

新生儿食管高分辨测压的临床应用

李正红¹ 王丹华¹ 董梅¹ 柯美云² 王智凤²

(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院 1. 儿科; 2. 消化内科, 北京 100730)

[摘要] **目的** 应用食管高分辨测压(HRM)对新生儿食管功能进行检测,为研究新生儿食管功能提供初步依据。**方法** 应用具有间隔 0.75 cm 的 36 个圆周传感器的固态压力测量系统进行新生儿食管 HRM,应用 ManoView 软件对食管蠕动形式进行分析。**结果** 为 11 例新生儿成功测压,共记录完整食管蠕动 126 次。部分受试者可记录到较完全的食管蠕动增压过程,但多数新生儿食管运动模式有别于成人、有其自身的特点。其中可见到吞咽过程中咽部肌肉收缩同时无上食管括约肌(UES)的相应松弛;有多次无效吞咽不伴有食管的蠕动;食管蠕动压力较低;有的足月儿 UES 及下食管括约肌(LES)压力较低,但有的早产儿 UES 及 LES 压力却较高;甚至有的受试者可记录到吞咽后食管全段纵向收缩、LES 上移。**结论** 新生儿可以安全地进行食管 HRM,且耐受性良好。HRM 显示新生儿吞咽后可能并不引起食管蠕动,或引起食管的不完全蠕动。新生儿食管功能发育不成熟,个体差异很大,还需大样本的临床数据进一步分析和研究其食管功能的正常及异常情况。

[中国当代儿科杂志,2012,14(8):607-611]

[关键词] 高分辨测压;食管;新生儿
[中图分类号] R722.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2012)08-0607-05

Clinical application of high resolution manometry for examining esophageal function in neonates

LI Zheng-Hong, WANG Dan-Hua, DONG Mei, KE Mei-Yun, WANG Zhi-Feng. Department of Pediatrics, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China (Dong M, Email: jimhanswang@sina.com)

Abstract: Objective To examine the esophageal function of neonates by high resolution manometry (HRM), and to provide preliminary data for research on the esophageal function of neonates. **Methods** Esophageal HRM was performed on neonates using a solid-state pressure measurement system with 36 circumference sensors arranged at intervals of 0.75 cm, and ManoView software was used to analyze esophageal peristalsis pattern. **Results** Esophageal HRM was performed successfully in 11 neonates, and 126 occurrences of complete esophageal peristalsis were recorded. Complete esophageal peristalsis with pressure increase was recorded in some neonates but most neonates showed a different esophageal peristalsis pattern compared with adults. Some neonates had no relaxation of the upper esophageal sphincter (UES) when pharyngeal muscles contracted in swallowing, some neonates had multiple swallowing without esophageal peristalsis and some neonates had relatively low pressure of esophageal peristalsis. Full-term infants could have relatively low UES pressure and esophageal sphincter (LES) pressure but some preterm infants showed relatively high UES pressure and LES pressure. Longitudinal contraction of the whole esophagus and elevation of LES after swallowing were recorded in some neonates. **Conclusions** Esophageal HRM is safe and tolerable for neonates. HRM shows that esophageal peristalsis after swallowing may not occur or may be incomplete in neonates. The esophageal function of neonates has not yet been developed completely, with large individual differences in esophageal peristalsis. Large sample data are needed for further analysis and research on the esophageal function of neonates. [Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(8):607-611]

Key words: High resolution manometry; Esophagus; Neonate

新生儿尤其是早产儿的食管功能不成熟,常出现溢奶、呕吐等临床表现,其发生原因多与新生儿的上食管括约肌(upper esophageal sphincter, UES)、下食管括约肌(low esophageal sphincter, LES)压力较低、食管蠕动功能发育不成熟等有关,但因新生儿食管动力功能检测方法有限,如影像学检测、食管 pH

[收稿日期]2012-02-06;[修回日期]2012-04-16
[作者简介]李正红,女,博士,副主任医师。
[通信作者]董梅,教授。

值监测等均不能全面揭示以上临床表现的发生机制。传统的水灌注食管测压由于受到相邻测压点之间的间距大、有压力测量盲区、可能增加受试新生儿的水负荷、测压通道易于移位等原因而不能确切地、全面地反映新生儿的食管功能。近年来食管功能压力测量技术已经从4~8个通道压力测量发展到包含36个通道压力传感器的高分辨率压力测量系统(high resolution manometry, HRM),可揭示食管和食管括约肌复杂的功能解剖学结构,并已经由科研阶段进入临床应用^[1-2]。但迄今国内外尚无新生儿食管HRM的报道。本研究在国内首次应用食管HRM对新生儿的食管功能进行检测,分析了诱导新生儿干咽后所产生的各种吞咽及食管蠕动形式,为研究新生儿食管复杂功能做初步探索。

1 资料与方法

1.1 研究对象

我院2010年9月至2011年3月间进行食管HRM的11例新生儿,其中男3例,女8例;足月儿5例,胎龄 $38^{+3} \sim 40^{+1}$ 周,出生体重3170~3800 g;早产儿6例,胎龄 $32^{+3} \sim 36^{+1}$ 周,出生体重1285~2520 g。检测时日龄3~10 d。

所有受试者在生后10 d内需达到呼吸、循环、代谢功能稳定,并排除有鼻腔、口腔及消化道畸形及患有传染性疾病者。本研究获得北京协和医院伦理委员会批准及家长书面知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 研究设备 应用具有间隔0.75 cm的36个圆周传感器的固态压力测量系统(Given imaging/Sierra Scientific Instruments),测压导管的外径为2.7 mm,长31 cm。本装置的36个传感器具有固态压

力测量系统宽频响应特性的圆周压力探测器。每个环绕传感器非常敏感,能够记录超过6000 mm Hg/s的瞬态压力,在热校准修正后,可以精确记录1 mm Hg内的大气压力。

1.2.2 测压方法 将测压导管用酒精消毒后套上一次性套膜,在记录数据前,使用外加的0和100 mm Hg压力来校准传感器。受试者禁食3 h后进行食管测压。将测压导管经由鼻腔缓慢插入食管,导管前端进入胃内,在导管插入时通过实时的压力成像保证导管精确放置,用胶条将测压导管固定于鼻部。安慰受试者使其逐渐平静,在安静状态下,取仰卧位,头偏向左侧,纪录静息压力15~30 s。应用奶嘴诱发受试者吸吮、吞咽,记录至少10次完整的吞咽过程。

1.3 统计学分析

用ManoView分析软件(Sierra科学仪器公司)对压力测量数据进行分析,取得HRM测压图,对每个受试者的UES、LES的压力变化情况及食管运动模式进行描述性分析。

2 结果

2.1 HRM结果

共记录完整食管蠕动126次,对所有食管蠕动过程进行分析。发现新生儿的食管运动有以下特点。

2.1.1 吞咽时可无UES的相应松弛 正常的吞咽过程应随着咽部肌肉的收缩同时出现UES的松弛,使食团进入食管。部分新生儿的吞咽过程中可见到UES无相应的松弛现象。图1为同一受试新生儿(胎龄 39^{+6} 周,出生体重3470 g)的HRM,图1A中可见吞咽时UES相应的松弛,而图1B记录到吞咽过程中咽部肌肉收缩同时无UES的相应松弛。

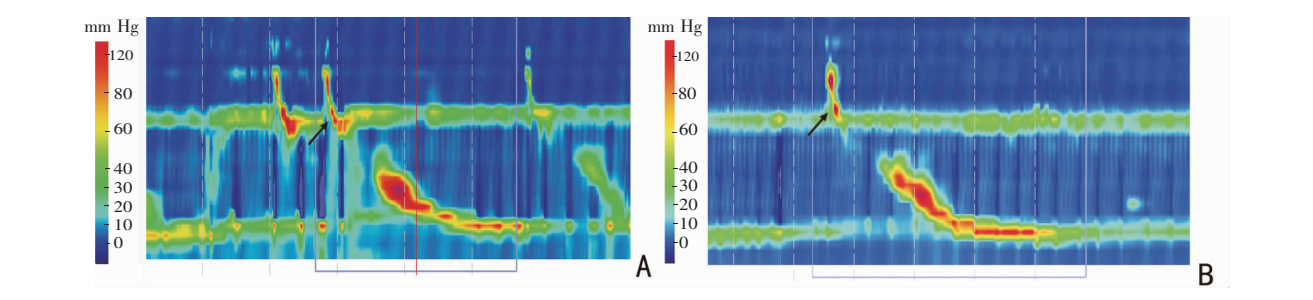


图1 吞咽时上食管括约肌(UES)松弛情况 A:吞咽时同步UES松弛,图中颜色代表压力,红色代表压力高,蓝色代表压力低,具体颜色与压力的对应情况见图左侧的对应图。UES为图中上部位的黄绿条带,在静息时为黄色或绿色,在压力升高时呈红色,在松弛时压力降低呈蓝色。箭头所指处可见咽部肌肉收缩同时出现UES松弛。B:吞咽时无UES同步松弛,箭头所指处未见UES松弛。

2.2.2 可出现多次无效吞咽 新生儿可有多次无效吞咽,即吞咽并不引起相应的食管蠕动(图2)。

2.2.3 可表现为低压食管蠕动或高压食管蠕动 新生儿的食管蠕动压力与成人相比可以很低

(图3),也可表现为高压的食管蠕动(图4)。

2.2.4 LES 功能不成熟 新生儿 LES 功能不成熟,可出现 LES 异常松弛,见图5。

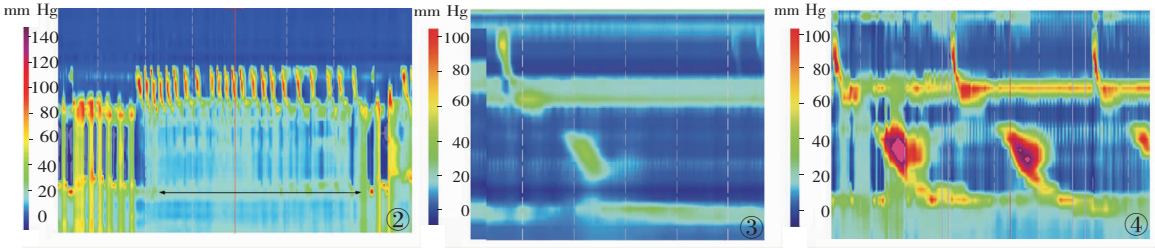


图2 多次无效吞咽的 HRM 图 箭头所指处可见多次无效吞咽,无相应的食管蠕动,伴有食管全段压力增高,箭头所标出范围内显示下食管括约肌(LES)持续松弛(受试者胎龄 39⁺⁶周,出生体重 3530 g)。

图3 低压食管蠕动 HRM 图 蠕动过程中均呈绿色或蓝绿色,即食管蠕动压力很低(受试者胎龄 36⁺¹周,出生体重 2520 g)。

图4 高压食管蠕动 HRM 图 受试者 34⁺¹周,出生体重 2390 g,上、下食管括约肌压力均较高,且食管体部收缩压较高(呈黄色甚至红色)。

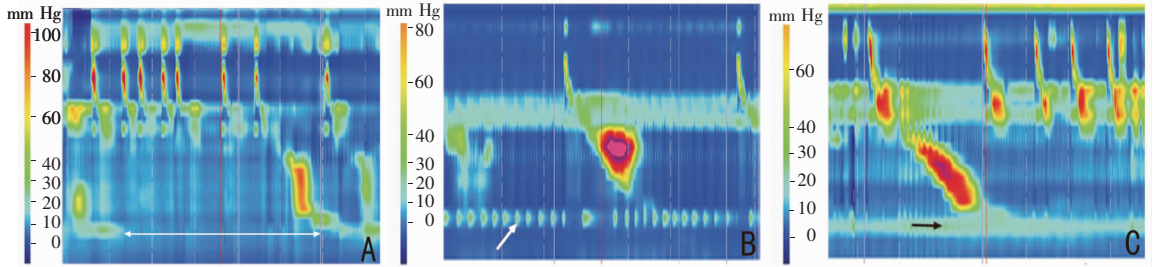


图5 下食管括约肌(LES)松弛的 HRM 图 A:受试者(胎龄 36⁺¹周,出生体重 2520 g)多次吞咽并未引起食管的蠕动,但在箭头所示范围内显示 LES 在多次吞咽过程中出现持续长于 20 s 的松弛;B:LES 间断性松弛受试者(胎龄 32⁺³周,出生体重 1285 g)上食管括约肌及 LES 静息压力均较低,且 LES 随呼吸有异常松弛(箭头所指处由黄绿色变为蓝色);C:无 LES 松弛的受试者(胎龄 33⁺⁴周,出生体重 1660 g)为早产儿,但食管功能发育较好,可见到较完全的食管蠕动增压过程,但未见明显 LES 松弛(箭头所指处持续呈蓝绿色,示无压力减低)。

2.2.5 可出现纵向收缩 部分新生儿在吞咽过程中可见 LES 上移,即存在吞咽时食管的纵向收缩。见图6。

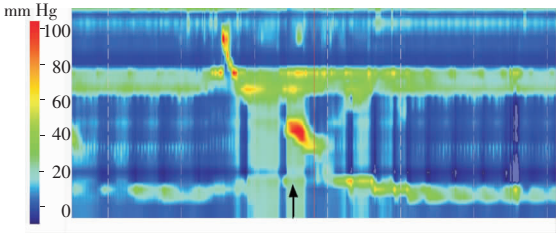


图6 下食管括约肌(LES)上移的 HRM 图 可见受试者(胎龄为 38⁺³周,出生体重 3790 g)吞咽时食管全段缩短,箭头所指处可见 LES 上移。

所得的数据正在逐步接近真实的生理和病理状态。随着最近能够在导管上配备高达 36 个压力传感器的新颖的固态技术^[3-4]的发展,使得 HRM 成为现实,并已经应用于临床^[5-7]。在 HRM 图像中颜色即代表压力,颜色越深压力越高,可以清楚显示 UES、LES 及食管体部的蠕动压力(图7)。

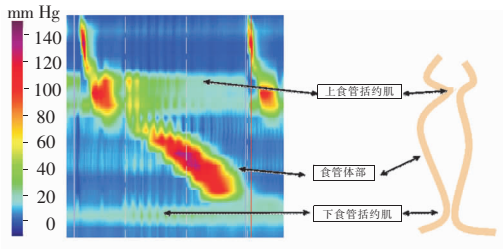


图7 HRM 测压图像与食管解剖示意图的对应关系

3 讨论

自上世纪末期首次提到食管内压力测量方法开始,随着压力测量和图像处理技术的进步,压力测量

荧光透视法、肌电描记法和食管内压力测定法是几种评估吞咽功能的公认方法,但荧光透视法和

肌电描记法由于需要应用造影剂或为有创检测均不能在新生儿中应用^[8-9]。HRM 具有数量众多、分布密集的压力传感器和圆周测量能力,能够较为迅速、准确地测量咽部压力的变化。正常生理情况下,当咽部肌肉收缩的同时,UES 应出现相应的松弛,压力降至最低点。新生儿特别是早产儿由于吞咽功能发育不成熟,可能出现咽部收缩与 UES 松弛协调性不佳。本研究对新生儿的吞咽功能做了初步研究,测压结果显示有的新生儿虽然是足月儿却存在咽部收缩与 UES 松弛不协调,即咽部肌肉收缩同时 UES 并未同步松弛,而早产儿并未发现相同现象。提示新生儿的吞咽功能发育差别可能很大,足月儿在吞咽时也可能出现 UES 松弛不同步的现象,而早产儿也可能已经具备了完善的吞咽功能。但本研究是应用奶嘴诱发受试者吞咽,为了检测的安全性并没有应用液体诱发吞咽,因此在吸吮奶嘴时可能伴有吞咽唾液,或者吞咽空气,但也可能没有吞咽物,因此不能记录到相应的 LES 松弛现象,还应进行较大样本的 HRM 测压,才能更加明确地揭示新生儿吞咽功能的发育成熟情况。

UES 在防止食管内容物反流至口腔和喉部起非常重要的作用。Jadcherla 等^[10]应用带有袖套感应器的4通道水灌注导管对早产儿、足月儿和成人进行了食管测压,结果显示新生儿 UES 静息压力显著低于成人,但新生儿 UES 残余压力较成人高。本研究中 UES 的压力差别很大,一例为 36⁺周早产儿,其 UES 静息压力及残余压力均极低,而另一例受试者为胎龄 34⁺周早产儿,UES 静息压力及残余压力却较高(图4)。新生儿食管 HRM 可以较为准确地测定 UES 静息压力及残余压力、以及压力变化的时间,为研究新生儿 UES 功能提供了较好的手段。本研究样本量较小,且新生儿的个体差异较大,应进行较大样本的研究来分析不同胎龄新生儿 UES 的不同功能状态。

咽部出现吞咽动作后食管发生原发性蠕动,是食管的主要运动方式,可清除食管内的反流物。在白天正常人大约每小时吞咽 60 次,每次吞咽均引发原发性蠕动。成人可以根据吞咽引起食管蠕动的比例区别蠕动功能正常或失调,也可以根据蠕动的压力增加情况区别正常蠕动或高压蠕动,还可以根据蠕动的传播速度区别正常蠕动或快速增压蠕动。但食管功能异常的分类和评价指标均是针对成人而言^[11-12],新生儿的食管功能异常尚无明确定义及分类。本研究中见到新生儿有较多的吞咽并未引起食管的蠕动,或引起食管的不完全蠕动。同时还可见

部分新生儿的食管蠕动的压力较低。而有的新生儿食管蠕动较好,压力增加明显,食管体部的最高压力在成人的正常范围内,但相对于新生儿而言,此种蠕动形式是否为正常还需要更大样本量的研究来进一步证实。

LES 在胃和食管之间保持着一个高压区,其最重要的功能在于防止胃内容物的反流。LES 静息压力较低或出现异常松弛常常导致胃食管反流(gastroesophageal reflux, GER),严重的 GER 可导致食管黏膜发生病变而出现相应症状,如反酸、烧心等。成人的研究表明一些 GER 患者其 LES 静息压力正常,但由于出现一过性下食管括约肌松弛(transient low esophageal sphincter relaxation, TLESR)而导致 GER 的发生。TLESR 是指与吞咽过程无关的一过性 LES 松弛(压力降至胃内压水平并持续至少 10 s),已发现在 LES 压力正常的 GER 患者中,TLESR 是发生反流的最重要的机制^[13]。儿童特别是新生儿常常出现功能性 GER,即因为新生儿本身食管 LES 功能不成熟而出现的 GER,常随年龄增长而缓解。应用 HRM 可以较为精确地测定 LES 的长度、压力、松弛时间等^[14],因而对新生儿 GER 有一定的诊断作用。另外,本研究发现部分新生儿 LES 平均静息压力极低,而且随呼吸出现 LES 松弛(图5)。有的虽然为足月儿,但表现出在多次吞咽未引起有效的食管蠕动时伴有 LES 持续松弛(图2),提示新生儿的 LES 功能成熟程度存在着个体差异。新生儿中还可见大于 20 s 的 LES 松弛(图5A),但并不是 TLESR,因其 LES 松弛是出现在连续吞咽而未引起食管蠕动时,其临床意义及与 GER 的关系还有待于进一步的分析 and 研究。

综上所述,新生儿可以安全地进行食管 HRM,且耐受性良好。本研究应用 HRM 系统对新生儿的食管功能进行了初步研究,新生儿在吞咽后可能并不引起食管蠕动,或引起食管的不完全蠕动。食管各部位功能发育程度个体差异较大,食管的蠕动情况及 UES、LES 的压力变化情况变化多样。还需要大样本的临床研究来进一步探讨不同胎龄和出生体重的新生儿食管功能正常值及异常情况,从而为早产儿的胃肠道内喂养提供较为客观的参考指标。

[参 考 文 献]

- [1] Fox MR, Bredenoord AJ. Oesophageal high-resolution manometry: moving from research into clinical practice[J]. Gut, 2008, 57(3): 405-423.
- [2] Sifrim D, Blondeau K, Mantilla L. Utility of non-endoscopic in-

vestigations in the practical management of oesophageal disorders [J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2009, 23(3): 369-386.

[3] Pandolfino JE, Shi G, Zhang Q, Ghosh S, Brasseur JG, Kahrilas PJ. Measuring EGJ opening patterns using high resolution intraluminal impedance[J]. Neurogastroenterol Motil, 2005, 17(2): 200-206.

[4] Ghosh SK, Pandolfino JE, Zhang Q, Jarosz A, Shah N, Kahrilas PJ. Quantifying esophageal peristalsis with high-resolution manometry: a study of 75 asymptomatic volunteers[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2006, 290(5): G988-G997.

[5] Ghosh SK, Pandolfino JE, Zhang Q, Jarosz A, Kahrilas PJ. Deglutitive upper esophageal sphincter relaxation: a study of 75 volunteer subjects using solid-state high-resolution manometry[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2006, 291(3): G525-G531.

[6] Bredenoord AJ, Smout AJ. High-resolution manometry[J]. Dig Liver Dis, 2008, 40(3): 174-181.

[7] Wiesel PH, Maerten P, Guyot J. Investigations for esophageal motility and reflux[J]. Rev Med Suisse, 2009, 5(187): 176-178, 80-84.

[8] Sorin R, Somers S, Austin W, Bester S. The influence of video-fluoroscopy on the management of the dysphagic patient[J]. Dysphagia, 1988, 2(3): 127-135.

[9] Palmer JB. Electromyography of the muscles of oropharyngeal swallowing: basic concepts[J]. Dysphagia, 1989, 3(4): 192-198.

[10] Jadcherla SR, Duong HQ, Hofmann C, Hoffmann R, Shaker R. Characteristics of upper oesophageal sphincter and oesophageal body during maturation in healthy human neonates compared with adults[J]. Neurogastroenterol Motil, 2005, 17(5): 663-670.

[11] Pandolfino JE, Ghosh SK, Rice J, Clarke JO, Kwiatek MA, Kahrilas PJ. Classifying esophageal motility by pressure topography characteristics: a study of 400 patients and 75 controls[J]. Am J Gastroenterol, 2008, 103(1): 27-37.

[12] Pandolfino JE, Fox MR, Bredenoord AJ, Kahrilas PJ. High-resolution manometry in clinical practice: utilizing pressure topography to classify oesophageal motility abnormalities[J]. Neurogastroenterol Motil, 2009, 21(8): 796-806.

[13] Dent J. Pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease and novel options for its therapy[J]. Neurogastroenterol Motil, 2008, 20(Suppl 1): 91-102.

[14] Dent J. Approaches to driving the evolving understanding of lower oesophageal sphincter mechanical function[J]. J Smooth Muscle Res, 2007, 43(1): 1-14.

(本文编辑:王庆红)

· 消息 ·

全国儿童新药临床试验学术研讨会第二轮通知

儿童是新药研发的特殊群体,很多药品都没有儿童的临床研究数据,导致儿童超说明书用药现象十分严重,存在临床安全隐患。随着对于儿童用药安全的日益关注,开展规范化的多中心儿童药物临床试验迫在眉睫。如何开展儿科新药临床研究,成为儿科医师、药师及药物临床试验机构人员急需掌握的知识 and 技能。由中华医学会儿科学分会儿科临床药理学专业组和《中华儿科杂志》编辑委员会主办,北京大学第一医院儿科和首都医科大学附属北京儿童医院及汉唐博瑞·医学学术机构共同承办的儿童新药临床试验学术研讨会将于 2012 年 10 月 19 至 21 日在北京举行。

届时将邀请国内相关专家进行讲座并讨论,内容涉及:新药临床试验概述及基本概念、我国新药临床药理评价与审批流程、临床试验质量管理规范(GCP)、实施 GCP 所需的基本条件、各期临床试验的设计与要求、涉及儿童药物临床试验的伦理学、群体药代动力学等方法在新药临床评价中的应用、成人药物临床试验的国内外现状以及儿童药物临床试验的国内外现状等多个主题。该研讨会为国家级继续教育项目(2012-06-04-039),授予国家级 I 类学分 5 分,会议注册费 1000 元,食宿自理。欢迎儿科各专业临床医师、药师及药物临床试验机构人员踊跃参加。参会代表请于 9 月 30 日前报名。

组委会报名联系人:钟金龙老师 Email: jljzhong@htbr.cn
电话:010-52428195; 传真:010-84855358
会议内容咨询:王云秀老师(bjwangyunxiu@sina.com),吴晔老师(dryewu@263.net),电话:010-83575303
邮寄地址:北京市朝阳区大屯路保利金泉广场金泉家园 308 号楼 506 室 邮编:100101
全国儿童新药临床试验学术研讨会组委会 钟金龙老师(收)