

难治性胃食管反流病诊断方法的研究进展

宋宏伟, 朱凌云

■背景资料

目前, 胃食管反流病(GERD)患者中, 有越来越多的患者在标准剂量质子泵抑制剂(PPIs)治疗下, 症状没有明显缓解, 生活质量难以得到保障。此类PPIs治疗后出现症状不应答的情况, 称之为难治性GERD。通过合理的诊疗方案, 明确病因及发病机制, 是进一步予以治疗的关键所在。

宋宏伟, 朱凌云, 上海中医药大学附属市中医医院 上海市200071

宋宏伟, 硕士, 主要从事中医治疗脾胃病的研究工作。

上海市卫生局科研课题基金资助项目, No. 2010213

作者贡献分布: 本文综述由宋宏伟完成, 朱凌云校审。

通讯作者: 朱凌云, 主任医师, 200071, 上海市芷江中路274号, 上海中医药大学附属市中医医院. zhulingyun2211@yahoo.com.cn

收稿日期: 2012-05-16 修回日期: 2012-05-23

接受日期: 2012-06-02 在线出版日期: 2012-07-08

Advances in diagnostic options for refractory gastroesophageal reflux disease

Hong-Wei Song, Ling-Yun Zhu

Hong-Wei Song, Ling-Yun Zhu, Shanghai Municipal Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China

Supported by: the Scientific Research Foundation of Shanghai Municipal Health Bureau, No.2010213

Correspondence to: Ling-Yun Zhu, Chief Physician, Shanghai Municipal Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 274 Zhijiang Middle Road, Shanghai 200071, China. zhulingyun2211@yahoo.com.cn

Received: 2012-05-16 Revised: 2012-05-23

Accepted: 2012-06-02 Published online: 2012-07-08

Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) that does not respond to treatment with proton pump inhibitors (PPIs) is widely accepted as refractory GERD, and it is one of the most stubborn digestive system diseases. In recent years, great efforts have been made to develop various diagnostic options for refractory GERD and to explore its pathogenesis. This article will review recent advances in diagnostic options and pathogenesis of refractory GERD.

Key Words: Gastroesophageal reflux disease; Proton pump inhibitors; Diagnostics; Pathogenesis

Song HW, Zhu LY. Advances in diagnostic options for refractory gastroesophageal reflux disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(19): 1742-1746

摘要

众多学者把质子泵抑制剂(proton pump

inhibitors, PPIs)治疗不应答的胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)称为难治性胃食管反流病, 本病是当前消化系统疾病谱中最为顽固的治疗难题之一。近年来众多研究者运用多种诊疗手段来研究本病, 希望找到该病的发病机制。本文就最近国内外有关难治性GERD的诊断方案, 发病机制及相关研究结果等内容作一综述。

关键词: 难治性胃食管反流病; 质子泵抑制剂; 诊断; 发病机制

宋宏伟, 朱凌云. 难治性胃食管反流病诊断方法的研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20(19): 1742-1746

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/1742.asp>

0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)指的是由胃内容物反流而引起的不适症状或并发症^[1], 是常见的胃肠道疾病之一^[2]。质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)通过抑制胃酸成为治疗此病的有力应对措施。标准剂量的PPIs治疗可以使反流性食管炎的症状缓解率和治愈率达到85%^[3]。然而在部分经标准化PPIs治疗并持续4-8 wk的患者中, 反流症状依然持续出现, 则被认为是对PPIs治疗不应答^[4], 即难治性胃食管反流病。对这类患者, 医师希望进一步检查以明确病因, 制定正确有效的治疗方案。本文将对难治性GERD的诊断技术最新发展作一综述。

1 内镜

内镜可直接观察反流对食管黏膜造成的损伤, 是GERD重要的检测手段^[1]。最为常见的异常情况是反流性食管炎, 其特征表现为不同程度的食管黏膜破损。目前美国胃肠内窥镜检查学会已经提出指南, 认同PPIs治疗失败的GERD患者, 首先进行内镜检查是常规的临床诊断路径^[2]。而近期的一项研究^[3-6], 比较难治性GERD患者(PPIs治疗失败)和未接受抗反流治疗的胃灼热症状患者的内镜和病理表现, 结果显示未治疗组患者内镜下

■同行评议者

潘秀珍, 教授, 主任医师, 福建省立医院消化科; 魏睦新, 教授, 南京医科大学第一附属医院

食管炎改变显著高于难治性GERD组(55.2% vs 40.7%, $P<0.05$), 病理改变同样也是未治疗组显著高于难治性GERD组(30.8% vs 6.7%, $P<0.05$). 由此认为目前单纯通过内镜来诊断患者疾病性质以及程度是不够充分的. 难治性GERD患者往往内镜检查的食管炎检出率比较低, 原因之一是其中大部分患者属于非糜烂性胃食管反流病(nonerosive reflux disease, NERD); 原因之二是接受过PPIs治疗后, 黏膜下损伤得到治愈. Poh等^[7]的研究还发现, 按照标准剂量服用PPIs之后, 内镜下腐蚀性食管炎治愈比率相当高(可以达到75%-95%), 而且内镜下的治愈往往都伴随着症状的改善, 而治疗效果不佳的则大多是C或D级的反流性食管炎(洛杉矶分级)^[5]. 近年有学者应用食管内胶囊内镜对GERD患者进行观察, 并与普通内镜对比, 发现两者对GERD的诊断率相似^[6]. 但胶囊内镜难以代替普通内镜的活检功能, 且缺乏与普通内镜大规模的临床比较, 其在临床的应用价值尚待评估.

2 食管组织学检查

寻找一种既有特异性又有敏感性的组织学变化来诊断GERD是目前学者关注的方法之一. 实际上, 几乎所有GERD患者的食管黏膜都会出现细胞间隙扩大(dilated intercellular spaces, DIS), DIS的出现与电势差降低、上皮抵抗能力削弱、食管黏膜通透性增加等有关, 其形成往往是因为食管黏膜反复暴露在酸液及消化酶类物质下^[7]. 在非糜烂性GERD患者中, 其细胞间隙的平均粒径是对照组患者的2倍^[8], 而且, DIS在GERD患者症状的产生中发挥着重要的作用, 其使反流的胃酸扩散至细胞间隙中, 随后激活黏膜内的化学敏感疼痛感受器, 食管本体疼痛感觉的信号通过脊髓后角传入大脑, 而产生不适感. Armstrong等^[9]发现, DIS在反流性食管炎中的出现率远远高于非糜烂性GERD. 但是目前尚不能确定, DIS是否是食管炎的一个早期信号.

有3项食管组织学的微观研究将包括基底细胞增生、乳突状延伸和细胞间隙扩大3种细胞学改变作为GERD的特异性及敏感性的病理诊断标准^[9-11], 但是所有的这些病理改变在对照组中也有轻微的表现. 其中2项研究结果发现没有任何一种病理变化的组合是GERD的特异性表现. Caviglia等^[11]设定了一个病理评分表, 以区分GERD患者和对照组患者, 其阳性预测值可以达到97%, 但其阴性预测值则为46%.

现阶段的假设集中在非糜烂性GERD症状的发生(如非心源性胸痛)是由于DIS而导致酸到达并激活食管上皮感觉神经中的化学敏感性疼痛感受器^[12]. 这一假设目前还在研究当中, 以现行的研究资料还不足以完全解释DIS与非心源性胸痛必然联系, 因为DIS在无症状患者中也会达到30%的发现率, 也同样会在念珠菌感染性食管炎、食物过敏、嗜酸性食管炎^[13]及食管腺癌^[14,15]中出现. Ravelli等^[16]研究了服用奥美拉唑(40 mg/d)3 mo后DIS的可逆性, 92.1%的患者DIS消失, 症状消退($P<0.001$). 然而, 其他研究并未再现此研究经PPIs治疗后的可逆率. 在Calabrese等^[17]的研究中, 患者接受埃索美拉唑或雷尼替丁各4 wk, 其中经过PPIs治疗后, 有25%-29%的患者细胞间隙恢复了正常.

对PPIs抵抗的难治性非糜烂性GERD患者会持续存在难以消除的DIS^[18], 其他反流成分可能是导致DIS和症状持续存在的原因. 一项实验研究发现, 将实验动物食管黏膜暴露在含有胆酸的弱酸溶液中, 会刺激增加食管通透性并扩大细胞间隙^[19]. 其他诸如胆酸、胰蛋白酶、脂肪酶之类的反流物质也可以导致DIS, 而且, 在实验条件下, 食管黏膜暴露在是否有胆酸的弱酸物质下, 都会导致DIS. 这种方式的灌流不仅可以使近端暴露在反流物下的黏膜出现病理改变, 而且远端非暴露黏膜也会出现病变. 然而, DIS的诱导作用可能与胃灼热的发生并不同时出现^[20].

3 食管pH值监测

食管pH值监测的一个最常见用途就是评估已经经过PPIs治疗的难治性GERD患者的病情, 检测正在发作的症状是否存在酸抑制未完成或其他与GERD不相关的病因.

在美国胃肠病学学院关于食管反流测试的医疗准则中^[21], 提出了3个关于在PPIs治疗期间的食管pH值监测的普遍观察结论: (1)正在接受PPIs(1次/d)治疗的患者经常在检查过程中发现不正常的食管酸暴露; (2)服用PPIs(2次/d)患者的食管炎程度越严重(甚至是巴雷特食管)pH值正常概率越低; (3)以反流症状为主的患者诊出率要高于以食管外症状为主的患者.

有两个现象出现在接受PPIs治疗的难治性反流性食管炎患者中. 通过监测胃内pH值以及由普通生理等级的酸暴露而产生的症状可以判断胃质子泵的抑制不完全. 而胃酸分泌抑制不完全则与药物抵抗和不恰当剂量或服用周期有

■ 研发前沿

国际上对于难治性GERD的研究者, 都致力于发现难治性反流性食管炎在食管组织活检中, 具有特异性以及敏感性的病理特征以及诊断标准, 而细胞间隙扩大与PPIs治疗效果的相关性正逐渐成为本病病理学基础的研究热点.

■相关报道

有研究发现,在2次/d服用PPIs的难治性GERD患者中,有75%的患者在24 h食管pH值监测过程中出现夜间酸突破(NAB),说明NAB很可能是本病发病的一个重要原因。

关^[22]。后者(如并非在餐前30-60 min服用)往往会改变药代动力学和药效。生理水平的酸反流造成的症状也会产生不适,这也是解释部分GERD患者对PPIs治疗不应答的一种可能性。当症状指标和症状出现概率说明了其与酸反流事件之间的关系时,上述这一现象就可以在食管pH值监测时被说明。而且,酸反流很可能在常规的pH值监测中未能被发现,因为导管在吃饭和活动中的相关限制会阻止酸反流在检查期间出现,从而给出一个错误的阴性结果^[23]。

阴性的食管pH值监测结果并不能完全排除服用PPIs患者的潜在酸反流的可能。最近一些有关无线食管pH值监测研究发现了每日的症状差异并为检测PPIs治疗与否的差异提供了可能性^[24]。但仍需要时间跨度更长的研究来证明4 d的食管pH值检测对诊断PPIs抵抗患者的酸反流情况的价值。

在常规的pH研究中,食管pH检测电极一般被放置在食管下端括约肌近端上5 cm的位置。而这一常规设置是为了防止电极在吞咽过程中不慎滑入胃中。然而,最近的一些研究^[25-27]发现,酸反流只在食管局部的一小段发作。在鳞状柱状上皮接合处以上的部分并未在常规pH监测研究中被发现。这一现象可能是由PPIs的治疗抵抗而产生的反流症状的一个重要原因。要正确评估PPIs标准剂量治疗下GERD症状的持续存在和食管下端短区域胃食管反流之间的联系以及其临床关联性,尚需要更加深层次的研究。

4 质子泵抑制剂试验

具有典型GERD症状的患者在对标准剂量PPIs和双倍剂量治疗无应答的情况下,需要进行诊断性治疗。很多GERD患者具有诸如非心源性胸痛或慢性咽炎之类的非典型性症状,PPIs的治疗更频繁的使用在这类患者的诊断试验^[28,29]。具有典型症状的患者需要持续治疗30 d,而非典型症状的患者需要一个周期更长的PPIs治疗试验。对治疗试验缺乏应答,可能和患者的依从性、治疗剂量、治疗周期和PPIs的种类有关。但即使是阴性结果也不能排除GERD的可能,患者很可能需要更加全面的检查。

5 食管阻抗-pH值监测

PPIs治疗下的持续的典型或非典型GERD症状很可能是由于少量的酸性或非酸性反流。在pH值监测的基础上,加入腔内阻抗技术,可以发现大多数的反流事件以及酸性、弱酸性弱碱性反

流之间的区别。

在服用PPIs患者的餐后阻抗-pH值研究中,可以发现酸反流显著减少,但同时会伴有持续的餐后弱酸性胃内容物反流。在酸抑制治疗期间,反胃也代替胸痛成为了最为主要的症状^[30]。有一些使用便携式24 h阻抗-pH值监测仪的研究发现难治性GERD患者,与酸反流有关的症状占7%-28%,与弱酸反流有关的症状占30%-40%,与反流无关的症状占30%-60%^[31-33]。

最近一项研究^[34],针对39例难治性GERD患者分别在服用PPIs(2次/d)的情况下进行24 h食管内阻抗pH值监测(MII-pH)和不服用PPIs的情况下进行无线食管内pH值监测。在PPIs治疗下,所有患者的食管酸暴露情况均呈现正常状态,64%的患者其弱酸反流及碱性反流的阻抗参数正常。这一数据说明弱酸反流和碱性反流也是产生GERD症状的原因。在PPIs治疗下, MII-pH监测结果异常的患者中,有93%在未经治疗的情况下监测到异常的食管酸暴露。而且,相对于食管阻抗检查正常的患者,检查出有异常弱酸反流及碱性反流的患者更有可能产生更加严重的异常食管酸暴露。

不明原因的久咳往往有可能是由GERD病造成的。很多患者在呼吸科经过PPIs治疗后并未取得满意的效果。PPIs治疗下依然出现持续久咳的患者很可能是由于弱酸反流导致,这一现象只在阻抗-pH值监测中可能被发现^[35]。迄今为止的研究表明,24 h阻抗-pH值监测可以增加服用PPIs患者持续反胃及咳嗽的检测敏感度。而弱酸反流在难治性非心源性胸痛中所起到的作用目前尚未非常明确。

6 食管胆红素监测

食管胆汁监测仪可以检测反流的胆红素,而胆红素本身就是胆汁反流的替代标记。需要注意的是,非酸反流和胆汁反流是两个截然不同的概念。最近一项研究对20位难治性GERD患者的胆红素监测和食管pH阻抗监测结果进行了评估^[36],其中有9例患者出现异常十二指肠胃食管反流,而这9例患者中6例非酸反流指标正常,这就说明,这两种反流之间没有必然的联系。

有证据可以证明,食管暴露在胆酸环境下可以导致胸痛。如,用非酸pH值的胆盐溶液灌注食管,可以刺激引起胸痛^[37]。而且,将兔食管黏膜暴露在含有胆酸的弱酸溶液下会导致黏膜通透性增加以及诱发DIS^[38]。

有一项研究^[39]说明了在常规pH值监测过程中增加胆红素监测的意义, 此研究对347例已经做过pH值监测的患者进行食管胆红素监测, 研究过程中患者在持续服用PPIs情况下(28%是减半剂量, 67%是标准剂量, 5%是双倍剂量)依然出现持续典型(53%)或非典型(75%)GERD症状。结果在单独监测pH值基础上增加了胆红素检测后, 出现异常结果的比例, 减半剂量患者从38%提升到了69%, 标准剂量患者从27%提升到了69%, 双倍剂量患者从0%提升到了38%。

大多数研究更多的关注于在难治性GERD患者进行PPIs治疗期间, 针对不同的反流模式进行比较。然而, 不管是酸性反流、非酸性反流亦或是胆汁反流, 是否是PPIs治疗失败的唯一原因, 是否是普遍存在于所有PPIs治疗下的患者中, 这些研究都无法完全给予解释。如果要回答这个问题, 则必须针对同等剂量服用PPIs的患者, 分别出现应答和不应答的情况, 比较这两种患者的反流模式。最近一项研究^[40]对24例治疗不应答以及23例治疗完全应答的患者(1次/d服用PPIs), 在其治疗期间都进行食管胆红素监测以及食管pH值监测, 结果在完全应答的患者中, 82%出现了异常的十二指肠胃食管反流, 而在不应答的患者中为67%, 两者差异无统计学意义。实际上, 2组患者所有的pH值监测和胆红素监测结果都比较相似。然而, 胃食管反流相关症状在未应答组中与酸反流有更加普遍的联系, 而非是十二指肠胃食管反流。这一研究也首次说明了PPIs治疗应答与不应答的患者有着相似程度的胆汁暴露和酸暴露, 而且, 在PPIs(1次/d)治疗失败的患者中, 酸反流依然是症状发生的根源所在。

7 结论

在临床中, 患者出现PPIs治疗抵抗而导致反流症状不能消除是常见的现象, 其常规的诊断方法包括胃镜和PPIs治疗期间的便携式食管pH值监测。胃镜以及食管活检可以发现GERD组织学的改变并为症状的持续存在从组织改变上提供一定的依据, 在组织结构学上找到相关病因。食管pH值监测可以发现绝大多数的酸反流事件, 可以在反流症状和反流事件之间建立一定的相关性, 但依然无法完全分辨生理反流和病理反流, 且对靠近贲门处的局部反流事件的监测存在盲区。诊断难治性GERD的新技术在近年来已经开始出现, 食管阻抗-pH值监测可以发现PPIs难以

应答的弱酸反流和弱碱反流, 对检测导致反胃和咳嗽的持续弱酸反流有着相当高的敏感度。食管胆红素监测可以发现持续增加的食管胆汁暴露。难治性GERD由于其症状的特殊性, 可能在诊断上与其他内科疾病存在着重叠的, 在应用PPIs治疗失败后, 需要通过进一步的诊察方法明确其诊断, 查找病因以鉴别诊断, 并对症治疗。

8 参考文献

- 1 Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastro-esophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900-1920; quiz 1943
- 2 Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005; 54: 710-717
- 3 Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut* 2009; 58: 295-309
- 4 蓝宇, 张灵云. 胃食管反流病检测方法的进展. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 2071-2076
- 5 Bautista JM, Wong WM, Pulliam G, Esquivel RF, Fass R. The value of ambulatory 24 hr esophageal pH monitoring in clinical practice in patients who were referred with persistent gastroesophageal reflux disease (GERD)-related symptoms while on standard dose anti-reflux medications. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 1909-1915
- 6 Lichtenstein DR, Cash BD, Davila R, Baron TH, Adler DG, Anderson MA, Dominitz JA, Gan SI, Harrison ME, Ikenberry SO, Qureshi WA, Rajan E, Shen B, Zuckerman MJ, Fanelli RD, VanGuilder T. Role of endoscopy in the management of GERD. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 219-224
- 7 Poh CH, Gasiorowska A, Navarro-Rodriguez T, Willis MR, Hargadon D, Noelck N, Mohler J, Wendel CS, Fass R. Upper GI tract findings in patients with heartburn in whom proton pump inhibitor treatment failed versus those not receiving antireflux treatment. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 28-34
- 8 Lacy BE, O'Shane T, Hynes M, Kelley ML, Weiss JE, Paquette L, Rothstein RI. Safety and tolerability of transoral Bravo capsule placement after transnasal manometry using a validated conversion factor. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 24-32
- 9 Armstrong D, Bennett JR, Blum AL, Dent J, De Dombal FT, Galmiche JP, Lundell L, Margulies M, Richter JE, Spechler SJ, Tytgat GN, Wallin L. The endoscopic assessment of esophagitis: a progress report on observer agreement. *Gastroenterology* 1996; 111: 85-92
- 10 van Malenstein H, Farré R, Sifrim D. Esophageal dilated intercellular spaces (DIS) and nonerosive reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1021-1028
- 11 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
- 12 Pandak WM, Arezo S, Everett S, Jesse R, DeCosta G, Crofts T, Gennings C, Siuta M, Zfass A. Short course of omeprazole: a better first diagnostic ap-

■应用要点

难治性GERD的诊断方法有很多种, 而且对于此方面的研究也在不断的深入, 对于不同的病情, 准确的判断应用何种方法来明确患者病因, 将为临床治疗打下基础。

■同行评价

本文研究内容应用性较强, 阐述清晰, 结合临床, 有一定的指导意义。

- proach to noncardiac chest pain than endoscopy, manometry, or 24-hour esophageal pH monitoring. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 307-314
- 13 Takubo K, Honma N, Aryal G, Sawabe M, Arai T, Tanaka Y, Mafune K, Iwakiri K. Is there a set of histologic changes that are invariably reflux associated? *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 159-163
- 14 Zentilin P, Savarino V, Mastracci L, Spaggiari P, Dulbecco P, Ceppa P, Savarino E, Parodi A, Mansi C, Fiocca R. Reassessment of the diagnostic value of histology in patients with GERD, using multiple biopsy sites and an appropriate control group. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2299-2306
- 15 Barlow WJ, Orlando RC. The pathogenesis of heartburn in nonerosive reflux disease: a unifying hypothesis. *Gastroenterology* 2005; 128: 771-778
- 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, 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
- 18 Johnsson F, Hatlebakk JG, Klintenberg AC, Román J. Symptom-relieving effect of esomeprazole 40 mg daily in patients with heartburn. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 347-353
- 19 Kara MA, Peters FP, Ten Kate FJ, Van Deventer SJ, Fockens P, Bergman JJ. Endoscopic video autofluorescence imaging may improve the detection of early neoplasia in patients with Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 679-685
- 20 Farré R, Fornari F, Blondeau K, Vieth M, De Vos R, Bisschops R, Mertens V, Pauwels A, Tack J, Sifrim D. Acid and weakly acidic solutions impair mucosal integrity of distal exposed and proximal non-exposed human oesophagus. *Gut* 2010; 59: 164-169
- 21 Hirano I, Richter JE. ACG practice guidelines: esophageal reflux testing. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 668-685
- 22 Fass R. Proton-pump inhibitor therapy in patients with gastro-oesophageal reflux disease: putative mechanisms of failure. *Drugs* 2007; 67: 1521-1530
- 23 Richter JE. The patient with refractory gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus* 2006; 19: 443-447
- 24 Hirano I, Zhang Q, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Four-day Bravo pH capsule monitoring with and without proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 1083-1088
- 25 Dickman R, Bautista JM, Wong WM, Bhatt R, Beeler JN, Malagon I, Risner-Adler S, Lam KF, Fass R. Comparison of esophageal acid exposure distribution along the esophagus among the different gastroesophageal reflux disease (GERD) groups. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2463-2469
- 26 Fletcher J, Wirz A, Henry E, McColl KE. Studies of acid exposure immediately above the gastro-oesophageal squamocolumnar junction: evidence of short segment reflux. *Gut* 2004; 53: 168-173
- 27 Pandolfino JE, Zhang Q, Ghosh SK, Post J, Kwiatak M, Kahrilas PJ. Acidity surrounding the squamocolumnar junction in GERD patients: "acid pocket" versus "acid film". *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2633-2641
- 28 DeVault K. A BALANCING VIEW: Empiric PPI therapy remains the champ, but not by a knock out! *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 10-11
- 29 Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, Wong WM, Lam SK, Karlberg J, Xia HH, Fass R, Wong BC. Is proton pump inhibitor testing an effective approach to diagnose gastroesophageal reflux disease in patients with noncardiac chest pain?: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1222-1228
- 30 Vela MF, Camacho-Lobato L, Srinivasan R, Tutuian R, Katz PO, Castell DO. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole. *Gastroenterology* 2001; 120: 1599-1606
- 31 Mainie I, Tutuian R, Shay S, Vela M, Zhang X, Sifrim D, Castell DO. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut* 2006; 55: 1398-1402
- 32 Shay SS, Bomeli S, Richter J. Multichannel intraluminal impedance accurately detects fasting, recumbent reflux events and their clearing. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283: G376-G383
- 33 Zerbib F, Roman S, Ropert A, des Varannes SB, Poudereux P, Chaput U, Mion F, Vérin E, Galmiche JP, Sifrim D. Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a study in patients off and on therapy. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1956-1963
- 34 Pritchett JM, Aslam M, Slaughter JC, Ness RM, Garrett CG, Vaezi MF. Efficacy of esophageal impedance/pH monitoring in patients with refractory gastroesophageal reflux disease, on and off therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 743-748
- 35 Blondeau K, Dupont LJ, Mertens V, Tack J, Sifrim D. Improved diagnosis of gastro-oesophageal reflux in patients with unexplained chronic cough. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 723-732
- 36 Pace F, Sangaletti O, Pallotta S, Molteni P, Porro GB. Biliary reflux and non-acid reflux are two distinct phenomena: a comparison between 24-hour multichannel intraesophageal impedance and bilirubin monitoring. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 1031-1039
- 37 Siddiqui A, Rodriguez-Stanley S, Zubaidi S, Miner PB. Esophageal visceral sensitivity to bile salts in patients with functional heartburn and in healthy control subjects. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 81-85
- 38 Thompson JK, Koehler RE, Richter JE. Detection of gastroesophageal reflux: value of barium studies compared with 24-hr pH monitoring. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 162: 621-626
- 39 Karamanolis G, Vanuytsel T, Sifrim D, Bisschops R, Arts J, Caenepeel P, Dewulf D, Tack J. Yield of 24-hour esophageal pH and bilitic monitoring in patients with persisting symptoms on PPI therapy. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2387-2393
- 40 Gasiorowska A, Navarro-Rodriguez T, Wendel C, Krupinski E, Perry ZH, Koenig K, Moty B, Powers J, Fass R. Comparison of the degree of duodeno-gastroesophageal reflux and acid reflux between patients who failed to respond and those who were successfully treated with a proton pump inhibitor once daily. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2005-2013

编辑 曹丽鸥 电编 闫晋利