

心血管代谢性危险因素在过敏性及非过敏性哮喘中的研究现状

艾克丹木·艾尔肯 努尔阿米娜木·买合木提 韩利梅*

(新疆医科大学第二附属医院 新疆乌鲁木齐 830000)

摘要: 支气管哮喘 (bronchial asthma, BA) 是常见的慢性气道炎症性疾病, 在成人呼吸系统疾病中较为常见, 哮喘临床表现广泛, 影响着全世界 3 亿多患者^[1]。全球哮喘防治倡议 (Global Initiative for Asthma, GINA) 将支气管哮喘定义为一种异质性疾病, 主要以反复发作的临床症状, 如喘息、气短、胸闷和咳嗽、气流受限、气道高反应性及气道炎症反应为特征^[2], 其常见表型为过敏性哮喘与非过敏性哮喘, 二者间区别主要在于患者对变应原刺激的反应。然而, 哮喘和 CVD (Cardiovascular disease, CVD) 之间的关系越来越密切, 共同特点是慢性全身炎症的持续存在, 这最终导致控制不良的哮喘和动脉粥样硬化或缺血性心血管疾病^[3]。了解哮喘和心血管危险因素之间的关联对于判断哮喘的病情、预后及治疗效果, 能为临床个体化地治疗哮喘提供重要依据。现就心血管代谢性危险因素在不同表型哮喘中的研究进展予以综述。

关键词: 过敏性哮喘; 非过敏性哮喘; 心血管代谢性危险因素

1 心血管代谢性危险因素

心血管疾病 (CVD), 现在是全球死亡率的主要因素^[4]。有学者证实肺部疾病与心血管疾病独立相关^[5], 也有研究表明哮喘是终身 CVD 事件的危险因素^[6]。“心血管代谢性危险因素”是根据 2009 年国际糖尿病联盟 (IDF) 联合声明发布的评价标准定义, 主要为: 中心型肥胖、TG 升高、HDL-C 降低、血压升高、血糖升高。具有 ≥ 2 项上述危险因素定义为“危险因素聚集”^[7]。哮喘患者高血压、糖尿病、高脂血症、其他过敏性疾病、缺血性心脏病的患病率明显高于无哮喘患者^[8]。呼吸系统疾病有增加的 CV 风险, 在这些患者中预防和/或早期诊断和治疗 CV 疾病具有临床意义^[9]。有临床证据表明心血管疾病 (CVD) 与哮喘发病率之间存在密切联系, 哮喘患者的 CVD 风险比无哮喘患者高 42%^[10]。有学者提出控制哮喘的重要性, 并认为可以将其添加到心血管疾病危险因素 (即胆固醇、血压、血糖) 的措施清单中^[11]。因为受行为因素改变的影响, 机体会发生一系列健康状况的变化, 在分子水平上, 这些健康状况的一个特点是伴随着促炎因子 (以 C 反应蛋白为代表)、尿酸和同型半胱氨酸水平的升高, 会造成代谢失调、全身炎症、氧化应激, 并最终导致动脉粥样硬化和 CVD^[12]。

1.1 血脂异常

人体的正常功能需要大量代谢物质之间的协调。脂类在体内分布广泛, 代表了血液中代谢产物的大部分, 胆固醇和甘油三酯水平是目前常规评估指标。脂质通过炎症反应在哮喘的发展中也起着重要作用。总三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 的浓度是目前心脏代谢疾病风险的重要预测因素和潜在原因, 包括心肌梗死、中风和 2 型糖尿病 (T2D)。有关研究应用脂质组学研究了哮喘患者血浆脂质代谢的变化, 首次发现哮喘患者脂质代谢的差异与病情严重程度及 IgE 水平有关^[13]。

1.2 肥胖

肥胖是哮喘的主要危险因素^[14]。在肥胖中, 巨噬细胞 M1 对脂肪组织的浸润, 以及多种炎症介质的表达增加, 被认为是肥胖相关炎症的罪魁祸首, 炎症过程还涉及 IL-1 β 、IL-6、TNF α 和 TGF β 等促炎性细胞因子的合成, 这些因子也参与哮喘的发病机制^[15]。肥胖是糖和脂代谢物水平代谢紊乱的结果, 脂肪组织在功能上是高度活跃的, 这具体反映在局部和全身性亚临床炎症上, 这种炎症反应似乎有助于气道炎症、肺功能和哮喘恶化^[16]。哮喘患者的脂质代谢发生了明显的变化, 导致哮喘炎症的加重或减轻, 且体重指数的增加与哮喘的持续时间有显著的相关性^[17]。有研究报道称, 国家健康和营养检查调查 (NHANES) 的数据表明, 几乎每三个哮喘患者中就有一个肥胖, 目前哮喘患者中肥胖的患病率从 21.3% (NHANES I) 上升到 32.8% (NHANES III)^[18]。

1.3 高血糖

糖尿病 (Diabetes Mellitus, DM) 血脂异常在 T2DM 患者中非常普遍 (>75%), 它通常是一种混合型 (致动脉粥样硬化) 高脂血症,

其特点是 LDL-C 中度升高, TG 升高, 低 HDL-C^[19]。糖尿病血管病变、糖尿病肾病等多系统并发症会在长期高血糖状态下发生, 其中最主要的为糖尿病心血管并发症, 其极易引发 2 型糖尿病患者死亡^[20]。糖尿病最近被确定为成人哮喘恶化的危险因素, 在临床上表现为空腹高血糖, 在 2 型糖尿病的情况下, 以胰岛素抵抗和全身炎症的刻板印象性升高为特征^[21]。尽管许多因素参与了糖尿病患者动脉粥样硬化的进展, 其中最重要的两个因素是胰岛素抵抗和高血糖^[22]。一些研究报告了糖尿病和哮喘恶化之间的联系, 糖尿病前期和糖尿病范围内的 HbA1c 患者哮喘恶化的几率更高^[23]。有研究发现造成心肌梗死的原因目前主要有血脂代谢异常、糖尿病、高血压、肥胖、吸烟和炎症等多种因素^[24]。

1.4 高血压

我国高血压发病率高, 位于慢性病发病率首位。长期的高血压不仅会造成靶器官损伤, 也是造成患者死亡的主要原因^[25]。有研究流行病学研究观察到哮喘患者比无哮喘的患者患动脉高血压的比率更高, 高血压和哮喘之间的关系可能是协同作用的, 并由于共同的机制, 如血管重塑和内皮异常^[26]。目前, 我国高血压发病率呈上升趋势, 由此可见, 系统地、有针对性地对高血压患者心血管疾病发病风险进行研究, 既是避免高血压患者心血管疾病事件发生的需求, 更是提高临床高血压治疗效果的需求^[27]。

2 过敏性哮喘

过敏性哮喘与 T 辅助细胞 2 型免疫反应有关, 这种免疫反应通过特异的细胞因子释放促进嗜酸性炎症和免疫球蛋白 E (IgE) 的产生。过敏性哮喘患者对过敏原如花粉、屋尘螨或食物的敏感性高, 皮肤点刺或体外特异性 IgE 测试呈阳性、血清总 IgE/过敏原特异性 IgE 水平升高。IgE 和特异性 IgE 水平已被证明与过敏性哮喘儿童和成人的哮喘严重程度相关^[28]。过敏性哮喘是复杂的基因-环境相互作用的结果, 过敏原暴露常引发哮喘发作^[29]。急性过敏反应是炎症程序的结果, 最终作用于内皮细胞, 有利于细胞渗透压, 以应对威胁, 这种 IG 介导的快速反应允许免疫系统对危险做出迅速反应, 但它伴随着内皮细胞的死亡, 可能有利于动脉粥样硬化的开始或加剧^[30]。也有报道称特异性哮喘患者 HDL 颗粒浓度与嗜酸性粒细胞数呈负相关, 支持了血清 HDL 水平与特异性哮喘全身 2 型炎症有关的概念^[31]。肥胖和高血清胆固醇水平被认为是过敏性哮喘的危险因素, 一项针对在校学生的研究表明, 哮喘与低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平升高呈正相关, 这种相关性在超重和肥胖的受试者中增加^[32]。

3 非过敏性哮喘

NAA 是一种更加异质性的表型, 这严重持续性疾病、缺乏 Th2 特征和抗炎治疗预后差/反应差有关^[33]。非过敏性哮喘的定义皮肤点刺或体外特异性 IgE 测试呈阴性, 伴有血清 IgE 水平低或正常。非过敏性哮喘发生在 10% 至 33% 的哮喘患者中, 发病时间比过敏性哮喘晚, 女性占主导地位。在许多情况下, 非过敏性哮喘似乎比过敏

性哮喘更严重,并可能对标准治疗反应较差。有研究表明,与肥胖有关的最常见的哮喘表型是非过敏性哮喘^[34]。

4 总结与展望

为了改善预后和预防哮喘的进一步恶化,了解肺部疾病和 CVD 之间的关联对于疾病管理和靶向治疗具有重要意义。哮喘与 CVD 风险的关联证据正引起越来越多的医学关注,鉴于哮喘的公共卫生负担日益增加,以及哮喘和 CVD 的病理生理重叠,需要进一步研究这种联系。在哮喘领域,很多研究者在不同方向上开展了对心血管风险因素深入的研究,得出很多有意义的结论,但在不同表型哮喘与心血管代谢性风险因素的相关性方面相关研究还不够深入,观点尚未达成一致,今后有待通过开展基础及临床实验来进一步得出更有意义的结论。

参考文献:

- [1]TOPPILA-SALMI S, CHANOINE S, KARJALAINEN J, et al. Risk of adult-onset asthma increases with the number of allergic multimorbidities and decreases with age [J]. *Allergy*, 2019, 74(12): 2406-16.
- [2]REDDER H K, BACHARIER L B, BATEMAN E D, et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: executive summary and rationale for key changes [J]. *Eur Respir J*, 2022, 59(1).
- [3]TATTERSALL M C, GUO M, KORCARZ C E, et al. Asthma predicts cardiovascular disease events: the multi-ethnic study of atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(6): 1520-5.
- [4]SINGH S S, PILKERTON C S, SHRADER C D, et al. Subclinical atherosclerosis, cardiovascular health, and disease risk: is there a case for the Cardiovascular Health Index in the primary prevention population? [J]. *BMC Public Health*, 2018, 18(1): 429.
- [5]CARTER P, LAGAN J, FORTUNE C, et al. Association of Cardiovascular Disease With Respiratory Disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(17): 2166-77.
- [6]POLLEVICK M E, XU K Y, MHANGO G, et al. The Relationship Between Asthma and Cardiovascular Disease: An Examination of the Framingham Offspring Study [J]. *Chest*, 2021, 159(4): 1338-45.
- [7]焦莹莹, 王柳森, 王志宏, et al. 中国 15 省市 18~35 岁居民心血管代谢性危险因素分析 [J]. *营养学报*, 2022, 44(03): 218-23.
- [8]WEE J H, PARK M W, MIN C, et al. Association between asthma and cardiovascular disease [J]. *Eur J Clin Invest*, 2021, 51(3): e13396.
- [9]KATSIKI N, DOUMAS M. Emerging Cardiovascular Risk Factors and Specific Patient Populations at Increased Cardiovascular Risk [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2021, 19(3): 241-2.
- [10]CAZZOLA M, ROGLIANI P, ORA J, et al. Asthma and comorbidities: recent advances [J]. *Pol Arch Intern Med*, 2022, 132(4).
- [11]TAN L D. Further Insight Into the Intimate Relationship Between Asthma and Cardiovascular Disease [J]. *Chest*, 2021, 159(4): 1311-2.
- [12]李建军. 心血管代谢相关危险因素是心血管疾病防控的关键 [J]. *中国循环杂志*, 2022, 37(10): 969-73.
- [13]JIANG T, DAI L, LI P, et al. Lipid metabolism and identification of biomarkers in asthma by lipidomic analysis [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2021, 1866(2): 158853.
- [14]FORNO E, WEINER D J, MULLEN J, et al. Obesity and Airway Dysanapsis in Children with and without Asthma [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(3): 314-23.
- [15]BANTULÀ M, ROCA-FERRER J, ARISMENDI E, et al. Asthma and Obesity: Two Diseases on the Rise and Bridged by Inflammation [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(2).
- [16]MIETHE S, KARSONOVA A, KARAULOV A, et al. Obesity and asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(4): 685-93.
- [17]LI W-J, ZHAO Y, GAO Y, et al. Lipid metabolism in asthma: Immune regulation and potential therapeutic target [J]. *Cell Immunol*, 2021, 364: 104341.
- [18]BARROS R, MOREIRA P, PADRÃO P, et al. Obesity increases the prevalence and the incidence of asthma and worsens asthma severity [J]. *Clin Nutr*, 2017, 36(4): 1068-74.
- [19]ATHYROS V G, DOUMAS M, IMPRIALOS K P, et al. Diabetes and lipid metabolism [J]. *Hormones (Athens)*, 2018, 17(1): 61-7.
- [20]梁引红, 师静梅. 2 型糖尿病患者心血管风险和血清胰高血糖素样肽-1 水平关系研究 [J]. *中国药物与临床*, 2021, 21(16): 2779-81.
- [21]WU T D. Diabetes and Glycemic Dysfunction in Asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020, 8(10): 3416-7.
- [22]KATAKAMI N. Mechanism of Development of Atherosclerosis and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2018, 25(1): 27-39.
- [23]WU T D, BRIGHAM E P, KEET C A, et al. Association Between Prediabetes/Diabetes and Asthma Exacerbations in a Claims-Based Obese Asthma Cohort [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7(6).
- [24]姜丽萍. 冠心病及代谢性心血管危险因素与动脉弹性相关性研究进展 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2017, 17(75): 60.
- [25]郑秀琴, 黄江英. 高血压前期的流行病学特征及其与心血管疾病危险因素及多代谢异常的相关性分析 [J]. *包头医学院学报*, 2017, 33(08): 92-4.
- [26]LEE K H, LEE H S. Hypertension and diabetes mellitus as risk factors for asthma in Korean adults: the Sixth Korea National Health and Nutrition Examination Survey [J]. *Int Health*, 2020, 12(4): 246-52.
- [27]杜小燕. 高血压患者心血管病发病风险及多重危险因素的研究 [J]. *名医*, 2022, (09): 21-3.
- [28]HAMILTON D, LEHMAN H. Asthma Phenotypes as a Guide for Current and Future Biologic Therapies [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2020, 59(2): 160-74.
- [29]FINOTTO S. Resolution of allergic asthma [J]. *Semin Immunopathol*, 2019, 41(6): 665-74.
- [30]FERNÁNDEZ-GALLEGO N, CASTILLO-GONZÁLEZ R, MÉNDEZ-BARBERO N, et al. The impact of type 2 immunity and allergic diseases in atherosclerosis [J]. *Allergy*, 2022, 77(11): 3249-66.
- [31]TRAKAKI A, MARSCHE G. High-Density Lipoprotein (HDL) in Allergy and Skin Diseases: Focus on Immunomodulating Functions [J]. *Biomedicines*, 2020, 8(12).
- [32]GAO S, WANG C, LI W, et al. Allergic asthma aggravated atherosclerosis increases cholesterol biosynthesis and foam cell formation in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 519(4): 861-7.
- [33]NIETO-FONTARIGO J J, GONZÁLEZ-BARCALA F J, ANDRADE-BULOS L J, et al. iTRAQ-based proteomic analysis reveals potential serum biomarkers of allergic and nonallergic asthma [J]. *Allergy*, 2020, 75(12): 3171-83.
- [34]RASTOGI D. Pediatric obesity-related asthma: A prototype of pediatric severe non-T2 asthma [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2020, 55(3): 809-17.

[作者简介]艾克丹木·艾尔肯,女,新疆人,在读研究生,主要从事呼吸病学相关研究。Email:1084254174@qq.com

[通讯作者]韩利梅,女,副主任医师,硕士研究生导师,主要从事呼吸病学相关研究。