

咽喉反流在任克间隙水肿发病中的作用*

王嘉森¹ 李进让¹

[摘要] 目的:探讨咽喉反流在任克间隙水肿发病中的作用。方法:选取 2014-02—2016-06 诊断为任克间隙水肿的 16 例患者进行分析,以同期声带白斑和早期声门型喉癌 50 例患者作为对照组,对比分析两组间反流症状指数(RSI)、反流体征评分(RFS)、24 h 咽喉酸反流次数、24 h 咽喉酸反流时间和咽喉反流阳性率的差异。结果:任克间隙水肿患者的 RSI 评分均值为 11.2 ± 3.8 ,RFS 评分均值为 8.2 ± 1.5 ,中位反流次数 $4.0 [0.0; 9.0]$ 次,中位反流时间 $5.6 [0.0; 16.7]$ min,量表评分咽喉反流阳性率 100% (16/16),24 h MII-pH 监测结果示咽喉反流阳性率 56.2% (9/16);对照组 RSI 评分均值为 8.6 ± 3.2 ,RFS 评分均值为 6.8 ± 2.1 ,中位反流次数 $0.0 [0.0; 3.0]$ 次,中位反流时间 $0.0 [0.0; 4.3]$ min,量表评分咽喉反流阳性率 58.0% (29/50),24 h MII-pH 监测结果示咽喉反流阳性率 28.0% (14/50)。任克间隙水肿组 RSI 评分、RFS 评分、24 h 咽喉酸反流次数、24 h 咽喉酸反流时间和咽喉反流阳性率均显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。结论:咽喉反流与任克间隙水肿具有相关性,咽喉反流在任克间隙水肿发病中起一定作用,对任克间隙水肿患者治疗时应加抑酸治疗。

[关键词] 咽喉反流;任克间隙水肿;反流症状指数;反流体征评分

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2016.24.007

[中图分类号] R767.4 [文献标志码] A

The role of laryngopharyngeal reflux in the pathogenesis of Reinke's edema

WANG Jiasen LI Jinrang

(Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Navy General Hospital, Beijing, 100048, China)

Corresponding author: LI Jinrang, E-mail: entljr@sina.com

Abstract Objective: To determine the significance of laryngopharyngeal reflux (LPR) in Reinke's edema. **Method:** Sixteen patients who have been diagnosed as Reinke's edema between February 2014 to June 2016 were included in this study. The control group included fifty vocal cord leukoplakia and early glottic cancer patients for the corresponding period. RSI, RFS, numbers of laryngopharyngeal acid reflux events, and time of laryngopharyngeal acid exposure were evaluated between two groups. **Result:** The mean RSI of the Reinke's edema was 11.2 ± 3.8 , the mean RFS was 8.2 ± 1.5 , the median numbers of laryngopharyngeal acid reflux events was $4.0 [0.0; 9.0]$, the time of laryngopharyngeal acid exposure was $5.6 [0.0; 16.7]$ min. The rate of LPR positive in Reinke's edema patients was 100.0% (16/16) by RSI and RFS, 56.2% (9/16) by 24 hour MII-pH monitoring. The mean RSI of the control group was 8.6 ± 3.2 , the mean RFS was 6.8 ± 2.1 , the median numbers of laryngopharyngeal acid reflux events was $0.0 [0.0; 3.0]$, the time of laryngopharyngeal acid exposure was $0.0 [0.0; 4.3]$ min. The rate of LPR positive in control group was 58.0% (29/50) by RSI and RFS, 28.0% (14/50) by 24 hour MII-pH monitoring. There were statistically significance in RSI, RFS, numbers of laryngopharyngeal acid reflux events, and time of laryngopharyngeal acid exposure between two groups ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). **Conclusion:** Laryngopharyngeal reflux might play a role as an etiologic factor in Reinke's edema, awareness should increase about acid suppression therapy in Reinke's edema.

Key words laryngopharyngeal reflux; Reinke's edema; reflux symptom index; reflux finding score

* 基金项目:海军总医院创新培育基金(No:CXPY201624)

¹ 海军总医院耳鼻咽喉头颈外科(北京,100048)

通信作者:李进让, E-mail: entljr@sina.com

[15] ARANCA M, CIOTTI M, SANTINI D, et al. P16INK4A expression is related to grade of CIN and high risk human papillomavirus but does not predict virus clearance after conization or disease outcome[J]. Int J Gynecol Pathol, 2004, 23: 354-355.

[16] 马玲玲, 王多明, 吾甫尔·艾克木, 等. 头颈部鳞癌人乳头瘤病毒感染与 p16 和表皮生长因子受体表达及患者预后的关系[J]. 中华肿瘤杂志, 2014, 36(1): 23-28.

(收稿日期: 2016-07-13)

近年来,咽喉反流(laryngopharyngeal reflux, LPR)因其高发病率及与一系列疾病的相关性而得到耳鼻咽喉科医师越来越多的重视。据美国的一项研究估计,来耳鼻咽喉门诊就诊的患者中4%~10%存在反流症状和体征^[1-2]。声带任克水肿(Reinke's edema)是指发生在声带任克间隙内的一种慢性、进行性的水肿及息肉样病变。吸烟和过度用嗓是引起声带任克水肿的主要因素并已得到临床医生的广泛认可,LPR是近年来发现的另一个引起任克间隙水肿的重要因素^[3-4],但两者的相关性尚未形成共识,国内外的相关文献亦较少。本研究对比任克间隙水肿与对照组患者间LPR阳性率、LPR次数、LPR时间及反流症状指数(reflux symptom index, RSI)和反流体征评分(reflux finding score, RFS)的差异,探讨LPR在任克间隙水肿发病中的作用。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2014-02—2016-06诊断为任克间隙水肿的患者(任克间隙水肿组)16例,其中男11例,女5例;年龄34~66岁;有长期吸烟史者10例,有过度用嗓史者6例,既无长期吸烟史亦无过度用嗓史者1例。选取同期可疑LPR并入院治疗的声带白斑和早期声门型喉癌患者50例作为对照组,其中男44例,女6例;年龄32~73岁;有长期吸烟史者42例,有长期饮酒史者27例,有过度用嗓史者13例;术后病理确诊为声带白斑者18例,早期声门型喉癌者32例(T₁N₀M₀ 27例,T₂N₀M₀ 5例)。

任克间隙水肿组的入选标准:①临床诊断为任克间隙水肿;②2014-02—2016-06期间住院治疗;③符合前两项的所有患者,如在入院前2周内无服用质子泵抑制剂或促胃肠动力药物病史,则在取得患者知情同意并签署24 h多通道腔内阻抗(multi-channel intraluminal impedance, MII)联合pH监测知情同意后,于术前行24 h MII-pH监测,并填写RSI^[5]和RFS^[6]量表,凡资料完整者均纳入本研究。

对照组的入选标准:①临床诊断为声带白斑或早期声门型喉癌(T₁或T₂病变);②2014-02—2016-06期间住院治疗;③符合前两项的所有患者,如在入院前2周内无服用质子泵抑制剂或促胃肠动力药物病史,则在取得患者知情同意并签署24 h MII-pH监测知情同意后,于术前行24 h MII-pH监测,并填写RSI和RFS量表,凡资料完整者均纳入本研究。

1.2 研究方法

1.2.1 RSI和RFS RSI量表包括“声嘶或发声障碍,持续清嗓,痰过多或鼻涕倒流,吞咽食物、水或药片有阻塞感,饭后或躺下后咳嗽,呼吸不畅,烦人的咳嗽,咽喉异物感,烧心、胸痛、胃痛”共9项症

状,由患者本人在医生指导下自行填写。RFS量表包括“假声带沟,喉室消失,红斑和(或)出血,声带水肿,弥漫性喉水肿,后连和增生,肉芽肿,喉内黏稠黏液附着”共8项喉镜下表现,由一名熟练掌握RFS评分方法的中级职称医生根据患者的喉镜检查作出评分。每项按严重程度评分,对比任克间隙水肿组和对照组间RSI评分和RFS评分的差异。

1.2.2 24 h MII-pH监测 采用Zephr MII-pH监测便携系统(Sandhill,美国)及型号为CZAI-B62C47E的双支两pH通道电极导管或型号为ZAL-BL-55的单支两pH通道电极导管。两种型号导管均有6个阻抗通道和2个pH通道,6个阻抗通道有2个位于中段食管以及4个分别位于食管上括约肌下方0 cm、3 cm、5 cm、7 cm,2个pH监测点分别位于食管下括约肌上方数厘米和食管上括约肌上方约1 cm处,定位方法为在纤维喉镜引导下将pH导管近端传感器探头放于杓状软骨下缘以下约2 cm处,并使食管入口黏膜将传感器包裹。监测结果行软件分析,并由专业人员分析校正。对比任克间隙水肿组和对照组间咽喉部pH<4反流次数、pH<4反流总时间的差异。

1.3 LPR阳性诊断标准

RSI总评分>13分和(或)RFS>7分视为量表诊断LPR阳性^[5-7]。根据24 h MII-pH监测结果,当24 h咽喉酸反流次数≥3次认为LPR阳性^[8]。24 h MII-pH监测判断一次咽喉酸反流的标准为^[9]:①咽喉部pH值下降<4.0,不少于5 s;②咽喉部pH值的下降不先于远端电极pH值的下降,其最低值不低于远端pH值;③近端感受器的pH下降是快速的,而不是逐渐的(pH值从开始下降至最低点总时间不超过30 s);④pH的下降不是在进食或吞咽时发生。只有同时符合以上四项,才能被称为一次LPR。

1.4 统计学方法

采用SPSS 18.0统计分析软件,呈正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,差异比较采用独立样本 t 检验;呈非正态分布的资料采用中位数[25分位数;75分位数](M[P25, P75])表示,两独立样本的非正态分布资料采用Mann-Whitney U 检验;任克间隙水肿组和对照组间LPR阳性率的差异比较采用Fisher确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 任克间隙水肿组和对照组的RSI评分和RFS评分结果

任克间隙水肿组的RSI评分均值为 11.2 ± 3.8 ,对照组为 8.6 ± 3.2 ,两组比较差异有统计学意义($t = 3.590, P < 0.01$)。任克间隙水肿组的RFS评分均值为 8.2 ± 1.5 ,对照组为 6.8 ± 2.1 ,两组比

较差异有统计学意义($t=3.182, P<0.05$)。

2.2 任克间隙水肿组和对照组的 24 h MII-pH 监测结果

任克间隙水肿组咽喉部 24 h MII-pH 监测 pH < 4 的反流次数为 0~23 次,中位数表示为 4.0 [0.0; 9.0] 次;酸反流时间为 0~42.8 min,中位数表示为 5.6 [0.0; 16.7] min。对照组 24 h MII-pH 监测 pH < 4 的反流次数为 0~21 次,中位数表示为 0.0 [0.0; 3.0] 次;酸反流时间 0~35.8 min,中位数表示为 0.0 [0.0; 4.3] min。两组间的酸反流次数和酸反流时间的差异均有统计学意义(Z 分别为 -3.267 和 -4.83, 均 $P<0.01$)。

2.3 任克间隙水肿组和对照组间 LPR 阳性率比较

任克间隙水肿组 16 例经量表评分均为阳性,阳性率 100% (16/16); 9 例经 24 h MII-pH 监测结果分析后判断为 LPR 阳性,阳性率为 56.2% (9/16)。对照组中 29 例经量表评分为阳性,阳性率 58.0% (29/50); 14 例经 24 h MII-pH 监测结果分析后判断为 LPR 阳性,阳性率为 28.0% (14/50)。两组间量表评分诊断 LPR 阳性率差异显著($P<0.01$), 24 h MII-pH 监测诊断 LPR 阳性率差异显著($P<0.05$)。

2.4 任克间隙水肿组和对照组间长期吸烟与过度用嗓情况比较

任克间隙水肿组 10 例有长期吸烟史, 6 例有过度用嗓史, 1 例既无长期吸烟史亦无过度用嗓史; 对照组 42 例有长期吸烟史, 13 例有过度用嗓史。两组患者长期吸烟与过度用嗓的情况均无显著差异($P>0.05$)。

3 讨论

任克间隙水肿是临床上常见的声带良性病变, 声嘶为主要症状, 声嘶较重时可致失声、音调低沉而单调, 严重的水肿组织造成两侧靠拢堵塞声门的前部, 只留杓间部的间隙呼吸, 使患者感觉憋气和异物感^[10]。Martins 等^[11]对 2019 例声嘶患者的调查研究发现, 任克间隙水肿和 LPR 均是声嘶的常见病因, 其中任克间隙水肿在中老年患者(大于 60 岁)的声嘶病因中占 14%, LPR 在成人(19~60 岁)的声嘶病因中占 12.5%。既往认为, 吸烟和发声过度是任克间隙水肿的主要因素, 近年来研究发现 LPR 可能是另一个引起任克间隙水肿的重要因素。

Belafsky 等^[6]在一项研究中根据 24 h pH 监测结果将患者分为 LPR+ 40 例和 LPR- 40 例, 通过观察喉镜下的表现认为声带水肿是 LPR 的体征之一。Kamargiannis 等^[12]按照任克间隙水肿合并或不合并 LPR, 将患者分为两组并观察其喉镜下的表现, 结果任克间隙水肿合并 LPR 患者的慢性喉炎发病率和严重程度明显高于对照组, 作者因此提出

应当重视抑酸治疗在任克间隙水肿合并 LPR 患者中的应用。Chung 等^[13]对 20 例任克间隙水肿患者行 24 h pH 监测发现, 90% (18/20) 的患者有一次以上的咽喉酸反流 (pH < 4), 而对照组为 65% (130/200), 两组间差异显著。但目前关于任克间隙水肿与 LPR 相关性的文献仍较少。

LPR 的诊断既往主要依靠症状和特征, 存在主观性和盲目性, 临床医生在诊断 LPR 时普遍存在困扰, 制约了对咽喉反流性疾病的进一步认识。Belafsky 等^[5-6]经统计学分析, 根据反流症状研究设计了 RSI 量表, 根据反流体征研究设计了 RFS 量表, 目前在国际上得到了广泛认可和使用, 亦在国内 2015 版的咽喉反流性疾病诊断与治疗专家共识中被推荐为诊断 LPR 时首先应进行的评估^[14]。24 h pH 监测是目前应用最为广泛并被国内外学者认可的诊断 LPR 的客观检查方法^[15], 24 h MII-pH 监测则进一步提高了该项检查的特异度, 降低了假阳性率^[16]。本研究即采用 24 h MII-pH 监测, 并以咽喉酸反流次数 ≥ 3 次作为诊断 LPR 阳性的标准^[8]。

本研究将任克间隙水肿和对照组间的 RSI 评分、RFS 评分、24 h 咽喉酸反流次数、24 h 咽喉酸反流时间和 LPR 阳性率分别做了对比研究, 结果显示均有显著差异。RSI 量表包括“声嘶或发声障碍, 持续清嗓, 痰过多或鼻涕倒流, 吞咽食物、水或药片有阻塞感, 饭后或躺下后咳嗽, 呼吸不畅, 烦人的咳嗽, 咽喉异物感, 烧心、胸痛、胃痛”共 9 项症状, 任克间隙水肿常累及声带任克层全长, 故对发声功能影响明显, 水肿较重时堵塞声门的程度也较重, 而对照组以声带白斑和 T1 期早期声门型喉癌为主, 声带病变较轻, 故任克间隙水肿患者声嘶和呼吸不畅的评分会较高。RFS 量表包括“假声带沟, 喉室消失, 红斑和(或)出血, 声带水肿, 弥漫性喉水肿, 后连和增生, 肉芽肿, 喉内黏稠黏液附着”共 8 项喉镜下表现, 任克间隙水肿患者声带水肿一项的单项评分均达到 4 分, 高于对照组。此外, 观察发现任克间隙水肿患者有更多的咽喉酸反流次数和更长的咽喉部酸暴露时间, 且 LPR 阳性率显著高于对照组。

本研究选取同期住院治疗的声带白斑或早期声门型喉癌患者做为对照组是因为其与任克间隙水肿同为声带病变, 且多数有长期吸烟史。Chung 等^[13]在类似研究中选取的对照组为存在 LPR 相关症状而无声带病变者, 与之相比本研究在对照组的选取上存在一定缺憾, 主要原因是 24 h MII-pH 监测为有创检查、监测时间长且监测过程中患者不适感较强, 缺少合适的无明确病变的患者作为对照组病源。有研究表明声带白斑或早期声门型喉癌患者的 LPR 阳性率高于健康成人^[17], 而本研究通过

对比发现任克间隙水肿患者的 LPR 阳性率显著高于声带白斑和早期声门型喉癌患者,且两组间长期吸烟及过度用嗓率无显著差异,说明 LPR 在任克间隙水肿患者中具有较高的发病率。

本研究的结果表明 LPR 与任克间隙水肿具有相关性。此外,Toohill 等^[18]研究发现任克间隙水肿引起的声嘶患者经过手术治疗,同时接受抑酸治疗、戒烟并避免过度用嗓后预后较好。Dursun 等^[19]认为抑酸治疗、戒烟和避免过度用嗓可提高任克间隙水肿 CO₂ 激光手术治疗的有效率。综上,LPR 在任克间隙水肿发病中起一定作用,对任克间隙水肿患者治疗时应加抑酸治疗。

参考文献

- [1] TAUBER S, GROSS M, ISSING W J. Association of laryngopharyngeal symptoms with gastroesophageal reflux disease[J]. *Laryngoscope*, 2002, 112: 879—886.
- [2] KOUFMAN J A. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury[J]. *Laryngoscope*, 1991, 101: 1—78.
- [3] ZEITELS S M, HILLMAN R E, BUNTING G W, et al. Reinke's edema: phonatory mechanisms and management strategies [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1997, 106(7 Pt 1): 533—543.
- [4] POWELL J, COCKS H C. Mucosal changes in laryngopharyngeal reflux—prevalence, sensitivity, specificity and assessment[J]. *Laryngoscope*, 2013, 123: 985—991.
- [5] BELAFSKY P C, POSTMA G N, KOUFMAN J A. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI)[J]. *J Voice*, 2002, 16: 274—277.
- [6] BELAFSKY P C, POSTMA G N, KOUFMAN J A. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS)[J]. *Laryngoscope*, 2001, 111: 1313—1317.
- [7] 李进让,肖水芳. 咽喉反流性疾病诊疗研究中存在的问题[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2014, 49(5): 353—355.
- [8] SMIT C F, TAN J, DEVRIESE P P, et al. Ambulatory pH measurements at the upper esophageal sphincter[J]. *Laryngoscope*, 1998, 108: 299—302.
- [9] EUBANKS T R, OMELANCZUK P E, MARONIAN N, et al. Pharyngeal pH monitoring in 222 patients with suspected laryngeal reflux[J]. *J Gastrointest Surg*, 2001, 5: 183—190.
- [10] 李进让,孙建军. 声带任克水肿[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2006, 13(1): 60—61.
- [11] MARTINS R H, DO AMARAL H A, TAVARES E L, et al. Voice Disorders: Etiology and Diagnosis[J]. *J Voice*, 2015, [Epub ahead of print]
- [12] KAMARGIANNIS N, GOVERIS H, KATSINELLOS P, et al. Chronic pharyngitis is associated with severe acidic laryngopharyngeal reflux in patients with Reinke's edema[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2011, 120: 722—726.
- [13] CHUNG J H, TAE K, LEE Y S, et al. The significance of laryngopharyngeal reflux in benign vocal mucosal lesions[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2009, 141: 369—373.
- [14] 李进让,肖水芳,李湘平,等. 咽喉反流性疾病诊断与治疗专家共识(2015年)解读[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 51(5): 327—332.
- [15] 王嘉森,李晓雨,李进让. 咽喉 24 h 多通道腔内阻抗联合 pH 监测的临床应用[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 29(2): 190—193.
- [16] 王嘉森,李进让,李晓雨,等. 24 h 多通道腔内阻抗联合 pH 监测诊断咽喉反流的初步应用[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 50(7): 564—568.
- [17] 李湘平,黄柞峰,吴婷,等. 咽喉反流在声带白斑及早期声带癌发病中的初步观察[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2014, 49(5): 362—367.
- [18] TOO HILL R J, KUHN J C. Role of refluxed acid in pathogenesis of laryngeal disorders[J]. *Am J Med*, 1997, 103(5A): 100S—106S.
- [19] DURSUN G, OZGURSOY O B, KEMAL O, et al. One-year follow-up results of combined use of CO₂ laser and cold instrumentation for Reinke's edema surgery in professional voice users[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2007, 264: 1027—1032.

(收稿日期:2016-09-15)