

## 《支气管哮喘防治指南(2016年版)》解读

华雯, 黄华琼, 沈华浩

浙江大学医学院附属第二医院呼吸与重症医学中心, 浙江 杭州 310009

**[摘要]** 我国《支气管哮喘防治指南(2016年版)》重点更新和修订了哮喘的诊断和慢性持续期的规范化治疗两大方面内容。哮喘是一种异质性疾病,新版指南强调了肺功能在哮喘诊断中的作用,提出重视不典型哮喘的诊治,并新增哮喘流行病学、哮喘的评估、重症哮喘的规范诊治、特殊类型哮喘及哮喘的某些特殊问题等四方面内容,为哮喘规范化诊治提供了重要的参考。



**[关键词]** 哮喘/诊断; 哮喘/病因学; 哮喘/治疗; 呼吸功能试验; 支气管激发试验; 慢性病; 指南

**[中图分类号]** R562      **[文献标志码]** A

### **Interpretation of 2016 asthma management and prevention guideline**

HUA Wen, HUANG Huaqiong, SHEN Huahao (*Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China*)

*Corresponding author: SHEN Huahao, E-mail: huahaoshen@163.com, <http://orcid.org/0000-0002-0350-5480>*

**[Abstract]** The revision in 2016 asthma management and prevention guideline includes both the diagnosis of asthma and the control-based asthma management. It points out that asthma is a heterogeneous disease, and the diagnosis of asthma should be based on the characteristic pattern of symptoms and evidence of variable airflow limitation, emphasizing the diagnosis of atypical asthma. Besides, the epidemiology of asthma, assessment of asthma, management severe asthma, special type of asthma and asthma in special populations have been added in this version. The revised guideline provides an important reference for the standardized management of asthma.

**[Key words]** Asthma/diagnosis; Asthma/etiology; Asthma/therapy; Respiratory

收稿日期:2016-08-30      接受日期:2016-09-20

基金项目:国家“十二五”科技支撑计划(2012BAI05B01)

第一作者:华雯(1983—),女,博士,主治医师,主要从事慢性气道疾病临床和相关基础研究; E-mail: hw1983@126.com; <http://orcid.org/0000-0002-0822-1612>. 黄华琼(1978—),女,博士,副主任医师,主要从事慢性气道疾病临床和相关基础研究; E-mail: huanghuaqiong163@163.com; <http://orcid.org/0000-0002-8888-6322>

通讯作者:沈华浩(1963—),男,博士,教授,主任医师,博士生导师,主要从事慢性气道疾病临床和相关基础研究; E-mail: huahaoshen@163.com; <http://orcid.org/0000-0002-0350-5480>

function tests; Bronchial provocation tests; Chronic disease; Guidebooks

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2016,45(5):447-452.]

《支气管哮喘防治指南(2016年版)》<sup>[1]</sup>(以下简称“新版指南”)是在我国既往修订的《支气管哮喘防治指南》(简称“老版指南”)<sup>[2]</sup>的基础上,参考2015年全球哮喘防治倡议(Global Initiative for Asthma, GINA)报告<sup>[3]</sup>,结合近年来国内外循证医学研究结果,由中华医学会呼吸病学分会哮喘学组数十位专家集体讨论后重新修订。新版指南新增哮喘流行病学、哮喘的评估、重症哮喘的规范诊治、特殊类型哮喘及哮喘的某些特殊问题等四方面内容,为哮喘的规范化诊治提供了重要的参考依据。

## 1 我国哮喘患病率逐年上升

目前,全球至少有3亿哮喘患者,中国哮喘患者约3000万<sup>[4]</sup>,且近年来全球哮喘患病率呈逐年上升的趋势。2010年我国八个省市进行的“全国支气管哮喘患病情况及相关危险因素流行病学调查”(CARE研究)结果显示,我国14岁以上人群哮喘患病率为1.24%,其中,北京市(1.19%)和上海市(1.14%)的哮喘患病率分别较2000—2002年的数据(北京0.48%、上海0.41%)增加了147.9%和190.2%<sup>[5-7]</sup>。哮喘的治疗目标是实现“哮喘的总体控制”,既要达到当前控制又要降低未来风险。但是,2006年亚太哮喘见解与现实第2阶段(Phase 2 of the Asthma Insights and Reality in Asia-Pacific, AIRIAP2)调查结果显示,亚太地区哮喘患者只有2.5%达到哮喘控制<sup>[8]</sup>。2008年,在我国大陆十个一线城市的三级甲等医院呼吸专科门诊进行的哮喘患者控制现状的调查显示,仅28.7%的患者达到哮喘控制<sup>[9]</sup>;2010年CARE研究中,尽管已有40.5%的哮喘患者达到GINA标准的哮喘控制<sup>[5]</sup>,但仍低于发达国家(加拿大47%,美国45%)。

## 2 重视不典型哮喘的诊治

哮喘是由多种细胞包括嗜酸性粒细胞、肥大细胞、T淋巴细胞、中性粒细胞、平滑肌细胞、气道上皮细胞等及细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病。其临床表现为反复发作的喘息、气急、胸闷或

咳嗽等症状,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,同时伴有可变的气流受限和气道高反应性,随着病程的延长可导致一系列气道结构的改变,即气道重塑。哮喘是一种异质性疾病,具有不同的临床病程和治疗反应。临床典型的哮喘患者根据症状和相关检查可迅速诊断,但对无喘息症状、也无哮鸣音的不典型哮喘患者常常易漏诊或误诊。可变气流受限客观检查对不典型哮喘的诊断更为重要,可有效减少不典型哮喘的漏诊和误诊。

1979年美国学者Corrao等<sup>[10]</sup>在《新英格兰医学杂志》发文描述了以咳嗽为唯一症状、有气道高反应、支气管扩张剂治疗有效的哮喘患者,即咳嗽变异性哮喘。1992年广州呼吸疾病研究所钟南山院士团队研究发现,无症状的支气管高反应性患者经过随访会发展为有典型症状的哮喘,即为亚临床或隐匿性哮喘<sup>[11]</sup>。2013年,沈华浩教授团队发现临床上有这样一类患者:没有典型的喘息症状及发作时哮鸣音,而以胸闷为唯一临床表现,常怀疑系“心脏疾病”或“心因性疾病”。肺功能检查提示这类患者存在气道高反应性或可逆性气流受限,气道活检标本证实与哮喘一致的病理学改变,予支气管扩张剂和吸入糖皮质激素治疗有效,符合支气管哮喘的诊断,从而在国际上第一次提出了胸闷变异性哮喘(chest tightness variant asthma, CTVA)的概念<sup>[12]</sup>。

CTVA以中青年多见,起病隐匿,胸闷可在活动后诱发,部分患者夜间发作较为频繁,没有反复发作的喘息、气促等典型的哮喘表现,胸闷发作时双肺听诊无哮鸣音,肺功能检查多数正常,少数患者可有轻度阻塞性通气功能障碍的表现,第1秒用力呼气量占用力肺活量的比值( $FEV_1/FVC$ )小于70%或 $FEV_1$ 小于正常预计值的80%,具有气道高反应性、可逆性气流受限以及典型哮喘的病理特征,相对典型哮喘患者,诱导痰嗜酸性粒细胞比例增高少见,但合并焦虑症状多见,应用一般的祛痰止咳药或抗菌药物治疗无效,但平喘药物( $\beta_2$ 受体激动剂、M受体拮抗剂、茶碱或吸入糖皮质激素)治疗常有明显的效果。目前,CTVA全国

多中心大型临床研究已经启动,由浙江大学医学院附属第二医院和广州国家呼吸系统疾病临床医学研究中心牵头,在全国各地三十多家大型综合医院联合开展,目的是研究该变异类型哮喘的发病率和病理特征。

### 3 强调肺功能检查在哮喘诊断中的作用

老版指南中,患者只要具备典型哮喘的临床症状和体征,除外其他疾病所引起的喘息、气急、胸闷和咳嗽,即可诊断为哮喘<sup>[2]</sup>,肺功能检查并非必须。2012年加拿大出台的哮喘管理指南要求,诊断6岁以上哮喘患者需同时符合临床病史和肺功能客观检查<sup>[13]</sup>。2014年英国出台的指南推荐肺功能作为评估气流受限严重程度的一项重要检查,但并未强调肺功能是诊断哮喘必备检查<sup>[14]</sup>。2014年GINA推荐通过测定气流受限和可逆性程度来诊断哮喘<sup>[15]</sup>。2014年《华盛顿内科治疗学手册》建议根据临床症状和可逆性气流受限诊断哮喘<sup>[16]</sup>。2015年英国国家卫生与临床优化研究所(NICE)指南要求根据症状并结合客观检查来诊断哮喘<sup>[17]</sup>。2015年GINA报告中,哮喘诊断标准包括可逆性气流受限,这也需要肺功能检查提供客观数据<sup>[3]</sup>。综合上述,绝大多数国外的指南都非常重视客观诊断指标在哮喘诊断中的作用。结合我国现状,目前国内肺功能检查的普及率大大提高,许多县级医院亦能开展。为避免哮喘过度诊断和误诊,推进肺功能检查作为哮喘诊断的必要条件是可行的。因此,新版指南要求哮喘诊断时肺功能检查与临床症状缺一不可:符合典型哮喘的临床症状和体征,同时具备气流受限客观检查中的任一条,并除外其他疾病所引起的喘息、气急、胸闷及咳嗽。并且,新版指南修改了支气管舒张试验阳性的标准(吸入支气管扩张剂后,FEV<sub>1</sub>增加超过12%,且FEV<sub>1</sub>绝对值增加超过200 mL)和呼气流量峰值(PEF)变异率的计算方式,以保持与国际其他指南一致。

老版指南中,PEF日内(或2周)变异率为20%以上对哮喘有诊断意义<sup>[2]</sup>。这项标准的依据是基于1980年Hetzel等<sup>[18]</sup>的研究。他们连续测定145位非哮喘患者的PEF值(一天4次),其PEF变异率为18.7%。既往GINA指南也一直采用这一标准。然而在临床上,通常患者每日PEF仅测两次,这就导致哮喘诊断的概率下降。

Kunzli等<sup>[19]</sup>对哮喘患者进行每日两次PEF值测定,以PEF日变异率大于20%作为阳性诊断,结果提示哮喘诊断的敏感性为36%,阳性预测值仅16.4%。另有研究显示,一日二次测定PEF值,PEF变异率的95%可信区间在健康成人中为9%<sup>[20]</sup>。因此,从2006年开始,GINA除了保留原有的PEF变异率大于20%作为哮喘的诊断标准之外,又特别注明,如若是一日二次测量法,则PEF变异率超过10%即诊断为哮喘<sup>[21]</sup>。然而国内仍有部分临床医师仅以PEF变异率超过20%作为评估哮喘的标准,导致不少患者漏诊。因此,为遵循国内使用习惯,新版指南对PEF变异率在哮喘中的诊断标准做出修改,规定如下:PEF平均每日昼夜变异率超过10%(平均每日PEF昼夜变异率=至少连续7 d每日PEF昼夜变异率之和/7),或PEF周变异率超过20%{(2周内最高PEF值-最低PEF值)/(2周内最高PEF值+最低PEF)×1/2}×100%}。

### 4 重视哮喘的评估

新版指南新增哮喘评估章节,评估患者是否有合并症(如变应性鼻炎、鼻窦炎、胃食管反流、肥胖、阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征、抑郁和焦虑等),评估哮喘的触发因素(如职业、环境、气候变化、药物和运动等),评估患者的药物使用情况(如药物用量、药物吸入技术、长期用药的依从性以及药物的不良反应),评估患者的临床控制水平。新版指南针对哮喘控制水平分级更为明确和具有可操作性:根据过去4周患者日间哮喘症状、夜间因哮喘憋醒、使用缓解药次数和哮喘引起的活动受限四个指标,将患者分为哮喘症状良好控制、部分控制和未控制。评估结果为未控制、接触变应原、有上述合并症、用药不规范、依从性差以及过去一年曾有哮喘急性发作急诊或住院史等都是未来哮喘急性发作的危险因素。

评估的主要方法包括症状(喘息、气急、胸闷或咳嗽等),肺功能,哮喘控制测试(asthma control test, ACT)问卷,呼出气一氧化氮(fractional concentration of exhaled nitric oxide, FeNO),痰嗜酸性粒细胞计数和外周血嗜酸性粒细胞计数。其中,FEV<sub>1</sub>和PEF是客观判断哮喘病情最常用的评估指标;ACT问卷不要求测试患者的肺功能,简便、易操作,适合在缺乏肺功能设备的基层医院

推广应用;FeNO 测定可以作为评估气道炎症和哮喘控制水平的指标,也可用于判断吸入激素治疗的反应。

## 5 哮喘慢性持续期的规范化治疗

哮喘慢性持续期的治疗原则基于患者病情严重程度和控制水平,选择相应的治疗方案,定期随访、监测,并根据患者控制水平及时调整治疗以达到并维持哮喘控制的目的。

### 5.1 制订治疗方案

一旦确立了哮喘的诊断,尽早开始规律的控制治疗对于取得最佳的疗效至关重要。新版指南推荐的长期阶梯式治疗方案分为五级,对于成人哮喘患者的初始治疗,应根据患者具体情况选择合适的级别,或在两相邻级别之间选择高的级别,以保证初始治疗的成功率。新版指南详细列举了患者当前症状及相应推荐的初始治疗方案。比如,大多数天数有哮喘症状,有夜醒每周一次或以上,存在任何危险因素,推荐中剂量吸入性糖皮质激素(inhaled corticosteroids, ICS)或低剂量 ICS/长效  $\beta_2$  激动剂(long-acting beta 2-agonists, LABA)作为控制治疗。通常起始治疗后每 2~4 周需复诊,以后每 1~3 月随访一次,如急性发作则 1 周内需要复诊。

第 1 级推荐治疗方案:按需吸入短效  $\beta_2$  受体激动剂(short-acting beta2 agonist, SABA)。适用于偶有短暂的白天症状(每月少于 2 次,每次持续数小时),没有夜间症状,肺功能正常的患者。

第 2 级推荐治疗方案:低剂量 ICS 加按需使用缓解药物。白三烯受体拮抗剂(leukotriene receptor antagonists, LTRA)可用于不能够或不愿意接受 ICS 治疗、不能耐受 ICS 不良反应,或合并过敏性鼻炎、咳嗽变异性哮喘、运动性哮喘、阿司匹林以及药物诱发性哮喘的初始治疗,但其作用比 ICS 弱。

第 3 级推荐治疗方案:低剂量 ICS/LABA 复合制剂作为维持治疗,加 SABA 作为缓解治疗;含有福莫特罗的 ICS/LABA 复合制剂可以采用维持加缓解治疗。

第 4 级推荐治疗方案:低剂量 ICS/福莫特罗维持加缓解治疗,或中等剂量 ICS/LABA 复合制剂加按需使用 SABA。值得注意的是,中国哮喘患者接受 GINA 推荐 ICS 高限剂量的一半,也能

获得与高限剂量相似的效果。

第 5 级推荐治疗方案:转诊给哮喘专科医师,考虑叠加治疗。可采用的选择包括:加用抗胆碱能药物(ICS/LABA + LAMA)<sup>[22]</sup>、抗 IgE 治疗<sup>[23]</sup>、生物标志物指导的治疗<sup>[24]</sup>、支气管热成形术<sup>[25]</sup>、叠加低剂量口服糖皮质激素(OCS)( $\leq 7.5$  mg/d 泼尼松或其他等效剂量的 OCS)。

### 5.2 升级治疗

当目前级别的治疗方案不能控制哮喘,应给予升级治疗,选择更高级别的治疗方案直至达到哮喘控制为止。升级治疗前需排除和纠正影响哮喘控制的因素,如药物吸入方法不正确、依从性差、持续暴露于触发因素、存在合并症所致呼吸道症状及影响生活质量、哮喘诊断错误等。哮喘的升级治疗分为三种方式:①持久升级治疗:对于在当前治疗级别不能控制的哮喘患者,推荐选择高一级别的治疗方案;②短程加强治疗:如发生病毒性上呼吸道感染或季节性过敏原暴露时,可选用增加维持用药剂量 1~2 周的方法,新版指南详细列举了各种控制/缓解药物短程加强治疗的具体方案;③日常调整治疗:用于使用 ICS/福莫特罗维持加缓解治疗的哮喘患者,可根据患者的症状按需增加药物用量。

### 5.3 降级治疗

当哮喘症状控制且肺功能稳定三个月以上,可考虑降级治疗。若存在急性发作的危险因素,如痰或嗜酸性粒细胞高或存在固定性气流受限等,一般不推荐降级治疗。降级治疗应选择适当时机,需避开呼吸道感染、妊娠、旅行期等。推荐的药物减量方案的选择通常是首先减少激素用量,每三个月减少 ICS 剂量 25%~50%,再减少使用次数(由每日二次减至每日一次),然后再减去与激素合用的控制药物,以最低剂量 ICS 维持治疗直到最终停止治疗。

### 5.4 针对危险因素的干预措施

即使给予最大剂量的药物治疗,部分哮喘患者仍有急性发作。要关注并识别有急性发作高危因素的哮喘患者,制订相应的干预策略以减少未来急性发作的风险。新版指南详细列举了诸如肥胖、香烟暴露、食物过敏、低 FEV<sub>1</sub>(特别是低于 60% 预计值)等各种危险因素的处理策略。

## 6 规范重症哮喘的诊治

重症哮喘通常是指在过去一年中 50% 或以

上的时间需要给予高剂量 ICS 联合 LABA 和 (或) LTRA /缓释茶碱或全身激素治疗,才能维持哮喘控制,或即使在上述治疗下仍不能控制的哮喘。对于重症哮喘的评估,首先需明确哮喘诊断,即确定所谓的“难治性”哮喘确实是哮喘,其次需评估混杂因素和合并症,并对哮喘表型进行初步评估,指导选择合适的治疗策略。重症哮喘的治疗仍然依靠最佳剂量的口服激素以及大剂量 ICS 联合 LABA、LTRA、缓释茶碱等控制药物。抗 IgE 单克隆抗体对重症过敏性哮喘的治疗有很好的疗效。

## 7 特殊类型哮喘及哮喘的某些特殊问题

这部分内容也是新版指南新增加的,包括咳嗽变异性哮喘、CTVA、围手术期哮喘管理、阿司匹林及药物诱发性哮喘、妊娠期和月经期哮喘和哮喘—慢阻肺重叠综合征 (asthma-COPD overlap syndrome, ACOS)。

妊娠期哮喘治疗原则与典型哮喘相同<sup>[26]</sup>,基于妊娠安全性考虑,药物选择要慎重,在妊娠过程中停用 ICS 可导致哮喘急性发作,LTRA 可减少症状,且不增加早产的风险。妊娠哮喘急性发作时,咳嗽、胸闷、气急、喘息或 PEF 下降 20%,胎动减少以及动脉血氧饱和度 (SaO<sub>2</sub>) 小于 90% 时,应立即每 20 min 吸入 2~4 吸沙丁胺醇,观察 1 h,若无改善需立即就诊。分娩期如有哮喘急性发作并哮喘症状不稳定且胎儿已成熟,可考虑终止妊娠。

2014 年 GINA 和全球慢性阻塞性肺疾病防治倡议 (GOLD) 指南<sup>[15,27]</sup> 同时提出 ACOS 这个概念,目前 ACOS 的诊断标准尚不确切。慢性阻塞性肺疾病患者如存在可逆的气流受限 (吸入支气管舒张剂后 FEV<sub>1</sub> 改善率超过 12% 且绝对值升高超过 200 mL)、FeNO 增高、诱导痰嗜酸性粒细胞增高、既往有哮喘病史,则需考虑 ACOS 诊断<sup>[28]</sup>。哮喘患者经过 3~6 个月规范治疗仍然存在持续气流受限,结合有害气体或物质暴露史、弥散功能下降、高分辨率 CT 判断肺气肿存在,则有助于 ACOS 的诊断。ACOS 的治疗推荐联合应用 ICS 与 LABA 和 (或) LAMA,同时,ACOS 治疗应包括戒烟、肺康复、疫苗接种和合并症的治疗<sup>[29]</sup>。

总之,新版指南更多地增加了中国元素,结合临床医师需求和临床难点,重点更新和修订了包括哮喘的诊断和慢性持续期的治疗两大方面内

容,强调实用性,有助于发挥临床指导作用。新版指南充分遵循循证医学理念,采用了国际统一的 GRADE 证据质量分级标准,希望中国哮喘防治领域能产生更多高质量临床研究,为我国哮喘指南的不断完善,进而提高哮喘防治水平提供更多高级别循证医学证据。

## 参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2016年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(9):675-697.  
Asthma Study Group of Chinese Thoracic Society. 2016 asthma management and prevention guidelines [J]. **Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases**, 2016, 39(9):675-697. (in Chinese)
- [2] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义、诊断、治疗和管理方案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2008, 31(3): 177-185.  
Asthma Study Group of Chinese Thoracic Society. Chinese guideline for asthma prevention and management: definition, diagnosis, treatment and management [J]. **Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases**, 2008, 31(3): 177-185. (in Chinese)
- [3] Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (2015 update) [S]. 2015.
- [4] BATEMAN E D, HURD S S, BARNES P J, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary [J]. **Eur Respir J**, 2008,31(1):143-178.
- [5] 苏楠,林江涛,刘国梁,等. 我国 8 省市支气管哮喘患者控制水平的流行病学调查[J]. 中华内科杂志, 2014,53(8):601-606.  
SU Na, LIN Jiangtao, LIU Guoliang, et al. An epidemiological survey of current asthma control status in China [J]. **Chinese Journal of Internal Medicine**, 2014, 53(8):601-606. (in Chinese)
- [6] 林耀广,王辰,林江涛,等. 北京地区职业人群支气管哮喘及其相关病症的患病率调查[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002,25(11):650-654.  
LIN Yaoguang, WANG Chen, LIN Jiangtao, et al. Epidemiological survey of the incidence of bronchial asthma in occupations in Beijing area [J]. **Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases**, 2002,25(11):650-654. (in Chinese)
- [7] 杭晶卿,孙碧雄,戴荷莲,等. 上海浦东金桥地区 4 万人口支气管哮喘流行病学调查[J]. 中国实用内

- 科杂志, 2002, 22(10):616-617.
- HANG Jingqing, SUN Bixiong, DAI Helian, et al. Epidemiological survey of 40 thousand people with bronchial asthma in Jinqiao District of Shanghai, Pudong[J]. **Chinese Journal of Practical Internal Medicine**, 2002, 22(10):616-617. (in Chinese)
- [8] WONG G W, KWON N, HONG J G, 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.
- [9] SU N, LIN J, CHEN P, et al. Evaluation of asthma control and patient's perception of asthma: findings and analysis of a nationwide questionnaire-based survey in China[J]. **J Asthma**, 2013, 50(8):861-870.
- [10] CORRAO W M, BRAMAN S S, IRWIN R S. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma[J]. **N Engl J Med**, 1979, 300(12):633-637.
- [11] ZHONG N S, CHEN R C, YANG M O, et al. Is asymptomatic bronchial hyperresponsiveness an indication of potential asthma? A two-year follow-up of young students with bronchial hyperresponsiveness[J]. **Chest**, 1992, 102(4):1104-1109.
- [12] SHEN H, HUA W, WANG P, et al. A new phenotype of asthma: chest tightness as the sole presenting manifestation[J]. **Ann Allergy Asthma Immunol**, 2013, 111(3):226-227.
- [13] LOUGHEED M D, LENIERE C, DUCHARME F M, et al. Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults: executive summary[J]. **Can Respir J**, 2012, 19(6):e81-e88.
- [14] British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 141 British guideline on the management of asthma[S]. 2014.
- [15] Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2014 (revision) [S]. 2014.
- [16] Godara H, Hirbe A, Nassif M, et al. **Washington manual of medical therapeutics** [M]. 34th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2014: 310-312.
- [17] Asthma: diagnosis and monitoring of asthma in adults, children and young people[EB/OL]. (2015-01) [2016-09-01]. <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-cgwave0640/resources/asthma-diagnosis-and-monitoring-draft-nice-guideline2>.
- [18] HETZEL M R, CLARK T J. Comparison of normal and asthmatic circadian rhythms in peak expiratory flow rate[J]. **Thorax**, 1980, 35(10):732-738.
- [19] KÜNZLI N, STUTZ E Z, PERRUCHOUD A P, et al. Peak flow variability in the SAPALDIA study and its validity in screening for asthma-related conditions. The SPALDIA Team[J]. **Am J Respir Crit Care Med**, 1999, 160(2):427-434.
- [20] REDDEL H K, TAYLOR D R, BATEMAN E D, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice[J]. **Am J Respir Crit Care Med**, 2009, 180(1):59-99.
- [21] Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2006[S]. 2006.
- [22] PETERS S P, KUNSELMAN S J, ICITOVIC N, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma[J]. **N Engl J Med**, 2010, 363(18):1715-1726.
- [23] RODRIGO G J, NEFFEN H, CASTRO-RODRIGUEZ J A. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review [J]. **Chest**, 2011, 139(1):28-35.
- [24] PETSKEY H L, CATES C J, LASSERSON T J, et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils) [J]. **Thorax**, 2012, 67(3):199-208.
- [25] CHUNG, K F, WENZEL S E, BROZEK J L, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma[J]. **Eur Respir J**, 2014, 43(2):343-373.
- [26] 沈华浩. 哮喘手册[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2016:223-226.
- SHEN Huahao. **Handbook of asthma** [M]. 3rd ed. Beijing: People's Health Publishing House Co. LTD, 2016:223-226. (in Chinese)
- [27] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2014) [S]. 2014.
- [28] 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.
- [29] GIBSON P G, MCDONALD V M. Asthma-COPD overlap 2015: now we are six[J]. **Thorax**, 2015, 70(7):683-691.