

· 综述 ·

慢性鼻-鼻窦炎与胃食管反流疾病

高 刚, 周长华, 孙建军

(海军总医院全军耳鼻咽喉头颈外科中心, 北京 100048)

关 键 词: 慢性鼻-鼻窦炎; 胃食管反流疾病; 胃酸; 胃蛋白酶

中图分类号: R765.4; R571

文献标识码: C

文章编号: 1007-1520(2010)01-0077-04

慢性鼻-鼻窦炎 (chronic rhinosinusitis, CRS) 是指鼻腔和鼻窦的慢性炎症, 为最常见的鼻科疾病之一。临床表现为黏脓性鼻涕、鼻塞、头痛, 伴有或不伴有嗅觉减退等, 症状持续时间在 12 周以上。CRS 病因复杂, 与感染、免疫、环境等多种因素有关。近年的研究发现, CRS 与胃食管反流 (gastroesophageal reflux, GER) 关系密切。国外报道胃食管反流疾病 (gastroesophageal reflux disease, GERD) 的发病率为 10%—23%^[1], 并呈现某些地域和种族差异。亚洲地区的发病率明显低于西方, 为 1%—10%, 出现症状的时间 > 1 月^[2], 其中, 中国香港的发病率为 3.8%^[3]。近来一些研究发现东方人 GERD 的患病率并不低于西方人^[2]。GERD 的定义为^[4]: 一种胃反流物引起的不适症状和/或并发症的统称, 可表现为食管症状和食管外症状, 包括咳嗽、哮喘、咽喉炎以及鼻-鼻窦炎等^[5]。那么 GERD 是如何引起慢性鼻-鼻窦炎的, 其具体机制是什么, 作者综述新近文献如下。

1 慢性鼻-鼻窦炎患者中 GER 因素的流行病学资料

最初提出 GERD 与 CRS 有关是 Contencin^[6] 在对有胃酸反流症状儿童的鼻咽部 pH 值监测中发现的。在这项研究中, 对

13 名伴有 GER 症状的 CRS 患儿与 18 名对照组儿童进行 24 h pH 值监测, 作者在患有 CRS 和 GERD 的患儿中 pH 值 < 6 的事件明显增加, 其时间百分比明显低于对照组。遗憾的是他没有监测食管 pH 值, 因此, 不清楚鼻咽部酸性物质的来源。DiBase 等^[7] 首先阐述了成人 GERD 与 CRS 间的联系, 作者在 19 个慢性鼻窦炎的病例中, 发现了典型反流症状的存在以及异常的食道 pH 值。随后的前瞻性研究中^[8], 同样发现与上述结果类似的现象, 据此推测, GERD 与 CRS 有某种因果关系, 在此后的大样本的病例中, 进一步证实了 GERD 与 CRS 有关。EL-Serag 等^[9] 对 1980 例 GERD 患儿和 7920 例对照儿童进行了比较, 两组儿童均无神经系统缺陷或先天性食道异常, GERD 组患儿年龄大于对照组, 其中以女性和白种人多见。单变量分析显示, GERD 患儿较对照组更易患有鼻窦炎。经校正年龄、性别和种族差异后的回归分析发现, GERD 患儿中鼻窦炎的发病风险仍很高。尽管诸多研究提示 GERD 与 CRS 有密切关系, 然而也有学者认为 GERD 与 CRS 之间是否存在因果关系仍有待进一步研究。

2 胃食管反流疾病引起慢性鼻-鼻窦炎的机制

目前认为, 慢性鼻-鼻窦炎的发病机制为窦口鼻道复合体的狭窄和阻塞, 引起该区

作者简介: 高 刚, 男, 住院医师。
通讯作者: 孙建军, Email: jjsun85@sina.com.cn.

域解剖结构的引流和通气障碍,导致纤毛运动障碍,分泌物排出受阻,易于发生感染。那么,胃食管反流疾病又如何引起窦口鼻道复合体的功能异常呢?目前认为可能与以下因素有关:

2.1 酸性胃液的直接刺激

正常情况下,鼻咽部的 pH 值接近中性,当反流存在时,胃酸可对鼻咽部及鼻腔黏膜造成损伤,导致黏膜炎症、水肿的发生和黏液纤毛运动功能障碍,最终导致鼻窦的阻塞和感染。Phipps 等^[10]应用双通道 pH 记录仪监测慢性鼻-鼻窦炎儿童 24h 食道和鼻咽的 pH 值。结果发现,63%(19/30)的患儿在食管记录到异常胃酸,其中 6 人(6/19, 32%)同时在鼻咽部记录到异常胃酸。DelGaudio^[11]研究发现经鼻内镜手术后仍有持续性鼻窦炎症症状的患者表现出较前更严重的鼻咽、食管上括约肌及食管远端的反流,其中最明显的是鼻咽部,其 $\text{pH} < 5$ 的事件显著多于对照组(76%:24%)。Ozdek 等^[12]最近应用 PCR 技术,观察鼻窦黏膜中存在幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)者是否患有慢性鼻-鼻窦炎,结果发现,在 4/12 的慢性鼻窦炎患者中检测出了 HP 的 DNA,其中的 3 人有典型的反流症状。Beste 等^[13]报道了 4 例患有双侧后鼻孔闭锁的婴儿,手术后 1 例经放射性核素、3 例经双探针(食管和鼻咽) pH 监测证实存在胃食管反流,且反流物可以向上达到后鼻孔。

2.2 消化酶的作用

主要是胃蛋白酶(原)的刺激,该酶原由主细胞合成和分泌,其主要作用是分解蛋白质。胃蛋白酶只有在酸性较强的环境中才能发挥作用,其最适 pH 为 2.0。随着 pH 的升高,胃蛋白酶的活性降低,当 $\text{pH} \geq 6$ 时,即失去活性。正常情况下,食管中产生的碳酸盐可以中和胃酸,减轻胃蛋白酶对食管的损伤。但下咽及鼻咽却缺乏碳酸盐,因此少量的胃酸及胃蛋白酶即可能对上气道黏膜造成损伤。Ozmen 等^[14]对 33 例鼻内镜

手术后的患者进行 24h 双探头 pH 值监测,并进行鼻灌流液胃蛋白酶含量的荧光剂分析,20 例无鼻窦炎的患儿为对照。结果发现,在 CRS 患者中反流事件的发生率为 88%(29/33),明显高于对照组(11/20, 55%)。而胃蛋白酶分析结果亦与监测结果一致,其敏感性和特异性分别为 11%和 92.5%。作者认为,鼻腔灌流液检测胃蛋白酶是一种无创的诊断慢性鼻窦炎患者中是否存在胃液反流的可行方法。Tasker 等^[15]测定了 65 例已行鼓膜切开置管术的患儿中耳渗出液中的胃蛋白酶和胃蛋白酶原水平,结果显示 59 名患儿中耳渗液有胃蛋白酶和胃蛋白酶原存在,且胃蛋白酶的浓度高于血清中生理浓度 1000 倍,说明中耳渗液不是来源于血清漏出液。作者推测反流的胃内容物可能经鼻咽部从咽鼓管进入中耳并导致积液。

2.3 反流所致自主神经系统的高反应性

胃食管反流可以引起自主神经系统的高反应性,进一步导致鼻窦黏膜的水肿,进而影响鼻窦引流并导致分泌物瘀滞和继发性感染,这与血管舒缩性鼻窦炎极为类似^[16]。盐酸刺激食管可以导致气道的炎症,这提示神经通路在食管和气道之间有一定的联系^[17]。可以肯定的是,神经联系在鼻腔和鼻窦被适当的放大并在鼻炎患者中形成神经源性鼻窦炎症的基础。另外,电刺激鼻腔的交感神经可以引起鼻腔气道的阻力的降低,而刺激副交感神经会引起鼻腔阻力的增加^[18]。基于这个假设,Loehrl 等^[19]将血管舒缩性鼻炎(vasomotor rhinitis, VR)、VR 同时有 GERD(VR/GERD)的患者与年龄、性别配对的对照组进行比较,发现 VR 组与 VR/GERD 组患者的自主神经系统功能障碍明显多于对照组,而尤以 VR/GERD 组明显,作者认为这与肾上腺素增多引起的胆碱能兴奋有关。

尽管诸多研究报道了 GERD 与 CRS 的复杂关系,但也有一些相反的报道。

Dinis^[20] 的一项研究中,取 15 例慢性顽固性鼻窦炎患者的窦内病变组织,行 PCR 检测幽门螺旋杆菌的 DNA 及检测胃蛋白酶和胃蛋白酶原 I 的浓度,5 例因解剖学因素(非炎症性因素)行鼻内镜手术的患者做对照,发现幽门螺旋杆菌在两组患者的鼻窦组织中均有散落,而在这两组患者中并未发现胃蛋白酶和胃蛋白酶原 I 的浓度高于血清内水平。

Jecker^[21] 对 20 例复发性慢性鼻-鼻窦炎患者和 20 例正常对照组患者进行 24 h 双通道(食管和下咽)pH 监测,并评价反流事件发生的次数、pH<4 的时程、反流面积指数(reflux area Index, RAI)。结果显示,在慢性鼻-鼻窦炎组患者的食管监测中,反流事件明显多于对照组,pH<4 的时程和 RAI 高于对照组 10 倍。而在下咽的监测中,则没有发现这两组之间的差异。作者认为,慢性复发性鼻-鼻窦炎与胃食管反流有关,但与食管外返(extraesophageal reflux, EER)无关。综上所述,GERD 与慢性鼻-鼻窦炎的关系以及胃酸在发病机制中的作用仍需进一步研究。

3 针对 GERD 的诊断性治疗对慢性鼻-鼻窦炎的影响

有证据显示,在儿童和成人的回顾性病例分析中发现,应用胃酸抑制剂的治疗中,慢性鼻窦炎患者的临床症状有不同程度的改善。Pincus 等^[22] 对 31 例曾在门诊经过药物或手术治疗的顽固性鼻窦炎患者中进行 pH 探针监测,探针位置为食管括约肌下层以上 5 cm、环咽肌以上、鼻咽部。31 例患者中,1 例因不耐受而放弃,25 例均出现反流,2 例反流到达鼻咽水平。25 例用质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)治疗的患者 1 个月后重新评估,发现 14 例患者表现出鼻窦炎症症状的好转,7 例鼻窦炎症症状完全消失。上述结果表明,抗反流措施有可能在顽固性鼻窦炎的治疗中发挥重要的作用。

Bothwell^[23] 研究发现,89% 的患有慢性鼻窦炎的患儿在接受抑酸治疗后鼻窦症状好转并能避免手术。另有报道^[24] 认为 79% 的慢性鼻窦炎患儿在抑酸治疗后症状改善,而约有 2/3 的患有 CRS 的成人在抑酸治疗一开始鼻窦炎症症状便有显著的好转。Kleemann^[25] 对 79 例功能性鼻内镜鼻窦手术后鼻窦炎症症状无好转患者进行研究,其中 66 例有返酸症状,60 例患者在应用 PPI 治疗后鼻窦炎症的症状和体征有所好转。DiBaise^[8] 研究了药物治疗 GERD 是否能改善成人慢性顽固性鼻窦炎的客观及主观症状。其中多数患者在一天 2 次的 PPI 治疗 3 个月 after,均有 1 个或多个鼻窦症状的改善甚至是痊愈,这种改善在治疗 8 周后达到高峰,最显著表现是鼻窦压迫感和面部疼痛的减轻,大多数则表现为鼻充血和引流的改善。然而这些研究中,缺少与症状同步进行的喉和鼻内镜检查结果的比较。

上述结果可以看出,GERD 与 CRS 之间确实存在着十分密切的联系,然而对 GERD 引起 CRS 的机制迄今仍然是推断性的,能阐明确切机制资料尚显不足。根据 Hill^[26] 法则,如果一种呼吸道疾病被认为与 GERD 有关,就应该符合以下标准:①二种疾病共存,其关系要比一般的群落关系更明显。②在生物学上有合理的病理生理学机制能够解释这些疾病之间是如何相互作用的。③诊断性治疗对改善可疑的相关疾患的临床症状有效。因此,今后仍需根据已有线索展开深入研究,以逐步揭示 GERD 与 CRS 的关系,并阐述其致病机制。

参考文献:

- [1] Eslick GD, Talley NJ. Gastroesophageal reflux disease (GERD): risk factors, and impact on quality of life—a population-based study [J]. J Clin Gastroenterol, 2009, 43(2): 111–117.
- [2] Khean L. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) in the East—Same as the West [J]. Journal of Clinical Gas-

- troenterology, 2007, 41(Suppl 2): S54-S58.
- [3] Wong WM, Lam SK, Hui WM, et al. Long-term prospective followup of endoscopic oesophagitis in southern Chinese — prevalence and spectrum of the disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2002, 16(12): 2037 — 2042.
- [4] Vakil N, Van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence based consensus[J]. Z Gastroenterol, 2007, 45(11): 1125 — 1140.
- [5] 刘杰, 张亚敏, 刘立思. 胃食管反流病与耳鼻咽喉科疾病[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2009, 15(1): 77 — 80.
- [6] Contencin P, Narcy P. Nasopharyngeal pH monitoring in infants and children with chronic rhinopharyngitis[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 1991, 22(3): 249 — 256.
- [7] DiBaise JK, Huerter JV, Quigley EM. Sinusitis and gastroesophageal reflux disease [J]. Ann Intern Med, 1998, 129(12): 1078.
- [8] DiBaise JK, Olusola BF, Huerter JV, et al. Role of GERD in chronic resistant sinusitis: a prospective, open label, pilot trial[J]. Am J Gastroenterol, 2002, 97(4): 843 — 850.
- [9] El-Serag HB, Gilger M, Kuebler M, et al. Extraesophageal associations of gastroesophageal reflux disease in children without neurological defects[J]. Gastroenterology, 2001, 121(6): 1294 — 1299.
- [10] Phipps CD, Wood WE, Gibson WS, et al. Gastroesophageal reflux contributing to chronic sinus disease in children; a prospective analysis [J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2000, 126(7): 831 — 836.
- [11] DelGaudio JM. Direct nasopharyngeal reflux of gastric acid is a contributing factor in refractory chronic rhinosinusitis [J]. Laryngoscope, 2005, 115(6): 946 — 957.
- [12] Ozdek A, Cirak MY, Samim E, et al. A possible role of *Helicobacter pylori* in chronic rhinosinusitis: a preliminary report[J]. Laryngoscope, 2003, 113(4): 679 — 682.
- [13] Beste DJ, Conley SF, Blown CW. Gastroesophageal reflux complicating choanal atresia repair[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 1994, 29(1): 51 — 58.
- [14] Ozmen S, Yücel OT, Sinici I, et al. Nasal pepsin assay and pH monitoring in chronic rhinosinusitis[J]. Laryngoscope, 2008, 118(5): 890 — 894.
- [15] Tasker A, Dettmar PW, Panetti M, et al. Is gastric reflux a cause of otitis media with effusion in children? [J]. Laryngoscope, 2002, 112(11): 1930 — 1934.
- [16] Lal D, Corey JP. Vasomotor rhinitis update[J]. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 2004, 12(3): 243 — 247.
- [17] Hamamoto J, Kohroggi II, Kawano O, et al. Esophageal stimulation by hydrochloric acid causes neurogenic inflammation in the airways in guinea pigs[J]. J Appl Physiol, 1997, 82(3): 738 — 745.
- [18] Wilde AD, Cook JA, Jones AS. The nasal response to isometric exercise in non-eosinophilic intrinsic rhinitis [J]. Clin Otolaryngol Allied Sci, 1996, 21(1): 84 — 86.
- [19] Loehrl TA, Smith TL, Darling RJ, et al. Autonomic dysfunction, vasomotor rhinitis, and extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2002, 126(4): 382 — 387.
- [20] Dinis PB, Subtil J. *Helicobacter pylori* and laryngopharyngeal reflux in chronic rhinosinusitis [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2006, 134(1): 67 — 72.
- [21] Jecker P, Orloff LA, Wohlfeil M, et al. Gastroesophageal reflux disease (GERD), extraesophageal reflux (EER) and recurrent chronic rhinosinusitis [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2006, 263(7): 664 — 667.
- [22] Pincus RL, Kim HH, Silvers S, et al. A study of the link between gastric reflux and chronic sinusitis in adults [J]. Ear Nose Throat J, 2006, 85(3): 174 — 178.
- [23] Bothwell MR, Parsons DS, Talbot A, et al. Outcome of reflux therapy on pediatric chronic sinusitis[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 1999, 121(3): 255 — 262.
- [24] Phipps CD, Wood WE, Gibson WS, et al. Gastroesophageal reflux contributing to chronic sinus disease in children; a prospective analysis [J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2000, 126(7): 831 — 836.
- [25] Kleemann D, Nofz S, Plank I, et al. Prolonged healing process after endonasal nasal sinus surgery. Gastroesophageal reflux as a cause? [J]. HNO, 2005, 53(4): 333 — 336.
- [26] Hill AB. The environment and disease: association or causation? [J]. Proc R Soc Med, 1965, 58: 295 — 300.

(修回日期: 2010-01-02)