

我国儿童哮喘诊治现状和思考

洪建国

上海交通大学附属第一人民医院 儿内科(上海 200080)

【摘要】 近几十年来,我国儿童哮喘患病率总体呈上升趋势,哮喘的诊治水平虽然也有了明显提高,但是目前我国儿童哮喘的总体控制水平尚未达到理想水平,其原因主要涉及:过高的社会压力等因素导致临床医生对儿童哮喘的准确诊断仍存不足;临床医师对环境污染等可能影响儿童哮喘患病率上升和哮喘控制不良的可控因素的认识不足;临床哮喘治疗的规范化程度有待进一步提高。因此,临床医生应提高对儿童哮喘的认识,根据指南制定治疗方案,不断提高儿童哮喘的临床管理水平。

【关键词】 儿童 哮喘 管理

Review of and Reflections on the Current Status of Childhood Asthma Diagnosis and Treatment in China HONG Jian-guo. Department of Pediatrics, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China

【Abstract】 Over the last decades, the overall prevalence of childhood asthma in China has been on the rise, and the level of diagnosis and treatment of asthma has also shown significant improvement. However, the overall control of childhood asthma in China has not yet reached the ideal level. The main causes are as follows: due to high social pressure and other factors, the accurate diagnosis of childhood asthma by clinicians is still insufficient; clinicians do not have sufficient understanding of environmental pollution and other controllable factors that may affect the rising prevalence of childhood asthma and poor asthma control; the standardization of clinical asthma treatment needs to be further improved. Clinicians should improve their understanding of childhood asthma, formulate therapeutic regimes based on the guidelines, and constantly improve the management of childhood asthma.

【Key words】 Childhood Asthma Management

儿童哮喘是儿童最常见的慢性呼吸道疾病,严重影响儿童的身心健康,并造成极大的社会负担。数十年来,经过几代儿科医师的不断努力,我国儿童哮喘的诊治水平已有了很大的提高,但是不可否认的是,我国儿童哮喘的诊治仍然面临不小的挑战^[1]。

1 我国儿童哮喘的总体患病趋势和疾病负担尚待明确

我国在1990年开始启动了全国性城市儿童哮喘流行病学调查(每10年1次),结果显示,自1990年至2010年的20年间,我国城市儿童哮喘的患病率呈显著上升趋势,2010年第3次调查的结果显示,城市儿童累积哮喘患病率为3.02%^[2]。如果粗略的根据最近发布的第7次全国人口普查数据估算,就会得出目前我国0~14岁儿童哮喘的患病人数达810余万的结论。但是在确认这个数据时,我们至少应该认清以下事实:首先是已知儿童哮喘的患病率存在明显的地域差异;其次是已完成的流行病学调查并未纳入广大农村地区的儿童,因此并不能真正代表全中国儿童哮喘的疾病负担;更重要的是,在最近的几十年间,我国国民经济水平有了显著的提高,同时儿童喘息性疾病的诊治水平也有了相应的提高,我们不能低估其对儿童哮喘患病率的影响。近年我国部分地区完成的儿童

哮喘流行病学研究揭示,随着社会经济水平的提高,尤其是室内环境的改变,如生物燃料使用率的下降和居住条件的改善等,儿童哮喘的患病率有了明显下降^[3]。

在国际上,部分国家儿童哮喘的患病率已达到了一个相对平坦期,个别国家甚至呈现出下降趋势。最近英国发表的一项纳入了100多万学龄前儿童的队列研究颇有启示意义,该研究发现从2007年至2017年的10年间,英国学龄前儿童总体喘息的发生率呈上升趋势,但是同期医生诊断的儿童哮喘患病率却呈下降趋势^[4],提示虽然学龄前儿童喘息的发生率总体呈上升趋势,但是通过适当的早期干预,有可能降低儿童哮喘的患病率。我们期待着第4次全国儿童哮喘流行病学调查能早日完成,以提供一个更全面完整的我国儿童哮喘患病率现状和疾病负担,为完善儿童哮喘防治策略提供基础数据。

2 我国儿童哮喘的诊断水平亟待提高

目前儿童哮喘的诊断主要基于临床特征和可逆性气流受限的证据,但是对于学龄前儿童,由于难以获得可逆性气流受限的客观数据,增加了哮喘的诊断难度。根据2010年第3次流行病学调查的结果,约有30%的城市儿童哮喘未能得到及时诊断^[2],这就需要我们进一步加强各级医生的培训,提高对现有儿童哮喘诊治指南^[5]的认识水

平。在最近发表的儿童哮喘规范化诊治建议中,进一步强调了抗哮喘药物治疗效应评估在儿童哮喘诊断中的重要性,并列出了儿童哮喘临床实践诊断流程图,提出对于严重和反复喘息的高危儿童可以采用1~2个月的尝试性抗哮喘治疗和评估策略,以提高儿童哮喘的诊断率^[6]。同时临床医生应该注意到,目前我国社会和家庭对于哮喘的总体认识尚显不足,有关哮喘知识的了解不深,家长往往难以接受其孩子被诊断为“哮喘”的事实,无形中给儿科医生在确定哮喘诊断时造成了一定的压力,即所谓的“首诊压力”^[1],此现象在基层全科医生和非儿童呼吸专科医生中更为常见。因此我们要加大科普教育力度,提高社会和家庭对儿童哮喘的认知水平,认识到儿童哮喘是可治、可控的,大多数哮喘儿童通过早期干预和规范化管理,完全有可能达到良好临床控制。

导致儿童哮喘诊断不足的另一重要原因是目前对于儿童哮喘的定义尚存在一定的差异,从最近一篇纳入了67项儿童出生队列研究的系统分析中就可以看出,各项研究采用的儿童哮喘定义存在着很大的差异,使得很难进行各研究结果间的比较^[7]。几年前加拿大儿科学会提出了5岁以下儿童哮喘诊断建议^[8],但是并未被儿科学界的医师们广泛接受。我国学者对此进行了多年探索,在我国前辈学者提出的的儿童哮喘诊断评分基础上,对6岁以下儿童哮喘诊断评分系统的建立进行了有益的探讨^[9],希望能尽快完成相关的临床验证,明确该诊断评分系统的实际临床价值。

3 要重视环境对儿童哮喘的影响

儿童哮喘患病率短期内呈显著上升的趋势,显然难以单用遗传特性的变化来解释,不良的室内外环境因素已被公认是影响儿童哮喘发生和发展的重要因素^[10]。欧洲多国大样本儿童群体研究揭示,如果大气质量能够达到世界卫生组织(WHO)的标准,可以有效预防儿童哮喘的发生。以细颗粒物(PM_{2.5})为例,如果大气中PM_{2.5}的水平能够达到WHO制定的标准,每年可以预防66 567例儿童哮喘的发生(占总儿童哮喘患者的11%)^[11]。美国南加州从1993年至2014年,通过改善大气质量,使大气中二氧化氮(NO₂)和PM_{2.5}的水平下降,伴随而来的是儿童哮喘的患病率显著下降^[12]。我国北方地区的回顾性研究得出了相似的结果,提出生命早期的不良环境因素与儿童期哮喘等过敏性疾病的发生存在关联性^[13]。不良环境不但与儿童哮喘的发生密切相关,也影响到儿童哮喘的控制^[14]。但是目前国内以儿科医生主导进行的环境与儿童哮喘的相关研究并不多,儿科医生应该扩大视野,联合其他相关

学科的学者,进行环境干预与儿童哮喘早期预防模式的研究,降低儿童哮喘等过敏性疾病发生率和改善疾病的控制率。

最近上海完成的儿童哮喘急性发作的相关因素研究显示,儿童哮喘的急性发作与大气中的污染物密切相关^[15]。对于哮喘个体而言,室内环境的干预更具有可操作性。最近更新的多项国际哮喘防治指南都强调了室内环境干预在哮喘防治中的重要性,指出改善室内环境,包括降低室内过敏原和有害物质水平可有利于儿童哮喘的控制^[16]。我们应用普通商用室内空气净化器对哮喘儿童的家庭进行了室内环境干预研究,初步结果显示,短期使用空气净化器可以显著降低室内PM_{2.5}的水平^[17],可使哮喘儿童的小气道功能得到一定程度的改善^[18]。

4 准确评估儿童哮喘控制水平

儿童哮喘控制水平的准确评估是哮喘管理的关键,儿童(尤其是幼儿)往往难以完成肺通气功能等可逆性气流受限的客观评估,因此儿童哮喘控制水平的评估主要基于临床特征。我国儿童哮喘指南中列出了不同年龄儿童哮喘的临床评估表^[5]。但在临床实践中部分医生对该表格的理解尚存在一定偏差,导致评估不准确,影响儿童哮喘的控制水平。儿童哮喘控制临床评估表是用于回顾过去4周的病情,其中任一一周的症状达到任何一项评判指标,即可归于该级控制状态。

为了尽量避免不同个体间的评估差异,最近发表的儿童哮喘规范化诊治建议强调了量化的定性哮喘问卷评估的临床价值,如哮喘控制测试(asthma control test, ACT)/儿童哮喘控制测试(childhood asthma control test, C-ACT)和儿童呼吸和哮喘控制测试(test for respiratory and asthma control in kids, TRACK)等^[5]。使用这些评估问卷时进行动态评估的临床意义更强,当前后两次评分的差值达到一定程度,如ACT和C-ACT前后两次评分的差值达到3分以上,和TRACK评分前后两次评分的差值达到10分以上,提示该患者的哮喘控制水平发生了明显的变化,可能需要对哮喘治疗方案进行适当调整。

在临床实践中抗哮喘药物治疗的有效性,是确定儿童哮喘诊断和评估疾病严重度的有效手段,但是在以往的哮喘诊治指南中并未对儿童哮喘控制治疗的评估周期给出一致的推荐建议,我国儿童哮喘规范化诊治建议及全球哮喘防治倡议(the global initiative for asthma, GINA)^[19]等国际哮喘防治指南中都明确提出,在儿童哮喘控制治疗后的4~6周进行临床治疗效应的评估,有助于确定哮喘的诊断和控制水平。

5 儿童哮喘治疗药物的合理使用

儿童哮喘规范化治疗的程度已有明显提高,比较第2次和第3次城市儿童哮喘流行病学调查的结果,10年间吸入激素(ICS)的使用率提高了60%以上,全身激素的使用率降低了近50%,但还是有约1/3的儿童哮喘患者并未使用ICS^[2]。对于任何类型的哮喘患者都可能通过使用含ICS的治疗方案而获得明显的临床疗效,即使在非频繁发作的哮喘儿童,低剂量ICS可使严重发作和哮喘死亡风险减半。全国性儿科哮喘门诊调研显示,有近20%的城市儿童哮喘尚未达到良好控制,同时却有近1/4的哮喘儿童使用了3种以上的哮喘控制药物,远高于实际临床中儿童重症哮喘患者的占比^[20],提示目前儿童哮喘的治疗中存在治疗不足和治疗过度并存的现象。

ICS是目前作用靶点最广、效应最强的哮喘治疗药物,其临床地位在最近几年有了进一步的提高,不仅作为首选长期控制药物,也是使用速效支气管舒张剂(short-acting beta agonist, SABA)缓解哮喘症状时的联合用药^[6]。作为长期控制治疗,大多数患者规律使用低中剂量的ICS,即可获得良好临床疗效^[5]。由于目前包括ICS在内的吸入药物进入肺部后基本以原型进入体内,随着ICS使用剂量的增加,发生ICS相关的全身不良反应的风险就会增加^[21],因此高剂量ICS仅用于重症哮喘,并需及时评估和适时调整剂量,短期强化治疗时间以1~2周为宜^[6]。SABA作为缓解症状的药物,用于哮喘急性发作,应严格按需使用。GINA特别强调,过度使用SABA是哮喘严重发作,甚至哮喘死亡的独立危险因素^[19]。

近年的研究显示,ICS-福莫特罗控制和缓解治疗(maintenance and reliever therapy, MART)可获得良好的临床效应,在高风险患者中,与相同剂量ICS-长效支气管舒张剂(long-acting beta-agonist, LABA)相比,ICS-福莫特罗MART可降低32%的严重发作风险。对于儿童而言,使用ICS-福莫特罗MART的另一个获益是,与每日使用更高剂量ICS相比,可以降低ICS对生长抑制等不良影响。新版GINA的治疗方案中已将ICS-福莫特罗MART推荐应用于6岁及以上儿童哮喘的治疗,此治疗方案尤其适用于1年内曾有严重发作的患者,可以显著降低哮喘发作的风险^[19]。使用MART方案,对临床医生有更高的要求,要详细告知患者/家长具体实施步骤,并制定个体化哮喘行动计划。实际使用时要注意福莫特罗每日使用的最高限量:6~12岁儿童每天使用最多不超过8剂(36 μg),>12岁儿童每天使用最多不超过12剂(54 μg)^[16]。但在使用ICS-沙美特罗作为维持治疗的患者中,不能将ICS-福莫特罗

作为缓解治疗药物。

对于使用低剂量ICS-LABA治疗哮喘控制不佳的患者,建议加用附加药物联合治疗,目前主要附加药物是生物制剂和长效抗胆碱能药物(LAMA)。多项研究表明,对于严重哮喘患者,有针对性的附加生物制剂,可降低30%~50%的严重发作率。目前国内有抗IgE单克隆抗体(奥马珠单抗)可用于6岁及以上儿童,总体临床疗效良好,患者的接受程度高,未发现显著的药物安全性问题。

近年国外完成了多项LAMA在儿科临床中应用的研究,确认了该药在儿科使用的临床安全性。对于大多数使用ICS-LABA哮喘控制不良者,加用LAMA可能获益,有利于改善哮喘控制和患者的生命质量。具体使用方法是每晚使用5 μg噻托溴铵软雾剂,该剂型药物的吸入装置系主动释雾,操作方便,使用年龄更广,已被推荐为用于6岁及以上儿童哮喘治疗的重要附加药物之一。

过敏与儿童哮喘的发生和发展密切相关,变应原特异性免疫治疗(allergen-specific immunotherapy, AIT)是目前为止唯一有可能改变哮喘进程的治疗手段。虽然AIT已有百多年的历史,但是由于制剂的特殊性、给药方法和疗程等原因,在一定程度上限制了AIT在儿童哮喘治疗中的应用。随着AIT制剂的优化和临床证据的积累,近年AIT在儿科哮喘中的治疗地位得到了明显的提升,最新的哮喘指南都指出在致敏变应原确定,并证明患者的症状与该变应原接触相关联的前提下,AIT可以作为5岁以上轻-中度过敏性哮喘儿童的一种辅助附加治疗手段^[16]。儿童哮喘使用AIT的注意要点包括,不应将AIT作为儿童哮喘的初始治疗,在AIT治疗过程中出现哮喘症状时,在密切观察的基础上仅作维持剂量治疗或降级治疗,特别强调的是不宜将AIT应用于症状未得到控制的重症哮喘患者。

目前我国儿童哮喘的诊治仍然面临着不小挑战,儿童哮喘的整体疾病负担尚待进一步明确,需加强多层次继续教育及卫生宣教,以提高整个社会对儿童哮喘的正确认识^[22],要重视环境对儿童哮喘的不良影响,通过制定有效的环境控制策略,降低儿童哮喘的疾病负担。临床实践中要遵循相关指南和诊治规范的原则,提高儿童哮喘诊断的准确率,合理使用治疗药物,不断提高儿童哮喘的诊治水平。

* * *

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] 陆权,洪建国.儿童呼吸道感染性疾病和哮喘诊治的挑战. *中华儿科学*

- 志, 2021, 59(1): 3-5.
- [2] 全国儿科哮喘协作组, 中国疾病预防控制中心环境与健康相关产品安全所. 第三次中国城市儿童哮喘流行病学调查. *中华儿科杂志*, 2013, 51(10): 729-735.
 - [3] CAO S, WEN D, LI S, *et al.* Changes in children's asthma prevalence over two decades in Lanzhou: effects of socioeconomic, parental and household factors. *J Thorac Dis*, 2020, 12(10): 6365-6378.
 - [4] BLOOM C I, FRANKLIN C, BUSH A, *et al.* Burden of preschool wheeze and progression to asthma in the UK: Population-based cohort 2007 to 2017. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(5): 1949-1958.
 - [5] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版). *中华儿科杂志*, 2016, 54(3): 167-181.
 - [6] 中华儿科杂志编辑委员会, 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中国医师协会儿科医师分会儿童呼吸专业委员会. 儿童支气管哮喘规范化诊治建议(2020年版). *中华儿科杂志*, 2020, 58(9): 708-717.
 - [7] DUBOVYI A, CHELIMO C, SCHIERDING W, *et al.* A systematic review of asthma case definitions in 67 birth cohort studies. *Paediatr Respir Rev*, 2021, 37: 89-98.
 - [8] DUCHARME F M, DELL S D, RADHAKRISHNAN D, *et al.* Diagnosis and management of asthma in preschoolers: A Canadian Thoracic Society and Canadian Paediatric Society position paper. *Paediatr Child Health*, 2015, 20(7): 353-71.
 - [9] 中华医学会变态反应分会儿童过敏和哮喘学组, 中华医学会儿科学分会呼吸学组哮喘协作组, 《中国实用儿科杂志》编辑委员会. 建立中国6岁以下儿童哮喘诊断标准的探讨. *中国实用儿科杂志*, 2018, 33(11): 870-876.
 - [10] European Respiratory Society position statement on asthma and the environment. [2021-05-07]. <https://mk0ersnetorgsavg5whs.kinstacdn.com/wp-content/uploads/2021/04/ERS-position-statement-on-asthma-and-the-environment-5-May-2021.pdf>.
 - [11] KHREIS H, CIRACH M, MUELLER N, *et al.* Outdoor air pollution and the burden of childhood asthma across Europe. *Eur Respir J*, 2019, 54(4): 1802194.
 - [12] GARCIA E, BERHANE K T, ISLAM T, *et al.* Association of changes in air quality with incident asthma in children in California, 1993-2014. *JAMA*, 2019, 321(19): 1906-1915.
 - [13] NORBÄCK D, ZHANG X, TIAN L, *et al.* Prenatal and perinatal home environment and reported onset of wheeze, rhinitis and eczema symptoms in preschool children in Northern China. *Sci Total Environ*, 2021, 774: 145700[2021-07-20]. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.145700>.
 - [14] ZHU Y, ZHONG T, GE D, *et al.* Multi-factor analysis of single-center asthma control in Xiamen, China. *Front Pediatr*, 2019, 7: 498[2021-05-22]. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00498>.
 - [15] LIU L, LIU C, CHEN R, *et al.* Associations of short-term exposure to air pollution and emergency department visits for pediatric asthma in Shanghai, China. *Chemosphere*, 2021, 263: 127856[2021-05-22]. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.127856>.
 - [16] Expert Panel Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) administered and coordinated National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee (NAEPCC), CLOUTIER M M, BAPTIST A P, *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(6): 1217-1270.
 - [17] CUI X, LI Z, TENG Y, *et al.* Association between bedroom particulate matter filtration and changes in airway pathophysiology in children with asthma. *JAMA Pediatr*, 2020, 174(6): 533-542.
 - [18] HE L, LI Z, TENG Y, *et al.* Associations of personal exposure to air pollutants with airway mechanics in children with asthma. *Environ Int*, 2020, 138: 105647[2021-05-22]. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105647>.
 - [19] Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2021. [2021-05-22]. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>.
 - [20] XIANG L, ZHAO J, ZHENG Y, *et al.* Uncontrolled asthma and its risk factors in Chinese children: A cross-sectional observational study. *J Asthma*, 2016, 53(7): 699-706.
 - [21] 吴嘉婴, 周小建, 洪建国. 重视儿童吸入糖皮质激素的合理使用. *临床儿科杂志*, 2021, 39(6): 401-404.
 - [22] SZEFLER S J, FITZGERALD D A, ADACHI Y, *et al.* A worldwide charter for all children with asthma. *Pediatr Pulmonol*, 2020, 55(5): 1282-1292.

(2021-05-30收稿, 2021-07-14修回)

编辑 吕 熙