·诊疗方案·

支气管哮喘防治指南(2016 年版)

中华医学会呼吸病学分会哮喘学组

随着经济高速发展和工业化进程,以及人们生活方式的改变,我国支气管哮喘(哮喘)的患病率正呈现快速上升趋势,成为严重危害人民健康的重要的慢性气道疾病之一。规范化的诊治是提高哮喘防治水平的基础。中华医学会呼吸病学分会哮喘学组自成立以来,为哮喘规范化诊治做了大量工作,1993 年编写了第一版哮喘防治指南,又于 1997、2003 和 2008 年进行了修订。支气管哮喘防治指南(2016 年版)是在我国既往修订的"支气管哮喘防治指南"的基础上,参考 2015 年全球哮喘防治创议(GINA)报告,结合近年来国内外循证医学研究结果,广泛征求各方意见,由我国哮喘学组数十位专家集体讨论后重新修订。本指南旨在为全国呼吸学界的同道提供指导性文件,以适应当今哮喘防治工作的需要。

一、定义

哮喘是由多种细胞包括嗜酸粒细胞、肥大细胞、T 淋巴细胞、中性粒细胞、平滑肌细胞、气道上皮细胞等及细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病。其临床表现为反复发作的喘息、气急、胸闷或咳嗽等症状,常在夜间及凌晨发作或加重,多数患者可自行缓解或经治疗后缓解,同时伴有可变的气流受限和气道高反应性,随着病程的延长可导致一系列气道结构的改变,即气道重塑。近年来认识到哮喘是一种异质性疾病。

二、流行病学

(一)哮喘的患病率

目前,全球至少有 3 亿哮喘患者,中国哮喘患者约 3 000 万[1],且近年来全球哮喘患病率呈逐年增长的趋势。西欧近 10 年间哮喘患者增加了 1 倍,美国自 20 世纪 80 年代初以来哮喘患病率增加了 60% 以上,亚洲的成人哮喘患病率为 0.7% ~ 11.9%(平均≤5%),近年来哮喘平均患病率也呈上升趋势[2]。我国哮喘患病率也逐年上升。2010 年在我国 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"(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,结果显示我国 14 岁以上人群哮喘患病率为 1.24%[3];其中,北京市(1.19%)、上海市(1.14%)、广东省(1.13%)和辽宁省(1.69%)的哮喘患病率分别较 2000—2002 年的数据(北京 0.48%[4]、上海 0.41%[5]、广东 0.99%[6] 和辽宁 1.40%[7])增高了 147.9%、190.2%、14.5% 和 20.7%。

(二)哮喘的控制现状

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",既要达到当前控制又要降低未来风险。但是 1999—2004 年全球哮喘认知和现状(asthma insights and reality, AIR)系列调查研究结果显示,在西欧哮喘患者中,达到 GINA 定义的哮喘控制的比例仅为 5.3%[8],拉丁美洲的哮喘控制率为 2.4%[9]。2006 年 AIRIAP2(phase 2 of the asthma insights and reality in asia-pacific)调查结果显示,亚太地区哮喘患者只有 2.5% 达到了哮喘控制[10]。2008 年在我国大陆 10 个一线城市的三级甲等医院呼吸专科门诊进行的哮喘患者控制现状的调查结果显示,有 28.7% 的患者达到哮喘控制[11]。但我国边远地区和基层医院的哮喘患者控制率估计达不到这样的水平。近年来哮喘规范化治疗在全国范围内广泛推广,使我国哮喘患者的控制率明显提高。在 2010 年 CARE 研究中,40.5% 的哮喘患者达到 GINA 标准的哮喘控制[3],但仍低于发达国家(加拿大 2004 年 TRAC 调查[12],哮喘控制率为 47%;美国 2005 年 REACT 调查[13],哮喘控制率为 45%)。

三、诊断

(一)诊断标准

1. 典型哮喘的临床症状和体征:(1)反复发作喘息、气急,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

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.09.007

通信作者:沈华浩,310009 杭州,浙江大学医学院附属二院呼吸与危重症医学科 浙江大学呼吸疾病研究所,Email: huahaoshen@163.com;钟南山,510120 呼吸疾病国家重点实验室(广州医科大学附属第一医院),Email: nanshan@vip.163.com

万方数据

呼吸道感染、运动等有关;(2)发作时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,FEV_1 增加 > 12%,且 FEV_1 绝对值增加 > 200 ml);(2)支气管激发试验阳性;(3)呼气流量峰值(peak expiratory flow, PEF)平均每日昼夜变异率(连续 7 d,每日 PEF 昼夜变异率之和/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) × 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、气急、胸闷及咳嗽,可以诊断为哮喘[14]。

(二)不典型哮喘的诊断

临床上还存在无喘息症状及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:咳嗽作为唯一或主要症状,无喘息、气急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咳嗽[15]。

2. 胸闷变异性哮喘:胸闷作为唯一或主要症状,无喘息、气急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、气急、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、慢性持续期和临床缓解期。哮喘急性发作是指喘息、气急、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、气急、胸闷、咳嗽等症状。临床缓解期是指患者无喘息、气急、胸闷、咳嗽等症状,并维持 1 年以上。

(四)分级

1. 严重程度的分级:(1)初始治疗时即对哮喘严重程度进行判断,在临床研究中更有应用价值。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、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):哮喘急性发作时严重程度不一,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,以便及时给予有效的紧急治疗。

四、哮喘的评估

(一)评估的内容

1. 评估患者是否有合并症:如变应性鼻炎、鼻

表 1　哮喘患者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 占预计值% ≥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%

万方数据

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	-
体位	可平卧	喜坐位	端坐呼吸	-
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	-
呼吸频率	轻度增加	增加	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	-
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	-	-	-	降低

注:只要符合某一严重程度的某些指标,而不需满足全部指标,即可提示为该级别的急性发作;1 mm Hg = 0.133 kPa; -:无反应或无变化

窦炎、胃食管反流、肥胖、阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征、抑郁和焦虑等。

2. 评估哮喘的触发因素:如职业、环境、气候变化、药物和运动等。

3. 评估患者的药物使用情况:哮喘患者往往需要使用支气管舒张剂来缓解喘息、气急、胸闷或咳嗽症状,支气管舒张剂的用量可以作为反映哮喘严重程度的指标之一,过量使用这类药物不仅提示哮喘未控制,也和哮喘频繁急性发作以及死亡高风险有关。此外,还要评估患者药物吸入技术、长期用药的依从性以及药物的不良反应。

4. 评估患者的临床控制水平[14]:正确评估哮喘控制水平是制订治疗方案和调整治疗药物以维持哮喘控制水平的基础,根据患者的症状、用药情况、肺功能检查结果等复合指标可以将患者分为哮喘症状良好控制(或临床完全控制)、部分控制和未控制(表 3)。

评估还应该包括患者有无未来哮喘急性发作的危险因素。开始治疗时测定 FEV_1,使用控制药物后 3 ~ 6 个月记录患者最佳肺功能值,并定期进行危险因素的评估。哮喘评估未控制、接触变应原、有上述合并症、用药不规范、依从性差以及过去 1 年曾有哮喘急性发作急诊或住院等都是未来哮喘急性发作的危险因素。

(二)评估的主要方法

1. 症状:哮喘患者的喘息、气急、胸闷或咳嗽等症状昼夜均可以出现。当患者因上述症状出现夜间憋醒往往提示哮喘加重。

2. 肺功能:临床上用于哮喘诊断和评估的通气功能指标主要为 FEV_1 和 PEF。FEV_1 和 PEF 能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,患者可以在家自我监测 PEF,根据监测结果及时调整药物。

3. 哮喘控制测试(asthma control test, ACT)问卷:ACT 是一种评估哮喘患者控制水平的问卷(表 4)。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 不要求测试患者的肺功能,简便、易操作,适合在缺乏肺功能设备的基层医院推广应用[21]。

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□否□ 夜间因哮喘憋醒 是□否□ 使用缓解药次数 >2 次/周 是□否□ 哮喘引起的活动受限 是□否□	无	存在 1 ~ 2 项	存在 3 ~ 4 项

万方数据

表 4　哮喘控制测试(ACT)问卷及其评分标准

问题	1 分	2 分	3 分	4 分	5 分
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
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
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:第 1 步:记录每个问题的得分;第 2 步:将每一题的分数相加得出总分;第 3 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

4. 呼出气一氧化氮(fractional concentration of exhaled nitric oxide, FeNO):一氧化氮是一种气体分子,可由气道表面多种固有细胞和炎症细胞在一氧化氮合成酶氧化作用下产生。哮喘未控制时一氧化氮升高,糖皮质激素治疗后降低。FeNO 测定可以作为评估气道炎症和哮喘控制水平的指标,FeNO 也可以用于判断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,成人 4 ~ 25 ppb。FeNO > 50 ppb 提示激素治疗效果好,< 25 ppb 提示激素治疗反应性差[23]。但是 FeNO 测定结果受多种因素的影响,诊断的敏感度和特异度差别较大,连续测定、动态观察 FeNO 变化的临床价值更大[24-25]。

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性指标之一,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:外周血嗜酸粒细胞计数增高 > 3%,提示嗜酸粒细胞增高为主的哮喘炎症表型,也可以作为判断抗炎治疗是否有效的哮喘炎症指标之一[28-29]。

五、哮喘慢性持续期的治疗

(一)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、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[30-31]。应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)。

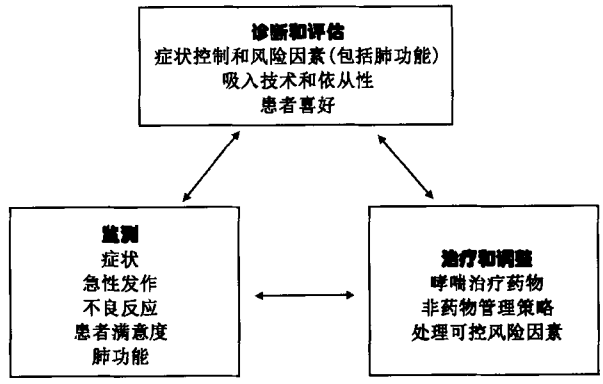

图 1　基于控制水平的哮喘治疗和管理策略

哮喘治疗方案的选择既要考虑群体水平,也要兼顾患者的个体差异。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(见"制订治疗方案"部分),主要是通过国内外大量随机对照临床试验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,可以获得更好的症状控制、更好的安全性、更低的费用负担以及更低的急性发作风险;在个体水平上,需要考虑患者的临床特征或表型、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。

(二)药物

治疗哮喘的药物可以分为控制药物和缓解药物:(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(inhaled corticosteroids, ICS)、全身性激素、白三烯调节剂、长效 β_2-受体激动剂(long-acting beta 2-agonists,

万方数据

LABA)、缓释茶碱、色甘酸钠、抗 IgE 单克隆抗体及其他有助于减少全身激素剂量的药物等;(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、全身性激素、吸入性抗胆碱能药物、短效茶碱等。

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。对 ICS 的反应性存在一定的个体和人种差异,多年前我国一项应用氟替卡松治疗哮喘的多中心临床试验结果显示,中国哮喘患者接受 GINA 推荐高限 ICS 剂量的 50%,也能获得与高限剂量相似的效果[32](证据等级 B)。

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[33](证据等级 A),ICS/福莫特罗复合制剂用于维持或缓解治疗方案[34](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、肾上腺皮质轴抑制等。临床上常用的 ICS 及其剂量换算见表 5。

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气雾剂,超细颗粒气雾剂高于普通气雾剂。

(2)口服给药:对于大剂量 ICS 联合 LABA 仍不能控制的持续性哮喘和激素依赖型哮喘,可以叠加小剂量口服激素维持治疗。一般使用半衰期较短的激素(如泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙等),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,关于口服激素维持治疗的疗程目前尚缺乏临床研究的证据。长期口服激素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、皮肤菲薄及肌无力等。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并密切随访。

表 5 临床上常用的 ICS 及其剂量换算关系
[成人和青少年(12 岁及以上)]

药物	每日剂量(μg)		
	低剂量	中剂量	高剂量
二丙酸倍氯米松(CFC)	200 ~ 500	>500 ~ 1 000	>1 000
二丙酸倍氯米松(HFA)	100 ~ 200	>200 ~ 400	>400
布地奈德(DPI)	200 ~ 400	>400 ~ 800	>800
环索奈德(HFA)	80 ~ 160	>160 ~ 320	>320
丙酸氟替卡松(DPI)	100 ~ 250	>250 ~ 500	>500
丙酸氟替卡松(HFA)	100 ~ 250	>250 ~ 500	>500
糠酸莫米松	110 ~ 220	>220 ~ 440	>440
曲安奈德	400 ~ 1 000	>1 000 ~ 2 000	>2 000

注:CFC:氯氟烃(氟利昂)抛射剂;DPI:干粉吸入剂;HFA:氢氟烷烃抛射剂

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)和长效(维持时间 10 ~ 12 h) β_2-受体激动剂。后者又可分为快速起效(如福莫特罗)和缓慢起效(如沙美特罗)的长效 β_2-受体激动剂。

(1)短效 β_2-受体激动剂(short-acting beta2-agonists,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、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、心律紊乱等。②口服给药:如沙丁胺醇、特布他林、丙卡特罗(procaterol)等,通常在服药后 15 ~ 30 min 起效,疗效维持4 ~ 6 h。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。国内一项随机、双盲、安慰剂对照多中心研究结果显示,丙卡特罗联合 ICS 治疗咳嗽变异性哮喘具有较好的疗效和耐受性,但不推荐用于哮喘的长期维持治疗[35](证据等级 A)。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的作用可维持 24 h,可减少用药次数,适用于夜间哮喘患者的预防和治疗。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

万方数据

荐使用。

(2)长效 β_2-受体激动剂(LABA):LABA 舒张支气管平滑肌的作用可维持 12 h 以上。目前在我国临床使用的吸入型 LABA 有沙美特罗、福莫特罗和茚达特罗等,可通过气雾剂、干粉剂或碟剂装置给药。福莫特罗起效快,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(证据等级 A)[36]。

3. ICS/LABA 复合制剂:ICS 和 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持续哮喘患者的长期治疗(证据等级 A)[37],低剂量 ICS/福莫特罗干粉剂也可作为按需使用药物。目前在我国临床上应用的复合制剂有不同规格的布地奈德/福莫特罗干粉剂、氟替卡松/沙美特罗干粉剂和倍氯米松/福莫特罗气雾剂。

4. 白三烯调节剂(leukotriene receptor antagonists,LTRA):包括半胱氨酰白三烯调节剂和 5-脂氧合酶抑制剂,是 ICS 之外唯一可单独应用的长期控制性药物,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。目前在国内主要使用半胱氨酰白三烯受体拮抗剂。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[38]、阿司匹林哮喘、运动性哮喘患者的治疗。

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[39]。研究发现,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[40]。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)[41-42]。对吸入 ICS 或 ICS/LABA 仍未控制的哮喘患者,可加用缓释茶碱作为哮喘的维持治疗[43-44]。

由于茶碱价格低廉,在我国及发展中国家广泛使用。茶碱的不良反应有恶心呕吐、心律失常、血压下降及多尿等,个体差异大,应进行血药浓度监测。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,如短效抗胆碱能药物(SAMA)异丙托溴铵和长效抗胆碱能药物(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。前者可通过气雾剂和雾化溶液给药,后者有干粉剂和软雾剂。本品与 β_2-受体激动剂联合应用具有互补作用。妊娠早期妇女、患有青光眼、前列腺肥大的患者应慎用此类药物。

7. 抗 IgE 治疗:抗 IgE 单克隆抗体适用于需要第 5 级治疗且血清 IgE 水平增高的过敏性哮喘患者。全球多项临床及上市后研究显示,抗 IgE 单克隆抗体可显著改善重症哮喘患者的症状、肺功能和生活质量,减少口服激素和急救用药,降低哮喘严重急性发作率,降低住院率,且具有良好的安全性和耐受性(证据等级 A)[45-46]。我国一项临床研究结果显示,抗 IgE 单克隆抗体在中国人群中的有效性和安全性与全球数据一致[47]。抗 IgE 单克隆抗体的远期疗效与安全性有待进一步观察。

8. 变应原特异性免疫疗法(allergen specific immuno therapy,AIT):通过皮下注射常见吸入变应原(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[48],适用于变应原明确,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[49]。其远期疗效和安全性尚待进一步研究与评价,变应原制备的标准化也有待加强。AIT 存在过敏反应的风险,应在医师指导下进行。舌下给药(SLIT)较皮下注射简便,过敏反应发生率较低,但长期疗效尚待进一步验证(证据等级 A)[50]。

9. 其他治疗哮喘药物:第二代抗组胺药物(H_1 受体拮抗剂)如氯雷他定、阿司咪唑、氮䓬司丁及特非那丁,其他口服抗变态反应药物如曲尼司特(tranilast)、瑞吡司特(repirinast)等,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。

(三)制订治疗方案

一旦哮喘诊断确立,应尽早开始规律的控制治疗,这对于取得最佳疗效至关重要。开始控制治疗前需要再次确认哮喘诊断、记录哮喘患者症状和危险因素(包括肺功能)、考虑影响治疗选择的因素、确保患者正确使用吸入装置、安排适当的随访时间等。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,若处于两相邻级别之间则建议选择高的级别,以保证初始治疗的成功率。推荐的初始治疗方案见表 6。

整个哮喘治疗过程中需要对患者连续进行评估、调整并观察治疗反应。控制性药物的升降级应按照阶梯式方案选择。哮喘控制维持3个月以上可

万方数据

表 6 成人哮喘初始治疗推荐方案

当前症状	推荐控制治疗
出现哮喘症状或需要使用 SABA 少于每月 2 次;过去 1 个月无哮喘引起的夜醒;无急性发作的危险因素,过去 1 年未发生急性发作	不需要控制治疗(证据等级 D)
间歇的哮喘症状,但患者存在 1 种及以上急性发作危险因素,如肺功能差、过去 1 年有急性发作需要使用口服激素或因哮喘急性发作入住 ICU	低剂量 ICS(证据等级 D)
有哮喘症状或需要使用 SABA 每月 2 次到每周 2 次,或每月因哮喘有夜醒 1 次或以上	低剂量 ICS(证据等级 B)
有哮喘症状或需要使用 SABA 每周 2 次以上	低剂量 ICS(证据等级 A)或其他选择如 LTRA 或茶碱
大多数天数有哮喘症状,有夜醒每周 1 次或以上,存在任何危险因素	中剂量 ICS(证据等级 A)或低剂量 ICS/LABA(证据等级 A)
严重的未控制哮喘,或有急性发作	短程口服激素,同时开始维持治疗,可选择 大剂量 ICS(证据等级 A) 中剂量 ICS/LABA(证据等级 D)

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:按需吸入缓解药物。(1)推荐治疗方案:按需吸入 SABA 能够迅速而有效地缓解哮喘症状,但单独使用 SABA 存在安全性隐患,因此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、肺功能正常的患者。症状超出上述程度,或存在任何急性发作危险因素(如 FEV_1 占预计值% <80%)或过去 1 年有急性发作病史,均需要规律使用控制性药物。(2)其他治疗方案:对存在危险因素的患者,除按需使用 SABA 外,应考虑规律使用低剂量 ICS[51-53](证据等级 A)。(3)不推荐:吸入抗胆碱能药物(如异丙托溴铵)、口服 SABA 或短效茶碱也能缓解哮喘症状,但这类药物起效慢,口服 SABA 和茶碱有不良反应,不推荐使用。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,但其长期单独使用有可能增加急性发作的风险,故不推荐单独使用。

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。(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哮喘的初始治疗[38,54](证据等级 B),但其作用比 ICS 弱[55](证据等级 A)。对于从未使用过控制性药物的患者,低剂量 ICS/LABA 作为初始治疗能够更快地控制症状、改善肺功能,但没有证据表明能够进一步减少急性发作的风险[56](证据等级 A),费用也较高。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。(3)不推荐:缓释茶碱平喘作用较弱,有一定的不良反应,一般不推荐单独使用[57-58](证据等级 B)。色甘酸(尼多考米钠、色甘酸钠)安全性好,但作用弱,且使用不便,也不推荐使用[59](证据等级 A)。

3. 第 3 级治疗:1 种或 2 种控制性药物加按需使用缓解药物。(1)推荐治疗方案:选择低剂量 ICS/LABA 复合制剂作为维持治疗,加 SABA 作为缓解治疗。含有福莫特罗的 ICS/LABA 复合制剂可以采用维持加缓解治疗。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[60](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(SMARTASIA 研究)也得到类似的结果[61](证据等级 C)。(2)其他治疗方案:包括增加 ICS 至中高剂量,但疗效不如联合 LABA[60,62](证据等级 A)。其他选择还有低剂量 ICS 联合 LTRA[63](证据等级 A)或缓释茶碱[64](证据等级 B)。

4. 第 4 级治疗:2 种或以上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/福莫特罗维持加缓解治疗,或中等剂量 ICS/LABA 复合制剂加按需使用 SABA。第 4 级治疗的选择取决于此前第 3 级治疗是否能够控制哮喘。在升级治疗前,需要检查吸入技术、依从性、环境暴露等问题,并明确症状是否因其他原因所致。对于使用低剂量 ICS/LABA 加按需使用 SABA 哮喘控制不佳的患者,应升级到中剂量 ICS/LABA[65](证据等级 B)。(2)其他治疗方案:如果采用中等剂量 ICS/LABA 控制不佳,可以考虑再增加一种控制性药物,如 LTRA、缓释茶碱[66](证据等级 B)。亦可使用高剂量 ICS/LABA,但增加 ICS 剂量获益有限,而不良反应显著增加[67-68](证据等级 A)。对中剂量 ICS/LABA 和(或)加用第 3 种控制性药物仍不能取得良好控制的哮喘患者,可用高剂量 ICS/LABA 进行

万方数据

3 ~6 个月的试验性治疗[53](证据等级 B)。第 4 级的其他选择包括增加 ICS 到中等或高剂量,但其作用不如联合 LABA、LTRA[69](证据等级 B)或缓释茶碱[70](证据等级 B)。对于中等或高剂量布地奈德,每天使用 4 次可以增加疗效[71](证据等级 B)。其他 ICS 仍以每天 2 次为宜。

5. 第 5 级治疗:较高水平的治疗和(或)叠加治疗。推荐治疗方案:转诊给哮喘专科医生,考虑叠加治疗。采用第 4 级治疗,且吸入技术正确,依从性良好,而仍有持续的哮喘症状或急性发作的患者,需要转诊到哮喘专科医生按重症哮喘处理。第 5 级治疗考虑采用的选择包括:(1)抗胆碱能药物:部分重症哮喘可以考虑在 ICS/LABA 基础上加用 LAMA,能够进一步提高肺功能,改善哮喘控制[72](证据等级 B)。(2)抗 IgE 治疗:抗 IgE 单克隆抗体推荐用于第 4 级治疗仍不能控制的中重度过敏性哮喘(证据等级 A)[73]。(3)生物标志物指导的治疗:对于使用大剂量 ICS 或 ICS/LABA 仍症状持续、急性发作频繁的患者,可根据诱导痰嗜酸粒细胞调整治疗。对重症哮喘,这种策略有助于减少急性发作和(或)减少 ICS 剂量(证据等级 A)[26]。FeNO 与嗜酸粒细胞气道炎症关系密切,部分研究表明根据 FeNO 调整治疗能够降低哮喘急性发作的风险[74](证据等级 A),但仍需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 4 级或以上治疗仍未控制的哮喘,该方法是一种可以选择的方法[20,75-76](证据等级 B),现有证据有限,长期疗效尚待观察。(5)叠加低剂量口服激素(≤7.5 mg/d 泼尼松或其他等效剂量的口服激素):对部分难治性哮喘有效,但不良反应常见,仅限于第 4 级治疗不能控制,且吸入技术正确、依从性良好的成年患者[20](证据等级 D)。应当严密监测口服激素的不良反应,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于表 7。

(四)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。如发生急性发作则 1 周内需要复诊[77](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达到哮喘控制为止。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-受体阻滞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)持久

表 7　哮喘患者长期(阶梯式)治疗方案

治疗方案	第 1 级	第 2 级	第 3 级	第 4 级	第 5 级
推荐选择控制药物	不需使用药物	低剂量 ICS	低剂量 ICS/LABA	中/高剂量 ICS/LABA	加其他治疗,如口服激素
其他选择控制药物	低剂量 ICS	白三烯受体拮抗剂(LTRA) 低剂量茶碱	中/高剂量 ICS[a] 低剂量 ICS/LTRA(或加茶碱)	中/高剂量 ICS/LABA 加 LAMA[b] 高剂量 ICS/LTRA(或加茶碱)	加 LAMA[b] IgE 单克隆抗体
缓解药物	按需使用 SABA	按需使用 SABA	按需使用 SABA 或低剂量布地奈德/福莫特罗或倍氯米松/福莫特罗	按需使用 SABA 或低剂量布地奈德/福莫特罗或倍氯米松/福莫特罗	按需使用 SABA 或低剂量布地奈德/福莫特罗或倍氯米松/福莫特罗

注:[a] 中国哮喘患者接受 GINA 推荐高限 ICS 剂量的半量,也能获得与高限剂量相似的效果(证据等级 B);[b]LAMA 吸入仅用于 18 岁及以上成人;SABA:短效 β_2-受体激动剂;LAMA:长效抗胆碱能药物;ICS:吸入性糖皮质激素

万方数据

升级治疗: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因素的哮喘患者,应考虑高一级治疗方案中的推荐选择方案,2 ~ 3 个月后进行评估,如疗效不佳,可考虑其他推荐方案(表 7);(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(表 8);(3)日常调整治疗:用于使用布地奈德/福莫特罗或倍氯米松/福莫特罗同时作为维持治疗和缓解治疗的哮喘患者,可在布地奈德/福莫特罗或倍氯米松/福莫特罗每日维持用药的基础上,根据患者哮喘症状情况按需增加上述药物用量作为缓解用药治疗。

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,激素减量时气道反应性测定和痰嗜酸粒细胞计数可预测症状失控的风险[78]。

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。若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、FEV_1 占预计值% < 60%、吸烟或暴露于变应原、痰或血嗜酸粒细胞高、存在合并症(鼻炎、鼻窦炎、肥胖)或有重大心理或社会经济问题,或存在固定性气流受限等,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)通常每 3 个月减少 ICS 剂量 25% ~ 50% 是安全可行的(证据等级 A)[79];(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,则需恢复原来的治疗方案。目前的降级治疗推荐意见尚缺乏循证医学依据。建议降级治疗的方法参见表 9。

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 维持治疗直到最终停止治疗。

(五)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(表 10)。

六、哮喘急性发作期处理

哮喘急性发作是指患者喘息、气急、胸闷、咳嗽等症状在短时间内迅速加重,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)。

表 8 短程加强治疗推荐方案

药物选择	具体方法	证据等级
增加常规缓解药物		
SABA	增加 SABA 使用频率	A
低剂量 ICS/LABA(倍氯米松/福莫特罗或布地奈德/福莫特罗)	增加 ICS/LABA 使用频率(福莫特罗最大用量 72 μg/d)	A
增加常规控制药物		
ICS/福莫特罗维持及缓解治疗	继续 ICS/福莫特罗维持用药,增加按需 ICS/LABA 缓解用药频率(福莫特罗最大用量 72 μg/d)	A
ICS 维持和 SABA 缓解治疗	ICS 剂量加倍,最大用量可相当于丙酸倍氯米松 2 000 μg/d	B
ICS/福莫特罗维持和 SABA 缓解治疗	4 倍维持用药的 ICS/福莫特罗(福莫特罗最大用量 72 μg/d)	B
ICS/沙美特罗维持和 SABA 缓解治疗	升至更高级别方案 ICS/沙美特罗用法,或另加 ICS 吸入(最大用量可相当于丙酸倍氯米松 2 000 μg/d)	D
加用口服激素或就医		
口服泼尼松或泼尼松龙	重度急性发作(如 PEF 或 FEV_1 < 60% 预计值或个人最好值),或已加强治疗 48 h 无反应,或曾有突然急性发作病史的患者出现症状恶化时,可以加用口服激素	A
	剂量:成人泼尼松龙 1 mg · kg^{-1} · d^{-1},最高剂量 50 mg/d,通常用 5 ~ 7 d	D
	如使用激素在 2 周内可直接停用,不必逐渐减量	B

万方数据

表 9　降级治疗参考方案

当前治疗级别	当前药物和剂量	降级选择	证据等级
第 5 级	高剂量 ICS/LABA 加口服激素	继续高剂量 ICS/LABA 和减少口服激素	D
		根据诱导痰分析减少口服激素	B
		隔日口服激素	D
		高剂量 ICS 替代口服激素	D
	高剂量 ICS/LABA 加其他药物	按专家建议	D
第 4 级	中或高剂量 ICS/LABA 维持治疗	继续 ICS/LABA，减少 50% ICS	B
		停用 LABA（可能导致恶化）	A
	中等剂量 ICS/福莫特罗维持和缓解治疗	减少 ICS/福莫特罗至低剂量维持用量，继续按需使用 ICS/福莫特罗作为缓解治疗	D
	高剂量 ICS 加第二控制药物	减少 50% ICS，继续保留第二控制药物	B
第 3 级	低剂量 ICS/LABA 维持治疗	ICS/LABA 减至每日 1 次	D
		停用 LABA（可能导致恶化）	A
	低剂量 ICS/福莫特罗维持和缓解治疗	维持剂量 ICS/福莫特罗减至每日 1 次，继续按需使用低剂量 ICS/LABA 作为缓解治疗	C
	中或高剂量 ICS	减少 50% ICS	B
第 2 级	低剂量 ICS	减至每日 1 次（布地奈德、氟替卡松、环索奈德、莫米松）	A
	低剂量 ICS 或 LTRA	无症状 6 ~ 12 个月且无危险因素，可停用控制药物，但需制定随访计划密切监测	D
		不建议成人患者完全停用 ICS（增加急性发作风险）	A

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[80]（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 FEV_1 与发作前的变化可以量化哮喘加重的严重程度[81]（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[82]（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[83]。因此，识别具

表 10　处理危险因素减少急性发作的策略

危险因素	处理策略
具有 1 个或 1 个以上急性发作危险因素（包括症状控制不佳）	确认患者规律应用 ICS
	确认患者能够遵循医嘱，规范用药
	对于高危险因素患者，就诊频率应该高于低危患者
	仔细检查患者是否掌握装置吸入技术，剂量应用是否规范
	识别任何可控的危险因素
过去 1 年有 1 次或 1 次以上急性加重	调整控制急性发作的治疗方案，例如联合应用 ICS 和福莫特罗作为控制和缓解治疗方案
	如果排除可控危险因素，建议升级治疗
	消除任何引起急性发作的诱因
香烟暴露	鼓励患者及家人戒烟，提供戒烟相关问题咨询
	如果哮喘未获得控制，增加 ICS 的吸入剂量
低 FEV_1，尤其是 <60% 预计值	尝试应用 3 个月高剂量 ICS，和（或）2 周口服激素
	排除其他肺部疾病，如慢性阻塞性肺疾病等
	如果仍无改善，咨询专家意见
肥胖	制定并执行减肥方案
	注意鉴别因肥胖致身体素质下降、体力活动受限或睡眠呼吸暂停等导致的哮喘类似症状
重要的心理问题	评估精神卫生健康状况
	帮助患者鉴别焦虑症与哮喘症状，并对易引起恐慌的哮喘急性发作的处理提供建议
社会经济状况差	提供性价比最优的 ICS 联合治疗方案
明确的食物过敏史	避免接触过敏食物；肾上腺素注射剂备用
接触过敏原	升级治疗
	有明确的过敏原，考虑抗原特异性免疫治疗
诱导痰嗜酸粒细胞增多	无论哮喘控制水平如何，均需要适当增加 ICS 剂量

万方数据

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[84];(2)在过去1年中因为哮喘而住院或急诊[84];(3)正在使用或最近刚刚停用口服激素[84];(4)目前未使用吸入激素[85];(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[86];(6)有心理疾病或社会心理问题,包括使用镇静剂[87-88];(7)有对哮喘治疗计划不依从的历史[87];(8)有食物过敏史[89-90]。

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[91],患者可以根据病情轻重每次使用2~4喷,直到症状缓解[91]。但同时应该增加控制药物(如ICS)的剂量。增加的ICS剂量至少是基础剂量的两倍,最高剂量可达2 000 μg/d二丙酸倍氯米松或等效剂量的其他ICS治疗。7~14 d高剂量ICS治疗与短疗程的口服激素对哮喘急性发作疗效相当[92]。如果控制药物是使用布地奈德/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1~2吸,每天不超过8吸。

口服激素的使用:若初始治疗和增加控制治疗2~3 d后患者反应仍不完全;或者症状迅速加重,PEF或FEV_1占预计值% <60%;或者患者既往有突发重症哮喘急性发作史,应口服激素治疗,建议给予泼尼松龙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[91](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。

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,推荐使用泼尼松龙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:哮喘儿童急性发作使用支气管舒张剂联合大剂量布地奈德雾化,其疗效优于单用支气管舒张剂,能减少需要住院治疗率和口服激素的使用[93](证据等级C)。有研究结果显示,成人雾化激素改善PEF较全身激素快,耐受性和安全性好,可作为中重度哮喘急性发作的治疗选择[94]。对全身使用激素有禁忌的患者,如胃十二指肠溃疡、糖尿病等,应给予激素雾化溶液治疗。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。短效抗胆碱能药物仅推荐用于急性重度哮喘或经SABA治疗效果不佳的患者。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。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,特别是对SABA初始治疗反应不佳或疗效不能维持,以

万方数据

及在使用口服激素基础上仍然出现急性发作的患者。口服激素吸收好,起效时间与静脉给药相近。所以,推荐中重度急性加重首选口服给药。推荐用法:泼尼松龙 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。雾化吸入激素的使用见轻中度哮喘急性发作处理。(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、$PaCO_2 \geq 45$ mmHg 等。对部分较轻的患者可试用经鼻(面)罩无创机械通气。若无创通气无改善则及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 FEV_1 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 FEV_1 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并去除或避免接触过敏原,同时升级过去治疗方案。对没有采用规范控制治疗的患者,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。

七、重症哮喘

(一)定义

重症哮喘通常是指在过去 1 年中 ≥50% 时间需要给予高剂量 ICS 联合 LABA 和(或)LTRA/缓释茶碱,或全身激素治疗,才能维持哮喘控制,或即使在上述治疗下仍不能控制的哮喘。

(二)评估

对重症哮喘的评估,至少包括 3 个方面内容:(1)明确哮喘诊断,即确定所谓的"难治性"哮喘确实是哮喘;(2)评估混杂因素和合并症;(3)初步评估哮喘表型,指导选择合适的治疗策略。

1. 明确哮喘诊断:某些疾病常表现类似哮喘样的症状,如:功能失调性呼吸困难/声带功能障碍、细支气管炎、异物吸入、过度通气综合征、肿瘤所致的中心气道阻塞/压迫、支气管病变/异物(如支气管结核、淀粉样变、类癌、气管狭窄)、慢性阻塞性肺疾病、支气管扩张症、复发性多软骨炎、过敏性肺炎、嗜酸粒细胞增多症、变应性支气管肺曲霉病、变应性肉芽肿性血管炎(Churg-Strauss 综合征)、肺血栓栓塞症、慢性心功能不全等[20]。因此对于考虑重症哮喘的患者,首先应该对患者的病史进行仔细评估以除外其他疾病,包括进一步行肺功能检查、胸部高分辨率 CT、气管镜等。

2. 评估混杂因素和合并症:治疗不充分、治疗依从性差、吸入技术掌握不佳以及存在未去除的诱发哮喘加重的危险因素等,是哮喘难以控制的常见原因。因此加强对哮喘患者及家属的教育,帮助患者选择合适的药物,制定个体化管理措施对于哮喘的控制至为重要[95](证据等级 B)。此外,对重度哮喘患者建议进行相关检查,判断是否存在与哮喘相关或使哮喘加重的合并疾病和危险因素(表 11)[20]。

3. 初步评估哮喘表型:哮喘(特别是重症哮喘)是一种异质性疾病,并非具有相同的临床病程和治疗反应。虽然目前还没有被广泛接受的特定哮喘表型的定义,但识别特定表型的特征将有助于哮喘的预后评估,且可能有助于个体化治疗方案的选择。确定嗜酸粒细胞或 Th2 细胞参与的过敏反应炎症水平有助于预测患者对激素治疗和靶向治疗(如抗 IgE、抗 IL-5)的反应性[96-99](证据等级 B),其生物标志物包括目前外周血嗜酸粒细胞计数、血清 IgE、FeNO、血清骨膜蛋白等[100](证据等级 B)。检测生物标志物以指导重度哮喘的个体化治疗尚需更多的临床研究以进一步证实。

(三)治疗

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

万方数据

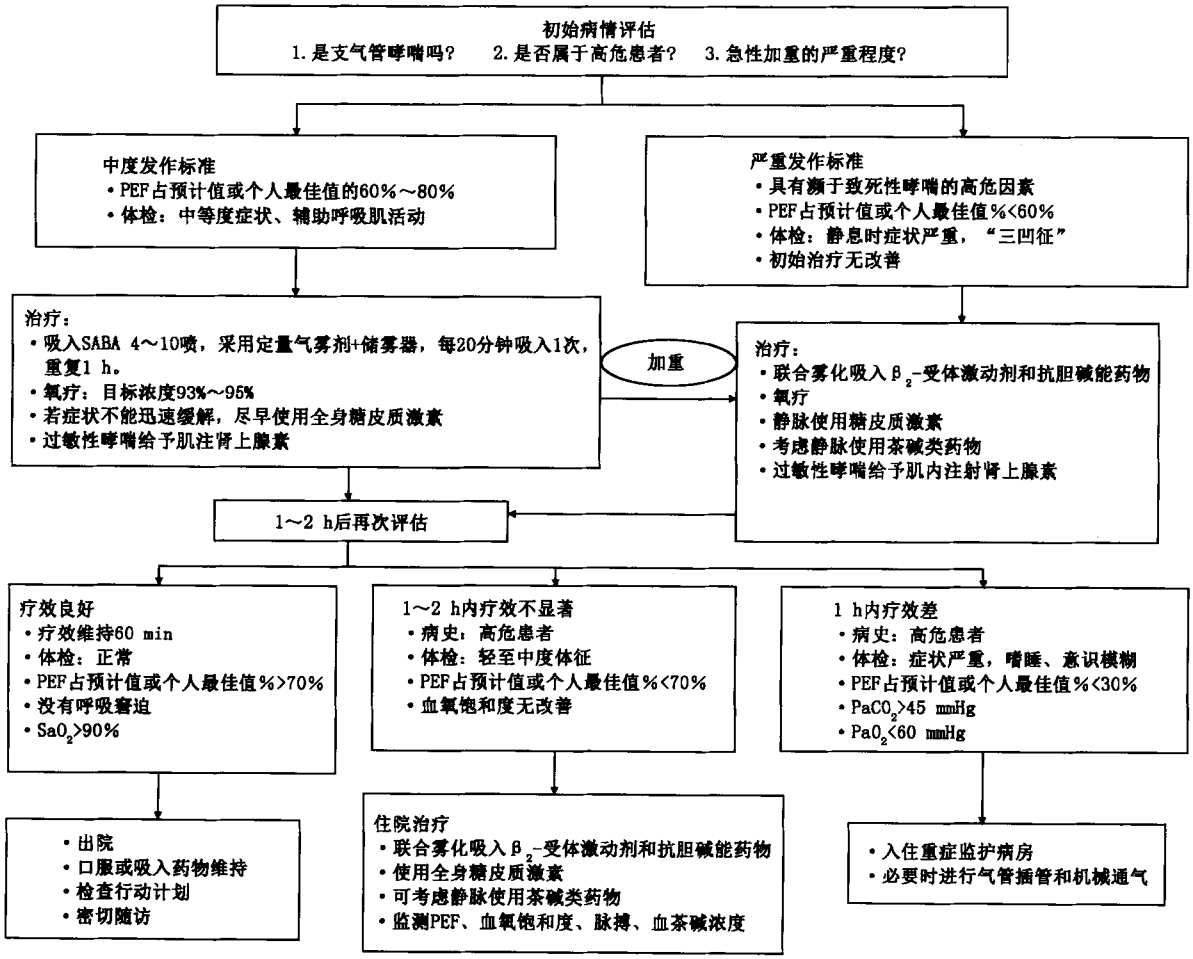

图 2 哮喘急性发作患者的医院内治疗流程

表 11 与重症哮喘相关的合并症和危险因素

鼻-鼻窦炎/(成人)鼻息肉
心理因素:人格特征、感知能力、焦虑、抑郁
声带功能障碍
肥胖
吸烟/吸烟相关疾病
阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征
高通气综合征
激素影响:经期前、初潮、绝经、甲状腺疾病
胃食管反流病(有症状)
药物:阿司匹林、非甾体类抗炎药物、β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂

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合并症: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。治疗重症哮喘,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合并症者给予积极有效的治疗。

3. 药物治疗:可用于重症哮喘治疗的药物包括 ICS 及口服激素、LABA、LTRA、缓释茶碱、LAMA 等。

重症哮喘常常需要同时用大剂量 ICS 和口服激素。如:每日二丙酸倍氯米松 > 1 000 μg(CFC)或 >400 μg(HFA)、布地奈德 >800 μg、氟替卡松 > 500 μg。对于大剂量 ICS 维持治疗再联合其他控制药物仍未控制者,或反复急性加重需要口服激素的患者,建议加用口服激素作为维持用药,推荐初始剂量:泼尼松(龙)片每日 30 ~ 40 mg,当哮喘症状控制并维持一段时间后,逐渐减少口服激素剂量,并确定最低维持剂量(一般≤10 mg/d)长期口服治疗。

LABA、LTRA、茶碱以及 LAMA 都需要与 ICS 联合使用。

抗 IgE 单克隆抗体目前已在全球 92 个国家应用于 6 岁以上儿童及成人中重度过敏性哮喘的治疗。从 2006 年起被 GINA 推荐为治疗重症哮喘的方法之一,作为 5 级治疗的附加药物,可以减少全身激素的使用。使用方法:皮下注射,使用时根据患者治疗前 IgE 水平和体重确定注射剂量,每 2 周或 4 周给药 1 次,疗程一般不少于 6 个月。

多项研究结果证明,支气管热成形术对重症哮

万方数据

喘有效[20,75-76]，但其远期疗效及安全性、最大获益人群等仍需进一步临床研究。选用该方法要严格掌握适应证，注意围手术期安全性，分析获益-风险比，并要在有资质的中心进行。

总之，重症哮喘的治疗仍然依靠最佳剂量的口服激素以及大剂量 ICS 联合 LABA、LTRA、缓释茶碱等控制药物。抗 IgE 单克隆抗体作为首个分子靶向药物，对重症过敏性哮喘的治疗显示了很好的疗效。

八、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，但有气道高反应性的一种不典型哮喘[101]。国内外多项研究发现，CVA 是成人慢性咳嗽的常见病因[102-105]，国内多中心调查显示其占慢性咳嗽病因的三分之一[102]。

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[106]。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[107]。

支气管激发试验是诊断 CVA 最重要的条件，但需结合治疗反应，抗哮喘治疗有效才能确诊[101,108]，临床上亦要注意假阴性的可能。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[109]（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，但检测正常不能排除诱导痰嗜酸粒细胞增高。嗜酸粒细胞性支气管炎有着与 CVA 类似的临床表现和激素治疗反应，临床上须注意鉴别[110]（证据等级 C）。支气管结核有时亦可能会误诊为 CVA。

CVA 的治疗原则与哮喘治疗相同，大多数患者 ICS 加 β_2-受体激动剂有效，很少需要口服激素治疗，治疗时间在 8 周以上[101,108]（证据等级 D）。部分患者停药后复发，需要长期治疗。LTRA 治疗有效[101,108]（证据等级 D）。对于气道炎症严重的 CVA 或吸入激素治疗效果不佳时，可以短期使用中小剂量口服激素治疗。

（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，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特征，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[111]（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[111-112]（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[111]。2014 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[113]（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[114]（证据等级 D）。静脉激素治疗可能更适合于急诊手术患者[111]（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[115]（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[116]（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[117]（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[113,118-119]（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[120]。

（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[121]。哮喘患者在服用阿司匹林数分钟或数小时

万方数据

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)[122]。

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[121]。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[123],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在具备一定抢救条件的医疗场所进行。

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[124](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。

(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[125], 1/3 哮喘患者因妊娠而加重,多发生在妊娠第 24 ~ 36 周[126];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[127],还可增加围产期病死率、早产率和低体重儿的发生率[128]。

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[129];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[130]。

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[131]。(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 SaO_2 <90% 时,应立即每 20 分钟吸入 2 ~4 吸沙丁胺醇,观察 1 h、无改善需立即就诊。(4)分娩期如有哮喘急性发作并哮喘症状不稳定且胎儿已成熟,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。

月经性哮喘是指妇女哮喘发作与其月经周期有关,目前把月经前哮喘和月经期哮喘统称为"月经性哮喘"[132],与重症哮喘或难治性哮喘相关[133]。

凡在月经前后出现规律性哮喘而且排除其他原因导致的喘息即可诊断[134]。

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 1 mg)或孟鲁司特(10 mg,1 次/d)[135];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;酌情使用炔羟雄烯唑,对经前期紧张者有效。

(六)哮喘-慢阻肺重叠综合征

2014 年 GINA 和 GOLD 指南同时提出哮喘-慢阻肺重叠综合征(asthma-COPD overlap syndrome, ACOS)这个概念,ACOS 以持续气流受限为特征,同时伴有许多与哮喘和慢阻肺相关的临床特点。

ACOS 较单独哮喘和慢阻肺病情更重,预后更差[136]。目前 ACOS 诊断标准尚不确切。慢阻肺患者如存在可逆的气流受限(吸入支气管舒张剂后 FEV_1 改善率 >12% 且绝对值升高 >200 ml)、FeNO 增高、诱导痰嗜酸粒细胞增高、既往有哮喘病史,则需考虑 ACOS 诊断[137-138];哮喘患者经过 3 ~ 6 个月规范治疗仍然存在持续气流受限,再结合有害气体或物质暴露史、高分辨率 CT(HRCT)判断肺气肿存在及弥散功能下降,则有助于 ACOS 的诊断[139]。

ACOS 的治疗推荐联合应用 ICS 与 LABA 和(或)LAMA,同时,ACOS 治疗应包括戒烟、肺康复、疫苗接种和合并症的治疗。

九、哮喘的管理、教育和预防

(一)哮喘的管理

尽管哮喘尚不能根治,但通过有效的管理,通常可以使哮喘病情得到满意控制。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[14,140](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。针对自我管理的教育可降低哮喘病残率[141](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

万方数据

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），亦即达到所谓的“整体控制”（overall control）。

2. 哮喘指南的实施：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制订相应的诊治规范和实施计划，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也表明，医务人员的哮喘知识、患者的疾病认知等因素，都会影响规范化治疗的实施和疾病控制水平[142-143]（证据等级 C）。

在哮喘指南的实施过程中，对医务人员和患者进行教育是非常重要的环节。对医院、社区、专科医师、全科医师及其他医务人员进行继续教育，通过培训哮喘管理知识，提高与患者沟通技巧，做好患者及家属教育。患者教育的目标是增加理解、增强技能、增强自信心、增加依从性和自我管理能力，增进健康，减少卫生保健资源使用。

（二）哮喘患者的教育

对哮喘患者的教育必须成为医患之间所有互助关系中的组成部分。健康教育对哮喘患者的哮喘知识、误工天数、急诊次数、生命质量等都会产生积极的影响。通过开展患者教育活动，构建并改善医患之间的伙伴式、互动式关系，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[144]（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[145]（证据等级 C），难治性哮喘患者的依从性更差[146]（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[145]（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，以提高其依从性。以下措施有助于解决患者依从性差的问题：①治疗干预：由医生和患者共同决策药物/剂量的选择；如有可能应尽量选择长效制剂，最好是每日一次用药；在不影响疗效的前提下使用单一吸入装置多种药物联合制剂；随时评估患者吸入装置的应用情况，查看患者药物使用的细节，发现错误及时纠正，以提高疗效来提高治疗的依从性。②患者干预：加强患者自我管理、制定书面治疗计划、进行针对性的患者教育和提供相应的信息（如药物、健康教育等）。③推进以患者为中心的沟通方式，提高医护人员的沟通技巧。④完善教育和管理结构：例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可显著提高患者对治疗的依从性和疾病控制水平[147]（证据等级 C）；充分发挥社区在慢病管理中的作用；电话随访进行干预也可改善患者依从性。（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，因此掌握吸入制剂的正确使用非常重要。国外研究发现 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[148]（证据等级 D）。因此，吸入装置的运用技巧培训非常必要。为确保有效使用吸入装置，要基于不同药物、不同患者和花费选择适合的吸入装置，最好鼓励患者参与装置的选择过程；在使用 pMDI 时接上储雾罐可改善吸入效果并减少药物的不良反应；为避免混淆，最好不要同时使用多种吸入装置[14]（证据等级 A）。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处方的吸入装置的使用方法，然后让患者练习，发现问题及时纠正，如此反复数次。另有研究显示，视频教育与传统的一对一教育比较，能进一步提高医学生使用 pMDIs 的正确率[149]（证据等级 B）。因此，推荐在吸入装置技巧培训时引入视频教育模式，并多次进行练习，以提高吸入装置的正确使用率。

2. 哮喘常识传授：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、如何认识哮喘恶化、应该采取什么措施、何时/如何寻求医疗服务、管理并发症。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. 由医护人员指导的哮喘自我管理培训：由健

万方数据

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)。因此医护人员应经常对患者及其家属进行哮喘知识宣传教育,鼓励他们参与治疗、护理方案的制定,并有针对性地对患者及其家属采取个性化教育和指导。

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。

4. 病情自我监测和管理:控制哮喘的关键环节是患者的自我管理。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。

PEF 对症状严重或对症状不明显的患者是一个有用的监测方法,是客观判断哮喘病情最常用的手段。对于哮喘治疗依从性和吸入技术评估的监测亦十分重要。PEF 监测分为短期监测和长期监测。短期监测主要目的为急性加重后监测恢复情况,调整治疗后评估治疗反应。长期监测主要适用于预测哮喘急性发作,尤其是那些对气流受限程度感知不敏感者、既往有突发的严重发作者、难治性哮喘患者等。

5. 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。及时的电话随访有助于提高哮喘患者依从性,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。

(三)哮喘的预防

哮喘由内因(遗传)和外因(环境)共同作用所致。这些相互作用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、污染(特别是环境中的烟草)、微生物和社会心理因素等方面。

1. 营养:(1)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[150-151](证据等级 C)。(2)维生素 D:对多项研究结果进行的荟萃分析提示,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[152](证据等级 A)。(3)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[153](证据等级 A)。

2. 过敏原:2015 年的英国哮喘指南草案更改了以往"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有必要的[154]。避免过敏原暴露是哮喘治疗的关键。螨虫暴露与哮喘发生的相关性已得到公认。但动物过敏原与哮喘发病的关系则比较复杂,有研究发现宠物过敏原导致哮喘和喘息风险增加[155](证据等级 B),也有研究提示接触宠物可降低过敏风险[156](证据等级 A)。婴儿期避免过敏原暴露可以预防童年哮喘和过敏症发生,在生命的第 1 年多方面干预可以预防哮喘高危儿童在 2 岁发病,减少哮喘高危儿童 7 岁时的发病率,预防作用可以持续到成年[157-161](证据等级 A)。

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[162](证据等级 A),而且孕妇口服可导致后代哮喘增加[163](证据等级 A)。

4. 污染:孕妇吸烟是产前烟草暴露最常见和直接的途径,产前烟草暴露对年幼儿影响大,而产后母亲吸烟只与年长儿的哮喘发生相关[164]。

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。最近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[165]。Meta 分析结果显示,剖腹产儿童的哮喘患病率明显高于自然分娩儿童,可能与不同分娩方式导致婴儿肠道菌群差异有关[166]。

十、结束语

本指南的编写基于国内外最新研究证据并结合我国的国情。在编写过程中深感我国的哮喘防治事业还有许多问题没有解决,缺乏足够的循证医学证

万方数据

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、多位专家的共同努力,将来我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。

附录(方法学介绍)

1. "指南"适用人群:成人哮喘患者。

2. "指南"目标用户:任何等级医院的呼吸专科医生、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制定。经过 4 次现场工作会议确定了指南工作组成员、指南框架及内容。

4. 参考文献检索选用数据库:(1)英文:Pubmed/Medline, Embase 和 Cochrane Library;(2)中文:中国生物医学文献数据库、万方数据库、中国知网和中文科技期刊全文数据库。检索时间截止至 2016 年 4 月。针对每个具体临床问题,首先由秘书组独立检索文献,根据纳入和排除标准进行文献筛选;然后制定统一的文献评价表格,由呼吸病学专业的临床医生和研究生对文献进行初评,初评不能确定的文献由指南工作组集中评价;最后指南工作组再次集中,文献逐篇进行复评。

5. 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[167],同时参考 2015 年版全球哮喘防治创议(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 12)。

表 12　证据质量分级标准

证据质量(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

6. 利益冲突:本指南制定过程中,所有参与本指南专家研讨会的专家、指南工作组成员与医药企业不存在指南相关的利益冲突。

7. 指南设有专有名词英文缩写中英对照表以便读者阅读(表 13)。

表 13　专有名词英文缩写中英对照表

英文简写	英文全拼	中文
ACOS	asthma-COPD overlap syndrome	哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征
ACT	asthma control test	哮喘控制测试
AIA	aspirin induced asthma	阿司匹林性哮喘
AIT	allergen specific immuno therapy	变应原特异性免疫疗法
CTVA	chest tightness variant asthma	胸闷变异性哮喘
CVA	cough variant asthma	咳嗽变异性哮喘
DIA	drug-induced asthma	药物诱发哮喘
FeNO	fractional concentration of exhaled nitric oxide	呼出气一氧化氮浓度
FEV_1	expiratory volume in 1 second	第一秒用力呼气容积
ICS	Inhaled corticosteroids	吸入性糖皮质激素
LABA	long-acting beta 2-agonists	长效 β_2-受体激动剂
LTRA	leukotriene receptor antagonists	白三烯调节剂
PEF	peak expiratory flow	呼气流量峰值
SABA	short-acting beta 2-agonists	短效 β_2-受体激动剂

咨询专家:钟南山,王辰,黄绍光,王光杰,殷凯生,陈萍

牵头人:沈华浩

编写组专家:钟南山(广州医科大学附属第一医院);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);周新(上海市第一人民医院);王长征(第三军医大学第二附属医院);赖克方(广州医科大学附属第一医院);万欢英(上海交通大学医学院附属瑞金医院);刘春涛(四川大学华西医院);孙永昌(北京大学第三医院);蔡绍曦(南方医科大学南方医院);郭雪君(上海交通大学医学院附属新华医院);刘荣玉(安徽医科大学第一附属医院);唐华平(青岛市市立医院);黄茂(南京医科大学第一附属医院);谢华(沈阳军区总医院);董亮(山东大学齐鲁医院);李靖(广州医科大学附属第一医院);苏楠(中日友好医院);孔灵菲(中国医科大学附属第一医院);金美玲(复旦大学附属中山医院);吴昌归(第四军医大学西京医院);刘先胜(华中科技大学同济医学院附属同济医院);黄克武(首都医科大学附属北京朝阳医院)

秘书处:应颂敏(浙江大学医学院附属第二医院);陈志华(浙江大学医学院附属第二医院);黄华琼(浙江大学医学院附属第二医院)

志谢　感谢哮喘学组专家组成员(陈一强、莫碧文、邱忠民、向旭东、姜淑娟、戴元荣、张旻、邱晨、秦晓群、赵丽敏、商艳、唐昊、宋颖芳、雷伟、郭禹标、刘晶、华树成、王彦)为本指南的制订提供宝贵意见!感谢同行评议专家(李秀央、安东善、蔡映云、丁美玲、耿秀娟、杭晶卿、李丽、李育党、李颖、梁民勇、赵培革、张秀平、张云辉、吴巧珍)

参 考 文 献

[1] Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary [J]. Eur Respir J, 2008, 31 (1): 143-178. DOI: 10.1183/09031936.00138707.

[2] Song WJ, Kang MG, Chang YS, et al. Epidemiology of adult

万方数据

asthma in Asia: toward a better understanding[J]. Asia Pac Allergy, 2014, 4(2): 75-85. DOI: 10.5415/apallergy.2014.4.2.75.

[3] 苏楠, 林江涛, 刘国梁, 等. 我国8省市支气管哮喘患者控制水平的流行病学调查[J]. 中华内科杂志, 2014, 53(8): 601-606. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2014.08.006.

[4] 林耀广, 王辰, 林江涛, 等. 北京地区职业人群支气管哮喘及其相关病症的患病率调查[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(11): 650-654. DOI: 10.3760/j:issn:1001-0939.2002.11.007.

[5] 杭晶卿, 孙碧雄, 戴荷莲, 等. 上海浦东金桥地区4万人口支气管哮喘流行病学调查[J]. 中国实用内科杂志, 2002, 22(10): 616-617. DOI: 10.3969/j.issn.1005-2194.2002.10.022.

[6] 汤泰秦, 丁勇, 郑劲平. 广东省支气管哮喘流行病学调查分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2000, 23(12): 730. DOI: 10.3760/j:issn:1001-0939.2000.12.008.

[7] 陈萍, 于润江, 侯显明, 等. 辽宁省支气管哮喘流行病学调查[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(10): 603-606. DOI: 10.3760/j:issn:1001-0939.2002.10.010.

[8] Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, et al. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study[J]. Eur Respir J, 2000, 16(5): 802-807. DOI: 10.1183/09031936.00.16580200.

[9] Neffen H, Fritscher C, Schacht F C, et al. Asthma control in Latin America: the Asthma Insights and Reality in Latin America (AIRLA) survey[J]. Rev Panam Salud Publica, 2005, 17(3): 191-197. DOI: 10.1590/S1020-49892005000300007.

[10] Wong GW, Kwon N, Hong JG, et al. Pediatric asthma control in Asia: phase 2 of the Asthma Insights and Reality in Asia-Pacific (AIRIAP 2) survey[J]. Allergy, 2013, 68(4): 524-530. DOI: 10.1111/all.12117.

[11] 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.

[12] Fitzgerald JM, Boulet LP, Mcivor RA, et al. Asthma control in Canada remains suboptimal: the Reality of Asthma Control (TRAC) study[J]. Can Respir J, 2006, 13(5): 253-259. DOI: 10.1155/2006/753083.

[13] 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.anai.2010.04.006.

[14] Global Strategy for Asthma Management and Prevention: update 2015 [J]. Global Initiative for Asthma, (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 P, 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.anai.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, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma [J]. Eur Respir J, 2014, 43(2): 343-373. DOI: 10.1183/09031936.00202013.

[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] 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.

[31] Plaza V, Cobos A, Ignacio-Garcia JM, et al. Cost-effectiveness of an intervention based on the Global INitiative for Asthma (GINA) recommendations using a computerized clinical decision support system: a physicians randomized trial[J]. Med Clin (Barc), 2005, 124(6): 201-206. DOI: 10.1157/13071758.

[32] 陈萍, 赵海涛, 孙丽, 等. 全球哮喘防治创议推荐糖皮质激素的半量吸入分级治疗支气管哮喘患者的疗效分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2005, 28(7): 458-463. DOI: 10.3760/j:issn:1001-0939.2005.07.009.

[33] 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.

[34] Bateman ED, Reddel HK, Eriksson G, et al. Overall asthma

万方数据

control: the relationship between current control and future risk [J]. J Allergy Clin Immunol,2010,3(125):600-608. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.11.033.

[35] Bao W, Chen Q, Lin Y, et al. Efficacy of procaterol combined with inhaled budesonide for treatment of cough-variant asthma [J]. Respirology,2013,18 Suppl 3:53-61. DOI: 10.1111/resp.12169.

[36] 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.

[37] Ducharme FM, Ni CM, 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):D5533. DOI: 10.1002/14651858.CD005533.pub2.

[38] 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.

[39] Barnes PJ. Theophylline[J]. Am J Respir Crit Care Med,2013,188(8):901-906. DOI: 10.1164/rccm.201302-0388PP.

[40] Zhong N. Management of asthma in developing countries//Barnes PJ, Grunstein MM, Leff AR, et al. Asthma[M]. 1997:1869-1881.

[41] 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.

[42] 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.

[43] 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.

[44] 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.

[45] 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.

[46] 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.

[47] 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/aair.2016.8.4.319.

[48] 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.

[49] 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.

[50] 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.

[51] O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial[J]. Am J Respir Crit Care Med,2001,164(8 Pt 1):1392-1397. DOI: 10.1164/ajrccm.164.8.2104102.

[52] Zeiger RS, Baker JW, Kaplan MS, et al. Variability of symptoms in mild persistent asthma: baseline data from the MIAMI study [J]. Respir Med,2004,98(9):898-905. DOI: 10.1016/j.rmed.2004.02.016.

[53] Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial[J]. Lancet,2003,361(9363):1071-1076. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12891-7.

[54] 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.

[55] 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.

[56] Ni CM, Greenstone I, Lasserson TJ, et al. Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naive adults and children[J]. Cochrane Database Syst Rev,2009(4):D5307. DOI: 10.1002/14651858.CD005307.pub2.

[57] Dahl R, Larsen BB, Venge P. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide or theophylline on lung function, airway reactivity and asthma symptoms[J]. Respir Med,2002,96(6):432-438. DOI: 10.1053/rmed.2001.1280.

[58] Tsiu SJ, Self TH, Burns R. Theophylline toxicity: update[J]. Ann Allergy,1990,64(2 Pt 2):241-257.

[59] Guevara JP, Ducharme FM, Keren R, et al. Inhaled corticosteroids versus sodium cromoglycate in children and adults with asthma[J]. Cochrane Database Syst Rev,2006(2):D3558. DOI: 10.1002/14651858.CD003558.pub2.

[60] Ducharme FM, Ni CM, 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):D5535. DOI: 10.1002/14651858.CD005535.pub2.

[61] 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.

[62] Szefler 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.

[63] 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):D3137. DOI: 10.1002/14651858.CD003137.pub4.

[64] 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.

[65] O'Byrne PM, Naya IP, Kallen A, et al. Increasing doses of inhaled corticosteroids compared to adding long-acting inhaled beta2-agonists in achieving asthma control[J]. Chest,2008,134(6):1192-1199. DOI: 10.1378/chest.08-1018.

[66] Nie H, Zhang G, Liu M, et al. Efficacy of theophylline plus

万方数据

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.

[67] Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach[J]. Med J Aust,2003,178(5):223-225.

[68] Pauwels RA, Lofdahl 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.

[69] Virchow JJ, Prasse A, Naya I, et al. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids[J]. Am J Respir Crit Care Med,2000,162(2 Pt 1):578-585. DOI: 10.1164/ajrccm.162.2.9905041.

[70] Rivington RN, Boulet LP, Cote J, et al. Efficacy of Uniphyl, salbutamol, and their combination in asthmatic patients on high-dose inhaled steroids[J]. Am J Respir Crit Care Med,1995,151(2 Pt 1):325-332. DOI: 10.1164/ajrccm.151.2.7842186.

[71] Malo JL, Cartier A, Ghezzo H, et al. Comparison of four-times-a-day and twice-a-day dosing regimens in subjects requiring 1200 micrograms or less of budesonide to control mild to moderate asthma[J]. Respir Med,1995,89(8):537-543. DOI: 10.1016/0954-6111(95)90154-X.

[72] 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.

[73] 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.

[74] 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.

[75] 张清玲，张筱娴，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.

[76] 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.

[77] 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.

[78] 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.

[79] Viswanathan M, Golin CE, Jones CD, et al. Interventions to improve adherence to self-administered medications for chronic diseases in the United States: a systematic review[J]. Ann Intern Med,2012,157(11):785-795. DOI: 10.7326/0003-4819-157-11-201212040-00538.

[80] 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.

[81] 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.

[82] 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.

[83] Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial[J]. Lancet,2003,361(9363):1071-1076. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12891-7.

[84] Alvarez GG, Schulzer M, Jung D, et al. A systematic review of risk factors associated with near-fatal and fatal asthma[J]. Can Respir J,2005,12(5):265-270. DOI: 10.1155/2005/837645.

[85] Ernst P, Spitzer WO, Suissa S, et al. Risk of fatal and near-fatal asthma in relation to inhaled corticosteroid use[J]. JAMA,1992,268(24):3462-3464. DOI: 10.1001/jama.268.24.3462.

[86] Suissa S, Blais L, Ernst P. Patterns of increasing beta-agonist use and the risk of fatal or near-fatal asthma[J]. Eur Respir J,1994,7(9):1602-1609. DOI: 10.1183/09031936.94.07091602.

[87] Sturdy PM, Victor CR, Anderson HR, et al. Psychological, social and health behaviour risk factors for deaths certified as asthma: a national case-control study[J]. Thorax,2002,57(12):1034-1039. DOI: 10.1136/thorax.57.12.1034.

[88] Alvarez GG, Fitzgerald JM. A systematic review of the psychological risk factors associated with near fatal asthma or fatal asthma[J]. Respiration,2007,74(2):228-236. DOI: 10.1159/000097676.

[89] Rs P, Mh G. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006[J]. J Allergy Clin Immunol, 2007, 4(119):1018-1019. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.01.021.

[90] Roberts G, Patel N, Levi-Schaffer F, et al. Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study[J]. J Allergy Clin Immunol,2003,112(1):168-174. DOI: 10.1067/mai.2003.1569.

[91] 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: D52. DOI: 10.1002/14651858.CD000052.pub3.

[92] Reddel HK, Barnes DJ. Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations[J]. Eur Respir J,2006,28(1):182-199. DOI: 10.1183/09031936.06.00105305.

[93] Chen AH, Zeng GQ, Chen RC, et al. Effects of nebulized high-dose budesonide on moderate-to-severe acute exacerbation of asthma in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Respirology,2013,18 Suppl 3:47-52. DOI: 10.1111/resp.12168.

[94] Ediger D, Coskun F, Kunt UE, et al. Clinical effectiveness of nebulised budesonide in the treatment of acute asthma attacks[J]. Tuberk Toraks,2006,54(2):128-136.

[95] Gamble J, Stevenson M, Heaney LG. A study of a multi-level intervention to improve non-adherence in difficult to control asthma[J]. Respir Med,2011,105(9):1308-1315. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.03.019.

[96] Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia[J]. N Engl J Med, 2009, 360 (10): 985-993. DOI: 10.1056/NEJMoa0805435.

[97] Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma[J]. N Engl J Med,2011,365(12):1088-1098. DOI: 10.1056/NEJMoa1106469.

[98] Green RH, Brightling CE, Mckenna S, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial[J]. Lancet,2002,360(9347):1715-1721. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11679-5.

[99] Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med,2009,180(5):388-395. DOI: 10.1164/rccm.200903-0392OC.

万方数据

[100] Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma[J]. N Engl J Med, 2009, 360 (10): 973-984. DOI: 10.1056/NEJMoa0808991.

[101] 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.

[102] 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.

[103] 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.

[104] 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/cma.j.issn.1001-0939.2009.06.007.

[105] 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.

[106] 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.

[107] 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/cma.j.issn.1001-0939.2009.06.006.

[108] 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.

[109] 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.

[110] 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.

[111] Liccardi G, Salzillo A, Sofia M, et al. Bronchial asthma[J]. Curr Opin Anaesthesiol,2012,25(1):30-37. DOI: 10.1097/ACO.0b013e32834e7b2e.

[112] Warner DO, Warner MA, Barnes RD, et al. Perioperative respiratory complications in patients with asthma[J]. Anesthesiology, 1996, 85(3): 460-467. DOI: 10.1097/00000542-199609000-00003.

[113] Woods BD, Sladen RN. Perioperative considerations for the patient with asthma and bronchospasm[J]. Br J Anaesth,2009, 103 Suppl 1:i57-i65. DOI: 10.1093/bja/aep271.

[114] Stasic AF. Perioperative implications of common respiratory problems[J]. Semin Pediatr Surg,2004,13(3):174-180. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2004.04.004.

[115] 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.

[116] 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.

[117] 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: 10.1097/00000542-199706000-00010.

[118] Lawrence VA, Cornell JE, Smetana GW. 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.

[119] 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.

[120] 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.

[121] 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.

[122] 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.

[123] 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.

[124] Swierczynska-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.

[125] 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.

[126] Kallen 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.

[127] 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.

[128] 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.

[129] 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.

[130] Mihaltan 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.

[131] Mccallister JW. Asthma in pregnancy: management strategies[J]. Curr Opin Pulm Med,2013,19(1):13-17. DOI: 10.1097/MCP.0b013e32835a5bf3.

[132] 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.

[133] 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.

[134] Skoczynski 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.

[135] 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.

万方数据

DOI: 10.1080/02770900701751799.

[136] 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.

[137] Barrecheguren M, Roman-Rodriguez M, Miravitlles M. Is a previous diagnosis of asthma a reliable criterion for asthma-COPD overlap syndrome in a patient with COPD? [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2015, 10: 1745-1752. DOI: 10.2147/COPD.S87025.

[138] Tamada T, Sugiura H, Takahashi T, et al. Biomarker-based detection of asthma-COPD overlap syndrome in COPD populations[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2015, 10: 2169-2176. DOI: 10.2147/COPD.S88274.

[139] 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.

[140] 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.

[141] 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): D1117. DOI: 10.1002/14651858.CD001117.

[142] 王苹莉, 张根生, 黄华琼, 等. 杭州市社区医生支气管哮喘知识及管理情况问卷调查结果分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32(4): 270-273. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2009.04.011.

[143] 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.

[144] 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.

[145] Williams LK, Pladeuall M, Xi H. 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.

[146] 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.

[147] 母双, 何权瀛, 林江涛. "三位一体"支气管哮喘教育管理模式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.

[148] Fink JB, Rubin BK. Problems with inhaler use: a call for improved clinician and patient education[J]. Respir Care, 2005, 50(10): 1360-1375.

[149] Dominelli GS, Dominelli PB, Rathgeber S L, et al. Effect of different single-session educational modalities on improving medical students' ability to demonstrate proper pressurized metered dose inhaler technique[J]. J Asthma, 2012, 49(4): 434-439. DOI: 10.3109/02770903.2012.672609.

[150] 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.

[151] 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.

[152] 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. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.001.

[153] 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.

[154] 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.

[155] Takkouche B, Gonzalez-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.

[156] 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.

[157] Arshad SH, Bateman B, Matthews SM. Primary prevention of asthma and atopy during childhood by allergen avoidance in infancy: a randomised controlled study[J]. Thorax, 2003, 58(6): 489-493. DOI: 10.1136/thorax.58.6.489.

[158] van Schayck OC, Maas T, Kaper J, et al. Is there any role for allergen avoidance in the primary prevention of childhood asthma? [J]. J Allergy Clin Immunol, 2007, 119(6): 1323-1328. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.02.024.

[159] Becker A, Watson W, Ferguson A, et al. The Canadian asthma primary prevention study: outcomes at 2 years of age[J]. J Allergy Clin Immunol, 2004, 113(4): 650-656. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.01.754.

[160] Chan-Yeung M, Ferguson A, Watson W, et al. The Canadian Childhood Asthma Primary Prevention Study: outcomes at 7 years of age[J]. J Allergy Clin Immunol, 2005, 116(1): 49-55. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.03.029.

[161] Scott M, Roberts G, Kurukulaaratchy RJ, et al. Multifaceted allergen avoidance during infancy reduces asthma during childhood with the effect persisting until age 18 years[J]. Thorax, 2012, 67(12): 1046-1051. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-202150.

[162] 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.

[163] Eyers 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.

[164] 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.

[165] 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.

[166] 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.

[167] 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.

(收稿日期:2016-06-28)

(本文编辑:吕小东)

万方数据