

儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)

中华医学会儿科学分会呼吸学组 《中华儿科杂志》编辑委员会

支气管哮喘(以下简称哮喘)是儿童时期最常见的慢性气道疾病。20 余年来我国儿童哮喘的患病率呈明显上升趋势。1990 年全国城市 14 岁以下儿童哮喘的累积患病率为 1.09%,2000 年为 1.97%,2010 年为 3.02%^[1-3]。哮喘严重影响儿童的身心健康,也给家庭和社会带来沉重的精神和经济负担。目前我国儿童哮喘的总体控制水平尚不理想^[4],这与哮喘儿童家长对疾病的认知不足、临床医师的规范化管理水平参差不齐有关^[5]。众多研究证明,儿童哮喘的早期干预和规范化管理有利于控制疾病,改善预后。2008 年修订的《儿童支气管哮喘诊断和防治指南》^[6]充分体现了循证医学原则,对提高我国儿童哮喘的防治发挥了重要的作用。自 2008 年以来儿童哮喘的研究又取得了新的进展,本指南在 2008 年指南的基础上,参照近年来国外发表的哮喘防治指南^[7-11]以及国内的哮喘诊治共识^[12-16],汲取新的循证医学证据,同时结合国内防治儿童哮喘的重要临床经验进行修订,使其更具有实用性和可操作性,为儿童哮喘的规范化诊断和防治提供指导性建议。

【定义】

支气管哮喘是一种以慢性气道炎症和气道高反应性为特征的异质性疾病,以反复发作的喘息、咳嗽、气促、胸闷为主要临床表现,常在夜间和(或)凌晨发作或加剧。呼吸道症状的具体表现形式和严重程度具有随时间而变化的特点,并常伴有可变的呼气气流受限。

【诊断】

儿童处于生长发育过程,各年龄段哮喘儿童由于呼吸系统解剖、生理、免疫、病理等特点不同,哮喘的临床表型不同,哮喘的诊断思路及其具体检测方法也有所差异。

一、儿童哮喘的临床特点

1. 喘息、咳嗽、气促、胸闷为儿童期非特异性的呼吸道症状,可见于哮喘和非哮喘性疾病。典型哮喘的呼吸道症状具有以下特征:(1)诱因多样性:常有上呼吸道感染、变应原暴露、剧烈运动、大笑、哭闹、气候变化等诱因;(2)反复发作性:当遇到诱因时突然发作或呈发作性加重;(3)时间节律性:常在夜间及凌晨发作或加重;(4)季节性:常在秋冬季节或换季时发作或加重;(5)可逆性:平喘药通常能够缓解症状,可有明显的缓解期。认识这些特征,有利于哮喘的诊断与鉴别诊断。

2. 湿疹、变应性鼻炎等其他过敏性疾病病史,或哮喘等过敏性疾病家族史,增加哮喘诊断的可能性。

3. 哮喘患儿最常见异常体征为呼气相哮鸣音,但慢性持续期和临床缓解期患儿可能没有异常体征。重症哮喘急性发作时,由于气道阻塞严重,呼吸音可明显减弱,哮鸣音反而减弱甚至消失(“沉默肺”),此时通常存在呼吸衰竭的其他相关体征,甚至危及生命。

4. 哮喘患儿肺功能变化具有明显的特征,即可变性呼气气流受限和气道反应性增加,前者主要表现在肺功能变化幅度超过正常人群,不同患儿的肺功能变异度很大,同一患儿的肺功能随时间变化亦不同。如患儿肺功能检查出现以上特点,结合病史,可协助明确诊断。

二、<6 岁儿童喘息的特点

喘息是学龄前儿童呼吸系统疾病中常见的临床表现,非哮喘的学龄前儿童也可能会发生反复喘息。目前学龄前儿童喘息主要有以下两种表型分类方法。

1. 按症状表现形式分为:(1)发作性喘息:喘息呈发作性,常与上呼吸道感染相关,发作控制后症状可完全缓解,发作间歇期无症状。(2)多诱因性喘息:喘息呈发作性,可由多种触发因素诱发,喘息发作的间歇期也有症状(如夜间睡眠过程中、运动、大笑或哭闹时)。临床上这两种喘息表现形式可相互转化。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.03.003

通信作者:洪建国,200080 上海交通大学附属第一人民医院儿内科,Email:hongjianguo@hotmail.com;鲍一笑,200092 上海交通大学医学院附属新华医院儿内科,Email:drsmlb@163.com

2. 按病程演变趋势分为: (1) 早期一过性喘息: 多见于早产和父母吸烟者, 主要是环境因素导致的肺发育延迟所致, 年龄的增长使肺的发育逐渐成熟, 大多数患儿在生后 3 岁之内喘息逐渐消失。(2) 早期起病的持续性喘息(指 3 岁前起病): 患儿主要表现为与急性呼吸道病毒感染相关的反复喘息, 本人无特应症表现, 也无家族过敏性疾病史。喘息症状一般持续至学龄期, 部分患儿在 12 岁时仍然有症状。小于 2 岁的儿童, 喘息发作的原因通常与呼吸道合胞病毒等感染有关, 2 岁以上的儿童, 往往与鼻病毒等其他病毒感染有关。(3) 迟发性喘息/哮喘: 患儿有典型的特应症背景, 往往伴有湿疹和变应性鼻炎, 哮喘症状常迁延持续至成人期, 气道有典型的哮喘病理特征。

但是应该注意, 在实际临床工作中, 上述表型分类方法通常无法实时、可靠地将患儿归入具体表型中, 因此这些表型分类的临床指导意义尚待探讨^[17]。

三、哮喘诊断标准

哮喘的诊断主要依据呼吸道症状、体征及肺功能检查, 证实存在可变的呼气气流受限, 并排除可引起相关症状的其他疾病。

1. 反复喘息、咳嗽、气促、胸闷, 多与接触变应原、冷空气、物理、化学性刺激、呼吸道感染、运动以及过度通气(如大笑和哭闹)等有关, 常在夜间和(或)凌晨发作或加剧。

2. 发作时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. 上述症状和体征经抗哮喘治疗有效, 或自行缓解。

4. 除外其他疾病所引起的喘息、咳嗽、气促和胸闷。

5. 临床表现不典型者(如无明显喘息或哮鸣音), 应至少具备以下 1 项: (1) 证实存在可逆性气流受限: ①支气管舒张试验阳性: 吸入速效 β_2 受体激动剂(如沙丁胺醇压力定量气雾剂 200 ~ 400 μg) 后 15 min 第一秒用力呼气量(FEV_1) 增加 $\geq 12\%$; ②抗炎治疗后肺通气功能改善: 给予吸入糖皮质激素和(或)抗白三烯药物治疗 4 ~ 8 周, FEV_1 增加 $\geq 12\%$; (2) 支气管激发试验阳性; (3) 最大呼气峰流量(PEF) 日间变异率(连续监测 2 周) $\geq 13\%$ ^[7]。

符合第 1 ~ 4 条或第 4、5 条者, 可诊断为哮喘。

四、哮喘诊断注意点

1. 我国儿童哮喘流行病学调查结果显示, 城市

儿童哮喘的漏诊率达 30%^[2]。哮喘的规范控制治疗需要持续较长的时间, 部分患儿可能需要数年之久, 因此, 对于临床症状和体征提示哮喘, 包括临床特征较典型的病例, 均强调尽可能进行肺通气功能检查, 以获取可变呼气气流受限的, 避免诊断不足和诊断过度。

2. <6 岁儿童哮喘的诊断线索: 儿童哮喘多起始于 3 岁前, 具有肺功能损害的持续性哮喘患儿, 其肺功能损害往往开始于学龄前儿童。因此从喘息的学龄前儿童中识别出可能发展为持续性哮喘的患儿, 并进行有效早期干预是必要的^[18]。但是目前尚无特异性的检测方法和指标可作为学龄前喘息儿童哮喘诊断的确证依据。因此对于临床表现不典型者, 主要依据症状/发作的频度、严重程度及是否存在哮喘发生的危险因素, 评估患儿发展为持续性哮喘的可能性, 从而判断是否需要启动长期控制治疗, 并依据治疗反应进一步支持或排除哮喘的诊断。

临床实践中也可以通过哮喘预测指数(modified asthma predictive index) 和哮喘预测工具(asthma prediction tool) 等评估工具^[19-20], 对幼龄儿童喘息发生持续哮喘的危险度做出评估。

喘息儿童如具有以下临床特点时高度提示哮喘的诊断: (1) 多于每月 1 次的频繁发作性喘息; (2) 活动诱发的咳嗽或喘息; (3) 非病毒感染导致的间歇性夜间咳嗽; (4) 喘息症状持续至 3 岁以后; (5) 抗哮喘治疗有效, 但停药后又复发。

如怀疑哮喘诊断, 可尽早参照哮喘治疗方案开始试验性治疗, 并定期评估治疗反应, 如治疗 4 ~ 8 周无明显疗效, 建议停药并作进一步诊断评估。另外, 大部分学龄前喘息儿童预后良好, 其哮喘样症状随年龄增长可能自然缓解, 对这些患儿必须定期(3 ~ 6 个月)重新评估, 以判断是否需要继续抗哮喘治疗。

五、咳嗽变异性哮喘(CVA)的诊断

CVA 是儿童慢性咳嗽最常见原因之一, 以咳嗽为唯一或主要表现。诊断依据:

1. 咳嗽持续 >4 周, 常在运动、夜间和(或)凌晨发作或加重, 以干咳为主, 不伴有喘息;

2. 临床上无感染征象, 或经较长时间抗生素治疗无效;

3. 抗哮喘药物诊断性治疗有效;

4. 排除其他原因引起的慢性咳嗽;

5. 支气管激发试验阳性和(或) PEF 日间变异率(连续监测 2 周) $\geq 13\%$;

6. 个人或一、二级亲属过敏性疾病史,或变应原检测阳性。

以上第 1~4 项为诊断基本条件。

六、哮喘诊断和病情监测评估的相关检查

(一)肺通气功能检测

肺通气功能检测是诊断哮喘的重要手段,也是评估哮喘病情严重程度和控制水平的重要依据。哮喘患儿主要表现为阻塞性通气功能障碍,且为可逆性。多数患儿,尤其在哮喘发作期间或有临床症状或体征时,常出现 FEV_1 (正常 $\geq 80\%$ 预计值) 和 FEV_1/FVC (正常 $\geq 80\%$)^[7,15,21] 等参数的降低。对疑诊哮喘儿童,如出现肺通气功能降低,可考虑进行支气管舒张试验,评估气流受限的可逆性;如果肺通气功能未见异常,则可考虑进行支气管激发试验,评估其气道反应性;或建议患儿使用峰流量仪每日两次测定峰流量,连续监测 2 周。如患儿支气管舒张试验阳性、支气管激发试验阳性,或 PEF 日间变异率 $\geq 13\%$ 均有助于确诊^[7]。

(二)过敏状态检测

吸入变应原致敏是儿童发展为持续性哮喘的主要危险因素,儿童早期食物致敏可增加吸入变应原致敏的危险性,吸入变应原的早期致敏(≤ 3 岁)是预测发生持续性哮喘的高危因素^[19]。因此,对于所有反复喘息怀疑哮喘的儿童,均推荐进行变应原皮肤点刺试验或血清变应原特异性 IgE 测定,以了解患儿的过敏状态,协助哮喘诊断。也有利于了解导致哮喘发生和加重的个体危险因素,有助于制定环境干预措施和确定变应原特异性免疫治疗方案。但必须强调过敏状态检测阴性不能作为排除哮喘诊断的依据。外周血嗜酸性粒细胞分类计数对过敏状态的评估有一定价值。

(三)气道炎症指标检测

嗜酸性粒细胞性气道炎症可通过诱导痰嗜酸性粒细胞分类计数和呼出气一氧化氮($FeNO$)水平等无创检查方法进行评估。

1. 诱导痰嗜酸性粒细胞分类计数:学龄期儿童通常能配合进行诱导痰检查操作。诱导痰嗜酸性粒细胞水平增高程度与气道阻塞程度及其可逆程度、哮喘严重程度以及过敏状态相关。

2. $FeNO$ 检测: $FeNO$ 水平与过敏状态密切相关,但不能有效区分不同种类过敏性疾病人群(如过敏性哮喘、变应性鼻炎、变应性皮炎),且哮喘与非哮喘儿童 $FeNO$ 水平有一定程度重叠,因此 $FeNO$ 是非特异性的哮喘诊断指标。目前有研究显示,反

复喘息和咳嗽的学龄前儿童,上呼吸道感染后如 $FeNO$ 水平持续升高 4 周以上,可作为学龄期哮喘的预测指标^[22]。另外,也有研究显示,具有非特异性呼吸道症状的患儿, $FeNO > 50 \times 10^{-9}$ (> 50 ppb)提示吸入性糖皮质激素(ICS)短期治疗有效^[23]。由于目前缺乏低 $FeNO$ 水平的患儿停用 ICS 治疗后长期转归的研究,因此,不推荐单纯以 $FeNO$ 水平高低作为决定哮喘患儿是否使用 ICS 治疗,或 ICS 升/降级治疗的依据。

虽然尚无前瞻性研究证实诱导痰嗜酸性粒细胞分类计数和 $FeNO$ 等无创气道炎症指标在儿童哮喘诊断中的确切价值,但这些指标的连续监测有助于评估哮喘的控制水平和指导优化哮喘治疗方案的制定。

(四)胸部影像学检查

哮喘诊断评估时,在没有相关临床指征的情况下,不建议进行常规胸部影像学检查。反复喘息或咳嗽儿童,怀疑哮喘以外其他疾病,如气道异物、结构性异常(如血管环、先天性气道狭窄等)、慢性感染(如结核)以及其他有影像学检查指征的疾病时,依据临床线索所提示的疾病选择进行胸部 X 线平片或 CT 检查。

(五)支气管镜检查

反复喘息或咳嗽儿童,经规范哮喘治疗无效,怀疑其他疾病,或哮喘合并其他疾病,如气道异物、气道局灶性病变(如气道内膜结核、气道内肿物等)和先天性结构异常(如先天性气道狭窄、食管-气管瘘)等,应考虑予以支气管镜检查以进一步明确诊断。

(六)哮喘临床评估工具

此类评估工具主要基于临床表现进行哮喘控制状况的评估,临床常用的哮喘评估工具有:哮喘控制测试(Asthma Control Test, ACT)^[24]、儿童哮喘控制测试(Childhood Asthma Control Test, C-ACT,适用于 4~11 岁儿童)^[25]、哮喘控制问卷(Asthma Control Questionnaire, ACQ)^[26] 和儿童呼吸和哮喘控制测试(Test for Respiratory and Asthma Control in Kids, TRACK)^[27] 等,应根据患儿年龄和就诊条件,选用合适的评估工具,定期评估。

【哮喘分期与分级】

一、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)。急性发作期是指突然发生喘息、咳嗽、气促、胸闷等症状,或原有症状急

剧加重;慢性持续期是指近 3 个月内不同频度和(或)不同程度地出现过喘息、咳嗽、气促、胸闷等症状;临床缓解期系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。

二、哮喘的分级

哮喘的分级包括哮喘控制水平分级、病情严重程度分级和急性发作严重程度分级。

(一) 哮喘控制水平的分级

哮喘控制水平的评估包括对目前哮喘症状控制水平的评估和未来危险因素评估。依据哮喘症状控制水平,分为良好控制、部分控制和未控制。通过评估近 4 周的哮喘症状,确定目前的控制状况(表 1、表 2)。以哮喘控制水平为主导的哮喘长期治疗方案可使患儿得到更充分的治疗,大多数患儿可达到哮喘临床控制。哮喘预后不良的未来危险因素评

表 1 ≥6 岁儿童哮喘症状控制水平分级

评估项目*	良好控制	部分控制	未控制
日间症状 >2 次/周 夜间因哮喘憋醒 应急缓解药使用 >2 次/周 因哮喘而出现活动受限	无	存在 1~2 项	存在 3~4 项

注:* 用于评估近 4 周的哮喘症状

表 2 <6 岁儿童哮喘症状控制水平分级

评估项目*	良好控制	部分控制	未控制
持续至少数分钟的日间 症状 >1 次/周 夜间因哮喘憋醒或咳嗽 应急缓解药使用 >1 次/周 因哮喘而出现活动受限 (较其他儿童跑步/玩耍 减少,步行/玩耍时容易 疲劳)	无	存在 1~2 项	存在 3~4 项

注:* 用于评估近 4 周的哮喘症状

估包括未来发生急性发作、不可逆肺功能损害和药物相关不良反应风险的评估。肺通气功能监测是哮喘未来风险评估的重要手段,启动控制药物治疗前(首次诊断时)、治疗后 3~6 个月(获得个人最佳值)以及后续定期风险评估时均应进行肺功能检查。值得注意的是,未启动 ICS 治疗或 ICS 使用不当(包括 ICS 剂量不足、吸入方法不正确、用药依从性差)是未来发生哮喘急性发作和不可逆肺功能损害的重要危险因素。另外,频繁使用短效 β_2 受体激动剂(SABA)是哮喘急性发作的危险因素,过度使用 SABA(使用定量压力气雾剂 >200 吸/月)是哮喘相关死亡的独立危险因素。

(二) 病情严重程度分级

哮喘病情严重程度应依据达到哮喘控制所需的治疗级别进行回顾性评估分级,因此通常在控制药物规范治疗数月后进行评估。一般而言,轻度持续哮喘:第 1 级或第 2 级阶梯治疗方案治疗能达到良好控制的哮喘;中度持续哮喘:使用第 3 级阶梯治疗方案治疗能达到良好控制的哮喘。重度持续哮喘:需要第 4 级或第 5 级阶梯治疗方案治疗的哮喘。哮喘的严重度并不是固定不变的,会随着治疗时间而变化。

(三) 哮喘急性发作严重程度分级

哮喘急性发作常表现为进行性加重的过程,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。其起病缓急和病情轻重不一,可在数小时或数天内出现,偶尔可在数分钟内即危及生命,故应及时对病情做出正确评估,以便即刻给予有效的紧急治疗。根据哮喘急性发作时的症状、体征、肺功能及血氧饱和度等情况,进行严重度分型,≥6 岁见表 3, <6 岁见表 4^[6-7]。

表 3 ≥6 岁儿童哮喘急性发作严重程度分级^[6-7]a

临床特点	轻度	中度	重度	危重度
气短	走路时	说话时	休息时	呼吸不整
体位	可平卧	喜坐位	前弓位	不定
讲话方式	能成句	成短句	说单字	难以说话
精神意识	可有焦虑、烦躁	常焦虑、烦躁	常焦虑、烦躁	嗜睡、意识模糊
辅助呼吸肌活动及三凹征	常无	可有	通常有	胸腹反常运动
哮鸣音	散在,呼气末期	响亮、弥漫	响亮、弥漫、双相	减弱乃至消失
脉率	略增加	增加	明显增加	减慢或不规则
PEF 占正常预计值或本人最佳值的百分数(%)	SABA 治疗后: >80	SABA 治疗前: >50~80 SABA 治疗后: >60~80	SABA 治疗前: ≤50 SABA 治疗后: ≤60	无法完成检查
血氧饱和度(吸空气)	0.90~0.94	0.90~0.94	0.90	<0.90

注:*(1)判断急性发作严重度时,只要存在某项严重程度的指标,即可归入该严重度等级;(2)幼龄儿童较年长儿和成人更易发生高碳酸血症(低通气);PEF:最大呼气峰流量;SABA:短效 β_2 受体激动剂

表 4 <6 岁儿童哮喘急性发作严重程度分级^[6-7]

症状	轻度	重度 ^c
精神意识改变	无	焦虑、烦躁、嗜睡或意识不清
血氧饱和度(治疗前) ^a	≥0.92	<0.92
讲话方式 ^b	能成句	说单字
脉率(次/min)	<100	>200(0~3岁) >180(4~5岁)
紫绀	无	可能存在
哮鸣音	存在	减弱,甚至消失

注:^a 血氧饱和度是指在吸氧和支气管舒张剂治疗前的测得值;^b 需要考虑儿童的正常语言发育过程;^c 判断重度发作时,只要存在一项就可归入该等级

【难治性哮喘】

难治性哮喘是指采用包括吸入中高剂量糖皮质激素和长效 β_2 激动剂两种或更多种的控制药物规范治疗至少 3~6 个月仍不能达到良好控制的哮喘。

难治性哮喘患儿的诊断和评估应遵循以下基本程序:(1)判断是否存在可逆性气流受限及其严重程度;(2)判断药物治疗是否充分,用药的依从性和吸入技术的掌握情况;(3)判断是否存在相关或使哮喘加重的危险因素,如胃食管反流、肥胖伴(或)不伴阻塞性睡眠呼吸障碍、变应性鼻炎或鼻窦病变、心理焦虑等;(4)与其他具有咳嗽、呼吸困难和喘息等症状的疾病鉴别诊断;(5)反复评估患儿的控制水平和对治疗的反应^[28]。相对于成人,儿童激素抵抗型哮喘的比例更低。因此对于儿童难治性哮喘的诊断要慎重,要根据上述情况仔细评估。

【治疗】

一、治疗目标^[7,29]

- (1) 达到并维持症状的控制;
- (2) 维持正常活动水平,包括运动能力;
- (3) 维持肺功能水平尽量接近正常;
- (4) 预防哮喘急性发作;
- (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。

二、防治原则

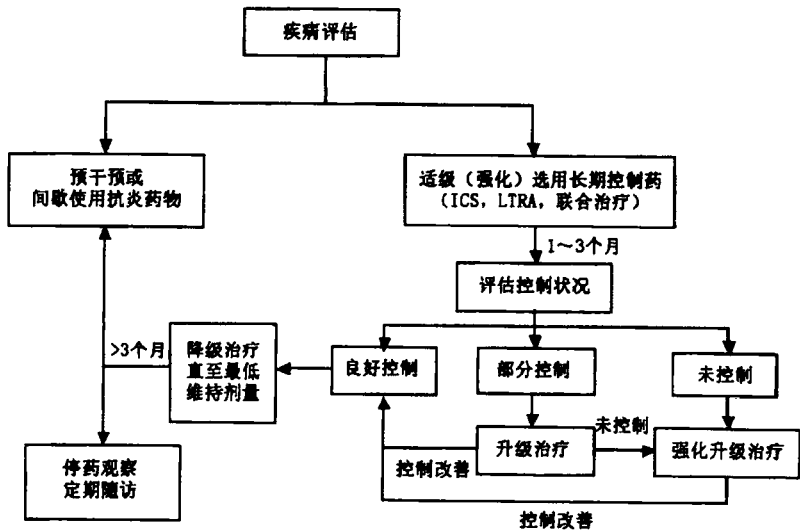
哮喘控制治疗应尽早开始^[30-32]。要坚持长期、持续、规范、个体化治疗原则。治疗包括:(1)急性发作期:快速缓解症状,如平喘、抗炎治疗;(2)慢性持续期和临床缓解期:防止症状加重和预防复发,如避免触发因素、抗炎、降低气道高反应性、防止气道重塑,并做好自我管理。

强调基于症状控制的哮喘管理模式,避免治疗不足和治疗过度,治疗过程中遵循“评估-调整治疗-监测”的管理循环^[7],直至停药观察(图 1)。注重药物治疗和非药物治疗相结合,不可忽视非药物治疗如哮喘防治教育、变应原回避、 β_2 受体激动剂处理、生命质量的提高、药物经济学等诸方面在哮喘长期管理中的作用。

三、长期治疗方案

根据年龄分为 ≥ 6 岁儿童哮喘的长期治疗方案和 <6 岁儿童哮喘的长期治疗方案,分别分为 5 级和 4 级,从第 2 级开始的治疗方案中都有不同的哮喘控制药物可供选择。对以往未经规范治疗的初诊哮喘患儿,参照哮喘控制水平(≥ 6 岁参考表 1, <6 岁参考表 2),选择第 2 级、第 3 级或第 4 级治疗方案。在各级治疗中,每 1~3 个月审核 1 次治疗方案,根据病情控制情况适当调整治疗方案。如哮喘控制,并维持至少 3 个月,治疗方案可考虑降级,直至确定维持哮喘控制的最低剂量。如部分控制,可考虑升级或强化升级(越级)治疗,直至达到控制。但升级治疗之前首先要检查患儿吸药技术、遵循用药方案的情况、变应原回避和其他触发因素等情况。还应该考虑是否诊断有误,是否存在鼻窦炎、变应性鼻炎、阻塞性睡眠呼吸障碍、胃食管反流和肥胖等导致哮喘控制不佳的共存疾病^[7]。

在儿童哮喘的长期治疗方案中,除每日规则地使用控制治疗药物外,根据病情按需使用缓解药物。吸入型速效 β_2 受体激动剂是目前最有效的缓解药物,是所有年龄儿童急性哮喘的首选治疗药物^[12]。



ICS: 吸入性糖皮质激素, LTRA: 白三烯受体拮抗剂

图 1 儿童哮喘管理流程图

在中重度哮喘,或吸入型速效 β_2 受体激动剂单药治疗效果不佳时,亦可以选择联合吸入抗胆碱能药物作为缓解药物,以增强疗效^[33]。 ≥ 6 岁儿童如果使用含有福莫特罗和布地奈德单一吸入剂进行治疗时,可作为控制药物和缓解药物应用^[34]。

(一) ≥ 6 岁儿童哮喘的长期治疗方案(图 2)

儿童哮喘的长期治疗方案包括非药物干预和药物干预两部分,后者包括以 β_2 受体激动剂为代表的缓解药物和以 ICS 及白三烯调节剂为代表的抗炎药物。缓解药物依据症状按需使用,抗炎药物作为控制治疗需持续使用,并适时调整剂量。ICS/LABA 联合治疗是该年龄儿童哮喘控制不佳时的优选升级方案。

(二) < 6 岁儿童哮喘的长期治疗方案(图 3)

对于 < 6 岁儿童哮喘的长期治疗,最有效的治疗药物是 ICS,对大多数患儿推荐使用低剂量 ICS (第 2 级)作为初始控制治疗。如果低剂量 ICS 不能控制症状,优先考虑增加 ICS 剂量(双倍低剂量 ICS)。无法应用或不愿使用 ICS,或伴变应性鼻炎的患儿可选用白三烯受体拮抗剂(LTRA)。吸入型长效 β_2 受体激动剂(LABA)或联合制剂尚未在 5 岁及以下儿童中进行充分的研究。对于 < 6 岁儿童哮喘长期治疗,除了长期使用 ICS 和(或) LTRA,结合依从性和安全性因素,部分间歇发作或轻度持续哮喘患儿可按需间歇使用高剂量 ICS/SABA^[35-36]。

ICS 的使用对于儿童身高的影响仍然被关注^[37]。对于青春前期学龄期轻度-中度持续哮喘儿童,有研究发现 ICS 呈剂量依赖的生长受限^[38]。但

是一些研究发现儿童期 ICS 使用并不会影响最终身高。每个儿童的生长速度不同,短期的评估不能预测成人时的身高。与严重哮喘带来的风险相比,激素对身高影响的作用较小。另外,哮喘控制不良对儿童身高也有不良影响。临床实践^[38]。尽可能使用低剂量 ICS 达到哮喘良好控制,并定期监测患儿的生长发育状况^[38]。

我国地域广,社会经济发展很不平衡,因此联合治疗方法的选择除了考虑疗效和年龄因素之外,还需要同时考虑地区、经济和文化认知的差异。

四、临床缓解期的处理

为了巩固疗效,维持患儿病情长期稳定,提高其生命质量,应加强临床缓解期的处理。

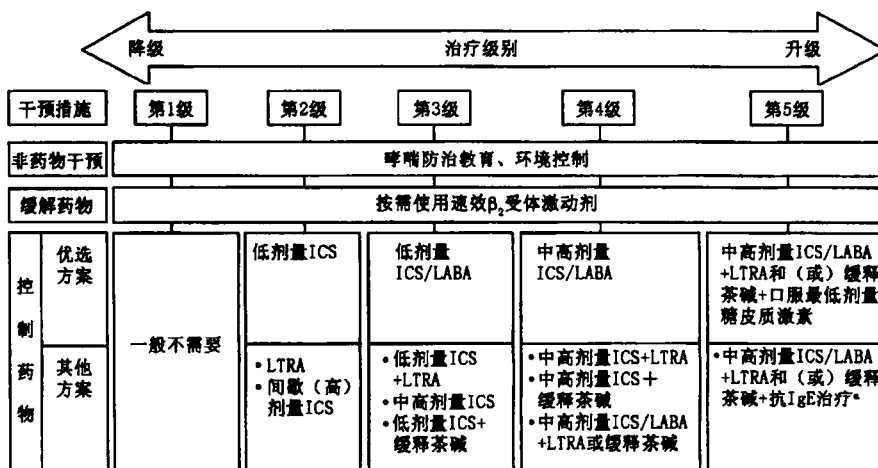
1. 鼓励患儿坚持每日定时测量 PEF、监测病情变化、记录哮喘日记。

2. 注意有无哮喘发作先兆,如咳嗽、气促、胸闷等,一旦出现应及时使用应急药物以减轻哮喘发作症状。

3. 坚持规范治疗:病情缓解后应继续使用长期控制药物规范治疗,定期评估哮喘控制水平,适时调整治疗方案,直至停药观察。

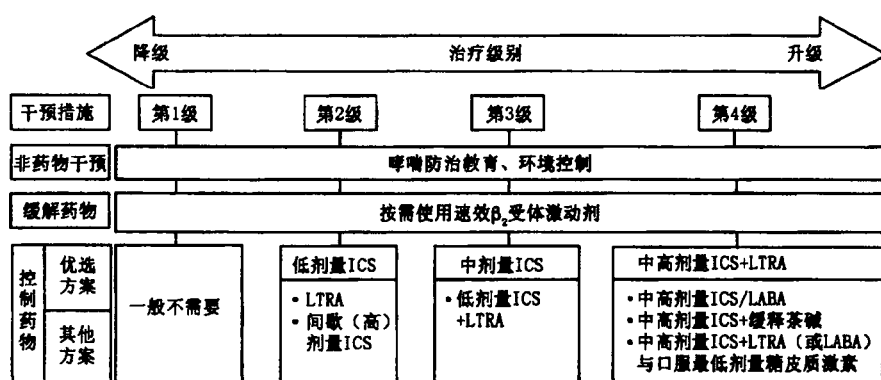
4. 控制治疗的剂量调整和疗程:单用中高剂量 ICS 者,尝试在达到并维持哮喘控制 3 个月后剂量减少 25%~50%。单用低剂量 ICS 能达到控制时,可改用每日 1 次给药。联合使用 ICS 和 LABA 者,先减少 ICS 约 50%,直至达到低剂量 ICS 才考虑停用 LABA。如使用二级治疗方案患儿的哮喘能维持控制,并且 6 个月~1 年内无症状反复,可考虑停药。

有相当比例的 < 6 岁哮喘患儿的症状会自然缓解,因此对此年龄儿童的控制治疗方案,每年至少要进行两次评估以决定是否需要进行继续治疗,经过 3~6 个月的控制治疗后病情稳定,可以考虑停药观察,但是要重视停药后的管理和随访。如果出现哮喘症状复发,应根据症状发作的强度和频度确定进一步的治疗方案。如仅为偶尔出现轻微喘息症状,对症治疗症状后可以继续停药观察;非频发的一般性喘息发作,恢复至停药前的治疗方案;当出现严重和(或)



ICS: 吸入性糖皮质激素; LTRA: 白三烯受体拮抗剂; LABA: 长效 β_2 受体激动剂; ICS/LABA: 吸入性糖皮质激素与长效 β_2 受体激动剂联合制剂; * 抗 IgE 治疗适用于 ≥ 6 岁儿童

图 2 ≥ 6 岁儿童哮喘的长期治疗方案



ICS: 吸入性糖皮质激素, LTRA: 白三烯受体拮抗剂, LABA: 长效 β_2 受体激动剂; ICS/LABA: 吸入性糖皮质激素与长效 β_2 受体激动剂联合制剂

图3 <6岁儿童哮喘的长期治疗方案

频繁发作,应在停药前方案的基础上升级或越级治疗。FeNO、气道高反应性(AHR)监测等气道炎症和功能评估,对儿童哮喘药物调整和停药评估,分析治疗效果有一定帮助^[16,39]。应选择合适的时机调整控制药物的剂量和疗程,避免在气候变化、呼吸道感染、旅行等情况下进行^[40]。

5. 根据患儿具体情况,包括了解诱因和以往发作规律,与患儿及家长共同研究,提出并采取一切必要的切实可行的预防措施,包括避免接触变应原、防止哮喘发作、保持病情长期控制和稳定。

6. 并存疾病治疗:半数以上哮喘儿童同时患有变应性鼻炎^[2],有的患儿并存鼻窦炎、阻塞性睡眠呼吸障碍、胃食管反流和肥胖等因素。这些共存疾病和因素可影响哮喘的控制,需同时进行相应的治疗。对于肥胖的哮喘儿童,建议适当增加体育锻炼,减轻体重^[41-42]。

五、变应原特异性免疫治疗(AIT)

AIT是通过逐渐增加剂量的变应原提取物对过敏患儿进行反复接触,提高患儿对此类变应原的耐受性,从而控制或减轻过敏症状的一种治疗方法^[43]。

AIT是目前可能改变过敏性疾病自然进程的唯一治疗方法。AIT适用于症状持续、采取变应原避免措施和控制药物治疗不能完全消除症状的轻、中度哮喘或哮喘合并变应性鼻炎患儿。应用AIT的前提是确定致敏变应原,必须使用与患儿临床症状有因果关联的变应原制剂,应通过皮肤试验、特异性IgE测定并结合临床病史来确定致敏变应原。目前我国儿童AIT所应用致敏变应原的类型主要为尘螨,治疗途径包括皮下注射和舌下含服。对符合适应证的哮喘患儿在AIT过程中,主张同时进行基础

控制药物治疗,并做好变应原环境控制。皮下注射治疗室应常规配备急救设施,患儿在每次注射治疗后留院30 min观察是否发生过敏反应,及时处理各级速发局部或全身不良反应,并对后续注射剂量进行调整。AIT治疗疗程3~5年,可改善哮喘症状、减少缓解药物应用需求、降低ICS的每日需用剂量、减少急性哮喘发作。在疾病过程的早期开始治疗可能

改变其长期病程,预防新增致敏变应原,但对肺功能的改善和降低气道高反应性的疗效尚需进一步临床研究和评价。

六、急性发作期治疗

儿童哮喘急性发作期的治疗需根据患儿年龄、发作严重程度及诊疗条件选择合适的初始治疗方案,并连续评估对治疗的反应,在原治疗基础上进行个体化治疗。哮喘急性发作需在第一时间予以及时恰当的治疗,以迅速缓解气道阻塞症状。应正确指导哮喘患儿和(或)家长在出现哮喘发作征象时及时使用吸入性速效 β_2 受体激动剂,建议使用压力定量气雾剂经储雾罐(单剂给药,连用3剂)或雾化吸入方法给药。如治疗后喘息症状未能有效缓解或症状缓解维持时间短于4 h,应即刻前往医院就诊。

哮喘急性发作经合理应用支气管舒张剂和糖皮质激素等哮喘缓解药物治疗后,仍有严重或进行性呼吸困难加重者,称为哮喘持续状态;如支气管阻塞未及时治疗,可迅速发展为呼吸衰竭,直接威胁生命(危及生命的哮喘发作)。儿童哮喘急性发作期的医院治疗流程详见附件1。

1. 氧疗:有低氧血症者,采用鼻导管或面罩吸氧,以维持血氧饱和度在>0.94^[7-8]。

2. 吸入速效 β_2 受体激动剂:是治疗儿童哮喘急性发作的一线药物。如具备雾化给药条件,雾化吸入应为首选。可使用氧驱动(氧气流量6~8 L/min)或空气压缩泵雾化吸入^[8,12],药物及剂量:雾化吸入沙丁胺醇或特布他林,体重≤20 kg,每次2.5 mg;体重>20 kg,每次5 mg^[8,12];第1小时可每20分钟1次,以后根据治疗反应逐渐延长给药间隔,根据病情每1~4小时重复吸入治疗^[8,12]。如不具备雾化吸入条件时,可使用压力型定量气雾剂(pMDI)

经储雾罐吸药,每次单剂喷药,连用 4~10 喷(<6 岁 3~6 喷)^[7,8],用药间隔与雾化吸入方法相同。快速起效的 LABA(如福莫特罗)也可在 ≥6 岁哮喘儿童作为缓解药物使用,但需要和 ICS 联合使用^[7,12]。经吸入速效 β_2 受体激动剂及其他治疗无效的哮喘重度发作患儿,可静脉应用 β_2 受体激动剂。药物剂量:沙丁胺醇 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 缓慢静脉注射,持续 10 min 以上;病情严重需静脉维持时剂量为 1~2 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ [$\leq 5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$]^[8]。静脉应用 β_2 受体激动剂时容易出现心律失常和低钾血症等严重不良反应,使用时要严格掌握指征及剂量,并作必要的心电图、血气及电解质等监护。

3. 糖皮质激素:全身应用糖皮质激素是治疗儿童哮喘重度发作的一线药物,早期使用可以减轻疾病的严重度,给药后 3~4 h 即可显示明显的疗效^[6,8]。可根据病情选择口服或静脉途径给药。

药物及剂量:(1)口服:泼尼松或泼尼松龙 1~2 $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,疗程 3~5 d^[7,8]。口服给药效果良好,副作用较小,但对于依从性差、不能口服给药或危重患儿,可采用静脉途径给药。(2)静脉:注射甲泼尼龙 1~2 $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{次})$ 或琥珀酸氢化可的松 5~10 $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{次})$,根据病情可间隔 4~8 h 重复使用^[6,8]。若疗程不超过 10 d,可无需减量直接停药^[7,8]。(3)吸入:早期应用大剂量 ICS 可能有助于哮喘急性发作的控制^[7],可选用雾化吸入布地奈德悬液 1 $\text{mg}/\text{次}$,或丙酸倍氯米松混悬液 0.8 $\text{mg}/\text{次}$,每 6~8 小时 1 次^[13]。但病情严重时不能以吸入治疗替代全身糖皮质激素治疗,以免延误病情^[6,8]。

4. 抗胆碱能药物:短效抗胆碱能药物(SAMA)是儿童哮喘急性发作联合治疗的组成部分,可以增加支气管舒张效应,其临床安全性和有效性已确立,尤其是对 β_2 受体激动剂治疗反应不佳的中重度患儿应尽早联合使用。药物剂量:体重 $\leq 20 \text{ kg}$,异丙托溴铵每次 250 μg ;体重 $> 20 \text{ kg}$,异丙托溴铵每次 500 μg ,加入 β_2 受体激动剂溶液作雾化吸入,间隔时间同吸入 β_2 受体激动剂^[6]。如果无雾化条件,也可给予 SAMA 气雾剂吸入治疗^[12]。

5. 硫酸镁:有助于危重哮喘症状的缓解,安全性良好。药物及剂量:硫酸镁 25~40 $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ($\leq 2 \text{ g}/\text{d}$),分 1~2 次,加入 10% 葡萄糖溶液 20 ml 缓慢静脉滴注(20 min 以上),酌情使用 1~3 d^[6,7]。不良反应包括一过性面色潮红、恶心等,通常在药物输注时发生。如过量可静注 10% 葡萄糖酸钙拮抗。

6. 茶碱:由于氨茶碱平喘效应弱于 SABA,而且

治疗窗窄,从有效性和安全性角度考虑,在哮喘急性发作的治疗中,一般不推荐静脉使用茶碱^[7,12]。如哮喘发作经上述药物治疗后仍不能有效控制时,可酌情考虑使用,但治疗时需密切观察,并监测心电图、血药浓度。药物及剂量^[6]:氨茶碱 4~6 mg/kg ($\leq 250 \text{ mg}$),缓慢静脉滴注 20~30 min,继之根据年龄持续滴注维持剂量 0.7~1 $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{h})$,如已用口服氨茶碱者,可直接使用维持剂量持续静脉滴注。亦可采用间歇给药方法,每 6~8 小时缓慢静脉滴注 4~6 mg/kg 。

7. 经合理联合治疗,但症状持续加重,出现呼吸衰竭征象时,应及时给予辅助机械通气治疗。在应用辅助机械通气治疗前禁用镇静剂^[6,7]。

【哮喘管理与防治教育】

哮喘对患儿及其家庭、社会有很大的影响。虽然目前哮喘尚不能根治,但通过有效的哮喘防治教育与管理,建立医患之间的伙伴关系,可以实现哮喘临床控制。做好哮喘管理与防治教育是达到哮喘良好控制目标最基本的环节。

一、哮喘管理

目标是有效控制哮喘症状,维持正常的活动能力;减少哮喘发作的风险,减少肺损伤及药物不良反应。

(一) 建立医生与患儿及家属间的伙伴关系

以医院专科门诊为基础,建立哮喘之家、哮喘俱乐部、哮喘联谊会等组织,与患儿及家属建立伙伴关系,让哮喘患儿及其亲属对哮喘防治有一个正确、全面的认识和良好的依从性,坚持治疗,有问题及时沟通。

(二) 确定并减少与危险因素接触

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、烟草烟雾及药物等。通过临床变应原测定及家长的日常生活观察寻找变应原,尽可能避免或减少接触危险因素,以预防哮喘发病和症状加重。减少患儿对危险因素的接触,可改善哮喘控制并减少治疗药物需求量。

(三) 建立哮喘专科病历

建立哮喘患儿档案、制定长期防治计划,定期(1~3 个月)随访。随访内容包括检查哮喘日记,检查吸药技术是否正确,监测肺功能。评估哮喘控制情况,维持用药情况,指导治疗。

(四) 评估、治疗和监测哮喘

哮喘管理中通过评估、治疗和监测来达到并维持哮喘控制。大多数患儿通过医患共同制定的药物

干预策略,能够达到此目标。初始治疗以患儿哮喘的症状为依据,部分患儿可以采用强化初始治疗方案,治疗方案的调整以患儿的哮喘控制水平为依据,包括准确评估哮喘控制、持续治疗以达到哮喘控制,以及定期监测哮喘控制及药物的副作用这样一个持续循环过程,直至停药观察。

哮喘控制评估的客观手段是肺通气功能测定,尽可能在哮喘诊断、长期控制治疗前、治疗后 1~3 个月进行肺通气功能测定。每天进行简易 PEF 测定,并记录在哮喘日记中,有利于日常症状的评估,但是 PEF 测定的临床价值并不完全等同于肺通气功能。一些经过临床验证的哮喘控制评估工具,如儿童哮喘 C-ACT 和 ACQ 等具有临床实用价值,可用于评估哮喘控制水平。作为肺通气功能的补充,既适用于医生,也适用于患儿自我评估哮喘控制,患儿可以在就诊前或就诊期间完成哮喘控制水平的自我评估。这些问卷是有效的儿童哮喘控制评估方法,并可增进医患双向交流,提供连续评估的客观指标,有利于哮喘长期监测。

在哮喘长期管理治疗过程中,尽可能采用客观的评估哮喘控制的方法,连续监测,提供可重复的评估指标,从而调整治疗方案,确定维持哮喘控制所需的最低治疗强度,维持哮喘控制,降低医疗成本。

二、哮喘防治教育

(一)哮喘早期预防

1. 母亲怀孕及婴儿出生后避免接触香烟环境。
2. 提倡自然分娩。
3. 鼓励母乳喂养。
4. 出生 1 年内婴儿尽量避免使用广谱抗生素。

(二)教育内容

1. 哮喘的本质、发病机制。
2. 避免触发、诱发哮喘发作的各种因素的方法。
3. 哮喘加重的先兆、发作规律及相应家庭自我处理方法,制定哮喘行动计划。哮喘行动计划以症状或峰流速或二者结合作为判断病情的标准。哮喘行动计划应用 3 个区带描述哮喘的控制水平,采用交通信号灯的颜色:绿色、黄色和红色,分别提示在不同情况下需要应用的药物和采取的行动。

4. 自我监测,掌握 PEF 的测定方法,记哮喘日记。应用儿童哮喘控制问卷判定哮喘控制水平,选择合适的治疗方案。常用的儿童哮喘控制问卷有 ACT、C-ACT 和 ACQ 等。

5. 了解各种长期控制及快速缓解药物的作用特点、药物吸入装置使用方法(特别是吸入技术)及不

良反应的预防和处理对策。

6. 哮喘发作的征象、应急措施和急诊指征。

7. 心理因素在儿童哮喘发病中的作用。

(三)教育方式

1. 门诊教育:是最重要的基础教育和持续教育,是建立医患合作关系的起始点。通过门诊的个体化教育,使患儿及其家属初步了解哮喘的基本知识,学会应用吸入药物。

2. 集中教育:通过座谈、交流会、哮喘学校(俱乐部)、夏(冬)令营和联谊会等进行集中系统的哮喘防治教育。

3. 媒体宣传:通过广播、电视、报纸、科普杂志、书籍等推广哮喘知识。

4. 网络教育:应用电子网络或多媒体技术传播哮喘防治知识。通过中国哮喘联盟网(www.chinaasthma.net)、全球哮喘防治倡议(GINA)网(www.ginasthma.org)等和相关互动多媒体技术传播哮喘防治信息。

5. 定点教育:与学校、社区卫生机构合作,有计划开展社区、患儿、公众教育。

6. 医生教育:注意对各级儿科医生的教育。普及普通儿科医生的哮喘知识,更新和提高专科医生的哮喘防治水平,定期举办哮喘学习培训班。

【未来研究的方向】

一、儿童哮喘群体和个体发病趋势的流行病学研究。

二、遗传基因和环境交互作用对儿童哮喘发病的影响。

三、室内环境干预对儿童哮喘的防治作用。

四、儿童哮喘防治方案的创新和优化研究。

五、儿童哮喘自然病程、疗程及停药指征的探讨。

六、吸入激素对中国儿童生长发育影响的多中心大样本研究。

七、在互联网+时代,探讨中国儿童哮喘的管理行动计划。

八、哮喘个体化诊疗。

附件 1:儿童哮喘急性发作医院治疗流程

哮喘急性发作的医院治疗流程见图 1。

附件 2:儿童哮喘常用药物

哮喘治疗药物可分为控制药物和缓解药物两大类。哮喘控制药物通过抗炎作用达到控制哮喘的目的,需要每日用药并长期使用,主要包括 ICS(表 1、2)和全身用糖皮质激素

素、白三烯调节剂、长效 β_2 受体激动剂等。缓解药物按需使用,用于快速解除支气管痉挛、缓解症状,常用的有速效吸入 β_2 受体激动剂、吸入抗胆碱能药物、短效口服 β_2 受体激动剂等。

儿童对许多哮喘药物(如糖皮质激素、 β_2 受体激动剂、茶碱)的代谢快于成人,年幼儿童对药物的代谢快于年长儿。吸入治疗时进入肺内的药物量与年龄密切相关,年龄越小,吸入的药量越少。

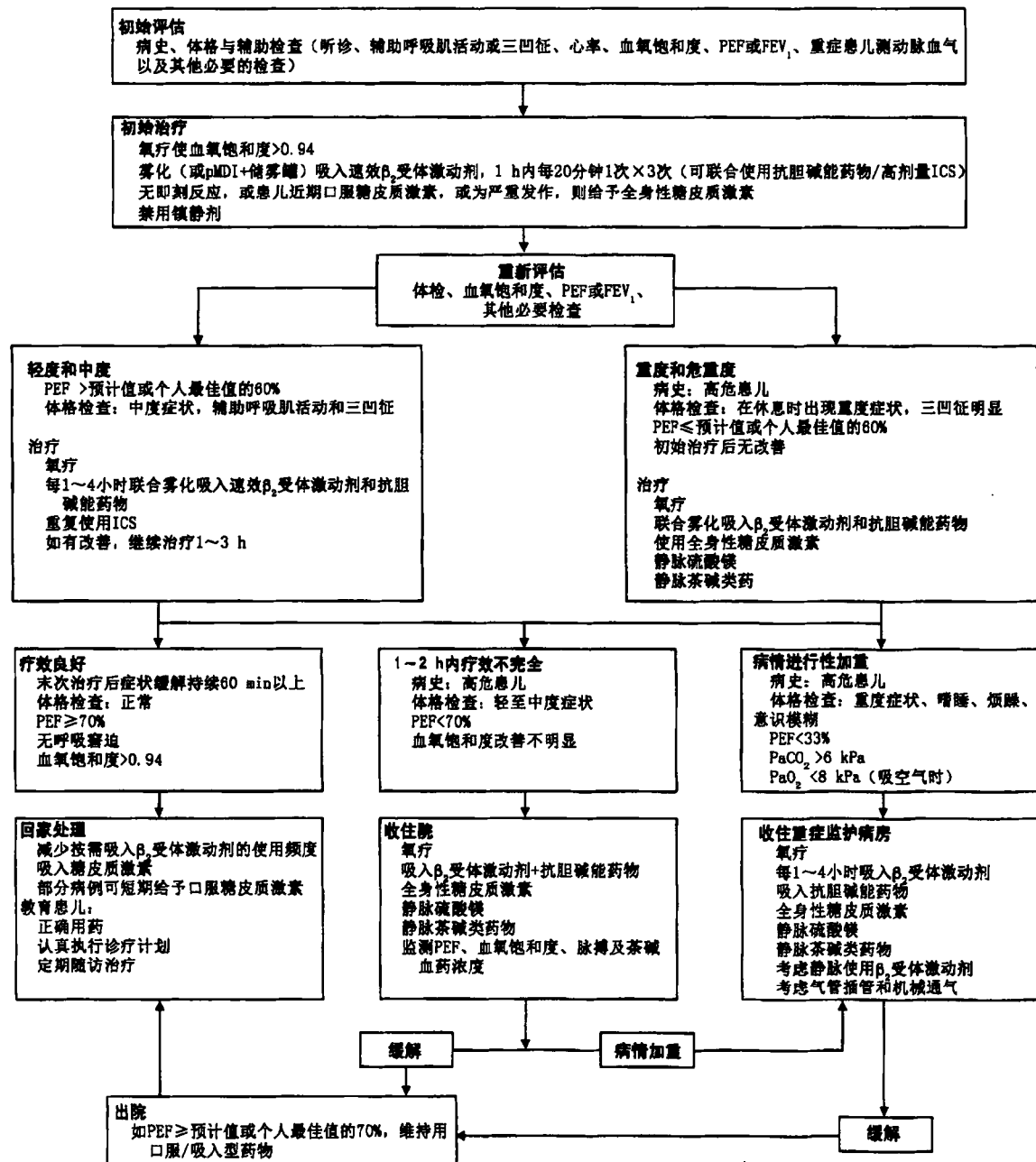
一、用药方法

哮喘的治疗药物可通过吸入、口服或其他肠道外(静脉、透皮等)给药,其中吸入给药是哮喘治疗最重要的方法。吸

入药物直接作用于气道黏膜,局部作用强,而全身不良反应少。几乎所有儿童均可以通过教育正确使用吸入治疗。儿童哮喘吸入装置的选择见附件 3。

二、长期控制药物

1. ICS: ICS 是哮喘长期控制的首选药物,可有效控制哮喘症状、改善生命质量、改善肺功能、减少哮喘急性加重反应性、减少哮喘发作、降低哮喘死亡率^[44,46]。但现有研究表明 ICS 并不能根治哮喘^[47]。ICS 通常需要长期、规范使用才能达到良好的控制作用,一般在用药 1~2 周后症状和肺功能有所改善,气道高反应性的改善可能需要数月甚至更长时间的治疗^[46]。每日规律使用 ICS 治疗学龄儿童哮喘的临



PEF: 最大呼气峰流量; FEV₁: 第一秒用力呼气量; pMDI: 压力型定量气雾剂; ICS: 吸入性糖皮质激素

图1 儿童哮喘急性发作的医院治疗流程图

表 1 ≥6 岁儿童常用吸入性糖皮质激素的每日剂量换算(μg)*

药物种类	低剂量		中剂量		高剂量	
	<12 岁	≥12 岁	<12 岁	≥12 岁	<12 岁	≥12 岁
二丙酸倍氯米松 CFC	100~200	200~500	~400	~1 000	>400	>1 000
二丙酸倍氯米松 HFA	50~100	100~200	~200	~400	>200	>400
布地奈德 DPI	100~200	200~400	~400	~800	>400	
布地奈德雾化悬液	250~500	无资料	~1 000	无资料	>1 000	无资料
丙酸氟替卡松 HFA	100~200	100~250	~500	~500	>500	>500

注: * 此剂量非各药物间的等效剂量,但具有一定的临床可比性。绝大多数患儿对低剂量 ICS 治疗有效^[7]; CFC: 氟利昂; HFA: 氢氟烷; DPI: 干粉吸入剂

床疗效优于间歇性使用或按需使用 ICS。长期规律使用 ICS 对间歇性、病毒诱发性喘息可能部分有效。有研究显示,在哮喘患儿病毒性上呼吸道感染早期给予高剂量 ICS 可减少口服激素的需要;哮喘预测指数(API)阳性、反复喘息的学龄前儿童在呼吸道疾病早期给予短期高剂量(干预)ICS 可取得与长期低剂量 ICS 吸入相似的效果^[35,48]。但必须注意反复高剂量 ICS 吸入的潜在不良反应。

表 2 <6 岁儿童吸入性糖皮质激素每日低剂量(μg)*

药物种类	低剂量
二丙酸倍氯米松 HFA	100
布地奈德 pMDI + 储雾罐	200
布地奈德雾化悬液	500
丙酸氟替卡松 HFA	100

注: * 此剂量为相对安全剂量; HFA: 氢氟烷; pMDI: 压力定量气雾剂

主要药物有二丙酸倍氯米松、布地奈德和丙酸氟替卡松,表 1 为不同 ICS 的儿童每日剂量的换算^[7]。每日吸入 100~200 μg 布地奈德或其他等效 ICS 可使大多数患儿的哮喘得到控制^[49]。少数患儿可能需每日 400 μg 或更高剂量布地奈德或其他等效 ICS 才能完全控制哮喘^[50],大多数 <6 岁患儿每日吸入 400 μg 布地奈德或其他等效 ICS 已接近最大治疗效能。ICS 的局部不良反应包括声音嘶哑、咽部不适和口腔念珠菌感染。通过吸药后清水漱口、加用储雾罐或选用干粉吸入剂等方法减少其发生率。某些在肺内活化的前体药物(如倍氯米松)可减少口咽部沉积导致的不良反应^[7]。长期研究未显示低剂量 ICS 治疗对儿童生长发育、骨质代谢、下丘脑-垂体-肾上腺轴有明显的抑制作用。表 2 中 <6 岁儿童 ICS 每日低剂量,是指现有研究中未发现与临床不良反应相关的剂量,即相对安全剂量^[7]。

2. 白三烯调节剂:白三烯调节剂可分为白三烯受体拮抗剂(孟鲁司特、扎鲁司特)和白三烯合成酶(5-脂氧化酶)抑制剂。白三烯调节剂是一类非激素类抗炎药,能抑制气道平滑肌中的白三烯活性,并预防和抑制白三烯导致的血管通透性增加、气道嗜酸性粒细胞浸润和支气管痉挛。目前应用于儿童临床的主要为白三烯受体拮抗剂(LTRA)孟鲁司特,可单独应用于轻度持续哮喘的治疗,尤其适用于无法应用或不愿使用 ICS,或伴变应性鼻炎的患儿^[10]。LTRA 可单独或与 ICS 联合应用于不同严重程度哮喘的治疗,但单独应用的疗

效不如 ICS^[51]。LTRA 可部分预防运动诱发性支气管痉挛。与 ICS 联合治疗中重度持续哮喘,可以减少糖皮质激素的剂量,并提高 ICS 的疗效。LTRA 对 <6 岁儿童持续性喘息、反复病毒诱发性喘息及间歇性喘息部分有效,并可降低气道高反应性^[52-54]。有证据表明,在呼吸道感染早期服用 LTRA,可以减少学龄前间歇性哮喘患儿的病毒诱发性喘息发作,并可能降低后续医疗需求^[7]。该药耐受性好,副作用少,服用方便。目前临床常用的制剂为孟鲁司特片:≥15 岁,10 mg,每日 1 次;6~14 岁,5 mg,每日 1 次;2~5 岁,4 mg,每日 1 次。孟鲁司特颗粒剂(4 mg)可用于 1 岁以上儿童。

3. 长效吸入型 β₂ 受体激动剂(LABA):主要包括沙美特罗(Salmeterol)和福莫特罗(Formoterol)。LABA 目前主要用于经中等剂量 ICS 仍无法完全控制的 ≥6 岁儿童哮喘的联合控制治疗^[7]。由于福莫特罗起效迅速,也可以按需用于急性哮喘发作的治疗^[55]。ICS 与 LABA 联合应用具有协同抗炎和平喘作用,可获得相当于(或优于)加倍 ICS 剂量时的疗效,并可增加患儿的依从性,减少较大剂量 ICS 的不良反应,尤其适用于中重度哮喘患儿的长期治疗^[56]。鉴于临床有效性和安全性的考虑,不应单独使用 LABA。目前有限的资料显示了 <6 岁儿童使用 LABA 的安全性与其有效性^[44]。

4. 茶碱:茶碱与糖皮质激素联合用于中重度哮喘的长期控制,可有助于哮喘控制、减少激素剂量。但茶碱的疗效不如低剂量 ICS^[57],而且副作用较多,如厌食、恶心、呕吐、头痛及轻度中枢神经系统功能紊乱、心血管反应(心律失常、血压下降)。也可出现发热、肝病、心力衰竭。过量时可引起抽搐、昏迷甚至死亡。茶碱清除率个体差异很大,如每日用药剂量超过 10 mg/(kg·d),建议测定血药浓度,有效的控制治疗血药浓度为 55~110 μmol/L(5~10 μg/ml)^[7]。最好用缓释(或控释)茶碱,以维持昼夜的稳定血液浓度。合并用大环内酯类抗生素、甲氧咪唑及喹诺酮药时会增加其不良反应,与酮替芬合用时可以增加清除率,缩短其半衰期,应尽量避免同时使用或调整用量。考虑到茶碱的有效性和毒副作用,目前一般不推荐用于儿童哮喘的长期控制治疗。

5. 长效口服 β₂ 受体激动剂:包括沙丁胺醇控释片、特布他林控释片、盐酸丙卡特罗(Procaterol hydrochloride)、班布特罗(Bambuterol)等。可明显减轻哮喘的夜间症状。但由于其潜在的心血管刺激、焦虑、骨骼肌震颤等不良反应,一般不主张长期使用^[58-59]。口服 β₂ 受体激动剂对运动诱发

性支气管痉挛几乎无预防作用^[7]。盐酸丙卡特罗:口服 15~30 min 起效,维持 8~10 h,还具有一定抗过敏作用。<6 岁:1.25 μg/kg,每日 1~2 次;≥6 岁:25 μg 或 5 ml,每 12 小时 1 次。班布特罗是特布他林的前体药物,口服吸收后经血浆胆碱酯酶水解、氧化,逐步代谢为活性物质特布他林,口服作用持久,半衰期约 13 h,有片剂及糖浆,适用于 2 岁以上儿童。2~5 岁:5 mg 或 5 ml;6~12 岁:10 mg 或 10 ml,每日 1 次,睡前服用。

6. 全身用糖皮质激素:长期口服糖皮质激素(指超过 2 周)仅适用于重症未控制的哮喘患儿,尤其是糖皮质激素依赖型哮喘。为减少其不良反应,可采用隔日清晨顿服。但因长期口服糖皮质激素副作用大,尤其是正在生长发育的儿童,应选择最低有效剂量,并尽量避免长期使用。

7. 抗 IgE 抗体(Omalizumab):对 IgE 介导的过敏性哮喘具有较好的效果。但由于价格昂贵,仅适用于血清 IgE 明显升高、高剂量吸入糖皮质激素和 LABA 无法控制的 ≥6 岁重度持续性过敏性哮喘患儿^[7]。

三、缓解药物

(一)短效 β₂ 受体激动剂(SABA)

SABA 是目前最有效、临床应用最广泛的支气管舒张剂,尤其是吸入型 β₂ 受体激动剂广泛用于哮喘急性症状的缓解治疗,适用于任何年龄的儿童。SABA 主要通过兴奋气道平滑肌和肥大细胞表面的 β₂ 受体,舒张气道平滑肌,减少肥大细胞和嗜碱粒细胞脱颗粒,阻止炎症介质释放,降低微血管通透性,增加上皮细胞纤毛功能,缓解喘息症状。常用的短效 β₂ 受体激动剂有沙丁胺醇(Salbutamol)和特布他林(Terbutalin)。可吸入、口服、静脉或透皮给药。

1. 吸入给药:最常使用,包括气雾剂、干粉剂和雾化溶液,直接作用于支气管平滑肌,平喘作用快,通常数分钟内起效,疗效可维持 4~6 h,是缓解哮喘急性症状的首选药物,适用于所有儿童哮喘^[7]。也可作为运动性哮喘的预防药物,后者作用持续 0.5~2 h。全身不良反应(如心悸、骨骼肌震颤、心律失常、低血钾)较轻,应按需使用。不宜长期单一使用,若 1 d 用量超过 4 次或每月用量 ≥1 支气雾剂时应在医师指导下使用或调整控制治疗方案。严重哮喘发作时可以在第 1 小时内每 20 分钟吸入 1 次短效 β₂ 受体激动剂溶液或第 1 小时连续雾化吸入,然后根据病情每 1~4 小时吸入 1 次。福莫特罗(Formoterol)作为 LABA,由于其起效迅速,也可作为哮喘急性发作的缓解用药,但仅限于福莫特罗与 ICS 联合治疗的患儿^[34]。

2. 口服或静脉给药:常用的口服剂有沙丁胺醇、特布他林片等,常在口服 15~30 min 后起效,维持 4~6 h,一般用于轻、中度持续发作的患儿,尤其是无法吸入的年幼儿童,每日 3~4 次,心悸和骨骼肌震颤现象较吸入给药多见^[7]。对持续雾化吸入无效或无法雾化吸入的严重哮喘发作者可考虑静脉注射 β₂ 受体激动剂:沙丁胺醇 15 μg/kg 缓慢静脉注射持续 10 min 以上,危重者可静脉维持滴注 1~2 μg/(kg·min)[≤5 μg/(kg·min)]。应特别注意心血管系统不良反

应,如心动过速、QT 间隔延长、心律失常、高血压或低血压及低血钾等。

长期应用 SABA(包括吸入和口服)可造成 β₂ 受体功能下调,药物疗效下降,但停药一段时间后可以恢复。

(二)全身型糖皮质激素

哮喘急性发作时病情较重,吸入高剂量激素疗效不佳或近期有激素口服史或有危重哮喘发作史的患儿,早期加用口服或静脉糖皮质激素可以防止病情恶化、减少住院、降低病死率。短期口服泼尼松或甲泼尼龙 1~7 d,每日 1~2 mg/kg(常用每日推荐剂量:2 岁以下不超过 20 mg,~5 岁不超过 30 mg,~11 岁不超过 40 mg,12 岁及以上总量不超过 50 mg),分 2~3 次^[7]。对严重哮喘发作及早静脉给药,常用药物有甲泼尼龙 1~2 mg/kg,或琥珀酸氢化可的松 5~10 mg/kg,可每 4~8 小时使用 1 次,一般短期应用,2~5 d 内停药。全身用糖皮质激素如连续使用 10 d 以上者,不宜骤然停药,应逐渐减量停用。短期使用糖皮质激素不良反应较少。儿童哮喘急性发作时使用大剂量激素冲击疗法并不能提高临床有效性,却可增加与激素治疗相关的不良反应的危险性,故不推荐在哮喘治疗中使用激素冲击疗法。

(三)吸入抗胆碱能药物

吸入型抗胆碱能药物,如异丙溴托铵,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,其作用比 β₂ 受体激动剂弱,起效也较慢,但长期使用不易产生耐药,不良反应少,可引起口腔干燥与苦味。常与 β₂ 受体激动剂合用,使支气管舒张作用增强并持久,某些哮喘患儿应用较大剂量 β₂ 受体激动剂不良反应明显,可换用此药,尤其适用于夜间哮喘及痰多患儿。剂量为每次 250~500 μg,用药间隔同 β₂ 受体激动剂^[33]。

(四)硫酸镁

初始治疗无反应伴持续低氧血症或治疗 1 h 后肺功能 FEV₁ 仍低于 60% 者可考虑使用静脉用硫酸镁。常用剂量为 25~40 mg/(kg·d),分 1~2 次,最大量 2 g/d。加入 10% 葡萄糖溶液缓慢静脉滴注(20~60 min),酌情使用 1~3 d。不良反应包括一过性面色潮红、恶心等。如过量可用 10% 葡萄糖酸钙拮抗^[7,60]。

(五)茶碱

具有舒张气道平滑肌、强心、利尿、扩张冠状动脉、兴奋呼吸中枢和呼吸肌等作用,可作为哮喘缓解药物。但由于“治疗窗”较窄,毒性反应相对较大,一般不作为首选用药,适用于对支气管舒张药物和糖皮质激素治疗无反应的重度哮喘。一般先给负荷量 4~6 mg/kg(≤250 mg),加 30~50 ml 液体,于 20~30 min 缓慢静脉滴入,继续用维持量 0.7~1.0 mg/(kg·h)输液泵维持,24 h 内 ≤20 mg/kg;或每 6~8 小时 4~6 mg/kg 静脉滴注。若 24 h 内用过氨茶碱,茶碱首剂剂量减半。用氨茶碱负荷量后 30~60 min 测血药浓度,茶碱平喘的有效血药浓度为 12~15 μg/ml,若 <10 μg/ml,应追加一次氨茶碱,剂量根据 1 mg/kg 提高血药浓度 2 μmol/L 计算。若血药浓度 >20 μg/ml 应暂时停用氨茶

碱,4~6 h后复查血药浓度。应特别注意不良反应,尽量在心电监测下使用。

四、其他药物

1. 抗菌药物:多数哮喘发作由病毒感染诱发,因而无抗生素常规使用指征。但对有细菌或非典型病菌感染证据者给予针对性治疗可取得比单用抗哮喘治疗更好的疗效。

2. 免疫调节剂:因反复呼吸道感染诱发喘息发作,或哮喘控制不良导致的呼吸道感染风险增高的患儿,除应用合适的控制治疗药物以外,可联合应用免疫调节剂以改善呼吸道免疫功能。

3. 中药:中医学具有悠久的历史,现代大量实验研究已证明,某些中草药具有抗炎、抗过敏及免疫调节作用,临床实践中也已积累了应用中草药治疗儿童哮喘的丰富经验。但目前仍缺乏各种中药制剂治疗儿童哮喘的多中心、大样本、随机、双盲、安慰剂对照研究。祖国医学强调辨证施治,临床应用时必须根据患儿具体情况选择合适的中药治疗。

附件 3:吸入装置选择

各种吸入装置都有一定的吸入技术要求,医护人员应熟悉各种吸入装置的特点,根据患儿的年龄选择不同的吸入装置^[14],训练指导患儿正确掌握吸入技术,以确保临床疗效。吸入装置的具体使用要点见表 1。

表 1 吸入装置的选择和使用要点

吸入装置	适用年龄	吸入方法	注意点
压力定量气雾剂(pMDI)	>6 岁	在按压气雾剂前或同时缓慢地深吸(30 L/min),随后屏气 5~10 s	吸 ICS 后必须漱口
pMDI 加储雾罐	各年龄	缓慢地深吸或缓慢潮气量呼吸	同上,尽量选用抗静电的储雾罐,<4 岁者加面罩
干粉吸入剂(DPI)	>5 岁	快速深吸(理想流速为 60 L/min)	吸 ICS 后必须漱口
雾化器	各年龄	缓慢潮气量呼吸伴间隙深吸	选用合适的口器(面罩);如用氧气驱动,流量≥6 L/min;普通超声雾化器不适用于哮喘治疗

(鲍一笑 陈爱欢 符州 李昌崇 刘传合 向莉

尚云晓 赵德育 陈志敏 洪建国 执笔)

参与本指南审定的专家(以单位拼音为序):重庆医科大学附属儿童医院(符州、刘恩梅);广州妇女儿童医疗中心(邓力);广州呼吸疾病研究所(陈爱欢);江西省儿童医院(陈强);南京医科大学附属儿童医院(赵德育);上海交通大学附属第一人民医院(洪建国);上海交通大学医学院附属新华医院(鲍一笑、包军);首都儿科研究所附属儿童医院(陈育智、刘传合);首都医科大学附属北京儿童医院(向莉、申昆玲);温州医科大学附属育英儿童医院(李昌崇);浙江大学医学院附属儿童医院(陈志敏);《中华儿科杂志》编辑部(江潮);中国医科大学附属盛京医院(尚云晓)

参 考 文 献

[1] 全国儿科哮喘防治协作组. 全国 90 万 0~14 儿童中支气管哮喘患病情况调查[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1993, 16(哮喘增刊):64-68.

[2] 全国儿科哮喘防治协作组. 第三次中国城市 II 型哮喘流行病学调查[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10): 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.10.003.

[3] 全国儿科哮喘防治协作组. 中国城区儿童哮喘患病率调查[J]. 中华儿科杂志, 2003, 41(20):123-127. DOI: 10.3760/j.issn.0578-1310.2003.02.014.

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

[5] 中国哮喘儿童家长知行调查项目组. 中国大陆 29 个城市哮喘患儿病情控制状况及影响因素[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(2): 90-95. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.02.003.

[6] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(10):745-753. DOI: 10.3321/j.issn.0578-1310.2008.10.006

[7] The Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) 2015 [EB/OL]. 2015. [2016-01-03]. <http://www.ginasthma.org/documents/4>.

[8] British Thoracic Society; Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma [J]. Thorax, 2014, 69 Suppl 1: 1-192. DOI: 10.1136/thx.2008.097741.

[9] Ducharme FM, Dell SD, Radhakrishnan D, et al. Diagnosis and management of asthma in preschoolers: A Canadian Thoracic Society and Canadian Paediatric Society position paper[J]. Can Respir J, 2015, 22(3):135-143.

[10] Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report [J]. Allergy, 2008, 63(1): 5-34. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01586.x.

[11] Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma [J]. Allergy, 2012, 67(8):976-997. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2012.02865.x.

[12] 申昆玲, 邓力, 李云珠, 等. 支气管舒张剂在儿童呼吸道常见疾病中应用的专家共识[J]. 临床儿科杂志, 2015, 33(4): 373-379. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2015.04.021.

[13] 申昆玲, 邓力, 李云珠, 等. 糖皮质激素雾化吸入疗法在儿科应用的专家共识(2014 年修订版)[J]. 临床儿科杂志, 2014, 32(6): 504-511. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2014.06.002.

[14] 洪建国, 陈强, 陈志敏, 等. 儿童常见呼吸道疾病雾化吸入治疗专家共识[J]. 中国实用儿科杂志, 2012, 27(4): 265-269.

[15] 张皓, 邹宇芬, 黄剑峰, 等. 儿童肺功能检测及评估专家共识[J]. 临床儿科杂志, 2014, 32(2):104-114. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2014.02.002.

[16] 中华医学会呼吸病学会肺功能专业组. 肺功能检查指南(第三部分):组织胺和乙酰甲胆碱支气管激发试验[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(8): 566-571. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2014.08.003.

[17] Brand PL, Caudri D, Eber E, et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008 [J]. Eur Respir J, 2014, 43(4): 1172-1177. DOI: 10.1183/09031936.00199913.

[18] Ducharme FM, Tse SM, Chauhan B. Diagnosis, management, and prognosis of preschool wheeze [J]. Lancet, 2014, 383(9928):1593-1604. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60615-2.

[19] Guilbert TW, Morgan WJ, Krawiec M, et al. The Prevention of

- Early Asthma in Kids study: design, rationale and methods for the Childhood Asthma Research and Education network [J]. *Control Clin Trials*, 2004, 25 (3): 286-310. DOI: 10.1016/j.cct.2004.03.002.
- [20] Pescatore AM, Dogaru CM, Duembgen L, et al. A simple asthma prediction tool for preschool children with wheeze or cough [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(1):111-118. DOI:10.1016/j.jaci.2013.06.002.
- [21] 朱蕾, 董利民. 肺功能诊断 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35 (3): 235-237. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2012.03.028.
- [22] Singer F, Luchsinger I, Inci D, et al. Exhaled nitric oxide in symptomatic children at preschool age predicts later asthma [J]. *Allergy*, 2013, 68(4):531-538. DOI: 10.1111/all.12127.
- [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] Thomas M, Kay S, Pike J, et al. The Asthma Control Test (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey [J]. *Prim Care Respir J*, 2009, 18(1):41-49. DOI:10.4104/pcrj.2009.00010.
- [25] Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119(4):817-825. DOI:10.1016/j.jaci.2006.12.662.
- [26] Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control [J]. *Eur Respir J*, 1999, 14 (4): 902-907. DOI: 10.1034/j.1399-3003.1999.14d29.x.
- [27] Zeiger RS, Mellon M, Chipps B, et al. Test for Respiratory and Asthma Control in Kids (TRACK): clinically meaningful changes in score [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128(5):983-988. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.08.010.
- [28] Bel EH, Sousa A, Fleming L, et al. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI) [J]. *Thorax*, 2011, 66(10):910-917. DOI: 10.1136/thx.2010.153643.
- [29] National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007 [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 120 (5 Suppl): S94-S138. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.09.029.
- [30] Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, et al. Guidelines for the management of work-related asthma [J]. *Eur Respir J*, 2012, 39(3):529-545. DOI: 10.1183/09031936.00096111.
- [31] Tai A, Tran H, Roberts M, et al. Outcomes of childhood asthma to the age of 50 years [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(6):1572-1578. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.12.1033.
- [32] O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, et al. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179 (1): 19-24. DOI: 10.1164/rccm.200807-1126OC.
- [33] Griffiths B, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 8: CD000060. DOI: 10.1002/14651858. CD000060. pub2.
- [34] Welsh EJ, Cates CJ. Formoterol versus short-acting beta-agonists as relief medication for adults and children with asthma [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, (9): CD008418. DOI: 10.1002/14651858. CD008418. pub2.
- [35] Zeiger RS, Mauger D, Bacharier LB, et al. Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365 (21): 1990-2001. DOI: 10.1056/NEJMoa1104647.
- [36] Beasley R, Weatherall M, Shirlcliffe P, et al. Combination corticosteroid/ b-agonist inhaler as reliever therapy: A solution for intermittent and mild asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(1):39-41. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.10.053.
- [37] Allen DB. Inhaled corticosteroids and growth: still an issue after all these years [J]. *J Pediatr*, 2015, 161: 1016-1017. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.09.055.
- [38] Pruteanu AI, Chauhan BF, Zhang L, et al. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: dose-response effects on growth [J]. *Evid Based Child Health*, 2014, 9(4): 931-1046. DOI: 10.1002/ebch.1989.
- [39] Ohase Y, Ikeda M, Kurose K, et al. Step-down of budesonide/formoterol in early stages of asthma treatment leads to insufficient anti-inflammatory effect [J]. *J Asthma*, 2013, 50 (7): 718-721. DOI: 10.3109/02770903.2013.795588.
- [40] Rank MA, Brandt ME, McWilliams DB, et al. Outcomes of stepping down asthma medications in a guideline-based pediatric asthma management program [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2013, 110(5):354-358. DOI: 10.1016/j.anai.2013.02.012.
- [41] Adeniyi FB, Young T. Weight loss interventions for chronic asthma [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, (7): CD009339. DOI: 10.1002/14651858. CD009339.
- [42] Scott HA, Gibson PG, Garg ML, et al. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial [J]. *Clin Exp Allergy*, 2013, 43(1):36-49. DOI: 10.1111/cea.12004.
- [43] Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International consensus on allergy immunotherapy [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(3):556-568. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.04.047.
- [44] Bisgaard H, Le Roux P, Bjaerø D, et al. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma [J]. *Chest*, 2006, 130:1733-1743. DOI: 10.1378/chest.130.6.1733.
- [45] Adams NP, Bestall JB, Malouf R, et al. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, (1): CD002738. DOI: 10.1002/14651858. CD002738.
- [46] The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma [J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(15):1054-1063. DOI: 10.1056/NEJM200010123431501.
- [47] Rank MA, Hagan JB, Park MA, et al. The risk of asthma exacerbation after stopping low-dose inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(3):724-729. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.11.038.
- [48] Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ, et al. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(4):339-353. DOI: 10.1056/NEJMoa0808907.
- [49] Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, et al. START Investigators Group. 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.
- [50] Adams NP, Jones PW. The dose-response characteristics of inhaled corticosteroids when used to treat asthma: an overview of Cochrane systematic reviews [J]. *Respir Med*, 2006, 100(8): 1297-1306. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.04.015.
- [51] Castro-Rodriguez JA, Rodrigo CJ. The role of inhaled corticosteroids and montelukast in children with mild-moderate asthma: results of a systematic review with meta-analysis [J]. *Arch Dis Child*, 2010, 95(5):365-370. DOI: 10.1136/adc.2009.169177.
- [52] Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, et al. Montelukast, a

- leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years[J]. Pediatrics, 2001, 108 (3):E48.
- [53] Valovirta E, Boza ML, Robertson CF, et al. Intermittent or daily montelukast versus placebo for episodic asthma in children[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2011, 106 (6):518-526. DOI: 10.1016/j.anai.2011.01.017.
- [54] Hakim F, Vilozni D, Adler A, et al. The effect of montelukast on bronchial hyperactivity in preschool children[J]. Chest, 2007, 131 (1):180-186. DOI: 10.1378/chest.06-1402.
- [55] Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, et al. Beclomethasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial[J]. Lancet Respir Med, 2013, 1 (1):23-31. DOI: 10.1016/S2213-2600 (13)70012-2.
- [56] 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.
- [57] Tee AK, Koh MS, Gibson PG, et al. Long-acting beta2-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2007, (3): CD001281. DOI: 10.1002/14651858. CD001281. pub2.
- [58] Kuusela AL, Marenk M, Sandahl G, et al. Comparative study using oral solutions of bambuterol once daily or terbutaline three times daily in 2-5-year-old children with asthma. Bambuterol Multicentre Study Group[J]. Pediatr Pulmonol, 2000, 29 (3):194-201. DOI: 10.1002/(SICI)1099-0496(200006)29:3<194::AID-PUL194>3.0.CO;2-1.
- [59] Zarkovic JP, Marenk M, Valovirta E, et al. One-year safety study with bambuterol once daily and terbutaline three times daily in 2-12-year-old children with asthma. The Bambuterol Multicentre Study Group[J]. Pediatr Pulmonol, 2000, 29 (6):424-429. DOI: 10.1002/(SICI)1099-0496(200006)29:6<424::AID-PUL424>3.0.CO;2-1.
- [60] Singhi S, Grover S, Bansal A, et al. Randomised comparison of intravenous magnesium sulphate, terbutaline and aminophylline for children with acute severe asthma[J]. Acta Paediatr, 2014, 103 (12):1301-1306. DOI: 10.1111/apa.12780.

(收稿日期:2016-01-15)

(本文编辑:江澜)

Zelen's 研究设计简介

曾琳 张华 赵一鸣

儿科领域的治疗性研究多以非随机的临床试验或观察性研究为主。分析其原因主要是因为随机对照研究在儿科的可行性有限制,如果参加研究就有 50% 的可能被分到对照组,家长肯定会心存疑虑。鉴于此,Zelen's 设计可能是一个好的解决方案,既保留了随机的优点,保证了组间良好的可比性,同时又能兼顾患儿家长意愿,具有良好可行性。

Zelen's 设计是由 Marvin Zelen 在 1979 年提出的一种研究设计类型,其最大的特点是先随机分配研究对象,再知情同意,也有人称之为“预先随机设计”或“随机征求许可设计”。在 Zelen's 设计中,符合要求的研究对象先经过随机化的过程分到不同的试验组(常规方案组和新疗法组)。随机化过程后,根据目前伦理学的要求分别对研究对象进行知情同意。与平行设计的随机对照研究不同的是,常规方案组的知情同意是患者是否愿意参加研究,新疗法组的知情同意是征询其是否接受新的治疗方案。也就是对于被随机分配到常规方案组的研究对象来说,该研究和进入一个观察性研究是类似的,他们代表了一般情况下患者接受标准化常规治疗的效果。而对于新疗法组的研究对象,虽然被随机分到了新

疗法组,但是依然可以根据自己的意愿选择治疗方案。因此 Zelen's 设计中,知情同意过程相对容易被患儿或家属接受,依从性也相对比较好。

可以预见,Zelen's 设计中肯定会有不依从分组的情况出现,有可能会脱落甚至出现新疗法组的患儿接受常规疗法。因此在对研究结果进行统计分析的时候要采用意向性分析法,把随机分到常规治疗组的受试者作为第 1 组,把随机分到新疗法组的受试者视为第 2 组(无论其接受的是常规的治疗方法还是新疗法),直接比较这两组受试者的治疗效果的差异。有学者认为 Zelen's 设计中出现的研究对象换组或脱落的情况,如同临床中真实推广一项新疗法时,常会有部分患者不接受新的治疗方案而选择更为保守的传统疗法。Zelen's 设计中允许新疗法组中有部分受试者选择传统的治疗方案,模拟了真实情况,更近似于临床实际。

由于 Zelen's 设计允许研究对象在随机分组后选择自己更为接受的治疗方案,换组的比例可能比随机对照研究更高。因此,在进行样本量估计的时候应该适当的扩大样本量以保证统计检验效能。而且由于 Zelen's 设计是先随机再知情同意,无法使用盲法,难以避免安慰剂效应的影响,因此,可以考虑增加试验分组,如增加新的常规疗法加安慰剂组,通过其与新疗法组的比较来消除安慰剂效应。

(收稿日期:2016-01-11)

(本文编辑:孙艺倩)

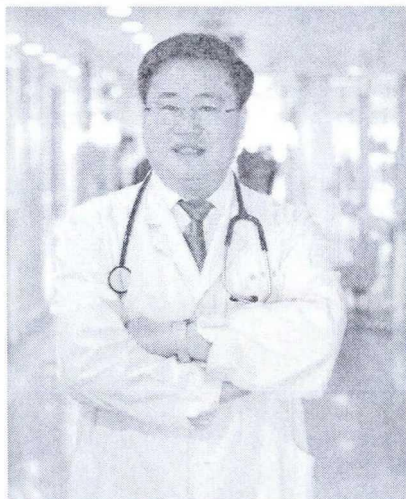
DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.03.004

基金项目:国家科技支撑计划(2013BAI09B14)

作者单位:100191 北京大学第三医院临床流行病学研究中心

通信作者:赵一鸣,Email:Yimingzhao115@163.com

尚云晓教授专家介绍



中国医科大学附属盛京医院小儿呼吸内科（国家临床重点专科）主任、教授、博士生导师。

学术兼职：中华医学会儿科学分会呼吸学组副组长；中国中西医结合学会儿科专业委员会副主任委员；中华医学会儿科学分会呼吸学组全国儿童哮喘协作组副组长、全国儿童肺部疑难少见病协作组副组长；中国医师协会儿科医师分会委员；国家卫计委合理用药专家委员会儿童用药专家组专家；慢性阻塞性肺疾病/支气管哮喘疾病规范管理项目专家委员会副主任委员；国家呼吸系统疾病临床医学研究中心科学指导委员会委员；中华医学会全国医疗事故鉴定专家；中华医学会全国儿童疫苗接种不良反应鉴定专家；东北地区儿科呼吸学组组长；东北三省及内蒙地区儿童哮喘协作组组长；沈阳市医师协会儿科医师分会主任委员；辽宁省儿童哮喘协作组组长；《国际儿科学杂志》编辑部主任；《中国实用儿科杂志》副主编；《儿科大查房》杂志常务编委；《中国中西医结合杂志》常务编委；《中华儿科杂志》等 10 余种核心杂志编委。

科研方向为儿童哮喘的临床及基础研究。先后获得国家自然科学基金、辽宁省自然科学基金等多项课题资助。在国内外核心期刊发表论文 200 余篇；2005 年于韩国首尔获由“亚太地区儿科呼吸、变态反应及免疫学会”颁发的“高级研究学者奖”（中国仅 1 人）。研究成果于 2006 年荣获首届“宋庆龄儿科医学奖”（全国共 5 人获奖）；获辽宁省科技进步奖 2 项。参编医学专著、译著数十部，其中主编 4 部，副主编 4 部；《儿科学双语教材》副主编；参编卫生部规划教材《儿科学》3 部。