

· 专题笔谈 ·

慢性咳嗽风邪伏肺病机及其物质基础探讨

王 颖 史利卿 季 坤 马建岭 林 彬

慢性咳嗽指咳嗽为唯一或主要症状、持续时间 > 8 周, X 线检查无明显异常者。在我国专科门诊中, 慢性咳嗽患者约占 1/3 以上^[1]。慢性咳嗽属中医学“咳嗽”、“久咳”范畴, 中医学认为咳嗽既是肺系多种疾病的一个症状, 又是一个独立的病证。中医学对慢性咳嗽早有认识, 在《黄帝内经》中即列有“咳论”专篇, 后世认识不断发展, 理、法、方药渐为丰富, 积累了大量有效方药。中医药疗效优势也逐渐得到认可, 在最新版中国《咳嗽的诊断与治疗指南(2015)》中即增加了中医药内容。慢性咳嗽病因病机复杂, 常为临床诊疗难点, 近 15 年来本团队开展了一系列有关咳嗽的临床和实验研究, 表明风邪伏肺为慢性咳嗽的基本病机, 其物质基础与气道炎症密切相关。现就此进行探讨, 供同道参考。

1 慢性咳嗽风邪伏肺病机认识

风为百病之长, 其性属阳, 易袭阳位。肺为人体之“华盖”, 位居上焦, 且肺为娇脏, 故易为风邪所袭, 正如清·沈金鳌《杂病源流犀烛·感冒源流》^[2]云:“风邪袭人, 不论何处感受, 必内归于肺”。风邪犯肺, 肺失宣降, 发为咳嗽;《金匱要略·肺痿肺癰咳嗽上气病脉证治》^[3]曰:“风舍于肺, 其人则咳”。近年来西医有关咳嗽的研究表明慢性咳嗽, 临床多见刺激性干咳, 表现为对一种或多种咳嗽激发物如冷空气、讲话或气味敏感, 咽喉部存在咳嗽冲动等咳嗽敏感性增高特点^[4], 与隋·巢元方在《诸病源候论·咳嗽病诸候》中所述“一曰风咳, 欲语因咳, 言不得竟是也”^[5]甚为吻合, 其表现出的阵发性、急迫性、突发、突止, 变化迅疾等特点, 也与风邪致病特点相符, 反映了“风之善行数变”、“无风不作痒”、“风盛则动”的发病特点^[6]。本研究团队通过对慢性咳嗽患者的临床特点进行总结发现, 在风、寒、湿、痰、燥、瘀等病理因素中, 以风邪最为常见, 且风邪致病特点不仅表现于风邪犯肺证, 还存在于多种证候表现中, 可

能成为慢性咳嗽基本病理因素^[7]。本研究团队研究认为机体在初次感受风邪后可因其体质、基础疾病所致肺气虚损、祛邪不尽等因素而致风邪羁留体内, “内伏于肺”而成为“内风”, 久之不去, 导致临床所见咳嗽反射敏感性增高表现。慢性咳嗽患者在遇外感、冷热空气、异味等外界因素后而产生咳嗽或咳嗽加重, 此即“内风”为“外风”所引动, 内外合邪, 使肺失宣肃, 肺气上逆, 以至咳嗽反复发作, 迁延难愈^[6]。可见风邪伏肺在慢性咳嗽发生发展过程中占有重要地位, 基于对风邪伏肺病机的认识, 临床治疗当以祛风宣肺为法。既往研究表明, 以祛风宣肺立法处方较安慰剂更能降低咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma, CVA)患者咳嗽严重程度、咳嗽次数、咽痒、气急、咳嗽程度积分, 具有较好的临床疗效^[8]。

2 气道炎症可能是风邪伏肺病机的重要物质基础

随着研究的深入, 近年来西医学对咳嗽的认识不断加深, 有关慢性咳嗽病因及发病机制的研究也不断深入。认为上气道咳嗽综合征、CVA、嗜酸粒细胞性支气管炎、胃食管反流性咳嗽、变异性咳嗽为引起慢性咳嗽的常见病因^[1]。而慢性咳嗽发病机制主要包括免疫学机制和神经学机制两类, 上述两类机制均离不开气道炎症^[9], 根据引起气道炎症的原因, 可将气道炎症分为变异性炎症、神经源性炎症和感染性炎症三类, 它们之间非独立存在, 可相互影响, 为不同病因引发慢性咳嗽共同的病理基础^[10]。Ma HP 等^[11]研究发现在 CVA 患者的诱导痰中, IL-5 和嗜酸性粒细胞的含量明显高于健康对照组。Boulet LP 等^[12]发现非哮喘性慢性咳嗽患者肺泡灌洗液中炎症细胞数目显著增加, 支气管活检可见支气管上皮脱落及以单核细胞浸润为主的炎症。此外, 当气道存在非特异性炎症时, 机体可分泌内源性炎性介质如前列腺素及血管舒张肽。有关上气道咳嗽综合征的研究发现, 上气道咳嗽综合征患者诱导痰中单核细胞比例较正常组明显下降, 中性粒细胞比例增高, 且诱导痰上清液中组胺及前列腺素 E₂ 水平显著升高^[13]。

非自主咳嗽具有复杂的反射弧, 它始于气道上皮感觉神经, 受刺激后, 神经冲动沿迷走神经通过结状神经节和颈静脉神经节的细胞体传到脑干咳嗽中枢, 经传出神经传导至效应器最终引起咳嗽反射^[14]。咳嗽反射敏感性指机体对外来刺激激发咳嗽反射的易感性。咳嗽

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No. 81373588); 北京市自然科学基金资助项目(No. 7102098, No. 7184224)

作者单位: 北京中医药大学东方医院呼吸热病科(北京 100078)

通讯作者: 史利卿, Tel: 010-67689753, E-mail: shiliqing3662@sina.com

DOI: 10.7661/j.cjim.201800820.225

反射高敏感性是大多数慢性咳嗽患者的主要特征^[4]。持续存在的气道炎症,使得气道上皮细胞受到持续损害,导致咳嗽感受器过多暴露,更容易受到物理或化学因素的刺激,同时气道浸润的炎性细胞释放的炎性介质可以直接或间接刺激咳嗽感受器,另外感觉神经肽的释放也可增加咳嗽感受器的敏感性^[15],导致咳嗽反射敏感性增加,使咳嗽发作或加重。随着咳嗽时间延长,咳嗽本身亦可引起咳嗽敏感性增高,诱导慢性刺激性炎症和组织重构^[16],如此反复则临床常可见患者出现阵发性、刺激性干咳,伴咽痒或异物感,对油烟灰尘、异味及冷空气敏感,病程长,迁延难愈^[4]。临床所见阵发性、急性咳嗽,突发突止、变化迅速等特点,与风邪“风为百病之长”、“无风不作痒”、“风盛则动”的特点相符合,其病程长、病情迁延难愈及对香烟、油烟、香水、温度等刺激敏感性增高的特点也以气道炎症持续存在为其重要病理基础,使咳嗽反复发作或加重,符合风邪伏肺基本病机,因此,认为持续存在的气道炎症可能是风邪伏肺病机的重要物质基础之一。本团队研究发现祛风宣肺方药可下调气道敏感性增高豚鼠模型 NGF/Ras/MAPK/SP 通路相关蛋白(NGF、pan-RAS、pERK、C-fos、SP)表达,降低气道敏感性,减轻气道炎症^[17];亦可显著降低咳嗽敏感性增高豚鼠模型气道上皮损伤程度、炎症浸润程度及 p-p38MAPK 水平^[18]。另外也有报道表明苏黄止咳胶囊联合舒利迭较单独应用舒利迭更能改善患者血清促炎炎症细胞因子 TNF- α 、IL-6 及 IL-12 的水平^[19]。表明祛风宣肺中药具有对气道炎症的干预作用,从药效学角度说明了气道炎症与风邪伏肺病机之间密切相关。

3 小结

慢性咳嗽为临床常见,因其病程迁延,反复发作,常为治疗难点。深入探讨其病因病机对于提高临床疗效具有重要价值。风为百病之长,风邪伏肺,遇诱因触发是慢性咳嗽的基本病机。结合中西医学研究成果,持续存在的气道炎症为不同病因引发慢性咳嗽共同的病理基础,可增加咳嗽的易感性,而气道炎症则可认为是风邪伏肺病机的重要物质基础之一。对于风邪伏肺病机及其物质基础的探讨,可为咳嗽药效学评价及机制探讨提供客观依据,进而提高中医药对于慢性咳嗽的诊治水平。

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(2015)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(5): 323-354.
- [2] 清·沈金鳌. 杂病源流犀烛[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1962: 307.
- [3] 汉·张仲景. 金匱要略[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 25.
- [4] 赖克芳, 方章福, 姚红梅. 咳嗽高敏综合征: 不明原因慢性咳嗽的新概念[J]. 解放军医学杂志, 2014, 39(5): 343-344.
- [5] 隋·巢元方. 诸病源候论[M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1997: 74.
- [6] 史利卿, 马建岭. 风咳的证因浅探[J]. 环球中医药, 2009, 2(3): 199-201.
- [7] 林彬. 慢性咳嗽中医病因病机探讨及中药对气道神经源性炎症调控作用机理研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.
- [8] 王谦. 祛风宣肺方治疗 CVA 的疗效观察及其对气道神经源性炎症调控作用的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [9] 段敏超, 黄天霞, 吴曙粤. 慢性咳嗽的发病机制概述[J]. 广西医学, 2008, 30(3): 392-395.
- [10] 赖克方主编. 慢性咳嗽[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 79.
- [11] Ma HP, Li W, Liu XM. Matrix metalloproteinase 9 is involved in airway inflammation in cough variant asthma[J]. Exp Ther Med, 2014, 8(4): 1197-1200.
- [12] Boulet LP, Milot J, Boutet M, et al. Airway inflammation in nonasthmatic subjects with chronic cough[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1994, 149(2Pt1): 482-489.
- [13] 时翠芹, 余莉, 魏为利, 等. 气道炎症在上气道咳嗽综合征发生中的作用[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2009, 8(3): 256-258.
- [14] 刘春丽, 赖克方, 钟南山. 气道神经源性炎症与慢性咳嗽的发病机制[J]. 国外医学·呼吸系统分册, 2004, 24(4): 237-239, 242.
- [15] 汤长文, 李国平. 慢性咳嗽病因及发病机制研究进展[J]. 西南军医, 2010, 12(1): 112-114.
- [16] Simpson CB, Amin MR. Chronic cough: state-of-the-art review[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2006, 134(4): 693-700.
- [17] 林彬. 慢性咳嗽中医病因病机探讨及中药对气道神经源性炎症调控作用机理研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.
- [18] 季坤, 马建岭, 闫妍, 等. 祛风宣肺方对豚鼠咳嗽敏感性增高模型的肺组织病理及磷酸化 p38 丝裂原活化蛋白激酶的影响[J]. 现代中医临床, 2017, 24(5): 20-24.
- [19] 周洋, 张家洪. 苏黄止咳胶囊联合沙美特罗/丙酸氟替卡松对咳嗽变异性哮喘患者气道炎症的影响[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(2): 298-299.

(收稿: 2018-05-29 在线: 2018-09-03)

责任编辑: 白霞