

非甾体抗炎药加重呼吸道疾病诊断和 治疗专家共识(2024,成都)*

孟娟 叶菁 张立强 许元腾 刘文龙 杨玉成 王向东 姜彦 邱前辉 李健 余少卿
刘锋 娄鸿飞 王洪田 喻国冻 徐睿 孟粹达 孙娜 陈建军 曾明 谢志海 孙悦奇
唐隽 赵可庆 张维天 石照辉 许成利 杨艳莉 陆美萍 叶惠平 魏欣 孙斌 安云芳
孙亚男 顾瑜蓉 张天虹 巴罗 杨钦泰 许昱 杨贵 洪海裕 左可军 李华斌
中国鼻病研究协作组

[摘要] 非甾体抗炎药加重呼吸道疾病(non-steroidal anti-inflammatory drugs-exacerbated respiratory disease, N-ERD)是一种慢性呼吸道嗜酸性炎症性疾病,其特征为慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)、哮喘以及对环氧化酶-1(cyclooxygenase 1, COX-1)抑制剂不耐受,使用此类药物后,患者出现鼻炎、哮喘症状急性加重的综合征。N-ERD在我国尚未引起足够重视,临床中漏诊比例较高,相关研究较缺乏。有鉴于此,中国鼻病研究协作组召集了国内鼻科学界的一线青年专家,结合国内外最新的循证医学依据,制订了本共识,共识包括疾病的流行病学、发病机制、临床表现、诊断方法以及治疗策略,包括药物治疗、手术、生物制剂治疗及脱敏治疗等方面。旨在提高对 N-ERD 的认识,减少漏诊,并提高治疗效果。

[关键词] 非甾体抗炎药加重呼吸道疾病;慢性鼻窦炎;哮喘;非甾体类抗炎药不耐受;诊断;治疗

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2024.06.001

[中图分类号] R765.41 **[文献标志码]** A

Expert consensus on the diagnosis and treatment of respiratory diseases exacerbated by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (2024, Chengdu)

MENG Juan, YE Jing, ZHANG Liqiang, et al.

Chinese Rhinology Research Collaborative Group

Corresponding author: MENG Juan, Allergy Center, West China Hospital, Sichuan University, Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, China, E-mail: mjmelinda@163.com; YE Jing, Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, 330006, China, E-mail: yjholly@ncu.edu.cn; ZHANG Liqiang, Department of Otolaryngology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan, 250012, China, E-mail: Zhangliqiang1971@163.com; LI Huabin, Department of Otorhinolaryngology, Eye & ENT Hospital, Fudan University, Shanghai, 200031, China, E-mail: noseli@163.com

Abstract Non-steroidal anti-inflammatory drugs-exacerbated respiratory disease (N-ERD) is a chronic respiratory disease characterized by eosinophilic inflammation, featuring chronic rhinosinusitis (CRS), asthma, and intolerance to cyclooxygenase 1 (COX-1) inhibitors. The use of these medications can lead to an acute worsening of rhinitis and asthma symptoms. This condition has not yet received sufficient attention in China, with a high rate of misdiagnosis and a lack of related research. The Chinese Rhinology Research Group convened a group of leading young experts in otolaryngology from across the country, based on the latest domestic and international evidence-

*基金项目:国家重点研发计划(No:2022YFC2504100);国家自然科学基金(No:82271139,81970850,82271138,82371122,82071018,81725004,82271137,82071014,82260219);中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目资助(No:2021-I2M-C&T-B-098);四川大学华西医院学科卓越发展1·3·5工程临床研究孵化项目(No:2018HXFH026);上海市重中之重研究中心建设项目(No:2023ZZ02008)

通信作者:孟娟,四川大学华西医院过敏反应中心,四川大学华西医院耳鼻咽喉头颈外科,成都,610041, E-mail: mjmelinda@163.com;叶菁,南昌大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科,南昌,330006, E-mail: yjholly@ncu.edu.cn;张立强,山东大学齐鲁医院耳鼻咽喉科,济南,250012, E-mail: Zhangliqiang1971@163.com;李华斌,复旦大学附属眼耳鼻喉科医院耳鼻咽喉科,上海,200031, E-mail: noseli@163.com

引用本文:孟娟,叶菁,张立强,等.非甾体抗炎药加重呼吸道疾病诊断和治疗专家共识[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2024,38(6):453-462. DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2024.06.001.

based medical practices to formulate this consensus. The consensus covers the epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic methods, and treatment strategies for N-ERD, including pharmacotherapy, surgery, biologic treatments, and desensitization therapy. The goal is to improve recognition of N-ERD, reduce misdiagnosis, and enhance treatment outcomes.

Key words non-steroidal anti-inflammatory drugs-exacerbated respiratory disease; chronic rhinosinusitis; asthma; intolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs; diagnosis; treatment

非甾体抗炎药加重呼吸道疾病(non-steroidal anti-inflammatory drugs-exacerbated respiratory disease, N-ERD)是一种慢性呼吸道嗜酸性炎症性疾病,其特征为慢性鼻窦炎不伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis without nasal polyps, CRSsNP)或慢性鼻窦炎伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)、哮喘以及对环氧化酶-1(cyclooxygenase 1, COX-1)抑制剂不耐受,使用此类药物后,患者出现鼻炎、哮喘症状急性加重的综合征。N-ERD 以前曾被称为 Widal 综合征、Samter 三联征、阿司匹林诱发哮喘、阿司匹林不耐受三联征、阿司匹林加重呼吸道疾病等。2019 年,欧洲过敏反应和临床免疫学会(European Academy of Allergology and Clinical Immunology, EAACI)专家共识提出,N-ERD 是更为准确描述该疾病的术语^[1]。因为除阿司匹林外,其他能够抑制 COX-1 的非甾体类抗炎药物(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)同样可能诱发气道炎症性疾病急性发作;另外,此类患者发病并非由 NSAIDs 导致,而是在患者已经存在严重气道炎症基础上,使用此类药物诱发气道症状急剧加重。

N-ERD 在我国尚未引起足够重视,临床中漏诊比例较高,相关研究较缺乏。有鉴于此,中国鼻病研究协作组召集了国内鼻科学界的一线青年专家,结合国内外最新的循证医学依据,制订了本共识,以期提高 N-ERD 在我国的认识,减少漏诊,提高疗效。

1 流行病学

受研究人群、诊断方法、诊断标准等多种因素的影响,关于 N-ERD 患病率的报道存在显著差异,从 0.5%^[2]~44.0%^[3]。近期的荟萃分析显示,在哮喘或 CRS 患者中, N-ERD 的患病率约为 10.0%^[4-5]。此外, N-ERD 的患病率随着基础气道疾病的严重程度而上升,在重度哮喘患者中 N-ERD 的患病率高达 14.9%,是一般哮喘患者患病率(7.0%)的 2 倍^[4]。我国目前仅有小样本量、单中心研究初步提示 CRSwNP,尤其复发性 CRSwNP 或合并哮喘的 CRSwNP 中, N-ERD 并不罕见^[6]。但若明确我国 N-ERD 患病率,需进行大样本量、多中心的临床研究。

2 临床表现

N-ERD 通常在 30~40 岁被诊断,女性患者更为常见^[7-9]。该疾病的首发症状通常为鼻炎,89%

的患者有嗅觉减退;有研究认为非变应性鼻炎伴嗜酸粒细胞增多综合征可能为 N-ERD 的早期表现。鼻炎发病平均 2 年后出现哮喘,大约 4 年后出现 NSAIDs 不耐受^[10]。然而也有少量患者 NSAIDs 不耐受出现在明显的呼吸症状发生前^[11]。

N-ERD 患者的 CRS 临床表现除了鼻塞、鼻涕、面部疼痛等症状以外,嗅觉部分甚至完全丧失更为常见,嗅觉丧失是提示 N-ERD 可能性的重要临床特征之一^[11]。另外, CRSwNP 中, N-ERD 患者往往表现出比非 N-ERD 患者更加严重的鼻部症状,术后复发率更高,需要更频繁地接受鼻部手术,同时更可能需长期或经常性地依赖口服皮质类固醇来控制症状^[8,12-13],这不仅严重影响患者生活质量,还显著增加了卫生经济学负担。

大多数 N-ERD 表现为中至重度哮喘,部分患者可能表现为轻度哮喘。一项欧洲多中心调查研究显示,在哮喘患者中,与非 N-ERD 患者比较, N-ERD 患者因哮喘住院的频率更高(2.4%和 11.8%),在过去 12 个月内哮喘急性发作的频率更高(3.4%和 22.0%),且服用哮喘药物的频率更高(5.6%和 6.1%)^[7]。一项荟萃分析结果也显示,与非 N-ERD 患者比较, N-ERD 患者难治性哮喘的风险增加 2 倍,哮喘急性发作频率增加约 60%,急诊就诊次数增加 80%,住院频率增加 40%^[5]。由此可见, N-ERD 患者哮喘症状更严重,难以控制,且治疗花费更高。

NSAIDs 不耐受表现为服用 NSAIDs 30~180 min 后诱发呼吸道症状。最初症状通常为鼻塞和(或)流涕,随后可能出现咳嗽、喘息和呼吸困难。在哮喘控制欠佳的患者中,症状出现可能更迅速,并且可能迅速进展为严重的支气管痉挛,甚至可能导致死亡。部分患者还可出现荨麻疹和(或)血管性水肿、胃肠道症状,甚至少数患者可能出现喉头水肿、心率变化、血压改变等严重过敏反应症状。反应发生速度和严重程度因个体而异,通常与药物剂量有关。不同患者诱发反应的阿司匹林或其他 NSAIDs 的阈值剂量为 10~300 mg^[1]。

3 发病机制

N-ERD 上下气道病理均以广泛的慢性嗜酸性黏膜炎症为特征。其发病机制尚未完全阐明,可能与花生四烯酸(arachidonic acid, AA)代谢途径失调有关。正常生理情况下,源自细胞膜磷脂的 AA 有两条代谢途径:环氧化酶(cyclooxygenase, COX)

途径和脂氧合酶(lipoxygenase, LO)途径。经COX代谢途径,AA转化为前列腺素(prostaglandin, PG)、血栓素等。COX有两种同工酶,即COX-1和COX-2;COX-1是一种在细胞中持续表达的酶,主要参与基础的PG合成,在维持血管、胃肠道黏膜和血小板的正常生理功能中起关键作用;COX-2是一种诱导性酶,在炎症和组织受损时才会显著表达,合成的PG在炎症、疼痛和发热等病理状态中发挥主导作用。AA经LO代谢途径转化为白三烯(leukotrien, LT)A₄,进而水解生成LTB₄或转化为LTC₄、LTD₄和LTE₄等半胱氨酸酰LT(cysteinyl leukotrienes, CysLT)。LO通常在特定炎症和免疫细胞中表达,LT是LO路径的主要代谢产物,可引发炎症和过敏反应。在正常生理条件下,COX路径在维持基础生理功能和调节炎症反应中起主导作用。

N-ERD发病机制可能与COX路径降低,导致PGE₂及PGE₂受体(E-prostanoid receptor subtype 2, EP₂)低表达或功能降低有关。PGE₂及EP₂具有重要抗炎作用,可抑制肥大细胞、嗜酸粒细胞、嗜碱粒细胞、中性粒细胞和血小板LO和LTC₄合成酶表达,因此PGE₂及EP₂表达或功能降低可导致上述效应细胞LO代谢路径异常放大,CysLT产生增多^[14-15],导致上下气道2型炎症反应。当患者服用阿司匹林和(或)其他对COX-1有抑制作用的NSAIDs,LO代谢途径会被进一步异常放大,从而导致超敏反应出现,诱发鼻炎、哮喘急性发作。

4 诊断方法

4.1 临床病史

对于有明确服用阿司匹林和(或)其他对COX-1有抑制作用的NSAIDs后,出现呼吸道症状加重病史的CRS和(或)哮喘患者,应考虑N-ERD诊断。但单纯依靠病史,可能会造成漏诊或误诊^[16-18],尤其容易造成漏诊。Jenkins等^[17]对N-ERD的患病率进行荟萃分析,发现仅依靠病史进行诊断,成人哮喘中N-ERD患病率仅为2.7%,然而通过激发试验进行诊断,N-ERD患病率升至21%。国内前期进行的一项小样本量研究纳入CRSwNP伴或不伴哮喘的成人患者,亦发现25%N-ERD可通过病史诊断,但75%需通过激发试验才能诊断^[6]。因此,对于未明确使用NSAIDs诱发呼吸道症状病史的CRS和(或)哮喘患者,不能除外N-ERD,必要时需行阿司匹林激发试验以明确诊断。尤其具有复发性CRSwNP、嗅觉丧失、中-重度哮喘、血嗜酸粒细胞增高等临床特征的患者,提示N-ERD的可能性较高^[1]。

4.2 激发试验

4.2.1 激发试验方法及其诊断价值 阿司匹林激发试验是诊断N-ERD最常用的方法。根据给药途

径的不同,可分为口服阿司匹林激发试验(oral aspirin challenge, OAC)、鼻腔阿司匹林激发试验(intranasal aspirin challenge, IAC)、支气管阿司匹林激发试验(bronchial aspirin challenge, BAC)。IAC和BAC是目前国际公认诊断N-ERD的重要手段,两者对于诊断的敏感度和特异度均可高达80%以上^[19-20];因IAC操作相对简单、更安全,应用更加广泛^[21],但具体采用IAC或是BAC可根据开展检测团队设备配置的可行性以及临床经验来选择。OAC是诊断N-ERD的金标准,若IAC、BAC为阴性时,仍需进一步行OAC来确认。诊断流程见图1^[22]。亦有中心直接进行OAC,不进行IAC或BAC。

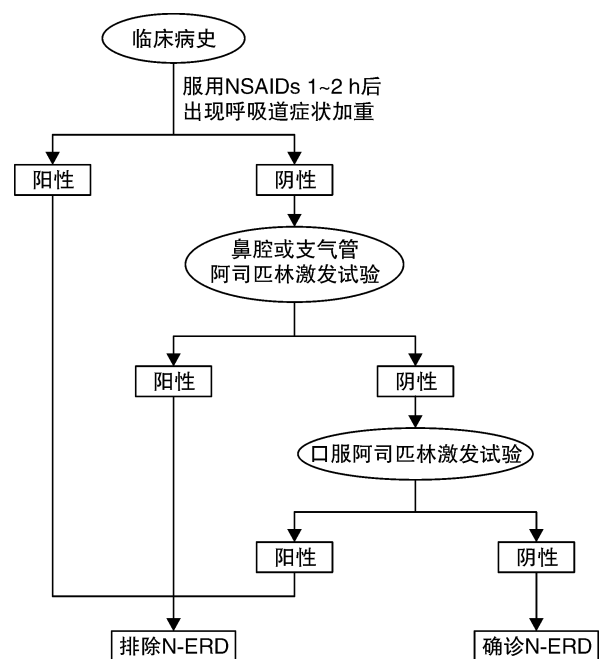


图1 N-ERD诊断流程

4.2.2 激发试验的适应证及禁忌证^[1,23-24]

①IAC适应证及禁忌证:IAC适用于疑似N-ERD的患者,用于明确诊断,尤其适用于NSAIDs加重上呼吸道症状、BAC或OAC有禁忌证的患者。6周内鼻部手术史、未控制重度哮喘、4周内呼吸道病史、妊娠期为其禁忌证。另外巨大CRSwNP完全阻塞鼻腔,建议术后6~8周再行检测;鼻中隔穿孔患者因无法行鼻阻力及鼻声反射等客观检测,而这些检测是IAC结果评判重要标准,因此无法进行IAC。②BAC适应证及禁忌证:BAC适用于疑似N-ERD的患者以明确诊断。阿司匹林或其他NSAIDs导致严重超敏反应病史、未控制哮喘、FEV₁<70%、4周内呼吸道病史或哮喘加重、慢性肾衰竭或胃肠道出血病史、有使用阿司匹林/肾上腺素的禁忌证、孕期为其禁忌证。③OAC适应证及禁忌证:OAC适用于病史不明确

者,以确诊或排除 N-ERD; IAC 或 BAC 为阴性者,需行 OAC 进一步确认; N-ERD 发病机制的研究。该检查的禁忌证同 BAC。

4.2.3 激发试验前准备 ①激发试验应在有经验的专业医务人员的密切监控下进行。②急救药物的准备,如糖皮质激素(口服/注射/吸入)、短效 β_2 受体激动剂(吸入)、鼻减充血剂、抗组胺药(口服/注射)、肾上腺素等。③激发药物的准备: IAC、BAC 中所使用的激发药物通常为赖氨匹林,其配置方法为将赖氨匹林溶于 0.9% 生理盐水(900 mg 赖氨匹林相当于 500 mg 阿司匹林),溶液需现配现用,配置好的溶液有效期仅为 2~4 h; 而 OAC 中所使用的激发药物为口服剂型阿司匹林。④患者在激发前应处于无症状期或症状非常轻微时期, BAC、OAC 检查前 FEV1 至少为预测值的 70%。⑤任何影响激发试验的药物在检查前应按要求停止使用(表 1)^[23-25]。

表 1 阿司匹林激发试验停药时间表

药物	鼻腔激发试验 停药时间	口服及支气管 激发试验停药时间
口服抗组胺	2~7 d	3 d
鼻用抗组胺	4~5 d	3 d
白三烯受体拮抗剂	1 周 ^[25]	1 周
口服激素	1 周(或最低 维持剂量)	1 周(或最低 维持剂量)
鼻用激素	48~72 h	48~72 h (或最低维持剂量)
吸入激素	/	24~48 h (或最低维持剂量)
短效 β_2 受体激动剂	/	6~8 h
长效 β_2 受体激动剂	/	24~48 h
异丙托溴铵	/	6~8 h
噻托溴铵	/	24~48 h
长效茶碱	/	24~48 h
奥马珠单抗 ^{[24]*}	6 个月	6 个月

注:“/”代表不需要停药;“*”代表其他针对 2 型炎症的单抗,尚缺乏激发试验具体停药时长的明确证据。根据药品说明书,度普利尤单抗 300 mg Q2W 和 QW 方案,浓度降至低于检测下限的中位时间分别为 10 周和 13 周,推测停药 10~13 周进行激发试验为宜。美泊利珠单抗半衰期为 16~22 d,建议停用 5 个半衰期,即 4 个月。

4.2.4 激发试验操作 包括基础评估、对照或安慰剂激发试验及阿司匹林激发试验三步,期间密切观察患者呼吸道症状(包括鼻塞、流涕、喷嚏、鼻痒、咳嗽、胸闷、喘息等)或呼吸道外症状(风团、红晕、血管性水肿、腹痛、恶心、呕吐等);同时,密切监测患者鼻腔通气功能、呼气峰流速和(或)FEV1。

2007 年,EAACI 指南推荐 IAC、BAC 激发总

剂量分别为 16 mg 和 182 mg 阿司匹林^[23]。对于 OAC,目前给药剂量及间隔时间尚未达成一致,文献报道的激发方案见表 2^[23,26-31]。

IAC 阳性判断标准:阳性反应表现为鼻阻、流涕、鼻黏膜水肿,伴有鼻腔通气功能下降。若诱发出明显鼻部症状,且 0~12 cm 总鼻容积减少 $\geq 25%$ (鼻声反射法测量)或双侧吸气鼻流量下降 $\geq 40%$ (鼻阻力测试或鼻最大吸气流量)为阳性反应。OAC 阳性判断标准:FEV1 下降 $\geq 20%$,即可判定为 OAC 阳性;若出现明显呼吸道症状或呼吸道外症状(如前所述),即使 FEV1 下降不超过 20%,也视为 OAC 阳性。BAC 阳性判定标准同 OAC^[23]。

激发试验的具体操作步骤、安全性及注意事项等相关内容可参考之前发表文献^[22]。

表 2 口服阿司匹林激发试验/脱敏治疗递增期方案

方案	给药间隔 时间/min	剂量/mg
Stevenson ^[26]	180	第 1 天:30,60,100 第 2 天:150,325,650
Stevenson 等 ^[27]	180	第 1 天:20~40,40~60, 60~100 第 2 天:100,160,325
EAACI 指南 ^[23]	90~120	27,44,117,312,500
Macy 等 ^[28]	90	20,25,40,5,81,162,5,325
Chen 等 ^[29]	60	20~40,81,120,162,325
DeGregorio 等 ^[30]	90	41,81,161,325
Pelletier 等 ^[31]	60	40,80,160,325

4.3 其他相关检查

4.3.1 SPT 及 sIgE N-ERD 患者气传变应原 SPT 和(或) sIgE 阳性率在既往研究报道中差异较大(30%~83%)^[8,32-35]。变应原致敏与 CRS,包括 N-ERD 发病之间是否有相关性仍有较大争议^[36],有观点认为气传变应原过敏不足以导致 N-ERD 如此严重的气道炎症^[35]。对于变应性鼻炎合并 N-ERD 的患者,进行变应原特异性免疫治疗是否对疾病的控制有更多获益,目前仍缺乏相关研究报道。

4.3.2 前鼻镜和鼻内镜检查 前鼻镜或鼻内镜检查可发现鼻腔黏膜苍白肿胀,和(或)鼻息肉(嗅裂区累及常见),和(或)中鼻道脓性分泌物^[1]。

4.3.3 鼻窦 CT 检查 N-ERD 患者鼻窦 CT 评分往往较非 N-ERD 患者更高^[8]。我国学者前期研究提出筛窦和上颌窦 CT 评分的比值 > 2.59 ,可以作为嗜酸性 CRSwNP 的预测指标,敏感度为 94.20%,特异度为 89.60%^[37]。但这是否可作为 N-ERD 的预测指标,仍需更多研究证实。

4.3.4 外周血嗜酸粒细胞检测 N-ERD 患者外周血嗜酸粒细胞(eosinophil, EOS)是否明显增高,

研究结果目前尚不一致。有研究提出 N-ERD 的哮喘患者^[38]、CRSwNP 患者^[6]外周血 EOS 数量较非 N-ERD 患者增高,但也有研究表明 N-ERD 以及可耐受阿司匹林的哮喘患者,2 组间外周血 EOS 数量无明显差异^[39]。因此外周血 EOS 计数目前不能作为区分 N-ERD 与非 N-ERD 的指标。

4.3.5 白三烯检测 有研究显示尿液中 LTE4 表达水平明显增高可作为区分 N-ERD 和非 N-ERD 哮喘的指标,并且具有很好的重复性^[40]。N-ERD 患者无论随机尿还是 24 h 尿,LTE4 水平均有明显增高^[41-42]。并且尿 LTE4 升高水平与 N-ERD 患者阿司匹林激发试验后 FEV1 下降水平相关^[40,43]。但目前我国缺乏相应的研究证实,且尚无商业化 LTE4 检测试剂。

5 治疗

N-ERD 的治疗包括患者教育、药物治疗、鼻内镜手术、单克隆抗体治疗以及阿司匹林脱敏治疗(Aspirin desensitization treatment, ADT)等。

5.1 患者教育

患者应严格避免使用所有对 COX-1 有抑制作用的 NASIDs。NASIDs 根据对 COX 酶的抑制作用,分为 COX-1 特异性抑制剂、COX 非特异性抑制剂、COX-1 弱抑制剂、COX-2 选择性抑制剂、COX-2 特异性抑制剂(NASIDs 按照对 COX 抑制程度分类^[44]见表 3)。大多数 N-ERD 患者能够耐受 1 000 mg 以内的对乙酰氨基酚及 COX-2 特异性抑制剂(如塞来西布)。若患者既往曾安全使用

过乙酰氨基酚和 COX-2 特异性抑制剂,可以继续使用;若既往未曾或不确定是否使用过,为满足患者发热和止痛治疗的需求,必要时可推荐至开展药物过敏诊断的过敏反应科进行诊断,通过激发试验证实耐受性后,才能推荐作为替代用药。

5.2 药物治疗

N-ERD 患者上、下呼吸道疾病药物治疗应分别遵循 EPOS 指南和 GINA 指南,局部皮质类固醇(包括鼻喷和吸入糖皮质激素)是治疗 N-ERD 的一线治疗药物,对于病情较重的患者,可短期添加口服糖皮质激素。

现有研究已证实白三烯调节剂可缓解 N-ERD 患者上、下呼吸道症状,减小鼻息肉体积,但与非 N-ERD 患者比较,并未显示出更优的疗效^[45-46]。

5.3 鼻内镜手术

鼻内镜手术适用于上呼吸道症状重、常规药物控制欠佳者。手术能够迅速减少鼻息肉体积、减轻炎症负担,改善鼻部症状,提高生活质量;也可以减轻哮喘症状、减少哮喘用药量。但手术治疗并不能阻止 N-ERD 潜在的病理生理过程。与非 N-ERD 患者比较,N-ERD 患者的手术疗效较差,复发率高,需重复手术可能性高^[8,12-13]。Stevens 等^[8]的研究中,N-ERD 患者平均接受 2.6 次鼻内镜手术,而 CRSwNP 患者平均 1.1 次。更广泛的病变黏膜切除可能对临床结局有所改善,但术后仍需重视规律用药,特别是鼻用糖皮质激素的应用,同时需加强随访。

表 3 NASIDs 按照对 COX 抑制程度分类

分类	特点	代表性药物
COX-1 特异性抑制剂	单纯抑制 COX-1,对 COX-2 无作用	阿司匹林
COX 非特异性抑制剂	对 COX-1 和 COX-2 的抑制无差异,与阿司匹林有交叉反应	布洛芬、双氯芬酸、吲哚美辛、依托度酸、非诺洛芬、氟比洛芬、酪洛芬、甲氯芬那酸、萘普生、奥沙普秦、吡罗昔康、苏灵大、托美丁
COX-1 弱抑制剂	仅高剂量抑制 COX-1,仅高剂量与阿司匹林有交叉反应	对乙酰氨基酚、三水杨酸胆碱镁、二氟尼柳、水杨酰水杨酸
COX-2 选择性抑制剂	主要抑制 COX-2,但高剂量亦可抑制 COX-1,高剂量与阿司匹林有交叉反应	美洛昔康、纳布美通、尼美舒利
COX-2 特异性抑制剂	单纯抑制 COX-2,对 COX-1 无作用,交叉反应罕见(高剂量可能发生)	塞来昔布、依托考昔、帕瑞考昔

5.4 单克隆抗体

单克隆抗体已成为 N-ERD 治疗中非常有前景的方法。目前 FDA 批准的治疗气道炎症性疾病的生物制剂包括奥马珠单抗(抗 IgE)、美泊利珠单抗和瑞利珠单抗(抗 IL-5)、贝那利珠单抗(抗 IL-5Ra)、度普利尤单抗(抗 IL-4Ra)。在奥马珠单抗治疗 CRSwNP 的 III 期临床试验中,奥马珠单抗治疗 24 周后,鼻息肉评分以及鼻腔鼻窦结局测试 22 评分

(Sino-nasal Outcome Test, SNOT-22)较对照组显著降低;但 N-ERD 与非 N-ERD 组相比,疗效无显著差异^[47]。最新发表的一项度普利尤单抗治疗 CRSwNP 的 III 期临床试验数据显示,经过 24 周治疗,度普利尤单抗显著改善上、下呼吸道症状,改善患者肺功能;同时 N-ERD 与非 N-ERD 比较,N-ERD 组患者的尿 LTE4 水平下降幅度更大^[48]。另外,有关美泊利珠单抗治疗 CRSwNP 的 III 期临床

试验数据显示, N-ERD 患者经过 52 周治疗, 与安慰剂相比, 美泊利单抗组鼻息肉评分比基线改善 ≥ 1 分的患者比例更高 (51.1% 和 20.6%)^[49]。最新发表的一项荟萃分析认为单克隆抗体均能够改善 N-ERD 患者重要的临床结局, 但不同药物临床效果存在差异, 度普利尤单抗最为有效^[50]。另外, 最新发表的一项关于单克隆抗体治疗 N-ERD 疗效的真实世界研究也显示抗 IL-4Ra 治疗相较于抗 IgE 和抗 IL-5/IL-5Ra 治疗效果更优^[51]。截至目前, 尚无直接对比不同单克隆抗体治疗 N-ERD 疗效的随机双盲安慰剂对照研究, 因此目前尚无强有力的推荐建议来指导单克隆抗体治疗的初始选择, 临床中须综合考虑合并症、费用、患者偏好等因素进行选择。

5.5 ADT

ADT 是指给予 N-ERD 患者逐步递增剂量的阿司匹林或其他 COX-1 抑制剂, 进而建立免疫耐受, 并长期坚持治疗。ADT 自 20 世纪 80 年代初首次报道以来, 截至目前已积累了较多的临床经验。

5.5.1 ADT 适应证 反复复发性鼻息肉; 规范化药物治疗无效的 CRS/哮喘; 需要频繁使用全身性皮质类固醇激素控制呼吸道症状; 合并缺血性心脏病、中风、风湿性关节炎等疾病, 需要使用阿司匹林治疗的患者^[1, 52]。

5.5.2 ADT 禁忌证 未控制哮喘; 鼻息肉体积大; 妊娠期; 嗜酸性食管炎病史; 胃溃疡和(或)消化性溃疡病史; 有出血障碍或凝血功能障碍的病史; 依从性不佳的患者; 有阿司匹林或其他 NSAIDs 导致严重超敏反应病史^[52]。

5.5.3 ADT 预处理 ①哮喘标准化治疗, 使哮喘控制平稳, 要求 FEV1 $\geq 70\%$ 。另外, 建议所有患者在 ADT 前 3 d 开始服用白三烯受体拮抗剂, 并在 ADT 剂量递增期间持续服用。虽然白三烯受体拮抗剂并不能完全抑制阿司匹林引起的超敏反应, 但可以减轻上、下气道症状^[53-54]。②在可能的情况下, 建议先行鼻内镜手术, 因为 NSAIDs 的使用可能会增加术中出血、影响手术时的视野清晰度; 另外, 鼻窦术后可减轻阿司匹林引起超敏反应程度^[55-56]。③详细评估患者因口服大剂量阿司匹林引起胃肠道不良反应的危险因素。对于胃肠道不良反应风险较高或既往服用阿司匹林后出现胃肠道副作用的患者, 建议同时添加质子泵抑制剂或 H2 受体拮抗剂^[57]。④ADT 前是否需要使用 H1 受体拮抗剂, 尚存在争议。⑤目前尚不清楚单克隆抗体治疗是否可以减少或预防在 ADT 期间出现超敏反应。但在一项 ADT 随机双盲安慰剂交叉设计研究中, 16 例 N-ERD 患者被 1:1 随机分至奥马珠单抗或安慰剂组进行为期 3 个月的预治疗。研

究发现, 在口服阿司匹林期间, 奥马珠单抗治疗可抑制尿 LTE4 的过量产生和气道症状, 使得 62.5% 的 N-ERD 患者可达到高达 930 mg 阿司匹林的耐受量^[58], 提示单克隆抗体治疗可能对于提高患者对 NSAIDs 耐受性, 提高 ADT 的安全性有一定价值, 但需更多研究进一步证实。

5.5.4 ADT 方案 ADT 根据其给药途径的不同, 可分为口服给药和经鼻给药(所用药物为赖氨匹林^[59]或鼻用酮咯酸^[60]), 其中口服给药在临床中应用更多, 而经鼻给药的有效性尚存在争议。

口服 ADT 剂量递增期给药方案目前尚未达成一致, 一般与 OAC 给药方案一致, 见表 2。期间应该由有经验的医生进行严密监测, 每间隔 30 min 监测患者症状、FEV1、鼻腔通气功能等。若发生不良反应, 如哮喘急性发作, 应给予及时处理。ADT 剂量递增期与 OAC 不同之处在于, OAC 目的是进行诊断, 若诱发出症状和体征, 明确 N-ERD 诊断, 给予处理后停止后续药物剂量递增; 而 ADT 目的是对已明确 N-EDR 诊断的患者提供治疗, 因此在剂量递增期肯定会诱发出患者症状或体征。若在某个剂量诱发出症状和体征, 需进行相应的处理并观察至少 3 h, 症状完全缓解后, 再次重复给予诱发出症状的剂量。若无症状诱发, 再继续增加剂量; 若仍有症状诱发, 再次给予处理并观察至少 3 h, 缓解后再次尝试给予诱出症状的剂量, 如此反复, 直至达到目标总剂量^[61]。

口服 ADT 的有效维持剂量目前尚无统一共识。既往的研究表明, 100 mg/d 的剂量是无效的, 至少需 300 mg/d^[62]。目前推荐口服 ADT 有效的维持剂量为 300~1300 mg^[1]。通常建议从阿司匹林 650 mg, 每日 2 次的起始维持剂量, 持续 1~6 个月。症状缓解的患者可将剂量减少至 325 mg, 每日 2 次或 1 次, 观察是否能保持疗效^[63]。

需强调的是, ADT 所诱导的免疫耐受, 和其他的药物脱敏治疗一样, 并非持续有效, 一旦停止, 建立的免疫耐受就会消失。ADT 期间出现治疗中断时间超过 2 d, 若后续仍需继续进行 ADT, 则需从剂量递增期的初始剂量重新启动脱敏^[64]。

5.5.5 ADT 安全性及疗效 目前 ADT 已积累了较多的临床经验, 其应用具有一定风险, 荟萃分析显示 ADT 治疗的退出率为 5.8%~55.7%, 最常见的不良事件是胃肠道症状^[65]。

目前 ADT 疗效仍存在争议。近期发表的关于 ADT 双盲、安慰剂对照试验的荟萃分析均显示: ADT 可以改善上、下呼吸道症状、改善患者生活质量、减少糖皮质激素的使用等; 但在减小鼻息肉体积方面, ADT 与安慰剂相比没有显著差异^[50, 65]。既往也有荟萃分析显示, ADT 可以减少 CRSwNP 复发、减少鼻内镜手术^[66]。另外, ADT 还可产生

一些其他作用,例如:每日服用阿司匹林可以降低未来患心脏病的风险;ADT对于N-ERD患者会产生交叉脱敏,使其能耐受其他NSAIDs,这就使得患者有更多镇痛治疗药物的选择,从而避免在止痛治疗中使用阿片类药物^[67]。

6 总结

N-ERD是一种呼吸道嗜酸性炎症性疾病,往往因常规治疗方法难以控制的CRSwNP和(或)哮喘严重影响患者生活质量,并且使用NSAIDs类药物后诱发鼻炎、哮喘发作,甚至诱发严重过敏反应危及生命,因此加强医务人员对此疾病的认知,进一步提高诊断和管理水平,对于疾病的良好控制、提高患者生活质量、减少医疗负担具有重要的意义。但针对N-ERD仍有较多问题尚未解决,包括疾病的发病机制、激发试验方案的标准化、更省时且更安全有效的体外诊断标志物的探究、我国N-ERD在不同疾病(CRSwNP、哮喘、CRSwNP合并哮喘)的发病率、不同生物制剂对于国人N-ERD治疗效果的评估等,因此仍需要大样本、多中心的研究来阐明。

专家组成员:

孟娟 四川大学华西医院过敏反应中心、耳鼻咽喉头颈外科
叶菁 南昌大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科
张立强 山东大学齐鲁医院耳鼻咽喉科
许元腾 福建医科大学附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科、变态(过敏)反应中心
刘文龙 广州医科大学附属妇女儿童医疗中心耳鼻咽喉科
杨玉成 重庆医科大学附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科
王向东 首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科
姜彦 青岛大学附属医院耳鼻咽喉头颈外科
邱前辉 广东省人民医院耳鼻咽喉头颈外科
李健 中山大学附属第一医院耳鼻咽喉科医院
余少卿 同济大学附属同济医院耳鼻咽喉头颈外科
刘锋 四川大学华西医院耳鼻咽喉头颈外科
娄鸿飞 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院耳鼻喉科
王洪田 首都医科大学附属北京世纪坛医院变态反应科
喻国冻 贵州医科大学附属医院耳鼻咽喉科
徐睿 中山大学附属第一医院耳鼻咽喉科医院变态反应专科
孟粹达 吉林大学中日联谊医院耳鼻咽喉头颈外科
孙娜 上海中医药大学附属光华医院耳鼻咽喉科
陈建军 华中科技大学同济医学院附属协和医院耳鼻咽喉科

曾明 华中科技大学同济医学院附属同济医院耳鼻咽喉头颈外科
谢志海 中南大学湘雅医院耳鼻咽喉头颈外科
孙悦奇 中山大学附属第七医院耳鼻咽喉科
唐隽 佛山市第一人民医院耳鼻咽喉头颈外科
赵可庆 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院耳鼻喉科
张维天 上海交通大学医学院附属第六人民医院耳鼻咽喉头颈外科
石照辉 中山大学附属第三医院耳鼻咽喉头颈外科和变态反应(过敏)科
许成利 广西医科大学第二附属医院耳鼻咽喉头颈外科
杨艳莉 昆明医科大学第一附属医院耳鼻咽喉一科
陆美萍 南京医科大学第一附属医院耳鼻咽喉科
叶惠平 贵州省人民医院耳鼻咽喉科
魏欣 海南省人民医院耳鼻咽喉头颈外科
孙斌 西安交通大学第二附属医院耳鼻咽喉头颈外科病院
安云芳 山西医科大学第二医院耳鼻咽喉科
孙亚男 哈尔滨医科大学附属第二医院耳鼻咽喉头颈外科
顾瑜蓉 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院耳鼻喉科
张天虹 哈尔滨医科大学附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科
巴罗 西藏自治区人民医院耳鼻咽喉科
杨钦泰 中山大学附属第三医院耳鼻咽喉头颈外科和变态反应(过敏)科
许昱 武汉大学人民医院耳鼻咽喉头颈外科
杨贵 深圳市龙岗中心医院耳鼻咽喉科和变态反应(过敏)科
洪海裕 中山大学附属第五医院耳鼻咽喉头颈外科
左可军 中山大学附属第一医院耳鼻咽喉科医院
李华斌 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院耳鼻喉科
利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease(N-ERD)-a EAACI position paper[J]. Allergy, 2019, 74(1):28-39.
- [2] Eriksson J, Ekerljung L, Bossios A, et al. Aspirin-intolerant asthma in the population: prevalence and important determinants[J]. Clin Exp Allergy, 2015, 45(1):211-219.
- [3] Weber RW, Hoffman M, Raine DA Jr, et al. Incidence of bronchoconstriction due to aspirin, azo dyes, non-azo dyes, and preservatives in a population of perennial asthmatics[J]. J Allergy Clin Immunol, 1979, 64(1):32-37.

- [4] Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, 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.
- [5] Morales DR, Guthrie B, Lipworth BJ, et al. NSAID-exacerbated respiratory disease: a meta-analysis evaluating prevalence, mean provocative dose of aspirin and increased asthma morbidity [J]. *Allergy*, 2015, 70(7): 828-835.
- [6] 肖浩, 张莉, 林航, 等. 阿司匹林激发试验在诊断非甾体抗炎药加重呼吸道疾病中的价值 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2023, 58(8): 8-13.
- [7] Makowska JS, Burney P, Jarvis D, et al. Respiratory hypersensitivity reactions to NSAIDs in Europe: the global allergy and asthma network (GA2 LEN) survey [J]. *Allergy*, 2016, 71(11): 1603-1611.
- [8] 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]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017, 5(4): 1061-1070. e3.
- [9] Bergmark RW, Palumbo M, Rahman S, et al. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease: Association Between Patient-Reported Sinus and Asthma Morbidity [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(4): 1604-1611.
- [10] Rodríguez-Jiménez JC, Moreno-Paz FJ, Terán LM, et al. Aspirin exacerbated respiratory disease: Current topics and trends [J]. *Respir Med*, 2018, 135: 62-75.
- [11] Mullol J, Picado C. Rhinosinusitis and nasal polyps in aspirin-exacerbated respiratory disease [J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2013, 33(2): 163-176.
- [12] Young J, Frenkiel S, Tewfik MA, et al. Long-term outcome analysis of endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis [J]. *Am J Rhinol*, 2007, 21(6): 743-747.
- [13] 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.
- [14] Roca-Ferrer J, Garcia-Garcia FJ, Pereda J, et al. Reduced expression of COXs and production of prostaglandin E(2) in patients with nasal polyps with or without aspirin-intolerant asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128(1): 66-72. e1.
- [15] Cahill KN, Bensko JC, Boyce JA, et al. Prostaglandin D₂: a dominant mediator of aspirin-exacerbated respiratory disease [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 135(1): 245-252.
- [16] Szczeklik A, Nizankowska 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.
- [17] Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice [J]. *BMJ*, 2004, 328(7437): 434.
- [18] Palikhe NS, Kim JH, Park HS. Update on recent advances in the management of aspirin exacerbated respiratory disease [J]. *Yonsei Med J*, 2009, 50(6): 744-750.
- [19] Milewski M, Mastalerz L, Nizankowska E, et al. Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1998, 101(5): 581-586.
- [20] Nizankowska E, Bestyńska-Krypel A, Cmiel A, et al. Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma [J]. *Eur Respir J*, 2000, 15(5): 863-869.
- [21] Pawlowicz A, Williams WR, Davies BH. Inhalation and nasal challenge in the diagnosis of aspirin-induced asthma [J]. *Allergy*, 1991, 46(6): 405-409.
- [22] 肖浩, 孟娟. 阿司匹林激发试验在非甾体抗炎药加重呼吸道疾病中的临床运用及研究进展 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2023, 58(7): 724-728.
- [23] Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity [J]. *Allergy*, 2007, 62(10): 1111-1118.
- [24] Izquierdo-Domínguez A, Bobolea I, Doña I, et al. Statement of the Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology on Provocation Tests With Aspirin/Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs [J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2020, 30(1): 1-13.
- [25] Ramírez-Jiménez F, Vázquez-Corona A, Sánchez-de la Vega Reynoso P, et al. Effect of LTRA in L-ASA Challenge for Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease Diagnosis [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(4): 1554-1561.
- [26] Stevenson DD. Diagnosis, prevention, and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1984, 74(4 Pt 2): 617-622.
- [27] Stevenson DD, Simon RA. Selection of patients for aspirin desensitization treatment [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 118(4): 801-804.
- [28] Macy E, Bernstein JA, Castells MC, et al. Aspirin challenge and desensitization for aspirin-exacerbated respiratory disease: a practice paper [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2007, 98(2): 172-174.
- [29] Chen JR, Buchmiller BL, Khan DA. An Hourly Dose-Escalation Desensitization Protocol for Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2015, 3(6): 926-931. e1.
- [30] DeGregorio GA, Singer J, Cahill KN, et al. A 1-Day, 90-Minute Aspirin Challenge and Desensitization Protocol in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7(4): 1174-1180.
- [31] Pelletier T, Roizen G, Ren Z, et al. Comparable safety of 2 aspirin desensitization protocols for aspirin exacerbated respiratory disease [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7(4): 1319-1321.

- [32] Bochenek G, Szafraniec K, Kuschill-Dziurda J, et al. Factors associated with asthma control in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease[J]. *Respir Med*, 2015, 109(5):588-595.
- [33] Bochenek G, Kuschill-Dziurda J, Szafraniec K, et al. Certain subphenotypes of aspirin-exacerbated respiratory disease distinguished by latent class analysis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(1):98-103. e1-6.
- [34] Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2002, 89(5):474-478.
- [35] Ledford DK, Lockey RF. Aspirin or Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug-Exacerbated Chronic Rhinosinusitis[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2016, 4(4):590-598.
- [36] Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020[J]. *Rhinology*, 2020, 58(Suppl S29):1-464.
- [37] Meng Y, Lou H, Wang C, et al. Predictive significance of computed tomography in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2016, 6(8):812-819.
- [38] Comhair S, Bochenek G, Baicker-McKee S, et al. The utility of biomarkers in diagnosis of aspirin exacerbated respiratory disease[J]. *Respir Res*, 2018, 19(1):210.
- [39] Lee Y, Kim C, Lee E, et al. Long-term clinical outcomes of aspirin-exacerbated respiratory disease: Real-world data from an adult asthma cohort[J]. *Clin Exp Allergy*, 2023, 53(9):941-950.
- [40] Ban GY, Cho K, Kim SH, et al. Metabolomic analysis identifies potential diagnostic biomarkers for aspirin-exacerbated respiratory disease[J]. *Clin Exp Allergy*, 2017, 47(1):37-47.
- [41] Park H, Choi Y, Jung CG, et al. Potential Biomarkers for NSAID-Exacerbated Respiratory Disease[J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017:8160148.
- [42] Marquette M, Taylor BV, Calder PC, et al. Urinary Leukotriene E4 as a Biomarker in NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD): a Systematic Review and Meta-analysis [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2022, 22(12):209-229.
- [43] Daffern PJ, Muilenburg D, Hugli TE, et al. Association of urinary leukotriene E4 excretion during aspirin challenges with severity of respiratory responses[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1999, 104(3 Pt 1):559-564.
- [44] 孟娟,肖浩,张虹婷,等.非甾体抗炎药超敏反应[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2019, 13(1):73-80.
- [45] Ragab S, Parikh A, Darby YC, et al. An open audit of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in nasal polyposis associated with asthma[J]. *Clin Exp Allergy*, 2001, 31(9):1385-1391.
- [46] Mastalerz L, Nizankowska E, Sanak M, et al. Clinical and genetic features underlying the response of patients with bronchial asthma to treatment with a leukotriene receptor antagonist[J]. *Eur J Clin Invest*, 2002, 32(12):949-955.
- [47] Gevaert P, Omachi TA, Corren J, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(3):595-605.
- [48] Mullol J, Laidlaw TM, Bachert C, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps and a clinical diagnosis of NSAID-ERD: Results from two randomized placebo-controlled phase 3 trials[J]. *Allergy*, 2022, 77(4):1231-1244.
- [49] Bachert C, Sousa AR, Han JK, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Treatment efficacy by comorbidity and blood eosinophil count [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 149(5):1711-1721. e6.
- [50] Oykman P, Paramo FA, Bousquet J, et al. Comparative efficacy and safety of monoclonal antibodies and aspirin desensitization for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: A systematic review and network meta-analysis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 149(4):1286-1295.
- [51] Wangberg H, Spierling Bagsic SR, Osuna L, et al. Appraisal of the Real-World Effectiveness of Biologic Therapies in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2022, 10(2):478-484. e3.
- [52] Stevens WW, Jerschow E, Baptist AP, et al. The role of aspirin desensitization followed by oral aspirin therapy in managing patients with aspirin-exacerbated respiratory disease: A Work Group Report from the Rhinitis, Rhinosinusitis and Ocular Allergy Committee of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(3):827-844.
- [53] Lee DK, Haggart K, Robb FM, et al. Montelukast protects against nasal lysine-aspirin challenge in patients with aspirin-induced asthma[J]. *Eur Respir J*, 2004, 24(2):226-230.
- [54] White AA, Stevenson DD, Simon RA. The blocking effect of essential controller medications during aspirin challenges in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2005, 95(4):330-335.
- [55] Jerschow E, Edin ML, Chi Y, et al. Sinus Surgery Is Associated with a Decrease in Aspirin-Induced Reaction Severity in Patients with Aspirin Exacerbated Respiratory Disease[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7(5):1580-1588.
- [56] Huang GX, Palumbo ML, Singer JI, et al. Sinus surgery improves lower respiratory tract reactivity during aspirin desensitization for AERD[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019, 7(5):1647-1649.

- [57] Lin KJ, Hernández-Díaz S, García Rodríguez LA. Acid suppressants reduce risk of gastrointestinal bleeding in patients on antithrombotic or anti-inflammatory therapy[J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(1): 71-79.
- [58] Hayashi H, Fukutomi Y, Mitsui C, et al. Omalizumab for Aspirin Hypersensitivity and Leukotriene Overproduction in Aspirin-exacerbated Respiratory Disease. A Randomized Controlled Trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201(12): 1488-1498.
- [59] Patriarca G, Bellioni P, Nucera E, et al. Intranasal treatment with lysine acetylsalicylate in patients with nasal polyposis[J]. *Ann Allergy*, 1991, 67(6): 588-592.
- [60] Lee RU, White AA, Ding D, et al. Use of intranasal ketorolac and modified oral aspirin challenge for desensitization of aspirin-exacerbated respiratory disease[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2010, 105(2): 130-135.
- [61] Stevens WW, Jerschow E, Baptist AP, et al. The role of aspirin desensitization followed by oral aspirin therapy in managing patients with aspirin-exacerbated respiratory disease: A Work Group Report from the Rhinitis, Rhinosinusitis and Ocular Allergy Committee of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(3): 827-844.
- [62] Rozsasi A, Polzehl D, Deutschle T, et al. Long-term treatment with aspirin desensitization: a prospective clinical trial comparing 100 and 300 mg aspirin daily[J]. *Allergy*, 2008, 63(9): 1228-1234.
- [63] Lee JY, Simon RA, Stevenson DD. Selection of aspirin dosages for aspirin desensitization treatment in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119(1): 157-164.
- [64] Pleskow WW, Stevenson DD, Mathison DA, et al. Aspirin desensitization in aspirin-sensitive asthmatic patients: clinical manifestations and characterization of the refractory period[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1982, 69(1 Pt 1): 11-19.
- [65] Li R, Luo F. Safety and Efficacy of Aspirin Desensitization Combined With Long-Term Aspirin Therapy in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease[J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2020, 30(5): 327-333.
- [66] Levy JM, Rudmik L, Peters AT, et al. Contemporary management of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis in aspirin-exacerbated respiratory disease: an evidence-based review with recommendations[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2016, 6(12): 1273-1283.
- [67] Li L, Chang Y, Song S, et al. Impact of reported NSAID "allergies" on opioid use disorder in back pain[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(4): 1413-1419.

(收稿日期: 2024-04-16)

《临床耳鼻咽喉头颈外科杂志》2024 年征订启事

《临床耳鼻咽喉头颈外科杂志》(原名《临床耳鼻咽喉科杂志》)系中华人民共和国教育部主管、国内外公开发行的有关耳鼻咽喉头颈外科学的综合性学术期刊,连续入选北大中文核心期刊和中国科技论文统计源期刊,为我国高质量科技期刊分级目录耳鼻咽喉科学类 T2 级期刊、中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊、湖北十大有影响力的自然科学学术期刊,被美国 Medline、PubMed Central(PMC)、美国《化学文摘》(CA)、荷兰文摘与引文数据库(Scopus)、世界卫生组织西太平洋地区医学索引(WPRIM)、RCCSE 中国核心期刊等国内外重要数据库和权威性文摘期刊收录。本刊以临床为主,兼顾基础研究;以提高为主,兼顾普及。重点报道国内外有关诊治耳鼻咽喉头颈外科疾病的研究成果、临床经验等,充分反映国内外学术领域的新进展和医学新动态,辟有专家笔谈、共识与解读、临床研究、实验研究、临床诊疗进展圆桌论坛、我如何做、综述、进修苑、学术争鸣、技术与方法、经验与教训及病例报告等多个栏目,并将陆续增设一些紧密结合临床的新栏目,敬请广大读者踊跃投稿(网址:www.whuhzss.com)。

本刊为月刊,全年 12 期,每月 3 日出版。2024 年每期定价为 20.00 元,半年价 120.00 元,全年价 240.00 元。全国各地邮局均可订阅。如漏订,可直接汇款至本刊编辑部订购。地址:武汉市江汉区解放大道 1277 号协和医院杂志社,收款:《临床耳鼻咽喉头颈外科杂志》编辑部,邮编:430022;电话:(027) 85726342-8818;E-mail:lcebyhtjwkzz@whuh.com。