

儿童支气管哮喘规范化诊治建议 (2020 年版)

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

通信作者:洪建国,上海交通大学附属第一人民医院儿内科 200080, Email:

hongjianguo@hotmail.com

Recommendations for diagnosis and management of bronchial asthma in children (2020)

The Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics; the Subspecialty Group of Respiratory Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; the Children's Respiratory Professional Committee, the Society of Pediatrics of Chinese Medical Doctor Association

Corresponding author: Hong Jianguo, Department of Pediatrics, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China, Email: hongjianguo@hotmail.com

【摘要】 哮喘是儿童期最常见的呼吸道慢性疾病,国内患病率呈持续上升趋势,疾病负担严重。近年来,虽然我国儿童哮喘诊治已取得较大进展,但诊断率和控制率仍不尽如人意。为提高儿科医师哮喘诊断和规范化管理水平,增强疾病早期管理意识,本文参照近年来国内外最新发表的哮喘诊治指南及共识,纳入近期循证医学证据,结合国内儿童哮喘的临床诊治经验及研究数据,对儿童哮喘规范化诊治提出建议,有助于提高哮喘的临床管理水平。

DOI:10.3760/cma.j.cn112140-20200604-00578

支气管哮喘(以下简称哮喘)是儿童期最常见的慢性呼吸系统疾病,近期国内成人哮喘问卷调查显示,我国 20 岁及以上人群哮喘现患率已达 4.2%^[1],远超以往预估值。据此推测,我国儿童哮喘的患病情况有可能高于目前的预期水平。当前我国儿科哮喘的诊治虽已取得较大进展^[2],但仍有约 30% 的城市儿童哮喘未能得到及时诊断^[3],并有 20% 以上的儿童哮喘未达到良好控制^[4]。早期诊断、规范化管理和早期干预是提高儿童哮喘控制水平和改善预后的重要手段。因此,如何提高哮喘诊断和规范化管理水平,已成为广大医师及卫生管理相关人员关注的重点。

鉴于此,参照近年来国内外最新发表的哮喘诊治指南及共识,纳入近期循证医学证据,结合国内儿童哮喘的临床诊治经验及研究数据,在“儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)”(以下简称指南)的基础上^[5],对儿童哮喘规范化诊治提出建议,以期为临床医生更好地管理儿童哮喘提供帮助。本建议重点列出了需与儿童哮喘鉴别的常见疾病特点;对指南中哮喘诊断和监测的客观指标评估给出了更具体的建议;增加了难治性和重症哮喘

的诊治流程;以列表的形式细化了哮喘分级治疗方案的选择和降级治疗的具体路径;进一步强调了医患沟通和患儿教育的重要性。真诚希望广大医师在临床实践中多积累经验,针对本建议的内容、形式、指导性、实用性等方面积极反馈建议和意见,为未来编写出更适用于我国临床实践特点的儿童哮喘诊疗指南提供参考,共同推进儿科医疗服务体系的规范化建设。

一、概述

1. 定义:哮喘是一种以慢性气道炎症和气道高反应性为特征的异质性疾病,以反复发作的喘息、咳嗽、气促、胸闷为主要临床表现,常在夜间和(或)凌晨发作或加剧。呼吸道症状的具体表现形式和严重程度具有随时间而变化的特点,并常伴有可逆性呼气气流受限和阻塞性通气功能障碍^[5]。

2. 发病机制及危险因素:哮喘的发病机制尚未完全明确,目前主要认为,免疫机制、神经调节机制和遗传机制等多种机制共同参与了气道炎症的启动、慢性炎症持续过程及气道重塑。影响儿童哮喘发生、发展和发作严重程度的危险因素较为复杂(表 1)。在众多危险因素中,要进一步关注环境污染物,

尤其是细颗粒物(particular matter, PM)_{2.5}对儿童呼吸健康的多重负面影响,环境污染物可加重哮喘儿童症状,增加哮喘急性发作和住院风险^[6-9]。有研究指出,全球 13% 儿童哮喘的发生可能与交通相关的空气污染有关^[10]。一项 Meta 分析的结果表明,肥胖可能是儿童哮喘和喘息发生的重要危险因素^[11]。

表 1 影响儿童哮喘发生、发展和发作严重程度的相关因素

危险因素	影响结果
存在个人过敏史	增加哮喘发病风险 ^[12-15]
存在哮喘家族史	增加哮喘发病风险 ^[13-14]
存在特应性皮炎和(或)过敏性鼻炎	增加哮喘发病风险 ^[16]
有喘息史,IgE 水平升高	增加哮喘发病风险 ^[16]
PM _{2.5} , NO ₂ , SO ₂	降低肺功能和增加发病风险 ^[7-8]
黑炭	增加哮喘住院风险 ^[7,9]
烟雾	增加哮喘发病和发作风险 ^[16]
急性上呼吸道感染	增加哮喘发作风险 ^[12-14]
肥胖	增加哮喘发病和喘息的风险 ^[11]

注:PM_{2.5}为直径小于或等于 2.5 μm 的颗粒物;NO₂为二氧化氮;SO₂为二氧化硫

二、哮喘的诊断和鉴别诊断

(一)诊断

儿童哮喘的诊断主要依赖于临床表现和可逆性气流受限的证据,并排除可能引起相关症状的其他疾病,哮喘的临床诊断流程如图 1 所示^[17],具体诊断标准可参考指南^[5]。目前儿科临床中存在的诊断不足和诊断过度的现象应引起重视^[3,18]。哮喘临床诊断基于详细询问现病史、特应性疾病史、家族过敏史,并结合临床症状及体检结果^[18]。可逆性呼气气流受限的客观依据有利于提升诊断的准确性,如抗哮喘治疗 4~8 周无明显疗效,在升级用药强度前,需作进一步诊断评估^[5]。

(二)6 岁以下儿童哮喘高危患儿的早期识别

6 岁以下儿童哮喘的诊断仍是一个具有挑战性的临床问题。目前国外多使用哮喘危险因素预测模型判断喘息儿童发生哮喘的概率。如改良哮喘预测指数(modified asthma predictive index, mAPI),适

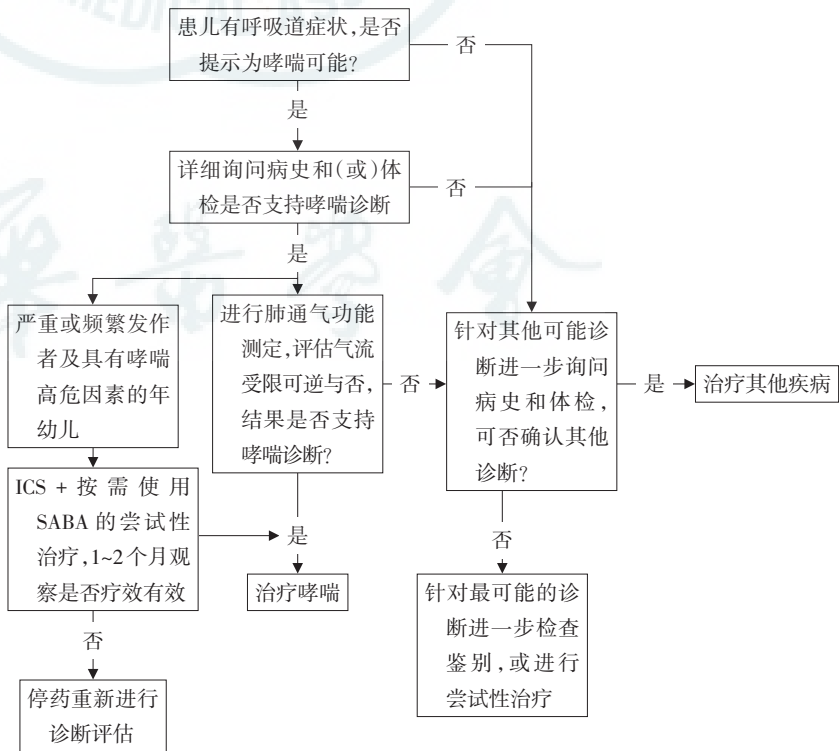
用于过去 1 年发生过 ≥4 次反复喘息 ≤3 岁幼儿,预测其学龄期发生哮喘的风险。但是现有预测模型都存在一定局限性,普适性不强,临床仍需更简单、无创、高灵敏度的模型^[19]。

我国儿科医师通过建立风险预测模型并结合临床经验,对建立 6 岁以下儿童哮喘诊断评分系统进行了初步探索^[16,20],其中主要指标是喘息发作频率(累计 ≥4 次)和可逆性气流受限的证据^[21]。该模型需通过多中心、大样本量的前瞻性研究,进一步验证和优化。提示儿童哮喘可能的主要临床特征包括:喘息发作频度;运动相关的喘息和咳嗽;夜间或固定时间的非特异性咳嗽;相关症状持续至 3 岁;抗哮喘治疗有效,停药后反复^[5,22]。家族过敏史、个人过敏性疾病史和早期变应原致敏是儿童哮喘发生的危险因素。

(三)鉴别诊断

在作出儿童哮喘的诊断之前,须排除其他可引起反复咳嗽和(或)喘息的疾病(表 2)^[23]。

在儿童哮喘的诊断过程中,要注意共存疾病的识别。国外有报道原发纤毛功能障碍、囊性纤维化以及某些自身炎症性疾病可与哮喘并存^[24],国内学者已注意到部分患儿也存在这种情况,其哮喘可表现为难治和(或)重症。原发纤毛功能障碍和囊性纤



注:ICS为吸入糖皮质激素;SABA为短效β₂受体激动剂

图 1 儿童支气管哮喘临床实践诊断流程图

表2 常见儿童反复咳嗽和喘息相关疾病的鉴别诊断

疾病	临床特征
反复病毒性呼吸道感染	反复咳嗽;流鼻涕(通常<10 d);感染时伴轻度喘息;两次感染之间无症状
胃食管反流病	进食时或餐后咳嗽;反复肺部感染;特别是在大量进食后容易呕吐
异物吸入	在进食或玩耍期间剧烈咳嗽和(或)喘鸣;反复肺部感染和咳嗽;局部肺部体征
迁延性细菌性支气管炎	持续湿性咳嗽;抗菌药物治疗可有效,抗哮喘药物治疗无效
气管软化	哭吵、进食时或上呼吸道感染期间有单音调哮鸣音,可伴有双相喘鸣;剧烈咳嗽;自出生后经常出现症状
闭塞性细支气管炎	急性感染或肺损伤后出现慢性咳嗽、喘息和呼吸困难,运动不耐受
肺结核	咳嗽伴低热、食欲不振、消瘦、盗汗;对常用抗菌药物治疗无反应;淋巴结肿大;有肺结核接触史
先天性心脏病	心脏杂音;哭吵、运动和进食时可有发绀;生长发育异常;声音嘶哑;心动过速;呼吸急促或肝肿大;可有吸人性喘鸣
囊性纤维化	出生后不久就开始咳嗽;反复肺部感染;生长发育异常(吸收不良);可见杵状指(趾),及大量松散油腻的粪便
原发性纤毛运动障碍	咳嗽;反复肺部轻度感染;耳部慢性感染和脓性鼻涕;对哮喘治疗药物反应差;50%的儿童有内脏转位
血管环	往往存在持续性呼吸音异常或单音调哮鸣音,或吸人性喘鸣;症状严重者可出现喂养困难和呼吸困难
支气管肺发育不良	主要见于早产婴儿;出生体重低;出生时呼吸困难;需要长时间机械通气或吸氧
免疫缺陷病	反复发热和感染(包括非呼吸系统疾病);生长发育异常

维化患儿多合并有鼻窦炎,因此对于呼吸道感染后哮喘重度发作或者呈难治性哮喘患儿,或者哮喘合并鼻窦炎的患儿,不仅应对这些疾病进行鉴别诊断,也应考虑是否有这些疾病并存。此外,变应性支气管肺曲霉菌病、嗜酸性细胞性多血管炎多以喘息为首发,且多表现为难治或重症哮喘,故对于难治和重症哮喘患儿,也应考虑到是否存在这两种疾病。

(四)辅助检查

1. 肺通气功能检测:是诊断哮喘的重要手段,也是评估哮喘控制水平和病情严重程度的重要依据。全球哮喘防治倡议(Global Initiative for Asthma, GINA)强调,对于所有适龄儿童(通常为5岁及以上能按要求完成肺通气功能检测的儿童)在哮喘诊断及开始控制治疗前,应进行肺通气功能检测并定期随访^[17]。肺通气功能检测的主要指标是一秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV₁)占预计值的百分比(正常为≥80%预计值)^[25-27]及FEV₁/用力肺活量(forced vital capacity, FVC)^[25-27],近年来GINA强调了FEV₁/FVC在哮喘诊断和评估中的重要性^[17]。根据国内相关研

究和数据分析^[28-30],建议取0.8为我国儿童FEV₁/FVC正常值的低限(lower limit of normal, LLN)。若反复咳嗽和(或)喘息的儿童,肺功能检查显示有阻塞性通气功能障碍,需结合病史尽早明确诊断,但是不能单纯以肺功能检测异常直接诊断哮喘。哮喘儿童在疾病的不同时期都可能出现程度不同的肺通气功能改变,常表现为FEV₁和FEV₁/FVC的降低。疑诊哮喘儿童出现肺通气功能降低,应尽可能进行支气管舒张试验,评估气流受限的可逆性和严重程度。

肺功能检测注意事项包括:(1)检测时机、药物使用、身体状况、操作过程以及检测(操作)技术规范与否都会影响测定结果。(2)敏感评价指标的判定:根据临床实践、我国儿童数据、相关指南,建议以FEV₁<80%预计值、FEV₁/FVC<0.8作为判断儿童哮喘气流受限的重要指标;虽然小气道功能指标变化的特异性和敏感性不如FEV₁<0.80和FEV₁/FVC,但其对哮喘患儿肺功能受损的远期转归有重要意义。(3)在儿童和成人中均不能以峰流量仪检查替代肺通气功能检查^[17]。(4)脉冲振荡检测是通过计算和分析不同振荡频率下气流阻力参数的分布,间接反映通气功能,测值的变异度大,应准确理解和评估检测指标的实际临床意义。(5)潮气通气功能检查在评价哮喘儿童气流受限中的实际价值尚待进一步研究。

2. 过敏状态评估:变应原致敏是儿童哮喘发生和发展的主要危险因素,尤其是吸入变应原的早期(≤3岁)致敏是儿童发生持续性哮喘的主要高危预测因素之一。建议对疑诊哮喘的儿童尽可能进行变应原皮肤点刺试验或血清变应原特异性IgE测定,以评估其过敏状态和识别相关变应原,并有利于协助诊断及变应原规避措施和特异性免疫治疗方案^[5]的制定。

尽管有些研究结果提示过敏性哮喘儿童的血清食物特异性IgG阳性率高于正常健康儿童^[31],但“儿童过敏性疾病诊断及治疗专家共识”指出,临床实践中不可仅通过IgG和IgG4抗体滴度检测诊断过敏性疾病,也不能作为进行食物规避或药物治疗的依据^[32]。

3. 气道炎症指标检测:可通过诱导痰嗜酸性粒细胞分类计数和呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)水平等无创检测手段,评估嗜酸性粒细胞性气道炎症状况^[5, 33]。(1)学龄期儿童通常能配合完成诱导痰检查,诱导痰嗜酸性

粒细胞水平可在一定程度上反映气道的炎症状态。(2)虽然 FeNO 水平与嗜酸性粒细胞性炎症密切相关,但测得值变异度较大,影响因素众多,因此在哮喘与非哮喘儿童间 FeNO 水平有一定程度重叠,并不能有效区分不同种类过敏性疾病人群(如过敏性哮喘、过敏性鼻炎、特应性皮炎)。因此,虽然 FeNO 检测是评估气道嗜酸性细胞炎症的重要指标之一,但尚不能将其作为儿童哮喘确诊指标,尤其是单次检测的临床意义有限。但是在除外干扰因素后,个体 FeNO 的动态检测对判断吸入糖皮质激素(inhaled corticosteroid, ICS)治疗效应、停药时机的选择及监测控制用药依从性有一定辅助意义。

4. 胸部影像学检查:儿童哮喘胸X线片无特异性征象,但是对于诊断困难、治疗后症状控制不佳的患儿,适时进行胸X线、胸部CT等检查,有利于鉴别诊断。

(五)难治性和重症哮喘

儿童难治性哮喘是指虽然接受含中剂量 ICS 的联合用药方案治疗,仍未达到良好控制的哮喘。我国指南明确指出,对于难以控制的哮喘儿童,要全面分析可能的相关影响因素^[5]。具体诊断思路如下:首先,判断临床诊断准确与否,并注意与其他可引起咳嗽、呼吸困难和喘息等症状的疾病鉴别;其次,判断药物治疗是否充分,包括治疗方案的适用性、哮喘儿童用药的依从性和吸入技术的掌握情况等;再次,判断是否存在诱发哮喘加重的危险因素,并进行相关检查判断是否存在未控制的并存疾病;通过排除上述因素,再结合儿童的症状控制水平和对在用药物的治疗效应的评估,最终确定是否为对常用抗哮喘治疗药物不敏感的重症哮喘(图2)^[34]。

一旦确诊为难治性哮喘,在排除以上因素的基础上,应尽早考虑采用多种药物的联合治疗方案^[35-36],并定期随访、评估,及时调整治疗方案。

三、病情评估

根据患儿临床表现和肺功能,将哮喘划分为急性发作期、慢性持续期和临床缓解期^[5]。

1. 哮喘急性发作期的严重度分级:急性发作期是指喘息、气急、胸闷或咳嗽等症状突然发生,或原有症状加重,伴有呼气流量降低,常因接触变应原等刺激物、呼吸道感染或治疗不当所致。≥6岁儿童哮喘急性发作严重程度分为轻度、中度、重度和危重4级。6岁以下哮喘儿童的严重度仅分为轻度和重度^[5, 17]。

2. 哮喘非急性发作期的病情严重度分级:哮喘

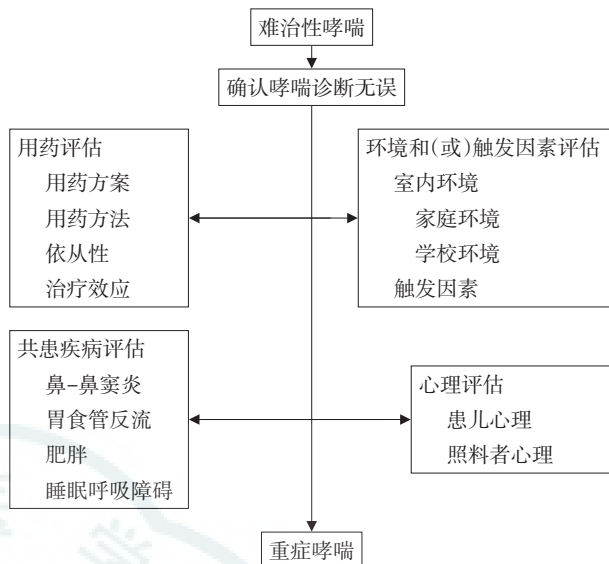


图2 儿童难治性哮喘评估流程

非急性发作期的严重度评估包括以哮喘控制水平分级为基础的临床评估和以肺通气功能测定为主的功能评估。哮喘控制水平的评估内容包括,当前哮喘症状控制水平和未来风险(包括急性发作风险、持续性肺功能损害风险、缓解药的过度使用和药物相关不良反应风险等)的评估。哮喘控制水平又可分为良好控制、部分控制和未控制3个等级。肺通气功能测定可提供患儿气流受限严重程度的客观指标,并有助于预测疾病的远期转归,需定期检测。

3. 哮喘临床评估工具:临床常用的有: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)^[17, 37-38]。上述各类评估工具的适用年龄、主观性指标的量化评分范围、具有临床意义的变量差值均有所不同(表3),应根据适用年龄和条件,合理选用评估工具,定期评估。

表3 常用哮喘病情评估工具的比较^[17, 39]

评估工具	年龄(岁)	评分范围	回顾期(周)
哮喘控制测试	≥12 ^a	5~25分;≤19分控制不佳 变量≥3分具有临床意义	4
儿童哮喘控制测试	4~11	5~27分;≤19分控制不佳 变量≥3分具有临床意义	4
儿童呼吸和哮喘控制测试	≤5	<80分控制不佳; ≥80分哮喘控制 变量≥10分具有临床意义	4 ^b

注:^a包含成人;^b口服糖皮质激素为12个月

四、治疗策略

哮喘治疗应尽早开始,并坚持长期、持续、规范、个体化治疗原则^[5]。哮喘治疗目标不仅限于尽

快控制哮喘急性发作,还应预防和减少反复发作,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和避免或降低哮喘治疗药物的不良影响。

与GINA建议的“评估—调整治疗—监测”的管理循环略有不同,我国儿童哮喘控制治疗倡导多向的开放式哮喘管理流程,包括初始强化治疗、预干预或间歇干预、升级或强化升级治疗、降级治疗、定期监测以及停药观察^[21]。儿童哮喘管理流程图可参见指南^[5],其核心之一是强调评估的重要性,涵盖了各个层面,包括自疾病诊断前评估直至停药以后的再评估。其次提出了儿童哮喘初始强化治疗的理念,其依据是使用高强度的药物尽早降低气道炎症程度。通过联合治疗或增加起始药物剂量快速控制症状,以提高患儿对哮喘药物治疗的信心和依从性。但是强化治疗应有时间限定,一般建议强化治疗2~4周进行临床疗效评估,如症状显著改善,可考虑降低用药强度至适级推荐剂量,并持续维持治疗。

急性呼吸道病毒感染是导致儿童哮喘急性发作的最主要原因之一,对于部分轻度哮喘及不愿意长期使用控制药物的患儿,可采用预干预或间歇治疗的方案。即在急性呼吸道感染初期或出现与哮喘相关的先兆征象时,对未使用每日控制治疗的哮喘儿童短程使用强化控制药物治疗,或在原有控制治疗的基础上短时增加控制药物剂量,以预防哮喘发作。在儿童哮喘长期每日控制治疗过程中,预干预也可作为停用控制药物前的一种备选降级方案^[40]。实际使用中要考虑到患儿及家庭对哮喘知识的认知程度、方案的可操作性及药物的可及性等。

近年GINA对控制治疗的升级策略进行了微调,包括:(1)阶段升级治疗(至少持续2~3个月),大多数情况下治疗数天后即可感知控制治疗的临床效应,但是要完全达到完全效应需时2~3个月;(2)短期升级治疗(1~2周),在病毒感染或季节性变应原暴露期间,需要短期增加维持ICS剂量1~2周;(3)基于症状的逐日调整,对于使用ICS-福莫特罗进行控制和缓解治疗的12岁以上患儿,在每日维持治疗的基础上,按需及时调整附加剂量^[17]。

如果哮喘症状良好控制且通气功能稳定持续3个月以上,通常可以考虑降级治疗。根据患儿当前的治疗方案,风险因素和偏好,降级治疗的方法需因人而异。要选择合适的降级治疗时机,避免呼吸道感染、旅游(环境变化)、开学以及季节变化等诸多不利因素的影响。降级治疗时根据现用方案,下调治疗药物强度的顺序按以下原则:减少口服糖

皮质激素用量直至停用、降低高剂量ICS的用量^[5]、减少药物使用频率,直至每晚1次、单用低剂量ICS或白三烯受体拮抗剂、直至停药随访观察^[17]。任何降级治疗都应该被视为一次尝试性方案调整,从症状控制和急性发作频率方面评估其治疗效应。对于大多数患儿,每3个月降低25%~50%的ICS剂量是可行且安全的^[17,41]。<6岁患儿使用低剂量ICS,维持良好控制3~6个月,可考虑停药;6岁及以上患儿维持良好控制半年以上,可以尝试停用长期控制治疗药物,密切随访观察。对于部分不愿或不能持续使用ICS控制治疗的6岁及以上儿童,可以考虑按需使用ICS-福莫特罗。加用白三烯受体拮抗剂(leukotriene receptor antagonist, LTRA)有利于ICS剂量的下调^[17]。

ICS控制治疗的临床效应具有一定的滞后性,因此在停药后2~4周内必须进行随访,并定时期随访。随访包括症状评估,喘息相关症状的早期识别及适时干预。如果患儿出现症状复发,应根据发作的强度和频率确定进一步治疗方案。对于轻度偶发症状,可按需对症治疗,继续停用长期控制药物;对于非频发的一般发作可恢复至停药前的长期控制治疗方案;对于严重和频发的发作,应依据停药前的长期控制治疗方案予以升级(越级)治疗。针对急性发作的患儿,及时采取短期强化控制治疗(高剂量ICS和按需使用支气管舒张剂),一般不超过2周。

(一)长期治疗方案

1. 常用治疗药物:我国儿童哮喘治疗存在控制治疗不足和过度使用控制药物并存的现象^[3]。临床上尤其要避免长期使用或过度依赖短效 β_2 受体激动剂(short-acting β_2 -agonist, SABA)缓解症状,过多使用SABA可能掩盖症状的严重度、造成耐药和快速减敏现象、产生严重药物不良反应,从而增加哮喘严重发作和哮喘死亡的风险^[42-43],GINA 2020强调按需使用SABA^[17],并强调在轻度哮喘儿童中,SABA的使用应该联合ICS^[44]。ICS是治疗儿童哮喘的一线药物,我国哮喘儿童有近2/3接受过ICS控制治疗^[3],但在临床实践中也要避免过多使用ICS造成的不良反应^[45]。尽管指南提供了儿童和青少年“高、中、低”的ICS使用剂量表^[5,17],但该数据多基于已有的临床证据和使用说明书,并非完全等效于实际用药剂量,具体使用应该根据药物可及性和适应症选择合适的ICS种类、给药方法和剂量。另外,在我国部分儿科哮喘门诊接受药物治疗的哮喘儿童中,有近1/4的儿童同时接受了3种以

上的联合控制治疗药物^[3],这与我国儿童哮喘严重程度的实际现状不相匹配,此过度治疗的现象应引起临床医生足够的重视。治疗哮喘的药物主要分为缓解药物、控制药物和附加药物 3 大类^[17], (1) 缓解药物用于快速解除支气管痉挛、改善症状,常用的有 SABA、吸入短效抗胆碱药物等。代表药物为吸入型 SABA,在出现哮喘症状时按需使用,不宜单用。其代表药物沙丁胺醇能快速、强效舒张支气管,有效改善气道阻塞,缓解患儿症状。左旋沙丁胺醇是其发挥药物疗效的主要成分,疗效更好,不良反应更小,用药剂量更少。(2) 控制药物通过抗炎作用达到控制哮喘的目的,需每日用药并长期使用,主要包括 ICS、LTRA、ICS-长效 β_2 受体激动剂 (Long acting β_2 -agonists, LABA) 复合制剂等。ICS 是哮喘控制治疗的优选药物,但是长期使用时要注意可能产生的不良影响^[46-47]。研究发现,长期使用低-中剂量 ICS 可使儿童最终身高降低 0.7%^[48],另有研究显示对于轻度至中度持续哮喘儿童,长期使用 ICS 对儿童生长抑制呈剂量和疗程依赖性^[49]。LTRA 可有效抑制半胱氨酰白三烯,改善呼吸道炎症,是儿童哮喘控制治疗的备选一线药物。我国仅有孟鲁司特可应用于儿科临床,LTRA 单药治疗方案适用于轻度儿童哮喘的控制治疗,该药也可与 ICS 联合应用于中、重度儿童哮喘的治疗^[5]。(3) 附加药物主要以抗 IgE 单克隆抗体 (奥马珠单抗) 为代表的生物制剂、长效抗胆碱能药物 (long-acting muscarine anticholinergic, LAMA) 如噻托溴铵等^[50-51],主要应用于难治和重症哮喘。此类药物作为前述控制药物的附加治疗,不单独使用^[52]。近年来生物制剂的研发和临床应用研究取得了很大的进展,奥马珠单抗已在我国儿科临床应用中取得了较好的疗效,抗白细胞介素 5 抗体 (美泊利单抗) 也已在海外被批准用于 6 岁及以上严重嗜酸粒细胞性哮喘儿童^[53]。

2. ≥ 6 岁儿童哮喘的长期治疗方案:分为 5 级^[5],通过对儿童哮喘症状控制水平及急性发作次数和严重度的综合评估,考虑适时升级或降级治疗。初始治疗 1~3 个月后,根据症状重新评估是否需转诊至专科门诊 (表 4)^[24]。ICS-LABA 联合治疗是该年龄段儿童哮喘强化治疗或初始治疗控制不佳时的优选升级方案。

3. < 6 岁儿童哮喘长期治疗方案:分为 4 级,最有效的治疗药物是 ICS^[5]。对大多数儿童可从低剂量 ICS (第 2 级) 开始进行控制治疗,或选择 LTRA 治

疗方案。如果低剂量 ICS 不能控制症状,优先考虑加倍 ICS 剂量 (中剂量)。根据喘息情况按需使用吸入型 SABA 以快速缓解症状^[5] (表 5)。对于 < 6 岁儿童哮喘的长期治疗方案,在考虑升级治疗前需仔细评估儿童喘息病情及急性发作次数。

(二) 急性发作期的治疗

儿童哮喘急性发作起病缓急和病情轻重不一,可在数小时或数天内出现,偶尔也在数分钟内即危及生命,主要表现为突然发生或加重的咳嗽和喘息,肺部可闻及呼气相哮鸣音。当气道严重阻塞时呼吸音明显减弱,此时哮鸣音可减弱,甚至消失 (沉默肺),常伴有呼吸衰竭的其他相关体征。临床工作中,准确判断哮喘急性发作的严重程度至关重要,需尽快识别出重度、危重度哮喘发作者,急性发作的严重度分级标准可参考指南^[5]。

哮喘急性发作时需尽快采取恰当的治疗措施,以迅速缓解气道阻塞症状。因大多数哮喘急性发作发生在院外,应正确指导哮喘患儿和 (或) 家长如何在出现哮喘发作征象时及时吸入 SABA。如经 SABA 治疗后喘息症状未能有效缓解或症状缓解持续时间短于 4 h,应即刻前往医院就诊。对于危及生命的哮喘发作或对初始治疗反应不佳的患儿,应及时转入重症监护病房监护。哮喘急性发作的治疗流程可参见指南^[5],表 6 为儿童急性哮喘治疗常用措施和药物^[5, 17]。

五、其他干预措施

目前哮喘尚难根治,治疗的目的在于通过规范用药,达到症状控制,维持正常肺通气功能并减少急性发作,最终达到和维持临床良好控制。这不但需要医护人员的正确指导,更需要患儿及家长的积极配合^[54]。详细的儿童哮喘管理教育原则可参考指南^[5],强调要对每个哮喘儿童制订个体化的哮喘行动计划。

用药依从性差是影响哮喘患儿病情控制的重要因素之一^[55]。研究表明,约 50% 的患儿在治疗过程中并未遵循医嘱坚持使用控制药物^[56]。对无意背离医嘱者 (如忘记用药、对治疗方案理解偏差、不会操作装置等),可通过反复实践纠正。而有意背离医嘱的原因可能包括对治疗方案的不认可、对治疗中发生不良反应的担忧^[17, 57]、无法承担治疗费用、文化宗教的影响等^[58],需通过改变患儿及家长认知,来提高治疗的依从性^[59]。另外,共同参与型医患关系的建立^[54]、电子监测系统和给药提示系统的引入^[60]、定期随访等均有利于依从性的提高。医护工作者在遵循现有指南的基础上^[5],应采取个

表4 ≥6岁儿童哮喘控制治疗和调整建议^[5,24]

治疗强度	患儿类型 ^a	治疗建议
第2级	轻度持续 评估近4周症状控制不佳 需使用SABA控制症状≥2次/月; 夜间憋醒≥1次/月; 急性发作风险(如过去1年至至少1次需要OCS,急诊或住院的急性发作)	强化治疗2~4周后重新评估 疗效良好,维持2级治疗2~3个月; 未达预期疗效,升级治疗
第3级	中度持续 前述治疗后症状控制不佳≥4周; 需使用SABA控制症状≥2次/周(但不是每天使用); 过去1年中需使用OCS治疗的急性发作≥2次	4~6周重新评估 良好控制3个月以上可考虑降级治疗; 未达预期疗效,及时转诊至儿童哮喘专科门诊; 升级治疗
第4级	重度持续(I) 前述治疗后症状控制不佳4~6周; 使用3级治疗时发生严重急性发作,需使用OCS,急诊或住院	4~6周重新评估 根据疾病情况确定治疗方案和治疗时间; 良好控制3个月以上可考虑降级治疗; 未达预期疗效,转诊至儿童哮喘专科门诊
第5级	重度持续(II) 前述治疗后症状控制不佳4~6周; 使用4级治疗时发生严重急性发作,需使用OCS,急诊或住院	建议多学科团队参与治疗方案的制订; 定期评估,良好控制3个月以上可考虑调整治疗方案

注:^a符合任一条即按相应级别进行治疗;SABA为短效 β_2 受体激动剂

表5 <6岁儿童哮喘控制治疗和调整建议^[5,24]

治疗强度	患儿类型 ^a	治疗建议
第2级	轻度持续 评估近4周症状控制不佳 喘息(伴有或不伴有咳嗽)>1次/周; 夜间憋醒≥1次/月; TRACK评分<80分; 急性发作风险(如过去1年至至少1次需要OCS,急诊或住院的急性发作)	强化治疗2~4周后重新评估 疗效良好,维持2级治疗8~12周; 未达预期疗效,升级治疗
第3级	中度持续 喘息(伴有或不伴有咳嗽)>2次/周; 夜间憋醒≥1次/月; 经4~6周低剂量ICS治疗后,TRACK评分降低≥10分; 过去1年中因急性发作需使用OCS,急诊或住院≥2次	4~6周重新评估 良好控制3个月以上,可以考虑降级治疗; 未达预期疗效,及时转诊至儿童哮喘专科门诊
第4级	重度持续 持续喘息(伴有或不伴有咳嗽); 夜间憋醒≥1次/月; 经4~6周双倍剂量ICS治疗后,TRACK评分降低≥10分; 因哮喘而活动受限;在过去1年中因急性发作需使用OCS,急诊或住院≥3次	建议多学科团队参与治疗方案的制订; 定期评估,良好控制3个月以上可考虑调整治疗方案

注:^a符合任一条即按相应级别进行治疗

体化干预措施,提高患儿依从性^[61]。

吸入装置操作和吸入技术的正确性是影响治疗效果的另一重要因素。常用哮喘吸入给药系统包括压力定量气雾吸入器(pressurized metered dose inhaler, pMDI)、pMDI+储雾罐、干粉吸入器和雾化吸入器。实践中应权衡吸入药物的特点、患儿的使用技术及偏好、吸入装置的费用和应用便利性等因素,鼓励患儿参与选择适合自身的吸入装置^[17]。目前,装置使用错误较普遍(63%的患儿不能正确使用吸入装置)^[62],直接影响哮喘的控制水平,增加患儿死亡风险和额外医疗费用支出^[63]。医护人员在吸入治疗中应起主导作用,医护人员对此的认知尚待进一步提高(为患儿提供新吸入装置时,仅有27.7%的医生会核实其吸入技术水平)^[64]。医护人员对吸入装置认知的匮乏必然导致患儿吸入装置应用效能低下应加强对医护人员的教育培训^[65]。对患儿及其照料者应通过口头教育、演示、多媒体教学等方法来加强对吸入技术的指导和吸

入器的使用和监督,及时让患儿反馈使用情况并提供指导,以提高患儿吸入装置的正确使用率^[66]。

以学校为基础的儿童哮喘管理计划(包括哮喘儿童自我管理)能有效减少急诊就诊频率、住院频率和日常活动减少天数^[67]。另外,研究表明,除专职医护人员外,训练有素的非专业卫生工作者(社区卫生工作者)和护士、药剂师参与哮喘儿童管理计划亦能带来临床和卫生经济学获益^[68]。儿童哮喘的管理不仅需要医护人员、患儿及家庭的教育管理,还应结合国家社会教育管理模式及医疗模式,推动哮喘的教育管理、提高疾病控制水平、降低儿童哮喘的整体药物和经济负担^[7, 17-18]。

现行的儿童哮喘诊治指南对哮喘的管理起到了积极作用,但我国儿童哮喘管理水平仍有待进一步提高。希望本建议能为我国儿童哮喘规范化和均质化诊治提供有益的参考价值。

(刘瀚旻、陈志敏、陈爱欢、张建华、赵德育、赵顺英、洪建国、鲍一笑 执笔)

表6 儿童哮喘急性发作的治疗

干预措施	药物名称	使用方法	备注
氧疗	氧气	鼻导管或面罩吸氧 无创通气支持 持续气道正压通气 高流量鼻导管通气	①有低氧血症者 ②维持血氧饱和度在0.94~0.98
吸入SABA	沙丁胺醇或左沙丁胺醇或特布他林	氧驱动(氧流量6~8 L/min)或空气压缩泵雾化吸入 沙丁胺醇或特布他林:体重≤20 kg,每次2.5 mg;体重>20 kg,每次5 mg;或左沙丁胺醇分别为0.31 mg/次和0.63 mg/次 第1小时可每20~30 min 1次,连用3次,根据病情每1~4小时重复1次,后根据治疗反应和病情逐渐延长给药间隔 或使用pMDI经储雾罐吸药,每次单剂喷药,连用4~10喷(<6岁3~6喷),用药间隔与雾化吸入方法相同	治疗任何年龄儿童哮喘急性发作的首选一线药物
吸入短效抗胆碱能药物	异丙托溴铵	体重≤20 kg,每次250 μg;体重>20 kg,每次500 μg,加入β ₂ 受体激动剂溶液作雾化吸入,间隔时间同吸入β ₂ 受体激动剂。 或使用pMDI经储雾罐吸药	是急性发作联合治疗药物,单用疗效不及SABA,与SABA联用可增加支气管舒张效应;对中重度患儿应尽早联合使用,尤其是对β ₂ 受体激动剂治疗反应不佳者
全身应用糖皮质激素	泼尼松或泼尼松龙 甲泼尼龙 琥珀酸氢化可的松	口服:1~2 mg/(kg·d),疗程3~5 d 静脉注射:1~2 mg/(kg·次),必要时可间隔4~8 h重复使用 静脉注射:5~10 mg/(kg·次),用法同上	①是哮喘重度发作一线治疗药物,早期给药后3~4 h即可显示疗效 ②可根据病情选择口服或静脉途径给药 ③如疗程<7d,可直接停药
雾化ICS	布地奈德悬液 丙酸倍氯米松混悬液 丙酸氟替卡松混悬液	1 mg/次,每6~8小时1次 0.8 mg/次,每6~8小时1次 0.5 mg/次,每6~8小时1次	早期应用大剂量ICS,可能有助于急性发作的控制,可短期使用。但病情严重时不能替代全身糖皮质激素治疗
其他治疗药物	硫酸镁 氨茶碱	25~40 mg/(kg·d)(总量≤2 g/d),分1~2次,加入10%葡萄糖溶液20 ml缓慢静脉滴注(20 min以上),酌情使用1~3 d 负荷量4~6 mg/kg(总量≤250 mg),缓慢静脉滴注20~30 min,继之根据年龄持续滴注,维持剂量0.7~1.0 mg/(kg·h);如已用口服氨茶碱者,可直接使用维持剂量持续静滴。亦可采用间歇给药方法,每6~8小时缓慢静脉滴注4~6 mg/kg	①有助于危重哮喘症状的缓解,安全性良好 ②如过量可静注等量10%葡萄糖酸钙拮抗 ①以GINA为代表的国外指南已不再推荐作为急性发作的缓解药物 ②不常规使用,如哮喘发作经上述药物治疗仍不能有效控制,可酌情使用,但需密切观察,并监测心电图和血药浓度
机械通气	空气和氧气	经合理联合治疗,症状仍持续加重,并出现呼吸衰竭征象时,应及时应用	在应用辅助机械通气治疗前禁用镇静剂

注:SABA为短效β₂受体激动剂;ICS为吸入糖皮质激素;pMDI为压力定量气雾吸入器;GINA为全球哮喘防治倡议

参与本建议制定的专家名单(按单位首字拼音排序):重庆医科大学附属儿童医院呼吸科(符州、刘恩梅);空军军医大学第一附属医院儿科(孙新);复旦大学附属儿科医院呼吸科(王立波);广州医科大学附属第一医院小儿呼吸专科(陈爱欢);广州市妇女儿童医疗中心呼吸科(邓力);南京医科大学附属南京儿童医院呼吸科(赵德育);上海交通大学附属第一人民医院儿内科(洪建国),上海交通大学附属儿童医院(陆权、董晓艳);上海交通大学医学院附属新华医院儿内科(张建华);四川大学华西第二医院儿科(刘翰旻);上海童杏儿科门诊(鲍一笑);首都医科大学附属北京儿童医院呼吸科(申昆玲、徐保平、赵顺英),过敏反应科(向莉);首都儿科研究所附属儿童医院呼吸科(曹玲、刘传合、沙莉);苏州大学附属儿童医院呼吸科(郝创利);天津医科大学第二医院儿科(刘长山);温州医科大学附属育英儿童医院(李昌崇);浙江大学医学院附属儿童医院呼吸内科(陈志敏);中国医科大学附属盛京医院小儿呼吸内科(尚云晓);中华儿科杂志编辑部(李伟)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Huang K, Yang T, Xu J, et al. Prevalence, risk factors, and

management of asthma in China: a national cross-sectional study[J]. Lancet, 2019, 394(10196): 407-418. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31147-X.

[2] 沙莉, 刘传合, 邵明军, 等. 中国城市儿童哮喘诊治状况十年对比[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3): 182-186. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.03.005.

[3] 洪建国, 鲍一笑. 重视儿童支气管哮喘的规范化诊治[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3): 161-162. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.03.001.

[4] Xiang L, Zhao J, Zheng Y, et al. Uncontrolled asthma and its risk factors in Chinese children: A cross-sectional observational study[J]. J Asthma, 2016, 53(7): 699-706. DOI: 10.3109/02770903.2016.1144199.

[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)[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3): 167-181. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.03.003.

[6] Hong J, Bao Y, Chen A, et al. Chinese guidelines for childhood asthma 2016: Major updates, recommendations and key regional data[J]. J Asthma, 2018, 55(10): 1138-1146. DOI: 10.1080/02770903.2017.1396474. DOI: 10.1080/02770903.2017.1396474.

[7] O'connor GT, Neas L, Vaughn B, et al. Acute respiratory health effects of air pollution on children with asthma in US

- inner cities[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 121(5): 1133-1139 e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.02.020.
- [8] Hua J, Yin Y, Peng L, et al. Acute effects of black carbon and PM_{2.5} on children asthma admissions: a time-series study in a Chinese city[J]. *Sci Total Environ*, 2014, 481: 433-438. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2014.02.070.
- [9] Jung CR, Chen WT, Tang YH, et al. Fine particulate matter exposure during pregnancy and infancy and incident asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(6): 2254-2262. e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.03.024. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.03.024.
- [10] 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[J]. *Lancet Planet Health*, 2019, 3(4): e166-e178. DOI: 10.1016/S2542-5196(19)30046-4.
- [11] 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[J]. *Pediatr Obes*, 2019, 14(9): e12532. DOI: 10.1111/ijpo.12532.
- [12] 中国哮喘儿童家长知信行调查项目组. 中国大陆29个城市哮喘患儿病情控制状况及影响因素[J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(2): 90-95. DOI: 10.3760 / cma. j. issn.0578-1310.2013.02.003.
- [13] Zhao J, He QQ, Zhang GQ, 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. DOI: 10.1016 / j. anai.2012.07.005.
- [14] Xu D, Wang YS, Chen ZM, et al. Prevalence and risk factors for asthma among children aged 0-14 years in Hangzhou: a cross-sectional survey[J]. *Respir Res*, 2016, 17(1): 122. DOI: 10.1186/s12931-016-0439-z.
- [15] 向莉, 付亚南, 王静, 等. 家庭内尘螨过敏原含量季节变化与儿童哮喘控制水平的相关性[J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52(3): 177-181. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2014.03.004.
- [16] Bao YX, Chen ZM, Liu EM, et al. Risk factors in preschool children for predicting asthma during the preschool age and the early school age: a systematic review and meta-analysis[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2017, 17(12): 85. DOI: 10.1007 / s11882-017-0753-7.
- [17] Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention[J]. 2020[EB / OL]. (2020-04-06) [2020-04-20]. https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf.
- [18] Szeffler SJ, Fitzgerald DA, Adachi Y, et al. A worldwide charter for all children with asthma[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2020, 55(5): 1282-1292. DOI: 10.1002/ppul.24713.
- [19] 洪建国. 哮喘预测指数对婴幼儿哮喘临床应用及评价[J]. *中国实用儿科杂志*, 2011, 26(4): 241-243. DOI: 10.1007 / s12583-011-0153-1.
- [20] Zhou XJ, Hong JG. Pediatric asthma management in China: current and future challenges[J]. *Paediatr Drugs*, 2018, 20(2): 105-110. DOI: 10.1007/s40272-017-0276-7.
- [21] 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. 建立中国6岁以下儿童哮喘诊断标准的探讨[J]. *中国实用儿科杂志*, 2018, 33(11): 59-65. DOI: 10.19538/j.ek2018110615.
- [22] 赵德育. 儿童支气管哮喘的诊治[J]. *中国实用内科杂志*, 2009, 29(4): 313-316. DOI: CNKI: SUN: SYNK. 0.2009-04-010.
- [23] Chipps BE, Bacharier LB, Farrar JR, et al. The pediatric asthma yardstick: practical recommendations for a sustained step-up in asthma therapy for children with inadequately controlled asthma[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2018, 120(6): 559-579. e11. DOI: 10.1016/j.anaai.2018.04.002.
- [24] Ullmann N, Mirra V, Di Marco A, et al. Asthma: differential diagnosis and comorbidities[J]. *Front Pediatr*, 2018, 6: 276. DOI: 10.3389/fped.2018.00276.
- [25] 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[J]. *Eur Respir J*, 2012, 40(6): 1324-1343. DOI: 10.1183/09031936.00080312.
- [26] Grzelewski T, Witkowski K, Makandjou-Ola E, et al. Diagnostic value of lung function parameters and FeNO for asthma in schoolchildren in large, real-life population[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2014, 49(7): 632-640. DOI: 10.1002 / ppul.22888.
- [27] Ozdemir A, Dogruel D, Yilmaz O. Oxygen saturation/minute heart rate index: simple lung function test for children[J]. *Pediatr Int*, 2017, 59(2): 209-212. DOI: 10.1111/ped.13081.
- [28] 洪建国, 王乃礼, 李臻, 等. 上海地区学龄儿童肺功能正常值及其预计值公式[J]. *临床儿科杂志*, 1995, 13(1): 54-56.
- [29] Chang SM, Tsai HJ, Tzeng JY, et al. Reference equations for spirometry in healthy Asian children aged 5 to 18 years in Taiwan[J]. *World Allergy Organ J*, 2019, 12(11): 100074. DOI: 10.1016/j.waojou.2019.100074.
- [30] 张晶鑫, 刘传合, 李硕, 等. 1秒率作为患儿气道阻塞判断标准的界值选取[J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58 (2): 140-144. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.02.014.
- [31] Yusoff NA, Hampton SM, Dickerson JW, et al. The effects of exclusion of dietary egg and milk in the management of asthmatic children: a pilot study[J]. *J R Soc Promot Health*, 2004, 124(2): 74-80. DOI: 10.1177/146642400412400211.
- [32] 中华儿科杂志编辑委员会, 中华医学会儿科学分会. 儿童过敏性疾病诊断及治疗专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(3): 164-171. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.03.002.
- [33] 骆学勤, 刘恩梅, 符州, 等. 呼出气一氧化氮与儿童哮喘控制测试和支气管激发试验指标相关性研究[J]. *中国实用儿科杂志*, 2013, 28(7): 533-536.
- [34] 洪建国. 重视儿童难治/重症哮喘的诊治[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2019, 3(4): 267-270. DOI: 10.3969 / j. issn.1673-8705.2019.04.004.
- [35] Guilbert TW, Bacharier LB, Fitzpatrick AM. Severe asthma in children[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2014, 2(5): 489-500. DOI: 10.1016/j.jaip.2014.06.022.
- [36] Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS / ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma[J]. *Eur Respir J*, 2014, 43(2): 343-373. DOI: 10.1183/09031936.00202013.
- [37] Zeiger RS, Mellon M, Chipps B, et al. Test for Respiratory and Asthma Control in Kids (TRACK): clinically meaningful changes in score[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128(5): 983-988. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.08.010.
- [38] Zhang J, Zhao LB, Zhao DY, et al. Reliability and validity of the Chinese version of the Test for Respiratory and Asthma Control in Kids (TRACK) in preschool children with asthma a prospective validation study[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(8): 1-9. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-025378.
- [39] Schatz M, Kosinski M, Yaras AS, et al. The minimally important difference of the Asthma Control Test[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124(4): 719-23. DOI: 10.1016 / j. jaci.2009.06.053.
- [40] 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[J]. *Lancet*, 2011, 377(9766): 650-657. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62145-9.
- [41] 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[J]. *Allergy*, 2014, 69(4): 510-516. DOI: 10.1111/all.12368.
- [42] O'byrne PM, Jenkins C, Bateman ED. The paradoxes of asthma management: time for a new approach? [J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(3): 1701103. DOI: 10.1183/13993003.01103-2017.
- [43] Gildon BL, John B, Condren M, et al. Pharmacist-managed short-acting beta agonist refill service in a general pediatric clinic[J]. *J Am Pharm Assoc*, 2018, 58(3): 296-302. DOI: 10.1016/j.japh.2018.01.002.
- [44] 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]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020, 8(1): 176-185. e2. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.06.030.
- [45] Zhang LJ, Axelsson I, Chung M, et al. Dose response of inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: a systematic review[J]. *Pediatrics*, 2011, 127(1): 129-138. DOI: 10.1542/peds.2010-1223.
- [46] 陈爱欢. 加强儿童哮喘及相关喘息性疾病的临床研究[J]. *中华儿科杂志*, 2005, 43(6): 402-405. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1310.2005.06.002.
- [47] Chen AH, Zeng GQ, Chen RC, et al. Effects of nebulized high-dose budesonide on moderate-to-severe acute exacerbation of asthma in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Respirology*, 2013, 18 Suppl 3:47-52. DOI: 10.1111/resp.12168.
- [48] Kelly HW, Sternberg AL, Rachel L, et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(10): 904-912. DOI: 10.1056/NEJMoa1203229.
- [49] De LC, Attanasi M, Roze Z, et al. Influence of inhaled corticosteroids on pubertal growth and final height in asthmatic children[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2016, 27(5): 499-506. DOI: 10.1111/pai.12558.
- [50] Tortajada-Girbes M, Bousquet R, Bosque M, et al. Efficacy and effectiveness of omalizumab in the treatment of childhood asthma[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2018, 12(9): 745-754. DOI: 10.1080/17476348.2018.1507740.
- [51] Vogelberg C, Szefer SJ, Vrijlandt E, et al. Tiotropium add-on therapy is safe and reduces seasonal worsening in paediatric asthma patients[J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(6): 1801824. DOI: 10.1183/13993003.01824-2018.
- [52] Holguin F, Cardet JC, Chung KF, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society / American Thoracic Society guideline[J]. *Eur Respir J*, 2020, 55(1):1900588. DOI: 10.1183/13993003.00588-2019.
- [53] Gupta A, Ikeda M, Geng B, et al. Long-term safety and pharmacodynamics of mepolizumab in children with severe asthma with an eosinophilic phenotype[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 144(5): 1336-1342. e7. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.08.005.
- [54] Taylor YJ, Tapp H, Shade LE, et al. Impact of shared decision making on asthma quality of life and asthma control among children[J]. *J Asthma*, 2018, 55(6): 675-683. DOI: 10.1080/02770903.2017.1362423.
- [55] Pearce CJ, Fleming L. Adherence to medication in children and adolescents with asthma: methods for monitoring and intervention[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2018, 14(12): 1055-1063. DOI: 10.1080/1744666X.2018.1532290.
- [56] Boulet LP, Vervloet D, Magar Y, et al. Adherence: the goal to control asthma[J]. *Clin Chest Med*, 2012, 33(3): 405-417. DOI: 10.1016/j.ccm.2012.06.002.
- [57] Partridge MR, Dal Negro RW, Olivieri D. Understanding patients with asthma and COPD: insights from a European study[J]. *Prim Care Respir J*, 2011, 20(3): 315-323. DOI: 10.4104/pcrj.2011.00056.
- [58] Poureslami IM, Rootman I, Balka E, et al. A Systematic Review of Asthma and Health Literacy: A Cultural-Ethnic Perspective in Canada[J]. *MedGenMed*, 2007, 9(3): 40.
- [59] Lindsay JT, Heaney LG. Nonadherence in difficult asthma -facts, myths, and a time to act[J]. *Patient Prefer Adherence*, 2013, 7: 329-336. DOI: 10.2147/PPA.S38208.
- [60] Morton RW, Elphick HE, Rigby AS, et al. STAAAR: a randomised controlled trial of electronic adherence monitoring with reminder alarms and feedback to improve clinical outcomes for children with asthma[J]. *Thorax*, 2017, 72(4): 347-354. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-208171.
- [61] Corsico AG, Cazzoletti L, De Marco R, et al. Factors affecting adherence to asthma treatment in an international cohort of young and middle-aged adults[J]. *Respir Med*, 2007, 101(6): 1363-1367. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.11.012.
- [62] Harnett CM, Hunt EB, Bowen BR, et al. A study to assess inhaler technique and its potential impact on asthma control in patients attending an asthma clinic[J]. *J Asthma*, 2014, 51(4):440-445. DOI: 10.3109/02770903.2013.876650.
- [63] Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control[J]. *Respir Med*, 2011, 105(6): 930-938. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.01.005.
- [64] Plaza V, Sanchis J, Roura P, et al. Physicians' knowledge of inhaler devices and inhalation techniques remains poor in Spain[J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2012, 25(1): 16-22. DOI: 10.1089/jamp.2011.
- [65] 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]. *J Asthma*, 2013, 50(3): 302-309. DOI: 10.3109/02770903.2012.754463.
- [66] Kuethe MC, Vaessen-Verberne AA, Elbers RG, et al. Nurse versus physician-led care for the management of asthma[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, (2): CD009296. DOI: 10.1002/14651858.CD009296.pub2.
- [67] 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[J]. *Thorax*. 2019, 74(5): 432-438. DOI:10.1136/thoraxjnl-2018-211909.
- [68] 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[J]. *Am J Public Health*, 2015, 105(11): 2366-2372. DOI: 10.2105/AJPH.2015.302685.

(收稿日期:2020-06-04)

(本文编辑:苗时雨)