

《中国支气管哮喘防治指南(2020 年版)》评述^{*}

王导新 熊伟 王勤 朱涛

(重庆医科大学附属第二医院呼吸内科, 重庆 404000)

【摘要】 支气管哮喘(哮喘)是临床最常见的慢性呼吸系统疾病之一,具有发病隐匿,临床表现多样的特点,同时由于部分患者缺乏典型症状,在临床实践中易出现漏诊和误诊情况。另一方面,我国哮喘患者整体控制率仍处于较低水平。为了促进基层哮喘防治体系建设,进一步增强临床医生尤其是基层医生对哮喘的诊疗能力,本文将从临床实践出发,根据《中国支气管哮喘防治指南(2020 年修订版)》更新内容,对哮喘管理部分尤其是哮喘的特征及治疗等关键问题进行评述,以供临床参阅与借鉴。

【关键词】 哮喘管理;非典型哮喘;重度哮喘;哮喘治疗;哮喘患病率

【中图分类号】 R562.2+5 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2022.01.001

Review of guidelines for bronchial asthma prevent and management (2020 edition)

WANG Daoxin, XIONG Wei, WANG Qin, ZHU Tao

(Department of Respiratory Medicine, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

【Abstract】 Bronchial asthma (Asthma) is one of most common chronic pulmonary diseases. Meanwhile, asthma is a heterogeneous disease with the features of occult onset and variable presentations. Due to lack of classic clinical manifestations in part of asthma patients, misdiagnosis and miss-diagnosis were happened from time to time. Additionally, the overall asthma control status is still not very optimistic in China. Then, in order to improve the asthma management system in primary medical institutions and the ability of asthma treatment in primary physicians, the review is to interpret some key issues in asthma management, which is based on "Guidelines for bronchial asthma prevent and management (2020 edition) Asthma group of Chinese Thoracic Society".

【Key words】 Asthma management; Atypical asthma; Severe asthma; Asthma treatment; Asthma prevalence

支气管哮喘(Bronchial asthma)是患病率最高的

慢性气道炎症性疾病之一^[1-3]。由于空气污染等因素,哮喘的发病率在全球范围内一直呈上升趋势^[1]。至 2003 年第一版《中国支气管哮喘防治指南》发布以来,为了规范新的检测项目和药物使用,更好地与全球哮喘防治倡议(The Global Initiative for Asthma,GINA)^[1]等国际指南接轨,同时兼顾我国医疗的实际情况及哮喘患者的疾病特征,中华医学会呼吸病学分会哮喘学组于 2008、2016 及 2020 年 12 月进行了三次修订。本文主要针对《支气管哮喘防治指南(2020 版)》^[4]简称《2020 年版指南》中更新的内容,结合临床的实际需要,对哮喘规范管理部分尤其是哮喘的特征及治疗等关键内容进行述评,以供临床参阅与借鉴。

1 哮喘的特征

1.1 哮喘的定义 目前认为哮喘的核心是慢性气道炎症性、气道高反应性(Airway hyper-responsiveness,AHR)和可变的气流受限^[5-6]。同时,慢性哮喘

基金项目:国家自然科学基金青年项目(8180011074);重庆市科卫联合医学科研项目(面上项目)(2020MSXM112)

执行编委简介:王导新,医学博士,教授,博士生导师,博士后导师,重庆医科大学附属二院呼吸与危重症医学科主任,国家临床重点专科带头人,中华医学会呼吸分会委员,中华预防医学会呼吸病预防与控制分会委员,中国医师协会呼吸分会委员,中国海医协会呼吸专业委员会常委,“重庆市呼吸与危重症医学研究中心”负责人,重庆市首届医学领军人才;重庆市医学会呼吸专委会副主任委员;国家自然科学基金评审专家;近年主持了国家自然科学基金 4 项,省部级 3 项,厅级 8 项;发表中文期刊论文 200 余篇,SCI 论著 50 篇。获得省部级“科技进步二等奖”一项,重庆市“医学科技进步二等奖”一项;已培养博士 30 余名,硕士 50 余名。

共同第一作者:熊伟,E-mail:2515082986@qq.com

通信作者:朱涛,E-mail:zhutao063020@163.com

引用本文:王导新,熊伟,王勤,等.《中国支气管哮喘防治指南(2020 年版)》评述[J].西部医学,2022,34(1):1-4. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2022.01.001

患者可出现气道重构(重塑)^[2-3, 5]。需要强调的是,哮喘是一种异质性较为明显的疾病,这也是哮喘需要个体化管理的重要原因^[7-8]。

1.2 我国哮喘的流行病学特点 我国哮喘患病率仍然呈现上升趋势^[4, 9]。2010 年,我国进行的多中心流行病学调查研究(CARE 研究)显示,在 164215 例大于 14 岁人群中哮喘的患病率约为 1.24%^[10]。2012~2015 年的[China Pulmonary Health (CPH) study]研究中对 50991 例受试者进行问卷调查,结果显示 20 岁以上人群哮喘的患病率约为 4.2% (95% CI = 3.1~5.6),其中男性 4.6%,女性 3.7%,预估我国哮喘总患病人数约为 4570 万人^[11]。结合临床实际情况,这提示我国有大量哮喘患者仍未规范就诊或漏诊。

另一方面,我国哮喘患者疾病控制率整体偏低。2012 年 11 月~2013 年 6 月,Zhong 等^[12]对我国 48 家教学医院就诊的 4125 例 17 岁以上哮喘患者的控制水平调查后发现,达到哮喘控制(ACT 评分 ≥ 20 分)的为 44.9%,有 55.1%的患者 ACT < 20 分。因此,推测基层医疗机构就诊患者的哮喘控制水平更不容乐观。

1.3 哮喘的鉴别诊断 在 2020 版指南中,新加入了哮喘鉴别诊断部分,指出哮喘主要需与左心功能不全、慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、上气道阻塞性病变、嗜酸粒细胞肉芽肿性多血管炎(Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)、变应性支气管肺曲霉病(Allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA)等疾病相鉴别。在临床实际工作中,该问题常常容易被忽略,部分“治疗效果不佳的哮喘”被简单的归因于“重症哮喘”和“肺部感染控制不佳”等问题。作者曾多次遇见喉癌、甲状腺癌、大气道新生物和 ABPA 等疾病被误诊为“难治性哮喘”的病例。因此,仔细的查体和观察患者,并对相关疾病有足够的认识和理解,才能尽量减少误诊的发生。

1.4 哮喘的分期 在 2020 版指南中,哮喘分为急性发作期、慢性持续期和临床控制期(指患者无喘息、气促、胸闷、咳嗽等症状 4 周以上,1 年内无急性发作,肺功能正常)。在 2016 年版指南中,哮喘分为急性发作期、慢性持续期和临床缓解期(指患者无喘息、气急、胸闷、咳嗽等症状,并持续 1 年以上)。2020 版指南临床控制期的概念更明晰,但在临床工作中该标准是否能够满足临床需要,还需进一步的实践验证。

1.5 不典型哮喘、重度哮喘及重度哮喘的临床类型 在指南中列举了部分不典型哮喘主要包括咳嗽变异性哮喘(Cough variant asthma, CVA)、胸闷变异性

哮喘(Chest tightness variant asthma, CTVA)、隐匿性哮喘、月经性哮喘、阿司匹林哮喘等类型。需指出的是在临床工作中职业性哮喘、运动性哮喘和夜间哮喘等特殊类型均不少见^[13-14],尤其是职业性哮喘常常容易被忽视,所以职业暴露史对于哮喘患者非常重要^[13]。

与 2016 年版指南相比,2020 年版指南重度哮喘的定义发生了重要变化。2016 年版指南“重症哮喘”定义为“在过去 1 年中 $\geq 50\%$ 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”。2020 年版指南“重度哮喘”定义为“在过去的一年中,需要使用 GINA 建议的第 4 级或第 5 级哮喘药物治疗,才能够维持控制或即使在上述治疗下仍表现为“未控制哮喘””。并指出,重度哮喘分为单纯重度哮喘(指 GINA 第 4 级治疗能够维持控制,但降级治疗则会失去控制)和重度难治性哮喘(指 GINA 第 4 级治疗不能维持控制,而需要采用第 5 级治疗,或仍不能控制)。

2020 年版指南增加了重度哮喘临床表型,包括:①早发过敏性哮喘。②晚发持续嗜酸粒细胞性哮喘。③频繁急性发作性哮喘。④持续气流受限性哮喘。⑤肥胖相关性哮喘。由于不同表型的临床特征及对药物的反应存在较大差异,进一步区分重度哮喘的表型有助于对患者进行更有针对性的治疗,并同时有助于评估患者后期的风险。如持续气流受限性哮喘,肺功能表现为持续性不完全可逆的气流受限,其发生机制与气道重塑密切相关^[1]。肥胖相关性哮喘临床症状明显,但嗜酸性气道炎症程度较轻^[1]。同时需要指出的是目前尚无统一的持续气流受限性哮喘的诊断标准^[15-16],所以其临床特征还有待进一步研究。

2 哮喘的治疗

2.1 哮喘的初始治疗 对于哮喘的初始治疗,2020 年版指南有更详尽的叙述,与 2016 年版指南相同,主要根据患者初次就诊时的临床症状和肺功能等指标选择初始治疗方案。与前不同的是 2020 年版的治疗方案更全面、详尽,并对初始控制药物治疗之前临床医师进行哮喘管理的具体内容进行了推荐,包括:①若可能,记录哮喘诊断证据。②记录患者症状控制水平和风险因素,包括肺功能。③考虑影响治疗方案选择的因素。④确保患者正确使用吸入器。⑤计划随访预约。

从临床实践的角度来说,2020 年版指南操作性更强,同时强调了病情评估和定期随访等措施在哮喘管理中的作用和地位。这有利于增加吸入技术和依从

性及对药物不良反应和病情变化的及时监控,降低患者的风险。

2.2 哮喘的长期治疗 2020 年版指南主要的更新内容包括:①首选缓解药物推荐为低剂量 ICS+福莫特罗。②在第 5 级治疗方案中加入了抗 IL-5 单抗、抗 IL-5R 单抗、抗 IL-4R 单抗等靶向药物。在 2020 年版指南在控制性药物部分增加推荐了甲磺司特颗粒,该药物主要通过抑制 Th2 细胞因子(如 IL-4、IL-5 和 IL-13 等),减轻气道嗜酸性粒细胞炎症反应,改善患者气道高反应性^[17]。

2.3 哮喘急性发作期的药物治疗 首先,急性发作是未来 1 年内再次发作的重要危险因素。反复使用吸入 SABA 是治疗急性发作最有效的方法。哮喘急性发作分为轻度、中度、重度和危重,4 个等级。对于轻中度哮喘急性发作,指南推荐增加短效 β_2 受体激动剂(SABA)的次数加上短期使用口服糖皮质激素(Oral corticosteroids, OCS),OCS 推荐剂量为泼尼松 0.5~1.0 mg/Kg,5~7 天。也可考虑增加吸入布地奈德/福莫特罗(160/4.5 μ g) 1~2 吸,总计量 $\leq$ 8 吸/天;或布地奈德、SABA 和短效抗胆碱能药物(SAMA)联合雾化治疗。对于中重度哮喘急性发作,指南推荐治疗包括 SABA+SAMA 联合雾化和全身激素(甲强龙 80~160 mg/天)。同时,可给予氨茶碱(<0.8 g/天)。若经上述药物治疗,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。机械通气主要指针为意识改变、呼吸肌疲劳和 $\text{PaCO}_2 \geq 45$ mmHg^[4,9,18]。以上指标达到任意一条就应考虑行机械通气。可先尝试使用无创通气,若在短时间内无明显改善应立即进行有创机械通气,不应拖延。

此外,针对诱因治疗也是重要环节,包括脱离过敏原和积极抗感染等。

2.4 哮喘的降阶梯治疗 降阶梯治疗总原则在 2020 年版和 2016 年版相同,均推荐哮喘控制维持至少 3 个月,且肺功能恢复正常并维持平稳后考虑降级治疗。降阶梯治疗的具体操作:①应注意降阶梯的时机,应避免患者呼吸道感染、妊娠、旅行期等。②具体 ICS 减量的细节,可考虑每 3 个月减少 ICS 剂量 25%~50%。③每次降级治疗都应视为一次试验,有可能失败,并按期随访,根据症状控制及急性发作的频率进行评估,并告知患者应对方案和措施。④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),最后减去合用的控制药物,以最低剂量 ICS 维持治疗。

由于哮喘患者的明显异质性,在临床实践中降阶梯治疗需谨慎,建议在完善肺功能、FeNO 和诱导痰等

相关检测的基础上综合评估病情后进行。

2.5 重度哮喘的治疗 2020 版指南的该部分内容较前有了大幅修订。首先,统一了重度哮喘、重症哮喘和难治性哮喘的名称和定义(见前述)。对重度哮喘附加药物(生物靶向药物)的使用进行了具体推荐,包括:①抗 IgE 单克隆抗体:如奥马珠单抗(Omalizumab)。②抗 IL-5 单克隆抗体:如美泊利单抗(Mepolizumab)。③抗 IL-5 受体(IL-5R)单克隆抗体:如贝那利单抗(Benralizumab)。④抗 IL-4 受体(IL-4R)单克隆抗体:如 Dupilumab。同时推荐大环内酯类药物(如阿奇霉素)作为重度哮喘的备选药物。另外,2020 版指南还对支气管热成形术(Bronchial thermoplasty, BT)的应用做出了更详尽的描述。

因为以上靶向药物应用临床时间不长(部分药物还未在我国上市),治疗的病例数有限,所以对于国人的治疗效果和不良反应等还需进一步观察。

3 小结

《2020 年版指南》增加了哮喘鉴别诊断,对重度哮喘管理、特殊类型哮喘和某些特殊问题处理也给予了更明确的意见,因此更具临床实用性。随着我国信息化水平及医务人员素质的快速提高,临床医师对于哮喘的基本知识,诊断与鉴别诊断、治疗和随访的认知已有较大水平提升,但哮喘患者疾病控制率仍不令人满意,对于哮喘管理中的细节还有待提高。《2020 年版指南》作为哮喘管理的指导性文件,有助于提升我国哮喘管理的规范化和专业化水平,值得相关专业人员高度重视并认真学习和掌握,以使患者更多获益。

【参考文献】

- [1] Global Initiative for asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. www.ginasthma.org.
- [2] DAI GM, WANG JJ, CHEN ZH, *et al.* Monocyte chemotactic protein-inducing protein 1 negatively regulating asthmatic airway inflammation and mucus hypersecretion involving γ -aminobutyric acid type A receptor signaling pathway in vivo and in vitro [J]. Chin Med J (Engl), 2020, 134(1): 88-97.
- [3] ZHU T, CHEN Z, CHEN G, *et al.* Curcumin Attenuates Asthmatic Airway Inflammation and Mucus Hypersecretion Involving a PPAR γ -Dependent NF- κ B Signaling Pathway In Vivo and In Vitro [J]. Mediators Inflamm, 2019, 2019: 4927430.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2020 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43 (12): 1023-1048.
- [5] MIN Z, ZENG Y, ZHU T, *et al.* Lipopolysaccharide-Activated Bone Marrow-Derived Dendritic Cells Suppress Allergic Airway Inflammation by Ameliorating the Immune Microenvironment [J]. Front Immunol, 2021, 12: 595369.
- [6] 朱小石, 张渝, 邓俊超, 等. 哮喘儿童血清中 IgE, TNF- α ,

INF- γ 水平与疾病严重程度的相关性分析[J]. 西部医学, 2019, 31(10): 1573-1576.

[7] SCHERZER R, GRAYSON MH. Heterogeneity and the origins of asthma [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2018, 121(4): 400-405.

[8] PAPI A, BRIGHTLING C, PEDERSEN SE, *et al.* Asthma [J]. Lancet, 2018, 391 (10122): 783-800.

[9] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组, 支气管哮喘防治指南 (2016 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(9): 675-697.

[10] LIN J, WANG W, CHEN P, *et al.* Prevalence and risk factors of asthma in mainland China: The CARE study [J]. Respir Med, 2018, 137:48-54.

[11] HUANG K, YANG T, XU J, *et al.* Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study [J]. Lancet, 2019, 394(10196): 407-418.

[12] ZHONG N, LIN J, ZHENG J, *et al.* Uncontrolled asthma and its risk factors in adult Chinese asthma patients [J]. Ther Adv Respir Dis, 2016, 10(6): 507-517.

[13] LAU A, TARLO SM. Update on the Management of Occupational Asthma and Work-Exacerbated Asthma [J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2019, 11(2): 188-200.

[14] BOULET LP, TURMEL J, CÔTÉ A. Asthma and exercise-induced respiratory symptoms in the athlete: new insights [J]. Curr Opin Pulm Med, 2017, 23(1):71-77.

[15] OBOJSKI A, PATYK M, ZALESKA-DOROBISZ U. Similarities in Quantitative Computed Tomography Imaging of the Lung in Severe Asthma with Persistent Airflow Limitation and Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. J Clin Med, 2021, 10 (21):5058.

[16] HEKKING PP, LOZA MJ, PAVLIDIS S, *et al.* Transcriptomic gene signatures associated with persistent airflow limitation in patients with severe asthma [J]. Eur Respir J, 2017, 50(3): 1602298.

[17] YOSHIHARA S, YAMADA Y, FUKUDA H, *et al.* Prophylactic effectiveness of suplatast tosilate in children with asthma symptoms in the autumn: a pilot study [J]. Allergol Int, 2014, 63(2): 199-203.

[18] 中华医学会呼吸病学分会, 哮喘学组中国哮喘联盟. 支气管哮喘急性发作评估及处理中国专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2018, 57 (1): 4-14.

(收稿日期:2021-11-24;修回日期:2021-11-29;编辑:郭翠)

《西部医学》可直接使用缩写的常用词汇

缩略语	中文全称	缩略语	中文全称	缩略语	中文全称
AFP	甲胎蛋白	AIDS	获得性免疫缺陷综合征(艾滋病)	ALB	白蛋白
ALT	丙氨酸氨基转移酶	APTT	活化部分凝血活酶时间	AST	天冬氨酸氨基转移酶
AUC	曲线下面积	BMI	体重指数	BUN	尿素氮
Ccr	肌酐清除率	CEA	癌胚抗原	CRP	C-反应蛋白
D-BIL	直接胆红素	ECG	心电图	eGFR	估算肾小球滤过率
ESR	血沉	FBS	胎牛血清	FIB	纤维蛋白原
GFR	肾小球滤过率	GGT	γ 谷氨酰转肽酶	Hb	血红蛋白
HBcAb	乙型肝炎病毒核心抗体	HBsAg	乙型肝炎病毒 e 抗原	HBsAg	乙型肝炎病毒表面抗原
HBsAb	乙型肝炎病毒表面抗体	HBV	乙型肝炎病毒	HCG	人绒毛膜促性腺激素
HCV	丙型肝炎病毒	HDL-C	高密度脂蛋白胆固醇	HIV	人类免疫缺陷病毒
HLA	人类白细胞抗原	IFN	干扰素	IL	白细胞介素
INR	国际标准化比值	LDL-C	低密度脂蛋白胆固醇	MIC	最小抑菌浓度
MRI	磁共振成像	NF- κ B	核因子- κ B	NK 细胞	自然杀伤细胞
PaCO ₂	动脉血二氧化碳分压	PaO ₂	动脉血氧分压	PBS	磷酸盐缓冲液
PSA	前列腺特异性抗原	PT	凝血酶原时间	PET	正电子发射断层扫描
PLT	血小板计数	PPD	结核菌素试验	RBC	红细胞计数
RCT	随机对照试验	ROC 曲线	接受者操作特性曲线	SARS	严重呼吸窘迫综合征
SCr	血肌酐	SPECT	单光子发射计算机断层成像术	T3	三碘甲状腺原氨酸
T4	四碘甲状腺原氨酸(甲状腺素)	T-BIL	总胆红素	TC	总胆固醇
TG	甘油三酯	Th	辅助性 T 淋巴细胞	TNF	肿瘤坏死因子
TP	总蛋白	WBC	白细胞计数	WHO	世界卫生组织