

PSPW指数在胃食管反流病中相关研究

范金玉, 杨朝霞

重庆医科大学附属第二医院消化内科, 重庆

收稿日期: 2022年2月3日; 录用日期: 2022年2月18日; 发布日期: 2022年3月4日

摘要

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是消化内科常见疾病, 患者主要表现为反酸、烧心等食管症状及咽部异物感、咳嗽、哮喘等食管外症状, 由于该病有慢性、反复发作的特点, 给患者生活、工作、学习带来较大的影响。但是目前对于准确地诊断GERD和为GERD患者选择合理的治疗方案均存在挑战, 近年来人们认识到新的阻抗参数反流后吞咽诱导的蠕动波指数即PSPW指数在GERD诊治有一定的临床价值, 本文将概述Postreflux swallow-induced peristaltic wave index (PSPW指数)在GERD中的应用。

关键词

胃食管反流病, 反流后吞咽诱导的蠕动波指数, 诊断, 治疗

Research on PSPW Index in Gastroesophageal Reflux Disease

Jinyu Fan, Zhaoxia Yang

Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Feb. 3rd, 2022; accepted: Feb. 18th, 2022; published: Mar. 4th, 2022

Abstract

Gastroesophageal reflux disease is a common disease in the gastroenterology department. Patients mainly present with esophageal symptoms such as acid reflux and heartburn, as well as extra-esophageal symptoms such as foreign body sensation in the pharynx, cough, and asthma. Due to the chronic and recurrent characteristics of the disease, it has a great impact on the patient's life, work and study. However, at present, there are challenges in accurately diagnosing GERD and choosing a reasonable treatment plan for GERD patients. In recent years, it has been recognized

that the peristaltic wave index induced by swallowing after reflux of a new impedance parameter, namely the PSPW index, has certain clinical value in the diagnosis and treatment of GERD. This article will outline the application of the PSPW index in GERD.

Keywords

Gastroesophageal Reflux Disease, Peristaltic Wave Index Induced by Swallowing after Reflux, Diagnosis, Treatment

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)指胃或十二指肠内容物反流至食管及食管外,引起患者产生各种不适症状或并发症的一种常见的慢性疾病。近年来 GERD 的患病率在在全世界范围内逐渐升高。Hashem B El-Serag [1]研究显示 GERD 在北美患病率为 18.1%~27.8%, 在欧洲为 8.8%~25.9%, 在东亚为 2.5%~7.8%, 在中东为 8.7%~33.1%, 在澳大利亚为 11.6%, 在南美洲为 23.0%; 2005 年对 GERD 流行病学统计显示欧洲和美国患病率 10%~20%, 亚洲不到 5%, 提示 GERD 在全世界流行, 患病人数较前升高, 对越来越多人的健康造成影响。GERD 主要分为反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)、非糜烂性反流病(non-erosive reflux disease, NERD)两种亚型。2016 年罗马 IV 将功能性疾病从 NERD 中分离出来, 将具有典型反流症状同时内镜阴性的患者分为非糜烂性反流病(NERD)、反流高敏感(reflux hypersensitivity, RH)与功能性烧心(functional heartburn, FH)。目前对于 NERD 的诊断缺乏金标准, 24PH-阻抗检测是主要的手段, 它是目前检测反流最全面的工具, 不仅可检测反流物的物理性质(液体反流、气体反流、混合反流), 还可检测反流物的化学性质(酸反流、弱酸反流、碱反流), 较既往单纯的酸检测可提高 NERD 的诊断率[2] [3]。但其用于诊断的相关参数仍有一定缺陷, 检测的结果与检测当天的反流情况有关。胃食管反流病患者不同时间反流情况有差异, 这使得检测结果具有不确定性; 并且如需鉴别 RH 与 FH, 需要检测期间患者出现症状, 依据症状指数(symptom index, SI)或症状相关概率(symptom association probability, SAP)来鉴别, 对于检查期间无反流相关症状者就无法鉴别。胃食管反流病发病率逐渐升高, 且该疾病有反复、慢性化的特点, 症状反复发作不仅危害患者身体、心理健康, 也给患者家庭甚至政府造成较大经济负担, 同时, 病情的反复也给治疗带来一定困难。质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)是目前主要的药物治疗手段, 长期使用 PPI 会给人们的健康造成隐患, 患者 PPI 治疗是否有效, 是否需长期使用 PPI, 什么情况下该选择手术治疗, 手术治疗之后效果怎么样, 这些都是临床医生需要面临的问题, 因此需要准确地诊断胃食管反流病, 减少误诊、漏诊人群, 准确诊断之后需要全面评估患者病情给予适当的治疗手段。反流后吞咽诱导的蠕动波(PSPW)指数是阻抗检测检查中一项新的参数, 其在胃食管反流病的诊断及治疗方面的作用逐渐被人们了解, 本文对反流后吞咽诱导的蠕动波指数进行介绍。

2. 反流后吞咽诱导的蠕动波(PSPW)及 PSPW 指数的定义

胃食管反流病患者反流事件发生后反流物的清除分为两个步骤, 第一个步骤叫容积清除, 即反流物进入食管后诱发次级蠕动波将食管腔内的反流物推回胃内, 继发性蠕动是食管内膜中拉伸受体受刺激引起的局部反射反应。第二个步骤叫化学清除, 容积清除后食管产生反流后吞咽诱导的蠕动波(PSPW),

PSPW 将唾液带入食管远端中和残留于食管的酸, 促使食管腔内 PH 值升高, 因此这个过程叫化学清除[4], PSPW 定义为反流事件发生后 30S 内阻抗发生 50%的顺行下降, 起源于最近端的阻抗通道, 到达所有远端的阻抗通道, 然后至少 50%返回基线。将反流事件发生后吞咽发作的时间定为 30 秒是因为 Mengyu Zhang 等[5]研究显示使用 30 s 为反流和 PSPW 之间的时间窗, 两者间偶然关联的可能性小, 约为 30%。使用 30 s 为时间窗可以减少偶然因素导致反流与吞咽相关联可能, 较为准确的证实该吞咽事件为 PSPW。而 PSPW 指数是指检测期间诱发 PSPW 的反流事件与总反流事件数目之比, 反应了食管化学清除的能力。PSPW 是反流事件发生后机体一种保护性机制, 反流诱发迷走神经介导的食管唾液反射引起吞咽蠕动波形成, 并将唾液碳酸氢盐和表皮生长因子输送至食管远端, 从而提高了 pH 值并有助于修复反流性粘膜损伤[6]; PSPW 次数减少即 PSPW 指数变更小, 使反流物持续作用于食管粘膜, 引起反流症状产生或者食管粘膜损伤导致发展成为 GERD。

3. 诱发 PSPW 的反流特点

并不是所有的反流都会诱发 PSPW, 据 Mengyu Zhang 等[5]研究显示, 健康人 PSPW 指数为 45.6%, 约一半的反流事件后无 PSPW, 根据 Mengyu Zhang 等对健康人群进行反流监测, 分析诱发 PSPW 的反流事件与没有诱发 PSPW 的反流事件特点, 发现近端反流、合并气体的反流、清醒状态下的反流更容易诱发 PSPW; Hairong Xu [7]也得到相似结论, 认为近端反流容易诱发 PSPW, 同时更长的容积清除时间及大容量负荷的反流也易诱发 PSPW, 酸负荷、最低 PH 值、酸清除时间等与 PSPW 无关。但也有人观点与之有所不同, 认为酸、混合和近端反流及其持续时间是引发 PSPW 的关键因素[8], 同样 AHMED SHAFIK [9]发现, 酸灌注会使人唾液分泌量为基础分泌的 3 倍, 麻醉食管半小时后, 酸灌注食管远端后产生的唾液量与唾液基础分泌量无明显差别, 麻醉食管 3 小时后, 麻醉效果几乎消失, 酸灌注诱发唾液分泌量明显大于基础分泌和生理盐水灌注诱发的分泌量, 麻醉唾液腺后做相同试验得到类似效果, 从而认为 PSPW 发生机制是酸刺激食管化学感受器, 由迷走神经将信号传入诱发食管唾液反射, 从而产生吞咽动作, 综上酸反流、近端反流、混合反流、较大容积反流等可能更容易诱发 PSPW, 但目前关于 PSPW 产生机制还需进一步研究。

4. PSPW 指数与 GERD 的诊断

人们发现 PSPW 指数可以协助诊断胃食管反流相关疾病。Marzio Frazzoni [10]通过前瞻性研究 289 例 PPI 试验阳性烧心患者, 证实 PSPW 指数取 61%为截断值时, 对 GERD 具有最大的诊断价值, 受试者特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)下面积为 0.977, 显著大于传统的 PH 阻抗参数($P < 0.01$), 并且 PSPW 指数诊断反流性食管炎的灵敏度和特异度分别为 100%、92%, 对非糜烂性反流病的诊断灵敏度和特异度分别为 89%、92%, 因此认为 PSPW 指数对 GERD 有较高的诊断价值; 对于有食管外症状的反流患者, Mentore Ribolsi 等[11]发现, 症状与反流相关的患者 PSPW 指数明显低于症状与反流不相关者, 联合传统 ph 阻抗指标与 PSPW 指数, 可以将 GERD 的诊断率从 60%提高到 69%, PSPW 指数可以增加 24h-ph 阻抗的诊断价值。酸暴露时间(acid exposure time, AET)是诊断胃食管反流病的关键参数, 但有些胃食管反流病患者 AET 正常, 特别是合并慢性萎缩性胃炎的反流病患者, 因此该类病人的诊断出现困难, Andrea Tenca [12]等研究发现 PSPW 指数可以不依赖酸反流而有效的将与反流有关的烧心与功能性烧心鉴别开来, 研究分为合并 A 型胃炎的 NERD、NERD、FH 组, 各组 AET、和 PSPW 指数分别为(1.5%、10%、0.6%和 27%、27%、71%), A 型胃炎的 NERD 患者主要以非酸反流为主, 若仅通过 AET 无法鉴别合并 A 型胃炎的 NERD 和 FH, 但是 A 型胃炎的 NERD 和 NERD 组 PSPW 指数显著低于功能性烧心, 当 PSPW 指数截断值为 60%时, 其诊断 NERD 的 AUC 为 0.981, 灵敏度为 96%, 特异度为 100%。M.

FRAZZONI [13]研究发现 GERD 患者 PSPW 指数下降, 食管化学清除能力受损, PPI 治疗前后以及胃底折叠术前后胃食管反流病患者 PSPW 指数无明显改变, 因此认为化学清除率的降低代表了 GERD 特有的病理生理机制, 其不会受 PPI 治疗或手术治疗的影响。由此如若患者正在进行口服 PPI 治疗, 是否也可以通过测量 PSPW 指数诊断胃食管反流病, 因为这样可以减少因要停止药物几天后再行 24 小时 PH-阻抗监测来诊断 GERD 给患者带来不便与痛苦, 但也有研究[14]发现 PPI 反应性烧心患者 PPI 治疗后 PSPW 指数较治疗前明显改善; 因此 PSPW 指数是否会因 PPI 治疗而改变, 能否通过 PPI 治疗期间的 PSPW 指数诊断 GERD 仍需进一步研究。

目前关于反流高敏感(RH)与功能性烧心(FH)的鉴别主要是通过阻抗监测中症状相关指标来鉴别, 但当监测当天没有产生反流症状, 或症状记录不准确, 夜间症状不易记录等都会影响监测结果, 使得 RH 与 FH 鉴别存在困难, 而 RH 症状产生与反流相关, 可以通过手术或内镜下治疗减少反流来改善症状, FH 症状与反流无关, 主要通过疼痛调节剂、生活习惯、饮食调节等治疗, 因此鉴别 RH 与 FH 是有必要的。Ya Mei Sun [15]通过研究证实 PSPW 指数可以从 EE、NERD、RH 中鉴别 FH, 截断值为 27.5%, ROC 曲线下面积为 0.799; 李德华等[16]研究发现当 PSPW 指数截断值为 24.1%, 其诊断 FH 的敏感度为 98.3%, 特异度为 53.8%, ROC 曲线下面积为 0.815。由于 SI/SAP 的价值逐渐受到怀疑, 需要新的方法对 RH 与 FH 相鉴别, Marzio Frazzoni 等[17]研究发现 RH 患者 PSPW 指数明显低于 FH; PSPW 指数可鉴别 RH 与 FH (ROC 曲线下面积为 0.924), 是 RH 独立预测因素。在临床实践中, 当 SAP 和 SI 提供不确定的结果时, 应分析 PSPW 指数来进一步确诊; 因此 PSPW 指数在鉴别反流高敏感与功能性烧心方面也可以其较大的作用。

5. PSPW 指数与 GERD 的治疗

对于 GERD 的治疗有生活习惯干预、饮食调节、药物治疗、内镜治疗、外科手术治疗等。目前 PPI 治疗仍是 GERD 主要的药物治疗手段, 但有部分患者 PPI 治疗后效果不佳甚至没有效果, 这部分患者称为难治性胃食管反流病。研究表明 PSPW 指数有助于难治性 GERD 患者治疗方法的选择。Frazzoni M [6]在研究 189 例 PPI 难治性烧心患者(双倍 PPI 治疗 8 周后烧心症状评分仍大于等于 2 分)中, 依据 PPI 治疗前后内镜检查及治疗中 PH-阻抗检测结果将患者分为四组: 难治性反流性食管炎组(refractory reflux esophagitis, RRE)、治愈反流性食管炎组(healed reflux esophagitis, HRE)、NERD 组和 FH 组。比较各组 pH-阻抗监测参数, 发现 RRE 组 PSPW 指数明显低于 HRE 及 NERD 组, HRE 组与 NERD 组之间无差异; 同时 RRE、HRE、NERD 三组 PSPW 指数均明显低于 FH 组; 但难治性 GERD 三组 AET、反流事件、酸反流和弱酸反流差异并无统计学意义, 且 RRE 组中 69% 的患者食管酸暴露时间正常, 提示难治性 GERD 可能与酸暴露无关, 而与食管化学清除能力受损有关, 这可能是患者无法从 PPI 治疗中受益的原因。研究同时随访了 58 例接受腹腔镜下胃底折叠术治疗的难治性 GERD 患者。3 年随访发现 53 例手术有效者 100% PSPW 下降, 而食管阻抗基线下降占 70%, AET 异常、SAP/SI 阳性和反流总次数异常各占 23%, 42% 和 66%。多变量回归分析提示 PSPW 是难治性 GERD 患者手术治疗效果较好的独立预测因子。Marzio Frazzoni [14]为了明确 PPI 难治性 NERD 的原因; 分别研究 32 名 PPI 难治性 NERD 与 32 名 PPI 反应性 NERD 在脱离 PPI 治疗和 PPI 治疗过程中 PH-阻抗参数, 最终发现 PPI 难治性 NERD 脱离 PPI 治疗和 PPI 治疗过程中 PSPW 指数为 24%、26% ($P = 0.327$), 治疗后无明显改善, 然而 PPI 反应性 NERD 患者 PPI 治疗过程中 PSPW 指数较脱离 PPI 治疗的 PSPW 指数明显改善(46% vs 29% $P < 0.001$), 认为 PSPW 指数持续无改善是 PPI 难治的机制。PSPW 指数下降, 导致酸或弱酸反流甚至生理性反流的反流物持续作用于食管粘膜, 导致 PPI 治疗效果不佳, 因此提示临床医生通过手术治疗减少反流发生可能会减轻患者烧心症状。L. Frazzoni [18]等发现酸暴露时间(AET)、PSPW 指数是 PPI 的反应性烧心的独立预测因素, 且

PSPW 指数的预测效果更佳, 虽然 AET 是传统的 PH-阻抗参数, 既往一度被人们认为是诊断胃食管反流病的金标准, 但其受饮食、活动等诸多因素的影响, 具有很大的变异性; 相对而言 PSPW 指数是较为稳定的参数, 因此在评估烧心患者对 PPI 治疗效果时, 联合评估 PSPW 指数, 可以增强人们对 PPI 治疗效果估计的准确性。

6. 结论

人们逐渐发现反流后吞咽诱导的蠕动波即 PSPW 在胃食管反流病的应用, PSPW 指数的下降导致食管化学清除力降低, 酸持续作用于食管粘膜, 可能是胃食管反流病重要发病机制; 且其在诊断方面也有较大的作用, 相较传统 PH 阻抗参数有较高的诊断价值, 且能够很好地区分反流高敏感与功能性烧心, 但目前还需更多中心、大样本研究为 PSPW 指数在 GERD 的诊断提供统一截断值; 在治疗方面也可以给与一定的启发, PSPW 指数持续降低可能是 PPI 难治性胃食管反流病的原因, 因此在一定程度上提示临床医生选择抗反流手术或内镜干预可能效果更佳。

参考文献

- [1] El-Serag, H.B., Sweet, S., Winchester, C.C. and Dent, J. (2014) Update on the Epidemiology of Gastro-Oesophageal Reflux Disease: A Systematic Review. *Gut*, **63**, 871-880. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-304269>
- [2] Savarino, E., Marabotto, E., Zentilin, P., Frazzoni, M., Sammito, G., Bonfanti, D., Sconfienza, L., Assandri, L., Gemignani, L., Malesci, A. and Savarino, V. (2011) The Added Value of Impedance-pH Monitoring to Rome III Criteria in Distinguishing Functional Heartburn from Non-Erosive Reflux Disease. *Digestive and Liver Disease*, **43**, 542-547. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2011.01.016>
- [3] Hila, A., Agrawal, A. and Castell, D.O. (2007) Combined Multichannel Intraluminal Impedance and pH Esophageal Testing Compared to pH Alone for Diagnosing Both Acid and Weakly Acidic Gastroesophageal Reflux. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **5**, 172-177. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.11.015>
- [4] Helm, J.F., Pelc, L.R., Palmer, D.W., Hogan, W.J. and Teeter, B.C. (1984) Effect of Esophageal Emptying and Saliva on Clearance of Acid from the Esophagus. *The New England Journal of Medicine*, **310**, 284-288. <https://doi.org/10.1056/NEJM198402023100503>
- [5] Zhang, M., Yaman, B., Roman, S., Savarino, E., Gyawali, C.P., Gardner, J.D. and Sifrim, D. (2020) Post-Reflux Swallow-Induced Peristaltic Wave (PSPW): Physiology, Triggering Factors and Role in Reflux Clearance in Healthy Subjects. *Journal of Gastroenterology*, **55**, 1109-1118. <https://doi.org/10.1007/s00535-020-01732-5>
- [6] Frazzoni, M., de Bortoli, N., Frazzoni, L., Tolone, S., Furnari, M., Martinucci, I., Mirante, V.G., Marchi, S., Savarino, V. and Savarino, E. (2017) 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. *Neurogastroenterology & Motility*, **29**, 1-8. <https://doi.org/10.1111/nmo.12947>
- [7] Xu, H.R., et al. (2020) Factors of Reflux Episodes with Post-Reflux Swallow-Induced Peristaltic Wave in Gastroesophageal Reflux Disease. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, **26**, 378-383. <https://doi.org/10.5056/jnm19115>
- [8] Ribolsi, M., Frazzoni, M., De Bortoli, N., Tolone, S., Arsiè, E., Mariani, L., De Carlo, G., Maniero, D., Penagini, R., Cicala, M. and Savarino, E. (2021) Reflux Characteristics Triggering Post-Reflux Swallow-Induced Peristaltic Wave (PSPW) in Patients with GERD Symptoms. *Neurogastroenterology & Motility*, **34**, e14183. <https://doi.org/10.1111/nmo.14183>
- [9] Shafik, A., El-Sibai, O., Shafik, A.A. and Mostafa, R. (2005) Effect of Topical Esophageal Acidification on Salivary Secretion: Identification of the Mechanism of Action. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **20**, 1935-1939. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2005.04005.x>
- [10] Frazzoni, M., Savarino, E., de Bortoli, N., Martinucci, I., Furnari, M., Frazzoni, L., Mirante, V.G., Bertani, H., Marchi, S., Conigliaro, R. and Savarino, V. (2016) 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. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **14**, 40-46. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.06.026>
- [11] Ribolsi, M., Guarino, M.P.L., Tullio, A. and Cicala, M. (2020) Post-Reflux Swallow-Induced Peristaltic Wave Index and Mean Nocturnal Baseline Impedance Predict PPI Response in GERD Patients with Extra Esophageal Symptoms. *Digestive and Liver Disease*, **52**, 173-177. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.09.011>

-
- [12] Tenca, A., de Bortoli, N., Mauro, A., Frazzoni, M., Savarino, E., Massironi, S., Russo, S., Bertani, L., Marchi, S. and Penagini, R. (2017) Esophageal Chemical Clearance and Baseline Impedance Values in Patients with Chronic Autoimmune Atrophic Gastritis and Gastro-Esophageal Reflux Disease. *Digestive and Liver Disease*, **49**, 978-983. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.04.005>
- [13] Frazzoni, M., Manta, R., Mirante, V.G., Conigliaro, R., Frazzoni, L. and Melotti, G. (2013) Esophageal Chemical Clearance Is Impaired in Gastro-Esophageal Reflux Disease—A 24-h Impedance-pH Monitoring Assessment. *Neurogastroenterology & Motility*, **25**, 399-406, e295. <https://doi.org/10.1111/nmo.12080>
- [14] Frazzoni, M., Frazzoni, L., Tolone, S., De Bortoli, N., Savarino, V. and Savarino, E. (2018) Lack of Improvement of Impaired Chemical Clearance Characterizes PPI-Refractory Reflux-Related Heartburn. *American Journal of Gastroenterology*, **113**, 670-676. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0044-5>
- [15] Sun, Y.M., Gao, Y. and Gao, F. (2019) Role of Esophageal Mean Nocturnal Baseline Impedance and Post-Reflux Swallow-Induced Peristaltic Wave Index in Discriminating Chinese Patients with Heartburn. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, **25**, 515-520. <https://doi.org/10.5056/jnm19056>
- [16] 李德华, 王洪涛, 李怡. 食管近端、远端平均夜间基线阻抗值及反流后吞咽诱发的蠕动波指数对胃灼热的鉴别诊断价值[J]. 河南医学研究, 2020, 29(29): 5395-5398.
- [17] Frazzoni, M., de Bortoli, N., Frazzoni, L., Furnari, M., Martinucci, I., Tolone, S., Farioli, A., Marchi, S., Fuccio, L., Savarino, V. and Savarino, E. (2016) Impairment of Chemical Clearance and Mucosal Integrity Distinguishes Hypersensitive Esophagus from Functional Heartburn. *Journal of Gastroenterology*, **52**, 444-451. <https://doi.org/10.1007/s00535-016-1226-9>
- [18] Frazzoni, L., Frazzoni, M., de Bortoli, N., Tolone, S., Furnari, M., Martinucci, I., Bertani, H., Marchi, S., Conigliaro, R., Fuccio, L., Savarino, V. and Savarino, E. (2017) Postreflux Swallow-Induced Peristaltic Wave Index and Nocturnal Baseline Impedance Can Link PPI-Responsive Heartburn to Reflux Better than Acid Exposure Time. *Neurogastroenterology & Motility*, **29**, e13116. <https://doi.org/10.1111/nmo.13116>