

阿司匹林相关气道高反应的危险因素分析^{*}

廊坊市人民医院 杨东红 王晶晶¹ 任文静¹ 袁方¹ 刘茗 薛剑^{1*}, 廊坊 065000

摘要 目的:评估花生四烯酸(AA)诱导的血小板聚集率与阿司匹林相关气道高反应的相关性,探讨阿司匹林相关气道高反应的危险因素。方法:收集93例新发冠心病且既往未服用阿司匹林的患者,完善血小板聚集试验、肺功能及支气管激发试验。根据气道反应性,分为气道高反应组与气道正常反应组,比较2组患者临床特点、血小板聚集率及支气管激发试验结果。结果:52例(55.91%)患者气道激发试验阳性。根据AA诱导的血小板聚集率是否<10%,分为血小板低聚集率组和血小板高聚集率组。Logistic回归分析表明AA诱导的血小板聚集率低的患者气道高反应发生风险增加2.5倍($OR=2.50, 95\% CI:1.079 \sim 5.792$)。吸烟可能增加2.9倍气道高反应发生的风险($OR=2.879, 95\% CI:1.182 \sim 7.014$)。结论:AA诱导的血小板聚集率明显降低(<10%)和吸烟是阿司匹林介导气道高反应的独立危险因素。戒烟及监测血小板聚集试验对阿司匹林相关哮喘发作有积极的预防作用。

关键词 阿司匹林; 气道反应性; 血小板聚集试验

中图分类号 R562.1 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20200612

Analysis of risk factors for aspirin-related airway hyperresponsiveness YANY Dong-hong, WANG Jing-jing¹, REN Wen-jing¹, YUAN Fang¹, LIU Ming, XUE Jian^{1*}. Langfang People's Hospital, Langfang 065000, China

Abstract Objective: To evaluate the correlation between arachidonic acid (AA)-induced platelet aggregation rate and aspirin-related airway hyperresponsiveness and to explore the risk factors of aspirin-related airway hyperresponsiveness. Method: A total of 93 patients with coronary heart disease who have not taken aspirin were collected, and the platelet aggregation test, lung function and bronchial provocation tests were performed. According to airway responsiveness, the patients were divided into airway high response group and normal group. The clinical characteristics, platelet aggregation rate and bronchial provocation test results of the two groups were compared. Results: Fifty-two patients (55.91%) had positive airway provocation test. According to whether the platelet aggregation rate induced by AA was less than 10%, the patients were divided into low platelet aggregation rate group and high aggregation rate group. Logistic regression analysis showed that patients with a low rate of platelet aggregation induced by AA increased the risk of airway hyperresponsiveness by 2.5 times. Smoking was also an independent risk factor for aspirin-related airway hyperresponsiveness, which may increase the risk of airway hyperresponse by 2.9 times ($OR=2.879, 95\% CI:1.182 \sim 7.014$). Conclusion: AA-induced platelet aggregation rate decreased significantly (less than 10%) and smoking history is independent risk factors for aspirin-mediated airway hyperresponsiveness. Quitting smoking and detecting platelet aggregation tests can actively prevent aspirin-related asthma attacks.

Key words Aspirin; Airway responsiveness; Platelet aggregation test

阿司匹林是冠心病抗血小板聚集治疗的基础药物之一,它通过阻断前列腺素合成花生四烯酸(arachidonic acid, AA),起到抑制血小板聚集的作用。但是其代偿性使白三烯生成增多,引起气道反应性升高。阿司匹林加重呼吸系统疾病(aspirin-exacerbated respiratory disease, AERD)发病症状不典型,漏诊率高,病情进展快,治疗难度大^[1],阿司匹林相关哮喘占成人哮喘患者的10%以上^[2]。气道高反应性在服用阿司匹林的患者中相当常见。在血小板聚集试验中,AA诱导的血小板聚集率是评价

阿司匹林功能最常用的指标^[3,4],其在相当程度上反应了个体对阿司匹林的敏感性与反应性^[5]。本研究分析AA诱导的血小板聚集率与气道反应性的相关性,筛选阿司匹林相关气道高反应的高危因素。

资料与方法

一般资料 收集2018年12月~2019年12月廊坊市人民医院、解放军总医院第五医学中心收治的冠心病患者93例。纳入标准:新诊断的冠心病患者^[2-4],既往未服用阿司匹林、 β_2 受体激动剂、抗胆碱能药、茶碱类药、抗组胺药、糖皮质激素、抗白三烯药等。冠心病诊断主要依赖典型的临床症状,再结合心电图等辅助检查发现心肌缺血或冠状动脉狭窄

^{*}基金项目:廊坊市科技支撑计划(No:2017013141)

¹解放军总医院第五医学中心

^{*}通信作者:薛剑, E-mail: xj66947137@163.com

的证据,能够配合行基础肺功能及支气管激发试验。其中,吸烟史定义为每周吸烟 > 10 支^[4,5]。排除标准:①有明确呼吸系统疾病病史,包括哮喘、慢性阻塞性肺疾病、过敏性肺炎等;②既往规律服用非甾体类抗炎药物;③有免疫性疾病病史;④严重消化道出血、严重肝肾功能障碍等。本研究经医院伦理会批准,所有入组患者及家属均知情并签署同意书。

方法 所有患者口服阿司匹林肠溶片(拜耳中国有限公司,批号 H20130339,每粒 100 mg) 100 mg, 1 次/d,服药 3 d 后予以血小板聚集试验及支气管激发试验^[1,6]。采集静脉血于枸橼酸盐抗凝管内(抗凝剂与全血的比例为 1:9),共采集 2 管,每管 1.8 mL。取 1 管抗凝血在室温条件下以 800 转/min 离心 10 min,提取富含血小板血浆(platelet rich plasma, PRP), 30 min 内完成检测,另一管血以 3 000 转/min 离心 10 min,制备缺少血小板的血浆(platelet poor plasma, PPP)作为自身对照,2 h 内完成检测。采用 AA (500 μg/mL) 诱导剂和血小板聚集仪(美国 Chrono-log 公司)采用透射光法,检测血小板聚集率。

支气管激发试验:应用气道反应测定仪(日本 Chest 公司 Jupiter 21 型 Astograph),检查前先经鼻吸入生理盐水 10 mL 至气道内,测量受检者的气道基础阻力,然后从低浓度开始顺次吸入质量浓度为 0.049、0.098、0.195、0.391、0.781、1.563、3.125、6.250、12.5 g/L 的乙酰甲胆碱溶液,每一浓度溶液连续吸入 1 min,采用强迫振荡法连续监测呼吸道阻力(RrsC001),直至吸入最高浓度如呼吸阻力升高

至基础阻力 2 倍时停止吸入乙酰甲胆碱。记录乙酰甲胆碱反应阈值。结果判断:激发试验结果阳性:最小诱发累积剂量(Dmin) < 10 U;在进行检测过程中听诊出现哮鸣音时可诊断为激发试验阳性^[7]。

统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计学软件,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验。应用单因素方差分析。计数资料用百分数(%)表示,独立配对的二分类资料比较采用 χ^2 检验,有序的多分类资料用秩和检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

一般临床资料 所有患者既往均无基础肺部疾病,行常规肺功能及气道激发试验,其中 52 例(55.91%)患者气道激发试验阳性。2 组患者年龄、临床表现及基础肺功能比较,差异无统计学意义(均 *P* > 0.05)。93 例患者中,吸烟者 62 例(66.7%)。与气道反应正常组比较,气道高反应组患者吸烟的比例更高,AA 诱导的血小板聚集率更低(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01),见表 1。

气道激发试验亚组分析 有研究表明,AA 诱导的血小板聚集率 < 10% 的患者,为不良事件的高危人群^[8]。因此,根据 AA 诱导的血小板聚集率是否 < 10%,将气道高反应的患者分为血小板低聚集率组和血小板高聚集率组,血小板低聚集率组的气道反应阈值显著低于高聚集率组(1.93 vs 2.60, *P* < 0.05),提示 AA 诱导的血小板聚集越低,其气道反应性越高,见图 1。

表 1 2 组一般资料比较

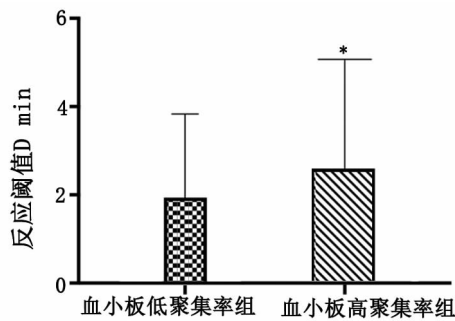
组别	例	年龄 (岁)	性别[例(%)]		胸闷 [(例)%]	心悸 [(例)%]
			男	女		
气道高反应组	52	55.88 ± 14.37	26(50)	26(50)	36(69.23)	9(17.31)
气道反应正常组	41	55.37 ± 13.5	16(39.02)	25(60.98)	25(60.98)	8(19.51)

组别	例	胸痛 [(例)%]	吸烟史 [(例)%]	VT/预计值 (%)	MV (L/min)	FVC (L)	FEV ₁ /FVC (%)
气道高反应组	52	10(19.23)	40(76.92)*	133.48 ± 47.9	125.19 ± 43.88	90.17 ± 22.24	83.88 ± 6.48
气道反应正常组	41	11(26.83)	22(53.66)	137.51 ± 38.96	135.48 ± 44.21	89.87 ± 12.52	84.61 ± 6.37

组别	例	FEV ₁ /VC (%)	PEF (L/s)	MEF75 (L/s)	MEF50 (L/s)	MEF25 (L/s)	血小板 聚集率(%)
气道高反应组	52	104.71 ± 6.36	91.66 ± 12.83	93.22 ± 94.13	80.85 ± 18.14	64.58 ± 20.43	7.19 ± 5.74**
气道反应正常组	41	104.87 ± 6.89	93.63 ± 11.73	94.13 ± 15.06	80.60 ± 17.85	62.70 ± 22.04	15.41 ± 18.54

注:与气道反应正常组比较,**P* < 0.05; ***P* < 0.01

(VT:潮气量;MV:分钟通气量;FVC:用力肺活量;FEV₁/FVC:1 秒率;FEV₁/VC:1 秒率占预计值;PEF:最高呼气流量;MEF75:用力呼出 75% 肺活量气体的瞬间流量;MEF50:用力呼出 50% 肺活量气体的瞬间流量;MEF25:用力呼出 25% 肺活量气体的瞬间流量)



注:与血小板低聚集率组比较,* $P < 0.05$

图1 AA诱导的血小板聚集率组间反应阈值比较

多因素回归分析 结果表明,AA诱导的血小板聚集率是服用阿司匹林气道高反应的独立危险因素($P < 0.05$)。AA聚集率低的患者气道高反应发生风险增加2.5倍($OR = 2.50, 95\% CI: 1.079 \sim 5.792$)。吸烟是阿司匹林相关气道高反应的独立危险因素,其可能增加2.9倍气道高反应发生的风险($OR = 2.879, 95\% CI: 1.182 \sim 7.014$),见表2。

表2 Logistic多因素回归分析阿司匹林相关气道高反应性的危险因素

	P值	OR	95% CI
吸烟史	0.020	2.879	1.182 ~ 7.014
血小板聚集率	0.016	0.938	0.890 ~ 0.988
血小板低聚集率组	0.033	2.50	1.079 ~ 5.792

讨论

阿司匹林是通过与环氧化酶(cyclooxygenase, COX)中的COX-1活性部位丝氨酸残基的羟基发生不可逆的乙酰化,导致COX失活,阻断前列腺素合成AA,继而阻断了AA转化为血栓烷A₂(Thromboxane A₂, TXA₂)的途径,导致AA的代谢物生成减少,起到抑制血小板聚集的作用。但是阿司匹林阻断AA生成前列腺素代谢途径,代偿性地使AA的另一代谢途径,经“5-脂氧合酶催化生成白三烯”途径异常增强,白三烯异常增多,引起支气管收缩,出现气道反应性的增高,甚至诱发哮喘急性发作^[1,3,9]。本研究中超过半数(55.91%)的患者气道激发试验阳性,证实了气道高反应性在服用阿司匹林的患者中极为常见。大部分冠心病患者主因胸闷、心悸入院,这些症状使患者气道高反应被掩盖,容易被忽视。加强对服用阿司匹林患者的气道反应性监控,早期发现气道高反应的高危患者,对于避免AERD有重要的意义。

既往研究报道阿司匹林相关气道高反应的女性患者患病率高于男性,男女比例为1:2~2.5^[10],本研究中,阿司匹林相关的气道高反应性在男女性别

中差异无统计学意义($P > 0.05$)。吸烟是阿司匹林相关气道高反应的独立危险因素^[11]。既往研究表明吸烟作为哮喘急性发作、发展的独立风险因素,对哮喘的发病、临床特征、病情控制等多方面有显著影响^[12]。吸烟的哮喘患者,其疾病的严重程度更高。有研究发现吸烟状态及年限与哮喘的严重程度显著相关^[13]。

研究报道,服用阿司匹林后监测AA诱导的血小板聚集率 $< 10\%$ 的患者是消化道出血事件发生的高危人群^[7,14]。这部分患者对阿司匹林敏感,其相关的不良反应发生率可能更高^[15,16]。本研究中,气道高反应患者中,AA诱导的血小板聚集率越低,其气道反应阈值也越低,提示其气道反应性越高。多因素回顾分析结果表明AA诱导的血小板聚集率越高,气道高反应性的可能性越小($OR = 0.938, 95\% CI: 0.890 \sim 0.988$)。阿司匹林在降低缺血事件的同时,增加了包括气道高反应、消化道出血等相关不良事件的发生率。因此,值得关注和讨论的是血小板聚集率降低到何种程度,才是最佳的用药量^[17]。本研究中AA诱导的血小板聚集率降低至10%以下时,服用阿司匹林的冠心病患者气道高反应性的发生风险升高2倍以上。结合既往的研究结果^[7,14],服用阿司匹林的患者进行血小板功能的检测,对于AA诱导的血小板聚集率 $< 10\%$ 的患者,进行剂量的调整和干预,可有效减少患者急性哮喘发作的可能,降低AERD发生,保证患者治疗的连续性和安全性。

参考文献

- White AA, Stevenson DD. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease [J]. N Engl J Med, 2018, 379: 1060-1070.
- Dahlin A, Weiss ST. Genetic and epigenetic components of aspirin-exacerbated respiratory disease [J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2016, 36: 765-789.
- Chen J, Zhang N, Ling Y, et al. Alcohol consumption as a risk factor for esophageal adenocarcinoma in North China [J]. Tohoku J Exp Med, 2011, 224(1): 21-27.
- Laidlaw TM, Boyce JA. Aspirin-exacerbated respiratory disease - new prime suspects [J]. N Engl J Med, 2016, 374: 484-488.
- Cahill KN, Johns CB, Cui J, et al. Automated identification of an aspirin-exacerbated respiratory disease cohort [J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 139(3): 819-825, e6.
- 岳道远, 王旭, 张辉, 等. 三例血栓性血小板减少性紫癜临床分析及PLASMIC评分的应用 [J]. 内科急危重症杂志, 2019, 25(2): 165-168.
- 张恩花, 潘娜, 彭晶晶, 等. 评价 Astograph 乙酰甲胆碱激发试验对支气管哮喘的诊断价值 [J]. 首都医科大学学报, 2010, 31(5): 531-535.
- 穆彬, 任永康, 张学虎. 冠心病患者介入术后血栓素B₂与花生四

烯酸诱导血小板聚集率的相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2019,21(02):45-48.

9 Morrissey DK, Bassiouni A, Psaltis AJ, et al. Outcomes of modified endoscopic Lothrop in aspirin-exacerbated respiratory disease with nasal polyposis[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2016, 6: 820-825.

10 Mullur J, Singer J, Roditi R, et al. Hearing loss and middle ear symptoms in aspirin-exacerbated respiratory disease[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2019, 7:1671-1672.

11 张财云, 陈蔚. 对阿司匹林加重性呼吸系统疾病的研究进展[J]. 当代医药论丛, 2018, 16(22):26-28.

12 Mastalerz L, Tyrak KE, Ignacak M, et al. Prostaglandin E2 decrease in induced sputum of hypersensitive asthmatics during oral challenge with aspirin[J]. Allergy, 2019, 74:922-932.

13 段亚楠, 米婷. 急性呼吸窘迫综合征患者血清 IL-18 和组织因子水平与预后的关系[J]. 内科急危重症杂志, 2020, 26(2):119-

121, 137.

14 Cahill KN, Cui J, Kothari P, et al. Unique effect of aspirin therapy on biomarkers in aspirin-exacerbated respiratory disease. a prospective trial[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200:704-711.

15 Bhatt DL, Fox K, Harrington RA, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the effect of ticagrelor on health outcomes in diabetes mellitus patients intervention study[J]. Clin Cardiol, 2019, 42: 498-505.

16 王晓会. 急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术中冠脉注射尼可地尔的临床评估[J]. 内科急危重症杂志, 2020, 26(3):194-198

17 Capodanno D, Mehran R, Valgimigli M, et al. Aspirin-free strategies in cardiovascular disease and cardioembolic stroke prevention[J]. Nat Rev Cardiol, 2018, 15:480-496.

(2020-07-02 收稿 2020-10-28 修回)

(上接第 489 页)

胺碘酮是Ⅲ类广谱抗快速心律失常药^[10], 有多通道抑制作用。能减慢传导, 消除折返激动。抑制窦房结和房室交界区的自律性, 降低心率。同时负性肌力作用微弱, 不抑制左室功能, 且扩张冠脉作用明显, 致心律失常副作用小, 对心功能不全、心肌缺血患者, 胺碘酮较其他抗心律失常药更安全有效, 已被公认为有效和副作用最少的一线抗快速性心律失常药。在本研究中, 胺碘酮对急诊科 PSVT 的转复率为 92.1%, 与文献报道一致^[11]。胺碘酮具有高度亲脂性, 导致它具有极大的分布体积及相当长的排除半衰期, 长期服用半衰期很长(最长可达 110 d), 并在脂肪组织和血液灌注量大的器官(例如肺、骨髓、肾上腺、肝、胰腺、心、脾、肾)蓄积, 并可能在这些器官和其他器官产生严重不良反应。由于半衰期长, 不良反应有可能在停药后出现。本文所观察到的不良反应为室上速转复当时的不良反应, 症状相对轻而且为一过性。而对于血管炎、肝功能异常、间质性肺炎的不良不良反应还缺乏对患者持续的追踪。

参 考 文 献

1 Appelboom A, Reuben A, Mann C, et al. Postural modification to the standard Valsalva manoeuvre for emergency treatment of supraventricular tachycardias(REVERT): a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2015, 386(10005):1747-1753.

2 杨夏萍. 胺碘酮治疗阵发性室上性心动过速(PSVT)32例疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2011, 4(6):35-36.

3 Smith G, Boyle MJ. The 10 mL syringe is useful in generating the recommended standard of 40 mmHg intrathoracic pressure for the Valsalva manoeuvre[J]. Emerg Med Australas, 2009, 21(6):449-454.

4 刘波, 王汉伟, 徐昶. 阵发性室上性心动过速合并肌钙蛋白升高患者临床分析[J]. 内科急危重症杂志, 2018, 24(6):456-458.

5 Smith G, Morgans A, Boyle M. Use of the Valsalva manoeuvre in the prehospital setting: a review of the literature[J]. Emerg Med J, 2009, 26(1):8-10.

6 Çorbaçoğlu SK, Akıncı E, Çevik Y, et al. Comparing the success rates of standard and modified Valsalva maneuvers to terminate PSVT: A randomized controlled trial[J]. Am J Emerg Med, 2017, 35(11):1662-1665.

7 Appelboom A, Gagg J, Reuben A. Modified Valsalva manoeuvre to treat recurrent supraventricular tachycardia: description of the technique and its successful use in a patient with a previous near fatal complication of DC cardioversion[J]. BMJ Case Rep, 2014, 2014:2013202699.

8 焦曦, 吴亮. Valsalva 动作在心血管疾病的临床应用[J]. 中国现代医药杂志, 2016, 18(5):102-104.

9 Michaud A, Lang E. Leg Lift Valsalva Maneuver for Treatment of Supraventricular Tachycardias[J]. CJEM, 2017, 19(3):235-237.

10 王璞, 王维展, 马国营. 急诊使用胺碘酮配合刺激迷走神经治疗阵发性室上性心动过速[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(12):2107.

11 赵全恩. 胺碘酮治疗阵发性室上性心动过速的疗效[J]. 中国医药指南, 2014, 12(16):277.

(2019-03-17 收稿 2020-07-15 修回)