



第四章 支气管哮喘

支气管哮喘(bronchial asthma)简称哮喘,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。主要特征包括气道慢性炎症,气道对多种刺激因素呈现的高反应性,多变的可逆性气流受限,以及随病程延长而导致的一系列气道结构的改变,即气道重构。临床表现为反复发作的喘息、气急、胸闷或咳嗽等症状,常在夜间及凌晨发作或加重,多数病人可自行缓解或经治疗后缓解。根据全球和我国哮喘防治指南提供的资料,经过长期规范化治疗和管理,80%以上的病人可以达到哮喘的临床控制。

【流行病学】

哮喘是世界上最常见的慢性疾病之一,全球约有3亿、我国约有3000万哮喘病人。各国哮喘患病率从1%~18%不等,我国成人哮喘的患病率为1.24%,且呈逐年上升趋势。一般认为发达国家哮喘患病率高于发展中国家,城市高于农村。哮喘病死率在(1.6~36.7)/10万,多与哮喘长期控制不佳、最后一次发作时治疗不及时有关,其中大部分是可预防的。我国已成为全球哮喘病死率最高的国家之一。

【病因和发病机制】

(一) 病因

哮喘是一种复杂的、具有多基因遗传倾向的疾病,其发病具有家族集聚现象,亲缘关系越近,患病率越高。近年来,点阵单核苷酸多态性基因分型技术,也称全基因组关联研究(GWAS)的发展给哮喘的易感基因研究带来了革命性的突破。目前采用GWAS鉴定了多个哮喘易感基因,如*YLK40*、*IL6R*、*PDE4D*、*IL33*等。具有哮喘易感基因的人群发病与否受环境因素的影响较大,深入研究基因-环境相互作用将有助于揭示哮喘发病的遗传机制。

环境因素包括变应原性因素,如室内变应原(尘螨、家养宠物、蟑螂)、室外变应原(花粉、草粉)、职业性变应原(油漆、活性染料)、食物(鱼、虾、蛋类、牛奶)、药物(阿司匹林、抗生素)和非变应原性因素,如大气污染、吸烟、运动、肥胖等。

(二) 发病机制

哮喘的发病机制尚未完全阐明,目前可概括为气道免疫-炎症机制、神经调节机制及其相互作用。

1. 气道免疫-炎症机制

(1) 气道炎症形成机制:气道慢性炎症反应是由多种炎症细胞、炎症介质和细胞因子共同参与、相互作用的结果。

外源性变应原通过吸入、食入或接触等途径进入机体后,被抗原提呈细胞内吞并激活T细胞。一方面,活化的辅助性Th2细胞产生白介素(IL)如IL-4、IL-5和IL-13等激活B淋巴细胞并合成特异性IgE,后者结合于肥大细胞和嗜碱性粒细胞等表面的IgE受体。若变应原再次进入体内,可与结合在细胞表面的IgE交联,使该细胞合成并释放多种活性介质,导致气道平滑肌收缩、黏液分泌增加和炎症细胞浸润,产生哮喘的临床症状,这是一个典型的变态反应过程。另一方面,活化的辅助性Th2细胞分泌的IL等细胞因子可直接激活肥大细胞、嗜酸性粒细胞及巨噬细胞等,并使之聚集在气道。这些细胞进一步分泌多种炎症因子如组胺、白三烯、前列腺素、活性神经肽、嗜酸性粒细胞趋化因子、转化生长因子(TGF)等,构成了一个与炎症细胞相互作用的复杂网络,导致气道慢性炎症。近年来认识到嗜酸性粒细胞在哮喘发病中不仅发挥着终末效应细胞的作用,还具有免疫调节作用。Th17细胞在

以中性粒细胞浸润为主的激素抵抗型哮喘和重症哮喘发病中起到了重要作用。

根据变应原吸入后哮喘发生的时间,可分为早发型哮喘反应、迟发型哮喘反应和双相型哮喘反应。早发型哮喘反应几乎在吸入变应原的同时立即发生,15~30分钟达高峰,2小时后逐渐恢复正常。迟发型哮喘反应约6小时后发生,持续时间长,可达数天。约半数以上病人出现迟发型哮喘反应。

(2) 气道高反应性(airway hyperresponsiveness, AHR):是指气道对各种刺激因子如变应原、理化因素、运动、药物等呈现的高度敏感状态,表现为病人接触这些刺激因子时气道出现过强或过早的收缩反应。AHR是哮喘的基本特征,可通过支气管激发试验来量化和评估,有症状的哮喘病人几乎都存在AHR。目前普遍认为气道慢性炎症是导致AHR的重要机制之一,当气道受到变应原或其他刺激后,多种炎症细胞释放炎症介质和细胞因子,引起气道上皮损害、上皮下神经末梢裸露等,从而导致气道高反应性。长期存在无症状的气道高反应性者出现典型哮喘症状的风险明显增加。然而,出现AHR者并非都是哮喘,如长期吸烟、接触臭氧、病毒性上呼吸道感染、慢性阻塞性肺疾病等也可出现AHR,但程度相对较轻。

2. 神经调节机制 神经因素是哮喘发病的重要环节之一。支气管受复杂的自主神经支配,除肾上腺素能神经、胆碱能神经外,还有非肾上腺素能非胆碱能(NANC)神经系统。哮喘病人 β 肾上腺素受体功能低下,而病人对吸入组胺和乙酰甲胆碱的气道反应性显著增高则提示存在胆碱能神经张力的增加。NANC神经系统能释放舒张支气管平滑肌的神经介质如血管活性肠肽、一氧化氮及收缩支气管平滑肌的介质如P物质、神经激肽,两者平衡失调则可引起支气管平滑肌收缩。此外,从感觉神经末梢释放的P物质、降钙素基因相关肽、神经激肽A等导致血管扩张、血管通透性增加和炎症渗出,此即为神经源性炎症。神经源性炎症能通过局部轴突反射释放感觉神经肽而引起哮喘发作。

有关哮喘发病机制总结于图2-4-1。

【病理】

气道慢性炎症作为哮喘的基本特征,存在于所有的哮喘病人,表现为气道上皮下肥大细胞、嗜酸性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞及中性粒细胞等的浸润,以及气道黏膜下组织水肿、微血管通透性增加、支气管平滑肌痉挛、纤毛上皮细胞脱落、杯状细胞增殖及气道分泌物增加等病理改变。若哮喘长期反复发作,可见支气管平滑肌肥大/增生、气道上皮细胞黏液化生、上皮下胶原沉积和纤维化、血管增生以及基底膜增厚等气道重构的表现。

【临床表现】

1. 症状 典型症状为发作性伴有哮鸣音的呼气性呼吸困难,可伴有气促、胸闷或咳嗽。症状可在数分钟内发作,并持续数小时至数天,可经哮喘药物治疗后缓解或自行缓解。夜间及凌晨发作或加重是哮喘的重要临床特征。有些病人尤其是青少年,其哮喘症状在运动时出现,称为运动性哮喘。此外,临床上还存在没有喘息症状的不典型哮喘,病人可表现为发作性咳嗽、胸闷或其他症状。对以咳嗽为唯一症状的不典型哮喘称为咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma, CVA);对以胸闷为唯一症状的不典型哮喘,有人称之为胸闷变异性哮喘(chest tightness variant asthma, CTVA)。哮喘的具体临床表现形式及严重程度在不同时间表现为多变性。

2. 体征 发作时典型的体征为双肺可闻及广泛的哮鸣音,呼气音延长。但非常严重的哮喘发作,哮鸣音反而减弱,甚至完全消失,表现为“沉默肺”,是病情危重的表现。非发作期体检可无异常

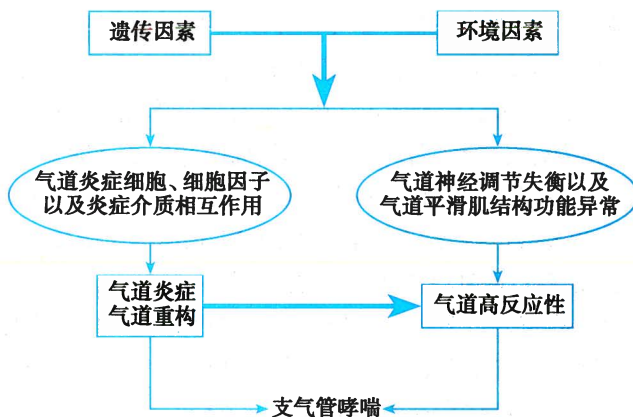


图2-4-1 哮喘发病机制示意图

发现,故未闻及哮鸣音,不能排除哮喘。

【实验室和其他检查】

(一) 痰嗜酸性粒细胞计数

大多数哮喘病人诱导痰液中嗜酸性粒细胞计数增高($>2.5\%$),且与哮喘症状相关。诱导痰嗜酸性粒细胞计数可作为评价哮喘气道炎症指标之一,也是评估糖皮质激素治疗反应性的敏感指标。

(二) 肺功能检查

1. 通气功能检测 哮喘发作时呈阻塞性通气功能障碍表现,用力肺活量(FVC)正常或下降,第一秒用力呼气容积(FEV_1)、1秒率($FEV_1/FVC\%$)以及最高呼气流量(PEF)均下降;残气量及残气量与肺总量比值增加。其中以 $FEV_1/FVC\% < 70\%$ 或 FEV_1 低于正常预计值的80%为判断气流受限的最重要指标。缓解期上述通气功能指标可逐渐恢复。病变迁延、反复发作者,其通气功能可逐渐下降。

2. 支气管激发试验(BPT) 用于测定气道反应性。常用吸入激发剂为乙酰甲胆碱和组胺,其他激发剂包括变应原、单磷酸腺苷、甘露醇、高渗盐水等,也有用物理激发因素如运动、冷空气等作为激发剂。观察指标包括 FEV_1 、PEF等。结果判断与采用的激发剂有关,通常以使 FEV_1 下降20%所需吸入乙酰甲胆碱或组胺累积剂量(PD₂₀- FEV_1)或浓度(PC₂₀- FEV_1)来表示,如 FEV_1 下降 $\geq 20\%$,判断结果为阳性,提示存在气道高反应性。BPT适用于非哮喘发作期、 FEV_1 在正常预计值70%以上病人的检查。

3. 支气管舒张试验(BDT) 用于测定气道的可逆性改变。常用吸入支气管舒张剂有沙丁胺醇、特布他林。当吸入支气管舒张剂20分钟后重复测定肺功能, FEV_1 较用药前增加 $\geq 12\%$,且其绝对值增加 $\geq 200\text{ml}$,判断结果为阳性,提示存在可逆性的气道阻塞。

4. 呼吸流量峰值(PEF)及其变异率测定 哮喘发作时PEF下降。由于哮喘有通气功能时间节律变化的特点,监测PEF日间、周间变异率有助于哮喘的诊断和病情评估。PEF平均每日昼夜变异率(连续7天,每日PEF昼夜变异率之和/7) $> 10\%$,或PEF周变异率 $\{ (2\text{周内最高PEF值} - \text{最低PEF值}) / [(2\text{周内最高PEF值} + \text{最低PEF值}) \times 1/2] \times 100\% \} > 20\%$,提示存在气道可逆性的改变。

(三) 胸部X线/CT检查

哮喘发作时胸部X线可见两肺透亮度增加,呈过度通气状态,缓解期多无明显异常。胸部CT在部分病人可见支气管壁增厚、黏液阻塞。

(四) 特异性变应原检测

外周血变应原特异性IgE增高结合病史有助于病因诊断;血清总IgE测定对哮喘诊断价值不大,但其增高的程度可作为重症哮喘使用抗IgE抗体治疗及调整剂量的依据。体内变应原试验包括皮肤变应原试验和吸入变应原试验。

(五) 动脉血气分析

严重哮喘发作时可出现缺氧。由于过度通气可使 PaCO_2 下降,pH上升,表现为呼吸性碱中毒。若病情进一步恶化,可同时出现缺氧和 CO_2 滞留,表现为呼吸性酸中毒。当 PaCO_2 较前增高,即使在正常范围内也要警惕严重气道阻塞的发生。

(六) 呼出气一氧化氮(FeNO)检测

FeNO测定可以作为评估气道炎症和哮喘控制水平的指标,也可以用于判断吸入激素治疗的反应。

【诊断】

(一) 诊断标准

1. 典型哮喘的临床症状和体征

(1) 反复发作喘息、气急,胸闷或咳嗽,夜间及晨间多发,常与接触变应原、冷空气、理化刺激以及病毒性上呼吸道感染、运动等有关。

(2) 发作时双肺可闻及散在或弥漫性哮鸣音,呼气相延长。

(3) 上述症状和体征可经治疗缓解或自行缓解。



2. 可变气流受限的客观检查 ①支气管舒张试验阳性;②支气管激发试验阳性;③平均每日PEF昼夜变异率>10%或PEF周变异率>20%。

符合上述症状和体征,同时具备气流受限客观检查中的任一条,并除外其他疾病所引起的喘息、气急、胸闷和咳嗽,可以诊断为哮喘。

咳嗽变异性哮喘:指咳嗽作为唯一或主要症状,无喘息、气急等典型哮喘症状,同时具备可变气流受限客观检查中的任一条,除外其他疾病所引起的咳嗽。

(二) 哮喘的分期及控制水平分级

哮喘可分为急性发作期、慢性持续期和临床缓解期。

1. 急性发作期 指喘息、气急、胸闷或咳嗽等症状突然发生或症状加重,伴有呼气流量降低,常因接触变应原等刺激物或治疗不当所致。哮喘急性发作时其程度轻重不一,病情加重可在数小时或数天内出现,偶尔可在数分钟内即危及生命,故应对病情作出正确评估并及时治疗。急性发作时严重程度可分为轻度、中度、重度 and 危重4级。

轻度:步行或上楼时气短,可有焦虑,呼吸频率轻度增加,闻及散在哮鸣音,肺通气功能和血气检查正常。

中度:稍事活动感气短,讲话常有中断,时有焦虑,呼吸频率增加,可有三凹征,闻及响亮、弥漫的哮鸣音,心率增快,可出现奇脉,使用支气管舒张剂后PEF占预计值的60%~80%, SaO_2 91%~95%。

重度:休息时感气短,端坐呼吸,只能发单字表达,常有焦虑和烦躁,大汗淋漓,呼吸频率>30次/分,常有三凹征,闻及响亮、弥漫的哮鸣音,心率增快常>120次/分,奇脉,使用支气管舒张剂后PEF占预计值<60%或绝对值<100L/min或作用时间<2小时, PaO_2 <60mmHg, PaCO_2 >45mmHg, $\text{SaO}_2 \leq 90\%$,pH可降低。

危重:病人不能讲话,嗜睡或意识模糊,胸腹矛盾运动,哮鸣音减弱甚至消失,脉率变慢或不规则,严重低氧血症和高二氧化碳血症,pH降低。

2. 慢性持续期 指病人虽然没有哮喘急性发作,但在相当长的时间内仍有不同频度和不同程度的喘息、咳嗽、胸闷等症状,可伴有肺通气功能下降。可根据白天、夜间哮喘症状出现的频率和肺功能检查结果,将慢性持续期哮喘病情严重程度分为间歇性、轻度持续、中度持续和重度持续4级,但这种分级方法在日常工作中已少采用,主要用于临床研究。目前应用最为广泛的慢性持续期哮喘严重性评估方法为哮喘控制水平,这种评估方法包括目前临床控制评估和未来风险评估,临床控制又可分为良好控制、部分控制和未控制3个等级,具体指标见表2-4-1。

表 2-4-1 哮喘控制水平的分级

A:哮喘症状控制	哮喘症状控制水平		
	良好控制	部分控制	未控制
过去四周,病人存在:			
日间哮喘症状>2次/周	是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>		
夜间因哮喘憋醒	是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>	无	存在1~2项
使用缓解药次数>2次/周	是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>		存在3~4项
哮喘引起的活动受限	是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>		
B:未来风险评估(急性发作风险,病情不稳定,肺功能迅速下降,药物不良反应)			
与未来不良事件风险增加的相关因素包括:			
临床控制不佳;过去一年频繁急性发作;曾因严重哮喘而住院治疗; FEV_1 低;烟草暴露;高剂量药物治疗			

3. 临床缓解期 指病人无喘息、气急、胸闷、咳嗽等症状,并维持1年以上。

【鉴别诊断】

1. 左心衰竭引起的呼吸困难 该病与重症哮喘症状相似,极易混淆。鉴别要点:病人多有高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、风湿性心脏病等病史和体征,突发气急,端坐呼吸,阵发性咳嗽,常咳



出粉红色泡沫痰,两肺可闻及广泛的湿啰音和哮鸣音,左心界扩大,心率增快,心尖部可闻及奔马律。胸部 X 线检查可见心脏增大、肺淤血征。若一时难以鉴别,可雾化吸入 β_2 受体激动剂或静脉注射氨茶碱缓解症状后进一步检查。忌用肾上腺素或吗啡。

2. 慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 多见于中老年人,多有长期吸烟或接触有害气体的病史和慢性咳嗽史,喘息长年存在,有加重期。体检双肺呼吸音明显下降,可有肺气肿体征,两肺或可闻及湿啰音。对中老年病人,严格将慢阻肺和哮喘区分有时十分困难,用支气管舒张剂和口服或吸入激素作治疗性试验可能有所帮助。如病人同时具有哮喘和慢阻肺的特征,可以诊断哮喘合并慢阻肺或慢阻肺合并哮喘。

3. 上气道阻塞 中央型支气管肺癌、气管支气管结核、复发性多软骨炎等气道疾病或异物气管吸入,导致支气管狭窄或伴发感染时,可出现喘鸣或类似哮喘样呼吸困难,肺部可闻及哮鸣音。但根据病史,特别是出现吸气性呼吸困难,痰细胞学或细菌学检查,胸部影像、支气管镜检查,常可明确诊断。

4. 变态反应性支气管肺曲菌病 (ABPA) 常以反复哮喘发作为特征,可咳出棕褐色黏稠痰块或咳出树枝状支气管管型。痰嗜酸性粒细胞数增加,痰镜检或培养可查及曲菌。胸部 X 线呈游走性或固定性浸润病灶,CT 可显示近端支气管呈囊状或柱状扩张。曲菌抗原皮肤试验呈双相反应,曲菌抗原特异性沉淀抗体 (IgG) 测定阳性,血清总 IgE 显著升高。

【并发症】

严重发作时可并发气胸、纵隔气肿、肺不张;长期反复发作或感染可致慢性并发症,如慢阻肺、支气管扩张、间质性肺炎和肺源性心脏病。

【治疗】

虽然目前哮喘不能根治,但长期规范化治疗可使大多数病人达到良好或完全的临床控制。哮喘治疗的目标是长期控制症状、预防未来风险的发生,即在使用最小有效剂量药物治疗的基础上或不用药物,能使病人与正常人一样生活、学习和工作。

(一) 确定并减少危险因素接触

部分病人能找到引起哮喘发作的变应原或其他非特异刺激因素,使病人脱离并长期避免接触这些危险因素是防治哮喘最有效的方法。

(二) 药物治疗

1. 药物分类和作用特点 哮喘治疗药物分为控制性药物和缓解性药物。前者指需要长期使用的药物,主要用于治疗气道慢性炎症而使哮喘维持临床控制,亦称抗炎药。后者指按需使用的药物,通过迅速解除支气管痉挛从而缓解哮喘症状,亦称解痉平喘药。各类药物介绍见表 2-4-2。

表 2-4-2 哮喘治疗药物分类

缓解性药物	控制性药物
短效 β_2 受体激动剂 (SABA)	吸入型糖皮质激素 (ICS)
短效吸入型抗胆碱能药物 (SAMA)	白三烯调节剂
短效茶碱	长效 β_2 受体激动剂 (LABA, 不单独使用)
全身用糖皮质激素	缓释茶碱
	色甘酸钠
	抗 IgE 抗体
	抗 IL-5 抗体
	联合药物 (如 ICS/LABA)

(1) 糖皮质激素:简称激素,是目前控制哮喘最有效的药物。激素通过作用于气道炎症形成过程中的诸多环节,如抑制嗜酸性粒细胞等炎症细胞在气道的聚集、抑制炎症因子的生成和介质释放、增强平滑肌细胞 β_2 受体的反应性等,有效抑制气道炎症。分为吸入、口服和静脉用药。



吸入:ICS 由于其局部抗炎作用强、全身不良反应少,已成为目前哮喘长期治疗的首选药物。常用药物有倍氯米松 (beclomethasone)、布地奈德 (budesonide)、氟替卡松 (fluticasone)、环索奈德 (ciclesonide)、莫米松 (mometasone) 等。通常需规律吸入 1~2 周或以上方能起效。根据哮喘病情选择吸入不同 ICS 剂量。虽然吸入 ICS 全身不良反应少,但少数病人可出现口咽念珠菌感染、声音嘶哑,吸入药后用清水漱口可减轻局部反应和胃肠吸收。长期吸入较大剂量 ICS (>1000 $\mu\text{g}/\text{d}$) 者应注意预防全身性不良反应。为减少吸入大剂量激素的不良反应,可采用低、中剂量 ICS 与长效 β_2 受体激动剂、白三烯调节剂或缓释茶碱联合使用。布地奈德、倍氯米松还有雾化用混悬液制剂,经以压缩空气为动力的射流装置雾化吸入,起效快,在应用短效支气管舒张剂的基础上,可用于轻、中度哮喘急性发作的治疗。

口服:常用泼尼松和泼尼松龙。用于吸入激素无效或需要短期加强治疗的病人。起始 30~60mg/d,症状缓解后逐渐减量至 $\leq 10\text{mg}/\text{d}$,然后停用或改用吸入剂。不主张长期口服激素用于维持哮喘控制的治疗。

静脉:重度或严重哮喘发作时应及早静脉给予激素。可选择琥珀酸氢化可的松,常用量 100~400mg/d,或甲泼尼龙,常用量 80~160mg/d。地塞米松因在体内半衰期较长、不良反应较多,宜慎用。无激素依赖倾向者,可在短期(3~5 天)内停药;有激素依赖倾向者应适当延长给药时间,症状缓解后逐渐减量,然后改口服和吸入剂维持。

(2) β_2 受体激动剂:主要通过激动气道的 β_2 受体,舒张支气管、缓解哮喘症状。分为 SABA(维持 4~6 小时)和 LABA(维持 10~12 小时),LABA 又可分为快速起效(数分钟起效)和缓慢起效(30 分钟起效)2 种。

SABA:为治疗哮喘急性发作的首选药物。有吸入、口服和静脉三种制剂,首选吸入给药。常用药物有沙丁胺醇 (salbutamol) 和特布他林 (terbutaline)。吸入剂包括定量气雾剂 (MDI)、干粉剂和雾化溶液。SABA 应按需间歇使用,不宜长期、单一使用。主要不良反应有心悸、骨骼肌震颤、低钾血症等。

LABA:与 ICS 联合是目前最常用的哮喘控制性药物。常用 LABA 有沙美特罗 (salmeterol) 和福莫特罗 (formoterol)。福莫特罗属快速起效的 LABA,也可按需用于哮喘急性发作的治疗。目前常用 ICS 加 LABA 的联合制剂有:氟替卡松/沙美特罗吸入干粉剂,布地奈德/福莫特罗吸入干粉剂。特别注意:LABA 不能单独用于哮喘的治疗。

(3) 白三烯调节剂:通过调节白三烯的生物活性而发挥抗炎作用,同时可以舒张支气管平滑肌,是目前除 ICS 外唯一可单独应用的哮喘控制性药物,可作为轻度哮喘 ICS 的替代治疗药物和中、重度哮喘的联合治疗用药,尤适用于阿司匹林哮喘、运动性哮喘和伴有过敏性鼻炎哮喘病人的治疗。常用药物有孟鲁司特 (montelukast) 和扎鲁司特 (zafirlukast)。不良反应通常较轻微,主要是胃肠道症状,少数有皮疹、血管性水肿、转氨酶升高,停药后可恢复正常。

(4) 茶碱类药物:通过抑制磷酸二酯酶,提高平滑肌细胞内的 cAMP 浓度,拮抗腺苷受体,增强呼吸肌的力量以及增强气道纤毛清除功能等,从而起到舒张支气管和气道抗炎作用,是目前治疗哮喘的有效药物之一。

口服:用于轻至中度哮喘急性发作以及哮喘的维持治疗,常用药物有氨茶碱和缓释茶碱,常用剂量每日 6~10mg/kg。口服缓释茶碱尤适用于夜间哮喘症状的控制。小剂量缓释茶碱与 ICS 联合是目前常用的哮喘控制性药物之一。

静脉:氨茶碱首剂负荷剂量为 4~6mg/kg,注射速度不宜超过 0.25mg/(kg·min),维持剂量为 0.6~0.8mg/(kg·h)。每日最大用量一般不超过 1.0g(包括口服和静脉给药)。静脉给药主要用于重症和危重症哮喘。

茶碱的主要不良反应包括恶心、呕吐、心律失常、血压下降及多尿,偶可兴奋呼吸中枢,严重者可引起抽搐乃至死亡。静脉注射速度过快可引起严重不良反应,甚至死亡。由于茶碱的“治疗窗”窄,以及茶碱代谢存在较大的个体差异,有条件的应在用药期间监测其血药浓度,安全有效浓度为 6~



15mg/L。发热、妊娠、小儿或老年,患有肝、心、肾功能障碍及甲状腺功能亢进者尤须慎用。合用西咪替丁、唑诺酮类、大环内酯类药物等可影响茶碱代谢而使其排泄减慢,应减少用量。

(5) 抗胆碱药:通过阻断节后迷走神经通路,降低迷走神经张力而起到舒张支气管、减少黏液分泌的作用,但其舒张支气管的作用比 β_2 受体激动剂弱。分为SAMA(维持4~6小时)和长效抗胆碱药(LAMA,维持24小时)。常用的SAMA异丙托溴铵(ipratropine bromide)有MDI和雾化溶液两种剂型。SAMA主要用于哮喘急性发作的治疗,多与 β_2 受体激动剂联合应用。少数病人可有口苦或口干等不良反应。常用的LAMA噻托溴铵(tiotropium bromide)是近年发展的选择性 M_1 、 M_3 受体拮抗剂,作用更强,持续时间更久(可达24小时),目前有干粉吸入剂和喷雾剂。LAMA主要用于哮喘合并慢阻肺以及慢阻肺病人的长期治疗。

(6) 抗IgE抗体(omalizumab):是一种人源化的重组鼠抗人IgE单克隆抗体,具有阻断游离IgE与IgE效应细胞表面受体结合的作用。主要用于经吸入ICS和LABA联合治疗后症状仍未控制,且血清IgE水平增高的重症哮喘病人。可显著改善重症哮喘病人的症状、肺功能和生活质量,减少口服激素和急救用药,降低哮喘严重急性发作率和住院率,且具有较好的安全性和耐受性。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。

(7) 抗IL-5治疗:IL-5是促进嗜酸性粒细胞增多、在肺内聚集和活化的重要细胞因子。抗IL-5单抗(mepolizumab)治疗哮喘,可以减少病人体内嗜酸性粒细胞浸润,减少哮喘急性加重和改善病人生命质量,对于高嗜酸性粒细胞血症的哮喘病人治疗效果好。

2. 急性发作期的治疗 急性发作的治疗目标是尽快缓解气道痉挛,纠正低氧血症,恢复肺功能,预防进一步恶化或再次发作,防治并发症。

(1) 轻度:经MDI吸入SABA,在第1小时内每20分钟吸入1~2喷。随后轻度急性发作可调整为每3~4小时吸入1~2喷。效果不佳时可加缓释茶碱片,或加用短效抗胆碱药气雾剂吸入。

(2) 中度:吸入SABA(常用雾化吸入),第1小时内可持续雾化吸入。联合应用雾化吸入短效抗胆碱药、激素混悬液,也可联合静脉注射茶碱类。如果治疗效果欠佳,尤其是在控制性药物治疗的基础上发生的急性发作,应尽早口服激素,同时吸氧。

(3) 重度至危重度:持续雾化吸入SABA,联合雾化吸入短效抗胆碱药、激素混悬液以及静脉茶碱类药物,吸氧。尽早静脉应用激素,待病情得到控制和缓解后改为口服给药。注意维持水、电解质平衡,纠正酸碱失衡,当 $\text{pH}<7.20$ 且合并代谢性酸中毒时,应适当补碱。经过上述治疗,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:呼吸肌疲劳、 $\text{PaCO}_2 \geq 45\text{mmHg}$,意识改变(需进行有创机械通气)。此外,应预防呼吸道感染等。

对所有急性发作的病人都要制订个体化的长期治疗方案。

3. 慢性持续期的治疗 慢性持续期的治疗应在评估和监测病人哮喘控制水平的基础上,定期根据长期治疗分级方案作出调整,以维持病人的控制水平。哮喘长期治疗方案分为5级,见表2-4-3。

对哮喘病人进行健康教育、有效控制环境、避免诱发因素,要贯穿于整个哮喘治疗过程中。对大多数未经治疗的持续性哮喘病人,初始治疗应从第2级方案开始,如果初始评估提示哮喘处于严重未控制,治疗应从第3级方案开始。从第2级到第5级的治疗方案中都有不同的哮喘控制药物可供选择。而在每一级中缓解药物都应按需使用,以迅速缓解哮喘症状。

如果使用该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。当达到哮喘控制之后并能够维持至少3个月以上,且肺功能恢复并维持平稳状态,可考虑降级治疗。建议减量方案如下:①单独使用中至高剂量ICS的病人,将剂量减少50%;②单独使用低剂量ICS的病人可改为每日1次用药;③联合吸入ICS/LABA的病人,先将ICS剂量减少50%,继续使用联合治疗。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ICS治疗。若病人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。以上方案为基本原则,必须个体化,以最小量、最简单的联合、不良反应最少、达到最佳哮喘控制为原则。



表 2-4-3 哮喘长期治疗方案

治疗方案	第 1 级	第 2 级	第 3 级	第 4 级	第 5 级
推荐选择控制药物	不需使用药物	低剂量 ICS	低剂量 ICS 加 LABA	中/高剂量 ICS 加 LABA	加其他治疗,如口服糖皮质激素
其他选择控制药物	低剂量 ICS	白三烯受体拮抗剂 低剂量茶碱	中/高剂量 ICS 低剂量 ICS 加白三烯受体拮抗剂 低剂量 ICS 加茶碱	中/高剂量 ICS 加 LABA 加 LAMA 高剂量 ICS 加白三烯受体拮抗剂 高剂量 ICS 加茶碱	加 LAMA 加 IgE 单克隆抗体 加 IL-5 单克隆抗体
缓解药物	按需使用 SABA	按需使用 SABA	按需使用 SABA 或低剂量布地奈德/福莫特罗或倍氯米松/福莫特罗		

注:推荐选用的治疗方案,但也要考虑病人的实际状况,如经济收入和当地的医疗资源等。低剂量 ICS 指每日吸入布地奈德(或等效其他 ICS)200~400 μg ,中等剂量为>400~800 μg ,高剂量为>800~1600 μg

4. 免疫疗法 分为特异性和非特异性两种。特异性免疫治疗是指将诱发哮喘发作的特异性变应原(如螨、花粉、猫毛等)配制成各种不同浓度的提取液,通过皮下注射、舌下含服或其他途径给予对该变应原过敏的病人,使其对此种变应原的耐受性增高,当再次接触此变应原时,不再诱发哮喘发作,或发作程度减轻,此法又称脱敏疗法或减敏疗法。适用于变应原明确,且在严格的环境控制和药物治疗后仍控制不良的哮喘病人。一般需治疗1~2年,若治疗反应良好,可坚持3~5年。非特异性免疫治疗,如注射卡介苗及其衍生物、转移因子、疫苗等,有一定辅助的疗效。

咳嗽变异性哮喘和胸闷变异性哮喘的治疗原则与典型哮喘治疗相同。大多数病人可选择吸入低剂量 ICS 联合长效 β_2 受体激动剂或白三烯调节剂、缓释茶碱,必要时可短期口服小剂量激素治疗。疗程则可以短于典型哮喘。

重症哮喘,是指在过去1年中>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。治疗包括:①首先排除病人治疗依从性不佳,并排除诱发加重或使哮喘难以控制的因素;②给予高剂量 ICS 联合/不联合口服激素,加用白三烯调节剂、抗 IgE 抗体联合治疗;③其他可选择的治疗包括免疫抑制剂、支气管热成形术等。

【哮喘的教育与管理】

哮喘病人的教育与管理是提高疗效,减少复发,提高病人生活质量的重要措施。为每位初诊哮喘病人制订长期防治计划,使病人在医生和专科护士指导下学会自我管理,包括了解哮喘的激发因素及避免诱因的方法、熟悉哮喘发作先兆表现及相应处理办法、学会在家中自行监测病情变化并进行评定、重点掌握峰流速仪的使用方法、坚持记哮喘日记、学会哮喘发作时进行简单的紧急自我处理方法、掌握正确的吸入技术、知道什么情况下应去医院就诊,以及和医生共同制订防止复发、保持长期稳定的方案。

【预后】

通过长期规范化治疗,儿童哮喘临床控制率可达95%,成人可达80%。轻症病人容易控制;病情重,气道反应性增高明显,出现气道重构,或伴有其他过敏性疾病者则不易控制。若长期反复发作,可并发肺源性心脏病。

(沈华浩)

