· 标准 · 方案 · 指南 ·

儿童哮喘国际共识

向莉 许巍 姚瑶 付亚南 王静 王群 刘晓颖 高琦 顾希茜 译

【摘要】 哮喘是全世界范围内儿童最常见的慢性下呼吸道疾病。一些指南和/或共识中有儿童哮喘的医疗决策。尽管常规系统性的哮喘管理可以明显改善预后是毫无疑问的,但是这些方法的普及和实施仍然是主要的挑战。因此,最近由欧洲变态反应和临床免疫学会(EAACI)、美国变态反应哮喘和免疫学会(AAAAI)、美国变态反应哮喘和免疫学院(ACAAI)以及世界变态反应组织(WAO)的专家成立的哮喘变态反应和免疫国际联合会(iCAALL)已经决定提议儿童哮喘国际共识。这份共识的目的是强调现有大部分指南中共有的关键信息,严格审查和评述差异,从而提供一个简明的参考。儿童哮喘的管理原则是被广泛接受的。总的来说,治疗的目标是疾病控制。为了达到这个目标,应该教育患儿和家长与医师合作来完成疾病的最佳管理。确定并回避变应原也是十分重要的。应该常规进行评估和监测来再评价和调整治疗。药物治疗是哮喘治疗的基石。在大多数患者,药物的最佳使用能够帮助患者控制症状和减少未来发病的风险。哮喘急性发作的管理是慢性病治疗中需主要考虑的方面。表型特异性的治疗选择也是一种趋势;然而,这个目标仍没有达到。

【关键词】 哮喘;共识;指南;喘息;儿童

International consensus on pediatric asthma

Xiang Li, Xu Wei, Yao Yao, Fu Yanan, Wang Jing, Wang Qun, Liu Xiaoying, Gao Qi, Gu Xiqian, translator. *Key Laboratory of Major Diseases in Children and National Key Discipline of Pediatrics, Ministry of Education, Department of Allergy, Beijing Children's Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100045, China*

Corresponding author: Xiang Li, Email: drxiangli@163.com

【Abstract】 Asthma is the most common chronic lower respiratory disease in childhood throughout the world. Several guidelines and/or consensus documents are available to support medical decisions on pediatric asthma. Although there is no doubt that the use of common systematic approaches for management can considerably improve outcomes, dissemination and implementation of these are still major challenges. Consequently, the International Collaboration in Asthma, Allergy and Immunology (iCAALL), recently formed by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI), American College of Allergy, Asthma & Immunology (ACAAI) and World Allergy Organization (WAO) has decided to propose an International Consensus on pediatric asthma. The purpose of this document is to highlight the key messages that are common to many of the existing guidelines, while critically reviewing and commenting on any differences, thus providing a concise reference. The principles of pediatric asthma management are generally accepted. Overall, the treatment goal is disease control. To achieve this, patients and their parents should be educated to optimally manage the disease, in collaboration with health-care professionals. Identification and avoidance of triggers is also of significant importance. Assessment and monitoring should be performed regularly to re-evaluate and fine-tune treatment. Pharmacotherapy is the cornerstone of treatment. The optimal use of medication can, in most cases, help patients control symptoms and reduce the risk for future morbidity. The management of exacerbations is a major consideration, independent of chronic treatment. There is a trend toward considering phenotype-specific treatment choices; however, this goal has not yet been achieved.

【Key words】 Asthma; Consensus; Guideline; Wheeze; Child

哮喘是全世界范围内儿童最常见的慢性下呼吸道疾病。哮喘通常起病于幼年,进展过程不同,表型不固定,这些随着时间延长可能加重也可能消失。学龄前儿童喘息可能由不同的原因引起;无论是否进行治疗,接近一半的学龄前喘息在学龄期症状消失。然而,哮喘症状可能持续,尤其是在特应性体质和更严重患者哮喘症状经常会持续终生。哮喘对于患者生命质量的影响及其花费都是很高的。因此,适当的哮喘管理会对患者生活质量及他们的家庭还有公共卫生有较多的影响。儿童期哮喘与致敏密切相关,尤其在发达国家。常见暴露如香烟、空气污染、呼吸道感染可能会诱发症状并导致发病和偶发致死。目前,一级预防尚无可能。然而,对于已经发病的个体,大多数儿童可通过适宜的治疗、教育和监测达到并维持控制。

儿童哮喘所面临的更多挑战不能与成人相提并论,其原因在于呼吸和免疫系统的成熟进程、喘息疾病的自然史、缺乏良好的循证医学证据、建立疾病诊断及给药途径的困难、对治疗出现多变及常常不可预测的反应。

基于上述原因,现有多种指南和/或共识性文件来用于指导儿童哮喘的医疗决策,这种现象并不足以为奇。这些文件的变化在于范围和方法、地方、区域或国际聚焦点问题上或者专属于儿科哮喘的适用性上。应用普适性系统路径如指南或国家计划进行疾病管理能够显著改善哮喘结局,这一点是毫无疑问的,但是这些诊疗建议的推广和实施仍然是主要挑战。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2014.01.019

基金项目:北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划(2011-3-053)

作者单位:100045 首都医科大学附属北京儿童医院过敏反应科,儿科学国家重点学科(向莉、许巍、付亚南、王静、王群、刘晓颖),呼吸科(姚瑶、高琦);北京中医药大学护理学院(顾希茜)

通信作者:向莉,Email: drxiangli@163.com

万方数据

综合上述原因，2012 年由欧洲变态反应和临床免疫学会（EAACI），美国变态反应哮喘和免疫学会（AAAAI），美国变态反应哮喘和免疫学院（ACAAI）和世界变态反应组织（WAO）成立的哮喘变态反应和免疫国际联合会（iCAALL）帮助组织了一个国际写作组，通过撰写儿童哮喘国际共识（ICON）来满足对儿童哮喘管理方面的诉求。这份文件的目的是要强调许多现有指南中共性的关键信息，同时，严格评述和评述各项差异，从而提供一个简明的参考。

1　方法学

成立工作委员会并得到 iCAALL 和参与组织的支持。委员会组建的标准是具有国际代表性，与哮喘领域相关并且先前参与过儿童哮喘指南制定。委员会的成员提议评价相关文件。这些指南文件包括澳大利亚哮喘管理手册 2006 版（AAMH）、哮喘管理和预防的全球策略 2011 年更新版［全球哮喘防治创议（GINA）］、5 岁以下儿童哮喘诊断与管理的全球策略 2009 年版（GINA <5）、日本儿童哮喘指南 2008 版（JGCA）、美国心肺血液研究所关于国家哮喘教育和预防计划的专家组报告-3 的哮喘诊断和管理指南 2007 年版［美国国家哮喘教育和预防计划（NAEPP）］、儿童哮喘诊断和治疗的 PRACTALL 共识报告 2008 年版（PRACTALL）、英国哮喘管理指南 2011 年修订版（SIGN）。每个成员承担某一特定领域编制表格及对比包含文件的相关述评的责任。这些后来在作者之间传阅征求意见和修改并编译成第一稿。这份修订文件之后在一个独立审查小组中传阅，其意见在最后的草案中予以考虑，最后草案已得到参与组织主管机构的批准并提交发表。指南建议是从参考文献推断而来并以使用证据级别来呈现（A ~ D）。

2　儿童哮喘的定义与分类

2.1　定义　儿童哮喘与成人哮喘的复杂性和多样性是明显的，人们经常争论什么是真正的哮喘，尤其对于儿童哮喘。然而，没有指南指出儿童哮喘与成人哮喘在定义上的区别。目前所有哮喘相关的定义均是描述性的，包括描述哮喘的症状和类型、潜在发病机制、只是描述的详尽程度有所差异。仅在术语的应用上有细微差别，哮喘是一种慢性疾病，表现为反复发作的喘息、咳嗽、呼吸困难、胸闷，通常还伴随着多变的气流阻塞以及支气管/呼吸道高反应性（支气管高反应性/呼吸道高反应性）。

哮喘的病理本质被认为是慢性炎症。然而，仅 JGCA 的哮喘定义中涉及呼吸道重塑。慢性炎症、呼吸道高反应性和症状之间的因果关联并不明确。一些定义认为炎症引起症状和支气管高反应性，另外一些定义则认为呼吸道高反应性引起症状，其余的定义对于这点则是不确定的。

哮喘定义通常还包含更多描述，如特定的细胞类型［如肥大细胞，嗜酸性粒细胞（EOS）等］，症状出现的时间（尤其夜间或清晨），可逆性（经常性），或触发因子（病毒感染，运动和暴露于变应原）。上述诸项关于哮喘的描述性特点的相对重要性也可能颇受争议；无论如何，这些信息相对于之前提及的被广泛接受的哮喘特征，即非哮喘病所必需，也非哮喘病所专有，因此并未增加该定义的敏感性和特异性。

综上所述，根据上述指南归纳的关于哮喘的简化工作定义如下：哮喘是与多变的气流阻塞和支气管高反应性相关的慢性炎症病变，症状表现为反复发作的喘息、咳嗽、气促和胸闷。

2.2　分类　为了反映哮喘多样性并按照指南进行管理，在哮喘的分类上依据了多种因素，见图 1。

根据年龄进行分类是一个重要因素，与诊断治疗相关。公认的分水岭年龄是 5 岁和 12 岁，此时重要的临床与流行病学特点发生改变。一些文件当中，对婴幼儿哮喘（ <2 岁或 3 岁）进行了更加深入的区分。而在大多数文件中，对青春期哮喘的特点都予以强调，见图 1。

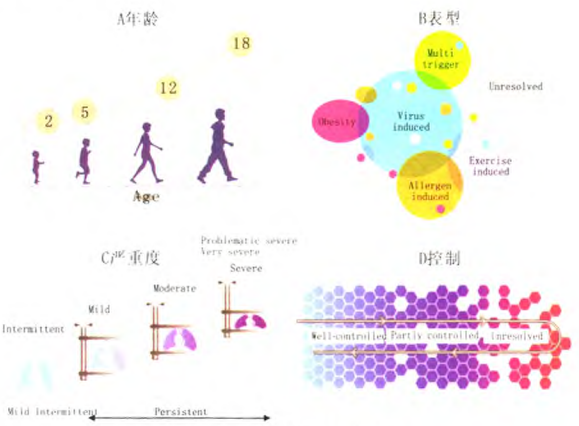

图 1　儿童哮喘的分类

Figure 1　The classification of pediatric asthma

根据严重度和持续性进行哮喘分类已被广泛采纳，但是仍有些许差异。按照持续时间，哮喘通常分为间歇性或持续性，此外 AAMH 还进一步对间歇性分类为非频繁间歇性和频繁间歇性。按照严重度，持续性哮喘通常分为轻度、中度和重度。然而，儿童哮喘诊断和治疗的 PRACTALL 与 SIGN 仅提及重度哮喘，JGCA 则提及最严重哮喘类型。根据严重性/持续性进行分类的方法仍然面临挑战，这是因为需要区分疾病固有的严重程度，治疗抵抗性，及其他因素如治疗依从性。因此，这种分类方法当前仅被用于对疾病严重度的初始评估，并正在被更加适合临床应用的概念所取代，即控制评估。控制这一概念被作为一个动态因素而被广泛接受，是指导治疗的关键所在。控制分级与临床实践密切相关。在哮喘控制水平的专业术语应用上有少许差异，通常应用的是 3 种控制水平分级（控制，部分控制，未控制）。有些研究中提出完全控制的概念，指的是没有疾病活动的状态，见表 1。

在评估严重度和控制水平上，NAEPP 和 GINA 提出了当前损害与未来风险之间的区别。尽管在其他的指南文件中并未提出此项内容，但这 2 个要素是可以明确区分的，并对治疗产生不同的反应；因此，应该予以分别考虑。

表型亚组的概念经常被提及：GINA 与 GINA <5 指南文件均涉及到不同的表型分类系统，但其临床应用价值仍在研究中。NAEPP 指南文件指出关于表型差异的证据逐渐增多，并可能影响治疗方案的选择，但没有提出具体的分类系统。PRACTALL 根据确切的触发因素提出了一种表型分类方法（病毒诱发，运动诱发，变应原诱发，未确定的），选择治疗方案时应考虑这些因素。上述变化可能反映了儿童哮喘不同亚组这一理念的迅速发展的依据。对于许多患者而言，若干个明确的触发因素可被确定，还会随着时间改变，突显了提供一种简单的表型分类系统的难度。今后的表型分类应该体现出其在疾病管理中的重要优势。值得注意的是，大多数指南对“运动诱发性哮喘”和“重度哮喘”都予以了特别关注。

研究建议：（1）儿童哮喘表型应该在细节和定义上进一步确定其特点，如使用流行病学方法，统计学和生物学标准；（2）考虑

万方数据

表 1 哮喘控制
Table 1 Asthma control

分类	要素	控制水平(分级)			
		完全控制	控制	部分控制	未控制
当前损害	白天症状	无	≤2 次/周	>2 次/周	持续
	夜间症状/憋醒	无	≤1 次/月	>1 次/月	每周
	缓解药物的使用	无	≤2 次/周	>2 次/周	每日
	活动受限	无	无	经常	几乎
	肺功能-FEV1, PEF(预测值或个人最佳值)	>80%	≥80%	60% ~80%	<60%
未来风险	发作次数(次/年)	0	1	2	>2
	药物不良反应	无		可变的	

地域特殊性(如低收入国家,气候区);(3)应评估儿童在临床表现下潜在的确切病理生理机制(内表型);(4)需要研究证实表型/内表型分类在临床的应用价值,包括对治疗的不同反应性或疾病自然史;(5)表型特异性生物标志物将更适宜于临床实践;(6)喘息/哮喘特征变化的时间点需要更为精确地确定。

指南更新建议:(1)哮喘未来定义中可以考虑包括呼吸道重塑;(2)今后指南中应考虑当前损害与未来风险的区分;(3)应该更为详细地区别表型/内表型在诊断治疗的差异。

3 发病机制和病理生理机制

哮喘是一种慢性炎症疾病已得到公认,伴随着呼吸道高反应性,呼吸道结构改变即所谓呼吸道重塑,见图 2。有些指南对这些概念进行了更为广泛的讨论,而另一些指南则多关注诊断与治疗,仅在开篇部分提及这些概念或者将其作为哮喘定义中的一部分。

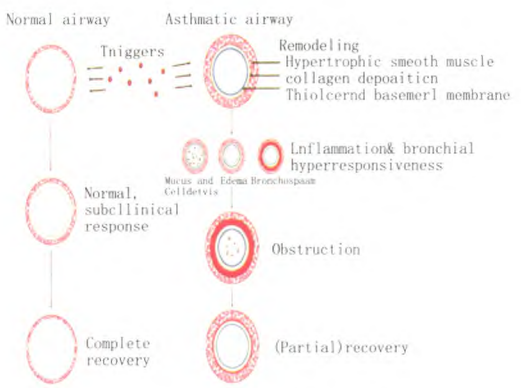

图 2 哮喘呼吸道重塑
Figure 2 Airway remodeling of asthma

哮喘可以在任何年龄段起病,但大部分在年幼时就发病了。很多国家的哮喘患病率在增高,而有些则可能趋于平稳。由于哮喘发病取决于遗传和环境 2 个方面,因此曾一度试图在确定预防的靶点中寻找变化了的环境因子。很多指南提及可能的诱发因素包括感染、微生物暴露、压力、污染物、变应原和烟草烟雾。变应原特异性 IgE 的产生,特别是在幼年时产生 IgE,是哮喘发生的重要危险因素,尤其在发达国家。

遗憾的是,迄今为止在一级预防中,将这些理念转化为实践方案尚无成功实例。虽然室内主要变应原暴露增加将会诱导变应原致敏,从而参与哮喘发生,但由于现有的变应原干预性研究结果并不一致,因此当前的指南在对变应原干预方面的具体建议上均予以了回避。孕期和婴幼儿期避免接触烟草烟雾暴露是唯一确切可以改变的环境因子,可以安全地推荐用于哮喘的一级预防(证据 B)。其他潜在的可能有益的干预措施,如母亲的膳食,或补充维生素 D 仍需要研究确认,而其他一些通过稳定免疫调节机制来作为哮喘一级预防的方法(如口服细菌产物,免疫调节剂)正在积极推行中。

普遍认为持续性哮喘是一种慢性呼吸道炎症性疾病,炎症涉及肥大细胞、EOS、淋巴细胞、巨噬细胞、树突状细胞以及其他炎性细胞的数量增加,结构性细胞如上皮细胞和平滑肌细胞也可能有助于炎症发生。炎性和结构性细胞协同地产生介质如细胞因子、趋化因子和半胱氨酸白三烯,从而加剧炎症反应和促进呼吸道狭窄、呼吸道高反应性。接触非特异性刺激因素和病毒感染后,以及过敏个体暴露于特异性变应原后,产生的呼吸道高反应性与平滑肌过度收缩相关。因炎症启动的神经机制也参与呼吸道高反应性的发生。

哮喘急性发作时启动呼吸道缩窄的机制是水肿、炎性细胞浸润、黏液过度分泌、平滑肌收缩和上皮剥脱的联合作用。这些改变大部分是可逆的,然而,随着疾病的进展,呼吸道缩窄可能形成进展性和恒定性。呼吸道重塑涉及的结构变化包括平滑肌增加、上皮下组织血管增加和充血,基底膜增厚和上皮下各种结构蛋白沉积以及呼吸道正常扩张性丧失。呼吸道重塑最初是在成人哮喘中做了详细的描述,儿童哮喘部分严重类型中也涉及到呼吸道重塑。

研究建议:(1)了解儿童哮喘的机制显然需要加大力度;(2)儿童哮喘表型/内表型的基本机制应该得到更好的认识;(3)在不同表型/内表型儿童哮喘的呼吸道重塑的表现和进展仍需要更为深入的认识;(4)一级预防的重点应该深入研究婴幼儿期/孕期的特点;(5)二级预防,尤其针对儿童特应性皮炎,有可能改善病情。

指南更新建议:指南中病理生理机制是指南的背景,对儿童哮喘的支气管炎症和重塑的现有知识可作更为详细地阐述。

4 自然史

哮喘可以持续,或缓解后复发。有相当比例的喘息儿童会长大至某个年龄而不再出现症状,因而哮喘的自然史和预后对儿童尤为重要。在过去 10 年的医学文献中,有关长期缓解或疾病进展与持续两大方面的可能性受到高度关注。然而,除了普遍的理念认为哮喘系幼年早期发病,可呈慢性病程外,在许多当前的指南里,哮喘的自然史仍不甚显著。

有关哮喘自然史最详尽的参考在 NAEPP 中有所制定。在 3 岁前有喘息表现的儿童中,大多数在 6 岁以后都不会有明显症状。然而,至 6 岁发生肺功能减退者主要是在哮喘症状始于 3 岁前的儿童中。对于有间歇性喘息病史的 3 岁以下儿童,哮喘预测指数以父母哮喘史和经医师诊断的特应性皮炎作为主要标准,连同外周血 EOS 增多、除外感冒喘息、经医师诊断的变应性鼻炎作为次要标准,来预测 6 岁时疾病的持续。至少在 3 个独立人群中表明,哮喘指数具有适度预测疾病持续进入学龄早期的性能,并在 GINA <5 中得到推荐。然而,由流行病学研究的发现来推断临床背景下或不同人群中个体患者未来风险

万方数据

的评估,并不简单直接。

PRACTALL 同样强调了儿童早期反复喘息的多变自然史类型。患有反复喘息的婴儿发育至青春期时,发展至持续性哮喘的风险更高,特应性儿童尤其更易持续喘息。另外,1 岁以内哮喘症状的严重程度与后期预后密切相关。然而,随着年龄的增长,喘息的发病率和不同时期患病率均明显下降。

研究建议:(1)预测喘息持续的生物学标志物的需要;(2)进一步描述儿童哮喘表型的稳定性/自然史是有益的;(3)关于儿童哮喘发病、急性加重与呼吸道重塑间的关系应得到探索;(4)对哮喘预测指数的进一步研究可能会改善它们的预测效能和/或推广其适用范围;(5)指南建议的对哮喘自然史治疗的效果需进一步研究。

指南更新建议:(1)自然病史是儿童哮喘的重要组成部分,需引起重视;(2)哮喘持续性的风险评估应得到强调。

5　诊断

通常认为反复发作喘息的病史是儿童哮喘诊断的起点。虽然推荐至少 3 次发作(定为反复发作喘息),但并未明确哮喘发作次数/频率。典型的哮喘症状对于明确诊断是非常重要的,这些症状包括暴露于各种刺激所诱发的反复发作的咳嗽,喘息,呼吸困难,或胸闷,刺激包括刺激物(寒冷、烟草烟雾),变应原(宠物、花粉等),呼吸道感染,运动,哭闹,或大笑,尤其在夜间或清晨出现症状(证据 A-B)。个人特应性病史(如湿疹,变应性鼻炎,或食物/吸入性变应原过敏)和哮喘家族史有助于哮喘确诊,见表 2。

表 2　儿童哮喘的诊断

Table 2　Diagnosis of pediatric asthma

病史
反复呼吸道症状(喘息,咳嗽,呼吸困难,胸闷)
在夜间/清晨呈现典型加重
可因运动、病毒感染、暴露烟草烟雾、灰尘、宠物、真菌、潮湿的环境、气候变化、大笑、哭闹、暴露于变应原而导致急性发作
个人特应性病史(湿疹,食物过敏,变应性鼻炎)
哮喘或特应性疾病的家族史
体格检查
胸部听诊有哮鸣音
其他变应性疾病如鼻炎或湿疹的症状/体征
肺功能评估(包含有可逆性试验的肺量计测定,如果条件受限优选 PEFR)
特应性评估(皮肤点刺试验或血清特异性 IgE)
排除其他诊断的检查(如胸部 X 片)
治疗性实验
呼吸道炎症的评估(FeNO,痰嗜酸性粒细胞)
呼吸道高反应性的评估(非特异性支气管激发实验,如乙酰甲胆碱、运动)

注:PEFR:呼气峰流速值的比率;FeNO:呼出气一氧化氮　PEFR: peak expiratory flow rate;FeNO:fractional exhale nitric oxide

考虑到哮喘症状的非特异性,并且可能在诸多不同的条件下导致症状的发生,因此鉴别诊断非常重要,包括常见儿童问题以及众多罕见却严重的儿童疾病,所有指南均已列出鉴别诊断的疾病谱且差异甚微,见表 3。

6　肺功能评估

肺功能评估对哮喘的诊断和监测都是重要的。但是,肺功能正常并不能排除哮喘的诊断,尤其是对间歇性和轻度的哮喘患者。因此,这些检查被认为是支持性检查。当儿童出现症状的时候进行肺功能检查能提高诊断的敏感性。

推荐适龄儿童使用肺量测定法,保证操作的准确性;推荐的最小年龄在 5 ~ 7 岁。目前限于儿童证据稀少,异常值的判定点仍与成人类似[第 1 秒用力呼气容积(FEV1)80% 预计值,支气管舒张试验后可逆性 ≥ 12%,200 mL,或者是 ≥ 10% 预计值];但是,这些指标需要重新评估。肺量测量法在一些环境中尤其是低收入国家可能并不容易进行。

表 3　儿童哮喘的鉴别诊断

Table 3　Pediatric asthma differential diagnosis

感染性/免疫性疾病	感染性/免疫性疾病
变应性支气管肺曲霉菌病	机械性阻塞
严重变应反应	先天性畸形
毛细支气管炎	淋巴结大或肿瘤
免疫缺陷	异物吸入
反复呼吸道感染	喉软骨软化/气管软化
鼻炎	血管环/喉蹼
鼻窦炎	声带功能障碍
结节病	其他系统
肺结核	先天性心脏病
支气管病变	胃食管反流病
支气管扩张	神经肌肉病变
支气管肺发育不良	心因性咳嗽
囊性纤维化	
原发性纤毛运动障碍	

对于能够正确操作的儿童,使用呼吸峰流速值(PEF)测定可能有助于支持可疑诊断。但是,NAEPP 指出 PEF 的正常范围是宽泛的,因此同诊断疾病相比,PEF 更有助于监测病情。

对于 <5 岁的儿童,已应用的新的肺功能检测方法(包括脉冲震荡法和特殊呼吸道阻力体描仪测定)需要儿童更少的配合;但是这些检测在非专科中心并不容易进行。

7　呼吸道高反应性和呼吸道炎症的评估

通过吸入乙酰甲胆碱、组胺、甘露醇、高渗盐水或冷空气激发来评价的呼吸道高反应性试验,已经在成人中应用于哮喘的支持或排除诊断。在多数哮喘指南中,对于这些方法在儿童中的应用得以保留。但是,儿童呼吸道高反应性测定的精确度不足,因为吸入的药物剂量未根据患者的情况进行调整。运动也可以用来评价呼吸道高反应性,但是对于不同年龄的儿童使用标准化的检测有困难。这些方法学问题使得这项检查主要用于科学研究,而临床实践应用较少。

虽然各种指南没有强调 FeNO 的应用,但是最近的研究数据表明 FeNO 是一项有效的诊断工具。近期已出版关于 FeNO 应用和说明的循证指南。这项指南支持使用 FeNO 来检测 EOS 呼吸道炎症,确定糖皮质激素对治疗的反应性,监测呼吸道炎症来决定对糖皮质激素潜在的需求以及揭示对糖皮质激素治疗的不依从性。但是,在很多国家,FeNO 测定在专科中心之外应用较少。

虽然痰 EOS 有帮助,但是并无足够数据支持这项检测指标在临床的有效性,因此目前不建议应用痰 EOS 来诊断或监测儿童哮喘。

7.1　特应性评估　普遍共识认为,小儿如果怀疑或诊断为哮喘需要对其进行特应性评估。特异性变应原致敏的鉴定可以支持哮喘的诊断,可以指出可避免的疾病诱因,并对疾病的持续有预后价值。考虑到操作的简便性、花费、准确性和其他参数,体内(变应原皮肤点刺试验)和体外(特异性 IgE 抗体检测)方法均可应用。

7.2　特殊考虑　依据年龄不同,诊断方法上有重要区别。多数指南认识到对 2 ~ 3 岁以下儿童诊断哮喘的困难。除了缺乏该年龄段的客观检查外,药物治疗反应不理想以及自然史的变异

万方数据

使该年龄段的诊断至多只是暂时的。

对于诊断不确定的病例,尤其对于 5 岁以下儿童,建议短期(如 3 个月)吸入性糖皮质激素的试验性治疗。治疗期间症状显著改善,治疗结束后恶化,支持哮喘诊断,但阴性反应仍不能完全排除诊断(D 类证据)。

尽管儿童哮喘的多样性得到广泛认识,且各种表型或亚群在不同文件中被提到,然而除外运动性哮喘,对于特定表型的诊断要求尚少有细节或共识。

研究建议:(1)确定呼吸道炎症的生物学标志物,既能反映初始和当前持续治疗决定的信息,又临床实用;(2)对于哮喘和/或特定表型的诊断和预后标志无疑是需要的;(3)呼吸道病理间接、非侵入性的方法对幼儿的诊断研究有所帮助;(4)发展针对幼龄儿童的简易肺功能测试会改善诊断;(5)对儿童肺功能截点(FEV1,支气管扩张剂反应性)研究的需要。

指南更新建议:(1)更新的肺功能检测手段(如脉冲震荡法)可作为幼龄儿童哮喘诊断的帮助之一;(2)当数据获取后,儿童肺功能的截点应得到认识;(3)外周呼吸道参数可对诊断性评估有帮助;(4)FeNO 在诊断与监测中的作用可以重新评估;(5)呼吸道高反应性(AHR)评估在临床实践中的作用应清楚定义。

8 儿童哮喘的管理原则

众多哮喘治疗指南,以不同角度阐述哮喘管理的原则及内容,但从这些指南中所获得的信息却是一致的,即哮喘的慢性病程和易变性特征,见图 3。

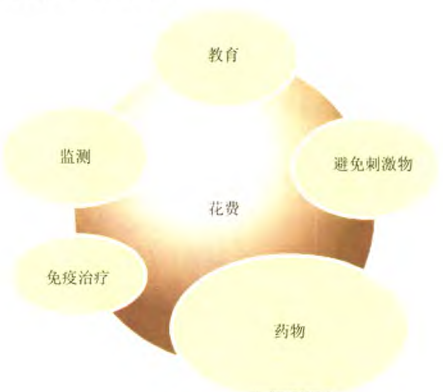

图 3 哮喘管理

Figure 3 Asthma management

患儿及其家长或监护人应接受哮喘治疗教育,并与哮喘健康教育使者共同合作,以优化哮喘的管理。教育与形成合作关系对哮喘治疗计划的实施及成败起着至关重要的作用(证据 A-B)。特异性(变应原)及非特异性刺激物(如烟草、非运动),以及某些危险因素可以促发或加重炎性反应,所以识别(证据 A)与避免(证据 B-C)这些因素也是十分重要的。

因为哮喘是一个易变性的病症,需要在治疗中反复评价及微调治疗方案,所以应该规律地评估及监测治疗方案(证据 A-B)。药物治疗是哮喘治疗的基础。对大多数患者而言,合理的药物使用可以控制症状,并降低未来发作的风险。若患儿有明确地变应原诱发其症状发作,则可进行相关变应原特异性免疫治疗(证据 B)。

哮喘急性发作的管理是应该主要考虑的,其独立于慢性治疗过程。目前哮喘治疗的趋势倾向于表型特异性治疗方案的选择,但是尚未制订出共识方案。运动诱发哮喘是所有指南中公认的哮喘表型之一,建议使用其特异性治疗方案。另外,各指南强调了重症难治性哮喘治疗方面的种种挑战。年龄特异性的诊疗建议通常分为 2 层或 3 层。目前认为针对最小年龄组患者治疗建议的证据是不充足的。

总体来说,治疗的目标是控制疾病,包括减少未来发作的风险,如哮喘急性加重。既往认为早期治疗能有效地改变疾病的自然病程,然而最近一些研究表明即使延期使用吸入激素治疗,尽管有许多益处,仍然不能改变疾病的自然发展进程(证据 A)。变应原特异性免疫治疗目前是唯一 1 个可能长期改变疾病进展的治疗,然而专家们对该治疗效果的循证医学证据的评价持有不同观点,因此有待进一步研究。

哮喘管理是一个整体。其中包括患者及家长教育,识别及避免刺激物,在良好的治疗计划下正确地使用药物,规律监测,这些因素在哮喘控制方面起着至关重要的作用。哮喘的管理应该根据实际情况做出相应调整,要因地制宜。

研究建议:(1)应探究表型特异性管理策略是否优于现有的管理方案?(2)针对重症哮喘的诊断,管理及治疗。

指南更新建议:(1)制订表型特异性哮喘管理方案会有效;(2)引入概率模型,考虑未来风险有助于指南的设计。

9 教育

哮喘的教育不应被视为一个单独的事件,而是一个持续的过程。在随后每次的咨询或随访中都应得到重复和补充。哮喘教育基本内容已达成共识:疾病本质的介绍(慢性,易复发性),长期治疗的需要(必要性),各种药物的使用方法(哮喘控制药及缓解药)。更重要的是,哮喘教育应高度强调严格按医嘱用药的重要性(即使是在没有症状的时候),应涉及书面制定吸入装置和峰流速仪的正确使用方法并亲身示范。哮喘教育应根据患儿家庭社会文化背景量身定制。

对于哮喘自我管理的教育是一个不可或缺的组成部分(证据 A):其虽不能取代专业医疗照顾,却能够帮助患者和/或照顾者达到和维持哮喘控制,在处理疾病日间症状方面与医疗保健专业人员形成合作关系。这包括避免或处理可识别触发因素的能力,如感染、变应原及其他环境因素(如香烟雾)。

现在普遍推荐使用一个书面的个体化的管理计划,叫做哮喘行动计划。其应包括日常的药物使用方法,并具体说明关于哮喘加重或失控制的早期识别和正确的处理方法。对于哮喘症状的教育性诠释最重要,作为当前哮喘情况替代指标的 PEF 监测值的使用也同等重要,尽管这种监测在小年龄患儿中可能存在困难。补充材料和/或关于哮喘管理结构化模板及进一步指导等的相关信息可以从以下机构的相关文献中获得(AAMH, GINA, NAEPP, SIGN)。遗憾的是,无论是患者还是专业医师都没有对书面哮喘行动计划形成足够重视。

现在普遍认为对于哮喘教育应给予不同年龄层的儿童相适应的教育方法;特别是 JGCA 和 PRACTALL 共识报告推荐按特定年龄分层制定教育目标及内容,鼓励并发动更多较大年龄儿童参与疾病的自我管理。

在中重度哮喘患者人群中进行教育干预更易看到其重要性(因此应强烈推荐),轻度患者亦可获益,但教育干预的临床效应却难以证实。

最初在诊室或诊所的哮喘教育可以通过在其他地点实施教育干预而得到补充。由青少年主导参与的以学校为基础的哮喘教育计划可以得到广泛哮喘儿童的参与和接受(证据 B)。因为哮喘发作去医院看急诊时也可以为患儿及他们的家庭提

万方数据

供简短、有针对性的教育课程。基于计算机或网络的教育干预方法也值得一用，特别是针对年龄较大的儿童及青少年（证据 B）。

当前部分指南中药房的集中教育以及全民疾病教育较少被优先考虑。而只有 PRACTALL 共识报告中提到有必要对卫生当局和政府进行哮喘教育宣教。对于医疗专业人员的教育是不言而喻的。

研究建议：（1）教育计划制定主要取决于当地的文化背景，因此，以这些（上述）理念为基础的本土化教育计划版本应得到发展；（2）有必要提高哮喘家庭和专业医师对于哮喘管理计划的应用。

指南更新建议：（1）应该勇于探索在当地和全国范围内实行教育管理计划；（2）通过患儿父母的社会文化水平量身制定教育计划可能有重要实际意义。

10　触发因素回避

多种特异性和非特异性的刺激可以触发哮喘症状或使哮喘症状加剧。避免这些因素会给疾病的活动性带来有益的效果。人们普遍认为呼吸道的病理生理是吸入性变应原通过 IgE 介导的，但并不是每一种变应原对所有患者是同等重要的。因此，人们的共识是试探性地变应学检查（包括临床相关评估详细的病史、皮肤点刺试验和特异性 IgE 测定）应先于所有减少相应变应原暴露的措施（证据 B）。

现在在变应原回避的作用方面仍有一些错误理解。一些文件（JGCA，NAEPP3 和 PRACTALL）对于患有哮喘的过敏患者减少变应原暴露提出了特殊的建议。室内变应原（尘螨、宠物、蟑螂和真菌）是主要的致敏原并且是特异性治疗措施的目标（证据 B-D，取决于变应原和干预措施）。其他的指南（AAMH，GINA 和 SIGN）对于证据的说明更为谨慎并且强调了目前哮喘控制回避策略未经证实的有效性。变应原的完全回避通常是不切实际的也是不可能的，并且经常限制患者，而一些措施又会涉及巨大的花费和不便。不仅如此，现在普遍的观点认为对于室内变应原进行单一的干预措施其效果有限。如果需要采取措施，多重综合的方法是临床获益的先决条件（证据 A），并且根据特异性变应原分布调整环境干预措施已经显示出增值价值。我们一般很少管理室外变应原，因为通过人为的措施不能改变其状态水平，在适当的时期待在室内或许是唯一可行方法。

尤其在发展中国家，室内和室外的污染可以是主要的触发因素。成人停止吸烟，减少烟草烟雾环境以及不同的室内室外污染物和刺激物的暴露，这些措施都应该在哮喘儿童中进行尝试（证据 C）。做到变应原回避需要强有力的措施。同样地，对于相对不常见的药物过敏（如非甾体类抗炎药）或者是食物过敏（如亚硫酸盐）的哮喘儿童，应建议完全的变应原回避，但是仅仅在明确哮喘与变应原的因果关系后。

研究建议：（1）多方面干预的额外试验有助于说明变应原回避的作用；（2）个人暴露的评估对于任何效应的量化都至关重要。

指南更新建议：应强调与暴露相关的当地环境的差异。

11　药物治疗

哮喘治疗的目标是应用最少的药物使疾病得以控制。哮喘药物治疗是指长期控制治疗，需与急性发作期治疗加以区别，且将被分别探讨。

在初始评估中，在患者尚未接受哮喘药物治疗前，可以抓住对疾病严重程度做出评价的唯一机会。大部分指南建议在初始评估中以疾病严重程度分级为标准来选择起始治疗方案等级。2011 年 GINA 略去了这一步骤，而 PRACTALL 则建议应用严重程度及控制等级来选择起始治疗方案。

在初始评估后，根据疾病控制情况以升级或降级治疗方案。在控制情况评价中，NAEPP 和 GINA 均考虑了当前损害和未来风险两方面的区别，这有利于对上述 2 个因素的各自理解。

如果治疗 1 ~ 3 个月后，病情未控制，在除外装置使用、依从性、环境控制、变应性鼻炎的治疗以及诊断等问题后，应考虑升级治疗。如果病情控制 3 个月以上，可以考虑降级治疗（证据 A-B）。

12　药物分类及其特性

尽管哮喘的研究日新月异，但现有的哮喘药物仍是屈指可数。激素、β_2 受体激动剂（LABA）、白三烯调节剂是主要的药物类型。在以往治疗中，色酮及黄嘌呤的应用广泛，但由于前者药效有限后者不良反应发生率高，所以目前已很少应用。最新的哮喘治疗药物奥玛珠单抗是一种 IgE 单克隆抗体，是第 1 个在临床应用的免疫调节生物制剂，其他类似的生物制剂目前也在临床试验评估中。根据药物的应用，哮喘的治疗药物可分为急性缓解期用药和长期控制用药。

12.1　急性缓解期药物　缓解剂用于哮喘急性发作，在几分钟内通过舒张支气管的作用使得哮喘症状得以缓解。吸入速效 LABA，如沙丁胺醇，是所有年龄段患儿的一线用药（证据 A）。虽然间断或长期应用 LABA 可以启动或增加抗感染治疗的效应，但通常还是以按需使用为基础。与其他缓解剂相比，LABA 安全性好，且对平滑肌细胞的作用最快最强，剂量依赖，其常见的不良反应是剂量依赖、自限性颤抖及心率增快。不推荐应用口服 LABA。抗胆碱能药物是二线缓解剂，目前常用异丙托溴铵，其作用强度较 LABA 弱。

12.2　长期控制药物　吸入性激素（ICS）。有确凿证据表明，针对各年龄段哮喘患儿，应用治疗剂量的 ICS 可以改善症状及肺功能，降低额外药物的应用，减少因喘息急性发作的住院率，因此各指南或治疗方案均推荐：持续性发作的哮喘患儿应每日用 ICS。哮喘的抗感染治疗是多方面的，其初始治疗通常选择 ICS（证据 A）。

低剂量 ICS 可以使大部分哮喘分级轻度的患儿病情得到控制，见表 4。不是每种 ICS 及各年龄段均有明确的剂量-反应曲线，对大部分患儿而言，药物达到平台期时均能起效，起效剂量约为中等剂量或低于中等剂量。但需要指出的是，对于哮喘分级为间歇性的患儿或病毒诱发性喘息的婴幼儿，应用低剂量 ICS 的证据有限，且存在争议。

一旦症状控制良好，应该逐渐将 ICS 减至最低有效剂量。患儿对 ICS 治疗的反应性存在很大差异，所以最低维持剂量应该是个体化的。

ICS 对患儿的生长发育的影响是一个争论热点问题，所以应用 ICS 时应权衡其利弊。部分研究以大年龄患儿为研究对象，结果均提示应用 ICS 的患儿在第 1 年内其身高生长降低接近 1 cm，而在学龄前患儿中，结论并非完全一致。这种影响会在停药后一段时间逐渐消除，然而对于那些易被影响，或长期受影响的患儿应该额外关注。最近，CAMP 研究中的数据显示不能排除 ICS 对患儿成年期最后身高的影响。

万方数据

表 4 吸入性激素剂量对照

Table 4 Inhaled steroid dose epuivalence

药物	日最低剂量(μg)
二丙酸倍氯米松 HFA	100
布地奈德	100
布地奈德(混悬液)	250
环素奈德	80
氟尼缩松	500
氟尼缩松 HFA	160
氟替卡松丙酸酯	100
莫米松糠酸酯	100
醋酸曲安奈德	400

吸入激素及其起始(最低)剂量。中剂量是起始剂量的 2 倍,高剂量是起始剂量的 4 倍,其中氟尼缩松及曲安奈德的高剂量是起始剂量的 3 倍。激素的不良反应如白内障或骨质疏松,在儿童期很少发生。

对中低剂量 ICS 应用的研究多见,而针对高剂量 ICS 应用的研究很少。另外,需要注意激素总量应包括针对变应性鼻炎或特应性皮炎局部应用激素的剂量。

ICS 的作用和生物利用率具有个体差异性。然而,哮喘治疗的剂量-反应关系曲线相对平坦,同时治疗反应的个体差异较大,所以目前尚无研究能确定这些差异的临床相关性。

白三烯受体拮抗剂(LTRA)。在 LTRA 中,孟鲁司特在全球广泛应用,另外,还有 NAEPP 中提到的扎鲁司特,以及 JGPA 中提到的普鲁斯特。LTRA 可以改善各年龄段患者的临床症状、肺功能水平以及减少急性发作次数(证据 A)。虽然个别患者应用 LTRA 的作用优于 ICS,但是在临床研究中,ICS 的有效性要大于 LTRA。有证据表明,LTRA 在运动诱发哮喘中特定的治疗效果,可能优于其他治疗方案。因此,大多数指南建议:在哮喘长期控制治疗的初级治疗方案中,可将 LTRA 定为低剂量 ICS 后的第二治疗选择,或为一线治疗的备选药物(AAMH, PRACTALL)。在升级治疗中,LTRA 也可作为联合用药,但其有效性次于联合长效 LABA。PRACTALL 中建议,LTRA 可能特别适用于合并鼻炎的患者。

相比较而言,孟鲁司特的不良反应较少。但需要特别指出的是,扎鲁司特可以引起肝功异常。

LABA 包括沙美特罗及福莫特罗,具有长效的支气管扩张作用。在大年龄患儿及成人中,ICS 联合 LABA 比高剂量 ICS 更能改善哮喘的预后。然而,目前有部分小概率事件的报道称,每日应用 LABA 致严重哮喘急性发作和猝死,这些事件具有明确的统计学意义。另外,鉴于小年龄患儿应用 ICS 联合 LABA 治疗效果的循证性次于年长患儿或成人,LABA 在儿童哮喘的治疗中的地位存在争议。

全部指南或治疗方案均指出 LABA 必须与 ICS 联合应用,作为附加治疗药物。在某种情况下,ICS 联合 LABA 是 5 岁以上(SIGN, GINA)或 12 岁以上(NAEPP)哮喘儿童的推荐附加治疗方案,或是 5 岁以上儿童(AAMH, NAEPP)或是任何年龄(JGPA)的备选方案,而在 PRACTALL 中,则是次级附加治疗方案。因为缺少证据,5 岁以下 GINA 方案中不推荐应用 LABA 联合 ICS。5 岁以下儿童应用 LABA 的安全性及有效性尚不清楚,所以应慎用。ICS 联合 LABA 方案作为年长儿的治疗选择,在其部分特殊群体中效果显著。所以,联合 LABA 应用时应权衡利弊。

应用联合药物单一吸入装置,而不是一药一装置时,可提高用药的依从性及装置使用的有效性,以减少 LABA 的过度应用及 ICS 的应用不足的可能性,从而降低潜在严重不良反应的发生。利用福莫特罗起效速度快的特点,可以通过单一装置同时吸入缓解和维持药物,即维持和缓解治疗策略(SMART 策略)。在成人患者中,这一策略的效果得到公认,而在儿童患者中,同样有效。

色酮类药物:色甘酸钠和奈多罗米调节肥大细胞炎症介质的释放和 EOS 趋化。一些研究显示了在 5 岁以上儿童中该药物的部分效果;然而,这些证据尚不充分。每天服用 3 ~ 4 次色酮类药物,其作用效果不及 ICS,但其安全性高。基于这种情况,色酮类药物的作用有限,但"在传统意义上"被大多数指南作为二线治疗药物,针对轻症/初始治疗阶段以及预防运动性哮喘。但不管怎样,色酮类药物在许多国家中已经消失。

茶碱类药物:最常用的药物为甲基黄嘌呤,其有支气管扩张作用及轻度抗感染作用,可作为 ICS 的附加用药,但其作用效果比 LABA 弱(证据 B)。然而其治疗窗窄,且有严重的不良反应,因此需要监测其血药浓度。因此,其不适合作为长期控制用药,建议作为二线治疗药物的最后选择。

奥玛珠单抗:对于使用常规药物控制不佳的变应性哮喘儿童可以应用奥玛珠单抗(证据 B)。其可以减少症状、急性发作和改善生活质量及一定程度上减少肺功能的损伤。

12.3 哮喘药物治疗方案 在各个指南中均详细说明了哮喘药物的治疗方案。尽管这些方案构架和细节存在差异,但均有共同之处。这些指南都是按年龄划分治疗方式。婴儿期相关药物的治疗证据不足,且药物反应不一致的,经常是效果欠佳。针对青少年患者,主要问题存在于哮喘管理方面,多数表现为缺乏依从性。

各个指南公认无论症状严重程度及控制情况,任何年龄的哮喘患者均可使用急性缓解期药物(常用吸入短效 β_2 受体激动剂)。以按需使用的原则;频繁或增加使用可能提示控制不佳,需要长期控制治疗/升级长期控制治疗。

以下是各阶段长期控制治疗方案:

第 0 级:最低级别,不需要长期控制药物。

第 1 级:需要单一长期控制药物。对大多数患者而言,首选低剂量 ICS(证据 A)。LTRA 作为第二选择(GINA, GINA < 5, NAEPP, SIGN < 5 岁),但当不能使用激素类药物时(SIGN 5 ~ 12 岁),可将其作为同级别选项(PRACTALL, AAMH),甚至可以成为首选(JGCA < 5 岁)。之所以各指南间存在上述差别,是因为普遍来说 ICS 比 LTRA 更有效,但也有部分患者特别是在小年龄患儿和特应性反应不强的患儿中,可能对 LTRA 的治疗反应更好。LTRA 安全性好且服用方便易被家长及患者接受。色酮类药物(NAEPP, AAMH, JGCA, SIGN)和茶碱(年龄 > 5 岁, NAEPP, JGCA, SIGN)也可作为这一级别治疗的选择。然而,色酮类药物在许多国家已经不能获取,另外结合前文提到茶碱的缺点,或许应该将其从该级别治疗中排除。但是应考虑到在发展中国家,可能无法获得或负担不起哮喘的一线药物。

第 2 级:可以增加 ICS 至中等剂量,或联合应用第 2 种药物。这级治疗方案的选择变数很大,且在某种程度上存在争议。在 > 5 岁的儿童,GINA 和 SIGN 推荐 ICS + LABA, JGCA 和 AAMH 建议增加 ICS 的剂量,NAEPP 在 5 ~ 12 岁儿童中无使用偏好,但在 > 12 岁儿童中建议可以成倍增加 ICS 或 ICS + LABA,而 PRACTALL 则建议成倍 ICS 或 ICS + LTRA。对于 5 岁以下的儿童,在 GINA < 5, AAMH, JGCA, NAEPP 中常用增加 ICS 剂量的方案;SIGN 建议 ICS + LTRA,而 PRACTALL 则建议成倍

万方数据

增加 ICS 或 ICS + LTRA。

尽管如此，指南间的差异只是首选药物的不同，而可供选择的全部药物选项是相同的。很少一部分研究解释了小年龄组患儿治疗方案的差异。对于年长的孩子，其治疗安全与效果的权衡可能会影响治疗建议的制订。然而，有证据表明每个人存在对药物治疗反应的差异，所以建议在治疗选择上要灵活机动，如果首选治疗效果不佳则需要变换不同的治疗方案。

第 3 ~ 4 级：在这 2 个级别治疗中，在原有最大化的治疗基础上联合应用其他的药物和/或进一步增加 ICS 剂量。其中可包括 2 个不同的步骤：首先，LABA 或 LTRA 或茶碱联合中等剂量 ICS，第二，增加 ICS 剂量（NAEPP，AAMH）。在 NAEPP 中这级治疗可以应用奥玛珠单抗。

第 5 级：最大剂量 ICS 联合用药时症状仍不能控制，最后的方案是使用口服激素。不是各个指南都将这级治疗方案纳入常规治疗方案中（JGCA，AAMH，SIGN < 5 岁），因为在应用这级治疗前需要专家会诊。在 GINA 中，这级治疗可应用奥玛珠单抗。

所有的指南建议对未控制的患儿进行升级治疗前要进行哮喘教育、避免变应原、评估用药依从性、了解是否正确使用吸入器装置、哮喘的诊断是否充分。此外，应注意是否存在并发症，如变应性鼻炎。

综上所述，阶梯治疗流程简图见图 4。

儿童哮喘的阶梯式治疗，旨在控制疾病。急性缓解期药物可用于任何急性发作分级或控制级别分期时症状出现或喘息发作。在症状最轻的级别（0 级），不需要长期控制用药。下一级需要使用一种长期控制药物治疗（第 1 级）。如果症状不能被控制，则需要 2 种药物联合应用，或吸入激素的剂量加倍（第 2 级）。如果仍治疗不顺利，可继续增加吸入激素的剂量，或联合其他药物（第 3、4 级）。对于非常严重的患者，可将口服糖皮质激素治疗作为最后的治疗方案（第 5 级）。关于生物治疗，儿童治疗指南中，第 3 级或以上建议可应用奥玛珠单抗。应该定期评估病情，了解控制情况，以进行升级或降级治疗。在升级治疗前，应注意治疗依从性、变应原暴露情况和鉴别诊断。需要强调的是每个治疗级别药物的治疗效果及安全性均不相同，应针对不同年龄优化选择。读者从后文中会得到更详细的说明。另外不同患者对药物反应有较大的个体差异，因此，应该重视对病情的密切监测以便对治疗做出相应调整。阶梯式治疗的记忆要诀：每一级别的数字代表了药物使用的种类，或 ICS 剂量水平。

应该指出的是，对于低收入国家，哮喘管理中重要障碍是哮喘药物的巨大开支。哮喘指南联盟推荐基本哮喘药物（SABA 和 ICS）。

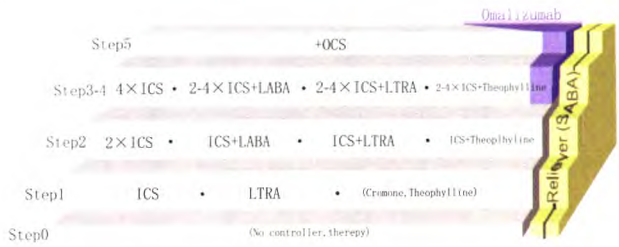

图 4　儿童哮喘的阶梯式治疗

Figure 4　The stepwise approach to asthma treatment in childhood

13　吸入装置

除了药物种类的选择，合理使用并选择优化的吸入装置是十分重要的。吸入装置可分为 3 类：压力定量气雾剂（pMDI）、干粉吸入器（DPI）及雾化吸入装置。呼吸驱动 pMDIs 有不同的特征。无有力证据表明不同设备类型产生的效果不同；然而，每种吸入装置都有各自的优点和局限性。装置的选择上应个体化，主要考虑患者的使用能力、偏好以及使用成本。最近发表了一篇详细介绍不同设备的综述。装置使用的培训是至关重要的。pMDI 和 DPI 优于雾化吸入，因为获取同等药效，其用量最少，价格更便宜，更容易使用和维护。0 ~ 5 岁患儿在长期控制及急性发作用药时均应使用储雾罐联合 pMDIs，当然也可用在年长的患儿中。在使用中需要注意减少静电作用对塑料隔片的影响。如果患儿能配合使用口含吸入器，则应该将其代替面罩给药。在某些地区，不能购买或支付不起储雾罐时，对任何年龄段的患儿，可用一个 500 mL 塑料瓶作为储雾罐给药。目前对使用不同吸入装置，解剖的差异和低气流量对药物沉积的影响尚无明确解释。考虑到上述因素，选择简化方案见图 5。

吸入药物装置
0 ~ 5岁
压力定量气雾剂(pMDI)与抗静电处理储雾罐和面罩结合(或口含器，患儿能够配合使用时)
> ~ 5岁
选择:pMDI与抗静电处理储雾罐和口含器结合，干粉吸入器(DPI)吸入性激素后漱口，呼吸驱动pMDI(取决于患者能否配合应用，使用偏好)
雾化吸入器:针对任何年龄的次选

图 5　吸入药物装置

Figure 5　Inhaled medication delivery devices

14　免疫治疗

变应原特异性免疫治疗（SIT）是对变应原诱导产生症状的患者使用剂量递增的变应原提取物，从而诱导患者出现持续的临床耐受状态。在变应性哮喘方面皮下特异性免疫治疗已证明其临床有效性，包括可以显著减少症状，减轻呼吸道高反应性以及减少药物使用剂量（证据 A-B）。使用尘螨、动物皮毛、草或树花粉的标准化单一变应原提取物进行治疗时，这些效应非常显著，然而使用多种变应原提取物或使用真菌及蟑螂变应原治疗时则缺乏确定性的证据。

临床上，变应原通常注射 3 ~ 5 年。但对于一个特定的年龄限制，即 SIT 可以应用于几岁以上的儿童，并没有明确的定义；PRACTALL 建议超过 3 岁儿童可以接受干预，然而，< 5 岁的 GINA 方案考虑到严重的不良反应，不推荐在此年龄进行治疗。

SIT 与常规的药物治疗相比，有其重要的优势；首先，在变应性哮喘方面它是最接近病因治疗的一种治疗途径；其次，其临床效应可以持续到结束治疗以后；第三，SIT 具有预防从变应性鼻炎发展为哮喘以及对一种变应原过敏发展成对多种变应原过敏的预防作用。然而，少数专家认为 SIT 的这些方面的优势并没有被充分的证明。此外，SIT 使用的便捷性及安全性是令人担心的方面。除了注射部位常见的局部不良反应外，全身不良反应（包括严重的支气管痉挛）时有发生，而这些不良反应更常见于哮喘控制不好的患者。因此，SIT 应由具备药物使用经验和受过正确培训能识别和处理潜在严重过敏反应的临床医师进行。此外，由于对出现严重不良反应的高风险的担忧，SIT 不推荐应用于严重哮喘患者。

万方数据

SIT 的临床有效性在安全性方面的衡量,不同的指南有不同的建议。AAMH、SIGN 以及 NAEPP 认为免疫治疗作为一种辅助治疗,如果能够有特定的变应原可证明其临床有效性,则具有明确的地位。PRACTALL 同样认可免疫治疗,认为 SIT 是预防变应性鼻炎患儿发展成为哮喘的预防措施。GINA 认为,在其他包括环境和药物等干预都无效时才选择免疫治疗。然而,在这种状态下,免疫治疗的有效性同样不能得到证明。

在 ICON 中,SIT 在儿童哮喘中地位的讨论也是有争议的。我们需要做更多的研究为将来提供明确的建议。舌下免疫治疗同皮下免疫治疗相比,其治疗途径是无痛的,适合儿童使用,提供了家庭用药和更为安全的选择方式。大多数的文献在推荐舌下特异性免疫治疗(SLIT)作为哮喘治疗的一种有效的治疗选择前需要在有效性方面有更多支持的证据。然而,一个相关的 *Meta* 分析确定了 SLIT 在治疗哮喘儿童的有效性。

研究建议:(1)SIT 在年幼儿童中包括预防哮喘发生能力的长期效应需要进一步研究;(2)SLIT 在儿童哮喘中需要开展大量研究;(3)需要寻找可以识别治疗反应的标志物。

指南更新建议:(1)考虑 SIT 与药物之间的比较;(2)考虑对于 SLIT 的建议。

15 监测

当哮喘诊断确定、治疗开始时,对于哮喘控制情况的持续监控势在必行(证据 B-C)。可以根据表 1 中描述的内容定期评估哮喘的控制情况。通常,在临床上最少哮喘症状的出现是值得欣慰的。建议每 3 个月左右复核患者日常哮喘控制药物的使用方法;若期间出现过一次哮喘发作,应考虑缩短复核的时间间隔(证据 D)。一些用来评估哮喘控制情况的工具已经出版发行。

肺量测定法对于监测儿童的肺功能情况是一项有价值的测量方法(证据 B)。呼气流速峰值的监测对于症状更严重或那些对症状严重度不敏感的患者也是一个可选择的方法,可用于评估哮喘控制情况和家庭日常监控(证据 B)。

对于哮喘治疗依从性和吸入技术评估的监测亦十分重要的。作为个人管理计划的患者自我监控(如症状,PEF)是值得推荐的。

额外的建议包括监测(虽并未达成一致)生命质量(AAMH,NAEPP,SIGN)(证据 C),哮喘治疗不良反应尤其是生长速度(AAMH,NAEPP,PRACTALL,SIGN)。在某些情况下,多个监测方法可能更能够说明问题。

引用的儿童哮喘指南中虽没有推荐监测 FeNO,然而,最近的一些文献为 FeNO 的监测提供了支持。相比之下,对于呼吸道高反应性或诱导痰 EOS 的监测,其作用目前不是很明朗。采用降级治疗或停止使用哮喘控制药物后的监测应该持续或更加密集。

研究建议:(1)应透彻地理解呼吸道炎症和呼吸道高反应性的动力学原理,并认识到其在症状监测中的重要性;(2)鉴别与哮喘临床管理相关的其他非侵入性标志物是十分有用的。

指南更新建议:(1)可以涵盖更新的数据,这些数据是关于改善哮喘控制水平的不同监控测试的重要性;(2)监测 FeNO 的重要性应该被重新评估;(3)降级治疗或停止使用哮喘控制药物后应该予以更多的监测。

16 哮喘急性加重

哮喘急性加重的发生率较高,可导致急诊就医和住院率增加,偶尔会致患者死亡,故而这部分内容在哮喘的管理中是至关重要的。表 5 中列出了评估哮喘急性加重严重程度的详细标准,然而目前还没有用于定义急性加重和/或与哮喘未控制相鉴别的客观标准。用于描述哮喘急性加重的专业术语有很多,"exacerbation"、"attack"、"episode"或"seizure"(由日文翻译而来)都曾被交替应用过,上述词语可以选择性地缀以类似"急性"和"重症"的形容词,说明亚急性和亚重症发作可能也属于这一定义的范畴。仅有 5 岁以下的 GINA 指南给出了正式的定义,GINA、NAEPP 和 AAMH 也都分别给出了描述性的定义,而 SIGN 中包括了适用不同严重程度的定义规则(近致死性哮喘、危机生命的哮喘、急性重症哮喘、中度哮喘发作和脆性哮喘)。JGPA 和 PRACTALL 则没有提供相关定义。通常急性、亚急性和症状加重的自然进程,都是备受关注的问题。人们也普遍认为,用检测气流阻塞的方法评估病情,比症状更具客观性。口服激素的应用也被认为是急性加重出现和/或其严重程度的一个标志,并已在其定义中出现。然而药物的应用仅仅是急性加重的后果之一,因而在未形成恶性循环之前不能用于正式的定义。综上所述,目前哮喘急性加重的定义是一急性或亚急性的,伴有气流受阻的进行性哮喘症状发作。

急性加重可有不同的严重程度,从轻度到致死性的;通常从轻度至危及生命,分为 3 ~ 4 级。分级标准以临床表现与客观指标为基础,见表 5。婴幼儿和学龄前儿童,因肺功能检测的缺失,该分级方法难以应用。

急性加重的处理可在不同环境下进行:在家、在诊室、在急

表 5 儿童哮喘急性加重严重程度的评估

Table 5 Assessment of exacerbation severity

临床表现与客观指标	轻度	中度	重度	极重度
喘鸣	多变	重度-响亮	响亮-呼吸双相	寂静肺
气促	走路时	休息时	休息时/端坐位	
讲话方式	成句	成词	成字	失语
辅助呼吸肌使用	无	可见	明显	矛盾呼吸
意识	无影响	无影响	易激惹、意识模糊	
呼吸频率	轻度增加	增加	明显增加	难以判断的
脉率(次/min)	<100	<140(根据年龄)	>140	心动过速
PEF(%,占预计值或个人最佳值的百分比)	>60 ~ 70	40 ~ 70	<40	<25
SaO_2(%,未吸氧状态)*	>94 ~ 95	90 ~ 95	<90	
$p(CO_2)$(mmHg)	<42	<42	≥42	

注:PEF:呼吸峰流速值;SaO_2:血氧饱和度;$p(CO_2)$:二氧化碳分压;1 mmHg = 0.133 kPa PEF:peak expiratory flow;SaO_2:arterial oxygen saturation;$p(CO_2)$:partial pressure of carbon dioxide;1 mmHg = 0.133 kPa

万方数据

诊、院内或重症监护病房，与加重的严重程度、时间、就诊条件和医疗服务的组织密切相关，见图 6。

舒张支气管：吸入沙丁胺醇，2~10喷；或雾化吸入，2.5~5.0 mg，第1小时间隔20 min 1 次，之后根据用药反应调整
异丙托溴铵，2~8喷；或雾化吸入，0.25~0.50 mg，可与沙丁胺醇联用，若无改善，应转运患儿至医院
氧疗：目标为SaO_2 > 95%
全身使用激素：口服泼尼松龙，1~2 mg/（kg·24 h），通常使用3~5 d
在院内或ICU，必要时考虑：静脉应用β2受体激动剂、氨茶碱、硫酸镁、氦-氧混合物

图 6　哮喘急性加重治疗的关键点

Figure 6　Key points in asthma exacerbation treatment

舒张支气管是急性加重治疗的基础（A 级证据）；作为哮喘管理计划的一部分，支气管舒张剂在家中即应开始使用，且应作为在急诊室评估病情严重程度后的首选治疗措施。推荐吸入沙丁胺醇治疗，剂量范围 2 ~ 10 喷（200 ~ 1 000 μg），第 1 小时内每 20 min 1 次，可使用带储雾罐的定量吸入气雾装置或雾化吸入用药。联用异丙托溴铵可以更好地改善症状（A-B 级证据）。第 1 小时后应评估患者的用药反应；若效果不满意，应将患者转运至医院（若在家）并给予下一级治疗。

在急性加重早期全身应用皮质激素（最好口服给药）多数有效（A 级证据）。推荐剂量为泼尼松龙 1 ~ 2 mg/（kg · d），2 岁以下儿童单次最大量 20 mg，年长儿单次不超过 60 mg，疗程 3 ~ 5 d。然而有些新近研究指出，低剂量皮质激素疗效欠佳。家长是否可以在家自行给患儿使用激素是个备受争议的问题；如果可以，也应在处方医师的严密监控下用药。急性加重期或感冒后提前应用大剂量吸入激素也是有效的；虽然有些专家认为这也是治疗的选择之一，但该方法尚未得到广泛推荐来替代全身激素的使用。也有证据证实适当提前使用孟鲁司特治疗的有效性；然而，目前尚未推荐应用。

院内和/或重症监护病房的其他治疗方法包括持续吸入 LABA、静脉应用支气管舒张剂如沙丁胺醇，以及氨茶碱（B 级证据）。罕有硫酸镁和氦-氧混合气体在儿科应用的证据；然而在前述治疗方法无效时，也可考虑应用。

研究建议：（1）改善哮喘治疗的需求仍尚未满足。我们需要新的药物和/或方案；（2）哮喘治疗中抗胆碱能药物的适宜剂量和应用年龄方面，仍需要更多的详细信息；（3）临床表型的评估和/或生物标志物的应用，可使急性加重的定义更具特异性。

指南更新建议：（1）：应明确大剂量 ICS 在哮喘急性加重中的角色（有效或无效）；（2）急性加重后的随访应更详细，包括全身激素的应用。

尽管我们对儿童哮喘的诸多方面的认识有显著提高，并且努力制定高质量的指南或共识性文件用以支持治疗，世界上数以百万的患者可能由于治疗不佳而存在哮喘控制不佳。尽管存在特殊说明、措辞以及结构上的差异，所有主要文件均基于共同的核心原则为儿童哮喘管理方面的最佳临床实践提供建议，并且对多数选择表示赞成。然而，实施这样的指南及成功的应用儿童标准化哮喘治疗在世界许多国家仍然是具有挑战性。

我们期望通过增加这些核心原则的可访问性和促进核心原则的传播，同时努力对证据进行评估和整合从而改进指导方针，我们将能够帮助改善哮喘患儿的生活质量，减少这一当代流行病的负担。通过对哮喘病理生理学及亚型分类的进一步了解，将有助于更有效的个体化治疗。各地对上述原则的本土化修改也将达到相同的目的。

（志谢：儿童哮喘国际共识的中文翻译得到了原文通信作者 Nikolaos G. Papadopoulos 教授和北京儿童医院申昆玲教授的大力支持和指导）

本文译自：Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, et al. International consensus on（ICON）pediatric asthma［J］. Allergy, 2012, 67（8）: 976 - 997.

（收稿日期：2013-11-22）
（本文编辑：李常艳）

· 会议 · 征文 · 消息 ·

关于与美国洛杉矶儿童医院联合举办中国小儿血液肿瘤专科医师高级培训班的通知

美国洛杉矶儿童医院血液肿瘤科，是全球一流的儿童血液肿瘤科。为拓展国际视野，深圳市儿童医院与洛杉矶儿童医院拟于 2014 年 5 月 19 - 23 日在洛杉矶联合举办中国小儿血液肿瘤专科医师高级培训班。招生对象为高年资主治以上小儿血液肿瘤专科医师，为保证效果，学员限 10 人（分白血病和实体瘤 2 组，每组 5 人）。培训方式：上午参加美国医师查房和病例讨论，下午由世界一流专家小班授课。费用：学费 $350，洛杉矶当地住宿、交通费 $1150。另开班前由美方组织（5 月 14 - 17 日）赴芝加哥参加美国小儿血液肿瘤年会（自愿参加，费用自理），详情请与本院文医师联系，电话 18938690333，Email：fwen62@126.com。

万方数据