

难治性慢性咳嗽发病机制及治疗的研究进展

赵海婷

吉林省长春市东北师范大学医院 吉林 长春 130022

【摘要】：难治性慢性咳嗽是一种以咳嗽持续存在为主要特征的呼吸系统疾病，其发病机制复杂，严重影响着患者的生活质量。本文主要论述难治性慢性咳嗽的研究进展，从咳嗽高敏状态发生机制、气道神经炎症调控、中枢敏化靶向干预、中医辨证施治及非药物综合干预等方面展开分析。研究显示，气道炎症反应、TRP 通路激活及中枢神经高敏化在疾病发生发展中发挥着重要作用；神经调节剂、中医药及咳嗽抑制训练等治疗方式可在一定程度上缓解症状并改善患者预后。其中，中医药在多靶点调节气道炎症及神经敏化方面展现出潜在优势，非药物干预则有助于提高患者行为控制能力并降低复发风险，在治疗难治性慢性咳嗽方面有着显著优势。

【关键词】：难治性慢性咳嗽；发病机制；治疗策略

DOI:10.12417/2811-051X.26.10.091

引言

难治性慢性咳嗽是呼吸系统的一种常见疾病，近年来发病率不断上升，已成为影响患者生活质量的一个重要因素。该病病程长且病因复杂，部分患者经过规范检查及常规治疗后症状仍存在，临床治疗难度较大。伴随咳嗽高敏综合征概念的提出，研究发现气道炎症、神经敏化及中枢高敏状态等均参与了疾病的发生发展。目前，神经调节剂、中医药及非药物干预等治疗方式虽在不断发展，但仍存在疗效不一、复发率偏高等问题。因此，深入开展难治性慢性咳嗽的发病机制及治疗研究，对提高临床防治水平有着重要意义。

1 难治性慢性咳嗽概述

难治性慢性咳嗽在临床上比较常见，属于慢性呼吸系统疾病。这类患者咳嗽时间往往超过 8 周，即便经过规范检查和针对病因的治疗，症状也很难得到明显缓解。近年来，伴随环境污染加重及呼吸系统发病人数增多，这类咳嗽的患病人数也越来越多，严重影响患者的工作、睡眠及生活质量。长期频繁咳嗽不仅会让人胸闷、乏力及咽喉不适，还可能引发焦虑、抑郁等心理问题，给患者的身心健康带来持续负担。当前研究认为，咳嗽高敏状态是该病的重要病理特征，其发生和气道炎症、神经敏化及中枢神经调节异常等因素密切相关。部分患者还伴有气道高反应性增强及神经源性炎症反应，造成咳嗽症状反复迁延。

临床上，难治性慢性咳嗽的治疗难度很大，除了要缓解咳嗽症状外，还需降低复发风险，改善患者的整体生活质量。药物治疗方面，常用的是神经调节剂、受体拮抗剂及部分抗炎药物，但部分患者用药后效果不太理想，还容易出现嗜睡、头晕等不良反应。近年来，中医药治疗及非药物干预开始受到更多关注。一些中药复方在减轻气道炎症及改善神经敏化方面显示出一定优势，咳嗽抑制训练、言语病理治疗等非药物方式也能提高患者对咳嗽行为的控制能力。总体来看，难治性慢性咳嗽的防治仍需结合患者的具体情况实施综合干预，完善个体化治

疗策略已成为当前研究的重要方向。

2 难治性慢性咳嗽发病机制

近年来，咳嗽高敏状态成为难治性慢性咳嗽的一个重要病理生理基础。这类患者对冷空气、粉尘等外界刺激非常敏感，即使刺激很轻，也会反复诱发咳嗽。研究显示，气道长期处于炎症刺激下，感觉神经末梢会变得过于强烈，咳嗽的触发阈值随之降低，继而形成持续的高敏状态。同时，激活 TRPV1 等相关受体通路还会加强神经冲动传导，加重气道的敏感反应。有些患者还会出现中枢神经系统异常放大咳嗽信号，造成咳嗽反反复复，并形成恶性循环。刘智霖等学者认为，咳嗽高敏性是难治性慢性咳嗽的关键特征，其发生与气道炎症反应、咳嗽中枢敏化及 TRP 通路激活密切相关^[1]。

近年来，对于咳嗽高敏状态的治疗研究不断深入，临床上的治疗重点也从单纯止咳转向了神经调控及炎症干预。目前用的较多的治疗方式主要有神经调节剂、受体拮抗剂及中医药干预等。加巴喷丁、普瑞巴林等神经调节剂可降低神经敏感性，对缓解顽固性咳嗽有一定帮助，但部分患者用药后容易出现嗜睡、头晕等不良反应，影响长期治疗的效果。近年来，中医药在调节咳嗽高敏状态方面也逐渐受到关注，相关研究发现，中药复方及活性成分可通过调节炎症反应、减轻氧化应激及抑制神经源性炎症等途径改善气道高敏状态。总体来看，对于咳嗽高敏机制开展多靶点综合干预，已成为当前难治性慢性咳嗽治疗的重要研究方向。

3 难治性慢性咳嗽的治疗研究进展

3.1 气道神经炎症调控策略

气道神经炎症在难治性慢性咳嗽长期迁延中起着重要作用。炎症介质反复刺激气道的感觉神经，让神经末梢变得更为敏感，继而引发持久的咳嗽。研究显示，气道长时间处于炎症状态，会促使神经肽、细胞因子及炎症介质大量释放，继而激活 TRPV1、P2X3 等相关受体通路，加重神经源性的炎症反应。

同时,氧化应激水平升高还会损伤气道上皮屏障,让炎症反应扩散,形成炎症及神经敏化相互助长的循环。石召华等学者认为,中药复方及活性成分可依托调控 TRPV1、NF- κ B、MAPK 及 MMP-9/TIMP-1 等信号通路,减轻气道神经源性炎症并改善氧化应激状态,继而缓解难治性慢性咳嗽症状^[2]。

对于治疗气道神经炎症,现有方法是抗炎治疗、神经调节及中医药综合干预等几类。部分大环内酯类药物可依托抑制炎症介质释放减轻气道炎症反应,降低神经敏感性,而受体拮抗剂能阻断异常神经冲动传导,缓解顽固性咳嗽症状。近几年,中医药在调节气道神经炎症方面的研究不断深入。相关研究发现,祛风宣肺方、苏黄止咳胶囊及麻杏石甘汤等中药复方可依托多个靶点调节炎症反应及免疫功能,改善气道高反应状态。此外,部分中药活性成分还有抗氧化及保护气道黏膜屏障的作用,有助于降低疾病复发风险。总体来看,围绕气道神经炎症开展综合调控,已成为当前难治性慢性咳嗽治疗的一个重要研究方向。

3.2 中枢敏化靶向干预

在难治性慢性咳嗽的发病及发展过程中,中枢敏化是造成咳嗽长期迁延的一个重要病理原因。患者长时间反复咳嗽,中枢神经系统对咳嗽信号的调节功能慢慢失衡,使脑干咳嗽中枢长期处于兴奋状态。这种情况下,患者即便受到一点刺激,也会引发明显的咳嗽。研究显示, γ -氨基丁酸受体及 N-甲基-D-天冬氨酸受体的异常激活,会加强神经冲动传导,降低咳嗽的触发阈值,继而形成中枢高敏状态。朱怡清等学者认为,难治性慢性咳嗽可能主要由中枢高敏引起,其发生机制和神经病理性疼痛中的中枢敏化有着一定相通性,因此神经调节剂在治疗中具有较高应用价值^[3]。

目前,围绕中枢敏化开展靶向干预已成为难治性慢性咳嗽研究的重要方向。加巴喷丁、普瑞巴林、巴氯芬及阿米替林等神经调节剂,可通过降低中枢神经兴奋性及抑制异常神经冲动传导,在一定程度上减轻顽固性咳嗽症状,并改善患者生活质量。但部分患者在治疗过程中容易出现头晕、嗜睡及注意力下降等不良反应,影响长期用药依从性。除了药物治疗,目前越来越重视综合调控中枢敏化。凭借联合心理干预、行为训练及中医药治疗等方式改善神经调节功能,降低咳嗽中枢异常兴奋状态。总体来看,中枢敏化靶向干预为难治性慢性咳嗽治疗提供了新的方向,但其长期疗效及个体化应用方案仍需进一步深入研究。

3.3 中医辨证施治

在难治性慢性咳嗽治疗中,应用中医辨证施治的患者越来越多,其在缓解长期反复咳嗽症状、降低复发率及提高患者生活质量方面显示出一定优势。中医学认为,难治性慢性咳嗽的发生及肺失宣降、风邪留恋等因素关系密切。因此,临床治疗

强调辨证论治,依据不同患者的证型制定个体化方案。对于风邪犯肺、痰热壅肺及肺阴亏虚等常见证型,可分别采用疏风宣肺、清热化痰及养阴润肺等治疗方法,从整体上调节机体的功能状态。宁崇晓等学者认为,中医药辨证治疗难治性慢性咳嗽临床疗效较为显著,同时具有较高安全性,在缓解症状及改善患者耐受性方面具有一定优势^[4]。

当前,中医药治疗难治性慢性咳嗽的方式主要有中药单体、经典方剂、自拟方及中成药等。临床上常用的药物有钩藤、蝉蜕等中药单体,小柴胡汤、麻黄细辛附子汤等经典方剂,以及苏黄止咳胶囊等中成药。一些研究指出,部分中药复方可凭借调节气道炎症、减轻神经敏化及改善免疫功能等方式发挥止咳作用,在控制顽固性咳嗽方面有一定的效果。但目前中医药治疗仍有辨证标准不统一、循证医学证据不足及作用机制研究不深入等问题,限制了其规范化推广。今后应加强多中心、大样本临床研究,完善中医证候评价体系,继而推动中医辨证施治应用在难治性慢性咳嗽中。

3.4 非药物综合干预模式

部分患者长期反复咳嗽,容易形成异常的咳嗽行为模式并产生心理负担,单靠药物很难取得理想疗效。所以,依托行为训练、心理调节及生活方式干预等方式来改善患者神经反应状态,已成为当前临床研究的一个重要方向。其中,咳嗽抑制训练及言语病理治疗应用较多。这类方法指导患者调整呼吸节律、控制咳嗽冲动以及改善发声方式,继而降低咳嗽频率,减轻气道受到的不良刺激。李荣等学者认为,咳嗽抑制疗法能够在一定程度上改善患者咳嗽症状及生活质量,对难治性慢性咳嗽具有积极干预价值^[5]。

非药物综合干预更强调多种方式联合使用,以提高整体的治疗效果。部分研究发现,对长期慢性咳嗽患者做心理疏导及健康教育,可减轻焦虑、紧张等负面情绪对咳嗽症状的影响,也能让患者更愿意配合治疗。此外,适当调整生活方式,保持规律作息及适度运动,同样有助于降低气道敏感度,减少咳嗽的发作次数。近年来,部分临床治疗还把中医外治、呼吸训练及康复管理纳入了综合干预体系,从多个角度调节患者生理及心理状态,提高对疾病的长期管理能力。总体来看,非药物综合干预模式在改善患者症状、降低复发风险方面起着积极作用,但其标准化应用及长期疗效仍有待进一步研究。

4 结语

难治性慢性咳嗽和气道炎症、神经敏化及中枢高敏等多种机制有关,治疗方式也从单纯镇咳转向综合干预。目前,神经调节剂、中医药及非药物治疗都表现出一定的应用价值,但仍存在疗效不稳定、规范程度欠缺等问题。今后应继续分析其发病机理,完善个体化治疗方案,并加强多学科联合干预,以提高难治性慢性咳嗽的长期治疗效果,改善患者的生活状况。

参考文献:

- [1] 刘智霖,马建岭,史利卿,王颖,王丽云,李扭扭,季坤,董尚娟,温绍惠.难治性慢性咳嗽发病机制及治疗的研究进展[J].华中科技大学学报(医学版),2022,51(04):578-584.
- [2] 石召华,胡铭洁,蔺珂昕,江沁,兰洲,孟燕,朱玲平,王淑慧,朱婉萍,李学斌,胡准.中医药治疗难治性慢性咳嗽的作用机制及研究进展[J].亚太传统医药.
- [3] 朱怡清,邱忠民.神经调节剂治疗难治性慢性咳嗽的研究进展[J].国际呼吸杂志,2020,40(18):1391-1395.
- [4] 宁崇晓,冯贞贞.中医药治疗难治性慢性咳嗽研究进展[J].中医学报,2024,39(12):2575-2580.
- [5] 李荣,曾凡.咳嗽抑制疗法在难治性慢性咳嗽治疗中的研究进展[J].当代护士,2024,31(12):32-35.