

# 阿司匹林加重呼吸道疾病的研究进展

安雯<sup>1</sup>, 袁芳<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海省人民医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年6月15日; 录用日期: 2022年7月9日; 发布日期: 2022年7月19日

## 摘要

阿司匹林加重呼吸道疾病(Aspirin-exacerbated respiratory disease, AERD)是耳鼻喉科比较复杂难以诊断和治疗的疾病,其特征是对任何非选择性环氧化酶抑制剂的敏感、鼻息肉、哮喘,和其他临床特征,包括慢性鼻窦炎、嗜酸性粒细胞增多、嗅觉减退等。AERD的诊断需要结合病史及阿司匹林激发试验等,临床医生经常漏诊误诊。在这篇综述中,我们探讨了这种疾病的发病机制的最新研究进展及诊断方法及其安全性。

## 关键词

阿司匹林加重呼吸道疾病,阿司匹林不耐受,阿司匹林激发试验,半胱氨酸白三烯

# Research Progress of Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease

Wen An<sup>1</sup>, Fang Yuan<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Jun. 15<sup>th</sup>, 2022; accepted: Jul. 9<sup>th</sup>, 2022; published: Jul. 19<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD) is a complex disease that is difficult to diagnose and treat in otolaryngology and is characterized by nasal polyps that are sensitive to any non-selective cyclooxygenase inhibitors Asthma, and other clinical features, including chronic sinusitis eosinophils Hyposmia AERD diagnosis needs such as combining with the history and aspirin excitation

\*通讯作者。

tests, clinical misdiagnosis and doctors often misdiagnosed. In this review, we discussed the pathogenesis of this disease and diagnosis methods and the latest research progress of security.

## Keywords

Aspirin Exacerbates Respiratory Problems, Aspirin Intolerance, Aspirin Stimulation Test, Cysteine Leukotriene

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

AERD 或阿司匹林/非甾体抗炎药(Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NASIDs)加重的呼吸系统疾病是一种三联征,其特征是,哮喘、慢性鼻窦炎伴鼻息肉(CRS with nasal polyps, CRSwNP)以及服用阿司匹林/非甾体抗炎药(NSAID)后产生的 I 型变态反应。根据世界卫生组织提出的“同一个气道,同一种疾病”,可以说 AERD 的发生过程是一个综合征在上下呼吸道两个部位的不同表现(鼻息肉、哮喘)[1], AERD 通常都难以治疗,即使在药物规律治疗后, AERD 患者在其一生中通常也需要多次鼻内窥镜下手术[2]。

服用 COX-1 抑制剂后 30~180 分钟内出现的急性炎症症状是一种非免疫球蛋白(Ig)E 介导的超敏反应,会导致多种肥大细胞介质的释放,例如类胰蛋白酶、半胱氨酰白三烯(cysteine leukotrienes, CysLTs)和前列腺素 D2 (PDG2)。反应的典型症状可能包括鼻塞、流鼻涕、打喷嚏、咳嗽、喘息和肺功能下降,但也有一些人表现为瘙痒性皮炎和胃肠道不适,严重者可发生血管性水肿、低血压和晕厥,甚至有炎症级联效应加重导致气道水肿和狭窄,以致哮喘发作,引起呼吸困难而最终窒息死亡的病例报道[3]。本篇对 AERD 的病理机制、诊断及最新研究进展进行综述。

## 2. 花生四烯酸的代谢失调

目前普遍认为, AERD 的主要病理生理机制是由花生四烯酸(arachidonic acid, AA)代谢失调和 CysLT 水平升高、前列腺素受体表达下降以及 15-脂氧合酶路径等参与。花生四烯酸是人体内具有内源活性的重要不饱和脂肪酸, AA 代谢通路包括环氧合酶(cyclooxygenase, COX)、脂氧合酶(lipoxygenase, LOX)和细胞色素 P450 (Cytochrome P450, CYP450) 3 种途径[4]。AA 的代谢是一个复杂的过程,会产生多种具有生物活性的代谢物,这些代谢物可以是抗炎、促炎或两者兼而有之。促进炎症发展和支气管收缩的类二十碳烯酸,尤其是白三烯 C4 (Leukotriene C4, LTC4)、半胱氨酸白三烯(CysLT)和前列腺素 D2 (Prostaglandin D2, PGD2)的生成过剩与抗炎调节因子(包括环氧合酶-2 (COX-2)、前列腺素 E2 (Prostaglandin E2, PGE2)、PGE2 受体 2 (Prostaglandin E2 receptor, EP2)的生成减少之间存在不平衡,但其致病作用仍有待证实[5] [6] [7]。

当细胞处于应激状态时,磷脂酶 A2 (phospholipase A<sub>2</sub>, PLA<sub>2</sub>)和磷脂酶 C (phospholipase C, PLC)从磷脂中释放 AA 作为游离花生四烯酸,通过三种代谢途径代谢生成促炎生物活性介质:① 通过环氧合酶(COX)途径, AA 可代谢为前列腺素 (prostaglandin, PGs)和血栓素(thromboxane, TXs)。② AA 与游离的 5-脂氧酶(5-LOX)激活蛋白结合后,可通过 5-LOX 的催化转化为中间物质 5-羟过氧化二十碳四烯酸(5-hydroperoxide eicosapentaenoic acid, 5-HPETE),之后被氧化为白三烯 A4 (Leukotriene A4, LTA4)和 5-羟基二十碳四烯酸(5-hydroxyeicostetraenoic acid, 5-HETE)。LTA4 是一种不稳定的活性物质, LTA4 在形

成后会分为 2 条路径代谢: a: LTA<sub>4</sub> 在白三烯 C<sub>4</sub> (Leukotriene C<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>)合成酶的作用下进一步代谢生成 LTC<sub>4</sub>, 其后在不同酶的作用下, 转化为白三烯 E<sub>4</sub> (LeukotrieneE<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>), 最后通过  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶的催化, 与谷氨酸结合生成白三烯 F<sub>4</sub> (LeukotrieneF<sub>4</sub>, LTF<sub>4</sub>); b: LTA<sub>4</sub> 水解酶可以直接水解 LTA<sub>4</sub>, 从而生成高效的炎症细胞趋化因子白三烯 B<sub>4</sub> (Leukotriene B<sub>4</sub>, LTB<sub>4</sub>) [8]。③ AA 还通过细胞色素 P450 (CYP450) 途径产生环氧二十碳三烯酸(Epoxy eicosotrienic acid, EET)或羟基二十碳四烯酸(Hydroxyeicosotetraenoic acid, HETE)。这些 AA 代谢物统称为类二十烷酸, 它们是有有效的具有生物活性的炎症介质, 广泛参与多种生理和病理过程。

## 2.1. 前列腺素受体表达下降

花生四烯酸经过环氧合酶途径代谢可生成具有生物活性的保护性 PG (PGE<sub>2</sub>)、可引起发热和疼痛的炎症性 PG (PGD<sub>2</sub> [9]、PGF<sub>2</sub>), 正常情况下两者处于平衡状态[10]。PGE<sub>2</sub>/EP<sub>2</sub> 通路放松平滑肌细胞方面起着关键作用, 可以对抗白三烯介导的支气管收缩, PGE<sub>2</sub> 还通过与 EP<sub>2</sub> 受体结合限制嗜酸性粒细胞的迁移, 减少哮喘和过敏性疾病中常见的嗜酸性粒细胞。PGE<sub>2</sub>/EP<sub>2</sub> 通路还可以抑制肥大细胞脱颗粒, 导致组胺和类胰蛋白酶水平降低。最后, 也是最重要的, 在 AERD 中, PGE<sub>2</sub> 可抑制 5-脂氧合酶功能, 阻止白三烯的合成。这种抑制是通过 PGE<sub>2</sub>/EP<sub>2</sub> 通路增加靶细胞内的 cAMP 浓度, 阻止 5-脂氧合酶定位到核膜, 这是 LTA<sub>4</sub> 合成所必需的, PGE<sub>2</sub> 水平降低被认为是 AERD 的病理机制中的关键一环[11] [12]。Picado C 等学者通过研究指出, AERD 患者鼻息肉组织中 COX-2 的 mRNA 的表达显著低于对阿司匹林耐受的有哮喘的慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者。推测 PGE<sub>2</sub> 的释放减少及其 EP<sub>2</sub> 受体的表达降低会加剧 AERD 患者气道中的炎症反应[7]。

## 2.2. 半胱氨酸白三烯(CysLT)水平升高

在 AERD 患者服用阿司匹林或非甾体抗炎药后, 花生四烯酸代谢途径经环氧化酶途径转移至 5-脂氧化酶(5-lipoxygenase, 5-LO)途径, 导致半胱氨酸白三烯(CysLT)水平升高。CysLTs 不但可以促进炎症细胞聚集, 引起气道平滑肌收缩, 血管通透性增加, 促进黏膜分泌渗出, 还可以引起气道高反应性和气道重塑[13]。Sousa AR 等学者通过建立两种数字模型 (AIA 组即阿司匹林不耐受组; ATA 组即阿司匹林耐受组), 实验指出, AIA 患者中表达 CysLT 1 受体的细胞绝对数量显著高于 ATA 患者, AIA 患者气道中表达 CysLT<sub>1R</sub> 的细胞数量增加了近五倍, 而表达该受体的 CD45<sup>+</sup>白细胞的百分比在 AIA 患者中同样高出五倍。同时, 在 AIA 患者接受阿司匹林激发试验时, 他们的 LTE<sub>4</sub> 水平在阿司匹林激发下直接升高。AIA 患者的尿液 LTE<sub>4</sub> 浓度几乎是 ATA 伴哮喘患者的六倍[14]。证实了半胱氨酸白三烯(CysLT)水平升高在 AERD 患者发病的病理机制中的关键作用。

## 2.3. 15-脂氧合酶路径

AA 代谢的 15-脂氧合酶(15-LO), 由 ALOX-15 编码, 在呼吸道上皮细胞、嗜酸性粒细胞和肥大细胞中表达。它将 AA 转化为 15-HETE、脂蛋白和 Eoxins。15-HETE 可以作为一种独立的抗炎介质, 也可以通过 5-脂氧合酶将其转化为脂蛋白, 或通过羟基前列腺素脱氢酶(Hydroxyprostaglandin dehydrogenase, HPGD)将其转化为 15-oxo-Estatetraenoic (15-oxo-ETE)。然而, 上皮细胞缺乏 HPGD, 反而这种酶存在于靠近上皮细胞的组织肥大细胞中。15-HETE 经过跨细胞代谢, 从上皮细胞传递到肥大细胞, 肥大细胞反过来产生 15-Oxo-ETE。15-oxo-ETE 在 AERD 中的作用尚不清楚, 但可能与 AA 代谢失调有关[15]。Eoxins 是一种促炎因子, 能够引起严重的哮喘和过敏反应。它们由鼻息肉组织内的嗜酸性粒细胞和肥大细胞产生。有学者从健康志愿者和三个哮喘组(轻度哮喘患者、重度哮喘患者、对阿司匹林不耐受哮喘患者)中抽取的外周血, 在不存在或存在赖氨酸阿司匹林的情况下, 用花生四烯酸和钙离子载体刺激嗜酸性粒细胞

分别触发 15-脂氧合酶-1 (15-LO)和 5-脂氧合酶(5-LO)途径。结果显示, 在重度和阿司匹林不耐受型哮喘患者的活化嗜酸性粒细胞中, 最近发现的脂质介体 Eoxin C4 (EXC4)的释放增加, 重度哮喘和阿司匹林不耐受型哮喘患者的嗜酸性粒细胞产生的 15-HETE 水平大约是健康志愿者或轻度哮喘患者分离细胞产生的 15-HETE 水平的五倍。在赖氨酸阿司匹林存在下, 细胞活化后, 来自阿司匹林不耐受型哮喘受试者的嗜酸性粒细胞也显示出升高的 EXC4 和 LTC4 形成。阿司匹林不耐受型哮喘中 15-LO 途径较高的生物合成活性部分是由于嗜酸性粒细胞数量增加, 但数据也支持嗜酸性粒细胞功能增强, 可能涉及与血小板的跨细胞相互作用。这些发现支持了 15-LO 通路在严重和阿司匹林不耐受性哮喘的病理生理中的作用[16]。

Ragnar P. Kristjansson 等学者对英国和冰岛生物库的人的一组全基因组测序的 Meta 分析指出 ALOX-15 的错义突变导致 p.Thr560Met 改变, 并导致 15-LO 酶活性几乎完全丧失, 与 CRSwNP 风险降低相关[17]。嗜酸性鼻息肉中 ALOX-15 mRNA 的表达水平显著升高, 并能区分嗜酸性和非嗜酸性鼻息肉。通过免疫组织化学染色检测, 15-LO 在鼻息肉组织的上皮细胞和嗜酸性粒细胞中均有表达[18]。

## 2.4. AERD 鼻息肉的局部免疫球蛋白水平

血清及组织总 IgE 水平增高是 AERD 的一大基本病理特征, Kathleen M. Buchheit 等学者通过建立三种数字模型, 对组织抗体水平进行量化, 并检测是否与疾病严重程度相关。证实 AERD 中组织 IgE 和 IgG4 升高, 较高的 IgE 水平与更快的鼻息肉复发相关。以及 IL-5R $\alpha$ <sup>+</sup>AEC 在促进局部抗体产生和 AERD 中的严重鼻息肉中的作用。在 AERD 中, 所有免疫球蛋白的含量都较高, 尤其是 IgG4 和 IgE。局部 IgE 水平与血清总 IgE 水平无关, 表明组织内存在局部抗体产生。此外, 编码 IgG4 恒定区的 IGHG4 在 AERD 患者中局部过度表达, 也加强了局部抗体产生的理论[19]。除此之外, 针对 IgE 的单克隆抗体奥马珠单抗在随机、安慰剂对照实验中也取得了不俗的治疗效果, 也进一步提供了 IgE 参与 AERD 病理机制的证据[20] [21]。

奥马珠单抗(omalizumab)是一种能够结合游离 IgE 的人源性抗 IgE 单克隆抗体, 可结合并抑制循环免疫球蛋白(Ig) E。一篇关于奥马珠单抗应用于 AERD 患者的荟萃分析指出奥马珠单抗可有效改善 AERD 患者的哮喘及鼻息肉控制水平, 同时哮喘加重频率的减少和类固醇激素使用的减少也表明疾病控制和生活质量的显著改善[22]。并且在 Lang 等人最近发表的一项随机对照试验中, 11 名受试者完成了阿司匹林脱敏。在被随机分配到奥马珠单抗组的 7 人中, 5 人在阿司匹林脱敏期间没有呼吸道过敏反应。与随机分配至安慰剂的受试者相比, 服用奥马珠单抗的 AERD 受试者在脱敏期间没有呼吸道过敏反应的可能性显著增加(P = 0.04)。证实奥马珠单抗的使用与 AERD 患者阿司匹林脱敏期间不良事件的显著减少有关, 表明该药物可以作为阿司匹林脱敏时期的辅助治疗[23]。

然而奥马珠单抗并不是完全安全且无危险并发症的, 美国食品和药物管理局曾经发公告提示服用奥马珠单抗人群发生心血管事件的风险更高, 例如短暂性脑缺血发作和缺血性中风, 虽然暂时无法明确确认奥马珠单抗的风险增加水平, 但仍一定程度上警示用药安全性。除此之外, Rocky Yang 等学者曾发现一名 71 岁的患有重度哮喘的菲律宾女性接受第一次奥马珠单抗注射后出现轻度全身无力和疲劳, 接受第二次奥马珠单抗注射后, 上述症状加重并出现呼吸急促, 在急诊就诊后, 出现心力衰竭、意识模糊及肺水肿, 在排除代谢性脑病及其他原因后, 诊断为急性肾损伤。药物性急性间质性肾炎是急性肾损伤的常见原因, 奥马珠单抗作为一种单克隆抗体, 对肾脏是否存在一定损伤仍未可知, 提示我们需要继续监测它可能出现的罕见副作用[24]。

## 3. AERD 患者的诊断

在阿司匹林加重呼吸道疾病的诊断中, 结合临床病史及体格检查, 对于患有慢性鼻窦炎、鼻息肉、哮喘、对非甾体类抗炎药物有过敏反应患者, 均考虑进一步采取阿司匹林激发试验确诊[25]。

1) 病史采集: 详细的病史对于确定患者是否可以确诊为 AERD 同样重要。包括患者服用 NASIDs 后

症状出现的时间、具体症状表现(哮喘、血管性荨麻疹、胃肠道反应等)、症状与服用 NASIDs 药物之间的相关性、伴随用药、过敏史等, 以及患者知道的耐受非甾体抗炎药的名称。

2) 阿司匹林的激发试验: 阿司匹林激发试验被认为是非甾体抗炎药超敏反应的金标准研究。阿司匹林可以通过口服、鼻腔吸入、支气管吸入或静脉注射四种途径行激发试验; 临床上, 口服和支气管激发试验更为常见。与其他阿司匹林激发试验相比, 阿司匹林口服激发试验(oral aspirin challenge, OAC)更敏感、更方便。据报道, OAC 的敏感性和特异性分别为 89% 和 93%。阿司匹林支气管激发试验的敏感性较低, 但与 OAC 相比具有相似的特异性。这被认为是一种更安全、更简单的方法来评估疑似 NASIDs 过敏的患者。无论进行何种阿司匹林激发试验, 都需要有经验丰富的医生以及配备齐全的复苏设备的监督下进行, 以确保安全可控的环境, 避免激发试验期间 NSAID 诱发的过敏反应。

在欧洲, 对于阿司匹林 OAC, 学者们建议第一天服用服用安慰剂, 第二天服用真正的阿司匹林, 进行基线肺功能测试以排除不稳定的哮喘状态, 即 1 秒用力呼气量(FEV1)小于 70%的预测值或 1.5 升。每 1.5 至 2 小时进行一次连续服用阿司匹林(71、117、312 和 500 毫克)的四步方法。对于高度怀疑患有多种 NSAID 超敏反应, 但阿司匹林 OAC 结果却呈阴性的患者, 可给予最终高剂量阿司匹林激发(650 mg)。每服用一剂阿司匹林后, 每 30 分钟测量一次 FEV1。出现呼吸道症状或 FEV1 从基线水平下降超过 20% 被认为是阿司匹林 OAC 的阳性反应。

对于阿司匹林支气管激发试验, 通过雾化器输送赖氨酸阿司匹林和 0.9% 生理盐水(高达 300 mg/mL)的混合物, 获得的阿司匹林浓度由赖氨酸-阿司匹林混合物的浓度和吸入的总次数决定。FEV1 在每次给药后 10、20 和 30 分钟作为基线测量。服用赖氨酸阿司匹林后 FEV1 基线下降超过 20% 支持 AERD 的诊断。

#### 4. 鉴别 NASIDs 超敏反应的体外试验

除了特异性高但风险相对较大的阿司匹林激发试验外, 目前一些体外试验也证明了它们在鉴别 NSAID 超敏反应方面的有效性, 包括嗜碱性粒细胞激活试验(Basophil activation test, BAT)、血清骨膜蛋白、表面活性蛋白 D(Surfactant protein D, SPD)/卵泡素浓度、尿白三烯 E4 (LTE4)水平和淋巴细胞转化试验(Lymphocyte transformation test, LTT)。

嗜碱性粒细胞激活试验[26]是用流式细胞仪观察对特异性过敏原有超敏反应的患者在体外刺激过敏原后, CD63 和 CD203c 标记物的表达增加。联合阿司匹林和双氯芬酸的 BAT 的敏感性为 58.3%, 特异性为 93.3%。然而, 技术和数据分析上的困难限制了 BAT 在临床上的应用。

Jakub Novosad 等学者研究发现, 血清骨膜蛋白与总 IgE 水平、嗜酸性粒细胞水平相关。经奥马珠单抗治疗的合并 CRSwNP 的哮喘患者的骨膜蛋白水平升高。指出血清骨膜蛋白的产生与奥马利珠单抗治疗合并 CRSwNP 的哮喘存在显著相关[27]。血清骨膜蛋白未来也许可以为 AERD 诊断提供支持。

尿中白三烯 E4 (LTE4)是半胱氨酰白三烯(CysLT)的稳定代谢产物, AERD 患者的尿 LTE4 浓度比稳定型 ATA 患者高 3 倍[28]。CRSwNP 患者鼻内镜手术后, 尿 LTE4 浓度显著降低, 阿司匹林激发试验期间, 尿 LTE4 浓度增加 2 倍[29]。这些可证实 LTE4 对于诊断阿司匹林过敏的特异性和敏感性。阿司匹林激发后尿液中 LTE4 的浓度高于 241 pg/mg Cr, 表明患者 AERD 阳性, 特异性为 92%。然而, 大多数临床医院均未配备量化 CysLT 的设备, 因此尿检的诊断效用也相对有限, 但仍然提供了一种安全有效的体外试验[30]。

#### 5. 小结与展望

阿司匹林加重呼吸道疾病临床症状隐蔽, 涉及多学科包含耳鼻喉科、呼吸科、皮肤科等, 且病情复杂, 治疗难度大, 在临床中由于缺乏对病史的整体采集以及对该病的了解欠缺, 且我国阿司匹林激发试验开展并不完全, 临床上经常出现漏诊、误诊, 本文通过对阿司匹林加重呼吸道疾病的病理机制、诊断

方法的最新研究进展及安全性进行综述, 但这些研究还不够完善和成熟, 不能系统解释阿司匹林加重呼吸道疾病发病的原因, 尤其是基于中国人群的临床研究方面仍有空白, 临床诊断仍有欠缺, 争取做到早期识别出阿司匹林加重呼吸道疾病患者, 并及时采取有效的预防及治疗措施, 进而降低阿司匹林加重呼吸道疾病患者手术次数, 预防严重哮喘带来的预后不良及庞大的医疗费用。

## 参考文献

- [1] Vorsprach, M., *et al.* (2019) Expression of COX-1, COX-2, 5-LOX and CysLT<sub>2</sub> in Nasal Polyps and Bronchial Tissue of Patients with Aspirin Exacerbated Airway Disease. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, **15**, Article No. 83. <https://doi.org/10.1186/s13223-019-0395-5>
- [2] Mathur, S.K. (2019) Sinus Surgery Effects on Diagnosis and Management of Patients with AERD. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **7**, 1589-1590. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.03.029>
- [3] 何善财, 许元腾. 阿司匹林加重呼吸道疾病诊治进展[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2020, 55(11): 1091-1094.
- [4] Yates, C.M., Calder, P.C. and Rainger, G. (2014) Pharmacology and Therapeutics of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Chronic Inflammatory Disease. *Pharmacology & Therapeutics*, **141**, 272-282. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.10.010>
- [5] Buchheit, K.M., *et al.* (2016) Thymic Stromal Lymphopoietin Controls Prostaglandin D2 Generation in Patients with Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **137**, 1566-1576.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.10.020>
- [6] Roca-Ferrer, J., *et al.* (2011) Reduced Expression of COXs and Production of Prostaglandin E2 in Patients with Nasal Polyps with or without Aspirin-Intolerant Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **128**, 66-72.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.01.065>
- [7] Picado, C., *et al.* (1999) Cyclooxygenase-2 mRNA Is Downexpressed in Nasal Polyps from Aspirin-Sensitive Asthmatics. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **160**, 291-296. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.1.9808048>
- [8] 蔡亚玮, 刘建宏, 马宁. 花生四烯酸靶代谢组学在炎症中的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(19): 2721-2723+2728.
- [9] Uller, L., *et al.* (2007) Antagonism of the Prostaglandin D2 Receptor CRTH2 Attenuates Asthma Pathology in Mouse Eosinophilic Airway Inflammation. *Respiratory Research*, **8**, 16. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-8-16>
- [10] Mullol, J., *et al.* (2021) Eicosanoid Dysregulation and Type 2 Inflammation in AERD. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **148**, 1157-1160. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.08.015>
- [11] Rusznak, M. and Peebles, R.S. (2019) Prostaglandin E2 in NSAID-Exacerbated Respiratory Disease: Protection against Cysteinyl Leukotrienes and Group 2 Innate Lymphoid Cells. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*, **19**, 38-45. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000498>
- [12] Cahill, K.N., *et al.* (2016) Impaired E Prostanoid2 Expression and Resistance to Prostaglandin E2 in Nasal Polyp Fibroblasts from Subjects with Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **54**, 34-40. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2014-0486OC>
- [13] 李化静, 刘立中. 阿司匹林三联征发病机制研究现状[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2012, 36(2): 68-72.
- [14] Sousa, A.R., *et al.* (2002) Leukotriene-Receptor Expression on Nasal Mucosal Inflammatory Cells in Aspirin-Sensitive Rhinosinusitis. *The New England Journal of Medicine*, **347**, 1493-1499. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013508>
- [15] Lyly, A., Laidlaw, T.M. and Lundberg, M. (2021) Pathomechanisms of AERD-Recent Advances. *Frontiers in Allergy*, **2**, Article ID: 734733. <https://doi.org/10.3389/falgy.2021.734733>
- [16] James, A., *et al.* (2013) The Influence of Aspirin on Release of Eoxin C4, Leukotriene C4 and 15-HETE, in Eosinophilic Granulocytes Isolated from Patients with Asthma. *International Archives of Allergy and Immunology*, **162**, 135-142. <https://doi.org/10.1159/000351422>
- [17] Kristjansson, R.P., *et al.* (2019) A Loss-of-Function Variant in ALOX15 Protects against Nasal Polyps and Chronic Rhinosinusitis. *Nature Genetics*, **51**, 267-276. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0314-6>
- [18] Imoto, Y., *et al.* (2020) Enhanced 15-Lipoxygenase 1 Production Is Related to Periostin Expression and Eosinophil Recruitment in Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. *Biomolecules*, **10**, 1568. <https://doi.org/10.3390/biom10111568>
- [19] Buchheit, K.M., *et al.* (2020) IL-5Ralpha Marks Nasal Polyp IgG4- and IgE-Expressing Cells in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **145**, 1574-1584. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.02.035>

- 
- [20] Gevaert, P., *et al.* (2020) Efficacy and Safety of Omalizumab in Nasal Polyposis: 2 Randomized Phase 3 Trials. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **146**, 595-605. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.032>
- [21] Laidlaw, T.M., *et al.* (2019) Dupilumab Improves Nasal Polyp Burden and Asthma Control in Patients with CRSwNP and AERD. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **7**, 2462-2465.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.03.044>
- [22] Cameli, P., *et al.* (2019) Omalizumab Treatment in Samter's Triad: Case Series and Review of the Literature. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **23**, 8124-8129.
- [23] Lang, D.M., *et al.* (2018) Omalizumab Can Inhibit Respiratory Reaction during Aspirin Desensitization. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, **121**, 98-104. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.05.007>
- [24] Yang, R., *et al.* (2020) Acute Interstitial Nephritis: A Rare and Unusual Side Effect of Omalizumab. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*, **8**. <https://doi.org/10.1177/2324709620946890>
- [25] Yeung, W.Y.W. and Park, H.S. (2020) Update on the Management of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Hypersensitivity. *Yonsei Medical Journal*, **61**, 4-14. <https://doi.org/10.3349/ymj.2020.61.1.4>
- [26] Santos, A.F., Alpan, O. and Hoffmann, H.J. (2021) Basophil Activation Test: Mechanisms and Considerations for Use in Clinical Trials and Clinical Practice. *Allergy*, **76**, 2420-2432. <https://doi.org/10.1111/all.14747>
- [27] Novosad, J., *et al.* (2020) Serum Periostin Levels in Asthma Patients in Relation to Omalizumab Therapy and Presence of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Postępy Dermatologii i Alergologii*, **37**, 240-249. <https://doi.org/10.5114/ada.2020.94842>
- [28] Higashi, N., *et al.* (2004) Clinical Features of Asthmatic Patients with Increased Urinary Leukotriene E4 Excretion (Hyperleukotrienuria): Involvement of Chronic Hyperplastic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **113**, 277-283. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.10.068>
- [29] Taniguchi, M., *et al.* (2008) Hyperleukotrieneuria in Patients with Allergic and Inflammatory Disease. *Allergology International*, **57**, 313-320. <https://doi.org/10.2332/allergolint.08-RAI-0040>
- [30] Divekar, R., *et al.* (2016) Diagnostic Utility of Urinary LTE4 in Asthma, Allergic Rhinitis, Chronic Rhinosinusitis, Nasal Polyps, and Aspirin Sensitivity. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **4**, 665-670. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.03.004>