

(上接第 22 版)

支气管哮喘应进行规范化治疗

▲ 第二军医大学附属长征医院 石昭泉



石昭泉 教授

针对哮喘的治疗药物分为控制性药物和缓解性药物两大类。控制性药物侧重于哮喘的炎症机制，主要药物包括吸入性皮质激素(ICS)、ICS/长效 β_2 受体激动剂混合制剂(ICS/LABA)等；缓解性药物则针对哮喘发作时气道痉挛的控制和缓解，主要药物包括短效吸入性 β_2 激动剂(SABA)、短效抗胆碱能药物(SAMA)、长效抗胆碱能药物(LAMA)、茶碱等。在哮喘整个治疗过程中，围绕哮喘病情评估、治疗方案的调整以及治疗反应的评价这三个环节进行。

根据国内外相关指南，哮喘分急性发作期、慢性持续期和临床缓解期，而哮喘的治疗侧重于急性发作期和慢性持续期，尤其是慢性持续期。

慢性持续期： 治疗分 5 个阶梯进行

哮喘患者的治疗方案需根据哮喘控制状态而在这五个阶梯之间升级或降级(表 1)。对每位患者的每次起始治疗时均需记录当前的相关症状、哮喘症状的控制及伴随的危险因素，并确认该患者能正确使用吸入装置，同时还需制定随访计划等。实施本次治疗后 2~3 个月需评估疗效，调整治疗(包括非药物治疗)。

急性发作期： 尽快缓解气道痉挛

哮喘患者常需急诊就

治或住院治疗，治疗目标是尽快缓解气道痉挛，纠正低氧血症，恢复肺功能，预防进一步恶化或再次发作，防治并发症。

轻度急性发作 定量气雾剂吸入 SABA，在第 1 h 内每 20 min 吸入 1~2 喷。随后轻度急性发作可调整为每 3~4 h 吸入 1~2 喷。效果不佳时可加缓释茶碱片，或加用 SAMA 吸入。

中度急性发作 吸入 SABA(常采用雾化吸入方法)，第 1 h 内可持续雾化吸入。联合应用雾化吸入 SAMA/皮质激素混悬液。也可联合静脉注射茶碱类。如果治疗效果不佳，尤其是在控制性药物治疗

的基础上发生的急性发作，应尽早口服皮质激素，同时吸氧。

重度至危重度 持续雾化吸入 SABA，联合雾化吸入 SAMA/皮质激素混悬液，以及静脉滴注茶碱类药物。吸氧。尽早静脉应用皮质激素，待病情得到控制和缓解后改为口服给药。注意维持水、电解质平衡，纠正酸碱失衡。当 pH<7.2 且合并代谢性酸中毒时，应适当补碱。经过上述治疗，临床症状和肺功能无改善甚至急性恶化者，应及时给予机械通气治疗。此外，应积极预防或治疗呼吸道感染。

表 1 根据哮喘病情控制分级制定阶梯治疗方案

降 级		治疗级别			升 级
第1级	第2级	第3级	第4级	第5级	
哮喘教育、环境控制					
按需使用短效 β_2 受体激动剂	按需使用短效 β_2 受体激动剂				
控制性药物	选用1种	选用1种	加用1种或以上	加用1种或2种	
	低剂量的ICS	低剂量的ICS加LABA	中剂量的ICS加LABA	口服小剂量的糖皮质激素	
	白三烯调节剂	中剂量的ICS	白三烯调节剂	抗IgE治疗	
		低剂量的ICS加白三烯调节剂	缓释茶碱		
		低剂量的ICS加缓释茶碱			

精准医学为哮喘提供新的治疗方向

▲ 上海交通大学医学院附属瑞金医院 汤葳



汤葳 副教授

2015 年以来，精准医学的概念在医药和研发领域被广泛提及。在哮喘防治领域，精准医疗模式也正在对这种既有遗传背景同时又有环境因素共同参与的慢性气道疾病的诊治模式产生一定的改变，尤其是在重度难治性哮喘中。然而，随着精准医学模式的推进，仅从临床表型出发已无法满足个体化精

准医学的目标，近年来，“哮喘内型”——即患者临床表型和生物标记物的检测结果结合成为哮喘精准医疗模式发展的主要方向。目前用于临床治疗的包括气道炎症无创监测模式和各类抗体的临床应用。

气道炎症无创监测主要包括呼出气一氧化氮(FeNO)的监测和诱导痰检测，前者主要反映气道 Th2 型炎症水平，与气道嗜酸粒细胞炎症有很好的相关性，目前可以用于反应吸入激素治疗的有效性、依从性的监测。

2011 年，美国胸科学会发表了 FeNO 检测的临床指南，为规范化临床应用提供了借鉴。而诱导痰的检测为精准判断气道炎症类型，选择合适的治疗

药物提供了前提。根据诱导痰的分类将哮喘分为嗜酸粒细胞浸润型、中性粒细胞浸润型、混合细胞浸润型和寡细胞浸润型。

目前，新型哮喘药物的治疗往往是基于不同气道炎症细胞类型的患者进行研究和推广。如嗜酸粒细胞型哮喘，IL-5 及其受体的单抗治疗在这一类患者中尤为有效；大环内酯类抗生素的长期抗炎治疗疗效又体现在中性粒细胞型哮喘患者或非嗜酸粒细胞性哮喘的患者中。

对于血清生物标记物的开发和应用也与单克隆抗体在哮喘的精准治疗密切相关。比如血清骨膜素因子 IL-4、IL-13 抗体或其受体的抗体治疗有效性

的主要判别指征。

而目前已纳入 GINA 指南的抗 IgE 抗体治疗也是基于患者血清 IgE 的水平进行选择的。

对于寡细胞性哮喘，平滑肌功能障碍可能是导致哮喘气道痉挛和气流受限的重要机制，支气管热成型术的治疗将为这类患者提供更好的治疗前景。

目前，哮喘的精准治疗和其他所有常见疾病一样，正在飞速地发展中。随着基因组测序技术快速进步及生物信息与大数据科学的交叉应用，未来更为精准的检测疾病亚型、监测疾病病情和最终达到个体化精准治疗的模式将越来越多的应用于哮喘，为患者提供更有效、更安全、更经济的治疗模式。

靶向治疗哮喘前景可观

▲ 上海中医药大学附属第七人民医院 李挺
第二军医大学附属长征医院呼吸与危重症医学科 商艳



商艳 副教授

随着对哮喘发病机制的不断研究，人们发现可通过对多种免疫异常靶点调控进而对病理性的免疫应答进行干预，力求达到治疗目的，这被称为哮喘的靶向治疗。近年来，这一领域成为人们竞相研究的热点，新药也层出不穷。

抗细胞因子抗体 哮喘发病过程中有许多炎症细胞及细胞因子共同参与，有效抑制细胞因子的作用，可起到防止哮喘发生发展的目的。

已有相关研究显示，使用可溶性 IL-4 受体的哮喘患者肺功能、哮喘症状和急性加重均有改善，但其作为哮喘的一种治疗方法还有待大样本临床研究。

两种人源化 IL-5 单克隆抗体 Reslizumab 和美泊利单抗等也已经开展临床研究，结果显示患者血清和痰中嗜酸粒细胞下降，但不能减轻组胺诱发的气道高反应性，这可能是由于在哮喘的发病过程中还有其他炎性细胞的参与。抗 IL-5 单克隆抗体如与其他药物联合应用可能发挥更好作用。

使用拮抗 IL-13 的单克隆抗体 Lebrikizumab 可增加哮喘患者第一秒用力呼气量，但对于哮喘症状、病情恶化率及生活质量无作用。

其他主要针对细胞因子的抗体还有 IL-2 受体拮抗剂、抗 IL-9 抗体、抗 TNF- α 抗体等，尚需要更全面的临床试验进行评估疗效。

抗 IgE 抗体 哮喘是由 IgE 抗体介导的变态反应性疾病，IgE 与哮喘发生及气道高反应性形成密切相关。

奥马珠单抗是抗 IgE 重组人单克隆抗体，2003 年经美国 FDA 批准已上市，适用于皮肤过敏原实验阳性的中、重度持续性哮喘患者，也适用于激素疗效不佳的患者。奥马珠单抗可改善哮喘症状评分，减少哮喘急性发作次数及激

素用量，改善哮喘患者生活质量，且其耐受性良好，可作为中、重度哮喘的第 5 级治疗方案，已写入 GINA 指南。

转录因子抑制剂 转录因子调节多种炎症基因的表达式，并在哮喘发病中起重要作用，成为新的哮喘治疗目标。

目前研究较多的有核因子 κB 路径抑制剂 IMD-0354、转录因子 GATA-3 抑制剂、信号传导子及转录激活子 6 抑制剂、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 激动剂等，尽管这些研究很多还在细胞或动物水平，但为哮喘的治疗提供了非常有潜力的靶点。

其他靶向药物 近年来，越来越多的治疗靶点被识别出来，并开发了针对性药物。如 Toll 样受体 9 激动剂、B 细胞激活因子受体拮抗剂、激酶抑制剂、脂氧素 A4 类似物等，但上述药物均尚存不足，能否成为有效的抗哮喘药物还需要进一步临床研究证实。

随着对哮喘发病机制认识的深入，根据哮喘不同类型选择特异性靶向治疗成为人们努力追求的目标。但由于免疫系统的复杂性和疾病的异质性，这些治疗靶点可能很难适用于所有患者。

尽管目前基础研究已经有了很大突破，发现了许多新药，但大部分还处在动物实验或早期临床试验阶段，有待于后期多中心大样本临床研究进行评价。但未来随着对哮喘不同临床表型、生物标记和基因图谱的认识，靶向治疗作为哮喘个体化治疗的一个方向，前景无疑是乐观的。

(下转第 24 版)