

反流性哮喘综合征发病机制

黎 博 于晓峰

摘要:胃食管反流病(GERD)是消化内科常见疾病之一。2006年蒙特利尔定义将反流性哮喘综合征归为GERD的食管外表现之一。GERD加重哮喘的机制可能与反流物的直接吸入或间接作用、迷走神经反射及气道高反应性有关,有学者认为气道炎症、内脏高敏感、食管细菌定植学说等在GERD加重哮喘机制中也起着重要作用。此文就反流性哮喘综合征的发病机制作一综述。

关键词:胃食管反流病;哮喘;内脏高敏感;发病机制

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2011.06.003

胃食管反流病(GERD)是指胃内容物反流入食管,引起反酸、反食、烧心等反流症状或组织损害,可引起反流性食管炎(RE)及咽、喉、气管和肺组织损害。近年来多数学者认为,由于消化和呼吸系统同源源于内胚层,食管与支气管反应相互影响,故GERD与多种肺部疾患特别是哮喘密切相关。

1 反流性哮喘综合征的定义

根据2006年蒙特利尔定义^[1],反流性哮喘综合征(reflux asthma syndrome)属于GERD的食管外表现之一,当时达成的共识包括:(1)哮喘与GERD相互影响;(2)哮喘通常为多因素作用的疾病过程,GERD为其加重因素;(3)GERD较少成为哮喘的单一发病因素;(4)哮喘可能对GERD产生直接或间接影响;(5)若无烧心或反流症状,不明原因的哮喘可能与GERD无关;(6)针对GERD的药物及外科治疗方法,对于假定的反流性哮喘综合征的疗效并不确定。

2 反流性哮喘综合征的发病机制

2.1 迷走神经调节的食管-支气管反射

食管和支气管树有共同的胚胎起源和自主神经支配^[2],这是建立在胃肠道(包括食管)和支气管发育的共同起源胚胎前肠基础上的。食管和肺的传入神经通路由起源于中脑孤束核的迷走神经支配,而其中间神经元在延髓腹外侧疑核区与运动神经元相联系,反流物和液体(以酸性为主)刺激食管内各种机械感受器和化学感受器后,通过迷走神经反射影响气管。胃食管反流物和酸性液体吸入支气管内是造成哮喘的重要原因。经常性反流可引起明显咽后壁炎症,酸性反流物刺激食管黏膜内因

炎症而暴露的酸敏感受体,通过迷走神经反射提高气道反应性,支气管平滑肌紧张度增高,导致哮喘反复发作。因此,对久治不愈的慢性咳嗽及哮喘患者,必须考虑是否存在GERD。动物实验研究^[3]发现,在健康犬食管内注入酸后其肺功能明显降低,而切断两侧颈背根迷走神经犬的肺功能则无明显变化。综上所述,迷走神经反射可能在反流物和酸触发支气管收缩机制中发挥着重要作用。

2.2 微量或大量酸反流作用

由于GERD,支气管和肺的效应细胞-靶细胞吸入酸性微粒,导致支气管和肺血管的通透性增加,出现肺水肿、支气管分泌物增加、支气管痉挛、气道阻塞、哮喘发作。有学者认为,胃酸反流入气管直接刺激气管黏膜是引起哮喘、呛咳的主要机制。由于食管和气管的特殊解剖关系,反流物可直接经食管进入气管,使气管内pH值下降,通过轴索反射引起支气管痉挛,肺阻力增加;进入气管的酸性胃内容物刺激并损伤呼吸道黏膜,产生化学性炎症;胃肠内细菌可随食物进入呼吸道,引起呼吸系统细菌性炎症。然而,这些流入气管的反流物通常很难被检测出,使用胃食管闪烁显像法或钨扫描来监测反流发作虽具有较高的特异性,但敏感性较低。Daoui等^[4]的动物实验较为详细地阐述了酸引发气管神经纤维末梢释放速激肽包括P物质(SP)、神经激肽A(NKA)、神经激肽B(NKB),引起气管微血管扩张、血浆渗出的机制;在健康猪和兔的食管内滴注稀盐酸后,气管血浆渗出量分别是未滴注酸对照组的3倍和5倍,而使用NK受体拮抗剂后,气管血浆渗出量并不增加;由此可证实,酸刺激气管引起微血管扩张、血浆渗出主要是通过释放速激肽来实现的,同时NKA受体(NK2)和NKB受体(NK3)也参与了这一复杂过程。Ricciardolo^[5]研究发现,气管酸

暴露导致支气管收缩的同时,还释放气管保护性物质一氧化氮(NO),而预先使用NO合成酶抑制剂N(G)-硝基-L-左旋精氨酸甲酯(L-NAME)则可使支气管收缩明显增强。可见,NO也可能在其中发挥着重要作用。目前,尽管已有多种假设理论来解释酸性反流物引起气管收缩,但确切机制仍不清楚,有待深入研究。

2.3 气道高反应性

气道高反应性是哮喘的主要特征之一,其主要机制是:(1)酸性反流物刺激食管黏膜内因炎症而暴露的酸敏感受体,通过迷走神经反射提高气道反应性;(2)反流物被吸入肺部,直接刺激损伤气道黏膜,导致炎症反应,气道反应性增高,从而增强哮喘患者对各种触发因素的敏感性。李芹子等^[6]研究发现,通过对目标豚鼠中下段食管灌注盐酸14 d后,按浓度倍增法依次在颈外静脉注射氯化乙酰胆碱(ACH)进行支气管激发实验,然后进行支气管肺泡灌洗(BALF)并计数灌洗液的细胞总数及分类,结果发现随着ACH浓度的成倍递增,模型组和对照组的气道阻力均有增加,当浓度达到 $25 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{BW}$ 以上时,模型组与对照组比较差异有统计学意义,模型组BALF的细胞总数和嗜酸性粒细胞均显著多于对照组;可见,酸性反流物可导致气道高反应性。Stein^[7]研究认为,气道高反应性是GERD引发支气管哮喘的最终通路;当气管受到反流物刺激后,多种炎性细胞、炎性介质和细胞因子的参与,以及气管上皮损害和上皮下神经末梢裸露等均可诱导迷走神经反射和神经源性炎症,从而导致气道高反应性及呼吸道症状。肖旭^[8]采用西沙比利改善胃食管反流并观察治疗前后肺功能的改变,结果显示随着胃食管反流症状的改善,肺功能也有所改善,两者呈正相关;说明胃食管反流对气道高反应性是有影响的,推测胃食管反流物通过会厌进入气管,可能加重了气管慢性炎症,提示物理、化学、生物因素对气道高反应性的影响是不容忽视的。

2.4 气管炎症

人体气管分布着致密的神经纤维,在一系列伤害性刺激作用下,外周神经末梢可通过轴索反射释放出速激肽和缓激肽,这些神经递质可直接或间接刺激气管壁上的NK受体,引发炎症反应。在炎症作用下,气管出现一系列防御反射,如支气管痉挛、黏液过度分泌、血管扩张、血浆渗出等。此外,变应原的激发可导致鼻腔内神经生长因子(NGF)增加,有动物实验研究表明NGF可导致气管A型纤维转变为可引起中枢神经系统兴奋及外周神经源性炎

症的速激肽表达纤维。动物实验已证实,氢离子浓度增加和渗透压改变可诱发神经源性炎症。也有研究证实,豚鼠模型食管内的酸可激活局部的轴索反射,引起支气管黏膜释放炎性介质(如SP等),从而导致气管水肿。来运钢等^[9]研究发现,GERD源性哮喘的气管炎症以中性粒细胞浸润和白细胞介素-8(IL-8)升高为主要特点,不同于其他哮喘以嗜酸性粒细胞浸润、IL-5升高为主的气管炎症。当伴发哮喘时,GERD可通过上述细胞因子的作用来促进哮喘既有的气管炎症,从而加重其病变。可见,气管炎性反应在反流性哮喘综合症的发病机制中也起着重要作用,这为激肽拮抗剂和缓激肽拮抗剂用于治疗伴有GERD的哮喘患者提供了理论依据。

2.5 内脏高敏感

非糜烂性反流病(NERD)是GERD的亚型之一,占GERD的65%~70%。NERD患者的痛觉阈值较正常人群低,对机械扩张、化学刺激及温度刺激的敏感性均较正常人群高,这种对生理性刺激产生不适感或对伤害性刺激反应增强的现象,称为内脏高敏感,这可能是NERD引发哮喘的重要机制之一。部分患者24 h食管pH监测结果正常,而胃食管反流症状指数为阳性,说明生理水平的酸反流可导致烧心。这些患者对胃酸有高敏感性^[10],且有实验研究结果显示食管黏膜在暴露于盐酸后出现中枢致敏现象,进一步证实内脏高敏感可能是反流性哮喘综合症的机制之一。

2.6 食管细菌定植学说

食管细菌定植学说是上述主流学说的补充。GERD患者由于反流造成食管微环境改变,在食管和口咽有较多产酸菌(如链球菌类和乳酸菌类)定植,可通过其自身的质子泵产酸,即使没有胃食管反流,这些细菌自身产生的氢离子也可通过上述途径刺激咳嗽中枢,引起咳嗽或哮喘^[11]。

2.7 哮喘对GERD的影响

许多研究已证实GERD可通过多种途径加重哮喘,也有部分研究表明,气道阻塞、肺充气过度、自主神经功能失调及抗哮喘药物的使用均可导致呼吸力学的改变,引发并加重GERD。据文献报道,哮喘患者中GERD发生率约为50%,明显高于一般人群。Scarupa等^[12]研究认为,在哮喘伴发GERD患者中,由于气管迷走神经高反应及自主神经功能紊乱失调,导致食管下括约肌(LES)一过性或持续性松弛。Lazenby等^[13]利用双重食管酸度探针监测哮喘伴发GERD患者的酸反流频率及食管廓清率,结果表明口服糖皮质激素控制哮喘发作的同时

会增加食管酸度,并可经神经源性炎性反应诱发上述呼吸道症状。此外,哮喘的严重程度可能对GERD的存在产生进一步影响,但哮喘的药物治疗对GERD的症状则无缓解作用^[14]。

3 热点问题

蒙特利尔定义认为,反流性哮喘综合征应有烧心和反流症状才能诊断,但目前有学者认为无症状GERD也可加重哮喘发作。Riscili等^[15]认为,酸反流在哮喘患者中较为常见,但常缺乏GERD特异性症状(如烧心等)。以往针对难以控制的哮喘发作,即使没有反流症状,也多推荐抑酸治疗。然而,对412例哮喘未完全控制的患者的研究发现,治疗无症状GERD并不能有效控制哮喘及改善肺功能,且应用质子泵抑制剂并不能有效改善食管内pH值。DiMango等^[16]对304例哮喘伴发GERD患者的研究发现,食管上段反流患者的生活质量往往比食管下段反流更差,但哮喘症状并无明显加重,肺功能也无明显恶化。

4 总结与展望

综上所述,反流性哮喘综合征是GERD的常见食管外表现之一。近年来随着医学的发展,对反流性哮喘综合征的研究有了长足的进展,但由于技术的限制,其发病机制尚未完全阐明。酸反流和迷走神经反射是过去研究的两种经典理论,而气道高反应性和内脏高敏感是目前的研究热点及今后的研究方向。

参 考 文 献

- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global, evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101: 1900-1920.
- Menes T, Lelcuk S, Spivak H. Pathogenesis and current management of gastroesophageal-reflux-related asthma. *Eur J Surg*, 2000, 166: 596-601.
- 汪忠镐, 吴继敏, 谭松涛, 等. 胃食管喉气管反流及其综合征. 临床误诊误治, 2010, 23: 401-405.
- Daoui S, D'Agostino B, Gallelli L, et al. Tachykinins and airway microvascular leakage induced by HCl intra-oesophageal instillation. *Eur Respir J*, 2002, 20: 268-273.
- Ricciardolo FL. Mechanisms of citric acid-induced bronchoconstriction. *Am J Med*, 2001, 111: 18S-24S.
- 李芹子, 孔灵菲, 张殊娜, 等. 食管灌注盐酸建立气道高反应的豚鼠模型. *中国病理生理杂志*, 2009, 25: 1038-1040.
- Stein MR. Possible mechanisms of influence of esophageal acid on airway hyperresponsiveness. *Am J Med*, 2003, 115: 55S-59S.
- 肖旭. 胃食道反流和气道高反应性的研究. *中国误诊学杂志*, 2001, 12: 1825.
- 来运钢, 汪忠镐, 吴继敏, 等. 胃食管反流源性“哮喘”诱导痰中细胞及细胞因子分析. *中华实验外科杂志*, 2010, 27: 1476-1477.
- 孙常波, 吕宾. 胃食管反流病发病机制研究进展. *国际消化病杂志*, 2008, 28: 480-482.
- 王宇, 余莉, 邱忠民. 胃食管反流性咳嗽的发病机制及诊疗. *中华哮喘杂志*, 2010, 4: 308-309.
- Scarupa MD, Mori N, Canning BJ. Gastroesophageal reflux disease in children with asthma: treatment implications. *Paediatr Drugs*, 2005, 7: 177-186.
- Lazenby JP, Guzzo MR, Harding SM, et al. Oral corticosteroids increase esophageal acid contact times in patients with stable asthma. *Chest*, 2002, 121: 625-634.
- Amarasiri LD, Pathmeswaran A, de Silva HJ, et al. Prevalence of gastro-oesophageal reflux disease symptoms and reflux-associated respiratory symptoms in asthma. *BMC Pulm Med*, 2010, 10: 49.
- Riscili BP, Parsons JP, Mastrorarde JG. Treating silent reflux disease does not improve poorly controlled asthma. *Cleve Clin J Med*, 2010, 77: 155-160.
- DiMango E, Holbrook JT, Simpson E, et al. Effects of asymptomatic proximal and distal gastroesophageal reflux on asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180: 809-816.

(收稿日期:2011-06-16)

(本文编辑:林磊)

欢迎来稿 欢迎订阅