

DOI: 10.19538/j.ek2023120601

儿童气道黏液高分泌管理专家共识

中国妇幼保健协会儿童变态反应专业委员会呼吸学组

《中国实用儿科杂志》编辑委员会

执笔: 邹映雪, 赵德育, 刘瀚旻

制订专家(排名不分先后): 天津市儿童医院 天津大学儿童医院(刘 薇, 邹映雪); 上海交通大学医学院附属儿童医院(陆 权, 董晓艳); 四川大学华西第二医院(刘瀚旻, 陈莉娜); 南京医科大学附属儿童医院(赵德育); 首都医科大学附属北京儿童医院(赵顺英); 重庆医科大学附属儿童医院(刘恩梅, 符 州, 邓 昱); 山西省儿童医院(韩志英); 山东省立医院(陈 星); 广州医科大学附属第一医院(陈德晖); 温州医科大学附属第二医院 育英儿童医院(张海邻, 胡晓光); 吉林大学第一医院(成焕吉); 成都市妇女儿童中心医院(艾 涛); 天津医科大学第二医院(刘长山); 河北省儿童医院(安淑华); 河北医科大学第一医院(任常军); 上海交通大学医学院附属第一人民医院(洪建国); 《中国实用儿科杂志》编辑部(吴洋意)

【摘要】 气道黏液纤毛装置是构成呼吸道免疫的第一道防线, 其中黏液分泌与清除的动态平衡是维持气道正常生理功能的保障。气道黏液分泌过多、积聚和(或)黏液黏度的增加均可影响疾病发展和预后, 造成呼吸道反复感染、气体交换障碍, 严重者可导致气道结构改变。重视气道黏液高分泌引起的黏液阻塞性肺疾病, 并给予有效治疗和管理, 对维持气道正常功能及肺康复均有重要意义。

【关键词】 儿童; 气道疾病; 黏液高分泌; 管理

中图分类号: R72 文献标志码: C

Expert consensus on the management of airway mucus hypersecretion in children *Group of Respiration, Professional Committee of Child Allergology, China Maternal and Child Health Association; Editorial Committee of Chinese Journal of Practical Pediatrics*

Corresponding author: ZOU Ying-xue, E-mail: zouyingxue2015@126.com; LU Quan, E-mail: luquan-sh@vip.sina.com

Abstract Airway mucociliary apparatus is the first line of defense of airway immunity. The dynamic equilibrium between mucus secretion and clearance is the guarantee for maintaining the normal physiological function of airway. Excessive mucus secretion, accumulation and/or increase in viscosity in the airway may affect the development and prognosis of the disease, resulting in recurrent respiratory tract infections, gas exchange disorders, and even changes in airway structure in severe cases. It is important to pay attention to mucinous obstructive pulmonary disease caused by excessive airway mucus secretion and provide effective treatment and management in order to maintain normal airway function and achieve pulmonary rehabilitation.

Keywords child; airway diseases; hypersecretion of mucus; management

气道黏液高分泌会导致气道阻塞, 进而出现气体交换功能障碍、通气与灌注比例失调等病理生理异常, 儿童由于呼吸系统解剖生理特点及在免疫功能、肺结构性疾病等影响作用下, 易发生黏液阻塞性肺疾患, 导致肺功能和生活质量显著下

降, 甚至发生毁损性肺结构病变。认识气道黏液高分泌的危害并给予评估与合理处理, 实施肺部保护策略, 对减少黏液高分泌导致的呼吸系统合并症有重要意义。中国妇幼保健协会儿童变态反应专业委员会呼吸学组联合《中国实用儿科杂志》编辑委员会组织国内本领域的部分专家共同制定本共识, 旨在对儿科常见的引起气道黏液高分泌的呼吸系统疾病常规诊疗提出建议, 帮助临床医生加深对其的认识和管理, 以期改善其临床预后。

基金项目: 天津市自然科学基金重大项目(20JCZDJC00630); 天津市卫健委重点学科专项课题(TJWJ2022XK038); 天津市医学重点学科(专科)建设项目(TJYXZDXK-040A)

通信作者: 邹映雪, 电子信箱: zouyingxue2015@126.com; 陆权, 电子信箱: luquan-sh@vip.sina.com

1 气道黏液高分泌的概念、发生机制及临床表现

1.1 气道黏液的生理功能 正常黏液分泌及黏液纤毛清除构成的稳态环境起到了湿润气道和肺固有免疫功能的作用。正常气道上皮主要由纤毛细胞和分泌细胞构成,每个纤毛细胞约有200条纤毛,规则而协同地向咽部方向摆动^[1]。健康成人气道每日产生的黏液量为10~100 mL^[2],由97.5%的水、0.9%的盐、1.1%的球状蛋白和0.5%的高分子质量黏蛋白聚合物组成,具有流体特性。气道黏液中最重要的是黏蛋白(mucin, MUC),富含丝氨酸和苏氨酸残基,人类基因组中有17个编码MUC的基因,可产生7种分泌型MUC,其中5种具有富含半胱氨酸的末端结构域,通过二硫键形成非共价钙依赖性交联的凝胶特性聚合物,以MUC5AC和MUC5B在气道中表达最高。正常状态下黏液的清除速度约为5.5mm/min,黏液可以捕获经气道吸入的有害物质和病原微生物,并通过气道黏液纤毛的摆动,将黏附的微生物及颗粒由小气道向大气道和咽部转运,最后通过咳嗽反射将其清除^[3]。大气道黏膜具有分泌功能的结构包括黏膜下腺和杯状细胞,黏膜下腺周围具有咳嗽感受器可诱发咳嗽,小气道细支气管以下黏膜仅有杯状细胞和Clara细胞,没有咳嗽感受器。小气道分泌的MUC成分复杂,相对分子质量小,充分吸收水后MUC容积可增加500倍以上^[4],加之其直径极小,一旦出现黏液高分泌,极易形成黏液栓导致黏液阻塞性肺疾病^[5]。

1.2 气道黏液高分泌的概念 气道黏液高分泌是指各种原因引起正常气道黏液纤毛清除系统的稳态失衡,导致黏液产生过多和(或)排出障碍,原因主要包括呼吸道感染(尤其是病毒感染)、慢性气道炎症(支气管哮喘、囊性纤维化)等引起的气道上皮损伤,炎症细胞浸润和炎症因子释放、杯状细胞及黏膜下腺体增生,导致黏液高分泌^[6]。气道黏液高分泌是影响气道炎症性疾病发生、发展、预后的重要危险因素。黏液高分泌利于病原菌繁殖和气道阻塞等,造成气道反复感染、气体交换障碍。

1.3 气道黏液高分泌的发生机制及临床表现

1.3.1 慢性气道疾病 存在气道黏液高分泌的慢性气道疾病包括慢性阻塞性肺疾患、哮喘、支气管扩张、肺囊性纤维化、原发性纤毛运动障碍(primary ciliary dyskinesia, PCD)等。不同疾病发生气道黏液高分泌的机制不尽相同,但黏液分泌过多、气道慢性炎症和纤毛清除率受损,以及气道黏液中固态比例升高及黏度改变是主要机制^[7]。黏液高分泌导致气道气流持续受限,造成反复感染,形成恶性循环,加重疾病并影响预后^[8],见表1。
1.3.2 急性呼吸道感染 感染是气道黏液高分泌的最常见原因,在感染、氧化应激、烟雾等刺激下,气道内黏液的分泌量可增加上百倍^[7,11],黏液分泌增加,固态成分增多,MUC5B浓度增高。目前感染导致气道黏液高分泌的机制尚未完全明确,可能与中性粒细胞弹性蛋白酶介导纤毛运动异常有关,涉及多种信号通路调节^[12]。

表1 慢性气道黏液高分泌发生机制及临床特征

项目	黏液量及性质的变化	发生机制	临床表现
哮喘	总黏蛋白(MUC)增加,MUC弹性增加,MUC5AC浓度升高	黏膜下腺体肥大、白介素(IL)-13介导杯状细胞化生、黏蛋白合成增加、上调骨膜蛋白	喘息、咳嗽频次增多,气道分泌物增多,肺内可闻及湿性啰音,影像学显示肺不张、黏液栓形成
支气管扩张	固态百分比、渗透浓度、黏弹性均增加,气道分泌物滞留,引起细菌定植和感染增加	各种原因导致炎症(中性粒细胞弹性蛋白酶介导纤毛异常、杯状细胞化生、MUC合成增加、离子通道异常)、细菌定植和感染形成的恶性循环,最终导致为慢性化脓性肺部疾病 ¹⁾	咳嗽频次增多、大量咳黄痰或黄绿痰,可伴有异味,肺部湿性啰音增多
囊性纤维化	黏液黏度增加,气道酸化	编码囊性纤维化跨膜转录调节因子(CFTR)的基因突变,氯、钠离子和水转运异常,导致呼吸道分泌物黏稠,并附在气道细胞表面阻塞气道	咳嗽增多,痰液黏稠,黄痰
原发性纤毛运动障碍(PCD)	黏液黏度增加,MUC弹性增加	纤毛结构/功能障碍导致纤毛摆动频率减慢、黏液输送速度下降 ²⁾ ,易造成气道内黏液滞留、气道阻塞,易发生呼吸道感染	咳嗽增多,咳痰困难

注:1)引自参考文献[9];2)引自参考文献[10]

不同病原体引起气道黏液高分泌的机制和临床表现不尽相同,主要机制包括:(1)病毒感染:病毒感染易引发小气道炎症及功能障碍,是感染相关气道黏液高分泌的主要病原体,不同病毒通过激活不同的免疫细胞和细胞因子来诱导异常的黏液分泌。病毒相关蛋白和Toll样受体结合可诱导上皮细胞分泌白介素(IL)-25、IL-33、胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)、干扰素(interferon, IFN)-I和IFN-III,诱导MUC表达和黏液分泌^[13-16]。(2)细菌感染:细菌的成分或产物都对MUC的分泌具有调控作用,革兰阴性菌细胞壁上的脂多糖可以诱导杯状细胞化生^[17],铜绿假单胞菌可以通过MAP激酶信号通路激活核因子- κ B(NF- κ B),诱导MUC2转录;革兰阳性菌可以刺激黏液细胞化生,通过血小板活化因子受体诱导MUC2和MUC5AC的转录增加^[18];其他细菌如百日咳鲍特菌可黏附在人呼吸道上皮的纤毛细胞上,分泌腺苷酸环化酶毒素-溶血素,释放cAMP信号,通过NF- κ B信号通路增强了MUC5AC和MUC5B基因的表达^[19]。(3)肺炎支原体感染:直接刺激上皮细胞的TLR2受体激活下游MyD88-NF- κ B信号通路,诱导mucin基因转录;通过膜连蛋白A2促进人气道上皮细胞EGFR/NF-

κ B信号活化,促进MUC5AC高表达,促进气道黏液栓形成^[20]。(4)真菌感染:导致杯状细胞的化生和增生,以及黏液的过度分泌和堆积,但具体机制尚不完全清楚。(5)其他病原体感染:耶氏肺孢子菌感染伴有气道上皮细胞肥大和黏液细胞化生,可引起IL-13高分泌,促进MUC5AC和MUC5B表达^[21]。感染相关气道黏液高分泌疾病的临床特征见表2。

2 儿童气道黏液高分泌的诊断与评估

2.1 临床诊断

儿童目前缺乏气道黏液高分泌严重程度评估指标,可通过痰量、痰液性状、痰黏稠度和肺功能等进行综合评估。在原有疾病基础上出现以下气道黏液高分泌的特征可临床诊断:(1)咳出较多白黏痰、黄痰或黄脓痰;(2)肺部可闻及痰鸣音;(3)胸部X线平片或CT显示黏液栓塞征象,如指套征、支气管黏液嵌塞等。

2.2 症状体征评估

建议评估每日咳嗽、每日痰量、痰液性状与黏稠度、咳痰难度。监测心率、呼吸频率、肺部的呼吸音、啰音、杵状指(趾)。可采用咳嗽评分、慢性阻塞性肺疾病评估测试等。有条件可检测痰液黏度及气道黏液MUC表达水平。

2.3 影像学评估

患儿胸部影像学多表现为渗出、斑片影、条絮影、实变等炎症浸润表现及充气

表2 不同病因时感染气道黏液高分泌疾病的特点

病因	常见诊断	临床特点
流感病毒	流感、细支气管炎、闭塞性支气管炎、塑形性支气管炎、肺炎	咳嗽,鼻涕增多,痰增多,黄痰;气管和支气管黏膜表面肿胀和黏液凝胶物质;黏液黏度增加
呼吸道合胞病毒	毛细支气管炎、肺炎、哮喘急性发作	黏液分泌量和黏度均增加,气道管腔内黏液混杂细胞碎片和纤维蛋白;痰液产生
鼻病毒	普通感冒、支气管炎、细支气管炎、肺炎、哮喘急性发作	黏液分泌增强,黏液栓形成,杯状细胞增生,纤毛细胞断裂,MUC5AC表达增强
人偏肺病毒	支气管炎、细支气管炎、肺炎	流涕,咳嗽,然后咳痰;黏液分泌增加,上皮细胞变性或坏死,有脱落的纤毛簇和圆形红色胞质包涵体
SARS-CoV2	支气管炎、细支气管炎、塑形性支气管炎、肺炎	支气管黏液脓性物质,细支气管可见黏液滞留
肺炎支原体	支气管炎、细支气管炎、闭塞性支气管炎、闭塞性细支气管炎、塑形性支气管炎、肺炎	剧烈咳嗽,黏液栓可致支气管局部或广泛阻塞,导致通气功能障碍,最终可引起严重的呼吸窘迫
细菌感染	肺炎、迁延性细菌性支气管炎、肺化脓症	痰量和痰液黏稠度的改变,急性感染容易引起气道阻塞影响通气;慢性感染容易导致感染迁延,是发生支气管扩张的危险因素
感染诱发哮喘急性发作	肺不张、塑形性支气管炎、呼吸衰竭	呼吸道感染本身会造成呼吸道内大量炎症介质的释放及氧化应激,导致气道黏液高分泌;其次,急性发作时的迷走神经功能亢进也会导致黏液分泌增多
PCD急性感染后	肺炎、细菌性支气管炎	气道内黏液滞留、气道阻塞

不均。部分疾病有其特征性改变,如哮喘患儿胸部CT表现为近端气道管腔充盈或周围气道树芽样混浊影^[7]。通气不足和肺不张是黏液栓的典型并发症^[22],应警惕存在黏液栓的可能。塑型性支气管炎影像学表现为肺不张或气肿,伴黏液栓征。类脂性肺炎影像学特征包括空域实变、磨玻璃样改变、结节影和铺路石征。肺泡蛋白沉积表现为铺路石征。

2.4 肺功能评估 气道黏液高分泌会导致气道阻塞、气流受限,进而出现气体交换功能障碍、通气与灌注比例失调等病理生理异常^[2],使患儿肺功能和生活质量显著下降。可进行肺功能、6 min 步行测试等工具动态评估、监测脉搏血氧饱和度、动脉血气分析和氧合指数等检测^[23]。

3 儿童气道黏液高分泌的管理

3.1 总体原则 以患儿健康状态的综合评估为基础,以促进气道黏液廓清为目标,确定个体化的药物与非药物相结合的综合管理措施和合理用药,包括:(1)补充液体量及稳定内环境,以利于减少黏液分泌的黏稠度而易于排出气道;(2)有效地针对病原微生物治疗的同时维持气道内生态平衡;(3)合理使用改善痰液黏稠度、促进纤毛摆动功能的药物,避免重复用药;(4)抗炎、肺保护策略、促进肺康复。

3.2 药物治疗 根据药物作用机制不同,可分为黏液溶解剂、纤毛动力促进剂、黏液分泌抑制剂、黏液清除剂以及新型药物治疗靶点等,临床常用治疗黏液高分泌药物见表3。

表3 临床常用治疗黏液高分泌药物

药物通用名称	主要作用机制	适应证	给药方式及推荐剂量	注意事项
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,黏液溶解剂 ¹⁾	治疗浓稠黏液分泌物过多的肺炎、支气管炎、急性呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性肺疾患 ²⁾	雾化:每次0.3 g,1~2次/d,持续5~10 d 口服:每次100 mg,2~4次/d	可与支气管扩张剂和血管收缩剂等药物合用;与镇咳药不应同时服用,可能会导致支气管分泌物的积聚
氨溴索	黏液纤毛动力调节剂,能增加呼吸道黏膜浆液腺的分泌,减少黏液腺的分泌,促进肺表面活性物质的分泌,增加支气管纤毛运动,使痰液易于咳出 ³⁾	适用于伴有痰液分泌不正常及排痰功能不良的剂型、慢性肺部疾病;术后肺部并发症的预防性治疗;早产儿及新生儿的婴儿呼吸窘迫综合征的治疗 ⁴⁾	静脉滴注;口服;雾化 每次推荐剂量:6月龄至2岁7.5 mg,2~12岁15.0 mg,12岁以上15.0~22.5 mg,每日1~2次,推荐用药时间为7d ⁵⁾	与抗生素协同治疗可升高抗生素在痰液和支气管分泌物中的浓度,无与其他药物合用的临床相关不良反应的报道;使用复方制剂如氨溴特罗等需核对剂量
桃金娘油	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,增强黏液纤毛运动,黏液移动速度显著增加,促进痰液排出;兼有抗炎作用,对细菌和真菌亦有杀菌作用	适用于急、慢性鼻窦炎和支气管炎	口服:4岁以上患儿,急性患儿每次120 mg,3~4次/d;慢性患儿每次120 mg,2次/d	宜在餐前30 min用较多的凉开水送服,勿将胶囊掰开或咀嚼服用
羧甲司坦	主要作用于支气管腺体的分泌,使低黏度的唾液黏蛋白分泌增加,高黏度的岩藻黏蛋白产生减少	用于治疗慢性支气管炎、支气管哮喘等疾病引起的痰液黏稠、咳痰困难	口服:2~5岁,每次0.1 g,4次/d;5~12岁,每次0.2 g,3次/d;12岁以上每次0.5 g,3次/d	应避免与强镇咳药合用;消化道溃疡活动期患儿禁用
愈创木酚甘油醚	刺激性祛痰药,刺激胃黏膜,反射地引起呼吸道腺体分泌增加,使黏液稀释,易于咳出	用于呼吸道感染引起的咳嗽、痰多	口服:为复方制剂,需阅读说明书	愈创甘油醚与平喘药合用,可增强疗效;肺出血、肾炎和剂型胃肠炎患儿禁用
氯化铵	对黏膜的化学性刺激,反射性地增加痰量,使痰液易于排出	适用于痰黏稠不易咳出患儿	口服:为复方制剂,需阅读说明书	本品与磺胺嘧啶、呋喃妥因等呈配伍禁忌;肝肾功能障碍者慎用;代谢性酸中毒患儿忌用

续表 3

药物通用名称	主要作用机制	适应证	给药方式及推荐剂量	注意事项
高渗盐水	通过提高痰液离子浓度,降低痰液中性粒细胞破碎产生的DNA与痰液黏蛋白的解离,促进蛋白水解酶对黏蛋白的消化,刺激咳嗽,加快黏液清除,促进排痰 ⁶⁾	囊性纤维化,鼻腔、鼻窦疾病,重症肺炎、细支气管患儿不常规推荐;针对因毛细支气管炎住院患儿,可在严密监测下使用3%高渗盐水雾化 ⁶⁾	雾化:5%和3%高渗盐水2mL/次雾化,酌情使用	可诱发气道高反应引起气道痉挛 ⁷⁾ ,需在医护监管下使用,使用前可吸入支气管舒张剂,同时注意吸痰、保持呼吸道通畅
抗胆碱能药物	除支气管扩张作用外,可通过减少杯状细胞和黏膜下层黏液腺细胞过度分泌,降低气道黏液分泌速度和痰量 ⁸⁾	常用于儿童喘息相关疾病,特别是支气管哮喘、毛细支气管炎等其他慢性阻塞性气道疾病	雾化:体重20 kg及以上,每次500 μg;20 kg以下,每次250 mg	不推荐本品和其他抗胆碱能药物长期合并用药。在对异丙托溴铵或对阿托品及其衍生物过敏的已知或疑似病例中,禁忌使用异丙托溴铵
糖皮质激素	通过抗炎效应控制气道炎症,调节导致黏液高分泌的基础疾病,同时通过减轻气道炎症渗出和黏液分泌,有效改善肺功能 ⁹⁾	急慢性黏液高分泌性疾病,如支气管哮喘、急性感染性支气管炎、重症肺炎	雾化;吸入 布地奈德雾化吸入:每次250~500 μg,1~2次/d;气雾吸入:每次100~200 μg,1~2次/d;或丙酸氟替卡松,雾化吸入(≥4岁):每次0.5 mg,1~2次/d;气雾吸入:每次50~100 μg,1~2次/d;或二丙酸倍氯米松雾化吸入:每次0.4 mg,1~2次/d;气雾吸入:每次100~200 μg,1~2次/d ¹⁰⁾	不建议长期使用,全身应用及高剂量长期雾化吸入对肾上腺皮质功能有抑制作用
大环内酯类药物	除抗菌作用外,还具有良好的免疫调节活性和抑制炎症的作用,可以降低黏蛋白合成,具有黏液调节作用。其发挥作用需数周的时间起效,且限于14元环(红霉素、罗红霉素、克拉霉素)和15元环(阿奇霉素)大环内酯类药物 ¹¹⁾	常用于儿童支气管扩张症(囊性纤维化、原发性纤毛运动障碍疾病等)、闭塞性细支气管炎、支气管哮喘等 ¹²⁾	口服 红霉素3~5 mg/(kg·d);或阿奇霉素3~5 mg/(kg·d),每周连用3 d,停4d;疗程3~12个月 ¹³⁾ ;在闭塞性细支气管炎治疗时,建议口服阿奇霉素5 mg/(kg·d),每周连服3 d;或红霉素3~5 mg/(kg·d),每日口服 ¹¹⁾	合并使用阿奇霉素和口服抗凝药物时,应严密监测凝血酶原时间;心电图提示Q-T间期延长慎用;既往使用阿奇霉素后有胆汁淤积性黄疸/肝功能不全病史的患儿禁用;需定期监测肝功能 ¹⁴⁾
支气管舒张剂	具有黏液调节作用,选择性激动β ₂ 受体,从而松弛支气管平滑肌,抑制内源性痉挛物质的释放及内源性介质引起的水肿,提高支气管黏膜纤毛上皮细胞廓清能力	主要用于儿童气道炎症相关的喘息性疾病,包括支气管哮喘、毛细支气管炎、喘息性支气管炎、肺炎、闭塞性细支气管炎等	雾化;吸入 推荐剂量:特布他林:20kg及以上患儿,每次5mg,20kg以下,每次2.5mg,每日可给药3~4次;或沙丁胺醇:<5岁,每次2.5mg,>5岁,每次5mg,用药间隔视病情而定;或左沙丁胺醇:6~11岁,每次0.31mg,>11岁,每次0.63mg	不得将本品和非选择性β-受体阻滞剂如普萘洛尔一起合并使用;禁用于对本品中任何成份有过敏史的患儿
氨溴特罗	为氨溴索和克伦特罗(选择性β受体激动剂)的复方制剂,作为黏液动力促进剂,可刺激表面活性物质产生,增加纤毛清除功能	主要用于儿童慢性湿性咳嗽相关疾病,包括支气管哮喘合并感染,迁延性细菌性支气管炎、百日咳及类百日咳综合征等 ¹⁵⁾	口服用量:12岁及以下,每次2.5~15.0 mL,2次/d;12岁以上,每次20mL,2次/d;症状明显好转后可减至每次10mL,2~3次/d	肥厚型心肌病患儿禁用;同时应用其他祛痰药或支气管舒张剂时需注意药物剂量

注:1)引自参考文献[24];2)引自参考文献[25];3)引自参考文献[26];4)引自参考文献[27];5)引自参考文献[28];6)引自参考文献[29];7)引自参考文献[30];8)引自参考文献[31];9)引自参考文献[32];10)引自参考文献[33];11)引自参考文献[34];12)引自参考文献[34~35];13)引自参考文献[36];14)引自参考文献[37];15)引自参考文献[38]

3.3 非药物治疗

3.3.1 体位引流 根据病变部位采用合适的体位,利用重力作用,促进呼吸道内积滞的分泌物向中央大气道流动而易于排出体外。每日可行3~4次,每次3~15 min。

3.3.2 胸部叩拍、振动 从下向上、由外至内用手叩拍痰液附近的胸壁,以期使痰液与管壁黏着松弛、脱落,后经咳嗽或引流排出,是常用的物理治疗手段。适于晨起、餐前30 min或餐后2 h,每次3~10 min。目前的机械辅助震荡排痰设备应用包括:(1)气道内拍击技术:一般适用于5岁以上患儿;(2)体外振动排痰仪:每次每侧背部叩击5~10 min,每天2次;(3)高频胸部振荡:临床上可用于2岁以上患儿,常用振荡频率为5~25 Hz,每次15~30 min,每日2~6次;(4)膨肺技术:适用于伴有气道黏液高分泌状态的危重症患儿。

3.3.3 咳嗽训练 鼓励患儿进行有效咳嗽排痰,推荐采取坐位,先进行深慢呼吸5~6次,后深吸气至膈肌完全下降,屏气3~5s,身体前倾,从胸腔进行2~3次短而有力的咳嗽,或用手按压上腹部帮助痰液咳出。

3.3.4 气管镜治疗 存在肺不张、黏液栓阻塞可行气管镜治疗,气管镜钳取黏液栓可促进肺复张。

3.4 肺康复 肺康复是以患儿健康状态的综合评估为基础,以促进气道黏液廓清为目标,所确定的各种个体化的、非药物的综合管理措施,包括气道廓清技术、气道分泌物湿化及其引流、运动训练、营养康复和心理康复等^[2,39]。

4 展望

气道黏液高分泌是导致气道阻塞、肺功能进行性减退的重要致病因素之一。儿童气道黏液高分泌病理基础与成人病因和机制不尽相同。目前关于黏液高分泌相关的MUC研究已进入到了细胞层面和分子机制研究水平,新型药物治疗靶点包括神经活性抑制剂,如大电导钙激活钾通道(large-conductance calcium-activated potassium channels, BKCa)激活剂、速激肽受体拮抗剂、环氧酶诱导剂(如苯扎贝特)、MUC分泌抑制剂(如反肉豆蔻酰化富丙氨酸C激酶底物阻断剂)、杯状细胞凋亡诱导剂如B淋巴细胞瘤2(B cell lymphoma-2, BCL-2)抑制剂和B细胞淋巴瘤-2相关X蛋白(BAX)诱导剂和嘌呤受体P2Y2拮抗剂(抑制MUC分泌)或嘌呤受体P2Y2激动剂(抑制水合物

分泌)等^[40]。新型药物治疗靶点在气道黏液高分泌中有潜在研发前景,为气道黏液高分泌的治疗提供更多选择^[41]。

目前对儿童气道黏液高分泌临床研究仍有不足,缺乏诊断及评估标准。药物治疗的用药方式、剂量、联合治疗方案还缺乏多中心、大样本的数据支持,物理治疗尤其对慢性基础疾病如囊性纤维化、PCD等气道护理,也需要临床更规范化、标准化,在治疗同时做好病情评估。希望通过这次共识的发布,能更清晰地认识儿童气道黏液高分泌,也能更有的放矢地运用药物,做到规范、合理和精准。

参考文献

- [1] Garcia-Arcos I, Geraghty P, Baumlin N, et al. Chronic electronic cigarette exposure in mice induces features of COPD in a nicotine-dependent manner [J]. *Thorax*, 2016, 71 (12): 1119-1129.
- [2] 中国医学装备协会呼吸病学装备专业委员会,中国残疾人康复协会肺康复专业委员会中青年肺康复专业学组. 针对气道黏液高分泌的呼吸康复治疗中国专家共识[J]. *国际呼吸杂志*, 2021, 41(22): 1686-1696.
- [3] Bustamante-Marin XM, Ostrowski LE. Cilia and mucociliary clearance [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2017, 9(4): a028241.
- [4] Leal J, Smyth HDC, Ghosh D. Physicochemical properties of mucus and their impact on transmucosal drug delivery [J]. *Int J Pharm*, 2017, 532(1): 555-572.
- [5] Mall MA, Danahay H, Boucher RC. Emerging concepts and therapies for mucoobstructive lung disease [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2018, 15(Suppl 3): S216-S226.
- [6] Shah BK, Singh B, Wang Y, et al. Mucus hypersecretion in chronic obstructive pulmonary disease and its treatment [J]. *Mediators Inflamm*, 2023, 2023: 8840594.
- [7] Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(23): 2233-2247.
- [8] Shen Y, Huang S, Kang J, et al. Management of airway mucus hypersecretion in chronic airway inflammatory disease: Chinese expert consensus (English edition) [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 399-407.
- [9] Chalmers JD, Chang AB, Chotirmall SH, et al. Bronchiectasis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4(1): 45.
- [10] Ceesay SM, Melville GN, Mills JL, et al. Comparative observations of mucus transport velocity in health and disease [J]. *Respiration*, 1983, 44(3): 184-188.
- [11] Evans CM, Koo JS. Airway mucus: the good, the bad, the sticky [J]. *Pharmacol Ther*, 2009, 121(3): 332-348.
- [12] Song D, Iverson E, Kaler L, et al. MUC5B mobilizes and MUC5AC spatially aligns mucociliary transport on human airway epithelium [J]. *Sci Adv*, 2022, 8(47): eabq5049.

- [13] Kanai K, Koarai A, Shishikura Y, et al. Cigarette smoke augments MUC5AC production via the TLR3-EGFR pathway in airway epithelial cells [J]. *Respir Investig*, 2015, 53(4): 137-148.
- [14] Li XM, Sun SZ, Wu FL, et al. Study on JNK/AP-1 signaling pathway of airway mucus hypersecretion of severe pneumonia under RSV infection [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(5): 853-857.
- [15] Miller AL, Strieter RM, Gruber AD, et al. CXCR2 regulates respiratory syncytial virus-induced airway hyperreactivity and mucus overproduction [J]. *J Immunol*, 2003, 170(6): 3348-3356.
- [16] Lukacs NW, Smit JJ, Mukherjee S, et al. Respiratory virus-induced TLR7 activation controls IL-17-associated increased mucus via IL-23 regulation [J]. *J Immunol*, 2010, 185(4): 2231-2239.
- [17] Ratjen F, Doring G. Cystic fibrosis [J]. *Lancet*, 2003, 361(9358): 681-689.
- [18] Garic D, Youssef M, Shah J, et al. Fenretinide prevents the development of age-related lung disease in cfr-knockout mice and the overproduction of muc5ac following pseudomonas infection [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2018, 52(Suppl2): 53.
- [19] Hasan S, Kulkarni NN, Asbjarnarson A, et al. Bordetella pertussis adenylate cyclase toxin disrupts functional integrity of bronchial epithelial layers [J]. *Infect Immun*, 2018, 86(3): 286-291.
- [20] Hao Y, Kuang Z, Jing J, et al. Mycoplasma pneumoniae modulates STAT3-STAT6/EGFR-FOXA2 signaling to induce overexpression of airway mucins [J]. *Infect Immun*, 2014, 82(12): 5246-5255.
- [21] Iturra PA, Rojas DA, Perez FJ, et al. Progression of type 2 helper T cell-type inflammation and airway remodeling in a rodent model of naturally acquired subclinical primary pneumocystis infection [J]. *Am J Pathol*, 2018, 188(2): 417-431.
- [22] Panchabhai TS, Mukhopadhyay S, Sehgal S, et al. Plugs of the air passages: a clinicopathologic review [J]. *Chest*, 2016, 150(5): 1141-1157.
- [23] Sherman AC, Simonton-Atchley S, Campbell D, et al. Persistent adherence to airway clearance therapy in adults with cystic fibrosis [J]. *Respir Care*, 2019, 64(7): 778-785.
- [24] Aldini G, Altomare A, Baron G, et al. N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why [J]. *Free Radic Res*, 2018, 52(7): 751-762.
- [25] Sharafkhan M, Abdolrazaghnejad A, Zarinfar N, et al. Safety and efficacy of N-acetyl-cysteine for prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial [J]. *Med Gas Res*, 2018, 8(1): 19-23.
- [26] Malerba M, Ragnoli B. Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2008, 4(8): 1119-1129.
- [27] Kantar A, Klimek L, Cazan D, et al. An overview of efficacy and safety of ambroxol for the treatment of acute and chronic respiratory diseases with a special regard to children [J]. *Multidiscip Respir Med*, 2020, 15(1): 511.
- [28] 中华医学会呼吸病学分会. 雾化祛痰临床应用的中国专家共识 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(4): 340-348.
- [29] 李光璞, 赵京. 雾化吸入高渗盐水治疗毛细支气管炎的效果观察 [J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52(8): 607-610.
- [30] 刘瀚旻, 符州, 张晓波, 等. 儿童呼吸系统疾病雾化治疗合理应用专家共识 [J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60(4): 283-290.
- [31] 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.
- [32] Radicioni G, Cepepe A, Ford AA, et al. Airway mucin MUC5AC and MUC5B concentrations and the initiation and progression of chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort [J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(11): 1241-1254.
- [33] 中国医师协会儿科医师分会儿童呼吸学组, 中华医学会儿科学分会儿科呼吸学组儿童慢性咳嗽协作组, 《中国实用儿科杂志》编辑委员会. 儿童祛痰止咳治疗专家共识 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2022, 37(8): 567-574.
- [34] 王昊, 徐保平. 大环内酯类药物非抗菌作用及其在支气管扩张症治疗中的应用研究进展 [J]. *国际儿科学杂志*, 2021, 48(10): 657-660.
- [35] Chang AB, Fortescue R, Grimwood K, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of children and adolescents with bronchiectasis [J]. *Eur Respir J*, 2021, 58(2): 2002990.
- [36] Equi A, Balfour-Lynn IM, Bush A, et al. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo-controlled crossover trial [J]. *Lancet*, 2002, 360(9338): 978-984.
- [37] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童闭塞性细支气管炎的诊断与治疗建议 [J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(10): 743-745.
- [38] 中华医学会儿科学分会呼吸学组慢性咳嗽协作组, 《中国实用儿科杂志》编辑委员会. 中国儿童慢性湿性咳嗽的诊断与治疗专家共识 (2019年版) [J]. *中国实用儿科杂志*, 2019, 34(4): 256-264.
- [39] Reyes A, Castillo A, Castillo J, et al. The effects of respiratory muscle training on peak cough flow in patients with Parkinson's disease: a randomized controlled study [J]. *Clin Rehabil*, 2018, 32(10): 1317-1327.
- [40] 姚慧生, 韩晓华. 儿童气道黏液高分泌的管理 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2021, 36(3): 178-184.
- [41] 何明欣, 张华, 周向东, 等. 危重症患者气道黏液高分泌药物及物理治疗技术的研究进展 [J]. *中国急救医学*, 2022, 42(3): 264-269.

(2023-09-06 收稿)