

· 标准与讨论 ·

支气管哮喘控制的中国专家共识

中华医学会呼吸病学分会哮喘学组

国内外支气管哮喘(以下简称哮喘)防治指南均指出,哮喘管理目标是达到并维持哮喘的症状控制,主张在哮喘的管理中按照哮喘控制水平调整治疗方案,并进行哮喘长期管理,包括评估、治疗和监测三个基本内容^[1-2]。指南强调,大多数哮喘患者经药物治疗,特别是实施有效管理后可达到哮喘控制的治疗目标^[1-2]。2009 年全球哮喘防治倡议(GINA)的更新版,是在原来哮喘控制定义的基础上,提出了哮喘总体控制的概念,提出既要达到当前的控制,又要降低未来的风险^[3]。然而多项国内外调研结果显示,哮喘的控制率远低于指南的目标^[4-9]。哮喘控制不佳严重影响患者的日常生活、工作、学习,导致反复急性发作、急诊就医和住院,肺功能损害,治疗成本增加,造成社会生产能力降低和严重社会经济负担^[4-9]。因此,更新哮喘控制的概念,改进现有的哮喘管理模式,强化哮喘控制的治疗策略,对提高哮喘的总体控制水平具有重要的意义。鉴于此,中华医学会呼吸病学分会哮喘学组组织国内有关专家,参照相关指南与共识,特别是近年发表的有关哮喘控制的重要文献,制定了本共识,供临床实践参考。

一、哮喘总体控制定义

“哮喘总体控制”应包含两个方面:(1)达到当前控制:无或很少有症状(每周 ≤ 2 次)、不需要或很少需要(每周 ≤ 2 次)使用缓解症状的药物(如吸入短效 β_2 受体激动剂)、肺功能正常或接近正常、正常活动不受影响等。(2)降低未来风险:无病情不稳定或恶化,无急性发作,无肺功能的持续下降,无因长期用药引起的不良反应等^[10]。

哮喘总体控制水平包括哮喘控制分级和评估未来风险。哮喘控制分级可依据患者既往 4 周中的症状和肺功能测定指标分为完全控制、部分控制和未控制三级(表 1);评估未来风险包括哮喘急性发作,病情不稳定,肺功能下降和药物不良反应。强调了未来风险与当前控制间的关联^[10]。

二、当前控制与未来风险间的关系

高血压、糖尿病等其他慢性病在预防与降低未来风险方面积累了大量成功的经验^[11-13]。哮喘作为一种慢性病,不仅要注重哮喘当前的控制状态,且要降低未来哮喘的不稳定和急性加重的风险。GOAL 研究显示,第一阶段达到完全控制和部分控制的患者,在第二阶段有 90% 以上和约 80% 的时间均达到哮喘控制^[14]。汇总 6 项 SMART 治疗策略采用

表 1 支气管哮喘控制分级

项目	控制	部分控制	未控制
日间症状	无(或 ≤ 2 次/周)	> 2 次/周	任何 1 周内出现部分控制中的 3 项或 3 项以上
活动受限	无	有	
夜间症状/憋醒	无	有	
需要使用缓解药物的次数	无(或 ≤ 2 次/周)	> 2 次/周	
肺功能(PEF 或 FEV ₁)	正常	占预计值(或本人最佳值)百分比 $< 80\%$	

注:控制:达到所有条件;部分控制:任何 1 周内出现 1~2 项特征;PEF:呼气峰流量;FEV₁:第 1 秒用力呼气容积

哮喘控制调查问卷(ACQ)-5 评价哮喘控制的全球多中心临床研究数据显示,如果患者达到完全控制或部分控制,日后维持该控制水平的概率约 75%;对达到完全控制的哮喘,日后恶化为未控制的概率仅约 6%^[10]。

当前控制水平与未来风险间的关系十分复杂,影响因素也较多,如何全面达到降低哮喘未来风险还需要更多设计良好的临床研究来阐明,为临床实践提供更多的依据。目前已知与未来风险的相关因素包括:

1. 哮喘急性发作:一项为期 5 年的随访研究结果显示,无急性发作的哮喘患者无论是吸入糖皮质激素(以下简称激素)治疗组还是安慰剂组,肺功能均无明显下降;而出现 1 次以上急性发作的患者中,安慰剂组的第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)平均下降了 7%,显著高于无急性发作组,提示哮喘急性发作可使肺功能下降更快^[15]。

2. FEV₁ 水平:FEV₁ 的基线水平可以预测未来哮喘急性发作的频率。哮喘患者 FEV₁ 的基线水平越低,其未来发生哮喘急性发作的频率越高^[16-17]。

3. 哮喘当前控制水平:GINA 的哮喘控制水平分级的临床指标(日间症状、活动耐力、夜间症状、按需用药的使用)是预测未来风险最有价值的指标。ACQ-5 或哮喘控制测试(ACT)评分与 GINA 使用的控制水平分级(控制、部分控制、未控制)之间有良好的相关性^[18-19]。

4. 烟草暴露:当前吸烟的哮喘患者获得控制概率降低,是最重要的减少未来风险的调控因素^[2]。

5. 感染:儿童喘息与呼吸道感染病毒感染有关,呼吸道合胞病毒感染可能导致难治性哮喘。在成人,曲霉、肺炎支原体

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.05.021

通信作者:林江涛,卫生部中日友好医院呼吸科,北京,100029

Email:jiangtao_l@263.net

和衣原体感染可能起一定作用^[2]。近期大规模回顾性研究表明,病毒性感冒仍是哮喘急性发作的首要促发因素^[20]。

6. 大剂量药物治疗:患者需要应用的大剂量吸入性激素和(或)长效 β_2 受体激动剂往往是哮喘控制不佳或出现未来风险的特征^[2]。

三、评估与监测方法

正确评估哮喘控制及监测哮喘病情对哮喘的防治具有重要的临床意义^[2]。

1. 症状评估:临床常用 ACT 和 ACQ 等问卷来评价症状控制水平,具有较好的可操作性和临床应用价值,适合在基层医疗机构和临床研究中使用(附录 1、2)。

2. 肺功能测定:肺功能测定有助于判断气流受限的严重程度及其可逆性和变异性,为确诊哮喘和评估哮喘控制程度提供依据。通常应用支气管舒张剂(如 200~400 μg 沙丁胺醇)后 FEV_1 改善率 $\geq 12\%$,且 FEV_1 改善的绝对值 ≥ 200 ml 作为诊断哮喘的依据。但多数哮喘患者不是每次测定均显示出这种可逆性,特别是正在接受治疗的哮喘患者。峰速仪价格便宜,便于携带,适合患者在家每日客观监测气流受限情况。呼气峰流量(PEF)昼夜变异率 $\geq 20\%$ 有助于诊断哮喘和判断病情加重。然而 PEF 测定值不能完全替代其他肺功能(如 FEV_1)指标。PEF 可能高估亦可能低估气流受限程度,特别是气流受限加重时。

3. 气道炎性指标:哮喘的气道炎症与急性发作和复发密切相关。现有的哮喘控制的评估系统侧重于临床指标,有必要补充气道炎性指标。多种方法如气道反应性测定、诱导痰细胞学检查、呼出气一氧化氮、呼出气冷凝物检测等可用于评价哮喘气道炎症,但目前气道炎症测定方法不统一,结果差异大,操作复杂,可重复性差,若要广泛应用于临床,尚需在技术上进一步完善。最近有文献报道,哮喘患者的临床指标与炎性指标存在明显的不一致性,约 1/3 的哮喘患者其临床指标的改善快于其炎性指标的改善。目前已有许多研究证实,上述方法不仅能用于评估与监测哮喘的当前控制,也能预测未来的风险,使患者获益。

四、实现哮喘总体控制

哮喘治疗与管理目标是实现“哮喘总体控制”。实现这一目标应遵循 GINA 和我国支气管哮喘防治指南提出的“评估—治疗—监测”的哮喘治疗与管理模式^[1-2]。

1. 准确评估哮喘的控制水平:按照哮喘控制分级标准评估哮喘的控制状态分为完全控制、部分控制和未控制。按照不同的控制水平给予不同的治疗级别,以实现哮喘总体控制目标。

2. 起始治疗方案是按照病情严重程度(间歇发作、轻度持续、中度持续、重度持续)进行分级(1级、2级、3级、4级),在治疗过程中不断反复评估哮喘控制水

平,根据控制水平的变化调整(升级或降级)治疗方案。除了间歇状态外的哮喘患者,均需给予以吸入激素为主的控制性药物长期治疗,病情较重的患者需给予吸入激素联合其他药物的联合治疗方案(图 1)。

症状明显未控制的患者应从第 3 级方案开始治疗,对未控制且肺功能较差的患者(支气管舒张剂之后 FEV_1 占预计值百分比 $< 80\%$)可从 4 级方案开始治疗。“吸入型糖皮质激素(ICS) + 长效 β_2 受体激动剂(LABA)”是指南推荐的中、重度哮喘患者起始治疗的首选方案^[1-2]。目前常用的 ICS + LABA,如布地奈德/福莫特罗和氟替卡松/沙美特罗,对中、重度哮喘患者的起始维持治疗推荐日剂量分别为 640/18 μg 和 500/100 μg 。

GINA 指出,如果所选用的联合吸入剂含有福莫特罗和布地奈德,则可以同时作为维持和缓解治疗。在成人和青少年的哮喘患者中,已证实这种疗法只需吸入较低剂量的激素便可以减少哮喘的急性发作和改善病情控制情况(A类证据)^[2]。另外还指出,使用一个含有快速且长效的 β_2 受体激动剂(福莫特罗) + 激素(布地奈德)的吸入剂作为维持和缓解治疗,能有效地维持高水平的哮喘控制,且能减少需用全身激素治疗的急性发作次数及住院事件的发生(A类证据)^[2]。为此,指南也推荐了一种新的治疗策略——“SMART 策略”,即“ICS/LABA(维持) + ICS/LABA(缓解)”。大量的临床研究证实,与其他治疗方案相比,福莫特罗和布地奈德复合制剂的 SMART 治疗策略,能使大多数患者达到哮喘控制并显著降低未来风险,从而实现哮喘的总体控制^[21-25]。

3. 监测并维持哮喘的控制:在给予相应治疗方案治疗并达到哮喘控制至少 3 个月后才可考虑降级治疗。降级治疗过程中需密切监测哮喘病情,失控时(部分控制或未控制)应再次升级治疗,以达到控制。降级治疗是为了确定患者的最低治疗级别和最低治疗剂量,同时减少药物的副作用和医疗费用^[1-2]。常用的 ICS + LABA 联合制剂如布地奈德/福莫特罗和氟替卡松/沙美特罗,若起始维持治疗推荐日剂量分别是 640/18 μg (即布地奈德/福莫特罗 160/4.5 μg),

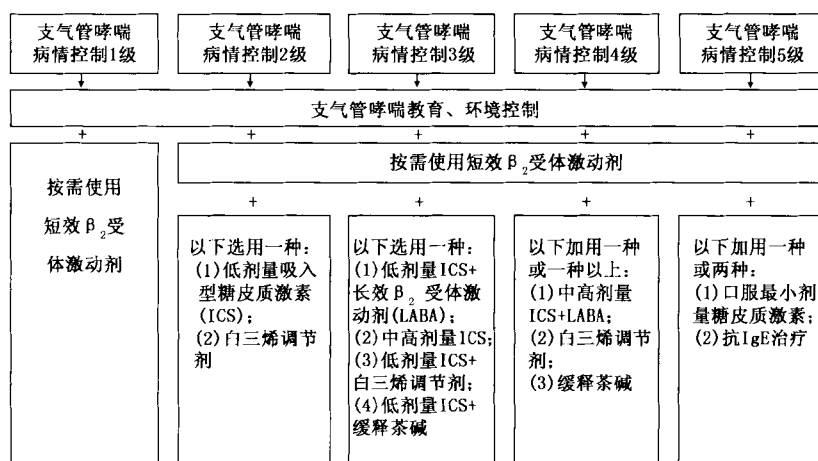


图 1 不同支气管哮喘病情控制分级的治疗方案示意图

2 吸/次, 2 次/d) 和 500/100 μg , 达到哮喘控制 3 个月后, 降级维持治疗推荐日剂量分别是 320/9 μg 和 200/100 μg 。当仍然能达到哮喘控制至少 3 个月以上时, 可考虑单一使用原剂量的 ICS 继续治疗; 若仍能达到哮喘控制至少 3 个月以上时, 可再减少 ICS 的剂量, 直至最低剂量维持治疗, 个别患者也可以停用 ICS, 但需要继续监测病情变化, 必要时重新开始治疗。

五、患者管理在改善哮喘控制中的重要性

哮喘是一种显著影响患者个人、家庭和社会的慢性疾病, 良好的患者管理有助达到病情的完全控制。由于文化背景和医疗卫生体系的差异, 哮喘管理可通过不同方式进行, 通常包括以下 5 个部分^[1-2]:

1. 患者健康教育: 哮喘教育可帮助患者早期识别哮喘症状, 减少对治疗和疾病的误解, 及时就医。通过教育, 医务人员与患者及其家庭成员建立起密切的伙伴关系, 实现“指导性自我管理”。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。

2. 通过联合评价症状和肺功能指标, 监测哮喘的病情: 简易的 ACQ-5 在临床研究中使用较多。肺功能可以客观地监测哮喘的病情变化及患者的治疗反应, 避免部分患者与医务人员对哮喘症状严重度的低估, 导致治疗不充分。PEF 监测简便易行, 是最常用的简易肺功能评估指标, 在哮喘治疗早期, 建议患者每天进行 2 次家庭 PEF 监测, 待病情控制后可适当减少 PEF 监测频率。将长期规律的 PEF 监测特别推荐给有住院史的患者或对气流受限感知不佳的患者, 帮助其识别早期症状, 避免致死性哮喘发作的危险性。

3. 确认并避免接触危险因素: 多种环境因素可能参与哮喘发病或诱发其发作, 包括变应原、污染物、食物和药物等。应指导患者和家属识别这些危险因素, 充分了解危险因素对哮喘发病的不良影响, 帮助其采取措施有效避免接触危险因素。

4. 规律随访, 制定长期管理计划: 患者的药物治疗需要根据病情的变化及时调整, 患者的吸入技术也需要医务人员反复进行强化, 这一切均依赖规律随访, 医患的定期互动。复诊时应讨论患者的问题, 回顾任何与哮喘及起始治疗相关的问题。

5. 建立预防急性发作的预案: 急性发作的预防有赖于患者、医务人员的共同努力。首先应鼓励患者进行长期的病情监测, 维持充分的药物治疗。其次是指导患者早期识别病情加重。这里尤其要强调肺功能的重要性, 因为肺功能指标(常用 PEF)的下降早于不适症状的出现, 提示患者尽早就医。鼓励急性加重的患者尽快到通常看病的医疗机构就诊。有哮喘死亡高危因素的患者需及时护理, 密切监护。对缓解后的患者应教育其接受规律的、充分的维持治疗, 避免危险因素, 防止再次发作。

六、未来研究方向

尽管目前已有大量的临床试验表明, 以 ICS/LABA 为核心药物的治疗方案可以获得较好的临床控制并预防未来风

险, 但现实的控制水平远低于预期, 其中涉及到多种原因, 常见的有患者对治疗的依从性差、治疗不充分, 以及哮喘存在异质性及哮喘发病机制尚未完全阐明等。因此, 迫切需要开展持续和深入的基础与临床研究, 更好地控制哮喘。其中气道重构及一系列针对相关治疗靶点的研究正在进行中, 此外对中性粒细胞型哮喘、个体化治疗策略和支气管热成形术的深入研究有望为哮喘控制带来新的转机。

附录 1 哮喘控制测试 (ACT)

1. 在既往 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?

1 分: 所有时间; 2 分: 大多数时候; 3 分: 有些时候; 4 分: 很少时候; 5 分: 无。

2. 在既往 4 周内, 您有多少次呼吸困难?

1 分: 每天不止 1 次; 2 分: 每天 1 次; 3 分: 每周 3 至 6 次; 4 分: 每月 1 至 2 次; 5 分: 无。

3. 在既往 4 周内, 因哮喘症状(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?

1 分: 每周 4 晚或更多; 2 分: 每周 2 至 3 晚; 3 分: 每周 1 晚; 4 分: 每月 1 至 2 晚; 5 分: 无。

4. 在既往 4 周内, 您有多少次使用急救药物治疗(比如沙丁胺醇)?

1 分: 每天 3 次以上; 2 分: 每天 1 至 2 次; 3 分: 每周 2 至 3 次; 4 分: 每周 1 次或更少; 5 分: 无。

5. 您如何评估既往 4 周内您的哮喘控制情况?

1 分: 未控制; 2 分: 控制很差; 3 分: 有所控制; 4 分: 控制很好; 5 分: 完全控制。

25 分(满分)为完全控制, 20~24 分为良好控制, <20 分为未控制。

附录 2 哮喘控制调查问卷 (ACQ-5)

1. 平均来讲, 在既往 1 周内, 患者有多少次因哮喘而在夜间醒来?

0 分: 从来没有; 1 分: 几乎没有; 2 分: 少数几次; 3 分: 有几次; 4 分: 许多次; 5 分: 绝大多数时候; 6 分: 因哮喘而无法入睡。

2. 平均来讲, 在既往 1 周内, 当患者早上醒来时, 哮喘症状有多严重?

0 分: 无症状; 1 分: 很轻微的症状; 2 分: 轻微的症状; 3 分: 中等程度的症状; 4 分: 较严重的症状; 5 分: 严重的症状; 6 分: 很严重的症状。

3. 总的来讲, 在既往 1 周内, 患者的活动因哮喘受到何种程度的限制?

0 分: 无任何限制; 1 分: 很轻微地受限; 2 分: 轻微受限; 3 分: 中等受限; 4 分: 很受限; 5 分: 极度受限; 6 分: 完全受限。

4. 总的来讲, 在既往 1 周内, 患者因为哮喘而呼吸困难吗?

0 分: 无呼吸困难; 1 分: 很少呼吸困难; 2 分: 有些呼吸

困难;3 分:中等程度呼吸困难;4 分:较严重的呼吸困难;5 分:很严重的呼吸困难;6 分:非常严重的呼吸困难。

5. 总的来讲,在既往 1 周内,患者有多少时间出现喘息?

0 分:无;1 分:几乎没有;2 分:有些时间;3 分:经常;4 分:许多时候;5 分:绝大部分时间;6 分:所有时间。

平均分 <0.75 为完全控制,0.75 ~ 1.5 为良好控制,>1.5 为哮喘未控制。

(整理者 苏楠)

起草专家名单(按章节先后排序):林江涛(卫生部中日友好医院呼吸内科);殷凯生(南京医科大学附属第一医院呼吸内科);王长征(第三军医大学新桥医院呼吸内科);沈华浩(浙江大学第二医院呼吸内科);周新(上海交通大学第一人民医院呼吸内科);刘春涛(四川大学华西医院呼吸内科);苏楠(卫生部中日友好医院呼吸内科);刘国梁(卫生部中日友好医院呼吸内科)

讨论专家名单(按汉语拼音排序):蔡绍曦(南方医科大学南方医院呼吸内科);陈萍(沈阳军区总医院呼吸内科);陈一强(广西医科大学第一附属医院呼吸内科);黄茂(南京医科大学第一附属医院呼吸内科);孔灵菲(中国医科大学第一附属医院呼吸内科);李靖(广州呼吸疾病研究所);林江涛(卫生部中日友好医院呼吸内科);刘翱(昆明军区总医院呼吸内科);刘春涛(四川大学华西医院呼吸内科);刘荣玉(安徽医科大学第一附属医院呼吸内科);刘先胜(华中科技大学同济医学院同济医院呼吸内科);邱晨(深圳市人民医院呼吸内科);沈华浩(浙江大学第二医院呼吸内科);苏楠(卫生部中日友好医院呼吸内科);孙永昌(首都医科大学附属北京同仁医院呼吸内科);万欢英(上海交通大学瑞金医院呼吸内科);王长征(第三军医大学新桥医院呼吸内科);吴昌归(第四军医大学西京医院呼吸内科);许文兵(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院呼吸内科);殷凯生(南京医科大学附属第一医院呼吸内科);袁雅冬(河北医科大学第二附属医院呼吸内科);赵伟和(宁波市第二医院呼吸内科)

参 考 文 献

- [1] 中华医学会呼吸病学会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义、诊断治疗和管理方案). 中华结核和呼吸杂志, 2008, 31:177-185.
- [2] Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention [EB/OL]. http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report2011_May4.pdf.
- [3] National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Pocket guide for asthma management and prevention; a pocket guide for physicians and nurses. Philadelphia: Diane Publishing Company, 1995.
- [4] Lai CK, Ko FW, Bhome A, et al. Relationship between asthma control status, the Asthma Control Test™ and urgent health-care utilization in Asia. *Respirology*, 2011, 16:688-697.
- [5] Holgate ST, Price D, Valovirta E. Asthma out of control? A structured review of recent patient surveys. *BMC Pulm Med*, 2006, 6 Suppl 1:S2.
- [6] Partridge MR, van der Molen T, Myrseth SE, et al. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm Med*, 2006, 6:13.
- [7] FitzGerald JM, Boulet LP, McIvor RA, et al. Asthma control in Canada remains suboptimal: the Reality of Asthma Control (TRAC) study. *Can Respir J*, 2006, 13:253-259.
- [8] Benkheder A, Bouacha H, Nafti S, et al. Control of asthma in the Maghreb: results of the AIRMAG study. *Respir Med*, 2009, 103 Suppl 2:S12-20.
- [9] Peters SP, Jones CA, Haselkorn T, et al. Real-world Evaluation of Asthma Control and Treatment (REACT): findings from a national Web-based survey. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119:1454-1461.
- [10] Bateman ED, Reddel HK, Eriksson G, et al. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125:600-608, 608. e1-608. e6.
- [11] Mancina G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*, 2009, 27:2121-2158.
- [12] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010. *中华心血管病杂志*, 2011, 39:579-614.
- [13] Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 2006, 29:1963-1972.
- [14] Bateman ED, Bousquet J, Busse WW, et al. Stability of asthma control with regular treatment: an analysis of the Gaining Optimal Asthma control (GOAL) study. *Allergy*, 2008, 63:932-938.
- [15] Bai TR, Vonk JM, Postma DS, et al. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma. *Eur Respir J*, 2007, 30:452-456.
- [16] Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, et al. A single measure of FEV1 is associated with risk of asthma attacks in long-term follow-up. *Chest*, 2004, 126:1875-1882.
- [17] Fuhlbrigge AL, Kitch BT, Paltiel AD, et al. FEV1 is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, 107:61-67.
- [18] O'Byrne PM, Reddel HK, Eriksson G, et al. Measuring asthma control: a comparison of three classification systems. *Eur Respir J*, 2010, 36:269-276.
- [19] Chen H, Gould MK, Blanc PD, et al. Asthma control, severity, and quality of life: quantifying the effect of uncontrolled disease. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 120:396-402.
- [20] Reddel HK, Jenkins C, Quirce S, et al. Effect of different asthma treatments on risk of cold-related exacerbations. *Eur Respir J*, 2011, 38:584-593.
- [21] O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171:129-136.
- [22] Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin*, 2004, 20:1403-1418.
- [23] Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract*, 2007, 61:725-736.
- [24] Bousquet J, Boulet LP, Peters MJ, et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir Med*, 2007, 101:2437-2446.
- [25] Rabe KF, Atienza T, Magyar P, et al. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet*, 2006, 368:744-753.

(收稿日期:2013-03-11)

(本文编辑:胡朝晖)