验。结果发现,茶碱组支气管扩张药前 FEV₁有更大改善,COPD 加重频率降低,COPD 加重天数减少,临床就诊次数减少。在符合方案分析中,茶碱组患者生活质量改善更大,到达发生第 1 次加重的时间延迟。作者得出结论认为,低剂量缓释口服茶碱在稳定期 COPD 的

长期治疗中有疗效且耐受性良好,但没有改善支气管扩张药后的肺功能^[5]。

2.3 联合支气管扩张药治疗

不同作用机制和作用时间的支气管扩张药联合,可能会增加支气管舒张效果,而不良反应相当或更少。2008 年报告更新时补充提出,一项大型研究发现,一种长效吸入 β_2 激动药/抗炎联合疗法与长效支气管扩张药(噻托溴铵)比较,在急性加重发生率上没有差异,尽管随机分配到联合治疗组的患者中有更多人完成了试验。

INSPIRE 研究(探索减少加重的预防新标准)比较了抗炎/支气管扩张药联合疗法(沙美特罗/氟替卡松)与支气管扩张药噻托溴铵,对 COPD 中重度加重的影响^[6]。总计 1323 例 COPD 患者(平均年龄 64 岁,支气管扩张药后 FEV_1 39% 预计值)入组这一为期 2 年的双盲双模拟平行研究。结果发现,退出试验的概率,噻托溴铵组较联合治疗组高 29% ($P=0.005$)。年加重率在联合治疗组为 1.28,噻托溴铵组为 1.32 ($P=0.656$)。病死率联合治疗组(死亡 21 例,3%)低于噻托溴铵组(死亡 38 例,6%; $P=0.032$)。肺炎报告例数联合治疗组较多(8% 和 4%, $P=0.008$)。

3 糖皮质激素

2007 年 GOLD 报告更新对糖皮质激素(简称激素)一节(GOLD 报告原文第 53 页)进行了较大幅度的修改。2006 年 GOLD 报告中,糖皮质激素一节按顺序分为短期口服激素、长期口服激素、吸入激素 3 部分。2007 年改写后,按顺序分为吸入激素、联合吸入激素/支气管扩张剂疗法、短期口服激素、长期口服激素 4 部分,同时增加参考文献 2 篇。这一变化反映了吸入激素及吸入激素/支气管扩张药联合疗法,在 COPD 稳定期治疗中的地位得到提高。

3.1 吸入激素

3.1.1 规律吸入激素治疗 不能改变 COPD 患者 FEV_1 的长期下降,但对于有症状、 $FEV_1 < 50\%$ 预计值(Ⅲ级重度和Ⅳ级极重度)、频繁急性加重的患

者,可减少加重频率,从而改善健康状态。2007 年 GOLD 报告更新根据 TORCH 研究结果补充提出,吸入激素治疗增加肺炎发生的可能性,且不降低总体病死率。

3.1.2 吸入激素/支气管扩张药联合疗法

2006 年 GOLD 报告只提到,一种吸入激素联合一种长效 β_2 激动药,比各自单一成分更为有效。2007 年更新中单独另设一个小节予以叙述:一种吸入激素联合一种吸入长效 β_2 激动药,在减少急性加重、改善肺功能及健康状况方面,要比各自单一成分更为有效。联合治疗增加了肺炎发生的可能性,而且一项大型的前瞻性临床试验没有证实对病死率有统计学意义的影响。2009 年更新补充提出:……但在 $FEV_1 < 60\%$ 的患者,长效 β_2 激动药、吸入激素及其联合药物治疗,减低了肺功能下降速率。

2010 年 GOLD 更新补充提出,在抗胆碱药物(噻托溴铵)治疗的基础上,加用长效 β_2 激动药/吸入激素联合治疗,看来能产生更多益处。

吸入激素,尤其是吸入激素/长效 β_2 激动药联合疗法,在 COPD 治疗中的重要性,得益于多项大型临床试验结果的发表。2007 年发表的一项研究结果对吸入沙美特罗/氟替卡松联合治疗与沙美特罗单药治疗进行了比较,证实联合治疗显著降低重度 COPD 患者中重度急性加重的频率^[7]。同年, TORCH 研究的主要结果在 New England Journal of Medicine 发表^[1]。这项研究观察了沙美特罗/氟替卡松联合治疗、沙美特罗和氟替卡松各自单药治疗对 COPD 患者生存率的影响,入组病例 6112 例,研究期长达 3 年。研究期间死亡病例总计 875 例;全因死亡率在联合治疗组为 12.6%,安慰剂组 15.2%,沙美特罗组 13.5%,氟替卡松组 16.0%。联合治疗组与安慰剂组比较,死亡风险比是 0.825 (95% CI 0.681 ~ 1.002, $P=0.052$),相当于 2.6 个百分点的差异,也就是死亡的风险减低了 17.5%。与安慰剂组比较,联合治疗组年加重率降低,健康状况和肺功能均显著改善。发生肺炎的概率,接受

含有氟替卡松的治疗组(联合治疗组 19.6%, 氟替卡松组 18.3%) 高于安慰剂组(12.3%, $P < 0.001$)。结论认为,联合治疗组 COPD 患者的全因病死率降低,但没有达到预先确定的统计学意义水平。随后 TORCH 研究的一项事后分析结果发表,对 2009 年 GOLD 报告更新产生了一定影响。

将吸入激素/长效 β_2 激动药(例如沙美特罗/替卡松或布地耐德/福莫特罗)与长效抗胆碱药(噻托溴铵)联合使用(即所谓的三联疗法),在临床上已经得到一定程度的应用,但循证医学证据尚不充分。2009 年 Welte 等^[8]发表的一项研究证实,布地奈德/福莫特罗和噻托溴铵联合治疗,与噻托溴铵单独治疗比较,可进一步改善症状和肺功能,减少急性加重,而且耐受性良好。2010 年 GOLD 更新时采纳了这一研究结果。

4 磷酸二酯酶-4 抑制药

2010 年 GOLD 更新中,增加了一节磷酸二酯酶-4 抑制药(PDE-4 inhibitors)内容,值得关注。PDE-4 抑制药的主要作用,是通过抑制细胞内 cAMP 的降解而减轻炎症。PDE-4 抑制药罗氟司特(roflumilast)是一种每日 1 次的口服药物,尽管没有直接的支气管舒张作用,但在接受沙美特罗或噻托溴铵治疗的患者,能进一步改善 FEV₁。在Ⅲ级(重度)、或Ⅳ级(极重度)具有加重病史和慢性支气管炎的 COPD,在口服激素治疗的基础上,罗氟司特可减少急性加重^[9]。在全身激素或长效支气管扩张药治疗的基础上,罗氟司特还减少包括重度急性加重(例如需要住院或导致死亡的加重)在内的复合终点^[9]。罗氟司特和茶碱不能一起使用。临床试验表明,PDE-4 抑制药与治疗 COPD 的吸入用药相比,不良反应更多一些。最常见的包括恶心、食欲减低、腹痛、腹泻、睡眠紊乱和头痛。不良反应多在治疗早期发生,为可逆性,随着治疗的继续会逐渐减轻。在对照试验中还发现罗氟司特组体重降低(平均 2kg),因此建议不要在超低体重患者使用该药。有抑郁症的患者也应避免使用罗氟司特。

5 其他药物治疗

5.1 黏液溶解药

2007 年 GOLD 报告认为,关于黏液溶解药的临床试验结果是有争议的,不推荐广泛使用。在 2008 年更新中,这一建议没有改变,但补充提出:……然而也有证据表明,在没有接受吸入激素治疗的 COPD 患者,黏液溶解药例如羧甲司坦治疗可能会减少急性加重。

GOLD 报告关于黏液溶解药的补充说明,源于我国呼吸病学者做出的重要贡献。2008 年,由中国学者完成的一项关于羧甲司坦对 COPD 急性加重影响的大型临床试验结果,在著名医学期刊 Lancet 发表,引起极大关注,被评为该刊当年最有影响力的论文之一^[10]。这项有 22 个研究中心参加的随机、双盲、安慰剂对照试验,入组 COPD 患者 709 例(羧甲司坦组 354 例,对照组 355 例)。主要研究终点是 1 年期间的加重率。结果发现羧甲司坦治疗组每人年加重次数显著少于安慰剂组 $[1.01 \pm 0.06$ 和 1.35 ± 0.06 , $RR = 0.75$ (95% CI 0.62 ~ 0.92), $P = 0.004$]。结论认为,对于中国 COPD 患者而言,黏液溶解药例如羧甲司坦在预防急性加重上是有治疗价值的。由于类似研究报道尚少,GOLD 报告仍未提出推荐使用的建议。

5.2 其他

2006 年 GOLD 报告提到,奈多罗米、白三烯调节药、替代疗法(例如草药、针灸、顺势治疗)在 COPD 患者尚没有进行过充分的临床试验,因此目前还不能推荐使用。2007 年更新时补充提出,抗 TNF- α 抗体英夫利昔单抗(infliximab)在中重度 COPD 进行了临床试验,没有得到有益处的证据,反而得到某些有害处的证据(恶性肿瘤和肺炎)。2009 年更新时补充提出,内皮素受体拮抗药波生坦(bosentan)不能改善运动能力,而且可能会加重低氧血症,不应使用于治疗严重 COPD 患者。

这一节提到了近年完成的 2 项关于尝试 COPD 新疗法的临床试验,结果均为阴性,且不良事件较严重。TNF- α 在 COPD 气道炎症及肺气肿发生中的作

用已得到证实,而且可能与全身炎症和肺外效应相关。TNF- α 抑制药在某些慢性炎症疾病的治疗中取得一定疗效。因此,Rennard 等^[11]组织实施了一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究,观察英夫利昔单抗在中重度 COPD 的临床效益和安全性。患者被随机分为 3 组,分别接受英夫利昔单抗 $3\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ($n=78$)、英夫利昔单抗 $5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ($n=79$)或安慰剂($n=77$)。结果发现,英夫利昔单抗的总体耐受性良好,但其主要研究终点(慢性呼吸问卷总分)没有显示出治疗效益。次要研究终点也没有显示益处,包括支气管扩张药前 FEV₁, 6min 步行距离,呼吸困难指数、中重度 COPD 加重等。研究期间,157 例接受英夫利昔单抗治疗的患者中,9 例发生了恶性肿瘤,而安慰剂组只有 1 例。英夫利昔单抗治疗组肺炎的发生率较高,但没有观察到与感染相关的死亡。结论认为,中重度 COPD 患者没能从英夫利昔单抗治疗中获益;接受英夫利昔单抗治疗的患者中,发生癌症和肺炎的病例数更多,尽管差异没有达到统计学意义水平。

运动肺动脉高压在严重 COPD 较为常见。Stolz 等^[12]提出假设认为,应用内皮素受体拮抗药波生坦可能会改善运动时的心肺血流动力学,从而提高严重 COPD 患者的运动耐受性。为此,他们实施了一项为期 12 周的双盲安慰剂对照试验,30 例重度或极重度 COPD 患者按 2:1 随机分配到波生坦治疗组或安慰剂组,主要研究终点是 6min 步行距离。结果发现,波生坦治疗组患者没有表现出运动能力改善;肺功能、肺动脉压力、最大氧摄取、局部肺灌注等指标也没有发生显著变化。相反,治疗组患者的动脉氧分压降低,肺泡-动脉氧分压差增大,生活质量显著恶化。

(作者简介:孙永昌,主任医师、教授、博士研究生导师,现任首都医科大学附属北京同仁医院呼吸科主任、内科教研室主任,首都医科大学呼吸病学系副主任。从事呼吸疾病临床与研究工作近 20 年,主要方向为支气管哮喘与慢性阻塞性肺疾病临床与基础研究。主编专著 1 部(共同主编)、教科书 1 部(副主编)。获国家自然科学基金、北京市自然科学基金、首都医学发展科研基金等资助课题 8 项,发表论文 50 余篇,其中

SCI 论文 10 余篇。2009 年入选北京市卫生系统高层次卫生技术人才学科带头人。学术兼职包括中华医学会呼吸病学分会委员,北京医学会呼吸病学分会常委,中国医师协会呼吸医师分会常委,Chinese Medical Journal、中华结核和呼吸杂志、国际呼吸杂志、中国呼吸与危重监护杂志编委)

【参考文献】

- [1] Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: result from the TORCH study [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 178: 332-338.
- [2] Donohue JF, Hanania NA, Fogarty C, et al. Long-term safety of nebulized formoterol: results of a twelve-month open-label clinical trial [J]. Ther Adv Respir Dis, 2008, 2: 199-2208.
- [3] Tashkin DP, Celli B, Decramer M, et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD [J]. Eur Respir J, 2008, 31: 742-2750.
- [4] Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-2 year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease [J]. N Engl J Med, 2008, 359: 1543-1554.
- [5] Zhou Y, Wang X, Zeng X, et al. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year [J]. Respirology, 2006, 11: 603-610.
- [6] Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, et al; INSPIRE Investigators. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 177: 19-26.
- [7] Kardos P, Wencker M, Glaab T, et al. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 175: 144-149.
- [8] Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 180: 741-750.
- [9] Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, et al. M2-127 and M2-128 study groups. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with long-acting bronchodilators: two randomized clinical trials [J]. Lancet, 2009, 374: 695-703.

2009 年版咳嗽诊治指南的解读

【作者】 吕寒静 邱忠民

同济大学附属同济医院呼吸内科 (上海 200065)

【摘要】 慢性咳嗽是常见的临床症状,其处理也是 2009 年版咳嗽诊治指南的主要内容。本文仅对新版指南的慢性咳嗽部分进行解读,重点讨论其与旧版指南及国外指南的异同之处,阐明新版咳嗽指南的相关修改背景、主要优点和存在问题。对慢性咳嗽常见病因诊治和经验性治疗也进行了论述。

【关键词】 慢性咳嗽; 诊治指南; 病因治疗; 经验性治疗

【中图分类号】 R56;R9

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-06-0006-05

慢性咳嗽是指病程 >8 周,以咳嗽为唯一或主要的,胸部体检和 X 线胸片未见明显异常的临床症状。慢性咳嗽在临床上很常见,可影响患者的日常工作和生活,涉及病因众多,临床诊治有时很困难,是每个呼吸内科医生经常碰到的难题。

为规范慢性咳嗽的诊断和治疗,近年来多个国家相继颁布了各具特色的咳嗽诊治指南。中华医学会呼吸病学分会哮喘学组在 2005 年发布的《咳嗽的诊断和治疗指南(草案)》^[1](简称为旧版指南)基础上,2008 年组织有关专家对指南进行了修订和完善,形成和公布了《咳嗽的诊断和治疗指南(2009 版)》^[2](简称为新版指南)。新版指南总结了旧版指南在应用与推广过程中的经验和教训,又反映了国内外有关咳嗽临床研究的进展,对临床实践指导性更强。鉴于慢性咳嗽的诊治是新版指南的核心部分,本文仅对这部分相关内容进行解读。

1 慢性咳嗽定义

慢性咳嗽最早定义为病程 ≥3 周的咳嗽,而 <3 周者称为急性咳嗽。当时认为急性上呼吸道感染和急性气管-支气管感染引起的咳嗽症状多

在 1~2 周内逐渐消失,>3 周很少见,作此划分的主要目的是将呼吸道感染性疾病排除在外。后来发现呼吸道感染引起的咳嗽在急性期症状如发热、打喷嚏和流涕等消失后,仍可持续到 8 周。因此,在 2000 年又将慢性咳嗽重新定义为病程 >8 周,而将咳嗽时间持续 3~8 周者称为亚急性咳嗽。在我国旧版指南中,慢性咳嗽定义为咳嗽病程 ≥8 周而不是 >8 周,与亚急性咳嗽在时间上存在重叠。这个时间划分不精确的缺陷在新版指南中已得到纠正。

新定义的慢性咳嗽将绝大部分感染后咳嗽排除在外,有利于病因诊断和分类处理,方便临床医生的诊治,也有利于临床研究结果的比较,但也存在强制性和绝对性之嫌。如咳嗽病程相差 1~2d 就成为亚急性咳嗽和慢性咳嗽的分界点,导致不同的处理,可能在临床上具有误导作用。另外,慢性咳嗽都是从急性和亚急性咳嗽演变而来,人为机械的时间划分有可能影响整个病程的连续性观察。虽然感染后咳嗽大多属亚急性咳嗽,但少部分也可迁延至慢性,临床上应予注意。

[10] Zheng JP, Kang J, Huang SG, et al. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study [J]. Lancet, 2008, 371: 2013-2018.

[11] Rennard SI, Fogarty C, Kelsen S, et al. The safety and efficacy of

infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 175: 926-934.

[12] Stolz D, Rasch H, Linka A, et al. A randomized, controlled trial of bosentan in severe COPD [J]. Eur Respir J, 2008, 32: 619-628.