文章编号:1000-5404(2011)13-1411-03

论著

慢性咳嗽患者随访一年转归分析

张 巧[1],黄赞胜[1],曹国强[2],戴晓天[3],陈 虹[4],马千里[1],王长征[1] (400037 重庆,第三军医大学新桥医院全军呼吸内科研究所,全军呼吸病研究重点实验室[1];400030 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所呼吸内科[2];400038 重庆,第三军医大学西南医院呼吸内科[3];400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院呼吸内科[4])

【摘要】 目的 通过慢性咳嗽患者一年的随访数据分析,探讨慢性咳嗽的自然病程及患者用药依从性。**方法** 收集2008年2月至2009年5月在第三军医大学新桥医院、大坪医院、西南医院和重庆医科大学附属第一医院就诊的173例慢性咳嗽患者,入选标准:咳嗽时间>8周,X线胸片或CT检查正常。排除标准:①高血压病服用ACEI类药物;②患有慢性心肺疾病;③近期粉尘接触史。依据自制随访问卷,所有患者由一位呼吸科专科医师通过电话就咳嗽好转情况、针对病因治疗情况、咳嗽对患者的影响等方面进行随访,随访期间2010年7-9月。**结果** 共104例患者完成1年期随访研究。平均40岁(12~78岁),平均病程31.8(2~360)个月,性别比例59(男)/45(女)。不管病因是否明确的慢性咳嗽,在我们1年后的随访时,咳嗽完全消失占51.9%(54/104),部分好转占18.3%(19/104),时好时坏占6.7%(7/104),无好转或加重占23.1%(24/104)。在不同慢性咳嗽病因中,症状完全消失的比例最高的是咳嗽变异性哮喘(cough variability asthma,CVA),达58.3%;上气道咳嗽综合征(upper airway cough syndrome,UACS)患者最低,仅为45.2%;咳嗽完全无好转的病例中,胃食道反流相关性咳嗽(gastro-esophageal regurgitation cough,GERC)的比例最高30.8%,CVA最低19.4%。UACS的患者采用针对病因进行治疗的患者仅占16.7(7/42),CVA和GERC的患者采用病因针对性治疗的比较较高,达2/3左右。仅近半数的患者认为咳嗽对他们的生活、工作、情绪以及对他人有影响,而且影响程度以轻度影响为主。**结论** 不同病因的慢性咳嗽中UACS患者的转归最差,加强此类疾病的认识及提高对因治疗依从性具有迫切的临床需求。

【关键词】 慢性咳嗽;随访研究
【中图法分类号】 R441.5;R195.4 **【文献标志码】** A

Outcome of chronic cough: a one-year follow-up study

Zhang Qiao[1], Huang Zansheng[1], Cao Guoqiang[2], Dai Xiaotian[3], Chen Hong[4], Ma Qianli[1], Wang Changzheng[1] ([1]Institute of Respiratory Diseases, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037; [2]Department of Respiratory Diseases, Institute of Surgery Research, Dapin Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400030; [3]Department of Respiratory Diseases, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038; [4]Department of Respiratory Diseases, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the natural history of chronic cough and medication compliance by analyzing the clinical data of chronic cough patients during one-year of follow-up. **Methods** One hundred and seventy-three chronic cough cases from respiratory medicine clinic in Xinqiao Hospital, Daping Hospital, and Southwest Hospital of Third Military Medical University, and in First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from Feb 2008 to May 2009 were enrolled in this study. Inclusion criteria were cough time >8 weeks, and normal chest X film or CT image. Exclusion criteria: ① taking hypertensive drugs as angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI); ② chronic heart or lung diseases; ③ the recent history of exposure to dust. Based on our follow-up questionnaire, all patients were visited by a respiratory specialist by telephone for the improvement in cough or not, or treatment to the causes, or the impact of cough on life during the one-year follow-up (December 2008 to June 2010). **Results** A total of 104 patients completed the 1-year follow-up study. The average age of them was 40 (12 to 78) and average course of cough was 31.8 months (2 to 360 months), and their sex ratio was about 4/3 [59 (male)/45 (female)]. When our follow-up after 1 year, regardless of whether the specific cause of chronic cough, the cough disappeared completely accounted for 51.9% (54/104), partial improvement in 18.3% (19/104), good times and bad in 6.7% (7/104), and no improvement or increased in 23.1% (24/104). In different causes of chronic cough, the symptoms disappeared completely was the highest proportion of cough variability asthma (CVA), up 58.3%; upper airway cough syndrome (UACS) was the lowest, only 45.2%. In the cases with no improvement in cough, gastro-esophageal regurgitation cough (GERC) covered the highest proportion of 30.8%, and CVA the lowest

【通信作者】 王长征,电话:(023) 68774303,E-mail:czwang@netease.com

of 19.4%. UACS patients treated for the cause accounted for only 16.7% (7/42), but CVA and GERC patients had the higher percentage, up to 66.7%. Only half of the patients thought the cough influenced their lives, work, mood and their surrounding peoples, but the main impact was mild. **Conclusion** In different causes of chronic cough, the patients with UACS have the worst outcome. Strengthening education and improving treatment compliance of the disease are of urgent clinical needs.

[Key words] chronic cough; follow-up study

Corresponding author: Wang Changzheng, Tel: 86-23-68774303, E-mail: czwang@netease.com

咳嗽按病程分为急性、亚急性和慢性咳嗽，是呼吸内科门诊的常见就诊原因。急性和亚急性咳嗽病程小于8周，都具有自限性的特点，而病程超过8周的咳嗽为"慢性咳嗽"[1]。慢性咳嗽是以咳嗽为唯一症状或主要症状，咳嗽时间超过8周，X线胸片无明显病变者。慢性疾病大多不具有自限性，如哮喘、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary diseases，COPD)等，但慢性咳嗽并不是一种独立的疾病，它是由多种疾病或病理改变、外界刺激物，甚至精神因素等导致的一个共同症状。常见的慢性咳嗽病因有咳嗽变异性哮喘(cough variability asthma，CVA)、上气道咳嗽综合征(upper airway cough syndrome，UACS)，胃食道反流相关性咳嗽(gastro-esophageal regurgitation cough，GERC)和嗜酸细胞性支气管炎(eosinophilic cell bronchitis，EB)等[2-4]。确定病因后的咳嗽采用病因针对性治疗，大多可以获得良好的近期疗效[2,5]。但是，由于慢性咳嗽的上述常见病因往往难以治愈，且其导致咳嗽的机制大多尚未阐明，因此慢性的咳嗽预后，包括已明确病因且对因治疗后的病情观察具有重要意义。过去，对慢性咳嗽治疗的研究报道大多限于短时间随访的回顾性分析，少数长期随访研究报道也仅限于对CVA的转归情况分析[6]，而对慢性咳嗽治疗的长期疗效和自然病程及转归等均不完全清楚。2009年，我们曾报道了重庆地区慢性咳嗽病因和治疗的多中心研究结果[2]，一年以后，我们对参加该项研究的部分患者进行了随访，了解他们的现状，报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象

2008年2月-2009年5月期间在第三军医大学新桥医院、大坪医院、西南医院和重庆医科大学附属第一医院就诊的慢性咳嗽患者。入选标准：咳嗽时间>8周，X线胸片或CT检查正常。排除标准：①高血压病服用ACEI类药物；②患有慢性心肺疾病；③近期粉尘接触史。

1.2 方法

制定随访问卷后，所有患者由一位呼吸科专科医师通过电话进行随访。随访期间2010年7-9月。

2 结果

2.1 患者一般情况

计划随访患者173例，实际接受电话随访104例，未接受随访患者69例(电话更改或者有误不能联系或拒绝电话随访)。接受电话随访的患者平均40(12~78)岁，平均病程31.8(2~360)个月，性别比例59(男)/45(女)，咳嗽病因主要为UACS(42例)，CVA(36例)，GERC(13例)，其它原因仅13例。从患者到研究者医院就诊到随访时间平均13.4个月(范围2008年12月至2010年6月)，中位时间为16个月。目前仍吸烟患者8例。

2.2 咳嗽好转情况

在患者接受随访时咳嗽完全消失占51.9%(54/104)，部分好转占18.3%(19/104)，时好时坏占6.7%(7/104)，无好转或加重占23.1%(24/104)。在不同慢性咳嗽病因中，症状完全消失的比例最高的是CVA，达58.3%；UACS患者最低，仅为45.2%；咳嗽完全无好转的病例中，GERC的比例最高30.8%，CVA最低19.4%(表1)。

表1 1年后随访不同病因患者咳嗽好转情况[例(%)]

病因	n	咳嗽消失	部分好转	时好时坏	无好转/加重
上气道咳嗽综合征	42	19(45.2)	10(23.5)	2(4.8)	11(26.2)
咳嗽变异性哮喘	36	21(58.3)	5(13.9)	3(8.3)	7(19.4)
胃食道反流相关性咳嗽	13	7(53.8)	2(15.4)	0(0)	4(30.8)
其他	13	7(53.8)	2(15.4)	2(15.4)	2(15.4)
合计	104	54(51.9)	19(18.3)	7(6.7)	24(23.1)

2.3 治疗情况

由于入选的患者在过去我们的研究中咳嗽好转的情况不同，症状没有完全缓解的患者仍在以不同的方式进行治疗，治疗用药的种类比较繁杂。我们对患者用药是否针对病因分为针对性和非针对性治疗。结果显示，UACS采用第一代抗组胺、减充剂和鼻内激素等针对病因进行治疗的患者仅占16.7%(7/42)，而大多采用止咳药、抗生素和中药等非病因针对性治疗。CVA和GERC的患者采用病因针对性治疗的比较较高，达2/3左右。

2.4 咳嗽对患者的影响

对受访时仍然有咳嗽的42例患者还调查了咳嗽对他们日常生活和工作等方面的影响。仅近半数的患者认为咳嗽对他们的生活、工作、情绪以及对他人有影响，而且影响程度以轻度影响为主，没有认为影响严重的患者(表2)。

表2 慢性咳嗽症状对患者生活质量的影响[例(%)]

影响程度	工作、生活	情绪	睡眠	对他人的影响
无影响	23(54.8)	22(52.4)	30(71.4)	32(76.2)
轻度	13(30.9)	18(42.9)	11(26.2)	10(23.8)
中度	6(14.2)	2(4.7)	1(2.4)	0
重度	0	0	0	0

3 讨论

慢性咳嗽的病因较为复杂，最常见的3大病因为

UACS, CVA 和 GERC。UACS 的病因及发病机制均不甚清楚,国外认为鼻炎/鼻窦炎是其主要病因[7-8]。目前国内外的指南[1,7-8]都推荐第一代抗组胺、减充剂和鼻内激素进行病因治疗。鼻内激素联合抗组胺药对鼻炎相关性咳嗽有较好的疗效[9-10]。但是,我们的研究显示单纯使用第一代抗组胺治疗 UACS 的疗效非常有限,有效率仅 50% 左右[11]。而且,第一代抗组胺治疗 UACS 并没有充分的询证医学证据。新近,Macedo 等[12]报道用鼻内激素联合抗胆碱能药物和抗组胺药治疗可以有效地减轻鼻后滴漏相关性的慢性咳嗽,但治疗 4 周也不能完全消除咳嗽症状。本研究发现大多数 UACS 的患者不能采用目前指南推荐的病因针对性治疗。很多患者以及一些医务人员都还认识不到鼻炎/鼻窦炎与咳嗽关系,导致不能正确地选择药物治疗。产生这些现象的原因也与目前对 UACS 本身的认识还很不充分有关,UACS 的诊断和治疗都还存在不少的争议。这些都是 UACS 在本文随访中咳嗽缓解率最低的重要原因。

CVA 作为哮喘的特殊类型,其自然病程并不完全清楚。本研究结果显示 1 年后随访,CVA 咳嗽完全和部分缓解率超 2/3,这与患者多数能够采用抗哮喘治疗有关。但也有少数患者未用抗哮喘治疗,咳嗽自行缓解。文献[6,13]报道部分 CVA 患者可发展为典型哮喘,而且吸入激素治疗可以减少 CVA 发展为典型哮喘。Koh 等[14]对 7~15 岁的 CVA 患儿进行 4 年的随访研究,发现部分患儿以后发展为有喘息症状的典型哮喘,部分患儿可持续咳嗽或咳嗽症状自行缓解。这与我们观察到的结果基本一致。但是影响 CVA 疾病转归的因素并不清楚,仍需要更深入的研究。

GERC 在国外报道中占慢性咳嗽病因的比例较高[15],但在国内报道中 GERC 在 3 大病因中比例最低[2-4]。本研究纳入的 GERC 病例数较少,仅 13 例。咳嗽完全和部分缓解率达 2/3 以上,同时这些患者采用 PPI 等针对性治疗的比例也接近 2/3。GERC 采用针对性治疗大多数可以获得较好的疗效。本研究中还有部分患者慢性咳嗽病因不完全明确,但这些患者中有一半的患者,1 年后随访时咳嗽已完全缓解。

本研究的结果显示,不管病因是否明确的慢性咳嗽,在我们 1 年后的随访时,有一半以上的患者(51.9%)咳嗽完全缓解。18% 的患者咳嗽部分好转。但也有近 1/3 的患者咳嗽无好转或症状反复出现。本研究的不足是由于采用电话随访的缘故,不能对影响患者咳嗽症状持续、加重或反复等原因进行更多的了解。

从目前报道看,多数慢性咳嗽的中位咳嗽时间为 1~2 年[2-3],部分患者咳嗽可持续数年,甚至 10 年以上。这提示慢性咳嗽可以在相当长的时间内持续的影响患者的生活和工作。好在接受我们随访的多数患者认为这种影响并不严重。但影响慢性咳嗽症状持续,加重或缓解的因素均不甚清楚。深入研究慢性咳嗽的自然病程对更好的防治慢性咳嗽具有重要的意义。我们的随访发现普遍存在的问题是许多患者在治疗上存在认识上的误区,滥用抗生素等非规范治疗的比例较高。尽管这些患者还参加过我们的临床研究,接受过不同程度的慢性咳嗽相关知识教育,但仍然存在这些问题,既浪费卫生资源,又影响治疗。因此,加强对慢性咳嗽患者的教育和管理也是改善患者症状的重要方法。

参考文献:

[1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南(2009 版)[J]. 中华结核与呼吸杂志, 2009, 32(6):407-413.
[2] 曹国强, 程晓明, 戴晓天, 等. 重庆地区慢性咳嗽病因的多中心研究[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2009, 8(6):565-568.
[3] 赖克方, 陈如冲, 刘春丽, 等. 不明原因慢性咳嗽的病因分布及诊断程序的建立[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29(2):96-99.
[4] 杨忠民, 邱忠民, 吕寒静, 等. 慢性咳嗽病因的前瞻性研究[J]. 同济大学学报:医学版, 2005, 26(1):62-64.
[5] Irwin R S, Baumann M H, Bolser D C, *et al*. Diagnosis and management of cough executive summary:ACCP evidence-based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2006, 129(1 Suppl):1S-23S
[6] 辛建保, 向敏, 陶晓南, 等. 慢性干咳伴有气道高反应性即是咳嗽变异性哮喘吗?[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1998, 21(3):138-140.
[7] Pratter M R. Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as postnasal drip syndrome): ACCP evidence-based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2006, 129(1 Suppl):63S-71S.
[8] Morice A H, Fontana G A, Sovijarvi A R, *et al*. The diagnosis and management of chronic cough[J]. Eur Respir J, 2004, 24(3):481-492.
[9] Gawchik S, Goldstein S, Prenner B, *et al*. Relief of cough and nasal symptoms associated with allergic rhinitis by mometasone furoate nasal spray[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2003, 90(4):416-421.
[10] 董栋, 刘玉萍, 高明, 等. 布地奈德雾化吸入治疗成人变应性鼻炎所致慢性咳嗽的疗效观察[J]. 中国当代医药, 2010, 17(6):11-12.
[11] 张巧, 马千里, 黄赞胜, 等. 氯苯那敏治疗上气道咳嗽综合征与其对慢性鼻炎/鼻窦炎的治疗作用的相关性研究[J]. 第三军医大学学报, 2011, 33(1):89-91.
[12] Macedo P, Saleh H, Torrego A, *et al*. Postnasal drip and chronic cough:An open interventional study[J]. Respir Med, 2009, 103(11):1700-1705.
[13] Fujimura M, Ogawa H, Nishizawa Y, *et al*. Comparison of atopic cough with cough variant asthma:is atopic cough a precursor of asthma?[J]. Thorax, 2003, 58(1):14-18.
[14] Koh Y Y, Jeong J H, Park Y, *et al*. Development of wheezing in patients with cough variant asthma during an increase in airway responsiveness[J]. Eur Respir J, 1999, 14(2):302-308.
[15] Chung K F, Pavord I D. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough[J]. Lancet, 2008, 371(9621):1364-1374.

(收稿 2010-12-16 修回 2011-03-09)
(编辑 邓强庭)