

老年患者慢性气道黏液高分泌管理专家共识

中国老年学和老年医学学会老年呼吸与危重症医学分会

[摘要] 慢性气道黏液高分泌(CMH)是慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘及支气管扩张症等老年呼吸慢病的重要病理生理特征,严重影响患者生活质量和预后。目前,针对老年患者 CMH 的系统性管理仍缺乏统一指导。为此,中国老年学和老年医学学会老年呼吸与危重症医学分会组织相关领域专家制定本共识,系统阐述老年 CMH 的发病机制、临床评估方法、药物治疗与非药物治疗策略。共识涵盖咳嗽咳痰评估问卷(CASAQ)、峰值咳嗽流量(PCF)等评估工具,以及祛痰剂、黏液调节剂、黏液动力药、黏液溶解药等药物的合理应用,并详细介绍了胸部物理治疗、气道湿化与雾化吸入、机械气道廓清技术等非药物干预措施。本共识共提出 6 条推荐意见,旨在为临床医师提供规范化、可操作的老年 CMH 管理指导,提升老年呼吸慢病的整体治疗水平与患者生活质量。

[关键词] 老年患者;慢性气道黏液高分泌;评估;药物治疗;非药物治疗;专家共识

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-3245.2026.02.001

Expert consensus on management of chronic mucus hypersecretion in elderly patients

Geriatric Respiratory and Critical Care Medicine Branch, China Association of Gerontology and Geriatrics

Corresponding author: FANG Xiangqun, E-mail: xqfang2020@126.com

[Abstract] Chronic mucus hypersecretion(CMH) is a significant pathophysiological feature of elderly respiratory chronic diseases such as chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, and bronchiectasis, severely impacting patients' quality of life and prognosis. Currently, there is still a lack of unified guidance for the systematic management of CMH in elderly patients. Therefore, the Geriatric Respiratory and Critical Care Medicine Branch of the China Association of Gerontology and Geriatrics organized experts in related fields to develop this consensus, systematically elaborating on the pathogenesis, clinical assessment methods, pharmacological and non-pharmacological treatment strategies for CMH in the elderly. The consensus covers assessment tools such as the Cough and Sputum Assessment Questionnaire(CASAQ) and Peak Cough Flow(PCF), as well as the rational use of medications including expectorants, mucoregulators, mucokinetics, and mucolytics. It also details non-pharmacological interventions such as chest physiotherapy, airway humidification and nebulization therapy, and mechanical airway clearance techniques. This consensus puts forward six recommendations, aiming to provide clinicians with standardized and actionable guidance for the management of CMH in elderly patients, thereby improving the overall treatment level of elderly respiratory chronic diseases and patients' quality of life.

[Key words] elderly patients; chronic mucus hypersecretion; assessment; pharmacological therapy; non-pharmacological therapy; expert consensus

慢性气道黏液高分泌(chronic mucus hypersecretion, CMH)是慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘及支气管扩张症等老年呼吸慢病的重要病理生理过程和临床特征,也是影响老年患者生活质量和疾病预后的重要因素。近年来,有关 CMH 的发病机制、诊断及治疗方面都取得了新的进展,但尚缺乏有关老年患者 CMH 管理的系统论述,鉴于此,中国老年学和老年医学学会老年呼吸与危重症医学分会组织相关领域的专家制定本共识,为临床实践提供参考。

1 老年患者 CMH 的发生机制

1.1 CMH 的概念 CMH 指各种致病因素导致气道黏膜杯状细胞和黏膜下腺增生肥大并产生过量黏液的病理生理过程,表现为慢性咳嗽咳痰,是老年呼吸慢病的重要特征之一^[1-2]。支气管镜检查及检测黏液成分可以较为精确诊断及定量评估 CMH,但为侵入性检查,不能常规应用于临床。通过咳嗽咳痰评估问卷(cough and sputum assessment questionnaire, CASA-Q)等量化评分方式,可以间接评估 CMH 的严重程度^[3]。

基金项目:国家老年疾病临床医学研究中心定向课题(NCRCG-PLAGH-DX-2024002)

*通信作者:方向群, E-mail: xqfang2020@126.com

也有研究简单地将 CMH 定义为每天咳痰 > 30 mL, 每年至少 3 个月, 持续 2 年以上^[4]。

1.2 老年患者气道黏液分泌及廓清的特点

1.2.1 增龄对气道黏液分泌及廓清的影响 (1) 增龄对气道黏液分泌的影响: 增龄导致杯状细胞增生, 黏蛋白分泌的相关基因(如 Mucin 5AC, MUC5A)等失调, 气道黏液分泌量增加^[5]; 氯离子是维持气道表面水化的重要离子, 有研究发现增龄导致气道氯化物分泌减少, 黏液的黏稠度增加; 气道分泌物中的超氧化物歧化酶、过氧化氢酶等抗氧化成分也显著下降, 对气道慢性炎症中活性氧诱导 CMH 的抑制作用下降^[6-7]。

(2) 增龄导致黏液清除能力下降: 增龄导致椎间盘间隙变窄、脊柱弯曲, 随着椎体角度的增加, 肺活量显著下降; 肌肉减少症及骨骼肌细胞内线粒体三磷酸腺苷储备下降, 导致呼吸肌收缩力每年下降约 2%; 随着年龄的增长, 黏液纤毛清除系统的清除能力也显著下降^[8-10]。

1.2.2 老年患者 CMH 的不良影响 (1) 对肺功能的影响: 老年患者肺活量随增龄而减少, 用力呼气流量和弥散功能也降低, 残气量和功能残气量随增龄而增加, CMH 使这种变化更为显著。1 项 5 年随访的研究中发现合并 CMH 的慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)与 1 s 用力呼气容积(forced expiratory volume in the first second, FEV1)下降密切相关, 与非黏液高分泌组相比, CMH 组男性 COPD 患者 FEV1 每年下降增加 22.8 mL, 女性为 12.6 mL, 而且气道黏液高分泌出现的时间越长, FEV1 下降越显著^[11]。其他肺功能指标如 1 s 用力呼气容积占用力肺活量百分比(forced expiratory volume in the first second/forced vital capacity, FEV1/FVC)、呼气峰值流速占预计值百分比(peak expiratory flow, PEF% Pred)也显著下降^[12-13]。

(2) 对临床结局的影响: CMH 与吸烟相关的呼吸道疾病结局密切相关, 与老年 COPD 的严重程度和预后相关, 是 COPD 预后的独立危险因素。

研究显示, 伴有慢性黏液高分泌的老年 COPD 患者具有更高的死亡风险、肺功能恶化及住院治疗风险^[11]。Prescott 等^[14]随访 14 223 例 COPD 患者 10 ~ 12 年, 发现 CMH 使肺部感染相关死亡的风险增加 3.5 倍。Speizer 等^[15]对 COPD 患者进行 12 年随访, 发现慢性咳嗽、咳痰明显增加的 COPD 患者的死亡风险, 女性患者死亡风险增加 11.04 倍, 男性增加 3.75 倍。

1.3 引起老年患者 CMH 的主要疾病 老年呼吸慢病及其他疾病容易引发 CMH, 主要有以下疾病。

(1) COPD 患者气道上皮杯状细胞增生、黏膜下腺体肥大、黏蛋白基因表达上调, 导致气道黏液分泌亢进, 50% 的 COPD 患者伴有 CMH^[16-18]。

(2) 支气管哮喘的 CMH 与气道上皮杯状细胞增生和 MUC5AC 基因高表达有关, 受表皮生长因子受体、Toll 样受体和白细胞介素-13(interleukin-13, IL-13)等调控。约有 30% ~ 50% 的支气管哮喘患者伴有 CMH^[19-20]。

(3) 弥漫性泛细支气管炎(diffuse panbronchiolitis, DPB)患者的气道黏膜下腺体和杯状细胞明显增生, 同时 MUC5B 基因不仅在气道黏膜下腺体中大量的表达, 而且在支气管黏膜的杯状细胞里也有大量的表达^[21-22]。

(4) 支气管扩张症患者的气道黏膜慢性炎症和气道的不可逆扩张使细菌容易在局部定植, 刺激气道上皮细胞杯状化, 产生过多黏液, 导致 CMH。同时纤毛的摆动下降, 气道廓清能力也随之下降, 引起支气管扩张症反复急性加重, 成为严重影响患者生活质量的因素之一^[23-25]。

(5) 变应性支气管肺曲霉病(allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA)导致的 CMH 较为常见, 大约 50% 的患者咯胶冻样痰, 30% 的变应性支气管肺曲霉病患者肺 CT 可见气道高密度黏液嵌塞^[26-27]。

(6) 肺癌引起 CMH 的主要原因为: 癌细胞过度表达表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFRs), 在表皮生长因子受体的下游, 细胞外调节激酶(extracellular signal-regulated kinases 1 and 2, ERK 1/2)的磷酸化和随后的转录因子(如 nuclear factor kappa B, NF-κB)的激活是导致黏液蛋白产生的信号途径; 继发感染引起气道高分泌; 老年患者多合并有气道高分泌慢性气道疾病如 COPD。肺癌患者黏液中某些黏蛋白可以促进肿瘤的侵袭, 如黏蛋白(Mucin 1, MUC1), 它可使自然杀伤细胞无法与肿瘤细胞抗原表位结合, 并能促进肿瘤细胞与基底膜的黏附能力, 与肿瘤的侵袭相关^[28-31]。

(7) 老年人容易罹患各种神经系统疾病, 如脑卒中、阿尔茨海默病、帕金森病等, 约有 30% ~ 70% 神经系统疾病会累及呼吸系统, 导致咳嗽无力, 气道黏液于局部聚集, 有利于细菌定植, 细菌的代谢产物刺激杯状细胞和黏膜下腺增生肥大, 出现 CMH^[32-34]。

推荐意见 1: 老年呼吸慢病及其他疾病容易并发 CMH, 并与生活质量和预后密切相关, 应重视对老年患者合并 CMH 的评估及管理。

2 CMH 的评估

CMH 的评估主要包括咳嗽咯痰症状的评估及气道廓清能力(主要是咳嗽能力)的评估,是一个问题的两个方面,反映了老年患者 CMH 的严重程度及清除能力。

2.1 咳嗽咳痰症状评估 CMH 主要表现为慢性咳嗽、咳痰。Crawford 等^[3]设计了基于咳嗽和咳痰的评估问卷 CASA-Q,该问卷分 4 个维度,即咳嗽症状(cough symptom severity, COUS)3 个项目;咳嗽影响(cough impact, COUI)8 个项目;咳痰症状(sputum symptom severity, SPUS)3 个项目;咳痰影响(sputum impact, SPUI)6 个项目,总共 20 个项目,每个维度经统计换算后最终评分为 0 ~ 100 分,分值越低,说明 CMH 症状越重^[35]。咳嗽咳痰问卷(cough and sputum assessment questionnaire, CASA-Q)见表 1。

表 1 咳嗽咳痰评估问卷

项目	评估标准	计算方法
COUS	晨起咳嗽	所有条目按照严重程度由低到高原始得分为 1 ~ 5 分,统一调整为 0 ~ 4 分(即每个条目得分减 1);对转换后的 0 ~ 4 分进行反向处理,例如原 1 分转换后经反向计分为 4 分;将同一维度下所有条目的反向计分后得分相加,得到该维度的“重新标度后得分总和”;使用公式计算维度最终得分:(重新标度后得分总和÷该维度重新标度后得分总和)×100。最终该维度得分范围为 0 ~ 100 分,得分越高,代表咳嗽或咳痰相关的症状越少、对生活的影 响越小。
	全天阵发性咳嗽	
COUI	咳嗽后疲倦	
	因咳嗽导致气短	
	因咳嗽而感到烦恼	
	因咳嗽避免前往公共场所	
	因咳嗽避免前往公共场所	
SPUS	痰液黏稠度	
	咳嗽频率	
	咳嗽困难程度	
SPUI	呼吸困难	
	因咯痰感到烦恼	
	因咳痰避免前往公共场所	
	影响说话能力	
	打扰到他人	

注:COUS. 咳嗽症状;COUI. 咳嗽影响;SPUS. 咳痰症状;SPUI. 咳痰影响

Patalano 综合分析了 2008 ~ 2021 年的 8 项研究,包括 5 项药理干预研究、1 项非药理干预研究和 2 项观察性研究,总结了 CASA-Q 在评估慢性阻塞性肺疾病患者咳嗽和咳痰中的作用,并结合有关 COPD 社交媒体倾听(social media listening, SML)和在线公告板(online bulletin board, OBB)的两个研究,验证 CASA-Q 的有效性及其稳定性。结果显示, CASA-Q 在药理干预、非药理干预及观察性研究中,其评分变化与 FEV1、圣乔治呼吸问卷(St. George's respiratory questionnaire, SGRQ)、慢性阻塞性肺疾病评估测试(copd assessment test, CAT)等指标一致,能有效反映咳嗽和咳痰症状及变化;且 SML 和 OBB 数据与

CASA-Q 的 4 个维度内容高度匹配,验证了该问卷的有效性及其稳定性^[36]。在评估其他伴有 CMH 的呼吸系统疾病如慢性支气管炎、哮喘及囊性肺纤维化等疾病中, CASA-Q 也同样有效^[37-41]。

推荐意见 2: CASA-Q 可作为老年患者 CMH 症状的定量评估方法。

2.2 气道黏液廓清能力的评估 主要包括咳嗽能力的评估,包括定量和半定量的方法,各种评估方法各有不同的优缺点,其中峰值咳嗽流量(peak cough flow, PCF)测定简单、方便、重复性好,适用于各种类型的患者。研究表明,在健康受试者、神经系统疾病患者和机械通气患者中, PCF 具有很好的评价气道黏液廓清能力的效果,不同的设备测量结果存在差异,临床需要注意测量的一致性和标准化。相关气道黏液廓清能力的评估见表 2^[42-55]。

推荐意见 3: PCF 是反映咳嗽力度的主要参数,适用于老年患者合并 CMH 的气道黏液廓清能力的评估。

3 CMH 的药物治疗

治疗 CMH 的药物主要通过促进痰液排出、抑制痰液形成两大方面发挥作用^[56]。祛痰药根据作用机制不同,可分为祛痰药(expectorants)、黏液调节剂(mucoregulators)、黏液溶解剂(mucolytics)^[57]、黏液动力药(mucokinetics)^[56,58]和中药等,部分药物可通过多种途径发挥祛痰功效。

3.1 除痰剂 (1)雾化吸入高渗盐水:通过增加黏蛋白的水合,使黏液稀释,并可刺激咳嗽,增强气道纤毛摆动,促进排痰。高渗盐水雾化吸入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。对于支气管扩张症患者,雾化吸入高渗盐水可促进黏液排出,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。有研究显示,对哮喘患者应用高渗盐水雾化吸入可明显增强黏液纤毛清除能力,促进排痰,其作用可维持 4 h 左右。不同浓度的高渗盐水雾化吸入均可改善气道黏液清除,但随着盐水浓度的增加,气道刺激的不良反应也在增加,甚至可能诱发胸闷、喘息,一般认为 3% 的盐水雾化吸入较为安全^[59-61]。

(2)愈创木酚甘油醚:该药使呼吸道黏膜下腺体分泌增加,降低气道分泌物黏性及表面张力,可促进慢性支气管炎患者的黏液咳出,用于稳定期慢性支气管炎痰液黏稠的对症治疗^[62]。

3.2 黏液调节剂 (1)羧甲司坦:主要作用于支气管黏膜腺体的分泌,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,因而使痰液的黏稠性

表 2 老年患者气道廓清能力评估表

方法	意义	评估步骤	评估标准
半定量咳嗽强度评分	半定量评判气道廓清能力	选择最强的咳嗽评分。0 分是没有咳嗽;1 分是没有咳嗽,但可以听见口腔里的气流声;2 分是弱(勉强可听到)咳嗽;3 分为清楚可听到的咳嗽;4 分为较强的咳嗽;5 分为连续强咳	0 ~ 2 分为咳嗽力度弱;3 ~ 5 分为咳嗽力度强
峰值咳嗽流量(peak cough flow, PCF)	有效咳嗽肺容积和咳嗽效率的综合反映	取坐位,口鼻罩/咬口器连接至气动描记器或峰值流量计;指导受检者按要求咳嗽,至少连续测定 3 次,至少 2 次 PEF 的变异率 < 5%,取最大值报告为 PCF(L/min);若变异率 ≥ 5%,取最大值,并注明	健康成人的 PCF 值为 470 ~ 600 L/min (7.8 ~ 10 L/sec), PCF ≥ 270 L/min (4.5 L/sec) 为有效咳出痰液的最低标准
最大呼气压(maximal expiratory pressure, MEP)	直接评价呼吸肌功能的参数,主要用于机械通气患者的床旁测定	取站位或坐位,将口器与三通阀连接,转动三通阀通空气,固定口器,让受检者参与调整,使其感觉舒适又避免漏气;夹上鼻夹,受检者自然呼吸空气;指导受检者充分呼气或平静呼吸(需注明),转动三通阀至阻断器方向,迅速阻断口腔内气路;受检者迅速用最大力量、最快速度呼气,并维持屏气 1 ~ 3 s,弃去呼气初期的尖峰,选择平台期的最高压力为 MEP	一般女性 MEP ≥ 80 cmH ₂ O, 男性 ≥ 100 cmH ₂ O 为正常,但缺乏评价有效咳嗽的界值
白卡试验(white card test)	通过白色卡片是否潮湿判断人工气道患者的咳嗽力度	在准备气管导管拔管前,于气管导管末端 1 ~ 2 cm 处置 1 张白色卡片,要求患者进行 3 ~ 4 次规范的咳嗽,然后观察白色卡片上是否潮湿	卡片上出现潮湿为阳性,说明患者的咳嗽力度尚可;3 ~ 4 次咳嗽仍不能将卡片打湿为阴性,拔管失败的可能性大

降低而易于咳出,同时也具有抗氧化作用并可恢复支气管黏膜上皮纤毛的功能。长期服用羧甲司坦可以减少 COPD 患者急性加重次数,提高慢阻肺病患者的生活质量。由于本药具有抗血小板聚集作用及增加抗高血压药物如钙通道拮抗剂的作用,应用这两类药物的老年患者应注意药物的相互作用^[63-64]。

(2) 抗胆碱能药:包括短效胆碱能受体拮抗剂异丙托溴铵和长效制剂噻托溴铵、阿地溴铵等,通过与胆碱能 M3 受体结合,有效阻断乙酰胆碱与 M3 受体结合而产生的 1,4,5-三磷酸肌醇,降低 1,4,5-三磷酸肌醇开启钙通道促使腺体分泌的作用,起到松弛气道平滑肌、抑制黏液腺体分泌的作用。抗胆碱能药物剂型和剂量选择应以基础疾病治疗为主,中重度肾功能不全患者需要减量^[65-67]。

(3) 糖皮质激素:糖皮质激素可以通过抑制气道多种黏蛋白基因特别是 MUC5AC 的表达,减少呼吸道黏液分泌,也能增强纤毛功能。相对于静脉注射或口服制剂,吸入用糖皮质激素(inhaled corticosteroids, ICS)不经过全身代谢,直接作用于病变部位,获益风险比更高。随着输送装置的改善,操作简单、宽吸气峰流速(peak inspiratory flow, PIF)的布地奈德吸入粉雾剂已开始用于伴有黏液高分泌的哮喘和 COPD,比较适合老年患者^[68-71]。

(4) 大环内酯类抗菌药物:大环内酯类抗菌药物除具有广谱抗菌作用外,还有不依赖于抗菌作用的抗炎及免疫调节活性。大环内酯类可抑制抗原提呈及中性粒细胞等多种炎症细胞的激活及白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)、基质金属蛋白酶-9(matrix

metalloproteinase-9, MMP-9)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等多种细胞因子的释放,大环内酯类还能直接抑制气道黏膜上皮细胞 MUC5AC 基因的表达,减轻 CMH。长期使用红霉素、阿奇霉素等大环内酯类药物有助于降低慢性阻塞性肺病患者急性加重的发作频率。大环内酯类还兼具对铜绿假单胞菌生物被膜的抑制作用及免疫调节作用,多用于支气管扩张症稳定期的治疗,适用于 CMH 症状严重的患者。有证据显示,长期使用大环内酯类治疗支气管扩张症能抑制多种炎症因子表达,抑制气道黏液分泌,改善肺功能、降低气道反应性,12 周的阿奇霉素治疗能显著减少支气管扩张症患者痰量,保持肺功能稳定,提高患者生活质量,降低急性加重的频次^[72-75]。

3.3 黏液动力药物

3.3.1 盐酸氨溴索 该药作为黏液溶解剂可以使痰液中酸性糖蛋白纤维断裂,形成易于排出的小分子物质,也能通过刺激呼吸道表面活性物质的形成、增加纤毛摆动频率来改善气道分泌物的流变学特性,促进痰液的排出。研究显示,对于黏液纤毛清除率严重受损的 COPD 患者,氨溴索通过促进分泌物清除,改善小气道阻塞,调节氧化应激反应改善临床症状,提高运动能力,使老年 COPD 急性加重患者获益。目前,盐酸氨溴索主要有注射剂、口服剂、喷雾剂、锭剂等多种剂型,其中盐酸氨溴索喷雾剂具有药物吸收迅速、无首过效应、患者依从性好等优点,适用于长期卧床或者伴有吞咽困难的老年患者^[76-78]。

3.3.2 标准桃金娘油及桉柠蒎 标准桃金娘油是一类植物提取物,主要由 1,8-桉叶素、D-柠檬烯和 α -蒎烯 3 种单萜烯组成,桉柠蒎主要成分为桉油精、柠檬烯和 α -蒎烯,两者药理作用相似,具有调节黏液分泌和促进纤毛摆动作用,多用于治疗伴有黏液高分泌的呼吸道疾病,包括急、慢性支气管炎和鼻窦炎等。老年慢性支气管炎长期应用标准桃金娘油治疗耐受性好,可以减少患者急性加重频率和抗菌治疗的需求。也可以通过抑制 COPD 患者肺泡巨噬细胞的促炎作用,减少炎症因子 TNF- α 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) 的释放,减缓 COPD 患者病情进展^[79-84]。

3.3.3 β_2 受体激动剂 β_2 受体激动剂可以增强黏液纤毛清除率,改善老年患者的黏液高分泌状态。吸入短效 β_2 受体激动剂 (short-acting beta₂-adrenergic agonist, SABA) 如硫酸沙丁胺醇及长效 β_2 受体激动剂 (long-acting beta₂-adrenergic agonist, LABA) 福莫特罗,可以通过增加呼气气流提高咳嗽的有效性,增强纤毛摆动,促进黏液清除^[85-87],在老年心血管疾病患者合并 COPD 治疗药物方面, β_2 受体激动剂不是禁忌但应注意剂量的调整^[88]。

3.4 黏液溶解药 包括氨溴索、羧甲司坦、N-乙酰半胱氨酸,后者 N-乙酰半胱氨酸是临床常用的黏液溶解剂,可直接裂解痰液中糖蛋白多肽链的二硫键,对黏液和浓稠状的分泌物有较好的溶解作用;同时具有抗炎性损伤以及抗脂质过氧化作用,适用于分泌黏稠痰液的呼吸系统疾病的患者。研究表明,N-乙酰半胱氨酸可以降低 COPD 急性发作频率,还可以破坏细菌生物被膜,与抗菌药物联合应用后可以起到协同作用。对于老年患者,N-乙酰半胱氨酸与硝酸甘油联用时应注意血压降低。同时,此类药物有硫磺气味,对老年支气管哮喘患者有一定的呼吸道刺激作用,使用时应密切关注^[89-91]。

3.5 其他药物

3.5.1 血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI) ACEI 也是一类在老年患者广泛应用的降压药,同时也可以引起 3.9% ~ 35% 患者咳嗽,与其引起气道内缓激肽和 P 物质增加有关。刺激患者咳嗽有利于气道黏液的排出。有研究表明,对于亚洲卒中患者,使用血管紧张素转换酶抑制剂 (如卡托普利) 可以促进咳嗽和改善吞咽反射,有一定的应用前景^[92-93]。

3.5.2 质子泵抑制剂 (proton pump inhibitors, PPI) 胃食管反流病在老年人群中很常见,常与 COPD 等慢

性呼吸系统疾病共存。胃内容物误吸进入呼吸道,进而引起呼吸道感染及炎症反应增强,是 CMH 的病因之一,PPI 因其可有效减少胃内容物误吸引发的气道炎症及黏液高分泌,具有应用前景。食管反流监测、误吸生物标志物 (如胃蛋白酶、胆汁酸等) 的检测对误吸高危人群、慢性咳嗽的老年患者应用 PPI 具有较好的指导价值。也有研究显示 PPI 在稳定肺囊性纤维化患者气道表面黏液 pH 值方面具有一定应用价值,值得进一步研究^[94-96]。

3.5.3 中药 中医学认为,气道黏液高分泌的病理过程符合中医痰饮证的特征。研究表明,中药主要通过信号通路、黏蛋白、水通道蛋白,细胞因子和炎症介质等环节干预气道黏液高分泌。在临床应用中主要是根据中医辨证论治处方应用,如二陈汤、温胆汤、清金化痰汤、麻杏石甘汤、苓桂术甘汤等经典方剂随症加减。对于痰热证的患者,临床中可选择复方鲜竹沥口服液、川贝枇杷糖浆、杏贝止咳颗粒、牛黄蛇胆川贝散等;对于痰浊或寒痰类的患者,可选择二陈丸、复方满山白糖浆、橘红化痰片等。对于年老体弱、正气不足的患者,则可配合六君子丸、补中益气丸、参芪片等。对于偏阴虚者,则可选择百令胶囊、金水宝胶囊、苓桂术甘颗粒等^[97-100]。

4 CMH 的非药物治疗

4.1 胸部物理治疗 (chest physical therapy, CPT) 胸部物理治疗根据基本原理可分为 3 个环节:(1) 肺扩张:通过增加跨肺压增加肺容积;(2) 松动痰液:通过胸壁振荡进行痰液松动;(3) 通过相关的辅助技术增加呼气峰流速,促进痰液排出。研究显示,胸部物理治疗可能有助于降低呼吸机相关性肺炎与肺部感染发生率,但不能缩短机械通气时间与 ICU 住院时间^[101-104]。尽管缺乏来自临床试验的有力证据,但长期临床实践支持鼓励患者采用某种形式的胸部理疗以清除分泌物^[105]。胸部理疗的依从性往往不佳,尤其是病情轻微者。有多种技术用于胸部物理治疗,但没有证据表明疗效有差异^[106-108]。患者对各种治疗的接受度不同,可以选择不同的技术,需要考虑患者易掌握、无需他人辅助、价格等因素。有关胸部物理治疗的操作方法见表 3^[109-114]。

推荐意见 4: CPT 通过肺扩张、胸壁振荡松动痰液、增加呼气峰流速等方法促进痰液排出,是 CMH 非药物治疗的基本方法。

4.2 气道湿化与雾化吸入治疗技术 老年人由于咳嗽力量降低和黏液纤毛系统功能减退,清除气道分泌物的能力降低。气道湿化和雾化吸入治疗技术可以

提高气道纤毛黏液系统功能和廓清能力,改善气道黏液性状,促进黏液排出^[115]。

4.2.1 气道湿化技术 气道湿化技术是指通过增加吸入气体的湿度,以达到湿润气道黏膜,稀释黏液,保持呼吸道黏液纤毛系统的正常运动和廓清功能的一种物理疗法。气道湿化技术分为主动湿化和被动湿

化,主动湿化是指通过加热湿化器(heated humidifier, HH)主动向吸入气体中增加热量和水蒸气含量,被动湿化则是通过热湿交换器(heat and moisture exchanger, HME)储存患者呼出气体中的热量和水分并将其释放到吸入气体中。对于黏液高分泌的患者,不推荐采用被动湿化,因为过多的分泌物可能会滞留

表 3 胸部物理治疗的操作方法

方法	目的及意义	步骤	注意事项
肺扩张技术			
缩唇呼吸	呼气相气道内压升高,能防止气道陷闭	呼气时嘴呈缩唇状,呼气时间和吸气时间大约为 2:1 或 3:1	
控制性深慢呼吸	增加呼气时间	主动控制呼气吸气时间,在吸气末停顿 1 ~ 3 s 再行深慢呼气	
腹式呼吸	增加膈肌和腹肌活动,改善呼吸功能,增加肺通气量,提高呼吸效率	取立位、坐位或平卧位,左手平放于上胸部,右手平放于腹部;用鼻缓慢吸气时,膈肌最大程度下移,使腹部隆起,右手随腹部隆起而向上抬起;呼气时则相反,腹肌收缩,缓慢呼气,增加呼气潮气量	
前倾位呼吸	通过增加膈肌的活动度和吸气效率增大通气	坐位时保持躯干往前倾斜 20° ~ 45°,用上肢支撑于自己的膝盖或桌上	立位或散步时也可采用前倾位,用手杖或扶车支撑固定胸腔上部,达到放松、保持平衡的作用
牵张胸廓练习	改善胸廓顺应性	取坐位,两手在头后方交叉握,深吸气时做手臂水平外展的动作,呼气时将手肘靠拢,同时做躯体的前倾动作	
单侧胸腔松动练习	改善胸廓顺应性	取坐位,吸气时朝胸腔紧绷相反侧弯曲,牵拉紧绷侧的组织,并扩张该侧的胸腔;呼气时朝紧绷侧侧屈并用握拳的手推紧侧的胸腔;紧接着上举胸腔紧绷侧的上肢过肩,向对侧弯曲,使紧绷侧胸腔做额外牵拉	
上胸部及肩关节松动练习	改善胸廓顺应性	取坐位,吸气时两上肢伸直,掌心朝前,举高过头;呼气时身体前弯,手着地	
深吸气时增加呼气练习	将腹部脏器推向横膈从而协助呼气改善胸廓顺应性	屈膝仰卧位姿势下呼吸,呼气时将双膝屈曲靠近胸部,或一次屈曲一侧膝关节以保护下背	
运动训练	改善呼吸功能增加通气量	包括下肢运动训练和上肢运动训练,如步行、跑步、自行车、举重等	
分泌物松动技术			
胸壁振荡	利于黏液清除	使用人工叩背、胸廓挤压等手法,通过对胸壁施加一定频率的机械能,使气管壁反复振动	
与咳嗽相关的辅助技术			
指导性咳嗽 (directed cough, DC)	指导原发或继发咳嗽受限的患者掌握主动咳嗽的时机和技巧	取坐位,身体略向前倾,操作者可将双手手掌放在患者下胸部或上腹部,患者咳嗽时加压辅助或在双腿上放置一枕头顶住腹部以加压	对于腹腔高压患者,应禁忌使用;对肋骨外侧边缘和上腹部施加压力有风险的患者,不宜使用
用力呼气技术 (forced exhalation technique, FET)	FET 在咳嗽动作时会保持会厌的开放,以避免小气道的塌陷,故适用于常规咳嗽时容易发生气道塌陷的患者	建议患者取低坐位,双肩放松,上身略前倾;缩唇呼吸,同时身体前倾,重复 3 ~ 4 次,目的是腹部内容物向上移位来提高呼气流量;1 ~ 2 次,呼气中后期(即中、低肺容积时),收缩腹肌和肋间外肌用力呼气,声门不闭合,发出无声的“哈”	FET 也适用于年老体弱患者的分泌物排出
主动呼吸循环技术 (active cycle of breathing technique, ACBT)	有效清除支气管分泌物,并能改善肺功能而不加重低氧血症和气流阻塞	呼吸控制:正常潮气量,腹式呼吸,保持上胸部和肩部放松,5 ~ 10 s;胸廓扩张:深吸气,接近肺活量,放松呼气,进行 3 ~ 4 次,可伴随叩击、振动;FET;呼吸控制;重复以上过程 5 ~ 6 次。	需要注意,术后患者需在胸部或腹部切口处用腹带固定后进行操作
自然引流 (autogenic drainage, AD)	通过不同容积的肺容量组合和呼气流速来达到清除分泌物的目的	第 I 阶段:低呼吸量以松动周围呼吸道分泌物;第 II 阶段:中等(潮气)呼吸使中间气道黏液聚集;第 III 阶段:大呼吸量使大气道痰液排出	AD 的临床实际应用很少,因为这项技术较难掌握
体位引流	通过改变体位,利用重力的作用促使分泌物向大气道移动	将需要引流的肺叶置于高位,使其支气管开口向下,气道分泌物顺体位从引流支气管中咳出,通常每个体位需要保持 10 ~ 15 min	建议结合其他排痰技术使用

在湿热交换器,可能堵塞湿热交换器,存在窒息的风险^[116]。

经鼻高流量氧疗(high-flow nasal cannula, HFNC)是一种为患者提供可调控并相对恒定吸氧浓度(21% ~ 100%)、温度(31 ~ 37 ℃)和湿度的高流量(8 ~ 60 L/min)吸入气体的治疗方式。HFNC 提供的相对恒定氧浓度的高流量气体可以改善患者的呼吸功能,由于其加湿加温功能,亦是一种有效的主动气道湿化技术,有利于改善气道分泌物引流。一项多中心随机对照试验显示,在稳定高碳酸血症型 COPD 患者中,与单独长期氧疗(long-term oxygen therapy, LTOT)相比,家庭 HFNC 联合 LTOT 增强黏液纤毛系统功能改善分泌物的清除以及提高通气效率改善肌肉疲劳,显著降低了中度/重度恶化的发生率^[117]。最近一项成人支气管扩张症中 HFNC 长期家庭治疗的单中心交叉研究显示,HFNC 通过改善肺泡通气和上皮清除率,从而防止黏液滞留和肺不张,改善了改良版英国医学研究理事会呼吸困难评分(Modified British Medical Research Council scale, mMRC)呼吸困难分级,降低了急性发作率和住院率^[118]。

4.2.2 雾化疗法 雾化疗法也称气溶胶吸入疗法,是指通过雾化装置将药物制成气溶胶,以烟雾的形式经口腔、鼻腔或气管吸入气道和肺,以治疗疾病、改善症状。多种治疗 CMH 的药物可以通过雾化途径给药,与其他用药途径相比,雾化疗法的肺局部药物浓度更高,用药剂量低,全身不良反应少^[119-120]。

雾化治疗效果受患者年龄、认知能力、呼吸形式影响,患者配合不佳则会降低雾化治疗效果,尤其是老年患者,由于其四肢肌力减弱、手口协调能力下降、呼吸功能减退,应根据患者特点选择合适的雾化装置^[121-122]。对于肌力减退、协调能力差的患者,不建议选择加压定量吸入器(pressure metered dose inhaler, pMDI);对于呼吸功能、手部灵巧性减退的患者,不建议选择需要吸气驱动及装填药物的干粉吸入器(dry powder inhaler, DPI);对于认知减退、无法配合雾化装置使用的老年患者,建议选择小容量雾化器(small volume nebulizer, SVN)或 pMDI 联合储雾罐等无需患者配合的雾化装置。近年来,岩盐气溶胶吸入疗法是一种新兴的疗法。岩盐气溶胶治疗的机制为高弥散度、干燥的、含有多种微量元素的、研磨产生带有高负电荷的岩盐气溶胶微粒可以改善支气管内容物的流变特性,促进黏液纤毛的廓清作用,并对呼吸道菌群具有消杀作用,从而达到治疗目的。在进行雾化吸入治疗后,应鼓励患者及时主动咳嗽或采用气道廓清技

术,以排出呼吸道中的痰液,避免痰液淤积在气道中造成阻塞^[123-125]。

推荐意见 5:气道湿化和雾化吸入治疗技术可以提高气道纤毛黏液系统功能和廓清能力,改善气道黏液性状,促进黏液排出,配合胸部物理治疗,可以增强对 CMH 的疗效。

4.3 机械气道廓清技术 机械气道廓清技术是通过气道廓清设备来清除气道分泌物、改变气道气流,从而改善肺通气/换气功能,促进肺复张^[126-127]。1947 年首次报道间歇正压呼吸(intermittent positive pressure breathing, IPPB),并用于囊性纤维化的治疗^[128]。1953 年报道机械性吸-呼技术(mechanical insufflation-exsufflation, MI-E)用于治疗咳嗽无力的神经肌肉疾病患者。20 世纪 70 年代末,呼气正压(positive expiratory pressure, PEP)作为又一种气道廓清技术在临床中广泛应用^[127]。同期,Forrest Bird 于 1979 年提出了肺内叩击通气(intrapulmonary percussive ventilation, IPV)^[129]。20 世纪 80 年代末和 90 年代初高频胸壁振荡(high frequency chest wall oscillation, HFCWO)、振荡呼气正压(oscillation positive expiratory pressure, OPEP)技术开始在临床应用^[130-131]。近年来,肺内振荡及肺扩张(oscillation and lung expansion, OLE)和呼气流量加速器(expiratory flow accelerator, EFA)等新型机械气道廓清技术应用于临床,进一步推动了机械气道廓清技术的发展^[128]。

4.3.1 气道廓清技术的原理^[126-130] (1)气道扩张及肺复张:机械气道廓清通过提高气道内正压促进气道扩张、促进分泌物引流,同时使陷闭的小气道及肺泡复张,有利于改善通气及氧合。包括 PEP、IPPB 等。

(2)气道/胸壁振荡:振荡技术分为气道振荡(内振荡)和胸壁振荡(外振荡),气道振荡技术是指向大气道持续输入高频振荡波,并向中小气道扩散,包括 OPEP、IPV、OLE 等。胸壁振荡技术主要通过定向叩击或脉冲气流产生器调节充气背心内部的充气和放气,产生一定频率和幅度的高频振荡并作用于胸壁,如 HFCWO 等。气道振荡和胸壁振荡均可以使呼吸道表面黏液和代谢物松解、液化,振荡所引起的气道内气体流速变化可以产生一定强度的剪切力,促使分泌物脱离气管壁;另外,振荡还可以促进气道纤毛的摆动,推动痰液排出。

(3)增加呼气流速:呼气流速流经呼吸道内部的黏液时,在黏液表面产生剪切力,且剪切力随着气流速度的增加而增加。当剪切力超过黏液层的表面张力时,附着在气管壁上的分泌物被“拖”到气管中心区

域,并随着气流呼出气道。基于该原理,在呼气管路内施加低于呼吸道的压力(甚至负压),能促进分泌物的排出,如 MI-E 技术。

(4)声门下分泌物自动清除:自动气道管理系统是一种新型的气管插管管理系统,由可吸引气管导管和自动化监测设备组成。该系统具有自动气囊管理和自动声门下吸引功能,通过双吸管道和盐水冲洗的组合方式,自动将声门下的气道分泌物排出,以促进分泌物的清除。

4.3.2 气道廓清技术的适应证和禁忌证 适应证:

(1)气道黏液高分泌状态;(2)呼吸肌无力和咳嗽受损;(3)外科术后;(4)其他:如长时间机械通气、高龄卧床患者等^[128,132-133]。相对禁忌证^[127,132-134]:本技术没有绝对禁忌证,相对禁忌证有:(1)血流动力学不稳定(心率 < 60 次/min 或 > 130 次/min,收缩压 < 90 mmHg 或 > 180 mmHg,或平均动脉压 < 60 mmHg 或 > 100 mmHg);(2)活动性咯血;(3)未经引流的气胸;(4)肺动脉栓塞;(5)不稳定型心绞痛或心律失常;(6)消化道活动性出血;(7)不稳定脊柱骨折;(8)不稳定的头颈部损伤;(9)颅内压 > 20 mmHg。

4.3.3 气道廓清技术的疗效评估 针对不同的患者需选择适宜的气道廓清技术。疗效评估需结合患者实际情况,如有条件可参照以下标准:当患者痰量减少,呼吸音有明显改善,感染指标明显好转,咳嗽峰流速明显增加,动脉血气或血氧饱和度有所改善,影像学有明显改善以及患者自觉呼吸困难程度降低时,表明患者感染得到控制、自主咳痰能力恢复、气道廓清效果明显,可以考虑停止机械气道廓清治疗^[55,135]。

4.3.4 不良反应监测与处理 气道廓清过程中,严密观察患者的神志、面色、呼吸、心率、咳嗽、咳痰情况,以及有无胸闷、支气管痉挛、呼吸困难和恶心、呕吐等不良反应,必要时暂停操作。如出现心跳呼吸骤停、大咯血、气道或导管阻塞应停止操作并给予相应处理,以保证患者安全^[136]。

推荐意见 6:机械气道廓清技术通过借助气道廓清设备清除气道淤积分泌物、改变气道气流,改善肺通气/换气功能、促进肺复张、改善氧合是治疗 CMH 的重要手段,应注意其适应证和禁忌证。

5 结语

随着中国社会老龄化进程的加速,老年人的健康问题日益成为社会关注的焦点,但有关老年人健康问题的研究却相对缺乏。在制定本共识的过程中,我们深感有关老年患者气道黏液高分泌基础和临床研究

相对较少,因此,探讨增龄如何改变气道黏液高分泌的相关信号通路和靶点,有可能为老年患者慢性气道黏液高分泌的药物治理提供新的方法;研究影响老年患者气道廓清能力下降的关键因素,探讨气道廓清的新方法,也是值得进一步探讨的问题。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

撰写名单:

执笔专家(按姓名汉语拼音排序):葛慧青(浙江大学医学院附属邵逸夫医院),胡诗雨(中日友好医院),姜威(解放军总医院),曲歌平(解放军总医院),孙志宏(解放军总医院),王洋(解放军总医院),夏金根(中日友好医院),杨莉(浙江大学医学院附属第四医院),张智健(解放军总医院),赵思邈(北京大学第一医院),朱蕾(复旦大学附属华东医院)
专家组(按姓名汉语拼音排序):方保民(北京医院),方向群(解放军总医院),高孟秋(首都医科大学附属北京胸科医院),葛慧青(浙江大学医学院附属邵逸夫医院),赖国祥(福建中医药大学附属第二人民医院),刘丹(四川大学华西医院),莫碧文(桂林医学院第二附属医院),王东(空军特色医学中心),王睿(解放军总医院),夏金根(中日友好医院),许文兵(北京协和医院),杨莉(浙江大学医学院附属第四医院),张波(空军特色医学中心),张智健(解放军总医院),郑波(北京大学第一医院),周庆涛(北京大学第三医院),朱蕾(复旦大学附属华东医院)
证据评价组(按姓名汉语拼音排序):葛慧青(浙江大学医学院附属邵逸夫医院),赖国祥(福建中医药大学附属第二人民医院),刘丹(华西医院),莫碧文(桂林医学院第二附属医院),王睿(解放军总医院),张波(空军特色医学中心),郑波(北京大学第一医院),周庆涛(北京大学第三医院),朱蕾(复旦大学附属华东医院)

参考文献

- [1] Shah BK, Singh B, Wang YK, et al. Mucus hypersecretion in chronic obstructive pulmonary disease and its treatment [J]. *Mediators Inflamm*, 2023, 2023: 8840594.
- [2] Kim V, Oros M, Durra H, et al. Chronic bronchitis and current smoking are associated with more goblet cells in moderate to severe COPD and smokers without airflow obstruction [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (2): e0116108.
- [3] Crawford B, Monz B, Hohlfeld J, et al. Development and validation of a cough and sputum assessment questionnaire [J]. *Respir Med*, 2008, 102 (11): 1545-1555.
- [4] Christenson SA, Smith BM, Bafadhel M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Lancet*, 2022, 399 (10342): 2227-2242.
- [5] Schneider JL, Rowe JH, Garcia-de-Alba C, et al. The aging lung: physiology, disease, and immunity [J]. *Cell*, 2021, 184 (8): 1990-2019.
- [6] Wansleeben C, Bowie E, Hotten DF, et al. Age-related changes in the cellular composition and epithelial organization of the mouse trachea [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (3): e93496.
- [7] Bowdish DME. The aging lung: is lung health good health for older adults? [J] *Chest*, 2019, 155 (2): 391-400.
- [8] Petit LMG, Belgacemi R, Ancel J, et al. Airway ciliated cells in adult lung homeostasis and COPD [J]. *Eur Respir Rev*, 2023, 32 (170): 230106.
- [9] Ho JC, Chan KN, Hu WH, et al. The effect of aging on nasal mucociliary clearance, beat frequency, and ultrastructure of

- respiratory cilia [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163 (4): 983-988.
- [10] Grubb BR, Livraghi - Butrico A, Rogers TD, et al. Reduced mucociliary clearance in old mice is associated with a decrease in Muc5b mucin [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2016, 310 (9): L860-L867.
- [11] Wan NS, Tang X, Ding H, et al. Influence of coexistence of mild OSA on airway mucus hypersecretion in patients with COPD [J]. *J Breath Res*, 2021, 15 (2): 132-137.
- [12] Lowery EM, Brubaker AL, Kuhlmann E, et al. The aging lung [J]. *Clin Interv Aging*, 2013, 8: 1489-1496.
- [13] 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.
- [14] Prescott E, Lange P, Vestbo J. Chronic mucus hypersecretion in COPD and death from pulmonary infection [J]. *Eur Respir J*, 1995, 8 (8): 1333-1338.
- [15] Speizer FE, Fay ME, Dockery DW, et al. Chronic obstructive pulmonary disease mortality in six US cities [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1989, 140 (3 Pt 2): S49-S55.
- [16] Tian PW, Wen FQ. Clinical significance of airway mucus hypersecretion in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Transl Int Med*, 2015, 3 (3): 89-92.
- [17] Thompson PJ, Criner GJ, Dransfield MT, et al. Effect of chronic mucus hypersecretion on treatment responses to inhaled therapies in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Post hoc analysis of the impact trial [J]. *Respirology*, 2022, 27 (12): 1034-1044.
- [18] Wang C, Xu JY, Yang L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the china pulmonary health [CPH] study): a national cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2018, 391 (10131): 1706-1717.
- [19] Bonser LR, Erle DJ. Airway mucus and asthma: the role of MUC5AC and MUC5B [J]. *J Clin Med*, 2017, 6 (12): 112.
- [20] Crespo-Lessmann A, Mateus E, Torrejon M, et al. Asthma with bronchial hypersecretion: expression of mucins and toll-like receptors in sputum and blood [J]. *J Asthma Allergy*, 2017, 10: 269-276.
- [21] Kamio K, Matsushita I, Hijikata M, et al. Promoter analysis and aberrant expression of the MUC5B gene in diffuse panbronchiolitis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171 (9): 949-957.
- [22] Keicho N, Hijikata M. Genetic predisposition to diffuse panbronchiolitis [J]. *Respirology*, 2011, 16 (4): 581-588.
- [23] Koser U, Hill A. What's new in the management of adult bronchiectasis? [J]. *F1000Res*, 2017, 6: 527.
- [24] 徐金富, 林洁璐, 瞿介明. 中国支气管扩张症诊治现状及面临的挑战 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2017, 40 (1): 8-10.
- [25] Weycker D, Hansen GL, Seifer FD. Prevalence and incidence of noncystic fibrosis bronchiectasis among US adults in 2013 [J]. *Chron Respir Dis*, 2017, 14 (4): 377-384.
- [26] Lu HW, Mao B, Wei P, et al. The clinical characteristics and prognosis of ABPA are closely related to the mucus plugs in central bronchiectasis [J]. *Clin Respir J*, 2020, 14 (2): 140-147.
- [27] Zeng Y, Xue X, Cai H, et al. Clinical characteristics and prognosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis: a retrospective cohort study [J]. *J Asthma Allergy*, 2022, 15: 53-62.
- [28] Iwai M, Yokota E, Ishida Y, et al. Establishment and characterization of novel high mucus-producing lung tumoroids derived from a patient with pulmonary solid adenocarcinoma [J]. *Hum Cell*, 2024, 37 (4): 1194-1204.
- [29] Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, et al. The 2021 WHO classification of lung tumors: impact of advances since 2015 [J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17 (3): 362-387.
- [30] Siddiqui S, Johansson K, Joo A, et al. Epithelial miR-141 regulates IL-13-induced airway mucus production [J]. *JCI Insight*, 2021, 6 (5): e139019.
- [31] Tang Y, Zhang LF, Sun R, et al. Pulmonary delivery of mucus-traversing PF127-modified silk fibroin nanoparticles loading with quercetin for lung cancer therapy [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2023, 18 (4): 100833.
- [32] Carannante N, Annunziata A, Coppola A, et al. Diagnosis and treatment of pneumonia, a common cause of respiratory failure in patients with neuromuscular disorders [J]. *Acta Myol*, 2021, 40 (3): 124-131.
- [33] Unnisa Z, Yoon JK, Schindler JW, et al. Gene therapy developments for pompe disease [J]. *Biomedicines*, 2022, 10 (2): 302.
- [34] Chatwin M, Toussaint M, Gonçalves MR, et al. Airway clearance techniques in neuromuscular disorders: a state-of-the-art review [J]. *Respir Med*, 2018, 136: 98-110.
- [35] 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.
- [36] Patalano F, Hache C, Pethe A, et al. Performance of the Cough and Sputum Assessment Questionnaire (CASA-Q) in COPD: evidence from clinical and online patient interaction studies [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2022, 17: 3087-3096.
- [37] Deslee G, Burgel PR, Escamilla R, et al. Impact of current cough on health-related quality of life in patients with COPD [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, 11: 2091-2097.
- [38] Tagaya E, Yagi O, Sato A, et al. Effect of tiotropium on mucus hypersecretion and airway clearance in patients with COPD [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2016, 39: 81-84.
- [39] Charon L, Launois C, Perotin JM, et al. Current cough and sputum assessed by the cough and sputum assessment-questionnaire (CASA-Q) is associated with quality of life impairment in cystic fibrosis [J]. *BMC Pulm Med*, 2023, 23 (1): 457.
- [40] Mann J, Barnes H, Lew J, et al. Patient-reported outcome measures for cough used in interstitial lung disease: a systematic review [J]. *Eur Respir Rev*, 2025, 34 (177): 240206.
- [41] Tajiri T, Suzuki M, Nishiyama H, et al. Efficacy of dupilumab for airway hypersecretion and airway wall thickening in patients with moderate-to-severe asthma: a prospective, observational study

- [J]. *Allergol Int*, 2024, 73 (3): 406-415.
- [42] 朱蕾. 临床肺功能 (第 3 版) [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2022: 69-128.
- [43] Button B, Goodell HP, Atieh E, et al. Roles of mucus adhesion and cohesion in cough clearance [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115 (49): 12501-12506.
- [44] Hill DB, Button B, Rubinstein M, et al. Physiology and pathophysiology of human airway mucus [J]. *Physiol Rev*, 2022, 102 (4): 1757-1836.
- [45] Duan J, Zhang XF, Song JP. Predictive power of extubation failure diagnosed by cough strength: a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care*, 2021, 25 (1): 357.
- [46] Laveneziana P, Albuquerque A, Aliverti A, et al. ERS statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise [J]. *Eur Respir J*, 2019, 53 (6): 1801214.
- [47] Butterfield RJ, Kirkov S, Conway KM, et al. Evaluation of effects of continued corticosteroid treatment on cardiac and pulmonary function in non-ambulatory males with Duchenne muscular dystrophy from MD STARnet [J]. *Muscle Nerve*, 2022, 66 (1): 15-23.
- [48] Brennan M, McDonnell M J, Duignan N, et al. The use of cough peak flow in the assessment of respiratory function in clinical practice—a narrative literature review [J]. *Respir Med*, 2022, 193: 106740.
- [49] Choi J, Baek S, Kim G, et al. Peak voluntary cough flow and oropharyngeal dysphagia as risk factors for pneumonia [J]. *Ann Rehabil Med*, 2021, 45 (6): 431-439.
- [50] Kotajima F, Yatomi M, Hisada T. Effect of the inspiratory method and timing of voluntary cough on peak cough flow [J]. *Ann Rehabil Med*, 2023, 47 (2): 118-128.
- [51] Abedini M, Froutan R, Moghaddam AB, et al. Comparison of "cough peak expiratory flow measurement" and "cough strength measurement using the white card test" in extubation success: a randomized controlled trial [J]. *J Res Med Sci*, 2020, 25: 52.
- [52] Yohannes AM, Tampubolon G. Changes in lung function in older people from the english longitudinal study of ageing [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2014, 8 (4): 515-521.
- [53] Kaneko H, Suzuki A, Horie J. Relationship of cough strength to respiratory function, physical performance, and physical activity in older adults [J]. *Respir Care*, 2019, 64 (7): 828-834.
- [54] Lee KW, Kim SB, Lee JH, et al. Cut-off value of voluntary peak cough flow in patients with parkinson's disease and its association with severe dysphagia: a retrospective pilot study [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2023, 59 (5): 921.
- [55] Duan J, Zhou LT, Xiao ML, et al. Semiquantitative cough strength score for predicting reintubation after planned extubation [J]. *Am J Crit Care*, 2015, 24 (6): e86-90.
- [56] Mukae H, Kaneko T, Obase Y, et al. The Japanese respiratory society guidelines for the management of cough and sputum (digest edition) [J]. *Respir Investig*, 2021, 59 (3): 270-290.
- [57] 陈荣昌, 钟南山, 刘又宁. 呼吸病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022: 412-414.
- [58] Shen YC, Huang SG, 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.
- [59] Reeves EP, McCarthy C, McElvaney OJ, et al. Inhaled hypertonic saline for cystic fibrosis: reviewing the potential evidence for modulation of neutrophil signalling and function [J]. *World J Crit Care Med*, 2015, 4 (3): 179-191.
- [60] Singh S, Hornick D, Fedler J, et al. Randomized controlled study of aerosolized hypertonic xylitol versus hypertonic saline in hospitalized patients with pulmonary exacerbation of cystic fibrosis [J]. *J Cyst Fibros*, 2020, 19 (1): 108-113.
- [61] Bennett WD, Burbank A, Almond M, et al. Acute and durable effect of inhaled hypertonic saline on mucociliary clearance in adult asthma [J]. *ERJ Open Res*, 2021, 7 (2): 00062-2021.
- [62] Ohar JA, Donohue JF, Spangenthal S. The role of guaifenesin in the management of chronic mucus hypersecretion associated with stable chronic bronchitis: a comprehensive review [J]. *Chron Obstr Pulm Dis*, 2019, 6 (4): 341-349.
- [63] Zeng Z, Yang D, Huang X, et al. Effect of carbocysteine on patients with COPD: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12: 2277-2283.
- [64] 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.
- [65] Hansen-Flaschen J, Tino G. Time to reconsider mucoactive agents for airway clearance [J]. *N Engl J Med*, 2025, 393 (16): 1646-1647.
- [66] Sunther M, Marchon K, Gupta A. Tiotropium in the management of paediatric and adolescent asthma: systematic review [J]. *Paediatr Respir Rev*, 2021, 38: 58-62.
- [67] Lim JU, Park S, Yoon JH, et al. Efficacy of inhaled tiotropium add-on to budesonide/formoterol in patients with bronchiolitis obliterans developing after hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Respir Med*, 2023, 218: 107410.
- [68] Yang LL, Xu MZ, Zhang LH, et al. Panax notoginseng saponin R1 improves glucocorticoid-inhibited airway epithelium repair via glucocorticoid receptor β [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 127: 111347.
- [69] Williams DM. Clinical pharmacology of corticosteroids [J]. *Respir Care*, 2018, 63 (6): 655-670.
- [70] Lavorini F. Easyhaler®: an overview of an inhaler device for day-to-day use in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Drugs Context*, 2019, 8: 212596.
- [71] Feldman WB, Suissa S, Kesselheim AS, et al. Comparative effectiveness and safety of single inhaler triple therapies for chronic obstructive pulmonary disease: new user cohort study [J]. *BMJ*, 2024, 387: e080409.
- [72] Yang J. Mechanism of azithromycin in airway diseases [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48 (6): 300060520932104.
- [73] Sadarangani SP, Estes LL, Steckelberg JM. Non-anti-infective effects of antimicrobials and their clinical applications: a review

- [J]. *Mayo Clin Proc*, 2015, 90 (1): 109-127.
- [74] Tojima I, Shimizu S, Ogawa T, et al. Anti-inflammatory effects of a novel non-antibiotic macrolide, EM900, on mucus secretion of airway epithelium [J]. *Auris Nasus Larynx*, 2015, 42 (4): 332-336.
- [75] Lourdesamy Anthony AI, Muthukumar U. Efficacy of azithromycin in the treatment of bronchiectasis [J]. *Respirology*, 2014, 19 (8): 1178-1182.
- [76] D'Antonio S, Pennisi A, Cazzola M. Mucolytic therapy in COPD: patient usage and preferences in real-world Italian settings [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2025, 20: 479-486.
- [77] Zhang SJ, Jiang JX, Ren QQ, et al. Ambroxol inhalation ameliorates LPS-induced airway inflammation and mucus secretion through the extracellular signal-regulated kinase 1/2 signaling pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 775: 138-148.
- [78] De Mey C, Patel J, Lakha DR, et al. Efficacy and safety of an oral ambroxol spray in the treatment of acute uncomplicated sore throat [J]. *Drug Res (Stuttg)*, 2015, 65 (12): 658-667.
- [79] Yu N, Sun YT, Su XM, et al. Eucalyptol protects lungs against bacterial invasion through attenuating ciliated cell damage and suppressing MUC5AC expression [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234 (5): 5842-5850.
- [80] Kennedy-Feitosa E, Okuro RT, Ribeiro VP, et al. Eucalyptol attenuates cigarette smoke-induced acute lung inflammation and oxidative stress in the mouse [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2016, 41: 11-18.
- [81] Qiu XY, Yan LS, Kang JY, et al. Eucalyptol, limonene and pinene enteric capsules attenuate airway inflammation and obstruction in lipopolysaccharide-induced chronic bronchitis rat model via TLR4 signaling inhibition [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 129: 111571.
- [82] Prall S, Bowles EJ, Bennett K, et al. Effects of essential oils on symptoms and course (duration and severity) of viral respiratory infections in humans: a rapid review [J]. *Adv Integr Med*, 2020, 7 (4): 218-221.
- [83] Vierra M, Dhiman A, Witmer HDD, et al. Celecoxib and myrtol: a novel therapy for recurrent appendiceal mucinous neoplasms with extensive peritoneal dissemination [J]. *Am J Clin Oncol*, 2022, 45 (1): 9-13.
- [84] Matl CM, Jang W, Salley JR, et al. Effects of essential oils in the treatment of acute rhinosinusitis: a systematic review [J]. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 2025, 10 (3): e70189.
- [85] Marques L, Vale N. Salbutamol in the management of asthma: a review [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (22): 14207.
- [86] Heo YA. Budesonide/glycopyrronium/formoterol: a review in COPD [J]. *Drugs*, 2021, 81 (12): 1411-1422.
- [87] Bourdin A, Molinari N, Ferguson GT, et al. Efficacy and safety of budesonide/glycopyrronium/formoterol fumarate versus other triple combinations in COPD: a systematic literature review and network meta-analysis [J]. *Adv Ther*, 2021, 38 (6): 3089-3112.
- [88] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 《慢性阻塞性肺疾病合并心血管疾病诊治管理专家共识》撰写组. 慢性阻塞性肺疾病合并心血管疾病诊治管理专家共识 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2022, 45 (12): 1180-1191.
- [89] Rogliani P, Manzetti GM, Gholamalishahi S, et al. Impact of N-acetylcysteine on mucus hypersecretion in the airways: a systematic review [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2024, 19: 2347-2360.
- [90] Zhang QW, Ju YR, Ma Y, et al. N-acetylcysteine improves oxidative stress and inflammatory response in patients with community acquired pneumonia: a randomized controlled trial [J]. *Med Cine (Baltimore)*, 2018, 97 (45): e13087.
- [91] Baraldi F, Bigoni T, Foschino Barbaro MP, et al. Mucus production and chronic obstructive pulmonary disease, a possible treatment target: zooming in on N-acetylcysteine [J]. *Monaldi Arch Chest Dis*, 2025, 14 (1): 21-26.
- [92] Yilmaz İ. Angiotensin-converting enzyme inhibitors induce cough [J]. *Turk Thorac J*, 2019, 20 (1): 36-42.
- [93] Shinohara Y, Origasa H. Post-stroke pneumonia prevention by angiotensin-converting enzyme inhibitors: results of a meta-analysis of five studies in Asians [J]. *Adv Ther*, 2012, 29 (10): 900-912.
- [94] Herregods TVK, Pauwels A, Jafari J, et al. Ambulatory pH-impedance-pressure monitoring as a diagnostic tool for the reflux-cough syndrome [J]. *Dis Esophagus*, 2018, 31 (1): 1-7.
- [95] Kikuchi S, Imai H, Tani Y, et al. Proton pump inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 8 (8): CD013113.
- [96] Delpiano L, Thomas JJ, Yates AR, et al. Esomeprazole increases airway surface liquid pH in primary cystic fibrosis epithelial cells [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1462.
- [97] 马建岭, 席宁, 史利卿. 以中医痰饮病机理论探讨慢性阻塞性肺疾病稳定期气道黏液高分泌机制及治疗方法 [J]. *北京中医药大学学报*, 2012, 19 (3): 37-39.
- [98] 谢泉馨. 清金化痰汤治疗痰热阻肺型慢性阻塞性肺疾病急性发作的疗效及对气道黏液高分泌性的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2016, 25 (31): 3480-3482.
- [99] 杨晓敏, 刘娟, 赵娜妹, 等. 健脾益肺化痰方通过抑制 IL-13 信号通路改善 COPD 大鼠气道黏液高分泌 [J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34 (8): 1904-1907.
- [100] 孟玉凤, 杜建超, 冯淬灵, 等. 加味麻杏石甘汤治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重的机制研究 [J]. *北京中医药大学学报*, 2018, 41 (1): 45-52.
- [101] Flume PA, Robinson KA, O'Sullivan BP, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies [J]. *Respir Care*, 2009, 54 (4): 522-537.
- [102] Lester MK, Flume PA. Airway-clearance therapy guidelines and implementation [J]. *Respir Care*, 2009, 54 (6): 733-750; discussion 733-750.
- [103] Wang D, Zhao P, Liu YX, et al. Predicting ventilator-associated pneumonia in elderly patients requiring mechanical ventilation through the detection in tracheal aspirates [J]. *Postgrad Med* 2023, 135 (8): 831-841.
- [104] Watson K, Egerton T, Sheers N, et al. Respiratory muscle training in neuromuscular disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur Respir Rev*, 2022, 31 (166): 220065.
- [105] Lahiri T, Hempstead SE, Brady C, et al. Clinical practice

- guidelines from the cystic fibrosis foundation for preschoolers with cystic fibrosis [J]. *Pediatrics*, 2016, 137 (4): e20151784.
- [106] Trimble A, Zeman K, Wu J, et al. Effect of airway clearance therapies on mucociliary clearance in adults with cystic fibrosis: a randomized controlled trial [J]. *PLoS One*, 2022, 17 (5): e0268622.
- [107] Warnock L, Gates A. Chest physiotherapy compared to no chest physiotherapy for cystic fibrosis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, (12): CD001401.
- [108] Morrison L, Milroy S. Oscillating devices for airway clearance in people with cystic fibrosis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 4 (4): CD006842.
- [109] Nicolini A, Grecchi B, Ferrari - Bravo M, et al. Safety and effectiveness of the high - frequency chest wall oscillation vs intrapulmonary percussive ventilation in patients with severe COPD [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 617-625.
- [110] Ren S, Li W, Wang L, et al. Numerical analysis of airway mucus clearance effectiveness using assisted coughing techniques [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 2030.
- [111] McIlwaine M, Button B, Nevitt SJ. Positive expiratory pressure physiotherapy for airway clearance in people with cystic fibrosis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 2019 (11): CD003147.
- [112] Strickland SL, Rubin BK, Drescher GS, et al. AARC clinical practice guideline: effectiveness of nonpharmacologic airway clearance therapies in hospitalized patients [J]. *Respir Care*, 2013, 58 (12): 2187-2193.
- [113] SevericheBueno D, Gamboa E, Reyes LF, et al. Hot topics and current controversies in noncystic fibrosis bronchiectasis [J]. *Breathe (Sheff)*, 2019, 15 (4): 286295.
- [114] Volsko TA. Airway clearance therapy: finding the evidence [J]. *Respir Care*, 2013, 58 (10): 1669-1678.
- [115] Skloot GS. The effects of aging on lung structure and function [J]. *Clin Geriatr Med*, 2017, 33 (4): 447-457.
- [116] Restrepo RD, Walsh BK. Humidification during invasive and noninvasive mechanical ventilation: 2012 [J]. *Respir Care*, 2012, 57 (5): 782-788.
- [117] Xia JG, Gu SC, Lei W, et al. High-flow nasal cannula versus conventional oxygen therapy in acute COPD exacerbation with mild hypercapnia: a multicenter randomized controlled trial [J]. *Crit Care*, 2022, 26 (1): 109.
- [118] Simioli F, Fiorentino G, Cauteruccio R, et al. Long-term high flow nasal cannula therapy in primary and secondary bronchiectasis [J]. *Healthcare (Basel)*, 2023, 11 (9): 1250.
- [119] Rubin BK. Aerosol medications for treatment of mucus clearance disorders [J]. *Respir Care*, 2015, 60 (6): 825-829.
- [120] Anderson S, Atkins P, Bäckman P, et al. Inhaled medicines: past, present, and future [J]. *Pharmacol Rev*, 2022, 74 (1): 48-118.
- [121] Rospond B, Krakowska A, Muszyńska B, et al. The history, current state and perspectives of aerosol therapy [J]. *Acta Pharm*, 2021, 72 (2): 225-243.
- [122] Woodward IR, Fromen CA. Recent developments in aerosol pulmonary drug delivery: new technologies, new cargos, and new targets [J]. *Annu Rev Biomed Eng*, 2024, 26 (1): 307-330.
- [123] Haidl P, Heindl S, Siemon K, et al. Inhalation device requirements for patients' inhalation maneuvers [J]. *Respir Med*, 2016, 118: 65-75.
- [124] Lavorini F, Mannini C, Chellini E, et al. Optimising inhaled pharmacotherapy for elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease: the importance of delivery devices [J]. *Drugs Aging*, 2016, 33 (7): 461-473.
- [125] 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.
- [126] 中华医学会呼吸病学分会, 中国老年保健医学研究会呼吸病学分会, 中国呼吸医师分会呼吸职业发展委员会呼吸治疗师工作组, 等. 机械气道廓清技术临床应用专家共识 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2023, 46 (9): 866-879.
- [127] Belli S, Prince I, Savio G, et al. Airway clearance techniques: the right choice for the right patient [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 544826.
- [128] Chaudary N, Balasa G. Airway clearance therapy in cystic fibrosis patients' insights from a clinician providing cystic fibrosis care [J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14: 2513-2521.
- [129] Rowbotham NJ, Daniels TE. Airway clearance and exercise for people with cystic fibrosis: balancing longevity with life [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2022, 57 (Suppl 1): S50-S59.
- [130] 刘彦鑫, 高艳红, 赵杏丽, 等. 气管内导管气囊压力管理模式的自身对照研究 [J]. *中华危重病急救医学杂志*, 2025, 37 (4): 353-358.
- [131] O'Neill K, O'Donnell AE, Bradley JM. Airway clearance, mucoactive therapies and pulmonary rehabilitation in bronchiectasis [J]. *Respirology*, 2019, 24 (3): 227-237.
- [132] 中国病理生理危重病学会呼吸治疗学组. 重症患者气道廓清技术专家共识 [J]. *中华重症医学电子杂志 (网络版)*, 2020, 6 (3): 272-282.
- [133] Blakeman TC, Scott JB, Yoder MA, et al. AARC clinical practice guidelines: artificial airway suctioning [J]. *Respir Care* 2022, 67 (2): 258-271.
- [134] Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46 (9): e825-e873.
- [135] 杨娟, 陈敏, 朱慕云. 振动正压呼气排痰对慢阻肺急性加重患者肺康复影响的临床研究 [J]. *中国现代医药杂志*, 2018, 20 (5): 46-49.
- [136] 胡晔, 赵瑛, 解立新. 呼吸危重症患者的个体化康复策略 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2022, 45 (9): 841-844.

(收稿日期:2025-11-19)