

哮喘与冠心病发生风险的 Meta 分析

李双双¹, 李东泽², 刘 晖^{1△}, 米合热古力·司马义¹

(1. 新疆医科大学第一附属医院呼吸科, 乌鲁木齐 830011; 2. 四川大学华西医院急诊科, 成都 610041)

[摘要] **目的** 通过 Meta 分析探讨哮喘是否为冠心病发病的危险因素之一。**方法** 计算机检索 PubMed、EMbase、中国知网和万方数据库, 纳入符合纳入排除标准的队列研究。由两名评价者采用 NOS 量表独立评价所纳入研究的质量, 且独立提取资料并交叉核对。采用 STATA12.0 软件进行 Meta 分析, 通过随机效应模型对纳入研究的 HR 值及 95% CI 值进行合并, 同时根据纳入文献的研究性别、吸烟史进行亚组分析。**结果** 共纳入 7 篇队列研究, 随访队列总人数为 675 383 例, Meta 分析结果显示: 与非哮喘组相比, 哮喘组冠心病发生风险明显增加 ($HR=1.33, 95\%CI: 1.07\sim 1.65, P=0.003$)。亚组分析显示: 哮喘组女性发生冠心病的风险较高 ($HR=1.42, 95\%CI: 1.20\sim 1.67, P<0.01$); 与没有吸烟史的哮喘患者相比, 有吸烟史的哮喘患者发生冠心病的风险更高 ($HR=1.44, 95\%CI: 1.10\sim 1.89, P<0.01$)。**结论** 哮喘可能是冠心病发病的危险因素之一。

[关键词] 哮喘; 冠心病; 队列研究; Meta 分析**[中图法分类号]** R562.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)24-3204-05**Onset risk of asthma and coronary heart disease: a meta analysis**LI Shuangshuang¹, LI Dongze², LIU Hui^{1△}, Simayi Mihereduli¹

(1. Department of Respiration, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumchi, the Xingjiang Uygur Autonomous Region 830011, China; 2. Department of Emergency, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

[Abstract] **Objective** To investigate whether asthma is one of the risk factors for the onset of coronary heart disease (CHD) through a meta analysis. **Methods** PubMed, EMbase, CNKI and Wangfang Data were retrieved by computer. The cohort studies meeting the inclusion criteria were included. Two reviewers independently evaluated the quality of the included studies according to the NOS scale, then extracted the data and performed the cross check. The meta analysis was performed by using STATA12.0 software. The hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) of included studies were pooled by using the random-effect models. At the same time, the subgroup analysis was conducted according to the study of the gender and smoking history. **Results** Seven cohort studies were included, the total participants of follow cohort studies were 675 383 cases. The meta analysis results showed that compared with the non-asthma group, the onset risk of CHD in the asthma group was significantly increased ($HR=1.33, 95\%CI: 1.07-1.65, P=0.003$); the sub-group analysis showed that female in the asthma group had higher risk of CHD occurrence ($HR=1.42, 95\%CI: 1.20-1.67, P<0.01$); compared with the asthma patients without smoking history, the asthma patients with smoking history had higher risk of CHD occurrence ($HR=1.44, 95\%CI: 1.10-1.89, P<0.01$). **Conclusion** Asthma might be one of the risk factors of CHD onset.

[Key words] asthma; coronary disease; cohort study; meta analysis

冠心病是一种严重危害人类健康的常见病。目前人们普遍认为慢性炎症在冠心病的发病机制中起着十分重要的作用^[1-2]。而哮喘是一种常见的慢性炎症性疾病^[3], 其特征性表现为反复发作的临床症状,

可逆性的气流受限和支气管痉挛^[4], 因此二者可能具有共同的炎症背景。既往有关哮喘与冠心病发生风险的研究多为横断面研究, 即使是有关的队列研究, 其结论也不一致。哮喘是否为冠心病发病的危险因

素依然存在争议,目前国内也缺乏有关哮喘与冠心病发生风险的研究报道。因此,本研究通过 Meta 分析的方法研究哮喘与冠心病的发病在病因学方面的关联性,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入标准 (1)研究类型:已发表的队列研究,包括前瞻性队列研究和回顾性队列研究,且从研究结果中可获得效应值风险比(HR)及其 95%CI,或者通过研究者提供的数据间接计算得出。(2)研究对象:人群,包括男性和女性。(3)暴露因素:暴露因素为哮喘,包括儿童哮喘和成人哮喘。(3)结局指标:冠心病的发生。

1.2 排除标准 (1)横断面研究、巢式病例对照研究或动物研究;(2)非原创性研究;(3)重复发表、质量差或信息不全的研究;(4)包括其他暴露因素及其结局终点的研究;(5)研究中报道的 HR 值没有被调整。

1.3 检索策略 全面检索 PubMed、EMbase、中国知网和万方数据库,检索时间截至 2017 年 4 月。中文检索词为哮喘、冠心病、队列研究,英文检索词为 asthma, coronary heart disease, cardiovascular disease, ischemic heart disease, cohort study,同时辅以文献追溯和手工检索,必要时联系作者获取全文。

1.4 资料提取 由两名作者按照纳入排除标准对检索到的相关文献进行独立的筛选及资料的提取,并交叉核对,若遇到分歧则经双方讨论解决。提取资料包括第一作者姓名,发表年份,国家,研究设计,样本量,病例数,随访时间,调整后的 HR 及其 95%CI,调整因素等相关数据。

1.5 文献质量评价 所纳入的文献质量由两名评价者按照纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)^[5]提供的队列研究质量评价标准进行独立评价,若遇分歧则咨询第 3 位评价者,通过讨论解决。NOS 用于评价非随机研究的质量,共包括 3 个质量参数,其中研究人群选择参数最高 4 分,可比性参数最高 2 分,暴露或结果的评价参数最高 3 分,满分

为 9 分,NOS 得分 0~3、4~6、7~9 分分别被定义为低、中、高质量研究。

1.6 统计学处理 采用 STATA12.0 软件进行 Meta 分析。从纳入研究中提取多因素调整后的 HR 及其 95%CI。由于纳入研究之间存在的异质性,本研究采用随机效应模型计算合并的 HR 效应值。异质性分析采用 Q 检验和 I² 统计。P>0.1 和 I²<50% 被认为是没有明显的异质性,I²<25%,25%~50% 和大于 50% 分别被定义为低,中,高度异质性。按性别、是否有吸烟史进行亚组分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果 共检索到 510 篇相关文献,最终纳入 7 篇文献^[6-12]进行 Meta 分析,随访队列总人数为 675 383 例,其中有 4 项研究为前瞻性队列研究,所纳入的 7 项研究均为高质量研究。文献筛选流程及结果见图 1,纳入研究的基本情况与 NOS 质量评分见表 1。

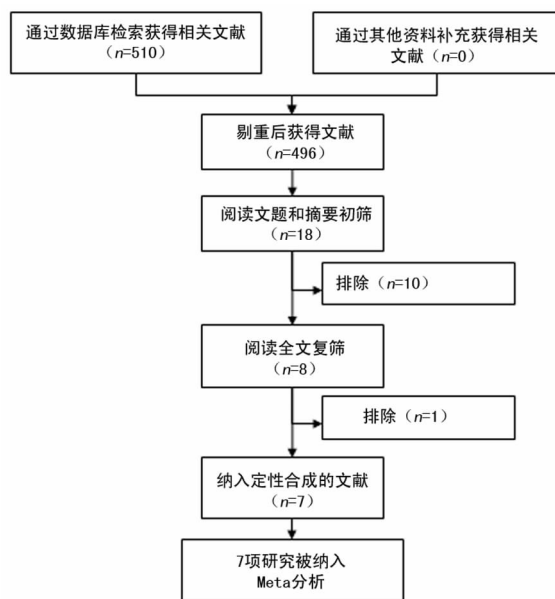


图 1 文献筛选流程及结果

表 1 纳入研究的基本情况与 NOS 质量评分

纳入文献	年份	队列研究类型	国家或地区	随访总人数(n)	男性比例(%)	随访时间(年)	NOS 评分(分)
ONUFRAK 等 ^[6]	2008 年	前瞻性	美国	14 567	43	14	7
IRIARREN 等 ^[7]	2012 年	前瞻性	美国	407 190	34	13	9
IRIARREN 等 ^[8]	2004 年	回顾性	美国	151 620	46.2	27	9
YUN 等 ^[9]	2012 年	回顾性	美国	7 176	57	15	7
CHUNG 等 ^[10]	2014 年	回顾性	中国台湾	38 840	45.6	12	9
COLAK 等 ^[11]	2015 年	前瞻性	丹麦	42 489	39.5	4.5	7
SCHANEN 等 ^[12]	2005 年	前瞻性	美国	13 501	43	14	9

2.2 Meta 分析结果 由于各研究间存在较高的异质性($I^2 = 78.1\%$),故选择随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示:与非哮喘组相比,哮喘组冠心病发生风险明显增加($HR = 1.33, 95\%CI: 1.07 \sim 1.65, P = 0.003$),见图 2。虽然各研究之间的异质性偏高($I^2 = 78.1\%$),但是根据漏斗图或 Egger 检验没有观察到明显的发表偏倚($P > 0.05$)。由于纳入研究数量较少,故未进行敏感性分析。

2.3 亚组分析 按照性别差异进行亚组分析,结果

显示:在哮喘人群中,女性发生冠心病的风险高于男性[$(HR = 1.42, 95\%CI: 1.20 \sim 1.67, P < 0.01)$] vs. ($HR = 1.17, 95\%CI: 0.96 \sim 1.43, P < 0.01$),见图 3。按照是否有吸烟史进行亚组分析,结果显示:有吸烟史的哮喘患者发生冠心病的风险明显高于没有吸烟史的哮喘患者[$(HR = 1.44, 95\%CI: 1.10 \sim 1.89, P < 0.01)$] vs. ($HR = 1.16, 95\%CI: 1.06 \sim 1.27, P = 0.347$)],见图 4。

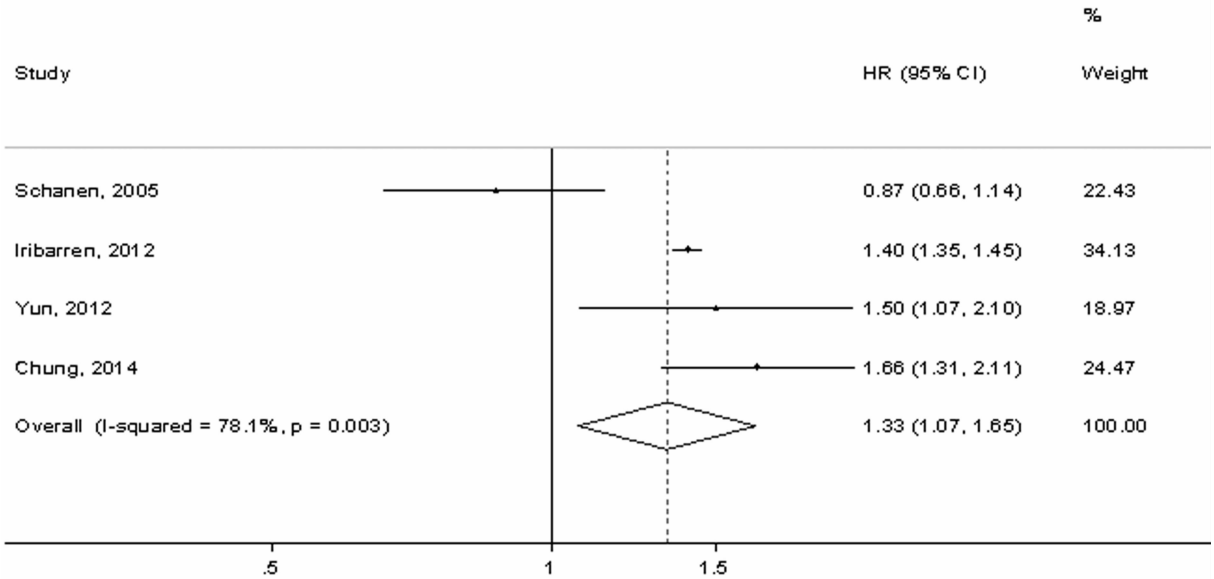


图 2 哮喘与冠心病发病风险的森林图

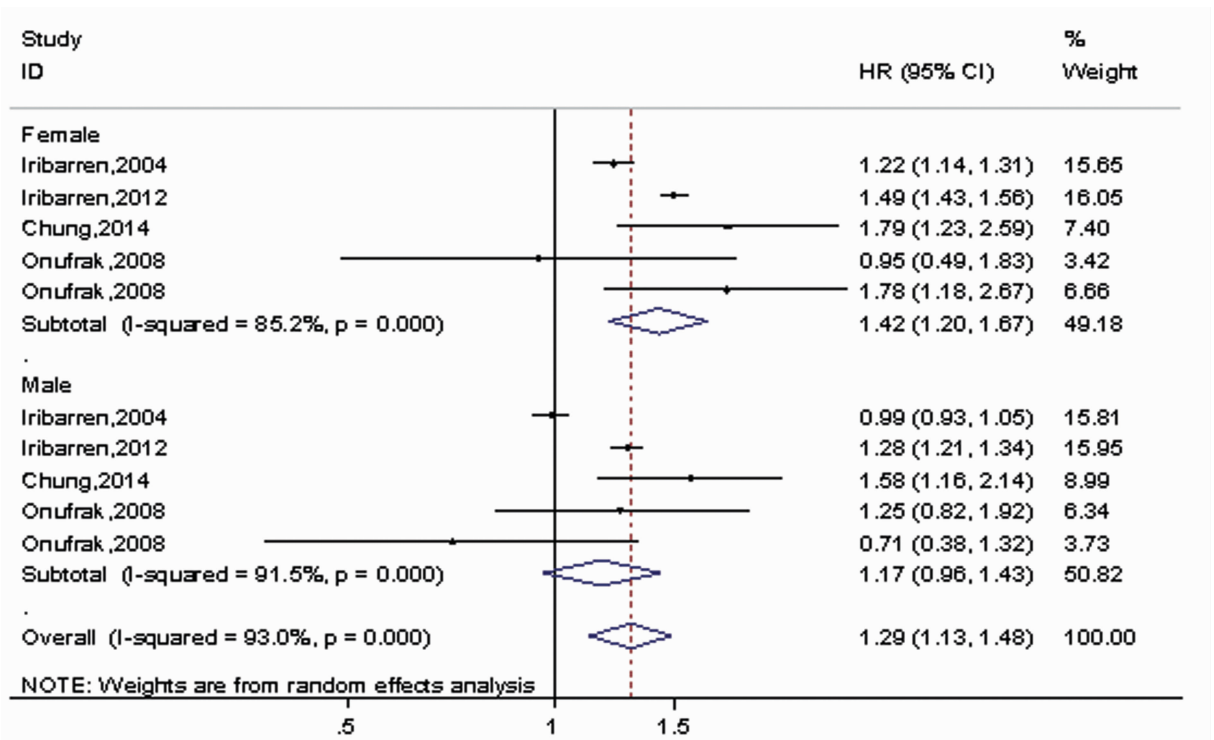


图 3 性别与哮喘患者冠心病发病风险的森林图

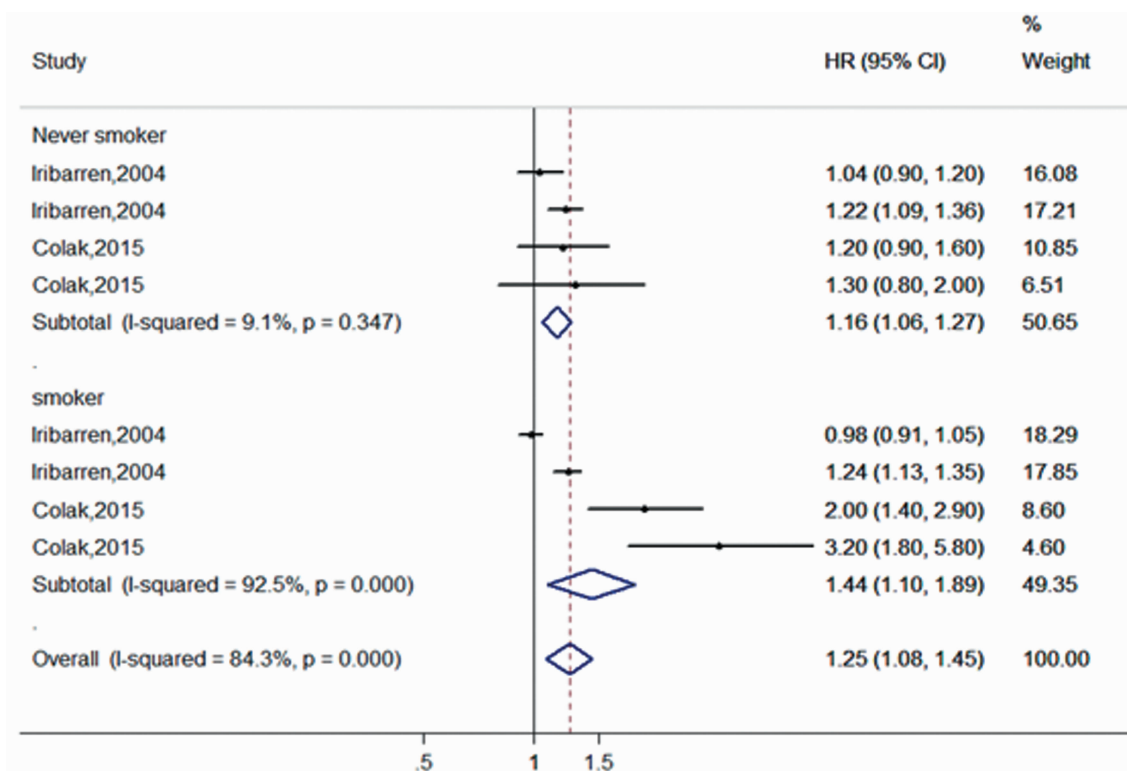


图 4 吸烟与哮喘患者冠心病发病风险的森林图

3 讨论

本次 Meta 分析结果表明哮喘与冠心病的发病风险密切相关,哮喘可能是冠心病发病的独立危险因素。通过亚组分析发现:哮喘与冠心病的发生风险存在性别差异,即女性发生冠心病的风险高于男性。同时,有吸烟史的哮喘患者冠心病的发病风险高于无吸烟史的哮喘患者。

目前,有关哮喘与冠心病之间的流行病学关联机制尚不清楚,哮喘可能通过多种机制导致冠心病的发生。医学界认为慢性气道炎症可能导致全身性炎症和易感性的血管疾病^[12-14]。(1)过敏原是引起哮喘患者肺部炎性反应的主要原因,而这种反应会因细胞保护作用的减弱和血小板的促炎作用而加剧。炎症反应易导致凝血因子和组织因子的渗漏,进而激活哮喘患者呼吸道中的凝血系统,抗凝蛋白 C 活性的降低和纤溶系统被抑制最终导致纤维蛋白的沉积^[15]。(2)除了气道慢性炎症,血管栓塞风险和哮喘药物的应用等其他因素也可能在冠心病的发生、发展中发挥着重要作用^[16]。(3)哮喘与吸烟、缺乏运动、不健康的饮食、肥胖和哮喘药物的应用具有一定的相关性^[17-19],均可能会增加冠心病的发生风险。本次 Meta 分析结果提示有吸烟史的哮喘患者冠心病的发病风险高于无吸烟史的哮喘患者。众所周知,烟草烟雾中含有超过 7 000 种不同的化学物质和化合物,包括数以百计的毒素,刺激自由基的产生,导致血管内皮功能障碍,加重血管炎症,从而加速动脉粥样硬化病变的变性^[20]。(4)哮喘与其他主要并发症相关,如糖尿病、高血压、高血脂,均为冠心病发病的主要危险因素。(5)肺功

能损害一般与冠心病的风险相关^[21]。有研究表明肺功能降低的参与者的血液中炎症标志物如 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β 和白细胞介素-6 偏高,上述炎症标志物与动脉粥样硬化和心血管事件的发生密切相关^[22-24]。

有研究显示各种肺部疾病的发病机制受性别的影响,提示性激素在调节免疫反应和慢性肺疾病中起关键作用^[25-26]。本次 Meta 分析亚组分析结果显示哮喘与冠心病的发生风险存在性别差异,女性发生冠心病的风险高于男性。

本次 Meta 分析的优势在于纳入的研究均为队列研究,因此避免了回顾性病例对照研究中可能出现的回忆偏倚。此外,本次 Meta 分析中纳入的研究中大多数为大样本研究,随访时间长,文献均属于高质量,因此结论具有说服力。但本次研究仍有局限性:(1)由于纳入研究为队列研究,且随访时间长,因此失访是不可避免的。(2)纳入研究的人群大多来自欧洲国家,结论推广受限。(3)有研究表明哮喘药物的使用与冠心病的发生具有一定的相关性,但是大多数研究并没有提供哮喘药物的使用情况。(4)本次研究纳入文献数量偏少,无法按照所有异质性来源分别进行亚组分析,因此需要谨慎解读本次 Meta 分析的结果,尽可能考虑多种混杂因素带来的影响。

总之,本次 Meta 分析结果显示哮喘与冠心病的发生风险密切相关,可能是冠心病发生、发展的重要危险因素之一,未来需要更多的研究对哮喘与冠心病之间的因果关系及发生机制进行深入研究。

参考文献

- [1] LINDAHL B, TOSS H, SIEGBAHN A, et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease[J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(16): 1139-1147.
- [2] DANESH J, WHINCUP P, WALKER M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses[J]. *BMJ*, 2000, 321(7255): 199-204.
- [3] CRESSY D S, DEBOISBLANC B P. Diagnosis and management of asthma: a summary of the National Asthma Education and Prevention Program guidelines[J]. *J LA State Med Soc*, 1998, 150(12): 611-617.
- [4] EDUCATION N A, PREVENTION P. Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma-summary report 2007[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 120(5 Suppl): S94-138.
- [5] JUNI P, WITSCHI A, BLOCH R, et al. The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis[J]. *JAMA*, 1999, 282(11): 1054-1060.
- [6] ONUFRAK S J, ABRAMSON J L, AUSTIN H D, et al. Relation of adult-onset asthma to coronary heart disease and stroke[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101(9): 1247-1252.
- [7] IRIBARREN C, TOLSTYKH I V, MILLER M K, et al. Adult asthma and risk of coronary heart disease, cerebrovascular disease, and heart failure: a prospective study of 2 matched cohorts[J]. *Am J Epidemiol*, 2012, 176(11): 1014-1024.
- [8] IRIBARREN C, TOLSTYKH I V, EISNER M D. Are patients with asthma at increased risk of coronary heart disease? [J]. *Int J Epidemiol*, 2004, 33(4): 743-748.
- [9] YUN H D, KNOEBEL E, FENTA Y, et al. Asthma and proinflammatory conditions: a population-based retrospective matched cohort study[J]. *Mayo Clinic Proceedings*, 2012, 87(10): 953-960.
- [10] CHUNG W S, SHEN T C, LIN C L, et al. Adult asthmatics increase the risk of acute coronary syndrome: a nationwide population-based cohort study [J]. *Eur J Intern Med*, 2014, 25(10): 941-945.
- [11] COLAK Y, AFZAL S, NORDESTGAARD B G, et al. Characteristics and prognosis of never-smokers and smokers with asthma in the copenhagen general population study a prospective cohort study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192(2): 172-181.
- [12] SHANEN J G, IRIBARREN C, SHAHAR E, et al. Asthma and incident cardiovascular disease: the atherosclerosis risk in communities study[J]. *Thorax*, 2005, 60(8): 633-638.
- [13] ZIETKOWSKI Z, TOMASIAK-LOZOWSKA M M, SKIEPKO R, et al. High-sensitivity C-reactive protein in the exhaled breath condensate and serum in stable and unstable asthma[J]. *Respir Med*, 2009, 103(3): 379-385.
- [14] MAGNUSSEN H, WATZ H. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and asthma: relation with comorbidities[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2009, 6(8): 648-651.
- [15] DE BOER J D, MAJLOOR C J, VAN T VEER C A, et al. Asthma and coagulation[J]. *Blood*, 2012, 119(14): 3236-3244.
- [16] SALPETER S R, ORMISTON T M, SALPETER E E. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis[J]. *Chest*, 2004, 125(6): 2309-2321.
- [17] COOGAN P F, CASTRO-WEBB N, YU J, et al. Active and passive smoking and the incidence of asthma in the Black Women's Health Study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191(2): 168-176.
- [18] EIJKEMANS M, MOMMERS M, DRAAISMA J M, et al. Physical activity and asthma: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e50775.
- [19] BRIGHAM E P, KOLAHDOOZ F, HANSEL N, et al. Association between western diet pattern and adult asthma: a focused review[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2015, 114(4): 273-280.
- [20] DING D. Deleterious effect of smoking on ischemic stroke outcomes: implications for the role of chronic inflammation on atherosclerotic plaque pathogenesis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(3): 596-597.
- [21] TAMAGAWA E, VAN EEDEN S F. Impaired lung function and risk for stroke: role of the systemic inflammation response? [J]. *Chest*, 2006, 130(6): 1631-1633.
- [22] SAADEDDIN S M, HABBAB M A, FERNS G A. Markers of inflammation and coronary artery disease[J]. *Med Sci Monit*, 2002, 8(1): 5-12.
- [23] HOTAMISLIGIL G S, SHARGILL N S, SPIEGELMAN B M. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance[J]. *Science*, 1993, 259(591): 87-91.
- [24] KUO H K, YEN C J, CHANG C H, et al. Relation of C-reactive protein to stroke, cognitive disorders, and depression in the general population: systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2005, 4(6): 371-380.
- [25] CARD J W, ZELDIN D C. Hormonal influences on lung function and response to environmental agents: lessons from animal models of respiratory disease[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2009, 6(7): 588-595.
- [26] LIGEIRO D E, OLIVEIRA A P, OLIVEIRA-FILHO R M, DA SILVA Z L, et al. Regulation of allergic lung inflammation in rats: interaction between estradiol and corticosterone[J]. *Neuroimmunomodulation*, 2004, 11(1): 20-27.