

阿司匹林耐受不良三联征 1 例

金莹玉^{1,2}, 邹艺辉², 孙宝春², 孙秀丽¹, 陈继跃², 王青森², 韩泽利²

(1. 解放军总医院第四医学中心 耳鼻咽喉头颈外科, 北京 100142; 2. 解放军总医院第六医学中心 耳鼻咽喉头颈外科医学部, 北京 100048)

中图分类号: R765.25

阿司匹林耐受不良三联征 (aspirin intolerance triad, AIT) 也称阿司匹林不耐受三联征或 Samter 三联征 (Samter's triad)。1922 年^[1], Widal 等首次描述了阿司匹林能够加重呼吸系统疾病。Samter 和 Beers 在 1968 年综合总结后即定义该疾病为一种由支气管哮喘、鼻息肉和阿司匹林不耐受组成的临床综合征, 后被称为 Samter 三联征^[2]。因该疾病临床首诊易误诊、且疾病本身病情较严重和难以完全治愈等临床特点, 被认为是一种侵袭性, 危及生命的慢性疾病。AIT 的患病率预估在总人口的 0.5% ~ 5%^[2], 且高达 20% 的哮喘患者患有 AIT。虽然 AIT 的确切发病机制尚不清楚, 据相关研究表明 AIT 的发病机制是非过敏性超敏反应^[3,4], 它与花生四烯酸的异常代谢有关。但最新的研究表明, 其他细胞和分子在该疾病发展中也发挥重要作用, 如肥大细胞、淋巴细胞、血小板、中性粒细胞、巨噬细胞、上皮呼吸细胞、IL-33 和胸腺基质淋巴生成素, 甚至嗜碱性粒细胞^[5]。由此可见, 该疾病的病因复杂, 且对于该疾病精准病因治疗相对困难。本文回顾性分析 1 例典型 AIT 患者临床资料, 并结合最新国内外报道, 综合整理该疾病规范诊疗方式, 进一步减少该疾病复发率、临床误诊及漏诊事件的发生, 规范综合治疗理念。

1 临床资料

患者, 女, 53 岁, 以反复鼻塞 10 余年、加重伴嗅觉减退 2 年而就诊。既往史: 先后因鼻塞, 分别于 2004、2006 年以慢性鼻窦炎、鼻息肉为诊断于外院行鼻息肉切除、鼻窦开放及窦内病灶清除术, 术后鼻

塞症状好转, 4 年后鼻塞症状再次出现, 自行鼻喷激素类药物曲安奈德鼻喷剂间断治疗, 未系统治疗。近 2 年感鼻塞症状加重, 伴嗅觉减退。过敏史: 近 2 年对非甾体药物中安乃近、去疼片、阿司匹林过敏, 曾有服药半小时后即出现呼吸困难就诊外院呼吸科, 经全面检查后诊断为哮喘病史。既往无家族史。本次入院时一般状态好, 生命体征平稳, 入院查体: 双侧鼻腔可见鼻中隔中上部与鼻腔外侧壁粘连, 鼻腔黏膜水肿, 双侧鼻腔狭窄, 双侧鼻腔术后残留中鼻甲、中鼻道可见大量息肉样新生物, 上颌窦口术后样改变, 可见息肉样新生物堵塞术后开放窦口。鼻内镜检查示 (图 1)。鼻窦 CT 示: 全组鼻窦炎 (图 2)。肺部 DR 正常。外周血嗜酸粒细胞计数为 $0.6 \times 10^9/L$ 。主要变应原呼吸道过筛检查结果均为阳性; 总 IgE $> 200.0 IU/mL$ 。肺功能: 气道阻力基本正常。视觉模拟量表主观评估 9 分。Lund-Mackay 鼻窦 CT 评分: 每侧 12 分, 总分 24 分。结合既往病史, 临床表现及各项检查结果符合 AIT 哮喘基础型, 即: 患者既往有鼻炎史, 无阿司匹林耐受不良和哮喘病史, 口服阿司匹林类药物后鼻炎症状加重或诱发哮喘。最终诊断为 AIT。

治疗上, 入院后完善相关检查, 围手术期给予口服糖皮质激素甲泼尼龙片 24 mg, 1 次/d, 鼻喷激素曲安奈德鼻喷雾剂喷鼻 1 喷/d, 白三烯受体拮抗剂孟鲁司特钠口服 10 mg/晚, 禁用非甾体药物以减少鼻息肉复发和哮喘发作次数, 术前半小时内给予沙丁胺醇气雾剂吸入、地塞米松 10 mg, 静脉滴注, 预防哮喘发作, 手术顺利完成。术后口服甲泼尼龙片, 16 mg/d, 维持 1 周, 后减量至 8 mg、4 mg 分别口服 1 周。口服孟鲁司特钠 10 mg/晚, 曲安奈德鼻喷雾

第一作者简介: 金莹玉, 女, 硕士研究生, 住院医师。
通信作者: 韩泽利, Email: chugeng_quanli@163.com

剂,喷鼻 1 喷/d,维持 1 个月,生理海盐水冲洗鼻腔。术后鼻内镜复查,鼻腔通气好,鼻腔、鼻窦未见明显息肉复发(图 3、4),嗅觉实验测试,嗅觉基本恢复。

2 讨论

AIT 阿司匹林特异反应性、鼻息肉和支气管哮喘是该疾病的三大主要临床特点^[6]。虽然 AIT 的精准发病机制至今尚未完全阐明,但据多项研究表明花生四烯酸的代谢障碍是其主要发病因素^[7],并最终导致白三烯生成过多。因白三烯特有的具有很强的收缩支气管平滑肌的作用,甚至比组胺收缩支气管平滑肌强度要高 6 000 倍,且白三烯同时又是最强的炎症介质,因而可以引起严重的哮喘。

虽然 AIT 的发病率很低,但阿司匹林加重呼吸系统疾病是当前气道疾病研究的主题和趋势。临床医生能够做到明确诊断十分重要。大部分 AIT 患者鼻窦炎症症状较为严重,早期多以鼻腔黏膜慢性炎症为主,逐渐发展为持续性重度鼻窦炎,多以双侧鼻塞、失嗅以及打喷嚏、流涕等变应性鼻炎症状为首要主诉就诊于耳鼻咽喉科,其中鼻塞和嗅觉减退症状是就诊于耳鼻咽喉科最常见主诉。且鼻窦 CT 显示多为全组或接近于全组鼻窦炎,经详细询问病史可知,大部分 AIT 患者都有 1 次或者多次鼻腔及鼻窦开放,窦内病灶清除手术病史。术后病灶病理活检显示多为鼻息肉伴嗜酸性粒细胞增高。因为 AIT 疾病特有的鼻部临床表现,早期多就诊于耳鼻咽喉科,而许多耳鼻咽喉科医生因鼻部明确的长久慢性鼻窦

炎病史及结合鼻窦 CT 或电子鼻镜检查显示的明确息肉样病灶,多误诊为慢性鼻窦炎而收入院行鼻窦开放,病灶清除手术治疗。

首先,在 AIT 症状不明确的早期阶段,诊断很困难。通常根据既往病史即慢性鼻窦炎及阿司匹林耐受不良并诱发哮喘等病史,结合相关检查如鼻窦 CT,鼻内镜检查,肺功能激发试验阳性等可明确诊断。另有文献报道^[8],高达 70% 的患者对红酒和其他酒精饮料过敏,这些病史也可能表明 AIT 的诊断。由于没有可靠的体外诊断测试,因此,如果没有阿司匹林或非甾体类消炎药使用史或暴露后症状模糊的症状史,患者可接受阿司匹林刺激试验以明确诊断。然而,该诊断方法必须谨慎,因为过敏性患者对阿司匹林的预期反应有可能引起严重的支气管痉挛,甚至有发生窒息的危险。

此外,哮喘症状并不是一定发生,通常哮喘症状在慢性鼻窦炎发生 1~5 年后出现,也可能发生得更晚,或者永远不会发生。根据患者鼻部症状及支气管哮喘出现的先后,以及有无支气管哮喘史,将 AIT 分为 3 型^[9],①哮喘启动型:表现为患者既往无鼻息肉和哮喘病史,第 1 次哮喘发作由阿司匹林诱发,以后每次应用此类药物时均可引起哮喘发作,数年后出现鼻息肉;②鼻炎基础型:表现为患者既往有哮喘史,随后又发生阿司匹林耐受不良,口服阿司匹林类药物可诱发哮喘严重发作,数年后出现鼻炎症状或鼻息肉;③哮喘基础型:表现为患者既往有鼻炎史,无阿司匹林耐受不良和哮喘病史,口服阿司匹林类药物后鼻炎症状加重或诱发哮喘。

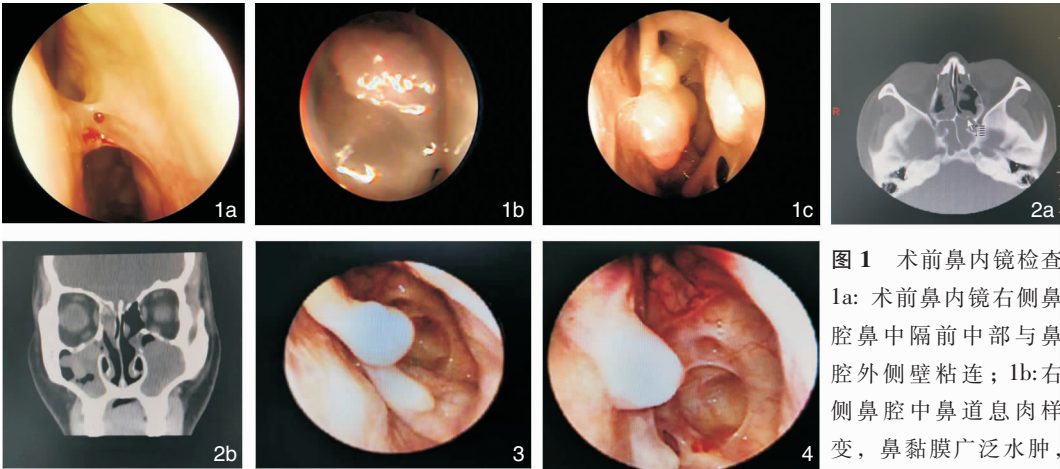


图 1 术前鼻内镜检查 1a: 术前鼻内镜右侧鼻腔鼻中隔前中部与鼻腔外侧壁粘连; 1b: 右侧鼻腔中鼻道息肉样变,鼻黏膜广泛水肿,中鼻甲窥不清; 1c: 左

侧鼻腔残留中鼻甲、中鼻道可见息肉样新生物,上颌窦口术后样改变 图 2 术前鼻窦 CT 2a: 水平位; 2b: 冠状位 图 3 术后 3 个月鼻内镜复查 图 4 术后 6 个月鼻内镜复查

有研究表明,在所有诊断为哮喘患者中,阿司匹林耐受不良作为主因引发哮喘仅占该人群的 0.6%~2.5%。由阿司匹林耐受不良加重呼吸道疾病占所有重度哮喘患者的 14.9%,占慢性鼻窦炎和鼻息肉患者的 8.7%。此外,多达 20% 的成人无鼻窦炎性哮喘患者会出现阿司匹林耐受不良^[10]。与其他变应性鼻炎疾病不同,AIT 多发生于 30~40 岁患者。我国研究表明多发生于女性,通常较为严重^[11]。且最新研究表明,在 AIT 女性患者中,其哮喘和鼻窦症状严重程度与月经周期相关。

在多数研究中,慢性鼻窦炎的症状常先于哮喘发作,且症状严重,包括鼻塞、失嗅和伴有鼻息肉,多是慢性鼻窦炎疾病中最严重的如全组鼻窦或接近全组鼻窦受侵犯。常常需要多次手术治疗,治愈的可能性很小,单纯手术治疗极易复发。有研究表明,37% 的患者在行功能性鼻内镜鼻窦手术(functional endoscopic sinus surgery, FESS)5 年后复发多需要进行再次手术,89% 的患者行 FESS10 年后复发需要进行再次手术^[12]。

经本病例总结分析后我们了解到气道的症状控制对预防哮喘病情加重和气道重塑以及改善整体生活质量至关重要。对于 AIT 要做到早期明确诊断。治疗上,第一、AIT 患者应避免服用阿司匹林和非甾体抗炎药;第二、口服糖皮质激素及鼻喷类糖皮质激素可降低慢性鼻窦炎鼻息肉的严重程度,有助于促进鼻窦窦口鼻道复合体的通畅引流^[13-14],也可用于 AIT 手术前,围手术期或术后预防复发;第三、白三烯受体拮抗剂如孟鲁司特钠有助于缓解因花生四烯酸代谢障碍导致白三烯增多;第四、FESS 是最经典的手术方法,也是 AIT 首选的手术方法^[15]。此外,由于阿司匹林脱敏疗法有一定的风险及重组人源化 IgE 单克隆抗体奥马珠单抗尚未在临床广泛推广应用,仍需科研人员及临床大量数据分析等进一步研究。由此可见,AIT 患者的理想管理仍然是过敏免疫学和耳鼻咽喉科专家之间的一种协调方法,以提供个性化和最佳的治疗。

参考文献:

[1] Widal F, Abrami P, Lermoyez J. First complete description of the aspirin idiosyncrasy-asthma-nasal polyposis syndrome (plus urticaria): 1922 (with a note on aspirin desensitization) [J]. *Asthma*, 1987, 24(5):297-300.

[2] Samter M, Beers RF Jr. Intolerance to aspirin. clinical studies and consideration of its pathogenesis [J]. *Ann Intern Med*, 1968, 68(5):975-983.

[3] Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 111(5):913-921.

[4] Babu KS, Salvi SS. Aspirin and asthma [J]. *Chest*, 2000, 118(5):1470-1476.

[5] Stevens WW, Staudacher AG, Hulse KE, et al. Studies of the role of basophils in aspirin-exacerbated respiratory disease pathogenesis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 148(2):439-449.

[6] Jenneck C, Juergens U, Buecheler M, et al. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of aspirin intolerance [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2007, 99(1):13-21.

[7] Kennedy JL, Stoner AN, Borish L. Aspirin-exacerbated respiratory BORISHL. Aspirin-exacerbated respiratory disease: prevalence, diagnosis, treatment, and considerations for the future [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2016, 30(6):407-413.

[8] Cardet JC, White AA, Barrett NA, et al. Alcohol-induced respiratory symptoms are common in patients with aspirin exacerbated respiratory disease [J]. *Allergy Clin Immunol Pract*, 2014, 2(2):208-213.

[9] 顾之燕. 阿司匹林耐受不良——鼻炎, 鼻窦炎, 鼻息肉和支气管哮喘 [J]. *临床耳鼻咽喉科杂志*, 2000, 14(8):3.

[10] Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, et al. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature [J]. *Allergy Clin Immunol*, 2015, 135(3):676-681.

[11] Kiim SD, Cho KS. Samter's triad: state of the art [J]. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2018, 11(2):71-80.

[12] Mendelsohn D, Jeremic G, Wright ED, et al. Revision rates after endoscopic sinus surgery: A recurrence analysis [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2011, 120(3):162-166.

[13] Hissaria P, Smith W, Wormald PJ, et al. Short course of systemic corticosteroids in sinonasal polyposis: a double blind, randomized, placebo-controlled trial with evaluation of outcome measures [J]. *Allergy Clin Immunol*, 2006, 118(1):128-133.

[14] Benitez P, Albid I, de Haro J, et al. A short course of oral prednisone followed by intranasal budesonide is an effective treatment of severe nasal polyps [J]. *Laryngoscope*, 2006, 116(5):770-775.

[15] Yip J, Yao CM, Lee JM. State of the art: A systematic review of the surgical management of aspirin exacerbated respiratory disease [J]. *Am Rhinol Allergy*, 2014, 28(6):493-501.

(收稿日期:2022-06-09)

本文引用格式:金莹玉,邹艺辉,孙宝春,等.阿司匹林耐受不良三联征 1 例[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2023, 29(4):91-93.
DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202322257