

· 诊疗方案 ·

慢性气道炎症性疾病气道黏液高分泌管理 中国专家共识

慢性气道炎症性疾病气道黏液高分泌管理中国专家共识编写组

气道黏液高分泌是慢性阻塞性肺疾病(慢阻肺)、支气管哮喘(哮喘)、支气管扩张症、肺囊性纤维化等慢性气道炎症性疾病的重要病理生理和临床表现^[1]。近年来的研究发现,在炎症、氧化应激等多种因素刺激下,腺体和杯状细胞产生、分泌过多的黏液,参与了慢性气道炎症性疾病的发病,并与其临床转归密切相关。文献报道了气道黏液高分泌在常见呼吸系统疾病中的重要作用^[2-4],并且在临床实践中发现许多患者死于气道黏液高分泌导致的气道阻塞或窒息,因此深入探索气道黏液高分泌的发病机制,进一步明确气道黏液高分泌与慢性气道炎症性疾病之间的关系,对确立基于气道黏液高分泌的祛痰治疗具有重要的临床意义^[1,4]。为此,由中华医学会呼吸病学分会慢阻肺学组、哮喘学组有关专家组成的共识撰写专家组,参照相关指南与共识,特别是近年来发表的涉及气道黏液高分泌的重要文献,制定本共识,为临床实践提供参考。

一、气道黏液高分泌的发生机制

黏液是由气管、支气管中杯状细胞分泌的黏蛋白及黏膜下腺体分泌的水、糖类、蛋白质、脂类及矿物质组成的混合物。正常分泌的气道黏液具有保护气道、湿润空气等作用,但在吸烟、感染、氧化应激等多种致病因素作用下,可产生大量促分泌因子作用于分泌细胞,导致气道杯状细胞肥大和增生,产生过量黏液^[1]。气道黏液高分泌和纤毛功能失调是慢阻肺、哮喘、支气管扩张症的特征性病理生理学改变。在慢阻肺的发病过程中,中性粒细胞蛋白酶和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)合成、释放增加,黏液分泌亢进。哮喘患者气道内黏液素含量如 MUC5AC 和 MUC5B 增加,上皮受损致纤毛细胞脱落,杯状细胞明显增生,黏膜下腺体肥厚,导致气道黏液高分泌^[5]。因支气管扩张症患者气道不可逆的扩张,导致黏液清除功能受损,细菌容易定植,细菌分泌的有毒介质及细菌死亡后的分解物刺激气道上皮细胞杯状化生,产生过多黏液,导致气道黏液高分泌。烟草烟雾等刺激因素诱导产生大量的活性氧与蛋白酶,通过激活表皮生长因子受体、Toll 受体等多种受体,介导丝裂原活化蛋白激酶、细胞外调节蛋白激酶及核因子- κ B 等多条信号通路活化,诱导气道上皮杯状化生和增生,合成并分泌过多的黏蛋白,导致气道黏液高分泌^[2-4]。基因易感性因素也可能影响气道黏液高分泌的发生^[6]。总之,气道黏液高分泌的产生涉及炎症反应、氧化应激、蛋白酶失衡、胆碱能神经功能紊乱等多种病理生理机制,是慢阻肺、哮喘、支气管扩张症等呼吸道常见疾病的重要病理生理改变和临床表现。

二、气道黏液高分泌与慢性气道炎症性疾病

气道黏液高分泌导致分泌过多的黏液蓄积在气道管腔中,阻塞气道,使气流受限,加速肺功能下降进程;同时,炎症反应使纤毛清除功能下降、肺泡表面活性物质丧失和黏液生物物理性质改变,导致气道的反复感染、阻塞和重塑,形成恶性循环。研究结果证实气道黏液高分泌是影响慢性气道炎症性疾病发病与临床进展、预后的重要危险因素。

1. 气道黏液高分泌与慢阻肺:慢阻肺是一种以持续性、进行性气流受限为主要临床特征的常见病,其与呼吸道和肺对吸入有害微粒或气体的慢性异常炎症反应有关^[7]。国内大规模流行病学调查结果显示,40 岁以上成人慢阻肺的患病率约 8.2%^[8],严重影响患者的劳动能力和生活质量,病死率高。气道黏液高分泌的主要临床表现为慢性咳嗽、咳痰,研究发现,具有慢性咳嗽、咳痰症状的人群,其罹患慢阻肺的风险是对照人群的 3 倍左右,并与吸烟状态无关,阵发性咳嗽是慢阻肺独立的危险因素^[9-10]。文献报道气道黏液高分泌与慢阻肺患者的肺功能加速下降和高住院治疗率有关,并与慢阻肺急性加重

DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2015.10.002

基金项目:国家科技支撑计划(2012BAI05B02,2014BAI08B04)

通信作者:文富强,610044 成都,四川大学华西医院呼吸科,

Email: wenfuqiang@126.com

关系密切。慢性咳嗽、咳痰的慢阻肺患者中慢阻肺急性加重次数明显增加,且在慢性咳嗽、咳痰症状的患者中频繁急性加重发作为慢阻肺患者的比例更高^[11]。心肺运动试验结果证实,慢性咳嗽、咳痰是导致慢阻肺患者运动能力下降的独立危险因素,其机制可能是慢性咳嗽、咳痰可加速运动过程中的动态肺过度充气^[12]。此外,慢阻肺患者气道上皮中杯状细胞数目、黏蛋白分泌明显增加^[13],近 50% 的慢阻肺患者存在气道黏液高分泌症状^[14]。因气道黏液高分泌而导致的气道狭窄、肺部感染是影响慢阻肺患者生存的重要因素,气道黏液高分泌导致慢阻肺死亡的风险是非气道黏液高分泌的 3.5 倍^[15]。以慢性咳嗽、咳痰为主的气道黏液高分泌症状与慢阻肺患者的运动能力下降、急性加重及病死率等不良预后事件密切相关。对慢阻肺患者的临床评估与治疗应充分认识到气道黏液高分泌在慢阻肺中的重要作用^[16]。

2. 气道黏液高分泌与哮喘:哮喘是一种以可逆性气流受限为主要临床特征的慢性气道炎症性疾病^[17]。哮喘患者的气道黏液纤毛清除功能较对照者明显下降,约 20% ~ 40% 的患者痰量增加,存在气道黏液高分泌症状,且其气道黏液比慢阻肺更黏稠,气道易被胶状黏液栓阻塞^[18]。气道黏液高分泌造成哮喘患者的气道细菌定植、气流受限及通气功能障碍,进而使患者症状难以控制。在中-重症哮喘患者与难控制性哮喘患者中,咳嗽与咳痰症状更明显,可作为哮喘患者的一种表型或判断预后的指标^[19-20]。一项对 93 例致死性哮喘患者进行尸检的临床研究发现,绝大多数哮喘患者的管腔被气道黏液阻塞,作者推测气道黏液高分泌造成的气道阻塞进而发生窒息可能是哮喘患者死亡的重要原因之一,气道黏液高分泌导致的重症哮喘患者死亡尤为明显^[21-22]。

3. 气道黏液高分泌与支气管扩张症:支气管扩张症是由于支气管及其周围肺组织慢性化脓性炎症和纤维化,使支气管壁的平滑肌和弹性组织破坏,导致支气管变形及持久扩张。咳嗽是支气管扩张症最常见的症状(>90%),且多伴有咳痰(75%~100%),因此,气道黏液高分泌也是支气管扩张症的基础病理生理与临床特征^[23]。支气管扩张症患者的气道黏膜纤毛的活动性下降,排痰能力也随之下降,同时其分泌的黏液理化性质也发生改变,黏稠度增加,导致患者排痰能力进一步降低,黏液长期蓄积在气道中,导致细菌定植,出现反复咳嗽、咳痰症

状^[24]。气道黏液高分泌与支气管扩张症患者的气道炎症及损坏严重程度密切相关^[25]。气道黏液高分泌已成为严重影响患者生活质量的因素之一。

4. 气道黏液高分泌与肺囊性纤维化:肺囊性纤维化是一种先天性肺部疾病,常与囊性纤维化跨膜转导调节因子的突变有关,该因子负责产生汗液、消化液以及各种黏液^[26]。肺囊性纤维化患者的气道黏液高分泌较严重,常合并反复的肺部感染。肺囊性纤维化患者的痰液特征为中性粒细胞浸润明显,富含中性粒细胞来源的 DNA,铜绿假单胞菌定植较多^[27]。与健康对照相比,肺囊性纤维化患者的气道上皮杯状化生明显,黏蛋白-5AC 表达明显增加^[27]。气道黏液高分泌造成肺囊性纤维化患者持续咳嗽、咳脓痰及呼吸困难,反复的肺部感染可加速肺功能下降。

综上所述,气道黏液高分泌与常见慢性气道炎症性疾病的发病、临床进展与预后密切相关,充分认识气道黏液高分泌对指导临床治疗具有重要意义。

三、气道黏液高分泌的评估

气道黏液高分泌主要表现为慢性咳嗽、咳痰,尤其在遇到刺激物、气候变化及感染加重时尤为明显。咳嗽的严重程度、痰量及痰液性质是判断及评估气道黏液高分泌的指标,这些指标在气道疾病的稳定期和急性加重期有所不同。目前关于气道黏液高分泌的评估工具有限,Crawford 等^[28]设计了一种基于咳嗽和咳痰的评估问卷(cough and sputum assessment questionnaire, CASA-Q),该问卷包含咳嗽症状、咳嗽影响、咳痰症状及咳痰影响等 4 个方面的内容,每个方面均包含不同的条目,对这些条目进行评分并进行统计学换算,评分越低,气道黏液高分泌越重(表 1)。研究结果显示,该问卷评分与慢阻肺患者的生活质量和临床症状密切相关,并对慢阻肺急性加重症状恢复具有良好的监测功能及较高的可重复性^[28-29]。目前尚缺乏直接定量评估慢性气道炎症性疾病患者气道黏液高分泌的方法,直观观察气道内黏液高分泌则需要侵入性检查手段,临床上应用受到诸多限制。此外,咳嗽、咳痰是很多呼吸道疾病共同的临床表现,应注意区分不同疾病导致气道黏液高分泌的基本临床特征,分类评估。

四、气道黏液高分泌的治疗

目前,慢性气道炎症性疾病如慢阻肺及哮喘的治疗主要以支气管舒张剂、吸入性糖皮质激素抗炎等为主^[2-4]。鉴于气道黏液高分泌在慢性气道炎症性疾病中的重要意义,祛痰治疗有助于慢性气道炎症性疾病患者减轻气道狭窄,避免反复感染,延缓肺

表 1 咳嗽、咳痰评估问卷

条目	内容	评分
咳嗽症状	清晨	
	全天	
	阵发性	
咳嗽影响	咳嗽后感到劳累	
	咳嗽导致呼吸困难	
	咳嗽使我感到烦恼	
	不想去公共场所	
	影响到日常活动	
	和他人的交谈受到影响	
	睡眠受到影响	
咳痰症状	浓稠度	
	频率	
	难以咳出	
咳痰影响	呼吸困难	
	看到痰液感到恶心	
	不想去公共场所	
	影响到日常活动	
	说话的能力受到影响	
	打扰到其他人	

注:根据患者的各项指标严重程度给予~5 或 0~4 分的评分,最后根据统计学方法进行换算,得到最终评分。引自 Respir Med, 2008,102(11):1545-1555

表 2 祛痰类药物及其可能的作用机制

药物分类	可能的机制
除痰剂	
高渗盐水	促进黏液分泌与水化
呱芬那辛	促进黏液分泌,降低黏液的黏稠度
黏液调节剂	
羧甲司坦	抗炎抗氧化,调节黏液生成
抗胆碱能药物	减少黏液的分泌
糖皮质激素	抗炎,降低黏蛋白合成
大环内酯类药物	抗炎,降低黏蛋白合成
黏液溶解剂	
N-乙酰半胱氨酸	抗炎抗氧化,使痰中糖蛋白多肽链中的二硫键断裂
N-乙酰胱氨酸	使痰中糖蛋白多肽链中的二硫键断裂
厄多司坦	调节黏液生成,促进黏液排出
阿法链道酶	溶解黏液中的 DNA,降低黏液的黏稠度
凝溶胶蛋白	切断蛋白纤维交联
右旋糖苷	打断氢键,促进分泌水化
肝素	打断氢键及离子键
黏液动力药	
氨溴索	刺激表面活性剂产生,抑制神经钠通道
桃金娘油	增强纤毛清除功能
支气管舒张剂	改善痰液清除率
表面活性剂	降低黏液的黏附度

注:引自 European Respiratory Review, 2010,19(116):127-133

功能下降,祛痰治疗已成为治疗慢性气道炎症性疾病的重要内容。

(一) 药物治疗

1. 祛痰类药物:目前临床应用的祛痰类药物主要指可特异性改变黏液的黏弹性,并可促进其清除的促黏液活性药物^[30]。促黏液活性药物可分为:(1)驱除呼吸道痰液的祛痰剂:以高渗生理盐水、愈创甘油醚为代表;(2)调节黏液分泌的黏液调节剂:以羧甲司坦为代表;(3)降低黏液黏稠度的化痰剂:以 N-乙酰半胱氨酸及厄多司坦为代表;(4)黏液动力学促进剂:以支气管舒张剂及氨溴索为代表。上述 4 类祛痰类药物及其可能的作用机制见表 2。

2. 祛痰类药物临床应用:(1)高渗盐水:高渗盐水有助于促进痰液排除,7% 的高渗盐水有助于肺囊性纤维化患者加速黏液排除,改善气流受限与肺功能^[31-32]。对于支气管扩张症患者,雾化吸入高渗盐水(7%)可促进黏液排出,改善肺功能,提高患者的生活质量,可作为支气管扩张症患者的辅助治疗^[33]。文献报道,高渗盐水有助于预防和治疗小鼠慢阻肺模型的气道黏液高分泌,但高渗盐水对慢阻肺患者的治疗价值仍值得探讨,部分慢阻肺患者在使用高渗盐水(3%)时可出现气道进一步狭窄^[34-35]。需要注意的是不同类型的慢性气道炎症

性疾病患者对高渗盐水的疗效和治疗反应不同,部分患者在高渗盐水雾化过程中易出现喘憋,诱发呼吸困难,因此临床工作中应注意高渗盐水治疗的适应证。(2)羧甲司坦:2008 年发表的一项随访期为 1 年的多中心研究发现,羧甲司坦(500 mg,3 次/d)可显著降低慢阻肺急性加重发作频率,其健康相关生活质量评分明显优于对照组^[36]。羧甲司坦治疗可显著降低慢阻肺患者急性加重及感冒的频率^[37],提示羧甲司坦在慢阻肺的治疗中具有重要价值,目前在慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD)中被推荐为治疗慢阻肺的药物。对于哮喘患者,羧甲司坦(500 mg,3 次/d)可提高其咳嗽阈值,减轻患者的咳嗽症状,推荐用于咳嗽变异型哮喘^[38]。同类药物厄多司坦促进老年支气管扩张症并慢性气道黏液高分泌患者的黏液排除,改善其肺功能,疗效较好^[39]。(3)大环内酯类药物:除具有抗菌活性外,还具有良好的免疫调节活性和抑制炎症的作用^[40],对气道黏液高分泌具有良好的抑制作用。长期使用红霉素(250 mg,2 次/d)、阿奇霉素(250 mg,1 次/d)等大环内酯类药物有助于降低慢阻肺患者急性加重的发作频率^[41-42],循证医学证据亦肯定了大环内酯类药物对降低慢阻肺急性加重的临床价值^[43]。目前尚无官方指南将大环内酯类药物作为经典的祛痰剂,

但在有使用抗生素指征的慢阻肺患者中可推荐使用大环内酯类药物,达到抗感染和祛痰的双重治疗目的^[44]。循证医学证据表明,大环内酯类药物对哮喘患者的肺功能改善效果有限,但对其气道高反应性具有一定的改善作用^[45]。对于支气管扩张症患者,以红霉素(折算后 250 mg, 2 次/d)、阿奇霉素(250 mg, 1 次/d)为代表的大环内酯类药物有助于降低其感染性急性加重^[46-47]。罗红霉素(150 mg, 1 次/d)联合氨溴索可改善稳定期的支气管扩张及呼吸困难评分^[48],基于循证医学的研究结果证实大环内酯类药物有助于降低支气管扩张症患者的肺部症状加重^[49]。大环内酯类药物具有抗感染和免疫调节双重作用机制,对于部分气道黏液高分泌症状严重的支气管扩张患者可推荐长期使用。(4) N-乙酰半胱氨酸:是一种经典的抗氧化剂,可降低黏液的黏稠度,促进黏液排出^[50]。文献报道慢阻肺患者使用高剂量的 N-乙酰半胱氨酸(600 mg, 2 次/d)后肺功能可明显改善,且可降低急性加重的发作频率,延缓再次入院治疗的时间,有助于改善慢阻肺患者的小气道功能^[51]。来自我国 34 家医院的 1 006 例 40 ~ 80 岁的中重度慢阻肺患者的多中心随机对照研究结果证实,长期应用高剂量 N-乙酰半胱氨酸(600 mg, 2 次/d)可有效预防慢阻肺急性加重,中度慢阻肺患者获益尤其明显^[52]。在慢性阻塞性肺疾病全球倡议中, N-乙酰半胱氨酸可作为预防慢阻肺急性加重的药物。目前关于 N-乙酰半胱氨酸在哮喘、肺囊性纤维化及支气管扩张症患者中应用的研究证据有限,尚无足够的证据支持哮喘、肺囊性纤维化、支气管扩张症患者从 N-乙酰半胱氨酸治疗中获益。(5) 氨溴索:是目前临床应用最广泛的黏液动力药,可刺激呼吸道表面活性剂的形成及调节浆液性与黏液性液体的分泌,同时改善呼吸道纤毛区与无纤毛区的黏液清除作用,降低痰液及纤毛的黏着力,使痰容易咳出^[53]。研究结果证实,在入组时症状评分较差的慢阻肺患者中,氨溴索有助于降低急性加重发作的频率,提示长期氨溴索祛痰治疗(75 mg, 2 次/d)有助于改善重症慢阻肺患者的临床症状^[54]。氨溴索还可通过调节氧化应激反应使慢阻肺急性加重患者获益^[55]。新的研究证据发现,对于合并肺部感染的患者,氨溴索与抗生素具有协同作用^[56]。目前口服与注射剂型的氨溴索可用于慢阻肺患者门诊和住院期间的祛痰治疗,尤其是对于痰液黏稠、排痰困难的患者,常规剂量为 30 mg, 3 次/d,并根据临床病情酌情调整。氨溴索治疗支

气管扩张症合并感染患者有助于改善其肺功能,缩短住院时间^[57]。(6) 桃金娘油类药物:桃金娘油类祛痰药包括桉柠蒎和标准桃金娘油,主要成分均为桉油精和柠檬烯。标准桃金娘油可重建上、下呼吸道的黏液纤毛清除系统的清除功能,从而稀化和碱化黏液,增强黏液纤毛运动,显著增加黏液移动速度,促进痰液排出^[58]。新近发表的系统评价结果显示,标准桃金娘油联合常规治疗组的总有效率明显优于常规治疗组,且有助于改善慢阻肺患者的血气分析结果^[59]。目前可将桃金娘油类药物作为咳痰困难的慢阻肺患者的祛痰药物选择(桉柠蒎 300 mg, 2 ~ 3 次/d; 标准桃金娘油 300 mg, 3 次/d)。(7) 支气管舒张剂:可在舒张支气管的同时减少黏液的分泌。研究发现支气管舒张剂噻托溴铵能有效抑制中性粒细胞弹性蛋白酶诱导的杯状细胞化生和黏蛋白的分泌,提示其对气道黏液高分泌的抑制作用可能在慢阻肺的治疗中发挥重要作用^[60]。 β_2 -受体激动剂福莫特罗与噻托溴铵联用能够增加慢阻肺患者气道黏液的清除率,可在舒张支气管、缓解慢阻肺患者气道狭窄的同时抑制黏蛋白合成、促进纤毛摆动及黏液排出,进而治疗慢阻肺及哮喘患者的气道黏液高分泌症状^[61-62]。国内采用复方异丙托溴铵雾化吸入联合氨溴索静脉滴注治疗慢阻肺急性加重,既有利于痰液排出,又可明显改善患者缺氧及呼吸困难等气道阻塞症状,提高临床疗效^[63]。

越来越多的临床研究开始关注祛痰治疗给慢阻肺患者带来的益处,2012 年更新的一篇系统评价共纳入 30 项临床研究共计 7 436 例研究对象,结果表明以黏液溶解剂为代表的祛痰类药物可降低慢阻肺急性加重的发作频率,频繁发作表型和反复入院的患者临床受益更多,为临床使用祛痰类药物治疗慢阻肺患者提供了基于循证医学的高质量研究证据^[64]。祛痰类药物在治疗哮喘、肺囊性肺纤维化及支气管扩张症等的综合临床应用价值还需要进一步深入研究。

(二) 非药物治疗

1. 戒烟干预:烟草烟雾是包括慢阻肺及哮喘在内的多种呼吸道疾病最为重要的危险因素之一,烟草烟雾中的有毒成分亦可刺激气道上皮细胞杯状化生并分泌黏蛋白,导致气道黏液高分泌。因此,对于气道黏液高分泌的管理,戒烟干预有助于从源头上控制。戒烟干预的具体方案可参考“中国临床戒烟指南”^[65]。

2. 物理治疗:临床常用的胸部物理疗法包括指导患者深呼吸和有效咳嗽、胸部叩击、体位排痰及吸入疗法等。吸入疗法分湿化和雾化两种方法,吸入疗法能够湿化气道,稀释痰液,利于排痰,预防痰痂形成,因效果确切、不良反应小而被广泛应用于常见的呼吸道疾病^[66]。体位引流排痰在黏液排出的过程中发挥着重要作用,临床上根据不同的病灶部位保持患者一定的体位,促进痰液引流,如右上叶尖段病变的患者取直坐位或斜坡坐位,稍向左侧倾斜;右上叶前段病变的患者取仰卧位,右背部稍垫高;右上叶后段病变的患者取左侧卧位,再向左转 45°,前面垫枕头支持体位;右中叶病变的患者取仰卧,胸腹左转 45°,背后垫枕头支撑,右床脚抬高;左上叶尖后段病变的患者取直坐或半卧,向右侧倾斜 45°,后面垫枕头支撑;左上叶前段和舌段病变的患者取仰卧,胸腹右转 45°,背后垫枕头支撑,左床脚抬高;左下叶背段病变的患者俯卧,稍侧倾(患侧在上),头下垂;左下叶基底段病变的患者俯卧,侧倾 45°,患侧在上、头低胸高或健侧卧位,胸腹前转 45°,头低足高、头下垂。

另外,高频胸壁震荡技术常用于增强肺囊性纤维化和支气管扩张患者气道黏液的清除率,可显著改善慢阻肺患者的生活质量,且治疗后患者的痰液分泌下降^[67]。间歇呼气末正压通气等治疗可使小气道舒张,减少小气道闭塞,促进痰液的引流和排出,亦可增加慢阻肺患者的黏液清除率。2 次/d、每次 15 min、连续 10 d 的临床呼气末正压通气干预可促进痰液的咳出,降低黏液的密度和脓痰的产生,有望用于具有气道黏液高分泌症状的慢阻肺患者^[68]。

五、未来研究和展望

气道黏液高分泌是慢性气道炎性疾病患者气道阻塞、肺功能快速下降和急性加重发作频率增加的重要致病因素之一,与患者的预后密切相关^[14]。深入探索气道黏液高分泌产生的相关信号通路和关键的作用靶点,有助于丰富气道黏液高分泌的理论,为寻找气道黏液高分泌新的治疗途径提供方向,同时加快基础研究成果向临床应用转化。积极探索如何组合传统治疗药物与经典的祛痰药及其联合应用,使慢性气道炎症性疾病患者获得最好的疗效,将是今后研究的方向之一。临床医生应充分认识到祛痰治疗给慢性气道炎症性疾病患者带来的益处,不断优化祛痰治疗的临床方案,为慢性气道炎症性疾病患者的临床管理探索新的路径。

编写组成员(排名不分先后):黄绍光(上海交通大学附

属瑞金医院),康健(中国医科大学附属第一医院),林江涛(中日友好医院),赖克方(广州医科大学附属第一医院呼吸疾病研究所),姚婉贞、孙永昌(北京大学第三医院),文富强(四川大学华西医院),肖伟(山东大学齐鲁医院),杨岚(西安交通大学第一附属医院),姚婉贞(北京大学第三医院),蔡绍曦(南方医科大学南方医院),黄克武(首都医科大学附属北京朝阳医院)

参 考 文 献

- [1] Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction [J]. N Engl J Med, 2010,363(23):2233-2247.
- [2] Curran DR, Cohn L. Advances in mucous cell metaplasia: a plug for mucus as a therapeutic focus in chronic airway disease [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2010,42(3):268-275.
- [3] Cerveri I, Brusasco V. Revisited role for mucus hypersecretion in the pathogenesis of COPD [J]. Eur Respir Rev, 2010,19(116):109-112.
- [4] 文富强, 申永春. 重新认识祛痰治疗在慢性阻塞性肺疾病中的作用 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011,34(4):243-245.
- [5] Rogers DF. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases [J]. Respir Care, 2007,52(9):1176-1193.
- [6] Dijkstra AE, Boezen HM, van den Berge M, et al. Dissecting the genetics of chronic mucus hypersecretion in smokers with and without COPD [J]. Eur Respir J, 2015,45(1):60-75.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 修订版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4):255-265.
- [8] Zhong N, Wang C, Yao W, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large, population-based survey [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007,176(8):753-760.
- [9] de Marco R, Accordini S, Cerveri I, et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007,175(1):32-39.
- [10] Yamane T, Hattori N, Kitahara Y, et al. Productive cough is an independent risk factor for the development of COPD in former smokers [J]. Respirology, 2010, 15(2):313-318.
- [11] Burgel PR, Nesme-Meyer P, Chanez P, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects [J]. Chest, 2009,135(4):975-982.
- [12] Zhang W, Lu H, Peng L, et al. Chronic bronchitis leads to accelerated hyperinflation in COPD patients during exercise [J]. Respirology, 2015,20(4):618-625.
- [13] 马睿, 王颖, 陈岗, 等. COPD 患者气道杯状细胞增生和黏蛋白表达量的变化 [J]. 上海第二医科大学学报, 2004, 24(12):1031-1033, 1044.
- [14] Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, et al. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. The EOLO Study Group [J]. Respiration, 2000, 67(5):495-501.
- [15] Hogg JC, Chu FS, Tan WC, et al. Survival after lung volume reduction in chronic obstructive pulmonary disease: insights from small airway pathology [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007,176(5):454-459.
- [16] Miravittles M. Cough and sputum production as risk factors for poor outcomes in patients with COPD [J]. Respir Med, 2011,105(8):1118-1128.
- [17] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组, 中华医学会全科医学分会. 中国支气管哮喘防治指南(基层版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(5): 331-336.

- [18] de Marco R, Marcon A, Jarvis D, et al. Prognostic factors of asthma severity: a 9-year international prospective cohort study [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 117(6):1249-1256.
- [19] Thomson NC, Chaudhuri R, Messow CM, et al. Chronic cough and sputum production are associated with worse clinical outcomes in stable asthma [J]. *Respir Med*, 2013, 107(10):1501-1508.
- [20] Siroux V, Boudier A, Bousquet J, et al. Phenotypic determinants of uncontrolled asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124(4):681-687. e3.
- [21] Kuyper LM, Paré PD, Hogg JC, et al. Characterization of airway plugging in fatal asthma [J]. *Am J Med*, 2003, 115(1):6-11.
- [22] Aikawa T, Shimura S, Sasaki H, et al. Marked goblet cell hyperplasia with mucus accumulation in the airways of patients who died of severe acute asthma attack [J]. *Chest*, 1992, 101(4):916-921.
- [23] 成人支气管扩张症诊治专家共识编写组. 成人支气管扩张症诊治专家共识 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(7):485-492.
- [24] Tambascio J, de Souza HC, Martinez JA, et al. The influence of purulence on ciliary and cough transport in bronchiectasis [J]. *Respir Care*, 2013, 58(12):2101-2106.
- [25] Goeminne PC, Vandooren J, Moelants EA, et al. The sputum colour chart as a predictor of lung inflammation, proteolysis and damage in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a case-control analysis [J]. *Respirology*, 2014, 19(2):203-210.
- [26] 刘亭威,康健. 中国人囊性纤维化临床特点分析 [J]. *中国全科医学*, 2012, 15(24):2807-2810.
- [27] Kreda SM, Davis CW, Rose MC. CFTR, mucins, and mucus obstruction in cystic fibrosis [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, 2(9):a009589.
- [28] Crawford B, Monz B, Hohlfield J, et al. Development and validation of a cough and sputum assessment questionnaire [J]. *Respir Med*, 2008, 102(11):1545-1555.
- [29] Monz BU, Sachs P, McDonald J, et al. Responsiveness of the cough and sputum assessment questionnaire in exacerbations of COPD and chronic bronchitis [J]. *Respir Med*, 2010, 104(4):534-541.
- [30] Balsamo R, Lanata L, Egan CG. Mucoactive drugs [J]. *European Respiratory Review*, 2010, 19(116):127-133.
- [31] Donaldson SH, Bennett WD, Zeman KL, et al. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(3):241-250.
- [32] Elkins MR, Robinson M, Rose BR, et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(3):229-240.
- [33] Kellett F, Robert NM. Nebulised 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis [J]. *Respir Med*, 2011, 105(12):1831-1835.
- [34] Graeber SY, Zhou-Suckow Z, Schatterny J, et al. Hypertonic saline is effective in the prevention and treatment of mucus obstruction, but not airway inflammation, in mice with chronic obstructive lung disease [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2013, 49(3):410-417.
- [35] Taube C, Holz O, Mücke M, et al. Airway response to inhaled hypertonic saline in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164(10 Pt 1):1810-1815.
- [36] Zheng JP, Kang J, Huang SG, et al. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study [J]. *Lancet*, 2008, 371(9629):2013-2018.
- [37] Yasuda H, Yamaya M, Sasaki T, et al. Carbocysteine reduces frequency of common colds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2006, 54(2):378-380.
- [38] Ishiura Y, Fujimura M, Yamamori C, et al. Effect of carbocysteine on cough reflex to capsaicin in asthmatic patients [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2003, 55(6):504-510.
- [39] 周卜全,李新科. 厄多司坦对老年支气管扩张症及黏液分泌过多患者的治疗效果 [J]. *实用医学杂志*, 2011, 27(6):1066-1068.
- [40] 凌兰,林江涛. 大环内酯类抗生素在呼吸系统疾病中的抗炎作用 [J]. *中日友好医院学报*, 2009, 23(4):247-253.
- [41] Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, et al. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178(11):1139-1147.
- [42] Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(8):689-698.
- [43] Yao GY, Ma YL, Zhang MQ, et al. Macrolide therapy decreases chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis [J]. *Respiration*, 2013, 86(3):254-260.
- [44] Spagnolo P, Fabbri LM, Bush A. Long-term macrolide treatment for chronic respiratory disease [J]. *Eur Respir J*, 2013, 42(1):239-251.
- [45] Reiter J, Demirel N, Mendy A, et al. Macrolides for the long-term management of asthma-a meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Allergy*, 2013, 68(8):1040-1049.
- [46] Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, et al. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2013, 309(12):1260-1267.
- [47] Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2013, 309(12):1251-1259.
- [48] 刘积锋,钟小宁,何志义,等. 小剂量罗红霉素对支气管扩张症稳定期治疗的影响 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(11):824-827.
- [49] Shi ZL, Peng H, Hu XW, et al. Effectiveness and safety of macrolides in bronchiectasis patients: a meta-analysis and systematic review [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2014, 28(2):171-178.
- [50] 刘绍霞,杨岚. N-乙酰半胱氨酸对不同病期慢性阻塞性肺疾病患者 SOD、MDA 的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2006, 26(8):1028-1029.
- [51] Tse HN, Raiteri L, Wong KY, et al. High-dose N-acetylcysteine in stable COPD: the 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HIACE study [J]. *Chest*, 2013, 144(1):106-118.
- [52] Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2(3):187-194.
- [53] Malerba M, Ragnoli B. Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2008, 4(8):1119-1129.
- [54] Malerba M, Ponticello A, Radaeli A, et al. Effect of twelve-months therapy with oral ambroxol in preventing exacerbations in patients with COPD. Double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled study (the AMETHIST Trial) [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2004, 17(1):27-34.
- [55] 邝士光,张洪玉,张杰,等. 氨溴索对慢性阻塞性肺疾病患者急性发作期氧化/抗氧化失衡的影响 [J]. *中华内科杂志*, 2001, 40(2):125-126.
- [56] Lu Q, Yu J, Bao L, et al. Effects of combined treatment with ambroxol and ciprofloxacin on catheter-associated *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in a rat model [J]. *Chemotherapy*, 2013, 59

- (1):51-56.
- [57] 陈昌远, 刘海丽. 静滴联合支气管肺泡灌洗氨溴索治疗支气管扩张并感染的疗效观察[J]. 中国社区医师(医学专业), 2013,15(6):128-129.
- [58] Cao L, Chen Y, Zhao Y, et al. Effect of Myrtol standardized on mucus hypersecretion and clearance of *Pseudomonas aeruginosa* in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Arzneimittelforschung*, 2011,61(12):685-692.
- [59] 张秀贤, 时涛, 聂新华. 标准桃金娘油治疗慢性阻塞性肺疾病的系统评价[J]. 中国药业, 2013,22(5):36-39.
- [60] Arai N, Kondo M, Izumo T, et al. Inhibition of neutrophil elastase-induced goblet cell metaplasia by tiotropium in mice[J]. *Eur Respir J*, 2010, 35(5):1164-1171.
- [61] Tan YF, Zhang W, Yang L, et al. The effect of formoterol on airway goblet cell hyperplasia and protein Muc5ac expression in asthmatic mice[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2011, 15(7):743-750.
- [62] Meyer T, Reitmeir P, Brand P, et al. Effects of formoterol and tiotropium bromide on mucus clearance in patients with COPD [J]. *Respir Med*, 2011, 105(6):900-906.
- [63] 郑玉兰, 曾宪升. 氨溴索联合异丙托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的疗效分析[J]. 中华老年医学杂志, 2014, 33(11):1210-1211.
- [64] Poole P, Black PN, Cates CJ. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012,8:CD001287.
- [65] 世界卫生组织烟草与健康合作中心, 中国疾病预防控制中心控烟办公室, 中国控制吸烟协会医院控烟专业委员会. 中国临床戒烟指南(2007 年版, 试行本)[J]. 国际呼吸杂志, 2008,28(16):961-970.
- [66] 中华医学会呼吸病学分会呼吸治疗学组. 雾化治疗专家共识(草案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013,37(11):805-808.
- [67] Chakravorty I, Chahal K, Austin G. A pilot study of the impact of high-frequency chest wall oscillation in chronic obstructive pulmonary disease patients with mucus hypersecretion [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2011, 6:693-699.
- [68] Venturelli E, Crisafulli E, DeBiase A, et al. Efficacy of temporary positive expiratory pressure (TPEP) in patients with lung diseases and chronic mucus hypersecretion. The UNIKO® project: a multicentre randomized controlled trial [J]. *Clin Rehabil*, 2013,27(4):336-346.

(收稿日期:2015-07-30)

(本文编辑:李文慧)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊常用的不需要标注中文的缩略语

美国胸科学会(American Thoracic Society, ATS)
 欧洲呼吸学会(European Respiratory Society, ERS)
 急性呼吸窘迫综合征(ARDS)
 支气管肺泡灌洗液(BALF)
 支气管内超声(EBUS)
 红细胞沉降率(ESR)
 肺一氧化碳弥散量(D_LCO)
 第一秒用力呼气容积, 一秒容积(FEV_1)
 第一秒用力呼气容积与用力肺活量比值, 一秒率(FEV_1/FVC)
 用力肺活量(FVC)
 苏木精-伊红染色(HE 染色)
 重症监护病房(ICU)
 白细胞介素(IL)

最低抑菌浓度(MIC)
 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)
 肺泡气-动脉血氧分压差[$P_{(A-a)}O_2$]
 动脉血二氧化碳分压($PaCO_2$)
 动脉血氧分压(PaO_2)
 动脉血氧饱和度(SaO_2)
 磷酸盐缓冲液(PBS)
 聚合酶链反应(PCR)
 结核分枝杆菌(MTB)
 结核菌素纯蛋白衍生物(PPD)
 经支气管镜肺活检(TBLB)
 经支气管针吸活检(TBNA)
 辅助性 T 细胞(Th)
 占预计值百分比(占预计值%)