

· 临床研究 ·

胆汁和胃泌素在小儿胃食管反流病中的作用

魏菊荣¹, 金润铭², 周少明¹, 罗宏英¹, 王莉¹, 白大明¹, 李成荣¹

(1. 深圳市儿童医院, 广东 深圳 518026; 2. 华中科技大学同济医学院附属协和医院, 湖北 武汉 430022)

[摘要] **目的** 探讨酸和胆汁反流在小儿胃食管反流病(GERD)中的发生情况以及胆汁和胃泌素在小儿GERD中的作用。**方法** 根据内镜检查结果将GERD分为反流性食管炎(RE)组和非糜烂性反流病(NERD)组,共检测42例。同时应用便携式食管pH监测仪及胆汁监测仪对其进行24 h pH监测及胆汁联合监测,对相应病例采用放射免疫测定法进行空腹血清胃泌素(GS)测定,同期检测13例无胃食管反流症状并排除了消化道及严重全身器质性疾病的儿童作为对照。**结果** 42例患儿中24例为RE(内镜检查存在食管下段黏膜充血等病损),18例为NERD(内镜检查黏膜正常)。GERD患儿pH<4及胆红素吸收值 ≥ 0.14 的总时间百分比、酸及胆汁反流的总次数和反流>5 min的次数均明显高于正常对照组($P<0.05$),RE组的食管酸暴露时间(pH<4)及胆红素吸收值 ≥ 0.14 的时间百分比比较NERD组明显增高($P<0.05$)。NERD组6例(33.3%)、RE组16例(66.7%)出现酸和胆汁混合反流($P<0.01$)。RE组和NERD组血清GS浓度均明显高于正常对照组($P<0.01$, $P<0.05$),且RE组的血清GS浓度明显高于NERD组($P<0.05$)。**结论** 小儿GERD中以混合反流为主,胆汁反流在小儿GERD的发病中起一定作用,GS的分泌异常可能参与了小儿GERD的发病过程。在小儿GERD的发展过程中,GS和胆汁反流可能起正性协同作用。

[中国当代儿科杂志, 2006, 8(4): 287-290]

[关键词] 胃食管反流病;胆汁反流;胃泌素;小儿

[中图分类号] R57 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2006)04-0287-04

Roles of bile and gastrin in the pathogenesis of childhood gastroesophageal reflux disease

WEI Ju-Rong, JIN Run-Ming, ZHOU Shao-Ming, LUO Hong-Ying, WANG Li, BAI Da-Ming, LI Cheng-Rong. Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518026, China (Email: weijurong65@163.com)

Abstract: Objective To explore the incidence of acid and bile reflux in children with gastroesophageal reflux disease (GERD) and to study the roles of bile and gastrin in the pathogenesis of childhood GERD. **Methods** Forty-two cases of GERD were divided into two groups according to endoscopic findings: reflux esophagitis (RE) and non-erosive reflux disease (NERD). The patients underwent 24-hr ambulatory esophageal pH and bilirubin monitoring. The serum concentration of gastrin was detected by radioimmunoassay. Thirteen children without gastroesophageal reflux symptoms, digestive tract disease and severe systemic organic disease served as the Control group. **Results** Of the 42 cases of GERD, 24 cases were confirmed with RE, with esophageal mucosal lesions, and 18 were NERD without esophageal mucosal lesions by endoscopy. Both acid and bile reflux parameters, including the percentage of total time with pH<4 and bilirubin absorbance ≥ 0.14 , the total number of reflux episodes and the number of bile reflux episodes lasting longer than 5 minutes, were significantly higher in the GERD patients than those in the Control group ($P<0.05$). The time of esophageal acid exposure (pH<4) and the percentage of total time with bilirubin absorbance ≥ 0.14 increased significantly in the RE group compared with in the NERD group ($P<0.05$). Sixteen RE patients had a mixed reflux of bile and acid (66.7%) but only 6 NERD patients (33.3%) had ($P<0.01$). The serum concentration of gastrin in the RE group (125.12 ± 45.06 pg/mL) and the NERD group (98.22 ± 27.92 pg/mL) was significantly higher than that of the Control group (74.22 ± 20.34 pg/mL) ($P<0.01$, $P<0.05$ respectively). A significant difference was noted in the serum concentration of gastrin between the RE and the NERD groups ($P<0.05$). **Conclusions** Mixed reflux of bile and acid are common in children with GERD. Bile reflux may play a role in the development of GERD. Gastrin parasecretion may participate in the development of GERD. Gastrin and bile reflux may have synergistic effects on the development of childhood GERD.

[Chin J Contemp Pediatr, 2006, 8(4): 287-290]

Key words: Gastroesophageal reflux disease; Bile reflux; Gastrin; Child

[收稿日期] 2005-12-30 [修回日期] 2006-03-14

[基金项目] 深圳市科技计划项目(200104114)

[作者简介] 魏菊荣,女,大学,副主任医师。主攻方向:小儿消化系统疾病。现为华中科技大学同济医学院在职研究生。

小儿胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)的发病机制非常复杂,主要由多种因素导致胃内容物(包括十二指肠内容物)反流入食管引起的一种临床症候群。近年来观察显示,许多有明显反流症状者,内镜检查并无食管黏膜损伤,故建议把GERD分为内镜检测存在食管黏膜损伤的反流性食管炎(RE)及无食管黏膜损伤的非糜烂性反流病(NERD)两大类。国内对小儿GERD的研究才刚刚起步,有关十二指肠胃食管反流及胃肠激素在小儿GERD中的作用研究甚少。为明确小儿GERD与酸、胆汁反流的关系及胆汁、胃泌素在小儿GERD中所起的作用,我们对2003年1月至2005年8月来深圳市儿童医院门诊就诊有GERD症状的患儿进行电子胃镜检查并同步进行食管24 h pH监测和胆汁监测,同时空腹抽血行血清胃泌素检查。

1 对象和方法

1.1 对象

2003年1月至2005年8月来深圳市儿童医院门诊及住院诊治的患儿,共42例,其中男23例,女19例,年龄2~14岁。2~6岁患儿27例,有明显恶心、呕吐及腹痛症状;7~14岁患儿15例,有反酸、烧心等症状,所有患儿就诊时症状出现时间均在3个月以上。根据电子胃镜检查结果将患儿分为两组:RE组和NERD组。RE组共24例,其中男13例,女11例,年龄2~13岁,平均年龄 5.6 ± 3.1 岁;NERD组共18例,其中男10例,女8例,年龄2~14岁,平均年龄 5.7 ± 3.4 岁;正常对照组13例,其中男8例,女5例,年龄3~14岁,平均年龄 7.4 ± 3.3 岁。均无胃食管反流症状并排除了消化道及严重全身器质性疾病。

1.2 方法

1.2.1 胃镜检查 采用Olympus GIF-XQ240电子胃镜进行检查。

1.2.2 24 h pH及胆汁监测 应用瑞典Medtronic Syntectics公司生产的Digitrapper MK III型便携式24 h pH监测仪及Bilitec 2000型便携式24 h胆红素监测仪,对食管内pH及胆红素行24 h双监测检查。受试者在检查前1周停用所有胃肠动力药和抑酸药,禁食6 h后插管。检查前将pH电极在pH=1及pH=7的标准缓冲液中校准,并在不透光瓶装的清水中校正胆红素监测探头。然后将pH电极自鼻腔缓慢插入,以pH梯度法或透视法定位于下食管括约肌(lower esophageal sphincter, LES)以上3~

5 cm处,导管固定于鼻侧,连接pH记录仪监测24 h。再将胆红素监测探头由置pH监测导管的另一侧鼻腔插入,至与pH探头相同深度后固定,监测24 h。详细记录平卧、直立、进餐及症状发生的时间。测得的数据以专用软件处理,24 h pH监测结果根据pH<4总时间百分比、立位时间百分比、卧位时间百分比及24 h酸反流的最长时间、反流总次数、 ≥ 5 min次数进行评分,总评分>14.72提示有酸反流异常,24 h胆汁反流监测以胆红素 ≥ 0.14 为异常指标^[1]。检查期间给予规定饮食,可自由活动及睡眠,但避免剧烈运动。

1.2.3 血清胃泌素测定 空腹12 h后,于次日清晨抽静脉血2 mL离心15 min,取血清-20℃保存待测。血液标本抽取时间均在行胃镜检查及24 h食管pH和胆汁监测之前。采用上海原子核研究所日环仪器一厂生产的SN-695B型智能放免 γ 测量仪进行放免法测定。试剂购自北京北方生物技术研究所以。

1.3 统计学方法

应用SPSS统计软件计算各项观察指标的均数和标准差,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 内镜检查

42例患儿中内镜下有食管黏膜病损者24例,阴性者18例。食管黏膜有病损者均在食管下段,表现为黏膜充血等I级食管损伤^[2]。

2.2 RE,NERD及正常组24 h食管pH及胆汁监测结果

与正常对照组相比,RE,NERD患儿酸反流及胆汁反流各指标均明显增高,且RE组酸反流和胆汁反流各指标明显高于NERD组(见表1,2)。

2.3 RE,NERD组24 h食管PH和胆汁联合监测结果分析

24例RE组患儿均有酸和/或胆汁病理性反流,其中混合反流16例(66.7%),单纯酸反流4例(16.7%),单纯胆汁反流4例(16.7%),酸反流20例(83.3%),胆汁反流20例(83.3%)。18例NERD组患儿8例反流在生理范围内,10例有酸和/或胆汁病理性反流,其中混合反流6例(33.3%),单纯酸反流2例(11.1%),单纯胆汁反流2例(11.1%),酸反流8例(44.4%),胆汁反流8例(44.4%)。42例患儿中混合反流的比例显著大于

表1 各组酸反流监测结果

($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	pH < 4			酸反流		
		总时间%	立位时间%	卧位时间%	最长时问(min)	次数	≥5 min 次数
正常组	13	0.95 ± 0.99	1.65 ± 1.85	0.48 ± 0.83	4.62 ± 3.91	24.23 ± 30.54	0.54 ± 0.52
NERD组	18	3.50 ± 2.60 ^b	5.3 ± 4.68 ^b	2.27 ± 3.41 ^a	9.0 ± 9.34	79.94 ± 61.91 ^b	1.28 ± 1.27 ^a
RE组	24	11.28 ± 14.66 ^{b,c}	13.12 ± 16.53 ^{b,c}	6.86 ± 9.26 ^{b,c}	33.54 ± 92.16	157.29 ± 142.43 ^{b,c}	5.13 ± 7.34 ^{b,c}

与正常对照组比较, a $P < 0.05$; b $P < 0.01$; c 与 NERD 组比较, $P < 0.05$

表2 各组胆汁反流监测结果

组别	例数	胆红素吸收值 ≥ 0.14			胆汁反流		
		总时间%	立位时间%	卧位时间%	最长时问(min)	次数	≥5 min 次数
正常组	13	0.1 ± 0.15	0.15 ± 0.22	0.09 ± 0.18	0.92 ± 1.75	0.92 ± 1.26	0.15 ± 0.55
NERD组	18	4.59 ± 8.69 ^a	4.07 ± 6.83 ^a	1.84 ± 4.69	7.8 ± 11.23 ^a	6.06 ± 9.64 ^a	0.89 ± 1.23 ^a
RE组	24	12.73 ± 16.35 ^{b,c}	10.48 ± 12.41 ^{b,c}	11.52 ± 22.68 ^a	36.04 ± 67.89 ^a	17.25 ± 17.73 ^{b,c}	2.54 ± 3.31 ^{b,c}

与正常对照组比较, a $P < 0.05$; b $P < 0.01$; c 与 NERD 组比较, $P < 0.05$

单纯酸反流或胆汁反流($P < 0.01$),且 RE 组混合反流、酸反流、胆汁反流的比例均大于 NERD 组($P < 0.01$)。

2.4 血清胃泌素浓度比较

RE 组血清胃泌素浓度明显高于 NERD 组和正常对照组(依次为 125.12 ± 45.06 pg/mL, 98.22 ± 27.92 pg/mL, 74.22 ± 20.34 pg/mL, $t = 2.257$, $P < 0.05$ 和 $t = 5.179$, $P < 0.01$),差异有显著性,NERD 组胃泌素浓度与正常对照组比较差异亦有显著性($t = 3.161$, $P < 0.05$)。

3 讨论

小儿 GERD 是一种常见的消化道动力障碍性疾病,是多种因素综合作用的结果。众多研究已表明^[3],胃液(主要为胃酸和胃蛋白酶)反流在 GERD 发病中起重要作用,已成为治疗该病的依据。我们的研究显示 GERD 患儿食管 pH < 4 的总时间百分比及其他参数较正常对照组明显增大,且 RE 患儿酸反流的各项指标均明显高于 NERD 患儿,说明酸反流在小儿 GERD 中的作用不容忽视。虽然有大量事实证明酸反流在食管黏膜损伤中的作用,但胃酸反流并不能解释所有的 GERD。许多研究^[4,5]发现除了胃酸,还有其他反流物可参与 GERD 的发病,十二指肠内容物反流就是其中最重要的一个方面。胆汁是十二指肠内容物的主要成分,因而食管胆汁反流可作为十二指肠胃食管反流的标志。自 Bilitec2000 问世以来,许多学者对 GERD 同时进行酸及胆汁反流同步检测,均发现以酸及胆汁反流为主^[6],与本研究结果相同。我们的研究结果还发

现,GERD 患儿混合反流的发生率高于单纯酸反流,且 RE 患儿混合反流的比例明显高于 NERD 患儿,提示混合反流更易引起食管黏膜的损伤。Vaezi 等^[7]研究发现,混合反流可导致较单纯反流更为严重的黏膜损伤。有混合反流的情况下,酸反流和胆汁反流可能存在正性协同作用。

本研究中对比 RE,NERD 两组患儿中胆汁反流各项指标显示,RE 患儿存在胆汁反流的比例明显高于 NERD 患儿,且 RE 患儿食管内胆红素 ≥ 0.14 的时间百分比及胆汁反流的次数和最长时问均大于 NERD 组,说明胆汁反流对食管炎的发生有重要作用。动物实验显示^[7]胆汁反流能破坏细胞膜,引起食管黏膜电位差及氢离子通透性的变化,造成食管黏膜损伤。近几年来有较多文献报道^[8,9]食管黏膜的损伤与胆汁密切相关。我们的研究显示 16.7% 的 RE 患儿并无酸反流,仅有胆汁反流,且胆汁反流在 RE 患儿中的发生率为 83.3%,说明胆汁反流在小儿 GERD 的发病中起一定作用。胆汁中主要为结合胆酸、未结合胆酸和磷脂,其作用强弱与局部 pH 有关^[10],在酸性环境中仅结合胆酸可损伤食管黏膜,并可能与胃液起协同作用,而未结合胆酸易被酸灭活;在中性或碱性环境中,胰酶和未结合胆酸是主要毒性物质;但反流物中各成分间的相互作用及其致反流的确切机制尚不十分清楚。

胃泌素是由胃窦及十二指肠开放型 G 细胞分泌的与人类胃肠功能关系密切的胃肠激素。其分子结构形式多种。胃泌素的主要生理作用是刺激胃酸分泌,对胃肠黏膜起营养作用,其在胃食管反流病中的作用存在较多争议。有较多的研究证实外源性胃泌素能增加食管下段括约肌压力而起到抗反流的作用。

用,但与剂量大小有关^[11,12]。国内有学者研究表明血清胃泌素水平与下食管括约肌压力无相关性^[13]。Straathof 等^[14]报道在人类 17 肽胃泌素能降低食管下段括约肌的压力而导致胃食管反流的发生。我们的研究显示 GERD 患儿胃泌素浓度明显高于对照组,且 RE 组与 NERD 组比较胃泌素浓度有显著增高,提示胃泌素浓度增高能促进胃食管反流的发生。其机制可能是随着胃泌素浓度的增加,胃酸分泌增加,从而促使胃窦的酸化,而胃窦酸化可降低食管下段括约肌的压力,胃窦酸化越严重其降低食管下段括约肌压力越明显,则胃食管反流的发生越频繁^[12]。

在我们的研究中,胃食管反流病中以混合反流为主,胆汁反流占多数。反流的胆汁可刺激胃窦 G 细胞分泌胃泌素,使幽门括约肌松弛,进而促进胆汁反流,并加强乙酰胆碱在胃泌素释放过程中的作用,刺激壁细胞,增加胃酸分泌功能^[15],进一步促进胃食管反流病的发生。由此可以推测胆汁和胃泌素可能在小儿 GERD 的发病中起协同作用,此为临床治疗小儿胃食管反流病提供了理论依据。

[参 考 文 献]

- [1] 姜佳丽,王虹,王敏丽,王天佑,毕春山,刘宾. 反流性食管炎的临床研究[J]. 中华内科杂志,2002,41(12):822-824.
- [2] 王继山,陈俭红. 实用小儿胃肠病学[M]. 北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社,1997,242-251.
- [3] 王茂贵. 小儿胃肠动力病的基础与临床研究[J]. 实用儿科临床杂志,2001,16(4):232-234.
- [4] Koek GH, Tack J, Sifrim D, Lerut T, Janssens J. The role of acid and duodenal gastroesophageal reflux in symptomatic GERD[J].

- Am J Gastroenterol, 2001, 96(7): 2033-2040.
- [5] Kahrilas PJ. Diagnosis of symptomatic gastroesophageal reflux disease[J]. Am J Gastroenterol, 2003, 98(3 Suppl): S15-23.
- [6] 徐晓蓉,李兆申,许国铭,邹多武,尹宁,叶萍. 十二指肠胃内容物反流在胃食管反流病中的作用[J]. 中华内科杂志,2004,43(4):269-271.
- [7] Vaezi MF, Richter JE. Duodenogastroesophageal reflux and methods to monitor nonacidic reflux[J]. Am J Med, 2001,111 (Suppl 8A):160s-168s.
- [8] Dresner SM, Griffin SM, Wayman J, Bennett MK, Hayes N, Raimes SA. Human model of duodenogastro-oesophageal reflux in the development of Barrett's metaplasia[J]. Br J Surg, 2003, 90(9): 1120-1128.
- [9] Byrnes CK, Bahadursingh A, Akhter N, Parinandi NL, Natarajan V, Montgomery E, Tihan T, et al. Duodenal reflux produces hyperproliferative epithelial esophagitis—a possible precursor to esophageal adenocarcinoma in the rat [J]. J Gastrointest Surg, 2003, 7(2): 172-180.
- [10] Nehra D, Howell P, Williams CP, Pye JK, Beynon J. Toxic bile acids in gastro-esophageal reflux disease: influence of gastric acidity[J]. Gut, 1999, 44(5): 598-602.
- [11] Allescher HD, Stoschus B, Wunsch E, Schusdziaarra V, Classen M. Effect of human gastrin-17 with and without acid suppression on human esophageal motility [J]. Z Gastroenterol, 1995, 33(7): 385-391.
- [12] 刘玉成,张正,杨丽,李玉. 五肽胃泌素对胃食管反流者食管运动的影响[J]. 四川大学学报(医学版), 2003,34(3):586-587.
- [13] 李甫棒,赵泓,周雪莲,郑季彦,黄晓磊,欧弼悠,等. 小儿胃食管反流病与食管功能及胃肠激素的关系[J]. 浙江预防医学, 2005,17(8):11-13.
- [14] Straathof JW, Lamers CB, Masclee AA. Effect of gastrin-17 on lower esophageal sphincter characteristics in man [J]. Dig Dis Sci, 1997, 42(12): 2547-2551.
- [15] Ortiz P, Santibanez G, Briones E. Duodenogastric reflux: validation study of its endoscopic visualization [J]. Rev Med Chil, 1998, 126(3): 279-283.

(本文编辑:吉耕中)

· 消息 ·

书 讯

由上海交通大学医学院附属新华医院、上海市儿科医学研究所陈惠金教授撰著的《新生儿颅内病变的 B 超、CT、MRI 影像诊断和防治》一书,已于 2006 年 6 月由上海科教出版社出版。该书主要介绍新生儿常见颅内病变,包括先天性颅脑畸形、新生儿颅内出血和新生儿缺氧缺血性脑病的发病机理、影像诊断和防治,并附有大量比较齐全的新生儿常见颅内病变的 B 超、CT 和 MRI 影像诊断图谱。该书是作者二十余年来对新生儿颅内病变系列研究的工作和成果汇总,是 1995 年出版的《新生儿常见颅内病变的影像诊断和防治》的延续,其中大部分属国内开创性工作,也涉及新生儿颅内病变国内外研究的发展进程。全书约 20 万字,490 余帧影像诊断图谱和 60 余幅线条图。定价 150 元。各地新华书店有售,也可邮购,将书款 150 元和邮资费 20 元邮汇至:上海市控江路 1665 号上海市儿科医学研究所陈冠仪收,邮编 200092。