

中国慢性咳嗽研究 20 年 深耕慢性咳嗽领域 多方布局是关键

医师报讯 (融媒体记者 宋菁) 从 2001 年开始, 国内开始了慢性咳嗽的诊断、治疗与发病机制的系统研究, 至今走过了 20 年的历程。中国慢性咳嗽研究从无到有, 从小到大, 从国内走向国际, 其中有着怎样的发展历程, 未来的走向如何? 为此, 本报记者专访了国内慢性咳嗽领军人物、广州医科大学附属第一医院赖克方教授。

早期研究: 高达 80% 慢性咳嗽患者被误诊误治

早期赖克方教授团队进行的一项慢性咳嗽诊治现状调查发现, 高达 80% 的慢性咳嗽患者被诊为“慢性支气管炎”或“慢

性咽喉炎”, 患者被反复进行各种无意义的检查, 长期得不到有效治疗, 患者的生活、工作与学习受到严重影响。慢性咳嗽的诊治思维停留在“慢性咳嗽-慢性支气管炎或咽喉炎-抗生素加镇咳药”的模式中, 并导致了临床医生频繁、过量地使用抗生素及镇咳药。而当时国内对慢性咳嗽病因分布尚无研究数据, 也没有人专门从事慢性咳嗽的研究工作,

慢性咳嗽五大常见病因

“我们首先建立了慢性咳嗽病因的诊断方法, 包括询问病史、体格检查和相关辅助检查。其中可用的辅助检查包括诱导痰细胞学检查、肺功能检查、24h 食管 pH- 多通道阻抗值监测等。我们还建立了检查项目的参考值范围并探讨了临床应用最佳临界值, 并依此制定了慢性

咳嗽的病因诊断原则和病因诊断程序。”赖克方教授介绍, 他们还同时探讨了呼出气一氧化氮对慢性咳嗽嗜酸细胞炎症的诊断价值。

在此基础上, 赖克方教授团队调查了广州地区的慢性咳嗽病因分布情况, 发现嗜酸粒细胞支气管炎 (EB)、咳嗽变异性哮喘 (CVA)、上气道咳嗽综合征 (UACS)、胃食管反流性咳嗽 (GERC)、变应性咳嗽 (AC) 是慢性咳嗽的常见病因, 并提出中国变应性咳嗽的概念。

广州地区的调查结果发现 EB 是慢性咳嗽的常见病因之一, 而北京、上海早期的研

究结果却不支持广州地区的结果, 认为原因在于存在地区差异。导致差异的原因是方法学的问题, 还是真实存在地区差异? 为此, 赖克方教授团队牵头组织了一项全国多中心的慢性咳嗽病因分布调查研究。

该研究采用了统一的病因诊断流程与诊断标准, 结果发现, 虽然各个地区之间存在细微差异, 但慢性咳嗽总体的常见病因分布是一致的, 即 CVA、EB、UACS、GERC、AC 皆为我国慢性咳嗽的常见病因。除了慢性咳嗽的常见病因外, 我国还陆续发现了一些少见与罕见的慢性咳嗽病因。例如, 赖克方教授团队曾经首次报道了一例因颈椎间盘突出而诱发的慢性咳嗽。



赖克方教授

制定中国咳嗽诊治指南

结合国内慢性咳嗽的研究成果, 赖克方教授团队牵头制定了中国第一部, 也是全球第四部《咳嗽的诊断与治疗指南》, 随后于 2009 年、2015 年进行了修订, 今年再次进行修订。指南具有鲜明的中国特色, 符合国内临床实践的需求。在 2017-2019 年, 赖克方教授团队在全国举行了中国咳嗽指南推广万里行活动, 在 84 个大中小城市进行了 94 场宣讲活动。

“随着慢性咳嗽病因分布逐渐清晰, 中国咳嗽指南的制订和推广普及, 如今在大中城市各大医院, 慢性咳嗽的诊疗水平得到了很大提高, 误诊误治率也极大地降低了。”

发展 攻坚克难 挑战业内难题

探索难治性慢性咳嗽的发病机制

随着慢性咳嗽常见病因诊断与治疗问题的解决, 现在大城市大医院里, 难治性慢性咳嗽或咳嗽高敏综合征 (以前称为“不明原因慢性咳嗽”) 的患者越来越多了。为了解决这个令临床医生棘手且颇具挑战的慢性咳嗽问题, 近几年来, 赖克方教授团队逐步将研究重点转向了难治性慢性咳嗽的发病机制研究。

咳嗽往往涉及多个靶点、多个通路, 除了延髓的咳嗽中枢, 延髓以上的高级皮层中枢也对咳嗽有调控作用。难治性慢性咳嗽的治疗靶点具体在哪里? 在外周还是在中枢, 或者兼而有之?

许多慢性咳嗽患者的症状表现为对冷空气、异味、油烟等敏感。这种咳嗽高敏感性既受到外周的神经通路或者靶点的调节, 也可能同时受到了中枢的调节。通过咳嗽激发试验可以

检测慢性咳嗽患者的高敏感性, 赖克方教授团队发现咳嗽高敏感性涉及感觉神经上阳离子通道 TRPV1、TRPA1 与 ATP 受体等多个靶点。 γ -干扰素一方面能提高机体的免疫力, 保护机体免受病毒感染, 但赖克方教授和邓政教授团队的一项研究发现, 持续过高水平的干扰素, 也会导致咳嗽敏感性的增高, 这可能是难治性慢性咳嗽的一个很重要的发病机制。

聚焦慢性咳嗽的高级神经中枢调节

同济大学附属同济医院邱忠民教授团队发现, 冷刺激躯干的皮肤也会增加气道咳嗽敏感性。赖克方教授和陈如冲教授团队发现慢性咳嗽患者也存在机械刺激相关的咳嗽敏感性增加。

初步研究发现, 一些慢性咳嗽患者的中枢抑制咳嗽的功能减弱, 这也许是导致慢性咳嗽的一个原因。胃食管反

流诱发的气道神经源性炎症也受到中枢的调控。目前在临床上, 一些神经系统方面的药物也被用以治疗难治性慢性咳嗽, 并取得一定的效果, 这也间接说明慢性咳嗽跟高级神经中枢的调节有关。涉及神经中枢的研究其困难可想而知, 为此赖克方教授团队也开始与神经生理领域的董榕教授等专家携手合作, 以期尽快找到新突破点。

慢性咳嗽的治疗仍面临着不少的瓶颈。据赖克方介绍, 临床上至今尚未有治疗难治性慢性咳嗽的特效药。现在常规使用的止咳药物大多都是用了好几十年的老药, 目前新药 P2X3 受体阻滞剂在国内正进行 III 期临床试验研究, 有望成为新一代治疗难治性慢性咳嗽的靶向药物。



关联阅读全文

未来 持续发力 不负时代

瞄准基层慢性咳嗽诊疗的痛点

在赖克方教授看来, 经过大家这 20 年来的共同奋斗, 我国大城市、大医院慢性咳嗽的诊治水平与欧美国家相当。同时, 我们还要意识到中国各地区经济、医疗水平发展不均衡的现状。慢性咳嗽在基层的误诊误治情况依然非常严重。钟南山院士在第十四届中国咳嗽论坛上也特别提到, 我们仍需进一步加强中国咳嗽指南在基层的推广和普及, 推动基层慢性咳嗽诊疗的规范化建设。

面向多领域发力

“我们在国际上首次做出来的成果不少。总体来说, 我们在基础研究方面还要继续努力。在咳嗽频率监测、中医中药新药研发领域未来还要发力。”赖克方教授表示, 同时我们也要清醒地看到不足之处。从全国来讲, 相比慢阻肺、哮喘, 慢性咳嗽诊疗研究开展的时间并不长, 参加慢性咳嗽研究的单位、

研究人员还是相对较少。目前我们也还缺乏慢性咳嗽全国性的流行病学调查, 只有了解清楚慢性咳嗽的患病率、危险因素, 我们才能从宏观战略的层面来制定相应的慢性咳嗽防控措施。“要推动这项工作的落实, 除了需要科研人员的努力, 更需要政府层面的支持,” 赖克方教授希望将来慢性咳嗽的研究能得到国家和政府层面更多的重视和支持。

“尽管仍面临着这样那样的挑战和困难, 无疑慢性咳嗽在这 20 年来取得了重大进步, 也获得了国际同行的认可, 我们不仅举办了三届高水平的国际咳嗽会议, 中国专家也参与了美国 ACCP 咳嗽指南、欧洲 ERS 咳嗽指南的制定。如今, 临床医生对慢性咳嗽的关注度也有了极大的提升。在新时代新征程上要展现新担当新作为, 乘势而上, 慢性咳嗽诊疗人将不负时代, 不负韶华, 为推动国内乃至全世界的慢性咳嗽研究进步而不懈努力!”