

编者按：目前，按照《哮喘防治的全球倡议》(GINA)规范化诊治后，大多数哮喘患者使用现有药物能够得到有效治疗，但仍有5%~10%的重度(或难治性)哮喘患者的诊治并不理想。这些患者人数虽少，却消耗了较大部分医疗资源，也是哮喘死亡的重要原因。新近，美国胸科学会(ATS)和欧洲呼吸学会(ERS)在《欧洲呼吸杂志》上正式发表了《2014 ERS/ATS 重度哮喘国际诊疗指南》。其目标人群为从事重度哮喘诊治的呼吸科和变态反应科的专科医师，适应范围包括年龄≥6岁的儿童和成人重度哮喘患者。(Eur Respir J. 2014; 43: 343)

国际首个重度哮喘诊治指南公布

重度哮喘：新定义 重诊断 视国情

▲南京医科大学第一附属医院呼吸科 殷凯生



殷凯生 教授

难治性哮喘和激素依赖性哮喘比重度哮喘更需要关注相应的诊治指南，重度哮喘应及时接受哮喘专科医生的正确处理，遵循GINA和指南的建议进行个体化诊治。

新定义整合重度哮喘和难治性哮喘

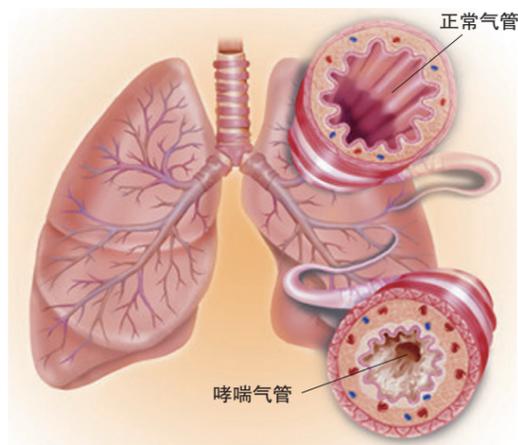
新指南提出，重度哮喘是指在前一年需要使用高剂量吸入糖皮质激素加一种二线药物(如长效 β_2 受体激动剂、支气管扩张剂)或在前一年 $\geq 50\%$ 的时间需要口服皮质类固醇的支气管哮喘患者，无论其哮喘是否获得控制均可定义为重度哮喘。该定义实际上包括重度哮喘和难治性哮喘两种不同的概念。前者包括了GINA指南中需要给予第四级和第五级治疗的哮喘病

例，而后者(即难治性哮喘)仅是需要给予第五级治疗的哮喘病例。从临床医生关注角度看，难治性哮喘仅占哮喘患者的5%，但其急诊就医率和住院率分别为轻、中度哮喘患者的15倍和20倍!

由于现有药物和治疗方案疗效不佳，导致患者四处寻医(是反复上“游医”当的主要人群)，也成为临床医生难以处理的重要疾病之一，因而比起根据

GINA第四级方案能够控制的哮喘，重度哮喘更需要相应的诊治指南。我国于2010年发布“难治性哮喘诊断与治疗专家共识”，就是在这种背景下诞生的。

在难治性哮喘中，有不少病例是属于口服激素依赖性哮喘患者。其中相当一部分患者是邮购所谓“根治”哮喘“单方”、“验方”造成。因此，如何预防和治疗激素依赖性哮喘病例，是一个值得重视的课题。



我国临床治疗还需结合国情

不主张使用未经证实的疗法和诊断策略诊治重度哮喘，是新指南的显著特点，且观点鲜明，对临床医师处理该类患者具有指导作用。但目前对于这一特定人群进行循证医学研究较为困难，证据不足并不能轻易否定某一疗法的价值。我国大多数医院尚未常规开展痰液嗜酸性粒细胞计数，而近年来呼出气一氧化氮检测正在迅速普及，操作也更为简便。因此，呼出气一氧化氮检测对于重度哮喘诊治的价值值得进一步评估。

另外，最新版GINA仍然把口服糖皮质激素列为第五级治疗方案中

的主要药物。新指南对此缺乏应有的重视，也是其不足之一。笔者认为，鉴于奥马珠单抗价格昂贵，一般患者难以承受，通过国产化仿制品竞争降低价格，可以使较多过敏性重度哮喘患者获益。吸入长效抗胆碱药物噻托溴铵，联合高剂量吸入糖皮质激素和长效 β_2 受体激动剂，可提高重度哮喘疗效，这被近年来循证医学研究所证实。其实，早在噻托溴铵问世前，临床就已常规把抗胆碱药物应用于激素依赖性哮喘患者。目的是尽量减少口服激素维持剂量，以减少其全身不良反应。

明确诊断和评估诱因是前提

处理重度哮喘患者的第一步是明确诊断。因为有一些久治不愈的“重度哮喘”，并不是支气管哮喘，只是临床症状与支气管哮喘相似的其他疾病或是可以出现“喘息”症状的其他疾病，如支气管炎、慢性心衰、过敏性支气管肺曲霉病等。为了鉴别诊断，必要时需要进行包括胸部CT，甚至纤维支气管镜在内的检查。对于非支气管哮喘患者，一味增加治

疗哮喘药物的剂量和种类徒劳无益。

其次，要评估患者合并症和诱发因素。如鼻窦炎、鼻息肉、心理因素、声带功能障碍、肥胖、吸烟、阻塞性睡眠呼吸暂停、过度换气综合征、激素的影响、甲状腺疾病、症状性胃食管反流疾病、药物(阿司匹林、非甾体抗炎药、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂)等。如有

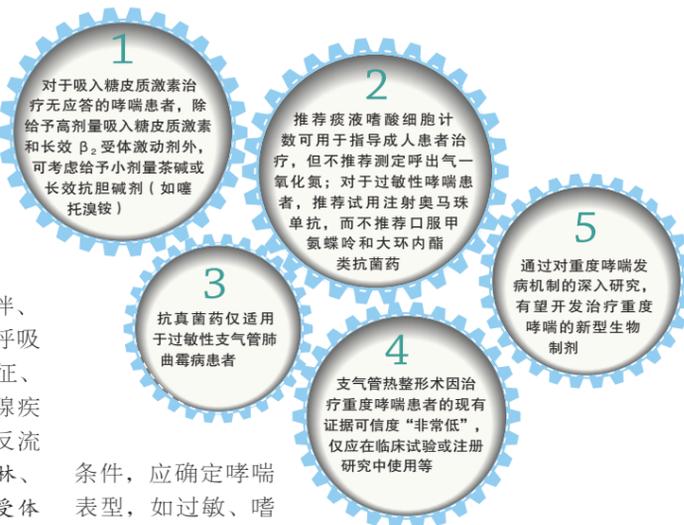


图1 新指南对重度哮喘提出有益建议

条件，应确定哮喘表型，如过敏、嗜酸性粒细胞、肥胖、早发或晚发。

重度哮喘：根据哮喘表型和生物标志物制定策略是方向

▲上海交通大学附属第一人民医院呼吸科 周新



周新 教授

新指南对临床有指导意义，根据哮喘表型及生物标志物特点制定安全有效的治疗方案是今后研究的方向。

新指南将难治性哮喘称为重度哮喘，重度哮

喘的定义是在哮喘诊断正确、合并症已排除或得到妥善处理时，需要高剂量吸入糖皮质激素联合其他1种控制药物和(或)全身糖皮质激素治疗才能维持控制或仍不能控制的哮喘。

既往对于重度哮喘或难治性哮喘没有完全统一

的命名和定义。在1999年和2000年，《欧洲呼吸杂志》和《美国呼吸和危重症杂志》分别发文首次定义了重度哮喘和难治性哮喘。2006年GINA指出，难治性哮喘患者通常对糖皮质激素的作用不敏感，且常常不能达到与其他哮喘患者相同的控制

水平。具体来讲，这类患者经GINA推荐的第四级治疗方案，即两种或以上控制药物加缓解药物治疗仍不能达到可接受的哮喘控制水平称为难治性哮喘。

重度哮喘是一种异质性疾患，表现出包括嗜酸性粒细胞性哮喘在内的多

种临床表型。新指南对重度哮喘的评估和治疗等作详细阐述，提出应用痰液嗜酸性粒细胞计数和呼出气一氧化氮检测指导治疗，以及抗IgE抗体、甲氨蝶呤、大环内酯类抗菌药、抗真菌药、支气管热成形术治疗重度哮喘的具体推荐意见。