

# 中国难治性慢性咳嗽的诊断与治疗专家共识

中华医学会呼吸病学分会哮喘学组

通信作者:赖克方,广州呼吸健康研究院 呼吸疾病国家重点实验室 国家呼吸医学临床研究  
研究中心 广州医科大学附属第一医院 510120, Email:klai@163.com

**【摘要】**近年来,随着我国咳嗽指南的颁布与相继更新,国内临床医师对慢性咳嗽常见病因的认识与诊治水平有了显著提升。难治性慢性咳嗽,为经过全面检查仍无法明确病因,或经过常规治疗后咳嗽仍无明显缓解的咳嗽,已越来越成为临床亟待解决的棘手问题。为推动难治性慢性咳嗽诊疗规范化,中华医学会呼吸病学分会哮喘学组、中国咳嗽联盟组织有关专家共同制订了《中国难治性慢性咳嗽的诊断与治疗专家共识》,共识主要包括定义、流行病学、发病机制、临床特点、诊断、评估以及治疗七个部分,其中重点阐述了难治性慢性咳嗽的诊断、评估及治疗,旨在更好地指导国内临床实践与推动相关研究工作。

慢性咳嗽是呼吸专科门诊中最常见的主诉,其病因复杂。由于既往临床医师对慢性咳嗽的认识不足,导致临床误诊误治现象普遍,严重影响患者的生活、学习及生活质量。近年来,随着我国《咳嗽的诊断和治疗指南(2009)》《咳嗽的诊断和治疗指南(2015)》及《咳嗽基层诊疗指南(2018)》的颁布<sup>[1-3]</sup>,慢性咳嗽的病因诊断及以临床线索为导向的经验性诊治日趋规范化,多数慢性咳嗽可以获得明确的病因诊断,患者经过病因治疗后咳嗽缓解,我国慢性咳嗽的诊治水平有了显著提升。

尽管如此,仍存在部分慢性咳嗽患者经过全面检查仍无法明确病因,或经过常规治疗后咳嗽仍无明显缓解,这些情况属于难治性慢性咳嗽范畴。难治性慢性咳嗽已越来越成为临床中所面临且亟待解决的棘手问题。难治性慢性咳嗽是一种排除性诊断,目前诊断标准不统一,且缺乏规范的治疗方法;为推动难治性慢性咳嗽诊疗规范化,中华医学会呼吸病学分会哮喘学组、中国咳嗽联盟组织有关专家,结合近年难治性慢性咳嗽领域的研究进展,针对难治性慢性咳嗽的定义、流行病学、发病机制、

临床特点、诊断、评估以及治疗等内容,于2019年8月8日召开了第一次专家讨论会,先后共经过3次专家讨论,参考美国胸科医师学会(American College of Chest Physicians, ACCP)、欧洲呼吸学会(European Respiratory Society, ERS)颁布的国际咳嗽指南<sup>[4-8]</sup>、中国《咳嗽的诊断与治疗指南(2015)》<sup>[2]</sup>及《咳嗽基层诊疗指南(2018)》<sup>[3]</sup>,制订了《中国难治性慢性咳嗽的诊断与治疗专家共识》,旨在更好地指导国内临床实践与推动相关研究工作。

## 一、难治性慢性咳嗽的定义

长期以来,国内外关于难治性慢性咳嗽的定义尚未完全统一。早期有文献称之为“特发性慢性咳嗽(idiopathic cough)”,ACCP推荐使用“不明原因咳嗽(unexplained cough)”这一概念<sup>[7]</sup>,意指患者可能存在潜在的咳嗽病因,但以目前的医疗技术条件尚未发现。澳大利亚称之为“难治性慢性咳嗽(chronic refractory cough)”<sup>[9]</sup>。难治性慢性咳嗽这一诊断名词已被越来越多的指南和文献采用<sup>[4-5, 8]</sup>。咳嗽敏感性增高是慢性咳嗽,特别是难治性慢性咳

DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20210320-00186

收稿日期 2021-03-20 本文编辑 高洁

引用本文:中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 中国难治性慢性咳嗽的诊断与治疗专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(8): 689-698. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20210320-00186.



嗽的主要临床与病理生理学特征。“咳嗽高敏综合征(cough hypersensitivity syndrome)”是近年来提出的一个新的诊断名词,旨在从咳嗽神经生理的角度来阐述慢性咳嗽<sup>[6]</sup>。

本共识基于国内外相关文献<sup>[2, 4-10]</sup>,在专家组讨论的基础上,建议将难治性慢性咳嗽定义为:依照中国《咳嗽的诊断与治疗指南(2015)》,咳嗽时长>8周,(1)经过推荐的规范检查和治疗后,原因仍然不明的慢性咳嗽;(2)经过针对慢性咳嗽已知病因的经验性治疗,咳嗽仍不能缓解的慢性咳嗽;(3)部分有慢性咳嗽病因的检查证据,但治疗效果差,咳嗽持续的慢性咳嗽。

## 二、流行病学与疾病负担

目前,国内外难治性慢性咳嗽的流行病学资料较少。英国、美国的小样本研究表明特发性咳嗽或不明原因咳嗽患者占慢性咳嗽患者的比例分别为26%、12%<sup>[11-12]</sup>。而我国的全国多中心慢性咳嗽病因调查显示,不明原因咳嗽的慢性咳嗽患者比例约为8.4%<sup>[13]</sup>。不同国家和地区难治性慢性咳嗽的比例差异可能与慢性咳嗽诊断条件不同有关。

难治性慢性咳嗽患者往往因咳嗽症状迁延不愈反复就诊于多家医院,多次/重复接受各种检查,服用甚至滥用各种止咳药物、抗菌药物,并由此引起各种药物不良反应,这不仅严重影响了患者的工作、学习及生活质量,而且给患者造成巨大的经济负担<sup>[14]</sup>。

## 三、发病机制

目前广泛认为咳嗽敏感性增高是难治性慢性咳嗽主要的病理生理学特征,神经源性炎症、神经重塑是咳嗽敏感性增高相关的重要机制。根据咳嗽反射解剖定位,可以分为外周机制和中枢机制<sup>[15]</sup>。

1. 外周机制:气道感觉神经末梢广泛分布于气道上皮和气管上皮基底层,其表面表达多种离子通道,如瞬时受体电位香草素1(TRPV1)、瞬时受体电位锚蛋白1(TRPA1)、瞬时感受器电位离子通道4(TRPV4)等,以及前列腺素、细胞因子等炎症介质受体,如前列腺素E2、前列腺素D2、干扰素 $\gamma$ 、三磷酸腺苷(ATP)等<sup>[16-20]</sup>。一方面,外界刺激物可以直接作用于气道感觉神经末梢离子通道,诱发咳嗽;另一方面,其诱发的气道炎症伴随炎症介质的增多,可作用于气道感觉神经末梢相应受体,引起兴奋,释放的神经肽如P物质可以进一步促进气道炎症细胞的浸润、活化,从而形成持续气道感觉迷走

神经高敏的正向循环。长期的炎症刺激可诱发气道神经重塑现象,表现为气道黏膜神经长度及分支点增加<sup>[21]</sup>,这种神经功能及结构改变导致的神经重塑,可能是引起咳嗽敏感性持续增高,咳嗽顽固的原因。

2. 中枢机制:脑功能磁共振成像发现,难治性慢性咳嗽患者与健康人在接受致咳剂激发后脑区活动存在差异,难治性慢性咳嗽患者参与咳嗽感觉传入的中脑区域活动增强,主观抑制咳嗽的脑区活动减弱,提示难治性慢性咳嗽患者可能存在中枢高敏现象,这种现象与咳嗽中枢的上下行通路活动改变有关<sup>[22]</sup>。目前关于调控咳嗽中枢环路重塑的机制尚未明确,推测与中枢胶质细胞与突触相互作用相关,气道感觉神经的兴奋传入促进胶质细胞向突触聚集并活化,活化的胶质细胞释放多种细胞因子(CXC趋化因子亚族12、白细胞介素1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 等),神经营养因子(神经生长因子、脑源性神经营养因子)促进突触兴奋性递质谷氨酸释放增强,抑制性递质 $\gamma$ -氨基丁酸释放减少,进而提升了中枢对外周气道感觉神经传入信号的敏感性<sup>[23-24]</sup>。

## 四、临床特点

难治性慢性咳嗽病程可达数年甚至数十年<sup>[25]</sup>。可发生于任何年龄,国内多见于中年人,男女比例相当,但欧美以老年女性为主<sup>[26]</sup>。病毒感染为难治性慢性咳嗽的最常见诱因<sup>[25]</sup>。主要表现为全天间歇性发作性干咳,咳嗽通常起源于咽喉部,接触咳嗽刺激物(异味、香水、油烟等)、非咳嗽刺激物(大声说话、进食等)均可加重咳嗽<sup>[6, 27]</sup>。

多数难治性慢性咳嗽患者伴有喉部感觉异常,包括咽痒、咽异物感、黏液附着感等<sup>[27-28]</sup>。同时,国外报道有40%~47%的难治性慢性咳嗽患者会出现声带功能异常,如声带反复异常运动、发音时中外侧喉肌收缩等<sup>[29-30]</sup>。难治性慢性咳嗽患者往往咳嗽敏感性增高,表现为低阈值的化学刺激(如辣椒素、柠檬酸、ATP等)或物理刺激(耳咳反射、气道振动等)即可诱发咳嗽<sup>[6, 31-32]</sup>。难治性慢性咳嗽患者的咳嗽敏感性存在异质性,表现为不同的难治性慢性咳嗽患者对不同的咳嗽刺激敏感<sup>[28]</sup>。

## 五、诊断

难治性慢性咳嗽是一种排除性诊断,其诊断需要对慢性咳嗽的潜在病因进行系统性排查,主要根据患者的病史、实验室检查及经验性治疗来排除已知可能的慢性咳嗽病因,或排除对患者已知的慢性咳嗽病因规范治疗的不利影响因素,最后才能考虑

诊断难治性慢性咳嗽<sup>[2]</sup>。

慢性咳嗽的病因诊断与难治性慢性咳嗽的诊断建议遵循以下原则(图 1):

1. 依照中国《咳嗽的诊断与治疗指南(2015)》的慢性咳嗽诊断流程,排查慢性咳嗽常见病因及少见病因,根据病史选择有关检查并进行经验性治疗;诊断与经验性治疗应同步或顺序进行<sup>[33-34]</sup>。建议针对慢性咳嗽常见病因的经验性治疗的时间为 2~4 周。

2. 治疗部分有效或无效时,应排查患者在工作或生活环境中是否存在与咳嗽相关的暴露因素,明确合并症是否经过充分治疗。存在暴露因素的患者需更换工作或生活环境<sup>[35]</sup>,有合并症的患者应在原有治疗的基础上充分治疗合并症。

3. 在去除暴露因素并充分治疗合并症条件下,若治疗效果仍欠佳,应进一步评估当前诊断下治疗是否充分,即治疗强度及疗程是否达到当前疾病严重程度的治疗水平;同时,应根据中国《咳嗽的诊断与治疗指南(2015)》进一步完善相关检查,根据检查结果调整治疗方案,如建议行高分辨率 CT、纤维支气管镜检查,对少见病因如气道异物、骨化性气管支气管病、支气管内膜结核、早期中央型肺癌等进行排查。

4. 治疗过程还需评估患者治疗的依从性,并分析患者依从性差的原因,在充分沟通基础上,通过

患者教育提高患者治疗依从性。

5. 在排查上述情况后,如果咳嗽持续存在,则可以考虑诊断为难治性慢性咳嗽。

### 六、咳嗽评估工具

咳嗽评估工具是评估咳嗽病情及转归的重要手段。为了全面评价难治性慢性咳嗽的严重程度,建议对患者进行咳嗽严重程度评估、咳嗽频率监测、咳嗽生活质量问卷调查、咳嗽敏感性检测(表 1)。

最常用的主观评估工具为咳嗽视觉模拟量表(visual analog scale, VAS)评分。VAS 采用 0~100 mm 制线性计分法,0 mm 表示无咳嗽,100 mm 表示咳嗽最严重,其优势在于应用较为简单,实用性较强<sup>[36-37]</sup>。

咳嗽相关生活质量评估主要有莱彻斯特咳嗽问卷(Leicester cough questionnaire, LCQ)<sup>[38]</sup>、咳嗽生活质量问卷(cough quality of life questionnaire, CQLQ)<sup>[39]</sup>和简易咳嗽程度评分(cough evaluation test, CET)<sup>[40]</sup>(问卷具体条目参见附录)。

LCQ 一共 19 个条目,分别从生理、心理、社会三个维度系统评估咳嗽对患者生活质量的影响,分值范围为 3~21 分,分数越低提示咳嗽对生活质量影响越大<sup>[38]</sup>。CQLQ 分为躯体不适、社会心理问题、功能状况、情感健康、极端躯体不适、自身安全担忧 6 个维度,一共 28 个条目,每个条目 4 分,分数

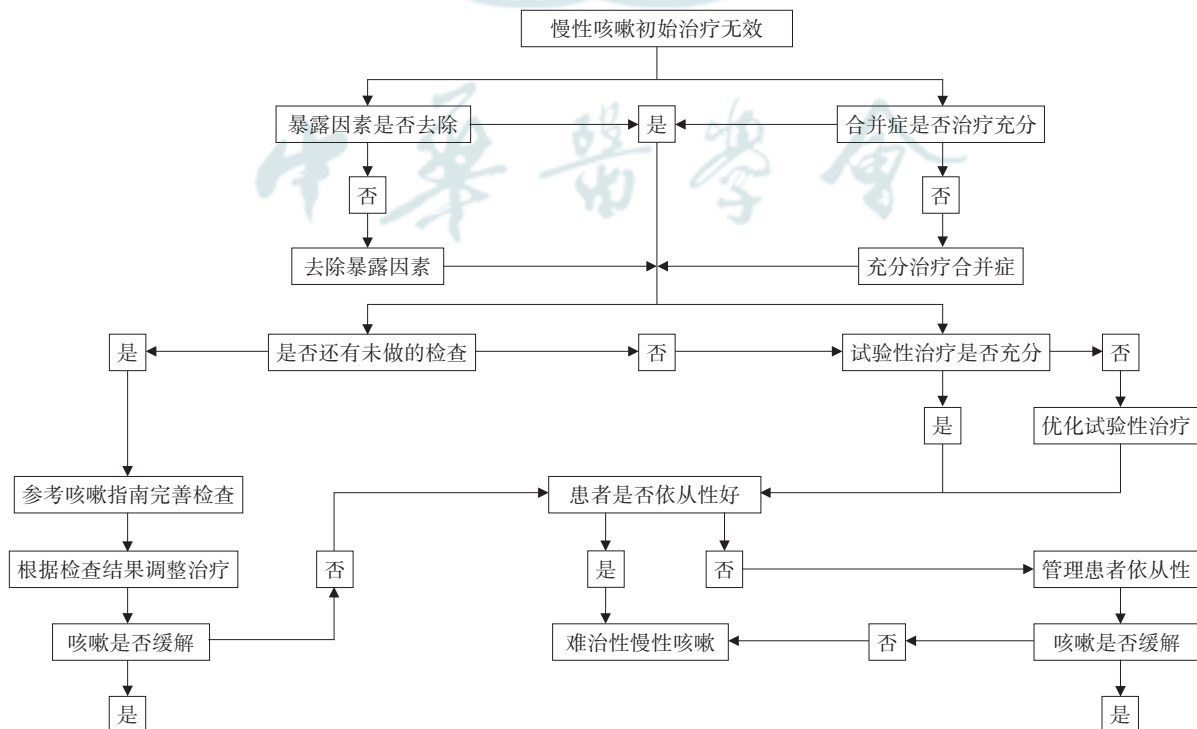


图 1 难治性慢性咳嗽的诊断流程图

表 1 常见的咳嗽评估工具

咳嗽评估工具类型	咳嗽评估工具
主观评估咳嗽工具	咳嗽严重程度评估工具
	咳嗽视觉模拟量表 (visual analog scale, VAS)
	咳嗽严重程度指数 (cough severity index, CSI)
	咳嗽严重程度日记 (cough severity diary, CSD)
	咳嗽相关生活质量问卷
	莱彻斯特咳嗽问卷 (Leicester cough questionnaire, LCQ)
	咳嗽生活质量问卷 (cough quality of life questionnaire, CQLQ)
	简易咳嗽程度评分 (cough evaluation test, CET)
	咳嗽敏感性问卷
	咳嗽高敏问卷 (cough hypersensitivity questionnaire, CHQ)
	Hull 气道反流问卷 (Hull airway reflux questionnaire, HARQ)
	纽卡斯尔喉部高敏问卷 (Newcastle laryngeal hypersensitivity questionnaire)
	咳嗽敏感性检测
柠檬酸咳嗽激发试验	
异硫氰酸烯丙酯咳嗽激发试验	
ATP 咳嗽激发试验	
咳嗽频率评估工具	莱彻斯特咳嗽监测仪 (Leicester cough monitor, LCM)
	VitaloJakTM 咳嗽监测仪

越高提示生活质量越低<sup>[39]</sup>。CQLQ 和 LCQ 对于评估咳嗽对生活质量的具有等等的效应<sup>[41]</sup>,但 LCQ 应用较 CQLQ 更为常见。CET 是一个简易的评估慢性咳嗽患者生活质量问卷,与 LCQ 类似,CET 同样是从生理、心理和社会三个维度评估慢性咳嗽患者生活质量,但仅含有 5 个条目,研究发现 CET 与 LCQ 之间存在强相关性<sup>[40]</sup>。

Hull 气道反流问卷 (Hull airway reflux questionnaire, HARQ) 主要评估了反流相关咳嗽症状,其分值范围为 0~70 分,分数越高提示反流相关咳嗽症状越严重<sup>[42]</sup>。一项通过 HARQ 预测难治性慢性咳嗽患者对加巴喷丁治疗反应的研究显示,21.5 是 HARQ 理想的临界值,可以中等程度预测加巴喷丁对难治性慢性咳嗽的疗效<sup>[43]</sup>。

多数难治性慢性咳嗽患者伴有咽喉部感觉异常,评估咽喉部病变情况可能有助于评估难治性慢性咳嗽严重程度及治疗反应。纽卡斯尔喉部高敏问卷 (Newcastle laryngeal hypersensitivity questionnaire) 包含 21 个条目,通过评估喉部异常感觉的严重程度来评估喉部敏感性,分数越低提示喉

部敏感性越高<sup>[44]</sup>。研究提示喉部功能障碍的患者经过语言病理治疗后,喉部高敏问卷评分显著升高<sup>[44]</sup>。但该问卷是否可用于难治性慢性咳嗽治疗效果评估,还需进一步研究。

咳嗽激发试验是一种客观评估慢性咳嗽患者咳嗽敏感性的手段,其主要评估受试者在接受物理或化学刺激后咳嗽的次数。辣椒素为目前临床上评估慢性咳嗽患者咳嗽敏感性时应用较广的化学咳嗽激发物,具有良好的特异性、重复性和安全性<sup>[45-46]</sup>,但难治性慢性咳嗽患者咳嗽敏感性具有异质性<sup>[28]</sup>,因此临床中可以通过其他化学激发物如异硫氰酸烯丙酯、柠檬酸,或机械性刺激法如气道振动法<sup>[47]</sup>、气管压迫、伸张和音叉振动法<sup>[31, 48]</sup>、阿诺德反射法<sup>[32]</sup>等全面评估难治性慢性咳嗽患者的咳嗽敏感性。

咳嗽频率监测主要借助咳嗽监测仪。莱彻斯特咳嗽监测仪 (Leicester cough monitor, LCM)<sup>[49]</sup>和 VitaloJAK 监测仪<sup>[50]</sup>是由麦克风和记录设备组成的动态咳嗽监测仪,可以客观地评估患者咳嗽频率,但其结果与主观咳嗽严重程度的相关性较弱,因此临床中建议使用咳嗽监测仪和其他咳嗽评估手段综合评估。

## 七、治疗

难治性慢性咳嗽的主要治疗目标为通过药物或非药物治疗控制咳嗽,减轻患者痛苦和改善生活质量。由于病因不明或缺乏有效治疗措施,难治性慢性咳嗽在治疗上很困难,疗效多欠佳或因复发使疗效不持久。不过,对少部分难治性慢性咳嗽患者,有效的镇咳治疗有可能阻断中枢或外周咳嗽通路之间相互兴奋的恶性循环,促进部分咳嗽患者病因自愈,有望取得长期的咳嗽控制效果<sup>[51]</sup>。

### (一) 病因明确的难治性慢性咳嗽

对病因明确的难治性慢性咳嗽患者,建议采用所有针对病因的治疗措施来缓解咳嗽症状。如有食管裂孔疝的难治性胃食管反流性咳嗽或者慢性鼻炎导致的上气道咳嗽综合征患者,在药物治疗无效时需要考虑外科手术治疗。针对病因标准治疗效果不佳时,要注意查明影响疗效的各种因素,如咳嗽变异性哮喘及变应性咳嗽的变应原接触情况等,在此基础上给予足够的药物治疗剂量和疗程,并确保患者对治疗的依从性。胃食管反流性咳嗽患者,在常规剂量抗酸治疗无效的基础上,可用加强剂量的抗酸治疗。经上述强化治疗,相当部分患者的顽固性咳嗽很可能得到控制或改善。当病



因治疗失败时,治疗方法和病因不明的难治性慢性咳嗽相同。

## (二)病因不明的难治性慢性咳嗽

### 1. 神经调节剂

神经调节剂主要用于治疗癫痫、神经病理性疼痛、抑郁及焦虑等疾病,近年来临床研究发现神经调节剂对治疗难治性慢性咳嗽有一定疗效,并得到中国《咳嗽的诊断与治疗指南(2005)》、ACCP和ERS咳嗽指南的推荐。建议使用神经调节剂治疗难治性慢性咳嗽。不过,神经调节剂治疗难治性慢性咳嗽属于超说明书用药,使用前需向患者告知并征得其同意。

(1)加巴喷丁:加巴喷丁在结构上与神经递质 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)类似,主要通过钙通道的亚单位 $\alpha 2\delta$ -1结合来抑制突触神经递质释放,而非直接作用于GABA受体<sup>[52]</sup>。临床试验显示,加巴喷丁虽然不能降低难治性慢性咳嗽患者对辣椒素的咳嗽敏感性,但是在改善难治性慢性咳嗽患者的咳嗽频率、严重程度和生活质量方面具有良好的治疗效果。常见的不良反应为神经系统症状,如乏力、嗜睡、头晕。药物用法推荐从初始低剂量300 mg/d开始,效果不佳时逐渐递增剂量,最大剂量可达1 800 mg/d(可分次口服),根据患者的疗效与不良反应决定具体剂量。药物停用过程也需要逐步递减剂量<sup>[7, 53-54]</sup>。目前仍缺乏统一的加巴喷丁疗程,临床决策中需要定期重新评估该药物给患者带来的风险收益比。

(2)普瑞巴林:普瑞巴林为GABA类似物,结构和作用与加巴喷丁相似。一项临床试验显示普瑞巴林联合语言病理治疗可以显著改善难治性慢性咳嗽患者的生活质量(LCQ评分升高)及咳嗽严重程度(VAS评分降低),且改善程度优于语言疗法联合安慰剂。该研究中,普瑞巴林以75 mg/d作为初始剂量,后续每2天增加1次剂量(每次增加75 mg)直至最大治疗剂量(300 mg/d,每天2次或每天3次),停药过程则采取剂量逐步递减(每2天减1次,每次75 mg)。但目前单用普瑞巴林治疗难治性慢性咳嗽的疗效尚不明确,需进一步研究证实。

(3)巴氯芬:巴氯芬为GABA(B)受体激动剂,主要通过GABA(B)结合抑制突触神经递质释放,增加食管下括约肌压力,减少酸或非酸反流次数,同时也具有非特异性镇咳作用<sup>[56]</sup>。在治疗难治性胃食管反流性咳嗽患者时,巴氯芬联合质子泵抑制剂可显著改善咳嗽症状及咳嗽敏感性<sup>[57]</sup>。目前

推荐巴氯芬作为治疗胃食管反流性咳嗽患者阶梯疗法的一部分,其总体咳嗽改善率可达78%。巴氯芬与加巴喷丁治疗难治性胃食管反流性咳嗽的疗效相似,但不良反应略高于后者<sup>[58]</sup>。药物用法推荐从10 mg/次,每天3次逐渐增加剂量至20 mg/次,每天3次,疗程8周。常见不良反应有嗜睡、头晕和疲乏等,多在治疗3周内逐渐减轻或消失,部分患者需中断治疗<sup>[59]</sup>。

(4)阿米替林:阿米替林属于三环类抗抑郁药,主要通过抑制脑内5-羟色胺再摄取发挥抗抑郁效应,其镇咳方面机制暂不明确,抑咳效果与加巴喷丁类似<sup>[60-61]</sup>,但更容易出现神经系统不良反应。药物用法剂量为10 mg/d,最大剂量50 mg/d,治疗需注意与其他神经调节剂交替使用,避免药物耐药<sup>[62-63]</sup>。

### 2. 其他止咳药物

(1)吗啡:作为中枢性镇咳剂,其选择性与大脑中枢 $\mu$ -阿片类受体结合,作用于钾离子和钙离子通道抑制咳嗽。虽然2项临床试验显示短期小剂量缓释吗啡(5~10 mg/次,每天2次)可以显著降低难治性慢性咳嗽的咳嗽频率,但是鉴于其具有成瘾性,在临床应用受到限制<sup>[5, 64]</sup>。

(2)可待因:直接抑制延脑中枢,止咳作用强而迅速,同时亦具有镇痛和镇静作用,可用于各种原因所致的剧烈干咳,对难治性慢性咳嗽尚无研究证据,但和吗啡类似,同样具有成瘾性,仅在其他治疗无效时短暂使用。

(3)利多卡因:利多卡因为非选择性钠离子门控通道抑制剂,可以通过局部麻醉气道来抑制咳嗽反射。临床中雾化吸入1%~2%利多卡因溶液常作为支气管镜检查前的常规操作。在治疗难治性慢性咳嗽中,已有报道利多卡因喷喉或雾化可以有效降低难治性慢性咳嗽患者的咳嗽频率,同时伴随咳嗽冲动和主观咳嗽严重程度下降<sup>[65-66]</sup>,提示局部使用利多卡因在治疗难治性慢性咳嗽的可行性,但由于目前相关研究仍较少,尚缺乏标准的治疗方案,因此临床使用需谨慎。

### 3. 正在研发的药物

随着对咳嗽机制的认识不断深入,以咳嗽通路为靶点的临床试验正在陆续开展,包括TRPV1拮抗剂、TRPV4拮抗剂、电压门控钠离子通道NaV1.7拮抗剂等,但遗憾的是,近年来的临床研究显示这些拮抗剂均不能减少难治性慢性咳嗽患者的咳嗽频率<sup>[67-70]</sup>。目前具有应用前景的药物为

P2X3 受体拮抗剂、NK-1 受体拮抗剂、 $\alpha 7$  尼古丁受体(nAChR)激动剂。

(1)P2X3 受体拮抗剂:P2X3 为 ATP 门控离子通道的亚基,属于嘌呤能 P2X 家族,其在气道、中枢神经末梢均表达<sup>[71-72]</sup>。多项临床研究均证实 P2X3 受体拮抗剂可以显著改善难治性慢性咳嗽患者的咳嗽频率、咳嗽冲动、咳嗽严重程度<sup>[73-75]</sup>。最常见的不良反应为味觉减退,通过降低药物剂量及选用选择性更高的 P2X3 受体拮抗剂可以降低味觉障碍的发生率。一项临床试验发现 AF-219 50 mg/次,每天 2 次与 600 mg/次,每天 2 次在缓解难治性慢性咳嗽患者咳嗽症状上效果类似,但味觉障碍发生率明显降低<sup>[74]</sup>。目前仍有多项 P2X3 的临床试验正在进一步开展中<sup>[73, 75]</sup>, P2X3 受体拮抗剂有望成为未来最具有前景的难治性慢性咳嗽治疗药物。

(2)NK-1 受体拮抗剂:P 物质是参与咳嗽调控的重要神经肽,一方面介导神经源性炎症,另一方面其通过与脑部 NK-1 受体结合激活谷氨酸信号来发挥效应。目前一项 II 期研究显示,NK-1 受体拮抗剂 orvepitant 可以改善患者主观的咳嗽严重程度,但是没有改善客观咳嗽频率,未来需要更多的临床试验来证实<sup>[76]</sup>。

(3) $\alpha 7$ nAChR 激动剂:既往研究发现尼古丁主要作用于  $\alpha 7$ nAChR 来降低豚鼠对吸入柠檬酸的咳嗽敏感性<sup>[77]</sup>。尼古丁可以降低健康人的咳嗽冲动,提示 nAChR 激动剂用于治疗咳嗽的可能性<sup>[78]</sup>,目前正处于 II 期临床试验中,对于改善患者咳嗽症状是否有效仍需进一步评估。

#### 4. 语言病理治疗

语言病理治疗是一种有效改善难治性慢性咳嗽患者咳嗽症状的非药物治疗方式,主要包含教育、抑制咳嗽练习、减少咽喉刺激和心理辅导四部分。根据病情需要,治疗可以持续 3~4 个疗程<sup>[79]</sup>。

(1)教育:主要让患者了解语言病理治疗的目的及原理,提高患者参与治疗的积极性。向患者解释何为咳嗽高敏感性、何为咽部异常运动,让患者认识到持续反复咳嗽不利于身心健康,但咳嗽是可以主观控制的。

(2)抑制咳嗽练习:包括引导患者调整呼吸方式,促进呼吸和发声之间的有效气流交换来减少咳嗽发生。指导患者感知咳嗽的感觉,并学会利用非咳嗽的方式来中断咳嗽行为。根据患者掌握程度

为患者进行咳嗽症状控制练习。

(3)减少咽喉刺激:如告知患者少喝酒,不饱食,多喝水,学会用鼻子呼吸,避免咽喉错误发声等。

(4)心理辅导:向患者提供心理教育辅导,树立治疗目标并鼓励患者继续坚持治疗,排除心理压力,让患者了解情绪也是诱发咳嗽的原因。

#### 5. 中医中药

难治性慢性咳嗽在中医属于“顽咳”的范畴,中医中药治疗慢性咳嗽有悠久的历史与宝贵的经验,亦有众多的方剂,但尚需更多的循证医学的研究。

#### 八、结语

难治性慢性咳嗽是临床中所面临的棘手问题,咳嗽敏感性增高是其重要的病理生理机制。难治性慢性咳嗽是一种排除性诊断,慢性咳嗽患者经过全面检查仍无法明确病因,或经过常规治疗后咳嗽仍无明显缓解,方能考虑难治性慢性咳嗽的诊断。目前治疗难治性慢性咳嗽的方法主要包括神经调节剂、语言病理治疗等,神经调节剂的使用需要综合收益风险比,语言病理治疗可作为协同药物治疗的有效手段。P2X3 受体拮抗剂是当前最具有应用前景的药物,目前欧美已完成 III 期临床研究,我国的 III 期临床研究正在进行之中。随着对慢性咳嗽发病机制认识的不断提高,期待更多的分子靶向药物应用于临床,实现对难治性慢性咳嗽患者的个体化治疗。

参与共识制定讨论的专家名单(按姓氏拼音排序):蔡绍曦(南方医科大学南方医院),陈萍(解放军北部战区总医院),陈如冲(广州呼吸健康研究院),霍建民(哈尔滨医科大学附属第一医院),黄克武(首都医科大学附属北京朝阳医院),姜淑娟(山东省立医院),孔灵菲(中国医科大学附属第一医院),赖克方(广州呼吸健康研究院),林江涛(中日友好医院),邱晨(深圳市人民医院),邱忠民(同济大学附属同济医院),沈华浩(浙江大学医学院附属第二医院),史利卿(北京中医药大学东方医院),唐华平(青岛市市立医院),王长征(重庆新桥医院),王刚(四川大学华西医院),杨晓红(新疆维吾尔自治区人民医院),余莉(同济大学附属同济医院),钟南山(广州呼吸健康研究院),张旻(上海交通大学附属第一人民医院),张纾难(中日友好医院),周新(上海交通大学附属第一人民医院)

顾问:钟南山

执笔:赖克方

秘书:詹晨,许婷婷

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 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]. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32(6): 407-413.
- [2] 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(2015 版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39 (5): 323-354. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.05.003.
- [3] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 咳嗽基层诊疗指南(2018 年)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(3): 207-219. DOI: 10.3760/cma. j. issn.1671-7368.2019.03.002.
- [4] Kardos P, Dinh QT, Fuchs KH, et al. Guidelines of the German Respiratory Society for diagnosis and treatment of adults suffering from acute, subacute and chronic cough [J]. *Pneumologie*, 2019, 73(3): 143-180. DOI: 10.1055/a-0808-7409.
- [5] Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children[J]. *Eur Respir J*, 2020, 55(1). DOI: 10.1183/13993003.01136-2019.
- [6] Morice AH, Millqvist E, Belvisi MG, et al. Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine[J]. *Eur Respir J*, 2014, 44(5): 1132-1148. DOI: 10.1183/09031936.00218613.
- [7] Gibson P, Wang G, McGarvey L, et al. Treatment of unexplained chronic cough: CHEST guideline and expert panel report[J]. *Chest*, 2016, 149(1):27-44. DOI: 10.1378/chest.15-1496.
- [8] Cough/sputum clinical practice guidelines 2019[EB/OL]. [2019-04-12]. [http://www.jrs.or.jp/modules/guidelines/index.php?content\\_id=121](http://www.jrs.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=121).
- [9] Ryan NM, Vertigan AE, Birring SS. An update and systematic review on drug therapies for the treatment of refractory chronic cough[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2018, 19(7): 687-711. DOI: 10.1080/14656566.2018.1462795.
- [10] Gibson PG, Vertigan AE. Management of chronic refractory cough[J]. *BMJ*, 2015, 351:h5590. DOI: 10.1136/bmj.h5590.
- [11] Birring SS, Passant C, Patel RB, et al. Chronic tonsillar enlargement and cough: preliminary evidence of a novel and treatable cause of chronic cough[J]. *Eur Respir J*, 2004, 23(2): 199-201. DOI: 10.1183/09031936.03.00066403.
- [12] Poe RH, Harder RV, Israel RH, et al. Chronic persistent cough. Experience in diagnosis and outcome using an anatomic diagnostic protocol[J]. *Chest*, 1989, 95(4): 723-728. DOI: 10.1378/chest.95.4.723.
- [13] Lai K, Chen R, Lin J, et al. A prospective, multicenter survey on causes of chronic cough in China[J]. *Chest*, 2013, 143(3):613-620. DOI: 10.1378/chest.12-0441.
- [14] 赖克方, 李斌恺, 王法霞, 等. 慢性咳嗽患者的诊疗现状调查[J]. 国际呼吸杂志, 2011, 31(9):645-647. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2011.009.002.
- [15] McGovern AE, Short KR, Kywe Moe AA, et al. Translational review: Neuroimmune mechanisms in cough and emerging therapeutic targets[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 142(5): 1392-1402. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.09.004.
- [16] Canning BJ, Chang AB, Bolser DC, et al. Anatomy and neurophysiology of cough: CHEST Guideline and Expert Panel report[J]. *Chest*, 2014, 146(6): 1633-1648. DOI: 10.1378/chest.14-1481.
- [17] Driessen AK, McGovern AE, Narula M, et al. Central mechanisms of airway sensation and cough hypersensitivity[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2017, 47:9-15. DOI: 10.1016/j.pupt.2017.01.010.
- [18] Lin RL, Gu Q, Lee LY. Hypersensitivity of vagal pulmonary afferents induced by tumor necrosis factor alpha in mice [J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 411. DOI: 10.3389/fphys.2017.00411.
- [19] Deng Z, Zhou W, Sun J, et al. IFN- $\gamma$  enhances the cough reflex sensitivity via calcium influx in vagal sensory neurons[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198(7): 868-879. DOI: 10.1164/rccm.201709-1813OC.
- [20] Maher SA, Birrell MA, Adcock JJ, et al. Prostaglandin D2 and the role of the DP1, DP2 and TP receptors in the control of airway reflex events[J]. *Eur Respir J*, 2015, 45(4):1108-1118. DOI: 10.1183/09031936.00061614.
- [21] Shapiro CO, Proskocil BJ, Opegard LJ, et al. Airway sensory nerve density is increased in chronic cough[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(3):348-355. DOI: 10.1164/rccm.201912-2347OC.
- [22] Ando A, Smallwood D, McMahon M, et al. Neural correlates of cough hypersensitivity in humans: evidence for central sensitisation and dysfunctional inhibitory control[J]. *Thorax*, 2016, 71(4): 323-329. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207425.
- [23] Borghi SM, Fattori V, Hohmann M, et al. Contribution of spinal cord oligodendrocytes to neuroinflammatory diseases and pain[J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(31): 5781-5810. DOI: 10.2174/0929867325666180522112441.
- [24] Kawasaki Y, Zhang L, Cheng JK, et al. Cytokine mechanisms of central sensitization: distinct and overlapping role of interleukin-1beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in regulating synaptic and neuronal activity in the superficial spinal cord[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(20): 5189-5194. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3338-07.2008.
- [25] Haque RA, Usmani OS, Barnes PJ. Chronic idiopathic cough: a discrete clinical entity? [J]. *Chest*, 2005, 127(5): 1710-1713. DOI: 10.1378/chest.127.5.1710.
- [26] Lai K, Long L, Yi F, et al. Age and sex distribution of chinese chronic cough patients and their relationship with capsaicin cough sensitivity[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2019, 11(6): 871-884. DOI: 10.4168/aaair.2019.11.6.871.
- [27] Vertigan AE, Gibson PG. Chronic refractory cough as a sensory neuropathy: evidence from a reinterpretation of cough triggers[J]. *J Voice*, 2011, 25(5): 596-601. DOI: 10.1016/j.jvoice.2010.07.009.
- [28] Long L, Yao H, Tian J, et al. Heterogeneity of cough hypersensitivity mediated by TRPV1 and TRPA1 in patients with chronic refractory cough[J]. *Respir Res*, 2019, 20(1):112. DOI: 10.1186/s12931-019-1077-z.
- [29] Vertigan AE, Theodoros DG, Winkworth AL, et al. Perceptual voice characteristics in chronic cough and paradoxical vocal fold movement[J]. *Folia Phoniatr Logop*, 2007, 59(5):256-267. DOI: 10.1159/000104464.
- [30] Vertigan AE, Kapela SM, Kearney EK, et al. Laryngeal

- dysfunction in cough hypersensitivity syndrome: a cross-sectional observational study[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018, 6(6): 2087-2095. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.04.015.
- [31] Kamimura M, Mouri A, Takayama K, et al. Cough challenge tests involving mechanical stimulation of the cervical trachea in patients with cough as a leading symptom[J]. *Respirology*, 2010, 15(8): 1244-1251. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01859.x.
- [32] Mai Y, Zhan C, Zhang S, et al. Arnold nerve reflex: vagal hypersensitivity in chronic cough with various causes[J]. *Chest*, 2020, 158(1): 264-271. DOI: 10.1016/j.chest.2019.11.041.
- [33] Deng HY, Luo W, Zhang M, et al. Initial empirical treatment based on clinical feature of chronic cough[J]. *Clin Respir J*, 2016, 10(5): 622-630. DOI: 10.1111/crj.12270.
- [34] Wei W, Yu L, Wang Y, et al. Efficacy and safety of modified sequential three-step empirical therapy for chronic cough [J]. *Respirology*, 2010, 15(5): 830-836. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01785.x.
- [35] Tarlo SM. Cough: occupational and environmental considerations: ACCP evidence-based clinical practice guidelines[J]. *Chest*, 2006, 129(1 Suppl): 186S-196S. DOI: 10.1378/chest.129.1\_suppl.186S.
- [36] Birring SS, Parker D, Brightling CE, et al. Induced sputum inflammatory mediator concentrations in chronic cough [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 169(1): 15-19. DOI: 10.1164/rccm.200308-1092OC.
- [37] Lee KK, Matos S, Evans DH, et al. A longitudinal assessment of acute cough[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(9): 991-997. DOI: 10.1164/rccm.201209-1686OC.
- [38] Birring SS, Prudon B, Carr AJ, et al. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ) [J]. *Thorax*, 2003, 58(4): 339-343. DOI: 10.1136/thorax.58.4.339.
- [39] French CT, Irwin RS, Fletcher KE, et al. Evaluation of a cough-specific quality-of-life questionnaire[J]. *Chest*, 2002, 121(4): 1123-1131. DOI: 10.1378/chest.121.4.1123.
- [40] Zhan W, Zhang L, Jiang M, et al. A new simple score of chronic cough: cough evaluation test[J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1): 68. DOI: 10.1186/s12890-020-1106-1.
- [41] Polley L, Yaman N, Heaney L, et al. Impact of cough across different chronic respiratory diseases: comparison of two cough-specific health-related quality of life questionnaires [J]. *Chest*, 2008, 134(2): 295-302. DOI: 10.1378/chest.07-0141.
- [42] Morice AH, Faruqi S, Wright CE, et al. Cough hypersensitivity syndrome: a distinct clinical entity[J]. *Lung*, 2011, 189(1): 73-79. DOI: 10.1007/s00408-010-9272-1.
- [43] Zhang M, Chen Q, Dong R, et al. Prediction of therapeutic efficacy of gabapentin by Hull Airway Reflux Questionnaire in chronic refractory cough[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2020, 11: 2040622320982463. DOI: 10.1177/2040622320982463.
- [44] Vertigan AE, Bone SL, Gibson PG. Development and validation of the Newcastle laryngeal hypersensitivity questionnaire[J]. *Cough*, 2014, 10(1): 1. DOI: 10.1186/1745-9974-10-1.
- [45] 陈如冲, 赖克方, 刘春丽, 等. 辣椒素咳嗽激发试验方法的建立及其安全性评价[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2005, 28(11): 751-754. DOI: 10.3760/j.issn:1001-0939.2005.11.007.
- [46] Diczpinigaitis PV, Alva RV. Safety of capsaicin cough challenge testing[J]. *Chest*, 2005, 128(1): 196-202. DOI: 10.1378/chest.128.1.196.
- [47] Eccles R, Lee PC. Cough induced by airway vibration as a model of airway hyperreactivity in patients with acute upper respiratory tract infection[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2004, 17(6): 337-342. DOI: 10.1016/j.pupt.2004.09.011.
- [48] Lee P, Eccles R. Cough induced by mechanical stimulation of the upper airway in humans[J]. *Acta Otolaryngol*, 2004, 124(6): 720-725. DOI: 10.1080/00016480410017251.
- [49] Matos S, Birring SS, Pavord ID, et al. An automated system for 24-h monitoring of cough frequency: the leicester cough monitor[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2007, 54(8): 1472-1479. DOI: 10.1109/TBME.2007.900811.
- [50] Mcguinness K, Holt K, Dockry R, et al. P159 validation of the VitaloJAK 24 hour ambulatory cough monitor[J]. *Thorax*, 2012, 67(Suppl 2): A131. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-202678.220.
- [51] 余莉, 陈强, 邱忠民. 难治性咳嗽的诊治 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39 (5): 383-386. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.05.011.
- [52] Patel R, Dickenson AH. Mechanisms of the gabapentinoids and  $\alpha 2 \delta$ -1 calcium channel subunit in neuropathic pain [J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2016, 4(2): e00205. DOI: 10.1002/prp2.205.
- [53] Ryan NM, Birring SS, Gibson PG. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2012, 380(9853): 1583-1589. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60776-4.
- [54] Shi G, Shen Q, Zhang C, et al. Efficacy and safety of gabapentin in the treatment of chronic cough: a systematic review[J]. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*, 2018, 81(3): 167-174. DOI: 10.4046/trd.2017.0089.
- [55] Vertigan AE, Kapela SL, Ryan NM, et al. Pregabalin and speech pathology combination therapy for refractory chronic cough: a randomized controlled trial[J]. *Chest*, 2016, 149(3): 639-648. DOI: 10.1378/chest.15-1271.
- [56] Lozano R, Hare EB, Hagerman RJ. Modulation of the GABAergic pathway for the treatment of fragile X syndrome[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2014, 10: 1769-1779. DOI: 10.2147/NDT.S42919.
- [57] Xu XH, Yang ZM, Chen Q, et al. Therapeutic efficacy of baclofen in refractory gastroesophageal reflux-induced chronic cough[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(27): 4386-4392. DOI: 10.3748/wjg.v19.i27.4386.
- [58] Dong R, Xu X, Yu L, et al. Randomised clinical trial: gabapentin vs baclofen in the treatment of suspected refractory gastro-oesophageal reflux-induced chronic cough[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, 49(6): 714-722. DOI: 10.1111/apt.15169.
- [59] Xu X, Lv H, Yu L, et al. A stepwise protocol for the treatment of refractory gastroesophageal reflux-induced chronic cough[J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(1): 178-185. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2016.01.50.
- [60] Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and



- therapeutic drug interactions updated[J]. Br J Pharmacol, 2007, 151(6):737-748. DOI: 10.1038/sj.bjp.0707253.
- [61] Ryan MA, Cohen SM. Long-term follow-up of amitriptyline treatment for idiopathic cough[J]. Laryngoscope, 2016, 126(12):2758-2763. DOI: 10.1002/lary.25978.
- [62] Bowen AJ, Huang TL, Nowacki AS, et al. Tachyphylaxis and dependence in pharmacotherapy for unexplained chronic cough[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2018, 159(4):705-711. DOI: 10.1177/0194599818788062.
- [63] Bowen AJ, Nowacki AS, Contrera K, et al. Short-and long-term effects of neuromodulators for unexplained chronic cough[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2018, 159(3):508-515. DOI: 10.1177/0194599818768517.
- [64] Morice AH, Menon MS, Mulrennan SA, et al. Opiate therapy in chronic cough[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 175(4): 312-315. DOI: 10.1164/rccm.200607-8920C.
- [65] Lim KG, Rank MA, Hahn PY, et al. Long-term safety of nebulized lidocaine for adults with difficult-to-control chronic cough: a case series[J]. Chest, 2013, 143(4):1060-1065. DOI: 10.1378/chest.12-1533.
- [66] Abdulqawi R, Satia I, Kanemitsu Y, et al. A randomized controlled trial to assess the effect of lidocaine administered via throat spray and nebulization in patients with refractory chronic cough[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2021, 9(4): 1640-1647. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.11.037.
- [67] Khalid S, Murdoch R, Newlands A, et al. Transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) antagonism in patients with refractory chronic cough: a double-blind randomized controlled trial[J]. J Allergy Clin Immunol, 2014, 134(1):56-62. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.01.038.
- [68] Belvisi MG, Birrell MA, Wortley MA, et al. XEN-D0501, a novel transient receptor potential vanilloid 1 antagonist, does not reduce cough in patients with refractory cough [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 196(10):1255-1263. DOI: 10.1164/rccm.201704-0769OC.
- [69] Smith JA, McGarvey L, Badri H, et al. Effects of a novel sodium channel blocker, GSK2339345, in patients with refractory chronic cough[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2017, 55(9):712-719. DOI: 10.5414/CP202804.
- [70] Ludbrook VJ, Hanrott KE, Marks-Konczalik J, et al. S27 A placebo-controlled, double-blind, randomised, cross over study to assess the efficacy, safety and tolerability of TRPV4 inhibitor GSK2798745 in participants with chronic cough[J]. Thorax, 2019, 74: A18. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/thorax-2019-BTSabstracts2019.33.
- [71] Zhao Q, Logothetis DE, Séguéla P. Regulation of ATP-gated P2X receptors by phosphoinositides[J]. Pflugers Arch, 2007, 455(1): 181-185. DOI: 10.1007/s00424-007-0271-x.
- [72] Kwong K, Kollarik M, Nassenstein C, et al. P2X2 receptors differentiate placodal vs. neural crest C-fiber phenotypes innervating guinea pig lungs and esophagus[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2008, 295(5): L858-865. DOI: 10.1152/ajplung.90360.2008.
- [73] Garceau D, Chauret N. BLU-5937: A selective P2X3 antagonist with potent anti-tussive effect and no taste alteration[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2019, 56:56-62. DOI: 10.1016/j.pupt.2019.03.007.
- [74] Smith JA, Kitt MM, Butera P, et al. Gefapixant in two randomised dose-escalation studies in chronic cough[J]. Eur Respir J, 2020, 55(3). DOI: 10.1183/13993003.01615-2019.
- [75] Smith JA, Kitt MM, Morice AH, et al. Gefapixant, a P2X3 receptor antagonist, for the treatment of refractory or unexplained chronic cough: a randomised, double-blind, controlled, parallel-group, phase 2b trial[J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(8):775-785. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30471-0.
- [76] Mazzone SB, McGarvey L. Mechanisms and rationale for targeted Therapies in refractory and unexplained chronic cough[J]. Clin Pharmacol Ther, 2021, 109(3): 619-636. DOI: 10.1002/cpt.2003.
- [77] Dicipinigitis P, Canning B, DeVita R, et al. The antitussive effects of alpha7 ( $\alpha$ 7) nicotinic receptor agonists[J]. Eur Respir J, 2017, 50(suppl 61): OA4409. DOI: 10.1183/1393003.congress-2017.
- [78] Davenport PW, Vovk A, Duke RK, et al. The urge-to-cough and cough motor response modulation by the central effects of nicotine[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2009, 22(2): 82-89. DOI: 10.1016/j.pupt.2008.11.013.
- [79] Vertigan AE, Haines J, Slovarp L. An update on speech pathology management of chronic refractory cough[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2019, 7(6):1756-1761. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.03.030.

## 附录

### 莱彻斯特咳嗽问卷 (Leicester cough questionnaire, LCQ)

- 近 2 周来,咳嗽会让您胸痛或肚子痛吗?  
①一直都会 ②大多数时间会 ③时常会 ④有时会  
⑤很少会 ⑥几乎不会 ⑦一点也不会
- 近 2 周来,您会因咳嗽有痰而烦恼吗?  
①每次都会 ②多数时间会 ③不时会 ④有时会  
⑤偶尔会 ⑥极少会 ⑦从来不会
- 近 2 周来,咳嗽会让您感到疲倦吗?  
①一直都会 ②大多数时间会 ③时常会 ④有时会  
⑤很少会 ⑥几乎不会 ⑦一点也不会
- 近 2 周来,您觉得能控制咳嗽吗?  
①一点也不能 ②几乎不能 ③很少能 ④有时能  
⑤常常能 ⑥多数时间能 ⑦一直都能
- 近 2 周来,咳嗽会让您觉得尴尬吗?  
①一直都会 ②大多数时间会 ③时常会 ④有时会  
⑤很少会 ⑥几乎不会 ⑦一点也不会
- 近 2 周来,咳嗽会让您焦虑不安吗?  
①一直都会 ②大多数时间会 ③时常会 ④有时会  
⑤很少会 ⑥几乎不会 ⑦一点也不会
- 近 2 周来,咳嗽会影响您的工作或其他日常事务吗?  
①一直都会 ②大多数时间会 ③时常会 ④有时会  
⑤很少会 ⑥几乎不会 ⑦一点也不会
- 近 2 周来,咳嗽会影响您的整个娱乐生活吗?  
①一直都会 ②大多数时间会 ③时常会 ④有时会



- ⑤很少会 ⑥几乎不会 ⑦一点也不会
- 9. 近 2 周来,接触油漆油烟会让您咳嗽吗?
  - ①一直都会 ②大多数时间会 ③时常会 ④有时会
- ⑤很少会 ⑥几乎不会 ⑦一点也不会
- 10. 近 2 周来,咳嗽会影响您的睡眠吗?
  - ①一直都会 ②大多数时间会 ③常常会 ④有时会
- ⑤很少会 ⑥几乎不会 ⑦一点也不会
- 11. 近 2 周来,您每天阵发性咳嗽发作多吗?
  - ①持续有 ②次数多 ③时时有 ④有一些 ⑤偶尔有
- ⑥极少有 ⑦一点也没有
- 12. 近 2 周来,您会因咳嗽而情绪低落吗?
  - ①一直都会 ②大多数时间会 ③时常会 ④有时会
- ⑤很少会 ⑥几乎不会 ⑦一点也不会
- 13. 近 2 周来,咳嗽会让您厌烦吗?
  - ①一直都会 ②大多数时间会 ③时常会 ④有时会
- ⑤很少会 ⑥几乎不会 ⑦一点也不会
- 14. 近 2 周来,咳嗽会让您声音嘶哑吗?
  - ①一直都会 ②大多数时间会 ③时常会 ④有时会
- ⑤很少会 ⑥几乎不会 ⑦一点也不会
- 15. 近 2 周来,您会觉得精力充沛吗?
  - ①一点也不会 ②几乎不会 ③很少会 ④有时会
- ⑤常常会 ⑥多数时间会 ⑦一直都会

- 16. 近 2 周来,咳嗽会让您担心有可能得了重病吗?
  - ①一直都会 ②大多数时间会 ③时常会 ④有时会
- ⑤很少会 ⑥几乎不会 ⑦一点也不会
- 17. 近 2 周来,咳嗽会让您担心别人觉得您身体不对劲吗?
  - ①一直都会 ②大多数时间会 ③时常会 ④有时会
- ⑤很少会 ⑥几乎不会 ⑦一点也不会
- 18. 近 2 周来,您会因咳嗽中断谈话或接听电话吗?
  - ①每次都会 ②大多数时间会 ③时常会 ④有时会
- ⑤很少会 ⑥几乎不会 ⑦一点也不会
- 19. 近 2 周来,您会觉得咳嗽惹恼了同伴、家人或朋友?
  - ①每次都会 ②多数时间会 ③不时会 ④有时会
- ⑤偶尔会 ⑥极少会 ⑦从来不会

注:莱彻斯特咳嗽问卷评分方法

1. 区域(问题)

- ①生理:包括问题 1,2,3,9,10,11,14,15
- ②心理:包括问题 4,5,6,12,13,16,17
- ③社会:包括问题 7,8,18,19

2. 区域得分=区域各项问题总分/问题数(分值 1~7)

3. 总分=三区域得分之和(分值 3~21)

简易咳嗽程度评分(cough evaluation test, CET)

见附表。

附表 简易咳嗽程度评分

请您阅读以下问题,并根据您目前的咳嗽情况在相应的地方打√	无	很少	有一些	经常	频繁
	1	2	3	4	5
1. 您白天有咳嗽吗?(白天指晨起至入睡前这段时间)	1	2	3	4	5
2. 您会因咳嗽而影响睡眠吗?	1	2	3	4	5
3. 您有剧烈咳嗽吗?	1	2	3	4	5
4. 您会因咳嗽影响工作、学习和日常活动吗?	1	2	3	4	5
5. 您会因咳嗽而焦虑吗?	1	2	3	4	5

·读者·作者·编者·

### 本刊“临床病例(理)讨论”栏目征稿

本刊“临床病例(理)讨论”栏目自创办以来深受广大读者喜爱,对促进临床经验、教训的交流有非常积极的意义。本栏目主要发表临床疑难、诊治过程曲折、有普遍借鉴意义、诊断明确但病情危重的难治病例以及其他对临床实践有指导或提示意义的病例。病例要求临床资料齐全、诊断明确,一般需要有病理结果。写作要求:(1)一般应首先清楚交代病例资料及诊治过程;(2)讨论部分可以采用依次讨论形式,但内容不要重复,也可按照临床诊治思路逐步展开,要求逻辑性强、条理清楚、清晰体现临床思维,对读者的临床工作有实际借鉴意义;(3)文后要单独提炼列出“病例诊治要点”,以便于读者阅读;(4)全文可以有简要的背景资料介绍以及必要参考文献;(5)字数控制在 3 000 字左右为宜。

本刊编委会对本栏目稿件审稿流程及学术价值要求与论著一致,因此本刊认定“临床病例(理)讨论”栏目稿件价值等同于“论著”。