

学校代码: 10023

学 号: B2010023003

博 士 学 位 论 文

2010—2011 年北京地区 14 岁以上人群 哮喘患病情况及相关危险因素的流行病学调查

所 院 : 中日友好临床医学研究所

姓 名 : 王文雅

指导教师: 林江涛

导师小组: 苏楠、刘国梁

学科专业: 内科学(呼吸系病)

研究方向: 支气管哮喘的流行病学

完成日期: 2013 年 5 月

独创性声明



本人声明所呈交的学位论文是本人在导师指导下进行的研究工作及取得的研究成果。论文中除了特别加以标注和致谢的地方外，不包含其他人已经发表或撰写过的研究成果，也不包含为获得其他教育机构的学位或证书而使用过的材料。与我一同工作的同志对本研究所做的任何贡献均已在论文中作了明确的说明并表示谢意。

学位论文作者签名：王文胜 签字日期：2013 年 6 月 3 日

学位论文版权使用授权书

本学位论文作者完全了解 北京协和医学院 有关保存、使用学位论文的管理办法。有权保留并向国家有关部门或机构送交论文的复印件和磁盘，允许论文被查阅和借阅。本人授权 北京协和医学院 可以将学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或扫描等复制手段保存、汇编学位论文。

（保密的学位论文在解密后适用本授权书）

学位论文作者签名：王文胜 导师签名：王树生

签字日期：2013 年 6 月 3 日 签字日期：2013 年 6 月 3 日

学位论文作者毕业后去向：

工作单位： 电话：188104615840

通讯地址： 邮编：

目 录

缩略语表	4
中文摘要	6
Abstract	10
正 文	18
第一部分 2010—2011 年北京地区 14 岁以上人群哮喘患病率调查	18
1 对象和方法	18
1.1 研究对象	18
1.1.1 目标人群	18
1.1.2 入选标准	18
1.2 调查方法	18
1.2.1 样本量确定	18
1.2.2 多阶整群随机抽样	19
1.2.3 入户调查	19
1.2.4 哮喘确诊或排除方法	20
1.2.5 数据录入	21
1.2.6 现场调查的质量控制	21
1.3 统计学方法	21
2 结果	22
2.1 调查对象基本情况	22
2.2 哮喘患病情况	23
2.2.1 市区与郊区哮喘患病率	23
2.2.2 不同年龄层哮喘累积患病率	24
2.2.3 不同性别、民族、职业、受教育程度人群哮喘患病率	26
3 讨论	27
3.1 调查对象的代表性以及数据的可靠性	27
3.2 北京地区哮喘患病率情况	28
3.3 研究的不足与展望	29
4 小结	29
第二部分 北京地区哮喘发病相关危险因素的调查	30
1 对象和方法	30
1.1 对象	30
1.2 研究方法	30
1.2.1 调查问卷	30
1.2.2 调查方法	31
1.3 统计学方法	31
2 结果	31
2.1 哮喘发病相关危险因素的分布	31

2.1.1 个人相关危险因素分布	31
2.1.2 儿童时期罹患疾病的相关危险因素分布	32
2.1.3 直系亲属患病相关危险因素分布	34
2.2 哮喘发作或加重的常见诱发因素	35
3 讨论	35
3.1 北京地区哮喘发病相关的危险因素	35
3.1.1 宿主因素	35
3.1.2 环境因素	36
3.2 哮喘发作或加重的常见诱发因素	37
3.3 研究的不足与展望	39
4 小结	39
第三部分 北京地区哮喘患者的临床特征、控制水平以及疾病认知和管理	
的情况	40
1 对象和方法	40
1.1 对象	40
1.2 研究方法	40
1.2.1 调查问卷	40
1.2.2 入户调查	41
1.2.3 数据录入	41
1.3 统计分析	41
2 结果	41
2.1 北京地区哮喘患者的特征	41
2.1.1 社会人口学特征	41
2.1.2 首次确诊哮喘患者比例	42
2.1.3 哮喘患者的临床症状	43
2.1.4 哮喘合并其他疾病的情况	43
2.2 北京地区哮喘患者的控制水平	44
2.2.1 哮喘患者 ACT 评分	44
2.2.2 哮喘患者急诊就医和住院情况	44
2.3 疾病的认知和管理	45
2.3.1 哮喘患者对疾病的认知	45
2.3.2 哮喘患者的管理	45
2.4 哮喘对患者生活质量的影响	47
2.4.1 对日常活动的影响	47
2.4.2 对心理方面的影响	47
3 讨论	47
3.1 北京地区哮喘患者的临床特征	47
3.1.1 哮喘患者的临床特征	47
3.1.2 哮喘患者的常见合并疾病	48
3.2 北京地区哮喘的控制水平	50
3.3 哮喘对患者生活质量的影响	51
3.4 研究的意义与展望	52
4 小结	52

参 考 文 献54

结 论60

特色与创新61

附 录62

附录 1 哮喘患病情况及相关危险因素流行病学调查表62

附录 2 哮喘患病情况及相关危险因素流行病学调查知情同意书70

附录 3 哮喘患病情况及相关危险因素流行病学调查调查人员职责及现场
工作准则71

附录 4 疑似哮喘患者进一步检查知情同意书74

综 述75

个人简历99

致 谢100

缩略语表

缩略词	英文全称	中文全称
ACEI	Angiotensin converting enzyme inhibitor	血管紧张素转化酶抑制剂
ACT	asthma control test	哮喘控制测试评分
ATS	American Thoracic Society	美国胸科学会
AHR	airway hyper responsiveness	气道高反应性
AIA	Aspirin induced asthma	阿司匹林哮喘
AIR	Asthma Insight and Reality	哮喘现状研究
AQLQ	Asthma Quality of life	哮喘生命质量评分
ARIA	Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma	过敏性鼻炎的处理及其对哮喘的影响
BDT	bronchial dilation test	支气管舒张试验
BMI	body mass index	体重指数
BPT	bronchial provocation test	支气管激发试验
BRFSS	Behavioral Risk Factor Surveillance System	行为危险因素监测系统
CDC	Centers for disease control and prevention	疾病预防和控制中心
CI	Confidence interval	可信区间
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性阻塞性肺疾病
CPAP	continuous positive airway pressure	持续正压通气
CVA	Cough variant asthma	咳嗽变异性哮喘
DALYs	disability-adjusted life years	伤残调整生命年
ECRHS	European Community Respiratory Health Survey	欧洲共同体呼吸健康调查

EIA	Exercise induced asthma	运动诱发性哮喘
FEV ₁	Forced expiratory volume in one second	第 1 秒用力呼气容积
FEV ₁ /pred (%)	Forced expiratory volume in one second/ predicted	第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比
GINA	Global Initiative for asthma	全球哮喘防治倡议
GOAL	Gaining Optimal Asthma Control	获得哮喘的最佳控制
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease	全球慢性阻塞性肺疾病防治倡议
GERD	Gastro-esophageal reflux disease	胃食管反流病
ICS	inhaled corticoids	吸入性糖皮质激素
IgE	Immunoglobulin E	免疫球蛋白 E
INSPIRE	International Asthma Patient Insight Research	国际哮喘患者认知程度研究
ISAAC	International Survey of Asthma Insights and Reality in Children	国际儿童哮喘与变态反应性疾病研究
Kg	Kilogram	千克
LABA	long adrenoceptor- β_2 agonist	长效 β_2 受体激动剂
OA	Occupational asthma	职业性哮喘
OSAHS	Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome	阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征
PEF	Peak Expiratory Flow	最大用力呼气量
PM	Particulate matter	细颗粒物
REACT	real-world evaluation of asthma control and treatment	哮喘控制和治疗的真实评估
RSV	respiratory syncytial virus	呼吸道合胞病毒
SABA	short adrenoceptor- β_2 agonist	短效 β_2 受体激动剂
Th	Helper T cells	辅助性 T 细胞
WHO	World Health Organization	世界卫生组织

2010—2011年北京地区14岁以上人群哮喘患病情况及相关危险因素的流行病学调查

博士研究生：王文雅

导师：林江涛 教授

中日友好医院呼吸内科，北京 100029

中文摘要

研究背景

支气管哮喘（Bronchial asthma，简称哮喘）是由多种细胞（如嗜酸粒细胞、肥大细胞、T 淋巴细胞、中性粒细胞、树突状细胞、气道上皮细胞等）和细胞组分参与的一种以气道高反应（airway hyper responsiveness, AHR）、气道炎症和气道重塑为特征的常见慢性呼吸系统疾病之一。随着全球工业化和城市化进程不断加快、环境污染以及气候和生态环境的变化等因素的影响，哮喘发病率和死亡率呈逐年增高的趋势，目前中国约有 2000 万人罹患哮喘，死亡率位居全球之首。哮喘不仅对患者生活质量造成巨大影响，同时所产生的直接医疗费用和间接成本均造成了巨大个人和社会经济负担。因此积极防治哮喘是目前医学界所面临的共同课题。并且随着人们环境和生活方式的改变，哮喘的危险因素也在不断变化，所以对不同人群进行哮喘患病率及其相关危险因素的研究是非常具有现实意义的。

至今北京地区尚缺乏大样本高质量成人哮喘患病率及其相关危险因素的流行病学研究，且未形成有效的哮喘防治体系。北京哮喘流行病学的不足，已成为北京地区哮喘防控的瓶颈，影响了相关卫生政策和干预措施的制定。因此为全面了解北京地区哮喘患病率和相关危险因素的流行病学分布特点以及哮喘患者的临床特征、控制水平以及疾病的认知和管理的情况，我们利用北京市卫生局和中国哮喘联盟开展的“北京地区哮喘患病率及相关危险因素的调查研究”（首都医学发展科研基金项目）为平台，于 2010 年 2 月至 2011 年 8 月，通过多阶段整群随机抽样的方法对北京地区年龄 14 岁以上人群展开了哮喘横断面调查，以了解北京地区哮喘的流行病学特点，为北京地区哮喘的预防和控制提供科学依据。研究结果来源于该研究的基

线数据。本人是该研究的主要成员，主要负责该调查的组织实施、资料的整理归档和数据的统计分析工作。

目的

1. 调查 2010—2011 年北京地区年龄 14 岁以上人群的哮喘患病率情况，明确北京地区哮喘的流行趋势。
2. 初步探讨北京地区哮喘发病相关的危险因素，明确诱发或加重哮喘的常见诱发因素。获得北京地区哮喘相关危险因素的分布特点。
3. 了解北京地区哮喘患者的常见临床症状、合并疾病等临床特征。
4. 获得目前北京地区哮喘患者的控制水平、疾病的认知和管理程度以及哮喘对患者生活质量的影响。

方法

1. 对象：以北京地区年龄 14 岁以上的全部常住居民为研究目标人群，以其中多阶整群随机抽样确定并符合入选标准的居民为研究对象。研究对象入选标准为：（1）年龄 14 岁以上，性别不限；（2）具有北京市户籍且于北京连续居住 2 年以上或非北京市户籍于北京连续居住 3 年以上的北京市常住居民。

2. 方法：2010 年 2 月至 2011 年 8 月，采用多阶整群随机抽样：北京市行政区划共有 16 个区、2 个县，按照城区、近郊区及远郊区分为 3 类。城区 4 个：东城、西城、宣武、崇文；近郊区 4 个：海淀、朝阳、石景山、丰台；远郊区县 10 个：通州、门头沟、大兴、房山、昌平、顺义、怀柔、平谷、密云区和延庆县。首先从 3 类区域内各抽取 2 个城区或县，然后按同样方法分别于所抽 2 个城区或县内随机抽取 1~2 个乡镇或下属街道办事处，最后分别于所抽 1~2 个乡镇或下属街道办事处内分别各抽取 1~2 个社区或村。当抽样落实到社区或村时，对其辖区内的所有符合入选标准条件的居民全部纳入。于城区、近郊区和远郊区内各抽取样本数 20 000 人，抽样共计约 60 000 人。根据病史、体征和肺功能检查确诊哮喘患者，研究北京地区哮喘患病率和相关危险因素的流行病学分布特点。然后对所确诊的哮喘患者进一步行哮喘控制水平、疾病的认知和管理程度、哮喘对患者生活质量的影响等方面详细问卷的填写，以了解北京地区哮喘患者的控制、认知和管理水平。调查完毕后将所有调查问卷汇总并进行审核，对每份试卷进行编码和整理归档。最后将调查问卷及相应的入档号由专人双份录入、双向核对，以确保数据准确。

3. 统计分析：所有数据资料采用计算机 Epidata 3.1 软件录入和存储，以 SAS 9.2 软件包进行统计学处理。计量资料采用最大值、最小值、均数±标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）描述；计数资料以率、构成比、相对比及频数分布等表示。率的比较采用 χ^2 检验或趋势 χ^2 检验。样本均数间的比较采用单因素方差分析或非参数检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 入户调查共计 61 107 人, 回收有效调查问卷 57 647 份; 确诊哮喘患者 687 例, 其中男 296 例, 女 391 例; 北京地区哮喘总体患病率为 1.19% (687/57 647), 其中郊区人群患病率为 1.40% (269/19 179), 显著高于市区的 1.09% (418/38 468) ($\chi^2=10.850$, $P=0.001$); 女性患病率为 1.32% (391/29 700), 显著高于男性的 1.06% (296/27 947) ($\chi^2=8.098$, $P=0.004$)。不同年龄段人群哮喘患病率差异也有统计学意义 ($\chi^2=404.874$, $P<0.005$)。市区与郊区人群患病率分别较 2002 年增高了 1.12 倍和 2.26 倍。

2. 女性、主动吸烟史、肥胖、合并过敏性疾病、14 岁之前曾患有肺炎、气管/支气管炎、结核、过敏性鼻炎或湿疹、直系亲属患有哮喘和居住地为郊区可能是哮喘患病的危险因素。37.1% (255/687) 哮喘患者存在诱发或加重哮喘的危险因素, 常见的诱发因素依次为接触冷空气 (154/687)、气候变化 (141/687)、刺激性气体 (120/687)、感冒 (111/687)、劳累 (75/687)、运动 (67/687) 和情绪紧张或激动 (56/687) 和吸烟 (55/687)。

3. 本次调查共检出 687 名哮喘患者, 年龄平均 (60.7 ± 16.5) 岁, 哮喘病程平均 (20.8 ± 17.3) 年。哮喘患者中以高中以下文化程度者居多, 职业分布以工人和农民为主。本次调查研究首次确诊哮喘患者 198 例, 占全部哮喘患者的 28.8 %

(198/687)。北京地区哮喘患者自诉其哮喘发作或加重时最严重的三种症状依次为: 喘息 (383/687)、气急 (167/687) 和胸闷 (154/687); 常见症状依次为: 喘息 (557/687)、胸闷 (497/687)、咳嗽 (484/687)。哮喘患者有主动吸烟史者占 31.9% (219/687)。哮喘患者合并过敏性鼻炎者占 32.9%, 合并湿疹者占 9.3%, 合并过敏性眼结膜炎者占 5.5%, 合并胃食管反流性疾病者占 4.4%。

4. 本调查的哮喘控制测试评分显示, 北京地区 34.9% (240/687) 哮喘患者达到哮喘控制, 39.2% (269/687) 处于部分控制, 25.9% (178/687) 处于未控制。在过去 1 年中 21.3% (146/687) 患者因哮喘加重而看急诊, 14.0% (96/687) 因哮喘加重住院。患者对哮喘的炎症本质和哮喘治疗目标的正确认识率分别为 13.5%

(93/687) 和 15.1% (104/687)。哮喘患者规律使用吸入激素的比例仅 12.1% (83/687)。71.2% (489/687) 患者在最近 1 年中未做过肺功能检查, 12.3% (84/687) 患者拥有峰流速仪, 每日规律使用峰流速仪者仅占 1.5% (10/687)。46.6% (320/687) 患者因哮喘在娱乐、教育、生育和就业中受限, 甚至 3.6% (25/687) 想过自杀。

结论

1. 北京地区哮喘流行病学形势非常严峻, 市区和郊区患病率较十年前均有大幅增高, 其中女性高于男性, 郊区高于市区。不同年龄、职业、受教育程度人群间哮喘患病率均存在差异。

2. 影响北京地区哮喘发病的相关危险因素众多, 既包括宿主因素如遗传因素、

特应质、性别和肥胖，也包括主动吸烟史、儿时罹患肺炎、气管/支气管炎、结核类呼吸道感染性疾病、居住在郊区等环境因素。37.1%患者存在哮喘发作或加重的诱发因素，常见的诱发因素依次为接触冷空气、气候变化、刺激性气体、感冒、劳累、运动和情绪紧张或激动和吸烟。

3. 本次调查共检出 687 名哮喘患者，其中首次确诊哮喘患者 198 例，占此次全部确诊哮喘患者的 28.8 %。哮喘患者中以高中以下文化程度者居多，职业分布以工人和农民为主。北京地区哮喘患者自诉其哮喘发作或加重时最严重的三种症状依次为：喘息、气急和胸闷；常见症状依次为：喘息、胸闷和咳嗽。31.9%的哮喘患者有吸烟史。哮喘患者合并过敏性鼻炎者占 32.9%，合并湿疹者占 9.3%，合并过敏性眼结膜炎者占 5.5%，合并胃食管反流性疾病者占 4.4%。

4. 本调查的哮喘控制测试评分显示，北京地区 34.9%患者达到了哮喘控制，39.2%处于部分控制，25.9%处于未控制。哮喘患者的控制水平较前有所提高，但与GINA 指南所推荐的治疗目标尚存差距，急诊率和住院率仍处于较高水平。患者对疾病的认知和病情的自我监测程度仍然较低。哮喘控制不佳对患者日常活动和心理社会功能均造成了很大影响。应进一步加强哮喘患者的教育和管理，避免哮喘的致病因素和诱发因素、减少急性加重。指导患者长期规范化治疗从而提高患者生活质量、降低疾病负担。

关键词 哮喘；流行病学；患病率；危险因素；北京

An epidemiology survey on the prevalence and associated risk factors of asthma among the residents who aged more than 14 years in Beijing from 2010 to 2011

Candidate for Doctorate: Wang Wen-ya

Supervisor: Prof. Lin Jiang-tao

Department of Respiratory Diseases, China-Japan Friendship hospital,
Peking Union Medical College,
Beijing 10029, China

Abstract

Background

Bronchial asthma (asthma) is a chronic pulmonary disease in which many cells (eosinophils, mast cells, T lymphocytes, neutrophils, dendritic cells, airway epithelial cells) and cellular elements play an important role. The disorder of the airway is characterized by airway hyper responsiveness (AHR), airway inflammation, and airway remodeling. With the effect of industrialized and urbanization, climate change and environmental or ecology pollution, the prevalence rate and mortality of asthma are increasing year by year. Asthma is also a problem in China, with an estimated 20 million affected individuals. It not only reduces the quality life of individual but also brings the serious burden to the social economic and the family because of the great cost. Therefore, asthma has been the universal subject of prevention. Moreover, the factors that influence the risk of asthma are gradually changing with the ecology and lifestyle. So the epidemiology survey on prevalence and risk factors of asthma in different regions will make great significance on asthma prevention.

However, there is not much information on the epidemiological study of asthma in Beijing among the adults, especially lack of the effective prevention and treatment systems about it. The intervention measures and policy were not put into practice because of the deficiency of epidemiological survey data in Beijing. Then a comprehensive study was conducted to investigate the prevalence, risk factors, clinical feature, control level and reality of asthma. A collaboration of Beijing Health Bureau and China Asthma Alliance, provide an excellent platform to the epidemiological survey on prevalence rate

and the associated risk factors of asthma in Beijing area (Projects in the Capital medical development scientific research). A cross-sectional study was carried out in this study (February 2010 to August 2011) in Beijing residents among the people who aged more than 14 years. The multi-stage random cluster sampling methods was applied to obtain study subjects. In this report, the baseline data of the project was used. The author is one of the investigators of the project, responsible for coordination and inspection of the study field and data management and analysis.

Objective

1. To survey the prevalence rate and risk factors of bronchial asthma in Beijing area among the people who aged more than 14 years from 2010 to 2011.

2. To obtain the clinical feature of asthmatic patients in Beijing area such as clinical syndromes, combinations, triggers and so on.

3. To evaluate the current level of asthma control and their insights and self-management from asthmatics and then assess the impact on quality life of asthmatics.

Methods

1. Subjects: The people who aged more than 14 years in Beijing area were the target population of the study. And the objects were obtained by stratified cluster random sampling. The criterion of objects were as follow: (1) The age of the individual was more than 14 years, male or female; (2) People who had register of Beijing and lived here for no less than 2 years or those residents who had not registered of Beijing but lived here longer than 3 years.

2. Methods: From February 2010 to August 2011, a cross-sectional study was carried out in this study. The multi-stage random cluster sampling methods was applied to obtain study subjects. The 16 districts and 2 counties of Beijing were classified in to three categories as urban (Dongcheng, Xicheng, Xuanwu and Chongwen), suburb (Haidian, Chaoyang, Shijingshan and Fengtai) and outskirt (Tongzhou, Mentougou, Daxing, Fangshan, Changping, Shunyi, Huairou, Pinggu, Miyun and Yanqing). Steps 1, 2 districts or counties were randomly selected in each category. Step 2, in each of the 2 selected districts or counties, 1~2 towns or street offices were randomly sampled as the target towns or street offices. Step 3, in each of the 1~2 selected towns or street offices, 1~2 communities or villages were randomly sampled as the target communities or villages in each of the grade from grade 1 to grade 4. Steps 4, all of the residents in the selected communities or villages were sampled. Every districts or counties were sampled 20 000, and the total sample size was about 60 000.

Home visit completion of epidemiological questionnaires was conducted. And the asthmatics were diagnosed based upon case history, clinical signs and lung function test. Then the epidemiological status of Beijing area on prevalence and risk factors were investigated. Detailed epidemiology data on asthma control and reality was collected via face-to-face home visit interviews among the asthmatics so the control level and of asthma was investigated. All of the epidemiological questionnaires were collected and checked. Then they were coded and filed. At last, the questionnaires and their codes were input and checked by the professional person twice so that the data could correctly input.

3. Statistical Analysis: The version 3.1 of Epidata system was used for data entry and the data were analyzed using SAS 9.2 software package. The General social characteristics of all the participants were described. Minium, Maximum, Means and standard errors were calculated for measurement data. And prevalence rate, relative rate and constituent ratio were calculated for numeration data. Analysis of variance or nonparametric statistics were used to compare statistical differences of variables. Chis-square test or trend chi-square was used to compare statistical differences of prevalence rates. A 2-tailed P value less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

1. In total, sampling population was 61 107 and 57 647 questionnaires were valid actually. Of which 687 had asthma. Male asthmatics were 296 and female asthmatics were 391. The overall prevalence rate was 1.19% (687/57 647). The asthma prevalence rates in urban and suburb of Beijing area were 1.09% (418/38 468) and 1.40% (269/19 179) respectively and the prevalence rate of asthma in suburb area was significantly higher than that of urban area ($\chi^2=10.850$, $P=0.001$). The asthma prevalence rates in male and female were 1.06% (296/27 947) and 1.32% (391/29 700) respectively and the prevalence rate of asthma in female was much higher than that of male ($\chi^2= 8.098$, $P=0.004$). There was a significant difference among different age groups ($\chi^2=404.874$, $P<0.005$). The asthma prevalence rates in urban and suburb of Beijing area were highly increased by 1.12 and 2.26 times respectively than that of 2002.

2. The risk factors associated with asthma may be female, active smoking, obesity, combination of allergic rhinitis, diagnosis of pneumonia, bronchitis/bronchiolitis, tuberculosis, allergy rhinitis, eczema, and direct relatives diagnosed of asthma and living in the suburb. 255 asthmatics were attacked or aggravated by some triggers which accounted for 37.1% in all asthma patients. Patients-reported asthma triggers were exposure to cold air (154/687), climate change (141/687), irritant gas (120/687), catching a cold (111/687), tired (75/687), exercise (67/687), stress or nervous (56/687) and

smoking (55/687).

3. A total of 687 asthmatic patients were detected in this survey with a mean age of (60.7 ± 16.5) years and disease duration of (20.8 ± 17.3) years. 198 asthmatics were first diagnosed in this survey which accounted for 28.8% (198/687) in all asthma patients that were diagnosed in the survey. 15.0% (103/687) asthmatics were diagnosed as asthma when they were in their childhood before 14 years. The severe symptoms that the asthmatics self-reported when they episodes were wheeze (383/687), shortness of breath (167/687) and dyspnea (154/687). The predominant symptoms that the asthmatics self-reported were wheeze (557/687) followed by dyspnea (497/687) and cough (484/687). The smoking rate of asthmatic patients was 31.9% (219/687). The asthmatics who had a complication of allergic rhinitis, eczema, allergy conjunctivitis or GRED were accounted for 32.9%, 9.3%, 5.5% and 4.4% respectively.

4. In this study, according to the ACT test, 34.9% (240/687) of the asthmatics in Beijing area had complete control, 39.2% (269/687) had partially control and 25.9% (178/687) had poorly controlled asthma. In the past year, 21.3%(146/687) of patients reported emergency room visit at least one time within the past year due to asthma exacerbation and 14.0%(96/687) had been hospitalized because of sudden attacks. 13.5% (93/687) of the asthmatics knew that the intrinsic feature of asthma was inflammation and 5.1% (104/687) of the asthmatics understood the treatment goal of this disease. Only 12.1% (83/687) patients used inhaled corticosteroids regularly. 71.2% (489/687) asthmatics had never undergone a lung functional test in the past year. 12.3% (84/687) had a device for peak flow meter of their own but only 1.5% (10/687) monitored peak flow regularly. 46.6%(320/687) asthmatics reported that their activities including entertainment, learning, fertility and employment were limited due to asthma, Even 3.6%(25/687) had mind of suicide.

Conclusions

1. The prevalence rate of asthma in urban and suburb are highly increased than ten years ago and it posed urgent situation to us. The prevalence rate of asthma in suburb area was significantly higher than that of urban area and the prevalence rate of asthma in female was much higher than that of male. There are significant different prevalence rates between different ages, occupations and education level but There is no differences between Han and Non-Han race.

2. There are many kinds of associated risk factors of asthma. Host factors such as atopy, sex, obesity and environmental factors included history of smoking, respiratory tract infection disease in childhood included pneumonia, bronchitis/bronchiolitis,

tuberculosis and living in the suburb. 255 asthmatics were attacked or aggravated by some triggers which accounted for 37.1% in all asthma patients. Patients-reported asthma triggers were exposure to cold air, climate change irritant gas, catching a cold, tired, exercise, stress or nervous and smoking.

3. 687 asthmatics were detected and 198 asthmatics were first diagnosed in this survey which accounted for 28.8% in all asthma patients that were diagnosed in the survey. The severe symptoms that the asthmatics self-reported when they episodes were wheeze, shortness of breath and dyspnea The predominant symptoms that the asthmatics self-reported were wheeze followed by dyspnea and cough. The asthmatic patients who had history of smoking was accounted for 31.9%. The asthmatics who had a complication of allergic rhinitis, eczema, allergy conjunctivitis or GRED were accounted for 32.9%, 9.3%, 5.5% and 4.4% respectively.

4. In this study, 34.9% of the asthmatics in Beijing area had complete control, 39.2% had partially control and 25.9% had poorly controlled asthma. The level of asthma control in Beijing area has been improved greatly but it still falls down far below the GINA goals and there were also many times of emergency room visits and hospitalizations of asthmatics in Beijing area in the last year. The level of self-monitoring and insight about the disease among the asthmatics were very low. Activity limited, psychological and social functions were largely impacted by the disease because of the uncontrolled asthma. Therefore it is necessary to educate the asthmatics, guide the patients to the long-term management and standardized therapy and avoid the cause and the triggers of asthma. And then the times of exacerbations of asthma would be reduced and thus the life quality of asthmatics would be improved and the burden of this disease on society would be reduced.

【Key words】 Asthma; Epidemiology; Prevalence; Risk factors; Beijing

前 言

支气管哮喘（简称哮喘）是严重影响成人或儿童健康的最常见慢性呼吸系统疾病之一。据世界卫生组织估计，全球约有 3 亿人罹患哮喘，每年达 15 亿伤残调整寿命年（disability-adjusted life years, DALYs）与哮喘相关，占全球总死亡率的 1/250^[1]。哮喘所产生的直接和间接医疗费用造成了巨大个人和社会经济负担。因此积极防治哮喘是目前医学界所面临的共同课题。

九十年代初，在全球范围内共开展了两项大范围的关于哮喘患病率及其对患者影响的国际化调查研究。其中一项是针对成人的欧洲共同体呼吸健康调查（European Community Respiratory Health Survey, ECRHS）；另一项为面向儿童的国际儿童哮喘与变态反应性疾病研究（International Survey of Asthma Insights and Reality in Children, ISAAC）。而近年来开展的哮喘现状研究（Asthma Insights and Reality, AIR）不仅对美国^[2]、加拿大^[3]、西欧^[4]、亚太地区^[5]、日本^[6,7]、欧洲中东部^[8,9]、拉丁美洲^[10]、澳大利亚^[11]、土耳其^[12]、南非^[13]、阿拉伯^[14]等国家采用统一方法对哮喘患病率和疾病负担进行了调查，同时对患者哮喘控制水平进行了评估。研究发现哮喘患病率在各个国家和地区差别较大，儿童哮喘患病率为 3.3%~29%^[15,16]。成人哮喘患病率为 1.2%~25.5%^[17]。其中中国和印度尼西亚等亚洲东部地区患病率低于 2.5%，而英国、澳大利亚、巴西、加拿大的患病率高达 10%以上^[18]。

随着全球工业化进程不断加快、环境污染以及气候和生态环境的变化等因素的影响，全球性呼吸道疾病发生率提高较快。哮喘发病率亦有逐年增高的趋势。尽管近年来哮喘发病率的增加可能与人们对哮喘的认知和诊断程度的提高有关^[19]，哮喘的发病率和病死率在全世界范围内仍然呈惊人地速度逐年增加^[20]，据全球哮喘防治倡议（Global Initiative for asthma, GINA 指南）预计，2025 年全球哮喘患者将增加至 4 亿。并且被认为是丧失劳动能力、巨大医疗支出和可预防性死亡的主要原因之一。目前中国约有 2000 万人罹患哮喘，死亡率位居全球之首。哮喘已经成为危害人类生命健康的世界性公共卫生问题之一，引起了世界卫生组织（World Health Organization, WHO）、各国政府和临床医生的广泛关注，哮喘的防治已经成为国内外研究的一个重要课题。

哮喘是由多种细胞（如嗜酸粒细胞、肥大细胞、T 淋巴细胞、中性粒细胞、气道上皮细胞等）和细胞组分参与的一种以气道高反应、气道炎症和气道重塑为特征的慢性疾病。哮喘的发病是宿主因素和环境因素综合作用，其病因和发病机制迄今尚未完全阐明，它涉及机体免疫、行为与心理生活方式、卫生条件、气候、社会经

济和不同的遗传背景等因素。不同区域、民族和个体在疾病的易感性和抵抗性方面表现出一定的差异,所以对不同人群进行哮喘发病率及相关危险因素的研究是非常具有现实意义的。并且随着生活环境和人们生活方式的改变,哮喘的危险因素也在不断变化,因此对哮喘流行病学趋势进行分析,从而制定和实施适合本地哮喘防治和管理的策略,是有效控制哮喘、减少哮喘发病率和病死率、降低疾病负担的主要措施,也是目前哮喘防治的一个主要研究方向。

尽管哮喘至今尚无完全根治的办法,但以控制气道炎症为主的适当治疗通常可以使大多数哮喘患者病情得到控制^[21]。同时哮喘治疗是一个系统、长期和循序的过程,要求广大哮喘患者与医护人员长期密切配合,在治疗中过程做好病情自我监测并不断通过规律随访进行病情评估和方案调整。因此,长期规范化诊疗和哮喘患者的管理和教育在哮喘防治中具有重要作用。WHO 制定并推行 GINA 指南已 20 多年,但 AIR 等一系列调查研究发现:现实生活中仅少数病人取得了满意疗效^[22],哮喘患者达到哮喘完全控制比例为 3.0%~47.0%,规律吸入糖皮质激素治疗的患者比例为 5.5%~23.0%,而患者长期规律使用激素类抗炎药物的依从性不高,是治疗效果不理想的重要原因之一。尽管我国河北^[23]、北京^[24]、呼和浩特^[25]等部分省市和地区开展了哮喘控制现状的研究,为我国哮喘控制现状提供了初步信息,但研究人群多限于门诊患者。且目前全国大多数省市对自己所处地区的哮喘现状仍然心中无数。因此加强我国哮喘控制现状研究、建立健全长期随访和评估制度对提高我国哮喘控制水平、改善患者生活质量十分必要。

随着哮喘发病率的增加,哮喘患者在临床诊疗过程中产生的医疗费用、非医疗费用以及因反复发作或加重而丧失的工作日、学习日等社会资源损失也逐渐增多。因此有关哮喘的临床经济学研究也逐渐受到重视。2000 年美国用于哮喘的费用高达 127 亿美元,较 1990 年增加了 102%。而哮喘患者的年治疗花费中以住院和急诊费用最高。80%以上哮喘患者为轻中度,对工作收入影响不大,花费尚能承受;而不足 20%的中度以上患者由于反复发作、症状难以控制,需频繁急诊或住院,其产生的医疗费用占整个国家哮喘费用支出的绝大部分,同时造成学习工作能力下降、收入减少,生活质量亦明显降低^[1]。因此应加强哮喘临床经济学研究,通过对哮喘成本-效果、成本-效用和成本-效益的比较从而为患者选择最为经济有效的治疗方案,以提高患者治疗的依从性。合理地投入、分配和利用有限的卫生资源,指导临床医学行为产生最佳效果。

而北京地区哮喘患病率处在多高水平?其流行病学特点如何?目前尚不清楚。北京地区尚缺乏大样本高质量成人哮喘流行病学方面的调查研究,且未形成有效的哮喘防治体系。哮喘相关的流行病学数据不足,已成为北京地区哮喘防控的瓶颈,影响了相关卫生政策和干预措施的制定。因此开展北京地区哮喘患病情况及相关危险因素的流行病学调查十分必要。

“北京地区哮喘患病情况及相关危险因素的流行病学调查”是北京市卫生局首都医学发展科研基金项目，也是中国哮喘联盟开展的“全国哮喘患病情况及相关危险因素的流行病学调查”的一部分。该项目的目的为全面了解北京地区哮喘患病率和发病相关危险因素、哮喘患者的临床特征、控制水平以及疾病认知和管理等流行病学特点，因此我们借助于中国哮喘联盟和北京市卫生局所发起的北京地区哮喘患病情况及相关危险因素调查为良好平台，于2010年2月至2011年8月对北京地区开展了哮喘的流行病学调查。

本人是调查队伍的主要成员之一，负责研究基线资料的收集、现场调查和资料的整理归档和分析。本研究首先通过多阶整群随机抽样的横断面调查，对北京地区年龄14岁以上人群开展了哮喘患病率和相关危险因素的调查；然后对患病率调查中所确诊的哮喘患者进行哮喘详细问卷填写，以获得北京地区哮喘患者控制水平以及疾病的认知和管理程度，从而为北京地区推广哮喘规范化治疗的效果进行间接评估，为北京地区哮喘的预防和控制提供科学依据。本论文将分为三个部分来阐述，第一部分为2010—2011年北京地区14岁以上人群哮喘患病率调查；第二部分为北京地区哮喘相关危险因素的调查；第三部分为北京地区哮喘患者的临床特征、控制水平以及疾病认知和管理的情况。

正文

第一部分 2010—2011 年北京地区 14 岁以上 人群哮喘患病率调查

2010 年 2 月~2011 年 8 月,通过对北京地区 14 岁及以上人群进行多阶整群随机抽样的哮喘横断面调查,获得北京地区哮喘患病率的基线数据。本研究将改变北京地区缺乏成人哮喘基础流行病学研究的现状,为北京地区卫生政策及干预措施的制定提供重要的科学依据。

1 对象和方法

1.1 研究对象

1.1.1 目标人群

北京地区年龄 14 岁以上的全部常住居民作为研究的目标人群,以其中多阶整群随机抽样确定并符合入选标准的居民纳为研究对象。

1.1.2 入选标准

(1) 年龄 14 岁以上,性别不限;

(2) 具有北京市户籍且于北京连续居住 2 年以上或非北京市户籍于北京连续居住 3 年以上的北京市常住居民。

1.2 调查方法

1.2.1 样本量确定

对率作抽样调查时样本量计算公式为: $n = t^2 pq / d^2$ (其中 n 为样本量; p 为所估计总体阳性率; $q = 1 - p$; d 为容许误差)。 $t = 1.96$ 设 $\alpha = 0.05$, $u_\alpha \approx 2$, 容许误差 $d = p/10$, 带入公式为 $n = (u_\alpha)^2 pq / (10/p)^2 = 4pq / (100/p^2) = 400q/p$ 。按经验估计北京地区哮喘患病率为 1%~5%, 平均 1.5% 左右, 因此估计样本量 $n = 400q/p = 400 \times (1 - 0.015) / 0.015 \approx 26\ 300$ 人, 因用整群抽样方法调查, 扩大样本量 50%, 患病率以 1.5% 计算, 抽样样本量应为 $n = 26\ 300 + 26\ 300 \times 50\% = 39\ 450 \approx 40\ 000$ 人; 如以患病率 1.0% 估计, 抽样样本约 39 600 人, 整群抽样时应扩大样本量至 $59\ 400 \approx 60\ 000$ 人。考虑北京城区人户分离及应答率等影响, 决定抽样样本为 60 000 人。

1.2.2 多阶整群随机抽样

北京市行政区划共有 16 个区、2 个县,按照城区、近郊区及远郊区县分为 3 类。城区 4 个:东城、西城、宣武、崇文;近郊区 4 个:海淀、朝阳、石景山、丰台;远郊区县 10 个:通州、门头沟、大兴、房山、昌平、顺义、怀柔、平谷、密云区和延庆县。于城区、近郊区和远郊区内各抽取样本数 20 000 人。第一阶段,随机抽取城区或县:首先将北京地区的三类城区分别从 1 到 n 进行编号,放入三个贴有封条的盒子中,用抽签随机法进行抽签,在 3 个盒子内分别随机抽取 2 个城区或县,抽到的签不再放回盒子内,避免重复。第二阶段,随机抽取乡镇或下属街道办事处:按同样随机抽签的方法分别于所抽 2 个城区或县内随机抽取 1~2 个乡镇或下属街道办事处,第三阶段,随机抽取社区或村:分别于所抽 1~2 个乡镇或下属街道办事处内分别各抽取 1~2 个社区或村。当抽样落实到社区或村时,对其辖区内的所有符合入选标准条件的居民全部纳入。从崇文区、西城区、海淀区、朝阳区、怀柔区和通州区分别各抽样约 10 000 人,北京地区共计调查人数约 60 000 人。调查抽样流程见图 1。

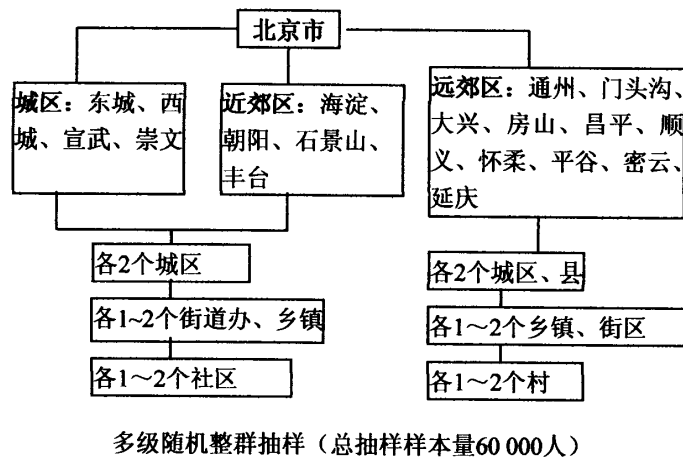


图 1 北京地区哮喘患病率及相关危险因素调查抽样流程

1.2.3 入户调查

参与调查的单位有:中日友好医院呼吸内科、北京大学人民医院呼吸内科、首都医科大学北京朝阳医院呼吸与危重症医学科、北京市怀柔区第一医院呼吸内科、首都医科大学潞河医院呼吸内科和首都医科大学附属北京天坛医院呼吸内科。首先通过户籍系统查询得到户籍人群名单,然后先与当地卫生部门有关领导和乡村干部进行沟通,了解当地的经济状况,年龄分布等,然后在当地村居委会或街道办事处人员的帮助和协同下核实了哪些人常住,同时也得到户籍不在本地的常住居民名

单。最后依据入选标准确定应调查人员名单。

采用统一定制的哮喘患病率及相关危险因素的流行病学调查问卷（附录 1）循花名册以入户访谈的方式收集数据，所有被调查者均签署了知情同意书（附录 2）。调查员均为医学专业人员，包括医科大学的研究生、三甲或基层社区医院及学校的医务人员。统一制定调查员培训守则（附录 3），经统一培训考核确保调查的一致性。统一调查程序和方法并对其进行监督和质量控制。培训合格的调查员在对调查户进行摸底调查后深入样本户按调查表的项目对该户符合入选标准的所有成员逐一询问调查，根据病史和哮喘筛查问卷将调查对象分为确诊哮喘者、可疑哮喘者和非哮喘者。

1.2.4 哮喘确诊或排除方法

疑似哮喘者均签署了进一步检查知情同意书（附录 4），由调查员向其发放中日友好医院哮喘免费检查卡。然后对由专业人员对疑似哮喘者行问诊、体检及肺功能检查等明确或除外哮喘诊断，明确哮喘诊断者归入确诊哮喘者统计，除外哮喘者归入非哮喘者统计。若第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比（ $FEV_1/Ped\%$ ）大于 70%，则行支气管激发试验（bronchial provocation test, BPT），如第 1 秒用力呼气容积（ FEV_1 ）或呼气流量峰值（Peak Expiratory Flow, PEF）下降 20% 以上，则为支气管激发试验阳性；若 $FEV_1/Ped\%$ 小于 70%，则行支气管舒张试验（bronchial dilation test, BDT），如改善率 $\geq 15\%$ 且绝对值增加超过 200ml，则为支气管舒张试验阳性。依据中华医学会呼吸病学分会哮喘学组《支气管哮喘防治指南》所定的哮喘诊断标准^[26]，肺功能检查结果满足：（1）支气管激发试验或运动激发试验阳性；（2）支气管舒张试验阳性；（3）PEF 日内或（2 周）变异率 $\geq 20\%$ 其中任何 1 条并可除外其他疾病引起的喘息、气急、胸闷和咳嗽者即确定为哮喘，否则排除哮喘，归为非哮喘组。以上均由中日友好医院呼吸内科专业人员采用统一的检查方法和判断标准进行，以保证诊断的可靠性和一致性。最后根据问卷和进一步检查的结果将全部调查人群确定为哮喘者或非哮喘者。入户调查流程见图 2。

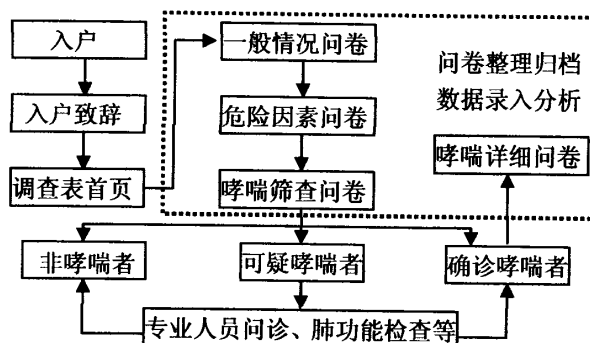


图 2 北京地区哮喘患病率及相关危险因素入户调查流程

1.2.5 数据录入

调查完后将所有调查问卷汇总并进行审核,将有效调查问卷分为哮喘组和非哮喘组,然后对每份试卷进行编码和归档。最后将调查问卷及相应入档号由专人进行双份录入、双向核对,以确保数据准确。

1.2.6 现场调查的质量控制

为保证调查的质量和顺利实施,对调查过程中的重要环节均进行了严格的质量控制,从而使调查获得的数据尽可能反映真实情况。质量控制贯穿了调查的全过程,包括调查方案的设计、抽样、调查人员培训、现场调查以及资料整理的质量控制。

1. 设计阶段

明确规定研究对象的入选标准;反复修改并完善调查问卷:在专家小组讨论和参考大量文献资料的基础上,形成问卷初稿,然后请流行病学专家审查修改,最后在小样本人群中进行预试验,根据与试验结果对问卷进行逐条分析,从内容和形式等方面进行了多次修改。

2. 随机误差的控制

按照横断面现况调查的方法计算样本量,以保证研究的样本量足够大;并按照随机化的原则进行样本抽取。

3. 调查阶段

选取工作认真负责,有一定专业知识背景的医务工作人员作为调查员。现场调查前,举办培训班,对调查员进行集中培训,使他们明确本次调查的目的意义,着重强调尊重客观实际的科学态度,对调查表的内容进行详细的解释,统一调查方法和标准,掌握调查指导用语及询问技巧,持合格证上岗;调查时及时进行检查,发现错填或漏项时立即返回重填。对可疑哮喘者进一步由专业人员进行问诊、肺功能测定以确诊或排除哮喘。

4. 问卷整理归档和录入阶段

数据录入前,首先对每份问卷进行核对;使用 Epidata 软件建立数据库时,对某些变量的取值范围、是否必须录入、问题的自动跳项和搜索功能均进行了预设置,以减少错误录入的可能性;同时对每份问卷进行双录入,录入后进行逻辑纠错。

1.3 统计学方法

所有数据资料采用计算机 Epidata 3.1 软件建立数据库,采用二次录入,进行核对,并进行逻辑纠错。发现有问题的数据,随即查对原始记录进行校正。以 SAS 9.2 软件包进行统计学处理。对调查人群进行基本特征的描述。计量资料采用最大值、最小值、均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述;计数资料以率、构成比、相对比及频数分布等表示。率的比较采用 χ^2 检验或趋势 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 调查对象基本情况

经过多阶整群随机抽样,北京市崇文区、西城区、海淀区、朝阳区、怀柔区和通州区6个区成为北京地区哮喘患病情况及相关危险因素流行病学调查的随机抽样的样本区域。入户调查共计611 07人,经三次上门仍无法调查的失访者1954人,失访率3.1%。回收有效调查问卷57 647份,问卷合格率为94.3%。其中男性27 947人(48.5%),女性29 700人(51.5%),男性的平均年龄为(47.7±18.0)岁,女性的平均年龄为(48.3±17.9)岁;调查总人群中主动吸烟史者占24.3%(14 008/57 647),男性人群中主动吸烟史者占45.8%(12 798/27 947),女性人群中主动吸烟史者占4.1%(1210/29 700),男性吸烟率显著高于女性($\chi^2=13623.881, P<0.001$);年龄最小15岁,最大104岁,平均(48.0±18.0)岁,将年龄(岁)以15~24, 25~34, 35~44, 45~54, 55~64和≥65进行分层,各年龄层频数分布如图3所示。身高148~210 cm,平均(165.4±9.5) cm;体重34.5~192.0 kg,平均(65.3±11.5) kg;体重指数(Body mass index, BMI=体重/身高²)平均(24.3±14.60) kg/m²;民族:汉族55 324人(96.0%),少数民族2323人(4.0%);职业:农民25 390人(44.0%),工人6563人(11.4%),职员7840人(13.6%),学生3994人(6.9%),干部3972人(6.9%),个体劳动者1672人(2.9%),军人或警察184人(0.3%),待业1395(2.4%),其他职业6637人(11.5%);文化程度:大专及以上学历12 953人(22.5%),高中12 861人(22.3%),初中19 940人(34.6%),小学8832人(15.3%),未受过教育者3061人(5.3%);医疗保障类型:合作医疗23 552人(40.9%),医疗保险19 210人(33.3%),公费5552人(9.6%),统筹为5425人(9.4%),自费2369人(4.1%),劳保144人(0.3%),其他医疗类型1378人(2.4%)(表1)。

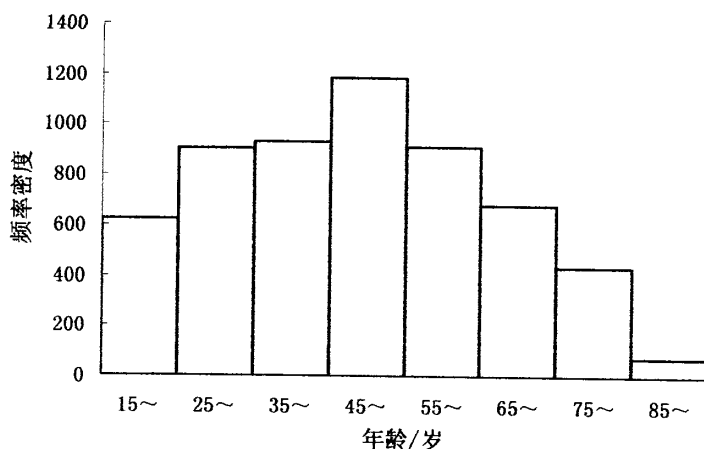


图3 调查对象各年龄层的频率分布

表 1 调查对象的社会人口学特征

		例数 (n)	构成比 (%)
性别	男	27 947	48.5
	女	29 700	51.5
年龄 (岁)	15~20	3199	5.7
	21~30	9516	16.5
	31~40	8545	15.1
	41~50	10 882	14.8
	51~60	10 883	18.9
	61~70	6875	11.9
	≥71	7747	13.4
民族	汉族	55 324	96.0
	其它民族	2323	4.0
职业	干部	3972	6.9
	职员	7840	13.6
	工人	6563	11.4
	学生	3994	6.9
	农民	25 390	44.0
	个体劳动者	1672	2.9
	军人或警察	184	0.3
	待业	1395	2.4
	其它	6637	11.5
受教育程度	未上学	3061	5.3
	小学	8832	15.3
	初中	19 940	34.6
	高中	12 861	22.3
	大专及以上	12 953	22.5
医疗保障	合作医疗	23 552	40.9
	医疗保险	19 210	33.3
	公费	5552	9.6
	统筹	5425	9.4
	自费	2369	4.1
	劳保	144	0.3
	其他	1378	2.4
主动吸烟史	有	14008	24.3
	无	43639	75.7

2.2 哮喘患病情况

2.2.1 市区与郊区哮喘患病率

北京地区 14 岁以上人群哮喘总体患病率为 1.19%，其中市区哮喘患病率为 1.09% (418/38 648)，郊区患病率为 1.40% (269/19179)。郊区哮喘患病率显著高于市区 ($\chi^2=10.850$, $P=0.001$)，其中郊区城市中，通州区哮喘患病率为 1.61%

(161/9995), 怀柔区哮喘患病率为 1.18% (108/9184), 通州区哮喘患病率显著高于怀柔 ($\chi^2=76.894, P<0.001$) (表 2)。

表 2 市区与郊区哮喘患病率比较

地区	调查人数	哮喘人数	患病率(%)	χ^2 值	P 值
市区	38 468	418	1.09		
郊区				10.850*	0.001*
怀柔	9184	108	1.18	76.894**	$P<0.001^{**}$
通州	9995	161	1.61		
合计	57 647	687	1.19		

注：将西城区、崇文区两个城区和朝阳区、海淀区两个近郊区均归为市区

*为市区与郊区哮喘患病率比较；**为怀柔与通州哮喘患病率比较

与 2002 年相比, 2010—2011 年北京地区的市区与郊区的哮喘患病率较十年前相比均有明显增高 ($\chi^2=27.845, P<0.001$; $\chi^2=30.044, P<0.001$), 尤其是郊区哮喘患病率较十年前增加了 2.3 倍。(表 3)。

表 3 哮喘患病率与 2002 年相比较

	调查人数	哮喘人数	患病率(%)	χ^2 值	P 值
市区					
2002	10 174	58	0.57	27.845	$P<0.001$
2011	38 648	418	1.09		
郊区					
2002	4712	20	0.42	30.044	$P<0.001$
2011	19 179	269	1.40		

2.2.2 不同年龄层哮喘累积患病率

北京地区不同年龄层人群之间哮喘患病率不同, 以年龄 ≥ 71 岁人群累积患病率最高为 3.09%, 61~70 (岁) 为 1.83%, 51~60 (岁) 为 1.48%, 41~50 (岁) 为 0.65%, 31~40 (岁) 为 0.50%, 21~30 (岁) 为 0.36%, 15~20 (岁) 为 0.41%。经 χ^2 检验不同年龄层人群之间哮喘患病率差异具有统计学意义 ($\chi^2=404.874, P<0.005$), 且随着年龄增长, 哮喘累积患病率大致呈逐渐增高的趋势。(表 4)

表 4 不同年龄层哮喘累积患病率比较

年龄分层(岁)	调查人数	哮喘人数	累积患病率(%)	χ^2 值	P 值
15~20	3199	13	0.41	404.874	0.000
21~30	9516	34	0.36		
31~40	8545	43	0.50		
41~50	10 882	71	0.65		
51~60	10 883	161	1.48		
61~70	6875	126	1.83		
≥ 71	7747	239	3.09		
合计	57 647	687	1.19		

北京市区 15~20（岁）、21~30（岁）和 31~40（岁）年龄层人群哮喘累积患病率高于郊区，而 41~50（岁）、51~60（岁）和≥71 岁各年龄层的市区人群哮喘累积患病率均低于郊区。（表 5 和图 4）。且经 χ^2 检验市区与郊区各年龄层哮喘累积患病率的差异均具有统计学意义（均 $P<0.05$ ）。

表 5 市区与郊区不同年龄层哮喘累积患病率

年龄分层 (岁)	市区			郊区		
	调查人数(n)	哮喘人数(n)	累积患病率 (%)	调查人数(n)	哮喘人数 (n)	累积患病率 (%)
15~20	1893	12	0.63	1306	1	0.08
21~30	6616	30	0.45	2900	4	0.14
31~40	5740	33	0.57	2805	10	0.36
41~50	7085	26	0.37	3797	45	1.19
51~60	6727	84	1.25	4156	77	1.85
61~70	4458	63	1.41	2417	63	2.61
≥71	5949	170	2.54	1798	69	3.84
合计	38 468	418	1.09	19 179	269	1.40

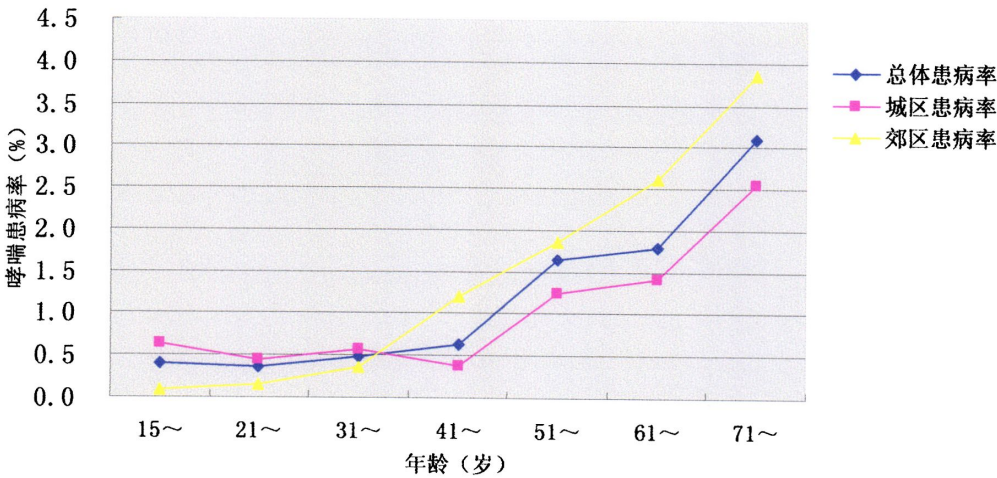


图 4 市区和郊区不同年龄层哮喘累积患病率

北京地区 15~20(岁)年龄层的男性哮喘累积患病率(0.54%)高于女性(0.26%);而 21 岁以上各年龄层的男性哮喘累积患病率均低于女性。（表 6 和图 5）。经 χ^2 检验 31~40（岁）、41~50（岁）和≥71 岁年龄组的女性哮喘患病率显著高于男性，差异具有统计学意义（均 $P<0.05$ ）。

表 6 男性与女性各年龄层哮喘累积患病率

年龄分层 (岁)	男性			女性		
	调查人数(n)	哮喘人数(n)	累积患病率 (%)	调查人数(n)	哮喘人数(n)	累积患病率 (%)
15~20	1677	9	0.54	1522	4	0.26
21~30	4642	15	0.32	4874	19	0.39
31~40	4150	12	0.29	4395	31	0.71
41~50	5379	26	0.48	5503	45	0.82
51~60	5223	67	1.28	5660	94	1.66
61~70	3186	54	1.69	3689	72	1.95
≥71	3690	113	3.06	4057	126	3.11
合计	27 947	296	1.06	29 700	391	1.32

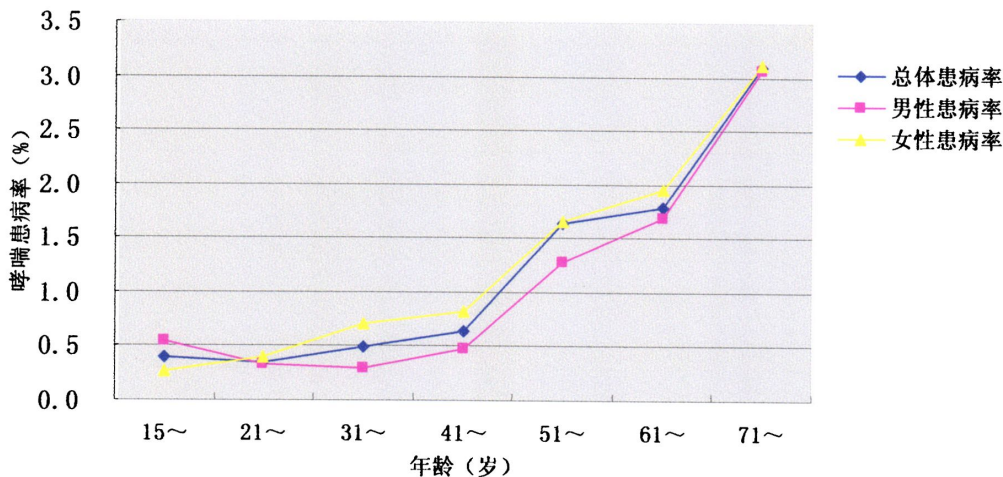


图 5 男性和女性不同年龄层哮喘累积患病率

2.2.3 不同性别、民族、职业、受教育程度人群哮喘患病率

北京地区不同性别的人群间哮喘患病率存在差异，女性哮喘患病率显著高于男性 ($\chi^2=8.098, P=0.004$)。汉族人群哮喘患病率为 1.17%，非汉族人群哮喘患病率为 1.59%，但经 χ^2 检验不同民族人群患病率差异无统计学意义 ($\chi^2=3.306, P=0.069$)。不同职业人群患病率差异具有统计学意义 ($\chi^2=112.046, P<0.001$)，其中个体劳动者的哮喘患病率最高为 2.72%，其次工人哮喘患病率为 2.04%。不同受教育程度人群患病率差异也具有统计学意义 ($\chi^2=169.826, P<0.001$)，以未受过教育的人群哮喘患病率最高为 3.14%，小学哮喘患病率为 1.88%，初中哮喘患病率为 0.87%，高中哮喘患病率为 0.78%，大专及以上受教育程度人群哮喘患病率为 1.17%。(表 7)。

表 7 不同性别、民族、职业和受教育程度哮喘患病率比较

	调查人数	哮喘人数	患病率 (%)	χ^2 值	P 值
性别				8.098	0.004
男	27 947	296	1.06		
女	29 700	391	1.32		
民族				3.306	0.069
汉族	55 324	650	1.17		
非汉族	12 323	37	1.59		
职业				112.046	0.000
干部	3972	58	1.46		
职员	7840	68	0.87		
工人	6563	134	2.04		
学生	3994	16	0.40		
农民	25 390	265	1.04		
个体劳动者	1672	5	0.30		
军人或警察	184	5	2.72		
待业	1395	16	1.15		
其他	6637	120	1.81		
受教育程度				169.826	0.000
未接受过教育	3061	96	3.14		
小学	8832	166	1.88		
初中	19 940	174	0.87		
高中	12 861	100	0.78		
大专及以上	12 953	151	1.17		

注：因少数民族的哮喘患者例数较少，将所有少数民族人群归为非汉族

3 讨论

3.1 调查对象的代表性以及数据的可靠性

本次调查是针对北京地区 14 岁以上人群以社区或村为单位进行抽样，而北京地区具有规范的户籍管理系统，行政区划定界限清楚，为本研究抽样调查提供了可靠的整群抽样划分依据，减少了无应答偏倚；采用了多阶整群随机抽样的方法，既保证了对重要因素的控制，也便于与同类型的结果进行比较。研究的总样本量为 57 647 人，满足此次研究的要求。调查所涉及的地域较广，组织工作难度较大。但由于调查设计较为周密，调查现场的实施以及资料整理归档的各环节均加以质量控制，人员培训到位，圆满地完成了调查工作。从调查质量的控制结果来看，本调查数据是可信的。

首先，选择了认真负责的医学专业人员，包括医科大学的研究生、三甲或基层社区医院的医务人员作为培训人员，对他们进行调查员守则、调查方法及技巧、问

卷的填写与编码等方面的培训，考试合格方可作为调查员，保证了调查的质量。其次，现场调查工作得到了北京市卫生局、首都多家医疗机构、各样本社区街道办事处和村委会的鼎力支持，大力做好入户调查前的宣传和发动工作，以取得了群众的理解和积极配合，防止无应答偏倚，确保本次调查顺利完成。为此，我们还专门成立督导组对调查过程进行了跟踪督导，并对问卷的填写情况进行严格检查，问卷应答情况较好，现场督导取得较好效果。另外，哮喘的诊断根据《支气管哮喘患者防治指南》标准，采用了问卷调查和对可疑患者进一步行肺功能测定和专业人员问诊相结合的诊断方法，结果较真实可靠。

3.2 北京地区哮喘患病率情况

本次调查显示，北京地区 14 岁以上人群哮喘患病率 1.19%，高于广东及河南省^[27]，低于辽宁省、上海市及欧美国家^[28-30]。以此患病率估算北京地区 14 岁以上哮喘者约 20 万，每年医疗总费用约为 6 亿元人民币（按中度哮喘治疗费用 3000 元人民币/年估算），尚未计入因病误工、误学等造成的损失。因此应引起政府及相关卫生部门的高度重视，加强哮喘的早期诊断和防治。北京地区哮喘患病率较 2002 年显著增高^[31]。

郊区哮喘患病率显著高于市区，这与河南、辽宁、山东、银川等地调查结果相似^[27,28]。其原因可能与郊区兴建的大型工厂较多，包括造纸厂、水泥厂、化工厂、装饰材料公司等，而许多工厂附近的居民就是这些工厂的工人，他们接触的致敏物、工业烟雾如 SO_2 以及光化学烟雾如臭氧和氮氧化合物等较多^[32]。这些化合物达到一定浓度后可诱发支气管收缩，增高气道反应性并增强机体的过敏反应。而市区机关单位和高等院校较多，居民的生活环境也相对较好。此外，农村人群任何年龄段吸烟率均高于市区^[33]，而吸烟可能是哮喘发生的危险因素^[34,35]；农村采用木材、煤炭等生物燃料造成室内空气污染也相对较多，且农村植物生长和宠物饲养均较多，蒿草、豚草、葎草、花粉及猫毛、狗毛、鸟类羽毛等过敏因素均可诱发哮喘。通州区哮喘患病率高于怀柔区，这可能与通州区拥有密集公路网和多家烟草厂，污染物排放量大且扩散不利，而怀柔区 97.0% 的面积为首都饮用水源保护区，大力发展无污染的环保型工业有关。

此次调查显示，女性哮喘患病率显著高于男性，与大多成人哮喘患病率调查结果一致^[36-38]，女性一生患哮喘的可能性约高于男性 10.5%。这可能与男女激素分泌不同以及女性在家务劳动中有更多接触尘螨、煤烟、油烟、动物毛屑等变应原的机会有关。最近 Takeda 等在动物试验中发现，采用同样的哮喘模型制备方法，雌性小鼠的气道重塑比雄性小鼠更明显，血清 IgE 及支气管肺泡灌洗液中 Th2 型炎症因子的水平较雄性小鼠明显增高^[39]。

本研究显示哮喘可发生于各年龄组， ≥ 71 岁年龄段哮喘累积患病率最高。与之

前的文献报道一致^[40-42]。这与哮喘为慢性疾病，患病率随着年龄增长呈累积增长有关。此外，有报道哮喘在儿童及>54岁成人中发病率最高^[12]，发病率随年龄增长呈U型曲线分布。故推测老年人群哮喘患病率高可能与该年龄段新发病例较多亦有关。最近一项大规模哮喘流行病学研究结果发现：年龄≥55岁的哮喘患者与17~54岁的哮喘患者相比，其维生素D明显缺乏、肺功能较差，住院率和病死率均较高^[43]。因此老年哮喘患者的诊疗应给予十分重视。

本研究提示北京地区不同民族哮喘患病率无明显差异。不同受教育程度人群哮喘患病率不同可能与其社会经济状况、医疗卫生条件差异有关。研究显示低社会经济状态与哮喘发病风险增加相关，体力劳动者中尤为明显^[44]；23.3%的患者自诉其哮喘发作和加重与职业环境有关，据美国胸科学会（ATS）估计目前美国15%成人哮喘是由于职业因子造成的^[45]，因此，应通过更多地渠道了解和确定职业相关危险因素，做好三级预防，加强劳动者防护的行业监管^[46-47]。

3.3 研究的不足与展望

本研究系统全面地了解北京地区14岁以上人群哮喘患病情况。联合首都多家医疗机构开展、协调攻关，调查样本量较大，抽样具有代表性，是国内迄今为止规模较大的成人哮喘流行病学研究。采用了调查问卷以及对可疑哮喘患者进一步行肺功能检查和专业人员问诊相结合的方式来确诊哮喘罹患率，研究结果有效揭示了北京地区哮喘的分布情况。但由于首次开展大规模的流行病学调查经验欠丰、历时较长。但有关结果仍可作为北京地区制订相关的防治政策提供基线资料和科学依据，对全国哮喘的预防和控制也具有重要的参考价值。

4 小结

北京地区哮喘流行病学形势非常严峻，市区和郊区患病率较十年前均大幅增高。2010—2011年北京地区14岁以上人群哮喘总体患病率为1.19%。郊区显著高于市区，女性患病率高于男性。不同年龄、职业、受教育程度人群间哮喘患病率均存在差异。

第二部分 北京地区哮喘发病相关危险因素的调查

哮喘的发病是宿主因素和环境因素综合作用的结果，随着人们环境和生活方式的改变，哮喘的危险因素也在不断变化。因此对不同人群进行哮喘发病相关危险因素的调查研究，从而制定和实施适合本地哮喘防治和管理的策略，是非常具有现实意义的。也是有效控制哮喘、减少哮喘发病率和病死率、降低疾病负担的主要措施。本研究为了解目前北京地区哮喘发病相关危险因素的分布特点，对北京地区 14 岁以上人群哮喘患病率调查中所纳入的研究对象开展了哮喘发病相关危险因素的问卷调查。为以后北京地区进行深入的哮喘病因学研究提供重要的科学依据，对于指导患者有效控制哮喘也具有重要价值。

1 对象和方法

1.1 对象

以北京地区 14 岁以上人群为研究的目标人群，经多阶段整群随机抽样并符合入选标准的居民作为研究对象，具体的纳入标准详见第一部分。

1.2 研究方法

1.2.1 调查问卷

调查问卷主要内容包括：哮喘发病相关的危险因素和哮喘发作或加重的诱发因素。（附录 1）

1. 哮喘发病相关的危险因素

个人相关危险因素：性别、是否母乳喂养、吸烟史（主动吸烟史或被动吸烟史）、体重指数（BMI）、是否合并过敏性疾病、居住地为市区或郊区；儿童时期（14 岁之前）罹患疾病相关的危险因素：肺炎、气管/支气管炎、过敏性鼻炎、结核、湿疹、肠道寄生虫病、毛细支气管炎、百日咳；直系亲属患病情况相关的危险因素：哮喘、过敏性鼻炎、过敏性眼结膜炎、湿疹、慢性支气管炎、COPD、花粉症和过敏性肺炎。

2. 哮喘发作或加重的常见诱发因素

吸烟、饮酒、感冒、（女性）月经、劳累、情绪激动或紧张、气候变化、接触冷空气、刺激性气体（油烟、煤烟、遇到新家具气味、房屋装修等）、运动（跑步、室内游泳、登山等）、服用药物（阿斯匹林、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑

制剂 (angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)、解热镇痛剂等)、接触动物、进食水产品 (鱼、虾、蟹、贝)、接触去污剂、杀虫剂、塑料、燃料、油漆、接触或吸入灰尘或面粉等其他。

1.2.2 调查方法

采用统一定制的问卷对所确诊的哮喘患者进行入户访谈式调查,由经过统一培训的调查员发放调查问卷并详细说明填写注意事项。具体调查流程详见第一部分。

1.2.3 数据录入 同第一部分。

1.2.4 现场调查的质量控制 同第一部分。

1.3 统计学方法

危险因素分析采用单因素 Logistic 回归分析,其他同第一部分。

2 结果

2.1 哮喘患病相关危险因素的分布

2.1.1 个人相关危险因素的分布

1. 性别

以女性为对照,男性组患有哮喘的风险是对照组的 1.003 倍 ($P=0.004$)。

2. 体重指数 (BMI)

将 BMI(kg/m²) 按照 <24 , $\geq 24-28$ 和 >28 进行分层,将调查对象分为健康体重 (BMI <24 kg/m²)、超重 (BMI $\geq 24-28$ kg/m²) 和肥胖人群 (BMI >28 kg/m²),其中肥胖人群哮喘患病率明显高于健康体重者 ($\chi^2=22.889$, $P<0.001$)。且随着 BMI 升高,哮喘患病率呈逐渐增加的趋势 (趋势 $\chi^2=16.938$, $P<0.001$)。以健康体重者为对照组,超重人群患哮喘的风险是对照组的 1.001 倍,肥胖人群患哮喘的风险是对照组的 1.007 倍。

3. 吸烟史

以无主动吸烟史为对照,有主动吸烟史组患有哮喘的风险是对照组的 1.567 倍 ($P<0.001$);以无被动吸烟史为对照,有被动吸烟史组患有哮喘的风险是对照组的 1.341 倍,但差异无统计意义 ($P=0.064$)。

4. 母乳喂养

以非母乳喂养为对照,母乳喂养组患有哮喘的风险是对照组的 0.060 倍,但无统计学意义 ($P=0.060$)。

5. 合并过敏性疾病

以无过敏性疾病为对照,合并过敏性疾病组患有哮喘的风险是对照组的 1.582 倍 ($P<0.001$)。

6. 城郊差异

以郊区为对照,市区患哮喘的风险是对照组的 0.001 倍 ($P<0.001$)。(表 8)。

综上，女性、肥胖、主动吸烟史、合并过敏性疾病和居住在郊区可能是哮喘患病相关的危险因素（均 $P<0.05$ ）。

表 8 个人相关的哮喘患病相关危险因素的分布情况

因素	调查 人数(n)	哮喘 人数(n)	患病率 (%)	χ^2 值	P 值	OR 值(95%CI)
性别						
女	29 700	391	1.32	8.098	0.004	1.003(1.001~1.004)
男	27 947	296	1.06			
体重指数(kg/m ²)						
<24	32 146	348	1.09	22.889	0.000	
≥24-28	19 282	227	1.18			1.001(.0999~1.003)
>28	6219	112	1.80			1.007(1.004~1.011)
主动吸烟史						
有	13 320	219	1.64	30.109	0.000	1.567(1.333~1.841)
无	44 327	468	1.06			
被动吸烟史						
有	2745	43	1.57	3.437	0.064	1.341(0.982~1.830)
无	54 902	644	1.17			
母乳喂养						
是	29 716	555	1.87	3.524	0.060	0.750(0.555~1.014)
否	1899	47	2.47			
合并过敏性疾病						
是	12 065	299	2.48	31.549	0.000	1.582(1.346~1.858)
否	19 224	304	1.58			
居住地						
郊区	19 179	269	1.40	10.850	0.001	1.003(1.001~1.005)
市区	38 468	418	1.09			

2.1.2 儿童时期罹患疾病的相关危险因素分布

1. 肺炎

以儿童时期（14 岁之前）未罹患肺炎为对照组，儿童时期罹患肺炎组患有哮喘的风险是对照组的 1.920 倍（ $P=0.001$ ）。

2. 气管/支气管炎

以儿童时期未罹患气管/支气管炎为对照组，儿童时期罹患气管/支气管炎组患有哮喘的风险是对照组的 4.660 倍（ $P<0.001$ ）。

3. 肺结核

以儿童时期未罹患肺结核为对照组，儿童时期罹患肺结核组患有哮喘的风险是对照组的 3.548 倍（ $P<0.001$ ）。

4. 过敏性鼻炎

以儿童时期未罹患过敏性鼻炎为对照组，儿童时期罹患过敏性鼻炎组患有哮喘

的风险是对照组的 3.714 倍 ($P<0.001$)。

5. 湿疹

以儿童时期未罹患过湿疹为对照组，儿童时期罹患湿疹组患有哮喘的风险是对照组的 3.185 倍 ($P<0.001$)。

6. 肠道寄生虫病

以儿童时期未罹患过肠道寄生虫病为对照组，儿童时期罹患肠道寄生虫病组患有哮喘的风险是对照组的 0.752 倍，但差异无统计学意义 ($P=0.154$)。

7. 毛细支气管炎

以儿童时期未罹患毛细支气管炎为对照组，儿童时期罹患毛细支气管炎组患哮喘的风险是对照组的 2.217 倍，但差异无统计学意义 ($P=0.115$)。

8. 百日咳

以儿童时期未罹患百日咳为对照组，儿童时期罹患百日咳组患有哮喘的风险是对照组的 1.920 倍，但差异无统计学意义 ($P=0.077$)。(表 9)

表 9 儿童时期罹患疾病的哮喘患病相关危险因素的分布情况

儿童时期患病	调查 人数(n)	哮喘 人数(n)	患病率 (%)	χ^2 值	P 值	OR 值(95%CI)
肺炎						
是	832	32	3.85	11.013	0.001	1.920(1.297~2.840)
否	6712	137	2.04			
气管/支气管炎						
是	739	56	7.58	103.473	0.000	4.660(3.358~6.466)
否	6824	118	1.73			
过敏性鼻炎						
是	467	33	7.06	49.586	0.000	3.714(2.512~5.489)
否	7127	143	2.01			
结核						
是	134	10	7.46	15.989	0.000	3.548(1.830~6.882)
否	7304	159	2.18			
湿疹						
是	257	17	6.61	21.535	0.000	3.185(1.901~5.338)
否	7309	159	2.18			
肠道寄生虫病						
是	1688	31	1.84	2.036	0.154	0.752(0.509~1.114)
否	5936	144	2.43			
毛细支气管炎						
是	83	4	4.82	2.486	0.115	2.217(0.803~6.126)
否	7436	166	2.23			
百日咳						
是	161	7	4.35	3.120	0.077	1.981(0.914~4.290)
否	7399	166	2.24			

综上，儿童时期（14 岁之前）罹患肺炎、气管/支气管炎、肺结核或者曾确诊患有过敏性鼻炎或湿疹类变应性疾病可能是北京地区 14 岁以上人群哮喘患病相关的危险因素（均 $P<0.05$ ）。而儿时曾确诊患有肠道寄生虫病、毛细支气管炎或百日咳可能不是北京地区 14 岁以上人群的哮喘患病相关的危险因素（均 $P>0.05$ ）。

2.1.3 直系亲属患病相关危险因素分布

直系亲属中患有哮喘可能是北京地区 14 岁以上人群哮喘患病的相关危险因素。哮喘患者中其直系亲属患有哮喘者占 38.4%（264/687）。以直系亲属中无哮喘为对照组，直系亲属中患有哮喘组患有哮喘的风险是对照组的 5.234 倍（ $P<0.001$ ）。而直系亲属中患有过敏性鼻炎、过敏性眼结膜炎、湿疹、慢性支气管炎、COPD、花粉症和过敏性肺炎可能不是北京地区 14 岁以上人群哮喘患病相关的危险因素（均 $P>0.05$ ）。（表 10）

表 10 直系亲属患病的哮喘患病相关危险因素的分布情况

直系亲属患病	调查 人数(n)	哮喘 人数(n)	患病率 (%)	χ^2 值	P 值	OR 值(95%CI)
哮喘						
是	1010	103	1.02	114.186	0.000	5.234(3.747~7.310)
否	2637	56	0.21			
过敏性鼻炎						
是	678	33	4.87	0.374	0.541	1.130(0.764~1.671)
否	2978	129	4.33			
过敏性眼结膜炎						
是	159	2	1.26	0.919	0.338	0.508(0.124~2.083)
否	3349	84	2.51			
湿疹						
是	299	11	3.68	0.605	0.562	0.781(0.419~1.457)
否	3304	154	4.66			
慢性支气管炎						
是	1294	59	4.56	0.084	0.772	1.050(0.755~1.460)
否	2275	99	4.35			
COPD						
是	261	15	5.75	1.080	0.299	1.336(0.772~2.312)
否	3162	138	4.36			
花粉症						
是	149	9	6.04	0.916	0.338	1.401(0.700~2.803)
否	3419	150	4.39			
过敏性肺炎						
是	35	0	0.00	1.643	0.404	
否	3545	159	4.49			

注：直系亲属：指与被调查者本人有直系血缘关系的人，包括父母、兄弟、姐妹、祖父母、外祖父母、叔伯、舅父、姑妈、姨妈。而不包括养父母、继父母及配偶方的父母、兄弟、姐妹、祖父母等。

2.2 哮喘发作或加重的常见诱发因素

37.1% (255/687) 哮喘患者存在明确的哮喘发作或加重的诱发因素。北京地区哮喘患者哮喘发作或加重的常见诱发因素依次为：接触冷空气 (154/687)、气候变化 (141/687)、油烟煤烟等刺激性气体 (120/687)、感冒 (111/687)、劳累 (75/687)、跑步登山等运动 (67/687)、情绪紧张或激动 (56/687)、吸烟 (55/687)、油漆 (51/687)、屋尘 (51/687)、杀虫剂 (50/687)、接触或吸入灰尘 (46/687)、新家具气味 (46/687)、房屋装修 (40/687)、接触去污剂 (24/687)、进食鱼虾蟹贝等水产品 (17/687)、饮酒 (17/687)、染料 (16/687)、服用阿司匹林或解热镇痛剂等药物 (12/687)、塑料 (12/687)、接触猫狗等动物 (8/687)、面粉 (7/687)、(女性) 月经 (3/687)、花粉等其他 (11/687)。(图 6)

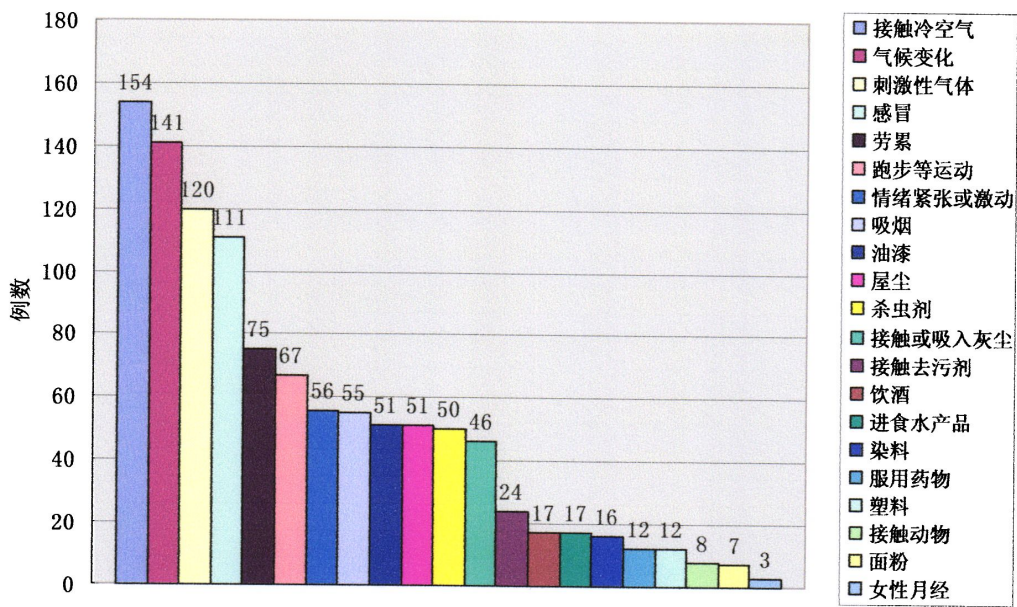


图 6 哮喘发作或加重的常见诱发因素

3 讨论

3.1 北京地区哮喘发病相关的危险因素

3.1.1 宿主因素

1. 遗传因素和特应质

本调查发现直系亲属中患有哮喘的人群其发生哮喘的风险是无哮喘家族史人群的5.23倍，14岁之前曾被确诊患有过敏性鼻炎或湿疹的人群哮喘患病率明显高于对照组。提示遗传因素和特应质在哮喘的发病中起着重要作用。目前许多的研究资料已证实，哮喘具有家族聚集性，哮喘患者的后代与非哮喘患者后代相比，哮喘患

病率及其相关的哮喘表型明显增加。而过敏性疾病将使哮喘患病危险性增加30%。遗传因素和特应质在哮喘发生中起着重要作用,约占48~79%不等^[48]。这些遗传性特征不仅是哮喘发病的危险因素,而且可能还将决定哮喘的治疗效果。最近瑞士的一项有关成人的大规模流行病学调查也显示湿疹、过敏性鼻炎和哮喘三种疾病常同时发生,且吸烟可增加疾病的发生率^[49]。但也有研究发现,哮喘和特应质可能独立遗传^[50]。

2. 肥胖

肥胖可能是哮喘发生的危险因素,本研究发现随着BMI升高,哮喘患病率呈线性增长的趋势。Visness等^[51]在儿童中的研究也发现超重与高哮喘患病率相关,特别是在那些不伴有其它变应性疾病的人群中这种相关性更加显著患者。无论男性女性,超重或肥胖均增加哮喘的风险,且BMI越高哮喘发生风险越大^[52,53]。肥胖可能还与哮喘患者对激素治疗反应性差和急性加重频率高有关^[54]。同时腹型肥胖可能也是哮喘发生的独立危险因素。研究显示即使拥有正常体重的女性,大腰围也与哮喘患病率增加有关^[55];腹部多脂症的老年人其哮喘患病率明显增高^[56]。故肥胖尤其是腹型肥胖可能与哮喘患病率相关。此外,Sherriff等^[57]发现幼儿长期看电视可能参与儿童时期哮喘的发生,考虑可能与儿童过长时间的观看电视节目所导致的肥胖有关。而预防肥胖症的发生,高纤维素、低热量的饮食结构能否降低哮喘的发病率^[58],目前关于这方面的前瞻性研究证据较少^[59],也应该是我们以后继续关注的问题。

3.1.2 环境因素

1. 儿童时期呼吸道感染

本调查结果发现儿时(14岁之前)确诊患有呼吸道感染性疾病如肺炎、气管或支气管炎或肺结核可能是哮喘发生的危险因素。国内外多项流行病学研究结果证实婴儿期呼吸道合胞病毒(RSV)或鼻病毒等所导的下呼吸道感染是哮喘发生的危险因素,同时哮喘患者的急性加重85%与病毒感染有关^[60]。但其具体机制目前尚未完全阐明,可能与感染引起气道末梢感觉神经炎症、刺激过度释放缓激肽、合成肽等参与气道过敏反应有关。Kim等^[61]在副流感病毒I型感染后的小鼠身上发现了慢性杯状细胞化生和气道高反应性。因此积极控制儿童时期的呼吸道感染有望减少哮喘患病机率。但有研究证据表明婴幼儿早期某些特定病原菌的呼吸道感染包括麻疹、甚至是RSV,可能会减少哮喘发生。

2. 母乳喂养

母乳喂养是否在哮喘的发病中起保护性作用目前尚存争议。本调查结果未发现母乳喂养对北京地区哮喘发生的保护作用。Sears等研究表明,母乳喂养不能预防哮喘,甚至可能增加晚期哮喘的发生率。但同时也有很多研究表明母乳中含有多种保护性抗体、抗炎因子等,母乳喂养能够通过减少异种食物蛋白的摄入、调节胃肠道菌群,减少和降低特异性变态反应,从而降低儿童哮喘的发生率。

3. 吸烟

本调查发现北京地区有主动吸烟史的人群哮喘患病率明显高于无主动吸烟史的人群,吸烟可能是哮喘发生的危险因素之一。香烟烟雾中有4500种化合物和污染物,其中包括可吸入颗粒物、多环碳氢化合物、一氧化碳、二氧化碳、一氧化氮、二氧化氮、尼古丁和丙烯醛等。吸烟可增加男性及女性患哮喘的风险,且丈夫吸烟的女性烟民患哮喘的风险更高^[62]。吸烟还可以增加与某些职业性致敏物质接触的工人患职业性哮喘的危险^[63]。被动吸烟也使儿童和青年人群哮喘和喘息发生率增加20%以上,因此减少父母吸烟是预防儿童哮喘的重要措施^[64]。妊娠妇女被动暴露于香烟烟雾与其子女发生哮喘和过敏相关性症状呈显著正相关^[65]。此外,烟草烟雾可增加哮喘的严重性,加速哮喘患者肺功能损害的程度;降低患者对吸入激素治疗的反应性、降低了哮喘控制的可能性^[66]。研究发现吸烟的哮喘患者其哮喘生活质量评分和情绪评分明显低于非吸烟的哮喘者^[67]。

3.2 哮喘发作或加重的常见诱发因素

本次调查发现北京地区哮喘患者哮喘发作或加重时的常见诱发因素依次为:接触冷空气、气候变化、油烟煤烟等刺激性气体、感冒、劳累、跑步登山等运动、情绪紧张或激动、吸烟、屋尘、油漆、杀虫剂、接触或吸入灰尘、新家具气味、房屋装修、接触去污剂、进食鱼虾蟹贝等水产品、饮酒、染料、服用阿司匹林或解热镇痛剂等药物、塑料、接触猫狗等动物、面粉、(女性)月经、花粉等。

1. 接触冷空气与气候变化

其中接触冷空气与气候变化为北京地区患者最常见的发作或加重的诱因。由于许多哮喘患者的气道呈高反应性,因此对气候变化非常敏感,影响哮喘的气候因素包括气压、气温、风力和风级、湿度、降水量等^[68]。低气压往往使患者感到胸闷、憋气,可能与空气中的花粉、灰尘及真菌孢子沉积于近地面空气层,增加患者吸入的机会有关。气压突然降低还可使气道粘膜小血管充血渗出、管腔分泌物增多、支气管痉挛狭窄而加重哮喘;而气温低或接触冷空气可作为一种刺激因子使人的神经、内分泌、体液酸碱度、离子平衡失调而诱发哮喘;风力较强可增强气道阻力和气道刺激,对患者也极为不利;潮湿的空气和环境有利于真菌繁殖,增加了吸入气中过敏原的密度,也常诱发或加重哮喘。

2. 上呼吸道感染

感冒(上呼吸道感染)虽然一般不作为特异性因子激发哮喘发作,但病毒、细菌、支原体等各种类型的呼吸道感染往往诱发或加重哮喘发作^[69]。尤其病毒感染与哮喘的发作之间确实有着密切关系,病毒可作为致敏原,通过机体T细胞、B细胞的一系列反应,继而刺激浆细胞产生特异性IgE。特异性IgE与肥大细胞上的IgE受体结合,长期停留在呼吸道黏膜的肥大细胞上。当相同病毒再次侵入机体时,即可产生过敏变态反应,损伤呼吸道上皮,增加了炎症介质的趋化和释放,降低了支气管壁

受体的功能,增加胆碱能神经敏感性,同时气道分泌物的增多也可加重哮喘的气道狭窄。哮喘可能会影响呼吸道对病毒感染的反应性,而呼吸道感染可以影响哮喘的发生和发展,呼吸道感染与哮喘发生发展的复杂关系仍有待进一步研究。

3. 运动

运动所诱发的支气管收缩在哮喘患者中很普遍,约 50%~80%哮喘患者在运动 6~10min 后出现喘息、胸闷、咳嗽,称为运动诱发性哮喘(Exercise induced asthma, EIA)跑步、登山等运动尤其容易促使轻度或稳定期哮喘发作。可能是由于运动刺激肥大细胞释放组胺、白三烯等引起支气管平滑肌收缩,导致支气管腔急性短暂性狭窄所致。另外也有学者认为运动后支气管黏膜水分蒸发所导致黏膜渗透压增高是 EIA 形成的主要原因。但也有研究表明经适度的运动锻炼后,哮喘患者的运动耐量是可以提高的。

4. 精神因素

本调查发现情绪紧张或激动所致的精神和心理因素也是哮喘发病的危险因素之一。但这一因素常常被医务人员所忽视。哮喘是一种身心疾病,一方面哮喘疾病可以使患者的心理功能受到严重影响,而心理功能障碍又反过来促发或加重哮喘症状,形成恶性循环。有研究发现精神状态欠佳者,较心理健康者近期发生哮喘的机率明显增高,且哮喘发作与精神状态之间呈明显的“剂量效应”^[70]。精神因素诱发哮喘的确切机制目前还不清楚,认为在可接受大量感觉刺激的人脑海马回部位,可能存在于基因有关的异常有关。此外情绪波动或疼痛可导致过度通气与低碳酸血症,诱发电道收缩与痉挛。因此在哮喘的临床诊治中,应当特别注意对患者的心理疏导和沟通,减少负性应急事件对哮喘发作的风险、增强患者达到哮喘控制的信心。

5. 饮食

本调查还发现进食鱼、虾、蟹、蟹、贝等水产品也会诱发哮喘发作,可能与部分哮喘患者对蛋白质过敏有关。对食物过敏的患者中哮喘发生率为 6.8%~17.0%,大多属于 I 型变态反应,临床上可见哮喘患者常伴有口角溃疡或伴有腹痛腹泻等消化道症状。某些药物也可诱发哮喘发作或加重,其中最常见的为阿司匹林类解热镇痛抗炎剂所引起的阿司匹林性哮喘(aspirin induced asthma, AIA),在哮喘人群中的发生率约为 2%,且这部分患者中约半数合并鼻息肉和鼻窦炎,称阿司匹林性哮喘综合征。阿司匹林可引起前列腺素合成受阻,而花生四烯酸生成的白三烯以及其他脂氧酶代谢产物增多,支气管收缩物质增多,导致气道痉挛,诱发哮喘发生。其他常见的致敏药物还有 β 受体阻滞剂、可卡因、非甾体类抗炎药等。

6. 其他

此外,吸烟、饮酒、油漆、杀虫剂、染料、接触或吸入灰尘、房屋装修、接触猫狗等动物抗原、面粉、花粉等也是诱发或加重哮喘的危险因素。因此临床医师在询问病史时应重视患者哮喘的诱因,帮助患者找到各自病发的诱因和促因,学习预

防哮喘发作或加重的方法或策略，使患者尽量避免危险因素接触、减少哮喘发作或加重的次数。

3.3 研究的不足与展望

本研究初步了解北京地区 14 岁以上人群哮喘发病相关危险因素的流行病学分布特点。是国内迄今为止规模较大的成人发病哮喘相关危险因素的研究。但鉴于横断面调查研究的特点^[71]，相关危险因素与哮喘发生的因果关系在以后的配对病例对照研究或前瞻性队列研究中还有待进一步论证；其次，由于首次开展大规模的流行病学调查经验欠丰、历时较长。但有关结果仍可为北京地区制订哮喘相关的防治政策提供基线资料和科学依据，对全国哮喘的预防和控制也具有重要的参考价值。

4 小结

影响北京地区哮喘发病相关的危险因素众多，既包括宿主因素如遗传因素、特应质、性别、肥胖；也有主动吸烟史、儿时罹患肺炎、气管/支气管炎、肺结核呼吸道感染性疾病、接触冷空气、刺激性气体等环境因素。37.1%哮喘患者存在明确的哮喘发作或加重的诱发因素，常见的诱发因素依次为：接触冷空气、气候变化、刺激性气体、感冒、劳累、运动、情绪变化和吸烟。应加强哮喘患者教育，避免哮喘的致病因素和诱发因素，从而降低哮喘的发病率和病死率。

第三部分 北京地区哮喘患者的临床特征、控制水平以及疾病认知和管理的情况

为了解目前北京地区哮喘患者的临床特征、控制水平以及疾病认知和管理的情况，对近年来北京地区推广哮喘规范化治疗的效果进行间接评估，本研究以北京地区哮喘患病情况及相关危险流行病学调查中所确诊的 687 名哮喘患者为研究对象，进一步开展了哮喘患者的临床特征、哮喘控制水平、疾病认知和管理以及哮喘对患者生活质量影响等方面的详细问卷调查。为北京地区进一步开展哮喘防治工作将提供重要的科学依据，对今后哮喘患者的再评估和随访也具有重要价值。

1 对象和方法

1.1 对象

北京地区 14 岁以上人群中进行多阶整群随机抽样的哮喘患病率及发病相关危险因素横断面调查中所确诊的 687 名哮喘患者为研究对象。所有研究对象均符合中华医学会呼吸病学分会哮喘学组制定的《支气管哮喘患者防治指南》诊断标准^[26]。

1.2 研究方法

1.2.1 调查问卷

参照 AIR、获得哮喘最佳控制（The Gaining Optimal Asthma Control Study, GOAL）、国际哮喘患者认知程度调查（International Asthma Patient Insight Research, INSPIRE）等问卷^[5,21,72]并结合我国实际情况进行适当补充和修改，问卷采用通俗语言描述，便于患者理解和填写（见附录 1）。主要包括：

1) 哮喘患者的临床特征：

- ① 哮喘发作或加重时最严重的三种症状和最常见的症状；
- ② 患者首次出现哮喘症状至今的时间以及医生确诊哮喘至今的时间；
- ③ 哮喘有无合并其他疾病的情况：过敏性鼻炎、过敏性眼结膜炎、湿疹、慢性支气管炎、支气管扩张症、肺间质纤维化、慢性阻塞性肺疾病、胃食管反流病、肺癌、肺结核。

2) 哮喘患者的控制水平：哮喘控制测试（Asthma Control Test, ACT）评分、在过去的 1 年内患者因哮喘急诊就医或住院情况。

3) 疾病的认知和管理：哮喘患者对哮喘疾病本质和治疗目标的认知；患者规律使用哮喘药物的情况；患者的自我病情检测：最近 1 年内是否做过肺功能检查和

峰流速仪的使用情况。

4) 对患者生活质量的影响：哮喘对患者日常活动和心理方面的影响。

1.2.2 入户调查

采用入户问卷访谈面对面的调查方式收集数据，由经过统一培训的调查员发放调查问卷并详细说明填写注意事项。患者均签署了知情同意书。所有调查员均为医学专业人员，包括社区医务人员及学校医务人员。经统一的培训考核确保调查的一致性，统一调查程序和方法并对其进行监督和质量控制。要求调查员按照调查表中所有的原设计逐项询问，保持客观的态度，避免明显引导性的提问。详细调查流程见第一部分。

1.2.3 数据录入

调查结束后将所有调查问卷汇总并进行审核，对每份试卷进行编码和归档。最后将调查问卷及相应的入档号由专人双份录入、双向核对，以确保数据准确。

1.3 统计分析

采用 Epidata 3.1 软件录入数据，以 SAS 9.2 软件包进行统计学处理。对北京地区哮喘患者的社会人口学特征进行统计描述，计量资料以最大值、最小值、均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述；计数资料以率(%)、构成比或相对比来表示。率的比较采用 χ^2 检验。样本若来自于正态分布的总体，样本均数间的比较采用单因素方差分析，若不符合正态分布则采用非参数检验。以 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 北京地区哮喘患者的特征

2.1.1 社会人口学特征

687例哮喘患者中男296例(43.1%)，女391例(56.9%)；年龄最小者15岁，最大者100岁，平均(60.7±16.5)岁，其中≥71岁者239例(34.8%)，61~70(岁)者126例(18.3%)，51~60(岁)者161例(23.4%)，41~50(岁)者71例(10.3%)，31~40岁者43例(6.3%)，21~30(岁)者34例(4.9%)，15~20(岁)者13例(1.9%)；身高120~188 cm，平均(163.4±7.8) cm；体重30.0~150.0 kg，平均(64.9±12.8) kg；有主动吸烟史者219例(31.9%)，显著高于总人群(24.3%)；市区418例(60.8%)，郊区269例(39.2%)；汉族650例(94.6%)，少数民族37例(5.4%)；工人和农民共399例(58.1%)；受教育程度：高中以下436例(63.5%)，高中100例(14.6%)，高中以上151例(22.0%)；医疗类型：公费97例(14.1%)，医疗保险268(39.0%)，合作医疗227例(33.0%) 自费34例(4.9%)。(表11)

表 11 687 名哮喘患者的社会人口学特征

	变量	例数 (n)	构成比 (%)
性别	男	296	43.1
	女	391	56.9
年龄 (岁)	15~20	13	1.9
	21~30	34	4.9
	31~40	43	6.3
	41~50	71	10.3
	51~60	161	23.4
	61~70	126	18.3
	≥71	239	34.8
居住地	市区	418	60.8
	郊区	269	39.2
民族	汉族	650	94.6
	其它民族	37	5.4
职业	干部	58	8.4
	职员	68	9.9
	工人	134	19.5
	学生	16	2.3
	农民	265	38.6
	个体劳动者	5	0.7
	军人或警察	5	0.7
	待业	16	2.3
	其它	120	17.5
受教育程度	未上学	96	14.0
	小学	166	24.2
	初中	174	25.3
	高中	100	14.6
	大专及以上	151	22.0
医疗保障	公费	97	14.1
	医疗保险	268	39.0
	自费	34	4.9
	合作医疗	227	33.0
	劳保	4	0.6
	统筹	33	4.8
	其他	24	3.5
主动吸烟史	有	219	31.9
	无	468	68.1

2.1.2 首次确诊哮喘患者比例

经本次调查首次确诊哮喘患者 198 例，占全部确诊患者的 28.8% (198/687)。其中市区首次确诊哮喘 73 例，占市区哮喘患者的 17.5% (73/418)；郊区首次确诊

哮喘 125 例，占郊区哮喘患者的 46.5% (125/269)。(图 7)

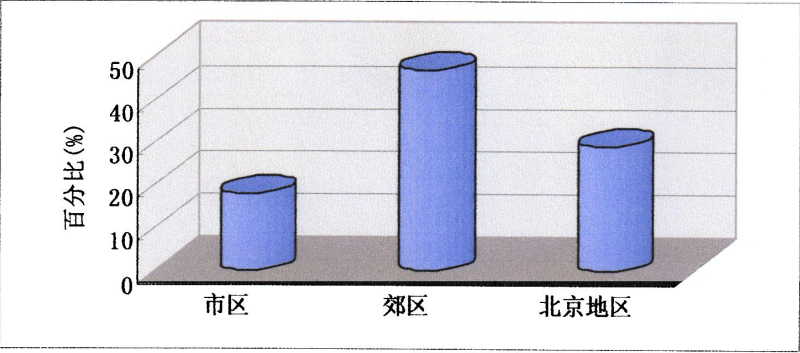


图 7 本调查首次确诊患者占全部哮喘患者的比例

2.1.3 哮喘患者的临床症状

北京地区哮喘患者自诉其哮喘发作或加重时最严重的三种症状依次为：喘息 (383/687)、气急 (167/687) 和胸闷 (154/687)；常见症状依次为：喘息 (557/687)、胸闷 (497/687)、咳嗽 (484/687)、气急 (470/687)、咳痰 (391/687)、胸 (咽喉) 部发紧感 (372/687)、夜间憋醒 (332/687)、心慌 (218/687) 腹胀 (98/687) 和发热 (86/687)。(图 8)。

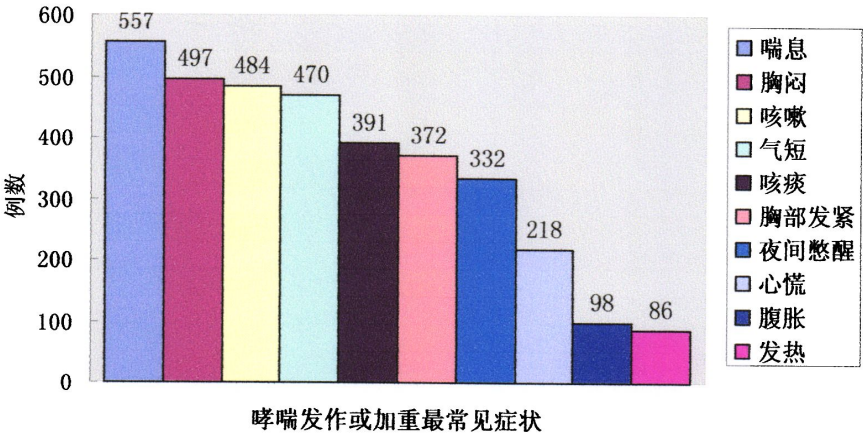


图 8 哮喘患者发作或加重时的常见症状

2.1.4 哮喘合并其他疾病的情况

哮喘患者合并其他呼吸系统疾病：合并过敏性鼻炎者占 32.9%，合并湿疹者 9.3%，合并 COPD 者占 8.6%，合并过敏性眼结膜炎者 5.5%，合并胃食管反流性疾病者占 4.4%，合并支气管扩张症者 13 例 1.9%，合并肺结核者占 1.0%，合并肺间质纤维化者占 0.7%，合并肺癌者占 0.3%。

2.2 北京地区哮喘患者的控制水平

2.2.1 哮喘患者 ACT 评分

北京地区 14 岁及以上哮喘患者 ACT 评分平均为 (20.5 ± 4.6) 分。其中 34.9% (240/687) 达到哮喘控制 (25 分); 39.2% (269/687) 处于部分控制 (20~24 分); 25.9% (178/687) 哮喘患者处于未控制 (5~19 分)。与 2007 年北京城市与门诊的哮喘患者 ACT 评分相比, 哮喘控制率有所提高。(图 9)

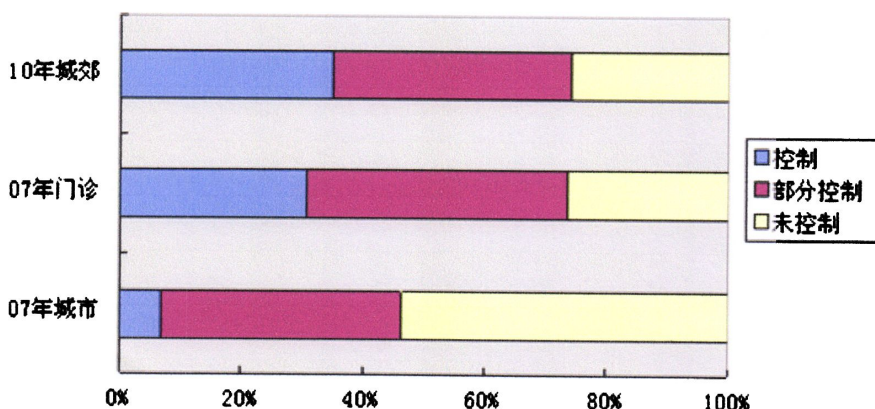


图 9 哮喘患者 ACT 评分与 2007 年比较

其中吸烟的哮喘患者 ACT 评分为 (19.8 ± 0.4) 分, 非吸烟患者 ACT 评分平均为 (20.9 ± 0.2) 分, 经非参数检验两组间 ACT 评分有差异 ($U=34841.500, P=0.008$)。

2.2.2 哮喘患者急诊就医和住院情况

21.3% (146/687) 哮喘患者在过去 1 年中因哮喘加重而看急诊一次以上; 14.0% (96/687) 因哮喘加重而住院 1 次以上。哮喘患者的人均年急诊就医次数为 (0.3 ± 1.0) 次, 人均年住院次数为 (0.7 ± 3.0) 次 (图 10)。

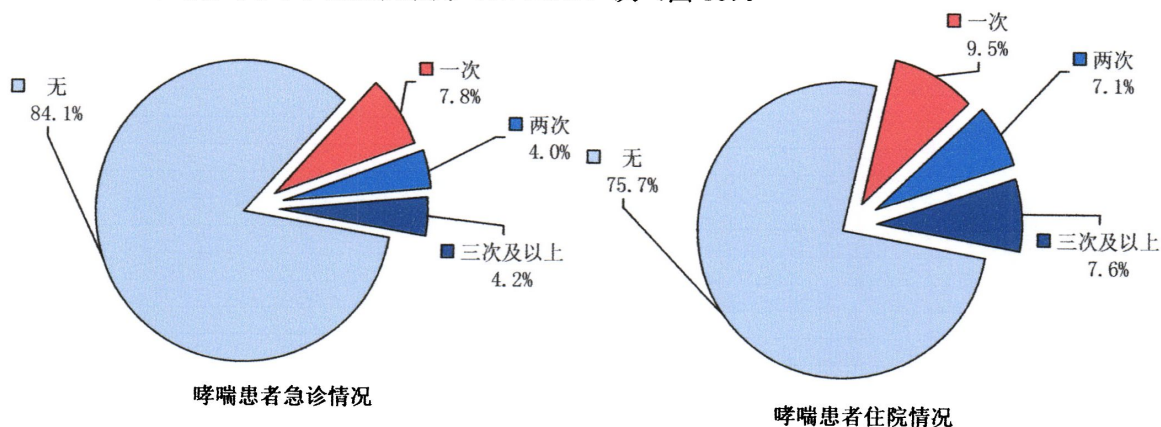


图 10 在过去 1 年中患者因哮喘急诊就医和住院情况

2.3 疾病的认知和管理

2.3.1 哮喘患者对疾病的认知

1. 对哮喘本质的认识

13.5% (93/687) 哮喘患者认为哮喘是一种气道炎症性疾病；13.8% (95/687) 认为哮喘是一种感染性疾病，23.6% (162/687) 认为哮喘是一种遗传性疾病；而 49.1% (337/687) 对于哮喘是一种什么样的疾病表示根本不清楚。如图 11 所示。

2. 患者对治疗目标的认识

15.1% (104/687) 哮喘患者认为哮喘可以长期良好或完全控制；10.5% (72/687) 认为哮喘可以根治；46.7% (321/687) 认为哮喘没有有效的治疗和控制症状的方法；而 27.7% (190/687) 患者对哮喘治疗目标表示说不清楚。图 11 所示。

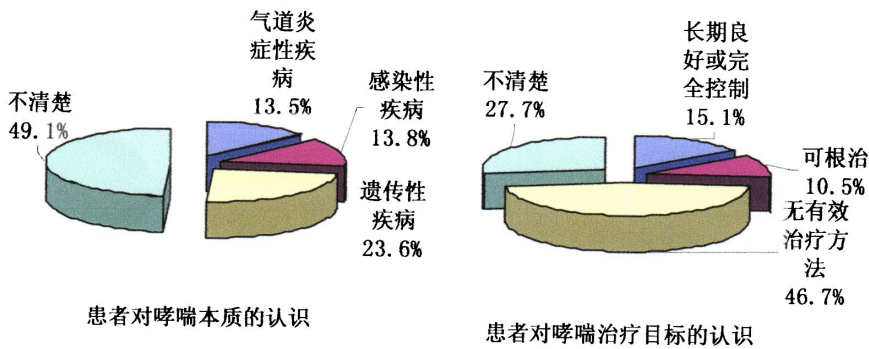


图 11 哮喘患者对疾病的认知情况

2.3.2 哮喘患者的管理

1. 哮喘患者规律使用药物的情况

哮喘患者中规律使用 ICS 联合长效 β_2 受体激动剂(long adrenoceptor- β_2 agonist, LABA) 者 42 例 (6.1%)，肌肉注射糖皮质激素治疗者 2 例 (0.3%)，静脉注射激素者 14 例 (2.0%)，吸入短效 β_2 受体激动剂 (short adrenoceptor- β_2 agonist, SABA) 者 65 例 (9.5%)，吸入 LABA 者 67 例 (9.8%)，使用 ICS 者为 83 例 (12.1%)，口服 LABA 者 9 例 (1.3%)，规律口服 SABA 者 11 例 (1.6%)，口服白三烯受体调节剂者 19 例 (2.7%)，口服茶碱者 180 例 (26.2%)，口服糖皮质激素者 57 例 (8.3%)。(图 12)

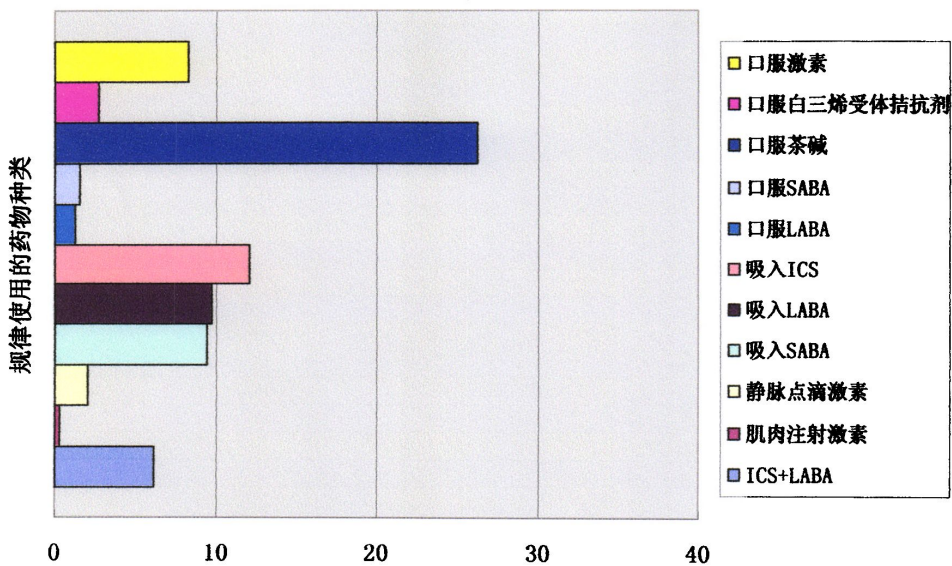


图 12 哮喘患者规律用药种类 (百分比)

2. 哮喘患者的自我病情监测

在过去的 1 年中 71.2% (489/687) 患者未做过肺功能检查。81.2% (558/687) 哮喘患者从未听说过哮喘峰流速仪, 10.8% (74/687) 仅在疾病加重时使用, 6.6% (45/687) 听说过但未使用过, (10/687) 每日规律使用峰流速仪者仅占 1.5%。(图 13)

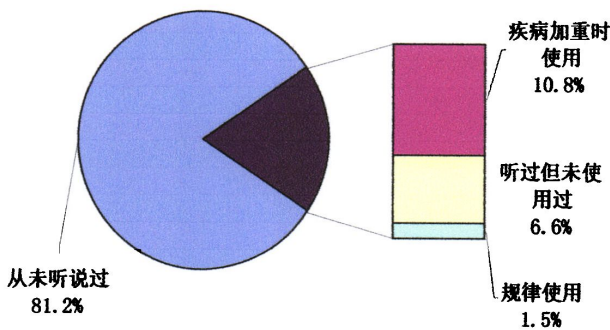


图 13 哮喘患者峰流速仪的使用情况

2.4 哮喘对患者生活质量的影响

2.4.1 对日常活动的影响

由于哮喘疾病使患者感到活动受限等不便的中位时间为 14.3 年。25.5% (175/687) 哮喘患者因哮喘在娱乐、教育、生育和就业四个方面中有 1 项活动受限；13.1% (90/687) 有 2 项或 3 项活动受限；8.0% (55/687) 4 项中所有方面大部分活动受限。(图 14) 10.6% (73/687) 哮喘患者在日常生活如：做饭、购物、从事家务，均需要器具的帮助。甚至有 5.4% (37/687) 的哮喘患者在吃饭、个人卫生、大小便之类也需要他人帮助，日常自理活动明显受限。

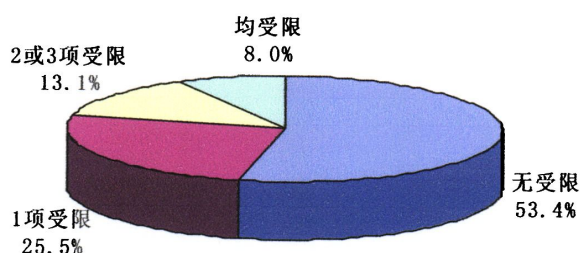


图 14 哮喘对患者日常活动的影响

2.4.2 对心理方面的影响

9.5% (65/687) 哮喘患者认为哮喘影响了自己与朋友或亲人之间的感情，甚至 3.6% (25/687) 因哮喘而想过自杀。

3 讨论

3.1 北京地区哮喘患者的临床特征

3.1.1 哮喘患者的临床特征

1. 哮喘患者的症状

本调查发现北京地区 14 岁以上哮喘患者哮喘发作或加重时的常见症状依次为：喘息、胸闷和咳嗽；最严重症状为：喘息、气急和胸闷。与传统哮喘定义的临床特征基本相符^[73,74]，提示喘息和胸闷为北京地区哮喘患者最常见且为最严重的两种临床症状，其中喘息为北京地区哮喘患者最为典型的临床表现。考虑可能为支气管痉挛伴有细支气管粘膜肿胀和管腔内的分泌物潴留以及平滑肌收缩的结果。而咳嗽虽为北京地区哮喘患者的常见临床症状之一，但对患者不会造成巨大威胁。

2. 哮喘患者的年龄和吸烟率

本调查发现老年人群哮喘患病率较高,可能是随着年龄增长,哮喘患病率呈累积升高有关。与广东省哮喘患病高峰年龄(66~75岁)和青海高原地区成人哮喘患病高峰(60~70岁)基本一致。由于老年人特殊的生理机能改变,老年性哮喘患者合并缺血性心脏病、脑血栓的机会较多,在使用 β -受体阻滞剂、阿司匹林药物治疗时应当尤其注意^[75]。同时本调查结果表明北京地区哮喘患者中31.9%有主动吸烟史。明显高于沈阳(29.4%)、石家庄市(30.4%)、亚太地区(19.1%)和西欧国家(17.5%)^[76,77]。吸烟不仅是哮喘的触发因素,也是难治性哮喘的重要原因。吸烟的哮喘患者气道炎症以中性粒细胞为主。主动吸烟可增加哮喘严重性,加速肺功能损害;抑制组蛋白去乙酰基转移酶的活性;同时还引起TNF- α 水平增高,糖皮质激素受体 β 数目增多,激素与糖皮质激素受体 β 结合率下降,降低哮喘患者对ICS治疗敏感性,降低哮喘可控制性^[78]。因此应强调患者戒烟的重要性,把劝阻患者戒烟作为哮喘疾病治疗的一部分。

3.1.2 哮喘患者的常见合并疾病

1. 哮喘合并过敏性鼻炎

本调查发现北京地区14岁以上哮喘患者中合并过敏性鼻炎者占32.9%,哮喘与过敏性鼻炎关系密切,两者同为气道炎症性疾病,在致病诱因、发病机制等方面均非常相似。一项长达23年的前瞻性研究表明,患有过敏性鼻炎的患者日后发展为哮喘的概率(10.5%)远高于过敏性鼻炎者(3.6%),提示过敏性鼻炎是哮喘发生的危险因素;50%~80%哮喘患者合并过敏性鼻炎,其中不少先患过敏性鼻炎,日后发展为哮喘;同时患有过敏性鼻炎和哮喘的患者,对鼻炎的有效治疗(如鼻部吸入糖皮质激素或口服抗组胺药物)能够明显减少哮喘发作。2010年WHO制定的过敏性鼻炎的处理及其对哮喘的影响(Allergic rhinitis and its impact on asthma, ARIA)指南中提出“过敏性鼻炎与哮喘是“一个气道,一种疾病”的概念^[79]。目前应十分强调积极治疗过敏性鼻炎以防止发展为哮喘;同时患有过敏性鼻炎和哮喘的患者,应同时治疗两个部位的疾病,以减少哮喘的发作。这个治疗策略在我国并未深入人心,这也是某些难治性或反复发作性哮喘久治不愈的原因。因此应积极治疗过敏性鼻炎等以使哮喘达到有效控制^[80]。本研究还发现哮喘患者中合并湿疹者9.3%,合并过敏性眼结膜炎者5.5%,由此可见哮喘患者合并变应性疾病的比例很高,而变应性疾病是影响哮喘发展速度以及严重程度的重要危险因素^[81];哮喘患者直系亲属中患有哮喘者占38.4%,提示遗传因素和特应质在哮喘发病中可能占有十分重要地位^[82]。但哮喘为多基因遗传,究竟何种基因在哮喘发病中起关键作用及其参与哮喘发病的具体机制仍需进一步研究^[83]。

2. 哮喘合并胃食管反流病

本调查发现北京地区14岁以上哮喘患者中合并胃食管反流病者占4.4%,胃食管近端反流是成年起病型哮喘患者发病的重要原因之一。尤其是以呼吸道症状为主

要表现的胃食管反流性疾病的患者其发生哮喘的比例（35.3%）明显高于以胃肠道为主要症状的胃食管反流性疾病的患者的哮喘发生率（5.3%）^[84]。因此对于以呼吸道症状为主要表现的成年起病型的哮喘患者仅进行传统的 PH 监测是不够的，应给予咽下多通道阻抗监测以增加诊断的敏感性^[85]。此外合并胃食管反流病也是导致难治性哮喘急性发作的重要因素，对这类患者仅仅给予抗哮喘药物治疗往往疗效不佳，应同时治疗胃食管反流病^[86]。但 Kilic 等研究结果发现儿童是否合并胃食管反流性疾病与其哮喘控制水平无关^[87]。

3. 哮喘合并肺结核者

本调查发现北京地区 14 岁以上哮喘患者中合并肺结核者占 1.0%，明显高于 2000 年河南省非哮喘组的肺结核患病率 0.5%^[88]。目前认为哮喘发病的 Th1/Th2 平衡理论与结核病中的 Th1/Th2 平衡失调非常相似。当 Th1 减弱，Th2 增强时，其相应的细胞和细胞因子造成的变态反应既有利于哮喘的发生、加重，也有利于结核病的发生、发展，这种共同的病理变化可能是二者同时并发的基础。一方面，哮喘可常并发结核。在哮喘治疗过程中大剂量糖皮质激素的应用使机体的免疫功能不断降低可能是导致哮喘并发结核的原因之一。临床上由于长期滥用糖皮质激素导致结核病的发病、恶化、复发已有报道。另一方面，肺结核可常并发哮喘。河南省调查结果也发现肺结核病人中的哮喘患病率是肺结核组的 2 倍。这可能与结核的活动性和严重程度有关。活动性肺结核血液中 IgE 明显升高易并发哮喘，有效的抗结核治疗可逆性的促进 Th1 细胞反应的恢复，经过治疗后稳定期的肺结核 IgE 明显减少，从而减少哮喘发作或不发作。综上，哮喘和肺结核互为发病因素，是二者相互的并发率均高于一般人群的重要原因。

4. 哮喘合并其他疾病

北京地区 14 岁以上哮喘患者中合并 COPD 者占 8.6%，合并支气管扩张症者占 1.9%。烟雾暴露、感染、饮食中特定的某些营养素如多不饱和脂肪酸的缺乏、大气污染等可能是导致哮喘、COPD 或支气管扩张症三种疾病气道炎症的共同病因^[89]。Fletcher 学者早在 1989 年提出了“荷兰假说”，认为哮喘和 COPD 是同一基础疾病的不同表现形式，即相同基因所致的不同表型。全球慢性阻塞性肺疾病防治倡议（Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD）提出，哮喘患者接触香烟等有害物质后可以发展为固定性气流受限。哮喘与 COPD 除了在宿主和环境因素的病因学上相似，在气道炎症方面也有相同之处：重度哮喘有中性粒细胞炎症；COPD 也有嗜酸性粒细胞炎症。哮喘合并 COPD 的患者肺功能 FEV₁ 明显较低，病死率增高。哮喘与支气管扩张症两种疾病也可相互影响，哮喘的免疫功能缺陷将加重呼吸道感染或慢性气道炎症，引起支气管扩张症的发生；而支气管扩张症所导致的纤毛运动功能受损和气道粘液高分泌状态，也会进一步加重哮喘患者的气道阻塞和气流受限，增加急性加重次数、加重哮喘症状。研究发现合并支气管扩张症的哮

喘患者的医疗费用和住院率均明显高于不合并支气管扩张症的哮喘患者^[90]。

3.2 北京地区哮喘的控制水平

本次调查的哮喘患者 ACT 评分显示, 34.9%哮喘患者达到了哮喘控制; 39.2%处于哮喘部分控制; 25.9%处于哮喘未控制。与 2007 年或 2009 年北京城区门诊哮喘患者控制率相比有所提高^[91,92]。可见北京地区推广哮喘规范化治疗有所成效, 但与 GINA 所推荐的治疗目标仍存一定差距。并且北京地区哮喘患者的急诊率和住院率仍处于较高水平。本调查发现过去 1 年内患者因哮喘而急诊就医和住院的比例分别为 21.3%和 14.0%, 在过去 1 年内患者的平均急诊治疗次数和住院次数分别为 0.3 次和 0.7 次。与 2003 年 AIRIAP 研究、08 年美国的急诊率和住院率相当^[93], 但患者因哮喘而住院的次数明显高于欧洲的 5 个国家 (0.3 次)^[94]。分析北京地区哮喘控制不佳的原因可能与部分哮喘患者存在漏诊和误诊, 未得到及时诊断、治疗依从性差、疾病认知和管理水平低以及忽视了伴随疾病的诊治等有关。

1. 存在着漏诊和误诊

本次调查中新确诊哮喘患者 198 例, 此次调查前哮喘总体漏诊率达 28.8%, 尤其是郊区漏诊率高达 46.5%。此外, 患者自诉首次出现哮喘症状至今病程持续时间平均为 (20.8 ± 17.3) 年, 而哮喘疾病确诊至今时间为 (4.9 ± 3.9) 年。患者自首次出现哮喘症状起至医生确诊哮喘所需时间约长达 15 年。分析其原因可能是: (1) 北京地区 14 岁以上哮喘患者中以高中以下文化程度者居多, 职业分布以工人和农民为主。患者对自身疾病的重视程度不够。(2) 基层医务人员对某些不典型哮喘诊断不足, 许多老年起病的哮喘患者被误诊为 COPD 或出现症状几个月甚至几年后才得到确诊; 也有部分患者症状不典型, 如以咳嗽为主要症状的咳嗽变异性哮喘 (Cough variant asthma, CVA) 未获诊断, 但这些患者以后可能会发展为典型哮喘, 也应引起重视。因此应完善医疗体系和就医通道管理、加强对患者的教育并提高基层医务人员的专业技术水平, 从而做到哮喘疾病的早发现、早治疗。

2. 治疗依从性差

GINA 及《支气管哮喘患者防治指南》均推荐 ICS 作为哮喘治疗的一线药物, Dalcin 等^[95]研究也发现哮喘患者治疗依从性差、ICS 使用不足是哮喘未得到控制的重要原因。但本调查发现北京地区哮喘患者规律使用比例最高的药物为口服茶碱, 占 26.2%。并且规律使用茶碱的比例随年龄增长呈逐渐升高的趋势, 尤其是年龄 ≥ 55 岁的哮喘患者使用率高达 30%。而规律使用 ICS 的比率却仅为 12.1%。考虑这可能与茶碱口服较经济方便、患者依从性较高有关, 尤其是对于老年患者。美国、欧洲、亚太等地区研究也证实哮喘患者规律使用 ICS 比例仅 6%~23%^[2]。导致 ICS 治疗依从性差的原因很多, 主要与哮喘患者对吸入治疗知识的缺乏和自我管理水平差有关。一些患者担心激素的不良反应; 也有一些患者低估了其疾病严重程度而高估

了疾病控制程度。2004 年对欧洲 8 个国家的国际哮喘患者认知程度研究（International Asthma Patient Insight Research, INSPIRE）显示^[69]：哮喘患者从起病至加重高峰期为 5.1 天，大多数患者能够认识到疾病恶化的早期症状，但他们常见反应是增加 SABA 使用，而在疾病恶化高峰期 ICS 用量相对不足。因此临床医生更应该认真教会患者掌握吸入技术、提高患者规范化药物的使用比例，坚持患者与专科医生长期合作，制定合适治疗计划。

3. 疾病认知和管理水平低

本调查显示患者认为“哮喘是一种气道炎症性疾病”和“哮喘可以长期良好或完全控制”的回答正确率分别仅为 13.5%和 15.1%。在过去 1 年内 71.2%患者未做过肺功能检查；12.3%患者拥有峰流速仪，仅 1.5%患者每日规律使用峰流速仪。可见北京地区哮喘患者对病情的自我监测水平较差，患者的教育和管理工作还存在很多不足。另外广大哮喘患者对有关哮喘疾病的基本防治知识的认知程度还很低。因此应该对哮喘患者加强健康宣教，利用各种方式和手段如报刊、广播、宣传栏、哮喘俱乐部、哮喘学校等，加强哮喘基本知识的科学普及教育，逐步建立、完善哮喘防治网，从而提高患者对规律使用控制性药物和病情监测重要性的认识，使患者做到自防自知。这对于减轻患者焦虑情绪、提高治疗依从性、增加治疗满意度等均具有重要作用。近年来有研究表明三位一体式哮喘患者教育管理模式可能有望改变患者对哮喘防治的认识、态度和行为，进而使其病情控制水平和生命质量得到保证。有待在中国大中城市中进一步验证和推广。

4. 忽视了伴随疾病的诊治

本调查显示北京地区哮喘患者合并过敏性疾病和胃食管反流病的比例较高，使得哮喘患者的病情严重程度、死亡风险以及经济负担均明显增高^[96]。哮喘合并 COPD 后平均每年医疗费用约为单纯哮喘的 6 倍^[97]。如果忽视了对这些合并疾病进行有效防控也会不同程度地影响哮喘控制水平。因此，在哮喘或难治性哮喘的治疗过程中应该对患者合并症治疗予以充分重视。

综上，为进一步提高北京地区哮喘患者的控制水平，应规范哮喘的治疗、加强对哮喘患者的健康教育和提高患者治疗的依从性。首先，必须将糖皮质激素吸入作为哮喘防治的基石，教育患者做好自我监测。同时应尽量去除吸烟等不良习惯、尽快脱离过敏原暴露的环境以及肥胖等哮喘控制不佳的因素、重视合并疾病的及时治疗以达到哮喘的最佳控制。其次，对于我国广大基层，寻找廉价的治疗药物十分重要，如吸入糖皮质激素联合茶碱，其疗效不亚于联合使用 β_2 受体激动剂，但价格便宜。GINA 的哮喘防治指南十分复杂，基层医生难以掌握，采用简易可行的基层版的治疗方案也是努力的方向。

3.3 哮喘对患者生活质量的影响

1. 对日常活动的影响

本调查结果发现北京地区近一半患者因哮喘在娱乐、教育、生育或就业方面受限,甚至 5.4%个人日常自理活动明显受限。欧洲和美国最新的研究报告也表明哮喘控制不佳将导致生产力下降和活动受限,使生活质量严重受到影响^[94]。

2. 对心理方面的影响

本调查还发现 9.5%患者认为哮喘影响了自己与朋友或亲人之间的感情,甚至 3.6%因哮喘想过自杀。哮喘是一种典型的心身疾病,不仅直接影响患者的健康,还会影响青少年的学习和社会活动,限制了职业选择范围,造成患者心理上的创伤,影响家庭和睦,甚至婚配。随着生物医学模式向社会-心理医学模式的转变,更应重视哮喘对患者社会心理方面影响,关注患者的工作和学习能力、运动能力、社交能力和心理障碍的恢复,从而将这一身心疾病得到更好的控制。

综上,哮喘控制不佳会造成患者活动明显受限、生产力下降和心理功能障碍等^[98],对患者身体、心理和社会功能造成重大影响。另一方面,哮喘控制不良将导致患者及其家庭哮喘相关的医疗支出增加,造成巨大社会经济负担。

3.4 研究的意义与展望

北京地区之前所开展的哮喘控制水平研究的调查对象大多来自门诊患者,而本研究采用入户问卷调查的方式初步获得了北京地区 14 岁以上哮喘患者的控制水平以及疾病的认知和管理情况,并了解了北京地区哮喘患者的临床特征和哮喘疾病对患者生活质量的影响。研究结果真实可靠,可科学、合理地指导哮喘患者的规范化治疗,预防急性加重,为今后北京地区建立哮喘规范化诊治体系提供重要参考依据。

但研究也存在一定的局限性:首先,未对哮喘患者的直接医疗成本、误工误学造成的间接成本、隐性成本等方面进行详细的临床经济学评估。建议在以后的调查中应加强哮喘成本评价、疗效评价、效用评价和效益评价等方面的研究,使有限的医疗资源得到合理利用。其次,哮喘对患者生命质量的评估指标也不够详尽,未采用哮喘生命质量问卷(Asthma Quality of life, AQLQ)等系统工具进行详细评估。

4 小结

北京地区 14 岁以上的哮喘患者中以高中以下文化程度者居多,职业分布以工人和农民为主。本次调查研究中首次确诊哮喘患者的例数占全部确诊患者 28.8%。患者哮喘发作或加重时最常见症状为:喘息、胸闷和咳嗽;最严重症状为:喘息、气急和胸闷。哮喘患者中有主动吸烟史者占 31.9%。哮喘患者合并过敏性鼻炎占 32.9%,合并湿疹占 9.3%,合并过敏性眼结膜炎者占 5.5%,合并 COPD 者占 8.6%,合并胃食管反流病者占 4.4%。

本次调查的哮喘患者 ACT 评分显示,34.9%的哮喘患者达到了哮喘控制;39.2%处于哮喘部分控制;25.9%处于哮喘未控制。哮喘控制率较前有所提高,但据 GINA

所提出的目标尚存很大差距。在过去的 1 年中，哮喘患者的急诊率（21.3%）和住院率（14.0%）均处于较高水平。患者对哮喘的本质和哮喘治疗目标的正确认识率均较低，仅 13.5% 的患者认为哮喘是一种气道炎症性疾病；15.1% 患者认为哮喘可以长期良好或完全控制。患者规律使用 ICS 治疗比例仅为 12.1%。在过去 1 年中，71.2% 患者未做过肺功能检查；规律使用峰流速仪者仅占 1.5%。近一半患者因哮喘在娱乐、教育、生育或就业方面受限，很多患者认为哮喘影响了自己与朋友或亲人间的感情，甚至因哮喘想过自杀。患者对疾病的认知和病情的自我监测水平均仍然较低，哮喘疾病对患者的日常活动和心理社会功能均造成了很大影响。因此应进一步加强哮喘患者的教育和管理，提高患者对疾病本质和治疗目标的认识，使患者了解长期规律使用抗炎药物规范化治疗的必要性，从而提高患者的生活质量、降低疾病负担。

参 考 文 献

1. 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, 1-7.
2. Adam RJ, Fuhlbrigge A, Guibert T, et al. Inadequate use of asthma medication in the United States: results of the asthma in America national population survey [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2002, 110: 58-64.
3. Chapman KR, Ernst P, Grenville A, et al. Control of asthma in Canada: failure to achieve guideline targets [J]. *Can Respir J*, 2001, 8(Suppl A): 35-40.
4. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, et al. Clinical management of asthma in 1999: the asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study [J]. *Eur Respir J*, 2000, 16: 802-807.
5. Lai CK, De Guia TS, Kim YY, et al. Asthma control in the Asia-Pacific region: The Asthma Insights and Reality in Asia-Pacific Study [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 111: 263-268.
6. Adachi M, Morikawa A, Ishihara K, Asthma insights and reality in Japan [J]. *Allergy*, 2002, 51(5): 411-420.
7. Adachi M, Ohta K, Morikawa A, et al. Asthma insights and reality in Japan 2005[J]. *Allergy*, 2006. 55(10): 1340-1343.
8. Hamid Q, The asthma insights and reality in Saudi Arabia (AIRSA) study [J]. Riyadh: Ministry of Health of the kingdom of Saudi Arabia; 2008.
9. Al-Busaidi N, Soriano JB. Asthma control in Oman: National Results within the Asthma Insights and Reality in the Gulf and the Near East (AIRGNE) Study [J]. *Sultan Qaboos Univ Med J*, 2011, 11(1): 45-51.
10. Neffen H, Fritscher C, Schacht FC, et al. Asthma control in Latin America (AIRLA) survey [J]. *Pan Am J Public Health*, 2005, 17(3): 191-197.
11. Marks GB, Abramson MJ, Jenkins CR, et al. Asthma management and outcomes in Australia: a nation-wide telephone interview survey [J]. *Respirology*, 2007, 12(2): 212-219.
12. Sekerel BE, Gemiciglu B, Soriano JB, et al. Asthma insights and reality in Turkey (AIRET) study [J]. *Respir Med*, 2006, 100(10): 1850-1854.
13. Nafti S, Taright S, El Ftouh M. et al. Prevalence of asthma in North Africa: the Asthma Insights and Reality in the Maghreb (AIRMAG) study [J]. *Respir Med*, 2009, 103 Suppl 2: S2-11.
14. Hassan Mahboub BH, Santhakumar S, Soriano JB, et al. Asthma insights and reality in the United Arab Emirates [J]. *Ann Thorac Med*, 2010, 5(4): 217-221.
15. Akinbami LJ, Moorman JE, Garbe PL, et al. Status of childhood asthma in the United States. 1980-2007 [J]. *Pediatrics*, 2009, 123(Suppl 3): S131-145.
16. 柏娟, 赵京, 申昆玲, 等. 北京、重庆、广州三城市儿童哮喘患病情况调查[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2010, 4: 280-284.
17. Al Ghobain MO, Al-Hajjai MS, Al Moamary MS. Asthma prevalence among 16 to 18 year old

- adolescents in Saudi Arabia using the ISAAC questionnaire [J]. BMC Public Health, 2012, 12:239.
18. To T, Stanojevic S, Moores G, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey [J]. BMC Public Health, 2012, 19(12): 204.
 19. 周庆涛, 贺蓓. 1966 年以来成人哮喘患病率增高可能与对哮喘的认知和诊断有关[J]. 中华医学杂志, 2010, 90: 852.
 20. National Institute of Health (NIH). National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) /World Health Organization (WHO). Global strategy for asthma management and prevention. Global Initiative for asthma. United States: NIH Publication, 2011, 1-124.
 21. Can Guideline-defined Asthma Control Be Achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 170:836-844.
 22. Kotwani A, Shendge S. Asthma self-management: a study in an emergency room of a chest hospital in delhi, India [J]. South Med Rev, 2012, 5(2): 20-25.
 23. 赵学琴. 保定成人哮喘现状调查及 C-反应蛋白、IL-8 对哮喘病情评估价值研究[D]. 河北: 河北医科大学, 2009.
 24. 姜晓宇, 吴洁, 胡红等. 北京地区部分哮喘患者症状控制现状的初步调查[J]. 中国康复理论与实践, 2007, 13(5): 488-489.
 25. 潘颖. 呼和浩特市 14 岁以上支气管哮喘患者治疗现状调查分析[D]. 内蒙古: 内蒙古医学院, 2007.
 26. 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: 177-185.
 27. 王国斌, 彭义利, 杜长梅, 等. 河南省支气管哮喘患病率调查[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25: 25-28.
 28. 陈萍, 于润江, 侯显明, 等. 辽宁省支气管哮喘流行病学调查[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(10): 603-606.
 29. 钱娟娟, 马佳韵, 周敏, 等. 上海市宝山区支气管哮喘患病率和危险因素调查[J]. 内科理论与实践, 2011, 6: 121-124.
 30. To T, Stanojevic S, Moores G, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey [J]. BMC Public Health, 2012, 12: 204.
 31. 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: 650-654.
 32. 王辰, 黄克武, 童朝晖, 等. 北京地区化工职业人群哮喘流行病学调查及治疗现状[J]. 中华医学杂志, 2001, 81: 1493-1495.
 33. 何权瀛, 马艳良, 张荣葆, 等. 我国常见慢性呼吸病城乡差别的研究[J]. 中华流行病学杂志, 2006, 27: 459-460.
 34. Rönmark EP, Ekerljung L, Lötvall J, et al. Eczema among adults: prevalence, risk factors and relation to airway diseases. Results from a large scale population survey in Sweden [J]. Br J

- Dermatol*, 2012, 166: 1301-1308.
35. Lundbäck B. Epidemiology of rhinitis and asthma [J]. *Clin Exp Allergy*, 1998, 28 Suppl 2: S3-S10.
 36. Leynaert B, Sunyer J, Garcia-Esteban R, et al. Gender differences in prevalence, diagnosis and incidence of allergic and non-allergic asthma: a population-based cohort [J]. *Thorax*, 2012, 67: 625-631.
 37. To T, Stanojevic S, Moores G, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey [J]. *BMC Public Health*, 2012, 12: 204.
 38. Tollefsen E, Langhammer A, Romundstad P, et al. Female gender is associated with higher incidence and more stable respiratory symptoms during adolescence [J]. *Respir Med*, 2007, 101: 896-902.
 39. 赵芝焕, 郑荣, 杨丽芬等. 云南省支气管哮喘流行病学调查[J]. *昆明医学院学报*, 2008, 29(3): 66-70.
 40. Takeda M, Tanabe M, Ito W, et al. Gender difference in Allergic remodeling and immunoglobulin production in mouse model of asthma [J]. *Respirology*, 2013, Mar 12.
 41. 丁毅鹏, 姚红霞, 汤小兰, 等. 2003 年至 2007 年海南黎族支气管哮喘患病率调查[J]. *中华医学杂志*, 2010, 90(44): 3112-3114.
 42. 陈萍, 谢华, 吴志家, 等. 辽宁省大中城市及郊区老年人支气管哮喘患病率调查[J]. *中华老年医学杂志*, 2004, 23: 109-111.
 43. Tsai CL, Delclos GL, Huang JS, et al. Age-related differences in asthma outcomes in the United States, 1988-2006 [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2013, 110(4): 240-246.
 44. Ekerljung L, Sundblad BM, Rönmark E, et al. Incidence and prevalence of adult asthma is associated with low socio-economic status [J]. *Clin Respir J*, 2010, 4: 147-156.
 45. Michelle K. McHugh, Elaine Symanski, Lisa A. Pompeii, et al. Prevalence of asthma by industry and occupation in the U.S. working population [J]. *Am. J. Ind. Med*, 2010, 53: 463-475.
 46. McHugh MK, Symanski E, Pompeii LA, et al. Prevalence of asthma by industry and occupation in the U.S. working population [J]. *Am J Ind Med*, 2010, 53: 463-475.
 47. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Work-related asthma--38 states and District of Columbia, 2006-2009[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2012, 61: 375-378.
 48. Pinto LA, Stein RT, Kabesch M. Impact of genetics in childhood asthma [J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2008, 84(4 Suppl): S68-75.
 49. Ronmark EP, Ekerljung L, Lotvall J. et al. Eczema among adults: prevalence, risk factors and relation to airway diseases. Results from a large scale population survey in Sweden [J]. *Br J Dermatol*, 2012, 166(6): 1301-1308.
 50. Barnes KC. Evidence for common genetic elements in allergic disease [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2000, 106(5 Suppl): S192-S200.
 51. Visness CM, London SJ, Daniels JL, et al. Association of childhood obesity with atopic and

- nonatopic asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2006* [J]. *J Asthma*, 2010, 47(7): 822-829.
52. Hjellevik V, Tverdal A, Furu K. Body mass index as predictor for asthma: a cohort study of 118 723 males and females [J]. *Eur Respir J*, 2010, 35(6):1235-242.
53. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175(7): 661-666.
54. Camarqo CA Jr, Sutherland ER, Bailey W, et al. Effect of increased body mass index on asthma risk, impairment and response to asthma controller therapy in African Americans [J]. *Curr Med Res Opin*, 2010, 26(7): 1629-1635.
55. Von Behren J, Lipsett M, Horn-Ross PL, et al. Obesity, waist size and prevalence of current asthma in the California Teachers Study cohort [J]. *Thorax*, 2009, 64(10): 889-893.
56. Leone N, Courbon D, Berr C, et al. Abdominal obesity and late-onset asthma: cross-sectional and Longitudinal Results: The 3C study[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2012, 20(3): 628-635.
57. A Sherriff, A Maitra, A R Ness, et al. Association of duration of television viewing in early childhood with the subsequent development of asthma [J]. *Thorax*, 2009, 64(4): 321-325.
58. Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis [J]. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127(3): 724-733.
59. Moreira A, Bonini M, Gaicia-Larsen V, et al. Weight loss interventions in asthma: EAACI Evidence-Based Clinical Practice Guideline (Part I) [J]. *Allergy*, 2013, 68(4): 425-439.
60. James KM, Peebles RS Jr, Hartert TV. Response to infections in patients with asthma and atopiic disease: An epiphenomenon or reflection of host susceptibility? [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 30(2): 343-351.
61. Kim EY, Battaile JY, Patel AC, et al. Persistent activation of an innate immune response translates respiratory viral infection into chronic lung disease [J]. *Nat Med*, 2008, 14: 633-640.
62. Nakamura K, Nagata C, Fujii K, et al. Cigarette smoking and the adult onset of bronchial asthma in Japanese men and women [J]. *Ann Allergy Asthma Immonol*, 2009, 102(4): 288-293.
63. Siroux V, Pin I, Oryszczyn MP, et al. Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. Epidemiological study on the Genetics and Environment of asthma [J]. *Eur Respir J*, 2000, 15(3): 470-477.
64. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis [J]. *Pediatric*, 2012, 129(4): 735-744.
65. Xepapadaki P, Manios Y, Liarigkovinos T, et al. Association of passive exposure of pregnant women to environmental tobacco smoke with asthma symptoms in children [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2009, 20(5): 423-429.
66. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, et al. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma [J]. *Thorax*, 2002, 57(3): 226-230.

67. Tan NC, Nqoh SH, Teo SS, et al. Impact of cigarette smoking on symptoms and quality of life of adults with asthma managed in public primary care clinics in Singapore: a questionnaire study [J]. Prim Care Respir J, 2012, 21(1): 90-93.
68. 蔡柏蔷, 李龙芸主编. 协和呼吸病学[M], 2 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 1119-1120.
69. Oguzu Igen IK, Kervan F, Ozis T, et al. The impact of bronchiectasis in clinical presentation of asthma [J]. Southern medical journal, 2007, 100: 468-471.
70. Chun TH, Weitzen SH, Fritz GK. The asthma/mental health nexus in a population-based sample of the United States [J]. Chest, 2008, 134(6): 1176-1182.
71. 方积乾. 主编. 生物医学研究的统计方法[M]. 北京. 高等教育出版社, 2011, 264-265.
72. Partridge MR, van der Molen T, Myrseth SE, et al. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study [J]. BMC Pulm Med, 2006, 6:13.
73. 刘又宁, 王辰, 康健, 等. 呼吸内科学高级教程[M]. 北京.人民军医出版社, 2010, 224.
74. Mario Castro, Moncia Kraft. Clinical Asthma [M]. Mosby, an imprint of Elsevier Inc, China. 2008, 1-12.
75. 陈欣, 林江涛. 老年性哮喘诊治中应注意的问题[J]. 中华哮喘杂志(电子版), 2007, 1(2): 65-68.
76. 袁媛. 支气管哮喘患者控制现状和疾病认知程度调查[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2010.
77. 张洋洋. 石家庄市城区哮喘患者控制现状及其影响因素的多因素分析[D]. 河北: 河北医科大学, 2008.
78. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, et al. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma [J]. Thorax, 2002, 57(3): 226-230.
79. 周涵, 程雷, ARIA 工作组. 变应性鼻炎及其对哮喘的影响 (ARIA) 指南十年回顾与展望[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2012, 47(8): 619-622.
80. 钟南山. 我国支气管哮喘防治研究重点及努力方向[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2005, 28(12): 809-811.
81. Occult sinusitis may be a key feature for non-controlled asthma in children [J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2012, 26(1 Suppl): S 125-31.
82. Bousquet J, Schunemann HJ, Samolinski B, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): Achievements in 10 years and future needs [J]. J Allergy Clin Immunol, 2012, 30(5): 1049-1062.
83. Torgerson DG, Ampleford EJ, Chiu GY, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations [J]. Nat Genet, 2011, 43(9): 887-892.
84. Ozcan C, Erkocoglu M, Civelek E, et al. The relationship between gastro-oesophageal reflux disease and asthma during childhood [J]. Allergy Immunopathol (Madr), 2012, Dec 18.
85. Komatsu Y, Hoppo T, Jobe BA. Et al. Proximal reflux as a cause of adult-onset asthma: the case for hypopharyngeal impedance testing to improve the sensitivity of diagnosis [J]. JAMA Surg,

- 2013, 148(1): 50-58.
86. 林江涛. 难治性哮喘的危险因素[J]. 中华哮喘杂志 (电子版), 2010, 4(1): 1-3.
 87. Kilic M, Ozturk F, Kirmemis O, et al. Impact of laryngopharyngeal and gastroesophageal reflux on asthma control in children [J]. *Int J Pediatr Otorhinolarygol*, 2013, 77(3): 341-345.
 88. 张庆宪, 汤兵祥, 彭义利. 哮喘与肺结核的关系探讨[J]. 中国防痨杂志, 2002, 24(5): 267-269.
 89. Athanazio R. Airway disease: similarities and differences between asthma, COPD and bronchiectasis. *Clinics (Sao Paulo)*, 2012, 67(11): 1335-1343.
 90. Truong T. The overlap of bronchiectasis and immunodeficiency with asthma [J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2013, 33(1): 61-78.
 91. 林江涛, 何权瀛, 姚婉贞, 等. 北京市城区支气管哮喘患者的控制现状及对疾病认知程度的调查[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(7): 494-497.
 92. 苏楠, 迟春花, 董秀文, 等. 北京市城区门诊哮喘患者控制现状及疾病认知程度的调查分析[J]. 中华医学杂志, 2009, 89(8): 529-531.
 93. Lich KH, Travers D, Psek W, et al. Emergency department visits attributable to asthma in North Carolina, 2008[J]. *N C Med J*, 2013, 74(1): 9-17.
 94. Demoly P, Annunziata K, Gubba E, et al. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years [J]. *Eur Respir Rev*, 2012, 21(123): 66-74.
 95. Dalcin PT, Menegotto DM, Zanonato A, et al. Factors associated with uncontrolled asthma in Porto Alegre, Brazil [J]. *Braz J Med Biol Res*. 2009, 42(11): 1097-1103.
 96. Haselkorn T, Chen H, Miller DP, et al. Asthma control and activity limitations: insights from the Real-world Evaluation of Asthma Control and Treatment (REACT) study [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2010, 104(6): 471-477.
 97. Kirsch F, Teuner CM, Menn P, et al. Costs of illness for asthma and COPD in adults in Germany. *Gesundheitswesen*, 2013, Apr 3.
 98. Goral A, lipsitz JD, Muhsen K, et al. Depressive symptoms, risk factors and sleep in asthma: results from a national Israeli health survey [J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2012, 34(1): 17-23.

结 论

1. 北京地区哮喘流行形势十分严峻,2010-2011 年北京地区 14 岁以上人群哮喘总体患病率为 1.19%。郊区显著高于市区,女性患病率高于男性。不同年龄、职业或受教育程度人群间哮喘患病率均存在差异。

2. 影响北京地区哮喘发病的相关危险因素众多,既包括宿主因素如遗传因素、特应质、性别、肥胖,也有主动吸烟史、儿时罹患肺炎、气管/支气管炎、肺结核类呼吸道感染性疾病、接触冷空气、刺激性气体等环境因素。应加强哮喘患者教育,避免哮喘的致病因素和诱发因素,从而降低哮喘的发病率和病死率。37.1%患者存在明确的哮喘发作或加重的诱发因素,常见的诱发因素依次为:接触冷空气、气候变化、刺激性气体、感冒、劳累、运动、情绪变化和吸烟。

3. 北京地区哮喘患者中以高中以下文化程度者居多,职业分布以工人和农民为主。本次调查首次确诊哮喘患者例数占全部确诊患者 28.8%。哮喘发作或加重最常见症状为:喘息、胸闷和咳嗽;最严重症状为:喘息、气急和胸闷。哮喘患者中有主动吸烟史者占 31.9%。哮喘患者合并过敏性鼻炎占 32.9%,合并湿疹占 9.3%,合并过敏性眼结膜炎者占 5.5%,合并 COPD 占 8.6%,合并胃食管反流病者占 4.4%。

4. 本调查哮喘患者 ACT 评分显示:北京地区哮喘患者 34.9%达到了哮喘控制;39.2%处于哮喘良好控制;25.9%处于哮喘未控制。哮喘控制水平虽较前有所提高,但据 GINA 目标仍存差距。在过去 1 年内,患者的急诊率(21.3%)和住院率(14.0%)仍处于较高水平 GINA 规范治疗的实施仍然不够完善。患者对哮喘本质和治疗目标的正确认识率为 13.5%和 15.1%。患者规律使用 ICS 治疗比例仅为 12.1%。在过去 1 年中 71.2%患者未做过肺功能检查;规律使用峰流速仪者仅占 1.5%。近一半以上的患者因哮喘在娱乐、教育、生育或就业方面受限,很多患者认为哮喘影响了自己与朋友或亲人间的感情,甚至因哮喘想过自杀。患病对疾病的认知和病情自我监测水平较差。哮喘对患者日常活动和心理社会功能均造成了很大影响。应进一步加强哮喘患者的教育和管理,指导患者避免哮喘发病相关的危险因素和长期规范化治疗,从而提高患者生活质量、降低疾病负担。

特色与创新

1. 近年来哮喘的患病率和病死率逐年增高引起国内外的广泛关注，哮喘的流行病学调查是全球重要的公共卫生问题。本研究系统全面地了解北京地区 14 岁以上人群哮喘患病率及其相关危险因素的流行病学分布特点，改变了北京地区成人哮喘研究中缺乏大规模全面可靠的流行病学研究的局面。调查样本量较大，抽样具有代表性，是目前国内迄今为止规模较大的哮喘流行病学研究。采用了调查问卷以及对可疑哮喘患者进一步行肺功能检查和专业人员问诊相结合的方式来确定哮喘罹患率，并初步探讨了哮喘发病的相关危险因素和诱发或加重的常见诱发因素。研究结果有效揭示了北京地区哮喘流行病学分布特点。为北京地区制订相关的防治政策提供基线资料和科学依据，对全国哮喘的预防和控制也具有重要的参考价值。

2. 北京地区之前所开展的哮喘控制水平和疾病认知程度的研究人群大多来自门诊患者，研究结果存在着一定局限性。本研究采用入户问卷调查的方式初步获得了北京地区哮喘患者的控制水平和疾病的认知和管理情况。此外还了解了北京地区哮喘患者的常见临床症状、合并疾病等临床特征。研究结果真实可靠，可科学、合理地指导哮喘患者的规范化治疗，从而改善患者生活质量、减轻疾病负担。

本研究尚存在一定的局限性：首先，鉴于研究设计为横断面调查，不能论证相关危险因素与哮喘疾病发生之间的因果关系；今后应通过开展配对病例对照研究、前瞻性队列研究或干预试验等进一步阐明哮喘发病的相关危险因素。其次，未对哮喘患者的直接医疗成本、误工误学造成的间接成本、隐性成本等方面进行详细的临床经济学评估。在以后的研究中应加强哮喘成本评价、疗效评价、效用评价和效益评价等研究，使有限的医疗资源得到合理利用。

附 录

附录 1 哮喘患病情况及相关危险因素 流行病学调查表

调查对象归组： （ ） /999
① 非哮喘组
② 哮喘组
③ 疑似哮喘组

县（市、区、旗）编码： [][][][][][][][] /991
乡（镇、街道）编码： [][][][] /992
村（居委会）编码： [][][][] /993
住 户 编 码 ： [][][] /994
家 庭 成 员 编 码 ： [][][] /995
调 查 员 代 码 ： [][][][][] /996
本 调 查 表 编 号 ： [][][][][][][][] /997
完 成 日 期 ： 2010 年 [][] 月 [][] 日 /998

中国哮喘联盟

2010 年 1 月

第一部分 一般情况

A01. 姓名: _____ /00; A02. 性别: () /01 1 男; 2 女;	
A03. 与户主关系: () /02 1 户主; 2 夫妻; 3 子女; 4 父母; 5 祖(外祖)父母; 6 孙(外孙)子女; 7 兄弟姐妹; 8 其他(无直系血缘关系)	
A04. 年龄: () 岁 /03;	A05. 出生年月: [][][][] 年 /04 [][] 月 /05
A06. 身高: () cm /06;	A07. 体重: () kg /07;
A08. 民族: () /08 1 汉族; 2 回族; 3 满族; 4 壮族; 5 藏族; 6 蒙古族; 7 维吾尔族; 8 朝鲜族; 9 其它民族(请注明) _____ ;	
A09. 职业: () /09 1 干部; 2 职员; 3 工人; 4 学生; 5 农民; 6 个体劳动者; 7 军人或警察; 8 待业; 9 其它;	
A10. 受教育程度: () /10 1 未上学; 2 小学; 3 初中; 4 高中; 5 大专及大专以上	
A11. 医疗保障: () /11 1 公费; 2 医疗保险; 3 自费; 4 合作医疗; 5 劳保; 6 半劳保; 7 统筹; 8 其它。	
A12. 您以前听说过哮喘病吗? 1 听说过; 2 从未听说过; () /12	
A13. 您的亲属中有无患哮喘者? 1 有; 2 无; 3 不清楚; () /13	
A14. 住户联系方式(户主填写)	
通信地址:	邮政编码: [][][][][][]
联系电话: 1、	2、
备注:	

第二部分 危险因素

F1. 您是否曾经或现在吸烟?		1 是; 2 否; () /14	
如选是, 吸烟量 () 支/日 /S1, 吸烟 () 年 /S2; 已戒烟 () 年 /S3; 如被动吸烟, 接触时间: () 年 /S4; 已脱离 () 年/S5。			
F2. 您在婴儿期是否为母乳喂养长大?		1 是; 2 否; 3 不清楚 () /15	
F3. 您 14 岁以前一起生活的家庭人口有几人?		() /16	
当时您们家的居住面积约有多少平方米 ?		() /17	
住房类型为? (1 楼房; 2 平房; 3 其他)		() /18	
F4. 您 14 岁以前是否患有以下疾病?		(1 有; 2 无; 3 不清楚;)	
① 麻疹 () /19	⑥ 过敏性鼻炎 () /24		
② 水痘 () /20	⑦ 百日咳 () /25		
③ 肺炎 () /21	⑧ 结核病 () /26		
④ 气管/支气管炎 () /22	⑨ 湿疹 () /27		
⑤ 毛细支气管炎 () /23	⑩ 肠道寄生虫病 () /28		
F5. 您的家人或直系亲属中有无患有以下疾病者?		(1 有; 2 无; 3 不清楚;)	
① 哮喘 () /29	⑤ 慢性支气管炎 () /33		
② 过敏性鼻炎 () /30	⑥ 慢性阻塞性肺疾病 () /34		
③ 过敏性眼结膜炎 () /31	⑦ 花粉症 () /35		
④ 湿疹 () /32	⑧ 过敏性肺炎 () /36		
F6. 你是否养过动物?		(1 现在养有; 2 曾经养有; 3 从未养过) () /37	
如选 1 或 2, 则: (接触程度: 0 不接触; 1 偶尔; 2 间断; 3 经常; 4 密切)			
类别	1 接触程度	2 已养 (年/月)	3 已弃养 (年/月)
狗 (D)	(0 1 2 3 4) /D1	(___/___) /D2	(___/___) /D3
猫 (R)	(0 1 2 3 4) /R1	(___/___) /R2	(___/___) /R3
鸟 (B)	(0 1 2 3 4) /B1	(___/___) /B2	(___/___) /B3
兔 (C)	(0 1 2 3 4) /C1	(___/___) /C2	(___/___) /C3
其他: (O)	(0 1 2 3 4) /O1	(___/___) /O2	(___/___) /O3

F7. 您感冒时最常出现下列哪 3 种症状？（请按出现次数多少排序）		第一种：（ ） /38 第二种：（ ） /39 第三种：（ ） /40
① 咳嗽 ② 咳痰 ③ 流涕 ④ 鼻塞 ⑤ 气短或胸闷 ⑥ 喘息 ⑦ 发热 ⑧ 其他		
F8. 您感冒时感到最严重的有下列哪 3 种症状？（请按严重程度排序）		第一种：（ ） /41 第二种：（ ） /42 第三种：（ ） /43
① 咳嗽 ② 咳痰 ③ 流涕 ④ 鼻塞 ⑤ 气短或胸闷 ⑥ 喘息 ⑦ 发热 ⑧ 其他		
F9. 您平时大约多长时间患感冒一次？		（ ） /44
① 很少感冒；② 每三个月中有 1~2 次；③ 每月 1~3 次；④ 每周 1 次；⑤ 每周 2 次以上感冒。		
F10. 您患感冒后一般需要多长时间才能恢复？		（ ） /45
① 3 天内；② 1 周内；③ 2~3 周；④ 4 周~6 周；⑤ 7 周~8 周；⑥ 2 个月及以上。		
F11. 您是否曾被确诊患有以下疾病？		（1 有；2 无；3 不清楚；）
① 过敏性鼻炎	（ ） /46	⑥ 肺间质纤维化
② 过敏性眼结膜炎	（ ） /47	⑦ 慢性阻塞性肺疾病
③ 湿疹	（ ） /48	⑧ 胃食管反流病
④ 慢性支气管炎	（ ） /49	⑨ 肺癌
⑤ 支气管扩张症	（ ） /50	⑩ 肺结核
		（ ） /51
		（ ） /52
		（ ） /53
		（ ） /54
		（ ） /55
F12. 您曾在下列哪种情况下发生过敏表现（如导致出现皮疹、瘙痒、咳嗽、喘息等）？		
✧ 吸烟□/F1；饮酒□/F2；感冒□/F3；（女性）月经□/F4 ✧ 劳累□/F5；情绪激动或紧张□/F6； ✧ 气候变化□/F7；接触冷空气□/F8； ✧ 刺激性气体□/F9；油烟□/F10；煤烟□/F11、遇新家具气味□/F12、房屋装修□/F13； ✧ 运动□/F14；跑步□/F15、室内泳池游泳□/F16、登山□/F17； ✧ 服用药物□/F18：阿斯匹林□/F19、 β 受体阻滞剂□/F20、ACEI□/F21、解热镇痛剂□/F22 等； ✧ 接触动物□/F23：狗□/F24、猫□/F25、鸡□/F26、兔□/F27、羊□/F28、鸟□/F29 等； ✧ 进食水产品□/F30：鱼□/F31、虾□/F32、蟹□/F33、贝□/F34； ✧ 接触去污剂□/F35、杀虫剂□/F36、塑料□/F37、染料□/F38、油漆□/F39； ✧ 接触或吸入灰尘□/F40、屋尘□/F41、面粉□/F42； ✧ 其他□/F43：_____。（如有，请在代码前□上打√）		

第三部分 哮喘筛查

Q0. 您是否曾被确诊患有支气管哮喘？		() /990	
1 是 (如选是, 请直接填写第四部分哮喘详细问卷); 2 否 (如选否, 请继续回答以下问题)			
Q1. 您是否有反复发作的 (3 次以上) 以下症状?			
① 喘息	1 有; 2 无;	()	/56
② 咳嗽	1 有; 2 无;	()	/57
③ 气急	1 有; 2 无;	()	/58
④ 胸闷	1 有; 2 无;	()	/59
⑤ 胸 (咽喉) 部发紧感	1 有; 2 无;	()	/60
⑥ 以上皆无	1 是; 2 否;	()	/61
(如选⑥, 则结束本问卷调查)			
Q2. 您的上述症状是否常在夜间或凌晨发作或加重?		1 是; 2 否;	() /62
Q3. 您是否会因为以上症状而在夜间憋醒?		1 是; 2 否;	() /63
Q4. 上述症状出现时您是否觉得呼吸费力和/或呼气延长?		1 是; 2 否;	() /64
Q5. 上述症状出现时您是否能听到来自您胸部的“喘鸣”声?		1 是; 2 否;	() /65
Q6. 您的上述症状是否能够自行缓解?		1 是; 2 否; 3 不清楚;	() /66
Q7. 您的上述症状是否能够经用沙丁胺醇、茶碱等治疗后缓解?		1 是; 2 否; 3 不清楚;	() /67
Q8. 您的上述症状在某一季节或季节交替时会出现、加重或减轻?		1 是; 2 否; 3 不清楚;	() /68
Q9. 您的家人或直系亲属中有无患有支气管哮喘者?		1 有; 2 无; 3 不清楚;	() /69
Q10. 您在运动后 (如跑步等) 是否会出现上述症状?		1 有; 2 无; 3 不清楚;	() /70
Q11. 您是否曾被确诊患有以下疾病?		(1 有; 2 无; 3 不清楚;)	
① 过敏性鼻炎	() /71	⑥ 肺间质纤维化	() /76
② 过敏性眼结膜炎	() /72	⑦ 慢性阻塞性肺疾病	() /77
③ 湿疹	() /73	⑧ 胃食管反流病	() /78
④ 慢性支气管炎	() /74	⑨ 肺癌	() /79
⑤ 支气管扩张症	() /75	⑩ 肺结核	() /80
调查对象归组判断标准			
判断条件	确定哮喘	除外哮喘	疑似哮喘
Q1①	是 否	是 否 否	是 否
Q1②-⑤	/ 是	/ 是 否	/ 是
Q2-Q10	≥5 项 ≥6 项	<3 项 <4 项 /	≥3 项但<5 项 ≥4 项但<6 项
归 组	哮喘组	非哮喘组	疑似哮喘
调查方案	继续第四部分	结束问卷调查	预约进一步检查确定归组
Q999. 本调查对象归组: ① 非哮喘组; ② 哮喘组; ③ 疑似哮喘组。 () /999			

第四部分 哮喘详细问卷

B1. 您的哮喘发作或加重时有哪些症状？ (1 有; 2 无;)					
① 喘息	()	/81	⑥ 胸(咽喉)部发紧感	()	/86
② 气急	()	/82	⑦ 夜间憋醒	()	/87
③ 胸闷	()	/83	⑧ 腹胀	()	/88
④ 咳嗽	()	/84	⑨ 发热	()	/89
⑤ 咳痰	()	/85	⑩ 心慌	()	/90
B2. 您的哮喘发作或加重时最严重的有下列哪 3 种症状？(请按严重程度排序)					
① 喘息	⑤ 咳痰	⑨ 发热	第一种: () /91		
② 气急	⑥ 胸(咽喉)部发紧感	⑩ 心慌	第二种: () /92		
③ 胸闷	⑦ 夜间憋醒		第三种: () /93		
④ 咳嗽	⑧ 腹胀				
B3. 您出现首次哮喘症状至今已有多长时间？ () 年/() 个月 /94					
B4. 医生确诊您患哮喘病至今已有多长时间？ () 年/() 个月 /95					
B5. 您认为您的哮喘发作与加重与您的工作环境有关吗？					
1 有关; 2 无关; 3 不清楚 () /96					
B6. 您认为哮喘是一种什么样的疾病？ () /97					
①感染性疾病; ③遗传性疾病; ②气道炎症性疾病; ④说不清楚。					
B7. 您认为哮喘治疗能达到的目标是什么？ () /98					
①可以根治; ③可以长期良好或完全控制; ②无有效治疗和控制方法; ④说不清楚。					
B8. 您是否使用过峰流速仪？ () /99					
①未听说过峰流速仪; ③仅在疾病加重时使用; ②听说过, 但未使用过; ④每日规律使用。					
B9. 您在过去一年中因哮喘加重而住院 () 次? /81, 看急诊 () 次? /82					
B10. 最近一年(12 个月)中您是否做过肺功能检查? 1 是; 2 否 () /100					
C1. 过去 4 周内您的哮喘病有多少时间会妨碍您进行日常活动？ () /101					
①所有时间 ②大多数 ③有时候 ④很少时候 ⑤没有					
C2. 在过去 4 周内, 您有多少次呼吸困难发作？ () /102					
①>1 次/日 ②1 次/日 ③3~6 次/周 ④1~2 次/周 ⑤没有					

C3. 过去 4 周内您有多少次因为哮喘发作而在夜间醒来或早醒？ () /103

①≥4 晚/周 ②2~3 晚/周 ③1 次/周 ④1~2 次/周 ⑤没有

C4. 过去 4 周内您有多少次使用急救药物治疗（如沙丁胺醇）？ () /104

①≥3 次/日 ②1~2 次/日 ③2~3 次/周 ④≥1 次/周 ⑤没有

C5. 您如何评价过去 4 周内您的哮喘控制情况？ () /105

①没有控制 ②控制很差 ③有所控制 ④控制很好 ⑤完全控制

C6. 根据以下表中哮喘控制水平分级，您的哮喘分级为？ () /106

①控制 ②部分控制 ③未控制 （由调查人员协助判断）

儿童 ACT

哮喘控制水平分级表

特征	完全控制 (满足以下所有条件)	部分控制 (在任何 1 周内出现以下 1~2 项)	未控制 (在任何一周内)
白天症状	无 (或≤2 次/周)	>2 次/周	出现 3 项或以上部分控制特征
活动受限	无	有	
夜间症状/憋醒	无	有	
使用缓解性药物的次数	无 (或≤2 次/周)	>2 次/周	
肺功能 (PEF 或 FEV1)	正常	<正常预计值 (或本人最佳值) 的 80%	在任何一周内出现 1 次
急性发作	无	≥每年 1 次	

R. 以下哪种情况可诱发或加重您的哮喘？

- ◇ 吸烟□/R1；饮酒□/R2；感冒□/R3；（女性）月经□/R4；
- ◇ 劳累□/R5；情绪激动或紧张□/R6；
- ◇ 气候变化□/R7；接触冷空气□/R8；
- ◇ 刺激性气体□/R9；油烟□/R10、煤烟□/R11、遇新家具气味□/R12、房屋装修□/R13；
- ◇ 运动□/R14；跑步□/R15、室内泳池游泳□/R16、登山□/R17；
- ◇ 服用药物□/R18：阿司匹林□/R19、β 受体阻滞剂□/R20、ACEI□/R21、解热镇痛剂□/R22；
- ◇ 接触动物□/R23：狗□/R24、猫□/R25、鸡□/R26、兔□/R27、羊□/R28、鸟□/R29 等；
- ◇ 进食水产品□/R30：鱼□/R31、虾□/R32、蟹□/R33、贝□/R34；
- ◇ 接触去污剂□/R35、杀虫剂□/R36、塑料□/R37、染料□/R38、油漆□/R39；
- ◇ 接触或吸入灰尘□/R40、屋尘□/R41、面粉□/R42；
- ◇ 其他□/R43：_____。

（如有，请在代码前□上打√）

D. 您规律使用的治疗药物有? (如有, 请在代码前□上打√)	
①口服糖皮质激素; □ /107	⑥糖皮质激素吸入剂; □ /112
②口服茶碱; □ /108	⑦长效β2受体激动□剂吸入剂; □ /113
③口服白三烯调节剂; □ /109	⑧短效β2受体激动剂吸入剂; □ /114
④口服短效β2受体激动剂; □ /110	⑨静脉注射糖皮质激素; □ /115
⑤口服长效β2受体激动剂; □ /111	⑩肌肉注射长效糖皮质激素。 □ /116
E1. 您是否因为哮喘而在娱乐、教育、生育、就业方面活动受限? () /117	
① 无受限; ② 有1项活动受限; ③ 有1项中大部分活动受限; ④ 有2项或2项以上活动受限; ⑤ 4项中所有方面大部分活动受限。	
E2. 在日常生活如: 做饭、购物、从事家务, 均需靠器具的帮助? 1 是; 2 否; () /118	
E3. 在日常生活如: 吃饭、个人卫生、大小便均需人帮助? 1 是; 2 否; () /119	
E4. 由于哮喘使您感到以上不便情况至今已有多长时间? () 年/ () 个月; /120	
E5. 您的哮喘病是否妨碍了您与朋友或亲人之间的感情?	
① 没有; ② 有一些; ③ 有很大影响; ④ 有严重影响; ⑤ 不清楚	() /121
E6. 您是否因为哮喘病而想到过自杀?	
① 没有; ② 有过; ③ 经常; ④ 不方便说明;	() /122

附录 2 哮喘患病情况及相关危险因素 流行病学调查知情同意书

亲爱的居民朋友：您好！

非常感谢您能够接受我们的访问，我们受中国哮喘联盟指派将对您和您的家人进行哮喘问卷调查。

支气管哮喘是一种常见的呼吸系统疾病，目前全球发病率逐年上升，是我国进行重点防治的慢性疾病之一。本次调查是一项全国性哮喘流行病学调查研究，目的是研究我国哮喘患病情况和导致哮喘患病的危险因素，为提高我国哮喘防治水平，为国家制定哮喘防治规划提供科学依据。

本次哮喘调查将在全国 31 个省市、自治区进行，大约近 30 万人的调查对象将同您和您的家人一样参与并接受我们的调查，您们积极的参与和支持将为我国哮喘防治事业做出不可磨灭的贡献，也是对我国医疗卫生事业最有力的支持。在此也对您和您的家人在百忙之中接受我们的调查表示衷心的感谢！本调查研究为医学研究，不涉及个人隐私和机密。本调查研究结果将发表在专业医学杂志和媒体上。我们承诺：将严格保护您的个人资料，本调查所获得的个人资料和情况仅供医学研究之用。调查问卷完成后还有小礼物派送。感谢您的参与和支持！

受试者的知情同意：

我已详细阅读并充分了解以上内容，我自愿与研究人员合作参加这项调查。

调查对象签字：_____；

调查员签字：_____；

调查日期：2010 年[]月[]日。

中国哮喘联盟

2010 年 1 月

附录3 哮喘患病情况及相关危险因素流行病学调查 调查人员职责及现场工作准则

哮喘患病情况及相关危险因素调查人员包括调查员和调查指导员。为保证调查研究质量和进度，调查人员应明确职责，按照统一要求进行调查。现制定调查人员职责及现场工作准则如下：

一、调查指导员的职责

每一个抽样乡镇（街道）设一位调查指导员。调查指导员的主要任务是对调查员的工作进行组织、指导、检查和验收，保证抽样调查登记、复查、编码等工作按要求完成。

（一）在现场调查前应做好以下工作

1、参加培训班，接受专门培训。明确调查登记阶段的任务，学会调查方法，掌握正确填写调查表、复查、编码等技术。在调查人员的培训中，做好对调查员的辅导工作。

2、按照抽样方法，在县（市或市区）级调查培训人员的指导下，完成本乡镇（街道）的“样本村（居委会）”的抽取，并填好抽样操作表。

3、明确自己负责的调查区域范围，必要时对抽取的村（居委会）和住户实地勘察访问。

4、召集调查员，研究现场调查具体安排、商定工作日程。

5、做好调查前的有关准备工作。

（二）现场调查开始后应做好以下工作

1. 巡回检查，指导各调查员的工作。

2. 对调查员提出的问题及时解答、处理，没有把握的问题及时向调查负责人员请示。

3. 督促调查员对已登记的调查表进行自查，并检查验收调查表，检查有无差错或漏项。

4. 抽取部分住户调查表，进行调查质量的监控。

5. 及时汇报工作进度、工作质量等情况。

（三）调查登记完成后应做好以下工作

1. 组织人员进行质量检查，发现问题及时核对更正。

2. 对调查员的工作质量、进度、工作态度等进行考核并记录结果。

3. 收集调查表，对住户调查表进行统一编号，及时上报。

二、调查员的职责

1. 接受专门培训。明确调查登记阶段的任务，学会调查方法，掌握正确填写调查表、复查等技术。

2. 服从组织领导，接受调查指导员的指导，严格遵守调查纪律。

3. 认真学习调查文件，客观地实事求是地进行调查、填报。

4. 对调查中的疑难问题，及时向调查指导员报告。

5. 完成调查表整理上报任务。

三、现场工作准则

调查员的工作是保证数据收集工作的质量的关键，关系到调查工作的成败。因此，特制定以下现场工作准则：

（一）调查前的准备

1. 应利用各种机会反复进行宣传本项抽样调查的目的和意义。具体到每户每个人的任何调查结果都是保密的。

2. 调查员必须接受培训，领会本次调查研究的精神，掌握调查基本技能。

3. 要求入户调查前（一般提前两到三天）与被调查户联系，约定入户调查时间，恳请被调查户的户主和家庭主要人员届时在家等候。对于临时外出的户主和家庭主要人员，应设法通知尽可能返回，并预约调查时间。

4. 要求调查员有充分思想准备进行重访，由于绝大多数调查项目的对象是个人，有些问题不能由他人代答，因此调查员可能需要重访多次才能找到家庭所有成员，尤其是儿童的母亲和已婚育龄妇女，只有经过多次努力仍不见时，才能由其他知情人代答。

（二）入户调查

1. 入户后要确定调查应答人。应尽量发求被调查人本人应答，亦可由户主或住户自行确定一人做应答人。应答人要求是最为了解家庭每个人的情况，如男、女主人。如果本人短时间内（在规定的调查期间内）不能返回，可由知情人代为回答问题。

2. 调查时，调查员要保持客观的态度。避免有明显引导性提问，不要向被调查的人谈自己的看法，不要对被调查人的回答主观臆测。调查员要尽可能避免影响被调查者的回答结果。

3. 对家庭与个人不便公开的情况，要注意保密，要让被调查者放心。

4. 调查员要按照调查表中所有的原设计，逐项询问，不要根据意思用自己的话去提问。被调查人因文化水平或语言障碍而不理解问题的原意，调查员可给予适当的解释。

5. 调查员一定要按照调查表中的问题顺序，根据填表说明提问，不得询问无关的问题或随意跳过问题，以防止漏问。在访问中，如果被调查者谈论离题很远的问题，可及时、有礼貌地将其引导回调查表的问题上。

6. 在哮喘患病情况调查中或完成后，要迅速识别和核对应进一步调查的对象，如确定或疑似哮喘者等。

（三）完成调查项目后

1. 检查调查表：

完成该户全部调查后，必须对自己填写的调查表作一次全面检查，查看有无遗漏的项目，书写错误、逻辑错误。如发现疑问，应请被调查人重复说明，修正原有的记录，这种检查应在离开该调查户之前进行，这样可以发现问题及

时纠正。对每一份填写完的调查表都应检查如下项目：

- 1) 封面是否填写完全？访问记录是否按要求填写？特别是要求在本户全部调查结束后填写的项目是否遗漏？这些是评价调查质量和识别差错的重要依据。
- 2) 在哮喘患病情况调查表中，是否准确地识别出该户中有进一步调查的对象，即疑似哮喘。
- 3) 注意家庭成员编号的相一性。
- 4) 是否存在前后内容不一致的答案，是否有违返逻辑的错误存在。
- 5) 对每个选择性答案，是否有多于要求答案选择的现象。

此外，提醒调查员注意，不能为了纠正那些很明显是因自己的疏忽而出现的微小差错，在没有重新询问被调查人之前就擅自更正，这是不允许的。

2. 填写访问记录统计表

本次调查规定每个样本村（居委会）对抽样户群（约 40 户）填写一份《访问记录统计表》，由调查员根据所列栏目逐项填报。该表用于记录调查结果，以便从总体上评价调查的成功率、拒答比例等。要求调查员在将已完成的调查问卷送交调查指导员前完成统计表中的各栏的项目，其各项记录应和调查表中的访问记录相一致。

在多数情况下，“访问结果”栏是“完成调查”。但遇有访问未成功时，比如遇拒绝回答或被调查人不在家调查无法进行时，调查员要把未完成的调查表送交指导员，有指导员决定是否放弃，若重访，应将最后重访的结果填入统计表。

（四）对特殊情况的处理

1. 住户迁移：在抽中的住户中，旧的住户已搬迁，则应按地址码原则，对新迁入的住户进行调查。

2. 拒绝回答：被调查人是否愿意合作在很大程度上取决于调查员第一次给他 / 她的印象。调查员在开始调查之前最好适当作自我介绍，说明来意和这次调查的目的、性质，并强调保密原则，这是非常重要的。如果被调查人表示出不愿意接受调查的意思，不要马上确定为拒绝回答。他 / 她也许是因时间、地点不合适，或许对调查目的有误解。这种情况下，最好耐心解释，问他 / 她是否可以另找时间或地点进行调查。若被调查者仍固执地拒绝回答，这时方可认定他 / 她确是不给予合作。应将此情况报告指导员，按规定替换。

3. 被调查人不在家：调查时遇到被调查人不在家（指住户中可以回答本次调查问题的任何成年住户成员），调查员必须重访，直到三次访问都找不到被调查人，才可放弃。但应强调，调查员应尽力寻找被调查人的下落，安排好重访的时间。一天内重访若干次，也只能算作一次，只记录一次。

4. 其他原因：如果因意外情况中断调查，或因调查员漏填了一些问题而使第一次调查未能完成，那就应尽快安排重访，并可以在不重复整个调查的情况下完成。

附录 4 疑似哮喘患者进一步 检查知情同意书

尊敬的居民朋友_____：

经过以上问卷调查，本项调查研究认为您可能患有支气管哮喘病。这是一种可治可防的呼吸道疾病，为了您的身体健康及本项调查需要，我们建议您做进一步检查以确定您是否真正患有支气管哮喘病。

在本项调查研究中，您如同意，进一步检查皆为您免费进行，不收取您任何诊断检查费用，检查结果也将严格为您保密。进一步检查项目包括由专业呼吸科医师为您检查会诊以及肺功能检查等。

您是否同意行进一步检查以明确您是否患有支气管哮喘，请选择并签字，并请留下您的联系方式，以方便我们为您联系安排进一步检查。

我们会严格遵守个人资料保护约定，您的个人资料和调查情况仅供医学研究之用。谢谢合作！

请选择：① 同意；② 不同意 ()

您的联系电话：1、_____；
2、_____。

您的通信地址：_____

邮政编码：[][][][][][][][][][]

调查对象签字：_____；

调查员签字：_____；

调查日期：2010 年[][]月[][]日。

预约检查日期：2010 年[][]月[][]日（星期[]），

时间：_____。

综 述

支气管哮喘的流行病学和相关危险因素

支气管哮喘(简称哮喘)是由多种细胞如嗜酸性粒细胞(Eosinophils, Eos)、肥大细胞、T淋巴细胞、中性粒细胞和气道上皮细胞等多种细胞和细胞组分参与的一种常见的慢性气道炎症性疾病。同时也是一种外周免疫耐受机制发生缺陷的疾病。这种气道炎症疾病导致气道高反应性,并引起反复发作的喘息、气急、胸闷或咳嗽等症状,常在夜间和(或)清晨发作、加剧,通常出现广泛多变的可逆性气流受限,多数患者可自行缓解或经治疗缓解。哮喘发病的危险因素分为宿主因素(遗传因素)和环境因素两个方面。哮喘不仅严重影响患者个人健康同时还造成了巨大社会经济负担,因此积极防治哮喘是目前医学界所面临的共同课题。了解哮喘的流行病学分布特点和相关危险因素是制定合理防治措施的重要依据,也是提高哮喘控制水平、改善患者生活质量的关键。本文就哮喘的流行病学及其相关危险因素的新进展进行综述。

一、支气管哮喘的患病情况

支气管哮喘是一种世界性疾病,无地域和种族的局限性,男女以及任何年龄段均可发病。尽管近年来哮喘发病率的增加可能与人们对哮喘的认知和诊断有关^[1],哮喘的发病率和病死率在全世界范围内仍然呈惊人地速度逐年增加。流行病学调查结果显示:美国哮喘发病率从2001年的7.3%上升至2010年的8.4%^[2];加拿大安大略省哮喘患病率自1996年的8.5%上升至2005年的13.3%^[3];我国于1990年和2000年的两次大规模儿童哮喘患病率调查发现儿童哮喘患病率由0.91%上升到1.54%^[4],较十年间上升了64.84%。据估计目前全球约有3亿人罹患哮喘,每年因哮喘而死亡的人数达25万^[5]。美国哮喘患者病死率从1979年到1998年二十年间上升了2.5倍,最近一项对1075名哮喘患者为期25年的前瞻性队列研究发现成人哮喘患者的病死率为对照组的2.1倍^[6]。世界各地哮喘患病率流行病学调查结果不等,儿童哮喘患病率3.3%~29%,成人哮喘患病率1.2%~25.5%^[7]。可能与哮喘诊断标准、调查问卷等缺乏统一的标准有关。

我国现有的成人流行病学调查结果显示:哮喘患病率因地区差异在0.31%~3.38%之间不等^[8-14],其中青海、深圳和云南哮喘患病率较低,辽宁、

北京和海南等地患病率较高。如表 1 所示。2000 年中国儿童哮喘防治协作组于对全国 31 个省 43 个城市开展了哮喘患病率、相关危险因素及对家庭和社会影响的大规模流行病学调查,但该研究仅限于儿童^[4]。目前成人哮喘患病率及发病相关危险因素,特别是儿童期没有哮喘的成人新发哮喘的危险因素研究较少。哮喘流行病学资料的不足,已成为全国哮喘防控的瓶颈,影响了哮喘相关卫生政策的干预措施的制定。因此为全面了解我国各地区哮喘患病情况和相关危险因素,2010—2011 年中国哮喘联盟采用了统一的问卷和调查方案对北京、上海、江苏、广东、辽宁、河南、陕西和四川 8 个城市开展了全国哮喘患病率和相关危险因素的流行病学调查^[15]。填补了全国范围内大样本成人哮喘流行病学调查资料的空白。这对于提高我国哮喘防治水平,将提供重要科学依据。我们也非常期待这一数据的公布。

表 1 我国各地区成人哮喘患病情况

年份	研究者	地区	样本量	患病率 (%)
2005	傅应云等	深圳	6248	0.64
2010	钱娟娟等	上海市宝山区	4956	1.81
1999	陈萍等	辽宁省	116 276	1.39
1999	唐秦秦等	广东省	71 867	0.94
2003~2007	丁逸鹏等	海南省	13 050	3.38
2005~2006	赵芝焕等	云南省	89 525	0.92
2003	张守贞	山东枣庄市	7687	0.90
2009	刘同赏等	山东青岛市	6026	3.12
2000	王国斌等	河南省	65 033	1.05
2006~2007	高芬等	青海省	27 851	0.31

关于哮喘的病死率和经济负担各地报道不尽相同。全球哮喘病死率约 1/10 万,全世界约每年 25 万人死于哮喘,其中年轻人占很大比例。据 WHO 估计每年由于哮喘而导致的调整伤残生命年 (DALYs) 达 1500 万,约占全球疾病负担的 1%。由于哮喘所带来的经济负担无论从直接医疗费用 (住院和药品费用) 还是间接的非医疗费用 (包括误工及非正常死亡) 都非常大。WHO 报道,在全世界的范围内计算,哮喘相关的经济花费比肺结核和艾滋病的总数还高。哮喘疾病带给各国政府、家庭及患者十分沉重的经济负担,同时哮喘疾病对患者的日常活动以及心理和社会功能都造成了很大的影响。

二、支气管哮喘发病的危险因素

哮喘的病因和发生机制非常复杂,受到遗传和环境因素的双重影响。基因与基因或基因与环境之间的相互作用可导致哮喘的易感性,免疫系统发育状况以及幼儿时期是否罹患感染性疾病等也可影响哮喘的发生。但目前哮喘的相关基因尚未完全明确。哮喘发病相关的危险因素包括诱发因素和触发因素。诱发

因素主要是指宿主因素 (host factors), 多与遗传相关; 而触发因素多指环境因素 (environmental factors), 包括过敏原暴露、感染、职业因子、烟草、室内外空气污染、饮食等。有些危险因素可能既是触发因素也是诱发因素, 而一些哮喘的危险因素却并非哮喘的发病因素如种族、社会经济差异等。

(一) 宿主因素

1、遗传因素

遗传因素在哮喘发病中占十分重要的地位, 占48%-79%不等^[16]。哮喘具有家族聚集性, 许多研究表明哮喘患者后代与非哮喘患者后代相比, 哮喘患病率及其相关的哮喘表型明显增加。这些遗传性特征不仅是哮喘发病的危险因素, 还决定哮喘的治疗效果。

(1) 遗传基因

目前普遍认为哮喘是由多基因所致的复杂遗传病。2003年Hoffjan等发现哮喘相关基因已有64个, 至2006年发现的哮喘相关基因已达120个, 涉及多条生物学通路。常见的易感基因可分为四类: ①影响IgE介导的气道炎症基因, 如5q23-31、11q12-13、12q15-q24; ②影响特异性IgE反应的基因, 如HLA抗原系统、TCR基因; ③影响非特应质所致气道高反应性的基因, 如 β_2 肾上腺素能受体基因; ④影响非IgE介导的气道炎症基因, 如IFN- γ 、IGF-1、NF κ B基因。近年来随着分子生物学的发展, 国内外学者通过候选基因法、定位克隆法和全基因组关联研究共确定了数百个哮喘易感基因。其中候选基因法和定位克隆法是较经典的研究方法, 在哮喘的易感基因领域均取得了一些成功。例如Haller等^[17]根据候选基因策略采取重测序技术对IL-4基因所在位点进行测序研究, 发现其编码的罕见变异, 并显示该变异与哮喘的易感性有关。另外, Rogers等^[18]根据定位克隆法鉴定了DPP10、GPR154等多个易感基因。

候选基因法是以发病机理为基础对疾病病理发生的各个环节进行详细调查, 确定一个或几个最有可能与疾病发生相关的功能基因, 先对其基因和邻近的遗传标记做相关分析, 进而找出与发病一致的突变。即先选定一个与疾病相关的基因, 在其内部或附近确定遗传标记, 以此标记来研究候选基因与疾病的关系, 主要分析候选基因在正常群体和患病群体之间的等位基因和基因型频率的差异。目前发现的有 β_2 肾上腺素能受体(ADRB2)基因^[19]、白细胞介素4受体(IL-4R)基因^[20,21]、微丝蛋白(FLG)基因^[22]、心房利钠素前体A(NPPA)基因^[23]、I型肌醇多聚磷酸4磷酸酶(INPP4A)基因^[24]。

定位克隆法是伴随人类基因组计划而发展起来的策略, 利用人类基因组计划所建立的遗传图, 选择遗传图上的大量遗传标记在家系中逐一分析, 如发现某疾病与某一遗传标记连锁, 即可推测致病基因位于该标记的附近区域, 然后再进行精细定位和确定致病基因。即通过遗传多态性标记建立起某个与某一目

的基因之间的关系或连锁关系,然后通过各种克隆策略,最终分离鉴定出该目的基因的方法。目前发现的有解整合素-金属蛋白酶33(ADAM33)基因^[25]、双肽酶10(DPPII)基因^[26]、视蛋白3(OPN3)基因^[27]。

全基因组关联研究本质上属于定位克隆策略,这种方法需要检测大量的SNP,定位区域比较窄(<500 kb),可同时提供非常好的图谱标记。目前发现如血清类黏蛋白1样蛋白3(ORMDL3)基因^[28]、磷酸二酯酶4D(PDE4D)基因^[29]、几丁质酶3类1(CHI3L1)基因^[30]。

一般而言,候选基因的提出,意味着已有一套基本完整的关于该基因与疾病发病机制的理论假说。因此,若能证明某种疾病的发生确实与某个基因突变有关,就能阐明这种疾病的生物学机制。但对于哮喘而言,由于其发病机理复杂,确定其候选基因也非易事。对于定位克隆而言,需要样本数量较大、病例分层要求严格、较难建立基因之间的相互关系等是其主要缺点。因此,在哮喘易感基因的研究思想上的突破是目前哮喘基因研究领域面临的最大挑战。

(2) 特应质

特应质(Atopy)是指机体接触环境中变应原后产生异常数量的免疫球蛋白E(Immunoglobulin E, IgE)从而介导的特异性免疫反应。通过检测血清总和特异性IgE或使用标准化变应原的皮肤点刺试验阳性得以证实。流行病学资料显示,在婴幼儿时期若患有过敏性湿疹、丘疹样荨麻疹的患儿极易患哮喘。哮喘患者中约50%具备特应质,而过敏性疾病使哮喘患病危险性增加30%。白种人研究证实哮喘25%-60%归因于特应质^[31]。最近瑞士16~75岁人群的一项大规模流行病学调查显示湿疹、过敏性鼻炎和哮喘三种疾病常同时发生,且吸烟可增加哮喘疾病的发生率^[32]。大多数儿童被变应原致敏后3年内发展为哮喘,而8-10岁之后被吸入变应原致敏的儿童后期发展为哮喘的可能性与未致敏的儿童相当^[33]。也有研究发现,哮喘和特应质可能独立遗传^[34]。

Nieuwenhof等^[35]研究发现变应性鼻炎是哮喘的独立危险因素,一经医生诊断的变应性鼻炎能增加近5倍患哮喘的风险。但欧洲学者Shaaban R等^[36]研究证实,即使不伴有过敏的单纯鼻炎也是成人发生哮喘的高危因素。因此特应质作为哮喘的一个重要影响因素仍有待进一步深入研究。最近Zhao J等^[37]对我国29个省市儿童哮喘控制水平的研究提示食物过敏史和湿疹家族史也是哮喘控制不良的高危因素。

(3) 气道高反应性

气道高反应性(Airway Hyper responsiveness, AHR)是气道对各种刺激出现过早或过强地反应,导致气道狭窄状态,是哮喘发生和发展的重要危险因素之一,也是支气管哮喘患者所特有的病理生理特征。气道高反应可使哮喘患者对各种内源性和外源性、特异性和非特异性的刺激更为敏感,使哮喘病情恶化,

难以控制。它具有遗传性，与血清IgE水平、气道炎症密切相关。产生高水平总IgE与气道高反应性存在遗传连锁，调控气道反应性的基因定位于5q^[38]，此区域与调节血浆IgE水平的基因位点十分接近。但无症状气道高反应性与哮喘发生之间的关系目前尚不明确^[39]。在小鼠模型中发现鼻窦炎也可导致气道高反应性增加^[40]。最近lipma研究^[41]发现气道高反应的发生可能与深呼气时气道平滑肌的肌纤维缩短速度过快有关。也有研究提示气道高反应升高的程度与血清IgE水平和过敏性家族史无关^[42]。

2、性别

多项研究提示哮喘患病率与年龄和性别密切相关。女性一生患哮喘的可能性约高于男性 10.5%。18 岁以下及青春期男孩哮喘患病率比同龄女孩高 54%，但青春期后女性哮喘发病率增高^[43]。这可能与男孩气道较狭窄、气道高张力^[44]、高水平 IgE 有关^[45]，这些因素增加了男孩对各种损伤所致的气流受限；之后随年龄增长女性哮喘患病率增高可能由于性激素分泌不同以及女性在家务劳动中有更多接触尘螨、动物毛屑等变应原的机会有关。此外，研究发现使用口服避孕药的女性哮喘患者较多，且仅见于正常体重和超重的女性，表明性激素和代谢状态间的相互作用影响气道^[46]。哮喘患病率多随年龄的增长呈累积增长，有报道哮喘在儿童及年龄大于 54 岁以上的成人中发病率最高，发病率随年龄增长呈 U 型曲线分布^[47]。

3、肥胖

肥胖和代谢综合征可能是哮喘发生的危险因素^[48]。美国 20-74 岁肥胖症的患病率从 1980 年的 13.4%增加到 1962 年的 27.6%，女性肥胖症患病率由 1980 年 15.8%增加到 1996 年的 33.2%，哮喘的患病率由 1980 年至 1996 年增加了 73.9%。研究发现哮喘发病率与高体重指数 (Body Mass Index, BMI) 成正相关，特别是在那些不伴有其它变应性疾病的人群中这种相关性更加显著患者^[49,50]。无论男性女性，超重或肥胖均增加哮喘的风险，且 BMI 越高哮喘发生风险越大^[51]。肥胖还可以降低哮喘患者对激素治疗反应性和增加急性加重的频率^[52]。Farah 等^[53]研究还发现肥胖是独立于气道炎症、气道高反应和肺功能状况的哮喘控制不佳的独立危险因素。此外，腹型肥胖也是哮喘发生的独立危险因素。研究显示即使拥有正常体重的女性，大腰围也与哮喘患病率增加有关^[54]；腹部多脂症的老年人其哮喘患病率明显增高^[55]。故肥胖与腹型肥胖可能均与哮喘患病率相关。此外，Sheriff 等^[56]发现幼儿长期看电视可能参与儿童时期哮喘的发生，考虑可能与儿童过长时间的观看电视节目所导致的肥胖有关。Fenger 等^[57]最新研究发现血清高水平甘油酯或低水平高密度脂蛋白与喘息症状相关，可能能够作为预测喘息发生的重要标志物。

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS) 也是哮喘发生的危险因素之一。随着 OSAHS 病情加重, 哮喘发病风险增高。其可能的原因有: OSAHS 患者上气道狭窄使迷走神经张力、气道阻力及胸腔内负压增高导致哮喘发作; 呼吸暂停可刺激喉、声门处的神经受体引起支气管反射性收缩, 引起气道反应性增高而诱发喘息。合并 OSAHS 也是哮喘难治性哮喘的重要原因之一。Kim 发现合并 OSAHS 的成人哮喘患者的生活质量评分明显低于不合并 OSAHS 的患者^[58]。Teodorescu 等研究发现 OSAHS 不仅能加重哮喘患者的夜间病情, 还可增加患者日间的持续喘息症状, 而给予持续正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP) 治疗可有效减轻哮喘的症状^[59]。

4、种族

种族差异是否与哮喘患病率相关目前尚存争议。儿童哮喘及过敏症的研究显示, 不同人群中儿童症状性哮喘的患病率差异较大, 约0%-30%不等, 中国13~14岁儿童哮喘患病率约5.0%, 远低于英国、新西兰和澳大利亚。美国研究显示黑人、美洲印第安人或阿拉斯加土著人的哮喘发病率高于白人^[5]; 黑人孕妇哮喘和湿疹的患病率也明显高于白人孕妇^[60]。Weqienka等研究发现美国黑人儿童的粉尘螨、豚草、蟑螂和猫等血清特异性IgE水平远高于白人儿童, 而血清特异性IgE呈两项或三项以上阳性的儿童在过去1年中出现喘息的机率是血清特异性IgE阴性儿童的4倍, 种族所致的儿童时期过敏症患病率的差异可能直接影响后期成人哮喘患病率的不同^[61]。然而美国2006-2008年美国疾病防控中心 (Centers for disease control and prevention, CDC) 行为危险因素监测系统 (Behavioral Risk Factor Surveillance System, BRFSS) 数据却显示不同种族哮喘患病率无明显差异^[62]; 2009-2010年美国BRFSS数据显示白种人与黑种人哮喘患病率有显著性差异, 而其余4个种族哮喘患病率无明显差异^[63]。最近Oraka等对国民健康调查的研究发现种族或民族因素不但能够影响哮喘患病率, 而且可能还会影响哮喘的控制水平^[64]。

(二) 环境因素

1. 变应原暴露

哮喘主要由接触变应原触发或引起, 所以哮喘流行变化的原因主要由变应原的变化造成。西方国家中一半人口对环境中的一种或多种变应原过敏。Holgate^[65]认为, 哮喘流行上升趋势的关键因素之一是变应原暴露增加。吸入抗原所致的致敏反应是哮喘发生的危险因素, 且严重脆性哮喘也多与高水平的抗原暴露有关, 可通过血清特异性IgE测定和皮肤过敏原点刺来检测^[66]。致敏反应的发生可能与变应原、数量、暴露时间、年龄、遗传及环境等多种因素的相互作用有关。目前城市居民恶化的家居环境可导致多种与过敏性哮喘相关的

室内致敏原存在,使支气管哮喘易于发作^[67]。因此避免抗原接触是哮喘治疗中的关键。常见的变应原可分为室内变应原和室外变应原。

(1) 室内变应原

常见的有屋尘、粉尘、纤维、尘螨、动物变应原、蟑螂变应原和真菌。

屋尘中存在多种过敏原,包括纤维、霉菌孢子、花粉、昆虫、昆虫粪便、哺乳动物的头皮屑、螨虫和螨虫粪便。纤维包括丝、麻、木棉、棉、棕等,其中对丝过敏者最常见。屋尘螨抗原是由螨虫身体各部分、分泌物和排泄物组成^[68-70]。大多数螨变应原具有蛋白溶解活性,使它们更容易进入具有免疫活性的细胞。1g尘土中屋尘螨的变应原浓度 $>0.5\text{g}$ 即成为对螨过敏的危险因素,可激发哮喘症状,尘螨暴露与过敏儿童哮喘的发生和急性加重相关。

动物变应原中来自于猫的变应原是强烈的气道致敏剂。主要致敏蛋白(Fel d1)在唾液、猫毛、皮屑和尿液中均被发现^[71]。狗所产生的两种重要致敏蛋白(Can f1和Can f2),与猫相似,二者的致敏物质有轻微的交叉反应^[72]。这些变应原易于在空气中传播,使对该类变应原过敏的患者在相应区域内迅速出现呼吸道症状。然而,早期接触存在猫变应原的环境却可减少儿童患哮喘的危险性^[73]。鼠类尿抗原产量大、范围广,其中城区哮喘儿童中对鼠类抗原过敏者明显高于郊区^[74],是儿童哮喘发生的危险因素,此外鼠类抗原暴露还可导致哮喘治疗效果欠佳。卧室内 $>5\text{ug/g}$ 鼠抗原的哮喘儿童需使用更多的缓解药物,鼠抗原暴露导致过敏的哮喘儿童急诊和住院率均高。

多数蟑螂适于居住在热带环境;致敏品种有美洲大镰、德国小镰、亚洲蟑螂、澳大利亚蟑螂和棕色带蟑螂。常见变应原主要来自德国小镰和美洲大镰,采用特异性单克隆抗体可检测到相关致敏原,主要致敏蛋白为Bla g1,2,4-6和Per a3,7。城区内 $>2\text{U/g}$ 的蟑螂抗原即可引起哮喘症状,且抗原持续暴露与哮喘严重程度相关,可导致哮喘症状反复发作和血清总IgE持续高水平^[75]。

真菌种类十分庞大,自然界约有10万多种,它们寄生于植物、动物、人体以及腐败的土壤,主要靠孢子、子实体、菌核及菌丝碎片传播。在过敏的患者周围形成包围圈。常见的为烟曲霉和青霉菌。真菌的菌丝碎片和孢子均可致敏,但以真菌的孢子致敏性最强。真菌和花粉一样,都富含多种生物蛋白,其中某些生物蛋白成分可引起过敏。真菌过敏性哮喘是一种特殊类型的哮喘,与一般哮喘预后不同,应尽早明确诊断。

(2) 室外变应原

常见的室外变应原有花粉、真菌和食物变应原。花粉是高等植物雌性花所产生的生殖细胞,可引起花粉症,主要来自树木、青草和野草。主要分为风媒花粉和虫媒花粉两类。花粉有地域性和季节性,树花粉主要在春季;禾本科植物花粉主要在夏初;杂草花粉特别是豚草主要在夏末和秋季传播,可致哮喘的

花粉达数百种,较重要的是豚草、梯牧草、六月草及蒿属等;空气中的花粉浓度随着地域和气候条件而变化,但一般来说早春以树木风媒花粉为主,晚春和夏天以禾草的虫媒花粉为主,夏天和秋天以杂草花粉多见。真菌包括青霉菌、曲霉菌、支链孢属、支孢子菌属和念珠菌属等。曲霉菌暴露是导致0-3岁儿童出现喘息症状的独立危险因素。食物过敏患者中哮喘发病率为6.8%-17.0%,大多属于I型变态反应,临床可见哮喘患者常伴有口腔溃疡或伴有腹痛腹泻等消化道症状。食物过敏原多达6000余种^[76],常见的如鱼、虾、蟹、蛋类、牛奶等。诊断主要依靠食物激发试验,包括剔除饮食试验和基础饮食试验,食物日志也可帮助发现过敏食物种类。某些药物也可引起哮喘发作,常见的致敏药物有阿司匹林、 β 受体阻滞剂、可卡因、非甾体类抗炎药、心律平等。

现在一些新的变应原如坚果、大豆和乳汁也越来越多地引起严重过敏性疾病,有过敏倾向者可被环境中存在的变应原而致敏。有研究表明,胎儿在宫内即可被致敏,1岁内婴儿若接触变应原则增高其在儿童期发生哮喘的可能性。对移民的研究也发现,其哮喘患病率和出生地保持一致,而不是所移民的国家。

2. 感染

(1) 呼吸道感染

哮喘患者支气管肺泡灌洗液中的常见病原体有:腺病毒、流感病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒(Respiratory syncytial virus, RSV)、肺炎支原体和衣原体。国内外多项研究资料证实,婴儿期RSV或鼻病毒等所导致的病毒性下呼吸道感染是哮喘发生的危险因素,同时哮喘患者的急性加重85%与病毒感染有关^[77]。但其具体机制目前尚未完全阐明,可能与感染导致气道粘膜上皮破坏,影响其完整性,增加其通透性;同时引起气道末梢感觉神经炎症、刺激过度释放缓激肽、合成肽等参与气道过敏反应有关。Kim等^[78]在副流感病毒I型感染后的小鼠身上发现了慢性杯状细胞化生和气道高反应性。

越来越多的证据提示,哮喘与肺炎衣原体感染有关,特别是儿童期感染时。肺炎支原体在细胞内广泛分布,长期滞留并引起慢性炎症。肺炎支原体可处于潜伏状态,虽停止活动但仍能够生存,并且持续合成60KD的热休克蛋白(HSP60)。Von通过116例哮喘发作3~4月后的患者和50例供血者血标本的检测发现,中重度哮喘患者血清肺炎支原体IgA抗体明显增高,而且哮喘患者IgA抗体水平明显高于对照组。同时也发现哮喘患者HSP60抗体的阳性率和浓度,均明显高于健康对照组。有研究报道,哮喘患者的肺功能FEV₁水平与肺炎支原体HSP60 IgA抗体效价呈负相关。

但同时也有一些证据表明,婴幼儿早期的一些特定的呼吸道感染包括麻疹,甚至是RSV,可以降低哮喘的发展。但这些资料有待进一步证实。哮喘

可能影响呼吸道对病毒感染的反应性,而呼吸道感染可以影响哮喘的发生和发展。呼吸道感染与哮喘的发生和发展的复杂关系,值得进一步研究。

(2) 卫生学假说

1989年由Strachan^[79]首先提出,他认为大家庭中长子给年幼弟妹们带来的感染机会可能降低他们的过敏的机率。之后还有很多研究均支持这一观点,发展为卫生学假说(hygiene hypothesis)。该假说的主要内容为:兄弟姐妹越多的家庭,过敏危险性越小,其中长子危险性最高;而改善卫生条件、增加抗生素的使用或使用消毒过的食品,都会导致婴儿早期微生物抗原缺乏,从而引起机体免疫系统和免疫调控机制发育不全,引起免疫应答偏向Th2型免疫模式分化,Th2细胞能分泌白介素-4,它能诱导IgE合成,使血清IgE水平升高,从而引起异常免疫反应。

研究发现儿童过敏性疾病增加与生命早期微生物感染暴露减少相关^[80]。哮喘的发病率和围生期感染呈明显的负相关。如有兄长的儿童或参加托儿所的儿童虽然增加了感染的机率,但是降低了免疫性疾病包括日后可能发生哮喘的机率。同时国内的研究也得出了相似的结论,王红玉等^[81]对10 902名来自北京、广州和香港三个城市的儿童喘息症状的患病率研究发现:在过去的1年内,香港儿童的喘息现患率为5.8%,北京3.8%,广州3.4%。香港显著高于中国大陆。他们认为具有中国大陆生活特征的环境因素和生活方式(母乳喂养、参加日托、使用棉被、使用非海绵的枕头等)是导致中国香港与大陆儿童哮喘患病率差异的重要影响因素。

西方现代化生活减少了微生物的暴露,而导致儿童哮喘发病率增加,其机制可能是围生期暴露于细菌和内毒素引起胎儿和新生儿机体免疫的变化^[82],而幽门螺杆菌或甲型肝炎病毒感染与哮喘发生呈负相关^[83]。同时瑞典研究人员最近发现,出生后的第一年内接受抗生素治疗的新生儿患哮喘的危险性比其他儿童高三倍,主要因为抗生素影响婴儿肠道从母体获得有益菌群,而正常菌群的生长和繁殖是调节Th1/Th2细胞功能平衡的重要因素,因此影响婴儿自身免疫系统发育^[84],增加喘息发生的机会。而益生菌能够改善人体的生态环境和免疫机能,对于特应性疾病可能是一种较为理想的辅助治疗手段。

3. 职业致敏物

目前已发现300多种职业致喘物,且还在继续增多,分为化学物、药物、酶类、动物、植物、金属及刺激性气体。工作相关性哮喘(work-related asthma)包括职业性哮喘、职业加剧性哮喘和职业哮喘样综合征。职业性哮喘(Occupational asthma, OA)是由于特定职业境中的致喘物而引起的可逆性气流受限和(或)气道高反应性而新发的哮喘。如新的职业接触环境使原已存在的哮喘的临床症状加重,则称之为职业加剧性哮喘(work-aggravated asthma)。

此外还有一种因棉麻、纤维等纺织品尘粒吸入所致“职业哮喘样综合征”，临床表现为胸部发紧、FEV₁降低和可逆性气流受限，但无气道高反应和嗜酸性炎症。工作相关的哮喘可以造成巨大的健康威胁和经济负担，但是一种可以预防的职业性肺疾病^[85]。

据美国胸科学会（American Thoracic Society, ATS）估计目前美国15%成人哮喘是由职业因子造成的^[86]，美国疾病预防控制中心（CDC）对2006-2009年来自38个国家和哥伦比亚地区的调查发现各国职业哮喘的比例占4.8%~14.1%不等^[87]。国外易患哮喘的高危职业为印刷工人、面包师和锯木厂工人^[88]。我国职业性哮喘患者平均发病年龄在40岁左右，以喷漆工、塑料加工及化工操作为主要发病工种，动植物蛋白类、无机化合物及有机化合物类为主要致喘物^[89]。尚有研究证实父母职业性接触橡胶、杀虫剂、杀菌剂或粉尘等可增加儿童哮喘发病率^[90]。对于职业性因素诱发的哮喘，应做好三级预防，加强劳动者防护的行业监督。

4. 空气污染

分为室外和室内污染，空气中的烟雾、废气、冷冻生物气以及空气中霉菌及蟑螂类害虫等均可能刺激呼吸道、激发气道炎症，诱发哮喘发作，导致肺功能下降，引起哮喘恶化并增加了人类对变应原过敏的机率。空气污染严重期间哮喘患者住院率常常增加20%~30%。并且Frampton等^[91]研究发现在相同的暴露条件下，与健康人相比哮喘患者具有更高的微细颗粒沉积率。

室外空气污染物主要有二氧化硫、酸性气溶胶、氮氧化物、臭氧、甲醛和生物污染物等^[92]。交通相关空气污染物，如NO₂、直径≤2.5μm固体或液体细颗粒物（Particulate matter 2.5, PM 2.5）以及烟粒等均能增加哮喘发生风险^[93]，已有相关研究证实高水平交通相关空气污染物暴露是幼年和儿童早期反复喘息的一个独立危险因素^[94]。Yeatts等^[95]研究发现PM2.5能够使成人哮喘患者的外周血嗜酸性粒细胞升高。Auten研究结果发现臭氧暴露可通过气道上皮细胞的通透性的增加而使小鼠气道反应升高^[96]。而Tong最新一项有关中年人的随机对照干预研究发现膳食中补充ω-3脂肪酸可能有助于减轻超细颗粒物所致的空气污染^[97]。此外，天气状况和局部地理环境可影响空气污染的程度，在温差大、气压低的地区，哮喘发病率明显增高^[98]。全球气候变暖，气温及海平面升高带来的环境空气污染加重、花粉产生增多及气候格局改变都会使哮喘患病率及严重程度增加^[99]。

室内空气污染物主要包括微粒子、NO₂、二手烟、臭氧、甲醛等，主要来源于室内建筑和装饰材料、室内燃料的燃烧、烹饪油烟和扬尘等。随着生活水平提高，人们越来越重视室内装修，有研究表明室内装修可使室内甲醛浓度平均升高30.65μg/m³，而室内甲醛每升高1个单位（μg/m³），可使哮喘发生的危险

性提高0.02倍。室内进行装修的人群患哮喘的风险是室内未装修人群的6.23倍。Agrawal等^[100]研究发现使用生物质和固体燃料烹调者,其哮喘发病风险明显高于采用清洁燃料者。多项研究已证实在家中使用煤气做饭的人群中哮喘的患病率较高,家中使用煤气与儿童对屋尘螨敏感和肺功能降低有关。教室空气质量较差与学龄期儿童出现哮喘和鼻炎的临床表现增加相关,这可能与教室内高水平甲醛、PM 2.5、丙烯醛和NO₂高水平暴露相关^[101]。此外, Lu KD等^[102]研究发现超重或肥胖可增加城区哮喘儿童对PM 2.5、NO₂等室内污染的易感性。

5. 吸烟

香烟烟雾中有4500种化合物和污染物,其中包括可吸入颗粒物、多环碳氢化合物、一氧化碳、二氧化碳、一氧化氮、二氧化氮、尼古丁和丙烯醛等。吸烟可损伤气道上皮细胞,使纤毛运动减退,巨噬细胞吞噬功能降低,导致气道净化功能下降;同时吸烟还可刺激黏膜下感受器,使副交感神经功能亢进,气道平滑肌收缩,腺体分泌亢进,杯状细胞增生,气道阻力增加。研究发现吸烟可增加男性及女性患哮喘的风险,且丈夫吸烟的女性烟民患哮喘的风险更高^[103]。此外,吸烟还可以增加与某些职业性致敏物质接触的工人患职业性哮喘的危险^[104]。孕妇吸烟也是儿童哮喘发生的高危因素。研究发现家庭中母亲的吸烟量若超过20支/天,其子女发生哮喘的危险性将会增加8倍。孕妇吸烟可影响宫内胎儿的肺功能发育,且影响其过敏应答的发育,使出生后的婴儿呈气道高反应性。母亲吸烟亦与婴儿外周血嗜酸性粒细胞计数、血清IgE水平、皮肤过敏原点刺试验阳性率增高有关,并可使婴儿下呼吸道感染发生率上升^[105]。被动吸烟也使儿童和青年人群哮喘和喘息发生率增加20%以上,因此减少父母吸烟是预防儿童哮喘的重要措施^[106]。妊娠妇女被动暴露于香烟烟雾与其子女发生哮喘和过敏相性症状呈显著正相关^[107]。

吸烟还可增加哮喘疾病的严重程度,是哮喘急性发作的触发因素,加速哮喘患者的肺功能损害程度;降低患者对吸入激素治疗的反应性、降低了哮喘控制的可能性^[108],是导致哮喘难治的重要原因之一。吸烟的哮喘患者其哮喘生命质量评分(Asthma Quality of life, AQLQ)和情绪评分明显低于非吸烟的哮喘患者^[109]。

6. 饮食

近年来随着人们饮食特征的变化,哮喘等变应性疾病发病率增加。西方国家研究显示食物中的保鲜剂、着色剂、谷氨酰胺和亚硫酸氢盐等与哮喘发生相关^[110]。儿童早期,母乳喂养的婴儿其喘息症状的发生率明显低于完全牛奶或大蛋白喂养的婴儿,同时维生素A、D、E和锌、水果、蔬菜以及高纤维素、高维生素、低脂、低热量的地中海饮食(Mediterranean diet),可能有助于预防哮喘发生^[111-113]。也有研究发现盐摄入增加、冷饮、巧克力、米醋、辣椒等

食物尽管不作为一种变应原,但可增强气道高反应,从而引发或加重哮喘。综上,抗氧化剂摄入减少、n-6长链多不饱和脂肪酸(人造黄油、植物油)或处理过的食品摄入过多、慢性代谢过剩等西方的饮食结构可能通过激活Toll样-4受体(TLR-4)、NF-Kappa B等途径,启动固有免疫反应,导致哮喘或变应性疾病患病率增加^[114]。

母亲孕期的饮食可能会影响子女过敏性疾病的发生,如母亲水果、绿叶蔬菜或巧克力摄入过少或者碳酸饮料摄入过多均与儿童喘息或过敏性疾病发生风险成正相关^[115,116],此外食物中的脂肪酸也被认为是影响哮喘发病率的因素之一。有一些研究发现增加孕期鱼油等摄入可降低哮喘发生的风险^[117]。因为作为细胞膜主要组成成分的磷脂参与花生四烯酸代谢途径,生成前列腺素和白三烯,并参与信号传导,所以细胞膜磷脂的轻度改变对免疫细胞功能有重大影响。

维生素在哮喘免疫调节中的作用一直倍受关注。维生素E是主要的脂溶性抗氧化剂,可能有望通过补充维生素E来纠正哮喘的自由基代谢失衡,使体内的氧化/抗氧化系统保持动态平衡,从而防止哮喘发生。维生素A能够保护胆碱能M₂受体的结构和功能,抑制平滑肌迁移,抑制气道高反应的发生;此外维生素A还能抑制肥大细胞增殖分化及组胺的合成和释放,有一定的抗炎和抗氧化效应。维生素D被认为是促进过敏性疾病增加的因素之一。哮喘儿童的维生素D水平与对照组相比明显较低,68.1%哮喘儿童存在维生素D缺乏,维生素D水平是哮喘发生的一项重要预测因子^[118]。此外,维生素D水平与哮喘的严重程度可能相关。Gale等^[119]研究发现,孕母低水平摄入1,25(OH)₂D₃可能会导致儿童哮喘恶化的高危险性;Brehm等^[120]发现维生素D水平与血清总IgE、嗜酸性粒细胞数呈明显负相关,而提高维生素D的水平可减少住院次数和降低气道高反应性。因此,深入研究维生素可能有利于阐明哮喘的发病机制,有助于开辟哮喘治疗的新方法。

饮食中硒、锰、铁、锌等微量元素的缺乏也可导致免疫功能下降,可能与哮喘发生相关。硒是人体必需的微量元素,在维持人体生理功能、预防和治疗疾病方面均有重要作用。锰含量降低会使免疫功能低下,降低机体对细菌和病毒的抵抗力,易导致呼吸道病感染,诱发哮喘发作。最近的研究还发现哮喘发作期患儿血清锰较对照组低。此外,最近一项大规模前瞻性队列研究发现孕期或儿童期食用酸牛奶者与食用纯牛奶者相比,儿童患哮喘或过敏性鼻炎的风险明显增加^[121]。Hsu等发现台湾地区使用奶瓶或吸吮用假奶头等塑料制品也是哮喘发生的危险因素^[122]。

7. 出生状况

母亲分娩异常如胎位不正、胎先露、以及母亲年龄过小、早产、晚产、低

出生体重、高出生体重等都是哮喘患病的高危因素。此外剖宫产的婴儿与自然娩出的婴儿相比没有暴露于母亲的细菌环境，这一过程不利于免疫系统的形成。研究发现20岁以下母亲与30岁以上母亲相比，前者所生的儿童患哮喘的风险是后者的3.5倍。一项来自瑞典的大规模出生队列研究显示：早产儿（孕龄23-27周）成人后发生哮喘的风险是正常足月儿的2.4倍，而晚产对哮喘的发生无关^[123]。但亦有研究发现晚产尤其是胎儿生长迟缓是哮喘发生的危险因素^[124]。Steffensen等发现出生体重低于2.5kg的婴儿其日后发生哮喘的机率是正常体重儿的1.5倍，发生特应性鼻炎的机率是正常体重儿的3.0倍^[124]。出生状况所致的哮喘患病率增高考虑可能与胎儿-母体循环包括脐带与胎盘发育有关。目前国内尚缺乏生产方式与哮喘相关性的流行病学报道，其具体机制仍有待进一步阐明^[125]。

8. 社会环境

（1）社会经济状态

与工作无压力或压力较小的受试者相比，工作压力很大或极大的受试者，哮喘发生的机率将增加2倍，成人哮喘发作的机率增加50%，该相关性在男女均存在，而且独立于职业、年龄、BMI或吸烟等危险因素^[126]。低社会-经济状态与哮喘和呼吸道症状发病风险增加呈正相关，在体力运动者中尤为明显^[127]。而室内潮湿与真菌暴露的居住条件也是哮喘发生的危险因素。但Eijkemans^[128]研究发现较高水平的体力活动可能是哮喘发生的保护性因素。

（2）家庭人口

哮喘患病率与家庭中孩子个数相关，独生子女患病率为7.3%，三个子女的家庭中患病率增至9.0%，之后随兄弟姐妹人数增加，患病率逐渐下降，而患病率与出生次序无关^[129]。提示我们哮喘与家庭成员的多少呈负相关，这一现象可以用“卫生学说”来解释，同胞兄弟姐妹的增多可能使相互间感染的机会增加，感染导致免疫系统向非过敏性的方向发展；同时多次怀孕一定程度上改变了母亲的免疫状态，保护孩子避免发生过敏性疾病^[130]。最近Genuneit在德国的一项调查也发现农场暴露和家庭同胞较多是花粉症和特应质的保护性因素^[131]。

（3）环境多样性

英国、澳大利亚、新西兰和北美这些英语国家有一个共同特点为人种背景多样化、环境多样化。而人种背景和环境的多样化会导致抗原提呈能力增强、变应原种类增多，意味着诱发过敏反应可能性增大。遗传多样性表现在母亲和胎儿之间遗传越不均衡，胎儿Th2偏倚越大，过敏的倾向就越大。

（4）应激

应激是增加哮喘易感性的独立因子，母亲遭受家庭暴力和居住环境混乱与

儿童早期哮喘发病率增加相关,与单因素暴露相比,累积性或多种应激因素暴露使儿童期哮喘发生的风险增加。精神状态欠佳者,较心理健康者近期发生哮喘的机率明显增高,且哮喘发作与精神状态差之间呈明显的“剂量效应”^[132]。母亲的压力过大将增加儿童喘息的风险,尤其是对于无哮喘家族史的男孩^[133]。母亲抑郁情绪在儿童哮喘发生中也起一定作用,产后抑郁持续存在将增加儿童哮喘发生的风险^[134]。此外情绪波动与疼痛也可导致过度通气与低碳酸血症,诱发气道收缩和痉挛。Sandberg等^[135]研究发现,严重的急性负性应激生活事件使儿童哮喘患者5~7周后哮喘急性发作的风险增加到1.81倍。精神因素诱发哮喘的机制目前还不清楚,认为在可接受大量感觉刺激的人脑海马回部位,可能存在与基因有关的异常有关。

三、结语

哮喘发生以及加重的危险因素多种多样,它们之间存在着基因-基因、基因-环境、环境-环境等多种因素的相互作用,某些环境因素对不同基因个体和不同生长阶段的作用不同。由于对哮喘缺乏明确的界定,导致在这种复杂疾病过程中不同危险因素的作用难以明确。如目前界定的哮喘的某些特征如气道高反应、特应质、过敏症等本身就是基因与环境复杂作用的结果,这些特征既是哮喘的特征也是哮喘的危险因素。而识别哮喘高危人群及认识危险因素是哮喘最有效的预防策略。

尽管在过去的20年来我国哮喘研究在遗传学、流行病学等方面取得了不少成绩,但比起西方国家还有较大差距,还未真正建立适合我国国情的哮喘防治体系^[136]。并且随着目前经济迅猛发展,人们的生活模式、饮食方式及环境污染均有很大变化,因此有必要而开展大规模哮喘患病率及其相关危险因素的流行病学调查,掌握哮喘患病率及其发生的相关危险因素,为及时制定相关防治政策和干预措施提供科学依据,从而有助于降低成人哮喘的发病率和病死率。

参考文献

1. 周庆涛,贺蓓. 1966年以来成人哮喘患病率增高可能与对哮喘的认知和诊断有关[J]. 中华医学杂志, 2010, 90: 852.
2. Akinbami LJ, Moorman JE, Bailey C, et al. Trends in asthma prevalence, health care use, and mortality in the United States, 2001-2010[J]. NCHS Data Brief, 2012, (94):1-8.
3. Gershon AS, Guan J, Wang C, et al. Trends in Asthma prevalence and incidence in Ontario, Canada, 1996-2005: a population study [J]. Am J Epidemiol, 2010, 172(6): 728-736.
4. 全国儿童哮喘防治协作组. 中国城区儿童哮喘患病率调查[J]. 中华儿科杂志, 2003,

- 41: 123-127.
5. 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, 1-7.
 6. Aiz, Dirks CG, Ulrik CS, et al. Long-term mortality among adults with asthma: A 25- year follow-up of 1075 out patients with asthma [J]. Chest, 2013, 12-2289.
 7. 钟南山. 支气管哮喘— 基础与临床[M]. 北京:人民卫生出版社, 2006, 15.
 8. 汤泰秦, 丁勇, 郑劲平, 等. 广东省支气管哮喘流行病学调查分析[J], 中华结核和呼吸杂志, 2000, 23:730-733.
 9. 王国斌, 彭义利, 杜长海, 等. 河南省支气管哮喘患病率调查[J], 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25: 25-28.
 10. 陈萍, 于润江, 候显明, 等. 辽宁省支气管哮喘流行病学调查[J], 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(10): 603-606.
 11. 钱娟娟, 马佳韵, 周敏, 等. 上海市宝山区支气管哮喘患病率和危险因素调查[J]. 内科理论与实践, 2011, 6: 121-124.
 12. 丁逸鹏, 姚红霞, 汤小兰等. 2003 至 2007 年海南黎族支气管哮喘患病率调查[J]. 中华医学杂志, 2012, 90(44): 3112-3114.
 13. 刘同赏, 姜涛, 薛卫林等. 青岛市城区成年人哮喘病因和控制情况分析[J]. 中国医师进修杂志, 2011, 34(z2): 3-5.
 14. 高芬, 杨庆娟, 张海国. 2006 至 2007 年青海省支气管哮喘患病率调查[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 34(3): 165-168.
 15. 陈萍. 加强支气管哮喘的流行病学研究[J]. 中华内科杂志, 2001, 40(7): 433-434.
 16. Pinto LA, Stein RT, Kabesch M. Impact of genetics in childhood asthma [J]. J Pediatr (Rio J), 2008, 84(4 Suppl): S68-75.
 17. Haller G, Torgerson DG, Ober C, et al. Sequencing the IL-4 locus in African American implicates rare noncoding variants in asthma susceptibility [J]. J Allergy Clin Immunol, 2009, 124(6): 1204-1209.
 18. Rogers AJ, Raby BA, Lasky- Su JA, et al. Assessing the reproducibility of asthma candidate gene associations, using genome-wide data [J]. Am J Respir Crit Med, 2009, 179(2): 1084-1090.
 19. Finkelstein Y, Boumissen FG, Hutson JR, et al. Polymorphism of the ADRB2 gene and response to inhaled beta-agonists in children with asthma: a meta-analysis [J]. J Asthma, 2009, 46(9): 900-905.
 20. Wenzel SE, Balzars, Ampleford E, et al. IL4R alpha mutations are associated with asthma exacerbations and mast cell/IgE expression [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 175(6): 570-576.
 21. Loza MJ, Chang BL. Association between Q551R ILAR genetic variants and atopic

- asthma risk demonstrated by meta-analysis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 120(3): 578-585.
22. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis [J]. *Nat Genet*, 2006, 38(4): 441-446.
23. Lima JJ, Mohapatra S, Feng H, et al. A polymorphism in the NPPA gene associates with asthma [J]. *Clin Exp Allergy*, 2008, 38(7): 1117-1123.
24. Sharma M, Batra J, Mabalirajan U, et al. A genetic variation in inositol polyphosphate 4 phosphatase enhances susceptibility to asthma [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177(7): 712-719.
25. Reijmerink NE, Kerkhof M, Koppelman GH, et al. Smoke exposure interacts with ADAM33 polymorphisms in the development of lung function and hyperresponsiveness [J]. *Allergy*, 2009, 64(6): 898-904.
26. Blakey JD, Sayers I, Ring SM, et al. Positionally cloned asthma susceptibility gene polymorphisms and disease risk in the British 1958 Birth Cohort [J]. *Thorax*, 2009, 64(5): 381-387.
27. White JH, Chiano M, Wigglesworth M, et al. Identification of a novel asthma susceptibility gene on chromosome 1qter and its functional evaluation [J]. *Hum Mol Genet*, 2008, 17(13): 1890-1903.
28. Moffatt MF, Kabesch M, Liang L, et al. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma [J]. *Nature*, 2007, 448(7152): 470-473.
29. Chupp GL, Lee CG, Jarjour N, et al. A chitinase-like protein in the lung and circulation of patients with severe asthma [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(20): 2016-2027.
30. Rathcke CN, Holmlkvist J, Husmoen LL, et al. Association of polymorphisms of the CHI3L1 gene with asthma and atopy: a populations-based study of 6514 Danish adults [J]. *PLoS One*, 2009, 4(7): e6106.
31. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? [J]. *Thorax*, 1999, 54(3): 268-272.
32. Ronmark EP, Ekerljung L, Lotvall J. et al. Eczema among adults: prevalence, risk factors and relation to airway diseases. Results from a large scale population survey in Sweden [J]. *Br J Dermatol*, 2012, 166(6): 1301-1308.
33. Martinez FD. Viruses and atopic sensitization in the first years of life [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162(3 Pt 2): S95-99.
34. Barnes KC. Evidence for common genetic elements in allergic disease [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2000, 106(5 Suppl): S192-S200.

35. van den Nieuwenhof L, Schermer T, Bosch Y, et al. Is physician-diagnosed allergic rhinitis a risk factor for the development of asthma? [J]. *Allergy*, 2010, 65(8): 1049-1055.
36. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study [J]. *Lancet*, 2008, 372(9643): 1049-1057.
37. Zhao J, He Q, Zhang G, et al. Status of asthma control in children and the effect of parent' knowledge, attitude, and practice (KAP) in China: a multicenter study [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2012, 109(3): 190-194.
38. Postma DS, Bleecker ER, Amelug PJ, et al. Genetic susceptibility to asthma-bronchial hyperresponsiveness coinherited with a major gene for atopy [J]. *N Engl J Med*, 1995, 333(14): 894-900.
39. van den Nieuwenhof L, Schermer T, Heijdra Y, et al. Are asymptomatic airway hyperresponsiveness and allergy risk factors for asthma? A longitudinal study [J]. *Eur Respir J*, 2008, 32(1): 70-76.
40. Liang KL, Jiang RS, Wang RC, et al. Upper airway inflammation exacerbates bronchial hyperreactivity in mouse models of rhinosinusitis and allergic asthma. *Int Forum Allergy Rhinol* [J]. 2013, Mar 4.
41. Lipma G, Matusovsky O, Lauzon AM. Accumulating evidence for increased velocity of airway smooth muscle shortening in asthmatic airway hyperresponsiveness [J]. *J Allergy (Cairo)*, 2012, Dec 25.
42. Munoz-Lopez F. Bronchial hyperresponsiveness and asthma in the pediatric population [J]. *Allergy Immunopathol (Madr)*, 2013, Mar 12.
43. Leynaert B, Sunyer J, Garcia-Esteban R, et al. Gender differences in prevalence, diagnosis and incidence of allergic and non-allergic asthma: a population-based cohort [J]. *Thorax*, 2012, 67: 625-631.
44. Gissler M, Järvelin MR, Louhiala P, et al. Boys have more health Problems in childhood than girls; follow-up of the 1987 finish birth cohort [J]. *Acta pediatr*, 1999, 88(3): 310-314.
45. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, et al. Atopy in childhood. I. Gender and allergen related risks for development of hay fever and asthma [J]. *Clin Exp Allergy*, 1993, 23(11): 941-948.
46. Macsali F, Real FG, Omenaas ER. et al. Oral contraception, body mass index, and asthma: a cross-sectional Nordic-Baltic population survey[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 123(2): 391-397.
47. Nafti S, Taright S, El Ftouh M, et al. Prevalence of asthma in North Africa: the Asthma Insights and Reality in the Maghreb (AIRMAG) study [J]. *Respir Med*, 2009, 103 Suppl 2:

S2-S11.

48. 刘国梁, 林江涛. 肥胖与哮喘[J]. 中华医学杂志, 2009, (89): 512.
49. Visness CM, London SJ, Daniels JL, et al. Association of childhood obesity with atopic and nonatopic asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2006 [J]. J Asthma, 2010, 47(7): 822-829.
50. Hjellevik V, Tverdal A, Furu K. Body mass index as predictor for asthma: a cohort study of 118 723 males and females [J]. Eur Respir J, 2010, 35(6):1235-242.
51. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 175(7): 661-666.
52. Farah CS, Kermode JA, Downie SR, et al. Obesity is a determinant of asthma control independent of information and lung mechanics [J]. Chest, 2011, 140(3): 659-666.
53. Camarqo CA Jr, Sutherland ER, Bailey W, et al. Effect of increased body mass index on asthma risk, impairment and response to asthma controller therapy in African Americans [J]. Curr Med Res Opin, 2010, 26(7): 1629-1635.
54. Von Behren J, Lipsett M, Horn-Ross PL, et al. Obesity, waist size and prevalence of current asthma in the California Teachers Study cohort [J]. Thorax, 2009, 64(10): 889-893.
55. Leone N, Courbon D, Berr C, et al. Abdominal obesity and late-onset asthma: cross-sectional and Longitudinal Results: The 3C study[J]. Obesity (Silver Spring), 2012, 20(3): 628-635.
56. A Sherriff, A Maitra, A R Ness, et al. Association of duration of television viewing in early childhood with the subsequent development of asthma [J]. Thorax, 2009, 64(4): 321-325.
57. Fenger RV, Gonzalez-Quintela A, Linneberg, et al. the relationship of serum triglycerides, serum HDL, and obesity to the risk of wheezing in 85,555 adults [J], Respir Med, 2013, Mar 3.
58. Kim Y, Jo EJ, Kang SY, et al. Obstructive sleep apnea is associated with reduced quality of life in adult patients with asthma [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2013, 110(4): 253-257.
59. Teodorescu M, Polomis DA, Teodorescu MC, et al. Association of obstructive sleep apnea risk or diagnosis with daytime asthma in adults [J]. J Asthma, 2012, 49(6): 620-628.
60. Weqienka G, Joseph CL, Havstad S, et al. Sensitization and allergic histories differ between black and white pregnant women [J]. J Allergy Clin Immunol, 2012, 130(3): 657-662.
61. Weqienka G, Havstad S, Joseph CL, et al. Allergic sensitization frequency and wheezing differences in early life between black and white children [J]. Allergy Asthma Proc, 2012, 33(6): 493-499.

62. Winer RA, Qin X, Harrington T. et al. Asthma incidence among children and adults: findings from the Behavioral Risk Factor Surveillance system asthma call-back survey-United States, 2006-2008 [J]. *J Asthma*, 2012, 49(1): 16-22.
63. Zahran HS, Bailev C. Factors associated with asthma prevalence among racial and ethnic groups-United States, 2009-2010 Behavioral Risk Factor Surveillance System [J]. *J Asthma*, 2013, Apr 11.
64. Oraka E, Iqbal S, Flanders WD, et al. Racial and Ethnic Disparities in current asthma and emergency department visits: Findings from the National Health Interview Survey, 2001-2010[J]. *J Asthma*, 2013, Apr 2.
65. Holgate ST. The epidemic of allergy and asthma [J]. *Nature*, 1999, 402: 2-4.
66. Custovic A, Simpson A. The role of inhalant allergens in allergic airways disease [J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2012, 22(6): 393-401.
67. Rauh VA, Chew GR, Garfinkel RS. Deteriorated housing contributes to high cockroach allergen levels in inner-city households [J]. *Environ Health Perspect*, 2002, 110(Suppl.2): 323-327.
68. Thomas B, Heap P, Carswell F. Ultrastructural localization of the allergen Der p 1 in the gut of the house dust mite *Dermatophagoides pteronyssinus* [J]. *Int Arch Allergy Appl Immunol*, 1991, 94: 365-367.
69. Witteman AM, Akkerdaas JH, van Leeuwen J, et al. Identification of a cross-reactive allergen (presumably tropomyosin) in shrimp, mite and insects [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 1994, 105: 56-61.
70. Tsai LC, Chao PL, Hung MW, et al. Protein sequence analysis and mapping of IgE and IgG epitopes of an allergenic 98-kDa *Dermatophagoides farinae* paramyosin [J]. *Der f ll. Allergy*, 2000, 55(2): 141-147.
71. Carayol N, Birnbaum J, Magnan A, et al. Fel d 1 production in the cat skin varies according to anatomical sites [J]. *Allergy*, 2000, 55(6): 570-573.
72. Chapman MD, Smith AM, Vailes LD, et al. Recombinant allergens for diagnosis and therapy of allergic disease [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2000, 106(3): 409-418.
73. Platts-Mills T, Vauhan J, Squillace S, et al. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2001, 357(9258): 752-756.
74. Kailasnath VP, Raj S, Sublett JL. Mouse allergen skin sensitization in asthmatic children of suburban, rural, and inner-city populations [J]. *Allergy Asthma Proc*, 2013, 34(2): 176-178.
75. Arruda LK, Chapman MD. The role of cockroach allergens in asthma [J]. *Curr Opin Pulm*

- Med, 2001, 7(1): 14-19.
76. National Institute of Health (NIH). National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) /World Health Organization (WHO). Global strategy for asthma management and prevention. Global Initiative for asthma. NIH Publication, 2011, 1-124.
77. James KM, Peebles RS Jr, Hartert TV. Response to infections in patients with asthma and atopioc disease: An epiphenomenon or reflection of host susceptibility? [J]. J Allergy Clin Immunol, 2012, 30(2): 343-351.
78. Kim EY, Battaile JY, Patel AC, et al. Persistent activation of an innate immune response translates respiratory viral infection into chronic lung disease [J]. Nat Med, 2008, 14: 633-640.
79. Strachan D P. Hay fever, hygiene and household size [J]. BMJ, 1989, 299(6710): 1259-1260.
80. Lin AH, Leung DY. Renaissance of the hygiene hypothesis [J]. J Allergy Clin Immunol, 2006, 117(5): 1063-1066.
81. 王红玉, 陈育智, 马渝, 等. 中国儿童哮喘患病率的地区差异与生活方式的不同有关 [J]. 中华儿科杂志, 2006,44(1): 41-45.
82. Schaub B, Lauener R, von Mutius E. The many faces of the hygiene hypothesis [J]. J Allergy Clin Immunol, 2006, 117(5): 969-977.
83. Taube C, Müller A. The role of Helicobacter pylori infection in the development of allergic asthma [J]. Expert Rev Respir Med, 2012, 6(4): 441-449.
84. Alm B, MD, Erdes L, Möllborg P. et al. Neonatal antibiotic treatment is a risk factor for early wheezing [J]. Pediatrics, 2008, 121(4): 697-702.
85. Stanley J Szeffler, Donald Y. M. Leung. Severe Asthma: Pathogenesis and Clinical Management [M]. New York: Marcel Dekker, Inc, 2001, 389-418.
86. Michelle K. McHugh, Elaine Symanski, Lisa A. Pompeii, et al. Prevalence of asthma by industry and occupation in the U.S. working population [J]. Am. J. Ind. Med. 2010, 53: 463-475.
87. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Work-related asthma--38 states and District of Columbia, 2006-2009[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2012, 61: 375-378.
88. Eng A, T Mannelte A, Douwes J, et al. The New Zealand workforce survey II: occupational risk factors for asthma [J]. Ann Occup Hyg, 2010, 54(2): 154-164.
89. 王雷, 闫永健. 职业性哮喘 70 例的职业特征[J]. 职业与健康, 2008, 24(9): 831- 832.
90. Tagiyeva N, Devereux G, Semple S, et al. Parental occupation is a risk factor for childhood wheeze and asthma [J]. Eur Respir J, 2010, 35(5): 987-993.
91. Frampton MW, Utell MJ, Zareba W, et al. Effects of exposure to ultrafine carbon particles

- in healthy subjects and subjects with asthma[J]. *Res Rep Health Eff Inst*, 2004, 12(126):1-47.
92. Pénard-Morand C, Raherison C, Charpin D, et al. Long-term exposure to close-proximity air pollution and asthma and allergies in urban children [J]. *Eur Respir J*, 2010, 36(1): 33-40.
93. Baumann LM, Robinson CL, Combe JM, et al. Effects of distance from a heavily transited avenue on asthma and atopy in a periurban shantytown in Lima, Peru [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(4): 875-882.
94. Bernstein DI. Traffic-related pollutants and wheezing in children [J]. *J Asthma*, 2012, 49(1): 5-7.
95. Yeatts K, Svendsen E, Creason J, et al. Coarse particulate matter(PM 2.5-10) affects heart rate variability, blood lipids, and circulating eosinophils in adults with asthma[J]. *Environ Health Perspect*, 2007, 115(5): 719-714.
96. Auten RL, Mason SN, Potts-Kant EN, et al. Early life Ozone exposure induces adult murine airway hyperresponsiveness through effects on airway permeability [J]. *J Appl Physiol*, 2103, Apr 4.
97. Tong H, Rappold AG, Diaz-Sanchez D. Omega-3 fatty acid supplementation appears to attenuate particulate air pollution-induced cardiac effects and lipid changes in healthy middle-aged adults [J]. *Environ Health Perspect*, 2012, 120(7): 952-957.
98. Shea KM, Truckner RT, Weber RW, et al. Climate change and allergic disease [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 122(3): 443-453.
99. Pekkanen J, Hwäriinen A, Haverinen-Shaughnessy U, et al. Moisture damage and childhood asthma: a population-based incident case-control study [J]. *Eur Respir J*, 2007, 29(3): 509-515.
100. Agrawal S. Effect of indoor air pollution from biomass and solid fuel combustion on prevalence of self-reported asthma among adult men and women in India: findings from a nationwide large-scale cross-sectional survey [J]. *J Asthma*, 2012, 49(4): 355-365.
101. Annesi-Maesano I, Hulin M, Lavaud F, et al. Poor air quality in classrooms related to asthma and rhinitis in primary schoolchildren of the French 6 Cities Study [J]. *Thorax*, 2012, 67(8): 682-688.
102. LU KD, Breyse PN, Diette GB, et al. Being overweight increases susceptibility to indoor pollutants among urban children with asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, S0091-6749.
103. Nakamura K, Nagata C, Fujii K, et al. Cigarette smoking and the adult onset of bronchial asthma in Japanese men and women [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2009, 102(4):

- 288-293.
104. Siroux V, Pin I, Oryszczyn MP, et al. Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. Epidemiological study on the Genetics and Environment of asthma [J]. *Eur Respir J*, 2000, 15(3): 470-477.
105. Wahlgren DR. Involuntary smoking and asthma [J]. *Curr Opin Plum Med*, 2000, 6: 31-36.
106. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis [J]. *Pediatric*, 2012, 129(4): 735-744.
107. Xepapadaki P, Manios Y, Liarigkovinos T, et al. Association of passive exposure of pregnant women to environmental tobacco smoke with asthma symptoms in children [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2009, 20(5): 423-429.
108. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, et al. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma [J]. *Thorax*, 2002, 57(3): 226-230.
109. Tan NC, Nqoh SH, Teo SS, et al. Impact of cigarette smoking on symptoms and quality of life of adults with asthma managed in public primary care clinics in Singapore: a questionnaire study [J]. *Prim Care Respir J*, 2012, 21(1): 90-93.
110. Zaknun D, Schroecksnadel S, Kurz K, et al. Potential role of antioxidant food supplements, preservatives and colorants in the pathogenesis of allergy and asthma [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2012, 157(2): 113-124.
111. Scholtens S, Wijga AH, Brunekreef B, et al. Breast feeding, parental allergy and asthma in children followed for 8 years. The PLAMA birth cohort study [J]. *Thorax*, 2009, 64(7): 604-609.
112. Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: Systematic review and meta-analysis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(3):724-733.
113. Torres-Borrego J, Moreno-Solis G, Molina-Teran AB. Diet for the prevention of asthma and allergies in early childhood: much do about something? [J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2012, 40(4): 244-252.
114. Wood L G, Gibson PG. Dietary factors lead to innate immune activation in asthma [J]. *Pharmacol Ther*, 2009, 123(1): 37-53.
115. Maslova E, Strom M, Olsen SF, et al. Consumption of artificially-sweetened soft drinks in pregnancy and risk of child asthma and allergic rhinitis [J]. *Epub, PloS One*, 2013, 8(2): e57162.
116. Hsu NY, Wu PC, Bornehag CG, et al. Feeding bottles usage and the prevalence of childhood allergy and asthma [J]. *Clin Dev Immunol*, 2012: 158248.

117. Maslova E, Halldorsson TI, Strem M, et al. Low-fat yoghurt intake in pregnancy associated with increased child asthma and allergic rhinitis risk: a prospective cohort study [J]. *J Nutr*, 2012, 6: 1.
118. Maslova E, Strom M, Olsen E, et al. Fish intake during pregnancy and the risk of child asthma and allergic rhinitis longitudinal evidence from the Danish National Birth Cohort [J]. *Br J Nutr*, 2013, 8: 1-13.
119. Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2008, 62: 68-77.
120. Bener A, Ehlayel MS, Tulic MK, et al. Vitamin D deficiency as a strong predictor of asthma in children [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2012, 157(2): 168-175.
121. Erkkola M, Nwaru BI, Kaila M, et al. Risk of asthma and allergic outcomes in the offspring in relation to maternal food consumption during pregnancy: a Finish birth cohort study [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2012, 23(2): 186-194.
122. Brehm JM, Celedón JC, Soto-Quiros ME, et al. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179(9): 765-771.
123. Crump C, Winkleby MA, Sundquist J, et al. Risk of asthma in young adults who were born preterm: a Swedish national cohort study[J]. *Pediatrics*, 2011, 127(4) : e913-920.
124. Steffensen FH, Sorensen HT, Gillman MW, et al. Low birth weight and preterm delivery as risk factors for asthma and atopic dermatitis in young adult males[J]. *Epidemiology*, 2000, 11(2) : 185-188.
125. Tedner SG, Ortqvist AK, Almqvist C. et al. Fetal growth and risk of childhood asthma and allergic disease [J]. *Clin Exp Allergy*, 2012, 42(10): 1430-1437.
126. Ekerljung L, Sundblad BM, Rönmark E, et al. Incidence and prevalence of adult asthma is associated with low socio-economic status [J]. *Clin Respir J*, 2010, 4(3): 147-156.
127. Goldberg S, Israeli E, Schwartz S, et al. Asthma prevalence, family Size, and birth order [J]. *Chest*, 2007, 131(6): 1747-1752.
128. Eijkemans M, Mommers M, Draaisma, et al. Physical activity and asthma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Epub PLoS One*, 2012, 7(12): e50775.
129. 张晓岩, 林江涛. 支气管哮喘发病的危险因素[J]. *中华哮喘杂志(电子版)*, 2007,1(1): 1-4.
130. Genuneit J, Strachan DP, Bchele G, et al. The combined effects of family size and farm exposure on childhood hay fever and atopy [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2013, Apr 3.
131. Suqlia SF, Duarte CS, Sandel MT, et al. Social and environmental stressors in the home and childhood asthma [J]. *J Epidemiol Community Health*, 2010, 64(7): 636-642.

132. Chun TH, Weitzen SH, Fritz GK. The asthma/mental health nexus in a population-based sample of the United States [J]. *Chest*, 2008, 134(6): 1176-1182.
133. Milam J, McConnell R, Yao L, et al. Parental stress and childhood wheeze in a prospective cohort study [J]. *J Asthma*, 2008, 45(4): 319-323.
134. Kozyrskyi AL, Mai XM, Mc Grath P, et al. Continued exposure to maternal distress in early life associated with an increased risk of childhood asthma [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 15(177): 142-147.
135. Sandberg S, Järvenpää S, Penttinen A, et al. Asthma exacerbations in children immediately following stressful life events: a Cox's hierarchical regression [J]. *Thorax*, 2004, 59(12): 1046-1051.
136. 钟南山. 我国支气管哮喘防治研究重点及努力方向[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2005, 28(12): 809-811.

个人简历

姓名	王文雅	性别	女
民族	汉	出生年月	1984 年 7 月
籍贯	河北邢台市	学历	博士研究生
专业	呼吸内科学	学位类型	临床型

学习和工作经历

2010.9-2013.7	北京协和医学院 博士研究生
2007.9-2010.7	第四军医大学 硕士研究生
2002.9-2007.7	张家口医学院 本科

执业资格

2008年通过国家临床执业医师资格考试
2012年通过国家呼吸内科主治医师资格考试

博士研究生期间发表论文、论著

1. 王文雅, 林江涛. 参与白三烯合成的酶基因多态性与支气管哮喘的研究. 中国呼吸与危重监护杂志, 2012, 11(1): 93-96.
2. 王文雅, 林江涛, 苏楠, 等. 2010—2011 年北京地区 14 岁以上人群支气管哮喘患病率调查. 中华医学杂志, 2013, 93(18): 1383-1387.

致 谢

首先，衷心地感谢我的导师林江涛教授三年来对我学习上的悉心培养以及生活的热切关心。恩师渊博的知识，高超的医术，诲人不倦的教学态度，都让我受益匪浅；其勇于探索、不断创新的科研作风、精益求精的工作态度和高尚的医德将是我终身学习的榜样。在此，对恩师表示衷心地感谢！我必须在今后的工作中做出更大的成绩来报答恩师的辛勤培养。

感谢苏楠和刘国梁（中日友好医院呼吸内科）、何权瀛、母双、马艳良和崔月莉（北京大学人民医院呼吸内科）、黄克武和王雯（首都医科大学北京朝阳医院呼吸与危重症医学科）、刘建华、张铁彪和田占红（北京市怀柔区第一医院呼吸内科）、胥振阳、李晓辉和张淑明（首都医科大学潞河医院呼吸内科）、张杰和董淑文（首都医科大学附属北京天坛医院呼吸内科）各位教授对本课题的指导和各流调队的参与。本研究是“首都医学发展科研基金项目”和中国哮喘联盟开展全国哮喘流行病学调查的一部分，现场实施工作量大、难度高，没有他们的大力支持、协助和辛勤劳动，要完成这项工作是不可能的。

衷心感谢贾玉萍、杨萌、张晓岩、何洁、农英、李一鸣、李俊等各位老师以及全科医护人员对本人在临床实践和平时生活中给予我的热忱鼓励 and 无私帮助。感谢北京协和医学院统计学教研室徐涛等老师在数据处理和统计学分析上给予的热心指导。

感谢北京协和医学院研究生院和中日友好医院教育处田春萍等各位老师在学习、生活中给予的指导和关怀。感谢刘超武和张永明师兄、孙力超和李雯师姐、冯晓凯师弟、张璐和郝敏师妹在课题研究以及平时生活中给予的热心帮助和支持鼓励，愿我们的友谊地久天长。

另外，感谢我的家人，他们的理解与支持是我永远坚实的后盾。

最后，特别感谢各位专家教授在百忙中审阅并给予本文宝贵的意见！

感谢所有关心和帮助过我的人们！