

## 难治性哮喘的诊断与处理专家共识的解读

【作者】 刘国梁

卫生部中日友好医院呼吸内科 (北京 100026)

【摘要】 难治性哮喘是造成哮喘医疗负担的主要原因,目前难治性哮喘的疾病特征、病理机制等尚存在许多不能回答的问题。遵循一定的诊疗处理流程,可以提高难治性哮喘的鉴别处理水平,从而提高哮喘控制水平,降低哮喘疾病负担,改善患者生活质量。

【关键词】 难治性哮喘;依从性;临床评估;吸入激素;长效  $\beta_2$  受体激动药;omalizumab

【中图分类号】 R56;R9

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-06-0036-05

支气管哮喘(简称哮喘)是一种慢性气道炎症疾病,是严重影响人们健康的最常见的慢性疾病之一。近 20 年来,儿童和成人哮喘的发病率和死亡率持续增加,以每 10 年 20%~50% 比率增长。难治性哮喘约占哮喘患者的 5%,其急诊就医率和住院率分别为轻、中度哮喘患者的 15 倍和 20 倍,是导致哮喘治疗费用增加的重要原因之一<sup>[1]</sup>。提高难治性哮喘的诊断与处理水平对提高哮喘控制水平及降低哮喘疾病负担有重要意义。因此,中华医学会呼吸病学分会哮喘学组新近发表了《难治性哮喘的诊断与处理专家共识》(简称《共识》),这对于我国难治性哮喘的诊治具有十分重要的指导意义。

### 1 难治性哮喘的定义

目前国内外对于难治性哮喘还没有完全统一的定义。《共识》将难治性哮喘定义为采用包括吸入激素和长效  $\beta_2$  受体激动药两种或更多的控制药物,规范治疗至少 6 个月仍不能达到良好控制的哮喘<sup>[2]</sup>。该定义是参考了欧洲呼吸学会(ERS)、美国胸科学会(ATS)和 2006 年全球哮喘防治倡议(GINA)对难治性哮喘的定义制定的。

1999 年 ERS 强调所有难治性哮喘患者均应在呼吸专科医生按照哮喘诊治指南治疗 >6 个月,在保证依从性的基础上,除外诱发加重的因素和其他疾病情况下方可诊断<sup>[3]</sup>。2000 年 ATS 提出的难治性哮喘诊断标准包括以下两部分<sup>[4]</sup>。

[11] Rothwell PM. Is intravenous recombinant plasminogen activator effective up to 4.5 h after onset of ischemic stroke [J]. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2009, 6: 164-165

[12] European Stroke Organization (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Update Guidelines January 2009 New Elements [EB/OL]. [2009-06-28]. <http://www.Eso-stroke.org>.

[13] Davis S, Donnan G. The ECASS III results and the t-PA paradox [J]. Int J Stroke, 2009, 4: 17-18

[14] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke [J]. N Engl J Med, 2008, 359: 1317-1329.

[15] Adams H P, del Zoppo G, Alberts M J, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists [J]. Circulation. 2007, 115: e478-534.

[16] Davis SM, Donnan GA. Basilar artery thrombosis: recanalization is the key [J]. Stroke, 2006, 37: 2434-2440.

### 1.1 主要特征

持续或近于持续(每年半数以上时间)口服激素治疗;需要高剂量吸入激素治疗。

### 1.2 次要特征

每日除吸入激素作为控制性药物外,需加用长效  $\beta_2$  激动药或茶碱白三烯调节药;需要每日或近于每日使用短效  $\beta_2$  激动药缓解症状;持续性气流受限,1 秒用力呼气容积占预计值百分比  $<80\%$ ,最大呼气流量日内变异率  $>20\%$ ;每年急诊就医  $\geq 1$  次;每年口服激素治疗疗程  $\geq 3$  个;口服或吸入激素剂量减少  $25\%$  即出现加重;既往发生过濒死性哮喘事件。

符合 1 或 2 项主要特征和 2 项次要特征即可诊断。并且同时强调,首先应除外诱发加重的因素和保证患者对治疗的依从性才可诊断难治性哮喘。2006 年 GINA 对难治性哮喘定义为采用第 4 级治疗方案即  $\geq 2$  种控制性药物治疗不能达到理想控制的哮喘,但也同时强调在保证用药依从性的基础上,除外诱发加重因素和其他疾病情况下才能诊断。

### 1.3 哮喘的控制水平

《共识》的难治性哮喘定义中同样强调是在规范治疗的基础上的病情判断,是除外了哮喘诱发加重因素和患者依从性差的意义上的难治性哮喘。与目前多数哮喘患者经过以吸入激素为主的治疗即可获得良好控制的情况明显不同,难治性哮喘的突出表现是其“难治”性,即难以控制。本次《共识》定义为“不能获得良好控制”,但并未对“良好控制”做出具体界定。由于 GINA 和我国哮喘防治指南将哮喘控制水平分为控制、部分控制和未控制<sup>[5]</sup>,共识提出的“良好控制”含义与 GINA 哮喘控制分类并不一致,造成一定理解的困惑。参考目前对于难治性哮喘的研究与认识,本人认为《共识》定义中的“良好控制”水平应为至少达到 GINA 和我国哮喘防治指南控制水平定义的部分控制水平。

### 1.4 哮喘诱发加重的危险因素和患者治疗依从性

应该指出,《共识》的难治性哮喘定义是对其临床治疗反应特性的定义,在一定意义上更强

调了对识别与处理哮喘诱发加重的危险因素和提高患者治疗依从性的重要性。识别与处理哮喘诱发加重的危险因素和提高患者治疗依从性是目前提高哮喘控制水平的关键措施,临床上应当引起足够重视。

## 2 难治性哮喘的临床表现类型与诊断

### 2.1 难治性哮喘的临床表现类型

难治性哮喘的主要临床表现为对常规治疗的反应性差,不能达到应有哮喘控制水平,“难治”是其共同特征,但也有不同的临床表现。目前认为,难治性哮喘至少存在激素依赖性/抵抗性哮喘、脆性哮喘和致死性哮喘 3 种类型<sup>[2]</sup>。3 种类型的难治性哮喘各有特点,如激素依赖性/抵抗性哮喘对激素治疗反应差,表现出不同程度的激素抵抗,需要长期依赖大剂量吸入激素,甚至是口服激素;激素抵抗性哮喘有少数只是相对性的激素治疗“抵抗”,经加大激素剂量和延长治疗时间仍然有治疗反应;脆性哮喘特点是峰值呼气流速(PEF)波动幅度大,哮喘反复发作,可在哮喘控制良好的状态下突发死亡;而所谓致死性哮喘是指虽然采用了“适当”的治疗,但仍会发生致命或濒死的哮喘发作的一种哮喘,发作时常伴有高碳酸血症和需要使用机械通气治疗。掌握难治性哮喘的临床不同的表现类型,有利于哮喘的病情监测及鉴别诊断。

### 2.2 难治性哮喘的诊断

《共识》制定的难治性哮喘诊断标准为:①符合我国哮喘防治指南中哮喘的诊断标准;②排除患者治疗依从性不良,并排除诱发加重或使哮喘难以控制的因素;③按照我国哮喘防治指南,采用第 4 级治疗方案,即  $\geq 2$  种控制性药物规范治疗和管理  $>6$  个月,尚不能达到理想控制。符合以上 3 条标准的患者,可诊断为难治性哮喘<sup>[2]</sup>。这是根据以往对难治性哮喘的认识,并考虑到临床实际可操作性制定的。该诊断标准涵盖了对于哮喘的病情评估、鉴别诊断、治疗依从性的判断和危险因素的处理等几个方面的内容。

### 3 难治性哮喘的鉴别诊断

难治性哮喘的诊断看似简单,实际上对哮喘症状相关疾病的鉴别诊断提出了很高的要求。在需要鉴别诊断的疾病中,应重点对类似哮喘疾病和与哮喘有关联的疾病相鉴别<sup>[6]</sup>。如类似哮喘的疾病中包括支气管扩张、毛细支气管炎、慢性阻塞性肺病、慢性充血性心力衰竭、声带功能障碍、上气道梗阻、变态反应性支气管肺曲菌病(ABPA)、变应性肉芽肿性血管炎(CSS)、嗜酸粒细胞性肺炎及气道异物等疾病;与哮喘有关联的疾病包括慢性鼻窦炎、胃食管反流病、焦虑/惊恐状态、肥胖、睡眠呼吸暂停低通气综合征及甲状腺功能亢进症等疾病。以上疾病各有一定临床特点,应注意鉴别哮喘是否为其疾病的表现之一,还是哮喘的合并疾病。如患者明确存在以上疾病,应加强针对性治疗后重新进行哮喘控制水平评估,以确定是否真正为难治性哮喘。

### 4 难治性哮喘的临床评估

对于难治性哮喘的诊断,《共识》推荐应遵循一定的诊断评估程序,检查应有的放矢。主要从药物治疗、诱发加重哮喘的疾病、与哮喘相关联及合并疾病以及症状类似哮喘的疾病等几个方面考虑。具体可按以下步骤进行难治性哮喘临床评估<sup>[2,6]</sup>: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判断是否存在未去除的诱发哮喘加重的危险因素;④与具有咳嗽、呼吸困难和喘息等症状的疾病鉴别诊断;⑤进行相关检查,判断是否存在与哮喘相关或使哮喘加重的合并疾病;⑥反复评估患者的控制水平和对治疗的反应。以上程序反映了对难治性哮喘的临床诊断思维过程,对提高诊断和鉴别诊断水平有重要的参考价值。

常用的哮喘病情评估工具如哮喘控制测试(asthma control test, ACT)、简易峰流速仪监测(PEF)和记录哮喘日记,都是经济有效的病情监测手段,必要时可应用肺功能测定、痰细胞学分类及呼出一氧化氮测定进行病情监测及评估<sup>[6]</sup>。

### 5 诱发和加重哮喘的因素

去除病因,是疾病治疗的主要手段之一,哮喘

也不例外,尤其对具有明确诱发和加重因素的哮喘,去除相关危险因素是提高哮喘控制率的重要方法。在难治性哮喘鉴别诊断中,亦应注意甄别可能触发哮喘加重的因素,包括职业暴露、室内刺激物、呼吸道感染、药物(如非甾体药物、血管紧张素转化酶抑制药、 $\beta$ 受体阻滞药等)、食物、吸烟、上气道炎症、胃食管反流病、应激等因素。如能明确相关哮喘加重的危险因素,应首先考虑去除相关因素后再进行难治性哮喘评估。

### 6 难治性哮喘的处理

难治性哮喘的处理应主要从加强哮喘患者教育与管理、避免与去除环境刺激及规范药物治疗入手。在准确评估和监测哮喘病情的基础上,针对患者合并疾病等情况,个体化调整药物治疗,必要时可辅助心理治疗等手段,以提高哮喘控制水平。

#### 6.1 吸入激素(ICS)治疗

糖皮质激素是治疗哮喘最有效的药物,对于难治性哮喘,吸入激素(ICS)治疗仍然是主要的基础治疗,并且通常给予大剂量吸入激素和口服激素治疗<sup>[7]</sup>。对于激素依赖性哮喘患者,吸入大剂量激素可减少口服激素维持剂量,从而减少激素的全身不良反应。需要口服激素治疗的情况:①慢性未控制和急性加重的哮喘患者,应先给予较大剂量的泼尼松(龙)口服控制症状,再逐渐减少剂量,用最低剂量维持治疗;②虽给予大剂量 ICS 维持治疗,仍有频繁间歇哮喘发作,经常需要短时间口服激素治疗;③平时需要口服维持剂量的激素,哮喘加重时需要较大剂量口服激素。常用泼尼松(龙)片(每日 30~40mg)或甲泼尼龙片(每日 24~32mg)治疗。当哮喘症状达到控制并维持一段时间后,逐渐减少口服激素剂量,对于激素依赖性哮喘患者,应确定最低维持剂量,长期口服治疗。此外,对于一些有上气道梗阻或吸入技术不佳的患者,可给予每日口服 1~5mg 泼尼松(龙)维持治疗<sup>[7]</sup>。

#### 6.2 长效 $\beta$ 受体激动药

长效  $\beta$  受体激动药(LABA)虽然在哮喘治疗

中的不良反应逐渐受到关注,但 LABA 和 ICS 在中、重度哮喘的治疗中具有互补和协同作用,可以有效改善肺功能、预防哮喘的急性加重,因此推荐 LABA 应和大剂量 ICS 的联合应用治疗难治性哮喘。有文献报道,在哮喘治疗过程中如过快减少 LABA,可降低哮喘控制水平,导致哮喘急性加重。但必须强调,不可长期单独应用 LABA,否则可能增加哮喘的死亡率。短效  $\beta$  受体激动药(SABA)仅推荐应用于缓解哮喘急性加重,应避免过多地使用和依赖 SABA。需要较大剂量的 SABA 的哮喘患者,提示哮喘控制水平较低,应给予控制性药物升级治疗。某些患者对于 SABA 反应较差的原因,亦可能与患者存在  $\beta$  受体基因多态性有关,这类患者中有可能对抗胆碱能药物如异丙托溴铵有较好治疗反应<sup>[7]</sup>。

### 6.3 白三烯调节药

白三烯调节药与 ICA 有互补的消炎作用,联合应用白三烯调节药可提高已经给予大剂量 ICA 或口服激素治疗的患者的哮喘控制率,并可减少激素用量。白三烯调节药在老年哮喘患者中的收益尤其明显。考虑 LABA 的不良反应,有文献推荐成人哮喘治疗中,白三烯调节药可替代 LABA。

### 6.4 抗 IgE 单克隆抗体 omalizumab

抗 IgE 单克隆抗体 omalizumab 是自 2006 年起GINA 推荐作为治疗难治性哮喘的治疗药物之一,具有阻断游离 IgE 与 IgE 效应细胞(肥大细胞、嗜碱性粒细胞)表面受体结合的作用,但不会诱导效应细胞的脱颗粒反应,可以显著地改善哮喘症状,减少激素用量,减少哮喘急性加重和住院率。如患者在最近 12 个月中有  $\geq 2$  次的因哮喘急性加重住院或者口服激素治疗无效者,可考虑应用 6 个月的 omalizumab 治疗<sup>[8]</sup>。由于目前该药物价格较高,限制了其广泛应用。

### 6.5 茶碱类药物

此外,以难治性哮喘治疗中,茶碱类药物尚存在争议。对于哮喘患者,茶碱既有舒张支气管的作用,也有抗炎和免疫调节作用。对于中重度哮喘患者,联合

应用缓释茶碱和中等剂量的 ICS 可能获益<sup>[2]</sup>。对于吸入用抗胆碱能药物的新近研究表明,吸入噻托溴铵与 ICS + LABA 的疗效相当,优于双倍剂量的 ICS,可以改善未完全控制哮喘患者的症状和肺功能<sup>[9]</sup>。

### 6.6 其他

另外,一些治疗难治性哮喘的新方法和新的药物也在评价之中,如支气管热成形术(bronchial thermoplasty)是经支气管镜射频消融气道平滑肌治疗哮喘的技术,可以减少哮喘患者的支气管平滑肌数量,降低支气管收缩能力和降低气道高反应性,减少哮喘重度加重和就诊率,提高重症哮喘患者生活质量<sup>[10]</sup>;新型长效吸入药物及生物制剂也在研制之中。

## 7 哮喘患者的治疗依从性

如果临床诊断哮喘的患者常有以下表现:需要持续高剂量的 ICS + LABA 或 + 茶碱,白三烯调节药治疗;频繁使用口服激素;经常性非计划就诊、急诊就医和住院治疗,提示哮喘控制不佳,有可能为难治性哮喘。应首先明确患者治疗依从性是否良好。治疗依从性差是导致我国哮喘难以控制的最重要和最常见原因之一。导致哮喘控制不佳的原因中,患者治疗的依从性是首先应该明确影响治疗效果的因素。治疗依从性差的哮喘患者主要表现为:不按书面治疗方案的剂量和疗程用药;不能客观、正确地评估和监测自己的病情;不能正确使用药物吸入装置;不能定期来医院复诊;擅自采用许多所谓能“根治”哮喘的“验方”<sup>[2]</sup>。一旦发现患者治疗依从性差,应首先对患者进行教育指导,制定书面的哮喘个人管理计划并规范治疗,提高患者对治疗方案的认可度和依从性,同时应检查并纠正患者吸入技术及病情监测技术等,并且在下次随访中重新进行病情评估。

### 【参考文献】

- [1] Holgate ST, Polosa R. The mechanism, diagnosis, and management of severe asthma in adults[J]. Lancet, 2006, 368: 780-793.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 难治性哮喘诊断与处理专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2010, 33: 572-577.

## 特发性肺纤维化的药物治疗

【作者】 黄慧<sup>1</sup> 李红杰<sup>2</sup> 徐作军<sup>1</sup>

1 北京协和医院呼吸内科 (北京 100730)

2 河北省定州市中医医院呼吸内科 (河北定州 073000)

【摘要】 特发性肺纤维化是特发性间质性肺炎中的最常见类型, 肺脏病理表现为寻常型间质性肺炎; 病因和发病机制不明, 尚无有效的治疗药物。对初治患者可试用糖皮质激素联合免疫抑制药和抗氧化治疗方案, 并密切随疗效决定进一步治疗方案。吡菲尼酮是目前经临床试验证实, 对特发性肺纤维化可能有效的抗纤维化药物; 有多种分子靶向药物正处在临床试验阶段。

【关键词】 特发性肺纤维化; 药物治疗; 糖皮质激素; 免疫抑制药

【中图分类号】 R56;R9

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-06-0040-05

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是特发性间质性肺炎中最常见的类型, 病因和发病机制不详, 肺脏病理表现为肺间质内胶原过度沉积和纤维母细胞过度增生, 最终导致呼吸衰竭、死亡。IPF 的中位生存期为 3~5 年, 是目前弥漫性间质性肺病领域中最具挑战性的疾病; 到目前为止尚无有效的治疗方案, 糖皮质激素和包括硫唑嘌呤、环磷酰胺等免疫抑制药是目前本病主要治疗药物。本文就 IPF 的药物治疗的现状进行综述, 尤其是在糖皮质激素和免疫抑制药的使用方面。

### 1 IPF 的可能发病机制

到目前为止, IPF 的发病机制尚不明确。多数

研究认为, 多种因素导致的肺泡上皮的损伤是始动因素, 之后的上皮下的基底膜层破坏、上皮损伤修复过程中引起的纤维母细胞过度增生、细胞外基质和胶原的沉积, 最终导致肺纤维化的形成<sup>[1]</sup>。

一些研究认为, 炎症反应是 IPF 肺泡上皮损伤的始动因素, 被激活的淋巴细胞、肺泡巨噬细胞、中性粒细胞、具有抗原递呈作用的树突状细胞等效应细胞及其相关因子的参与, 导致炎症反应的进展, 引起肺损伤的过度修复<sup>[2-7]</sup>。这些研究都提示, 炎症过程或免疫反应部分参与了 IPF 的发病和发展。但一些纤维化动物模型中, 未见有明显的炎症反应过程<sup>[8]</sup>。此外, 多项研究认为, 促凝-纤溶平衡的

[3] Chung KF, Godard P, Adelroth E, et al. Difficult/therapy-resistant asthma; the need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. ERS Task Force on Difficult/Therapy-Resistant Asthma. European Respiratory Society[J]. Eur Respir J, 1999, 13: 1198-1208.

[4] American Thoracic Society. Proceeding of the ATS workshop on refractory asthma; current understanding, recommendations, and unanswered questions[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 162: 2341-2351.

[5] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 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)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2008, 31: 177-185.

[6] Giavina BP, Aun MV, Bisaccioni C, et al. Difficult-to-control asthma

management through the use of a specific protocol[J]. Clinics, 2010, 65: 905-918.

[7] Mealey FH, Kenyon NJ, Avdalovic MV, et al. Difficult-to-control asthma in adults[J]. Am J Med, 2007, 120: 760-763.

[8] Currie GP, Douglas JG, Heaney LG. Difficult to treat asthma in adults[J]. BMJ, 2009, 338: b494.

[9] Castro M, Rubin AS, Laviolette M, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma; a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 181: 116-124.

[10] Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma[J]. N Engl J Med, 2010, 363: 1715-1726.