

· 标准与规范 ·

重度哮喘诊断与处理中国专家共识(2024)

中国医药教育协会慢性气道疾病专业委员会 中国哮喘联盟

通信作者:林江涛,中日友好医院呼吸与危重症医学科,北京 100029, Email: jiangtao_l@263.net

【摘要】 重度哮喘是哮喘患者致残、致死的主要原因,具有高度的疾病未来风险,也造成了严重的社会经济负担。气道炎症异质性明显、气道重塑严重、遗传因素影响、糖皮质激素反应性降低等病理生理学机制以及众多影响哮喘控制因素的存在,导致重度哮喘治疗尤为困难。近年来,随着对哮喘发病机制认识的不断深入,特别是针对 2 型炎症靶点的生物制剂的研发,为重度哮喘患者的治疗开辟了新的途径。但如何对重度哮喘患者进行正确的诊断和评估,如何进行治疗选择,仍然是临床实践存在的困惑与挑战。本专家共识在 2017 年发表的《重症哮喘诊断与处理中国专家共识》基础上,结合最新国内外研究进展,围绕重度哮喘的定义、发病机制、诊断与评估、治疗等方面进行了更新,特别是对 2 型炎症生物制剂的治疗推荐,为重度哮喘的个体化诊疗提供参考。

【关键词】 哮喘; 重度哮喘; 2 型炎症; 2 型哮喘; 生物制剂

基金项目:国家自然科学基金(82170027);中国医药教育协会 2022 重大科学攻关问题和医药技术难题科研课题(2022KTZ001)

Chinese expert consensus on the diagnosis and management of severe asthma (2024 edition)*Chinese Education Association of Chronic Airway Diseases, China Asthma Alliance**Corresponding author: Lin Jiangtao, Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China, Email: jiangtao_l@263.net*

【Abstract】 Severe asthma is the main cause of disability and death in patients with asthma, with a high risk of future disease, but also caused serious social and economic burden. The pathophysiological mechanisms such as obvious heterogeneity of airway inflammation, severe airway remodeling, influence of genetic factors, decreased glucocorticoid responsiveness, and many factors affecting asthma control make the treatment of severe asthma particularly difficult. In recent years, with the deepening of the understanding of the pathogenesis of asthma, especially the development of biologics targeting type 2 inflammation, a new approach has been opened up for the treatment of patients with severe asthma. How to correctly diagnose and evaluate severe asthma patients and how to choose treatment are still the perplexity and challenge in clinical practice. This expert consensus is based on the "Chinese Expert Consensus on the Diagnosis and Management of Severe Asthma" published in 2017 and combined with the latest research progress at home and abroad, and is updated on the definition, pathogenesis, diagnosis and evaluation, and treatment of severe asthma, especially the treatment recommendation for type 2 inflammatory biologics, so as to provide reference for the individualized diagnosis and treatment of severe asthma.

【Key words】 Asthma; Severe asthma; Type 2 inflammation; Type 2 asthma; Biologics

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82170027); Chinese Education Association 2022 Major Scientific Research Issues and Medical Technology Problems (2022KTZ001)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20231117-01120

收稿日期 2023-11-17 本文编辑 吕相征

引用本文:中国医药教育协会慢性气道疾病专业委员会,中国哮喘联盟.重度哮喘诊断与处理中国专家共识(2024)[J].中华医学杂志,2024,104(20):1759-1789. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20231117-01120.

支气管哮喘(简称哮喘)是一种具有可变性气流受限的慢性气道炎症性疾病,由于在全球范围内广泛推广抗炎治疗和实施有效的管理,疾病预后有了显著的改善^[1-3]。重度哮喘由于具有明显的异质性和复杂的病理生理特点,表现为临床控制水平差,反复急性发作,严重影响患者生活质量,具有高度的疾病未来风险,同时也动用了额外的医疗资源,造成了严重社会经济负担,是哮喘致残、致死的主要原因^[4-7]。因此,提高重度哮喘的诊治和管理水平对改善哮喘的整体控制水平和疾病预后以及降低医疗成本都具有重要意义^[7]。

中国医药教育协会慢性气道疾病专业委员会和中国哮喘联盟组织国内有关专家进行了认真的讨论,并参考国际上相关指南和共识文件^[4,8-12]以及近年发表的有关重度哮喘的重要文献,在2010年发表的《难治性哮喘诊断与处理专家共识》^[13]和2017年《重症哮喘诊断与处理中国专家共识》^[14]的基础上再次修订。希望能在重度哮喘的定义、诊断、评估以及管理等方面更新认识,特别是结合近些年有关2型炎症的概念,进一步完善了个体化的生物治疗方案^[15-18],以推动哮喘精准化治疗的开展。

一、定义

长期以来,国内外对重度哮喘的定义尚不统一^[1,4,8-15,19-20]。曾有许多与重度哮喘有关的术语,如 severe asthma、refractory asthma、difficult to control asthma、poorly controlled asthma、drug-resistant asthma、severe treatment-resistant asthma、severe and difficult-to-treat asthma、corticosteroid-insensitivity asthma、corticosteroid-dependent and/or resistant asthma、brittle asthma、irreversible asthma,相应的,国内文献则使用重症哮喘、重度哮喘、难治性哮喘、难控制哮喘、未控制哮喘、药物抵抗哮喘、重度治疗抵抗哮喘、重症难治性哮喘、激素不敏感哮喘、激素依赖和(或)抵抗哮喘、脆性哮喘、不可逆哮喘等名称。

本共识参照2023更新的全球哮喘防治创议(GINA)提出的意见^[1],将重度哮喘定义为:在排除患者依从性及药物吸入技术因素外,规律联合吸入高剂量糖皮质激素和长效 β_2 受体激动剂(LABA)治疗3个月或以上,并在充分管理影响哮喘控制各种因素后,不能达到哮喘控制的患者,或上述治疗降级后失去控制的患者。

重度哮喘患者具有高度的疾病未来风险,即来

自疾病本身的风险(哮喘急性发作、肺功能损害和死亡)和药物不良反应的风险^[19,21-22]。

二、流行病学和疾病负担

重度哮喘的患病率在成人和儿童中均无确切的流行病学资料。2000年美国胸科学会(ATS)制定的难治性哮喘共识指出,难治性哮喘约占哮喘患者的比例 $<5\%$ ^[8];2014年欧洲呼吸学会(ERS)和ATS制定的关于“重度哮喘的定义、评估和治疗指南”指出,重度哮喘约占哮喘患者的 $5\%\sim 10\%$ ^[4]。中国哮喘患病和发病危险因素的流行病学调查(CARE)结果显示,我国14岁及以上青少年和成人哮喘患病率为 1.24% ^[23-24],其中重度哮喘占 7.1% ^[25],重症难治性哮喘占 5.99% ^[26]。在哮喘儿童中,重度哮喘患病率约 5% ^[27]。2018年北欧国家NORDSTAR队列研究显示:6~17岁哮喘儿童中重度哮喘患病率为 $0.3\%\sim 1.0\%$,较成人重度哮喘患病率 $3.5\%\sim 5.4\%$ 低^[28]。

尽管重度哮喘在哮喘患者中仅占少数,但哮喘疾病负担的很大一部分来自这类患者。重度哮喘患者病情复杂,症状波动大,用药级别高。研究显示,重度哮喘患者在其一生中因哮喘而导致急诊就诊率、住院率和入住重症监护病房率均明显增加^[29],生活质量下降,导致疾病诊治过程中卫生资源消耗巨大^[30-31]。相对于轻中度哮喘,重度哮喘急性发作风险高出5倍^[21]。重度哮喘相关医疗成本约占哮喘患者医疗总成本的60%以上^[19]。美国重度哮喘治疗直接花费人均每年高达14 212美元^[32],欧洲重度哮喘治疗直接花费人均每年,西班牙为2 635欧元^[33],丹麦为15 749欧元^[34],英国为2 912~4 217英镑^[35];韩国重度哮喘人均每年治疗直接花费为2 214美元^[36]。但目前尚无我国重度哮喘患者急诊就诊率、住院率和相关花费的流行病学数据。此外,重度哮喘导致的间接损失包括劳动能力丧失、学业影响、早年死亡等。重度哮喘导致年死亡风险为6.7/100人年^[22]。

三、病理和病理生理学

(一)气道炎症异质性明显

重度哮喘的气道炎症水平通常较轻中度哮喘更严重,与多种炎症细胞和炎症因子的异常产生和释放有关。与轻中度哮喘患者相比,重度哮喘患者气道上皮损伤更为严重,诱导痰中嗜酸粒细胞及中性粒细胞数量升高更加明显^[37]。重度哮喘损伤的气道上皮可产生更多白细胞介素-25(IL-25)、IL-33和胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)^[38-41],促

进 IL-4、IL-5、IL-13 等辅助性 T 淋巴细胞 2 (Th2) 型细胞因子的表达水平增加,明显高于轻中度哮喘^[37,42-43]。IL-4 促进 Th0 细胞向 Th2 细胞分化及 B 淋巴细胞生成 IgE;IL-5 促进嗜酸粒细胞成熟和活化;IL-13 诱导 B 淋巴细胞生成 IgE,促进嗜酸粒细胞向气道迁移,促进成纤维细胞增殖及胶原合成,还可诱导气道平滑肌细胞收缩引起气道反应性升高。上述细胞因子可进一步促进 2 型炎症,形成恶性循环。此外,IL-4 和 IL-13 对人类肥大细胞转录有直接影响。肥大细胞在气道平滑肌中的浸润是重度哮喘的重要病理特征之一^[43-44],这可能是哮喘难以控制及气道反应性增高的重要因素(图 1)。部分重度哮喘气道可见中性粒细胞浸润增多^[45],伴有基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、转化生长因子- β (TGF- β) 和 IL-6 表达增加。MMP-9 可降解血管胶原,参与血管内皮生长因子(VEGF)的释放进而促进新生血管形成;可降解上皮胶原促进上皮细胞迁移、成纤维细胞增殖和胶原形成,从而促进气道重塑^[46]。在 TGF- β 和 IL-6 的共同诱导下,Th0 细胞向 Th17 细胞分化,分泌 IL-17 和 IL-22 等细胞因子,抑制纤维细胞和上皮细胞凋亡,加重气道重塑,诱导激素抵抗^[47-48](图 1)。

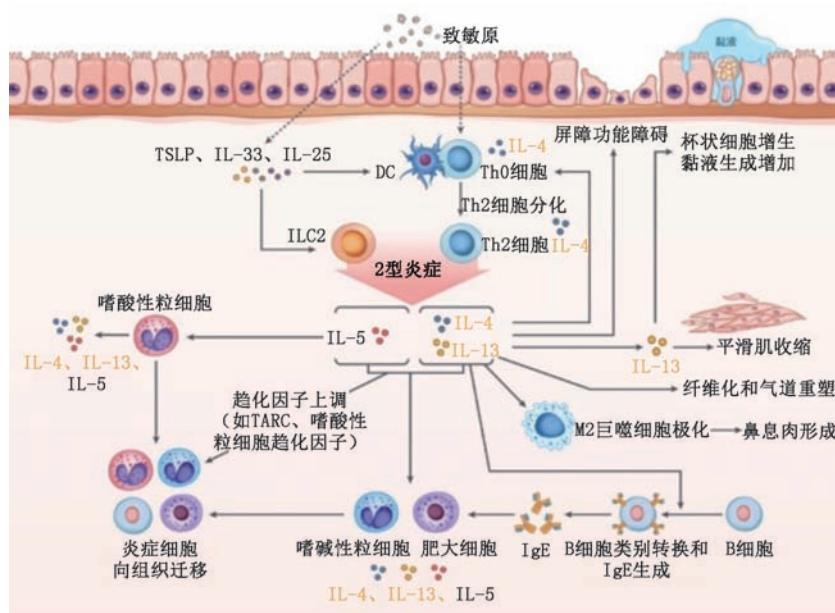
(二) 气道重塑严重

气道壁损伤和修复的重复循环可引起气道壁结构改变,即气道重塑,包括上皮损伤、杯状细胞增生、黏液腺肥大和黏液性化生、上皮纤维化、成纤

维细胞增殖和活化、基底膜增厚、细胞外基质 (ECM) 蛋白沉积、平滑肌增生和肥大、血管生成和通透性增加、神经重塑等病理特征。气道结构性细胞(如上皮细胞、平滑肌细胞等)在重度哮喘气道重塑中发挥着重要作用,可通过释放如表皮生长因子 (EGF)、TGF- β 、角化生长因子、成纤维细胞生长因子 (FGF)、VEGF 等细胞因子、趋化因子及生长因子参与气道炎症与气道重塑,引起持续性气流受限并加重气道高反应性。与轻中度哮喘相比,重度哮喘的气道重塑出现更早也更为严重,其上皮层及平滑肌层明显增厚^[49-51],其外周血中可分化为肌成纤维细胞的成纤维细胞数量也明显高于一般哮喘患者^[51-52]。此外,与轻中度哮喘患者相比,重度哮喘气道的血管增生、扩张,黏液腺增生、分泌增多,基底膜增厚更显著、气道弹性下降,上述病理改变可导致气流受限不可逆,肺功能进行性下降,症状更严重且难以控制^[51-54]。部分重度哮喘气道还存在神经重塑,气道内交感神经和副交感神经纤维数量和分布发生改变,导致哮喘患者气道高反应性持续和神经介导的气道收缩,增加了哮喘治疗的难度^[55](图 2)。

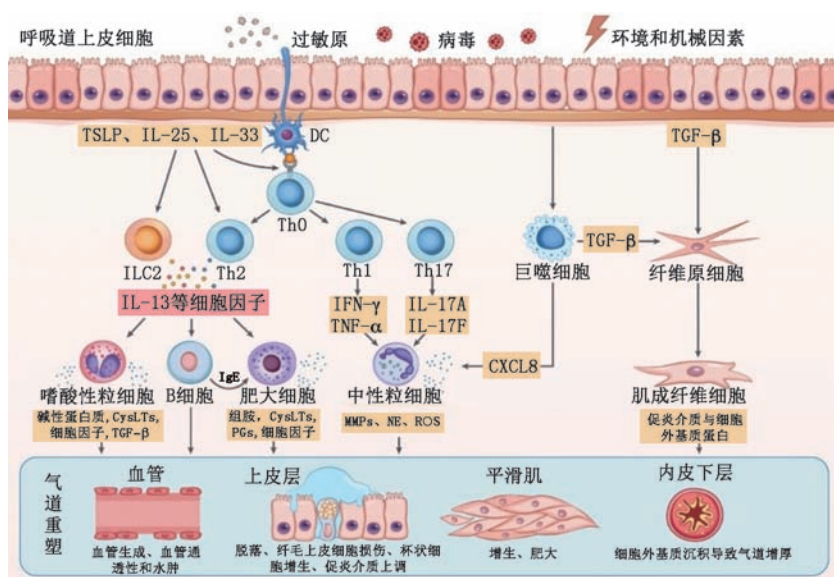
(三) 与遗传因素相关

重度哮喘受遗传因素、环境因素、社会心理因素、行为特征和共患疾病等多因素共同影响,其中遗传因素在重度哮喘的发生与发展中发挥了重要作用。遗传相关研究主要通过全基因组关联分析 (GWAS) 及表达数量性状位点 (eQTL) 研究等方法,分别实现单核苷酸多态性 (SNP) 筛选及变异基因定位功能,帮助寻找疾病相关变异基因,并推测其潜在生物学功能。重度哮喘具有多基因遗传特征^[56],有研究报道了 128 个 SNP 位点、35 个基因变异型与哮喘相关^[57];另一项纳入 5 414 例中重度哮喘患者及 21 471 例对照人群的 GWAS 研究发现 24 个基因变异型与中重度哮喘相关^[58]。进一步研究发现,位于 MUC5AC 区域的 rs11603634 仅与中重度哮喘相关,与轻度哮喘关联无统计学意义,并观察到在重度哮喘患者气道上皮细胞中 MUC5AC 高表达^[58]。而 MUC5AC 在气道高反应及黏液栓塞中发挥作用^[59]。



注:IL为白细胞介素;TSLP为胸腺基质淋巴细胞生成素;DC为树突状细胞;Th为辅助性T细胞;ILC2为2型固有淋巴细胞;TARC为胸腺活化调节趋化因子

图1 Th细胞分化与气道炎症关系示意图



注:IL为白细胞介素;DC为树突状细胞;TSLP为胸腺基质淋巴细胞生成素;Th为辅助性T细胞;IFN- γ 为 γ -干扰素;TNF- α 为肿瘤坏死因子 α ;TGF- β 为转化生长因子- β ;CXCL8为趋化因子配体8;CysLTs为半胱氨酰白三烯;MMPs为基质金属蛋白酶;ROS为活性氧;PGs为前列腺素;NE为中性粒细胞弹性蛋白酶

图2 气道重塑的发生机制示意图

重度哮喘严重程度及其病理、病理生理改变也与遗传因素相关。近年来,大量与重度哮喘相关的基因突变位点及变异基因型被报告,例如:CDHR3区域rs6967330突变与儿童发病、反复重度发作哮喘相关^[60-61];TSLP基因变异型与包括哮喘在内的诸多疾病的严重程度相关^[62],TSLP区域rs1837253突变与重度哮喘相关^[63];染色体17q21区域ORMDL3、GSDMB、ZPB2等基因相关突变与早发哮喘、重度哮喘发作有关^[64];TGF- β 区域突变可能与儿童和成人哮喘的严重程度相关^[65];IL-33、IL-1RL1变异与哮喘严重程度有关^[63];IL-4受体 α 位点突变与持续性的气道炎症、重度哮喘急性发作及黏膜下肥大细胞浸润相关^[66];IL-6受体突变与肺功能降低和哮喘严重程度相关^[67]。目前所报告的众多基因改变,是否为重度哮喘所特有,是否在相关生物学功能中占据关键地位,仍需进一步证实。

此外,遗传药理学等相关研究也证实基因突变会降低患者对哮喘药物的治疗反应性,包括糖皮质激素^[68-69]、白三烯调节剂^[70]、 β_2 受体激动剂^[70]等。研究显示,许多基因突变位点与哮喘激素抵抗相关^[71],如GLCCI1区域rs37973突变与哮喘患者激素治疗反应性降低有关^[72]。

(四)糖皮质激素反应性降低

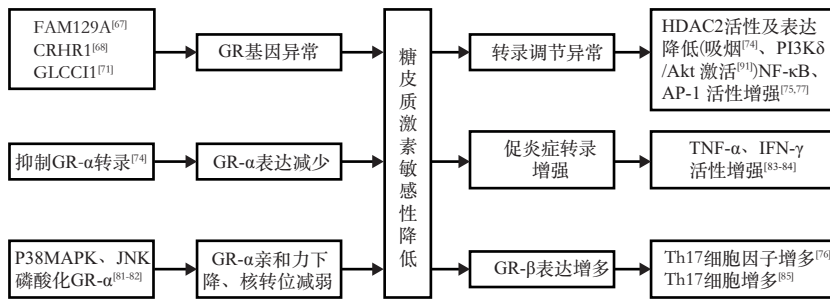
糖皮质激素是哮喘治疗的核心用药,重度哮喘常伴有激素反应性降低,部分患者虽经充分的激素

治疗,临床症状及肺功能等仍改善不佳,这类哮喘也被称为激素抵抗性哮喘或激素不敏感性哮喘等。重度哮喘中部分患者气道以中性粒细胞浸润为主,此类患者对激素治疗不敏感;但也有研究显示,部分表现为持续性嗜酸粒细胞炎症的哮喘患者也对激素治疗反应不佳,表明激素反应性降低的潜在机制是复杂多样的^[73]。

目前认为,激素反应性降低的机制包括先天遗传因素及后天继发因素。后天继发因素包括了激素生物学功能各环节异常表现。糖皮质激素进入靶细胞与胞浆中糖皮质激素受体(GR)结合形成糖皮质激素/GR复合物,转位进入细胞核后,可以通过直接绑定DNA序列、转录因子或启动子糖皮质激素反应原件

(GRE)等调控特定基因的转录。GR分为两种亚型,GR- α 经不同修饰可调控糖皮质激素/GR复合物形成、转位入核、绑定DNA等生物活性;GR- β 可竞争性抑制GR- α 活性,并能直接或通过影响转录因子通路阻断GR- α 的核转位^[74]。激素抵抗相关的分子机制,包括GR- α 表达减少^[75],GR- α 与糖皮质激素、DNA亲和力下降^[76],GR- β 表达增加^[77],以及组蛋白脱乙酰酶2(HDAC2)活性降低^[78]和糖皮质激素诱导的抗炎基因表达降低等。免疫调节异常也可导致激素抵抗。激素抵抗患者肺组织IL-2、IL-4、IL-13等因子过表达^[79-81],可致p38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)磷酸化GR- α ,从而减少其亲和力及核转位^[82]。肥胖哮喘患者的MAPK磷酸酶-1被抑制也导致糖皮质激素反应性降低^[83]。Th1细胞因子干扰素(IFN)- γ 可促进GR- α 磷酸化^[84],TNF- α 、IFN- γ 可通过激活核因子(NF)- κ B出现激素抵抗^[85]。激素抵抗哮喘气道上皮Th17细胞增多^[86],其与GR- β 表达增多有关^[77]。研究显示,吸烟哮喘患者的激素抵抗的机制可能与GR- α /GR- β 降低^[87]及HDAC活性降低^[88]有关。此外,呼吸道感染、高脂饮食以及肥胖等因素也可通过影响糖皮质激素作用通路产生激素抵抗^[89]。激素反应性降低的主要机制见图3。

改善激素抵抗或恢复激素敏感性,是重度哮喘治疗研究的热点。靶向阻断激素抵抗机制中关键



注:GR 为糖皮质激素受体;MAPK 为丝裂原活化蛋白激酶;JNK 为 c-Jun 氨基末端激酶;HDAC2 为组蛋白去乙酰化酶 2;NF-κB 为核因子-κB;PI3Kδ 为磷脂酰肌醇 3-激酶 δ 亚型;Akt 为蛋白激酶 B;AP-1 为激活蛋白 1;TNF-α 为肿瘤坏死因子 α;IFN-γ 为干扰素 γ;Th 为辅助性 T 细胞

图3 糖皮质激素敏感性降低的机制

因子的相关研究,有助于寻找新的治疗靶点。研究发现,Syk 抑制剂 R406 可通过调控 GR 提高对地塞米松的敏感性^[90],抑制 p38MAPK 的活性有助于改善糖皮质激素的敏感性^[91],青蒿琥酯可改善香烟烟雾和卵清蛋白同时暴露诱导的气道炎症,通过抑制磷脂酰肌醇 3-激酶 δ 亚型(PI3Kδ)/蛋白激酶 B(Akt)信号通路,恢复 HDAC2 活性,逆转糖皮质激素不敏感^[92]等。另外,联合应用激素及其他传统哮喘药物也有助于改善激素敏感性。茶碱可通过增加 HDAC 活性改善激素敏感性,尤其是对吸烟的哮喘患者^[93-95]。LABA 可通过影响 GR 核转位和磷酸化,改善糖皮质激素反应性^[96-97]。有研究显示,大环内酯类药物^[98]及他汀类药物^[99]也可增强激素敏感性,但具体的机制尚不明确。此外,新型高效的糖皮质激素对激素抵抗的重度哮喘患者治疗也有一定的帮助^[100]。

四、影响哮喘控制的因素

影响哮喘控制的因素很多,包括依从性、环境因素、药物因素和共患疾病等。

(一)依从性

导致哮喘患者依从性差的主要原因有:对激素治疗存在恐惧,担心长期使用有不良反应而拒绝吸入性糖皮质激素(ICS)治疗;不能正确使用药物吸入装置;不能客观、正确地评估和监测自己的病情,症状好转则自行减量或停药;经济能力无法负担,尤其是收入较低患者;不能定期来医院复诊;擅自采用所谓能“根治”哮喘的“验方”;药物使用便利性不佳,导致患者遗忘^[101-105]。

(二)环境因素

环境因素主要有过敏原、烟草烟雾、空气污染、职业性暴露等。

1. 过敏原:(1)吸入性过敏原:常见的有尘螨、

霉菌、花粉类^[106]、蟑螂、动物皮毛和分泌物、丝织品、香料等。尘螨是最常见的过敏原,螨致敏率从北向南升高,且华南沿海地区个体对屋尘螨敏感率最高^[107]。真菌过敏原常见为青霉、曲霉、交链孢霉等。花粉是常见的室外过敏原,其中木本植物(树花粉)常引起春季哮喘,而禾本植物的草类花粉常引起秋季哮喘^[108]。(2)食物性过敏原:常见的八种食物过敏原是鸡蛋、牛奶、花生、坚果、大豆、小麦、甲壳类动物和鱼

类^[109-110]。婴儿常见的过敏原是牛奶和鸡蛋,儿童过敏原主要是花生和坚果,成人则是鱼和贝类^[111]。对花生、坚果和海鲜的过敏通常是终身的^[112]。(3)其他过敏原:环境中的化学物质,如化妆品、染发剂、油漆、燃料、金属等小分子物质,可以通过接触导致过敏反应^[113]。能引发哮喘的主要为二异氰酸酯、六价铬和对苯二胺^[113]。其中染发剂通常含有对苯二胺及其衍生物^[114-115]。在哮喘发病机制中起着重要作用,哮喘控制不佳,尤其重度哮喘,要特别关注是否持续暴露于过敏原。

2. 烟草烟雾:吸烟是成人哮喘发病的危险因素^[24,116]。有研究评估暴露于环境烟草烟雾(ETS)以及烟草使用与当前成人哮喘严重程度之间的关系,35%的男性和30%的女性报告在过去12个月内接触ETS,而13%的男性和6%的女性目前吸烟。与不吸烟者相比,接触ETS的男性哮喘发生率高出109%^[117]。母亲孕期吸烟、儿童主动(或被动)吸烟均可增加哮喘发病率。近来有研究发现父亲在儿童时期长时间暴露于“二手烟”环境下,其子代患哮喘的风险增加^[118]。吸烟不仅是哮喘的触发因素,也是导致重度哮喘的原因,吸烟使哮喘难以控制,并改变炎症进程。吸烟还使哮喘患者对吸入或口服激素治疗出现抵抗或反应性降低;影响茶碱类药物的代谢,导致其半衰期较不吸烟者缩短50%左右。戒烟可以帮助哮喘患者控制症状,减少急性发作^[119]。

3. 空气污染:又称大气污染,空气污染物主要有:一氧化碳、氮氧化物、碳氢化合物、硫氧化物和颗粒物等。空气污染可能会引起气道氧化损伤,进而导致炎症和重塑,这在遗传易感个体中能导致哮喘。随着空气污染程度的加重,哮喘症状加重,哮喘急诊率和住院率升高。

4. 职业性暴露: 多达 25% 的成人哮喘发作与工作环境有关^[120]。用于工业生产、家庭和服务的化学药品与接触化学药品导致成人哮喘发病率增高^[121]。职业暴露使工作环境相关哮喘难以控制, 避免职业暴露至关重要^[122]。

(三) 药物

1. 非甾体类抗炎药(NSAID): 常见 NSAID 有阿司匹林、安乃近、布洛芬、洛索洛芬、萘普生等药物。哮喘、慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉患者服用阿司匹林出现哮喘称为阿司匹林哮喘(AIA), 现改称为阿司匹林加重性呼吸系统疾病(AERD), AERD 患病率在 2%~25%^[123]。其他 NSAID 也有相同表现, 称 NSAID 加重的呼吸系统疾病(NERD)^[124]。AERD 有遗传易感性, 但很难确定特定的基因变化^[125]。

2. β 受体阻滞剂: 非选择性 β 受体阻滞剂(如普萘洛尔), 可竞争性阻断 β_1 和 β_2 受体, 使支气管平滑肌收缩, 诱发甚至加重哮喘发作。选择性 β_1 受体阻滞剂(如比索洛尔、美托洛尔)特异性阻断 β_1 受体, 对 β_2 受体的影响相对较小, 对哮喘患者相对安全, 但随剂量加大, 其选择性会降低。

3. 血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI): ACEI 可提高支气管黏膜敏感性, 用药后可引起干咳, 研究发现 ACEI 诱导的咳嗽患者哮喘的发生率明显升高^[126]。

4. 其他药物: 如含碘造影剂、抗菌药物、酶类、生物及血清制剂、静脉注射中药制剂等可引起支气管痉挛和呼吸困难。

(四) 共患疾病

影响哮喘控制的共患疾病很多, 主要包括呼吸道感染、鼻部疾病、焦虑、抑郁、诱导性喉梗阻、肥胖、阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)、胃食管反流病(GERD)、食物过敏和过敏反应、慢性阻塞性肺疾病(慢阻肺)以及支气管扩张症等。

1. 呼吸道感染: 呼吸道病毒及细菌感染与哮喘发病和加重有关^[127], 我国流行病学调查资料显示, 哮喘急性发作以急性上呼吸道感染为诱因的比例最高, 达 42.3%, 其中包括重度及危重度哮喘急性发作^[128]。研究发现, 幼年呼吸道感染尤其下呼吸道感染会增加学龄期哮喘风险^[129]。呼吸道合胞病毒(RSV)感染是婴幼儿哮喘急性发作的重要危险因素, 预防 RSV 感染可有效降低婴幼儿哮喘发病风险, RSV 感染越重, 罹患哮喘的风险越大^[130]。鼻病毒感染与学龄前儿童的哮喘发作相关^[131]。

2. 鼻部疾病: (1) 鼻炎: 大多数过敏性或非过敏

性哮喘患者均并发鼻炎, 10%~40% 的过敏性鼻炎患者同时合并哮喘^[132]。由于致敏和暴露因素, 过敏性鼻炎可表现为季节性(如豚草或草花粉), 也可表现为常年性(例如对屋尘螨及宠物皮毛过敏)或间歇性(例如其他地方的宠物皮毛)^[133]。哮喘-过敏性鼻炎循证指南(ARIA)^[132]建议使用鼻用糖皮质激素治疗过敏性鼻炎。鼻用糖皮质激素治疗鼻炎可减少哮喘相关住院和急诊就诊^[134], 但有荟萃分析显示, 仅在未接受 ICS 的患者中能改善哮喘结局^[135]。(2) 慢性鼻窦炎: 慢性鼻窦炎包括慢性鼻窦炎伴鼻息肉(CRSwNP)和慢性鼻窦炎不伴鼻息肉(CRSsNP)两种情况^[136]。慢性鼻窦炎与重度哮喘相关, 尤其是 CRSwNP 患者^[137], 无论是否伴鼻息肉, 都会对患者的生活质量产生重大影响^[138-139]。慢性鼻窦炎可导致慢性咳嗽, 治疗主要针对鼻窦炎症状, 而不是改善哮喘控制^[140]。目前鼻用激素治疗与改善哮喘控制的关联性不大。针对 2 型炎症的生物治疗如奥马珠单抗^[141]、美泊利珠单抗^[142-143]和度普利尤单抗^[144]可显著改善 CRSwNP。

3. 焦虑和抑郁: 焦虑症状和精神障碍, 特别是焦虑和抑郁, 在哮喘患者中较常见^[145-146]。这些合并症与哮喘症状控制差及药物治疗依从性不佳相关, 并导致哮喘相关的生命质量降低^[147], 也与哮喘急性发作和急诊就诊次数增加相关^[148]。应注意, 惊恐发作可能误诊为哮喘发作。哮喘症状有时较难与焦虑或抑郁状态区分, 可能导致误诊。对于哮喘患者, 也要注意是否合并抑郁和(或)焦虑。在适当的情况下, 患者应转诊给精神科医师或使用疾病特异性的精神病诊断工具进行评估。目前药物和非药物治疗(认知行为治疗、心理教育、放松和生物反馈等)哮喘患者伴焦虑或抑郁的高质量临床研究并不多, 研究结果也不一致^[149-150]。

4. 诱导性喉梗阻(ILO): 既往称为声带功能障碍(VCD)。典型的临床特征包括喘息、呼吸困难和咳嗽, 这些症状的严重程度多变且转瞬即逝。大多数病例会出现吸气性呼吸困难。ILO 的症状与哮喘相似, 极易误诊为哮喘。运动诱导性喉梗阻(EILO)通常在剧烈运动时典型发作, 与运动诱发性支气管收缩(EIB)比较, 其症状通常在运动停止后 20 min 达到峰值。EILO 引起的呼吸困难可伴有粗糙或高调的吸气声, 有时进展为清晰的干啰音, 原因可能与严重的呼吸窘迫、呼吸困难和(或)惊恐反应等相关^[151]。除呼吸困难指数^[152]外, 其他评估 ILO^[153-154]的症状问卷量表尚未有多中心研究结论。

此外,需要在专科予喉镜以进一步排查,也需要寻找喉梗阻的诱因如运动激发、激惹因素(职业因素、环境因素、胃食管反流、冷空气等)和精神压力等,必要时可予替代物(乙酰甲胆碱、甘露醇、组胺)诱发,肺活量检查可发现流速-容量环呈现可塑性胸腔外梗阻改变。目前尚无随机对照试验(RCT)研究提供证据充足的治疗方案,但如果确诊 ILO,可避免不恰当的哮喘升级治疗。

5. 肥胖:超重或肥胖是哮喘和喘息的危险因素,尤其在女童中更为明显^[24,155]。肥胖患者的哮喘更难控制^[25,156-159]。这可能是由于不同类型的气道炎症、合并症如 OSA 和 GERD、机械因素或其他尚未确定的因素所致。应记录所有哮喘患者的体质指数(BMI)。肥胖患者也可因其他原因出现呼吸困难和喘息,因此需要用可变性的呼出气流受限作为客观标准来诊断哮喘。虽然哮喘在肥胖患者中更常见^[160],但哮喘的过度诊断和诊断不足也都常见于肥胖患者^[161-162]。ICS 虽然对肥胖哮喘患者的疗效降低,但仍是主要治疗药物^[162]。减重可改善哮喘控制、肺功能和健康状况,并减少肥胖哮喘患者的药物需求^[163-164],但目前证据尚不够充分^[165]。近来研究发现,减肥手术后的哮喘疗效明显^[166-168],即便减重 5%~10% 也能明显改善哮喘控制和生命质量^[169]。对于合并 OSA 的肥胖患者,6 个月的持续气道正压通气(CPAP)治疗可显著减少哮喘中度急性发作^[170]。

6. OSA:哮喘患者约 50% 同时合并 OSA^[171]。OSA 症状,如夜间呼吸困难,非恢复性睡眠和白天疲劳等,通常很难与哮喘相关症状鉴别。哮喘和 OSA 存在一些共同的危险因素,如肥胖、鼻炎、吸烟、全身激素治疗及胃食管反流等。哮喘与 OSA 互相影响,如 OSA 可通过调节气道免疫及气道高反应性来调控哮喘,而哮喘所导致的上气道狭窄可加重 OSA。CPAP 是 OSA 的一线治疗,特别是中重度 OSA 患者。值得注意的是,减重是另一种有效的 OSA 和哮喘治疗手段,应鼓励所有患者减重。没有证据表明 OSA 的二线治疗(下颌前移装置或上气道手术)可改善成人哮喘预后^[172-174]。

7. GERD:GERD 也是干咳的常见原因。哮喘患者罹患 GERD 比普通人群更常见^[175]。GERD 引起的咳嗽在一定程度上可能被认为是哮喘所致;此外,一些哮喘药物如 β_2 激动剂和茶碱可致使食管下端括约肌松弛。但无症状性的胃食管反流并不是哮喘控制不佳的原因^[175]。对于确诊哮喘的患者,

应重视是否存在 GERD 引起的咳嗽。此外,食管高位反流导致的胃酸和其他内容物误吸可以引起气道痉挛,导致或加重哮喘呼吸困难或喘息症状。食管低位反流也可通过食管-支气管反射引起支气管平滑肌收缩和气道黏液分泌。对于哮喘合并反流症状的,可予抗反流药物作为初始治疗,如质子泵抑制剂(PPI)和促胃动力药。如果症状未缓解,则需要进行特异性检查如食管反流监测或胃镜检查。其他治疗方案包括生活方式改变和胃底折叠术。

8. 食物过敏和过敏反应:食物过敏很少会引发哮喘症状(<2% 的哮喘患者)。在确诊为食物过敏反应的患者中,若合并哮喘则将带来更严重甚至致命的影响。食物引起的过敏反应通常表现为危及生命的哮喘发作^[176]。有研究表明,过敏反应相关的死亡病例中,几乎所有人都有哮喘病史,同时对花生和坚果过敏^[177];在另一项针对过敏反应相关死亡的研究报道中,大多数患者均规律治疗哮喘,但其中的大部分哮喘控制不佳^[178]。对于确诊为食物过敏的患者,评估哮喘很重要。食物过敏的儿童合并哮喘的比例是没有食物过敏的儿童 4 倍^[179]。对疑似食物过敏或不耐受的患者,需要进行专业过敏评估如皮肤点刺试验和(或)血液检测特异性 IgE。在足够的监测下可行食物激发试验。确诊为食物过敏并有过敏风险的患者必须随身备有预充式肾上腺素自动注射器,并培训如何使用。患者及家属必须接受食物宣教以避免过敏,并且在其个人病历资料中标记为高风险。更为重要的是,需要确保其哮喘得到很好控制。

9. 慢阻肺:慢阻肺患病率高,每年全球死亡约 300 万人^[180]。哮喘和慢阻肺的鉴别诊断有时比较困难,尤其是吸烟患者和老年患者,其症状可能均具备哮喘和慢阻肺的一些特征。若成年哮喘患者伴固定气流受限,如果同时存在吸烟及其他一些慢阻肺的危险因素,鉴别诊断也比较困难。如存在哮喘-慢阻肺重叠(ACO),含有 ICS 的药物可减少重度急性发作和病死率,此时不能仅使用 LABA 和(或)长效抗胆碱能药(LAMA)^[181]。

10. 支气管扩张症:有研究发现,住院哮喘患者合并支气管扩张症达 19.7%,且病情较重,住院时间更长,费用更高^[182]。哮喘和支气管扩张症往往是复杂关系的并存。尽管病理生理学不同,但两者具有相似的具有异质性的临床表现和临床结果,临床表现如咳嗽、咳痰、呼吸困难、气道阻塞模式和喘息可能相似^[183]。需要对支气管扩张症患者做好三

级管理^[184]。

五、分型

常用的哮喘分型是根据诱导痰细胞分类计数区分为嗜酸粒细胞性哮喘、中性粒细胞性哮喘、混合细胞性哮喘和少粒细胞性哮喘。诱导痰分类计数虽然可以直接反映气道炎症细胞浸润的类型,但操作繁琐和复杂,结果不稳定^[185]。外周血嗜酸粒细胞计数和诱导痰嗜酸粒细胞计数有较好的相关性^[186-187],可作为气道嗜酸粒细胞炎症的替代生物标志物,但敏感性较低。目前重度哮喘分型缺乏统一的标准,由于不同患者临床特征及药物治疗反应性等存在差异,区别不同的哮喘临床表型和内型,有助于重度哮喘个体化治疗。但不管是临床表型还是内型,随着环境、治疗用药等因素的影响,在疾病发展过程中是可以相互转变和重叠的。

(一)临床表型

依据患者临床表现,结合病理生理学、影像学、疾病的自然转归和药物治疗的反应性等特征,目前重度哮喘可区分为以下几种临床表型(表1)。

1. 早发过敏性哮喘:起病年龄是成人哮喘表型的良好识别标志^[188]。早发过敏性哮喘虽然缺乏确切年龄界限,但儿童期起病的成人哮喘患者多属于此表型。患者多有过敏性鼻炎、过敏性皮炎等过敏性疾病史及家族史^[188-189],皮肤点刺试验阳性;一般对糖皮质激素具有良好反应性^[190-191]。2型炎症因子如IL-4、IL-5、IL-13水平及2型炎症生物标志物如诱导痰嗜酸粒细胞、呼出气一氧化氮(FeNO)、血清总IgE及骨膜素水平常升高^[192-194],提示此类患者应用针对2型炎症的生物治疗可能获益。

2. 晚发持续嗜酸粒细胞性哮喘:此类患者成年起病^[195-196],起病时往往病情较严重,多合并鼻窦炎、鼻息肉^[195]、肥胖、GERD、糖尿病等^[197-199]。既往吸烟史与重度哮喘嗜酸粒细胞性气道炎症的激活有关^[200]。虽然缺乏过敏性疾病病史,但2型炎症介质水平可有升高,多与鼻息肉等合并疾病相关。此类患者经常表现出“激素抵抗”^[201],其中既往吸烟史与对激素相对不敏感有关^[200],但给予全身激素治疗后,大部分患者的临床症状、肺功能仍可以得到显著改善,应用糖皮质激素仍可获益^[202-204]。与儿童早发起病患者相比,成人晚发起病哮喘患者的哮喘发作更频繁,症状负担更重,需要使用更多的哮喘药物^[197]。

3. 频繁急性发作性哮喘:该表型患者多有吸烟、更差的哮喘控制水平、更低的生活质量、高

表1 重度哮喘表型的临床特征及治疗反应性

表型	临床特征	治疗反应性
早发过敏性哮喘	儿童、早发病 过敏性疾病病史及家族史 皮肤点刺试验阳性 呼吸道感染病史 2型炎症因子、诱导痰嗜酸粒细胞 FeNO、血清总IgE及骨膜素水平升高 炎症的特异性靶向治疗可能获益	糖皮质激素治疗敏感
晚发持续嗜酸粒细胞性哮喘	成人晚发病 起病时往往病情较严重 鼻窦炎、鼻息肉病史 IL-5、IL-13、FeNO等水平可有升高	糖皮质激素治疗反应不佳
频繁急性发作性哮喘	吸烟 更差的哮喘控制水平、更低生活质量 高FeNO、痰嗜酸粒细胞水平增高 更快的肺功能减损	更多激素使用
持续气流受限性哮喘	成年起病、男性 吸烟、职业接触等环境暴露 FEV ₁ 基线水平低 慢性黏膜高分泌状态 持续的血、痰嗜酸粒细胞炎症 频繁急性加重而缺乏ICS治疗	更多激素使用,包括口服糖皮质激素
肥胖相关性哮喘	FVC下降 更容易合并湿疹、胃食管反流 少有鼻息肉病史 血清总IgE下降	全身激素、日需短效β ₂ 受体激动剂依赖

注:FeNO为呼出气一氧化氮;IL为白细胞介素;FEV₁为第一秒用力呼气容积;ICS为吸入性糖皮质激素;FVC为用力肺活量

FeNO水平、高痰/血嗜酸粒细胞水平、更快的肺功能减损及更多ICS使用^[1]。此种表型即以往所提的脆性哮喘,一般可以分为两种类型。Ⅰ型一般是指在尽管应用大剂量ICS,但仍存在较大的呼气峰值流速变异率(>40%),常见于15~55岁女性患者,多有过敏疾病病史及皮肤点刺试验阳性。Ⅱ型一般是指在哮喘控制良好的情况下,无明显先兆突然急性发作,并迅速进展、威胁生命。早期识别这两类哮喘患者,有效判断急性发作风险及进行哮喘患者教育,如避免过敏原接触,以及掌握基本的急救措

施等对防治具有重要意义。

4. 持续气流受限性哮喘:此种表型的哮喘患者肺功能损害更显著,更易发展为“固定的”或“持续存在的”气流受限,慢阻肺风险增高。其危险因素包括:早产、幼年体重异常、成年起病,男性^[205]、吸烟史^[202]、职业接触^[206],哮喘急性加重而缺乏充分的ICS治疗^[207],第一秒用力呼气容积(FEV_1)基线水平低,慢性黏液高分泌状态^[208]以及持续的血、痰嗜酸粒细胞增加^[208]。同时,炎症生物标志物如痰液中高骨膜素^[209]和MMP-9水平可能与之相关^[210]。此表型患者高分辨率CT(HRCT)可表现为支气管壁厚度增加及肺气肿特征,但肺气肿发生率显著低于慢阻肺患者。激素使用更多(包括口服激素),常规支气管扩张药物难以完全缓解病情。目前推荐采用以ICS、LABA、LAMA为基础的联合治疗方案。另外IL-4^[211]、IL-5^[212]、TGF- β ^[213]等生物治疗也逐渐受到关注。

5. 肥胖相关性哮喘:肥胖被认为是哮喘的危险因素,其影响哮喘气道炎症及控制水平。在重度哮喘中,肥胖患者相对于正常体重者,肺功能如用力肺活量(FVC)下降更显著,更容易合并湿疹、GERD,而少有鼻息肉病史。随着BMI升高,FeNO、血嗜酸粒细胞水平和血清总IgE水平较前下降^[214-215]。同时,肥胖患者对全身激素及日需短效 β_2 受体激动剂的药物依赖性更强^[216]。

(二)内型

根据疾病的发病机制,利用特征性的分子生物学标志物对哮喘表型进行再分类,目前主要区分为2型炎症型哮喘(简称2型哮喘)和非2型炎症型哮喘(简称非2型哮喘)。2型炎症是以2型细胞因子如IL-4、IL-5和IL-13高表达为特征,既往认为主要是Th2淋巴细胞表达与释放,又称为Th2炎症,随后发现2型固有淋巴细胞(ILC2)同样可以释放大量2型细胞因子,因此统称为2型炎症。下面主要介绍一下2型哮喘与非2型哮喘,见表2。

1. 2型哮喘:是重度哮喘的主要内型,该类患者可具有一个或多个以下特征^[1]:(1)痰嗜酸性粒细胞 $\geq 2\%$;(2)血嗜酸粒细胞 ≥ 150 个/ μL ;(3)FeNO ≥ 20 ppb;(4)具有过敏临床特征;(5)血清IgE升高;(6)糖皮质激素治疗反应好。2型哮喘主要由Th2淋巴细胞和ILC2活化所介导^[217-219]。病理特征主要表现为气道上皮功能障碍、气道炎症、黏液分泌、气道平滑肌收缩以及气道重塑。糖皮质激素可改善哮喘患者2型炎症^[220-222]。从2019年开始,2型

炎症概念写入GINA指南,成为指导哮喘患者生物制剂使用的重要参考,目前许多生物制剂已被评估为2型哮喘有效的治疗方法,如抗IgE单抗(奥马珠单抗)、抗IL-5单抗(美泊利单抗)、抗IL-5R单抗(本瑞利单抗)、抗IL-4R单抗(度普利尤单抗),抗胸腺基质淋巴细胞生成素单抗(抗TSLP单抗)。临床上常见的2型哮喘有早发过敏性哮喘、晚发持续嗜酸粒细胞哮喘、AERD。

2. 非2型哮喘:此类患者常定义为缺乏2型炎症的哮喘。非2型哮喘主要涉及获得性免疫和固有免疫反应失调、中性粒细胞炎症、NLRP3炎症小体和IL-17通路的激活和神经免疫机制^[223-224]。病理特征亦可表现为气道上皮功能障碍、气道炎症、气道重塑。在此类重度哮喘患者中,HRCT可表现为支气管壁增厚、支气管扩张及肺气肿等^[225-226]。通常表现为发病年龄较晚,女性,肥胖,使用高剂量糖皮质激素,也有报道非2型哮喘患者支气管舒张反应性更差^[227]。常与吸烟、细菌感染、肥胖和维生素D缺乏有关。也可见于少粒细胞性炎症和轻度气流受限的哮喘^[228]。非2型哮喘也可区分为中性粒细胞型、气道重塑型和糖皮质激素不敏感型;针对非2型重症患者治疗,目前主要采取的策略包括环境因素控制、减重、支气管热成形术、大环内酯类抗菌药物、抗胆碱能药物。一项Ⅲ期临床试验提示抗TSLP单抗对非2型哮喘患者同样有效^[229];另外,也有研究^[230-231]发现针对IL-33及其受体的生物制剂也能使非2型哮喘患者获益。而其他针对IL-17、IL-6、TNF- α 等生物制剂仍在研究阶段^[232]。因此,寻找更有效的非2型哮喘的生物标志物和干预策略是未来研究的一个重要领域。

六、诊断和评估

重度哮喘占整个哮喘群体的比例为5%~10%,但临床治疗和管理非常棘手,对患者个人、家庭、医师和医疗卫生资源均构成沉重的负担,因此诊断重度哮喘必须慎之又慎,切勿轻率给哮喘患者贴上“重度哮喘”的标签。哮喘患者对症状的感知能力、依从性、用药技术等差异很大,影响哮喘控制的因素众多,在重度哮喘中尤其突出,非专科医师特别是基层医师容易出现判断上的偏差,因此重度哮喘原则上应该由哮喘专科医师进行详细的诊断和全面的评估,并进行正规的治疗和规律的随访^[161]。

(一)诊断和评估的内容

对重度哮喘患者需要进行仔细和全面的评估,评估的主要内容见表3。

表 2 2 型炎症型哮喘(2 型哮喘)和非 2 型炎症型哮喘(非 2 型哮喘)相关内型比较

内型	2 型哮喘	非 2 型哮喘
常见诱因	过敏原,病原体感染	空气污染物,吸烟
临床特点	过敏性疾病史及家族史	发病年龄较晚、女性多见、使用高剂量糖皮质激素、肥胖
常见表型	早发过敏性哮喘、迟发性哮喘、阿司匹林加重的呼吸系 统疾病	吸烟相关性哮喘、肥胖相关性哮喘、老年哮喘
免疫细胞	Th2 细胞,ILC2,嗜酸粒细胞,嗜碱性粒细胞	Th1 细胞,Th17 细胞,中性粒细胞
生物标记物	血/痰嗜酸粒细胞,血清 IgE,FeNO,血清骨膜素	尚无特异标志物
炎症介质	IgE,IL-5,IL-13,IL-4	IL-17,IL-1β,IL-6,TNF-α
糖皮质激素反应性	一般较好	一般较差
抗 2 型炎症生物制剂 反应性	一般较好	一般较差

注:Th 为辅助 T 细胞;ILC2 为 2 型固有淋巴细胞;FeNO 为呼出气一氧化氮;IL 为白细胞介素;TNF-α 为肿瘤坏死因子-α

(二)诊断和评估的步骤

建议按以下 4 个步骤诊断和评估重度哮喘^[233-234]。

1. 明确哮喘诊断:大多数哮喘患者通过典型的病史即可做出诊断,但重度哮喘临床表现更为复杂,发作性、可变性和可逆性的特征往往不太典型,容易与其他类似哮喘的疾病相混淆^[235]。诊断重度哮喘首先必须符合GINA和我国哮喘诊治指南的标准,但诊断思路应当更为全面,实验室检查需要更加深入:(1)重度哮喘患者均需要作支气管激发试验和(或)舒张试验、弥散功能(DLco)在内的全套肺功能测定及峰流速变异率监测,必要时还需要经过一个疗程的治疗试验再次复查肺功能。(2)胸部影像学检查如X线胸片和胸部CT扫描,特别是HRCT,对鉴别其他肺部疾病具有很高的价值,应作为重度哮喘的基本诊断工具,以鉴别慢阻肺、支气管扩张症、嗜酸性肉芽肿性多血管炎(EGPA)、变应性支气管肺曲霉菌病(ABPA)等容易和哮喘混淆的疾病。近年来采用HRCT对哮喘患者进行影像学研究,发现既往认为肺部无异常的哮喘患者实际上也存在不同程度的结构改变。HRCT研究发现哮喘患者存在气道壁增厚、气道腔狭窄、吸气相血管减少区域、呼气相气体陷闭,某些患者可发现支气管扩张、肺气肿和小叶中心性突起。CT显示的气道壁重塑与肺功能、哮喘严重程度和组织学上的气道重塑有密切关系。肺密度测量可以发现在重度哮喘气体陷闭的改善与肺功能的改善相关^[236]。(3)如果患者此前未进行过过敏原检测,应安排过敏原点刺试验或过敏原特异性IgE测定。(4)如有必要,安排血常规、C反应蛋白(CRP)、免疫球蛋白、抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)和曲霉菌特异性IgE

和沉淀抗体检查以排除免疫性疾病、EGPA和ABPA。(5)采用低剂量口服激素维持疗法或大剂量ICS的患者应注意有无肾上腺皮质功能减退及骨质疏松,可安排血清皮质醇测定和骨密度检测。(6)外周血嗜酸粒细胞计数≥300个/μl,除哮喘外尚需排除其他引起嗜酸粒细胞增高的疾病,如寄生虫感染;如外周血嗜酸粒细胞计数≥1500个/μl,单纯由哮喘所致的可能性很小,应考虑其他疾病如EGPA,并安排相应检查。(7)如临床怀疑上气道疾病或心血管疾病,应安排针对性检查如鼻窦CT、脑钠肽(BNP)、心脏彩超等。

部分疾病的临床表现类似哮喘,需要仔细鉴别(表4)。

2. 明确是否属于重度哮喘:重度哮喘的定义前文已述。重度哮喘即使使用高剂量的ICS+LABA亦不能达到控制,或虽可达到控制,一旦降级则失去控制。未控制的哮喘通常具备以下一个或多个特征:(1)症状控制差:哮喘控制问卷(ACQ)>1.5,哮喘控制测试(ACT)<20,或符合GINA定义的未控制;(2)频繁急性发作:前1年需要2次或以上连续使用全身性激素(每次3d以上);(3)严重急性发作:前1年至少1次住院、进入重症监护病房或需要机械通气;(4)持续性气流受限:尽管给予充分的支气管舒张剂治疗,仍存在持续的气流受限(FEV₁<80%预计值,FEV₁/FVC<正常值下限)^[237-238];(5)高剂量ICS或全身性激素(或其他生物制剂)可以维持控制,但只要减量哮喘就会加重^[239]。

3. 明确共患疾病和危险因素:重度哮喘多存在影响哮喘控制的共患疾病和危险因素。在评估这些因素之前,首先应当评估患者的依从性和吸入技术。可通过测定血清皮质醇和茶碱浓度评估对口

表 3 重度哮喘诊断和评估的主要内容	
诊断评估项目	具体内容
哮喘病史	发病年龄
	哮喘家族史
	治疗经过及治疗反应
	急性发作频次和严重程度、需要住院和入住重症监护病房的急性发作次数
环境暴露	过敏原、职业因素、化学刺激物、空气污染
共患疾病和混杂因素	吸烟史
	慢性阻塞性肺疾病
	支气管扩张症
	阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征
	鼻炎、鼻窦炎、鼻息肉
	诱导性喉梗阻
	胃食管反流病
	月经与哮喘
	肥胖
	合并用药:阿司匹林、NSAID、 β 受体阻滞剂、ACEI 和雌激素
吸入技术	使用吸入装置的正确性
治疗依从性	是否按医嘱使用治疗药物
心身疾病史	心理-社会环境:焦虑和抑郁
体格检查要点	体质指数
	有无鼻息肉等共存疾病
	有无提示其他疾病的体征
药物不良反应	使用药物后是否存在不良反应,如声音嘶哑、心悸等
哮喘病情	肺功能:支气管舒张试验或激发试验,肺容积和弥散功能测定
	一般健康和哮喘控制问卷评估
	血清总 IgE 和外周血嗜酸粒细胞计数
	过敏原皮肤试验和(或)过敏原特异性 IgE 测定
	评估气道炎症:诱导痰嗜酸粒细胞计数和 FeNO 测定
针对共存疾病的其他检查	如 24 h 食管 pH 监测、胸部 HRCT、鼻窦 CT 等

注:NSAID 为非甾体抗炎药;ACEI 为血管紧张素转化酶抑制剂;FeNO 为呼出气一氧化氮;HRCT 为高分辨率 CT

服药物的依从性,采用带有电子计数器或通过蓝牙与手机连接的吸入装置评估对吸入药物的依从性。对于依从性差的患者,需要医患之间进行面对面的深入沟通,找到影响依从性的问题所在,制订个体化的管理策略^[240]。

除依从性外,与重度哮喘有关的共患疾病和危险/触发因素还有特应质和过敏症(包括对真菌致敏)、鼻炎-鼻窦炎、鼻息肉、肥胖、神经精神因素特

表 4 可能误诊为重度哮喘的疾病	
年龄阶段	可能误诊为重度哮喘的疾病
儿童	呼吸调节紊乱
	声带功能失调
	毛细支气管炎
	误吸、反流和吞咽障碍
	早产及其相关疾病
	囊性肺纤维化
	先天性和获得性免疫缺陷
	原发性纤毛不动综合征
	中央气道阻塞/受压
	气道异物
	先天畸形(如血管环畸形引起气管狭窄)
	气管支气管软化
	类癌和其他肿瘤
	纵隔占位/淋巴结肿大
	先天性心脏病
	间质性肺疾病
	结缔组织疾病
	呼吸调节紊乱
成人	诱导性喉梗阻
	慢性阻塞性肺疾病、慢性支气管炎、肺气肿
	过度通气综合征伴惊恐发作
	上气道梗阻
	慢性充血性心力衰竭
	药物不良反应(如血管紧张素转化酶抑制剂)
	支气管扩张症
	肺囊性纤维化
	α -1 抗胰蛋白酶缺乏症
	变应性支气管肺曲霉病(ABPA)
	嗜酸性肉芽肿性多血管炎(EGPA)
	过敏性肺炎
	嗜酸粒细胞肺浸润
	病毒性支气管炎
	感染后咳嗽
	鼻后滴流综合征
	肺栓塞
	支气管损伤/异物(如淀粉样变、类癌、气管狭窄)
	继发性气管支气管软化症
	类癌综合征
	甲状腺功能亢进

别是焦虑和抑郁等。药物因素如使用 β 受体阻滞剂、阿司匹林等 NSAID 类药物、过度使用短效 β 受体激动剂以及哮喘药物本身的不良反应也会影响哮喘的控制。此外,主动和被动吸烟以及大气污染也是导致哮喘控制不良的重要原因^[241]。

4. 区分哮喘的表型/内型:哮喘的表型是遗传因素和环境因素相互作用的结果。虽然目前还没

有被广泛接受的特异性哮喘表型的定义,但识别特定表型的一些特征,将有助于预测患者不同的治疗反应和临床转归,在精准医学时代针对哮喘炎症反应级联特定分子进行靶向干预大大拓展了重度哮喘的治疗前景^[16,242]。关于重度哮喘的临床表型/内型参见本共识第五节分型内容。重度哮喘的诊断和评估的流程见图4。

七、处理

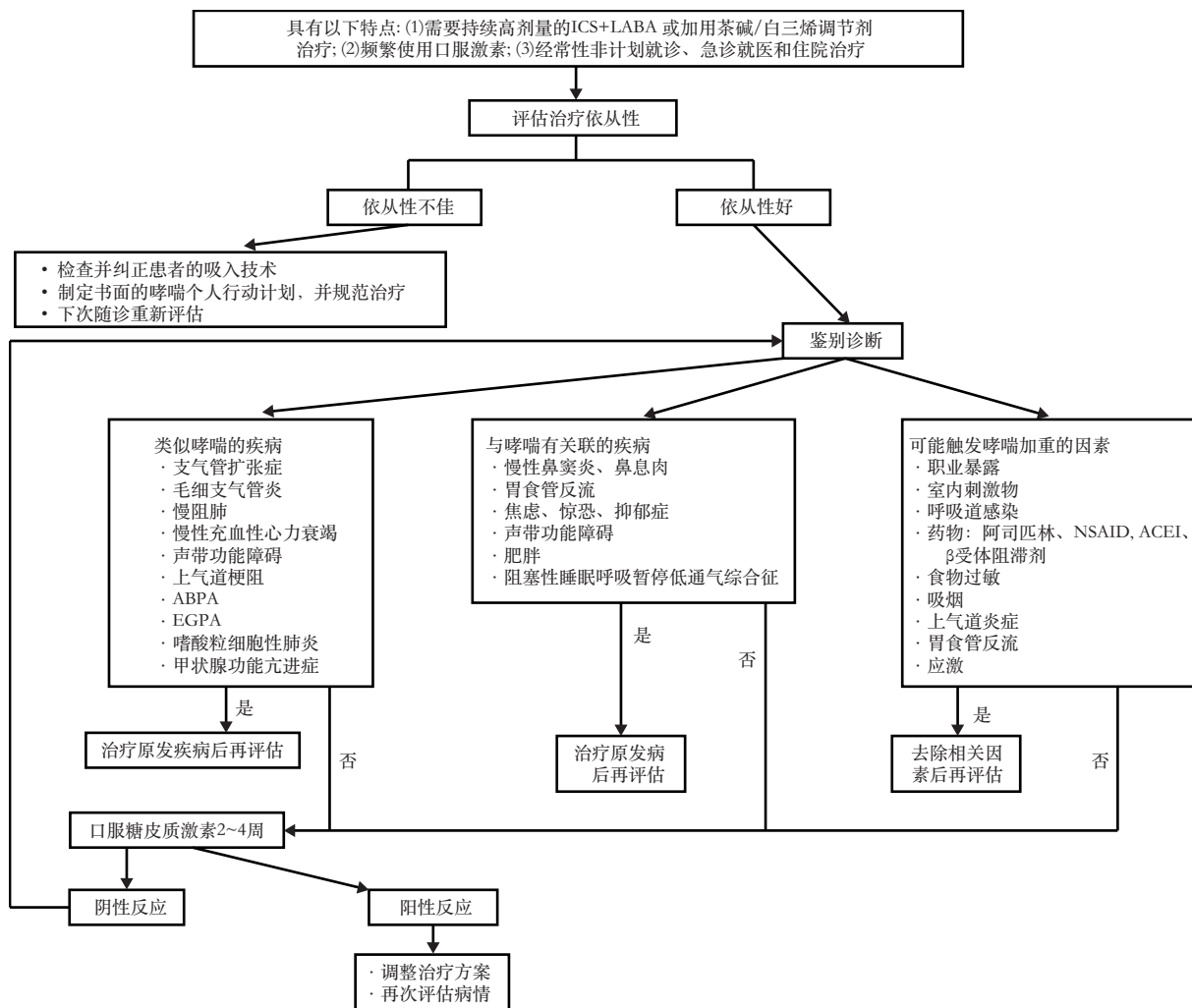
(一)教育与管理

教育的目的是提高患者对治疗的依从性,使其掌握正确的吸入装置使用方法,并提高自我管理水平。

1. 提高治疗依从性:如何改善患者的依从性成为当前临床实践的难点问题。解决这一问题首先需要判断患者的依从性状态,分析导致患者依从性差的原因,并根据患者存在的问题制定针对性的解

决方案,以提高其依从性^[1]。鼓励患者与医师一道共同制定和选择治疗方案、用药和吸入装置,开发具有漏吸提醒或电子监控功能的智能吸入装置,运用短信或微信提醒^[243],推广应用交互式语音应答(IVR)系统^[244]、移动互联网医疗平台和哮喘评估-管理专用应用程序(APP)^[105],可有效提高患者的依从性。

2. 选择合适的吸入装置并掌握其正确使用方法:吸入装置种类繁多,使用不当会导致哮喘控制不佳,增加哮喘急性发作的风险以及吸入药物的不良反应,甚至使患者产生抵触吸入剂的情绪,因此掌握吸入制剂的正确使用方法非常重要^[245]。国外研究显示,70%~80%的患者不能正确使用吸入装置,而且许多医师也不能正确指导患者如何使用好吸入装置^[246]。因此,吸入装置的运用技巧培训非常必要,医师、护士或药剂师应以实物向患者及其



注: ICS为吸入性糖皮质激素; LABA为长效 β_2 受体激动剂; 慢阻肺为慢性阻塞性肺疾病; ABPA为变应性支气管肺曲霉病; EGPA为嗜酸性肉芽肿性多血管炎; NSAID为非甾体抗炎药; ACEI为血管紧张素转化酶抑制剂

图4 重度哮喘的诊断和评估流程

家属或照护人员演示吸入装置的使用方法,并在以后的随访中通过观察患者吸入技术“表演”过程,发现与纠正错误的吸入方法。通过吸入装置操作附图或者步骤列表能有效提高其使用的正确率^[247-248]。为确保有效使用吸入装置,GINA2023 推荐:要基于不同药物、不同患者和花费选择适合的吸入装置,最好鼓励患者参加装置的选择过程;在使用压力定量吸入剂(pMDI)时接上贮雾罐可改善吸入效果并减少药物的不良反应^[1]。

3. 提高自我管理水平:由健康教育团队(包括医师、药师和护师)有效指导的哮喘自我管理可大大降低哮喘患者的致残率,能减少 1/3~2/3 的哮喘相关住院、急诊就诊和非预期就医、误工/误学时间及夜间憋醒等^[1]。要达到上述目标,首先团队成员要与患者、患者家属和其照护人员建立良好的伙伴关系,根据患者不同文化层次以合适的表达方式向他们讲述有关哮喘诊断、治疗、药物不良反应、急性发作或加重的认识和处理、可能发生的并发症等。此外,医师帮助制定哮喘行动计划有重要意义。一份好的“行动计划”应包括自我监测、对治疗方案和哮喘控制水平周期性评估、在症状和(或)呼气流量峰值提示哮喘控制水平变化时如何及时调整治疗方案以达到并维持哮喘控制。常用的评估和监测工具有 ACT、简易峰流速仪和哮喘日记。正确使用峰流速仪和准确记录哮喘日记可有效预防和减少哮喘发作。通过哮喘日记获得的信息有助于医师及患者对哮喘严重程度、控制水平及治疗的反应进行正确的评估^[249],可以总结和分析发作与治疗的关系及规律,并据此选择和调整药物。

(二)环境控制

1. 有效减少或避免接触过敏原:(1)屋尘螨:每周用热水洗涤床单和毯子,用烘干机干燥或在阳光下晒干。枕头和垫子加上密封罩。用地板而不用地毯,特别是在卧室内(可能的话,使用带过滤器的除尘器,用杀螨剂或鞣酸杀灭螨虫,但需确保做这些处理时患者不在家中)。(2)带毛动物:使用空气过滤器;动物不要留在家中,至少不要留在卧室中;定期给宠物洗澡。(3)蟑螂:经常彻底清扫房屋。使用杀虫气雾剂,但需确保使用杀虫气雾剂时患者不在家中。(4)室外花粉和霉菌:当花粉和霉菌浓度很高时,关闭门窗,待在室内;出门时适当佩戴口罩;有条件时变换生活居住环境。(5)室内霉菌:降低室内的湿度,经常清洁任何潮湿的地方。(6)职业性致敏原:确定职业性致敏原后,及时脱离接触,以免病

情恶化。

2. 减少或避免接触空气中有害刺激因子:常见的有害刺激因子包括:氮氧化物、臭氧、二氧化硫、酸性气溶胶、甲醛和生物污染物(如内毒素)等。鼓励患者使用无污染或少污染的取热和烹饪设施,如热泵、木屑壁炉、半密闭式燃(气)具等^[250]。在恶劣室外气候条件时,应避免剧烈的室外活动,尽量减少外出,使用室内空气净化装置^[1]。

3. 戒烟:吸烟可能改变气道炎症进程,并使之对糖皮质激素敏感性降低^[251-252];烟草烟雾暴露与哮喘预后不良有关^[253]。因此,应鼓励每一位有戒烟意向的吸烟者接受咨询和必要的药物治疗。

(三)心理治疗

1. 一般心理疗法:(1)生活方式干预:包括饮食调整、身体活动/运动、压力管理(即药物、呼吸训练、放松)、恢复性睡眠以及减少或避免使用娱乐物质,有助于改善心理合并症。(2)认知行为疗法:认知过程是情感的中介,适应性不良情感与适应性不良认知有关。帮助患者改变对疾病、家庭、社会及生活事件的不正确认识,从而减轻或消除患者的心理障碍。(3)疏导疗法:了解患者的心理状态,使其对哮喘的病因、目前治疗水平和预后有清楚的认识,并对其进行安慰,消除顾虑,树立战胜疾病的信心。(4)家庭心理疗法:家庭成员,特别是哮喘儿童的父母或哮喘成人的配偶,应避免对患者的厌烦和歧视,但也不能对患儿过分的宠爱,以免产生依赖心理。(5)心率变异性生物反馈治疗:患者通过这种方法学习自我调节迷走神经功能失调,使情绪松弛,能有效缓解焦虑和抑郁,改善哮喘症状和肺功能,减轻气道炎症。结合认知行为疗法可提高疗效^[254-255]。

2. 药物疗法:对于一般疗法无效的心理障碍患者可加用抗焦虑或抗抑郁药物,以降低负面情绪,有助于哮喘的控制。

(四)常规药物治疗

1. 糖皮质激素:重度哮喘患者常需要给予高剂量 ICS 或 ICS 联合口服糖皮质激素(OCS)治疗。(1)ICS:一般而言,哮喘患者 ICS 剂量越大,抗炎作用越强,但需注意过高的 ICS 剂量不能额外获益,甚至带来 ICS 相关不良反应。根据 2023 版 GINA,常用高剂量 ICS 的定义如表 5^[1]。对于激素依赖性哮喘患者,吸入高剂量激素可减少 OCS 维持剂量。ICS 规范使用可显著改善轻至中度哮喘患者 2 型炎症,但重度哮喘患者的 2 型炎症可能表现为对高剂

表5 基于不同年龄段重度哮喘患者每日高剂量ICS的值

ICS	每日高剂量ICS的值(μg)	
	6~12岁	>12岁
二丙酸倍氯米松(pMDI, HFA)	>400	>1 000
二丙酸倍氯米松(DPI, pMDI, 超细颗粒, HFA)	>200	>400
布地奈德(DPI, pMDI, HFA)	>400	>800
布地奈德(雾化)	>1 000	-
环索奈德(pMDI, 超细颗粒, HFA)	>160	>320
糠酸氟替卡松(DPI)	-	200
丙酸氟替卡松(pMDI, DPI, HFA)	>200	>500
糠酸莫米松(DPI)	-	依据装置说明书
糠酸莫米松(pMDI, HFA)	200	>400

注:ICS为吸入性糖皮质激素;pMDI为压力定量吸入剂;HFA为氢氟烷烃推进剂;DPI为干粉吸入器;“-”为不适用

量ICS相对耐受。近期有学者通过检测用药后的血清ICS水平变化评估重度哮喘患者用药依从性,发现血清低ICS水平与患者更高的急性发作频率以及更差的肺功能相关^[256]。高剂量ICS使用可能引起声音嘶哑、咽部不适和口腔念珠菌感染,尤其是吸入技术掌握不佳的患者。ICS剂量过大,也可能导致肾上腺抑制和儿童生长延迟等不良反应。(2)OCS:对于已经使用高剂量ICS+LABA维持治疗,症状仍未控制的重度哮喘患者可以加用OCS治疗,一般选用半衰期较短的激素(如泼尼松等),采取小剂量、短疗程方案,不推荐长期使用,长期低剂量OCS仅在无其他替代方案时作为最后的选择。对于确需长期OCS患者,应确定最低维持剂量,泼尼松的最低维持剂量建议 $\leq 10\text{ mg/d}$,也有少数患者可能需要用到 15 mg/d 的维持剂量。有学者建议采用2型生物标志物指导OCS的临床应用。2023年的一项研究证明,基于嗜酸性粒细胞(EOS)计数和FeNO的生物标志物管理,尽管OCS用量未见减少,但年急诊就诊率得到显著改善,值得临床关注^[257]。长期使用OCS可增加不良反应的发生,包括肥胖、糖尿病、骨质疏松、青光眼、高血压及肾上腺功能抑制,也与焦虑、抑郁和睡眠障碍有关。因此,长期使用OCS和高剂量ICS时,应对患者的体重、血压、血糖、眼、骨密度和哮喘儿童的生长状况进行监测^[4],同时需注意评估患者是否存在肾上腺机能不足。临床应积极寻找减少OCS使用的策略。(3)肌肉注射长效激素:肌肉注射长效激素曲安西龙 3 ml 可用于治疗激素不敏感性重度哮喘患者^[4]。但是,鉴于其对于肾上腺皮质功能的抑制和使患者

易于产生依赖性的不良反应,不推荐使用。

2. β_2 受体激动剂: β_2 受体激动剂应与ICS联合使用,单独应用过多 β_2 受体激动剂与哮喘急性加重及死亡风险增加有关^[4]。持续静脉滴注特布他林有助于减少重度哮喘的发作和住院次数^[258],但因全身不良反应发生率较高,不推荐使用。对于某些致死性发作性哮喘患者可以通过预冲式注射器自我注射肾上腺素,但在 β_2 受体激动剂治疗的基础上肌肉注射肾上腺素是否可以进一步改善预后,尚需进一步研究^[259]。

3. ICS+LABA复合制剂:重度哮喘的治疗中,LABA联合ICS的复合制剂的疗效明显优于单药,在联合LABA的基础上逐步增加ICS剂量可能会进一步改善哮喘的控制。目前我国临床上应用的ICS+LABA复合制剂有布地奈德/福莫特罗、氟替卡松/沙美特罗、丙酸倍氯米松/福莫特罗和糠酸氟替卡松/维兰特罗。一些每日仅需1次给药的LABA,例如茚达特罗(Indacaterol)、卡莫特罗(Carmoterol)、奥达特罗(Olodaterol)等和ICS组成的复方制剂也已经进入市场。

4. 抗胆碱能药物:短效抗胆碱药异丙托溴铵气雾剂可减轻重度哮喘患者的气喘症状,并减少 β_2 受体激动剂过量使用^[4]。许多重度哮喘患者尽管接受ICS+LABA治疗,仍存在持续的气流受限。对于已经使用中-高剂量ICS联合LABA的重度哮喘患者,添加LAMA噻托溴铵可减少气体陷闭,减少急性加重频率和改善肺功能^[260-261]。其他可以选择的LAMA包括每日1次给药的格隆溴铵(glycopyrrolate)和乌美溴铵(umeclidinium)以及每日2次给药的阿地溴铵(aclidinium bromide)。

5. ICS+LABA+LAMA复合制剂:对常规ICS+LABA治疗控制不佳的患者可选择ICS+LABA+LAMA三联制剂,包括糠酸莫米松+茚达特罗+格隆溴铵粉雾剂、糠酸氟替卡松+维兰特罗+乌美溴铵粉雾剂、布地奈德+福莫特罗+格隆溴铵气雾剂和丙酸倍氯米松+富马酸福莫特罗+格隆溴铵气雾剂。目前我国糠酸莫米松+茚达特罗+格隆溴铵粉雾剂已获批用于哮喘治疗。更早地使用三联制剂可能有助于改善重度哮喘患者的肺功能和气道炎症,减少急性加重频率^[262]。

6. 茶碱:对于重度哮喘患者,茶碱联合ICS治疗有助于哮喘症状的控制。对于吸烟伴激素不敏感的哮喘患者,茶碱联合低剂量ICS可明显提高呼气峰流速和哮喘控制程度。但该药在重度哮喘中

的地位尚不确定^[4]。

7. 白三烯调节剂:多项关于未使用 LABA 的中重度哮喘患者中的研究结果显示,ICS 联合白三烯调节剂对改善肺功能具有一定疗效。

(五)生物制剂

近年已经有四类用于哮喘治疗的生物制剂获批上市,分别是抗 IgE、抗 IL-5/IL-5 受体(IL-5R),抗 IL-4 受体(IL-4R)和抗 TSLP 单抗,这些生物制剂主要针对 2 型重度哮喘。GINA 推荐这些生物制剂作为附加治疗用于经第 4 级治疗仍不能控制的重度哮喘。在我国也已经有奥马珠单抗、度普利尤单抗和美泊利珠单抗上市。

1. 生物制剂的种类(表 6)

(1)抗 IgE 单抗(奥马珠单抗):是全球第一个上市的哮喘生物制剂,用于治疗过敏性哮喘已近 20 年。IgE 是参与过敏性哮喘的关键介质,还介导了多种过敏性疾病,如过敏性鼻炎、过敏性皮炎的发生。奥马珠单抗的作用机制是特异性地与 IgE 的 FcεRI 位点结合,从而阻断 IgE 与肥大细胞、嗜碱性细胞等靶细胞结合,抑制 IgE 介导的肥大细胞和嗜碱性细胞的活化和脱颗粒。奥马珠单抗还可以间接下调嗜碱性粒细胞、肥大细胞和树突状细胞上的 IgE 高亲和力受体表达,减少 2 型炎症细胞因子的产生并抑制 EOS 炎症。奥马珠单抗 α 是国产的抗 IgE 单抗,与奥马珠单抗具有相同的氨基酸序列和生物学活性,目前亦已获批用于治疗 15 岁及以上中重度过敏性哮喘患者。①临床疗效:大多数奥

马珠单抗的临床研究纳入的对象都是中重度过敏性哮喘患者。英国国家卫生和护理优化署(NICE)^[263]对 25 项奥马珠单抗治疗哮喘的研究进行了综合评估,结果显示奥马珠单抗可显著减少哮喘急性发作和住院率,对生活质量和肺功能略有改善。越来越多的研究显示,奥马珠单抗可以减少过敏性哮喘急性发作和住院率,改善患者症状、肺功能、生活质量和气道重塑,减少 ICS、OCS 和急救用药^[264-265]。②疗效预测:奥马珠单抗适用于血清总 IgE 水平在 30~1 500 U/ml 之间的患者,但是治疗前的血 IgE 水平并不能预测治疗反应以及作为治疗后的监测指标。有研究显示,血 EOS>260 个/μl 和 FeNO>20 ppb 的患者治疗反应更好^[264]。但也有研究显示,奥马珠治疗反应与患者在基线时的生物标志物水平无关^[265]。因此,如何选择对治疗反应良好的患者还没有理想的生物标志物。③使用方法:治疗剂量需要根据患者血清 IgE 水平和体重来确定。每次给药的剂量为 75~600 mg,皮下注射,每 2~4 周注射 1 次。④安全性:长期使用奥马珠单抗治疗的安全性良好,没有发现长期注射可以增加发生恶性肿瘤的风险^[266]。主要不良反应为注射部位的局部反应。注射后的严重过敏反应发生率为 0.1%~0.2%,所以建议注射治疗应在有条件处理过敏反应的医疗机构中进行。患者应在前 3 次注射后观察 30 min,在随后的注射中根据患者个体反应或既往不良反应决定注射后观察时间。

(2)抗 IL-5 单抗(美泊利珠单抗)/IL-5R 单抗

表 6 用于治疗重度哮喘的生物制剂的相关情况

单抗种类	通用名	国外获批适应证	中国获批适应证	生物标志物	用法和剂量
抗 Ig-E 单抗	奥马珠单抗	中重度过敏性哮喘、慢性自发性荨麻疹、慢性鼻窦炎伴鼻息肉、过敏性鼻炎	中重度过敏性哮喘(≥6 岁)、慢性自发性荨麻疹(≥12 岁)	血 IgE 30~1 500 U/ml	每 2~4 周注射 1 次。每次剂量为 75~600 mg 皮下注射
抗 IL-5 单抗	美泊利珠单抗	重度嗜酸性粒细胞性哮喘(≥6 岁)、高嗜酸粒细胞增多综合征、EGPA、慢性鼻窦炎伴鼻息肉	成人 EGPA、重度嗜酸性粒细胞性哮喘(≥12 岁)	血嗜酸性细胞 ≥150 个/μl 或 ≥300 个/μl	每 4 周给药 1 次,每次剂量 100 mg 皮下注射
抗 IL-5R 单抗	本瑞利珠单抗	重度嗜酸性粒细胞性哮喘患者(≥12 岁)	尚未获批	血嗜酸性细胞 ≥150 个/μl 或 ≥300 个/μl	前 3 剂每 4 周皮下注射 1 次,剂量 30 mg,此后每 8 周给药 1 次维持治疗
抗 IL-4Rα 单抗	度普利尤单抗	中重度嗜酸粒细胞性哮喘(≥6 岁)或 OCS 依赖性哮喘、慢性鼻窦炎伴鼻息肉、特应性皮炎、嗜酸粒细胞性食管炎、结节性痒疹	中重度特应性皮炎、中重度结节性痒疹、中重度 2 型炎症哮喘或口服激素依赖性哮喘(≥12 岁)	血嗜酸性细胞 ≥150 个/μl 且 ≤1 500 个/μl,或 FeNO≥25 ppb	初始剂量为 400 mg 或 600 mg,继以每两周 1 次 200 mg 或 300 mg,皮下注射
抗 TSLP 单抗	特泽鲁单抗	重度哮喘患者(≥12 岁)	尚未获批	不明确	每 4 周 210 mg 皮下注射 1 次

注:IL 为白细胞介素;TSLP 为胸腺基质淋巴细胞生成素;EGPA 为嗜酸性肉芽肿性多血管炎;OCS 为口服糖皮质激素;FeNO 为呼出一氧化氮

(本瑞利珠单抗):IL-5 是影响 EOS 在骨髓中分化、生成,在气道的募集,活化和存活的主要细胞因子。抗 IL-5 生物制剂通过抑制 IL-5 的作用,可抑制 EOS 气道炎症。美泊利珠单抗与人 IL-5 发生高亲和力的特异性结合,从而阻断 IL-5 信号对 EOS 的生物作用。本瑞利珠单抗的作用靶点与美泊利珠单抗不同,是 IL-5 受体拮抗剂,通过与 EOS 上的 IL-5 受体 α 亚基特异性结合,阻断 IL-5 对 EOS 等效应细胞的作用。本瑞利珠单抗还能够通过结合自然杀伤(NK)细胞,介导 NK 细胞对 EOS 的细胞毒性,从而诱导 EOS 发生凋亡,迅速地减少、耗竭组织和血液中的 EOS。①临床疗效:美泊利珠单抗能非常显著地降低哮喘急性发作的风险和患者口服激素的使用剂量,在不同程度上改善哮喘控制、生活质量^[267-270]。美泊利珠单抗是否能改善肺功能,在不同的试验结果中不一致^[271]。最近的报道显示,对奥马珠单抗治疗无效的重度哮喘患者美泊利珠治疗仍可能有效。本瑞利珠单抗治疗几乎可以耗竭患者外周血 EOS^[272],也同样可以显著地减少急性发作、OCS 的使用剂量,在一定程度上改善哮喘症状和肺功能^[273-274]。真实世界的研究也同样显示了本瑞利珠单抗治疗重度哮喘的有效性^[275]。②疗效预测:美泊利珠单抗在血 EOS ≥ 150 个/ μl 或 ≥ 300 个/ μl ,或合并鼻窦炎的嗜酸粒细胞性重度哮喘患者中显示出更好的治疗反应。本瑞利珠单抗在血 EOS ≥ 150 个/ μl 或 ≥ 300 个/ μl 的嗜酸粒细胞性重度哮喘患者中效果更佳。③使用方法:美泊利珠单抗每 4 周皮下注射给药 1 次,每次剂量 100 mg。本瑞利珠单抗在前三剂为每 4 周皮下注射 1 次,剂量 30 mg,此后每 8 周给药 1 次维持治疗。④安全性:美泊利珠单抗和本瑞利珠单抗安全性良好,发生超敏反应在内的全身性反应的总体发生率与安慰剂组相似。接受美泊利珠单抗治疗的受试者中有发生带状疱疹的报道。本瑞利珠单抗也有超敏反应发生,包括全身过敏反应、血管性水肿和荨麻疹^[276]。由于本瑞利珠单抗能耗竭血 EOS,5 年的随访研究虽未发生蠕虫寄生虫感染的报告,但长期安全性仍值得关注。

(3)抗 IL-4R α 单抗(度普利尤单抗):IL-4 是促进 2 型炎症的重要细胞因子,也是诱导 B 细胞生成 IgE 的关键因素。IL-13 具有刺激气道杯状细胞增生、调节气道高反应性和气道重塑的作用。度普利尤单抗能特异性地与靶细胞的 IL-4 受体 α 亚基(IL-4R α)结合。由于 IL-4R α 是 IL-4R 和 IL-13R 的

共同亚基,因此抗 IL-4R α 单抗具有阻断 IL-4 和 IL-13 通道的双重作用。①临床疗效:度普利尤单抗可以减少 50%~70% 的哮喘急性发作风险,改善哮喘控制、生活质量和肺功能以及减少 OCS 的使用^[277-280]。②疗效预测:适用于血 EOS ≥ 150 个/ μl 且 $\leq 1\,500$ 个/ μl ,或 FeNO ≥ 25 ppb,或 OCS 维持治疗的患者。2 型炎症生物标记物如血 EOS 或 FeNO 水平越高,或者两个及以上生物标记物均升高,则获益更多。在我国,度普利尤单抗还被批准用于治疗特应性皮炎(AD);在美国和欧洲,还被批准用于治疗 CRSwNP 和 EOS 性食管炎(EoE)等。对合并这些疾病的重度哮喘,使用度普利尤单抗能使患者获益更多。③使用方法:治疗 2 型哮喘患者首剂 400 mg,继以 200 mg 每两周 1 次,皮下注射;对于 OCS 依赖(无论是否为 2 型哮喘)或合并其他 2 型炎症性疾病(如 AD)的哮喘患者,首剂 600 mg,继以 300 mg 每两周 1 次,皮下注射。④安全性:注射过敏反应很少,注射部位反应较常见,还可能导致一过性血 EOS 增多。

(4)抗 TSLP 单抗(特泽鲁单抗):TSLP 是一种气道上皮衍生的细胞因子,属警报素(alarmins)家族。在过敏原、病毒、细菌、污染物等环境刺激因子的作用下释放,与其他上皮来源的警报素细胞因子(如 IL-25 和 IL-33)共同作用,促进下游的炎症反应,包括 2 型和非 2 型炎症反应。许多免疫和炎症细胞,如造血祖细胞、EOS、嗜碱性粒细胞、肥大细胞、气道平滑肌细胞、ILC2、淋巴细胞、树突状细胞和单核细胞/巨噬细胞都有 TSLP 受体,因此,TSLP 的作用较为广泛,参与机体的固有免疫和获得性免疫反应。抗 TSLP 单抗通过与 TSLP 受体结合阻断 TSLP 的信号通路,抑制由 TSLP 介导的一系列下游炎症反应。①临床疗效:在临床试验中与安慰剂比较,减少 66%~78% 的哮喘年化急性发作率,改善肺功能,降低血 EOS、FeNO 等生物标志物水平^[229,281]。②疗效预测:高水平血 EOS 和 FeNO 患者具有更好的临床治疗反应,但是低血 EOS 患者也可以临床获益^[229],故 GINA 推荐 2 型或非 2 型炎症重度哮喘患者均可考虑抗 TSLP 单抗的附加治疗。③使用方法:每 4 周,210 mg 皮下注射 1 次。④安全性:在为期 52 周的 III 期临床试验中观察的不良反应与安慰剂组相似^[229]。

2. 不同生物制剂的选择:由于目前尚没有不同生物制剂之间的头对头比较研究,因此尚难以评价哪一种生物制剂更好。总体而言,目前上市的生物

制剂都可以减少哮喘急性发作率,减少率为30%~70%。基于过敏性哮喘发病率较高,以及药物可及性、医保适应证等因素,奥马珠单抗对IgE介导的过敏性哮喘可以考虑作为首选。由于IL-5的主要生物学作用限于EOS,因此,抗IL-5/IL-5R单抗对嗜酸性粒细胞性重度哮喘更为恰当,尤其是合并EOS增多疾病,如EOS性鼻息肉等患者尤为适合。由于抗IL-4R α 单抗具有同时阻断IL-4和IL-13双信号的作用,因此抗IL-4R α 单抗的抗炎作用更为广泛,包括了对Th2细胞活化、IgE生成、气道杯状细胞增生、黏液分泌和气道高反应性等。特泽鲁单抗则是目前唯一获批对非2型哮喘也可以使用的生物制剂,不管EOS水平如何,都有获益,但EOS水平更高的患者获益更显著。以上介绍的四类生物制剂,虽然对炎症环节的靶点不同(图5),但主要都是针对2型哮喘,2型炎症标志物如血EOS、FeNO水平高的患者治疗效果更好。

3. 治疗后监测:在启动生物制剂治疗后的3~4个月需要进行治疗反应的评估。评估的内容为:(1)哮喘控制情况:症状评分,急性发作情况、OCS使用,肺功能测试等。(2)2型共病的评估:鼻息肉、过敏性皮炎等。(3)治疗用药:基础治疗用药的情况(ICS/LABA等),OCS的使用,药物不良反应,患者对药物经济负担的承受能力。(4)患者对治疗的满意度。对治疗反应良好的患者首先考虑减少或停用OCS,然后停止其他附加治疗药物,最后才考虑

减少吸入药物剂量,使用中等剂量ICS-LABA的复合制剂进行维持治疗,但不应停药。生物制剂治疗至少维持12个月,有研究发现,停用生物制剂可能再次发生哮喘加重。但是经评估对生物制剂治疗反应不佳的患者,应停用生物制剂治疗,重新评估患者病情和治疗情况,考虑其他附加的治疗方法。

目前,2型炎症标志物在治疗监测中的作用仍没有足够的循证医学证据。虽然奥马珠单抗的靶点为血IgE,但是治疗后的血IgE水平不能作为监测疗效的指标,原因是奥马珠单抗与血IgE结合后清除减慢,而目前常规的检测方法不能区别结合型与游离型血IgE,故往往治疗后总IgE较治疗前虚假性升高。抗IL-5/IL-5R治疗开始后可以观察到血EOS的减少,但与疗效的相关性仍不确定。抗IL-4R α 治疗后,少数患者在短期内甚至可能出现血EOS的升高,也与疗效无关。有研究发现,治疗前的FeNO水平可以很好地预测治疗反应,FeNO水平越高治疗反应越好^[28]。因此,治疗前2型炎症标志物可以作为预测疗效的指标,但在开始治疗后的疗效监测中意义尚不明确。治疗后的监测和评估目前还主要依靠临床疗效指标。

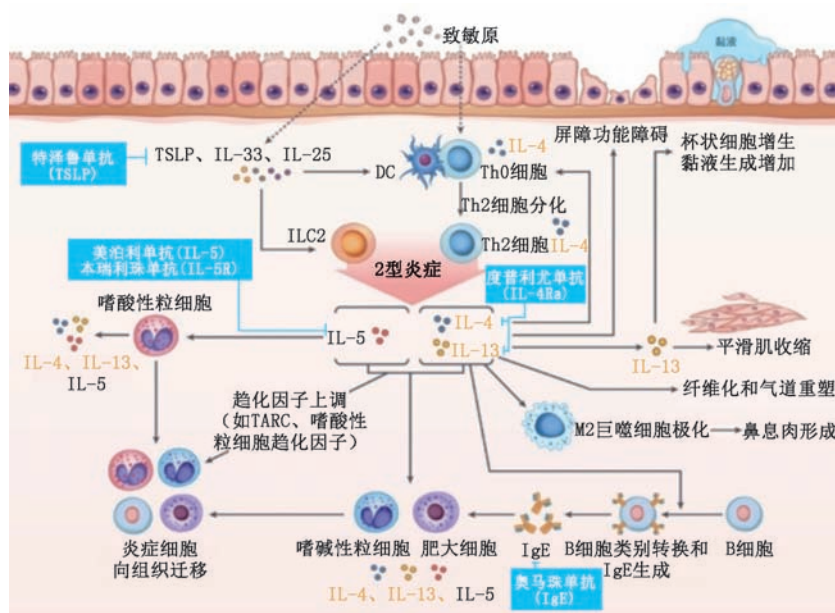
哮喘是一种高度异质性的疾病,哮喘的炎症机制也非常复杂。生物制剂特异性地针对哮喘炎症发生的单一或者少数环节发挥抗炎作用,可能难以完全控制哮喘气道炎症网络。因此,生物制剂的临床疗效主要表现为减少哮喘急性发作,减少OCS和

ICS的使用剂量,对改善症状、肺功能的作用有限,不能完全取代ICS/LABA等基础治疗,所以目前的生物制剂仍只是重度哮喘的一种附加治疗方法。

(六)其他药物

主要有大环内酯类抗菌药物、抗真菌药物、免疫抑制剂和抗代谢药物。

1. 大环内酯类抗菌药物:有研究报告,口服小剂量大环内酯类抗菌药物(如阿奇霉素、克拉霉素等)可减轻中性粒细胞为主的气道炎症,降低气道高反应性,有助于重度哮喘的治疗。2020年ATS和ERS重度哮喘诊治指南建议在第5级治疗仍未控制的成人哮喘患者中考虑添加大环内酯类药物治疗,以减少



注:IL为白细胞介素;TSLP为胸腺基质淋巴细胞生成素;DC为树突状细胞;Th为辅助性T细胞;ILC2为2型固有淋巴细胞;TARC为胸腺活化调节趋化因子

图5 用于治疗重度哮喘的生物制剂的作用靶点

哮喘急性发作;但对于儿童和青少年患者不建议长期使用大环内酯类药物治疗^[11]。2023 年 GINA 提出对于高剂量 ICS+LABA 维持治疗仍有持续症状的成人哮喘患者可考虑使用阿奇霉素(每周 3 次),建议疗程至少 6 个月^[1]。亦有报道小剂量阿奇霉素(0.25, 3 次/周)治疗半年显著改善哮喘合并支气管扩张的发作频率^[282]。但长期使用大环内酯类药物可能导致腹泻、QT 间期延长、听力减退等不良反应及耐药的产生,使用前需请专科医师评估,并在用药过程中加强监测。

2. 抗真菌药物:抗真菌药物主要用于伴有 ABPA 且反复发作的重度哮喘患者,可减少急性发作风险和改善症状,常用抗真菌药物包括伏立康唑和伊曲康唑。对于皮肤点刺试验或血清真菌特异 IgE 阳性,但不合并 ABPA 的重度哮喘患者不推荐使用抗真菌药,主要考虑到抗真菌药与其他药物之间的相互作用、药物不良反应、医疗费用的增加以及其临床获益的不确定性^[4]。尽管如此,针对真菌致敏性重度哮喘(severe asthma with fungal sensitization, SAFS),如症状持续,在专科指导下,可以尝试抗真菌治疗,这方面还需要更多的临床证据。另外,吸入性抗真菌药物具有较好的耐受性,目前正在研发中,可能有一定的应用前景^[283]。

3. 免疫抑制剂和抗代谢药物:在一项针对重症嗜酸粒细胞性哮喘研究中,15%(9/61)的患者对甲氨蝶呤治疗有反应,可以显著减少 OCS 的剂量,平均从 15 mg/d 降到 6.25 mg/d,但对肺功能、哮喘控制水平及痰嗜酸粒细胞炎症无明显影响^[284]。有病例报道显示,硫唑嘌呤可以减少重度哮喘患者口服激素剂量,从 60 mg/d 到 5 mg/d、减少哮喘急性发作频率和改善肺功能^[285]。这些药物具有一定的不良反应,只能在专科医师指导下使用。属于此类的其他药物包括氨苯砞、秋水仙碱、羟氯喹和环孢素 A 等。由于缺乏高级别循证医学研究证据,这些药物的疗效和安全性尚不明确,不推荐使用。

(七)支气管热成形术(BT)

BT 是一项在支气管镜介导下进行的非药物治疗技术,能够减少气道平滑肌(ASM)的数量、降低 ASM 收缩力^[286-290]、改善哮喘控制水平、提高患者生活质量并减少哮喘药物的使用^[291-297]。目前有关 BT 作用机制的研究结果显示,BT 还具有改变气道上皮功能、减少成纤维细胞重构、降低腺体黏液分泌、减轻气道炎症反应、减少细胞外基质及胶原沉积、减弱支气管神经反射及改善小气道功能等多种作

用,提示 BT 的疗效或许不仅仅得益于对 ASM 的作用^[298-304]。

1. 适应证:2010 年美国食品药品监督管理局(FDA)批准将 BT 用于 18 岁及以上、应用 ICS 和 LABA 仍无法有效控制的重症持续性哮喘患者。我国于 2013 年底正式批准将该项技术用于治疗重度哮喘。GINA 在 2014 年指南中将 BT 的证据等级提升为 B 级并延续至今,推荐 BT 可作为已经接受了最优化的哮喘治疗仍未控制的部分哮喘患者潜在的治疗选择。2023 年 GINA 重度哮喘治疗决策树指出,对于非 2 型炎症重度哮喘患者或者对生物药物治疗反应差的 2 型重度哮喘患者,可考虑 BT 治疗^[1]。本共识结合国内开展 BT 治疗的临床经验,建议以下情况可考虑 BT 治疗:(1)规范使用 GINA 第 4 级或第 5 级药物治疗仍不能达到哮喘良好控制,或规范使用 GINA 第 4 级以上治疗可以维持哮喘控制,但降级治疗后(尤其是口服激素减量时)哮喘反复失去控制;(2)不适合生物治疗的非 2 型重度哮喘;(3)无法获得生物治疗药物或生物治疗反应差的 2 型重度哮喘;(4)频繁发生重度甚至是濒死性哮喘急性发作的患者。对于那些存在很多哮喘急性发作和病情波动危险因素,以及不可避免环境刺激和不可纠正的依从性差的中度哮喘患者也可以探讨 BT 治疗的可行性。

2. 有效性及安全性:国内外已有多项研究证实 BT 治疗的有效性^[292-294,305-306]及安全性,包括术后 5 年的随访显示 BT 效果持续存在,未发现远期并发症,HRCT 亦未发现明显肺部结构改变。最新术后随访 10 年以上的研究显示^[307],BT 减少哮喘严重发作、降低急诊就诊率和住院率、改善哮喘生活质量及哮喘控制的疗效可持续 10 年及以上,并且具有良好安全性,仅有极少数患者新发支气管扩张,但程度较轻,且与临床加重无明确关系。BT 术后虽然在短期内有增加哮喘恶化的风险,呼吸道的不良事件也有所增多,如术后呼吸困难、咳嗽、咳痰、咯血、上呼吸道感染、肺炎、肺不张、发热、头痛等^[291-294,306,308-310],但这些不良事件一般在 7 d 内均可自行缓解或经对症治疗缓解^[306],手术安全性良好。

对于 BT 治疗的适用人群及疗效预测因素的探索研究显示,无论术前肺功能 FEV₁≥60% 预计值还是<60% 预计值,无论支气管舒张试验结果如何,患者均可从 BT 治疗中获益^[311-312]。超极化气体核磁(¹²⁹Xe-MRI 或 ³He-MRI)可明确存在平滑肌功能障碍的支气管,进而精准选择手术目标支气管,或许

有望为哮喘患者提供个体化、精准化 BT 治疗术式,减少手术时间、治疗费用和术后不良反应^[313-314]。

3. 围手术期管理:围手术期管理非常重要。掌握 BT 的适应证、选择合适的患者、在有资质的中心开展手术、评估术前肺功能和合并疾病的控制情况、遵守手术操作规程、选择恰当的麻醉方式及坚持术后随访观察都是保证 BT 安全性和有效性的的重要因素^[315]。

多项研究已证实 BT 是重度哮喘药物治疗的有力补充,可减少哮喘严重发作、降低急诊就诊率和住院率、改善哮喘生活质量及哮喘控制、减少哮喘药物的使用。有关 BT 的作用机制、疗效预测因素、适用人群选择是该领域未来研究的重点^[316]。

(八) 中医中药

重度哮喘多将其归属于中医学哮喘中“顽哮”“虚哮”的范畴^[317]。中医认为其与禀赋体质异常,又受外邪反复侵袭及生活和干预方式不当有关^[318],属于本虚标实之证。“虚”责之于肺脾肾三脏,以肾虚更为明显;实责之于外感之邪及病理产物,风、痰、瘀胶结,壅塞气道。

对于重度哮喘的辨治应中西合参、审证求因、辨证施治。中医药干预应与西医学治疗相互补充,充分发挥中西医结合、协同增效的优势,实现有效控制急性发作,预防反复加重、减少难治性哮喘发生和激素不良反应等目的。

中医辨治应首辨临床分期。以发时治标顾护其本,平时治本又顾其标为原则,发作期宣畅肺气、解痉平喘,以恢复肺的宣降功能为要;缓解期重视肺脾肾亏虚,以培元为本,减少反复发作。应重视哮喘全病程治疗,解痉平喘、化痰祛瘀、温补肺肾等治法协同应用^[319-321]。

次辨虚实。对于邪实者,以祛邪为主,重视祛风宣肺、清热肃肺、温肺化饮等治法的应用;正虚为主者,应根据肺脾肾等五脏虚损之偏重施以相应治法,从整体出发调补脏腑^[322-323]。

重视兼夹证,根据临床上常见的重度哮喘证候类型,结合影响哮喘控制的共患疾病,对于合并鼻炎、慢性鼻窦炎、鼻窦肉的重度哮喘患者,治疗方面应注重宣肺通窍治法的应用^[324];对于合并肥胖的重度哮喘患者,治疗方面应注重涤痰化湿治法的应用^[325];对于合并焦虑、抑郁的重度哮喘患者,治疗方面应注重疏肝解郁治法的应用^[326]。

目前关于重度哮喘的中医研究多集中于一方一法或专家经验,今后应进一步开展中医证候发展

及演变规律的研究,病证结合、辨证施治。在此基础上开展针对性的 RCT 研究,进行循证医学评价,探索重度哮喘中医、中西医结合治疗新范式。

随着对重度哮喘发病机制认识的不断深入以及新的生物制剂的开发研究,重度哮喘的治疗已经进入了一个崭新的生物治疗时代,带来了重度哮喘患者哮喘控制和生命质量的进一步改善。但对于重度哮喘我们尚有很多不清楚的地方,重度哮喘防治的研究任重而道远。今后应通过开展协作研究获得我国重度哮喘患者的临床特征、控制水平及疾病负担基线数据;进一步探讨重度哮喘发生的危险因素;开展重度哮喘的临床表型/内型研究,并提出可用于诊断和分型的生物标志物;开展青蒿琥酯等具有潜在激素增敏作用的药物研究^[92,327-334];并进一步开展中医中药治疗重度哮喘的研究;努力探索以综合治疗为基础的,基于表型/内型的个体化治疗方案,积累更多提高哮喘控制水平、改善患者生命质量、降低疾病负担的循证医学证据;开展 2 型炎症生物治疗减量和维持治疗方案的研究以及长期有效性和安全性的随访研究,为我国重度哮喘采取精准治疗提供参考依据。

本共识不具备强制性,不作为医疗事故鉴定和医学责任认定依据,仅供相关的医护人员参考。

共识制订专家组组长:林江涛(中日友好医院呼吸与危重症医学科)

执笔专家(按章节先后顺序排序):林江涛(中日友好医院呼吸与危重症医学科);王文雅(中日友好医院呼吸与危重症医学科);黄茂(南京医科大学第一附属医院呼吸与危重症医学科);顾宪民(北京大学首钢医院呼吸与危重症医学科);谢华(北部战区总医院呼吸与危重症医学科);吉宁飞(南京医科大学第一附属医院呼吸与危重症医学科);蔡绍曦(南方医科大学南方医院呼吸与危重症医学科);刘春涛(四川大学华西医院呼吸与危重症医学科);吴昌归(西安国际医学中心胸科医院);赵海金(南方医科大学南方医院呼吸与危重症医学科);王长征(重庆医科大学附属第三医院呼吸与危重症医学科);农英(中日友好医院呼吸与危重症医学科);孙增涛(天津中医药大学第二附属医院)

参加讨论专家(按姓氏汉语拼音排序):陈萍(北部战区总医院呼吸与危重症医学科);陈卓昌(河南省人民医院呼吸与危重症医学科);戴元荣(温州医科大学附属第二医院呼吸与危重症医学科);董亮(山东第一医科大学第一附属医院呼吸与危重症医学科);关继涛(河北医科大学第二医院呼吸与危重症医学科);郝创利(苏州大学附属儿童医院呼吸科);何权瀛(北京大学人民医院呼吸与危重症医学科);姜淑娟(山东省立医院呼吸与危重症医学科);蒋萍(天津市

第一中心医院呼吸与危重症医学科);金美玲(上海复旦大学附属中山医院变态反应科);孔灵菲(中国医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科);李泽庚(安徽省中医药科学院);雷伟(苏州大学附属第一医院呼吸与危重症医学科);刘辉国(华中科技大学同济医学院附属同济医院呼吸与危重症医学科);邱忠民(上海同济大学附属同济医院呼吸与危重症医学科);荣艳(深圳市前海蛇口自贸区医院呼吸与危重症医学科);谭薇(潍坊市人民医院呼吸与危重症医学科);汤葳(上海交通大学医学院附属瑞金医院呼吸与危重症医学科);唐华平(青岛市市立医院呼吸与危重症医学科);万欢英(上海交通大学附属瑞金医院呼吸与危重症医学科);殷凯生(南京医科大学第一附属医院呼吸与危重症医学科);袁雅冬(河北医科大学第二医院呼吸与危重症医学科);张才擎(山东省第二人民医院呼吸与危重症医学科);张旻(上海交通大学附属第一人民医院呼吸与危重症医学科);张清玲(广州医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科);赵丽敏(河南省人民医院呼吸与危重症医学科);周新(上海交通大学附属第一人民医院呼吸与危重症医学科)

统稿专家:农英(中日友好医院呼吸与危重症医学科)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention[EB/OL]. [2023-07-06].https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf.
- [2] 林江涛,王文巧,周新,等.我国十城市支气管哮喘控制和疾病管理及患者认知水平的变化[J].中华结核和呼吸杂志,2018,41(3):191-195. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.03.009.
- [3] 林江涛.我国哮喘管理取得的进步和面临的挑战[J].山东大学耳鼻喉眼学报,2019,33(1):4-8. DOI: 10.6040/j.issn.1673-3770.1.2018.015.
- [4] Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma[J]. Eur Respir J, 2014, 43(2): 343-373. DOI: 10.1183/09031936.00202013.
- [5] Hoskins G, McCowan C, Neville RG, et al. Risk factors and costs associated with an asthma attack[J]. Thorax, 2000, 55(1):19-24. DOI: 10.1136/thorax.55.1.19.
- [6] 林江涛,冯晓凯.应高度重视支气管哮喘的疾病负担研究[J].中华医学杂志,2014,94(16):1201-1203. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.16.001.
- [7] 林江涛.努力提高我国难治性哮喘的防治和研究水平[J].中华结核和呼吸杂志,2010,33(8):561-562. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2010.08.001.
- [8] Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 162(6): 2341-2351. DOI: 10.1164/ajrccm.162.6.ats9-00.
- [9] 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(5): 1198-1208. DOI: 10.1034/j.1399-3003.1999.13e43.x.
- [10] FitzGerald JM, Lemiere C, Loughheed MD, et al. Recognition and management of severe asthma: a Canadian Thoracic Society position statement[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2017, 1(4):199-221. DOI: 10.1080/24745332.2017.1395250.
- [11] Holguin F, Cardet JC, Chung KF, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline[J]. Eur Respir J, 2020, 55(1): 1900588 [pii]. DOI: 10.1183/13993003.00588-2019.
- [12] Delgado J, Dávila IJ, Domínguez-Ortega J. Clinical recommendations for the management of biological treatments in severe asthma patients: a consensus statement[J]. J Investig Allergol Clin Immunol, 2021, 31(1):36-43. DOI: 10.18176/jiaci.0638.
- [13] 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(8):572-577. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2010.08.008.
- [14] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组,中国哮喘联盟.重症哮喘诊断与处理中国专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2017,40(11):813-829. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.11.006.
- [15] Chung KF. New treatments for severe treatment-resistant asthma: targeting the right patient[J]. Lancet Respir Med, 2013, 1(8): 639-652. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70128-0.
- [16] 林江涛,赵青.重度哮喘的诊断、评估和个体化治疗[J].中华医学杂志,2015,95(38):3088-3090. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.38.003.
- [17] Akdis CA, Arkwright PD, Brüggemann MC, et al. Type 2 immunity in the skin and lungs[J]. Allergy, 2020, 75(7): 1582-1605. DOI: 10.1111/all.14318.
- [18] 林江涛.“重症哮喘诊断和处理中国专家共识”中的中国专家智慧[J].中华结核和呼吸杂志,2017,40(11):803-805. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.11.002.
- [19] Israel E, Reddel HK. Severe and difficult-to-treat asthma in adults[J]. N Engl J Med, 2017, 377(10):965-976. DOI: 10.1056/NEJMra1608969.
- [20] 吉宁飞,黄茂.“重症哮喘”还是“重度哮喘”[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(5):413-415. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.05.022.
- [21] Kupczyk M, ten Brinke A, Sterk PJ, et al. Frequent exacerbators--a distinct phenotype of severe asthma[J]. Clin Exp Allergy, 2014, 44(2): 212-221. DOI: 10.1111/cea.12179.
- [22] Omachi TA, Iribarren C, Sarkar U, et al. Risk factors for death in adults with severe asthma[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2008, 101(2): 130-136. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60200-1.
- [23] 冯晓凯,林江涛,苏楠,等.我国14岁以上人群支气管哮喘患病危险因素的调查分析[J].中华医学杂志,2014,94(16): 1209-1214. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.16.004.
- [24] Lin J, Wang W, Chen P, et al. Prevalence and risk factors of asthma in mainland of China: the CARE study[J]. Respir Med, 2018, 137:48-54. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.02.010.
- [25] 王文雅,林江涛,周新,等.我国>14岁重症哮喘患者的临床特征和患病危险因素[J].中华医学杂志,2020,100(14):

- 1106-1111. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20191117-02497.
- [26] 苏楠, 林江涛, 王文雅, 等. 我国八省市重症支气管哮喘患病情况的现状分析[J]. 中华内科杂志, 2016, 55(12):917-921. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.12.002.
- [27] Bush A, Fitzpatrick AM, Saglani S, et al. Difficult-to-treat asthma management in school-age children[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2022, 10(2):359-375. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.11.010.
- [28] Hansen S, von Bülow A, Sandin P, et al. Prevalence and management of severe asthma in the Nordic countries: findings from the NORDSTAR cohort[J]. *ERJ Open Res*, 2023, 9(2): 00687-02022 [pii]. DOI: 10.1183/23120541.00687-2022.
- [29] Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119(2):405-413. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.11.639.
- [30] 林江涛. 重视重症支气管哮喘疾病负担与临床表型的研究[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(7):481-482. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.07.001.
- [31] Zhang Q, Fu X, Wang C, et al. Severe eosinophilic asthma in Chinese C-BIOPRED asthma cohort[J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(2):e710. DOI: 10.1002/ctm2.710.
- [32] Sullivan SD, Rasouliyan L, Russo PA, et al. Extent, patterns, and burden of uncontrolled disease in severe or difficult-to-treat asthma[J]. *Allergy*, 2007, 62(2):126-133. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01254.x.
- [33] Martínez-Moragón E, Serra-Batlles J, De Diego A, et al. Economic cost of treating the patient with asthma in Spain: the AsmaCost study[J]. *Arch Bronconeumol*, 2009, 45(10):481-486. DOI: 10.1016/j.arbres.2009.04.006.
- [34] Håkansson K, Løkke A, Ibsen R, et al. Beyond direct costs: individual and societal financial burden of asthma in young adults in a Danish nationwide study[J]. *BMJ Open Respir Res*, 2023, 10(1): e001437. DOI: 10.1136/bmjresp-2022-001437.
- [35] O'Neill S, Sweeney J, Patterson CC, et al. The cost of treating severe refractory asthma in the UK: an economic analysis from the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry[J]. *Thorax*, 2015, 70(4): 376-378. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-204114.
- [36] Kim SH, Kim TW, Kwon JW, et al. Economic costs for adult asthmatics according to severity and control status in Korean tertiary hospitals[J]. *J Asthma*, 2012, 49(3): 303-309. DOI: 10.3109/02770903.2011.641046.
- [37] Rogala B, Bozek A, Gluck J, et al. Prevalence of IgE-mediated allergy and evaluation of Th1/Th2 cytokine profiles in patients with severe bronchial asthma[J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2015, 32(4): 274-280. DOI: 10.5114/pdia.2015.53323.
- [38] Badi YE, Salzman B, Taylor A, et al. IL1RAP expression and the enrichment of IL-33 activation signatures in severe neutrophilic asthma[J]. *Allergy*, 2023, 78(1): 156-167. DOI: 10.1111/all.15487.
- [39] Porsbjerg CM, Sverrild A, Lloyd CM, et al. Anti-alarmins in asthma: targeting the airway epithelium with next-generation biologics[J]. *Eur Respir J*, 2020, 56(5): 2000260. DOI: 10.1183/13993003.00260-2020.
- [40] Chan R, Stewart K, Misirovs R, et al. Targeting downstream Type 2 cytokines or upstream epithelial alarmins for severe asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2022, 10(6): 1497-1505. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.01.040.
- [41] Gauvreau GM, Hohlfeld JM, FitzGerald JM, et al. Inhaled anti-TSLP antibody fragment, eculizumab, blocks responses to allergen in mild asthma[J]. *Eur Respir J*, 2023, 61(3): 2201193. DOI: 10.1183/13993003.01193-2022.
- [42] Saha SK, Berry MA, Parker D, et al. Increased sputum and bronchial biopsy IL-13 expression in severe asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 121(3): 685-691. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.01.005.
- [43] Sazonov AE, Petrovskii FI, Ivanchuk II, et al. IL-5 expression in the sputum of patients with bronchial asthma[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2003, 135(4):374-376. DOI: 10.1023/a:1024669016359.
- [44] Balzar S, Fajt ML, Comhair SA, et al. Mast cell phenotype, location, and activation in severe asthma. Data from the Severe Asthma Research Program[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(3): 299-309. DOI: 10.1164/rccm.201002-0295OC.
- [45] Moore WC, Hastie AT, Li X, et al. Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(6): 1557-1563. e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.10.011.
- [46] Flinkman E, Vähätalo I, Tuomisto LE, et al. Association between blood eosinophils and neutrophils with clinical features in adult-onset asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2023, 11(3): 811-821. e5. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.11.025.
- [47] Halwani R, Sultana A, Al-Kufaidy R, et al. Th-17 regulatory cytokines inhibit corticosteroid induced airway structural cells apoptosis[J]. *Respir Res*, 2016, 17:6. DOI: 10.1186/s12931-015-0307-2.
- [48] Joetham A, Schedel M, Ning F, et al. Dichotomous role of TGF- β controls inducible regulatory T-cell fate in allergic airway disease through Smad3 and TGF- β -activated kinase 1[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(3):933-946. e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.09.032.
- [49] Cohen L, E X, Tarsi J, et al. Epithelial cell proliferation contributes to airway remodeling in severe asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(2): 138-145. DOI: 10.1164/rccm.200607-1062OC.
- [50] James AL, Bai TR, Mauad T, et al. Airway smooth muscle thickness in asthma is related to severity but not duration of asthma[J]. *Eur Respir J*, 2009, 34(5):1040-1045. DOI: 10.1183/09031936.00181608.
- [51] Lo CY, Michaeloudes C, Bhavsar PK, et al. Increased phenotypic differentiation and reduced corticosteroid sensitivity of fibrocytes in severe asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 135(5):1186-1195. e1-e6. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.10.031.
- [52] Wang CH, Huang CD, Lin HC, et al. Increased circulating fibrocytes in asthma with chronic airflow obstruction[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178(6):583-591. DOI: 10.1164/rccm.200710-1557OC.
- [53] Samitas K, Poulos N, Semitekolou M, et al. Activin-A is overexpressed in severe asthma and is implicated in angiogenic processes[J]. *Eur Respir J*, 2016, 47(3): 769-782. DOI: 10.1183/13993003.00437-2015.
- [54] Chan R, Duraikannu C, Lipworth B. Clinical associations of mucus plugging in moderate to severe asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2023, 11(1): 195-199. e2. DOI:

- 10.1016/j.jaip.2022.09.008.
- [55] Rodriguez-Rodriguez N, Gogoi M, McKenzie A. Group 2 innate lymphoid cells: team players in regulating asthma [J]. *Annu Rev Immunol*, 2021, 39:167-198. DOI: 10.1146/annurev-immunol-110119-091711.
 - [56] Agache I. Severe asthma phenotypes and endotypes[J]. *Semin Immunol*, 2019, 46: 101301. DOI: 10.1016/j.smim.2019.101301.
 - [57] El-Husseini ZW, Gosens R, Dekker F, et al. The genetics of asthma and the promise of genomics-guided drug target discovery[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(10):1045-1056. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30363-5.
 - [58] Shrine N, Portelli MA, John C, et al. Moderate-to-severe asthma in individuals of European ancestry: a genome-wide association study[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(1): 20-34. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30389-8.
 - [59] Bonser LR, Erle DJ. Airway mucus and asthma: the role of MUC5AC and MUC5B[J]. *J Clin Med*, 2017, 6(12):112. DOI: 10.3390/jcm6120112.
 - [60] Basnet S, Bochkov YA, Brockman-Schneider RA, et al. CDHR3 asthma-risk genotype affects susceptibility of airway epithelium to rhinovirus C infections[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2019, 61(4):450-458. DOI: 10.1165/rcmb.2018-0220OC.
 - [61] Bønnelykke K, Sleiman P, Nielsen K, et al. A genome-wide association study identifies CDHR3 as a susceptibility locus for early childhood asthma with severe exacerbations[J]. *Nat Genet*, 2014, 46(1): 51-55. DOI: 10.1038/ng.2830.
 - [62] Ebina-Shibuya R, Leonard WJ. Role of thymic stromal lymphopoietin in allergy and beyond[J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(1): 24-37. DOI: 10.1038/s41577-022-00735-y.
 - [63] Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, et al. A large-scale, consortium-based genome-wide association study of asthma[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(13):1211-1221. DOI: 10.1056/NEJMoa0906312.
 - [64] Wan YI, Shrine NR, Soler Artigas M, et al. Genome-wide association study to identify genetic determinants of severe asthma[J]. *Thorax*, 2012, 67(9): 762-768. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201262.
 - [65] Jones BL, Rosenwasser LJ. Linkage and genetic association in severe asthma[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2016, 36(3): 439-447. DOI: 10.1016/j.iac.2016.03.002.
 - [66] Wenzel SE, Balzar S, Ampleford E, et al. IL4R alpha mutations are associated with asthma exacerbations and mast cell/IgE expression[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175(6): 570-576. DOI: 10.1164/rccm.200607-9090C.
 - [67] Hawkins GA, Robinson MB, Hastie AT, et al. The IL6R variation Asp(358)Ala is a potential modifier of lung function in subjects with asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 130(2): 510-515. e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.03.018.
 - [68] McGeachie MJ, Clemmer GL, Hayete B, et al. Systems biology and in vitro validation identifies family with sequence similarity 129 member A (FAM129A) as an asthma steroid response modulator[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 142(5): 1479-1488. e12. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.11.059.
 - [69] Tantisira KG, Lake S, Silverman ES, et al. Corticosteroid pharmacogenetics: association of sequence variants in CRHR1 with improved lung function in asthmatics treated with inhaled corticosteroids[J]. *Hum Mol Genet*, 2004, 13(13):1353-1359. DOI: 10.1093/hmg/ddh149.
 - [70] García-Menaya JM, Cordobés-Durán C, García-Martín E, et al. Pharmacogenetic factors affecting asthma treatment response. potential implications for drug therapy[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 520. DOI: 10.3389/fphar.2019.00520.
 - [71] Tantisira KG, Lasky-Su J, Harada M, et al. Genomewide association between GLCC1 and response to glucocorticoid therapy in asthma[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(13):1173-1183. DOI: 10.1056/NEJMoa0911353.
 - [72] Rijavec M, Žavbi M, Lopert A, et al. GLCC1 polymorphism rs37973 and response to treatment of asthma with inhaled corticosteroids[J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2018, 28(3): 165-171. DOI: 10.18176/jiaci.0229.
 - [73] Peters MC, Kerr S, Dunican EM, et al. Refractory airway type 2 inflammation in a large subgroup of asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(1):104-113. e14. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.12.1009.
 - [74] Panek M, Pietras T, Fabijan A, et al. Effect of glucocorticoid receptor gene polymorphisms on asthma phenotypes[J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5(2): 572-580. DOI: 10.3892/etm.2012.809.
 - [75] Ramamoorthy S, Cidlowski JA. Ligand-induced repression of the glucocorticoid receptor gene is mediated by an NCoR1 repression complex formed by long-range chromatin interactions with intragenic glucocorticoid response elements[J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(9): 1711-1722. DOI: 10.1128/MCB.01151-12.
 - [76] Adcock IM, Lane SJ, Brown CR, et al. Abnormal glucocorticoid receptor-activator protein 1 interaction in steroid-resistant asthma[J]. *J Exp Med*, 1995, 182(6): 1951-1958. DOI: 10.1084/jem.182.6.1951.
 - [77] Vazquez-Tello A, Semlali A, Chakir J, et al. Induction of glucocorticoid receptor-beta expression in epithelial cells of asthmatic airways by T-helper type 17 cytokines[J]. *Clin Exp Allergy*, 2010, 40(9): 1312-1322. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2010.03544.x.
 - [78] Adcock IM. Glucocorticoid-regulated transcription factors [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2001, 14(3): 211-219. DOI: 10.1006/pupt.2001.0283.
 - [79] Leung DY, Martin RJ, Szeffler SJ, et al. Dysregulation of interleukin 4, interleukin 5, and interferon gamma gene expression in steroid-resistant asthma[J]. *J Exp Med*, 1995, 181(1):33-40. DOI: 10.1084/jem.181.1.33.
 - [80] Gurgone D, McShane L, McSharry C, et al. Cytokines at the interplay between asthma and atherosclerosis? [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:166. DOI: 10.3389/fphar.2020.00166.
 - [81] Peters MC, Wenzel SE. Intersection of biology and therapeutics: type 2 targeted therapeutics for adult asthma[J]. *Lancet*, 2020, 395(10221): 371-383. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)33005-3.
 - [82] Irusen E, Matthews JG, Takahashi A, et al. p38 Mitogen-activated protein kinase-induced glucocorticoid receptor phosphorylation reduces its activity: role in steroid-insensitive asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*,

- 2002, 109(4):649-657. DOI: 10.1067/mai.2002.122465.
- [83] 郝敏, 林江涛. 糖皮质激素不敏感性的分子机制研究进展[J]. 中华医学杂志, 2014, (26):2073-2075. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.26.018.
- [84] Li JJ, Tay HL, Maltby S, et al. MicroRNA-9 regulates steroid-resistant airway hyperresponsiveness by reducing protein phosphatase 2A activity[J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 136(2): 462-473. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.11.044.
- [85] Britt RD Jr, Thompson MA, Sasse S, et al. Th1 cytokines TNF- α and IFN- γ promote corticosteroid resistance in developing human airway smooth muscle[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2019, 316(1): L71-L81. DOI: 10.1152/ajplung.00547.2017.
- [86] Alcorn JF, Crowe CR, Kolls JK. TH17 cells in asthma and COPD[J]. Annu Rev Physiol, 2010, 72: 495-516. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021909-135926.
- [87] Ito K, Lim S, Caramori G, et al. Cigarette smoking reduces histone deacetylase 2 expression, enhances cytokine expression, and inhibits glucocorticoid actions in alveolar macrophages[J]. FASEB J, 2001, 15(6): 1110-1112. DOI: doi.org/10.1096/hsb2fj000432fje.
- [88] Cosío BG, Mann B, Ito K, et al. Histone acetylase and deacetylase activity in alveolar macrophages and blood mononocytes in asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 170(2):141-147. DOI: 10.1164/rccm.200305-6590C.
- [89] Henderson I, Caiazzo E, McSharry C, et al. Why do some asthma patients respond poorly to glucocorticoid therapy? [J]. Pharmacol Res, 2020, 160: 105189. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105189.
- [90] Liu Q, Hua L, Bao C, et al. Inhibition of spleen tyrosine kinase restores glucocorticoid sensitivity to improve steroid-resistant asthma[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 885053. DOI: 10.3389/fphar.2022.885053.
- [91] 李雯, 林江涛, 孙力超, 等. p38 丝裂原活化蛋白激酶抑制剂 SB203580 对糖皮质激素敏感性的影响机制[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(36): 2570-2573. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2012.36.014.
- [92] Luo Q, Lin J, Zhang L, et al. The anti-malaria drug artesunate inhibits cigarette smoke and ovalbumin concurrent exposure-induced airway inflammation and might reverse glucocorticoid insensitivity[J]. Int Immunopharmacol, 2015, 29(2):235-245. DOI: 10.1016/j.intimp.2015.11.016.
- [93] Mercado N, Hakim A, Kobayashi Y, et al. Restoration of corticosteroid sensitivity by p38 mitogen activated protein kinase inhibition in peripheral blood mononuclear cells from severe asthma[J]. PLoS One, 2012, 7(7):e41582. DOI: 10.1371/journal.pone.0041582.
- [94] Spears M, Donnelly I, Jolly L, et al. Effect of low-dose theophylline plus beclometasone on lung function in smokers with asthma: a pilot study[J]. Eur Respir J, 2009, 33(5):1010-1017. DOI: 10.1183/09031936.00158208.
- [95] Bi J, Min Z, Yuan H, et al. PI3K inhibitor treatment ameliorates the glucocorticoid insensitivity of PBMCs in severe asthma[J]. Clin Transl Med, 2020, 9(1): 22. DOI: 10.1186/s40169-020-0262-5.
- [96] Usmani OS, Ito K, Maneechotesuwan K, et al. Glucocorticoid receptor nuclear translocation in airway cells after inhaled combination therapy[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 172(6): 704-712. DOI: 10.1164/rccm.200408-1041OC.
- [97] Mercado N, To Y, Kobayashi Y, et al. p38 mitogen-activated protein kinase- γ inhibition by long-acting β_2 adrenergic agonists reversed steroid insensitivity in severe asthma [J]. Mol Pharmacol, 2011, 80(6): 1128-1135. DOI: 10.1124/mol.111.071993.
- [98] Essilfie AT, Horvat JC, Kim RY, et al. Macrolide therapy suppresses key features of experimental steroid-sensitive and steroid-insensitive asthma[J]. Thorax, 2015, 70(5): 458-467. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206067.
- [99] Maneechotesuwan K, Ekjitrakul W, Kasetsinsombat K, et al. Statins enhance the anti-inflammatory effects of inhaled corticosteroids in asthmatic patients through increased induction of indoleamine 2, 3-dioxygenase[J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 126(4): 754-762. e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.08.005.
- [100] He Y, Shi J, Nguyen QT, et al. Development of highly potent glucocorticoids for steroid-resistant severe asthma[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(14):6932-6937. DOI: 10.1073/pnas.1816734116.
- [101] 裘若帆, 林江涛. 支气管哮喘患者依从性的影响因素及改善策略[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(46):3795-3798. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.46.015.
- [102] 孙璘, 汤葳. 哮喘治疗依从性评估和改善[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2020, 14(6):526-528. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2020.06.003.
- [103] Vrijens B, Dima AL, Van Ganse E, et al. What we mean when we talk about adherence in respiratory medicine[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2016, 4(5):802-812. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.05.019.
- [104] Axelsson M, Ekerljung L, Lundbäck B. The significance of asthma follow-up consultations for adherence to asthma medication, asthma medication beliefs, and asthma control[J]. Nurs Res Pract, 2015, 2015: 139070. DOI: 10.1155/2015/139070.
- [105] Lin J, Wang W, Tang H, et al. Asthma management using the mobile asthma evaluation and management system in China[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2022, 14(1): 85-98. DOI: 10.4168/aaair.2022.14.1.85.
- [106] D'Amato G, Vitale C, D'Amato M, et al. Thunderstorm-related asthma: what happens and why[J]. Clin Exp Allergy, 2016, 46(3): 390-396. DOI: 10.1111/cea.12709.
- [107] Wang W, Wang J, Song G, et al. Environmental and sensitization variations among asthma and/or rhinitis patients between 2008 and 2018 in China[J]. Clin Transl Allergy, 2022, 12(2):e12116. DOI: 10.1002/clt2.12116.
- [108] Banzon TM, Phipatanakul W. Environmental interventions for asthma[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2022, 43(5):720-738. DOI: 10.1055/s-0042-1749453.
- [109] 薛璐, 郭胤仕. 食物过敏与支气管哮喘[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2018, 12(6): 660-664. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2018.06.012.
- [110] Seth D, Poowutikul P, Pansare M, et al. Food allergy: a review[J]. Pediatr Ann, 2020, 49(1): e50-e58. DOI: 10.3928/19382359-20191206-01.
- [111] Tedner SG, Asarnoj A, Thulin H, et al. Food allergy and hypersensitivity reactions in children and adults-a review [J]. J Intern Med, 2022, 291(3): 283-302. DOI: 10.1111/joim.13422.
- [112] Ochfeld EN, Pongracic JA. Food allergy: diagnosis and

- treatment[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2019, 40(6):446-449. DOI: 10.2500/aap.2019.40.4268.
- [113] Mattila T, Santonen T, Andersen HR, et al. Scoping review-the association between asthma and environmental chemicals[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(3):1323. DOI: 10.3390/ijerph18031323.
- [114] Helaskoski E, Suojalehto H, Virtanen H, et al. Occupational asthma, rhinitis, and contact urticaria caused by oxidative hair dyes in hairdressers[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2014, 112(1):46-52. DOI: 10.1016/j.anai.2013.10.002.
- [115] Haltia T, Jungewelter S, Airaksinen L, et al. Occupational asthma, rhinitis, and contact urticaria from indigo (*Indigofera tinctoria*) hair dye[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(9): 3500-3502. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.04.047.
- [116] Thomson NC, Polosa R, Sin DD. Cigarette smoking and asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2022, 10(11): 2783-2797. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.04.034.
- [117] Becerra BJ, Arias D, Becerra MB. Sex-specific association between environmental tobacco smoke exposure and asthma severity among adults with current asthma[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(9): 5036. DOI: 10.3390/ijerph19095036.
- [118] Liu J, Bowatte G, Pham J, et al. Pre-pubertal smoke exposure of fathers and increased risk of offspring asthma: a possible transgenerational effect[J]. *Eur Respir J*, 2022, 60(4):2200257 [pii]. DOI: 10.1183/13993003.00257-2022.
- [119] Ch G, Florou A, Ischaki E, et al. Smoking cessation effectiveness in smokers with COPD and asthma under real life conditions[J]. *Respir Med*, 2014, 108(4):577-583. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.01.007.
- [120] Tiotiu AI, Novakova S, Labor M, et al. Progress in occupational asthma[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(12):4553. DOI: 10.3390/ijerph17124553.
- [121] Roio L, Mizutani RF, Pinto RC, et al. Work-related asthma [J]. *J Bras Pneumol*, 2021, 47(4): e20200577. DOI: 10.36416/1806-3756/e20200577.
- [122] Cowl CT. Occupational asthma: review of assessment, treatment, and compensation[J]. *Chest*, 2011, 139(3): 674-681. DOI: 10.1378/chest.10-0079.
- [123] Ledford DK, Wenzel SE, Lockey RF. Aspirin or other nonsteroidal inflammatory agent exacerbated asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2014, 2(6): 653-657. DOI: 10.1016/j.jaip.2014.09.009.
- [124] Suikkila A, Lyly A, Hafrén L, et al. Inheritance of NSAID-exacerbated respiratory disease[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2023, 168(3): 540-543. DOI: 10.1177/01945998221102085.
- [125] Wulf NR, Schmitz J, Choi A, et al. Iodine allergy: common misperceptions[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2021, 78(9): 781-793. DOI: 10.1093/ajhp/zxab033.
- [126] Yılmaz İ, Türk M, Baran Ketencioğlu B, et al. The presence of underlying asthma should be investigated in patients diagnosed with ACE inhibitor induced cough[J]. *Clin Respir J*, 2020, 14(4):382-388. DOI: 10.1111/crj.13143.
- [127] Gern JE. Viral and bacterial infections in the development and progression of asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2000, 105(2 Pt 2): S497-S502. DOI: 10.1016/s0091-6749(00)90050-2.
- [128] 邢斌, 林江涛, 唐华平, 等. 2013—2014 年我国中心城市 29 家医院支气管哮喘急性发作住院患者诱发因素的回顾性调查 [J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(1): 21-26. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.01.004.
- [129] van Meel ER, Mensink-Bout SM, den Dekker HT, et al. Early-life respiratory tract infections and the risk of school-age lower lung function and asthma: a meta-analysis of 150 000 European children[J]. *Eur Respir J*, 2022, 60(4): 2102395. DOI: 10.1183/13993003.02395-2021.
- [130] Rosas-Salazar C, Chirkova T, Gebretsadik T, et al. Respiratory syncytial virus infection during infancy and asthma during childhood in the USA (INSPIRE): a population-based, prospective birth cohort study[J]. *Lancet*, 2023, 401(10389): 1669-1680. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00811-5.
- [131] Jartti T, Liimatainen U, Xepapadaki P, et al. Clinical correlates of rhinovirus infection in preschool asthma[J]. *Allergy*, 2021, 76(1):247-254. DOI: 10.1111/all.14479.
- [132] Cruz AA, Popov T, Pawankar R, et al. Common characteristics of upper and lower airways in rhinitis and asthma: ARIA update, in collaboration with GA(2)LEN[J]. *Allergy*, 2007, 62 Suppl 84 : 1-41. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01551.x.
- [133] Bousquet J, Schünemann HJ, Samolinski B, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 130(5):1049-1062. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.07.053.
- [134] Corren J, Manning BE, Thompson SF, et al. Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: a case-control study[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 113(3):415-419. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.11.034.
- [135] Lohia S, Schlosser RJ, Soler ZM. Impact of intranasal corticosteroids on asthma outcomes in allergic rhinitis: a meta-analysis[J]. *Allergy*, 2013, 68(5): 569-579. DOI: 10.1111/all.12124.
- [136] Tan BK, Chandra RK, Pollak J, et al. Incidence and associated premorbid diagnoses of patients with chronic rhinosinusitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(5): 1350-1360. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.02.002.
- [137] Hamilos DL. Chronic rhinosinusitis: epidemiology and medical management[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128(4): 693-707; quiz 708-709. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.08.004.
- [138] Bachert C, Han JK, Wagenmann M, et al. EUFOREA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: definitions and management[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(1):29-36. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.11.013.
- [139] Rank M, Mullol J. Chronic rhinosinusitis: forward! [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2022, 10(6):1472-1473. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.01.017.
- [140] Dixon AE, Castro M, Cohen RI, et al. Efficacy of nasal mometasone for the treatment of chronic sinonasal disease in patients with inadequately controlled asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 135(3):701-709.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.06.038.
- [141] Gevaert P, Omachi TA, Corren J, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(3): 595-605. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.032.
- [142] Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128(5):989-995.e1-e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.07.056.

- [143] Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: randomized trial[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(4): 1024-1031.e14. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.05.044.
- [144] Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials[J]. *Lancet*, 2019, 394(10209): 1638-1650. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1.
- [145] Goodwin RD, Jacobi F, Thefeld W. Mental disorders and asthma in the community[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, 60(11):1125-1130. DOI: 10.1001/archpsyc.60.11.1125.
- [146] Ye G, Baldwin DS, Hou R. Anxiety in asthma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Psychol Med*, 2021, 51(1): 11-20. DOI: 10.1017/S0033291720005097.
- [147] Lavoie KL, Cartier A, Labrecque M, et al. Are psychiatric disorders associated with worse asthma control and quality of life in asthma patients? [J]. *Respir Med*, 2005, 99(10):1249-1257. DOI: 10.1016/j.rmed.2005.03.003.
- [148] Ahmedani BK, Peterson EL, Wells KE, et al. Examining the relationship between depression and asthma exacerbations in a prospective follow-up study[J]. *Psychosom Med*, 2013, 75(3): 305-310. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3182864ee3.
- [149] Yorke J, Fleming SL, Shuldham CM. Psychological interventions for adults with asthma[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 2006(1): CD002982. DOI: 10.1002/14651858.CD002982.pub3.
- [150] Parry GD, Cooper CL, Moore JM, et al. Cognitive behavioural intervention for adults with anxiety complications of asthma: prospective randomised trial[J]. *Respir Med*, 2012, 106(6): 802-810. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.02.006.
- [151] Halvorsen T, Walsted ES, Bucca C, et al. Inducible laryngeal obstruction: an official joint European Respiratory Society and European Laryngological Society statement[J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(3): 1602221 [pii]. DOI: 10.1183/13993003.02221-2016.
- [152] Traister RS, Fajt ML, Landsittel D, et al. A novel scoring system to distinguish vocal cord dysfunction from asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2014, 2(1):65-69. DOI: 10.1016/j.jaip.2013.09.002.
- [153] Fowler SJ, Thurston A, Chesworth B, et al. The VCDQ--a questionnaire for symptom monitoring in vocal cord dysfunction[J]. *Clin Exp Allergy*, 2015, 45(9): 1406-1411. DOI: 10.1111/cea.12550.
- [154] Gartner-Schmidt JL, Shembel AC, Zullo TG, et al. Development and validation of the Dyspnea Index (DI): a severity index for upper airway-related dyspnea[J]. *J Voice*, 2014, 28(6): 775-782. DOI: 10.1016/j.jvoice.2013.12.017.
- [155] Deng X, Ma J, Yuan Y, et al. Association between overweight or obesity and the risk for childhood asthma and wheeze: an updated meta-analysis on 18 articles and 73 252 children[J]. *Pediatr Obes*, 2019, 14(9): e12532. DOI: 10.1111/ijpo.12532.
- [156] Boulet LP, Franssen E. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma[J]. *Respir Med*, 2007, 101(11): 2240-2247. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.06.031.
- [157] Lavoie KL, Bacon SL, Labrecque M, et al. Higher BMI is associated with worse asthma control and quality of life but not asthma severity[J]. *Respir Med*, 2006, 100(4): 648-657. DOI: 10.1016/j.rmed.2005.08.001.
- [158] Saint-Pierre P, Bourdin A, Chanez P, et al. Are overweight asthmatics more difficult to control? [J]. *Allergy*, 2006, 61(1):79-84. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2005.00953.x.
- [159] Sutherland ER, Goleva E, Strand M, et al. Body mass and glucocorticoid response in asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178(7): 682-687. DOI: 10.1164/rccm.200801-076OC.
- [160] Boulet LP. Asthma and obesity[J]. *Clin Exp Allergy*, 2013, 43(1):8-21. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2012.04040.x.
- [161] 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.
- [162] van Huisstede A, Castro Cabezas M, van de Geijn GJ, et al. Underdiagnosis and overdiagnosis of asthma in the morbidly obese[J]. *Respir Med*, 2013, 107(9): 1356-1364. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.05.007.
- [163] Adeniyi FB, Young T. Weight loss interventions for chronic asthma[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, (7): CD009339. DOI: 10.1002/14651858.CD009339.pub2.
- [164] Moreira A, Bonini M, Garcia-Larsen V, et al. Weight loss interventions in asthma: EAACI evidence-based clinical practice guideline (part I) [J]. *Allergy*, 2013, 68(4): 425-439. DOI: 10.1111/all.12106.
- [165] Okoniewski W, Lu KD, Forno E. Weight loss for children and adults with obesity and asthma. A systematic review of randomized controlled trials[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2019, 16(5):613-625. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201810-651SR.
- [166] Boulet LP, Turcotte H, Martin J, et al. Effect of bariatric surgery on airway response and lung function in obese subjects with asthma[J]. *Respir Med*, 2012, 106(5): 651-660. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.12.012.
- [167] Dixon AE, Pratley RE, Forgione PM, et al. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128(3): 508-515.e1-e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.06.009.
- [168] Upala S, Thavaraputta S, Sanguankee A. Improvement in pulmonary function in asthmatic patients after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2019, 15(5): 794-803. DOI: 10.1016/j.soard.2018.12.018.
- [169] Scott HA, Gibson PG, Garg ML, et al. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial[J]. *Clin Exp Allergy*, 2013, 43(1):36-49. DOI: 10.1111/cea.12004.
- [170] Serrano-Pariente J, Plaza V, Soriano JB, et al. Asthma outcomes improve with continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea[J]. *Allergy*, 2017, 72(5):802-812. DOI: 10.1111/all.13070.
- [171] Kong DL, Qin Z, Shen H, et al. Association of obstructive sleep apnea with asthma: a meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):4088. DOI: 10.1038/s41598-017-04446-6.
- [172] Wang R, Mihaicuta S, Tiotiu A, et al. Asthma and obstructive sleep apnoea in adults and children-an

- up-to-date review[J]. *Sleep Med Rev*, 2022, 61: 101564. DOI: 10.1016/j.smrv.2021.101564.
- [173] Prasad B, Nyenhuis SM, Imayama I, et al. Teodorescu M. Asthma and obstructive sleep apnea overlap: what has the evidence taught us[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201(11):1345-1357. DOI: 10.1164/rccm.201810-1838TR.
- [174] Saxena D, Imayama I, Adrish M. Revisiting asthma obstructive sleep apnea overlap: current knowledge and future needs[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(20): 6552. DOI: 10.3390/jcm12206552.
- [175] Boulet LP. Influence of comorbid conditions on asthma[J]. *Eur Respir J*, 2009, 33(4):897-906. DOI:10.1183/09031936.00121308.
- [176] Burks AW, Tang M, Sicherer S, et al. ICON: food allergy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129(4): 906-920. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.02.001.
- [177] Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119(4): 1016-1018. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.12.622.
- [178] Pumphrey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119(4): 1018-1019. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.01.021.
- [179] Liu AH, Jaramillo R, Sicherer SH, et al. National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126(4): 798-806. e13. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.07.026.
- [180] Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. *Lancet*, 2015, 385(9963):117-171. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
- [181] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease (2024 Report) [EB/OL]. [2023-11-13]. <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>.
- [182] 谢华,陈萍,刘蕾.住院支气管哮喘患者合并支气管扩张症的十年单中心调查结果分析[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(16): 1210-1215. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.16.004.
- [183] Polverino E, Dimakou K, Hurst J, et al. The overlap between bronchiectasis and chronic airway diseases: state of the art and future directions[J]. *Eur Respir J*, 2018, 52(3):1800328 [pii]. DOI: 10.1183/13993003.00328-2018.
- [184] 支气管扩张症专家共识撰写协作组,中华医学会呼吸病学分会感染学组.中国成人支气管扩张症诊断与治疗专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(4):311-321. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200617-00717.
- [185] Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils) [J]. *Thorax*, 2012, 67(3): 199-208. DOI: 10.1136/thx.2010.135574.
- [186] Zhang XY, Simpson JL, Powell H, et al. Full blood count parameters for the detection of asthma inflammatory phenotypes[J]. *Clin Exp Allergy*, 2014, 44(9): 1137-1145. DOI: 10.1111/cea.12345.
- [187] Liang Z, Zhao H, Lv Y, et al. Moderate accuracy of peripheral eosinophil count for predicting eosinophilic phenotype in steroid-naïve non-atopic adult asthmatics [J]. *Intern Med*, 2012, 51(7): 717-722. DOI: 10.2169/internalmedicine.51.6834.
- [188] Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181(4):315-323. DOI: 10.1164/rccm.200906-0896OC.
- [189] Miranda C, Busacker A, Balzar S, et al. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 113(1):101-108. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.10.041.
- [190] Szefer SJ, Phillips BR, Martinez FD, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 115(2): 233-242. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.11.014.
- [191] Berry M, Morgan A, Shaw DE, et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma[J]. *Thorax*, 2007, 62(12): 1043-1049. DOI: 10.1136/thx.2006.073429.
- [192] Woodruff PG, Khashayar R, Lazarus SC, et al. Relationship between airway inflammation, hyperresponsiveness, and obstruction in asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, 108(5):753-758. DOI: 10.1067/mai.2001.119411.
- [193] Humbert M, Durham SR, Ying S, et al. IL-4 and IL-5 mRNA and protein in bronchial biopsies from patients with atopic and nonatopic asthma: evidence against "intrinsic" asthma being a distinct immunopathologic entity[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 154(5): 1497-1504. DOI: 10.1164/ajrccm.154.5.8912771.
- [194] Humbert M, Grant JA, Taborda-Barata L, et al. High-affinity IgE receptor (FcεpsilonRI)-bearing cells in bronchial biopsies from atopic and nonatopic asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 153(6 Pt 1):1931-1937. DOI: 10.1164/ajrccm.153.6.8665058.
- [195] 张昊,张雪,周新.2017年《重症哮喘诊断与处理中国专家共识》解读[J]. *诊断学理论与实践*, 2018, 17(6):630-634. DOI: 10.16150/j.1671-2870.2018.06.002.
- [196] Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178(3):218-224. DOI: 10.1164/rccm.200711-1754OC.
- [197] Turrin M, Rizzo M, Bonato M, et al. Differences between early-and late-onset asthma: role of comorbidities in symptom control[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2022, 10(12):3196-3203. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.08.007.
- [198] Zhu Z, Guo Y, Shi H, et al. Shared genetic and experimental links between obesity-related traits and asthma subtypes in UK Biobank[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(2): 537-549. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.09.035.
- [199] Baan EJ, de Roos EW, Engelkes M, et al. Characterization of asthma by age of onset: a multi-database cohort study [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2022, 10(7):1825-1834. e8. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.03.019.
- [200] Klein DK, Silberbrandt A, Frössing L, et al. Impact of former smoking exposure on airway eosinophilic activation and autoimmunity in patients with severe asthma[J]. *Eur Respir J*, 2022, 60(4):2102446 [pii]. DOI: 10.1183/13993003.02446-2021.
- [201] Green RH, Brightling CE, Woltmann G, et al. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of

- subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids[J]. *Thorax*, 2002, 57(10):875-879. DOI: 10.1136/thorax.57.10.875.
- [202] ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, et al. "Refractory" eosinophilic airway inflammation in severe asthma: effect of parenteral corticosteroids[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 170(6):601-605. DOI: 10.1164/rccm.200404-4400C.
- [203] Ogirala RG, Aldrich TK, Prezant DJ, et al. High-dose intramuscular triamcinolone in severe, chronic, life-threatening asthma[J]. *N Engl J Med*, 1991, 324(9): 585-589. DOI: 10.1056/NEJM199102283240903.
- [204] Bossley CJ, Saglani S, Kavanagh C, et al. Corticosteroid responsiveness and clinical characteristics in childhood difficult asthma[J]. *Eur Respir J*, 2009, 34(5): 1052-1059. DOI: 10.1183/09031936.00186508.
- [205] Amelink M, de Nijs SB, Berger M, et al. Non-atopic males with adult onset asthma are at risk of persistent airflow limitation[J]. *Clin Exp Allergy*, 2012, 42(5): 769-774. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2012.03977.x.
- [206] Baur X, Aasen TB, Burge PS, et al. The management of work-related asthma guidelines: a broader perspective[J]. *Eur Respir Rev*, 2012, 21(124): 125-139. DOI: 10.1183/09059180.00004711.
- [207] O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, et al. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179(1): 19-24. DOI: 10.1164/rccm.200807-1126OC.
- [208] Ulrik CS. Outcome of asthma: longitudinal changes in lung function[J]. *Eur Respir J*, 1999, 13(4): 904-918. DOI: 10.1034/j.1399-3003.1999.13d35.x.
- [209] Bobolea I, Barranco P, Del Pozo V, et al. Sputum periostin in patients with different severe asthma phenotypes[J]. *Allergy*, 2015, 70(5):540-546. DOI: 10.1111/all.12580.
- [210] Barbaro MP, Spanevello A, Palladino GP, et al. Exhaled matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in different biological phenotypes of asthma[J]. *Eur J Intern Med*, 2014, 25(1):92-96. DOI: 10.1016/j.ejim.2013.08.705.
- [211] Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, et al. Dupilumab for COPD with type 2 inflammation indicated by eosinophil counts [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(3):205-214. DOI: 10.1056/NEJMoa2303951.
- [212] Pfeffer PE, Ali N, Murray R, et al. Comparative effectiveness of anti-IL5 and anti-IgE biologic classes in patients with severe asthma eligible for both[J]. *Allergy*, 2023, 78(7):1934-1948. DOI: 10.1111/all.15711.
- [213] Minagawa S, Lou J, Seed RI, et al. Selective targeting of TGF- β activation to treat fibroinflammatory airway disease[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(241): 241ra79. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008074.
- [214] Zhang H, Hu Z, Wang S, et al. Association of general and abdominal obesity with lung function, FeNO, and blood eosinophils in adult asthmatics: findings from NHANES 2007-2012[J]. *Front Physiol*, 2023, 14: 1019123. DOI: 10.3389/fphys.2023.1019123.
- [215] Komakula S, Khatri S, Mermis J, et al. Body mass index is associated with reduced exhaled nitric oxide and higher exhaled 8-isoprostanes in asthmatics[J]. *Respir Res*, 2007, 8(1):32. DOI: 10.1186/1465-9921-8-32.
- [216] Gibeon D, Batuwita K, Osmond M, et al. Obesity-associated severe asthma represents a distinct clinical phenotype: analysis of the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry Patient cohort according to BMI[J]. *Chest*, 2013, 143(2): 406-414. DOI: 10.1378/chest.12-0872.
- [217] Halim TY, Steer CA, Mathä L, et al. Group 2 innate lymphoid cells are critical for the initiation of adaptive T helper 2 cell-mediated allergic lung inflammation[J]. *Immunity*, 2014, 40(3): 425-435. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.01.011.
- [218] Oliphant CJ, Hwang YY, Walker JA, et al. MHCII-mediated dialog between group 2 innate lymphoid cells and CD4(+) T cells potentiates type 2 immunity and promotes parasitic helminth expulsion[J]. *Immunity*, 2014, 41(2): 283-295. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.06.016.
- [219] Smith SG, Chen R, Kjarsgaard M, et al. Increased numbers of activated group 2 innate lymphoid cells in the airways of patients with severe asthma and persistent airway eosinophilia[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(1): 75-86.e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.05.037.
- [220] Evans PM, O'Connor BJ, Fuller RW, et al. Effect of inhaled corticosteroids on peripheral blood eosinophil counts and density profiles in asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1993, 91(2): 643-650. DOI: 10.1016/0091-6749(93)90270-p.
- [221] Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, et al. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172(4): 453-459. DOI: 10.1164/rccm.200411-1498OC.
- [222] Mukherjee M, Nair P. Blood or sputum eosinophils to guide asthma therapy?[J]. *Lancet Respir Med*, 2015, 3(11): 824-825. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00419-1.
- [223] Agache I, Akdis CA. Precision medicine and phenotypes, endotypes, genotypes, regiotypes, and theratypes of allergic diseases[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(4): 1493-1503. DOI: 10.1172/JCI124611.
- [224] Baines KJ, Simpson JL, Bowden NA, et al. Differential gene expression and cytokine production from neutrophils in asthma phenotypes[J]. *Eur Respir J*, 2010, 35(3):522-531. DOI: 10.1183/09031936.00027409.
- [225] Paganin F, S  n  terre E, Chanez P, et al. Computed tomography of the lungs in asthma: influence of disease severity and etiology[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 153(1):110-114. DOI: 10.1164/ajrccm.153.1.8542102.
- [226] Webb WR. High-resolution computed tomography of obstructive lung disease[J]. *Radiol Clin North Am*, 1994, 32(4):745-757.
- [227] Liu L, Zhang X, Zhang L, et al. Reduced bronchodilator reversibility correlates with non-type 2 high asthma and future exacerbations: a prospective cohort study[J]. *Respir Med*, 2022, 200: 106924. DOI: 10.1016/j.rmed.2022.106924.
- [228] Kuo CS, Pavlidis S, Loza M, et al. A transcriptome-driven analysis of epithelial brushings and bronchial biopsies to define asthma phenotypes in U-BIOPRED[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(4): 443-455. DOI: 10.1164/rccm.201512-2452OC.
- [229] Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(19):1800-1809. DOI: 10.1056/NEJMoa2034975.
- [230] Wechsler ME, Ruddy MK, Pavord ID, et al. Efficacy and safety of itepekimab in patients with moderate-to-severe

- Asthma[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(18):1656-1668. DOI: 10.1056/NEJMoa2024257.
- [231] Kelsen SG, Agache IO, Soong W, et al. Astegolimab (anti-ST2) efficacy and safety in adults with severe asthma: a randomized clinical trial[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 148(3): 790-798. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.03.044.
- [232] Niessen NM, Fricker M, McDonald VM, et al. T2-low: what do we know?: past, present, and future of biologic therapies in noneosinophilic asthma[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2022, 129(2):150-159. DOI: 10.1016/j.anai.2022.04.020.
- [233] Robinson DS, Campbell DA, Durham SR, et al. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma[J]. *Eur Respir J*, 2003, 22(3):478-483. DOI: 10.1183/09031936.03.00017003.
- [234] Barranco P, Pérez-Francés C, Quirce S, et al. Consensus document on the diagnosis of severe uncontrolled asthma [J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2012, 22(7):460-475; quiz 2 p following 475.
- [235] Wang E, Wechsler ME, Tran TN, et al. Characterization of severe asthma worldwide: data from the International Severe Asthma Registry[J]. *Chest*, 2020, 157(4):790-804. DOI: 10.1016/j.chest.2019.10.053.
- [236] Sheshadri A, Hoffman EA, Castro M. Can computed tomography help us identify asthmatic phenotypes? [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(3): 739-740. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.12.1036.
- [237] 杨雯娟, 刘春涛. 支气管哮喘不可逆气流受限相关因素的研究进展[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(9):691-693. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2013.09.014.
- [238] Zhang L, Gang J, Zhigang C, et al. Irreversible airway obstruction assessed by high-resolution computed tomography (HRCT), exhaled nitric oxide (FENO), and biological markers in induced sputum in patients with asthma[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2014, 126(17-18): 515-523. DOI: 10.1007/s00508-014-0568-7.
- [239] Jackson DJ, Busby J, Pfeffer PE, et al. Characterisation of patients with severe asthma in the UK severe asthma registry in the biologic era[J]. *Thorax*, 2021, 76(3): 220-227. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215168.
- [240] Gamble J, Stevenson M, Heaney LG. A study of a multi-level intervention to improve non-adherence in difficult to control asthma[J]. *Respir Med*, 2011, 105(9): 1308-1315. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.03.019.
- [241] Chanez P, Wenzel SE, Anderson GP, et al. Severe asthma in adults: what are the important questions? [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119(6): 1337-1348. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.11.702.
- [242] Schoettler N, Strek ME. Recent advances in severe asthma: from phenotypes to personalized medicine[J]. *Chest*, 2020, 157(3):516-528. DOI: 10.1016/j.chest.2019.10.009.
- [243] Chan A, De Simoni A, Wileman V, et al. Digital interventions to improve adherence to maintenance medication in asthma[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 6(6): CD013030. DOI: 10.1002/14651858.CD013030.pub2.
- [244] Bender BG, Apter A, Bogen DK, et al. Test of an interactive voice response intervention to improve adherence to controller medications in adults with asthma[J]. *J Am Board Fam Med*, 2010, 23(2): 159-165. DOI: 10.3122/jabfm.2010.02.090112.
- [245] 徐智. 气雾剂吸入疗法中的药学服务[J]. *药学服务与研究*, 2010, 10(1):63-65. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2838.2010.01.018.
- [246] Fink JB, Rubin BK. Problems with inhaler use: a call for improved clinician and patient education[J]. *Respir Care*, 2005, 50(10):1360-1374; discussion 1374-1375.
- [247] Basheti I, Mahboub B, Salameh L, et al. Assessment of novel inhaler technique reminder labels in image format on the correct demonstration of inhaler technique skills in asthma: a single-blinded randomized controlled trial [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(2): 150. DOI: 10.3390/ph14020150.
- [248] Basheti IA, Obeidat NM, Reddel HK. Effect of novel inhaler technique reminder labels on the retention of inhaler technique skills in asthma: a single-blind randomized controlled trial[J]. *NPJ Prim Care Respir Med*, 2017, 27(1): 9. DOI: 10.1038/s41533-017-0011-4.
- [249] Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control[J]. *Eur Respir J*, 2008, 32(3):545-554. DOI: 10.1183/09031936.00155307.
- [250] Howden-Chapman P, Pierse N, Nicholls S, et al. Effects of improved home heating on asthma in community dwelling children: randomised controlled trial[J]. *BMJ*, 2008, 337:a1411. DOI: 10.1136/bmj.a1411.
- [251] Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, et al. Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174(2): 127-133. DOI: 10.1164/rccm.200510-1589OC.
- [252] Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175(8):783-790. DOI: 10.1164/rccm.200511-1746OC.
- [253] Comhair SA, Gaston BM, Ricci KS, et al. Detrimental effects of environmental tobacco smoke in relation to asthma severity[J]. *PLoS One*, 2011, 6(5): e18574. DOI: 10.1371/journal.pone.0018574.
- [254] Lehrer PM, Vaschillo E, Vaschillo B, et al. Biofeedback treatment for asthma[J]. *Chest*, 2004, 126(2): 352-361. DOI: 10.1378/chest.126.2.352.
- [255] Lehrer PM, Irvin CG, Lu SE, et al. Heart rate variability biofeedback does not substitute for asthma steroid controller medication[J]. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 2018, 43(1): 57-73. DOI: 10.1007/s10484-017-9382-0.
- [256] Alahmadi FH, Keevil B, Elsev L, et al. Serum inhaled corticosteroid detection for monitoring adherence in severe asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(12):4279-4287.e6. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.05.041.
- [257] Ramsahai JM, Simpson JL, Cook A, et al. Randomised controlled trial for the titration of oral corticosteroids using markers of inflammation in severe asthma[J]. *Thorax*, 2023, 78(9): 868-874. DOI: 10.1136/thorax-2021-217865.
- [258] Mansur AH, Afridi L, Sullivan J, et al. Continuous terbutaline infusion in severe asthma in adults: a retrospective study of long-term efficacy and safety[J]. *J Asthma*, 2014, 51(10): 1076-1082. DOI: 10.3109/02770903.2014.939281.
- [259] Baggott C, Hardy JK, Sparks J, et al. Epinephrine (adrenaline) compared to selective beta-2-agonist in adults or children with acute asthma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Thorax*, 2022, 77(6):563-572. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2021-217124.
- [260] Kerstjens HA, Disse B, Schröder-Babo W, et al. Tiotropium

- improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128(2): 308-314. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.04.039.
- [261] Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(13): 1198-1207. DOI: 10.1056/NEJMoa1208606.
- [262] Cazzola M, Rogliani P, Matera MG. Might it be appropriate to anticipate the use of long-acting muscarinic antagonists in asthma? [J]. *Drugs*, 2023, 83(11): 957-965. DOI: 10.1007/s40265-023-01897-2.
- [263] National Institute for Health and Care Excellence. Omalizumab for treating severe persistent allergic asthma [EB/OL]. [2023-10-01] <https://www.nice.org.uk/guidance/ta278>.
- [264] Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(8): 804-811. DOI: 10.1164/rccm.201208-1414OC.
- [265] Casale TB, Luskin AT, Busse W, et al. Omalizumab effectiveness by biomarker status in patients with asthma: evidence from PROSPERO, a prospective real-world study[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7(1): 156-164.e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.04.043.
- [266] 林江涛. 抗 IgE 治疗过敏性哮喘的长期有效性和安全性[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(9): 733-736. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.09.017.
- [267] Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(13): 1198-1207. DOI: 10.1056/NEJMoa1403290.
- [268] Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(10): 973-984. DOI: 10.1056/NEJMoa0808991.
- [269] Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(10): 985-993. DOI: 10.1056/NEJMoa0805435.
- [270] Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(13): 1189-1197. DOI: 10.1056/NEJMoa1403291.
- [271] Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2012, 380(9842): 651-659. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X.
- [272] Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132(5): 1086-1096.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.05.020.
- [273] FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2016, 388(10056): 2128-2141. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8.
- [274] Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2016, 388(10056): 2115-2127. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
- [275] Kavanagh JE, Hearn AP, Dhariwal J, et al. Real-world effectiveness of benralizumab in severe eosinophilic asthma[J]. *Chest*, 2021, 159(2): 496-506. DOI: 10.1016/j.chest.2020.08.2083.
- [276] Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(1): 46-59. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30406-5.
- [277] Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(26): 2486-2496. DOI: 10.1056/NEJMoa1804092.
- [278] Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial[J]. *Lancet*, 2016, 388(10039): 31-44. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30307-5.
- [279] Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(26): 2475-2485. DOI: 10.1056/NEJMoa1804093.
- [280] Dupin C, Belhadi D, Guilleminault L, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of severe asthma in a real-life French multi-centre adult cohort[J]. *Clin Exp Allergy*, 2020, 50(7): 789-798. DOI: 10.1111/cea.13614.
- [281] Corren J, Ambrose CS, Sařapa K, et al. Efficacy of tezepelumab in patients with severe, uncontrolled asthma and perennial allergy[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(12): 4334-4342. e6. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.07.045.
- [282] Keir HR, Shoemark A, Dicker AJ, et al. Neutrophil extracellular traps, disease severity, and antibiotic response in bronchiectasis: an international, observational, multicohort study[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(8): 873-884. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30504-X.
- [283] Moss RB. Severe fungal asthma: a role for biologics and inhaled antifungals[J]. *J Fungi (Basel)*, 2023, 9(1): 85. DOI: 10.3390/jof9010085.
- [284] Bilocca D, Hargadon B, Pavord ID, et al. The role of oral methotrexate as a steroid sparing agent in refractory eosinophilic asthma[J]. *Chron Respir Dis*, 2018, 15(1): 85-87. DOI: 10.1177/1479972317709650.
- [285] Kalra SS, Lamia I. A rare case of refractory asthma managed with azathioprine[J]. *J Asthma*, 2020, 57(9): 1039-1041. DOI: 10.1080/02770903.2019.1628252.
- [286] Danek CJ, Lombard CM, Dungworth DL, et al. Reduction in airway hyperresponsiveness to methacholine by the application of RF energy in dogs[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2004, 97(5): 1946-1953. DOI: 10.1152/japplphysiol.01282.2003.
- [287] Brown RH, Wizeman W, Danek C, et al. Effect of bronchial thermoplasty on airway distensibility[J]. *Eur Respir J*, 2005,

- 26(2):277-282. DOI: 10.1183/09031936.05.00006605.
- [288] Brown RH, Wizeman W, Danek C, et al. In vivo evaluation of the effectiveness of bronchial thermoplasty with computed tomography[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2005, 98(5): 1603-1606. DOI: 10.1152/japplphysiol.01210.2004.
- [289] Cox PG, Miller J, Mitzner W, et al. Radiofrequency ablation of airway smooth muscle for sustained treatment of asthma: preliminary investigations[J]. *Eur Respir J*, 2004, 24(4):659-663. DOI: 10.1183/09031936.04.00054604.
- [290] Pretolani M, Dombret MC, Thabut G, et al. Reduction of airway smooth muscle mass by bronchial thermoplasty in patients with severe asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190(12): 1452-1454. DOI: 10.1164/rccm.201407-1374LE.
- [291] Cox G, Thomson NC, Rubin AS, et al. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(13): 1327-1337. DOI: 10.1056/NEJMoa064707.
- [292] Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, et al. Long-term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: asthma intervention research (AIR) trial[J]. *BMC Pulm Med*, 2011, 11:8. DOI: 10.1186/1471-2466-11-8.
- [293] 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(2):116-124. DOI: 10.1164/rccm.200903-0354OC.
- [294] Castro M, Rubin A, Laviolette M, et al. Persistence of effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe asthma[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2011, 107(1):65-70. DOI: 10.1016/j.anai.2011.03.005.
- [295] 农英, 苏楠, 林江涛, 等. 支气管热成形术治疗重度支气管哮喘的有效性和安全性研究[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(3): 177-182. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.03.007.
- [296] 农英, 林江涛, 陈昕, 等. 真实世界重度支气管哮喘患者支气管热成形术后两年的效果评价[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(22): 1730-1735. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200211-00245.
- [297] 顾宪民, 林江涛, 农英, 等. 支气管热成形术对重症支气管哮喘患者气道重塑、哮喘控制水平和生活质量的影响[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(20):1573-1577. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200217-00311.
- [298] Chernyavsky IL, Russell RJ, Saunders RM, et al. In vitro, in silico and in vivo study challenges the impact of bronchial thermoplasty on acute airway smooth muscle mass loss [J]. *Eur Respir J*, 2018, 51(5): 1701680. DOI: 10.1183/13993003.01680-2017.
- [299] Haj Salem I, Gras D, Joubert P, et al. Persistent reduction of mucin production after bronchial thermoplasty in severe asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199(4): 536-538. DOI: 10.1164/rccm.201811-2064LE.
- [300] Pretolani M, Bergqvist A, Thabut G, et al. Effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe refractory asthma: clinical and histopathologic correlations[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139(4): 1176-1185. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.08.009.
- [301] Chakir J, Haj-Salem I, Gras D, et al. Effects of bronchial thermoplasty on airway smooth muscle and collagen deposition in asthma[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2015, 12(11): 1612-1618. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201504-2080C.
- [302] Denner DR, Doeing DC, Hogarth DK, et al. Airway inflammation after bronchial thermoplasty for severe asthma[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2015, 12(9): 1302-1309. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201502-0820C.
- [303] Langton D, Ing A, Bennetts K, et al. Bronchial thermoplasty reduces gas trapping in severe asthma[J]. *BMC Pulm Med*, 2018, 18(1): 155. DOI: 10.1186/s12890-018-0721-6.
- [304] Facciolo N, Di Stefano A, Pietrini V, et al. Nerve ablation after bronchial thermoplasty and sustained improvement in severe asthma[J]. *BMC Pulm Med*, 2018, 18(1):29. DOI: 10.1186/s12890-017-0554-8.
- [305] Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, et al. Bronchial thermoplasty: long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132(6): 1295-1302. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.08.009.
- [306] 农英, 林江涛, 苏楠, 等. 183 例次支气管热成形术后近期呼吸不良事件分析[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2017, 40(3): 176-181. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.03.007.
- [307] Chaudhuri R, Rubin A, Sumino K, et al. Safety and effectiveness of bronchial thermoplasty after 10 years in patients with persistent asthma (BT10+): a follow-up of three randomised controlled trials[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(5): 457-466. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30408-2.
- [308] Cox G, Miller JD, McWilliams A, et al. Bronchial thermoplasty for asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173(9): 965-969. DOI: 10.1164/rccm.200507-1162OC.
- [309] Pavord ID, Cox G, Thomson NC, et al. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(12): 1185-1191. DOI: 10.1164/rccm.200704-5710C.
- [310] Nong Y, Lin JT. Puzzling onsets of pneumonia sequentially after each session of bronchial thermoplasty: a case report[J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1):211. DOI: 10.1186/s12890-020-01243-2.
- [311] Langton D, Sha J, Ing A, et al. Bronchial thermoplasty in severe asthma in Australia[J]. *Intern Med J*, 2017, 47(5): 536-541. DOI: 10.1111/imj.13372.
- [312] Langton D, Ing A, Fielding D, et al. Bronchodilator responsiveness as a predictor of success for bronchial thermoplasty[J]. *Respirology*, 2019, 24(1): 63-67. DOI: 10.1111/resp.13375.
- [313] Hall CS, Quirk JD, Goss CW, et al. Single-session bronchial thermoplasty guided by (129)Xe magnetic resonance imaging. A pilot randomized controlled clinical trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 202(4): 524-534. DOI: 10.1164/rccm.201905-1021OC.
- [314] Svenningsen S, Nair P, Eddy RL, et al. Bronchial thermoplasty guided by hyperpolarised gas magnetic resonance imaging in adults with severe asthma: a 1-year pilot randomised trial[J]. *ERJ Open Res*, 2021, 7(3): 00268-02021 [pii]. DOI: 10.1183/23120541.00268-2021.
- [315] 林江涛, 农英, 李时悦, 等. 支气管热成形术手术操作及围手术期管理规范[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2017, 40(3): 170-175. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.03.006.
- [316] 林江涛, 裴若帆. 重视支气管热成形术治疗重度支气管哮喘的适宜人群及作用机制研究[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(3): 161-163. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.03.001.
- [317] 郭钊明, 黄楚栓, 刘建博, 等. 难治性哮喘的中医辨治思考[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(7):2928-2931.
- [318] 杨宏志. 难治性哮喘中医辨因防治初探[J]. *中华中医药*

- 杂志, 2013, 28(3):712-714.
- [319] 赖芳, 翁燕娜, 张燕, 等. 国医大师晁恩祥教授防治重症支气管哮喘经验总结[J]. 中国中医急症, 2015, 24(10): 1767-1768. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2015.10.026.
- [320] 唐斌擎, 石克华, 方泓, 等. 全蝎蜈蚣颗粒剂治疗难治性哮喘的临床疗效研究[J]. 天津中医药, 2019, 36(4):356-359. DOI: 10.11656/j.issn.1672-1519.2019.04.11.
- [321] 沈自尹, 张丽丽, 汪敏刚, 等. 对长期应用激素治疗的哮喘患者, 用中医的补肾法为主以戒除激素的初步探讨[J]. 上海中医药杂志, 1964, (10): 1-4, 7. DOI: 10.16305/j.1007-1334.1964.10.001.
- [322] 代昭欣, 程云, 于雪莲, 等. 基于“相火理论”应用潜阳封髓法治疗难治性哮喘[J]. 中医杂志, 2022, 63(9):889-893. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2022.09.017.
- [323] 秦欣欣, 吴华阳, 王建云, 等. 基于“肾阳虚、肺络热”探析重症哮喘的诊治思路[J]. 北京中医药, 2022, 41(2): 157-159. DOI: 10.16025/j.1674-1307.2022.02.011.
- [324] 鲁艳芳. 陈陶后教授治疗难治性哮喘经验总结[J]. 中国中西医结合儿科学, 2009, 1(4):321-322. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3865.2009.04.008.
- [325] 代媛媛. 李国勤教授治疗难治性哮喘临床验案 1 例[J]. 吉林中医药, 2011, 31(4): 353-354. DOI: 10.3969/j.issn.1003-5699.2011.04.041.
- [326] 张京安, 马宇舟. 中西医结合提高支气管哮喘疗效的途径和方法[J]. 中国中西医结合杂志, 1994, (4):249-251.
- [327] 骆琼珍, 林江涛. 青蒿琥酯在肺部疾病的研究进展[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2015, 14(6): 611-614. DOI: 10.7507/1671-6205.2015147.
- [328] 王瑞茵, 林江涛. 青蒿琥酯对哮喘治疗作用的研究进展[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2019, 18(5):495-498. DOI: 10.7507/1671-6205.201808034.
- [329] Zhang J, Li Y, Wan J, et al. Artesunate: a review of its therapeutic insights in respiratory diseases[J]. Phytomedicine, 2022, 104: 154259. DOI: 10.1016/j.phymed.2022.154259.
- [330] 骆琼珍, 林江涛, 李鸿, 等. 青蒿琥酯对烟草烟雾暴露小鼠肺氧化损伤及Nrf2蛋白表达的影响[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(12): 960-965. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.12.011.
- [331] 王瑞茵, 李红雯, 张清, 等. 青蒿琥酯对哮喘小鼠气道反应性和气道炎症的影响[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(32): 2536-2541. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.32.014.
- [332] 王瑞茵, 林江涛, 王静茹, 等. 青蒿琥酯对哮喘小鼠嗜酸性粒细胞凋亡和Fas、Bcl-2基因蛋白表达的影响[J]. 南方医科大学学报, 2020, 40(1): 93-98. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2020.01.15.
- [333] Zhang J, Lin J. Efficacy of artesunate in asthma: based on network pharmacology and molecular docking[J]. J Thorac Dis, 2023, 15(4): 1658-1674. DOI: 10.21037/jtd-22-1437.
- [334] Zhang M, Lin J, Zhang J, et al. Artesunate inhibits airway remodeling in asthma via the MAPK signaling pathway[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1145188. DOI: 10.3389/fphar.2023.1145188.