·综 述·

特殊类型哮喘的诊治

张　静，毛　山*
（南京市第一医院，南京医科大学附属南京医院呼吸科，南京 210006）

摘要：支气管哮喘有相对详尽的临床指南，临床须重视各种发病率较低的特殊类型哮喘的诊治，本文结合国内外文献系统综述运动性哮喘等 8 种特殊类型哮喘的定义、病因、诊断及其治疗，有助于临床拓展思路，提高诊治水平。

关键词：特殊类型哮喘；诊断；临床治疗
中图分类号：R562.2+5　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1672-9188(2018)01-0009-05
DOI：10.13683/j.wph.2018.01.003

Diagnosis of special type asthma and its treatment

ZHANG Jing, MAO Shan*
(*Department of Respiratory, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing First Hospital, Nanjing 210006, China*)

Abstract: For bronchial asthma, there are relatively detailed clinical guidelines. However, the clinical attention should be paid to the diagnosis and treatment of the various types of low incidence asthma. This review describes the special type asthma of eight categories, including their definition, pathogenesis, diagnosis and therapy, and provides a reference for clinical doctors.

Key words: special type of asthma; diagnosis; clinical therapy

支气管哮喘是一种常见的呼吸系统疾病，全球哮喘防治倡议（GINA）和中华医学会制定的哮喘防治指南（2016 版）对哮喘的诊断和治疗都有详细方案，对于发病率较低的特殊类型哮喘，临床工作中仍需格外重视。本文结合文献资料重点介绍运动性哮喘、咳嗽变异性哮喘、胸闷变异性哮喘、阿司匹林性哮喘、职业性哮喘、妊娠期及月经期哮喘、糖皮质激素抵抗性哮喘及脆性哮喘等 8 种特殊类型哮喘的诊治。

1　运动性哮喘（EIA）

EIA 也称运动性支气管痉挛（EIB），一般为剧烈运动导致的急性、短暂性气道狭窄和气道阻力增高，并有咳嗽、喘鸣、胸闷、呼吸困难等症状。多在剧烈运动几分钟后开始出现，运动停止后 5 ～ 15 min 达峰值，症状持续 30 ～ 60 min 后可自行缓解，仅少数病例可能持续较久且需药物治疗。既往有哮喘病史者因运动诱发的支气管痉挛称为 EIA，而既往无哮喘病史者发生的类似症状称为 EIB。

EIA 的发病机制尚未完全明确，目前国际上流行的观点是：①运动时过度通气导致气道失热、失水，气道上皮细胞内高渗，从而引起炎症因子的释放及气道水肿，进而导致气道平滑肌收缩；②因运动导致的气道上皮损伤也能增加气道高反应性，引起气道收缩；③运动员在密集训练期间因过度劳累引起的短暂免疫力下降，会容易引发呼吸系统感染，也会增加气道反应，引起哮喘[1-2]。

大部分 EIA 患者静息状态时体格检查结果是正

收稿日期：2017-09-22；**修回日期**：2017-12-11
作者简介：张　静，主治医师。研究方向：呼吸系统慢性病管理。
通信作者：毛　山，主任医师，研究方向：呼吸系统慢性病管理。
基金项目：南京市医学科技发展项目(编号：YKK16129)。

常的，单纯靠主诉和病史不能正确诊断 EIA。常用的诊断方法主要是运动激发试验，即测定运动前后肺功能的变化，在 30 min 内测定一秒钟用力呼气容积（FEV_1），如下降超过 10% 即可诊断为 EIA，并可根据 FEV_1 下降程度进行 EIA 严重程度分级（轻度≥ 10%，中度≥ 25%，重度≥ 50%）[3]。其他诊断方法还有二氧化碳过度通气试验、高渗盐水激发试验、呼出气一氧化氮含量测定及无负载跑步哮喘筛选试验等。

EIA 临床治疗分非药物和药物治疗两个方面。非药物治疗包括健康教育、冬天注意保暖、避免暴露在高致敏源环境、饮食控制等。锻炼前先进行中等强度热身运动，支气管痉挛程度会在 2 h 内明显减轻。药物治疗首选短效 β_2 受体激动剂（SABA），SABA 吸入数分钟即起效，15 ～ 30 min 达到峰值，疗效可持续 4 ～ 5 h，且被国际奥委会许可。如果患者需每天使用 SABA，可以联用吸入型糖皮质激素（ICS），一般在 2 ～ 4 周可达到最佳疗效。其他可选择的药物有：肥大细胞膜稳定剂色甘酸钠，可部分抑制 IgE 介导的肥大细胞释放介质；白三烯调节剂（如孟鲁司特），通过对气道平滑肌和其他细胞表面白三烯受体拮抗，从而减轻支气管痉挛。另外，还有长效 β_2 受体激动剂（LABA），速效的福莫特罗和缓慢起效的沙美特罗，吸入后作用时间维持 12 h 以上，但长期应用会出现骨骼肌震颤、低血钾、心律紊乱等不良反应，临床不主张长期使用。

2 咳嗽变异性哮喘（CVA）

CVA 是指以慢性咳嗽为惟一或主要临床表现的一种特殊类型哮喘。其不伴有明显喘息、气促等症状或体征，但有气道高反应性且对支气管扩张剂治疗有效。CVA 的咳嗽机制有两种解释：①咳嗽受体敏感性增加；②轻微的呼吸道收缩，不伴有肺功能下降或喘鸣 [4]。慢性炎症在其中起着较为关键的作用，众多介质的释放促进炎症反应。其他机制还包括气道高反应性、神经 - 受体机制及变应原致敏等。

目前尚无国际统一的 CVA 诊断标准，欧美指南认为支气管激发试验阳性是诊断 CVA 的关键指标，尤其强调抗哮喘治疗后咳嗽缓解才能诊断 CVA[5]。我国最新指南提出 CVA 的诊断标准包括：①慢性咳嗽（超过 8 周），常伴有明显的夜间刺激性咳嗽；②支气管激发试验阳性，或呼气峰流速日夜变异率＞ 20%，或支气管舒张试验阳性；③支气管舒张剂治疗有效；④排除其他可能原因诱发的慢性咳嗽 [6]。

对于 CVA 的治疗与典型哮喘治疗相同。我国最新指南推荐 CVA 患者吸入低剂量糖皮质激素联合支气管扩张剂，治疗时间不少于 8 周，或予以 ICS 与 LABA 复方制剂 [6]。对于气道炎症严重的 CVA 或者 ICS 治疗效果不佳时，可以短期使用中低剂量的口服糖皮质激素，建议口服糖皮质激素剂量为醋酸泼尼松龙 20 ～ 30 mg/d 或 0.5 mg/kg，治疗 3 ～ 7 d，再序贯 ICS 治疗。除了上述治疗方法外，严重者还可联合使用白三烯受体拮抗剂 [5]。

3 胸闷变异性哮喘（CTVA）

CTVA 是我国学者新近报道的哮喘亚型 [7]。这种哮喘亚型以胸闷为惟一症状，患者无反复发作的喘息和呼吸困难，无咳嗽，肺部听诊无哮鸣音，却有气道高反应性、可逆性气流受限和典型哮喘的病理特征，而且对 ICS 或 ICS/LABA 治疗有效。自从发现这种亚型以来，国内也陆续有文献报道 [8-9]。然而，CTVA 能否成为一种独立的临床疾病，它的患病率、危险因素、疾病病程、临床表现、疾病管理及预后等诸多问题仍需要进一步研究和探讨。

4 阿司匹林性哮喘（AIA）

AIA 是支气管哮喘的一种特殊类型，患者在服用阿司匹林或其他解热镇痛药及非甾体类抗炎药物（NSAID）数分钟或数小时后可诱发剧烈的哮喘，多表现为重症。其发生机制与肥大细胞激活、体内环氧化酶 / 脂氧合酶失衡产生大量白三烯和细胞因子致支气管强烈收缩有关。

AIA 的典型临床表现为在服用阿司匹林或其他 NSAID 5 min ～ 2 h 后，哮喘剧烈发作，常见发绀、结膜充血、大汗淋漓、端坐呼吸、烦躁不安，更有甚者出现严重的荨麻疹、意识改变甚至休克。阿司匹林激发试验是诊断 AIA 的金标准，激发剂量一般

从 2 mg 开始，在激发前和激发后 4 h 做肺功能测定，如 FEV_1 或最大呼气峰流速（PEFR）在激发后下降幅度达 20% 以上即为阳性反应。如 2 mg 激发为阴性，可增加至 20 mg，如仍为阴性，可排除 AIA。但是在进行激发试验之前，需要做好哮喘严重发作的抢救准备。

预防 AIA 最有效的方法是避免应用此类药物。有研究指出，有哮喘基础病者相比正常人更容易发生 AIA，所以此类病例如需服用阿司匹林等 NSAID，要特别注意观察首次服用的情况[10]。如果 AIA 急性发作，主要使用 β_2 受体激动剂、减充血剂和糖皮质激素，其他还可选用抗组胺药或肥大细胞膜稳定剂等。对于哮喘发作症状难以控制，或因其他疾病确实需服用阿司匹林的 AIA 患者，可进行脱敏治疗[11]。对于合并有鼻窦炎、鼻息肉的 AIA 患者（Samter's 三联征），积极治疗鼻息肉也有助于 AIA 防治。

5　职业性哮喘（OA）

OA 是指与暴露在工作环境中的空气粉尘、气体、蒸汽和烟雾等有关的哮喘或者原有哮喘在职业环境中被加强，强调与职业环境有关，以可逆性气道狭窄和 /（或）气道高反应性为特征。其发生率往往与工业发展水平有关，工业越发达的国家，OA 的发生率越高。根据 OA 的发生机制，可大致将其分为变应性哮喘和刺激性咳喘两种类型。前者是由工作场所中的致敏原通过 IgE 介导的免疫反应产生特异性抗体，初次暴露后具有时间不等的潜伏期，当再次暴露时，即可诱发哮喘，约占 OA 总数的 90%；后者为短期内吸入高浓度的刺激性气体而引发的刺激性咳喘。

我国现行的 GBZ57-2008《职业性哮喘诊断标准》指出：OA 的临床表现是劳动者在职业活动中吸入变应原后引起间歇发作性喘息、气急、胸闷或咳嗽，主要类型为变应性哮喘[12]。对于 OA 的诊断，首先要确认患者的哮喘发作是否与工作环境有关，最好能找到特异性致敏原并确立与疾病的因果关系，所以详细的病史很重要。此外，确诊 OA 还需借助某些特异性诊断方法，比如皮肤点刺试验、特异性 IgE 抗体测定、特异性吸入试验、诱导痰检测、呼出气一氧化氮测定及呼出气冷凝液检测等。

OA 的药物治疗与普通哮喘类似，其关键在于早发现、早诊断和及时脱离工作环境，但预后不佳，即便完全脱离工作环境，部分患者仍然有哮喘症状或持续的非特异性气道高反应。

6　妊娠期和月经期哮喘

妊娠期哮喘是指女性怀孕期间出现的哮喘。其病情演变与体内激素水平有关，如皮质醇、孕酮、组胺、前列腺素 E、环磷腺苷及环磷鸟苷等加上妊娠期细胞免疫功能低下，易引起呼吸道感染而诱发哮喘。妊娠期间严重的哮喘发作可增加母体先兆子痫、妊娠期糖尿病、早产、阴道出血、前置胎盘的风险，并可增加围产期胎儿死亡率。

对于妊娠期哮喘的治疗，尽可能使用非药物疗法，避免使用对孕妇、胎儿安全性尚不确定的药物，如确需用药，应尽量控制药物剂量，尽可能选择吸入方式。常用的药物有 ICS、β_2 受体激动剂、白三烯受体拮抗剂及色甘酸钠等。2005 年美国哮喘教育和预防项目（NAEPP）将 ICS 作为治疗妊娠期哮喘的一线药物[13]，而且早期吸入布地奈德非常安全，不增加婴儿发生先天性异常的风险，也不影响出生体质量、出生身高和死胎率[14]。

月经期哮喘是指妇女哮喘发作与其月经周期有关，凡在月经前后出现规律性哮喘且排除其他原因导致的喘息即可诊断[15]。治疗原则与普通哮喘类似，还有文献报道在临近经期前口服避孕药，能显著降低经期哮喘发生率，提高患者肺功能[16]。

7　糖皮质激素抵抗性哮喘（SRA）

ICS 是支气管哮喘的首选治疗药物，但有极少数患者对吸入和口服糖皮质激素均无明显反应，称为 SRA。1968 年 Schwartz 等[17] 报道 6 例对全身应用大剂量糖皮质激素无效的哮喘患者。此后也陆续有类似报道，但是对于 SRA 的确切定义暂无统一标准。综合文献报道，如果哮喘患者已经持续 14 d 口服泼尼松龙 40 mg/d，但 FEV_1 的改善仍然＜ 15%，即可以诊断为 SRA[18]。

SRA 发病机制比较复杂，尚未完全阐明，其中已知机制包括糖皮质激素受体（GR）数量下降、糖皮质激素与 GR 的亲和力下降、糖皮质激素和糖皮质激素反应元结合有缺陷、炎性因子如核转录因子 -κb 和激活子蛋白 -1 的高表达、细胞因子如白介素（IL）-2、IL-4、IL-13 的异常等[19-20]。SRA 可以分为两种类型：①原发性 SRA，糖皮质激素与 GR 亲和力正常，但细胞核内 GR 数量下降，约占 10%；②继发性 SRA，糖皮质激素与 GR 亲和力下降，但 GR 数量变化不明显，约占 90%。

对于 SRA 的治疗，目前有较多新方法：①解离激素替代治疗，通过形成单体 GR 复合物，可以避免普通激素的拮抗作用[21]；②免疫抑制剂替代治疗，如甲氨蝶呤、环孢素和金制剂；③静脉应用免疫球蛋白，可降低血清中 IgE 水平，提高 GR 结合力和 Th2 细胞因子的分泌，改善肺功能、减少糖皮质激素用量[22]；④抗 IgE 治疗，目前主要的抗 IgE 单克隆抗体药物是奥马珠单抗，经临床研究证实其有较高的疗效和安全性，但初次使用患者可能有过敏反应，远期不良反应尚不明确[23]；⑤抗细胞因子治疗，细胞因子特别是 Th2 细胞因子在哮喘的慢性炎症中起重要作用，抗细胞因子治疗成为 SRA 治疗的重要内容；⑥磷酸二酯酶（PDE）抑制剂，口服 PDE-4 抑制剂罗氟司特可改善哮喘的气道高反应性和肺功能，效果与低剂量 ICS 类似[24]。还有其他例如激酶抑制剂、黏附分子阻断剂、维生素 D_3 等，都有望成为治疗 SRA 的新方法[25-27]。

8 脆性哮喘（BS）

BS 是一类比较罕见的、严重的哮喘病，由于其与其他哮喘患者的症状差异，被确定为哮喘病的一种特殊类型。根据临床特征可分为两型：Ⅰ型特征是在吸入大剂量激素治疗后，最大呼气流量仍呈大幅度波动，以 15 ～ 55 岁女性多见，常有皮肤挑刺试验阳性和食物过敏；Ⅱ型特征是尽管平时哮喘控制良好，但会突然发作致死性哮喘，需要呼吸机治疗[28]。

BS 的发病因素较多，主要有：①遗传因素，有报道称 20% 的 BS 患者有亲属因急性哮喘去世，比普通哮喘患者多，提示 BS 有一定的遗传倾向[29]；②过敏反应，超过 90% 的Ⅰ型患者对吸入和口入的各种过敏原针刺试验阳性[30]，说明Ⅰ型 BS 的发病与常见变应原的致敏作用有关。日常生活中，某些容易致敏的食物也容易诱发 BS，比如鸡蛋、牛奶等[31]，这些致敏原会引起支气管平滑肌强烈收缩，进而导致气道黏膜水肿，加重病情；③精神心理因素，Ⅰ型 BS 患者因哮喘病情重，生活质量差，造成较大的心理负担，精神容易紧张、焦虑，会促进病情进展[32]；④相关免疫球蛋白缺陷，有文献报道严重哮喘患者血清中 IgG 和 IgA 的水平较轻型哮喘患者显著下降[33]，说明气道黏膜局部免疫力下降更易使患者发生呼吸道感染，促进 BS 发生；⑤营养缺乏，研究发现，Ⅰ型 BS 患者的食谱常常缺乏维生素 A、维生素 C 等抗氧化剂的摄入，可能也是导致 BS 的原因[34]。

BS 治疗效果不佳，在吸入大剂量糖皮质激素的同时，还可以结合以下几点：①提高依从性；②避免接触变应原；③必要时全身应用大剂量糖皮质激素；④皮下注射特布他林；⑤吸入 LABA；⑥急性发作时使用肾上腺素；⑦使用白三烯受体拮抗剂。BS 尤其是Ⅱ型，一旦发作，死亡率高，必须立即抢救，必要时应予以机械通气。

参考文献：

[1] Boulet LP, O'Byrne PM. Asthma and exercise-induced bronchoconstriction in athletes[J]. N Engl J Med, 2015, 372(7): 641-648.

[2] Molis MA, Molis WE. Exercise-induced bronchospasm[J]. Sports Health, 2010, 2(4): 311-317.

[3] Parsons JP, Hallstrand TS, Mastronarde JG, *et al*. An official American thoracic society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(9): 1016-1027.

[4] Nakajima T, Nishimura Y, Nishiuma T, *et al*. Characteristics of patients with chronic cough who developed classic asthma during the course of cough variant asthma: a longitudinal study[J]. Respiration, 2005, 72(6): 606-611.

[5] Dicpinigaitis PV. Chronic cough due to asthma: ACCP

evidence-based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2006, 129(1 Suppl): S75-S79.
[6] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南(2009 版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32(6): 407-413.
[7] Shen HH, Hua W, Wang PL, *et al*. A new phenotype of asthma: chest tightness as the sole presenting manifestation[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2013, 111(3): 226-227.
[8] 潘颖超, 王红, 陆月明. 胸闷变异性哮喘 1 例及文献复习[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(5): 962-964.
[9] Zhong N. Chest tightness variant asthma: deja vu all over again[J]. J Thorac Dis, 2014, 6(5): 407-408.
[10] Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice[J]. Br Med J, 2004, 328(7437): 434-434.
[11] Świerczyńska-Krępa M, Sanak M, Bochenek G. Aspirin desensitization in patients with aspirin-induced and aspirin-tolerant asthma: a double-blind study[J]. J Allergy Clin Immunol, 2014, 134(4): 883-890.
[12] GBZ57-2008. 职业性哮喘诊断标准[S].
[13] National heart, lung, and blood institute; national asthma education and prevention program asthma and pregnancy working group. NAEPP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment-2004 update[J]. J Allergy Clin Immunol, 2005, 115(1): 34-46.
[14] Gluck JC, Gluck PA. Asthma controller therapy during pregnancy[J]. Am J Obstet Gynecol, 2005, 192(2): 369-380.
[15] Skoczyński S, Semik-Orzech A, Szanecki W, *et al*. Perimenstrual asthma as a gynecological and pulmonological clinical problem[J]. Adv Clin Exp Med, 2014, 23(4): 665-668.
[16] Salam MT, Wenten M, Gilliland FD. Endogenous and exogenous sex steroid hormones and asthma and wheeze in young women[J]. J Allergy Clin Immunol, 2006, 117(5): 1001-1007.
[17] Schwartz HJ, Lowell FC, Melby JC. Steroid resistance in bronchial asthma[J]. Ann Intern Med, 1968, 69(3): 493-499.
[18] 王辰, 詹庆元. 哈里森内科学(第 19 版)：呼吸与危重症医学分册[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2017: 48-48.
[19] Adcock IM, Barnes PJ. Molecular mechanisms of corticosteroid resistance[J]. Chest, 2008, 134(2): 394-401.
[20] Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance[J]. J Allergy Clin Immunol, 2006, 117(3): 522-543.
[21] Reber LL, Daubeuf F, Plantinga M, *et al*. A dissociated glucocorticoid receptor modulator reduces airway hyperresponsiveness and inflammation in a mouse model of asthma[J]. J Immunol, 2012, 188(7): 3478-3487.
[22] Barnes PJ. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Allergy Clin Immunol, 2013, 131(3): 636-645.
[23] Thompson PJ, Misso NL, Woods J. Omalizumab (Xolair) in patients with steroid-resistant asthma: lessons to be learnt[J]. Respirology, 2007, 12(3): S29-S34.
[24] Fan Chung K. Phosphodiesterase inhibitors in airways disease[J]. Eur J Pharmacol, 2006, 533(1-3): 110-117.
[25] To Y, Ito K, Kizawa Y, *et al*. Targeting phosphoinositide-3-kinase-delta with theophylline reverses corticosteroid insensitivity in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 182(7): 897-904.
[26] Woodside DG, Vanderslice P. Cell adhesion antagonists: therapeutic potential in asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. Bio Drugs, 2008, 22(2): 85-100.
[27] Paul G, Brehm JM, Alcorn JF, *et al*. Vitamin D and asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 185(2): 124-132.
[28] Graziani E, Petroianni A, Terzano C. Brittle asthma[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2004, 8(4): 135-138.
[29] Ayres JG, Chung KF, Szczepura A, *et al*. Patients with at risk asthma have a high frequency of reported asthma death in first degree relatives-evidence from the PARA UK database[J]. Thorax, 2001, 56(12): 32-33.
[30] Miles JF, Cayton RM, Tunnicliffe WS, *et al*. Atopic status in patients with brittle and non-brittle asthma: a case-control study[J]. Clin Exp Allergy, 1995, 25(11): 1074-1082.
[31] Baker C, Tunnicliffe WS, Duncanson R, *et al*. Development of a standardized methodology for double-blind, placebo-controlled food challenge in patients with brittle asthma and perceived food intolerance[J]. J Am Dietet Assoc, 2000, 100(11): 1361-1367.
[32] Miles JF, Garden GM, Tunnicliffe WS, *et al*. Psychological morbidity and coping skills in patients with brittle and non-brittle asthma: a case-control study[J]. Clin Exp Allergy, 1997, 27(10): 1151-1159.
[33] Ayres JG, Thompson RA. Low IgG subclass levels in brittle asthma and in patients with exacerbations of asthma associated with respiratory infection[J]. Respir Med, 1997, 91(8): 464-469.
[34] Baker JC, Tunnicliffe WS, Duncanson RC, *et al*. Dietary antioxidants and magnesium in type 1 brittle asthma: a case control study[J]. Thorax, 1999, 54(2): 115-118.

（责任编辑：王　佳）