

哮喘与心血管疾病共病的研究进展

唐春容¹ 乔卫龙¹ 夏茏² 罗琳¹ 罗义钢¹

(1. 金堂县第二人民医院/成都市第三人民医院淮州新城医院, 四川 成都 610404; 2. 成都市第三人民医院, 四川 成都 610031)

【摘要】 流行病学证据显示哮喘与多种心血管事件相关, 包括动脉粥样硬化性心脏病、心房颤动、心力衰竭等。二者之间的共病机制可能涉及全身性炎症、氧化应激、自主神经功能紊乱以及遗传因素。目前, 治疗哮喘与心血管疾病共病尚无特效药物, 但一些药物如长效 β_2 受体激动剂、抗胆碱能药、tezepelumab 等可能不增加心血管风险, 而罗氟司特、度普利尤单抗等药物可能同时对哮喘和心血管疾病有益。现阐述哮喘与心血管疾病的共病风险、机制以及可能的治疗药物, 为临床治疗提供一定的思路。

【关键词】 哮喘; 心血管疾病; 共病; 机制

【DOI】 10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2025. 03. 008

Comorbidity of Asthma and Cardiovascular Disease

TANG Chunrong¹, QIAO Weilong¹, XIA Long², LUO Lin¹, LUO Yigang¹

(1. *Jintang Second People's Hospital/The Third People's Hospital of Chengdu, Huaizhou Hospital, Chengdu 610404, Sichuan, China*; 2. *The Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610031, Sichuan, China*)

【Abstract】 Epidemiological evidence indicates that asthma is associated with various cardiovascular events, including atherosclerotic heart disease, atrial fibrillation, heart failure, etc. The potential mechanisms between the two may involve systemic inflammation, oxidative stress, autonomic nervous dysfunction, and genetic factors. Currently, there is no specific drug for the treatment of asthma comorbid with cardiovascular disease, but some medications such as long-acting β_2 -agonist, anticholinergic drug, and tezepelumab may not increase cardiovascular risk, while drugs like roflumilast and dupilumab may be beneficial for both asthma and cardiovascular disease. The risk, mechanism and possible therapeutic drugs of comorbidity between asthma and cardiovascular disease are expounded in order to provide some ideas for clinical medical treatment.

【Keywords】 Asthma; Cardiovascular disease; Comorbidity; Mechanism

心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 是全球死亡的主要原因, 也是导致残疾的主要原因。自 1990—2019 年, CVD 死亡人数从 1 210 万上升到 1 860 万; CVD 仍是世界疾病负担的主要原因^[1]。对于高收入国家以外的几乎所有国家, CVD 负担持续着数十年的上升趋势。更令人担忧的是, 在既往 CVD 发病率降低的一些中高收入国家及地区, CVD 的年龄标准化率已开始上升, 特别是在 20 岁以下的年轻人中^[2]。在中国, CVD 患病率处于持续上升阶段, 推算现患 CVD 人数 1.1 亿, 其中冠心病、心力衰竭、心房颤动占 2 000 余万。据报告^[3], 2021 年中国心脑血管疾病患者出院总人次为 2 764. 98 万, 占同期出院总人次的 15. 36%, 其中 CVD 为 1 487. 23 万人次, 占 8. 26%, 因此, CVD 的防控仍任重道远, 防治的拐点仍未到来。

即使控制了糖尿病、高血压、高脂血症等诸多危

险因素后, 仍有部分患者死于 CVD 残余风险, 这促使人们进一步探索 CVD 的其他危险因素^[4]。支气管哮喘是一种常见的由多种细胞 (如肥大细胞、嗜酸性粒细胞、T 淋巴细胞等) 和细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病。通常在儿童期或青少年期发病, 最近 30 余年来, 全球青壮年哮喘发病率呈上升趋势^[5]。目前, 越来越多的研究将其与 CVD 联系在一起, 揭示了这两种疾病之间的复杂关系。有证据^[6-9]表明, 与哮喘相关的 CVD 包括缺血性心脏病、心肌梗死、心力衰竭、心房颤动, 以及各种心血管危险因素。本综述拟从二者之间的发病风险、共有危险因素、共病机制以及可能的治疗药物等方面进行阐述。

1 哮喘与 CVD 及相关危险因素

1.1 哮喘与 CVD 风险

许多高质量的流行病学证据已证明全身心血管

效应与哮喘的相关性和有害性。与哮喘相关的心血管事件包括动脉粥样硬化性 CVD 事件、心房颤动、心力衰竭和动脉损伤。Zhang 等^[6]汇总了包括 4 157 823 例参与者共 30 项队列研究的结果,研究发现哮喘患者 CVD 的发病率($RR=1.28$)和死亡率($RR=1.25$)以及全因死亡率($RR=1.38$)都有所增加。

进一步的系统评价^[7]提示,与非哮喘组相比,哮喘组患者后续发生冠心病、心肌梗死和心力衰竭的风险明显增加;但更高的心房颤动风险仅在活动性哮喘人群中观察到。类似的结果也见于东亚队列中。如在韩国基因组与流行病学研究^[9]中,哮喘与缺血性心脏病密切相关。进一步的纵向研究^[10]使用了韩国国家健康保险服务健康筛查队列数据库的数据,结果显示,哮喘患者发生缺血性心脏病和心力衰竭的风险比非哮喘患者分别高 27% 和 56%。

不同的哮喘人群与 CVD 共病的情况可能有所不同,性别、年龄、哮喘的状态可能是一些重要的因素。部分研究认为女性哮喘患者的 CVD 发病率和全因死亡率高于男性患者;晚发性哮喘患者的 CVD 发病率高于早发性哮喘患者,哮喘发作或接受哮喘治疗患者的 CVD 发病率也更高^[6-10]。另外,年龄 ≥ 53 岁的哮喘患者较年龄 < 53 岁的患者更易罹患缺血性心脏病($OR=1.64, 95\% CI 1.32 \sim 2.03, P < 0.001$)^[9]。最近的研究也表明持续性嗜酸性粒细胞增多且未得到控制的哮喘与 CVD 的发展有关。有研究^[11]指出,成年期发病的女性哮喘患者以及患有慢性鼻窦炎、鼻息肉和对非甾体抗炎药不耐受的患者,患 CVD 的风险更高。需说明的是,考虑到大部分研究是直接讨论哮喘与 CVD 之间而非各亚型的关系,因此,难以了解哮喘与各个 CVD 的关系。但大型的研究一般支持哮喘与冠心病(包括心肌梗死和缺血性心肌病)和心力衰竭的关联。

然而,最近的研究提供了不一样的见解。Chen 等^[12]利用来自多个大型全基因组关联研究和芬兰基因组研究项目联盟的数据,分析了 8 种 CVD(包括心房颤动、冠状动脉疾病、心力衰竭、卒中等)的汇总数据。研究发现,遗传决定的哮喘与心房颤动($OR=1.08$)和心力衰竭($OR=1.05$)可能存在因果效应,但在多重测试校正后,这些关联并未达到显著差异。Valencia-Hernández 等^[13]使用英国医疗记录进行了一项配对的观察性研究,结果发现在调整了吸烟、体重指数、口服糖皮质激素、社会因素等后,哮喘与 6% 的冠心病风险增加相关。性别也可能是一个混杂因素,如在女性患者中哮喘和更高的冠心病风险相关。研究者进一步进行了孟德尔随机化研究^[13],使用了来自英国生物银行、跨国哮喘遗传联盟和 CARDIoGRAM

的数据。结果发现哮喘与冠心病之间无关联,也无性别差异。

总体而言,大部分观察性研究都认为哮喘与部分 CVD 密切相关,尤其是与性别及疾病活动度相关;而相关的两样本孟德尔随机化研究因只能利用汇总数据,存在一定的固有缺陷,不能矫正混杂因素。

1.2 哮喘与 CVD 主要的共有危险因素

哮喘也与 CVD 共有一些可能的危险因素,这些危险因素包括吸烟、肥胖、代谢综合征、血脂异常以及高血压^[14]。吸烟与哮喘/CVD 的关系已广为人知,其他几项因素与哮喘关联的研究目前也正在进行中。

1.2.1 肥胖

最近的一项研究^[15]探讨了肥胖与成人哮喘的气道炎症、全身炎症及脂肪因子的相关性,结果表明,肥胖的哮喘患者与非肥胖的哮喘患者的炎症模型不同,这提示肥胖在哮喘发病中的特殊效应。实际上,一定程度的肥胖也可能是哮喘的独立危险因素,而瘦素、C 反应蛋白以及其他炎症因子可能在其中充当中介的作用^[16]。

1.2.2 代谢综合征

大量研究表明代谢综合征与支气管哮喘之间存在联系,这种联系可能独立于肥胖之外。如一项大型研究^[17]提示哮喘患者代谢综合征的患病率较高,且与健康对照组相比,哮喘患者发生代谢综合征的概率更高。此外,de Boer 等^[18]也发现非儿童期发作的成人哮喘与代谢综合征有关,与体重指数无关。

1.2.3 高血压

多项研究^[19-20]显示哮喘患者罹患高血压的风险增加。一项针对大样本哮喘患者的研究^[19]发现,与非哮喘人群相比,哮喘患者的收缩压和舒张压均较高,且高血压的发病率也明显增高。这可能与哮喘引起的慢性炎症、气道重塑以及缺氧等因素有关,这些因素都可能对血管功能和血压调节产生不良影响。考虑到包括肥胖、遗传环境、生活方式改变所导致的体力活动减少,以及某些哮喘药物(如皮质类固醇)副作用的影响,哮喘患者也更有可能是阻塞性睡眠呼吸暂停,长期用药也可能导致高血压^[20]。

1.2.4 血脂异常

血脂异常,特别是青少年低水平的高密度脂蛋白、成人高水平低密度脂蛋白和甘油三酯,分别与哮喘和增加喘息的风险有关。这些发现提示,血脂异常可能是哮喘和 CVD 的共同危险因素^[14]。

1.2.5 2 型糖尿病

哮喘和 2 型糖尿病是常见的慢性疾病,二者患病率均不断增高,且常在同一患者中共存。作为代谢综

合征的一个重要组分,2 型糖尿病可能是哮喘的一个危险因素。有研究^[21-22]报告二甲双胍降低了哮喘合并糖尿病患者哮喘急诊就诊的风险,另外,与开始使用其他强化治疗药物相比,使用胰高血糖素样肽-1 受体激动剂治疗的 2 型糖尿病合并哮喘的成人患者,其哮喘发作次数较低。

总体来说,临床研究提示哮喘和 CVD 之间存在一些心血管代谢因素;然而,大多数研究的证据等级并不高,仍期待更高质量的流行病学研究证实这种共病关系。此外,仍需注意的是:哮喘治疗中使用的各种药物,如长效 β_2 受体激动剂和皮质类固醇对心血管系统有害,特别是对有潜在心脏病的患者;这些药物可能导致高血压、左心室重塑和收缩功能障碍,甚至充血性心力衰竭。

2 哮喘与 CVD 的共病机制

哮喘与 CVD 之间的关联性可能涉及全身性炎症反应、氧化应激以及自主神经功能紊乱、遗传因素等多种机制^[14,23-27]。

哮喘的核心特征主要包括:气道炎症、气道高反应性及气道重塑。气道炎症是哮喘的核心特征之一,涉及多种炎性细胞和介质的相互作用,导致气道壁增厚、气道重塑以及气道高反应性^[8-9]。这种持续的炎症反应不仅影响呼吸功能,还可能通过诱发全身性炎症反应、内皮功能损伤以及血小板活化,对心血管系统产生不良影响^[14,23]。哮喘患者的气道炎症和氧化应激状态可能导致全身性的炎症反应和血管内皮损伤,进而增加 CVD 的风险^[9]。此外,哮喘发作时的严重呼吸困难和缺氧状态也可能对心脏功能造成不良影响。气道高反应性则表现为气道对各种刺激物的过度反应,这种过度反应可能通过神经、免疫等机制与心血管系统产生交互影响^[26]。

炎症反应、氧化应激是连接哮喘和 CVD 的关键点^[23]。哮喘患者的气道炎症往往伴随氧化应激的增加,这可能对血管内皮细胞造成损伤,进而增加 CVD 的风险^[9,24]。哮喘患者的气道高反应性可能与自主神经系统的失衡有关,这种失衡也可能影响心脏的节律和血管的收缩状态^[26]。在早期的一项研究中,支气管哮喘被认为是一种心身疾病,其发病机制是皮层下脑结构的功能不稳定性和调节心肺复合体的自主神经系统发挥主要作用。如哮喘患者气道口径自主控制的改变可能直接反映心率的变化^[25]。

哮喘与 CVD 之间的共病遗传近几年引起了研究者的兴趣。遗传学研究表明哮喘和 CVD 之间具有共同的遗传结构,其中炎症相关的遗传标记在这两种疾病的发展中都起着至关重要的作用。一项研究^[27]

探讨了哮喘和 CVD 之间的遗传相关性、共享遗传变异和因果关系。研究发现哮喘和心力衰竭之间存在显著的遗传相关性,并通过转录组关联分析,最终在多个系统中发现了 5 个显著的共享基因。其中, GSDMA、GSDMB 和 ORMDL3,这 3 个基因均与细胞焦亡密切相关,已有研究发现其在动脉粥样硬化和哮喘的病理生理过程中起重要作用^[14]。

哮喘和 CVD 共病潜在的共同炎症机制是 5-脂加氧酶途径。在该途径中,花生四烯酸通过 5-脂加氧酶转化为中间体环氧化物,最终成为白三烯,诱导炎症反应^[24]。在气道中,白三烯能收缩平滑肌、诱导组织水肿,还能充当其他类型炎性细胞的化学引诱物。5-脂加氧酶在人动脉粥样硬化斑块中也可高水平表达,且与动脉粥样硬化斑块的稳定性和斑块破裂的近期临床症状直接相关^[28]。因此,5-脂加氧酶和下游白三烯是哮喘和动脉粥样硬化性 CVD 重叠的潜在因素候选者。此外,白细胞介素(interleukin, IL)-6 水平升高的哮喘患者具有更严重的哮喘症状和更高的哮喘发病率^[29]。IL-6 可通过直接抑制 T 调节细胞发挥促动脉粥样硬化特性,从而允许 T1 反应进行,IL-6 还可通过引起内皮功能障碍和血小板活化诱导动脉损伤^[30]。其他的通路如 IL-33/ST2 通路也被认为是哮喘和心力衰竭共病的关键通路^[31]。

3 共病的治疗

哮喘与 CVD 的共病治疗目前尚无特效药物。考虑到一些治疗哮喘的药物可能会引起 CVD 副作用,因此针对二者的共病,可能需要考虑两方面的药物:治疗哮喘且不增加心血管风险的药物以及同时能治疗哮喘和 CVD 的药物。

3.1 可能不增加心血管风险的药物

长效 β_2 受体激动剂(indacaterol 和 vilanterol)、长效抗胆碱能药(glycopyrronium、umeclidinium 和 aclidinium)作为单一疗法或联合疗法的一部分,主要用于治疗哮喘、慢性阻塞性肺病。这些药物的心血管不良反应率相对较低。然而,由于研究对象选择标准严格,随访时间较短,因此临床使用这些药物时仍存在限制^[32-33]。

tezepelumab 是一种人源化的抗胸腺基质淋巴细胞生成素单克隆抗体,可有效治疗严重哮喘,且 CVD 副作用并不明显^[34]。

3.2 可能同时能治疗哮喘和 CVD 的药物

磷酸二酯酶 4 是炎症和免疫细胞中的一种环腺苷酸代谢酶,被抑制后可导致体内环磷酸腺苷蓄积,进而触发蛋白激酶 A 系统通路,抑制促炎介质的产生。罗氟司特是一种磷酸二酯酶 4 抑制剂,常用于有严重

慢性阻塞性肺病伴有慢性支气管炎和哮喘的患者。有研究^[35]发现罗氟司特除可降低血糖外,还具有预防或治疗糖尿病心功能不全的治疗潜力。另外,它还可通过激活 GSK3 β /Nrf-2 信号转导和抑制 IRE1 α /TRAF2/JNK 通路来保护神经元免受脑缺血再灌注介导的损伤^[36]。对照研究^[37]指出,在慢性阻塞性肺病患者中,罗氟司特的心血管事件发生率低于安慰剂组。

度普利尤单抗能特异性地结合 IL-4 的 α 亚基,阻止 IL-4 和 IL-13 介导的应答,其治疗特应性皮炎、哮喘等疾病疗效较好;部分病案报告显示度普利尤单抗对过敏性疾病合并心力衰竭、高血压等有一定效果,可能通过下调与动脉粥样硬化和心血管并发症相关的生物标志物来起到心血管保护作用^[38]。

美泊利单抗和瑞斯利珠单抗治疗嗜酸性哮喘,不仅能降低哮喘发作率,还能通过减轻气道和全身性炎症来改善嗜酸性粒细胞相关的心肌炎、血管炎等^[39]。

N-乙酰半胱氨酸是一种重要的抗氧化剂,它作为黏液溶解剂,能降低痰的黏度,促进痰液排出,从而有助于治疗慢性支气管炎、肺气肿等呼吸系统疾病。动物模型中的研究^[40]发现,它能降低气道阻力,还能通过调节 claudin 18 的表达来降低气道炎症和哮喘反应。此外,在初次接受经皮冠状动脉介入治疗的 ST 段抬高型心肌梗死患者中,早期联合硝酸盐治疗可减少心肌梗死面积^[41]。

然而,对于哮喘患者,从临床实践角度来看,长效 β_2 受体激动剂/抗胆碱能药以及 tezepelumab 均非哮喘的一线治疗药物,罗氟司特、度普利尤单抗等也非主要用于治疗哮喘。关于哮喘与 CVD 共病的治疗,以上药物无大型的前瞻性临床研究。在该领域的探讨才刚刚兴起,未来期待高质量的随机对照研究。

4 总结与展望

总之,哮喘与多种 CVD 发病相关,其共病机制可能与炎症、氧化应激、自主神经功能紊乱以及遗传因素相关。治疗哮喘与 CVD 共病尚无特效药物,而罗氟司特、度普利尤单抗等可能是备选药物。未来研究需进一步阐明哮喘与 CVD 之间的生物学过程和分子机制,以及社会环境因素对这种关联的影响。

参考文献

- [1] Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019; update from the GBD 2019 study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(25):2982-3021.
- [2] Dadhania K, Ghosh B, Thota A, et al. Global, regional, and national trends in cardiovascular disease burden and risk factors in individuals under 20 from 1990 to 2019; insights from the GBD 2019 study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2024, 83(13):2321.
- [3] 刘明波,王增武,樊静,等.《中国心血管健康与疾病报告 2023》要点解读[J]. *中国心血管病杂志*, 2024, 22(7):577-593.
- [4] Mohammadnia N, Opstal TSJ, El Messaoudi S, et al. An update on inflammation in atherosclerosis; how to effectively treat residual risk[J]. *Clin Ther*, 2023, 45(11):1055-1059.
- [5] Yang CH, Lv JJ, Li XY, et al. Global burden of asthma in young adults in 204 countries and territories, 1990-2019; systematic analysis of the global burden of disease study 2019[J]. *Prev Med Rep*, 2024, 37:102531.
- [6] Zhang B, Li ZF, An ZY, et al. Association between asthma and all-cause mortality and cardiovascular disease morbidity and mortality; a meta-analysis of cohort studies[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:861798.
- [7] Hua ML, Li L, Diao LL. Bronchial asthma and risk of 4 specific cardiovascular diseases and cardiovascular mortality; a meta-analysis of cohort studies[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26(14):5081-5091.
- [8] Picado C, Pernigotti A, Arismendi E. Asthma; a new cardiovascular risk factor?[J]. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*, 2019, 55(7):353-354.
- [9] Wee JH, Park MW, Min C, et al. Association between asthma and cardiovascular disease[J]. *Eur J Clin Invest*, 2021, 51(3):e13396.
- [10] Choi HG, Kwon MJ, Kim JH, et al. Association between asthma and cardiovascular diseases; a longitudinal follow-up study using a national health screening cohort[J]. *World Allergy Organ J*, 2024, 17(6):100907.
- [11] Naharro-González S, Lorente-Sorolla C, Rodrigo-Muñoz JM, et al. Moderate-high blood eosinophilia is associated with increased hospitalization and other asthma comorbidities[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(1):126.
- [12] Chen H, Chen W, Zheng L. Genetic liability to asthma and risk of cardiovascular diseases; a Mendelian randomization study[J]. *Front Genet*, 2022, 13:879468.
- [13] Valencia-Hernández CA, Del Greco MF, Sundaram V, et al. Asthma and incident coronary heart disease; an observational and Mendelian randomisation study[J]. *Eur Respir J*, 2023, 62(5):2301788.
- [14] Aggarwal K, Bansal V, Mahmood R, et al. Asthma and cardiovascular diseases: uncovering common ground in risk factors and pathogenesis[J]. *Cardiol Rev*, 2023 Aug 18. DOI:10.1097/CRD.0000000000000600. Online ahead of print.
- [15] Scott HA, Ng SH, McLoughlin RF, et al. Effect of obesity on airway and systemic inflammation in adults with asthma; a systematic review and meta-analysis[J]. *Thorax*, 2023, 78(10):957-965.
- [16] Kim Y, Moonie S, Yoo JW, et al. Class III obesity as a risk factor for persistent asthma[J]. *Respir Care*, 2025, 70(1):100-107.
- [17] Karamzad N, Izadi N, Sanaie S, et al. Asthma and metabolic syndrome; a comprehensive systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *J Cardiovasc Thorac*, 2020, 12(2):120-128.
- [18] de Boer GM, Tramped-Stranders GA, Houweling L, et al. Adult but not childhood onset asthma is associated with the metabolic syndrome, independent from body mass index[J]. *Resp Med*, 2021, 188:106603.
- [19] Christiansen SC, Schatz M, Yang SJ, et al. Hypertension and asthma; a comorbidity relationship[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2016, 4(1):76-81.
- [20] Zolotareva O, Saik OV, Königs C, et al. Comorbidity of asthma and hypertension may be mediated by shared genetic dysregulation and drug side effects[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):16302.
- [21] Foer D, Beeler PE, Cui J, et al. Asthma exacerbations in patients with type 2 diabetes and asthma on glucagon-like peptide-1 receptor agonists[J]. *Am J Resp Crit Care*, 2021, 203(7):831-840.
- [22] Wen L, Zhong W, Chai Y, et al. Association of metformin use with asthma exacerbation in patients with concurrent asthma and diabetes; a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Can Respir J*, 2020, 2020:9705604.
- [23] Tattersall MC. Asthma as a systemic disease; cardiovascular effects associated with asthma[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2023, 1426:77-100.
- [24] de Caterina R, Zampolli A. From asthma to atherosclerosis—5-lipoxygenase, leukotrienes, and inflammation[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(1):4-7.

