

# 鼻 - 鼻窦合并症对慢性阻塞性肺疾病患者的影响

吴雷昊, 李敏超

重庆医科大学附属第二医院, 重庆

收稿日期: 2022年4月18日; 录用日期: 2022年5月12日; 发布日期: 2022年5月19日

---

## 摘要

慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)常与多种慢性疾病共同存在。近年来已有较多研究证实上气道鼻 - 鼻窦合并症可通过多种泛气道的病理生理机制对COPD患者的下气道施加影响。这提示治疗患者的鼻 - 鼻窦合并症可能有助于COPD的病情控制。本文对鼻 - 鼻窦疾病参与COPD的证据进行了总结, 并从合并症的角度分析了两者相互作用的机制。

## 关键词

COPD, 泛气道疾病, 鼻 - 鼻窦疾病, 合并症

---

# The Effect of Nasal-Sinus Comorbidities to Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Leihao Wu, Minchao Li

Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Apr. 18<sup>th</sup>, 2022; accepted: May 12<sup>th</sup>, 2022; published: May 19<sup>th</sup>, 2022

---

## Abstract

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) coexists with multiple chronic diseases. Recent studies had demonstrated that nasal-sinus comorbidities could affect the lower airways of COPD patients through a number of pathophysiological mechanisms, which suggested that treatment of nasal-sinus comorbidities may contribute to COPD control. This article summarized the evidence for

the involvement of nasal-sinus disease in COPD and analyzed the mechanisms of their interaction.

## Keywords

COPD, Pan-Airway Disease, Nasal-Sinus Disease, Comorbidities

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

作为最常见的几种慢性疾病之一,慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)在全球范围内都存在着严重的疾病负担[1]。虽然基本病理特征为不完全可逆的气流受限,但是 COPD 对机体的影响是累及多层次、多系统的,具备相当强的异质性。在实际临床实践中,人们发现 COPD 常与多种慢性疾病共同存在,包括但不限于:心血管疾病、糖尿病、肿瘤、骨质疏松、抑郁症等[2]。这些合并症与 COPD 存在着共同危险因素或者作为共病本身直接与 COPD 相互作用,由此对患者带来多方面的影响。

众所周知,鼻与肺分属于气道的两端,具备高度的解剖结构同源性与生理功能的相似性。早在 1997 年 Grossman 就提出了“同一气道,同一疾病”的概念[3],虽然早期研究多局限于哮喘,但是已经有较多高质量研究表明,这一概念已经超越了“过敏”的范畴[4]。

本篇综述拟对鼻-鼻窦疾病参与 COPD 的证据进行总结并将从合并症的角度分析鼻-鼻窦疾病与 COPD 相互作用机制。

## 2. 流行病学

迄今已经有较多流行病学证据表明,COPD 患者存在着比正常人群更多的上气道疾病负担。一项 2001 年的瑞典大型流行病学调查结果显示:8469 名受调查者中,有 33% 的人存在慢性上气道症状,而在其中慢性支气管炎的人群中这一比例为 40% [5]。后续的跟踪调查显示,原来调查中存在鼻涕或鼻塞症状的受调查者,8 年后发展为 COPD 的风险增加了约 1 倍[6]。但是在此调查中,数据是基于患者的自我报告,上、下气道疾病均未得到明确诊断。Roberts 等首次在通过肺功能明确诊断的 COPD 患者中评估鼻部症状的患病率,发现 COPD 患者中 88% 的患者在 1 周的大部分时间内都存在上气道症状[7]。Arndal 等人通过多学科合作的方式对明确诊断的 COPD 患者进行了鼻腔症状调查、鼻内镜以及鼻窦 CT 扫描,根据欧洲鼻窦炎和鼻息肉指南中的诊断标准在 COPD 患者中筛选出慢性鼻窦炎患者,这是目前为止最大规模的 COPD 鼻-鼻窦疾病合并症研究。其结果显示:22.5% 的患者合并 CRS,这一比例远高于正常人群(10.9%),并且其中 82% 的患者此前从未明确诊断上气道疾病[8]。这提示,无论是患者或临床医师们可能都没有对 COPD 的鼻-鼻窦疾病投入应有的关注。

## 3. COPD 鼻-鼻窦合并症的临床意义

### 3.1. 上气道合并症对 COPD 患者生活质量的影响

合并症往往会给患者带来比仅存在单一疾病时更加严重的影响。但是由于鼻-鼻窦疾病与 COPD 疾病的复杂性、异质性,研究者们很难找到可靠的工具去评估上气道合并症所带来的影响。Hurst 等人在

2003年首次采用鼻腔鼻窦结局测试(Sino Nasal Outcome Test, SNOT)评分来评估稳定期 COPD 患者的上气道健康相关生活质量受损情况, 结果显示 COPD 患者的 SNOT 评分低于单纯鼻窦炎患者, 但远高于正常人群, 并且 SNOT 评分与圣乔治呼吸问卷(St Georges respiratory questionnaire, SGRQ)之间无明显相关性[9]。这表明 SGRQ 评分可能无法反映出 COPD 患者的上气道生活质量减损。同样, 在以 COPD 患者组内比较为主要设计的实验中, 伴有鼻窦炎 COPD 患者表现出了更差的 COPD 相关生活质量受损[8]。虽然此类探究鼻 - 鼻窦疾病对患者 COPD 病情影响的研究较少并且由于评估病情工具的选择不同而缺乏可比较性, 但是在下气道生活质量减损方面都得到了一致的结论, 即 COPD 患者具有泛气道性的生活质量减损[8] [10]-[15]。

### 3.2. 上气道合并症对 COPD 患者肺功能的影响

在上气道合并症对 COPD 的肺功能影响方面, 情况变得有所不同。大部分同类研究显示, 尽管上气道合并症为 COPD 患者带来了更加严重的总体生活质量减损, 但是以上气道生活质量受损情况来区分 COPD 患者时, 并不能识别出肺功能及过去一年的急性加重次数的显著性差异[8] [10] [11] [12] [13] [15]。这是否代表着 COPD 的上气道合并症缺乏临床意义呢? 笔者认为现在下结论还为时尚早, 原因有三点: 第一、目前的临床研究指标多杂而不精, 肺功能测量指标仅包括 FEV1pred% (第一秒用力呼气容积占预计值百分比)、FEV1/FVC (一秒率)。但目前已有研究显示, FEV1 并不能代表整体肺功能[16], 同样, 肺功能也不能完全反映 COPD 患者的整体病情[17]。第二、受限于 COPD 急性加重的定义是基于描述性的术语而缺乏标准的量化指标, 建立于患者自我报告的问卷调查难以区分真正的 COPD 急性加重与急性上呼吸道事件。不过, 有研究直接用“急诊次数”替代“急性加重次数”, 并得到了有显著性差异的结果[14]; 第三、在耳鼻喉科领域, 鼻 - 鼻窦疾病导致肺功能下降是不争的事实([18] [19]), 并且通过鼻内镜手术, 患者的肺功能可有不同程度的改善([20]), 这点与目前从下气道角度进行的研究不符。所以, 笔者认为, 目前上气道合并症对于 COPD 患者临床特征的影响还未有定论, 需要在呼吸内科医师与耳鼻喉科医师的通力协作基础上进行更加准确且深入的研究。

## 4. 上气道合并症对 COPD 产生影响的机制

目前上气道对下气道产生影响主要有以下三种机制: 第一、生理功能失调。鼻是人体对外界诸多吸入性刺激物的第一道防线, 同时也承担着对吸入空气加温加湿的生理功能。在合并鼻 - 鼻窦疾病时, 由于上气道症状, 患者多选择张口呼吸, 使得干冷空气、变应原、物理化学刺激物直接进入下气道中, 进而导致下气道损害[21]; 第二、泛气道炎症机制。临床表型背后的炎症机制一直都是研究的热点。第一项评估 COPD 鼻腔炎症的研究发表于 2003 年。Nihlen 等人[22]对 COPD 患者与健康对照组进行了组胺激发试验并通过鼻腔灌洗的方法收集激发前后的上气道样本。结果显示, 伴有上气道症状或患有 COPD 的人群表现出更强的鼻中性粒细胞活性。Hens 等人[4]纳入 59 名哮喘患者以及 31 名 COPD 患者, 通过往鼻内塞入棉球的方法收集患者鼻腔分泌物并检测其中炎症因子表达, 结果显示, 与对照组相比, COPD 组患者鼻腔分泌物中的  $\gamma$ 干扰素、粒细胞集落刺激因子、嗜酸性粒细胞趋化因子表达水平显著性增加。一项小型的前瞻性研究亦显示, 急性加重期时的 COPD 患者在痰液、鼻腔灌洗液、血清中的炎症标志物水平相较于稳定期均有升高, 且上下呼吸道的炎症水平具有一定相关性[23]。Celik 和他的同事们发现, 病情稳定的 COPD 患者鼻腔灌洗液中的白介素-8 水平高于健康对照组, 且与疾病严重程度存在一定的相关性[14]。这些研究都显示, COPD 患者具备泛气道性的炎症。但是由于目前尚缺乏大型队列研究, 我们很难判断上、下气道炎性疾病之间的时间顺序和因果关系。并且我们都知道炎症往往不会局限某处, 全身范围性的炎症也可能在两者之间扮演着重要角色, 所以要弄清上气道炎症本身对下气道的带来了多大影响

可能非常困难。第三、神经反射机制。有研究显示,鼻产生的神经信号会影响远端支气管,诱发气道高反应性[21]。不过目前具体的关键细胞通路及作用机制还未有定论。

## 5. 共同危险因素

如前所述,鼻与肺存在着高度的解剖同源性,承担着相似的生理功能,所以我们也不难理解两者也具备相似的疾病危险因素。危险因素可被粗略地分为两类:一是包括基因、免疫缺陷、炎性肉芽肿疾病、纤毛运动异常、精神心理压力、荷尔蒙在内的内源性因素;另外是各种类型的感染、有害气体、过敏原等外源性因素[24]。其中,香烟烟雾是最常见的。不同于下气道,上气道受香烟烟雾影响研究较少。不过,一些研究表明,主动吸烟和被动吸烟都会增加患慢性鼻-鼻窦炎的风险[25]。一项多中心的调查证实,吸烟与慢性鼻窦炎之间存在强烈关联,且疾病的严重程度与吸烟指数呈剂量依赖关系[26]。还有研究表明,吸烟会损害鼻粘膜的纤毛运动能力[27]、增加鼻阻力[28]。

## 6. 总结

上、下气道之间不仅在解剖学上存在同源性,在生理学上存在功能一致性,更重要的是在疾病状态下相互影响。本文从流行病学、相互作用、危险因素三个方面总结了鼻-鼻窦合并症及其对 COPD 的影响。笔者认为随着精准医学时代的到来,肺科医师需要清楚地认识到气道存在着整体性,不能再局限于“声门以下”。只有跳出目前固有的疾病范式才能为患者带来更加个性化的治疗。但可能囿于上气道的复杂性和取样的困难性,目前 COPD 患者的鼻-鼻窦合并症还未得到太多关注,迫切需要严格设计的大型队列研究以提供更高级别的循证医学证据。

## 参考文献

- [1] Foreman, K.J., Marquez, N., Dolgert, A., *et al.* (2018) Forecasting Life Expectancy, Years of Life Lost, and All-Cause and Cause-Specific Mortality for 250 Causes of Death: Reference and Alternative Scenarios for 2016-40 for 195 Countries and Territories. *The Lancet*, **392**, 2052-2090. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31694-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31694-5)
- [2] Vanfleteren, L.E.G.W., Spruit, M.A., Groenen, M., *et al.* (2013) Clusters of Comorbidities Based on Validated Objective Measurements and Systemic Inflammation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **187**, 728-735. <https://doi.org/10.1164/rccm.201209-1665OC>
- [3] Grossman, J. (1997) One Airway, One Disease. *Chest*, **111**, 11S-16S. [https://doi.org/10.1378/chest.111.2\\_Supplement.11S](https://doi.org/10.1378/chest.111.2_Supplement.11S)
- [4] Hens, G., Vanaudenaerde, B.M., Bullens, D.M.A., *et al.* (2008) Sinonasal Pathology in Nonallergic Asthma and COPD: “United Airway Disease” beyond the Scope of Allergy. *Allergy*, **63**, 261-267. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01545.x>
- [5] Montnémy, P., Svensson, C., Adelroth, E., Löfdahl, C.G., Andersson, M., Greiff, L. and Persson, C.G. (2002) Prevalence of Nasal Symptoms and Their Relation to Self-Reported Asthma and Chronic Bronchitis/Emphysema. *The European Respiratory Journal*, **19**, 202-203.
- [6] Nihlén, U., Montnémy, P., Andersson, M., *et al.* (2008) Specific Nasal Symptoms and Symptom-Provoking Factors May Predict Increased Risk of Developing COPD. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, **28**, 240-250. <https://doi.org/10.1111/j.1475-097X.2008.00800.x>
- [7] Roberts, N.J., Lloyd-Owen, S.J., Rapado, F., *et al.* (2003) Relationship between Chronic Nasal and Respiratory Symptoms in Patients with COPD. *Respiratory Medicine*, **97**, 909-914. [https://doi.org/10.1016/S0954-6111\(03\)00114-8](https://doi.org/10.1016/S0954-6111(03)00114-8)
- [8] Arndal, E., Sørensen, A.L., Lapperre, T.S., *et al.* (2020) Chronic Rhinosinusitis in COPD: A Prevalent but Unrecognized Comorbidity Impacting Health Related Quality of Life. *Respiratory Medicine*, **171**, Article ID: 106092. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106092>
- [9] Hurst, J.R., Wilkinson, T.M.A., Donaldson, G.C., *et al.* (2004) Upper Airway Symptoms and Quality of Life in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Respiratory Medicine*, **98**, 767-770. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2004.01.010>
- [10] Obling, N., Backer, V., Hurst, J.R., *et al.* (2022) Nasal and Systemic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Respiratory Medicine*, **195**, Article ID: 106774. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.106774>

- [11] Obling, N., Backer, V., Hurst, J.R., *et al.* (2021) Upper Airway Symptoms Associate with the Eosinophilic Phenotype of COPD. *ERJ Open Research*, **7**, 1-10.
- [12] Caminha, G.P., Pizzichini, E., Lubianca Neto, J.F., *et al.* (2018) Rhinosinusitis Symptoms, Smoking and COPD: Prevalence and Associations. *Clinical Otolaryngology*, **43**, 1560-1565. <https://doi.org/10.1111/coa.13215>
- [13] Kumar, A., Kunal, S. and Shah, A. (2017) Incidence and Impact of Upper Airway Symptoms in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Archivos de Bronconeumologia*, **53**, 647-649. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2017.03.026>
- [14] Celik, H., Akpinar, S., Karabulut, H., *et al.* (2015) Evaluation of IL-8 Nasal Lavage Levels and the Effects of Nasal Involvement on Disease Severity in Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Inflammation*, **38**, 616-622. <https://doi.org/10.1007/s10753-014-9968-0>
- [15] Piotrowska, V.M., Piotrowski, W.J., Kurmanowska, Z., *et al.* (2010) Rhinosinusitis in COPD: Symptoms, Mucosal Changes, Nasal Lavage Cells and Eicosanoids. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **5**, 107-117. <https://doi.org/10.2147/COPD.S8862>
- [16] Pitta, F., Takaki, M.Y., Oliveira, N.H., *et al.* (2008) Relationship between Pulmonary Function and Physical Activity in Daily Life in Patients with COPD. *Respiratory Medicine*, **102**, 1203-1207. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.03.004>
- [17] Franssen, F.M., Alter, P., Bar, N., *et al.* (2019) Personalized Medicine for Patients with COPD: Where Are We? *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **14**, 1465-1484. <https://doi.org/10.2147/COPD.S175706>
- [18] Hurst, J.R., Kuchai, R., Michael, P., *et al.* (2006) Nasal Symptoms, Airway Obstruction and Disease Severity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, **26**, 251-256. <https://doi.org/10.1111/j.1475-097X.2006.00683.x>
- [19] Kariya, S., Okano, M., Higaki, T., *et al.* (2015) Pulmonary Function in Never-Smoker Patients with Chronic Rhinosinusitis. *International Forum of Allergy & Rhinology*, **5**, 990-995. <https://doi.org/10.1002/alr.21628>
- [20] Arifa, K.A., Nayana, V.G. and Irfan, K.M. (2021) Can Upper Airway Surgeries Improve Lower Airway Function? A Prospective Study. *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, 1-7. <https://doi.org/10.1007/s12070-020-02311-z>
- [21] Sarin, S., Udem, B., Sanico, A., *et al.* (2006) The Role of the Nervous System in Rhinitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **118**, 999-1016. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.09.013>
- [22] Nihlén, U. andersson, M., Löfdahl, C.-G., *et al.* (2003) Nasal Neutrophil Activity and Mucinous Secretory Responsiveness in COPD. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, **23**, 138-142. <https://doi.org/10.1046/j.1475-097X.2003.00484.x>
- [23] Hurst, J.R., Perera, W.R., Wilkinson, T.M., *et al.* (2006) Systemic and Upper and Lower Airway Inflammation at Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **173**, 71-78. <https://doi.org/10.1164/rccm.200505-704OC>
- [24] Hox, V., Maes, T., Huvenne, W., *et al.* (2015) A Chest Physician's Guide to Mechanisms of Sinonasal Disease. *Thorax*, **70**, 353-358. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205520>
- [25] Eriksson, J., Ekerljung, L., Sundblad, B.-M., *et al.* (2013) Cigarette Smoking Is Associated with High Prevalence of Chronic Rhinitis and Low Prevalence of Allergic Rhinitis in Men. *Allergy*, **68**, 347-354. <https://doi.org/10.1111/all.12095>
- [26] Krzeski, A., Galewicz, A., Chmielewski, R., *et al.* (2011) Influence of Cigarette Smoking on Endoscopic Sinus Surgery Long-Term Outcomes. *Rhinology*, **49**, 577-582. <https://doi.org/10.4193/Rhino.10.038>
- [27] Stanley, P.J., Wilson, R., Greenstone, M.A., Macwilliam, L. and Cole, P.J. (1986) Effect of Cigarette Smoking on Nasal Mucociliary Clearance and Ciliary Beat Frequency. *Thorax*, **41**, 519-523. <https://doi.org/10.1136/thx.41.7.519>
- [28] Dessi, P., Sambuc, R., Moulin, G., *et al.* (1994) Effect of Heavy Smoking on Nasal Resistance. *Acta Oto-Laryngologica*, **114**, 305-310. <https://doi.org/10.3109/00016489409126061>