

· 综述 ·

儿童慢性咳嗽研究新进展

姜珊 综述¹ 多力坤 审校²

(新疆医科大学第一附属医院 1. 预防保健科; 2. 儿科, 新疆 乌鲁木齐 830005)

[中图分类号] R725.6 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2006)03-0257-03

咳嗽是机体的一种保护性反射,其作用是清除呼吸道分泌物、渗出物以及侵入呼吸道的异物、清除呼吸道刺激因子,是机体防止感染的一种防御反射。咳嗽超过3周无明显肺部疾患称为慢性咳嗽。由于慢性咳嗽病因很多,可单独存在也可合并存在,因此诊断比较困难。在临床上慢性咳嗽几乎均由呼吸道疾病所致,但引起呼吸道疾病的原因相当广泛,而且病情轻重不一,因此必须分别查明原因。随着痰诱导技术的改进和检测方法的进步,临床加深了对慢性咳嗽的认识,本文对其研究进展进行综述。

1 发病机制

目前认为咳嗽感受器不仅存在于呼吸道,其他部位也可存在。咳嗽感受器主要位于上下呼吸道、鼻窦、还有胸膜、心包膜、膈肌、食道、胃,甚至耳道、鼓膜,其中喉及气管的咳嗽感受器最敏感。当咳嗽感受器感受到刺激后,产生冲动沿着迷走神经传入延髓咳嗽中枢,传出冲动沿着迷走神经传出至相应的感受器产生咳嗽。与咳嗽相关的因素有:①机械、物理、化学刺激;②咳嗽感受器敏感性增加;③炎性介质的影响,如前列腺素、组织胺、中性粒细胞活化后细胞因子的释放;④气道上皮的感觉神经肽和神经递质。

2 病因

2.1 肺炎支原体肺炎

旧称原发性非典型肺炎,由肺炎支原体引起。肺炎支原体感染后,由上呼吸道逐渐向下呼吸道蔓延。不仅引起肺炎,而且可以引起诸如气管炎、支气管炎、喉炎等。全部患儿均有咳嗽,多数为剧烈与顽固性咳嗽,有些似百日咳样痉咳,约半数可剧咳至呕吐、面部浮肿以及鼻、胸、腹痛。一般初为干咳,后期可有脓痰。咳嗽不少于3周者占90%。呼吸道症

状重、肺部体征不明显,胸片阴影显著是本病的特征。肺炎支原体侵入呼吸道黏膜后,吸附于黏膜上皮细胞表面,在其表面繁殖,并能通过病菌的直接毒性作用,病菌与巨噬细胞接触后释放化学递质引起毒性和炎症反应、局部免疫反应造成组织损害。引起疾病的关键是肺炎支原体紧密吸附于呼吸道上皮细胞表面,可逃避黏膜纤毛的清除作用及吞噬细胞的吞噬,并吸取自身需要的营养,同时释放有毒代谢产物,使宿主细胞受损。何奎华报道^[1]慢性咳嗽患儿中肺炎支原体阳性率显著高于急性咳嗽患儿,说明肺炎支原体是小儿发生慢性咳嗽的重要原因。

2.2 咳嗽变异性哮喘

又称过敏性咳嗽或隐匿性哮喘,是哮喘的一种特殊类型,该病最早于1972年由Glauser报道了5例成人病例,并命名为咳嗽变异性哮喘(CVA)。到1982年由Hannaway等正式在儿科建立了CVA的诊断。我国儿科工作者又经过多年的临床探索,制定出了我国小儿CVA的诊断治疗常规(试行方案),对CVA有了更进一步的认识,CVA的诊断水平有了很大提高,并发现也是小儿慢性咳嗽较常见的原因之一。由于气道炎症介质(缓激肽、速激肽、前列腺素等)增加,使气道上皮咳嗽感受器敏感性增加,产生咳嗽^[2]。临床上以反复或长期咳嗽为其主要表现,缺乏典型哮喘的征象,肺部常无阳性体征,容易误诊误治。为何只咳不喘,Kon等^[3]认为这类患者的喘息阈值高于典型的哮喘患者,故不出现喘息症状。Todokoro^[4]认为在慢性咳嗽儿童中有75%的是咳嗽变异性哮喘,其中54%发展成典型哮喘,咳嗽变异性哮喘无严重的气道高反应性,但是,年龄是转变成典型哮喘的危险因素^[4,5]。

2.3 嗜酸细胞性肺炎

有认为嗜酸细胞性肺炎(EB)属于一种变态反应性综合征,以肺部浸润同时伴有周围血中嗜酸细胞增高为特征。多数患儿有低热、轻咳、乏力及胸部

[收稿日期]2005-12-05;[修回日期]2005-12-12

[作者简介]姜珊,女,硕士,主治医师。主攻方向:小儿呼吸系统疾病。

不适等。肺部体征:叩诊浊音,听诊可闻及干或湿性啰音。特征性改变包括嗜酸性细胞、大单核细胞充满肺泡,肺泡间隔内嗜酸性细胞浸润。也可有细支气管内黏液堵塞和血管浸润。嗜酸细胞性肺炎最近用来描述伴有慢性咳嗽、痰嗜酸细胞、正常肺功能和无支气管高反应性的病人。嗜酸细胞性肺炎是慢性咳嗽的一个重要原因并且认为在特发性慢性咳嗽之前发生。^[6]

2.4 图雷特综合征

简称“TS症”是一种神经行为性疾病,以面肌抽搐和声带抽搐为特征^[7]。又称“脑功能轻微障碍症”临床表现为慢性、波动性、多发性的运动肌(头、面、肩、肢体、躯干等肌肉)快速抽动,交替出现,伴有不自主的发声和言语断续。具体表现为眨眼、点头、噘嘴、皱眉、耸肩、抬臂、踢腿;喉肌抽动时则出现轻咳、喊叫、怪鸣。目前病因尚未清楚,有人推测此病是在遗传背景下脑内多巴胺含量升高,进而导致调节运动功能紊乱而造成。图雷特综合征中声带抽搐酷似呼吸系统紊乱诸如哮喘和上下呼吸道感染,且常有慢性咳嗽病史。出现连续慢性咳嗽应考虑图雷特综合征^[8]。

2.5 胃食管反流

在儿童中胃食管反流是慢性咳嗽最常见的原因之一。胃食管反流可诱发慢性咳嗽^[9]。目前认为①反流的胃内容物吸入到喉或气管刺激咳嗽感受器;②酸反流刺激食道远端咳嗽感受器;③有人认为与蛋白水解酶(胃蛋白酶、胰蛋白酶)有关,肥胖多见^[3]。慢性咳嗽可以是胃食管反流的唯一临床表现,胃内容物反流可以刺激食管远端黏膜咳嗽感受器,也可引起气道吸入造成剧烈咳嗽^[10]。

2.6 百日咳

是一种由百日咳杆菌引起的急性呼吸道传染病。临床特征为咳嗽逐渐加重、呈典型的阵发性痉挛性咳嗽,在阵咳终末出现深长的鸡鸣样吸气性吼声,病程长达2~3个月。百日咳杆菌产生一些致病的生物活性物质使百日咳杆菌黏附在带有纤毛的呼吸道上皮细胞上,使血管平滑肌收缩、导致缺血性坏死、纤毛停滞、杀伤气管上皮细胞、破坏宿主的防御功能。使细菌和分泌物不能排出,积聚在呼吸道内,不断刺激呼吸道神经末梢,反射性引起痉挛性咳嗽。百日咳在成人中是持续性咳嗽常见的原因,人类是百日咳杆菌的唯一宿主,细菌的传播通过空气,目前认为最主要的传染源来自年长儿及成人的百日咳病人^[11]。

2.7 慢性支气管炎

是指由感染和非感染因素引起的气管、支气管黏膜及其周围组织的慢性非特异性炎症,临床表现为咳嗽、咳痰或伴有喘息及反复发作。咳嗽是由于

咳嗽感受器受到机械、物理化学刺激,或者是敏感性增加的结果。其病因较为复杂,往往是多种因素如感染、气候因素、理化因素、被动吸烟、过敏因素及其他因素长期相互作用的结果。寒冷、刺激性烟雾、粉尘、大气污染,以及纸烟中的焦油、尼古丁和氢氰酸等多种化学成分的刺激可引起局部血液循环障碍,也可以造成黏膜上皮纤毛运送功能障碍。

2.8 囊性纤维症

是一种慢性遗传性疾病,其呼吸道分泌大量异常稠厚的分泌物,并因此导致反复呼吸道感染和不可逆性肺损害。囊性纤维症气道分泌物的异常是由于囊性纤维跨膜转移因子的变异所致,表现为分泌性上皮细胞氯离子分泌缺陷,钠离子重吸收增多及随之而来的水分泌减少,纤毛外液体吸收增加,这些导致分泌物的脱水和黏液纤毛转运减慢。同时由于囊性纤维跨膜转移因子的异常使分泌物中的黏蛋白不能由浓缩状态变为扩展相,凝胶层不能形成,致黏液纤毛转运不能有效进行。在婴儿期和年长儿纤维样囊肿与慢性持续性咳嗽有关^[12]。

2.9 鼻咽部疾病

主要包括慢性鼻炎,急、慢性鼻窦炎,慢性咽炎,慢性扁桃体炎,鼻息肉,增殖体肥大等。慢性鼻咽部疾病的症状为咳嗽、鼻塞、脓性鼻涕及张口呼吸。鼻部分泌物向后流入咽部,引起刺激性咳嗽。入睡后加重,有的晨起咳出大量脓性痰。因长期张口呼吸,干燥的空气直接进入呼吸道,刺激呼吸道黏膜引起干咳,当小儿患有鼻咽部疾病时,长期反复慢性咳嗽,可损伤呼吸道黏膜,引起继发性呼吸道纤毛功能异常,呼吸道防卫功能减低,引起细菌及病毒感染,可导致慢性支气管炎。儿童鼻窦炎和窦畸形是普遍存在的,其中解剖畸形如鼻甲肥大、中鼻甲的异常和鼻中隔的偏曲常见。鼻窦疾患不能消除,可以加重咳嗽^[13]。有报道舌状扁桃体肥大也可以引起慢性咳嗽^[14]。

2.10 Arnold's 神经受压

正常外耳道存在有咳嗽感受器,异物(毛发、耳垢)刺激,可通过 Arnold's(迷走神经耳支)传入咳嗽中枢引起咳嗽。外耳、中耳疾病压迫 Arnold's 神经时可引起难治性咳嗽。

2.11 精神性咳嗽

儿童表现为干性咳嗽,声音特别响亮。McGarvey 等^[15]的研究显示,咳嗽在白天发生频繁,而在夜间很少发生。通常仅有持续性干咳而无其他症状。

3 诊断方法

3.1 病史及体格检查

寻找咳嗽反射可能发生的解剖部位,提供咳嗽

病因的有关资料以及其他病史。

3.2 实验室检查

收集痰标本中的嗜酸性细胞对明确慢性咳嗽的病因有帮助^[16]。Labbe 等^[17]研究得出对慢性咳嗽者需测试总 IgE、血清 IgE、肺功能、外周血嗜酸性细胞、X 线胸片、血清嗜酸细胞阳离子蛋白、尿中嗜酸性蛋白-EPX。EPX 在哮喘和慢性咳嗽患儿中较高,嗜酸性粒细胞在慢性咳嗽中比哮喘患儿低。食管 pH 监测、酸刺激测试、吞钡和内镜检查可以明确胃食管反流的诊断^[18]。百日咳的诊断中咽拭子进行细菌培养灵敏度较低,可用血清方法进行诊断(IgA, IgG)最近应用分子生物学的方法,可以鉴定鼻咽部标本中的百日咳杆菌是较灵敏快速的诊断方法。

3.3 支气管舒张试验

对婴幼儿的肺功能测定,项目包括潮气流速容量环(TBFV)、呼吸频率(R)、潮气量(TV)、呼气峰流速(PF)、肺活量 50% 瞬间流速(V50)、肺活量 75% 瞬间流速(V25)、到达峰流速时间与呼气时间之比(%T-PF)、峰流速容量占潮气容量的百分比(%V-PF)、呼气末流率与峰流率的比值(25/PF)。结合临床表现、个人、家族过敏史可诊断为咳嗽变异性哮喘,加上支气管舒张试验阳性可确诊。

3.4 纤维支气管镜

纤维支气管镜在小儿呼吸系统疾病诊断、治疗中具有十分重要价值,可了解气道结构、大小、异常情况(包括先天畸形)。

3.5 支气管肺泡灌洗

灌洗液可以用来分析总的和不同白细胞和介质、嗜酸性细胞阳离子蛋白、组胺^[19]。

4 治疗方法

慢性咳嗽是临床常见症状,长期咳嗽影响日常生活,夜间咳嗽影响睡眠,给患者带来痛苦,严重咳嗽可引起声音嘶哑,声带损伤甚至咳嗽晕厥综合征,给予及时、正确的治疗,可减轻患者的痛苦,减少并发症的发生。反复发生的病毒、细菌、支原体感染常致继发性免疫缺陷,这类咳嗽除治疗原发病外,使用免疫增强剂是治愈的关键。胃食管反流的患儿应使用吗叮啉、雷尼替丁并指导喂养。对过敏性鼻炎患儿使用抗组胺药,局部使用血管收缩剂,保持呼吸道通畅。副鼻窦炎、扁桃体炎的患儿应合理使用抗生素,发现有咽喉部疾病均由五官科医师配合治疗,例如腺样体肥大、扁桃体肥大。咳嗽变异性哮喘的发病机制和哮喘相同,采用治疗哮喘的方法治疗咳嗽变异性哮喘是有效的。一般认为氨茶碱或 β_2 受体兴奋剂治疗能取得较好的效果。精神性咳嗽应给予语言疗

法、呼吸训练、心理治疗及松弛技巧训练等。图雷特综合征与社会环境因素有很大关系,应给予一个宽松的生活空间,减轻学习负担,对该病治疗大为有益。

[参 考 文 献]

- [1] 何奎华. 小儿慢性咳嗽与肺炎支原体、肺炎支原体的关系[J]. 中国当代儿科杂志, 2002, 4(6): 529.
- [2] Palombini BC, Villanova CAC, Gasal OL. A pathogenic trail in chronic cough[J]. Chest, 1999, 116(3): 279-284.
- [3] Kon YY, Chas SA, Min KU. Cough variant asthma is associated with a high wheezing threshold than classic asthma [J]. Clin Exper Allergy, 1993, 23(8): 696-701.
- [4] Todokoro M, Mochizuki H, Tokuyama K, Morikawa A. Childhood cough variant asthma and its relationship to classic asthma[J]. Annal Allergy Asthma, 2003, 90(6): 652-659.
- [5] Bremont F. Definition and nosological aspects of chronic cough in children[J]. Arch Pediatr, 2001, 8(3): 597-599.
- [6] Ayik SO, Basoglu OK, Erdinc M, Bor S, Veral A, Bilgen C, et al. Eosinophilic bronchitis as a cause of chronic cough[J]. 2003, 97(6): 695-701.
- [7] Duncan KL, Faust RA. Tourette syndrome manifest as chronic cough[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2002, 65(1): 65-68.
- [8] Tan H, Buyukavci M, Arik A. Tourette's syndrome manifests as chronic persistent cough[J]. Yonsei Med J, 2004, 45(1): 145-149.
- [9] Juchet A, Bremont F, Dutau G, Olives JP. Chronic cough and gastroesophageal reflux in children[M]. Arch Pediatr, 2001, 8 (Suppl 3): 629-634.
- [10] 李礼. 小儿慢性咳嗽 50 例分析[J]. 中国医药杂志, 2003, 3 (11): 1009-1010.
- [11] Birkebaek NH, Kristiansen M, Seefeldt T, Degn J, Moller A, Heron I, et al. Bordetella pertussis and chronic cough in adults [J]. Clin Infect Dis, 1999, 29(5): 1239-1242.
- [12] Donato L, Gaugler C, Weiss L, Krieger P, Debry C. Chronic cough in children: signs of serious disease and investigations[J]. Arch Pediatr, 2001, 8(Suppl 3): 638-644.
- [13] Tatli MM, San I, Karaoglanoglu M. Paranasal sinus computed tomographic findings of children with chronic cough[J]. Int J Padiatr Otorhinolaryngol, 2001, 60(3): 213-217.
- [14] Lewis M, McClay JE, Schochet P. Lingual tonsillectomy for refractory paroxysmal cough [J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2000, 53(1): 63-66.
- [15] McGarvey LP, Warke TJ, McNiff C, Heaney LG, MacMahon J. Psychogenic cough in a schoolboy: evaluation using an ambulatory cough recorder[J]. Pediatr Pulmonol, 2003, 36(1): 73-75.
- [16] Ryttila P, Metos T, Petays T, Sohlman A, Tyolahti H, Kohonen-jalonen P, et al. Eosinophilic airway inflammation as an underlying mechanism of undiagnosed prolonged cough in primary health-care patient[J]. Respir Med, 2002, 96(1): 52-58.
- [17] Labbe A, Auble-Cuvelier B, Jouaville L, Beaugeon G, Fiani L, Petit I, et al. Prospective longitudinal study of urinary eosinophil protein X in children with asthma and chronic cough[J]. Pediatrics, 2001, 31(5): 354-362.
- [18] Theodoropoulos DS, Pecoraro DL, Efstratiadis SE. The association of gastroesophageal reflux disease with asthma and chronic cough in the adult[J]. Am J Respir Med, 2002, 1(2): 133-146.
- [19] Fitch PS, Brown V, Schock BC, Taylor R, Ennis M, Shields MD, et al. Chronic cough in children: bronchialveolar lavage findings[J]. Eur Respir J, 2000, 16(6): 1109-1114.

(本文编辑:吉耕中)