

儿童支气管哮喘诊断和治疗的热点问题

陈强 代佳佳

(江西省儿童医院, 江西 南昌 330006)

[摘要] 儿童支气管哮喘是最常见的呼吸道慢性炎症性疾病。儿童喘息的分型、儿童哮喘的早期诊断及难点、儿童哮喘的个体化治疗、儿童哮喘的病情监测等是目前研究的热点问题。对儿童哮喘的早期诊断、个体化治疗、病情的监测是实现哮喘控制的关键。

[中国当代儿科杂志, 2013, 15(8): 601-603]

[关键词] 哮喘; 诊断; 治疗; 热点问题; 儿童

The focus problems of diagnosis and therapy in pediatric asthma

CHEN Qiang, DAI Jia-Jia. Department of Respiration, Jiangxi Children's Hospital, Nanchang 330006, China (Email: jx-cq@163.com)

Abstract: Childhood asthma is the most common chronic airway inflammation disease. The phenotypes of childhood wheezing, early diagnosis of asthma and the difficulties in diagnosis, tailor-made treatment and monitoring are focus problems at present. Early diagnosis, tailor-made treatment and dynamic monitoring are key strategies of asthma control.

[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(8): 601-603]

Key words: Asthma; Diagnosis; Therapy; Focus problem; Child

儿童支气管哮喘(以下简称哮喘)是儿童最常见的慢性呼吸系统疾病。近年来,人们对哮喘的认识越来越深入,防治药物不断增多,然而哮喘的发病率并没有下降。近期的一项研究发现仍有66%的哮喘患者有急性发作,26.8%的哮喘患者需急诊治疗,16.2%的哮喘患者需住院治疗,哮喘的控制现状依旧不容乐观^[1]。现就儿童哮喘的早期诊断、个体化治疗及病情的监测进行探讨。

1 儿童喘息的分型

由于喘息在学龄前儿童是非常常见的临床表现,非哮喘的儿童也会发生反复喘息,我国根据<5岁儿童喘息的临床表型和自然病程将其分成3种临床类型^[2]:(1)早期一过性喘息;(2)早期起病的持续性喘息(指3岁前起病);(3)迟发性喘息/哮喘。对于以上第1、2种类型的喘息只能通过回顾性分析才能做出诊断,故在早期无法将该类病人进行喘息分型。

2008年儿童哮喘诊治欧美共识报告将喘息分

为以下4种类型^[3]:(1)暂时性喘息:喘息发生于生后2~3年内,3岁后喘息症状消失。(2)非过敏性喘息:喘息的发生大部分是与病毒感染有关,学龄前后趋于缓解。(3)持续性喘息:喘息的发生与以下因素密切相关:①特异性体质(如湿疹、过敏性鼻炎、过敏性结膜炎及食物过敏等),嗜嗜酸性粒细胞或血清中总IgE增高;②婴幼儿期由sIgE介导的食物过敏及随后出现的对吸入性变异原过敏;③3岁前出现对吸入性过敏原敏感,尤其是常年高水平暴露于室内过敏原;④有哮喘的家族史。(4)严重的间歇性喘息:喘息发作不频繁,但发作时病情严重;很少发生呼吸道疾病以外的其他疾病。这种喘息分类更多地体现了对病毒感染或过敏因素的考量,可以指导临床更合理地治疗。

2 儿童哮喘的早期诊断及难点

儿童哮喘的第一次喘息发作80%以上儿童起始于3岁前,具有肺功能损害的持续性哮喘患者,

[收稿日期] 2013-06-05; [修回日期] 2013-07-08

[作者简介] 陈强,女,学士,主任医师,副院长。

其肺功能损害往往开始于学龄前期,因此从喘息的学龄前儿童中把可能发展为持续性哮喘的患儿识别出来进行有效早期干预是非常重要的。然而婴幼儿气道发育尚未成熟,在气道的生理、解剖及免疫等方面有其特殊性;在婴幼儿期引起喘息的疾病种类繁多,约有50%的3岁以下婴幼儿至少发生过一次喘息,而60%的喘息是暂时性的,并未发展为哮喘;喘息相关疾病的临床自然表型在婴幼儿期尚未充分显现;对哮喘诊断有一定帮助的辅助检查,如肺功能、气道激发试验、呼出气一氧化氮测定、诱导痰分析等在婴幼儿期受到设备条件和配合的限制,以上的种种原因增加了儿童哮喘早期诊断的困难。我国的哮喘指南中已取消了婴幼儿哮喘的诊断,而国外将3岁以下儿童哮喘单独列出^[4]。

对于3岁以下喘息儿童,哮喘预测指数是一项非常重要的预测工具:在过去1年喘息 ≥ 4 次,具有1项主要危险因素或2项次要危险因素表示哮喘预测指数阳性^[2]。主要危险因素包括:(1)父母有哮喘病史;(2)经医生诊断为特应性皮炎;(3)有吸入变应原致敏的依据。次要危险因素包括:(1)有食物变应原致敏依据;(2)外周血嗜酸性粒细胞 $\geq 4\%$;(3)与感冒无关的喘息。而改良哮喘预测指数阳性则强调在过去1年内喘息发作 ≥ 4 次,且至少有1次被医生确认的急性发作,次要危险指标中规定食入变应原为牛奶、鸡蛋或花生^[5]。对于哮喘预测指数阳性者,建议给予规范化抗哮喘药物治疗,能明显减轻学龄前儿童喘息发作的严重程度和缩短喘息时间。近期研究发现,哮喘预测指数仅有中等程度的预测能力^[6]。

3 儿童哮喘的个体化治疗

儿童哮喘是一种异质性综合征,与其说哮喘是一种疾病,不如说是一种由多种、独立的综合征重叠在一起的复合体^[7]。哮喘的定义包括症状、气道阻塞的参数、气道炎症、气道高反应的综合,但是对于哮喘患者来讲可能具有上述所有项,或仅有其中一项^[8]。在临床实践中,需针对不同的哮喘患者,选择合适的药物种类和剂量实现个体化治疗,实现哮喘控制的长期目标。个体化治疗体现在两个方面:一是针对某一个体哮喘进行分型并进行特异治疗,二是对同一个哮喘患者在不同的时期及根据哮喘病情严重程度采取不同的治疗措施,使用尽可能少的药物达到理想控制哮喘的目的。

3.1 依据表型进行个体化治疗

依据表型特异治疗是哮喘个体化治疗的体现。哮喘表型是指机体可观察到的哮喘的特征,是基因型及环境因素共同作用的结果,不同的表型只是哮喘综合征的一部分,而非独立的疾病^[7]。哮喘表型根据诱发因素不同,分为以下4种:(1)病毒诱发的哮喘:病毒是学龄前儿童(3~5岁)哮喘最主要的诱因,这部分患儿的症状与病毒感染密切相关,发病前常有感冒病史,发作间期完全正常。(2)运动诱发的哮喘:运动是引起支气管痉挛的最主要触发因素之一,50%~90%诊断为哮喘的患者同时有运动诱发性哮喘。然而有极少部分患者仅表现为运动诱发的哮喘,可以是学龄前儿童唯一的哮喘表型。对于哮喘患儿,在可耐受前提下进行适度的有氧运动有利于生长发育,而不应该完全限制哮喘儿童的运动。(3)过敏原诱发的哮喘:过敏原诱发的哮喘是大部分哮喘患者的表型,表现为对至少一种或以上的过敏原皮试或特异性免疫球蛋白IgE阳性,常在儿童时期发病,常伴有湿疹及变异性鼻炎等变异性疾病史及家族史。这部分哮喘患者发病可呈明显的季节性,最常见的过敏原有尘螨、花粉等。(4)持续性哮喘:这部分哮喘患者不能找到任何与疾病相关的致敏因素。吸入糖皮质激素(ICS)是过敏原诱发的哮喘首选的治疗药物,存在嗜酸性细胞性支气管炎、肺功能不佳、呼出气一氧化氮水平较高、外周血嗜酸性粒细胞计数较高、嗜酸性细胞阳离子蛋白较高、外周血IgE较高、甲酰胆碱PC20较低、阳性哮喘家族史或重症或症状频繁、病程2年以上者,ICS的治疗效果要好些^[9]。白三烯受体拮抗剂(LTRA)对于那些无法或不愿使用激素、病毒诱发性哮喘、运动诱发性哮喘、合并过敏性鼻炎、低龄(<10 岁)、病程较短、尿白三烯水平高、嗜酸性粒细胞半胱氨酸白三烯1受体表达下降($<60\%$)者,治疗反应好^[10]。短效 β_2 受体激动剂(SABA)是运动诱发哮喘的防治药物。

3.2 初始治疗前的评估

各表型哮喘在进行初始治疗前均应评估哮喘的严重程度,作为制定起始治疗方案的依据^[11]。哮喘的严重程度通过损伤情况(症状的出现频度及严重程度、功能受限)及危险因素(哮喘发作、肺功能恶化、药物不良反应)两方面进行综合评估^[12]。哮喘严重程度分级可分为间歇状态(可分为偶发的间歇哮喘发作及频发的间歇哮喘发作)、轻度持续、中度持续、重度持续。对于偶发的间歇哮喘发作患者,仅需在发作期给予短效 β_2 受

体激动剂(SABA)或在最初出现哮喘发作或上呼吸道感染征象时给予短疗程的白三烯受体拮抗剂(LTRA),以减轻哮喘症状。对于频发间歇性发作及轻度持续状态哮喘首选低剂量ICS或LTRA抗炎治疗。长效 β_2 受体激动剂(LABA)适用于中、重度哮喘的持续治疗及夜间哮喘、运动诱发的哮喘。对于中、重度哮喘持续推荐给予小剂量ICS+支气管扩张药物治疗或者增加ICS的剂量。LABA+ICS联合使用治疗哮喘,可减少高剂量使用ICS引起的不良反应,增加患者用药的依从性^[13]。

3.3 治疗过程中的再评估

在给予初始治疗1~3个月后需对治疗方案进行审核,根据有无急性发作,有无夜间觉醒等情况将病情控制情况分为以下三级:控制良好、控制不佳、未控制^[2]。对于控制良好的患者,继续给予原治疗方案不变,3个月后再考虑降级治疗。对于控制不佳的患儿,可考虑升级治疗,2~6周后再进行评估。对于未控制的患儿,可考虑口服激素治疗,2周后再评估,以期达到以最低剂量的药物达到最佳控制的目的。

4 儿童哮喘的病情监测

哮喘是一种慢性变态反应性炎症,即使没有临床症状,炎症依然存在,监测、评估气道炎症应作为哮喘管理的重要内容,能够评估哮喘的严重程度及预测哮喘的急性发作等^[14]。目前评价气道炎症的方法包括有创性检查及无创性检测等。有创性气道炎症检测方法包括:经纤支镜支气管黏膜活检、支气管肺泡灌洗、手术切除标本等,由于其具有创伤性,在临床上的使用受到一定的限制。肺功能、诱导痰中嗜酸性粒细胞检测、呼出气一氧化氮测定等方法作为无创性检测气道炎症的方法,有助于评估哮喘的控制水平及制定最佳的哮喘治疗方案。对于所有反复喘息怀疑哮喘的儿童,过敏原的检测及血清变应原特异性IgE测定应作为常规检测方法以了解患者的过敏状态,吸入变应原致敏被认为是儿童发展为持续性哮喘的主要危险因素。早期进行过敏原检测可为特异性的免疫治疗、减少哮喘发作或有效控制哮喘发作提供依据^[15]。

总之,哮喘作为一种气道慢性炎症性疾病,治疗应该是长期的过程,需患者及医生长期配合。哮喘的防治目标是达到并维持最佳控制状态。选择合适的药物进行个体化治疗是实现哮喘控制目

标的关键所在。对哮喘患者进行病情监测可为控制哮喘的发作及制定最佳治疗方案提供依据。

[参 考 文 献]

- [1] Zhao J, He Q, Zhang G, Chen Q, Bai J, Huang Y, et al. Status of asthma control in children and the effect of parents' knowledge, attitude, and practice (KAP) in China: a multicenter study[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2012, 109(3): 190-194.
- [2] 中华医学会儿科分会呼吸学组. 儿童支气管诊断与防治指南[J]. *中华儿科杂志*, 2008, 46(10): 745-753.
- [3] Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Gotz M, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report[J]. *Allergy*, 2008, 63(1): 5-34.
- [4] Nishimuta T, Kondo N, Hamasaki Y, Morikawa A, Nishima S. Japanese guideline for childhood asthma[J]. *Allergol Int*, 2011, 60(2): 147-169.
- [5] Bacharier LB, Guilbert TW. Diagnosis and management of early asthma in preschool-aged children[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 130(2): 287-296.
- [6] Leonardi NA, Spycher BD, Strippoli MP, Frey U, Silverman M, Kuehni CE. Validation of the Asthma Predictive Index and comparison with simpler clinical prediction rules[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(6): 1466-1472.
- [7] Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes [J]. *Lancet*, 2006, 368(9537): 804-813.
- [8] Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control[J]. *Eur Respir J*, 2008, 32(3): 545-554.
- [9] Knuffman JE, Sorkness CA, Lemanske RF Jr, Mauger DT, Boehmer SJ, Martinez FD, et al. Phenotypic predictors of long-term response to inhaled corticosteroid and leukotriene modifier therapies in pediatric asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 123(2): 411-416.
- [10] Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, Custovic A, Gern J, Lemanske R, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma[J]. *Allergy*, 2012, 67(8): 976-997.
- [11] StoLoff SW. Asthma management and prevention: current perspectives[J]. *Clin Cornerstone*, 2008, 8(4): 26-43.
- [12] National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 120(5 Suppl): S94-S138.
- [13] Lemanske RF Jr, Mauger DT, Sorkness CA, Jackson DJ, Boehmer SJ, Martinez FD, et al. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(11): 975-985.
- [14] Singer F, Luchsinger I, Inci D, Knauer N, Latzin P, Wildhaber JH, et al. Exhaled nitric oxide in symptomatic children at preschool age predicts later asthma[J]. *Allergy*, 2013, 68(4): 531-538.
- [15] Kwong KY, Eghrari-Sabet JS, Mendoza GR, Platts-Mills T, Horn R. The benefits of specific immunoglobulin E testing in the primary care setting[J]. *Am J Manag Care*, 2011, 17(Suppl 17): S447-S459.

(本文编辑: 邓芳明)