

现代呼吸疾病 诊治问题与对策

魏海霞 ◎ 著



天津出版传媒集团

 天津科学技术出版社

R56
20197

现代呼吸疾病 诊治问题与对策

魏海霞 著



天津出版传媒集团

 天津科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

现代呼吸疾病诊治问题与对策 / 魏海霞著. -- 天津 :
天津科学技术出版社, 2018.2
ISBN 978-7-5576-4806-0

I. ①现… II. ①魏… III. ①呼吸系统疾病-诊疗
IV. ①R56

中国版本图书馆CIP数据核字(2018)第040766号

责任编辑: 石 崑
责任印制: 兰 毅

天津出版传媒集团

 天津科学技术出版社

出版人: 蔡 颢
天津市西康路35号 邮编 300051
电话(022) 23332369(编辑室)
网址: www.tjkjcs.com.cn
新华书店经销
北京虎彩文化传播有限公司印刷

开本 787×1092 1/16 印张 27.25 字数 650 000
2018年2月第1版第1次印刷 2018年9月第2次印刷
定价: 136.00元

前 言

呼吸系统疾病严重危害人民健康,一直是最主要的致死和致残的原因之一,近二十多年来得到了世界各国卫生工作者的高度重视。随着现代医学科技发展日新月异,循证医学成果不断推陈出新,各种新理论、新设备、新技术不断涌现,大大地提高了呼吸疾病的诊治水平。我们结合国内外参考资料撰写本书。

全书共八章,主要介绍了各种呼吸系统疾病鉴别诊断与治疗,包括气管支气管疾病、肺血管疾病、支气管和肺肿瘤、结缔组织病的肺部表现、胸膜疾病、纵隔疾病、膈肌疾病、呼吸系统感染性疾病等。贴近临床,注重实用,对于拓展临床医师特别是青年医师思路、提高诊治水平很有裨益。适合呼吸科医师、研究生以及医学院校师生阅读参考。

本书在编写过程中,虽然力求做到写作方式和风格上的统一,但由于都是在繁忙的工作之余进行编写以及受我们的水平所限,错误和疏漏之处在所难免,恳请读者及同行指正,以供今后修订时完善。

编者

目 录

第一章 气管支气管疾病	(1)
第一节 慢性咳嗽	(1)
第二节 上气道梗阻	(15)
第三节 支气管哮喘	(19)
第四节 慢性阻塞性肺疾病	(43)
第五节 支气管扩张症	(57)
第六节 肺不张	(64)
第七节 弥漫性泛细支气管炎	(72)
第八节 闭塞性细支气管炎	(79)
第九节 气管支气管异物	(83)
第十节 塑型性支气管炎	(88)
第二章 肺血管疾病	(94)
第一节 肺血栓栓塞症	(94)
第二节 肺血管炎	(104)
第三节 肺动静脉瘘及肺血管畸形	(113)
第四节 肺动脉高压的诊断和治疗	(117)
第五节 肺源性心脏病	(127)
第三章 支气管和肺肿瘤	(141)
第一节 支气管肺癌	(141)
第二节 其他气管、支气管和肺部恶性肿瘤	(160)
第三节 支气管、肺良性肿瘤	(165)
第四节 肺转移性肿瘤	(173)
第四章 结缔组织病的肺部表现	(178)
第一节 总论	(178)
第二节 类风湿关节炎	(189)
第三节 系统性红斑狼疮	(196)
第四节 系统性硬化病	(202)
第五节 多发性肌炎——皮肌炎	(210)

第六节	混合结缔组织病	(214)
第七节	干燥综合征	(217)
第八节	结节性多动脉炎	(219)
第九节	贝赫切特病(白塞病)	(220)
第十节	强直性脊柱炎	(224)
第五章	胸膜疾病	(227)
第一节	概论	(227)
第二节	结核性胸膜炎	(231)
第三节	恶性胸腔积液	(235)
第四节	类肺炎性胸腔积液及脓胸	(240)
第五节	其他原因胸腔积液	(246)
第六节	气胸	(258)
第七节	恶性胸膜间皮瘤	(265)
第六章	纵隔疾病	(273)
第一节	纵隔炎	(273)
第二节	纵隔气肿	(276)
第三节	纵隔疝	(277)
第四节	纵隔占位性病变	(278)
第七章	膈肌疾病	(286)
第一节	膈肌麻痹	(286)
第二节	膈肌疝	(287)
第三节	膈肌肿瘤和肿块	(292)
第八章	呼吸系统感染性疾病	(294)
第一节	急性上呼吸道感染	(294)
第二节	急性气管-支气管炎	(307)
第三节	急性细支气管炎	(309)
第四节	社区获得性肺炎	(313)
第五节	医院获得性肺炎	(332)
第六节	卫生保健相关性肺炎	(347)
第七节	肺脓肿	(352)
第八节	肺部真菌病	(356)
参考文献		(427)

第一章 气管支气管疾病

第一节 慢性咳嗽

临床上通常将以咳嗽为唯一症状或主要症状,时间超过 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。慢性咳嗽的常见病因主要为咳嗽变异型哮喘、上气道咳嗽综合征、嗜酸性粒细胞性支气管炎、胃食管反流性咳嗽,这些病因占慢性咳嗽的 70%~95%,另外 5%~30%为其他慢性咳嗽病因或原因不明的慢性咳嗽。这些慢性咳嗽病因虽然比例不高,但涉及病因种类繁多。这些少见病因中相对常见的病因包括变应性咳嗽、慢性支气管炎、支气管扩张等。

一、嗜酸性粒细胞性支气管炎

有一类慢性咳嗽患者,临床上表现为慢性刺激性干咳或咳少许黏痰,诱导痰嗜酸性粒细胞(Eos)增高,糖皮质激素治疗效果良好,但患者肺通气功能正常,无气道高反应性、峰流速变异率正常,无法诊断为支气管哮喘,澳大利亚学者 Cibson 于 1989 年首先将其定义为嗜酸性粒细胞性支气管炎(eosino-philic bronclutis,EB)。近年来国内外研究发现有 10%~30%的慢性咳嗽是由 EB 引起。EB 作为慢性咳嗽的常见病因已成为广大专家的共识,2005 年中国《咳嗽的诊断与治疗指南》和 2006 年美国咳嗽的诊断与治疗指南均将 EB 作为一种独立的疾病列入慢性咳嗽的常见病因。

【病因与发病机制】

本病的病因尚未明了。部分患者存在变应性因素,与吸入变应原有关,如尘螨、花粉、蘑菇孢子等,也有职业性接触化学试剂或化学制品所致的报道,如乳胶手套、丙烯酸盐、布西拉明(bucillamine)。为何 EB 患者存在类似哮喘的嗜酸性粒细胞性炎症却缺乏气道高反应性,机制并未完全明确,可能与气道炎症分布的类型、部位,以及气道重塑的差异有关。诱导痰检查 EB 和 CVA 患者的嗜酸性粒细胞水平无明显差异,支气管黏膜病理检查表明 EB 和哮喘的气道炎症病理特点存在类似之处,均涉及多种炎症细胞,包括 Eos、T 淋巴细胞和肥大细胞等,但 EB 的气道炎症程度比哮喘更轻,炎症范围更为局限。相对于哮喘,EB 的炎症细胞往往以浸润气道黏膜的黏膜层为主,因此,这些炎症细胞分泌的炎性介质或细胞因子对黏膜下层平滑肌的作用相对减弱,可能是 EB 不出现气道高反应性的原因之一。肥大细胞定位、数量及活化不同也是 EB 缺乏气道高反应性的原因。EB 患者支气管刷样本中肥大细胞数量明显高于哮喘患者,而哮喘患者气道平滑肌中肥大细胞浸润的数量明显高于 EB 患者和健康对照组,痰液中组胺与前列腺素 D2 浓度增加只见于 EB,提示气道浅部结构的肥大细胞激活是 EB 的特征。肥大细胞数量与浸润部位与气道高反应性有关,其在平滑肌浸润引起气道高反应性与气道阻

塞,而在上皮浸润引起支气管炎与咳嗽。而 EB 中增高的组胺和前列腺素 D₂ 是与咳嗽密切相关的炎症介质。此外,有研究报道,EB 患者可保持气道构型能预防发展成 AHR,而哮喘患者气道增厚可能加速 AHR 发生。

【临床表现】

本病可发生于任何年龄,但多见于青壮年,男性多于女性。主要症状为慢性刺激性咳嗽,一般为干咳,偶尔咳少许黏痰,可在白天或夜间咳嗽,相对哮喘夜间咳嗽的比例要低,部分患者对油烟、灰尘、异味或冷空气比较敏感,常为咳嗽的诱发因素。患者病程可长达数年以上。部分患者伴有变应性鼻炎症状。体格检查无异常发现。

【辅助检查】

外周血象正常,少数患者 Eos 比例及绝对计数轻度增高。诱导痰细胞学检查 Eos>2.5%,多数在 10%~20%,个别患者可高达 60%以上。肺通气功能正常,支气管扩张试验,组胺或醋甲胆碱激发试验气道高反应阴性,气道峰流速变异率正常。X 线胸片或 CT 检查无异常表现,偶见肺纹理增粗。呼出气一氧化氮水平显著增高,有可能用于 EB 患者的辅助诊断。辣椒素咳嗽敏感性增高。部分患者皮肤过敏原点刺试验可呈阳性反应。

【临床诊断】

临床上以刺激性干咳或伴少许黏痰为唯一症状或主要症状,肺通气功能正常,无气道高反应性,诱导痰 Eos>2.5%,糖皮质激素治疗有效即可诊断为 EB。通过诱导痰与治疗反应可与其他慢性咳嗽病因相鉴别。须注意与咳嗽变异性哮喘(CVA)相鉴别,CVA 与 EB 均以刺激性咳嗽为主要临床症状,诱导痰 Eos 增高,通气功能正常,但 CVA 表现为气道反应性增高,组胺或醋甲胆碱支气管激发试验阳性,或气道峰流速变异率>20%。支气管扩张剂治疗能够有效缓解 CVA 咳嗽症状可作为鉴别点。

【治疗对策】

通常采用吸入中等剂量的糖皮质激素进行治疗,二丙酸倍氯米松 250~500 μ g/次,或等效剂量的其他吸入型糖皮质激素治疗,每日 2 次,持续应用 4~8 周。严重的病例需加用泼尼松口服 10~30mg/d,持续 3~7 天。EB 对糖皮质激素治疗反应良好,治疗后很快咳嗽消失或明显减轻,痰 Eos 数明显下降至正常或接近正常。个别病例需要长期吸入糖皮质激素甚至系统应用糖皮质激素治疗,才能控制痰 Eos 增高。

【预后】

关于 EB 患者的预后,治疗结束后病情是否会反复,目前尚无确定的结论。据笔者的初步临床观察,多数患者治疗后症状消失,部分患者还有轻微的咳嗽症状,亦有些患者出现症状复发。后者需注意有无持续接触变应原,或合并胃食管反流、鼻后滴流综合征、支气管扩张等疾病,部分患者症状反复,少数患者发展成支气管哮喘。国外还有 EB 患者发展为 COPD 的个案报道。

二、咳嗽变异性哮喘

咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma,CVA)是指以慢性咳嗽为主要或唯一临床表现,没有明显喘息、气促等症状,但有气道高反应性的一种特殊类型哮喘。CVA 最早由 Clause 于 1972 年提出,我国对 CVA 的研究主要从 20 世纪 80 年代开始。国内一项多中心的支气管哮

喘大型流行病学调查,显示 CVA 占全部哮喘患者的 8.4%。成人可能高于此比例。国内外多项研究发现,CVA 是成人慢性咳嗽最常见的病因,比例从 10%~50%不等。广州呼吸疾病研究所的研究显示 CVA 占成人慢性咳嗽病因的 14%~28%。

【病因与发病机制】

CVA 的病因还不十分清楚,目前认为与典型哮喘类似,同时受遗传因素和环境因素的双重影响。

发病机制与气道高反应性、神经机制、多种细胞参与的气道慢性炎症和 IgE 介导的变态反应有关,但程度可能相对较轻。之所以 CVA 仅出现咳嗽而无明显喘息,目前认为主要有以下原因:①CVA 咳嗽敏感性相对较高;②CVA 气道反应性较哮喘低;③CVA 喘鸣域值较典型哮喘高,其需更大程度的刺激才能生产气道痉挛和喘鸣。目前认为咳嗽反射敏感性与气道反应性是两种独立存在而又相互关联的反射类型。咳嗽受体主要分布在大气道,炎症介质的化学刺激和支气管收缩致气道机械性变形的物理刺激,均可作用于大气道的咳嗽受体,患者表现以咳嗽为主。在相对缺乏咳嗽受体的小气道产生病变,主要症状多为喘息。

【临床表现】

CVA 主要表现为刺激性干咳,通常咳嗽比较剧烈,夜间咳嗽为其重要特征。感冒、冷空气、灰尘、油烟等容易诱发或加重咳嗽。患者通常有反复发作的咳嗽史,多于天气转变(尤其是春秋季)时发病,夜间或清晨出现咳嗽或加重。多为比较剧烈的刺激性的咳嗽,干咳或咳少量白色黏液痰。较严重的病例,在剧烈咳嗽时可伴有呼吸不畅、胸闷、呼吸困难或不典型的喘息。

【辅助检查】

1.血常规

一般正常,少数患者外周血检查嗜酸性粒细胞轻度增高。

2.血清 IgE

部分患者增高。

3.皮肤点刺试验

60%~80%对变应原呈阳性反应,最常见的变应原屋尘螨、粉尘螨。

4.诱导痰检查

多数患者诱导痰嗜酸性粒细胞也常可增高,但研究报道其增高比例不如典型哮喘。诱导痰分析不仅可用于 CVA 的辅助诊断,还可判断气道炎症程度及治疗反应,指导临床治疗。有报道显示,结合诱导痰检测来指导哮喘的临床治疗要优于单纯依靠症状及肺功能指标。另外有研究显示,诱导痰嗜酸性粒细胞较高者发展为典型哮喘的概率较高。

5.呼出气 NO 检测

呼出气 NO 检测的水平能反应气道炎症细胞的总数、嗜酸性粒细胞的气道炎症以及气道高反应性。对诊断支气管哮喘其阳性预测值为 100%,阴性预测值为 80%。

6.支气管激发试验

诊断 CVA 最关键和最有价值的方法,目前激发剂常用组胺或醋甲胆碱,其敏感性高,特异性相对较低,但同样存在假阴性情况。最终的结果判断还需要结合操作过程的患者配合程度和近期用药情况等综合分析。治疗有效方可明确诊断。

7. 支气管舒张试验

目前国内以 FEV_1 增加 $>15\%$, 绝对值增加 $>200\text{ml}$ 为阳性标准, 是判断存在可逆气道阻塞的重要指标。由于 CVA 的通气功能一般正常, 因此对 CVA 的诊断价值不大。

8. 最高呼气流量(PEF)监测

阳性判断标准是日内变异率 $>20\%$, 提示存在可逆的气道阻塞。敏感性和特异性均较低, 不宜用 PEF 监测作为 CVA 的常规诊断方法。

【诊断】

CVA 诊断标准需要满足下列 4 个条件: ①慢性咳嗽, 常为明显的夜间或清晨刺激性咳嗽。②支气管激发试验阳性, 或支气管舒张剂试验阳性或 PEF 日内变异率 $>20\%$ 。③支气管扩张剂、糖皮质激素治疗有效。④排除其他原因导致的慢性咳嗽。

【鉴别诊断】

1. 慢性支气管炎

慢性支气管炎患者多为中老年, 病史较长, 常有明显的咳痰症状, 支气管激发试验和诱导痰细胞学检查可资鉴别。

2. 嗜酸性粒细胞性支气管炎

临床表现类似, 诱导痰检查嗜酸性粒细胞比例亦同样增高, 但气道高反应性测定阴性, PEF 日间变异率正常, 对支气管扩张剂治疗无效。

3. 支气管结核

少数患者以咳嗽为唯一症状, X 线检查未见明显异常, 有时可闻及喘鸣音。但与哮喘不同的是, 喘鸣音较局限, 以吸气期为主。支气管扩张剂无效。纤维支气管镜检查 and 刷检涂片可确诊。

4. 其他

胃食管反流性咳嗽、上气道咳嗽综合征等。

【治疗对策】

CVA 的治疗原则与哮喘治疗相同, 大多数患者吸入小剂量糖皮质激素加 B 受体激动剂即可, 很少需要口服糖皮质激素治疗。治疗时间不少于 8 周。多数患者对治疗有非常好的反应, 病情缓解后可数年不复发。但部分病人停药后复发, 需要长期使用预防治疗。对于采用 ICS 和支气管舒张剂治疗无效的难治性 CVA 咳嗽, 排除依从性差和其他病因后, 可加用白三烯受体拮抗剂或中药治疗。有报道白三烯受体拮抗剂孟鲁斯特联合 B₂ 受体激动剂克伦特罗可显著抑制 CVA 所致干咳, 并可增加早晚 PEF 值。

【预后】

30%~40% 的 CVA 患者会逐渐发展为典型哮喘, 发展为典型哮喘的危险因素包括诱导痰嗜酸性粒细胞过高、重度气道高反应性等。对于具有高危因素的患者, 长期吸入糖皮质激素具有积极的预防作用。

三、上气道咳嗽综合征

上气道咳嗽综合征(upper airway cough syndrome, UACS)是指引起咳嗽的各种鼻咽喉疾病的总称, 既往称之为鼻后滴流综合征(postnasal drip syndrome, PNDS)。UACS 是慢性咳

嗽的常见病因,在欧美一些研究甚至为慢性咳嗽的第一病因,占慢性咳嗽病因 41%,在国内相对较低,大约为 18%。

鼻后滴流感、频繁清喉,咽后黏液附着、鹅卵石样征为其典型表现。UACS 的基础疾病以各种类型的鼻炎、鼻窦炎最为常见。临床诊断需结合基础疾病、咳嗽及相关症状、鼻咽检查及治疗反应进行综合判断。在建立诊断以前应排除引起慢性咳嗽的其他常见原因。其治疗的选择取决于其基础疾病。对于病因明确的病人需要制定具有针对性的病因治疗方法。而病因不明确,应在明确诊断之前可给予经验性药物治疗。第一代抗组胺药联合盐酸伪麻黄碱是常用的经验治疗药物。

【病因与发病机制】

UACS 的基础疾病主要为变应性鼻炎与鼻窦炎,其他病因包括慢性咽喉炎、慢性扁桃体炎、血管舒缩性鼻炎、嗜酸性粒细胞增多性非变应性鼻炎、感染性鼻炎、细菌性鼻窦炎、真菌变应性鼻窦炎、解剖异常诱发的鼻炎、理化因素诱发的鼻炎、职业性鼻炎、药物性鼻炎、妊娠期鼻炎等。一般而言,除变应性鼻炎外其他类型的鼻炎均可归入非变应性鼻炎的范畴,占鼻炎患者的 20%~50%。

临床研究发现,上气道咳嗽综合征引起咳嗽的机制是通过兴奋上气道咳嗽反射的传入神经起作用。其中一种可能的机制是鼻腔或鼻窦的分泌物流入下咽部或喉部,并兴奋分布在这些区域的咳嗽感受器。同时,在上气道咳嗽综合征诱发的咳嗽病人中,上气道的咳嗽反射比普通人更加敏感。另外可能的机制是咳嗽反射的传入神经被周围的各种物理或化学刺激物直接兴奋,从而导致部分咳嗽中枢反应的增强。此外,上气道咳嗽综合征引起的咳嗽还可以由吸入鼻腔分泌物通过刺激下气道咳嗽感受器来诱发,但目前还缺乏大量的数据来支持这种机制。

【临床表现】

UACS 的咳嗽多伴咳痰,以日间为主,入睡后很少有咳嗽。常伴有鼻后滴流感、清喉、喉痒、鼻塞、流涕等,有时还会主诉声音嘶哑。多有上呼吸道疾病的病史。典型者查体可见咽部黏膜鹅卵石样观、咽部黏液附着。这些临床表现比较常见,但并不具有特异性,其他病因咳嗽的患者也常有这些表现。

少数 UACS 患者并没有相应的上呼吸道症状或体征,但对第一代抗组胺剂和减充血剂的治疗有效,Irwin 等认为这是隐匿性 UACS 所致。笔者认为单凭治疗反应来诊断 UACS 依据不足。因为 AC、EB 等可能亦有类似的反应。

【诊断】

咳嗽特征、时间和伴随症状对典型 UACS 的诊断具有一定的价值。但单纯依靠临床表现诊断 UACS 的特异性和敏感性并不高。UACS 涉及多种鼻部基础疾病,其诊断主要是根据病史和相关检查综合判断,所以在建立诊断以前应排除引起慢性咳嗽的其他常见原因。中国《咳嗽的诊断与治疗指南诊断(草案)》提出的 PNDs(UACS)标准如下:①发作性或持续性咳嗽,以白天咳嗽为主,入睡后较少咳嗽;②鼻后滴流和(或)咽后壁黏液附着感;③有鼻炎、鼻窦炎、鼻息肉或慢性咽喉炎等病史;④检查发现咽后壁有黏液附着、鹅卵石样观;⑤经针对性治疗后咳嗽缓解。

长期以来用以 UACS 的经验性治疗的第一代抗组胺剂可能有一定的中枢镇咳作用,因

此,缺乏 PNDS 征象的咳嗽患者使用第一代抗组胺剂治疗,咳嗽缓解并不能完全确定 UACS 的诊断。咳嗽对第一代抗组胺剂和减充血剂的治疗反应较慢,通常需要几天或几周,治疗药物也有可能直接影响外周组胺水平,从而减少组胺对咳嗽受体的刺激作用,与 UACS 是否存在无关。

【治疗对策】

对于 UACS,其治疗的选择某种程度上取决于其基础疾病。对于病因明确的病人则需要制定具有针对性的特异性治疗方法。而病因不明确,应在明确诊断之前给予有效的经验性药物治疗。对每种疾病的针对性治疗将在下面讨论,而一般治疗可分为:①避免诱因;②消除或减少炎症反应和分泌物;③抗感染;④异常组织结构的修复。

(一)变应性鼻炎

对于变应性鼻炎,通过改善环境、避免接触变应原是最有效的治疗方法,但是往往难以完全实现。鼻吸入皮质激素类药物、抗组胺类药物是治疗变应性鼻炎的一线药物,并能有效治疗变应性鼻炎引起的咳嗽。无镇静作用的第二代抗组胺类药物优于第一代抗组胺药物。抗组胺药/减充血剂联合用药(A/D)是治疗变应性鼻炎的有效方法,可以通过抗组胺作用减少肥大细胞的脱颗粒、通过血管收缩作用减少血浆渗出和黏膜水肿,阻止炎性细胞进入抗原沉积区域。也有文献显示白三烯受体阻滞剂可以有效缓解变应性鼻炎的症状。

如有明确的变应原且药物治疗效果不佳时,可考虑特异性变应原免疫治疗,但需时较长。如果通过改善环境和鼻内药物治疗,变应性鼻炎的咳嗽和其他症状得以控制,则未必一定要进行变应原免疫治疗。

(二)血管运动性鼻炎

第一代 A/D 制剂治疗通常有效,异丙托溴铵鼻腔喷雾也一定效果。如果第一代 A/D 制剂治疗无效或者有禁忌证如青光眼、良性前列腺肥大等,可先选用异丙托溴铵治疗。鼻用皮质类固醇血管运动性鼻炎的疗效尚不确定。

(三)细菌性鼻窦炎

虽然通常认为鼻窦炎是由细菌感染引起,但急性鼻窦炎大多由于病毒侵入引起。由于临床上难以区分急性细菌性鼻窦炎和急性病毒性鼻窦炎,所以延迟使用抗生素而先给予第一代 A/D 治疗 1 周更为合理。急性鼻窦炎并发细菌感染,最常见病原菌为肺炎链球菌和流感嗜血杆菌,其他病原菌包括厌氧菌、卡他莫拉菌、金黄色葡萄球菌等,卡他莫拉菌尤其在儿童多见。

急性细菌性鼻窦炎的治疗包括抗生素、鼻内皮质激素以及减充血药。不管急性还是慢性鼻窦炎,鼻内皮质激素治疗均有帮助。

慢性鼻窦炎诊断明确后,内科药物治疗为首选。应用抗生素治疗宜先进行细菌培养与药物敏感试验,经验治疗可选择广谱耐 B-内酰胺酶类抗生素,如头孢噻肟、阿莫西林-克拉维酸等。通常抗流感嗜血杆菌、口腔厌氧菌、肺炎链球菌治疗至少 3 周。单纯抗生素治疗效果并不明显,特别是合并过敏因素者,需联合使用抗组胺药、减充血剂、鼻用激素及促纤毛运动药。口服第一代 A/D 制剂至少 3 周,鼻黏膜减充血剂一天 2 次,用药 5 天。使用上述方法治疗咳嗽消失后,鼻内激素治疗还应持续 3 个月。慢性鼻窦感染对药物治疗不敏感且存在解剖异常导致鼻腔阻塞的病人,应考虑鼻内镜手术治疗。

(四)变应性真菌性鼻窦炎

对于变应性真菌性鼻窦炎的治疗,主要是手术清除过敏霉菌黏液。功能性鼻内镜手术是首选有效的治疗方式,术中可以彻底清除鼻窦内的病变黏膜、变应性黏蛋白及真菌成分,减少机体对真菌的免疫反应,对所累及的鼻窦进行通气引流治疗。

与变应性支气管肺曲菌不同,不主张使用类固醇激素治疗。局部抗真菌剂具有一定的疗效。变应性真菌性鼻窦炎与侵袭性真菌性鼻窦炎的治疗原则也不相同,抗真菌药多具有严重的毒副作用,一般不主张全身使用,手术治疗的患者可在术前应用。

(五)理化刺激性鼻炎

当环境刺中明确确实存在刺激物时,避免暴露,增强通风,采取相应的个人防护措施,如使用带有高效空气微粒过滤器防尘、防雾或防烟面具。

(六)药物性鼻炎

治疗的关键是停止使用当前药物,有时可一次一侧鼻内用药,A/D制剂或者鼻内皮质激素治疗较为合理,但其效果没有确切的数据考究。

四、胃食管反流性咳嗽

胃食管反流(gastroesophageal reflux,GER)是指胃酸和其他胃或十二指肠内容物反流进入食管的现象,正常人也存在一定程度的反流,称为生理性反流。非生理性的GER可以引起临床症状,甚至组织病理学的改变。当引起食管症状与并发症,和(或)组织病理学的改变时,统称为CERD。GERD在西方国家较为常见,患病率为7%~15%,甚至更高,而国内的患病率相对要低,但有上升的趋势。

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease,GERD)的特征性症状为反酸、嗝气、烧心或胸骨后烧灼感,其食管外表现为咳嗽、胸闷、喘息、咽喉疼痛、心前区痛等。其中,以慢性咳嗽为主要临床表现的CERD称为胃食管反流性咳嗽(gastroesophageal reflux-related chronic cough,CERC)。GERC是慢性咳嗽的常见原因,占慢性咳嗽病因的8%~41%。笔者的研究结果显示CERC约占慢性咳嗽病因的12%。

【病因与发病机制】

很多因素可以加重或诱发胃食管反流性疾病。

(1)药物①阿仑唑奈(alendronate,治疗绝经后骨质疏松的药物);②口服激素;③支气管扩张药物; β_2 -肾上腺素能激动剂,氨茶碱;④前列腺素类;⑤钙通道阻滞剂;⑥抗胆碱能药物;⑦吗啡、哌替啶。

(2)肥胖。

(3)吸烟、酒精、咖啡因、高脂肪食物/巧克力、刺激性食物、柑橘类酸性饮料等。

(4)剧烈运动。

(5)长期胃肠插管、肺移植、肺切除术、腹膜透析。

(6)支气管哮喘、阻塞性睡眠呼吸障碍等。

(7)职业致使腹压增加的一些职业,如歌剧歌手、管弦乐器家、长笛及双簧乐器家等。

CERC的发病机制涉及食管,支气管反射、微量误吸、食管运动功能失调、自主神经功能失调与气道炎症等,传统观点认为微量误吸起着主要作用,但食管pH监测发现GERC多数情况

下只存在远端反流,现在认为食管-气道之间的神经反射引起的神经源性炎症及相关神经肽可能起着更为重要的作用。

【临床表现】

多为刺激性干咳,亦可表现为有痰的咳嗽。绝大多数为白天咳嗽,个别表现为夜间咳嗽。笔者观察发现 72% 以白天咳嗽为主,28% 日夜均有咳嗽,没有发现以夜间咳嗽为主的患者。过去认为 CERC 常发生在夜间,通过 24 小时食管 pH 监测表明,实际上反流多发生于清醒和直立位时。因为,熟睡后以及平卧位状态时,食管下段的括约肌为收缩状,发生一过性的括约肌松弛和反流的可能性比日间小。相反,直立位时,食管下段括约肌发生松弛,出现 GERC 的可能性反而更大。52.2% 的患者在进食,尤其是进食刺激性食物后有咳嗽加重的表现。因为,进食也可以导致反流加重,其机制主要有:进食后使胃扩张,并通过咽-食管反射导致短暂的食管下段括约肌松弛;食物直接作用导致食管下段压力降低;进食刺激性食物损伤食管黏膜等。

典型反流症状表现为胸骨后烧灼感、反酸、嗝气、胸闷等。有微量误吸的 GERD 患者,早期更易出现咳嗽及咽喉部症状。很多患者合并反流相关症状,但临床上也有不少 CERC 患者完全没有反流症状,咳嗽是其唯一的临床表现。

【辅助检查】

检查手段包括食管 pH 监测、胆汁反流测定、腔内阻抗测定、食管钡餐、食管镜、食管内压力测定等。

(一) 食管 pH 监测

通过食管 24 小时 pH 监测观察反流情况以及咳嗽与症状的相关概率(symptom association probability, SAP)是目前诊断 GERC 最敏感、最特异的方法。食管 pH 监测虽是目前最好的检测方法,但仍存在如下问题:①若反流间歇发生,可能导致假阴性结果;②非酸反流如胆汁反流,酸性反流合并碱性反流时其 pH 可能正常,所以结果阴性者也不能完全排除 CERC 诊断。最终确诊 GERC,需要根据抗反流治疗的效果来判断。

(二) 腔内阻抗监测

可动态测定气、液体在食管腔内的运动情况,根据特定的阻抗变化图形,可以识别 95% 的食管反流。若同时进行 24 小时食管 pH 监测可以精确观察酸和非酸反流事件。对于临床上经充分抗酸治疗后仍有症状者,可评价其是否仍有持续存在的反流和非酸反流,从而为进一步确诊或调整治疗方案提供依据。

(三) 胆红素测定

可诊断胆汁反流。

(四) 食管压力测定

通过连续灌注导管测压系统进行食管测压,能了解 LES 长度、位置和压力、食管体部吞咽蠕动波的振幅和速度,从而为 CERC 患者食管运动功能提供客观、定量的数据资料。

(五) 内镜检查

内镜检查是诊断反流性食管炎的主要方法,尤其对有食管炎症、糜烂甚至溃疡的患者,内镜检查意义更大。但多数 CERC 无食管炎的表现,胃镜检查也不能确定反流与咳嗽的相

关性。

（六）其他检查

除以上检查方法外,钡餐、放射性核素、食管内灌酸试验、B超等也可用于诊断胃食管反流病。钡餐检查特异性低,敏感性也仅为26%~33%,除非考虑合并食管裂孔疝等解剖学变异,一般不用钡餐检查诊断CERC。

【诊断标准】

GERC的诊断应结合病史、检查结果(尤其是食管pH监测)及治疗反应综合考虑。根据中国《咳嗽的诊断与治疗指南(2009年版)》,GERC的诊断标准如下:

- (1)慢性咳嗽,以白天咳嗽为主。
- (2)24小时食管pH监测Demeester积分 ≥ 12.70 ,和(或)SAP $\geq 75\%$ 。
- (3)排除CVA、EB、PNDs等疾病。
- (4)抗反流治疗后咳嗽明显减轻或消失。

抗反流治疗有效是诊断GERC最重要的标准,但抗反流治疗无效并不能完全排除CERC的存在,因为可能抗反流治疗力度不够,或内科药物治疗无效,或者为非酸性反流等。

对于高度怀疑CERC或没有pH监测仪器或患者不能耐受检查时,可进行经验性诊断治疗。一般采周奥美拉唑口服(20mg,每日2次),连续2~4周。

GERC的鉴别诊断要涵盖常见的慢性咳嗽病因。由于CERC的发病较为常见,要注意鉴别在部分合并有反流症状或反流病的咳嗽患者中,其反流症状或反流病可能仅仅是伴随现象,并非是导致咳嗽的原因。

【治疗对策】

（一）一般措施

主要是生活饮食习惯的调整,如高蛋白低脂饮食,少食多餐,睡前忌食。避免食用松弛食管下端括约肌的食物,如脂肪、咖啡、坚果、巧克力等;忌烟酒、酸性或辛辣刺激性饮料或食物,如薄荷、洋葱、大蒜。若患者夜间平卧时症状明显,可予以抬高床头,左侧卧位。

（二）制酸治疗

根据制酸药的作用机制,目前制酸药分为两种类型:

1. H_2 受体阻断药

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,对促胃液素及M受体激动药引起的胃酸分泌也有抑制作用。常用的 H_2 受体阻断药有雷咪替丁(甲氰咪胍)、雷尼替丁、法莫替丁等。

2. 质子泵抑制剂

通过抑制胃 H^+-K^+-ATP 酶,发挥强力抑酸作用,作用持久,可使胃内pH升高至7.0,一次用药大部分胃酸分泌被抑制24小时以上。其对幽门螺杆菌也有一定的抑制作用。奥美拉唑为第一代质子泵抑制剂,新一代质子泵抑制剂如泮托拉唑和雷贝拉唑抑制胃酸作用更强。

（三）促胃动力药

促胃动力药如多潘立酮、四沙必利等可增加贲门括约肌张力,松弛幽门,加速胃的排空,防止食物反流。

(四)胃黏膜保护剂

胃黏膜保护剂如前列腺素衍生物类(米索前列醇、恩前列素)、硫糖铝、枸橼酸铋钾、替普瑞酮等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。

药物治疗多为联合应用或单用质子泵抑制剂、 H_2 受体阻滞剂及胃肠促动药。部分患者单用抑酸治疗即有效。如果采用 H_2 受体阻滞剂无效,改用质子泵抑制剂可能有效。临床研究表明,质子泵抑制剂奥美拉唑相比 H_2 受体阻滞剂雷尼替丁具有更好的治疗效果。药物治疗起效快者数天,慢者需2~4周以上方可起效。咳嗽消失后一般再继续治疗3个月。

(五)手术治疗

如采用足够的强度和疗程治疗,咳嗽仍无改善时,可以考虑采取抗反流手术治疗。手术治疗效果各家报道不一,咳嗽缓解率在41%~82%,国内缺乏这方面的资料。由于手术可能发​​生胃轻瘫等并发症,且有一定的复发率,因此应严格把握手术治疗指征。

五、变应性咳嗽

变应性咳嗽(atopic cough)于1989年由日本学者藤村政树定义,当时命名为过敏性支气管炎,1992年改名为变应性咳嗽。患者通常存在将应征(atopy)的基础因素,唯一或最主要的临床症状是慢性咳嗽,无气道高反应性或可逆性气道阻塞,支气管舒张剂治疗无效,抗组胺药物和(或)糖皮质激素能有效控制咳嗽。由于大部分患者诱导痰嗜酸性粒细胞(Eos)升高,可以诊断为非哮喘性嗜酸性粒细胞性支气管炎,部分诱导痰嗜酸性粒细胞正常而抗组胺药物治疗有效者可能为沉默型鼻后滴流综合征,因此变应性咳嗽未得到除日本和我国外的其他国家承认。国内虽采用变应性咳嗽的名称,但未将非哮喘性嗜酸性粒细胞性支气管炎包括在内,定义与日本有所不同。

变应性咳嗽在日本占慢性咳嗽36%~49%,是最主要的慢性咳嗽病因。国内报道占慢性咳嗽的13%,作为慢性咳嗽的病因不如咳嗽变异型哮喘、鼻后滴流综合征和非哮喘性嗜酸性粒细胞性支气管炎重要。鉴于变应性咳嗽在定义和临床表现上与非哮喘性嗜酸性粒细胞性支气管炎和鼻后滴流综合征界限不清,很可能是两者的混合体,能否作为一种独立的疾病尚需明确。

【病因】

尚不清楚。特应征体质和环境职业因素可能是发病的危险因素。理论上导致气道变应性炎症的各种特异性吸入物如尘螨、花粉和动物毛屑,呼吸道感染或定植的细菌和真菌及部分食物等均可作为病因,但目前仅证实来自环境中或上呼吸道感染及定植的真菌如白念珠菌、担子菌、皮状丝孢酵母、季也蒙毕赤酵母、棕黑腐质霉和白色链霉菌等吸入可以引起变应性咳嗽。

【病理和病理生理】

80%以上患者诱导痰中Eos比例升高,气管或支气管黏膜下层组织内存在明显的Eos浸润,但程度轻于哮喘或咳嗽变异型哮喘患者。支气管肺泡灌洗液中Eos不增多可能是与非哮喘性嗜酸性粒细胞性支气管炎的最大区别,提示变应性咳嗽的嗜酸性粒细胞气道炎症仅累及支气管树的中央部位,而不涉及外周小气道。变应性咳嗽气道是否存在咳嗽变异型哮喘或非哮喘性嗜酸性粒细胞性支气管炎的基底膜增厚等气道结构重构改变尚无报道。

变应性咳嗽的病理生理特征包括肺通气功能正常,无气道可逆性和高反应性,但咳嗽敏感

性明显增高。经治疗咳嗽缓解或消失后,咳嗽敏感性可以恢复正常。

国内定义的变应性咳嗽尚缺乏病理及病理生理改变的研究。

【临床表现】

可发生于任何年龄,但好发于中年人,尤以中年女性最多见,男女之比约为 1:3。常可追溯到既往过敏史和家族过敏史,但无哮喘病史。

(一)症状

咳嗽是唯一或最主要的临床症状,常为干咳,多为阵发性,夜间睡眠或清晨起床后咳嗽较剧烈。吸入油烟、灰尘、冷热空气、刺激性气体、汽车尾气、讲话、运动和大笑等可诱发或加重咳嗽。可伴有咽喉痒或痰液黏附在咽喉的感觉。女性患者可因咳嗽出现压力性尿失禁。

(二)体征

无明显阳性体征。

(三)辅助检查

1.血液检查

可有外周血 Eos 比例或绝对数升高,或血清总 IgE 增高,血清过敏原特异性 IgE 抗体阳性。

2.诱导痰细胞学检查

80%~90%的患者诱导痰 Eos 比例增高($>2.5\%$)。但国内定义的变应性咳嗽诱导痰 Eos 比例正常。

3.咳嗽敏感性检查

常明显增高。

4.过敏原皮试检查

过敏原皮肤针刺试验可阳性。

5.肺功能检查

肺通气功能正常。支气管舒张试验和激发试验阴性,峰流速变异率正常。

6.影像学检查

X线胸片或胸部 CT 检查无异常发现或仅见肺纹理增多。

7.纤维支气管镜检查

没必要常规进行。除支气管黏膜充血外,一般无其他异常发现。支气管黏膜活检病理检查可见黏膜下层较多 Eos 浸润。支气管肺泡灌洗液中 Eos 无明显增多。

8.咽拭子真菌培养

部分患者可检出白念珠菌等。

【诊断】

应综合分析症状、体征和辅助检查结果建立。

日本呼吸病学会制定的临床研究条件下的变应性咳嗽诊断标准为:

(1)干咳 8 周或以上,无喘息和呼吸困难。

(2)诱导痰中嗜酸性粒细胞增多,或有下列 1 个及 1 个以上特异性体质表现:①目前或既往不包括哮喘在内的过敏性疾病史;②外周血 Eos 增多;③血清总 IgE 升高;④过敏原特异性 IgE 抗体阳性;⑤过敏原皮肤针刺试验阳性。