

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.09.022

文章编号: 1005-8982(2019)09-0104-05

胃食管反流合并难治性咳嗽患者 食管动力特点分析

李文哲, 孙淑珍, 王红建

(郑州大学第一附属医院 消化内五科, 河南 郑州 450052)

摘要: 目的 应用食管高分辨率测压, 探讨胃食管反流病(GER)合并难治性咳嗽患者食管动力特点。**方法** 选取2016年1月—2018年3月郑州大学第一附属医院确诊为GER并行食管高分辨率测压(HRM)的患者71例, 根据其是否合并难治性咳嗽分为GER合并难治性咳嗽组(22例)和GER组(49例)。采用HRM测量食管上括约肌静息压(UESP)、食管下括约肌静息压(LESP)、远端收缩积分(DCI)、远端潜伏期(DL)及4s综合松弛压(4sIRP), 分析两组患者食管动力特点的差异。**结果** 两组患者在性别、年龄、体重指数、吸烟史、饮酒史等方面差异无统计学意义($P > 0.05$); GER合并难治性咳嗽组存在无效食管动力(IEM)的患者比例高于GER组($P < 0.05$); GER合并难治性咳嗽组DCI更低($P < 0.05$); 两组患者UESP、LESP、DL、4sIRP比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** GER合并难治性咳嗽患者IEM比例高, DCI低于单纯GER患者, HRM可客观评价食管动力, 为临床诊治提供指导。

关键词: 胃食管反流; 咳嗽; 高分辨率测压

中图分类号: R573.9

文献标识码: A

Analysis of esophageal motility in patients with gastroesophageal reflux complicated with refractory cough

Wen-zhe Li, Shu-zhen Sun, Hong-jian Wang

(Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, China)

Abstract: Objective To investigate the characteristics of patients with gastroesophageal reflux disease (GER) complicated with refractory cough by high-resolution manometry (HRM). **Methods** GER patients who underwent high-resolution manometry from January 2016 to March 2018 at The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University were collected, and they were divided into GER with refractory cough group and GER group. Upper esophageal sphincter pressure (UESP), lower esophageal sphincter pressure (LESP), distal contractile integral (DCI), distal latency (DL) and 4s integrated relaxation pressure (4sIRP) were detected by HRM. The differences in esophageal motility between the two groups were analyzed. **Results** A total of 71 patients were enrolled, 22 patients were in the GER with refractory cough group and 49 patients were in the GER group. There were no significant differences in gender, age, body mass index, smoking history and drinking history between the two groups ($P > 0.05$). Compared with the GER group, the proportion of patients with ineffective esophageal motility (IEM) in the GER with refractory cough group was higher ($P < 0.05$), the distal contractile integral was lower ($P < 0.05$). The differences in UESP, LESP, DL, 4sIRP between two groups were not significant ($P > 0.05$). **Conclusions** Patients with GER complicated with refractory cough have a high proportion of IEM, and DCI is lower than that of simple GER patients.

收稿日期: 2018-11-27

[通信作者] 王红建, E-mail: doctorwangxhnc@sina.com

HRM can objectively evaluate esophageal motility and provide guidance for clinical diagnosis and treatment.

Keywords: gastroesophageal reflux; cough; high-resolution pressure measurement

胃食管反流病(gastroesophageal reflux, GER)是指由于胃内容物反流到食管、咽喉、口腔或肺而引起的症状或并发症,食管症状以反流、烧心为典型表现,食管外症状可表现为咳嗽、哮喘、咽喉炎等^[1]。难治性咳嗽是指病因诊断不明或疗效欠佳的慢性咳嗽,由于咳嗽症状迁延不愈,疗效欠佳,给患者造成极大的经济及心理负担^[2]。近年来越来越多的研究显示GER与呼吸系统症状之间存在联系^[3]。既往研究表明GER与食管动力异常相关,具有不同症状的GER患者食管动力特点也有所不同^[3-4]。本研究应用食管高分辨率测压(high resolution manometry, HRM),分析GER合并难治性咳嗽患者与GER患者食管动力特点的差异,探讨食管动力异常在难治性咳嗽中所起的作用,为临床诊治提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取2016年1月—2018年3月郑州大学第一附属医院确诊为GER,并同时行食管高分辨测压的患者71例纳入本研究。根据其是否合并难治性咳嗽分为GER合并难治性咳嗽组(22例)和GER组(49例)。GER的确诊依据我国2014年专家共识标准[5]:①经内镜证实为反流性食管炎或Barrett食管;②有典型的反流症状(反酸、烧心等),内镜检查无食管黏膜破损,24h食管pH监测提示病理性酸反流;③质子泵抑制剂试验性治疗有效。难治性咳嗽诊断标准[6]:咳嗽病程>8周,完善相关检查排除呼吸系统原发疾病、咳嗽变异型哮喘、嗜酸性粒细胞性支气管炎、鼻后滴流综合征等疾病,给予经验性药物治疗效果欠佳者。排除标准:①有胃十二指肠溃疡、食管裂孔疝、消化道肿瘤、上消化道手术史患者;②合并严重循环、神经、风湿性免疫系统疾病及精神障碍患者;③过去2周内应用过质子泵抑制剂、H₂受体阻滞剂、胃肠动力药物、钙通道阻滞剂、硝酸酯、ACEI类药物患者;④近8周出现急性呼吸道感染患者。

1.2 食管高分辨率测压方法

采用荷兰MMS公司的Solar GI胃肠功能学检查系统对患者进行食管测压,该仪器有24通道电动压缩空气灌注泵,连接B~D压力传感器,有22通道

高分辨率测压水灌注导管,1个测压孔在胃内,6个测压孔1.0cm间距在食管下括约肌位置,其余15个测压孔2.0cm间距在食管体部。受试者在检查前3d停用可能影响胃肠道动力及胃酸分泌的药物,检查前至少禁食禁水8h。

测压具体过程:①将灌注泵按编号与相应的导管连接,打开水流冲洗导管,确保导管通畅、无气泡残留,10s后按0,使处于同一水平的压力传感器所受到的压力均为0;②使所有导管水平位于压力传感器上方30.0cm处,再次调整压力;③受试者取坐位并将下颌贴近前胸部,将润滑过的导管经一侧鼻孔缓慢送入食管,直至轮廓图上显示出食管上括约肌(upper esophageal sphincter, UES)和食管下括约肌(lower esophageal sphincter, LES)的高压区,嘱患者深呼吸以检查压力通道的位置。深吸气时,胃内压力上升,食管内压力下降,深呼气时,胃内压力下降,食管内压力上升;④确认导管位置正确后,根据轮廓图中高压力区调整UES和LES指示符的位置,固定导管,嘱受试者由坐位改为卧位,适应导管3min后开始进行测压;⑤保持30s无吞咽,记录UES和LES静息压力,然后用注射器每次给受试者喂水5ml,让受试者一次性吞咽完5ml水,如若出现连续2次及以上的吞咽或咳嗽等则需重新进行吞咽,每次吞咽间期为30s以保证压力恢复到静息压,共计完成10次5ml的液体吞咽,记录测压数据。

1.3 观察指标

①上食管括约肌压(upper esophageal sphincter pressure, UESP);②下食管括约肌压(lower esophageal sphincter pressure, LESP);③远端收缩积分(distal contractile integral, DCI);④远端潜伏期(distal latency, DL);⑤4s综合松弛压(4s integrated relaxation pressure, 4s IRP)。

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 17.0统计软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用 t 检验,计数资料以例(%)表示,比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

GER 合并难治性咳嗽组共 22 例。其中, 男性 7 例, 女性 15 例; 平均年龄为 (53.18 ± 13.01) 岁; 体重指数为 (23.03 ± 1.97) kg/m²; 有吸烟史者 2 例 (9.09%), 饮酒史者 1 例 (4.55%)。GER 组共 49 例。其中, 男性 23 例, 女性 26 例; 平均年龄为 (49.39 ± 11.59) 岁; 体重指数为 (24.03 ± 4.04) kg/m²; 有吸烟史者 12 例 (24.49%), 饮酒史者 2 例 (4.08%)。两组患者性别、年龄、体重指数、吸烟史、饮酒史比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 食管高分辨率测压结果

依照芝加哥标准 V 3.0 对食管动力障碍分类进行分类^[7], 两组中各有 1 例重度食管动力障碍者, 均表现为食管无收缩, 无远端食管痉挛和食管过度收缩者。GER 合并难治性咳嗽组存在轻度食管动力障碍 17 例 (77.27%), 均为无效食管动力 (ineffective esophageal motility, IEM), 食管动力正常 4 例 (18.18%);

GER 组存在轻度食管动力障碍 20 例, 其中 IEM 19 例 (38.78%), 片段蠕动 1 例 (2.04%), 正常食管动力 28 例 (57.14%)。GER 合并难治性咳嗽组 IEM 患者比例与 GER 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), GER 合并难治性咳嗽组高于 GERD 组。见表 1。

GER 合并难治性咳嗽组 UES 低压者 17 例 (77.27%), 与 GER 组 UES 低压者 24 例 (48.98%) 比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.981, P = 0.037$), GER 合并难治性咳嗽组 UES 低压者的比例更高。GER 合并难治性咳嗽组 LES 低压者 13 例 (59.09%), 与 GER 组 LES 低压者 27 例 (55.10%) 比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.098, P = 0.801$)。

GER 合并难治性咳嗽组患者 DCI 为 (347.45 ± 143.48) (DCI 计算方法为压力、时间、长度的乘积), GER 组患者 DCI 为 (646.78 ± 335.46), 与 GER 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), GER 合并难治性咳嗽组患者的 DCI 更低。UESP、LESP、DL、4 s IRP 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。食管高分辨率测压图谱见图 1。

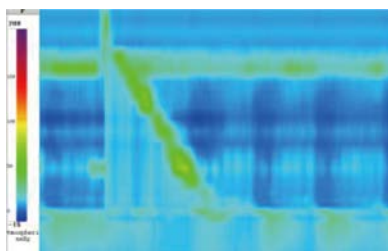
表 1 两组患者食管无收缩率、IEM 率、片段蠕动率、正常食管动力率的比较 例 (%)

组别	n	无收缩	IEM	片段蠕动	正常食管动力
GER 合并难治性咳嗽组	22	1 (4.55)	17 (77.27)	0 (0.00)	4 (18.18)
GER 组	49	1 (2.04)	19 (38.78)	1 (2.04)	28 (57.14)
χ^2 值		-	9.003	-	9.309
P 值		0.527 [†]	0.004	1.000 [†]	0.004

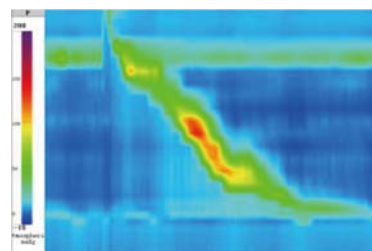
注: † 采用 Fisher 精确检验

表 2 两组患者食管高分辨率测压结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	UESP/mmHg	LESP/mmHg	DCI/mmHg/(s·cm)	DL/s	4 s IRP/mmHg
GER 合并难治性咳嗽组	22	28.43 ± 11.98	11.57 ± 7.06	347.45 ± 143.48	6.85 ± 1.28	3.19 ± 2.82
GER 组	49	35.25 ± 18.43	12.53 ± 6.82	646.78 ± 335.46	7.17 ± 1.89	4.79 ± 4.12
t 值		-1.859	-0.542	-5.265	-0.727	-1.661
P 值		0.068	0.590	0.000	0.470	0.101



GER 合并难治性咳嗽组



GER 组

图 1 两组患者食管高分辨率测压图谱

3 讨论

目前 GER 全球发病率呈升高趋势,有流行病学研究表明我国成人中症状性 GER 的患病率虽仍低于西方国家,但已上升至 3.1%^[8]。其主要发病机制包括抗反流屏障功能减弱、食管对反流物的廓清能力障碍及食管黏膜屏障功能受损^[9]。正常人也存在胃食管反流,但由于上述抗反流防御机制的存在而无明显症状及食管黏膜损伤。GER 常伴随呼吸系统症状,甚至以呼吸系统症状为唯一表现,有文献报道中国慢性咳嗽病因中有 4.6% 由胃食管反流所致^[10],BOGTE 等^[11]对 192 例慢性不明原因咳嗽患者进行研究发现 25% 的咳嗽与反流相关,PAVIC 等^[12]对慢性不明原因咳嗽的儿童进行研究发现所有咳嗽事件中有 87.5% 与胃食管反流有关,其中大部分为弱酸反流。而目前尚无研究能明确其因果关系,食管炎或 Barrett 食管的存在不能说明 GER 是慢性咳嗽的原因,内镜检查正常也不能排除 GER 的存在。

GER 作为一种食管动力障碍疾病,具有不同症状的 GER 发病机制不全相同^[13],其食管动力特点也有一定差异。HRM 应用多个压力传感器和连续的实时记录技术,对食管运动进行精确、客观的分析,相比传统测压图谱更能直观地显示食管运动图像和数据,为食管动力异常提供诊断的金标准^[14]。IEM 是 GER 患者最常见的食管动力异常,在合并呼吸道症状的 GER 患者中 IEM 发生率高达 41.2%^[15]。既往研究表明,与食管动力正常组比较,IEM 组食管炎患者比例更高,更易出现仰卧位食团清除时间及酸暴露时间延长,使得食管黏膜损伤的可能性增大^[16-17]。本研究发现合并难治性咳嗽组患者食管动力异常以 IEM 为主,占 77.27%,明显高于 GER 组,而 DCI 明显低于 GER 组。IEM 定义为 $\geq 50\%$ 无效吞咽,DCI 综合计算食管平滑肌收缩的压力、传送时间和传送的食管长度,用于描述远端食管平滑肌的收缩力度。无效吞咽次数的增多使食物滞留在咽部或食管中的可能性增大,而食管远端收缩力的减弱导致食管对反流物的清除作用减弱,滞留的反流物可通过间接刺激咳嗽反射相关的迷走神经而触发咳嗽,还可以通过延长反流物中酸或非酸物质与食管黏膜的接触时间而引起食管肌纤维、神经、微环境发生改变而加重食管功能障碍^[18]。HERREGODS 等^[19]研究表明,咳嗽的诱发与加重与食管黏膜长时间暴露于反流物有关,但与反流物酸度强弱无明显关系,本研究中大多数难治性咳嗽患者存在

食管动力障碍,因而对食管动力的调节可能比抑酸治疗更有价值。

UES 是防止反流物进入咽喉及气道的最后一道屏障,其压力过高会引起咽部异物感甚至吞咽困难,而压力过低则会导致咽喉部反流及误吸,直接刺激气道触发咳嗽。有研究表明,在反流咳嗽症状相关概率阳性的患者中 UES 和食管运动功能的变化与食团清除功能受损有关^[20-21]。NADALETO 等^[22]报道在存在食管外症状的患者中 UESP 更低,本研究中 GER 合并难治性咳嗽组 UES 低压者的比例高于 GER 组,但对 UESP 的分析发现,虽然 GER 合并难治性咳嗽组 UESP 低于 GER 组,但差异无统计学意义,需进一步扩大样本量以得到更有意义的结论。

综上所述,本研究发现 GER 合并难治性咳嗽患者食管动力障碍以 IEM 为主,远端食管收缩力低,食管清除功能减弱,应用促动力药物加强食管体部运动,可对难治性咳嗽的治疗起到一定的帮助。

参 考 文 献:

- [1] KATZ P O, GERSON L B, VEAL M F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease[J]. The American Journal of Gastroenterology, 2013, 108(3): 308-328.
- [2] 余莉,陈强,邱忠民. 难治性咳嗽的诊治[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(5): 383-386.
- [3] FOUAD Y M, KATZ P O, HATLEBAKK J G, et al. Ineffective esophageal motility: the most common motility abnormality in patients with GERD-associated respiratory symptoms[J]. The American Journal of Gastroenterology, 1999, 94(6): 1464-1467.
- [4] MARTINUCCI I, DE BORTOLI N, GIACCHINO M, et al. Esophageal motility abnormalities in gastroesophageal reflux disease[J]. World J Gastrointest Pharmacol Ther, 2014, 5(2): 86-96.
- [5] 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[J]. 中华消化杂志, 2014, 34(10): 649-661.
- [6] GIBSON P G, VERTIGAN A E. Management of chronic refractory cough[J]. British Medical Journal, 2016, 352(8039): h5590-5594.
- [7] KAHRILAS P J, BREDENOORD A J, FOX M. The Chicago classification of esophageal motility disorders, v3.0[J]. Neurogastroenterol Motil, 2015, 27(2): 160-174.
- [8] HE J, MA X Q, ZHAO Y F, et al. A population-based survey of the epidemiology of symptom-defined gastroesophageal reflux disease: the systematic investigation of gastrointestinal diseases in China[J]. BMC Gastroenterol, 2010(10): 94-103.
- [9] MIKAMI D J, MURAYAMA K M. Physiology and pathogenesis of gastroesophageal reflux disease[J]. Surg Clin North Am, 2015, 95(3): 515-525.
- [10] LAI K, CHEN R, LIN J, et al. A prospective, multicenter survey on causes of chronic cough in China[J]. Chest, 2013, 143(3): 613-

- 620.
- [11] BOGTE A, BTRDENOORD A J, SMOUT A J. Diagnostic yield of oesophageal pH monitoring in patients with chronic unexplained cough[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2008, 43(1): 13-19.
- [12] PAVIC I, CEPIN-BOGOVIC J, HOJSAK I. The relationship between gastroesophageal reflux and chronic unexplained cough in children[J]. *Clin Pediatr (Phila)*, 2016, 55(7): 639-644.
- [13] YE B X, JIANG L Q, LIN L, et al. Reflux episodes and esophageal impedance levels in patients with typical and atypical symptoms of gastroesophageal reflux disease[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(37): e7978.
- [14] van HOEIJ F B, BREDENOORD A J. Clinical application of esophageal high-resolution manometry in the diagnosis of esophageal motility disorders[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2016, 22(1): 6-13.
- [15] 高岩, 尚占民. 无效食管动力对伴呼吸道症状胃食管反流病发病机制及临床意义的研究 [J]. *中国实用内科杂志*, 2008, 28(3): 205-207.
- [16] 潘红艳, 向雪莲, 张小昊, 等. 远端收缩积分和无效食管动力与胃食管反流的关系 [J]. *中华消化杂志*, 2015, 35(7): 451-454.
- [17] RIBOLSI M, BALESTRIERI P, EMERENZIANI S, et al. Weak peristalsis with large breaks is associated with higher acid exposure and delayed reflux clearance in the supine position in GERD patients[J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(1): 46-51.
- [18] KUMAR N, PORTER R F, CHANIN J M, et al. Analysis of intersegmental trough and proximal latency of smooth muscle contraction using high resolution esophageal manometry[J]. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2012, 46(5): 375-381.
- [19] HERREGODS T V K, PAUWELS A, JAFARI J, et al. Determinants of reflux-induced chronic cough[J]. *Gut*, 2017, 66(12): 2057-2062.
- [20] VARDAR R, SWEIS R, ANGGIANSAH A, et al. Upper esophageal sphincter and esophageal motility in patients with chronic cough and reflux: assessment by high-resolution manometry[J]. *Dis Esophagus*, 2013, 26(3): 219-225.
- [21] 余琴, 刘墨宇, 廖家智, 等. 胃食管反流性咳嗽患者食管高分辨率测压及阻抗-pH 监测特点探讨 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2015, 24(10): 1196-1199.
- [22] NADALETO B F, HERBELLA F A, PINNA B R, et al. Upper esophageal sphincter motility in gastroesophageal reflux disease in the light of the high-resolution manometry[J]. *Dis Esophagus*, 2017, 30(4): 1-5.

(张西倩 编辑)