

食管远端鳞状上皮细胞间隙增宽对非糜烂性反流病诊断的价值

陈文科, 周丽雅, 陆京京, 薛艳, 崔荣丽

■背景资料

非糜烂性反流病 (NERD) 患者存在反流相关的症状, 但内镜下食管黏膜无明显的病变, 诊断较为困难, 但至今尚无单一诊断标准。

陈文科, 周丽雅, 陆京京, 薛艳, 崔荣丽, 北京大学第三医院消化科 北京市 100191

陈文科, 博士, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 此课题由陈文科与周丽雅设计; 研究过程由陈文科、周丽雅、陆京京、薛艳及崔荣丽完成; 资料整理、分析及论文写作由陈文科完成。

通讯作者: 周丽雅, 教授, 100191, 北京市海淀区花园北路49号, 北京大学第三医院消化科. liyazhou@medmail.com.cn

电话: 010-82265126

收稿日期: 2012-03-09 修回日期: 2012-04-02

接受日期: 2012-04-17 在线出版日期: 2012-05-08

Evaluation of dilation of intercellular spaces of squamous epithelium in the lower esophagus in the diagnosis of non-erosive reflux disease

Wen-Ke Chen, Li-Ya Zhou, Jing-Jing Lu, Yan Xue, Rong-Li Cui

Wen-Ke Chen, Li-Ya Zhou, Jing-Jing Lu, Yan Xue, Rong-Li Cui, Department of Digestive Diseases, the Third Hospital of Peking University, Beijing 100191, China

Correspondence to: Li-Ya Zhou, Professor, Department of Digestive Diseases, the Third Hospital of Peking University, Beijing 100191, China. liyazhou@medmail.com.cn

Received: 2012-03-09 Revised: 2012-04-02

Accepted: 2012-04-17 Published online: 2012-05-08

Abstract

AIM: To evaluate the diagnostic value of dilation of intercellular spaces (DIS) of squamous epithelium in the lower esophagus for non-erosive reflux disease (NERD).

METHODS: Sixty-six NERD patients and thirty-eight healthy volunteers were enrolled. All participants underwent evaluation using the gastro-esophageal reflux disease questionnaire (GerdQ), 24 h esophageal pH monitoring, gastroscopy, and biopsy of mucosa in the lower esophagus at the Z-line and 2 cm above the Z-line for measurement of diameter of intercellular spaces by transmission electron microscopy (TEM). NERD patients with negative pH monitoring results

underwent proton pump inhibitor test to confirm the diagnosis.

RESULTS: The mean diameter of intercellular spaces of squamous epithelium at the Z-line and 2 cm above the Z-line were $(0.90 \pm 0.11) \mu\text{m}$ and $(0.92 \pm 0.16) \mu\text{m}$ in the NERD group, and were $(0.65 \pm 0.08) \mu\text{m}$ and $(0.67 \pm 0.08) \mu\text{m}$ in the control group, without significant differences within the groups (both $P > 0.05$), but with significant differences between the two groups (both $P < 0.05$). No significant differences in the mean diameter of intercellular spaces of squamous epithelium at the Z-line and 2 cm above the Z-line in NERD patients were observed between pH(+) and pH(-) groups and between GerdQ(+) and GerdQ(-) groups. Positive correlations were found between the DeMeester scores and mean intercellular space diameters either at the Z-line ($r = 0.33$, $P = 0.001$) or 2 cm above the Z-line ($r = 0.35$, $P = 0.001$), and between the GerdQ scores and mean intercellular space diameters either at the Z-line ($r = 0.32$, $P = 0.006$) or 2 cm above the Z-line ($r = 0.45$, $P < 0.001$). The best cut-off values for mean intercellular space diameter were both $0.81 \mu\text{m}$ at the Z-line and 2 cm above the Z-line, with a highest Youden index of 0.808 at the Z-line (sensitivity 80.8%, specificity 100%) and $0.731 \mu\text{m}$ 2 cm above the Z-line (sensitivity 78.8%, specificity 97.4%).

CONCLUSION: The diameter of intercellular spaces of squamous epithelium in the lower esophagus of patients with NERD is significantly increased and correlates with acid reflux and reflux symptoms. Dilated intercellular space can serve as a sensitive and objective histopathological indicator for the diagnosis of NERD.

Key Words: Non-erosive reflux disease; Intercellular space; Transmission electron microscopy

Chen WK, Zhou LY, Lu JJ, Xue Y, Cui RL. Evaluation of dilation of intercellular space of squamous epithelium in the lower esophagus in the diagnosis of non-erosive reflux disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(13): 1142-1147

■同行评议者

王健生, 教授, 西安交通大学医学院第一附属医院肿瘤外科

摘要

目的: 研究非糜烂性反流病(NERD)食管远端鳞状上皮细胞间隙变化及与食管酸暴露、反流症状严重程度关系, 探讨细胞间隙增宽对NERD诊断的价值。

方法: 纳入NERD患者(66例)和正常对照者(38例)。所有受试者行GerdQ调查、食管24 h pH值监测、胃镜检查并在食管齿状线(Z线)和Z上2 cm线位置取活检, 透射电镜测量鳞状上皮细胞间隙; pH监测阴性NERD患者行质子泵抑制剂诊断试验确诊。

结果: (1)NERD组Z线和Z线上2 cm的平均细胞间隙分别为 $(0.90 \pm 0.11) \mu\text{m}$ 、 $(0.92 \pm 0.16) \mu\text{m}$, 正常对照组分别为 $(0.65 \pm 0.08) \mu\text{m}$ 、 $(0.67 \pm 0.08) \mu\text{m}$, 两组间差异有统计学意义($P < 0.05$), 组内差异无统计学意义($P > 0.05$); (2)NERD患者Z线和Z线上2 cm两部位pH(+)亚组与pH(-)亚组的细胞间隙比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$); GerdQ(+)亚组与GerdQ(-)亚组的细胞间隙比较, 差异也均无统计学意义($P > 0.05$); (3)Z线和Z线上2 cm两部位的平均细胞间隙与DeMeester积分均呈正相关性, r 分别为 $0.33(P = 0.001)$ 、 $0.35(P = 0.001)$; 与GerdQ评分也均呈正相关性, r 分别为 $0.32(P = 0.006)$ 、 $0.45(P < 0.001)$; (4)Z线平均细胞间隙的cut-off值为 $0.81 \mu\text{m}$ 时, 约登指数最大(0.808), 诊断的敏感度为80.8%, 特异度为100.0%。Z线上2 cm平均细胞间隙的cut-off值为 $0.81 \mu\text{m}$ 时, 约登指数最大(0.731), 诊断的敏感度为75.8%, 特异度为97.4%。

结论: NERD食管远端鳞状上皮细胞间隙明显增宽, 细胞间隙与食管远端胃酸暴露和反流症状的严重程度呈正相关。细胞间隙增宽可作为NERD诊断的一种敏感客观结构指标。

关键词: 非糜烂性反流病; 细胞间隙; 透射电镜

陈文科, 周丽雅, 陆京京, 薛艳, 崔荣丽. 食管远端鳞状上皮细胞间隙增宽对非糜烂性反流病诊断的价值. 世界华人消化杂志 2012; 20(13): 1142-1147

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/1142.asp>

0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是消化系统的一种常见病^[1,2], 临床上分为反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)、非糜烂性反流病(non-erosive reflux disease, NERD)及Barrett食管(Barrett's esophagus, BE)^[3]。NERD是

GERD的主要类型, 约占GERD的70%^[4,5], 临床诊断相对困难。有研究表明, NERD患者食管黏膜常规内镜下没有明显的病变, 但存在超微结构的改变, 其中以细胞间隙增宽(dilated intercellular space, DIS)最为明显^[6]。这为NERD的诊断提供了新思路^[7], 但高质量深入研究少见。已报道的研究大多样本量较小, 说服力不高。我们先前的研究结果显示^[8,9], GERD患者食管鳞状上皮细胞间隙明显增宽。本实验在前期的基础上对NERD进行深入研究, 探讨食管远端鳞状上皮细胞间隙变化及与食管酸暴露、反流症状严重程度关系, 进一步了解细胞间隙增宽对NERD诊断的价值。

1 材料和方法

1.1 材料 2010-10/2011-07因反酸、烧心等反流症状到北京大学第三医院消化科就诊并诊断为NERD的患者, 年龄18-75岁。NERD诊断标准: 具有反酸、烧心等反流症状, 胃镜检查食管未见异常病变, 24 h pH监测阳性和/或质子泵抑制剂(PPI)试验阳性。无反流症状、胃镜检查食管未见异常病变及食管24 h pH监测阴性的健康志愿者作为正常对照。排除标准: 消化性溃疡、上消化道手术史、各种恶性肿瘤、糖尿病、硬皮病、妊娠及哺乳期妇女, 严重心、肺、肝、肾功能障碍者, 入选前2 wk内服用过抑酸药物者, 入选前1 wk服用过乙酰基水杨酸/非甾体抗炎药者, 凝血功能障碍者。本研究经北京大学第三医院伦理委员会批准, 所有受试者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 分组: (1)正常对照组: 34例, 男性9例, 女性29例, 男:女 = 1:3.2, 年龄 34.7 ± 11.2 岁; (2)NERD组: 66例, 男性21例, 女性45例, 男:女 = 1:2.1, 年龄 48.0 ± 14.0 岁。根据食管24 h pH监测结果分为pH(+)亚组和pH(-)亚组, 根据胃食管反流病问卷(GerdQ)评分结果分为GerdQ(+)亚组和GerdQ(-)亚组。

1.2.2 胃食管反流病问卷(GerdQ)调查^[10]: 受试者回忆过去1 wk内各个症状发生的频率, 其中包含4个反流相关症状的问题, 即阳性问题; 2个反流负相关问题, 即阴性问题。对症状的频率进行分级评分, 将评分总和即得出GerdQ评分。总范围为0-18分, 总分 ≥ 8 分提示GERD诊断, 定为阳性, < 8 分定为阴性。

1.2.3 胃镜检查及食管黏膜活检: 受试者行常规

■ 研究前沿

目前诊断NERD的常用方法有症状评分、胃镜检查、食管24 h pH值监测、PPI试验等, 但至今尚无单一诊断标准, 多采用上述几种方法的联合诊断。

■相关报道

研究表明, NERD患者食管黏膜常规内镜下没有破损表现, 但存在细胞间隙的增宽, 有学者提出食管上皮细胞间隙增宽可作为诊断NERD的客观结构指标, 为NERD的诊断提供了新思路。

表 1 GerdQ评分和DeMeester积分情况

分组	n	GerdQ评分	DeMeester积分
对照组	38	5.8 ± 1.0	4.87 ± 3.25
NERD组	66	8.4 ± 2.2	18.42 ± 20.82
t值		8.291	5.177
P值		<0.001	<0.001

胃镜检查, 并在食管远端齿状线(Z线)和Z线上方2 cm处各取一块黏膜组织。组织取出后迅速置于3%戊二醛-1%锇酸双固定, 4℃冰箱保存, 用于电镜切片的制作和细胞间隙的测量。

1.2.4 食管24 h pH监测: 检查前2 wk停用影响胃酸和胃肠动力的药物。食管pH<4的时间百分比≥4%和(或)DeMeester积分>14.72分为食管酸暴露异常, 定为阳性, 反之定为阴性。

1.2.5 质子泵抑制剂(PPI)试验: NERD患者服用埃索美拉唑20 mg/次, 2次/d, 治疗1-2 wk。反流症状明显缓解或消失者定为PPI试验阳性。

1.2.6 电镜测量: 标本送北京大学医学部分析中心电镜室, 经固定、漂洗、脱水和包埋处理后制成超薄切片(50 nm), 醋酸铀-柠檬酸铅染色。切片用JEOL JEM-1230透射电子显微镜放大6 000倍, 采用Gatan Digital Micrograph软件于每例标本随机拍摄照片10张。采用IPP 5.0图像分析系统测量细胞间隙宽度。每张照片随机选取10个区域, 以横切线测算其细胞间隙。每例研究对象可测得10组, 共100个细胞间隙的数值, 计算100个数值的平均数即为该研究对象的平均细胞间隙。每例研究对象10张照片中测得的最大细胞间隙的平均数值为最大细胞间隙, 最小细胞间隙的平均数值为最小细胞间隙。Z线位置标本因部分病例取材过小或切片未见鳞状上皮, 有14例无法进行有效测量。

统计学处理 采用SPSS11.0统计学软件进行分析。数据以mean±SD表示, 采用独立样本t检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。采用Pearson积差相关系数判断两组数据之间的相关性。以受试者工作特征曲线(ROC)来判断截断(cut-off)值。

2 结果

2.1 GerdQ评分和食管24 h pH值监测 NERD组GerdQ评分和DeMeester积分均明显高于对照组, 差异有显著性。NERD组GerdQ评分≥8分患者43例, <8分患者23例, 对照组GerdQ评分≥8分者2例, <8分患者36例。GerdQ评分诊断NERD的敏感度为65.2%, 特异度为94.7%。食管24 h pH监测

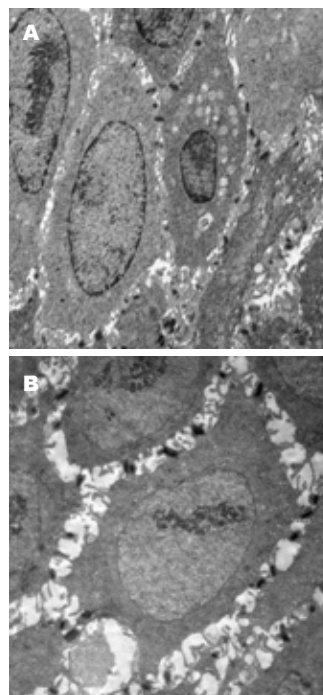


图 1 透射电镜下细胞间隙醋酸铀-柠檬酸铅染色($\times 6\ 000$)。A: 正常对照者; B: NERD患者。

NERD组阳性34例, 阴性32例, 对照组阳性0例, 阴性38例。食管24 h pH监测诊断NERD的敏感度为51.5%, 特异度为100%(表1)。

2.2 食管鳞状上皮细胞间隙测量 电镜测量结果见图1。NERD组Z线上2 cm和Z线的平均细胞间隙、最大细胞间隙、最小细胞间隙均大于对照组(表2), 差异有显著性($P<0.05$)。不同部位(Z线上2 cm与Z线)的平均细胞间隙、最大细胞间隙、最小细胞间隙在NERD组和对照组内均未见统计学差异(表3, $P>0.05$)。Z线上2 cm和Z线的平均细胞间隙、最大细胞间隙、最小细胞间隙均呈正相关, 相关系数分别为0.55 ($P<0.001$)、0.47($P<0.001$)、0.42($P<0.001$)。

2.3 NERD患者各亚组食管鳞状上皮细胞间隙的比较 Z线上2 cm和Z线2个部位的平均细胞间隙、最大细胞间隙、最小细胞间隙均不受pH值结果和GerdQ评分的影响(表4, 5, $P>0.05$)。

2.4 细胞间隙与食管酸暴露、反流症状之间的关系 食管Z线、Z线上2 cm位置平均细胞间隙与DeMeester积分的相关系数分别为0.35($P=0.001$)、0.33($P=0.001$), 与GerdQ评分的相关系数分别为0.45($P<0.001$)、0.32($P=0.006$), 均呈正相关性。

2.5 细胞间隙cut-off值及诊断的敏感度、特异度 根据ROC曲线(图2), 食管Z线平均细胞间隙的AUC为0.970, cut-off值为0.81 μm 时, 约登指数最大(0.808), 诊断敏感度为80.8%, 特异度为100.0%; 食管Z线上2 cm平均细胞间隙的AUC

表 2 食管不同部位鳞状上皮细胞间隙 (μm)

分组	<i>n</i>	平均细胞间隙	最大细胞间隙	最小细胞间隙
Z线上2 cm				
对照组	38	0.67 ± 0.08	0.85 ± 0.13	0.51 ± 0.72
NERD组	66	0.92 ± 0.16	1.15 ± 0.22	0.71 ± 0.12
<i>t</i> 值		10.383	8.773	10.843
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001
Z线				
对照组	38	0.65 ± 0.08	0.81 ± 0.10	0.50 ± 0.07
NERD组	52	0.90 ± 0.11	1.13 ± 0.18	0.70 ± 0.11
<i>t</i> 值		12.271	10.549	10.584
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

表 3 不同组别食管鳞状上皮细胞间隙 (μm)

分组	<i>n</i>	平均细胞间隙	最大细胞间隙	最小细胞间隙
NERD组				
Z线上2 cm	66	0.92 ± 0.16	1.15 ± 0.22	0.71 ± 0.12
Z线	52	0.90 ± 0.11	1.13 ± 0.18	0.70 ± 0.11
<i>t</i> 值		0.620	0.539	0.720
<i>P</i> 值		0.536	0.591	0.473
对照组				
Z线上2 cm	38	0.67 ± 0.08	0.85 ± 0.13	0.51 ± 0.72
Z线	38	0.65 ± 0.08	0.81 ± 0.10	0.50 ± 0.07
<i>t</i> 值		0.977	1.262	0.131
<i>P</i> 值		0.332	0.211	0.896

表 4 NERD患者pH监测阳性/阴性食管鳞状上皮细胞间隙 (μm)

分组	<i>n</i>	平均细胞间隙	最大细胞间隙	最小细胞间隙
Z线上2 cm				
pH(+)	34	0.95 ± 0.18	1.19 ± 0.25	0.74 ± 0.13
pH(-)	32	0.89 ± 0.14	1.11 ± 0.19	0.69 ± 0.11
<i>t</i> 值		-1.407	-1.510	-1.619
<i>P</i> 值		0.164	0.136	0.110
Z线				
pH(+)	30	0.89 ± 0.11	1.10 ± 0.19	0.67 ± 0.12
pH(-)	22	0.93 ± 0.10	1.17 ± 0.17	0.72 ± 0.08
<i>t</i> 值		1.261	1.410	1.590
<i>P</i> 值		0.216	0.165	0.118

为0.941, cut-off值为0.81 μm时, 约登指数最大(0.731), 诊断敏感度为75.8%, 特异度为97.4%.

3 讨论

NERD患者存在反流相关的症状, 但内镜下食管黏膜无破损表现, 与其他内镜下有明显病变的GERD(RE和BE)相比, 诊断较为困难. 目前诊断NERD的常用方法有症状评分、胃镜检查、食

管24 h pH值监测、PPI试验等, 但至今尚无单一诊断标准, 多采用上述几种方法的联合诊断. 研究表明, 至少2/3的NERD患者显微镜下观察存在食管黏膜的微小病变, 包括细胞间隙增宽、乳头延长、基底细胞层增厚及炎症细胞浸润等, 以细胞间隙增宽最为明显. 近年来, 有学者用透射电镜对GERD患者食管鳞状上皮细胞间隙的超微结构进行了研究, 发现GERD患者细胞间隙较对

■创新盘点
本实验在前期研究的基础上重点对NERD深入研究, 扩大了对NERD和正常对照的样本量, 增加了对较少研究的Z线位置细胞间隙的测量, 并与目前GERD诊断中常用的胃食管反流病问卷调查、食管24 h pH值监测方法比较, 进一步探讨食管远端鳞状上皮细胞间隙的变化对NERD诊断的价值.

■同行评价

本文具有较高的科学意义,对临床具有很好的指导作用。

表 5 NERD患者GerdQ评分阳性/阴性食管鳞状上皮细胞间隙(μm)

分组	<i>n</i>	平均细胞间隙	最大细胞间隙	最小细胞间隙
Z线上2 cm				
GerdQ(+)	23	0.90 ± 0.14	1.13 ± 0.20	0.70 ± 0.11
GerdQ(-)	43	0.96 ± 0.19	1.12 ± 0.25	0.73 ± 0.14
<i>t</i> 值		1.324	1.206	0.791
<i>P</i> 值		0.190	0.232	0.432
Z线				
GerdQ(+)	32	0.91 ± 0.10	1.15 ± 0.17	0.72 ± 0.08
GerdQ(-)	20	0.89 ± 0.12	1.10 ± 0.21	0.67 ± 0.13
<i>t</i> 值		-0.865	-0.960	-1.810
<i>P</i> 值		0.391	0.342	0.076

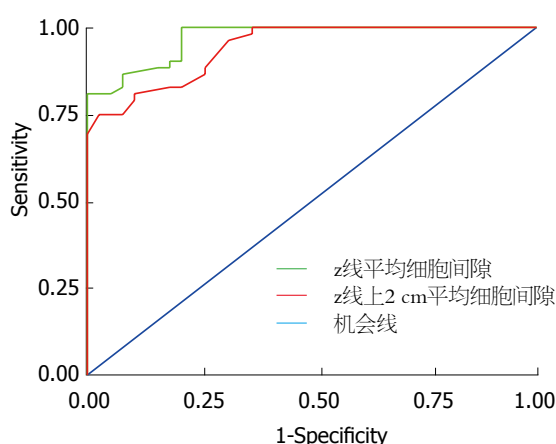


图 2 食管远端鳞状上皮平均细胞间隙的ROC曲线。

对照组增宽,经PPI治疗后随着反流症状的改善细胞间隙亦减小或恢复正常^[6,11,12],提出食管上皮细胞间隙增宽可作为诊断NERD的客观结构指标。但高质量的研究少见,大部分临床研究所纳入的NERD患者和正常对照者样本量较小,各研究数据差异也较大,研究结果可信度有限。究其原因,可能与透射电镜检查设备昂贵,操作复杂,开展机构较少和研究费用较高有关。我们和北京大学医学部分析中心电镜室紧密合作,对GERD患者食管鳞状上皮细胞间隙的变化进行了一系列研究,积累了丰富的经验。本实验在前期研究的基础上重点对NERD深入研究,扩大了NERD和正常对照的样本量,增加了对较少研究的Z线位置细胞间隙的测量,并与目前GERD诊断中常用的胃食管反流病问卷调查、食管24 h pH值监测方法比较,进一步探讨食管远端鳞状上皮细胞间隙的变化对NERD诊断的价值。

本研究显示,NERD患者无论是在Z线还是Z线上2 cm位置,鳞状上皮细胞平均细胞间隙、最大细胞间隙、最小细胞间隙均较正常对照明显

增宽,与国内外研究及我们前期的研究一致。但细胞间隙的数值存在一定差异,本研究NERD组的平均细胞间隙约为 $0.90 \mu\text{m}$,正常对照组约为 $0.65 \mu\text{m}$ 。本研究在病例选择时采取目前公认的诊断标准(临床症状+胃镜检查+24 h pH值监测和/或PPI试验),严格规范取材部位,在经验丰富的北京大学医学部分析中心电镜室进行电镜切片的制备和图像采集,在测量细胞间隙时严格规范测量步骤,因此研究结果可信度更高。

胃食管反流病的发生与酸暴露密切相关,食管远端鳞状上皮细胞间隙增宽是否与酸的病理性反流有关呢?本研究通过食管24 h pH值监测发现,食管Z线和Z线上2 cm位置平均细胞间隙与DeMeester积分均呈正相关,提示食管远端上皮细胞间隙增宽与胃酸的病理性反流密切相关,但细胞间隙增宽的程度在NERD患者pH(+)亚组与pH(-)亚组之间无明显差异,与Caviglia等的报道一致^[11,13]。在本研究中,我们尚探讨了食管上皮细胞间隙与反流症状的关系,发现Z线和Z线上2 cm位置平均细胞间隙与GerdQ评分均呈正相关,但细胞间隙增宽的程度在NERD患者GerdQ(+)亚组与GerdQ(-)亚组之间无明显差异。其机制可能是:酸的异常暴露引起食管上皮细胞间隙增宽,细胞间隙增宽后通透性增加,胃酸、胃蛋白酶、胆汁等损害因子进入上皮细胞并对其造成进一步损伤,同时刺激神经末梢,产生烧心等反流症状。本研究中食管24 h pH值监测显示,只有大约50%的NERD患者存在食管远端病理性酸反流。既往的报道也提示约50%患者酸反流在正常生理范围内,但其反流事件与症状相关。提示生理性酸反流通过增宽的细胞间隙,足以刺激神经末梢在这些患者产生烧心等反流症状,生理性酸反流的NERD患者病情的严

重程度可能更多的是与内脏高敏感性有关^[14,15]。

既然食管鳞状远端上皮细胞间隙的增宽与胃酸反流密切相关, Z线位置酸反流较Z线以上位置更明显, 会不会导致Z线处鳞状上皮细胞间隙增宽较Z线以上位置更明显呢? 既往各研究在选择取材位置时部位不一, 多数在Z线上方2-5 cm不等, 其中选择较多的是Z线上2 cm, Z线位置鲜有研究。我们的研究表明, Z线和Z线上2 cm位置鳞状上皮细胞间隙在NERD组和正常对照组均无明显差异, 且呈正相关性。考虑到胃镜检查活检时Z线位置较难对准, 所取组织部分黏膜为柱状上皮, 鳞状上皮较少, 电镜切片取材时较为困难, 而Z线和Z线上2 cm细胞间隙增宽无明显差异, 在以后的研究中建议在Z线上2 cm处活检较为简便。

有学者对食管鳞状上皮细胞间隙增宽诊断GERD进行了研究报道^[7,16,17], 细胞间隙增宽诊断NERD的敏感度约70%, 特异度可达100%; 但平均细胞间隙正常与异常的分界值各研究报道不一, 从0.74-2.40 μm 不等。我们的研究显示, 食管Z线和Z线上2 cm的平均细胞间隙cut-off值均为0.81 μm 。诊断的敏感度和特异度均较高, Z线的诊断敏感度为80.8%, 特异度为100.0%, Z线上2 cm的诊断敏感度为75.8%、特异度为97.4%。本研究中GerdQ评分诊断NERD的敏感度为65.2%, 特异度为94.7%, pH监测诊断NERD的敏感度为51.5%, 特异度为100%。与目前临床上常用的胃食管反流病问卷调查、食管24 h pH值监测方法相比, 食管鳞状上皮细胞间隙增宽具有更高的敏感度, 特异度也很好, 提示食管鳞状上皮细胞间隙可作为诊断NERD的客观结构指标, 这对诊断较为困难的NERD患者具有重要意义。

总之, NERD患者远端食管鳞状上皮细胞间隙较正常对照者明显增宽, 与食管远端酸暴露严重程度、反流症状严重程度呈正相关。细胞间隙增宽可作为NERD诊断的一种敏感客观结构指标。

4 参考文献

- 1 Locke GR, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; 112: 1448-1456
- 2 Chen M, Xiong L, Chen H, Xu A, He L, Hu P. Prevalence, risk factors and impact of gastroesophageal reflux disease symptoms: a population-based

- study in South China. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 759-767
- 3 DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 190-200
- 4 Martinez SD, Malagon IB, Garewal HS, Cui H, Fass R. Non-erosive reflux disease (NERD)--acid reflux and symptom patterns. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 537-545
- 5 Goh KL. Changing epidemiology of gastroesophageal reflux disease in the Asian-Pacific region: an overview. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19 Suppl 3: S22-S25
- 6 Kahrilas PJ. Dilated intercellular spaces: extending the reach of the endoscope. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 549-550
- 7 Tobey NA, Carson JL, Alkiek RA, Orlando RC. Dilated intercellular spaces: a morphological feature of acid reflux--damaged human esophageal epithelium. *Gastroenterology* 1996; 111: 1200-1205
- 8 薛艳, 周丽雅, 林三仁, 黄永辉. 胃食管反流病患者食管下段鳞状上皮细胞间隙的改变. *中华消化杂志* 2006; 26: 797-800
- 9 薛艳, 周丽雅, 林三仁. 奥美拉唑治疗前后糜烂性食管炎患者食管鳞状上皮细胞间隙的变化. *中华内科杂志* 2007; 46: 93-95
- 10 Jones R, Junghard O, Dent J, Vakil N, Halling K, Wernersson B, Lind T. Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease in primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 1030-1038
- 11 Calabrese C, Bortolotti M, Fabbri A, Areni A, Cenacchi G, Scialpi C, Miglioli M, Di Febo G. Reversibility of GERD ultrastructural alterations and relief of symptoms after omeprazole treatment. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 537-542
- 12 陶金, 肖英莲, 陈旻湖, 彭穗, 林金坤, 熊理守, 胡品津. 埃索美拉唑治疗前后胃食管反流病食管黏膜上皮细胞间隙的变化. *中华医学杂志* 2007; 87: 392-395
- 13 Caviglia R, Ribolsi M, Maggiano N, Gabbriellini AM, Emerenziani S, Guarino MP, Carotti S, Habib FI, Rabitti C, Cicala M. Dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in nonerosive reflux disease patients with physiological esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 543-548
- 14 Fass R. Epidemiology and pathophysiology of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: S2-S7
- 15 徐晓蓉, 邹多武, 李兆申, 许国铭, 杨敏, 叶萍, 陆建萍. 非糜烂性反流病患者食管感觉特征分析. *中华消化杂志* 2005; 25: 707-709
- 16 Ravelli AM, Villanacci V, Ruzzenenti N, Grigolato P, Tobanelli P, Klersy C, Rindi G. Dilated intercellular spaces: a major morphological feature of esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 510-515
- 17 Calabrese C, Fabbri A, Bortolotti M, Cenacchi G, Areni A, Scialpi C, Miglioli M, Di Febo G. Dilated intercellular spaces as a marker of oesophageal damage: comparative results in gastro-oesophageal reflux disease with or without bile reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 525-532

编辑 曹丽鸥 电编 鲁亚静