文章编号:1000-5404(2006)07-0721-03

论著

# 食管酸灌注对非糜烂性胃食管反流病患者食管内脏敏感性的影响

杨 敏[1],房殿春[1],李兆申[2],徐晓容[2],邹多武[2],孙振兴[2],屠振兴[2],许国铭[2],龚燕芳[2] ([1]第三军医大学西南医院全军消化内科中心,重庆 400038;[2]第二军医大学长海医院消化内科,上海 200433)

**提 要:目的** 研究酸灌注刺激对非糜烂性胃食管反流病(NERD)患者食管内脏敏感性的影响,探讨内脏感觉异常在NERD发病机制中的作用。**方法** 10例正常健康自愿者和21例NERD患者参与试验;采用Synectics内脏刺激器/电子气压泵和带有低顺应性气囊及多个灌注式压力通道的导管给食管以快速时相性气球扩张性刺激和进行食管酸灌注;利用食道气囊扩张术检测受试者对食管气囊扩张的反应。**结果** 酸灌注前NERD患者食管气囊扩张诱发的初始感觉阈值和最大耐受疼痛阈值均低于健康对照组($P<0.01$)。酸灌注后NERD患者初始感觉阈值和最大耐受痛阈均比相应基线值降低($P=0.015$);酸灌注后健康对照组初始感觉阈值比相应基线值明显降低($P<0.05$),但最大耐受痛阈值无显著变化。NERD患者酸灌注的最大耐受痛阈为(9.70±3.06) ml,显著低于健康志愿者的(22.10±4.91) ml ($P<0.01$)。食管生理盐水灌注对NERD组和健康对照组的各项内脏敏感性指标均无明显的影响。**结论** 酸灌注致敏食管壁化学感受器可明显增加NERD患者对食道机械刺激的反应,提示酸敏感的化学感受器和压力敏感的机械感受器之间可协同作用共同促进食管内脏高敏感性的形成。

**关键词**:非糜烂性胃食管反流病;食管扩张;食管酸灌注;内脏高敏感性;内脏感觉
**中图法分类号**:R322.43;R363.27;R573 **文献标识码**:A

# Effect of esophageal mucosal acid exposure on visceral sensation of patients with non-erosive gastroesophageal reflux disease

YANG Min[1], FANG Dian-chun[1], LI Zhao-shen[2], XU Xiao-rong[2], ZOU Duo-wu[2], SUN Zhen-xing[2], TU Zhen-xing[2], XU Guo-ming[2], GONG Yan-fang[2] ([1]Gastroenterology Research Center, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, [2]Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effect of esophageal mucosal acid exposure on visceral sensation of patients with non-erosive gastroesophageal reflux disease (NERD) and to evaluate the role of visceral hypersensitivity in NERD pathogenesis. **Methods** We recruited 21 NERD patients and 10 normal healthy volunteers. Mechanical distentions stimulation and acid perfusion through esophagus were performed using the balloon-affixed and polyvinyl multilumen catheter. Esophageal visceral perception thresholds were examined before and after acid perfusion with esophageal balloon distention by means of a computer-controlled barostat. **Results** As compared with healthy subjects, NERD patients demonstrated significantly lower initial perception threshold and maximally tolerated pain threshold ($P<0.001$) to esophageal mucosal distention before esophageal mucosal acid exposure. After acid perfusion, the initial perception threshold and maximally tolerated pain threshold of NERD patients were significantly lower than the basic values ($P=0.015$), the initial volume-to-sensory threshold of normal control subjects also lower than the basic values ($P<0.05$), but infused acid had no effect on their pain threshold. The maximal pain thresholds induced by esophageal balloon distention in NERD patients undergone acid perfusion was significantly lower than that in control group [(9.70±3.06) ml *vs* (22.10±4.91) ml, $P<0.001$]. No remarkable changes in visceral perception thresholds were found in two groups before and after saline infusion. **Conclusion** The sensitization of esophageal mucosal chemoreceptors after acid infusion exerts a significant influence on the pressure-sensitive mechanoreceptors to mechanical distentions stimulation. There is the cooperative interaction between acid-sensitive chemoreceptors and pressure-sensitive mechanoreceptors in process of esophageal visceral hypersensitivity.

**Key words**: non-erosive gastroesophageal reflux disease; esophageal cortical evoked potentials; esophageal acid perfusion; visceral hypersensitivity

作者简介:杨 敏(1974-),女,四川省岳池县人,博士研究生,讲师,主要从事消化道电生理及胃肠动力学方面的研究。电话:(023)68754124
收稿日期:2005-04-05;修回日期:2005-07-06

非糜烂性胃食管反流病(nonerosive gastroesophageal reflux disease, NERD),亦称症状性胃食管反流病,是指存在典型胃食管反流的临床症状,但内镜下无食管黏膜损害,也缺乏公认的生化指标或基因异常的一种疾病。NERD临床较常见,占胃食管反流病(gastroesophagcal reflux disease, GERD)的65%~70%[1],其病因和发病机制复杂,治疗也很困难,因而引起临床的广泛关注。近年来研究表明,NERD患者存在食管敏感性的改变,即对轻微的扩张和生理性酸暴露等低阈值不被正常人感知的生理刺激,足以引起胸骨后疼痛不适、嗳气反酸和胃灼热等症状[2,3]。食管敏感性改变作为一种反映食管功能状态的指标和生理现象,在NERD发病机制中的作用日益受到重视,也是国外临床和基础研究的热点[4]。目前NERD患者食管感觉过敏的原因仍不清楚,有关NERD患者内脏敏感性和症状感知的研究也鲜见报道。为此,本研究采用电子气压-食管扩张刺激术和食管酸灌注的方法,比较观察了NERD患者和健康人食管酸灌注前后对球囊扩张机械刺激敏感性的变化,藉以进一步探讨内脏高敏感性在NERD发病机制中的作用。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

NERD患者21例,男性9例,女性12例,年龄22~65(38.5±10.9)岁。按以下标准选择NERD患者:①存在典型胃食管反流症状,如胃灼热、反流、胸骨后疼痛或吞咽困难等症状至少持续3个月以上,或合并有食管外表现。②内镜阴性,即内镜下缺乏食管黏膜损害的证据。③LES静息压力无异常,排除食管动力障碍性疾病。④食管酸灌注试验阳性,提示对酸感知过敏,或对机械扩张刺激的感觉阈值降低。⑤近1周内未服用过影响内脏敏感性的药物,无语言表达障碍,初中以上文化程度。排除标准:①排除消化性溃疡及消化道出血。②排除其他原因引起的食管病变,如Barret食管、食管糜烂、恶性肿瘤、食管裂孔疝等。③除外冠心病、上消化道手术史者(如胆囊切除术、胃部分切除术或选择性近端迷走神经切断术的患者),除外有嗜酒或滥用药物或同时伴有明显其他全身疾病者,如糖尿病、结缔组织病、精神病,全身神经肌肉疾病。④实验室和超声检查排除肝胆胰疾病。⑤除外有较典型的胃食管反流同时伴有肠易激综合征症状的患者。

正常对照组:10例健康对照者,男性6例,女性4例,年龄20~50(35.2±9.4)岁。临床无食管疾病及胃食管反流病,无累及食管的全身性疾病,内镜检查无胃食管形态学异常。NERD组和正常对照组的性别、年龄相匹配,两组无统计学差异($P>0.05$)。

### 1.2 方法

1.2.1 检测装置 根据文献[5]的方法制作食管扩张气囊和食管内脏刺激导管,此导管带有低顺应性薄壁气囊及多个灌注式压力通道。采用Synectics内脏刺激器/电子气压泵检测食道对气囊扩张机械刺激的敏感性。该电子气压泵可在计算机控制下自动向气囊内注气或抽气,可按定压或定容方式对食管壁产生刺激,亦可通过电子反馈机制改变气囊内的气体量,从而维持气囊内压力恒定状态,恒压逐级梯度扩张食管测定机械感知阈值。检查前需进行仪器联接、调试、定标校准,并认真检查气囊是否漏气及整个装置的密封性能。

1.2.2 球囊扩张试验 检查前1周嘱患者停用任何可影响内脏敏感性的药物,检查前禁食12 h以上,向受检者介绍检查过程中的注意事项,并说明在测试过程中可能出现的各种感觉,以消除受试者的疑虑及恐惧心理。检测时取坐位放松,将改进的符合试验要求的食管内脏刺激导管润滑后经鼻孔插入下食管括约肌(loucer esophageal sphincter, LES)正下方,使气囊距LES近端约10 cm,气囊通道的另一端与电子气压泵相连接,逐渐向气囊内注入空气,受检者在食管不同充盈状态下的感觉阈值即代表了食管感觉。初始感觉是在气囊放入食管充气后感觉到有东西存在时的感觉阈值,是受试者感知食道被扩张的最小充气量(如轻度膨胀感、阻塞感等),停止充气后此感觉即消失;最大耐受疼痛阈值是指引起受试者产生胸骨后疼痛、胀痛、隐痛等感觉的容量,气囊再稍微充气即感忍受不了时的阈值。为避免受检者心理因素对检查结果的影响,检查前不向受检者介绍研究目的,以免暗示性作用而引起研究偏差。

1.2.3 食管酸刺激试验 受测者坐位,通过食管内脏刺激导管的灌注侧孔(距LES 15 cm)灌注生理盐水或0.1 mol/L HCl。首先在自然状态下检查食管内脏敏感性(即基线值),然后以6~7 ml/min的速度滴入生理盐水15 min,再次对其进行内脏敏感性检查,检查方法同前述。休息5~10 min后,在受试者未察觉的情况下改滴0.1 mol/L HCl,6~7 ml/min,嘱患者说出任何症状,直到产生疼痛或烧灼感等症状时停止灌注,如一直不产生症状,则灌酸15 min,尔后再作内脏敏感性试验。

### 1.3 统计学处理

数据以$\bar{x}\pm s$表示,采用SPSS 11.0统计软件进行配对资料$t$检验,组间双侧$t$检验,多组间比较用单因素方差分析。

## 2 结果

### 2.1 NERD患者对食管气囊扩张的反应

NERD患者和对照组对食管气囊扩张的反应见表1。NERD组患者的食管对快速时相性扩张的初始感知阈值和其最大耐受疼痛阈值较正常对照组明显降低($P<0.01$),提示NERD患者存在食管对机械刺激感觉过敏。

**表1 NERD患者和健康组致灌注刺激前、后内脏敏感性比较($V$/ml, $\bar{x}\pm s$)**

| 组别 | 例数 | 酸灌注刺激前 | | 酸灌注刺激后 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 初始感知阈值 | 最大耐受疼痛阈值 | 初始感知阈值 | 最大耐受疼痛阈值 |
| 对照组 | 10 | 12.40±6.38 | 25.90±6.24 | 7.30±2.75 | 22.10±4.92 |
| NERD | 21 | 10.80±3.99[a] | 14.30±4.52[a] | 5.20±1.23 | 9.70±3.06 |

a: $P<0.01$, 与对照组比较

### 2.2 NERD患者酸灌注后对球囊扩张刺激的反应

与对应的基线值相比,食管酸灌注后NERD患者的食管初

始感知阈值和最大耐受疼痛阈值显著降低（$P=0.001$ 和 $P=0.015$）；与食管生理盐水灌注比较，食管酸灌注后 NERD 患者的食管初始感知阈值和疼痛阈值也明显降低（$P=0.016$ 和 $P=0.031$），见表2。食管酸灌注后，健康对照组的初始感知阈值显著降低（$P=0.046$），其最大疼痛阈值也有下降的趋势，但无统计学上的差异（$P>0.05$），见表1。酸灌注刺激对 NERD 患者和健康志愿者内脏敏感性阈值的影响明显不同，表现在 NERD 患者的最大耐受疼痛阈值显著降低，而健康志愿者最大耐受阈值所受影响小，两组间比较，差异有非常显著意义（$P<0.01$），见表2。食管生理盐水灌注后两组受试者的感知阈值较基线比均无明显改变。

**表2　酸灌注刺激对 NERD 患者内脏敏感性的影响（$V$/ml，$\bar{x}\pm s$）**

| 项目 | NERD 患者 | | | 对照组 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | 初始感知阈值 | 最大耐受疼痛阈值 | 例数 | 初始感知阈值 | 最大耐受疼痛阈值 |
| 基线值 | 21 | 10.80±3.99 | 14.30±4.52 | 10 | 12.40±6.38 | 25.90±6.24 |
| 盐水灌注 | 21 | 8.90±3.70 | 13.60±4.09 | 10 | 12.00±6.39 | 24.20±5.24 |
| 酸灌注 | 21 | $5.20\pm1.23^{ac}$ | $9.70\pm3.06^{bc}$ | 10 | $7.30\pm2.75^{a}$ | 22.10±4.91 |

a：$P<0.01$，b：$P<0.05$，与基线值比较；c：$P<0.05$，与盐水灌注比较

## 3　讨论

NERD 病因和发病机制还不完全清楚，近年来随着内脏感觉神经－电生理学、功能性脑显像技术等方面发展[5,6]，初步认识到食管对某些刺激的异常感觉或过度反应可能是 NERD 最重要的病理生理特征之一，是 NERD 患者症状产生的基础和症状多样化的原因[1-3,7]。本研究表明，NERD 患者食管存在内脏感觉异常，表现在食管气囊扩张时内脏感觉阈值较健康对照组显著降低和对食管酸灌注感知过敏。此外酸灌注致敏食管壁化学感受器可明显增加 NERD 患者对食管机械刺激的反应，NERD 患者的初始感觉阈值和最大痛阈较相应基线值明显降低，提示对酸或机械刺激过敏可能是 NERD 患者的重要特征，或食管壁酸敏感的化学感受器和压力敏感的机械感受器之间可发生协同作用，共同促进食管内脏高敏感性的形成。

本研究表明，酸灌注刺激后 NERD 患者和健康志愿者对球囊扩张的敏感性明显不同，NERD 患者食管在接受酸灌注刺激后对气囊扩张的敏感性增强，表现为对气囊扩张的最大耐受痛阈显著降低，而健康志愿者食管酸灌注刺激前后对气囊扩张的疼痛阈值无明显改变，说明对同样的条件性外界刺激，患者和健康人对信号的最大感受有差异，反应也显著不同，这可能是由于 NERD 患者食管壁压力感受器和化学感受器的感受阈值下降所致，或 NERD 患者可能把来自食道的正常刺激信号视为异常[8]，从而表现出临床症状。另外，本研究中，酸灌注刺激后健康对照组初始感觉阈值明显降低，该结果与 Hu 等[9]的研究结果相一致，但 DeVault 等[10]却认为，酸灌注对健康人食管内脏敏感性阈值无特异性影响，造成这种差别的原因可能与酸灌注的时间不同和所采用刺激装置不同有关。

酸灌注刺激致敏和易化食管壁化学感受器引起食管对机械刺激敏感性阈值改变的确切机制尚不清楚，可能与酸刺激使多种的感觉受体复活，或易化食管传入神经的较早激活，或通过加速较多或较粗的传入神经的信号传导速度，或影响大脑皮层感觉中枢对内脏传入信息的处理等机制而发挥作用[8-12]。其中，选择性食管机械感受器的敏感和/或多种内脏传入通路的功能异常可能是其主要原因。另外，酸灌注后 NERD 患者对内脏传入信息的情感性反应强化，也可导致对食道刺激的感知增强，提示有必要对 NERD 内脏感觉异常的神经生物学机制做更广泛和深入的研究。

## 参考文献：


[1] TACK J, FASS R. Review article: approaches to endoscopic-negative reflux disease: part of the GERD spectrum or a unique acid-related disorder[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2004, 19(1): 28-34.

[2] SARKAR S, THOMPSON D G, WOOLF C J, *et al*. Patients with chest pain and occult gastroesophageal reflux demonstrate visceral pain hypersensitivity which may be partially responsive to acid suppression [J]. Am J Gastroenterol, 2004, 99(10): 1998-2006.

[3] LEMBO A J. Visceral hypersensitivity in noncardiac chest pain[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2004, 33(1): 55-60.

[4] LASCH H, DEVAULT K R, CASTELL D O. Intraesophageal balloon distention in the evaluation of sensory thresholds: studies on reproducibility and comparison of balloon composition[J]. Am J Gastroenterol, 1994, 89(8): 1185-1190.

[5] KERN M, HOFMANN C, HYDE J, *et al*. Characterization of the cerebral cortical representation of heartburn in GERD patients[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2004, 286(1): G174-G181.

[6] LU C L, WU Y T, YEH T C, *et al*. Neuronal correlates of gastric pain induced by fundus distension: a 3T-fMRI study[J]. Neurogastroenterol Motil, 2004, 16(5): 575-587.

[7] RAO S S, HAYEK B, SUMMERS R W. Functional chest pain of esophageal origin: hyperalgesia or motor dysfunction[J]. Am J Gastroenterol, 2001, 96(9): 2584-2589.

[8] SARKAR S, AZIZ Q, WOOLF C J, *et al*. Contribution of central sensitisation to the development of non-cardiac chest pain[J]. Lancet, 2000, 356(9236): 1154-1159.

[9] HU W H, MARTIN C J, TALLEY N J. Intraesophageal acid perfusion sensitizes the esophagus to mechanical distension: a Barostat study[J]. Am J Gastroenterol, 2000, 95(9): 2189-2194.

[10] DEVAULT K R. Acid infusion does not affect intraesophageal balloon distention-induced sensory and pain thresholds[J]. Am J Gastroenterol, 1997, 92(6): 947-949

[11] SARKAR S, HOBSON A R, HUGHES A, *et al*. The prostaglandin E2 receptor-1 (EP-1) mediates acid-induced visceral pain hypersensitivity in humans[J]. Gastroenterology, 2003, 124(1): 18-25.

[12] WILLERT R P, WOOLF C J, HOBSON A R, *et al*. The development and maintenance of human visceral pain hypersensitivity is dependent on the N-methyl-D-aspartate receptor[J]. Gastroenterology, 2004, 126(3): 683-692.


（编辑　薛国文）