

糖皮质激素雾化吸入疗法在儿科应用的专家共识 (2018年修订版)

申昆玲¹ 邓力² 李云珠³ 李昌崇⁴ 向莉¹ 刘恩梅⁵ 刘瀚旻⁶ 刘传合⁷ 陈强⁸ 陈育智⁷
陈志敏⁹ 陈爱欢¹⁰ 何庆南¹¹ 张建华¹² 尚云晓¹³ 俞善昌³ 洪建国¹⁴ 郝创利¹⁵
赵德育¹⁶ 钟礼立¹⁷ 殷勇¹⁸ 崔永耀¹⁹ 盛锦云¹⁵ 鲍一笑¹⁸
(以姓氏笔画为序)

1.首都医科大学附属北京儿童医院(北京 100045);2.广州市妇女儿童医疗中心(广东广州 510120);3.上海交通大学医学院附属瑞金医院(上海 200025);4.温州医科大学附属育英儿童医院(浙江温州 325027);5.重庆医科大学附属儿童医院(重庆 400014);6.四川大学华西第二医院(四川成都 610041);7.首都儿科研究所附属儿童医院(北京 100020);8.江西省儿童医院(江西南昌 330006);9.浙江大学医学院附属儿童医院(浙江杭州 310003);10.广州医科大学附属第一医院 广州呼吸疾病研究所(广东广州 510120);11.中南大学湘雅二医院(湖南长沙 410011);12.上海交通大学医学院附属新华医院(上海 200092);13.中国医科大学附属盛京医院(辽宁沈阳 110004);14.上海交通大学附属第一人民医院(上海 200080);15.苏州大学附属儿童医院(江苏苏州 215025);16.南京医科大学附属儿童医院(江苏南京 210008);17.湖南省人民医院(湖南长沙 410005);18.上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心(上海 200127);19.上海交通大学医学院(上海 200025)

吸入型糖皮质激素(inhaled corticosteroids, ICS)是治疗气道急、慢性炎症的常用药物。ICS不同剂型的药物,如压力定量气雾剂、干粉剂和雾化吸入混悬液,在临床应用中均显示出良好的疗效,其中雾化吸入糖皮质激素以其可靠疗效、良好安全性和易操作性,在我国儿科临床获得了广泛应用,尤其是在年幼儿童,包括各级医疗机构以及家庭;不仅用于支气管哮喘的长期控制和急性发作,也用于其他呼吸系统疾病。

糖皮质激素雾化吸入疗法作为一项新的呼吸治疗技术,对其应用及存在的问题,早在2011年《临床儿科杂志》编辑部即组织国内儿科专家,制定了《糖皮质激素雾化吸入疗法在儿科应用的专家共识》,并于2014年进行了修订,用于指导临床实践。

近年来,雾化吸入疗法在我国儿科临床应用迅速增加,很多医疗机构建立了专门的雾化治疗中心或雾化室,个人购置雾化器进行家庭雾化吸入治疗亦日渐增多,雾化装置新的产品不断涌现,种类繁多。但是在雾化吸入糖皮质激素疗法的实际应用中尚存在一些亟待解决的问题,突出表现在:①普通儿科或非呼吸专业儿科医生、基层医疗机构医务人员对雾化的认识和

了解不够全面;②不能正确掌握雾化吸入治疗的适应证,例如对近年发生的较多的疾病,如闭塞性细支气管炎(bronchiolitis obliterans, BO)、间质性肺疾病等是否以及如何应用并不明确;③在特定疾病,如何结合其临床病情,选择不同的药物进行配伍,以及如何确定剂量和疗程;④对各种雾化设备,应如何正确选择使用;⑤家庭雾化吸入的正确使用,引导和管理等。

针对上述目前糖皮质激素雾化吸入疗法在儿科领域中存在的问题,经征询意见,《临床儿科杂志》编辑部组织儿科呼吸领域专家对共识进行了再次修订,用以指导广大儿科医务工作者和家庭正确选择和使用雾化吸入糖皮质激素,从而规范和完善糖皮质激素雾化吸入疗法在儿科临床的应用。本共识制定遵循循证医学基本原则,参考了国内外最新相关研究数据和指南文件。

(刘传合 申昆玲 陈育智)

一、糖皮质激素雾化吸入疗法概述

1 基本概念

吸入疗法是目前哮喘治疗中首选的给药方法^[1]。

采用吸入疗法时,药物以气溶胶的形式输出,随呼吸气流进入体内。由于气溶胶具有很大的接触面,有利于药物与气道表面黏膜上皮细胞接触而发挥药效。其中,直径 $1\sim 5\ \mu\text{m}$ 的药雾微粒最为适宜, $>5\ \mu\text{m}$ 的微粒,则绝大多数被截留在口咽部,最终经吞咽进入体内;而 $<0.5\ \mu\text{m}$ 的微粒虽能达到下呼吸道,但在潮气呼吸时,90%药雾微粒又可随呼气而排出体外^[2]。吸入药雾微粒的形态也影响药物在气道内的分布^[3]。

2 糖皮质激素雾化吸入疗法的特点及临床地位

2.1 给药技术

2.1.1 射流雾化 以压缩泵或氧气驱动的雾化器是目前临床最常用的雾化吸入器具,其原理是高速运动的压缩气体通过狭小开口后突然减压,在局部产生负压将药液吸出,并通过高速运动的持续气流形成药雾微粒,其中大药雾微粒通过挡板回落至贮药池,小药雾微粒则随气流输出^[4]。药雾微粒的大小与气流的压力和流速有关,增加气流速度可使雾化输出量增加,减小药雾微粒,缩短雾化时间,可使患儿的依从性更好。在应用射流雾化吸入器时,药池的液量要充足,一般用量为 $3\sim 4\ \text{mL}$,可在 $5\sim 10\ \text{min}$ 内输出全部药液。对处于喘息急性发作状态、呼吸困难的患儿,建议以氧气作为驱动力,在雾化给药的同时提供氧气。氧驱动雾化吸入时的氧气流量以 $6\sim 8\ \text{L/min}$ 为宜^[1]。

2.1.2 滤网式(mesh)雾化 通过振动等方式使药液透过网孔进行雾化。与射流雾化相比,滤网式雾化输出的可吸入微颗粒比例略低,但是装置体积小、重量轻、便于携带,且使用时噪音小,还可以倾斜使用是其优点。目前滤网式雾化器的种类有限,国内主要使用被动式装置,不能外接延长吸气管,使用混悬液时网眼容易堵塞,滤网耐久性能较低是它的最大缺点。

2.1.3 超声雾化 通过压电晶片产生 $1\sim 2\ \text{MHz}$ 的高频超声,从而在贮药池的顶层液面形成雾粒,但对于混悬液而言,药雾微粒并不能完全到达能形成雾粒的液面顶层;同时,超声雾化的气雾水粒密度大,有效药物颗粒少,并可增加气道阻力;超声雾化器的高频还可以转化成热能,可能影响糖皮质激素类药物的活性。使用超声雾化器时,药物容量大,药雾微粒输出效能较低,大部分药物最终留存在残留液中,不适用于哮喘等喘息性疾病的治疗^[5]。

由于不同雾化器输出微颗粒的效能差异较大,并可以直接影响到治疗效果^[6],建议避免选用不能提供确切空气动力学数据及有关临床疗效证据的雾化器。

2.2 雾化吸入的给药特点

雾化吸入局部给药的治疗指数高、安全性好^[7]。吸入药物可以直接作用于气道黏膜,局部作用强,且局部药物浓度愈高、疗效亦愈好。雾化吸入是最不需要患儿刻意配合的吸入疗法,适用于任何年龄的儿童。同时,一般雾化吸入治疗的药量仅为全身用药量的几十分之一,由此可避免或减少全身给药(如糖皮质激素)可能产生的潜在不良反应。

2.3 临床地位

《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)》^[8]及2017版GINA(The Global Initiative for Asthma)^[9]均指出,糖皮质激素是控制气道炎症最有效的药物,推荐吸入疗法为哮喘防治的主要途径,并强调ICS是哮喘长期控制的优选一线药物。此外,在咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma, CVA)、上气道咳嗽综合征(upper airway cough syndrome, UACS)、感染后咳嗽(postinfectious cough, PIC)以及非哮喘性嗜酸性粒细胞性支气管炎(non-asthma eosinophilic bronchitis, NAEB)等儿童慢性咳嗽疾病中,ICS亦是临床主要治疗手段之一^[10]。

雾化吸入ICS可以有效减轻气道炎症和气道高反应性、控制哮喘症状、改善生命质量、改善肺功能、减少哮喘发作、降低哮喘死亡率。吸入ICS的同时还可以联合吸入其他具有协同作用的药物,如 β_2 受体激动剂(β_2 receptor agonist, β_2 RA)等。联合吸入ICS和 β_2 RA可以既抗炎、又解痉,能更好地治疗哮喘急性发作、婴幼儿喘息等疾病。研究表明,口服糖皮质激素联合吸入布地奈德混悬液比单用泼尼松龙能更有效地缓解哮喘急性发作期的症状^[11]。

对于雾化吸入ICS在哮喘患儿长期管理中的疗效已有多项研究。一项meta分析结果表明,ICS可使哮喘患儿发生需要使用全身激素的急性发作的风险降低17%^[12]。另一项为期52周的开放、随机、对照的多中心研究纳入202例2~4岁轻度持续性哮喘患儿,雾化吸入布地奈德混悬液可显著减少需口服激素治疗的哮喘急性发作的风险^[13]。使用不同吸入方法治疗药物在肺内分布有所不同,有研究显示幼龄儿童使用布地奈德混悬液吸入治疗的临床疗效更优于使用其他方法吸入ICS的疗效^[14]。

3 雾化ICS简介

雾化吸入ICS主要用于气道炎症性疾病的治疗,可有效改善病情,既可作为医院内缓解急性期发作的合并治疗手段,也适用于家庭的长期控制治疗^[15]。

目前国内有三种用于儿童雾化吸入的ICS混悬液,包括布地奈德(budesonide, BUD)、二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate, BDP)和丙酸氟替卡松(fluticasone dipropionate, FP)。布地奈德是世界卫生组织(WHO)儿童基药目录(适用于12岁以下儿童)中唯一推荐的抗哮喘ICS;是唯一被美国食品药品监督管理局(FDA)定为妊娠安全分级为B类的糖皮质激素(包括鼻用和吸入制剂),也是目前批准的唯一可用于 ≤ 4 岁儿童的雾化ICS。丙酸氟替卡松目前仅适用于4~16岁儿童轻度至中度哮喘急性发作的治疗。

3.1 作用机制

ICS抗炎作用的基本机制是基因效应(基因途径),其作为一种脂溶性分子,易通过细胞膜进入细胞,与细胞浆内的激素受体(浆受体)结合,并转运进入细胞核后影响参与炎症的一些基因转录而缓慢地发挥抗炎作用。近年来发现,快速效应(非基因途径,数分钟起效)是糖皮质激素发挥作用的另一重要机制^[16]。研究表明,除浆受体外,尚存在细胞膜激素受体(膜受体),这是糖皮质激素产生快速效应的原因之一。膜受体的数量仅占受体总量的10%~25%左右,而且它的解离常数远高于浆受体的解离常数。因此,只有更高剂量的ICS才能有效启动数量少/亲和力低的膜受体,从而保证疗效。此外,糖皮质激素还对细胞膜的理化特性等产生影响发挥其快速效应。

3.2 药理学特性

ICS经吸入装置后,大部分停留于口咽部,仅有小部分沉积于肺内。沉积在口咽部的药物经吞咽进入胃肠道从而被吸收,经肝脏首过代谢后进入血液循环^[17]。吸入肺部的药物沉积在各级支气管而发挥其局部抗炎作用,其中直径 $< 2 \mu\text{m}$ 的药物颗粒可进入终末肺组织,透过气液屏障直接吸收进入血液循环。故ICS潜在的全身不良反应取决于由消化道及肺组织吸收入血的药物总量。

不同的ICS具有不同的分子结构及药代动力学(pharmacokinetics, PK)和药效动力学(pharmacodynamics, PD)特点。影响ICS的PK和PD因素主要包括受体亲和力、生物利用度、肺部滞留时间、半衰期、清除率、颗粒大小等ICS本身的特性,吸入装置以及在肺内的沉积等因素。由于不同年龄患儿的生理解剖特点和吸药方式不同,其吸入体内的ICS的PK和PD也有所不同。一般而言,儿童年龄越小潮气量和吸气流速越低,肺部沉积的绝对药量也越少;同时,儿童对ICS的清除率也高于成人。研究表明,儿童和成人吸入相同剂量的ICS后,两者的药时曲线下面积相似,

因此一般无需按公斤体质量计算用量^[18]。

不同ICS的肝脏首过代谢率不同,丙酸氟替卡松、布地奈德和二丙酸倍氯米松的首过代谢率分别为99%、90%和60%~70%。对于肝脏首过代谢率较低的ICS如二丙酸倍氯米松,药物口咽部沉积量是其潜在全身性不良反应的决定因素;而对于肝脏首过代谢率高的ICS如丙酸氟替卡松和布地奈德,其全身性不良反应取决于经过终末肺组织进入血液循环的ICS量。

糖皮质激素受体广泛地分布于肺组织,在气道上皮细胞和支气管血管细胞均有丰富的激素受体^[19]。ICS与肺部受体结合产生有益效应,而与肺外受体结合则产生有害效应。通常采用引起等效反应的相对剂量(或浓度)评价受体亲和力不同的ICS^[20]。气道缩血管实验显示,在健康受试者中,引起等效缩血管作用的强度为:丙酸氟替卡松>布地奈德>二丙酸倍氯米松;而在哮喘患者中,则为布地奈德>丙酸氟替卡松>二丙酸倍氯米松,表明布地奈德有更强的抗炎作用和肺组织靶向性^[21]。

药物的亲脂性和脂质结合能力是影响ICS通过肺组织及肺内滞留时间的两个特殊的PK参数。高亲脂性的ICS能够有效地穿过靶细胞膜,与胞浆内受体结合。但是,亲脂性过大,不利于ICS在水/脂相间的组织转运,使得药物平均吸收时间延长^[22]。因此要求ICS既有适度脂溶性又有适当水溶性。布地奈德在保留较高亲脂性的同时,具有高亲水性,更易透过气道黏液层,发挥快速抗炎作用。部分ICS的C21位羟基,如布地奈德可与肺组织中的脂肪酸发生可逆性的酯化反应。具有酯化作用的ICS肺内滞留时间延长,不但产生持久的肺部抗炎作用,而且还增强了ICS的肺部/系统作用比值,使抗炎效果更具肺部特异性^[23,24]。

ICS主要在肝脏清除,清除率高的ICS其系统性风险发生率相对亦低。布地奈德和丙酸氟替卡松的清除率分别是84 L/h和66 L/h^[25]。二丙酸倍氯米松及其活性代谢物17-单丙酸倍氯米松(17-BMP)的清除率分别是150 L/h和120 L/h,高于肝脏的血流量,表明存在肝外活化与代谢。药物的半衰期依赖于药物的清除率,也与分布容积和机体器官(肝、肾)的消除功能有关。就安全性而言,半衰期长的药物在体循环中的滞留时间也长,潜在的风险也大。

高分布容积的ICS,肺内的清除减慢,有利于ICS在肺内发挥其药理作用。但从安全性方面看,高容积分布的ICS从体内清除的速度也慢,有可能产生更强的全身性作用。丙酸氟替卡松是高亲脂性ICS,其表观分布容积大、半衰期长,在相同剂量和相同吸入装

置条件下其全身性不良反应的潜在危险较布地奈德和二丙酸倍氯米松大。

理想的ICS应该是有效性和安全性的完美结合。了解ICS的PK/PD特性,对预测ICS的有效性和安全性、指导临床用药具有重要的参考价值。

3.3 常用ICS的理化、PK及PD特点比较

常用ICS的理化、PK和PD特点比较^[15, 21, 26]见表1。

表1 常用ICS的理化、PK及PD特点比较

项 目	二丙酸倍氯米松/ 17-单丙酸倍氯米松 ²⁾	布地 奈德	丙酸氟 替卡松
受体亲和力	40/1 345	940	1 800
亲脂性	4.40	3.24	4.20
亲水性 ¹⁾ /μg·mL ⁻¹	0.13	16	0.14
蛋白结合/%	87	88	90
生物利用度	口服	13/26	11
	肺	20/36	28
清除率/L·h ⁻¹	150/120	84	69
分布容积/L	20/424	280	318
清除半衰期/h	0.5/2.7	2.8	7.8

注:1) 亲水性决定ICS透过气道黏液层的速度,故仅比较原药分子,未涉及代谢产物;

2) 二丙酸倍氯米松的活性代谢物

3.4 安全性

雾化吸入ICS的不良反应发生率,安全性好。不良反应的发生与药物的PK/PD、吸入装置及患儿的依从性等因素有关。个别患儿使用不当可出现口腔真菌感染,通过吸药后漱口或暂时停药(1~2 d)和局部抗真菌治疗即可缓解。其他还有声音嘶哑等,但停药后可自行消失。吸药后清水漱口也可减少局部不良反应的发生。ICS的剂量因病情需要可以增加(尤其是急性期的治疗),但即使增加数倍,相对于全身糖皮质激素的应用量而言也是小而安全的,在病情缓解后,推荐以中、小剂量维持治疗。长期雾化吸入ICS时,应及时调整药物至最小有效维持剂量以进一步提高安全性,减少全身不良反应。2017 GINA指出,长期低剂量ICS对儿童生长发育和骨骼代谢无显著影响^[9]。研究表明,与安慰剂相比,ICS长期维持治疗所致全身不良反应(生长迟缓、肾上腺抑制、白内障、骨密度下降和骨折)的风险未见升高,即使采用ICS治疗7~11年后,哮喘儿童仍可达到正常的成人身高^[27]。

3.5 注意事项

雾化吸入过程中要防止药物进入眼睛,使用面罩吸药时,在吸药前不能涂抹油性面膏,吸药后立即清洗脸部,以减少经皮肤吸收的药量^[1]。此外,在采用射流雾化时,应尽可能使用口器吸入(年幼者应使用面

罩吸入器),如使用面罩则以密闭式面罩优于开放式面罩,远离面部的开放式面罩会减少吸入肺内的药雾微粒量。呼吸节律对吸入药雾微粒量亦有影响,儿童哭吵时吸气短促,药雾微粒主要以惯性运动方式留存在口咽部,而且烦躁不安也使面罩不易固定,因此最好在安静状态下吸入。

(崔永耀 洪建国 鲍一笑)

二、糖皮质激素雾化吸入疗法在儿科呼吸系统疾病中的应用

1 支气管哮喘

支气管哮喘(以下简称哮喘)是以慢性气道炎症和气道高反应性为特征的异质性疾病。临床表现为反复发作的喘息、咳嗽、气促、胸闷等症状,常在夜间及凌晨发作或加重,多数患者可自行缓解或经治疗后缓解,同时伴有可逆性呼气气流受限。支气管哮喘的治疗分为急性发作期的快速缓解治疗和非急性发作期的长期控制治疗。

1.1 急性发作期的快速缓解治疗

1.1.1 哮喘急性发作期的治疗原则 哮喘急性发作可危及生命。哮喘急性发作的治疗取决于患儿病情的严重程度以及对治疗的反应。哮喘急性发作时,必须尽快缓解气流受限,首选吸入速效 β_2 RA,同时可使用ICS缓解气道炎症。早期应用大剂量ICS不仅有助于哮喘急性发作的缓解,同时有助于防止进行性加重^[9]。在非危及生命的哮喘急性发作时,速效支气管舒张剂与高剂量ICS雾化吸入联用可作为急性发作起始治疗选择^[28],能替代或部分替代全身糖皮质激素以减少不良反应^[29, 30]。如起始治疗后症状未得到明显缓解或病情加重危及生命,应尽早应用全身糖皮质激素治疗。哮喘急性发作时,气道炎症加剧的同时肺功能明显恶化,需至少10天左右才能初步恢复^[31];少数患儿经急诊治疗7天后症状仍有反复^[32],建议急性期治疗的总疗程需至少维持7~10天。急性发作期治疗中,应密切观察并连续评估治疗反应,及时根据患儿的病情变化调整用药,必要时及时加用全身激素和其他缓解类治疗用药(包括硫酸镁以及茶碱类药物)或辅助通气。

1.1.2 雾化吸入布地奈德混悬液治疗哮喘急性发作的剂量和疗程 有明显呼吸困难和血氧饱和度<92%的急性发作期患儿,首先应及时吸氧或以氧气作为驱动力做雾化吸入治疗。轻中度哮喘急性发作时,在吸入速效 β_2 RA的基础上联用雾化吸入高剂量布地奈德混悬液(1 mg/次)作为起始治疗,2次/d,或必要时可

4~6 h 重复给药 1 次,根据病情恢复情况酌情延长给药间隔时间,维持 7~10 天。对于部分中度急性发作患儿起始治疗后反应不佳者和重度哮喘急性发作,在第 1~2 小时起始治疗中,在吸入速效支气管舒张剂同时联用高剂量雾化吸入布地奈德(1 mg/次,每 30 分钟雾化吸入 1 次,连用 3 次)能显著减少住院治疗率和口服激素的使用,并有效改善肺功能^[28]。对于危及生命的重度哮喘急性发作,在使用速效支气管舒张剂和全身用糖皮质激素的初始治疗基础上,联合高剂量雾化吸入布地奈德(1 mg/次,2 次/d),可缩短患儿的住院时间^[33],若患儿喘息状态持续,可适当缩短雾化给药的间隔时间并增加频次(表 2)。

1.2 非急性发作期的长期控制治疗

1.2.1 长期控制治疗的原则 哮喘管理是一个长期、持续、规范、个体化的过程。哮喘长期管理不仅包括哮喘症状的控制、维持正常活动能力,同时需要尽可能减少或避免未来风险的发生,包括预防哮喘急性发作、不可逆肺功能损害及药物相关不良反应。《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)》^[8]指出:哮喘控制治疗应尽早开始,这对于取得最佳疗效至关重要。国外研究显示,哮喘急性发作缓解出院时常规处方 ICS 长期控制治疗较传统方案(门诊复诊时再开始长期 ICS 治疗)可降低出院 30 天内急诊及再入院率,降低治疗花费^[34]。

1.2.2 雾化吸入布地奈德混悬液作为哮喘长期控制治疗的用法 哮喘长期控制治疗应根据患儿目前哮喘控制水平评估情况选择相应级别的控制治疗方案。ICS 是目前首选的哮喘长期控制药物。雾化吸入要求患儿主动配合程度最低,尤其适合年幼儿及无法良好掌握其他吸入装置的患儿。可选用雾化吸入布地奈德混悬液作为长期控制治疗,可用 0.5~1.0 mg/次,2 次/d 作为起始治疗。1~3 个月后进行评估,如控制不良应考虑升级治疗,如起始剂量为 0.5 mg/次,2 次/d 的患儿可将剂量上调至 1 mg/次,2 次/d;而起始剂量为 1 mg/次,2 次/d 的患儿建议加用其他控制药物进行联合治疗,必要时可根据患儿的年龄增长以及吸入装置的配

合度的改善选用其他适宜的吸入装置和剂型。调整剂量后每 4~6 周应再次评估以指导方案的调整直至达到哮喘控制,并维持每 3 个月 1 次评估。哮喘达到控制并维持至少 3 个月可考虑降级治疗,每次下调 ICS 剂量 25%~50%至最低维持剂量(雾化吸入布地奈德的最低维持剂量为 0.25 mg/d)。有相当比例的<6 岁哮喘患儿的症状会自然缓解,因此对此年龄儿童的控制治疗方案,每年至少要进行 2 次评估以决定是否需要继续治疗,ICS 下调至最低维持剂量哮喘症状仍能维持良好控制,并且 6 个月~1 年内无症状反复,可考虑停药。但是要重视停药后的管理和随访。

1.2.3 应用儿童哮喘行动计划制定和执行个性化的长期控制治疗和管理方案 2017 年,中国首版儿童哮喘行动计划(China Children Asthma Action Plan)正式发表^[35]。医生与患儿家长一起制定个性化的、行之有效的哮喘行动计划对预防哮喘急性发作恶化、实现哮喘良好控制、提升预后十分关键。哮喘行动计划以交通信号灯“红黄绿区”形象、清晰地描述症状严重程度,绿区表示哮喘控制良好,黄区表示患儿出现哮喘加重的先兆,红区表示患儿出现严重的哮喘发作。“红黄绿区”均列出了缓解用药的剂型和剂量(包括雾化给药方式),具体剂量需要医生结合患儿病情,与家长一起共同制定,便于患儿及其家长早期识别哮喘急性发作的先兆并及时给药处理,提高哮喘患儿的哮喘控制水平和自我管理水平。

1.3 支气管哮喘急性发作先兆的预先干预治疗

呼吸道感染是儿童支气管哮喘急性发作的主要诱发因素之一。急性喘息发作前常先有喷嚏、流涕等鼻部症状和明显咳嗽等^[36]先兆征象,尽早给予吸入高剂量 ICS 进行预先干预,可有效预防后续可能发生的哮喘急性发作。研究显示,高剂量布地奈德雾化吸入作为预先干预治疗可明显改善哮喘急性期症状,尤其是哮喘预测指数(asthma prediction index, API)阳性患儿^[37]。可选用 MIST(Maintenance 对 Intermittent Inhaled Steroids in Wheezing Toddlers)研究中所采用的布地奈德混悬液 1 mg/次,2 次/d,连用 7

表 2 雾化吸入布地奈德混悬液治疗哮喘急性发作的用法及疗程

项目	轻度发作	中-重度发作	重度-危重发作
用药指导	雾化吸入 β_2 RA 联合布地奈德 1 mg/次,2 次/d;可间隔 4~6 h 重复给药 1 次。	初始治疗时雾化吸入速效支气管舒张剂联合布地奈德 1 mg/次,每次间隔 30 min,可连用 3 次;之后维持 1 mg/次,2 次/d	若为严重发作,或近期口服糖皮质激素,需给予速效支气管舒张剂和全身用糖皮质激素,同时尽早联合布地奈德 1 mg/次,2 次/d
注意事项	每次雾化治疗后应密切观察并连续评估治疗反应,及时根据患儿的病情变化调整用药;若患儿喘息状态持续,可缩短雾化给药时间并增加频次;急性期雾化吸入治疗总疗程 7~10 天		

天的治疗方案^[38]。

(陈爱欢 向 莉 刘传合 李云珠)

2 喘息相关性呼吸道疾病

儿童呼吸道喘息相关性疾病是一组以“喘息”为特征的呼吸道综合征。儿童喘息原因诸多,主要包括支气管哮喘、哮喘性支气管炎、毛细支气管炎、哮喘性肺炎等。广义的概念包含了引起喘息的所有疾病。三分之一的婴幼儿在3岁前会经历喘息发作的情况,其中一半将会持续到5~6岁。本文章节所指主要是毛细支气管炎和以哮喘性支气管炎为代表的反复喘息。具有哮喘家族史,过敏原、烟雾、PM_{2.5}高暴露等危险因素 的喘息患儿,其喘息可能会持续反复发作,发展为哮喘的风险更高^[39]。

2.1 毛细支气管炎

毛细支气管炎即急性感染性细支气管炎,主要发生于2岁以下的婴幼儿,峰值发病年龄为2~6月龄。1岁以内第1次主要由病毒感染引起的喘息最易被诊断为毛细支气管炎。感染累及直径75~300 μm的毛细支气管,病理改变包括上皮细胞坏死、黏膜水肿、黏液分泌增多、细支气管狭窄与阻塞。发作以流涕、咳嗽、阵发性喘息、气促、胸壁吸气性凹陷(三凹征)、听诊呼气相延长、可闻及哮鸣音及细湿啰音为主要临床表现。最常见的病因是病毒感染,尤其是呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)感染。<6月龄以及有先天性心脏病、免疫缺陷、营养不良等因素的高危婴儿有较高的病死率。气道上皮细胞、炎症细胞及其相关炎症因子分泌是引起气道炎症反应和气道高反应的主要机制。治疗原则以支持、维护内环境稳定,改善通气,抗气道炎症反应,防治并发症及合并症为主^[40]。因此,在使用β₂RA及抗胆碱能药物解除痉挛、舒张支气管的同时,吸入布地奈德混悬液以消除非特异性气道炎症、改善通气、恢复肺功能是重要的治疗措施。布地奈德混悬液雾化吸入遵循足剂量、足疗程和规范用药的原则^[13, 41, 42]。

2.1.1 毛细支气管炎急性期雾化吸入治疗^[41] 布地奈德混悬液(1 mg/次)和支气管舒张剂[短效β₂受体激动剂(short-acting beta2-agonist, SABA)或/和短效抗胆碱能药物(short-acting muscarinic antagonist, SAMA)]联合雾化吸入,雾化吸入对于特应性体质患儿效果可能更好。对于轻度喘息患儿,一般每日2~3次,可以有效缓解喘息症状。对于中-重度喘息患儿,如病情需要,联合雾化吸入可每30分钟1次,连续3次,以有效减轻喘息症状,同时可给予全身使用糖皮

质激素。随病情缓解,雾化吸入药物与剂量不变,但雾化吸入的间隔时间可逐渐延长,可按需4~8小时再重复。喘息进一步缓解可2次/d,建议门诊治疗继续维持3~5天,住院治疗可以继续维持5~7天。

2.1.2 毛细支气管炎缓解期雾化吸入治疗 毛细支气管炎临床症状明显缓解,则可进一步减量治疗,尤其是对于过敏体质及具有家族过敏性疾病的患儿。布地奈德混悬液0.5 mg/次,2次/d。以后视病情逐渐减量,整个雾化吸入治疗时间建议不少于3周。

2.2 哮喘性肺炎

哮喘性肺炎或支气管肺炎(喘息型)在病因、病原、病理生理、临床表现等方面与毛细支气管炎非常相似,临床也难以鉴别。有可能不同的是毛细支气管炎更多以间质性炎症为主,而哮喘性肺炎伴有更严重的肺泡性渗出。雾化吸入治疗方法在急性期与缓解期基本与毛细支气管炎治疗方法相同。

2.3 哮喘性支气管炎

哮喘性支气管炎指急性气管-支气管炎伴有喘息发作,具有与毛细支气管炎相似的炎症性病理改变,主要累及气管、支气管及细支气管。临床以咳嗽、喘息、气促、两肺哮鸣音为主要表现,常可反复发作。临床出现3次及以上喘息症状则可称为反复喘息。非哮喘儿童也可能会发生反复喘息。早期起病的持续性喘息(指3岁前起病),主要表现为与急性呼吸道病毒感染相关的反复喘息^[8];患儿无明显特应质表现,也无家族过敏性疾病史;喘息症状一般持续至学龄期,部分患儿在12岁时仍有症状。此类与病毒感染相关的急性喘息有可能发展为哮喘^[43]。以哮喘性支气管炎为代表的反复喘息患儿存在程度不同的气道炎症反应和气道高反应性,因此,糖皮质激素雾化吸入是最为重要的治疗方法之一。

2.3.1 哮喘性支气管炎急性发作雾化吸入治疗 其治疗方法与哮喘急性发作期雾化吸入治疗相似。

2.3.2 哮喘性支气管炎缓解期雾化吸入治疗 不考虑年龄因素,儿童API阴性患儿,雾化吸入布地奈德混悬液剂量从0.5~1.0 mg/d开始,逐渐减量,直至最小有效维持量(布地奈德剂量0.25 mg/d),建议疗程为4~8周。对于API阳性的高危儿,需较长时间的布地奈德混悬液雾化吸入,剂量从1 mg/d开始,逐渐减量,每1~3个月调整一次治疗方案,直至最小有效维持量(布地奈德剂量0.25 mg/d)。疗程个体化,酌情给予3、6、9或12个月吸入。如怀疑哮喘诊断,可尽早参照哮喘治疗方案开始诊断性治疗,并定期评估治疗的反应。

2.4 闭塞性细支气管炎(BO)

BO是指小气道损伤后炎症及纤维化引起的慢性气流阻塞的临床综合征,可由多种原因所致,儿童多发生在重症呼吸道感染后^[44],表现为反复持续咳嗽、气促、喘息、呼吸困难及活动不耐受。目前尚没有公认的BO治疗准则。多数采取持续使用糖皮质激素,同时联合其他支持治疗,强调多学科协同治疗^[44-46]。早期阶段是临床治疗的关键时期。早期治疗可阻断疾病的进程^[47]。

糖皮质激素治疗可抑制气道炎症和纤维化形成,阻止BO的发展,同时能减少继发病毒感染和过敏原触发的气道高反应性。目前糖皮质激素在BO中的应用包括口服和静脉用药以及吸入治疗^[44]。病情较重及病程早期常使用全身型糖皮质激素,有研究显示采用静脉激素冲击治疗,后期病情稳定时予ICS,可以减少长期口服激素的不良反应^[48]。少数文献指出对于临床症状轻微、病情稳定的患儿可直接采用ICS疗法^[44,49]。严重BO患儿呼吸道阻塞明显,气溶胶吸入困难,则需要加大ICS的吸入剂量,同时加用全身型糖皮质激素^[48]。ICS的参考用法:布地奈德混悬液(0.5~1.0 mg/次,2次/d)雾化吸入,或采用其他吸入剂型,如定量压力气雾剂、干粉吸入剂等^[49]。可与全身型糖皮质激素联合使用,或同时结合其他治疗手段^[48,49]。具体疗程需依据病情变化、定期评估结果而定^[44]。

(张建华 钟礼立 尚云晓 盛锦云)

3 咳嗽相关性呼吸系统疾病

咳嗽是儿童就诊的最常见症状之一,根据咳嗽持续的时间,可以分为急性咳嗽(<2周)、迁延性咳嗽(持续2~4周)、慢性咳嗽(持续>4周)^[10]。急性咳嗽主要为感染因素引起,迁延性咳嗽的病因也多为感染或异物吸入等,慢性咳嗽病因复杂。慢性咳嗽根据原因可分为特异性咳嗽(咳嗽为特定疾病的症状,如百日咳、肺结核、呼吸道感染等)和非特异性咳嗽(通常所指的慢性咳嗽)。引起儿童慢性咳嗽的原因复杂多样,不同年龄儿童慢性咳嗽的原因也有差异。儿童非特异性慢性咳嗽的病因主要包括:CVA、UACS、PIC、嗜酸粒细胞性支气管炎(eosinophilic bronchitis, EB)及变应性咳嗽(atopic cough, AC)等^[10]。不同病因慢性咳嗽的病理机制不同,其中气道炎症是CVA, EB和AC共同的病理机制,三种疾病均对糖皮质激素治疗有效,被统称为激素敏感性咳嗽(corticosteroids sensitive cough, CSC)^[50]。咳嗽高敏感性和气道高反应性是儿童感染后咳嗽的病理生理机制^[50]。ICS治疗慢性咳嗽

主要机制是抑制气道炎症,降低气道高反应性,减少气道上皮受体中TRPV1(transient receptor potential cation channel subfamily V member 1)过度表达,以及咳嗽中枢的易化有关^[51]。

儿童慢性咳嗽的处理原则是明确病因,针对病因进行治疗。病因不明或没有条件做检查或不愿接受检查者,可进行诊断性治疗;按CVA、UACS、PIC进行诊断性治疗^[10]。干咳咳嗽初始可给予ICS(雾化布地奈德1 mg/次,2次/d),治疗2~3周后再次评估,如果反应良好考虑为CSC,可继续予ICS治疗(如雾化布地奈德,0.5~1.0 mg/次,2次/d,4~8周)^[52]。对抗生素及止咳治疗无效的湿性咳嗽,如果对SABA有反应或支气管舒张试验阳性,可考虑ICS诊断性治疗(如雾化布地奈德,1 mg/次,2次/d,2周)^[53]。

3.1 咳嗽变异性哮喘(CVA)

CVA是引起我国儿童慢性咳嗽的最常见病因^[8,54],是哮喘的一种不典型类型。其以咳嗽为唯一或主要表现,不伴喘息和气促等典型哮喘的症状和体征,具有气道高反应性,抗哮喘药物治疗有效。其治疗原则和典型哮喘相同。咳嗽时间越长,进展为典型哮喘的可能性就越大^[55],且若不及时干预,54%的患儿会进展为典型哮喘^[54]。未接受ICS治疗的CVA患儿即使咳嗽缓解,其支气管高反应性并未得到根本改变^[56]。因此,CVA患儿及早规范治疗尤为重要。

CVA的患儿治疗以吸入糖皮质激素或口服白三烯受体调节剂或两者联合治疗为主,疗程至少8周^[10]。临床针对不同年龄组患儿可以选择不同剂型,如≤5岁CVA患儿可采用布地奈德混悬液雾化吸入治疗。一项纳入了914例≤5岁CVA患儿的开放性、多中心、非干预性的国内临床研究结果显示,雾化吸入布地奈德混悬液7周,能显著改善CVA患儿的症状评分,减少支气管舒张剂的应用,患儿依从性和安全性良好,值得临床借鉴^[57]。布地奈德混悬液按其咳嗽的严重程度,分别给予0.5~1.0 mg/次,2次/d,不少于8周。

3.2 感染后咳嗽(PIC)

PIC是儿童慢性咳嗽的常见原因之一,尤其多见于≤5岁的学龄前儿童。急性呼吸道感染、咳嗽持续时间>4周,排除其他慢性咳嗽疾病可考虑PIC。PIC的发生可能与气道炎症和气道上皮完整性受到破坏有关^[58],导致气道黏液分泌过多、气道和(或)咳嗽受体高反应性。PIC通常有自限性,如果咳嗽>8周需考虑其他病因。有近3/4的PIC患者初期出现气道高反应^[59],因此临床上咳嗽症状严重或顽固性咳嗽建议采取糖皮质激素吸入治疗^[60]。长期ICS治疗有助于气道

上皮细胞功能恢复^[61]。

雾化吸入布地奈德混悬液治疗PIC的推荐剂量为0.5~1.0 mg/次,使用频次依病情而定,疗程2~3周。可显著改善咳嗽症状,减少急性复发,改善肺功能和气道高反应性。

3.3 嗜酸性粒细胞性支气管炎(EB)

EB主要表现为慢性刺激性咳嗽,干咳或咳少许白色黏液痰,多为白天咳嗽,少数伴有夜间咳嗽^[50]。EB以慢性气道嗜酸粒细胞性炎症为特征,痰嗜酸性粒细胞>3%,无气道高反应,炎症范围较局限,炎症程度、氧化应激水平均不同程度低于CVA患儿^[50]。

EB对口服或吸入糖皮质激素治疗有效,而对支气管舒张剂治疗无效。EB患儿吸入布地奈德1 mg/次,2次/d,治疗4周后,咳嗽症状明显减轻,痰嗜酸粒细胞水平大幅下降^[62]。建议首选ICS治疗,如布地奈德雾化溶液0.5~1.0 mg/次,2次/d,持续时间不少于8周。

3.4 变应性咳嗽(AC)

临床上某些慢性咳嗽患儿,具有特应质,无气道高反应性,糖皮质激素和抗组胺治疗能有效缓解症状,但又非哮喘、CVA或EB等,将此类咳嗽定义为AC。AC常为刺激性干咳,无气道高反应性,无气道嗜酸性细胞浸润,咳嗽感受器敏感性明显升高。AC的治疗主要应用抗组胺药和糖皮质激素。初期可短期口服糖皮质激素3~5天^[50]。有研究使用布地奈德混悬液雾化吸入治疗,1 mg/次,2次/d,5天为一个疗程,共治疗1~2个疗程,可显著改善咳嗽症状^[63]。如ICS治疗有效,推荐布地奈德治疗,0.5~1.0 mg/次,2次/d,持续4周以上^[50]。

3.5 百日咳/类百日咳样综合征

百日咳(pertussis)是由百日咳鲍特菌感染引起的一种具有高度传染性的急性呼吸道疾病,其特征性临床症状为阵发性痉挛性咳嗽伴吸气“鸡鸣”样回声,病程可迁延数月^[64,65]。类百日咳综合征指由支原体、衣原体、腺病毒等其他病原引起,临床难以与百日咳区别的症候群^[66]。近年来,国内外百日咳感染都呈上升趋势,出现了“百日咳再现”^[67,68]。

目前,百日咳或类百日咳综合征的治疗仍然以早期(尤其卡他期)采用大环内酯类抗生素治疗和对症治疗等为主。痉咳期最大的困扰是频繁剧烈的咳嗽与黏液痰,目前尚无特别有效的治疗措施。治疗药物主要包括糖皮质激素(全身使用)、支气管舒张剂、抗组胺药等,由于缺乏严谨的临床研究证据,目前没有公认的推荐意见^[64,65,69]。国外一项研究结果表明,在常规治疗百日咳的基础上雾化吸入布地奈德(≤ 2 岁

0.5 mg/次,2次/d; >2 岁1 mg/次,2次/d),可明显改善咳嗽症状^[70]。国内也有临床观察性研究报告,在给予抗感染和其他一般治疗的基础上,使用布地奈德雾化吸入对于缓解痉挛性咳嗽症状效果明显,可避免或减少使用全身型糖皮质激素,尤其适用于小年龄儿童^[66,71,72]。

对于百日咳或类百日咳综合征,建议在痉咳期(2~6周)雾化吸入布地奈德(0.5~1.0 mg/次,2次/d)。同时,可与SAMA或/和SABA联合雾化吸入,以减轻气道炎性渗出、黏膜水肿与黏液分泌,达到缓解临床症状的目的。

(郝创利 张建华 殷勇 俞善昌 李昌崇 何庆南)

4 肺炎支原体肺炎

肺炎支原体肺炎(*Mycoplasma pneumoniae pneumonia*, MPP)是由肺炎支原体(*Mycoplasma pneumoniae*, MP)感染引起的肺部炎症。多见于年长儿,咳嗽剧烈,疾病早期肺部体征少,仅少数肺部可闻及细湿啰音及喘鸣音,肺部X线病变明显,部分患儿合并胸腔积液或出现肺外并发症。多数MPP患儿预后良好,部分在急性期后可出现反复呼吸道感染、慢性咳嗽及哮喘^[73]。MP感染引起哮喘发病及发作的机制主要与气道上皮损伤、固有免疫作用活化、Th2细胞过度活化^[74]有关,同时伴有气道高反应性及气道重塑。

在应用大环内酯类药物治疗MP感染的同时,给予ICS雾化吸入辅助治疗,可减轻气道炎症反应。促进纤毛上皮细胞功能的恢复,对减轻气道高反应和非特异性炎症有较好的疗效。同时,ICS还有助于MP的清除。对处于MPP急性期患儿,如有明显咳嗽、喘息,X线胸片肺部有明显炎症反应及肺不张,应用布地奈德混悬液0.5~1.0 mg/次,同时联合使用支气管舒张剂雾化吸入,2次/d,用1~3周。对处于MP感染后恢复期患儿,如有气道高反应性或小气道病变,或肺不张未完全恢复,可以用布地奈德混悬液雾化吸入,0.5~1.0 mg/d,持续使用1~3个月复查。

(赵德育 刘瀚旻)

5 急性喉气管支气管炎

急性喉气管支气管炎(Croup)是引起儿童喉梗阻最常见的原因,6个月~6岁儿童最易发生,临床上表现为声嘶、犬吠样咳嗽和吸气性喉鸣伴呼吸困难,其中约2%~15%的患儿需住院治疗,约0.5%~1.5%可能需要气管插管治疗^[75,76]。

多数Croup患儿由病毒感染引起,尤其是副流感

病毒Ⅲ型,其他如RSV、流感病毒、MP也可引起^[76]。循证依据表明,ICS和口服或肌注地塞米松、吸入肾上腺素对中重度Croup有肯定的治疗效果^[77]。因而多数专家建议常规使用雾化吸入布地奈德混悬液治疗,并可在雾化吸入布地奈德混悬液中加入肾上腺素。

ICS雾化治疗能显著减轻喉部水肿和炎症,有助于缓解病情。系统综述表明,地塞米松和布地奈德吸入均可有效缓解症状,用药后1~2小时即可起效^[78]。雾化吸入布地奈德治疗中重度喉气管支气管炎,与安慰剂相比,能明显减轻症状,减少再就诊和再住院次数^[79]。曾有双盲双模拟研究比较口服地塞米松0.6 mg/kg和雾化吸入布地奈德混悬液2 mg的疗效,发现两组在急诊室留院时间及降低严重度评分方面并无差异^[76]。但是雾化吸入布地奈德混悬液比口服地塞米松的不良反应更小,起效可能更快,可能更适合急性喉炎患者,但对严重喉梗阻者则应同时使用全身型糖皮质激素。多数研究选择雾化吸入布地奈德混悬液的初始剂量为2 mg/次,此后每可12小时雾化吸入1次,最多用4次^[80]。

(陈志敏 陈 强)

6 支气管肺发育不良

支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)是早产儿呼吸窘迫综合征治疗过程中由于支气管、肺损伤而产生的最为常见的肺部慢性疾病。BPD患儿需要长期的氧疗,并维持血氧饱和度在89%~94%^[81]。一般认为,应用 β_2 RA可改善气道通气,但对BPD患儿存活率、机械通气时间,以及此后的氧气依赖度并无明显影响。对于应用机械通气的早产儿,全身型糖皮质激素和吸入ICS可减轻因机械通气所致的气道炎症,防止BPD的发生。人胎肺体外实验发现,布地奈德相对于地塞米松有更好的抗炎效果,能快速使全肺的趋化因子基因表达下降^[82]。已有越来越多的证据显示,极低出生体质量早产儿早期使用ICS可有效减少校正胎龄36周时BPD和死亡的发生^[83,84]。一项863名早产儿参与的随机对照试验发现,生后24 h内吸入布地奈德直至校正胎龄32周,与安慰剂相比,显著减少校正胎龄36周时BPD的发生及再插管率^[85]。但全身型糖皮质激素和出生7 d后吸入ICS预防早产儿BPD的临床疗效尚不肯定^[86]。考虑到ICS的不良反映明显少于全身型糖皮质激素,因而有必要对ICS的有效性和治疗方案进行深入探讨。其他治疗方法可选用利尿剂,维生素A、E等。

欧洲、北美、东亚都有在早产儿中应用ICS,尤其

是布地奈德混悬液防治BPD的文献报道^[87,88]。有研究采用雾化吸入布地奈德混悬液0.5 mg/次,2次/d,共14天^[86],也有推荐治疗1个月^[89,90]。有关雾化吸入布地奈德混悬液不良反应的报道很少。如应用剂量较大,应适当控制疗程,避免不良反应的发生。

(陈志敏 陈 强)

三、雾化吸入布地奈德混悬液在气管插管术及支气管镜前后的应用

需要气管插管的危重症患儿雾化吸入布地奈德可预防拔管后并发症,减少呼吸窘迫发生及降低再插管率^[91]。根据患儿年龄,分别于插管前30分钟雾化吸入布地奈德混悬液1次,0.5~1.0 mg,拔管后每30分钟雾化吸入布地奈德混悬液,0.5~1.0 mg/次,2~3次/d;依据患儿病情及拔管后喉部水肿恢复情况而定,一般气管插管术中和术后使用ICS 3~5 d。

雾化吸入布地奈德混悬液的疗效明显优于吸入地塞米松。在雾化吸入过程中需要密切观察患儿呼吸道梗阻情况,及时调整合适的ICS剂量,次数及疗程,一般情况下无不良反应。

雾化吸入疗法在儿童支气管镜操作中也有应用。支气管镜诊疗刺激强度大,低氧血症发生率高,患儿不适感强烈。在支气管镜操作前雾化吸入布地奈德混悬液(0.5~1.0 mg)联合支气管舒张剂可减少围术期并发症的发生^[92]。

(刘思梅 邓 力)

四、家庭ICS雾化治疗的应用与管理

随着临床上需要长期ICS雾化治疗患儿的增多,家庭雾化吸入治疗模式日益受到关注。家庭雾化吸入治疗不仅是治疗场所的转变,更是个体化治疗、自我管理理念的提升和治疗模式的突破。目前哮喘等慢性气道炎症性疾病长期治疗状况并不理想^[93],科学管理可提高长期治疗的依从性及改善患儿疾病的预后。

在家庭中开展雾化吸入治疗,可大大提高给药的及时性、方便性和舒适度。与大部分医院采用空气压缩泵雾化器一样,在家庭中实施雾化吸入治疗,其疗效与在医院雾化治疗一致。吸入装置操作简单,给药方式简便易行,患儿家长易于接受。可避免交叉感染;患儿在熟悉的环境中进行治疗,能更好地配合吸入,避免因恐惧造成的哭闹。喘息出现时,能在第一时间给予雾化治疗,避免病情进一步加重。

需要长期ICS治疗的儿科患者均可考虑家庭雾化治疗,家庭雾化吸入治疗可适用于各年龄组儿童,最

常见的适应证是儿童哮喘,尤其适用于年幼哮喘患儿的长期维持期治疗。

家庭雾化吸入方便家长根据患儿病情变化及时调整吸入药物的剂量,应用更为灵活,有利于控制病情进展。当哮喘患儿出现喘息的先兆症状时,就可以在家中提前作药物剂量调整,有利于预防哮喘症状加重。有研究显示,当患儿出现呼吸道症状,如明显咳嗽时,采用高剂量糖皮质激素(布地奈德混悬液1 mg/次,2次/d,连用7天)雾化吸入,即可达到较好的疗效^[94]。已经逐步减量进入缓解期的哮喘患儿,如果出现喘息发作和呼吸困难等症状时,家长可在第一时间增加用药剂量,可有效降低喘息发作的严重程度;喘息缓解后,再根据病情逐渐降低剂量,直至恢复到原先剂量。但是对于哮喘持续未能控制的患儿以及需要雾化治疗的其他中重度呼吸系统疾病的患儿,病因复杂,需要在专科医师指导下综合治疗,不推荐在家中自行增加剂量。

(尚云晓 殷勇)

参考文献:

- [1] 洪建国. 吸入装置的研究进展 // 林江涛, 殷凯生. 哮喘防治新进展专题笔谈 [M]. 北京: 人民卫生出版社. 2008: 206-216.
- [2] Sbirlea-Apiou G, Katz I, Caillibotte G, et al. Deposition mechanics of pharmaceutical particles in human airways. In: Hickey AJ, editor. Inhalation aerosols: physical and biological basis for therapy [M]. 2nd ed. New York: Informa Healthcare, 2007: 1-30.
- [3] Vaghi A, Berg E, Liljedahl S, et al. In vitro comparison of nebulised budesonide (Pulmicort Respules) and beclomethasone dipropionate (Clenil per Aerosol) [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2005, 18(2): 151-153.
- [4] Hess DR. Nebulizers: principles and performance [J]. *Respir Care*, 2000, 45(6): 609-622.
- [5] 洪建国, 王乃礼. 哮喘的吸入治疗和吸入装置 [J]. *临床儿科杂志*, 2000, 18(3): 185-186.
- [6] Berg EB, Picard RJ. In vitro delivery of budesonide from 30 jet nebulizer/compressor combinations using infant and child breathing patterns [J]. *Respir Care*, 2009, 54(12): 1671-1678.
- [7] Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology [J]. *Chest*, 2005, 127(1): 335-371.
- [8] 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.
- [9] Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2017. Available from: www.ginasthma.org.
- [10] 中华医学会儿科学分会呼吸学组慢性咳嗽协作组. 《中华儿科杂志》编辑委员会. 中国儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南 (2013年修订) [J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52(3): 184-188.
- [11] Nuhoglu Y, Atas E, Nuhoglu C, et al. Acute effect of nebulized budesonide in asthmatic children [J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2005, 15(3): 197-200.
- [12] Castro-Rodriguez GA, Rodrigo GJ. The role of inhaled corticosteroids and montelukast in children with mild-moderate asthma: results of a systematic review with meta-analysis [J]. *Arch Dis Child*, 2010, 95: 365-370.
- [13] Szeffler SJ, Carlsson LG, Uryniak T, et al. Budesonide inhalation suspension versus montelukast in children aged 2 to 4 years with mild persistent asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol: In Practice*, 2013, 1: 58-64.
- [14] McLaughlin T, Leibman C, Patel P, et al. Risk of recurrent emergency department visits or hospitalizations in children with asthma receiving nebulized budesonide inhalation suspension compared with other asthma medications [J]. *Curr Med Res Opin*, 2007, 23(6): 1319-1328.
- [15] Hochhaus G, Möllmann H, Derendorf H, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic aspects of aerosol therapy using glucocorticoids as a model [J]. *J Clin Pharmacol*, 1997, 37(10): 881-892.
- [16] Song IH, Buttgerit F. Non-genomic glucocorticoid effects to provide the basis for new drug developments [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2006, 246(1-2): 142-146.
- [17] Pedersen S, O'Byrne P. A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma [J]. *Allergy*, 1997, 52(39 Suppl): 1-34.
- [18] 洪建国. 不断提高儿童支气管哮喘的诊治水平 [J]. *中华儿科杂志*, 2008, 46(10): 721-723.
- [19] Adcock IM, Gilbey T, Gelder CM, et al. Glucocorticoid receptor localization in normal and asthmatic lung [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 154(3 Pt 1): 771-782.
- [20] Daley-Yates PT. Inhaled corticosteroids: potency, dose equivalence and therapeutic index [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2015, 80(3): 372-380.
- [21] Mendes ES, Pereira A, Danta I, et al. Comparative bronchial vasoconstrictive efficacy of inhaled glucocorticosteroids [J]. *Eur Respir J*, 2003, 21(6): 989-993.
- [22] Dalby C, Polanowski T, Larsson T, et al. The bioavailability and airway clearance of the steroid component of budesonide/formoterol and salmeterol/fluticasone after inhaled administration in patients with COPD and healthy subjects: a randomized controlled trial [J]. *Respir Res*, 2009, 10: 104.

- [23] Tunek A, Sjödin K, Hallström G. Reversible formation of fatty acid esters of budesonide, an antiasthma glucocorticoid, in human lung and liver microsomes [J]. *Drug Metab Dispos*, 1997, 25(11): 1311-1317.
- [24] Miller-Larsson A, Jansson P, Runström A, et al. Prolonged airway activity and improved selectivity of budesonide possibly due to esterification [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162 (4 Pt 1): 1455-1461.
- [25] Rohatagi S, Rhodes GR, Chaikin P. Absolute oral versus inhaled bioavailability: significance for inhaled drugs with special reference to inhaled glucocorticoids [J]. *J Clin Pharmacol*, 1999, 39(7): 661-663.
- [26] Rohatagi S, Appajosyula S, Derendorf H, et al. Risk-benefit value of inhaled glucocorticoids: a pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective [J]. *J Clin Pharmacol*, 2004, 44(1): 37-47.
- [27] Brand PL. Inhaled corticosteroids should be the first line of treatment for children with asthma [J]. *Paediatric Respiratory Reviews*, 2011, 12: 245-249.
- [28] 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.
- [29] Devidayal, Singhi S, Kumar L, et al. Efficacy of nebulized budesonide compared to oral prednisolone in acute bronchial asthma [J]. *Acta Paediatr*, 1999, 88(8): 835-840.
- [30] 陈爱欢, 陈荣昌, 湛洁谊, 等. 雾化吸入高剂量糖皮质激素对儿童中重度支气管哮喘急性发作的疗效 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(4): 269-274.
- [31] Konstantinou GN, Xepapadaki P, Manousakis E, et al. Assessment of airflow limitation, airway inflammation, and symptoms during virus-induced wheezing episodes in 4- to 6-year-old children [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(1): 87-93.e1-5.
- [32] Benito-Fernandez J, Onis-Gonzalez E, Alvarez-Pitti J, et al. Factors associated with short-term clinical outcomes after acute treatment of asthma in a pediatric emergency department [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2004, 38(2): 123-128.
- [33] Razi CH, Akelma AZ, Harmanci K, et al. The Addition of Inhaled Budesonide to Standard Therapy Shortens the Length of Stay in Hospital for Asthmatic Preschool Children: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2015, 166(4): 297-303.
- [34] Andrews AL, Teufel RJ, Basco WT Jr, et al. A cost-effectiveness analysis of inhaled corticosteroid delivery for children with asthma in the emergency department [J]. *J Pediatr*, 2012, 161(5): 903-907.
- [35] 申昆玲, 赵京. 中国儿童哮喘行动计划的探索 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(4): 241-244.
- [36] Balter M, Ernst P, Watson W, et al. Asthma worsenings: approaches to prevention and management from the Asthma Worsenings Working Group [J]. *Can Respir J*, 2008, 15 Suppl B: 1b-19b.
- [37] Bacharier LB, Phillips BR, Zeiger RS, et al. Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 122(6): 1127-1135. e8.
- [38] Zeiger RS, Mauger D, Bacharier LB, et al. Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(21): 1990-2001.
- [39] Teper AM, Colom AJ, Kofman CD, et al. Effects of inhaled fluticasone propionate in children less than 2 years old with recurrent wheezing [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2004, 37(2): 111-115.
- [40] 《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. 毛细支气管炎诊断、治疗与预防专家共识 (2014年版) [J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(3): 168-171.
- [41] 申昆玲, 李云珠, 李昌崇, 等. 糖皮质激素雾化吸入疗法在儿科应用的专家共识 [J]. *临床儿科杂志*, 2011, 29(1): 86-91.
- [42] 王立波. 儿童慢性咳嗽的病因及治疗 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2006, 21(4): 194-196.
- [43] Tsukagoshi H, Ishioka T, Noda M, et al. Molecular epidemiology of respiratory viruses in virus-induced asthma [J]. *Front Microbiol*, 2013, 4: 278.
- [44] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童闭塞性细支气管炎的诊断与治疗建议 [J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(10): 743-745.
- [45] Hayes D Jr. A review of bronchiolitis obliterans syndrome and therapeutic strategies [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2011, 6: 92.
- [46] Fischer GB, Sarria EE, Mattiello R, et al. Post infectious bronchiolitis obliterans in children [J]. *Paediatr Respir Rev*, 2010, 11(4): 233-239.
- [47] Konen E, Gutierrez C, Chaparro C, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients: can thin-section CT findings predict disease before its clinical appearance [J]? *Radiology*, 2004, 231(2): 467-473.
- [48] Williams KM, Cheng GS, Pusic I, et al. Fluticasone, Azithromycin, and Montelukast Treatment for New-Onset Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Hematopoietic Cell Transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(4): 710-716.
- [49] Calabrese C, Corcione N, Rea G, et al. Impact of long-term treatment with inhaled corticosteroids and bronchodilators on lung function in a patient with post-infectious bronchiolitis

- obliterans [J]. *J Bras Pneumol*, 2016, 42(3): 228-231.
- [50] 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 (2015) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(5): 323-354.
- [51] Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough [J]. *Lancet*, 2008, 371(9621): 1364-1374.
- [52] Chang AB, Glomb WB. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines [J]. *Chest*, 2006, 129(1 Suppl): 260s-283s.
- [53] Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger MM, et al. Management of Children With Chronic Wet Cough and Protracted Bacterial Bronchitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report [J]. *Chest*, 2017, 151(4): 884-890.
- [54] Todokoro M, Mochizuki H, Tokuyama K, et al. Childhood cough variant asthma and its relationship to classic asthma [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2003, 90(6): 652-659.
- [55] 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.
- [56] Fujimura M, Hara J, Myou S. Change in bronchial responsiveness and cough reflex sensitivity in patients with cough variant asthma: effect of inhaled corticosteroids [J]. *Cough*, 2005, 1: 5.
- [57] Zhou X, Hong J, Cheng H, et al. Budesonide suspension nebulization treatment in Chinese pediatric patients with cough variant asthma: a multi-center observational study [J]. *J Asthma*, 2016, 53(5): 532-537.
- [58] Chung KF, Laloo UG. Diagnosis and management of chronic persistent dry cough [J]. *Postgrad Med J*, 1996, 72(852): 594-598.
- [59] 于兴梅, 朱海艳, 郝创利, 等. 不同病因儿童慢性咳嗽气道高反应的特征 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2015, 38(1): 55-58.
- [60] Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines [J]. *Chest*, 2006, 129(1 Suppl): 1s-23s.
- [61] Durrani SR, Viswanathan RK, Busse WW. What effect does asthma treatment have on airway remodeling? Current perspectives [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128(3): 439-448; quiz 449-450.
- [62] Brightling CE, Ward R, Wardlaw AJ, et al. Airway inflammation, airway responsiveness and cough before and after inhaled budesonide in patients with eosinophilic bronchitis [J]. *Eur Respir J*, 2000, 15(4): 682-686.
- [63] 岳丽萍, 程家永. 布地奈德混悬液雾化吸入治疗慢性咳嗽的疗效观察 [J]. *临床肺科杂志*, 2009, 14(10): 1400.
- [64] 中华医学会儿科学分会感染学组. 《中华儿科杂志》编辑委员会. 中国儿童百日咳诊断及治疗建议 [J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(8): 568-572.
- [65] Kilgore PE, Salim AM, Zervos MJ, et al. Pertussis: Microbiology, Disease, Treatment, and Prevention [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2016, 29(3): 449-486.
- [66] 崔云, 张育才, 戎群芳, 等. 儿童重症百日咳及类百日咳综合征的临床特征比较 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2014, 29(4): 270-273.
- [67] Chiappini E, Stival A, Galli L, et al. Pertussis re-emergence in the post-vaccination era [J]. *BMC Infect Dis*, 2013, 13: 151.
- [68] 中华预防医学会疫苗可预防疾病儿童百日咳临床调查研究协作组. 持续性咳嗽儿童百日咳临床多中心调查研究 [J]. *中华儿科杂志*, 2010, 48(10): 748-752.
- [69] Wang K, Bettiol S, Thompson MJ, et al. Symptomatic treatment of the cough in whooping cough [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, (9): CD003257.
- [70] Winrow AP. Inhaled steroids in the treatment of pertussis [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 1995, 14(10): 922.
- [71] 吴芝兰, 余文华, 徐力. 布地奈德联合沐舒坦及沙丁胺醇雾化吸入治疗类百日咳综合征的临床观察 [J]. *现代实用医学*, 2016, 28(4): 498-500.
- [72] 张艳, 张朋, 李晶海. 婴幼儿重症百日咳临床分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2013, 28(2): 258-260.
- [73] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会. 儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识 (2015年版) [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2015, 30(17): 1304-1308.
- [74] Watanabe H, Uruma T, Nakamura H, et al. The role of *Mycoplasma pneumoniae* infection in the initial onset and exacerbations of asthma [J]. *Allergy Asthma Proc*, 2014, 35(3): 204-210.
- [75] Griffin S, Ellis S, Fitzgerald-Barron A, et al. Nebulised steroid in the treatment of croup: a systematic review of randomised controlled trials [J]. *Br J Gen Pract*, 2000, 50(451): 135-141.
- [76] Brown JC. The management of croup [J]. *Br Med Bull*, 2002, 61: 189-202.
- [77] Johnson D. Croup [J]. *BMJ Clin Evid*, 2009, 2009. pii: 0321.
- [78] Russell KF, Liang Y, O'Gorman K, et al. Glucocorticoids for croup [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 1: CD001955.
- [79] Johnson DW. Croup [J]. *BMJ Clin Evid*, 2014, 2014. pii: 0321.
- [80] Roberts GW, Master VV, Staugas RE, et al. Repeated dose inhaled budesonide versus placebo in the treatment of croup [J]. *J Paediatr Child Health*, 1999, 35(2): 170-174.
- [81] Ramanathan R. Optimal ventilatory strategies and surfactant to protect the preterm lungs [J]. *Neonatology*, 2008, 93(4): 302-308.
- [82] Barrette AM, Roberts JK, Chapin C, et al. Antiinflammatory effects of budesonide in human fetal lung [J]. *Am J Respir*

- Cell Mol Biol, 2016, 55(5): 623-632.
- [83] Shah SS, Ohlsson A, Halliday HL, et al. Inhaled versus systemic corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 5: CD002058.
- [84] Shah VS, Ohlsson A, Halliday HL, et al. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in very low birth weight preterm neonates [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 1: CD001969.
- [85] Bassler D, Plavka R, Shinwell ES, et al. Early inhaled budesonide for the prevention of bronchopulmonary dysplasia [J]. N Engl J Med, 2015, 373(16): 1497-1506.
- [86] Onland W, Offringa M, van Kaam A. Late (≥ 7 days) inhalation corticosteroids to reduce bronchopulmonary dysplasia in preterm infants [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 8: CD002311.
- [87] Bassler D. Inhaled budesonide for the prevention of bronchopulmonary dysplasia [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2017, 30(19): 2372-2374.
- [88] Maas C, Poets CF, Bassler D. Survey of practices regarding utilization of inhaled steroids in 223 German neonatal units [J]. Neonatology, 2010, 98(4): 404-408.
- [89] 杜立中. 早产儿支气管肺发育不良防治新理念 [J]. 中国实用儿科杂志, 2014, 29(1): 12-15.
- [90] 梁明, 郭刚智. 布地奈德混悬液治疗早产儿支气管肺发育不良的临床观察 [J]. 中国社区医师, 2017, 33(14): 60-61.
- [91] Abbasi S, Moradi S, Talakoub R. Effect of nebulized budesonide in preventing postextubation complications in critically patients: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. Adv Biomed Res, 2014, 3: 182.
- [92] Akcora B, Celikkaya ME, Ozer C. Bronchoscopy for foreign body aspiration and effects of nebulized albuterol and budesonide combination [J]. Pak J Med Sci, 2017, 33(1): 81-85.
- [93] Wong GW, Kwon N, Hong JG, et al. Pediatric asthma control in Asia: phase 2 of the Asthma Insights and Reality in Asia-Pacific (AIRIAP 2) survey [J]. Allergy, 2013, 68(4): 524-530.
- [94] Zeiger RS, Mauger D, Bacharier LB, et al. Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing [J]. N Engl J Med, 2011, 365(21): 1990-2001.
- (收稿日期: 2018-01-04)
(本文编辑: 马静秋)

《信息与文献 参考文献著录规则》GB/T 7714—2015发布

经该标准代替 GB/T 7714—2005《文后参考文献著录规则》。与 GB/T 7714—2005 相比, 主要技术变化如下。

——该标准的名称由《文后参考文献著录规则》更名为《信息与文献 参考文献著录规则》;

——根据该标准的适用范围和用途, 将“文后参考文献”和“电子文献”分别更名为“参考文献”和“电子资源”;

——在“术语和定义”中, 删除了参考文献无须著录的“并列题名”, 增补了“阅读型参考文献”和“引文参考文献”。根据 ISO 690: 2010 (E) 修改了“文后参考文献”“主要责任者”“专著”“连续出版物”“析出文献”“电子文献”的术语、定义、英译名;

——在著录项目的设置方面, 为了适应网络环境下电子资源存取路径的发展需要, 本标准新增了“数字对象唯一标识符”(DOI), 以便读者快捷、准确地获取电子资源;

——在著录项目的必备性方面, 将“文献类型标识(电子文献必备, 其他文献任选)”改为“文献类型标识(任选)”; 将“引用日期(联机文献必备, 其他电子文献任选)”改为“引用日期”;

——在著录规则方面, 将“用汉语拼音书写的中国著者姓名不得缩写”改为“依据 GB/T 28039—2011 有关规定, 用汉语拼音书写的人名, 姓全大写, 其名可缩写, 取每个汉字拼音的首字母”。在增加了“阅读型参考文献的页码著录文章的起讫页或起始页, 引文参考文献的页码著录引用信息所在页”。在“页码”中增补了, “引自序言或扉页题词的页码, 可按实际情况著录”的条款。新增了“获取和访问路径”和“数字对象统一标识符”的著录规则;

——在参考文献著录用文字方面, 新增了“必要时, 可采用双语著录。用双语著录参考文献时, 首先用信息资源的原语种著录, 然后用其他语种著录”;

——为了便于识别参考文献类型、查找原文献、开展引文分析, 在“文献类型标识”中新增了“A”档案、“CM”舆图、“DS”数据集以及“Z”其他;

——各类信息资源更新或增补了一些示例, 重点增补了, 电子图书、电子学位论文、电子期刊、电子资源的示例, 尤其是增补了附视频的电子期刊、载有 DOI 的电子图书和电子期刊的示例以及韩文、日文、俄文的示例。