

MANXING KESOU
ZHENDUAN YU ZHILIAO

慢性咳嗽 诊断与治疗

主编 陆月明 钮善福



第二军医大学出版社

慢性咳嗽诊断与治疗

主编 陆月明 钮善福

第二军医大学出版社

内 容 简 介

本书共 25 章,概要地介绍咳嗽反射途径和慢性咳嗽的一些诊断程序,比较系统地阐述了慢性咳嗽的一些常见疾病与原因,如上气道咳嗽综合征、咳嗽变异性哮喘、胃食管反流病、嗜酸性粒细胞性支气管炎、慢性阻塞性肺疾病、肺间质性疾病以及支气管肺癌等,同时还介绍了引起慢性咳嗽的一些少见原因,如心因性咳嗽、变应性咳嗽、耳-咳嗽反射以及肺内或肺外少见疾病引起的咳嗽。另外,对急性和亚急性咳嗽以及咳嗽的一些并发症,临床上常用的镇咳祛痰药物及其进展和咳嗽严重程度评价方法等方面的内容也进行了介绍。

读者对象:呼吸科各级医师及研究生。

图书在版编目(CIP)数据

慢性咳嗽诊断与治疗/陆月明,钮善福主编. —上海:第二军医大学出版社,2007.7

ISBN 978-7-81060-626-4

I. 慢… II. ①陆… ②钮… III. 慢性病:咳嗽-诊疗 IV. R562.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 021139 号

慢性咳嗽诊断与治疗

主编 陆月明 钮善福

出版人 石进英

责任编辑 胡加飞

第二军医大学出版社出版发行

(上海市翔殷路 800 号 邮政编码:200433)

全国各地新华书店经销

上海第二教育学院印刷厂印刷

开本:787×1092mm 1/16 印张:12 字数:196 千字

2007 年 7 月第 1 版 2007 年 7 月第 1 次印刷

印数:1~3 500

ISBN 978-7-81060-626-4/R · 515

定价:35.00 元

前 言

咳嗽是呼吸系统疾病中最常见的症状之一,占呼吸科医师门诊量的10%以上。反复的慢性咳嗽不仅影响患者的生活、学习和工作,而且可引起机体多种病理生理性反应;剧烈咳嗽者还可引起一些并发症,如咳嗽性晕厥、肋骨骨折、尿失禁和腹腔疝形成等。咳嗽的发生与许多疾病密切相关,从最常见的普通感冒到咳嗽变异性哮喘、慢性阻塞性肺疾病以及胃食管反流病等等。一些慢性咳嗽甚至可反复发作长达十余年,而有些肺部肿瘤患者早期可能仅表现为慢性咳嗽。因此,咳嗽这一症状已经引起广大呼吸科医师的关注。美国胸科医师学会、欧洲呼吸协会以及日本呼吸协会等相继制定了咳嗽诊断和治疗应用指南或共识报告,我国中华医学会呼吸学会哮喘学组也于2005年11月发表了《咳嗽的诊断与治疗指南(草案)》。这些文件的发表对于指导广大临床医师更加有效合理地诊断和治疗咳嗽都起到了积极的作用。本书就是在根据大量国内外文献报道的基础上,结合作者的临床实践经验编写而成的,期望能对广大临床医师的临床工作有所帮助。

本书从咳嗽的神经反射基础知识开始,分别对急性咳嗽、亚急性咳嗽以及慢性咳嗽等相关概念和咳嗽并发症进行了介绍,重点对临床上较为常见的慢性咳嗽原因如咳嗽变异性哮喘、胃食管反流病、慢性支气管炎和肺间质性疾病与慢性咳嗽等进行了较为详细的阐述,也对一些目前较新的概念如上气道咳嗽综合征进行了介绍;对一些目前临床上尚存在一定争议的非哮喘性嗜酸性粒细胞性支气管炎和变应性咳嗽也进行了探讨。另外,对一些临床

上较为少见的慢性咳嗽原因如耳-咳嗽反射、心因性咳嗽以及肺内或肺外少见疾病引起的咳嗽也一并介绍。儿童也是咳嗽的重要人群之一,因此,本书对儿童咳嗽的一些常见原因也进行了分析。为便于临床医师对患者咳嗽严重程度和治疗效果进行客观评价,本书最后对一些常用的临床咳嗽评价方法进行了介绍。

特别要感谢解放军第 455 医院徐祖铭院长对本书出版所给予的大力支持。

鉴于编者学识疏浅,加上编写时间较紧,书中定有不足之处,诚盼专家和同道不吝赐教,以使本书修订再版时更臻完善。

编 者

2006 年 12 月

目 录

第一章 咳嗽反射.....	(1)
第一节 咳嗽反射.....	(1)
第二节 咳嗽反射的敏感性差异.....	(8)
第三节 咳嗽反射敏感性的可塑性变化	(10)
第四节 咳嗽过程	(12)
第二章 慢性咳嗽的诊断程序	(19)
第一节 有关咳嗽的一些定义	(19)
第二节 慢性咳嗽诊断程序	(20)
第三章 上气道咳嗽综合征	(31)
第四章 咳嗽变异性哮喘	(41)
第五章 胃食管反流病与慢性咳嗽	(48)
第六章 非哮喘性嗜酸性粒细胞性支气管炎	(59)
第七章 变应性咳嗽	(66)
第八章 肾素-血管紧张素转化酶抑制剂引起的咳嗽	(69)
第九章 感染后咳嗽	(74)
第十章 支气管扩张症与慢性咳嗽	(78)
第十一章 慢性支气管炎与慢性咳嗽	(83)
第十二章 肺间质性疾病与慢性咳嗽	(88)
第十三章 支气管肺癌引起的慢性咳嗽	(93)
第十四章 结核病与慢性咳嗽	(97)
第一节 肺结核病与慢性咳嗽	(97)

第二节	气管支气管结核病与慢性咳嗽·····	(101)
第十五章	百日咳·····	(105)
第十六章	心因性咳嗽·····	(110)
第十七章	耳-咳嗽反射 ·····	(113)
第十八章	不明原因慢性咳嗽·····	(116)
第十九章	慢性咳嗽的少见原因·····	(122)
第二十章	急性咳嗽和亚急性咳嗽·····	(140)
第一节	急性咳嗽·····	(140)
第二节	亚急性咳嗽·····	(145)
第二十一章	儿童慢性咳嗽·····	(148)
第二十二章	咳嗽的并发症·····	(157)
第二十三章	常用的镇咳祛痰药物·····	(161)
第一节	镇咳药物·····	(161)
第二节	祛痰药·····	(163)
第三节	来源于中草药的镇咳祛痰药·····	(165)
第四节	一些临床常用的镇咳复方制剂·····	(167)
第二十四章	镇咳药物研究进展·····	(171)
第二十五章	咳嗽严重程度评价方法·····	(177)

第一章 咳嗽反射

第一节 咳嗽反射

咳嗽是临床上常见的一种症状,是机体的一种生理性反射过程。这种反射是一个非常复杂的神经生理过程,由于对人体的研究存在较大困难,因此目前主要是通过对豚鼠、大鼠以及兔等实验动物的研究,来了解咳嗽反射的过程。从理论上讲,咳嗽反射弧主要包括分布于气道的咳嗽感受器在受到某些刺激后被激活,经迷走传入神经纤维将冲动传入脑干咳嗽中枢,再经传出神经激活相应的效应肌群,产生咳嗽动作。

一、咳嗽感受器

咳嗽感受器存在于气管和支气管的上皮细胞之间以及上皮基底层的神经末梢,以气管后壁、隆突和大气道分叉处分布较密集,而远端小气道分布较少,呼吸性细支气管以下尚未发现神经末梢存在。目前,对人和动物气管支气管树及肺内感觉神经的研究发现存在5种不同类型的感受器(表1-1),包括快适应牵张感受器(rapidly adapting stretch receptors, RARs)、慢适应牵张感受器(slowly adapting stretch receptors, SARs)、无髓鞘的肺和支气管C-纤维感受器和一些神经内分泌体等。肺外其他部位也存在一些咳嗽感受器。

表 1-1 肺和气道内咳嗽感受器的类型

感受器	部位	纤维
慢适应牵张感受器	气道平滑肌	A $\alpha\beta$
快适应牵张感受器	气道上皮	A δ
肺 C-纤维感受器	肺泡壁	C
支气管 C-纤维感受器	气道壁	C
神经内分泌体	气道上皮	尚不清楚

(一)快适应牵张感受器

快适应牵张感受器(RARs)又称激惹感受器,起源于结状神经节,多数神经位于上皮的基底区,有些末端向管腔内伸展,电镜下发现这些神经仅见于上皮细胞间的紧密连接处,为有髓鞘的 A δ -纤维,是最有可能的咳嗽感受器,传导速度为 4~18 m/s。RARs 位于对咳嗽最敏感的喉和隆突处,在受到一些机械性或化学性刺激时都可引起兴奋,多数致咳性刺激都可激发这些纤维,肺的膨胀和缩小、支气管痉挛、水肿液形成和吸入特殊性物质等引起的气道壁急性机械性扭曲等都可激活 RARs 产生咳嗽以调节呼吸,但正常的呼吸活动不足以引起咳嗽。在肺膨胀延长时,RARs 可快速适应(1~2 s),即动作电位快速降低。RARs 对其他类型的机械性刺激适应较慢,包括动态性肺充气膨胀、支气管痉挛以及肺萎陷等。RARs 激活可引起呼吸加快和气道平滑肌收缩。它对缓激肽和辣椒素等许多直接的化学性刺激不敏感,而黏液分泌或水肿引起的支气管痉挛或阻塞的刺激可激活 RARs。

在豚鼠体内,存在 3 种亚型的 RARs,分别为 RAR 样 A δ -纤维、感受伤害 A δ -纤维和多形性 A δ -纤维,这 3 种亚型的基本功能都是引发咳嗽,但他们对机械性或化学性刺激的反应存在一定差异,RAR 样 A δ -纤维对机械性刺激反应非常敏感,但对缓激肽和辣椒素等化学性物质刺激无反应,在结状神经节中存在 RAR 样 A δ -纤维的细胞体。感受伤害 A δ -纤维对缓激肽和辣椒素敏感,但对机械性刺激的反应较弱,在颈神经节中存在该纤维细胞体。研究发现,气道伤害感受器在咳嗽反射中发挥一定的作用,例如,对清醒动物和人,辣椒素、缓激肽和柠檬酸等气道伤害感受器的选择性刺激剂是最强的致咳剂,神经激肽受体拮抗剂可减弱或消除这些致咳剂诱发的猫和豚鼠咳嗽。但也有观察提示伤害感受器可能不是诱发咳嗽的主要感觉神经亚型,如在麻醉的动物,即使机械性刺激气道黏膜也可以诱发咳嗽,但刺激伤害感受器不能诱发咳嗽。动物麻醉后对辣椒素的敏感性消失,但电刺激、机械性以及柠檬酸等刺激气道黏膜仍可诱发咳嗽。如全身应用伤害感受器刺激剂可防止机械刺激诱发咳嗽的结果提示在某些情况下,伤害感受器的活化可抑制咳嗽反射。另外,选择性伤害感受器的刺激剂可能可以激活其他感觉神经亚型。多形性 A δ -纤维与 RAR 样 A δ -纤维相似,都来源于结状神经节,机械性刺激和酸刺激可激活该纤维,缓激肽、辣椒素、平滑肌收缩或气道牵张等都不能激活该纤维。

(二)慢适应牵张感受器

慢适应牵张感受器(SARs)在整个气道中的分布是不同的,在猫、豚鼠和大鼠的肺外气道中几乎没有 SARs,但存在许多 RARs 样感受器和 C-纤维, SARs 主要分布于肺内气道。在动物研究中发现, SARs 也分布于犬肺外气道。SARs 也起源于结状神经节,末梢位于肺内气道和肺实质,传导动作电位在 A β 范围(10~20 m/s),对许多机械性刺激敏感,包括肺容积变化、气道平滑肌收缩和气道壁水肿等。对许多化学性刺激都不敏感,除非这些刺激同时改变气道平滑肌张力、黏液分泌或者气道壁容积时。吸气时 SARs 活性增高,即将开始呼气前达到高峰,当肺膨胀延长时, SARs 对这种刺激适应较慢。SARs 可能是涉及 Hering-Breux 反射的主要传入纤维,该反射使肺在适当充气膨胀时结束吸气,开始呼气。SARs 的活化可抑制胆碱能对气道平滑肌的驱动,导致气道紧张度的降低,介导支气管扩张。SARs 与呼吸类型有关,并不直接参与咳嗽反射,激发咳嗽的一些刺激并不能改变 SARs 活性,但可通过神经元间“泵细胞”作用,促进其他刺激效应,诱发咳嗽反射。SARs 的活化导致中枢性呼吸抑制和气道胆碱能驱动的抑制,降低膈神经活性和气道平滑肌张力。

(三)C-纤维感受器

分布于气道和肺的传入神经大多数是无髓鞘的 C-纤维,传入性 C-纤维分布于气道上皮以及气道壁内的效应器结构中,在许多方面它们与无髓鞘的躯体感觉神经(分布于皮肤、骨骼肌、关节和骨)相似,对有毒的化学性刺激和机械性刺激发生反应。C-纤维与 RARs 和 SARs 的明显区别除传导速度外(<2 m/s),对机械性刺激和肺膨胀都相对不敏感,缓激肽和辣椒素可直接激活 C-纤维,并不经平滑肌或气道小血管间接激活。前列腺素 E₂、肾上腺素和腺苷等通过直接作用于周围神经末梢,使 C-纤维对辣椒素和缓激肽致敏,而这些物质通过扩张气道,抑制 RARs 活化。C-纤维可合成神经肽,随即运输至中枢和外周神经末梢。不同种类动物 C-纤维的分布和对各种刺激的反应也都存在一定差异,C-纤维活化是否激发咳嗽存在不同看法,有研究发现辣椒素、缓激肽、二氧化硫和柠檬酸等 C-纤维刺激剂可激发清醒动物和人的咳嗽;也有发现认为气道 C-纤维并不激发咳嗽,但可通过刺激 RARs 抑制咳嗽。

无髓鞘的 C-纤维感受器在气道的防御性反射中起着重要作用,对化学性刺激(如二氧化硫、缓激肽、柠檬酸和辣椒素等)和机械性刺激都可产生反

应,诱发咳嗽。C-纤维感受器的激活导致P物质和神经激肽A等神经激肽的逆向释放,引起神经性炎症,导致黏膜毛细血管后静脉浆液性渗出,间质中液体容量的增加可兴奋RARs。因此C-纤维感受器可通过RARs间接增加咳嗽。C-纤维感受器刺激也可继发胆碱能神经和非胆碱能神经反射性增高,导致气道平滑肌张力改变、血管扩张、血浆渗出和黏液分泌。C-纤维感受器的刺激剂(尤其是辣椒素)是目前所知的最强的致咳性刺激剂,在动物实验中,应用辣椒素处理,消除C-纤维感受器的感觉神经肽,可使清醒动物对柠檬酸不产生咳嗽反应,但不影响机械性刺激诱发的咳嗽。呼吸道感染时,由于气道上皮的损伤破坏,对咳嗽刺激的阈值降低,刺激物可直接渗透,内肽酶减少,使更高浓度的内源性速激肽刺激RARs,引起咳嗽,组织病理学发现与气道的神经性炎症结果相一致。

刺激C-纤维感受器是否引起咳嗽与它们所处位置有关,肺泡和细支气管中的C-纤维感受器似乎不能引起咳嗽,刺激猫肺C-纤维感受器可抑制机械刺激喉或气管诱发的咳嗽反射,5-羟色胺可兴奋肺C-纤维感受器,抑制人吸入枸橼酸诱发的咳嗽。支气管C-纤维感受器可介导咳嗽,一些RARs和肺C-纤维感受器的激动剂同样可激活支气管C-纤维感受器。表1-2列举了咳嗽感受器对一些刺激产生的反射反应。

表 1-2 咳嗽感受器对刺激的反射反应

肺 C-纤维感受器	支气管 C-纤维感受器	快适应感受器
呼吸暂停	呼吸暂停	咳嗽
呼吸加快	呼吸加快	呼吸加快
咳嗽抑制	—	呼吸加深
支气管收缩	支气管收缩	支气管收缩
黏液分泌	黏液分泌	黏液分泌
喉痉挛	—	喉痉挛
血管扩张	—	血管扩张
躯体抑制	—	—

(四)其他

除下呼吸道外,鼻、鼻旁窦、咽、耳、胸膜、胃、心包和横膈等组织器官也可能存在咳嗽感受器,因此,当这些部位受到刺激时也能引起咳嗽。研究发

现,咽喉部和气管、支气管感受器对化学和机械刺激敏感,其他部位的感受器很可能仅对机械性刺激有反应。

二、咳嗽反射的传入神经

咳嗽感受器是受迷走神经支配的,气管、支气管和胸膜感受器的冲动通过迷走神经的肺分支传递,其他参与咳嗽的迷走神经分支包括听神经分支(传递外耳道和鼓膜的冲动)、咽部的分支(传递咽部的冲动)、喉上神经分支(分布于喉)、胃支神经分布胃、心支和食管支等。因此,从某种意义上讲,咳嗽仅仅是一种迷走反射现象。舌咽神经、三叉神经和膈神经也传递来自位于咽、鼻和鼻旁窦、心包等处的咳嗽感受器冲动。人体可以自主咳嗽或克制咳嗽,说明可有来自更高中枢的传入神经冲动。总体上来说,在介导气管支气管树和喉部诱发的咳嗽冲动中,迷走神经起着最关键的作用,而且有髓迷走传入神经较迷走无髓 C-纤维起更重要的作用。

研究发现,激发咳嗽的各种传入神经亚型间可产生相互影响,包括周围性相互作用和中枢性相互作用。活化的 C-纤维从周围神经末梢释放神经肽 P 物质、神经激肽 A、降钙素基因相关肽,不涉及中枢神经系统,甚至不形成动作电位,这个过程称为轴突反射。豚鼠气道和肺中的轴突反射可导致支气管痉挛、黏液分泌、血管扩张、水肿、白细胞募集、副交感神经活性改变以及刺激内皮细胞和上皮细胞。气道中神经肽的释放可活化 RARs。因此,只要防止轴突反射就可有效地防止 RARs 活化,从而防止咳嗽的发生。这些防止轴突反射的措施包括肾上腺素能 β -受体激动剂、吸入神经激肽受体拮抗剂或吸入神经内肽酶(可灭活速激肽和缓激肽)。在人、猫及犬等气道,缓激肽和辣椒素可激发支气管痉挛、支气管血管扩张和黏液分泌,应用阿托品或切除迷走神经可防止这些反应出现,从而提示存在中枢神经依赖性副交感神经反射,而不是轴突反射。形态学研究也发现,在人气道中很少发现含 P-物质的神经纤维,提示神经肽依赖性轴突反射不是起主要作用。但也有有力证据证明,激活 C-纤维可有效地激发咳嗽,这说明除 C-纤维依赖性咳嗽外还存在其他机制,因此可能在轴突反射前 C-纤维和 RARs 间存在外周相互作用。C-纤维活化激发中枢神经依赖性副交感神经反射诱发的支气管痉挛、血管扩张以及黏液分泌,气道副交感神经释放的乙酰胆碱介导终末器官效应,足以活化气道壁 RARs,临床上吸入抗胆碱能制剂具有一定的镇咳作用,也与上述结果相一致。

对气道传入神经输入的信号与中枢相互作用了解较少。C-纤维和机械感受器反射途径在脊索中通过共同的整合回路汇合,这种汇合输入可放大传入神经的信号,使脊索整合神经元产生持续较长时间的高兴奋性。解剖学和功能研究证明迷走传入神经的汇合后在脑干整合,尤其是在孤束核。气道C-纤维活化通过促进气道机械感受器在脑干的作用,激发气道胆碱能张力的增高,如果没有气道机械感受器活性,C-纤维不能激发反射反应,C-纤维对脑干RARs反射途径的促进作用是由速激肽介导的。

咳嗽的肺外调节因素包括耳咳嗽发射、咽部触发的咳嗽、食管触发的咳嗽以及清醒对咳嗽的作用。耳刺激诱发咳嗽可能涉及气道迷走传入神经冲动输入和来自耳的传入神经冲动输入的整合。尚未证明咽部调节咳嗽的传入神经是来源于迷走神经的,但也可能来源于舌咽神经或三叉神经节的神经分支。咽部调节咳嗽的传入神经生理特性目前了解较少,可能与分布于喉、气管、以及支气管的咳嗽感受器相似。因此机械性刺激、鼻后滴流以及咽部呛水等都可引起剧烈的咳嗽,但辣椒素选择性刺激咽部不能触发咳嗽。

食管传入神经活化是否触发咳嗽报道结果不一。动物实验和对人体的研究都发现无论是使食管膨胀或用酸或辣椒素刺激食管腔,都不能激发咳嗽,但临床上清楚地发现,胃食管反流与咳嗽之间存在明显的关系,一些食管或胃的刺激都可触发气道反射,如黏液分泌、支气管痉挛和咳嗽等,迷走切除可有效地减轻或消除这些反射,因此推测,食管和气道的传入神经在中枢汇合,调节和触发气道和胃肠道的平行和重叠的反射作用,食管刺激诱发气道反射存在一个中枢神经系统依赖性机制。

在动物实验中,咳嗽的类型与呼吸道所受刺激部位的不同而不同,机械性刺激喉部可立即引起呼气作用,即“呼气反射”,而不是咳嗽,刺激咽喉部可诱发经典性质的咳嗽,包括用力呼气前的深吸气。阻滞人的双侧喉部神经,几乎可阻滞所有的喉部传入神经,但仍可诱发咳嗽,说明喉部不是重要的镇咳部位。给豚鼠去除喉神经后吸入枸橼酸气雾剂或烟雾后,咳嗽反射反而增强,提示喉部可能存在抑制咳嗽的传入神经。

三、咳嗽反射的中枢神经机制

目前对是否存在咳嗽中枢尚存在争议,对咳嗽神经生理学的研究主要集中于传入神经途径,将中枢神经系统作为一个黑箱来看待。一般认为,咳嗽中枢呈弥散性分布,可能与延髓控制呼吸的中枢相分离。咳嗽反射可打

乱正常的呼吸节律,人体可主观控制咳嗽,这种主观控制至少部分是绕过呼吸节律的产生部位。在动物实验中,全身性麻醉可抑制呼吸,但几乎不降低咳嗽反射的力量,镇咳药物可抑制咳嗽,但几乎不抑制呼吸。因此,咳嗽中枢与呼吸中枢可能是分离的。目前尚不清楚中枢神经系统的哪个部位可产生抑制咳嗽的作用,但对阿片类物质镇咳作用机制的初步研究发现,中枢中阿片受体(opioid receptor, OP)可分成3类,OP1(以前称为 δ -阿片样受体),OP2(以前称为 κ -阿片样受体)和OP3(以前称为 μ -阿片样受体),现在用于镇咳治疗的麻醉性镇咳药物主要作用于OP3受体,OP1受体可能与咳嗽无关。

已有的一些实验结果发现,传入神经纤维首先将冲动传递到接近孤束核的区域,在延髓将这些冲动整合成一个协调的咳嗽反应,来自咳嗽中枢的运动信号输出位于腹侧呼吸群,包含有节后纤维核将运动神经元传向吸气肌和呼气肌,也传向喉部和支气管树的节前纤维核。其他神经元如中缝核和小脑也可能参与产生咳嗽反射。也有证据提示网状小细胞核可能是咳嗽中枢,因为它与孤束核及腹侧呼吸群相连接。

咳嗽如同吞咽、打嗝和大小便等一样,是比较独特的,在更高的大脑皮质可控制这种内脏反射,皮质控制主要表现为可抑制咳嗽或产生自主咳嗽,控制自主性咳嗽和诱发的咳嗽的运动途径是一样的,所以难以区分生理性咳嗽还是由于一些内脏疾病诱发的咳嗽。目前尚不清楚大脑皮质何处“感觉”咳嗽,皮质和脑干又如何相互作用来影响咳嗽的确切机制。

四、咳嗽反射的传出神经

咳嗽反射的传出神经冲动由舌咽神经、迷走神经和舌下神经传递到咽、喉、舌和管理膈肌、肋间肌、和腹肌的脊髓运动神经元,通过膈肌和其他脊柱运动神经传递到呼吸肌群,通过迷走神经喉分支传递到喉,迷走传出神经也分布到气管支气管树,介导支气管平滑肌收缩,使气道狭窄,增强咳嗽力量,增加气流速度。这些传出神经途径在解剖上不同于那些参与正常自主通气的途径。

根据咳嗽感受器、咳嗽的传入神经以及传出神经的解剖学部位可将咳嗽反射过程简单描写成图1-1。

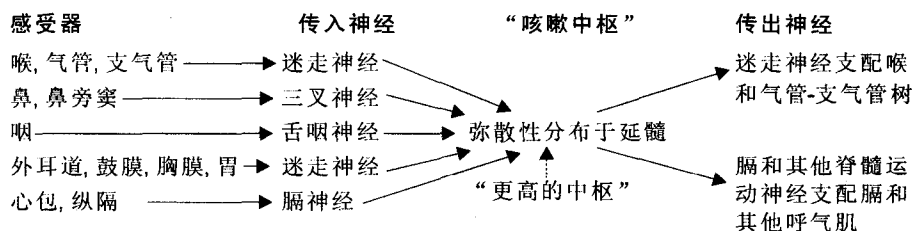


图 1-1 咳嗽反射解剖学示意图

第二节 咳嗽反射的敏感性差异

一、解剖因素与咳嗽反射敏感性差异

呼吸道的咳嗽敏感性与刺激的解剖部位和刺激物性质有关,猫的喉部和气管的感受器对机械性刺激相当敏感,适应和终止反应速度都非常迅速。因此当发生喉炎和气管炎时可诱发持续的“干咳”。沿气道向下,咳嗽感受器对化学性刺激的敏感性逐渐增加,而对机械性刺激敏感性逐渐降低,对重复性刺激更容易适应,支气管远端和肺泡部位咳嗽感受器极少。人吸入小颗粒辣椒素气雾剂诱发咳嗽的阈值较低,与吸入的气雾剂刺激咳嗽感受器有关,但尚不清楚具体作用部位是在喉、气管还是较大支气管,这些部位的炎症性病理改变是诱发咳嗽的有力刺激因素。在动物实验中,刺激远端小气道或肺泡部位较难诱发咳嗽。临床研究中刺激人细支气管和肺泡也不能引起咳嗽。支气管胸膜瘘患者,从胸膜腔内注入的造影剂进入支气管树不引起咳嗽,但当造影剂到达段支气管时即出现咳嗽。一些在肺泡水平的病变如充血、水肿、纤维化以及结节病等病理改变都不以咳嗽为突出症状。

二、性别差异与咳嗽反射敏感性

咳嗽反射阈值的高低在男女性之间存在一定差异性,女性咳嗽的阈值都显著低于男性,即女性的咳嗽反射敏感性显著高于男性,吸入辣椒素诱发2次和5次咳嗽的浓度在女性分别为 $1.9\ \mu\text{mol/L}$ 和 $8.6\ \mu\text{mol/L}$,而男性分别为 $5.3\ \mu\text{mol/L}$ 和 $51.2\ \mu\text{mol/L}$;吸入柠檬酸诱发2次和5次咳嗽的浓度在女性分别为 $53.5\ \text{mmol/L}$ 和 $118.1\ \text{mmol/L}$,而男性分别为 $300\ \text{mmol/L}$

和 830.4 mmol/L 。血管紧张素转化酶抑制剂引起的咳嗽更多见于女性。年龄、身高和体重对咳嗽反射敏感性无显著性影响,肺功能与咳嗽反射敏感性之间无明确相关性。

咳嗽反射敏感性的性别差异原因目前尚未清楚,研究发现女性与男性间气道壁结构存在性别差异,女性气道与男性相比相对狭小,当吸入相同剂量的致咳剂时,单位气道表面上药物剂量相对较高有关。女性固有的快适应感受器或者 C-纤维感受器敏感性较高,对 71 例非特应质健康志愿者吸入酒石酸诱发咳嗽反应进行观察发现,女性的咳嗽阈值低于男性。另外,慢性咳嗽时,气道内存在大量的中性粒细胞、肥大细胞以及嗜酸性粒细胞等,研究发现,在一些炎性细胞如中性粒细胞、肥大细胞以及嗜酸性粒细胞等都表达雌激素和孕酮受体,性激素可能参与调节气道炎症,从而激发咳嗽。绝经后女性咳嗽敏感性要高于育龄期女性,这些都提示女性咳嗽反射敏感性增高与体内内分泌激素水平有关,但月经周期并不影响咳嗽敏感性。因此,尚不能简单地以性激素来解释这种咳嗽敏感性差异。

三、种族差异与咳嗽反射敏感性

欧洲、美国和澳大利亚等地区和国家年轻成人在夜间咳嗽、干咳及有痰的咳嗽等方面无显著的地理性差异。在相同性别中,咳嗽反射敏感性也不存在种族性差异,但亚洲裔健康志愿者与欧洲裔健康志愿者的肺功能之间有显著性差异,说明咳嗽反射敏感性与肺功能之间并不相关。华人更常见血管紧张素转化酶抑制剂引起的咳嗽。

四、吸烟与咳嗽反射敏感性

吸烟与各种类型的咳嗽发生都有关,而且吸烟量越大,咳嗽越严重。环境中烟草烟雾浓度的增加也可使咳嗽发生率增高。长期吸烟者与不吸烟者相比,咳嗽反射敏感性明显降低,对 20 例年轻吸烟者进行辣椒素吸入诱发咳嗽试验发现,诱发吸烟者咳嗽 5 次的辣椒素吸入平均浓度是 2.03 mmol/L ,显著高于正常对照组的 1.20 mmol/L 。吸烟者服用血管紧张素转化酶抑制剂诱发咳嗽的发生率要低于非吸烟者。这些可能与长期吸烟降低了气道内的咳嗽反射感受器的敏感性有关。长期吸烟者,在戒烟后有时咳嗽会增加,可能与对咳嗽反射感受器敏感性抑制的消除有关。另外,长期吸烟者气道黏液分泌增多,纤毛清除功能也增强,增多了的黏液在气道表面可形成

一层屏障,减少了致咳剂对咳嗽感受器的刺激。

五、咳嗽性质与咳嗽敏感性

干咳患者吸入辣椒素诱发咳嗽的敏感性要显著高于正常人和咳嗽咳痰的患者。咳痰的咳嗽患者吸入辣椒素诱发咳嗽的敏感性与正常人相似。但鼻后滴漏诱发干咳的患者,具有正常的咳嗽反射敏感性。咳痰的咳嗽患者中,支气管扩张和正发生感染的患者咳嗽反射敏感性增高。因此,黏液的过度产生使咳痰的咳嗽增加,而咳嗽反射敏感性的增高,可能导致了干咳的发生。

六、其他因素

调查发现,干咳与年龄呈负相关,老年人对雾化吸入蒸馏水诱发的咳嗽反应较年轻人为弱,而夜间咳嗽及有痰的咳嗽与年龄之间无明显的相关性。体重指数增加,也使干咳、夜间咳嗽及有痰咳嗽的发生危险明显增高,这可能与肥胖使胃食管反流发生率增高,而胃食管反流是慢性咳嗽的常见原因之一。但也有研究发现咳嗽反射敏感性增高不能用年龄、身高、体重或肺功能来解释。夜间咳嗽、干咳及有痰的咳嗽与哮喘有很高的相关性。10%~20%咳嗽者自我报告有哮喘史,有时咳嗽是哮喘的惟一症状。鼻炎与咳嗽之间明显相关,可能与鼻炎导致鼻后滴漏有关,后者也是导致慢性咳嗽的常见原因之一。与干咳相比,哮喘和鼻炎对夜间咳嗽的影响更大。

第三节 咳嗽反射敏感性的可塑性变化

咳嗽敏感性的增高是许多气道疾病的标志,反映了调节这种防御性反射的神经通路的可塑性。传入神经纤维兴奋性的增高或解剖结构的改变以及感觉神经纤维亚型的相互作用等,都可使咳嗽敏感性增高。中枢复杂的整合过程和刺激感受都可能导致咳嗽产生发生变化。病理情况下,许多因素可影响咳嗽反射的敏感性。

一、炎症

在炎症或疾病情况下,在感觉神经纤维内和其周围可发生许多病理性改变,导致兴奋性改变和感受器及神经递质表达的表现型改变,如对机械性刺激敏感的A δ -纤维在正常生理条件下不含有神经肽,但在病毒和(或)过敏原激