

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.02.012
文章编号: 1005-8982 (2019) 02-0058-05

HRM、24 h pH-MII 在内镜阴性烧心 诊断中的应用研究 *

张颖慧¹, 王一平²

(1. 四川省医学科学院·四川省人民医院 消化内科, 四川 成都 610072; 2. 四川大学
华西医院 消化内科, 四川 成都 610041)

摘要: 目的 利用高分辨率食管测压 (HRM) 和 24 h 食管多通道腔内阻抗 pH 监测 (24 h pH-MII) 探讨内镜阴性烧心患者的食管动力及反流特点。**方法** 选取在四川省医学科学院·四川省人民医院消化内科门诊就诊的以反流症状为主的问卷调查量表 (GerdQ) 评分 >8 分和胃镜阴性患者 303 例, 分为非糜烂性反流病 (NERD) 组、高敏感性食管 (HE) 组及功能性烧心 (FH) 组。搜集指标: 食管远端收缩积分 (DCI)、下食管括约肌静息压 (LESP)、有效蠕动百分比及食管-胃连接部 (EGJ) 分型; 阻抗基线值、不同性质及性状反流次数及近端反流次数。**结果** ①食管基线阻抗值: NERD 组、HE 组低于 FH 组 ($P < 0.05$); ②酸反流: NERD 组 DeMeester 评分、最长反流时间 (AET)、立/卧位 AET 高于 HE 组、FH 组 ($P < 0.05$); ③化学及物理反流: NERD 组以酸、液体及混合反流为主, HE 组以弱酸、液体及混合反流为主, FH 组以非酸及气体反流为主; ④动力指标: NERD 组食管 LESP 低于 HE 组、FH 组 ($P < 0.05$), NERD 组和 HE 组 DCI 低于 FH 组 ($P < 0.05$), FH 组有效蠕动比高于其他两组 ($P < 0.05$), NERD 组 EGJ II 型比例 (29%) 多于 HE 组 (9%)、FH 组 (1%) ($P < 0.05$)。**结论** ① NERD 在食管动力及反流事件方面更符合 GERD 的发病机制; ② HE 患者较 FH 在食道动力的减弱及反流事件中增多更明显, FH 患者在食道动力及反流方面无明显异常; ③食管 HRM 联合 24 h pH-MII 在诊断内镜阴性烧心上更有优势, 给临床治疗提供依据和指导。

关键词: 胃食管反流; 经自然腔道内镜手术; 测压法; 食管 pH 监测

中图分类号: R571

文献标识码: A

Application of high resolution esophageal manometry and 24-h multi-channel intraluminal impedance pH monitoring in diagnosis of endoscopic negative heartburn

Ying-hui Zhang¹, Yi-ping Wang²

[1. Department of Gastroenterology, Sichuan Academy of Medical Sciences (Sichuan People's Hospital),
Chengdu, Sichuan 610072, China; 2. Department of Gastroenterology, West China Hospital of
Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China]

Abstract: Objective To use high resolution esophageal manometry (HRM) and 24-h multi-channel intraluminal impedance pH (24 h pH-MII) monitoring to discuss esophageal motility and reflux characteristics of non-erosive reflux disease (NERD) and functional esophageal disease, so as to understand the pathogenesis of NERD

收稿日期: 2018-07-03

* 基金项目: 四川省人民医院科研基金 (No: 2016LY11)

[通信作者] 王一平, E-mail: 18980601182@163.com

and guide clinical treatment. **Methods** A total of 303 patients manifested as reflux symptoms, with GerdQ score over 8 and negative endoscopic results were selected from Outpatient Department of Gastroenterology, Sichuan Academy of Medical Sciences. The patients were divided into 125 cases of NERD group (pH positive), 108 cases of HE group (pH negative, SI or SAP positive), and 70 cases of FH group (pH negative, SI or SAP negative). The following indexes were collected: the distal contractile integral (DCI) with 5 ml liquid swallowing for 10 times, lower esophageal sphincter resting pressure (LESP), the percentage of effective peristalsis and esophagogastric junction (EGJ) type, impedance baseline value, the times of reflux with different properties and characters, and the times of proximal reflux. **Results** Esophageal baseline impedance of the NERD group and the HE group was significantly lower than that of the FH group ($P < 0.05$). For acid reflux, DeMeester score in the NERD group was significantly higher than that in the HE and FH groups, and AET and upright/supine AET in the NERD group were significantly longer than those in the HE and FH groups ($P < 0.05$). As to physical and chemical reflux, the NERD group demonstrated mainly acidic, liquid and mixed reflux; the HE group demonstrated mainly weak acidic, liquid and mixed reflux; the FH group demonstrated non-acidic reflux and gas reflux. Regarding esophageal motility index, LESP of the NERD group was lower than that of the HE group and the FH group ($P < 0.05$). DCI and the number of effective esophageal motility in the NERD group and the HE group were lower than those in the FH group ($P < 0.05$). The percentage of type II EGJ in the NERD group (29%) was higher than that in the HE group (9%) and the FH group (1%) ($P < 0.05$). **Conclusions** The positive acid exposure of NERD is more in line with the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease in esophageal motility and reflux events. The decrease of esophageal motility and the ratio of reflux events are more obvious in the HE group than in the FH group in functional esophageal diseases. FH group is not apparently abnormal in esophageal dynamics and regurgitation. HRM combined with 24-h pH-MII has more advantages in diagnosis of endoscopic negative heartburn, which can provide basis and guidance for clinical treatment.

Keywords: gastroesophageal reflux; gastroendoscopy; manometry; esophageal pH monitoring

胃食管反流病 (gastroesophageal reflux disease, GERD) 是常见的上消化道动力障碍性疾病, 其中约 70% 内镜阴性烧心患者存在与反流相关 (如烧心、反酸) 的不适症状, 对抑酸治疗的疗效差^[1]。pH 阻抗监测可对内镜阴性烧心患者更好地进行分类。研究显示, 其有 30% 为酸暴露阳性的非糜烂性反流病 (non erosive reflux disease, NERD), 15% 为功能性烧心 (functional heartburn, FH), 15% 为酸反流敏感食管, 10% 对非酸反流敏感^[2-3]。通过食管高分辨率食管测压 (high-resolution manometry, HRM) 和 24 h 食管多通道腔内阻抗 pH 监测 (24 h multichannel intraluminal impedance-pH, 24 h pH-MII) 对内镜阴性烧心患者进行鉴别, 以及指导临床治疗需要更多的研究来证实。

1 资料与方法

1.1 一般资料

通过以反流症状为主的问卷调查 (GerdQ) 量表及内镜检查筛选 2015 年 5 月—2017 年 5 月在四川省医学科学院·四川省人民医院消化内科门诊就诊及住院的 303 例患者。其中, 男性 110 例, 女性 193 例, 平均年龄 (46.61 ± 11.02) 岁。纳入标准: ①问

卷调查量表 (GerdQ) 评分 >8 分, 内镜检查无食管黏膜损伤; ②烧心和反流症状出现 ≥ 6 个月, 近 3 个月有症状、每周出现 >3 次。排除标准: ① GERD 并发症; ②原发性或继发性的食管动力疾病; ③严重器质性疾病; ④有胸腹部手术史; ⑤消化性溃疡; ⑥消化道肿瘤; ⑦孕妇和哺乳期妇女。所有患者进行内镜、食管压力及 24 h pH-MII 监测。按照 SAVARINO 等^[4]、MARTINEZ 等^[5]的研究方法, 根据 24 h pH-MII 监测酸反流及反流与症状关系的结果, 将 24 h pH-DeM 评分 ≥ 14.72 , 即病理性酸反流患者归为酸暴露阳性的 NERD 组。24 h pH-DeM 评分 <14.72 患者 178 例, 根据酸反流阴性, 症状指数 (symptom index, SI) $>50\%$ 或症状相关概率 (symptom association probability, SAP) $>95\%$ 的患者归为高敏感性食管 (hypersensitivity esophagus, HE) 组。酸反流阴性, SI $<50\%$ 或 SAP $<95\%$ 的患者归为 FH 组。本研究通过医院伦理委员会批准, 患者签署知情同意书。

1.2 检测方法

1.2.1 内镜检查 为排除 GERD 外的其他疾病行胃镜检查, 嘱患者检查当天空腹 >6 h, 使用 GIF-H260 (日本 Olympus 公司) 电子胃镜对患者进行检查。

1.2.2 食管测压 嘱患者检查前 1 周停用影响胃酸(抗酸剂、表面制剂与藻酸盐、组胺 2 受体拮抗剂、质子泵抑制剂)、动力相关药物(多巴胺受体拮抗剂、5-HT₄ 受体激动剂、胃动素受体激动剂)及消化酶制剂,检查当天空腹 >6 h。采用 36 通道固态 HRM 系统(荷兰 MMS 公司),嘱患者吸气时能直观定位呼吸压力反转点,判定膈肌的位置,地形图显示下部 2 条水平高压带分离间距长短(即 LES 下缘与膈肌的距离)可判断食管-胃连接部(esophagogastric junction, EGJ)分型。主要观察指标:下食管括约肌静息压(lower esophageal sphincter pressure, LESP)、食管远端收缩积分(distal contractile integral, DCI)、有效蠕动比,EGJ 分型。

1.2.3 24 h 食管内 pH 监测 采用荷兰 MMS 公司 24 h 多通道腔内阻抗 pH 联合监测系统对患者进行反流监测。该系统包括 6 导阻抗 +1 导 pH 导管。阻抗电极可对 LES 上端 3 ~ 17 cm 处进行监测, pH 通道在导管顶端 5 cm 处。叮嘱患者检查前 1 周停用影响胃酸及动力相关药物,检查当天空腹 >6 h(同食管测压)。pH 电极使用前需用无磷的 pH 4.0 和 7.0 缓冲液校正。患者取卧位,检查时通过食管测压定位确定阻抗电极和 pH 电极的放置位置, pH 电极置于 LES 上方 5 cm 处,阻抗电极置于 LES 上方 3、5、7、9、15 和 17 cm 处,固定好后,开始记录。监测过程中,患者尽可能保持原来的生活习惯和饮食习惯,并避免可能影响到测试结果的酸性食物,不能因为带管而持续卧床。监测过程中,患者做好准确的生活时间记录(如进食开始及结束时间、卧位开始及结束时间)和相关症状(如烧心、反流、嗝气及胸痛等)时间。24 h 监测结束后将患者日记导入计算机,采用荷兰 MMS 公司对应的测量系统和软件进行数据分析,含食管基线阻抗、24 h pH-DeM 评分、最长反流时间(acid expose time, AET)及立卧位 AET 等指标。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 21.0 统计软件。正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组比较用单因素方差分析,进一步两两比较用 LSD-*t* 检验;非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距[M(P₂₅, P₇₅)]表示,比较用秩和检验;计数资料以率(%)表示,比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

纳入的 303 例患者均符合以下条件:GERD Q 评分 ≥ 8,胃镜检查未见食管黏膜糜烂、溃疡及 BE 食管病变等。3 组年龄、性别比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 3 组食管基线阻抗、24 h pH-DeM 评分、最长 AET、立卧位 AET 比较

3 组基线阻抗值、24 h pH-DeM 评分及最长 AET 比较,经方差分析,差异有统计学意义($P < 0.05$);进一步两两比较经 LSD-*t* 检验,NERD 组和 HE 组食管基线阻抗低于 FH 组($P < 0.05$),NERD 组 DeM 评分最长 AET 高于 HE 组和 FH 组($P < 0.05$)。3 组立位和卧位 AET 比较,经秩和检验,差异有统计学意义($P < 0.05$);NERD 组立位和卧位 AET 高于 HE 组、FH 组。见表 2。

表 1 3 组一般资料比较

组别	<i>n</i>	男/女/例	年龄/(年, $\bar{x} \pm s$)
NERD 组	125	82/43	48.74 ± 10.30
HE 组	108	55/53	44.63 ± 14.60
FH 组	70	43/27	46.77 ± 16.09
χ^2/F 值		5.328	2.949
<i>P</i> 值		0.070	0.054

表 2 3 组基线阻抗 24 h pH-DeM 评分、最长 AET 及立、卧位 AET 比较

组别	<i>n</i>	基线阻抗/(Ω , $\bar{x} \pm s$)	24 h pH-DeM 评分/ ($\bar{x} \pm s$)	最长 AET/ (min, $\bar{x} \pm s$)	立位 AET/ [min, M (P ₂₅ , P ₇₅)]	卧位 AET/ [min, M (P ₂₅ , P ₇₅)]
NERD 组	125	1 386 ± 937	18.4 ± 8.6	15.2 ± 6.2	8.9 (5.2, 11.4)	0.9 (0.3, 1.4)
HE 组	108	2 262 ± 1 093	9.6 ± 6.0	7.5 ± 4.2	2.2 (1.1, 3.3)	0.5 (0.1, 0.9)
FH 组	70	3 461 ± 1 340	4.9 ± 3.2	6.4 ± 1.8	0.8 (0.1, 1.6)	0.1 (0.0, 0.2)
<i>F/Z</i> 值		83.920	100.973	94.199	232.554	68.289
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.3 所有反流物性质

根据 24 h pH-MII 监测结果统计所有反流事件的次数。3 组总反流、酸反流、弱酸反流及非酸反流次数比较, 经秩和检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); HE 组

总反流次数高于 NERD 组和 FH 组 ($P < 0.05$), NERD 组酸反流次数高于 HE 组与 FH 组 ($P < 0.05$), HE 组弱酸反流次数高于 NERD 组和 FH 组 ($P < 0.05$), FH 组非酸反流次数高于 NERD 组和 HE 组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 3 组不同性质反流物的反流次数比较 [次, M (P₂₅, P₇₅)]

组别	n	总反流	酸反流	弱酸反流	非酸反流
NERD 组	125	98 (51, 189)	30 (22, 58)	66 (47, 153)	5 (2, 25)
HE 组	108	138 (111, 203)	27 (18, 49)	82 (66, 128)	11 (5, 44)
FH 组	70	109 (90, 147)	15 (5, 21)	54 (42, 64)	45 (17, 83)
Z 值		124.836	58.327	40.636	58.548
P 值		0.001	0.000	0.000	0.000

2.4 近端反流物性质

统计各组食管近端不同性质反流物的反流次数。3 组近端酸反流、近端非酸反流次数比较, 经秩和检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); NERD 组近端酸反流少于 HE 组和 FH 组 ($P < 0.05$), NERD 组非酸反流多于 HE 组和 FH 组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 3 组食管近端不同性质反流物的反流次数比较 [次, M (P₂₅, P₇₅)]

组别	n	近端酸反流	近端弱酸反流	近端非酸反流
NERD 组	125	34 (10, 52)	18 (2, 29)	9 (0, 42)
HE 组	108	44 (36, 59)	9 (7, 19)	0 (0, 14)
FH 组	70	46 (27, 50)	11 (4, 18)	3 (0, 7)
Z 值		12.465	4.132	16.072
P 值		0.002	0.127	0.000

2.5 反流物性状

根据 24 h pH-MII 监测阻抗值, 分别统计 3 组液体反流、气体反流及液气混合反流次数。3 组液体反流、气体反流及混合反流次数比较, 经秩和检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); NERD 组和 HE 组液体、混合反流较 FH 组多 ($P < 0.05$), NERD 组气体反流较 HE 组及 FH 组少 ($P < 0.05$)。见表 5。

2.6 3 组 HRM 结果比较

3 组患者 LESP、DCI 比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 进一步两两比较经 LSD-*t* 检验, NERD 组 LESP 低于 HE 组和 FH 组 ($P < 0.05$), FH 组 DCI 高于 NERD 组和 HE 组 ($P < 0.05$)。3 组有效蠕动百分比比较, 经秩和检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$);

FH 组有效蠕动百分比高于其他两组 ($P < 0.05$)。见表 6。

2.7 3 组 EGJ 分型比较

根据 HRM 分析 LES 和膈肌分离的距离, 分为 I、II 及 III 型。3 组患者 EGJ 分型比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=34.199, P=0.000$)。见表 7。

表 5 3 组不同性状反流物的反流次数比较 [次, M (P₂₅, P₇₅)]

组别	n	液体反流	气体反流	混合反流
NERD 组	125	37 (18, 60)	13 (5, 36)	63 (43, 111)
HE 组	108	35 (21, 46)	39 (22, 54)	64 (43, 83)
FH 组	70	27 (14, 50)	40 (29, 59)	35 (27, 54)
Z 值		7.360	115.350	36.067
P 值		0.025	0.000	0.000

表 6 3 组 HRM 结果比较

组别	n	LESP/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	DCI/(mmHg, s.cm, $\bar{x} \pm s$)	有效蠕动百分比/ [M (P ₂₅ , P ₇₅)]
NERD 组	125	12.5 ± 4.5	934.4 ± 213.7	70 (57.5, 90)
HE 组	108	15.4 ± 5.6	1 023.9 ± 316.8	70 (50, 80)
FH 组	70	16.5 ± 4.8	1 496.7 ± 402.6	70 (40, 80)
F/Z 值		17.408	79.840	84.408
P 值		0.000	0.000	0.000

表 7 3 组 EGJ 分型比较 例

组别	n	I 型	II 型	III 型
NERD 组	125	87	36	2
HE 组	108	98	10	0
FH 组	70	69	1	0

3 讨论

内镜阴性烧心的患者以烧心及反流为典型症状,目前治疗上仍首选质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)。一项 Meta 分析显示,约一半患者对 PPI 无效^[1]。SAVARINO 等^[4]将内镜阴性烧心分 3 个类型(酸暴露阳性的 NERD、HE 及 FH)。本研究对 3 组做更深入的剖析,了解物理反流、化学反流及近端反流的差异,并从食管动力方面探讨发病机制的不同。

本研究在化学反流方面,NERD 组以酸反流为主,HE 组以弱酸反流为主,FH 组以非酸反流为主。NERD 组酸反流和弱酸反流次数高于 HE 组和 FH 组,提示 NERD 组应属于酸相关性疾病。HE 组弱酸反流与 NERD 组、FH 组比较有差异,说明 HE 组反流症状与非病理性的弱酸暴露有关。FH 组非酸反流次数与 NERD 组和 HE 组比较有增加,说明 FH 组症状主要由非酸反流造成。

根据 24 h pH-MII 监测阻抗值可明确物理反流情况,反流物性状可被分为液体反流、气体反流及液气混合反流。本研究中,NERD 组和 HE 组的混合反流次数高于 FH 组,FH 组气体反流高于 NERD 组,这与 WANG 等^[6]对 342 例难治性 GERD 研究结论一致。气体反流较混合反流体积大,且不易被食管清除,FH 患者对优化的抑酸治疗症状无减轻。

ROMAN 等^[7]研究提示,基线阻抗可以提示酸暴露情况,在食管炎分级、巴雷特食管的诊断方面都能起到提示作用。本研究中,NERD 组 BI 低于 HE 组和 FH 组,NERD 存在显微镜下基底细胞增生、乳头状增生、细胞间隙增宽及上皮内炎症细胞浸润改变^[8],NERD 患者存在食管炎症,可能发展为 EE。

抗反流机制减弱结合食管 HRM 表现为 LESP 降低,LES 与膈肌分离。LESP 减弱导致 LES 功能障碍,另外,EGJ 分型对 LES 压力的影响也非常明显,膈肌也是抗反流屏障中非常重要的组成部分。当 LES 与膈肌的距离 >2 cm 时,即 EGJ III 型(内镜下可见食管裂孔疝的改变)、LES 及膈肌作为屏障的功能将降低^[9]。

本研究 EGJ 分型中,NERD 组 II、III 型多于 HE 组和 FH 组,提示 NERD 组仍存在抗反流减弱。但 NERD 组和 HE 组的 DCI、食管有效蠕动百分比低于 FH 组。总的来说,NERD 组与食管动力障碍有关,HE 组症状与非病理性的酸暴露、动力异常有关,FH 更与食管高敏感、心理因素等有关。

综上所述,食管 HRM 联合 24 h pH-MII 在内镜阴性烧心诊断及治疗上起重要作用。由于内镜诊断的不确定性,内镜检查等研究资料相对缺乏,仍需进一步的基础研究和设计严密的大规模、多中心的临床观察和实验予以证明。

参考文献:

- [1] REN L H. Addition of prokinetics to PPI therapy in gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(9): 2412-2419.
- [2] LEE S W. Impact of overlapping functional gastrointestinal disorders on the presentation and quality of life of patients with erosive esophagitis and nonerosive reflux disease[J]. Med Princ Pract, 2015, 24(5): 91-95.
- [3] LEE S W. Characteristics of symptom presentation and risk factors in patients with erosive esophagitis and nonerosive reflux disease[J]. Med Princ Pract, 2014, 23(5): 460-464.
- [4] SAVARINO E. Impedance-pH reflux patterns can differentiate non-erosive reflux disease from functional heartburn patients[J]. J Gastroenterol, 2012, 47(2): 159-168.
- [5] MARTINEZ SD, MALAGON IB, GAREWAL HS, et al. Non-erosive reflux disease (NERD) acid reflux and symptom patterns[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2003, 17(4): 537-545.
- [6] WANG F. An analysis of 342 patients with refractory gastroesophageal reflux disease symptoms using questionnaires, high-resolution manometry, and impedance-pH monitoring[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(5): e5906.
- [7] ROMAN S. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastroesophageal reflux disease: update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group[J]. Neurogastroenterol Motil, 2017, 29(10): 1-15.
- [8] GABBARD S L. Identifying minimal changes in nonerosive reflux disease: is the pay worth the labor[J]. J Clin Gastroenterol, 2016, 50(1): 11-16.
- [9] XIE C. Gastroesophageal flap valve reflected EGJ morphology and correlated to acid reflux[J]. BMC Gastroenterol, 2017, 17(1): 118.

(唐勇 编辑)