

全球哮喘防治倡议(GINA)2024 更新要点解读

雷佳慧¹, 赵丽敏²

1. 郑州大学人民医院呼吸与危重症医学科, 河南 郑州 450003;

2. 河南省人民医院呼吸与危重症医学科 郑州大学人民医院 河南大学人民医院, 河南 郑州 450003

摘要:全球哮喘防治倡议(Global Initiative for Asthma, GINA)于2024年5月7日发布,其内容更加精炼,对哮喘诊断流程、咳嗽变异性哮喘、哮喘控制评估、哮喘治疗目标、哮喘缓解、低/中/高剂量吸入糖皮质激素、对2型靶向治疗反应良好的重度哮喘及过敏原特异性免疫治疗等热点问题进行了扩充和更新。本文就GINA 2024更新内容作一简介和解读。

关键词:支气管哮喘;全球哮喘防治倡议 2024;更新要点

引文格式:

雷佳慧,赵丽敏.全球哮喘防治倡议(GINA)2024 更新要点解读[J].中华实用诊断与治疗杂志,2024,38(7):649-655.

LEI J H, ZHAO L M. Interpretation of Key Points for Updating Guidelines of the 2024 Global Initiative for Asthma (GINA) [J]. J Chin Pract Diagn Ther, 2024, 38(7): 649-655.

2024年5月7日是第26个世界防治哮喘日,主题为“为哮喘患者健康教育赋能”,全球哮喘防治倡议(Global Initiative for Asthma, GINA)2024也在线发布^[1]。GINA 2024对GINA 2023第3、6章节的内容进行重新梳理,目录上由8个章节调整为14个章节。本次更新主要为哮喘诊断、评估以及治疗等17个方面,包括修订哮喘诊断、增加咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma, CVA)的表型、修订哮喘控制评估、完善哮喘治疗目标、新增哮喘缓解的内容、更新成人和青少年哮喘的初始治疗、更新成人和青少年哮喘的治疗图、扩展抗炎缓解药物治疗的药物和剂量、新增倍氯米松-福莫特罗用于维持和缓解治疗(maintenance and reliever therapy, MART)、吸入糖皮质激素(inhaled corticosteroid, ICS)-福莫特罗作为缓解药物与其他ICS-长效 β_2 受体激动剂(long-acting beta-2 agonist, LABA)联用、强调白三烯受体拮抗剂的不良反应、更新高剂量ICS的用法、加用长效抗胆碱能抑制剂(long-acting antimuscarinic agent, LAMA)、更新对2型靶向治疗反应良好的重度哮喘、更新6~11岁儿童初始哮喘治疗图、完善低/中/高剂量的ICS更换策略、更新过敏原特异性免疫治疗(allergen-specific immunotherapy, AIT)内容及其他内容。本文就GINA 2024更新要点介绍如下。

1 修订哮喘诊断

哮喘诊断基于临床症状、体征和可变气流受限的

客观证据^[2]。肺活量测定是诊断哮喘的主要方法,但临床部分患者无法或无法及时行肺活量测定,GINA 2024为呼气峰流速(peak expiratory flow, PEF)诊断哮喘提供了依据。虽然PEF的可靠性低于肺活量测定,但优于仅依据症状评估。此次修订的临床实践诊断流程图(图1)初始肺功能检查方法包括了肺活量测定和PEF检查,还将呼气气流受限的标准从第1秒用力呼气容积或用力肺活量的基线增加 $\geq 12\%$ 且 > 200 mL改为预测值的基线增加 $> 10\%$ ^[3],并指出有关暂停使用支气管扩张剂等内容。本次更新使哮喘的诊断更加详细和完善,同时关注动态指标及治疗后的过程,便于临床及时调整哮喘的诊断和治疗。

2 增加CVA的临床表型

咳嗽是呼吸内科门诊常见的症状,慢性咳嗽患者在国内专科门诊中占1/3以上,其中CVA是成人慢性咳嗽的常见病因^[4-5]。GINA 2024增加了更多关于哮喘临床表型的信息,将CVA列为单一表型。GINA 2024指出CVA以慢性咳嗽为唯一或主要临床表现,无明显喘息、气促等症状,患者肺活量测定可正常,需行支气管激发试验才能发现可变性气流受限,不易与慢性咳嗽相鉴别^[6]。多数CVA患者痰液嗜酸性粒细胞增多,也可有呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)升高,因此CVA也需与嗜酸性粒细胞性支气管炎相鉴别。嗜酸性粒细胞性支气管炎同样伴有咳嗽和痰液嗜酸性粒细胞增多,但其肺活量测定结果和气道反应性均为正常^[7]。此外,部分CVA患者随疾病进展可出现喘息和气道高反应^[8]。CVA的治疗方法与一般哮喘相同,使用ICS治疗有效,停止使用咳嗽有复发可能。本次更新内容对哮喘的精准治疗具有重要意义,可为哮喘的个体化诊治研究提供参考。

doi:10.13507/j.issn.1674-3474.2024.07.001

基金项目:河南省科技研发计划联合基金(科技攻关)项目(222103810053);河南省医学科技攻关计划省部共建重点项目(SBGJ202302003)

通信作者:赵丽敏, E-mail: zhaolimin2002@126.com

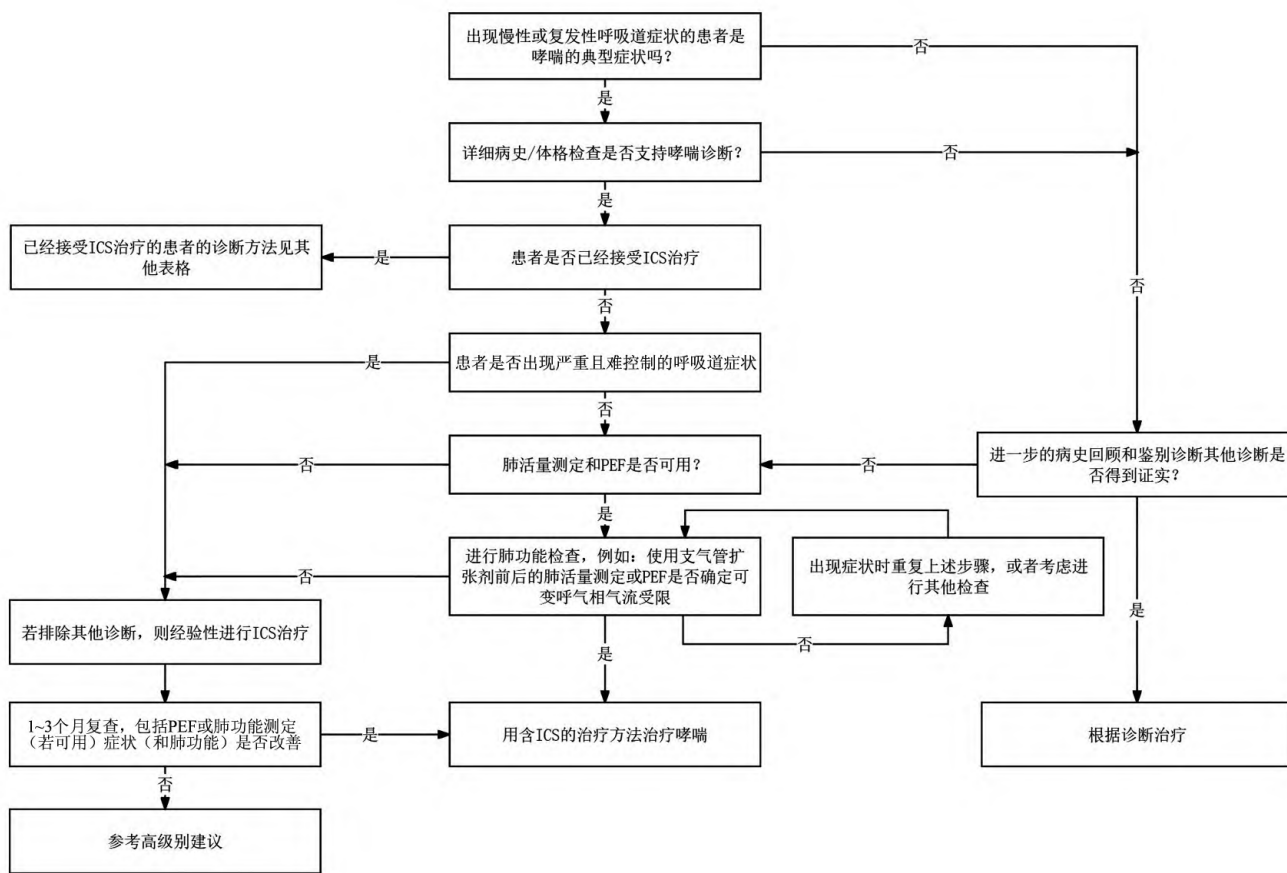


图 1 临床实践诊断流程图

Figure 1 Diagnostic flowchart for clinical practice

3 修订哮喘控制评估

GINA 2024 指出哮喘症状控制的评估不应局限于最近 4 周, 强调了除评估症状控制之外, 还应评估患者病情恶化的其他危险因素, 包括急性发作史、肺功能加速下降和药物不良反应等。ICS 可明显减少哮喘急性发作, 未使用 ICS 的患者肺功能下降更多且可导致哮喘严重急性加重, 但目前尚无明确证据表明 ICS 可阻止持续性气流限制的病情发展^[9]。

4 完善哮喘治疗目标

GINA 2006 提出“哮喘控制”概念, GINA 2014—2023 强调哮喘的治疗目标为实现“哮喘的总体控制”, 要达到当前控制, 并降低未来风险。随着诊疗技术的不断提高, 治疗方案的不断更新, GINA 2024 提出哮喘治疗的长期目标是实现患者可能的最佳长期哮喘结局, 包括长期控制哮喘症状和预防急性发作、肺功能下降及药物不良反应等长期哮喘风险的最小化(表 1)。对哮喘人群管理的目标还包括降低哮喘致死、紧急医疗服务的使用以及未控制哮喘对社会经济的影响等。此外, 需了解患者/照顾者对哮喘的治疗目标, 其可能与医疗治疗目标存在差异。GINA 2024 哮喘管理目标较以往哮喘控制更严格, 可进一步改善患者的生活质量。

表 1 哮喘管理的长期目标

Table 1 Long-term goals of asthma management

哮喘治疗的目的是实现患者可能的最佳长期哮喘结局:
长期控制哮喘症状, 包括:
很少/没有哮喘症状
没有哮喘引起的睡眠障碍
体力活动不受影响
长期哮喘风险最小化, 包括:
无急性发作
改善或稳定的个人最佳肺功能
不需要全身皮质类固醇维持
无药物不良反应
患者的哮喘治疗目标: 询问患者希望从哮喘治疗中得到什么, 其可能与医疗目标不同。当与患者讨论可能的最佳哮喘结果时, 应考虑他们的目标、哮喘表型、临床特征、共患病、风险因素(包括气流受限的严重程度)、实际问题(包括药物的可用性和成本)以及治疗的潜在不良反应。
评估症状控制情况: 仅评估患者症状控制情况是不够的, 还应评估患者的危险因素, 包括急性发作史。
症状控制和风险可能不一致: 症状很少或没有症状的患者仍可能出现严重或致命的急性发作, 包括由病毒感染、过敏原接触(如果致敏)或污染等外部诱因引起。

5 新增哮喘缓解的内容

GINA 2024新增关于哮喘缓解的内容,主要概述儿童和成人哮喘在治疗后和治疗期间临床和完全缓解的临床实践和研究。哮喘缓解主要指临床缓解(在特定期限内无哮喘症状或急性发作)或完全(病理生理学)缓解(包括肺功能、气道反应性和/或炎症标志物正常)。GINA 2024指出治疗期哮喘缓解的概念与哮喘治疗长期目标一致,个体患者治疗目标应为可实现的。生物制剂是治疗嗜酸性粒细胞哮喘的新方法,对部分亚型患者具有较好的疾病缓解疗效^[10-11]。但目前对临床缓解有多种定义,通常包括无哮喘症状、无急性发作、不使用口服糖皮质激素(oral corticosteroids, OCS)以及长期肺功能的改善或稳定等^[12]。有研究^[13]提出,完全缓解为气道反应性和/或炎症标志物的正常化。

6 更新成人和青少年哮喘的初始治疗

GINA 2024对治疗路径1和路径2中关于成人和青少年初始治疗步骤选择的建议进行了修改,对初始治疗方案选择流程图进行了更新。但相关建议和更新

均是基于证据(如有)和共识,其相关阈值标准可能不太准确。新的治疗流程图包括了GINA的哮喘管理循环,指出哮喘治疗不仅是药物治疗。在路径1中,按需使用低剂量ICS-福莫特罗仍然是第1步和第2步治疗的首选方案,并继续将其统称为“第1-2步”。建议存在以下临床因素者可考虑从第3步开始治疗,即将低剂量ICS-福莫特罗作为起始的MART策略:每天均出现症状、正在吸烟、肺功能低下、有近期严重急性发作史或曾有危及生命的急性发作史、支气管收缩感知受损(如初始肺功能低下但症状很少的患者)、严重气道高反应性以及当前暴露于季节性过敏原等。在路径2中,维持性ICS治疗可使每周有2d出现症状者的严重急性加重风险减少一半,但此类患者对每天使用ICS治疗的依从性较低,推荐其每次使用短效β₂受体激动剂(short-acting β₂ agonist, SABA)时联用ICS(路径2,第1步),而非每天使用ICS+按需使用SABA(路径2,第2步),以确保患者可接受ICS治疗。见图2。

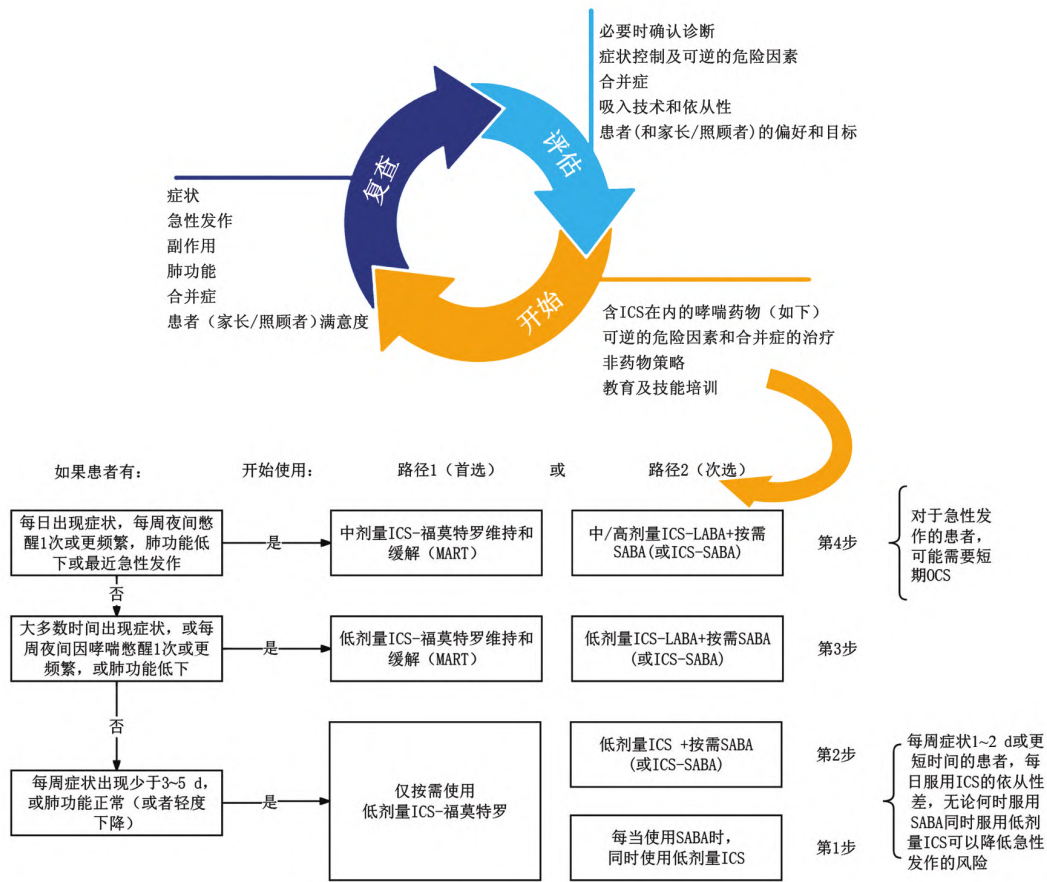


图2 成人和青少年哮喘患者初始治疗方案选择流程图

Figure 2 Flowchart of initial treatment options for adults and adolescents with asthma

7 成人和青少年哮喘的治疗图

与GINA 2023相比,主治疗图未见较大变化。在个性化哮喘管理调整中将“哮喘药物”更改为“含 ICS 在内的哮喘药物”,提示哮喘患者均应接受含 ICS 的

治疗。在路径 1 和路径 2 中步骤 1~4 的文本起始部分,分别添加主治疗图的新简短版本,使路径 1 和路径 2 的治疗步骤及相关注意事项更加简明(图 3-4)。

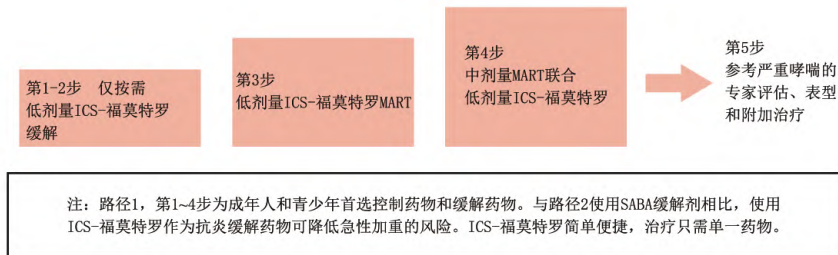


图 3 路径 1(首选)成人和青少年哮喘患者治疗简版主处理图

Figure 3 Track 1 (preferred) treatment for adults and adolescents with asthma

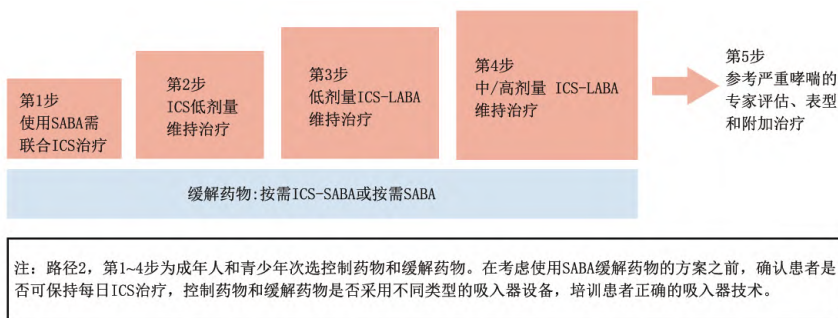


图 4 路径 2(次选)成人和青少年哮喘患者治疗简版主处理图

Figure 4 Track 2 (alternative) treatment for adults and adolescents with asthma

8 扩展抗炎缓解药物治疗的药物和剂量

GINA 2024 按年龄和治疗步骤列出了所有相关的 ICS-福莫特罗装置,包括干粉吸入器和加压计量吸入器以及治疗剂量、相应给药方案和单日最大吸入次数等。推测未来临床可能有更多的吸入装置和剂量可供使用。

9 新增倍氯米松-福莫特罗用于 MART

倍氯米松-福莫特罗较单独成分可更好地改善肺功能、哮喘控制、哮喘症状及与哮喘相关的生活质量^[14]。GINA 2024 建议,对成人和青少年哮喘患者,MART 方案采用倍氯米松-福莫特罗(100/6 μg)时^[15],同样适用于 ICS-福莫特罗(72 μg 计量剂量,54 μg 递送剂量)相同的最大单日总次数,即 1 d 内最多吸入 12 次^[16]。对 6~11 岁的儿童,建议使用布地奈德-福莫特罗进行 MART,推荐的最大单日总剂量为 48 μg(36 μg 递送剂量)。但临床多数患者每日药物剂量小于上述建议中的最大剂量即可获得较好疗效。

10 ICS-福莫特罗作为缓解药物与其他 ICS-LABA 联用

GINA 2024 仍建议不使用 ICS-福莫特罗作为使用 ICS-LABA 联合维持治疗患者的缓解剂,因缺少其安全性或有效性的证据。一项新研究^[17]表明,以这种方式使用 2 种不同的 LABA 缓解剂,可能与不良事件增加有关。

11 强调白三烯受体拮抗剂的不良反应

白三烯受体拮抗剂是 ICS 外可单独应用的哮喘长期控制性药物之一,可作为轻度哮喘的替代治疗药物和中重度哮喘的联合用药。白三烯受体拮抗剂可减轻哮喘症状、改善肺功能、减少哮喘的恶化,但其抗炎作用弱于 ICS^[18]。白三烯受体拮抗剂服用方便,尤其适用于伴有变应性鼻炎、阿司匹林哮喘、运动性哮喘的患者,但需注意其不良反应^[19]。GINA 2024指出使用孟鲁司特时应注意其神经精神不良反应,包括新发噩梦和行为问题,以及自杀意念等。心情烦躁、兴奋、出现攻击行为、抑郁症等均是孟鲁司特引起的主要神经

精神不良反应,出现自杀倾向是其最严重的不良反应^[20]。发生不良反应的时间多集中在用药2~7 d内,最快为30 min内,最长为用药后3年。多数患者停药后不良反应好转,但也有患者停药后症状加重出现急性戒断反应。关于孟鲁司特引起神经精神系统不良反应的机制目前尚无定论。

12 更新高剂量 ICS 的用法

哮喘患者长期吸入临床推荐剂量范围内的 ICS 是安全的,但长期高剂量应用也可出现全身不良反应如骨质疏松、肾上腺皮质轴抑制,增加肺炎发生的危险等。GINA 2024 建议将采用高剂量 ICS 作为成人和青少年哮喘的治疗选择时,仅限于短期使用,例如3~6个月,以最大限度减少其潜在的不良反应。

13 加用 LAMA

GINA 2024 指出,对前1年有哮喘急性发作史者,采用三联治疗(ICS+LABA+LAMA)可减少需要使用 OCS 治疗的重度急性加重,提示 ICS+LABA+LAMA 适用于该类患者^[21-22]。

14 更新对 2 型靶向治疗反应良好的重度哮喘

GINA 2024 更新并澄清了对 2 型靶向治疗反应良好的重度哮喘患者减少哮喘治疗的建议,提出应优先减少和停止维持性 OCS(如果使用)治疗。一项成人随机对照试验^[23]表明,对贝那利珠单抗治疗反应良好的患者改为 MART 治疗后,多数患者的维持性 ICS 福莫特罗剂量可缓慢减少,但不应完全停止重度哮喘患者的 ICS-福莫特罗维持剂量。同时,该研究为接受第 5 步治疗者采用 MART 治疗提供了支持证据。本次更新提供了哮喘获得良好控制后停止治疗的其他建议,如哮喘症状控制较好,肺功能稳定 ≥ 3 个月时可考虑降级治疗。对大多数患者,每隔3个月 ICS 剂量减少 25%~50%安全、可行^[24]。但过去1年有急性发作史或有持续的气流限制等急性发作的危险因素者,降级治疗需在密切监督下进行。

15 更新 6~11 岁儿童初始哮喘治疗图

GINA 2024 的治疗流程图包括哮喘管理的 GINA 周期,其更新要点与前述成人和青少年哮喘初始治疗的更新要点基本相同。在关于治疗步骤的内容中,增加了 6~11 岁年龄组相关研究、人群和结果的细节,包括在这些研究中 ICS 与 SABA 联用时 ICS 的剂量等。

16 完善低/中/高剂量的 ICS 更换策略

GINA 2024 列出了单用或与 LABA 联用时各种

ICS 的低、中、高剂量,并强调这并不代表列表中药物等效剂量,治疗从一种 ICS 的中等剂量切换到另一种 ICS 的中等剂量时,可能导致其疗效降低(或增加),患者症状可能不稳定或药物的不良反应风险增加。因此,在更换治疗或吸入器装置后,应对患者进行监测以确保其疗效的稳定性,避免增加不良反应。此外,剂量和效果也受不同国家或地区的产品标准及 ICS-LABA 中是否添加 LAMA 的影响^[25]。

低剂量 ICS 可使多数哮喘患者临床获益,但仍有部分依从性良好且吸入技术正确的低剂量 ICS(联合或不联合 LABA)使用者发生急性发作,需调整为中等剂量 ICS 继续治疗。仅有少数患者需使用高剂量 ICS(联合 LABA 或单独使用),但应注意其可导致局部和全身不良反应风险增加。

17 更新 AIT 内容

AIT 为目前唯一可改变变应性疾病自然病程的特异性疗法,临床应用广泛,但疗程、不良反应和依从性等问题尚需进一步探讨^[26-27]。GINA 2024 AIT 的章节进行更新,包括为确保皮下免疫疗法(subcutaneous immunotherapy, SCIT)的准备及安全使用应遵守的质量保证、人员、培训、安全和管理协议等信息。此外,GINA 2024 认为 AIT 可作为重度哮喘的一种附加治疗,但只有在患者的哮喘症状和急性加重得到控制后,才可考虑使用。

AIT 有 SCIT 和舌下含服免疫治疗(sublingual immunotherapy, SLIT)2 种主要应用途径,不仅可减轻哮喘症状和降低气道高反应性,还可改变变应性疾病的自然病程。对哮喘患者,尤其是常规药物治疗反应不佳或不希望长期依赖药物者,AIT 可作为一种有效的替代方案。

18 GINA 2024 的其他更新

18.1 关于轻度哮喘术语 对轻度和重度哮喘的用词提供进一步建议。GINA 2024 指出,轻度哮喘是一个回顾性标签,是反映临床症状严重程度的术语,不能用于决定患者接受第 1 步或第 2 步治疗。在社区和基层医疗机构,“重度”或“轻度”哮喘主要反映症状或急性发作的频率或严重程度,与所采用的治疗无关。例如:患者有频繁或严重的哮喘症状,无论治疗如何,均为“重度哮喘”;患者没有日常症状或治疗后症状迅速缓解,为“轻度哮喘”。

18.2 关于肺康复 GINA 2024 提供了结构化门诊肺康复计划在提高哮喘患者功能锻炼能力和生活质量方面获益的系统综述和荟萃分析证据^[28],建议持续气

流受限而出现呼吸困难的哮喘患者继续进行肺康复治疗。

18.3 关于 FeNO 的作用 FeNO 可反应炎症过程、肺部炎症细胞聚集情况、支气管高反应和黏液分泌程度,可辅助哮喘诊断,是目前学者研究的热点^[29]。GINA 2024 强调了 FeNO 的作用,指出肥胖患者 FeNO 及多种炎性标志物表达存在差异。有研究^[30]采用 FeNO 指导妊娠妇女哮喘管理,结果显示哮喘急性发作或围产期预后等指标并未优于常规治疗,提示 FeNO 的临床主要作用仍是为重度哮喘患者的治疗决策提供指导。

18.4 关于预防呼吸道感染 GINA 2024 提供了更多有关接种呼吸道合胞病毒、肺炎球菌和百日咳疫苗的信息,以及减少婴儿呼吸道合胞病毒感染的干预措施。

18.5 关于伴/不伴鼻息肉的慢性鼻窦炎 基于最新证据更新了哮喘伴慢性鼻窦炎患者治疗结果的信息。研究^[31]显示,药物治疗可改善慢性鼻窦炎(鼻息肉为常见)合并哮喘患者的生活质量,但与单纯慢性鼻窦炎患者相比,合并哮喘者鼻窦炎的治疗效果可能较差。生物制剂治疗哮喘合并慢性鼻窦炎不伴鼻息肉者的效果较差^[31]。

18.6 关于急性哮喘 GINA 2024 强调尽量减少 OCS 的使用,以减少其长期累积的不良反应,但 OCS 在急性重度哮喘患者的管理中至关重要。任何严重急性加重发作患者均应及时进行全面评估,优化其哮喘治疗,并考虑转诊寻求专家建议,以降低再次急性加重发作的风险。此外,GINA 2024 还更新了关于地塞米松使用的最新证据,调整为 B 级。

18.7 关于预防职业性哮喘 此新章节添加至 GINA 2024 哮喘的初级预防中。5%~20% 的成年新发哮喘病因为职业暴露^[32]。工作中接触过敏原或其他致敏物质,或 1 次大量接触诱发或加重的哮喘患者临床常见。职业性鼻炎可较哮喘早发 1 年,早期诊断职业性哮喘可减少持续暴露导致的病情恶化^[32-33]。早期识别和停止接触致敏物质是职业性哮喘治疗的主要方法。目前在工业环境中减少职业接触的措施已取得成效。例如,使用无粉低过敏原手套代替有粉乳胶手套,可低成本有效降低乳胶过敏^[32]。

19 结 语

与 GINA 2023 相比,GINA 2024 的基本框架进行了较大调整,重要更新主要集中在前 4 章,其中第 4 章“哮喘的药物和策略”更新点较多。修订了哮喘定义和

诊断流程图,使哮喘的诊断更加清晰完整。将 CVA 列为单一表型,并给出明确的诊断和治疗内容。此外,GINA 2024 对哮喘评估也进行了更新和修订。在哮喘管理方面,完善了哮喘治疗目标,包括长期控制症状和长期哮喘风险最小化,增加了哮喘缓解的内容,明确哮喘缓解的定义以及治疗中/治疗后的临床实践和研究框架。在哮喘的药物和策略方面,首先对成年人和青少年初始治疗步骤选择的建议进行了重要修改,新的初始哮喘治疗流程图包括哮喘管理的 GINA 周期,提示哮喘治疗不应局限于药物治疗;其次,更新成人和青少年治疗流程图,提示哮喘患者均应接受含 ICS 的治疗,对倍氯米松-福莫特罗用于 MART、ICS-福莫特罗作为缓解药物与其他 ICS-LABA 联用、抗炎缓解药物治疗、白三烯受体拮抗剂不良反应等给出新的建议和完美;最后对低、中、高剂量 ICS 的用法和更换策略以及 AIT 进行更新。在难治性和重度哮喘章节,更新对 2 型靶向治疗反应良好的重度哮喘患者减少哮喘治疗的建议,提出应优先减少和停止维持性 OCS(如果使用)治疗。GINA 2024 进一步完善了哮喘诊断流程和治疗方案,为临床对哮喘患者的管理提供更加明确的指导。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突。

参考文献

- [1] ASTHMA G I. Global strategy for asthma management and prevention[J]. <https://ginasthma.org/2024-report/>.
- [2] LOUIS R, SATIA I, OJANGUREN I, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of asthma in adults[J]. *Eur Respir J*, 2022, 15: 2101585.
- [3] STANOJEVIC S, KAMINSKY D A, MILLER M R, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests[J]. *Eur Respir J*, 2022, 60(1): 2101499.
- [4] ZHAN W, WU F, ZHANG Y, et al. Identification of cough-variant asthma phenotypes based on clinical and pathophysiologic data[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2023, 152(3): 622-632.
- [5] 赖克方,陈如冲,刘春丽,等.不明原因慢性咳嗽的病因分布及诊断程序的建立[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2006, 29(2): 96-99. LAI K F, CHEN R C, LIU C L, et al. Etiology and a diagnostic protocol for patients with chronic cough[J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2006, 29(2): 96-99.
- [6] LAI K F, ZHAN W Z, WU F, et al. Clinical and inflammatory characteristics of the Chinese APAC cough variant asthma cohort[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 807385.
- [7] DESAI D, BRIGHTLING C. Cough due to asthma, cough-variant asthma and non-asthmatic eosinophilic bronchitis[J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2010, 43(1): 123-130.
- [8] NIIMI A. Cough and asthma[J]. *Curr Respir Med Rev*, 2011, 7

- (1):47-54.
- [9] O'BYRNE P M, PEDERSEN S, LAMM C J, et al. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179(1):19-24.
- [10] MENZIES-GOW A, SZEFLER S J, BUSSE W W. The relationship of asthma biologics to remission for asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(3):1090-1098.
- [11] BLAISS M, OPPENHEIMER J, CORBETT M, et al. Consensus of an American College of Allergy, Asthma, and Immunology, American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology, and American Thoracic Society workgroup on definition of clinical remission in asthma on treatment[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2023, 131(6):782-785.
- [12] SUOJALEHTO H, LINDSTRÖM I. Long-term outcome of occupational asthma with different etiology [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2024, 24(2):64-68.
- [13] WESTERHOF G A, COUMOU H, NIJS S B, et al. Clinical predictors of remission and persistence of adult-onset asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(1):104-109. e3.
- [14] KEW K M, KARNER C, MINDUS S M, et al. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy *versus* combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 2013(12):CD009019.
- [15] BEASLEY R, HOLLIDAY M, REDDEL H K, et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(21):2020-2030.
- [16] SEARS M R, RADNER F. Safety of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in asthma trials[J]. *Respir Med*, 2009, 103(12):1960-1968.
- [17] REDDEL H K, BRUSSELLE G, LAMARCA R, et al. Safety and effectiveness of as-needed formoterol in asthma patients taking inhaled corticosteroid (ICS)-formoterol or ICS-salmeterol maintenance therapy[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2023, 11(7):2104-2114. e3.
- [18] TAMADA T, ICHINOSE M. Leukotriene receptor antagonists and antiallergy drugs[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2017, 237:153-169.
- [19] PHILIP G, NAYAK A S, BERGER W E, et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis [J]. *Curr Med Res Opin*, 2004, 20(10):1549-1558.
- [20] BENARD B, BASTIEN V, VINET B, et al. Neuropsychiatric adverse drug reactions in children initiated on montelukast in real-life practice[J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(2):1700148.
- [21] KIM L H, SALEH C, WHALEN-BROWNE A, et al. Triple *vs* dual inhaler therapy and asthma outcomes in moderate to severe asthma: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA*, 2021, 325(24):2466-2479.
- [22] OBA Y, ANWER S, MADUKE T, et al. Effectiveness and tolerability of dual and triple combination inhaler therapies compared with each other and varying doses of inhaled corticosteroids in adolescents and adults with asthma: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 12(12):CD013799.
- [23] JACKSON D J, HEANEY L G, HUMBERT M, et al. Reduction of daily maintenance inhaled corticosteroids in patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (SHAMAL): a randomised, multicentre, open-label, phase 4 study[J]. *Lancet*, 2024, 403(10423):271-281.
- [24] HAGAN J B, SAMANT S A, VOLCHECK G W, et al. The risk of asthma exacerbation after reducing inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Allergy*, 2014, 69(4):510-516.
- [25] KERSTJENS H A, MASPERO J, CHAPMAN K R, et al. Once-daily, single-inhaler mometasone-indacaterol-glycopyrronium *versus* mometasone-indacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(10):1000-1012.
- [26] WONGSA C, PHINYO P, SOMPORNRATTANAPHAN M, et al. Efficacy and safety of house dust mite sublingual immunotherapy tablet in allergic asthma: a systematic review of randomized controlled trials[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2022, 10(5):1342-1355. e24.
- [27] AGACHE I, LAU S, AKDIS C A, et al. EAAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: house dust mite-driven allergic asthma[J]. *Allergy*, 2019, 74(5):855-873.
- [28] OSADNIK C R, GLEESON C, MCDONALD V M, et al. Pulmonary rehabilitation *versus* usual care for adults with asthma [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 8(8):CD013485.
- [29] ESCAMILLA-GIL J M, FERNANDEZ-NIETO M, ACEVEDO N. Understanding the cellular sources of the fractional exhaled nitric oxide (FeNO) and its role as a biomarker of type 2 inflammation in asthma [J]. *Biomed Res Int*, 2022;2022:5753524.
- [30] MURPHY V E, JENSEN M E, HOLLIDAY E G, et al. Effect of asthma management with exhaled nitric oxide *versus* usual care on perinatal outcomes [J]. *Eur Respir J*, 2022, 60(5):2200298.
- [31] GILL A S, ALT J A, DETWILLER K Y, et al. Management paradigms for chronic rhinosinusitis in individuals with asthma: an evidence-based review with recommendations [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2023, 13(9):1758-1782.
- [32] BAUR X, SIGSGAARD T, AASEN T B, et al. Guidelines for the management of work-related asthma [J]. *Eur Respir J*, 2012, 39(3):529-545.
- [33] HENNEBERGER P K, PATEL J R, GROENE G J, et al. Workplace interventions for treatment of occupational asthma [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 10(10):CD006308.

收稿日期:2024-06-06 修回日期:2024-06-24 本文编辑:高一帆