

支气管激发试验临床应用中国专家共识 (2024 版)

中华医学会呼吸病学分会哮喘学组

通信作者:张旻,上海交通大学医学院附属第一人民医院呼吸与危重症医学科,上海 200080, Email: maggie_zhangmin@163.com; 沈华浩,浙江省呼吸疾病诊治及研究重点实验室 浙江大学医学院附属第二医院呼吸与危重症医学科,杭州 310009, Email: huahaoshen@zju.edu.cn

【摘要】 支气管激发试验是评估气道高反应性的检查,主要用于诊断第一秒用力呼气容积(FEV_1) $\geq 70\%$ 预计值的哮喘和不典型哮喘,如咳嗽变异性哮喘和胸闷变异性哮喘。该试验有助于鉴别哮喘与其他慢性气道疾病,也用于评估治疗效果。然而,由于认识不足以及基层缺乏人力物力资源等原因,其使用率较低。为此,中华医学会呼吸病学分会哮喘学组专家发布专家共识,提高医师对此试验的认识与应用。共识重点关注直接激发剂乙酰甲胆碱,全文从试验原理和分类出发,阐述支气管激发试验的适应证、禁忌证和临床应用范围,着重阐述结果解读,并分析假阳性及假阴性可能原因及对策,最后强调可能存在的安全性问题并给出应急措施。

【关键词】 支气管激发试验; 支气管高反应性; 乙酰甲胆碱

实践指南注册:国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2024CN518)

Chinese expert consensus on the clinical applications of bronchial provocation test (2024 edition)

China Asthma Group of Chinese Thoracic Society

Corresponding authors: Zhang Min, Department of Respiratory Medicine, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200080, China, Email: maggie_zhangmin@163.com; Shen Huahao, Key Laboratory of Respiratory Disease of Zhejiang Province, Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China, Email: huahaoshen@zju.edu.cn

【Abstract】 The bronchial provocation test (BPT) is an important clinical examination to detect airway hyperresponsiveness, primarily in diagnosing asthma with $FEV_1 \geq 70\%$ of predicted value, including typical asthma and atypical asthma such as cough variant asthma and chest tightness variant asthma. BPT is a valuable tool in differentiating asthma from other chronic airway diseases and assessing the efficacy of asthma treatment. Despite its clinical significance, BPT remains largely underused in clinical practice, primarily due to limited knowledge of its importance and inadequate availability of medical professionals, equipment and medications in primary care settings. In response to this gap, the China Asthma Group of Chinese Thoracic Society has drafted this expert consensus to enhance knowledge and application of BPT among clinical practitioners. This expert consensus specifically focuses on the classic direct provocation agent methacholine, covering general principles and classification of BPT; indications, contraindications, and clinical applications; result interpretation; analyzing potential reasons and coping strategies for false positive and false negative test results; and finally, providing safety precautions and emergency measures. The aim of this expert consensus is to promote the standardized application of BPT.

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20240202-00252

收稿日期 2024-02-02 本文编辑 吕相征

引用本文:中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管激发试验临床应用中国专家共识(2024 版)[J].

中华医学杂志, 2024, 104(22): 2031-2040. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20240202-00252.



【 Key words 】 Bronchial provocation test; Bronchial hyperresponsiveness; Methacholine
Practice Guideline Registration: International Practice Guideline Registration for Transparency
(PREPARE-2024CN518)

支气管哮喘(简称哮喘)是常见的慢性气道炎症性疾病,表现为反复发作的喘息、气急、胸闷或咳嗽等症状,同时伴有气道高反应性(airway hyperresponsiveness, AHR)和可变的呼气性气流受限^[1-2]。哮喘的诊断标准为可变的症状,同时具备一项可变气流受限的客观检查依据。然而,我国仅 28.8% 的成人哮喘患者既往曾被诊断过哮喘^[3]。诊断不足的原因包括:哮喘症状存在可变性,使临床对其症状界定的客观依据不足^[4-5];轻度哮喘及不典型哮喘患者的第一秒用力呼气容积(forced expiratory volume in 1 second, FEV₁)以及 FEV₁ 占用力肺活量的比值(FEV₁/FVC)下降幅度较小,基本在正常范围^[6-10],因此支气管舒张试验阳性率极低^[8],其阴性不能排除哮喘诊断;呼气峰流速(peak expiratory flow, PEF)变异率测定时,检测需要一定时间且需确保患者依从性和操作技巧,限制了其在真实世界中的推行^[11]。支气管激发试验是检测 AHR 的最常用的临床检查^[12],尤其是诊断 FEV₁ ≥ 70% 预计值的哮喘和不典型哮喘的重要方法,可用于慢性咳嗽或长期胸闷患者的病因筛查、与其他慢性气道疾病的鉴别、哮喘评估、治疗疗效评价,但目前临床开展率较低。对支气管激发试验的重要性认识不足、基层缺乏基本设备和药物,以及正确施行的专业人员是开展不足的重要因素。因此,为提高广大临床医师,特别是基层医师对支气管激发试验的认识和运用,中华医学会呼吸病学分会哮喘学组专家立足最新循证医学证据,结合临床诊疗经验,撰写了此专家共识。

本共识将从支气管激发试验原理和分类出发,重点阐述乙酰甲胆碱(也称为氯醋甲胆碱)直接激发试验的临床应用范围、操作流程、结果解读、安全性和应急措施等,以期提高医师和技术人员对支气管激发试验的认知以及施行能力,促进支气管激发试验的规范化进程,为哮喘诊治的规范化管理提供参考。

一、共识制订方法

本共识由中华医学会呼吸病学分会哮喘学组专家委员会发起,启动时间为 2023 年 3 月,撰写时间 7 个月,审稿时间为 2023 年 11 月,定稿时间为 2023 年 12 月。

1. 共识目标人群:本共识主要适用于 ≥6 岁且配

合良好的人群,检测方法无需根据年龄调整,不适用于婴儿、学龄前儿童和配合欠佳者。

2. 共识使用者:呼吸专科医师、内科医师、肺功能室医师、技师、全科医师、儿科医师及其他相关科室人员。

3. 共识制订工作组:本共识制订工作组由呼吸科、内科、儿科、肺功能等学科的临床专家、指南方法学、循证医学、临床流行病学、卫生统计学、专业期刊编辑等领域的多学科、不同地域的专家共同组成,分别成立共识撰写专家组、共识方法学组、秘书组及资深专家评阅组,具体名单见文后。

4. 文献检索:本共识撰写组以“bronchial provocation test”“Bronchial Provocation Test”“methacholine challenge”“支气管激发”“乙酰甲胆碱激发”“氯醋甲胆碱激发”等为关键词,在 PubMed、the Cochrane Library、Embase、Web of Science、中国知网、万方数据、维普等数据库进行检索,检索时限均为从建库至 2023 年 3 月 28 日;并根据部分文献的参考文献,进行补充检索。纳入支气管激发试验相关随机对照研究、观察性研究、荟萃分析和指南共识,排除病例系列、病例报告和综述等文献。方法学组在共识工作启动会后对各专家团队进行方法学培训,培训内容包括文献检索策略的制订、文献筛选、证据提取和评价。

5. 证据质量和推荐强度:因本共识不是基于系统评价的循证指南,故不进行证据质量分级。推荐意见分为“强推荐、弱推荐”2 个级别。推荐强度根据证据质量、利弊平衡、患者价值观和意愿,以及资源花费等因素综合确定。共识工作组召开 3 次全体会议,对每个议题进行了充分讨论。所有推荐意见通过 Delphi 法进行投票表决。投票遵守以下规则:对存在分歧的部分,推荐或反对某一干预措施至少需要获得 50% 的参与者认可,且持相反意见的参与者比例需低于 20%,未满足此项标准将不产生推荐意见;一个推荐意见被列为强推荐而非弱推荐,需要得到至少 70% 的参与者认可。

6. 利益冲突的声明:本共识制订过程中,所有参与本共识专家研讨会的专家和共识工作组成员均已签署书面利益声明,与医药企业不存在共识相关的利益冲突。



7. 共识的发布、传播与更新:为了促进共识的传播和临床应用,共识将在专业期刊上发表,发表后将以学术会议、学习班等形式在全国范围进行传播。共识制订工作组将定期进行文献检索、证据更新和评价,计划每3~5年对共识进行更新。

二、支气管激发试验检测原理和分类

(一)支气管激发试验原理与步骤简述

支气管激发试验是通过吸入非特异性刺激物或抗原来诱发气道平滑肌收缩及气道炎症反应的一种检测方法,通过测定刺激前后肺通气功能指标的改变判定气道收缩程度,对AHR做出定性或定量判断^[13]。

(二)支气管激发试验分类及比较

多种支气管激发剂均可通过诱发支气管平滑肌收缩及气道炎症反应引起FEV₁降低,根据不同激发剂刺激气道平滑肌导致支气管收缩的机制不同,可分为直接激发剂和间接激发剂^[14]。直接激发剂包括乙酰甲胆碱和组胺等,目前只有乙酰甲胆碱获得临床许可应用;间接激发剂包括甘露醇、高渗盐水、运动、冷空气、过敏原和一磷酸腺苷等^[15]。

直接激发剂乙酰甲胆碱可模拟神经递质乙酰胆碱直接与气道平滑肌上的毒蕈碱受体相互作用^[16],而组胺可通过刺激支气管平滑肌上的H₁受体,或间接通过刺激迷走神经导致气道收缩^[17]。间接激发剂中,冷空气导致呼吸道热量和水分流失,使呼吸道黏膜暂时出现高渗状态,从而触发嗜酸性粒细胞或肥大细胞释放介质,导致气道收缩;高渗盐水和甘露醇可导致细胞外液渗透压增高,刺激气道炎症细胞释放支气管收缩性炎症介质,间接作用在气道平滑肌上诱导其收缩^[18];过敏原激发诱导I型变态反应,激活肥大细胞和嗜酸性粒细胞等炎症细胞,导致气道炎症及气道收缩;一磷酸腺苷主要通过A_{2b}型腺苷受体结合作用于肥大细胞,引起炎性介质释放,间接导致支气管平滑肌收缩^[19]。

直接激发试验和间接激发试验各有其优缺点,直接激发试验敏感性优于间接激发试验。目前乙酰甲胆碱是最常用和经典的支气管激发剂^[20],间接激发剂尚缺少标准化的流程、规范的剂量标准等,临床操作尚存在较多问题,故此项共识的第四部分到第七部分将重点关注乙酰甲胆碱激发试验。

三、支气管激发试验的适应证和禁忌证

本共识主要适用于≥6岁且配合良好的人群,检测方法无需根据年龄调整,不适用于婴幼儿、学龄前儿童和配合欠佳者。

(一)适应证

支气管激发试验可协助典型或不典型哮喘的诊断,慢性咳嗽、反复发作的胸闷、呼吸困难的查因,哮喘治疗效果的评估,筛查可能发展为哮喘的变应性鼻炎患者,围手术期管理等,更为具体的适用范围将在第四章(吸入用乙酰甲胆碱支气管激发试验的临床应用范围)中做详细阐述。

(二)禁忌证^[14-15, 21-23]

1. 绝对禁忌证:(1)曾有过致死性哮喘发作,或近3个月内曾因哮喘发作需机械通气治疗者;(2)对吸入的激发剂或其他拟副交感神经药物有明确的超敏反应;(3)基线肺通气功能严重损害(FEV₁占预计值百分比<60%,或成人FEV₁<1 L);(4)不能解释的荨麻疹或血管神经性水肿;(5)未控制的高血压[收缩压>200 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)或舒张压>100 mmHg];(6)3个月内急性心肌梗死病史;(7)3个月内脑卒中;(8)主动脉或大脑动脉瘤;(9)严重的呼吸系统疾病,如肺栓塞;(10)近期进行过胸部手术或有胸部外伤;(11)近期接受过眼部手术或存在任何导致颅内压升高因素;(12)有其他不适宜用力通气肺功能检查的禁忌证如甲状腺功能亢进。

2. 相对禁忌证:(1)原则上基线肺功能呈中度以上损害(FEV₁占预计值百分比<70%)的患者不建议接受支气管激发试验,可以用支气管舒张试验代替,但如果临床诊断确实需要,严格观察并做好充足的准备,则FEV₁占预计值60%~69%的患者仍可考虑行支气管激发试验;(2)肺通气功能检查已诱发气道痉挛发生,在未吸入激发剂的状态下FEV₁已下降≥20%;(3)基础肺功能检查配合不佳,不符合质量控制要求;(4)妊娠、哺乳期妇女。

不主张在近期(4周以内)呼吸道感染的患者中做支气管激发试验,呼吸道感染后4~8周内支气管激发试验假阳性率增加,结果解读需谨慎。同时,不主张正在使用胆碱酶抑制剂(治疗重症肌无力)的患者行乙酰甲胆碱激发试验。

四、吸入用乙酰甲胆碱支气管激发试验的临床应用范围

(一)典型哮喘的诊断

典型哮喘的诊断需综合反复发作的典型症状和(或)体征,同时具备可变气流受限客观检查中一项^[1, 24]。哮喘典型症状包括反复发作性喘息、气促,伴或不伴胸闷或咳嗽。可变气流受限客观检查包括支气管舒张试验阳性,即吸入支气管舒张剂

后, FEV₁ 增加 ≥12%, 且 FEV₁ 绝对值增加 ≥200 ml; 抗炎治疗 4 周后与基线比较 FEV₁ 增加 ≥12%, 且 FEV₁ 绝对值增加 ≥200 ml (除外呼吸道感染); 支气管激发试验阳性, 通常以吸入激发剂后 FEV₁ 下降 ≥20%; PEF 指标为平均每日昼夜变异率 (至少连续 7 d 每日 PEF 昼夜变异率之和) >10%, 或 PEF 周变异率 $\{ (2 \text{ 周内最高 PEF 值} - \text{最低 PEF 值}) / [(2 \text{ 周内最高 PEF 值} + \text{最低 PEF 值}) \times 1/2] \times 100\% \} >20\%$ ^[1, 24]。在疑似哮喘患者中, 若其 FEV₁ 占预计值百分比 <70% 时^[22, 25], 可进行支气管舒张试验; FEV₁ 占预计值百分比 ≥70% 时^[22, 26], 可进行支气管激发试验。以上四项检查无先后排序, 取决于当地医疗资源的可及性。对于基层医院无法开展激发试验, 也可行肺功能联合呼出气一氧化氮 (fractional exhaled nitric oxide, FeNO) 检测进行预测^[6-9]。详见图 1。

采用支气管激发试验辅助诊断时, 对于未使用糖皮质激素的患者, 当基线 FEV₁ 值下降 20% 时激发药物的浓度 (provocative concentration causing a 20% fall in FEV₁, PC₂₀-FEV₁) <8 mg/ml 支持哮喘的诊断^[18]。接受常规吸入性糖皮质激素 (inhaled corticosteroids, ICS) 治疗的患者 PC₂₀ <16 mg/ml 支持哮喘的诊断^[26]。对于直接激发试验仍为阴性的患者, 可考虑使用甘露醇或运动等间接激发, 诊断标准为甘露醇当基线 FEV₁ 值下降 15% 时激发药物的累积剂量 (cumulative dose causing a 15% fall in FEV₁, PD₁₅-FEV₁) <635 mg 或运动后 FEV₁ 下降 >10%^[26]。不同方法的阳性结果判读可参见第五部分乙酰甲胆碱支气管激发试验的流程。

同时, 必须强调, AHR 和哮喘并不是一个概念, 有症状的哮喘患者通常存在 AHR, 但并不意味着患者只要有 AHR 就可以诊断哮喘。因此, 在疑似哮喘患者中, FEV₁ 占预计值百分比 ≥70% 时, 可以进行支气管激发试验 (强推荐)。

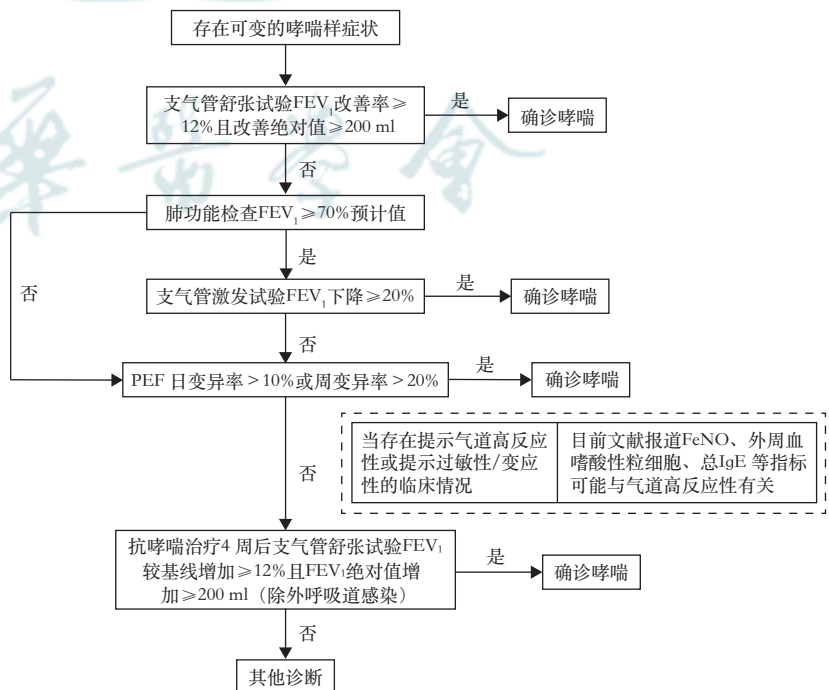
(二) 咳嗽变异性哮喘 (CVA) 的诊断

慢性咳嗽通常指以咳嗽为唯一或者主要症状, 病程 >8 周, 且 X 线胸片无明显异常者。慢性咳嗽的病因诊断需重视病史, 并依据病史选择有关检查。诊断时需先考虑常见病, 并将诊断和治疗同步或顺序进行, 将治

疗有效作为明确病因的前提, 治疗无效时及时评估^[24, 27]。由于 CVA 和嗜酸粒细胞性支气管炎 (EB) 是慢性咳嗽的最常见病因^[28-29], 肺通气功能检查、支气管激发试验和诱导痰细胞学检查是诊断 CVA 和 EB 并与其他病因相鉴别的核心依据, 因此应作为慢性咳嗽的一线检查^[24] (强推荐)。

CVA 是指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, 但存在 AHR 的一种不典型哮喘。CVA 是成人慢性咳嗽的常见病因, 约占慢性咳嗽病因的 1/3^[29]。主要表现为刺激性干咳, 通常咳嗽较剧烈, 夜间咳嗽为其重要特征^[30-31], 部分患者的咳嗽具有季节性; 患者在剧烈咳嗽时可伴有呼吸不畅、胸闷、呼吸困难等表现, 常伴发变应性鼻炎; 呼吸道感染、异味、烟雾和冷空气容易诱发或加重咳嗽, 但此临床特点不具有诊断价值。其诊断根据慢性咳嗽病史、支气管激发试验和抗哮喘治疗有效综合分析作出, 标准为: (1) 慢性咳嗽, 常伴有明显的夜间刺激性咳嗽; (2) 支气管激发试验阳性, 或支气管舒张试验阳性, 或 PEF 平均每日昼夜变异率 >10%; (3) 抗哮喘治疗有效^[24]。

支气管激发试验阳性是诊断 CVA 重要的条件, 也可用于鉴别 CVA 与变应性咳嗽 (atopic cough, AC) 或 EB, 后两者肺通气功能正常, 且无 AHR^[24]。但临床进行支气管激发试验时需要注意假阳性和假阴性的可能, 需结合治疗反应, 即抗哮



注: FEV₁ 为第一秒用力呼气容积; PEF 为呼气峰流速; FeNO 为呼出气一氧化氮

图 1 有症状的成年疑似哮喘患者的诊断流程

喘治疗有效才能确诊。

(三) 胸闷变异性哮喘(CTVA)的诊断

Shen 等^[32]发现部分患者存在以胸闷为唯一或主要临床表现的不典型哮喘,命名为“胸闷变异性哮喘(CTVA)”。CTVA 可发生于任何年龄,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,常伴有焦虑,具有 AHR、可逆性气流受限等典型哮喘的病理生理特征,且 ICS 或 ICS 联合长效 β_2 受体激动剂(LABA)治疗有效。其诊断标准包括^[4, 33]:(1)胸闷持续或反复发作 ≥ 8 周,且以胸闷为唯一或主要临床表现,无喘息、气促等典型哮喘的症状;(2)胸闷发作时肺部听诊无哮鸣音;(3)支气管激发试验阳性、支气管舒张试验阳性、4周抗炎治疗有效、PEF 平均每日昼夜变异率(连续 7 d) $> 10\%$ 或 PEF 周变异率 $> 20\%$ 中,应至少符合 1 项;(4)抗哮喘治疗有效;(5)排除心血管、消化、神经精神等其他疾病引起的胸闷。对于以胸闷为唯一或主要症状的患者,进行乙酰甲胆碱支气管激发试验前应先进行 D-二聚体检测和心电图检查(强烈推荐),必要时需行心肌酶谱、胸部影像学、CT 肺动脉造影、冠状动脉造影等检查,与可能引起胸闷的相关疾病,例如冠状动脉性心脏病、胃食管反流、焦虑症、肺栓塞等相鉴别^[34]。

支气管激发试验辅助诊断时发现 CTVA 患者使 FEV₁ 较基线下降 20% 时累积吸入激发剂的剂量(PD₂₀-FEV₁)显著高于典型支气管哮喘组,但与 CVA 组相比差异无统计学意义^[35]。提示其 AHR 低于典型哮喘患者,与 CVA 患者相近。

(四) 隐匿性哮喘和其他特殊哮喘的诊断和鉴别诊断

Zhong 等^[36]早在 20 世纪 90 年代首次报道,在无临床症状但存在 AHR 的人群中,14%~58% 有可能发展为有症状的哮喘,这部分患者又可称之为“隐匿性哮喘”。不同的研究指出,变应性鼻炎人群中高达 12.2%~55.7% 的患者存在 AHR^[37-38]。季节性变应性鼻炎患者也会部分出现非特异性 AHR,即使在非花粉季节高反应性仍会存在^[39]。说明变应性鼻炎与 AHR 的发生密切相关,变应性鼻炎患者中存在相当比例的“隐匿性哮喘”。因此,AHR 可能作为变应性鼻炎进展为哮喘的预测因子,临床可通过支气管激发试验筛查出这部分患者,并积极给予相应干预以预防哮喘发生。

职业性哮喘是由于职业暴露导致哮喘或引起

哮喘症状加重,以可逆的气流受限和 AHR 为特征性疾病。国内职业性哮喘诊断的行业标准中,将特异性物质吸入试验阳性作为可选诊断标准之一^[40],与之对比,美国职业与环境医学学院指南推荐肺功能正常并有足够的临床指征的患者使用非特异性物质吸入试验,因其危险性更小、成本更低且更易执行,并认为乙酰甲胆碱因不良反应更少且可重复性高而优于组胺^[41]。但需注意非特异性支气管激发试验无法可靠地鉴别职业性哮喘与非职业性哮喘。非特异性支气管高反应性与暴露时间呈高度正相关,乙酰甲胆碱反应性可能会随着远离暴露而减弱,因此建议在职业暴露期间或短期内进行测试^[42]。

(五) 哮喘治疗效果评估

AHR 被视为哮喘严重程度和疾病控制相关的指征,较高的 PC₂₀ 或 PD₂₀ 表明 AHR 的程度较低。气道高反应的改善较症状明显滞后。抗炎治疗后 AHR 下降或者恢复正常,为哮喘治疗有效,而且为哮喘控制远期目标。在一项将乙酰甲胆碱支气管激发试验作为 AHR 评估工具的为期 2 年的随访研究中,接受 AHR 评估的治疗组患者轻度急性发作率较未进行 AHR 评估的患者显著降低(2.3 比 4.3 次/年),且 FEV₁ 显著改善^[43],表明可使用支气管激发试验协助评估哮喘治疗效果。哮喘患者经长期治疗后,病情缓解,维持良好控制水平时可复查支气管激发试验,若结果为阴性或 AHR 程度减轻,可下调治疗方案^[14]。

(六) 围手术期管理

围手术期包括术前、术中和术后三个阶段,指术前 5~7 d 至术后 7~12 d^[1]。术前必要时完善包括支气管激发试验在内的气道功能检查。未被识别或未被干预的 AHR 会增加患者对麻醉药物过敏风险及对气道侵入性操作的敏感性,发生支气管痉挛和其他肺部并发症。支气管痉挛是围手术期最常见的并发症之一,可影响术后康复和生活质量,甚至危及生命。在麻醉相关死亡中,有 7% 是由支气管痉挛引起,而在呼吸系统索赔案中,有 2% 与支气管痉挛有关,其中 70% 导致死亡^[44-45]。

不同部位的手术具有不同程度的诱发支气管痉挛的风险,从高到低依次为脑部、胸部、上腹部、下腹部及其他部位手术^[46]。因此,围手术期气道管理指南和专家共识强调了术前气道反应性评估的重要性,其中包括支气管激发试验^[47-49]。对于需接受手术,但疑似哮喘样症状、既往有哮喘病史但已



长期不治疗、有过敏史及其他过敏性合并症(持续性或重度过敏性鼻炎、特应性皮炎等),或有其他 AHR 高危因素的患者,如有必要可考虑通过支气管激发试验评估 AHR。通过 AHR 评估,可以准确识别潜在的哮喘患者,并给予充分治疗,以确保围手术期的安全。对于存在 AHR 和其他危险因素的患者,如年龄 ≥ 65 岁、肥胖、吸烟史、过敏史或严重过敏反应、合并慢性阻塞性肺疾病等,建议在术前 1 周至术后 12 d 雾化 ICS,并推荐糖皮质激素与支气管舒张剂联合应用,选择适合的麻醉方式和麻醉药物,同时在术后注重气道管理,以有效降低围手术期支气管痉挛及其他肺部并发症发生风险^[47-50]。

五、乙酰甲胆碱支气管激发试验的流程

(一)乙酰甲胆碱支气管激发试验的方法

临床常用的 5 种乙酰甲胆碱支气管激发试验方法包括定量雾化吸入法(APS 法)、2 min 潮气吸入法(Cockcroft 测定法)、手捏式雾化吸入法(Yan 测定法)、5 次呼吸法(Chai 五次吸入测定法)和强迫振荡法(Astograph 法)。前 4 项检测方法均以 FEV₁ 为评价参数,而 Astograph 法常以最小诱发累积剂量(Dmin 值)来评估气道反应性程度,其次为 PD₃₅(PD_x,呼吸阻力较基线升高 x% 时吸入激发剂的累积剂量记为 PD_x)。目前以 APS 法为主流。

(二)支气管激发试验的流程

不同的支气管激发试验方法的流程有所差异,但基线流程趋于一致,主要包含以下 7 步:吸入激发剂准备,受试者准备,受试者检测基线肺功能,吸入生理盐水重复检测肺功能,吸入激发剂,吸入后重复检测肺功能直至 FEV₁ 较基线下降 20% 或出现明显不适,或吸入最高浓度(剂量)FEV₁ 下降未达到 20% 终止激发,最后受试者吸入支气管舒张剂^[14-15]。

(三)支气管激发试验的结果判读

肺功能检查指标众多,其中 FEV₁ 是目前最主要和常用的判断指标,其他指标如 PEF、比气道传导率(sGaw)也可用于判断气道反应性。

APS 法、Cockcroft 测定法、Yan 测定法、Chai 五次吸入测定法的检测过程中,FEV₁、PEF 较基线下降 $\geq 20\%$ 或 sGaw 下降 $\geq 35\%$ 可判断为支气管激发试验阳性^[11, 15, 51]。若 FEV₁ 相比于基线值下降 15%~20%,可判断结果为可疑阳性。如果吸入最大剂量或最高浓度激发剂后,以上指标仍未达到上述标准,则为气道反应性正常,支气管激发试验阴性。对于阳性患者,需要进一步计算累积激发剂量

(PD)或激发浓度(PC),用于定量判断气道反应性。PD₂₀-FEV₁,是指使 FEV₁ 较基线下降 20% 时累积吸入激发剂的剂量,PC₂₀-FEV₁ 是使 FEV₁ 较基线下降 20% 的激发浓度。依据 PD₂₀-FEV₁ 或 PC₂₀-FEV₁ 可对 AHR 的严重程度进行分级。相较 PC₂₀,更推荐使用 PD₂₀ 作为判断指标(弱推荐),因其避免浓度差异对结果的影响,以对比不同设备或方案,且更易计算^[52]。

Astograph 法以吸入不同激发浓度/剂量乙酰甲胆碱后即出现 Rrs 上升至基线阻力的 2 倍,可判断为支气管激发试验阳性^[14],但此方法容易导致假阳性^[53];临床上,若 Rrs 未升高至基线阻力的 2 倍,但升高 50% 以上,使用支气管舒张药物后阻力下降,则判断为支气管激发试验可疑阳性。

六、乙酰甲胆碱支气管激发试验的质量控制以及假阳性和假阴性考量

为使同一受试者在不同时间段或不同受试者的结果具有准确性,需加强对乙酰甲胆碱支气管激发试验中药物洗脱、乙酰甲胆碱配制和储存、受试者准备和数据检查等过程中的质量控制。

乙酰甲胆碱激发试验敏感性高,阴性预测价值高^[54],但在临床应用中,检测的结果受诸多因素影响,可能出现假阳性或假阴性结果。

(一)造成假阳性结果的可能因素^[14-15]

(1)受试者存在或近期曾患其他疾病,例如急性呼吸道感染等疾病;(2)患者在测试前没有停止吸烟或暴露于其他空气污染物;(3)患者在测试前进行了剧烈运动;(4)患者存在心衰或者胃食管反流;(5)Astograph 测定气道阻力时患者配合不佳,或做吞咽动作;(6)心理精神因素影响,部分患者过度紧张,会出现假阳性。

(二)造成假阴性的可能因素^[14-15]

(1)患者用药影响:①测试前部分药物停药时长不足会造成支气管激发试验假阴性结果。停药时长不足不建议行支气管激发试验(强推荐)。例如短效 β_2 受体激动剂停用不足 6 h,短效抗胆碱能药和短效茶碱类停用不足 12 h,中效茶碱类药物停用不足 24 h,吸入型 LABA 停用不足 36 h,超长效吸入型 β_2 受体激动剂、口服型 LABA 和长效茶碱类停用不足 48 h,长效抗胆碱药停用不足 168 h;②单剂量的白三烯调节剂的影响较小,无需停药;规律使用白三烯调节剂的患者可根据药物半衰期进行停药时间的选择,停用 4~5 个半衰期的时间;③已接受含糖皮质激素治疗的患者,可根据 GINA2023“确认哮



喘诊断的策略”决定是否停药以及停药时长^[2]；④如果用于生物靶向治疗疗效评价，支气管激发试验建议在下一生物制剂使用前进行；⑤抗组胺药物、色甘酸盐不影响乙酰甲胆碱的反应。(2)雾化装置的压力、流量、雾粒的大小及雾化量等指标未能达到质量控制标准。(3)用Yan测定法时操作者未能充分捏满橡皮球，使受试者吸入雾化液量不足。(4)受试者配合不佳，吸气与雾化给药不同步，因而未能完全吸入激发剂。(5)激发剂过期或未低温避光保存导致有效成分分解，以及药物配置浓度不达标。(6)部分运动诱发哮喘患者可能对组胺、乙酰甲胆碱等吸入性支气管激发试验不敏感，需通过过度通气、冷空气或运动激发等间接激发试验才能诱导出肺功能变化。(7)季节性气传过敏原(又称吸入性过敏原)暴露季节已过，或在症状出现或暴露抗原48 h后，患者测试结果也可能转为阴性，因此建议尽可能在气传过敏原暴露季节或暴露后短时间内进行支气管激发试验^[54]。(8)少数职业性哮喘患者仅对单一的抗原或化学致敏剂有反应，可能只能用特定过敏原刺激才能激发出阳性反应。应排除上述8种可能因素才能确认患者无AHR。

无论支气管激发试验结果是阴性或阳性，均应排除药物、季节、气候及昼夜变化、呼吸道感染等影响气道反应性的因素，并结合患者临床表现、基线肺功能、FeNO、诱导痰等相关检查结果综合判断其临床意义(强推荐)。吸入最高剂量/浓度，FEV₁较基线值水平下降10%~19%，若患者伴有明显的喘息症状或者双肺闻及哮鸣音，也可判断结果为阳性。若FEV₁较基线值下降15%~19%，无气促喘息发作，PD₂₀在1.076~2.500 mg(相当于5.5~12.8 μmol)时，可于2~3周后复查，或者诊断性治疗1个月后复查肺功能明确是否达到阳性。

七、安全和应急措施

(一)提高乙酰甲胆碱支气管激发试验的安全性

为提高支气管激发试验的安全性，激发药物用量应从低浓度逐渐增加，结合肺功能指标及机体反应，及时终止激发，无需达到反应最大值。激发过程中，密切观察受试者反应及其配合检查的程度。临床观察支气管激发试验不良反应发生率，从高到低依次为咳嗽、气紧、胸闷、喘息、声音嘶哑，其中咳嗽、胸闷、声音嘶哑症状均在休息后自行消失，而气紧、喘息症状在及时给予支气管舒张剂后均可缓解^[55]，无严重不良事件、严重过敏反应发生，总体支

气管激发试验安全性良好。

为确保安全，测试前需要详细询问患者病史，排除检查禁忌证，并保持测试室内空气流通良好，检查心肺复苏设备、吸氧装置、雾化装置、递送装置等急救设备，听诊器、血压计、脉搏血氧仪等检测设备；保证速效支气管舒张剂(如沙丁胺醇)、糖皮质激素(如布地奈德)、肾上腺素、抗组胺药物等急救药品齐全，雾化吸入装置完备。对于以胸闷为主要症状的患者，进行乙酰甲胆碱激发试验前应先进行D-二聚体检测和心电图检查。测试时，现场需要有经验丰富的医师对紧急情况快速反应，若患者出现不良反应，应根据患者症状采取相应的应急措施。为保证测试的安全性，应该遵循相关的应对措施，测试后及时给予支气管舒张剂(如β₂受体激动剂)吸入，直到患者肺功能恢复到基线值90%以上，方可让其离开。因此，只要严格掌握激发试验的指征、试验技术人员经过良好的培训、使用药物方法恰当、能对患者病情进行密切的观察、对不良反应能给予及时处理，无论直接激发试验还是间接激发试验都是相对安全的。

在进行支气管激发试验时，乙酰甲胆碱剂吸入过程中存在试剂在测试环境中残留的风险，对于过敏体质或罹患呼吸道过敏性疾病的操作人员来说，应当采取适当的防护措施，包括佩戴口罩和手套，同时确保测试环境具有良好的通风。测试后应清洁和消毒测试区域，以去除可能的试剂残留。

(二)抢救应对措施

支气管激发试验相对安全^[56]，但需要注意支气管哮喘急性发作、急性喉头水肿、过敏性休克等危急情况的可能性，对上述情况的应对措施具体如下。

1. 监测生命体征：医师需密切观察患者的生命体征，如心率、呼吸、血压、血氧饱和度等变化，并及时采取相应的措施，如迅速使患者去枕平卧，下肢抬高以增加回心血量。

2. 吸氧：如果患者出现呼吸急促或氧饱和度下降等情况，需要给予氧气吸入，维持呼吸道通畅和正常氧饱和度。

3. 支气管舒张剂：支气管舒张剂可以减轻支气管痉挛和呼吸困难等症状，医师可根据具体情况给予适当的速效支气管舒张剂，如沙丁胺醇等。

4. 抗过敏药物：如果患者出现过敏反应，如皮疹、荨麻疹、血管神经性水肿等症状，需要给予口服或静脉注射糖皮质激素或者异丙嗪等抗过敏药物。

如果患者出现血压进行性下降、喉头水肿、严重气道痉挛等过敏性休克表现,需要立即给予肾上腺素肌肉注射,静脉输液补充血容量等抗休克措施。

八、结论与展望

支气管激发试验是临床检测 AHR 最常用的检查,可应用于典型哮喘和不典型哮喘的诊断与治疗效果评估,且安全性良好。未来我们需要继续深入探究支气管激发试验在呼吸系统疾病中的应用价值,同时,也要加强对支气管激发试验质量控制和安全应急措施的研究,以巩固其在临床应用中的可靠性和安全性。希望本共识能够帮助医务人员更好地理解和应用支气管激发试验,为开展支气管激发试验提供临床应用指导,促进该技术在临床实践中的推广和应用,为哮喘的规范化诊治提供帮助。

本共识仅代表参与编写及讨论专家的观点。共识内容仅用于指导临床医师实践,不具有法律约束性质。共识内容是该领域的阶段性认识,今后会根据新的临床证据及时更新。

共识制订专家组成员

顾问:钟南山(国家呼吸医学中心呼吸疾病国家重点实验室广州医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科);黄绍光(上海交通大学医学院附属瑞金医院呼吸与危重症医学科);陈萍(解放军北部战区总医院呼吸与危重症医学科);殷凯生(南京医科大学第一附属医院呼吸与危重症医学科);周新(上海交通大学医学院附属第一人民医院呼吸与危重症医学科);林江涛(中日友好医院呼吸与危重症医学科);王长征(重庆医科大学附属第三医院呼吸与危重症医学科)

组长:沈华浩(浙江大学医学院附属第二医院呼吸与危重症医学科);张旻(上海交通大学医学院附属第一人民医院呼吸与危重症医学科)

执笔人:张旻(上海交通大学医学院附属第一人民医院呼吸与危重症医学科);沈华浩(浙江大学医学院附属第二医院呼吸与危重症医学科);赖克方(国家呼吸医学中心呼吸疾病国家重点实验室广州医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科);黄克武(首都医科大学附属北京朝阳医院呼吸与危重症医学科);刘辉国(华中科技大学同济医学院附属同济医院呼吸与危重症医学科);王刚(四川大学华西医院呼吸与危重症医学科);陈如冲(国家呼吸医学中心呼吸疾病国家重点实验室广州医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科);邱忠民(同济大学附属同济医院呼吸与危重症医学科);莫碧文(桂林医学院第二附属医院呼吸与危重症医学科);刘昀(西安交通大学第二附属医院呼吸与危重症医学科);姚欣(南京医科大学第一附属医院呼吸与危重症医学科);郭禹标(中山大学附属第一医院呼吸与危重症医学科);赵丽敏(河南省人民医院呼吸与危重症医学科);

董亮(山东第一医科大学第一附属医院呼吸与危重症医学科);包葵平(上海交通大学医学院附属第一人民医院呼吸与危重症医学科);华雯(浙江大学医学院附属第二医院呼吸与危重症医学科)

审稿专家(按姓氏笔画排序):于化鹏(南方医科大学珠江医院呼吸与危重症医学科);王平(解放军总医院呼吸与危重症医学科);王炜(首都医科大学基础医学院免疫学系);王彦(贵黔国际总医院呼吸与危重症医学科);云春梅(内蒙古自治区人民医院呼吸与危重症医学科);孙铁英(北京医院呼吸与危重症医学科);冯俊涛(中南大学湘雅医院呼吸与危重症医学科);向阳(中南大学基础医学院生理学系);华树成(吉林大学白求恩第一医院呼吸与危重症医学科);吴月清(天津医科大学总医院呼吸与危重症医学科);张清玲(广州医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科);汤葳(上海交通大学医学院附属瑞金医院呼吸与危重症医学科);应颂敏(浙江大学呼吸疾病研究所);苏楠(中日友好医院呼吸与危重症医学科);苏新明(中国医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科);宋颖芳(中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院呼吸与危重症医学科);杨冬(复旦大学附属中山医院呼吸与危重症医学科);姚红梅(贵州省人民医院呼吸与危重症医学科);赵云霞(河北医科大学第三医院呼吸与危重症医学科);郭雪君(上海交通大学医学院附属新华医院呼吸与危重症医学科);黄华琼(浙江大学医学院附属第二医院呼吸与危重症医学科);常春(北京大学第三医院呼吸与危重症医学科);董航明(南方医科大学南方医院呼吸与危重症医学科);谢华(中国人民解放军北部战区总医院呼吸与危重症医学科);蒋毅(山西医科大学第一医院呼吸与危重症医学科);甄国华(华中科技大学同济医学院附属同济医院呼吸与危重症医学科);霍建民(哈尔滨医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科);鄯孟洁(深圳市人民医院呼吸与危重症医学科)

秘书组成员:华雯(浙江大学医学院附属第二医院呼吸与危重症医学科);包葵平(上海交通大学医学院附属第一人民医院呼吸与危重症医学科);陈如冲(国家呼吸医学中心呼吸疾病国家重点实验室广州医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科);应颂敏(浙江大学呼吸疾病研究所)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

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(2020年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(12): 1023-1048. DOI: 10.3760/cma. j. cn112147-20200618-00721.
- [2] Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention,2023[EB/OL]. [2023-02-20]. <http://www.ginasthma.org>.
- [3] Huang K, Yang T, Xu J, et al. Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study[J]. Lancet, 2019, 394(10196):

- 407-418. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31147-X.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会. 轻度支气管哮喘诊断与治疗中国专家共识(2023)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2023, 46(9): 880-896. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20230311-00126.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 胸闷变异性哮喘诊治中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(34): 2662-2673. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230704-01143.
- [6] Bao W, Zhang X, Lv C, et al. The value of fractional exhaled nitric oxide and forced mid-expiratory flow as predictive markers of bronchial hyperresponsiveness in adults with chronic cough[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018, 6(4): 1313-1320. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.09.026.
- [7] Bao W, Zhang X, Yin J, et al. Small-airway function variables in spirometry, fractional exhaled nitric oxide, and circulating eosinophils predicted airway hyperresponsiveness in patients with mild asthma[J]. *J Asthma Allergy*, 2021, 14: 415-426. DOI: 10.2147/JAA.S295345.
- [8] Hao H, Bao W, Xue Y, et al. Spirometric changes in bronchodilation tests as predictors of asthma diagnosis and treatment response in patients with FEV₁ ≥80% predicted[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(8): 3098-3108.e4. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.03.015.
- [9] Hou L, Hao H, Huang G, et al. The value of small airway function parameters and fractional exhaled nitric oxide for predicting positive methacholine challenge test in asthmatics of different ages with FEV₁ ≥80% predicted[J]. *Clin Transl Allergy*, 2021, 11(1):e12007. DOI: 10.1002/ctlt.212007.
- [10] Hao H, Pan Y, Xu Z, et al. Prediction of bronchodilation test in adults with chronic cough suspected of cough variant asthma[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 987887. DOI: 10.3389/fmed.2022.987887.
- [11] Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry[J]. *Eur Respir J*, 2005, 26(2): 319-338. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805.
- [12] Agache I, Antolin-Amerigo D, de Blay F, et al. EAACI position paper on the clinical use of the bronchial allergen challenge: unmet needs and research priorities[J]. *Allergy*, 2022, 77(6): 1667-1684. DOI: 10.1111/all.15203.
- [13] 张皓, 郭宇芬, 黄剑峰, 等. 儿童肺功能检测及评估专家共识[J]. 临床儿科杂志, 2014, (2): 104-114. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2014.02.002.
- [14] 中华医学会儿科学分会呼吸学组肺功能协作组. 《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会. 儿童肺功能系列指南(六): 支气管激发试验[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(4): 263-269. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2017.04.007.
- [15] 中华医学会呼吸病学分会肺功能专业组. 肺功能检查指南(第三部分)——组织胺和乙酰胆碱支气管激发试验[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(8): 566-571. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2014.08.003.
- [16] Finlay P, Smith E. Bronchial provocation testing: should we look beyond FEV₁? [J]. *Respirology*, 2023, 28(5): 419-420. DOI: 10.1111/resp.14463.
- [17] 张清玲, 郑劲平. 支气管激发试验的研究进展[J]. 国外医学(呼吸系统分册), 2004, 24(1): 30-33. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2004.01.011.
- [18] Joos GF, O'Connor B, Anderson SD, et al. Indirect airway challenges[J]. *Eur Respir J*, 2003, 21(6): 1050-1068. DOI: 10.1183/09031936.03.00008403.
- [19] de Meer G, Marks GB, Postma DS. Direct or indirect stimuli for bronchial challenge testing: what is the relevance for asthma epidemiology? [J]. *Clin Exp Allergy*, 2004, 34(1): 9-16. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2004.01830.x.
- [20] 郭娥, 高怡, 关伟杰, 等. 中国支气管激发试验开展现状调查[J]. 中国实用内科杂志, 2014, (s1): 48.
- [21] Feters LJ, Matthews JL. Methacholine challenge test[J]. *Arch Intern Med*, 1984, 144(5): 938-940.
- [22] Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161(1): 309-329. DOI: 10.1164/ajrccm.161.1.ats11-99.
- [23] Olayanju O, Esmail A, Limberis J, et al. A regimen containing bedaquiline and delamanid compared to bedaquiline in patients with drug-resistant tuberculosis[J]. *Eur Respir J*, 2020, 55(1): 1901181 [pii]. DOI: 10.1183/13993003.01181-2019.
- [24] 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(2021)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(1): 13-46. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20211101-00759.
- [25] Bougard N, Nekoe H, Schleich F, et al. Assessment of diagnostic accuracy of lung function indices and FeNO for a positive methacholine challenge[J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 179: 113981. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.113981.
- [26] Louis R, Satia I, Ojanguren I, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of asthma in adults[J]. *Eur Respir J*, 2022: 2101585 [pii]. DOI: 10.1183/13993003.01585-2021.
- [27] Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children[J]. *Eur Respir J*, 2020, 55(1): 1901136. DOI: 10.1183/13993003.01136-2019.
- [28] 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. DOI: 10.3760/j.issn.1001-0939.2006.02.007.
- [29] Lai K, Chen R, Lin J, et al. A prospective, multicenter survey on causes of chronic cough in China[J]. *Chest*, 2013, 143(3): 613-620. DOI: 10.1378/chest.12-0441.
- [30] 赖克方, 陈如冲, 林玲, 等. 不同病因慢性咳嗽临床特征的诊断价值[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32(6): 418-421. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2009.06.006.
- [31] Lai K, Zhan W, Li H, et al. The predicative clinical features associated with chronic cough that has a single underlying cause[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(1): 426-432.e2. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.06.066.
- [32] 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. DOI: 10.1016/j.anai.2013.06.016.
- [33] Yan F, Li W, Guan WJ, et al. Response of patients with chest tightness variant asthma with routine asthma treatment regimen: a 1-year multicenter, prospective, real-world study[J]. *Clin Transl Med*, 2020, 10(5): e178. DOI: 10.1002/ctm.2.178.
- [34] 华雯, 李雯, 沈华浩. 特殊类型哮喘的诊治[J]. 诊断学理论与实践, 2016, 15(3): 218-221. DOI: 10.16150/j.1671-2870.2016.03.005.
- [35] 刘芬, 尚云晓, 蔡栩栩, 等. 胸闷变异性哮喘儿童气道高反



- 应性的特点[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(16): 1229-1232. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.16.007.
- [36] Zhong NS, Chen RC, Yang MO, 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. DOI: 10.1378/chest.102.4.1104.
- [37] Kim SW, Han DH, Lee SJ, et al. Bronchial hyperresponsiveness in pediatric rhinitis patients: the difference between allergic and nonallergic rhinitis[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2013, 27(3): e63-e68. DOI: 10.2500/ajra.2013.27.3877.
- [38] 季俊峰, 王秋萍, 张勇, 等. 变应性鼻炎患者下气道异常特征研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(11): 856-861. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.11.006.
- [39] Skiepkio R, Zietkowski Z, Tomasiak-Lozowska MM, et al. Bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation in patients with seasonal allergic rhinitis[J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2011, 21(7): 532-539.
- [40] 张静波, 孙道远, 陈嘉斌, 等. 职业性哮喘的诊断: GBZ 57-2019[S]. 北京: 中国标准出版社, 2019.
- [41] Jolly AT, Klees JE, Pacheco KA, et al. Work-Related Asthma[J]. *J Occup Environ Med*, 2015, 57(10): e121-e129. DOI: 10.1097/JOM.0000000000000572.
- [42] Tarlo SM, Lemiere C. Occupational asthma[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(7): 640-649. DOI: 10.1056/NEJMr1301758.
- [43] Sont JK, Willems LN, Bel EH, et al. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 159(4 Pt 1): 1043-1051. DOI: 10.1164/ajrccm.159.4.9806052.
- [44] Cheney FW, Posner KL, Caplan RA. Adverse respiratory events infrequently leading to malpractice suits. A closed claims analysis[J]. *Anesthesiology*, 1991, 75(6): 932-939. DOI: 10.1097/00000542-199112000-00002.
- [45] Auroy Y, Benhamou D, Péquignot F, et al. Mortality related to anaesthesia in France: analysis of deaths related to airway complications[J]. *Anaesthesia*, 2009, 64(4): 366-370. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2008.05792.x.
- [46] 张旻, 郝慧娟. 支气管哮喘患者围手术期管理[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(3): 169-172. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.03.004.
- [47] 多学科围手术期气道管理中国专家共识(2018版)专家组. 多学科围手术期气道管理中国专家共识(2018版)[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2018, 25(7): 545-549. DOI: 10.7507/1007-4848.201804082.
- [48] 王成硕, 程雷, 刘争, 等. 耳鼻咽喉头颈外科围术期气道管理专家共识[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2019, 26(9): 463-471. DOI: 10.16066/j.1672-7002.2019.09.001.
- [49] 支修益, 刘伦旭. 中国胸外科围手术期气道管理指南(2020版)[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2021, 28(3): 251-262. DOI: 10.7507/1007-4848.202012090.
- [50] Dewachter P, Kopac P, Laguna JJ, et al. Anaesthetic management of patients with pre-existing allergic conditions: a narrative review[J]. *Br J Anaesth*, 2019, 123(1): e65-e81. DOI: 10.1016/j.bja.2019.01.020.
- [51] Larsson K. Ipratropium bromide: bronchodilator action and effect on methacholine-induced bronchoconstriction[J]. *J Asthma*, 1987, 24(1): 29-35. DOI: 10.3109/02770908709073190.
- [52] Hallstrand TS, Leuppi JD, Joos G, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: pathophysiology and methodology of indirect airway challenge testing[J]. *Eur Respir J*, 2018, 52(5): 1801033 [pii]. DOI: 10.1183/13993003.01033-2018.
- [53] Fukui Y, Yamaguchi E, Hizawa N, et al. Studies on airway hyperresponsiveness by the Astograph(r) method in asthmatics and young adult non-asthmatic asymptomatics[J]. *Arerugi*, 2004, 53(6): 565-574.
- [54] Cockcroft DW. Methacholine challenge testing in the diagnosis of asthma[J]. *Chest*, 2020, 158(2): 433-434. DOI: 10.1016/j.chest.2020.04.034.
- [55] 谢燕清, 郑劲平. 支气管激发试验的技术规范和质量控制[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(11): 870-872. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2012.11.022.
- [56] Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests[J]. *Eur Respir J*, 2017, 49(5): 1601526 [pii]. DOI: 10.1183/13993003.01526-2016.

