

轻度支气管哮喘诊断与治疗中国专家共识 (2023)

中华医学会呼吸病学分会

通信作者:张旻,上海交通大学医学院附属第一人民医院呼吸与危重症医学科,上海 200080, Email: maggie_zhangmin@163.com; 沈华浩,浙江省呼吸疾病诊治及研究重点实验室 浙江大学医学院附属第二医院呼吸与危重症医学科,杭州 310009, Email: huahaoshen@zju.edu.cn

【摘要】 支气管哮喘(简称哮喘)是最常见的慢性呼吸疾病之一。及时诊断、有效治疗、规范化管理有助于延缓轻度哮喘病程进展,减轻疾病负担。轻度哮喘患者占总哮喘人群半数以上。因轻度哮喘患者症状较轻且多不典型,肺通气功能相对正常,不易受到医生或患者的重视,导致诊断延误。中华医学会呼吸病学分会哮喘学组组织相关专家制定本共识,主要包括:定义、流行病学、诊断与评估、治疗与管理、教育和预防,并对轻度不典型哮喘的诊治意见进行阐述,在诊治方法上注重基层可操作性,以期指导中国临床医生规范诊治轻度哮喘。

Expert consensus on the diagnosis, treatment and management of mild bronchial asthma in China (2023 edition)

China Asthma Group of Chinese Thoracic Society

Corresponding author: Zhang Min, Department of Respiratory Medicine, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200080, China, Email: maggie_zhangmin@163.com; Shen Huahao, Key Laboratory of Respiratory Disease of Zhejiang Province, Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China, Email: huahaoshen@zju.edu.cn

【Abstract】 Bronchial asthma is a common chronic respiratory disease. Patients with mild asthma account for more than half of the total asthma population. The diagnosis of mild asthma is much more difficult because the symptoms are mild and sometimes atypical, and even in the presence of near-normal pulmonary ventilation function, usually undetected by physicians or patients. Timely diagnosis, effective treatment and standardized management will prevent from the progression and reduce the burden of mild asthma. In order to guide physicians in the diagnosis, treatment and management of mild asthma, the Asthma Group of the Chinese Thoracic Society organized relevant experts to develop the Expert Consensus. This consensus includes epidemiology, diagnosis and evaluation, treatment and management, education and prevention of mild asthma, also involving diagnosis and treatment of mild atypical asthma. This expert consensus is intended to provide with expert opinion to improve the understanding and standardized diagnosis and treatment of mild asthma among clinicians in China, especially in primary care clinics.

支气管哮喘(简称哮喘)是临床表现为反复发作的喘息、气短,伴或不伴胸闷或咳嗽等症状的常

见慢性气道炎症性疾病,同时伴有气道高反应性和可变的气流受限。哮喘患者逐年增加,已成为我国

DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20230311-00126

收稿日期 2023-03-11 本文编辑 高洁

引用本文:中华医学会呼吸病学分会.轻度支气管哮喘诊断与治疗中国专家共识(2023)[J].中华结核和呼吸杂志,2023,46(9):44-60. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20230311-00126.



中华医学会杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



第二大呼吸道疾病^[1],早在 2008 年哮喘即被列为我国重点防治慢性呼吸道疾病。哮喘的规范化诊断和治疗以及有效管理的实施,对于提高哮喘的控制水平,改善患者生活质量,降低疾病负担具有重要作用。

在不同程度的哮喘中,轻度哮喘占有哮喘患者的 50%~75%^[2]。轻度哮喘患者由于症状较轻,且部分症状不典型,肺通气功能相对正常,不易受到医生或患者的重视,导致诊断较为困难,更容易被漏诊、误诊及误治。轻度哮喘患者在过敏原暴露或呼吸道感染等诱因后,依然会有严重的急性发作^[2],甚或死亡。接近 1/3 的哮喘死亡发生在轻度哮喘^[3],原因在于对于长期抗炎治疗的获益认识相对不足,治疗多侧重于症状缓解,同时存在治疗依从性差以及自我管理欠缺等问题。由于轻度哮喘的上述特点以及向中重度哮喘的转化,全球哮喘防治倡议(Global Initiative for Asthma,GINA)2022 年开始讨论认为“轻度哮喘”是现阶段的暂行名称,建议临床使用该术语时,应提醒患者警惕重度急性发作风险以及使用含吸入性糖皮质激素(inhaled corticosteroid,ICS)药物治疗的必要性^[4]。

轻度哮喘若得到及时诊断和正确有效的管理控制,对于延缓病情进展,减轻疾病负担具有积极的意义。为使得广大医生特别是基层医生减少理解偏差,有效精准诊断和治疗轻度哮喘,中华医学会呼吸病学分会哮喘学组撰写《轻度支气管哮喘诊断与治疗中国专家共识》,将从流行病学、诊断、评估、治疗、管理以及不典型哮喘等多维度剖析轻度哮喘,同时对确诊和拟诊病例采用不同的诊疗思路,以期临床医生对轻度哮喘采取更可行且规范化的诊治方案,降低疾病负担,改善患者的生活质量,由于GINA 2021 至GINA 2023 相对于我国《支气管哮喘防治指南(2020 版)》^[5]在轻度哮喘的治疗方面有较大改动,本共识对于我国《支气管哮喘防治指南(2020 版)》亦是有效补充。

本专家共识工作组由临床专家、指南方法学、循证医学、临床流行病学、卫生统计学等领域的多学科、不同地域的专家组成。系统检索了PubMed、中国知网、万方和维普数据库中 2010—2022 年题目、摘要、关键词中带有“asthma”和“哮喘”的相关文献以及相关文献的参考文献。入选的文献包括系统回顾、Meta 分析、随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)、非 RCT 研究、队列或病例对照研究、指南、共识和其他类型研究,证

据等级高者优先。相似文献以证据等级高、发表时间近者优先。排除非临床试验、重复文献、与主题无关文献。基于选定主题遴选参会专家,围绕主题由参会者列出将要讨论的问题清单,确定会议讨论范围。与会专家为领域内高水平的专家,形成会议专家决策组,独立于组织者,且没有其他利益冲突。这些专家通过共识会议提供推荐意见。除研究证据的质量与证据支持力度以外,同时考虑专家们的临床经验和专业建议,并投票通过。工作组按照程序考虑了有关各方的观点并且协调了所有争议,经过通信作者撰写提纲和样稿,各执笔者撰写初稿,交换审稿,哮喘学组全体成员和顾问审阅修改,通信作者统稿。共识制定全过程共召开了 3 次网络线上会议和 3 次面对面会议,最终形成以下共识版本,该共识主要使用者包括医疗机构的呼吸专科医生、内科医生、全科医生及其他相关科室人员,并为指南其他潜在的使用人员提高轻度哮喘的诊断、评估、治疗和管理策略。共识目标人群为轻度哮喘患者,需要特别考虑轻度非典型哮喘人群。轻度哮喘诊治流程图见附件。

一、轻度哮喘的定义和分类

根据初诊和复诊,轻度哮喘分别定义为:初诊时,根据患者非急性发作期的症状和肺功能检查结果判定^[6],即:(1)症状<每日 1 次;(2)可能影响活动和睡眠;(3)夜间哮喘症状<每周 1 次;(4)第 1 秒用力呼气容积(forced expiratory volume in the first second, FEV₁)占预计值%≥80%,或呼气流量峰值(peak expiratory flow, PEF)≥80%个人最佳值,PEF 变异率<30%为轻度哮喘患者。而复诊或经治患者则按照GINA 2021^[7]分类标准,即指经过第 1 级和第 2 级治疗药物能达到完全控制者。既往轻度哮喘分为轻度间歇性哮喘和轻度持续性哮喘,GINA 2021 更新版已不再区分二者,统称为轻度哮喘。

轻度哮喘根据症状可分为轻度典型哮喘和不典型哮喘,后者指无喘息、气急等典型的临床症状,无哮鸣音等典型体征,仅表现为反复咳嗽、胸闷等为主要或唯一症状,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)^[8]等。

轻度哮喘的症状虽轻微,但其基因驱动、气道炎症和气道重塑与中重度哮喘相似^[9-10]。轻度哮喘患者以 T2 型气道炎症多见^[11],且在发病伊始已出现气道上皮细胞层消失、纤毛柱状细胞破坏、黏膜下血管以及支气管平滑肌增生等气道重塑的早期

表现^[12-14]。明确轻度哮喘的生物标志物及分子类型,可以作出更精确的临床分类和治疗决策^[15]。

二、轻度哮喘的流行病学

据 2015 年全球疾病负担调查(Global Burden of Disease, GBD)估算,全球哮喘的患病人数达 3.58 亿^[16],中国肺部健康研究(China Pulmonary Health, CPH)显示,中国 20 岁以上成人哮喘患病率为 4.2%,估计 20 岁以上哮喘患者达 4 570 万^[1]。但目前按照 GINA 2021^[17]定义的轻度间歇性和轻度持续性哮喘的流行病学数据较少,综合现有的流行病学调查资料,轻度哮喘约占哮喘患者总数的 50%~75%^[5]。一项针对北美洲、欧洲、亚洲等 29 个国家和地区的普通人群的家庭横断面调查显示,间歇性哮喘和轻度持续哮喘在美国分别占 43% 和 16%;在西欧分别占 44% 和 19%;在亚太国家和地区分别占 53% 和 20%^[18]。2010—2013 年基于互联网对中国城市成人的中国国民健康调查(China national health and wellness surveys, NHWS)的统计数据,根据自我报告的严重程度和药物使用情况,我国轻度哮喘(GINA 1~2)约占总哮喘人数的 75%^[19]。

轻度哮喘患者控制状况不容乐观。意大利的一项横断面研究显示,用哮喘控制测试(asthma control test, ACT)评估哮喘控制水平,轻度哮喘患者仅有 13.7% 完全控制,51.0% 控制良好,35.3% 控制不良^[20]。2015 年我国开展的呼吸系统疾病专项计划(Respiratory Disease Specific Program, DSP),采用市场调研方法收集了真实世界数据,评估被医生诊断为哮喘患者治疗的依从性,结果显示,依据 GINA 分级标准,在纳入的轻度哮喘患者中,治疗依从性良好者仅占 12.6%,达到 GINA 定义的哮喘良好控制标准仅为 14.2%^[21]。症状不典型的轻度哮喘患者(如 CVA 或 CTVA)更易漏诊和误诊,且治疗规范性更差,尤其是在基层医疗机构。中国专科医生和基层全科医生对非典型哮喘的认知与管理的一项全国性问卷调查显示,虽然针对 CVA 与 CTVA 的良好控制率分别达到 52.42% 和 35.78%,但在基层医生层面,CVA 与 CTVA 的良好控制率仅为 18.65% 和 17.15%,均明显低于专科医生反馈的 75.56% 与 48.54% 的良好控制率^[22]。

轻度哮喘患者需要急诊甚至住院的重度和危重度急性发作的频率为(0.12~0.77)次·人⁻¹·年⁻¹,占全部哮喘急性发作的 30%~40%^[5]。同时也有数据显示,轻度哮喘急性发作所致死亡占因哮喘总死亡的

比例为 5%~33%^[23]。

虽然哮喘的严重程度与患者的生活质量、医疗资源的消耗相关^[24],但由于轻度哮喘人群数庞大,其所消耗的医疗资源也不容忽视,加拿大一项研究显示,控制不良的“轻度”哮喘占哮喘总直接成本的 11%,如果再加上由于生产率下降所致的间接成本,轻度哮喘的疾病负担可能更高^[25]。NHWS 也显示,在中国,与无哮喘的对照组相比,轻度哮喘患者的生活质量更差、总体工作能力受损更严重、过去 6 个月内急诊访视数更多。中国轻度哮喘患者中活动受限占 46.9%,总体工作能力受损占 54.5%,缺勤占 17.1%,在过去的 6 个月中平均急诊就诊次数 1.95 次^[19]。

三、轻度哮喘的诊断

依据《支气管哮喘防治指南(2020 版)》^[5],轻度哮喘的诊断应综合症状和肺功能等实验室检查。符合典型哮喘的临床症状和(或)体征及可变气流受限的客观检查中的任一条,包括支气管舒张试验阳性、支气管激发试验阳性以及 PEF 变异率增加中的任何一条,并除外其他疾病引起的喘息、气促、胸闷及咳嗽,可以确诊哮喘。若临床症状提示哮喘,但可变的气流受限依据不足时,可通过呼出气一氧化氮(fractional concentration of exhaled nitric oxide, FeNO)联合小气道功能指标或者大小气道舒张程度预测是否存在气道高反应性,如存在可拟诊哮喘,并进行诊断性治疗,通过疗效以及 1 个月后肺功能改善情况确证。

轻度哮喘患者由于喘息、咳嗽、呼吸急促、呼吸困难及夜间憋醒等症状程度较轻、出现频次较低或症状不典型,常缺乏哮鸣音等典型体征,其早期诊断困难,尤易诊断不足^[26-33]。轻度哮喘患者的 FEV₁ 以及 FEV₁ 占用力肺活量的比值(FEV₁/FVC)下降幅度较小,基本在正常范围^[34-37],因此支气管舒张试验阳性率极低^[35],其阴性不能排除哮喘诊断;同时,受患者依从性以及检测仪一致性的限制^[38],轻度哮喘患者监测 PEF 变异率的可行性也较差。目前,支气管激发试验是诊断轻度哮喘的金标准^[39],常用激发药物为乙酰甲胆碱和组织胺,但需尽量规避影响激发的药物停药时间不够导致的假阴性,以及在呼吸道感染后 8 周内检测导致的假阳性。过度通气、冷空气或运动激发亦可用于哮喘患者的诊断^[39-40],而特定过敏原刺激可用于少数职业性哮喘患者的诊断^[41]。

当患者拟诊哮喘,即临床症状提示可能为哮

喘,但可变的气流受限依据不足或无法开展支气管激发试验时,则可通过基线期肺通气功能中小气道指标联合 FeNO 预测支气管激发试验阳性^[36, 42],年龄和性别分层可进一步提高预测精准性^[37, 43]。也可通过 FeNO 联合基线期支气管舒张试验大小气道舒张程度,预测抗炎治疗 4 周后 FEV₁改善达到阳性的可能性,来进行诊断性抗哮喘治疗,通过观察治疗反应和肺功能变化^[3, 35, 44-45]进一步确诊,此种方法更适合基层医院,避免漏诊,同时也避免 ICS 的使用过度,但具体标准仍有待规范并统一。综上,强化症状、肺功能和疗效的动态观察对轻度哮喘早期诊断非常重要,但动态监测需要注意昼夜节律^[46],应尽量在每天的同一时间点监测。

提示哮喘诊断可能的其他指标包括气道炎症及变应性指标,但这些指标仅对轻度哮喘诊断具有辅助诊断作用。诱导痰嗜酸性粒细胞计数是评价轻度哮喘患者气道炎症的金标准,FeNO 与诱导痰嗜酸性粒细胞水平有一定的相关性,可用于辅助哮喘诊断与鉴别诊断^[47],注意到假阴性可能的同时^[48],也发现较低的 FeNO(12.0~22.5 ppb)也可以用于初步排除轻度哮喘^[49],但其阴性预测价值尚未获得一致结论。外周血嗜酸性粒细胞升高、皮肤点刺试验阳性或血清中特异性免疫球蛋白 E(specific immunoglobulin E, sIgE)升高时,应通过病史确认过敏原暴露与哮喘发作之间的相关性,若患者幼年期

存在变应性鼻炎或湿疹病史或存在过敏性家族史,可增加轻度哮喘诊断的可能性。

轻度哮喘的鉴别诊断依据不同的主要症状,相关鉴别疾病见表 1。

四、轻度哮喘的评估

(一)评估内容

1. 哮喘相关症状与控制水平:轻度哮喘症状轻微或不典型,但也可导致急性加重甚至严重哮喘急性发作,因此评估时不仅包括典型症状如气促、喘息和呼吸困难等,也应注意如咳嗽或胸闷等不典型症状,尤其是症状持续时间、诱发加重或缓解因素等。同时还应评估急性加重危险因素,包括既往的急性加重次数和程度、吸烟状况、心理状况、肺功能支气管舒张试验及 PEF 变异率、嗜酸性粒细胞炎症程度以及食物过敏等状况。

2. 药物使用情况:轻度哮喘患者更易出现治疗不规范情况和依从性差,因此对于轻度哮喘患者应仔细评估药物使用情况,包括选择按需还是维持治疗、控制和缓解药物的使用、吸入药物种类、剂型、剂量、吸入方法和依从性等进行全面评估。

3. 合并症的评估:轻度哮喘也常具有多种合并症,如变应性鼻炎、鼻窦炎、胃食管反流、肥胖、慢性阻塞性肺疾病、支气管扩张、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、抑郁、焦虑等,应评估是否存在上述合并症。

4. 过敏因素的评估:过敏性哮喘是轻度哮喘最

表 1 轻度哮喘的鉴别诊断

主要症状	需要鉴别的疾病	有别于轻度哮喘的特点
喘息和(或)呼吸困难	慢性阻塞性肺疾病	常有明显咳痰;气流受限部分不可逆;气道炎症以中性粒细胞为主;吸烟史或有害气体暴露史
	间质性肺病	运动耐力下降;杵状指;影像学提示磨玻璃样改变、蜂窝状改变或纤维化;肺功能提示弥散功能障碍
	大气道梗阻	双相大气道喘鸣音;喉镜证实存在器质性异常
	声门活动功能障碍	吸气相大气道喘鸣音;喉镜证实存在功能性异常
	高通气综合征	发作时呼吸频率明显加快,伴随口唇或肢端麻木,常有心理因素;血气提示呼碱以及二氧化碳分压过低
	焦虑症	经常或持续的无明确对象和固定内容的恐惧或担忧,伴自主神经症状或运动性不安,焦虑自评量表可协助诊断
咳嗽	上/下呼吸道感染	咳嗽、咳痰、鼻塞、流涕、咽痛等症状,可伴随发热;感染相关指标异常;抗感染治疗有效
	支气管扩张	可伴咳痰,反复感染;气道炎症以中性粒细胞为主;影像学提示支气管扩张
	嗜酸性粒细胞性支气管炎	无气流受限,气道反应性正常;
	上气道咳嗽综合征(UACS)	鼻塞、流涕、喷嚏和(或)咽部异物感;鼻咽镜可见特征性改变;
	支气管结核	咳嗽持续,通常无可变性,可伴随低热、盗汗、消瘦、乏力、咯血;痰检或气管镜检查证实病原体;抗结核治疗有效
	药物相关性咳嗽	血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素 II 受体拮抗剂应用史;停药后缓解
胸闷和(或)胸痛	心脏疾病	症状与体位或活动量相关;伴随心电图、心超、心肌酶谱、冠状动脉造影等异常变化;支气管舒张剂治疗无应答(茶碱类药物除外);改善心功能治疗后好转
	肺栓塞等肺循环疾病	突发性呼吸困难或胸闷胸痛;存在栓塞高危因素;肺动脉 CT 血管造影或通气灌注显像异常;对因治疗后好转



常见的哮喘表型,因此评估时需注意环境因素、吸入性过敏及食物过敏、有无其他脏器过敏等情况。

(二)评估方法

1. 肺功能检测及气道反应性测定:轻度哮喘肺功能检查通常在正常范围或临界水平。常规肺通气功能正常,应做支气管激发试验。对于难以开展支气管激发试验的基层医疗机构,动态观察肺功能指标变化有助于评估。

2. 小气道功能检测:正常情况下小气道阻力仅占气道总阻力的 20% 以下,虽然在轻度哮喘中大小气道功能都有下降,但小气道功能下降更明显,较大气道异常更容易被检测^[34-37],目前小气道检测手段各有利弊,普遍应用的为肺功能中的三个小气道指标,包括用力呼出 50% 肺活量时的呼气流量($FEF_{50\%}$)、用力呼出 75% 肺活量时的呼气流量($FEF_{75\%}$),以及用力呼出肺活量 25%~75% 的平均流量($FEF_{25\%-75\%}$),研究表明在 FEV_1 正常的情况时,上述指标异常即证实患者病理存在小气道病变,同时可能伴随肺泡一氧化氮(concentration of alveolar nitric oxide, CaNO)水平的升高^[50]。

3. 外周血及诱导痰嗜酸性粒细胞的检查:轻度哮喘尤其是过敏性哮喘患者可以出现外周血嗜酸性粒细胞升高,外周血嗜酸性粒细胞计数可作为哮喘分型依据,同时还可用于哮喘控制风险评估^[51]。对于轻度哮喘患者亦可进行诱导痰嗜酸性粒细胞检查,与外周血相比,诱导痰嗜酸性粒细胞检测敏感性和特异性更强,对哮喘分型、糖皮质激素治疗反应、哮喘复发和急性加重风险有评估价值。

4. 外周血总 IgE:在轻度哮喘中,总 IgE 虽不作为哮喘控制的良好监测指标,但它对于预测哮喘急性发作风险、评估和预测抗 IgE 治疗的疗效具有重要的临床意义^[52]。

5. 过敏原检测:包括体内皮肤过敏原点刺试验和过敏原特异性 IgE 检测,有助于明确轻度哮喘患者表型及过敏原,指导患者尽量避免接触过敏原,及指导医生进行过敏原特异性免疫治疗。过敏原特异性 IgE 水平高低亦可反映哮喘患者过敏状态的严重程度。

6. FeNO 检测:T2 型炎症导致一氧化氮释放到气道中,FeNO 水平反映了 T2 型炎症的强度,可用于监测轻度哮喘气道炎症水平,辅助哮喘诊断、分型及预测急性加重风险,还可以用于指导 ICS 治疗和评估治疗依从性^[53]。

7. 细胞因子检测的评估:哮喘发病机制可能涉

及多种炎症介质和细胞因子。 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、白细胞介素(interleukin, IL)-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-9、IL-10、IL-13、IL-25 和 IL-33 等多种细胞因子构成了复杂网络,在轻度哮喘评估中,单独检测细胞因子水平目前意义不大,一般不作为常规检测项目。

8. 胸部 CT 评估:胸部 CT 用于评价哮喘患者的空气滞留、气道重塑以及黏液阻塞,同时可以与哮喘样症状为主要表现的其他疾病鉴别。多数情况下轻度哮喘患者的胸部 CT 可无明显异常,偶可见黏液阻塞。

五、轻度哮喘慢性持续期的治疗

(一)轻度哮喘慢性持续期治疗的目标、基本原则和方式

轻度哮喘慢性持续期的定义与典型哮喘一致,参考《支气管哮喘防治指南(2020 版)》^[5]。考虑到症状频率描述存在随意性且缺乏循证证据,已不再对轻度间歇和持续哮喘进行区别。和所有的哮喘患者一样,轻度哮喘的管理目标是达到哮喘症状的良好或完全控制,维持正常活动^[17]。尽管我们不过于强调对治疗依从性的监测,由于轻度哮喘患者通常存在依从性差^[5, 54]、治疗不规范、可治疗特质(treatable traits)未得到优化管理等问题,亦可出现向中重度哮喘进展,不同程度的急性发作甚或危及生命。因此,轻度哮喘的管理目标同样还包括减少向中重度哮喘进展、远期急性发作、死亡、肺功能不可逆损害和药物不良反应的风险。

轻度哮喘慢性持续期的治疗原则主要基于症状控制水平来进行,选择适当的治疗方案。应当为每例患者制定哮喘书面行动计划,定期随访、检测和多维度评估、调整管理方案。

轻度哮喘患者大多症状轻微,慢性持续期治疗方式以门诊治疗为主,但当患者发生急性发作特别是重度急性发作时要根据情况选择急诊、住院甚至 ICU 等治疗。药物治疗以抗炎为基础,其他需针对存在可治疗特质危险因素时,应结合患者的整体情况予以个体化精准管理。

(二)轻度哮喘慢性持续期的治疗方案

轻度哮喘治疗方案的选择见表 2,包括优选路径和备选路径,优选路径为按需给予低剂量 ICS 联合快速起效的长效 β_2 受体激动剂(long-acting β_2 agonist, LABA)。备选路径为维持治疗的低剂量 ICS 或其他药物基础上,按需给予短效 β_2 受体激动剂(short-acting β_2 agonist, SABA),见表 3。具体涉



表 2 轻度哮喘慢性持续期的治疗方案

方案 ^[17]	治疗药物	适宜人群
方案 1	控制药物:按需使用低剂量 ICS 联合快速起效的 LABA(如福莫特罗) 缓解药物:按需使用低剂量 ICS 联合快速起效的 LABA(如福莫特罗)	适合吸入装置的哮喘患者
方案 2	控制药物:低剂量 ICS 缓解药物:按需使用 SABA 或 ICS-SABA	依从性较好的哮喘患者
方案 3	控制药物:LTRA 缓解药物:按需使用 SABA 或 ICS-SABA	个人偏好、合并变应性鼻炎、运动诱发哮喘、阿司匹林诱发呼吸疾病、不情愿或不能耐受 ICS 的哮喘患者

注:方案 1:与规律使用吸入糖皮质激素(ICS)维持治疗和按需使用短效 β_2 受体激动剂(SABA)相比,低剂量 ICS 联合快速起效的长效 β_2 受体激动剂(LABA)能明显降低患者重度急性发作风险,能减少激素的暴露且不依赖用药依从性。方案 2:当方案 1 不可执行,或者患者基于当前治疗,病情无急性加重且不愿执行方案 1 时,可采取方案 2;在将 SABA 作为缓解治疗方案前,临床医生应该考虑患者对目前控制治疗的依从性;若医生未进行评估,患者将处于 SABA 单药治疗的风险中。方案 3:LTRA 单药治疗在降低哮喘急性发作和改善气道阻塞方面不如规律使用 ICS 维持治疗

表 3 轻度哮喘患者当前治疗方案、控制水平、未来急性发作风险及推荐治疗方案

当前治疗方案	哮喘控制水平	急性发作风险 ^a	推荐治疗方案 ^[60]
按需使用 SABA 治疗或未用药	良好	低危	按需使用 SABA;每日低剂量 ICS 联合按需使用 SABA 或 ICS-SABA;或按需低剂量 ICS 联合快速起效的 LABA(如福莫特罗)
按需使用 SABA 治疗或未用药	良好	高危	低剂量 ICS 维持治疗联合按需使用 SABA 或低剂量 ICS 联合快速起效的 LABA(如福莫特罗)按需使用;若患者依从性较差,推荐低剂量 ICS 联合快速起效的 LABA(如福莫特罗)按需使用
按需使用 SABA 治疗或未用药	不佳	低危	低剂量 ICS 联合 SABA 或 ICS-SABA 按需使用
按需使用 SABA 治疗或未用药	不佳	高危	若患者不能配合每日低剂量 ICS 维持治疗联合按需使用 SABA 或 ICS-SABA,推荐考虑低剂量 ICS 联合快速起效的 LABA(如福莫特罗)按需使用

注:^a如果患者有下列情况之一,则其急性发作风险较高:(1)曾有重度哮喘急性发作史,全身类固醇激素的使用,住院或者是急诊就诊;(2)哮喘控制差;(3)短效 β_2 受体激动剂(SABA)使用过度(定义为 1 年内使用 SABA 超过 2 罐以上);(4)目前吸烟者;ICS:吸入性糖皮质激素;LABA:长效 β_2 受体激动剂

及到的相关药物,请参阅《支气管哮喘防治指南(2020 版)》^[5]。

1. 按需使用低剂量 ICS 联合快速起效的 LABA β_2 受体激动剂:在真实世界,轻度哮喘依从性通常较差^[55],按需使用低剂量 ICS 联合快速起效的 LABA(如福莫特罗),是轻度哮喘症状驱动治疗策略的优选路径。症状驱动按需给药的每日剂量有安全性的限制,如 ICS 联合福莫特罗,每次 1~2 喷以缓解症状。如果按需给药每日的喷数超过了最大剂量,需要警惕哮喘急性发作或轻度哮喘向中重度进展的可能。按需使用 ICS 联合快速起效的 LABA 作为轻度哮喘的优选方案,能减少激素的暴露且不依赖用药依从性,与 SABA 相比,可显著降低重度急性发作的风险,但在改善气道炎症、气道阻塞、气道重塑,甚或哮喘死亡等结局方面,尚需进一步研究。

2. 低剂量 ICS 维持治疗联合 SABA 或 ICS-SABA 按需使用:低剂量 ICS 维持治疗联合 SABA 按需使用,从 GINA 指南历史上看,一直是轻度哮喘管理中药物治疗的基石。为了缓解症状的

同时抗炎,2023 年 GINA 开始建议 ICS-SABA 复方制剂亦可用于轻度哮喘患者的按需治疗^[4]。依从性良好(>75%)的低剂量 ICS 规律维持治疗,在改善轻度哮喘的症状控制水平、气道炎症、肺功能或病死率方面有较确凿的疗效和安全性^[56-57]。

3. 白三烯受体拮抗剂(leukotriene receptor antagonists, LTRA)的维持治疗联合 SABA 或 ICS-SABA 按需使用:作为二线药物,LTRA 因服用方便在轻度哮喘的治疗中受到关注。真实世界研究发现,在初级医疗机构,LTRA 在治疗轻度哮喘获得与低剂量 ICS 规律维持治疗相似的生活质量改善,但是系统评价发现,LTRA 单药治疗在降低哮喘急性发作和改善气道阻塞方面不如 ICS。针对有个人偏好、服用方便、合并变应性鼻炎、运动诱发哮喘、阿司匹林诱发呼吸疾病、不情愿或不能耐受 ICS 的轻度哮喘患者,可考虑选择 LTRA 单药维持治疗。

轻度哮喘因异质性而存在不同的气道炎症表型,嗜酸性粒细胞气道炎症患者对 ICS 的疗效反应较好,而非嗜酸性粒细胞气道炎症哮喘患者对 ICS

或噻托溴铵有近似的反应性,但噻托溴铵用于轻度哮喘的治疗证据有限。在真实世界,哮喘患者规律维持使用 ICS 的依从性仅有 37.6%,轻度哮喘每日低剂量 ICS 的具体推荐剂量和依从性方面同样存在诸多疑问或不足^[58]。轻度哮喘的治疗,尚需以患者为中心的共同决策模式,尊重和回应患者个人偏好、症状感知差异、个人需求和价值观,实施个体化精准管理^[59]。

(三)轻度哮喘可治疗特质的识别与管理

尽管轻度哮喘患者症状轻微,但仍然有急性发作,甚至进展为中重度哮喘或死亡的风险。临床医生既要通过优化哮喘药物治疗方案以减少急性发作,也要关注并识别与急性发作和向中重度哮喘进展相关的可治疗特质危险因素,并制定个体化精准诊疗管理方案以帮助患者达到最佳的疾病控制。

可治疗特质的识别需要多维度、多学科系统评估,主要包括肺内可治疗特质、肺外可治疗特质和社会行为危险因素三大领域(表 4)^[61]。其中,值得强调的是社会行为危险因素领域中的药物依从性差和吸入器技术使用不当,往往是轻度哮喘控制不佳的主要原因,在临床工作中需要特别关注。

(四)定期随访:评估-监测-调整

治疗方案的实施过程是由患者哮喘控制水平所驱动的一个循环,必须进行持续性的监测和评估来调整治疗方案以维持哮喘控制,并逐步确定维持哮喘控制所需的最低治疗级别,保证治疗的安全性,降低医疗成本。需要对哮喘患者定期进行评估,随访频率取决于初始治疗级别、治疗的反应性和患者自我管理能力。通常起始治疗后每 2~4 周随访 1 次,以后每 1~3 个月随访 1 次,以监测哮喘是否得到控制,定期指导患者正确掌握药物吸入技术有助于哮喘控制^[8]。

六、轻度哮喘急性发作的识别和治疗

即使是控制良好的轻度哮喘患者也有可能出现严重的、甚至危及生命的急性发作的风险^[5, 68-69]。除《支气管哮喘防治指南(2020 版)》^[5]所列的风险因素以外,轻度哮喘患者由于平时症状少,重视程度不足,依从性差,常在有症状时按需而非维持治疗,且吸入药物仅使用 SABA 而无抗炎治疗。SABA 使用过度(或)ICS 使用不足是轻度哮喘发生急性发作甚至是致死性急性发作的主要原因。

(一)轻度哮喘急性发作的高危因素

1. SABA 使用过度:在过去的 30 多年里,SABA

被推荐作为哮喘的首选缓解药物,故许多轻度哮喘患者只被给予 SABA 治疗。研究发现 SABA 的使用过度与哮喘急性发作及死亡密切相关,当使用 SABA \geq 3 罐/年时,哮喘急性发作的风险增加,当使用 SABA \geq 1.4 罐/月时,哮喘的死亡风险增加^[70]。2014 年英国一项关于哮喘死亡的回顾性研究发现,9% 的哮喘死亡发生在单独使用 SABA 治疗的患者,39% 的哮喘死亡与 SABA 的使用过度有关^[71]。2020 年瑞典的一项研究提示约 1/3 患者存在 SABA 使用过度的情况,SABA 使用过度与哮喘的急性发作和病死率增加有关^[72]。2021 年一项汇集多国家的临床研究也证实了 SABA 使用过度与哮喘患者的不良结局有关^[73]。我国约五分之一哮喘患者使用 SABA 附加治疗,其中 SABA 使用过度的患者中半数以上在过去一年内经历过严重急性发作^[74]。

2. ICS 使用不足:轻度哮喘的急性发作也与 ICS 使用不足密切相关。GINA 2022 提出 ICS 使用不足的原因包括患者依从性差、吸入方法不正确等^[75]。研究发现使用低剂量的 ICS 降低了哮喘患者猝死的风险,哮喘患者的病死率在 ICS 停药的 3 个月内迅速增加^[76]。大型 RCT 表明,低剂量 ICS 使轻度哮喘严重急性发作减少了 50%,并改善了患者的哮喘症状、提高了患者生活质量^[77]。Anis 等^[78]研究也发现当 SABA 使用过度且 ICS 使用不足时,哮喘患者发生致命性急性发作的风险增高。

(二)轻度哮喘急性发作的识别

即使是轻度哮喘,也应监测病情,以及时发现病情变化。根据哮喘控制评估、ACT 评分、PEF 监测、FeNO、嗜酸性粒细胞、血清总 IgE 等可以识别轻度哮喘的急性发作风险^[8],同时,要特别注意及时识别急性发作的窗口期及先兆症状。

如果出现以下情况,预示着哮喘可能失控或者出现急性发作:日间哮喘症状、夜间憋醒、哮喘引起的活动受限较平常明显、使用缓解药次数较平常增加;ACT 评分较前降低,<19 分;居家 PEF 测定值较前下降,<80% 个人最佳值;FeNO、嗜酸性粒细胞及血清总 IgE 较前升高。出现以上情况,应给予积极处理。

(三)轻度哮喘急性发作的病情严重程度分级及处理

哮喘发作的处理取决于发作的严重程度以及对治疗的反应。治疗的目的在于尽快缓解症状、解除气流受限和改善低氧血症,同时还需要制定长期



表 4 轻度哮喘可治疗特质相关危险因素的认识和管理^[62-67]

可治疗特质	识别标准	管理
肺内可治疗特质		
气流受限		
固定气流受限	使用支气管舒张剂后 FEV ₁ /FVC<70%	支气管舒张剂;ICS;支气管热成形术
可逆性气流受限	支气管舒张试验阳性	
嗜酸性气道炎症	痰嗜酸性粒细胞>3%	ICS;OCS;生物制剂(抗IL-4、5、13单抗、抗Ig-E单抗等)
中性粒细胞性气道炎症	痰中性粒细胞>61%	戒烟;药物治疗:羧甲司坦、阿奇霉素、四环素
咳嗽高敏感性	辣椒素试验;咳嗽计数;咳嗽问卷	语言病理治疗;药物治疗如复方甲氧那明、加巴喷丁等
黏液高分泌	在没有感染的情况下,过去一周每天产生至少 25 ml 黏液	祛痰药;恢复黏液纤毛清除功能
气道细菌定植	痰培养;定量 PCR 或 mNGS	抗生素;低剂量大环内酯类药物维持治疗;疫苗接种
支气管扩张	胸部高分辨率 CT	气道廓清术;祛痰治疗;长期抗菌药物治疗;病原体清除治疗;手术治疗
呼吸困难	mMRC 问卷;呼吸困难评分≥2 分	呼吸训练
低氧血症	6 min 步行测试时外周血氧饱和度低于 90%	氧疗
呼吸功能失调	Nijmegen 评分≥23 分	呼吸训练
肺外可治疗特质		
变应性鼻炎	鼻塞、鼻痒、流涕、喷嚏等变应性鼻炎病史	免疫疗法、复方甲氧那明、LTRA、鼻用激素喷雾
鼻窦炎	病史、鼻内镜、影像学检查(鼻窦 CT 等)	局部激素、LTRA、抗组胺药物;手术治疗
鼻息肉	鼻部 CT 诊断	鼻息肉切除术
声带功能异常	声带功能异常问卷总分≥5 分认定为阳性	语言训练;心理疗法
胃食管反流	反酸、暖气、烧心病史 食管 pH 值明显下降	质子泵抑制剂/H ₂ 受体拮抗剂;手术治疗
焦虑/抑郁	HADS[焦虑和(或)抑郁子量表≥8 分]	心理疗法;药物干预
阻塞性睡眠呼吸暂停	ESS 评分≥11 分;多导睡眠图监测	呼吸机持续正压通气;减肥
心血管疾病	心电图;超声心动图;脑钠肽等	依照心血管疾病相应治疗指南
血脂异常	TG>1.7 mmol/L,TC>5.2 mmol/L,LDL-C>3.4 mmol/L,HDL-C<1.0 mmol/L	他汀类药物治疗。
肥胖	BMI≥30 kg/m ²	调整饮食;运动减肥;减肥手术
低体重	BMI<18.5 kg/m ²	营养支持;体育锻炼
贫血	血红蛋白:男性<140 g/L;女性<120 g/L	纠正贫血;补铁治疗等
系统性炎症	外周血中性粒细胞计数>9×10 ⁹ /L 超敏 C 反应蛋白≥3 mg/L	他汀类药物治疗
骨量减少/骨质疏松	骨密度 T 值-2.5~-1.0/T 值≤-2.5	维生素 D 治疗;调整饮食;加强运动
社会行为危险因素		
吸烟	当前吸烟史	戒烟;尼古丁替代疗法
用药依从性差	处方药物使用率<75%	健康宣教;书面诊疗计划等
不足的吸入装置使用技术	吸入装置技术认定为不足	药物装置使用宣教和药物复核
过敏原暴露(花粉、尘螨、职业环境、空气污染等)	皮肤点刺试验;问诊获得	避免接触过敏原;药物治疗;脱敏治疗;避免环境暴露
运动诱发性哮喘	运动诱发哮喘发作	避免剧烈运动;运动前预防性使用 SABA 或 ICS-LABA 等
其他药物不良反应	如阿司匹林诱发哮喘发作	调整用药方案

注:FEV₁/FVC:第一秒用力呼气容积与用力肺活量比值;ICS:吸入性糖皮质激素;OCS:口服糖皮质激素;IL:白细胞介素;mNGS:宏基因组二代测序;mMRC:改良呼吸困难指数问卷;Nijmegen:奈梅根问卷评分;HADS:焦虑抑郁量表;ESS:Epworth 嗜睡量表;LTRA:白三烯受体拮抗剂;TG:甘油三酯;TC:总胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;BMI:体质指数;SABA:短效β₂受体激动剂;LABA:长效β₂受体激动剂

治疗方案以预防再次急性发作。哮喘急性发作时病情严重程度的分级和治疗原则参照中国《支气管哮喘防治指南(2020年版)》^[5]。

应对急性发作的病情作出正确评估和处理,特别强调即使轻度或控制良好的哮喘患者也可发生重度甚至是危重的哮喘发作,应告知患者如何应对



急性发作,并应常备急救药物,掌握处理哮喘急性发作的常识和措施,了解何种情况下应去医院急诊就诊或拨打 120 急救电话。

七、轻度不典型哮喘(CVA 和 CTVA)

(一)CVA

1. CVA 概述:CVA 是哮喘的一种特殊类型,咳嗽是其主要或唯一临床表现,无明显胸闷、气促、喘息症状,但存在可逆性气流受限客观证据^[79]。CVA 是慢性咳嗽常见病因,国内多中心调查结果显示约占慢性咳嗽原因的三分之一^[80]。CVA 占有哮喘患者的比例并无权威数据,国内研究显示儿童和成人 CVA 所占比例分别为 9.7% 和 15.7%^[81-82]。与典型哮喘相比,CVA 同样存在家族过敏、过敏原、空气污染物暴露等危险因素,具有类似的气道炎症及蛋白组学特征^[83-84]。但也有研究显示 CVA 气道高反应性、咳嗽敏感性的程度与典型哮喘有差别^[85-87]。

2. CVA 定义:以慢性咳嗽为其主要或唯一症状,无明显喘息、气促等典型哮喘症状,存在可逆性气流受限的客观证据,除外其他原因引起的咳嗽,抗哮喘治疗有效^[88]。虽然 CVA 患者无明显喘息、呼吸困难症状,肺通气功能大多正常,通常被认为是轻度哮喘。但不少 CVA 患者每天均有症状,特别是夜间咳嗽,严重影响患者生活质量,有的患者气道炎症严重^[79],对激素治疗反应不佳^[89],对于这些患者可以考虑为难治性 CVA。

3. CVA 诊断标准^[7-8, 78]:

(1)以持续性咳嗽为其主要或唯一表现,夜间或凌晨加重。

(2)存在可逆性气流受限证据(任一条):①支气管激发试验阳性;②支气管舒张试验阳性;③PEF 平均每日昼夜变异率 $>10\%$,或 PEF 周变异率 $>20\%$;④抗炎治疗 4 周后与基线比较 FEV₁ 增加 $\geq 12\%$,且 FEV₁ 绝对值增加 ≥ 200 ml(除外呼吸道感染)。

(3)抗哮喘治疗有效。

(4)除外其他原因导致的咳嗽。

4. 评估方式

与典型哮喘类似,肺功能检查、气道炎症与过敏原检测是常见的评估方法。ACT 评估条目主要以喘息、呼吸困难为中心,并没有单独的咳嗽评估条目。CVA 是以咳嗽作为唯一或主要症状,因此,需要进一步在 ACT 评估基础上增加咳嗽程度的评估。

(1)咳嗽程度评估与相关问卷:莱切斯特咳嗽问卷(Leicester cough questionnaire, LCQ)、简易咳嗽程度评分表(cough evaluation test, CET)可以系统评价咳嗽严重程度并进行疗效评估。哮喘控制问卷(asthma control questionnaire, ACQ)具有广泛的适用性^[90-91],可以帮助缺乏肺功能、诱导痰检查的基层医院了解哮喘患者近期哮喘症状控制情况。

(2)肺功能检查:支气管激发试验对 CVA 诊断具有重要价值,应作为诊断 CVA 的首选检测项目。约 60% CVA 患者在治疗前发生小气道功能障碍,早期评估小气道功能对指导 CVA 患者的治疗具有一定意义^[92-93]。PEF 平均昼夜变异率 $>10\%$ (儿童 $>13\%$)亦支持 CVA 的诊断^[7]。

(3)诱导痰细胞学检查:诱导痰嗜酸性粒细胞增高 $\geq 2.5\%$ 有助于 CVA 诊断。混合粒细胞型的 CVA 患者需要更高剂量 ICS 才能获得良好的哮喘控制^[89]。

(4)FeNO:FeNO 可以预测 ICS 治疗的反应性、哮喘急性发作,评估哮喘控制水平和治疗依从性,指导治疗方案调整,在哮喘管理中具有重要作用。FeNO 水平升高提示 CVA 可能^[94]。CVA 患者 FeNO 水平升高,FeNO >31.5 ppb 提示激素治疗可能对 CVA 患者有效^[95]。

(5)过敏原检测:60%~70% 的 CVA 患者存在变应性^[96],若明确过敏原则有利于预防。过敏原检查包括体内试验和体外试验。体外试验主要检测外周血总 IgE 和特异性 IgE,体内试验包括点刺试验、皮内试验。

5. 鉴别诊断

(1)嗜酸性粒细胞性支气管炎(eosinophilic bronchitis, EB):EB 患者临床表现类似于 CVA,口服或吸入糖皮质激素有效。但 EB 气道反应性及 PEF 变异率正常。

(2)变应性咳嗽(atopic cough, AC),亦称为过敏性咳嗽(allergic cough, AC):AC 患者具有变应性,但缺乏气道高反应性且诱导痰细胞学检查嗜酸性粒细胞比例正常。

(3)上气道咳嗽综合征(upper airway cough syndrome, UACS):UACS 患者会伴有出现鼻部和(或)咽喉症状和体征,咽部不适感明显,伴频繁清喉咙,部分有鼻后滴流感,具有鼻炎、鼻窦炎等基础疾病。

(4)慢性支气管炎:咳嗽、咳痰连续 2 年以上,

每年累积或持续至少 3 个月,常与吸烟和环境暴露相关。其通气功能正常,无气道高反应性。

(5) 支气管扩张症:典型患者表现为慢性咳嗽、大量咳脓痰或伴有间断性咯血,而不典型患者可表现与 CVA 相似,但影像学检查可见支气管扩张征象。

6. 治疗原则

(1) CVA 治疗原则与哮喘相同,根据 GINA 2022 指南建议使用低剂量 ICS 联合支气管扩张剂,如 LABA^[7]。根据《咳嗽的诊断与治疗指南(2021)》^[79],临床实践与小样本研究显示,联合治疗较单用 ICS 治疗可以更有效更快地缓解咳嗽症状,但尚需更多的循证医学证据。联合治疗较单独使用 ICS 治疗可减轻急性加重风险^[97-98]。治疗疗程通常在 8 周以上,部分患者停药后容易复发,可能需要长期治疗。

(2) 若患者对 ICS 治疗反应不佳,或症状或气道炎症加重时,需就哮喘可治疗特质相关危险因素进行评估和管理(表 4),可增加 ICS 剂量、短期口服糖皮质激素治疗(10~20 mg/d, 3~5 d)或使用超微颗粒的吸入制剂,不推荐长期口服糖皮质激素治疗 CVA^[78, 99-100]。单用 LTRA 治疗 CVA 亦有效,少数 ICS 治疗无效的患者,采用 LTRA 治疗有效^[101-102]。LTRA 可以改善患者咳嗽症状、缓解气道炎症^[103-104]。

(二) CTVA

1. CTVA 概述:临床常见以胸闷为唯一表现的患者,虽然没有典型的喘息症状,发作时肺部听诊无哮鸣音,但存在气道高反应性^[105-108]、可逆性气流受限以及典型哮喘的病理生理特征,与典型哮喘具有相同的气道炎症特征和相似的蛋白组学特征^[82],按照典型哮喘治疗有效^[109],符合支气管哮喘的诊断,对于这类以胸闷为唯一临床表现的不典型哮喘可诊断为 CTVA^[4]。近年来,儿童 CTVA 也获得越来越多的关注^[110-111]。目前 CTVA 的临床诊治实践与指南推荐仍有差距,尤其是基层医生^[22],需要进一步培训和进行更多高质量的临床研究。

2. CTVA 定义:胸闷作为唯一或主要症状,无喘息、气促等典型哮喘的症状和体征,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胸闷^[112-113]。

轻度 CTVA 定义参考典型哮喘,初诊时,根据患者非急性发作期的胸闷症状和肺功能检查结果判定,而复诊或经治患者则按照 GINA 分类标准

判定。

3. CTVA 诊断标准^[8]

(1) 胸闷作为唯一或主要症状,无喘息、气促等典型哮喘的症状和体征,胸闷发作时肺部听诊无哮鸣音。

(2) 同时具备可变气流受限客观检查中的任一条:①支气管激发试验阳性;②支气管舒张试验阳性;③PEF 平均每日昼夜变异率>10%,或 PEF 周变异率>20%;④抗炎治疗 4 周后与基线比较 FEV₁ 增加≥12%,且 FEV₁ 绝对值增加≥200 ml(除外呼吸道感染)。

(3) 除外其他疾病所引起的胸闷。

(4) 按哮喘治疗有效。

4. 评估方式

(1) 肺功能:研究报道 CTVA 患者存在小气道功能障碍,对于无法开展支气管激发试验或无法完成或不具备操作条件的患者,检测小气道功能的异常对不典型哮喘的诊断可能具有预测价值^[114-115]。

(2) FeNO:研究显示 CTVA 患者 FeNO 水平低于典型哮喘,但高于非哮喘患者,其水平与小气道功能参数有显著相关性,提示 FeNO 联合小气道功能检测可为 CTVA 的筛查及诊断提供有力的临床应用价值^[34, 116-117]。

(3) 修订后哮喘控制测试(r-ACQ)评分:目前哮喘的控制测试问卷项目侧重评估喘息、呼吸困难等症状,未充分评估咳嗽、胸闷等症状,不完全适用于 CTVA 患者。建议采用修订版哮喘控制问卷(revised-asthma control questionnaire, r-ACQ),评估 CTVA 哮喘患者的控制情况,具体评分见表 5。r-ACQ 量表的内部一致性信度、重测信度、反应度良好,与 AQLQ 量表及 SF-36 量表中生理功能、社会功能等相关维度均有一定的相关性^[118]。

(4) 痰嗜酸性粒细胞计数:研究显示 CTVA 患者诱导痰液中嗜酸性粒细胞计数增高,其增高水平和典型哮喘、CVA 差异无统计学意义,抗炎治疗后痰嗜酸性粒细胞计数可降低。

5. 鉴别诊断

(1) 冠状动脉粥样硬化性心脏病:胸闷常于活动后出现,休息后可缓解。冠状动脉 CT 血管造影、冠状动脉造影可明确诊断。

(2) 胃食管反流:有反流症状,24 h 食道 pH 检测或食道腔内阻抗测定可明确诊断。抗反流治疗有效。

表 5 修订版哮喘控制问卷(r-ACQ)

问题	0分	1分	2分	3分	4分	5分	6分
1. 平均来说,在过去的1周里,你有多少次因胸闷而在夜间醒来	从来没有	几乎没有	少数几次	有几次	许多次	绝大多数时候	因胸闷而无法入睡
2. 平均来说,在过去的1周里,当你早上醒来时,你的胸闷症状有多严重	没有症状	很轻微的症状	轻微的症状	中等程度的症状	较严重的症状	严重的症状	很严重的症状
3. 总的来说,在过去的1周里,你的活动因胸闷受到何种程度的限制	无任何限制	很轻微地受限制	轻微受限制	中等度受限制	很受限制	极度受限制	完全受限制
4. 总的来说,在过去的1周里,你有多少时候出现胸闷	没有	几乎没有	有些时候	经常	许多时候	绝大部分时间	所有时间
5. 总的来说,在过去的1周里,你每天使用多少喷/吸短效支气管扩张剂(如沙丁胺醇气雾剂/特布他林气雾剂或快速起效的长效 β 受体激动剂)	没有	大多数数里每日1~2喷/吸	大多数数里每日3~4喷/吸	大多数数里每日5~8喷/吸	大多数数里每日9~12喷/吸	大多数数里每日13~16喷/吸	大多数数里每日超过16喷/吸

(3) 焦虑症:经常或持续的无明确对象和固定内容的恐惧或担忧;伴自主神经症状或运动性不安。焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)可协助诊断及评估病情严重程度。

(4) 肺栓塞:常表现为不明原因的呼吸困难或胸痛,尤以活动后明显。CT肺动脉造影可明确诊断。

6. 治疗原则

CTVA 与典型哮喘一样,其本质均为气道炎症,按照典型哮喘治疗,根据哮喘控制水平确定和调整治疗方案,对 ICS、ICS/LABA 或联合 LTRA 治疗有效。

八、轻度哮喘的患者教育和预防

轻度哮喘虽然症状较轻,但是不规范的治疗和管理可导致致死性急性发作,并可逐渐演变成重度哮喘,因此对患者的教育与预防同样重要。

轻度哮喘管理的主要目标是优化哮喘症状的控制,降低哮喘发作的风险,同时尽量减少药物不良反应^[7, 119]。为此需要:(1)医患共同制定轻度哮喘管理的目标,结合不同的医疗制度、药物可及性、文化差异和个人喜好等因素,制定个性化的自我管理目标,提高依从性。(2)建立医患之间的合作关系,实现有效的轻度哮喘管理,使患者获得正确的疾病知识、控制疾病的自信和技能,并随时对病情进行沟通,规避风险。

1. 轻度哮喘患者教育

(1) 哮喘常识教育:让患者了解轻度哮喘的疾病特征和治疗目标。包括:哮喘的诊断、治疗原则、

缓解与控制药物的差别、药物不良反应、预防症状及急性发作、如何识别哮喘加重,应该采取什么措施、何时/如何寻求医疗服务和治疗并发症等。

(2) 提高用药依从性:提高患者用药依从性可显著改善其哮喘控制水平且降低未来风险。医生应帮助患者分析导致依从性差的原因,并制定针对性的解决方案,消除患者对激素类药物的恐惧和焦虑情绪,选择患者愿意接受的药物/剂量并在医生协助下进行正确治疗,尽量简化治疗方案,提高依从性。

(3) 正确使用吸入装置和进行吸入技巧培训:随时评估吸入装置的使用情况,进行吸入技术教育,提高正确使用率。

(4) 自我监测和病情管理:为轻度哮喘患者制定书面哮喘行动计划,教会患者当症状和 PEF 值出现变化时及时调整治疗方案,及时接受或增加治疗及必要的急救措施等^[120]。

(5) 定期随诊和评估:轻度哮喘患者应定期门诊就医评估病情,包括:①哮喘控制情况:检查患者的症状或 PEF 监测日记,评估症状控制水平,分析加重的诱因及有无并发症。②评估治疗用药:评估治疗依从性及影响因素;检查吸入装置使用是否正确;检查哮喘行动计划执行情况,当哮喘控制水平或治疗方案变化时及时更新哮喘行动计划。

(6) 人工智能(artificial intelligence, AI)技术智能管理:AI 技术对管理轻度哮喘患者也有很好的效果。开展远程视频、网络教育、APP 主动学习和

信息推送等形式的管理与教育;与手机连接的家用智能肺功能测定、智能用药监测设备等,进行病情监测和用药管理^[121]。另外,根据哮喘严重程度不同设计随访话术,对管理轻度哮喘患者意义更大,可以向其主动发送哮喘防治的信息,提高依从性和随访率,及时发现风险因素,并提醒及时治疗。

2. 轻度哮喘的预防

帮助轻度哮喘患者识别诱因,尽可能避免接触或提前预防。轻度哮喘患者查找过敏原非常必要^[122-123],可以协助避免过敏原的暴露,防止哮喘的发生,减少因控制不佳而变成重度哮喘的风险;避免食入过敏的药物和食物;尽量避免职业性暴露因素,如油漆、电焊等;戒烟,并预防呼吸道病毒或细菌的感染。另外,“微生物群落假说”和“生物多样性假说”表明^[124],微生物群可能有利于哮喘的预防。而母亲在怀孕期间^[125]或产后早期^[126]的情绪压力与儿童患哮喘的风险增加显示有相关,因此,妊

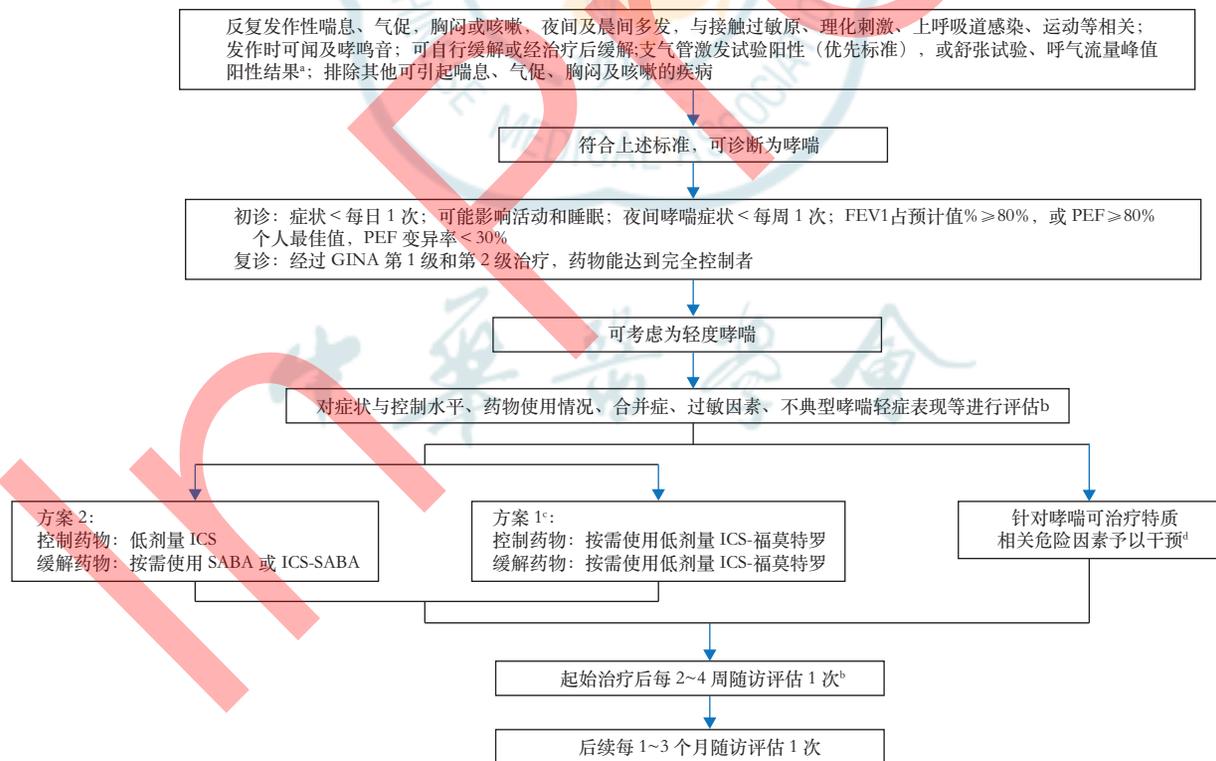
娠期哮喘患者情绪管理也非常重要。

顾问:钟南山(广州医科大学附属第一医院),黄绍光(上海交通大学医学院附属瑞金医院),陈萍(解放军北部战区总医院),殷凯生(南京医科大学第一附属医院),周新(上海交通大学医学院附属第一人民医院),林江涛(中日友好医院),王长征(重庆医科大学附属第三医院)

组长:沈华浩(浙江大学医学院附属第二医院),张旻(上海交通大学医学院附属第一人民医院)

执笔人:张旻(上海交通大学医学院附属第一人民医院),沈华浩(浙江大学医学院附属第二医院),赖克方(国家呼吸医学中心,呼吸疾病国家重点实验室,广州医科大学附属第一医院),黄克武(首都医科大学附属北京朝阳医院),刘辉国(华中科技大学同济医学院附属同济医院),王刚(四川大学华西医院),金美玲(复旦大学附属中山医院),苏楠(中日友好医院),陈如冲(国家呼吸医学中心,呼吸疾病国家重点实验室,广州医科大学附属第一医院),包葵平(上海交通大学医学院附属第一人民医院),华雯(浙江大学医学院附属第二医院),应颂敏(浙江大学呼吸疾病研究所)

附件 轻度哮喘诊治流程图



注:^a可变气流受限依据不足或无法开展支气管激发试验时,可通过FeNO联合小气道功能或者支气管舒张后FEV1改变值预测;如果预测存在气道高反应性,则可拟诊哮喘,诊断性治疗1个月后复测肺功能确认诊断。^b评估内容包括哮喘症状与控制水平、药物使用情况、合并症、过敏因素、不典型哮喘轻症表现的评估等,具体方法见共识正文。^c当方案1不可执行,或者患者基于当前治疗,病情无急性加重且不愿执行方案1时,可采取方案2;但当使用方案2控制不佳或急性发作风险评估为高危时,需更换为方案1。^d哮喘可治疗特质的表现、相关危险因素以及具体干预详见共识正文

审稿专家(按姓氏笔画排序): 于化鹏(南方医科大学珠江医院), 王平(解放军总医院), 王炜(首都医科大学), 王彦(重庆市新桥医院), 云春梅(内蒙古自治区人民医院), 孙铁英(北京医院), 冯俊涛(中南大学湘雅医院), 向阳(中南大学), 刘昀(西安交通大学第二附属医院), 华树成(吉林大学白求恩第一医院), 吴月清(天津医科大学总医院), 张清玲(广州医科大学附属第一医院), 汤葳(上海交通大学医学院附属瑞金医院), 苏新明(中国医科大学附属第一医院), 宋颖芳(中国人民解放军联勤保障部队第 900 医院), 杨冬(复旦大学附属中山医院), 邱忠民(同济大学附属同济医院), 姚红梅(贵州省人民医院), 赵云霞(河北医科大学第三医院), 赵丽敏(河南省人民医院), 姚欣(南京医科大学第一附属医院), 莫碧文(桂林医学院第二附属医院), 郭雪君(上海交通大学医学院附属新华医院), 郭禹标(中山大学附属第一医院), 黄华琼(浙江大学医学院附属第二医院), 常春(北京大学第三医院), 董航明(南方医科大学南方医院), 谢华(中国人民解放军北部战区总医院), 董亮(山东第一医科大学第一附属医院), 蒋毅(山西医科大学第一医院), 甄国华(华中科技大学同济医学院附属同济医院), 霍建民(哈尔滨医科大学附属第一医院), 鄢孟洁(深圳市人民医院)

秘书组成员: 华雯(浙江大学医学院附属第二医院), 包葵平(上海交通大学医学院附属第一人民医院), 陈如冲(国家呼吸医学中心, 呼吸疾病国家重点实验室, 广州医科大学附属第一医院), 应颂敏(浙江大学呼吸疾病研究所)

参 考 文 献

- [1] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31147-X.
- [2] Dusser D, Montani D, Chanez P, et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations[J]. *Allergy*, 2007, 62(6): 591-604. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01394.x.
- [3] Bergström SE, Boman G, Eriksson L, et al. Asthma mortality among Swedish children and young adults, a 10-year study[J]. *Respir Med*, 2008, 102(9): 1335-1341. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.03.020.
- [4] Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. Updated May 2023[EB/OL]. [2023-03-01]. <http://www.ginasthma.org>.
- [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(2020 年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020; 43(12): 1023-1048. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200618-00721.
- [6] Cloutier MM, Dixon AE, Krishnan JA, et al. Managing asthma in adolescents and adults: 2020 asthma guideline update from the national asthma education and prevention program[J]. *JAMA*, 2020, 324(22): 2301-2317. DOI: 10.1001/jama.2020.21974.
- [7] Global Initiative for Asthma: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2021[EB/OL]. [2023-03-01]. <http://www.ginasthma.org>.
- [8] Shen H, Hua W, Wang P, et al. A new phenotype of asthma: chest tightness as the sole presenting manifestation[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2013, 111(3): 226-227. DOI: 10.1016/j.anai.2013.06.016.
- [9] Fehrenbach H, Wagner C, Wegmann M. Airway remodeling in asthma: what really matters[J]. *Cell Tissue Res*, 2017, 367(3): 551-569. DOI: 10.1007/s00441-016-2566-8.
- [10] Schoettler N, Ober C. Genetic architecture of moderate-to-severe asthma mirrors that of mild asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 144(6): 1521-1523. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.09.003.
- [11] Vignola AM, Chanez P, Campbell AM, et al. Airway inflammation in mild intermittent and in persistent asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 157(2): 403-409. DOI: 10.1164/ajrccm.157.2.96-08040.
- [12] Chetta A, Foresi A, Del Donno M, et al. Airways remodeling is a distinctive feature of asthma and is related to severity of disease[J]. *Chest*, 1997, 111(4): 852-857. DOI: 10.1378/chest.111.4.852.
- [13] Li X, Wilson JW. Increased vascularity of the bronchial mucosa in mild asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, 156(1): 229-233. DOI: 10.1164/ajrccm.156.1.9607066.
- [14] Halwani R, Al-Muhsen S, Hamid Q. Airway remodeling in asthma[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2010, 10(3): 236-245. DOI: 10.1016/j.coph.2010.06.004.
- [15] Reddel HK, Vestbo J, Agustí A, et al. Heterogeneity within and between physician-diagnosed asthma and/or COPD: NOVELTY cohort[J]. *Eur Respir J*, 2021, 58(3) DOI: 10.1183/13993003.03927-2020.
- [16] GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015[J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(9): 691-706. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X.
- [17] GINA Executive and Science committee. Global Strategy for Asthma Management and Prevention[EB/OL]. 2021-08-29[2023-03-01]. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>.
- [18] Rabe KF, Adachi M, Lai CK, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114(1): 40-47. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.04.042.
- [19] Ding B, DiBonaventura M, Karlsson N, et al. A cross-sectional assessment of the prevalence and burden of mild asthma in urban China using the 2010, 2012, and 2013 China National Health and Wellness Surveys[J]. *J Asthma*, 2017, 54(6): 632-643. DOI: 10.1080/02770903.2016.1255750.
- [20] Caminati M, Bettoncelli G, Magnoni MS, et al. The level of control of mild asthma in general practice: an observational community-based study[J]. *J Asthma*, 2014,



- 51(1):91-96. DOI: 10.3109/02770903.2013.843098.
- [21] Ding B, Small M. Disease burden of mild asthma in China [J]. *Respirology*, 2018, 23(4): 369-377. DOI: 10.1111/resp.13189.
- [22] Huang H, Hua W, Chen R, et al. Perspectives and management of atypical asthma in Chinese specialists and primary care practitioners-a nationwide questionnaire survey[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 727381. DOI: 10.3389/fmed.2021.727381.
- [23] FitzGerald JM, Barnes PJ, Chipps BE, et al. The burden of exacerbations in mild asthma: a systematic review[J]. *ERJ Open Res*, 2020, 6(3)DOI: 10.1183/23120541.00359-2019.
- [24] Chapman KR. Impact of 'mild' asthma on health outcomes: findings of a systematic search of the literature [J]. *Respir Med*, 2005, 99(11):1350-1362. DOI: 10.1016/j.rmed.2005.03.020.
- [25] Sadatsafavi M, Lynd L, Marra C, et al. Direct health care costs associated with asthma in British Columbia[J]. *Can Respir J*, 2010, 17(2):74-80. DOI: 10.1155/2010/361071.
- [26] Barreto ML, Ribeiro-Silva Rde C, Malta DC, et al. Prevalence of asthma symptoms among adolescents in Brazil: National Adolescent School-based Health Survey (PeNSE 2012) [J]. *Rev Bras Epidemiol*, 2014, 17 Suppl 1: 106-115. DOI: 10.1590/1809-4503201400050009.
- [27] To T, Stanojevic S, Moores G, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey[J]. *BMC Public Health*, 2012, 12:204. DOI: 10.1186/1471-2458-12-204.
- [28] Aaron SD, Boulet LP, Reddel HK, et al. Underdiagnosis and overdiagnosis of asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198(8): 1012-1020. DOI: 10.1164/rccm.201804-0682CI.
- [29] Aaron SD, Vandemheen KL, FitzGerald JM, et al. Reevaluation of diagnosis in adults with physician-diagnosed asthma[J]. *JAMA*, 2017, 317(3): 269-279. DOI: 10.1001/jama.2016.19627.
- [30] Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet LP, et al. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults[J]. *CMAJ*, 2008, 179(11):1121-1131. DOI: 10.1503/cmaj.081332.
- [31] Lucas AE, Smeenk FW, Smeele IJ, et al. Overtreatment with inhaled corticosteroids and diagnostic problems in primary care patients, an exploratory study[J]. *Fam Pract*, 2008, 25(2):86-91. DOI: 10.1093/fampra/cmn006.
- [32] Marklund B, Tunsäter A, Bengtsson C. How often is the diagnosis bronchial asthma correct? [J]. *Fam Pract*, 1999, 16(2):112-116. DOI: 10.1093/fampra/16.2.112.
- [33] Montnémy P, Hansson L, Lanke J, et al. Accuracy of a first diagnosis of asthma in primary health care[J]. *Fam Pract*, 2002, 19(4): 365-368. DOI: 10.1093/fampra/19.4.365.
- [34] Bao W, Zhang X, Yin J, et al. Small-airway function variables in spirometry, fractional exhaled nitric oxide, and circulating eosinophils predicted airway hyperresponsiveness in patients with mild asthma[J]. *J Asthma Allergy*, 2021, 14: 415-426. DOI: 10.2147/JAA.S295345.
- [35] Hao H, Bao W, Xue Y, et al. Spirometric changes in bronchodilation tests as predictors of asthma diagnosis and treatment response in patients with FEV(1) ≥80% Predicted[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(8): 3098-3108.e4. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.03.015.
- [36] Bao W, Zhang X, Lv C, et al. The value of fractional exhaled nitric oxide and forced mid-expiratory flow as predictive markers of bronchial hyperresponsiveness in adults with chronic cough[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018, 6(4): 1313-1320. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.09.026.
- [37] Hou L, Hao H, Huang G, et al. The value of small airway function parameters and fractional exhaled nitric oxide for predicting positive methacholine challenge test in asthmatics of different ages with FEV(1) ≥80% predicted [J]. *Clin Transl Allergy*, 2021, 11(1):e12007. DOI: 10.1002/ct2.12007.
- [38] Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry[J]. *Eur Respir J*, 2005, 26(2):319-338. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805.
- [39] Agache I, Antolin-Amerigo D, de Blay F, et al. EAACI position paper on the clinical use of the bronchial allergen challenge: Unmet needs and research priorities [J]. *Allergy*, 2022, 77(6): 1667-1684. DOI: 10.1111/all.15203.
- [40] 逯勇, 黄克武, 张洪玉, 等. 冷空气激发前后运动性哮喘患者外周气道功能的变化 [J]. *中国运动医学杂志*, 2011, 30(1):22-25, 31.
- [41] 陈如冲, 赖克方, 刘春丽, 等. 辣椒素咳嗽激发试验方法的建立及其安全性评价 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2005, 28(11): 751-754. DOI: 10.3760/j.issn:1001-0939.2005.11.007.
- [42] 中华医学会呼吸病学分会肺功能专业组. 肺功能检查指南(第三部分)--组织胺和乙酰甲胆碱支气管激发试验 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2014, 37(8):566-571. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2014.08.003.
- [43] Zhang X, Xu Z, Lin J, et al. Sex differences of small airway function and fractional exhaled nitric oxide in patients with mild asthma[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2023, 130(2):187-198.e3. DOI: 10.1016/j.anai.2022.11.010.
- [44] Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests[J]. *Eur Respir J*, 2005, 26(5):948-968. DOI: 10.1183/09031936.05.00035205.
- [45] Hao H, Pan Y, Xu Z, et al. Prediction of bronchodilation test in adults with chronic cough suspected of cough variant asthma[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 987887. DOI: 10.3389/fmed.2022.987887.
- [46] Zhang X, Zhang Y, Zhou Y, et al. Age-related circadian rhythm and variability of large-and small-airway function in healthy non-smoking adults: Data from 7-day diurnal and nocturnal home monitoring using an electronic portable spirometer[J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 946988. DOI: 10.3389/fpubh.2022.946988.
- [47] 王雯, 黄克武, 武宝梅, 等. 支气管哮喘患者诱导痰嗜酸性粒细胞计数与肺功能和呼出气一氧化氮浓度的关系 [J]. *中华全科医师杂志*, 2011(11):804-807. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2011.11.012.
- [48] Korevaar DA, Westerhof GA, Wang J, et al. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Respir Med*, 2015, 3(4):290-300. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00050-8.
- [49] Schneider A, Tilemann L, Schermer T, et al. Diagnosing asthma in general practice with portable exhaled nitric oxide measurement--results of a prospective diagnostic study: FENO <or=16 ppb better than FENO <or=12 ppb to

- rule out mild and moderate to severe asthma [added][J]. *Respir Res*, 2009, 10(1): 15. DOI: 10.1186/1465-9921-10-15.
- [50] Bao W, Tian X, Hao H, et al. Is small airway dysfunction an abnormal phenomenon for patients with normal forced expiratory volume in 1 second and the ratio of forced expiratory volume in 1 second to forced vital capacity?[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2022, 128(1): 68-77. e1. DOI: 10.1016/j.anai.2021.09.011.
- [51] Matucci A, Vultaggio A, Maggi E, et al. Is IgE or eosinophils the key player in allergic asthma pathogenesis? Are we asking the right question?[J]. *Respir Res*, 2018, 19(1):113. DOI: 10.1186/s12931-018-0813-0.
- [52] Rath N, Raje N, Rosenwasser L. Immunoglobulin E as a Biomarker in Asthma[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2018, 38(4):587-597. DOI: 10.1016/j.iac.2018.06.007.
- [53] Han MK, Quibrera PM, Carretta EE, et al. Frequency of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort [J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(8):619-626. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30207-2.
- [54] Wang G, Zhang X, Zhang HP, et al. Corticosteroid plus β (2)-agonist in a single inhaler as reliever therapy in intermittent and mild asthma: a proof-of-concept systematic review and meta-analysis[J]. *Respir Res*, 2017, 18(1):203. DOI: 10.1186/s12931-017-0687-6.
- [55] Jia CE, Zhang HP, Lv Y, et al. The Asthma Control Test and Asthma Control Questionnaire for assessing asthma control: Systematic review and meta-analysis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(3): 695-703. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.08.023.
- [56] Cloutier MM, Dixon AE, Krishnan JA, et al. Managing asthma in adolescents and adults: 2020 asthma guideline update from the national asthma education and prevention program[J]. *JAMA*, 2020, 324(22):2301-2317. DOI: 10.1001/jama.2020.21974.
- [57] Rogliani P, Ritondo BL, Ora J, et al. SMART and as-needed therapies in mild-to-severe asthma: a network meta-analysis[J]. *Eur Respir J*, 2020, 56(3)DOI: 10.1183/13993003.00625-2020.
- [58] 王刚,张欣,王蕾.轻度支气管哮喘治疗策略的高循证[J].*中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(7):572-576. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.07.016.
- [59] 谢华,陈萍,张志远,等.施行规范化管理10年单中心住院支气管哮喘患者调查结果分析[J].*中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(3): 179-184. DOI: 10.3760/cma. j. issn.1001-0939.2019.03.007.
- [60] Yang CL, Hicks EA, Mitchell P, et al. 2021 Canadian Thoracic Society Guideline-A focused update on the management of very mild and mild asthma[J]. *Can J Respir Crit Care Sleep Med*, 2021, 5(101572): 1-41. DOI: 10.1080/24745332.2021.1877043.
- [61] Wang G, McDonald VM, Gibson PG. Management of severe asthma: from stepwise approach to therapy to treatable traits? [J]. *Precis Clin Med*, 2021, 4(4): 293-296. DOI: 10.1093/pcmedi/pbab028.
- [62] Shrimanker R, Choo XN, Pavord ID. A new approach to the classification and management of airways diseases: identification of treatable traits[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131(10):1027-1043. DOI: 10.1042/CS20160028.
- [63] Agusti A, Bel E, Thomas M, et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases[J]. *Eur Respir J*, 2016, 47(2): 410-419. DOI: 10.1183/13993003.01359-2015.
- [64] McDonald VM, Fingleton J, Agusti A, et al. Treatable traits: a new paradigm for 21st century management of chronic airway diseases: Treatable Traits Down Under International Workshop report[J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(5)DOI: 10.1183/13993003.02058-2018.
- [65] McDonald VM, Hiles SA, Godbout K, et al. Treatable traits can be identified in a severe asthma registry and predict future exacerbations[J]. *Respirology*, 2019, 24(1): 37-47. DOI: 10.1111/resp.13389.
- [66] Simpson AJ, Hekking PP, Shaw DE, et al. Treatable traits in the European U-BIOPRED adult asthma cohorts[J]. *Allergy*, 2019, 74(2):406-411. DOI: 10.1111/all.13629.
- [67] McDonald VM, Clark VL, Cordova-Rivera L, et al. Targeting treatable traits in severe asthma: a randomised controlled trial[J]. *Eur Respir J*, 2020, 55(3)DOI: 10.1183/13993003.01509-2019.
- [68] Kaplan A. The myth of mild: severe exacerbations in mild asthma: an underappreciated, but preventable problem [J]. *Adv Ther*, 2021, 38(3): 1369-1381. DOI: 10.1007/s12325-020-01598-2.
- [69] Robertson CF, Rubinfeld AR, Bowes G. Pediatric asthma deaths in Victoria: the mild are at risk[J]. *Pediatr Pulmonol*, 1992, 13(2): 95-100. DOI: 10.1002/ppul.1950130207.
- [70] Suissa S, Ernst P, Boivin JF, et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, 149(3 Pt 1):604-610. DOI: 10.1164/ajrccm.149.3.8118625.
- [71] Tosca MA, Di Cicco ME, Leone M, et al. Controversies in the treatment of mild asthma. What novelties and practical implications?[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2022, 33Suppl 27(Suppl 27):11-14. DOI: 10.1111/pai.13618.
- [72] Nwaru BI, Ekström M, Hasvold P, et al. Overuse of short-acting β (2)-agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme [J]. *Eur Respir J*, 2020, 55(4)DOI: 10.1183/13993003.01872-2019.
- [73] Bateman ED, Price DB, Wang HC, et al. Short-acting β (2)-agonist prescriptions are associated with poor clinical outcomes of asthma: the multi-country, cross-sectional SABINA III study[J]. *Eur Respir J*, 2022, 59(5)DOI: 10.1183/13993003.01402-2021.
- [74] Bao W, Zhang Y, Hang J, et al. Short-acting beta-2 agonist prescription patterns and clinical outcomes in Chinese patients with asthma: an observational study in mainland China for the SABINA programme[J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2022, 16: 17534666221115054. DOI: 10.1177/17534666221115054.
- [75] Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: executive summary and rationale for key changes[J]. *Eur Respir J*, 2022, 59(1) DOI: 10.1183/13993003.02730-2021.
- [76] Suissa S, Ernst P, Benayoun S, et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma [J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(5): 332-336. DOI: 10.1056/NEJM200008033430504.
- [77] Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, et al. Early



- intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial[J]. *Lancet*, 2003, 361(9363): 1071-1076. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12891-7.
- [78] Anis AH, Lynd LD, Wang XH, et al. Double trouble: impact of inappropriate use of asthma medication on the use of health care resources[J]. *CMAJ*, 2001, 164(5):625-631.
- [79] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南(2021)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2022, 45(1):13-46. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20211101-00759.
- [80] Lai K, Chen R, Lin J, et al. A prospective, multicenter survey on causes of chronic cough in China[J]. *Chest*, 2013, 143(3):613-620. DOI: 10.1378/chest.12-0441.
- [81] Zhou J, Yi F, Wu F, et al. Characteristics of different asthma phenotypes associated with cough: a prospective, multicenter survey in China[J]. *Respir Res*, 2022, 23(1): 243. DOI: 10.1186/s12931-022-02104-8.
- [82] 全国儿科哮喘协作组, 中国疾病预防控制中心环境与健康相关产品安全所. 第三次中国城市儿童哮喘流行病学调查[J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(10):729-735. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.10.003.
- [83] Cao C, Li W, Hua W, et al. Proteomic analysis of sputum reveals novel biomarkers for various presentations of asthma[J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1):171. DOI: 10.1186/s12967-017-1264-y.
- [84] Niimi A. Cough and Asthma[J]. *Curr Respir Med Rev*, 2011, 7(1):47-54. DOI: 10.2174/157339811794109327.
- [85] De Diego A, Martínez E, Perpiñá M, et al. Airway inflammation and cough sensitivity in cough-variant asthma[J]. *Allergy*, 2005, 60(11): 1407-1411. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2005.00609.x.
- [86] Nakajima T, Nishimura Y, Nishiuma T, et al. Cough sensitivity in pure cough variant asthma elicited using continuous capsaicin inhalation[J]. *Allergol Int*, 2006, 55(2):149-155. DOI: 10.2332/allergolint.55.149.
- [87] Lai K, Zhan W, Wu F, et al. Clinical and inflammatory characteristics of the Chinese APAC cough variant asthma cohort[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 807385. DOI: 10.3389/fmed.2021.807385.
- [88] Corrao WM, Braman SS, Irwin RS. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma[J]. *N Engl J Med*, 1979, 300(12): 633-637. DOI: 10.1056/NEJM197903223001201.
- [89] Matsuoka H, Niimi A, Matsumoto H, et al. Inflammatory subtypes in cough-variant asthma: association with maintenance doses of inhaled corticosteroids[J]. *Chest*, 2010, 138(6):1418-1425. DOI: 10.1378/chest.10-0132.
- [90] Juniper EF, Svensson K, Mörk AC, et al. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire[J]. *Respir Med*, 2005, 99(5):553-558. DOI: 10.1016/j.rmed.2004.10.008.
- [91] Schatz M, Kosinski M, Yarlas AS, et al. The minimally important difference of the Asthma Control Test[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124(4): 719-723. e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.06.053.
- [92] Yuan H, Liu X, Li L, et al. Clinical and pulmonary function changes in cough variant asthma with small airway disease[J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2019, 15: 41. DOI: 10.1186/s13223-019-0354-1.
- [93] Yi F, Jiang Z, Li H, et al. Small airway dysfunction in cough variant asthma: prevalence, clinical, and pathophysiological features[J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 761622. DOI: 10.3389/fphys.2021.761622.
- [94] Song WJ, Kim HJ, Shim JS, et al. Diagnostic accuracy of fractional exhaled nitric oxide measurement in predicting cough-variant asthma and eosinophilic bronchitis in adults with chronic cough: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(3): 701-709. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.11.037.
- [95] Yi F, Chen R, Luo W, et al. Validity of fractional exhaled nitric oxide in diagnosis of corticosteroid-responsive cough[J]. *Chest*, 2016, 149(4):1042-1051. DOI: 10.1016/j.chest.2016.01.006.
- [96] Lai K, Liu B, Xu D, et al. Will nonasthmatic eosinophilic bronchitis develop into chronic airway obstruction?: a prospective, observational study[J]. *Chest*, 2015, 148(4): 887-894. DOI: 10.1378/chest.14-2351.
- [97] Beasley R, Holliday M, Reddel HK, et al. Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(21): 2020-2030. DOI: 10.1056/NEJMoa1901963.
- [98] Hardy J, Baggott C, Fingleton J, et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10202): 919-928. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31948-8.
- [99] Nakamura Y, Tamaoki J, Nagase H, et al. Japanese guidelines for adult asthma 2020[J]. *Allergol Int*, 2020, 69(4):519-548. DOI: 10.1016/j.alit.2020.08.001.
- [100] McCracken JL, Veeranki SP, Ameredes BT, et al. Diagnosis and management of asthma in adults: a review[J]. *JAMA*, 2017, 318(3):279-290. DOI: 10.1001/jama.2017.8372.
- [101] Takemura M, Niimi A, Matsumoto H, et al. Clinical, physiological and anti-inflammatory effect of montelukast in patients with cough variant asthma[J]. *Respiration*, 2012, 83(4): 308-315. DOI: 10.1159/000332835.
- [102] Yi F, Zhan C, Liu B, et al. Effects of treatment with montelukast alone, budesonide/formoterol alone and a combination of both in cough variant asthma[J]. *Respir Res*, 2022, 23(1): 279. DOI: 10.1186/s12931-022-02114-6.
- [103] Lin J, Wang Z, Qiu C, et al. A multicenter, prospective, observational study on montelukast monotherapy or montelukast-based combinations treating cough variant asthma[J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(11): 6573-6585. DOI: 10.21037/jtd-20-1989.
- [104] Kita T, Fujimura M, Ogawa H, et al. Antitussive effects of the leukotriene receptor antagonist montelukast in patients with cough variant asthma and atopic cough[J]. *Allergol Int*, 2010, 59(2): 185-192. DOI: 10.2332/allergolint.09-OA-0112.
- [105] Zhu W, Liu C, Sha L, et al. Atypical asthma in children who present with isolated chest tightness: risk factors and clinical features[J]. *J Asthma*, 2022, 59(10): 1952-1960. DOI: 10.1080/02770903.2021.1980583.
- [106] 魏文, 吕敏, 张健, 等. 以胸闷为主诉的不典型支气管哮喘患儿激发试验前后的肺功能特点[J]. *中国当代儿科杂志*, 2015, 17(7): 702-705. DOI: 10.7499/j.

- issn.1008-8830.2015.07.012.
- [107] 刘芬,尚云晓,蔡栩栩,等. 胸闷变异性哮喘儿童气道高反应性的特点[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(16): 1229-1232. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.16.007.
- [108] 刘运秋,耿贺梅,郑丽颖,等. Astograph 法气道反应性测定对胸闷变异性哮喘诊断价值的研究[J]. 中国综合临床, 2019, (4)DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008?6315.2019.04.011.
- [109] Yan F, Li W, Guan WJ, et al. Response of patients with chest tightness variant asthma with routine asthma treatment regimen: A 1-year multicenter, prospective, real-world study[J]. Clin Transl Med, 2020, 10(5): e178. DOI: 10.1002/ctm2.178.
- [110] 蔡栩栩,刘芬. 儿童胸闷变异性哮喘的诊断与治疗进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(16):1211-1214. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.16.004.
- [111] 于兴梅,郝创利. 儿童胸闷变异性哮喘的思考[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(6):457-459. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20201207-01859.
- [112] 钟南山,刘又宁,陈荣昌. 呼吸病学[M]. 第3版. 北京:人民卫生出版社, 2022.
- [113] 林果为,王吉耀,葛均波.《实用内科学》[M]. 第15版. 北京:人民卫生出版社, 2017.
- [114] 刘芬,尚云晓,蔡栩栩,等. 以胸闷或长叹气为主诉的不典型哮喘儿童肺功能和呼出气一氧化氮特点分析[J]. 国际儿科学杂志, 2016, 43(10):820-825. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2016.10.019.
- [115] 宋欣,李硕,朱雯靓,等. 儿童胸闷变异性哮喘肺功能改变的特征[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2020, 14(1): 27-32. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2020.01.006.
- [116] Feng Y, Zhang S, Shang Y, et al. The use of exercise challenge testing and fractional exhaled nitric oxide in diagnosis of chest tightness variant asthma in children[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2022, 183(7): 762-769. DOI: 10.1159/000522062.
- [117] 周伟,李海霞,肖少波,等. 呼出气一氧化氮联合肺功能检测在儿童胸闷变异性哮喘诊断中的价值[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(7): 993-996, 1003. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2021.07.006.
- [118] 林诗画,曹渊,祝丁,等. 修订版哮喘控制问卷在胸闷变异性哮喘患者中信效度和反应度评价研究[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(5): 451-454. DOI: 10.19538/j.nk2018050110.
- [119] NICE guideline. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management[EB/OL]. [2023-03-01]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80/chapter>.
- [120] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘患者自我管理中国专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(3): 171-178. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.03.005.
- [121] 刘晓静,杜春玲,陈智鸿,等. 物联网医学在哮喘管理中应用的研究进展[J]. 复旦学报(医学版), 2019, 46(1):98-102. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8467.2019.01.017.
- [122] Incorvaia C, Riario-Sforza GG. Allergy testing in the diagnosis of asthma[J]. Lancet Respir Med, 2015, 3(5): e16. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00089-2.
- [123] Li J, Sun B, Huang Y, et al. A multicentre study assessing the prevalence of sensitizations in patients with asthma and/or rhinitis in China[J]. Allergy, 2009, 64(7): 1083-1092. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.01967.x.
- [124] Haahtela T, Holgate S, Pawankar R, et al. The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement[J]. World Allergy Organ J, 2013, 6(1):3. DOI: 10.1186/1939-4551-6-3.
- [125] Flanagan C, Sheikh A, DunnGalvin A, et al. Prenatal maternal psychosocial stress and offspring's asthma and allergic disease: A systematic review and meta-analysis [J]. Clin Exp Allergy, 2018, 48(4):403-414. DOI: 10.1111/cea.13091.
- [126] Kozyrskyj AL, Mai XM, McGrath P, et al. Continued exposure to maternal distress in early life is associated with an increased risk of childhood asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 177(2): 142-147. DOI: 10.1164/rccm.200703-3810C.

