

动态 pH 监测技术用于胃食管反流病诊断的研究进展

程俊秀 熊玉玲 管祥栋 贺燕燕 刘一品

【摘要】 胃食管反流病(GERD)是常见的胃肠道疾病之一,其不仅表现为胃肠道症状,还可表现为非胃肠道症状,病程较长,且与糖尿病、高血压病、冠心病等的发病密切相关。由于其对患者工作和生活的影响不容忽视,故及时确诊至关重要。动态 pH 监测是诊断 GERD 常用的检查技术,在临床上有着非常重要的作用,熟练掌握 pH 监测技术是未来研究的重要课题。该文就动态 pH 监测技术用于 GERD 诊断的研究进展作一综述。

【关键词】 胃食管反流病;多通道食管腔内阻抗-pH 监测;无线 pH 胶囊监测;DX-pH

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2019.06.003

胃食管反流病(GERD)是世界范围内的一种常见疾病。据统计,在北美 GERD 的发病率高达 27.8%,欧洲为 25.9%,南美为 23.0%,东亚为 7.8%,且近年来呈显著上升的趋势^[1]。GERD 是指胃内容物反流至食管、咽部和(或)呼吸道导致的一系列不适症状和(或)并发症的疾病,根据是否存在糜烂可分为糜烂性反流病(ERD)、非糜烂性反流病(NERD),典型症状包括烧心、反流,不典型症状包括消化道症状、呼吸道症状、耳鼻喉症状及其他症状如早醒、夜间痛醒、梦魇等^[2]。因 GERD 的症状复杂多样且缺乏特异性,临床医师需对患者选择合适的检查方法,早期确诊,避免误诊或漏诊延误病情。目前用于 GERD 的检查方法有质子泵抑制剂(PPI)试验、胃镜、上消化道钡餐造影、高分辨率测压、动态 pH 监测等。与其他检查技术相比,动态 pH 监测具有易操作、耐受性好、安全性高、诊断率高的特点,在疑似 GERD 患者的诊断中扮演着重要的角色,主要包括 24 h 多通道食管腔内阻抗-pH 监测(MII-pH)、无线 pH 胶囊监测、咽喉反流(LPR)监测系统 DX-pH(Restech)。本文对动态 pH 监测技术的研究进展作一综述。

1 24 h MII-pH 监测

II-pH 将多通道腔内阻抗和 24 h-pH 监测系统联合应用于 GRED 患者的胃食管反流 pH 监测。

阻抗技术是通过检测反流物经过相邻两个阻抗电极之间的电流变化,计算其阻抗值,从而推断胃腔内反流物性质[液体和(或)气体]和运动情况。因此,II-pH 在检测反流物酸碱度的同时,还可检测反流物性质,以及检测反流物的高度、反流发生时的体位及时间,区分吞咽与反流的过程。在 24 h 连续 MII-pH 监测过程中,要求患者准确记录相关症状,可分别以 DeMeester 积分或其中的酸暴露时间百分比(AET)、症状和反流事件之间的相关性参数即症状指数(SI)作为 GERD 诊断的评价指标;在阻抗监测中,则可分别以反流事件的总次数或阻抗参数如症状相关概率(SAP)、SI、症状敏感指数(SSI)等作为 GERD 诊断的评价指标^[3-4]。

2016 年罗马 IV 标准明确定义了一种新的功能性食管疾病——反流高敏感,其临床特点是有难治性烧心的患者,经胃镜及病理活组织检查正常并排除了食管动力障碍后,食管 pH 监测无明显异常,对 PPI 治疗有一定程度的反应。从临床症状、PPI 试验或内镜方面行鉴别诊断较为困难,但是经 24 h MII-pH 检查发现反流高敏感症状的发生多与弱酸反流相关,与 NERD 患者相比,反流高敏感患者的症状存在更多持续的远端非酸反流事件,II-pH 监测可发现更多的患者症状与酸和(或)非酸反流之间的症状关联概率阳性^[5]。有研究对 572 例难治性 GERD 患者行 24 h MII-pH 监测,结果发现功能性烧心患者占 58.4%,反流高敏感患者占 28.0%,仅有 7.0%的患者属于纯酸反流,1.0%的患者属于

弱酸反流,0.3%的患者属于非酸反流,5.2%的患者属于混合气反流;反流物中弱酸加酸的含量为8.0%,弱酸加酸与非酸的总含量为8.3%^[6]。可见,MII-pH监测不仅可明确反流物的化学成分,还可进一步鉴别受功能性因素和器质性因素影响的患者。

传统的 MII-pH 监测参数均存在一定的局限性^[7-9],使得部分患者的 GERD 诊断存在争议。近年来学者们为了克服传统 MII-pH 监测参数的局限性,提出了平均夜间基线阻抗(MNBI)和反流后吞咽诱发的蠕动波(PSPW)指数,两者既受酸性反流的影响,也受非酸性反流的影响。MNBI 低值提示反流引起的食管黏膜完整性损伤,即使在内镜直视下并未见到明显的食管黏膜异常。远端食管 MNBI 值降低与食管病理酸暴露增加有关,即与 AET 呈负相关,而较低的远端 MNBI 值则与经治疗后症状改善有关^[10]。已知 GERD 患者的 MNBI 值低于健康人群,而 ERD 患者的 MNBI 值低于 NERD 患者,但 MNBI 值目前并无统一的国际标准。PSPW 指数反映酸性反流或弱酸性反流发生后食管清除功能的受损程度,因这种化学清除功能障碍是 GERD 的主要病理生理机制,它不受 PPI 等药物或外科手术的影响,故 PSPW 指数对 GERD 的诊断能力亦不受药物或外科手术的影响。多项研究均证实,ERD、NERD、反流高敏感、功能性烧心的患者的 PSPW 指数依次降低。此外,PSPW 指数可能在 GERD 食管黏膜损伤的发生和持续发展中起着重要的作用。联合应用 MNBI 与 PSPW 指数的诊断价值明显高于传统的 MII-pH 监测参数 SI、SAP 及 AET、反流事件总次数,两者对 GERD 有较高的诊断敏感度和诊断正确率,可鉴别 NERD、反流高敏感与功能性烧心,显著提高了 MII-pH 监测对 GERD 的诊断能力,但此课题仍需未来的前瞻性研究来进一步完善^[11-13]。因此,相较于单纯 24 h pH 监测,24 h MII-pH 监测可提供更全面的对 GERD 的评估,诊断 GERD 的敏感度和准确率更高,被认为是评价 GERD 症状的金标准,在 GERD 发病机制和治疗的研究中有着重要的临床意义。

2 无线 pH 胶囊监测

无线 pH 胶囊监测是通过内镜将配有 pH 电极、电池、无线收发器的胶囊装置固定在食管远端,以无线监测的方式替代经鼻导管式监测,难以忍受传统导管式监测引起的不适(尤其是儿童),或经鼻导管式监

测发现无明显异常的 GERD 疑似患者可得益于此检查,可进一步确诊。在国外,美国生产的 Bravo pH 胶囊系统应用普遍,国内临床应用的主要是国产 OMOM 胶囊系统、JSPH-1 胶囊系统等,上述 pH 胶囊均可通过其内部的 pH 电极监测 $\text{pH} < 4$ 的液体反流事件,它们使检查过程更接近患者的生理条件,患者对无线胶囊监测的耐受性更好,并允许长时间监测。多数研究中以 48 h 作为标准监测时长,诊断敏感度较 24 h 监测提高了 16%^[14]。

有研究对 203 例儿童患者行 Bravo pH 胶囊监测,其中 190 例成功完成了 48 h 监测,8 例胶囊提前脱落,4 例胶囊安装失败,1 例数据记录器失效,受检患者年龄最大 19 岁,最小 19 个月且体质量仅 9.29 kg,无胸痛、出血、梗阻、穿孔等并发症发生^[14]。因此,无线 pH 胶囊的舒适度及安全性是毋庸置疑的,技术问题有待进一步研究解决。Yang 等^[15]将 91 例存在 GERD 症状的患者随机分成两组,46 例行无线 pH 胶囊监测(JSPH-1 胶囊系统),余 45 例同时行常规 pH 导管式和无线 pH 胶囊监测(JSPH-1 胶囊系统),结果发现与常规 pH 导管式监测相比,无线 pH 胶囊收集的 24 h 食管酸暴露数据存在显著相关性($r^2 = 0.996$, $P < 0.001$),并且显示的 pH 值也具有高度一致性。然而,Kessels 等^[16]的研究表明,无线 pH 胶囊监测的敏感度及特异度差异较大,原因可能是这取决于分析的类型、监测时间、胶囊的放置、参考标准和诊断阈值。

由于胶囊中锂电池的寿命所限,监测时间只能持续 48 h 或 72 h。自 2016 年以来,较新的系统电池容量可使监测时间延长至 96 h,80%~89%的研究可成功延长监测时间至 96 h^[17],从而捕捉更多的反流事件,对受检者得出更准确的症状与反流之间的关联概率,进一步提高对 GERD 诊断的敏感度。临床试验表明,96 h 的长期研究对第 1 天和第 2 天有矛盾结果的受检者尤为重要,大约有 25% 的患者出现了这种矛盾情况,原因可能与麻醉、下午行胶囊放置、第 1 天活动较少或活动过多而第 2 天活动较正常有关,使酸反流量在第 1 天显著增加。大约 10% 患者的 48 h 无线食管胶囊监测可能会因在下午放置胶囊而高估酸反流,故胶囊的放置宜在早晨进行^[18]。当反流液的 $\text{pH} > 4$ 时不能被监测到,且高昂的检查费用也限制了无线 pH 胶囊的应用。

3 24 h 咽喉 pH 监测

LPR 是指胃内容物异常反流至食管上括约肌

以上(包括鼻腔、口腔、咽喉部、气管和肺等)引发的一系列刺激及炎性反应^[19]。目前认为部分 LPR 是 GERD 的一种食管外表现,大多数 LPR 患者并不存在与 GERD 相关的典型烧心和反酸,往往导致诊断模糊不清,临床上应给予密切关注。

目前 LPR 缺乏诊断的金标准,MII-pH 在诊断 LPR 方面明显优于单纯 pH 监测和单纯阻抗监测,有研究对 109 例有 LPR 相关症状的患者行 MII-pH 监测,结果提示 47% 患者被评估为 LPR 阳性,39% 患者被评估为 LPR 阴性,另有 14% 患者 LPR 存在性不明^[20]。值得注意的是,MII-pH 一方面为 LPR 相关的 GERD 诊断提供相对客观的反流证据,另一方面其大部分监测参数并未反映患者的主观症状或生活质量^[21],故需进一步研究。此外,有研究证实无线 pH 胶囊监测还可应用于 LPR 的诊断,但相关性研究较少,其准确率、耐受性及安全性还需更多研究评价^[22-23]。

24 h 咽喉 pH 监测系统即 Restech DX-pH 是诊断 LPR 的新检查手段,它不但可监测到液体反流,还可监测到以往动态监测遗漏的气体酸反流和气体碱反流。DX-pH 系统的 pH 探针更为细软和敏感,安全性高,是适用于各年龄人群的一种检查方法。如王文建等^[24]对 76 例疑似存在 LPR 的儿童患者行 24 h 咽喉 pH 监测,无患儿拔出探针亦无探针移位,成功率 100%,其中 29.3% 的受检患儿年龄 < 3 岁,最小的仅 1 个月。若直立位时监测 pH < 5.5 或平卧位时 pH < 5.0 则认定为口咽部酸反流阳性,低于上述 pH 阈值的时间百分比结合反流的总次数以及反流发作的最长持续时间可计算出 Ryan 指数,以 Ryan 指数直立位时 > 9.41 和(或)平卧位时 > 6.79 确定为 LPR,Ryan 指数的数值大小与 LPR 的严重程度呈正比。由于缺乏较好的前瞻性研究,口咽部 pH 监测的常规应用仍不广泛,因此 DX-pH 监测系统对 LPR 诊断的可靠程度并不明确。目前的研究显示 DX-pH(Restech)监测系统监测到的反流事件与 MII-pH 监测之间的相关性较差^[25]。王嘉森等^[26]对 52 例疑似 LPR 患者同时行 24 h MII-pH 监测及 DX-pH 监测,发现 MII-pH 监测到的 LPR 阳性率为 30.7%,DX-pH 为 26.6%,两者的监测结果一致性一般;此外,如果以 24 h MII-pH 监测作为诊断 LPR 的参考标准,DX-pH 监测诊断 LPR 的特异度为 91.7%,敏感度为 68.8%。如以症状反流指数(RSI)量表和反流体征评分(RFS)

量表诊断 LPR,DX-pH 监测与量表的诊断结果一致性较差,与韩红蕾等^[27]的研究结果较为一致,存在漏诊和误诊的可能。国外的临床研究也认为将 DX-pH 监测作为诊断 LPR 相关的 GERD 的独立手段是不可取的^[28-29]。因此,针对 DX-pH 监测系统还需给予进一步关注和更多大样本及多中心的临床研究,其应用前景是良好的。

4 结语

总之,因临床症状的复杂性和广泛性使得 GERD 的确诊较为困难,动态 pH 监测技术是目前确诊 GERD 的重要手段之一,特别是对 PPI 治疗反应不佳和内镜阴性的患者,但动态 pH 监测并非全面了解 GERD 的唯一方式,临床上应加强对各种诊断性检查的研究学习,以提高诊断的准确率,探索更佳的模式。

参 考 文 献

- Hunt R, Armstrong D, Katelaris P, et al. World gastroenterology organisation global guidelines: GERD global perspective on gastroesophageal reflux disease [J]. Clin Gastroenterol, 2017, 51(6): 467-478.
- El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, et al. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review[J]. Gut, 2014, 63(6): 871-880.
- Patel A, Sayuk GS, Gyawali CP. Parameters on esophageal pH-impedance monitoring that predict outcomes of patients with gastroesophageal reflux disease[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13(5): 884-891.
- 胡志伟, 吴继敏, 汪志锦. 胃食管气道反流性疾病的诊断学概述[J]. 中国医学文摘: 耳鼻咽喉科学, 2018, 33(1): 47-52.
- Yamasaki T, Fass R. Reflux hypersensitivity: a new functional esophageal disorder[J]. Neurogastroenterol Motil, 2017, 23(4): 495-503.
- Gharib A, Forootan M, Sharifzadeh M, et al. Diagnostic efficacy of 24-hr esophageal pH monitoring in patients with refractory gastroesophageal reflux disease [J]. Open Access Maced J Med Sci, 2018, 6(7): 1235-1238.
- Ang D, Ang TL, Teo EK, et al. Is impedance pH monitoring superior to the conventional 24-h pH meter in the evaluation of patients with laryngorespiratory symptoms suspected to be due to gastroesophageal reflux disease? [J]. Dig Dis, 2011, 12(5): 341-348.
- Frazzoni M, de Bortoli N, Frazzoni L, et al. The added diagnostic value of postreflux swallow-induced peristaltic wave index and nocturnal baseline impedance in refractory reflux disease studied with on-therapy impedance-pH monitoring[J]. Neurogastroenterol Motil, 2017, 29(3): e12947.
- Choksi Y, Slaughter JC, Sharda R, et al. Symptom association probability does not reliably distinguish functional heartburn

- from reflux hypersensitivity[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47(7): 958-965.
- 10 Patel A, Wang D, Sainani N, et al. Distal mean nocturnal baseline impedance on pH-impedance monitoring predicts reflux burden and symptomatic outcome in gastro-oesophageal reflux disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 44(8): 890-898.
- 11 Frazzoni M, Manta R, Mirante VG, et al. Esophageal chemical clearance is impaired in gastro-esophageal reflux disease—a 24-h impedance-pH monitoring assessment [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2013, 25(5): 399-406. e295.
- 12 Frazzoni L, Frazzoni M, de Bortoli N, et al. Postreflux swallow-induced peristaltic wave index and nocturnal baseline impedance can link PPI-responsive heartburn to reflux better than acid exposure time[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2017, 29(11): e13116.
- 13 Frazzoni M, Savarino E, de Bortoli N, et al. Analyses of the post-reflux swallow-induced peristaltic wave index and nocturnal baseline impedance parameters increase the diagnostic yield of impedance-pH monitoring of patients with reflux disease[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14(1): 40-46.
- 14 Rao NM, Campbell DI, Rao P. Two years' experience of using the Bravo wireless oesophageal pH monitoring system at a single UK tertiary centre[J]. *Acta Paediatr*, 2017, 106(2): 312-315.
- 15 Yang XJ, Gan T, Wang L, et al. Wireless esophageal pH capsule for patients with gastroesophageal reflux disease: a multicenter clinical study[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(40): 14865-14874.
- 16 Kessels SJM, Newton SS, Morona JK, et al. Safety and efficacy of wireless pH monitoring in patients suspected of gastroesophageal reflux disease: a systematic review[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2017, 51(9): 777-788.
- 17 Chae S, Richter JE. Wireless 24, 48, and 96 hour or impedance or oropharyngeal prolonged pH monitoring: which test, when, and why for GERD? [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2018, 20(11): 52.
- 18 Patel R, Chae S, Kumar A, et al. Sedation and afternoon placement of the 48-hr wireless ambulatory capsule results in more reflux on the first day[J]. *Clin Gastroenterol*, 2017, 51(7): 594-598.
- 19 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会咽喉组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会咽喉学组. 咽喉反流性疾病诊断与治疗专家共识(2015 年)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 51(5): 324-326.
- 20 Cumpston EC, Blumin JH, Book JM. Dual pH with multichannel intraluminal impedance testing in the evaluation of subjective laryngopharyngeal reflux symptoms[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016, 155(6): 1014-1020.
- 21 Kim SI, Kwon OE, Na SY, et al. Association between 24-hour combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring and symptoms or quality of life in patients with laryngopharyngeal reflux[J]. *Clin Otolaryngol*, 2017, 42(3): 584-591.
- 22 Friedman M, Schalch P, Vidyasagar R, et al. Wireless upper esophageal monitoring for laryngopharyngeal reflux (LPR)[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007, 137(3): 471-476.
- 23 陈嘉韦, 王雯. 无线食管 pH 胶囊在胃食管反流病及咽喉反流中的应用[J]. *临床消化病杂志*, 2016, 28(3): 189-191.
- 24 王文建, 黄璐, 郑跃杰. 24 小时口咽 pH 监测诊断儿童咽喉反流价值研究[J]. *中国实用儿科杂志*, 2017, 32(3): 204-208.
- 25 Mazzoleni G, Vailati C, Lisma DG, et al. Correlation between oropharyngeal pH-monitoring and esophageal pH-impedance monitoring in patients with suspected GERD-related extra-esophageal symptoms[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2014, 26(11): 1557-1564.
- 26 王嘉森, 李进让. 24 小时多通道腔内阻抗-pH 监测和 Dx-pH 监测诊断咽喉反流的比较研究[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 53(4): 270-275.
- 27 韩红蕾, 赵建辉, 张艳丽, 等. Dx-pH 检测系统在咽喉反流性疾病中的初步应用[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 51(9): 666-670.
- 28 Patel DA, Harb AH, Vaezi MF. Oropharyngeal reflux monitoring and atypical gastroesophageal reflux disease [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2016, 18(3): 12.
- 29 Yadlapati R, Adkins C, Jaiyeola DM, et al. Abilities of oropharyngeal pH tests and salivary pepsin analysis to discriminate between asymptomatic volunteers and subjects with symptoms of laryngeal irritation [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14(4): 535-542.

(收稿日期:2018-12-14)

(本文编辑:林磊)