

# 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)

中华医学会呼吸病学分会哮喘学组

支气管哮喘(简称哮喘)是常见的慢性呼吸道疾病之一,近年来其患病率在全球范围内有逐年增加的趋势。许多研究表明规范化的诊断和治疗,特别是长期管理对提高哮喘的控制水平,改善患者生活质量有重要作用。本“指南”是在我国 2003 年修订的“哮喘防治指南”的基础上,参照 2006 年版全球哮喘防治倡议(GINA),结合近年来国内外循证医学研究的结果重新修订,为我国的哮喘防治工作提供指导性文件。

### 一、定义

哮喘是由多种细胞包括气道的炎性细胞和结构细胞(如嗜酸粒细胞、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)和细胞组分(cellular elements)参与的气道慢性炎症性疾病。这种慢性炎症导致气道高反应性,通常出现广泛多变的可逆性气流受限,并引起反复发作性的喘息、气急、胸闷或咳嗽等症状,常在夜间和(或)清晨发作、加剧,多数患者可自行缓解或经治疗后缓解。

哮喘发病的危险因素包括宿主因素(遗传因素)和环境因素两个方面。

### 二、诊断

#### (一)诊断标准

1. 反复发作喘息、气急、胸闷或咳嗽,多与接触变应原、冷空气、物理、化学性刺激以及病毒性上呼吸道感染、运动等有关。

2. 发作时在双肺可闻及散在或弥漫性,以呼气相为主的哮鸣音,呼气相延长。

3. 上述症状和体征可经治疗缓解或自行缓解。

4. 除外其他疾病所引起的喘息、气急、胸闷和咳嗽。

5. 临床表现不典型者(如无明显喘息或体征),应至少具备以下 1 项试验阳性:(1)支气管激发试验或运动激发试验阳性;(2)支气管舒张试验阳性 FEV<sub>1</sub> 增加 ≥ 12%,且 FEV<sub>1</sub> 增加绝对值 ≥ 200 ml;(3)呼气流量峰值(PEF)日内(或 2 周)变异率 ≥ 20%。

符合 1 ~ 4 条或 4、5 条者,可以诊断为哮喘。

#### (二)分期

根据临床表现哮喘可分为急性发作期(acute exacerbation)、慢性持续期(chronic persistent)和临床缓解期(clinical remission)。慢性持续期是指每周均不同频度和(或)不同程度地出现症状(喘息、气急、胸闷、咳嗽等);临床缓解期是指经过治疗或未经治疗症状、体征消失,肺功能恢复到急性发作前水平,并维持 3 个月以上。

#### (三)分级

1. 病情严重程度的分级:主要用于治疗前或初始治疗时严重程度的判断,在临床研究中更有其应用价值,见表 1。

2. 控制水平的分级:这种分级方法更容易被临床

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 <sub>1</sub> 占预计值% ≥ 80% 或 PEF ≥ 80% 个人最佳值, PEF 或 FEV <sub>1</sub> 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 <sub>1</sub> 占预计值% ≥ 80% 或 PEF ≥ 80% 个人最佳值, PEF 或 FEV <sub>1</sub> 变异率 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 <sub>1</sub> 占预计值% 60% ~ 79% 或 PEF 60% ~ 79% 个人最佳值, PEF 或 FEV <sub>1</sub> 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 <sub>1</sub> 占预计值% < 60% 或 PEF < 60% 个人最佳值, PEF 或 FEV <sub>1</sub> 变异率 > 30%

注:PEF:呼气流量峰值(表 3 同)

表 2 控制水平分级

	完全控制 (满足以下所有条件)	部分控制 (在任何 1 周内出现以下 1~2 项特征)	未控制 (在任何 1 周内)
白天症状	无(或≤2 次/周)	>2 次/周	
活动受限	无	有	
夜间症状/憋醒	无	有	出现≥3 项部分控制特征
需要使用缓解药的次数	无(或≤2 次/周)	>2 次/周	
肺功能(PEF 或 FEV <sub>1</sub> )	正常或≥正常预计值/本人最佳值的 80%	<正常预计值(或本人最佳值)的 80%	
急性发作	无	≥每年 1 次	在任何 1 周内出现 1 次

床医师掌握,有助于指导临床治疗,以取得更好的哮喘控制。控制水平分级,见表 2。

3. 哮喘急性发作时的分级:哮喘急性发作是指喘息、气促、咳嗽、胸闷等症状突然发生,或原有症状急剧加重,常有呼吸困难,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。其程度轻重不一,病情加重,可在数小时或数天内出现,偶尔可在数分钟内危及生命,故应对病情做出正确评估,以便给予及时有效的紧急治疗。哮喘急性发作时病情严重程度的分级,见表 3。

(四)相关诊断试验

肺功能测定有助于确诊哮喘,也是评估哮喘控制程度的重要依据之一。对于有哮喘症状但肺功能正常的患者,测定气道反应性和 PEF 日内变异率有助于确诊哮喘。痰液中嗜酸粒细胞或中性粒细胞计数可评估与哮喘相关的气道炎症。呼出气成分如 NO 分压(FeNO)也可作为哮喘时气道炎症的无创性标志物。痰液嗜酸粒细胞和 FeNo 检查有助于选择最佳哮喘治疗方案。可通过变应原皮试或血清特

异性 IgE 测定证实哮喘患者的变态反应状态,以帮助了解导致个体哮喘发生和加重的危险因素,也可帮助确定特异性免疫治疗方案。

三、常用药物简介

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:是指需要长期每天使用的药物。这些药物主要通过抗炎作用使哮喘维持临床控制,其中包括吸入糖皮质激素(简称激素)、全身用激素、白三烯调节剂、长效 $\beta_2$ -受体激动剂(LABA,须与吸入激素联合应用)、缓释茶碱、色苷酸钠、抗 IgE 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:是指按需使用的药物。这些药物通过迅速解除支气管痉挛从而缓解哮喘症状,其中包括速效吸入 $\beta_2$ -受体激动剂、全身用激素、吸入性抗胆碱能药物、短效茶碱及短效口服 $\beta_2$ -受体激动剂等。

(一)激素

激素是最有效的控制气道炎症的药物。给药途径包括吸入、口服和静脉应用等。吸入为首选途径。

表 3 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	单词	单字	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	胸腹矛盾运动
哮鸣音	散在,呼吸末期	响亮、弥漫	响亮、弥漫	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 mm Hg	可有,10~25 mm Hg	常有,>25 mm Hg(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 或作用持续时间<2 h	
PaO <sub>2</sub> (吸空气,mm Hg)	正常	≥60	<60	<60
PaCO <sub>2</sub> (mm Hg)	<45	≤45	>45	>45
SaO <sub>2</sub> (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

1. 吸入给药:吸入激素的局部抗炎作用强;通过吸气过程给药,药物直接作用于呼吸道,所需剂量较小。通过消化和呼吸道进入血液后药物的大部分被肝脏灭活,因此全身性不良反应较少。研究结果证明吸入激素可以有效地减轻哮喘症状、提高生命质量、改善肺功能、降低气道高反应性、控制气道炎症,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。当使用不同的吸入装置时,可能产生不同的治疗效果。多数成人哮喘患者吸入小剂量激素即可较好的控制哮喘。过多增加吸入激素剂量对控制哮喘的获益较小而不良反应增加。由于吸烟可以降低吸入激素的效果,故吸烟患者须戒烟并给予较高剂量的吸入激素。吸入激素的剂量与预防哮喘严重急性发作的作用之间有非常明确的关系,所以,严重哮喘患者长期大剂量吸入激素是有益的。吸入激素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。吸入激素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。已上市的吸入激素中丙酸氟替卡松和布地奈德的全身不良反应较少。目前有证据表明成人哮喘患者每天吸入低至中等剂量激素,不会出现明显的全身不良反应。长期高剂量吸入激素后可能出现的全身不良反应包括皮肤瘀斑、肾上腺功能抑制和骨密度降低等。已有研究表明吸入激素可能与白内障和青光眼的发生有关,但前瞻性研究没有证据表明与后囊下白内障的发生有明确关系。目前没有证据表明吸入激素可以增加肺部感染(包括肺结核)的发生率,因此伴有活动性肺结核的哮喘患者可以在抗结核治疗的同时给予吸入激素治疗。

气雾剂给药:临床上常用的吸入激素有 4 种,见表 4。包括二丙酸倍氯米松、布地奈德、丙酸氟替卡松等。一般而言,使用干粉吸入装置比普通定量气雾剂方便,吸入下呼吸道的药物量较多。

溶液给药:布地奈德溶液经以压缩空气为动力的射流装置雾化吸入,对患者吸气配合的要求不高,起效较快,适用于轻中度哮喘急性发作时的治疗。

吸入激素是长期治疗哮喘的首选药物。国际上推荐的每天吸入激素剂量,见表 4。我国哮喘患者所需吸入激素剂量比表 4 中推荐的剂量要小一些。

2. 口服给药:适用于轻中度哮喘发作、慢性持续哮喘大剂量吸入激素联合治疗无效的患者和作为静

万方数据

表 4 常用吸入型糖皮质激素的每天剂量与互换关系

药物	低剂量(μg)	中剂量(μg)	高剂量(μg)
二丙酸倍氯米松	200 ~ 500	500 ~ 1000	> 1000 ~ 2000
布地奈德	200 ~ 400	400 ~ 800	> 800 ~ 1600
丙酸氟替卡松	100 ~ 250	250 ~ 500	> 500 ~ 1000
环索奈德	80 ~ 160	160 ~ 320	> 320 ~ 1280

脉应用激素治疗后的序贯治疗。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)。对于激素依赖型哮喘,可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。泼尼松的维持剂量最好每天≤ 10 mg。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-肾上腺轴的抑制、肥胖症、白内障、青光眼、皮肤菲薄导致皮纹和瘀斑、肌无力。对于伴有结核病、寄生虫感染、骨质疏松、青光眼、糖尿病、严重忧郁或消化性溃疡的哮喘患者,全身给予激素治疗时应慎重并须密切随访。长期甚至短期全身使用激素的哮喘患者可感染致命的疱疹病毒应引起重视,尽量避免这些患者暴露于疱疹病毒是必要的。尽管全身使用激素不是一种经常使用的缓解哮喘症状的方法,但是对于严重的急性哮喘是需要的,因为它可以预防哮喘的恶化、减少因哮喘而急诊或住院的机会、预防早期复发、降低病死率。推荐剂量为:泼尼松龙 30 ~ 50 mg/d, 5 ~ 10 d。具体使用要根据病情的严重程度,当症状缓解或其肺功能已经达到个人最佳值,可以考虑停药或减量。地塞米松因对垂体-肾上腺的抑制作用大,不推荐长期使用。

3. 静脉给药:严重急性哮喘发作时,应静脉及时给予琥珀酸氢化可的松(400 ~ 1000 mg/d)或甲泼尼龙(80 ~ 160 mg/d)。无激素依赖倾向者可在短期(3 ~ 5 d)内停药;有激素依赖倾向者应延长给药时间,控制哮喘症状后改为口服给药,并逐步减少激素用量。

(二)β<sub>2</sub>-受体激动剂

通过对气道平滑肌和肥大细胞等细胞膜表面的β<sub>2</sub>-受体的作用而舒张气道平滑肌、减少肥大细胞和嗜碱粒细胞脱颗粒和介质的释放、降低微血管的通透性、增加气道上皮纤毛的摆动等来缓解哮喘症状。此类药物较多,可分为短效(维持 4 ~ 6 h)和长效(维持 12 h)β<sub>2</sub>-受体激动剂。后者又可分为速效(数分钟起效)和缓慢起效(30 min 起效)2 种,见表 5。

1. 短效β<sub>2</sub>-受体激动剂(简称SABA):常用的

表 5  $\beta_2$ -受体激动剂的分类

起效时间	作用维持时间	
	短效	长效
速效	沙丁胺醇吸入剂 特布他林吸入剂 非诺特罗吸入剂	福莫特罗吸入剂
慢效	沙丁胺醇口服剂 特布他林口服剂	沙美特罗吸入剂

药物如沙丁胺醇 (salbutamol) 和特布他林 (terbutalin) 等。

吸入给药:可供吸入的 SABA 包括气雾剂、干粉剂和溶液等。这类药物松弛气道平滑肌作用强,通常在数分钟内起效,疗效可维持数小时,是缓解轻至中度急性哮喘症状的首选药物,也可用于运动性哮喘。如每次吸入 100 ~ 200  $\mu\text{g}$  沙丁胺醇或 250 ~ 500  $\mu\text{g}$  特布他林,必要时每 20 min 重复 1 次。1 h 后疗效不满意者应向医生咨询或去急诊。这类药物应按需间歇使用,不宜长期、单一使用,也不宜过量应用,否则可引起骨骼肌震颤、低血钾、心律失常等不良反应。压力型定量手控气雾剂 (pMDI) 和干粉吸入装置吸入不适用于重度哮喘发作;其溶液 (如沙丁胺醇、特布他林、非诺特罗及其复方制剂) 经雾化泵吸入适用于轻至重度哮喘发作。

口服给药:如沙丁胺醇、特布他林、丙卡特罗片等,通常在服药后 15 ~ 30 min 起效,疗效维持 4 ~ 6 h。如沙丁胺醇 2 ~ 4 mg,特布他林 1.25 ~ 2.5 mg,每天 3 次;丙卡特罗 25 ~ 50  $\mu\text{g}$ ,每天 2 次。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。长期、单一应用  $\beta_2$ -受体激动剂可造成细胞膜  $\beta_2$ -受体的向下调节,表现为临床耐药现象,故应予避免。

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,国内较少使用。

贴剂给药:为透皮吸收剂型。现有产品有妥洛特罗 (tulobuterol),分为 0.5 mg、1 mg、2 mg 3 种剂量。由于采用结晶储存系统来控制药物的释放,药物经过皮肤吸收,因此可以减轻全身不良反应,每天只需贴敷 1 次可维持 24 h。对预防晨降有效,使用方法简单。

2. LABA:这类  $\beta_2$ -受体激动剂的分子结构中具有较长的侧链,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 有万方数据

2 种。沙美特罗 (salmeterol):经气雾剂或碟剂装置给药,给药后 30 min 起效,平喘作用维持 12 h 以上。推荐剂量 50  $\mu\text{g}$ ,每天 2 次吸入。福莫特罗 (formoterol):经吸入装置给药,给药后 3 ~ 5 min 起效,平喘作用维持 8 ~ 12 h 以上。平喘作用具有一定的剂量依赖性,推荐剂量 4.5 ~ 9.0  $\mu\text{g}$ ,每天 2 次吸入。吸入 LABA 适用于哮喘 (尤其是夜间哮喘和运动诱发哮喘) 的预防和治疗。福莫特罗因起效较快,可按需用于哮喘急性发作时的治疗。

近年来推荐联合吸入激素和 LABA 治疗哮喘。这两者具有协同的抗炎和平喘作用,可获得相当于 (或优于) 应用加倍剂量吸入激素时的疗效,并可增加患者的依从性、减少较大剂量吸入激素引起的不良反应,尤其适合于中至重度持续哮喘患者的长期治疗。不推荐长期单独使用 LABA,应该在医生指导下与吸入激素联合使用。

### (三) 白三烯调节剂

包括半胱氨酰白三烯受体拮抗剂和 5-脂氧化酶抑制剂。除吸入激素外,是惟一可单独应用的长期控制药,可作为轻度哮喘的替代治疗药物和中重度哮喘的联合治疗用药。目前在国内应用主要是半胱氨酰白三烯受体拮抗剂,通过对气道平滑肌和其他细胞表面白三烯受体的拮抗,抑制肥大细胞和嗜酸粒细胞释放出的半胱氨酰白三烯的致喘和致炎作用,产生轻度支气管舒张和减轻变应原、运动和二氧化硫 ( $\text{SO}_2$ ) 诱发的支气管痉挛等作用,并具有一定程度的抗炎作用。本品可减轻哮喘症状、改善肺功能、减少哮喘的恶化。但其作用不如吸入激素,也不能取代激素。作为联合治疗中的一种药物,本品可减少中至重度哮喘患者每天吸入激素的剂量,并可提高吸入激素治疗的临床疗效,联用本品与吸入激素的疗效比联用吸入 LABA 与吸入激素的疗效稍差。但本品服用方便。尤其适用于阿司匹林哮喘、运动性哮喘和伴有变应性鼻炎哮喘患者的治疗。本品使用较为安全。虽然有文献报道接受这类药物治疗的患者可出现 Churg-Strauss 综合征,但其与白三烯调节剂的因果关系尚未肯定,可能与减少全身应用激素的剂量有关。5-脂氧化酶抑制剂 zileuton 可引起肝脏损害,需监测肝功能。通常口服给药。白三烯受体拮抗剂扎鲁司特 20 mg,每天 2 次;孟鲁司特 10 mg,每天 1 次;异丁司特 10 mg,每天 2 次。

### (四) 茶碱

具有舒张支气管平滑肌及强心、利尿、扩张冠状动脉、兴奋呼吸中枢和呼吸肌等作用。据资料显示



低浓度茶碱具有抗炎和免疫调节作用。作为症状缓解药,尽管现在临床上在治疗重症哮喘时仍然静脉使用茶碱,但短效茶碱治疗哮喘发作或恶化还存在争议,因为它在舒张支气管,与足量使用速效  $\beta_2$ -受体激动剂比较无任何优势,但是它可能改善呼吸驱动力。不推荐已经长期服用缓释型茶碱的患者使用短效茶碱,除非该患者的血清中茶碱浓度较低或者可以进行血清茶碱浓度监测时。

口服给药:包括氨茶碱和控(缓)释型茶碱。用于轻至中度哮喘发作和维持治疗。一般剂量为每天 6~10 mg/kg。口服控(缓)释型茶碱后昼夜血药浓度平稳,平喘作用可维持 12~24 h,尤其适用于夜间哮喘症状的控制。联合应用茶碱、激素和抗胆碱药物具有协同作用。但本品与  $\beta_2$ -受体激动剂联合应用时易出现心率增快和心律失常,应慎用并适当减少剂量。

静脉给药:氨茶碱加入葡萄糖溶液中缓慢静脉注射(速度不宜超过  $0.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ )或静脉滴注,适用于哮喘急性发作且近 24 h 内未用过茶碱类药物的患者。负荷剂量为 4~6 mg/kg,维持剂量为  $0.6 \sim 0.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。由于茶碱的“治疗窗”窄,以及茶碱代谢存在较大的个体差异,可引起心律失常、血压下降、甚至死亡,在有条件的情况下应监测其血药浓度,及时调整浓度和滴速。茶碱有效、安全的血药浓度范围应在 6~15 mg/L。影响茶碱代谢的因素较多(如发热性疾病、妊娠,抗结核治疗可以降低茶碱的血药浓度);而肝脏疾患、充血性心力衰竭以及合用西咪替丁或喹诺酮类、大环内酯类等药物均可影响茶碱代谢而使其排泄减慢,增加茶碱的毒性作用,应引起临床医师的重视,并酌情调整剂量。多索茶碱的作用与氨茶碱相同,但不良反应较轻。双羟丙茶碱的作用较弱,但不良反应较少。

#### (五)抗胆碱药物

吸入抗胆碱药物如溴化异丙托品、溴化氧托品和溴化泰乌托品(tiotropium bromide)等,可阻断节后迷走神经传出支,通过降低迷走神经张力而舒张支气管。其舒张支气管的作用比  $\beta_2$ -受体激动剂弱,起效也较慢,但长期应用不易产生耐药,对老年人的疗效不低于年轻人。

本品有气雾剂和雾化溶液 2 种剂型。经 pMDI 吸入溴化异丙托品气雾剂,常用剂量为 20~40  $\mu\text{g}$ ,每天 3~4 次;经雾化泵吸入溴化异丙托品溶液的常用剂量为 50~125  $\mu\text{g}$ ,每天 3~4 次。溴化泰乌托品系新近上市的长效抗胆碱药物,对  $M_1$  和  $M_3$  受体具

万方数据

有选择性抑制作用,仅需每天 1 次吸入给药。本品与  $\beta_2$ -受体激动剂联合应用具有协同、互补作用。本品对有吸烟史的老年哮喘患者较为适宜,但对妊娠早期妇女和患有青光眼或前列腺肥大的患者应慎用。尽管溴化异丙托品被用在一些因不能耐受  $\beta_2$ -受体激动剂的哮喘患者,目前为止尚未有证据表明它对哮喘长期管理方面具有显著效果。

#### (六)抗 IgE 治疗

抗 IgE 单克隆抗体(omalizumab)可应用于血清 IgE 水平增高的哮喘患者。目前主要用于经过吸入激素和 LABA 联合治疗后症状仍未控制的严重哮喘患者。目前在 11~50 岁的哮喘患者的治疗研究中尚未发现抗 IgE 治疗有明显不良反应,但因该药临床使用的时间尚短,其远期疗效与安全性有待进一步观察。价格昂贵也使其临床应用受到限制。

#### (七)变应原特异性免疫疗法(SIT)

通过皮下给予常见吸入变应原提取液(如尘螨、猫毛、豚草等),可减轻哮喘症状和降低气道高反应性,适用于变应原明确但难以避免的哮喘患者。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。哮喘患者应用此疗法需严格在医师指导下进行。目前已试用舌下给药的变应原免疫疗法。SIT 应该是在严格的环境控制和药物治疗(包括吸入激素)情况下进行的。现在还没有证据支持使用复合变应原进行免疫治疗的价值。

#### (八)其他治疗哮喘药物

1. 抗组胺药物:口服第二代抗组胺药物( $H_1$ 受体拮抗剂)如酮替芬、氯雷他定、阿司咪唑、氮卓司丁、特非那丁等具有抗变态反应作用,在哮喘治疗中作用较弱。可用于伴有变应性鼻炎的哮喘患者治疗。这类药物的不良反应主要是嗜睡。阿司咪唑和特非那丁可引起严重心血管不良反应,应谨慎使用。

2. 其他口服抗变态反应药物:如曲尼司特(tranilast)、瑞吡司特(repirinast)等可用于轻至中度哮喘的治疗。其主要不良反应是嗜睡。

3. 可能减少口服激素剂量的药物:包括口服免疫调节剂(甲氨蝶呤、环孢素、金制剂等)、某些大环内酯类抗生素和静脉应用免疫球蛋白等。其疗效尚待进一步研究。

4. 中医中药:采用辨证施治,有助于临床缓解期哮喘的治疗。有必要对临床疗效较为确切的中药(成)药或方剂开展多中心随机双盲的临床研究。

#### 四、治疗

哮喘是一种对患者及家庭和社会都有明显影响的慢性疾病。气道炎症几乎是所有类型哮喘的共同特征,也是临床症状和气道高反应性的基础。气道炎症存在于哮喘的所有时段。虽然哮喘目前尚不能根治,但以抑制炎症为主的规范治疗能够控制哮喘的临床症状。一项国际研究表明经氟替卡松/沙美特罗固定剂量升级和维持治疗,哮喘控制率接近 80%。尽管从患者和社会的角度来看,控制哮喘的花费似乎很高,而不正确的治疗其代价会更高。

### (一) 长期治疗方案的确定

哮喘的治疗应以患者的病情严重程度为基础,根据其控制水平类别选择适当的治疗方案。哮喘药物的选择既要考虑药物的疗效及安全性,也要考虑患者的实际状况(如经济收入和当地的医疗资源等)。要为每例初诊患者制定哮喘防治计划,定期随访、监测,改善患者的依从性,并根据患者病情变化及时修订治疗方案。哮喘患者长期治疗方案分为 5 级,见图 1。

对以往未经规范治疗的初诊哮喘患者可选择第 2 级治疗方案,哮喘患者症状明显,应直接选择第 3 级治疗方案。从第 2 级至第 5 级的治疗方案中都有不同的哮喘控制药物可供选择。而在每一级中都应按需使用缓解药物,以迅速缓解哮喘症状。如果使用含有福莫特罗和布地奈德单一吸入装置进行联合

激素的患者,将吸入激素剂量减少 50%;(2)单独使用低剂量激素的患者,可改为每日 1 次用药;(3)联合吸入激素和 LABA 的患者,将吸入激素剂量减少约 50%,仍继续使用 LABA 联合治疗。当达到低剂量联合治疗时,可选择改为每日 1 次联合用药或停用 LABA,单用吸入激素治疗。若患者使用最低剂量控制药物达到哮喘控制 1 年,并且哮喘症状不再发作可考虑停用药物治疗。上述减量方案尚待进一步验证。通常情况下患者在初诊后 2~4 周回访,以后每 1~3 个月随访 1 次。出现哮喘发作时应及时就诊,哮喘发作后 2 至 4 周内进行回访。

对于我国贫困地区或低经济收入的哮喘患者,视其病情严重程度不同,长期控制哮喘的药物推荐使用:(1)吸入低剂量激素;(2)口服缓释茶碱;(3)吸入激素联合口服缓释茶碱;(4)口服激素和缓释茶碱。这些治疗方案的疗效与安全性需要进一步临床研究,尤其要监测长期口服激素可能引起的全身不良反应。

### (二) 急性发作的处理

哮喘急性发作的治疗取决于发作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。

对于具有哮喘相关死亡高危因素的患者,需要给予高度重视,这些患者应当尽早到医疗机构就诊。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)过分依赖速效  $\beta_2$ -受体激动剂,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)有对哮喘治疗计划不依从的历史。

轻度和部分中度急性发作的患者可以在家庭或社区中治疗。家庭或社区中的治疗措施主要为重复吸入速效  $\beta_2$ -受体激动剂,在第 1 小时每 20 min 吸入 2~4 喷。随后根据治疗反应,轻度急性发作可调整为每 3~4 h 时 2~4 喷,中度急性发作每 1~2 h 时 6~10 喷。如果对吸入  $\beta_2$ -受体激动剂反应良好(呼吸困难显著缓解,PEF 占预计值% >80%或个人最佳值,且疗效维持 3~4 h),通常不需要使用其他的药物。如果治疗反应不完全,尤其是在控制性治疗的基础上发生的急性发作,应口服激素(泼尼松龙 0.5~1 mg/kg 或等效剂量的其他激素),必要时

<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <span>← 降级</span> <span>治疗级别</span> <span>升级 →</span> </div>				
第 1 级	第 2 级	第 3 级	第 4 级	第 5 级
哮喘教育、环境控制				
按需使用短效 $\beta_2$ -受体激动剂	按需使用短效 $\beta_2$ -受体激动剂			
控制性药物	选用 1 种	选用 1 种	加用 1 种或以上	加用 1 种或 2 种
	低剂量 ICS	低剂量 ICS+ LABA	中高剂量 ICS+ LABA	口服最小剂量糖皮质激素
	白三烯调节剂	中高剂量 ICS	白三烯调节剂	抗 IgE 治疗
		低剂量 ICS+ 白三烯调节剂	缓释茶碱	
		低剂量 ICS+ 缓释茶碱		

注: ICS: 吸入糖皮质激素; LABA: 长效  $\beta_2$ -受体激动剂

图 1 根据哮喘病情控制分级制定治疗方案

治疗时,可作为控制和缓解药物应用。

如果使用该分级治疗方案不能够使哮喘得到控制,治疗方案应该升级直至达到哮喘控制为止。当哮喘控制并维持至少 3 个月,治疗方案可考虑降级。建议减量方案:(1)单独使用中至高剂量吸入万方数据

去医院就诊。

部分中度和所有重度急性发作的患者均应去急诊室或医院治疗。除氧疗外,应重复使用速效  $\beta_2$ -受体激动剂,可通过有压力定量气雾剂的储雾器给药,也可通过射流雾化装置给药。推荐在初始治疗时间断(每 20 min)或连续雾化给药,随后根据需要间断给药(每 4 h 1 次)。目前尚无证据支持常规静脉使用  $\beta_2$ -受体激动剂。联合使用  $\beta_2$ -受体激动剂和抗胆碱能制剂(如异丙托溴铵)能够取得更好的支气管舒张作用。茶碱的支气管舒张作用弱于 SABA,不良反应较大应谨慎使用。对规则服用茶碱缓释制剂的患者,静脉使用茶碱应尽可能监测茶碱血药浓度。中重度哮喘急性发作应尽早使用全身激素,特别是对速效  $\beta_2$ -受体激动剂初始治疗反应不完全或疗效不能维持,以及在口服激素基础上仍然出现急性发作的患者。口服激素与静脉给药疗效相当,副作用小。推荐用法:泼尼松龙每日 30 ~ 50 mg 或等效的其他激素。严重的急性发作患者或口服激素不能耐受时,可采用静脉注射或滴注,如甲泼尼龙 80 ~ 160 mg,或氢化可的松 400 ~ 1000 mg 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。静脉给药和口服给药的序贯疗法有可能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。不推荐常规使用镁制剂,可用于重度急性发作( $FEV_1$  25% ~ 30%)或对初始治疗反应不良者。哮喘急性发作患者的医院内治疗流程,见图 2。

重度和危重哮喘急性发作患者经过上述药物治疗,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、 $PaCO_2 \geq 45$  mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)等。可先采用经鼻(面)罩无创机械通气,若无效应及早行气管插管机械通气。哮喘急性发作患者机械通气时需要较高的吸气压,可使用适当水平的呼气末正压(PEEP)治疗。如果需要过高的气道峰压和平台压才能维持正常通气容积,可试用允许性高碳酸血症通气策略以减少呼吸机相关性肺损伤。

初始治疗症状显著改善,PEF 或  $FEV_1$  占预计值%恢复到或个人最佳值 60% 以上者可回家继续治疗,PEF 或  $FEV_1$  为 40% ~ 60% 者应在监护下回到家庭或社区继续治疗,治疗前 PEF 或  $FEV_1 < 25\%$  或治疗后  $< 40\%$  者应入院治疗。在出院或近期的随访时应当为患者制定详细的行动计划,审核患者是否正确使用药物、吸入装置和峰流速仪,找到急

性发作的诱因并制定避免接触的措施,调整控制治疗方案。严重的哮喘急性发作意味着哮喘管理的失败,这些患者应当给予密切监护、长期随访,并进行长期哮喘教育。

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,除非有细菌感染的证据,或属于重度或危重哮喘急性发作。

## 五、哮喘管理

尽管哮喘尚不能根治,但通过有效的管理,通常可以实现哮喘控制。成功的哮喘管理目标是:(1)达到并维持症状的控制;(2)维持正常活动,包括运动能力;(3)维持肺功能水平尽量接近正常;(4)预防哮喘急性加重;(5)避免因哮喘药物治疗导致的不良反应;(6)预防哮喘导致的死亡。

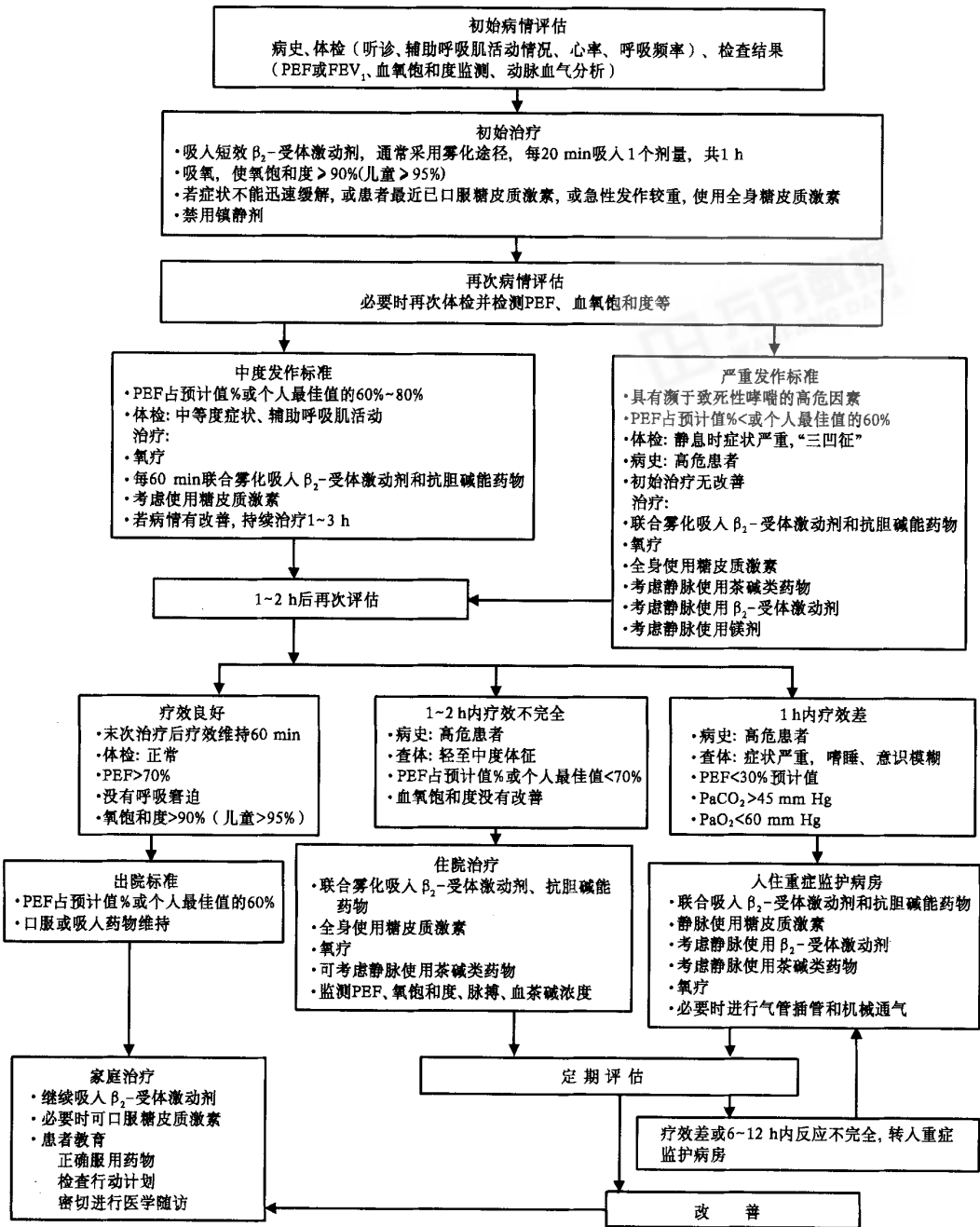
建立医患之间的合作关系是实现有效的哮喘管理的首要措施。其目的是指导患者自我管理,对治疗目标达成共识,制定个体化的书面管理计划,包括自我监测、对治疗方案和哮喘控制水平周期性评估、在症状和(或)PEF 提示哮喘控制水平变化的情况下,针对控制水平及时调整治疗以达到并维持哮喘控制。其中对患者进行哮喘教育是最基本的环节。

哮喘教育必须成为医患之间所有互助关系中的组成部分。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、增加满意度、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。

1. 教育内容:(1)通过长期规范治疗能够有效控制哮喘;(2)避免触发、诱发因素的方法;(3)哮喘的本质、发病机制;(4)哮喘长期治疗方法;(5)药物吸入装置及使用方法;(6)自我监测:如何测定、记录、解释哮喘日记内容:症状评分、应用药物、PEF,哮喘控制测试(ACT)变化;(7)哮喘先兆、哮喘发作征象和相应自我处理方法,如何及何时就医;(8)哮喘防治药物知识;(9)如何根据自我监测结果判定控制水平来选择治疗;(10)心理因素在哮喘发病中的作用。

2. 教育方式:(1)初诊教育:是最重要的基础和启蒙教育,是医患合作关系起始的个体化教育,首先应提供患者诊断信息,了解患者对哮喘治疗的期望和可实现的程度,并至少进行以上(1)~(6)内容教育,预约复诊时间,提供教育材料;(2)随访教育和评价:是长期管理方法,随访时应回答患者的疑问、





注：PEF：呼气流量峰值

图2 哮喘急性发作患者医院内处理流程图

评估最初疗效。定期评价、纠正吸入和监测技术，评价书面管理计划，理解实施程度，反复提供更新教育材料；(3)集中教育：定期开办哮喘学校、学习班、俱乐部、联谊会进行大课教育和集中答疑；(4)自学教育：通过阅读报纸、杂志、文章、看电视节目、听广播进行自学教育；(5)网络教育：通过中国哮喘联盟网（[www.chinaasthma.net](http://www.chinaasthma.net)）、全球哮喘防治倡议网

（[www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)）等或互动多媒体技术传播防治信息；(6)互助学习：举办患者防治哮喘经验交流会；(7)定点教育：与社区卫生单位合作，有计划开展社区、患者、公众教育；(8)调动全社会各阶层力量宣传普及哮喘防治知识。

哮喘教育是一个长期、持续过程，需要经常教育，反复强化，不断更新，持之以恒。



(一)确定并减少危险因素接触

尽管对已确诊的哮喘患者应用药物干预,对控制症状和改善生活质量非常有效,但仍应尽可能避免或减少接触危险因素,预防哮喘发病和症状加重。

许多危险因素可引起哮喘急性加重,被称为“触发因素”,包括变应原、病毒感染、污染物、烟草烟雾、药物等。减少患者对危险因素的接触,可改善哮喘控制并减少治疗药物需求量。早期确定职业性致敏因素,并防止患者进一步接触,是职业性哮喘管理的重要组成部分。

(二)评估、治疗和监测

哮喘治疗的目标是达到并维持哮喘控制。大多数患者或家属通过医患合作制定的药物干预策略,能够达到这一目标,患者的起始治疗及调整是以患者的哮喘控制水平为依据,包括评估哮喘控制、治疗以达到控制,以及监测以维持控制这样一个持续循环过程,见图 3。

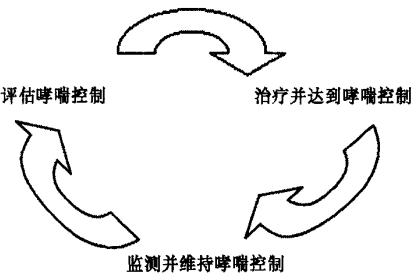


图 3 哮喘长期管理的循环模式图

一些经过临床验证的哮喘控制评估工具(如哮喘控制测试 ACT)、哮喘控制问卷(ACQ),哮喘治疗评估问卷(ATAQ)等,也可用于评估哮喘控制水平。ACT 经国内多中心验证表明,不仅易学、易用而且适合中国国情。ACT 仅通过回答有关哮喘症状和生活质量 5 个问题的评分进行综合判定,25 分为控制、20~24 分为部分控制、19 分以下为未控制,并不需要患者检查肺功能。这些问卷不仅用于临床研究,还可以在临床工作中评估患者的哮喘控制水平,通过长期连续监测维持哮喘控制,尤其适合在基层医疗机构推广,作为肺功能的补充,既适用于医生、也适用于患者自我评估哮喘控制(患者可以在家庭或医院,就诊前或就诊期间完成哮喘控制水平的自

我评估)。这些问卷有助于改进哮喘控制的评估方法并增进医患双向交流,提供了反复使用的客观指标,以便长期监测,见表 6。

表 6 哮喘控制测试表

问题 1	
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	1 分
大多数时间	2 分
有些时候	3 分
很少时候	4 分
没有	5 分
得分	
问题 2	
在过去 4 周内,您有多少次呼吸困难?	
每天不止 1 次	1 分
每天 1 次	2 分
每周 3 至 6 次	3 分
每周 1 至 2 次	4 分
完全没有	5 分
得分	
问题 3	
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 晚或更多	1 分
每周 2 至 3 晚	2 分
每周 1 次	3 分
1 至 2 次	4 分
没有	5 分
得分	
问题 4	
在过去 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	1 分
每天 1 至 2 次	2 分
每周 2 至 3 次	3 分
每周 1 次或更少	4 分
没有	5 分
得分	
问题 5	
您如何评价过去 4 周内,您的哮喘控制情况?	
没有控制	1 分
控制很差	2 分
有所控制	3 分
控制很好	4 分
完全控制	5 分
得分	

第一步:请准确记录每个问题的得分;第二步:把每一题的分数相加得出总分;第三步:寻找总分的含义(25 分:完全控制;20~24 分:部分控制;<24 分:未得到控制)

在哮喘长期管理治疗过程中,必须采用评估哮喘控制方法,连续监测提供可重复的客观指标,从而调整治疗,确定维持哮喘控制所需的最低治疗级别,以便维持哮喘控制,降低医疗成本。

(收稿日期:2008-01-02)  
(本文编辑:戎建琴)