·临床研究·

胃食管反流对老年男性慢性阻塞性肺部疾病患者肺功能的影响

林云娟[1],王德龙[2],张丽娟[1],吴 涛[1],李洪霞[2*],王刚石[1*]
(解放军总医院南楼临床部:[1]消化内科,[2]呼吸内科,北京 100853)

【摘 要】 **目的** 探讨合并胃食管反流病(GERD)对老年男性慢性阻塞性肺部疾病(COPD)患者肺功能的影响。**方法** 回顾性分析2002年2月至2016年1月在解放军总医院南楼临床部住院且具有完整肺功能和相关临床资料的COPD男性患者(≥65岁)158例。依据是否合并GERD分为两组:GERD组($n=41$)和非GERD组($n=117$)。比较两组患者的肺功能差异。**结果** GERD组患者中COPD的严重程度显著高于非GERD组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。与非GERD组相比,GERD组患者的用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积(FEV_1)、最大呼气峰流速(PEF)、最大呼气中期流速($FEF_{25\%-75\%}$)、25%肺活量位用力呼气流速($FEF_{25\%}$)、50%肺活量位用力呼气流速($FEF_{50\%}$)和75%肺活量位用力呼气流速($FEF_{75\%}$)均显著降低($P<0.05$)。**结论** 合并GERD能够影响老年男性COPD患者的肺功能和疾病严重程度。

【关键词】 胃食管反流;肺疾病,慢性阻塞性;肺功能检查;老年人
【中图分类号】 R573; R592; R563.9 【文献标识码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.02.029

Effect of gastroesophageal reflux on pulmonary function in elderly male patients with chronic obstructive pulmonary disease

LIN Yun-Juan[1], WANG De-Long[2], ZHANG Li-Juan[1], WU Tao[1], LI Hong-Xia[2*], WANG Gang-Shi[1*]
([1]Department of Geriatric Gastroenterology, [2]Department of Geriatric Respiratory Diseases, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【**Abstract**】 **Objective** To determine the effect of gastroesophageal reflux disease (GERD) on pulmonary function in the elderly male patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** A retrospective study was carried out on 158 elderly male COPD patients (≥65 years old) with whole results of pulmonary function test and clinical data who admitted in Geriatric Department of our hospital from February 2002 to January 2016. According to complicated with GERD or not, they were divided into GERD group ($n=41$) and non-GERD group ($n=117$). The pulmonary functions were compared between the 2 groups. **Results** The severity of COPD was significantly severer in the GERD group than the non-GERD group ($P<0.05$). Compared with the non-GERD group, the forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in 1 second (FEV_1), peak expiratory flow (PEF), the forced mid-expiratory flow ($FEF_{25\%-75\%}$), forced expiratory flow after 25% of FVC has been exhaled ($FEF_{25\%}$), forced expiratory flow rate at 50% vital capacity ($FEF_{50\%}$) and forced expiratory flow after 75% of FVC has been exhaled ($FEF_{75\%}$) were significantly lower in the GERD group ($P<0.05$). **Conclusion** Complication of GERD affects the pulmonary function and severity in the COPD patients.

【**Key words**】 gastroesophageal reflux; pulmonary disease, chronic obstructive; respiratory function test; aged
This work was supported by the Project of Military Healthcare (13BJZ46).
Corresponding author: *WANG Gang-Shi*, *E-mail*: *wanggangshi@hotmail.com*; *LI Hong-Xia*, *E-mail*: *lhxsls@sina.com*

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)的发病率随着年龄增长而增加。一项纳入1859人的问卷调查显示:老年人(≥65岁)的GERD发病率显著高于非老年人(17.5% *vs* 10.8%, $P<0.05$)[1]。患有食管裂孔疝(hiatal hernia, HH)和/或反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)的患者常有胃食管反流的症状。虽然烧心、反流等是GERD的典型症状,但老年人临床表现却常不典型。近年来,GERD的食管外表现越来越受到重视,文献报道GERD与很多呼吸道疾病有关,包括哮喘、慢性咳嗽、特发性肺纤维化、慢性阻塞性肺部疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)等[2]。

收稿日期:2016-09-28;**修回日期**:2016-10-25
基金项目:军队保健课题(13BJZ46)
通信作者:王刚石,E-mail:wanggangshi@hotmail.com;李洪霞,E-mail:lhxsls@sina.com

COPD 是一种以持续气流受限为特征的可以预防和治疗的疾病,在男性和 >75 岁者中发病率最高[3]。现有研究显示,COPD 患者的 GERD 发病率高于普通人群。目前,GERD 与 COPD 之间的相互作用和影响、以及潜在的作用机制等均不十分明确,更缺乏关于老年人、尤其是高龄老人的相关资料。本研究通过临床数据的采集与分析,探讨了合并 GERD(RE 和/或 HH)是否对老年男性 COPD 患者的肺功能有影响,以期为合理管理老年共病提供基础数据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2002 年 2 月至 2016 年 1 月在解放军总医院南楼临床部住院且具有完整肺功能和相关临床资料的 COPD 患者(>65 岁)158 例,均为男性。依据是否合并 GERD 分为两组:GERD 组(n=41)和非 GERD 组(n=117)。

COPD 的诊断标准依据 2013 年修订版 COPD 诊治指南[4]:肺功能检测第 1 秒用力呼气容积(forced expiratory volume in 1 second, FEV_1)/用力肺活量(forced vital capacity, FVC)< 70% 诊断为 COPD。根据 COPD 全球防治倡议(global initiative for chronic obstructive lung disease, GOLD)进行 COPD 分级:FEV_1 ≥80% 预估值为 GOLD1 级(轻度);50% 预估值≤ FEV_1 <80% 预估值为 GOLD2 级(中度);30% 预估值≤ FEV_1 < 50% 预估值为 GOLD3 级(重度);FEV_1 <30% 预估值为 GOLD4 级(极重度)。GERD 的诊断依据 2014 年中国 GERD 专家共识意见[5]。HH 的诊断结合临床表现、X 线和/或内镜检查。

1.2 方法

比较两组患者的肺功能和病情严重程度。肺功能检测指标包括:FVC、FEV_1、1 s 率(FEV_1/FVC)、最大呼气峰流速(peak expiratory flow, PEF)、最大呼气中期流速(forced mid-expiratory flow, $FEF_{25\%-75\%}$)、25% 肺活量位用力呼气流速(forced expiratory flow after 25% of FVC has been exhaled, $FEF_{25\%}$)、50% 肺活量位用力呼气流速(forced expiratory flow after 50% of FVC has been exhaled, $FEF_{50\%}$)和 75% 肺活量位用力呼气流速(forced expiratory flow after 75% of FVC has been exhaled, $FEF_{75\%}$),均在吸入支气管舒张剂后进行测量。肺功能检测采用美国 Sensor Medics Vmax Encore22 肺功能检查仪,由专人操作,每名受试者在检查前安静休息 15 min,每项指标重复测量 2 ~ 3 次,取最佳值。

1.3 统计学处理

使用软件 SPSS17.0 对数据进行统计分析,计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间差异比较采用 t 检验;无序分类资料采用多样本率比较的 χ^2 检验,有序定性资料采用秩和检验。所有的假设检验均为双侧检验,P <0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基线资料

GERD 组患者中有 37 例(90.2%)同时合并 HH。GERD 组年龄 69 ~ 94(84.6 ± 4.9)岁,体质量指数(body mass index, BMI)为 18.2 ~ 31.2(24.6 ± 4.9)kg/m^2,有吸烟史者 21 例(51.2%);非 GERD 组年龄 65 ~ 97(82.6 ± 7.3)岁,BMI 为 15.6 ~ 36.3(24.3 ± 3.2)kg/m^2,有吸烟史者 61 例(53.8%)。两组患者基线资料间的差异无统计学意义(P >0.05)。

2.2 两组患者肺功能严重程度比较

GERD 组患者中 COPD 的严重程度显著高于非 GERD 组,差异具有统计学意义(P <0.05;表 1)。

2.3 两组患者肺功能参数比较

与非 GERD 组相比,GERD 组患者的 FVC、FEV_1、PEF、$FEF_{25\%-75\%}$、$FEF_{25\%}$、$FEF_{50\%}$ 和 $FEF_{75\%}$ 均显著降低,差异具有统计学意义(P <0.05;表 2)。

3 讨 论

老年患者多病共存现象普遍,GERD 和 COPD 发病率均随增龄而升高,两者间的相互影响日益受到重视。一项长达 5 年的队列研究结果显示,

表 1 两组患者肺功能严重程度比较

Table 1 Comparison of severity of COPD between two groups [n(%)]

Group	n	GOLD1	GOLD2	GOLD3 and 4
GERD group	41	1(2.4)*	31(75.6)*	9(22.0)*
Non-GERD group	117	37(31.6)	66(56.4)	14(12.0)

COPD: chronic obstructive pulmonary disease; GOLD: global initiative for chronic obstructive lung disease; GERD: gastroesophageal reflux disease. Compared with non-GERD group, * P <0.05

表 2 两组患者肺功能参数比较

Table 2 Comparison of pulmonary function indices between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Index	GERD group (n = 41)	Non-GERD group (n = 117)	P value
FVC(L)	2.23 ± 0.61	2.63 ± 0.57	< 0.001
FEV_1(L)	1.23 ± 0.37	1.48 ± 0.43	0.001
FEV_1/FVC(%)	55.22 ± 9.69	56.04 ± 9.86	0.645
PEF(L/s)	3.31 ± 1.10	4.20 ± 1.48	0.001
$FEF_{25\%-75\%}$(L/s)	0.51 ± 0.22	0.65 ± 0.34	0.005
$FEF_{25\%}$(L/s)	1.84 ± 0.94	2.42 ± 1.46	0.020
$FEF_{50\%}$(L/s)	0.70 ± 0.32	0.87 ± 0.46	0.007
$FEF_{75\%}$(L/s)	0.18 ± 0.08	0.25 ± 0.21	0.006

FVC: forced vital capacity; FEV_1: forced expiratory volume in 1 second; PEF: peak expiratory flow; $FEF_{25\%-75\%}$: forced mid-expiratory flow; $FEF_{25\%}$: forced expiratory flow after 25% of FVC has been exhaled; $FEF_{50\%}$: forced expiratory flow after 50% of FVC has been exhaled; $FEF_{75\%}$: forced expiratory flow after 75% of FVC has been exhaled

GERD 患者(无 COPD 史)发生 COPD 的相对危险度(relative risk, RR)为 1.17(95% CI: 0.91 ~ 1.49),COPD 患者(无 GERD 史)发生 GERD 的 RR 为 1.49(95% CI: 1.19 ~ 1.78)[6]。近期一项为期 2 年的大型前瞻性研究分析了 COPD 急性发作的影响因素,结果显示经常出现 COPD 急性发作的患者其反流和(或)烧心的发生率高于不常出现 COPD 急性发作的患者(33% *vs* 23%)[7]。GERD 能增加 COPD 急性发作的风险[8]。

目前,通过肺功能测定判断 COPD 严重程度与 GERD 关系的研究结论尚存在争议。一些基于动态和静态的非容量测定或者肺阻抗的肺功能检测未发现 GERD 能够显著影响肺功能。而另一些研究则发现有 GERD 症状的 COPD 患者的肺功能更差。本研究发现合并 GERD 的老年男性 COPD 患者肺功能较非 GERD 组明显降低。目前认为,GERD 对 COPD 的影响可能与以下因素有关。(1)反射机制:食管与气道在胚胎发育时均起源于前肠,迷走神经分布使得食管与气道之间出现"串扰",远端食管内的酸性物质可以刺激气道,引起炎性反应,释放收缩支气管的物质。(2)反流机制:当出现误吸或者微误吸时,反流的胃内容物进入近端食管、下咽部,直接触发喉或气管反应,出现咳嗽、气喘或呼吸困难。(3)微误吸:GERD 可以导致更多的无影像学证据的微误吸,致使患者生活质量明显下降[9]。(4)药物作用:质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)等抗反流药物促进消化道甚至呼吸道细菌的生长,使肺炎发生率升高,进而加重 COPD 病情。(5)影响呼吸:远端食管夜间出现反流事件与氧饱和度降低存在一定关联,说明 GERD 可能影响了一些患者的夜间呼吸状态,使疾病程度逐渐加重。

慢性隐性误吸是老年病房的常见问题[10],随着年龄增大,患者发生吸入性肺炎的可能性增大。有文献报道 96% 的慢性隐性误吸患者合并 GERD,40% 有食管功能异常,40% 合并口咽/喉部功能异常,32% 有 HH[11]。几乎一半的 GERD 患者都有食管反流症状,比如:慢性咳嗽、咽喉部烧灼感、声嘶、喉炎等,食管 - 喉反流是其形成的重要机制,这些患者具有很高的误吸风险,因此,对具有食管反流症状的患者进行抗反流治疗,将有助于改善咽喉部症状,避免误吸 - 微误吸,从而降低呼吸道疾病的发生。文献报道兰索拉唑可以显著降低 COPD 急性发作的频次[12]。虽然如此,也有研究发现,应用了 PPIs 的肺部囊性纤维化患者的胃液可以刺激支气管上皮细胞产生更高水平的白细胞介素 - 8(Interleukin-8, IL-8)[13],因此,虽然应用 PPIs 减轻了反流物的酸浓度,但却也可能对气道产生更严重的损伤。

文献报道老年 COPD 患者 GERD 的患病率不尽相同[14-17],如韩国 28%,日本 27%,美国 37%,伊朗 53%,主要原因之一在于检查手段和问卷调查表设计存在明显异质性。本研究中纳入的老年男性 COPD 患者,其 GERD 患病率为 25.9%,高于普通人群,与以往研究报道结果一致。COPD 患者中约有 20% ~ 74% 为无症状反流,因此采用客观的检查方法将有助于提高 GERD 的检出率,但在老年人群中需要权衡侵入性检查的利弊。

本研究的纳入对象均为≥65 岁的男性,与以往研究相比,组间基本条件均一,排除或减少了性别、年龄、BMI 值和吸烟史等混杂因素对结果的干扰,但也存在一些局限性,如:回顾性分析使样本的随机性和代表性受限;纳入样本时没有调查患者的抗反流药物使用情况,对结果造成了一定的干扰;组间差异的比较指标较为单一。同时,我们也应该认识到,仅从一个角度去评估疾病严重程度是不够的,还不足以准确反映 GERD 和 COPD 间的关系,对肺功能进行系列的动态观察、对反流事件及其严重度和药物治疗间的关系等方面进行综合研究将有助于加深我们的认知。总之,本研究初步探讨了合并 GERD 对老年男性 COPD 患者肺功能的影响,老年男性是 GERD 和 COPD 共病的主体人群,探讨和阐明两者间的关系将为老年患者合理、安全、有效地进行治疗提供新的思路。

【参考文献】

[1] Okimoto E, Ishimura N, Morito Y, *et al*. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in children, adults, and elderly in the same community[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30(7): 1140-1146. DOI:10.1111/jgh.12899.

[2] Houghton LA, Lee AS, Badri H, *et al*. Respiratory disease and the oesophagus: reflux, reflexes and microaspiration[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2016, 13(8): 445-460. DOI:10.1038/nrgastro.2016.91.

[3] Rycroft CE, Heyes A, Lanza L, *et al*. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2012, 7:457-494. DOI:10.2147/COPD.S32330.

[4] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4): 255-264. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2013.04.007.

Chronic Obstructive Pulmonary Disease Committee, Respiratory Society, Chinese Medical Association. The guideline for diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease (2013 Revised Edition)[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2013, 36(4): 225-264. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2013.04.007.

[5] 中华医学会消化病学分会. 2014年中国胃食管反流病专家共识意见[J]. 中华消化杂志, 2014, 34(10): 649-661. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2014.10.001.

Digestive Disease Society, Chinese Medical Association. 2014 Chinese expert consensus opinion of gastroesophageal reflux disease[J]. Chin J Dig, 2014, 34(10): 649-661. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2014.10.001.

[6] García Rodríguez LA, Ruigómez A, Martín-Merino E, *et al*. Relationship between gastroesophageal reflux disease and COPD in UK primary care[J]. Chest, 2008, 134(6): 1223-1230. DOI: 10.1378/chest.08-0902.

[7] Donaldson GC, Müllerova H, Locantore N, *et al*. Factors associated with change in exacerbation frequency in COPD[J]. Respir Res, 2013, 14: 79. DOI: 10.1186/1465-9921-14-79.

[8] Lee AL, Goldstein RS. Gastroesophageal reflux disease in COPD: links and risks[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2015, 10: 1935-1949. DOI: 10.2147/COPD.S77562.

[9] Martinez CH, Okajima Y, Murray S, *et al*. Impact of self-reported gastroesophageal reflux disease in subjects from COPD gene cohort[J]. Respir Res, 2014, 15: 62. DOI: 10.1186/1465-9921-15-62.

[10] 刘媛媛, 何晓乐, 李晓玲, 等. 老年人误吸的危险因素及临床诊治进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2014, 13(8): 633-636. DOI: 10.3724/SP.J.1264.2014.000146.

Liu YY, He XL, Li XL, *et al*. Risk factors and clinical diagnosis and treatment for aspiration in the elderly[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2014, 13(8): 633-636. DOI: 10.3724/SP.J.1264.2014.000146.

[11] Cardasis JJ, MacMahon H, Husain AN. The spectrum of lung disease due to chronic occult aspiration[J]. Ann Am Thorac Soc, 2014, 11(6): 865-873. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201310-360OC.

[12] Xiong W, Zhang QS, Zhao W, *et al*. A 12-month follow-up study on the preventive effect of oral lansoprazole on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Int J Exp Pathol, 2016, 97(2): 107-113. DOI: 10.1111/iep.12173.

[13] Pauwels A, Verleden S, Farre R, *et al*. The effect of gastric juice on interleukin-8 production by cystic fibrosis primary bronchial epithelial cells[J]. J Cyst Fibros, 2013, 12(6): 700-705. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.03.006.

[14] Kim J, Lee JH, Kim Y, *et al*. Association between chronic obstructive pulmonary disease and gastroesophageal reflux disease: a national cross-sectional cohort study[J]. BMC Pulm Med, 2013, 13: 51. DOI:10.1186/1471-2466-13-51.

[15] Takada K, Matsumoto S, Kojima E, *et al*. Prospective evaluation of the relationship between acute exacerbations of COPD and gastroesophageal reflux disease diagnosed by questionnaire[J]. Respir Med, 2011, 105(10): 1531-1536. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.03.009.

[16] Rascon-Aguilar IE, Pamer M, Wludyka P, *et al*. Role of gastroesophageal reflux symptoms in exacerbations of COPD[J]. Chest, 2006, 130(4): 1096-1101. DOI: 10.1378/chest.130.4.1096.

[17] Rogha M, Behravesh B, Pourmoghaddas Z. Association of gastroesophageal reflux disease symptoms with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Gastrointestin Liver Dis, 2010, 19(3): 253-256.

(编辑: 吕青远)