

· 新进展 ·

慢性阻塞性肺疾病与消化系统疾病关系及其机制的 中西医研究新进展



扫描二维码
查看更多

王飞梅¹, 付生渊¹, 蔡成森², 付立娜², 于健健², 王珺²

作者单位: 1.250014山东省济南市, 山东中医药大学 2.250001山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院呼吸与危重症医学科

通信作者: 王珺, E-mail: jnwj660606@163.com

【摘要】 慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是常见的慢性气道疾病, 其发病率和病死率高, 给患者及家属带来极大的负担。研究表明, 消化系统症状是COPD患者的常见肺外全身表现, 且随着COPD严重程度加重其逐渐恶化。西医认为, COPD与胃食管反流病 (GERD)、消化性溃疡 (PU)、胃肠功能紊乱、非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 有关。中医认为, 脾肺为相生关系, 母病及子, 子病及母; 肺肝为相克关系, 相乘相侮, 肺病及肝, 肝病及肺; 肺与大肠表里, 肺气肃降, 大肠传导, 互相影响。近年来COPD与消化系统疾病关系的研究越来越多, 而了解疾病之间的相互作用才能更好地治疗疾病, 本文总结了COPD与消化系统疾病关系及其机制的中西医研究新进展, 以期为今后预防和治疗COPD并发消化系统疾病提供理论依据。

【关键词】 肺疾病, 慢性阻塞性; 胃肠疾病; 胃食管反流病; 消化性溃疡; 非酒精性脂肪性肝病; 综述

【中图分类号】 R 563.9 R57 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.205

Research Progress of Traditional Chinese and Western Medicine on the Relationship between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Digestive System Diseases and Its Mechanism

WANG Feimei¹, FU Shengyuan¹, CAI Chengsen², FU Lina², YU Jianjian², WANG Jun²

1.Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

2.Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, China

Corresponding author: WANG Jun, E-mail: jnwj660606@163.com

【Abstract】 Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common chronic airway disease with high morbidity and mortality, which brings great burden to patients and their families. Studies have shown that digestive symptoms are a common extrapulmonary systemic manifestation of COPD patients, and with the severity of COPD, the digestive symptoms worsened. Western medicine currently believes that COPD is related to gastroesophageal reflux disease (GERD), peptic ulcer (PU), gastrointestinal dysfunction, and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Traditional Chinese medicine believes that the spleen and lung are interdependent, mother-organ disorder can involve its child-organ, child-organ disorder can involve its mother-organ; the lung and liver have a mutually restrictive relationship, that is over-restriction and reverse restriction, and lung disease can affect the liver, while liver disease can affect the lung; the lung and the large intestine are interior-exteriorly related, the impaired lung Qi and the conduction of the large intestine interact with each other. In recent years, more and more studies have been conducted on the relationship between COPD and digestive system diseases, while understanding the interactions between diseases can lead to better treatment. This paper summarized the research progress of traditional Chinese and western medicine on the relationship between COPD and digestive system diseases and its mechanism, in order to provide theoretical basis for the prevention and treatment of COPD complicated with digestive system diseases in the future.

【Key words】 Pulmonary disease, chronic obstructive; Gastrointestinal diseases; Gastroesophageal reflux disease; Peptic ulcer; Non-alcoholic fatty liver disease; Review

基金项目: 国家中医药管理局-山东省卫生健康委员会共建中医药科技项目 (GZY-KJS-SD-2023-048); 山东省中医药科技项目 (Q-2023041)

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种具有异常炎症反应和气流受限的慢性病, 气流受限不完全可逆, 临床表现为慢性咳嗽、咳痰和逐渐加重的呼吸困难, 其被认为是一种可损伤肺外多器官的全身性疾病^[1]。根据全球疾病负担研究, COPD为全球十大死因之一^[2]。随着人口老龄化, COPD的患病率和疾病负担预计继续大幅上升。

一项横断面研究发现, 胃肠道疾病在COPD患者中较为普遍^[3]。SHEN等^[4]通过双向孟德尔随机化分析证明, 胃食管反流病 (gastroesophageal reflux disease, GERD) 与COPD之间存在双向因果关系, COPD也被发现会增加肠易激综合征和便秘的风险, 研究还为消化性溃疡 (peptic ulcer, PU) 与COPD之间的双向因果关系提供了证据。研究显示, COPD的合并症会导致病情反复恶化, 降低患者的生活质量, 加速疾病的进展, 并导致患者过早死亡^[5]。近年来, COPD合并消化系统疾病越来越受到国内外学者的关注与重视。故本文对COPD与GERD、PU、胃肠功能紊乱、非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 4种消化系统疾病之间关系的中西医研究进展进行综述。

1 西医研究进展

1.1 COPD与GERD的关系及机制

GERD是普通人群中最常见的胃肠道疾病之一, 其症状是由胃内容物反流引起的, 已明确为COPD的合并症, 研究显示, COPD患者GERD患病率为17%~78%^[6], 而且在缺乏临床控制的COPD患者中GERD的患病率较高^[7]。部分学者认为, GERD与COPD可能存在双向因果关系, GERD可驱动呼吸系统疾病, 而呼吸力学改变可导致GERD^[8]。目前COPD合并GERD可能的促成因素主要包括胃食管机制、呼吸机制、呼吸系统药物、BMI、年龄、COPD合并症等。

1.1.1 胃食管机制

吸烟与食管下括约肌压力存在关联, TERAMOTO^[9]研究发现, 尼古丁可诱导COPD患者食管下括约肌环形肌肉松弛, 使直立位时胃酸的暴露增加, 进而干扰食管清除功能, 从而导致胃食管反流。COPD患者长期咳嗽、咳痰、喘息、呼吸困难, 咽喉部感觉弱化、吞咽功能下降, 呼吸和吞咽功能协调受损, 进而易引起GERD; 同时GERD可导致吞咽反射异常, 引起误吸并引发肺部感染, 导致COPD急性发作^[10]。也有研究表明, COPD急性加重可进一步加重误吸的风险, 而误吸也可能引起COPD急性加重^[11]。

1.1.2 呼吸机制

呼吸改变可能导致GERD。肺过度充气后需要增加呼吸肌的吸气力以克服高肺容量时增加的吸气负荷, 由此产生的胸腔内负压升高会加大胸部和腹部之间的压力梯度, 从而影响食管下括约肌压力并诱发GERD^[12]。在COPD急性加重期间, 气流减少、咳嗽会加大这种压力梯度, 从而导致食管下括约肌松弛, 进而导致GERD^[13]。

1.1.3 呼吸系统药物

皮质类固醇、抗胆碱能药和茶碱制剂是与GERD相关的呼吸系统药物, 这些药物可能会降低食管下括约肌压力, 导

致食管下括约肌松弛或减慢食管蠕动, 使食物下行缓慢, 从而诱发GERD, 但这种关系在COPD中是否存在尚未完全明确^[6]。此外, GERD与呼吸系统药物之间的相关性也可能反映肺部疾病的严重程度。呼吸系统药物与GERD之间的因果关系尚需进一步研究。

1.1.4 BMI和年龄

BMI升高会使腹内压升高, 影响横膈膜的轮廓及弹性呼吸, 从而易引起GERD^[14]。此外, 年龄大通常可能会增加COPD患者发生GERD的风险^[15]。研究表明, 一项关于不同年龄段GERD患者食管动力学特点分析的研究发现, 老年人食管动力和食管下括约肌压力低于青年、中年人, 故胃食管反流程度重于青年、中年人^[16]。因此, BMI升高和老年的COPD患者发生GERD的可能性可能更大。

1.1.5 COPD合并症

有证据表明, 部分COPD合并症会增加GERD的风险, 包括心脏病和睡眠呼吸暂停^[17]。睡眠呼吸暂停发作期间较高的胸膜腔内压伴有较高的膈肌压, 这会导致胃内容物向食管上移从而增加GERD风险^[18]。ZENG等^[19]通过双向孟德尔随机化分析证明, GERD可以增加焦虑症和抑郁症的风险。而焦虑抑郁在COPD患者中很常见, 因而这可能是导致COPD患者合并GERD的另一个因素。

1.2 COPD与PU的关系及机制

PU主要指胃和十二指肠溃疡, 主要病变是黏膜的局限性组织缺损、炎症与坏死性病变, 主要与黏膜被胃酸、胃蛋白酶消化有关^[20]。一项对329名矿工进行为期2年的随访研究发现, 正常组、轻度COPD组、中度COPD组、重度COPD组PU患病率分别为3.2%、21.4%、42.4%、56.2%^[21]。研究显示, COPD患者PU的发生率为14.8%^[22]。以下从幽门螺杆菌感染、胃酸分泌过多和胃黏膜保护机制受损三个方面分析COPD与PU的关系。

1.2.1 幽门螺杆菌感染

一项回顾性队列研究显示, 幽门螺杆菌感染者发生COPD的风险是非幽门螺杆菌感染者的1.84倍 [95%CI (1.57~2.17)]^[23]。一项针对3 619名健康筛查者的回顾性研究显示, 1 849名 (51.1%) 健康筛查者幽门螺杆菌IgG阳性, 其中95名 (2.6%) 在第1年诊断为COPD, 但非COPD者与COPD患者幽门螺杆菌IgG阳性率比较, 差异无统计学意义 ($P=0.756$), 提示幽门螺杆菌感染可能与COPD无关^[24]。尽管幽门螺杆菌感染在COPD发病中的作用仍存在争议, 但其与COPD中炎症递质的激活相关可能解释了其潜在的胃外致病作用。研究表明, 幽门螺杆菌可以升高巨噬细胞、T淋巴细胞、B淋巴细胞和其他炎症细胞活性, 加剧慢性全身炎症反应, 加重COPD程度^[25]。幽门螺杆菌感染是导致PU的主要原因, 研究发现, 幽门螺杆菌感染是PU和COPD的危险因素, 同时幽门螺杆菌感染是COPD患者合并PU的原因^[25]。

1.2.2 胃酸分泌过多

研究发现, COPD患者胃酸分泌较正常人增多, 说明二氧化碳潴留会刺激胃酸分泌^[26]。COPD患者长期处于高碳酸血症状态, 胃壁细胞碳酸酐酶活性增强, 胃酸分泌增加。COPD

患者长期受病情折磨,精神压力大,常并发失眠、焦虑、抑郁等症状,其中精神因素也会影响胃酸分泌,故患者易罹患PU^[27-28]。

1.2.3 胃黏膜保护机制受损

研究显示,缺氧期间细胞代谢重排受缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)的调节,HIF是由 α 或 β 亚基组成的二聚体,其中HIF-2 α 可促进500多个缺氧和缺血基因的表达,HIF-1 α 可参与缺氧情况下胃黏膜病变的线粒体功能障碍^[29]。因此,缺氧可导致COPD患者胃黏膜损伤,加之患者常合并营养不良,可导致胃黏膜再生能力下降、胃黏膜保护机制受损,从而导致胃黏膜组织缺损、炎症,进而诱发PU^[26, 30]。

1.3 COPD与胃肠功能紊乱的关系及机制

胃肠功能紊乱在临床上称为功能性胃肠病,患者表现为恶心、呕吐、腹胀、腹痛、大便异常等症状,临床上以功能性消化不良、肠易激综合征多见^[31]。研究表明,14%的COPD患者符合肠易激综合征的罗马II标准^[32],COPD患者胃肠功能紊乱发生率高于健康对照者〔校正风险比(adjusted hazard ratio, aHR)=1.63, 95%CI(1.45~1.83), $P<0.001$ 〕,其中肠易激综合征〔aHR=1.55, 95%CI(1.27~1.90), $P<0.001$ 〕和功能性消化不良〔aHR=1.34, 95%CI(1.11~1.62), $P=0.003$ 〕发生率也高于健康对照者^[33]。以下从肠道菌群失调、肺肠串扰、精神心理因素方面阐述COPD与胃肠功能紊乱的关系。

1.3.1 肠道菌群失调

肠道菌群失调与肠道疾病以及慢性气道疾病的恶化有关,研究表明,COPD患者肠道菌群及基因功能失调,而肠道微生物组紊乱和失调与气道炎症有关,肠道细菌可通过吸入呕吐物或食管反流进入肺部,而肠上皮完整性破坏可使细菌易位及其成分和代谢物进入循环系统,从而引起全身炎症反应综合征,加重患者的病情^[34-35]。KIRSCHNER等^[36]研究表明,与健康者相比,COPD患者活动性葡萄糖转运率较低,还可导致蛋白质消化、吸收变差,且蛋白质消化和吸收随呼吸困难、病情加重、血氧饱和度降低、体力活动评分降低和生活质量降低而变差;该研究还发现,COPD患者血浆乙酸盐水平降低,提示其肠道微生物代谢紊乱。

1.3.2 肺肠串扰

肠-肺轴指两个器官系统在免疫稳态和对疾病的易感性方面的相互关系,由于呼吸道和胃肠道的黏膜组织在胚胎学、结构和生理学方面具有共性,而且两个部位免疫反应存在内在相似性^[37],这有助于解释COPD患者胃肠道疾病患病率高的原因。肺气体交换减少可能引起内脏缺氧,从而损伤肠道屏障功能。在COPD患者中,缺氧可引起小肠和大肠通透性增加以及活性载体介导的转运减少,并导致这些患者肠缺血和水肿,进而引发肠功能障碍^[38]。同时,肠黏膜通透性增加可能促进细菌移位和内毒素释放,导致炎症免疫激活,引起COPD急性加重。且因COPD急性加重伴低氧性呼吸衰竭而住院的患者胃肠道完整性被破坏^[39]。吸烟可通过抑制细胞更新和诱导肠上皮细胞凋亡来加重肠损伤,从而引起胃肠功能

紊乱^[40]。

1.3.3 精神心理因素

调查显示,胃肠功能紊乱患者的焦虑、抑郁评分高于正常人,且精神心理因素是其发病的重要因素之一^[41]。而焦虑、抑郁为COPD患者的常见并发症,COPD患者可因焦虑、抑郁而诱发胃肠功能紊乱^[28]。

1.4 COPD与NAFLD的关系及机制

NAFLD是一种全球流行性疾病,总体患病率约为32%^[42]。NAFLD的特征是肝脏三酰甘油积累(称为脂肪变性)。虽然部分NAFLD患者仍处于脂肪变性阶段,但另外一部分患者可进展为非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)。NASH可能伴有肝纤维化,可进一步进展为肝硬化和肝癌^[43]。目前,COPD与NAFLD被认为是合并症发生率较高的多系统疾病^[44]。COPD和NAFLD均具有多种发展机制,其中脂代谢紊乱可能是共病过程中的关键环节^[45]。除此之外,NAFLD还可能与阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)、体力活动受限有关。

1.4.1 脂代谢紊乱

吸烟是COPD的主要危险因素,与脂代谢紊乱密切相关^[46]。吸烟对肺细胞功能、表面活性剂组成和肺脂质结构(包括磷脂、胆固醇和脂肪酸)有影响,烟草烟雾可降低ABCA1的表达水平和功能活性,而ABCA1可提供反向胆固醇运输,防止胆固醇积累^[47]。胆固醇被认为是炎症反应和巨噬细胞吞噬活性降低的触发因素,而ABCA1功能活性降低可导致巨噬细胞转化为泡沫细胞,从而介导促炎作用^[48]。肝脏X受体(liver X receptor, LXR)通过调节巨噬细胞介导的胆固醇外排相关基因的转录,在胆固醇稳态中起着至关重要的作用^[49]。已知烟草烟雾可以直接调节LXR在肺部的表达,且肺泡巨噬细胞的肺脂质转运在吸烟环境中被改变,表明胆固醇代谢物、脂肪酸和烟草烟雾可能影响COPD患者肺组织中LXR依赖性胆固醇外排^[50]。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR- γ)的内源性配体是脂质,PPAR- γ 在COPD患者肺组织的上皮细胞和髓样细胞中表达降低^[51]。还有研究发现,肝细胞中HIF-2 α 激活是NAFLD的一个关键特征,与正常肝细胞相比,脂肪变性肝细胞对缺氧表现出更高的敏感性,缺氧情况下HIF-2 α 过度表达会抑制肝脏中的过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor alpha, PPAR α),增加脂质积累,从而加重NAFLD病情^[52]。

1.4.2 OSA

OSA-COPD重叠是一种普遍的疾病,因COPD患者在睡眠期间通气减少,出现呼吸暂停和慢性间歇性缺氧,而研究已经证明了缺氧在肝脏代谢途径中的作用及其在NASH中的损伤机制^[53]。OSA与肝损伤的发生和进展相关,其已被证明是导致COPD患者发生NAFLD的危险因素^[54]。OSA导致的缺氧和脂代谢紊乱使患者更容易出现体质量增加,从而导致NAFLD。肥胖是OSA-COPD和NAFLD的主要危险因素之一,在COPD和NAFLD的共病过程中可观察到更明显的肺部脂肪细胞积累和肝细胞脂肪变性^[55]。

1.4.3 体力活动受限

COPD患者常出现与全身炎症和心脏代谢合并症相关的内脏脂肪增加,这可能是由于肺功能障碍和呼吸困难限制了体力活动,导致久坐不动的生活方式和内脏脂肪组织的积累,最终导致NAFLD的发展^[56]。

2 中医研究进展

COPD根据病机及临床症状可归属于中医的“肺胀”。肺胀指多种慢性肺疾病反复发作、迁延不愈,导致肺气胀满、不能敛降的一种病症,临床以胸部膨满、憋闷如塞、喘息气促、咳嗽痰多为主要表现。肺胀的病名首见于《黄帝内经》,如《灵枢·胀论》曰:“肺胀者,虚满而咳。”《灵枢·经脉》曰:“肺手太阴之脉……是动则肺胀满,膨膨而喘咳。”可见肺胀与COPD症状相似。肺胀的发生多因久病肺虚、痰瘀滞留,常因复感外邪而加重。隋代巢元方的《诸病源候论》中记载了“肺虚为微寒所伤,则咳嗽,嗽则气还于肺间,则肺胀,肺胀则气逆,而肺本虚,气为不足,复为邪所乘,壅痞不能宣扬,故咳逆短气也”,指出了本病本虚标实的基本病机。

2.1 COPD与GERD的关系及机制

中医无GERD病名记载,根据GERD临床表现,可将其归于中医“吐酸病”的范畴,部分不典型表现类似于中医的“梅核气”。GERD的典型症状包括胃灼烧和反酸,部分患者可能伴随食管外症状或以食管外症状为首表现,包括咽喉不适、咽喉异物感等^[57]。吐酸病指胃中酸水上泛,呕吐酸水及涎沫,与GERD的典型症状相同。梅核气指咽中如有异物梗塞,吞之不下,咯之不出之感,与GERD的食管外症状相符。

2.1.1 肺失肃降,胃气上逆

《类经》有云:“喉为肺系,所以受气,故上通于天;咽为胃系,所以受水谷,故下通于地。”又有赵献可《医贯》云:“咽系柔空,下接胃本。”以上经典论述认为喉部属于肺脏,对于肺脏主气、司呼吸有着重要作用,咽部是胃气出入的通道,与胃气的正常升降功能有密切联系。肺胀反复发作,久之损伤肺气,肺的主气功能失常,肺失宣肃,不能敛降,脾胃升降失常,胃气上逆,故发生吐酸病。

2.1.2 热犯肺胃,气机上逆

《素问·至真要大论》云:“诸呕吐酸,暴注下迫,皆属于热。”因此肺胃气机失常,气机瘀滞,日久化热,热犯肺胃,肺胃气逆,亦可发生吐酸病。朱丹溪《丹溪心法·吞酸》云:“吞酸者,湿热郁积于肝而出,伏于肺胃之间。”也表明吞酸病与肺胃气机相关。

2.1.3 情志不舒,痰气相结

梅核气是由于情志不舒,气机郁结,气机失调,津液运行不畅,停于脏腑经络,聚而成痰,痰气相结,凝聚于咽部而成。COPD患者久病焦虑抑郁,肝疏泄失常,脾胃主思虑,思则气结,气机郁结,血液、津液运行不畅,停于脏腑经络,易生痰化瘀,痰瘀阻碍行气,进一步加重病情。

2.1.4 脾胃虚弱,痰湿阻滞

中焦脾胃为生痰之源,脾虚胃弱则多发肺病;肺病迁延不愈多伤及脾胃,肺主水失调,脾失运化,津液代谢障碍,

易生痰湿,痰湿阻滞气机,脾不升清,胃失降浊,气机上逆,则吐酸咳痰。

2.2 COPD与PU的关系及机制

PU可归属于中医的“胃脘痛”“胃脘痛”范畴。PU的病因可以总结为外邪侵袭、饮食不节、药物损伤、七情内伤、素体不足等^[58],其关键病机是脾胃虚弱、气机失常、气机壅滞。气为血之帅,气不行则血亦不行,遂致瘀血,导致瘀血阻络。脾胃虚弱,气血津液不足,胃体失养,不荣则痛,脾胃虚弱,脾不统血,则血溢脉外,出现出血;瘀血阻络,血行不畅,不通则痛,瘀血损伤脉络,亦可出现出血。因此,PU以脾胃虚弱为本,瘀血阻滞为标。

肺胀久病,肺气虚损,脾为肺母,肺病日久,子盗母气,则脾胃亦虚。病肺胀者,肺气胀满,不能敛降,肺脏主气的功能受扰,加之肺病日久,子盗母气,脾胃虚弱,脾胃气机运行必然受到影响,加之脾主思虑,思则气结,则脾胃气机壅滞益甚。脾胃气行不畅,气机停滞,日久则易成瘀,加之瘀血本即为肺胀的重要病理因素,肺脏之瘀血实邪可通过经络与气机运行影响胃腑,综合以上因素,瘀血阻滞于胃络则成胃脘痛。肺为人身表里上下气之大主,正如《素问·阴阳应象大论》言“天气通于肺”,中医认为肺主气,朝百脉,可见人体气机的调达,血脉运行的流畅与肺主气、司治节、朝百脉的功能密切相关,王孟英更有“肝气上逆,则诸气皆逆,治节不行则一身之气皆滞”之说,由此可见肺脏在胃脘痛的发病及治疗中发挥着重要的作用。

2.3 COPD与胃肠功能紊乱的关系及机制

中医无胃肠功能紊乱病名记载,根据患者出现的恶心、呕吐、胃胀、腹泻、便秘等症状,属“痞满”“呕吐”“便秘”“泄泻”等范畴。《素问·灵兰秘典》云:“脾胃者,仓廩之官,五味出焉;大肠者,传道之官,变化出焉;小肠者,受盛之官,化物出焉。”此句论述了脾胃和大小肠的生理功能,这与胃肠功能紊乱密切相关,故病位在脾胃和大小肠。《素问·咳论》言:“六腑之咳奈何?安所受病?……肺咳不已,则大肠受之……此皆聚于胃,关于肺……”指出了肺疾病多由邪气聚集于胃,再循着肺的经脉影响到肺,故COPD患者发生胃肠功能紊乱的病因可从以下三个方面论述。

2.3.1 脾胃虚弱,纳运失司

COPD为慢性病,病程长,需长期服药,药物的不良反应伤及胃肠,加之久病则伤及脾胃,导致脾胃虚弱,纳运失司,患者可出现恶心、呕吐、泄泻、腹胀等症状。此外,COPD患者常可发生急性加重,若病情突然加重,则气血阴阳大伤,脏腑运化无力,患者可出现纳呆、便秘等症状^[59]。

2.3.2 气机不畅,升降失职

COPD急性加重常反复发作,给患者带来痛苦,也加重其经济负担,导致精神压力大,进而引起焦虑、抑郁^[28],而脾主思虑,思虑过度则伤脾,思则气结,脾胃气机不畅,脾不升清,胃失和降,小肠泌别清浊和大肠传导糟粕失常,患者则出现恶心、呕吐、胃胀、腹泻等症状。

2.3.3 肺与大肠相表里

COPD患者呼吸困难,气喘,长期处于缺氧状态,肺气

壅滞，肺失肃降，导致腑气不通，肠燥便秘；肺气虚弱，推动无力，气虚便秘；气虚不能固摄，清浊混杂而下，大便溏泻。病邪伤正，正气耗伤，患者易外邪，邪气郁而化热，热灼津液，影响肺气清肃，导致肠道阴液受损，引起气阴两虚，从而引发气虚便秘、肠燥便秘。

2.4 COPD与NAFLD的关系及机制

中医无NAFLD病名记载，但在《难经》中有“肝之积，名曰肥气，在左肋下，如覆杯”的记载。此外，其他中医经典对本病也多有论述，如《诸病源候论·积聚候》云：“诸脏受邪，初未能为积聚，留滞不去，乃成积聚。肝之积，名曰肥气，在左肋下，如覆杯，有头足，久不愈，令人发症，连岁月不已。”根据NAFLD临床特点及病因病机特点可将其归于“肝癖”范畴。

NAFLD病位在肝，总属本虚标实之病，病机为气滞、痰凝、瘀血等多种病理产物相互交织，相互影响^[60]。肺脏对全身气机的宣发肃降作用对本病起重要作用。肺脏宣发功能正常，则全身津液运行有常，肺主皮毛，水液可随着汗孔的开合蒸腾出体外；肺脏肃降功能正常，则水液随肺气从三焦下行至膀胱、大小肠，并随着膀胱、大小肠的代谢物排出体外。因此在肺脏宣发肃降功能正常情况下，津液及水湿各走其道，各有所归，则痰湿之邪无从停聚。此外，肝肺二脏对全身气机的正常运行发挥着重要作用，肝升肺降，是全身气机之枢纽，中医称其为“龙虎回环”，如《素问·刺禁论》曰：“肝生于左，肺藏于右。”若肝肺功能正常，“龙虎回环”正常运行，则气机通畅，血液、津液运行无碍，则瘀血及痰湿无可生。由此可见，NAFLD发病的重要病理因素气滞、痰凝、瘀血皆与肺脏有着密切联系，故肺胀会对肝脏产生相应的影响。

3 小结

总之，COPD的合并症可能使其临床表现复杂化，并影响患者死亡率。目前，指南中明确提到的COPD合并症有GERD^[61]，本文综述了COPD与GERD、PU、胃肠功能紊乱、NAFLD等消化系统疾病的关系。若COPD患者合并消化系统疾病，既要预防消化系统疾病加重而引发COPD急性加重，又要预防COPD对消化系统疾病的不良影响，二者合病，需同等重视。西医认为，COPD患者既要注重营养摄入，也要适当补充肠道所需的益生菌，以防营养不良导致抵抗力下降，增加感染风险，或者肠道菌群失调引起胃肠功能紊乱；还要加强肺功能康复锻炼，增强体质，进而预防消化系统疾病的发生。中医讲究未病先防、已病早治、既病防变，根据中医疾病传变规律，运用中医药早期干预可阻断疾病进展。预防方面，应调理脾胃，以滋气血；养性调神，畅达气机；顺应自然，健康生活。从日常饮食起居、情志运动、预防调理出发，调节肺与脾胃、肝及大肠之间的气血阴阳平衡。总之，应关注COPD合并消化系统疾病，尽量做到早发现、早治疗，从而提高患者的生存质量。

作者贡献：王飞梅、付生渊、付立娜、王珺进行文章的构思与设计，进行研究的实施与可行性分析；王飞梅、付生渊进行资料收集；蔡成森、于健健进行资料整理；王飞梅进

行论文撰写及修订；王珺负责文章的质量控制及审校，对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

©The author(s) 2024. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

参考文献

- [1] KARNATI S, SEIMETZ M, KLEEFELDT F, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and the cardiovascular system: vascular repair and regeneration as a therapeutic target [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 649512. DOI: 10.3389/fcvm.2021.649512.
- [2] GBD Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet*, 2020, 396 (10258): 1204–1222. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
- [3] NIELSEN H M, RØDSGAARD P A, WEINREICH U M. Chronic obstructive pulmonary disease as comorbidity in patients admitted to a university hospital: a cross-sectional study [J]. *Clin Respir J*, 2014, 8 (3): 274–280. DOI: 10.1111/crj.12050.
- [4] SHEN Z X, QIU B X, CHEN L L, et al. Common gastrointestinal diseases and chronic obstructive pulmonary disease risk: a bidirectional Mendelian randomization analysis [J]. *Front Genet*, 2023, 14: 1256833. DOI: 10.3389/fgene.2023.1256833.
- [5] GUTIÉRREZ VILLEGAS C, PAZ-ZULUETA M, HERRERO-MONTES M, et al. Cost analysis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review [J]. *Health Econ Rev*, 2021, 11 (1): 31. DOI: 10.1186/s13561-021-00329-9.
- [6] LEE A L, GOLDSTEIN R S. Gastroesophageal reflux disease in COPD: links and risks [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, 10: 1935–1949. DOI: 10.2147/COPD.S77562.
- [7] ALMAGRO P, SOLER-CATALUÑA J J, HUERTA A, et al. Impact of comorbidities in COPD clinical control criteria. The CLAVE study [J]. *BMC Pulm Med*, 2024, 24 (1): 6. DOI: 10.1186/s12890-023-02758-0.
- [8] ZOU M L, ZHANG W, XU Y, et al. Relationship between COPD and GERD: a bibliometrics analysis [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2022, 17: 3045–3059. DOI: 10.2147/COPD.S391878.
- [9] TERAMOTO S. A possible pathological link among swallowing dysfunction, gastro-esophageal reflex, and sleep apnea in acute exacerbation in COPD patients [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, 11: 147–150. DOI: 10.2147/COPD.S99663.
- [10] YOSHIMATSU Y, TOBINO K, NAGAMI S, et al. Breathing-swallowing discoordination and inefficiency of an airway protective mechanism puts patients at risk of COPD exacerbation [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2020, 15: 1689–1696. DOI: 10.2147/COPD.S257622.
- [11] CVEJIC L, GUINEY N, NICHOLSON T, et al. Aspiration and severe exacerbations in COPD: a prospective study [J]. *ERJ Open Res*, 2021, 7 (1): 00735–02020. DOI:

- 10.1183/23120541.00735-2020.
- [12] ZHENG Z, SHANG Y X, WANG N, et al. Current advancement on the dynamic mechanism of gastroesophageal reflux disease [J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17 (15): 4154-4164. DOI: 10.7150/ijbs.65066.
- [13] LIN Y H, TSAI C L, CHIEN L N, et al. Newly diagnosed gastroesophageal reflux disease increased the risk of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease during the first year following diagnosis: a nationwide population-based cohort study [J]. *Int J Clin Pract*, 2015, 69 (3): 350-357. DOI: 10.1111/ijcp.12501.
- [14] ALIMI Y, AZAGURY D E. Gastroesophageal reflux disease and the patient with obesity [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2021, 50 (4): 859-870. DOI: 10.1016/j.gtc.2021.08.010.
- [15] LIN Y H, TSAI C L, TSAO L I, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) experiences among COPD patients with comorbid gastroesophageal reflux disease [J]. *J Clin Nurs*, 2019, 28 (9/10): 1925-1935. DOI: 10.1111/jocn.14814.
- [16] 金玉书, 陈智颖, 夏欢欢, 等. 不同年龄段胃食管反流病患者的食管动力学特点分析 [J]. *当代医学*, 2022, 28 (7): 96-98. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2022.07.033.
- [17] STRATEV V, DIMITROVA V, PETKOVA D. COPD and comorbidities: relating mechanisms and treatment [J]. *Curr Respir Med Rev*, 2019, 15 (2): 90-101. DOI: 10.2174/1573398x14666181018101021.
- [18] KIM J, DEMERJIAN G G, PATEL M, et al. Medical comorbidities of obstructive sleep apnea [M] // *Dental sleep medicine: a clinical guide*. Cham: Springer International Publishing, 2022: 125-162.
- [19] ZENG Y J, CAO S, YANG H. The causal role of gastroesophageal reflux disease in anxiety disorders and depression: a bidirectional Mendelian randomization study [J]. *Front Psychiatry*, 2023, 14: 1135923. DOI: 10.3389/fpsy.2023.1135923.
- [20] 中华消化杂志编辑委员会. 消化性溃疡诊断与治疗共识意见 (2022年, 上海) [J]. *中华消化杂志*, 2023, 43 (3): 176-192. DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20230115-00022.
- [21] SIVA R, BIRRING S S, BERRY M, et al. Peptic ulceration, *Helicobacter pylori* seropositivity and chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Respirology*, 2013, 18 (4): 728-731. DOI: 10.1111/resp.12075.
- [22] SCHNEIDER C, JICK S S, BOTHNER U, et al. Reflux disease, gastrointestinal ulcer or weight loss in patients with COPD [J]. *COPD*, 2010, 7 (3): 172-178. DOI: 10.3109/15412555.2010.481698.
- [23] PENG Y H, CHEN C K, SU C H, et al. Increased risk of chronic obstructive pulmonary disease among patients with *Helicobacter pylori* infection: a population-based cohort study [J]. *Clin Respir J*, 2017, 11 (5): 558-565. DOI: 10.1111/crj.12382.
- [24] LEE H Y, KANG H R, LEE J K, et al. The effect of *Helicobacter pylori* infection on the decline of lung function in a health screening population [J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9 (5): 3115-3122. DOI: 10.21037/apm-20-850.
- [25] HE J J, LIU Y Y, OUYANG Q, et al. *Helicobacter pylori* and unignorable extragastric diseases: Mechanism and implications [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 972777. DOI: 10.3389/fmicb.2022.972777.
- [26] LI C X, WANG X H, CUI S. Impact of high-altitude hypoxia on *Helicobacter pylori*-induced gastritis pathological manifestations and inflammatory responses [J]. *J Physiol Anthropol*, 2024, 43 (1): 17. DOI: 10.1186/s40101-024-00364-5.
- [27] 李玉锋, 王垂杰, 蔡敏, 等. 消化性溃疡中医诊疗专家共识 (2023) [J]. *中医杂志*, 2024, 65 (10): 1086-1092. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2024.10.019.
- [28] 李姝润, 陈亚红. GOLD关于慢性阻塞性肺疾病合并症更新变迁 20年 [J]. *中国医学前沿杂志 (电子版)*, 2024, 16 (6): 6-12, 4. DOI: 10.12037/YXQY.2024.06-02.
- [29] KAPLINA A, KONONOVA S, ZAIKOVA E, et al. Necrotizing enterocolitis: the role of hypoxia, gut microbiome, and microbial metabolites [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (3): 2471. DOI: 10.3390/ijms24032471.
- [30] KEOGH E, MARK WILLIAMS E. Managing malnutrition in COPD: a review [J]. *Respir Med*, 2021, 176: 106248. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106248.
- [31] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组, 中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组. 2022中国功能性消化不良诊治专家共识 [J]. *中华消化杂志*, 2023, 43 (7): 433-446. DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20230206-00048.
- [32] NIKLASSON A, STRID H, SIMRÉN M, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 20 (4): 335-341. DOI: 10.1097/MEG.0b013e3282f2d0ec.
- [33] CHIU Y C, CHANG W P, TANG G J, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with a higher risk of functional gastrointestinal disorders [J]. *Respir Med*, 2022, 197: 106833. DOI: 10.1016/j.rmed.2022.106833.
- [34] DANG A T, MARS LAND B J. Microbes, metabolites, and the gut-lung axis [J]. *Mucosal Immunol*, 2019, 12 (4): 843-850. DOI: 10.1038/s41385-019-0160-6.
- [35] 施娟. 肠道菌群与儿童呼吸系统疾病关系的研究进展 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2018, 26 (8): 13-16. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.08.004.
- [36] KIRSCHNER S K, DEUTZ N E P, JONKER R, et al. Intestinal function is impaired in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Clin Nutr*, 2021, 40 (4): 2270-2277. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.10.010.
- [37] 吴思怡, 巩健男, 李建强. 肠道菌群参与慢性阻塞性肺疾病 Th17/Treg 失衡机制的研究进展 [J]. *临床肺科杂志*, 2024, 29 (3): 439-442. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2024.03.021.
- [38] ORNELAS A, DOWDELL A S, LEE J S, et al. Microbial metabolite regulation of epithelial cell-cell interactions and barrier function [J]. *Cells*, 2022, 11 (6): 944. DOI: 10.3390/cells11060944.
- [39] QU L, CHENG Q, WANG Y, et al. COPD and gut-lung axis: how microbiota and host inflammasome influence COPD and related therapeutics [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 868086. DOI: 10.3389/fmicb.2022.868086.

- [40] LIU T C, KERN J T, VANDUSSEN K L, et al. Interaction between smoking and ATG16L1/T300A triggers Paneth cell defects in Crohn's disease [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128 (11): 5110–5122. DOI: 10.1172/JCI120453.
- [41] BARBERIO B, ZAMANI M, BLACK C J, et al. Prevalence of symptoms of anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6 (5): 359–370. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00014-5.
- [42] TENG M L, NG C H, HUANG D Q, et al. Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2023, 29 (Suppl). DOI: 10.3350/cmh.2022.0365.
- [43] RINELLA M E, NEUSCHWANDER-TETRI B A, SIDDIQUI M S, et al. AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2023, 77 (5): 1797–1835. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000323.
- [44] MANTOVANI A, SCORLETTI E, MOSCA A, et al. Complications, morbidity and mortality of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Metabolism*, 2020, 111S: 154170. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154170.
- [45] KOTLYAROV S, BULGAKOV A. Lipid metabolism disorders in the comorbid course of nonalcoholic fatty liver disease and chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Cells*, 2021, 10 (11): 2978. DOI: 10.3390/cells10112978.
- [46] KOTLYAROV S, KOTLYAROVA A. Molecular mechanisms of lipid metabolism disorders in infectious exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (14): 7634. DOI: 10.3390/ijms22147634.
- [47] AGUDELO C W, KUMLEY B K, AREA-GOMEZ E, et al. Decreased surfactant lipids correlate with lung function in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [J]. *PLoS One*, 2020, 15 (2): e0228279. DOI: 10.1371/journal.pone.0228279.
- [48] KOTLYAROV S. Participation of ABCA1 transporter in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (7): 3334. DOI: 10.3390/ijms22073334.
- [49] SAVLA S R, PRABHAVALKAR K S, BHATT L K. Liver X receptor: a potential target in the treatment of atherosclerosis [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2022, 26 (7): 645–658. DOI: 10.1080/14728222.2022.2117610.
- [50] JUBINVILLE É, ROUTHIER J, MARANDA-ROBITAILLE M, et al. Pharmacological activation of liver X receptor during cigarette smoke exposure adversely affects alveolar macrophages and pulmonary surfactant homeostasis [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 316 (4). DOI: 10.1152/ajplung.00482.2018.
- [51] CHEN H P, LI Z Y, DONG L L, et al. Lipid metabolism in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2019, 14: 1009–1018. DOI: 10.2147/COPD.S196210.
- [52] CAI J Y, HU M, CHEN Z Y, et al. The roles and mechanisms of hypoxia in liver fibrosis [J]. *J Transl Med*, 2021, 19 (1): 186. DOI: 10.1186/s12967-021-02854-x.
- [53] CAI H, BAI Z Z, GE R L. Hypoxia-inducible factor-2 promotes liver fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis liver disease via the NF- κ B signalling pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 540: 67–74. DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.01.002.
- [54] JULLIAN-DESAYES I, TRZEPIZUR W, BOURSIER J, et al. Obstructive sleep apnea, chronic obstructive pulmonary disease and NAFLD: an individual participant data meta-analysis [J]. *Sleep Med*, 2021, 77: 357–364. DOI: 10.1016/j.sleep.2020.04.004.
- [55] HRYNYIUK O, KHUKHLINA O, DAVYDENKO I, et al. Histological and histochemical features of liver and lung tissue in patients with nonalcoholic steatohepatitis and obesity depending on the presence of comorbid chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Georgian Med News*, 2022 (324): 126–133.
- [56] BOTELLO-MANILLA A E, LÓPEZ-SÁNCHEZ G N, CHÁVEZ-TAPIA N C, et al. Hepatic steatosis and respiratory diseases: a new panorama [J]. *Ann Hepatol*, 2021, 24: 100320. DOI: 10.1016/j.aohep.2021.100320.
- [57] 张北华, 周秉舵, 唐旭东. 胃食管反流病中医诊疗专家共识 (2023) [J]. *中医杂志*, 2023, 64 (18): 1935–1944. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2023.18.019.
- [58] 邱淑炜, 梁广和. 中医治疗消化性溃疡研究进展 [J]. *中医临床研究*, 2022, 14 (21): 108–112. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7860.2022.21.037.
- [59] 徐运升, 黄楚栓. 基于五脏相关理论探讨慢性阻塞性肺疾病及其合并症的病机演变 [J]. *广州中医药大学学报*, 2024, 41 (5): 1335–1340. DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtem.2024.05.036.
- [60] 杨茹文, 商洪涛. 中医治疗非酒精性脂肪性肝病的研究进展 [J]. *环球中医药*, 2020, 13 (12): 2178–2183. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1749.2020.12.046.
- [61] 慢性阻塞性肺疾病中西医结合管理专家共识写作组. 慢性阻塞性肺疾病中西医结合管理专家共识 (2023版) [J]. *中国全科医学*, 2023, 26 (35): 4359–4371. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0348.

(收稿日期: 2024-03-05; 修回日期: 2024-07-25)

(本文编辑: 陈素芳)