

评估二异氰酸酯暴露工人是否患有职业性哮喘的全科医师指南

(A GUIDE FOR THE PRIMARY CARE PHYSICIAN
IN EVALUATING DIISOCYANATE EXPOSED WORKERS
FOR OCCUPATIONAL ASTHMA)

D I Bernstein

美国俄亥俄州
辛辛那提市
辛辛那提大学医学院
过敏免疫学系

Issued: August 2017

Number of pages: 26

Copyright International Isocyanate Institute Inc. 2017.
Translation into Chinese from III report 11686

III Report

International Isocyanate Institute Inc.

III Scientific Office

Disclaimer

This report is on research sponsored by the International Isocyanate Institute, Inc.

The information, analysis, methods and recommendations herein are presented in good faith, are believed to be accurate and reliable, but may well be incomplete and/or not applicable to all conditions or situations that may be encountered.

Although presented in good faith, no representation, guarantee or warranty is made as to the accuracy, reliability or completeness of this report, or that the application or use of any of the information, analysis, methods and recommendations herein will avoid, reduce or ameliorate hazards, accidents, losses, damages or injury of any kind to persons or property. Readers are therefore cautioned to satisfy themselves as to the applicability and suitability of said information, analysis, methods and recommendations for the purposes intended prior to use.

评估二异氰酸酯暴露工人是否患有职业性哮喘的全科医师指南

D I Bernstein

美国俄亥俄州
辛辛那提市
辛辛那提大学医学院
过敏免疫学系

发布时间：2017 年 2 月

页数：15 + 9

国际异氰酸酯协会 2017 年版权所有

PUT IN ENGLISH WHAT THE TITLE IS AND III REF #

国际异氰酸酯协会报告

国际异氰酸酯协会

国际异氰酸酯协会科学办公室

免责声明

本报告为国际异氰酸酯协会 (International Isocyanate Institute, Inc.) 赞助的研究报告。

其中所含信息、分析、方法和建议为忠实陈述，确信其准确可靠，但亦可能不完整和/或不适用于可能遇到的所有情况或情形。

尽管为忠实陈述，但我们不对本报告的准确性、可靠性或完整性做出任何声明、担保或保证，亦不保证应用或使用其中的任何信息、分析、方法和建议能够避免、减少或消除对人员或财产造成的任何隐患、事故、损失、损坏或损伤。因此，在使用之前，提醒读者自行确定该项研究报告所述之信息、分析、方法和建议是否适合用于其所预期之用途。

评估二异氰酸酯暴露工人是否患有职业性哮喘的全科医师指南

David I. Bernstein 医学博士
美国俄亥俄州
辛辛那提市
辛辛那提大学医学院
内科过敏免疫学系
医学与环境健康教授

引言

职业性哮喘 (OA) 是一种具有可变性气道阻塞特征的疾病，由特定的工作环境引起。在成年哮喘发病的所有新病例中，职业暴露可能占到 16% (Bernstein et al., 2013; Tarlo, 2014)。二异氰酸酯作为活性化合物的必需基团 (见 **表 2**)，被广泛应用于众多行业，也是众所周知的呼吸道致敏物质，暴露在这些化学物质下，是罹患职业性哮喘的常见原因 (Meyer et al., 1999)。尽管应用日益增加，但过去 10 年来，二异氰酸酯相关职业性哮喘 (DA) 的病例总数总体呈下降趋势。对此有多种解释，其中包括职业健康监护、通过增加通风尽量减少暴露以及使用个人防护设备 (Buyantseva et al., 2011) 等产品监管工作。本指南可帮助您准确诊断与二异氰酸酯相关的职业性哮喘并记录实际病例。

关于二异氰酸酯相关职业性哮喘的临床特征，我们已经有了深入的了解。在暴露少则数周、多则数年后，会开始出现气喘症状。症状显现后，获得及早诊断的工人，其临床哮喘最有可能好转，甚至治愈，前提是他们不再接触二异氰酸酯 (Bernstein et al., 1993; Tarlo and Liss, 2002)。如果延误诊断和适当的干预措施 (如停止接触二异氰酸酯)，慢性哮喘可以在脱离工作岗位后持续多年。因此，预防二异氰酸酯相关职业性哮喘造成伤残的关键在于及早发现新发病例。

为了实现这个目标，我们特别制定了以下指南，帮助全科医师诊断二异氰酸酯相关职业性哮喘。由于本方案依赖的是主动暴露于二异氰酸酯期间对肺功能的连续测量，因此这种方法仅适用于评估期间仍在工作的工人 (Tarlo et al., 2008)。这种方法不应用于已经脱离工作场所的工人。如果可能，应在测量个人二异氰酸酯暴露的同时，运用可靠的分析方法评估工人的情况。这样在进行测量的日子里，能同时记录对比二异氰酸酯的暴露和工作相关性哮喘症状和肺功能改变的情况。

目录

引言	2
目的	4
背景	4
工作相关性下呼吸道病症的病因	
工作相关性哮喘的定义.....	5
本指南的目标.....	8
诊断原则	8
第 1 步：获取工作相关性哮喘的病史和职业史.....	9
第 2 步：肺功能测试 — 确认哮喘的存在.....	9
第 3 步：工作场所连续的肺功能监测 (Tarlo et al., 2008).....	9
第 4 步：乙酰甲胆碱测试 (Pralong et al., 2016).....	11
第 5 步：诊断和干预.....	13
附录 I：医学调查表.....	16
附录 II	19
附录 III	21
参考文献	23

目的

本指南的主要目的是为医师提供临床指南，协助他们评估暴露于二异氰酸酯化学品且在工作中出现下呼吸道症状的工人的情况。在此情况下，由二异氰酸酯呼吸道致敏（二异氰酸酯相关职业性哮喘或 DA）引发的**职业性哮喘 (OA)**是出现工作相关性下呼吸道症状的若干潜在原因之一。单独的咳嗽、呼吸困难、胸闷和/或喘鸣等工作相关性下呼吸道症状病史尚不具备足够的特异性来确立职业性哮喘的诊断 (Tarlo et al., 2008)。理论上讲，客观地确认诊断DA(二异氰酸酯相关职业性哮喘)应当基于与工作环境中的二异氰酸酯暴露相关的肺功能减退，以及脱离作业环境后症状的缓解。因此，本文件的主要目的是给医师提供一些资源，通过临床常用的检查方法来识别可能罹患DA(二异氰酸酯相关职业性哮喘)的工人。此过程中非呼吸科专家的参与有助于早期识别DA（二异氰酸酯相关职业性哮喘），一种潜在的严重哮喘病。如果在病程中及早发现二异氰酸酯相关职业性哮喘，立即停止接触二异氰酸酯，就能有效减少并防止未来出现工作相关性哮喘的症状。

本指南适用于当无法咨询对职业性肺病评估具有丰富经验的专科医生时，需要评估疑似患有二异氰酸酯相关职业性哮喘的工人的情况。遵守本方案中所述的步骤会大大增加确诊的可能性。至于能否严格遵守本方案，取决于在工作中或在家里进行肺功能测试的可用资源。偏离本方案可能会导致误诊。

如果遵循本指南仍不能成功地通过工作场所中监测肺功能以确定或排除二异氰酸酯相关职业性哮喘，则可依据具体情况考虑使用二异氰酸酯特异性对照吸入激发试验（如适用）。尽管特异性吸入激发试验在许多国家没有普遍实施，但对其方法有详尽的描述，并在有经验的医师专家的监督下，定期在专科诊所安全地执行 (Tarlo, 2015)。简言之，环境中二异氰酸酯是在化学物质水平可予控制和监控的封闭空间中产生的。在取得知情同意后，工人通过吸气短暂暴露次刺激水平的二异氰酸酯，并监测 FEV₁（1 秒内的用力呼气量）长达 24 小时。在单独使用安慰剂激发的测试日未观察到FEV₁值较激发试验前基础值降低 $\geq 20\%$ ，即证实对二异氰酸酯相关职业性哮喘的诊断。

背景

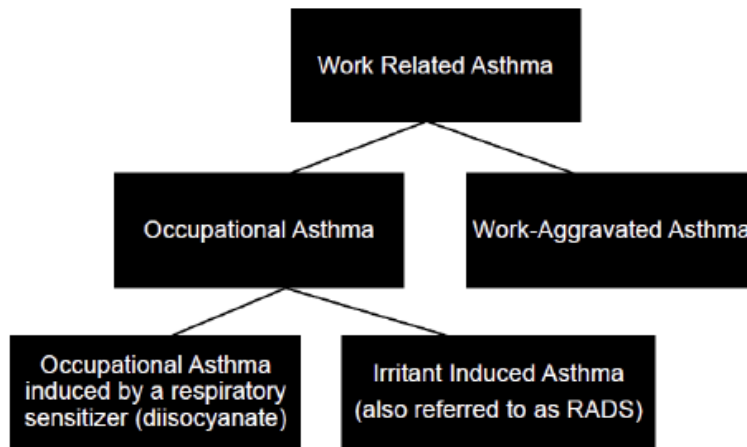
下呼吸道症状的病因

获得二异氰酸酯相关职业性哮喘的正确诊断，需考虑除哮喘外，还有若干工作相关性以及非工作相关性下呼吸道症状的病因。在评估疑似患有二异氰酸酯相关职业性哮喘的工人时，还须意识到引发工作相关性下呼吸道症状的各种其他潜在原因，可能与哮喘无关。在正在吸烟的烟民、慢性阻塞性肺病 (COPD) 患者以及对季节性花粉或室内吸入性致敏原过敏（如动物蛋白、屋尘螨）的工人中，咳嗽和下呼吸道症状通常是由工作中的非特异性刺激引发的。例如，患有季节性过敏性鼻炎的工人在花粉高峰季节，气管通常会“痉挛”或反应过度，更可能因为工作场所中的非特异性刺激或物理因素（如冷空气、灰尘、烟雾等）出现下呼吸道症状（咳嗽或喘鸣）。上呼吸道疾病（如过敏性或非过敏性鼻炎）引起的慢性鼻后滴漏综合症是慢性咳嗽最常见的原因之一。最后，慢性下呼吸道症状原因不详的病人也应接受医学评估和胸部影像学检查，以排除潜在的心肺疾病（如心力衰竭、肺肿瘤）。

工作相关性哮喘的定义

使用本指南时，熟悉以下各种工作相关性哮喘病的定义会很有帮助 (Bernstein et al., 2006):

工作相关性哮喘是一个概括的非专用术语，用于描述工作暴露期间或之后哮喘症状会加重，脱离工作环境哮喘症状缓解。工作相关性哮喘包括：1) 工作环境使原已存在的哮喘临床症状加重，被称为**工作恶化性哮喘或 WAA**及；2) 由工作环境独有的环境暴露引发的**原发职业性哮喘**，如化学性呼吸致敏物（二异氰酸酯以及其他化学物质）或高浓度呼吸道刺激物，可引起刺激物诱发的职业性哮喘（又称为反应性气道功能不全综合征或 RADS）。RADS 的诊断标准包括：1) 短时间暴露于高浓度呼吸道刺激物之下；2) 在接触刺激物后 24 小时内出现下呼吸道症状；及 3) 乙酰甲胆碱测试呈阳性，表明气道高反应性 (Brooks et al., 1985)。该分类体系如图 1 所示。



Work Related Asthma	工作相关性哮喘
Occupational Asthma	职业性哮喘
Work-Aggravated Asthma	工作恶化性哮喘
Occupational Asthma induced by a respiratory sensitizer (diisocyanate)	呼吸致敏物质（二异氰酸酯）诱发的职业性哮喘
Irritant Induced Asthma (also referred to as RADS)	刺激物诱发的哮喘（又称为 RADS）

图 1. 工作相关性哮喘的分类体系

工作恶化性哮喘 (WAA) 是指因工作场所中的非特异性刺激（环境中的香烟烟雾、化学刺激物等）或物理刺激（如运动或冷空气）等因素激发原有的哮喘病恶化。工作恶化性哮喘表现为工作期间哮喘症状发作频率增加或程度加重或者控制性降低，通常需要增加使用支气管扩张剂（如吸入性沙丁胺醇）(Tarlo et al., 2008)。常见的临床实例有季节性户外花粉暴露引发长期过敏性鼻炎的病人，其哮喘症状可因为工作劳累或接触工作场所刺激物而偶然触发。工作恶化性哮喘通常可以通过避免接触工作场所触发因素或调整哮喘药物来预防，不需要调整工作地点或变更工作内容。

职业性哮喘是指工作场所独有的暴露引发的哮喘 (Bernstein et al., 2006)。这个广泛的定义包括：1) 因工作场所过敏原（如天然乳胶）或化学物质（二苯甲烷二异氰酸酯或 MDI）的**呼吸道致敏作用引发的职业性哮喘**，其特征表现为在工作中发作哮喘之前数月或数年的暴露期（即潜伏期）无症状出现；及 2) **刺激物诱发的哮喘**（又称为反应性气道功能不全综合征或 RADS），则职业性哮喘由单次或多次接触高浓度的呼吸道刺激物引发。无论哪一类别的职业性哮喘，总是发生在没有哮喘病史的工人。因此，评估医师必须从本质上区分职业性哮喘和工作恶化性哮喘；如前所述，工作恶化性哮喘主要在原罹患哮喘病的工人中确认，其哮喘症状在工作中被激发。

评估有工作相关呼吸症状的二异氰酸酯暴露工人尤其具有挑战性，因为二异氰酸酯可能与各种工作相关性呼吸综合征有关，包括：1) 二异氰酸酯诱发的职业性哮喘 (DA)；2) 突然发作的刺激物诱发哮喘 (RADS)；3) 无哮喘的刺激咳嗽症状；及 4) 工作恶化性哮喘。各种形式的二异氰酸酯工作相关性哮喘的特征见表 1。

表 1. 二异氰酸酯工作相关性哮喘的类型

术语	定义	二异氰酸酯暴露情境	临床特征
二异氰酸酯诱发型职业性哮喘 (DA)	因接触次刺激性浓度的二异氰酸酯引发的哮喘；发作前有无症状的暴露期（数月至数年）	诱发呼吸道致敏通常需要反复短时间暴露于超出职业接触限值（OEL*）的工作环境，但在单次接触高浓度二异氰酸酯后，亦可诱发。皮肤接触可以促成二异氰酸酯致敏性的形成。	可能有免疫基础、不一定与 IgE 有关、反复接触后发作
刺激物诱发的职业性哮喘或 RADS	哮喘突然发作	单次接触高浓度二异氰酸酯（通常是意外接触）	立即发作（见文中 RADS 的定义）。
刺激物诱发的下呼吸道（非哮喘）症状	非哮喘症状，尤其是由工作中遇到的刺激物引发的咳嗽	工作中的二异氰酸酯和其他化学物质是刺激物，可以引发咳嗽症状	咳嗽症状，通常出现在烟民中，在工作中引发。乙酰甲胆碱测试呈阴性及肺功能无可逆性即可排除哮喘。
工作恶化性哮喘 (WAA)	先前诊断的哮喘或支气管高反应性的恶化	“非大规模”暴露（如通常会刺激易感人群的寒冷天气、运动、非致敏灰尘、化学烟雾或喷雾）	由工作中的各种非特异性触发因素（包括灰尘、异味、蒸汽烟雾、寒冷天气、运动）诱发暂时性哮喘症状

* 职业接触限值

本指南的目标

在成年哮喘发病的所有新病例中，职业性哮喘可能占到 2-15% (Bernstein et al., 2006)。二异氰酸酯作为活性化合物的必需基团（见表 2），被广泛应用于众多行业，是相对常见的职业性哮喘致病原因 (Klees and Ott, 1999)。本指南旨在为全科医师提供指导，帮助他们对因暴露二异氰酸酯化学物质引发的疑似职业性哮喘的工人作出初步评估。**这种工作相关性哮喘的分步评估方法只能应用于有症状的工人，并且能保持长时间工作以完成肺功能监测评估（如下所述）。**本指南并不适用于不再工作以及不主动接触二异氰酸酯的工人，他们可能需要接受经验丰富的职业性肺病评估专家的会诊。如果可能，该评估可包括在专业的医疗中心对工作中遇到的二异氰酸酯化学物质进行特异性吸入测试。本诊断指南被设计用于无法咨询专家的情形。

表 2. 二异氰酸酯化学物质和工业中的常见应用

化学物质	工业或应用
甲苯二异氰酸酯 (TDI)	弹性泡沫塑料、涂料、弹性体
二苯甲烷二异氰酸酯 (MDI)	弹性和硬质泡沫塑料、铸造厂黏合剂和复合木材、粘合剂、弹性体
六亚甲基二异氰酸酯 (HDI)	喷漆用硬化剂、涂料
萘二异氰酸酯 (NDI)	橡胶生产、弹性体
预聚物 (与多元醇发生部分反应的二异氰酸酯)	弹性体、单组分涂料

本指南有助于识别职业性哮喘（因工作场所引发）的工人以及非职业性哮喘（可能在工作中恶化，即工作恶化性哮喘）的工人。简言之，本指南描述了一种工作场所的监测测试。遵守下述步骤会增加确诊的可能性。至于能否严格遵守本方案，取决于医疗监督人员在工作环境中监督肺功能测试（如指导正确校正峰流速值）。但应强调的是，略去本方案中的关键评估步骤可能会得出错误的结论。

本工作场所监测方法的局限性表现在，尽管它对证明工作相关性哮喘十分有帮助，但它不一定能证明哮喘是二异氰酸酯还是工作环境中遇到的其他物质引发的。工业卫生师的专业评估可以帮助识别相关的致病性暴露因素，并协助区分职业性哮喘和工作恶化性哮喘 (de Olim et al., 2015)。

本指南不建议进行免疫测试，因为二异氰酸酯人血清白蛋白 (HSA) 轭合抗原产生的特异性 IgE 抗体不够灵敏，无法作为识别工人是否患有二异氰酸酯相关职业性哮喘的诊断工具或筛选工具。在临床上确诊的二异氰酸酯相关职业性哮喘病例中，不足一半的人出现了特异性 IgE 抗体 (Tee et al., 1998)。特异性 IgG 抗体的作用也不明确。多项研究已发现，特异性 IgG 对二异氰酸酯和人血清白蛋白 (HSA) 轭合物的反应通常也与暴露而非疾病有关 (Lushniak et al., 1998)。总而言之，诊断二异氰酸酯哮喘时，免疫学测试不能取代生理学方法 (Tarlo et al., 2008)。因此，常规上不建议以此方法检查可能有二异氰酸酯相关哮喘的工人。

诊断方案

本指南适用于评估和确诊二异氰酸酯相关哮喘，其中列述了分步式诊断方案，如图 2 和图 3 所示。图中用于解释步骤的注释在下文中做出了详细的说明：

第 1 步：获取工作相关性哮喘的病史和职业史

尽管单凭符合职业性哮喘的病史不足以确诊职业性哮喘，但仍是重要的第一步。*附录 I* 中提供了一份职业性呼吸系统问卷调查，医师可借此捕捉与工作相关性哮喘症状有关的信息。凡是在使用二异氰酸酯的装置中工作并在轮班期间或之后出现咳嗽、气促、喘鸣或胸闷等症状的工人，应按照下列步骤进行进一步检查。

获得职业史的医师应了解在环境中接触次刺激浓度的二异氰酸酯诱发的致敏反应可引起不同模式的工作相关性哮喘反应：1) 早发型哮喘症状，在抵达工作地后 1-2 小时内开始出现，可能持续 3-4 小时或者持续整个轮班期间；2) 晚发型哮喘症状，轮班开始后 4-12 小时出现（注意：个别的呼吸症状是在下班后开始出现 athenagary.jolly@gmail.com）。这类哮喘反应模式在二异氰酸酯对照吸入激发试验后已获得证实（Perrin et al., 1991）。如同常见的室外和室内气溶性致敏原，如泥土、花粉和屋尘螨一样，接触职业性呼吸道致敏物质可能会导致早发、晚发及双相（即时和晚发）反应。低分子量化学性职业性致敏物的特有特点在于能引起孤立的晚发反应，而不表现立即的哮喘反应。在评估有症状的二异氰酸酯暴露工人的工作暴露和呼吸症状发展的时间历程时，应考虑这一点（Perrin et al., 1991）。

运用这一知识点，检查医生应意识到，有些有职业性哮喘的工人可能汇报在工作开始时即出现下呼吸道症状，而其他工人则可能在工作数小时后，甚至是在下班后才会出现症状。有种情况不多见，即在一次二异氰酸酯暴露后，晚发型哮喘有关的气喘症状可以在离开工作后持续数天，甚至数周。不过，大多数有职业性哮喘的工人报告在周末或假日时，症状会有所好转。

第 2 步：肺功能测试 — 确认哮喘的存在

在评估有症状的工人是否患有工作相关性哮喘之前，重要的是要先证实此人患有定义为可逆可变性气道阻塞的哮喘。理想情况下，在工人出现哮喘症状的期间内，使用定量吸入器或喷雾装置给用 2-4 次短效 β_2 受体激动剂（SABA；如沙丁胺醇）之前及之后进行简单的肺功能测试。很重要的是指导患者，在肺功能测试之前至少 4 小时禁止使用短效吸入性气管扩张剂，及测试之前至少 12 小时禁止使用长效 β_2 受体气管扩张剂（LABA）。支气管扩张剂治疗后，FEV1 值在治疗前的基础值上增加至少 12%，即证明有可逆性气道阻塞，从而确诊哮喘。在一个测试日中未能证实可逆性气道阻塞并不能排除哮喘的可能。FEV1 的可逆性测试可在患者有哮喘阳性症状的另一天重复进行。不论 FEV1 的可逆性是否可予证实，所有出现下呼吸道症状的工人必须继续进行第 3 步在岗和下班期间的连续肺功能测试，同时结合乙酰甲胆碱吸入测试（第 4 步）。

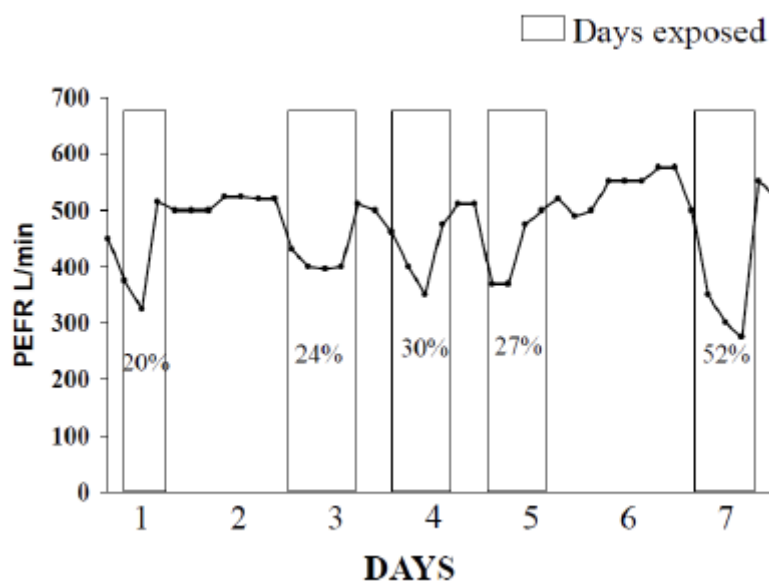
第 3 步：工作场所连续的肺功能监测（Tarlo et al., 2008）

在严密监督下，工作时对肺功能（FEV1 和/或呼气峰值流速 [PEFR]）的连续测试即为工作场所监测测试。因为将工人暴露于能够引发急性支气管收缩的物质时存在潜在的风险，所以基线肺功能必须适当，哮喘的临床症状在开始工作场所监测测试之前稳定至少 1 周。连续的工作场所 PEFR 监测只在基线 FEV1 高于 70% 预测值的工人中进行。此前汇报

过有严重的工作相关性支气管痉挛发作和/或 FEV1 低于 70% 预测值的工人，应转介至职业性哮喘评估上有丰富经验的会诊医师。有并发症（如充血性心力衰竭）的工人，其病情不稳定，应不考虑进行工作场所监测测试。

测量班次内的 FEV1 值下降可替代连续 PEFr 方案以确诊工作相关性气道梗阻。但是，在数天班前及班后进行的肺功能测试（如 FEV1），其灵敏性不及每 2-4 小时或每天至少四次连续测量 PEFr（Anees, 2003; Anees et al., 2004; Nicholson et al., 2005）。工作周期间（即 2-3 次/周）而不是脱离工作期间测量到的班次内或跨班时 FEV1 的下降 $\geq 10\%$ ，表示存在工作相关性气道梗阻。未能证明班次内或跨班时 FEV1 的变化，并不能排除职业性哮喘，也不能排除更频繁进行连续 PEFr 测量的需求。

为了获得优质的 PEFr 数据，必须对工人进行适当的便携式峰值流速仪使用的培训，强调必须达到最大的用力呼气的必要性。每次测量时需完成三次呼气，并且其数值应接近；三次测量均应记录下来。员工指导和 PEFr 日志见附录 II 和附录 III。PEFr 测量应在有症状的工人工作 1-2 周内（在使用二异氰酸酯的工作区域内）以及完全脱离暴露的 1-2 周期间进行。在清醒时段内，每 2-4 小时将峰流速值记录到日志中。每天至少需有 4 次读数（Anees et al., 2004）。一旦收集到峰流速值，即可对应 X 轴上的时间，在 Y 轴上标出每次读数的最高值（L/min）（见图 4）。



Days exposed	暴露的天数
PEER L/min	PEER L/min
DAYS	天数

图 2. 从有职业性哮喘的工人获得 PEFr 记录图表（时间以天计）相对呼气峰值流速（L/min）（Nicholson et al., 2005）

在 PEFr 监测期间，不用维持使用非支气管扩张剂哮喘药物，包括吸入性皮质类固醇。即使医师认为是安全的，在此测试期间，工人也不应给予长效 β 型激动剂（如福莫特罗）或长效抗毒蕈碱剂（如噻托溴铵），因为这可能抑制肺功能的变化。短效 β 2 型受体（如沙

丁胺醇) 气管扩张剂, 应根据需要作为急性哮喘症状的救援治疗使用。急性哮喘恶化或病毒感染可导致肺功能下降, 期间所获得的肺功能记录, 不应纳入 PEFR 数据的分析。

理想情况下, 应由两名经验丰富但不知道工人病史的医师通过肉眼观察判读在工作场所工作及脱离工作场所的数周内取得的 PEFR 图形。如图 4 所示, 与不上班日(或周)获得的测量值相比, 连续的 PEFR 日变量(最高-最低/最高 PEFR 数值 $\times 100$) 高于 20%, 是职业性哮喘的特征 (Tarlo et al., 2008)。接触异氰酸酯的当班日测得的 PEFR 日变量没有超过 20%, 表示不可能患有职业性哮喘。上班周和不上班周 PEFR 均大幅下滑, 可能是因为非职业性哮喘或工作恶化性哮喘。极少情况下, 有持续性职业性哮喘的患者在离开工作后无法好转。

第 4 步: 乙酰甲胆碱测试 (Pralong et al., 2016)

乙酰甲胆碱吸入激发测试可以确定是否存在“高反应气道”或非特异性支气管高反应性 (NSBH)。许多医师的诊所和肺功能实验室都会例行进行乙酰甲胆碱 (Provocholine™) 测试。非特异性支气管高反应性 (乙酰甲胆碱测试呈阳性) 是慢性持续性哮喘伴气道炎症反应的一个普遍特征, 但也见于各种非哮喘性疾病, 如慢性支气管炎、充血性心力衰竭, 也见于特质性个体及长期烟民。

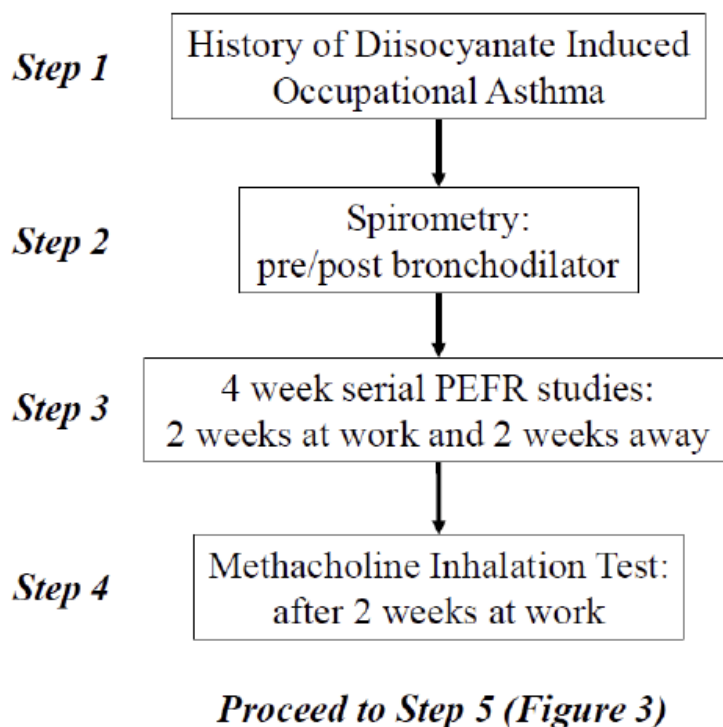
进行乙酰甲胆碱测试时, 先让患者吸入雾化生理盐水, 之后每 5-10 分钟递增剂量吸入乙酰甲胆碱 (浓度范围: 0.125-25 mg/mL), 直到 FEV1 下降值 $\geq 20\%$ 吸入生理盐水后的 FEV1 基础值为止, 或者吸入最高浓度, 而 FEV1 不再下降为止。阳性反应是指, 在吸入 ≤ 16 mg/mL 的乙酰甲胆碱的激发浓度 (PC20) 后 FEV1 降低 20% (Cockcroft, 2003)。

估计并非所有使用本指南的医师都能进行乙酰甲胆碱测试。在第 3 步中检测到可逆气道梗阻的工人无需进行这项测试, 除非需要验证不确定的 PEFR 记录。

为了确诊或排除职业性哮喘, 在以下时间进行乙酰甲胆碱测试很重要:

- 1) 在工作时段内或在脱离工作场所后 1 小时内, 因为气道反应性会在脱离工作后 2-3 小时内恢复正常 (Durham et al., 1987);
- 2) 可能的话, 个人在工作场所正常接触二异氰酸酯至少 2 周后;
- 3) 在工作周的最后一天。

如果导致 FEV1 值较生理盐水激发 FEV1 基础值下降 20% 的氯化乙酰甲胆碱的激发浓度 (PC20) ≤ 16 mg/mL, 乙酰甲胆碱测试为阳性。测试呈阳性可验证异常 PEFR 值。此外, 脱离工作场所数周后乙酰甲胆碱 PC20 正常化, 伴随着 PEFR 正常化, 可进一步支持职业性哮喘的诊断 (Tarlo et al., 2008)。另一方面, 乙酰甲胆碱测试正常 (PC20 > 16 mg/mL) 可排除职业性哮喘, 验证正常 PEFR 值, 或无法验证工人的异常 PEFR 值 (Pralong et al., 2016)。如果乙酰甲胆碱测试正常, 而 PEFR 结果异常, 应考虑技术不高或 PEFR 数据是假的。如果 PEFR 结果不一致或不确定, 建议转介至擅长评估职业性哮喘的专科医生。



Step 1	第 1 步
History of Diisocyanate Induced Occupational Asthma	二异氰酸酯诱发的职业性哮喘史
Step 2	第 2 步
Spirometry: pre/post bronchodilator	肺功能测定：使用支气管扩张剂之前/之后
Step 3	第 3 步
4 week serial PEFT studies: 2 weeks at work and 2 weeks away	为期 4 周的连续 PEFR 研究：2 周上班，2 周不上班
Step 4	第 4 步
Methacholine Inhalation Test: after 2 weeks at work	乙酰甲胆碱吸入测试：上班 2 周后
Proceed to Step 5 (Figure 3)	继续进行第 5 步（图 3）

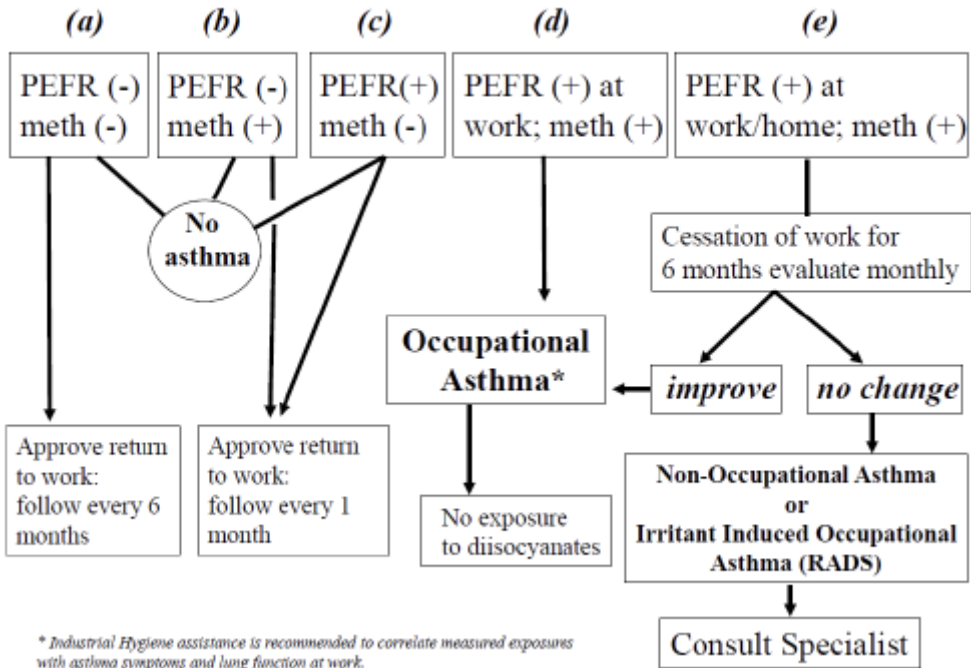
图 3. 与二异氰酸酯暴露有关的职业性哮喘的诊断方案

第 5 步：诊断和干预

如图 2 所示，在有症状的工人中，可以从第 1、2 和 3 步得出五种可能的测试结果组合。如图 3 所示通过乙酰甲胆碱和 PEFr 测试所获得的诊断，其建议干预措施如下：

- a. **工作期间 PEFr 测试正常，乙酰甲胆碱测试呈阴性。** 此类工人没有临床型哮喘，可以继续工作；但只要继续在有二异氰酸酯的环境下工作并且出现呼吸症状，应每 6 个月重新评估一次。
- b. **PEFr 测试正常，但乙酰甲胆碱测试呈阳性。** 工人的气道反应性可能升高，但没有患上工作相关性哮喘，即使其可能患有非职业性哮喘。如果此类工人可以回去工作，应在使用二异氰酸酯的多个班次之前、期间及之后由接受过训练的人员每个月进行肺功能测定，以确认不存在工作相关性哮喘。班次内 FEV₁ 没有下降 ($\geq 15\%$) 可能排除工作相关性哮喘。
- c. **PEFr 测试异常，且乙酰甲胆碱测试呈阴性。** 工人不可能患有哮喘。如上所述，操作 PEFr 的技术不高或 PEFr 数据报告质量欠佳，都可能导致结果反常。此类工人可以谨慎地返回原工作岗位工作。但是，只要临床有指征，便应每月进行随访，同时跨班和班次内每 2-4 小时测定 FEV₁（见第 5b 步）并评估哮喘症状和哮喘药物。
- d. **PEFr 异常（工作时降低，不工作时好转）且乙酰甲胆碱测试呈阳性。** 这类结果提示工人有职业性哮喘。此类人群日后应完全限制接触所有二异氰酸酯。停止接触二异氰酸酯后，建议定期评估 FEV₁ 和哮喘症状，以确定长期治疗需求和哮喘的总体好转情况。
- e. **工作时和不工作时 PEFr 异常变化，且乙酰甲胆碱测试呈阳性。** 这类表现提出了一个独特的临床挑战。有持续性哮喘的人士可能有非职业性哮喘（可能是因工作而加重；即工作恶化性哮喘，WAA）或慢性职业性哮喘。由于在极少情况下，在停止接触二异氰酸酯后数月内无法确定职业性哮喘和肺功能是否好转，建议这类工人应完全限制接触二异氰酸酯 6 个月。建议每月评估临床症状、哮喘药物需求以及 FEV₁。如果肺功能和症状逐步好转，则可确诊职业性哮喘，不应重新推荐此类工人到可能接触到二异氰酸酯的工作场所工作。长期脱离工作暴露后未能显示好转迹象，可能更符合非职业性哮喘。但是，此类工人应转介至对职业性肺病了若指掌的医师，以作进一步评估和管理。

Step 5



Step 5	第 5 步
PEFR (-) meth (-)	PEFR (-) meth (-)
PEFR (-) meth (+)	PEFR (-) meth (+)
PEFR (+) meth (-)	PEFR (+) meth (-)
PEFR (+) at work; meth (+)	工作时的 PEFR (+); meth (+)
PEFR (+) at work/home; meth (+)	工作时/待在家中时的 PEFR (+); meth (+)
No asthma	无哮喘
Approve return to work: follow every 6 months	批准返回工作: 每 6 个月跟进一次
Approve return to work: follow every 1 month	批准返回工作: 每 1 个月跟进一次
Occupational Asthma*	职业性哮喘*
No exposure to diisocyanates	未接触二异氰酸酯
Cessation of work for 6 months, evaluate monthly	停止工作 6 个月, 每月进行评估
improve	好转
no change	保持不变
Non-Occupational Asthma or Irritant Induced Occupational Asthma (RADS)	非职业性哮喘或刺激物诱发的职业性哮喘 (RADS)
Consult Specialist	咨询专科医生

* Industrial Hygiene assistance is recommended to correlate measured exposures with asthma symptoms and lung function at work	* 建议获取工业卫生师协助，以将检测的暴露值与工作时的哮喘症状和肺功能相互关联起来
---	---

图 4. 二异氰酸酯相关哮喘评估的诊断确认和干预

附录 I：医学调查表

(请打印)

今天的日期:					
员工身份证					
姓氏:		名字:		中间名:	
婚姻状况 (请选择一个): 单身/已婚/离异/分居/丧偶					
出生日期: / /	身高:	体重:	年龄:	性别: 男 女	如为女性, 是否怀孕? 是 否
家庭住址:			住宅电话: ()		备用电话: ()
邮政信箱:	城市:			州省:	邮政编码:
职业:	雇主:			雇主电话: ()	

职业历史 (当前公司)			
您是否曾因健康原因而调职?			是 否
如是, 请详细说明:			
您何时开始从事当前的工作?		/ /	
您如何描述目前的工作?			
您通常上什么班?			
您目前上什么班?			
您目前的工作区域是怎样的?			
待在工作区的时间占多少比例?			
列出在标准工作周内可能会在工作区中使用的化学物质或其他物质。			
物质	您是如何接触到的? (皮肤、空气)	开始月份/年份	结束月份/年份

描述您在**当前**工作地点的工作经历。

(请从最近的工作开始, 并以第一份工作结束, 不要列出当前的工作。)

部门	职位名称/描述	日期(起/止)	总年数

以往工作记录

描述您在**其他**工作地点的工作经历。

部门	职位名称/描述	日期(起/止)	总年数

列出以往工作中可能接触到的化学物质或其他物质。

物质	您是如何接触到的? (皮肤、空气)

医学面谈

您是否曾因健康原因而调职? 是 否

如是, 请详细说明: _____

在当前工作中, 您是否出现过:

胸闷	是 <input type="checkbox"/>	否 <input type="checkbox"/>
喘鸣	是 <input type="checkbox"/>	否 <input type="checkbox"/>
咳嗽	是 <input type="checkbox"/>	否 <input type="checkbox"/>
气促	是 <input type="checkbox"/>	否 <input type="checkbox"/>

如是, 则回答下列问题……。

这些症状是否是在开始工作后 立即 (不到 1 小时)开始显现的?	是 <input type="checkbox"/>	否 <input type="checkbox"/>
这些症状是否只是在开始工作后出现的?	是 <input type="checkbox"/>	否 <input type="checkbox"/>
如是, 约在开始工作后几小时出现?		
这些症状在工作中持续了多少小时?		
下班回家后, 这些症状是否继续出现? (例如睡觉时咳嗽)	是 <input type="checkbox"/>	否 <input type="checkbox"/>
如是, 持续了多少小时?		
多少天?		
何时消退的?		
周末时, 这些症状是否好转?	是 <input type="checkbox"/>	否 <input type="checkbox"/>
假期时, 这些症状是否好转?	是 <input type="checkbox"/>	否 <input type="checkbox"/>
在症状开始出现前, 您工作了几个月?		
印象: 是否有工作相关性症状?	是 <input type="checkbox"/>	否 <input type="checkbox"/>
症状是否与工作中接触的物质有关?	是 <input type="checkbox"/>	否 <input type="checkbox"/>
如是, 什么工艺或物质?		

吸烟史			
您是否吸烟?	现在	以前	从不
如是, 一天几包烟?			
烟龄几年?			
是否使用电子烟?	现在	以前	从不
如是, 一天多少毫升?			
多少年了?			
慢性支气管炎			
在一年中经常咳嗽的日子至少有3个月?		是	否
如是, 出现这种咳嗽症状有多少年了?			
其他呼吸问题			
医师是否曾告诉您, 您有肺气肿或慢性支气管炎?		是	否
您是否曾被医师诊断患有哮喘或接受过这方面的治疗?		是	否
过敏史			
每年春天、夏天或秋天, 您是否有眼睛发痒、流鼻涕、鼻塞?		是	否
如是, 这些症状是从哪一年开始出现的?			
二异氰酸酯暴露			
MDI 或 TDI 泄漏时, 您是否在场?		是	否
如是, 请详细说明: (日期、事故次数等)			
工作之余的业余爱好			
您是否曾对您的汽车或家里的任何其他金属表面进行过聚氨酯喷涂?		是	否
如是, 请说明			
您是否使用过PU泡沫密封缝隙、门窗或将其用作兴趣爱好的材料?		是	否
如是, 请说明			
您个人是否在家里使用过强力胶水或聚氨酯基涂料?		是	否
如是, 请说明			
在家里使用这些产品时, 您是否曾出现过呼吸道症状?		是	否
如是, 请说明			
限医师填写 (请选择一项):			
初步诊断:	无哮喘		
	非职业性哮喘		
	职业性哮喘		
	支气管炎		
医师签名:		日期:	

附录 II

峰流速测量指示

您已获取一个**便携式峰流速仪装置**，以便通过测量您自己的峰流速值连续记录您的肺功能。这有助于我们评估与您在工作中的暴露有关的任何潜在呼吸问题。请务必必要仔细遵循这些指示，以尽量减少错误的发生。

理想情况下，您应在整整四周时间内测量峰流速值，其中 2 周工作，2 周不工作、不接触可疑化学品。在做常规工作时，请遵循正常的工作程序，确保您如常处理化学品。下一阶段，完全杜绝接触工作中的可疑化学品，为期 7-10 天。在此期间，您可考虑安排休假。

请遵循随附手册中的指示清洁此装置。您可忽略小册子中关于监测哮喘治疗的其余指示，但要遵循以下各项：

1. 进行峰流速测试时，先**深吸**气，然后屏住呼吸，再将嘴唇完全紧贴吹嘴周围。然后猛地用力如尖锐爆破状吹气。**在各时间点吹三次，并于当天在记录表上记下所有 3 次的峰流速值读数**。第 1 天的第一个单元格中已提供了示例读数。最高的峰流速测试应为第二次最大呼气的20升内。
2. 在图表上提示峰流速值是在工作时还是不工作时采集，以及工作期间进行测量时您正在做的工作。另外，在峰流速值记录方框的左侧圈出“S”，提示您是否有任何呼吸道症状。记录一个“M”，代表当时因呼吸道症状服用药物。
3. 全天内每 2-4 小时、醒来时、到达工作地点时、中午时以及下班前、晚餐前及上床睡觉前进行测量。在峰流速值测试期间，尝试每天在相同的时间进行测试。使用随附的表单记录这一信息，必要时多做几份。
4. 预留的空间可记录额外的读数，如果您出现了任何呼吸道症状，可确保您也记录了症状及当时正在做的事情。

姓名：_____ 班次（例如上午 7 点至下午 3 点）：_____ 调剂日期：_____

指示：

1. 水平握住峰流速仪，确保没有遮住背面的气孔。起立。尽可能深呼吸。嘴巴与吹嘴吻合，确保嘴巴不漏气。尽可能用力快速呼吹气。不需要徐徐地呼气。短促用力地呼气即可。
2. 重置箭头。吹 3 次并在方框中记录所有三次读数（见示例第 1 天），在清醒时段每 3-4 小时重复。
3. 晚间峰流速值和晨间峰流速值应在服用任何哮喘药物前测量。如果过去两个小时内使用了哮喘吸入剂，请在日志上进行备注，在读数的时间旁写下“M”（代表药物）。
4. 在记录峰流速值时，在每个方框的左侧圈出 S（代表症状），记录喘鸣、气促、胸闷等症状。

时间 (请圈出上午或下午)	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天	第 6 天	第 7 天	第 8 天	第 9 天	第 10 天	第 11 天	第 12 天	第 13 天	第 14 天
上午 下午	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S
上午 下午	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S
上午 下午	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S
上午 下午	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S
上午 下午	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S
上午 下午	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S
工作日？是 或否														

高峰流量计 14 天日志范本

姓名: John Doe

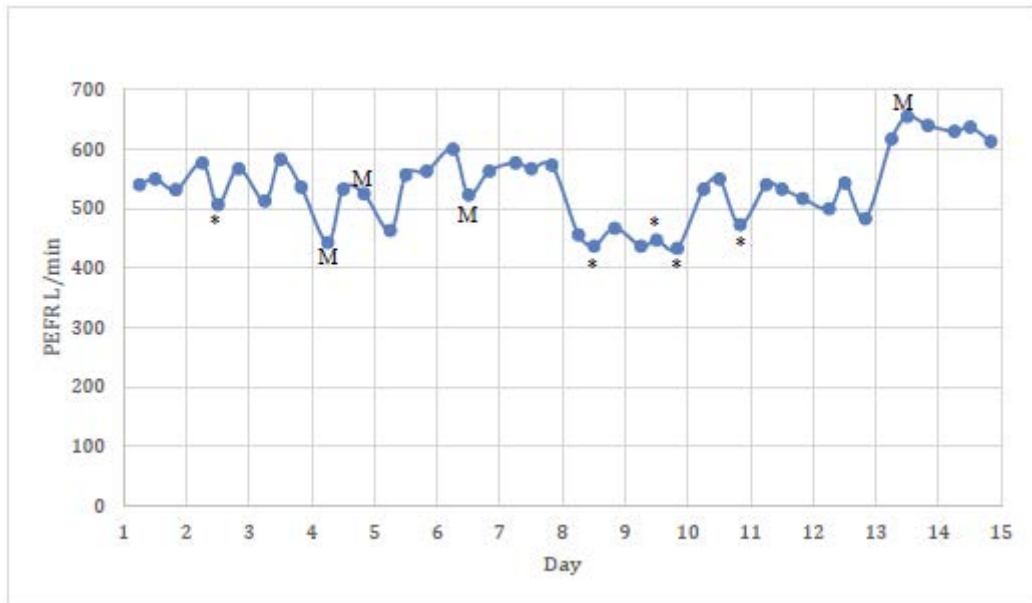
班次 (SHIFT ASSIGNMENT): 上午 7 点 — 下午 3 点

分发日期: 2016 年 2 月

时间	第 1 天 星期一	第 2 天 星期二	第 3 天 星期三	第 4 天 星期四	第 5 天 星期五	第 6 天 星期六	第 7 天 星期日	第 8 天 星期一	第 9 天 星期二	第 10 天 星期三	第 11 天 星期四	第 12 天 星期五	第 13 天 星期六	第 14 天 星期日
上午 06:00	540 550 530 平均 540 S	600 580 550 平均 577 S	530 530 480 平均 513 S	420 500 410 MED 平均 443 S	450 450 490 平均 463 S	600 600 600 平均 600 S	570 560 600 平均 577 S	420 450 500 平均 45 S	420 440 450 平均 437 S	520 540 540 平均 533 S	550 520 550 平均 540 S	500 50 490 平均 500 S	620 510 620 平均 617 S	640 600 650 平均 630 S
12:00	550 535 565 平均 550 S	520 450 550 平均 507 S	560 590 600 平均 583 S	550 550 500 平均 533 S	550 550 570 平均 557 S	500 520 550 MED 平均 523 S	550 570 580 平均 567 S	420 450 440 平均 437 S	440 440 450 平均 447 S	580 560 510 平均 550 S	560 560 480 平均 533 S	540 540 550 平均 543 S	660 660 656 MED 平均 655 S	640 620 650 平均 637 S
晚上 20:00	540 540 515 平均 532 S	590 520 590 平均 567 S	520 550 540 平均 536 S	550 545 480 MED 平均 525 S	540 550 600 平均 563 S	550 560 580 平均 563 S	560 580 580 平均 573 S	460 490 450 平均 467 S	400 450 400 平均 433 S	600 420 400 平均 473 S	450 480 510 平均 517 S	480 470 500 平均 483 S	650 650 620 平均 640 S	640 600 600 平均 613 S
上午 下午	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S
上午 下午	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S
上午 下午	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S
工作日? 是或否	是	是	是	是	是	否	否	是	是	是	是	是	否	否

星期一: 星期一; 星期二: 星期二; 星期三: 星期三; 星期四: 星期四; 星期五: 星期五; 星期六: 星期六; 星期日: 星期日; 平均值: 3 次读数的平均值

S: 表示 PEFR 时观察到的症状。MED: 在 PEFR 2 小时内使用药物。



PEFR L/min	PEFR L/min
Day	天数

图 5. 附录 III 中虚构工人的 PEFR 记录表。以时间（以天计，14）相对呼气峰值流速 (L/min) 表示。*: 表示观察到症状。M: 表示 PEFR 测量 2 小时内使用药物。

参考文献

- Anees, W. (2003). Use of pulmonary function tests in the diagnosis of occupational asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*, **90**, 47-51.
- Anees, W., Gannon, P. F., Huggins, V., Pantin, C. F., and Burge, P. S. (2004). Effect of peak expiratory flow data quantity on diagnostic sensitivity and specificity in occupational asthma. *Eur Respir J*, **23**, (5), 730-4.
- Bernstein, I. L., Bernstein, D. I., Chan-Yeung, M., and Malo, J. L. (1993). Definition and classification of asthma. In: *Asthma in the workplace*, eds. IL Bernstein et al, 1-4.
- Bernstein, I. L., Bernstein, D. I., Chan-Yeung, M., and Malo, J. L. (2013). Definition and classification of asthma. In: *Asthma in the workplace, 4th ed. CRC Press - Taylor & Francis Group, Boca Raton, Florida. (ISBN 978-1-84214-591-3)*. 978-1-84214-591-3.
- Bernstein, I. L., Chan-Yeung, M., Malo, J. L., and Bernstein, D. I. (2006). *Asthma in the workplace*, 3rd ed. ISBN: 0-8247-2977-3.
- Brooks, S. M., Weiss, M. A., and Bernstein, I. L. (1985). Reactive airways dysfunction syndrome (RADS): persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest*, **88**, (3), 376-84.
- Buyantseva, L. V., Liss, G. M., Ribeiro, M., Manno, M., Luce, C. E., and Tarlo, S. M. (2011). Reduction in diisocyanate and non-diisocyanate sensitizer-induced occupational asthma in Ontario. *J Occup Environ Med*, **53**, (4), 420-6.
- Cockcroft, D. W. (2003). Bronchoprovocation methods: direct challenges. *Clin Rev Allergy Immunol*, **24**, (1), 19-26.
- de Olim, C., Bégin, D., Boulet, L., Cartier, A., Gérin, M., and Lemièrre, C. (2015). Investigation of occupational asthma: do clinicians fail to identify relevant occupational exposures? *Can Respir J*, **22**, (6), 341-7.
- Durham, S. R., Graneek, B. J., Hawkins, R., and Newman Taylor, A. J. (1987). The temporal relationship between increases in airway responsiveness to histamine and late asthmatic responses induced by occupational agents. *J Allergy Clin Immunol*, **79**, (2), 398-406.
- Klees, J. E. and Ott, M. G. (1999). Diisocyanates in polyurethane plastics applications. *Occup Med (Lond)*, **14**, (4), 759-76.
- Lushniak, B. D., Reh, C. M., Bernstein, D. I., and Gallagher, J. S. (1998). Indirect assessment of 4,4'-diphenylmethane diisocyanate (MDI) exposure by evalua

tion of specific humoral immune responses to MDI conjugated to human serum albumin. *Am J Ind Med*, **33**, 471-7.

Meyer, J. D., Holt, D. L., Cherry, N. M., and McDonald, J. C. (1999). SWORD '98: surveillance of work-related and occupational respiratory disease in the U.K. *Occup Med (Lond)*, **49**, (8), 485-9.

Nicholson, P. J., Cullinan, P., Newman Taylor, A. J., Burge, P. S., and Boyle, C. (2005). Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med*, **62**, 290-9.

Perrin, B., Cartier, A., Ghezzi, H., Grammer, L., Harris, K., Chan, H., Chan-Yeung, M., and Malo, J. L. (1991). Reassessment of the temporal patterns of bronchial obstruction after exposure to occupational sensitizing agents. *J Allergy Clin Immunol*, **87**, 630-9.

Pralong, J. A., Lemiere, C., Rochat, T., L'Archeveque, J., Labrecque, M., and Cartier, A. (2016). Predictive value of nonspecific bronchial responsiveness in occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol*, **137**, (2), 412-6.

Tarlo, S. M. (2014). Clinical aspects of work-related asthma: Past achievements, persistent challenges, and emerging triggers. *J Occup Environ Med*, **56**, (Suppl. 1.10), S40-4.

Tarlo, S. M. (2015). The role and interpretation of specific inhalation challenges in the diagnosis of occupational asthma. *Can Respir J*, **22**, (6), 322-3.

Tarlo, S. M., Balmes, J., Balkissoon, R., Beach, J., Beckett, W., Bernstein, D., Blanc, P. D., Brooks, S. M., Cowl, C. T., Daroowalla, F., Harber, P., Lemiere, C., Liss, G. M., Pacheco, K. A., Redlich, C. A., Rowe, B., and Heitzer, J. (2008). Diagnosis and management of work-related asthma: American College Of Chest Physicians Consensus Statement. *Chest*, **134**, (3 Suppl), 1S-41S.

Tarlo, S. M. and Liss, G. M. (2002). Diisocyanate-induced asthma: diagnosis, prognosis, and effects of medical surveillance measures. *Appl Occup Environ Hyg*, **17**, (12), 902-8.

Tee, R. D., Cullinan, P., Welch, J., Sherwood Burge, P., and Newman-Taylor, A. J. (1998). Specific IgE isocyanates: a useful diagnostic role in occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol*, **101**, (5), 709-15.