

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202423183

· 论著 ·

14例阿司匹林耐受不良三联征临床分析

金莹玉^{1,2,3}, 韩泽利^{1,2,3}

(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; 3. 国家耳鼻咽喉头颈外科研究中心, 北京 100142)

摘要: **目的** 探讨阿司匹林耐受不良三联征(AIT)的临床特点, 治疗方法, 总结最新诊疗经验。**方法** 采用回顾性研究方法, 对14例AIT患者的用药特点、临床特点、鼻窦CT、鼻镜、鼻腔鼻窦手术史等结果及治疗情况进行统计分析, 并进行相关文献复习。**结果** 14例患者中1例患者因哮喘急性发作, 经术前评估后暂缓手术治疗; 13例患者行手术治疗, 术后6个月随访, 其中11例未见复发, 病情基本得到控制; 2例患者鼻部症状复发, 1例再次行手术治疗, 另1例继续药物综合治疗。**结论** AIT因其伴有哮喘及相关药物过敏情况, 鼻窦炎症症状较重, 多为全组鼻窦炎, 易复发, 远期失嗅, 早期临床多误诊。能够早期明确诊断, 早期围术期规范用药, 早期进行彻底清除病灶, 并进行规律术后药物治疗是本病的治疗关键。

关键词: 鼻息肉; 哮喘; 阿司匹林耐受不良三联征

中图分类号: R765.25

Clinical analysis of 14 patients with aspirin intolerance triad

JIN Yingyu^{1,2,3}, HAN Zeli^{1,2,3}

(1. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the Fourth Medical Center of the People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100142; 2. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the Sixth Medical Center of the People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100048; 3. National Otolaryngology Head and Neck Surgery Research Center, Beijing 100142, China)

Abstract: **Objective** To explore the clinical characteristics and treatment methods of aspirin intolerance triad (AIT), summarize the cutting-edge research at home and abroad, and summarize the latest diagnosis and treatment experience. **Methods** A retrospective study was conducted to analyze the medication characteristics, clinical features, sinus CT, nasal endoscopy, history of nasal and sinus surgery, and treatment status of 14 AIT patients. Relevant literature was reviewed. **Results** One of 14 patients had an acute attack of asthma, and the operation was postponed after preoperative evaluation; 11 cases of 14 patients were followed up for 6 months without recurrence, and the condition was basically under control; 2 patients of 14 patients had recurrent nasal symptoms, one of them underwent surgery again, and the other one continued drug combination therapy. **Conclusions** Due to its accompanying asthma and related drug allergies, AIT has severe symptoms of sinusitis, which is mostly a complete group of sinusitis, prone to recurrence, long-term loss of smell, and early clinical misdiagnosis. The key to the treatment of this disease is to have a clear diagnosis in the early stage, standardize medication during the perioperative period, thoroughly remove the lesion in the early stage, and provide regular postoperative medication treatment.

Keywords: Nasal polyps; Asthma; Aspirin intolerance triad

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)^[1]。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]。阿司匹林不耐受可引起和加重呼吸道症状, 导致鼻息肉复发率增加和哮喘

基金项目: 国家耳鼻咽喉疾病临床医学研究中心开放课题项目(202100003)。

第一作者简介: 金莹玉, 女, 硕士, 住院医师。

通信作者: 韩泽利, Email: chugeng_quanli@163.com

症状加重^[3-4]。其相关病例已在以往前期研究中报道^[5]。近年来,因非甾体抗炎药广泛应用于临床,其发病率逐渐增高,耳鼻咽喉科、呼吸科及心内科医师应引起重视,本文回顾性分析14例典型AIT,并复习相关文献,对本病的临床特点进行再探讨,并总结诊疗经验,进一步减少该疾病复发率、临床误诊及漏诊率,规范综合治疗理念。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2021年4月—2023年1月在解放军总医院第四医学中心耳鼻咽喉科住院治疗、临床资料完整的典型AIT患者14例,其中男8例,女6例;年龄24~68岁,平均年龄48岁。

1.1.1 纳入标准^[6] ①既往有阿司匹林类药物过敏史,曾诱发出哮喘;②哮喘明确诊断的病史,同时伴有鼻炎症状;③鼻CT检查示鼻窦炎、鼻息肉;④鼻内镜检查鼻腔内可见鼻息肉样变。

1.1.2 AIT临床分型^[7] ①哮喘启动型;②鼻炎基础型;③哮喘基础型。

1.1.3 Lund-Kennedy 内镜评分、Lund-Mackay 鼻窦CT评分及嗅觉功能评分^[8-9] 12例患者鼻窦CT为全组鼻窦炎(图1)。①根据鼻窦CT扫描,使用CT评分系统评分法评估:鼻窦无异常为0分,鼻窦部分混浊为1分,鼻窦全部混浊为2分;窦口鼻道复合体无阻塞为0分,有阻塞为2分;每侧0~12分,总分0~24分。②根据鼻内镜检查,使用Lund-Kennedy 内镜黏膜形态评分评估。息肉:无息肉为0分,息肉仅在中鼻道为1分,息肉超出中鼻道为2分;水肿:无水肿为0分,轻度为1分,严重为2分。③采用5味试嗅液嗅觉检测法评估嗅觉恢复情况,此实验是将嗅素配制成11瓶浓度相差10倍的试嗅液,依气味强度由强到弱分别计1~11分,并进行规范的嗅觉测试,将平均嗅觉阈值(患者对5种嗅素感觉阈的分值总和除以5)作为判断受试者嗅觉功能的指标,分值与嗅觉功能呈正比。

1.2 手术方式

1.2.1 传统鼻内镜手术 对病变黏膜及息肉组织进行彻底清除,若术中出现流脓,完成脓液培养,清除脓液后再行手术切除操作,做到无脓液残留,术中根据患者中鼻甲具体情况(息肉或肥大样变)部分甚至全部切除中鼻甲。彻底清除病灶后,可行等离子辅助下鼻腔神经阻滞术,主要以筛前神经鼻腔分

支阻滞为主。即在0°鼻内镜下,将低温等离子探头插入鼻丘偏上黏膜处(即筛前神经鼻腔外侧壁分支走行区域),短时消融;与鼻丘对应鼻中隔黏膜区域处(即筛前神经鼻中隔支分布区域),予短时间横行消融2次。手术中注意等离子探头刺入不宜过深,以防损伤附近血管,引起出血。同时将浦易(上海)生物技术有限公司提供的SDES2514-3全降解鼻窦药物支架系统置入窦口鼻道复合体处,药物支架中填塞布地奈德混悬液浸泡的明胶海绵将其固定(图2、3)。

1.2.2 常规功能性鼻内镜鼻窦开放术(functional endoscopic sinus surgery, FESS) 手术治疗失败后,可以考虑采取根治性轮廓化手术,即通过把鼻腔鼻窦框架打开,尽量去除骨间隔,尽量开放窦口。根据2019^[10]年Bachert教授提出黏膜重启(Reboot)手术理念,即术区轮廓化基础上,去除所有鼻窦黏膜,促使鼻窦“重启”正常的黏膜上皮化过程。Reboot手术不作为AIT的常规手术策略,仅可能用于不超过3.5%的难治病例。对于大多数的AIT患者还要采取规范的FESS手术,典型病例手术前后鼻内镜检查见图4、5。

1.3 药物治疗

施行围手术期用药,术前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。术前半小时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,禁用非甾体药物以减少鼻息肉复发和哮喘发作次数。

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,曲安奈德鼻喷雾剂喷鼻,1喷/d,维持1个月,配合生理海水冲洗鼻腔。

1.4 随访

14例患者均进行电话随访及门诊复诊相结合的方式随访,术后随访时间3个月至1年。

1.5 统计学方法

采用SPSS 23.0统计学软件分析数据,计数资料用 $n(\%)$ 表示;计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床表现

14例患者中13例临床表现为双侧鼻塞症状,

1例单侧鼻塞,11例有失嗅或嗅觉减退。既往有变应性鼻炎14例,患者均存在打喷嚏、流水样涕、鼻痒等变应性鼻炎的表现;哮喘11例,患者就诊前已明确哮喘诊断史;9例既往有1次及以上鼻窦开放手术史,其中1例多达6次鼻窦开放手术史。5例初次手术时存在嗅觉减退,9例患者末次手术时均存在不同程度的嗅觉减退甚至失嗅,3例出现憋气、口呼吸。按照AIT临床分型,其中鼻炎基础型7例(50%);哮喘基础型3例(21%);哮喘启动型4例(28.6%)。

2.2 术前相关检查及评分

14例患者嗜酸性粒细胞值均 $\geq 0.3 \times 10^9/L$ 。术前1周14例AIT Lund-Kennedy 内镜评分均值为19.41分,Lund-Mackay 鼻窦CT评分均值为19.5分。

2.3 术后病理

14例患者,其中13例完成手术,选取患者术中鼻息肉或病变鼻黏膜组织进行固定、包埋和切片,切片行常规苏木精-伊红染色处理后置于200倍视野下进行观察。病理类型多为水肿型鼻息肉伴嗜酸性粒细胞浸润,腺型鼻息肉伴嗜酸性粒细胞浸润两种类型图6、7。

2.4 术后随访

14例患者均进行电话随访及门诊复诊相结合的方式随访,术后随访时间3个月至1年余。与治疗前比较,Lund-Kennedy 评分及嗅觉功能评分差异具有统计学意义(P 均 <0.05)。见表1。

14例患者中1例患者因哮喘急性发作,经术前评估后先后对症支持治疗暂缓手术,另13例患者行手术治疗。11例患者鼻部症状基本改善,1例患者

表1 患者治疗前1周与治疗后6个月鼻内镜 Lund-Kennedy 评分及嗅觉功能评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

项目	例数	鼻内镜 Lund-Kennedy 评分	嗅觉功能评分
治疗前	13	18.61 \pm 1.45	0.64 \pm 0.01
治疗后	13	6.92 \pm 0.94	2.05 \pm 0.54
t		23.45	-8.35
P		<0.001	<0.001

嗅觉完全恢复,1例患者因住院围手术期间哮喘急性发作,遂暂先出院,积极控制哮喘,待气道症状好转后再考虑手术。1例患者入院前明确诊断为AIT,曾共行6次鼻窦开放术+窦内病灶清除术,且合并严重哮喘病史,术后6个月再次出现鼻塞症状,复查鼻窦CT及鼻内镜检查鼻腔及鼻窦再次出现鼻息肉,因哮喘较重,我们采取局麻下鼻腔鼻窦病灶清除术,术后规律应用鼻喷激素,现随访未复发;1例患者入院前未被诊断AIT,入院后经过检查我科明确诊断。患者术后1年,鼻部症状复发,因通气功能尚可,我们暂先药物保守治疗。

3 讨论

AIT的发病机制至今尚未完全阐明,但已有研究显示花生四烯酸代谢障碍,致白三烯生成过多是主要发病因素。由于白三烯收缩支气管平滑肌又是最强的炎症介质,故可以引起严重的哮喘^[11]。此外,2型炎症反应也与其相关^[11],嗜碱性粒细胞在各种过敏条件下,可促进2型炎症反应的发生,但它们参与AIT的病理生理学机制尚不十分清楚。通常

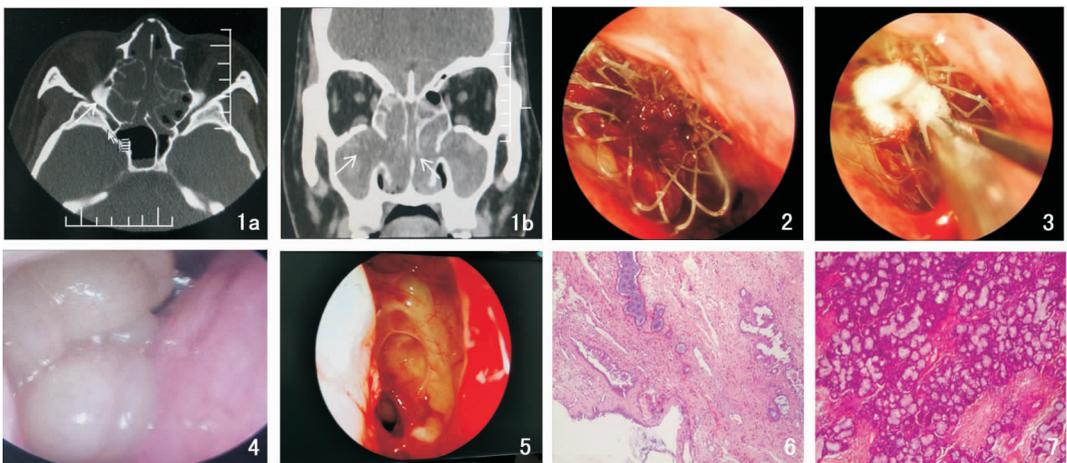


图1 术前CT检查 1a:冠状位;1b:水平位 注:箭头处为筛窦及窦口鼻窦复合体阻塞处。图2 全降解鼻窦药物支架系统置入窦口鼻道复合体处 图3 药物支架中填塞布地奈德混悬液浸泡的明胶海绵将其固定 图4 术前鼻内镜下荔枝样鼻息肉样变 图5 术后4周鼻内镜下改变 图6 水肿型鼻息肉,伴嗜酸性粒细胞浸润 (HE $\times 200$) 图7 腺型鼻息肉,伴嗜酸性粒细胞浸润 (HE $\times 200$)

鼻息肉的病理分型分为嗜酸性粒细胞增多伴水肿型、腺体增生型、纤维增生型及不典型基质型等^[12]。在本研究13例完成手术送检病理结果中,病理类型多为水肿型鼻息肉伴嗜酸性粒细胞浸润,腺型鼻息肉伴嗜酸性粒细胞浸润,两种鼻息肉检验结果类型中均可见嗜酸性粒细胞增多。

本研究14例AIT中,均患有变应性鼻炎,且嗜酸性粒细胞均偏高,多数为全组鼻窦炎,鼻塞症状较重,且随着复发次数的增多,嗅觉逐渐减退直至失嗅。伴有哮喘或服用阿司匹林类药物后诱发哮喘。且其入院前多数未被明确诊断为AIT。经过我科手术及综合治疗,11例鼻部症状疾病得到控制,2例再次复发。在此根据我们的治疗体会及最新研究着重强调几点:

第一,AIT因临床漏诊率较高,很多患者在药物应用前并不知道其对阿司匹林类药物过敏,或者他们从没有服用这些药物,又或者他们没有将过敏的症状归因于这些药物^[13],因而AIT患病率往往被低估。有研究报道,在正常人群中,AIT引起过敏反应的发生率为0.3%^[14],但在患有鼻息肉的人群中其发生率可高达43.8%^[15]。对AIT患病率的最佳分析来自于Rajan等^[16]2014年的研究,即基于27项数据研究的基础上分析总结:成年人哮喘患者的AIT患病率为7%,严重哮喘患者的AIT患病率为其两倍。鼻息肉和慢性鼻窦炎患者的AIT患病率分别为9.7%和8.7%。因此,对于有慢性鼻窦炎的患者,尤其CT回报全组严重鼻窦炎患者,耳鼻咽喉科医生应该格外关注患者是否有阿司匹林不耐受以及是否服用相关药物诱发哮喘,或已明确有哮喘的病史,尽早完善肺功能等相关检查,早期明确诊断是第一步。

第二,临床医师依据患者的临床表现及临床症状出现的先后顺序第一时间首诊对其进行合理分型^[7]。

第三,治疗上除避免服用相关过敏的药物外,FESS是AIT首选的手术方法^[17],多数研究均强调了口服糖皮质激素及鼻喷类糖皮质激素对于围术期及预防AIT术后复发的重要作用,本研究中均给予口服糖皮质激素术前30 mg/d,10~14 d;术后30 mg/d,1周后,每周增加15 mg,并强调综合治疗理念,包括使用大环内酯药物、黏液促排剂、白三烯受体拮抗剂、鼻用激素,包括术后定期药物治疗及复诊^[18-19]。

最新研究中^[20-21]着重强调生物制剂在治疗AIT中的作用。目前在国内批注上市的用于中重度哮喘

的生物制剂主要有奥马珠单抗和杜普利尤单抗。奥马珠单抗是一种抗IgE靶向的重组人源化单克隆抗体,是全球首个批准用于治疗中重度哮喘的靶向治疗药物,此药物在欧洲及日本等国已批准用于变应性鼻炎。我国虽然未批准此药物应用于变应性鼻炎的治疗,但其被广泛研究用于变应性鼻炎,且多项研究显示奥马珠单抗治疗变应性鼻炎是有效且安全的^[22-23]。杜普利尤单抗是一种靶向白介素(interleukin,IL)-4Ra的人源化IgG单克隆抗体,理论上阻断IL-4和IL-13细胞因子的信号传导。关于杜普利尤单抗治疗变应性鼻炎的临床研究文献相对较少,在一项31例前瞻性研究中^[24]表明杜普利尤单抗比奥马珠单抗对鼻息肉的缩小作用更强。此外,在最新的对过敏相关性疾病患者不同生物治疗的比较中,与抗IL5/IL-5R α 或抗IgE治疗相比,杜普利尤单抗使得患者主观和客观症状改善的比率更高^[25]。慢性鼻窦炎伴鼻息肉生物制剂治疗时代,单抗治疗尚未写入我国临床指南,需临床试验进一步研究,其次费用相较于其他药物治疗略显昂贵,不适宜大众群体,因此完全铺开进入临床尚需时日。

此外,也可以采用脱敏治疗,但其具有一定的副作用,能够加重呼吸系统疾病,甚至使鼻息肉症状加重^[26],所以采取脱敏治疗时应在临床医师的严密监测与指导下实行。另有研究报道^[27],围绝经期和月经期女性鼻窦炎症加重,尤其在女性AIT患者中十分常见。所以,对于AIT女性患者应了解其月经期呼吸道症状是否加重,临床医师也应向其充分告知这一疾病临床特点。

综上所述,AIT疾病能够做到早期明确诊断,系统规范治疗以及依从性较强的术后药物综合治疗和随访是关键。

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] Esmailzadeh H, Esmailzadeh E, Faramarzi M, et al. Salicylate food intolerance and aspirin hypersensitivity in nasal polyposis[J]. *Iran J Immunol*, 2017, 14(1):81-88.
- [4] San nicolò M, Högerle C, Gellrich D, et al. The time course of nasal cytokine secretion in patients with aspirin-exacerbated respiratory

- disease (AERD) undergoing aspirin desensitization: preliminary data[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2020, 277(2): 445-452.
- [5] 金莹玉, 邹艺辉, 韩泽利, 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.
- [6] Simon RA, Dazy KM, Waldram JD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: characteristics and management strategies[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2015, 11(7): 805-817.
- [7] 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): 381-383.
- [8] Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis[J]. *Rhinology*, 1993, 31(4): 183-184.
- [9] Lund VJ, Kenedy DW. Staging for rhinosinusitis[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1997, 117(3 Pt 2): S35-40.
- [10] Alsharif S, Jonstam K, van Zele T, et al. Endoscopic sinus surgery for type-2 CRS wNP: an endotype-based retrospective study[J]. *Laryngoscope*, 2019, 129(6): 1286-1292.
- [11] 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.
- [12] 铁鹏, 董震. 鼻息肉病的病理机制研究进展[J]. *中华耳鼻咽喉科杂志*, 1999, 34(3): 181-183.
- [13] Szczeklik A, Nizankowska-Mogilnicka E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma[J]. *Eur Respir J*, 2000, 16(3): 432-436.
- [14] Settupane RA, Constantine HP, Settupane GA. Aspirin intolerance and recurrent urticaria in normal adults and children. Epidemiology and review[J]. *Allergy*, 1980, 35(2): 149-154.
- [15] Iwasawa M, Sagami K, Yokoyama S, et al. Adherence to guidelines for antiulcer drug prescription in patients receiving lowdose aspirin therapy in Japan[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2019, 57(4): 197-206.
- [16] Rajan J, Wineinger N, Stevenson D, et al. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 135(3): 676-681.
- [17] Yip J, Yao CM, Lee JM. State of the art: A systematic review of the surgical management of aspirin exacerbated respiratory disease[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2014, 28(6): 493-501.
- [18] Stevens WW, Peters AT, Hirsch AG, et al. Clinical characteristics of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps, asthma, and aspirin-exacerbated respiratory disease[J]. *Allergy Clin Immunol Pract*, 2017, 5(4): 1061-1070.
- [19] Tajudeen BA, Schwartz JS, Bosso JV. The role of aspirin desensitization in the management of aspirin exacerbated respiratory disease[J]. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2017, 25(1): 30-34.
- [20] Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials[J]. *Lancet*, 2019, 394(10209): 1638-1650.
- [21] Wautlet A, Bachert C, Desrosiers M, et al. The management of chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) with biologics[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2023, 11(9): 2642-2651.
- [22] Ma T, Wang H, Wang X. Effectiveness and response predictors of omalizumab in treating patients with seasonal allergic rhinitis: A real-world study[J]. *Asthma Allergy*, 2021, 14: 59-66.
- [23] Zhang Y, Xi L, Gao Y, et al. Omalizumab is effective in the pre-seasonal treatment of seasonal allergic rhinitis[J]. *Clinical and translational allergy*, 2022, 12(1): e12094.
- [24] Schneider S, Poglitsch K, Morgenstern C, et al. Dupilumab increases aspirin tolerance in NSAID-exacerbated respiratory disease (N-ERD)[J]. *European Respiratory J*, 2023, 61(3): 2201335.
- [25] Wangberg H, Spierling B, Osuna L, et al. Appraisal of the real-world effectiveness of biologic therapies in aspirin-exacerbated respiratory disease[J]. *Allergy Clin Immunol Pract*, 2022, 10(2): 478-484.
- [26] Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(26): 2475-2485.
- [27] Eid RC, Palumbo ML, Cahill KN. Perimenstrual asthma in aspirin-exacerbated respiratory disease[J]. *Allergy Clin Immunol Pract*, 2020, 8(2): 573-578.

(收稿日期: 2023-06-06)

本文引用格式: 金莹玉, 韩泽利. 14 例阿司匹林耐受不良三联征临床分析[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2024, 30(2): 106-110. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202423183

Cite this article as: JIN Yingyu, HAN Zeli. Clinical analysis of 14 patients with aspirin intolerance triad[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2024, 30(2): 106-110. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202423183