

不同体脂水平人群镇痛药物使用与哮喘风险的关联：一项基于 NHANES 的横断面研究



张思思¹, 王武涛¹, 韩彬¹, 赵玲¹, 李争卫¹, 乔艳¹, 张磊²

1. 西安医学院第一附属医院麻醉科 (西安 710077)
2. 空军军医大学西京医院麻醉与围术期医学科 (西安 710032)

【摘要】目的 探讨不同体脂水平人群镇痛药物使用与哮喘发病风险的关联。方法 选择2011—2018年美国国家健康和营养调查数据库的数据, 利用Logistic回归评估处方类镇痛药的服用与哮喘发病风险的相关性, 亚组分析评估不同体脂水平人群镇痛药物使用与哮喘发病风险的关联。结果 共纳入1 984名研究对象, 其中哮喘患者244例(12.29%)。Logistic回归分析显示, 在调整混杂因素后, 镇痛药的使用显著增加哮喘发病风险 [OR=2.14, 95% CI (1.14, 4.00)], 在高脂肪含量、低瘦体重、高脂肪百分比的人群中二者的关联性仍有统计学意义。结论 本研究发现服用镇痛药物与哮喘风险增加具有关联性。此外, 高脂肪含量、低瘦体重以及高脂肪百分比的群体, 其哮喘风险更高。

【关键词】阿片类镇痛药; 非阿片类镇痛药; 哮喘; 体脂百分比; 关联; NHANES

【中图分类号】R971 **【文献标志码】**A

Analysis of the association between analgesic drug use and asthma in different body fat levels: a cross-sectional study based on NHANES

ZHANG Sisi¹, WANG Wutao¹, HAN Bin¹, ZHAO Ling¹, LI Zhengwei¹, QIAO Yan¹, ZHANG Lei²

1. Department of Anaesthesiology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710077, China

2. Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: ZHANG Lei, Email: 18509216253@163.com

【Abstract】Objective To investigate the impact of analgesic use on the risk of asthma development in different body fat levels. Methods Data from the National Health and Nutrition Examination Survey conducted between 2011 and 2018 were utilized. Logistic regression analysis was employed to assess the correlation between prescription analgesic use and asthma risk. Subgroup analyses were conducted to evaluate the influence of different body compositions on the association between analgesic use and asthma. Results A total of 1,984 participants were included, among which 244 (12.29%) had asthma. After adjusting for confounding factors, Logistic regression results showed that analgesic use was significantly associated with an increased risk of asthma [OR=2.14, 95% CI (1.14, 4.00)]. This association remained statistically significant in

subgroups with high fat mass, low lean body mass, and high fat percentage. **Conclusion** This study found that analgesic use was associated with an increased risk of asthma. Additionally, populations with high fat mass, low lean body mass, and high body fat percentage had significantly higher asthma risk.

【**Keywords**】Opioid analgesics; Non-opioid analgesics; Asthma; Percent fat; Association; NHANES

哮喘作为一种慢性呼吸系统疾病，在全球不同人群中的患病率估计为1%到18%之间，目前全球约有3亿人患有哮喘，且相关医疗系统的年度成本持续攀升^[1]。有研究指出，阿片类/非阿片类镇痛药的使用会诱发哮喘加重，阿片类药物可能通过对脑底呼吸中枢的活性抑制呼吸，导致呼吸频率和潮气量下降，从而导致哮喘加重^[2-5]，非阿片类药物可能通过抑制环氧化酶-1，导致前列腺素合成减少，进而促使白三烯生成增加，后者具有较强的支气管收缩和促炎作用，进而促使哮喘加重^[6]。此外，肥胖可加重气道炎症和高反应性，而脂肪组织分泌的炎性因子可能与镇痛药诱导的促炎效应叠加，影响药物与哮喘的关联^[7]。然而，不同体脂水平下的流行病学证据仍有限，且既往研究鲜有探讨镇痛药用药史及类型与哮喘发作状态的关联。因此，本研究利用美国国家健康和营养调查（NHANES）数据库2011—2018年的数据，探讨不同体脂水平人群镇痛药的使用与哮喘发病的关系，旨在为降低镇痛药临床应用中哮喘等呼吸不良事件的风险提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

NHANES是一个持续性开展的项目，自1999年以来每年对美国人群进行全面且具有代表性的调查。通过问卷调查、身体检查以及实验室检测，系统性地收集了包括人口统计学特征、个人病史以及处方药使用情况在内的详尽信息。处方药文件包含所有调查参与者及其处方药使用情况的数据。本研究选取NHANES 2011—2018年四个连续周期的数据进行分析。NHANES已获得美国国家卫生统计中心伦理审查委员会的批准，所有参与者均签署了知情同意书。纳入标准：①年龄≥20岁；排除标准：①自我报告患有肿瘤；②问卷中分类变量回答“不知道”或“拒绝回答”；③问卷中连续变量数据缺失；④过去一个月内使用过除镇痛药以外的任何其他处方药。

1.2 研究对象分组

根据研究对象的哮喘疾病状态，将研究对象分为哮喘组与非哮喘组。根据一个月内处方药使用情况，基于既往NHANES镇痛药研究对用药时长的分类标准^[8]，将用药天数分为两组：短期使用（<90 d）与长期使用（≥90 d）。所有记录药物名称均按NHANES标准转换为有效成分通用名，将服用含有Oxycodone、Butalbital、Fentanyl、Oxymorphone、Hydromorphone任一成分药物者分为阿片类镇痛药组；服用Tramadol者则归为非阿片类镇痛药组。根据脂肪含量、瘦体重、脂肪百分比中位数水平，将研究对象分组。在脂肪含量方面，身体总脂肪≤23 657.70 g为低脂肪组，>23 657.70 g为高脂肪组；在瘦体重方面，去脂体重≤54 461.40 g为低瘦体重组，>54 461.40 g为高瘦体重组；脂肪百分比方面，脂肪占体重百分比≤30.40%为低脂肪百分比组，>30.40%为高脂肪百分比组。

1.3 协变量

本研究中纳入的变量包括年龄、性别、种族、学历、婚姻情况、家庭收入、吸烟状态、饮酒状态、是否绝经、高血压史、糖尿病史、体重指数、腰围、甘油三酯、外周白细胞计数、血小板计数、中性粒细胞计数、高密度脂蛋白、总脂蛋白、低密度脂蛋白、收缩压、舒张压、空腹血糖。

1.4 统计学分析

采用SPSS 27.0和GraphPad Prism 8进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数和标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，组间比较采用 t 检验；计数资料采用例数和百分比 [n (%)] 表示，组间比较采用 χ^2 检验。采用Logistic回归分析处方类镇痛药的使用与哮喘发病风险的相关性，亚组分析评估不同体脂水平镇痛药物使用与哮喘发病风险的关联。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共纳入1 984例研究对象（表1），哮喘组244

例 (12.29%)，非哮喘组 1 740 例。两组研究对象在年龄、学历、吸烟史、婚姻史、总脂蛋白方面的差异存在统计学意义 ($P<0.05$)。

2.2 不同用药情况下哮喘患病率比较

70 例有镇痛药服用史的研究对象中，短期服用镇痛药的患者哮喘患病率低于长期服用者 (15.0% vs. 20.0%, $P>0.05$)；服用阿片类镇痛药的患者哮喘患病率高于服用非阿片类药物的患者 (28.1% vs. 10.5%, $P>0.05$)，见图 1。

2.3 不同哮喘疾病特征下镇痛药服用率比较

244 例哮喘病史的研究对象中，目前 145 例得到有效控制，4 例患者缺失相关数据，目前仍有 95 例哮喘无法得到有效控制，其中 36 例过去一年曾发生过哮喘，59 例过去一年未曾发生哮喘。目前仍有哮喘发作的研究对象镇痛药使用率显著高于哮喘未发作者 (9.5% vs. 2.1%, $P=0.023$)；过去一年发作哮喘的患者镇痛药使用率高于过去一年哮喘未发作者 (13.9% vs. 6.8%, $P=0.431$)，但差异并不具有统计学意义 (图 2)。

2.4 不同人群特征下镇痛药物使用与哮喘的关联性分析

Logistic 回归分析显示，调整混杂因素后，总体人群中服用镇痛药物与哮喘风险的显著增高相关 [OR=2.14, 95%CI (1.14, 4.00)]。在未调

整混杂参数的模型 1 中，女性、未绝经、高总脂肪、低瘦体重、高脂肪百分比人群中使用镇痛药物与哮喘风险的显著增高相关。在调整年龄、种族、受教育程度、收入、婚姻状况、吸烟、饮酒、糖尿病史、高血压史后的模型 2 中，仅女性 [OR=2.98, 95% CI (1.33, 6.66)]、未绝经女性 [OR=4.08, 95% CI (1.31, 12.77)] 服用镇痛药物与哮喘风险的显著增高相关。在调整年龄、性别、种族、受教育程度、收入、婚姻状况、吸烟、饮酒、糖尿病史、高血压史后的模型 2 中，高脂肪含量 [OR=2.57, 95%CI (1.21, 5.43)]、低瘦体重 [OR=3.75, 95%CI (1.58, 8.93)]、高脂肪百分比 [OR=2.77, 95%CI (1.32, 5.81)] 人群服用镇痛药物与哮喘风险显著增高相关 (表 2)。

2.5 不同人群特征下哮喘发病风险分析

相较于未服用镇痛药物且低脂肪含量组，服用镇痛药物且高脂肪含量组的哮喘风险显著升高 [OR=2.16, 95% CI (1.08, 4.33)]；相较于未服用镇痛药物且低瘦体重组，服用镇痛药物且低瘦体重组中哮喘的风险显著增加 [OR=2.66, 95% CI (1.22, 5.79)]；相较于未服用镇痛药物且低脂肪百分比组，服用镇痛药物且高脂肪百分比组中哮喘的风险显著增加 [OR=2.35, 95%CI (1.19, 4.61)] (表 3)。

表 1 哮喘组和非哮喘组的基线特征比较 [n (%)]

Table 1. Comparison of baseline characteristics between the asthma group and the non-asthma group [n (%)]

特征	总人群 (n=1 984)	非哮喘组 (n=1 740)	哮喘组 (n=244)	χ^2/t	P
年龄 (岁)				14.09	<0.001
20~40	1 274 (64.21)	1 091 (62.70)	183 (75.00)		
41~59	710 (35.79)	649 (37.30)	61 (25.00)		
性别				0.51	0.475
男	1 172 (59.07)	1 033 (59.37)	139 (56.97)		
女	812 (40.93)	707 (40.63)	105 (43.03)		
种族				0.30	0.584
黑人	373 (18.80)	324 (18.62)	49 (20.08)		
非黑人	1 611 (81.20)	1 416 (81.38)	195 (79.92)		
学历				12.37	0.002
高中及以下	823 (41.48)	741 (42.59)	82 (33.61)		
副学士学位	625 (31.50)	525 (30.17)	100 (40.98)		
大学毕业及以上	536 (27.02)	474 (27.24)	62 (25.41)		
收入				1.11	0.574
低收入	965 (48.64)	839 (48.22)	126 (51.64)		
中等收入	486 (24.50)	428 (24.60)	58 (23.77)		
高收入	533 (26.86)	473 (27.18)	60 (24.59)		

续表1

特征	总人群 (n=1 984)	非哮喘组 (n=1 740)	哮喘组 (n=244)	χ^2/t	P
婚姻				4.28	0.039
结婚或同居	1 154 (58.17)	1 027 (59.02)	127 (52.05)		
独居	830 (41.83)	713 (40.98)	117 (47.95)		
吸烟				6.59	0.010
否	1 127 (56.80)	1 007 (57.87)	120 (49.18)		
是	857 (43.20)	733 (42.13)	124 (50.82)		
饮酒				1.18	0.278
否	237 (11.95)	213 (12.24)	24 (9.84)		
是	1 747 (88.05)	1 527 (87.76)	220 (90.16)		
高血压病史				0.04	0.837
否	1 748 (88.10)	1 534 (88.16)	214 (87.70)		
是	236 (11.90)	206 (11.84)	30 (12.30)		
是否绝经 ^a				0.01	0.928
否	643 (79.38)	560 (79.43)	83 (79.05)		
是	167 (20.62)	145 (20.57)	22 (20.95)		
糖尿病史				0.25	0.616
否	1 943 (97.93)	1 703 (97.87)	240 (98.36)		
是	41 (2.07)	37 (2.13)	4 (1.64)		
BMI ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$) [*]	27.93 ± 6.30	27.84 ± 6.27	28.60 ± 6.48	-1.76	0.079
腰围 (cm) [*]	94.82 ± 15.43	94.62 ± 15.48	96.22 ± 15.01	-1.52	0.129
甘油三酯 (mmol/L) [*]	1.21 ± 0.76	1.22 ± 0.76	1.18 ± 0.73	0.84	0.404
外周白细胞计数 (1 000 cells/ μL) [*]	6.76 ± 2.00	6.73 ± 1.99	6.96 ± 2.05	-1.66	0.098
血小板计数 (1 000 cells/ μL) [*]	237.96 ± 57.30	237.61 ± 56.90	240.44 ± 60.15	-0.72	0.471
中性粒细胞计数 (1 000 cells/ μL) [*]	3.87 ± 1.57	3.85 ± 1.55	4.02 ± 1.69	-1.56	0.119
高密度脂蛋白 (mmol/L) [*]	1.36 ± 0.37	1.36 ± 0.37	1.32 ± 0.35	1.62	0.105
总脂蛋白 (mmol/L) [*]	4.85 ± 0.99	4.87 ± 0.98	4.70 ± 1.02	2.47	0.014
低密度脂蛋白 (mmol/L) [*]	2.93 ± 0.88	2.95 ± 0.87	2.84 ± 0.91	1.76	0.078
收缩压 (mmHg) [*]	118.18 ± 15.09	118.25 ± 15.24	117.65 ± 14.01	0.58	0.559
舒张压 (mmHg) [*]	70.58 ± 10.96	70.70 ± 10.92	69.71 ± 11.27	1.31	0.189
空腹血糖 (mmol/L) [*]	5.65 ± 1.45	5.66 ± 1.47	5.55 ± 1.31	1.10	0.271

注：^{*}符合正态分布的计量资料以均数和标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示。^a在812名女性中，810名提供了完整的月经情况问答记录，其余2名数据缺失。

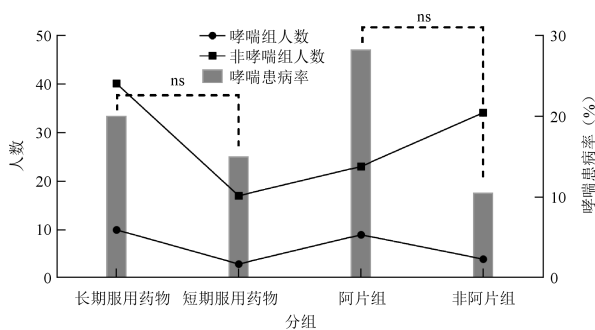


图1 不同用药情况下哮喘患病率比较

Figure 1. Comparison of asthma prevalence rates under different medication regimens

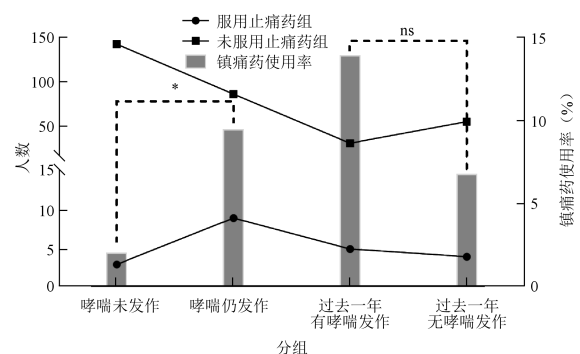


图2 不同哮喘疾病特征下镇痛药服用率比较

Figure 2. Comparison of analgesic medication usage rates under different asthma disease characteristics

表2 不同人群特征下镇痛药物使用与哮喘的关联性分析

Table 2. Analysis of the association between analgesic use and asthma in different population characteristics

指标	模型1		模型2	
	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
总体	2.02 (1.14, 3.58)	0.015	2.14 (1.14, 4.00)	0.017
性别				
男	0.90 (0.27, 3.01)	0.859	0.99 (0.28, 3.47) ^a	0.986
女	2.82 (1.43, 5.55)	0.003	2.98 (1.33, 6.66) ^a	0.008
是否绝经				
否	2.83 (1.07, 7.52)	0.037	4.08 (1.31, 12.77) ^a	0.016
是	2.08 (0.68, 6.31)	0.198	2.22 (0.41, 12.07) ^a	0.356
脂肪含量				
低	1.32 (0.38, 4.55)	0.661	1.15 (0.32, 4.15)	0.830
高	2.22 (1.15, 4.26)	0.017	2.57 (1.21, 5.43)	0.014
瘦体重				
低	3.27 (1.58, 6.77)	0.001	3.75 (1.58, 8.93)	0.003
高	1.09 (0.42, 2.86)	0.860	1.15 (0.41, 3.23)	0.784
脂肪百分比				
低	0.87 (0.20, 3.79)	0.850	0.80 (0.18, 3.65)	0.773
高	2.42 (1.28, 4.58)	0.007	2.77 (1.32, 5.81)	0.007

注：模型1为粗模型，未调整任何混杂因素；模型2为调整年龄、性别、种族、受教育程度、收入、婚姻状况、吸烟、饮酒、糖尿病史、高血压史的模型；模型2中^a为调整年龄、种族、受教育程度、收入、婚姻状况、吸烟、饮酒、糖尿病史、高血压史。

表3 不同特征下人群哮喘的发病风险分析

Table 3. Analysis of the risk of asthma in different characteristics of the population

分组	病例/对照	OR (95%CI)	P
脂肪含量			
未服药且低脂肪含量	110/864	Ref	
服药且低脂肪含量	2/17	0.92 (0.21, 4.05)	0.917
未服药且高脂肪含量	121/819	1.16 (0.88, 1.53)	0.289
服药且高脂肪含量	11/40	2.16 (1.08, 4.33)	0.030
瘦体重			
未服药且低瘦体重	103/852	Ref	
服药且低瘦体重	9/28	2.66 (1.22, 5.79)	0.014
未服药且高瘦体重	128/831	1.27 (0.97, 1.68)	0.086
服药且高瘦体重	4/29	1.14 (0.39, 3.31)	0.808
脂肪百分比			
未服药且低脂肪百分比	110/860	Ref	
服药且低脂肪百分比	1/17	0.46 (0.06, 3.49)	0.452
未服药且高脂肪百分比	121/823	1.15 (0.87, 1.51)	0.321
服药且高脂肪百分比	12/40	2.35 (1.19, 4.61)	0.013

3 讨论

本研究发现，在调整混杂因素后，镇痛药的使用与哮喘风险显著相关，与未服用镇痛药的人群相比，服用镇痛药者患哮喘的风险增加了114%；与短期接受镇痛药物治疗或服用非阿片类药物的患者相比，长期接受镇痛治疗或采用阿片类药物治疗的患者哮喘患病率呈升高趋势。在高脂肪含量、低瘦体重、高脂肪百分比的人群中，服用镇痛药与哮喘风险之间存在显著正相关。

在本研究中，镇痛药的服用与哮喘风险之间呈显著正相关。Mehta等^[9]研究也表明即使在调整了高吸烟率和吸烟强度等混杂因素后，服用阿片类药物的患者与从未服用过的患者相比，慢性阻塞性肺疾病和哮喘的患病率明显更高。此外，一项为期7年的调查研究显示，与未滥用阿片类药物的哮喘患者相比，滥用者猝死率相对较高^[10]。

药典及多款阿片类药物的FDA处方信息中已明确指出，急性或重度支气管哮喘患者应禁用或

在缺乏复苏设备的条件下慎用阿片类药物。尽管存在上述禁忌警示，真实的临床实践中，因疼痛管理需要，哮喘患者仍可能暴露于阿片类药物。本研究中服用阿片类镇痛药的患者中，哮喘患者的比例高于服用非阿片类镇痛药的患者，与既往相关研究结果一致^[9, 11]。哮喘本质上是一种慢性且高度敏感的气道炎症，其特征为反复发作，即便是临床上较轻微的气道刺激也可能诱发气道痉挛，导致呼气性呼吸障碍^[12-13]。而阿片类药物，作为一类作用于中枢的镇痛药物，具有诱导组胺释放和直接刺激气管黏膜的副作用，同时还可能抑制神经呼吸驱动、增加气道阻力，进而诱发或加剧哮喘症状^[14-15]。Tramadol作为一种中枢性镇痛药，可通过抑制去甲肾上腺素和5-羟色胺的再摄取，进而对气道平滑肌的张力调节产生一定干预作用。此外，它还可能促进多种炎症介质的释放，从而参与气道炎症反应及支气管痉挛的发生与发展过程^[16-18]。鉴于此，药典中明确建议，对于有呼吸系统疾病，特别是哮喘病史的患者，应禁用或禁用此类药物。然而，上述药典警示主要基于药理机制与个案报告。本研究也发现，尽管服用阿片类镇痛药的哮喘患者患病率高于非阿片类药物组，但该差异未达到统计学显著性。因此，尚需基于大规模人群数据，验证非阿片类镇痛药是否可作为伴有哮喘病史的疼痛患者的有效镇痛方案。

本研究进一步发现，在高脂肪含量、低瘦体重、高脂肪百分比的人群中，服用镇痛药与哮喘风险之间存在显著的正相关。肥胖是一个重大的公共健康问题，并会增加患哮喘的风险^[19-21]。一项基于全球疾病负担研究和NHANES的分析发现，肥胖已成为全球哮喘疾病负担的首要危险因素，肥胖者患哮喘的风险显著增加41%^[22]。肥胖及其相关的病理生理改变（如慢性炎症、氧化应激、代谢失调）已被证实与哮喘风险增加有关，机制可能为肥胖状态下，脂肪组织分泌的瘦素、IL-6等促炎因子可诱发全身性低度慢性炎症，进而加剧气道高反应性、促进气道重塑，从而增加哮喘发病与恶化风险^[23]。肥胖成人更倾向于摄入高脂肪饮食，高脂餐可增加痰液中的中性粒细胞数量，并上调气道细胞中TLR4的表达，TLR4的表达与哮喘诊断和严重程度相关^[24-25]。此外，肥胖个体全身性及脂肪组织特异性的氧化应激会增

加，但抑制氧化应激将有助于减轻气道重塑，提高治疗效果，并改善支气管哮喘患者的预后^[26-27]，由此可见，高脂肪比例可能加剧这种氧化应激状态，为镇痛药或其他环境因素诱发哮喘创造了不利的微环境。肥胖常常伴随着代谢异常，如胰岛素抵抗等病理改变，体外研究和动物研究表明，胰岛素水平升高与支气管平滑肌增殖增加和气道高反应性增强有关^[28]。本研究在女性及未绝经女性中观察到镇痛药与哮喘的关联，提示性别及绝经状态可能通过多重途径修饰二者关系。生物学层面，雌激素可增强2型炎症反应、上调IL-4和IL-13表达，增加气道高反应性^[29]；雌激素代谢产物16 α -羟雌二醇可显著增加气道阻力，且在雌性小鼠中效应更强^[30]。药物代谢方面，性别差异导致药物清除率显著不同，并且女性疼痛感知阈值更低、镇痛药使用率更高^[31-32]。上述因素共同作用，最终呈现性别特异的关联特征。在解释本研究结果时需注意，虽然观察到在某些特定亚组中两者呈显著的正相关，但小样本量可能增加结果的变异性，影响效应估计的精确度，并存在假阳性或高估关联强度的风险。

本研究仍存在一定的局限性。第一，研究结论的代表性不足，NHANES数据源自美国人群，其哮喘患病率、镇痛药使用模式、肥胖标准及遗传背景等与我国人群存在显著差异。第二，受限于NHANES数据本身限制，哮喘状态仅根据自我报告判定，缺乏肺功能测试数据等客观指标（仅部分周期有），存在误分类偏倚可能。此外，镇痛药使用者可能因疼痛等共病问题更频繁地就医，从而增加了被诊断为哮喘的机会，这可能导致镇痛药与哮喘的关联被高估。第三，镇痛药暴露组样本量较小，限制了亚组分析的统计效能。此外将阿片类与非阿片类合并分析，可能掩盖了药物的异质性效应。第四，NHANES数据库仅记录用药天数，未收录处方药物的具体剂量与用药频率信息，导致无法评估镇痛药物服用剂量和频率对哮喘的影响。第五，本研究关注的结局变量哮喘发病成因较多，部分哮喘患者可能是因为基础疾病或药物成瘾症状而产生的伴随症状。第六，本研究为横断面设计，无法进行因果推断，无法确定镇痛药使用与哮喘发病之间的时间先后关系及因果关系。

综上所述,服用镇痛药物与哮喘风险增加具有关联性,此外高脂肪含量、低瘦体重以及高脂肪百分比的群体,其哮喘风险显著更高。基于上述研究结果,未来需要在我国人群中开展大规模流行病学调查,以验证镇痛药使用、体脂成分与哮喘风险之间的关联,为我国的哮喘防治提供本土化的科学依据。同时提高患者对镇痛药可能诱发哮喘的认识,教育患者在医生指导下使用药物,并告知医生自己的过敏史和哮喘病史。本研究进一步深化了镇痛药与哮喘风险关系的认识,为哮喘防治提供了新的思路;同时本研究为未来的研究提供了重要的基础和方向,推动了镇痛药安全性评价和哮喘发病机制研究的发展。

利益冲突声明:作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 Chen FJ, Du LJ, Zeng Z, et al. PTPRH alleviates airway obstruction and th2 inflammation in asthma as a protective factor[J]. *J Asthma Allergy*, 2022, 15: 133-144. DOI: 10.2147/jaa.S340059.
- 2 Nair AA, Farber HJ, Chen H. Risk of asthma exacerbation associated with opioid and nonopioid analgesic use in children with current asthma[J]. *J Manag Care Spec Pharm*, 2022, 28(3): 325-335. DOI: 10.18553/jmcp.2022.28.3.325.
- 3 许欣, 蓝薇. 阿片类药物在呼吸疾病中的应用现状[J]. *医学综述*, 2018, 24(1): 132-137. [Xu X, Lan W. Application of opioids in the respiratory diseases[J]. *Medical Recapitulate*, 2018, 24(1): 132-137.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2018.01.026.
- 4 Parmar MS. Exacerbation of asthma secondary to fentanyl transdermal patch[J]. *BMJ Case Rep*, 2009, 2009: ber10.2008.1062. DOI: 10.1136/ber.10.2008.1062.
- 5 陈燕, 李冰, 刘霞, 等. 基于FAERS数据库对未成年人群哮喘不良事件药物警戒信号的挖掘[J]. *药物流行病学杂志*, 2024, 33(1): 28-36. [Chen Y, Li B, Liu X, et al. Mining pharmacovigilance signals for asthma adverse events in underage population based on the FAERS database[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2024, 33(1): 28-36.] DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202305076.
- 6 Ley-Tomas JJ, Xicotencatl-Tellez AM, Garcia-Cruz ML, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug-exacerbated respiratory disease: molecular mechanism, management and treatment[J]. *Front Allergy*, 2024, 5: 1462985. DOI: 10.3389/falgy.2024.1462985.
- 7 Pathak MP, Patowary P, Chattopadhyay P, et al. Obesity-associated airway hyperresponsiveness: mechanisms underlying inflammatory markers and possible pharmacological interventions[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2024, 24(9): 1053-1068. DOI: 10.2174/0118715303256440231028072049.
- 8 Stokes A, Berry KM, Hempstead K, et al. Trends in prescription analgesic use among adults with musculoskeletal conditions in the United States, 1999-2016[J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2(12): e1917228. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.17228.
- 9 Mehta S, Parmar N, Kelleher M, et al. COPD and asthma in patients with opioid dependency: a cross-sectional study in primary care[J]. *NPJ Prim Care Respir Med*, 2020, 30(1): 4. DOI: 10.1038/s41533-019-0161-7.
- 10 Hlavaty L, Hansma P, Sung L. Contribution of opiates in sudden asthma deaths[J]. *Am J Forensic Med Pathol*, 2015, 36(1): 49-52. DOI: 10.1097/paf.0000000000000138.
- 11 Hulin J, Brodie A, Stevens J, et al. Prevalence of respiratory conditions among people who use illicit opioids: a systematic review[J]. *Addiction*, 2020, 115(5): 832-849. DOI: 10.1111/add.14870.
- 12 赵宇, 邹文静, 符州. 气道上皮细胞及相关细胞因子在哮喘中作用研究进展[J]. *临床儿科杂志*, 2025, 43(8): 635-642. [Zhao Y, Zou WJ, Fu Z. Research progress on the role of airway epithelial cells and related cytokines in asthma[J]. *Journal of Clinical Pediatrics*, 2025, 43(8): 635-642.] DOI: 10.12372/jcp.2025.24e1083.
- 13 娄南南, 郭晶, 马香, 等. 不同给药方案对治疗儿童咳嗽变异性哮喘的临床效果分析[J]. *数理医药学杂志*, 2024, 37(6): 418-424. [Lou NN, Guo J, Ma X, et al. Clinical effect analysis of medication regimens on the treatment of cough variant asthma in children[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2024, 37(6): 418-424.] DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202403150.
- 14 Pandey V, Yadav V, Srivastava A, et al. Blocking μ -opioid receptor by naltrexone exaggerates oxidative stress and airway inflammation via the MAP kinase pathway in a murine model of asthma[J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 212: 94-116. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.12.023.
- 15 Birring SS, Dicipinigaitis PV, Maher TM, et al. Kappa and Mu opioid receptors in chronic cough: current evidence and future treatment[J]. *Lung*, 2025, 203(1): 62. DOI: 10.1007/s00408-025-00812-8.
- 16 汪群, 章庆, 黄薇. 双氯芬酸钠联合曲马多用于门诊绝经期妇女宫内节育器取出术超前镇痛的回顾性研究[J]. *药物流行病学杂志*, 2025, 34(2): 151-156. [Wang Q, Zhang Q, Huang W. Retrospective study of diclofenac sodium in combination with tramadol for preemptive analgesia in outpatient menopausal women undergoing IUD removal[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2025, 34(2): 151-156.] DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202410110.
- 17 Zhu X, Liu Z, Qu H, et al. The effect and mechanism of electroacupuncture at LI11 and ST37 on constipation in a rat model[J]. *Acupunct Med*, 2016, 34(3): 194-200. DOI: 10.1136/acupmed-2015-010897.
- 18 Arbat-Plana A, Puigdomenech M, Navarro X, et al. Role of noradrenergic inputs from locus coeruleus on changes induced on axotomized motoneurons by physical exercise[J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 65. DOI: 10.3389/fncel.2019.00065.

- 19 Riemann S, Matthys I, Maes T, et al. Obesity and asthma: obesity causes and aggravates asthma across the entire type-2 inflammation spectrum[J]. *Eur Respir J*, 2026; 67(6): 2502687. DOI: [10.1183/13993003.02687-2025](https://doi.org/10.1183/13993003.02687-2025).
- 20 Wang M, Zheng S, Qu J, et al. The relationship between relative fat mass and asthma exacerbation: a cross-sectional study[J]. *J Asthma*, 2026, 63(4): 439-448. DOI: [10.1080/02770903.2025.2603320](https://doi.org/10.1080/02770903.2025.2603320).
- 21 Abu Zahra M, Pessin J, Rastogi D. A clinician's guide to effects of obesity on childhood asthma and into adulthood[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2024, 18(10): 759-775. DOI: [10.1080/17476348.2024.2403500](https://doi.org/10.1080/17476348.2024.2403500).
- 22 Zheng W, Fan X, Guan J, et al. Obesity as the predominant contributor to asthma burden: insights from GBD and NHANES analyses[J]. *BMC Public Health*, 2025, 25(1): 3155. DOI: [10.1186/s12889-025-24397-2](https://doi.org/10.1186/s12889-025-24397-2).
- 23 Cunha P, Paciência I, Cavaleiro Rufo J, et al. Dietary acid load: a novel nutritional target in overweight/obese children with asthma?[J]. *Nutrients*, 2019, 11(9): 2255. DOI: [10.3390/nu11092255](https://doi.org/10.3390/nu11092255).
- 24 Whitehead GS, Hussain S, Fannin R, et al. TLR5 activation exacerbates airway inflammation in asthma[J]. *Lung*, 2020, 198(2): 289-298. DOI: [10.1007/s00408-020-00337-2](https://doi.org/10.1007/s00408-020-00337-2).
- 25 Wood LG, Garg ML, Gibson PG. A high-fat challenge increases airway inflammation and impairs bronchodilator recovery in asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(5): 1133-1140. DOI: [10.1016/j.jaci.2011.01.036](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.01.036).
- 26 Huang YF, Ou GC, Ma SH, et al. Effect of icariin on the H(2)O(2)-induced proliferation of mouse airway smooth muscle cells through miR-138-5p regulating SIRT1/AMPK/PGC-1 α axis[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2023, 37: 3946320231151515. DOI: [10.1177/03946320231151515](https://doi.org/10.1177/03946320231151515).
- 27 Sugandhi VV, Pangei R, Vora LK, et al. Pharmacokinetics of vitamin dosage forms: a complete overview[J]. *Food Sci Nutr*, 2024, 12(1): 48-83. DOI: [10.1002/fsn3.3787](https://doi.org/10.1002/fsn3.3787).
- 28 Uppal P, Mohammed SA, Rajashekar S, et al. Type 2 diabetes mellitus and asthma: pathomechanisms of their association and clinical implications[J]. *Cureus*, 2023, 15(3): e36047. DOI: [10.7759/cureus.36047](https://doi.org/10.7759/cureus.36047).
- 29 Borrelli R, Brussino L, Lo Sardo L, et al. Sex-based differences in asthma: pathophysiology, hormonal influence, and genetic mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(11): 5288. DOI: [10.3390/ijms26115288](https://doi.org/10.3390/ijms26115288).
- 30 Kumar A, Reza MI, Ambhore N, et al. Estrogen metabolites modulate airway hyperreactivity in a murine model of asthma[J]. *Physiology*, 2024, 39(S1): 2184. DOI: [10.1152/physiol.2024.39.S1.2184](https://doi.org/10.1152/physiol.2024.39.S1.2184).
- 31 Sanders AE, Weatherspoon ED, Ehrmann BM, et al. Circulating Omega-6 and Omega-3 polyunsaturated fatty acids in painful temporomandibular disorder and low back pain[J]. *J Pain*, 2022, 23(10): 1724-1736. DOI: [10.1016/j.jpain.2022.05.008](https://doi.org/10.1016/j.jpain.2022.05.008).
- 32 Park HJ. Considerations for chronic pain management based on sex differences: a narrative review[J]. *J Oral Med Pain*, 2024, 49(4): 83-90. DOI: [10.14476/jomp.2024.49.4.83](https://doi.org/10.14476/jomp.2024.49.4.83).

收稿日期: 2025 年 11 月 09 日 修回日期: 2026 年 02 月 28 日

本文编辑: 桂裕亮 李绪辉