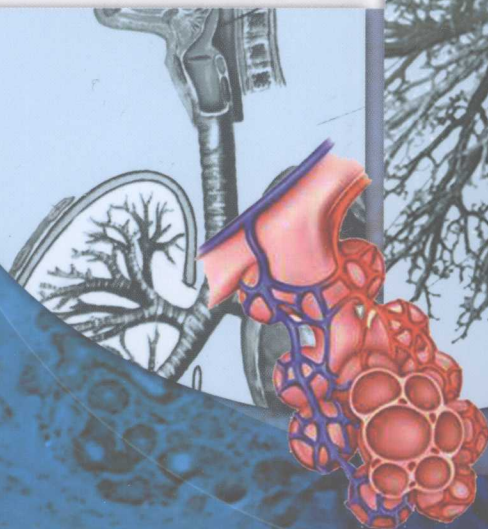
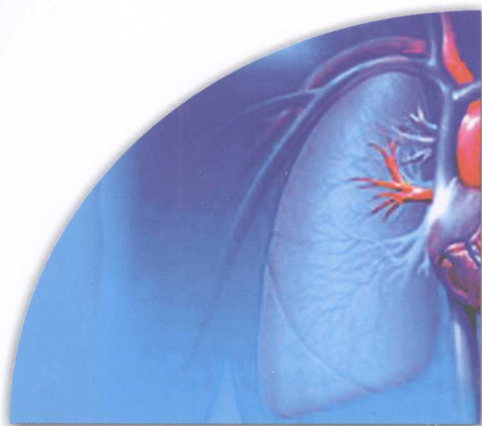


支气管哮喘 与慢性阻塞性肺疾病鉴别

主编 © 万欢英



人民卫生出版社

支气管哮喘与慢性 阻塞性肺疾病鉴别

主 编 万欢英

副主编 李 敏 李庆云

参编人员 (按姓氏笔画排序)

万欢英	王 玺	邓伟吾	冯 耘	过 依
刘嘉琳	汤 葳	李 敏	李庆云	杨 昆
时国朝	沈霞芳	陈 虹	周 敏	胡家安
倪 磊	顾淑一	高蓓莉	黄绍光	章锐锋
瞿洪平				

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

支气管哮喘与慢性阻塞性肺疾病鉴别/万欢英主编.

—北京：人民卫生出版社，2008.9

ISBN 978-7-117-10400-5

I. 支... II. 万... III. 哮喘-诊疗 IV. R562.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 100951 号

支气管哮喘与慢性阻塞性肺疾病鉴别

主 编：万欢英

出版发行：人民卫生出版社（中继线 010-67616688）

地 址：北京市丰台区方庄芳群园3区3号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph @ pmph. com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷：三河市宏达印刷有限公司

经 销：新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 17.5

字 数：414 千字

版 次: 2008 年 9 月第 1 版 2008 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-10400-5/R·10401

定 价：45.00 元

版权所有，侵权必究，打击盗版举报电话：010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

序 1

支气管哮喘和慢性阻塞性肺疾病均为慢性呼吸道炎症性疾病,患病率日见增高。前者多发生于儿童和青少年,后者则多见于中、老年患者,影响个人生活质量和身体健康,更造成家庭和社会沉重的经济负担。同属慢性呼吸道疾病,二者之间存在一定的联系和区别。对支气管哮喘炎症机制的深入认识使得哮喘控制率得到明显提高,死亡率降低。对慢性阻塞性肺疾病炎症机制的研究,将成为探索有效治疗的途径之一。因此,正确认识慢性阻塞性肺疾病和哮喘的异同点及相关基础理论,对二者的防治都具有重要意义。

本书采取了新颖的编排方式,从比较支气管哮喘和慢性阻塞性肺疾病异同点的角度出发,就其发病机制、临床特点、诊断和防治等方面进行了阐述。读者可同时获得有关慢性阻塞性肺疾病和支气管哮喘的相关信息,在比较中学习,在比较中记忆,在比较中思考。同时,上海瑞金医院呼吸科在慢性阻塞性肺疾病和支气管哮喘临床和科研方面均积累了大量的经验,撰写本书过程中,不仅阅读了大量的文献资料,还加入了自己的研究成果,使内容体现了理论和实际的结合。

阅读此书,不仅能了解临床诊治的新进展,还能从中找出研究的新思路和新方法。是一本不可多得的好书。

上海交通大学医学院附属瑞金医院



2008年6月

序 2

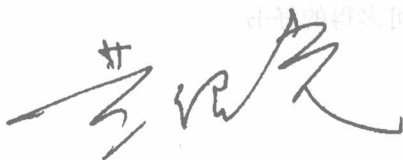
支气管哮喘与慢性阻塞性肺疾病是常见的慢性气道炎症性疾病,在环境因素的作用下其发病率仍在不断增加,对社会医疗资源造成沉重的负担。近年来,随着对其炎症机制的研究不断深入,认识到虽然两者都是涉及炎症的疾病,但其免疫学发病过程和炎症形成机制均有不同,对其异同点的分析和研究将对慢性气道疾病综合防治具有深远意义。

上海瑞金医院呼吸科在支气管哮喘和慢性阻塞性肺疾病的临床和科研方面均积累了较多的经验,在此基础上,作者结合以往多届国家级慢性气道疾病继续教育学习班的授课实践体会及相关文献资料分析,从两种疾病比较的角度对其在学科前沿和实践意义进行了阐述。

全书在编排上,每一章节均将相关内容进行分述,并予以比较,读者在阅读全书的过程中,将不仅能获得新的知识,并可引发思考,是临床实践和科学研究不可多得的好书。

希望作者的努力能对大家有所帮助。

上海交通大学医学院附属瑞金医院



2008年6月

前 言

随着对哮喘炎症机制的逐渐重视的确提高了控制率、降低了死亡率。而 COPD 的诊治也经历了由重点在肺动脉高压、肺心病的防治逐渐过渡到对炎症机制的重视,也就是防治的阶段明显提前,但是,后者的控制还不甚理想。其中的道理何在? COPD 和哮喘有多少相同之处,又有多少差别? 能否用研究哮喘成熟的方法来解决 COPD 的问题呢? 支气管哮喘还有多少未解之迷? 如何理解 COPD 是一种全身性疾病? COPD 的康复治疗及其意义如何? 等等问题,都需要一一解决。为了将这些问题引入一个较深的层次,我们在以往举办国家级继续教育教材项目的基础上,从比较的角度对相关问题进行阐述,涉及许多新的观点和理论,实现理论与临床实践完美结合。并增加相关研究方法的内容,为有志深入探讨者提供方法学支持。

在本书的成书过程中,我们得到了邓伟吾教授、黄绍光教授的大力支持,他们不但参加相关章节的编撰,还对全书进行了审阅,在此对他们的辛勤劳动和悉心指导表示衷心的感谢。并对顾淑一等青年医师在校对工作中付出的劳动一并致谢。

诚然,在信息爆炸、科学迅猛发展的 21 世纪,医学进展可谓一日千里,加上编者的水平所限,书中定存在很多不足之处,欢迎广大同行及读者朋友批评指正。

万欢英

2008 年 8 月

目 录

第一章 支气管哮喘和慢性阻塞性肺疾病诊疗指南的评价及认识演变	1
第二章 支气管哮喘和慢性阻塞性肺疾病的定义及流行病学	16
第一节 支气管哮喘的定义和流行病学	16
第二节 慢性阻塞性肺疾病的定义和流行病学	18
第三章 实验和临床研究方法	22
第一节 支气管哮喘动物模型	22
第二节 慢性阻塞性肺疾病动物模型	28
第三节 呼吸道病毒检测及研究方法	35
第四章 支气管哮喘和慢性阻塞性肺疾病的遗传学基础	41
第五章 支气管哮喘和慢性阻塞性肺疾病的发病机制	48
第一节 支气管哮喘和慢性阻塞性肺疾病的炎症机制	48
第二节 支气管哮喘和慢性阻塞性肺疾病的气道重塑及相关机制	64
第三节 支气管哮喘和慢性阻塞性肺疾病气道高反应性	71
第四节 支气管哮喘和慢性阻塞性肺疾病与气道高分泌	80
第五节 支气管哮喘和慢性阻塞性肺疾病与黏膜免疫	89
第六节 支气管哮喘和慢性阻塞性肺疾病与氧化应激	96
第六章 支气管哮喘和慢性阻塞性肺疾病的临床诊断	109
第一节 支气管哮喘和慢性阻塞性肺疾病的诊断和鉴别诊断	109
第二节 特殊类型哮喘的诊断	120
第七章 支气管哮喘和慢性阻塞性肺疾病气道功能评价	128
第一节 支气管哮喘和慢性阻塞性肺疾病肺功能检查	128
第二节 传导性气道与黏液纤毛清除	136

第八章 支气管哮喘和慢性阻塞性肺疾病的治疗药物及机制	145
第一节 糖皮质激素在支气管哮喘和慢性阻塞性肺疾病中的作用.....	145
第二节 支气管扩张剂的分子生物学基础.....	158
第三节 支气管哮喘的特异性免疫治疗.....	164
第九章 支气管哮喘急性发作和慢性阻塞性肺疾病急性加重	170
第一节 过敏原与支气管哮喘急性发作.....	170
第二节 呼吸道感染与慢性阻塞性肺疾病及哮喘的急性加重.....	174
第三节 细菌感染与慢性阻塞性肺疾病急性加重的抗生素治疗.....	184
第四节 急危重型哮喘的治疗.....	187
第五节 慢性气道疾病急性呼吸衰竭的机械通气治疗.....	197
第十章 慢性阻塞性肺疾病的心血管系统损害	208
第一节 慢性阻塞性肺疾病相关肺动脉高压.....	208
第二节 慢性阻塞性肺疾病的心血管损害.....	219
第十一章 支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病与睡眠	226
第十二章 支气管哮喘和慢性阻塞性肺疾病的长期防治和管理	233
第一节 支气管哮喘的长期管理和教育策略.....	233
第二节 慢性阻塞性肺疾病的康复治疗.....	240
第三节 戒烟在慢性气道疾病防治中的意义.....	250
参考文献	259

第一章 支气管哮喘和慢性阻塞性肺疾病诊疗指南的评价及认识演变

支气管哮喘和慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)均为慢性呼吸道炎症性疾病,患病率日见增高。前者多发生于儿童和青少年,后者则多见于中、老年患者,影响个人生活质量和身体健康,更造成家庭和社会沉重的经济负担。近年来大量基础和临床研究,提供丰富循证医学资料,对哮喘和慢性阻塞性肺疾病的本质和发病机制等的认识有不断进展和提高,在此基础上形成和制订的相关疾病诊断和治疗指南,在指导临床诊断和治疗工作中起重要作用。

世界卫生组织(WHO)与美国国立心肺血液研究所(NHLBI)合作于1993年召集专家工作组起草一份“全球哮喘管理和预防策略报告”(Global Strategy for Asthma Management and Prevention),提供全面的哮喘防治计划,以达到改善生活质量,减少过早死亡的目的。同时推行“全球哮喘倡议”(Global Initiative For Asthma,GINA)建立网络。“全球哮喘防治倡议”(GINA)自发布以来,根据医学科学的发展逐年都有一些修订和补充。如2002年GINA指出大多数患者可达到哮喘控制和维持哮喘控制,并于2005年由执行委员会根据最新科学信息着眼于控制哮喘,提出以哮喘控制而不是以严重程度为目标的哮喘管理方法,该文件已于2006年公布。世界各国亦有相应诊治指南,中华医学会呼吸病学分会亦曾根据GINA的资料,相应于1993年发表“支气管哮喘的定义、诊断、严重度分级及疗效判断标准”,并先后于1997年和2003年两次修订,改名为“支气管哮喘防治指南”。

WHO与NHLBI于1998年由一组专家制定全球慢性阻塞性肺疾病防治倡议“Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD”。目的为增加对COPD的重视,为患者提供帮助。并于2001年发表共识报告,“慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略”(Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD)。该报告自发布以来,亦每年都有补充和修订。专家组于2006年根据五年来发表的大量研究资料,对原版本进行较大修订和补充,提出了最新的修订版。认为COPD是可防可治的疾病,以对疾病更为积极的态度取代以往认为COPD无法治疗的消极态度。中华医学会呼吸病学分会亦曾根据GOLD资料,于2002年发表“慢性阻塞性肺疾病诊治指南”,并根据国内外资料发表了2007年修订版。

哮喘和慢性阻塞性肺疾病诊治指南的发表,对指导和规范临床工作有很大作用。指南的修改和更新反映了对疾病本质和发病机制认识的不断进展和提高。指南具有

普遍性的指导价值,但尚应考虑各国和地区的具体经济和医疗条件,制订适合的策略和措施。

一、支气管哮喘

(一) 定义和发病机制 从历年来支气管哮喘定义的修订,可以反映对支气管哮喘认识的演变及相应临床处理观念的变化的过程。早在 1959 年(CIBA)支气管哮喘的定义为“……支气管广泛收缩狭窄,其收缩狭窄程度可自发或经治疗后发生改变。该收缩狭窄并非由心血管疾病所引起”。该定义曾长期被引用,认为支气管哮喘的发生是由于发作性支气管平滑肌痉挛收缩,从而引起喘息的临床症状,一旦痉挛收缩缓解后,哮喘病情即恢复。哮喘发病机制传统观点认为支气管哮喘是一种气道过敏性疾病,有过敏体质患者吸入变应原(抗原)与呼吸道肥大细胞 IgE 抗体桥联结合,然后释放组胺和过敏反应慢反应性物质(SRS-A)等介质,导致支气管平滑肌收缩(图 1-1)。因此治疗措施集中于哮喘急性发作时应用解痉平喘药,如茶碱和短效 β_2 激动剂,以及抗组胺等抗过敏药物。但解痉平喘药物只能缓解症状于一时,而哮喘仍会反复发作,且抗组胺类抗过敏药物的疗效亦不甚理想。

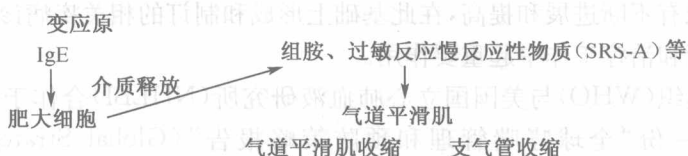


图 1-1 哮喘发病机制传统观点

20 世纪 80 年代以后认为哮喘系气道慢性炎症,表现为气道上皮脱落,基底膜破坏,嗜酸性粒细胞、淋巴细胞和浆细胞浸润,并有气道高反应性表现。因此对支气管哮喘的定义为:支气管哮喘是机体对抗原性或非抗原性刺激引起的一种气管-支气管反应性过度增高的疾病,临床特点为发作性伴哮鸣音的呼气性呼吸困难,持续数分钟或数小时,甚至更长。可自行或经治疗后缓解,且与心血管疾病无关。提出支气管哮喘是一种气道高反应性疾病,临床上发展了许多检测气道高反应性的方法,并对气道高反应性的本质有深入研究。在此基础上提出支气管哮喘是一种气道慢性炎症性疾病的概念。

世界卫生组织与美国国立心肺血液研究所于 1993 年提出的“全球哮喘管理和预防策略”(GINA)工作报告,及相应的中华医学会呼吸病学会“支气管哮喘的定义、诊断、严重程度分级及疗效判断标准”,对哮喘的定义为:支气管哮喘是一种以嗜酸粒细胞,肥大细胞反应为主的气道慢性炎症,对易感者此类炎症可引起不同程度的广泛的可逆性气道阻塞症状。临床表现为反复发作性喘息,呼吸困难,胸闷或咳嗽,可经治疗缓解或自行缓解,其气道具有对刺激物的高反应性。指出支气管哮喘的本质是一种由嗜酸粒细胞和肥大细胞反应为主的气道慢性炎症。而在 1997 年的《支气管哮喘防治指南》中,对哮喘的定义为:支气管哮喘是由嗜酸性粒细胞、肥大细胞和 T 淋巴细胞等多种炎性细胞参与的气道慢性炎症。这种炎症使易感者对各种激发因子具有气道高反应性,并可引起气道缩窄,表现为反复发作性的喘息、呼吸困难、胸闷或咳嗽等症状,常在夜间和(或)清晨发作、加剧,常常

出现广泛多变的可逆性气流受限,多数患者可自行缓解或经治疗缓解。后者更进一步指出患者的气道慢性炎症是气道高反应性的基础,因此具有病程持续、反复急性发作的特点。因而提出哮喘的治疗策略应及早进行抗炎治疗,而不应限于用解痉平喘药缓解急性发作的喘息症状,更应着眼于慢性炎症的本质,有计划长期使用抗炎(变态反应)剂,进行长期控制性治疗,防止哮喘反复发作。认为吸入糖皮质激素,具有良好的抗变态反应性炎症作用,而且全身不良反应较轻,因此可作为长期控制性治疗的首选药物。

目前对哮喘的定义为:支气管哮喘(简称哮喘)是由多种细胞(如嗜酸性粒细胞、肥大细胞、T淋巴细胞、中性粒细胞、气道上皮细胞等)和细胞组分(cellular elements)参与的气道慢性炎症性疾病。这种慢性炎症导致气道高反应性的增加,通常出现广泛多变的可逆性气流受限,并引起反复发作性的喘息、气急、胸闷或咳嗽等症状,常在夜间和(或)清晨发作、加剧,多数患者可自行缓解或经治疗缓解。相关定义见于2002~2006年GINA的各次修订版本中,但对于参与气道炎症的炎症细胞和炎症介质有更深入研究。并提出了哮喘的气道重塑问题,表现为:患者气道基底膜增厚,胶原组织在黏膜沉着、平滑肌增生,这些观点对哮喘目前的治疗策略及今后的发展产生重要影响(图1-2)。

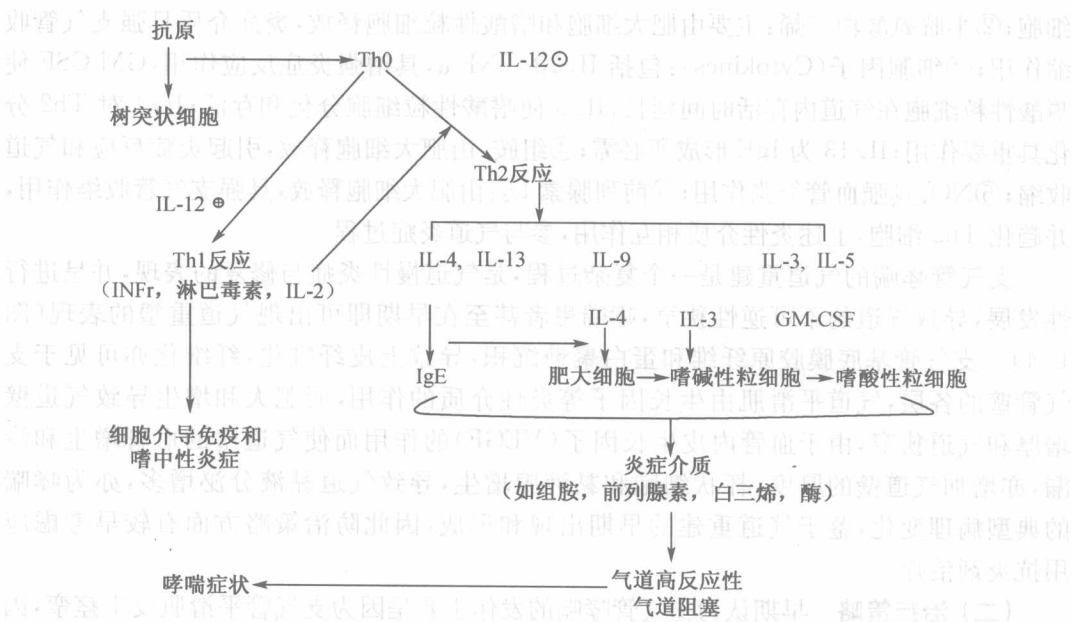


图1-2 哮喘发病机制

哮喘是气道炎症性疾病,涉及多种炎症细胞和介质,相互作用,形成网络(图1-3),吸入变应原被呼吸道树突状细胞摄取,初次致敏后,变应原特异性IgE与细胞表面高亲和力受体(Fc ϵ RI)结合,向T细胞传递变应原,并结合至重要组织相容性复合体分子(MHC),MHC结合抗原与T细胞表面受体相互作用,刺激T淋巴细胞,引起T细胞增殖,继而释放细胞因子,促使B细胞转化为浆细胞,并生成IgE,B细胞表达低亲和力受体(Fc ϵ RII),调节IgE的合成,并结合于肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面,诱导脱颗粒和释放炎症介质。哮喘气道炎症细胞包括:①肥大细胞,变应原通过肥大细胞表面的高亲和力

(high-affinity) IgE 受体激活肥大细胞,使后者释放组胺,半胱氨酸白三烯和前列腺素 D₂ 等支气管收缩介质,气道平滑肌肥大细胞数量增加,可能与气道高反应性有关。此外,运动诱发哮喘可能系因渗透刺激而激活肥大细胞;②嗜酸性粒细胞,释放碱性蛋白,可导致气道上皮损伤,并释放生长因子,导致气道重塑;③T 淋巴细胞,哮喘发病现代机制认为免疫反应的重要步骤是抗原激活 T 淋巴细胞, Th2 亚型在哮喘发病中起重要作用,释放多种细胞因子,包括 IL-4, IL-5, IL-9 和 IL-13,引起迟发型和细胞驱动超敏反应,配合嗜酸性炎症和促进 B 淋巴细胞递呈 IgE,亦可能有 inKT 细胞增多,后者释放大量的 Th1 和 Th2 细胞因子;④树突状细胞,树突状细胞作为抗原递呈细胞,摄取气道表面变应原,并移行到淋巴聚集区域,调节 Th0 细胞,转化为 Th2 亚型细胞;⑤巨噬细胞,变应原通过细胞表面低亲和力受体激活巨噬细胞,后者释放炎性介质和细胞因子,增强气道炎症反应;⑥中性粒细胞,严重哮喘者气道和痰液中中性粒细胞增多,其病理生理作用尚不甚清楚。

已知有多达 100 余种介质参与哮喘发病,可分类为:①化学因子(chemokines):具趋化气道炎症细胞作用,其中嗜酸性粒细胞活化趋化因子(eotaxin),选择性作用于嗜酸性粒细胞,胸腺和活化调节化学因子(activation-regulated chemokines, TARC),趋化 Th2 细胞;②半胱氨酸白三烯:主要由肥大细胞和嗜酸性粒细胞释放,炎症介质具强支气管收缩作用;③细胞因子(Cytokines):包括 IL-1 β , TNF- α ,具增强炎症反应作用,GM-CSF 使嗜酸性粒细胞在气道内存活时间延长;IL-5 使嗜酸性粒细胞分化和存活;IL-4 对 Th2 分化具重要作用;IL-13 为 IgE 形成所必需;④组胺:由肥大细胞释放,引起炎症反应和气道收缩;⑤NO:具强血管舒张作用;⑥前列腺素 D₂:由肥大细胞释放,具强支气管收缩作用,并趋化 Th2 细胞,上述炎性介质相互作用,参与气道炎症过程。

支气管哮喘的气道重建是一个复杂过程,是气道慢性炎症与修复的表现,并呈进行性发展,导致气道的不可逆性狭窄,哮喘患者甚至在早期即可出现气道重塑的表现(图 1-4)。支气管基底膜胶原纤维和蛋白聚糖沉积,导致上皮纤维化,纤维化亦可见于支气管壁的各层,气道平滑肌由生长因子等炎性介质的作用,而肥大和增生导致气道壁增厚和气道狭窄,由于血管内皮生长因子(VEGF)的作用而使气道壁的血管增生和渗漏,亦增加气道壁的厚度,杯状细胞和黏液腺增生,导致气道黏液分泌增多,亦为哮喘的典型病理变化,鉴于气道重建的早期出现和形成,因此防治策略方面有较早考虑应用抗炎剂治疗。

(二) 治疗策略 早期认为支气管哮喘的发作主要是因为支气管平滑肌发生痉挛,因此主要使用支气管扩张剂进行治疗,如茶碱、短效 β_2 激动剂等。由于对哮喘气道炎症本质的认识,在 20 世纪 80 年代初期,主张对中度未控制哮喘,以短效 β_2 激动剂作为一线治疗,若仍不能控制则加用吸入糖皮质激素(ICS)。而随着对炎症本质的进一步认识,以及 ICS 的良好疗效,因此在 80 年代中期以后提出以 ICS 作为一线治疗,如有急性发作则加用 β_2 激动剂,即以 ICS 作为长期治疗用药,短效 β_2 激动剂则作为急性发作时按需治疗应用,若症状反复不能控制则增加 ICS 剂量。自 20 世纪 90 年代末起演变为 ICS+LABA (长效 β_2 激动剂)治疗。而近年来对白三烯拮抗剂 LTRAs 和抗 IgE 单克隆抗体 omalizumab 的治疗作用亦多评价。

哮喘是慢性气道疾病,具有反复急性发作的特点,气道炎症是所有类型哮喘的共同病

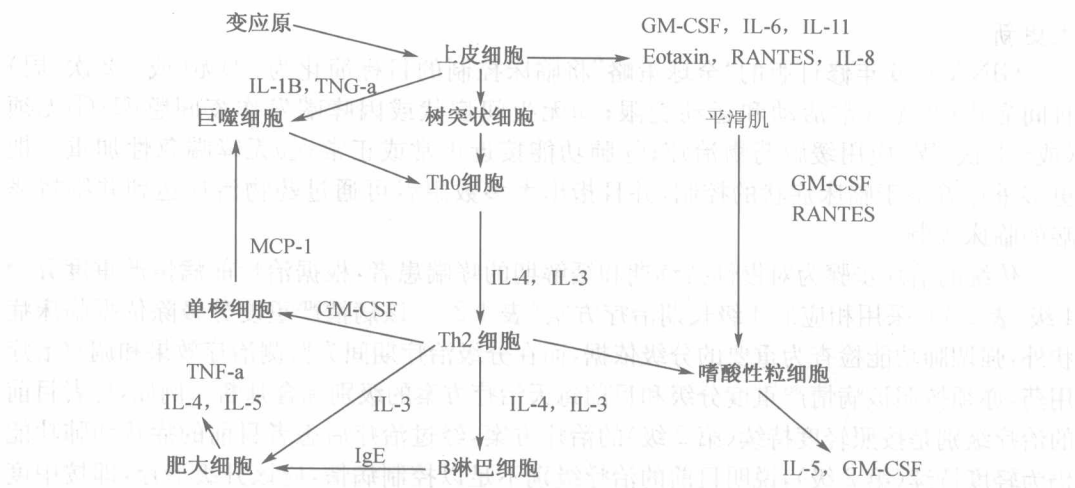


图 1-3 哮喘细胞因子网络

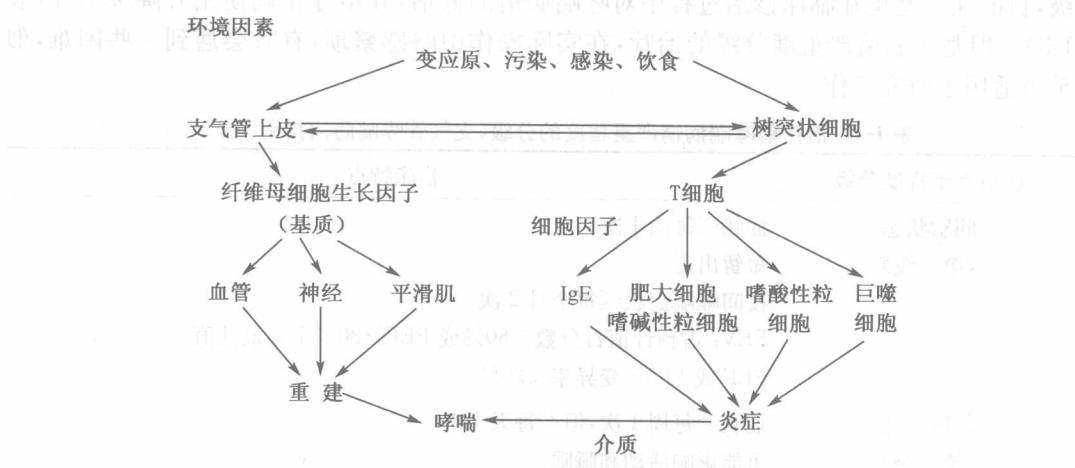


图 1-4 哮喘炎症与重建

理特征,是临床症状和气道高反应性的基础,存在于哮喘的所有时段。虽然目前尚无根治办法,但以抑制气道炎症为主的治疗,通常可以使病情得到控制。GINA 有关哮喘治疗目标和控制标准的历次修正版本及中华医学会呼吸病学会“哮喘防治指南”对哮喘治疗的目标定为:①有效控制急性发作症状并维持最轻的症状,甚至无任何症状;②防止哮喘的加重;③尽可能使肺功能维持在接近正常水平;④保持正常活动(包括运动)的能力;⑤避免哮喘药物的不良反应;⑥防止发生不可逆的气流受限;⑦防止哮喘致死亡,降低哮喘病死率。

哮喘控制的标准为:①最少(最好没有)慢性症状,包括夜间症状;②哮喘发作次数减至最少;③无需因哮喘而急诊;④最少(最好不需要)按需使用 β_2 激动剂;⑤没有活动(包括运动)限制;⑥PEF 昼夜变异率 $<20\%$;⑦PEF 正常或接近正常;⑧最少或没有药物不良反应。2002 年 GINA 报告指出大多数哮喘患者可得到哮喘控制,并达到维持哮喘控制。2005 年的 GINA 报告根据研究进展,更提出基于哮喘控制,而不是基于哮喘严重程度的管理方法,并发表于 2006 年的 GINA 报告中,治疗观念有很

大更新。

GINA2006 年修订版的“全球策略”将临床控制的目标简化为：①无(或 ≤ 2 次/周)日间症状；②无日常活动和运动受限；③无夜间症状或因哮喘发作夜间憋醒；④无须(或 ≤ 2 次/周)应用缓解药物治疗；⑤肺功能接近正常或正常；⑥无哮喘急性加重。把更多重点着眼于临床症状的控制，并且指出大多数患者可通过药物治疗达到并维持哮喘的临床控制。

传统的治疗步骤为对慢性持续期和缓解期的哮喘患者，根据治疗前病情严重程度分为 4 级(表 1-1)，采用相应的 4 级长期治疗方案(表 1-2)。该病情严重程度分级除依据临床症状外，强调肺功能检查为重要的分级依据，而在分级治疗期间为监测治疗效果和调整治疗用药，亦须按照该病情严重程度分级和目前每天治疗方案的级别综合判断。例如，患者目前的治疗级别是按照轻度持续(第 2 级)的治疗方案，经过治疗后患者目前的症状和肺功能仍为轻度持续(第 2 级)，说明目前的治疗级别不足以控制病情，应该升级治疗，即按中度持续(第 3 级)的方案进行治疗。区分治疗前和规范化分级治疗期间的病情严重程度分级，目的在于避免在临床诊治过程中对哮喘病情的低估，并指导正确使用升降级治疗(表 1-3)。但基于病情严重程度分级的治疗，在实际操作中略感繁琐，有时会遇到一些困难，似乎更适用于研究工作。

表 1-1 治疗前哮喘病情严重程度的分级(支气管哮喘防治指南 2003 年)

病情严重程度分级	临床特点
间歇状态 (第 1 级)	症状 $<$ 每周 1 次 短暂出现 夜间哮喘症状 $\leq$ 每个月 2 次 FEV_1 占预计值百分数 $\geq 80\%$ 或 $PEF \geq 80\%$ 个人最佳值 PEF 或 FEV_1 变异率 $< 20\%$
轻度持续 (第 2 级)	症状 $\geq$ 每周 1 次，但 $<$ 每天 1 次 可能影响活动和睡眠 夜间哮喘症状 $>$ 每个月 2 次，但 $<$ 每周 1 次 FEV_1 占预计值百分数 $\geq 80\%$ 或 $PEF \geq 80\%$ 个人最佳值 PEF 或 FEV_1 变异率 $20\% \sim 30\%$
中度持续 (第 3 级)	每天有症状 影响活动和睡眠 夜间哮喘症状 $\geq$ 每周 1 次 FEV_1 占预计值百分数为 $60\% \sim 79\%$ 或 $PEF 60\% \sim 79\%$ 个人最佳值 PEF 或 FEV_1 变异率 $> 30\%$
重度持续 (第 4 级)	每天有症状 频繁出现 经常出现夜间哮喘症状 体力活动受限 FEV_1 占预计值 $< 60\%$ 或 $PEF < 60\%$ 个人最佳值 PEF 或 FEV_1 变异率 $> 30\%$

表 1-2 哮喘患者长期治疗方案的选择*（支气管哮喘防治指南，2003 年）

严重度	每天控制治疗药物	其他治疗选择***
间歇状态** (第 1 级)	不必	
轻度持续 (第 2 级)	吸入糖皮质激素 ($\leq 500\mu\text{gBDP}$ 或 相当剂量其他吸入激素)	缓释茶碱,或色甘酸钠,或白三烯调节剂
中度持续 (第 3 级)	吸入糖皮质激素 ($200\sim 1000\mu\text{gBDP}$ 或相当剂量其他吸入激素),联合吸 入长效 β_2 激动剂	吸入糖皮质激素 ($500\sim 1000\mu\text{gBDP}$ 或相当剂量 其他吸入激素)、吸入糖皮质激素 ($500\sim 1000\mu\text{gBDP}$ 或相当剂量其他吸入激素)并合用缓 释茶碱,或合用口服长效 β_2 激动剂,或吸入大剂 量糖皮质激素 ($>1000\mu\text{gBDP}$ 或相当剂量其他吸 入激素),或吸入糖皮质激素 ($500\sim 1000\mu\text{gBDP}$ 或相当剂量其他吸入激素)并合用白三烯调节剂
重度持续 (第 4 级)	吸入糖皮质激素 ($>1000\mu\text{gBDP}$ 或 相当剂量其他吸入激素),联合吸 入长效 β_2 激动剂,需要时可再增加 1 种或 1 种以上下列药物,如缓释 茶碱、白三烯调节剂、口服长效 β_2 激动剂、口服糖皮质激素	

注：* 各级治疗中除了规则的每天控制药物治疗外，需要时可吸入短效 β_2 激动剂以缓解症状。其他可选择的缓解药包括：吸入抗胆碱能药物、口服短效 β_2 激动剂、短效茶碱；** 根据治疗费用排序；*** 间歇状态哮喘，但发生严重性发作者，应按中度持续患者处理

表 1-3 治疗期间哮喘病情严重程度的分级（支气管哮喘防治指南，2003 年）

目前患者的症状和肺功能	原设定的治疗级别		
	间歇状态(第 1 级)	轻度持续(第 2 级)	中度持续(第 3 级)
间歇状态(第 1 级)	间歇状态	轻度持续	中度持续
轻度持续(第 2 级)	轻度持续	中度持续	重度持续
中度持续(第 3 级)	中度持续	重度持续	重度持续
重度持续(第 4 级)	重度持续	重度持续	重度持续

以往 GINA 对哮喘严重度的分级是根据临床症状，气流受限程度以及肺功能的可变性，而分为四级，即：间歇、轻度持续、中度持续和重度持续。此分类法对于初次判断病情和治疗决策固然重要，但是哮喘的严重程度涉及基础疾病的严重程度和对治疗的反应，哮喘患者可以在就诊时有严重症状和明显气流受限，因此分类为严重持续哮喘，但经治疗可能充分恢复而成为轻度持续，此外个别患者哮喘的严重程度并非固定不变，而可能在数月内发生变化，因而据此不易预测需要何种治疗以及预测疗效。

因此 GINA(2006 版)提出根据患者哮喘控制水平，即根据患者当前哮喘控制水平及治疗方式选择药物治疗的新标准和 5 级治疗方案，并根据此标准在治疗过程中长期监测哮喘控制水平，在维持哮喘控制 3 个月 after，重复评估，考虑调整治疗级别，以便采取最低治

疗级别达到维持哮喘控制。

有多种评估哮喘控制的手段,如 Asthma Control Test (ACT)、Asthma Control Questionnaire (ACQ)、Asthma Therapy Assessment Questionnaire (ATAQ)、Asthma Control Scoring System (ACSS)等。GINA 采用 ACT 哮喘控制测试(表 1-4)认为较简化,不必作肺功能检查,便于临床应用和患者与医师交流,根据哮喘控制水平分级为控制、部分控制和未控制。未控制提示可出现急性发作,需要采取及时措施。

表 1-4 哮喘控制测试(ACT)

问题 1:	所有时间	1 分	得分
在过去 4 周中,在工作、学习或在家中,有多少时候哮喘妨碍您进行日常活动?	大多数时候	2 分	
	有些时候	3 分	
	很少时候	4 分	
	没有	5 分	
问题 2:	每天不止 1 次	1 分	得分
在过去 4 周内,您有多少次呼吸困难?	一天 1 次	2 分	
	每周 3 至 6 次	3 分	
	每周 1 至 2 次	4 分	
	完全没有	5 分	
问题 3:	每周 4 晚或更多	1 分	得分
在过去 4 周内,因为哮喘症状(喘息、咳嗽、呼吸困难、胸闷或疼痛),您有多少次在夜间醒来或早上比平时早醒?	每周 2 至 3 晚	2 分	
	每周 1 次	3 分	
	1 至 2 次	4 分	
	没有	5 分	
问题 4:	每天 3 次以上	1 分	得分
在过去 4 周内,您有多少次使用急救药物治疗(比如沙丁胺醇)?	每天 1 至 2 次	2 分	
	每周 2 至 3 次	3 分	
	每周 1 次或更少	4 分	
	没有	5 分	
问题 5:	没有控制	1 分	得分
您如何评估过去 4 周内您的哮喘控制情况?	控制很差	2 分	
	有所控制	3 分	
	控制很好	4 分	
	完全控制	5 分	
			总得分

注:完全控制“25”分;部分控制“20~24”分;未控制“<20”分

表 1-5 哮喘控制水平分级

临床特征	控制 (满足以下所有表现)	部分控制 (出现以下 1 种表现)	未控制
白天症状	无(或 ≤ 2 次/周)	> 2 次/周	
活动受限	无	任何 1 次	任意 1 周出现部分
夜间症状/憋醒	无	任何 1 次	控制表现 ≥ 3 项
需用缓解药物和 (或)急救治疗	无(或 ≤ 2 次/周)	> 2 次/周	
肺功能(PEF 或 FEV ₁)	正常	$< 80\%$ 预计值或个人最佳	
急性加重	没有	≥ 1 次/年*	任意 1 周出现 1 次**

* 患者急性加重后必须对维持治疗方案进行分析回顾,以确保治疗方案的合理性

** 依照定义,任意 1 周出现 1 次哮喘急性加重表明本周哮喘未得到控制

根据患者就诊时哮喘控制水平及治疗方式选择治疗方案(表 1-5,图 1-5),大多数持续哮喘症状的初诊患者,可从治疗方案的第 2 级开始,但如果初诊时即属于未控制,则须升级治疗,从第 3 级开始治疗。在任何级别的治疗过程中,都可能需要使用迅速缓解症状的药物,如速效支气管扩张剂,但若频繁使用,则表示病情未得到有效控制,需要调整治疗级别。而当达到哮喘控制水平,需要继续随访,以便能找到适合个体的最低有效控制量。如果哮喘控制达 3 个月以上,则可考虑降级治疗。因为气道炎症是一个慢长过程,高剂量抗炎剂可能有效控制炎症,但需要维持其作用,并且随时有可能因症状的重新出现(控制不好)或急性加重而需要增加治疗。新指南并强调应结合当地和各医疗机构药物供应、药物费用等因素予以考虑。

虽然哮喘尚不能根治,但是根据“哮喘控制”的策略和方法,可以实现哮喘的完全控制。而合适的管理手段,包括哮喘教育和医患合作以及制定个体化治疗计划,是十分重要的环节,经 GINA 的历次修订不断地完善,对各国具有很大影响。为贯彻哮喘防治策略,推动哮喘防治规范,加强对哮喘患者的教育管理,密切医患沟通,国内外已陆续建立了一些以社区或医院为中心的哮喘俱乐部、哮喘之家、哮喘协会和哮喘学校等不同形式的组织。上海市医学会于 1992 年建立了上海市哮喘之家,实践证明这种哮喘防治新模式是一种有效的组织管理形式。

二、慢性阻塞性肺疾病

(一) 定义和发病机制 从慢性阻塞性肺疾病定义的制定,同样可以反映对该疾病认识及临床处理概念演变。传统的命名为慢性支气管炎和肺气肿,分别定义为:①慢性支气管炎是由于感染及非感染因素引起气管、支气管黏膜及其周围组织慢性非特异性炎症,临床上以慢性或反复性咳嗽,咳痰为主要症状,或伴有喘息,常反复感染而急性发作;②慢性阻塞性肺气肿指在小气道阻塞的基础上,终末细支气管的远端气腔过度充气,持久膨胀和结构破坏,肺组织弹性回缩力降低及肺容积增大。临床上慢性支气管炎指每年咳嗽、咳痰 3 个月以上,连续 2 年,并除外其他已知引起慢性咳嗽的原因,亦即具有咳、痰、喘、炎的临床特点。治疗策略亦限于止咳、化痰、平喘和抗炎(抗生素治疗)。而肺气肿的描述属于病