

本文引用：胡志伟，吴继敏，汪忠镐. 胃食管反流病的检查要点[J]. 医学研究与教育，2018，35（2）：1-12. DOI：10.3969/j.issn.1674-490X.2018.02.001.

· 胃食管反流病专题 ·

胃食管反流病的检查要点

胡志伟，吴继敏，汪忠镐
(火箭军总医院胃食管反流病科，北京 100088)

汪忠镐是中国科学院院士，中国血管外科学重要奠基人之一，中国胃食管气道反流现代诊疗理念和技术的开拓者和奠基人。火箭军总医院胃食管反流病科创始主任（2006），他在胃食管气道反流、布加综合征、大动脉炎、颈动脉体瘤等疑难疾病的诊治以及血管腔内疗法、人工血管生物化、骨髓细胞向内皮细胞分化等方面的开创性成果国际领先，首先开展了以升主动脉-颈内动脉架桥治疗由大动脉炎引起的颈部四血管病变引起的严重脑缺血。在国内首先开展颈动脉内膜剥脱术治疗脑缺血和血管重建术治疗糖尿病肢体缺血等，在 62 所国外大学做了 70 次报告，推动中国血管外科步入世界先进行列。获国际脉管学院、国际血管联盟、国际布加综合征学会和印度总统颁发的研究成就奖、功勋奖、终身成就奖、发展血管外科事业奖和亚洲血管学会成就奖。获国家科技进步二等奖和省部级奖等 13 项、全军医疗成果二等奖 1 项，国家专利 13 项。获《中华医学杂志》创刊 90 周年纪念“金笔奖”和首届“吴阶平医学奖”。现任中国医疗保健国际交流促进会胃食管反流分会会长、医学会血管学组终身名誉主任、前亚洲血管外科学会主席、现国际血管外科学会副主席等。虽 80 岁高龄，仍马不停蹄，为救治包括脑缺血在内的疑难血管病和胃食管反流相关严重呼吸疾病患者尽心尽力。



摘要：胃食管反流病（gastroesophageal reflux disease，GERD）患者的反流物（腐蚀性、刺激性和免疫反应性）不但可到达食管，还可进一步到达口腔、气道等相连的反流通道，继而引起相应部位症状、并发症乃至终末器官效应。GERD 的典型症状如反酸、烧心等通常容易识别和治疗，但仍有约 30% 的患者症状顽固且药物治疗效果不佳。另外，GERD 的不典型症状或食管外症状如慢性咽炎、咳嗽、哮喘、胸痛等危害性大，亦非常常见，但人们往往不会把这些症状与来源于胃肠道的胃食管反流这个病因相联系，而容易导致 GERD 的漏诊。故对于这类患者需要全面的 GERD 评估和检查以进一步确诊，有助于指导 GERD 的后续精准治疗。而熟练掌握 PPI 实验、胃镜、喉镜、造影、反流监测、高分辨率测压和胃蛋白酶检测等则是确立 GERD 诊断的关键。

关键词：胃食管反流；质子泵抑制剂；胃镜；反流监测；高分辨率测压

DOI：10.3969/j.issn.1674-490X.2018.02.001

中图分类号：R5 文献标志码：A 文章编号：1674-490X(2018)02-0001-12

收稿日期：2017-11-28
基金项目：首都临床特色应用研究资助项目（Z141107002514109）
第一作者：胡志伟（1983—），男，福建莆田人，主治医师，博士，主要从事胃食管反流病及其相关呼吸道疾病（胃食管气道反流性疾病）的诊治和发病机制研究。
通信作者：汪忠镐（1937—），男，浙江萧山人，中国科学院院士，博士生导师，主要从事胃食管反流病及其相关呼吸道疾病（胃食管气道反流性疾病）的诊治和发病机制进行实践和研究。E-mail：zhonggaowang@126.com

Key points for gastroesophageal reflux disease examination

HU Zhiwei, WU Jimin, WANG Zhonggao

(Gastroesophageal Reflux Disease Department, Rocket Force General Hospital of PLA, Beijing 100088, China)

Abstract: The refluxate (corrosive, irritative and immunoreactive) of gastroesophageal reflux disease (GERD) patient can not only reach the esophagus, but also reach the connected reflux passages, such as oral cavity and airway, and then cause symptoms, complications and terminal organ effects. The typical symptoms of GERD such as acid reflux, heartburn are usually easy to identify and treat, but there are still about 30% of the patients have persistent and proton pump inhibitor (PPI) intractable GERD symptoms. In addition, the atypical symptoms or extraesophageal symptoms of GERD such as chronic pharyngitis, cough, asthma, chest pain are not only very harmful but very common, however people often don't associate these symptoms with gastroesophageal reflux which derives from the gastrointestinal tract as the etiology, thus easily lead to the misdiagnosis of GERD. The comprehensive examinations to confirm the diagnosis of GERD are needed for these patients, to help guide the subsequent accurate treatment of GERD. The key to the accurate diagnosis of GERD is to master the PPI test, gastroscopy, laryngoscope, contrast, reflux monitoring, high resolution pressure and pepsin test.

Key words: gastroesophageal reflux; proton pump inhibitor; gastroscopy; reflux monitoring; high resolution manometry

胃食管反流病 (gastroesophageal reflux disease, GERD) 为胃内容物反流至食管、口腔 (包括咽喉) 和/或肺导致的一系列症状、终末器官效应和 (或) 并发症的一种疾病。GERD 已成为一种常见的甚至是危害极大的慢性疾病^[1]。典型 GERD (以反流、烧心为主要表现) 在美洲的患病率为 18.1%~27.8%, 欧洲 8.8%~25.9%, 中东 8.7%~33.1%, 澳洲 11.6%^[2]。亚太各地区低于欧美地区, 为 3.9%~25%, 但有明显的上升的趋势^[3]。哮喘患者中 30%~90% 合并 GERD, 高于对照人群的 24%, 慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 患者中 19%~78% 合并 GERD, 高于对照人群的 18%^[4]。21%~41% 的慢性咳嗽与 GERD 相关^[5]。GERD 患者患慢性鼻窦炎的比例为 20.7%, 明显高于对照人群的 8.5%^[6], GERD 症状越明显则合并食管外症状的比例越高且症状越明显^[7]。现已证实 GERD 食管外症状非常丰富并且具有普遍性, 临床表现极具特异性和复杂性, 可统称为胃食管气道反流性疾病 (gastroesophagus airway reflux disease, GARD), 即消化道反流物对食管和气道等反流通道的刺激和损伤所造成的不适症状、并发症和终末器官效应的一种疾病^[8-9], 可表现为典型 GERD、反流性胸痛、反流性口腔疾病、反流性咽喉炎、反流性咳嗽、反流性哮喘、反流性喉痉挛和反流性误吸等, 症状可为偶发, 也可频繁或持续^[10], 并且可引起反流相关的炎症、黏膜损伤、癌前病变乃至肿瘤^[11-14]。

上述临床情况可为 GARD 的临床表现, 但并非 GARD 所特有, 亦可能是其他病因所致, 故对于疑诊为 GARD 的患者需进行质子泵抑制剂 (proton pump inhibitor, PPI) 试验和全面的客观检查。较轻的症状每周出现 2 d 或以上, 中、重度症状每周出现 1 d 以上。胃镜显示明确的 GARD 并发症, 如反流性食管炎、Barrett 食管 (Barrett esophagus, BE)、消化性狭窄等和/或反流监测阳性和/或 PPI 诊断性治疗有效, 则可诊断 GARD。患者可能没有症状, 但有反流性食管炎、反流性食管狭窄、BE 或声带接触性肉芽肿等并发症, 仍可诊断为 GARD。如果反流监测阳性, 则诊断的准确性越高。解剖学检查发现贲门明显松弛或食管裂孔疝 (hiatal hernia, HH), 则胃食管反流的证据更充分。

1 PPI 试验

PPI 是一类特异性、不可逆性抑制胃壁细胞 H^+/K^+-ATP 酶的药物，从而抑制胃酸分泌，是目前最主要的抑酸药物^[15]，通常与胃黏膜保护剂和促动力药物共同应用于 GARD 的治疗。PPI 试验简便、有效，可作为典型 GERD 的初步诊断方法，敏感性和特异性达 87.7% 和 42.5%^[16]。该方法操作简便易行，特别客观检查手段缺乏或患者惧怕检查的情况下有较高的临床应用价值。对伴有典型 GARD 症状的患者强烈推荐应用 PPI 试验性诊断食管外症状已成为共识，要求应用 PPI 药物双倍剂量至少 8 周，观察目标症状是否缓解 50% 以上^[17]，而对于无典型 GARD 症状的患者如果呼吸道对症治疗效果不佳亦可积极进行 PPI 试验，可简便有效地筛查出部分以气道症状为主要表现的 GARD 患者^[18]。在怀疑反流性胸痛时，PPI 治疗试验是最常用的评估方法，敏感性和特异性均可高达 85%^[19]；系统研究显示 71%~100% 疑诊为反流性咳嗽的患者对 PPI 有良好的反应但需要长期用药；部分疑诊为反流性哮喘的患者应用 PPI 后哮喘症状可得到明显改善，某些患者的肺功能指标也有所改善^[20]；PPI 目前已被广泛应用于咽喉反流症状如咽部异物感、声嘶、咳嗽、咽痛和吞咽不畅等症状的诊断性治疗，可有效降低咽喉反流的症状评分^[21]。PPI 亦可改善呼吸睡眠暂停患者的症状和睡眠质量^[22]；据统计 31% 白天和夜间均有 GERD 症状的 COPD 患者规律抑酸治疗可有效减少 COPD 的急性发作^[23]。然而诸多和安慰剂对照的研究则显示出 PPI 存在明显的“安慰剂效应”，从而使 PPI 试验对食管外症状的诊断价值难以定论。

2 客观检查

GARD 的客观检查包括胃镜、喉镜、造影、反流监测、高分辨率测压和胃蛋白酶检测等（图 1）。

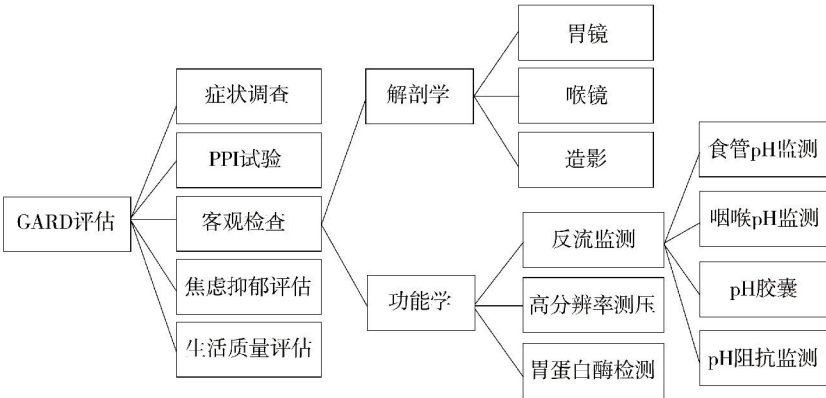


图 1 GRAD 评估路径

2.1 胃镜检查

胃镜及镜下活检是反流性疾病评估的基本检查，不但可观察到反流相关并发症，如反流性食管炎以及更为复杂的消化性狭窄、食管溃疡或 BE 等，而且还可以显示贲门松弛、食管裂孔增大乃至 HH 等导致 GARD 发生发展的解剖学改变。这些解剖学形态学改变对于胃食管反流病的诊断、预后判断和治疗方法的选择至关重要^[24]。胃镜检查多推荐用于症状顽固、症状加重、PPI 治疗效果不佳、出现吞咽困难的患者，或用于有 GERD 并发症（如糜烂性食管炎、狭窄、柱状上皮化生和肿瘤等）风险的患者。欧美国家 GERD 患者食管炎检出率约为 35%^[25]，其中 LA-A、LA-B、LA-C 和 LA-D 食管炎的比例分别

为45%~55%、25%~30%、10%~15%、<5%^[26]。中国南方症状性GERD的食管炎检出率为12.5%^[27]，低于欧美国家，其中LA-A、LA-B、LA-C和LA-D食管炎比例分别为89.3%、6.6%、2.6%、1.5%^[28]。食管炎的危险因素包括有GERD病史、超重、男性、吸烟习惯、无幽门螺杆菌感染以及合并HH。其中GERD症状严重、烧心症状超过5年、肥胖、男性、白种人和HH者发生重度食管炎的危险性更高。而PPI和H2受体阻断剂等抑酸药是保护因素^[29]。GERD人群中合并BE、炎性狭窄、食管溃疡的复杂型GERD约为5%。

食管裂孔增大，膈食管膜薄弱时，胃食管交界区（gastroesophageal junction, GEJ）向头端移位疝入纵隔则产生了滑动型HH，从而造成GEJ各抗反流结构出现障碍。GERD患者较非GERD患者有更高的HH合并率，据估计高达50%至90%的GERD患者合并有HH，有HH患者较无HH患者有更多的GERD发生率、反流症状、食管炎和BE^[30-32]。而没有GERD症状和体征的患者合并HH的比例降低。多数研究把GEJ轻度纵向移位的患者纳入正常组或非HH组，然而这种微小HH不应被忽视。有研究发现微小HH（0.5~2 cm，短段HH）患者食管炎和BE的检出率均高于正常对照，表明这种GEJ轻度障碍对于GERD的重要意义^[33]。对本中心GERD患者的胃镜分析发现中度食管炎HH合并率为50%，重度食管炎（LA-C和LA-D）的HH合并率可高达82.5%，随食管炎加重HH的检出率逐渐增高，说明严重食管炎更倾向于解剖学问题，而非单纯的食管黏膜损伤问题^[34]。另外，HH的内镜下所见为三维结构，不应只包括GEJ的上移距离，还应包括食管裂孔的直径和贲门的松弛程度^[35]。另外，HH患者合并食管外症状（如咳嗽或声嘶）的情况更为普遍，更容易出现夜间症状^[36-37]，更可能在每日一次的PPI治疗时仍有症状和食管异常酸暴露而需要更高剂量以及维持治疗，并且具有抗反流手术指征^[38-39]。HH存在及大小是发生BE、BE向高级别不典型增生乃至腺癌发展的危险因素^[40-41]。HH还与BE抑酸治疗或射频消融后黏膜转复不良相关^[42]。以往人们过多强调了对GERD患者食管黏膜（食管炎等并发症）的观察，而忽略了对GERD患者贲门部位的解剖形态学观察，从而在临床实践中缺乏对GERD患者的贲门形态的描述，同时也造成了很多胃镜下HH的漏诊。由于PPI等药物的广泛使用，胃食管反流造成的食管炎等黏膜病变往往可逆，检查的重复性差。而贲门部位的解剖学变化不受药物的影响，检查的重复性较好，故从某种意义上更能反映GERD的疾病状态，从而更准确地指导临床。喉镜检查是耳鼻喉科用于咽喉反流性疾病的常规检查手段。咽喉反流性疾病喉镜下的体征包括声带充血和/或水肿、喉室变浅或消失、喉部黏膜弥漫性充血和/或水肿、假声带沟、杓间区黏膜增生、接触性溃疡或肉芽肿、喉后部炎、喉狭窄、喉内黏稠黏液附着、咽部淋巴滤泡增生等，从而产生了反流体征评分量表（reflux finding score, RFS），结合反流症状指数评分量表（reflux symptom index, RSI）可作为咽喉反流性疾病的筛查量表。这两个量表已得到了广泛应用和认可，若RSI>13分和/或RFS>7分，可诊断为疑似咽喉反流性疾病^[43]。然而有研究显示GERD症状评分与RSI和RFS无明显相关性，GERD患者胃镜下反流性食管炎的严重程度与喉镜下RFS无明显的对应性，故咽喉反流的诊断更依赖于RSI和RFS^[44]。

2.2 钡餐造影

钡餐造影具有简便、安全、痛苦小、易被患者接受、直观等特点，成为GERD重要检查方法。检查过程中可变换不同的体位进行观察，特别头低位等可用于胃食管反流的诱发和滑动性HH的诊断。可直接观察到反流的高度、量、频率以及食管廓清能力。钡餐造影时钡剂反流至食管，持续达1 min以上，或5 min内发生3次以上反流，或钡剂反流后做2次吞咽动作未能廓清，可作为GERD的诊断标准^[45]。由于观察时间短且受检查者的影响较大，钡餐造影对GERD诊断的特异性较低（约30.1%）^[46]，然而钡餐造影对HH诊断的敏感性和特异性甚至高于胃镜，但对于食管炎的诊治效力则低于胃镜^[47]。钡餐造影推荐用于惧怕或不耐受胃镜检查、慢性症状性GERD、药物难治性GERD、巨大

HH、抗反流术后复查患者。胃肠超声造影亦被尝试用于诊断 GERD，其诊断标准多参照钡餐造影的标准，亦可用于 GERD 初步诊断。另外，闪烁造影检查亦有报道用于反流性吸入的检查^[48]，但该方法未能广泛应用。而胸部 CT 也常用于评估 HH 的细节，测量出膈肌脚之间的距离即食管裂孔的大小，了解疝囊周围情况以及排除肿瘤等^[49]。

2.3 反流监测

反流监测是诊断 GARD 的重要专科检查手段，从客观上反映出反流的特征以及反流事件与症状之间的关系，是目前诊断 GARD 的“金标准”^[50]。24 h pH 监测主要反映食管内酸性反流物的活动参数及与症状的相关性，曾作为 GERD 诊断的“金标准”。pH 电极放置于食管下括约肌（lower esophageal sphincter, LES）上缘上 5 cm 处，以监测远端食管酸暴露，同时防止电极意外滑到胃内导致监测失败。24 h pH 监测 DeMeester 积分大于 14.72 分则诊断为病理性酸反流。然而由于 DeMeester 积分法敏感度较低，已有研究应用酸暴露时间百分比（acid exposure time percent, AET）>4.2% 为作为酸性 GERD 的诊断标准，提高了诊断的敏感度，但不降低诊断的特异度^[51-53]。故在临床应用中应适当降低 DeMeester 积分的评判阈值，如 DeMeester 积分大于 10.0 即可认为是病理性酸反流。另外需要指出的是，导管式反流监测由于活动、吞咽、体位变化等均可改变导管的位置和水平，从而影响 pH 值测量的准确性或遗漏的反流事件导致误差。近年来出现的无线食管 pH 胶囊是通过负压吸附的方式固定于 LES 上缘上方 5 cm 处，通过发射无线信号代替有线信号传输。该技术可明显减轻患者监测时的痛苦，提高患者依从性，并且位置稳定，减少了检查误差。无线 pH 胶囊可监测 48 h 乃至 72 h 或更长时间，研究显示延长监测时间可增加 12.5% 的反流事件检出可能性，同时提高 5.2% 的症状相关性，从而提高诊断敏感性和准确性^[54]。24 h 咽喉 pH 监测系统（Dx-pH recorder），pH 电极置于咽部，其电极能够直接检测出咽喉部酸性的雾化物，并且电极为泪滴形状，以避免传感器上黏液和食物蓄积或干燥失灵，是监测咽喉部酸暴露情况的专用检查设备，因此认为它在咽喉反流的诊断方面有重要的应用前景^[55]。咽喉 pH 监测分别设定直立位阈值 pH<5.5，平卧位阈值 pH<5.0 为酸反流。通过 Dx-pH 系统软件可获得达到阈值的时间百分比、反流次数、最长反流发作的持续时间以及症状相关性等参数，并综合形成 RYAN 评分，直立位>9.41 分、平卧位>6.81 分为咽喉反流的诊断阈值。本中心将 Dx-pH 用于 GARD 气道症状的诊断，并进一步行抗反流药物或手术治疗取得了良好的疗效^[56]。但是 RYAN 评分仍然存在设计不完善等问题，故可能导致评分值设置过于严格而导致检查假阴性结果增多。另外，咽喉和气管正常 pH 值是 6.5~7.5，胃壁主细胞分泌的胃蛋白酶原在 pH 值 6.5 以下就会被激活，而胰蛋白酶则不需要酸性环境即可被激活成蛋白酶，溶解蛋白质造成细胞膜损害，进而造成气道黏膜组织的非特异性炎症，故应适当降低咽喉反流 pH 阈值的设定，以提高检查的敏感度和准确度。有报道显示 Dx-pH 的监测结果与阻抗-pH 监测结果一致性不佳^[57]，故 Dx-pH 监测对于咽喉反流的诊断效力仍需进一步验证。上述所有 pH 监测均单纯显示酸反流，对弱酸、非酸及气体反流检测能力较差为其主要不足。

阻抗-pH 监测可同时监测酸性和非酸性反流、反流物的性质（液体或气态）、反流的高度和症状反流相关性等反流参数，有助于提高 GARD 的诊治水平^[58]。酸反流在 GARD 发病中有重要的意义，然而部分 GARD 患者并无反酸症状，并且部分患者的症状对充分的 PPI 治疗反应不佳。进一步研究发现酸反流（pH<4.0）并不是 GARD 的惟一原因，弱酸反流（pH4.0~7.0）甚至碱反流（pH>7.0）、气体反流或混合反流等在 GARD 发病中也具有非常重要的作用。阻抗技术则是通过检测两个相邻电极之间的阻抗值推测胃肠腔内存在的是液体和/或气体等内容物^[59]。气体、消化道管壁、饮用水、唾液、胆汁、胃内容物的阻抗值依次降低，以静息状态的阻抗值（通常为食管壁的阻抗值）作为基线，当流动的食团同时接触到两个相邻的电极环时，测得的阻抗值迅速改变，根据食团不同的阻抗特性可以区分液体、

气体及气液混合反流。阻抗监测的反流事件定义为：在食管远心端连续至少两个阻抗通道逆行出现阻抗值下降超过50%为液体反流^[60-62]；两个相邻的阻抗通道阻抗值瞬间升高 $>3\sim 5\text{ k}\Omega$ ，或单一个通道阻抗值瞬间升高 $>7\text{ k}\Omega$ 为气体反流^[63-64]，气液混合反流为在液体反流过程中发生气体反流或气体反流在液体反流前的瞬间发生。

阻抗-pH监测时患者必须及时准确记录临床症状，结合监测到的反流事件，计算症状相关参数症状指数（symptom index, SI）、症状敏感指数（symptom sensitivity index, SSI）和症状相关概率（symptom association probability, SAP）。SI为胃食管反流事件发生时出现的症状次数占该症状总次数的百分比；SAP是以2 min为一组时间窗对24 h进行划分，统计所有时间窗内是否存在胃食管反流事件、临床症状的频数，并制成 2×2 表，通过 χ^2 检验计算反流事件对临床症状产生的影响有无统计学意义（ $P<0.05$ 为差异有统计学意义）， $SAP=1-P$ ^[65-66]。此外，SSI为有症状的反流事件占有所有反流事件的百分比， $SSI>20\%$ 为阳性结果，作为症状相关性的另一指标^[67]。症状相关性指标可独立应用于单纯测酸及阻抗-pH监测。胃食管反流事件超过73次，或 $SI>50\%$ ，或 $SAP>95\%$ 均可视为阻抗检查结果阳性^[68-69]。另外，食团暴露时间百分比（bolus exposure time, BET）超过1.4%时，对食管动力异常也有一定诊断价值。依据ROME III标准，SI和SAP阳性亦可作为非糜烂性胃食管反流病（non-erosive gastroesophageal reflux disease, NERD）的诊断标准^[70]。最近ROME IV标准引入的一种新的功能性食管疾病称为高敏感食管，它的主要特点是胃镜检查 and 食道活检正常，食道pH检查正常，然而pH-阻抗检查存在患者的烧心症状和反流事件之间密切相关的证据。高敏感食管强调在正常食管酸暴露的背景下症状与酸性或非酸性反流事件相关性阳性，不管是否正在接受PPI治疗。有研究显示烧心患者40%为NERD，24%为功能性烧心，36%为反流过敏感。1d 2次PPI失败的烧心患者中功能性烧心和反流高敏感占90%以上^[71]。研究发现酸反流和非酸反流均为病理性咽喉反流的重要病因^[72]，咽喉反流的患者通常有更多的高位反流暴露，并且常常有非酸反流，pH-阻抗检查对咽喉反流患者意义重大并可用于指导抗反流手术患者的选择，提高手术的成功率^[73-74]。最近一项研究显示pH-阻抗-压力检查可更客观准确诊断反流性咳嗽（酸反流或弱酸反流相关的咳嗽）^[75]。目前有研究发现平均夜间阻抗基线值（mean nocturnal baseline impedance, MNBI）可用于评价反流性食管黏膜损伤程度（MNBI降低），并用于鉴别NERD和功能性烧心^[76]。

2.4 高分辨率测压

高分辨率测压系统（high resolution manometry, HRM）被认为可简单快捷地用于食管动力的评估和HH的诊断，特别是图形化后直观显示了食管的蠕动功能，上食管括约肌（upper esophageal sphincter, UES）、LES静息和吞咽状态下食管体部的功能，以及LES和膈肌脚（crural diaphragm, CD）的分离现象，并且HRM的HH诊断结果和胃镜有相似的准确性^[77]，已被广泛应用于胃食管反流病和贲门失弛缓症等食管动力障碍性疾病的诊断和鉴别诊断。

HRM可准确反映UES的功能。正常人UES的静息压一般保持在 $35\sim 200\text{ mmHg}$ ^[78-79]。人类的这个高压区的长度 $2\sim 4\text{ cm}$ 。作为咽和食道之间的一道屏障，阻止空气进入消化道，亦防止吞咽时反流物从食道进入咽喉部，还允许在打嗝或呕吐时将食管内容物释放出去^[80]，而反流时“咽喷嘴”则可使反流物产生“喷雾”现象，从而放大影响范围并造成微吸入^[81]。增加的反流暴露和减弱的UES保护性功能（UES压力过低或保护性反射减弱）可能会导致睡眠中、婴幼儿和老年人更多的“咽喷嘴”的反流和微吸入，从而导致食管外症状乃至并发症的发生^[82]。

一过性下食管括约肌松弛（transient lower esophageal sphincter relaxations, TLESRs）常常被认为是导致胃内容反流进入食管的主要机制，GERD患者75%的反流事件发生于TLESRs。但是，GERD越严

重，TLESRs 参与引起反流事件的作用反而越弱，而 LES 压力过低的作用却越明显^[83-84]。有研究表明，食管炎患者的 LES 平均压力显著低于 NERD 患者^[85-86]。另外，和没有 HH 的 GERD 患者相比，TLESRs 在合并 HH 的患者中的作用较为次要。本中心的研究亦显示从 NERD 至重度食管炎 LES 压力逐渐下降，NERD 和轻度食管炎患者 LES 压力显著低于重度食管炎，而且胃镜检出为 HH 的患者较无 HH 患者的 LES 压力明显下降。故上述研究表明严重 GERD 患者的主要反流机制可能是 HH 的形成和 LES 压力过低，而不是 TLESRs。本研究亦显示胃镜和 HRM 的诊断一致性一般，对于 NERD 和轻度食管炎 HRM 诊断 HH 的敏感性优于胃镜，而对于中重度食管炎胃镜诊断 HH 的敏感性优于 HRM，原因可能与 NERD 和轻度食管炎患者的 LES 和 CD 压力带显示清晰，通过 HRM 可以发现更多的微小 HH，而中重度食管炎合并更高比例的重度无效食管蠕动（ineffective esophageal motility, IEM）、LES 和 CD 压力过低，导致分离的压力带在 HRM 上无法清晰显示而无法判断压力带分离，而导致 HH 的漏诊，故胃镜结合 HRM 可以提高 HH 的检出率。Khajanchee 等^[87]以腹腔镜术中诊断的 HH 为金标准，与胃镜和 HRM 对 HH 的诊断相比较，发现 HRM 的假阳性率低于胃镜，假阴性率相似，HRM 的特异性高于胃镜。

HRM 可显示 IEM，如无效吞咽或蠕动缺失，可引起食管清除功能障碍。弱蠕动被认为是 GERD 最常见的食管功能障碍之一^[88-90]。GERD 越严重则食管蠕动功能障碍的合并率越高，进一步证实了 GERD 患者的这种食管动力学特点^[91]。中国的研究发现 IEM 在中国人 GERD 患者中的发生率明显高于普通人群及无症状对照组患者，且有呼吸道症状的 GERD 患者 IEM 的发生率更高^[92-93]。本中心的研究亦显示从 NERD 至重度食管炎，不但 HH 与 LES 过低的检出率逐渐升高，而且食管蠕动功能亦逐渐减弱，NERD 的重度 IEM 为 8.8%，而重度食管炎的重度 IEM 则高达 35.0%，故这类患者应加强夜间抗酸治疗，如夜间服用 PPI 等药物及抬高床头睡眠等^[94]。

2.5 胃蛋白酶检测

胃蛋白酶原（pepsinogen, PG）由泌酸腺的胃壁主细胞合成和分泌，是胃蛋白酶的无活性前体。胃蛋白酶只有在酸性环境中才能发挥作用，最适 pH 为 2.0~3.5，在 37℃、最适 pH 环境中胃蛋白酶可保持稳定状态达 24 h 以上，超过 24 h 在自催化作用下发生降解。人胃蛋白酶在 pH≥7.8 时开始发生变性，在 pH6.0~8.0 环境中胃蛋白酶虽无活性但仍保持完整的稳定状态，当 pH 降至 6.0 以下时可被重新激活。研究显示大剂量 PPI 可使胃酸的分泌明显下降，胃液分泌量亦有所下降，而胃蛋白酶平均分泌量只有轻微下降，胃蛋白酶的浓度反而有所升高。目前研究报道胃蛋白酶可在 GARD 患者的食管、咽喉部、气道、口腔、鼻腔、鼻窦、咽鼓管、中耳及泪液等部位检测到，从而支持食管外反流的诊断。检测胃蛋白酶的技术主要有蛋白印迹（Western blot）、免疫测定（immunoassay）。Peptest 是已经商业化的体液或分泌液（如唾液/痰液）胃蛋白酶检测技术，利用两种单克隆抗体进行体外检测，几分钟内可得到结果。本中心研究显示以阻抗-pH 检查作为金标准，以唾液胃蛋白酶浓度 76 ng/mL 为诊断阈值，唾液胃蛋白酶对 GARD 诊断的敏感度为 73%，特异度为 88.3%^[95]。大量的研究显示，胃蛋白酶检测作为一种简便无创的检查方法，对于咽喉反流的诊断价值具有较好的前景，食管外器官或组织胃蛋白酶的检出可以为反流性疾病与肺部疾病、耳鼻喉科疾病的相关性提供直接证据或线索。但取样部位、取样时机、取样次数、检测方法及浓度阈值等尚需进一步规范化，以提高检查的有效性和准确性^[96]。

3 小结

GARD 表现复杂，诊治难易程度不一，频繁且明显的典型症状（如反酸、烧心），合并或不合并咳嗽、咽部异物感或喘息、胸闷等食管外症状，症状的诱发缓解有明显规律（如饮食或体位相关，可感

知到反流引起呛咳或喘憋,控制饮食或口服PPI可明显改善症状)的GARD的诊断较为容易。当患者症状不典型,PPI等抗酸用药症状缓解不明显时则需要多种诊断手段进一步确诊或排除GARD。内镜、X线和食管动力检查主要用于发现GARD的并发症、蠕动功能、括约肌松弛和HH等异常,对患者的预后和治疗方法(生活调理、药物治疗、内镜下治疗和腹腔镜下抗反流手术)的选择有重要的指导作用。而反流监测可以更精确的掌握事件的发生情况以及目标症状与反流事件的相关性,为GARD的诊治提供最重要的客观依据。新的检查方法如胃蛋白酶检测,简便无创,可反映出胃内容物反流到达的部位,有很好的应用前景。以上数种检查手段所提供的参数是诊治GARD的重要依据。但这些检查手段并非完美,其结果均受工艺技术水平、目前的认识水平、患者配合情况等因素的影响而存在客观和主观误差,需要不断更新和提高技术及认识水平。

参考文献:

- [1] 汪忠镐,胡志伟.胃食管反流病及其食管外反流:一个常被忽视的重大公共卫生问题[J].临床外科杂志,2016,24(1):5-11. DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2016.01.001.
- [2] EL-SERAG H B, SWEET S, WINCHESTER C C, et al. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review[J]. Gut, 2014, 63(6): 871-880. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304269.
- [3] FOCK K M, TALLEY N, GOH K L, et al. Asia-Pacific consensus on the management of gastro-oesophageal reflux disease: an update focusing on refractory reflux disease and Barrett's oesophagus[J]. Gut, 2016, 65(9): 1402-1415. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-311715.
- [4] BROERS C, TACK J, PAUWELS A. Review article: gastro-oesophageal reflux disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2017. DOI: 10.1111/apt.14416.
- [5] CHANDRA K M, HARDING S M. Therapy Insight: treatment of gastroesophageal reflux in adults with chronic cough[J]. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2007, 4(11): 604-613. DOI: ncpgasthep0955 [pii]10.1038/ncpgasthep0955.
- [6] BOHNHORST I, JAWAD S, LANGE B, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in a population of patients with gastroesophageal reflux disease[J]. Am J Rhinol Allergy, 2015, 29(3): 70-74. DOI: 10.2500/ajra.2015.29.4167.
- [7] GROOME M, COTTON J P, BORLAND M, et al. Prevalence of laryngopharyngeal reflux in a population with gastroesophageal reflux[J]. Laryngoscope, 2007, 117(8): 1424-1428. DOI: 10.1097/MLG.0b013e31806865cf00005537-200708000-00022 [pii].
- [8] 胡志伟,汪忠镐,吴继敏,等.胃食管反流病:胃食管气道反流的多学科研究和实践[J].中华胃食管反流病电子杂志,2015(3):165-170.
- [9] 汪忠镐.胃食管反流与呼吸道疾病:胃食管喉气管综合征[M].2版.北京:人民卫生出版社,2017:2-5.
- [10] 汪忠镐,刘建军,陈秀,等.胃食管喉气管综合征(GELTS)的发现与命名——Stretta射频治疗胃食管反流病200例[J].临床误诊误治,2007(5):1-4. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2007.05.001.
- [11] KUO C L, CHEN Y T, SHIAO A S, et al. Acid reflux and head and neck cancer risk: A nationwide registry over 13 years[J]. Auris Nasus Larynx, 2015, 42(5): 401-405. DOI: 10.1016/j.anl.2015.03.008.
- [12] SOUZA R F. From Reflux Esophagitis to Esophageal Adenocarcinoma[J]. Dig Dis, 2016, 34(5): 483-490. DOI: 10.1159/000445225.
- [13] ZHANG D, ZHOU J, CHEN B, et al. Gastroesophageal reflux and carcinoma of larynx or pharynx: a meta-analysis[J]. Acta Otolaryngol, 2014, 134(10): 982-989. DOI: 10.3109/00016489.2014.927592.
- [14] 郇振伟,周水洪.咽喉反流和喉癌前病变[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,52(8):637-639.
- [15] 吴俊标,倪小佳,陈设,等.我国质子泵抑制剂临床实践指南的概况与分析[J].中国药理学杂志,2017(18):1649-1654.
- [16] 肖英莲,李延青,唐承薇,等.埃索美拉唑诊断性试验对胃食管反流病诊断价值的随机、双盲、多中心研究[J].中华消化杂志,2008,28(4):233-236. DOI: 10.3760/j.issn.0254-1432.2008.04.005.
- [17] KATZ P O, GERSON L B, VELA M F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease[J]. Am J Gastroenterol, 2013, 108(3): 308-328. DOI: 10.1038/ajg.2012.444.

- [18] 胡志伟, 吴继敏, 汪忠镐. 胃食管反流病的现状诊治难点及对策[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(12): 988-992. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.12.021.
- [19] ORANU A C, VAEZI M F. Noncardiac chest pain: gastroesophageal reflux disease[J]. Med Clin North Am, 2010, 94(2): 233-242. DOI: 10.1016/j.mena.2010.01.001.
- [20] McCALLISTER J W, PARSONS J, MASTRONARDE J G. The relationship between gastroesophageal reflux and asthma: an update[J]. Ther Adv Respir Dis, 2010, 5(2): 143-150. DOI: 10.1177/1753465810384606.
- [21] LIU C, WANG H, LIU K. Meta-analysis of the efficacy of proton pump inhibitors for the symptoms of laryngopharyngeal reflux[J]. Braz J Med Biol Res, 2016, 49(7). DOI: 10.1590/1414-431X20165149.
- [22] RASSAMEEHIRAN S, KLOMJIT S, HOSIRILUCK N, et al. Meta-analysis of the effect of proton pump inhibitors on obstructive sleep apnea symptoms and indices in patients with gastroesophageal reflux disease[J]. Proc (Bayl Univ Med Cent), 2016, 29(1): 3-6.
- [23] INGBRIGTSEN T S, MAROTT J L, VESTBO J, et al. Gastro-esophageal reflux disease and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Respirology, 2015, 20(1): 101-107. DOI: 10.1111/resp.12420.
- [24] 胡志伟, 吴继敏, 汪忠镐. 胃食管反流病: 知己知彼, 百战不殆[J]. 临床外科杂志, 2017, 25(1): 8-14.
- [25] SAVARINO E, ZENTILIN P, SAVARINO V. NERD: an umbrella term including heterogeneous subpopulations[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2013, 10(6): 371-380. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.50.
- [26] SAVARINO E, ZENTILIN P, SAVARINO V. Non-erosive reflux disease is more complex than negative endoscopy only[J]. Am J Gastroenterol, 2013, 108(10): 1657-1658. DOI: 10.1038/ajg.2013.276.
- [27] SAVARINO Z, DUOWU, HE J, et al. Epidemiology of symptom-defined gastroesophageal reflux disease and reflux esophagitis: the systematic investigation of gastrointestinal diseases in China (SILC)[J]. Scand J Gastroenterol, 2011, 46(2): 133-141.
- [28] BAI Y, DU Y, ZOU D, et al. Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire (GerdQ) in real-world practice: a national multicenter survey on 8065 patients[J]. Journal of Gastroenterology & Hepatology, 2013, 28(4): 626-631.
- [29] PIQUE N, PONCE M, GARRIGUES V, et al. Prevalence of severe esophagitis in Spain. Results of the PRESS study (Prevalence and Risk factors for Esophagitis in Spain: A cross-sectional study) [J]. United European Gastroenterology Journal, 2016, 4(2): 229-235. DOI: 10.1177/2050640615595916.
- [30] KAUL B, PETERSEN H, MYRVOLD H E, et al. Hiatus hernia in gastroesophageal reflux disease[J]. Scand J Gastroenterol, 1986, 21(1): 31-34.
- [31] AVIDAN B, SONNENBERG A, SCHNELL T G, et al. Hiatal hernia size, Barrett's length, and severity of acid reflux are all risk factors for esophageal adenocarcinoma[J]. Am J Gastroenterol, 2002, 97(8): 1930-1936. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05902.x.
- [32] WIENBECK M, BARNERT J. Epidemiology of reflux disease and reflux esophagitis[J]. Scand J Gastroenterol Suppl, 1989, 24(sup 156): 7-13.
- [33] HYUN J J, KIM J H, YEON J E, et al. Short segment hiatal hernia: is it a clinically significant entity? [J]. J Neurogastroenterol Motil, 2010, 16(1): 35-39. DOI: 10.5056/jnm.2010.16.1.35.
- [34] 胡志伟, 汪忠镐, 吴继敏, 等. 反流性食管炎严重程度与高分辨率测压的食管动力学关系[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(42): 3306-3311. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.12.021.
- [35] BIANCHI L K, PANDOLFINO J E, GOELZ K, et al. Esophagogastric junction (EGJ) morphology predicts susceptibility to exercise-induced reflux[J]. Gastroenterology, 2004, 99(8): 1430.
- [36] PATTI M G, GOLDBERG H I, ARCERITO M, et al. Hiatal hernia size affects lower esophageal sphincter function, esophageal acid exposure, and the degree of mucosal injury[J]. Am J Surg, 1996, 171(1): 182-186. DOI: 10.1016/S0002-9610(99)80096-8.
- [37] 胡志伟, 汪忠镐, 吴继敏, 等. 胃食管反流病合并食管裂孔疝及哮喘症状的腹腔镜外科治疗[J]. 中华疝和腹壁外科杂志(电子版), 2014(5): 396-402.
- [38] PENG S, XIAO Y L, CUI Y, et al. High-dose esomeprazole is required for intraesophageal acid control in gastroesophageal reflux disease patients with hiatus hernia[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2012, 27(5): 893-898. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06969.x.

- [39] KOHN G P, PRICE R R, DEMEESTER S R, et al. Guidelines for the management of hiatal hernia[J]. Surg Endosc, 2013, 27(12): 4409-4428. DOI: 10.1007/s00464-013-3173-3.
- [40] AVIDAN B, SONNENBERG A, SCHNELL T G, et al. Hiatal hernia and acid reflux frequency predict presence and length of Barrett's esophagus[J]. Dig Dis Sci, 2002, 47(2): 256-264.
- [41] WESTON A P, BADR A S, HASSANEIN R S. Prospective multivariate analysis of clinical, endoscopic, and histological factors predictive of the development of Barrett's multifocal high-grade dysplasia or adenocarcinoma[J]. Am J Gastroenterol, 1999, 94(12): 3413-3419. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01602.x.
- [42] KRISHNAN K, PANDOLFINO J E, KAHRILAS P J, et al. Increased Risk for Persistent Intestinal Metaplasia in Patients With Barrett's Esophagus and Uncontrolled Reflux Exposure Before Radiofrequency Ablation[J]. Gastroenterology, 2012, 143: 576-581. DOI: S0016-5085(12)00686-5 [pii] 10.1053/j.gastro.2012.05.005.
- [43] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会咽喉组. 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2016.05.002.
- [44] VARDAR R, VARIS A, BAYRAKCI B, et al. Relationship between history, laryngoscopy and esophagogastroduodenoscopy for diagnosis of laryngopharyngeal reflux in patients with typical GERD[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2012, 269(1): 187-191. DOI: 10.1007/s00405-011-1748-y.
- [45] 许道嵩, 赵宇靖. 吸水试验在胃食管返流 X 线诊断中的应用[J]. 临床放射学杂志, 2000, 19(1): 50-52.
- [46] 方京龙. X 线钡餐造影对胃食管反流病的诊断价值[J]. 中国医药科学, 2014(13): 112-114.
- [47] 毛朝亮, 周力. X 线钡剂造影和胃镜对食管裂孔疝诊断的对比研究[J]. 贵阳医学院学报, 2012, 37(3): 291-293.
- [48] BAR-SEVER Z. Scintigraphic evaluation of gastroesophageal reflux and pulmonary aspiration in children[J]. Semin Nucl Med, 2017, 47(3): 275-285. DOI: 10.1053/j.semnucmed.2016.12.001.
- [49] 胡荣剑, 潘纪成, 焦晟, 等. 食管裂孔疝的多层螺旋 CT 表现(附 140 例国人正常食管裂孔宽径的测量结果)[J]. 中华放射学杂志, 2007, 41(5): 502-506.
- [50] 张超, 刘殿刚, 高翔, 等. 动态食管监测在胃食管反流病诊断中的应用与进展[J]. 临床误诊误治, 2017, 30(1): 106-112.
- [51] SAVARINO E, TUTUIAN R, ZENTILIN P, et al. Characteristics of reflux episodes and symptom association in patients with erosive esophagitis and nonerosive reflux disease: study using combined impedance-pH off therapy[J]. Am J Gastroenterol, 2010, 105(5): 1053-1061. DOI: ajg2009670 [pii] 10.1038/ajg.2009.670.
- [52] PATEL A, SAYUK G S, GYAWALI C P. Parameters on esophageal pH-impedance monitoring that predict outcomes of patients with gastroesophageal reflux disease[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13(5): 884-891. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.08.029.
- [53] ANG D, ANG T L, TEO E K, 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]. Journal of Digestive Diseases, 2011, 12(5): 341-348. DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00519.x.
- [54] PRAKASH C, CLOUSE R E. Value of extended recording time with wireless pH monitoring in evaluating gastroesophageal reflux disease[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2005, 3(4): 329-334. DOI: S1542356505000212 [pii].
- [55] AYAZI S, LIPHAM J C, HAGEN J A, et al. A new technique for measurement of pharyngeal pH: normal values and discriminating pH threshold[J]. J Gastrointest Surg, 2009, 13(8): 1422-1429. DOI: 10.1007/s11605-009-0915-6.
- [56] ZHANG C, HU Z W, YAN C, et al. Nissen fundoplication vs proton pump inhibitors for laryngopharyngeal reflux based on pH-monitoring and symptom-scale[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(19): 3546-3555. DOI: 10.3748/wjg.v23.i19.3546.
- [57] MAZZOLENI G, VAILATI C, LISMA D G, 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. DOI: 10.1111/nmo.12422.
- [58] SUBRAMANIAN C R, TRIADAFILOPOULOS G. Refractory gastroesophageal Reflux disease[J]. Gastroenterology Report, 2015, 3(1): 41-53. DOI: 10.1093/gastro/gou061.
- [59] TUTUIAN R, CASTELL D O. Clinical application of impedance-manometry for motility testing and impedance-pH for reflux monitoring[J]. Business Briefing: US Gastroenterology Review, 2005: 1-5.
- [60] FRAZZONI M, CONIGLIARO R, MELOTTI G. Reflux parameters as modified by laparoscopic fundoplication in 40 patients

- with heartburn/regurgitation persisting despite PPI therapy: A study using impedance-pH monitoring[J]. *Digest Dis Sci*, 2011, 56(4): 1099-1106. DOI: 10.1007/s10620-010-1381-4.
- [61] KOHATA Y, FUJIWARA Y, MACHIDA H, et al. Pathogenesis of proton-pump inhibitor-refractory non-erosive reflux disease according to multichannel intraluminal impedance-pH monitoring[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(Suppl 3): 58-62. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07074.x.
- [62] ZERBIB F, ROMAN S, BRULEY DES VARANNES S, et al. Normal values of pharyngeal and esophageal 24-hour pH impedance in individuals on and off therapy and interobserver reproducibility[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11(4): 366-372. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.10.041S1542-3565(12)01309-2 [pii].
- [63] MAINIE I, TUTUIAN R, SHAY S, et al. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring[J]. *Gut*, 2006, 55(10): 1398-1402. DOI: 10.1136/gut.2005.087668.
- [64] SIFRIM D, CASTELL D, DENT J, et al. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux[J]. *Gut*, 2004, 53(7): 1024-1031.
- [65] WIENER G J, RICHTER J E, COPPER J B, et al. The symptom index: a clinically important parameter of ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring[J]. *Am J Gastroenterol*, 1988, 83(4): 358-361.
- [66] WEUSTEN B L, ROELOFS J M, AKKERMANS L M, et al. The symptom-association probability: an improved method for symptom analysis of 24-hour esophageal pH data [J]. *Gastroenterology*, 1994, 107(6): 1741-1745. DOI: S0016508594003707 [pii].
- [67] BREUMELHOF R, SMOUT A J. The symptom sensitivity index: a valuable additional parameter in 24-hour esophageal pH recording[J]. *Am J Gastroenterol*, 1991, 86(2): 160-164.
- [68] KHAN M Q, ALARAJ A, ALSOHAIBANI F, et al. Diagnostic Utility of Impedance-pH Monitoring in Refractory Non-erosive Reflux Disease[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2014, 20(4): 497-505. DOI: 10.5056/jnm.20.49710.5056/jnm14038.
- [69] LOOTS C M, BENNINGA M A, DAVIDSON G P, et al. Addition of pH-impedance monitoring to standard pH monitoring increases the yield of symptom association analysis in infants and children with gastroesophageal reflux [J]. *J Pediatr*, 2009, 154(2): 248-252. DOI: S0022-3476(08)00700-2 [pii]10.1016/j.jpeds.2008.08.019.
- [70] KESSING B F, BREDENOORD A J, WEIJENBORG P W, et al. Esophageal acid exposure decreases intraluminal baseline impedance levels[J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(12): 2093-2097. DOI: 10.1038/ajg.2011.276.
- [71] YAMASAKI T, FASS R. Reflux Hypersensitivity: A New Functional Esophageal Disorder[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2017, 23(4): 495-503. DOI: 10.5056/jnm17097.
- [72] PAVIC I, BABIC I, CEPIN B J, et al. The importance of combined 24-hour multichannel intraluminal impedance-pH monitoring in the evaluation of children with suspected laryngopharyngeal reflux[J]. *Clin Otolaryngol*, 2017, 42(3): 544-549. DOI: 10.1111/coa.12766.
- [73] SUZUKI T, SEKI Y, OKAMOTO Y, et al. Hypopharyngeal multichannel intraluminal impedance leads to the promising outcome of antireflux surgery in Japanese population with laryngopharyngeal reflux symptoms [J]. *Surg Endosc*, 2017, 32(5): 2409-2919. DOI: 10.1007/s00464-017-5940-z.
- [74] ZHANG C, WU J, HU Z, et al. Diagnosis and Anti-Reflux Therapy for GERD with Respiratory Symptoms: A Study Using Multichannel Intraluminal Impedance-pH Monitoring[J]. *PLoS One*, 2016, 11(8): e0160139. DOI: 10.1371/journal.pone.0160139.
- [75] HERREGODS T V, PAUWELS A, JAFARI J, et al. Ambulatory pH-impedance-pressure monitoring as a diagnostic tool for the reflux-cough syndrome[J]. *Dis Esophagus*, 2018, 31(1): 1-7. DOI: 10.1093/dote/dox118.
- [76] TENCA A, DE BORTOLI N, MAURO A, et al. Esophageal chemical clearance and baseline impedance values in patients with chronic autoimmune atrophic gastritis and gastro-esophageal reflux disease[J]. *Dig Liver Dis*, 2017, 49(9): 978-983. DOI: 10.1016/j.dld.2017.04.005.
- [77] SALVADOR R, DUBECZ A, POLOMSKY M, et al. A new era in esophageal diagnostics: the image-based paradigm of high-resolution manometry[J]. *Journal of the American College of Surgeons*, 2009, 208(6): 1035-1044.
- [78] CASTELL J A, DALTON C B, CASTELL D O. Pharyngeal and upper esophageal sphincter manometry in humans[J]. *Am*

- J Physiol, 1990, 258(2 Pt 1): G173-178.
- [79] WILSON J A, PRYDE A, CECILIA A, et al. Normal pharyngo-esophageal motility. A study of 50 healthy subjects[J]. Dig Dis Sci, 1989, 34(10): 1590-1599.
- [80] GOYAL R K, COBB B W. Motility of the pharynx, esophagus and esophageal sphincters [M] //JOHNSON L R. Physiology of the gastrointestinal Tract. New York: Raven Press, 1981: 359-391.
- [81] ZHU G C, GAO X, WANG Z G, et al. Experimental study for the mechanism of gastroesophageal-reflux-associated asthma [J]. Dis Esophagus, 2014, 27(4): 318-324. DOI: 10.1111/dote.12108.
- [82] WANG Z, HU Z, WU J, et al. Insult of gastroesophageal reflux on airway: clinical significance of pharyngeal nozzle[J]. Frontiers of medicine, 2014, 9(1): 117-122. DOI: 10.1007/s11684-014-0343-1.
- [83] BREDENOORD A J, WEUSTEN B L, TIMMER R, et al. Intermittent spatial separation of diaphragm and lower esophageal sphincter favors acidic and weakly acidic reflux[J]. Gastroenterology, 2006, 130(2): 334-340. DOI: S0016-5085(05)02234-1[pil]10. 1053/j. gastro. 2005. 10. 053.
- [84] SAVARINO E, GEMIGNANI L, POHL D, et al. Oesophageal motility and bolus transit abnormalities increase in parallel with the severity of gastro-oesophageal reflux disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2011, 34(4): 476-486. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04742.x.
- [85] HO K Y, KANG J Y. Reflux esophagitis patients in Singapore have motor and acid exposure abnormalities similar to patients in the Western hemisphere[J]. Am J Gastroenterol, 1999, 94(5): 1186-1191. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01063.x.
- [86] QUIGLEY E M. Gastro-oesophageal reflux disease-spectrum or continuum? [J]. QJM, 1997, 90(1): 75-78.
- [87] KHAJANCHEE Y S, CASSERA M A, SWANSTROM L L, et al. Diagnosis of Type-I hiatal hernia: a comparison of high-resolution manometry and endoscopy[J]. Dis Esophagus, 2012. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2011.01314.x.
- [88] FORNARI F, BLONDEAU K, DURAND L, et al. Relevance of mild ineffective oesophageal motility (IOM) and potential pharmacological reversibility of severe IOM in patients with gastro-oesophageal reflux disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2007, 26(10): 1345-1354. DOI: APT3525 10.1111/j.1365-2036.2007.03525.x.
- [89] LEE J, ANGGIANSAH A, ANGGIANSAH R, et al. Effects of age on the gastroesophageal junction, esophageal motility, and reflux disease[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007, 5(12): 1392-1398. DOI: S1542-3565(07)00769-010.1016/j.cgh.2007.08.011.
- [90] SIMREN M, SILNY J, HOLLOWAY R, et al. Relevance of ineffective oesophageal motility during oesophageal acid clearance[J]. Gut, 2003, 52(6): 784-790.
- [91] WU J C, CHEUNG C M, WONG V W, et al. Distinct clinical characteristics between patients with nonerosive reflux disease and those with reflux esophagitis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007, 5(6): 690-695. DOI: S1542-3565(07)00216-910.1016/j.cgh.2007.02.023.
- [92] 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.
- [93] 史伟东, 苏秉忠. 无效食管动力对胃食管反流病食管外并发症发病机制及临床意义[J]. 内蒙古医学杂志, 2012, 44(6): 644-646.
- [94] EHERER A. Management of gastroesophageal reflux disease: lifestyle modification and alternative approaches[J]. Dig Dis, 2014, 32(1/2): 149-151. DOI: 10.1159/000357181.
- [95] DU X, WANG F, HU Z, et al. The diagnostic value of pepsin detection in saliva for gastro-esophageal reflux disease: a preliminary study from China[J]. BMC Gastroenterol, 2017, 17(1): 107. DOI: 10.1186/s12876-017-0667-9.
- [96] 杜兴, 胡志伟, 汪忠镐, 等. 胃蛋白酶检测在反流性疾病中的研究进展[J]. 临床误诊误治, 2017, 30(10): 107-112.

(责任编辑: 裴永强)