

# 儿童难治性/重症哮喘的诊治进展

涂 艳\*, 张明香, 符 州#

重庆医科大学附属儿童医院呼吸科/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/儿科学重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: \*\*\*\*\*

## 摘 要

儿童难治性/重症哮喘的发病率不高,但带来的疾病危害与家庭经济负担是巨大的。由于其影响疾病控制的因素繁多且作用复杂,其诊断和治疗是临床工作中的一大难题。本文针对儿童难治性哮喘的定义、影响哮喘控制的因素及儿童重症哮喘的新兴治疗作一综述,以期提高儿童难治性/重症哮喘的控制水平与生活质量,并为未来药物治疗研究方向提供思路。

## 关键词

儿童, 难治性哮喘, 重症哮喘, 影响因素, 治疗

# Advances in Diagnosis and Treatment of Difficult-to-Treat/Severe Asthma in Children

Yan Tu\*, Mingxiang Zhang, Zhou Fu#

Department of Respiratory Children's Hospital of Chongqing Medical University/National Clinical Research Center for Child Health and Disorders/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing

Received: \*\*\*\*\*

## Abstract

The incidence of difficult-to-treat/severe asthma in children is not high, but the harm and family economic burden from the disease are huge. Its diagnosis and treatment are a major problem in clinical work because of its lots of and complex influencing factors. In order to improve the control

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 宫前前, 姜涛, 赵丽华, 侯晓菲, 杨翠丽. 儿童难治性/重症哮喘的诊治进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 1229-1239. DOI: 10.12677/acm.2024.143833

level and quality of life of difficult-to-treat/severe asthma in children and provide the research direction of drug therapy in the future, this article reviews the definition of difficult-to-treat/severe asthma in children, the factors influencing asthma control and the latest treatment methods of children with severe asthma.

## Keywords

Childhood, Difficult-to-Treat Asthma, Severe Asthma, Influencing Factors, Treatment

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

难治性哮喘是指患者虽然接受含中高剂量吸入性糖皮质激素(inhaled corticosteroid, ICS)的联合用药方案治疗, 仍未达到良好控制的哮喘[1]; 在许多情况下, 看似难治的哮喘是因吸入技术不正确、依从性差、共患疾病等可控因素, 或因为哮喘诊断不正确所致。重症哮喘是指患者虽然使用了最佳治疗方案, 关注到并排除难以控制的相关因素, 但是哮喘仍未能得到控制, 或者高剂量药物治疗降级后哮喘症状加重[2], 强调对常规剂量糖皮质激素治疗反应差, 往往与激素抵抗、不敏感和/或依赖有关[3]。2023 版全球哮喘防治倡议(Global Initiative for Asthma, GINA)指出 17%的成人支气管哮喘患者为难治性哮喘, 治疗花费占了哮喘治疗总费用的 60%以上[2]。虽然儿童重症哮喘占哮喘患者总数的比例不足 5%, 但花费的医疗资源高达哮喘治疗成本的 30%以上[3], 且患有难治性/重症哮喘的儿童出现不良后果的风险增加, 包括与药物相关的副作用、危及生命的哮喘急性发作等, 哮喘控制不佳还可导致儿童和看护者的生活质量下降[4]。因此, 加强儿科医生对儿童难治性/重症哮喘的识别以及强调个体化治疗方案的制定, 有利于改善临床上儿童难治性/重症哮喘诊治的困境。

## 2. 难治性哮喘与重症哮喘的关系和区别

关于难治性/重症哮喘的第一个专家共识分别于 1999 和 2000 年发表在《欧洲呼吸杂志》和《美国呼吸与危重医学杂志》上, 此后其定义被反复多次修订和更新, 参照 2023 版 GINA 和 2020 版儿童支气管哮喘防治指南, 目前公认的儿童难治性哮喘指采用包括吸入中高剂量 ICS 和长效  $\beta_2$  受体激动剂(Long acting beta-2 agonists, LABA) 2 种或更多的控制药物规范治疗 3~6 个月仍不能达到良好控制的哮喘。我国儿童哮喘防治指南明确指出, 在临床实践中要注意识别导致儿童哮喘难以控制的不利因素, 具体流程见图 1 [3], 需除外或解决因为误诊、共患疾病、依从性不佳、吸入药物剂量不足或技术不正确、精神心理或者环境因素等导致的哮喘控制差。当患者完全依从最大优化的大剂量 ICS-LABA 治疗和促成因素的治疗, 哮喘仍未得到控制, 或当大剂量治疗降级或减量时哮喘加重, 即为重症哮喘[2]。综上所述, 难治性/重症哮喘是一个回顾性诊断, 都属于未控制的哮喘, 所谓哮喘未控制是指包括以下一项或两项: (1) 症状控制不佳(症状或使用缓解剂频繁、因哮喘限制活动、因哮喘导致夜间憋醒); (2) 频繁需要口服糖皮质激素(oral corticosteroid, OCS)的急性发作( $\geq 2$  次/年), 或需要住院的重度急性发作( $\geq 1$  次/年)。两者的区别在于难治性哮喘是指通过适当的哮喘管理水平的调整, 患者的哮喘是有可能得到控制的, 并非真正意义上的难治, 而重症哮喘是难治性哮喘的一个亚型(见图 2), 往往对糖皮质激素治疗效果差, 与激素抵抗、不敏感和/或依赖有关, 才是真正意义上的难治。因此, 如何早期从难治性哮喘患儿中识别出重症哮喘患儿

具有重要的理论和现实意义。

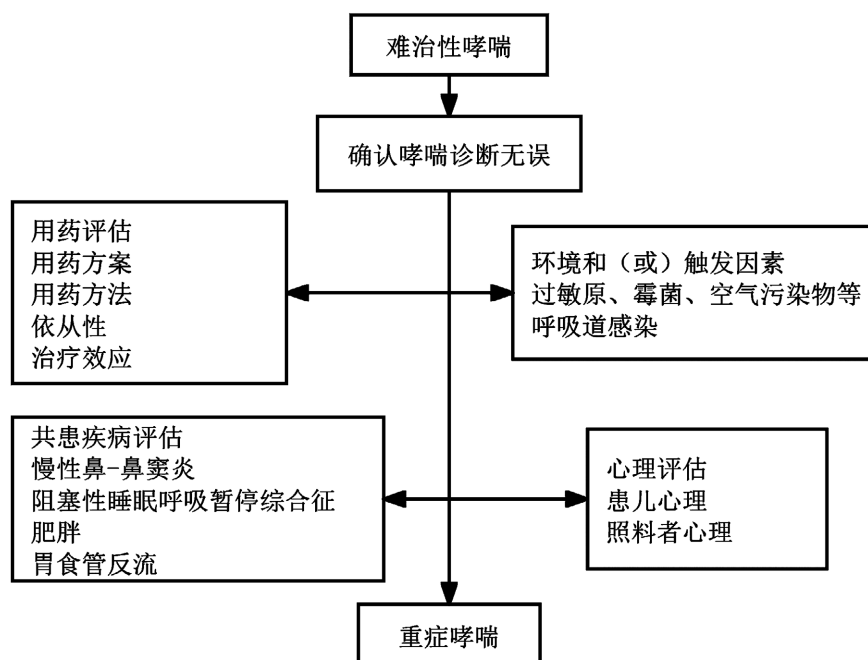


Figure 1. Assessment process for difficult-to-treat asthma in children

图 1. 儿童难治性哮喘评估流程

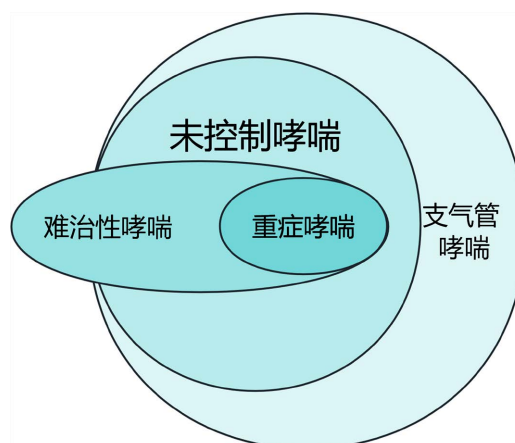


Figure 2. Relationship between difficult-to-treat asthma and severe asthma

图 2. 难治性哮喘与重症哮喘关系示意图

### 3. 诊断与多学科评估

目前临床上对于难治性/重症哮喘患儿的诊断需要一个多学科团队包括呼吸、过敏、胃肠、营养、内分泌、耳鼻喉和心理等共同协作完成，有研究显示，对于症状更重的儿童与青少年，多学科管理具有重要意义[5]，这可能与疾病的诊治与管理难度有关。多学科评估的具体步骤如下(参照图 1)：(1) 确定哮喘诊断，避免误诊；特别在学龄前儿童中，哮喘是可以诊断的[6]，避免误诊为哮喘而导致过度用药或避免诊断为其他疾病而延误治疗时机。(2) 影响哮喘控制的因素是否得到管理或改善，例如临床上对于常规治疗效果不佳的患儿应优先考虑患儿的用药依从性、患儿自身及照顾者对吸入技术的掌握情况。呼吸道感

染、过敏原暴露、共患疾病等问题是否得到解决。(3) 解决以上几点不良因素后明确是否为重症哮喘[1] [2] [7]。大部分诊断为难治性哮喘的儿童在经过多学科评估后,通过对疾病的健康管理教育、环境改善以及共患疾病的治疗,哮喘症状都能得到良好的控制,而剩下的儿童重症哮喘则需要更加个体化和更加有效的治疗方案。

## 4. 影响哮喘控制的因素

### 4.1. 诊断错误

据报道,在对难以控制的哮喘患者反复进行病史询问以及临床评估,其中有 12%~30%是因诊断错误导致的[8]。许多其他疾病临床症状与哮喘相似,在儿童中较为常见的易混淆的疾病有呼吸功能障碍(如声带功能障碍、惊恐发作)、吞咽功能障碍和慢性微误吸、解剖异常/外部压迫(如先天性血管畸形、气管支气管软化、纵隔肿块、淋巴结肿大、气管食管瘘)、囊性纤维化、原发性纤毛运动障碍、迁延性细菌性支气管炎、先天性或获得性免疫缺陷、支气管扩张、闭塞性细支气管炎、肺间质性疾病、结缔组织疾病、血管炎、先天性心脏病、异物吸入、支气管肺发育不良、支气管内肿块/肿瘤、过敏性肺炎等[1] [9]。特别是在年龄较小的哮喘患者中,鉴别诊断显得尤为重要。当治疗效果不佳时应再次对疾病进行全面评估,避免误诊。

### 4.2. 用药依从性差或吸入器使用不当

用药依从性差和吸入器使用不当在哮喘患者中很常见,并与哮喘控制水平较低直接相关。据报道,难治性/重症哮喘患儿中依从性差可高达 75%,吸入器使用不当可高达 80% [2]。在一项包括成人及儿童的系统综述中,当患者依从性达到 80%或更高时,急性发作的几率降低幅度最大,可达 47%,而当停止用药时,急性发作的风险增加 2.4 倍[10]。因此在所有哮喘控制不佳的儿童中都应考虑该原因。在临床工作中可耐心询问患者的用药频率以及药物使用日期,或让患者展示是如何使用吸入器,在不考虑成本情况下,电子监测装置也是可以使用的。无论采用主观评估或是客观评估,对重症哮喘儿童的用药依从性进行干预均可提高依从性[11]。

### 4.3. 环境因素

#### 4.3.1. 过敏原暴露及空气污染物刺激

目前认为,室内过敏原如户尘螨、动物皮毛及真菌等以及烟草烟雾暴露、室外空气污染、木材燃烧与室内烹饪产生的气体均是导致哮喘加重、症状难以控制的重要因素。在一项随机对照研究中,在其入组的未控制哮喘儿童中,有 83%的儿童对一种或多种致敏原过敏,暴露于致敏原及二手烟环境的患儿及一年内急诊就诊风险显著增高,致敏患儿可达到 2.6 倍,而处于无烟环境的患儿风险可降低 85%,特别是年龄较小及病情更重的患儿更明显[12]。同样,短期暴露于空气污染(臭氧、二氧化氮、二氧化硫)中便可使哮喘急性发作风险增加,且在年龄上没有明显差异,但在暴露时长与暴露污染气体种类上异质性较大[13]。避免环境中过敏原及污染物的暴露,有利于哮喘的控制,家庭和学校是儿童每天所处时长最长的场所,因此家庭以及学校都应重视该问题,共同参与疾病的管理。

#### 4.3.2. 呼吸道感染

呼吸道感染通常由病毒引起,是所有年龄段儿童喘息或哮喘急性发作的最常见原因,占发作次数的 90%。其中又以鼻病毒的相关风险最高[14] [15]。鼻病毒感染后可使气道 2 型炎症加重,其中 IL-4、IL-5、IL-13 以及 2 型先天性淋巴细胞(Type 2 innate lymphoid cells, ILC2s)比例显著增高,从而使哮喘症状加重[16],并且由于气道中 ILC2s 与胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)具有 GCs

耐药性, 使用 ICS 治疗也难以缓解[17]。此外, 呼吸道合胞病毒、细菌、肺炎支原体也是诱发儿童哮喘急性发作的常见病原。一项关于因哮喘急性发作住院的儿童研究中, 肺炎链球菌、卡他莫拉菌、流感嗜血杆菌位列检出细菌前三, 而肺炎支原体、呼吸道合胞病毒所占比例也不小[18]。避免呼吸道感染或许可以有效防止儿童哮喘急性发作。

#### 4.4. 共患疾病

难治性哮喘患儿通常伴随着一些其他疾病, 这些疾病关系到难治性哮喘的病情控制与发展, 常见的如慢性鼻-鼻窦炎伴或不伴鼻息肉、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnoea syndrome, OSAS)、肥胖、食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)等[19]。特别是慢性鼻窦炎伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)是重症哮喘的一个特征, 共患该病的重症哮喘患者存在 2 型炎症的风险是单纯组的 3.41 倍[20]。一项成人研究中发现哮喘和 OSAS 之间存在双向相关性, 在严重程度上相互产生负面影响, 而在重症哮喘患者中 OSAS 的发病率更高, 且哮喘合并 OSAS 的患者更易诱导全身炎症, 转为重症哮喘[21]。持续气道正压通气儿童 OSAS 的一线治疗方法, 可提高生活质量、减轻哮喘严重程度, 但该研究中偏倚风险较高, 仍需更多证据支持[22]。肥胖儿童往往哮喘严重程度增加, 控制较差, 肺功能相对较差[23], 对 ICS 的反应也往往降低。肥胖是根据体质指数(body mass index, BMI)的临界值来定义的, 但最近的研究表明, BMI 可能是不可靠的, 尤其是在严重肥胖的儿童和青少年中, 这可能与脂肪因子(瘦素和脂联素)和其他细胞因子介导的全身性及气道炎症、代谢障碍、气道氧化应激相关。另外, 由于机械因素, 过多的脂肪在膈肌、胸廓沉积, 使肺的顺应性降低, 随着时间推移, 逐渐发生气道重构、气道高反应性增加以及肺容积减少[24] [25] [26] [27]。目前没有证据支持对无症状的 GERD 进行常规治疗, 但除此之外同时治疗以上共患疾病对哮喘控制是有益的。

#### 4.5. 心理因素

儿童的社会心理问题是难治性哮喘的原因之一。例如与焦虑和情感障碍以及情绪问题相关的行为, 在哮喘患儿中比在健康同龄人中更常见, 在患有难治性/重症哮喘的儿童中更为明显[28] [29] [30]。抑郁症状在患有哮喘的城市青少年中很普遍, 同时, 重症哮喘在有抑郁症状的儿童中比例增加, 有抑郁症状的青少年哮喘症状严重程度更高, 哮喘急性医疗保健使用率更高[31]。但目前机制尚不清楚。存在心理问题的患儿应及时转诊心理门诊共同治疗, 提高对哮喘患者心理问题的认识和管理可能会减轻疾病负担并改善这一人群的生活质量。

#### 4.6. 遗传因素

近年来, 全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)已经确定了许多哮喘易感性的遗传变异。近年来已发现钙粘蛋白相关家族成员 3 (cadherin-related family member 3, CDHR3)受体与儿童重症哮喘有关[32], IL-13 基因 rs20541 等位基因的变化会影响中重度哮喘患儿对 ICS 和 LABA 治疗的临床疗效[33], 基因型 HSD3B1 等位基因可通过阻止脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone, DHEA)局部转化为更有效的雄激素, 对 GCs 依赖性重症哮喘的肺功能产生不利影响[34]。因此, 在儿童难治性/重症哮喘中基因疗法或许会成为一种未来研究的新趋势。

#### 4.7. 性别

在青春期前, 男孩重症哮喘发病率高于女孩, 而青春期后恰好相反[35], 性别不平衡反映了哮喘的年龄-性别特征, 35 项(78%)针对青少年/儿童的研究主要涉及男性患者, 而针对成人的研究主要(70%)为女性患者[5]。因此在临床工作中更应避免因性别差异而导致的漏诊或误诊。这种差异很可能是由于青春期

性激素的变化所导致。目前认为雌激素受体  $\alpha$  在接受信号传导后可导致参与哮喘炎症机制中的相关细胞及细胞因子增加, 并增高气道高反应性; 而雌激素受体  $\beta$  与雄激素受体发出的信号则会降低此种反应。例如, 与男性相比, 女性重症哮喘的 Th17 细胞的 IL-17A 产生增加, 介导中性粒细胞炎症[36]。遗传流行病学方法表明, 性激素结合蛋白(sex hormone-binding globulin, SHBG)增加对哮喘有保护作用。循环 SHBG 的增加与哮喘风险降低有因果关系, 对女性的影响更强[37]。但在不同类型的细胞和不同环境中性激素是如何影响哮喘细胞特异性免疫应答的, 还需要进一步做全面的了解。

## 5. 难治性/重症哮喘的炎症内型

哮喘是一种慢性气道炎症, 近年来为了更好的解释哮喘发生的病理生理学机制以及指导治疗, 哮喘的炎症内型被提出。目前主要分为两种类型: 高 2 型炎症与低 2 型炎症。2 型炎症是机体在受到过敏原、微生物或其他污染物刺激时, 由 IL-33、IL-25 和 TSLP 诱发, 并由 IL-4、IL-5 和 IL-13 维持的一系列炎症反应, 其中包括辅助 T2 细胞、自然杀伤细胞、ILC2s 的参与。这些细胞因子可募集气道中的嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞以及肥大细胞并介导 IgE 产生, 从而使气道粘液增加、气道高反应性、上皮下纤维化以及气道重塑。2 型炎症通常以嗜酸性粒细胞升高或 FeNO 增加为特征, 并可能伴有特应性反应[9]。而低 2 型炎症通常以中性粒细胞增加或少炎症细胞为特征, 包括 IL-6、IL-17、IL-1 $\beta$ 、TNF 等炎症因子以及 CXCL8、GM-CSF、G-CSF 等趋化因子的参与[38]。虽然传统上认为 TSLP 是一种 2 型炎症相关的细胞因子, 但支气管肺泡灌洗液中的 TSLP 表达也被证明与中性粒细胞炎症相关[39]。了解难治性/重症哮喘的炎症内型有助于发现哮喘相关的炎症生物标志物, 有利于新药的开发和以达到“精准”治疗。

## 6. 儿童重症哮喘的新兴治疗

大部分儿童难治性哮喘在通过除外或解决误诊、共患疾病、依从性不佳、吸入药物剂量不足或技术不正确、精神心理或者环境暴露等因素后哮喘可得到良好控制, 而剩下的一部分儿童重症哮喘在使用传统中高剂量 ICS + LABA 和/或其他哮喘控制药物治疗下哮喘仍难以控制, 此时儿童重症哮喘的新兴治疗的出现显得尤为重要, 其中包括生物靶向治疗、支气管热成形术、联合其他药物等, 特别是生物制剂的应用, 其突出的有效性及安全性为儿童重症哮喘的治疗带来新的曙光。

### 6.1. 生物靶向治疗

通过对哮喘发病机制的研究, 发现儿童重症哮喘大多数为 2 型炎症。目前儿童重症哮喘的生物靶向治疗主要针对 2 型炎症及相关的分子通路, 如抗 IgE 抗体、抗 IL-5 抗体、抗 IL-4/IL13 抗体、抗 TSLP 抗体等, 低 2 型炎症哮喘的生物靶向治疗(如 Th17 通路、GM-CSF 靶点、CXCR2 靶点等)仍然处于早期研究阶段[40]。

#### 6.1.1. 抗 IgE 抗体

Omalizumab 是一种皮下注射的重组人源化单克隆 IgG1 抗体, 为抗 IgE 的生物制剂, 可以靶向循环游离 IgE 的 Fc 区(Fc $\epsilon$ RI 结合位点), 阻止 IgE 与肥大细胞和嗜碱性粒细胞结合, 从而阻断炎症因子释放。同时, Omalizumab 使干扰素产生增加, 可预防和治疗由病毒感染导致的哮喘加重[41] [42]。Omalizumab 是美国和欧盟批准用于治疗哮喘的第一个生物制剂, 有长期(>10 年)良好的安全性。目前, 该药在哮喘人群的适应症为 6 岁及以上经 ICS 治疗后仍难以控制的中至重度过敏性哮喘患者, 且并有过敏证据如常年对过敏原皮肤点刺试验阳性、特异性 IgE 升高(12 岁及以上人群总 IgE 升高 30~700 IU/mL、6~11 岁人群的 IgE 升高 30~1500 IU/mL) [41] [43]。在一项关于 6 岁以上重症过敏性哮喘的 meta 分析中, Omalizumab 在 12 个月的有效性是持续性的, 并且在 12 个月时使 FEV1 提高 250 ml, 6 个月时急诊就诊风险降低 81%

[44]。

### 6.1.2. 抗 IL-5 抗体

以 IL-5 及其受体为靶点的生物制剂主要有 Mepolizumab、Reslizumab 和 Benralizumab。Mepolizumab 和 Reslizumab 都是针对 IL-5 的单克隆抗体，通过与特异性 IL-5 的  $\alpha$  亚基结合，阻断 IL-5 与嗜酸性粒细胞表面 IL-5 受体结合，使未接收到信号的嗜酸性粒细胞随后凋亡。而 Benralizumab 是针对 IL-5 受体  $\alpha$  亚基的单克隆抗体，此外，增强了其与自然杀伤细胞上的 Fc $\gamma$ RIIIa 结合的能力，通过抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用使嗜酸性粒细胞凋亡。Mepolizumab 和 Benralizumab 目前已被批准用于  $\geq 12$  岁伴有嗜酸性粒细胞表型的重症哮喘患者。而 Reslizumab 暂未被允许在儿童中使用[41] [43]。Benralizumab 与 Mepolizumab 可显著改善肺功能，明显减少哮喘急性发作次数，改善症状[45] [46]，并且安全性也得到证实。一项研究对象  $\geq 12$  岁的随机、双盲、平行、安慰剂对照的 3 期试验中，最常见的不良事件为急性发作，严重不良事件发生率为 1%~2% [47]。一项研究对象  $\geq 12$  岁的随机、双盲、平行、安慰剂对照、多中心、3b 期试验中，mepolizumab 最常见的不良事件为头痛与鼻咽炎，发生率(其中包括严重不良事件)均比安慰剂组低[48]。

### 6.1.3. 抗 IL-4/IL13 抗体

由于 IL-4 和 IL-13 共享 IL-4 受体  $\alpha$  亚基(IL-4R $\alpha$ )，Dupilumab 作为一种针对特异靶向 IL-4R $\alpha$  亚基的人源化单克隆抗体，使两种细胞因子的作用同时减弱，从而降低 2 型炎症[42]。Dupilumab 可作为附加治疗时用于 12 岁及以上的 2 型炎症重症哮喘患者[43]。一项针对  $\geq 12$  岁重症哮喘患者的随机、双盲、平行、安慰剂对照试验中，Dupilumab 也可在减少急性发作、改善肺功能以及控制症状方面发挥优秀作用，且不良事件发生率与安慰剂组相似，但部分患者可能出现嗜酸性粒细胞增多[49]。

### 6.1.4. 抗 TSLP 抗体与抗 IL-33

TSLP、IL-33、IL-25 同属于 2 型炎症中的上游因子，有望成为早期阻断哮喘炎症的靶向细胞因子。Tezepelumab 是一种抗 TSLP 抗体，可直接靶向由上皮细胞产生的 TSLP。TSLP 是负责调节 2 型炎症的关键细胞因子，负责激活 T 细胞、B 细胞、树突细胞以及固有免疫细胞，它还促进辅助 T2 细胞产生细胞因子[50]。一项关于  $\geq 12$  岁重症哮喘患者的随机、双盲、安慰剂对照、多中心的 3 期试验显示，Tezepelumab 可持续改善肺功能和生活质量，减少急性发作，并且可同时降低了血嗜酸性粒细胞计数以及 FeNO 和 IgE 的水平；这可能表明该药物抑制多种炎症途径[51]。而一项 II 期试验中，与安慰剂相比，Tezepelumab 没有改善肺功能与急性发作频率，但主观上有一定症状控制改善，T2 生物标志物相应降低，并且还降低了气道对甘露醇的高反应性，这也可能表明该药有利于低 2 型炎症重症哮喘[52]，因此 Tezepelumab 已成为生物治疗的一个有希望的目标。该药已于 2021 年在美国首次获批用于治疗  $\geq 12$  岁无表型的重症哮喘，在日本与欧洲也处于三期临床试验阶段。Itepekimab 作为一种抗 IL-33 单克隆抗体，目前正处于临床开发阶段。一项成人研究中，Itepekimab 对中重症哮喘的控制显著有效，但与 Dupilumab 联合使用时，并未发现叠加效果，临床价值值得进一步探索[53]。而抗 IL-25 抗体尚无临床研究[50]。

生物制剂的选择标准除了有效性与安全性外，还需考虑是否可同时治疗其他疾病(如慢性鼻 - 鼻窦炎伴鼻息肉、嗜酸性粒细胞性食管炎等)、是否利于患者自我管理、治疗成本以及个体差异等。

## 6.2. 支气管热成形术(Bronchial Thermoplasty, BT)

临床中有部分哮喘患者的呼吸道炎症并不明显，存在呼吸道平滑肌的异常增生，表现为气道重塑，而支气管热成形术是针对气道重塑现象而开发的一种新型气道介入技术，将射频能量施加到气道壁上，从而减少气道平滑肌负荷[54]。目前，低 2 型炎症和非嗜酸性粒细胞炎症相关的重症哮喘患者为支气管热

成形术的靶向人群,也可以作为二线替代疗法针对目前许可的生物制剂无反应的患者。在美国、欧洲、中国和许多其他国家,支气管热成形术已获准用于治疗哮喘。近期一项随机对照试验和一项随访中,支气管热成形术的疗效可以持续10年或更长时间,有效性及安全性可以接受,但该试验样本量不大,仍需更多证据支持[55][56]。但由于其为有创操作,目前缺少对儿童重症哮喘的临床研究,儿童应用的相应热成形设备也有待开发[57]。

### 6.3. 其他

近年来对明确重症哮喘的患儿主张药物联合治疗。有指南表明,噻托溴铵可改善肺功能,并延长重症哮喘患者首次发作的时间,虽有研究表明在患有中至重度哮喘的儿童(6至18岁)中,与二联疗法(ICS-LABA)相比,加用噻托溴铵与重症哮喘发作减少和哮喘控制的适度改善显著相关,但生活质量或死亡率没有显著差异,在安全性上除了口干与发生障碍增加,余无明显差异[58],但该药的适用年龄在全国都存在较大争议,因此选用该药仍需慎重。添加小剂量阿奇霉素可有效减少哮喘急性发作,对重症哮喘患者尤其有用,但必须考虑抗生素耐药性和心电图校正QT间期延长的风险[59],目前仅限于成人。补充维生素D3是否能减少儿童重症哮喘发作尚不清楚,但有研究表明,维生素D的补充没有在减少哮喘急性发作或改善哮喘控制方面显示出优势[60]。

## 7. 结语

儿童难治性/重症哮喘的识别与评估相较于普通儿童哮喘患者更繁琐,该疾病的治疗与管理也极具挑战性。其影响因素之间的具体作用机制并不完全清楚,若能进一步作全面的了解也许能从中发现新的机制通路,改善哮喘炎症的进展。此外,对于学龄前儿童难治性/重症哮喘有关研究不足,包括疾病的诊断和治疗药物的选择。目前可用于儿童重症哮喘的生物靶向药物较少,部分药物疗效与不良反应有待明确,难以实现全年龄段的覆盖,且费用较高。而支气管热成形术的安全性及有效性在成人重症哮喘患者中已逐渐被认可,未来有望在儿童重症哮喘患者中成为一种重要的治疗手段。

## 参考文献

- [1] 洪建国. 儿童支气管哮喘规范化诊治建议(2020年版)[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(9): 708-717.
- [2] Global Initiative for Asthma (2023) Difficult-to-Treat & Severe Asthma in Adolescent and Adult Patients. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/09/GINA-Severe-Asthma-Guide-2023-WEB-WMS.pdf>
- [3] 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, 13(4): 267-270.
- [4] Haktanir, A.M. AND Phipatanakul, W. (2019) Severe Asthma in Children: Evaluation and Management. *Allergology International*, **68**, 150-157. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2018.11.007>
- [5] Hodkinson, A., Bower, P., Grigoroglou, C., et al. (2020) Self-Management Interventions to Reduce Healthcare Use and Improve Quality of Life Among Patients with Asthma: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *BMJ*, **370**, m2521. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2521>
- [6] Moral, L., Vizmanos, G., Torres-Borrego, J., et al. (2019) Asthma Diagnosis in Infants and Preschool Children: A Systematic Review of Clinical Guidelines. *Allergologia et Immunopathologia*, **47**, 107-121. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2018.05.002>
- [7] 迟磊, 单玉霞, 朱紫薇. 多维评估在儿童难治性哮喘中的作用[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(4): 262-267.
- [8] Chung, K.F., Wenzel, S.E., Brozek, J.L., et al. (2014) International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation and Treatment of Severe Asthma. *European Respiratory Journal*, **43**, 343-373. <https://doi.org/10.1183/09031936.00202013>
- [9] Papi, A., Brightling, C., Pedersen, S.E., et al. (2018) Asthma. *Lancet*, **391**, 783-800. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33311-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33311-1)
- [10] Chongmelaxme, B., Chaiyakunapruk, N. AND Dilokthornsakul, P. (2003) Association between Adherence and Severe Asthma Exacerbation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Pharmacists Association*, **60**, 669-685.E2. <https://doi.org/10.1016/j.japh.2020.02.010>



- [11] Boutopoulou, B., Koumpagioti, D., Matziou, V., *et al.* (2018) Interventions on Adherence to Treatment in Children with Severe Asthma: A Systematic Review. *Frontiers in Pediatrics*, **6**, Article 232. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00232>
- [12] Butz, A.M., Bollinger, M.E., Ogborn, J., *et al.* (2019) Children with Poorly Controlled Asthma: Randomized Controlled Trial of a Home-Based Environmental Control Intervention. *Pediatric Pulmonology*, **54**, 245-256. <https://doi.org/10.1002/ppul.24239>
- [13] Zheng, X.Y., Orellano, P., Lin, H.L., *et al.* (2021) Short-Term Exposure to Ozone, Nitrogen Dioxide, and Sulphur Dioxide and Emergency Department Visits and Hospital Admissions Due to Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Environment International*, **150**, Article ID: 106435. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106435>
- [14] Davis, K.L. (2020) Rhinovirus Type in Severe Bronchiolitis and the Development of Asthma. *Pediatrics*, **146**, S325-S326. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-023861>
- [15] Makrinioti, H., Hasegawa, K., Lakoumentas, J., *et al.* (2022) The Role of Respiratory Syncytial Virus- and Rhinovirus-Induced Bronchiolitis in Recurrent Wheeze and Asthma—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatric Allergy and Immunology*, **33**, e13741. <https://doi.org/10.1111/pai.13741>
- [16] Dhariwal, J., Cameron, A., Wong, E., *et al.* (2021) Pulmonary Innate Lymphoid Cell Responses during Rhinovirus-Induced Asthma Exacerbations *in Vivo*: A Clinical Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **204**, 1259-1273. <https://doi.org/10.1164/rccm.202010-3754OC>
- [17] Liu, S., Verma, M., Michalec, L., *et al.* (2018) Steroid Resistance of Airway Type 2 Innate Lymphoid Cells from Patients with Severe Asthma: The Role of Thymic Stromal Lymphopoietin. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **141**, 257-268.E6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.032>
- [18] 刘秋怡, 张沛林, 郭蓉, 等. 900 例哮喘急性发作期住院患儿临床特征分析[J]. 临床儿科杂志, 2023, 41(5): 353-359.
- [19] Tay, T.R., Radhakrishna, N., Hore-Lacy, F., *et al.* (2016) Comorbidities in Difficult Asthma Are Independent Risk Factors for Frequent Exacerbations, Poor Control and Diminished Quality of Life. *Respirology*, **21**, 1384-1390. <https://doi.org/10.1111/resp.12838>
- [20] Ricciardolo, F., Levra, S., Sprio, A.E., *et al.* (2020) A Real-World Assessment of Asthma with Chronic Rhinosinusitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, **125**, 65-71. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.03.004>
- [21] Davies, S.E., Bishopp, A., Wharton, S., *et al.* (2019) The Association between Asthma and Obstructive Sleep Apnea (OSA): A Systematic Review. *Journal of Asthma*, **56**, 118-129. <https://doi.org/10.1080/02770903.2018.1444049>
- [22] Davies, S.E., Bishopp, A., Wharton, S., *et al.* (2018) Does Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) Treatment of Obstructive Sleep Apnoea (OSA) Improve Asthma-Related Clinical Outcomes in Patients with Co-Existing Conditions? A Systematic Review. *Respiratory Medicine*, **143**, 18-30. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.08.004>
- [23] Forno, E., Acosta-Pérez, E., Brehm, J.M., *et al.* (2014) Obesity and Adiposity Indicators, Asthma, and Atopy in Puerto Rican Children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **133**, 1308-1314.E5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.09.041>
- [24] Sansone, F., Attanasi, M., Di Pillo, S. and Chiarelli, F. (2020) Asthma and Obesity in Children. *Biomedicines*, **8**, Article 231. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8070231>
- [25] Deng, X., Ma, J., Yuan, Y., *et al.* (2019) Association between Overweight or Obesity and the Risk for Childhood Asthma and Wheeze: An Updated Meta-Analysis on 18 Articles and 73 252 Children. *Pediatric Obesity*, **14**, e12532. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12532>
- [26] Nasiri, K.R., Ataee, P., Mansori, M., *et al.* (2017) Serum Levels of Adiponectin and Leptin in Asthmatic Patients and Its Relation with Asthma Severity, Lung Function and BMI. *Allergologia et Immunopathologia*, **45**, 258-264. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2016.09.004>
- [27] Sánchez-Ortega, H., Jiménez-Cortegana, C., Novalbos-Ruiz, J.P., *et al.* (2022) Role of Leptin as a Link between Asthma and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 546. <https://doi.org/10.3390/ijms24010546>
- [28] Pijnenburg, M.W. and Fleming, L. (2020) Advances in Understanding and Reducing the Burden of Severe Asthma in Children. *The Lancet Respiratory Medicine*, **8**, 1032-1044. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30399-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30399-4)
- [29] Brew, B.K., Osvald, E.C., Gong, T., *et al.* (2022) Paediatric Asthma and Non-Allergic Comorbidities: A Review of Current Risk and Proposed Mechanisms. *Clinical & Experimental Allergy*, **52**, 1035-1047. <https://doi.org/10.1111/cea.14207>
- [30] Ye, G., Baldwin, D.S. and Hou, R. (2021) Anxiety in Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychological Medicine*, **51**, 11-20. <https://doi.org/10.1017/S0033291720005097>
- [31] Shankar, M., Fagnano, M., Blaakman, S.W., *et al.* (2019) Depressive Symptoms among Urban Adolescents with Asthma:

- A Focus for Providers. *Academic Pediatrics*, **19**, 608-614. <https://doi.org/10.1016/j.acap.2018.12.004>
- [32] O'Neill, M.B., Laval, G., Teixeira, J.C., *et al.* (2020) Genetic Susceptibility to Severe Childhood Asthma and Rhinovirus-C Maintained by Balancing Selection in Humans for 150 000 Years. *Human Molecular Genetics*, **29**, 736-744. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddz304>
- [33] Liu, L., Yue, D., Hu, L., *et al.* (2020) Relationship between Interleukin-13 Rs20541 Single Nucleotide Polymorphisms and Therapeutic Efficacy in Children with Asthma. *Journal of International Medical Research*, **48**. <https://doi.org/10.1177/0300060520929179>
- [34] Zein, J., Gaston, B., Bazeley, P., *et al.* (2020) HSD3B1 Genotype Identifies Glucocorticoid Responsiveness in Severe Asthma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **117**, 2187-2193. <https://doi.org/10.1073/pnas.1918819117>
- [35] Hohmann, C., Keller, T., Gehring, U., *et al.* (2019) Sex-Specific Incidence of Asthma, Rhinitis and Respiratory Multimorbidity Before and After Puberty Onset: Individual Participant Meta-Analysis of Five Birth Cohorts Collaborating in MeDALL. *BMJ Open Respiratory Research*, **6**, e000460. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2019-000460>
- [36] Newcomb, D.C., Cephus, J.Y., Boswell, M.G., *et al.* (2015) Estrogen and Progesterone Decrease Let-7f MicroRNA Expression and Increase IL-23/IL-23 Receptor Signaling and IL-17A Production in Patients with Severe Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **136**, 1025-1034.E11. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.05.046>
- [37] Arathimos, R., Granell, R., Haycock, P., *et al.* (2019) Genetic and Observational Evidence Supports A Causal Role of Sex Hormones on the Development of Asthma. *Thorax*, **74**, 633-642. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212207>
- [38] Hinks, T., Levine, S.J. and Brusselle, G.G. (2021) Treatment Options in Type-2 Low Asthma. *European Respiratory Journal*, **57**, Article ID: 2000528. <https://doi.org/10.1183/13993003.00528-2020>
- [39] Mitchell, P.D., Salter, B.M., Oliveria, J.P., *et al.* (2018) IL-33 and Its Receptor ST2 after Inhaled Allergen Challenge in Allergic Asthmatics. *International Archives of Allergy and Immunology*, **176**, 133-142. <https://doi.org/10.1159/000488015>
- [40] 邓云天, 李雪梅. 儿童难治性哮喘生物靶向治疗研究进展[J]. 儿科药学杂志, 2022, 28(2): 56-60.
- [41] McGregor, M.C., Krings, J.G., Nair, P., *et al.* (2019) Role of Biologics in Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **199**, 433-445. <https://doi.org/10.1164/rccm.201810-1944CI>
- [42] Mavissakalian, M. and Brady, S. (2020) The Current State of Biologic Therapies for Treatment of Refractory Asthma. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, **59**, 195-207. <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08776-8>
- [43] Agache, I., Akdis, C.A., Akdis, M., *et al.* (2021) EAACI Biologics Guidelines-Recommendations for Severe Asthma. *Allergy*, **76**, 14-44. <https://doi.org/10.1111/all.14425>
- [44] Bousquet, J., Humbert, M., Gibson, P.G., *et al.* (2021) Real-World Effectiveness of Omalizumab in Severe Allergic Asthma: A Meta-Analysis of Observational Studies. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **9**, 2702-2714. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.01.011>
- [45] Bleecker, E.R., FitzGerald, J.M., Chanez, P., *et al.* (2016) Efficacy and Safety of Benralizumab for Patients with Severe Asthma Uncontrolled with High-Dosage Inhaled Corticosteroids and Long-Acting  $\beta(2)$ -Agonists (SIROCCO): A Randomised, Multicentre, Placebo-Controlled Phase 3 Trial. *Lancet*, **388**, 2115-2127. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31324-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31324-1)
- [46] Ortega, H.G., Liu, M.C., Pavord, I.D., *et al.* (2014) Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *The New England Journal of Medicine*, **371**, 1198-1207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal403290>
- [47] Busse, W.W., Bleecker, E.R., FitzGerald, J.M., *et al.* (2019) Long-Term Safety and Efficacy of Benralizumab in Patients with Severe, Uncontrolled Asthma: 1-Year Results from the BORA Phase 3 Extension Trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, **7**, 46-59. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30406-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30406-5)
- [48] Chupp, G.L., Bradford, E.S., Albers, F.C., *et al.* (2017) Efficacy of Mepolizumab Add-on Therapy on Health-Related Quality of Life and Markers of Asthma Control in Severe Eosinophilic Asthma (MUSCA): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicentre, Phase 3b Trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, **5**, 390-400. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30125-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30125-X)
- [49] Castro, M., Corren, J., Pavord, I.D., *et al.* (2018) Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *The New England Journal of Medicine*, **378**, 2486-2496. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal804092>
- [50] Porsbjerg, C.M., Sverrild, A., Lloyd, C.M., *et al.* (2020) Anti-Alarmins in Asthma: Targeting the Airway Epithelium with Next-Generation Biologics. *European Respiratory Journal*, **56**, Article ID: 2000260. <https://doi.org/10.1183/13993003.00260-2020>
- [51] Menzies-Gow, A., Corren, J., Bourdin, A., *et al.* (2021) Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *The New England Journal of Medicine*, **384**, 1800-1809. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal2034975>
- [52] Diver, S., Khalfouli, L., Emson, C., *et al.* (2021) Effect of Tezepelumab on Airway Inflammatory Cells, Remodelling,

- and Hyperresponsiveness in Patients with Moderate-To-Severe Uncontrolled Asthma (CASCADE): A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, **9**, 1299-1312. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00226-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00226-5)
- [53] Wechsler, M.E., Ruddy, M.K., Pavord, I.D., *et al.* (2021) Efficacy and Safety of Itepekimab in Patients with Moderate-to-Severe Asthma. *The New England Journal of Medicine*, **385**, 1656-1668. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024257>
- [54] Mainardi, A.S., Castro, M. and Chupp, G. (2019) Bronchial Thermoplasty. *Clinics in Chest Medicine*, **40**, 193-207. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2018.10.015>
- [55] Chaudhuri, R., Rubin, A., Sumino, K., *et al.* (2021) Safety and Effectiveness of Bronchial Thermoplasty after 10 Years in Patients with Persistent Asthma (BT10+): A Follow-Up of Three Randomised Controlled Trials. *The Lancet Respiratory Medicine*, **9**, 457-466. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30408-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30408-2)
- [56] Goorsenberg, A., D'Hooghe, J., Srikanthan, K., *et al.* (2021) Bronchial Thermoplasty Induced Airway Smooth Muscle Reduction and Clinical Response in Severe Asthma. The TASMA Randomized Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **203**, 175-184. <https://doi.org/10.1164/rccm.201911-2298OC>
- [57] Thomson, N.C. (2018) Bronchial Thermoplasty as a Treatment for Severe Asthma: Controversies, Progress and Uncertainties. *Expert Review of Respiratory Medicine*, **12**, 269-282. <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1444991>
- [58] Kim, L., Saleh, C., Whalen-Browne, A., *et al.* (2021) Triple vs Dual Inhaler Therapy and Asthma Outcomes in Moderate to Severe Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA*, **325**, 2466-2479. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.7872>
- [59] Hiles, S.A., McDonald, V.M., Guilhermino, M., *et al.* (2019) Does Maintenance Azithromycin Reduce Asthma Exacerbations? An Individual Participant Data Meta-Analysis. *European Respiratory Journal*, **54**, Article ID: 1901381. <https://doi.org/10.1183/13993003.01381-2019>
- [60] Forno, E., Bacharier, L.B., Phipatanakul, W., *et al.* (2020) Effect of Vitamin D3 Supplementation on Severe Asthma Exacerbations in Children with Asthma and Low Vitamin D Levels: The VDKA Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **324**, 752-760. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12384>