



全球哮喘管理和预防策略

2023年更新

© 2023全球哮喘倡议



全球哮喘管理和预防策略（2023年更新版）

读者须知：本报告旨在作为一部哮喘循证管理策略，供医务人员和决策者使用。据我们所知，本报告基于出版之日的现有最佳证据和医学共识及实践。在评估和治疗患者时，强烈建议医务人员运用自身专业判断，并考虑当地和国家/地区法规和指南。使用本文件时，发生的不当医疗保健行为，包括任何与当地或国家/地区法规或指南不符的医疗行为，GINA对此不承担任何法律责任。

因翻译时间仓促，翻译错误在所难免，欢迎批评指正。

凯西中国获GINA官方授权译制

建议引用名称：全球哮喘倡议《全球哮喘管理和预防策略》，2023年版本。

2023年5月更新。网址：www.ginasthma.org

目录

表格和图	5
前言	7
GINA委员会成员(2022年-2023年)	8
缩略词	10
方法学	13
GINA 2023有哪些新内容?	17
第1部分 成人、青少年和6岁及以上的儿童	21
第1章 哮喘的定义、描述和诊断.....	21
哮喘的定义.....	22
哮喘的描述.....	22
建立初步诊断.....	23
在已接受含有ICS药物治疗的患者中确认哮喘诊断	29
鉴别诊断.....	30
如何在其他情况下诊断哮喘	31
第2章 哮喘评估	33
概述.....	35
评估哮喘症状控制.....	36
评估未来不良结局风险.....	40
肺功能在评估哮喘控制中的作用	41
评估哮喘严重程度.....	42
第3章 哮喘治疗以控制症状并最大限度地降低未来风险.....	47
3.1. 哮喘管理的一般原则.....	48
哮喘管理的长期目标.....	49
患者与医疗专业人士的合作关系	49
基于控制的个性化哮喘管理	50
3.2. 症状控制和风险降低的药物和策略.....	53
哮喘药物.....	55
成人、青少年和6-11岁儿童哮喘治疗层级.....	68
第1级.....	68
第2级.....	71
第3级.....	74
第4级.....	76
第5级.....	78
评估治疗应答并调整治疗	81
调整哮喘治疗的其他策略.....	84
治疗其他可变的危险因素	84
其他治疗.....	86
非药物策略.....	88
咨询专家建议的指征.....	97
3.3. 哮喘自我管理教育和技能培训指导.....	98
有效使用吸入装置的技能培训	98

选择吸入装置时的共同决策	98
药物依从性和其他建议	101
哮喘信息	102
培训患者如何在医务人员指导下进行自我管理	103
3.4. 管理合并多种疾病的哮喘和特殊人群哮喘	106
管理多种合并症	106
COVID-19疫情期间的哮喘管理	109
特定人群或环境中的哮喘管理	112
3.5. 成人和青少年中的难治性和重度哮喘	120
定义：未控制、难治性和重度哮喘	121
患病率：有多少人患有重度哮喘？	121
重要性：重度哮喘的影响	122
研究和管理成人和青少年患者中难治性哮喘	127
评估和治疗重度哮喘表型	129
重度哮喘治疗的管理和监测	136
第4章. 哮喘恶化和急性发作的管理	139
概况	141
急性发作的诊断	142
通过书面哮喘行动计划自我管理急性发作	142
基层医疗机构中哮喘急性发作的管理（成人、青少年、6-11岁儿童）	147
急诊科哮喘急性发作的管理（成人、青少年、6-11岁儿童）	150
出院计划和随访	156
第5章. 具有哮喘、慢阻肺病或兼具两种特征的成人患者的诊断和初始治疗	159
目的	161
诊断成人患者哮喘和/或慢阻肺病的背景	161
具有慢性呼吸道症状患者的评估和管理	162
未来研究	167
第2部分.5岁及以下儿童	169
第6章 5岁及以下儿童的哮喘诊断和管理	169
6.1. 诊断	170
幼儿哮喘和喘息	170
哮喘的临床诊断	171
辅助检查	173
鉴别诊断	175
6.2. 评估和管理	177
哮喘管理的目标	177
哮喘评估	177
症状控制和降低风险的药物	179
5岁及以下儿童的哮喘治疗等级	181
评估治疗应答并调整治疗	184
吸入装置的选择	184
幼儿照护者的哮喘自我管理教育	186
6.3. 5岁及以下儿童哮喘恶化和急性发作的管理	187

急性发作的诊断.....	187
哮喘急性发作的初始家庭管理.....	188
5岁及以下儿童哮喘急性发作的基层医疗机构或医院管理.....	190
第7章 儿童哮喘的一级预防.....	195
导致儿童哮喘发病的因素.....	196
儿童哮喘风险增加或降低的相关因素.....	196
哮喘一级预防建议.....	199
第3部分 临床实践应用.....	201
第8章 医疗系统中实施的哮喘管理策略.....	201
简介.....	202
调整和实施哮喘临床实践指南.....	202
障碍和促成因素.....	204
高效实施干预的示例.....	204
实施流程的评估.....	205
GINA如何帮助实施?.....	205
参考文献.....	206

版权所有，

请勿复制或传播

表格和图

诊断

表1-1.	临床实践中的诊断流程图	24
表1-2.	成人、青少年和 6-11岁儿童的哮喘诊断标准	25
表1-3.	在已经接受含有ICS药物治疗的患者中确认哮喘诊断的步骤	28
表1-4.	如何降级含有ICS的药物治疗以帮助确认哮喘诊断	29
表1-5.	成人、青少年和6-11岁儿童的哮喘鉴别诊断	30

评估

表2-1.	成人、青少年和6-11岁儿童的哮喘评估	35
表2-2.	成人、青少年和6-11岁儿童哮喘控制的GINA评估	38
表2-3.	6-11岁儿童哮喘评估的具体问题	39
表2-4.	治疗后症状控制不佳且/或急性发作的患者的调查步骤	45

哮喘管理

表3-1.	医疗专业人士的沟通策略	49
表3-2.	个体化哮喘管理循环	50
表3-3.	群体层面与患者个体层面关于哮喘治疗的决策	52
表3-4.	哮喘药物术语	56
表3-5.	成人和青少年哮喘治疗路径	58

初始治疗选择

表3-6.	针对成人和青少年的初始哮喘治疗推荐方案	59
表3-7.	成人和青少年哮喘患者的初始治疗选择	60
表3-8.	诊断为哮喘的成人和青少年患者初始治疗选择流程图	61
表3-9.	6-11岁儿童哮喘初始治疗推荐方案	62
表3-10.	6-11岁哮喘儿童的初始治疗选择	63
表3-11.	6-11岁哮喘儿童的初始治疗流程图	64

主治疗图

表3-12.	针对成人和青少年的个体化管理，以控制症状并最大限度地降低未来风险	65
表3-13.	针对6-11岁儿童的个体化管理，以控制症状并最大限度地降低未来风险	66
表3-14.	吸入性糖皮质激素每日低、中、高标示剂量（单独使用或与LABA联合使用）	67
表3-15.	GINA路径1的药物和剂量：基于抗炎缓解剂（AIR）的治疗	80

长期管理

表3-16.	哮喘良好控制后的成人及青少年降级治疗选择	83
表3-17.	治疗潜在可纠正危险因素以减少急性发作	85
表3-18.	非药物干预-总结	88
表3-19.	室内过敏原规避措施的有效性	93
表3-20.	考虑转诊咨询专家建议（如可获得）的指征	97
表3-21.	医务人员和患者之间关于吸入装置选择的共同决策	99
表3-22.	吸入装置的选择和有效使用	100
表3-23.	哮喘患者对方维持治疗方案依从性不佳	102
表3-24.	哮喘信息	103

难治性和重度哮喘

表3-25. 有多少比例的成人患有难治性或重度哮喘?	121
表3-26. 决策树-研究和管理成人和青少年患者中难治性哮喘	123
表3-27. 决策树-评估和治疗重度哮喘表型	124
表3-28. 决策树-考虑附加生物制剂的2型靶向治疗	125
表3-29. 决策树-监测和管理重度哮喘治疗	126

急性发作

表4-1. 增加哮喘相关死亡风险的因素	141
表4-2. 通过书面哮喘行动计划成人和青少年哮喘恶化的自我管理	146
表4-3. 基层医疗机构中哮喘急性发作的管理(成人、青少年、6-11岁儿童)	148
表4-4. 在急性治疗机构(例如急诊科)中管理哮喘急性发作	152
表4-5. 医院或急诊科治疗后的哮喘出院管理	157

哮喘、慢阻肺病和哮喘+慢阻肺病

表5-1. 当前哮喘和慢阻肺病的定义,以及哮喘-慢阻肺病重叠的临床描述	162
表5-2. 哮喘和/或慢阻肺病患者的初始治疗方法	163
表5-3. 哮喘和慢阻肺病的肺量计检查指标	164
表5-4. 用于区分具有哮喘和慢阻肺病特征患者的专科检查	166

5岁及以下儿童

表6-1. 5岁及以下儿童哮喘诊断的概率	171
表6-2. 在5岁及以下儿童中提示为哮喘诊断的特征	172
表6-3. 哪些症状特征提示为哮喘?	173
表6-4. 5岁及以下儿童中哮喘的常见鉴别诊断	175
表6-5. 5岁及以下儿童哮喘控制的GINA评估	178
表6-6. 5岁及以下儿童的个体化哮喘管理	183
表6-7. 5岁及以下儿童每日低剂量吸入性糖皮质激素	184
表6-8. 为5岁及以下儿童选择吸入装置	185
表6-9. 5岁及以下儿童的急性哮喘或喘息的管理	189
表6-10. 5岁及以下儿童哮喘急性发作的初始评估	190
表6-11. 5岁及以下儿童需要立即转入医院的指征	191
表6-12. 5岁及以下儿童哮喘急性发作的初始急诊科处理	192

儿童的哮喘一级预防

表7-1. 5岁及以下儿童哮喘一级预防建议	199
-----------------------	-----

实施策略

表8-1. 哮喘管理和预防的全球策略的实施方法	203
表8-2. 实施健康相关策略所需的基本要素	203
表8-3. 实施循证建议的障碍示例	204
表8-4. 哮喘管理中的高效实施干预的示例	204

前言

哮喘是影响所有年龄组人群的严重的全球健康问题。在许多国家/地区，尤其是在儿童中，哮喘患病率正在日益升高。虽然在一些国家/地区由哮喘引起的住院治疗和死亡人数有所下降，但哮喘仍给医疗保健系统和社会造成了难以承受的负担。这是由于哮喘导致劳动力丧失，尤其是儿童哮喘可对家庭造成负担。

今年，全球哮喘倡议组织迎来了30岁生日。30年来，它在全球范围内致力于将医学证据转化为更好的哮喘护理措施，改善哮喘患者生活质量。GINA由美国国家心肺和血液研究所联合世界卫生组织于1993年建立，它与世界各地的医务人员、研究人员、患者和公共卫生官员合作，致力于降低哮喘的患病率、发病率和死亡率。《哮喘管理和预防的全球策略》（《GINA策略报告》）于1995年首次发表，并自2002年以来由GINA科学委员会每年进行更新。报告根据最新高质量可用证据，为基层医务工作者、专家和相关医务人员提供指导。更多资源和支持性材料可在线查阅：www.ginasthma.org。

GINA支持全球在实现医疗保健的环境可持续性作出的努力，同时确保我们的指南反映临床优先性和环境优先性之间的最佳平衡，尤其是关注患者的安全。GINA亦助力在全球范围内普及有质量保证的有效药物并使此类药物更易获取，以减轻哮喘患病和死亡所带来的负担。自2001年以来，GINA每年举办一次世界哮喘日，目的是在国家 and 地方组织各种活动以提高对哮喘的认识，并对家庭和医务人员进行哮喘有效管理方面的教育。2023年世界哮喘日的主题是“全面关爱每一位哮喘患者”。

GINA是一个独立的组织，资金完全来自其教育出版物的销售和授权。GINA董事会由全球范围内在哮喘研究、哮喘临床管理、公共卫生、患者权益方面有杰出贡献的领导者组成。GINA科学委员会成员是来自世界各地的资深哮喘专家，他们不断评估和综合科学证据，为哮喘预防、诊断和管理提供指导。GINA传播工作组负责在全世界传播GINA资源。其成员与由患者代表及哮喘照护的领导者组成的全球关系网（GINA倡导组织）合作，开展哮喘教育项目并支持实施循证治疗。GINA的支持人员包括执行主任和项目经理。

我们感谢所有人为GINA项目取得成功而作出的卓越工作。我们特别感谢创始人兼科学董事Suzanne Hurd博士和创始人兼执行董事Claude Lenfant博士在直至2015年退休之前为促进GINA的发展所做的长期的不懈努力。我们感谢现任执行董事Rebecca Decker女士（学士、新闻学硕士）的宝贵付出和技能。我们还要感谢于2022年去世的J Mark Fitzgerald教授在这25年来对GINA的贡献。此外，我们感谢科学委员会的全体成员，他们在没有报酬或费用报销的情况下为评估证据和出席会议花费了大量时间，以及感谢GINA传播工作组和GINA倡导组织。

我们希望本报告能成为哮喘管理方面的有用资源，并能够帮助您与您的每一位患者合作，从而提供最佳的个体化治疗。

Helen K Reddel, 生物医学学士，博士

GINA科学委员会主席

Arzu Yorgancıoğlu, 医学博士

GINA董事会主席

GINA委员会成员（2022年-2023年）

GINA科学委员会

Helen K. Reddel, MBBS PhD, Chair
Woolcock Institute of Medical Research,
Macquarie University
Sydney, Australia

Leonard B. Bacharier, MD
Vanderbilt University Medical Center
Nashville, TN, USA

Eric D. Bateman, MD
University of Cape Town Lung Institute
Cape Town, South Africa

Matteo Bonini MD, PhD
Department of Cardiovascular and Thoracic Sciences,
Università Cattolica del Sacro Cuore
Rome, Italy
National Heart and Lung Institute (NHLI), Imperial College
London, UK

Louis-Philippe Boulet, MD
Université Laval
Québec, QC, Canada

Arnaud Bourdin, MD, PhD
Department of Respiratory Diseases, University of
Montpellier
Montpellier, France

Christopher Brightling, FMedSci, PhD
Leicester NIHR Biomedical Research Centre,
University of Leicester
Leicester, UK

Guy Brusselle, MD, PhD
Ghent University Hospital
Ghent, Belgium

Roland Buhl, MD PhD
Mainz University Hospital
Mainz, Germany

Jeffrey M. Drazen, MD
Brigham and Women's Hospital
Boston, MA, USA

Francine Ducharme, MD
Departments of Pediatrics and of Social and Preventive
Medicine, Sainte-Justine University Health Centre,
University of Montreal
Montreal, Quebec, Canada

Liesbeth Duijts, MD MSc PhD
University Medical Center
Rotterdam, The Netherlands

Louise Fleming, MBChB MD
Royal Brompton Hospital
London, United Kingdom

Hiromasa Inoue, MD
Kagoshima University
Kagoshima, Japan

Fanny Wai-san Ko, MD
The Chinese University of Hong Kong
Hong Kong

Refiloe Masekela MBBCh, PhD
Department of Paediatrics and Child Health, University of
KwaZulu Natal
Durban, South Africa

Kevin Mortimer, BA/MA, MB/BChir, PhD
Liverpool School of Tropical Medicine
Liverpool, UK
Department of Paediatrics and Child Health, College of
Health Sciences, School of Clinical Medicine, University of
KwaZulu-Natal, Durban, South Africa

Paulo Pitrez, MD, PhD
Hospital Moinhos de Vento
Porto Alegre, Brazil

Sundeep Salvi MD, PhD
Pulmocare Research and Education (PURE) Foundation
Pune, India

Aziz Sheikh, BSc, MBBS, MSc, MD
The University of Edinburgh
Edinburgh, United Kingdom

GINA董事会

Arzu Yorgancioglu, MD Chair
Celal Bayar University
Department of Pulmonology
Manisa, Turkey

Keith Allan, CBiol, MRSB
Patient Partner
University Hospitals of Leicester
Leicester, UK

Eric D. Bateman, MD
University of Cape Town Lung Institute
Cape Town, South Africa
Guy Brusselle, MD, PhD
Ghent University Hospital
Ghent, Belgium

Muhwa Jeremiah Chakaya, MD
Respiratory Society of Kenya
Department of Medicine, Therapeutics, Dermatology and
Psychiatry, Kenyatta University
Nairobi, Kenya

Alvaro A. Cruz, MD
Federal University of Bahia
Salvador, BA, Brazil

Hiromasa Inoue, MD
Kagoshima University
Kagoshima, Japan

Jerry A. Krishnan, MD PhD
University of Illinois Hospital & Health Sciences System
Chicago, IL, USA

Mark L. Levy, MD
Locum GP
London, UK

Helen K. Reddel, MBBS PhD
Woolcock Institute of Medical Research,
Macquarie University
Sydney, Australia

GINA传播工作组

Mark L. Levy, MD (Chair)
Locum GP
London, UK

Keith Allan, CBiol, MRSB
Patient Partner
University Hospitals of Leicester
Leicester, UK

Hiromasa Inoue, MD
Kagoshima University
Kagoshima, Japan

Helen K. Reddel, MBBS PhD, Chair
Woolcock Institute of Medical Research,
Macquarie University
Sydney, Australia

Arzu Yorgancioglu, MD
Celal Bayar University
Department of Pulmonology
Manisa, Turkey

GINA项目

Rebecca Decker, BS, MSJ
Kristi Rurey, AS

编辑助理

Charu Grover, PhD
Jenni Harman, BVSc, BA

平面设计助理

Kate Chisnall

信息设计

Tomoko Ichikawa, 理学硕士
Hugh Musick, 工商管理学硕士
医疗保健服务设计研究所
美国伊利诺伊大学芝加哥分校

GINA委员会成员的披露可见www.ginasthma.org网站

缩略词

ABPA	变应性支气管肺曲霉病
ACE	血管紧张素转化酶
ACQ	哮喘控制问卷
ACT	哮喘控制测试（另见cACT）
AERD	阿司匹林加重性呼吸系统疾病
AIR	抗炎缓解剂（参见第56页表3-4）
ANCA	抗中性粒细胞胞质抗体
Anti-IL4R α	抗白介素4受体 α （单克隆抗体）
Anti-IL5	抗白介素5（单克隆抗体）
Anti-IL5R	抗白介素5受体（单克隆抗体）
Anti-TSLP	抗胸腺基质淋巴细胞生成素（单克隆抗体）
APGAR	活动性、持续性、触发因素、哮喘药物、治疗应答
ATS/ERS	美国胸科学会和欧洲呼吸学会
BDP	二丙酸倍氯米松
BD	支气管舒张剂
BMI	体重指数
BNP	B型利尿钠肽
bpm	每分钟搏动次数
BTS	英国胸科学会
cACT	儿童哮喘控制测试
CBC	全部血细胞计数（也称为全血细胞计数[FBC]）
CDC	（美国）疾病预防与控制中心
CI	置信区间
COPD	慢性阻塞性肺疾病
COVID-19	新型冠状病毒感染
CRP	C反应蛋白
CRSwNP	慢性鼻窦炎伴鼻息肉
CRSsNP	慢性鼻窦炎不伴鼻息肉
CT	计算机断层扫描
CXR	胸部X光检查
DLCO	肺一氧化碳弥散量
DEXA	双能X光吸光测定

DPI	干粉吸入剂
ED	急诊科
EGPA	嗜酸性肉芽肿性多血管炎
FeNO	呼出气一氧化氮浓度
FEV ₁	第一秒用力呼气容积（通过肺量计测量）
FVC	用力肺活量（通过肺量计测量）
FEV ₁ /FVC	第一秒用力呼气容积与用力肺活量的比值
GERD	胃食管反流病（在一些国家被称为GORD）
GOLD	慢性阻塞性肺疾病全球倡议
GRADE	建议分级评估、制定和评价（一种制定临床实践指南的方法）
HDM	室内尘螨
HEPA	高效空气过滤器
HFA	氢氟烷烃抛射剂
HIV/AIDS	人类免疫缺陷病毒/获得性免疫缺陷综合征
ICS	吸入性糖皮质激素
Ig	免疫球蛋白
IL	白介素
IM	肌内
ICU	重症监护室
IV	静脉内
LABA	长效β ₂ 受体激动剂
LAMA	长效毒蕈碱受体拮抗剂（也称为长效抗胆碱能药物）
LMIC	中低收入国家
LTRA	白三烯受体拮抗剂（也称为白三烯调节剂）
MART	维持和缓解药物治疗（ICS-福莫特罗）；在一些国家称为SMART（单吸入装置维持和缓解药物治疗）
n.a	不适用
NSAID	非甾体抗炎药
NO ₂	二氧化氮（空气污染物）
O ₂	氧气
OCS	口服糖皮质激素
OSA	阻塞性睡眠呼吸暂停
PaCO ₂	动脉二氧化碳分压

PaO ₂	动脉血氧分压
PEF	呼气流量峰值
PM10	粒径小于或等于10微米的颗粒物（空气污染）
pMDI	加压定量吸入装置
QTc	心电图上经校正的QT间期
RCT	随机对照试验
SABA	短效β ₂ 受体激动剂
SC	皮下
SCIT	皮下过敏原免疫治疗
sIgE	特异性免疫球蛋白E
SLIT	舌下免疫疗法
SO ₂	二氧化硫（空气污染物）
T2	2型气道炎症（一种哮喘表型）
TSLP	胸腺基质淋巴细胞生成素
URTI	上呼吸道感染
VCD	声带功能障碍（包括诱导性喉梗阻）
WHO	世界卫生组织
WHO-PEN	基础医疗中重要非传染性疾病干预的世界卫生组织（WHO）工具包项目

方法学

GINA科学委员会

GINA科学委员会成立于2002年，旨在评估已发表的哮喘管理和预防研究，评估这些研究对GINA中提出的建议的影响，并对这些文件进行年度更新。委员会成员均为哮喘研究和临床实践领域的公认领导者，具有专业科学知识，为委员会的任务做出贡献。他们受邀在短期内自愿提供服务。委员会可广泛代表成人和儿童学科，成员来自不同的地理区域。科学委员会通常每年进行两次会议，与美国胸科学会（ATS）和欧洲呼吸学会（ERS）国际会议同步召开，以评估哮喘相关的科学文献。在COVID-19疫情期间，每月在线举行科学委员会的会议。有关委员会成员的利益声明，请访问GINA网站www.ginasthma.org。

更新和修订GINA策略报告的流程

文献检索

详细信息见GINA网站（www.ginasthma.org/about-us/methodology）。总之，每年使用由科学委员会确定的筛选条件，进行两次涵盖过去18个月的PubMed检索。检索词包括哮喘、所有年龄、仅含摘要、临床试验或荟萃分析或系统综述以及在人体进行的条目。搜索不限于特定的PICOT（人群、干预、比较、结局、时间）问题。“临床试验”发布类型不仅包括常规随机对照试验，还包括实效性临床研究、真实世界研究和观察性研究。对系统综述的检索包括但不限于使用GRADE方法进行的检索¹。同时对其他国际组织发表的指南文件进行了额外检索。呼吸领域专业人士会受邀提交其他任何完整发表的且经同行评议的已发表文献以供审议，完整论文采用英文（或翻译成英文）提交；然而，由于文献审查的全面性，此类临时提交的材料很少导致报告的实质性变更。

系统综述

在哮喘和大多数其他治疗领域的循证建议方面，GINA独树一帜，对其建议的证据基础持续进行每年两次的更新。GINA不会自行开展或委托他人开展基于GRADE的评审，因为目前此类评审的成本较高，而且编写此类范围的综合实用报告需要大量的PICOT问题，同时也会限制GINA战略报告对哮喘管理方面新出现的证据和新发展的响应能力。但是，一旦使用GRADE方法进行的相关系统性回顾发表，科学委员会将其作为正常评估流程的一部分，对此类系统性回顾进行评估。GINA的建议持续性接受评估，并当发现新证据（包括针对特定主题的基于GRADE标准的系统综述）且需要更新时，将考虑对其进行更新。

文献筛选和评估

通过文献检索确定的每篇文章，在删除重复内容和已评估的文章后，均由编辑助理和至少两名无利益冲突的科学委员会成员在Covidence中预先进行相关性和质量筛选。选出的每篇文献至少由两名科学委员会成员进行质量和相关性审查，保证两名成员均不是文献作者（或共同作者），也不得有相关的利益冲突。对于已被接受发表并在印刷前在线发表的文章，如果有已批准/更正的副本编辑证明，则可接受全文评估。所有成员均会收到所有摘要和全文文献的副本，无利益冲突的成员有机会在会议前评估期间提出意见。成员们评估摘要和文献全文，并回答评估模板中的书面问题，即科学数据是否影响GINA建议，以及如果影响，应做出哪些具体变更。2020年，评估模板中提供了批判性评价技能标准（CASP）检查清单²，以协助评估系统综述。委员会评估的所有文献列表发布在GINA网站（www.ginasthma.org）上。

科学委员会会议期间的讨论和决定

每篇至少被一名审查员评估为可能影响GINA策略报告的文献将在科学委员会会议（远程或面对面）中讨论。该过程包括三个部分，如下所示：

1. **原创性研究和系统综述的质量和相关性。**首先，委员会根据审查员的回答和委员会成员的讨论，考虑文献与GINA策略报告的相关性、研究质量、结果可靠性以及结果解读。对于系统综述，如果可用，则考虑GRADE评估。然而，对于任何系统综述，GINA成员另需考虑其与综述所提出的问题的临床相关性，以及其中纳入的人群和研究设计的科学性和临床有效性。在本次讨论期间，可能会要求作者（或参与研究的成员）澄清或回答与研究相关的问题，但他们不得以其他方式参与本次关于文献质量和相关性的讨论。
2. **关于是否纳入证据的决定。**在此阶段，委员会决定文献或其结果是否会影响GINA的建议或声明，以及是否应将其纳入GINA策略报告中。由在场的委员会成员一致作出修改报告或引用参考文献的决定，并且同样，任何存在利益冲突的成员均不得参与这些决定。如果主席是正在评估的文献的作者，则指定另一位主席来领导第1部分讨论和第2部分关于该文献的决定。
3. **讨论GINA策略报告的相关变更。**如果委员会决定将文献或其结果纳入报告中，作者或有利益冲突的成员如果在场，可以参与后续有关报告变更的讨论和决定，包括报告中研究结果放在报告何处，以及该内容与GINA管理策略的现有（或其他新增）组成部分的合并方式。这些讨论可以立即进行，也可以随着新证据的出现或在对报告的其他变更达成一致和实施的情况下在一年内进行。上述管理利益冲突的方法也适用于出席GINA科学委员会会议的GINA董事会成员。

与先前所有的GINA策略报告一样，在适当情况下，对管理建议赋予了不同的证据级别。现行标准（表A：第15页）是基于美国国家心肺和血液研究所最初制定的标准。自2019年起，GINA在“A级”中纳入了有力的观察性证据。这些证据为建议的目标人群提供了一致的结果模式，并描述了在提出主要新建议时考虑的价值和偏好。为避免对观察性数据和系统综述的定位产生歧义，该表在2021年进行了更新。

新疗法和适应症

GINA策略报告是一份全球性策略文件。由于监管批准因国家/地区而异，并且生产企业不一定在所有国家/地区进行监管申报，因此GINA的某些建议在某些国家/地区可能未获批准。这对儿科而言尤其是一个问题，因为其对学龄前儿童和6-11岁儿童各种疾病的许多治疗建议均未获批准。

对于新疗法，GINA的目标是尽快向临床医生提供基于循证指导的新疗法及其在总体哮喘治疗策略中的地位；否则，监管机构的批准与许多国家定期更新的指南之间的差距仅能通过生产企业或分销商制作的推广或教育材料来填补。对于新疗法，若GINA科学委员会认为在相关哮喘人群中已有足够高质量证据证明其安全性和疗效或有效性，且其已被至少一家主要监管机构（例如欧洲药品管理局或美国食品药品监督管理局）批准用于哮喘治疗，才会形成建议，因为监管机构收到的有关新药物安全性和/或疗效的数据通常比GINA通过同行评议文献获得的数据更多。然而，GINA是否做出有关任何疗法的建议，或在任何特定人群中使用的决定，是基于最佳同行评议证据，而不是监管机构的说明书指示。

对于现有疗法，若出现关于新方案或针对不同人群的证据、且科学委员会认可这些关于安全性和疗效/有效性的证据，则可在这些情况下提出当时任何国家的监管适应症不一定涵盖的建议。由于GINA策略报告代表全球性策略，因此报告未提及“未获批准的”建议。但是，建议读者在评估和治疗患者时，应运用自己的专业判断，并考虑当地和国家/地区的指南和适用标准以及当地许可药物剂量。

外部审查

在每年出版之前，GINA策略报告均经过了患者权益倡导者以及来自多个国家/地区初级和专科诊疗护理领域的哮喘专家的广泛外部审查。全年还会通过GINA网站上的联系表，收集来自终端用户和利益相关者的反馈进行持续的外部审查。

表A.本报告中使用证据级别的描述

证据级别	证据来源	定义
A	随机对照试验（RCT）、系统综述、观察性证据。数据充分。	证据来自严格设计的RCT、相关研究的系统综述或观察性研究的终点指标，这些研究在推荐的目标人群中得到了一致的结果。A级证据需要较多的涉及大样本受试者的研究。
B	随机对照试验和系统综述。数据有限。	证据来自干预性研究的终点，这些研究仅包括有限的患者量、对RCT的事后或亚组分析或对此类RCT的系统综述。一般而言，B级证据基于很少量的随机试验，且研究规模较小，试验人群为非推荐的目标人群、或各随机试验结果稍不一致。
C	非随机试验或观察性研究。	证据来自非随机试验或观察性研究。
D	专家共识判断。	此类别仅在以下情况中使用：提供的某些指导意见被认为有价值，但针对该主题的临床文献不足以证明将其纳入其他类别中。专家共识是基于临床经验或知识，不同于上述列举的标准。

针对2023年GINA更新所评估的文献

在2023年GINA科学委员会每年对文献常规的进行两次评估后，更新了GINA策略报告。在对“临床试验”文献类型（见上文）、系统综述和指南的文献检索中，共发现3698篇文献，其中3118篇重复/动物研究/非哮喘/预实验和研究方案被删除。共580篇文献的标题和摘要由至少两名审查员进行了筛查，491篇因相关性和/或质量而被淘汰。共有89篇文献接受了科学委员会至少两名成员的全文评估，随后在科学委员会会议上讨论了其中52篇文献。GINA 2023版本的关键变更列表从第17页开始，跟踪变更副本存档见GINA网站www.ginasthma.org/archived-reports/。

未来挑战

虽然在过去30年中竭力改善哮喘护理，有效药物变得更加普及，但全球许多患者仍未从哮喘治疗的进展中获益，甚至往往缺乏基本的治疗。全球有众多人口生活在医疗设施不足和财政资源稀少的地区。GINA认识到，本报告的建议必须根据当地实践和医疗保健资源的可用性进行调整。为了改善哮喘管理和患者预后，还必须在全国和当地传播和实施循证建议，并将其纳入到医疗系统和临床实践中。实施需要遵循循证策略，涉及专业团体和利益相关者，并应考虑当地文化和社会经济条件。GINA是全球抗慢性呼吸系统疾病联盟（GARD）的合作组织。通过GINA的工作以及与GARD和国际防痨和肺部疾病联合会（IUATLD）的合作，在未来十年内会取得实质性进展，为所有哮喘患者提供更好的治疗。

目前最主要的是，许多地区的患者无法获得任何含有吸入性糖皮质激素的药物（即所有哮喘患者的基础治疗）。从广义上讲，药物仍占哮喘管理总费用的主要部分。因此，高质量哮喘药物的获取和定价仍是一个需要迫切解决的问题，并且对该研究领域的关注日益增长³⁻⁵。青少年和成人哮喘治疗的最安全和最有效的治疗方法（也可避免开始单独使用SABA治疗的后果）依赖于所有严重程度哮喘均可获得ICS-福莫特罗治疗^{6,7}。布地奈德-福莫特罗已被列入世界卫生组织（WHO）基本药物清单。因此，2019年GINA策略报告中首次纳入的轻度哮喘治疗的重大变化可能会是一个可行的解决方案，以降低中低收入国家哮喘重度急性发作的风险⁷。

作为全民健康覆盖的一部分，迫切需要确保获得负担得起的、有质量保证的吸入性哮喘药物。所有利益相关方，特别是相关吸入装置的制造商现在必须优先考虑这一点。GINA正在与IUATLD及其他组织合作，致力于制定世界卫生大会决议，为儿童、青少年和成人哮喘患者获得公平的可负担的治疗，包括吸入性药物⁵。

GINA 2023有哪些新内容？

在2023年GINA科学委员会进行常规的每年两次的文献回顾后，更新了GINA策略报告。在GINA 2022报告版本上显示变更之处的副本存档见GINA网站。

更新重点

- **关于哮喘药物术语的澄清：**增加了一个新表格（表3-4，第56页），以澄清关于哮喘药物类型的术语，包括“维持”和“控制”药物的不同含义。酌情将术语“控制药物”替换为“维持治疗”或“含ICS的治疗”。术语抗炎缓解剂（“AIR”），包括按需使用的ICS-福莫特罗和按需使用的ICS-SABA，反映了这些吸入性缓解药物的双重用途。区分第1-2级中按需单独使用抗炎缓解剂（“仅AIR”）与第3-5级中采用ICS-福莫特罗进行的维持和缓解治疗（“MART”），这一点非常重要。我们建议将这些定义纳入到医疗专业教育中。

- **解释哮喘管理循环的新注解：**在表3-2（第50页）中添加了注解，以帮助临床医生在教育讲座中向患者和医务人员解释哮喘管理循环（评估-调整-回顾）的概念。在所有年龄组的GINA治疗过程中将反复出现该内容，以提示其是哮喘管理的关键要素。

- **GINA 2023在成人和青少年的治疗路径中增加了按需使用ICS-SABA：**更新了该方案（表3-12，第65页），即在GINA路径2中纳入按需使用ICS-SABA联合制剂（一种抗炎缓解剂）。这一更新基于一项针对接受GINA第3-5级维持治疗的患者进行的临床试验的结果，该试验表明，与沙丁胺醇（舒喘宁）作为缓解药物相比，使用布地奈德-沙丁胺醇（布地奈德-舒喘宁）作为缓解药物可降低重度急性发作的风险。大部分获益体现在接受第3级治疗的患者。更多详细信息见第74、76和78页。只有一项小样本随机对照研究观察了按需使用ICS-SABA作为第1-2级治疗的效果。需要在儿童和青少年中开展更多研究。不建议将ICS-SABA作为常规维持治疗用药，故其不能用于维持和缓解治疗。

尽管在路径2中增加了ICS-SABA作为缓解药物，但GINA路径1中按需使用ICS-福莫特罗治疗仍然是成人和青少年的首选治疗药物（表3-12，第65页）。原因包括：（a）来自多项严格对照和实用性大型随机对照试验（RCT）的证据表明，ICS-福莫特罗缓解治疗在减少重度急性发作方面优于SABA。支持ICS-SABA的证据相对有限：包括一项比较了在第3-5级治疗中按需使用ICS-SABA与按需使用SABA的RCT，以及一项在第2级治疗中仅按需使用ICS-SABA的小型验证性研究；（b）对于既往仅接受SABA单药，低剂量ICS或LTRA治疗的患者，按需使用ICS-福莫特罗减少了急诊就诊或住院治疗次数：与仅SABA单药治疗者相比减少65%，与每日ICS联合SABA按需治疗者相比减少37%；（c）路径1的方法对患者和临床医生来说都很简单，因为同一种药物既可以用于缓解症状，也可以在需要时用于维持治疗。在符合临床诊治规范的情况下，可通过增加/减少维持剂量来上调或下调治疗剂量，而无需加用不同的药物或吸入装置。

- **GINA路径1中药物和剂量的实用性指导：**更多详细信息见新增表格（表3-15，第80页）。在整个报告的相关部分也纳入了有关剂量的详细信息，包括治疗步骤章节（从第68页开始）和哮喘行动计划章节（第142页）。应临床医生和学者的要求添加了该信息，并讨论了一些在外部临床资源中常用的关于ICS-福莫特罗剂量的错误建议。我们还引用了由GINA成员撰写的一篇文章以及2020年NAEPP中关于美国哮喘指南的要点更新⁸，该更新为临床医生提供了关于MART的实用建议，包括为该方案定制的书面哮喘行动计划模板。

- **GINA 2023更新了6-11岁儿童的治疗路径（表3-13，第66页）：**对于重度嗜酸性粒细胞性哮喘儿童，在第5级中将美泊利珠单抗（一种通过皮下注射给药的抗白介素-5抗体）添加至专家转诊和治疗优化后的首选维持治疗方案中。一项在接受高剂量ICS或ICS-LABA治疗的城市儿童中进行的双盲RCT显

示，与安慰剂相比，额外使用美泊利珠单抗可减少重度急性发作（第133页）。

- **增加说明5岁及以下儿童的治疗路径**（表6-6，第183页）：为避免混淆，现在于“首选控制药物”第1级中指出“支持维持治疗的证据不足”。
- **选择吸入装置时考虑的因素增加环境因素**：扩展了关于吸入装置选择的章节，并增加了一张图表（表3-21，第99页），列出了应考虑问题的更多细节，包括吸入装置本身对环境的影响。这些问题包括：首先，为患者选择最合适的药物以减少急性发作和控制症状；其次，在该药物已有吸入装置中评估患者在接受培训后可以正确使用的吸入装置类型；如果有多种选择，选择对环境的影响最低、以及患者感到满意的吸入装置。因为哮喘急性发作会给患者和医疗系统带来负担；紧急医疗救治也会造成很大的环境影响，所以降低哮喘急性发作的风险是哮喘治疗的首要目标之一。GINA一如既往地强调定期检查每位患者掌握吸入方法的重要性，并在出现错误时予以纠正。
- **关于中低收入国家哮喘管理的其它建议**：针对缺乏基本吸入性哮喘药物的国家提供了关于哮喘管理的建议（第112页）⁹。GINA正在全球范围内努力使所有人都能获得负担得起的基本哮喘药物^{4,5,7,10}。
- **关于轻度哮喘定义的更新建议**：增加了对轻度哮喘回顾性定义所存在的局限性的进一步讨论，以及该学术定义与呼吸领域文献及临床实践中常用的“轻度哮喘”的定义之间的对比。扩展和澄清了关于如何在各种情况（临床实践、医务人员教育、流行病学研究和临床试验）下描述哮喘严重程度的临时建议（第42页）。GINA正继续与不同的群体（包括患者以及基层和专业医务人员）就这一主题展开讨论。
- **更新重度哮喘管理指南**：在此特别说明，即无论是否获得监管批准，GINA均推荐仅在重度哮喘且治疗已优化的情况下才采用生物疗法治疗哮喘。第3.5章中在生物治疗类别的部分对当前诸多证据进行了简要总结，而非详细评估。由于不同生物疗法研究中存在人群、环境和基线急性发作率方面的差异，因此报告了荟萃分析的特定结果，以作为其效果的程度的一般性说明，但未报告来自个体研究的特定结果（关于口服糖皮质激素减量的数据除外）。随着生物制剂治疗的适应症的扩大，仅与哮喘管理相关或通常认为的与哮喘相关的疾病作为适应症时，才会提及生物制剂治疗。第3.5章中的其他更新包括上文提到的关于美泊利珠单抗治疗≥6岁嗜酸性粒细胞性哮喘儿童的建议，以及一项在嗜酸性粒细胞性哮喘成人患者中停用美泊利珠单抗的双盲研究，该研究发现停用美泊利珠单抗的患者比继续治疗的患者急性发作次数更多（第136页）。
- **哮喘急性发作管理的新的实践指导**：应多次要求，在书面哮喘行动计划章节中增加了关于按需使用ICS-福莫特罗和按需使用ICS-SABA的药物和剂量的更多详细信息，同时提供了为使用ICS-福莫特罗维持和缓解治疗（MART）定制的可下载版行动计划供参考（第142页）。还增加了支持在急诊科环境下使用布地奈德-福莫特罗治疗急性哮喘发作的研究的信息（第150页）。

安全问题

- **脉搏血氧饱和度测定**：FDA发布了关于在深肤色人群中使用时有可能高估血氧饱和度的安全性信息（第151页）。
- 关于抗COVID-19治疗（如经利托那韦加强的奈玛特韦[NMV/r]）与哮喘药物（包括ICS-沙美特罗和ICS-维兰特罗）之间**潜在药物相互作用的建议**。纳入该建议是因为有数个关键的药物相互作用网站建议，如果开具了NMV/r处方，则应停用LABA，但未指出这可能导致哮喘急性发作。在关于变应性支气管肺曲霉病管理的章节中也增加了关于药物相互作用的建议（第118页）。

其他变更包括以下内容：

- **影像学**：增加了关于影像学检查在哮喘诊断中作用的简要章节（第28页）。
- 增加**百日咳**作为哮喘（第30页）和哮喘急性发作（第139页）的鉴别诊断。
- **哮喘控制问卷（ACQ）**：GINA再次建议使用ACQ-5而非ACQ-6或ACQ-7（第37页）。不能将ACQ-5、ACQ-6和ACQ-7的数据合并用于荟萃分析。
- **复合性哮喘控制工具**：由于症状控制良好的患者仍可能存在重度急性发作的风险，并且许多急性发作的可变危险因素与症状控制无关（表2-2B，第38页），因此GINA不建议使用将症状控制与急性发作史相结合的评估工具；症状控制和个体危险因素均应进行评估（第35页）。
- **关于COVID-19疫情期间哮喘管理的建议**：增加了关于患者感染COVID-19时哮喘管理的建议，包括潜在的药物相互作用（第118页）。
- **通过FeNO指导的治疗**：一项针对儿童的全球多中心研究发现，在症状为导向的治疗基础上增加FeNO作为指导，并未减少急性发作（第84页）。关于该内容的2016年Cochrane综述有待在纳入在儿童和成人中进行的其他研究后进行更新。
- **关于对依从性的数字化干预证据的更新**：一项Cochrane综述发现，在对成人和儿童的长达2年研究中，各种数字化干预策略改善了哮喘药物维持治疗的依从性，减少了急性发作，并改善了哮喘控制。有效的干预措施包括对维持治疗吸入装置使用的电子化监测和短信提醒（第101页）。
- **鼻和鼻窦疾病**：此部分内容（第108页）已根据鼻炎和鼻窦炎，以及伴和不伴鼻息肉的慢性鼻窦炎（分别为CRSwNP和CRSsNP）拆分为单独的章节。
- **从儿童过渡至成人期间的青少年治疗**：根据欧洲过敏和临床免疫学学会的新指南，提供了关于在这一易感期需要考虑的重要问题的额外信息（第113页）。
- **脆性骨折**：暴露于口服糖皮质激素的累积不良反应不仅包括骨质疏松症，还包括脆性骨折，脆性骨折对老年人的生活质量产生严重影响，通常需要使用医疗资源。有几处已纳入了脆性骨折风险。
- **非药物策略**：纳入了关于体育运动对中度/重度哮喘成人患者获益的新证据（第90页）。一项美国综合性社会风险干预措施的系统综述发现该策略可减少急诊室就诊次数。需要来自其他国家和环境的证据（第95页）。
- **室外空气污染**：数字监测设备的使用发现较高程度的空气污染对哮喘药物使用存在影响，滞后时间为0-3天（第95页）。这可能有助于预测医疗机构对额外资源的需求。
- **疫苗接种**：纳入了关于哮喘患者接种流行性感疫苗安全性的其他证据。没有足够的证据建议成人常规接种肺炎球菌疫苗或百日咳疫苗（第87页）。

结构和格式

- **附录**：附录将被GINA策略报告后发布的年度补充取代，相比“更新要点”，对近期主要变更的证据和依据做更详细地解释。截至2020年发表的附录可通过在线档案库获取。
- **成人、青少年和6-11岁儿童的治疗层级**：已尽可能重新调整第3.2章中关于新增或更新的治疗建议的结构，以便在人群、证据、其他考虑因素和实践要点标题下提供详细信息。
- **图表（Boxes）和表（Tables）**：为简便起见，在每一章中对图表（表格和图）重新连续编号。从图表中删除了缩略语减少篇幅密度，目前将缩略语置于报告开头，可通过每个表下方的超链接查阅。在主要治疗图中添加了发表年份，以避免外部使用过时版本。

- **COVID-19:** 鉴于多数国家的COVID-19病例均已显著减少，将疫情期间哮喘管理章节移至第3.3章（第109页）。
- **关于难治性和重度哮喘的简短指南:** GINA 2023报告中第3.5章关于难治性和重度哮喘（包括决策树）的内容将很快作为独立资源发布，将采用超过既往“袖珍”指南的更大的形式，以提高其可读性和实用性。

仍在讨论的主题

- **哮喘的诊断:** 在评估了最近关于5-16岁儿童¹¹和成人¹²哮喘诊断的指南后，成人和儿童哮喘的诊断仍在讨论中。需要进一步的工作来评价这些指南中基于共识的诊断方案在临床实践中的效用。对于支气管舒张剂使用前肺功能指标高于规定标准的患者，两种方案均建议进行FeNO检测，而不是支气管舒张试验；因为FeNO检测必须在肺量计检查前进行，所以肺量计检查需要在第二天进行。还评估了ATS/ERS技术标准中常规肺功能测定的解读策略¹³。作者建议支气管舒张剂后FEV₁或FVC改善值标准变更为10%预测值，但警惕不要过度依赖严格的临界值。由于上述两个指南工作组使用常规标准（即变化>12%且>200 ml）定义的支气管舒张试验阳性作为评估诊断试验的金标准，因此评估新提出的支气管舒张试验阳性标准对这些诊断性测试的敏感性和特异性的影响将有所帮助。目前并未对关于诊断性检查的表（表1-2，第25页）进行任何变更，只是颠倒了确认肺功能变异性和确认存在呼气气流受限的证据的顺序，以消除先前措辞造成的一些歧义。GINA诊断流程图（表1-2，第24页）的第1步是评估患者或儿童的症状是哮喘的典型症状还是其他疾病的典型症状，若是后者应迅速进行其他检查，而不是肺量计测定。
- **症状控制评估:** 对于使用ICS-福莫特罗作为缓解药物的患者，GINA仍在寻求其症状控制评估的相关证据。
- **过敏原免疫治疗:** 即将完成对哮喘患者皮下过敏原免疫治疗（SCIT）和舌下免疫疗法（SRIT）的最新证据评估。
- **6-11岁儿童中的重度哮喘:** 袖珍指南正在编写中。
- **GINA资源的数字化形式:** 正在探究GINA资源的数字化版本，以便通过便携式设备和智能手机浏览GINA资源。目前尚无法提供GINA策略报告的电子书，因为目前文献参考程序尚未与任何电子书平台兼容，因此需要每年手动重新录入参考文献。
- 一旦有相关新信息，GINA网站将及时更新**有关COVID-19的建议**。

第1章 哮喘的定义、描述 和诊断

版权所有，

要点

什么是哮喘？

- 哮喘是一种异质性疾病，通常以慢性气道炎症为特征。哮喘患者具备随时间变化且强度可变的呼吸道症状，如喘息、气促、胸闷和咳嗽，同时伴有可变的呼气气流受限。气流受限可进展为持续性。
- 哮喘通常与气道高反应性和气道炎症有关，但这些并不是诊断的必要或充分条件。
- 人口学、临床和/或病理生理特征的可识别类簇通常被称为“哮喘表型”；然而，这些特征与特定的病理进程或治疗应答并没有强相关性。

如何诊断哮喘？

- 哮喘的诊断应基于特征性症状病史和可变呼气气流受限的证据。其中可变呼气气流受限的证据需通过支气管舒张试验等可逆性试验确认。
- 上述检查应尽可能在治疗前实施，即在开始使用ICS相关药物治疗前寻找诊断哮喘的证据，因为一旦哮喘有所控制，其诊断将变得更为困难。
- 在特定人群中，可能需要采取额外或替代的策略来明确哮喘诊断，包括已经接受ICS相关药物治疗的患者、老年人和处于医疗资源不足地区的患者。

哮喘的定义

哮喘是一种异质性疾病，通常以慢性气道炎症为特征。哮喘患者具备随时间变化且强度可变的呼吸道症状病史，如喘息、气促、胸闷和咳嗽，同时伴有可变的呼气气流受限。

哮喘的定义是通过专家共识确立的，主要依据在含ICS药物治疗开始前的典型哮喘特征，并与其他呼吸系统疾病相鉴别。而在病程后期其气流受限可进展为持续性。

哮喘的描述

哮喘是一种常见的慢性呼吸系统疾病，影响不同国家1%-29%的人口^{14,15}。哮喘的特征为喘息、气促、胸闷和/或咳嗽等可变的症状，伴随可变的呼气气流受限。上述症状和气流受限通常随时间变化，且强度可变。症状和气流受限波动的常见诱因包括运动、过敏原或刺激性物质暴露、天气变化或呼吸道感染等。

症状和气流受限可自行缓解或经药物治疗缓解，有时可连续数周或数月不出现，但也可能会出现危及生命的哮喘突然发作（急性发作），给患者和社区带来重大负担。大多数哮喘死亡发生在中低收入国家⁴。哮喘通常与直接或间接刺激的气道高反应性以及慢性气道炎症相关。即使患者无症状或肺功能正常，这些特征通常也可持续存在，但经治疗后可能恢复正常。

哮喘表型

哮喘是一种异质性疾病，其潜在的疾病进程不同。人口学、临床和/或病理生理特征的可识别类簇通常被称为“哮喘表型”¹⁶⁻¹⁸。对于哮喘较为严重的患者，可根据表型指导治疗。然而，除外重度哮喘患者，尚未发现特定病理特征与特定临床模式或治疗应答之间存在密切关系。需要更多研究来明确表型分类在哮喘疾病中的临床效用。

目前已发现了许多哮喘的临床表型¹⁶⁻¹⁸。其中最常见有：

- **过敏性哮喘：**是最易识别的哮喘表型，通常始于儿童期，与既往和/或家族性的湿疹、过敏性鼻炎、食物或药物过敏等过敏性疾病史相关。在治疗前对这些患者进行诱导痰检查，通常可发现嗜酸性粒细胞性气道炎症。具有这种哮喘表型的患者通常对吸入性糖皮质激素（ICS）治疗应答良好。
- **非过敏性哮喘：**部分患者的哮喘与过敏无关。这些患者痰液细胞特征可以表现为中性粒细胞型、嗜酸性粒细胞型或仅含有少量炎症细胞（寡细胞型）。非过敏性哮喘患者对ICS短期应答较差。
- **成年期发病（迟发性）哮喘：**一些成人，尤其是女性，成年后才出现哮喘症状。这些患者倾向于非过敏性，而且通常需要更高剂量的ICS，或对糖皮质激素治疗应答不佳。对于成年发病的哮喘患者，应先排除职业性哮喘（即因工作暴露引起的哮喘）。
- **持续性气流受限的哮喘：**长期持续性哮喘患者中，部分会出现持续性或不完全可逆的气流受限。这被认为是气道重塑所致。
- **肥胖型哮喘：**一些肥胖哮喘患者有明显的呼吸道症状，但几乎没有嗜酸性粒细胞性气道炎症。

有关哮喘确诊以后自然病程的循证依据很少。但一项纵向研究表明，在新诊断哮喘的成人中，约16%可能在5年内出现临床缓解（至少1年无症状或不使用哮喘药物）¹⁹。

建立初步诊断

如表1-1（第24页）所示，哮喘的诊断应在治疗开始前，基于识别具有特征性的呼吸道症状模式，如喘息、气促（呼吸困难）、胸闷或咳嗽以及可变的呼气气流受限²⁰。上述症状亦可由哮喘以外的急性或慢性疾病引起，因此掌握哮喘症状的特征尤为重要（参见表1-3[第28页]）。如有可能，应在患者首次就诊时寻找支持哮喘诊断的证据（表1-2，第25页），因为哮喘的典型特征可自行缓解或经治疗后缓解。因此，一旦患者开始接受含有ICS的药物治疗，症状和肺功能的可变性均被降低，其哮喘诊断将变得更为困难。

哮喘特征性呼吸道症状

如果存在以下哮喘的典型特征，则患者患哮喘的概率增加²⁰：

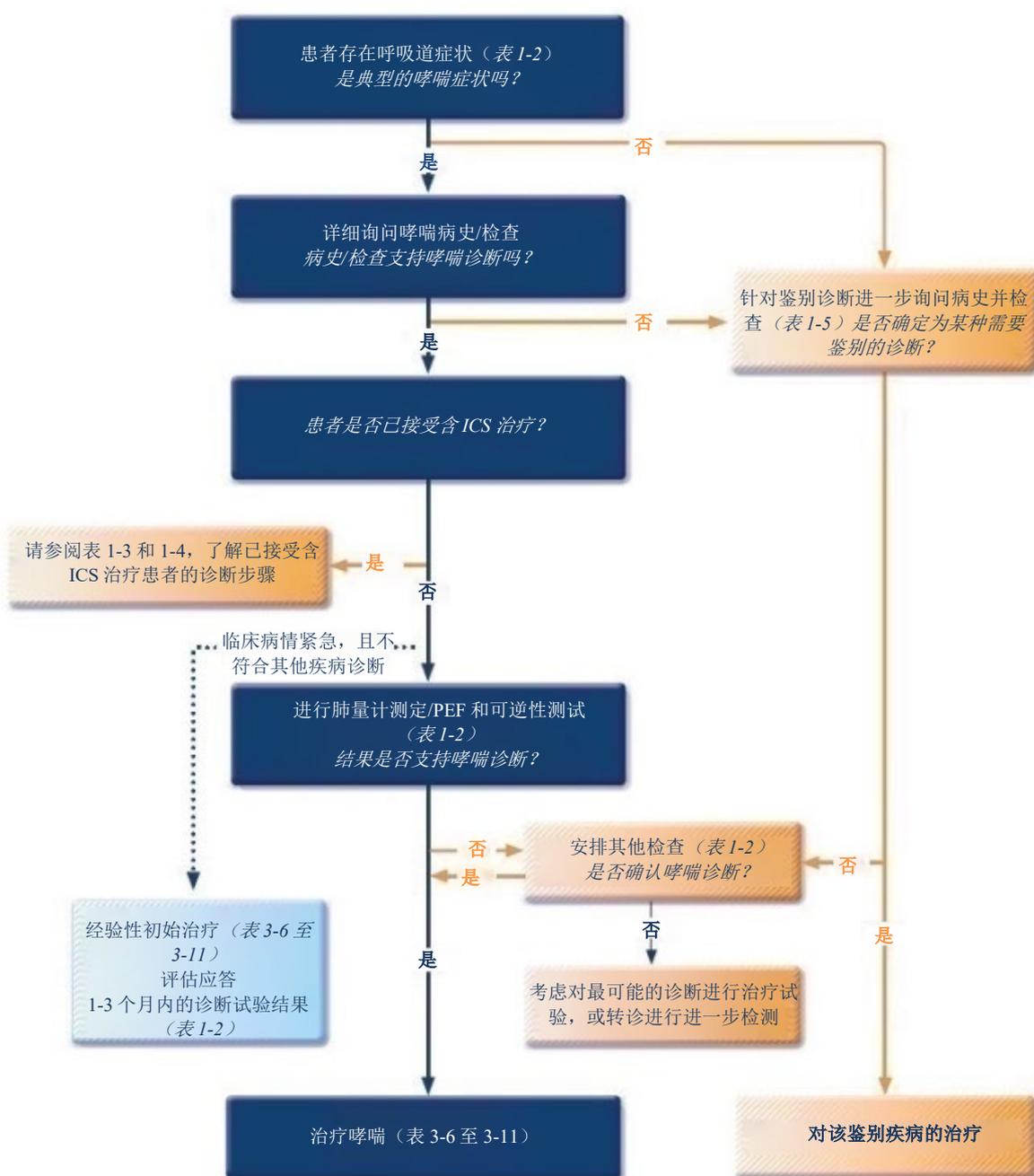
喘息、气促、咳嗽和/或胸闷等呼吸道症状：

- 患者（尤其是成人）可以出现一种以上的上述症状。
- 症状通常在夜间或清晨加重。
- 这些症状随时间变化，且强度可变。
- 病毒感染（感冒）、运动、过敏原暴露、天气变化、大笑或刺激物（例如汽车尾气、烟雾或强烈的气味）都会引发病状。

如有以下特征，呼吸道症状是由哮喘引起的概率则降低：

- 单纯咳嗽，无其他呼吸道症状（参见第31页）
- 长期咳痰
- 与头晕、头昏或外周刺痛（感觉异常）相关的气促
- 胸痛
- 运动诱发的呼吸困难且伴随吸气相杂音。

表1-1. 临床实践中的诊断流程图



PEF: 呼气流量峰值 (三次重复读数中取最高值)。在测量PEF时, 每次均使用同一峰流速仪, 因不同峰流速仪检测值的变化波动可能高达20%; prn: 按需。见缩略语列表 (第12页)。

哮喘重度急性发作、病毒感染以及哮喘长期持续期间, 支气管舒张剂的反应性 (可逆性) 可能会消失, 患者对ICS治疗的应答也通常会下降。如果在初诊时未发现对支气管舒张剂的反应性, 下一步的诊治取决于其他检查的可及性以及治疗需求的紧迫性。

表1-2. 成人、青少年和 6-11岁儿童的哮喘诊断标准

1.具备典型的可变呼吸道症状病史	
特征	支持哮喘诊断的症状或特征
喘息、气促、胸闷和咳嗽 (描述语可能因文化和年龄不同而有所差异)	<ul style="list-style-type: none"> 有一种以上的呼吸道症状(成人中,孤立性咳嗽很少因哮喘引起) 这些症状的发生随时间变化,且强度可变 这些症状通常在夜间或刚睡醒时加重 这些症状通常由运动、大笑、过敏原、冷空气引起 这些症状常在病毒感染时出现,或加重
2.确认存在可变的呼气气流受限	
特征	考虑因素、定义、标准
1.确认*肺功能的过度变异性* (以下一项或多项):	变异程度越大,或者发现过度变异的次数越多,诊断越有把握。如果最初为阴性,可在出现症状时或清晨重复检查肺功能。
● 支气管舒张试验阳性	成人: FEV ₁ 改善率>12%且绝对值>200 mL (如果改善率>15%且绝对值>400 mL,置信度更高)。儿童: FEV ₁ 改善率>12%预计值。在200–400 mcg沙丁胺醇(舒喘宁)或等效药物给药后10–15分钟测量,并与支气管舒张剂使用前的数值进行比较,计算差值。如果在检测前暂停给予支气管舒张剂,则检测结果为阳性的可能性更大:需停用SABA ≥4小时,每日两次使用的LABA 24小时,每日一次使用的LABA 36小时
● 每日两次监测PEF 2周或以上, PEF变异率增大。	成人: 平均每日昼夜PEF变异率>10%* 儿童: 平均每日昼夜PEF变异率>13%*
● 治疗4周后肺功能改善	成人: 含有ICS的药物4周后, FEV ₁ 较基线增加>12%且>200 mL (或PEF [†] 较基线增加>20%), 排除呼吸道感染
● 运动激发试验阳性	成人: FEV ₁ 较基线下降>10%且>200 mL 儿童: FEV ₁ 较基线下降>12%预计值, 或PEF较基线下降>15%
● 支气管激发试验阳性(通常仅适用于成人)	使用标准剂量的乙酰甲胆碱时FEV ₁ 较基线下降≥20%, 或使用标准化的过度通气法、高渗盐水或甘露醇激发时FEV ₁ 较基线下降≥15%
● 两次访视之间的肺功能变化过大(特异性高,但敏感性差)	成人: 访视之间FEV ₁ 的变化>12%且>200 mL, 排除呼吸道感染。儿童: 访视之间FEV ₁ 的变化>12%或PEF [†] 的变化>15% (可能包括呼吸道感染)
以及	
2 确认*呼气气流受限	在FEV ₁ 降低期间(例如在上述检测期间), 确认FEV ₁ /FVC亦低于正常值下限(成人一般>0.75–0.80, 儿童>0.90 ²¹)

见缩略语列表(第12页)。支气管舒张试验可以使用SABA或速效ICS-LABA。应用含有ICS的药物中的患者的哮喘诊断流程, 请参见表1-3(第28页)。*每日日间PEF变异率根据每日两次PEF计算, 即(每日最高值减去每日最低值)除以(每日最高值和最低值的平均值), 取一周内平均值。每次PEF测量中, 取3个读数中的最高值。†对于PEF, 每次使用同一峰流速仪, 因为不同峰流速仪的PEF变化可能高达20%。在重度急性发作或病毒感染期间, 支气管舒张剂反应性可能会消失²², 气流受限可能会随着时间的推移进展为持续性。如果在初诊时未确认可变性, 下一步的诊治推荐意见取决于其他检查的可行性以及治疗需求的紧迫性。在临床紧急情况下, 可开始经验性抗哮喘治疗, 并在几周内完善诊断性评估(表1-4, 第29页), 但应考虑其他可能与哮喘相似的疾病(表1-5), 并尽快确认诊断。

为什么确认哮喘诊断很重要？

确认哮喘诊断对于避免不必要的治疗或过度治疗，以及避免漏诊其他重要疾病非常重要。5年内新诊断哮喘的成年患者，三分之一在12个月后复查肺功能证实哮喘诊断不成立，并逐步撤除含有ICS的药物。在初始诊断时未进行肺功能检查的患者较难确诊哮喘。还有一些患者（2%）患有严重心肺疾病，被误诊为哮喘²³。

病史和家族史

儿童期开始出现呼吸道症状、有过敏性鼻炎或湿疹病史，或有哮喘或过敏家族史，均会增加呼吸道症状由哮喘引起的可能性。然而，这些特征并非是哮喘特异性的，且并非出现在所有哮喘表型中。对于过敏性鼻炎或变应性皮炎患者，应特别询问呼吸道症状。

体格检查

哮喘患者的体格检查结果通常正常。听诊时呼气相哮鸣音（干啰音）是最常见的异常体征，但可能检测不到，或仅在用力呼气时才可闻及。在重度哮喘急性发作期间，气流严重受限（所谓的“沉默肺”）也可能无法闻及呼气相哮鸣音，但此时通常会伴随其他呼吸衰竭的体征。发生诱导性喉梗阻、慢性阻塞性肺疾病（COPD）、呼吸道感染、气管软化症或异物吸入时也会听到喘鸣音。爆裂音（捻发音）和吸气相喘鸣音不是哮喘的特征。鼻部检查可发现过敏性鼻炎或鼻息肉的体征。

肺功能检查检测可变呼气流受限

哮喘的特征包括可变的呼气流受限，如呼气肺功能随时间变化，且变异程度大于健康人群。在同一哮喘患者中，肺功能可以从完全正常变化为出现重度阻塞。与控制良好的哮喘患者相比，控制不佳的哮喘患者肺功能变异程度更大²²。

肺功能检查应由训练有素的操作人员使用保养良好且定期校准的设备进行²⁴，并且该设备配有管线内过滤器以防交叉感染²⁵。肺量计检查的FEV₁比PEF更可靠。如果使用PEF，每次应使用同一峰流速仪，因为不同峰流速仪的测量值可能相差高达20%²⁶。

许多其他肺部疾病（或肺功能检查技术不佳）也可导致FEV₁降低，但FEV₁与用力肺活量的比值（FEV₁/FVC）低于正常值下限，表明呼气流受限。目前许多肺功能仪包括多种族、年龄特异的预测值²¹。

在临床实践中，确认存在阻塞性气流受限后，通常根据FEV₁或PEF的变化评估气流受限的变异程度。“**变异性**”是指症状和肺功能的改善和/或恶化。可基于一天内多次（日变异率）、不同日期之间、不同访视之间、不同季节之间的检测或通过可逆试验确定是否存在过度变异性。“**可逆性**”（现称为“**反应性**”）²⁴通常是指在吸入速效支气管舒张剂（如200–400 mcg沙丁胺醇）后数分钟内测得的FEV₁（或PEF）快速改善²⁷，或在开始治疗（如ICS）后数天或数周内持续改善²⁷。

对于存在典型呼吸道症状的患者，有呼气肺功能过度变异的证据是哮喘诊断的重要组成部分。一些具体示例包括：

- 使用支气管舒张剂后或使用含有ICS的药物诊断性治疗后肺功能增加
- 运动后或支气管激发试验中肺功能下降
- 不同访视之间的重复检测或在1-2周或更久的家庭监测中证实肺功能变异超过正常范围。

呼气肺功能过度变异的特定标准列于表1-2（第25页）。呼吸道感染时可出现肺功能下降，虽然这一表现在哮喘患者中常见，但不一定表明患者患有哮喘，因为健康人或慢阻肺病患者也会出现类似表现。

呼气气流变异程度多大可以考虑诊断哮喘？

在健康人和患者之间，支气管舒张试验和其他可变呼气气流受限检查的变化存在重叠²⁸。有呼吸道症状的患者中，其肺功能的变异程度越大，或发现过度变异的次数越多，哮喘可能性越大（表1-2，第25页）。通常在有哮喘典型呼吸道症状的成人中，FEV₁相对于基线增加或减少>12%且>200 mL，或（如果无法进行肺量计检查）PEF变化>20%，则认为符合哮喘诊断。

PEF日变异率根据每日两次不同时间点的读数计算，用每日最大变异值除以每日最高值和最低值的平均值即：

$$([\text{每日最高值} - \text{每日最低值}] / \text{每日最高值和最低值的平均值}) \times 100$$

然后计算1-2周内日变异率的平均值。根据每日内不同时间点的读数计算，健康成人和健康儿童的日变异率（每日最大变异值除以每日最高值和最低值的平均值）95%置信区间上限分别为9%²⁹和12.3%³⁰。因此，一般而言，成人PEF日变异率超过10%，儿童的PEF日变异率超过13%时，被视为变异率过高。

当患者出现症状时，如果FEV₁在预测值正常范围内，则哮喘引发相关症状的可能性较小。但是，基线FEV₁ >80%预测值的患者使用支气管舒张剂或含有ICS的药物治疗时，肺功能可能会出现临床意义的改善。预测值的正常范围（尤其是PEF）有其局限性，因此建议将患者自己的最高值（“个人最佳”）作为其“正常”值。

何时证明存在可变呼气气流受限？

尽可能在开始治疗前寻找能够证明可变呼气气流受限的证据。因为ICS治疗后随着肺功能改善，气流受限的可变性也会下降。此外，在开始含有ICS的药物治疗后肺功能改善有助于确认哮喘诊断。在症状缓解期、病毒感染期间，或者患者在可逆试验检测之前的几小时内使用过β₂受体激动剂时，患者对支气管舒张剂的反应可能会被抑制；随着时间的推移，部分患者的气流受限可能会进展为持续或不可逆。

如果无法进行肺量计检查，或没有确认可变呼气气流受限，进一步检查还是立即开始含有ICS的药物治疗取决于临床治疗的迫切性和其他检查的可及性。已应用含有ICS的药物治疗的患者的哮喘诊断流程，请参见表1-3（第28页）。

其他检查

支气管激发试验

可将患者转诊进行支气管激发试验以确定是否存在可变呼气气流受限，来评估气道高反应性。激发剂包括吸入性乙酰甲胆碱³¹、组胺、运动³²、血碳酸正常的自主过度通气或吸入性甘露醇。这些检查对哮喘诊断具有中度敏感性，但特异性有限^{31,32}。例如，在过敏性鼻炎³³、囊性纤维化³⁴、支气管肺发育不良³⁵和慢阻肺病³⁶患者中均观察到对吸入性乙酰甲胆碱的气道高反应性。因此，未接受ICS治疗患者中，支气管激发试验阴性有助于排除哮喘，但不能仅仅依靠支气管激发试验阳性结果诊断哮喘，还需要考虑症状特征（表1-2，第25页）和其他临床特征（表1-3，第28页）。

过敏测试

有哮喘样呼吸道症状的患者，如果同时存在变应性，则罹患过敏性哮喘的概率增加。但变应性并非哮喘所特有，也并非所有哮喘表型中都有变应性。变应性状态可通过皮肤点刺试验或检测血清中特异性免疫球蛋白E（sIgE）的水平来确定。采用常见环境过敏原进行皮肤点刺试验简单快速，经验丰富的测试员使用标准化提取物进行，价格便宜，灵敏度高。sIgE检测并不比皮肤点刺试验更可靠，且价格更昂

贵，但这可能是对于不合作患者、有广泛皮肤病患者，或病史提示有速发型超敏反应风险的患者的首选检测方式³⁷。然而，皮肤点刺试验呈阳性或sIgE呈阳性并不意味着是过敏原引起症状，过敏原暴露的相关性及其与症状的关系必须经患者病史证实。

影像学

影像学研究不常规用于哮喘的诊断，但可能有助于研究难治性成人哮喘患者的合并症或鉴别诊断。影像学也可用于识别有哮喘样症状的婴儿的先天性异常，以及用于难治性儿童哮喘中的鉴别诊断。肺部高分辨率计算机断层扫描（CT）可识别支气管扩张、肺气肿、肺结节、气道壁增厚和肺部膨胀等疾病，并可评估气道扩张性。在区分哮喘与慢阻肺病时，应考虑是否存在放射学可测的肺气肿（表5-4，第166页），不过目前尚无公认的阈值，且两者可共存。此外，空气潴留（可能存在于哮喘中，同时也是衰老的特征）与肺气肿难以区分。目前尚不推荐通过胸部影像来预测治疗结局、预测肺功能下降，或评估治疗应答。

鼻窦CT可通过影像学改变识别提示存在慢性鼻窦炎（伴或不伴鼻息肉）（第108页），重度哮喘患者中鼻窦CT可能有助于生物靶向治疗的选择（参见表3-28，第125页）。

表1-3. 在已经接受含有ICS的药物治疗的患者中确认哮喘诊断的步骤

当前状态	确认哮喘诊断的步骤
可变的呼吸道症状，可变的气流受限	确认哮喘诊断。 评估哮喘控制水平（表2-2，第38页）并评估含有ICS的药物的治疗应答（表3-12，第65页；表3-13，第66页）。
可变的呼吸道症状，但无可变的气流受限	<p>暂停支气管舒张剂后（停用SABA 4小时，停用每日两次使用的ICS-LABA 24小时，停用每日一次使用的ICS-LABA 36小时）或症状出现时重复肺量计检查。检查不同访视之间FEV₁变异程度和对支气管舒张剂的应答。如果上述参数均维持在正常范围，需考虑其他诊断（表1-5，第30页）。</p> <p>如果FEV₁ >70%预测值： 考虑降级含有ICS的药物治疗（参见表1-5），并在2-4周内重新评估，然后考虑支气管激发试验或重复支气管舒张试验。</p> <p>如果FEV₁ <70%预测值： 考虑升级含有ICS的药物治疗3个月（表3-12，第65页），然后重新评估症状和肺功能。如果没有应答，恢复既往治疗，并将患者转诊进行进一步检查和明确诊断。</p>
呼吸道症状少，肺功能正常，且无可变气流受限	<p>暂停上述支气管舒张剂后或症状出现时，再次重复支气管舒张试验。如果阴性，考虑其他诊断（表1-5，第30页）。</p> <p>考虑降级含有ICS的药物治疗（参见表1-5）：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 如果出现症状且肺功能下降： 确诊哮喘。将含有ICS的药物治疗升级至先前最低有效剂量。 ● 如果在最低剂量控制药物下症状或肺功能均无变化： 考虑停止含有ICS的药物，并密切监测患者至少12个月（表3-16）。
持续性气促和持续性气流受限	考虑升级含有ICS的药物治疗3个月（表3-12，第65页），然后重新评估症状和肺功能。如果没有改善，恢复既往治疗，并将患者转诊进行进一步检查和明确诊断。考虑哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠（第5章，第159页）。

“可变量流受限”是指呼气流。见缩略语列表（第12页）。

在已接受含有ICS药物治疗的患者中确认哮喘诊断

如果之前未确认患者哮喘诊断的依据，应进行客观检查确认。许多在基层医疗机构中诊断为哮喘的患者（25–35%）并不能被确认为哮喘^{23,38-41}。

对已接受含有ICS的药物治疗的患者的哮喘确诊流程取决于患者的症状和肺功能（表1-3，第28页）。部分患者可选择含不同剂量ICS药物的经验性治疗。如果无法确诊哮喘，请将患者转诊给专科医生进行进一步检查和确诊。对于某些患者，可能需要降级含有ICS的药物的治疗，以确认哮喘诊断。该过程的描述见表1-4，第29页。

表1-4. 如何降级含有ICS的药物治疗以帮助确认哮喘诊断

1.评估
<ul style="list-style-type: none">记录患者的当前状态，包括哮喘控制情况（表2-2，第38页）和肺功能。如果患者有哮喘急性发作的危险因素（表2-2B），只有在密切监督的情况下，才能降级治疗。选择合适的时间（例如，无呼吸道感染、没有外出度假计划、未怀孕）。提供书面哮喘行动计划（表4-2，第146页），以便患者知道如何识别和应对症状恶化。确保患者有足够的药物，以便在哮喘恶化时恢复既往剂量。
2.调整
<ul style="list-style-type: none">向患者展示如何将其ICS剂量减少25-50%，或停止正在使用的其他维持药物（例如LABA、白三烯受体拮抗剂）。见第83页表3-16中的降级方案。安排2-4周后的复查访视。
3.评估治疗应答
<ul style="list-style-type: none">在2-4周后重复评估哮喘控制和肺功能检查（表1-2，第25页）。如果症状加重，且降级治疗后确认存在可变的呼气气流受限，则确诊哮喘。患者应恢复至之前的最低有效治疗剂量。如果在降级至低剂量含有ICS的药物治疗后，症状没有恶化，且仍然没有可变呼气气流受限的证据，可考虑停止含有ICS的药物治疗，并在2-3周后重复哮喘控制评估和肺功能检查，但要对患者进行至少12个月的随访²³。

见缩略词列表（第12页）。

鉴别诊断

疑似哮喘患者的鉴别诊断因年龄而异（表1-5）。这些鉴别诊断疾病也可能与哮喘*同时存在*。多重共病患者的管理见第3.4章（第106页）。

表1-5. 成人、青少年和6-11岁儿童的哮喘鉴别诊断

年龄	症状	病症
6-11岁	打喷嚏、鼻痒、鼻塞、清嗓 突发症状、单侧喘息 反复感染、咳嗽 反复感染、咳痰、鼻窦炎 心脏杂音 早产儿、症状从出生即出现 咳嗽和黏液分泌过多、胃肠道症状	慢性上气道咳嗽综合征 异物吸入 支气管扩张症 原发性纤毛运动障碍 先天性心脏病 支气管肺发育不良 囊性纤维化
12-39岁	打喷嚏、鼻痒、鼻塞、清嗓 呼吸困难、吸气性喘息（喘鸣） 头晕、感觉异常、叹气 咳嗽咳痰、反复感染 咳嗽和黏液分泌过多 心脏杂音 气促、早期肺气肿家族史 突发症状	慢性上气道咳嗽综合征 诱导性喉梗阻 过度换气、呼吸功能障碍 支气管扩张症 囊性纤维化 先天性心脏病 α 1-抗胰蛋白酶缺乏症 异物吸入
40+岁	呼吸困难、吸气喘息（喘鸣） 头晕、感觉异常、叹气 咳嗽、有痰、劳力性呼吸困难、吸烟或接触有害物质 咳嗽咳痰、反复感染 劳力性呼吸困难、夜间症状、脚踝水肿 接受血管紧张素转化酶（ACE）抑制剂治疗 劳力性呼吸困难、无痰咳嗽、杵状指 突发呼吸困难、胸痛 呼吸困难，对支气管舒张剂无应答	诱导性喉梗阻 过度换气、呼吸功能障碍 慢性阻塞性肺疾病* 支气管扩张症 心力衰竭 药物相关咳嗽 肺实质性疾病 肺栓塞 中央气道阻塞
所有年龄	慢性咳嗽、咯血、呼吸困难；和/或疲劳、发热、（夜间）盗汗、厌食、体重减轻 长时间咳嗽发作，时有喘鸣	结核病 百日咳

见缩略词列表（第12页）。*有关更多详细信息，请参阅第5章（第159页）。上述任何一种情况也可能在已确诊哮喘患者中产生呼吸道症状。

呼出气一氧化氮在哮喘诊断中有何作用？

呼出气一氧化氮浓度（FeNO）与痰和嗜酸性粒细胞水平有一定相关性⁴²。目前研究认为，FeNO无法明确或排除哮喘诊断（定义见第22页）。FeNO在以T2型气道炎症为特征的哮喘中升高，⁴³但在非哮喘疾病（例如嗜酸性粒细胞性支气管炎、变应性疾病、过敏性鼻炎、湿疹）中也有所升高，并且在某些哮喘表型（例如中性粒细胞型哮喘）中并未升高。FeNO在吸烟者、支气管痉挛状态期间⁴⁴以及过敏反应早期阶段⁴⁵较低，在呼吸道病毒感染时可能升高或降低⁴⁴。有关FeNO在哮喘初始治疗决策下作用的讨论请参见第3.2章第57页。

如何在其他情况下诊断哮喘

以持续性干咳为唯一呼吸道症状的患者

需要考虑以下诊断：上气道咳嗽综合征（通常称为“鼻后滴流”）、血管紧张素转化酶（ACE）抑制剂引起的咳嗽、胃食管反流、慢性鼻窦炎和诱导性喉梗阻^{46,47}。“咳嗽变异型哮喘”（CVA）患者的主要或唯一症状是持续性咳嗽，与气道高反应性相关。此类患者往往更容易在夜间出现症状。这些患者肺功能可能正常，因此确认肺功能变异性非常重要（表1-2，第25页）⁴⁸。CVA必须与嗜酸性粒细胞性支气管炎鉴别，患有嗜酸性粒细胞性支气管炎的患者会出现咳嗽和痰嗜酸性粒细胞增多，但肺量计检查和气道反应性正常⁴⁸。

职业性哮喘和工作加重的哮喘

在工作场所下出现的哮喘经常被遗漏。工作中暴露于过敏原或其他致敏剂，或者有时单次大量暴露可诱发或加重哮喘（更常见）。职业性鼻炎可在哮喘前一年发生，因持续暴露与临床预后不佳息息相关，故早期诊断至关重要^{49,50}。

成人发病的哮喘新病例中，约5–20%初发哮喘可归因于职业暴露⁴⁹。成人初发哮喘需要对工作经历和暴露史进行全面问诊，包括兴趣爱好。询问患者在下班后（周末或假期）症状是否改善是一个重要的筛查问题⁵¹。客观诊断职业性哮喘非常重要，因为确诊可能会导致患者更换职业，且可能会有法律和社会经济影响。转诊至专科医生通常是必须的，在工作状态和非工作状态下分别监测PEF将有助于确认职业性哮喘诊断。有关职业性哮喘的更多信息，请参阅第3章（第116页）和具体指南⁴⁹。

运动员

运动员的哮喘诊断应通过肺功能检查进行确认，通常需行支气管激发试验⁵²。必须排除可能与哮喘相似或相关的疾病，如鼻炎、喉疾病（例如，诱导性喉梗阻⁴⁷）、呼吸功能障碍、心脏疾病和过度训练⁵³。

孕妇

应询问孕妇和计划怀孕的女性是否患有哮喘，以便提供有关哮喘管理和药物使用的合理建议（参见第3章：*管理合并多种疾病的哮喘和特殊人群哮喘*，第114页）⁵⁴。如果需要诊断的客观证据，不推荐支气管激发试验，也不推荐在分娩前降级含有ICS的药物治疗。

老年人

老年人的哮喘经常被漏诊⁵⁵，原因包括：对气流受限的认识不足，老年人往往将呼吸困难视为“正常”；健康机能下降；体育运动减少。合并多种疾病也使诊断复杂化。在一项对65岁以上哮喘患者进行的大型人群调查中发现，哮喘需要住院治疗的危险因素包括：合并慢性阻塞性肺疾病、冠心病、抑郁和糖尿病，因费用有限无法获得药物或临床照护⁵⁶。运动时或夜间加重的喘息、呼吸困难和咳嗽症状也可能由心血管疾病或左心室衰竭引起，这类疾病在该年龄段患者中很常见。详尽的病史采集和体格检查，结合心电图和胸部X光检查，将有助于明确诊断⁵⁷。血浆脑钠肽（BNP）检测和超声心动图心脏功能评估亦有助于诊断⁵⁸。对于有吸烟或生物燃料暴露史的老年人，应考虑诊断慢性阻塞性肺疾病以及哮喘和慢性阻塞性肺疾病重叠（哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠）（第5章，第159页）。

吸烟者和既往吸烟者

在临床实践中，哮喘和慢性阻塞性肺疾病有时难以区分，特别是在老年患者、当前吸烟者和既往吸烟者中。两者可同时存在（哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠）。2023年版慢性阻塞性肺疾病诊断、管理和预防的全球策略（GOLD）⁵⁹根据慢性呼吸道症状、吸烟、吸入有毒颗粒物或有毒气体等环境暴露来定义慢性阻塞性肺疾病，并以支气管舒张剂后FEV₁/FVC<0.7来确诊。具有临床重要性的支气管舒张试验阳性（>12%且>200 mL）也常见于慢性阻塞性肺疾病⁶⁰。与哮喘相比，慢性阻塞性肺疾病中弥散功能下降更为常见。病史、症状特点以及既往史有助于区分慢性阻塞性肺疾病患者和已发展成为持续性气流受限的慢性持续性哮喘患者（参见第5章，第159页）。由于哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠患者的临床结局比单纯哮喘或单纯慢性阻塞性肺疾病患者更差，因此不确定诊断时应尽早转诊，进行专科检查和治疗⁶¹。

肥胖患者

虽然哮喘在肥胖患者中比非肥胖患者中更常见⁶²，但需要警惕与肥胖相关的呼吸道症状也与哮喘类似，避免混淆。在劳力性呼吸困难的肥胖患者中，通过客观测量可变呼气气流受限来确认哮喘诊断很重要。一项研究发现，肥胖患者与非肥胖患者被过度诊断患有哮喘的可能性相近（各组约30%）³⁸。另一项研究发现，肥胖患者中既存在哮喘诊断过度也存在诊断不足⁶³。

中低收入国家

如上所述，哮喘的临床诊断基于特征性症状病史和可变的呼气气流受限的证据。然而，在中低收入国家（LMIC），肺功能检查并不普及，即使该检查可开立，但也可能未被充分利用（例如，患者或医疗系统负担不起、⁶⁴门诊太忙且检查耗时，或因为需要对贫困患者进行重复访视而无法实践⁷）。

此外，在中低收入国家中，哮喘的鉴别诊断可能包括其他地方性呼吸系统疾病（例如结核病、HIV/AIDS相关肺部疾病、寄生虫或真菌性肺炎）。因此，临床医生往往更依赖临床表现，常常采用症状群策略诊断哮喘并决定初始治疗⁶⁵。因此，拟诊策略基于费用考虑，但准确性会下降（适用于大多数中低收入国家中），与高收入国家中常见的过度诊断和过度治疗相比^{23,67}，中低收入国家⁶⁶哮喘诊断不足和治疗不足更为常见。

虽然肺功能检查在中低收入国家中普及率低是哮喘诊断的常见障碍，但GINA 2023不建议仅根据症状的临床模式进行诊断。当肺量计检查不可及时，可通过PEF确认是否存在可变的呼气气流受限（包括可逆性阻塞）（表1-2，第25页）。针对基础医疗中重要非传染性疾病干预的世界卫生组织（WHO）工具包项目⁶⁸（PEN）将PEF峰流速仪列为慢性呼吸系统疾病管理的重要工具。WHO-PEN建议使用PEF辅助临床诊断：与慢性阻塞性肺疾病和其他诊断相比，给予2撒沙丁胺醇15分钟后，如果PEF改善≥20%，哮喘诊断可能性增加⁶⁸。GINA 2023还建议，4周经验性抗炎治疗（或必要时1周的口服糖皮质激素治疗）后症状和PEF的改善，将有助于在开始长期含有ICS的药物治疗前确认哮喘诊断（或提示需要评估其他鉴别诊断）。

针对出现呼吸道症状的患者的结构化流程方案成为改善中低收入国家呼吸道疾病管理的若干策略的重要部分⁷。这些策略尤其适用于那些由于结核患病率高而有大量有呼吸道症状的患者到结核病门诊接受评估的国家。

目前迫切需要在中低收入国家推广可负担的哮喘诊断工具（峰流速仪和肺量计检查），并对其使用培训⁹。

第2章 哮喘评估

版权所有，

要点

哮喘控制

- 哮喘控制水平是指可观察到的患者哮喘特征性症状的程度，或者症状通过治疗可以减轻或消失。
- 从两个方面评估哮喘控制：*症状控制*和*不良结局风险*。症状控制不佳对患者是一种负担，且增加急性发作风险。但症状控制良好的患者仍会出现重度急性发作。

哮喘严重程度

- 哮喘严重程度的当前定义是基于回顾性评估获得的，依据在至少2-3个月的哮喘治疗后，控制症状和急性发作所需要的治疗。
- 在临床上，该定义对重度哮喘患者有效，因为它可以发现高剂量吸入性糖皮质激素（ICS）和长效 β_2 受体激动剂（LABA）复合制剂治疗相对难治的哮喘患者，以及可能从生物疗法等额外治疗中获益的患者。
- 然而，将轻度哮喘回顾性地定义为“易于治疗”的临床适用性尚不明确，因为间歇性症状较少的患者亦可能因病毒感染或过敏原暴露等外部因素而触发急性发作，仅使用短效 β_2 受体激动剂（SABA）治疗也是急性发作的重要危险因素。
- 在临床实践和广大社区中，术语“轻度哮喘”通常用于表示发作不频繁或轻度的症状，而患者往往会错误地认为，轻度哮喘意味着他们没有风险且不需要含ICS的治疗。
- 出于以上原因，GINA建议在临床实践中通常应避免使用“轻度哮喘”术语，或者如果使用，应提醒症状发作不频繁的患者警惕仍有重度或致死性急性发作的风险，含ICS治疗可显著降低这种风险。
- 虽然当前的哮喘严重程度定义已发表，但是GINA继续就轻度哮喘的定义与相关人员进行讨论，以获得哮喘病理生理学和治疗的变化对临床实践和临床研究的影响的一致见解。

如何评估哮喘患者

- 根据日间和夜间哮喘症状发作频率、夜间憋醒和活动受限评估症状控制状况，对于使用SABA作为缓解药物的患者，评估其SABA的使用频率。其他症状控制评估工具包括哮喘控制测试（ACT）和哮喘控制问卷（ACQ）。
- 此外，即使患者症状控制良好，也需要评估患者急性发作的危险因素。独立于症状控制的急性发作危险因素不仅包括过去一年内有 ≥ 1 次急性发作史，还包括仅使用SABA治疗（无任何ICS）、SABA过度使用、社会经济问题、依从性不佳、吸入装置使用不正确、第一秒用力呼气容积（FEV₁）下降、环境暴露（如吸烟）和嗜酸性粒细胞增多。目前尚无适用于评估急性发作风险的复合问卷。
- 此外，还要评估持续性气流受限和药物副作用的危险因素、吸入装置使用技术和依从性等治疗问题以及合并症，并询问患者的哮喘治疗目标和治疗偏好。
- 确诊哮喘后，肺功能检查主要用于评估未来风险。应在诊断时、开始治疗后3-6个月以及之后定期评估肺功能。
- 如果症状少但肺功能低下，则检查是否有支气管收缩感知障碍；如果肺功能良好但仍频繁出现症状，则检查是否需要矫正诊断。

概述

对于每位患者，哮喘评估应包括哮喘控制评估（症状控制和未来不良结局风险）、治疗的问题，尤其是吸入装置使用技术和依从性，以及所有可能造成症状负担并影响生活质量的合并症（表2-1，第35页）。肺功能，尤其是FEV₁占预测值的百分比，是评估未来风险的重要因素。

在哮喘患者监管中，数字化技术、远程医疗和远程保健的应用正在迅速增加，尤其是在COVID-19疫情期间。然而，由于互动类型多样，需要高质量研究来评估其适用性和有效性。

什么是“哮喘控制”？

哮喘控制水平是指患者哮喘特征性症状经过治疗后可观察到的，或减轻或消失的程度^{29,69}。这通常由患者的遗传背景、基础疾病病程、正在接受的治疗、环境和心理社会因素之间的相互作用决定⁶⁹。

哮喘控制有两个方面：症状控制和未来不良结局风险（表2-2，第38页）。应始终评估这两方面。肺功能是评估未来风险的重要组成部分；为了明确未来风险，应在治疗开始时、治疗3-6个月后（确定患者的最佳状态）评估，之后定期进行持续的风险评估。

如何描述患者的哮喘控制情况

从症状控制和未来风险两方面描述哮喘控制。例如：

X女士的哮喘症状控制良好，但由于她在过去一年内出现重度急性发作，因此未来急性发作的风险增加。Y先生哮喘症状控制不佳。他还存在几个未来急性发作的其他危险因素，包括肺功能低下、当前吸烟和药物依从性不佳。

患者如何理解“哮喘控制”这一术语的含义？

许多研究发现患者本人和医务人员对患者哮喘控制水平的评估不一致。这并不一定意味着患者“高估”了他们的控制水平或“低估”了其严重程度，而是患者理解和使用“哮喘控制”这一术语的方式与医务人员不同。例如，他们认为“哮喘控制”评估依据使用缓解药物后症状消退的速度有多快^{69,70}。如果在与患者交流时使用“哮喘控制”这一术语，需始终详细解释其所包含含义。

表2-1. 成人、青少年和6-11岁儿童的哮喘评估

1.评估哮喘控制=症状控制和未来不良结局风险
<ul style="list-style-type: none">● 评估过去4周的症状控制情况（表2-2A）。● 明确诱发急性发作、持续性气流受限或药物副作用的危险因素（表2-2B）。● 在诊断/治疗开始时、含ICS治疗后3-6个月检查肺功能，然后定期检查，例如至少每1-2年检查一次。对于有风险的患者和重度哮喘患者，应增加检查频率。
2.评估治疗
<ul style="list-style-type: none">● 记录患者当前治疗级别（表3-12，第65页）。● 观察吸入装置使用技术（表3-22，第100页），评估依从性（表3-23，第102页）和副作用。● 检查患者是否有书面哮喘行动计划。● 询问患者对哮喘和药物的态度和目标。
3.评估多重合并症
<ul style="list-style-type: none">● 鼻炎、鼻窦炎、胃食管反流、肥胖、阻塞性睡眠呼吸暂停、抑郁和焦虑均可造成呼吸道症状，并影响生活质量，有时还可导致哮喘控制不佳（参见第3.4章，第106页）。

评估哮喘症状控制

哮喘症状，如喘息、胸闷、气促和咳嗽，发作频率和强度可变，构成哮喘患者疾病负担。症状控制不佳也与哮喘急性发作风险增加密切相关⁷¹⁻⁷³。

应抓住一切评估哮喘症状控制的机会，如常规开具处方或配药。直接针对客观数据（例如发作频率和缓解用药次数）提问尤为重要，因为患者对于什么样的发作频率或严重程度可以视为“无法接受”或“令人困扰”的认识可能不同于当前所推荐的哮喘治疗目标，并且不同患者之间认知差异巨大。例如，生活中习惯久坐的患者即便肺功能减退，也可能不会体会到令人困扰的症状，因此可能自我认定症状控制良好。

为了评估症状控制（表2-2A），需询问过去四周内的以下情况：哮喘症状的频率（每周几天）、因哮喘而在夜间憋醒的情况、活动受限，以及对于使用SABA作为缓解药物的患者，其使用药物缓解症状的频率。通常不包括运动前使用的缓解药物，因为部分患者即便不确定是否需要用药，运动前均会常规使用缓解药物。

缓解药物使用频率

症状控制的综合评估中包括既往SABA缓解药物的使用频率（区分为 <2 天/周或 ≥ 2 天/周）。但这种区分基于“如果一周内使用SABA >2 天，则患者需要开始含ICS的维持治疗或增加剂量”的假设，并不客观。此外，一年内SABA的平均使用次数越高，重度急性发作的风险越高^{74,75}；短期内按需使用SABA次数的增加与后续几天或几周重度急性发作的风险增加有关⁷⁶。

然而，对于接受被开具抗炎缓解药物（AIR）处方的患者，例如按需使用低剂量ICS-福莫特罗（GINA路径1，表3-12，第65页），每周使用该缓解药物超过2天已经提供了额外的ICS治疗，因此可能不需要进一步升级治疗。此外，与选择SABA作为缓解药物^{77,78}或者仅仅使用SABA单药治疗的患者相比⁷⁹，按需使用ICS-福莫特罗的频率增加与后续几天或几周内重度急性发作风险显著较低相关。

鉴于上述原因，虽然表2-2A中的症状控制评估包括对SABA缓解药物使用是否超过2天/周，但这一项评估并不适用于抗炎缓解药物（如按需使用的ICS-福莫特罗）。对于此类患者，应评估过去4周内按需使用ICS-福莫特罗的平均频率，并在评估患者ICS维持剂量时（或当需要ICS-福莫特罗用于维持治疗时）加以考虑。如果获得更多数据，需再次评估该问题。

成人和青少年哮喘症状控制问卷

简易筛查问卷：这些问卷可用于基层医疗机构，以快速识别需要更详细评估的患者。比如基于共识建立的GINA症状控制问卷（A部分，表2-2A）。基于该问卷的分类结果与使用数值化哮喘控制评分评估的结果相关^{80,81}。该问卷可以与风险评估问卷（表2-2B）一起使用，以指导治疗决策（表3-12，第65页）。其他类似问卷包括基层医疗机构哮喘控制筛查问卷（PACS）⁸²和30秒哮喘测试问卷，后者中包括了缺勤/缺课时间⁸³。

分类症状控制问卷：例如以专家共识为基础的“英国皇家医师学院（RCP）三问”问卷⁸⁴，该问卷询问既往一个月内哮喘引起的睡眠障碍、日间症状和活动受限情况。哮喘APGAR问卷包括由患者完成的哮喘控制评估，涵盖5个方面：活动受限、日间和夜间症状频率（基于美国夜间憋醒频率的标准）、诱因、依从性和患者感受到的治疗应答。此评估方法被纳入到一项治疗策略中，用于发现临床问题以及调整升级或降级治疗。美国的一项研究表明，在基层医疗机构中，5-45岁患者使用哮喘APGAR问卷后，哮喘控制率得以改善，哮喘相关紧急治疗和医院就诊减少，同时对哮喘管理指南的实践依从性增强⁸⁵。

数值化哮喘控制问卷：这些问卷提供评分和临界值来区分不同的症状控制水平，并根据医务人员的评估进行验证。有许多翻译版本可供使用。这些评分可能有助于评估患者的疾病进展；它们常被用于临床研究，但可能受到版权限制。数值化哮喘控制问卷对症状控制变化的敏感性优于分类问卷⁸⁰。

用于评估症状控制的数值化哮喘控制问卷，举例如下：

- **哮喘控制问卷 (ACQ)**^{86,87}：评分范围为0-6（分数越高情况越差），取所有问题分数的平均值。作者指出，ACQ \leq 0.75表示哮喘得到良好控制的可能性较大；0.75-1.5是“灰色区域”；基于当时的哮喘控制概念， \geq 1.5极有可能哮喘控制不佳；哮喘“控制良好”和“控制不佳”之间的临界值约为1.00⁸⁸。ACQ-5包括五个症状问题。已发布了另外两个版本：ACQ-6包括SABA使用频率，ACQ-7还包括使用支气管舒张剂前FEV₁预测值%。以上三个版本的ACQ的最小临床显著性差异均为0.5⁸⁸。比起ACQ-6或7，GINA更倾向于使用ACQ-5，因为ACQ-6和ACQ-7问卷在缓解药物相关问题中假设患者常规使用SABA，而不是按需使用SABA，选项没有包含“一周内未使用SABA”和“每天都使用SABA”，而且ACQ问卷尚未对ICS-福莫特罗或ICS-SABA作为缓解药物的情况进行验证。此外，如果在治疗调整中使用ACQ-7，其复合评分中纳入FEV₁，发展为持续性气流受限的患者可能反复增加ICS剂量。基于这些原因，ACQ-5、ACQ-6和ACQ-7的数据不能合并用于荟萃分析。
- **哮喘控制测试 (ACT)**^{81,89,90}：评分范围为5-25（分数越高哮喘控制越好）。20-25分提示哮喘控制良好；16-19分提示哮喘控制不佳；5-15分提示哮喘控制非常差。ACT有四个关于症状或缓解药物的问题以及患者对控制的自我评估。其最小临床显著性差异为3分⁹⁰。

由于症状控制良好的患者仍存在未来发生重度急性发作或哮喘相关死亡的风险，且许多急性发作的可变危险因素与症状控制无关（表2-2B，第38页），因此GINA不建议使用将症状控制与急性发作史相结合的评估问卷。

当使用不同的问卷评估哮喘症状控制时，评估结果彼此大致相关，但并不完全相同。哮喘相关的呼吸道症状并非哮喘特有，因此在评估症状控制的变化时，务必明确症状确由哮喘引起。

适用于6-11岁儿童的哮喘症状控制问卷

与成人相同，儿童的哮喘症状控制评估亦基于症状、活动受限和急救药物的使用。仔细评估哮喘对儿童日常活动（包括运动、玩耍、社交生活以及缺课）的影响十分重要。许多哮喘控制不佳的儿童会主动规避剧烈运动，因此他们的哮喘似乎控制良好。但这可能导致健康状况不佳和肥胖风险增加。

在主诉呼吸困难或使用缓解药物治疗之前，儿童中观察到的气流受限程度差异很大，在父母/监护人发现之前，患儿的肺功能可能已经出现显著下降。儿童哮喘未得到控制时，父母/监护人可能会报告患儿易怒、疲劳和情绪变化作为主诉。父母/监护人能够回忆的时间比孩子更长，孩子或许只能回忆过去几天的病情；因此，在评估症状控制水平时，务必同时收集来自父母/监护人和孩子的信息。

已为儿童开发了几种数值化哮喘控制评分，包括：

- **儿童哮喘控制测试 (c-ACT)**⁹¹，其中有需要父母/照护者和孩子单独完成的部分
- **哮喘控制问卷 (ACQ)**^{92,93}

部分儿童哮喘控制评分，包括儿童呼吸和哮喘控制测试 (TRACK)⁹⁴⁻⁹⁶和复合哮喘严重程度指数 (CASI)⁹⁷，纳入了有症状的急性发作史，但这些评分可能存在与上述类似成人哮喘控制评分相同的局限性。

这些各种问卷评估的结果相互之间有一定相关性，并与GINA症状控制分类相关。表2-3（第39页）提供了有关儿童哮喘控制评估的更多详细信息。

表2-2. 成人、青少年和6-11岁儿童哮喘控制的GINA评估

A.哮喘症状控制		控制良好	部分控制	未控制
在过去4周内，患者是否出现以下情况：				
• 日间哮喘症状是否超过每周两次？	是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>	} 以上均为否	1-2个是	3-4个是
• 是否因哮喘而在夜间憋醒？	是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>			
• SABA*症状缓解药物治疗是否超过每周两次？	是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>			
• 是否因哮喘而活动受限？	是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>			
B.哮喘不良结局的危险因素				
哮喘不良结局的危险因素应当在诊断时评估以及定期评估，特别是对于出现急性发作的患者。在治疗开始时，以及在含ICS治疗3-6个月后检测FEV ₁ （以记录患者的个人肺功能最佳情况），然后定期进行危险因素持续性评估。				
a. 导致哮喘急性发作的危险因素				
未控制的哮喘症状	出现未控制的哮喘症状是急性发作的重要危险因素 ⁹⁸ 。			
	药物	SABA 使用率高（≥200 揆/罐×3 罐/年，与急性发作风险增加相关；尤其是每月使用达到或超过 1 罐时增加死亡率） ^{74,75,99,100}		
		ICS 使用不足：未开具 ICS 处方；依从性不佳 ¹⁰¹ ；或吸入技术不正确 ¹⁰²		
	其他健康问题	肥胖 ^{103,104} 、慢性鼻窦炎 ¹⁰⁴ 、胃食管反流病 ¹⁰⁴ 、确认食物过敏 ¹⁰⁵ 、妊娠 ¹⁰⁶		
	暴露	吸烟 ¹⁰⁷ 、电子烟烟 ¹⁰⁸ 、过敏原暴露（如致敏） ¹⁰⁷ 、空气污染 ¹⁰⁹⁻¹¹²		
	社会心理	重大心理或社会经济问题 ^{113,114}		
	肺功能	低 FEV ₁ （尤其是<60%预测值） ^{107,115} 、高支气管舒张剂反应性 ^{104,116,117}		
	2型炎症标志物	嗜酸性粒细胞计数较高 ^{104,118,119} 、FeNO 升高（在使用 ICS 的过敏性哮喘成人患者中） ¹²⁰		
	急性发作病史	曾因哮喘气管插管或住过重症监护室 ¹²¹ 、过去 12 个月内发生≥1 次重度急性发作 ^{122,123}		
	即使患者极少出现哮喘症状，以下因素也会增加急性发作风险[†]			
b. 进展为持续性气流受限的危险因素				
病史	早产、低出生体重和婴儿体重增加较大 ¹²⁴ ，慢性气道黏液高分泌 ^{125,126}			
药物	重度急性发作史的患者且未采用 ICS 治疗 ¹²⁷			
暴露	烟草烟雾 ¹²⁵ 、有害化学品；职业或家庭性暴露 ⁴⁹			
检查结果	初始 FEV ₁ 低 ¹²⁶ 、痰或嗜酸性粒细胞增多 ¹²⁶			
c. 出现药物副作用的危险因素				
全身性副作用	频繁使用口服糖皮质激素；长期高剂量和/或强效 ICS 使用；同时服用 P450 抑制剂 ¹²⁸			
局部副作用	高剂量或强效 ICS ^{128,129} 、吸入装置使用技术错误 ¹³⁰			

见缩略词列表（第12页）。*基于SABA（不包括按需使用的ICS-福莫特罗缓解药物）；参见第36页；不包括运动前使用的缓解药物。†“独立”危险因素是指在对症状控制水平进行调整后仍具有显著性的危险因素。细胞色素P450抑制剂（如利托那韦、酮康唑、伊曲康唑）可能会增加某些类型ICS和某些LABA的全身暴露量；详情见药物相互作用网站和第111页。对于6-11岁的儿童，另请参阅表2-3，第39页。具体风险降低策略参见表3-17，第85页。

表2-3. 6-11岁儿童哮喘评估的具体问题

哮喘症状控制	
日间症状	提问：孩子多久出现一次咳嗽、喘息、呼吸困难或气促（每周或每天的次数）？是什么诱发了症状？如何管理症状？
夜间症状	咳嗽、夜间憋醒、日间疲劳？（如果唯一的症状是咳嗽，考虑其他诊断，如鼻炎或胃食管反流病）。
使用缓解药物	多久使用一次缓解药物？（检查吸入装置使用时间或上次处方药物的日期） 区分是运动前（运动）使用还是为缓解症状使用
活动水平	孩子在学校和业余时间有哪些运动/爱好/兴趣？与同龄人或兄弟姐妹相比，孩子的活动水平如何？孩子缺课天数是多少？尽量从孩子口中准确了解孩子一天的情况，而不受父母/监护人的干扰。
导致不良结局的危险因素	
急性发作	询问：病毒感染是如何影响儿童哮喘？症状是否干扰上学或运动？症状持续多久？自上次诊治以来，发作多少次？是否有任何紧急就医/急诊科就诊？是否有书面行动计划？急性发作的危险因素包括急性发作史、症状控制不佳、依从性不佳和贫困 ¹²³ ，以及即使患儿症状很少，仍存在持续的支气管舒张剂后可逆性。 ¹¹⁷ 。
肺功能	检查（肺功能）曲线和技术。主要关注 FEV ₁ 和 FEV ₁ /FVC 比率。上述肺功能参数以占预计值百分比表达，并绘图以查看随时间变化的趋势。
副作用	至少每年检查一次孩子的身高，因为哮喘控制不佳会影响生长 ¹³¹ ，在 ICS 治疗的前 1-2 年生长期可能较慢 ¹³² 。询问 ICS 和 OCS 的频率和剂量。
治疗因素	
吸入装置使用技术	让孩子展示如何使用吸入装置。就每个装置特定检查列表，进行比较。
依从性	目前家中是否有儿童使用维持治疗药物（吸入剂和/或片剂）？儿童每周使用多少天（例如，0、2、4、7 天）？是否能更容易记住在早上或晚上使用？药物保存在何处—是否放在显眼处以减少遗忘？检查吸入装置上的日期。
目标/顾虑	儿童或其父母/监护人是否对哮喘有任何顾虑（例如，害怕用药、副作用、活动干扰）？他们的治疗目标是什么？
合并症	
过敏性鼻炎	鼻痒、打喷嚏、鼻塞？孩子可以通过鼻子呼吸吗？正在使用哪些药物治疗鼻部症状？
湿疹	是否影响睡眠？局部用糖皮质激素？
食物过敏	儿童是否对食物过敏？（确诊的食物过敏是哮喘相关死亡的危险因素 ¹⁰⁵ ）
肥胖	计算年龄校正后的 BMI。询问饮食和体育活动。
其他检查（如需要）	
2 周日记	如果无法根据上述问题进行明确评估，请要求儿童或父母/监护人每天记录哮喘症状、缓解药物使用情况和呼气流量峰值（三次重复检测中最佳的数值），持续 2 周。
运动激发（实验室）	提供有关气道高反应性和健康状况的信息（表 1-2，第 25 页）。只有在难以评估哮喘控制的情况下，才能开始进行运动激发试验。

见缩略词列表（第 12 页）。

评估未来不良结局风险

哮喘控制评估的第二部分（表 2-2B，第 38 页）是确定患者是否面临不良哮喘结局的风险，特别是哮喘急性发作、持续性气流受限和药物副作用（表 2-2B）。虽然哮喘症状是患者的重要结局指标，且是未来急性发作风险的有力预测因子，但它不足以充分评估哮喘，因为：

- 哮喘症状可通过安慰剂或假治疗^{133,134}，或不恰当的单独使用长效 β_2 受体激动剂（LABA）¹³⁵ 得到控制，但气道炎症未得到治疗。
- 呼吸系统症状亦可能由其他疾病引起，例如健康状况不佳，或合并症，例如诱导性喉梗阻⁴⁷。
- 焦虑或抑郁患者也有类似症状主诉。
- 部分患者对支气管痉挛的感知受损，尽管肺功能下降明显，但症状很少¹³⁶。

哮喘症状控制和急性发作风险两者不应简单相加或堆砌组合，因为症状和急性发作控制不佳可能有不同的原因，可能需要不同的治疗方法。

急性发作的危险因素

哮喘症状控制不佳本身会大大增加急性发作风险⁷¹⁻⁷³。然而，也已确定独立于哮喘症状以外的危险因素，即使在症状很少时，也会增加患者急性发作的风险。这些独立危险因素（表 2-2B，第 38 页）包括前一年有 ≥ 1 次急性发作史、依从性不佳、吸入装置使用技术不正确、慢性鼻窦炎和吸烟，这些均可在基层医疗机构中进行评估¹³⁷。重度急性发作风险和死亡率随 SABA 使用率增加而逐渐增加，且与治疗级别无关⁷⁵。一年内使用 3 罐（200 揆/罐）或以上 SABA 吸入制剂，相当于超过每日一次，与重度急性发作风险增加相关^{74,75}，有研究指出 SABA 过度使用患者死亡率也会增加⁷⁵。这些可干预的（或潜在可干预的）危险因素和合并症有时被称为“可治疗特质”¹³⁸。

既往有急性发作史的儿童，再次急性发作的风险会大大增加；症状控制不佳、药物治疗方案欠佳、合并过敏性疾病和贫困也会增加急性发作风险¹²³。

发展为持续性气流受限的危险因素

不吸烟的健康成人 FEV₁ 的平均下降速率为 15-20 mL/年¹³⁹，而哮喘患者肺功能下降可能会加速，并可能进展为不完全可逆气流受限。这通常与更持久的呼吸困难有关。已确定发展成持续性气流受限的独立危险因素包括暴露于香烟烟雾或有毒物质、慢性气道黏液高分泌和未接受 ICS 治疗患者的哮喘急性发作¹²⁷（参见表 2-2B，第 38 页）。持续性哮喘可使儿童的肺功能增速减缓，并使有些儿童在成年早期即出现肺功能加速下降的风险¹⁴⁰。

药物副作用的危险因素

任何药物的选择均基于获益与风险的平衡。大多数使用哮喘药物治疗的患者未出现任何副作用。副作用的风险随着药物剂量的增加而增加，但仅少数患者需要高剂量治疗。长期、高剂量 ICS 治疗时可能出现全身副作用包括容易瘀伤，超出了常见的年龄相关的骨质疏松症和脆性骨折、增加白内障和青光眼的风险，并可能出现肾上腺抑制。ICS 的局部副作用包括鹅口疮和发声障碍。使用较高剂量或更强效的制剂，患者发生 ICS 局部副作用的风险更大^{128,129}；吸入装置使用技术不正确，患者发生 ICS 导致的局部副作用的风险更大¹³⁰。

与哮喘药物相互作用的药物：联合使用细胞色素 P450 抑制剂（如酮康唑、利托那韦、伊曲康唑、红霉素和克拉霉素）治疗可能会增加 ICS 造成不良反应（如肾上腺抑制）的风险，短期使用可能会增加 LABAs 沙美特罗和维兰特罗（单用或与 ICS 联合使用）造成的心血管不良反应风险。不推荐联合使用这些药物（另见第 111 页）¹⁴¹。

肺功能在评估哮喘控制中的作用

肺功能是否与其他哮喘控制指标相关？

成人¹⁴²或儿童¹⁴³的肺功能与哮喘症状没有强相关性。在某些哮喘控制问卷中，将肺功能与症状在数值上取平均值或相加^{86,144}，但如果问卷中包括多个症状相关评分条目，这些症状评分条目所占权重可能远超肺功能，导致肺功能的临床意义被忽视¹⁴⁵。此外，即使对症状频率进行校准后，低 FEV₁ 也是急性发作风险的一个有力的独立预测因子。

应在诊断或开始治疗时评估肺功能：在含 ICS 治疗后 3-6 个月评估患者的最佳 FEV₁，之后定期评估。例如，在大多数成人患者中，应至少每 1-2 年记录一次肺功能，但在高风险患者中，比如有急性发作和肺功能下降风险的患者（参见表 2-2B，第 38 页），检查应更频繁。儿童的肺功能也需要根据哮喘严重程度和临床病程，进行更频繁的检查（D 级证据）。

确认哮喘诊断后，通常无需要求患者在就诊前暂停维持用药或按需用药²⁹，但每次就诊前的用药最好一致。

如何解读哮喘的肺功能检查结果

FEV₁ 占预测值% 下降：

- 有助于识别有哮喘急性发作风险的患者（独立于症状水平），尤其是当 FEV₁ < 60% 预测值^{107,115,146,147}
- 是肺功能下降的危险因素，独立于症状水平¹²⁶
- 如果患者症状很少，提示其生活方式受限或对气流受限感知差¹⁴⁸，这可能是未对气道炎症进行治疗导致的¹³⁶。

频繁出现呼吸道症状（尤其是有症状时）的患者的 FEV₁ “正常”或接近正常：

- 提示考虑其他引起症状的原因；例如心脏疾病，或鼻后滴流或胃食管反流病引起的咳嗽（表 1-3，第 28 页）。

支气管舒张剂应答持续存在：

- 在正接受含 ICS 治疗的患者中，或在 4 小时内使用过 SABA 的患者中，或在 12 小时内使用过 LABA（或 24 小时内每日一次 LABA）的患者中，发现支气管舒张试验阳性（FEV₁ 较基线改善率 > 12% 且绝对值增加 > 200 mL²⁷），提示哮喘未控制。

在儿童中，只有 5 岁或以上儿童中获得的肺量计检查结果才可靠，并且不如在成人中有价值。

许多哮喘未控制的儿童在发作（急性发作）间歇期间肺功能正常。

如何在临床实践中解释肺功能的变化

规律的 ICS 治疗后，FEV₁ 在数天内开始改善，约 2 个月后达到平台期¹⁴⁹。应记录患者的最高 FEV₁ 数值（个人最佳值），因其为临床实践提供的价值优于 FEV₁ 预测值%。如果在儿童中使用预测值，则需在每次就诊时测量其身高。

有些患者的肺功能下降速度可能较快，并出现持续性（不完全可逆）气流受限。虽然使用较高剂量 ICS-LABA 和/或全身性糖皮质激素可能有助于确定 FEV₁ 是否可以改善，但如果没有任何治疗应答，则不应继续使用高剂量激素。

FEV₁ 在不同访视之间的变异程度（在健康人中每周高达 12% 或每年 15%²⁷）限制了其在临床实践中指导调整哮喘治疗或识别肺功能加速下降的应用。据报道，基于患者对变化的感知能力，FEV₁ 改善和恶化的最小显著差异约为 10%^{150,151}。

短期和长期 PEF 监测的作用

诊断哮喘后，可使用呼气流量峰值（PEF）短期监测评估治疗应答，评估症状恶化的诱发因素（包

括在工作中)，或为哮喘行动计划建立 PEF 基线。开始 ICS 治疗后，患者平均在 2 周内达到个人最佳 PEF（基于每日两次读数）¹⁵²。并在之后约 3 个月内，平均 PEF 持续增加，日 PEF 变异率下降^{142,152}。PEF 变异率过大表明哮喘控制不佳，急性发作的风险增加¹⁵³。

现在通常仅建议对重度哮喘患者或对气流受限感知受损的患者进行长期 PEF 监测^{136,154-157}。在临床实践中，在标准化图表上显示 PEF 结果可提高解读的准确性¹⁵⁸。

评估哮喘严重程度

当前哮喘严重程度的概念是基于治疗难易程度

当前哮喘严重程度的概念，由 ATS/ERS 工作组所推荐^{29,69}，并被大多数哮喘指南采纳，是指应根据哮喘患者治疗的难易程度来进行回顾性评估。主要反映在，经至少数月治疗，达到控制患者症状和急性发作所需的治疗水平^{29,69,159}；根据该定义：

- **重度哮喘**定义为尽管使用高剂量 ICS-LABA 进行优化治疗仍无法控制的哮喘，或需要高剂量 ICS-LABA 才能维持控制。重度哮喘必须与因治疗不充分或不适当、持续的依从性问题、慢性鼻窦炎或肥胖等合并症而难以治疗的哮喘进行区分¹⁵⁹，这些临床问题或合并症所需的治疗完全不同于对高剂量 ICS-LABA 甚至口服糖皮质激素（OCS）治疗应答不佳的哮喘患者¹⁵⁹。如何区分难治性哮喘和重度哮喘以及评估、转诊和治疗的更多详细信息，请分别参见表 2-4（第 45 页）和第 3.5 章（第 120 页）。
- **中度哮喘**目前定义为通过第 3 级或第 4 级治疗（例如，在任一治疗路径中使用低剂量或中等剂量 ICS-LABA）得到良好控制的哮喘。
- **轻度哮喘**目前定义为通过低强度治疗（即按需使用低剂量 ICS-福莫特罗或低剂量 ICS 加按需使用 SABA）可良好控制的哮喘。

根据该回顾性定义，除非已达到良好的哮喘控制并需降级治疗以找到使哮喘患者控制良好的最小有效剂量第 83 页），或者除非进行了数月的优化最大剂量治疗但哮喘仍无法控制，否则不能评估哮喘严重程度。

术语“重度哮喘”和“轻度哮喘”常被错误解读或应用

在社区和基层医疗机构中，术语“重度”或“轻度”哮喘通常基于症状或急性发作的频率或严重程度判定，而与治疗无关。例如，如果患者有频繁或令人头疼的哮喘症状，无论治疗如何，哮喘通常被称为“重度”，如果患者没有日常症状或症状迅速缓解，则被称为“轻度哮喘”。

流行病学研究通常只根据 GINA 或 BTS 步骤规定的治疗分类划分“轻度哮喘”、“中度哮喘”或“重度哮喘”，也没有考虑患者的哮喘控制水平。这种分类方法假设治疗适合患者的需求，但实际上哮喘患者很可能治疗不足或过度治疗。

大多数生物靶向治疗临床试验招募的是使用中等剂量或高剂量 ICS-LABA 仍未得到控制的哮喘患者，但在考虑患者是否符合入组标准之前，并未评估及纠正诸如吸入技术不正确、依从性不佳或合并症等因素^{160,161}。一些患者可能是“难治性”而非重度哮喘。

一些指南^{162,163}采用较早版本的哮喘严重程度分类方法，基于含 ICS 治疗开始前的症状和 SABA 使用频率、夜间憋醒、肺功能和急性发作进行划分^{29,69}。这种分类方法能够区别“间歇性”和“轻度持续性”哮喘，但这基于既往病史的区分并不客观：它并非基于循证，而是基于未经检验的假设，即症状 ≤ 2 天/周的患者没有风险，不会从 ICS 中获益，所以应单独使用 SABA 进行治疗。然而，现在已经知道，所谓的“间歇性”哮喘患者亦可能有重度或致死性急性发作^{164,165}，并且与单独使用 SABA 相比，含 ICS 治疗能显著降低重度或致死性急性发作风险¹⁶⁶⁻¹⁶⁸。尽管这种基于症状的分类被认为仅仅适用于未接受含 ICS 治疗的患者^{162,163}，实际上其却被误用于更广泛的临床情况。患者的哮喘分类不同，可能导致患者对自己的病情模糊不清，并且由于临床医生使用的哮喘分类标准不同，其开具的治疗手段可能也存在差异。

对于目前无法获得 ICS 等药物的资源不足的国家/地区，世界卫生组织对重度哮喘的定义¹⁶⁹包括“未治疗的重度哮喘”类别。该类别对应于未接受含 ICS 治疗的患者的未控制哮喘。

患者对哮喘严重程度看法

如果出现强烈或频繁的症状，患者可能会认为他们的哮喘为重度，但这并不一定表明存在严重疾病，因为一旦开始含 ICS 的治疗或改善吸入技术或依从性后，症状和肺功能可能迅速得到良好控制^{29,69}。同样，如果患者通过使用 SABA 轻松缓解症状或患者症状不频繁，则通常认为他们的哮喘为轻度^{29,69}。值得关注的是，患者通常将术语“轻度哮喘”理解为他们没有重度急性发作的风险，不需要接受含 ICS 治疗。患者“低估”其哮喘严重程度，但这同样也反映了患者对“严重程度”和“轻度”这些术语的理解与学术用语中的解释有所不同^{29,69}。

当前对哮喘严重程度的回顾性定义有多大用处？

基于“难以治疗”的概念，**重度哮喘**的回顾性定义已在指南和专业临床实践中被广泛接受。其明显的临床效用在于可识别由于疾病负担、对优化的常规 ICS 为基础的治疗应答不完全的患者，并将这些患者转诊到呼吸科医生处（如有）进行进一步检查、表型分析和其他治疗（如生物靶向治疗），并从中获益（参见第 3.5 章，第 120 页）。将具有可修正因素（例如吸入技术不正确、依从性不佳或未经治疗的合并症）的患者视为“难治性”而非“重度”哮喘可能更合理，因为当这些问题得到解决时，他们的哮喘可能会得到良好控制^{29,69,159}。

相比之下，**轻度哮喘**的回顾性定义临床效用尚不明确。关于应使用的具体标准，存在很多不同的意见，例如是否应在 FEV₁ ≥ 80% 预计值时才能将哮喘视为“轻度”，以及任何急性发作的发生是否排除了患者的哮喘在接下来的 12 个月内被分类为“轻度”¹⁷⁰。“孤立性急性发作是否必然暗示着内在严重程度更高”，这方面的基础病理学研究匮乏，尤其是考虑到外部触发因素（如病毒感染或过敏原暴露）对偶发性急性发作的影响。

此外，根据该定义，只有在含 ICS 治疗几个月后，并且如果低剂量 ICS 或按需使用的低剂量 ICS-福莫特罗治疗哮喘仍控制良好时，才能将哮喘归类为“轻度”，因此该定义显然不适用于在使用 SABA 时症状未控制或仅部分控制的患者。将哮喘回顾性分类为“轻度”似乎对决定未来的治疗没有太大价值。另外，在按需使用 ICS-福莫特罗研究中，基线患者特征，如每日的缓解药物使用、较差的肺功能或急性发作史（甚至基线血嗜酸性粒细胞或 FeNO）都不能用于确定哪些患者应接受每日 ICS 治疗^{171,172}。相反，关于持续治疗的决定应基于大量的循证证据，这些证据应该是有关按需使用 ICS-福莫特罗或每日 ICS 的疗效和有效性，以及对患者症状控制、急性发作风险、治疗应答预测因素和患者偏好的个体化评估（参见表 3-2，第 50 页）。

然而，“轻度哮喘”这一术语最紧急的问题在于无论其如何定义，都导致了人们轻视它，因为患者和临床医生通常都将“轻度哮喘”理解为患者处于低风险，不需要含 ICS 治疗。然而，高达 30% 的哮喘急性发作和死亡发生在症状不频繁（例如，少于每周一次）或仅剧烈运动时出现症状的患者中^{164,165}。

有关哮喘严重程度描述的临时建议

对于临床实践

GINA 仍支持当前对重度哮喘的定义，即尽管使用高剂量 ICS-LABA 进行了优化治疗但哮喘仍无法控制，或需要高剂量 ICS-LABA 维持治疗以控制的哮喘；强调难治性哮喘和重度哮喘在临床上是有重要区别的。有关此类患者评估和治疗的更多详细信息，请参见表 2-4（第 45 页）和第 3.5 章（第 120 页）。

我们建议在临床实践中通常应避免使用“轻度哮喘”这一术语，因为患者和临床医生普遍错误地认为它等同于低风险。相反，应评估患者在当前治疗下的症状控制和危险因素（第 35 页），以及多重共病以及患者的治疗目标和偏好。应向患者解释哮喘症状不频繁或轻度哮喘症状的患者如果仅使用 SABA 单药治疗，仍可能发生重度或致死性急性发作^{164,165}，并且使用低剂量 ICS 或按需使用低剂量 ICS-福莫

特罗治疗可将该风险降低一半至三分之二^{166,167}。确保医生开具含 ICS 的治疗处方，以降低患者重度急性发作风险（表 3-5，第 58 页），并使用药物或非药物策略治疗任何可变危险因素或合并症（参见表 3-17，第 85 页和表 3-18，第 88 页）。

对于医务人员的职业教育

术语“明显的轻度哮喘”可能有助于强调症状与风险之间的不一致性。然而，请注意，在某些语言中，“明显”的意思与其试图表达的意思是相反的。应向医务人员解释“哮喘控制”工具（如 ACQ 和 ACT）仅能评估哮喘控制的一个领域（第 40 页），并且在重度、接近致死性和致死性哮喘急性发作的研究中，间歇性非频繁发作的患者占比较高^{164,165}。始终强调无论哮喘患者症状出现的频率如何，即使没有明显的其他危险因素，接受含 ICS 治疗仍是必要且有益的。

对于流行病学研究

如果没有临床详细信息，则仅仅对处方进行描述，避免直接推断其严重程度，例如，应描述为“使用 SABA 且无 ICS 处方的患者”，而非“轻度哮喘患者”。由于治疗方案会变化，且不同指南的治疗分级可能存在差异，因此建议陈述实际治疗药物，避免简单描述治疗分级（例如“使用 ICS-福莫特罗进行低剂量维持和缓解治疗”，而不是“第 3 级治疗”）。

对于临床试验

根据患者的哮喘控制水平和治疗方案描述患者人群，例如“使用中等剂量 ICS-LABA 加按需 SABA，但哮喘仍控制不佳的患者”，而非“中度哮喘患者”。

有待进一步讨论的问题

鉴于轻度哮喘的重要性，及其学术定义与临床实践中各种使用方式之间的不一致，GINA 正在继续与广大利益相关方讨论这些问题。

讨论的目的是使患者、医务人员、研究人员、行业和监管机构就哮喘病理生理学和治疗^{29,69}的现有知识对临床实践和临床研究的影响达成一致，并确定未来是否使用以及如何使用“轻度哮喘”这一术语。在本次讨论获得结果之前，未对本 GINA 报告其他地方的“轻度哮喘”术语进行更改。

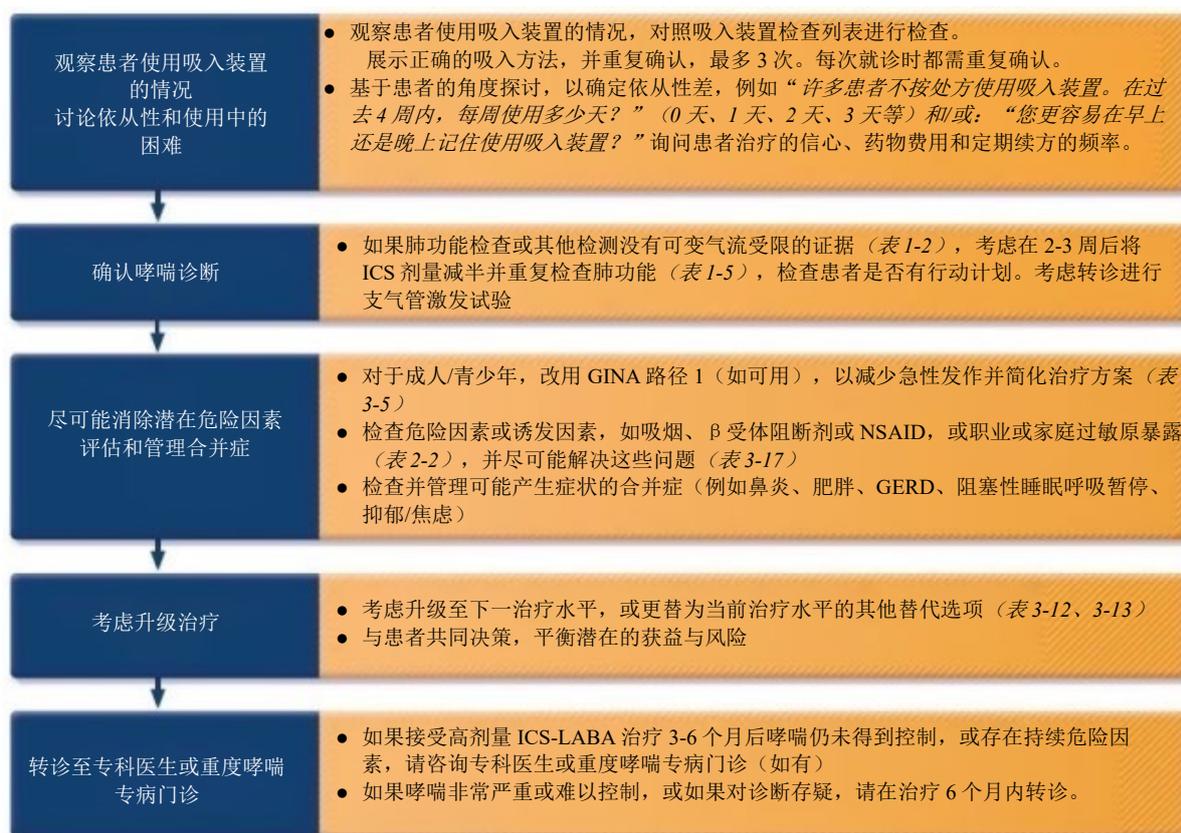
如何区分未控制哮喘和重度哮喘

通常情况下，使用含 ICS 的治疗可以实现良好的哮喘症状控制，并减少急性发作，但有些患者即使长期接受高剂量 ICS 治疗也无法实现上述目标（全部或其中一项）^{144,159}。部分患者归因于真正的难治性重度哮喘，但也有部分患者归因于吸入技术不正确、依从性不佳、SABA 过度使用、合并症、持续的环境暴露或社会心理因素。

务必区分重度哮喘和未控制哮喘，因为后者是持续性症状和急性发作的更常见原因，且可能更易改善。表 2-4（第 45 页）展示了为确定哮喘未控制的常见原因而可以执行的初始步骤。有关难治性哮喘和重度哮喘的研究和管理的更多详细信息，请参见第 3.5 章（第 120 页），包括尽可能转诊给呼吸专科医生或重度哮喘专病门诊，以及使用包括生物靶向治疗在内的附加治疗。在诊断重度哮喘之前，需要排除的最常见问题包括：

- 吸入技术不佳（高达 80% 的社区患者）¹⁰²（表 3-22，第 100 页）
- 用药依从性不佳^{173,174}（表 3-23，第 102 页）
- 哮喘诊断错误，出现可归因于其他疾病的症状，如诱导性喉梗阻、心力衰竭或健康状况不佳（表 1-5，第 30 页）
- 合并多种疾病，如鼻窦炎、GERD、肥胖和阻塞性睡眠呼吸暂停^{104,175}（第 3.4 章，第 106 页）
- 居家环境或工作环境中持续暴露于致敏剂或激发剂。

表2-4. 治疗后症状控制不佳且/或急性发作的患者的调查步骤



见缩略词列表（第12页）。有关难治性和重度哮喘评估和管理的更多详细信息，请参见第3.5章（第120页）。

第3章

哮喘治疗以控制症状并最大限度地降低未来风险

版权所有，

本章分为五部分：

- 3.1. 哮喘管理的一般原则（第 48 页）
- 3.2. 哮喘症状控制和降低风险的药物和策略
 - 药物，包括治疗级别（第 53 页）
 - 治疗可变的危险因素（第 85 页）
 - 非药物治疗和策略（第 88 页）
- 3.3. 患者自我管理教育和技能培训指导（第 98 页）
 - 哮喘知识、吸入装置选择，吸入装置的操作技能、依从性、书面哮喘行动计划、自我监测、定期评估
- 3.4. 合并多种疾病及在特殊人群和特殊环境下（包括 COVID-19）的哮喘管理（第 106 页）
- 3.5. 成人和青少年的难治性和重度哮喘（包括决策树）（第 120 页）

哮喘恶化及急性发作的管理见第 4 章（第 139 页）。

3.1. 哮喘管理的一般原则

要点

哮喘管理的目标

- 哮喘管理的长期目标是实现良好的症状控制，并最大限度地降低相关风险，包括未来哮喘相关死亡、急性发作、持续性气流受限和治疗副作用。还应确定患者自身的哮喘治疗目标。

患者-医务人员的合作关系

- 有效的哮喘管理需要哮喘患者（或父母/照护者）与其医疗服务提供者之间的合作。
- 向医疗专业人士传授沟通技能可能会提高患者满意度、改善健康结局并减少医疗资源的使用。
- 应考虑患者的“健康素养”，即患者获取、处理和理解基本健康信息以做出相应健康决策的能力。

做出有关哮喘治疗的决定

- 哮喘治疗的原则是在总体关注症状控制和未来风险（急性发作和药物不良反应）以及患者的喜好基础上，通过持续反复的评估并调整治疗方案。
- 对于哮喘药物的**人群层面决策**，例如由国家指南、保险公司、健康维护组织或国家处方集做出的选择。第 1-4 级中的“首选”方案代表大多数患者的最佳治疗方案，该方案是基于随机对照试验、荟萃分析和有关安全性和有效性的观察性研究证据，并特别关注症状负担和急性发作风险的降低。对于第 1-5 级，针对不同年龄组（成人/青少年、6-11 岁儿童、5 岁及以下儿童）有不同的首选人群层面建议。在第 5 级中，根据炎症表型，2 型或非 2 型，也有不同的首选人群层面建议。
- 对于**个体患者**，关于治疗的共同决策还应考虑任何预测患者**急性发作或其他不良结局风险**及他们可能对治疗应答的特征或表型，并参考患者自身对治疗的目标期望值或顾虑，此外，还要考虑其它现实问题（如吸入技术、依从性、药物可及性和治疗费用）。

哮喘管理的长期目标

从临床角度来看，哮喘管理的长期目标是：

- 实现良好的症状控制并维持正常的活动水平
- 最大限度地降低哮喘相关死亡、急性发作、持续性气流受限和副作用的风险。

同样重要的是，要确定患者自身的哮喘治疗目标，因为这些目标可能与常规医疗目标不同。应该综合考虑不同的医疗保健系统、药物可及性以及文化和个人偏好，以实现哮喘管理的共同目标。

患者与医疗专业人士的合作关系

有效的哮喘管理需要哮喘患者（或父母/照护者）与医疗专业人士之间建立合作关系¹⁷⁶。这种合作关系可以使哮喘患者能够获得哮喘相关知识、信心和技能，从而在哮喘管理中发挥重要作用。自我管理教育可降低成人¹⁷⁷（A级证据）和儿童¹⁷⁸（A级证据）的哮喘发病率。

越来越多的证据表明，共同决策可改善临床结局¹⁷⁹。应鼓励患者参与有关其治疗的决策，并给予他们表达期望和顾虑的机会。这种合作关系需要根据每位患者情况进行个体化安排。一个人参与自我管理的意愿和能力可能因种族、素养、对健康概念（健康素养）的理解、计算能力、对哮喘和药物的信心、对自主管理的意愿度和医疗保健系统等因素而异。

良好的沟通

医疗专业人士良好的沟通技能是良好临床结局的基础¹⁸⁰⁻¹⁸²（B级证据）。指导医疗专业人士改善其沟通技能（表 3-1）可提高患者满意度、改善健康结局并减少医疗资源的使用¹⁸⁰⁻¹⁸²，且不会延长咨询时间¹⁸³。良好的沟通技能还可增强患者依从性¹⁸³。训练患者清楚地提供信息、明确表达就诊需求、检查其对医嘱的理解均可改善患者对治疗建议的依从性¹⁸³。

表3-1. 医疗专业人士的沟通策略

促进良好沟通的关键策略 ^{181,182}
<ul style="list-style-type: none">● 举止友善（友好、幽默和体贴）● 允许患者表达他们的目标、信念和顾虑● 同理心、安慰和及时处理任何顾虑● 给予鼓励和表扬● 提供适当（个体化）的信息● 提供反馈和评估
如何减少低健康素养的影响 ¹⁸⁴
<ul style="list-style-type: none">● 根据信息的重要性由高到低排序。● 说话缓慢，使用简单的词语（如果可能，避免过多使用医学词汇）。● 简化数字概念（例如，使用数字而不是百分比）。● 有效表达说明（使用说明性小故事、图纸、图片、表格或图表）。● 使用“教学反馈”方法确认理解（要求患者重复说明）。● 请第二个人（例如护士、家庭成员）重复主要信息。● 注意患者的非语言沟通。● 让患者畅所欲言。

健康素养和哮喘

人们越来越认识到低健康素养对包括哮喘在内的健康结局的影响^{184,185}。健康素养不仅意味着阅读能力，它被定义为“个人获得、处理和了解基本健康信息和服务以做出适当的健康决策的能力¹⁸⁴。低健康素养与较少的知识储备和较差的哮喘控制有关¹⁸⁶。在一项研究中，哮喘儿童父母的计算能力较低与较高的急性发作风险相关¹⁸⁵。针对文化和种族差异调整干预措施与丰富哮喘管理知识和显著改善吸入技术有关¹⁸⁷。减少低健康素养影响的建议沟通策略见表 3-1。

基于控制的个体化哮喘管理

哮喘控制包括两个方面：症状控制和风险降低（参见表 2-2，第 38 页）。在基于控制的哮喘管理中，药物和非药物治疗在持续循环调整，其中包括由经过适当培训的人员进行评估、治疗和评估（表 3-2），以实现哮喘治疗的目标（第 49 页）。在引入基于控制的指南^{188,189}或实施基于控制的管理策略的实用工具后，已证明哮喘结局有所改善^{179,190}。

表3-2. 个体化哮喘管理循环



见缩略词列表（第 12 页）。

以控制为基础的管理的概念源自多数随机对照药物临床试验的结果，这些临床研究根据症状控制不佳或不伴其他危险因素（如肺功能低下或有急性发作史）的特征，确定是否改变患者的哮喘治疗。从2014年开始，GINA哮喘管理不仅关注哮喘症状控制，还关注患者可纠正的急性发作危险因素、其他不良结局和多种合并症的个体化管理，并考虑患者的偏好和治疗目标。

对于许多接受初始治疗的患者而言，达到良好的症状控制是急性发作风险降低的良好预测指标¹⁹¹。当在哮喘管理中引入吸入性糖皮质激素（ICS）时，观察到症状控制和肺功能大幅改善，而急性发作率和哮喘相关死亡率也有所降低。

然而，**明显轻度哮喘和伴很少或间歇性症状的患者也可能存在重度急性发作的风险**¹⁶⁶（表 2-2B，第 38 页）。此外，一些患者尽管症状控制良好，但也可能继续出现急性发作。对于持续存在症状的患者，如果持续增加 ICS 剂量，应考虑其可能的药物副作用。因此，在基于控制的管理策略中，在选择哮喘治疗和审视其治疗应答时，应考虑哮喘控制的**两个方面**（症状控制和未来风险-参见表 2-2，第 38 页）^{29,69}。

选择哮喘治疗方案

在哮喘的每个治疗级别中，有不同的药物选择，尽管疗效不完全相同，但可能是控制哮喘的替代方案。不同于个体化的定制方案，针对广泛人群所推荐的治疗建议需要考虑不同的因素（表 3-3，第 52 页），如下所示：

- **群体层面的药物选择**：群体层面的药物选择通常适用于国家处方集或医疗机构管理组织。群体层面的建议旨在代表特定人群中大多数患者的最佳选择。在每个治疗阶梯中，建议使用“首选”控制药物和缓解药物方案，为症状控制和风险降低提供最佳获益-风险比。首选控制药物和/或首选缓解药物的选择基于疗效研究（在特征充分描述的人群中进行的更优对照研究）和有效性研究（从实际对照研究或更广泛的人群中进行的研究，或强有力的观察性数据）的证据¹⁹²，侧重点在于症状和急性发作风险，还考虑了安全性和相对费用。在**第 5 级**中，根据不同炎症表型，2 型或非 2 型，提供了不同的群体层面建议。

在成人和青少年的治疗方案中（表 3-12，第 65 页），有两条治疗路径。与缓解药物为短效 β_2 受体激动剂（SABA）或在某些情况下为 ICS-SABA 复合制剂的**路径 2**相比，以按需使用低剂量 ICS-福莫特罗作为缓解药物的**路径 1**是多数患者的优选方案，其主要依据是在相似的症状控制下，急性发作风险更低，以及按需升级或降级治疗方案更为简单（详见第 3.2 章，第 53 页）。

- **患者层面的药物选择**：患者个体的治疗选择还考虑了可能预测其**急性发作或其他不良结局风险**的任何患者特征及表型，或与其他患者相比其治疗应答具有的有临床意义的差异，以及对合并症的评估、患者的目标、偏好、费用、药物使用能力和依从性等实际问题的考量（参见表 3-2，第 50 页）。有关选择吸入装置需考虑的因素，参见第 3.3 章（第 98 页）。

根据患者特征或表型，哮喘的个体化治疗程度取决于医疗系统、临床背景、结局的潜在差异程度、费用和可用资源。目前，关于个体化治疗的多数证据和研究主要集中在重度哮喘方面^{193,194}（参见第 3.5 章，第 120 页）。

表3-3. 群体层面与患者个体层面关于哮喘治疗的决策

群体层面的治疗方案选择	
(例如国家处方集、健康维护组织、国家指南)	
每个级别的“首选”药物是大多数患者的最佳治疗，基于：	
<ul style="list-style-type: none"> ● 疗效 ● 有效性 ● 安全性 ● 群体层面的可及性和费用 	<p>主要基于有关症状和急性发作的证据（来自随机对照试验、实用研究和高质量的观察性数据）</p>
对于第1–5级，按年龄组（成人/青少年、6–11岁儿童、5岁及以下儿童）给出不同的群体水平建议。在第5级中，根据炎症表型2型或非2型，也有不同的群体层面建议。	
患者个体层面的控制治疗方案选择	
与患者/父母/监护人共同决策，讨论以下内容：	
<ol style="list-style-type: none"> 1. 基于症状控制和风险降低证据的首选治疗（如上所述） 2. 患者特征或表型 <ul style="list-style-type: none"> ● 患者是否具有任何可预测其未来风险、或与其他患者相比存在治疗应答差异的特征（例如吸烟者；急性发作史、嗜酸性粒细胞增多症）？（参见表 2-2B，第 38 页） ● 是否有任何可能影响治疗结局的可变危险因素或合并症？ 3. 患者观点 <ul style="list-style-type: none"> ● 患者对哮喘和治疗药物的目标、信心和顾虑是什么？ 4. 实际问题 <ul style="list-style-type: none"> ● 对于首选的控制药物和缓解药物，患者可使用哪种吸入装置？ ● 吸入技术-培训后患者是否可以正确使用吸入装置？ ● 依从性-患者多久使用一次药物？ ● 患者费用-患者是否可以负担药物费用？ ● 现有的吸入装置中哪一种对环境的影响最小？（请参见第 98 页） 	

3.2. 症状控制和风险降低的药物和策略

要点

- 为了安全起见，GINA 不建议单用 SABA 治疗成人、青少年或 6-11 岁儿童哮喘。相反，他们应使用接受含 ICS 的治疗方案，以降低其严重急性发作的风险并控制症状。
- 含 ICS 的治疗方案既可规律每日维持给药，也可在轻度哮喘的成人和青少年中，按需使用低剂量 ICS-福莫特罗缓解症状。对于轻度哮喘患儿，在使用 SABA 缓解的同时必须使用 ICS。
- 降低重度急性发作发生率是各治疗级别中高度优先的考量，它可以降低患者风险以及减少疾病负担，并减少对口服糖皮质激素（OCS）的需求。长期口服 OCS 可导致不良反应。

成人和青少年治疗路径

- 成人和青少年的治疗方案清晰地以基于不同缓解药物的两条“路径”而展示。在同一路径下可升降级，每一级别使用相同的缓解药物，或者根据患者个体需要切换路径。
- **路径 1**，GINA 推荐的首选方案，其缓解药物为低剂量 ICS-福莫特罗。当使用任何级别的患者出现哮喘症状时，可以按需使用低剂量 ICS-福莫特罗来缓解症状。在第 3–5 级中，患者还使用 ICS-福莫特罗作为每日规律维持治疗。该方案被 GINA 推荐为首选方案是因为与使用 SABA 缓解相比，使用 ICS-福莫特罗在症状控制相似的情况下降低了重度急性发作的风险，同时在第 1-4 级治疗中仅需一种药物，患者操作更简便。路径 1 的药物和剂量详见表 3-15，第 80 页。
- **路径 2**，如果路径 1 无法使用，或患者病情稳定、依从性良好、在过去一年中使用当前治疗时无急性发作，则可选择路径 2，即使用 SABA 或者 ICS-SABA 作为缓解药物。在第 1 级中，患者同时使用 SABA 和低剂量 ICS 以缓解症状（可联合给药，或在使用 SABA 后立即使用 ICS）。在第 2-5 级中，缓解药物为 SABA 或 ICS-SABA。在处方 SABA 作为缓解药物之前，应考虑患者使用含 ICS 药物的依从性，否则将面临更高的急性发作风险。

第 1 和 2 级

- **路径 1**：对于轻度哮喘或单独使用 SABA 的成人和青少年患者，与仅使用 SABA 单药相比，按需使用低剂量 ICS-福莫特罗可使重度急性发作、急诊就医或住院风险降低约三分之二。与每日 ICS 维持治疗相比，按需使用 ICS-福莫特罗降低急诊就医和住院风险，且在症状控制方面两者无临床重要差异。在既往使用 SABA 治疗的患者中，与每日 ICS 维持治疗相比，仅按需使用低剂量 ICS-福莫特罗也显著降低了需要 OCS 治疗的重度急性发作风险。
- **路径 2**：常规每日低剂量 ICS 联合按需 SABA 治疗可有效减轻哮喘症状，并降低哮喘相关急性发作、住院和死亡风险。然而在社区中，使用 ICS 的依从性较差，使得患者单独使用 SABA 并且急性发作风险增加。虽然仅按需使用 ICS-SABA 可能是该级别中的一种选项，但现有的几个小样本研究证据不足以显示出其在减少急性发作率方面的差异。

（续下页）

要点（续）

如果有良好的依从性和吸入技术，但哮喘仍无法控制，则升级治疗

- 在考虑任何升级治疗之前，首先确认症状是由哮喘引起，并识别和解决常见问题，如吸入技术、依从性、过敏原暴露和多种合并症；提供患者教育。
- 成人和青少年首选的第3级治疗是路径1中的方案，即使用低剂量ICS-福莫特罗作为维持和缓解治疗（MART）。与联合ICS和长效 β_2 受体激动剂（LABA）作为控制治疗加按需使用SABA相比，路径1有相似或更好的症状控制，且降低了重度急性发作的风险。如果需要，可通过增加维持治疗吸入次数，将ICS-福莫特罗的维持剂量增加至中等剂量（即第4级）。对于6-11岁儿童，MART也是第3级和第4级的首选治疗选择，即使用较低剂量的ICS-福莫特罗吸入装置。
- 因为缺乏安全性和疗效的临床证据，ICS-福莫特罗不应用作已接受其他ICS-LABA维持治疗的患者的缓解药物。
- 针对路径2中的成人、青少年和儿童的其他第3级方案为ICS-LABA维持加按需SABA或按需ICS-SABA（如有），或对于6-11岁儿童，可使用中等剂量ICS加按需SABA。
- 对于儿童，在升级治疗之前，请在同一级别尝试其他控制药物方案。

降级治疗以确定最低有效剂量

- 达到良好的哮喘控制并维持2-3个月后，可考虑降级治疗，以确定控制症状和急性发作的最低治疗剂量
- 向患者提供书面哮喘行动计划，密切监测并安排随访。
- 请勿完全停用ICS，除非需要暂时停用以确认哮喘诊断。

对于所有哮喘患者，提供哮喘教育和基本技能培训

- 在为患者选择正确的药物类别后，吸入装置的选择取决于：吸入装置可及性、患者在接受培训后可以正确使用哪种吸入装置，及吸入装置对环境的影响。需经常检查患者吸入技术。
- 提供吸入装置技能培训：培训对于药物疗效至关重要，但患者吸入技术通常不正确。
- 鼓励坚持使用控制药物，即使症状不频繁。
- 提供哮喘自我管理培训（自我症状监测和/或呼气流量峰值（PEF）、书面哮喘行动计划和定期评估），以控制症状并最大限度地降低急性发作风险。

对于有一种或多种急性发作危险因素的患者

- 处方含ICS的药物，优选路径1方案，即按需使用低剂量ICS-福莫特罗作为缓解药物；提供书面哮喘行动计划；并安排比低风险患者更频繁的复诊。
- 识别和解决可变的危险因素（如吸烟、肺功能低下、过度使用SABA）。
- 考虑非药物策略干预，以帮助控制症状和降低风险（例如，戒烟建议、呼吸练习、一些规避策略）。

难治性和重度哮喘（参见第3.5章，第120页）

- 尽管接受中等剂量或高剂量ICS-LABA治疗，但仍然症状控制不佳和/或存在急性发作。应对这些患者进行全面评估以识别症状控制不佳的可能因素，并优化哮喘治疗。
- 如果问题仍然存在或诊断不确定，应转诊专科中心进行表型评估和考虑附加治疗，包括生物制剂。

对于所有患者，使用您自己的专业判断，并始终检查当地适用标准和医保标准

哮喘药物

哮喘药物分类

哮喘长期治疗的药物选择主要分为以下几类（表 3-4；第 56 页）：

- **控制药物**：在过去，该术语主要指含有 ICS 的药物，用于减轻气道炎症、控制症状和降低风险（如急性发作和相关肺功能降低风险）¹²⁷。对于开具处方了 SABA 缓解药物的患者，在 GINA 路径 1 中，通过抗炎缓解剂（AIR）、低剂量 ICS-福莫特罗给予控制药物治疗，在症状出现时和运动或过敏原暴露前使用；在第 3-5 级中，患者还接受控制药物维持治疗（每日一次或每日两次 ICS-福莫特罗）。这被称为维持和缓解治疗（MART）。应优化控制药物的剂量和方案，以最大限度地降低药物副作用，包括需要使用 OCS 的风险。
- **缓解药物**：向所有患者提供这些药物以按需缓解突发症状，包括哮喘恶化或急性发作期间。还建议将其用于短期预防运动诱发的支气管收缩（EIB）。缓解药物包括抗炎缓解剂 ICS-福莫特罗和 ICS-SABA 以及单独使用的 SABA。过度使用 SABA（例如，一年内用完三罐（200 微/罐）或以上，相当于平均超过每日一次）会增加哮喘急性发作的风险^{123,75}。
- **适用于包括重度患者在内的附加治疗**（第 3.5 章，第 120 页）。

与其他慢性病用药相比，大多数用于治疗哮喘的药物具有更高的治疗比率（therapeutic ratios）。

表3-4. 哮喘药物术语

术语	定义	注释
维持治疗	每天（或规律）使用的哮喘治疗。	即使患者没有哮喘症状，也倾向持续使用的药物，。包括含 ICS 的药物（ICS、ICS-LABA、ICS-LABA-LAMA）以及 LTRA 和生物疗法。 术语“维持”描述了用药频率，而不是特定药物类别。
控制药物	针对哮喘控制的两个方面（症状控制和未来风险）的药物	在过去，“控制药物”主要为常规每日治疗的含 ICS 药物，因此“控制药物”和“维持药物”几乎成为同义词。然而，在引入按需使用的含 ICS 复合缓解药物这一概念后，容易产生混淆。 为避免混淆，在试图表达的含义不明确的情况下，视情况替换为“含 ICS 治疗”和“维持治疗”。
缓解药物	按需使用吸入药物，以快速缓解哮喘症状。	有时被称为急救吸入药物。除了用于缓解症状，吸入缓解药物也可以在运动前使用，以预防运动诱发的哮喘症状。 包括 SABA（例如，沙丁胺醇[舒喘宁]、特布他林、ICS-沙丁胺醇）、按需使用的 ICS-福莫特罗和按需使用的 ICS-SABA。 含 SABA 的缓解药物不适用于日常维持用药，也不适用于没有哮喘症状者（运动前除外）。
抗炎缓解药（AIR）	同时包括低剂量 ICS 和速效支气管舒张剂的缓解药物	包括布地奈德-福莫特罗、倍氯米松-福莫特罗和 ICS-沙丁胺醇复合制剂。患者也可以在运动或过敏原暴露前按需使用这些药物，用于预防哮喘症状和支气管收缩。非福莫特罗的 LABA 与 ICS 复合制剂不能作为缓解药物。 在数项研究中，FeNO 的降低证实了按需使用的 ICS-福莫特罗的抗炎作用 ^{171,172,195} 。 在第 1-2 级中，按需使用一些抗炎缓解剂可作为唯一的哮喘治疗，无需维持治疗（“ 仅 AIR ”治疗）。几乎所有这方面的证据均为 ICS-福莫特罗的。部分 ICS-福莫特罗的复合制剂可在第 3-5 级中既用作维持治疗，又可用作缓解治疗（参见下文 MART ）。药物和剂量见表 3-15，第 80 页。
维持和缓解治疗（MART）	患者每日使用 ICS-福莫特罗吸入治疗（维持剂量）并按需使用相同药物缓解哮喘症状（缓解剂量）的治疗方案	MART（Maintenance And Reliever Therapy） 只能使用 ICS-福莫特罗复合吸入制剂（如布地奈德-福莫特罗和倍氯米松-福莫特罗）。其他 ICS-福莫特罗吸入制剂可能也可以使用，但 ICS 与非福莫特罗 LABA 或 ICS-SABA 的组合不能用于 MART。MART 有时也称为 SMART（单吸入装置维持和缓解治疗），其含义是相同的。药物和剂量见表 3-15，第 80 页。

见缩略词列表（第 12 页）。

成人、青少年和 6-11 岁儿童的初始哮喘治疗

为了获得最佳结局，应在诊断哮喘时（或之后尽快）开始含 ICS 的药物治疗。还应向所有患者提供缓解药物吸入装置，用于快速缓解症状，首选抗炎缓解剂（AIR）。

为什么应从确诊时开始使用含 ICS 的药物？

- 与仅使用 SABA 治疗相比，按需使用低剂量 ICS-福莫特罗可将重度急性发作和急诊科就诊或住院的风险降低 65%¹⁶⁷。无论患者的基线症状频率、肺功能、急性发作史或炎症特征（T2-高或 T2-低）如何，这种抗炎缓解方案（仅 AIR）均可显著减少重度急性发作^{171,172}。
- 单独使用 SABA 开始治疗使得患者将视其为哮喘主要治疗，并增加随后处方含 ICS 药物的依从性不佳的风险。
- 与 2-4 年后才使用 ICS 相比，哮喘患者早期开始低剂量 ICS 治疗能更大程度地改善肺功能^{196,197}。一项研究表明，延迟治疗的患者常常需要的 ICS 剂量更高，且肺功能的改善更低¹⁹⁸。
- 未使用 ICS 且出现重度急性发作的患者的长期肺功能下降大于使用 ICS 的患者。¹²⁷
- 对于职业性哮喘，尽早远离过敏原并尽早使用含 ICS 的药物治疗会更显著减少症状发作，并改善肺功能和气道高反应性^{49,50}。

对于成人和青少年，循证（如果存在）和共识的哮喘初始治疗推荐详见表 3-6（第 59 页），表 3-7（第 60 页）和表 3-8（第 61 页）中也有说明。成人和青少年的治疗有两条路径，具体取决于所用的缓解药物（表 3-12，第 65 页）。

对于 6-11 岁儿童，关于初始治疗的推荐见第 62 页和第 63 页。应评估患儿的治疗应答，并在达到良好控制后降级治疗。对进行中的治疗方案进行升降级调整的建议见表 3-13（第 66 页）。

FeNO 对决定是否开始 ICS 治疗有帮助吗？

在主要限于不吸烟患者的研究中，FeNO > 50 (ppb) 与对 ICS 的短期良好应答相关^{199,200}。然而，这些研究并未检查长期的急性发作风险。在两项针对轻度哮喘或单用 SABA 的为期 12 个月研究中，与按需使用 SABA 和 ICS 维持治疗相比，按需使用低剂量 ICS-福莫特罗降低了重度急性发作率，且与基线炎症特征（包括 FeNO）无关^{171,172}。

因此，在诊断为或疑似诊断为哮喘的患者中，FeNO 的检测可支持开始使用 ICS 治疗的决定，但不能用于不使用 ICS 的决策。根据既往和当前证据，GINA 建议对所有轻度哮喘的成人和青少年使用每日低剂量 ICS 或按需使用低剂量 ICS-福莫特罗，以降低重度急性发作的风险^{171,172,201-203}。

成人、青少年和 6-11 岁儿童的长期哮喘治疗调整

开始哮喘治疗（表 3-6 至 3-10）后，长期治疗决策是基于个体化的周期性的评估、治疗调整和对治疗应答的综合评价。对于每位患者，除了治疗可纠正的危险因素外，还可以针对哮喘药物进行升级或降级治疗（成人和青少年：表 3-12，第 65 页；6-11 岁儿童，表 3-13，第 66 页），以实现良好的症状控制，并最大限度地降低未来急性发作、持续性气流受限和药物副作用的风险。哮喘控制良好持续 2-3 个月，可降级治疗，以确定患者的最低有效治疗方案（表 3-16，第 83 页）。

患者的民族和种族背景可能与治疗的不同应答有关。这些不一定与遗传差异相关²⁰⁴。促成因素可能有多个，包括暴露、社会弱势、饮食和健康行为的差异。

如果患者在接受 2-3 个月的含 ICS 治疗后仍存在哮喘症状未控制和/或急性发作，在考虑增加任何升级治疗之前，应评估并纠正以下常见问题：

- 吸入技术不正确
- 依从性不佳
- 在家/工作中持续暴露于过敏原、烟草烟雾、室内或室外空气污染等物质，或使用 β 受体阻断剂或（在某些患者中）非甾体抗炎药（NSAID）等药物
- 可能导致呼吸道症状和生活质量差的合并症
- 诊断错误

表3-5. 成人和青少年哮喘治疗路径

对于成人和青少年，主要治疗图（表 3-12，第 65 页）将长期治疗方案分为两个治疗“路径”，两者的关键差异是用于缓解症状的药物不同。在路径 1（首选）中，缓解药物是按需使用的低剂量 ICS-福莫特罗，在路径 2 中，缓解药物是按需使用的 SABA 或按需使用的 ICS-SABA。这两条路径显示了如何在各治疗层级中使用相同的缓解药物来升级或降级治疗。

路径 1：缓解药物为按需使用低剂量 ICS-福莫特罗

这是 GINA 建议成人和青少年使用的首选方案，因为大量证据表明与使用 SABA 作为缓解药物相比，使用低剂量 ICS-福莫特罗（一种抗炎缓解剂；AIR）达到相似哮喘症状控制的同时，可降低重度急性发作的风险。此外，该方案更为简便，患者在各个治疗层级中使用同一药物作为缓解治疗药物和维持治疗药物（如有处方）。

- 采用这种方法，当患者在任何治疗层级中出现哮喘症状时，他们通过单个吸入装置使用低剂量 ICS-福莫特罗，用于缓解症状和抗炎治疗。
- 在第 3-5 级中，患者还使用 ICS-福莫特罗作为其日常维持治疗，该治疗方案统称为“维持和缓解药物治疗”（MART）。
- GINA 路径 1 的药物和剂量见表 3-15 第 80 页。

路径 2：缓解药物是按需使用的 SABA 或按需使用的 ICS-SABA

如果路径 1 无法选择，或者如果患者对当前治疗方案依从性良好，哮喘稳定且没有急性发作风险，可以继续采用此替代方案。然而，在处方仅使用 SABA 作为缓解药物的治疗方案之前，应考虑患者使用 ICS 维持治疗的依从性，否则他们将面临更高的急性发作风险。

- 在第 1 级治疗中，出现症状时，患者同时使用 SABA 和低剂量 ICS 以缓解症状（使用单一吸入装置，或在 SABA 药物使用后立即使用 ICS）。
- 在第 2-5 级治疗中，使用 SABA 或 ICS-SABA 复合制剂缓解症状，患者每天使用含 ICS 药物的药物维持治疗。如果是通过不同的装置给予缓解药物和维持药物，请确保患者可以正确使用每种吸入装置。

升级和降级

治疗方案可在同一路径下升级或降级，每一层级使用相同的缓解药物，或者可以根据个体患者的需求和偏好不同路径之间切换。在升级治疗前需检查常见问题，如吸入技术是否正确、依从性是否良好和环境因素是否规避，并确认症状是由哮喘引起（表 2-4，第 45 页）。

其他的控制药物选择，路径 1 和 2 中的治疗相比，两个治疗路径下方显示的其他控制药物，其适应症较为有限或安全性和/或疗效证据较少。

见缩略语列表（第 12 页）。

表3-6. 针对成人和青少年的初始哮喘治疗推荐方案

出现的症状	首选初始治疗（路径 1）	替补初始治疗（路径 2）
哮喘症状不频繁（例如每月少于 2 次）且无急性发作危险因素，包括过去 12 个月内无急性发作（表 2-2B，第 38 页）	按需使用低剂量 ICS-福莫特罗（B 级证据）	任何时候使用 SABA 时需联合使用低剂量 ICS，无论是采用单一吸入装置还是分开的单药吸入装置（B 级证据）
一个月内哮喘症状≥2 次或需使用缓解药物≥2 次	按需使用低剂量 ICS-福莫特罗（A 级证据）	低剂量 ICS 联合按需 SABA（A 级证据）。在选择该治疗方案前，应考虑每日使用 ICS 的依从性。
大多数时间（例如 4-5 天/周）有的哮喘症状；或每周因哮喘憋醒超过一次，尤其是存在任何危险因素时（表 2-2B，第 38 页）	低剂量 ICS-福莫特罗维持和缓解治疗（MART）（A 级证据）	低剂量 ICS-LABA 加按需 SABA（A 级证据）或加按需 ICS-SABA（B 级证据），或 中等剂量 ICS 加按需 SABA（A 级证据）或加按需 ICS-SABA（B 级证据）。考虑日常维持治疗的依从性。
初始的哮喘表现伴有重度哮喘未控制或伴有急性发作	中等剂量 ICS-福莫特罗维持和缓解药物治疗（MART）（D 级证据）。也可能需要短期口服糖皮质激素。	中等剂量或高剂量 ICS-LABA（D 级证据）联合按需 SABA 或加按需 ICS-SABA。应考虑日常维持治疗的依从性。也可能需要短期口服糖皮质激素。高剂量 ICS 加按需 SABA 是另一种选择（A 级证据），但与 ICS-LABA 联合治疗相比，依从性较差。
开始初始控制药物治疗之前		
<ul style="list-style-type: none"> 记录哮喘诊断的证据。 记录患者的症状控制水平和危险因素，包括肺功能（表 2-2，第 38 页）。 在目前可及的药物选择中考虑其他影响治疗的因素（表 3-3，第 52 页），包括每日使用含 ICS 药物治疗的依从性，尤其是缓解药物为 SABA 时。 选择合适的吸入装置（表 3-21，第 99 页），并确保患者可以正确使用吸入装置。 安排下一次随访。 		
开始初始控制药物治疗之后		
<ul style="list-style-type: none"> 根据临床紧迫性，需在 2-3 个月后或更早时间评估患者治疗应答（表 2-2，第 38 页）。 有关长期治疗和其他关键管理问题的建议，请参见表 3-12（第 65 页）。 经常检查依从性和吸入技术。 维持良好控制 3 个月后，降级治疗（表 3-16，第 83 页）。 		

此表基于现有研究和共识的证据。考虑因素还包括费用和对含 ICS 治疗药物的依从性。另请参见表 3-7（第 60 页）以了解成人和青少年不同初始症状对应的推荐治疗方案。成人和青少年的低、中和高 ICS 剂量见第 67 页表 3-14，路径 1 的药物和剂量见表 3-15（第 80 页）。见缩略语列表（第 12 页）。

表3-7. 成人和青少年哮喘患者的初始治疗选择

GINA 2023-开始治疗
对于成人和青少年哮喘

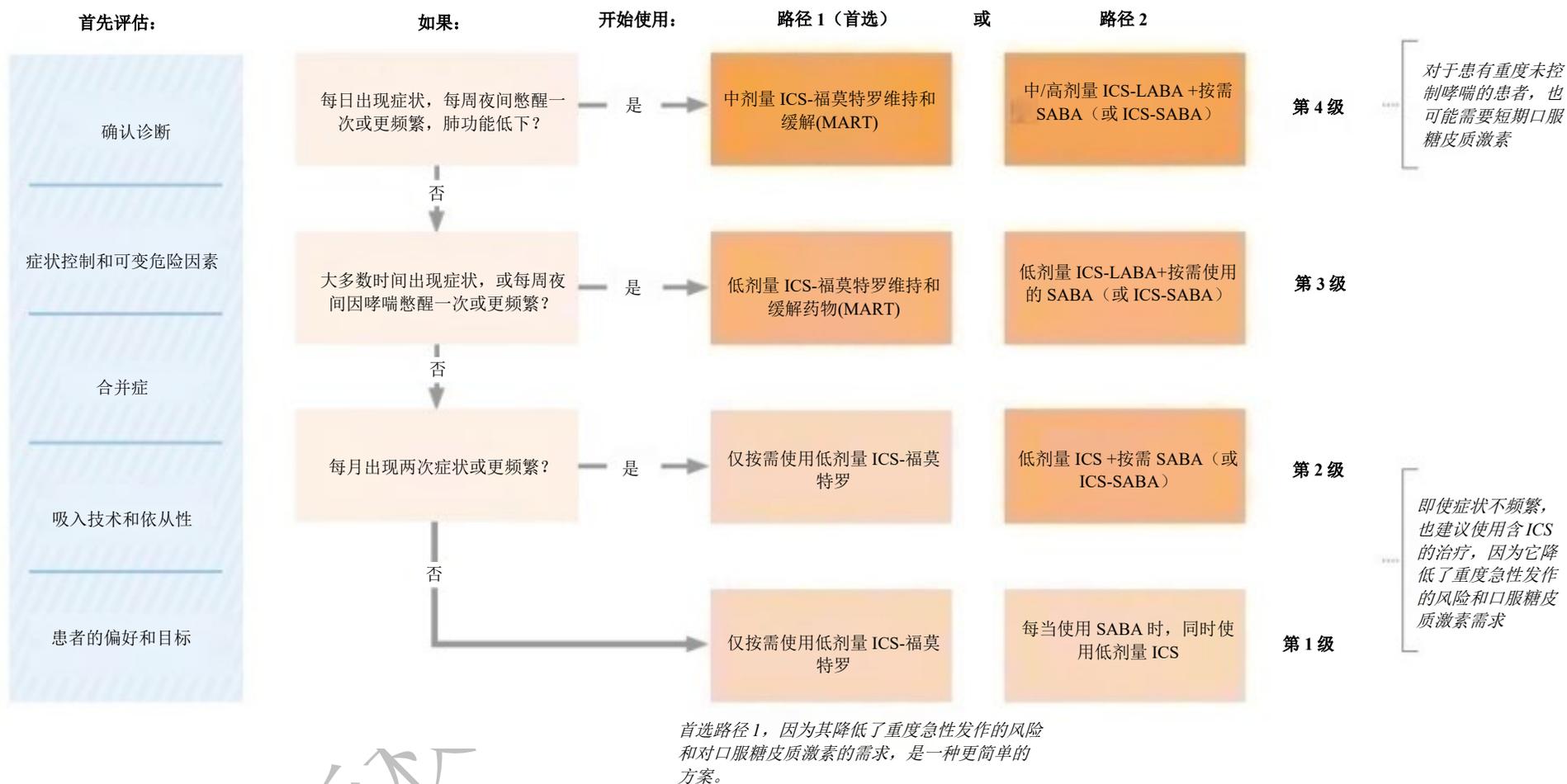
首选使用ICS-福莫特罗缓解药物的路径1，因为与使用SABA缓解药物相比，其降低了重度急性发作的风险，并且对于患者而言更简单，因为其使用相同的药物进行缓解和维持治疗。



*抗炎缓解药物 (AIR)

见缩略语列表 (第 12 页)。有关成人和青少年的低、中和高 ICS 剂量，请参见表 3-14，第 67 页。有关路径 1 的药物和剂量，请参见表 3-15，第 80 页。

表3-8. 诊断为哮喘的成人和青少年患者初始治疗选择流程图
GINA 2023-在诊断为哮喘的成人和 12 岁以上青少年中开始治疗



见缩略语列表 (第 12 页)。有关成人和青少年的低、中和高 ICS 剂量, 请参见表 3-14, 第 67 页。有关路径 1 的药物和剂量, 请参见表 3-15, 第 80 页。

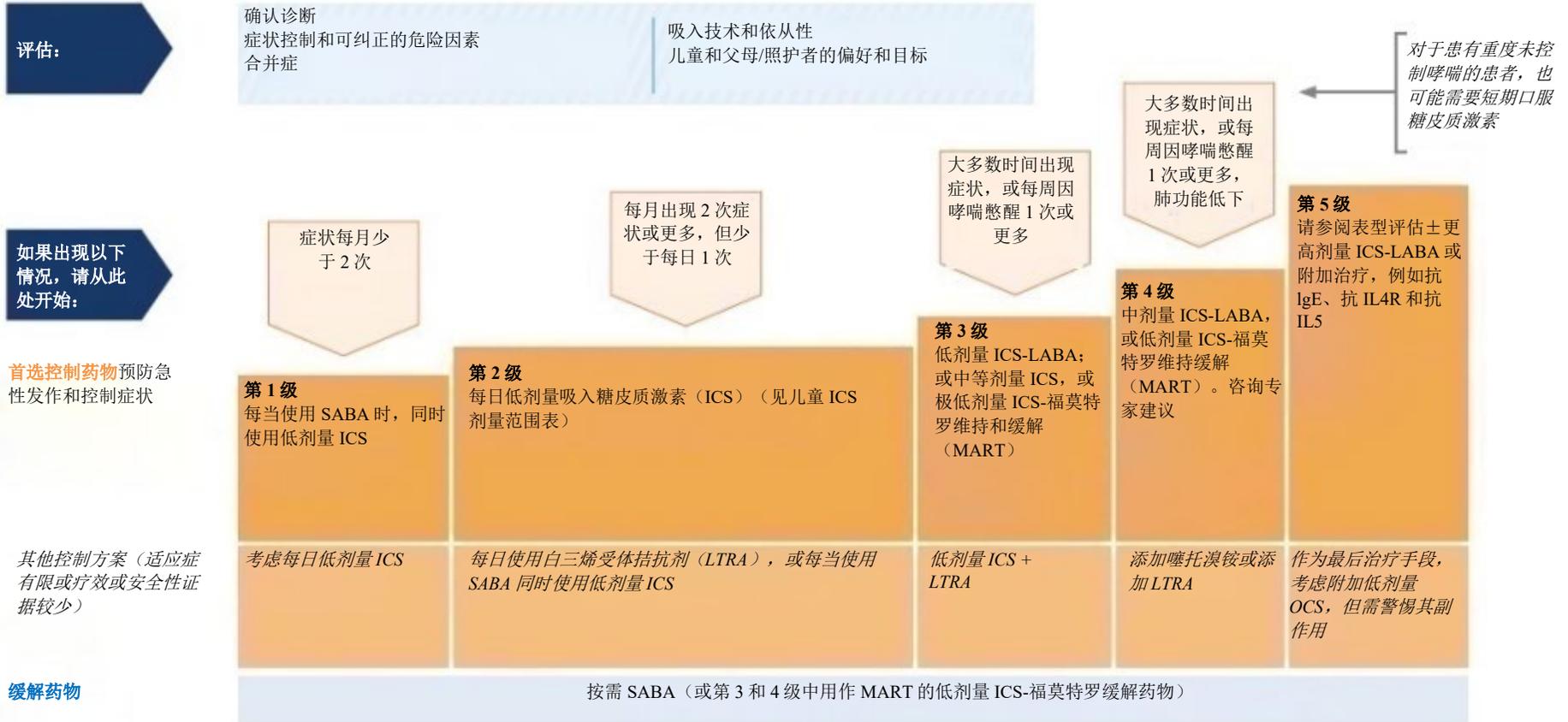
表3-9. 6-11岁儿童哮喘初始治疗推荐方案

出现症状	首选初始治疗
不频繁的哮喘症状，例如，每月少于2次且无急性发作危险因素（表 2-2B，第 38 页）	按需使用 SABA 其他方案包括每次使用 SABA 时使用 ICS，吸入装置可选择含复合制剂的单一吸入装置或多种单药吸入装置。
出现哮喘症状或缓解药物使用每月 2 次或更多，但少于每日 1 次	低剂量 ICS 加按需 SABA（A 级证据） 其他方案包括每日 LTRA（疗效低于 ICS，A 级证据），或每当使用 SABA 时同时使用 ICS，无论是使用含复合制剂的单一吸入装置还是多种单药吸入制剂（B 级证据）。当缓解药物为 SABA，考虑维持治疗的依从性。
大多数时间（例如 4-5 天/周）有哮喘症状；或每周因哮喘憋醒多于 1 次，尤其是存在任何危险因素时（表 2-2B）	低剂量 ICS-LABA 加按需 SABA（A 级证据），或中等剂量 ICS+按需 SABA（A 级证据），或极低剂量 ICS-福莫特罗作为维持和缓解药物（B 级证据） 其他方案包括每日低剂量 ICS 和 LTRA 加按需 SABA。
初始哮喘表现伴重度未控制的哮喘或一次急性发作	开始规律使用中等剂量 ICS-LABA 加按需 SABA 或低剂量 ICS-福莫特罗维持和缓解药物（MART）治疗。也可能需要短疗程的口服糖皮质激素。
开始初始使用控制药物治疗之前	
<ul style="list-style-type: none"> ● 如果可能，记录哮喘诊断的证据。 ● 记录儿童的症状控制水平和危险因素，包括肺功能（表 2-2，第 38 页，表 2-3，第 39 页）。 ● 在目前可及的药物选择中考虑其他影响治疗选择的因素（表 3-3，第 52 页）。 ● 选择合适的吸入装置（表 3-21，第 99 页），并确保儿童可以正确使用吸入装置。 ● 安排下一次随访。 	
开始初始使用控制药物治疗之后	
<ul style="list-style-type: none"> ● 在 2-3 个月或根据临床紧急情况更早评估儿童对治疗的应答（表 2-2 第 38 页）。 ● 有关长期治疗和其他关键管理问题的建议，请参见表 3-13（第 66 页）。 ● 维持良好控制 3 个月后，降级治疗（表 3-16，第 83 页）。 	

此表基于现有研究和共识的证据，包括费用方面的考量。另请参见表 3-4D（第 63 页），了解 6-11 岁儿童主要治疗起点。儿童低、中和高 ICS 剂量见第 67 页表 3-14，儿童 MART 剂量见表 3-15（第 80 页）。见缩略语列表（第 12 页）。

表3-10. 6-11岁哮喘儿童的初始治疗选择

GINA 2023-开始治疗
6-11 岁的哮喘儿童



见缩略语列表 (第 12 页)。有关儿童低、中和高 ICS 剂量, 请参见表 3-14, 第 67 页。儿童 MART 的药物和剂量见表 3-15, 第 80 页。

表3-11. 6-11岁哮喘儿童的初始治疗流程图

GINA 2023-建议的初始控制药物治疗
诊断为哮喘的 6-11 岁儿童



见缩略语列表 (第 12 页)。有关儿童低、中和高 ICS 剂量, 请参见表 3-14, 第 67 页。儿童 MART 的药物和剂量见表 3-15, 第 80 页。

表3-12. 针对成人和青少年的个体化管理，以控制症状并最大限度地降低未来风险

GINA 2023-12 岁以上青少年和成人
个体化哮喘管理
评估、调整、观察治疗反应
针对患者个体需求



路径 1: 首选控制药物和缓解药物
与使用 SABA 缓解药物相比, 使用 ICS-福莫特罗作为缓解药物*可降低急性发作风险, 并且是一种更简单的方案



路径 2: 替代控制药物和缓解药物
在考虑使用 SABA 缓解药物的治疗方案之前, 检查患者是否可能依从每日控制药物治疗



其他控制药物方案 (有限适应症, 或疗效或安全性证据较少-见正文)



*抗炎缓解药物 (AIR)

参见 GINA 重度哮喘指南

见缩略语列表 (第 12 页)。有关成人和青少年初始哮喘治疗的建议, 参见表 3-7 (第 60 页) 和 3-8 (第 61 页)。有关成人和青少年的低、中和高 ICS 剂量, 请参见表 3-14, 第 67 页。有关路径 1 的药物和剂量, 请参见表 3-15, 第 80 页。

表3-13. 针对6-11岁儿童的个体化管理，以控制症状并最大限度地降低未来风险

GINA 2023-6-11 岁儿童

个体化哮喘管理:
评估、调整、观察治疗反应



哮喘药物方案:
根据个体儿童的需求升降级治疗

首选控制药物 预防急性发作和控制症状

其他控制药物方案 (适应症有限, 或疗效或安全性证据较少)

缓解药物

*抗炎缓解药物 (AIR)

第 1 级 每当使用 SABA 时, 同时使用低剂量 ICS*	第 2 级 每日低剂量吸入糖皮质激素 (ICS) (见儿童 ICS 剂量范围表)	第 3 级 低剂量 ICS-LABA, 或中等剂量 ICS, 或极低剂量 ICS-福莫特罗维持和缓解 (MART)	第 4 级 中等剂量 ICS-LABA, 或低剂量 ICS-福莫特罗维持和缓解 (MART)。咨询专家建议	第 5 级 请参阅表型评估士更高剂量 ICS-LABA 或附加治疗, 例如抗 IgE、抗 IL4 α 和抗 IL5
考虑每日低剂量 ICS	每日使用白三烯受体拮抗剂 (LTRA), 或每当使用 SABA 时同时使用低剂量 ICS*	低剂量 ICS*、LTRA	添加噻托溴铵或添加 LTRA	作为最后治疗手段, 考虑附加低剂量口服糖皮质激素, 但需考虑副作用
按需 SABA (或第 3 和 4 级 MART 中的 ICS-福莫特罗缓解药物*)				

见缩略语列表 (第 12 页)。对于 6-11 岁儿童的哮喘初始治疗, 请参见表 3-4C (第 62 页) 和表 3-4D (第 63 页), 关于儿童的低、中和高 ICS 剂量, 请参见表 3-14, 第 67 页。6-11 岁儿童的 MART 剂量见表 3-15。

表3-14. 吸入性糖皮质激素每日低、中、高标示剂量（单独使用或与LABA联合使用）

这不是等效表，而是根据产品信息，对成人/青少年（表 3-12，第 65 页）和 6-11 岁儿童（表 3-13，第 66 页）的“低”、“中”和“高”剂量 ICS 方案的每日建议总剂量。有关比较效力的数据很少，**并且此表并不表示等效剂量**。剂量可能因国家/地区而异，具体取决于当地产品、说明书和临床指南，或者对于一种产品，在 ICS-LABA 中添加 LAMA 对 ICS 的剂量也会有影响²⁰⁵。

低剂量 ICS 给大多数哮喘患者带来了大部分临床获益。然而，ICS 反应性因患者而异，因此，如果患者的哮喘未得到控制，或者尽管低剂量 ICS（联合或不联合 LABA）在依从性良好且吸入技术正确的前提下，仍发生急性发作，则可能需要**中等剂量 ICS**。极少数患者需要**高剂量 ICS**（联合 LABA 或单独使用），长期使用与局部和全身副作用风险增加相关，因此必须权衡利弊。**关于 GINA 路径 1 的 ICS-福莫特罗药物和剂量，请参见表 3-15，第 80 页。**

本表中的每日剂量以标示剂量显示。请参阅产品信息了解递送剂量。

成人和青少年（12 岁及以上）

吸入性糖皮质激素（单独使用或与 LABA 联合使用）	ICS 每日总剂量（mcg）–见上文注释		
	低	中	高
二丙酸倍氯米松（pMDI、标准颗粒、HFA）	200–500	>500–1000	>1000
二丙酸倍氯米松（DPI 或 pMDI、超细颗粒、HFA）	100–200	>200–400	>400
布地奈德（DPI 或 pMDI、标准颗粒、HFA）	200–400	>400–800	>800
环索奈德（pMDI、超细颗粒、HFA）	80–160	>160–320	>320
糠酸氟替卡松（DPI）	100		200
丙酸氟替卡松（DPI）	100–250	>250–500	>500
丙酸氟替卡松（pMDI、标准颗粒、HFA）	100–250	>250–500	>500
糠酸莫米松（DPI）	取决于 DPI 装置–参见产品信息		
糠酸莫米松（pMDI、标准颗粒、HFA）	200–400		>400

6-11 岁儿童–见上文注释（对于 5 岁及以下儿童，见表 6-7，第 184 页）

二丙酸倍氯米松（pMDI、标准颗粒、HFA）	100–200	>200–400	>400
二丙酸倍氯米松（pMDI、超细颗粒、HFA）	50–100	>100–200	>200
布地奈德（DPI 或 pMDI、标准颗粒、HFA）	100–200	>200–400	>400
布地奈德（雾化）	250–500	>500–1000	>1000
环索奈德（pMDI、超细颗粒*、HFA）	80	>80–160	>160
糠酸氟替卡松（DPI）	50		n.a.
丙酸氟替卡松（DPI）	50–100	>100–200	>200
丙酸氟替卡松（pMDI、标准颗粒、HFA）	50–100	>100–200	>200
糠酸莫米松（pMDI、标准颗粒、HFA）	100		200

见缩略语列表（第 12 页）。通过 pMDI 给药的 ICS 配合使用储雾罐更佳。

对于新制剂，包括仿制 ICS，应仔细评估生产企业的信息，因为含有相同分子的产品可能不具有临床等效性。包含长效抗胆碱能药物（LAMA）的复合吸入制剂可能有不同的 ICS 剂量–请参阅产品信息。

药物、装置和剂量的选择

在临床实践中，每位患者对维持和缓解治疗的药物、装置和剂量的选择均应基于对症状控制的评估、危险因素、相关药物类别有哪些可使用的吸入装置、培训后患者可正确使用其中哪些吸入装置、吸入装置费用、吸入装置对环境的影响和患者可能的依从性。有关吸入装置选择的更多信息，请参见第 3.3 章和表 3-21（第 99 页）。监测治疗应答和任何不良反应非常重要，并应根据患者情况调整剂量（表 3-12，第 65 页）。

维持良好的症状控制 2-3 个月后，应将 ICS 剂量调整到最低剂量，以维持良好的症状控制并最大限度地降低急性发作风险，同时降低可能的副作用（表 3-16，第 83 页）。如果可能，接受每日高剂量 ICS 的患者应转诊由专家评估并给出建议（短期除外；第 3.5 章，第 120 页）。目前尚无足够的高质量证据显示超细颗粒 ICS 气雾剂优于其他²⁰⁶。

GINA 建议所有成人和青少年以及所有 6-11 岁儿童均应接受含 ICS 药物，作为个体化哮喘管理的一部分，将其纳入维持和/或抗炎缓解治疗中。对于成人和青少年，治疗选择见第 65 页表-12；对于 6-11 岁儿童，治疗选择见第 66 页表 3-13。临床医生应在处方前参阅药品当地说明书和医保信息。

支持每个层级中治疗选择的证据总结如下。

成人、青少年和6-11岁儿童哮喘治疗层级

以下分级治疗方案是指第 65 页表 3-12（成人和青少年）和第 66 页表 3-13（6-11 岁儿童）中所示的推荐哮喘治疗选择。为清楚起见，在两个治疗路径中给出了成人和青少年的治疗推荐（详见第 58 页）。ICS 制剂的低、中和高剂量推荐见表 3-14（第 67 页）。GINA 路径 1 的药物和剂量见表 3-15（第 80 页）。

第 1 级

成人和青少年首选的第 1 级治疗：按需使用低剂量 ICS-福莫特罗，以缓解症状，如有需要可在运动前使用（路径 1）

人群：GINA 建议的第 1 级适用于：

- 对症状少于每月 2 次且无急性发作危险因素的患者进行初始哮喘治疗，针对该部分人群的研究较少
- 常规使用 ICS 或 LTRA 后哮喘控制良好的患者的降级治疗。

在路径 1 中，第 1-2 级的首选治疗（按需 ICS-福莫特罗）相同。

证据：在第 1 级中，成人和青少年按需使用低剂量 ICS-福莫特罗（一种抗炎缓解剂）缓解症状（B 级证据）得到以下间接证据的支持：一项大规模双盲研究²⁰²和一项在符合第 2 级治疗条件的患者中进行的开放性研究¹⁷¹（参见下文）显示，与按需使用 SABA 单药相比，该疗法降低重度急性发作风险；此外两项在既往接受第 2 级治疗（ICS 或 LTRA 维持治疗）患者中进行研究为该结论提供了直接的证据支持²⁰⁷。

总之，四项大规模研究显示，与每日使用 ICS 相比，该疗法在降低重度急性发作方面与之相似或更有效，在症状控制或肺功能方面无显著临床差异^{173,174,180,182}。对于既往单用 SABA 缓解治疗的患者，按需使用的低剂量 ICS-福莫特罗的重度急性发作风险比每日 ICS 治疗低 26%²⁰⁷；在一项既往单用 SABA 的患者的开放性研究中，其重度急性加重的风险也显著低于每日使用 ICS¹⁷¹。

在从常规使用 ICS 或 LTRA 降级治疗的患者中，按需使用 ICS-福莫特罗在降低重度急性发作方面与每日使用 ICS 相似²⁰⁷ 或更有效¹⁷²。青少年亚组的结果也类似²⁰⁸。轻度哮喘患者按需使用布地奈德-福莫特罗时未观察到新的安全性信号^{171,172,203,209,210}。

考虑因素：在将第 2 级中关于仅按需使用低剂量 ICS-福莫特罗的建议扩展至第 1 级（即，替代仅 SABA 治疗）有几个重要考量因素：

- 间歇性哮喘的患者症状较少，但仍可能发生重度或致死性急性发作¹⁶⁴。GINA 建议与症状控制一样，要评估和解决急性发作的危险因素（表 2-2）。
- 过去所谓“间歇性”和“轻度持续性”哮喘之间的区分是主观性的，没有证据表明两者对 ICS 的应答存在差异¹⁶⁶。即使在基线时每周使用 2 次或更少 SABA 的患者中，也观察到按需使用 ICS-福莫特罗与按需使用 SABA 相比，重度急性发作的风险大幅降低¹⁷¹。
- 一项研究的事后分析发现，与使用 SABA 单药相比，仅单日增加按需使用布地奈德-福莫特罗剂量即可降低重度急性发作的短期（21 天）风险，表明使用 ICS-福莫特罗的时机很重要⁷⁹。
- 在症状不频繁的患者中，每日 ICS 治疗依从性非常差²¹¹，如果每日 ICS 治疗加按需 SABA，他们将暴露在仅接受 SABA 治疗的风险中
- 缺乏仅使用 SABA 治疗的安全性或疗效证据。既往建议仅使用 SABA 是基于轻度哮喘患者不会从 ICS 中获益的假设
- 规律使用 SABA 仅 1 周即可显著增加运动诱发的支气管收缩、气道高反应性和气道炎症，并降低支气管舒张剂的反应。²¹²
- 即使中度过量使用 SABA（每年用完 3 罐 200 微或以上的气雾剂）也与重度急性发作风险增加相关¹²³，在一项研究中，还与哮喘死亡率相关⁷⁵。
- GINA 高度重视避免患者过度依赖 SABA，并在哮喘教育中避免给出相互矛盾的信息。以前，SABA 仅用于患者最初的症状缓解，但随着指南发展，即使患者认为该治疗方式有效，仍需告知患者，为减少 SABA 的使用，患者在无症状的情况下也需要每日使用 ICS 维持治疗。建议从治疗开始就向所有患者提供含 ICS 的治疗（包括对轻度哮喘患者提供按需 ICS-福莫特罗方案），并告知患者，含 ICS 的治疗有助于缓解症状和降低急性发作风险，这可能避免患者以 SABA 作为其主要哮喘治疗的依赖性。

轻度哮喘患者仅按需使用 ICS-福莫特罗的实践要点

轻度哮喘患者按需使用布地奈德-福莫特罗的**常规剂量**为单次吸入 200/6 mcg（递送剂量 160/4.5 mcg），按需使用，以缓解症状。布地奈德-福莫特罗的单日**最大推荐剂量**相当于 72 mcg 福莫特罗（递送剂量 54 mcg）。然而，在轻度哮喘的 RCT 研究中很少观察到这种高使用频率，平均每周使用约 3-4 次^{171,202, 203}。关于仅按需使用 ICS-福莫特罗的药物和剂量的更多详细信息，请参见表 3-15（第 80 页）。

在按需使用低剂量 ICS-福莫特罗后**通常不需要漱口**，因为在任何轻度哮喘研究（或 MART 研究）中并未漱口，且鹅口疮风险并未增加²¹⁰。

除布地奈德-福莫特罗以外，其他 **ICS-福莫特罗制剂**尚无仅按需使用的**研究证据**，但倍氯米松-福莫特罗也可能适用。在 GINA 第 3-5 级中，这两种药物均已被证实可在维持和缓解治疗中按需使用²¹³。ICS 与非福莫特罗 LABA 联合治疗不能用于按需缓解症状。

对于轻度哮喘患者的**运动前使用**，一项为期 6 周的研究表明，使用低剂量布地奈德-福莫特罗可缓解症状，在运动前使用，可减少运动诱发的支气管收缩，其疗效类似于每日常规低剂量 ICS 联合运动前 SABA 使用²¹⁴。虽然还需要更多研究予以证实，但这项研究表明，除了按需使用低剂量 ICS-福莫特罗来预防急性发作和控制症状外，轻度哮喘患者也可以在运动前（如有需要）使用 ICS-福莫特罗，而无需在

运动前处方 SABA（B 级证据）。

成人和青少年的替代第 1 级治疗方案（路径 2）

使用 SABA 时，需同时使用低剂量 ICS（B 级证据）：对于症状少于每月 2 次或可以从常规 ICS 治疗降级的患者，很少有证据表明使用 SABA 时（单独或复合吸入装置）同时使用 ICS 的安全性和疗效。然而，在无法获得或负担不起 ICS-福莫特罗的国家/地区，这可能是一种治疗方案。在第 1 级治疗中，该策略的证据是间接的，数据是来自在符合第 2 级治疗的患者中单独或联合使用 ICS 和 SABA（单独或单一吸入器）的小型研究（见下文）²¹⁵⁻²¹⁸。在提出该建议时，最重要的考虑因素是降低重度急性发作的风险，以及在症状不频繁的患者中难以保证常规 ICS 使用的良好依从性。关于低剂量 ICS 的定义，请参见表 3-14（第 67 页）。

自 2014 年以来，基于在符合第 2 级患者中开展研究的间接证据，GINA 建议对症状少于每月 2 次的患者进行第 1 级治疗，即每日规律低剂量 ICS 维持治疗，以降低急性发作的风险^{166,209,219}（B 级证据）。然而，即使开具了处方，症状少于每月 2 次的患者也极不可能规律使用 ICS，这使其暴露于仅使用 SABA 治疗的风险中，因此一般不再建议此类患者使用该治疗方案。

6-11 岁儿童的第 1 级治疗方案

对于哮喘症状每月少于 2 次的 6-11 岁儿童，可能的治疗选择包括在每次使用 SABA 的同时使用 ICS，这是基于第 2 级研究中针对儿童和青少年采用单独吸入装置的间接证据。其中一项研究显示，与仅使用 SABA 治疗相比，使用 SABA 的同时使用 ICS 可使急性发作明显更少²¹⁶，另一项研究显示该疗法与由医生主导调整的治疗结局相似，均有更低的平均 ICS 使用剂量²¹⁸（B 级证据）。规律 ICS 维持加按需使用 SABA 也是该年龄组的可能选择（B 级证据），但应考虑到症状不频繁患儿的依从性可能较差。ICS 剂量见表 3-14（第 67 页）。

尚未在 6-11 岁儿童中开展过仅按需使用 ICS-福莫特罗的研究。然而，在患儿的治疗中，仅单独 SABA 治疗的顾虑也存在，应在开始第 1 级治疗时考虑（参见下文第 2 级中儿童的其他控制药物方案）。

不推荐

GINA 不再建议在成人、青少年或 6-11 岁儿童中仅使用 SABA 治疗。尽管吸入性 SABA 对快速缓解哮喘症状非常有效²²⁰，但仅使用 SABA 治疗的哮喘患者（与 ICS 相比）存在哮喘相关死亡增加的风险（A 级证据）^{75,221}，急诊相关诊疗（A 级证据）风险也明显增加²²²，即使他们的症状控制良好²²³。在成人和青少年中，无论是按需使用的 ICS-福莫特罗¹⁶⁷，还是低剂量 ICS 维持加按需使用 SABA，均可使急救相关的重度急性发作风险大大降低²¹⁹。包括接受 SABA 单药治疗的患者在内，哮喘急性发作风险和死亡的风险随着 SABA 使用量的增加而增加⁷⁵。一项对新诊断哮喘患者进行规律使用 SABA 治疗的长期研究显示，与从一开始便接受每日低剂量 ICS 规律治疗的患者相比，规律使用 SABA 治疗的患者预后及肺功能指标更差²²⁴。

在成人中，作为 SABA 的潜在替代药物，吸入性短效抗胆碱能药物，如异丙托溴铵等也是常规缓解哮喘症状的药物；然而，这些药物起效比 SABA 慢。鉴于口服 SABA 和茶碱的副作用风险较高而不推荐使用。对于无法获得吸入治疗地区的临床医生，已在其他地方提供了尽量减少这些口服药物的频率和剂量的建议⁹。尚无评估口服 SABA 或茶碱在无法使用 ICS 患者中发生重度急性发作的风险及安全性的长期研究。在不使用 ICS 的哮喘患者中使用长效抗胆碱能药物（LAMA）与重度急性发作风险增加相关²²⁵。

作为成人和儿童缓解药物，快速起效的 LABA 福莫特罗与 SABA 一样有效²²⁶，而且与按需使用 SABA 相比，重度急性发作的风险降低了 15-45%²²⁷⁻²²⁹，但由于存在急性发作的风险，强烈建议在未使用 ICS 的情况下，不要常规或频繁使用 LABA^{135,230}（A 级证据）。

第 2 级

成人和青少年的首选第 2 级治疗：按需根据需要使用低剂量 ICS-福莫特罗，以缓解症状，如有需要可在运动前使用（路径 1）

人群：医生认为入组这些研究的患者为轻度哮喘、有症状或每日两次 SABA 单药治疗或规律 ICS 或 LTRA 加按需使用的 SABA。

证据：第 2 级中该治疗的当前证据中采用了低剂量布地奈德-福莫特罗：

- 一项针对轻度哮喘的大型双盲研究发现，与仅使用 SABA 治疗方案相比，重度哮喘急性发作减少 64%²⁰²，在一项既往接受 SABA 单药的轻度哮喘患者中进行的开放性研究中发现相似结果（A 级证据）¹⁷¹。
- 两项针对轻度哮喘的大型双盲研究显示，按需使用布地奈德-福莫特罗在重度急性发作方面非劣效于规律 ICS 治疗^{202, 203}。
- 两项开放性、随机、对照试验显示，对于轻度哮喘患者，在现实生活中按需使用 ICS-福莫特罗在降低重度急性发作风险方面优于 ICS 维持治疗（A 级证据）^{171,172}。
- 一项 Cochrane 荟萃分析提供了中、高质量证据，与每日 ICS 加按需使用 SABA 相比，轻度哮喘成人和青少年按需使用 ICS-福莫特罗在临床多项重要结局指标方面更有效，包括显著降低了需要口服糖皮质激素、重度急性发作率和急诊科就诊或住院的需求（A 级证据）^{167,210}。
- 在所有四项研究中，与低剂量 ICS 维持治疗相比，按需使用低剂量 ICS-福莫特罗策略可大幅降低 ICS 平均剂量^{173,174,180,182}。
- 青少年中按需使用 ICS-福莫特罗的临床结局与成人相似²⁰⁸。
- 一项研究的事后分析²⁰²发现，与按需使用特布他林单药相比，每日按需使用 >2 剂布地奈德-福莫特罗可降低重度急性发作的短期（21 天）风险，表明使用 ICS-福莫特罗的时机很重要。⁷⁹
- 在轻度哮喘中，未观察到按需使用布地奈德-福莫特罗新的安全性信息^{171,172,203,209}。

考虑因素：GINA 第 2 级中推荐仅按需使用低剂量 ICS-福莫特罗的最重要考虑因素是：

- 轻度或症状不频繁的患者需要预防，而重度急性发作可能因不可预测的因素触发，如病毒感染、过敏原暴露、污染或应激。
- 轻度哮喘患者一般不愿意每日使用 ICS，这些患者在临床实践中对每日使用 ICS 的依从性通常较差，这使得他们暴露于仅使用 SABA 治疗的风险²¹⁹。
- 在既往接受 SABA 单药治疗的患者中，按需使用 ICS-福莫特罗重度急性发作的风险降幅大于每日使用 ICS 的患者；在哮喘控制良好方面，按需使用 ICS-福莫特罗与 ICS 或 LTRA 维持治疗相比无显著差异^{171,207}。
- 与常规 ICS 治疗相比，在 FEV₁（约 30–50 mL）改变、症状控制（ACQ-5 差异约为 0.15 vs 最小临床重要差异 0.5）和无症状天数（平均差异为每年 10.6 天）^{202,203} 方面的差异极小且意义不大，这些方面的差异在持续 12 个月的研究中也没有增加。有一项基于主要结局变量为“哮喘控制良好的周数”的研究²⁰²，但考虑到其基于过去的哮喘控制概念，因此该结局被认为并不可靠，并对按需 ICS-福莫特罗治疗组造成了系统性偏倚，因为在某一周被归类为“控制不佳”前，接受 ICS-福莫特罗的患者在这一周内允许使用的 ICS 已经远少于接受 ICS 维持治疗

的患者。

- 按需使用布地奈德-福莫特罗与使用 ICS 维持治疗相比，FeNO 的降幅相似，按需使用布地奈德-福莫特罗的治疗效果无显著差异（通过对比患者的基线嗜酸性粒细胞或基线 FeNO 测量）^{171,172}。

仅按需使用 ICS-福莫特罗（“仅 AIR”）的抗炎缓解治疗是成人/青少年第 1 级和第 2 级的首选治疗，因此在治疗图中（路径 1，表 3-12，第 65 页）合并了这些层级，以免混淆。

轻度哮喘患者按需使用 ICS-福莫特罗的实践要点

患者偏好：结果来自定性研究；在一项实践性开放性研究中，大多数患者在长期治疗中首选按需使用 ICS-福莫特罗，而不是每日规律使用 ICS 联合 SABA 缓解药物。该研究报告称，在这些治疗选项之间进行选择时，**共同决策**很重要²³¹。

轻度哮喘患者按需使用布地奈德-福莫特罗的**常规剂量**为单次吸入 200/6 mcg（递送剂量 160/4.5 mcg）以缓解症状。根据产品信息，布地奈德-福莫特罗的单日**最大推荐剂量**为 72 mcg 福莫特罗（递送剂量为 54 mcg）。然而，在轻度哮喘的随机对照试验中，很少使用到如此高剂量，按需 ICS-福莫特罗的平均使用率约为每周 3-4 剂^{171,172,202,203}。关于仅按需使用的 ICS-福莫特罗的药物和剂量的更多详细信息，请参见表 3-15（第 80 页）。

按需使用低剂量 ICS-福莫特罗后，**通常不需要漱口**，因为在任何轻度哮喘研究（或 MART 研究）中均未要求漱口，且鹅口疮风险没有增加。

其他 ICS-福莫特罗制剂尚未有仅按需治疗的证据，但倍氯米松-福莫特罗也可能适用。在 GINA 第 3-5 步中，这两种药物均已被确定可在维持和缓解治疗（MART）中按需使用²¹³。在四项研究中，按需使用布地奈德-福莫特罗治疗轻度哮喘时未观察到新的安全性数据^{171,172,203,209}。ICS-LABA 的非福莫特罗组合不适用于该方案。

对于轻度哮喘患者的**运动前使用**，一项研究表明，按需使用和运动前使用低剂量布地奈德-福莫特罗与每日规律 ICS 加 SABA 按需使用和运动前使用 SABA 在减少运动诱发的支气管收缩方面具有相似获益²¹⁴。虽然仍需要更多研究予以证实，但这项研究表明，轻度哮喘患者在运动前可以通过按需使用 ICS-福莫特罗来预防急性发作和控制症状，而无需在运动前处方使用 SABA（B 级证据）。

成人和青少年的替代第 2 级治疗方案：每日低剂量 ICS 加按需使用的 SABA（路径 2）

人群：大多数每日低剂量 ICS 研究纳入了每周大部分或每天都出现症状的患者。

证据：规律每日低剂量 ICS 加按需 SABA 是长期以来已获证实的轻度哮喘治疗方案。来自 RCT 和观察性研究的大量证据表明，规律低剂量 ICS 可显著降低重度急性发作、住院治疗和死亡的风险；还减少了症状和运动诱发的支气管收缩^{209,219,221,232,233}（A 级证据）。即使在每周有 0-1 天出现症状的患者中，使用低剂量 ICS 也可使重度急性发作次数减半¹⁶⁶。在一项长期纵向研究的荟萃分析中，与使用 SABA 单药治疗相比，在成人患者中规律使用 ICS 与支气管舒张剂给药前后 FEV₁% 预测值的微小增加相关，而在儿童患者并未观察到此现象²³⁴。

其他考虑因素：临床医生应认识到，社区中对 ICS 维持治疗的依从性极低。他们应该考虑这样一种可能性，即症状不频繁且被处方每日 ICS 加按需使用 SABA 的患者，由于对规律使用 ICS 的依从性较差，从而增加了其严重急性发作的风险。

过度使用 SABA 是指在一年内用完三罐或更多的 200 剂 SABA 储药罐（即平均每天使用超过 1 次），过度使用 SABA 与重度急性发作风险增加相关^{74,75}，并且其中一项研究也显示，即使同时接受含 ICS 治

疗，过度使用 SABA 也可导致死亡率增加⁷⁵。

成人和青少年的其他第 2 级治疗方案

如果无法按需使用 ICS-福莫特罗，且患者不太可能定期使用 ICS，则**每当使用 SABA 时**（联合或单独使用 ICS 和 SABA 吸入装置），**同时使用低剂量 ICS** 是另一种选择。来自两项对成人的小型研究和两项对儿童和青少年的小型研究的证据表明，分别单独使用或联合使用 ICS 和 SABA 复合制剂吸入装置²¹⁵⁻²¹⁸与每日使用 ICS 时相比在急性发作方面没有差异。如果没有 ICS-SABA 复合制剂可用，患者需要同时携带 ICS 和 SABA 装置，以便按需使用。ICS 剂量见表 3-14（第 67 页）。目前没有关于每日 ICS 维持治疗联合按需使用的 ICS-SABA 的研究。

白三烯受体拮抗剂（LTRA）的疗效低于 ICS，²³⁵ 尤其是对于急性发作患者来说（A 级证据）。在开具孟鲁司特处方之前，医务人员应考虑其获益与风险，并应告知患者发生神经精神事件的风险。2020 年，美国食品药品监督管理局（FDA）要求添加关于使用孟鲁司特出现严重精神健康不良反应风险的黑框警告²³⁶。

与低剂量 ICS 相比，**常规每日低剂量 ICS-LABA 复合制剂**作为初始维持控制治疗（即在既往接受 SABA 单药治疗的患者中）可减少症状并改善肺功能²³⁷。然而，与 ICS 单药相比，其费用更高，且未进一步降低急性发作风险²³⁷（A 级证据）。

对于无间歇性哮喘症状的纯季节性过敏性鼻炎患者（例如白桦树花粉），一旦出现症状，应立即开始规律每日 ICS 或按需使用低剂量 ICS-福莫特罗，并在相关花粉季结束后持续治疗 4 周（D 级证据）。

6-11 岁儿童的首选第 2 级治疗

儿童的第 2 级首选控制药物是**常规低剂量 ICS 加按需 SABA**（儿童 ICS 剂量范围见表 3-14，第 67 页）。与仅 SABA 治疗相比，该治疗方案降低了严重急性发作的风险²¹⁹。

6-11 岁儿童的第 2 级替代治疗方案

根据在 5 岁至 17 或 18 岁儿童中使用单独装置的 ICS 和 SABA 吸入装置的两项小规模研究结果，儿童的另一种控制药物选择是**每当使用 SABA 时使用低剂量 ICS**^{216,218}。该方案在急性发作和症状方面的效果与 ICS 维持治疗加按需使用的 SABA 相似。与父母/照护者的访谈表明，与随机分配至接受医生进行调整治疗的儿童相比，随机分配至接受按需 ICS-SABA 的儿童感觉哮喘控制更好²¹⁸。

另一种选择是每日 LTRA，其在总体上的疗效不如 ICS²³⁵。FDA 关于孟鲁司特的警告（如上所示）也适用于儿童用药²³⁶。

不推荐

缓释茶碱在哮喘中的疗效较弱²³⁸⁻²⁴⁰（B 级证据），经常出现副作用，在较高剂量下可能危及生命²⁴¹。在哮喘患者中使用长效抗胆碱能药物（LAMA）而不伴随使用 ICS 可增加重度急性发作风险²²⁵。色酮类药物（奈多罗米钠和色甘酸钠）已在全球停用；虽然这些药物具有良好的安全性特征，但疗效较弱²⁴²⁻²⁴⁴（A 级证据），其 pMDI 吸入装置需要每天进行繁琐的清洗以免发生堵塞。

第3级

在考虑升级治疗前，检查常见问题，例如吸入技术不正确、依从性不佳和环境暴露，并确认症状确是由哮喘引起（表 2-4，第 45 页）。

成人和青少年的首选第3级治疗是将低剂量 ICS-福莫特罗作为维持和缓解药物治疗（路径1）

成人和青少年第3级的首选方案是将低剂量 ICS-福莫特罗作为维持和缓解药物治疗（MART）。在此方案中，低剂量 ICS-福莫特罗，即布地奈德-福莫特罗或倍氯米松-福莫特罗，都被用作日常维持治疗以及缓解症状的抗炎缓解剂。

人群：双盲研究中纳入了尽管使用 ICS 或 ICS-LABA 维持治疗，但之前一年内仍发生≥1次急性发作的成人和青少年患者，其症状通常控制不佳。

证据：与将固定剂量 ICS-LABA 作为维持治疗或较高剂量 ICS（均加按需使用的 SABA²⁴⁵⁻²⁵⁰）相比，低剂量 ICS-福莫特罗维持和缓解治疗减少了重度急性发作，并在相对较低的 ICS 剂量下有相似的哮喘控制水平（A 级证据）。在一项荟萃分析中，与升级至第4级 ICS-LABA 维持治疗加 SABA 缓解药物相比，哮喘未得到控制的患者从第3级治疗转换为 MART 可使重度急性发作风险降低 29%，而与继续接受相同的 SABA 缓解治疗相比，风险降低 30%²⁵¹。在不要求重度急性发作病史的开放性研究中，ICS-福莫特罗维持和缓解治疗也显著减少了重度急性发作，ICS 的平均剂量也较低^{245,252}。

其他考虑因素：在各个治疗层级中使用 ICS-福莫特罗作为抗炎缓解剂提供了一个简单的方案，如果需要升级治疗（例如，从第2级到第3级，或从第3级到第4级），可轻松转换，而不需要额外的药物或处方不同类型的吸入装置（参见表 3-15，第 80 页）。

将低剂量 ICS-福莫特罗用于维持和缓解治疗（MART）的实践要点

药物：可以将 ICS-福莫特罗维持和缓解治疗用于第3级的治疗，如低剂量布地奈德-福莫特罗（≥12岁）或低剂量倍氯米松-福莫特罗（≥18岁）。MART 中布地奈德-福莫特罗的常用剂量为 200/6 mcg 标示剂量（160/4.5 mcg 递送剂量），倍氯米松-福莫特罗常用剂量为 100/6 标示剂量（87.5/5 mcg），将这两种复合制剂处方为 1 吸每日两次，在缓解症状时再吸入 1 剂。

剂量：福莫特罗的单日最大推荐剂量（维持剂量和缓解剂量的总和，基于产品信息）为布地奈德-福莫特罗 72 mcg 标示剂量（54 mcg 递送剂量）和倍氯米松-福莫特罗 48 mcg 标示剂量（36 mcg 递送剂量）。药物和剂量总结见表 3-15（第 80 页）。

因为缺乏安全性和疗效的临床证据，ICS-福莫特罗不应用作已使用其他 ICS-LABA 维持治疗患者的缓解药物。

按需使用 ICS-福莫特罗后，通常不需要漱口，因为在任何 MART 研究中均未漱口，且鹅口疮风险没有增加。

其他实践要点可参见如何使用 MART 的文献描述，包括与此方案一同使用的定制化书面哮喘行动计划⁸。

成人和青少年的替代第3级治疗：低剂量 ICS-LABA 维持治疗加按需使用的 SABA 或加按需使用的 ICS-SABA 复合制剂（路径2）

目前获批的用于第3级哮喘维持治疗的复合 ICS-LABA 吸入制剂包括低剂量丙酸氟替卡松-福莫特罗、糠酸氟替卡松-维兰特罗、丙酸氟替卡松-沙美特罗、倍氯米松-福莫特罗、布地奈德-福莫特罗、莫米松-福莫特罗和莫米松-茚达特罗（见表 3-14，第 67 页）。

在一项大型真实世界研究中，糠酸氟替卡松-维兰特罗在哮喘症状控制方面优于常规治疗，但在减少急性发作风险方面没有显著差异^{253,254}。

ICS-LABA 维持治疗加按需使用 SABA：如果无法使用 MART，或者在当前治疗方案下患者哮喘控制稳定、依从性良好且没有急性发作，则可以用此方法替代。对于使用 ICS 维持治疗的患者，与相同剂量的 ICS 相比，改用 ICS-LABA 复合制剂维持治疗可额外改善症状和肺功能，并降低急性发作的风险（A 级证据）^{255,256}，但作为缓解药物使用时仅小幅降低风险^{257,258}。在这些研究中，缓解药物是按需使用的 SABA。然而，在处方 SABA 缓解药物前，应考虑患者使用 ICS 维持治疗的依从性，否则，他们将面临更高的急性发作风险。

ICS-LABA 维持治疗加按需使用的 ICS-SABA 复合制剂（≥18 岁）：

人群：在双盲 MANDALA 研究中²⁵⁹，与第 3 级治疗建议相关的人群包括哮喘控制不佳和有重度急性发作病史且正在接受低剂量 ICS-LABA 或中等剂量 ICS 维持治疗的患者。在此研究中，患者被随机分配至按需使用 ICS-SABA 组或按需使用 SABA 组，并继续接受其常规维持治疗。

证据：在接受第 3 级维持治疗的患者亚群中，与按需使用沙丁胺醇相比，按需使用的 2 吸布地奈德-沙丁胺醇（舒喘宁）100/100 mcg 标示剂量（80/90 mcg 递送剂量）缓解症状，可使至首次重度急性发作的时间延长 41%（风险比：0.59；CI：0.42-0.85）。布地奈德-沙丁胺醇缓解药物组中 ACQ-5 具有临床重要差异的患者比例略高。ICS 剂量较低的制剂未显著减少重度急性发作²⁵⁹。

其他考虑因素：未针对该方案与 ICS-福莫特罗维持和缓解治疗（MART）进行头对头比较，两者均包含抗炎缓解剂（AIR）。然而，由于不推荐常规使用 ICS-SABA，并且在第 3-5 级中将其用作缓解药物时需要患者使用不同的维持和缓解药物吸入装置，因此该方案对患者而言比使用 ICS-福莫特罗的 GINA 路径 1 更为复杂，在路径 1 中维持和缓解治疗使用了相同的药物。采用按需 ICS-SABA 的各治疗层级之间的转换也可能比 GINA 路径 1 更为复杂，对于第 2 级治疗，仅有一项关于仅按需使用 ICS-SABA（倍氯米松-沙丁胺醇）的小规模研究²¹⁵。

实践要点：一天内最多可进行 6 次按需给药（每次 2 揆，每揆 100/100 mcg 布地奈德-沙丁胺醇[80/90 mcg 递送剂量]）。必须教育患者关于其维持和缓解药物吸入装置的不同用途，并培训他们正确使用两种装置的吸入技术（如有不同）；这也适用于 SABA 缓解药物。

成人和青少年的其他第 3 级控制药物方案

对于患有过敏性鼻炎且室内尘螨过敏的成人患者，尽管使用低剂量至高剂量 ICS，仍哮喘控制不佳，则考虑添加舌下过敏原免疫疗法（SLIT），前提是 FEV₁>70%预计值^{260,261}（参见第 86 页）。

成人和青少年的另一个治疗方案是将 ICS 增加至中等剂量¹⁵⁰（参见表 3-14，第 67 页），但在人群水平，其不如加用 LABA 有效（A 级证据）^{262,263}。其他有效性欠佳的方案包括低剂量 ICS 治疗加 LTRA²⁶⁴（A 级证据）或低剂量缓释茶碱²⁶⁵（B 级证据）。请注意孟鲁司特的 FDA 警告²³⁶。

6-11 岁儿童的首选第 3 级治疗

在儿童中，在检查吸入技术和依从性并干预可纠正的危险因素后，在人群水平有 3 种首选方案：

- 将 ICS 增加至中等剂量（参见表 3-14，第 67 页）²⁶⁶，加按需使用的 SABA 缓解药物（A 级证据），或
- 调整为低剂量 ICS-LABA 复合制剂加按需使用的 SABA 缓解药物（A 级证据）²⁶⁷，或
- 调整为极低剂量 ICS-福莫特罗的维持和缓解治疗（MART）（B 级证据）²⁶⁸。药物和剂量总结见表 3-15（第 80 页）。

证据：在一项对前一年有急性发作病史的 4-11 岁儿童进行的大规模研究中，ICS-LABA 复合制剂在降低重度急性发作方面非劣效于相同剂量的 ICS 单药治疗，在症状控制或缓解药物使用方面无差异²⁶⁹。在儿童中，一项使用极低剂量布地奈德-福莫特罗（100/6 标示剂量，维持和缓解药物均为 80/4.5 mcg 递送剂量）进行维持和缓解治疗的研究显示，与相同剂量布地奈德-福莫特罗+SABA 缓解药物相比，或与较高剂量 ICS 相比，该疗法的显著减少急性发作²⁶⁸。

儿童个体之间的反应各不相同，因此在考虑第 4 级治疗之前，应尝试上述其他控制药物方案²⁷⁰。

6-11 岁儿童的其他第 3 级治疗方案

对于儿童患者，2014 年的一项系统综述和荟萃分析不支持在低剂量 ICS 的基础上加用 LTRA²⁶⁴。关于孟鲁司特的 FDA 警告（如上所述）也适用于儿童用药²³⁶。

第 4 级

尽管在人群层面上，低剂量 ICS 的获益最多，但个体对 ICS 反应性不同，尽管依从性良好且吸入技术正确，但接受低剂量 ICS-LABA 治疗仍无法控制哮喘的一些患者可能从维持剂量增加至中等剂量中获益。在第 4 级，不再建议使用高剂量 ICS。

在升级治疗之前，检查常见问题，例如吸入技术不正确、依从性不佳和环境暴露，并确认症状是由哮喘引起（表 2-4，第 45 页）。

成人和青少年的首选第 4 级治疗：中等剂量 ICS-福莫特罗维持和缓解药物治疗（路径 1）

对于成人和青少年患者，与相同剂量的 ICS-LABA 维持治疗或更高剂量的 ICS 相比，复合 ICS-福莫特罗维持和缓解治疗（MART）在减少急性发作方面更有效²⁴⁹（A 级证据）。在有重度急性发作病史的患者中观察到的风险降幅最大²¹³，但在未选择急性发作风险更大的患者的开放性研究中，MART 也比传统按需使用 SABA 的最佳实践更有效²²³。

在第 4 级中，可按以下方法，采用中等剂量布地奈德-福莫特罗或倍氯米松-福莫特罗维持治疗的 MART 方案：将每日的两次维持剂量增加至 2 吸，而缓解药物仍为 1 吸低剂量 ICS-福莫特罗（按需）。第 4 级的 MART 中布地奈德-福莫特罗的常用剂量为 200/6 mcg 标示剂量（160/4.5 mcg 递送剂量），倍氯米松-福莫特罗常用剂量为 100/6 标示剂量（87.5/5 mcg），这些复合制剂中的任意一种均需每日使用两次，每次 2 吸，并按需使用 1 吸，以缓解症状。根据产品信息，布地奈德-福莫特罗中福莫特罗的单日最大推荐剂量为 72 mcg 标示剂量（54 mcg 递送剂量）和倍氯米松-福莫特罗中福莫特罗的单日最大推荐剂量为 48 mcg 标示剂量（36 mcg 递送剂量）。有关实践要点，请参见 GINA 第 3 级的信息和临床医生文献⁸。有关药物和剂量的总结，请参见表 3-15（第 80 页）。

成人和青少年的第 4 级替代治疗：中等或高剂量 ICS-LABA 加按需使用 SABA 或按需使用 ICS-SABA（路径 2）

维持中等或高剂量 ICS-LABA 加按需使用 SABA：如果无法进行 MART，或者如果患者在目前的治疗方案下哮喘稳定、依从性良好且没有急性发作，则可继续用此方案。如上所述，个体 ICS 反应性不同，一些患者虽然依从性良好且吸入技术正确，但低剂量 ICS-LABA 治疗后哮喘未得到控制或急性发作频繁，这部分患者如果无法获得 MART，则可能从中等剂量 ICS-LABA²⁷¹（B 级证据）维持加按需 SABA 的方案中获益。然而，在处方 SABA 缓解治疗之前，应考虑患者是否可能依从其含 ICS 治疗，否则，他们将面临更高的急性发作风险。偶尔可能需要给予高剂量 ICS-LABA。

ICS-LABA 维持治疗加按需使用的复合 ICS-SABA (≥18 岁)：

人群：在双盲 MANDALA 研究中²⁵⁹，第 4 级治疗建议相关的人群包括哮喘控制不佳和有重度急性发作病史且正在接受中等剂量 ICS-LABA 或高剂量 ICS 维持治疗的患者。

证据：在接受中等剂量 ICS-LABA 或高剂量 ICS 维持治疗（第 4 级治疗）的患者亚群中，与按需使用的沙丁胺醇相比，按需使用的布地奈德-沙丁胺醇（舒喘宁）2 吸 100/200 mcg 标示剂量（80/90 mcg 递送剂量）并未让这部分患者至首次重度急性发作的时间显著延长（风险比：0.81；CI：0.61-1.07）。需要在该人群中进行更多研究。

其他考虑因素：未针对该方案与 ICS-福莫特罗 MART 进行头对头比较，两者均包含抗炎缓解剂。然而，由于不推荐规律使用 ICS-SABA，并且在第 3-5 级中将其用作缓解药物时需要患者使用不同的维持和缓解药物吸入装置，因此该方案对患者而言比使用 ICS-福莫特罗的 GINA 路径 1 更为复杂，在路径 1 中维持和缓解治疗使用了相同的药物。

实践要点：一天内最多可进行 6 次按需给药（每次 2 吸，每吸 100/100 mcg 布地奈德-沙丁胺醇[80/90 mcg 递送剂量]）。必须教育患者其维持和缓解药物吸入装置的不同用途，并培训他们使用两种装置的正确吸入技术（如有不同）；这也适用于 SABA 缓解药物。

成人和青少年的其他第 4 级控制药物方案

长效抗胆碱能药物 (LAMA)：对于年龄≥6 岁的患者，可考虑 LAMA 作为使用单药吸入装置给药的附加疗法（噻托溴铵），对于年龄≥18 岁的患者，如果使用中等剂量或高剂量 ICS-LABA，哮喘仍持续性控制不佳，则可使用含 LAMA 的复合“三联”吸入装置（倍氯米松-福莫特罗-格隆溴铵；糠酸氟替卡松-维兰特罗-乌美溴铵；莫米松-茚达特罗-格隆溴铵）。将 LAMA 添加到中等或高剂量 ICS-LABA 中，可适度改善肺功能^{205, 272-275, 252}（A 级证据），但症状改善并不显著。在部分研究中，与一些中等剂量或高剂量 ICS-LABA 对照治疗相比，在 ICS-LABA 的基础上加用 LAMA 可适度减少急性发作^{205,272,273,276}。在一项荟萃分析中，在中等剂量或高剂量 ICS-LABA 的基础上加用 LAMA 可使重度急性发作风险降低 17%²⁹⁰。

然而，对于尽管使用低剂量 ICS-LABA 但仍出现急性发作的患者，在考虑添加 LAMA 之前，ICS 剂量应至少增加至中等剂量，或改用 ICS-福莫特罗的维持和缓解药物治疗。在一项研究中，接受高剂量糠酸氟替卡松-维兰特罗（ICS-LABA）的患者中的重度急性发作率低于接受低至中等剂量糠酸氟替卡松-维兰特罗-乌美溴铵（ICS-LABA-LAMA）的患者²⁷⁴。使用 ICS-LABA-LAMA 联合非福莫特罗 LABA 的患者，适当的缓解药物应选用 SABA。

在第 4 级治疗中，没有足够证据支持 ICS-LAMA 优于低剂量或中等剂量 ICS-LABA 复合制剂；所有研究均分别使用两种吸入装置给予 ICS 和噻托溴铵²⁷²。在一项分析中，使用 FEV₁、ACQ 和急性发作来评估的中等剂量 ICS+LAMA 的治疗应答，这些结局指标并未因基线人口统计学、体重指数、FEV₁、FEV₁可逆性或吸烟状态（既往吸烟 vs.从不吸烟）而改变²⁷⁷。

过敏原免疫治疗：对于使用了低剂量至高剂量 ICS、哮喘控制仍不佳的过敏性鼻炎和室内尘螨致敏成人患者，可考虑添加舌下过敏原免疫治疗（SLIT），但前提是 FEV₁> 预计值的 70%（参见第 86 页）^{260,261}。

其他方案：对于中等或高剂量布地奈德，每日给药 4 次可改善疗效^{278,279}（B 级证据），但依从性可能不佳。对于其他 ICS，每日 2 次给药较为合适（D 级证据）。对于成人及青少年患者，可在中-高剂量 ICS 的基础上添加如 LTRA²⁸⁰⁻²⁸⁴（A 级证据）或低剂量缓释茶碱²³⁹（B 级证据）一类的其他治疗，但效果不如增加 LABA，但这些均未与 ICS-福莫特罗的维持和缓解治疗进行比较。使用时请注意孟鲁司特的

FDA 警告²³⁶。

6-11 岁儿童的首选第 4 级治疗

对于低剂量 ICS-LABA 维持治疗加按需使用 SABA 仍不能完全控制的哮喘患儿，可将治疗增加至中等剂量 ICS-LABA²⁶⁹（B 级证据）。对于布地奈德-福莫特罗的维持和缓解治疗（MART），维持剂量可增加至 100/6 mcg，每日两次（标示剂量；80/4.5 mcg 递送剂量）（D 级证据），这仍属于低剂量方案。药物和剂量总结见表 3-15（第 80 页）。

如果中等剂量 ICS 治疗后哮喘控制不佳（表 3-14B，第 67 页），请转诊至专家门诊以寻求进一步评估和专业建议。

6-11 岁儿童的其他第 4 级治疗方案

其他控制药物方案包括将剂量增加至儿童高剂量 ICS-LABA（表 3-14B，第 67 页），但必须考虑不良反应。通过软雾装置给予噻托溴铵（一种长效抗胆碱能药物）可用作 6 岁及以上儿童的附加治疗，其可适度改善肺功能并减少急性发作（A 级证据）²⁸⁵，在很大程度上与基线 IgE 或嗜酸性粒细胞无关²⁸⁶。如果之前未进行过试验，则可加用 LTRA（但请注意 FDA 关于孟鲁司特的警告）²³⁶。由于缺乏疗效和安全性数据，不推荐在儿童中使用茶碱作为附加治疗。

第 5 级

成人、青少年和儿童的首选第 5 级治疗（路径 1 和路径 2）：专家咨询评估、表型分析和附加治疗

尽管吸入技术正确且对第 4 级治疗依从性良好，仍存在持续性症状或急性发作的任何年龄的患者，如果考虑使用其他控制药物方案，应咨询具有重度哮喘管理专业知识的专家（如有）¹⁵⁹（D 级证据）。

重度哮喘与轻中度哮喘一样，²⁸⁷ 在随机对照试验中的受试者可能无法代表在临床实践中观察到的患者。例如，一项注册研究发现，超过 80% 的重度哮喘患者将被排除在评估生物疗法的主要注册研究之外²⁸⁸。

GINA 指南和决策树中关于青少年和成人患者难治性和重度哮喘的诊断和管理的建议见第 3.5 章（第 120 页）。这些建议强调了首先优化现有治疗并干预可纠正危险因素和合并症的重要性（参见表 3-26，第 123 页）。如果患者仍有未控制的症状和/或急性发作，其他治疗选择可包括以下内容（**始终检查是否符合当地规定和医保标准**）：

- 成人和青少年患者可考虑**使用高剂量复合 ICS-LABA**，但对于多数患者，增加 ICS 的剂量通常几乎没有额外获益^{144,150,263}（A 级证据），并且副作用风险增加，包括肾上腺抑制²⁸⁹。仅当使用中等剂量 ICS+LABA 和/或第三种控制药物（例如 LTRA 或缓释茶碱^{239,283}；B 级证据）无法达到良好哮喘控制时，才建议在试验基础上使用高剂量 3-6 个月。
- 如果使用中等剂量或高剂量 ICS-LABA 不能良好控制哮喘，可以为年龄≥6 岁的患者处方**附加长效抗胆碱能药物（LAMA）**的单药吸入装置，或为年龄≥18 岁的患者开具复合“三联”吸入装置（倍氯米松-福莫特罗-格隆溴铵；糠酸氟替卡松-维兰特罗-乌美溴铵；莫米松-茚达特罗-格隆溴铵）。在 ICS-LABA 的基础上加用 LAMA 可适度改善肺功能（A 级证据）^{205,272-275,277,285,290}，但不能改善生活质量，症状无临床重要变化²⁹⁰。一些研究显示，加用 LAMA 可降低患者急性发作风险；荟萃分析中，加用 LAMA 后，需口服糖皮质激素的重度急性发作风险总体降低了 17%。（A 级证据）^{205,272, 273,276,285,290}。对于尽管使用 ICS-LABA 但仍发生急性发作的患者，在考虑加用 LAMA 之前，必须给予足够的 ICS，即至少给予中等剂量的 ICS-LABA。对于处方非福莫特罗成份的 ICS-LABA-LAMA 治疗的患者，合适的缓解药物为 SABA；处方 ICS-福莫特罗-LAMA 的患者可继续使用 ICS-福莫特罗作为缓解药物。

- 对于使用高剂量 ICS-LABA、但哮喘症状仍持续的成人患者，可在咨询专科医生后考虑**附加阿奇霉素**（每周三次）。在考虑加用阿奇霉素前，应检查痰液中是否存在非典型分枝杆菌，应检查心电图是否有 Q-Tc 间期延长（治疗 1 个月后复查），并应考虑抗生素耐药性增加的风险²⁹¹。腹泻多见于阿奇霉素 500 mg 每周 3 次方案²⁹²。疗程建议治疗至少 6 个月，因为在临床试验中于 3 个月时未观察到明显获益^{292,505}。这一建议的证据包括对两项临床试验进行的荟萃分析^{292,505}，这些试验在持续存在哮喘症状的成人中发现，使用中等剂量或高剂量 ICS-LABA 的患者（嗜酸性粒细胞性或非嗜酸性粒细胞性）和使用高剂量 ICS-LABA 的患者中哮喘急性发作有所减少（B 级证据）²⁹³。由于有可能在患者或人群水平产生抗生素耐药，建议只有在咨询专家后才可对成人患者加用阿奇霉素²⁹²。
- **附加生物疗法**：尽管接受了优化的最大剂量治疗但仍未得到控制的重度哮喘患者，GINA 推荐的生物治疗选择（更多详情见第 3.5 章）包括：
 - **加用抗 IgE**（抗 IgE）治疗（奥马珠单抗）适用于≥6 岁重度过敏性哮喘患者（A 级证据）²⁹⁴
 - **加用抗 IL-5/5R** 治疗（≥6 岁患者皮下注射美泊利珠单抗；≥18 岁患者静脉注射瑞利珠单抗；≥12 岁患者皮下注射本瑞利珠单抗）适用于伴有重度嗜酸性粒细胞性哮喘的患者（A 级证据）²⁹⁴⁻²⁹⁹。
 - **加用抗 IL-4R 受体**治疗（皮下注射度普利尤单抗），适用于≥6 岁的重度嗜酸性粒细胞性/Th2 型哮喘患者³⁰⁰，或需要口服糖皮质激素维持治疗的成人或青少年（A 级证据）³⁰¹⁻³⁰³。
 - **加用抗胸腺基质淋巴细胞生成素**（抗 TSLP）治疗（皮下注射 Tezepelumab）适用于≥12 岁的重度哮喘患者（A 级证据）³⁰⁴。
- **通过痰液检查指导治疗**：对于使用高剂量 ICS 或 ICS-LABA 但仍然存在持续症状和/或急性发作的成人患者，可根据诱导痰检查是否存在嗜酸性粒细胞增多（>3%）调整治疗。在重度哮喘中，这种策略可减少急性发作和/或降低 ICS 剂量（A 级证据）³⁰⁵，但目前很少有临床医生能够进行常规痰液检测。
- **支气管热成形术**：对于一些重度哮喘成人患者，可考虑进行该治疗^{159,306}（B 级证据）。在特定患者中证据有限（参见第 87 页）。与对照患者相比，包括肺功能在内的长期影响尚不清楚。
- 对于部分重度哮喘成人患者，可考虑**附加低剂量口服糖皮质激素**（≤7.5 mg/天泼尼松当量）**作为最后的治疗手段**（D 级证据）¹⁵⁹，但这些药物通常副作用较大（A 级证据）³⁰⁷⁻³¹⁰。仅应在吸入技术良好且依从第 5 级治疗、但仍然症状控制不佳和/或频繁急性发作的成人中，在排除其他触发因素和其他附加治疗（包括可获得和可负担的生物制品）后才应考虑给予。应告知患者潜在的副作用^{308,310}。应评估并监测肾上腺抑制和糖皮质激素诱导的骨质疏松症的风险，对于预期治疗≥3 个月的患者，应提供相关的生活方式咨询和预防骨质疏松症及脆性骨折的相关药物（如适用）³¹¹。
- **使用 ICS-福莫特罗的维持和缓解治疗（MART）**：目前没有在接受附加生物疗法的患者中开始使用 MART 的证据，但对于已经使用 MART 的患者，如果加用了生物疗法，则没有理由停止使用，当然，这需要进一步进行研究。对于接受非福莫特罗三联疗法（ICS-LABA- LAMA）患者，合适的缓解药物是 SABA 或 ICS-SABA。

表3-15. GINA路径1的药物和剂量：基于抗炎缓解剂（AIR）的治疗

GINA 路径 1-一般原则			
<p>GINA 路径 1（其中的缓解药物为低剂量 ICS-福莫特罗，联合或不联合 ICS-福莫特罗维持治疗）是成人和青少年哮喘患者的首选治疗方法，因为与使用 SABA 缓解药物相比，其在各治疗层级中均减少重度急性发作；因其使用单一药物进行缓解和维持治疗，患者不容易混淆，并可根据临床需要升级或降级治疗，而无需更换药物或吸入装置。任何其他 ICS-LABA 无法做到这一点。ICS-福莫特罗也可在运动前和过敏原暴露前使用。</p> <p>低剂量 ICS-福莫特罗被称为抗炎缓解剂（AIR），因为其可缓解症状并减轻炎症。与使用 SABA 缓解药物相比，含 ICS-福莫特罗的 AIR 可显著降低所有治疗层级中重度急性发作的风险，而两者在症状控制、肺功能和不良反应方面相似。</p> <p>第1-2级（仅AIR）：按需使用低剂量 ICS-福莫特罗缓解症状，无需任何维持治疗。与 SABA 单药治疗相比，其可将重度急性发作和急诊就诊/住院风险降低 65%，与每日 ICS 加按需使用的 SABA 相比，急诊就诊/住院风险降低了 37%¹⁶⁷。开始 ICS-福莫特罗按需治疗可避免患者将 SABA 作为其主要哮喘治疗药物。</p> <p>第3-5级（MART）：与相同剂量的 ICS-LABA 相比，ICS-福莫特罗维持和缓解药物治疗使重度急性发作风险降低 32%²¹³，与更高剂量的 ICS-LABA 相比降低 23%²¹³，与常规治疗相比降低 17%²⁴⁵。在第 3-4 级中，MART 也是 6-11 岁儿童的一种治疗方案。</p> <p>哮喘行动计划：仅 AIR 和 MART 的简单行动计划可在线获取 ^{8,312}。</p>			
GINA 路径 1 中可使用哪些药物及其使用频率？			
<ul style="list-style-type: none"> MART 的多数证据和仅 AIR 的所有证据均来自布地奈德-福莫特罗 DPI，成人/青少年通常使用 200/6 mcg 标示剂量（160/4.5 mcg 递送剂量），6-11 岁儿童通常使用 100/6 mcg（80/4.5 mcg 递送剂量）。倍氯米松-福莫特罗 100/6 mcg（84.6/5.0 递送剂量）已获批用于成人 MART。其他低剂量 ICS-福莫特罗复合制剂可能适用，但相关研究尚未呈现。 对于按需使用，患者应在需要缓解症状时、运动或暴露于过敏原前吸入 1 吸 ICS-福莫特罗（剂量见下文）。 患者加用缓解药物时，无需考虑数小时的时间间隔（与 SABA 不同），但不应在一天内使用超过 12 吸布地奈德-福莫特罗（按需使用剂量加维持剂量之和，如使用）（儿童 8 吸，倍氯米松-福莫特罗 8 吸）。多数患者需要的剂量远低于此剂量。 			
层级	年龄（岁）	药物和规格：mcg/吸，通过 DPI*（递送剂量）	DPI 剂量 PMDI 剂量见下文*
第 1-2 级 (仅 AIR)	6-11 12-17 ≥18	迄今为止无证据 布地奈德-福莫特罗 200/6（160/4.5） 布地奈德-福莫特罗 200/6（160/4.5）	每次需要时使用 1 吸
第 3 级 (MART)	6-11 12-17 ≥18	布地奈德-福莫特罗 100/6（80/4.5） 布地奈德-福莫特罗 200/6（160/4.5） 布地奈德-福莫特罗 200/6（160/4.5）或倍氯米松-福莫特罗 100/6（84.6/5.0）	1 吸，每日一次或两次（儿童每日一次），必要时加 1 吸
第 4 级 (MART)	6-11 12-17 ≥18	布地奈德-福莫特罗 100/6（80/4.5） 布地奈德-福莫特罗 200/6（160/4.5） 布地奈德-福莫特罗 200/6（160/4.5）或倍氯米松-福莫特罗 100/6（84.6/5.0）	2 吸，每日两次（儿童为每次 1 吸，每日两次），必要时加 1 吸
第 5 级 (MART)	6-11 12-17 ≥18	不推荐 布地奈德-福莫特罗 200/6（160/4.5） 布地奈德-福莫特罗 200/6（160/4.5）或倍氯米松-福莫特罗 100/6（84.6/5.0）	每日两次，每次 2 吸，必要时加 1 吸
<p>*如果仅 AIR 或布地奈德-福莫特罗 MART 通过压力定量吸入装置（pMDI）给药，使用的吸入装置规格为上述相关干粉吸入装置（DPI）规格的一半，且给药次数为上述的两倍。例如，在第 4 级中，对于 12 岁以上的患者，使用 pMDI 给予布地奈德-福莫特罗 100/3 mcg/吸的标示剂量；患者每日两次用药，每次 4 吸，必要时加 2 吸。省略语见第 12 页。</p>			

评估治疗应答并调整治疗

应多久评估一次？

应定期评估哮喘患者，以监测其症状控制、危险因素和急性发作的发生情况，并记录对任何治疗变化的反应。多数控制药物在开始治疗后数天内开始改善症状和肺功能，但只有在 3-4 个月后才能达到完全获益³¹³。在病情较重且长期治疗不足时，这可能需要更长时间³¹⁴。

应鼓励所有医务人员在每次访视时评估哮喘控制、依从性和吸入技术，而不仅仅是在患者因哮喘就诊时进行评估³¹⁵。访视频率取决于患者的初始控制水平、对治疗的应答以及参与自我管理的水平。

理想情况下，应在开始治疗后 1-3 个月对患者进行一次观察，之后每 3-12 个月一次。急性发作后，应在 1 周内安排一次随访（D 级证据）³¹⁶。

哮喘升级治疗

哮喘是一种可变疾病，临床医生和/或患者可能需要调整控制药物治疗³¹⁷。

- **使用抗炎缓解剂（AIR）时的日常调整：**对于缓解药物为布地奈德-福莫特罗或倍氯米松-福莫特罗（联合或不联合维持 ICS-福莫特罗）的患者，根据症状每天调整患者 ICS-福莫特罗的按需剂量。该策略降低了在接下来的 3-4 周内发展为需要口服糖皮质激素治疗的重度急性发作风险⁷⁷⁻⁷⁹。按需使用布地奈德-沙丁胺醇也是一种抗炎缓解治疗方案，已在第 3-5 级中对其进行了研究²⁵⁹。
- **短期升级治疗（1-2 周）：**可能需要在 1-2 周内短期增加 ICS 维持剂量；例如在病毒感染或季节性过敏原暴露期间。这可由患者根据其书面哮喘行动计划（表 4-2，第 146 页）开始，或由医务人员开始。
- **持续升级治疗（至少 2-3 个月）：**尽管在人群层面上，低剂量 ICS 带来的获益最大，但个体的 ICS 反应性不同，尽管依从性良好且技术正确，但接受低剂量 ICS-LABA 治疗仍无法控制哮喘的一些患者可能获益于将维持剂量增加至中等剂量。如果确认症状是由哮喘引起、吸入技术和依从性令人满意、且已解决可纠正危险因素如吸烟等（表 3-12，第 65 页），建议升级治疗（表 3-12，第 38 页）。任何升级治疗均应视为诊断性治疗。如果 2-3 个月没有应答，治疗应减少至先前水平，并考虑替代治疗或转诊。

哮喘得到良好控制后的降级治疗

哮喘得到良好控制并维持 2-3 个月，肺功能达到平台期，通常可以成功降级治疗，而不会减少哮喘控制。降级治疗的目标为：

- 确定患者最低的有效治疗，即维持对症状和急性发作的良好控制、并最大限度地降低治疗费用和潜在的副作用
- 鼓励患者继续接受维持治疗。患者经常因为担心规律治疗的风险或费用而间歇性治疗³¹⁸，但这使他们暴露于仅使用 SABA 治疗的风险。对于使用低剂量 ICS 维持加按需使用 SABA 后哮喘得到良好控制的患者，可停止 ICS 维持治疗并改用按需低剂量 ICS-福莫特罗替代治疗^{202,203}。

降级治疗前

根据患者当前的治疗、危险因素和偏好，不同患者降级治疗的方法将有所不同。关于哮喘降级治疗的最佳时间、顺序和幅度的数据很少。降级治疗后导致急性发作高风险的因素包括过去 12 个月内有急性发作史和/或因哮喘到急诊就诊^{319,320}，以及基线 FEV₁ 较低³²⁰。降低剂量期间减少病情控制的其他预测因子包括气道高反应性和痰液中嗜酸性粒细胞增多³²¹，但这些检测项目在基层医疗机构可及性不高。

任何降级治疗的措施均应被视为诊断性治疗，根据症状控制和急性发作频率评估应答。在降级治疗之前，患者应先获得一份书面哮喘行动计划和说明，如果症状恶化，告知他们应如何以及何时恢复既往治疗。

哮喘如何降级治疗

应个体化决定是否降级治疗。在一项对采用中等剂量 ICS-LABA 控制良好的哮喘患者进行的研究中，减少 ICS 剂量和停用 LABA 对治疗失败结局的影响相似。然而，停用 LABA 与肺功能下降和住院治疗增加相关；降低 ICS 剂量不如维持稳定的 ICS-LABA 剂量³²²。

如果治疗降级太多或太快，即使症状仍然得到合理控制，急性发作风险也会增加³²³（B 级证据）。迄今为止，尚未发现较高的基线 FeNO 可预测 ICS 剂量降低后的急性发作^{324, 325}。一项荟萃分析表明，在基线 FeNO < 50 ppb 的患者中可能达到更大的 ICS 剂量降低，但这些发现需要进一步研究证实³²⁵。完全停用 ICS 可显著增加急性发作风险³²⁶（A 级证据）。

与每日低剂量 ICS+按需使用 SABA 治疗相比，从每日低剂量 ICS 维持治疗+按需使用 SABA 降级至仅按需使用 ICS-福莫特罗，在症状控制和肺功能方面相似的情况下，可有效预防重度急性发作和需急诊治疗，且平均每日 ICS 剂量低得多¹⁶⁷。不同控制药物治疗的减量策略总结见第 83 页表 3-16；这些策略以当前证据为基础，仍需要进行更多研究。在儿童中进行的降级研究很少。

表3-16. 哮喘良好控制后的成人及青少年降级治疗选择

哮喘降级治疗的一般原则			
<ul style="list-style-type: none"> 当哮喘症状得到良好控制且肺功能在 3 个月或更长时间内保持稳定时，考虑降级治疗（D 级证据）。如果患者有急性发作危险因素（表 2-2，第 38 页），例如过去一年有急性发作史³¹⁹或持续性气流受限，应在密切监控下降级治疗。 选择适当的时间（无呼吸道感染、患者未出行、未怀孕）。 将每个层级作为诊断性治疗：让患者参与此其中；记录其哮喘状态（症状控制、肺功能和危险因素，表 2-2，第 38 页）；提供明确说明；提供书面哮喘行动计划（表 4-2，第 146 页），并确保在必要时恢复其以前剂量且患者仍留有足够的药物；监测症状和/或 PEF；并安排随访（D 级证据）。 对于大多数患者，间隔 3 个月将 ICS 剂量减少 25-50%是可行且安全的（A 级证据）³²⁷。 			
当前层级	当前用药和剂量	治疗降级方案	证据
第 5 级	高剂量 ICS-LABA 加口服糖皮质激素（OCS）	<ul style="list-style-type: none"> 优化吸入治疗并减少口服糖皮质激素剂量 通过痰液检查指导口服糖皮质激素减量 隔日口服糖皮质激素治疗 将口服糖皮质激素替换为高剂量 ICS 如果存在 T2 高表达的重度哮喘，加用生物疗法并减少口服糖皮质激素。 	D B D D A
	高剂量 ICS-LABA 加其他附加药物	<ul style="list-style-type: none"> 咨询专家建议 	D
第 4 级	中等剂量至高剂量 ICS - LABA 维持治疗	<ul style="list-style-type: none"> 通过使用可及药物，继续使用 ICS-LABA 复合剂，但 ICS 成分减少 50% 停用 LABA 可能导致病情恶化³²⁸ 改用 ICS-福莫特罗维持和缓解治疗（MART），较低维持剂量²⁵¹ 	B A A
	中等剂量 ICS-福莫特罗*作为维持和缓解药物	<ul style="list-style-type: none"> 将 ICS-福莫特罗维持治疗剂量*减少至低剂量，并按需继续使用低剂量 ICS-福莫特罗*作为缓解药物 	D
	高剂量 ICS 加第二种控制药物	<ul style="list-style-type: none"> 将 ICS 剂量减少 50%，并继续使用第二种控制药物³²⁷ 	B
第 3 级	低剂量 ICS-LABA 维持治疗	<ul style="list-style-type: none"> 将 ICS-LABA 减少至每日一次 停用 LABA 可能导致病情恶化³²⁸ 	D A
	低剂量 ICS-福莫特罗*作为维持和缓解药物	<ul style="list-style-type: none"> 将 ICS-福莫特罗维持治疗*剂量减少至每日一次，并按需继续使用低剂量 ICS-福莫特罗*缓解药物 考虑降低至仅按需使用低剂量 ICS-福莫特罗 	C D
	中或高剂量 ICS	<ul style="list-style-type: none"> 将 ICS 剂量减少 50%³²⁷ 加用 LTRA†或 LABA 可降低 ICS 剂量³²⁹ 	A B
第 2 级	低剂量 ICS 维持剂量	<ul style="list-style-type: none"> 每日一次给药（布地奈德、环索奈德、莫米松）^{330,331} 转换为按需使用低剂量 ICS-福莫特罗^{172, 202,203,207} 改为每当使用 SABA 时同时使用 ICS^{215, 216,218 217} 	A A B
	低剂量 ICS 或 LTRA 维持治疗	<ul style="list-style-type: none"> 转换为按需使用低剂量 ICS 福莫特罗^{171, 172, 202,203, 207} 不建议成人和青少年完全停用 ICS，因为仅使用 SABA 会增加急性发作风险^{207,326} 	A A

见缩略语列表（第 12 页）。*MART：低剂量布地奈德-福莫特罗或倍氯米松-福莫特罗（第 80 页）。†注意 FDA 关于孟鲁司特的警告²³⁶。

调整哮喘治疗的其他策略

已对调整含 ICS 的哮喘维持治疗的一些替代策略进行了评价：

- **通过痰液嗜酸性粒细胞计数指导治疗：**在成人中，与基于指南的治疗相比，这种方法在频繁急性发作的中重度哮喘患者中可降低急性发作风险，两者在症状控制和肺功能水平方面相似³⁰⁵。然而，可常规开展诱导痰分析的医疗机构数量有限。儿童中的可用数据不足以评估这种方法³⁰⁵。对于在（或可转诊至）痰液检查技术经验丰富的中心接受治疗的中重度哮喘成人患者，建议通过痰液检查指导治疗^{159,305}（A 级证据）。
- **通过呼出气一氧化氮浓度（FeNO）指导治疗：**虽然有数项通过 FeNO 指导治疗的研究，但由于干预和/或控制方案的设计问题使得难以进行比较和得出结论³³²。对于在单一时间点测量的 FeNO 结果，应谨慎解读（参见第 28 页）^{44,199}。2016 年的一项荟萃分析显示，在儿童和青少年哮喘患者中，通过 FeNO 指导的治疗与基于指南的治疗相比显著减少了≥1 次急性发作的患者数量（OR：0.67；95% CI：0.51-0.90）和急性发作率（平均差异：-0.27；95%：-0.49 至 -0.06/年）³³³（A 级证据）；在通过 FeNO 指导的治疗与非指南指导的方案之间的比较中也可观察到类似差异³³³。然而，随后在二级和基层医疗中心进行的一项针对哮喘儿童的高质量多中心临床研究发现，在症状指导治疗中添加 FeNO 并没有减少 12 个月期间的重度急性发作³³⁴。在不吸烟哮喘成人患者中，与多数指南中类似的治疗策略相比，FeNO 指导治疗未使急性发作风险和急性发作率显著降低；仅在采用其他（非典型）对比方法调整治疗的研究中才发现有差异³³⁵。在成人和儿童中，通过 FeNO 指导的治疗与其他策略相比，在症状或 ICS 剂量方面没有显著差异^{333,335}。

需要通过进一步研究来确定最有可能通过痰液³⁰⁵或 FeNO 指导的 ICS 相关维持治疗调整中获益的人群^{333,335}以及最佳监测频率。

哮喘患者需要更加基于循证的糖皮质激素减量策略。在一项针对高剂量 ICS-LABA 治疗患者的随机对照试验（RCT）中，比较了仅基于整体 2 型生物标志物的策略与基于 ACQ-7 和近期急性发作史的方案，但并未得出确定结论，因为有相当大比例的患者未遵循改变治疗的建议³³⁶。在获得更明确的特定策略之前，GINA 仍然建议进行临床评估，包括患者自报告症状以及在做出治疗决策时的可纠正危险因素、合并症和患者偏好。关于第 1-4 级中的生物标志物在此类决策中的作用，仍有待更多证据积累。

重度哮喘患者的评估包括基于血或痰嗜酸性粒细胞或 FeNO 确定的炎症表型，目的是评估患者是否符合附加治疗（包括生物疗法）的条件。较高的基线血嗜酸性粒细胞计数和/或 FeNO 可预测哮喘对一些生物治疗的良好应答（参见表 3-27[第 124 页]和表 3-28[第 125 页]）。

治疗其他可纠正的危险因素

一些患者即使在最大剂量当前治疗下仍继续出现急性发作。即使发生一次急性发作也会增加患者在接下来 12 个月内发生另一次急性发作的风险¹²²。人们越来越关注识别存在风险的患者（表 2-2B，第 38 页），并研究进一步降低急性发作风险的新策略。

在临床实践中，可通过优化哮喘药物以及识别和治疗可纠正的危险因素来降低急性发作风险（表 3-17）。并非所有危险因素都需要升级控制药物治疗，或能够响应升级治疗。

表3-17. 治疗潜在可纠正危险因素以减少急性发作

危险因素	治疗策略	证据
任何有≥1种急性发作危险因素的患者（包括症状控制不佳）	<ul style="list-style-type: none"> 确保为患者处方含 ICS 治疗。 改用含抗炎缓解剂（ICS-福莫特罗或 ICS-SABA）的方案（如可用），因为与采用 SABA 缓解治疗相比，该方案降低了重度急性发作的风险。 确保患者有适合其健康素养的书面行动计划。 比低风险患者更频繁地对患者进行评估。 经常检查吸入技术和依从性；根据需要进行纠正。 识别任何可变危险因素（表 2-2，第 38 页）。 	A A A A A D
前一年重度急性发作≥1次	<ul style="list-style-type: none"> 改用含抗炎缓解剂（按需使用的 ICS-福莫特罗或 ICS-SABA）的方案（如可用），因为与 SABA 缓解治疗相比，该方案降低了重度急性发作的风险。 如果没有可纠正危险因素，考虑升级治疗。 确定任何可避免的急性发作触发因素。 	A A C
暴露于烟草或电子烟	<ul style="list-style-type: none"> 鼓励患者/家人戒烟；提供建议和干预措施。 如果哮喘控制不佳，考虑使用更高剂量的 ICS。 	A B
低 FEV ₁ ，尤其是当<60%预计值时	<ul style="list-style-type: none"> 考虑进行为期 3 个月的高剂量 ICS 试验性治疗。 考虑给予 2 周口服糖皮质激素，但需考虑短期和长期风险 排除其他肺部疾病，例如慢阻肺病。 如果没有改善，请咨询专家。 	B B D D
肥胖	<ul style="list-style-type: none"> 减重策略 区分哮喘症状与因失调、机械性受限和/或睡眠呼吸暂停引起的症状。 	B D
重大心理问题	<ul style="list-style-type: none"> 安排心理健康评估。 帮助患者区分焦虑和哮喘症状；提供有关惊恐发作管理的建议。 	D D
重大社会经济问题	<ul style="list-style-type: none"> 确定最具性价比的基于 ICS 治疗方案。 	D
确诊食物过敏	<ul style="list-style-type: none"> 适度禁食；针对速发严重过敏反应的行动计划；注射肾上腺素；咨询专家建议。 	A
职业或家庭性暴露于刺激物	<ul style="list-style-type: none"> 立即远离暴露。 咨询专家建议。 	A D
过敏原暴露（如有过敏）	<ul style="list-style-type: none"> 尝试简单的规避策略；考虑费用。 考虑哮喘升级治疗。 对于使用 ICS 但仍有症状的、对 HDM 敏感的过敏性鼻炎成人患者，考虑加用 SLIT，前提是 FEV₁>70%预计值。 	C D B
尽管进行了中等/高剂量 ICS 治疗，但仍出现痰嗜酸性粒细胞增多（少数医疗中心）	<ul style="list-style-type: none"> 增加 ICS 剂量，不考虑症状控制水平。 	A*

见缩略语列表（第 12 页）。*基于选定人群中相对小型研究的证据。非药物干预另见表 3-18 和第 88 页。

确保通过正确的吸入技术（表 3-22，第 100 页），提醒患者在使用 ICS 后漱口并吐出，并在哮喘控制良好维持 3 个月后，确定每位患者的最低有效剂量（以最低剂量维持症状良好控制且尽量减少急性发作，表 3-16，第 83 页），以**减少药物局部和/或全身副作用的可能性**。检查药物相互作用，尤其是与细胞色素 P450 抑制剂的相互作用（参见第 40 页）。

其他治疗

过敏原免疫治疗

过敏原特异性免疫治疗在过敏起主要作用的疾病（包括哮喘伴过敏性鼻炎或结膜炎）中可能是一种治疗选择^{337,338}。目前有两种方法：皮下免疫治疗（SCIT）和舌下免疫治疗（SLIT）。很少有哮喘研究比较免疫疗法与药物治疗，也很少有研究使用标准化结局，如急性发作，大多数研究也是在轻度哮喘患者中进行的。过敏原免疫治疗研究中针对最常见的过敏原是室内尘螨和草木花粉。关于过敏原免疫疗法在对霉菌过敏的患者中的安全性和疗效的证据不足³³⁹。

GINA 目前正在评估有关哮喘过敏原免疫治疗的证据，并将根据这些结果更新建议。

皮下免疫疗法（SCIT）

SCIT 涉及对临床相关过敏原的识别和使用，通过逐渐递增过敏原提取物剂量，以诱导脱敏和/或耐受。欧洲医生倾向于采用单一过敏原免疫治疗，而北美医生通常使用多种过敏原进行治疗³⁴⁰。在哮喘和过敏性致敏患者中，SCIT 与症状评分及药物需求降低相关，并改善过敏原特异性和非特异性气道高反应性³⁴⁰。

对于 SCIT，来自室内尘螨过敏性呼吸系统疾病临床试验和上市后监测的汇总安全性数据分析表明，药品不良反应的发生率约为 0.5%³⁴¹。迄今为止的研究表明，SCIT 的严重不良反应并不常见，但可能包括危及生命的严重型过敏反应。

建议

- 与药物和规避方案相比，必须权衡 SCIT 的潜在获益与不良反应风险以及长期治疗的不便和费用，包括每次注射后需要至少半小时的等待时间（D 级证据）。

舌下免疫疗法（SLIT）

一项针对成人和儿童哮喘的系统综述显示 SLIT 有中等疗效^{338,342,343}，但汇集的许多研究存在设计问题³⁴⁴。针对急性发作和生活质量等重要结局的证据仍然有限³⁴⁴。比较 SLIT 与哮喘药物治疗的研究很少³⁴⁵。一项针对哮喘和 HDM 过敏性鼻炎患者的室内尘螨（HDM）SLIT 试验显示，高剂量 SLIT 可适度降低 ICS 剂量²⁶¹。另一项针对哮喘和 HDM 过敏性鼻炎患者的研究显示，在低或中等剂量 ICS 的基础上加用 SLIT 可在控制不佳的哮喘患者中减少 ICS 剂量，并延长至急性发作的时间²⁶⁰。

对吸入性过敏原进行的 SLIT 的副作用³⁴⁶⁻³⁴⁸ 主要限于口腔和胃肠道症状³³⁸。

建议

- 对于患有过敏性鼻炎且对室内尘螨过敏的成人患者，若接受中低剂量含 ICS 治疗但哮喘症状仍持续存在，可考虑加用 SLIT，但前提是 FEV₁ >70% 预测值（B 级证据）
- 对于任何治疗，均应权衡 SLIT 对个体患者的潜在获益以及不良反应风险、患者费用和医疗系统的成本。

疫苗接种

流感可导致一般人群中显著的发病率和死亡率，并导致部分患者哮喘急性发作。2020 年，由于 COVID-19 疫情，许多国家/地区的流感相关疾病有所减少，这可能是由于洗手、佩戴口罩和保持社交/身体社交距离。

每年接种疫苗可降低流感感染本身的风险。2013 年，一项针对流感疫苗接种的安慰剂对照随机对照试验的系统综述显示，哮喘急性发作没有减少³⁴⁹，但自 2001 年以来未进行此类研究。然而，随后的系统综述和荟萃分析（包括针对一系列研究设计的观察性研究）表明，尽管大多数研究不能排除存在偏倚，流感疫苗接种可降低哮喘急性发作的风险³⁵⁰。目前尚无证据表明，流感疫苗接种后出现哮喘急性发作的概率与安慰剂相比有所增加³⁵⁰。一项系统综述针对在 2-49 岁轻中度哮喘患者中开展的研究，发现在接种流感减毒活疫苗后未出现显著安全性问题或哮喘相关结局风险增加³⁵¹。

其他疫苗：哮喘患者，尤其是儿童和老年人，患肺炎球菌感染性疾病的风险较高³⁵²。尚无充分证据表明应建议在所有成人哮喘患者中定期接种肺炎球菌疫苗³⁵³。关于 COVID-19 疫苗的信息，见第 111 页。

建议

- 建议中重度哮喘患者每年接种流感疫苗，或至少在一般人群接种疫苗时接种流感疫苗（C 级证据）。遵循当地免疫接种计划。
- 尚无充分证据证明应推荐哮喘成人患者常规接种肺炎球菌或百日咳疫苗。遵循当地免疫接种计划。
- 关于 COVID-19 疫苗接种的建议见第 111 页。
- COVID-19 疫苗接种和流感疫苗接种可在同一天进行。

支气管热成形术

在某些国家/地区，支气管热成形术是第 5 级治疗的潜在治疗方案，适用于尽管采用优化治疗方案并转诊至哮喘专科中心，但哮喘仍无法控制的成人患者（B 级证据）。支气管热成形术包括在 3 次单独的支气管镜检查期间使用局部射频脉冲进行治疗¹³⁴，这种治疗具有很大的安慰剂效应¹³⁴。与假手术对照患者相比，在接受高剂量 ICS-LABA 治疗的患者中进行支气管热成形术增加了 3 个月治疗期间的哮喘急性发作，随后急性发作减少，但对肺功能或哮喘症状没有产生有益影响¹³⁴。部分接受治疗的患者在扩展随访期报告急性发作与治疗前相比持续减少³⁵⁴。然而，仍需对更大的患者队列进行长期随访，以在手术治疗和假手术治疗患者中比较有效性和安全性（包括肺功能）。

建议

- 在某些国家/地区，支气管热成形术是第 5 级治疗的潜在治疗方案，适用于尽管采用优化哮喘治疗方案并转诊至重度哮喘专科中心，但哮喘仍无法控制的成人患者，以及无法获得生物疗法或不应进行生物疗法的成年患者（B 级证据）。
- 应谨慎选择患者进行此操作。相关研究数量较少，且慢性鼻窦疾病、频繁胸部感染或 FEV₁ < 60% 预测值的患者被排除在关键性假手术对照研究之外，并且在进行支气管热成形术之前，患者未优化哮喘治疗。
- 只有在独立机构评估委员会批准的系统性注册登记或临床研究中，才可在重度哮喘成人患者中进行支气管热成形术，以便可以累积有关该操作有效性和安全性的进一步证据¹⁵⁹。

维生素 D

数项横向研究表明，血清维生素 D 水平低与肺功能受损、急性发作频率高和糖皮质激素治疗应答减弱有关³⁵⁵。补充维生素 D 可能降低需要全身性糖皮质激素治疗的哮喘急性发作发生率，或可能在基线 25 (OH) D 低于约 25-30 nmol/L 的哮喘患者中改善症状控制^{356,357}。一项荟萃分析发现，有部分研究观察到补充维生素 D 对哮喘恶化有益，但迄今为止，没有高质量的证据表明补充维生素 D 可以改善哮喘控制或减少哮喘急性发作³⁵⁸⁻³⁶⁰。有待进行更多研究。

非药物策略

除药物治疗外，在相关情况下可考虑其他策略，以帮助改善症状控制和/或降低未来风险。建议和证据水平总结见表 3-18，以下几页为简要内容。

表3-18. 非药物干预-总结

干预	建议/推荐 (续下页)	证据
戒烟、避免环境烟草暴露 (ETS) 和戒除电子烟	● 每次访视时，强烈鼓励吸烟或吸电子烟的哮喘患者戒烟，并提供咨询和戒烟计划 (如有)。	A
	● 建议哮喘儿童的父母/照护者不要吸烟，也不要儿童的房间或汽车内吸烟。	A
	● 强烈鼓励哮喘患者避免环境烟雾暴露。	B
	● 评估吸烟者/既往吸烟者的慢阻肺病或哮喘和慢阻肺病重叠特征 (哮喘+慢阻肺病，以前称为哮喘-慢阻肺病重叠或 ACO，第 5 章，第 159 页)，因为可能需要其他治疗策略。	D
体育运动	● 鼓励哮喘患者定期进行体育运动，对整体健康有益。	A
	● 提供有关使用规律 ICS 治疗预防运动诱发的支气管收缩的建议。	A
	● 提供有关使用以下措施预防突发的运动诱发的支气管收缩的建议 <ul style="list-style-type: none">○ 运动前热身○ 运动前使用 SABA (或 ICS-SABA)○ 运动前使用低剂量 ICS-福莫特罗 (参见表 3-15，第 80 页)。	A A B
	● 定期进行体育运动可改善心肺健康，对哮喘控制和肺功能有少许益处，包括年轻哮喘患者游泳。	B
	● 中度/重度哮喘成人患者的体育活动干预可改善症状和生活质量	A
	● 几乎没有证据推荐进行某种体育运动，而不推荐另一种。	D
	● 询问所有成人发病型哮喘患者的工作经历和其他刺激性气体或颗粒暴露情况 (包括在家中的暴露情况)。	D
避免在工作或家庭中暴露于过敏原或刺激物	● 在管理职业性哮喘时，应尽快识别和远离工作场所中的致敏物，并避免过敏患者进一步暴露于这些物质。	A
	● 疑似或确诊职业性哮喘的患者应及时转诊接受专家评估和建议 (如可行)。	A

表 3-18 (续) 非药物干预-总结

干预	建议/推荐	证据
避免使用可能使哮喘恶化的药物	<ul style="list-style-type: none"> 在处方 NSAID 之前, 务必询问哮喘情况, 如果哮喘恶化, 建议患者停止使用。 	D
	<ul style="list-style-type: none"> 务必询问哮喘患者的合并用药。 	D
	<ul style="list-style-type: none"> 通常不禁用阿司匹林和 NSAID (非甾体抗炎药), 除非有对这些药物的既往过敏史 (参见第 117 页)。 	A
	<ul style="list-style-type: none"> 根据具体情况决定口服或眼用 β 受体阻断剂。在专科医生的密切医疗监督下开始治疗。 	D
	<ul style="list-style-type: none"> 如果心脏选择性 β 受体阻断剂适用于急性冠状动脉事件, 则哮喘不是绝对禁忌症, 但应考虑相对风险/获益。 	D
健康饮食	<ul style="list-style-type: none"> 鼓励哮喘患者摄入大量水果和蔬菜, 对整体健康有益。 	A
避免室内过敏原	<ul style="list-style-type: none"> 不建议将避免过敏原作为针对哮喘的一般策略。 	A
	<ul style="list-style-type: none"> 对于过敏患者, 在大多数情况下, 仅采用规避室内过敏原的策略对哮喘临床获益的证据有限。 	A
	<ul style="list-style-type: none"> 清除室内潮湿或霉菌之处, 可减少成人的哮喘症状和药物使用。 	A
	<ul style="list-style-type: none"> 对于对室内尘螨和/或宠物过敏的患者, 采用规避策略对哮喘临床获益的证据有限 (仅限于儿童)。 	B
	<ul style="list-style-type: none"> 规避过敏策略通常复杂且昂贵, 并且没有确切的方法识别可能获益的患者。 	D
减重	<ul style="list-style-type: none"> 在肥胖哮喘患者的治疗计划中纳入减重。 	B
	<ul style="list-style-type: none"> 对于肥胖哮喘成人患者, 减重计划加上每周两次有氧运动和力量锻炼比单独减重对控制症状更有效。 	B
呼吸练习	<ul style="list-style-type: none"> 呼吸练习可能是药物治疗哮喘症状和改善生活质量的有用补充措施, 但这不会降低急性发作风险, 亦不会对肺功能产生持续影响。 	A
避免室内空气污染	<ul style="list-style-type: none"> 鼓励哮喘患者使用无污染的加热和烹饪方式, 并尽可能向室外排放污染源。 	B
避免室外过敏原	<ul style="list-style-type: none"> 对于过敏患者, 当存在大量花粉和霉菌时, 关闭门窗, 留在室内, 使用空调可减少暴露于室外过敏原。 	D
处理情绪压力	<ul style="list-style-type: none"> 鼓励患者确定目标和策略, 以应对情绪压力, 避免哮喘恶化。 	D
	<ul style="list-style-type: none"> 没有足够的证据支持某一种减压策略, 但放松策略和呼吸练习可能有所帮助。 	B
	<ul style="list-style-type: none"> 为有焦虑或抑郁症状的患者安排心理健康评估。 	D
解决社会风险	<ul style="list-style-type: none"> 几项美国研究显示, 综合性社会风险干预可减少儿童的急诊科就诊和住院次数。需要来自其他国家和环境的研究进一步验证。 	A

表 3-18 (续) 非药物干预-总结

干预	建议/推荐	证据
避免室外空气污染物/天气条件	<ul style="list-style-type: none"> 在可行的情况下，在不利的环境条件（极寒天气或高空气污染）下，呆在气候受控的室内，避免剧烈的室外体育运动，并且在可行的情况下在病毒感染期间不接触污染的环境。 	D
避免食用某些食物和食物中的化学物质	<ul style="list-style-type: none"> 除非已明确证明过敏或对食物中的化学物质敏感，否则不建议避免进食，这一点通常通过仔细观察的食物激发试验确定。 	D
	<ul style="list-style-type: none"> 对于确诊食物过敏的患者，请参考专家建议（如可行）。 	D
	<ul style="list-style-type: none"> 对于确诊食物过敏的患者，避免过敏食物的食用可减轻哮喘急性发作。 	D
	<ul style="list-style-type: none"> 如果确认对食物中的化学物质敏感，通常不需要完全避免，并且当哮喘控制有所改善时，敏感性通常会降低。 	D

见缩略语列表（第 12 页）。首先显示具有最高水平证据的干预。

戒除香烟和电子烟以及避开环境烟草烟雾

吸烟对已确诊哮喘的患者具有多种有害影响，除此之外，它还有其他众所周知的影响，如增加肺癌、慢性阻塞性肺疾病（COPD）和心血管疾病的风险；在怀孕期间暴露，会使儿童哮喘和下呼吸道感染的风险增加。

在哮喘患者（儿童和成人）中，暴露于环境烟草烟雾会增加住院治疗和哮喘控制不佳的风险。主动吸烟与以下方面相关：哮喘控制不佳、住院和死于哮喘（某些研究）的风险增加；肺功能下降发生率增加并可能导致慢阻肺病；以及吸入性和口服糖皮质激素的有效性降低³⁶¹。戒烟后，肺功能改善，气道炎症减轻³⁶²。减少环境烟草烟雾暴露可改善哮喘控制，并减少成人和儿童的住院次数³⁶³。使用电子烟（电子烟）与哮喘症状或诊断的风险增加以及哮喘急性发作的风险增加相关^{108,364}。

建议

- 每次访视时，强烈鼓励哮喘患者戒烟，并向其提供咨询和戒烟计划（如可用；A 级证据）。
- 强烈鼓励吸电子烟的哮喘患者戒烟。
- 强烈鼓励哮喘患者避免环境烟雾暴露（B 级证据）。
- 建议哮喘儿童的父母/照护者不要吸烟，也不要儿童的房间或汽车内吸烟（A 级证据）。
- 对有>10 包-年吸烟史的慢阻肺病或哮喘-慢阻肺病重叠患者进行评估，因为他们可能需要额外的治疗策略（参见第 5 章，第 159 页）。

体育运动

对于哮喘患者，与一般人群一样，定期进行中等强度的体育运动可带来重要的健康获益，包括降低心血管风险和改善生活质量³⁶⁵。有部分证据表明，有氧运动训练对哮喘症状控制和肺功能有少许有益作用，但对气道炎症无影响³⁶⁶。在不运动的中度/重度哮喘成人患者中，体育运动可减轻症状和改善生活质量³⁶⁷。需要开展进一步的研究来确定最佳方案。有部分呼吸困难被误认为由哮喘引起的气流受限导致，改善心肺功能可降低此类呼吸困难的风险。在一项非肥胖哮喘患者研究中，高强度间歇训练结合高蛋白和低血糖指数饮食改善了哮喘症状控制，但未观察到对肺功能有益处³⁶⁸。年轻的哮喘患者对游泳锻炼耐受良好，可增强肺功能和心肺适应性³⁶⁹；然而，在室内游泳池中仍有暴露于氯和三氯胺的风险⁵²。

对于许多哮喘患者而言，运动是诱发哮喘症状的重要原因，但 EIB 通常可通过 ICS 维持治疗而减少⁵²。突发性运动相关症状可通过运动前热身⁵²和/或运动前或运动期间使用 SABA⁵²或低剂量 ICS-福莫特罗²¹⁴进行管理。

建议

- 鼓励哮喘患者定期进行体育运动，因为这对整体健康有益（A 级证据）。然而，定期体育运动本身对肺功能或哮喘症状没有特别有益效果，但年轻哮喘患者游泳除外（B 级证据）。没有充足证据推荐某种体育运动，而不推荐另一种（D 级证据）。
- 为患者提供关于预防和管理运动诱发性支气管收缩的建议，包括每日使用 ICS（A 级证据）加 SABA 按需治疗和运动前治疗（A 级证据），或按需使用和运动前使用低剂量 ICS-福莫特罗治疗（B 级证据），如果需要，可在运动前进行热身（A 级证据）。有关 ICS-福莫特罗的剂量，请参见第 80 页表 3-15。对于按需使用 ICS-SABA 的患者，也可在运动前使用。

避免职业性或家庭性暴露

职业性暴露于过敏原或致敏剂在成人哮喘发生率方面占比很大³⁷⁰。一旦患者对职业性过敏原过敏，诱发症状所需的暴露水平可能极低，且所导致的急性发作会变得越来越严重。减少职业性暴露的尝试已取得成功，尤其是在工业环境中⁴⁹。通过使用无粉末低过敏原手套而非含粉末乳胶手套，可最大程度高性价比地减少乳胶致敏⁴⁹。

建议

- 询问所有成人哮喘患者的工作经历和其他吸入性过敏原或刺激物的暴露情况，包括家庭中的过敏原或刺激物（D 级证据）。
- 在管理职业性哮喘时，应尽快识别和消除职业致敏物，并避免过敏患者进一步暴露于这些药物（A 级证据）。
- 疑似或确诊为职业性哮喘的患者应转诊接受专家评估和建议（如可行），因为这种诊断具有经济和法律后果（A 级证据）。

避免使用可能使哮喘恶化的药物

阿司匹林和其他 NSAID 可引起重度急性发作³⁷¹。β 受体阻断剂（包括局部眼用制剂）可能引起支气管痉挛³⁷²并导致部分哮喘病例死亡。然而，β 受体阻断剂在心血管疾病管理中已证实具有有益效果。出现急性冠状动脉事件并在入院后 24 小时内接受 β 受体阻断剂的哮喘患者，其住院死亡率低于未接受 β 受体阻断剂的患者³⁷³。

建议

- 始终询问哮喘患者的合并用药，包括滴眼液（D 级证据）。
- 在处方 NSAID 之前，始终询问哮喘情况和既往反应，如果哮喘恶化，建议患者停止使用这些药物。
- 对于哮喘患者，阿司匹林和 NSAID 并非绝对禁忌，除非患者有对这些药物的既往过敏史（A 级证据）。（参见“阿司匹林加重性呼吸系统疾病”，第 117 页）
- 对于可能受益于口服或眼用 β 受体阻断剂治疗的哮喘患者，应根据具体情况决定是否处方这些药物，并且只能在专科医生的密切医疗监督下开始治疗（D 级证据）。
- 当心脏选择性 β 受体阻断剂适用于急性冠状动脉事件时，不应将哮喘视为绝对禁忌症，但应考虑相对风险和获益（D 级证据）。处方医生和患者应了解治疗的风险与获益³⁷⁴。

避免室内过敏原

由于许多哮喘患者对环境中普遍存在的多种物质存在反应，因此完全避免这些物质通常不切实际，且对患者造成沉重负担。因此维持良好哮喘控制至为重要，因为当患者的哮喘得到良好控制时，环境因素的影响通常较小。

关于减少室内过敏原暴露的措施是否可有效减轻哮喘症状的证据之间存在矛盾^{375,376}。大多数单一干预措施未能充分减少过敏原负荷并继而带来临床改善^{375,377,378}。可能没有任何单一干预措施能够带来高性价比的充分获益（表 3-19，第 93 页）。一项在家进行使用诱饵杀虫根除蟑螂的 1 年期研究中发现重度哮喘儿童的症状显著减少、肺功能改善，就医次数减少³⁷⁹。

室内尘螨：HDM 在房中所有地方生活和繁殖，因此它们难以减少，无法根除。对几项减少过敏原（包括 HDM）的多组分干预进行的系统综述结果显示，干预对成人哮喘没有带来获益，对儿童仅带来较小获益³⁸⁰。一项针对 HDM 控制严格采用综合方法的研究发现 HDM 过敏的哮喘儿童的症状、药物使用显著减少而肺功能获得改善³⁸¹。然而，该方法复杂且昂贵，通常不予推荐。一项研究招募了 HDM 过敏且因急性发作而急诊就诊的患儿，研究显示，使用螨虫难以穿透的床垫、枕头和被褥后，急诊科就诊次数减少，但口服糖皮质激素未减少³⁸²。

带毛宠物：对于过敏患者而言，完全避开宠物过敏原是不可能的，因为这些过敏原在家庭之外无处不在³⁸³，比如学校³⁸⁴、公共交通工具甚至是没有猫的建筑中，并且衣服上很可能携带³⁸⁴。尽管鼓励将此类动物从致敏患者家中移走³⁸⁵，但过敏原水平可能需要数月才能降低³⁸⁶，并且这一措施和其他干预措施的临床有效性仍未得到证实³⁸⁷。

有害啮齿类动物：应通过皮肤点刺试验或特异性 IgE 检测对疑似有害啮齿类动物家庭性暴露的有症状患者进行评价，因为除非存在明显的侵染，否则暴露可能并不明显³⁸⁸。由于多数综合有害动物管理干预措施也会祛除其他过敏原来源，因此缺乏去除啮齿类动物有效性的高水平证据³⁸⁸；一项非假性对照研究显示，减害教育与综合有害动物管理具有较为相当的临床改善效果³⁸⁹。

蟑螂：对蟑螂的回避措施只能部分有效去除残留过敏原³⁹⁰，缺乏临床获益的证据。

真菌：真菌暴露与哮喘急性发作有关。减少真菌孢子的最佳方法是清除或清洁长有霉菌的物品³⁹¹。可使用空调和除湿器将湿度降低至 50% 以下，以过滤大的真菌孢子。然而，空调和窗户封闭也与真菌和 HDM 过敏原增加有关³⁹²。

建议

- 不建议将避免过敏原作为哮喘患者的一般策略（A 级证据）。
- 对于过敏患者，尽管尝试避免在家中接触过敏原似乎符合逻辑，但有一些证据表明单一回避策略具有临床获益（A 级证据），只有有限的证据表明多组分回避策略具有获益（在儿童中）（B 级证据）。
- 虽然回避过敏原策略可能对某些过敏患者有益（B 级证据），但它们通常复杂且昂贵，并且没有经验证的方法来确定哪些患者可能受益（D 级证据）。

表3-19. 室内过敏原规避措施的有效性

措施	对过敏原水平有影响的证据	临床获益的证据
屋尘螨		
将被褥装入（螨虫）无法穿透的被罩中	部分(A)	成人-无(A) 儿童-部分(A)
采用循环加热模式（55–60°C）清洗被褥	部分(C)	无(D)
用硬地板替换地毯	部分(B)	无(D)
杀螨剂和/或鞣酸	弱(C)	无(D)
尽量减少积灰物体	无(D)	无(D)
带一体式 HEPA 过滤器和双层袋的吸尘器	弱(C)	无(D)
丢掉、热洗或冷冻软玩具	无(D)	无
宠物		
将家中猫/狗送走	弱(C)	无(D)
让宠物远离主要生活区/卧室	弱(C)	无(D)
带 HEPA 过滤器的空气净化器	部分(B)	无(A)
给宠物洗澡	弱(C)	无(D)
用硬地板替换地毯	无(D)	无(D)
带一体式 HEPA 过滤器和双层袋的吸尘器	无(D)	无(D)
蟑螂		
放置蟑螂诱饵加专业灭虫	极少(D)	无(D)
将诱饵放在家中	部分(B)	部分(B)
啮齿动物		
综合有害动物治理策略	部分(B)	部分(B)
真菌		
清洁家庭潮湿或发霉之处	A	A
加用空气过滤器、空调	部分(B)	无(D)

见缩略语列表（第 12 页）。本表改编自 Custovic et al³⁹³

健康饮食

在一般人群中，富含新鲜水果和蔬菜的饮食会带来许多健康获益，包括预防许多慢性疾病和癌症。许多流行病学研究显示，高水果和蔬菜饮食与较低的哮喘和肺功能下降风险相关。有证据表明，增加水果和蔬菜摄入量可改善哮喘控制并降低急性发作的风险³⁹⁴。

建议

- 鼓励哮喘患者摄入大量水果和蔬菜，对整体健康有益（A 级证据）。

肥胖患者的减重

肥胖患者的哮喘可能更难控制³⁹⁵⁻³⁹⁷、急性发作的风险更大^{103,104}、ICS 的治疗应答可能更低³⁹⁸。关于减重对哮喘控制影响的证据较为有限。研究范围涵盖饮食限制到运动训练、认知行为治疗的多因素干预，但研究人群的规模通常较小，干预和结果存在异质性³⁹⁹。在部分研究中，减重改善了哮喘控制、肺功能和健康状况，并减少了肥胖哮喘患者的药物需求^{400,401}，在减重手术后观察到的结果最为显著^{402,403}，但即使通过饮食减轻 5%-10% 的体重，无论是否进行运动，也可改善哮喘控制和生活质量⁴⁰⁴。

建议

- 在肥胖哮喘患者的治疗计划中纳入减重（B 级证据）。单纯增加运动似乎不够（B 级证据）。

呼吸练习

一项系统综述回顾了哮喘和/或呼吸功能障碍成人进行呼吸和/或放松练习（包括 Buteyko 方法和 Papworth 方法）对哮喘的影响，数据显示，呼吸和/或放松练习可以改善哮喘患者的症状、生活质量和/或心理指标，但二者对肺功能的影响结论不一致，且急性发作风险没有降低⁴⁰⁵。

只有当对照组的医务人员沟通和哮喘教育水平与试验组匹配时，呼吸练习等非药物策略的研究才能被视为高质量。一项对两种生理上差别很大的呼吸练习（这两组的医务人员专业素养和急救性吸入治疗使用说明水平相当）的研究显示，两组在减少缓解药物使用和 ICS 给药剂量方面效果相似⁴⁰⁶。这表明呼吸练习带来的明显改善可能在很大程度上是放松、自愿减少急救药物的使用或患者参与其自身护理等因素所致。某些商业计划的费用可能是一个潜在限制。

如需了解其中一些研究所采用的呼吸练习信息，可访问 www.breathestudy.co.uk⁴⁰⁷ 和 www.woolcock.org.au/resources/breathing-techniques-asthma。⁴⁰⁶

建议

- 呼吸练习可视为对改善症状和生活质量所采取的常规哮喘管理策略的补充，但不能改善肺功能或降低急性发作风险（A 级证据）。

避免室内空气污染

除被动和主动吸烟外，已知可影响呼吸系统健康的其他主要室内空气污染物包括一氧化氮、氮氧化物、一氧化碳、二氧化碳、二氧化硫、甲醛和生物制品（内毒素）^{408,409}。污染物来源包括使用气体和固体生物质燃料的烹饪和加热设备，特别是无外部烟道（通风部件）的设备。在哮喘患儿家中安装无污染、更有效的加热设备（热泵、木屑燃烧器、气体燃料）并不会显著改善肺功能，但可显著减少哮喘症状、缺课天数、医疗保健资源利用和寻求药剂师的次数⁴¹⁰。空气过滤器可以减少细颗粒暴露，但对哮喘结局的影响不一致^{411,412}。

建议

- 鼓励哮喘患者使用无污染的加热和烹饪方式，并尽可能向室外排放污染源（B 级证据）。

应对情绪压力的策略

情绪压力可能导致儿童⁴¹³和成人哮喘急性发作。由大笑、哭泣、愤怒或恐惧导致的换气过度可致使气道狭窄^{414,415}。惊恐也有类似的效果^{416,417}。然而，重要的是要注意哮喘基本上不属于精神障碍。在压力大的时候，药物依从性也可能降低。

建议

- 鼓励患者确定目标和策略，以应对情绪压力，避免哮喘恶化（D级证据）。
- 没有足够的证据支持某一种策略，但放松策略和呼吸练习可能对减少哮喘症状有所帮助（B级证据）。
- 为有焦虑或抑郁症状的患者安排心理健康评估（D级证据）。

解决社会风险的干预措施

一项对美国社会风险干预研究的系统综述发现，解决这些挑战的干预措施（包括在健康和医疗保健、邻里和建筑环境以及社会和社区环境背景下）与儿科急诊室就诊及哮喘住院治疗显著减少相关⁴¹⁸。尚需要来自其他国家和其他社会经济环境的研究数据。

避免室外过敏原

对于对花粉和霉菌等室外过敏原过敏的患者，无法完全避免这些过敏原。

建议

- 对于过敏患者，当存在大量花粉和霉菌时，关闭门窗，留在室内，使用空调可减少暴露于室外过敏原（D级证据）。
- 媒体有关室外过敏原水平的信息对哮喘的影响效果尚难以评估。

避免室外空气污染

对流行病学研究结果的荟萃分析显示，臭氧、氮氧化物、酸性气溶胶和颗粒物等空气污染物与哮喘症状或急性发作（包括急诊室就诊和住院）之间存在显著关联¹¹⁰。已通过数字监测方法确定多种污染物水平升高与哮喘药物使用增加之间存在0-3天的滞后¹¹²。家庭和学校靠近主要道路者与较高的哮喘患病率有关⁴¹⁹。某些天气和大气条件，如雷暴^{420,421}有可能通过各种机制引发哮喘急性发作，包括造成灰尘和污染、增加可吸入过敏原的水平以及引起温度和/或湿度的变化。减少室外空气污染物通常需要国家或地方政策支持。例如，在2008年奥运会期间北京实施的短期交通限制减少了污染，并使得哮喘门诊就诊显著下降⁴²²。

建议

- 一般而言，当哮喘得到良好控制时，患者不需要通过改变生活方式避免不利的户外状况（空气污染物、天气）。
- 如果可能，在不利的环境条件（极寒天气、低湿度或高空气污染）下，避免剧烈的室外体育运动，呆在气候受控的室内环境，并在病毒感染期间不接触污染的环境可能有所帮助（D级证据）。

避免食用某些食物和食物中的化学物质

食物过敏是哮喘少见的恶化因素，主要发生在幼儿中。确诊食物过敏是哮喘相关死亡的危险因素¹⁰⁵。

无论是天然存在的还是在加工过程中添加在食物中的化学物质，均可能触发哮喘症状，尤其是在哮喘控制不佳时。亚硫酸盐（常见的食品和药物防腐剂，存在于加工过的马铃薯、虾、干果、啤酒和葡萄酒等食品中）通常可引起重度哮喘急性发作⁴²³。然而，发生反应的可能性取决于食物性质、残留亚硫酸盐的水平和形式、患者的敏感性以及亚硫酸盐诱导反应的机制⁴²³。几乎没有证据支持其他食物中所含物质（包括苯甲酸盐、黄色染料、柠檬黄和谷氨酸钠）在哮喘急性发作中发挥作用。

建议

- 询问哮喘患者与任何特定食物相关的症状（D级证据）。
- 除非已明确证明过敏或对食物中的化学物质过敏，否则不应建议避免进食（D级证据），这一点通常通过仔细观察的食物激发试验确定¹⁰⁵。
- 疑似或确诊食物过敏的患者应参阅关于哮喘和速发严重型过敏反应管理的专家建议（D级证据）。
- 对于确认的食物过敏哮喘患者，避免食用过敏原可减轻哮喘急性发作（D级证据）。
- 如果确认对食物中的化学物质敏感，通常不需要完全避免，并且当总体哮喘控制改善时，敏感性通常会降低（D级证据）。

咨询专家建议的指征

虽然大多数哮喘患者通常可以在基层医疗机构中得到治疗，但一些临床情况需要转诊以寻求有关诊断和/或管理的专家建议（表 3-20）。该列表的内容以共识为依据。转诊的适应症可能会有所不同，因为各国之间所提供的大部分哮喘照护水平（基层医疗或专科医疗）差异很大。

表3-20. 考虑转诊咨询专家建议（如可获得）的指征

难以确认哮喘诊断
<ul style="list-style-type: none">患者有慢性感染症状，或有提示心脏或其他非肺部原因的特征（表 1-3，第 28 页）（建议立即转诊）。在 ICS 或全身性糖皮质激素诊断性治疗后，诊断仍不清楚。患者同时具有哮喘和慢阻肺病特征，对治疗的优先级有疑问。
疑似职业性哮喘
<ul style="list-style-type: none">请参阅有关确证试验和致敏剂或刺激剂的鉴定，以及有关消除暴露和药物治疗的具体建议。详见具体指南⁴⁹。
持续性或严重哮喘控制不佳或频繁急性发作
<ul style="list-style-type: none">患者吸入技术正确且对第 4 级治疗（中等剂量 ICS-LABA，表 3-12，第 65 页）依从性良好、但症状仍无法控制，或患者存在持续急性发作或肺功能低下。在转诊前，根据临床特征，确定并治疗可纠正的危险因素（表 2-2，第 38 页；表 3-17，第 85 页）和合并症（第 106 页）。患者频繁接受哮喘相关治疗（例如，多次急诊就诊或紧急基层医疗机构就诊）。难治性和重度哮喘（包括决策树）参见第 3.5 章（第 120 页）。
哮喘相关死亡的任何危险因素（参见表 4-1，第 141 页）
<ul style="list-style-type: none">过去任何时候出现几乎致命的哮喘发作（因哮喘入住 ICU，或接受机械性通气）哮喘患者疑似或确认全身性过敏反应或食物过敏
存在重大治疗副作用的证据或风险
<ul style="list-style-type: none">治疗存在重大副作用需要长期口服糖皮质激素频繁的口服糖皮质激素疗程（例如，每年两次或更多疗程）
提示并发症或哮喘亚型的症状
<ul style="list-style-type: none">例如，阿司匹林加重性呼吸系统疾病（第 117 页）；变应性支气管肺曲霉病
6-11 岁儿童转诊的其他原因
<ul style="list-style-type: none">对哮喘诊断的怀疑，例如对早产儿童进行治疗，但其呼吸系统症状控制不佳尽管使用中等剂量 ICS（表 3-14B，第 67 页）且吸入技术正确、依从性良好，但症状或急性发作仍无法控制疑似出现治疗副作用（例如生长延迟）有关儿童健康的顾虑

见缩略语列表（第 12 页）。有关 0-5 岁儿童转诊的适应症，请参见第 176 页。

3.3. 哮喘自我管理教育和技能培训指导

要点

- 与其他慢性病一样，哮喘患者需要接受教育和技能培训，才能很好地管理哮喘。通过患者与其医务人员之间的合作，可以最有效地实现上述目标。这方面的基本要素包括：
 - 选择最适合患者的哮喘治疗吸入装置：考虑装置可及性、费用、患者培训后使用吸入装置的能力、环境影响和患者满意度。
 - 有效使用吸入器装置的技能培训
 - 鼓励在共识的管理策略内提高用药依从性、定期随访和其他建议
 - 哮喘信息知识
 - 培训患者如何在医务人员指导下进行自我管理，包括自我监测症状或峰值流量；书面哮喘行动计划，使患者知晓如何识别和应对哮喘的恶化；以及由医疗服务提供者或经过培训的医护人员定期评估。
- 在为不同文化制定、定制和评估自我管理计划时，应考虑社会文化因素⁴²⁴。

有效使用吸入装置的技能培训

吸入给药可以在气道内达到高浓度，比全身给药起效更快，全身性不良反应更少。但是，使用吸入装置是一项必须学习和保持的技能，以便有效地吸入药物。

吸入装置使用技术不佳导致哮喘控制不佳、急性发作风险增加和不良反应增加¹⁰²。多数患者（高达70%-80%）未能正确使用吸入装置。令人遗憾的是，许多医务人员也不能正确地演示如何使用其处方的吸入装置⁴²⁵。多数使用技术不正确者并不知道其使用方法存在问题。没有“完美”的吸入装置——患者使用任何吸入装置时都可能出现问题。患者选择吸入装置时应考虑的几个因素见下文和表 3-21（第 99 页）。

确保有效使用吸入装置的策略总结见表 3-22，第 100 页⁴²⁶。这些原则适用于所有类型的吸入装置。对于被医生处方了加压定量吸入装置（pMDI）的患者，使用储雾罐可改善给药效果，并且（在使用 ICS 的情况下）可降低发生局部副作用（如发声困难和口腔念珠菌病）的可能性⁴²⁷。在 ICS 治疗期间，也可通过用药后漱口而降低口腔念珠菌病风险。

使用标准化清单检查和纠正吸入技术只需 2-3 分钟，而且可改善成人^{428,429}及大龄儿童⁴²⁶的哮喘控制（A 级证据）。实物演示对于改善吸入技术至关重要⁴³⁰。最易于演示的情况是医务人员有吸入用安慰剂和储雾罐。培训后，吸入技术会随着时间推移而退化，因此必须定期重复检查和重新培训。这对于症状控制不佳或有急性发作史的患者尤其重要。将图片说明^{431,432}或吸入技术步骤⁴³³的列表附在吸入装置上显著增加了随访时吸入技术正确的概率。药剂师、护士和经培训的非医务人员可提供高效的吸入技术的技能培训^{426,434-436}。

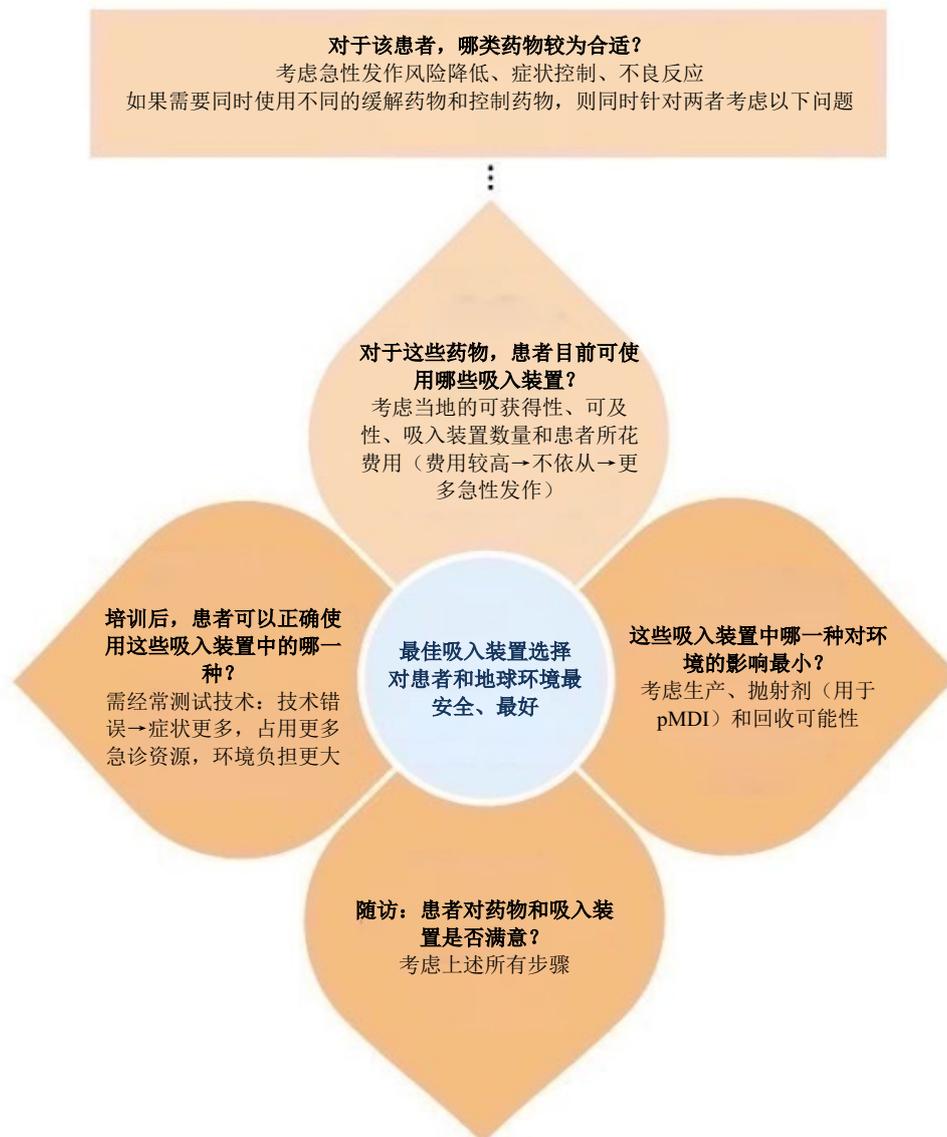
选择吸入装置时的共同决策

在全球范围内有多种不同的装置可用于吸入性药物的递送，包括加压定量吸入装置（pMDI）、干粉吸入装置（DPI）、软雾吸入装置和雾化器，但所有国家中每种药物类别的吸入装置选择通常均较为有限。降低重度急性发作和哮喘死亡的风险是一项全球性的重要事项，这促使提高全球哮喘患者使用含 ICS 的吸入装置的可及性（参见第 112 页）；当有这些吸入器时，确保对患者进行正确使用吸入装置的培训。

人们也越来越关注降低哮喘及其治疗（常规和紧急）对环境影响的可能性，包括吸入装置的生产 and 潜在回收以及 pMDI（全球最常用的吸入装置）中的抛射剂⁴³⁷⁻⁴³⁹。

在所有年龄组中，为患者选择正确的吸入装置对于哮喘治疗都是至关重要的，这不仅可以减轻患者的症状负担，还可以减少对急诊和住院治疗的需求，这对环境的影响甚至比使用 pMDI 更大^{440,441}。

表3-21. 医务人员和患者之间关于吸入装置选择的共同决策



见缩略语列表（第 12 页）。

表3-22. 吸入装置的选择和有效使用

选择
<ul style="list-style-type: none">在开处方前，为患者选择最适合的吸入装置。考虑首选药物（表 3-12，第 65 页；表 3-13，第 66 页）、可用装置设备、患者技能、环境影响和费用（参见表 3-22，第 100 页）。如果有不同的选择，鼓励患者参与选择。对于 pMDI，使用储雾罐可改善给药效果并（联合 ICS）降低发生副作用的可能性。确保没有限制吸入装置使用的身体疾病，例如关节炎。尽可能避免使用多种不同类型的吸入装置，以避免混淆。
检查
<ul style="list-style-type: none">不放过任何检查吸入技术的机会。让患者向您展示他们如何使用吸入装置（不要只是询问他们是否知道如何使用吸入装置）。使用针对装置的检查清单识别装置使用错误。
纠正
<ul style="list-style-type: none">通过实际演示（例如使用安慰剂吸入装置）向患者展示如何正确使用装置。再次检查技术，注意有问题的步骤。您可能需要在同一疗程内重复该过程 2-3 次，以使患者掌握正确的技术⁴²⁸。只有在患者经过多次重复培训仍无法正确使用吸入装置时，才考虑使用替代装置。经常重复检查吸入技术。初次培训后，通常在 4-6 周内会再次发生错误⁴⁴²。
确认
<ul style="list-style-type: none">临床医生应能够演示其处方的每种吸入药物的正确吸入技术。药剂师和护士可提供高效的吸入技能培训^{434,435}。

见缩略语列表（第 12 页）。

在为个体患者选择吸入装置的共同决策中，必须考虑几个因素（表 3-21，第 99 页），先从药物本身的选择开始。

- 患者需要哪类或哪种药物来缓解和控制症状以及预防哮喘急性发作？首选 GINA 路径 1（表 3-5，第 58 页）中的方法，因为与使用 SABA 缓解药物相比，使用 ICS-福莫特罗作为抗炎缓解剂可降低重度急性发作和急诊紧急医疗的风险。路径 1 方法还避免了由 SABA 过度使用导致的风险，并可以通过对同一药物的简单调整，达到不同治疗层级缓解症状和给予含 ICS 的治疗目的。多数 ICS-福莫特罗 MART 研究和所有仅按需使用 ICS-福莫特罗的研究均使用 DPI。
- 患者可使用哪些吸入装置进行这些药物治疗？在一个国家内，特定药物类别的装置选择通常是有限的。需考虑在当地是否可用、可及性和患者花费。如果需要一种以上药物，单一（复合）吸入装置比多个吸入装置更可取。还应考虑患者的年龄，因为 DPI 不适用于多数≤5 岁的儿童和一些老年患者；对于此类患者，选择带储雾罐的 pMDI 是必要的。
- 培训后，患者能否正确使用装置？这可能由身体灵活性、协调性、吸气流量和认知状态等因素决定。不同类型的吸入装置需要不同的吸入技术，因此最好避免为同一患者处方 pMDI 和 DPI。不正确的吸入技术会增加重度哮喘急性发作的风险。

- 现有吸入装置会对环境造成哪些影响？这一点已成为吸入装置选择的重要部分，对环境的影响与吸入装置的生产和回收可能性相关，特别与 pMDI 中的抛射剂相关。临床医生需意识到这可能给患者带来所谓“green guilt”的额外负担，可能对患者依从性产生不良影响，并增加急性发作的风险。
- 患者对药物和吸入装置是否满意？每例患者的最佳吸入装置可能是他们所偏好且能够使用的吸入装置，因为这可提高依从性并降低急性发作和不良反应的风险。
- 在随访中，评估症状控制、哮喘急性发作和不良事件，并检查患者正确使用吸入装置的能力，最好在每次访视时均进行。

药物依从性和其他建议

依从性不佳的识别

依从性不佳定义为患者和医疗服务提供者达成共识的治疗失败。人们越来越意识到需要提高慢性病患者群体的依从性，并且需要制定干预措施来实现⁴⁴³。约 50% 接受哮喘长期治疗的成人和儿童至少在部分时间未能按规定用药¹⁷⁴。

在临床实践中，可以通过一个能发现依从不佳可能性的情境问卷，并鼓励进行公开讨论，来识别依从性不佳的情况。参见表 3-23，第 102 页的示例。检查上次处方的日期或吸入装置上的日期可能有助于识别依从性不佳。在一些医疗系统中，药剂师可以通过监测配药记录来协助识别依从性不佳的患者。在临床实践中，电子吸入装置监测也用于识别难治型哮喘患者的依从性不佳^{160,161}。

在临床研究中，可通过简短的依从性行为问卷或配药记录、剂量或药片计数、电子吸入装置监测⁴⁴⁴和泼尼松龙等药物测定来识别依从性不佳⁴⁴⁵。

导致依从性不佳的因素

为了解患者服药行为背后的原因，了解患者对哮喘和哮喘药物的信心和顾虑非常重要。依从性不佳的因素列于表 3-23，第 102 页。它们包括有意和无意的因素。种族⁴⁴⁶、健康素养^{447,448}、和计算能力¹⁸⁵等问题经常被忽视。患者可能会担心已知的副作用或其预感到的伤害^{318,449}。

改善哮喘依从性的干预措施

针对哮喘进行全面的依从性干预研究较少。目前已发布了一些成功干预的示例：

- 药物/剂量选择的共同决策改善了依从性和哮喘结局^{176,179}。
- 可主动提醒或在漏服药物时发出提醒的电子吸入装置能够改善依从性⁴⁵⁰⁻⁴⁵²，并可能减少急性发作和口服糖皮质激素使用⁴⁵⁰⁻⁴⁵³。
- 在困难的市中心贫民区环境中，护士进行的综合哮喘家庭访视项目可使在接下来的几个月中依从性改善，泼尼松疗程减少⁴⁵⁴。
- 向临床医生提供依从性信息并未改善哮喘患者的 ICS 使用，除非临床医生选择查看其患者用药的详细信息⁴⁵⁵。
- 在健康维护组织中，与常规护理相比，在定期取药到期或逾期时触发消息的自动语音识别程序可改善 ICS 依从性，但在急诊访视中没有差异⁴⁵⁶。
- 在一项研究中发现，与常规治疗相比，在学校直接观察哮喘维持治疗管理结合远程医疗监督，与增加无症状天数和减少急诊就诊相关⁴⁵⁷。

对依从性的数字化干预: 2022 年的一项 Cochrane 综述发现, 在各项持续时间最长达 2 年的成人和儿童研究中, 各种数字化干预策略改善了对维持性控制药物的依从性, 尤其是在依从性不佳的患者中, 这些干预策略减少了患者急性发作, 且改善了哮喘控制情况⁴⁵³。对维持治疗的吸入装置使用电子监测、并向患者手机发送短信似乎是有效的, 该研究中并未报告与这些技术相关的危害。目前尚不清楚数字化干预对生活质量、肺功能和计划外医疗资源利用的影响。

改善对含 ICS 药物维持治疗的依从性不一定会转化为临床结局改善⁴⁵⁸。需要进一步研究在基层医疗机构中实施可行的依从性策略。

表3-23. 哮喘患者对处方维持治疗方案依从性不佳

导致依从性不佳的因素	如何识别临床实践中的依从性不佳
<p>药物/方案因素</p> <ul style="list-style-type: none"> 使用吸入装置有困难 (例如关节炎) 繁琐的给药方案 (例如, 每天多次) 多种不同吸入装置 <p>无意的依从性不佳</p> <ul style="list-style-type: none"> 对说明书的误解 遗忘 缺乏日常生活安排 费用 <p>有意的依从性不佳</p> <ul style="list-style-type: none"> 认为不需要治疗 拒绝接受哮喘或其治疗, 对此感到愤怒 不合理的期望 担心副作用 (真实或预感到的) 对医务人员不满意 污名化 文化或宗教问题 费用 	<p>对于处方了维持药物治疗的患者, 询问相关的问题。</p> <ul style="list-style-type: none"> 承认不完全依从的可能性, 并鼓励进行公开的非评判性讨论。示例包括: “许多患者不按处方使用吸入装置。 在过去的 4 周内, 您每周使用多少天——完全没有、每周使用 1 天、2 天、3 天或更多天?”⁴⁵⁹ 或 “您发现在早上还是晚上更容易记住使用吸入装置?” <p>检查药物使用情况</p> <ul style="list-style-type: none"> 检查上一剂处方的日期 检查吸入装置上的日期和剂量计数器 在一些医疗系统中, 临床医生和/或药剂师可以通过电子方式监测处方和分发频率 更多详细信息, 请参见综述文章^{173,460}。
<p>成功的依从性干预示例</p> <ul style="list-style-type: none"> 药物/剂量选择的共同决策^{176,179} 吸入装置提醒设备, 无论是主动提醒还是漏服剂量时提醒⁴⁵⁰⁻⁴⁵² 处方低剂量 ICS 每日一次而非每日两次⁴⁶¹ 哮喘护士进行综合哮喘项目的家庭访视⁴⁵⁴ 	

哮喘信息

虽然教育与所有年龄段的哮喘患者均相关, 但每个人所需的信息和技能培训可能有所不同, 他们承担责任的能力或意愿也不同。所有个人都需要某些核心信息和技能, 但大多数教育必须个体化, 并分几次教程或几个阶段提供。

对于幼儿, 哮喘教育的重点将放在父母/照护者身上, 但幼儿可以学习简单的哮喘管理技能。青少年在依从性方面可能存在特有的困难, 因此除医务人员提供的教育外, 同龄人团体教育可能会有所帮助⁴⁶²。这些都是复杂的干预措施, 相关方面的研究很少。区域性问题和青少年的发育阶段可能会影响此类项目的结局⁴⁶³。

哮喘教育计划的关键特征和组成部分见表 3-24。信息本身能促进对疾病的认识，但不能改善哮喘的结局⁴⁶⁴。保持积极的行为改变可能还需要社会和精神支持，有效的药物递送也需要相关技能。在初诊时，应使用关于哮喘及其治疗的书面或图片^{465,466}信息作为对口头说明的补充。GINA 网站 (www.ginasthma.org) 包含患者教育材料以及多个哮喘网站的链接。应鼓励患者及其家人记录阅读这些信息或咨询时产生的任何问题，并应在下一次咨询期间给予时间解决这些问题。

包括药剂师和护士在内的一系列医务人员可以有效地为成人和儿童提供哮喘教育和培训 (A 级证据)^{434,435,467,468}。经过培训的非专业卫生工作者 (也称为社区健康工作者) 可以在个别呼吸系统护理领域提供帮助，如对哮喘的自我管理教育。经过培训的非专业工作人员进行的哮喘教育与仅使用常规治疗相比，可改善患者结局和医疗保健资源利用^{436,469}，并且与护士主导的基础医疗教育相似⁴⁷⁰ (B 级证据)。这些结果表明，需要开展进一步的研究来评估在其他环境和人群中的适用性。

表3-24. 哮喘信息

目标：为哮喘患者、患者家人和其他照护者提供适当的信息和培训，以便他们与其医务人员共同管理其哮喘	
方法 <ul style="list-style-type: none"> ● 关注合作关系的发展。 ● 接受这是一个长期的过程。 ● 分享信息。 ● 根据患者的健康素养水平调整方法 (表 3-1, 第 49 页)。 ● 充分讨论期望、恐惧和顾虑。 ● 制定共同目标。 	内容 <ul style="list-style-type: none"> ● 哮喘诊断 ● 治疗依据，以及缓解和维持治疗之间的差异 (如果开具处方) ● 潜在的药物副作用 ● 预防症状和急性发作：抗炎治疗的重要性 ● 如何识别哮喘恶化以及采取何种措施；如何以及何时就医 ● 合并症的管理

培训患者如何在医务人员指导下进行自我管理

在医务人员指导下进行自我管理的独立程度可能不同，范围广泛，包括患者主导的自我管理到医生主导的自我管理。对于患者主导的自我管理，患者无需首先联系其医务人员，即可根据先前的书面行动计划进行更改。在医生主导的自我管理中，患者仍然有书面行动计划，但在计划内或计划外咨询时，将由医生进行大多数的主要治疗决策。

在医务人员指导下的哮喘自我管理有效培训的基本组成包括¹⁷⁷：

- 自我监测症状和/或峰值流量
- 一份说明如何识别和应对哮喘恶化的书面哮喘行动计划；以及
- 由医务人员定期评估哮喘控制、治疗和技能。

自我管理教育包括以上内容时可显著降低成人 (A 级证据)^{177,436,471}和儿童 (A 级证据) 的哮喘发病率^{178,471}。其获益包括哮喘相关住院、急诊就医和计划外或门诊就诊、缺勤/缺课天数和夜间憋醒次数减少 1/3 至 2/3¹⁷⁷。据估计，实施自我管理方案可在 20 例患者中避免一次住院、8 例患者中避免一次急诊就医^{177,472}。涉及自我管理教育但不包括书面行动计划的强度较低的干预措施其效果较差⁴⁷³，因为仅靠信息是无效的⁴⁶⁴。一项系统性荟萃分析评价了 270 项针对哮喘提供支持性自我管理措施的随机对照试验，其结果证实，这些措施减少了计划外的医疗资源使用，改善了哮喘控制，适用的目标群体和临床场景广泛，并且不会增加医疗保健成本 (A 级证据)⁴⁷¹。

症状和/或峰值流量的自我监测

应培训患者记录其症状（使用或不使用哮喘日记），记录症状恶化的征兆并在必要时采取措施。呼气流量峰值（PEF）监测可能有帮助：

- 短期监测
 - 在急性发作后，监测恢复情况
 - 治疗改变后，帮助评估患者是否出现反应
 - 症状过多时进行监测（作为肺功能受损程度的客观证据）
 - 帮助识别导致哮喘恶化的职业或家庭性因素
- 长期监测
 - 用于早期发现急性发作，主要适用于对气流受限感知不佳的患者¹³⁶
 - 适用于有突发重度急性发作史的患者
 - 适用于难以控制或重度哮喘的患者

对于进行 PEF 监测的患者，使用横向压缩 PEF 图表（在横向格式页面上显示 2 个月的时间跨度）可以比其他图表更准确地识别哮喘恶化¹⁵⁸。该图表可从以下网址下载：www.woolcock.org.au/resources/asthma-peak-flow-chart。

人们对基于互联网或电话的哮喘监测越来越感兴趣。根据现有研究，这种监测方式获益的主要人群可能是重度哮喘患者⁴⁷⁴（B 级证据）。

书面哮喘行动计划

个人书面哮喘行动计划向患者展示如何根据症状和/或 PEF 的变化来短期调整治疗。它还描述了如何以及何时寻求医疗救治^{475,476}。术语“书面”行动计划包括采用印刷、数字化或图片形式的计划，即患者会获得一份说明记录。

在以下两种情况下，哮喘的自我管理对改善成人哮喘患者的发病率获益最大：当行动计划中包括 ICS 升级治疗和加用口服糖皮质激素的说明时；或当基于 PEF 的计划时采用个人最佳数据而非 PEF 预计值的百分比。

无论患者是否根据个人书面计划自我调整药物治疗或药物治疗是否由医生进行调整，自我管理教育的效果都是相似的（A 级证据）⁴⁷³。因此，无法进行自我管理的患者仍然可以从定期医疗评估的结构化项目中获益。

在一些网站（例如，英国哮喘组织，www.asthma.org.uk；加拿大哮喘协会，www.asthma.ca；加拿大气道家庭医生组，www.fpagc.com；澳大利亚国家哮喘病委员会，www.nationalasthma.org.au）和研究出版物中可以看到使用 SABA 作缓解药物进行哮喘治疗的书面哮喘行动计划模板示例，包括针对低文化水平的成人和哮喘患儿的版本^{477,478}。

按需使用 ICS-福莫特罗作为缓解药物的患者的行动计划

按需使用 ICS-福莫特罗作为（GINA 路径 1）缓解药物的患者需要不同类型的行动计划，因为当哮喘恶化时，患者的第一个“行动”是增加按需使用的 ICS-福莫特罗剂量，而不是使用 SABA 和/或增加维持治疗药物。此类自定义模板的示例可参见关于维持和缓解药物治疗（MART）实际应用的综述文章⁸。类似的行动计划模板可用于仅按需使用 ICS-福莫特罗的患者³¹²。

医务人员应该熟悉与当地医疗保健系统、治疗方案以及文化和素质背景有关的行动计划。下一章（表 4-2，第 146 页）中描述了推荐用于书面哮喘行动计划的特定治疗调整的详细信息。

医务人员的定期评估

有效的哮喘自我管理的第三部分是医务人员的定期评估。应定期进行随访。定期评估包括以下内容：

- 询问患者是否有任何问题或顾虑。

讨论细节，并根据需要提供更多教育信息；如果可以，将患者转诊至接受过哮喘教育培训的人员。

- 评估哮喘控制、急性发作的危险因素和合并症。

评估患者的症状控制水平和危险因素（表 2-2，第 38 页）。

询问急性发作情况以确定触发因素以及患者的处理是否正确（例如，是否使用了行动计划？）。

如果患者有症状或 PEF 日记，则评估日记。

评估合并症。

- 评估治疗问题。

观察患者使用吸入装置的情况，并在必要时纠正患者使用方式，重新检查装置使用技术（表 3-22，第 100 页）。

评估药物依从性并询问有无妨碍依从性的因素（表 3-23，第 102 页）。

询问对其他干预措施的依从性（例如戒烟）。

评估哮喘行动计划，如果哮喘控制水平或治疗方案发生变化，则进行更新⁴⁷⁹。

在门诊随访时，临床医生使用单页提示已被证实可改善哮喘儿童的预防性护理⁴⁸⁰。远程随访不太可能使低治疗等级且控制良好的哮喘患者获益，但可能使有住院风险的重度哮喘患者获益⁴⁷⁴。

儿童学校计划

一项对在学校中开展的研究（大多数在美国和加拿大进行）的系统综述发现，5-18 岁儿童自我管理技能的掌握，与急诊就诊减少 30% 以及住院治疗和活动受限天数显著降低相关⁴⁸¹。

3.4. 管理合并多种疾病的哮喘和特殊人群哮喘

要点

- 哮喘等慢性疾病患者常伴有多种疾病。识别和管理多种疾病很重要，因为它会导致生活质量降低、医疗资源利用及药物不良反应的增加。此外，鼻窦炎、肥胖和胃食管反流（GERD）等合并症可能导致呼吸道症状，有些则会导致哮喘控制不佳。
- 对于劳力性呼吸困难或喘息的患者：
 - 区分运动诱发的支气管收缩（EIB）和肥胖或健康状况不佳导致的症状或由其他疾病（如诱导性喉梗阻）导致的症状。
 - 提供有关预防和管理 EIB 的建议。
- 所有青少年和成人哮喘患者应接受含 ICS 的药物治疗，以降低重度急性发作风险。应每天按需使用 ICS-福莫特罗或在轻度哮喘患者中作为替代方法以缓解症状。
- 在解决常见问题（如诊断错误、吸入技术错误、持续的环境暴露和依从性不佳）后，将难治性或重度哮喘患者转诊至专科医生或重度哮喘机构（参见第 3.5 章，第 120 页）。

管理多种合并症

伴发多种合并症是哮喘等慢性疾病患者的常见问题。其可导致生活质量较差、医疗资源利用增多及治疗不良反应增加。¹⁷⁵ 合并症在难治性哮喘或重度哮喘患者中尤其常见。¹⁰⁴ 合并症可能导致呼吸道症状负担加重、药物间的相互作用，一些合并症也会导致哮喘控制不佳，故积极管理合并症（如鼻窦炎、肥胖和 GERD）很重要。⁴⁸²

肥胖

临床特征

超重或肥胖是儿童哮喘和喘息的危险因素，尤其是在女童中。⁴⁸³ 肥胖患者的哮喘更难控制。³⁹⁵⁻³⁹⁸ 这可能是不同类型的气道炎症、合并症（如阻塞性睡眠呼吸暂停和 GERD）、机械因素或其他尚未确定的因素所致。此外，由于健康状况不佳和腹部脂肪所致肺容量减少可能导致呼吸困难。

诊断

记录所有哮喘患者的体重指数（BMI）。由于肥胖患者呼吸困难和喘息存在其他潜在致病因素，因此通过客观测量的可逆性气流受限来确诊哮喘非常重要（表 1-2，第 25 页）。肥胖患者比非肥胖患者更常发生哮喘⁶²，但肥胖患者中同时存在哮喘过度诊断和诊断不足的情况。^{38,63}

管理

对于其他哮喘患者，ICS 是肥胖患者的主要治疗药物（B 级证据），但其治疗应答可能会有所减弱³⁹⁸。肥胖哮喘患者的治疗计划中应包括减轻体重（B 级证据），仅仅增强锻炼是不够的（B 级证据）⁴⁰⁴。减重可以改善肥胖患者的哮喘控制、肺功能、健康状况并减少药物需求^{400,401}，但这方面研究的总体规模较小，部分研究的质量不高，干预措施和结果参差不齐³⁹⁹。最显著的结果见于减重手术后^{402,403,484}，即使是 5%-10%的体重下降也能改善哮喘控制和生活质量⁴⁰⁴。对于合并阻塞性睡眠呼吸暂停的患者，一项研究显示，持续气道正压通气（CPAP）治疗 6 个月后，中度急性发作的发生率显著降低⁴⁸⁵。

胃食管反流病（GERD）

临床特征

GERD 可引起胃灼热、上腹部痛或胸痛等症状，也是干咳的常见原因。与一般人群相比，GERD 的症状和/或诊断在哮喘患者中更常见，⁴⁸² 部分是由哮喘引起的咳嗽导致，此外一些哮喘药物，如 β_2 受体激动剂和茶碱，可导致食管下括约肌松弛。无症状胃食管反流不太可能是哮喘控制不佳的原因。⁴⁸²

诊断

在确诊哮喘的患者中，GERD 是干咳的可能原因之一；然而，在未控制哮喘的患者中筛查 GERD 没有价值（A 级证据）。对于提示有反流症状的哮喘患者，与一般人群一样，可考虑进行抗反流药物的经验性治疗尝试，如质子泵抑制剂或动力药。如果症状未消退，可考虑进行特定检查，如 24 小时 pH 监测或胃镜检查。

管理

在确诊哮喘的患者（多数患者被诊断为 GERD）中进行的质子泵抑制剂临床试验显示，质子泵抑制剂对肺功能可带来较小的获益，但对其他哮喘结局无显著获益。^{486,487} 在一项对无 GERD 症状但有哮喘症状的成人患者进行的研究中，高剂量质子泵抑制剂治疗并未减轻哮喘症状或减少急性发作。⁴⁸⁸ 总体而言，质子泵抑制剂在哮喘中带来的获益似乎仅限于有症状性反流及夜间呼吸道症状的患者。⁴⁸⁹ 其他治疗选择包括胃肠动力药、改变生活方式和胃底折叠术。总之，应对症状性反流进行治疗，但哮喘控制不佳的患者不应接受抗反流治疗，除非他们也有症状性反流（A 级证据）。⁴⁸⁷ 关于有哮喘症状和 GERD 症状的儿童的数据很少。^{490,491}

焦虑和抑郁

临床特征

焦虑症状和精神疾病，尤其是抑郁和焦虑障碍，在哮喘患者中更为普遍。^{492,493} 精神类合并症与哮喘症状控制和药物依从性较差以及哮喘相关生活质量较差相关。⁴⁹⁴ 焦虑和抑郁症状与哮喘相关急性发作和急诊就诊增加相关。⁴⁹⁵ 惊恐发作可能被误认为是哮喘。

诊断

在基层医疗机构中，虽然有几种工具可用于筛查焦虑和抑郁症状，但大多数尚未在哮喘人群中得到验证。难以区分焦虑或抑郁与哮喘症状，可能会导致误诊。务必要警惕哮喘患者可能出现的抑郁和/或焦虑，尤其是有既往这些病史的情况下。在适当情况下，患者应转诊至精神科医生或使用特定疾病的精神病学诊断工具进行评估，以识别潜在的抑郁和/或焦虑病例。

管理

哮喘患者的焦虑或抑郁的药物和非药物治疗试验质量不高，结果不一致。Cochrane 对 15 项针对哮喘患者实施心理干预的随机对照试验进行了综述，这些试验涉及认知行为治疗、心理教育、放松和生物反馈。⁴⁹⁶ 研究显示，针对哮喘患者焦虑方面的结果相互矛盾，而针对抑郁症的研究均未发现存在显著治疗差异。据称药物治疗和认知行为疗法⁴⁹⁷ 在哮喘患者中具有一定的潜力；然而，当前证据有限，研究较少，方法学上也存在缺陷。

食物过敏和过敏反应

临床特征

极少数情况下，食物过敏是哮喘症状的诱因（<2%的哮喘患者）。在食物引起过敏反应（过敏性反应）的患者中，共患哮喘是更严重甚至致命的强危险因素。食物引起的过敏反应通常表现为危及生命的哮喘。¹⁰⁵ 对美国 63 例过敏反应相关死亡的分析发现，几乎所有死亡病例均有哮喘病史；花生和树生坚果是最常引起过敏的食物。⁴⁹⁸ 一项对 48 例过敏反应相关死亡进行分析的英国研究发现，多数患者定期接受哮喘治疗，且多数患者的哮喘控制不佳。⁴⁹⁹

诊断

在确认食物过敏的患者中，评估哮喘很重要。与没有食物过敏的儿童相比，食物过敏的儿童患哮喘的可能性增加 4 倍。⁵⁰⁰ 疑似食物过敏或不耐受的患者需转诊至专家进行过敏评估。可能包括适当的过敏测试，如皮肤点刺测试和/或血液特异性 IgE 测试。有时，可能需要密切监测食物对过敏的激发。

管理

那些患有食物过敏并有过敏性休克风险的患者必须始终备有肾上腺素自动注射器，并接受使用方法培训。患者及其家人必须接受适当的食物回避策略教育，并且在病历中，应将其标为高风险。确保哮喘得到良好控制、制定书面行动计划、了解哮喘和过敏反应之间的差异并定期评估尤为重要。

鼻炎

临床特征

证据明确支持上下气道疾病间存在联系。⁵⁰¹ 多数哮喘患者（过敏性或非过敏性）并发鼻炎，10%-40%的过敏性鼻炎患者患有哮喘。⁵⁰² 根据致敏性和暴露情况，过敏性鼻炎可能是季节性的（例如豚草或草花粉），或常年性的（例如 HDM 过敏原、家庭中的有毛宠物）或间歇性的（例如其他地方的有毛宠物）。⁵⁰³ 鼻炎定义为鼻粘膜的刺激和炎症。过敏性鼻炎可能伴有眼部症状（结膜炎）。

诊断

鼻炎可分为过敏性或非过敏性，具体取决于是否表现出过敏原致敏。症状因季节或环境暴露（如有毛宠物、HDM、霉菌）而异，提示过敏性鼻炎。对于重度哮喘患者，应进行上呼吸道检查。

管理

根据哮喘过敏性鼻炎（ARIA）⁵⁰¹ 制定的循证指南建议使用鼻内糖皮质激素治疗过敏性鼻炎。在一项病例对照研究中，使用鼻内糖皮质激素治疗鼻炎可减少哮喘相关住院治疗和急诊就诊需求，⁵⁰⁴ 但一项荟萃分析发现，该治疗方法仅改善了同时未接受 ICS 的患者的哮喘治疗效果。⁵⁰⁵

慢性鼻窦炎伴或不伴鼻息肉（CRSwNP 和 CRSsNP）

鼻窦炎定义为鼻和副鼻窦的炎症，特征为存在两种以上的症状，包括鼻塞/阻塞和/或流涕（鼻后滴流）。⁵⁰⁶ 其他症状可能包括面部疼痛/压迫感和/或嗅觉减退或丧失。鼻窦炎很少在没有鼻炎的情况下发生。急性鼻窦炎定义为症状持续<12周且可完全消退，慢性鼻窦炎定义为在大多数日子持续至少 12 周且未完全消退。

慢性鼻窦炎是一种副鼻窦炎症性疾病，包括两种临床上不同的疾病：慢性鼻窦炎不伴鼻息肉（CRSsNP）和慢性鼻窦炎伴鼻息肉（CRSwNP）。⁵⁰⁷慢性鼻窦炎的异质性可以解释一般人群中患病率的广泛差异（范围：1%-10%（不伴息肉）和4%（伴息肉））。慢性鼻窦炎与重度哮喘有关，尤其是在鼻息肉患者中。⁵⁰⁸

诊断

鼻内镜检查和/或鼻窦计算机断层扫描（CT）可提示慢性鼻窦炎伴或不伴鼻息肉的变化。在重度哮喘患者中，鼻息肉的存在有助于生物制剂治疗的选择（参见表 3-28，第 125 页）。

管理

慢性鼻窦炎（伴或不伴鼻息肉）对患者的生活质量有显著影响。伴或不伴鼻息肉的慢性鼻窦炎治疗指南已经发表。^{509,510}少数安慰剂对照研究系统性评价了慢性鼻窦炎的适当治疗和管理对哮喘控制的影响。对患有慢性鼻炎和哮喘控制不佳的成人和儿童进行的一项鼻用莫米他松安慰剂对照试验显示，该研究对哮喘结局无获益，表明虽然慢性鼻炎会导致呼吸道症状（如慢性咳嗽），但对哮喘患者的治疗应针对鼻炎症状，而不是改善哮喘控制。⁵¹¹

靶向 T2 炎症的生物制剂可显著改善慢性鼻窦炎伴鼻息肉引起的症状。在慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者中，与安慰剂相比，奥马珠单抗、⁵¹²美泊利珠单抗、^{513,514}和度普利尤单抗⁵¹⁵改善了主观和客观评估（包括鼻炎症状和息肉大小）。

COVID-19 疫情期间的哮喘管理

哮喘患者患 COVID-19 或重度 COVID-19 的风险是否更高？

哮喘患者感染 COVID-19 的风险不会增加，并且系统综述未显示控制良好的轻中度哮喘患者发生重度 COVID-19 的风险增加。总体而言，迄今为止的研究表明，哮喘控制良好的患者发生 COVID-19 相关死亡的风险未增加，^{516,517} 在一项荟萃分析中，死亡率低于无哮喘的患者。⁵¹⁸然而，最近需要口服糖皮质激素治疗的哮喘患者^{516,519}和因重度哮喘而住院的患者^{519,520}的 COVID-19 死亡风险有所增加。因此，重要的是继续进行良好的哮喘管理（如 GINA 策略报告中所述），采取如下策略：维持良好症状控制、降低重度急性发作风险和最大程度减少口服糖皮质激素需求。在一项对年龄≥50 岁的 COVID-19 住院患者进行的研究中，使用 ICS 的哮喘患者的死亡率低于无呼吸基础疾病的患者。⁵²⁰

2020 年和 2021 年，许多国家/地区的哮喘急性发作和流感相关疾病有所减少。原因尚不清楚，但可能是由于洗手、佩戴口罩和保持社交/身体距离，从而降低了其他呼吸系统感染的发生率，包括流感。⁵²¹

疫情期间，如果开具了处方药物，建议哮喘患者继续使用其哮喘处方药物，特别是含吸入性糖皮质激素（ICS）的药物和口服糖皮质激素（OCS）

在 COVID-19 疫情期间，患者必须继续照常使用哮喘处方药物。这包括含 ICS 的药物（单独使用或与 LABA 联合使用），以及包括重度哮喘生物疗法在内的附加治疗。停用 ICS 常导致潜在的哮喘恶化。

有关哮喘药物和治疗方案及非药物治疗策略，请参阅第 3.2 章（第 53 页）；有关在医务人员指导下进行的哮喘自我管理和技能方面的培训，请参阅第 3.3 章（第 98 页）。

对于少数重度哮喘患者，有时可能需要长期使用口服糖皮质激素，突然停止这些治疗非常危险。有关难治性和重度哮喘的调查和管理建议，请参阅第 3.5 章（第 120 页），包括加用生物疗法以尽量减少口服糖皮质激素的使用。

建议患者在停用任何哮喘药物之前与您进行讨论。

确保所有患者都有书面的哮喘行动计划

书面行动计划（印刷、数字或图片）告诉患者如何识别哮喘恶化、如何增加缓解药物和维持药物，以及何时寻求医疗帮助。在重度哮喘发作（急性发作）期间可能需要使用短期口服糖皮质激素。有关增加缓解药物（或缓解和维持药物）的具体行动计划方案的更多信息，请参见表 4-2（第 146 页），具体取决于患者的常规治疗方案。

目前，尚无明确证据表明如何区分鼻病毒和流感等呼吸道病毒感染引起的哮喘加重和 COVID-19。

如果当地存在中高度 COVID-19 风险，由于存在将感染传播给其他患者/家人和医务人员的风险，请尽可能避免使用雾化器

雾化器可在至少 1 m 的距离内传播呼吸道病毒颗粒。用于输送支气管舒张药物的雾化器主要限于急救环境中对危及生命的哮喘的管理使用。相反，成人和儿童哮喘患者急性发作需要使用短效 β_2 受体激动剂时，请使用加压定量吸入装置和储雾罐，并在需要时使用吸嘴或紧密贴合的面罩。查看生产企业的说明书，了解储雾罐是否可以高压灭菌。如果不是（如许多类型的储雾罐一样），或者如果有疑问，则储雾罐仅限单个患者使用。如果需要在可能感染 COVID-19 的环境中使用雾化器，应严格遵循感染控制程序。

提醒患者不要与家人共用吸入装置或储雾罐，以避免传播感染。

避免在确诊/疑似 COVID-19 的患者中进行肺量计检查

在医疗机构中，如果需要进行肺量计检查或峰值流量测量，请遵循当地 COVID-19 检测建议和感染控制程序²⁵。使用直通式过滤器可最大限度地降低肺量计检查期间的传播风险，但许多患者在进行肺量计检查后会有咳嗽；在进行肺量计检查之前，如果患者感觉需要咳嗽，则指导其先不要脱开咬嘴。

可点击[此处](#)查看美国疾病控制与预防中心（CDC）的建议。如果因当地感染控制限制而无法进行肺量计检查，并且需要有关肺功能的信息，考虑让患者在家中监测肺功能。

如果需要其他会产生气雾的操作，请遵循感染控制建议

其他会产生气雾的操作包括氧疗（包括鼻管）、痰诱导、人工通气、无创通气和插管。可点击[此处](#)查看 CDC 的建议。当您所在国家或地区获得新信息时，请遵循当地卫生策略和个人防护装备使用方面的健康建议。

CDC 网站为医务人员和患者提供有关 COVID-19 的最新信息，医务人员请点击[此处](#)，患者请点击[此处](#)。世界卫生组织（WHO）网站为医务人员和医疗系统提供有关 COVID-19 预防和管理的综合建议，可点击[此处](#)查看。

患者感染 COVID-19 时的哮喘管理

感染 COVID-19 的哮喘患者患重度 COVID-19 的风险并不高。但是，请注意，哮喘控制不佳的患者（例如，近期需要使用口服糖皮质激素）如果感染 COVID-19，则因重度疾病住院的风险更高。^{516,519,520} 建议患者继续使用其哮喘治疗常规药物。重度哮喘患者应继续接受生物疗法或口服糖皮质激素（如有处方）。

为降低传播感染的风险，如上所述，尽可能避免使用雾化器（改用 pMDI 和储雾罐），避免进行肺量计检查，并指导患者避免共用吸入装置/储雾罐。

在处方抗病毒治疗之前，请查阅当地处方指南。仔细检查哮喘治疗与 COVID-19 治疗之间的潜在相互作用。例如，利托那韦增强的奈玛特韦（NMV/r）是一种强效 CYP3A4 抑制剂。虽然这不太可能引起具有临床重要意义的糖皮质激素相关不良反应，但由于抗 COVID-19 治疗持续时间较短，请谨慎为使用 ICS-沙美特罗或 ICS-维兰特罗的患者处方 NMV/r，因为相互作用可能会增加 LABA 的心脏毒性。¹⁴¹ 产品信息表明，对于使用 ICS-沙美特罗或 ICS-维兰特罗的患者，不推荐同时使用 CYP3A4 抑制剂治疗。一些药物相互作用网站建议在 NMV/r 治疗期间和之后数天内停用 ICS-沙美特罗或 ICS-维兰特罗，但这可能会增加哮喘急性发作的风险。相反，考虑使用替代治疗（如可用）或在 NMV/r 治疗期间和之后的 5 天内转换为 ICS 单药或 ICS-福莫特罗（如可用）治疗。¹⁴¹ 如果转换为不同的吸入装置，请记住指导使用新吸入装置的正确技术。

建议哮喘患者接种最新 COVID-19 疫苗

已研发了许多类型的 COVID-19 疫苗，并投入使用。随着时间的推移，将出现关于疫苗的新证据，包括哮喘患者。一般而言，对疫苗的过敏反应很少见。对 COVID-19 疫苗成分（例如，辉瑞/拜恩泰科或莫德纳的聚乙二醇，或阿斯利康或强生/杨森的聚山梨酯 80）有重度过敏反应史的患者应接种不同的 COVID-19 疫苗。但对食物、昆虫毒液或其他药物有过敏反应的患者可以安全地接种 COVID-19 疫苗。有关美国免疫实践咨询委员会（ACIP）的更多详细信息，可点击[此处](#)。与往常一样，如果患者有顾虑，应咨询其医务人员。遵循当地关于 COVID-19 疫苗接种后监测患者的建议。

应常规采取疫苗预防措施。例如，询问患者是否对疫苗的任何成分有过敏史，如果患者有发热或其他感染，推迟疫苗接种直至状况良好。

对于重度哮喘患者，GINA 建议，如果可能，不在同一天进行首剂生物疗法治疗和 COVID-19 疫苗接种，以便更容易区分两者的不良反应。

提醒哮喘患者每年接种一次流感疫苗（第 87 页）。目前，CDC（建议见[此处](#)）建议可在同一天接种流感疫苗和 COVID-19 疫苗。

目前 CDC 的建议是，在 COVID-19 传播严重的地区，即使已经完成全程疫苗接种，在室内公共场所佩戴口罩，将会得到更好的保护。更多详细信息请点击[此处](#)。

有关 COVID-19 背景下哮喘管理的其他建议将在 GINA 网站（www.ginasthma.org）上发布。

特定人群或环境中的哮喘管理

本节包括有关在特定人群或可能需要调整常规治疗的环境中管理哮喘的简要建议。另请参阅第 1 章（第 30 页）其他情况下的呼吸道症状诊断部分。

中低收入国家

临床特征

2019 年，96% 的哮喘死亡率和 84% 的伤残调整寿命年（DALYs）发生在中低收入国家（LMICs）。⁴ 世界各地的哮喘症状相似，但患者语言可能不同，合并症可能因环境暴露而异，如吸烟和生物质燃料暴露以及结核病和 HIV/AIDS 引起的慢性呼吸系统感染事件。

管理

在中低收入国家中哮喘治疗的基本原则和目的与高收入国家相同，但进行长期有效哮喘治疗的常见障碍包括缺乏和负担不起吸入性药物，以及医疗保健系统优先考虑治疗而非慢病长期治疗。^{4,7}

WHO 和国际抗结核病和肺疾病联合会（简称联合会）⁵²² 的建议构成了众多中低收入国家提供治疗的基础。⁷ WHO 基本药物标准清单 ⁵²³ 中包含 ICS、ICS-福莫特罗组合和支气管舒张剂。储雾罐包含在 WHO 基本技术列表中，但由于其制造或购买障碍、清洁的实际问题以及移动使用的不便，很少提供该设备。塑料饮料瓶可以免费制成有效的储雾罐。⁵²⁴

被选择作为“基本药物”的药物不一定是最有效或最方便的药物，尤其是对于病情更严重的患者，并且有限的选择使得无法考虑患者的偏好和依从性。然而，在大规模人群中使用含 ICS 的药物时，死亡率和发病率显著下降⁵²⁵，包括中低收入国家。巴西通过政府政策确保患者在全国范围内均可轻易地免费获得 ICS，使得哮喘住院率降低了 34%。¹⁶⁸ 处方 ICS-福莫特罗作为症状缓解药物，联合（GINA 第 3-5 级）或不联合（第 1-2 级）ICS-福莫特罗维持治疗，为青少年和成人患者提供了最安全和最有效的哮喘治疗，^{167,213} 并避免了单用 SABA 治疗的后果。

在处方集和指南中纳入基本哮喘药物不能确保持续和合理地向患者提供药物。许多中低收入国家中的药物供应往往断断续续，原因有很多，有时取决于政府支付药物费用的能力、与采购相关的问题、管理不善和记录保存以及供应链中的问题，尤其是偏远地区的药房。^{5,7}

哮喘药物的可及性在中低收入国家之间差别很大，有些国家只有口服支气管舒张剂（沙丁胺醇和茶碱片/溶液），偶尔辅以口服糖皮质激素。⁹ 口服支气管舒张剂起效较慢，副作用比吸入 SABA 多，即使是偶尔使用口服糖皮质激素也有显著的短期不良反应风险，如感染性肺炎和脓毒症，⁵²⁶ 而且在成人中，其长期不良反应包括骨质疏松症、脆性骨折、白内障和糖尿病。³⁰⁹ 2011 年对吸入哮喘治疗药物的可及性和可负担性进行的最大规模（52 个国家）调查报告称，仅有一半的公立医院可提供沙丁胺醇，仅有不到五分之一的公立药房可提供 ICS，有 14 个国家根本无法提供 ICS。⁵²⁷

获取哮喘药物通常代表着一笔极重的家庭费用。最近对中低收入国家中哮喘和慢阻肺病基本药物的可及性、费用及可负担性方面已发表数据进行了系统综述，发现这些药物在很大程度上不可及且无法负担，尤其是 ICS 和 ICS-LABA 组合。⁵²⁸ 这意味着世界上绝大多数哮喘儿童、青少年和成人患者无法获得可显著降低患病率和死亡率的基础治疗。

在 2023 年临床医生不得不使用 SABA 和口服糖皮质激素代替含 ICS 的预防治疗，是不可以接受的。研究界必须制定和评估在资源受限环境中，可以消除障碍、实现良好治疗的方法。世界卫生大会关于为全球各地儿童、青少年和成人哮喘患者提供包括吸入性药物在内的可负担起的治疗的决议是向前迈出的重要一步，就像近期实现了为糖尿病患者提供胰岛素一样。⁵²⁹ GINA 强烈支持这一举措。⁵

同时，一般情况下，虽然在减少哮喘急性发作方面，路径 2 治疗效果不佳，但在当前可及性或可负担性限制实施路径 1 的情况下，可能被认为是首选。表 3-12 中的“其他控制药物选项”虽然费用可能较低，但可能不太有效（例如 LTRAs）或更不利（例如维持性口服糖皮质激素），或证据无法充分支持，尤其是在资源缺乏环境中（例如，每当使用 SABA 缓解症状时，同时使用低剂量 ICS 吸入）。在这三个其他控制药物方案中，第三种最接近路径 1 和路径 2 中的首选建议，因为这将确保至少在有症状期间使用 ICS。⁹

青少年

临床特征

青少年哮喘患者的治疗应考虑青春期身体快速发育、情绪、认知和社会变化。哮喘控制可能改善或恶化，但男性比女性更容易缓解哮喘症状。⁵³⁰患有慢性病的青少年比健康的青少年更容易出现探索性和冒险性行为，例如吸烟。

一项探索青少年和年轻人对 ICS 依从性的大型荟萃分析得出，¹⁷⁴总体依从性为 28%，在 <18 岁的患者中略高（36%）。然而，根据药房定期取药数据获得的依从性估计值低于自我报告指标得出的。依从性的预测因子包括人格、疾病认知和治疗信心。

管理

WHO 已发布了《青少年慢性疾病管理的一般原则》。⁵³¹应鼓励青少年及其父母/护理者向青少年自我管理过渡。⁵³²这可能涉及从儿童医疗保健机构向成人医疗保健机构的过渡。过渡不应基于实际年龄，而应基于发育阶段和准备情况，在 11-13 岁左右使用正式工具评估准备情况（理想的评估时间/年龄不以证据为依据）。临床医生应致力于增强自我管理，将问诊重点放在年轻人不自信的方面。考虑使用技术来帮助提高依从性，并指导年轻人使用基于网络的应用程序和工具，以提高对哮喘的认识。应向社区和同龄人宣传哮喘。

在问诊期间，青少年应与父母/照护者分开看诊，以便单独讨论吸烟、依从性和心理健康等敏感问题，并注意保密。信息和自我管理策略应根据患者的社会心理发展阶段和自主性意愿进行调整；青少年通常关注短期而非长期结局。应采用共情的方法识别可能阻碍最佳治疗的信念和行为；例如，青少年可能担心治疗对其身体或性能力的影响。

应根据青少年的需求和生活方式调整用药方案，并定期评估，以便根据不断变化的需求调整用药方案。应酌情提供有关当地有利于青年的资源和支持服务的信息。对于轻度哮喘的青少年，与单独使用 SABA 相比，按需使用低剂量 ICS-福莫特罗降低了重度急性发作的风险，无需每日治疗。按需使用 ICS-福莫特罗时，青少年的身高较基线变化显著大于每日低剂量 ICS 加按需使用 SABA。²⁰⁸

运动诱发的支气管收缩（EIB）

临床特征

体育运动是许多哮喘患者症状的重要刺激因素，症状和支气管收缩通常在停止运动后恶化。然而，运动时呼吸急促或喘息也可能与肥胖或健康状况不佳有关，也可能与合并症或诱导性喉梗阻等其他疾病有关。^{47,52}

管理

规律 ICS 治疗可显著降低 EIB⁵²（A 级证据）。训练和充分热身可降低 EIB 的发生率和严重程度⁵²（A 级证据）。在运动前使用 SABA、LABA 或激素可以预防 EIB（A 级证据），但规律（每天一次以上）使用 SABA 和 LABA 对 EIB 的保护作用会产生耐受性（A 级证据）。⁵²然而，一项针对轻度哮喘患者的为期 6 周研究，按需使用低剂量布地奈德-福莫特罗以缓解症状，结果显示在降低 EIB 方面不劣于常规每日 ICS 加按需使用 SABA。²¹⁴还需要开展更多的研究，但这表明，按需使用低剂量 ICS-福莫特罗以预防急性发作及控制症状的轻度哮喘患者，如果有需要，可以在运动前使用相同的药物，而不需要再处方 SABA（B 级证据）。已在全球范围内停用色酮 pMDI。

突发 EIB 通常表明哮喘控制不佳，升级含 ICS 的治疗（检查吸入技术和依从性后）通常会减少运动相关症状。

运动员

临床特征

与非运动员相比，运动员中各种呼吸系统疾病的患病率更高，尤其是参加高水平比赛的运动员。他们出现哮喘、EIB、过敏性或非过敏性鼻炎、慢性咳嗽、诱导性喉梗阻和反复呼吸道感染的发生率较高。气道高反应性常见于优秀运动员，通常没有报告的症状。优秀运动员的哮喘通常表现为症状和肺功能之间的相关性较低；肺容量和呼气流量较高；嗜酸性粒细胞性气道炎症较少；控制症状的难度较高；停止训练后气道功能障碍有所改善。

管理

应和运动员讨论避免大量暴露于空气污染物、过敏原（如果致敏）和水池中氯的预防措施，尤其是在训练期间。他们应避免在极寒或污染环境中训练（C 级证据），应记录任何哮喘药物治疗试验的效果。建议进行充分的抗炎治疗，尤其是 ICS；最大限度地减少 β_2 受体激动剂的使用将有助于避免产生耐受性。⁵²关于运动员中运动诱导哮喘的治疗信息，可参见欧洲呼吸学会、欧洲变态反应临床免疫学会以及全球变态反应和哮喘欧洲协作组 GA（2）LEN⁵³³ 和世界反兴奋剂机构网站（www.wada-ama.org）。

妊娠

临床特征

哮喘控制情况通常在妊娠期间会发生变化，约三分之一的女性哮喘症状恶化，三分之一改善，其余三分之一保持不变。⁵³⁴急性发作在妊娠期间很常见，尤其是在妊娠中期。¹⁰⁶妊娠期间急性发作和哮喘控制不佳可能是机制性或激素变化所致，或是母亲和/或医务人员因担忧而停用或减少哮喘药物所致。孕妇特别容易受到呼吸道病毒感染的影响，⁵³⁵包括流感。

急性发作和症状控制不佳与婴儿（早产、低出生体重、围产期死亡率增高）和母亲（先兆子痫）的结局恶化相关。¹⁰⁶妊娠期哮喘急性发作的危险因素包括重度哮喘、多胎、黑人种族、抑郁和焦虑、当前吸烟、年龄>35岁和肥胖。解决这些危险因素不仅可降低急性发作的风险，还可降低围产期不良结局的风险。⁵³⁶如果哮喘在整个妊娠期间得到良好控制，则母体或胎儿并发不良风险的几率几乎没有增加。⁵⁴

管理

尽管人们普遍担心妊娠期间使用任何药物，但积极治疗妊娠期哮喘的获益明显高于常规哮喘药物的任何潜在风险⁵⁴（A级证据）。因此，即使妊娠期的安全性尚未明确证实，使用药物实现良好的症状控制和预防急性发作也是合理的。使用ICS、 β_2 受体激动剂、孟鲁司特或茶碱与胎儿异常发生率增加无关。⁵³⁷

重要的是，ICS降低了妊娠期间哮喘急性发作的风险^{54,538,539}（A级证据），妊娠期间停用ICS是急性发作的重要危险因素¹⁰⁶（A级证据）。一项使用管理数据的研究报告称，母亲哮喘控制不佳增加了其后代患早发哮喘的风险。⁵⁴⁰一项研究报告称，与仅基于ACQ的治疗方案相比，非吸烟孕妇基于每月FeNO和ACQ的治疗方案与更少的急性发作和更好的胎儿结局相关。⁵⁴¹然而，仅基于ACQ的治疗方案并不能反映当前的临床推荐，因为LABA仅在ICS增加到中等剂量后才引入，并且可以停用ICS；仅基于ACQ的研究组中有58%的妇女至妊娠结束时未接受ICS治疗。在4-6年后进行的随访研究中，与未接受ICS的临床组女性相比，FeNO组女性的孩子和在ACQ组中接受ICS的女性的孩子中的哮喘患病率均降低50%以上。⁵⁴²在妊娠早期（第12-20周随机化前）使用ICS也对儿童哮喘有保护作用。⁵⁴²

总之，鉴于妊娠期和婴儿期急性发作不良结局的证据（A级证据），⁵⁴包括ICS不足或依从性不佳¹⁰⁶以及常规剂量ICS和LABA的安全性证据（A级证据），⁵³⁷不推荐在分娩之前降级治疗（尽管经过指导）（D级证据），并且不应在准备妊娠或妊娠期间停用ICS（C级证据）。

尽管缺乏妊娠期间哮喘治疗不良反应的证据，但许多女性和医生仍然对此有所关注。⁵⁴³应告知妊娠哮喘患者，哮喘控制不佳和急性发作对婴儿的风险比目前哮喘治疗所带来的风险大得多。关于妊娠期间哮喘管理的教育资源可能提供额外的保证。⁵⁴⁴妊娠期间，建议每月监测哮喘。⁵⁴⁴通过药剂师-临床医生合作，每月使用电话监测哮喘症状控制情况是可行的。⁵⁴⁵一项观察性研究发现，在没有接受控制药物治疗且哮喘控制良好、既往无急性发作史的妊娠女性在妊娠期间发生急性发作的风险较低。⁵⁴⁶然而，仍应对此类女性进行密切监测。

对于重度哮喘女性，妊娠期间使用生物制剂的证据很少。⁵⁴⁷一项注册研究未发现母亲在妊娠期间接受奥马珠单抗会增加严重先天性畸形风险的证据。应告知女性，需要平衡妊娠期间生物暴露相关的潜在风险与未控制哮喘对自己和孩子造成的风险。⁵⁴⁸

妊娠期间应适当监测和管理呼吸系统感染。⁵³⁵在哮喘急性发作期间，妊娠女性接受适当治疗的可能性低于非妊娠患者。¹⁰⁶为避免胎儿缺氧，重要的是通过SABA、吸氧和早期给予全身性糖皮质激素积极管理妊娠期间的哮喘急性发作。

在待产和分娩期间，应使用常用的维持药物，必要时使用缓解药物。待产和分娩期间急性发作不常见，但分娩期间过度换气可能引起支气管收缩，应使用 SABA 治疗。在分娩前 48 小时内给予高剂量 β 受体激动剂时，可能会观察到新生儿低血糖，尤其是早产儿。如果在待产和分娩期间给予了高剂量的 SABA，则应在出生后 24 小时内监测婴儿的血糖水平（尤其是早产时）。⁵⁴⁹

对妊娠期哮喘管理的哮喘指南的一篇综述强调了当前建议需要更明确以及需要在妊娠哮喘患者进行更多 RCT。⁵⁵⁰

女性-围月经期哮喘（月经性哮喘）

临床特征

在大约 20% 的女性中，哮喘在围月经期恶化。这些女性往往年龄较大，哮喘更严重，BMI 更高，哮喘持续时间更长，患有阿司匹林加重性呼吸系统疾病（AERD）的可能性更大。她们更常有痛经、经前综合征、月经周期缩短和月经量增多。激素水平和全身炎症的作用仍不明确。⁵⁵¹

管理

除了管理哮喘的常规策略外，口服避孕药和/或白三烯受体拮抗剂也可能有所帮助（D 级证据）。⁵⁵¹ 有待进一步研究。

职业性哮喘

临床特征

在职业环境中，鼻炎通常在哮喘前发生（有关职业性哮喘的诊断，请参见第 30 页）。患者对职业性过敏原过敏后，诱导症状所需的暴露水平可能极低；导致急性发作越来越严重，并且随着持续暴露，可能导致症状持续和不可逆气流受限。⁴⁹

管理

在职业性哮喘管理的循证指南中提供了详细信息。⁴⁹ 应询问所有成人发病型哮喘患者的工作史和其他暴露情况（A 级证据）。早期识别和消除职业致敏原以及避免过敏患者进一步暴露是职业性哮喘管理的重要环节（A 级证据）。减少职业性暴露的尝试已取得成功，尤其是在工业环境中。⁴⁹ 通过使用无粉末低过敏原手套而非含粉末乳胶手套，可实现具有成本效益的乳胶致敏最小化。⁴⁹ 对于疑似或确诊的职业性哮喘患者，应进行转诊以接受专科评估和建议（如可及），因为确诊这一疾病具有经济和法律方面的影响（A 级证据）。

老年人

临床特征

由于胸壁僵硬、呼吸肌功能下降、弹性回缩丧失和气道壁重塑，肺功能通常会随着哮喘持续时间延长和年龄增加而下降。老年患者可能未报告哮喘症状，并可能将喘不过气归因于正常衰老或合并症（如心血管疾病和肥胖）。⁵⁵²⁻⁵⁵⁴ 在老年人中，除当前或既往吸烟者外，与无哮喘的老年人相比，哮喘患者的心血管疾病风险未增加。⁵⁵⁵ 合并关节炎可能导致运动能力降低和健康状况不佳，并使吸入装置使用困难。老年患者的哮喘费用可能更高，因为住院率和药物费用更高。⁵⁵³

管理

关于老年哮喘患者哮喘管理的决策需要同时考虑症状控制和风险最小化的常规目标以及合并症、并发症治疗和缺乏自我管理技能的影响。^{552,553} 关于老年患者哮喘药物疗效的数据较为有限，因为这些患者通常被排除在主要临床试验之外。 β_2 受体激动剂的副作用（如心脏毒性）和糖皮质激素副作用（如皮肤瘀伤、骨质疏松症和脆性骨折⁵⁵⁶和白内障）在老年人中比年轻成人更为常见。⁵⁵²茶碱的清除率也有所降低。⁵⁵²应询问老年患者其正在使用的所有其他药物（包括滴眼液），并应考虑潜在的药物相互作用。在为老年患者选择吸入装置时，应考虑关节炎、肌肉无力、视力受损和吸气流量等因素，^{553,557}并在每次访视时进行吸入技术检查。老年患者可能难以接受复杂的药物治疗方案，如果可能，应避免使用多种吸入装置。书面信息可能需要大字体版本，如哮喘行动计划。认知障碍患者可能需要照护者来帮助他们使用哮喘药物。有关哮喘-慢阻肺病重叠患者的诊断和初始管理，请参见第5章，第159页。

阿司匹林加重性呼吸系统疾病（AERD）

临床特征

AERD（既往称为阿司匹林加重性呼吸系统疾病）的临床表现和原因已得到充分确定。³⁷¹其从鼻粘膜充血和嗅觉丧失开始，并进展为慢性鼻窦炎伴鼻息肉，术后再次迅速生长。随后发生哮喘和对阿司匹林和非甾体抗炎药的超敏反应。使用阿司匹林或非甾体抗炎药后，在数分钟至1-2小时内出现哮喘急性发作。通常伴有流涕、鼻塞、结膜刺激和头颈部潮红，有时可能进展为重度支气管痉挛、休克、意识丧失和呼吸骤停。^{558,559}AERD与肺功能降低及重度哮喘相关，^{560,561}并可增加急诊治疗需求。⁵⁶¹在一般成人哮喘人群中，AERD的患病率为7%，在重度哮喘中为15%。^{561,562}

诊断

有摄入阿司匹林或其他非甾体抗炎药后的急性发作史，高度提示为AERD。阿司匹林激发（口服、经支气管或经鼻给药）是诊断的金标准，^{563,564}因为没有可靠的体外试验，但口服阿司匹林激发试验必须仅在具有心肺复苏能力的专业中心进行，因为发生重度反应的风险较高。^{563,564}赖氨酸阿司匹林的经支气管（吸入）和经鼻激发比口服激发更为安全，可在过敏中心安全地进行。^{564,565}

管理

AERD患者应避免使用阿司匹林或含非甾体抗炎药的产品和其他抑制环氧合酶-1（COX-1）的药物，但这并不能预防疾病进展。如果非甾体抗炎药适用于其他病症，则可以考虑COX-2抑制剂（例如，塞来昔布或依托考昔）或扑热息痛（对乙酰氨基酚）^{566,567}，并由医务人员在给药后至少2小时内进行适当的监督和观察⁵⁶⁸（B级证据）。ICS是AERD中哮喘治疗的主要药物，但有时需要口服糖皮质激素；LTRA也可能有用^{559,568}（B级证据），但请注意2020年FDA关于孟鲁司特不良反应的警告。²³⁶重度哮喘患者的治疗选择见第3.5章（第120页）。另一种选择是阿司匹林脱敏，可在门诊或医院的专科治疗下进行。⁵⁶⁹在阿司匹林脱敏后，每日阿司匹林治疗可显著改善上呼吸道症状和总体生活质量，减少鼻息肉复发，减少口服糖皮质激素和鼻窦手术的需求，并改善鼻部和哮喘评分，但很少有双盲研究检查哮喘结局。^{564,570,571}阿司匹林脱敏与胃炎和胃肠道出血等不良反应的风险显著增加相关。⁵⁷¹

变应性支气管肺曲霉病 (ABPA)

临床特征

变应性支气管肺曲霉病 (ABPA) 是一种复杂的肺部疾病，特征为反复发作的喘息、短暂的肺部阴影和支气管扩张，有时伴有不适、消瘦和咯血。部分患者咳出褐色痰栓。ABPA 最常见于哮喘或囊性纤维化患者，因为对烟曲霉过敏，这是一种常见的室内和室外霉菌。

诊断

ABPA 的诊断基于复合标准，包括对烟曲霉的速发型超敏反应、总血清 IgE、烟曲霉特异性 IgG、放射学特征和嗜酸性粒细胞。⁵⁷² 在哮喘患者中经常发现真菌过敏原致敏，而不是完整的 ABPA 表现，尤其是在重度哮喘患者中，有时称为“真菌致敏性重度哮喘”。

管理

目前的一线治疗是口服糖皮质激素（例如，在 4 个月内逐渐减量），伊曲康唑仅用于急性发作或需要长期口服糖皮质激素治疗的患者。^{573,574 575} 临床医生应意识到伊曲康唑（一种细胞色素 P450 抑制剂）与哮喘药物之间发生药物相互作用的可能性。这些相互作用可能导致 ICS 不良反应的风险增加，如肾上腺抑制和库欣综合征，并可能增加某些 LABA（沙美特罗和维兰特罗）的心血管不良反应风险。¹⁴¹ 不建议合并用药，因此在伊曲康唑治疗期间，适合将 ICS-LABA 治疗转换为替代产品，如布地奈德-福莫特罗或莫米松-福莫特罗。¹⁴¹

一项在重度哮喘和 ABPA 患者中进行的随机、双盲、安慰剂对照研究发现，奥马珠单抗（抗 IgE 抗体）治疗组的急性发作显著少于安慰剂组。⁵⁷⁶ 同时也有使用本瑞利珠单抗、度普利尤单抗和美泊利珠单抗治疗 ABPA 的病例系列报告。

对于患有 ABPA 和支气管扩张的患者，建议定期进行理疗和每日排痰引流。应对患者进行转诊以接受专家检查和治疗（如可及）。

下一部分第 3.5 章介绍了难治性和重度哮喘。

手术和哮喘

临床特征

没有证据表明一般哮喘人群的围手术期风险增加。⁵⁷⁷ 然而，慢阻肺病患者的风险增加，⁵⁷⁷ 这也可能适用于 FEV₁ 降低的哮喘患者。哮喘患者的重度围手术期支气管痉挛发生率较低，但可能危及生命。⁵⁷⁸

管理

对于择期手术，术前应特别注意实现良好的哮喘控制（如本章其他部分所述），尤其是对于哮喘更严重、症状控制不佳、有急性发作史或持续性气流受限的患者（B 级证据）。⁵⁷⁸ 对于需要紧急手术的患者，应权衡未实现良好哮喘控制便进行手术的风险与立即手术的需求。长期使用高剂量 ICS 或在过去 6 个月内接受口服糖皮质激素超过 2 周的患者应在围手术期接受氢化可的松，因为他们在手术中存在肾上腺危象的风险（B 级证据）。⁵⁷⁹ 与哮喘管理相关的更直接的术中问题在其他地方已有详细描述。⁵⁷⁸ 对于所有患者，在整个围手术期持续使用含 ICS 药物的治疗非常重要。

航空旅行与哮喘

英国胸科学会（BTS）于 2022 年发布了呼吸系统疾病患者航空旅行的实用建议。⁵⁸⁰ 对哮喘患者的建议包括飞行前优化治疗、随身携带所有哮喘药物和储雾罐（如果使用），以便在飞行期间能够立即使用（以防托运行李而放错地方），以及携带一份患者哮喘行动计划。

版权所有，请勿复制或传播

3.5. 成人和青少年中的难治性和重度哮喘

要点

什么是难治性和重度哮喘？

- 难治性哮喘是指尽管处方中或高剂量 ICS-LABA 治疗但仍无法控制，或需要高剂量 ICS-LABA 治疗以维持良好的症状控制并减少急性发作。这并不意味着是“难以治疗的患者”。
- 重度哮喘是指使用高剂量 ICS-LABA 优化治疗和对其他触发因素进行治疗后仍无法控制，或降低治疗剂量时哮喘恶化。大约 3-10% 的哮喘患者患有重度哮喘。
- 重度哮喘对患者造成了巨大的身体、精神、情绪、社交和经济负担。它通常与多种疾病有关。

应如何评估这些患者？

- 评估所有难治性哮喘患者，以确认哮喘的诊断，并识别和管理可能导致症状、生活质量变差或急性发作的因素。
- 在任何阶段，或在最佳治疗后哮喘仍没有改善，请咨询专家。
- 对于使用高剂量 ICS 但仍有持续症状和/或急性发作的患者，应评估临床或炎症表型，因为这可能指导选择附加治疗。

重度哮喘的管理

- 根据炎症表型和其他临床特征，重度哮喘的附加治疗包括用于重度哮喘的 LAMA、LTRA、低剂量阿奇霉素（成人）和生物制剂。
- 低剂量口服糖皮质激素维持治疗应仅被视为没有其他选择的最后一个治疗手段，因为其具有严重的长期副作用。
- 评估对任何附加治疗的反应，停止无效治疗，并考虑其他选择。
- 如有可能，使用专业多学科团队治疗重度哮喘。
- 对于重度哮喘患者，继续与基层临床医生合作以优化患者治疗，并考虑患者的社会和情感需求。
- 邀请重度哮喘患者参加注册研究或临床试验（如果可用且相关），以帮助填补证据空白。

GINA 重度哮喘决策树见表 3-26 至 3-29（从第 123 页开始）。

虽然大多数患者可以实现良好哮喘控制的目标，但一些患者即使采用最佳疗法，其哮喘也无法得到良好控制。本节也作为 GINA 医务人员简要指南单独发表：*青少年和成人难治性和重度哮喘：诊断和管理*。V4.0，2023 年（重度哮喘指南），可从 GINA 网站（www.ginasthma.org）下载或订购。

有关重度哮喘的其他资源包括澳大利亚重度哮喘卓越中心（<https://toolkit.severeasthma.org.au>）发布的在线工具包。

定义：未控制、难治性和重度哮喘

了解难治性和重度哮喘的定义，首先要了解哮喘未得到控制的概念。

未控制的哮喘包括以下一种或两种：

- 症状控制不佳（频繁出现症状或使用缓解药物、活动因哮喘受限、夜间因哮喘憋醒）
- 频繁出现需要口服糖皮质激素治疗的急性发作（ ≥ 2 次/年）或需要住院治疗的严重急性发作（ ≥ 1 次/年）。

难治性哮喘¹⁵⁹是一种使用中或高剂量 ICS 联合第二种控制药物（通常为 LABA）或口服糖皮质激素维持治疗仍无法控制或需要高剂量治疗以维持良好的症状控制和降低急性发作风险的哮喘。¹⁵⁹这并不意味着是“难以治疗的患者”。在许多情况下，由于吸入技术不正确、依从性不佳、吸烟或合并症等可变因素，或由于诊断不正确，导致哮喘难以治疗。

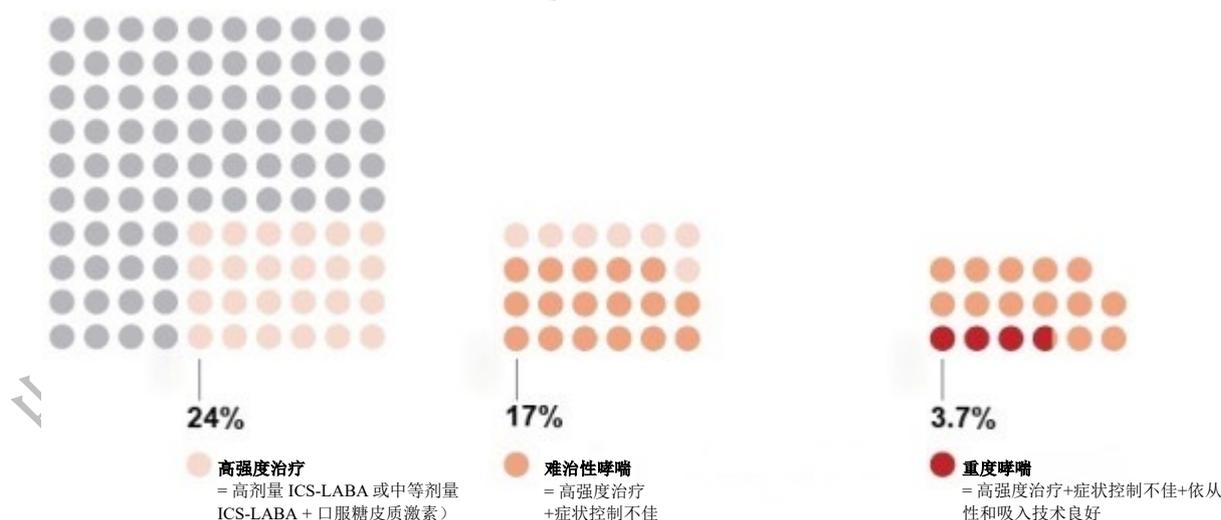
重度哮喘¹⁵⁹是难治性哮喘的一种（表 3-15）。指的是使用最高剂量 ICS-LABA 治疗和良好管理触发因素后哮喘仍无法控制或减少高剂量治疗时哮喘恶化。¹⁵⁹因此，目前“重度哮喘”是一个回顾性说法。有时被称为“重度难治性哮喘”¹⁵⁹，因为它定义为对高剂量吸入疗法依然相对难治。然而，随着生物疗法的出现，“难治性”一词不再适用。

解决吸入技术和依从性等影响因素后，如果哮喘显著改善，则不被归类为重度哮喘。¹⁵⁹

患病率：有多少人患有重度哮喘？

荷兰的一项研究估计，根据哮喘患者处方高剂量 ICS-LABA 或中/高剂量 ICS-LABA 加长期口服糖皮质激素的患者人数，约 3.7% 的归为重度哮喘，这些患者仍然症状控制不佳（通过哮喘控制问卷），但其依从性和吸入技术良好（表 3-15）。⁵⁸¹

表3-25. 有多少比例的成人患有难治性或重度哮喘？



见缩略语列表（第 12 页）。Hekking 等人（2015）⁵⁸¹ 报告的荷兰数据

重要性：重度哮喘的影响

患者角度

重度哮喘患者在症状、急性发作和药物副作用方面具有沉重负担。频繁的呼吸急促、喘息、胸闷和咳嗽会影响日常生活、睡眠和体育运动，患者经常出现可怕的或不可预测的急性发作（也称为发作或重度急性发作）。

在使用口服糖皮质激素中，药物副作用尤其常见并会导致出现问题，³⁰⁸且口服糖皮质激素是过去治疗重度哮喘的主要手段。长期或频繁使用口服糖皮质激素的不良反应包括肥胖、糖尿病、骨质疏松症和脆性骨折、⁵⁵⁶白内障、高血压和肾上腺抑制；心理副作用如抑郁和焦虑尤其令患者担忧。⁵⁸²即使短期使用口服糖皮质激素也与睡眠障碍以及感染、骨折和血栓栓塞风险增加相关。⁵²⁶因此，应优先考虑最大限度减少口服糖皮质激素使用。

重度哮喘通常会影响到家庭、社会和工作生活，限制职业选择和度假选择，并影响情绪和心理健康。重度哮喘患者经常感到孤独，甚至会被误解，因为他们的经历与大多数哮喘患者有很大不同。⁵⁸²

患有重度哮喘的青少年

青少年时期是一个心理和生理高度发育的时期，可能影响哮喘管理。确保青少年充分了解他们的病情和治疗，并具备适当的知识，以支持自我管理，这一点至关重要。从儿童到成人护理的过渡过程应有助于青少年获得更大的自主权，并对自己的健康和福祉负责。在3年内，大约30%男性和女性青少年的重度哮喘可能会改善；哮喘变为非重度的唯一预测因子是基线嗜酸性粒细胞较高。⁵⁸³需要随访时间更长的研究。

医疗保健使用和费用

在药物、医生访视、住院治疗和口服糖皮质激素副作用等方面的费用，重度哮喘的医疗费用非常高。在一项英国研究中，重度哮喘患者的人均医疗费用高于2型糖尿病、卒中或慢阻肺病患者。⁵⁸⁴在一项加拿大研究中，重度未控制哮喘的费用占哮喘总费用的60%以上。⁵⁸⁵

重度哮喘患者及其家人也承受着巨大的经济负担，不仅包括医疗救治和药物，还包括收入和职业选择的损失。

难治性和重度哮喘的评估和管理

从第123页开始的临床决策树提供了关于难治性和重度哮喘的每个诊断和管理阶段应考虑的信息。决策树分为三个广泛领域：

- **第1-4节（绿色）**用于基层医疗和/或专科护理。
- **第5-8节（蓝色）**主要与呼吸科专家相关。
- **第9-10节（棕色）**涉及患者、基层医生、专科医生和其他医务人员之间持续的协作。

与专家广泛合作，采用以人为本的设计，制定重度哮喘指南和决策树，以提高这些资源对终端用户的实用性。这包括将现有的高级流程图和文本类信息转换为更详细的视觉格式，并应用信息架构和图表绘制原则。

在决策树之后，会提供关于每个评估和管理阶段的更详细信息。

表3-26. 决策树-研究和管理成人和青少年患者中难治性哮喘

全科或专科治疗

研究和管理成人和青少年患者中难治性哮喘

考虑在任何阶段转诊至专科医生或重度哮喘门诊



见缩略语列表（第 12 页）。

版权

表3-27. 决策树-评估和治疗重度哮喘表型

专科治疗：重度哮喘门诊（如有）

评估和治疗重度哮喘表型

如第3章所述，继续优化管理（包括吸入技术、依从性、合并症、非药物策略）

5 进一步研究并提供患者支持

- 研究合并症/鉴别诊断，并酌情治疗/转诊
 - 考虑 CBC、CRP、IgG、IgA、IgM、IgE、真菌沉淀素；CXR 和/或胸部 HRCT、DLCO；DEXA 扫描
 - 如果尚未确定，皮肤点刺试验或相关过敏原的特定 IgE
 - 考虑对接受了维持性口服糖皮质激素或高剂量 ICS 治疗的患者进行肾上腺功能的筛查
 - 如果嗜酸性粒细胞 $\geq 300/\mu\text{l}$ ，确定并处理非哮喘原因，包括寄生虫（例如粪类圆线虫血清学或粪便检查）
 - 如果嗜酸性粒细胞增多，例如 $\geq 1500/\mu\text{l}$ ，则需考虑 EGPA 等原因
 - 其他针对性检查（例如 ANCA、鼻窦 CT、BNP、超声心动图），基于临床怀疑。
- 考虑社会/心理支持需求
- 涉及多学科团队护理（如有）
- 邀请患者入组注册研究（如有）或临床试验（如适用）

患者可能有 2 型气道炎症？

- 2 型炎症**
- 嗜酸性粒细胞 $\geq 150/\mu\text{l}$ ，和/或
 - FeNO ≥ 20 ppb，和/或
 - 痰嗜酸性粒细胞 $\geq 2\%$ ，和/或
 - 哮喘是由临床过敏原引起（使用口服糖皮质激素后至少 1-2 周或尽可能在最低口服糖皮质激素剂量时，重复嗜酸性粒细胞和 FeNO 检测，最多 3 次）

注：这些不是附加生物疗法的标准（参见 8）

7 考虑其他治疗

2 型气道炎症

- 考虑依从性检查
- 考虑增加 ICS 剂量 3-6 个月
- 对于特定的 2 型临床表型（例如 AERD），考虑非生物制剂附加治疗。比如 ABPA、慢性鼻窦炎、鼻息肉、特应性皮炎

无 2 型气道炎症证据

- 评估基础内容：鉴别诊断、吸入器技术、依从性、合并症、副作用
- 避免接触（烟草烟雾、过敏原、刺激物）
- 考虑检查（如果有且没有进行）
 - 导痰诱
 - 高分辨率胸部 CT
 - 支气管镜检查用于鉴别/其他诊断
- 考虑附加治疗试验（如果可用且尚未尝试）
 - LAMA
 - 低剂量阿奇霉素
 - 如果在使用维持性口服糖皮质激素，则考虑使用抗 IL4R α *
 - 抗 TSLP[†]（但在使用口服糖皮质激素作为维持治疗的患者中证据不足）
 - 作为最后治疗手段，考虑附加低剂量口服糖皮质激素，但要在实施策略时以尽量减少副作用
- 考虑支气管热成形术（+登记）
- 停止无效的附加治疗

附加 2 型生物疗法是否可用/可负担起？

如果附加的 2 型靶向生物疗法不可及/负担不起

- 考虑使用高剂量 ICS，如果未使用
- 考虑其他附加治疗（例如 LAMA、LM/LTRA，低剂量阿奇霉素）
- 作为最后治疗手段，考虑附加低剂量口服糖皮质激素，但要在实施策略时以尽量减少副作用
- 停止无效的附加治疗

转到第 10 节

目前不符合 T2-靶向生物疗法的资格

转到第 10 节

见缩略语列表（第 12 页）。

*检查当地特定生物疗法的适用标准，因为这些标准可能与列出的标准不同

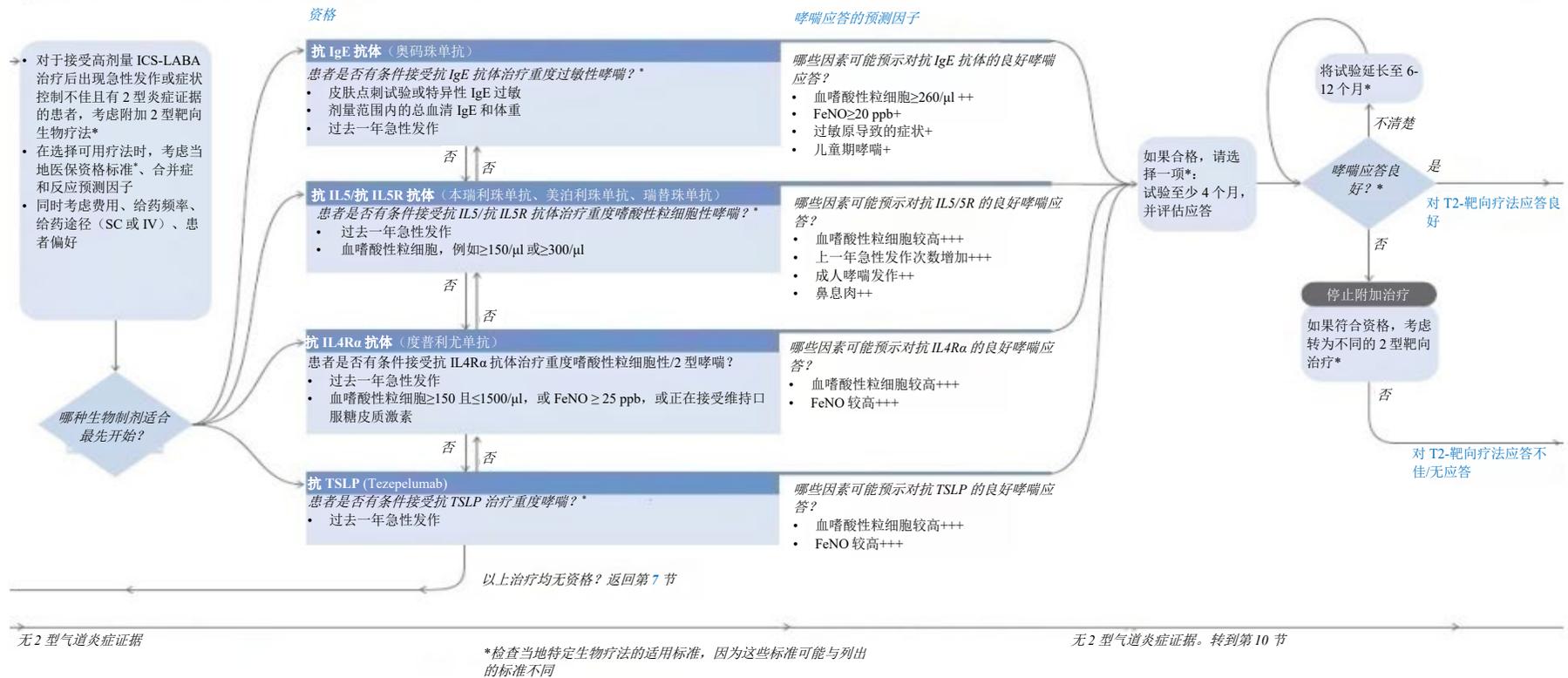
表3-28. 决策树-考虑附加生物制剂的2型靶向治疗

专科护理：重度哮喘门诊（如有）

评估和治疗重度哮喘表型（续）

如第3节所述，继续优化管理（包括吸入技术、依从性、合并症、非药物策略）

8 考虑附加生物制剂 2 型靶向治疗



见缩略语列表（第 12 页）。

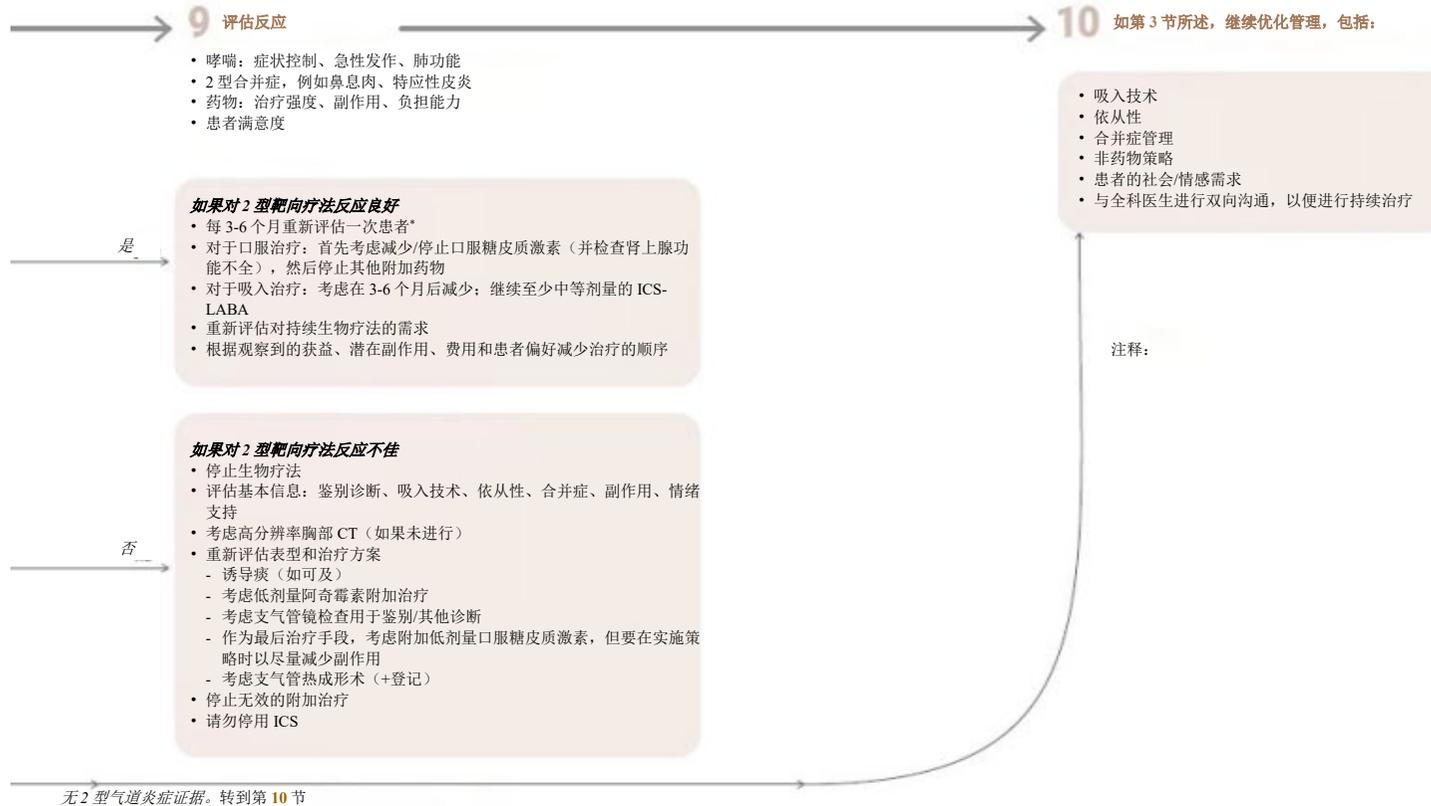
表3-29. 决策树-监测和管理重度哮喘治疗



专科医生与基层医疗合作

监测/管理重度哮喘治疗

继续优化管理



无2型气道炎症证据。转到第10节

*检查当地特定生物疗法的适用标准, 因为这些标准可能与列出的标准不同

见缩略语列表（第12页）。

研究和管理成人和青少年患者中难治性哮喘

1. 确认诊断（哮喘或鉴别诊断）

第 1-5 阶段可在初级或专科治疗中进行。如果患者使用中或高剂量 ICS 和 LABA 等其他控制药物或口服糖皮质激素维持治疗，但仍出现持续性哮喘症状和/或急性发作，或需要高剂量 ICS-LABA 治疗以维持良好的症状控制和预防急性发作，则该患者被归类为难治性哮喘。难治性哮喘并不意味着是“难以治疗的患者”。

尤其是如果有以下情况，在任何阶段均考虑转诊至专科医生或重度哮喘门诊：

- 难以确认哮喘诊断
- 患者经常需要急诊治疗
- 患者需要频繁或维持使用口服糖皮质激素
- 疑似职业性哮喘
- 食物过敏或过敏反应，因为这会增加死亡风险
- 症状提示感染或心脏原因
- 症状提示支气管扩张等并发症
- 患者有多种疾病。

症状是否由哮喘引起？

进行仔细的病史和体格检查，以确定症状是否是哮喘的典型症状，或更可能是由于其他诊断或合并症所致：

- 呼吸困难：慢阻肺病、肥胖、心脏病、功能失调
- 咳嗽：诱导性喉梗阻（也称为声带功能障碍，VCD）、上呼吸道咳嗽综合征（也称为鼻后滴流综合征）、胃食管反流病（GERD）、支气管扩张、ACE（血管紧张素转化酶）抑制剂
- 喘息：肥胖、慢阻肺病、气管支气管软化、VCD。

根据临床怀疑和年龄进行调查（参见表 1-5，第 30 页）。

如何确认哮喘诊断？

确诊非常重要，因为在 12%-50% 假定患有重度哮喘的患者中，哮喘并非正确诊断。⁵⁸⁶ 在支气管舒张剂给药前后进行肺量计检查，以评估基线肺功能，并寻求可变的呼气气流受限的客观证据。如果初始支气管舒张反应性检测为阴性（FEV₁ 增加幅度 ≤ 200 mL 或 ≤ 12%），在停用支气管舒张剂后或有症状时考虑重复使用，或在进一步检查（如支气管激发试验）之前考虑增加或减少控制药物治疗（参见表 1-3，第 28 页）。检查完整的流量-容积曲线，以评估上呼吸道阻塞。如果肺量计检查结果正常或不可用，则为患者提供峰流速仪和日记，用于评估变异性；如果患者能够停用支气管舒张剂（对于 SABA 至少为 6 小时，对于 LABA 为最多 2 天，具体取决于作用持续时间），则考虑进行支气管激发试验。³² 在已接受含 ICS 治疗的患者中确认哮喘诊断的策略见表 1-3（第 28 页）。

长期哮喘患者，由于气道壁重塑或儿童期肺部发育受限，气流受限可能持续存在。首次诊断哮喘时，记录肺功能很重要。如果病史提示为哮喘，但肺量计检查无法确定，应寻求专家建议。

2. 寻找导致症状和急性发作的因素

系统地考虑可能导致症状控制不佳或急性发作或生活质量差并且可以处理的因素。最重要的可变因素包括：

- **吸入技术不正确**（见于最多 80% 的患者）：请患者向您展示他们如何使用吸入装置；与检查清单或视频进行比较。
- **依从性欠佳**（高达 75% 的哮喘患者）：感同身受地询问使用频率（例如，“许多患者不按处方使用吸入装置。在过去的 4 周内，您每周使用多少天——完全没有、一周 1 天、2 天、3 天或更多天？”或“您发现在早上还是晚上更容易记住使用吸入装置？”（参见表 3-23，第 102 页）。询问药物使用的障碍，包括费用和对必要性或副作用的顾虑。检查吸入装置上的日期，如果可用，查看发药数据。如果有电子吸入装置监测，可能有助于筛查依从性不佳。
- **合并症**：评估病史并检查可能导致呼吸道症状、急性发作或生活质量差的合并症。这些症状包括焦虑和抑郁、肥胖、失调、慢性鼻窦炎、诱导性喉梗阻、胃食管反流病、慢阻肺病、阻塞性睡眠呼吸暂停、支气管扩张、心脏病和骨质疏松症引起的驼背。根据临床怀疑进行调查。
- **可变危险因素和触发因素**：识别增加急性发作风险的因素，例如吸烟、环境烟草暴露、家中或工作中的其他环境暴露，包括过敏原（如果致敏）、室内和室外空气污染、霉菌和有害化学物质，以及 β 受体阻断剂或非甾体类抗炎药（NSAID）等药物。对于过敏原，使用皮肤点刺试验或特异性 IgE 检查过敏情况。
- **经常或过度使用 SABA**：经常使用 SABA 导致 β 受体下调和反应减少，⁵⁸⁷ 这反过来导致使用量增加。过度使用也可能是习惯性的。每年 ≥ 3 罐 SABA（相当于平均使用量超过每天一次）与急诊科就诊或住院治疗风险增加相关，无论严重程度如何，^{74,75} 每年 ≥ 12 罐（每月一次）与死亡风险显著增加相关。^{75,100} 雾化 SABA 的风险更高。⁵⁸⁸
- **焦虑、抑郁以及社会和经济问题**：这些在哮喘中非常常见，尤其是难治性哮喘，⁵⁸² 并导致症状、生活质量下降和依从性不佳。
- **药物副作用**：全身性影响，尤其是频繁或持续使用口服糖皮质激素，或长期高剂量 ICS 可能导致生活质量差，并增加依从性不佳的可能性。高剂量或强效 ICS 可能会引起发声困难或鹅口疮的局部副作用，尤其是吸入技术不佳时。考虑药物相互作用，包括使用 P450 抑制剂（如伊曲康唑）时肾上腺抑制的风险。

3. 评估并优化管理

评估并优化哮喘以及第 2 节中确定的合并症和危险因素治疗。有关更多详细信息，请参阅第 3.4 章（第 106 页）。

- **提供哮喘自我管理教育**，并确认患者已有（并知道如何使用）个体化书面或电子哮喘行动计划。如有，请咨询哮喘教育工作者。
- **优化哮喘药物治疗**：确认吸入装置适合患者使用；通过实物演示和教学法检查并纠正吸入技术，在每次访视时再次检查吸入技术。⁵⁸⁹ 解决有意和无意的依从性不佳问题。⁴⁵⁸ 转换为 ICS-福莫特罗维持和缓解治疗方案（如可用），以降低急性发作风险²¹³
- **对于过敏和暴露的患者，考虑非药物附加治疗**，例如戒烟、体育锻炼、³⁶⁷ 健康饮食、减重、黏液清除策略、接种流感疫苗、呼吸练习、避免过敏原（如果可行）。详情见第 88 页表 3-18 后的文本内容。
- **治疗决策树第 2 节中确定的合并症和可变危险因素**，其中有获益证据；然而，没有证据支持无症状胃食管反流病的常规治疗（参见第 107 页）。避免使用使哮喘恶化的药物（ β 受体阻断剂，包括滴眼液；阿司匹林和其他非甾体抗炎药，用于阿司匹林加重性呼吸系统疾病患者，

第 117 页)。如果相关, 请转诊进行心理健康问题的管理。

- 如果尚未尝试, 考虑在中/高剂量 ICS 中**附加非生物制剂的试验**, 例如 LABA、LAMA、LTRA。注意 FDA 对 LTRA 的潜在神经精神影响的黑框警告。²³⁶
- 如果目前未使用, 考虑高剂量 ICS-LABA 试验。

4. 约 3-6 个月后评估反应

安排一次评估访视, 以评估对上述干预措施的治疗应答。评估访视的时间安排取决于临床紧迫性和治疗变化。

在评估对治疗的反应时, 具体评估:

- 症状控制 (频繁出现症状、使用 SABA 缓解药物、夜间因哮喘憋醒、活动受限)
- 自上次访视以来的急性发作及其管理方式
- 药物副作用
- 吸入技术和依从性
- 肺功能
- 患者满意度和顾虑。

进行优化治疗后哮喘是否仍无法控制?

是: 如果哮喘仍未得到控制, 则确诊为重度哮喘。如果截至目前仍没有确定, 如果可能, 将患者转诊至专科医生或重度哮喘门诊。

否: 如果哮喘得到良好控制后, 考虑降级治疗。首先减少/停止口服糖皮质激素 (如果使用), 检查是否有肾上腺功能不全, 然后去除其他附加治疗, 然后减少 ICS 剂量, 但不要停止 ICS。参见表 3-16 (第 83 页), 了解如何逐渐降级治疗。

降级治疗时, 哮喘是否会不受控制?

是: 如果哮喘症状无法控制, 或当高剂量治疗降级治疗时发生急性发作, 则确诊为重度哮喘。恢复患者的既往剂量以恢复良好哮喘控制, 如果尚未转诊的话, 请转诊至专科医生或重度哮喘门诊 (如果可能)。

否: 如果症状和急性发作在降级治疗仍得到良好控制, 则患者没有重度哮喘。继续优化管理。

评估和治疗重度哮喘表型

5. 进一步调查并提供患者支持

应由专科医生进行进一步评估和管理, 如果可以, 最好在具有多学科的重度哮喘门诊进行。该团队可能包括一名经认证的哮喘教育工作者和来自语言病理学、耳鼻喉科、社会工作和心理健康等领域的医务人员。

专家层面可能考虑进行哪些其他检测?

其他检查可能适用于识别不常见的合并症和导致症状和/或急性发作的鉴别诊断。检查应基于临床猜测, 可能包括:

- 血液检查: 全血细胞计数、C 反应蛋白、IgG、IgA、IgM、IgE、真菌沉淀素, 包括曲霉菌
- 临床相关过敏原的过敏检查: 皮肤点刺试验或特异性 IgE 检测 (如果尚未进行)

- 其他肺部检查：肺一氧化碳弥散量；胸部 X 线或高分辨率胸部 CT
- 骨密度扫描，因为使用维持治疗或频繁口服糖皮质激素或长期高剂量 ICS 存在骨质疏松症的风险³¹¹
- 基于临床怀疑的其他针对性检测，例如 ANCA、鼻窦 CT、BNP、超声心动图

如果血嗜酸性粒细胞 $\geq 300/\mu\text{L}$ ，寻找并治疗非哮喘原因，包括寄生虫（例如类圆线虫血清学或粪便检查），因为寄生虫感染可能是血嗜酸性粒细胞增多症的原因，而且在未经治疗的寄生虫感染患者中，口服糖皮质激素或生物疗法可能导致疾病播散。类圆线虫感染通常无症状。⁵⁹⁰

如果发现嗜酸性粒细胞增多，例如血嗜酸性粒细胞 $\geq 1500/\mu\text{L}$ ，则考虑原因，如嗜酸性肉芽肿性多血管炎（EGPA）。

考虑社会/心理支持需求

将患者转诊至支持服务部门（如可及），以帮助其处理哮喘及其治疗带来的情绪、社会和经济负担，在重度急性发作期间和之后也是如此。⁵⁸² 考虑是否需要将患者（包括焦虑和/或抑郁患者）转诊至心理或精神科。

涉及多学科团队治疗（如有）

对重度哮喘患者的多学科评估和治疗可增加合并症的识别，并改善结局。⁵⁹¹

邀请患者入组注册研究（如有）或临床试验（如适用）

系统性数据收集将有助于了解重度哮喘的机制和负担。需要针对重度哮喘进行实用的临床试验，包括比较两种或更多种治疗的研究。出于监管目的设计的随机对照试验中的受试者不一定代表临床实践中的患者。例如，一项注册研究发现，超过 80% 的重度哮喘患者将被排除在评估生物疗法的关键研究之外。²⁸⁸

6 评估重度哮喘表型

下一步是评估患者的炎症表型-是高水平 2 型还是低水平 2 型？

什么是 2 型炎症？

2 型炎症见于大多数重度哮喘患者。其特征为细胞因子，如白介素（IL）-4、IL-5 和 IL-13，通常由适应性免疫系统在识别过敏原时产生。也可能被病毒、细菌和刺激物激活，这些刺激物通过上皮细胞产生 IL-33、IL-25 和胸腺基质淋巴细胞生成素（TSLP）来刺激先天性免疫系统。2 型炎症通常表现为嗜酸性粒细胞升高或 FeNO 升高，并可能伴有特应性和 IgE 升高，而非 2 型炎症通常表现为中性粒细胞升高。⁵⁹²

在许多哮喘患者中，定期正确使用 ICS 时，2 型炎症可迅速改善；这被归类为轻度或中度哮喘。在重度哮喘中，2 型炎症可能对高剂量 ICS 不敏感。可能对口服糖皮质激素有应答，但鉴于其严重不良反应^{308,309} 应寻求替代治疗。

在使用中或高剂量 ICS 加 LABA 或其他控制药物但哮喘未得到控制的成人患者中，前一年有急性发作史、血嗜酸性粒细胞计数较高和 FeNO 水平较高与重度急性发作风险较高相关。⁵⁹³

患者是否有难治性或潜在的 2 型炎症？

如果在患者使用高剂量 ICS 或每日口服糖皮质激素期间发现以下任何一种，应考虑难治性 2 型炎症的可能性：

- 嗜酸性粒细胞 $\geq 150/\mu\text{l}$ ，和/或
- FeNO ≥ 20 ppb，和/或
- 痰嗜酸性粒细胞 $\geq 2\%$ ，和/或
- 哮喘是由临床过敏原引起

需要口服糖皮质激素维持治疗的患者也可能有潜在的 2 型炎症。然而，2 型炎症的生物标志物（嗜酸性粒细胞、痰嗜酸性粒细胞和 FeNO）通常被口服糖皮质激素抑制。因此，如果可能，应在开始口服糖皮质激素（短疗程或维持治疗）之前，或口服糖皮质激素疗程后至少 1-2 周，或在使用口服糖皮质激素最低剂量治疗时进行这些检查。

上述标准建议用于初始评估；嗜酸性粒细胞和 FeNO 标准基于与某些生物制剂反应相关的最低水平。这并非 2 型靶向生物疗法的适用标准，可能有所不同-参见第 8 章和当地标准。

在假设为非 2 型哮喘之前，考虑重复检测嗜酸性粒细胞和 FeNO，最多 3 次（例如，哮喘恶化时，在给予口服糖皮质激素之前，或在口服糖皮质激素疗程后至少 1-2 周，或接受最低可能的口服糖皮质激素剂量时）。一项对使用中高剂量 ICS-LABA 的未控制哮喘患者的研究发现，65% 的患者在 48-56 周内出现嗜酸性粒细胞类别变化。⁵⁹⁴

为什么要使用高剂量 ICS 评估炎症表型？

- 大多数关于 2 型靶向生物制剂的 RCT 证据都是针对这类患者。
- 可变的 ICS 治疗问题，如依从性不佳和吸入技术不正确，是 2 型炎症不受控的常见原因
- 目前，由于生物疗法高昂的成本，一般无法在临床上广泛应用于在正确使用 ICS 后有症状或急性发作和 2 型生物标志物的患者中。

7.1. 如果没有 2 型炎症的证据，考虑其他治疗

如果患者没有持续性 2 型炎症的证据（第 6 章）：

- 评估可能导致症状或急性发作的基本因素：鉴别诊断、吸入技术、依从性、合并症、药物副作用（第 2 章）。
- 建议避免相关暴露（烟草烟雾、污染、过敏原[如致敏，且有证据表明规避后有益]、刺激物、感染）。询问在家和工作中的暴露情况。
- 考虑其他诊断性检查（如果可用且尚未进行）：痰诱导以确认炎症表型、高分辨率胸部 CT、支气管镜检查，以排除异常合并症或其他诊断，如气管支气管软化或声门下狭窄；功能性喉镜检查用于诱导性喉梗阻。
- 考虑进行试验性附加治疗（如果可及且尚未尝试）（但检查特定治疗的当地适用性和医保标准，因为这些标准可能与所列标准有所不同）：
 - LAMA²⁷²
 - 低剂量阿奇霉素（成人），^{292,595} 首先检查痰液中是否存在非典型分枝杆菌，并检查心电图是否存在长 QTc（并在治疗一个月后复查）；考虑抗生素耐药性的可能性）。
 - 如使用维持性口服糖皮质激素，则考虑抗 IL4R α 抗体（更多详情参见第 8 章）
 - 抗 TSLP（胸腺基质淋巴细胞生成素）（但在接受口服糖皮质激素维持治疗的患者中证据不足；更多详细信息参见第 8 章）

作为最后治疗手段，考虑附加低剂量口服糖皮质激素，但要采取尽量减少副作用的策略（例如隔日治疗）。

- 考虑支气管热成形术，登记入组。然而，疗效和长期安全性的证据有限。^{134,354}
- 停止无效的附加治疗。
- 继续优化治疗，包括吸入技术、依从性、非药物策略和治疗合并症（参见第3章和第10章）。

7.2 如果存在2型炎症的证据，则考虑非生物治疗方案

鉴于目前生物制剂治疗费用高，对于使用高剂量 ICS 但 2 型生物标志物仍升高的患者（参见第 5 章），首先考虑非生物治疗方案：

- 通过监测处方或分发记录、血泼尼松水平⁵⁹⁶或电子吸入装置客观评估依从性。⁴⁴⁴一项研究发现，直接观察治疗 5 天后，高水平 FeNO 得到抑制是既往依从性不佳的指标。⁵⁹⁷
- 考虑增加 ICS 剂量 3-6 个月，并再次评估。
- 对于特定 2 型临床表型，考虑非生物附加治疗（参见第 3.4 章，第 106 页）。例如，对于阿司匹林加重性呼吸系统疾病（AERD），考虑 LTRA 附加治疗，并可能进行阿司匹林脱敏（第 117 页）。对于变应性支气管肺曲霉病（ABPA），考虑附加口服糖皮质激素 ± 抗真菌药物（第 118 页）。对于伴或不伴鼻息肉的慢性鼻窦炎，考虑强化鼻内糖皮质激素；可能需要手术建议（第 108 页）。对于特应性皮炎患者，局部类固醇或非类固醇治疗可能有所帮助。

7.3 2 型靶向生物疗法是否可及且经济可承受？

如果不是：

- 若尚未使用，考虑使用较高剂量 ICS-LABA
- 若尚未使用，考虑其他附加治疗，例如 LAMA、LTRA、低剂量阿奇霉素
- 作为最后治疗手段，考虑附加低剂量口服糖皮质激素，但要尽量减少副作用
- 停止无效的附加治疗
- 继续优化治疗，包括吸入技术、依从性、非药物策略和治疗合并症（参见第3章和第10章）。

8 考虑附加 2 型靶向生物治疗

如果可及且价格可承受，考虑附加 2 型靶向生物疗法，用于至少接受高剂量 ICS-LABA 但病情恶化和/或症状控制不佳的患者，以及有过敏或嗜酸性粒细胞生物标志物或需要口服糖皮质激素维持治疗的患者。如果必要，在开始治疗前检查寄生虫感染，并进行治疗（参见第 5 章）。

考虑是否首先使用抗 IgE、抗 IL5/5R、抗 IL4Rα 或抗 TSLP 抗体。选择现有疗法时，请考虑以下事项：

- 患者是否符合当地医保适用标准？
- 2 型合并症，例如特应性皮炎、鼻息肉
- 哮喘反应的预测因子（如下所示）
- 费用
- 给药频率
- 给药途径（静脉输注或皮下注射；可能自行给药）
- 患者偏好。

始终检查当地医保生物疗法的适用标准，因为他们可能会有很大差异。然而，GINA 仅对重度哮喘患者推荐使用生物疗法，且仅在优化治疗后使用。对于任何生物疗法，确保遵循生产企业或监管机构关于储存、给药和给药后监测持续时间的说明。

向患者提供建议，关于如果他们出现任何不良反应（包括超敏反应）该采取哪些措施。GINA 建议，不应在同一天进行哮喘生物疗法首次给药以及 COVID-19 疫苗接种，以便更容易区分两者的不良反应。

在符合多种生物制剂治疗标准的患者中，迫切需要对不同的生物制剂进行头对头比较。

针对重度过敏性哮喘的抗 IgE 附加治疗

监管机构批准的药物可能包括：奥马珠单抗用于治疗 6 岁及以上患者，每 2-4 周一次，皮下注射给药，剂量基于体重和血清 IgE。也可用于鼻息肉和慢性自发性（特发性）荨麻疹。可以自行给药。检查当地监管和医保标准，因为其可能与这些标准有所不同。

机制：与游离 IgE 的 Fc 部分结合，阻止 IgE 与 FcεR1 受体结合，降低游离 IgE 并下调受体表达。

医保的适用标准（除重度哮喘标准外）各不相同，但通常包括：

- 通过皮肤点刺试验或特异性 IgE 检测显示对吸入过敏原过敏，以及
- 当地剂量范围内的总血清 IgE 和体重，以及
- 在过去一年中，急性发作次数超过指定数量。

结局：重度过敏性哮喘 RCT 的荟萃分析：重度急性发作减少 44%；生活质量改善。²⁹⁴ 没有关于 OCS 保护作用的双盲随机对照试验。在对重度过敏性哮喘患者观察性研究进行的荟萃分析中，急性发作率降低 59%，接受 OCS 维持治疗的患者比例降低 41%，症状控制显著改善。⁵⁹⁸ 在鼻息肉患者中，奥马珠单抗改善了主观和客观结局。⁵¹² 关于慢性鼻窦炎伴鼻息肉（CRSwNP）治疗的更多详细信息见第 108 页。一项妊娠期奥马珠单抗注册研究发现先天性畸形风险未增加。⁵⁴⁸

对奥马珠单抗治疗哮喘有良好反应的潜在预测因子：

- 基线 IgE 水平不能预测反应⁵⁹⁹
- 一项临床试验的事后分析发现，血嗜酸性粒细胞 $\geq 260/\mu\text{L}$ ^{600,601} 或 FeNO ≥ 19.5 ppb⁶⁰⁰（这些标准代表在该研究中的中位值）患者中的急性发作次数降幅更大（与安慰剂组比较），但两项大规模观察性研究发现，低或高血嗜酸性粒细胞⁶⁰²⁻⁶⁰⁴ 或者低或高 FeNO⁶⁰⁴ 患者中的急性发作均有所减少。
- 儿童期发病的哮喘
- 提示过敏原诱发症状的临床病史。

副作用：注射部位反应；约 0.2% 的患者发生过敏反应⁶⁰⁵

建议的初始试验：至少 4 个月

抗 IL5 或抗 ILSR 抗体附加治疗重度嗜酸性粒细胞性哮喘

监管机构批准的药物可能包括：≥12 岁：美泊利珠单抗（抗 IL5），100 mg 皮下注射，每 4 周一次，或本瑞利珠单抗（抗 IL5 受体 α），30 mg 皮下注射，每 4 周一次，共 3 剂，然后每 8 周一次。≥18 岁：瑞利珠单抗（抗 IL5），3 mg/kg IV 输注，每 4 周一次。对于 6-11 岁，美泊利珠单抗（抗 IL5），40 mg，SC 注射，每 4 周一次。美泊利珠单抗也可能适用于嗜酸性肉芽肿性多血管炎（EGPA）、嗜酸细胞增多综合征和慢性鼻窦炎伴鼻息肉。可以自行给药。检查当地监管和医保标准，因为其可能与这些标准有所不同。

机制: 美泊利珠单抗和瑞利珠单抗结合循环 IL-5；本瑞利珠单抗结合 IL-5 受体 α 亚基，导致嗜酸性粒细胞凋亡（细胞死亡）。

适用标准（除重度哮喘标准外）：这些标准因产品和医保而异，但通常包括：

- 在过去一年中，重度急性发作次数超过一定数量，以及
- 嗜酸性粒细胞高于当地指定水平（例如 ≥ 150 或 $\geq 300/\mu\text{l}$ ）。服用口服糖皮质激素的患者可能有不同的嗜酸性粒细胞临界值。

结局: 对过去一年有急性发作的重度哮喘患者进行的 RCT 进行荟萃分析，其嗜酸性粒细胞标准不同：抗 IL5 和抗 IL5R 导致重度急性发作减少 47-54%。生活质量、肺功能和症状控制的改善显著，²⁹⁴但低于临床重要差异。所有患者的嗜酸性粒细胞均减少，在本瑞利珠单抗治疗患者中几乎完全消失。⁶⁰⁶事后分析发现，在有和无过敏表型的患者中，美泊利珠单抗或本瑞利珠单抗治疗的临床结局相似。^{607,608}在使用口服糖皮质激素的患者中，与安慰剂相比，美泊利珠单抗⁶⁰⁹或本瑞利珠单抗²⁹⁷能够使中位口服糖皮质激素剂量减少约 50%。在 6 岁及以上易患嗜酸性粒细胞急性发作哮喘的城市儿童中，一项 RCT 显示，与安慰剂相比，皮下注射美泊利珠单抗治疗使急性发作次数减少。²⁹⁸在肺功能、复合哮喘评分（CASI）或医生-患者总体评估方面未观察到差异。²⁹⁸在鼻息肉患者中，美泊利珠单抗改善了主观和客观结局，并减少了手术需求，^{513,514}在鼻息肉和重度嗜酸性粒细胞性哮喘患者中，本瑞利珠单抗改善了两种疾病的主观结局，并改善了生活质量。⁶¹⁰关于鼻息肉治疗的更多详细信息见第 108 页。

对抗 IL5 或抗 IL5R 的良好哮喘反应的潜在预测因子:

- 嗜酸性粒细胞较高（强烈预测）⁶¹¹
- 上一年的重度急性发作次数较多（强烈预测）⁶¹¹
- 成人发病型哮喘⁶¹²
- 鼻息肉⁶⁰⁸
- 基线时口服糖皮质激素维持治疗⁶⁰⁸
- 肺功能低下（一项研究中 $\text{FEV}_1 < \text{预计值的 } 65\%$ ）。⁶¹³

副作用: 在成人中，注射部位反应；过敏反应罕见；试验组和安慰剂组的不良事件大体相似。在儿童中，美泊利珠单抗组观察到的皮肤/皮下组织和神经系统疾病（例如头痛、头晕、晕厥）多于安慰剂组。²⁹⁸

建议的初始试验: 至少 4 个月

重度嗜酸性粒细胞性/2 型哮喘或需要口服糖皮质激素维持治疗的患者附加抗 IL4Ra 抗体

监管机构批准的药物可能包括: 对于 ≥ 12 岁的年龄：度普利尤单抗（抗 IL4 受体 α ），200 mg 或 300 mg，SC 注射，每 2 周一次，用于治疗重度嗜酸性粒细胞性/2 型哮喘；300 mg，SC 注射，每 2 周一次，用于治疗口服糖皮质激素依赖性重度哮喘或伴有中度/重度特应性皮炎。对于患有重度嗜酸性粒细胞哮喘/2 型哮喘的 6-11 岁儿童，通过 SC 注射给药，给药剂量和频率取决于体重。也可用于治疗皮肤疾病，包括中至重度特应性皮炎、慢性鼻窦炎伴鼻息肉和嗜酸细胞性食管炎。可以自行给药。检查当地监管和医保标准，因为其可能与这些标准有所不同。

机制: 与白介素-4 (IL-4) 受体 α 结合，阻断 IL-4 和 IL-13 信号传导

适用标准（除重度哮喘标准外）：这些标准因医保而异，但通常包括：

- 在过去一年中，重度急性发作次数超过指定数量，以及
- 高于指定水平的 2 型生物标志物（例如，血嗜酸性粒细胞 $\geq 150/\mu\text{l}$ 且 $\leq 1500/\mu\text{l}$ ；或 FeNO ≥ 25 ppb）；或需要口服糖皮质激素维持治疗

结局：对未控制的重度哮喘（ACQ-5 ≥ 1.5 ）患者中进行的 RCT 和去年至少有一次急性发作的患者中进行的 RCT 进行荟萃分析：抗 IL4R α 导致重度急性发作减少 56%；生活质量、症状控制和肺功能的改善显著，³⁰³但小于临床重要差异。在事后分析中，基线过敏表型和非过敏表型患者的临床结局相似。⁶¹⁴在口服糖皮质激素依赖性重度哮喘患者中，没有血嗜酸性粒细胞计数或 FeNO 的最低要求，与安慰剂组相比，抗 IL4R α 组的口服糖皮质激素剂量中位数降低 50%。⁶¹⁵在随访中，这些变化在 2 年的随访期间得以保持。⁶¹⁶在 6-11 岁嗜酸性粒细胞哮喘/2 型哮喘患儿中，度普利尤单抗可降低急性发作发生率并改善肺功能，排除了接受口服糖皮质激素维持治疗的儿童。³⁰⁰在慢性鼻窦炎伴有鼻息肉患者中，度普利尤单抗减少了鼻息肉的大小，改善了鼻部症状，减少了口服糖皮质激素或鼻窦手术的需求。^{515,617}关于鼻息肉的更多细节见第 108 页。

度普利尤单抗治疗，哮喘反应良好的潜在预测因子：

- 血嗜酸性粒细胞较高（强烈预测）³⁰¹
- FeNO 较高（强烈预测）³⁰¹

副作用：注射部位反应；一过性血嗜酸性粒细胞增多；罕见的嗜酸性肉芽肿性多血管炎（EGPA）病例。由于证据有限（此类患者被排除在 III 期试验之外），因此不建议基线或历史血嗜酸性粒细胞 $>1,500$ 个细胞/ μL 的患者使用抗 IL4R α 抗体。

建议的初始试验：至少 4 个月

针对重度哮喘的附加抗 TSLP 抗体

监管机构批准的药物可能包括：对于 ≥ 12 岁的儿童：Tezepelumab（抗 TSLP 抗体），210 mg，皮下注射，每 4 周一次。可以自行给药。检查当地监管和医保标准，因为其可能与这些标准有所不同。

机制：Tezepelumab 与循环 TSLP 结合，TSLP 是一种支气管上皮细胞衍生的警报蛋白，涉及哮喘病理生理学的多个下游过程。

适用标准（除重度哮喘标准外）：这些标准因医保而异，但通常包括：

- 去年出现重度急性发作。

在 T2 标志物未升高的患者中，也可考虑使用抗 TSLP（第 7.1 章）

结局：在过去一年内有重度急性发作的重度哮喘患者中进行的两项 RCT 显示，抗 TSLP 抗体使得重度急性发作减少 30%-70%，并改善生活质量、肺功能和症状控制，与过敏状态无关。^{304,618}基线血嗜酸性粒细胞或 FeNO 水平较高与更好的临床结局之间存在明显相关性。⁶¹⁸在接受口服糖皮质激素维持治疗的患者中，与安慰剂相比，抗 TSLP 抗体未使得口服糖皮质激素剂量降低。⁶¹⁹

对抗 TSLP 抗体治疗哮喘的良好反应的潜在预测因子：

- 血嗜酸性粒细胞较高（强烈预测）
- FeNO 水平较高（强烈预测）

副作用：注射部位反应；过敏反应罕见；试验组和安慰剂组的不良事件大体相似

建议的初始试验：至少 4 个月

评估对附加 2 型靶向初始治疗的应答

- 目前，没有良好应答明确定义的标准，但要考虑急性发作、症状控制、肺功能、副作用、治疗强度（包括口服糖皮质激素剂量）和患者满意度
- 如果应答不清楚，考虑将试验延长至 6-12 个月
- 如果没有应答，停止生物疗法，并考虑转换为其他 2 型靶向治疗（如果可及且患者符合资格）。还应考虑患者的生物标志物（间期和急性发作期间，如可用）和任何 2 型合并症（特应性皮炎、鼻息肉等）的治疗应答。如上所述评估治疗应答。

重度哮喘治疗的管理和监测

9. 评估对治疗的应答和影响

在 3-4 个月后评估对附加生物疗法的应答，对于持续治疗，每 3-6 个月评估一次，包括：

- 哮喘：症状控制，例如哮喘控制测试、哮喘控制问卷（ACQ-5）；急性发作的频率和严重程度（例如是否需要口服糖皮质激素）、肺功能
- 2 型合并症，例如鼻息肉、特应性皮炎
- 药物：治疗强度（包括口服糖皮质激素剂量）、副作用、可负担性
- 患者满意度

如果患者对 2 型靶向治疗应答良好：

每 3-6 个月重新评估每种哮喘药物的需求，但不要完全停止吸入治疗。根据开始治疗时观察到的获益、患者的危险因素、药物副作用、费用和患者满意度，确定减少或停止附加治疗的顺序。

对于口服治疗，考虑先逐渐降低或停止口服糖皮质激素，因为其具有显著的不良反应。在重度哮喘的情况下，可通过基于互联网的症状控制和 FeNO 监测的支持来逐渐减量治疗。⁶²⁰ 监测患者的肾上腺功能不全风险，并向患者和基层医生提供关于在受伤、患病或手术期间（长期口服糖皮质激素停用后最长 6 个月）是否需要额外剂量糖皮质激素的建议。继续评估是否存在骨质疏松症，并评估对预防策略的需求，包括双膦酸盐。³¹¹

对于吸入治疗，考虑在 3-6 个月后减少 ICS 剂量，但不要完全停止吸入治疗。目前的共识建议是继续使用至少中等剂量的 ICS。应提醒患者继续接受含 ICS 药物的重要性。

对于生物疗法，目前的共识建议是，一般而言，对于应答良好的患者，在至少治疗 12 个月后并且在使用中等剂量 ICS 治疗哮喘仍然得到良好控制，并且（对于过敏性哮喘）没有进一步暴露于既往有记录的过敏触发因素时，考虑尝试停用生物制剂。在这些研究中，停止生物疗法的研究很少。^{621,622} 许多（但不是全部）患者在停止生物疗法后症状控制恶化和/或急性发作复发。例如，在一项双盲随机对照试验中，与继续治疗的患者相比，停用美泊利珠单抗的患者在 12 个月内发生重度急性发作的患者显著更多。ACQ-5 小幅增加，但组间无显著差异。⁶²³ 已报告了数种生物制剂的长期安全性（长达 5 年或以上）。⁶²⁴⁻⁶²⁶

如果患者对任何 2 型靶向治疗没有良好应答：

停止生物疗法

评估诱发 6 症状、急性发作和生活质量差的基本因素（参见第 2 章）：诊断/鉴别诊断、吸入技术、依从性、可变危险因素和触发因素，包括在家或工作中吸烟和其他环境暴露、合并症，包括肥胖、药物副作用或药物相互作用、社会经济和心理健康问题。

考虑其他检查（如果尚未进行）：高分辨率胸部 CT；诱导痰以确认炎症表型，考虑支气管镜检查进行其他或补充诊断，如果可以，考虑转诊，包括诊断其他情况。

重新评估治疗方案（如果尚未进行），例如：

- 附加低剂量阿奇霉素^{292,595}（仅限成人：首先检查痰液中是否存在非典型分枝杆菌，并检查心电图上是否存在长 QTc（并在治疗一个月后复查）；考虑抗生素耐药性的可能性）
- 最后，考虑附加低剂量口服糖皮质激素维持治疗，但需实施替代治疗和附加双膦酸盐等策略，以尽量减少副作用，³¹¹并提醒患者在疾病或手术期间需要额外的糖皮质激素治疗。
- 考虑支气管热成形术（+登记）。

停止无效的附加治疗，但不要完全停止 ICS

10. 继续对患者治疗进行协作优化

持续管理重度哮喘患者需要患者、基层医生、专科医生和其他医务人员合作，以优化临床结局及提高患者满意度。

继续每 3-6 个月对患者进行一次评估，包括：

- 临床哮喘指标（症状控制；急性发作；肺功能）
- 合并症
- 患者的急性发作危险因素
- 治疗（检查吸入技术和依从性；评估是否需要附加治疗；评估包括口服糖皮质激素在内的副作用；优化合并症管理和非药物策略）
- 患者的社会和情感需求。

评估的最佳频率和定位（基层医师或专科医生）将取决于患者的哮喘控制、危险因素和合并症，以及他们对自我管理的信心，并可能取决于当地医保的要求和专科医生的可及性。

定期沟通以下内容：

- 评估访视的结果（如上所述）
- 患者顾虑
- 哮喘恶化或其他风险的行动计划
- 药物变化（哮喘和非哮喘）；潜在副作用
- 快速评估适应症和联系方式。

第4章. 哮喘恶化和急性发 作的管理

版权所有，

要点

术语

- 急性发作是指与患者平时状态相比，症状和肺功能出现急性或亚急性恶化，或在某些情况下，患者在急性发作期间可能首次出现恶化。
- 经常使用术语还有“发作”、“疾病发作”和“急性重度哮喘”，但它们的含义不同。在与大多数患者的讨论中，最好使用术语“急性发作”。
- 应识别哮喘相关死亡风险增加的患者，并标记以便更频繁地评估。

书面哮喘行动计划

- 应向所有患者提供适合其年龄、当前治疗方案和缓解吸入药物（短效 β_2 受体激动剂[SABA]或吸入性糖皮质激素[ICS]-福莫特罗复合制剂）、哮喘控制水平和健康素养的书面（即印刷、数字或图片形式）哮喘行动计划，以便患者了解如何识别和应对哮喘恶化。
- 在行动计划中，说明何时以及如何改变缓解药物和/或维持药物，必要时使用口服糖皮质激素（OCS），如果治疗后症状无缓解，则接受医疗救治。
- 建议有快速恶化病史的患者在哮喘开始恶化时，立即前往急诊或立即就医。
- 根据症状变化或（仅在成人中）呼气流量峰值（PEF）制定行动计划。

基层医疗机构或急诊中急性发作的管理

- 从呼吸困难程度、呼吸频率、脉搏、血氧饱和度和肺功能评估急性发作严重程度，同时开始 SABA 和氧疗。应遵循感染控制程序。
- 如果出现严重急性发作的体征，安排立即转至急诊，如果患者嗜睡、意识模糊或沉默胸，安排立即转至重症监护室。转诊期间，给予吸入性 SABA 和异丙托溴铵、流量控制吸氧和全身糖皮质激素。
- 开始 SABA 重复给药（在大多数患者中，通过加压定量吸入装置[pMDI]和储雾罐）、早期接受口服糖皮质激素和可控流量氧气治疗（如有）。1 小时后评估症状、血氧饱和度和肺功能的反应。仅严重急性发作时给予异丙托溴铵。对于初始治疗无应答的严重急性发作患者，考虑静脉注射硫酸镁。
- 请勿要求进行常规胸部 X 光检查，也无需常规处方抗生素治疗哮喘急性发作。
- 根据患者的临床状态、肺功能、治疗应答、近期和既往急性发作史以及居家管理的能力决定是否住院治疗。

出院管理

- 在患者回家之前安排长期治疗。这应包括开始含 ICS 的治疗或增加现有含 ICS 治疗的剂量 2-4 周，以及减少缓解药物至按需使用。
- 无论在何处接受治疗，安排任何急性发作后的早期随访。随访时：
 - 评估患者的症状控制和未来急性发作的危险因素。
 - 处方含 ICS 的控制药物治疗，以降低未来急性发作的风险。如果已经接受含 ICS 治疗，则继续增加剂量，持续 2-4 周。
 - 提供书面哮喘行动计划，并在相关情况下，提供关于避免急性发作触发因素的建议
- 检查吸入技术和依从性。

有关 5 岁及以下儿童哮喘急性发作的管理，见第 6 章，第 [187](#) 页。

概况

哮喘急性发作的定义

哮喘急性发作的特征是气促、咳嗽、喘息或胸闷症状进行性加重和肺功能进行性降低，即它们代表患者的日常状态发生变化，需要改变治疗。²⁹ 急性发作可能发生在已有哮喘诊断的患者中，或者偶尔作为哮喘的首发表现。

什么触发了哮喘急性发作？

通常因暴露于外部因素（例如病毒性上呼吸道感染、花粉或污染物）和/或对含 ICS 药物治疗的依从性较差而发生急性发作；然而，一部分患者表现得更严重，且未暴露于已知危险因素。^{627,628} 重度急性发作可能发生在轻度或哮喘症状控制良好的患者中。^{22,219} 表 2-2B（第 38 页）列出了增加患者急性发作风险的因素，其与症状控制水平无关。

常见急性发作触发因素包括：

- 病毒性呼吸道感染，⁶²⁹ 例如鼻病毒、流感病毒、腺病毒、百日咳、呼吸道合胞病毒
- 过敏原暴露，例如草花粉、⁶³⁰ 大豆粉尘、⁶³¹ 真菌孢子
- 食物过敏¹⁰⁵
- 室外空气污染^{111,112,632}
- 季节变化和/或秋季返校⁶³³
- ICS 依从性不佳⁶³⁴
- 严重哮喘急性发作的流行可能会突然发生，给当地卫生系统的应对措施带来很大压力。已报告此类流行病与春季雷暴以及黑麦花粉或真菌孢子⁶³⁵ 以及暴露于大豆粉的环境相关⁶³¹。

识别有哮喘相关死亡风险的患者

除了已知会增加哮喘急性发作的危险的因素外（表 2-2，第 38 页），一些特征还与哮喘相关死亡风险增加有关（表 4-1）。诊断记录中应快速识别一种或多种存在的此类危险因素，并应鼓励这些患者在急性发作期间尽早寻求紧急医疗救治。

表4-1. 增加哮喘相关死亡风险的因素

● 需要插管和机械通气的致死性哮喘病史 ⁶³⁶
● 过去一年因哮喘住院治疗 ^{636,637} 或急诊就诊
● 目前正在使用或最近停用口服糖皮质激素（事件严重程度的标志） ⁶³⁶
● 目前未使用吸入性糖皮质激素 ^{101,636}
● 过度使用短效 β_2 受体激动剂（SABA），尤其是每月使用 1 罐以上的沙丁胺醇（或等效药物） ^{75,121,638}
● 对含 ICS 药物的依从性不佳和/或对书面哮喘行动计划的依从性不佳（或缺乏书面行动计划） ¹¹³
● 精神病或社会心理病史 ¹¹³
● 哮喘患者对食物过敏 ^{499,639}
● 包括肺炎、糖尿病和心律失常在内的几种合并症与因哮喘急性发作住院治疗后死亡风险增加独立相关。 ⁶³⁷

见缩略语列表（第 12 页）。

有关急性发作的术语

学术术语“急性发作（*exacerbation*）”常用于科学和临床文献，但医院研究更常指“急性重度哮喘（*acute severe asthma*）”。然而，术语“急性发作”不适合在临床实践中使用，因为许多患者对其难以发音和记忆。^{640,641} 术语“发作（*flare-up*）”更为简单，并且包括即使无症状也存在哮喘的含义。许多患者和医务人员使用术语“发作（*attack*）”，但其具有广泛且不同的含义，可能不会被视为包括逐渐恶化在内的含义。^{640,641} 在儿科文献中，术语“发作（*episode*）”较为常用，但尚不清楚父母/照护者对该术语的理解情况。

急性发作的诊断

急性发作表示症状和肺功能相对于患者的正常状态发生变化²⁹。与患者既往肺功能或预测值相比，呼气气流的减少可通过肺功能测量指标（如 PEF 或第一秒用力呼气容积（FEV₁⁶⁴²））进行量化。在急性期，这些测量结果比症状更能可靠地反映病情恶化的严重程度。然而，与 PEF 相比，症状出现的频率可能是衡量急性发作时更灵敏的指标。⁶⁴³ 对于存在非典型急性发作表现（以咳嗽为主）的患者，应考虑百日咳的可能性。

少数患者对气流受限的感知较差，可能会出现肺功能显著下降而症状无变化的情况。^{136,148,156} 这尤其会影响有接近致死性哮喘病史的患者，并且似乎在男性中更常见。对于此类患者，可考虑定期进行 PEF 监测。

重度急性发作可能危及生命，治疗需要仔细评估和密切监测。应建议重度急性发作患者及时就医，或根据当地卫生服务组织，前往为急性哮喘患者提供紧急通道的最近机构。

通过书面哮喘行动计划自我管理急性发作

如第 3.3 章（第 98 页）所述，应向所有哮喘患者和哮喘儿童的父母/照护者提供指导性自我管理教育。指导性自我管理教育的定义包括监测症状和/或肺功能、书面哮喘行动计划和医务人员定期评估。⁴⁷¹（对于 5 岁及以下儿童，见第 6 章，第 169 页）。书面（即记录在案的）哮喘行动计划可以采用印刷、数字或图形的形式，以适应患者的需要和文化水平。

一份书面哮喘行动计划有助于患者适当识别和应对哮喘恶化。如需要，其中应包括患者有关缓解药物和/或维持药物变化的具体说明，何时、如何使用口服糖皮质激素（表 4-2），以及何时、如何获得医疗救治。

开始增加维持药物的标准因患者而异。在增加含 ICS 的维持治疗进行评估的研究中，通常是在患者的哮喘控制水平与平时相比出现重要的临床变化时才开始增加用药，例如，如果哮喘症状影响正常活动，或 PEF 下降 >20% 超过 2 天。⁴⁷⁶

对于已经开具抗炎缓解剂处方（按需使用的 ICS-福莫特罗或 ICS-SABA 复合制剂）的患者，可以在使用缓解药物时立即提供少量额外剂量的 ICS 以及速效支气管舒张剂，以作为患者行动计划的第一步；这一方法可降低进展为重度急性发作和需要口服糖皮质激素的风险。在按需使用 ICS-福莫特罗的情况下，与使用 SABA 缓解药物相比，ICS 和福莫特罗似乎均有助于减少重度急性发作。²²⁹ 有关按需使用 ICS-福莫特罗的更多详细信息，包括药物和剂量，请参见表 3-15（第 80 页）。

特定的行动计划模板可用于接受 ICS-福莫特罗维持和缓解治疗的患者⁸ 也可针对处方了仅按需使用 ICS-福莫特罗的患者进行调整。

书面哮喘行动计划的治疗方案-缓解药物

吸入复合制剂 ICS-福莫特罗缓解药物

在成人和青少年中，与仅接受 SABA 治疗相比，按需使用低剂量 ICS-福莫特罗复合制剂缓解症状（无维持治疗）可将需要口服糖皮质激素或需要急诊科就诊或住院的重度急性发作风险降低 65%。¹⁶⁷与每日 ICS+按需使用 SABA 相比，需要急诊科就诊或住院的风险降低了 37%。¹⁶⁷即使在小幅增加 ICS-福莫特罗剂量治疗 1 天后，与单独使用相同剂量的 SABA 相比，随后 3 周内重度急性发作的风险也有所降低。⁷⁹关于相关证据的详细信息见第 68 页和第 71 页。

在成人、青少年和 6-11 岁儿童中，与相同或更高剂量的 ICS 或 ICS-LABA 相比，ICS-福莫特罗维持和缓解药物治疗（MART）降低了重度急性发作的风险，症状控制相似。^{213,245,268}关于相关证据的详细信息见第 74 页和第 76 页。

关于按需使用 ICS-福莫特罗的药物和剂量的信息总结见第 80 页表 3-15。对于成人和青少年，相关证据为通过干粉吸入装置使用布地奈德-福莫特罗 200/6 mcg 标示剂量（160/4.5 mcg 递送剂量），对于 6-11 岁儿童，相关证据为通过干粉吸入装置使用布地奈德-福莫特罗 100/6 mcg 标示剂量（80/4.5 mcg 递送剂量）。处方 ICS-福莫特罗作为缓解药物（联合或不联合 ICS-福莫特罗维持治疗）的患者应在需要缓解症状时吸入 1 吸 ICS-福莫特罗缓解药物。如有必要，可在数分钟后使用额外剂量。当症状复发时（即使在 4 小时内）也使用额外剂量，但成人和青少年在任何一天的推荐最大总剂量为布地奈德-福莫特罗 12 吸（总共 72 mcg 福莫特罗[54 mcg 递送剂量]），布地奈德-福莫特罗（儿童）和倍氯米松-福莫特罗（成人）分别为 8 吸（48 mcg 福莫特罗[36 mcg 递送剂量]）。这是按需使用剂量和维持剂量（如使用）的最大总剂量。

如果患者病情迅速恶化，或在 2-3 天内按需增加 ICS-福莫特罗剂量后无缓解，则应联系医疗服务提供者或至医院就医。

吸入复合制剂 ICS-SABA 缓解治疗

对于处方了按需使用的复合 ICS-SABA 缓解药物和含 ICS 维持治疗的成人，推荐剂量为 2 吸布地奈德-沙丁胺醇[舒喘宁]100/100 mcg 标示剂量（80/90 mcg 递送剂量），按需给药，每日最多 6 次。总体而言，在接受第 3-5 级治疗的患者中，与使用 SABA 缓解药物相比，这使得重度急性发作的风险降低了 26%，在接受低剂量 ICS-LABA 或中等剂量 ICS 维持治疗的患者中观察到最大获益。²⁵⁹关于单独使用按需 ICS-SABA（即不使用 ICS 或 ICS-LABA 维持治疗）的证据较为有限（参见第 73 页）。

如果患者病情迅速恶化，或需要在 1-2 天内按需重复给予 ICS-SABA 缓解药物，则应联系医疗服务提供者或至医院就医。

吸入 SABA 缓解药物

对于处方 SABA 支气管舒张剂作为缓解药物的患者，重复给药可暂时缓解，直至引起症状恶化的原因消失或含 ICS 的升级治疗起效。然而，在预防进展为需要口服糖皮质激素的重度急性发作方面，使用 SABA 缓解治疗的有效性低于低剂量 ICS-福莫特罗（联合²¹³或不联合^{202,203}含 ICS 的每日维持治疗）或 ICS-SABA 复合制剂缓解治疗（参见第 3 章）。

如果 1-2 天内重复给予 SABA，表明需要重新评估，若尚未进行，则可能增加含 ICS 治疗。在治疗缺乏应答时，这一点尤其重要。

书面哮喘行动计划的治疗方案-维持药物

低剂量复合 ICS-福莫特罗的维持和缓解治疗 (MART)

在成人和青少年中，与相同或更高剂量的 ICS 或 ICS-LABA 联合按需使用 SABA 相比，快速起效 LABA（福莫特罗）和低剂量 ICS（布地奈德或倍氯米松）单一吸入装置复合制剂作为维持和缓解药物可有效改善哮喘症状控制，⁶⁴⁴ 并减少需要口服糖皮质激素和住院治疗的急性发作^{213,245-248}（A 级证据）。该方案在减少 4-11 岁儿童急性发作方面也同样有效（B 级证据）²⁶⁸。

对于处方 MART 的成人和青少年，24 小时内布地奈德-福莫特罗中福莫特罗的最大推荐总剂量为 72 mcg（递送剂量 54 mcg），倍氯米松-福莫特罗中为 48 mcg（递送剂量 36 mcg）（参见表 3-15，第 80 页）。这种方法不应与其他 ICS-LABA 药物与起效慢的 LABA 联合使用，或缺乏维持和缓解药物方案的疗效和安全性证据。

MART 方案在降低需要口服糖皮质激素的重度急性发作风险方面的获益似乎是由于在哮喘恶化的极早期阶段增加 ICS 和福莫特罗的剂量所致。⁷⁷⁻⁷⁹

在接受 ICS-福莫特罗维持和缓解治疗的患者的行动计划中，通常不需要增加维持治疗剂量。相反，患者会增加 ICS-福莫特罗的按需使用剂量。不同年龄组的药物和剂量的更多详细信息见第 80 页表 3-15。可在线获取针对 MART 定制的行动计划范例。^{8.312}

其他 ICS 和 ICS-LABA 维持治疗方案+按需使用 SABA

在一项系统综述中，ICS 剂量至少加倍的自我管理研究与哮喘结局改善和医疗资源利用减少相关（A 级证据）。⁴⁷⁶ 在安慰剂对照试验中，暂时将 ICS 剂量加倍并无效果（A 级证据）；⁶⁴⁵ 尽管如此，ICS 剂量增加前的延迟时间（平均 5-7 天^{646,647}）可能对此有影响。一些在成人⁶⁴⁸ 和幼儿⁶⁴⁹ 中进行的研究报告称，更高 ICS 剂量可能有助于预防进展为重度哮喘急性发作的哮喘恶化。在一项针对前往基层医疗机构就诊的年龄≥16 岁患者的随机对照试验中，在 PEF 下降后将 ICS 剂量增加 4 倍（平均为 2000 mcg/天二丙酸倍氯米松（BDP）当量）的患者需要口服糖皮质激素的可能性显著降低。⁶⁵⁰ 一项针对前往基层医疗机构就诊、使用 ICS 联合或不联合 LABA 的成人和青少年患者的开放性随机对照试验发现，早期将 ICS 剂量增加 4 倍（达到平均 3200 mcg/天 BDP 当量）与适度减少口服糖皮质激素处方相关。⁶⁵¹ 然而，一项对低剂量 ICS 治疗具有高度依从性的针对 5-11 岁儿童的双盲安慰剂对照研究显示，如果将 ICS 维持治疗的剂量增加 5 倍（达到 1600 mcg BDP 当量），与继续低剂量维持治疗相比，需要口服糖皮质激素的重度急性发作的发生率并无差异。⁶⁵² 根据 ICS 剂量-反应曲线，在此研究中，当背景治疗依从性很好时，增加 ICS 维持治疗的剂量可能收效甚微。

此外，在几项评估 ICS 剂量增加的研究中^{646,647,652}，在开始给予额外的 ICS 之前，必须达到预先指定的症状（±肺功能）恶化水平。这可能有助于解释使用 ICS-福莫特罗维持和缓解治疗时观察到的重度急性发作减少幅度更大，其中在 ICS 和福莫特罗剂量增加之前没有延迟。

在急性恶化的成人中，高剂量 ICS 持续治疗 7-14 天（500-1600 mcg BDP-HFA 当量）的获益与短疗程口服糖皮质激素治疗相当（A 级证据）。⁶⁴⁸ 对于使用 ICS-LABA 复合制剂与按需使用的 SABA 治疗的成人，可通过添加单独的 ICS 吸入装置增加 ICS 剂量（D 级证据）。^{648,651}

白三烯受体拮抗剂

对于使用白三烯受体拮抗剂（LTRA）作为控制药物的轻度哮喘患者，没有关于如何控制哮喘恶化的特定研究。应根据临床医生的判断（D 级证据）。

口服糖皮质激素

对于大多数患者，书面哮喘行动计划应提供关于何时、如何开始口服糖皮质激素治疗的说明。通常，对于以下患者，使用短疗程口服糖皮质激素（例如，成人为 40-50 mg/天，通常持续 5-7 天，⁶⁴⁸B 级证据）：

- 缓解药物和含 ICS 的维持药物增加 2-3 天无临床应答
- 迅速恶化或 PEF 或 FEV₁ <60% 个人最佳值或预测值的 60%
- 有哮喘恶化和突发重度急性发作病史。

对于 6-11 岁的儿童，泼尼松的推荐剂量为 1-2 mg/kg/天，最高为 40 mg/天（B 级证据），通常持续 3-5 天。应告知患者常见的副作用，包括睡眠失调、食欲增加、反流和情绪变化。⁶⁵³ 如果患者开始使用口服糖皮质激素，应联系医生（D 级证据）。

优化哮喘治疗以最大程度降低急性发作风险和口服糖皮质激素的不良反应

- 口服糖皮质激素可在重度哮喘急性发作期间挽救生命，但也要越来越认识到该药物重复治疗的风险。
- 在成人中，口服糖皮质激素的短期不良反应包括睡眠失调、食欲增加、反流、情绪变化、⁶⁵³ 脓毒症、肺炎和血栓栓塞。⁵²⁶
- 在成人中，即使接受 4-5 个疗程的口服糖皮质激素也与糖尿病、白内障、心力衰竭、骨质疏松症和其他数种疾病的剂量依赖性风险显著增加相关。³⁰⁹
- 通过优化吸入治疗，包括关注吸入技术和依从性，可以减少对口服糖皮质激素的依赖。
- 对于成人和青少年，与使用 SABA 缓解相比，使用 ICS-福莫特罗作为 GINA 路径 1 中抗炎缓解剂可降低需要口服糖皮质激素治疗的重度急性发作风险（参见表 3-12，第 [65](#) 页）。

评估治疗应答

如果患者遵循书面哮喘行动计划后哮喘仍继续恶化，或突然恶化，患者应立即就医或前往急诊就诊。

急性发作后自我管理随访

在自我管理急性发作后，患者应前往基层医疗机构进行半紧急评估（例如，在 1-2 周内，但如果处方口服糖皮质激素，则最好在停药之前），以评估急性发作的症状控制和其危险因素（表 2-2，第 [38](#) 页），并确定急性发作的潜在原因。该访视向患者提供了由经培训的哮喘教育工作者或经培训的非专业医护人员进行额外哮喘教育的机会。

应评估书面哮喘行动计划，以确定其是否符合患者的需求。哮喘维持治疗通常可在急性发作后 2-4 周降至先前水平（D 级证据），除非病史表明急性发作发生在长期控制不佳的哮喘背景下。在这种情况下，如果检查了吸入技术和依从性，则可能需要升级治疗（表 3-12，第 [65](#) 页）。

尽管接受了第 4-5 级治疗（或对于 6-11 岁儿童为接受第 4 级治疗），但每年急性发作仍超过 1-2 次的患者，或有数次急诊科就诊的患者，应转诊至专业中心（如有），以进行评估并制定策略，从而降低未来急性发作的风险和暴露于口服糖皮质激素的风险。难治性哮喘和重度哮喘的决策树见第 3.5 章，第 [120](#) 页。

基层医疗机构中哮喘急性发作的管理（成人、青少年、6-11岁儿童）

评估急性发作严重程度

应在迅速开始治疗的同时，进行简要病史和相关体格检查，在病历中记录结果。如果患者出现重度或危及生命的急性发作体征，则应开始 SABA、流量控制吸氧和全身性糖皮质激素治疗，同时安排患者紧急转入急诊，以便更容易获得监测和专业护理。根据资源和专业护理，轻度急性发作通常可以在基层医疗机构中治疗。

病史

病史应包括：

- 当前急性发作的发生时间和原因（如果已知）
- 哮喘症状的严重程度，包括任何限制运动或干扰睡眠的情况
- 任何全身性过敏反应症状
- 哮喘相关死亡的任何危险因素（表 4-1，第 141 页）
- 所有当前缓解及维持药物，包括处方的剂量和装置、依从性、任何近期剂量变化和对当前治疗的应答。

体格检查

体格检查应评估：

- 急性发作严重程度的体征（表 4-3，第 148 页）和生命体征（例如意识水平、体温、脉搏、呼吸频率、血压、整句表达能力、辅助呼吸肌的使用、喘息）。
- 复杂因素（如全身性过敏反应、肺炎、气胸）
- 可解释急性呼吸困难的其他症状（例如心力衰竭、诱导性喉梗阻、异物吸入或肺栓塞）。

客观测量

- 脉搏氧饱和度。儿童或成人的血氧饱和度<90%提示需要积极治疗。FDA 已发布一份安全通讯，提醒医务人员注意，在低氧血症的情况下，脉搏血氧仪可能会高估深肤色人群的血氧饱和度。⁶⁵⁴
- 5 岁以上患者的 PEF（表 4-3，第 148 页）

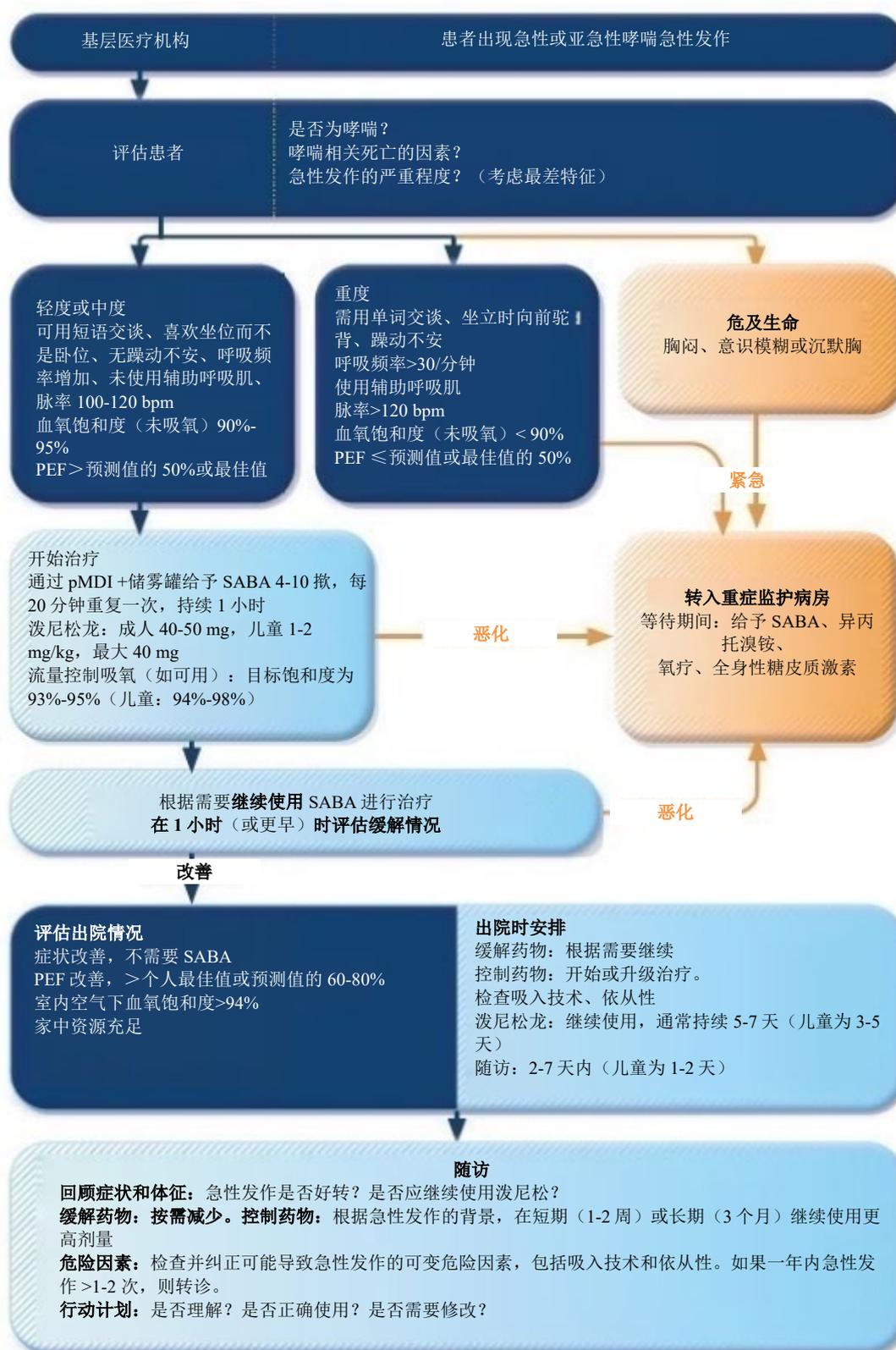
基层医疗机构中治疗急性发作

主要的初始治疗包括重复给予速效吸入支气管舒张剂、早期使用全身性糖皮质激素和控制补氧流量。⁶⁴²目的是快速缓解气流阻塞和低氧血症，解决基础炎症的病理生理学问题，并预防复发。应遵循感染控制程序。

吸入短效 β_2 受体激动剂

目前，吸入性沙丁胺醇（舒喘宁）是治疗急性哮喘的常用支气管舒张剂。对于轻中度急性发作，吸入 SABA 重复给药（第 1 小时每 20 分钟最多 4-10 揿）是实现气流受限快速逆转的有效方法⁶⁵⁵（A 级证据）。在第 1 小时后，所需的 SABA 剂量从每 3-4 小时 4-10 揿增加至每 1-2 小时 6-10 揿不等，或更频繁。如果对初始治疗反应良好，则不需要额外的 SABA（例如，PEF >60-80%预测值或个人最佳值，持续 3-4 小时）。

表4-3. 基层医疗机构中哮喘急性发作的管理（成人、青少年、6-11岁儿童）



见缩略语列表（第 12 页）。

通过 pMDI 和储雾罐或 DPI 递送 SABA 可使肺功能改善，与通过雾化器递送相似（A 级证据）；^{655,656}然而，这些研究未纳入急性重度哮喘患者。最具成本效益的给药途径是 pMDI 和储雾罐，⁶⁵⁷但前提是患者可以使用该装置。由于存在静电荷，一些储雾罐在使用前需要用清洁剂进行预清洗。应遵循生产企业的建议。

ICS-福莫特罗复合制剂治疗哮喘急性发作

ICS-福莫特罗复合制剂（布地奈德-福莫特罗或倍氯米松-福莫特罗）目前被广泛用作抗炎缓解剂，作为成人和青少年常规哮喘管理的一部分，因为与使用 SABA 缓解相比，可降低重度急性发作和口服糖皮质激素暴露的风险（GINA 路径 1，第 58 页）。如果需要，一天内最多可使用 12 吸布地奈德-福莫特罗 200/6 mcg（或 8 吸倍氯米松-福莫特罗 100/6）（药物和剂量的详细信息见第 80 页表 3-15）。

一项在急诊科平均 FEV₁ 预测值为 42%-45% 的成人和青少年患者中进行的随机对照试验比较了 2 吸布地奈德-福莫特罗 400/12 mcg（递送剂量 320/9 mcg）与 8 吸沙丁胺醇（舒喘宁）100 mcg（递送剂量 90 mcg）的效果，5 分钟后再次重复给予这些剂量；所有患者均接受口服糖皮质激素。3 小时内的肺功能相似，但 SABA 组的脉搏较高。⁶⁵⁸早期 RCT 的荟萃分析发现，福莫特罗在治疗急性哮喘方面的疗效和安全性与沙丁胺醇（舒喘宁）相似。⁶⁵⁹福莫特罗目前已不再用于此目的，但没有证据表明布地奈德-福莫特罗在治疗哮喘急性发作方面的有效性较差。⁶⁵⁹需要对此进行更多的研究。尚无关于在急诊科使用 ICS-SABA 复合制剂的已发表数据。

流量控制吸氧（如有）

氧疗应根据脉搏血氧饱和度（如可用）进行测定，以将血氧饱和度维持在 93%-95%（6-11 岁儿童为 94%-98%）；请注意上述 FDA 关于在深肤色人群中可能高估血氧饱和度的注意事项（第 147 页）。在住院治疗的哮喘患者中，与高浓度（100%）氧疗相比，流量控制氧疗的死亡率更低，结局更好⁶⁶⁰⁻⁶⁶³（A 级证据）。如果无法进行血氧监测，也不应停止氧疗，应监测患者的病情恶化、嗜睡或疲劳，因为存在高碳酸血症和呼吸衰竭的风险。⁶⁶⁰⁻⁶⁶³如果进行辅助吸氧，成人的血氧饱和度应保持不高于 96%。⁶⁶⁴

全身性糖皮质激素

应及时给予口服糖皮质激素，尤其是如果患者病情恶化，或在就诊前已增加缓解药物和含 ICS 的维持药物（B 级证据）。成人泼尼松龙的推荐剂量为 1 mg/kg/天或等效剂量，最高 50 mg/天，6-11 岁儿童为 1-2 mg/kg/天，最高 40 mg/天。成人的口服糖皮质激素通常应持续 5-7 天^{665,666}，儿童的口服糖皮质激素通常应持续 3-5 天⁶⁶⁷（B 级证据）。应告知患者常见的短期副作用，包括睡眠失调、食欲增加、反流和情绪变化。⁶⁵³在成人中，短期口服糖皮质激素治疗后脓毒症和血栓栓塞的风险也有所增加。⁵²⁶虽然口服糖皮质激素可挽救急性重度哮喘患者的生命，但成人使用 4-5 个疗程与长期不良反应（如骨质疏松症、骨折、糖尿病、心力衰竭和白内障）的风险呈剂量依赖性增加。³⁰⁹这突显了在任何重度急性发作后优化哮喘管理以降低进一步急性发作风险的重要性（参见第 3.2 章，第 53 页）。

含 ICS 的维持治疗

应向已处方含 ICS 药物维持治疗的患者提供关于在未来 2-4 周内增加剂量的建议，总结见表 4-2（第 146 页）。目前未使用控制药物的患者应开始接受含 ICS 的治疗，因为不再建议使用 SABA 单药治疗哮喘。需要医疗救治的急性发作表明患者未来急性发作的风险增加（表 2-2，第 38 页）。

抗生素（不推荐）

没有证据支持常规使用抗生素治疗急性哮喘急性发作，除非有肺部感染的确凿证据（例如发热和脓痰或肺炎影像学证据）。⁶⁶⁸

评估治疗应答

在治疗期间，应密切监测患者，并根据其应答调整治疗剂量。出现重度或危及生命的急性发作体征（表 4-3，第 148 页）、对治疗无应答或持续恶化的患者应立即转至重症监护科室。应密切监测对 SABA 治疗应答轻微或缓慢的患者。

对于大多数患者，在开始 SABA 治疗后可以监测其肺功能。应继续额外治疗，直至 PEF 或 FEV₁ 达到平台期或（理想情况下）恢复至患者之前的最佳状态。然后，可以决定是否将患者送回家或转诊至重症监护室。

随访

出院用药应包括规律的含 ICS 维持治疗药物（参见第 80 页表 3-15 和第 157 页表 4-5）、按需使用的缓解药物（低剂量 ICS-福莫特罗、ICS-SABA 或 SABA）和短期口服糖皮质激素。不建议仅使用 SABA 治疗。出院前应检查吸入技术和依从性。应建议患者仅按需使用缓解吸入剂，而不是常规使用。根据临床和社会环境，应安排约 2-7 天后的随访。

在评估访视时，医务人员应评估急性发作是否已消失，以及是否可以停止口服糖皮质激素。他们应评估患者的症状控制水平和危险因素；探索急性发作的潜在原因；并评估书面哮喘行动计划（或如果患者尚未制定计划，则提供计划）。含 ICS 的维持治疗通常可在急性发作后 2-4 周恢复至急性发作前水平。但是，如果急性发作之前提示出现哮喘长期控制不佳的症状，且吸入技术和依从性良好，则可能需要升级治疗（表 3-12，第 65 页）。

急诊科哮喘急性发作的管理（成人、青少年、6-11岁儿童）

重度哮喘急性发作是危及生命的紧急医疗情况，在急诊科等急性护理环境中应采用最安全的方式进行管理（表 4-4）。应遵循感染控制程序。重症监护室的哮喘管理超出本报告的范围，读者可参考综合评述。⁶⁶⁹

评估

病史

应在迅速开始治疗的同时进行简要病史和体格检查。包括：

- 当前急性发作的发生时间和原因（如果已知）
- 哮喘症状的严重程度，包括任何限制运动或干扰睡眠的情况
- 任何全身性过敏反应症状
- 哮喘相关死亡的危险因素（表 4-1，第 141 页）
- 所有当前缓解药物和维持药物，包括处方的剂量和装置、依从性、任何近期剂量变化和对当前治疗的应答。

体格检查

体格检查应评估：

- 急性发作严重程度的体征（表 4-4），包括生命体征（例如意识水平、体温、脉搏、呼吸频率、血压、整句语言能力、辅助呼吸肌的使用）
- 复杂因素（如全身性过敏反应、肺炎、肺不张、气胸或纵隔气肿）
- 可解释急性呼吸困难的其他原因（例如心力衰竭、诱导性喉梗阻、异物吸入或肺栓塞）。

客观评估

还需要进行客观评估，因为仅进行体格检查可能无法说明急性发作的严重程度，^{670,671}然而，治疗的重点应是患者，而不是其实验室检查值。

- **肺功能检测：**强烈建议。如果可能，在不过度延迟治疗的情况下，应在治疗开始前记录 PEF 或 FEV₁，但急性哮喘儿童可能无法进行肺量计检查。应每隔一小时监测一次肺功能，直至出现明确的治疗应答或达到平台期。
- **血氧饱和度：**应密切监测，最好通过脉搏血样氧饱和度测定。儿童在海平面室内呼吸空气时，血氧饱和度通常≥95%，血氧饱和度<92%是需要住院治疗的预测因子（C 级证据）。⁶⁷²儿童或成人血氧饱和度<90%表明需要积极治疗。根据临床紧迫性，应在开始吸氧前、或吸氧后 5 分钟或饱和度稳定时评估血氧饱和度。FDA 已发布一份安全通讯，提醒医疗服务提供者注意，在低氧血症的情况下，脉搏血氧仪可能会高估深肤色人群的血氧饱和度。⁶⁵⁴
- **动脉血气测量不是常规要求：**⁶⁷³对于 PEF 或 FEV₁<预测值的 50%的患者，⁶⁷⁴或对初始治疗无应答或仍然恶化的患者，应考虑进行测量。在获得血气分析结果时，应继续补充流量控制吸氧。在哮喘急性发作期间，PaCO₂ 通常低于正常值 (<40 mmHg)。疲劳和嗜睡提示 pCO₂ 可能正在增加，可能需要气道干预。PaO₂<60 mmHg (8 kPa) 和 PaCO₂ 正常或升高（尤其是>45 mmHg, 6 kPa）表明呼吸衰竭。
- **不建议进行常规胸部 X 光检查 (CXR)：**在成人中，如果怀疑并发心肺疾病或存在其他心肺疾病（尤其是在老年患者中），或在治疗无应答且存在气胸导致可能难以作出临床诊断的患者中，应考虑进行 CXR。⁶⁷⁵同样，在儿童中，不建议进行常规 CXR，除非存在提示气胸、实质疾病或异物吸入的体征。与儿童 CXR 阳性结果相关的特征包括发热、无哮喘家族史和局部肺部检查发现病变。⁶⁷⁶

在急诊科等急性护理环境中进行治疗

以下治疗通常同时进行，以实现快速改善。⁶⁷⁷

氧疗

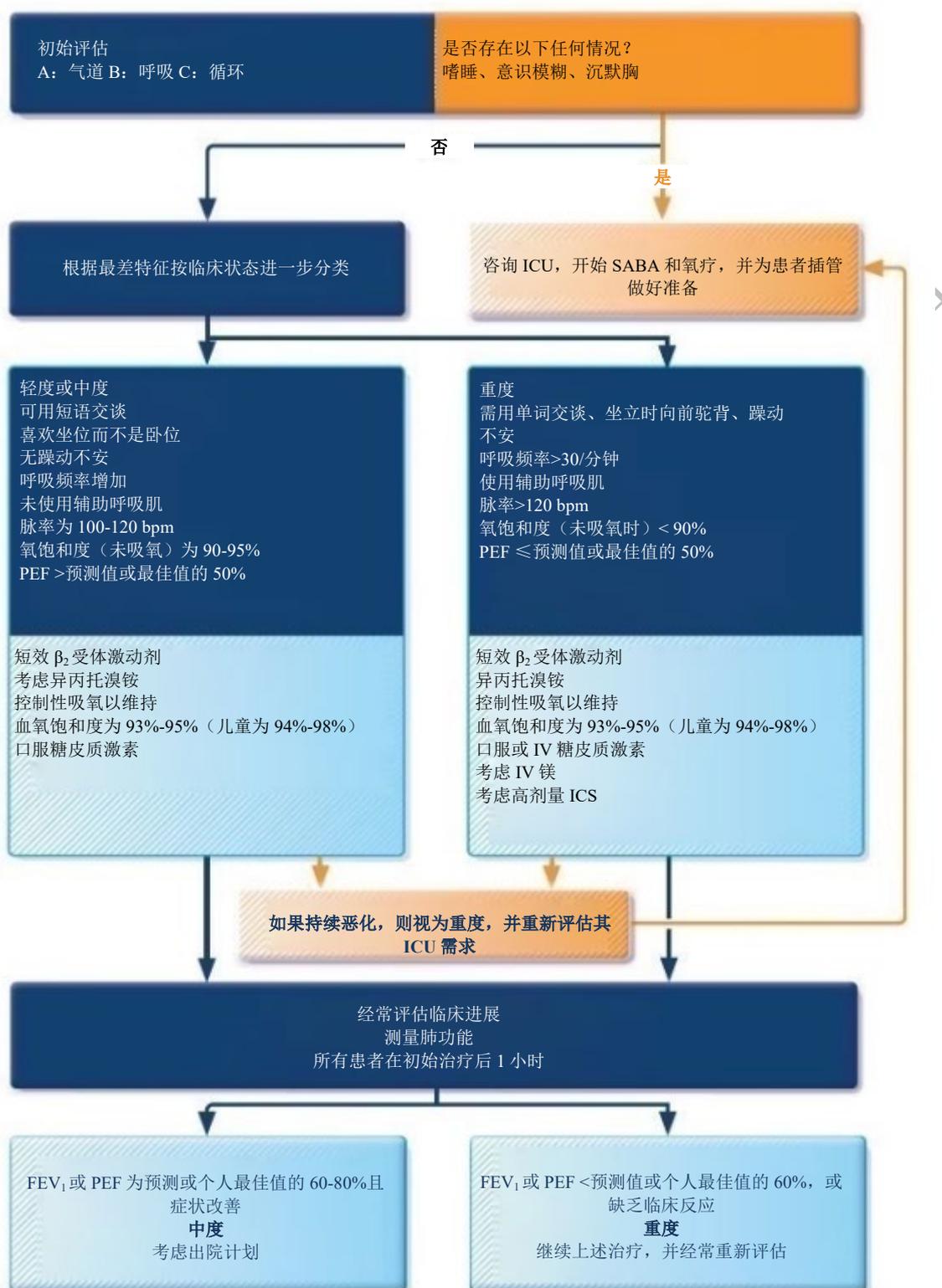
为了达到动脉血氧饱和度为 93-95%（6-11 岁儿童为 94-98%），应通过鼻导管或面罩吸氧。请注意上述 FDA 关于深肤色人群的血氧饱和度可能被高估的警告（第 151 页）。与高浓度（100%）氧疗相比较，重度急性发作患者使用脉搏血氧仪进行控制性低流量氧疗，以维持 93%-95%的血氧饱和度，可以取得更好的生理结局⁶⁶⁰⁻⁶⁶²（B 级证据）。但不能因为没有脉搏血氧仪而停止氧疗（D 级证据）。病情稳定后，可以考虑停止氧疗，并使用脉搏血氧仪指导其持续氧疗需求。

吸入短效 β₂ 受体激动剂

急性哮喘患者应频繁使用吸入性短效 β₂ 受体激动剂（SABA）治疗，如沙丁胺醇[舒喘宁]。最具成本效益且疗效最好的吸入装置是带储雾罐的 pMDI^{655,657}（A 级证据）。该疗法在重度哮喘和致死性哮喘中的应用证据尚不充分。急性哮喘中间歇性与连续性 SABA 的系统综述中主要使用了雾化 SABA，提供了相互矛盾的结果。使用雾化器可传播气溶胶，并可能导致呼吸道病毒传播。⁶⁷⁸

目前的证据不支持在重度哮喘急性发作患者中常规使用静脉注射 β₂ 受体激动剂（A 级证据）。⁶⁷⁹

表4.4. 在急性护理机构（例如急诊科）中管理哮喘急性发作



见缩略语列表（第 12 页）。

ICS-福莫特罗复合制剂作为高剂量SABA的替代药物

吸入沙丁胺醇（舒喘宁）是目前急性哮喘治疗中常用的支气管舒张剂。相关急诊研究⁶⁵⁹和一项布地奈德-福莫特罗⁶⁵⁸研究已经报告福莫特罗与其有类似的疗效和安全性。后一研究显示，高剂量布地奈德-福莫特罗与高剂量SABA具有相似的疗效和安全性。⁶⁵⁸在该研究中，患者接受2剂布地奈德-福莫特罗400/12 mcg（递送剂量320/9 mcg）或8剂沙丁胺醇（舒喘宁）100 mcg（递送剂量90 mcg），每5分钟重复一次，所有患者均接受口服糖皮质激素。⁶⁵⁸虽然还需要开展更多的研究，但比较高剂量福莫特罗与高剂量沙丁胺醇（舒喘宁）治疗急诊相关急性哮喘的早期研究数据的荟萃分析表明，布地奈德-福莫特罗同样有效。⁶⁵⁹福莫特罗目前已不再单独用于此目的。

肾上腺素（用于全身过敏反应）

肌注肾上腺素（肾上腺素）适用于标准治疗以外、与全身性过敏反应和血管性水肿相关的急性哮喘。不推荐常规用于其他哮喘急性发作。

全身糖皮质激素

除成人、青少年和6-11岁儿童中的轻症急性发作外，其他所有急诊中均应使用全身性糖皮质激素，以加快急性发作的缓解并预防其复发^{680,681}（A级证据）。应尽可能在患者就诊1小时内使用全身性糖皮质激素。^{680,682}如果出现以下情况，则在急诊科使用全身性糖皮质激素尤为重要：

- 初始SABA治疗未能实现症状的持续改善
- 患者在使用口服糖皮质激素期间出现急性发作
- 患者既往有需要口服糖皮质激素的既往急性发作史。

给药途径：口服给药与静脉给药同样有效。推荐首选口服给药，因为其使用更快捷，创伤更小，费用也更低。^{683,684}对于儿童，注射液优于口服片剂。口服糖皮质激素需要至少4小时才能实现临床改善。当患者呼吸困难不能吞咽时、呕吐时或当患者需要无创通气或插管时，可静脉给予糖皮质激素。没有证据显示肌肉注射糖皮质激素优于口服糖皮质激素。⁶⁸¹

剂量：成人通常使用的口服糖皮质激素每日剂量相当于50 mg泼尼松龙单剂清晨剂量或200 mg氢化可的松分次剂量。对于儿童，建议泼尼松龙剂量为1-2 mg/kg，最高40 mg/天。⁶⁸⁵

持续时间：发现成人5天和7天疗程分别与10天和14天疗程同样有效（B级证据），^{665,666}对于大多数儿童患者，一般3-5天的疗程已足够。有小型研究显示，儿童和成人口服地塞米松0.6 mg/kg，每日一次，持续1-2天，与泼尼松龙治疗3-5天患者的复发率相似，且呕吐风险较低。⁶⁸⁶⁻⁶⁸⁸但地塞米松代谢副作用较大，口服疗程不应超过2天。如果症状未消退或症状反复，应考虑改用泼尼松龙。所有患者在出院后接受ICS维持治疗的研究表明，在短期⁶⁸⁹或数周⁶⁹⁰内逐渐减少口服糖皮质激素剂量没有获益（B级证据）。

吸入性糖皮质激素

在急诊科：对于未接受全身糖皮质激素治疗的患者，在就诊后1小时内给予高剂量ICS可减少住院需求（A级证据）。⁶⁸²但对于已经接受全身糖皮质激素治疗的成人患者，其研究结论却相互矛盾。⁶⁹¹在儿童中，到达急诊科的最初几小时内给予ICS加或不加全身性糖皮质激素都可能降低住院风险和全身糖皮质激素需求（B级证据）。⁶⁹²总体而言，联合ICS治疗的耐受性良好，但费用可能是一个重要考虑因素，目前尚未确定在急诊科使用ICS治疗哮喘的药物、剂量和疗程。因哮喘急性发作而住院的患者应继续接受或处方含ICS的治疗。

出院回家时: 应为患者处方含 ICS 的持续性治疗, 因为发生重度急性发作是未来急性发作的危险因素 (B 级证据) (表 2-2, 第 38 页), 含 ICS 药物显著降低哮喘相关死亡或住院治疗的风险²²¹ (A 级证据)。不再建议使用 SABA 单药治疗哮喘。对于需要住院治疗的复发、症状和生活质量的短期结局, 一项系统综述发现, 出院后在全身糖皮质激素的基础上加用 ICS 时无显著差异。⁶⁹³ 然而, 一些证据表明, 出院后使用 ICS 与全身性糖皮质激素对轻度急性发作同样有效, 但置信区间较宽 (B 级证据)。⁶⁹³ 治疗费用可能是患者使用高剂量 ICS 的一个重要因素, 需要进一步研究来确定其所起到的作用。⁶⁹³

在急诊就诊或住院后, 首选长期治疗是 ICS-福莫特罗维持和缓解治疗 (MART)。在有 ≥ 1 次重度急性发作病史的患者中, 与相同剂量 ICS 或 ICS-LABA+按需使用 SABA 相比, MART 可使后续 12 个月内重度急性发作的风险降低 32%, 与较高剂量 ICS-LABA+按需使用的 SABA 相比, MART 可使重度急性发作的风险降低 23%。²¹³ 药物和剂量的详细信息见表 3-15 (第 80 页)。

其他治疗

异丙托溴铵

对于中重度急性发作的成人和儿童, 与 SABA 单药治疗相比, 在急诊使用 SABA 和异丙托溴铵 (一种短效抗胆碱能药物) 可减少住院率 (成人为 A 级证据⁶⁹⁴; 对青少年/儿童的级别为 B⁶⁹⁵), PEF 和 FEV₁ 改善幅度更大 (对成人/青少年的证据级别为 A)。⁶⁹⁴⁻⁶⁹⁶ 对于因急性哮喘而住院治疗的儿童, 在 SABA 基础上加用异丙托溴铵并无获益 (包括住院时间未缩短),⁶⁹⁵ 但恶心和震颤的风险有所降低。⁶⁹⁵

氨茶碱和茶碱 (不推荐)

静脉注射氨茶碱和茶碱不应用于哮喘急性发作的管理, 因为其疗效和安全性较差, 而 SABA 相对更为有效和安全。⁶⁹⁷ 氨茶碱治疗时容易引起恶心和/或呕吐。^{695,697} 静脉注射氨茶碱可引起重度和潜在致死性副作用, 尤其是在已接受缓释茶碱治疗的患者中。对于重度哮喘急性发作的成人患者, 与 SABA 单药相比, 增加氨茶碱治疗不能改善结局。⁶⁹⁷

镁

不推荐将静脉注射硫酸镁常规用于哮喘急性发作, 对于就诊时 FEV₁ < 预测值的 25%-30% 的成人、对初始治疗无应答且持续存在低氧血症的成人和儿童、治疗 1 小时后 FEV₁ 仍 < 预测值的 60% 的儿童患者, 在 20 分钟内单剂输注 2 g 硫酸镁, 可以减少其住院率 (A 级证据)。⁶⁹⁸⁻⁷⁰⁰ 在排除了更严重的哮喘患者的随机对照试验中, 在成人和青少年⁷⁰¹⁻⁷⁰³ 或儿童^{702,704} 哮喘急性发作的常规治疗基础上添加静脉或雾化使用镁剂, 与安慰剂治疗相比无获益 (B 级证据)。

氮氧疗法

对比较氮氧和空气-氧的研究的系统综述表明, 这种干预在常规治疗中没有作用 (B 级证据), 但可以考虑用于对标准疗法无应答的患者; 但应考虑可及性、成本和技术问题。⁷⁰⁵

白三烯受体拮抗剂 (LTRA)

在急性哮喘中支持口服或静脉注射 LTRA 作用的证据有限。小型研究表明, 肺功能有所改善^{706,707}, 但这些药物的临床作用和安全性需要更多研究。

抗生素 (不推荐)

没有证据支持常规使用抗生素治疗急性哮喘急性发作, 除非有肺部感染的强力证据 (例如发热或脓痰或肺炎影像学证据)。⁶⁶⁸

无创通气 (NIV)

有关 NIV 在哮喘中作用的证据较弱。一项系统综述纳入了 5 项研究，涉及 206 例接受 NIV 或安慰剂治疗的急性重度哮喘受试者。⁷⁰⁸ 两项研究发现气管插管需求无差异，但一项研究发现 NIV 组的入院率较低。两项研究中均未报告死亡。鉴于研究规模较小，未提供任何建议。如果尝试 NIV，应密切监测患者（D 级证据）。不应在躁狂患者中尝试使用，也不应对患者使用镇静剂，然后进行 NIV（D 级证据）。

镇静剂（必须避免）

哮喘急性发作时应严格避免使用镇静剂，因为抗焦虑药和催眠药具有呼吸抑制作用。已报告使用这些药物与可避免的哮喘死亡之间存在关联。^{709,710}

评估治疗应答

应经常重新评估临床状态和血氧饱和度，并根据患者的应答调整下一步的治疗（表 4-4，第 152 页）。肺功能应在 1 小时后测量，即在前三次支气管舒张剂治疗后，使用强化支气管舒张剂和糖皮质激素治疗但病情仍恶化的患者应重新评估，以转至重症监护室。

住院与急诊科出院的标准

根据评估性分析，治疗开始后 1 小时的临床状态（包括平躺能力）和肺功能是比患者到达医院时状态更为可靠的住院需要预测因子。^{711,712} 建议在入住急诊或离开急诊时考虑的肺量计检查标准包括：⁷¹³

- 如果治疗前 FEV₁ 或 PEF < 预测值或个人最佳值的 25%，或治疗后 FEV₁ 或 PEF < 预测值或个人最佳值的 40%，建议住院治疗。
- 如果治疗后肺功能为预测值的 40-60%，则在考虑患者的危险因素（表 4-1，第 141 页）和随访治疗的可及性后，可考虑出院。
- 如果治疗后肺功能 > 预测值或个人最佳值的 60%，建议在考虑危险因素和随访治疗的可及性后出院。

与入院可能性增加相关的其他因素包括：⁷¹⁴⁻⁷¹⁶

- 女性、年龄较大和非白种人
- 在过去 24 小时内使用超过 8 剂 β₂ 受体激动剂
- 急性发作的严重程度（例如，到达时需要复苏或快速医疗干预、呼吸频率 > 22 次/分钟、血氧饱和度 < 95%、最终 PEF < 预测值的 50%）
- 既往重度急性发作史（例如插管、哮喘入院）
- 需要使用口服糖皮质激素的既往计划外就诊和急诊就诊。

总体而言，决定在急性护理环境中管理的哮喘患者入院/出院时，临床医生应考虑这些危险因素。还应考虑患者的社会环境。

出院计划和随访

从急诊或医院出院到家之前，应安排在 2-7 天（儿童为 1-2 天）内进行随访约诊，以改善哮喘管理的策略，包括药物、吸入装置使用技能和书面哮喘行动计划（表 4-5）。³¹⁶

所有患者均应持续接受含 ICS 的治疗，以进一步降低急性发作的风险。对于成人和青少年，出院后的首选方案是使用抗炎缓解剂 ICS-福莫特罗进行维持和缓解药物治疗（MART），因为与使用 SABA 缓解药物的方案相比，此方案降低未来重度急性发作的风险，并减少对口服糖皮质激素的需求。对于近期有急诊就诊或住院的成人和青少年，在第 4 级开始 ICS-福莫特罗治疗是适当的。关于药物和剂量，请参见表 3-15（第 80 页），一旦患者痊愈且哮喘保持稳定 2-3 个月，则随后可降级维持治疗（请参见表 3-16，第 83 页）。

因哮喘到急诊就诊或住院治疗后的随访

出院后，医疗服务提供者应在随后几周定期对患者进行评估，直至症状得到良好控制，达到或超过个人最佳肺功能。免费的交通和电话提醒等激励措施可改善基层医疗机构的随访，但对长期结局没有影响。³¹⁶

在随访时，再次确保患者的治疗已得到优化，以降低未来急性发作的风险。如果尚未开具处方，则考虑转换为使用抗炎缓解剂 ICS-福莫特罗的 GINA 路径 1。药物和剂量见表 3-15（第 80 页）。检查并纠正吸入技术和依从性。

应将因哮喘到急诊科就诊或住院治疗出院的患者作为哮喘教育计划（如有）的目标人群。尤其是住院治疗的患者，他们更容易接受有关其疾病的信息和建议。医疗服务提供者应借此机会评估：

- 患者对哮喘急性发作原因的理解
- 急性发作的可变危险因素（包括相关情况下的吸烟）（表 3-17，第 85 页）
- 患者对药物用途和正确使用理解，包括含 ICS 维持治疗和抗炎缓解剂（如处方）。
- 患者为应对恶化的症状或峰值流量而需要采取的措施。

急诊科就诊后，包括最佳哮喘治疗、吸入技术和自我管理教育要素（自我监测、书面行动计划和定期评估¹⁷⁷）在内的综合干预计划具有成本效益，并已显示哮喘结局显著改善³¹⁶（B 级证据）。

对于因哮喘住院治疗的患者，尽管在基层医疗机构获得治疗，仍多次前往急诊就诊的患者，应考虑转诊寻求专科建议。由专科医生进行随访可减少后续急诊科就诊或住院，并更好地控制哮喘。³¹⁶

优化哮喘治疗以最大程度降低急性发作风险和口服糖皮质激素的不良反应

- 口服糖皮质激素可在重度哮喘急性发作期间挽救生命，但人们也越来越认识到该药物重复治疗的风险。
- 在成人中，口服糖皮质激素的短期不良反应包括睡眠失调、食欲增加、反流、情绪变化、⁶⁵³ 脓毒症、感染性肺炎和血栓栓塞。⁵²⁶
- 在成人中，即使 4-5 个口服糖皮质激素疗程也与糖尿病、白内障、心力衰竭、骨质疏松症和其他数种疾病的剂量依赖性风险显著增加相关。³⁰⁹
- 通过优化吸入治疗，包括关注吸入技术和依从性，可以减少对口服糖皮质激素的需求。
- 对于成人和青少年，与使用 SABA 缓解药物相比，使用 ICS-福莫特罗作为 GINA 路径 1 中抗炎缓解剂可降低需要口服糖皮质激素治疗的重度急性发作风险（参见表 3-12，第 65 页）。

表4-5. 医院或急诊科治疗后的哮喘出院管理

药物
含吸入性糖皮质激素 (ICS) 的治疗 <p>如果之前未有处方用药, 则在出院前开始 ICS 治疗。首选 ICS-福莫特罗 (MART) 维持和缓解治疗, 因为与使用 SABA 作为缓解药物相比, 降低未来急性发作的风险 (参见表 3-15, 第 80 页)。对于成人/青少年, 出院时从第 4 级开始 MART (表 3-16、表 3-15)。如果处方了加 SABA 缓解药物的 ICS 方案, 则在 2-4 周内逐步增加维持治疗剂量 (表 4-2, 第 146 页)。良好的依从性很重要。</p>
口服糖皮质激素 (OCS) <p>为降低复发风险, 为成人处方至少 5-7 天疗程的口服糖皮质激素 (泼尼松龙或等效药物 40-50 mg/天), 为儿童处方至少 3-5 天疗程的口服糖皮质激素 (1-2 mg/kg/天至最高 40 mg/天)⁷¹⁷ (A 级证据)。停止口服糖皮质激素前评估过程。如果口服糖皮质激素为地塞米松, 仅进行 1-2 天治疗,⁶⁸⁶ 但如果症状未消失或症状反复, 则考虑转为泼尼松龙。</p>
缓解药物-恢复按需使用, 而非规律使用 <p>将患者转为按需使用, 而不是规律使用缓解药物, 频率取决于症状和客观的改善。甚至持续 1-2 周 SABA 常规用药也会导致 β 受体下调、气道高反应性增加和嗜酸性粒细胞炎症增加, 并降低支气管舒张剂治疗应答。^{587,718} 如果在急诊或医院内使用了异丙托溴铵, 可迅速停用, 因为其不太可能提供持续获益。如果在急诊或医院内替代使用了 SABA, 则处方 ICS-福莫特罗作为缓解药物的患者应在出院时恢复使用 SABA。</p>
导致急性发作的危险因素和触发因素 <p>确定可能导致急性发作的因素, 并实施减少可变危险因素的策略 (表 3-17, 第 85 页)。这些可能包括刺激物或过敏原暴露、呼吸道病毒性感染、长期 ICS 治疗不足、依从性问题和/或缺乏书面哮喘行动计划。洗手、佩戴口罩和保持社交/身体距离可以降低感染呼吸道病毒感染风险 (包括流感)。</p>
自我管理技能和书面哮喘行动计划 <ul style="list-style-type: none">● 评估吸入技术 (表 3-22, 第 100 页)。● 在出院时或之后尽快提供书面哮喘行动计划 (表 4-2, 第 146 页) 或评估患者的现有计划。有行动计划和 PEF 仪的急诊科出院患者的结局优于没有这些资源的患者。⁷¹⁹ 对于应用 ICS-福莫特罗作为缓解药物的患者, 使用针对该治疗定制的行动计划模板。⁸ 使用 PEF 仪 (如有使用) 评估吸入技术。● 急性发作进展时, 评估患者对治疗的应答。如果不足, 请查看行动计划并提供进一步的书面指导, 以便在再次恶化时提供帮助。^{719,720}● 在急性发作之前和期间评估患者药物使用的情况。是否迅速增加 ICS 治疗, 增加多少? ICS-福莫特罗缓解药物 (如处方) 是否因症状而增加? 如果需要口服糖皮质激素, 是否有使用; 患者是否出现不良反应? 如果为患者提供了用于后续急性发作的口服糖皮质激素处方, 请注意不合适的使用情况, 因为成人即使接受 4-5 个口服糖皮质激素疗程也会增加严重不良反应的风险。³⁰⁹
随访沟通和就诊 <ul style="list-style-type: none">● 将患者的急诊科就诊/入院、出院指导以及任何治疗变化告知其日常就诊的医生。● 在出院后 2-7 天内进行随访预约 (儿童为 1-2 天), 以确保治疗得以持续。应对患者进行随访, 以确保哮喘症状恢复良好控制, 并确保其肺功能恢复至个人最佳状态 (如已知)。

见缩略语列表 (第 12 页)。

版权所有，

第5章.

具有哮喘、慢阻肺
病或兼具两种特征
的成人患者的诊断
和初始治疗

要点

哮喘和慢性阻塞性肺疾病（COPD）是异质性和重叠疾病

- “哮喘”和“慢阻肺病”是以慢性气道和/或肺部疾病为特征的异质性疾病的典型代表。哮喘和慢阻肺病分别包括几种不同的临床表型，并且可能具有几种不同的潜在机制，而其中一些机制可能同时常见于哮喘和慢阻肺病。
- 哮喘和慢阻肺病的症状可能相似，且诊断标准重叠。

为什么“哮喘”和“慢阻肺病”标签仍然重要？

- 哮喘和慢阻肺病在循证治疗建议上存在极为重要的差异：推荐使用长效 β_2 受体激动剂（LABA）和/或长效抗胆碱能药物（LAMA）单药（即，不推荐吸入性糖皮质激素[ICS]）作为慢阻肺病的初始治疗，但由于哮喘患者存在重度急性发作和死亡的风险，因此在哮喘治疗中仅使用支气管扩张剂是不合适的。
- 这些风险也出现于同时诊断为哮喘及慢阻肺病的患者中，因此为了安全起见，识别不应使用长效支气管舒张剂单药治疗的成人患者非常重要。
- 在慢阻肺病中，由于存在肺炎风险，不应使用高剂量 ICS。

许多患者同时存在哮喘和慢阻肺病的特征

- 鉴别哮喘与慢阻肺病可能很困难，尤其是在吸烟者和老年人中，一些患者可能同时具备哮喘及慢阻肺病特征。
- 术语“哮喘-慢阻肺病重叠”（ACO）或“哮喘+慢阻肺病”是同时具有哮喘和慢阻肺病特征的患者的简单描述。
- 这些术语不是指一种疾病类型。其中包括几种临床表型的患者，这些表型可能由一系列不同的潜在机制引起。
- 仍需更多研究来更好地定义这些表型和机制，与此同时，药物治疗的安全性是重中之重。

诊断

- 有慢性呼吸道症状患者的诊断采用分步法，首先认识到患者可能患有慢性气道疾病，然后将综合征分类为哮喘特征、慢阻肺病特征，两者都有特征或有其他疾病，如支气管扩张。
- 肺功能检查对于确认持续性气流受限至关重要，但可通过连续的峰值流量测量和/或支气管舒张剂前后的测量来检测可变的气流阻塞。

初始治疗的安全性及临床有效性

- **治疗哮喘：**ICS 是重要的，无论是使用 ICS 单药还是与长效支气管舒张剂（LABA）联合使用，均可降低重度急性发作和死亡的风险。未使用 ICS 时，请勿单独使用 LABA 和/或 LAMA 进行治疗。
- **对于既有哮喘特征又有慢阻肺病特征的患者，按哮喘进行治疗。** ICS 治疗对于降低重度急性发作和死亡的风险至关重要。未使用 ICS 时，请勿单独使用 LABA 和/或 LAMA 进行治疗。
- **治疗慢阻肺病：**根据当前 GOLD 2023⁷²¹ 建议进行治疗，即以 LAMA 和 LABA 为初始治疗时，按需加用 SABA；对于任何有住院治疗、需要口服糖皮质激素的急性发作 ≥ 2 次/年或血嗜酸性粒细胞 $\geq 300/\mu\text{l}$ 的患者，均需加用 ICS。
- **所有患者：**提供结构化教育，尤其是关注吸入技术和依从性，并针对其他临床问题进行评估和治疗，包括有关戒烟、免疫、体育运动和管理多种疾病的建议。

鼓励将哮喘+慢阻肺病患者转诊至专家处，因为这些患者的结局通常比仅患有哮喘或慢阻肺病的患者更差。

目的

GINA 策略报告的这一部分的目的是：

- 协助基层临床医生识别典型的哮喘和典型的慢阻肺病，并识别患者何时具有这两种特征。这在老年患者（40 岁或以上）中尤其重要
- 提供有关安全有效的初始治疗的建议
- 为转诊至专科医生评估的指征提供指导。

诊断成人患者哮喘和/或慢阻肺病的背景

为什么“哮喘”和“慢阻肺病”标签仍然重要？

哮喘和慢阻肺病是以气道阻塞为特征的异质性疾病。这些典型标签中的每一项都包括几种可能重叠的不同临床特征（表型）。每种可能还包括不同的炎症类型和不同的潜在机制，其中一些可能同时常见于哮喘和慢阻肺病。⁷²²

最容易识别的哮喘和慢阻肺病表型是儿童/年轻人的过敏性哮喘和老年吸烟者的肺气肿，可清晰区分这些表型。哮喘和慢阻肺病药物治疗的监管研究主要限于明确符合哮喘或慢阻肺病定义的患者。然而，在社区中，哮喘和慢阻肺病的特征可能重叠，尤其是在老年人中。

哮喘和慢阻肺病的治疗建议存在极其重要的差异。特别是，建议在慢阻肺病的初始治疗中单独使用长效支气管舒张剂（即不使用 ICS）治疗，⁵⁹但由于重度急性发作和死亡的风险，此类治疗不适用于哮喘患者。^{135,230,723,724} 数项研究表明，与 ICS-LABA（或 ICS-LABA-LAMA）相比，同时诊断为哮喘和慢阻肺病的患者如果接受 LABA 或 LABA-LAMA 治疗，则住院或死亡风险增加。⁷²⁵⁻⁷²⁷

哮喘和慢阻肺病临床诊断中的挑战

虽然哮喘特征是可变的呼气气流受限，至少最初为此特征（表 1-2，第 25 页），慢阻肺病的特征是持续性气流受限，⁵⁹但哮喘和慢阻肺病的定义并不相互排斥（表 5-1，第 162 页）。这意味着在诊断中和对症治疗时临床特征也很重要。

在慢性或反复存在呼吸道症状的儿童和年轻成人中，鉴别诊断与老年人不同（参见表 1-5，第 30 页）。排除传染病和非肺部疾病（例如先天性心脏病、诱导性喉梗阻）后，儿童和年轻成人中最可能的慢性气道疾病是哮喘。

然而，在有长期哮喘病史的成人中，^{728,729} 可能会发现持续性气流受限。⁷³⁰⁻⁷³⁴ 将其与慢阻肺病进行区分比较困难，尤其如果患者是吸烟者或有其他慢阻肺病危险因素。⁷³⁵⁻⁷³⁸ 另一方面，当慢阻肺病患者中给予速效支气管舒张剂后，可能会有可逆性气流阻塞的证据，而这一特征与哮喘的相关性更强。在病历中，此类患者通常有这两个诊断。^{61,739}

与其他教科书中常见的术语“重叠”保持一致，例如，慢阻肺病与睡眠障碍，胶原血管疾病重叠综合征之间的关联，通常使用描述性术语“哮喘-慢阻肺病重叠”。另一个常见的描述词是“哮喘+慢阻肺病”。

“哮喘-慢阻肺病重叠”是临床实践中常见的描述词，这些患者组成了异质群体，这意味着不是单病种。

哮喘-慢阻肺病重叠的患病率和发病率

在流行病学研究中，报告哮喘-慢阻肺病重叠的患病率为9%至55%，因性别和年龄而变化；^{733,740-742}该范围反映了不同研究者使用了不同标准。据报道，有其中一种或另一种诊断的患者中，有15%至32%是医生诊断的哮喘-慢阻肺病重叠。^{739,743,744}

普遍认为，与单独患有哮喘或慢阻肺病的患者相比，同时具有哮喘和慢阻肺病特征的患者症状负担更重，⁷⁴⁵急性发作更频繁，^{61,731,745}生活质量更差，^{61,740,745}肺功能下降更快，⁷⁴⁵死亡率更高^{731,739}且耗费更多的医疗资源。^{61,746}

表5-1. 当前哮喘和慢阻肺病的定义，以及哮喘-慢阻肺病重叠的临床描述

哮喘
哮喘是一种异质性疾病，通常以慢性气道炎症为特征。临床表现为喘息、呼吸短促、胸闷和咳嗽等呼吸道症状史，这些呼吸道症状随时间变化且强度可变，同时伴有可变的呼气气流受限。[GINA 2023]
慢阻肺病
慢性阻塞性肺疾病（COPD）是一种异质性肺部疾病，其特征为气道异常（支气管炎、细支气管炎）和/或肺泡异常（肺气肿）导致持续性、通常具有进展性的气流阻塞，从而引起慢性呼吸道症状（呼吸困难、咳嗽、咳痰和/或急性发作）。[GOLD 2023] ⁷²¹
哮喘+慢阻肺病，也称为哮喘-慢阻肺病重叠
“哮喘-慢阻肺病重叠”和“哮喘+慢阻肺病”是用于共同描述持续气流受限以及符合哮喘和慢阻肺病临床特征的患者术语。 这不是一种疾病类型的定义，而是临床使用的描述性术语，包括反映不同潜在机制的几种不同的临床表型。

见缩略语列表（第12页）。

具有慢性呼吸道症状患者的评估和管理

1: 病史和临床评估，以确定以下内容:

- 呼吸道症状的性质和类型（可变和/或持续性）
- 哮喘诊断史：儿童期和/或当前
- 暴露史：吸烟和/或暴露于其他慢阻肺病危险因素。

最有助于识别和区分哮喘和慢阻肺病的特征，以及提示患者按哮喘进行治疗以降低重度急性发作和死亡风险的特征，如表5-2所示。

注意事项：考虑其他诊断：其他气道疾病，如支气管扩张和慢性支气管炎，以及间质性肺病等其他形式的肺部疾病，可能也具备一些上述特征。此处提供的诊断方法并不能取代对出现呼吸道症状的患者进行全面评估的必要性，首先应排除心力衰竭等非呼吸系统的诊断。²⁰体格检查可提供支持性信息。

表5-2. 哮喘和/或慢阻肺病患者的初始治疗方法



临床表型-慢性呼吸症状（呼吸困难、咳嗽、胸闷、喘息）成人患者		
<p>极有可能是哮喘 如果有以下几个特征 按哮喘进行治疗</p>	<p>哮喘+ 慢阻肺病的特征 按哮喘进行治疗</p>	<p>可能是慢阻肺病 如果有以下几个特征 按慢阻肺病进行治疗</p>
<p>病史</p> <ul style="list-style-type: none"> • 这些症状随时间变化且强度不一 <ul style="list-style-type: none"> - 触发因素可能包括大笑、运动、过敏原、季节 - 40岁前发病 - 症状自行改善，或使用支气管舒张剂（分钟）或ICS（天至周）改善 • 当前哮喘诊断，或儿童期哮喘诊断 <p>肺功能</p> <ul style="list-style-type: none"> • 可变的呼气气流受限 • 可能存在持续性气流受限 	<p>病史</p> <ul style="list-style-type: none"> • 间歇性或偶发性症状 <ul style="list-style-type: none"> - 可能在40岁之前或之后开始 • 可能有吸烟史和/或其他毒性物质暴露史，或出生体重低或呼吸道疾病史，如结核病 • 任何当前哮喘特征（例如，常见触发因素；症状自行改善，或使用支气管舒张剂或ICS；当前哮喘诊断或儿童期哮喘诊断） <p>肺功能</p> <ul style="list-style-type: none"> • 持续性呼气气流受限 • 支气管舒张试验阴性或阳性 	<p>病史</p> <ul style="list-style-type: none"> • 持续呼吸困难（大多数时间） <ul style="list-style-type: none"> - 40岁后发病 - 体育运动受限 - 曾可能咳嗽/咳痰 - 支气管舒张剂只能提供有限的缓解 • 吸烟史和/或其他毒性物质暴露史，或出生体重低或呼吸道疾病史，如结核病 • 既往或当前未诊断为哮喘 <p>肺功能</p> <ul style="list-style-type: none"> • 持续性呼气气流受限 • 支气管舒张试验阴性或阳性
初始药物治疗（以及治疗合并症和危险因素。参见表3-12）		
<ul style="list-style-type: none"> • 含ICS治疗对于降低重度急性发作和死亡风险至关重要。 <ul style="list-style-type: none"> - 以ICS-福莫特罗作为缓解药物的GINA路径1是首选方案。参见表3-12和表3-15 • 未使用ICS，请勿给予LABA和/或LAMA • 口服糖皮质激素维持治疗仅作为最后治疗方案 	<ul style="list-style-type: none"> • ICS治疗对于降低重度急性发作和死亡风险至关重要。 • 通常还需要LABA和/或LAMA附加治疗 • 根据GOLD接受额外的慢阻肺病治疗 • 未使用ICS，请勿给予LABA和/或LAMA • 口服糖皮质激素维持治疗仅作为最后治疗方案 	<ul style="list-style-type: none"> • 慢阻肺病治疗（参见GOLD报告） <ul style="list-style-type: none"> - 初始LABA-LAMA维持治疗 - 对于有住院治疗、需要口服糖皮质激素的急性发作≥2次/年或嗜酸性粒细胞≥300/μl的患者，根据GOLD推荐添加ICS • 避免使用高剂量ICS，避免维持性口服糖皮质激素 • 不建议使用含有ICS的缓解药物
<p>在2-3个月后将患者进行评估。如果诊断不确定或应答不充分，请咨询专家建议</p>		

见缩略语列表（第12页）。

2: 肺功能检查对于确定以下内容至关重要:

- 存在持续的呼气气流受限
- 可变的呼气气流受限。

最好在初始评估时进行肺量计检查。在临床紧急情况下，可能会延迟到后续访视，但患者开始接受含 ICS 的治疗后，确定诊断更为困难（参见表 1-3，第 28 页）。早期确定（或排除）存在持续的呼气气流受限可避免不必要的试验性治疗或延迟启动其他检查。肺量计检查可以确认持续性气流受限和可逆性（表 5-2，第 163 页，表 5-3，第 164 页）。

如果在 1-2 周内重复在同一流量计上进行呼气流量峰值（PEF）测量，可能有助于确认可逆性气流受限和通过显示变异程度增加来诊断哮喘（表 1-2，第 25 页）。然而，PEF 不如肺量计检查可靠，且 PEF 正常不能排除哮喘或慢阻肺病。

表5-3. 哮喘和慢阻肺病的肺量计检查指标

肺量计检测变量	哮喘	慢阻肺病	哮喘+慢阻肺病
支气管舒张剂使用前 后，FEV ₁ /FVC 正常	与哮喘相符。如果患者 在肺功能正常时出现症 状，则考虑其他诊断。	与慢阻肺病不相符	不相符
支气管舒张剂使用后 FEV ₁ /FVC 降低 (<正常 值下限或<0.7 [GOLD])	表示气流受限，但可能 自行或治疗期间改善	慢阻肺病诊断所需	哮喘+ 慢阻肺病诊 断所需
支气管舒张剂使用后 FEV ₁ ≥80%预测值	与哮喘诊断相符（哮喘 控制良好或处在两次症 状的间歇）	如果支气管舒张剂使用后 FEV ₁ /FVC 下降，则与轻 度持续气流受限相符	如果支气管舒张剂 使用后 FEV ₁ /FVC 下降，则与轻度持 续性气流受限相符
支气管舒张剂使用后 FEV ₁ <80%预测值	与哮喘诊断相符。哮喘 急性发作的危险因素	气流受限严重程度和未来 事件风险（例如死亡率和 慢阻肺病急性发作）的指 标	慢阻肺病和哮喘
支气管舒张剂使用后 FEV ₁ 较基线增加幅度 ≥12%和 200 mL（可逆 性气流受限）。	通常在哮喘病程中的某 个时间出现，但当控制 良好或接受含 ICS 治疗 时消失	常见，当 FEV ₁ 低时更常 见	常见，当 FEV ₁ 低 时更常见
支气管舒张剂使用后 FEV ₁ 较基线增加>12% 和 400 mL（支气管舒张 试验强阳性）。	诊断哮喘的概率高	在慢阻肺病中不常见	与哮喘+ 慢阻肺病 相符

见缩略语列表（第 12 页）。

3: 初始治疗选择 (参见表 5-2, 第 163 页)

治疗哮喘

按照第 3 章所述开始治疗 (表 3-4, A-D, 第 59 页-第 63 页)。药物治疗基于 ICS, 以降低重度急性发作和死亡的风险, 并改善症状控制, 根据需要进行附加治疗, 例如加用 LABA 和/或 LAMA。按需使用低剂量 ICS-福莫特罗可作为缓解药物, 可在轻度哮喘患者中单独使用, 或在中重度哮喘处方维持和缓解疗法患者中将 ICS-福莫特罗作为维持治疗来补充 (参见表 3-12, 第 65 页)。应优化吸入治疗, 以尽量减少对口服糖皮质激素 (OCS) 的使用。

针对慢阻肺病

按现行 GOLD 策略报告开始治疗。⁵⁹ 药物治疗从长效支气管舒张剂 (LABA 和 LAMA) 对症治疗开始。对于过去一年因住院治疗、需要口服糖皮质激素的急性发作 ≥ 2 次/年或嗜酸性粒细胞 $\geq 300/\mu\text{L}$ 的患者, 可按 GOLD 推荐加用 ICS, 但在无 LABA 和/或 LAMA 的情况下不能单独使用 ICS 单药治疗。应优化吸入治疗, 以减少对口服糖皮质激素的使用。对于有慢阻肺病特征的患者, 应避免使用高剂量 ICS, 因为存在肺炎风险。^{747,748}

治疗有哮喘和慢阻肺病特征的患者

开始按照哮喘治疗 (表 3-4, A-D, 第 59 页-第 63 页), 直至进行进一步检查。

ICS 在预防哮喘症状控制不佳患者的发病甚至死亡方面发挥关键作用, 对于这些患者, 即使看起来为症状较轻 (与中度或重度慢阻肺病相比), 也可能存在危及生命的重大风险。⁷⁴⁹ 对于哮喘+慢阻肺病患者, ICS 的起始剂量应为低或中等剂量 (参见表 3-14, 第 67 页), 具体取决于症状水平和不良反应 (包括感染性肺炎) 的风险。

有哮喘和慢阻肺病特征或诊断的患者通常还需要 LABA 和/或 LAMA 的附加治疗, 以进行充分的症状控制。

有任何哮喘特征的患者不应在未使用 ICS 的情况下单独使用 LABA 和/或 LAMA 治疗。 在新诊断为慢阻肺病的社区患者中进行的一项大规模病例对照研究发现, 与 LABA 单药治疗相比, 同时诊断为哮喘的患者接受 ICS-LABA 复合制剂治疗时的慢阻肺病住院和死亡风险较低。⁷²⁵ 在另一项针对年龄 ≥ 66 岁患者的大规模回顾性纵向人群队列研究中, 记录为哮喘伴慢阻肺病的患者如果接受 ICS 治疗, 则症状少和住院率较低; 在慢阻肺病合并哮喘的患者中观察到相似的获益。⁷²⁷

所有慢性气流受限的患者

如 GINA 和 GOLD 报告所述, 提供有关以下方面的建议:

- 治疗可变危险因素, 包括戒烟建议
- 合并症的治疗
- 针对慢阻肺病或哮喘-慢阻肺病重叠, 非药物策略包括体育运动、肺康复和疫苗接种
- 适当的自我管理策略
- 定期随访。

大多数患者在基层医疗水平下, 可以进行令人满意的哮喘和慢阻肺病初始管理。但是, GINA 和 GOLD 策略报告均建议在患者管理的相关时间点 (见下文) 转诊进行进一步诊断。这可能对同时具有哮喘和慢阻肺病特征的患者尤其重要, 因为这与更差的结局和更多的医疗资源使用相关。

4: 转诊进行专科检查（如有必要）

在以下情况下，建议转诊寻求专家建议和进一步诊断评估：

- 患者接受治疗后但仍有持续的症状和/或急性发作/加重。
- 诊断上存在不确定性，特别是怀疑其他诊断时，需要进行相应的检查（例如支气管扩张、结核后瘢痕形成、细支气管炎、肺纤维化、肺动脉高压、心血管疾病和其他呼吸道疾病引起的症状）。
- 疑似哮喘或慢阻肺病患者，存在非典型或其他症状或体征（如咯血、体重显著减轻、盗汗、发热、支气管扩张体征或其他结构性肺病）提示其他肺部诊断。应早期转诊，无需等待哮喘或慢阻肺病经验性治疗。
- 当怀疑为慢性气道疾病时，但哮喘或慢阻肺病的综合征特征很少。
- 患者的合并症可能影响他们的气道疾病的评估和管理，尤其是心血管疾病。
- 如GINA和GOLD策略报告所述，对于有哮喘、慢阻肺病或哮喘-慢阻肺病重叠的患者在疾病管理中也需考虑是否要转诊表5-4（第166页）总结了有时用于区分哮喘和慢阻肺病的专科检查。

表5-4. 用于区分具有哮喘和慢阻肺病特征患者的专科检查

	哮喘	慢阻肺病
肺功能检查		
DLCO 弥散功能	正常（或略微升高）	经常降低
动脉血气分析	两次急性发作之间正常	在更严重的慢阻肺病急性加重之间可能为长期异常
气道高反应性（AHR）	在区分哮喘和慢阻肺病方面作用有限，但 AHR 水平越高，则越倾向于为哮喘	
影像		
高分辨 CT 扫描	通常正常，但可能会观察到空气潴留和支气管壁厚度增加。	可以定量表示空气潴留或肺气肿变化的低衰减区域；可观察到支气管壁增厚和肺动脉高压特征。
炎症标志物		
特异性检测呈阳性（气源性过敏原的特异性 IgE 和/或皮肤点刺试验）	增加过敏性哮喘诊断的概率；对哮喘的诊断不是必需的	不排除慢阻肺病的可能性
FeNO	非吸烟者的高 FeNO 水平（>50 ppb）与嗜酸性粒细胞性气道炎症中度相关。	通常正常 当前吸烟者中较低
血嗜酸性粒细胞增多	支持嗜酸性粒细胞性气道炎症的诊断	可能存在于慢阻肺病，包括急性发作期间的
痰液炎症细胞分析	尚未在大型人群中确定鉴别诊断的作用。	

见缩略语列表（第12页）。

未来研究

迫切需要对此主题进行更多研究，以指导更好的识别和安全有效的治疗。没有哮喘或慢阻肺病“典型”特征的患者，或同时具有这两种特征的患者，通常被排除在大多数针对气道疾病的治疗性干预措施的随机对照试验和许多机制研究以外。

未来的研究应包括对有呼吸道症状或慢性气流受限的广泛患者人群进行临床和生理特征、生物标志物、结局和潜在机制的研究。同时，本章从临床医生的角度，特别是基层医生和非肺专科医师的角度，提供了有关诊断和初始治疗的临时建议。需要进一步的研究来提供基于证据的定义，并对存在哮喘—慢阻肺病重叠特征的患者进行更详细的分类，并鼓励发展用于临床的特定干预措施。

第6章
5岁及以下儿童的
哮喘诊断和管理

版权所有，

6.1. 诊断

要点

- 5 岁及以下儿童中大部分患儿会反复出现喘息，通常伴有病毒性上呼吸道感染。因此，很难确定这是否是出现哮喘初始症状的时间。
- 以前的喘息表型分类（发作性喘息和多诱因性喘息；或一过性喘息、持续性喘息和迟发性喘息）似乎无法识别稳定的表型，且其临床有效性不确定。但是，新的研究表明将提出更具临床相关性的表型，并且可能进行针对表型的治疗。
- 如果具有喘息病史的幼儿出现以下症状，则更有可能诊断为哮喘：
 - 运动、大笑或哭泣，或无明显呼吸道感染时出现喘息或咳嗽
 - 直系亲属有其他过敏性疾病（湿疹或过敏性鼻炎）、过敏原致敏或哮喘病史
 - 低剂量吸入性糖皮质激素（ICS）+按需使用短效 β_2 受体激动剂（SABA）缓解药物治疗 2-3 个月临床改善，停药后恶化。

幼儿哮喘和喘息

哮喘是儿童期最常见的慢性疾病，也是儿童期慢性疾病发病的主要原因，通过学校缺课、急诊就诊和住院来衡量。⁷⁵⁰哮喘通常始于儿童早期；在多达一半的哮喘患者中，症状始于儿童期。⁷⁵¹男性哮喘发病时间早于女性。⁷⁵²⁻⁷⁵⁴

目前还没有任何干预措施被证明可以预防哮喘的发展或改变其长期的自然进程。大多数 3 岁以上的哮喘儿童存在特异性，对过敏原特异性致敏（尤其是多种早期致敏）是哮喘发展的最重要危险因素之一。⁷⁵⁵

病毒诱发喘息

反复喘息发生在大部分 5 岁及以下儿童中。通常与上呼吸道感染（URTI）相关，该年龄组儿童每年约发生 6-8 次喘息。⁷⁵⁶一些病毒感染（呼吸道合胞病毒和鼻病毒）与整个儿童期反复喘息相关。该年龄组的喘息是一种高度异质性疾病，并非所有喘息都是哮喘。无论儿童是否患有哮喘，大多数幼儿的喘息发作都是病毒引起。因此，可能难以确定喘息伴呼吸道感染是真正的孤立事件还是由于儿童哮喘出现的反复的临床表现。^{754,757}在 1 岁以下的儿童中，细支气管炎可能伴有喘息。通常还伴有其他胸部体征，如听诊时发现湿啰音。

喘息表型

之前，提出了两种主要的喘息分类（称为“喘息表型”）：

- **根据症状分类：**⁷⁵⁸ 这基于儿童是否仅出现**发作性喘息**（间歇出现喘息，通常与上呼吸道感染相关，发作间隔期间无症状）或**多诱因性喘息**（发作间期也出现偶发性喘息，例如睡眠期间或活动、大笑或哭泣时）。
- **基于时间趋势的分类：**该分类系统最初基于对队列研究数据的回顾性分析。⁷⁵⁴其中包括**一过性喘息**（症状在 3 岁之前开始和结束）；**持续性喘息**（症状在 3 岁之前开始，并持续至 6 岁之后）和**迟发性喘息**（症状在 3 岁之后开始）。这些分类模式已在后续研究中使用无监督的统计方法得到证实。^{759,760}

然而，在“真实生活”临床情况下，难以前瞻性识别某一患儿为某一表型，这些以及其他分类和哮喘预测系统的临床实用性仍然将是未来研究的热点。例如，在药物依从性高的研究环境中进行的一项研究发现，每日ICS治疗可减少特征为“室内宠物暴露致敏”或“多重致敏伴湿疹”的学龄前儿童的急性发作，但此结果不适用于特征为“极轻微致敏”或“烟草烟雾暴露致敏”的儿童。⁷⁶¹

哮喘的临床诊断

在5岁及以下儿童中确诊哮喘具有挑战性，因为喘息和咳嗽等偶发性呼吸道症状也常见于无哮喘的儿童，尤其是0-2岁儿童，^{762,763}并且无法常规评估该年龄组的气流受限或对支气管舒张剂的反应性。根据病毒性呼吸道感染期间和两次感染之间的症状模式，⁷⁶⁴基于概率的方法可能有助于与父母/照护者的讨论（表6-1和2）。这样就可以对个体是否进行控制药物治疗做出决定。为每位儿童做个体化决定以避免过度治疗或治疗不足，这一点很重要。

表6-1. 5岁及以下儿童哮喘诊断的概率



5岁及以下儿童出现提示哮喘的症状

如表6-1、6-2和6-3所示，5岁及以下儿童的哮喘诊断通常基于：

- 症状模式（反复喘息、咳嗽、呼吸困难[通常表现为活动受限]和夜间症状或憋醒）
- 存在发生哮喘的危险因素，如特异性疾病家族史、过敏原致敏、过敏或哮喘，或个人食物过敏或特应性皮炎史
- 对控制药物的治疗应答。
- 排除其他诊断。

表 6-1 为示意图，显示了 5 岁及以下儿童因病毒引起的咳嗽、喘息或呼吸费力，根据症状模式，估计诊断为哮喘的概率^{765,766}。

许多幼儿因病毒感染而出现喘息，可能很难决定何时应该给予儿童控制药物治疗。应考虑喘息发作的频率和严重程度以及症状的时间模式（仅病毒性感冒或与其他触发因素相关）。任何控制药物治疗均应视为经验性治疗，并安排在 2-3 个月后进行随访以评估治疗应答。因为大部分儿童的症状模式往往会随时间而变化，所以评估治疗应答也很重要。因此，幼儿哮喘的诊断主要基于症状的反复性，结合对家族史和体格检查结果的仔细临床评估，并仔细考虑了不同鉴别诊断的可能性。有过敏性疾病家族史，或存在特应性或过敏原致敏，提供了额外的预测支持，因为早期过敏原致敏增加了喘息儿童发生持续性哮喘的可能性。⁷⁵⁵

表6-2. 在5岁及以下儿童中提示为哮喘诊断的特征

特征	提示为哮喘的特征
咳嗽	<ul style="list-style-type: none"> 反复或持续干咳，可能在夜间加重或伴有喘息和呼吸困难 运动、大笑、哭泣或烟草烟雾暴露时发生咳嗽，尤其是在无明显呼吸道感染的情况下
喘息	<ul style="list-style-type: none"> 反复喘息，包括在睡眠期间或在活动、大笑、哭泣或烟草烟雾暴露或空气污染等触发因素的情况下
呼吸困难或呼吸沉重或呼吸短促	<ul style="list-style-type: none"> 运动、大笑或哭泣时发生
活动减少	<ul style="list-style-type: none"> 不像其他孩子那样跑步、玩耍或大笑；在步行时更早出现疲劳（希望被抱着）
既往或家族史	<ul style="list-style-type: none"> 其他过敏性疾病（特应性皮炎或过敏性鼻炎、食物过敏）。直系亲属哮喘
使用低剂量 ICS（表 6-6，第 183 页）加按需 SABA 的诊断性治疗	<ul style="list-style-type: none"> 在 2-3 个月的低剂量 ICS 治疗过程中出现临床改善，停止治疗后恶化

见缩略语列表（第 12 页）。

喘息

喘息是 5 岁及以下儿童哮喘的最常见和特异性症状。喘息以几种不同的模式出现，但反复喘息、睡眠期间或活动、大笑或哭泣等触发因素导致的喘息，提示哮喘诊断。因为父母/照护者可能会将任何呼吸噪声描述为“喘息”，所以应由临床医生进行确认，这点很重要。⁷⁶⁷ 一些文化中并没有“喘息”一词。

喘息的解释可能因以下原因而有所不同：

- 观察者（例如父母/照护者与医疗保健提供者）
- 环境背景因素（例如，高收入国家/地区与肺部寄生虫高发地区）
- 文化背景（例如，某些症状的相对重要性在不同文化之间可能不同，呼吸道疾病的诊断和治疗也是如此）。

表6-3. 哪些症状特征提示为哮喘？

- 您的孩子是否出现喘息？喘息是一种来自胸部而非喉咙的高音调噪音。使用视频问卷⁷⁶⁸或要求父母/照护者在智能手机上记录发作，如可用，可以帮助确认是否存在喘息，并与上呼吸道异常进行鉴别。
- 您的孩子是否因咳嗽、喘息或呼吸困难、呼吸沉重或呼吸短促而在夜间醒来？
- 您的孩子是否因咳嗽、喘息或呼吸困难、呼吸费力或呼吸短促而不得不停止跑步或玩耍的时候不能太用力？
- 您的孩子在大笑、哭泣、与动物玩耍或暴露于浓烈气味或烟雾时，是否会咳嗽、喘息或出现呼吸困难、呼吸沉重或呼吸短促？

在有呼吸道症状的儿童中，其他特征可能有助于支持哮喘的诊断。

- 您的孩子是否曾患有湿疹，或被诊断为食物过敏？
- 您家中是否有人患有哮喘、花粉热、食物过敏、湿疹或有呼吸问题的任何其他疾病？

咳嗽

哮喘引起的咳嗽通常无痰、反复和/或持续存在，通常伴有喘息发作和呼吸困难。在无哮喘的情况下，过敏性鼻炎可能与咳嗽有关。在无明确呼吸道感染的情况下，夜间咳嗽（当孩子睡着时）或运动、大笑或哭泣时发生的咳嗽支持哮喘诊断。普通感冒和其他呼吸系统疾病（包括百日咳）也与咳嗽有关。婴儿期长时间咳嗽和无感冒症状的咳嗽与父母/照护者晚期报告的医生诊断的哮喘相关，与婴儿喘息无关。婴儿期咳嗽是儿童罹患哮喘的早期敏感性指标，尤其是其母亲也患有哮喘的儿童。⁷⁶⁹

呼吸困难

父母/照护者也会使用“呼吸困难”、“呼吸沉重”或“呼吸短促”等术语。运动时发生呼吸困难以及反复发生增加哮喘诊断的可能性。在婴幼儿中，哭泣和大笑等同于大龄儿童的运动。

活动和社交行为

体育运动是幼儿哮喘症状的重要诱发因素。哮喘控制不佳的幼儿通常不会剧烈玩耍或运动，以此避免出现症状，但许多父母/照护者不知道孩子的生活方式会发生这种变化。参与游戏对于孩子的正常社交和身体发育很重要。因此，在诊断幼儿哮喘时，应高度重视对儿童日常活动，包括他们行走和玩耍的意愿的评估。哮喘未得到良好控制时，父母/照护者可能会将孩子的易怒、疲劳和情绪变化报告为主要问题。

辅助检查

虽然没有检查能特异性明确地诊断出哮喘，但在5岁及以下儿童中，以下为有用的辅助检查。

诊断性治疗

一项按需使用SABA和常规低剂量ICS治疗至少2-3个月的试验可能提供有关哮喘诊断的一些指导（D级证据）。应通过症状控制（日间和夜间）以及喘息发作和恶化的频率来评估治疗应答。在治疗过程中出现明显的临床改善，而在停止治疗时出现恶化，则支持哮喘诊断。由于幼儿哮喘的可变性，可能需要重复诊断性治疗以确定诊断。

过敏原致敏试验

可使用皮肤点刺试验或过敏原特异性免疫球蛋白 E 评估过敏状态。大多数哮喘儿童在 3 岁以上时出现过敏原致敏；然而，对常见吸入过敏原未致敏不能排除哮喘诊断。过敏原致敏是发生持续性哮喘的最佳预测因子。⁷⁷⁰

胸部 X 线检查

不建议进行常规胸部 X 线检查；但是，如果对喘息或咳嗽儿童的哮喘诊断有疑问，胸部 X 线检查可能有助于排除结构性异常（如先天性肺叶性肺气肿、血管环）、慢性感染（如结核）、异物吸入或其他诊断。根据所考虑的疾病，也可选择其他影像学检查。

肺功能检查

由于大多数 5 岁及以下儿童无法进行可重复的呼气动作，在此年龄段的哮喘诊断中，肺功能检查、支气管激发试验和其他生理检查未起到重要作用。但到 5 岁时，如果由经验丰富的技术人员指导，并且有视觉激励，许多儿童能够进行可重复的肺量计检查。

呼出气一氧化氮

呼出气一氧化氮浓度（FeNO）测定并没有广泛用于该年龄组的大多数儿童，目前该指标仍主要作为研究工具。可在有潮式呼吸的幼儿中测量 FeNO，目前已发表了 1-5 岁儿童的正常参考值。⁷⁷¹ 在反复咳嗽和喘息的学龄前儿童中，任何上呼吸道感染 4 周时记录到 FeNO 水平升高均可作为医生诊断的学龄期哮喘的预测指标，⁷⁷² 并提高了学龄期喘息、哮喘诊断和 ICS 使用的概率，但与临床病史和是否存在特异性 IgE 无关。⁷⁷³

风险评估

许多风险预测工具旨在识别发展为持续哮喘症状的高风险 5 岁及以下的喘息儿童，已评估这些工具在临床实践中的使用。然而，这些工具在临床实践中表现有限。仅有 3 种预测工具进行了外部验证（美国 Tucson 的哮喘预测指数、⁷⁷⁴ 荷兰的哮喘和尘螨过敏预防和发生（PIAMA）指数⁶⁷⁵ 和英国的 Leicester 工具⁷⁷⁵），一项系统综述表明，这些工具的预测准确性较差，在灵敏度和阳性预测值上有差别。⁷⁷⁶ 可能需要使用更先进的统计方法和哮喘诊断的客观测量方法进行更大规模的前瞻性研究，开发一种实用的临床工具，来预测婴儿期和学龄前反复喘息患儿中发生持续性哮喘的风险。这些工具有助于识别具有较高风险出现持续性哮喘症状的儿童，而不是作为幼儿哮喘诊断的标准。每个工具都展示了不同的性能特征，并采用不同的标准来识别风险。⁷⁷⁷

鉴别诊断

在该年幼人群中，明确诊断哮喘具有挑战，但具有重要的临床作用。在此年龄组中，在确诊哮喘之前，考虑并排除可能导致喘息、咳嗽和呼吸困难症状的其他原因尤为重要（表 6-4）。⁷⁶²

表6-4. 5岁及以下儿童中哮喘的常见鉴别诊断

疾病	典型特征
反复呼吸道病毒感染	主要为咳嗽，流鼻涕<10天；每次感染之间无症状
胃食管反流	进食时咳嗽；反复胸部感染；进食量大时易呕吐；对哮喘药物应答不佳
异物吸入	进食或玩耍时突然发作、重度咳嗽和/或喘鸣；反复肺部感染和咳嗽；局部肺部体征
百日咳	咳嗽长期发作，常伴有喘鸣和呕吐
持续性细菌性支气管炎	持续湿性咳嗽；对哮喘药物应答不佳
气管软化	哭泣或进食时或上呼吸道感染时呼吸喘鸣（如果是胸廓外的气管软化，有吸气性喘鸣，如果是胸廓内的则表现为呼气性喘鸣）；剧烈咳嗽；吸气或呼气回缩；症状往往从出生起就存在；对哮喘药物的应答不佳
结核病	持续的喘鸣和咳嗽；对常规抗生素无应答的发热；淋巴结肿大；对支气管舒张剂或吸入性糖皮质激素应答不佳；存在结核病患者接触史
先天性心脏病	心脏杂音；进食时发绀；发育停滞；心动过速；呼吸短促或肝肿大；对哮喘药物应答不佳
囊性纤维化	出生后不久开始咳嗽；反复肺部感染；发育停滞（吸收不良）；油性大便
原发性纤毛运动障碍	咳嗽和反复肺部感染；新生儿呼吸窘迫、慢性中耳炎和出生后持续流涕；对哮喘药物应答不佳；约 50%的患有这种疾病的儿童发生内脏转位
血管环	持续喘鸣；对哮喘药物应答不佳
支气管肺发育不良	早产儿；极低出生体重；需长期机械通气或氧疗；出生时存在呼吸困难
免疫缺陷	反复发热和感染（包括非呼吸性感染）；发育停滞

见缩略语列表（第 12 页）。

5岁及以下儿童转诊进行进一步诊断性检查或治疗决策的关键指征

以下任何特征均表明为其他诊断，并表明需要进一步检查：

- 发育停滞
- 新生儿时期或很早出现症状（尤其是与发育停滞相关）
- 与呼吸道症状相关的呕吐
- 持续喘鸣
- 对哮喘药物（吸入性 ICS、口服类固醇或 SABA）无效
- 症状与病毒性上呼吸道感染等典型触发因素无关
- 局部肺或心血管体征，或杵状指
- 病毒性疾病以外的低氧血症。

6.2. 评估和管理

要点

- 幼儿哮喘管理的目标与年龄更大的患者相似：
 - 实现良好的症状控制并保持正常的活动水平
 - 最大限度降低哮喘发作、肺发育障碍和药物副作用的风险。
- 不管是否确诊哮喘，幼儿的喘息发作最初应使用吸入 SABA 治疗。然而，对于在感染性细支气管炎情况下首次喘息发作的<1 岁儿童，SABA 通常无效。
- 如果症状模式提示为哮喘，排除了其他诊断，而且呼吸道症状未得到控制，和/或喘息发作频繁或严重，则应进行低剂量 ICS 诊断性治疗。
- 在决定是否继续治疗之前，应评估对治疗的应答。如果无效或不完全缓解，则重新考虑其他诊断。
- 吸入装置的选择应基于儿童的年龄和能力。<3 岁儿童的首选装置是加压定量吸入装置和带面罩的储雾罐，大多数 3-5 岁儿童的首选装置为加压定量吸入装置和带吸嘴的储雾罐。一旦儿童能够掌握使用吸入装置的技术，应立即从面罩更换为吸嘴。
- 经常评估哮喘治疗的需求，因为许多幼儿的哮喘样症状会缓解。

哮喘管理的目标

与其他年龄组一样，幼儿哮喘管理的目标是：

- 实现良好的症状控制并保持正常的活动水平
- 将未来风险降至最低：即降低发作风险，使肺功能和肺发育尽可能接近正常，并尽量减少药物副作用。

维持正常的活动水平对于幼儿尤为重要，因为玩耍对于他们的正常社交和身体发育很重要。同样需确定父母/照护者的目标，因为这些目标可能与常规医疗目标不同。

通过父母/照护者与医务人员团队的合作，实现哮喘管理的目标，治疗周期内容包括：

- 评估（诊断、症状控制、危险因素、吸入技术、依从性、父母偏好）
- 调整治疗（药物、非药物策略和治疗可变危险因素）
- 评估治疗应答，包括药物有效性和副作用。结合以下内容一起实施：

父母/照护者和孩子的教育（取决于孩子的年龄）

- 有效使用吸入装置设备的技能培训和鼓励良好依从性
- 父母/照护者监测症状
- 书面的个体化哮喘行动计划。

哮喘评估

“哮喘控制”是什么意思？

哮喘控制是指在接受或未接受治疗的情况下哮喘症状得到控制的程度。^{29,69} 其分为两个部分（表 6-5，第 178 页）：过去 4 周内儿童的哮喘状态（当前症状控制）以及哮喘在未来可能对其产生的影响（未来风险）。在幼儿中，与年龄较大的患者一样，应监测症状控制和未来风险（D 级证据），其依据见第 40 页。

评估哮喘症状控制

在 5 岁及以下儿童中定义令人满意的症状控制取决于来自家庭成员和照护者的信息，而他们可能不清楚孩子出现哮喘症状的频率，或者孩子出现哮喘未控制的呼吸道症状。在 <4 岁儿童中，经验证的评估症状控制的客观指标很少。儿童哮喘控制测试可用于 4-11 岁儿童。⁹¹ 儿童呼吸和哮喘控制测试（TRACK）是一种经验证的问卷，由父母/照护者填写，适用于有哮喘症状的学龄前儿童；其包括前一年的症状控制和全身性糖皮质激素疗程。⁹⁵ 然而，无间歇症状的儿童仍存在急性发作的风险。

表 6-5 显示了根据当前专家意见来评估 ≤5 岁儿童哮喘控制的工作方案。方案包括对症状的评估；儿童的活动水平及其对缓解药物/急救治疗的需求；以及不良结局危险因素的评价（D 级证据）。

表6-5. 5岁及以下儿童哮喘控制的GINA评估

症状控制	哮喘症状控制水平		
<p>在过去 4 周内，儿童是否出现以下情况：</p> <p>日间哮喘症状持续超过几分钟，大于每周一 次？ 是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/></p> <p>是否因哮喘而活动受限？（跑步/玩耍比其他 孩子少，在散步/玩耍时容易疲劳？） 是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/></p> <p>是否需要*使用 SABA 缓解药物大于每周一 次？ 是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/></p> <p>是否因哮喘而在夜间憋醒或夜间咳嗽？ 是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/></p>	良好控制	部分控制	未控制
	以上均不 是	其中 1-2 个	其中 3-4 个
B. 哮喘结局不佳的未来风险			
未来几个月内哮喘急性发作的危险因素			
<ul style="list-style-type: none"> 无法控制的哮喘症状 前一年出现一次或多次重度急性发作（急诊就诊、住院治疗或口服糖皮质激素疗程） 儿童经常“发作”的季节开始（尤其是秋季） 暴露：烟草烟雾；室内或室外空气污染；室内过敏原（例如，室内尘螨、蟑螂、宠物、霉菌），尤其在病毒感染时期⁷⁷⁸ 儿童或家庭的主要心理或社会经济问题 ICS 药物依从性不佳或吸入技术不正确 室外污染（NO₂ 和颗粒物）¹¹¹ 			
持续性气流受限的危险因素			
<ul style="list-style-type: none"> 多次住院治疗的重度哮喘 细支气管炎病史 			
药物副作用的危险因素			
<ul style="list-style-type: none"> 全身性：频繁使用口服糖皮质激素、高剂量和/或强效 ICS（参见表 6-7，第 184 页） 局部：中等至高剂量或强效 ICS；吸入技术不正确；通过雾化器或带面罩的储雾罐使用 ICS 时无法保护皮肤或眼睛 			

见缩略语列表（第 12 页）。*不包括在运动前使用的缓解药物。在升级治疗之前，确认儿童的症状是由哮喘引起的，儿童有良好的吸入技术，并且对现有治疗具有良好的依从性。

评估不良结局的未来风险

尚未在幼儿中充分研究症状控制与不良结局未来风险之间的关系，如急性发作（表 6-5，第 178 页）。虽然在明显的良好症状控制数月后，儿童可能仍会发生急性发作，但如果当前症状控制不佳，则风险更大。接受每日低剂量 ICS 治疗的哮喘高危学龄前儿童（基于改良 API）与接受安慰剂的儿童相比，出现哮喘症状的天数更少，急性发作风险更低。⁷⁷⁹

此外，还必须避免因吸入或全身糖皮质激素过量而造成伤害的风险。通过确保处方治疗适当并降低至维持令人满意的症状控制及最大程度减少急性发作的最低剂量，可以最大限度地减少该未来风险。应至少每年测量并记录一次儿童的身高，因为生长速率在 ICS 治疗的最初 1-2 年可能较低，¹³² 控制不佳的哮喘可能会影响生长。¹³¹ 应使用最低有效剂量 ICS 维持良好哮喘控制。如果观察到生长速度下降，应考虑其他因素，包括控制不佳的哮喘、频繁使用口服糖皮质激素（OCS）和营养不良，并应考虑转诊。

如果 ICS 通过面罩或雾化器给药，应在吸入后马上清洁鼻子和口腔周围的皮肤，以避免局部副作用，如类固醇引起的皮疹（发红和萎缩）。

症状控制和降低风险的药物

5 岁及以下儿童的药物选择

通过药物策略干预，绝大多数幼儿都可以获得良好地哮喘控制。⁷⁸⁰ 这应该在家庭/照护者和医务人员之间的合作下进行。与年龄更大的儿童和成人一样，药物仅为幼儿哮喘管理的一个部分；其他关键部分包括教育、吸入技术的技能培训和依从性、非药物策略，包括适当情况下的环境控制、定期监测和临床评估（参见本章节后续内容）。

对幼儿推荐治疗方案时，群体层面和个人层面均适用（表 3-3，第 52 页）。

- 在每个治疗等级中，什么是控制哮喘症状和减少未来风险的“首选”药物选择？这些决定基于临床试验的疗效、有效性和安全性数据以及观察数据。研究表明，考虑诸如过敏性致敏和/或外周血细胞计数等因素可能有助于更好地确定哪些儿童更有可能对 ICS 治疗产生短期应答。⁷⁸¹ 然而，需要进一步研究来评估这些结果在更广泛环境中的适用性，尤其是在血液嗜酸性粒细胞增多可能反映蠕虫感染而非哮喘或特应性过敏体质的地区。
- 在以下方面，此类儿童与其他哮喘儿童存在差异：
 - 对既往治疗的应答
 - 父母/照护者的偏好（药物治疗的目标、信念和担忧）
 - 实际问题（费用、吸入技术和依从性）？

以下针对 5 岁及以下儿童的治疗建议是基于现有证据和专家意见。虽然证据数量正在不断增加，但仍然相当有限，因为该年龄组的大多数临床试验没有对参与者的症状模式进行描述，并且不同的研究使用了不同的结局和不同的急性发作定义。

根据症状模式、急性发作风险和副作用以及对初始治疗的应答，建议采用阶梯式治疗方法（表 6-6，第 183 页）。一般而言，治疗包括每天长期使用低剂量 ICS 以保持哮喘控制良好，以及按需使用缓解药物以缓解症状。吸入装置的选择也是一个重要的考虑因素（表 6-8，第 185 页）。

哪些儿童应处方规律的控制药物？

任何严重程度间歇性或偶发性喘息可能代表孤立的病毒性喘息发作、季节性或过敏原引起的哮喘发作或未识别的未控制哮喘。所有这些患儿的喘息初始治疗完全相同——按需每 4-6 小时使用一次 SABA，直到症状消失，治疗时长通常 1 至 7 天。下文描述了急性喘息发作的进一步治疗（见 5 岁及以下儿童哮喘急性发作，第 187 页）。然而，在这些儿童中增加其他药物治疗存在不确定性，尤其是在发作性质不明确的情况下。一般而言，以下原则适用。

- 如果病史和症状模式提示诊断为哮喘（表 6-2，第 172 页；表 6-3，第 173 页），且呼吸道症状未得到控制（表 6-5，第 178 页）和/或喘息发作频繁（例如，一个季节中发作三次及以上），则应开始规律的控制药物治疗（通常为维持低剂量 ICS）（第 2 级，表 6-6，第 183 页），并评估对治疗应答（D 级证据）。对于频率较低但更严重的病毒性喘息发作的儿童，可能也需要进行规律 ICS 治疗（D 级证据）。
- 如果对哮喘的诊断有疑问，而且需要频繁重复吸入 SABA 治疗或抗生素治疗，例如超过每 6-8 周一次，则应考虑规律 ICS 诊断性治疗，以确认症状是否由哮喘引起（D 级证据）。在此阶段也应考虑转诊寻求专家意见。

务必与孩子的父母或照护者讨论处方控制药物治疗的决定和治疗方案。他们应了解治疗的相对获益与风险，以及维持正常活动水平对孩子身体和社会发育的重要性。虽然在青春期前儿童治疗的前 1-2 年中观察到 ICS 对生长速度存在影响，但这不具有进展性或累积性，并且一项观察长期结局的研究显示，成人身高的差异仅为 0.7%。^{132,782}哮喘控制不佳本身对成人身高具有不良影响。¹³¹

控制哮喘症状和减少 5 岁及以下儿童的未来风险的治疗层级

幼儿的哮喘治疗遵循阶梯式治疗方案（表 6-6），药物治疗进行升级或降级，以实现良好的症状控制，并最大限度地降低未来急性发作的风险和药物副作用。应定期重新评估对控制药物治疗的需求。

在考虑升级控制药物治疗之前

如果接受了 3 个月充分的控制药物治疗后仍然症状控制不佳和/或持续恶化，则在考虑升级治疗前应检查以下内容。

- 确认症状是由哮喘引起，而不是伴随或其他疾病（表 6-4，第 175 页）。如果诊断有疑问，请转诊至专家评估。
- 检查并纠正吸入技术。
- 确认到处方的剂量依从性良好。
- 考虑在该等级进行一种其他治疗方案试验，因为许多儿童可能对其中某一种方案有应答。
- 询问危险因素，如过敏原或烟草烟雾暴露（表 6-5，第 178 页）。

5岁及以下儿童的哮喘治疗等级

第1级：按需使用吸入性短效 β_2 受体激动剂（SABA）

首选方案：按需使用吸入性短效 β_2 受体激动剂（SABA）

所有出现喘息发作的儿童均应使用吸入 SABA 缓解症状（D 级证据），但该药物并非对所有儿童都有效。吸入装置的选择见表 6-8（第 185 页）。在 1 个月内平均每周使用 SABA 缓解症状两次以上，表明需要进行低剂量 ICS 的经验性治疗。1 岁以下幼儿常在感染性细支气管炎的情况下发生首次喘息，这应根据当地细支气管炎指南进行管理。SABA 对细支气管炎一般是无效的。⁷⁸³

其他方案

不建议口服支气管舒张剂治疗，因为与吸入性 SABA 相比，其起效较慢，副作用发生率较高（D 级证据）。

对于由病毒引起的间歇性喘息且间歇期无症状的儿童，特别是有潜在特应性（改良型 API 阳性）的儿童，吸入 SABA 治疗是不够的，可考虑间歇性高剂量 ICS^{649,784,785}（参见哮喘恶化和急性发作的管理，第 187 页），但由于存在副作用风险，只有在医生确定治疗适当的情况下才能考虑。

第2级：初始控制药物治疗+按需 SABA

首选方案：规律每日低剂量 ICS+按需 SABA

推荐将规律每日低剂量 ICS（表 6-7，第 184 页）作为控制 5 岁及以下儿童哮喘的首选初始治疗（A 级证据）。^{779,786-788} 该初始治疗应至少给药 3 个月，以确定其在实现良好哮喘控制方面的有效性。

其他方案

在患有持续性哮喘的幼儿中，与安慰剂相比，白三烯受体拮抗剂（LTRA）常规治疗可适度减少症状和对口服糖皮质激素需求。⁷⁸⁹ 然而，对于反复出现病毒诱发性喘息的幼儿，一项综述的结论是，常规或间歇性 LTRA 治疗均无法减少需要 OCS 的急性发作（A 级证据）。⁷⁹⁰ 进一步系统综述发现，在患有哮喘或反复喘息的学龄前儿童中，与常规的 LTRA 单药治疗相比，每日 ICS 治疗在改善症状控制和减少急性发作方面更有效。⁷⁹¹ 应将孟鲁司特对睡眠和行为的潜在不良影响告知患儿父母/照护者，医务人员在处方前应考虑获益风险比；FDA 已要求针对这些问题给出黑框警告。²³⁶

部分患有哮喘的学龄前儿童经常出现病毒诱发喘息和间歇性哮喘症状，对于此类儿童可考虑按需⁷⁹²或不定期使用 ICS⁷⁹³，但应首先进行规律每日低剂量 ICS 试验。规律每日低剂量和间歇性高剂量 ICS 对急性发作风险的作用似乎相似。⁷⁸⁸ 另见哮喘急性发作的初始家庭管理，第 188 页。

如果当前方案未能实现良好的哮喘控制，建议升级至第 3 级治疗前先进行第 2 级其他可选择的治疗。

⁷⁸¹

第3级：增加控制药物治疗+按需SABA，并考虑专家转诊

如果3个月的低剂量ICS初始治疗无法控制症状，或如果持续发生急性发作，则在考虑升级治疗之前，检查以下内容。

- 确认症状是由哮喘引起，而不是伴随或其他病症（表6-4，第175页）。
- 检查并纠正吸入技术。如有指征，考虑使用其他给药系统。
- 确认处方剂量依从性良好。
- 询问危险因素，如过敏原或烟草烟雾暴露（表6-5，第178页）。

首选方案：中等剂量ICS（双倍每日“低”剂量）

双倍初始低剂量ICS可能是最佳方案（C级证据）。3个月后评估应答。如果症状控制仍不佳和/或发作持续，或者如果观察到或疑似治疗副作用，应将儿童转诊进行专家评估。

其他方案

根据年龄较大儿童的数据，可考虑在低剂量ICS中添加LTRA（D级证据）。在某些国家，不同治疗方案的相对费用可能与儿童的控制药物方案有关。参见上文关于孟鲁司特的FDA警告说明。²³⁶

不推荐

没有足够的疗效和安全性数据推荐在4岁以下儿童中使用ICS-LABA。一项短期（8周）安慰剂对照研究表明丙酸氟替卡松-沙美特罗联合用药与丙酸氟替卡松单独用药相比，症状没有任何显著差异；在接受LABA的组中未观察到其他安全性信息。⁷⁹⁴

第4级：继续控制药物治疗并转诊进行专家评估

首选方案：将儿童转诊寻求专家建议并进行进一步检查（D级证据）。

如果ICS初始剂量加倍未能达到并保持良好的哮喘控制，请仔细重新评估吸入技术和药物依从性，因为这些是该年龄组的常见问题。此外，重新评估和解决相关环境因素的控制，并重新考虑哮喘诊断。

其他方案

尚未确定该人群的最佳治疗。如果哮喘的诊断已经得到证实，在专家建议下，可以考虑的方案包括：

- 进一步增加ICS剂量持续数周，直至儿童哮喘控制改善（D级证据）。监测副作用。
- 添加LTRA（数据基于对大龄儿童的研究，D级证据）。如前所述，应考虑获益风险比。²³⁶
- 添加长效 β 受体激动剂（LABA）联合ICS；数据基于 ≥ 4 岁儿童的研究
- 添加低剂量口服糖皮质激素（仅几周），直至改善哮喘控制（D级证据）；监测副作用。
- 如果急性发作是主要问题，在呼吸道疾病发作时，在每日规律ICS基础上，增加间歇性高剂量ICS（D级证据）。

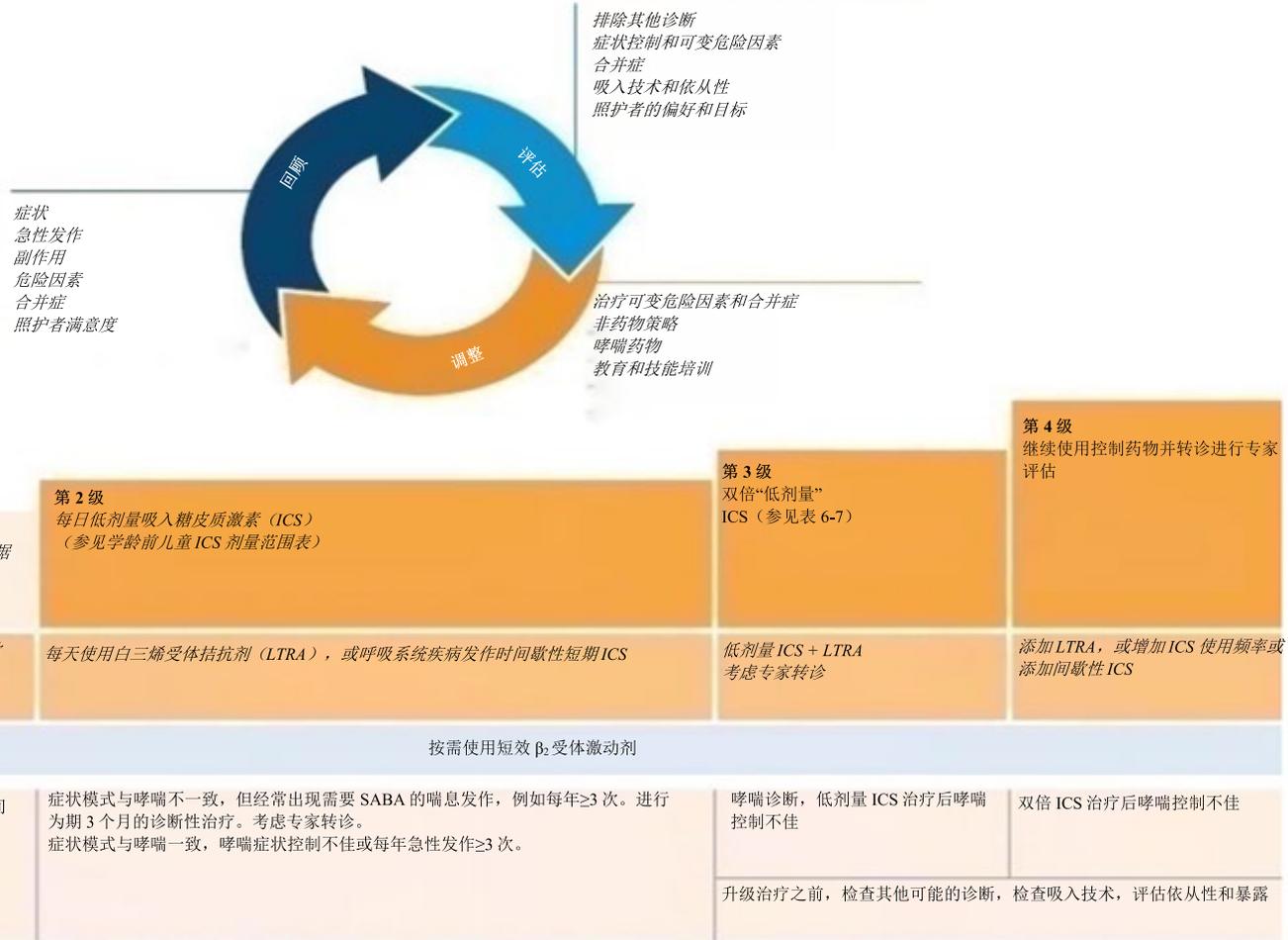
应在每次就诊时重新评估对额外控制药物治疗的需要，并在考虑到潜在风险和益处的情况下尽可能缩短维持治疗。应重新考虑治疗目标及其可行性，并与儿童的家人/照护者进行讨论。

表6-6. 5岁及以下儿童的个体化哮喘管理

GINA 2023-5岁及以下儿童

个体化哮喘管理：
评估、调整、回顾反应

哮喘药物方案：
根据儿童的需求个体化升降级治疗



见缩略语列表 (第 12 页)。儿童 ICS 剂量见表 6-7, 第 184 页。

表6-7. 5岁及以下儿童每日低剂量吸入性糖皮质激素

这不是等效表，而是根据现有研究和产品信息，在表 6-6（第 183 页）中对 5 岁及以下儿童的 ICS 治疗建议的每日“较低”总剂量建议。关于药效的比较数据并不容易获得，尤其是对于儿童，且此表并不意味着等效剂量。此处列出的剂量是在该年龄组中已充分证实安全性和有效性的最低批准剂量。

低剂量 ICS 给大多数哮喘儿童带来了大部分临床获益。较高剂量与局部和全身副作用风险增加相关，这些副作用必须与潜在获益相平衡。

吸入性糖皮质激素	每日总低剂量 (mcg) (安全性和有效性数据充足的年龄组)
BDP (pMDI、标准颗粒、HFA)	100 (5 岁及以上)
BDP (pMDI、超细颗粒、HFA)	50 (5 岁及以上)
布地奈德 (雾化)	500 (1 岁及以上)
丙酸氟替卡松 (pMDI、标准颗粒、HFA)	50 (4 岁及以上)
糠酸氟替卡松 (DPI)	5 岁及以下儿童的研究不足
糠酸莫米松 (pMDI、标准颗粒、HFA)	100 (5 岁及以上)
环索奈德 (pMDI、超细颗粒、HFA)	5 岁及以下儿童的研究不足

BDP: 二丙酸倍氯米松。其他缩略语见第 12 页。在儿童中，pMDI 应始终与储雾罐一同使用。

评估治疗应答并调整治疗

每次访视时的评估应包括哮喘症状控制和危险因素（表 6-5，第 178 页）以及副作用。儿童的身高应每年测量一次，或更频繁地测量。5 岁及以下儿童大部分哮喘样症状可以获得缓解，⁷⁹⁵⁻⁷⁹⁷ 因此应定期评估是否需要继续使用控制药物治疗（例如，每 3-6 个月一次）（D 级证据）。如果降级治疗或中止治疗，则安排在 3-6 周后进行随访，以检查症状是否反复，因为治疗可能需要升级或重新开始（D 级证据）。

在该年龄组中，症状和急性发作可能会有明显的季节性变化。对于有季节性症状的儿童，如果要停止每日长期的控制治疗（例如，在此季节结束后 4 周），应向父母/照护者提供一份书面哮喘行动计划，详细说明哮喘恶化的具体征兆、出现恶化时应开始治疗的药物，以及何时和如何联系医务人员。

吸入装置的选择

吸入治疗是 5 岁及以下儿童哮喘治疗的基础。关于吸入装置的一般信息和应考虑的问题见第 3.3 章（第 98 页）和表 3-21（第 99 页）。首先，应包括为儿童选择正确的药物，以控制症状，允许正常活动，并降低重度急性发作的风险；考虑哪种给药装置是可用的；儿童接受培训后是否可以正确使用；以及如果有多种类型的吸入装置可供选择时其对环境的相对影响。

对于 5 岁及以下的儿童，带有呼吸阀式储雾罐的加压定量吸入装置（pMDI）（使用或不使用面罩，取决于儿童的年龄）是首选的给药系统⁷⁹⁸（表 6-8，第 185 页）（A 级证据）。该建议基于使用 β_2 受体激动剂的研究。储雾罐在幼儿中已经证明有效。储雾罐之间的给药剂量可能有很大差异，因此，如果一个储雾罐更换为另一个储雾罐，请考虑这一点。

幼儿唯一可行的吸入技术是潮式呼吸。排空储雾罐所需的最佳呼吸次数取决于儿童的潮气量以及储雾罐的死腔和容量。一般而言，每次启动时呼吸 5-10 次就足够了。使用储雾罐的方式可显著影响给药剂量：

- 储雾罐大小可能会以复杂的方式影响可供吸入的药物数量，这取决于处方的药物和使用的 pMDI。幼儿可以使用各种大小的储雾罐，但理论上，较小容量的储雾罐 (<350 mL) 在非常

年幼的幼儿中更有利。

- 应在每次给药时启动一次 pMDI，在此之间摇晃吸入装置。吸入前多次启动储雾罐可显著减少药物吸入量。
- 储雾罐 pMDI 启动和吸入之间的延迟可能会减少可用的药物数量。这因储雾罐而异，但为了最大程度地给药，应在启动后尽快吸入。如果医务人员或照护者给孩子用药，他们应在孩子准备好且储雾罐在孩子口中时启动 pMDI。
- 如果使用面罩，则必须紧紧贴合在儿童的口鼻周围，避免药物损失。
- 确保儿童通过储雾罐呼吸时阀门正在移动。
- 塑料储雾罐可能会积聚静电荷，从而吸附药物颗粒减少肺部给药。清洗储雾罐（无需冲洗）并使其风干，可以减少静电荷，但随着时间的推移，它可能会重新积聚。由防静电材料或金属制成的储雾罐则受此影响较少。如果患者或医务人员携带新的塑料储雾罐紧急使用，则应定期使用洗涤剂（例如每月一次）清洗，以减少静电荷。
- 雾化器是在儿童中唯一可行的替代给药系统，用于少数无法有效使用储雾罐的儿童。如果使用雾化器给予 ICS，则应使用吸嘴，避免药物触及眼睛。如果使用雾化器，请遵循当地感染控制流程。

表6-8. 为5岁及以下儿童选择吸入装置

年龄	首选装置	替代装置
0-3 岁	加压定量吸入装置加带面罩的专用储雾罐	带面罩的雾化器
4-5 岁	加压定量吸入装置加带吸嘴的专用储雾罐	加压定量吸入装置加带面罩的专用储雾罐或带吸嘴或面罩的雾化器

见缩略语列表（第 12 页）。

幼儿照护者的哮喘自我管理教育

当怀疑喘息是哮喘引起时，应向 5 岁及以下的喘息儿童的家庭成员和照护者提供哮喘自我管理教育。教育计划应包含：

- 有关哮喘及其影响因素的基本解释
- 有关正确吸入技术的培训
- 有关儿童遵守处方药物方案的重要性的信息
- 一份书面哮喘行动计划。

患者/照护者与医疗服务提供者之间的合作关系对于成功开展哮喘教育计划至关重要，在儿童治疗目标方面高度一致，并且需要强化随访（D 级证据）。³⁰

书面哮喘行动计划

应为所有哮喘儿童的家人/照护者提供哮喘行动计划，包括 5 岁及以下儿童（D 级证据）。通过哮喘教育工作者、医务人员和家人合作制定的行动计划已被证明对年龄较大的儿童有价值，⁷⁹⁹但尚未在 5 岁及以下儿童中进行过广泛研究。书面哮喘行动计划包括：

- 描述父母或照护者如何识别症状控制恶化
- 可提供的药物
- 何时和如何获得医疗救治，包括可用的紧急电话号码（例如医生办公室、急诊室和医院、救护车服务和急诊药房）。可在家中开始治疗的细节见以下章节 C 部分：5 岁及以下儿童哮喘恶化和急性发作的管理，第 187 页。

6.3. 5岁及以下儿童哮喘恶化和急性发作的管理

要点

幼儿急性发作的症状

- 幼儿急性发作的早期症状可能包括症状加重；咳嗽增多，尤其是在夜间；嗜睡或运动耐力下降；包括进食在内的日常活动障碍；对缓解药物的应答不佳。

书面哮喘行动计划中的家庭管理

- 向哮喘幼儿的父母/照护者提供书面哮喘行动计划，以便他们能够识别即将发生的重度急性发作，开始治疗，并确定何时需要紧急住院治疗。
- 在家进行的初始治疗为吸入性短效 β_2 受体激动剂（SABA），1小时或更早进行评估。
- 如果儿童出现急性窘迫、嗜睡、对支气管舒张剂的初始治疗无应答或恶化，尤其是<1岁的儿童，父母/照护者应寻求紧急医疗救治。
- 如果需要吸入性SABA的频率超过每3小时一次或用药时间超过24小时，应在当天就医。
- 没有令人信服的证据支持父母/照护者启动口服糖皮质激素治疗。

基层医疗机构或急症护理机构急性发作的管理

- SABA（2-6揆，每20分钟一次，持续一小时）和吸氧（以维持血氧饱和度94%-98%），开始治疗时评估急性发作的严重程度。
- 如果出现以下情况，建议立即转诊至医院：在1-2小时内对吸入SABA无应答；儿童无法说话或饮水，呼吸频率>40/分钟或发绀；家庭条件有限，或室内空气下血氧饱和度<92%。
- 对于前往急诊科（ED）或住院的儿童，考虑口服泼尼松/泼尼松龙 1-2 mg/kg/天，对于0-2岁儿童，最多为20 mg/天，对于3-5岁儿童，最多为30 mg/天，持续最多5天；或地塞米松 0.6 mg/kg/天，持续2天。如果地塞米松治疗后，症状未减轻或症状反复，应考虑转为泼尼松龙。

安排急性发作后早期随访

- 发生哮喘急性发作的儿童有进一步急性发作的风险。在急性发作后1-2天内安排随访，1-2个月后再安排随访，计划后续哮喘管理。

急性发作的诊断

5岁及以下儿童哮喘发作或急性发作定义为症状控制的急性或亚急性恶化，导致窘迫或对健康造成风险，需要到医疗机构就诊或需要全身糖皮质激素治疗。在儿科文献中，通常使用术语“发作”，但尚不清楚父母/照护者是否理解此术语

急性发作的早期症状可能包括以下任何症状：

- 呼吸道感染症状出现
- 急性或亚急性喘息和呼吸短促增加
- 咳嗽增多，尤其是在孩子睡眠期间时
- 嗜睡或运动耐力下降
- 日常活动障碍，包括进食
- 对缓解药物的应答不佳。

在一项对 2-5 岁儿童的研究中，日间咳嗽、日间喘息和夜间 β_2 受体激动剂使用增多的联合指标在组别水平是即将发生急性发作（1 天后）的一个有效预测因子。这种联合指标可预测约 70% 的急性发作，且假阳性率较低（14%）。相比之下，没有单独的症状可预测即将发生的哮喘急性发作。⁸⁰⁰

上呼吸道症状经常在哮喘急性发作之前出现，表明在许多但并非全部哮喘儿童中，病毒性上呼吸道感染对预测急性发作具有重要作用。在一项比较对乙酰氨基酚与布洛芬治疗轻度持续性哮喘儿童疼痛或发热的随机对照试验中，没有证据表明后续的发作或症状控制不佳的风险存在差异。⁷⁸¹

哮喘急性发作的初始家庭管理

初始管理包括行动计划，使儿童的家庭成员和照护者能够识别哮喘恶化并开始治疗，识别何时病情严重、何时需要紧急住院治疗，并提供随访建议（D 级证据）。行动计划应包括有关药物和剂量的具体信息以及何时、如何获得医疗救治。

需要紧急医疗救治

如果出现以下情况，建议父母/照护者立即就医：

- 儿童急性窘迫
- 吸入支气管舒张剂不能迅速缓解儿童的症状
- SABA 给药后的缓解期逐渐缩短
- 1 岁以下儿童需要在数小时内重复吸入 SABA。

在家进行初始治疗

通过面罩或储雾罐给予吸入性 SABA，并评估应答

父母/照护者应开始 2 揿吸入 SABA 治疗（200 mcg 沙丁胺醇[舒喘宁]或等效药物），使用带或不带面罩的储雾罐装置每次给予一揿（D 级证据）。如果需要，可以间隔 20 分钟重复两次。儿童应由家人/照护者观察，如果改善，应在安静、安全的环境中观察持续一小时或更长时间。如果发生上述任何情况，应立即就医；或如果在前 2 小时内需要超过 6 揿吸入 SABA 来缓解症状，或者孩子在 24 小时后未恢复，则应在当天就医。

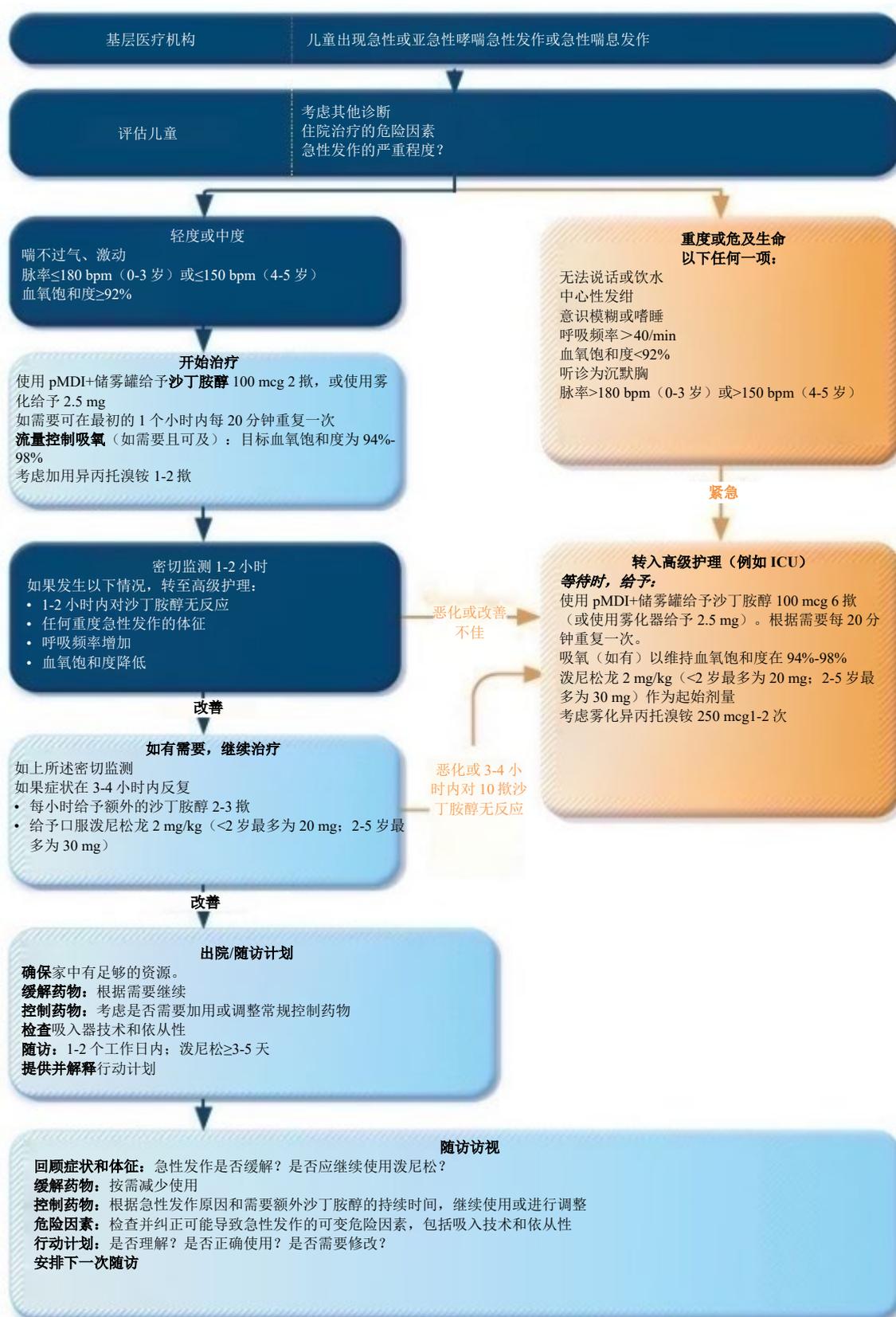
家人/照护者开始给予糖皮质激素治疗

尽管在一些地方有这样的做法，但由家人/照护者在家庭管理儿童哮喘恶化时开始口服皮质类固醇（OCS）治疗的支持证据较弱。⁸⁰¹⁻⁸⁰⁵ 预先间歇使用高剂量雾化 ICS 可减少间歇性病毒感染诱发喘息患儿的急性发作。⁷⁸⁸ 然而，由于高剂量极有可能产生副作用，特别是如果不适当地继续或频繁给药时，因此只有在医护人员确认药物将得到适当使用，并将密切监测儿童副作用的情况下，才可考虑由家人给予高剂量 ICS（参见第 191 页）。

白三烯受体拮抗剂

在 2-5 岁间歇性病毒性喘息儿童中，一项研究发现，短期口服 LTRA（持续 7-20 天，从上呼吸道感染发病时或首次出现哮喘症状迹象时开始使用）减少了症状、医疗资源使用和照护者的请假时间。⁸⁰⁶ 相比之下，另一项研究发现，在哮喘预测指数（API）阳性或阴性的儿童中，LTRA 与安慰剂相比对无发作天数（主要结局）、口服糖皮质激素使用、医疗资源使用、生活质量或住院方面无显著影响。然而，活动受限和症状问题评分获得显著改善，尤其是在 API 阳性的儿童中。⁸⁰⁷ 应将 FDA 关于孟鲁司特对睡眠和行为不良影响风险的警告告知父母/照护者。²³⁶

表6-9. 5岁及以下儿童的急性哮喘或喘息的管理



见缩略语列表 (第 12 页)。

5岁及以下儿童哮喘急性发作的基层医疗机构或医院管理

急性发作严重程度评估

在起始治疗时应简要了解病史并进行检查（表 6-9，第 189 页）。出现表 6-10 中列出的任何重度急性发作指征表明需要紧急治疗并立即转至医院（D 级证据）。就诊时（给予吸氧或支气管舒张剂治疗前）脉搏血氧饱和度 <92% 与更差的临床结局相关，可能需要住院治疗；血氧饱和度为 92%-95% 也与更差的临床结局相关。⁶⁷² FDA 已发布关于深肤色人群的脉搏血氧饱和度可能被高估的警告。⁶⁵⁴ 躁动不安、嗜睡和意识模糊是脑缺氧的特征。肺部听诊沉默胸表明通气量极小，不足以产生喘息。

已经开发了几种临床评分系统，例如 PRAM（学龄前儿童呼吸评估量表）和 PASS（儿童哮喘严重程度评分），用于评估儿童哮喘急性发作的严重程度。⁸⁰⁸

表6-10. 5岁及以下儿童哮喘急性发作的初始评估

症状	轻度	重度*
意识改变	否	躁动不安、意识模糊或嗜睡
就诊时的血氧测定 (SaO ₂) **	>95%	<92%
言语†	能成句	说单字
脉搏	<100 次/分钟	>180 次/分钟 (0-3 岁) >150 次/分钟 (4-5 岁)
呼吸频率	≤40/分钟	>40/分钟
中心性发绀	无	可能出现
哮鸣音	可变	胸部可能静默

见缩略语列表（第 12 页）。*这些特征中的任何一种都表明重度哮喘急性发作。**使用氧气或支气管舒张剂治疗前进行血氧测定。
注：FDA 已发布关于深肤色人群的脉搏血氧饱和度可能被高估的警告。⁶⁵⁴†必须考虑儿童的发育阶段和正常能力。

立即转至医院的指征

存在重度急性发作特征的儿童，尽管反复使用吸入 SABA，但仍不能在 1-2 小时内缓解，必须转到医院进行观察和进一步治疗（D 级证据）。其他指征包括呼吸骤停或即将骤停；在家庭或诊所缺乏监护；48 小时内再次出现重度急性发作征象（尤其是已给予 OCS 治疗）。此外，对于有重度危及生命的急性发作史的儿童，以及 2 岁以下的儿童，应尽早就医，因为脱水和呼吸疲劳的风险会增加（表 6-12，第 192 页）。

紧急治疗和初始药物治疗

吸氧

立即用面罩吸氧纠正低氧血症，以达到并维持经皮氧饱和度 94-98%（A 级证据）。请注意 FDA 的上述警告，即肤色深的人的氧饱和度可能被高估。为避免在治疗发生变化时出现低氧血症，对于出现急性窘迫的患儿，应立即用氧气和 SABA（2.5 毫克沙丁胺醇或等效物稀释在 3 ml 生理盐水中）进行治疗，由氧气驱动的雾化器提供（如果有）。这种治疗不应延迟，可以在完成全面评估之前进行。在使用 SABA 治疗期间，可能会出现因通气/灌注不足而导致一过性低氧血症。

表6-11. 5岁及以下儿童需要立即转入医院的指征

如果≤5岁的哮喘儿童出现以下任何情况，应立即转入医院：

- 初始或后续评估时
 - 儿童无法说话或饮水
 - 发绀
 - 呼吸频率>40/分钟
 - 呼吸室内空气时血氧饱和度<92%
 - 听诊结果为沉默胸
- 初始支气管舒张剂治疗无应答
 - 对在 1-2 小时内给予的 6 揞吸入性沙丁胺醇[舒喘宁]（每次 2 揞，重复 3 次）无应答
 - 虽然给予 3 次吸入 SABA，但持续存在呼吸短促*，即使儿童已表现出其他临床体征获得改善
- 社会环境限制了紧急治疗的提供，或父母/照护者无法在家中管理急性发作

在转入医院期间，继续给予吸入 SABA、吸氧（如有）以维持 94%-98% 的饱和度，并给予全身糖皮质激素（参见表 6-9，第 189 页）

见缩略语列表（第 12 页）。*正常呼吸频率：0-2 个月儿童<60 次呼吸/分钟；2-12 个月儿童<50 次呼吸/分钟；1-5 岁儿童<40 次呼吸/分钟。

吸入支气管舒张剂治疗

吸入 SABA 的初始剂量可通过带储雾罐及面罩或吸嘴的 pMDI 或空气驱动的雾化器给药；如果血氧饱和度低，则通过氧气驱动的雾化器给药（如上所述）。对于大多数儿童来说，pMDI 加储雾罐比雾化更有效⁸⁰⁹（A 级证据），雾化器可以传播传染性颗粒。SABA 的初始剂量为 2 揞沙丁胺醇（每揞 100 mcg）或等效药物，但急性重度哮喘患者，应给予 6 揞。使用雾化器时，建议使用 2.5 mg 沙丁胺醇溶液，并应遵循感染防控程序。给药频率取决于在 1-2 小时内观察到的治疗应答（见下文）。

对于对初始 SABA 应答不佳的中重度急性发作儿童，可以增加雾化异丙托溴铵，每 20 分钟一次，持续 1 小时。⁸⁰⁹

硫酸镁

硫酸镁对 5 岁及以下儿童的作用尚未确定，因为在该年龄组中的研究很少。对于≥2 岁儿的急性重度哮喘儿童（例如血氧饱和度<92%，表 6-10，第 190 页），尤其是症状持续<6 小时的儿童，可考虑在治疗的第一小时，雾化吸入等渗硫酸镁作为雾化沙丁胺醇和异丙托溴铵标准治疗的附加治疗。⁸¹⁰此外，也有儿童通过缓慢输注（20-60 分钟）单次静脉注射 40-50 mg/kg（最多 2 g）给予硫酸镁。⁸¹¹

疗效评估和其他支气管舒张剂治疗

重度哮喘急性发作的儿童在治疗开始后必须至少观察 1 小时，并同时规划下一步治疗方案。

- 如果在初始支气管舒张剂治疗后症状持续存在：可在首次给药后 20 分钟再给予 2-6 揲沙丁胺醇（取决于严重程度），每隔 20 分钟重复一次，持续一小时。可考虑添加 1-2 揲异丙托溴铵。1 小时后无效或更早恶化，应及时紧急入院，加用雾化异丙托溴铵，并短期口服糖皮质激素（D 级证据）。
- 如果症状在 1 小时内有所改善，但在 3-4 小时内复发：患儿可能会更加频繁的使用支气管舒张剂（每小时 2-3 次），此时应给予口服糖皮质激素。患儿可能需要在急诊留观，如果在家中，则应由家人/照护者观察，并可随时获得紧急救治。在 3-4 小时内吸入 10 揲 SABA 后仍无应答的儿童应立即到医院就诊（D 级证据）。
- 如果初次使用支气管舒张剂后症状迅速缓解，1-2 小时内没有复发：可能不需要进一步治疗。之后可以每 3-4 小时给予一次 SABA（最多 10 揲/24 小时），如果症状持续超过 1 天，则需要进行其他治疗，包括吸入和/或口服皮质激素（D 级证据），如下所述。

表6-12. 5岁及以下儿童哮喘急性发作的初始急诊科处理

治疗	剂量和给药
补充氧气	通过鼻导管或面罩吸氧，以将血氧饱和度维持在 94%-98%。
短效 β_2 受体激动剂（SABA）	通过储雾罐揲 2-6 揲沙丁胺醇[舒喘宁]，或 2.5 mg 沙丁胺醇雾化治疗，第 1 小时内每 20 分钟一次，之后重新评估严重程度。如果症状持续或反复，每小时再给予 2-3 揲。如果在 3-4 小时内需要 >10 揲，则入院。
全身性糖皮质激素	给予初始剂量的口服泼尼松龙（1-2 mg/kg，对于 <2 岁的儿童，最高 20 mg；对于 2-5 岁的儿童，30 mg） 或者，在第 1 天静脉注射甲泼尼龙 1 mg/kg，每 6 小时一次
治疗第一小时内的其他方案	
异丙托溴铵	考虑使用 pMDI 和储雾罐增加 1-2 揲异丙托溴铵 对于对初始 SABA 应答不佳的中重度急性发作儿童，给予雾化异丙托溴铵 250 mcg，每 20 分钟一次，持续 1 小时
硫酸镁	对于年龄 ≥ 2 岁的重度急性发作儿童，考虑在治疗的第一小时内给予 3 剂等渗硫酸镁（150 mg）雾化（表 6-10，第 190 页）

见缩略语列表（第 12 页）。*如果无法吸入，可在 5 分钟内静脉推注 2 mcg/kg 特布他林，然后持续输注 5 mcg/kg/小时⁸¹²（C 级证据）。应密切监测儿童，并根据临床改善和副作用调整剂量。有关其他和正在进行治疗，包括维持 ICS，请参见下文。如果使用雾化器，请遵循感染控制程序。

其他治疗

当急性发作需要给予 SABA 以外的治疗时，这个年龄组的儿童可以选择的治疗方法包括 ICS；短疗程的口服糖皮质激素；和/或 LTRA（见第 188 页）。然而，这些干预措施的临床效益——特别是在住院和长期疗效等终点上——并不显著。

维持当前的控制药物治疗（如果处方）

已处方 ICS 和或 LTRA 维持治疗的儿童应在急性发作期间和之后继续使用处方剂量（D 级证据）。

吸入性糖皮质激素

对于既往未接受过 ICS 治疗的儿童，可给予初始剂量的 ICS，其剂量是表 6-7（第 184 页）所示每日低剂量的两倍，并持续数周或数月（D 级证据）。某些研究使用了高剂量 ICS（1600 mcg/天，首选分 4 次给药，持续 5-10 天），因为这可能减少对口服糖皮质激素的需求。^{649,784,785,813,814} 在标准治疗（包括口服糖皮质激素）的基础上加用 ICS 不会降低住院风险，但会缩短急诊的住院时间和降低急性哮喘评分。⁸¹⁵ 然而，应考虑高剂量 ICS 的潜在副作用，尤其是重复使用时，并应密切监测儿童。对于已经接受 ICS 的儿童，在一项针对 6-14 岁儿童轻中度急性发作的小型研究中，剂量翻倍无效，⁸¹⁶ 在另一项 5-11 岁儿童的研究中，ICS 剂量即使增加五倍，在依从性良好的情况下，疗效也不明显。这种方法应主要针对个体，并应始终定期随访和监测不良反应（D 级证据）。

口服糖皮质激素

对于重度急性发作的儿童，口服糖皮质激素剂量相当于泼尼松龙 1-2 mg/kg/天，目前推荐 2 岁以下儿童的最大剂量为 20 mg/天，2-5 岁儿童的最大剂量为 30 mg/天（A 级证据），⁸¹⁷ 但有数项研究未能证明在门诊治疗喘息加重期间尽早给药（例如由父母或照护者）可带来任何获益（D 级证据）。^{801-804,818,819} 一项荟萃分析表明，在急诊科给予口服糖皮质激素可降低住院风险，但在门诊给予时住院风险无明显获益。⁸²⁰ 3-5 天的疗程对多数这个年龄段的儿童来说是足够的，并且可以不经逐渐减量而停药（D 级证据），但出院后必须对儿童进行复查（如下所示）以确认其有所好转。

急诊出院的儿童中，肌肉注射糖皮质激素可能是预防复发的口服糖皮质激素疗程的替代方案，⁶⁸¹ 但必须考虑到存在长期不良反应的风险。没有足够的证据推荐肌肉注射优于口服糖皮质激素。⁶⁸¹

无论治疗如何，必须仔细监测儿童症状的严重程度。症状发作后越早治疗，就越有可能在临床上减弱或预防将来的急性发作。

出院与随访

出院前，儿童的状况应稳定（例如，他/她能下床，能够正常饮食）。

近期发生哮喘急性发作的儿童有进一步急性发作的风险，需要随访。此目的是确保完全恢复，确定急性发作的原因，并在必要时确定适当的维持治疗和依从性（D 级证据）。

从急诊出院**出院前**，家人/照护者应获得以下建议和 information（全部为 D 级证据）。

- 关于识别哮喘复发和恶化迹象的说明。应确定诱发急性发作的因素，并尽可能在未来规避这些因素。
- 书面的、个体化的行动计划，包括可获取的急诊医疗的详细信息
- 仔细评估吸入技术
- 进一步的治疗建议，解释如下：

- 应按需使用 SABA，并记录每日需要的量，以确保其随时间推移降低至急性发作前水平。
- 在适当情况下开始 ICS 治疗（在出院后第一个月内，为表 6-7（第 184 页）中低初始剂量的两倍，然后根据需要进行调整）或继续使用先前处方的控制药物。
- 储备 SABA，并在适用情况下完成口服糖皮质激素、ICS 或 LTRA 剩余的疗程
- 1-2 天内进行随访，1-2 个月内进行下一次随访，具体取决于急性发作的临床、社会和实际情况。

版权所有，请勿复制或传播

版权所有，

第7章 儿童哮喘的一级预防

要点

- 哮喘的发病和进展由基因-环境相互作用驱动。对于儿童而言，胎儿和新生儿期存在预防哮喘的“机会窗”，但相关干预性研究有限。
- 儿童哮喘预防的过敏原避免策略：
 - 针对单一过敏原的策略无法有效降低哮喘发病率
 - 多方面策略可能有效，但尚未确定其策略组成。
- 根据高质量证据或共识，目前预防儿童哮喘的建议包括：
 - 避免孕期及出生后第一年暴露于烟草烟雾环境。
 - 鼓励阴道分娩。
 - 尽可能避免新生儿出生后第一年使用广谱抗生素。
- 除预防过敏或哮喘外，为了其他的健康获益，建议母乳喂养。

导致儿童哮喘发病的因素

哮喘是一种异质性疾病，其发病和进展由尚未完全了解的基因-环境相互作用驱动。其中最重要的相互作用可能发生在新生儿期，甚至在胎儿时期。人们一致认为，在孕期和新生儿期存在“机会窗”，此时环境因素可能会影响哮喘的发病。生物和社会的多种环境因素可能对哮喘的发病产生重要影响。调查环境危险因素对哮喘发病作用的数据支持了进一步探究以营养、过敏原（吸入和摄入）、污染物（特别是环境烟草烟雾）、微生物和心理社会因素为重点的预防策略。

“一级预防”是指预防疾病发作。本章重点介绍儿童的一级预防。有关预防职业性哮喘的策略，请参见第 116 页和一篇综述⁴⁹。

儿童哮喘风险增加或降低的相关因素

母亲和婴儿的营养

母体饮食

母体孕期饮食在儿童过敏和哮喘发病的研究中备受关注。目前证据并未明确表明妊娠期间摄入任何特定食物会增加哮喘风险。然而一项针对产前的队列研究发现，母亲摄入通常视为易致敏的食物（花生和牛奶）可降低后代过敏及哮喘概率。⁸²¹ 一项在丹麦境内出生儿童的大规模队列研究也得出了类似的数据：妊娠期间摄入花生、坚果和/或鱼与后代患哮喘风险降低之间存在关联。^{822,823} 流行病学研究和随机对照试验表明，妊娠期间摄入鱼类或长链多不饱和脂肪酸对孩子患有喘息、哮喘或过敏的风险影响不一致。⁸²⁴⁻⁸²⁷ 因此，不建议在妊娠期间为预防过敏或哮喘而改变饮食习惯。

妊娠期内母体肥胖和体重增加

数据表明，妊娠期母体肥胖和体重增加会增加儿童患哮喘的风险。荟萃分析⁸²⁸ 表明，妊娠期母体肥胖与既往或当前儿童患哮喘或喘息的几率有较高相关性；母体体重指数（BMI）每增加 1 kg/m²，儿童哮喘患病率增加 2%至 3%。妊娠期体重大幅增加与儿童更高的哮喘或喘息患病率。然而，不应鼓励在妊娠期间进行无指导减重，故在此方面，本指南无法提出任何建议。

母乳喂养

尽管许多研究报告了母乳喂养对哮喘预防的益处，但结果却相互矛盾，⁸²⁹应谨慎建议母乳喂养预防哮喘。⁸³⁰母乳喂养可减少婴幼儿时期喘息发作，但可能无法预防持续性哮喘的发病（D级证据）。无论对哮喘发病的影响如何，应鼓励母乳喂养，以获得所有其他积极获益（A级证据）。

引入固体食物的时间

从20世纪90年代开始，许多国家的儿科机构和协会建议：推迟儿童摄入固体食物的时间，特别是有高过敏风险的儿童。然而，荟萃分析未发现该做法可降低过敏性疾病（包括哮喘）的发病风险。⁸³¹早期摄入花生可预防高风险婴儿出现花生过敏。⁸³¹

母亲和/或婴儿膳食补充剂

维生素D

可通过饮食、膳食补充剂或日光照射进行维生素D的摄入。一项系统综述纳入了队列研究、病例对照和横断面研究后得出：母体通过膳食摄入维生素D和维生素E可降低儿童患喘息性疾病的风险。⁸³²两项比较了妊娠期补充标准剂量和高剂量维生素D的随机对照试验（RCT）未能证实该结论，但也未能否定具有显著影响。^{833,834}将这两项试验结果合并时发现：0-3岁儿童哮喘/反复喘息的风险降低了25%。⁸³⁵从研究开始到分娩期间，将25(OH)维生素D水平维持在至少30 ng/mL的女性中效果最大，这表明在妊娠早期摄入足够水平的维生素D可能对降低生命早期的喘息发作风险至关重要，⁸³⁵在这两项试验中，儿童6岁时补充维生素D对哮喘和反复喘息的发病没有明显的影响。⁸³⁶

鱼油和长链多不饱和脂肪酸

根据妊娠期母体饮食摄入鱼类或海鲜的队列研究^{824,837}，以及妊娠期间母体饮食摄入鱼类或长链多不饱和脂肪酸的RCT⁸²⁴的系统综述：这两类食物对儿童喘息、哮喘或过敏风险影响不一致。研究表明，妊娠晚期给予高剂量鱼油补充剂时，哮喘高危学龄前儿童的喘息/哮喘减少；⁸³⁸然而，“鱼油”作用机制尚未明确，尚未确定最佳给药方案。

益生菌

一项荟萃分析表明，没有足够的证据推荐使用益生菌预防过敏性疾病（哮喘、鼻炎、湿疹或食物过敏）。⁸³⁹

吸入性过敏原

对于哮喘的发生和/或发展而言，对室内吸入性空气过敏原的过敏通常比对室外过敏原的过敏更为重要。虽然暴露于室内尘螨和对其过敏之间似乎存在线性关系，但这并不意味着室内尘螨会导致哮喘。^{840,841}但与动物过敏原的关系可能更为复杂。⁸²⁹一些研究发现，接触宠物过敏原会增加对此类过敏原的过敏风险，^{842,843}也会增加哮喘及喘息的发病风险。^{844,845}相比之下，其他研究表明，与宠物接触会降低过敏风险。^{846,847}对欧洲出生队列中大量学龄儿童的数据分析后发现，在儿童生命早期接触家中宠物与儿童哮喘患病率无相关性。^{848,849}对于有哮喘风险的儿童而言，家中的潮湿环境、可见霉菌和霉菌气味与哮喘患病风险增加有关。⁸⁵⁰总的来说，没有足够的证据推荐可以通过减少或增加产前或生命早期暴露与常见过敏原（包括宠物）接触预防过敏和哮喘。

出生队列研究提供了一些证据供考虑。一项荟萃分析发现，专注于减少单一过敏原暴露，对哮喘的发病无显著影响；然而，怀特岛研究、⁸⁵¹加拿大哮喘一级预防研究、⁸⁵²和儿童哮喘预防研究⁸⁵³表明多方面干预与5岁以下儿童哮喘诊断风险降低有关。⁸⁵⁴两项5岁以上儿童的研究表明，多方面干预对5岁前及5岁后的儿童均有显著的保护作用。^{851,855}怀特岛研究表明，早期生活干预对18岁以下儿童有持续的积极作用；⁸⁵⁶然而，目前尚不清楚干预中的哪些组成部分导致了所报告的作用，以及这些作用的明确机制。

在一项针对5-12岁草过敏性鼻结膜炎儿童的大型随机双盲安慰剂对照试验中，使用草花粉舌下过敏原免疫疗法（SLIT）治疗3年后，并未降低哮喘（主要结局）的发生率，但哮喘症状和哮喘药物使用减少。目前，不建议对草过敏性鼻结膜炎儿童进行SLIT治疗以预防哮喘，⁸⁵⁷仍需要进一步的研究。

污染物

母亲在妊娠期间吸烟是产前环境烟草烟雾暴露的最直接途径。⁸⁵⁸一项荟萃分析的结论表明，产前吸烟对幼儿的影响最大，而产后母亲吸烟似乎只影响较大年龄儿童的哮喘发病。⁸⁵⁹暴露于室外污染物（例如住在主干道附近）与哮喘风险增加有关。^{860,861}2019年的一项研究表明，多达400万例新的儿科哮喘病例（占全球发病率的13%）可能归因于暴露于与交通有关的空气污染。⁸⁶²产前NO₂、SO₂和PM₁₀的暴露与儿童期哮喘风险增加有关，⁸⁶³但产前和产后暴露的影响很难区分。

微生物影响

“卫生假说”以及最近提出的“微生物群落假说”和“生物多样性假说”⁸⁶⁴表明，人与微生物菌群的相互作用可能有助于预防哮喘。例如，在可接触到马厩和食用生牛奶的农场中长大的儿童患哮喘的风险低于非农民家庭的儿童。⁸⁶⁵如果儿童的卧室中含有高水平的细菌源性脂多糖内毒素，患哮喘的风险也会降低。^{866,867}同样，家中有≥2只狗或猫的儿童比家中没有狗或猫的儿童更不易发生过敏。⁸⁴⁷通过阴道分娩使婴儿接触到母亲的阴道微生物群也可能有益，通过剖宫产出生的儿童患哮喘的比例高于顺产出生的儿童。^{868,869}这可能与分娩方式不同所造成的婴儿肠道菌群差异有关。⁸⁷⁰

呼吸道合胞病毒感染与随后的反复喘息相关，每月注射单克隆抗体palivizumab（帕利韦珠单抗；处方用于预防呼吸道合胞病毒）对早产儿的预防性治疗与出生后第一年的反复喘息减少相关。⁸⁷¹然而，尚未明确证实该治疗存在长期影响。尽管父母报告的哮喘伴偶发喘息风险在6岁时有所降低，但对经医生诊断的哮喘或肺功能无影响。⁸⁷²因此，帕利韦珠单抗预防哮喘的长期作用仍不确定。

药物和其他因素

妊娠期间、婴儿期、幼儿期使用抗生素与儿童后期哮喘发病相关，⁸⁷³但并非所有研究均可证实该相关性。⁸⁷⁴服用镇痛药扑热息痛（对乙酰氨基酚）可能增加儿童和成人的哮喘发病风险，⁸⁷⁵但使用扑热息痛治疗呼吸道感染可能混淆婴儿期的暴露。⁸⁷⁵孕妇频繁使用扑热息痛与分娩儿童的哮喘风险增加相关。⁸⁷⁶

目前无证据表明疫苗接种会增加儿童患哮喘发病风险。

心理社会因素

儿童接触的社会环境也可能导致哮喘发生及严重程度增加。妊娠期内⁸⁷⁷或新生儿期⁸⁷⁸的母体窘迫与儿童患哮喘的风险增加有关。

肥胖

纳入 18 项研究的荟萃分析表明，超重或肥胖是儿童特别是女孩哮喘、喘息的危险因素。⁴⁸³ 在成人中，有研究表明肥胖是哮喘的危险因素，但哮喘不会增加肥胖的风险。^{879,880}

哮喘一级预防建议

根据队列研究、观察性研究的结果⁸⁸¹以及一项基于 GRADE 评分对过敏性鼻炎及其对哮喘影响（ARIA）分析的指南，⁸²⁹如果父母或照护者询问如何降低儿童哮喘患病风险，可提供表 7-1 中总结的建议。

对于哮喘儿童，最重要的是提供一个积极、支持的讨论环境，以减少患儿压力；并鼓励家庭做出他们感到舒适的选择。

表7-1. 5岁及以下儿童哮喘一级预防建议

如果父母/照护者询问如何降低儿童哮喘患病风险，可向他们提供以下建议：

- 怀孕期间或儿童出生后不应暴露于烟草烟雾的环境下。
- 识别和纠正已怀孕或计划怀孕的哮喘女性的维生素 D 缺乏症，可降低早期喘息发作风险。
- 鼓励尽可能采取阴道分娩。
- 避免在新生儿出生后第一年使用广谱抗生素。

在预防过敏或哮喘外，为了其他的健康获益，建议母乳喂养。

第8章

医疗系统中实施的 哮喘管理策略

版权所有，

要点

- 为改善哮喘护理和患者结局，不仅要制定循证建议，还应在国家/地区和当地传播并执行这些建议，并将其应用到临床实践中。
- 实施哮喘治疗策略的建议基于全球多个成功项目。
- 实施需要循证策略，涉及专业团体和利益相关者，同时应考虑当地文化和社会经济条件。
- 应评估实施计划的成本效益，以便决定是否继续实施或进行修改。
- 使用为此开发的工具，有助于当地调整和实施哮喘治疗策略。

简介

由于医学研究出版物急剧增加，需要实用的综合报告来指导决策者和医疗人员做出有循证依据的临床决策。哮喘治疗与循证推荐一致时，可改善临床结局。^{188,882,883} 本策略报告是供医疗人员使用的资源文件，旨在规定哮喘治疗的主要目标和确保实现这些目标所需的措施，并促进达到高标准的哮喘管理。这些目标只能通过每个国家、地区和医疗机构在当地予以落实而实现。

使用严格的方法，如使用 GRADE¹ 制定临床实践建议，以及使用 ADAPTE⁸⁸⁴ 和类似方法协助调整建议以适应当地国家和地区的情况，这样有助于减少偏倚意见，将其作为全球哮喘计划的基础。使用 GRADE 方法使临床实践推荐适应当地条件的成本很高，并且通常需要当地无法获得的专业知识；此外，需要定期进行修订以与发展保持一致，包括药物可及性和新证据，但这并不容易实现。⁸⁸⁵ 此外，在综合临床实践指南中，能够解决许多决策节点的高质量证据通常非常有限，尤其是在发展中国家。

GINA 年度报告不属于正式的指南，而是属于循证策略，每年会根据过去 18 个月内发表的证据进行更新。每年的报告都是对整个策略的更新，因此其不单独使用每个研究的 PICOT 问题和 GRADE，但评估过程纳入使用这些方法学的系统综述。（参见 www.ginasthma.org 的方法学章节）。与其他循证临床推荐一样，GINA 策略必须适应当地情况，以在临床实践中实施。

调整和实施哮喘临床实践指南

可在国家、地区或地方层面落实哮喘管理策略。⁸⁸⁶ 在理想情况下，落实应是涉及众多利益攸关方的多学科工作，并使用具有成本效益的知识转化方法。⁸⁸⁶⁻⁸⁸⁸ 每项落实举措均需要考虑当地卫生系统及其资源的性质，包括人力资源、基础设施和可用的治疗方法（表 8-1）。此外，根据经济、文化以及自然和社会环境，不同国家/地区之间的目标和实施策略需要有所不同。因此，应优先考虑高影响力干预措施。

在临床实践建议纳入当地临床实践并成为标准治疗之前，需要遵循特定步骤，尤其是在资源不足的情况下。各步骤总结参见表 8-2。

表8-1. 哮喘管理和预防的全球策略的实施方法

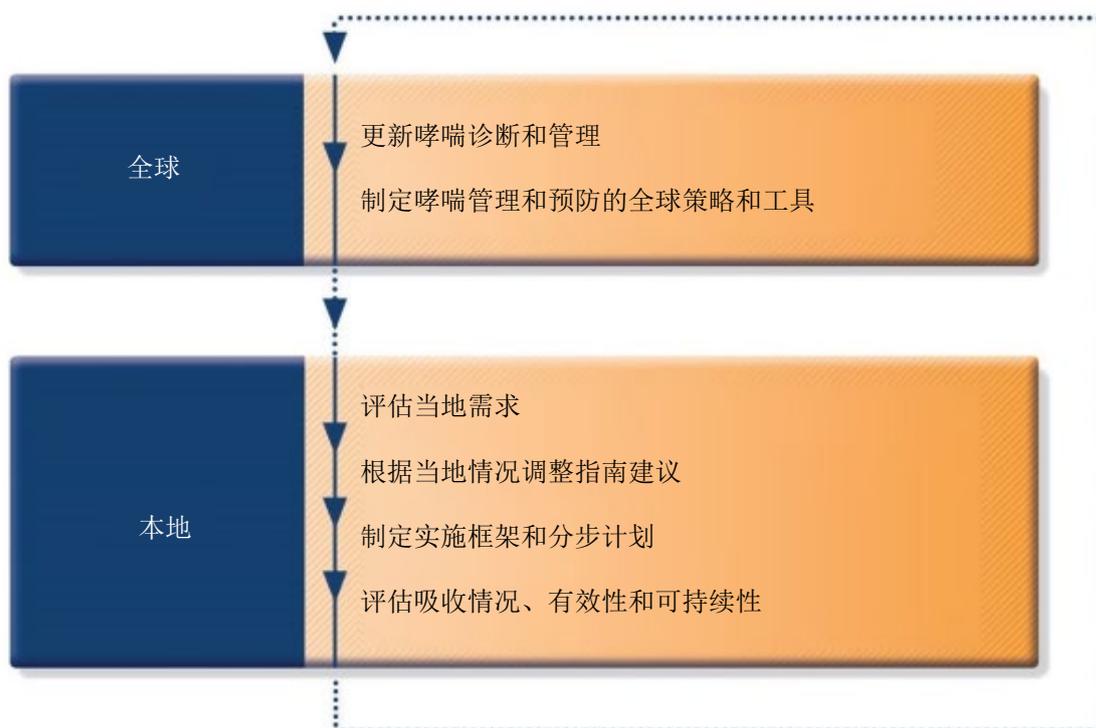


表8-2. 实施健康相关策略所需的基本要素

在医疗系统中实施哮喘策略的步骤

1. 建立一个多学科工作组。
2. 评估哮喘治疗的当前状态以及结局，例如急性发作、入院、死亡、照护差距和当前需求。
3. 选择要使用的材料，商定主要目标，确定诊断和治疗的关键建议，并根据当地情况进行调整。
 - 在治疗推荐中，除患者健康外，还应考虑环境问题（地球环境健康）。
4. 确定实施的障碍及改善因素。
5. 选择实施框架及其组成策略。
6. 制定分步实施计划：
 - 选择目标人群和可评价结局，并详细说明数据编码要求（如相关）。
 - 确定支持实施的本地资源。
 - 设定时间表。
 - 将任务分发给成员。
 - 评估结果。
7. 持续跟进进度和结果，以确定策略是否需要修改。

障碍和促成因素

既往研究已经探究了落实哮喘管理所面临的众多障碍和促进因素。⁸⁸⁸⁻⁸⁹¹ 一些阻碍哮喘循证管理举措实施的障碍与可提供的照护资源有关，而其他障碍见于个体或社区层面（参见表 8-3），文化和经济障碍尤其会影响建议的采纳。

表8-3. 实施循证建议的障碍示例

医疗人员	患者
对建议的了解不足	医疗素养低
不认同建议或期望它们会有效	对哮喘及其管理的了解不足
拒绝改变	不认同建议
外部障碍（组织、医疗政策、财务限制）	文化和经济障碍
缺乏时间和资源	同龄人的影响
医疗法律问题	态度、信念、偏好、恐惧和误解
缺乏准确编码（诊断、急性发作、ED 和住院、死亡）	

见缩略语列表（第 12 页）。

高效实施干预的示例

在理想情况下，应在患者和医疗人员的层面上应用干预措施，并在医疗系统中应用于相关情况。针对最有效医学教育手段的研究表明，临床实践可能难以改变。高效实施干预的示例见表 8-4。

表8-4. 哮喘管理中的高效实施干预的示例

- 近期入院和/或重度哮喘患者的免费吸入性糖皮质激素（ICS）⁸⁹²
- 早期的 ICS 治疗、自我管理指导、减少烟草烟雾接触、增加获取哮喘教育的机会¹⁸⁸
- 使用针对基层医疗机构的记忆辅助检查表，以便于哮喘控制和策略评估⁸⁹³
- 使用个体化书面哮喘行动计划作为自我管理教育的一部分⁴⁷⁶
- 多家医院实施的急性和慢性儿童哮喘管理的循证治疗流程模型⁸⁹⁴

见缩略语列表（第 12 页）。

实施流程的评估

建立评估计划有效性、治疗质量改善方法是实施流程的重要部分。Cochrane 有效实践和护理小组 (EPOC) 提供了关于如何评估干预有效性的建议。⁸⁹⁵

评估涉及监测常规流行病学参数，如发病率和死亡率，以及对医疗保健系统不同部门内的流程和结果进行特定稽查。每个国家/地区都应确定其自己最基础的数据集，以稽查健康结局。

GINA如何帮助实施?

GINA 策略报告每年更新一次与哮喘诊断、管理和预防相关的证据总结，可用于制定和调整当地指南；如果缺乏证据，报告会提供考虑方法。GINA 传播工作组将协助传播策略报告中的推荐。

基于网络的实施“工具包”将提供本地调整和实施这些建议的模板和指南，以及在不同背景下制定和实施哮喘临床实践指南的成功示例的材料和建议。

基于本策略报告的教育材料和工具可从 GINA 网站 (www.ginasyma.org) 获得。

可通过网站 (www.ginasthma.org/contact-us) 联系 GINA。

参考文献

1. Schunemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 605-614.
2. Critical Appraisal Skills Programme. CASP Checklist: 10 questions to help you make sense of a systematic review: CASP; 2018. Available from: https://casp-uk.net/images/checklist/documents/CASP-Systematic-Review-Checklist/CASP-Systematic-Review-Checklist_2018.pdf.
3. Asher I, Bissell K, Chiang CY, et al. Calling time on asthma deaths in tropical regions-how much longer must people wait for essential medicines? *Lancet Respir Med* 2019; 7: 13-15.
4. Meghji J, Mortimer K, Agusti A, et al. Improving lung health in low-income and middle-income countries: from challenges to solutions. *Lancet* 2021; 397: 928-940.
5. Stolbrink M, Chinouya MJ, Jayasooriya S, et al. Improving access to affordable quality-assured inhaled medicines in low- and middle-income countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2022; 26: 1023-1032.
6. Chiang CY, Ait-Khaled N, Bissell K, et al. Management of asthma in resource-limited settings: role of low-cost corticosteroid/beta-agonist combination inhaler. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015; 19: 129-136.
7. Mortimer K, Reddel HK, Pitrez PM, et al. Asthma management in low- and middle-income countries: case for change. *Eur Respir J* 2022.
8. Reddel HK, Bateman ED, Schatz M, et al. A practical guide to implementing SMART in asthma management. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10: S31-s38.
9. Mortimer K, Masekela R, Ozoh O, et al. The reality of managing asthma in sub-Saharan Africa - Priorities and strategies for improving care. *J Pan Afr Thorac Soc* 2022; 3: 105-120.
10. Global Asthma Network. The Global Asthma Report 2022. *Int J Tuberc Lung Dis* 2022; 26: S1-S102.
11. Gaillard EA, Kuehni CE, Turner S, et al. European Respiratory Society clinical practice guidelines for the diagnosis of asthma in children aged 5-16 years. *Eur Respir J* 2021; 58: 2004173.
12. Louis R, Satia I, Ojanguren I, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of asthma in adults. *Eur Respir J* 2022: 2101585.
13. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J* 2022; 60.
14. Mortimer K, Lesosky M, García-Marcos L, et al. The burden of asthma, hay fever and eczema in adults in 17 countries: GAN Phase I study. *Eur Respir J* 2022.
15. Asher MI, Rutter CE, Bissell K, et al. Worldwide trends in the burden of asthma symptoms in school-aged children: Global Asthma Network Phase I cross-sectional study. *Lancet* 2021; 398: 1569-1580.
16. Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10: 44-50.
17. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 315-323.
18. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature Medicine* 2012; 18: 716-725.
19. Westerhof GA, Coumou H, de Nijs SB, et al. Clinical predictors of remission and persistence of adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 104-109.e103.
20. Levy ML, Fletcher M, Price DB, et al. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care. *Prim Care Respir J* 2006; 15: 20-34.
21. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012; 40: 1324-1343.
22. Reddel H, Ware S, Marks G, et al. Differences between asthma exacerbations and poor asthma control [erratum in *Lancet* 1999;353:758]. *Lancet* 1999; 353: 364-369.
23. Aaron SD, Vandemheen KL, FitzGerald JM, et al. Reevaluation of diagnosis in adults with physician-diagnosed asthma. *JAMA* 2017; 317: 269-279.
24. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: e70-e88.

25. Virant FS, Randolph C, Nanda A, et al. Pulmonary procedures during the COVID-19 pandemic: a Workgroup Report of the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI) Asthma Diagnosis and Treatment (ADT) Interest Section. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022.
26. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-338.
27. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26: 948-968.
28. Tan WC, Vollmer WM, Lamprecht B, et al. Worldwide patterns of bronchodilator responsiveness: results from the Burden of Obstructive Lung Disease study. *Thorax* 2012; 67: 718-726.
29. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 59-99.
30. Brouwer AF, Brand PL. Asthma education and monitoring: what has been shown to work. *Paediatr Respir Rev* 2008; 9: 193-199.
31. Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eur Respir J* 2017; 49.
32. Hallstrand TS, Leuppi JD, Joos G, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: pathophysiology and methodology of indirect airway challenge testing. *Eur Respir J* 2018; 52.
33. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, et al. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 573-577.
34. van Haren EH, Lammers JW, Festen J, et al. The effects of the inhaled corticosteroid budesonide on lung function and bronchial hyperresponsiveness in adult patients with cystic fibrosis. *Respir Med* 1995; 89: 209-214.
35. Joshi S, Powell T, Watkins WJ, et al. Exercise-induced bronchoconstriction in school-aged children who had chronic lung disease in infancy. [Erratum in *J Pediatr*. 2013 Jun;162(6):1298]. *J Pediatr* 2013; 162: 813-818.e811.
36. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, et al. Bronchial responsiveness to methacholine in chronic bronchitis: relationship to airflow obstruction and cold air responsiveness. *Thorax* 1984; 39: 912-918.
37. Ahlstedt S, Murray CS. In vitro diagnosis of allergy: how to interpret IgE antibody results in clinical practice. *Prim Care Respir J* 2006; 15: 228-236.
38. Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet LP, et al. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. *CMAJ* 2008; 179: 1121-1131.
39. Lucas AE, Smeenk FW, Smeele IJ, et al. Overtreatment with inhaled corticosteroids and diagnostic problems in primary care patients, an exploratory study. *Family practice* 2008; 25: 86-91.
40. Marklund B, Tunsater A, Bengtsson C. How often is the diagnosis bronchial asthma correct? *Fam Pract* 1999; 16: 112-116.
41. Montnemery P, Hansson L, Lanke J, et al. Accuracy of a first diagnosis of asthma in primary health care. *Fam Pract* 2002; 19: 365-368.
42. Korevaar DA, Westerhof GA, Wang J, et al. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 290-300.
43. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma - present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 57-65.
44. American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 912-930.
45. Haccuria A, Michils A, Michiels S, et al. Exhaled nitric oxide: a biomarker integrating both lung function and airway inflammation changes. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 554-559.
46. Gibson PG, Chang AB, Glasgow NJ, et al. CICADA: Cough in Children and Adults: Diagnosis and Assessment. Australian cough guidelines summary statement. *Med J Aust* 2010; 192: 265-271.
47. Halvorsen T, Walsted ES, Bucca C, et al. Inducible laryngeal obstruction: an official joint European Respiratory Society and European Laryngological Society statement. *Eur Respir J* 2017; 50.

48. Desai D, Brightling C. Cough due to asthma, cough-variant asthma and non-asthmatic eosinophilic bronchitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2010; 43: 123-130.
49. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, et al. Guidelines for the management of work-related asthma.[Erratum appears in *Eur Respir J*. 2012 Jun;39(6):1553]. *Eur Respir J* 2012; 39: 529-545.
50. Henneberger PK, Patel JR, de Groene GJ, et al. Workplace interventions for treatment of occupational asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 10: CD006308.
51. Levy ML, Nicholson PJ. Occupational asthma case finding: a role for primary care. *Br J Gen Pract* 2004; 54: 731-733.
52. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastronarde JG, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 1016-1027.
53. Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L, et al. Exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in elite athletes: epidemiology, mechanisms and diagnosis: part I of the report from the Joint Task Force of the European Respiratory Society (ERS) and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA2LEN. *Allergy* 2008; 63: 387-403.
54. Murphy VE, Gibson PG. Asthma in pregnancy. *Clinics in chest medicine* 2011; 32: 93-110, ix.
55. Adams RJ, Wilson DH, Appleton S, et al. Underdiagnosed asthma in South Australia. *Thorax* 2003; 58: 846-850.
56. Hsu J, Chen J, Mirabelli MC. Asthma morbidity, comorbidities, and modifiable factors among older adults. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 236-243.e237.
57. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, et al. An Official American Thoracic Society Statement: Update on the Mechanisms, Assessment, and Management of Dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 435-452.
58. Januzzi JL, Jr., Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005; 95: 948-954.
59. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease (2023 Report): GOLD; 2023. Available from: <https://goldcopd.org>.
60. Hanania NA, Celli BR, Donohue JF, et al. Bronchodilator reversibility in COPD. *Chest* 2011; 140: 1055-1063.
61. Alshabanat A, Zafari Z, Albanyan O, et al. Asthma and COPD overlap syndrome (ACOS): a systematic review and meta analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0136065.
62. Boulet LP. Asthma and obesity. *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 8-21.
63. van Huisstede A, Castro Cabezas M, van de Geijn GJ, et al. Underdiagnosis and overdiagnosis of asthma in the morbidly obese. *Respir Med* 2013; 107: 1356-1364.
64. Masekela R, Zurba L, Gray D. Dealing with access to spirometry in Africa: a commentary on challenges and solutions. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 16: 62.
65. Global Asthma Network. The global asthma report 2018. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network; 2018. Available from: <http://globalasthmareport.org>.
66. Huang WC, Fox GJ, Pham NY, et al. A syndromic approach to assess diagnosis and management of patients presenting with respiratory symptoms to healthcare facilities in Vietnam. *ERJ Open Res* 2021; 7.
67. Aaron S, Boulet L, Reddel H, et al. Underdiagnosis and overdiagnosis of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: 1012-1020.
68. World Health Organization. WHO package of essential noncommunicable (PEN) disease interventions for primary health care. Geneva: WHO; 2020. Available from: [https://www.who.int/publications/i/item/who-package-of-essential-noncommunicable-\(pen\)-disease-interventions-for-primary-health-care](https://www.who.int/publications/i/item/who-package-of-essential-noncommunicable-(pen)-disease-interventions-for-primary-health-care).
69. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J* 2008; 32: 545-554.
70. Aroni R, Goeman D, Stewart K, et al. Enhancing validity: what counts as an asthma attack? *J Asthma* 2004; 41: 729-737.
71. McCoy K, Shade DM, Irvin CG, et al. Predicting episodes of poor asthma control in treated patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1226-1233.

72. Meltzer EO, Busse WW, Wenzel SE, et al. Use of the Asthma Control Questionnaire to predict future risk of asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 167-172.
73. Schatz M, Zeiger RS, Yang SJ, et al. The relationship of asthma impairment determined by psychometric tools to future asthma exacerbations. *Chest* 2012; 141: 66-72.
74. Stanford RH, Shah MB, D'Souza AO, et al. Short-acting β -agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 109: 403-407.
75. Nwaru BI, Ekstrom M, Hasvold P, et al. Overuse of short-acting beta2-agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme. *Eur Respir J* 2020; 55: 1901872.
76. Tattersfield AE, Postma DS, Barnes PJ, et al. Exacerbations of asthma: a descriptive study of 425 severe exacerbations. The FACET International Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 594-599.
77. Bousquet J, Boulet LP, Peters MJ, et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir Med* 2007; 101: 2437-2446.
78. Buhl R, Kuna P, Peters MJ, et al. The effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on the risk of severe asthma exacerbations following episodes of high reliever use: an exploratory analysis of two randomised, controlled studies with comparisons to standard therapy. *Respir Res* 2012; 13: 59.
79. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Effect of a single day of increased as-needed budesonide-formoterol use on short-term risk of severe exacerbations in patients with mild asthma: a post-hoc analysis of the SYGMA 1 study. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 149-158.
80. O'Byrne PM, Reddel HK, Eriksson G, et al. Measuring asthma control: a comparison of three classification systems. *Eur Respir J* 2010; 36: 269-276.
81. Thomas M, Kay S, Pike J, et al. The Asthma Control Test (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. *Prim Care Respir J* 2009; 18: 41-49.
82. LeMay KS, Armour CL, Reddel HK. Performance of a brief asthma control screening tool in community pharmacy: a cross-sectional and prospective longitudinal analysis. *Prim Care Respir J* 2014; 23: 79-84.
83. Ahmed S, Ernst P, Tamblyn R, et al. Validation of The 30 Second Asthma Test as a measure of asthma control. *Can Respir J* 2007; 14: 105-109.
84. Pinnock H, Burton C, Campbell S, et al. Clinical implications of the Royal College of Physicians three questions in routine asthma care: a real-life validation study. *Prim Care Respir J* 2012; 21: 288-294.
85. Yawn BP, Wollan PC, Rank MA, et al. Use of Asthma APGAR Tools in primary care practices: a cluster-randomized controlled trial. *Ann Fam Med* 2018; 16: 100-110.
86. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999; 14: 902-907.
87. Juniper EF, Svensson K, Mork AC, et al. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med* 2005; 99: 553-558.
88. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, et al. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med* 2006; 100: 616-621.
89. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 59-65.
90. Schatz M, Kosinski M, Yarlas AS, et al. The minimally important difference of the Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 719-723 e711.
91. Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 817-825.
92. Juniper EF, Gruffydd-Jones K, Ward S, et al. Asthma Control Questionnaire in children: validation, measurement properties, interpretation. *Eur Respir J* 2010; 36: 1410-1416.
93. Nguyen JM, Holbrook JT, Wei CY, et al. Validation and psychometric properties of the Asthma Control Questionnaire among children. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 91-97.e91-96.
94. Chipps B, Zeiger RS, Murphy K, et al. Longitudinal validation of the Test for Respiratory and Asthma Control in Kids in pediatric practices. *Pediatrics* 2011; 127: e737-747.
95. Murphy KR, Zeiger RS, Kosinski M, et al. Test for respiratory and asthma control in kids (TRACK): a caregiver-completed questionnaire for preschool-aged children. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 833-

839 e839.

96. Zeiger RS, Mellon M, Chipps B, et al. Test for Respiratory and Asthma Control in Kids (TRACK): clinically meaningful changes in score. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 983-988.
97. Wildfire JJ, Gergen PJ, Sorkness CA, et al. Development and validation of the Composite Asthma Severity Index-- an outcome measure for use in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 694-701.
98. Haselkorn T, Fish JE, Zeiger RS, et al. Consistently very poorly controlled asthma, as defined by the impairment domain of the Expert Panel Report 3 guidelines, increases risk for future severe asthma exacerbations in The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 895-902.e891-894.
99. Patel M, Pilcher J, Reddel HK, et al. Metrics of salbutamol use as predictors of future adverse outcomes in asthma. *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 1144-1151.
100. Suissa S, Ernst P, Boivin JF, et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 604-610.
101. Ernst P, Spitzer WO, Suissa S, et al. Risk of fatal and near-fatal asthma in relation to inhaled corticosteroid use. *JAMA* 1992; 268: 3462-3464.
102. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med* 2011; 105: 930-938.
103. Fitzpatrick S, Joks R, Silverberg JI. Obesity is associated with increased asthma severity and exacerbations, and increased serum immunoglobulin E in inner-city adults. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 747-759.
104. Denlinger LC, Phillips BR, Ramratnam S, et al. Inflammatory and comorbid features of patients with severe asthma and frequent exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 302-313.
105. Burks AW, Tang M, Sicherer S, et al. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 906-920.
106. Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. *Thorax* 2006; 61: 169-176.
107. Osborne ML, Pedula KL, O'Hollaren M, et al. Assessing future need for acute care in adult asthmatics: the Profile of Asthma Risk Study: a prospective health maintenance organization-based study. *Chest* 2007; 132: 1151-1161.
108. Cho JH, Paik SY. Association between electronic cigarette use and asthma among high school students in South Korea. *PLoS One* 2016; 11: e0151022.
109. Lim H, Kwon HJ, Lim JA, et al. Short-term effect of fine particulate matter on children's hospital admissions and emergency department visits for asthma: A systematic review and meta-analysis. *J Prev Med Public Health* 2016; 49: 205-219.
110. Zheng XY, Ding H, Jiang LN, et al. Association between air pollutants and asthma emergency room visits and hospital admissions in time series studies: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0138146.
111. Mazenq J, Dubus JC, Gaudart J, et al. City housing atmospheric pollutant impact on emergency visit for asthma: A classification and regression tree approach. *Respir Med* 2017; 132: 1-8.
112. Su JG, Barrett MA, Combs V, et al. Identifying impacts of air pollution on subacute asthma symptoms using digital medication sensors. *Int J Epidemiol* 2022; 51: 213-224.
113. Sturdy PM, Victor CR, Anderson HR, et al. Psychological, social and health behaviour risk factors for deaths certified as asthma: a national case-control study. *Thorax* 2002; 57: 1034-1039.
114. Redmond C, Akinoso-Imran AQ, Heaney LG, et al. Socioeconomic disparities in asthma health care utilization, exacerbations, and mortality: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 149: 1617-1627.
115. Fuhlbrigge AL, Kitch BT, Paltiel AD, et al. FEV₁ is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 61-67.
116. Ulrik CS. Peripheral eosinophil counts as a marker of disease activity in intrinsic and extrinsic asthma. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 820-827.
117. Pongracic JA, Krouse RZ, Babineau DC, et al. Distinguishing characteristics of difficult-to-control asthma in inner-city children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 1030-1041.

118. Belda J, Giner J, Casan P, et al. Mild exacerbations and eosinophilic inflammation in patients with stable, well- controlled asthma after 1 year of follow-up. *Chest* 2001; 119: 1011-1017.
119. Ulrik CS, Frederiksen J. Mortality and markers of risk of asthma death among 1,075 outpatients with asthma. *Chest* 1995; 108: 10-15.
120. Zeiger RS, Schatz M, Zhang F, et al. Elevated exhaled nitric oxide is a clinical indicator of future uncontrolled asthma in asthmatic patients on inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 412-414.
121. Turner MO, Noertjojo K, Vedal S, et al. Risk factors for near-fatal asthma. A case-control study in hospitalized patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1804-1809.
122. Miller MK, Lee JH, Miller DP, et al. Recent asthma exacerbations: a key predictor of future exacerbations. *Respir Med* 2007; 101: 481-489.
123. Buelo A, McLean S, Julious S, et al. At-risk children with asthma (ARC): a systematic review. *Thorax* 2018; 73: 813-824.
124. den Dekker HT, Sonnenschein-van der Voort AMM, de Jongste JC, et al. Early growth characteristics and the risk of reduced lung function and asthma: A meta-analysis of 25,000 children. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 1026-1035.
125. Lange P, Parner J, Vestbo J, et al. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998; 339: 1194-1200.
126. Ulrik CS. Outcome of asthma: longitudinal changes in lung function. *Eur Respir J* 1999; 13: 904-918.
127. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, et al. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 19-24.
128. Raissy HH, Kelly HW, Harkins M, et al. Inhaled corticosteroids in lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 798-803.
129. Foster JM, Aucott L, van der Werf RH, et al. Higher patient perceived side effects related to higher daily doses of inhaled corticosteroids in the community: a cross-sectional analysis. *Respir Med* 2006; 100: 1318-1336.
130. Roland NJ, Bhalla RK, Earis J. The local side effects of inhaled corticosteroids: current understanding and review of the literature. *Chest* 2004; 126: 213-219.
131. Pedersen S. Do inhaled corticosteroids inhibit growth in children? *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 521-535.
132. Loke YK, Blanco P, Thavarajah M, et al. Impact of inhaled corticosteroids on growth in children with asthma: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0133428.
133. Wechsler ME, Kelley JM, Boyd IO, et al. Active albuterol or placebo, sham acupuncture, or no intervention in asthma. *N Engl J Med* 2011; 365: 119-126.
134. 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. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 116-124.
135. Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, et al. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2583-2593.
136. Barnes PJ, Szeffler SJ, Reddel HK, et al. Symptoms and perception of airway obstruction in asthmatic patients: Clinical implications for use of reliever medications. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144: 1180-1186.
137. Loymans RJ, Honkoop PJ, Termeer EH, et al. Identifying patients at risk for severe exacerbations of asthma: development and external validation of a multivariable prediction model. *Thorax* 2016; 71: 838-846.
138. Agusti A, Bel E, Thomas M, et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur Respir J* 2016; 47: 410-419.
139. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agusti A, et al. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 3-10.
140. McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, et al. Patterns of growth and decline in lung function in persistent childhood asthma. *N Engl J Med* 2016; 374: 1842-1852.
141. Carr TF, Fajt ML, Kraft M, et al. Treating asthma in the time of COVID. *J Allergy Clin Immunol* 2023; 151:

- 809-817.
142. Kerstjens HA, Brand PL, de Jong PM, et al. Influence of treatment on peak expiratory flow and its relation to airway hyperresponsiveness and symptoms. The Dutch CNSLD Study Group. *Thorax* 1994; 49: 1109-1115.
 143. Brand PL, Duiverman EJ, Waalkens HJ, et al. Peak flow variation in childhood asthma: correlation with symptoms, airways obstruction, and hyperresponsiveness during long-term treatment with inhaled corticosteroids. Dutch CNSLD Study Group. *Thorax* 1999; 54: 103-107.
 144. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 836-844.
 145. Jenkins CR, Thien FC, Wheatley JR, et al. Traditional and patient-centred outcomes with three classes of asthma medication. *Eur Respir J* 2005; 26: 36-44.
 146. Li D, German D, Lulla S, et al. Prospective study of hospitalization for asthma. A preliminary risk factor model. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 647-655.
 147. Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, et al. A single measure of FEV₁ is associated with risk of asthma attacks in long-term follow-up. *Chest* 2004; 126: 1875-1882.
 148. Killian KJ, Watson R, Otis J, et al. Symptom perception during acute bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 490-496.
 149. Reddel HK, Jenkins CR, Marks GB, et al. Optimal asthma control, starting with high doses of inhaled budesonide. *Eur Respir J* 2000; 16: 226-235.
 150. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 410-418.
 151. Santanello NC, Zhang J, Seidenberg B, et al. What are minimal important changes for asthma measures in a clinical trial? *Eur Respir J* 1999; 14: 23-27.
 152. Reddel HK, Marks GB, Jenkins CR. When can personal best peak flow be determined for asthma action plans? *Thorax* 2004; 59: 922-924.
 153. Frey U, Brodbeck T, Majumdar A, et al. Risk of severe asthma episodes predicted from fluctuation analysis of airway function. *Nature* 2005; 438: 667-670.
 154. Julius SM, Davenport KL, Davenport PW. Perception of intrinsic and extrinsic respiratory loads in children with life-threatening asthma. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 425-433.
 155. Kikuchi Y, Okabe S, Tamura G, et al. Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. *N Engl J Med* 1994; 330: 1329-1334.
 156. Magadle R, Berar-Yanay N, Weiner P. The risk of hospitalization and near-fatal and fatal asthma in relation to the perception of dyspnea. *Chest* 2002; 121: 329-333.
 157. Nuijsink M, Hop WC, Jongste JC, et al. Perception of bronchoconstriction: a complementary disease marker in children with asthma. *J Asthma* 2013; 50: 560-564.
 158. Jansen J, McCaffery KJ, Hayen A, et al. Impact of graphic format on perception of change in biological data: implications for health monitoring in conditions such as asthma. *Prim Care Respir J* 2012; 21: 94-100.
 159. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343-373.
 160. Sulaiman I, Greene G, MacHale E, et al. A randomised clinical trial of feedback on inhaler adherence and technique in patients with severe uncontrolled asthma. *Eur Respir J* 2018; 51.
 161. Lee J, Tay TR, Radhakrishna N, et al. Nonadherence in the era of severe asthma biologics and thermoplasty. *Eur Respir J* 2018; 51.
 162. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: S94-138.
 163. Cloutier MM, Baptist AP, Blake KV, et al. 2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines: A Report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146: 1217-1270.
 164. Dusser D, Montani D, Chanez P, et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy* 2007; 62: 591-604.
 165. Bergström SE, Boman G, Eriksson L, et al. Asthma mortality among Swedish children and young adults, a

- 10-year study. *Respir Med* 2008; 102: 1335-1341.
166. Reddel HK, Busse WW, Pedersen S, et al. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study. *Lancet* 2017; 389: 157-166.
 167. Crossingham I, Turner S, Ramakrishnan S, et al. Combination fixed-dose beta agonist and steroid inhaler as required for adults or children with mild asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 5: CD013518.
 168. Comaru T, Pitrez PM, Friedrich FO, et al. Free asthma medications reduces hospital admissions in Brazil (Free asthma drugs reduces hospitalizations in Brazil). *Respir Med* 2016; 121: 21-25.
 169. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 926-938.
 170. FitzGerald JM, Barnes PJ, Chipps BE, et al. The burden of exacerbations in mild asthma: a systematic review. *ERJ Open Res* 2020; 6: 00359-02019.
 171. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N Engl J Med* 2019; 380: 2020-2030.
 172. Hardy J, Baggott C, Fingleton J, et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 919-928.
 173. Boulet L-P, Vervloet D, Magar Y, et al. Adherence: the goal to control asthma. *Clin Chest Med* 2012; 33: 405-417.
 174. Murphy J, McSharry J, Hynes L, et al. Prevalence and predictors of adherence to inhaled corticosteroids in young adults (15-30 years) with asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma* 2020: 1-23.
 175. Wilson KC, Gould MK, Krishnan JA, et al. An Official American Thoracic Society Workshop Report. A framework for addressing multimorbidity in clinical practice guidelines for pulmonary disease, critical illness, and sleep disorders. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13: S12-21.
 176. Taylor YJ, Tapp H, Shade LE, et al. Impact of shared decision making on asthma quality of life and asthma control among children. *J Asthma* 2018; 55: 675-683.
 177. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD001117.
 178. Guevara JP, Wolf FM, Grum CM, et al. Effects of educational interventions for self management of asthma in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 1308-1309.
 179. Wilson SR, Strub P, Buist AS, et al. Shared treatment decision making improves adherence and outcomes in poorly controlled asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 566-577.
 180. Cabana MD, Slish KK, Evans D, et al. Impact of physician asthma care education on patient outcomes. *Pediatrics* 2006; 117: 2149-2157.
 181. Partridge MR, Hill SR. Enhancing care for people with asthma: the role of communication, education, training and self-management. 1998 World Asthma Meeting Education and Delivery of Care Working Group. *Eur Respir J* 2000; 16: 333-348.
 182. Maguire P, Pitceathly C. Key communication skills and how to acquire them. *BMJ* 2002; 325: 697-700.
 183. Clark NM, Cabana MD, Nan B, et al. The clinician-patient partnership paradigm: outcomes associated with physician communication behavior. *Clin Pediatr (Phila)* 2008; 47: 49-57.
 184. Rosas-Salazar C, Apter AJ, Canino G, et al. Health literacy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 935-942.
 185. Rosas-Salazar C, Ramratnam SK, Brehm JM, et al. Parental numeracy and asthma exacerbations in Puerto Rican children. *Chest* 2013; 144: 92-98.
 186. Apter AJ, Wan F, Reisine S, et al. The association of health literacy with adherence and outcomes in moderate- severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 321-327.
 187. Poureslami I, Nimmon L, Doyle-Waters M, et al. Effectiveness of educational interventions on asthma self-management in Punjabi and Chinese asthma patients: a randomized controlled trial. *J Asthma* 2012; 49: 542-551.
 188. Haahtela T, Tuomisto LE, Pietinalho A, et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the

- better. *Thorax* 2006; 61: 663-670.
189. Ait-Khaled N, Enarson DA, Bencharif N, et al. Implementation of asthma guidelines in health centres of several developing countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 104-109.
 190. Plaza V, Cobos A, Ignacio-Garcia JM, et al. [Cost-effectiveness of an intervention based on the Global INitiative for Asthma (GINA) recommendations using a computerized clinical decision support system: a physicians randomized trial]. *Medicina clinica* 2005; 124: 201-206.
 191. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 218-224.
 192. Roche N, Reddel HK, Agusti A, et al. Integrating real-life studies in the global therapeutic research framework. *Lancet Respir Med* 2013; 1: e29-e30.
 193. Chung KF. New treatments for severe treatment-resistant asthma: targeting the right patient. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 639-652.
 194. Drazen JM. Asthma: the paradox of heterogeneity. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1200-1201.
 195. Haahtela T, Tamminen K, Malmberg LP, et al. Formoterol as needed with or without budesonide in patients with intermittent asthma and raised NO levels in exhaled air: A SOMA study. *Eur Respir J* 2006; 28: 748-755.
 196. Busse WW, Pedersen S, Pauwels RA, et al. The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1167-1174.
 197. Selroos O, Pietinalho A, Lofroos AB, et al. Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 1995; 108: 1228-1234.
 198. Selroos O. Effect of disease duration on dose-response of inhaled budesonide in asthma. *Respir Med* 2008; 102: 1065-1072.
 199. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 602-615.
 200. Price DB, Buhl R, Chan A, et al. Fractional exhaled nitric oxide as a predictor of response to inhaled corticosteroids in patients with non-specific respiratory symptoms and insignificant bronchodilator reversibility: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 29-39.
 201. Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management: Treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. *Eur Respir J* 2019; 53: 1901046.
 202. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1865-1876.
 203. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1877-1887.
 204. Wechsler ME, Szeffler SJ, Ortega VE, et al. Step-up therapy in black children and adults with poorly controlled asthma. *N Engl J Med* 2019; 381: 1227-1239.
 205. Kerstjens HAM, Maspero J, Chapman KR, et al. Once-daily, single-inhaler mometasone-indacaterol-glycopyrronium versus mometasone-indacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 1000-1012.
 206. El Baou C, Di Santostefano RL, Alfonso-Cristancho R, et al. Effect of inhaled corticosteroid particle size on asthma efficacy and safety outcomes: a systematic literature review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2017; 17: 31.
 207. Bateman ED, O'Byrne PM, FitzGerald JM, et al. Positioning as-needed budesonide-formoterol for mild asthma: effect of prestudy treatment in pooled analysis of SYGMA 1 and 2. *Ann Am Thorac Soc* 2021; 18: 2007-2017.
 208. Reddel HK, O'Byrne PM, FitzGerald JM, et al. Efficacy and safety of as-needed budesonide-formoterol in adolescents with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 3069-3077.e3066.
 209. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(8 Pt 1): 1392-1397.

210. FitzGerald JM, O'Byrne PM, Bateman ED, et al. Safety of as-needed budesonide-formoterol in mild asthma: data from the two phase III SYGMA studies. *Drug Saf* 2021; 44: 467-478.
211. Barnes CB, Ulrik CS. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives. *Respir Care* 2015; 60.
212. Hancox RJ. Concluding remarks: can we explain the association of beta-agonists with asthma mortality? A hypothesis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006; 31: 279-288.
213. Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E, et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting beta-agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018; 319: 1485-1496.
214. Lazarinis N, Jørgensen L, Ekström T, et al. Combination of budesonide/formoterol on demand improves asthma control by reducing exercise-induced bronchoconstriction. *Thorax* 2014; 69: 130-136.
215. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2040-2052.
216. Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 650-657.
217. Calhoun WJ, Ameredes BT, King TS, et al. Comparison of physician-, biomarker-, and symptom-based strategies for adjustment of inhaled corticosteroid therapy in adults with asthma: the BASALT randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 308: 987-997.
218. Sumino K, Bacharier LB, Taylor J, et al. A pragmatic trial of symptom-based inhaled corticosteroid use in African- American children with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8: 176-185.e172.
219. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003; 361: 1071-1076.
220. Crompton G. A brief history of inhaled asthma therapy over the last fifty years. *Prim Care Respir J* 2006; 15: 326-331.
221. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 332-336.
222. Suissa S, Ernst P, Kezouh A. Regular use of inhaled corticosteroids and the long term prevention of hospitalisation for asthma. *Thorax* 2002; 57: 880-884.
223. Reddel HK, Ampon RD, Sawyer SM, et al. Risks associated with managing asthma without a preventer: urgent healthcare, poor asthma control and over-the-counter reliever use in a cross-sectional population survey. *BMJ Open* 2017; 7: e016688.
224. Haahtela T, Jarvinen M, Kava T, et al. Comparison of a β_2 -agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med* 1991; 325: 388-392.
225. Baan EJ, Hoeve CE, De Ridder M, et al. The ALPACA study: (In)Appropriate LAMA prescribing in asthma: A cohort analysis. *Pulm Pharmacol Ther* 2021; 71: 102074.
226. Welsh EJ, Cates CJ. Formoterol versus short-acting beta-agonists as relief medication for adults and children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD008418.
227. Tattersfield AE, Löfdahl CG, Postma DS, et al. Comparison of formoterol and terbutaline for as-needed treatment of asthma: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 257-261.
228. Pauwels RA, Sears MR, Campbell M, et al. Formoterol as relief medication in asthma: a worldwide safety and effectiveness trial. *Eur Respir J* 2003; 22: 787-794.
229. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, et al. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet* 2006; 368: 744-753.
230. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Safety of long-acting beta agonists for the treatment of asthma: clearing the air. *Thorax* 2012; 67: 342-349.
231. Foster J, Beasley R, Braithwaite I, et al. Perspectives of mild asthma patients on maintenance versus as-needed preventer treatment regimens: a qualitative study. *BMJ Open* 2022; 12: e048537.
232. Adams NP, Bestall JB, Malouf R, et al. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD002738.
233. Adams NP, Bestall JC, Lasserson TJ, et al. Fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and

- children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD003135.
234. Tan DJ, Bui DS, Dai X, et al. Does the use of inhaled corticosteroids in asthma benefit lung function in the long-term? A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2021; 30.
 235. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 5: CD002314.
 236. U.S. Food and Drug Administration. FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis. FDA; 2020 [updated 13 March 2020; cited 2023 April]. 3-4-2020 FDA Drug Safety Communication]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug>.
 237. Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ, et al. Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naive adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD005307.
 238. Dahl R, Larsen BB, Venge P. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide or theophylline on lung function, airway reactivity and asthma symptoms. *Respir Med* 2002; 96: 432-438.
 239. Rivington RN, Boulet LP, Cote J, et al. Efficacy of Uniphyl, salbutamol, and their combination in asthmatic patients on high-dose inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 325-332.
 240. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Clinical trial of low-dose theophylline and montelukast in patients with poorly controlled asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 235-242.
 241. Tsiu SJ, Self TH, Burns R. Theophylline toxicity: update. *Ann Allergy* 1990; 64: 241-257.
 242. Guevara JP, Ducharme FM, Keren R, et al. Inhaled corticosteroids versus sodium cromoglycate in children and adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD003558.
 243. Sridhar AV, McKean M. Nedocromil sodium for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD004108.
 244. van der Wouden JC, Uijen JH, Bernsen RM, et al. Inhaled sodium cromoglycate for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD002173.
 245. Cates CJ, Karner C. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4: CD007313.
 246. Kew KM, Karner C, Mindus SM, et al. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12: CD009019.
 247. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, et al. Beclometasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 23-31.
 248. Patel M, Pilcher J, Pritchard A, et al. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide/formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 32-42.
 249. Bateman ED, Harrison TW, Quirce S, et al. Overall asthma control achieved with budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy for patients on different treatment steps. *Respiratory research* 2011; 12: 38.
 250. Jorup C, Lythgoe D, Bisgaard H. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in adolescent patients with asthma. *Eur Respir J* 2018; 51.
 251. Beasley R, Harrison T, Peterson S, et al. Evaluation of budesonide-formoterol for maintenance and reliever therapy among patients with poorly controlled asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2022; 5: e220615.
 252. Demoly P, Louis R, Søes-Petersen U, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy versus conventional best practice. *Respir Med* 2009; 103: 1623-1632.
 253. Woodcock A, Vestbo J, Bakerly ND, et al. Effectiveness of fluticasone furoate plus vilanterol on asthma control in clinical practice: an open-label, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 390: 2247-2255.
 254. Svedsater H, Jones R, Bosanquet N, et al. Patient-reported outcomes with initiation of fluticasone

- furoate/vilanterol versus continuing usual care in the Asthma Salford Lung Study. *Respir Med* 2018; 141: 198-206.
255. Cates CJ, Schmidt S, Ferrer M, et al. Inhaled steroids with and without regular salmeterol for asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 12: CD006922.
 256. Busse WW, Bateman ED, Caplan AL, et al. Combined analysis of asthma safety trials of long-acting beta2-agonists. *N Engl J Med* 2018; 378: 2497-2505.
 257. Peters SP, Blecker ER, Canonica GW, et al. Serious asthma events with budesonide plus formoterol vs. budesonide alone. *N Engl J Med* 2016; 375: 850-860.
 258. Stempel DA, Raphiou IH, Kral KM, et al. Serious asthma events with fluticasone plus salmeterol versus fluticasone alone. *N Engl J Med* 2016; 374: 1822-1830.
 259. Papi A, Chipps BE, Beasley R, et al. Albuterol-budesonide fixed-dose combination rescue inhaler for asthma. *N Engl J Med* 2022; 386: 2071-2083.
 260. Virchow JC, Backer V, Kuna P, et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315: 1715-1725.
 261. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 568-575.e567.
 262. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, et al. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD005533.
 263. Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Med J Aust* 2003; 178: 223-225.
 264. Chauhan BF, Ducharme FM. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1: CD003137.
 265. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, et al. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med* 1997; 337: 1412-1418.
 266. Adams NP, Jones PW. The dose-response characteristics of inhaled corticosteroids when used to treat asthma: an overview of Cochrane systematic reviews. *Respir Med* 2006; 100: 1297-1306.
 267. Vaessen-Verberne AA, van den Berg NJ, van Nierop JC, et al. Combination therapy salmeterol/fluticasone versus doubling dose of fluticasone in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 1221-1227.
 268. Bisgaard H, Le Roux P, Bjamer D, et al. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest* 2006; 130: 1733-1743.
 269. Stempel DA, Szefler SJ, Pedersen S, et al. Safety of adding salmeterol to fluticasone propionate in children with asthma. *N Engl J Med* 2016; 375: 840-849.
 270. Lemanske R, Mauger D, Sorkness C, et al. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. *N Engl J Med* 2010; 362: 975-985.
 271. O'Byrne PM, Naya IP, Kallen A, et al. Increasing doses of inhaled corticosteroids compared to adding long-acting inhaled beta2-agonists in achieving asthma control. *Chest* 2008; 134: 1192-1199.
 272. Sobieraj DM, Baker WL, Nguyen E, et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting muscarinic antagonists with asthma control in patients with uncontrolled, persistent asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018; 319: 1473-1484.
 273. Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet* 2019; 394: 1737-1749.
 274. Lee LA, Bailes Z, Barnes N, et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 69-84.
 275. Gessner C, Kornmann O, Maspero J, et al. Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate once-daily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: A randomised, Phase IIIb, non-inferiority study

- (ARGON). *Respir Med* 2020; 170: 106021.
276. Kew KM, Dahri K. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016: Cd011721.
277. Casale TB, Aalbers R, Bleecker ER, et al. Tiotropium Respimat(R) add-on therapy to inhaled corticosteroids in patients with symptomatic asthma improves clinical outcomes regardless of baseline characteristics. *Respir Med* 2019; 158: 97-109.
278. Malo JL, Cartier A, Ghezzi H, et al. Comparison of four-times-a-day and twice-a-day dosing regimens in subjects requiring 1200 micrograms or less of budesonide to control mild to moderate asthma. *Respir Med* 1995; 89: 537-543.
279. Toogood JH, Baskerville JC, Jennings B, et al. Influence of dosing frequency and schedule on the response of chronic asthmatics to the aerosol steroid, budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70: 288-298.
280. Lofdahl CG, Reiss TF, Leff JA, et al. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BMJ* 1999; 319: 87-90.
281. Price DB, Hernandez D, Magyar P, et al. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax* 2003; 58: 211-216.
282. Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax* 2003; 58: 204-210.
283. Virchow JC, Prasse A, Naya I, et al. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 578-585.
284. Tamaoki J, Kondo M, Sakai N, et al. Leukotriene antagonist prevents exacerbation of asthma during reduction of high-dose inhaled corticosteroid. The Tokyo Joshi-Idai Asthma Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1235-1240.
285. Rodrigo GJ, Neffen H. Efficacy and safety of tiotropium in school-age children with moderate-to-severe symptomatic asthma: A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28: 573-578.
286. Szeffler SJ, Vogelberg C, Bernstein JA, et al. Tiotropium Is Efficacious in 6- to 17-Year-Olds with Asthma, Independent of T2 Phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 2286-2295 e2284.
287. Travers J, Marsh S, Williams M, et al. External validity of randomised controlled trials in asthma: to whom do the results of the trials apply? *Thorax* 2007; 62: 219-223.
288. Brown T, Jones T, Gove K, et al. Randomised controlled trials in severe asthma: selection by phenotype or stereotype. *Eur Respir J* 2018; 52.
289. Broersen LH, Pereira AM, Jorgensen JO, et al. Adrenal insufficiency in corticosteroids use: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 2171-2180.
290. Kim LHY, Saleh C, Whalen-Browne A, et al. Triple vs dual inhaler therapy and asthma outcomes in moderate to severe asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2021; 325: 2466-2479.
291. Taylor SL, Leong LEX, Mobegi FM, et al. Long-term azithromycin reduces *Haemophilus influenzae* and increases antibiotic resistance in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: 309-317.
292. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; 390: 659-668.
293. Hiles SA, McDonald VM, Guilhermino M, et al. Does maintenance azithromycin reduce asthma exacerbations? An individual participant data meta-analysis. *Eur Respir J* 2019; 54.
294. Agache I, Rocha C, Beltran J, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab and omalizumab) for severe allergic asthma: A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy* 2020; 75: 1043-1057.
295. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009; 360: 973-984.
296. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 355-366.
297. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N*

- Engl J Med 2017; 376: 2448-2458.
298. Jackson DJ, Bacharier LB, Gergen PJ, et al. Mepolizumab for urban children with exacerbation-prone eosinophilic asthma in the USA (MUPPITS-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet* 2022; 400: 502-511.
 299. Agache I, Beltran J, Akdis C, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy* 2020; 75: 1023-1042.
 300. Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH, et al. Dupilumab in children with uncontrolled moderate-to-severe asthma. *N Engl J Med* 2021; 385: 2230-2240.
 301. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 2486-2496.
 302. 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. *Lancet* 2016; 388: 31-44.
 303. Agache I, Song Y, Rocha C, et al. Efficacy and safety of treatment with dupilumab for severe asthma: A systematic review of the EAACI guidelines-Recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy* 2020; 75: 1058-1068.
 304. Corren J, Parnes JR, Wang L, et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2017; 377: 936-946.
 305. Petsky HL, Li A, Chang AB. Tailored interventions based on sputum eosinophils versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 8: CD005603.
 306. Chupp G, Laviolette M, Cohn L, et al. Long-term outcomes of bronchial thermoplasty in subjects with severe asthma: a comparison of 3-year follow-up results from two prospective multicentre studies. *Eur Respir J* 2017; 50.
 307. Walsh LJ, Wong CA, Osborne J, et al. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. *Thorax* 2001; 56: 279-284.
 308. Lefebvre P, Duh MS, Lafeuille M-H, et al. Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 1488-1495.
 309. Price DB, Trudo F, Voorham J, et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. *J Asthma Allergy* 2018; 11: 193-204.
 310. Bleecker ER, Menzies-Gow AN, Price DB, et al. Systematic literature review of systemic corticosteroid use for asthma management. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: 276-293.
 311. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. 2017 American College of Rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; 69: 1095-1110.
 312. National Asthma Council Australia. Asthma action plan library. [web page]: National Asthma Council Australia; [cited 2023 April]. Available from: <https://www.nationalasthma.org.au/health-professionals/asthma-action-plans/asthma-action-plan-library>.
 313. Bateman ED, Bousquet J, Keech ML, et al. The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. *Eur Respir J* 2007; 29: 56-62.
 314. Sont JK. How do we monitor asthma control? *Allergy* 1999; 54 Suppl 49: 68-73.
 315. Mintz M, Gilsenan AW, Bui CL, et al. Assessment of asthma control in primary care. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 2523-2531.
 316. Schatz M, Rachelefsky G, Krishnan JA. Follow-up after acute asthma episodes: what improves future outcomes? *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 386-393.
 317. Thomas A, Lemanske RF, Jr., Jackson DJ. Approaches to stepping up and stepping down care in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 915-924.
 318. Boulet LP. Perception of the role and potential side effects of inhaled corticosteroids among asthmatic patients. *Chest* 1998; 113: 587-592.
 319. Usmani OS, Kemppinen A, Gardener E, et al. A randomized pragmatic trial of changing to and stepping down fluticasone/formoterol in asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 1378-1387.e1375.

320. DiMango E, Rogers L, Reibman J, et al. Risk factors for asthma exacerbation and treatment failure in adults and adolescents with well-controlled asthma during continuation and step-down therapy. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15: 955-961.
321. Leuppi JD, Salome CM, Jenkins CR, et al. Predictive markers of asthma exacerbation during stepwise dose reduction of inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 406-412.
322. Rogers L, Sugar EA, Blake K, et al. Step-down therapy for asthma well controlled on inhaled corticosteroid and long-acting beta-agonist: A randomized clinical trial. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 633-643.e631.
323. FitzGerald JM, Boulet LP, Follows RM. The CONCEPT trial: a 1-year, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy comparison of a stable dosing regimen of salmeterol/fluticasone propionate with an adjustable maintenance dosing regimen of formoterol/budesonide in adults with persistent asthma. *Clinical Therapeutics* 2005; 27: 393-406.
324. Bose S, Bime C, Henderson RJ, et al. Biomarkers of Type 2 airway inflammation as predictors of loss of asthma control during step-down therapy for well-controlled disease: the Long-Acting Beta-Agonist Step-Down Study (LASST). *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8: 3474-3481.
325. Wang K, Verbakel JY, Oke J, et al. Using fractional exhaled nitric oxide to guide step-down treatment decisions in patients with asthma: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Eur Respir J* 2020; 55.
326. Rank MA, Hagan JB, Park MA, et al. The risk of asthma exacerbation after stopping low-dose inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 724-729.
327. Hagan JB, Samant SA, Volcheck GW, et al. The risk of asthma exacerbation after reducing inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Allergy* 2014; 69: 510-516.
328. Ahmad S, Kew KM, Normansell R. Stopping long-acting beta2-agonists (LABA) for adults with asthma well controlled by LABA and inhaled corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: Cd011306.
329. Rank MA, Gionfriddo MR, Pongdee T, et al. Stepping down from inhaled corticosteroids with leukotriene inhibitors in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Proc* 2015; 36: 200-205.
330. Masoli M, Weatherall M, Holt S, et al. Budesonide once versus twice-daily administration: meta-analysis. *Respirology* 2004; 9: 528-534.
331. Boulet LP, Drollmann A, Magyar P, et al. Comparative efficacy of once-daily ciclesonide and budesonide in the treatment of persistent asthma. *Respir Med* 2006; 100: 785-794.
332. Gibson PG. Using fractional exhaled nitric oxide to guide asthma therapy: design and methodological issues for Asthma Treatment Algorithm studies. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 478-490.
333. Petsky HL, Kew KM, Chang AB. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11: CD011439.
334. Turner S, Cotton S, Wood J, et al. Reducing asthma attacks in children using exhaled nitric oxide (RAACENO) as a biomarker to inform treatment strategy: a multicentre, parallel, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2022; 10: 584-592.
335. Petsky HL, Kew KM, Turner C, et al. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 9: CD011440.
336. Heaney LG, Busby J, Hanratty CE, et al. Composite type-2 biomarker strategy versus a symptom-risk-based algorithm to adjust corticosteroid dose in patients with severe asthma: a multicentre, single-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 57-68.
337. Rice JL, Diette GB, Suarez-Cuervo C, et al. Allergen-specific immunotherapy in the treatment of pediatric asthma: A systematic review. *Pediatrics* 2018; 141.
338. Lin SY, Erekosima N, Kim JM, et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *JAMA* 2013; 309: 1278-1288.
339. Di Bona D, Frisenda F, Albanesi M, et al. Efficacy and safety of allergen immunotherapy in patients with allergy to molds: A systematic review. *Clin Exp Allergy* 2018; 48: 1391-1401.
340. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst*

- Rev 2010: CD001186.
341. Klimek L, Fox GC, Thum-Oltmer S. SCIT with a high-dose house dust mite allergoid is well tolerated: safety data from pooled clinical trials and more than 10 years of daily practice analyzed in different subgroups. *Allergo J Int* 2018; 27: 131-139.
 342. Xu K, Deng Z, Li D, et al. Efficacy of add-on sublingual immunotherapy for adults with asthma: A meta-analysis and systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 121: 186-194.
 343. Calamita Z, Saconato H, Pela AB, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 2006; 61: 1162-1172.
 344. Fortescue R, Kew KM, Leung MST. Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 9: CD011293.
 345. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, et al. Long-term comparison of sublingual immunotherapy vs inhaled budesonide in patients with mild persistent asthma due to grass pollen. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 102: 69-75.
 346. Baena-Cagnani CE, Larenas-Linnemann D, Teijeiro A, et al. Will sublingual immunotherapy offer benefit for asthma? *Curr Allergy Asthma Rep* 2013.
 347. Burks AW, Calderon MA, Casale T, et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1288-1296.e1283.
 348. Dretzke J, Meadows A, Novielli N, et al. Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and indirect comparison. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1361-1366.
 349. Cates CJ, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2: CD000364.
 350. Vasileiou E, Sheikh A, Butler C, et al. Effectiveness of Influenza Vaccines in Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis* 2017; 65: 1388-1395.
 351. Bandell A, Ambrose CS, Maniaci J, et al. Safety of live attenuated influenza vaccine (LAIV) in children and adults with asthma: a systematic literature review and narrative synthesis. *Expert Rev Vaccines* 2021; 20: 717-728.
 352. Li L, Cheng Y, Tu X, et al. Association between asthma and invasive pneumococcal disease risk: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2020; 16: 94.
 353. Sheikh A, Alves B, Dhami S. Pneumococcal vaccine for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD002165.
 354. 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. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 457-466.
 355. Cassim R, Russell MA, Lodge CJ, et al. The role of circulating 25 hydroxyvitamin D in asthma: a systematic review. *Allergy* 2015; 70: 339-354.
 356. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 881-890.
 357. Andújar-Espinosa R, Salinero-González L, Illán-Gómez F, et al. Effect of vitamin D supplementation on asthma control in patients with vitamin D deficiency: the ACVID randomised clinical trial. *Thorax* 2021; 76: 126-133.
 358. Riverin BD, Maguire JL, Li P. Vitamin D supplementation for childhood asthma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0136841.
 359. Pojsupap S, Iliriani K, Sampaio TZ, et al. Efficacy of high-dose vitamin D in pediatric asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma* 2015; 52: 382-390.
 360. Castro M, King TS, Kunselman SJ, et al. Effect of vitamin D3 on asthma treatment failures in adults with symptomatic asthma and lower vitamin D levels: the VIDA randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 2083-2091.
 361. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 783-790.
 362. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, et al. Effects of smoking cessation on lung function and airway

- inflammation in smokers with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 127-133.
363. Rayens MK, Burkhart PV, Zhang M, et al. Reduction in asthma-related emergency department visits after implementation of a smoke-free law. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 537-541.
 364. Wills TA, Soneji SS, Choi K, et al. E-cigarette use and respiratory disorders: an integrative review of converging evidence from epidemiological and laboratory studies. *Eur Respir J* 2021; 57.
 365. Valkenborghs SR, Anderson SL, Scott HA, et al. Exercise training programs improve cardiorespiratory and functional fitness in adults with asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2022; 42: 423-433.
 366. Hansen ESH, Pitzner-Fabircius A, Toennesen LL, et al. Effect of aerobic exercise training on asthma in adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2020; 56.
 367. McLoughlin RF, Clark VL, Urroz PD, et al. Increasing physical activity in severe asthma: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2022; 60: 2200546.
 368. Toennesen LL, Meteran H, Hostrup M, et al. Effects of exercise and diet in nonobese asthma patients—a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 803-811.
 369. Beggs S, Foong YC, Le HC, et al. Swimming training for asthma in children and adolescents aged 18 years and under. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4: CD009607.
 370. Kogevinas M, Zock JP, Jarvis D, et al. Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). *Lancet* 2007; 370: 336-341.
 371. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J* 2000; 16: 432-436.
 372. Covar RA, Macomber BA, Szeffler SJ. Medications as asthma triggers. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005; 25: 169-190.
 373. Olenchock BA, Fonarow GG, Pan W, et al. Current use of beta blockers in patients with reactive airway disease who are hospitalized with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2009; 103: 295-300.
 374. Morales DR, Jackson C, Lipworth BJ, et al. Adverse respiratory effect of acute beta-blocker exposure in asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2014; 145: 779-786.
 375. Gotzsche PC, Johansen HK. House dust mite control measures for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD001187.
 376. Leas BF, D'Anci KE, Apter AJ, et al. Effectiveness of indoor allergen reduction in asthma management: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 1854-1869.
 377. Sheffer AL. Allergen avoidance to reduce asthma-related morbidity. *N Engl J Med* 2004; 351: 1134-1136.
 378. Platts-Mills TA. Allergen avoidance in the treatment of asthma and rhinitis. *N Engl J Med* 2003; 349: 207-208.
 379. Rabito FA, Carlson JC, He H, et al. A single intervention for cockroach control reduces cockroach exposure and asthma morbidity in children. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 565-570.
 380. Crocker DD, Kinyota S, Dumitru GG, et al. Effectiveness of home-based, multi-trigger, multicomponent interventions with an environmental focus for reducing asthma morbidity: a community guide systematic review. *Am J Prev Med* 2011; 41: S5-32.
 381. Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, et al. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med* 2004; 351: 1068-1080.
 382. Murray CS, Foden P, Sumner H, et al. Preventing severe asthma exacerbations in children. A randomized trial of mite-impermeable bedcovers. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 150-158.
 383. Custovic A, Green R, Taggart SC, et al. Domestic allergens in public places. II: Dog (Can f1) and cockroach (Bla g 2) allergens in dust and mite, cat, dog and cockroach allergens in the air in public buildings. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 1246-1252.
 384. Almqvist C, Larsson PH, Egmar AC, et al. School as a risk environment for children allergic to cats and a site for transfer of cat allergen to homes. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1012-1017.
 385. Shirai T, Matsui T, Suzuki K, et al. Effect of pet removal on pet allergic asthma. *Chest* 2005; 127: 1565-1571.
 386. Wood RA, Chapman MD, Adkinson NF, Jr., et al. The effect of cat removal on allergen content in household-dust samples. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 730-734.

387. Erwin EA, Woodfolk JA, Custis N, et al. Animal danders. *Immunol Allergy Clin North Am* 2003; 23: 469-481.
388. Phipatanakul W, Matsui E, Portnoy J, et al. Environmental assessment and exposure reduction of rodents: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 109: 375-387.
389. Matsui EC, Perzanowski M, Peng RD, et al. Effect of an integrated pest management intervention on asthma symptoms among mouse-sensitized children and adolescents with asthma: A randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 317: 1027-1036.
390. Eggleston PA, Wood RA, Rand C, et al. Removal of cockroach allergen from inner-city homes. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 842-846.
391. Denning DW, O'Driscoll B R, Hogaboam CM, et al. The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence. *Eur Respir J* 2006; 27: 615-626.
392. Hirsch T, Hering M, Burkner K, et al. House-dust-mite allergen concentrations (Der f 1) and mold spores in apartment bedrooms before and after installation of insulated windows and central heating systems. *Allergy* 2000; 55: 79-83.
393. Custovic A, Wijk RG. The effectiveness of measures to change the indoor environment in the treatment of allergic rhinitis and asthma: ARIA update (in collaboration with GA(2)LEN). *Allergy* 2005; 60: 1112-1115.
394. Wood LG, Garg ML, Smart JM, et al. Manipulating antioxidant intake in asthma: a randomized controlled trial. *AM J Clin Nutr* 2012; 96: 534-543.
395. Boulet LP, Franssen E. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma. *Respir Med* 2007; 101: 2240-2247.
396. Lavoie KL, Bacon SL, Labrecque M, et al. Higher BMI is associated with worse asthma control and quality of life but not asthma severity. *Respir Med* 2006; 100: 648-657.
397. Saint-Pierre P, Bourdin A, Chanez P, et al. Are overweight asthmatics more difficult to control? *Allergy* 2006; 61: 79-84.
398. Sutherland ER, Goleva E, Strand M, et al. Body mass and glucocorticoid response in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 682-687.
399. Okoniewski W, Lu KD, Forno E. Weight Loss for Children and Adults with Obesity and Asthma. A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Ann Am Thorac Soc* 2019; 16: 613-625.
400. Adeniyi FB, Young T. Weight loss interventions for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7: CD009339.
401. Moreira A, Bonini M, Garcia-Larsen V, et al. Weight loss interventions in asthma: EAACI Evidence-Based Clinical Practice Guideline (Part I). *Allergy* 2013; 68: 425-439.
402. Boulet LP, Turcotte H, Martin J, et al. Effect of bariatric surgery on airway response and lung function in obese subjects with asthma. *Respir Med* 2012; 106: 651-660.
403. Dixon AE, Pratley RE, Forgione PM, et al. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 508-515 e501-502.
404. 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. *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 36-49.
405. Santino TA, Chaves GS, Freitas DA, et al. Breathing exercises for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 3: CD001277.
406. Slader CA, Reddel HK, Spencer LM, et al. Double blind randomised controlled trial of two different breathing techniques in the management of asthma. *Thorax* 2006; 61: 651-656.
407. Bruton A, Lee A, Yardley L, et al. Physiotherapy breathing retraining for asthma: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 19-28.
408. Upham JW, Holt PG. Environment and development of atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 167-172.
409. Belanger K, Holford TR, Gent JF, et al. Household levels of nitrogen dioxide and pediatric asthma severity. *Epidemiology* 2013; 24: 320-330.
410. Howden-Chapman P, Pierse N, Nicholls S, et al. Effects of improved home heating on asthma in community dwelling children: randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 337: a1411.

411. Park HJ, Lee HY, Suh CH, et al. The effect of particulate matter reduction by indoor air filter use on respiratory symptoms and lung function: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2021; 13: 719-732.
412. Phipatanakul W, Koutrakis P, Coull BA, et al. Effect of school integrated pest management or classroom air filter purifiers on asthma symptoms in students with active asthma: a randomized clinical trial. *JAMA* 2021; 326: 839-850.
413. Tibosch MM, Verhaak CM, Merkus PJ. Psychological characteristics associated with the onset and course of asthma in children and adolescents: a systematic review of longitudinal effects. *Patient Educ Couns* 2011; 82: 11-19.
414. Rietveld S, van Beest I, Everaerd W. Stress-induced breathlessness in asthma. *Psychol Med* 1999; 29: 1359-1366.
415. Sandberg S, Paton JY, Ahola S, et al. The role of acute and chronic stress in asthma attacks in children. *Lancet* 2000; 356: 982-987.
416. Lehrer PM, Isenberg S, Hochron SM. Asthma and emotion: a review. *J Asthma* 1993; 30: 5-21.
417. Nouwen A, Freeston MH, Labbe R, et al. Psychological factors associated with emergency room visits among asthmatic patients. *Behav Modif* 1999; 23: 217-233.
418. Tyriss J, Keller S, Parikh K. Social risk interventions and health care utilization for pediatric asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2022; 176: e215103.
419. Hauptman M, Gaffin JM, Petty CR, et al. Proximity to major roadways and asthma symptoms in the School Inner-City Asthma Study. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145: 119-126 e114.
420. Newson R, Strachan D, Archibald E, et al. Acute asthma epidemics, weather and pollen in England, 1987-1994. *Eur Respir J* 1998; 11: 694-701.
421. Thien F, Beggs PJ, Csutoros D, et al. The Melbourne epidemic thunderstorm asthma event 2016: an investigation of environmental triggers, effect on health services, and patient risk factors. *Lancet Planet Health* 2018; 2: e255-e263.
422. Li Y, Wang W, Wang J, et al. Impact of air pollution control measures and weather conditions on asthma during the 2008 Summer Olympic Games in Beijing. *Int J Biometeorol* 2011; 55: 547-554.
423. Taylor SL, Bush RK, Selner JC, et al. Sensitivity to sulfited foods among sulfite-sensitive subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 1159-1167.
424. Ahmed S, Steed L, Harris K, et al. Interventions to enhance the adoption of asthma self-management behaviour in the South Asian and African American population: a systematic review. *NPJ Prim Care Respir Med* 2018; 28: 5.
425. Fink JB, Rubin BK. Problems with inhaler use: a call for improved clinician and patient education. *Respir care* 2005; 50: 1360-1374; discussion 1374-1365.
426. Klijn SL, Hiligsmann M, Evers S, et al. Effectiveness and success factors of educational inhaler technique interventions in asthma & COPD patients: a systematic review. *NPJ Prim Care Respir Med* 2017; 27: 24.
427. Newman SP. Spacer devices for metered dose inhalers. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 349-360.
428. Basheti IA, Reddel HK, Armour CL, et al. Improved asthma outcomes with a simple inhaler technique intervention by community pharmacists. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1537-1538.
429. Giraud V, Allaert FA, Roche N. Inhaler technique and asthma: feasibility and acceptability of training by pharmacists. *Respir Med* 2011; 105: 1815-1822.
430. van der Palen J, Klein JJ, Kerkhoff AH, et al. Evaluation of the long-term effectiveness of three instruction modes for inhaling medicines. *Patient Educ Couns* 1997; 32: S87-95.
431. Almomani BA, Mokhemer E, Al-Sawalha NA, et al. A novel approach of using educational pharmaceutical pictogram for improving inhaler techniques in patients with asthma. *Respir Med* 2018; 143: 103-108.
432. 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. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021; 14: 150.
433. 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. *NPJ Prim Care Respir Med* 2017; 27: 9.

434. Armour CL, Reddel HK, LeMay KS, et al. Feasibility and effectiveness of an evidence-based asthma service in Australian community pharmacies: a pragmatic cluster randomized trial. *J Asthma* 2013; 50: 302-309.
435. Kuethe MC, Vaessen-Verberne AA, Elbers RG, et al. Nurse versus physician-led care for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2: CD009296.
436. Federman AD, O'Connor R, Mindlis I, et al. Effect of a self-management support intervention on asthma outcomes in older adults: The SAMBA study randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2019.
437. Panigone S, Sandri F, Ferri R, et al. Environmental impact of inhalers for respiratory diseases: decreasing the carbon footprint while preserving patient-tailored treatment. *BMJ Open Respir Res* 2020; 7.
438. Janson C, Henderson R, Löfdahl M, et al. Carbon footprint impact of the choice of inhalers for asthma and COPD. *Thorax* 2020; 75: 82-84.
439. Carroll WD, Gilchrist FJ, Horne R. Saving our planet one puff at a time. *Lancet Respir Med* 2022; 10: e44-e45.
440. Kponee-Shovein K, Marvel J, Ishikawa R, et al. Carbon footprint and associated costs of asthma exacerbation care among UK adults. *J Med Econ* 2022; 25: 524-531.
441. Tennison I, Roschnik S, Ashby B, et al. Health care's response to climate change: a carbon footprint assessment of the NHS in England. *Lancet Planet Health* 2021; 5: e84-e92.
442. Crompton GK, Barnes PJ, Broeders M, et al. The need to improve inhalation technique in Europe: a report from the Aerosol Drug Management Improvement Team. *Respir Med* 2006; 100: 1479-1494.
443. Viswanathan M, Golin CE, Jones CD, et al. Interventions to improve adherence to self-administered medications for chronic diseases in the United States: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012; 157: 785-795.
444. Chan AH, Harrison J, Black PN, et al. Using electronic monitoring devices to measure inhaler adherence: a practical guide for clinicians. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3: 335-349.e331-335.
445. Cohen JL, Mann DM, Wisnivesky JP, et al. Assessing the validity of self-reported medication adherence among inner-city asthmatic adults: the Medication Adherence Report Scale for Asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 103: 325-331.
446. Pourselami IM, Rootman I, Balka E, et al. A systematic review of asthma and health literacy: a cultural-ethnic perspective in Canada. *MedGenMed* 2007; 9: 40.
447. Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE, et al. Low health literacy and health outcomes: an updated systematic review. *Ann Intern Med* 2011; 155: 97-107.
448. Zeni MB. Systematic review of health literacy in Cochrane database studies on paediatric asthma educational interventions: searching beyond rigorous design. *Int J Evid Based Health Care* 2012; 10: 3-8.
449. Partridge MR, Dal Negro RW, Olivieri D. Understanding patients with asthma and COPD: insights from a European study. *Prim Care Respir J* 2011; 20: 315-323, 317 p following 323.
450. Foster JM, Usherwood T, Smith L, et al. Inhaler reminders improve adherence with controller treatment in primary care patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 1260-1268.
451. Chan AH, Stewart AW, Harrison J, et al. The effect of an electronic monitoring device with audiovisual reminder function on adherence to inhaled corticosteroids and school attendance in children with asthma: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 210-219.
452. Morton RW, Elphick HE, Rigby AS, et al. STAAR: a randomised controlled trial of electronic adherence monitoring with reminder alarms and feedback to improve clinical outcomes for children with asthma. *Thorax* 2017; 72: 347-354.
453. Chan A, De Simoni A, Wileman V, et al. Digital interventions to improve adherence to maintenance medication in asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 6: CD013030.
454. Otsuki M, Eakin MN, Rand CS, et al. Adherence feedback to improve asthma outcomes among inner-city children: a randomized trial. *Pediatrics* 2009; 124: 1513-1521.
455. Williams LK, Peterson EL, Wells K, et al. A cluster-randomized trial to provide clinicians inhaled corticosteroid adherence information for their patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 225-231, 231 e221-224.
456. Bender BG, Cvietusa PJ, Goodrich GK, et al. Pragmatic trial of health care technologies to improve adherence to pediatric asthma treatment: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2015; 169: 317-323.

457. Halterman JS, Fagnano M, Tajon RS, et al. Effect of the School-Based Telemedicine Enhanced Asthma Management (SB-TEAM) program on asthma morbidity: A randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2018; 172: e174938.
458. Normansell R, Kew KM, Stovold E. Interventions to improve adherence to inhaled steroids for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4: CD012226.
459. Foster JM, Smith L, Bosnic-Anticevich SZ, et al. Identifying patient-specific beliefs and behaviours for conversations about adherence in asthma. *Intern Med J* 2012; 42: e136-144.
460. Ulrik CS, Backer V, Soes-Petersen U, et al. The patient's perspective: adherence or non-adherence to asthma controller therapy? *J Asthma* 2006; 43: 701-704.
461. Price D, Robertson A, Bullen K, et al. Improved adherence with once-daily versus twice-daily dosing of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler: a randomized open-label study. *BMC Pulmonary Medicine* 2010; 10: 1.
462. Kew KM, Carr R, Crossingham I. Lay-led and peer support interventions for adolescents with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4: CD012331.
463. Clark NM, Shah S, Dodge JA, et al. An evaluation of asthma interventions for preteen students. *J Sch Health* 2010; 80: 80-87.
464. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, et al. Limited (information only) patient education programs for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD001005.
465. Houts PS, Bachrach R, Witmer JT, et al. Using pictographs to enhance recall of spoken medical instructions. *Patient Educ Couns* 1998; 35: 83-88.
466. Meade CD, McKinney WP, Barnas GP. Educating patients with limited literacy skills: the effectiveness of printed and videotaped materials about colon cancer. *Am J Public Health* 1994; 84: 119-121.
467. Manfrin A, Tinelli M, Thomas T, et al. A cluster randomised control trial to evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of the Italian medicines use review (I-MUR) for asthma patients. *BMC Health Serv Res* 2017; 17: 300.
468. Gao G, Liao Y, Mo L, et al. A randomized controlled trial of a nurse-led education pathway for asthmatic children from outpatient to home. *Int J Nurs Pract* 2020; 26: e12823.
469. Campbell JD, Brooks M, Hosokawa P, et al. Community health worker home visits for medicaid-enrolled children with asthma: Effects on asthma outcomes and costs. *Am J Public Health* 2015; 105: 2366-2372.
470. Partridge MR, Caress AL, Brown C, et al. Can lay people deliver asthma self-management education as effectively as primary care based practice nurses? *Thorax* 2008; 63: 778-783.
471. Pinnock H, Parke HL, Panagioti M, et al. Systematic meta-review of supported self-management for asthma: a healthcare perspective. *BMC Med* 2017; 15: 64.
472. Boyd M, Lasserson TJ, McKean MC, et al. Interventions for educating children who are at risk of asthma-related emergency department attendance. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD001290.
473. Powell H, Gibson PG. Options for self-management education for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD004107.
474. McLean S, Chandler D, Nurmatov U, et al. Telehealthcare for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD007717.
475. Fishwick D, D'Souza W, Beasley R. The asthma self-management plan system of care: what does it mean, how is it done, does it work, what models are available, what do patients want and who needs it? *Patient Educ Couns* 1997; 32: S21-33.
476. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax* 2004; 59: 94-99.
477. Holt S, Masoli M, Beasley R. The use of the self-management plan system of care in adult asthma. *Prim Care Respir J* 2004; 13: 19-27.
478. Roberts NJ, Evans G, Blenkhorn P, et al. Development of an electronic pictorial asthma action plan and its use in primary care. *Patient Educ Couns* 2010; 80: 141-146.
479. Ring N, Malcolm C, Wyke S, et al. Promoting the use of Personal Asthma Action Plans: a systematic review. *Prim Care Respir J* 2007; 16: 271-283.
480. Halterman JS, Fisher S, Conn KM, et al. Improved preventive care for asthma: a randomized trial of clinician

- prompting in pediatric offices. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160: 1018-1025.
481. Kneale D, Harris K, McDonald VM, et al. Effectiveness of school-based self-management interventions for asthma among children and adolescents: findings from a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2019; 74: 432-438.
 482. Boulet LP. Influence of comorbid conditions on asthma. *Eur Respir J* 2009; 33: 897-906.
 483. 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. *Pediatr Obes* 2019; 14: e12532.
 484. Upala S, Thavaraputta S, Sanguankeo A. Improvement in pulmonary function in asthmatic patients after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis* 2018.
 485. Serrano-Pariente J, Plaza V, Soriano JB, et al. Asthma outcomes improve with continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *Allergy* 2017; 72: 802-812.
 486. Chan WW, Chiou E, Obstein KL, et al. The efficacy of proton pump inhibitors for the treatment of asthma in adults: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2011; 171: 620-629.
 487. Kopsaftis Z, Yap HS, Tin KS, et al. Pharmacological and surgical interventions for the treatment of gastro-oesophageal reflux in adults and children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 5: CD001496.
 488. Mastrorarde JG, Anthonisen NR, Castro M, et al. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med* 2009; 360: 1487-1499.
 489. Kiljander TO, Harding SM, Field SK, et al. Effects of esomeprazole 40 mg twice daily on asthma: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1091-1097.
 490. Sopo SM, Radzik D, Calvani M. Does treatment with proton pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease (GERD) improve asthma symptoms in children with asthma and GERD? A systematic review. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19: 1-5.
 491. Holbrook JT, Wise RA, Gold BD, et al. Lansoprazole for children with poorly controlled asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307: 373-381.
 492. Goodwin RD, Jacobi F, Thefeld W. Mental disorders and asthma in the community. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 1125-1130.
 493. Ye G, Baldwin DS, Hou R. Anxiety in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2021; 51: 11-20.
 494. Lavoie KL, Cartier A, Labrecque M, et al. Are psychiatric disorders associated with worse asthma control and quality of life in asthma patients? *Respir Med* 2005; 99: 1249-1257.
 495. Ahmedani BK, Peterson EL, Wells KE, et al. Examining the relationship between depression and asthma exacerbations in a prospective follow-up study. *Psychosomatic Medicine* 2013; 75: 305-310.
 496. Yorke J, Fleming SL, Shuldham C. Psychological interventions for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2009.
 497. Parry GD, Cooper CL, Moore JM, et al. Cognitive behavioural intervention for adults with anxiety complications of asthma: prospective randomised trial. *Respiratory medicine* 2012; 106: 802-810.
 498. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1016-1018.
 499. Pumphrey RSH, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1018-1019.
 500. 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 Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 798-806.e713.
 501. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 950-958.
 502. 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. *Allergy* 2007; 62 Suppl 84: 1-41.
 503. Bousquet J, Schunemann HJ, Samolinski B, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 1049-1062.
 504. Corren J, Manning BE, Thompson SF, et al. Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: a case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 415-419.

505. Lohia S, Schlosser RJ, Soler ZM. Impact of intranasal corticosteroids on asthma outcomes in allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy* 2013; 68: 569-579.
506. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012; 50: 1-12.
507. Tan BK, Chandra RK, Pollak J, et al. Incidence and associated premorbid diagnoses of patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1350-1360.
508. Hamilos DL. Chronic rhinosinusitis: epidemiology and medical management. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 693-707.
509. 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 Allergy Clin Immunol* 2021; 147: 29-36.
510. Rank M, Mullol J. Chronic rhinosinusitis: Forward! *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10: 1472-1473.
511. 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 Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 701-709.e705.
512. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146: 595-605.
513. 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 Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 989-995.e988.
514. Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 1024-1031.e1014.
515. 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. *Lancet* 2019; 394: 1638-1650.
516. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020; 584: 430-436.
517. Liu S, Cao Y, Du T, et al. Prevalence of comorbid asthma and related outcomes in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 693-701.
518. Hou H, Xu J, Li Y, et al. The association of asthma with COVID-19 mortality: an updated meta-analysis based on adjusted effect estimates. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 3944-3968.e3945.
519. Shi T, Pan J, Katikireddi SV, et al. Risk of COVID-19 hospital admission among children aged 5-17 years with asthma in Scotland: a national incident cohort study. *Lancet Respir Med* 2022; 10: 191-198.
520. Bloom CI, Drake TM, Docherty AB, et al. Risk of adverse outcomes in patients with underlying respiratory conditions admitted to hospital with COVID-19: a national, multicentre prospective cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK. *Lancet Respir Med* 2021; 9:699-711.
521. Davies GA, Alsallakh MA, Sivakumaran S, et al. Impact of COVID-19 lockdown on emergency asthma admissions and deaths: national interrupted time series analyses for Scotland and Wales. *Thorax* 2021; 76: 867-873.
522. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease strategic plan for lung health 2020-2025. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; [cited 2021 October]. Available from: <https://theunion.org/our-work/lung-health-ncds/asthma>.
523. World Health Organization. WHO Model Lists of Essential Medicines. [web page]: WHO; 2021 [cited 2022 April]. Available from: <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists>.
524. Zar HJ, Asmus MJ, Weinberg EG. A 500-ml plastic bottle: an effective spacer for children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 217-222.
525. Suissa S, Ernst P. Inhaled corticosteroids: impact on asthma morbidity and mortality. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 937-944.
526. Waljee AK, Rogers MA, Lin P, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ* 2017; 357: j1415.
527. Babar ZU, Lessing C, Mace C, et al. The availability, pricing and affordability of three essential asthma

- medicines in 52 low- and middle-income countries. *Pharmacoeconomics* 2013; 31: 1063-1082.
528. Stolbrink M, Thomson H, Hadfield R, et al. The availability, cost and affordability of essential medicines for asthma and COPD in low-income and middle-income countries: a systematic review. *Lancet* 2022; 10: e1423-e1442.
529. Organization WH. New WHA Resolution to bring much needed boost to diabetes prevention and control efforts. WHO; 2021 [updated 27 May 2021; cited 2021 December]. Available from: <https://www.who.int/news/item/27-05-2021-new-wha-resolution-to-bring-much-needed-boost-to-diabetes-prevention-and-control-efforts>.
530. Patton GC, Viner R. Pubertal transitions in health. *Lancet* 2007; 369: 1130-1139.
531. Michaud P-A, Suris JC, Viner R. The adolescent with a chronic condition : epidemiology, developmental issues and health care provision. Geneva: WHO; 2007. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595704_eng.pdf.
532. Roberts G, Vazquez-Ortiz M, Knibb R, et al. EAACI Guidelines on the effective transition of adolescents and young adults with allergy and asthma. *Allergy* 2020; 75: 2734-2752.
533. Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L, et al. Treatment of exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in sports and the relationship to doping: Part II of the report from the Joint Task Force of European Respiratory Society (ERS) and European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA(2)LEN. *Allergy* 2008; 63: 492-505.
534. Gluck JC, Gluck PA. The effect of pregnancy on the course of asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006; 26: 63-80.
535. Murphy VE, Powell H, Wark PA, et al. A prospective study of respiratory viral infection in pregnant women with and without asthma. *Chest* 2013; 144: 420-427.
536. Robijn AL, Bokern MP, Jensen ME, et al. Risk factors for asthma exacerbations during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2022; 31: 220039.
537. Lim A, Stewart K, Konig K, et al. Systematic review of the safety of regular preventive asthma medications during pregnancy. *Ann Pharmacother* 2011; 45: 931-945.
538. Wendel PJ, Ramin SM, Barnett-Hamm C, et al. Asthma treatment in pregnancy: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 150-154.
539. Schatz M, Leibman C. Inhaled corticosteroid use and outcomes in pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95: 234-238.
540. Liu X, Agerbo E, Schlunssen V, et al. Maternal asthma severity and control during pregnancy and risk of offspring asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 886-892 e883.
541. Powell H, Murphy VE, Taylor DR, et al. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 983-990.
542. Morten M, Collison A, Murphy VE, et al. Managing Asthma in Pregnancy (MAP) trial: FENO levels and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142: 1765-1772.e1764.
543. Lim AS, Stewart K, Abramson MJ, et al. Asthma during pregnancy: the experiences, concerns and views of pregnant women with asthma. *J Asthma* 2012; 49: 474-479.
544. National Heart Lung and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program Asthma and Pregnancy Working Group. NAEP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment-2004 update. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 34-46.
545. Lim AS, Stewart K, Abramson MJ, et al. Multidisciplinary Approach to Management of Maternal Asthma (MAMMA): a randomized controlled trial. *Chest* 2014; 145: 1046-1054.
546. Ali Z, Nilas L, Ulrik CS. Determinants of low risk of asthma exacerbation during pregnancy. *Clin Exp Allergy* 2018; 48: 23-28.
547. Pfaller B, José Yepes-Núñez J, Agache I, et al. Biologicals in atopic disease in pregnancy: An EAACI position paper. *Allergy* 2021; 76: 71-89.
548. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 407-412.
549. Nelson-Piercy C. Asthma in pregnancy. *Thorax* 2001; 56: 325-328.
550. McLaughlin K, Foureur M, Jensen ME, et al. Review and appraisal of guidelines for the management of

- asthma during pregnancy. *Women Birth* 2018; 31: e349-e357.
551. Sanchez-Ramos JL, Pereira-Vega AR, Alvarado-Gomez F, et al. Risk factors for premenstrual asthma: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med* 2017; 11: 57-72.
 552. Reed CE. Asthma in the elderly: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 681-687.
 553. Gibson PG, McDonald VM, Marks GB. Asthma in older adults. *Lancet* 2010; 376: 803-813.
 554. Slavin RG, Haselkorn T, Lee JH, et al. Asthma in older adults: observations from the epidemiology and natural history of asthma: outcomes and treatment regimens (TENOR) study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96: 406-414.
 555. Çolak Y, Afzal S, Nordestgaard BG, et al. Characteristics and Prognosis of Never-Smokers and Smokers with Asthma in the Copenhagen General Population Study. A Prospective Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 172-181.
 556. Chalitsios CV, McKeever TM, Shaw DE. Incidence of osteoporosis and fragility fractures in asthma: a UK population-based matched cohort study. *Eur Respir J* 2021; 57.
 557. Vincken W, Dekhuijzen PR, Barnes P, et al. The ADMIT series - Issues in inhalation therapy. 4) How to choose inhaler devices for the treatment of COPD. *Prim Care Respir J* 2010; 19: 10-20.
 558. Stevenson DD. Diagnosis, prevention, and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 617-622.
 559. Szczeklik A, Sanak M, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. Aspirin intolerance and the cyclooxygenase-leukotriene pathways. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10: 51-56.
 560. Mascia K, Haselkorn T, Deniz YM, et al. Aspirin sensitivity and severity of asthma: evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 970-975.
 561. Morales DR, Guthrie B, Lipworth BJ, et al. NSAID-exacerbated respiratory disease: a meta-analysis evaluating prevalence, mean provocative dose of aspirin and increased asthma morbidity. *Allergy* 2015; 70: 828-835.
 562. Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, et al. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 676-681.e671.
 563. Nizankowska E, Bestynska-Krypel A, Cmiel A, et al. Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000; 15: 863-869.
 564. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 5-13.
 565. Milewski M, Mastalerz L, Nizankowska E, et al. Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 581-586.
 566. El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I, et al. Safety of etoricoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 105-109.
 567. Morales DR, Lipworth BJ, Guthrie B, et al. Safety risks for patients with aspirin-exacerbated respiratory disease after acute exposure to selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 inhibitors: Meta-analysis of controlled clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 40-45.
 568. Dahlen SE, Malmstrom K, Nizankowska E, et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 9-14.
 569. Pleskow WW, Stevenson DD, Mathison DA, et al. Aspirin desensitization in aspirin-sensitive asthmatic patients: clinical manifestations and characterization of the refractory period. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 11-19.
 570. Swierczynska-Krepa M, Sanak M, Bochenek G, et al. Aspirin desensitization in patients with aspirin-induced and aspirin-tolerant asthma: a double-blind study. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 883-890.
 571. Chu DK, Lee DJ, Lee KM, et al. Benefits and harms of aspirin desensitization for aspirin-exacerbated respiratory disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019; 9: 1409-1419.
 572. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 850-873.

573. Agarwal R, Sehgal IS, Dhooria S, et al. Developments in the diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Expert Rev Respir Med* 2016; 10: 1317-1334.
574. Agarwal R, Muthu V, Sehgal IS, et al. A randomised trial of prednisolone versus prednisolone and itraconazole in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma. *Eur Respir J* 2022; 59: 2101787.
575. Agarwal R, Dhooria S, Singh Sehgal I, et al. A Randomized Trial of Itraconazole vs Prednisolone in Acute-Stage Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis Complicating Asthma. *Chest* 2018; 153: 656-664.
576. Voskamp AL, Gillman A, Symons K, et al. Clinical efficacy and immunologic effects of omalizumab in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3: 192-199.
577. Smetana GW, Lawrence VA, Cornell JE. Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians. *Annals Int Med* 2006; 144: 581-595.
578. Woods BD, Sladen RN. Perioperative considerations for the patient with asthma and bronchospasm. *Br J Anaesth* 2009; 103 Suppl 1: i57-65.
579. Wakim JH, Sledge KC. Anesthetic implications for patients receiving exogenous corticosteroids. *AANA Journal* 2006; 74: 133-139.
580. Coker RK, Armstrong A, Church AC, et al. BTS Clinical Statement on air travel for passengers with respiratory disease. *Thorax* 2022; 77: 329-350.
581. Hekking P, Wener R, Amelink M, et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 896-902.
582. Foster JM, McDonald VM, Guo M, et al. "I have lost in every facet of my life" : the hidden burden of severe asthma. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700765.
583. Ross KR, Gupta R, DeBoer MD, et al. Severe asthma during childhood and adolescence: A longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145: 140-146 e149.
584. 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. *Thorax* 2015; 70: 376-378.
585. Sadatsafavi M, Lynd L, Marra C, et al. Direct health care costs associated with asthma in British Columbia. *Can Respir J* 2010; 17: 74-80.
586. Hashimoto S, Bel EH. Current treatment of severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 693-705.
587. Hancox RJ, Cowan JO, Flannery EM, et al. Bronchodilator tolerance and rebound bronchoconstriction during regular inhaled beta-agonist treatment. *Respir Med* 2000; 94: 767-771.
588. Paris J, Peterson EL, Wells K, et al. Relationship between recent short-acting beta-agonist use and subsequent asthma exacerbations. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 482-487.
589. Basheti IA, Armour CL, Bosnic-Anticevich SZ, et al. Evaluation of a novel educational strategy, including inhaler-based reminder labels, to improve asthma inhaler technique *Patient Educ Couns* 2008; 72: 26-33.
590. Centers for Disease Control and Prevention. Parasites - Stronglyoides. [web page]: U.S. Department of Health & Human Services; 2018 [updated 31 December 2018; cited 2022 April]. Available from: <https://www.cdc.gov/parasites/strongyloides/>.
591. Clark VL, Gibson PG, Genn G, et al. Multidimensional assessment of severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *Respirology* 2017; 22: 1262-1275.
592. Israel E, Reddel HK. Severe and difficult-to-treat asthma in adults. *N Engl J Med* 2017; 377: 965-976.
593. Busse WW, Wenzel SE, Casale TB, et al. Baseline FeNO as a prognostic biomarker for subsequent severe asthma exacerbations in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma receiving placebo in the LIBERTY ASTHMA QUEST study: a post-hoc analysis. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 1165-1173.
594. Lugogo NL, Kreindler JL, Martin UJ, et al. Blood eosinophil count group shifts and kinetics in severe eosinophilic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020; 125: 171-176.
595. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax* 2013; 68: 322-329.
596. Gamble J, Stevenson M, McClean E, et al. The prevalence of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 817-822.
597. McNicholl DM, Stevenson M, McGarvey LP, et al. The utility of fractional exhaled nitric oxide suppression

- in the identification of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 1102-1108.
598. Bousquet J, Humbert M, Gibson PG, et al. Real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: a meta-analysis of observational studies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 2702-2714.
 599. Brusselle G, Michils A, Louis R, et al. "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respir Med* 2009; 103: 1633-1642.
 600. Hanania NA, Wenzel S, Rosen K, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 804-811.
 601. Casale TB, Chipps BE, Rosen K, et al. Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma. *Allergy* 2018; 73: 490-497.
 602. Humbert M, Taille C, Mala L, et al. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J* 2018; 51.
 603. Busse WW. Are peripheral blood eosinophil counts a guideline for omalizumab treatment? STELLAIR says no! *Eur Respir J* 2018; 51: 1800730.
 604. 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 Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 156-164 e151.
 605. Normansell R, Walker S, Milan SJ, et al. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1: CD003559.
 606. Farne HA, Wilson A, Milan S, et al. Anti-IL-5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 7: CD010834.
 607. Lemiere C, Taillé C, Lee JK, et al. Impact of baseline clinical asthma characteristics on the response to mepolizumab: a post hoc meta-analysis of two Phase III trials. *Respir Res* 2021; 22: 184.
 608. FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 51-64.
 609. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1189-1197.
 610. Canonica GW, Harrison TW, Chanez P, et al. Benralizumab improves symptoms of patients with severe, eosinophilic asthma with a diagnosis of nasal polyposis. *Allergy* 2022; 77: 150-161.
 611. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *The Lancet Respiratory medicine* 2016; 4: 549-556.
 612. Brusselle G, Germinaro M, Weiss S, et al. Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils. *Pulm Pharmacol Ther* 2017; 43: 39-45.
 613. Bleecker ER, Wechsler ME, FitzGerald JM, et al. Baseline patient factors impact on the clinical efficacy of benralizumab for severe asthma. *Eur Respir J* 2018; 52.
 614. Corren J, Castro M, O'Riordan T, et al. Dupilumab efficacy in patients with uncontrolled, moderate-to-severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8: 516-526.
 615. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 2475-2485.
 616. Sher LD, Wechsler ME, Rabe KF, et al. Dupilumab reduces oral corticosteroid use in patients with corticosteroid-dependent severe asthma: an analysis of the phase 3, open-label extension TRAVERSE trial. *Chest* 2022; 162: 46-55.
 617. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: A randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315: 469-479.
 618. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2021; 384: 1800-1809.
 619. Wechsler ME, Menzies-Gow A, Brightling CE, et al. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Respir Med* 2022; 10: 650-660.
 620. Hashimoto S, Brinke AT, Roldaan AC, et al. Internet-based tapering of oral corticosteroids in severe asthma:

- a pragmatic randomised controlled trial. *Thorax* 2011; 66: 514-520.
621. Haldar P, Brightling CE, Singapuri A, et al. Outcomes after cessation of mepolizumab therapy in severe eosinophilic asthma: a 12-month follow-up analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 921-923.
622. Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 162-169.e162.
623. Moore WC, Kornmann O, Humbert M, et al. Stopping versus continuing long-term mepolizumab treatment in severe eosinophilic asthma (COMET study). *Eur Respir J* 2022; 59.
624. Korn S, Bourdin A, Chupp G, et al. Integrated safety and efficacy among patients receiving benralizumab for up to 5 years. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 4381-4392.e4384.
625. Khatri S, Moore W, Gibson PG, et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 1742-1751.e1747.
626. Zazzali JL, Raimundo KP, Trzaskoma B, et al. Changes in asthma control, work productivity, and impairment with omalizumab: 5-year EXCELS study results. *Allergy Asthma Proc* 2015; 36: 283-292.
627. Ramnath VR, Clark S, Camargo CA, Jr. Multicenter study of clinical features of sudden-onset versus slower-onset asthma exacerbations requiring hospitalization. *Respir Care* 2007; 52: 1013-1020.
628. Zheng XY, Orellano P, Lin HL, et al. Short-term exposure to ozone, nitrogen dioxide, and sulphur dioxide and emergency department visits and hospital admissions due to asthma: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int* 2021; 150: 106435.
629. Jackson DJ, Johnston SL. The role of viruses in acute exacerbations of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1178-1187.
630. Erbas B, Jazayeri M, Lambert KA, et al. Outdoor pollen is a trigger of child and adolescent asthma emergency department presentations: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2018; 73: 1632-1641.
631. Anto JM, Sunyer J, Reed CE, et al. Preventing asthma epidemics due to soybeans by dust-control measures. *N Engl J Med* 1993; 329: 1760-1763.
632. Orellano P, Quaranta N, Reynoso J, et al. Effect of outdoor air pollution on asthma exacerbations in children and adults: Systematic review and multilevel meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0174050.
633. Pike KC, Akhbari M, Kneale D, et al. Interventions for autumn exacerbations of asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 3: CD012393.
634. Williams LK, Peterson EL, Wells K, et al. Quantifying the proportion of severe asthma exacerbations attributable to inhaled corticosteroid nonadherence. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 1185-1191.e1182.
635. Andrew E, Nehme Z, Bernard S, et al. Stormy weather: a retrospective analysis of demand for emergency medical services during epidemic thunderstorm asthma. *BMJ* 2017; 359: j5636.
636. Alvarez GG, Schulzer M, Jung D, et al. A systematic review of risk factors associated with near-fatal and fatal asthma. *Can Respir J* 2005; 12: 265-270.
637. Chang YL, Ko HK, Lu MS, et al. Independent risk factors for death in patients admitted for asthma exacerbation in Taiwan. *NPJ Prim Care Respir Med* 2020; 30: 7.
638. Suissa S, Blais L, Ernst P. Patterns of increasing beta-agonist use and the risk of fatal or near-fatal asthma. *Eur Respir J* 1994; 7: 1602-1609.
639. Roberts G, Patel N, Levi-Schaffer F, et al. Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 168-174.
640. Blaiss MS, Nathan RA, Stoloff SW, et al. Patient and physician asthma deterioration terminology: results from the 2009 Asthma Insight and Management survey. *Allergy Asthma Proc* 2012; 33: 47-53.
641. Vincent SD, Toelle BG, Aroni RA, et al. "Exasperations" of asthma. A qualitative study of patient language about worsening asthma. *Med J Aust* 2006; 184: 451-454.
642. FitzGerald JM, Grunfeld A. Status asthmaticus. In: Lichtenstein LM, Fauci AS, editors. *Current therapy in allergy, immunology, and rheumatology*. 5th ed. St. Louis, MO: Mosby; 1996. p. p. 63-67.
643. Chan-Yeung M, Chang JH, Manfreda J, et al. Changes in peak flow, symptom score, and the use of medications during acute exacerbations of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 889-893.
644. Bateman ED, Reddel HK, Eriksson G, et al. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 600-608.

645. Kew KM, Flemyng E, Quon BS, et al. Increased versus stable doses of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 9: CD007524.
646. FitzGerald JM, Becker A, Sears MR, et al. Doubling the dose of budesonide versus maintenance treatment in asthma exacerbations. *Thorax* 2004; 59: 550-556.
647. Harrison TW, Osborne J, Newton S, et al. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 271-275.
648. Reddel HK, Barnes DJ. Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations. *Eur Respir J* 2006; 28: 182-199.
649. Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ, et al. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. *N Engl J Med* 2009; 360: 339-353.
650. Osborne J, Mortimer K, Hubbard RB, et al. Quadrupling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 598-602.
651. McKeever T, Mortimer K, Wilson A, et al. Quadrupling inhaled glucocorticoid dose to abort asthma exacerbations. *N Engl J Med* 2018; 378: 902-910.
652. Jackson DJ, Bacharier LB, Mauger DT, et al. Quintupling inhaled glucocorticoids to prevent childhood asthma exacerbations. *N Engl J Med* 2018; 378: 891-901.
653. Richards RN. Side effects of short-term oral corticosteroids. *J Cutan Med Surg* 2008; 12: 77-81.
654. U.S. Food and Drug Administration. Pulse oximeter accuracy and limitations: FDA Safety Communication. FDA; 2022 [updated 7 November 2022; cited 2023 April]. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/safety-communications/pulse-oximeter-accuracy-and-limitations-fda-safety-communication>.
655. Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013.
656. Selroos O. Dry-powder inhalers in acute asthma. *Ther Deliv* 2014; 5: 69-81.
657. Newman KB, Milne S, Hamilton C, et al. A comparison of albuterol administered by metered-dose inhaler and spacer with albuterol by nebulizer in adults presenting to an urban emergency department with acute asthma. *Chest* 2002; 121: 1036-1041.
658. Balanag VM, Yunus F, Yang PC, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol compared with salbutamol in the treatment of acute asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19: 139-147.
659. Rodrigo G, Neffen H, Colodenco F, et al. Formoterol for acute asthma in the emergency department: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104: 247-252.
660. Chien JW, Ciuffo R, Novak R, et al. Uncontrolled oxygen administration and respiratory failure in acute asthma. *Chest* 2000; 117: 728-733.
661. Rodrigo GJ, Rodriguez Verde M, Peregalli V, et al. Effects of short-term 28% and 100% oxygen on PaCO₂ and peak expiratory flow rate in acute asthma: a randomized trial. *Chest* 2003; 124: 1312-1317.
662. Perrin K, Wijesinghe M, Healy B, et al. Randomised controlled trial of high concentration versus titrated oxygen therapy in severe exacerbations of asthma. *Thorax* 2011; 66: 937-941.
663. Patel B, Khine H, Shah A, et al. Randomized clinical trial of high concentration versus titrated oxygen use in pediatric asthma. *Pediatr Pulmonol* 2019; 54: 970-976.
664. Siemieniuk RAC, Chu DK, Kim LH, et al. Oxygen therapy for acutely ill medical patients: a clinical practice guideline. *BMJ* 2018; 363: k4169.
665. Hasegawa T, Ishihara K, Takakura S, et al. Duration of systemic corticosteroids in the treatment of asthma exacerbation; a randomized study. *Intern Med* 2000; 39: 794-797.
666. Jones AM, Munavvar M, Vail A, et al. Prospective, placebo-controlled trial of 5 vs 10 days of oral prednisolone in acute adult asthma. *Respir Med* 2002; 96: 950-954.
667. Chang AB, Clark R, Sloots TP, et al. A 5- versus 3-day course of oral corticosteroids for children with asthma exacerbations who are not hospitalised: a randomised controlled trial. *Med J Aust* 2008; 189: 306-310.
668. Normansell R, Sayer B, Waterson S, et al. Antibiotics for exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 6: CD002741.
669. Leatherman J. Mechanical ventilation for severe asthma. *Chest* 2015; 147: 1671-1680.
670. Shim CS, Williams MH, Jr. Evaluation of the severity of asthma: patients versus physicians. *Am J Med* 1980;

- 68: 11-13.
671. Atta JA, Nunes MP, Fonseca-Guedes CH, et al. Patient and physician evaluation of the severity of acute asthma exacerbations. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37: 1321-1330.
672. Geelhoed GC, Landau LI, Le Souef PN. Evaluation of SaO₂ as a predictor of outcome in 280 children presenting with acute asthma. *Ann Emerg Med* 1994; 23: 1236-1241.
673. Nowak RM, Tomlanovich MC, Sarkar DD, et al. Arterial blood gases and pulmonary function testing in acute bronchial asthma. Predicting patient outcomes. *JAMA* 1983; 249: 2043-2046.
674. Carruthers DM, Harrison BD. Arterial blood gas analysis or oxygen saturation in the assessment of acute asthma? *Thorax* 1995; 50: 186-188.
675. White CS, Cole RP, Lubetsky HW, et al. Acute asthma. Admission chest radiography in hospitalized adult patients. *Chest* 1991; 100: 14-16.
676. Roback MG, Dreitlein DA. Chest radiograph in the evaluation of first time wheezing episodes: review of current clinical practice and efficacy. *Pediatr Emerg Care* 1998; 14: 181-184.
677. Cates C, FitzGerald JM, O'Byrne PM. Asthma. *Clin Evidence* 2000; 3: 686-700.
678. Hui DS, Chow BK, Chu LC, et al. Exhaled air and aerosolized droplet dispersion during application of a jet nebulizer. *Chest* 2009; 135: 648-654.
679. Travers AH, Milan SJ, Jones AP, et al. Addition of intravenous beta(2)-agonists to inhaled beta(2)-agonists for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD010179.
680. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, et al. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD000195.
681. Kirkland SW, Cross E, Campbell S, et al. Intramuscular versus oral corticosteroids to reduce relapses following discharge from the emergency department for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 6: CD012629.
682. Edmonds ML, Milan SJ, Camargo CA, Jr., et al. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD002308.
683. Ratto D, Alfaro C, Sipse J, et al. Are intravenous corticosteroids required in status asthmaticus? *JAMA* 1988; 260: 527-529.
684. Harrison BD, Stokes TC, Hart GJ, et al. Need for intravenous hydrocortisone in addition to oral prednisolone in patients admitted to hospital with severe asthma without ventilatory failure. *Lancet* 1986; 1: 181-184.
685. Kayani S, Shannon DC. Adverse behavioral effects of treatment for acute exacerbation of asthma in children: a comparison of two doses of oral steroids. *Chest* 2002; 122: 624-628.
686. Keeney GE, Gray MP, Morrison AK, et al. Dexamethasone for acute asthma exacerbations in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2014; 133: 493-499.
687. Kravitz J, Dominici P, Ufberg J, et al. Two days of dexamethasone versus 5 days of prednisone in the treatment of acute asthma: a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med* 2011; 58: 200-204.
688. Cronin JJ, McCoy S, Kennedy U, et al. A randomized trial of single-dose oral dexamethasone versus multidose prednisolone for acute exacerbations of asthma in children who attend the emergency department. *Ann Emerg Med* 2016; 67: 593-601.e593.
689. O'Driscoll BR, Kalra S, Wilson M, et al. Double-blind trial of steroid tapering in acute asthma. *Lancet* 1993; 341: 324-327.
690. Lederle FA, Pluhar RE, Joseph AM, et al. Tapering of corticosteroid therapy following exacerbation of asthma. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 1987; 147: 2201-2203.
691. Kearns N, Maijers I, Harper J, et al. Inhaled corticosteroids in acute asthma: a systemic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8: 605-617 e606.
692. Li CY, Liu Z. Effect of budesonide on hospitalization rates among children with acute asthma attending paediatric emergency department: a systematic review and meta-analysis. *World J Pediatr* 2021; 17: 152-163.
693. Edmonds ML, Milan SJ, Brenner BE, et al. Inhaled steroids for acute asthma following emergency department discharge. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD002316.
694. Kirkland SW, Vandenberghe C, Voaklander B, et al. Combined inhaled beta-agonist and anticholinergic agents for emergency management in adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1: CD001284.

695. Craig SS, Dalziel SR, Powell CV, et al. Interventions for escalation of therapy for acute exacerbations of asthma in children: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 8: CD012977.
696. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax* 2005; 60: 740-746.
697. Nair P, Milan SJ, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to inhaled beta(2)-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD002742.
698. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, et al. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2.
699. FitzGerald JM. Magnesium sulfate is effective for severe acute asthma treated in the emergency department. *West J Med* 2000; 172: 96.
700. Gallegos-Solorzano MC, Perez-Padilla R, Hernandez-Zenteno RJ. Usefulness of inhaled magnesium sulfate in the coadjutant management of severe asthma crisis in an emergency department. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 23: 432-437.
701. Goodacre S, Cohen J, Bradburn M, et al. Intravenous or nebulised magnesium sulphate versus standard therapy for severe acute asthma (3Mg trial): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 293-300.
702. Griffiths B, Kew KM. Intravenous magnesium sulfate for treating children with acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4: CD011050.
703. Knightly R, Milan SJ, Hughes R, et al. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 11: CD003898.
704. Turker S, Dogru M, Yildiz F, et al. The effect of nebulised magnesium sulphate in the management of childhood moderate asthma exacerbations as adjuvant treatment. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2017; 45: 115-120.
705. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Heliox-driven beta2-agonists nebulization for children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112: 29-34.
706. Ramsay CF, Pearson D, Mildenhall S, et al. Oral montelukast in acute asthma exacerbations: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Thorax* 2011; 66: 7-11.
707. Watts K, Chavasse RJ. Leukotriene receptor antagonists in addition to usual care for acute asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 5: CD006100.
708. Lim WJ, Mohammed Akram R, Carson KV, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD004360.
709. Joseph KS, Blais L, Ernst P, et al. Increased morbidity and mortality related to asthma among asthmatic patients who use major tranquilisers. *BMJ* 1996; 312: 79-82.
710. FitzGerald JM, Macklem P. Fatal asthma. *Annu Rev Med* 1996; 47: 161-168.
711. Kelly A-M, Kerr D, Powell C. Is severity assessment after one hour of treatment better for predicting the need for admission in acute asthma? *Respir Med* 2004; 98: 777-781.
712. Wilson MM, Irwin RS, Connolly AE, et al. A prospective evaluation of the 1-hour decision point for admission versus discharge in acute asthma. *J Intensive Care Med* 2003; 18: 275-285.
713. Grunfeld A, FitzGerald J. Discharge considerations for adult asthmatic patients treated in emergency departments. *Can Respir J* 1996; 3: 322-327.
714. Pollack CV, Jr., Pollack ES, Baren JM, et al. A prospective multicenter study of patient factors associated with hospital admission from the emergency department among children with acute asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 934-940.
715. Rowe BH, Villa-Roel C, Abu-Laban RB, et al. Admissions to Canadian hospitals for acute asthma: a prospective, multicentre study. *Can Respir J* 2010; 17: 25-30.
716. Weber EJ, Silverman RA, Callahan ML, et al. A prospective multicenter study of factors associated with hospital admission among adults with acute asthma. *Am J Med* 2002; 113: 371-378.
717. Kirkland SW, Vandermeer B, Campbell S, et al. Evaluating the effectiveness of systemic corticosteroids to mitigate relapse in children assessed and treated for acute asthma: A network meta-analysis. *J Asthma* 2018: 1-12.

718. Cockcroft DW, McParland CP, Britto SA, et al. Regular inhaled salbutamol and airway responsiveness to allergen. *Lancet* 1993; 342: 833-837.
719. Cowie RL, Revitt SG, Underwood MF, et al. The effect of a peak flow-based action plan in the prevention of exacerbations of asthma. *Chest* 1997; 112: 1534-1538.
720. Ducharme FM, Zemek RL, Chalut D, et al. Written action plan in pediatric emergency room improves asthma prescribing, adherence, and control. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 195-203.
721. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). [Not latest] Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2021 Report. Fontana, WI, USA: GOLD; 2021.
722. Postma DS, Rabe KF. The Asthma-COPD Overlap Syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373: 1241-1249.
723. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, et al. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006; 129: 15-26.
724. McMahon AW, Levenson MS, McEvoy BW, et al. Age and risks of FDA-approved long-acting 2-adrenergic receptor agonists. *Pediatrics* 2011; 128: e1147-1154.
725. Gershon AS, Campitelli MA, Croxford R, et al. Combination long-acting β -agonists and inhaled corticosteroids compared with long-acting β -agonists alone in older adults with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2014; 312: 1114-1121.
726. Suissa S, Ernst P. Observational studies of inhaled corticosteroid effectiveness in COPD: Lessons learned. *Chest* 2018; 154: 257-265.
727. Kendzerska T, Aaron SD, To T, et al. Effectiveness and safety of inhaled corticosteroids in older individuals with chronic obstructive pulmonary disease and/or asthma. A population study. *Ann Am Thorac Soc* 2019; 16: 1252-1262.
728. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CIM, et al. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax* 2003; 58: 322-327.
729. Lange P, Celli B, Agusti A, et al. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2015; 373: 111-122.
730. Abramson MJ, Schattner RL, Sulaiman ND, et al. Accuracy of asthma and COPD diagnosis in Australian general practice: a mixed methods study. *Prim Care Respir J* 2012; 21: 167-173.
731. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax* 2009; 64: 728-735.
732. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, et al. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Int Med* 2000; 160: 1683-1689.
733. Marsh SE, Travers J, Weatherall M, et al. Proportional classifications of COPD phenotypes. *Thorax* 2008; 63: 761-767.
734. Shirtcliffe P, Marsh S, Travers J, et al. Childhood asthma and GOLD-defined chronic obstructive pulmonary disease. *Int Med J* 2012; 42: 83-88.
735. Guerra S, Sherrill DL, Kurzius-Spencer M, et al. The course of persistent airflow limitation in subjects with and without asthma. *Respir Med* 2008; 102: 1473-1482.
736. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, et al. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004; 126: 59-65.
737. van Schayck CP, Levy ML, Chen JC, et al. Coordinated diagnostic approach for adult obstructive lung disease in primary care. *Prim Care Respir J* 2004; 13: 218-221.
738. Zeki AA, Schivo M, Chan A, et al. The asthma-COPD overlap syndrome: a common clinical problem in the elderly. *J Allergy (Cairo)* 2011; 2011: 861926.
739. Kendzerska T, Sadatsafavi M, Aaron SD, et al. Concurrent physician-diagnosed asthma and chronic obstructive pulmonary disease: A population study of prevalence, incidence and mortality. *PLoS One* 2017; 12: e0173830.
740. Kauppi P, Kupiainen H, Lindqvist A, et al. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life. *J Asthma* 2011; 48: 279-285.
741. Weatherall M, Travers J, Shirtcliffe PM, et al. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by

- cluster analysis. *Eur Respir J* 2009; 34: 812-818.
742. Inoue H, Nagase T, Morita S, et al. Prevalence and characteristics of asthma-COPD overlap syndrome identified by a stepwise approach. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 1803-1810.
743. Uchida A, Sakaue K, Inoue H. Epidemiology of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap (ACO). *Allergol Int* 2018; 67: 165-171.
744. Krishnan JA, Nibber A, Chisholm A, et al. Prevalence and characteristics of Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap in routine primary care practices. *Ann Am Thorac Soc* 2019; 16: 1143-1150.
745. Barrecheguren M, Pinto L, Mostafavi-Pour-Manshadi SM, et al. Identification and definition of asthma-COPD overlap: The CanCOLD study. *Respirology* 2020; 25: 836-849.
746. Andersen H, Lampela P, Nevanlinna A, et al. High hospital burden in overlap syndrome of asthma and COPD. *Clin Respir J* 2013; 7: 342-346.
747. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3: CD010115.
748. Suissa S, Patenaude V, Lapi F, et al. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax* 2013; 68: 1029-1036.
749. Louie S, Zeki AA, Schivo M, et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Exp Rev Respir Pharmacol* 2013; 6: 197-219.
750. Masoli M, Fabian D, Holt S, et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004; 59: 469-478.
751. Simpson CR, Sheikh A. Trends in the epidemiology of asthma in England: a national study of 333,294 patients. *J Royal Soc Med* 2010; 103: 98-106.
752. Bisgaard H, Szeftel S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 723-728.
753. Kuehni CE, Strippoli MP, Low N, et al. Wheeze and asthma prevalence and related health-service use in white and south Asian pre-schoolchildren in the United Kingdom. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 1738-1746.
754. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995; 332: 133-138.
755. Sly PD, Boner AL, Björkstén B, et al. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. *Lancet* 2008; 372: 1100-1106.
756. Heikkinen T, Jarvinen A. The common cold. *Lancet* 2003; 361: 51-59.
757. Caudri D, Wijga A, CM AS, et al. Predicting the long-term prognosis of children with symptoms suggestive of asthma at preschool age. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 903-910 e901-907.
758. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008; 32: 1096-1110.
759. Belgrave DCM, Simpson A, Semic-Jusufagic A, et al. Joint modeling of parentally reported and physician-confirmed wheeze identifies children with persistent troublesome wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 575-583.e512.
760. Savenije OE, Kerkhof M, Koppelman GH, et al. Predicting who will have asthma at school age among preschool children. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 325-331.
761. Fitzpatrick AM, Bacharier LB, Guilbert TW, et al. Phenotypes of recurrent wheezing in preschool children: identification by latent class analysis and utility in prediction of future exacerbation. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 915-924 e917.
762. Doherty G, Bush A. Diagnosing respiratory problems in young children. *The Practitioner* 2007; 251: 20, 22-25.
763. Pedersen S. Preschool asthma--not so easy to diagnose. *Prim Care Respir J* 2007; 16: 4-6.
764. Brand PL, Caudri D, Eber E, et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur Respir J* 2014; 43: 1172-1177.
765. Cano Garcinuno A, Mora Gandarillas I, Group SS. Early patterns of wheezing in asthmatic and nonasthmatic children. *Eur Respir J* 2013; 42: 1020-1028.
766. Just J, Saint-Pierre P, Gouvis-Echraghi R, et al. Wheeze phenotypes in young children have different courses during the preschool period. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 111: 256-261.e251.

767. Mellis C. Respiratory noises: how useful are they clinically? *Pediatr Clin North Am* 2009; 56: 1-17, ix.
768. Saglani S, McKenzie SA, Bush A, et al. A video questionnaire identifies upper airway abnormalities in preschool children with reported wheeze. *Arch Dis Child* 2005; 90: 961-964.
769. Oren E, Rothers J, Stern DA, et al. Cough during infancy and subsequent childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 1439-1446.
770. Azad MB, Chan-Yeung M, Chan ES, et al. Wheezing patterns in early childhood and the risk of respiratory and allergic disease in adolescence. *JAMA Pediatr* 2016; 170: 393-395.
771. Van Der Heijden HH, Brouwer ML, Hoekstra F, et al. Reference values of exhaled nitric oxide in healthy children 1-5 years using off-line tidal breathing. *Pediatric Pulmonology* 2014; 49: 291-295.
772. Singer F, Luchsinger I, Inci D, et al. Exhaled nitric oxide in symptomatic children at preschool age predicts later asthma. *Allergy* 2013; 68: 531-538.
773. Caudri D, Wijga AH, Hoekstra MO, et al. Prediction of asthma in symptomatic preschool children using exhaled nitric oxide, Rint and specific IgE. *Thorax* 2010; 65: 801-807.
774. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, et al. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1403-1406.
775. Pescatore AM, Dogaru CM, Duembgen L, et al. A simple asthma prediction tool for preschool children with wheeze or cough. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 111-118.e111-113.
776. Colicino S, Munblit D, Minelli C, et al. Validation of childhood asthma predictive tools: A systematic review. *Clin Exp Allergy* 2019; 49: 410-418.
777. Bacharier LB. The recurrently wheezing preschool child-benign or asthma in the making? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015; 115: 463-470.
778. Murray CS, Poletti G, Kebabze T, et al. Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. *Thorax* 2006; 61: 376-382.
779. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006; 354: 1985-1997.
780. Bisgaard H, Allen D, Milanowski J, et al. Twelve-month safety and efficacy of inhaled fluticasone propionate in children aged 1 to 3 years with recurrent wheezing. *Pediatrics* 2004; 113: e87-94.
781. Fitzpatrick AM, Jackson DJ, Mauger DT, et al. Individualized therapy for persistent asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 1608-1618.e1612.
782. Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *N Engl J Med* 2012; 367: 904-912.
783. Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 6: CD001266.
784. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, et al. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006; 354: 1998-2005.
785. Wilson NM, Silverman M. Treatment of acute, episodic asthma in preschool children using intermittent high dose inhaled steroids at home. *Arch Dis Child* 1990; 65: 407-410.
786. Nielsen KG, Bisgaard H. The effect of inhaled budesonide on symptoms, lung function, and cold air and methacholine responsiveness in 2- to 5-year-old asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1500-1506.
787. Szeffler SJ, Baker JW, Uryniak T, et al. Comparative study of budesonide inhalation suspension and montelukast in young children with mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1043-1050.
788. Kaiser SV, Huynh T, Bacharier LB, et al. Preventing exacerbations in preschoolers with recurrent wheeze: a meta-analysis. *Pediatrics* 2016; 137.
789. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001; 108: E48.
790. Brodlie M, Gupta A, Rodriguez-Martinez CE, et al. Leukotriene receptor antagonists as maintenance and intermittent therapy for episodic viral wheeze in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; Cd008202.
791. Castro-Rodríguez JA, Rodriguez-Martinez CE, Ducharme FM. Daily inhaled corticosteroids or montelukast for preschoolers with asthma or recurrent wheezing: A systematic review. *Pediatr Pulmonol* 2018; 53: 1670-

- 1677.
792. Papi A, Nicolini G, Baraldi E, et al. Regular vs prn nebulized treatment in wheeze preschool children. *Allergy* 2009; 64: 1463-1471.
793. Zeiger RS, Mauger D, Bacharier LB, et al. Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing. *N Engl J Med* 2011; 365: 1990-2001.
794. Yoshihara S, Tsubaki T, Ikeda M, et al. The efficacy and safety of fluticasone/salmeterol compared to fluticasone in children younger than four years of age. *Pediatr Allergy Immunol* 2019; 30: 195-203.
795. Piippo-Savolainen E, Remes S, Kannisto S, et al. Asthma and lung function 20 years after wheezing in infancy: results from a prospective follow-up study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 1070-1076.
796. Wennergren G, Hansson S, Engstrom I, et al. Characteristics and prognosis of hospital-treated obstructive bronchitis in children aged less than two years. *Acta Paediatrica* 1992; 81: 40-45.
797. Goksoy E, Amark M, Alm B, et al. Asthma symptoms in early childhood--what happens then? *Acta Paediatrica* 2006; 95: 471-478.
798. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Beta-agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: a systematic review with meta-analysis. *Journal of Pediatrics* 2004; 145: 172-177.
799. Zemek RL, Bhogal SK, Ducharme FM. Systematic review of randomized controlled trials examining written action plans in children: what is the plan? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162: 157-163.
800. Swern AS, Tozzi CA, Knorr B, et al. Predicting an asthma exacerbation in children 2 to 5 years of age. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 626-630.
801. Brunette MG, Lands L, Thibodeau LP. Childhood asthma: prevention of attacks with short-term corticosteroid treatment of upper respiratory tract infection. *Pediatrics* 1988; 81: 624-629.
802. Fox GF, Marsh MJ, Milner AD. Treatment of recurrent acute wheezing episodes in infancy with oral salbutamol and prednisolone. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 512-516.
803. Grant CC, Duggan AK, DeAngelis C. Independent parental administration of prednisone in acute asthma: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Pediatrics* 1995; 96: 224-229.
804. Oommen A, Lambert PC, Grigg J. Efficacy of a short course of parent-initiated oral prednisolone for viral wheeze in children aged 1-5 years: randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1433-1438.
805. Vuillermin P, South M, Robertson C. Parent-initiated oral corticosteroid therapy for intermittent wheezing illnesses in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD005311.
806. Robertson CF, Price D, Henry R, et al. Short-course montelukast for intermittent asthma in children: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 323-329.
807. Bacharier LB, Phillips BR, Zeiger RS, et al. Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 1127-1135 e1128.
808. Gouin S, Robidas I, Gravel J, et al. Prospective evaluation of two clinical scores for acute asthma in children 18 months to 7 years of age. *Acad Emerg Med* 2010; 17: 598-603.
809. Pollock M, Sinha IP, Hartling L, et al. Inhaled short-acting bronchodilators for managing emergency childhood asthma: an overview of reviews. *Allergy* 2017; 72: 183-200.
810. Powell C, Kolamunnage-Dona R, Lowe J, et al. Magnesium sulphate in acute severe asthma in children (MAGNETIC): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 301-308.
811. Pruikkonen H, Tapiainen T, Kallio M, et al. Intravenous magnesium sulfate for acute wheezing in young children: a randomised double-blind trial. *Eur Respir J* 2018; 51.
812. Fuglsang G, Pedersen S, Borgstrom L. Dose-response relationships of intravenously administered terbutaline in children with asthma. *Journal of Pediatrics* 1989; 114: 315-320.
813. Connett G, Lenney W. Prevention of viral induced asthma attacks using inhaled budesonide. *Arch Dis Child* 1993; 68: 85-87.
814. Svedmyr J, Nyberg E, Thunqvist P, et al. Prophylactic intermittent treatment with inhaled corticosteroids of asthma exacerbations due to airway infections in toddlers. *Acta Paediatr* 1999; 88: 42-47.
815. Cai KJ, Su SQ, Wang YG, et al. Dexamethasone versus prednisone or prednisolone for acute pediatric asthma exacerbations in the emergency department: a meta-analysis. *Pediatr Emerg Care* 2020.

816. Garrett J, Williams S, Wong C, et al. Treatment of acute asthmatic exacerbations with an increased dose of inhaled steroid. *Arch Dis Child* 1998; 79: 12-17.
817. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, et al. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2001: CD002178.
818. Panickar J, Lakhanpaul M, Lambert PC, et al. Oral prednisolone for preschool children with acute virus-induced wheezing. *N Engl J Med* 2009; 360: 329-338.
819. Webb MS, Henry RL, Milner AD. Oral corticosteroids for wheezing attacks under 18 months. *Arch Dis Child* 1986; 61: 15-19.
820. Castro-Rodriguez JA, Beckhaus AA, Forno E. Efficacy of oral corticosteroids in the treatment of acute wheezing episodes in asthmatic preschoolers: Systematic review with meta-analysis. *Pediatr Pulmonol* 2016; 51: 868-876.
821. Bunyavanich S, Rifas-Shiman SL, Platts-Mills TA, et al. Peanut, milk, and wheat intake during pregnancy is associated with reduced allergy and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1373-1382.
822. Maslova E, Granstrom C, Hansen S, et al. Peanut and tree nut consumption during pregnancy and allergic disease in children-should mothers decrease their intake? Longitudinal evidence from the Danish National Birth Cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 724-732.
823. Maslova E, Strom M, Oken E, et al. Fish intake during pregnancy and the risk of child asthma and allergic rhinitis - longitudinal evidence from the Danish National Birth Cohort. *Br J Nutr* 2013; 110: 1313-1325.
824. Best KP, Gold M, Kennedy D, et al. Omega-3 long-chain PUFA intake during pregnancy and allergic disease outcomes in the offspring: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2016; 103: 128-143.
825. Best KP, Sullivan T, Palmer D, et al. Prenatal fish oil supplementation and allergy: 6-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2016; 137.
826. Hansen S, Strom M, Maslova E, et al. Fish oil supplementation during pregnancy and allergic respiratory disease in the adult offspring. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 104-111.e104.
827. Best KP, Sullivan TR, Palmer DJ, et al. Prenatal omega-3 LCPUFA and symptoms of allergic disease and sensitization throughout early childhood - a longitudinal analysis of long-term follow-up of a randomized controlled trial. *World Allergy Organ J* 2018; 11: 10.
828. Forno E, Young OM, Kumar R, et al. Maternal obesity in pregnancy, gestational weight gain, and risk of childhood asthma. *Pediatrics* 2014; 134: e535-546.
829. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 466-476.
830. Chan-Yeung M, Becker A. Primary prevention of childhood asthma and allergic disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 146-151.
831. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. The effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: The role of maternal dietary restriction, breastfeeding, hydrolyzed formulas, and timing of introduction of allergenic complementary foods. *Pediatrics* 2019; 143.
832. Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 724-733.e721-730.
833. Chawes BL, Bonnelykke K, Stokholm J, et al. Effect of vitamin D3 supplementation during pregnancy on risk of persistent wheeze in the offspring: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315: 353-361.
834. Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, et al. Effect of Prenatal Supplementation With Vitamin D on Asthma or Recurrent Wheezing in Offspring by Age 3 Years: The VDAART Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315: 362-370.
835. Wolsk HM, Harshfield BJ, Laranjo N, et al. Vitamin D supplementation in pregnancy, prenatal 25(OH)D levels, race, and subsequent asthma or recurrent wheeze in offspring: Secondary analyses from the Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 1423-1429.e1425.
836. Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, et al. Six-year follow-up of a trial of antenatal vitamin D for asthma reduction. *N Engl J Med* 2020; 382: 525-533.
837. Stratakis N, Roumeliotaki T, Oken E, et al. Fish and seafood consumption during pregnancy and the risk of asthma and allergic rhinitis in childhood: a pooled analysis of 18 European and US birth cohorts. *Int J*

- Epidemiol 2017; 46: 1465-1477.
838. Bisgaard H, Stokholm J, Chawes BL, et al. Fish oil-derived fatty acids in pregnancy and wheeze and asthma in offspring. *N Engl J Med* 2016; 375: 2530-2539.
 839. Azad MB, Coneys JG, Kozyrskyj AL, et al. Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 347: f6471.
 840. Celedon JC, Milton DK, Ramsey CD, et al. Exposure to dust mite allergen and endotoxin in early life and asthma and atopy in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 144-149.
 841. Lodge CJ, Lowe AJ, Gurrin LC, et al. House dust mite sensitization in toddlers predicts current wheeze at age 12 years. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 782-788.e789.
 842. Custovic A, Simpson BM, Simpson A, et al. Effect of environmental manipulation in pregnancy and early life on respiratory symptoms and atopy during first year of life: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 188-193.
 843. Perzanowski MS, Chew GL, Divjan A, et al. Cat ownership is a risk factor for the development of anti-cat IgE but not current wheeze at age 5 years in an inner-city cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1047-1052.
 844. Melen E, Wickman M, Nordvall SL, et al. Influence of early and current environmental exposure factors on sensitization and outcome of asthma in pre-school children. *Allergy* 2001; 56: 646-652.
 845. Takkouche B, Gonzalez-Barcala FJ, Etminan M, et al. Exposure to furry pets and the risk of asthma and allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy* 2008; 63: 857-864.
 846. Bufford JD, Gern JE. Early exposure to pets: good or bad? *Curr Allergy Asthma Rep* 2007; 7: 375-382.
 847. Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *JAMA* 2002; 288: 963-972.
 848. Lodrup Carlsen KC, Roll S, Carlsen KH, et al. Does pet ownership in infancy lead to asthma or allergy at school age? Pooled analysis of individual participant data from 11 European birth cohorts. *PloS one* 2012; 7: e43214.
 849. Pinot de Moira A, Strandberg-Larsen K, Bishop T, et al. Associations of early-life pet ownership with asthma and allergic sensitization: A meta-analysis of more than 77,000 children from the EU Child Cohort Network. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 150: 82-92.
 850. Quansah R, Jaakkola MS, Hugg TT, et al. Residential dampness and molds and the risk of developing asthma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2012; 7: e47526.
 851. Arshad SH, Bateman B, Matthews SM. Primary prevention of asthma and atopy during childhood by allergen avoidance in infancy: a randomised controlled study. *Thorax* 2003; 58: 489-493.
 852. Becker A, Watson W, Ferguson A, et al. The Canadian asthma primary prevention study: outcomes at 2 years of age. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 650-656.
 853. Schonberger HJAM, Dompeling E, Knottnerus JA, et al. The PREVASC study: the clinical effect of a multifaceted educational intervention to prevent childhood asthma. *Eur Respir J* 2005; 25: 660-670.
 854. van Schayck OCP, Maas T, Kaper J, et al. Is there any role for allergen avoidance in the primary prevention of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1323-1328.
 855. Chan-Yeung M, Ferguson A, Watson W, et al. The Canadian Childhood Asthma Primary Prevention Study: outcomes at 7 years of age. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 49-55.
 856. Scott M, Roberts G, Kurukulaaratchy RJ, et al. Multifaceted allergen avoidance during infancy reduces asthma during childhood with the effect persisting until age 18 years. *Thorax* 2012; 67: 1046-1051.
 857. Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, et al. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 529-538.e513.
 858. Wongtrakool C, Wang N, Hyde DM, et al. Prenatal nicotine exposure alters lung function and airway geometry through 7 nicotinic receptors. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2012; 46: 695-702.
 859. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2012; 129: 735-744.
 860. Bowatte G, Lodge C, Lowe AJ, et al. The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization: a systematic review and a meta-analysis of birth cohort studies. *Allergy* 2015; 70: 245-256.

861. Khreis H, Kelly C, Tate J, et al. Exposure to traffic-related air pollution and risk of development of childhood asthma: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int* 2017; 100: 1-31.
862. Achakulwisut P, Brauer M, Hystad P, et al. Global, national, and urban burdens of paediatric asthma incidence attributable to ambient NO₂ pollution: estimates from global datasets. *Lancet Planet Health* 2019; 3: e166-e178.
863. Hehua Z, Qing C, Shanyan G, et al. The impact of prenatal exposure to air pollution on childhood wheezing and asthma: A systematic review. *Environ Res* 2017; 159: 519-530.
864. Haahtela T, Holgate S, Pawankar R, et al. The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement. *World Allergy Organ* 2013; 6: 3.
865. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001; 358: 1129-1133.
866. Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002; 347: 869-877.
867. Karvonen AM, Hyvarinen A, Gehring U, et al. Exposure to microbial agents in house dust and wheezing, atopic dermatitis and atopic sensitization in early childhood: a birth cohort study in rural areas. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 1246-1256.
868. Huang L, Chen Q, Zhao Y, et al. Is elective cesarean section associated with a higher risk of asthma? A meta-analysis. *J Asthma* 2015; 52: 16-25.
869. Keag OE, Norman JE, Stock SJ. Long-term risks and benefits associated with cesarean delivery for mother, baby, and subsequent pregnancies: Systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2018; 15: e1002494.
870. Azad MB, Konya T, Maughan H, et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ* 2013; 185: 385-394.
871. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med* 2013; 368: 1791-1799.
872. Scheltema NM, Nibbelke EE, Pouw J, et al. Respiratory syncytial virus prevention and asthma in healthy preterm infants: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 257-264.
873. Baron R, Taye M, der Vaart IB, et al. The relationship of prenatal antibiotic exposure and infant antibiotic administration with childhood allergies: a systematic review. *BMC Pediatr* 2020; 20: 312.
874. Celedon JC, Fuhlbrigge A, Rifas-Shiman S, et al. Antibiotic use in the first year of life and asthma in early childhood. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1011-1016.
875. Cheelo M, Lodge CJ, Dharmage SC, et al. Paracetamol exposure in pregnancy and early childhood and development of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2015; 100: 81-89.
876. Eysers S, Weatherall M, Jefferies S, et al. Paracetamol in pregnancy and the risk of wheezing in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2011; 41: 482-489.
877. Flanigan C, Sheikh A, DunnGalvin A, et al. Prenatal maternal psychosocial stress and offspring's asthma and allergic disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2018; 48: 403-414.
878. Kozyrskyj AL, Mai XM, McGrath P, et al. Continued exposure to maternal distress in early life is associated with an increased risk of childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 142-147.
879. Xu S, Gilliland FD, Conti DV. Elucidation of causal direction between asthma and obesity: a bi-directional Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol* 2019.
880. Sun YQ, Brumpton BM, Langhammer A, et al. Adiposity and asthma in adults: a bidirectional Mendelian randomisation analysis of The HUNT Study. *Thorax* 2020; 75: 202-208.
881. Beasley R, Semprini A, Mitchell EA. Risk factors for asthma: is prevention possible? *Lancet* 2015; 386: 1075-1085.
882. Burgers J, Eccles M. Clinical guidelines as a tool for implementing change in patient care. Oxford: Butterworth- Heinemann; 2005.
883. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, et al. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* 1999; 318: 527-530.
884. The ADAPTE Collaboration. The ADAPTE process: resource toolkit for guideline adaptation. Version 2.0: Guideline International Network; 2009. Available from: <https://g-i-n.net/wp-content/uploads/2021/03/ADAPTE-Resource-toolkit-March-2010.pdf>.

885. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010; 182: E839-842.
886. Boulet LP, FitzGerald JM, Levy ML, et al. A guide to the translation of the Global Initiative for Asthma (GINA) strategy into improved care. *Eur Respir J* 2012; 39: 1220-1229.
887. Davis DA, Taylor-Vaisey A. Translating guidelines into practice. A systematic review of theoretic concepts, practical experience and research evidence in the adoption of clinical practice guidelines. *CMAJ* 1997; 157: 408-416.
888. Harrison MB, Legare F, Graham ID, et al. Adapting clinical practice guidelines to local context and assessing barriers to their use. *CMAJ* 2010; 182: E78-84.
889. Partridge MR. Translating research into practice: how are guidelines implemented? *Eur Respir J Suppl* 2003; 39: 23s-29s.
890. Baiardini I, Braido F, Bonini M, et al. Why do doctors and patients not follow guidelines? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 228-233.
891. Boulet LP, Becker A, Bowie D, et al. Implementing practice guidelines: a workshop on guidelines dissemination and implementation with a focus on asthma and COPD. *Can Respir J* 2006; 13 Suppl A: 5-47.
892. Franco R, Santos AC, do Nascimento HF, et al. Cost-effectiveness analysis of a state funded programme for control of severe asthma. *BMC Public Health* 2007; 7: 82.
893. Renzi PM, Ghezzi H, Goulet S, et al. Paper stamp checklist tool enhances asthma guidelines knowledge and implementation by primary care physicians. *Can Respir J* 2006; 13: 193-197.
894. Nkoy F, Fassl B, Stone B, et al. Improving pediatric asthma care and outcomes across multiple hospitals. *Pediatrics* 2015; 136: e1602-1610.
895. Cochrane Effective Practice and Organisation of Care (EPOC). Cochrane Effective Practice and Organisation of Care. 2013. Available from: <http://epoc.cochrane.org>.



请访问 GINA 网站 (www.ginasthma.org)

© 2023 全球哮喘倡议