

抗反流治疗联合噻托溴铵对慢性阻塞性肺病伴胃食管反流病的临床疗效

孙志芬, 张媚霞, 曲桂红, 兰凤金, 李敏, 孙树华

背景资料

慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 易合并胃食管反流病 (gastroesophageal reflux disease, GERD), GERD 又可以诱导 COPD 的急性发作, 导致 COPD 难以控制, 二者之间形成恶性循环, 两个疾病同时治疗对改善预后效果更好。

孙志芬, 张媚霞, 曲桂红, 兰凤金, 李敏, 孙树华, 沧州和平医院内科 河北省沧州市 061000

孙志芬, 主要从事呼吸系统、消化系统及老年疾病的研究。

作者贡献分布: 此课题由孙志芬、张媚霞及曲桂红设计; 研究过程由孙志芬、张媚霞及李敏操作完成; 研究所用仪器及分析工具由曲桂红提供; 数据分析由兰凤金与李敏完成; 论文写作由孙志芬完成; 孙树华审校。

通讯作者: 孙志芬, 副主任医师, 061000, 河北省沧州市清池南大道20号, 沧州和平医院内科。1987299405@qq.com
 电话: 0317-5525600

收稿日期: 2016-01-22
 修回日期: 2016-02-22
 接受日期: 2016-02-29
 在线出版日期: 2016-03-28

Clinical efficacy of anti-reflux therapy combined with tiotropium bromide in COPD patients with GERD

Zhi-Fen Sun, Mei-Xia Zhang, Gui-Hong Qu, Feng-Jin Lan, Min Li, Shu-Hua Sun

Zhi-Fen Sun, Mei-Xia Zhang, Gui-Hong Qu, Feng-Jin Lan, Min Li, Shu-Hua Sun, Department of Internal Medicine, Cangzhou Heping Hospital, Cangzhou 061000, Hebei Province, China

Correspondence to: Zhi-Fen Sun, Associate Chief Physician, Department of Internal Medicine, Cangzhou Heping Hospital, 20 Qingchi South Road, Cangzhou 061000, Hebei Province, China. 1987299405@qq.com

Received: 2016-01-22
 Revised: 2016-02-22
 Accepted: 2016-02-29
 Published online: 2016-03-28

同行评议者

潘秀珍, 教授, 主任医师, 福建省立医院消化科; 褚传莲, 副教授, 副主任医师, 山东大学附属济南市中心医院消化内科

Abstract

AIM: To investigate the clinical efficacy of anti-reflux therapy combined with tiotropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients with gastroesophageal reflux disease (GERD).

METHODS: Forty-eight GERD patients who were treated at our hospital from January 2014 to December 2014 were included and randomly divided into either an observation group or a control group, with 24 patients in each group. The observation group was given esomeprazole, mosapride and tiotropium bromide, and the control group was only given tiotropium bromide. GERD-Q score, number of acute episodes of COPD and clinical efficacy were compared between the two groups.

RESULTS: After 1 year of treatment, GERD-Q score significantly decreased in the observation group (15.23 ± 3.75 vs 9.83 ± 2.65 , $P < 0.001$), but showed no significant decrease in the control group (14.98 ± 3.64 vs 13.32 ± 3.02 , $P > 0.05$); the number of acute episodes of COPD significantly decreased in both the observation group (1.59 ± 0.34 vs 1.08 ± 0.30) and control group (1.60 ± 0.41 vs 1.33 ± 0.31), and the decrease was more significant in the than observation group than in the control group (1.08 ± 0.30 vs 1.33 ± 0.31 , $P < 0.01$); and the rate of COPD symptom improvement showed no significant difference between the two groups (91.6% vs 87.50% , $P > 0.05$), but the rate of GERD symptom improvement was better in the observation group (95.83% vs

66.67%, $P < 0.01$).

CONCLUSION: Anti-reflux treatment combined with tiotropium bromide for COPD patients with GERD is feasible, and it can effectively improve GERD-Q score, decrease the number of acute episodes of COPD and has a significant curative effect.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease; Gastroesophageal reflux disease; Anti-reflux treatment; Tiotropium bromide

Sun ZF, Zhang MX, Qu GH, Lan FJ, Li M, Sun SH. Clinical efficacy of anti-reflux therapy combined with tiotropium bromide in COPD patients with GERD. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(9): 1412-1416 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1412.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i9.1412>

摘要

目的: 探讨抗反流治疗联合噻托溴铵对伴有胃食管反流的慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患者的临床疗效。

方法: 选取2014-01/2014-12在沧州和平医院就诊的48例COPD合并胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)患者作为研究对象, 随机分为观察组和对照组, 各24例, 观察组给予埃索美拉唑、莫沙必利及噻托溴铵粉吸入剂治疗, 对照组单纯给予噻托溴铵粉吸入剂治疗, 比较两组患者治疗前后胃食管反流病评分量表(Gastroesophageal Reflux Disease-Q, GERD-Q)评分、慢性阻塞性肺病急性发作(AECOPD)次数以及临床疗效。

结果: 两组患者治疗1年后, GERD-Q评分: 观察组明显下降(9.83 ± 2.65 vs 15.23 ± 3.75 , $P < 0.001$), 对照组下降不显著(13.32 ± 3.02 vs 14.98 ± 3.64 , $P > 0.05$); 两组患者AECOPD次数较治疗前均下降: 观察组(1.08 ± 0.30 vs 1.59 ± 0.34), 对照组(1.33 ± 0.31 vs 1.60 ± 0.41), 而观察组较对照组下降更明显(1.08 ± 0.30 vs 1.33 ± 0.31 , $P < 0.01$); 临床疗效: 两组COPD症状改善比较(91.6% vs 87.50% , $P > 0.05$), 观察组GERD症状显著优于对照组(95.83% vs 66.67% , $P < 0.01$)。

结论: 临床中对稳定期COPD合并GEGD患

者给予抗反流治疗联合噻托溴铵是可行的, 可有效改善GERD-Q评分、降低AECOPD次数、临床疗效显著。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 胃食管反流病; 抗反流治疗; 噻托溴铵

核心提示: 本文探讨抗反流治疗联合噻托溴铵对伴有胃食管反流的慢性阻塞性肺病患者的临床疗效。得出稳定期慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)合并胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)患者给予抗反流治疗联合噻托溴铵是可行的, 可有效改善GERD-Q评分、降低AECOPD次数、临床疗效显著。

孙志芬, 张媚霞, 曲桂红, 兰凤金, 李敏, 孙树华. 抗反流治疗联合噻托溴铵对慢性阻塞性肺病伴胃食管反流病的临床疗效. *世界华人消化杂志* 2016; 24(9): 1412-1416 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1412.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i9.1412>

0 引言

慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)以渐进性持续气流受限为特征, 通常和气道(肺)对有毒颗粒或气体的慢性炎症反应有关, 急性加重与合并症将加速疾病的过程^[1]. COPD常常与其他疾病共存, 这些合并症会影响COPD的死亡率以及入院率, 显著影响患者的预后^[2], 以往研究合并症主要集中在心血管疾病、肺癌、感染等方面, 由于气管和食管解剖关系密切, 呼吸系统疾病和胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)之间关系越来越受到关注. 众所周知, GERD可诱发或加重哮喘, 人们逐渐认识到COPD患者同时并发GERD, 两个疾病同时治疗对改善预后有益. 质子泵抑制(proton pump inhibitor, PPI)是GERD治疗的首选药物, 埃索美拉唑是新一代质子泵抑制剂, 抑酸作用维持时间长, 抑酸作用起效快; 莫沙必利是新型的促进胃肠动力的药物, 抑制胃肠内容物的反流; 噻托溴铵舒张支气管, 改善肺通气. 沧州和平医院对在2014-01/2014-12收治的稳定期COPD并GERD患者进行抗反流联合噻托溴铵吸入治疗, 取得了较好疗效。

■ 研究前沿

如何提高COPD合并GEGD患者的治疗效果、降低不良反应, 成为临床治疗的热点话题。

■ 相关报道

Martinez 研究表明 GERD 是 COPD 急性加重的独立危险因素, 可导致生活质量下降. Sasaki 等进行的一个随机单盲对照研究显示, 在给予兰索拉唑 15 mg/d 治疗 12 mo 后, COPD 急性加重的风险显著下降。

■ 创新盘点

抗反流联合噻托溴铵治疗COPD合并GEGD文献较少, 本文探讨抗反流联合噻托溴铵治疗COPD合并GEGD临床疗效及安全性, 有一定创新性。

表 1 两组患者一般情况比较 (n = 48)

患者特征	治疗组	对照组	P值
男/女	10/14	13/11	>0.05
年龄(岁)	64.5±6.3	66.2±3.5	>0.05
病程(年)	10.4±4.5	10.6±3.9	>0.05
体质量指数(kg/m ²)	24.3±3.8	24.6±4.0	>0.05
吸烟史(包/年)	26.5±10.2	28.2±9.8	>0.05

1 材料和方法

1.1 材料 研究对象均来源于2014-01/2014-12在沧州和平医院就诊的门诊稳定期COPD 160例, 其中检出伴有GERD 48例。COPD的诊断标准符合2011年GOLD标准^[1], 确诊COPD的中重度(II-III)稳定期患者, 即应用支气管舒张剂后进行肺功能检测, 30%≤FEV1<80%预计值及FEV1/FVC<70%, 同时符合GERD诊断标准^[3], 有典型烧心、反酸、胸骨后灼痛等症状, 同时进行胃镜检查, 48例患者中反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)32例, 非糜烂性反流病(non-erosive reflux disease, NERD)16例, RE诊断及分级参考洛杉矶标准分为A-D级^[4]。均排除胃食管肿瘤、胃十二指肠糜烂或溃疡、Barrett食管、胃食管手术者以及对试验药物过敏等患者, 且4 wk内没有使用PPI和促胃动力药物。本研究经医院伦理委员会的批准, 上述患者对研究均知情并签署了知情同意书。将这48例随机均分为观察组和对照组各24例, 其中观察组男10例, 女14例, 年龄51-78岁, 平均年龄64.5岁±6.3岁; 对照组患者男13例, 女11例, 年龄53-76岁, 平均年龄66.2岁±3.5岁, 观察组与对照组患者的性别、年龄、病程、体质量指数、吸烟史等情况差异无统计学意义(P>0.05)(表1)。观察组包含RE(LA-A+LA-B级12例、LA-C+LA-D级5例)和NERD7例, 对照组中包含RE(LA-A+LA-B级11例、LA-C+LA-D级4例)和NERD9例, 具有可比性。埃索美拉唑镁肠溶片(商品名: 耐信, 阿斯利康制药有限公司, 国药准字: H20046379, 20 mg×7片); 枸橼酸莫沙必利片(商品名: 瑞琪, 江苏豪森药业股份有限公司, 国药准字: H19990315, 5 mg×12片); 托溴铵粉吸入剂18 μg(商品名: 彼多益, 浙江仙琚制药股份有限公司, 国药准字H20090276)。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 所有患者进行生活干预包括: 减

肥、戒烟、酒, 避免夜餐, 避免进食咖啡、辛辣、高脂肪等促进反流的食物, 睡眠时抬高床头。对照组给予噻托溴铵粉吸入剂18 μg/次, 1次/d, 吸入; 观察组在对照组基础上给予抗反流治疗, 具体为: 枸橼酸莫沙必利片5 mg/次, 3次/d, 饭前口服; 埃索美拉唑肠溶片用法: 初始剂量为20 mg/次, 1次/d, 饭前口服, 治疗8 wk时进行疗效评估: (1)若治疗无效, 改用埃索美拉唑肠溶片20 mg/次, 2次/d, 分别在早餐前和晚餐前服用, 再治疗8 wk进行评估: 有效改为埃索美拉唑肠溶片20 mg/次, 1次/d, 维持治疗, 无效复查胃镜寻找病因; (2)症状缓解者, 改用埃索美拉唑肠溶片20 mg/次, 1次/2 d, 间歇治疗, 或者按需治疗。若症状反复出现, 回复初始剂量, 疗程为1年。所有患者在治疗间除部分患者按需吸入沙丁胺醇外, 不使用其他支气管扩张剂、糖皮质激素及其他PPI类和促胃动力药物。

1.2.2 观察指标: 比较两组患者治疗前后GERD-Q评分变化情况、AECOPD次数(比较治疗前1年内与治疗期间1年内急性发作次数)及临床疗效观察。

1.2.3 临床疗效评价标准: 显效表示临床症状基本消失; 有效表示临床症状部分消失; 无效表示临床症状无明显改善; 总有效率 = (显效+有效)/总例数×100%。

统计学处理 应用PEMS3.2版医学统计软件处理数据, 计量资料均数以mean±SD表示, 治疗前后及组间各参数比较进行配对t检验, 计数资料以构成比表示, 用χ²检验, 以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后GERD-Q评分变化情况比较 观察组患者GERD-Q评分呈现明显下降趋势, 显著低于治疗前及对照组, 差异具有统计学意义(P<0.001); 对照组治疗前后无变化(P>0.05)(表2)。

2.2 两组患者治疗前后AECOPD次数比较 与治疗前比较, 两组患者治疗后AECOPD次数均显著下降, 差异具有统计学意义(P<0.05); 且治疗组患者AECOPD次数低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.01)(表2)。

2.3 两组患者临床效果比较 两组患者COPD症状改善比较(91.6% vs 87.50%), 差异无统计意义(P>0.05)(表3); 两组患者GERD症状比较观

■ 应用要点

抗反流联合噻托溴铵治疗COPD合并GERD可有效提高临床疗效、改善GERD-Q评分、降低AECOPD次数, 提高生活质量。

表 2 两组患者治疗后变化情况比较 (mean \pm SD, $n = 48$)

分组	治疗前	治疗后
GERD-Q评分		
治疗组	15.23 \pm 3.75	9.83 \pm 2.65 ^{bd}
对照组	14.98 \pm 3.64	13.32 \pm 3.02
AECOPD次数变化(次/年)		
治疗组	1.59 \pm 0.34	1.08 \pm 0.30 ^{bd}
对照组	1.60 \pm 0.41	1.33 \pm 0.31 ^d

^b $P < 0.01$ vs 对照组; ^d $P < 0.01$ vs 同组治疗前. GERD-Q: 胃食管反流病评分量表; AECOPD: 慢性阻塞性肺病急性加重.

表 3 两组患者症状改善比较 [$n = 48$, $n(\%)$]

分组	显效	有效	无效	总有效率
COPD症状				
治疗组	16(66.67)	6(25.00)	2(8.33)	22(91.67)
对照组	12(50.00)	9(37.50)	3(12.50)	21(87.50)
GERD症状				
治疗组	20(83.33) ^b	3(12.50)	1(4.17)	23(95.83) ^b
对照组	6(25.00)	10(41.67)	8(33.34)	16(66.67)

^b $P < 0.01$ vs 对照组. COPD: 慢性阻塞性肺病; GERD: 胃食管反流病.

察组患者临床疗效显著优于对照组, 差异具有统计学意义(95.83% vs 66.67%, $P < 0.01$)(表3).

3 讨论

COPD是一种复杂的呼吸系统疾病, 以气流受限和气道慢性炎症为特征. COPD中合并症很常见, 会显著影响COPD患者生活质量, 增加COPD急性加重频率, 降低生存率. 近年来GERD与COPD的关系逐渐受到重视, COPD易合并GERD, GERD又可以诱导COPD的急性发作, 导致COPD难以控制, 二者之间形成恶性循环. COPD患者因长期咳嗽、喘息致膈压改变, 以及口服支气管扩张药降低食管下端括约肌张力等因素影响, 容易并发GERD, 而GERD又可能通过以下机制诱发或加剧COPD: 因为患者反流物误吸入支气管, 造成气道黏膜损伤, 导致支气管痉挛; 食管黏膜上的迷走神经受到刺激, 导致支气管痉挛. 已有研究^[5]证实GERD, 尤其是有症状的GERD可增加AECOPD频率, 其机制可能为误吸及细菌定植. GERD可增加COPD患者需要药物治疗的急性加重发作风险, 但这种增加主要发生在那些没有定期使

用抑酸治疗的患者中^[6]. Martinez等^[7]研究表明GERD是COPD急性加重的独立危险因素, 可导致生活质量下降. Sasaki等^[8]进行的一个随机单盲对照研究显示, 在给予兰索拉唑15 mg/d治疗12 mo后, COPD急性加重的风险显著下降. 抗反流治疗有利于COPD的控制和减少急性发作, 提高生活质量^[9].

目前临床常用的GERD主要治疗的药物有: 抗酸剂、H₂受体拮抗剂(H₂RA)和PPI. PPI与前两者比较黏膜愈合率更高, 复发率更低, 更快、更完全的纠正烧心的症状, 特别是对食管外表现且有典型GERD表现的患者强烈推荐PPI^[3]. 胆盐、胰酶等在胃食管反流病的发病机制中也起重要作用, 单纯应用抑酸剂治疗难以取得满意的疗效而往往需要联合治疗, 抑酸治疗及促动力药物治疗GERD的常用药物治疗方案^[10], 因为促动力药物与抑酸剂联用时可达到协同促进的效果^[11]. 本研究即采用埃索美拉唑联合莫沙必利对COPD合并GERD进行治疗. 埃索美拉唑为具有特异性抑制壁细胞质子泵、减少胃酸分泌的作用, 生物利用度较高, 效果持久^[12]; 莫沙必利属于5羟色胺受体激动剂, 能促

■名词解释

GERD评分量表: 以症状为基础诊断GERD简单有效的问卷;
COPD急性发作次数: 在过去的1年中COPD急性加重的次数.

同行评价

本文进行了联合应用埃索美拉唑、莫沙必利和噻托溴铵按治疗COPD合并GERD的临床研究方法合理, 结果可信, 有一定临床指导意义。

进乙酰胆碱释放, 提高下食管括约肌张力、促进胃肠蠕动, 抑制胃肠内容物的反流, 有利于食管对反流物的清除^[13]。埃索美拉唑和莫沙必利联合使用既能有效抑酸, 又能加强胃排空, 明显改善烧心、反酸、胸骨后灼痛等GERD症状。噻托溴铵是新型的抗胆碱能药物, 显改善肺功能, 提高生活质量, 减少急性加重风险^[14], 且是吸入型药物, 具有局部选择性, 仅作用于局部气道, 却无全身抗胆碱的作用^[15], 没有胃肠道刺激作用, 是COPD一线治疗方案。

GERD患者停用PPI后有极高的复发率, 维持治疗对大多数患者是非常必要的, 但西方国家有证据显示PPI长期使用可增加艰难梭状芽孢杆菌感染的风险, 他们早期的研究^[16]认为PPI合用氯吡格雷增加心血管事件发生。本研究对单剂量PPI治疗无效改为双倍剂量, 有利于提高LA-C/D级患者的有效率, 鉴于PPI长期应用的不良反应, 多数患者采取间歇治疗或者按需维持治疗, 少数患者进行持续维持治疗。两组患者治疗1年后AECOPD次数和临床症状均有改善, 观察组较对照组改善显著, 观察组GERD-Q评分显著下降, 而对照组无改善, 充分说明噻托溴铵联合抗反流治疗COPD合并GERD可有效提高临床疗效、改善GERD-Q评分、降低AECOPD次数, 提高生活质量。由于研究病例较少, 临床疗效和安全性还需要大规模的临床实践进一步观察。

参考文献

- 1 金哲, 王广发. 慢性阻塞性肺疾病全球倡议. 中国医学前沿杂志 2014; 6: 94-97
- 2 白澎, 孙永昌. 慢性阻塞性肺疾病合并症研究进展. 国际呼吸杂志 2011; 31: 700-703
- 3 李真, 李延青. 2013国际胃食管反流病诊断和管理指南解读. 中国医学前沿杂志 2013; 5: 57-63
- 4 葛俊波, 徐永健. 内科学(第8版). 北京: 人民卫生出版社, 2013: 357-359

- 5 Terada K, Muro S, Ohara T, Kudo M, Ogawa E, Hoshino Y, Hirai T, Niimi A, Chin K, Mishima M. Abnormal swallowing reflex and COPD exacerbations. *Chest* 2010; 137: 326-332 [PMID: 19783670 DOI: 10.1378/chest.09-0482]
- 6 Ingebrigtsen TS, Marott JL, Vestbo J, Nordestgaard BG, Hallas J, Lange P. Gastro-esophageal reflux disease and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2015; 20: 101-107 [PMID: 25297724 DOI: 10.1111/resp.12420]
- 7 Martinez CH, Okajima Y, Murray S, Washko GR, Martinez FJ, Silverman EK, Lee JH, Regan EA, Crapo JD, Curtis JL, Hatabu H, Han MK. Impact of self-reported gastroesophageal reflux disease in subjects from COPDGene cohort. *Respir Res* 2014; 15: 62 [PMID: 24894541 DOI: 10.1186/1465-9921-15-62]
- 8 Sasaki T, Nakayama K, Yasuda H, Yoshida M, Asamura T, Ohnishi T, Arai H, Araya J, Kuwano K, Yamaya M. A randomized, single-blind study of lansoprazole for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in older patients. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 1453-1457 [PMID: 19515110 DOI: 10.1111/j.1532-5415.2009.02349.x]
- 9 陈玉昌. 慢性阻塞性肺疾病合并胃食管反流病42例临床分析. 基层医学论坛 2013; 17: 3275-3276
- 10 Suter M. Comment on: Evaluation of gastroesophageal reflux before and after laparoscopic sleeve gastrectomy using symptom scoring, scintigraphy and endoscopy. *Surg Obes Relat Dis* 2014; 10: 605-606 [PMID: 24913587 DOI: 10.1016/j.soard.2014.02.020]
- 11 侯俊珍, 张莉. 埃索美拉唑联合莫沙必利治疗胃食管反流病的疗效观察. 实用医院临床杂志 2012; 5: 127-129
- 12 王艳萍, 姬林松, 倪猛, 樊宏伟, 沙金平. 新洛纳联合耐信治疗胃食管反流的临床效果比较. 世界华人消化杂志 2014; 22: 5671-5674
- 13 戴润芝, 李谨, 王丽欣. 两种用药方案治疗食管反流性咽喉炎的疗效比较. 世界华人消化杂志 2015; 23: 954-958
- 14 Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, Decramer M. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1543-1554 [PMID: 18836213 DOI: 10.1056/NEJMoa0805800]
- 15 李小伟, 薛见珍, 刘翔. 噻托溴铵联合信必可都保治疗稳定期COPD的疗效观察. 中国临床新医学杂志 2015; 8: 1050-1051
- 16 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. 中华消化杂志 2014; 34: 649-661

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

