

## 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)》<sup>[1]</sup>(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)》<sup>[2]</sup>(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.

## 2 慢性咳嗽常见病因及诊治

### 2.1 上气道咳嗽综合征

上气道咳嗽综合征 (upper airway cough syndrome, UACS) 以前称为鼻后滴流综合征 (postnasal drip syndrome, PNDS), 是指鼻炎或鼻窦炎导致的以咳嗽为主的综合征。曾经认为 PNDS 是由于鼻炎或鼻窦炎的分泌物经鼻后部倒流至咽喉, 刺激咽喉部咳嗽感受器或误吸入下气道刺激气管和支气管咳嗽感受器所致。现发现慢性鼻炎和鼻窦炎的鼻后滴流症状和咳嗽的发生并不平行, 鼻后滴流和慢性咳嗽之间无必然的因果关系。鉴于无法明确咳嗽的发生是由于鼻后滴流的分泌物直接刺激还是炎症刺激呼吸道咳嗽感受器引起的, 再加上 PNDS 的临床表现没有特异性, 缺乏客观的检查手段以及诊断需要经针对性治疗证实, 2006 年美国胸科医师协会 (ACCP) 制定的咳嗽指南用 UACS 替代了 PNDS<sup>[3]</sup>。我国新版指南接受了 UACS 这一新的诊断术语, 但考虑到 PNDS 通俗易懂以及为保持与旧版指南的连续性, 也保留了 PNDS 的名称。UACS/PNDS 在不同国家和地区的命名和定义也有差异。英国和欧洲不承认 UACS/PNDS, 而直接诊断为鼻炎/鼻窦炎或上气道疾病导致的咳嗽<sup>[4-5]</sup>。日本虽认为 UACS 很少见, 但副鼻窦支气管综合征 (sinobronchial syndrome) 以及部分变应性咳嗽可能包含了 UACS 的内容<sup>[6]</sup>。我国新版指南对 UACS 定义也有所延伸和扩展, 将咽喉部疾病引起的咳嗽也包括在 UACS 范畴内。但应注意不要简单将慢性咽喉炎有慢性咳嗽者都诊断为 UACS, 至少需要先排除胃食管反流性咽喉炎伴有的咳嗽 (胃食管反流性咳嗽)。

UACS 是慢性咳嗽的重要病因, 患病人数众多, 在西方国家是慢性咳嗽的第 1 位病因, 占慢性咳嗽 24% ~ 41%, 而在国内则为第 2 位的慢性咳嗽常见病因, 占慢性咳嗽的 25% ~ 26%。UACS 涉及多种基础疾病, 诊断较为复

杂, 需要综合相关基础疾病病史、上呼吸道症状、体征、影像学和对治疗的反应分析判断。旧版指南中 PNDS 的诊断标准很明确, 临床上容易操作, 而新版指南没有提出统一的诊断标准, 虽不像旧版指南那样容易执行, 但体现了 UACS 众多病因的复杂性和临床表现的差异性。

对 UACS 的治疗, 新版指南和旧版指南相比没有变化。非变应性鼻炎引起者首选第 1 代抗组胺药和减充血药, 对变应性鼻炎则推荐鼻腔吸入糖皮质激素和口服第 2 代抗组胺药。细菌性鼻窦炎时应选择适当的抗生素。不过, 英国和日本的咳嗽指南对第 1 代或第 2 代抗组胺药的应用没有严格的规定<sup>[5-6]</sup>。这主要是因为第 1 代抗组胺药在这些国家已经淘汰, 临床上不容易得到。此外, 第 1 代抗组胺药的抗胆碱能效用在 UACS 治疗上的优点仅有少量文献支持, 缺乏足够的循证医学证据<sup>[7]</sup>。

### 2.2 咳嗽变异性哮喘

咳嗽变异性哮喘 (cough variant asthma, CVA) 是一种特殊类型的哮喘, 以慢性咳嗽为唯一临床症状, 也是慢性咳嗽的常见病因。CVA 在西方国家占慢性咳嗽的 16% ~ 24%, 仅次于 UACS, 占慢性咳嗽病因的第 2 位。而在国内, CVA 为慢性咳嗽的首位病因, 占慢性咳嗽的 14% ~ 62%, 与同为东亚国家的日本的报道相似。

CVA 除慢性咳嗽外, 也存在与典型哮喘相似的嗜酸粒细胞性气道炎症和气道高反应性, 但没有明显的喘息和呼吸困难等症状, 肺部无哮鸣音。日本咳嗽指南认为凡伴有程度不等的喘息或呼吸困难, 或肺部可闻及哮鸣音者, 可归为以咳嗽为主的哮喘 (cough predominant asthma)。我国新版指南模糊了两者的区别。欧美国家咳嗽指南也未将两者截然分开, 统称为哮喘<sup>[8]</sup>。

CVA 的中文译名国内有咳嗽变异型哮喘

和咳嗽变异性哮喘两种。如与典型哮喘相对应,咳嗽变异性哮喘可能更恰当。但考虑到使用的习惯,新版指南统一规定采用咳嗽变异性哮喘的中文名。

新版指南对 CVA 的诊断标准做了细微调整,将旧版指南诊断标准的第③条"支气管扩张药、糖皮质激素治疗有效"改为"支气管扩张药治疗有效"。最早 Corrao 等报告的 6 例 CVA 其咳嗽症状均在使用支气管扩张药治疗后缓解或消失,而气道反应性仅较正常人轻度增高,因此慢性咳嗽和气道高反应性均是 CVA 的特征<sup>[9]</sup>。尽管随后有将气道高反应性作为 CVA 基本特征并与咳嗽症状相联系的趋势,但气道高反应性不能预测支气管扩张药的疗效<sup>[10]</sup>。日本咳嗽指南认为支气管扩张药本身并非镇咳药物,不能治疗其他病因引起的咳嗽,仅对 CVA 的咳嗽有效,是 CVA 诊断的主要条件。新版指南吸取了日本咳嗽指南中有关 CVA 诊断的这点认识,较旧版指南诊断标准更明确。但也带来了新的问题,临床上确实存在部分有气道高反应性的慢性咳嗽患者,支气管扩张药治疗无效但激素能消除咳嗽症状。这些患者是否属于 CVA? 欧美国家咳嗽指南认为仍可诊断为 CVA,而日本咳嗽指南和中国新版指南对该问题则没有回答。此外,支气管扩张药治疗有效的诊断标准仅为原则描述,未规定支气管扩张药的种类、剂量和疗程。我科在执行指南时,将口服特布他林 2.5mg + 茶碱 100mg, tid, 共 1 周作为判断支气管扩张药疗效细化标准<sup>[11]</sup>。

CVA 的治疗原则与典型哮喘相同,主要为联合吸入糖皮质激素和支气管扩张药。30% ~ 40% 的 CVA 可向典型哮喘演变,但大部分长期保持单纯咳嗽状态。对个体患者来说,CVA 的疗程应该多长尚无一致认识。因此,新版指南和旧版指南一样仅笼统规定治疗时间 > 8 周。从实用角度出发,如治疗 8 周后咳嗽消失,可暂停吸入糖皮质激素,反复发作者

应长期治疗。

## 2.3 嗜酸粒细胞性支气管炎

嗜酸粒细胞性支气管炎 (eosinophilic bronchitis, EB) 占慢性咳嗽病因的 10% ~ 30%。最早由 Gibson 命名为无哮喘的嗜酸粒细胞性支气管炎 (eosinophilic bronchitis without asthma), 2006 年美国咳嗽指南改为非哮喘性嗜酸粒细胞性支气管炎 (nonasthmatic eosinophilic bronchitis)<sup>[12]</sup>, 但包括我国在内的其他国家习惯称之为 EB。日本采用的变应性咳嗽 (atopic cough, AC) 定义、病理和临床表现等方面与 EB 存在较大的重叠,其报道病例中的 80% 可以诊断为 EB。

EB 的临床特点是嗜酸粒细胞性气道炎症和慢性咳嗽,但无气道高反应性,支气管扩张药治疗无效,对糖皮质激素治疗反应良好。旧版指南参考欧美咳嗽指南,将诱导痰嗜酸性粒细胞比例  $\geq 3\%$  作为 EB 主要诊断指标之一。根据国内部分地区建立的诱导痰细胞分类正常参考值<sup>[13]</sup>,新版指南将此标准修订为嗜酸性粒细胞比例  $\geq 2.5\%$ ,以适合国情。

糖皮质激素是 EB 的一线治疗方法,能在短期内缓解咳嗽和嗜酸粒细胞性气道炎症。EB 的预后虽不明确,但向典型哮喘演变的可能性小于 CVA,大多表现单纯持续或反复发作的特点,呈良性经过。因此,新版指南和旧版指南一样,仅推荐吸入 > 4 周的糖皮质激素治疗。初始治疗必要时可短期口服泼尼松以快速控制症状。

## 2.4 胃食管反流性咳嗽

胃食管反流性咳嗽 (gastroesophageal reflux - related cough, GERC) 是中国特有的命名,在国外咳嗽指南中统称为胃食管反流病。研究表明胃食管反流病中慢性咳嗽发生率为 30.5% ~ 34.9%<sup>[14]</sup>。因此,国内将 GERC 看做胃食管反流病的一种特殊类型,并据此与无咳嗽的胃食管反流病相区别,定义更精确,也与 2006 年蒙特利尔会议提出的反流性咳嗽综合征 (reflux cough syndrome) 相一致。和西方国家相比,GERC 在中国相对不那么多见,占慢性咳

嗽的 4% ~ 10%。但近年来随着 GERC 相关知识的普及和社会经济发展中伴随的西方化生活方式,临床诊断的 GERC 也日益增多<sup>[15]</sup>。

伴有典型反流症状如反酸、烧心和胸骨后疼痛时,容易考虑 GERC 的可能,但当部分患者以咳嗽为唯一症状时,诊断就有困难。新版指南与旧版指南相比,GERC 的诊断标准没有改变,即:①慢性咳嗽,以白天为主;②24h 食管 pH 监测 DeMeester 积分  $\geq 12.70$ ,和(或)症状相关概率(SAP)  $\geq 75\%$ ;③抗反流治疗后咳嗽明显减轻或消失。其中 24h 食管 pH 监测诊断标准较国外普遍采用的 DeMeester 积分  $> 14.70$ ,和(或)SAP  $> 95\%$  的标准低。考虑到 24h 食管 pH 监测在我国尚未普及,而且该项检查仅能探测酸性反流,无法发现非酸性反流(弱酸和弱碱反流),结果正常也不能完全排除 GERC,对可疑者指南推荐进行经验性抗反流治疗以明确诊断。有条件的单位可以选择食管多通道腔内阻抗 - pH 联合监测查明可能存在的非酸性反流。

新版指南中有关 GERC 的治疗部分基本没有变化,但强调了质子泵抑制药在 GERC 抗酸治疗中的关键地位,去除了旧版中与 GERC 关系不大的治疗胃十二指肠基础疾病伴幽门螺杆菌感染的内容。

### 3 慢性咳嗽其他病因

新版指南中值得关注的是变应性咳嗽(AC)。这部分参考了日本咳嗽指南的相关内容,但定义又有所差别,即将日本 AC 可能包含的 EB 排除在外。研究显示 AC 在国内并不少见,但其发病机制尚不清楚,与感染后咳嗽和沉默型(silent)UACS 间的关系如何界定也有待进一步探讨。此外,新版指南也将支气管内膜结核调整为气管 - 支气管结核,以和国际通用名相符。

### 4 慢性咳嗽诊治流程

现有的咳嗽诊治流程可以分为"先全面检查,后针对性治疗"(test all, then treat)和"边检查,边治疗"(test and treat step by step)两类<sup>[16]</sup>。前者针对慢性咳嗽的各种病因进行全面的辅助检查,优点是能迅速明确病因,但费用较大;后者根据病史和

体征先选择可能性最大的病因进行检查和治疗,然后视情况再检查治疗其他病因,直至所有病因明确并控制咳嗽。这一流程费用相对较少,但如初始诊断不正确,可能需要更长时间才能控制咳嗽。新版指南对旧版指南的诊治流程进行了优化,将同时进行肺功能、支气管激发试验和诱导痰检查步骤改为可同时或在肺功能及支气管激发试验检查无异常发现后再行诱导痰细胞分析,并将病因治疗和经验性治疗并重考虑,方便临床医师根据具体情况灵活选择。应该注意的是辅助检查常存在假阳性结果,"先全面检查,后针对性治疗"流程如仅依据阳性检查发现就进行相关病因诊治有可能导致虚假多病因诊断的增加<sup>[17]</sup>。此时,逐个治疗病因是避免不必要过度治疗的有效措施。

### 5 慢性咳嗽经验性治疗

由于病因诊断需要一定的设备和技术条件,指南推荐的慢性咳嗽诊治流程在基层医院难于实施。因此,新版指南专门制定了 6 条有关慢性咳嗽经验性治疗的方案和原则,这是和旧版指南相比新增的内容。经验性治疗能够实施的前提是慢性咳嗽的常见病因已较明确,其次常见病因有相应的有效治疗措施。如 UACS 可用抗胆碱药治疗,支气管扩张药能有效缓解大部分 CVA 的咳嗽症状,EB 则对皮质激素反应良好,而药物抗反流治疗是 GERC 的有效措施。在具体应用时,可根据临床表现推测可能的病因并进行治疗,或针对慢性咳嗽的常见病因顺序治疗,或对缺乏检查条件的部分病因试验性治疗<sup>[16]</sup>。经验性治疗并非对症治疗,应尽量避免单纯应用镇咳药物。多数慢性咳嗽病因与感染无关,一般没必要使用抗生素。但经验性治疗要有时间限制。对 UACS、CVA 和 EB,一般先治疗 1 周,GERC 一般先治疗 2 ~ 4 周,有效则切换到相应病因的标准疗法,无效则针对其他常见病因治疗。仍无效时,要及时转诊到有条件的医院以查明病因,以免耽误早期肺癌或其他肺部疾病的诊治。

我科提出了经验性三步疗法治疗慢性咳嗽的方案。第 1 步同时口服抗胆碱药和支气管扩张药

或含两者的复方制剂复方甲氧那明 1 周治疗 UACS 和 CVA,有效者继续维持。无效者进入针对 EB 和支气管扩张药治疗无效的 CVA 的第 2 步,即口服泼尼松 1 周,症状缓解者改为吸入糖皮质激素。上述两步治疗均无效者在第 3 周进入第 3 步,联合使用质子泵抑制药和促胃动力药治疗 GERC。有效者治疗 >3 个月或至咳嗽消失,8 周无效者则停药。结果表明:这种覆盖慢性咳嗽常见病因的程序化经验性治疗方法可以控制 88% ~ 91% 患者的咳嗽症状,能快速而经济地解除患者痛苦<sup>[18-19]</sup>。

综上所述,新版指南较旧版指南在慢性咳嗽部分有相当的内容更新,相信在临床推广使用后会有更好的指导作用。不过,就如文中所述,新版指南仍有很多问题有待明确和解决,需要在使用中不断总结经验,并针对有关问题进行临床研究,为今后咳嗽指南的不断完善,进而提高慢性咳嗽诊治水平打下坚实基础。

(作者简介:邱忠民,教授、主任医师,博士生导师,中华医学会呼吸分会《咳嗽的诊断和治疗指南(2009 版)》修订专家组成员)

## 【参考文献】

- [1] 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(草案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2005, 28: 738-744.
- [2] 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)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32: 407-413.
- [3] Pratter MR. Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as postnasal drip syndrome): ACCP evidence-based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2006, 129: 63S-71S.
- [4] Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi AR, et al. The diagnosis and management of chronic cough[J]. Eur Respir J, 2004, 24: 481-492.
- [5] Morice AH, McGarvey L, Pavord I; British Thoracic Society Cough Guideline Group. Recommendations for the management of cough in adults[J]. Thorax, 2006, 61 Suppl 1: i1-24.
- [6] Committee for the Japanese Respiratory Society Guidelines for Management of Cough. The Japanese Respiratory Society guidelines for management of cough[J]. Respiriology, 2006, 11: S135-S186.
- [7] Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2008, (1): CD001831.
- [8] Dipcinigaitis PV. Chronic cough due to asthma: ACCP evidence-based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2006, 129: 75S-79S.
- [9] Corrao WM, Braman SS, Irwin RS. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma[J]. N Engl J Med, 1979, 300: 633-637.
- [10] Irwin RS, French CT, Smyrniotis NA, et al. Interpretation of positive results of a methacholine inhalation challenge and 1 week of inhaled bronchodilator use in diagnosing and treating cough-variant asthma[J]. Arch Intern Med, 1997, 157: 1981-1987.
- [11] Wei W, Yu L, Lu H, et al. Comparison of cause distribution between elderly and non-elderly patients with chronic cough[J]. Respiration, 2009, 77: 259-264.
- [12] Brightling CE. Chronic cough due to nonasthmatic eosinophilic bronchitis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest, 2006, 129: 116S-121S.
- [13] 罗炜, 赖克方, 陈如冲, 等. 广州地区诱导痰细胞学正常参考值的建立[J]. 国际呼吸杂志, 2007, 27: 1213-1215.
- [14] Jaspersen D, Kulig M, Labenz J, et al. Prevalence of extraoesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2003, 17: 1515-1520.
- [15] 余莉, 魏为利, 吕寒静, 等. 慢性咳嗽病因变迁的回顾性分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32: 414-417.
- [16] 黄漾, 魏为利, 邱忠民. 慢性咳嗽的经验性治疗[J]. 中华全科医师杂志, 2009, 8: 112-114.
- [17] Yu L, Wei W, Wang L, et al. Upper airway cough syndrome with latent eosinophilic bronchitis[J]. Lung, 2010, 188: 71-76.
- [18] Yu L, Qiu Z, Lu H, et al. Clinical benefit of sequential three-step empirical therapy in the management of chronic cough[J]. Respiriology, 2008, 13: 353-358.
- [19] Wei W, Yu L, Wang Y, et al. Efficacy and safety of modified sequential three-step empirical therapy for chronic cough[J]. Respiriology, 2010, 15: 830-836.