

支气管哮喘防治指南(2020年版)

中华医学会呼吸病学分会哮喘学组

通信作者:周新,上海交通大学附属第一人民医院呼吸与危重症医学科 200080, Email: xzhou53@163.com; 沈华浩,浙江大学医学院附属第二医院呼吸与危重症医学科 310009, Email: huahaoshen@163.com; 钟南山,广州医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科 广州呼吸健康研究院 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心 510120, Email: nanshan@vip.163.com

【摘要】 支气管哮喘(哮喘)是一种常见的慢性呼吸道疾病,临床研究结果表明,哮喘的规范化诊断和治疗,特别是实施有效的管理,对于提高哮喘的控制水平,改善患者生活质量具有重要作用。支气管哮喘防治指南(2020年版)是在我国既往哮喘防治指南的基础上,结合近年来国内外循证医学研究结果,由我国哮喘学组数十位专家集体讨论而重新修订。本指南旨在为提高我国医务人员对哮喘规范化诊治的认识和水平,提供指导性文件。

【关键词】 哮喘; 预防; 诊断; 治疗; 管理

Guidelines for bronchial asthma prevent and management(2020 edition) Asthma group of Chinese Throacic Society

Asthma group of Chinese Throacic Society

Corresponding author: Zhou Xin, Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China, Email: xzhou53@163.com; Shenhuahao, Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University Medical College, 310009, China, Email: huahaoshen@163.com; Zhong Nanshan, Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Guangzhou Institute of Respiratory Health, the first Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, National Clinical Research Center for Respiratory Disease, Guangzhou 510120, China, Email: nanshan@vip.163.com

【Abstract】 Bronchial asthma is a common chronic respiratory disease. Clinical studies have shown that standardized diagnosis and treatment of asthma, especially effective management, are important for improving the asthma control and the quality of life of patients. The guideline for the prevention and treatment of bronchial asthma (2020 edition) were based on the previous guidelines for the prevention and treatment of asthma in China and combined with the results of evidence-based medicine research at China and other countries/regions in recent years. The guideline is intended to provide guidance documents for improving the understanding and standardized diagnosis and treatment of asthma among medical doctors in China.

【Key words】 Bronchial asthma; Prevention; Diagnosis; Treatment; Management

支气管哮喘(哮喘)是常见的慢性呼吸道疾病,近年来其患病率在全球范围内有逐年增加的趋势。临床研究和实践结果表明,哮喘的规范化诊断和治疗,特别是实施有效的管理,对于提高哮喘的控制

水平,改善患者生活质量具有重要作用。中华医学会呼吸病学分会哮喘学组于2003、2008和2016年三次修订了我国的“支气管哮喘防治指南”,作为指导性文件对于推动我国的哮喘防治工作发挥了积

DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200618-00721

收稿日期 2020-06-18 本文编辑 吕小东

引用本文:中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.支气管哮喘防治指南(2020年版)[J].中华结核和呼吸杂志,2020,43(12):1023-1048. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200618-00721.



极的作用^[1-3]。

支气管哮喘防治指南(2020年版)是在我国既往哮喘防治指南基础上,结合近年来国内外循证医学研究结果,由我国哮喘学组数十位专家集体讨论而重新修订。本指南旨在为提高我国医务人员对哮喘规范化诊治的认识和水平,提供指导性文件。

一、哮喘的定义

哮喘是由多种细胞以及细胞组分参与的慢性气道炎症性疾病,临床表现为反复发作的喘息、气急,伴或不伴胸闷或咳嗽等症状,同时伴有气道高反应性和可变的气流受限,随着病程延长可导致气道结构改变,即气道重塑。哮喘是一种异质性疾病,具有不同的临床表型。

二、流行病学

(一)哮喘的患病率

根据 2015 年全球疾病负担研究 [Global Burden of Disease (GBD) Study] 结果显示,采用标准哮喘问卷(哮喘定义为受调查者自报曾被医生诊断为哮喘,或调查前 12 个月有喘息症状)进行的流行病学调查结果显示,全球哮喘患者达 3.58 亿,患病率较 1990 年增加了 12.6%^[4]。亚洲的成人哮喘患病率为 0.7%~11.9% (平均不超过 5%),近年来哮喘平均患病率也呈上升趋势^[5]。

在中国,由于流行病学调查采用的抽样方法以及对哮喘的定义差异,不同的调查得出的结果差异较大。例如,2010—2011 年在我国 7 个行政区 8 个省市进行的“全国支气管哮喘患病情况及相关危险因素流行病学调查”(China Asthma and Risk factors Epidemiologic investigation study, CARE 研究),采用多级随机整群抽样入户问卷调查,共调查了 164 215 名 14 岁以上人群。哮喘的诊断是基于病史、完整的医疗记录,包括过去的 1 年中有哮喘症状或哮喘药物治疗历史。不典型或通过筛查问卷提示为疑似诊断者,由流调责任单位进行支气管激发试验、支气管舒张试验、峰流速变异率测定,并进行诱导痰细胞学检查和(或)呼出气一氧化氮检测明确诊断。结果显示,我国 14 岁以上人群医生诊断的哮喘患病率为 1.24%,新诊断的哮喘患者占 26%。吸烟、非母乳喂养、肥胖、宠物饲养、一级亲属患有哮喘、过敏性鼻炎、花粉症以及本人患有过敏性鼻炎、湿疹均为哮喘发病的危险因素^[6]。

2012—2015 年,在中国 10 个省市进行的“中国肺健康研究” [China Pulmonary Health (CPH) study],依据 2010 年的全国人口普查数据,采用多

阶段分层抽样方法,在 160 个城乡调查点,采用曾被 GBD 等研究用于大型的流行病学调查时的欧洲社区呼吸健康调查的哮喘问卷。哮喘诊断的定义是:受调查者自我报告曾被医生诊断为哮喘,或过去一年曾有过喘息症状。该研究共纳入 57 779 名 20 岁及以上受调查者,其中 50 991 名完成了哮喘调查问卷,并有吸入支气管舒张剂后质控合格的肺功能检测结果,该调查结果显示我国 20 岁及以上人群的哮喘患病率为 4.2%,其中 26.2% 的哮喘患者已经存在气流受限(吸入支气管舒张剂后 $FEV_1/FVC < 0.7$)^[7]。按照 2015 年的全国人口普查数据推算,我国 20 岁以上人群应该有 4 570 万哮喘患者^[7]。

(二)哮喘的控制现状

哮喘全球防治倡议(global initiative for asthma, GINA)自 2006 年提出“哮喘控制”的概念后,2014 年又强调哮喘的治疗目标是实现“哮喘的总体控制”,既要达到当前症状控制又要降低未来发作的风险,2019 年再次提出这一治疗目标^[8]。哮喘的总体控制概念经过多年推广,哮喘的控制现状虽然有进步,但仍不够理想。2012 年一项研究对欧洲 11 个国家 18~50 岁的 8 000 例哮喘患者做了问卷调查,按照 GINA 拟定的控制、部分控制和未控制标准,结果显示有 20.1% 的哮喘患者达到控制,34.8% 的哮喘患者达到部分控制,45.1% 的哮喘患者未控制,其中在过去的 12 个月中有 44.0% 的哮喘患者曾口服激素治疗,23.9% 的患者因哮喘发作急诊就医,11.7% 的患者曾因哮喘发作住院治疗^[9]。

2008 年在中国大陆 10 个一线城市的三甲医院呼吸专科门诊进行的哮喘患者控制现状的调查显示,28.7% 的患者达到哮喘控制^[10]。2012 年 11 月至 2013 年 6 月,我国学者对中国大陆地区 34 个省市,48 家教学医院呼吸专科就诊的 17 岁以上的 4 125 例哮喘患者做了哮喘控制状况以及危险因素的调查,应用哮喘控制测试(asthma control test, ACT)评分方法评估,≥20 分为哮喘控制,≤19 分为哮喘未控制,结果有 44.9% 的患者达到了哮喘控制,55.1% 的患者未达到哮喘控制^[11]。目前尚缺乏我国边远地区和基层医院哮喘患者控制率的调查资料,推测其哮喘控制率更低。

近年来在全国范围内广泛推广了哮喘的规范化诊治,我国哮喘患者的控制率总体有明显的提高,但仍低于发达国家^[12]。2017 年我国 30 个省市城区门诊支气管哮喘患者控制水平的调查,共纳入 3 875 例患者,根据 GINA 定义的哮喘控制水平分

级,结果显示我国城区哮喘总体控制率为 28.5%。但其中参与以上 2008 年哮喘控制调查的 10 个城市在本次调查中哮喘的控制率为 39.2%,与 2008 年比较,有较大幅度的提高^[13]。

三、诊断

(一)诊断标准

1. 典型哮喘的临床症状和体征:(1)反复发作性喘息、气促,伴或不伴胸闷或咳嗽,夜间及晨间多发,常与接触变应原、冷空气、物理、化学性刺激以及上呼吸道感染、运动等有关;(2)发作时及部分未控制的慢性持续性哮喘,双肺可闻及散在或弥漫性哮鸣音,呼气相延长;(3)上述症状和体征可经治疗缓解或自行缓解。

2. 可变气流受限的客观检查:(1)支气管舒张试验阳性(吸入支气管舒张剂后,FEV₁增加>12%,且 FEV₁绝对值增加>200 ml);或抗炎治疗 4 周后与基线值比较 FEV₁增加>12%,且 FEV₁绝对值增加>200 ml(除外呼吸道感染)。(2)支气管激发试验阳性;一般应用吸入激发剂为乙酰甲胆碱或组胺,通常以吸入激发剂后 FEV₁下降≥20%,判断结果为阳性,提示存在气道高反应性。(3)呼气流量峰值(peak expiratory flow, PEF)平均每日昼夜变异率(至少连续 7 d 每日 PEF 昼夜变异率之和/总天数 7)>10%,或 PEF 周变异率{(2 周内最高 PEF 值-最低 PEF 值)/(2 周内最高 PEF 值+最低 PEF 值)×1/2}×100%}>20%。

符合上述症状和体征,同时具备气流受限客观检查中的任一条,并除外其他疾病所引起的喘息、气促、胸闷及咳嗽,可以诊断为哮喘^[14]。

(二)不典型哮喘的诊断

临床上还存在着无喘息症状、也无哮鸣音的不典型哮喘,患者仅表现为反复咳嗽、胸闷或其他呼吸道症状。

1. 咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma, CVA):咳嗽作为唯一或主要症状,无喘息、气促等典型哮喘的症状和体征,同时具备可变气流受限客观检查中的任何一条,除外其他疾病所引起的咳嗽^[15],按哮喘治疗有效。

2. 胸闷变异性哮喘(chest tightness variant asthma, CTVA):胸闷作为唯一或主要症状,无喘息、气促等典型哮喘的症状和体征,同时具备可变气流受限客观检查中的任一条,除外其他疾病所引起的胸闷^[16]。

3. 隐匿性哮喘:指无反复发作喘息、气促、胸闷

或咳嗽的表现,但长期存在气道反应性增高者。随访发现有 14%~58% 的无症状气道反应性增高者可发展为有症状的哮喘^[17-18]。

(三)分期

根据临床表现,哮喘可分为急性发作期、慢性持续期和临床控制期。哮喘急性发作是指喘息、气促、咳嗽、胸闷等症状突然发生,或原有症状加重,并以呼气流量降低为其特征,常因接触变应原、刺激物或呼吸道感染诱发。慢性持续期是指每周均不同频度和(或)不同程度地出现喘息、气促、胸闷、咳嗽等症状。临床控制期是指患者无喘息、气促、胸闷、咳嗽等症状 4 周以上,1 年内无急性发作,肺功能正常。

(四)分级

1. 严重程度的分级:(1)初始治疗时对哮喘严重程度的判断,对患者选择药物治疗方案十分重要。可根据白天、夜间哮喘症状出现的频率和肺功能检查结果,将慢性持续期哮喘病情严重程度分为间歇状态、轻度持续、中度持续和重度持续 4 级(表 1)。(2)根据达到哮喘控制所采用的治疗级别来进行分级^[19-20],在临床实践中更实用。轻度哮喘:经过第 1 级、第 2 级治疗能达到完全控制者;中度哮喘:经过第 3 级治疗能达到完全控制者;重度哮喘:需要第 4 级或第 5 级治疗才能达到完全控制,或者即使经过第 4 级或第 5 级治疗仍不能达到控制者(哮喘控制分级详见治疗部分内容)。

2. 急性发作时的分级(表 2):哮喘急性发作程度轻重不一,可在数小时或数天内出现,偶尔可在数分钟内即危及生命,故应对病情作出正确评估,以便给予及时有效的紧急治疗。

四、哮喘的评估

(一)评估的内容

1. 评估患者的临床控制水平^[14]:根据患者的症状、用药情况、肺功能检查结果等复合指标将患者分为完全控制、部分控制和未控制(表 3)。据此来确定治疗方案和调整控制用药。

2. 评估患者有无未来急性发作的危险因素:哮喘未控制、持续接触过敏原、有下文所述的合并症、用药不规范、依从性差以及在过去一年中曾有过因哮喘急性发作而看急诊或住院等,都是未来急性发作的危险因素。

3. 评估哮喘的过敏状态及触发因素:大部分哮喘为过敏性哮喘,应常规检测过敏原以明确患者的过敏状态。常见触发因素还包括职业、环境、气候

表 1 病情严重程度的分级

分级	临床特点
间歇状态(第 1 级)	症状<每周 1 次 短暂出现 夜间哮喘症状<每月 2 次 FEV ₁ 占预计值%≥80%或 PEF≥80% 个人最佳值, PEF 变异率<20%
轻度持续(第 2 级)	症状≥每周 1 次, 但<每日 1 次 可能影响活动和睡眠 夜间哮喘症状>每月 2 次, 但<每周 1 次 FEV ₁ 预计值%≥80%或 PEF≥80% 个人最佳值, PEF 变异率为 20%~30%
中度持续(第 3 级)	每日有症状 影响活动和睡眠 夜间哮喘症状≥每周 1 次 FEV ₁ 占预计值%为 60%~79%或 PEF 为 60%~79% 个人最佳值, PEF 变异率>30%
重度持续(第 4 级)	每日有症状 频繁出现 经常出现夜间哮喘症状 体力活动受限 FEV ₁ 占预计值%<60%或 PEF<60% 个人最佳值, PEF 变异率>30%

表 2 哮喘急性发作时病情严重程度的分级

临床特点	轻度	中度	重度	危重
气短	步行、上楼时	稍事活动	休息时	休息时, 明显
体位	可平卧	喜坐位	端坐呼吸	端坐呼吸或平卧
讲话方式	连续成句	单句	单词	不能讲话
精神状态	可有焦虑, 尚安静	时有焦虑或烦躁	常有焦虑、烦躁	嗜睡或意识模糊
出汗	无	有	大汗淋漓	大汗淋漓
呼吸频率	轻度增加	增加	常>30 次/min	常>30 次/min
辅助呼吸肌活动及三凹征	常无	可有	常有	胸腹矛盾呼吸
哮鸣音	散在, 呼吸末期	响亮、弥散	响亮、弥散	减弱、乃至无
脉率(次/min)	<100	100~120	>120	脉率变慢或不规则
奇脉	无, <10 mmHg	可有, 10~25 mmHg	常有, 10~25 mmHg(成人)	无, 提示呼吸肌疲劳
最初支气管舒张剂治疗后 PEF 占预计值%或个人最佳值%	>80%	60%~80%	<60%或 100 L/min 或作用时间<2 h	无法完成检测
PaO ₂ (吸空气, mmHg)	正常	≥60	<60	<60
PaCO ₂ (mmHg)	<45	≤45	>45	>45
SaO ₂ (吸空气, %)	>95	91~95	≤90	≤90
pH 值	正常	正常	正常或降低	降低

注: 只要符合某一严重程度的指标≥四项, 即可提示为该级别的急性发作; 1 mmHg=0.133 kPa

变化、药物和运动等。

4. 评估患者的药物使用情况: 包括患者对速效支气管舒张剂的使用量、药物吸入技术、长期用药的依从性以及药物的不良反应等都要全面评估。

5. 评估患者是否有合并症: 哮喘常见合并症包括变应性鼻炎、鼻窦炎、胃食管反流、肥胖、慢性阻塞性肺疾病、支气管扩张症、阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征、抑郁和焦虑等。部分慢性中重度持续性哮喘患者, 即使吸入支气管舒张剂, 其 FEV₁/FVC

仍<0.7, 可能是哮喘未控制, 或合并有慢性阻塞性肺疾病。应仔细询问病史, 必要时作相关检查, 以明确是否存在合并症。

(二) 评估的主要方法

1. 症状: 了解患者有无胸闷、气促、咳嗽、夜间憋醒等哮喘症状。

2. 肺功能: 肺通气功能指标 FEV₁ 和 PEF 反映气道阻塞的严重程度, 是客观判断哮喘病情最常用的评估指标。峰流速仪携带方便、操作简单, 患者

可以居家自我监测 PEF, 根据监测结果及时调整用药。

3. 哮喘控制测试 (asthma control test, ACT) 问卷: ACT 是评估哮喘患者控制水平的问卷, ACT 得分与专家评估的患者哮喘控制水平具有较好的相关性。ACT 适用于缺乏肺功能设备的基层医院推广适用^[21], 但仅反映哮喘症状, 具体评分方法见表 4。

4. 呼出气一氧化氮 (fractional concentration of exhaled nitric oxide, FeNO): 哮喘未控制时 FeNO 升高, 糖皮质激素治疗后降低。FeNO 测定可以作为评估气道炎症类型和哮喘控制水平的指标, 可以用于预判和评估吸入激素治疗的反应^[22]。美国胸科学会推荐 FeNO 的正常参考值^[23]: 健康儿童 5~20 ppb (1×10^{-9}), 成人 5~25 ppb。FeNO > 50 ppb 提示激素治疗效果好^[23], < 25 ppb 提示激素治疗反应性差。FeNO 主要反映 Th2 通路的气道炎症水平, 未经治疗的疑似哮喘患者 FeNO 处于低水平并不能除外哮喘诊断^[8]。FeNO 测定结果受多种因素的影响, 不同研究显示的敏感度和特异度差别较大。连续测定、动态观察 FeNO 的变化其临床价值更大^[24-25], 尽可能在开始抗炎治疗前或调整治疗方案前获得基线 FeNO 的水平更为重要。

5. 痰嗜酸粒细胞计数: 大多数哮喘患者诱导痰液中嗜酸粒细胞计数增高 (> 2.5%)^[26], 且与哮喘症

状相关。抗炎治疗后可使痰嗜酸粒细胞计数降低, 诱导痰嗜酸粒细胞计数可作为评价哮喘气道炎症指标之一, 也是评估糖皮质激素治疗反应性的敏感指标^[27]。

6. 外周血嗜酸粒细胞计数: 部分哮喘患者外周血嗜酸粒细胞计数增高, 可作为诱导痰嗜酸粒细胞的替代指标, 但是外周血嗜酸粒细胞计数增高的具体计数值文献报告尚不统一, 多数研究界定的参考值为 $\geq 300/\mu\text{l}$ 为增高, 也有研究界定为 $\geq 150/\mu\text{l}$ 为增高。外周血嗜酸粒细胞增高可以作为判定嗜酸粒细胞为主的哮喘临床表型, 以及作为评估抗炎治疗是否有效的指标之一^[28-29]。

7. 血清总 IgE 和过敏原特异性 IgE: 有很多因素会影响血清总 IgE 水平, 可以使血清总 IgE 水平增高, 如其他过敏性疾病, 寄生虫、真菌、病毒感染, 肿瘤和免疫性疾病等。血清总 IgE 没有正常值, 其水平增高缺乏特异性, 需要结合临床判断, 但可以作为使用抗 IgE 单克隆抗体治疗选择剂量的依据。过敏原特异性 IgE 增高是诊断过敏性哮喘的重要依据之一, 其水平高低可以反映哮喘患者过敏状态的严重程度^[30]。

8. 过敏原检测: 有体内皮肤过敏原点刺试验及体外特异性 IgE 检测, 通过检测可以明确患者的过敏因素, 宣教患者尽量避免接触过敏原, 以及用于指导过敏原特异性免疫疗法。

表 3 哮喘控制水平分级

哮喘症状控制	哮喘症状控制水平		
	良好控制	部分控制	未控制
过去 4 周, 患者存在: 日间哮喘症状 > 2 次/周 是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 夜间因哮喘憋醒 是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 使用缓解药 SABA 次数 > 2 次/周 是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 哮喘引起的活动受限 是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>	无	存在 1~2 项	存在 3~4 项

表 4 ACT 问卷及其评分标准

问题	1	2	3	4	5
在过去 4 周内, 在工作、学习或家中, 有多少时候哮喘妨碍您进行日常活动?	所有时间	大多数时间	有些时候	极少时候	没有
在过去 4 周内, 您有多少次呼吸困难?	每天不止 1 次	每天 1 次	每周 3~6 次	每周 1~2 次	完全没有
在过去 4 周内, 因为哮喘症状 (喘息、咳嗽、呼吸困难、胸闷或疼痛), 您有多少次在夜间醒来或早上比平时早醒?	每周 4 个晚上或更多	每周 2~3 个晚上	每周 1 次	1~2 次	没有
过去 4 周内, 您有多少次使用急救药物治疗 (如沙丁胺醇)?	每天 3 次以上	每天 1~2 次	每周 2~3 次	每周 1 次或更少	没有
您如何评估过去 4 周内您的哮喘控制情况?	没有控制	控制很差	有所控制	控制良好	完全控制

注: 评分方法: 第一步: 纪录每个问题的得分; 第二步: 将每一题的分数相加得出总分; 第三步: ACT 评分的意义: 评分 20~25 分, 代表哮喘控制良好; 16~19 分, 代表哮喘控制不佳; 5~15 分, 代表哮喘控制很差

五、哮喘的鉴别诊断

哮喘应注意与左心功能不全、慢性阻塞性肺疾病、上气道阻塞性病变等常见疾病相鉴别,此外还应与嗜酸粒细胞肉芽肿性多血管炎、变应性支气管肺曲霉病等疾病相鉴别,以上这些疾病在临床上都可以表现有哮喘样症状。

六、哮喘慢性持续期的治疗

(一)脱离过敏原

如果能够明确引起哮喘发作的过敏原或其他非特异刺激因素,采取环境控制措施,尽可能减少暴露,是防治哮喘最有效的方法,具体的措施建议参阅“中国过敏性哮喘诊治指南”^[30]。

(二)哮喘治疗目标与一般原则

哮喘治疗目标在于达到哮喘症状的良好控制,维持正常的活动水平,同时尽可能减少急性发作和死亡、肺功能不可逆损害和药物相关不良反应的风险。经过适当的治疗和管理,绝大多数哮喘患者能够达到这一目标。

哮喘慢性持续期的治疗原则是以患者病情严重程度和控制水平为基础,选择相应的治疗方案。基于哮喘控制水平的治疗策略已经得到大量循证医学证据的支持^[31]。应当为每例初诊患者制订书面的哮喘防治计划,定期随访、监测,并根据患者控制水平及时调整治疗以达到并维持哮喘控制(图 1)。

哮喘治疗方案的选择既有群体水平的考虑也要兼顾患者的个体因素。在群体水平上需要关注治疗的有效性、安全性、可获得性和效价比,本指南推荐的长期治疗方案(阶梯式治疗方案)分为 5 级(表 5),主要是通过国内外大量随机对照临床实验

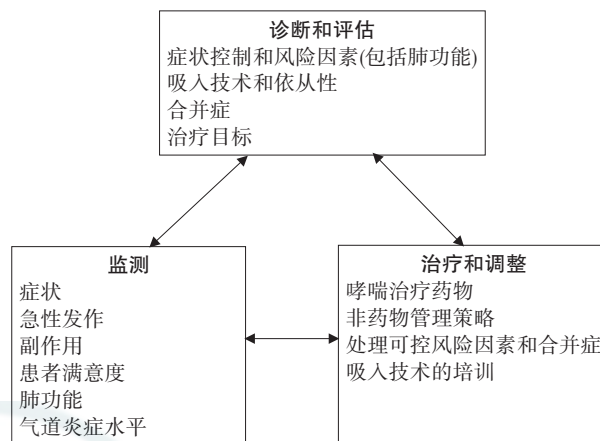


图 1 基于控制水平的哮喘治疗和管理策略

和观察性研究得到的群体水平的证据,推荐用于多数哮喘患者,作为优选方案可以获得更好的症状控制、更好的安全性、更低费用负担以及更低的急性发作风险。哮喘治疗以抗炎为基础,对气道炎症水平的监测有助于指导药物治疗方案的调整。而在个体水平上需要考虑以下因素:患者哮喘的临床表型,可能的疗效差异,患者的喜好,吸入技术,依从性,经济能力和医疗资源等实际状况。

(三)药物

治疗哮喘的药物可以分为控制药物和缓解药物,以及重度哮喘的附加治疗药物。(1)控制药物:需要每天使用并长时间维持的药物,这些药物主要通过抗炎作用使哮喘维持临床控制,其中包括吸入性糖皮质激素(inhale corticosteroids, ICS)、全身性激素、白三烯调节剂、长效 β_2 受体激动剂(long-acting inhale bete2-agonist, LABA)、缓释茶碱、甲磺司特、色甘酸钠等。(2)缓解药物:又称急救药物,这些药物在有症状时按需使用,通过迅速解除

表 5 哮喘患者长期(阶梯式)治疗方案

药物	1 级	2 级	3 级	4 级	5 级
推荐选择控制药物	按需 ICS-福莫特罗	低剂量 ICS 或按需 ICS+福莫特罗	低剂量 ICS+LABA	中剂量 ICS+LABA	参考临床表型加抗 IgE 单克隆抗体,或加抗 IL-5、或加抗 IL-5R、或加抗 IL-4R 单克隆抗体
其他选择控制药物	按需使用 SABA 时即联合低剂量 ICS	白三烯受体拮抗剂(LTRA) 低剂量茶碱	中剂量 ICS 或低剂量 ICS 加 LTRA 或加茶碱	高剂量 ICS 加 LAMA 或加 LTRA 或加茶碱	高剂量 ICS+LABA 加其他治疗,如加 LAMA,或加茶碱或加低剂量口服激素(注意不良反应)
首选缓解药物	按需使用低剂量 ICS+福莫特罗,处方维持和缓解治疗的患者按需使用低剂量 ICS+福莫特罗				
其他可选缓解药物	按需使用 SABA				

注:ICS:吸入性糖皮质激素;LABA:长效 β_2 受体激动剂;SABA:短效 β_2 受体激动剂;LAMA:长效抗胆碱能药物

支气管痉挛从而缓解哮喘症状,包括速效吸入和短效口服 β_2 受体激动剂、吸入性抗胆碱能药物、短效茶碱和全身性激素等。(3)重度哮喘的附加治疗药物:主要为生物靶向药物,如抗IgE单克隆抗体、抗IL-5单克隆抗体、抗IL-5受体单克隆抗体和抗IL-4受体单克隆抗体等,其他还有大环内酯类药物等(详见重度哮喘章节)。

1. 糖皮质激素:糖皮质激素是最有效的控制哮喘气道炎症的药物。慢性持续期哮喘主要通过吸入和口服途径给药,吸入为首选途径。(1)吸入给药:ICS局部抗炎作用强,药物直接作用于呼吸道,所需剂量较小,全身性不良反应较少。ICS可有效控制气道炎症、降低气道高反应性、减轻哮喘症状、改善肺功能、提高生活质量、减少哮喘发作的频率和减轻发作时的严重程度,降低病死率。其他治疗药物和治疗方案如ICS+LABA复合制剂^[32](证据等级A),ICS+福莫特罗复合制剂用于维持加缓解治疗方案^[33](证据等级A),均可明显提高治疗效果。对那些需要使用大剂量ICS来控制症状或预防急性发作的患者,应当特别关注ICS相关的不良反应。ICS在口咽局部的不良反应包括声音嘶哑、咽部不适和念珠菌感染。吸药后应及时用清水含漱口咽部,选用干粉吸入剂或加用储雾器可减少上述不良反应。ICS全身不良反应的大小与药物剂量、药物的生物利用度、在肠道的吸收、肝脏首过代谢率及全身吸收药物的半衰期等因素有关。哮喘患者长期吸入临床推荐剂量范围内的ICS是安全的,但长期高剂量吸入激素后也可出现全身不良反应,如骨质疏松、肾上腺皮质轴抑制及增加肺炎发生的危险等。临床上常用的ICS每日低、中、高剂量见表6。吸入药物的疗效取决于肺内沉积率,而肺内沉积率受药物剂型、给药装置、吸入技术等多种因

素影响。一般而言,干粉吸入装置肺内沉积率高于标准颗粒定量气雾剂,软雾气雾剂和超细颗粒气雾剂在细支气管及肺泡内沉积率高于干粉剂和标准颗粒定量气雾剂。(2)口服给药:对于大剂量ICS+LABA仍不能控制的慢性重度持续性哮喘,可以附加小剂量口服激素(OCS)维持治疗。一般使用半衰期较短的激素(如泼尼松等),推荐采用每天或隔天清晨顿服给药的方式,以减少外源性激素对下丘脑-垂体-肾上腺轴的抑制作用。泼尼松的每日维持剂量最好 ≤ 10 mg,关于OCS维持治疗的疗程目前尚缺乏临床研究的证据。长期使用OCS可以引起骨质疏松症、高血压、糖尿病、下丘脑-垂体-肾上腺轴抑制、肥胖症、白内障、青光眼、皮肤变薄、肌无力等。对于伴有结核病、糖尿病、真菌感染、骨质疏松、青光眼、严重抑郁或消化性溃疡的哮喘患者,应慎重给予全身激素,需要密切随访。

2. β_2 受体激动剂:此类药物较多,可分为短效(维持时间4~6 h)、长效(维持时间10~12 h)以及超长效(维持时间24 h) β_2 受体激动剂。长效制剂又可分为快速起效的LABA(如福莫特罗、茚达特罗、维兰特罗及奥达特罗等)和缓慢起效的LABA(如沙美特罗)。(1)短效 β_2 受体激动剂(short-acting inhaled β_2 -agonist, SABA):常用药物如沙丁胺醇(salbutamol)和特布他林(terbutaline)等。①吸入给药:可供吸入的SABA包括气雾剂、干粉剂和雾化溶液等。这类药物能够迅速缓解支气管痉挛,通常在数分钟内起效,疗效可维持数小时,是缓解轻至中度哮喘急性症状的首选药物,也可用于预防运动性哮喘。这类药物应按需使用,不宜长期、单一、过量应用。不良反应包括骨骼肌震颤、低血钾、心律失常等。目前认为当按需使用SABA时应同时联合吸入低剂量的ICS(证据等级A)。②口服给药:

表6 成人和青少年(12岁及以上)临床上常用的ICS每日低、中、高剂量

药物	每日剂量(μg)		
	低剂量	中剂量	高剂量
二丙酸倍氯米松(pMDI,标准颗粒,HFA)	200~500	>500~1 000	>1 000
二丙酸倍氯米松(pMDI,超细颗粒,HFA)	100~200	>200~400	>400
布地奈德(DPI)	200~400	>400~800	>800
环索奈德(pMDI,超细颗粒,HFA)	80~160	>160~320	>320
丙酸氟替卡松(DPI)	100~250	>250~500	>500
丙酸氟替卡松(pMDI,标准颗粒,HFA)	100~250	>250~500	>500
糠酸莫米松(DPI)	200		400
糠酸莫米松(pMDI,标准颗粒,HFA)	200~400		>400
糠酸氟替卡松(DPI)	100		200

注:pMDI:定量气雾吸入剂;HFA:氢氟烷烃抛射剂;DPI:干粉吸入剂

如沙丁胺醇、特布他林、丙卡特罗等,通常在服药后 15~30 min 起效,疗效维持 4~8 h 不等。使用虽较方便,但心悸、骨骼肌震颤等不良反应比吸入给药时明显。缓释和控释剂型的平喘作用维持时间可达 8~12 h,特布他林的前体药班布特罗作用时间可维持 24 h,可减少用药次数,适用于有夜间哮喘症状患者的治疗。③注射给药:虽然平喘作用较为迅速,但因全身不良反应的发生率较高,不推荐使用。(2)LABA:LABA 舒张支气管平滑肌的作用可维持 12 h 以上。目前我国临床使用的吸入型 LABA 主要有沙美特罗和福莫特罗,以及超长效的茈达特罗、维兰特罗及奥达特罗等,可通过气雾剂、干粉剂等装置给药。福莫特罗起效最快,也可作为缓解药物按需使用。长期单独使用 LABA 有增加哮喘死亡的风险,不推荐长期单独使用 LABA 治疗(证据等级 A)^[34]。

3. ICS+LABA 复合制剂:ICS+LABA 具有协同的抗炎和平喘作用,可获得相当于或优于加倍剂量 ICS 的疗效,并可增加患者的依从性、减少大剂量 ICS 的不良反应,尤其适合于中至重度慢性持续哮喘患者的长期治疗(证据等级 A)^[35],低剂量 ICS+福莫特罗复合制剂可作为按需使用药物,包括用于预防运动性哮喘^[36]。目前我国临床上应用的 ICS+LABA 复合制剂有不同规格的丙酸氟替卡松-沙美特罗干粉剂、布地奈德-福莫特罗干粉剂、丙酸倍氯米松-福莫特罗气雾剂和糠酸氟替卡松-维兰特罗干粉剂等。

4. 白三烯调节剂:包括白三烯受体拮抗剂(LTRA)和 5-脂氧合酶抑制剂,是 ICS 之外可单独应用的长期控制性药物之一,可作为轻度哮喘的替代治疗药物和中重度哮喘的联合用药。在我国主要使用 LTRA。LTRA 可减轻哮喘症状、改善肺功能、减少哮喘的恶化,但其抗炎作用不如 ICS。LTRA 服用方便,尤其适用于伴有过敏性鼻炎、阿司匹林哮喘、运动性哮喘患者的治疗^[37],该药物在我国临床应用已有 20 多年,总体是安全、有效的。但是最近美国 FDA 发出警示,使用白三烯受体拮抗剂时要注意出现精神症状的不良反应。

5. 茶碱:具有舒张支气管平滑肌及强心、利尿、兴奋呼吸中枢和呼吸肌等作用,低浓度茶碱具有一定的抗炎作用^[38]。研究结果显示,茶碱的代谢有种族差异性,中国人与美国人相比,血浆药物分布浓度高,总清除率低。因此,中国人给予较小剂量的茶碱即可起到治疗作用^[39]。国内研究结果证实,小

剂量茶碱联合激素治疗哮喘的作用与较高剂量激素疗法具有同等疗效,对下丘脑-垂体-肾上腺的抑制作用则较高剂量激素疗法弱(证据等级 C)^[40-41]。对吸入 ICS 或 ICS+LABA 仍未控制的哮喘患者,可加用缓释茶碱维持治疗^[42-43]。

由于茶碱价格低廉,在我国广泛使用。茶碱的不良反应有恶心呕吐、心律失常、血压下降及多尿等,茶碱使用后血药浓度的个体差异大。多索茶碱的作用与氨茶碱相同,不良反应较轻。双羟丙茶碱的作用较弱,不良反应较少。

6. 抗胆碱药物:吸入性抗胆碱药物,如短效抗胆碱药物(short-acting muscarinic antagonist, SAMA)异丙托溴铵和长效抗胆碱药物(long-acting muscarinic antagonist, LAMA)噻托溴铵,具有一定的支气管舒张作用,但较 β_2 受体激动剂弱,起效也较慢。抗胆碱药物可通过气雾剂、干粉剂和雾化溶液给药。本品与 β_2 受体激动剂联合应用具有互补作用。雾化吸入 SAMA 异丙托溴铵与 SABA 沙丁胺醇复合制剂是治疗哮喘急性发作的常用药物。哮喘治疗方案中的第 4 级和第 5 级患者在吸入 ICS+LABA 治疗基础上可以联合使用吸入 LAMA。妊娠早期、患有青光眼、前列腺肥大的患者应慎用此类药物。

新近上市的 ICS+LABA+LAMA 三联复合制剂糠酸氟替卡松-维兰特罗-乌美溴铵干粉剂、布地奈德-福莫特罗-格隆溴铵气雾剂,都是在 ICS+LABA 复合制剂基础上再加上 LAMA,重度哮喘患者使用吸入的三联复合制剂更为方便。

7. 甲磺司特:是一种选择性 Th2 细胞因子抑制剂,可抑制 IL-4、IL-5 的产生和 IgE 的合成,减少嗜酸粒细胞浸润,减轻气道高反应性。该药为口服制剂,安全性好,适用于过敏性哮喘患者的治疗^[44]。

8. 生物靶向药物:已经上市的治疗哮喘的生物靶向药物包括抗 IgE 单克隆抗体、抗 IL-5 单克隆抗体、抗 IL-5 受体单克隆抗体和抗 IL-4 受体单克隆抗体,这些药物主要用于重度哮喘患者的治疗(详见重度哮喘章节)。

9. 过敏原特异性免疫疗法(allergen specific immune therapy, AIT):通过皮下注射常见吸入过敏原(如尘螨、豚草等)提取液,可减轻哮喘症状和降低气道高反应性^[45],适用于过敏原明确,且在严格的环境控制和药物治疗后仍控制不良的哮喘患者^[46],具体使用方法详见中国过敏性哮喘诊治指南^[30]。AIT 存在过敏反应的风险,应在医师指导下

进行。舌下给药较皮下注射方便,过敏反应发生率
低,但其长期疗效尚待进一步验证^[47](证据等
级 A)。

10. 其他治疗哮喘药物:第二代抗组胺药物
(H₁受体拮抗剂)如氯雷他定、阿司咪唑、氮卓司丁、
特非那丁,其他口服抗变态反应药物如曲尼司特
(tranilast)、瑞吡司特(repirinast)等,抗组胺药物在
哮喘治疗中作用较弱,主要用于伴有变应性鼻炎的
哮喘患者,不建议长期使用抗组胺药物。

(四)制订治疗方案

一旦确立了哮喘的诊断,尽早开始规律的控制
治疗对于取得最佳的疗效至关重要。对于成人哮
喘患者的初始治疗,应根据患者具体情况选择合
适的级别,或在两相邻级别之间的建议选择高的
级别,以保证初始治疗的成功率(表 7)。

GINA 目前推荐所有成人和青少年哮喘患者接
受包含 ICS 的控制治疗,以降低重度急性发作的
风险,ICS 可以作为每日常规用药,在轻度哮喘患
者中可采用 ICS+福莫特罗按需给药。

整个哮喘治疗过程中需要连续对患者进行评
估、调整并观察治疗反应。控制性药物的升级应
按照阶梯式方案选择。哮喘控制维持至少 3 个
月以上可以考虑降级治疗,以找到维持哮喘控制
的最低有效治疗级别。

1. 第 1 级治疗:仅限用于偶有短暂的白天症状

(每月少于 2 次,每次持续数小时),没有夜间症状,
无急性发作风险,肺功能正常的患者。(1)推荐治
疗方案:按需低剂量 ICS+福莫特罗吸入剂;(2)其
他治疗方案:吸入低剂量 ICS 和按需吸入 SABA
(证据级别 B)^[48-49];(3)不推荐:吸入抗胆碱能
药物(如异丙托溴铵)、口服 SABA 或短效茶碱,
这些药物也能缓解哮喘症状,但起效慢,口服
SABA 和茶碱有不良反应。快速起效的 LABA,
如福莫特罗能够和 SABA 一样迅速缓解哮喘症
状。

如症状超出上述程度,存在任何急性发作的
危险因素(如 FEV₁<80% 预计值或个人最佳值)
或过去一年有哮喘急性发作病史,均需要每天
规律使用控制性药物。

2. 第 2 级治疗:低剂量控制性药物加按需使
用缓解药物。(1)推荐治疗方案:低剂量 ICS
加按需使用缓解药物。低剂量 ICS+福莫特罗
按需使用可以作为第 2 级哮喘治疗的首选方
案之一^[50-51](证据级别 A),运动性哮喘患者
也可在运动前加用;(2)其他治疗方案:LTRA
可用于不能够或不愿意接受 ICS 治疗、对 ICS
不良反应不能耐受,或合并过敏性鼻炎、咳嗽
变异性哮喘、运动性哮喘、阿司匹林以及药物
诱发的哮喘初始治疗^[37, 52](证据等级 B),但
其作用比 ICS 弱^[53](证据等级 A)。对于单纯
的季节性哮喘(如对花粉过敏),可在症状出现
时立即开始 ICS 治疗,持续到花粉季节结束后
4 周。

表 7 初始哮喘治疗:成人和青少年的推荐选择

存在症状	首选初始治疗
所有患者	不推荐仅用 SABA 治疗(而无 ICS)
哮喘症状不频繁,少于每月 2 次	1. 按需低剂量 ICS+福莫特罗(证据 B) 2. 其他选择包括使用 SABA 时同时使用 ICS,联合使用或单独使用吸入器(证据 B)
每月 2 次或 2 次以上哮喘症状或需要缓解药物	1. 低剂量 ICS,且按需使用 SABA(证据 A),或按需低剂量 ICS+福莫特罗(证据 A) 2. 其他选择包括 LTRA(疗效低于 ICS,证据 A) 3. 使用 SABA 同时使用 ICS,用联合或单独的吸入器(证据 B)。如果缓解药物使用的是 SABA,需评估患者使用控制药物的依从性
大多数日子有哮喘症状;或每周 1 次或 1 次以上因哮喘觉醒,尤其是存在任何危险因素时	1. 低剂量 ICS+LABA 作为维持治疗,ICS+福莫特罗 2. 按需使用 SABA 为缓解治疗(证据 A),同时联合 ICS 3. 中剂量 ICS 及按需 SABA(证据 A)
初始哮喘表现伴严重未控制的哮喘,或伴急性发作	1. 短期口服糖皮质激素及开始规律使用控制药物治疗 2. 采用高剂量 ICS(证据 A)或中剂量 ICS+LABA(证据 D)
在开始初始控制药物治疗之前	
若可能,记录哮喘诊断证据 记录患者症状控制水平和危险因素,包括肺功能 考虑影响治疗方案选择的因素 确保患者正确使用吸入器 计划随访预约	
在开始初始控制药物治疗之后	
在 2~3 个月或更早,评估患者治疗反应 维持良好控制达 3 个月以上,可考虑降级治疗	

3. 第 3 级治疗: (1) 推荐治疗方案: 低剂量 ICS+LABA 复合制剂作为维持治疗。低剂量 ICS+福莫特罗按需治疗或 SABA 按需治疗。糠酸氟替卡松-维兰特罗可以 1 次/d 吸入给药。在相同剂量的 ICS 基础上联合 LABA, 能够更有效地控制症状、改善肺功能、减少急性发作的风险^[54](证据等级 A)。由我国学者发起的在亚洲数个国家开展的一项多中心临床试验也得到类似的结果^[55](证据等级 C)。(2) 其他治疗方案: 增加 ICS 至中等剂量, 但疗效不如联合 LABA^[54, 56](证据等级 A), 或低剂量 ICS 联合 LTRA^[57](证据等级 A) 或缓释茶碱^[58](证据等级 B) 或甲磺司特。

4. 第 4 级治疗: (1) 推荐治疗方案: 中等剂量 ICS+LABA 维持治疗; (2) 其他治疗方案: 高剂量 ICS 吸入噻托溴铵, 在 6 岁以上哮喘患者, 联合噻托溴铵软雾剂吸入治疗, 可以改善肺功能(证据级别 A)^[59]和延长需要口服激素治疗的急性发作出现时间(证据级别 B)^[60]。如果采用中等剂量 ICS+LABA 控制不佳, 可以考虑增加一种控制性药物, 如 LTRA、缓释茶碱^[61](证据等级 B)、甲磺司特。高剂量 ICS+LABA, 增加 ICS 剂量获益有限, 而不良反应显著增加^[62-63](证据等级 A)。

5. 第 5 级: 推荐进行临床表型评估和考虑附加药物治疗。采用第 4 级治疗, 且吸入技术正确, 依从性良好, 而仍有持续哮喘症状或有急性发作的患者, 需要转诊到哮喘专科按重度哮喘处理。第 5 级治疗考虑采用的选择, 推荐治疗方案: 高剂量 ICS+LABA, 根据哮喘临床表型评估再附加药物治疗: (1) 抗胆碱能药物: 能够进一步提高肺功能, 改善哮喘控制^[64](证据等级 B); (2) 抗 IgE 单克隆抗体治疗: 抗 IgE 单克隆抗体推荐用于第 4 级治疗仍不能控制的重度过敏性哮喘(证据等级 A)^[65]; (3) 生物标志物指导的治疗: 对使用大剂量 ICS 或 ICS+LABA 仍有症状持续、急性发作频繁的患者, 可根据诱导痰和外周血嗜酸粒细胞检查调整治疗, 判断是否为嗜酸粒细胞增高的哮喘, 可选用抗 IL-5 单克隆抗体、或抗 IL-5 受体单克隆抗体、或抗 IL-4 受体单克隆抗体治疗, 这一治疗策略可减少哮喘急性发作和降低 ICS 的剂量(证据级别 A)^[66]。FeNO 与嗜酸粒细胞气道炎症关系密切, 部分研究表明, 根据 FeNO 检查结果调整治疗能够降低哮喘急性发作的风险^[67](证据等级 A), 但仍需要更多临床试验的验证; (4) 支气管热成形术: 是经支气管镜射频消融气道平滑肌治疗哮喘的技术, 可以减少哮喘患者

的支气管平滑肌数量, 降低支气管收缩能力和降低气道高反应性。对于第 4 级或以上治疗仍未控制的哮喘是一种可以选择的方法^[68-69](证据等级 B), 其长期疗效尚待观察; (5) 加用阿奇霉素: (每周 3 次, 超适应证使用), 在中高剂量 ICS+LABA 治疗下仍有持续哮喘症状的患者, 口服阿奇霉素治疗可减少哮喘的急性发作和改善患者生活质量(证据级别 B)^[70-71]。但要注意药物的不良反应, 如常见的腹泻、Q-T 间期延长、听力下降等。在开始治疗之前, 有必要进行痰液检查以排除非典型结核分枝杆菌感染, 阿奇霉素治疗也可能增加个体和群体的致病菌耐药几率, 使用时需权衡利弊; (6) 附加低剂量口服糖皮质激素(OCS): 口服泼尼松 ≤ 10 mg/d 或其他等效剂量。对部分重度哮喘有效, 但有时出现不良反应^[20](证据等级 D)。对预期使用超过 3 个月的患者需要预防骨质疏松。哮喘的分级治疗方案总结见表 5。

(五) 调整治疗方案

哮喘治疗方案的调整策略主要是根据症状控制水平和风险因素水平(主要包括肺功能受损的程度和哮喘急性发作史)等, 按照哮喘阶梯式治疗方案进行升级或降级调整, 以获得良好的症状控制并减少急性发作的风险。各治疗级别方案中都应该按需使用缓解药物以迅速缓解症状, 规律使用控制药物以维持症状的控制。多数患者数天内症状得到缓解, 但完全控制往往需要 3~4 个月, 而重症哮喘和长期没有得到有效治疗者通常需更长时间。

治疗方案的实施过程是由患者哮喘控制水平所驱动的一个循环, 必须进行持续性的监测和评估(图 1)来调整治疗方案以维持哮喘控制, 并逐步确定维持哮喘控制所需的最低治疗级别, 保证治疗的安全性, 降低医疗成本。需要对哮喘患者定期进行评估, 随访频率取决于初始治疗级别、治疗的反应性和患者自我管理能力。通常起始治疗后每 2~4 周需复诊, 以后每 1~3 个月随访 1 次, 定期指导患者正确掌握药物吸入技术有助于哮喘控制^[72](证据等级 C)。

1. 升级治疗: 当目前级别的治疗方案不能控制哮喘[症状持续和(或)发生急性发作], 应给予升级治疗, 选择更高级别的治疗方案直至哮喘达到控制为止。升级治疗前需排除和纠正下列影响哮喘控制的因素: (1) 药物吸入方法不正确; (2) 依从性差; (3) 持续暴露于触发因素(如变应原、烟草、空气污染、 β 受体阻断剂或非甾体类抗炎药等); (4) 存在

合并症所致呼吸道症状及影响生活质量;(5)哮喘诊断错误等。

哮喘的升级治疗分为以下 3 种方式:(1)升级维持治疗:适用于在当前治疗级别不能取得控制,且排除了上述影响哮喘控制的因素的哮喘患者,应考虑高一级治疗方案当中的推荐选择方案,2~3 个月后进行评估,如疗效不佳,可考虑其他推荐方案;(2)短程加强治疗:适用于部分哮喘患者出现短期症状加重,如发生病毒性上呼吸道感染或季节性变应原暴露时,可选用增加维持用药剂量 1~2 周的方法;(3)日常调整治疗:在布地奈德-福莫特罗或丙酸倍氯米松-福莫特罗每日维持用药的基础上,根据患者哮喘症状出现情况按需增加使用次数作为缓解治疗。

2. 降级治疗:当哮喘症状得到控制并维持至少 3 个月,且肺功能恢复正常并维持平稳状态,可考虑降级治疗。关于降级的最佳时机、顺序、剂量等方面的研究甚少,降级方法则因人而异,主要依据患者目前治疗情况、风险因素、个人偏好等。如降级过度或过快,即使症状控制良好的患者,其发生哮喘急性发作的风险也会增加。完全停用 ICS 有可能增加急性发作的风险,激素减量时气道高反应性测定和痰嗜酸粒细胞计数可预测症状失控的风险^[73]。过去 12 个月中有过急性发作病史者在降级治疗时急性发作的风险增加^[74]。

降级治疗原则:(1)哮喘症状控制且肺功能稳定 3 个月以上,可考虑降级治疗。如存在急性发作的危险因素,如 SABA 用量每月 >1 支(200 喷/支)、依从性或吸入技术差、FEV₁ 占预计值 % < 60%、吸烟或暴露于变应原、痰或嗜酸粒细胞增高、存在合并症或有重大心理或社会经济问题,或存在固定的气流受限等,一般不推荐降级治疗。确需降级也应在严密的监督和管理下进行;(2)降级治疗应选择适当时机,需避开患者呼吸道感染、妊娠、旅行期等;(3)每 3 个月减少 ICS 剂量 25%~50% 通常是安全可行的;(4)每一次降级治疗都应视为一次试验,有可能失败,需要密切观察症状控制情况、PEF 变化、危险因素等,并按期随访,根据症状控制及急性发作的频率进行评估,并告知患者一旦症状恶化,需恢复到原来的治疗方案。目前的降级治疗推荐意见尚缺乏循证医学依据。

推荐的药物减量方案的选择通常是首先减少激素用量(口服或吸入),再减少使用次数(由每日 2 次减至每日 1 次),然后再减去与激素合用的控制

药物,以最低剂量 ICS 维持治疗。

(六)针对危险因素的干预措施

即使给予最大剂量的药物治疗,部分哮喘患者仍有急性发作。一次急性发作会显著增加未来 1 年内再次发作的风险。临床工作中,可以通过优化哮喘药物治疗方案以减少急性发作,同时,要关注并识别有急性发作高危因素的哮喘患者,制定相应的干预策略以减少未来急性发作的风险。

七、哮喘急性发作期的处理

哮喘急性发作是指患者喘息、气促、胸闷、咳嗽等症状在短时间内出现或迅速加重,肺功能恶化,需要给予额外的缓解药物进行治疗的情况^[19](证据等级 D)。哮喘发作的常见诱因有接触变应原、各种理化刺激物或上呼吸道感染等,部分哮喘发作也可以在无明显诱因的情况下发生。哮喘发作多见于治疗依从性差、控制不佳的患者,但也可见于控制良好的患者^[75](证据等级 C)。

哮喘发作时肺功能恶化以呼气流量降低为特征,通过比较 PEF 或 FEV₁ 与发作前的变化可以量化哮喘发作的严重程度^[76](证据等级 C)。哮喘发作前症状加重能敏感地提示急性发作的发生^[77](证据等级 C)。

哮喘发作的程度轻重不一,病情发展的速度也有不同,可以在数小时或数天内出现,偶尔可在数分钟内危及生命。值得注意的是,重度哮喘发作亦可见于轻度或控制良好的哮喘患者。因此,识别具有哮喘相关死亡高危因素的患者非常重要,这些患者出现急性发作时应当尽早至医院就诊。高危患者包括:(1)曾经有过气管插管和机械通气濒于致死性哮喘的病史;(2)在过去 1 年中因为哮喘发作而住院或急诊;(3)正在使用或最近刚刚停用口服激素;(4)目前未使用吸入激素;(5)过分依赖 SABA,特别是每月使用沙丁胺醇(或等效药物)超过 1 支的患者;(6)有心理疾病或社会心理问题,包括使用镇静剂;(7)对哮喘治疗依从性差;(8)有食物过敏史。

哮喘发作的治疗取决于哮喘加重的严重程度以及对治疗的反应。治疗的目的在于尽快缓解症状、解除气流受限和改善低氧血症,同时还需要制定长期治疗方案以预防再次急性发作。

(一)轻中度哮喘发作的处理

1. 轻中度哮喘发作的自我处理:轻度和部分中度急性发作的哮喘患者可以在家庭中进行自我处理。SABA 是缓解哮喘症状最有效的药物,患者可

以根据病情轻重每次使用 2~4 喷,一般间隔 3 h 重复使用,直到症状缓解^[78]。在使用 SABA 时应该同时增加控制药物(如 ICS)的剂量,增加的 ICS 剂量至少是基础使用剂量的两倍,最高剂量可用到 2000 $\mu\text{g}/\text{d}$ 二丙酸倍氯米松或等效剂量的其他 ICS 治疗。如果控制药物使用的是布地奈德-福莫特罗联合制剂,则可以直接增加吸入布地奈德-福莫特罗(160/4.5 μg 规格)1~2 吸,但该药物每天不要超过 8 吸。

口服激素的使用:若初始治疗和增加控制治疗 2~3 d 后患者症状未完全缓解;或者症状迅速加重,PEF 或 FEV₁ 占预计值% < 60%;或者患者既往有突发严重哮喘急性发作史,应口服激素治疗,建议给予泼尼松 0.5~1.0 mg/kg 或等效剂量的其他口服激素治疗 5~7 d。

后续处理:初始治疗 1~2 d 自我评估治疗反应不佳,如哮喘症状使日常活动受限或 PEF 下降 > 20% 达 2 d 以上,应及时到医院就诊,在医师指导下调整治疗。经过自我处理后,即使症状缓解的患者也建议到医院就诊,评估哮喘控制状况和查寻发作原因,调整控制药物的使用,预防以后的哮喘发作。

2. 轻中度急性发作的医院(急诊室)处理:若患者在家中自我处理后症状无明显缓解,或者症状持续加重,应立即至医院就诊。反复使用吸入性 SABA 是治疗急性发作最有效的方法^[78](证据等级 A),在第 1 小时可每 20 分钟吸入 4~10 喷,随后根据治疗反应,轻度急性发作可调整为每 3~4 小时吸入 2~4 喷,中度急性发作每 1~2 小时重复吸入 6~10 喷。对初始吸入 SABA 反应良好,呼吸困难显著缓解,PEF 占预计值% > 60%~80%,且疗效维持 3~4 h,通常不需要使用其他药物。也可以采用雾化吸入 SABA 和 SAMA 雾化溶液,每 4~6 小时 1 次。

口服激素治疗:对 SABA 初始治疗反应不佳或在控制药物治疗基础上发生急性发作的患者,推荐使用泼尼松 0.5~1.0 mg/kg 或等效剂量的其他全身激素口服 5~7 d。症状减轻后迅速减量或完全停药。

雾化吸入激素:对全身使用激素有禁忌证的患者,如胃十二指肠溃疡、糖尿病等,可以给予激素雾化溶液吸入治疗,但雾化吸入激素与口服激素相比费用更贵。

经以上处理后,需要严密观察和评估病情,当病情持续恶化可收入院治疗。病情好转、稳定者可以回家继续治疗。急性发作缓解后,应该积极地寻

找导致急性发作的原因,检查患者用药的依从性,重新评估和调整控制治疗方案。

(二)中重度急性发作的处理

中重度急性发作的患者应该按照以上介绍的哮喘发作的自我处理方法进行自我处理,同时尽快到医院就诊。

1. 急诊室或医院内的处理:(1)支气管舒张剂的应用:首选吸入 SABA 治疗。给药方式可用压力定量气雾剂经储雾器给药,或使用 SABA 的雾化溶液经喷射雾化装置给药。两种给药方法改善症状和肺功能的作用相似。初始治疗阶段,推荐间断(每 20 分钟)或连续雾化给药,随后根据需要间断给药(每 4 小时 1 次)。吸入型 SABA(如沙丁胺醇或特布他林)较口服和静脉给药起效更快、不良反应更少。对中重度哮喘急性发作或经 SABA 治疗效果不佳的患者可采用 SABA 联合 SAMA 雾化溶液吸入治疗。重度患者还可以联合静脉滴注茶碱类药物治疗。一般氨茶碱每日剂量不超过 0.8 g,静脉滴注过程中要密切观察对心血管、胃肠道的不良反应。不推荐静脉推注氨茶碱。伴有过敏性休克和血管性水肿的哮喘患者可以肌肉注射肾上腺素治疗,但不推荐常规使用。(2)全身激素的应用:中重度哮喘急性发作应尽早使用全身激素。口服激素吸收好,起效时间与静脉给药相近。推荐用法:泼尼松 0.5~1.0 mg/kg 或等效的其他激素。严重的急性发作患者或不宜口服激素的患者,可以静脉给药。推荐用法:甲泼尼龙 80~160 mg/d,或氢化可的松 400~1 000 mg/d 分次给药。地塞米松因半衰期较长,对肾上腺皮质功能抑制作用较强,一般不推荐使用。静脉和口服给药的序贯疗法可减少激素用量和不良反应,如静脉使用激素 2~3 d,继之以口服激素 3~5 d。(3)氧疗:对有低氧血症(氧饱和度 < 90%)和呼吸困难的患者可给予控制性氧疗,使患者的氧饱和度维持在 93%~95%。(4)其他:大多数哮喘急性发作并非由细菌感染引起,应严格控制抗菌药物使用指征,除非有明确的细菌感染的证据,如发热、脓性痰及肺炎的影像学依据等。

2. 急性重度和危重哮喘的处理:急性重度和危重哮喘患者经过上述药物治疗,若临床症状和肺功能无改善甚至继续恶化,应及时给予机械通气治疗,其指征主要包括:意识改变、呼吸肌疲劳、PaCO₂ ≥ 45 mmHg 等。对部分患者可使用经鼻高流量氧疗、经鼻(面)罩无创机械通气治疗,若无改善则尽早行气管插管机械通气。药物处理同前所述。

3. 治疗评估和后续处理:经初始足量的支气管舒张剂和激素治疗后,如果病情继续恶化需要进行再评估,考虑是否需要转入ICU治疗。初始治疗症状显著改善,PEF或FEV₁占预计值%恢复到个人最佳值60%以上者可回家继续治疗,PEF或FEV₁占预计值%为40%~60%者应在监护下回到家庭或社区医院继续治疗。

严重的哮喘急性发作意味着过去的控制治疗方案不能有效地控制哮喘病情和预防哮喘加重,或者是患者没有采用规范的控制治疗。患者缓解后出院时,应当检查患者治疗依从性是否良好、是否能正确使用吸入药物装置,找出急性发作的诱因,应当给患者制定详细的长期治疗计划,适当的指导和示范,并给予密切监护、长期随访。

哮喘急性发作患者的医院内治疗流程见图2。

八、重度哮喘

(一)定义

在过去的一年中,需要使用全球哮喘防治倡议(GINA)建议的第4级或第5级哮喘药物治疗,才能够维持控制或即使在上述治疗下仍表现为“未控制”哮喘^[79-80]。重度哮喘分为以下2种情况:一种为第4级治疗能够维持控制,但降级治疗则会失去控制;另一种情况为第4级治疗不能维持控制,而需要采用第5级治疗。前一种情况称作为单纯重度哮喘,后一种情况称作为重度难治性哮喘(severe refractory asthma)。重度哮喘可分为以下几种临床类型:(1)早发过敏性哮喘;(2)晚发持续嗜酸粒细胞性哮喘;(3)频繁急性发作性哮喘;(4)持续气流受限性哮喘;(5)肥胖相关性哮喘^[80]。

(二)评估

1. 明确哮喘诊断:大多数哮喘患者通过典型的病史即可做出诊断,但重度哮喘临床表现更为复杂,往往缺乏典型哮喘的特征性,容易与其他类似哮喘的疾病相混淆。

2. 明确是否属于重度哮喘:哮喘控制的标准应按照GINA的标准进行综合、全面的评估,以下几点为重度哮喘未控制的常见特征:(1)症状控制差:ACT≤19,或哮喘控制问卷(asthma control questionnaire, ACQ)大于1.5,或符合GINA定义的未控制;(2)频繁急性发作:前一年需要2次或以上连续使用全身性激素(每次3d以上);(3)严重急性发作:前一年至少1次住院、进入ICU或需要机械通气;(4)持续性气流受限:尽管给予充分的支气管舒张剂治疗,仍存在持续的气流受限(FEV₁占预计

值%<80%,FEV₁/FVC<正常值下限);(5)高剂量ICS或全身性激素(或其他生物制剂)可以维持控制,但只要激素减量哮喘就会加重。

3. 明确共患疾病和危险因素:重度哮喘多存在影响哮喘控制的共患疾病和危险因素。在评估这些因素之前,首先应当评估患者的依从性和吸入技术。

与重度哮喘有关的共患疾病有鼻炎-鼻窦炎、鼻息肉、声带功能不全(可诱发喉部阻塞)、焦虑和抑郁、或持续接触变应原等。而主动和被动吸烟以及大气污染也是导致哮喘控制不良的重要原因。

4. 区分哮喘的临床表型:哮喘的临床表型是遗传因素和环境因素相互作用的结果。虽然目前还没有被广泛接受的哮喘表型的定义,但识别哮喘临床表型的一些特征,将有助于预测患者不同的自然病史,选择生物靶向药物治疗或其他治疗方法。不同的哮喘临床表型对治疗的反应有很大的差异,区分哮喘的临床表型有助于对患者进行更有针对性的治疗^[79-80]。

(三)处理

1. 教育和管理:依从性差、吸入药物使用不正确是哮喘难以控制的重要因素,教育的目的是提高患者依从性,使患者遵照哮喘行动计划规范用药,掌握正确的吸药技术,并自我监测病情。

2. 去除诱发因素和治疗共患疾病:过敏原持续暴露、社会心理因素及合并症的存在是哮喘难以控制的重要因素。治疗重度哮喘,首先要识别诱发因素,并避免接触各种过敏原及各种触发因素。对于存在心理因素、严重鼻窦炎、胃食管反流、阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征等应给予积极有效的治疗。

3. 药物治疗:可用于重度哮喘治疗的药物包括ICS及OCS、LABA、LTRA、LAMA、缓释茶碱和大环内酯类药物等。

重度哮喘通常需要使用大剂量ICS,如:每日二丙酸倍氯米松>1 000 μg(标准颗粒HFA)或>400 μg(超细颗粒HFA)、布地奈德>800 μg(DPI)、丙酸氟替卡松>500 μg(DPI)。对于大剂量ICS维持治疗再联合其他控制药物仍未控制者,或反复急性发作的患者,建议加用OCS作为维持用药,推荐初始剂量:泼尼松片每日0.5~0.8 mg/kg体重,当哮喘症状控制并维持一段时间后,逐渐减少OCS剂量,并确定最低维持剂量(一般≤10 mg/d)长期口服治疗。

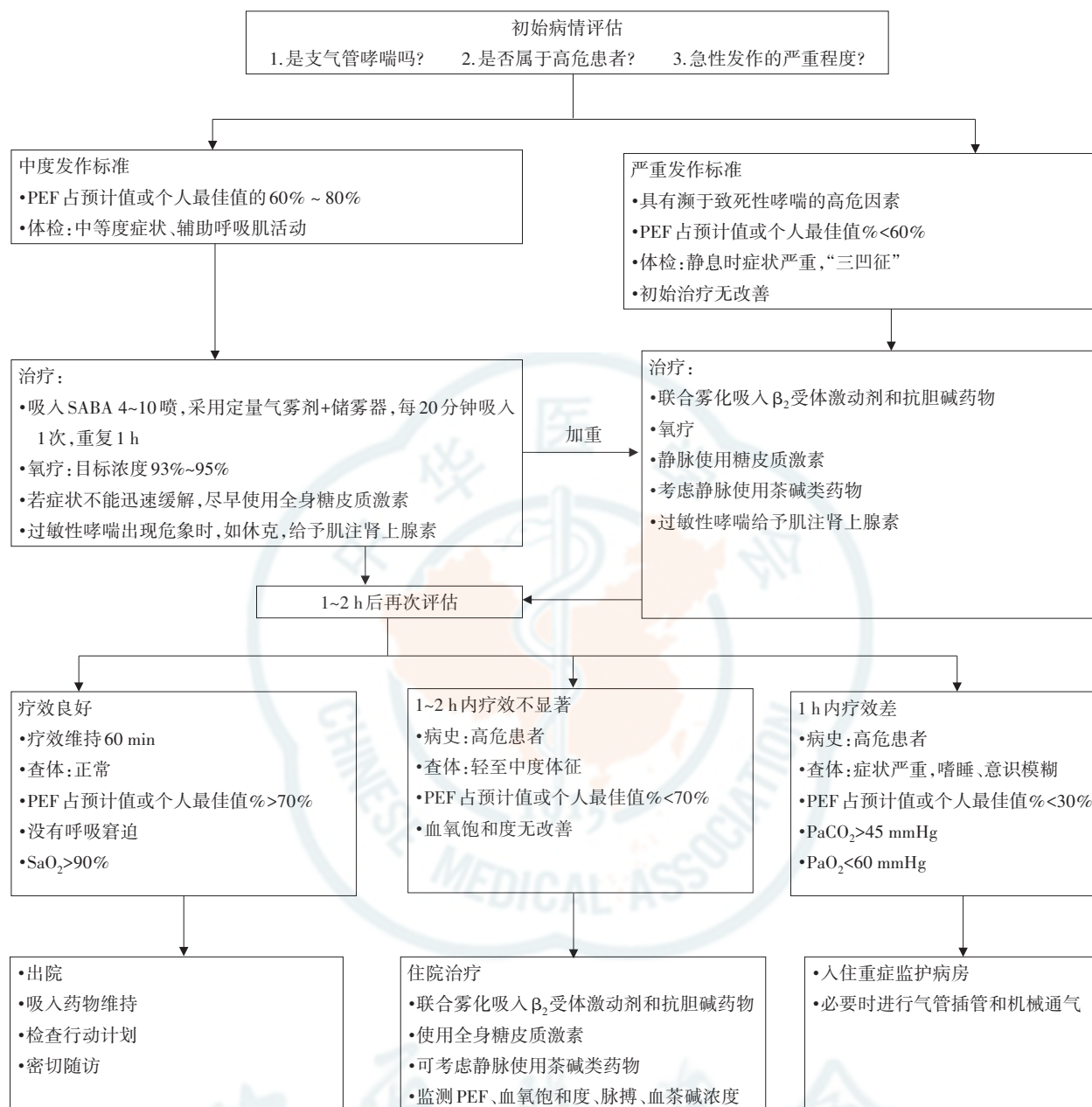


图2 哮喘急性发作患者的医院内治疗流程

LABA、LTRA、LAMA 以及茶碱都需要与 ICS 联合使用。生物靶向药物是近年来用于治疗重度哮喘新的治疗药物,目前可以在临床应用的主要有以下一些药物。(1)抗 IgE 单克隆抗体:该药能够特异性地与 IgE 的 FcεRI 位点结合,从而阻断 IgE 与肥大细胞、嗜碱性细胞等靶细胞结合,抑制 IgE 介导的肥大细胞和嗜碱性细胞的活化和脱颗粒。GINA 推荐抗 IgE 单克隆抗体作为哮喘的第 5 级治疗药物之一,即经过吸入大剂量 ICS,并联合 LABA、LAMA 等其他控制药物治疗后,症状仍未控制,且血清总 IgE 水平增高的重度过敏性哮喘。其治疗剂量及使用频率计算需基于患者血清总 IgE 水平和公斤体重,

根据计量表计算出相应的给药剂量,每次皮下注射 75~600 mg,每 2~4 周给药一次。抗 IgE 单克隆抗体治疗的起效时间目前没有较肯定的证据,一般至少使用 12~16 周后再评估其疗效^[81]。抗 IgE 单克隆抗体治疗可改善重度哮喘患者的症状、肺功能和生活质量,减少 OCS 和急救用药,降低哮喘严重急性发作率(证据等级 A)^[82-84]。抗 IgE 单克隆抗体使用的安全性良好,常见不良反应为发热、头痛、注射部位局部反应,但也有个别报道注射后出现严重过敏反应,因此该药应在具备有抢救过敏性休克的相关医疗机构进行注射,注射人员必须要经过专业培训。(2)抗 IL-5 单克隆抗体治疗^[85]:抗 IL-5 单克隆抗体

通过阻断 IL-5 的作用,抑制体内的嗜酸粒细胞增多。研究结果显示,抗 IL-5 单克隆抗体可以减少近 50% 的急性发作,减少约 1/3 的急诊或住院率,减少口服激素剂量,改善哮喘控制和肺功能等。已上市的产品有美泊利单抗(mepolizumab)等。GINA 推荐抗 IL-5 单克隆抗体作为外周血嗜酸粒细胞 $\geq 300/\mu\text{l}$ 的重度哮喘患者的第 5 级治疗药物之一^[8]。(3)抗 IL-5 受体(IL-5R)的单克隆抗体^[86]:如贝那利单抗(benralizumab)。抗 IL-5R 单克隆抗体直接作用于嗜酸粒细胞表面的 IL-5R α ,通过抗体依赖的细胞毒作用直接快速地清除嗜酸粒细胞。研究结果表明贝那利单抗用于重度嗜酸粒细胞性哮喘疗效显著,改善患者症状、肺功能和生活质量,同时显著减少口服激素的剂量。GINA 指南指出,对于使用第 4 级、第 5 级方案治疗,哮喘仍然不能控制,外周血嗜酸粒细胞 $\geq 300/\mu\text{l}$ 的重症哮喘患者,推荐使用抗 IL-5 单克隆抗体和抗 IL-5R 单克隆抗体治疗^[8](证据级别 C)。ERS/ATS 难治性哮喘指南推荐外周血嗜酸粒细胞 $\geq 150/\mu\text{l}$,以往有哮喘发作的重症哮喘患者即可以使用抗 IL-5 单克隆抗体和抗 IL-5R 单克隆抗体治疗^[79](证据级别 C)。(4)抗 IL-4R 单克隆抗体^[87]:如 Dupilumab,该药与 IL-4R 结合,能抑制 IL-4R 与 IL-4 和 IL-13 结合,阻断其介导的下游信号转导,抑制气道炎症,减少嗜酸粒细胞。该药治疗后可以减少口服激素用量,减少急性发作,改善症状和肺功能。ERS/ATS 难治性哮喘指南推荐抗 IL-4R 单克隆抗体用于外周血嗜酸粒细胞 $\geq 150/\mu\text{l}$ 或 FeNO > 25 ppb 的重度哮喘治疗^[79](证据级别 C)。(5)大环内酯类药物:在美国胸科学会和欧洲呼吸学会 2019 年颁布了新的难治性哮喘诊治指南,在第 5 级的成人哮喘患者,经规范治疗后哮喘症状仍然不能控制,有条件的推荐试用大环内酯类药物,如口服阿奇霉素 250~500 mg/d,每周 3 次,治疗 26~48 周,可以减少哮喘急性发作^[79]。但长期使用大环内酯类药物可以有腹泻、QT 间期延长、听力减退等不良反应。该药治疗一年以上对哮喘的获益和风险还缺乏临床研究。

4. 支气管热成形术(bronchial thermoplasty, BT)这是一项在支气管镜下进行的非药物治疗技术,能够减少气道平滑肌的数量、降低 ASM 收缩力、改善哮喘控制水平、提高患者生活质量,并减少药物的使用^[20]。其短期疗效与安全性正逐渐被越来越多的研究所证实^[68-69],但其远期疗效仍需作进一步研究。

对于已经规范使用了 GINA 第 4 级或第 5 级治疗方案半年或更长时间治疗后,仍然不能达到良好控制的哮喘患者;或者已经规范使用 GINA 第 4 级或第 5 级治疗方案后,虽然可以维持哮喘控制,但在降级治疗中(尤其是口服激素减量时)反复失去控制的患者可以考虑 BT 的治疗。此项操作需在有资质的医院开展,同时需注意其并发症的发生。

九、特殊类型哮喘及哮喘的某些特殊问题

(一)咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma, CVA)

CVA 是指以慢性咳嗽为唯一或主要临床表现,无明显喘息、气促等症状,但存在气道高反应性的一种不典型哮喘^[88]。国内外多项研究结果显示,CVA 是成人慢性咳嗽的常见病因^[89-92],国内多中心调查结果显示其占慢性咳嗽病因的三分之一^[89]。

CVA 的主要表现为刺激性干咳,通常咳嗽较剧烈,夜间咳嗽为其重要特征^[93]。部分患者有季节性。在剧烈咳嗽时可伴有呼吸不畅、胸闷、呼吸困难等表现。常伴发过敏性鼻炎。感冒、异味、油烟和冷空气容易诱发或加重咳嗽,但此临床特点不具诊断价值^[94]。

支气管激发试验阳性是诊断 CVA 最重要的条件,但临床上亦要注意假阳性和假阴性的可能,需结合治疗反应,抗哮喘治疗有效才能确诊^[88, 95]。近半数 CVA 患者存在小气道功能紊乱^[96]。绝大部分 CVA 患者诱导痰嗜酸粒细胞增加,少部分显著增加,但总体增高比例不如典型哮喘。诱导痰嗜酸粒细胞较高者发展为典型哮喘的概率更高^[97](证据等级 C)。FeNO 水平与诱导痰嗜酸粒细胞水平具有一定相关性,FeNO 增高提示诱导痰嗜酸粒细胞增高,但 FeNO 检测正常不能排除诱导痰嗜酸粒细胞增高。慢性咳嗽患者诱导痰嗜酸粒细胞增加和 FeNO 水平增加提示 CVA 的可能^[98]。嗜酸粒细胞性支气管炎有与 CVA 类似的临床表现、气道炎症和激素治疗反应,但无气道高反应性^[98-99](证据等级 C)。临床上无法进行支气管激发试验的慢性咳嗽患者,无提示其他慢性咳嗽病因的特征,可考虑按 CVA 进行经验性治疗,但治疗无效时需进一步检查。某些气道内疾病如腺瘤、支气管结核有时亦存在反复咳嗽症状,可能会误诊为 CVA,临床上需注意鉴别。

CVA 的治疗原则与哮喘治疗相同,大多数患者 ICS 或 ICS+LABA 治疗有效,治疗时间在 8 周以上^[88, 95](证据等级 B)。部分患者停药后可以复发,

需要长期治疗。LTRA 治疗有效^[88, 95](证据等级 C)。很少需要口服激素治疗,对于气道炎症严重的 CVA 或 ICS 治疗效果不佳时,可以考虑升级治疗,加用白三烯受体拮抗剂治疗,或短期使用中低剂量口服激素治疗。

(二)胸闷变异性哮喘(chest tightness variant asthma, CTVA)

近年来我国专家发现存在以胸闷为唯一症状的不典型哮喘,命名为“胸闷变异性哮喘”(chest tightness variant asthma, CTVA)^[16],这类患者以中青年多见,起病隐匿,胸闷可在活动后诱发,部分患者夜间发作较为频繁,没有反复发作的喘息、气促等典型的哮喘表现,常伴有焦虑。肺部听诊没有哮鸣音,具有气道高反应性、可逆性气流受限以及典型哮喘的病理生理特征^[100],并对 ICS 或 ICS+LABA 治疗有效。

(三)围手术期哮喘管理

围手术期(perioperative period)是从患者决定接受手术治疗开始,到手术治疗直至基本康复,约在术前 5~7 d 至术后 7~12 d。围手术期哮喘管理目标:降低围手术期哮喘急性发作风险,降低麻醉、手术操作气道不良事件的风险。

1. 术前准备:完整的术前评估与准备及哮喘的良好控制是保证围手术期安全的关键。评估应包括症状评估及围手术期急性发作风险评估。对于择期手术,哮喘评估应至少在术前 1 周进行^[101](证据等级 D)。哮喘症状未控制及近期发生过急性发作的哮喘患者,其围手术期发生支气管痉挛的风险增高^[101-102](证据等级 D)。围手术期哮喘患者推荐常规行肺功能检查,尤其对于症状未控制的哮喘患者^[101]。2019 版 GINA 指南推荐,所有哮喘患者择期手术应在达到良好哮喘控制后进行^[8](证据等级 D);对于急诊手术,则应充分权衡患者可能存在的气道风险与手术必要性。所有哮喘患者,围手术期应规律应用维持药物。静脉激素治疗可能更适合于急诊手术患者^[101](证据等级 D)。

2. 术中管理:神经肌肉阻滞剂是最常见诱发过敏反应的药物^[103](证据等级 D),如阿曲库铵、米库溴铵等,均可诱导组胺释放效应,而罗库溴铵适用于哮喘患者快速气管插管^[104](证据等级 D)。七氟醚作为吸入性麻醉诱导剂,其耐受性良好且具有支气管舒张作用^[105](证据等级 A)。

3. 术后管理:术后良好的镇痛、加强呼吸训练、控制胃食管反流等可能有助于减少哮喘急性发作

风险^[106-107](证据等级 A)。无创正压通气对于气管拔管后持续气道痉挛的哮喘患者可能获益^[108]。

(四)阿司匹林及药物诱发性哮喘

应用某些药物而引起的哮喘发作,称为药物诱发性哮喘(drug-induced asthma, DIA)。常见的药物包括非甾体类抗炎药物(NSAIDs),其他药物还有降压药、 β 受体阻滞剂、抗胆碱药、抗生素和某些生物制剂^[109]。哮喘患者在服用阿司匹林数分钟或数小时后可诱发哮喘急性发作,这是对以阿司匹林为代表的 NSAIDs 不耐受现象,称为阿司匹林性哮喘(aspirin induced asthma, AIA)^[110]。妊娠期尤其妊娠后期使用治疗剂量的阿司匹林可提高后代儿童期哮喘的发生风险^[111]。

近 40% 的 AIA 患者存在慢性鼻炎、鼻息肉、副鼻窦炎及嗅觉异常。AIA 的典型临床表现:在服用阿司匹林等 NSAIDs 药物 10~120 min 后出现严重的哮喘发作,常伴有发绀、结膜充血、大汗淋漓、端坐呼吸、烦躁不安或伴咳嗽^[109]。大多根据服用阿司匹林等环氧酶抑制剂后引起哮喘急性发作的病史而诊断,阿司匹林激发试验被用于诱导支气管痉挛,以诊断 AIA,包括口服阿司匹林和吸入赖氨酸-阿司匹林激发试验^[112],但因能诱发严重的支气管痉挛,必须由经验丰富的医务人员和具有一定抢救条件下进行。

预防 DIA 最有效的方法是避免再次应用该类药物,对于那些需大剂量糖皮质激素来控制哮喘症状,或常规治疗难以改善鼻部炎症和息肉病变,或因其他疾病而需服用阿司匹林的阿司匹林性哮喘患者,可进行脱敏治疗^[113](证据等级 B)。控制鼻部疾病、LTRA 治疗均有助于阿司匹林性哮喘症状的改善。当有临床需求需要使用 NSAIDs 药物时,建议考虑使用 COX2 抑制剂。

(五)妊娠期和月经期哮喘

妊娠期哮喘是指女性怀孕期间出现的哮喘。大约 4%~8% 孕妇患哮喘^[114],1/3 哮喘患者因妊娠而加重,多发生在妊娠第 24~36 周^[115];妊娠期前三个月体重增加超过 5 kg 与哮喘急性加重风险呈正相关,且风险会随体重增长而进一步增加^[116]。妊娠哮喘不仅影响孕妇,还影响胎儿;未控制的妊娠哮喘会导致孕妇发生子痫或妊高症^[117],还可增加围产期病死率、早产率和低体重儿的发生率^[118],而目前妊娠期哮喘的控制管理现状不容乐观^[119]。

妊娠期哮喘治疗原则与典型哮喘相同,基于妊娠安全性考虑,药物选择要慎重^[120];在妊娠过程中

停用ICS可导致哮喘急性发作^[14]。LTRA可减少症状,且不增加早产的风险,有文献将其归为B类药物^[121]。从妊娠早期补充适量维生素D可减少哮喘高危后代的儿童期哮喘、发作性喘息的发生,而妊娠期饮食中富含叶酸并同时服用推荐水平及以上剂量的叶酸补充剂则会轻度提高后代儿童期哮喘的发生风险^[122]。

妊娠期哮喘的全程化管理可以减少哮喘症状波动或急性发作给孕妇和胎儿带来的负面影响。包括:(1)评估和监测哮喘病情:监测PEF变异率;(2)控制哮喘加重的因素,避免接触诱发因素^[123];(3)妊娠哮喘急性发作时,咳嗽、胸闷、气急、喘息或PEF下降20%,胎动减少以及SaO₂<90%时,应立即每20分钟吸入2~4吸沙丁胺醇,观察1h,无改善需立即就诊;(4)如哮喘急性发作严重,且胎儿已成熟,可考虑终止妊娠。哮喘的控制是减少母体和胎儿风险的保证;(5)以FeNO指导用药的孕期哮喘管理方式,可预防后代学龄前期哮喘的发生^[124]。

月经性哮喘是指妇女哮喘发作与其月经周期有关,目前将月经前哮喘和月经期哮喘统称为“月经性哮喘”^[125]。它与重度哮喘或难治性哮喘相关^[126]。凡在月经前后出现规律性哮喘而且排除其他原因引起的喘息即可诊断^[127]。

月经性哮喘治疗处理原则与典型的哮喘类似。月经前易发作哮喘的,可在周期性哮喘发作前数天口服预防药物,如酮替芬(2次/d,每次1mg)或孟鲁司特(10mg,1次/d)^[128];月经来潮前适时使用黄体酮肌内注射,可防止黄体酮水平的突然下降;酌情使用炔羟雄烯啶,对经前期紧张者有效。

(六)哮喘合并慢性阻塞性肺疾病

2014年GINA和GOLD指南同时提出哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征(asthma-COPD overlap syndrome, ACOS)这个概念,ACOS以持续气流受限为特征,同时伴有哮喘和慢阻肺相关的临床特点。以后改称为ACO,GINA 2019^[8]认为ACO并不是一种病名,是临床上对同时具有哮喘和慢阻肺特征的一种描述性用语,其包含了哮喘和慢阻肺不同的临床表型,ACO的患病率在15%~20%^[129]。

目前ACO尚无公认的诊断标准,符合如下标准的患者需考虑ACO诊断:(1)已诊断慢阻肺的患者,如存在可逆的气流受限(吸入支气管舒张剂后FEV₁改善率>12%,且绝对值升高>200ml)、FeNO增高、诱导痰嗜酸性粒细胞增高、既往有哮喘病史,需考虑ACO诊断;(2)已诊断哮喘的患者,经过3~

6个月规范治疗后,仍然存在持续气流受限(吸入支气管舒张剂后FEV₁/FVC<70%),存在有害气体或物质暴露史(吸烟或既往吸烟>10包年),高分辨率CT(HRCT)判断存在肺气肿以及肺功能检查弥散功能下降,需考虑ACO的诊断^[130]。就目前的研究,ACO不是一个独立的疾病,而是哮喘和慢阻肺两个疾病共存。

ACO的治疗推荐联合应用ICS-LABA-LAMA。同时,ACO治疗应包括戒烟、肺康复、疫苗接种和合并症的治疗。

十、哮喘的管理、教育和预防

哮喘患者的教育和管理是哮喘防治工作中重要的组成部分,是提高疗效、减少急性发作、提高患者生活质量的重要措施。

(一)哮喘的管理

尽管哮喘尚不能根治,但通过有效的管理可使哮喘病情得到理想的控制。哮喘管理的长期目标是:(1)达到良好的症状控制并维持正常活动水平;(2)最大程度降低急性发作、固定性气流受限和药物不良反应的未来风险^[14](证据等级A)。在与患者制定哮喘管理的共同目标时,要考虑到不同的医疗制度、药物的可及性、文化差异和个人喜好等因素^[2, 14](证据等级A)。

建立医患之间的合作关系(伙伴关系)是实现有效哮喘管理的首要措施。医务人员与哮喘患者或其家人建立良好的合作关系,有助于患者获得疾病知识、自信和技能,在哮喘管理中发挥主要作用。针对自我管理的个性化教育可降低哮喘病残率^[131](证据等级A)。应鼓励患者参与治疗决策,表达他们的期望和关心的问题。

1. 基于控制的哮喘管理:在基于控制水平的哮喘治疗和管理策略中,评估、调整治疗、监测治疗反应形成一个持续的循环过程(图1)。在选择治疗方案和监测治疗反应时,应兼顾哮喘控制的两个方面(即症状控制和未来风险),同时对于哮喘药物治疗的再评估,达到所谓的“整体控制”(overall control)。

2. 哮喘指南的推广:指南要在全中国范围内进行推广和实施,将其整合到医疗实践中。指南是一个指导性文件,各级医疗机构可根据当地不同情况实施落实,然后评估其有效性和可持续性。在指南实施过程中可能会遇到一些障碍,有的与医疗制度和专业人员有关,有的与患者有关。我国学者的调查结果表明,医务人员的哮喘知识、患者的疾病认知

等因素,都会影响哮喘规范化诊治的实施和哮喘的控制水平^[132](证据等级 C)。

(二)哮喘患者的教育

对哮喘患者的教育必须成为医患之间(包括家属)所有互助关系中的组成部分。通过开展患者教育活动,可提高患者对哮喘的认识和对治疗的依从性,增强自我监测和管理能力,减少急性发作、住院率及病死率,提高生活质量^[133](证据等级 C)。

1. 用药依从性和正确使用吸入装置的指导和培训:(1)用药依从性及其他指导:哮喘需要长期规范化治疗,但国内外调查显示哮喘患者治疗依从性普遍偏低。成人患者不遵医嘱用药的发生率在 50% 左右^[134](证据等级 C),重症哮喘患者的依从性更差^[135](证据等级 C)。依从性高低与哮喘的转归密切相关,依从性提高可显著改善哮喘控制水平^[134](证据等级 C)。如何改善患者的依从性成为当前临床实践的难点问题。解决这一问题首先需要判断患者依从性状态,分析导致患者依从性差的原因^[14](证据等级 A),并根据存在的问题制定针对性的解决方案,可通过选择正确的药物如由医生和患者共同决策药物/剂量的选择;尽量选择长效制剂,最好是每日 1 次或 2 次用药,可以提高治疗的依从性。加强患者自我管理、制定书面治疗计划,推进以患者为中心的沟通方式,提高医护人员的沟通技巧,完善教育和管理结构,如国内文献报道哮喘专病门诊、哮喘宣教中心、哮喘患者协会“三位一体”的系统教育管理模式下可显著提高患者对治疗的依从性和疾病控制水平^[136](证据等级 C);充分发挥社区医疗服务中心在慢病管理中的作用,从而提高哮喘患者治疗的依从性。(2)正确使用吸入装置技巧的培训:吸入装置种类繁多,使用不当会导致哮喘控制不佳,增加哮喘急性发作的风险以及吸入药物的不良反应,甚至使患者产生抵触吸入制剂的情绪,因此吸入制剂的正确使用非常重要。国外研究结果显示,70%~80% 的患者不能正确使用吸入装置,而且许多医生也不能正确指导患者如何使用好吸入装置^[137](证据等级 D)。因此,吸入装置的运用技巧培训非常必要。随时评估患者吸入装置的应用情况,反复对患者进行吸入技术教育可提高正确使用率。医生、临床药师或护士应当以实物正确演示每一种所处方吸入装置的使用方法,然后让患者练习,查看患者药物使用的细节,发现错误及时纠正,如此反复数次。推荐在吸入装置技巧培训时引入视频教育模式,以提高吸入装置的正确使

用率。

2. 哮喘常识教育:哮喘患者所需的疾病相关知识和技能培训可能因年龄、文化程度、经济状况、个人意愿等不同而有所不同,但都需要一定的基本知识和技能。哮喘常识教育的内容包括:哮喘的诊断、基本治疗原则、缓解药物与控制药物的差别、潜在的药物不良反应、预防症状及急性发作、如何认识哮喘加重,应该采取什么措施、何时/如何寻求医疗服务、治疗并发症。通过建立伙伴关系、传授内容和方式适应患者对健康知识的认知程度、充分讨论患者关心的问题、形成共同目标,有助于提高常识传授的效果。

3. 病情自我监测和管理^[138]:控制哮喘的关键环节是患者的自我管理。由健康教育团队(包括医生、药师和护士)有效指导的哮喘自我管理可大大降低哮喘的致残率,能减少 1/3~2/3 的哮喘相关住院率、急诊就诊和非预期就医、误工/误学时间及夜间憋醒等^[14](证据等级 A)。哮喘行动计划有助于提高哮喘控制率。书面的哮喘行动计划由医生帮助患者制定,包括自我监测,对治疗方案和哮喘控制水平进行周期性评估,在症状和 PEF 提示哮喘控制水平变化时如何及时调整治疗方案以达到并维持哮喘控制,如何及时接受治疗等。同时正确使用峰流速仪和准确记录哮喘日记是哮喘患者自我管理的重要内容之一,可有效地预防和减少哮喘发作的次数。通过日志获得的信息有助于医生及患者对哮喘严重程度、控制水平及治疗的反应进行正确的评估,可以总结和分析哮喘发作与治疗的规律,并据此选择和调整药物。

4. 医务人员的定期评估:医务人员应定期对哮喘患者进行随访,包括患者主动按医嘱定期门诊随访,或医生通过电话进行随访,可减少门诊就诊的次数,降低再住院率。规范的随访应包括以下内容:(1)评估哮喘控制:检查患者的症状或 PEF 日记,评估症状控制水平,如有加重应帮助分析加重的诱因;评估有无并发症。(2)评估治疗问题:评估治疗依从性及影响因素;检查吸入装置使用情况及其正确性,必要时进行纠正;询问对其他有效干预措施的依从性(如戒烟);检查哮喘行动计划,如果哮喘控制水平或治疗方案变化时应及时更新哮喘行动计划。

5. 应用物联网、人工智能等技术是管理哮喘患者很好的途径和方法。随着现代科技的发展,我国各地通过物联网技术管理哮喘患者收到了很好的

效果,如开展远程视频、网络、APP 等多种形式的教育,家用智能肺功能测定、智能用药监测设备等,帮助哮喘患者进行自我病情监测和用药管理,显著改善了患者的症状控制水平和预后^[139]。

(三)哮喘的预防

哮喘被认为是一种异质性疾病,基因-环境相互作用驱动了它的起始和维持。最重要的基因-环境可能发生在生命早期甚至胎儿期,在孕期或生命早期可能存在环境因素影响哮喘发生的“时机窗”。多种环境因素(包括生物因素和社会因素)可能对哮喘发生起重要作用,这些环境中的危险因素集中在营养、过敏原(包括吸入和摄入)、污染(特别是环境中的烟草烟雾和交通相关空气污染)、微生物和社会心理因素等方面。

1. 营养:(1)母亲的饮食:没有确凿证据表明在怀孕期间摄入特定食物会增加患哮喘的风险。流行病学和随机对照研究结果显示,怀孕期间规律摄入鱼类或长链多不饱和脂肪酸对儿童喘息、哮喘或特应性疾病的风险没有一致的影响^[140-144],故不建议为预防过敏或哮喘在怀孕期间改变饮食。(2)母亲孕期肥胖和体重增加:有数据表明母亲孕期肥胖和体重增加会增加儿童哮喘的风险。一项最近的 Meta 分析结果表明^[145],孕期肥胖与既往或当前更高的哮喘或喘息发病率相关;但由于目前没有明确的共识,并不提倡未经专业指导的孕期减重。(3)母乳喂养:婴幼儿抵抗力差,易发生感染和变态反应性疾病。提倡母乳喂养婴儿。母乳喂养能降低儿童喘息发生,但可能无法预防哮喘的进展^[146-147](证据等级 C)。(4)婴儿进食固体食物起始时间:从 20 世纪 90 年代开始,许多国家的儿科机构和社团建议推迟固体食物的引入,特别是对于那些有过敏高风险的儿童。目前不建议严格避免高风险食物^[148]。(5)维生素 D:对多项研究结果进行的荟萃分析结果提示,孕期进食富含维生素 D 和维生素 E 的食物,可以降低儿童喘息的发生^[149](证据等级 A)。(6)益生菌:目前没有足够证据推荐益生菌可用于过敏性疾病(哮喘、过敏性鼻炎等)的预防^[150](证据等级 A)。一项荟萃分析推荐摄入益生菌以预防过敏性疾病(哮喘、鼻炎、湿疹或食物过敏)^[151],但证据级别低。

2. 过敏原:2015 年英国哮喘指南草案修正了以往“对哮喘患者进行过敏原检测是不重要”的观点,认为给哮喘患者进行过敏原的检查是必要的^[152]。对于哮喘患者来说,对室内吸入性致敏原

的敏感性相对较室外过敏原的敏感性更为重要。避免过敏原暴露是哮喘治疗的关键。尘螨暴露与哮喘发生的相关性已得到公认^[153],尘螨过敏是中国南方儿童哮喘患病率上升的重要危险因素^[154]。但动物毛发过敏原与哮喘发病的关系则比较复杂,有研究结果显示宠物过敏原导致哮喘和喘息风险增加^[155-156](证据等级 B),也有研究提示接触宠物可降低过敏风险^[157](证据等级 A)。近年来婴儿期预防研究包括避免过敏原暴露和诱导耐受,但今后仍需更多的研究证据以制订预防和干预策略。

3. 药物:镇痛剂中对乙酰氨基酚可能与成人和儿童哮喘相关^[158](证据等级 A),而且孕妇口服对乙酰氨基酚可导致后代哮喘增加^[159](证据等级 A)。

4. 污染物暴露:孕妇吸烟是产前烟草暴露最常见和直接的途径,产前烟草暴露对婴幼儿影响大,而产后母亲吸烟只与年长儿的哮喘发生相关^[160]。室外污染物的暴露,如居住于主干道附近,与哮喘风险的增加相关^[161-162]。产前后暴露于 NO₂、SO₂ 和微粒等交通相关的空气污染物会影响肺发育,导致肺功能不全或下降,增加哮喘的发生^[163-164]。NO₂是由汽车和炊具燃气产生的,最近的研究报道教室 NO₂每增加 10 ppb 浓度,FEV₁/FVC 就会降低 5%,并与肺容积的 FEV₁25%-75% 成反比^[165];长时间 NO₂暴露与 8 年内 FEV₁ 的生长下降 100 ml 有关^[166]并导致儿童严重哮喘加重。此外,长期暴露于 PM_{2.5} 与严重哮喘发作密切相关^[167],并且与 2~10 岁儿童的喘息发作次数呈正相关^[168]。

5. 微生物:“卫生假说”指过敏性疾病发病率增加,与幼年时感染率降低有关,近期提出的“微生物群落假说”和“生物多样性假说”^[169]表明微生物群可能有利于哮喘的预防。最近在中国南方的一项流行病学研究结果表明,农村儿童哮喘患病率显著低于城市儿童,而农村环境中多种微生物和内毒素的接触是保护因素^[170]。荟萃分析结果显示,农场或农业环境暴露儿童患病率较未暴露儿童降低约 25%^[171]。剖宫产儿童的哮喘患病率明显高于自然分娩儿童,这可能与不同分娩方式导致的婴儿肠道菌群差异有关^[172]。

6. 社会心理因素:儿童接触的社会环境也可能促进哮喘的发展和加重。怀孕期间^[173]或产后早期^[174]的母亲压力与儿童患哮喘的风险增加有关。

十一、结束语

本指南的编写基于国内外最新研究证据并结合中国的国情。在编写过程中我们深感中国的哮

喘防治事业还有诸多问题亟待解决,最大的问题在于我们缺乏足够的循证医学证据,这是摆在每一位哮喘防治医务人员面前的艰巨使命和重要任务。本次指南的更新集结了国内多家单位、多位专家的努力,将来中国的哮喘防治指南更新将建立在更加广泛、深入的协作研究基础上,积累更多的中国哮喘防治的证据,更好地指导我国哮喘防治工作。

表 8 证据质量分级标准

证据等级	解释
A(Good)	证据来自设计好的 RCT 或者 Meta 分析
B(Fair)	证据来自其他对照研究或设计有缺陷的 RCT
C(Low)	证据来自非随机、病例对照或其他观察性研究
D(Expert opinion)	专家意见

附录(方法学介绍)

1.“指南”适用人群:成人哮喘。

2.“指南”目标用户:医疗机构的呼吸专科医生、内科医生、全科医生及其他相关科室人员。

3.“指南”修订方法:由中华医学会呼吸病学分会哮喘学组牵头修订。主要编写专家经过 3 次工作会议讨论、确定,并征求了哮喘学组全体成员以及国内部分专家的审定意见。

4. 证据级别:本指南采用的证据质量分级标准,主要是采用国际统一的由牛津循证医学中心在 2001 年制定的推荐分级的评估、制定和评价(grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE)标准^[175],同时参考 2019 年版全球哮喘防治倡议(GINA)报告。证据质量分为“高、中、低和极低”4 个等级,分别用 A、B、C 和 D 表示(表 8)。

5. 利益冲突:本指南制定过程中,所有参与本指南修订的专家与医药企业不存在指南相关的利益冲突。

咨询专家:陈荣昌,瞿介明,殷凯生,陈萍

牵头人:周新

编写组专家:钟南山(广州医科大学第一附属医院);周新(上海交通大学附属第一人民医院);沈华浩(浙江大学医学院附属第二医院);林江涛(中日友好医院);王长征(陆军军医大学附属第二医院);赖克方(广州医科大学第一附属医院);刘春涛(四川大学华西医院);黄克武(首都医科大学附属北京朝阳医院);张清玲(广州医科大学第一附属医院);李靖(广州医科大学第一附属医院);张旻(上海交通大学附

属第一人民医院);汤葳(上海交通大学医学院附属瑞金医院);黄华琼(浙江大学医学院附属第二医院)

秘书处:张旻(上海交通大学附属第一人民医院);汤葳(上海交通大学医学院附属瑞金医院);黄华琼(浙江大学医学院附属第二医院)

参加审定专家(按姓氏笔划排序):于化鹏(南方医科大学珠江医院);云春梅(内蒙古自治区人民医院);邓静敏(广西医科大学第一附属医院);冯俊涛(中南大学湘雅医院);华树成(吉林大学白求恩第一医院);刘晶(中山大学附属第五医院);刘荣玉(安徽医科大学第一附属医院);孙铁英(北京医院);苏新明(中国医科大学附属第一医院);吴月清(天津医科大学总医院);吴昌归(空军军医大学附属西京医院);邱晨(暨南大学第二临床医学院 深圳市人民医院);邱忠民(同济大学附属同济医院);宋颖芳(联勤保障部队第九〇〇医院 南京军区福州总医院);金美玲(复旦大学附属中山医院);赵丽敏(河南省人民医院);胡艳(北京大学第一医院);姜淑娟(山东省立医院);莫碧文(桂林医学院附属第二医院);郭禹标(中山大学附属第一医院);郭雪君(上海交通大学医学院附属新华医院);常春(北京大学第三医院);董亮(山东大学齐鲁医院);黄茂(南京医科大学附属第一医院);韩伟(青岛市市立医院);程哲(郑州大学附属第一医院);程晓明(陆军军医大学第二附属医院)(重庆新桥医院);谢华(北部战区总医院 沈阳军区总医院);甄国华(华中科技大学同济医学院附属同济医院);蔡绍曦(南方医科大学南方医院);霍建民(哈尔滨医科大学附属第一医院);戴元荣(温州医科大学附属第二医院)

参 考 文 献

- 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组,支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义、诊断、治疗及教育和管理方案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2003, 26(3):132-138. DOI:10.3760/j.issn:1001-0939.2003.03.003.
- 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组,支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义、诊断、治疗和管理方案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2008, 31(3):177-185. DOI: 10.3321/j.issn:1001-0939.2008.03.007.
- 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组,支气管哮喘防治指南(2016 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(9):675-697. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1001-0939.2016.09.007.
- GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [J]. Lancet Respir Med. 2017, 5(9): 691-706. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X.
- Song, WJ, Kang MG, Chang YS, et al. Epidemiology of adult asthma in Asia: toward a better understanding [J]. Asia Pac Allergy, 2014, 4(2): 75-85. DOI: 10.5415/apallergy.2014.4.2.75.

- [6] Lin J, Wang W, Chen P, et al. Prevalence and risk factors of asthma in mainland China: The CARE study[J]. *Respir Med*, 2018, 137:48-54. DOI:10.1016/j.rmed.2018.02.010.
- [7] Huang K, Yang T, Xu J, et al. Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2019, 394(10196): 407-418. DOI:10.1016/S0140-6736(19)31147-X.
- [8] Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention: update 2019[EB/OL]. [2019-04-13]. <http://www.ginaasthma.org/>.
- [9] Price D, Fletcher M, van der Molen T. Asthma control and management in 8, 000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey[J]. *NPJ Prim Care Respir Med*, 2014, 24: 14009. DOI: 10.1038/npjpcrm.2014.9.
- [10] Su N, Lin J, Chen P, et al. Evaluation of asthma control and patient's perception of asthma: findings and analysis of a nationwide questionnaire-based survey in China[J]. *J Asthma*, 2013, 50(8): 861-870. DOI: 10.3109/02770903.2013.808346.
- [11] Zhong N, Lin J, Zheng J, et al. Uncontrolled asthma and its risk factors in adult Chinese asthma patients[J]. *Thorax*, 2016, 10(6): 507-517. DOI: 10.1177/1753465816663978.
- [12] Haselkorn, T, Chen H, Miller DP, et al. Asthma control and activity limitations: insights from the Real-world Evaluation of Asthma Control and Treatment (REACT) study [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2010, 104(6): 471-477. DOI:10.1016/j.ana.2010.04.006.
- [13] 林江涛,王文巧,周新,等.我国30个省市城区门诊支气管哮喘患者控制水平的调查结果[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2017, 40(7): 494-498. DOI: 10.3760/cma. j. issn.1001-0939.2017.07.002.
- [14] Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention: update 2015[EB/OL]. [2015-11-10]. <http://www.ginaasthma.org/>.
- [15] Corrao WM, Braman SS, Irwin RS. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma [J]. *N Engl J Med*, 1979, 300(12): 633-637. DOI: 10.1056/NEJM197903223001201.
- [16] Shen H, Hua W, Wang PL, et al. A new phenotype of asthma: chest tightness as the sole presenting manifestation [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2013, 111(3): 226-227. DOI:10.1016/j.ana.2013.06.016.
- [17] Zhong NS, Chen RC, Yang MO, et al. Is asymptomatic bronchial hyperresponsiveness an indication of potential asthma? A two-year follow-up of young students with bronchial hyperresponsiveness [J]. *Chest*, 1992, 102(4): 1104-1109. DOI:10.1378/chest.102.4.1104.
- [18] Shaaban R, Zureik M, Soussan D, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study [J]. *Lancet*, 2008, 372(9643): 1049-1057. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61446-4.
- [19] Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180(1):59-99. DOI:10.1164/rccm.200801-060ST.
- [20] Chung KF, Sally EW, Jan LB, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma [J]. *Eur Respir J*, 2014, 43(2):343-373. DOI: 10.1183/13993003.52020-2013.
- [21] Zhou X, Ding FM, Lin JT, et al. Validity of asthma control test for asthma control assessment in Chinese primary care settings [J]. *Chest*, 2009, 135(4): 904-910. DOI: 10.1378/chest.08-0967.
- [22] 任旭斌,刘春涛,黄玉芳,等.呼出气一氧化氮检测对支气管哮喘的诊断价值[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2009, 8(4): 322-326. DOI:10.3969/j.issn.1671-6205.2009.04.003.
- [23] Dweik, RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(5): 602-615. DOI: 10.1164/rccm.9120-11ST.
- [24] 中国医师协会呼吸医师分会.无创气道炎症评估支气管哮喘的临床应用中国专家共识 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2015, 38(5): 329-341. DOI: 10.3760/cma. j. issn.1001-0939.2015.05.004.
- [25] 杜文,王丹,张兰兰,等.支气管哮喘患者单次给药后呼出气一氧化氮的动态变化及其意义 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2015, 38(8): 623-624. DOI: 10.3760/cma. j. issn.1001-0939.2015.08.016.
- [26] Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers(exhaled nitric oxide or sputum eosinophils) [J]. *Thorax*, 2012, 67(3): 199-208. DOI: 10.1136/thx.2010.135574.
- [27] 蒋延文,孙永昌,周庆涛,等.支气管哮喘患者痰嗜酸粒细胞相对计数与糖皮质激素治疗反应性的关系[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30(6): 447-451. DOI: 10.3760/j. issn.1001-0939.2007.06.013.
- [28] Zhang XY, Simpson JL, Powell H, et al. Full blood count parameters for the detection of asthma inflammatory phenotypes[J]. *Clin Exp Allergy*, 2014, 44(9): 1137-1145. DOI:10.1111/cea.12345.
- [29] Liang Z, Zhao H, Lv Y, et al. Moderate accuracy of peripheral eosinophil count for predicting eosinophilic phenotype in steroid-naive non-atopic adult asthmatics [J]. *Intern Med*, 2012, 51(7): 717-722. DOI: 10.2169/INTERNALMEDICINE.51.6834.
- [30] 中华医学会变态反应分会,中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.中国过敏性哮喘诊治指南(第一版,2019年)[J]. *中华内科杂志*, 2019, 58(9):636-654. DOI:10.3760/cma.j.issn.
- [31] Haahtela, T, Tuomisto LE, Pietinalho A, et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better [J]. *Thorax*, 2006, 61(8): 663-670. DOI: 10.1136/thx.2005.055699.
- [32] Gibson PG, Powell H, Ducharme FM. Differential effects of maintenance long-acting beta-agonist and inhaled corticosteroid on asthma control and asthma exacerbations [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119(2): 344-350. DOI:10.1016/j.jaci.2006.10.043.
- [33] Bateman ED, Reddel HK, Eriksson G, et al. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(3): 600-608. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.11.033.
- [34] Weatherall M, Wijesinghe M, Perrin K, et al. Meta-analysis of the risk of mortality with salmeterol and the effect of concomitant inhaled corticosteroid therapy [J]. *Thorax*, 2010, 65(1): 39-43. DOI:10.1136/thx.2009.116608.
- [35] Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, et al. Addition

- of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, (4):CD005533. DOI: 10.1002/14651858.CD005533.pub2.
- [36] Lazarinis N, Jørgensen L, Ekström T, et al. Combination of budesonide/formoterol on demand improves asthma control by reducing exercise-induced bronchoconstriction [J]. *Thorax*, 2014, 69(2): 130-136. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203557.
- [37] Philip G, Nayak AS, Berger WE, et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis [J]. *Curr Med Res Opin*, 2004, 20(10): 1549-1558. DOI: 10.1185/030079904x3348.
- [38] Barnes PJ. Theophylline [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(8): 901-906. DOI: 10.1164/rccm.201302-0388PP.
- [39] Zhong N. Management of asthma in developing countries//Barnes PJ, Grunstein MM, Leff AR, et al. *Asthma*[M], 1997:1869-1881.
- [40] 李靖, 莫红英, 黄海露. 小剂量皮质类固醇吸入合并小剂量茶碱口服对支气管哮喘的治疗作用[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2000, 23(6): 336. DOI: 10.3760/j.issn:1001-0939.2000.06.005.
- [41] 黄海鹭, 孙宝清, 李靖. 低剂量皮质类固醇吸入结合口服茶碱对哮喘患者骨钙素及嗜酸细胞阳离子蛋白水平的影响[J]. *中华内科杂志*, 1998, 37(3):200. DOI:10.3760/j.issn:0578-1426.1998.03.028.
- [42] Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, et al. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma [J]. *N Engl J Med*, 1997, 337(20): 1412-1418. DOI: 10.1056/NEJM199711133372002.
- [43] Ukena D, Harnest U, Sakalauskas R, et al. Comparison of addition of theophylline to inhaled steroid with doubling of the dose of inhaled steroid in asthma [J]. *Eur Respir J*, 1997, 10(12): 2754-2760. DOI: 10.1183/09031936.97.10122754.
- [44] 方萍, 孙秀珍, 李雅莉, 等. 新型 Th2 细胞因子抑制剂甲磺司特治疗支气管哮喘的临床研究[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2009, 30(5):575-578.
- [45] Hui Y, Li L, Qian J, et al. Efficacy analysis of three-year subcutaneous SQ-standardized specific immunotherapy in house dust mite-allergic children with asthma [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(3): 630-634. DOI: 10.3892/etm.2014.1469.
- [46] Wang H, Lin X, Hao C, et al. A double-blind, placebo-controlled study of house dust mite immunotherapy in Chinese asthmatic patients [J]. *Allergy*, 2006, 61(2): 191-197. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2005.00913.x
- [47] Tao L, Shi B, Shi G, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy for allergic asthma: retrospective meta-analysis of randomized, double-blind and placebo-controlled trials[J]. *Clin Respir J*, 2014, 8(2): 192-205. DOI: 10.1111/crj.12058.
- [48] Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma [J]. *N Engl J Med* 2007, 356(20):2040-2052. DOI: 10.1056/NEJMoa063861.
- [49] Calhoun WJ, Ameredes BT, King TS, et al. Comparison of physician-, biomarker-, and symptom-based strategies for adjustment of inhaled corticosteroid therapy in adults with asthma: the BASALT randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2012, 308(10): 987-997. DOI: 10.1001/2012.jama.10893.
- [50] O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(20):1865-1876. DOI: 10.1056/NEJMoa1715274.
- [51] Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma [J]. *N Engl J Med*, 2018, 37(20): 1877-1887. DOI:10.1056/NEJMoa1715275.
- [52] Wilson AM, Dempsey OJ, Sims EJ, et al. A comparison of topical budesonide and oral montelukast in seasonal allergic rhinitis and asthma [J]. *Clin Exp Allergy*, 2001, 31(4): 616-624. DOI:10.1046/j.1365-2222.2001.01088.x
- [53] Yang D, Luo H, Wang J, et al. Comparison of inhaled corticosteroids and leukotriene receptor antagonists in adolescents and adults with mild to moderate asthma: a meta-analysis [J]. *Clin Respir J*, 2013, 7(1): 74-90. DOI: 10.1111/j.1752-699X.2012.00287.x.
- [54] Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, et al. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, (5): CD005535. DOI: 10.1002/14651858.CD005535.pub2.
- [55] Zhong N, Lin J, Mehta P, et al. Real-life effectiveness of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in asthma patients across Asia: SMARTASIA study. [J]. *BMC Pulm Med*, 2013, 13: 22. DOI: 10.1186/1471-2466-13-22.
- [56] Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2002, 109(3):410-418. DOI:10.1067/mai.2002.122635.
- [57] Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, (5):CD003137. DOI: 10.1002/14651858.CD003137.pub4.
- [58] Wang Y, Wang CZ, Lin KX, et al. Comparison of inhaled corticosteroid combined with theophylline and double-dose inhaled corticosteroid in moderate to severe asthma [J]. *Respirology*, 2005, 10(2): 189-195. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2005.00697.x.
- [59] Szeffler SJ, Murphy K, Harper T 3rd, et al. A phase III randomized controlled trial of tiotropium add-on therapy in children with severe symptomatic asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(5):1277-1287. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.01.014.
- [60] Hamelmann E, Vogelberg C, Szeffler SJ, et al. Tiotropium for the treatment of asthma in adolescents[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2017, 18(3): 305-312. DOI: 10.1080/14656566.2017.1285906.
- [61] Nie H, Zhang G, Liu M, et al. Efficacy of theophylline plus salmeterol/fluticasone propionate combination therapy in patients with asthma [J]. *Respir Med*, 2013, 107(3): 347-354. DOI:10.1016/j.rmed.2012.12.004.
- [62] Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in

- asthma: an evidence-based approach[J]. *Med J Aust*, 2003, 178(5):223-225.
- [63] Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group* [J]. *N Engl J Med*, 1997, 337(20): 1405-1411. DOI: 10.1056/NEJM199711133372001.
- [64] Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(18):1715-1726. DOI: 10.1056/NEJMoa1008770.
- [65] Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review [J]. *Chest*, 2011, 139(1): 28-35. DOI:10.1378/chest.10-1194.
- [66] Petsky HL, Li A, Chang AB. Tailored interventions based on sputum eosinophils versus clinical symptoms for asthma in children and adults. [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 8: CD005603. DOI: 10.1002/14651858.CD005603.pub3.
- [67] Powell H, Murphy VE, Taylor DR, et al. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2011, 378(9795): 983-990. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60971-9.
- [68] 张清玲,张筱嫻,谢佳星,等. 支气管热成形术治疗重度支气管哮喘的初步临床观察 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(3): 183-188. DOI: 10.3760/cma. j. issn.1001-0939.2016.03.008.
- [69] 农英,苏楠,林江涛,等. 支气管热成形术治疗重度支气管哮喘的有效性和安全性研究 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(3): 177-182. DOI: 10.3760/cma. j. issn.1001-0939.2016.03.007.
- [70] Gibson PG, Yang IA, Upham JW, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2017, 390(10095): 659-668. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31281-3.
- [71] Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial [J]. *Thorax*, 2013, 68(4):322-329. DOI:10.1136/thoraxjnl-2012-202698.
- [72] Basheti IA, Reddel HK, Armour CL, et al. Improved asthma outcomes with a simple inhaler technique intervention by community pharmacists [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119(6):1537-1538. DOI:10.1016/j.jaci.2007.02.037.
- [73] Leuppi JD, Salome CM, Jenkins CR, et al. Predictive markers of asthma exacerbation during stepwise dose reduction of inhaled corticosteroids [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163(2): 406-412. DOI: 10.1164/ajrccm.163.2.9912091.
- [74] Usmani OS, Kempainen A, Gardener E, et al. A randomized pragmatic trial of changing to and stepping down fluticasone/formoterol in asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017, 5(5):1378-1387.e5. DOI:10.1016/j.jaip.2017.02.006.
- [75] Reddel H, Ware S, Marks G, et al. Differences between asthma exacerbations and poor asthma control [J]. *Lancet*, 1999, 353(9150): 364-369. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)06128-5.
- [76] Bai TR, Vonk JM, Postma DS, et al. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma [J]. *Eur Respir J*, 2007, 30(3): 452-456. DOI: 10.1183/09031936.00165106.
- [77] Chan-Yeung M, Chang JH, Manfreda J, et al. Changes in peak flow, symptom score, and the use of medications during acute exacerbations of asthma [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 154(4 Pt 1): 889-893. DOI: 10.1164/ajrccm.154.4.8887581.
- [78] Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(9): CD000052. DOI:10.1002/14651858.CD000052.pub3.
- [79] Holguin F, Cardet JC, Chung KF, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline[J]. *Eur Respir J*, 2020, 55(1). DOI: 10.1183/13993003.00588-2019.
- [80] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组, 中国哮喘联盟. 重症哮喘诊断与处理中国专家共识 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2017, 40(11): 813-829. DOI: 10.3760/cma. j. issn.1001-0939.2017.11.006.
- [81] Diagnosis and Management of Difficult-to-Treat and Severe Asthma in adolescent and adult patients. (<https://ginasthma.org/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1>).
- [82] Lai T, Wang S, Xu Z, et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2015, 5:8191. DOI:10.1038/srep08191.
- [83] Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(11):1005-1015. DOI: 10.1056/NEJMoa1009705.
- [84] Li J, Kang J, Wang C, et al. Omalizumab improves quality of life and asthma control in Chinese patients with moderate to severe asthma: a randomized phase III study [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2016, 8(4):319-328. DOI: 10.4168/aaair.2016.8.4.319.
- [85] Khatri S, Moore W, Gibson PG, et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(5): 1742-1751. e7. DOI: 10.1016/j.jaci. 2018. 09. 033.
- [86] Chung KF. 2-year safety and efficacy results for benralizumab[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(1):5-6. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30468-5.
- [87] Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma[J]. *N Engl J Med*, 2018, 28, 378(26): 2486-2496. DOI: 10.1056/NEJMoa1804092.
- [88] 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. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.05.003.
- [89] 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.
- [90] 赖克方,陈如冲,刘春丽,等. 不明原因慢性咳嗽的病因分布及诊断程序的建立 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2006, 29(2):

- 96-99. DOI:10.3760/j.issn:1001-0939.2006.02.007.
- [91] 刘国梁,林江涛.“不明原因”慢性咳嗽的病因构成和临床特征分析[J].中华结核和呼吸杂志,2009,32(6):422-425. DOI:10.3760/cmaj.issn.1001-0939.2009.06.007.
- [92] Irwin RS, Corrao WM, Pratter MR. Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1981, 123(4 Pt 1): 413-417. DOI: 10.1164/arrd.1981.123.4.413.
- [93] 席寅,赖克方,陈如冲,等.咳嗽变异性哮喘的临床特征及其与典型哮喘的关系[J].中华哮喘杂志(电子版),2011,5(3):150-155. DOI:10.3969/j.issn.1674-3911.2011.03.001.
- [94] 赖克方,陈如冲,林玲,等.不同病因慢性咳嗽临床特征的诊断价值[J].中华结核和呼吸杂志,2009,32(6):418-421. DOI:10.3760/cmaj.issn.1001-0939.2009.06.006.
- [95] Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines [J]. *Chest*, 2006, 129(1 Suppl): 1S-23S. DOI: 10.1378/chest.129.1_suppl.1S.
- [96] Yuan H, Liu X, Li L, et al. Clinical and pulmonary function changes in cough variant asthma with small airway disease [J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2019, 15: 41. DOI:10.1186/s13223-019-0354-1.
- [97] Kim CK, Kim JT, Kang H, et al. Sputum eosinophilia in cough-variant asthma as a predictor of the subsequent development of classic asthma [J]. *Clin Exp Allergy*, 2003, 33(10): 1409-1414. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2003.01788.x.
- [98] Song WJ, Kim HJ, Shim JS, et al. Diagnostic accuracy of fractional exhaled nitric oxide measurement in predicting cough-variant asthma and eosinophilic bronchitis in adults with chronic cough: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(3): 701-709. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.11.037.
- [99] Yi F, Chen R, Luo W, et al. Validity of fractional exhaled nitric oxide in diagnosis of corticosteroid-responsive cough [J]. *Chest*, 2016, 149(4):1042-1051. DOI:10.1016/j.chest.2016.01.006.
- [100] Cao C, Li W, Hua W, et al. Proteomic analysis of sputum reveals novel biomarkers for various presentations of asthma [J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1):171. DOI:10.1186/s12967-017-1264-y.
- [101] Liccardi G, Salzillo A, Sofia M, et al. Bronchial asthma[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2012, 25(1):30-37. DOI:10.1097/ACO.0b013e32834e7b2e.
- [102] Warner DO, Warner MA, Barnes RD, et al. Perioperative respiratory complications in patients with asthma[J]. *Anesthesiology*, 1996, 85(3): 460-467. DOI: 10.1097/0000542-199609000-00003.
- [103] Hepner DL, Castells MC. Anaphylaxis during the perioperative period[J]. *Anesth Analg*, 2003, 97(5): 1381-1395. DOI: 10.1213/01.ane.0000082993.84883.7d.
- [104] Sparr HJ, Beaufort TM, Fuchs-Buder T. Newer neuromuscular blocking agents: how do they compare with established agents? [J]. *Drugs*, 2001, 61(7):919-942. DOI:10.2165/00003495-200161070-00003.
- [105] Rooke GA, Choi JH, Bishop MJ. The effect of isoflurane, halothane, sevoflurane, and thiopental/nitrous oxide on respiratory system resistance after tracheal intubation [J]. *Anesthesiology*, 1997, 86(6):1294-1299. DOI:10.1097/0000542-199706000-00010.
- [106] Lawrence VA, Cornell JE, Smetana GW, et al. Strategies to reduce postoperative pulmonary complications after noncardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians [J]. *Ann Intern Med*, 2006, 144(8): 596-608. DOI: 10.7326/0003-4819-144-8-200604180-00011.
- [107] Qaseem A, Snow V, Fitterman N, et al. Risk assessment for and strategies to reduce perioperative pulmonary complications for patients undergoing noncardiothoracic surgery: a guideline from the American College of Physicians [J]. *Ann Intern Med*, 2006, 144(8): 575-580. DOI:10.7326/0003-4819-144-8-200604180-00008.
- [108] Nowak R, Corbridge T, Brenner B. Noninvasive ventilation [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124(2 Suppl): S15-S18. DOI:10.1016/j.jaci.2009.05.009.
- [109] 杨树升,林丽.36例阿司匹林哮喘回顾性分析[J].中国呼吸与危重监护杂志,2012,11(5):448-451. DOI:10.3969/j.issn.1671-6205.2012.05.007.
- [110] 辛晓峰,施毅.阿司匹林性哮喘的呼吸道炎症在其发病机制中的作用[J].医学研究生学报,2005,18(2):174-177. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8199.2005.02.023.
- [111] Chu S, Huang L, Bao Y, et al. In Utero Exposure to Aspirin and Risk of Asthma in Childhood[J]. *Epidemiology*, 2016, 27(5):726-731. DOI: 10.1097/EDE.0000000000000519.
- [112] Barranco P, Bobolea I, Larco JI, et al. Diagnosis of aspirin-induced asthma combining the bronchial and the oral challenge tests: a pilot study [J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2009, 19(6):446-452.
- [113] Świerczyńska-Krepa M, Sanak M, Bochenek G, et al. Aspirin desensitization in patients with aspirin-induced and aspirin-tolerant asthma: a double-blind study[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134(4): 883-890. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.02.041.
- [114] National Heart, Lung, Institute aB, National Asthma Education and Prevention Program Asthma and Pregnancy Working Group. NAEPP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment-2004 update[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 115(1): 34-46. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.10.023.
- [115] Källén B, Rydhstroem H, Aberg A. Asthma during pregnancy--a population based study[J]. *Eur J Epidemiol*, 2000, 16(2):167-171. DOI: 10.1023/a:1007678404911.
- [116] Ali Z, Nilas L, Ulrik CS. Excessive gestational weight gain in first trimester is a risk factor for exacerbation of asthma during pregnancy: A prospective study of 1283 pregnancies [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(2): 761-767. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.040.
- [117] Murphy VE, Schatz M. Asthma in pregnancy: a hit for two [J]. *Eur Respir Rev*, 2014, 23(131): 64-68. DOI: 10.1183/09059180.00008313.
- [118] Getahun D, Ananth CV, Peltier MR, et al. Acute and chronic respiratory diseases in pregnancy: associations with placental abruption [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2006, 195(4):1180-1184. DOI:10.1016/j.ajog.2006.07.027.
- [119] Cohen JM, Bateman BT, Huybrechts KF, et al. Poorly controlled asthma during pregnancy remains common in the United States [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7(8):2672-2680.e10. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.05.043.
- [120] Gluck JC, Gluck PA. Asthma controller therapy during

- pregnancy[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2005, 192(2): 369-380. DOI:10.1016/j.ajog.2004.07.056.
- [121] Mihaițan FD, Antoniu SA, Ulmeanu R. Asthma and pregnancy: therapeutic challenges[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 290(4): 621-627. DOI: 10.1007/s00404-014-3342-1.
- [122] Wolsk HM, Harshfield BJ, Laranjo N, et al. Vitamin D supplementation in pregnancy, prenatal 25(OH)D levels, race, and subsequent asthma or recurrent wheeze in offspring: secondary analyses from the Vitamin D antenatal asthma reduction Trial [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(5): 1423-1429. e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.01.013.
- [123] McCallister JW. Asthma in pregnancy: management strategies [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2013, 19(1): 13-17. DOI:10.1097/MCP.0b013e32835a5bf3.
- [124] Morten M, Collison A, Murphy VE, et al. Managing asthma in pregnancy (MAP) trial: FENO levels and childhood asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 142(6): 1765-1772.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.02.039.
- [125] Vrieze A, Postma DS, Kerstjens HA. Perimenstrual asthma: a syndrome without known cause or cure[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 112(2): 271-282. DOI: 10.1067/mai.2003.1676.
- [126] Rao CK, Moore CG, Bleecker E, et al. Characteristics of perimenstrual asthma and its relation to asthma severity and control: data from the severe asthma research program [J]. *Chest*, 2013, 143(4):984-992. DOI:10.1378/chest.12-0973.
- [127] Skocznyński S, Semik-Orzech A, Szanecki W, et al. Perimenstrual asthma as a gynecological and pulmonological clinical problem[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2014, 23(4):665-668. DOI: 10.17219/acem/37250.
- [128] Pasaoglu G, Mungan D, Abadoglu O, et al. Leukotriene receptor antagonists: a good choice in the treatment of premenstrual asthma? [J]. *J Asthma*, 2008, 45(2): 95-99. DOI:10.1080/02770900701751799.
- [129] Gibson PG, McDonald VM. Asthma-COPD overlap 2015: now we are six [J]. *Thorax*, 2015, 70(7): 683-691. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206740.
- [130] Tho NV, Park HY, Nakano Y. Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS): A diagnostic challenge [J]. *Respirology*, 2016, 21(3):410-418. DOI:10.1111/resp.12653.
- [131] Gibson PG, Powell H, Coughlan J, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, (1): CD001117. DOI:10.1002/14651858.CD001117.
- [132] 林江涛,何权瀛,姚婉贞,等.北京市城区支气管哮喘患者的控制现状及对疾病认知程度的调查 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30(7):494-497. DOI:10.3760/j.issn:1001-0939.2007.07.006.
- [133] 王雯,黄克武,刘秋云,等.支气管哮喘规范化管理与教育对哮喘控制的效果评析[J]. *中华哮喘杂志(电子版)*, 2011, 5(6): 415-419. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3911.2011.06.007.
- [134] Williams LK, Pladevall M, Xi H, et al. Relationship between adherence to inhaled corticosteroids and poor outcomes among adults with asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114(6): 1288-1293. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.09.028.
- [135] Gamble J, Stevenson M, McClean E, et al. The prevalence of nonadherence in difficult asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180(9): 817-822. DOI: 10.1164/rccm.200902-0166OC.
- [136] 母双,何权瀛,林江涛.“三位一体”支气管哮喘教育管理模式下对支气管哮喘患者病情控制水平的影响 [J]. *中华内科杂志*, 2008, 47(8): 630-633. DOI: 10.3321/j.issn:0578-1426.2008.08.006.
- [137] Fink JB, Rubin BK. Problems with inhaler use: a call for improved clinician and patient education[J]. *Respir Care*, 2005, 50(10):1360-1374.
- [138] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.支气管哮喘患者自我管理中国专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(3): 171-178. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.03.005.
- [139] 刘晓静,杜春玲,陈智鸿,等.物联网医学在哮喘管理中应用的研究进展[J]. *复旦学报(医学版)*, 2019, 46(1):98-102. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8467.2019.01.017.
- [140] Best KP, Gold M, Kennedy D, et al. Omega-3 long-chain PUFA intake during pregnancy and allergic disease outcomes in the offspring: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials [J]. *Am J Clin Nutr*, 2016, 103(1):128-143. DOI:10.3945/ajcn.115.111104.
- [141] Best KP, Sullivan T, Palmer D, et al. Prenatal fish oil supplementation and allergy: 6-year follow-up of a randomized controlled trial [J]. *Pediatrics*, 2016, 137(6): e20154443. DOI:10.1542/peds.2015-4443.
- [142] Hansen S, Strøm M, Maslova E, et al. Fish oil supplementation during pregnancy and allergic respiratory disease in the adult offspring[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139(1): 104-111. e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.02.042.
- [143] Best KP, Sullivan TR, Palmer DJ, et al. Prenatal omega-3 LCPUFA and symptoms of allergic disease and sensitization throughout early childhood—a longitudinal analysis of long-term follow-up of a randomized controlled trial [J]. *World Allergy Organ J*, 2018, 11(1):10. DOI:10.1186/s40413-018-0190-7.
- [144] Stratakis N, Roumeliotaki T, Oken E, et al. Fish and seafood consumption during pregnancy and the risk of asthma and allergic rhinitis in childhood: a pooled analysis of 18 European and US birth cohorts [J]. *Int J Epidemiol*, 2017, 46(5):1465-1477. DOI:10.1093/ije/dyx007.
- [145] Forno E, Young OM, Kumar R, et al. Maternal obesity in pregnancy, gestational weight gain, and risk of childhood asthma [J]. *Pediatrics*, 2014, 134(2): e535-546. DOI: 10.1542/peds.2014-0439.
- [146] Bener A, Ehlayel MS, Alsowaidi S, et al. Role of breast feeding in primary prevention of asthma and allergic diseases in a traditional society [J]. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2007, 39(10):337-343.
- [147] Ehlayel MS, Bener A. Duration of breast-feeding and the risk of childhood allergic diseases in a developing country [J]. *Allergy Asthma Proc*, 2008, 29(4): 386-391. DOI: 10.2500/aap.2008.29.3138.
- [148] Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126(3): 466-476. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.06.047.
- [149] Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis [J]. *J Allergy Clin*

- Immunol, 2011, 127(3): 724-733. e1-30. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.001.
- [150] Azad MB, Coneys JG, Kozyrskyj AL, et al. Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ*, 2013, 347: f6471. DOI: 10.1136/bmj.f6471.
- [151] Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A, et al. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants systematic review and meta-analysis. *Allergy*[J]. *Allergy*, 2015, 70(11): 1356-1371. DOI: 10.1111/all.12700.
- [152] Incorvaia C, Riario-Sforza GG. Allergy testing in the diagnosis of asthma [J]. *Lancet Respir Med*, 2015, 3(5): e16. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00089-2.
- [153] Li J, Sun B, Huang Y, et al. A multicentre study assessing the prevalence of sensitizations in patients with asthma and/or rhinitis in China [J]. *Allergy*, 2009, 64(7): 1083-1092. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.01967.x.
- [154] Li J, Wang H, Chen Y, et al. House dust mite sensitization is the main risk factor for the increase in prevalence of wheeze in 13- to 14-year-old schoolchildren in Guangzhou city, China [J]. *Clin Exp Allergy*, 2013, 43(10): 1171-1179. DOI: 10.1111/cea.12157.
- [155] Melén E, Wickman M, Nordvall SL, et al. Influence of early and current environmental exposure factors on sensitization and outcome of asthma in pre-school children [J]. *Allergy*, 2001, 56(7): 646-652. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2001.00387.x.
- [156] Takkouche B, González-Barcala FJ, Etminan M, et al. Exposure to furry pets and the risk of asthma and allergic rhinitis: a meta-analysis [J]. *Allergy*, 2008, 63(7): 857-864. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01732.x.
- [157] Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age [J]. *JAMA*, 2002, 288(8): 963-972. DOI: 10.1001/jama.288.8.963.
- [158] Etminan M, Sadatsafavi M, Jafari S, et al. Acetaminophen use and the risk of asthma in children and adults: a systematic review and metaanalysis [J]. *Chest*, 2009, 136(5): 1316-1323. DOI: 10.1378/chest.09-0865.
- [159] Evers S, Weatherall M, Jefferies S, et al. Paracetamol in pregnancy and the risk of wheezing in offspring: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Exp Allergy*, 2011, 41(4): 482-489. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2010.03691.x.
- [160] Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis [J]. *Pediatrics*, 2012, 129(4): 735-744. DOI: 10.1542/peds.2011-2196.
- [161] Bowatte G, Lodge C, Lowe AJ, et al. The influence of childhood traffic - related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization: a systematic review and a meta - analysis of birth cohort studies [J]. *Allergy*, 2015, 70(3): 245-256. DOI: 10.1111/all.12561.
- [162] 中华医学会变态反应分会呼吸过敏学组. 中国过敏性哮喘诊治指南(第一版, 2019年) [J]. *中华内科杂志*, 2019, 58(9): 636-655. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.09.004.
- [163] Morales E, Garcia-Esteban R, de la Cruz OA, et al. Intrauterine and early postnatal exposure to outdoor air pollution and lung function at preschool age [J]. *Thorax*, 2015, 70(1): 64-73. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-205413.
- [164] Lavigne É, Bélaïr MA, Rodriguez Duque D, et al. Effect modification of perinatal exposure to air pollution and childhood asthma incidence [J]. *Eur Respir J*, 2018, 51(3): 1701884. DOI: 10.1183/13993003.01884-2017.
- [165] Gaffin JM, Hauptman M, Petty CR, et al. Nitrogen dioxide exposure in school classrooms of inner-city children with asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(6): 2249-2255.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.08.028.
- [166] Burbank AJ, Peden DB. Assessing the impact of air pollution on childhood asthma morbidity: how, when, and what to do [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2018, 18(2): 124-131. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000422.
- [167] Slaughter JC, Lumley T, Sheppard L, et al. Effects of ambient air pollution on symptom severity and medication use in children with asthma [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2003, 91(4): 346-353. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61681-X.
- [168] Dunea D, Iordache S, Liu HY, et al. Quantifying the impact of PM2.5 and associated heavy metals on respiratory health of children near metallurgical facilities [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2016, 23(15): 15395-15406. DOI: 10.1007/s11356-016-6734-x.
- [169] Haahtela T, Holgate S, Pawankar R, et al. The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement [J]. *World Allergy Organ J*, 2013, 6(1): 3. DOI: 10.1186/1939-4551-6-3.
- [170] Feng M, Yang Z, Pan L, et al. Associations of early life exposures and environmental factors with asthma among children in rural and urban areas of Guangdong, China [J]. *Chest*, 2016, 4(149): 1030-1041. DOI: 10.1016/j.chest.2015.12.028.
- [171] Genuneit J. Exposure to farming environments in childhood and asthma and wheeze in rural populations: a systematic review with meta-analysis [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2012, 23(6): 509-518. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2012.01312.x.
- [172] Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, et al. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma [J]. *Clin Exp Allergy*, 2008, 38(4): 629-633. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2007.02780.x.
- [173] Flanigan C, Sheikh A, Dunn Galvin A, et al. Prenatal maternal psychosocial stress and offspring's asthma and allergic disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Exp Allergy*, 2018, 48(4): 403-414. DOI: 10.1111/cea.13091.
- [174] Kozyrskyj AL, Mai XM, McGrath P, et al. Continued exposure to maternal distress in early life is associated with an increased risk of childhood asthma [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177(2): 142-147. DOI: 10.1164/rccm.200703-3810C.
- [175] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations [J]. *BMJ*, 2008, 336(7652): 1049-1051. DOI: 10.1136/bmj.39493.646875.AE.