

# 幽门螺旋杆菌感染与喉病损的相关性分析

包小敏<sup>1</sup> 杨欢<sup>2</sup> 石姚<sup>1</sup> 邓安春<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨幽门螺旋杆菌感染与喉病损的相关性。方法:选取204例喉病损患者为喉病损组,选择同期无喉病损且愿意接受电子纤维胃镜检查的150例健康体检者为对照组。观察2组幽门螺旋杆菌阳性率,并分析喉病损患者幽门螺旋杆菌感染与临床特征的关系。结果:喉病损组和对照组幽门螺旋杆菌阳性率分别为56.86%和47.33%,差异无统计学意义( $\chi^2=3.150, P=0.076$ );喉病损患者中, $\geq 60$ 岁与 $< 60$ 岁、男性与女性、有胃疾病史与无胃疾病史患者的幽门螺旋杆菌阳性率差异均无统计学意义;喉病损患者中喉良性病变、喉癌前病变、喉恶性病变组幽门螺旋杆菌阳性率分别为53.70%、55.56%和75.00%,喉恶性病变组幽门螺旋杆菌阳性率的差异有统计学意义( $\chi^2=6.338, P=0.012$ );在喉癌前病变、喉恶性病变组,伴幽门螺旋杆菌感染的胃肠道病变明显高于不伴幽门螺旋杆菌感染者( $P<0.05$ )。结论:幽门螺旋杆菌与喉病损的严重程度相关,与喉恶性病变具有高度相关性,这为喉恶性肿瘤的治疗提供了理论依据。

**[关键词]** 幽门螺旋杆菌;感染;喉肿瘤

doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2020.10.013

[中图分类号] R739.65 [文献标志码] A

## Analysis of the association between helicobacter pylori infection and laryngeal lesions

BAO Xiaomin<sup>1</sup> YANG Huan<sup>2</sup> SHI Yao<sup>1</sup> DENG Anchun<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Otolaryngology, the Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing, 400037, China; <sup>2</sup>Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Army Medical University)

Corresponding author: DENG Anchun, E-mail: 260019300@qq.com

**Abstract Objective:** To investigate the relationship between Helicobacter pylori(H. pylori) infection and laryngeal lesions. **Method:** 204 patients with laryngeal lesions were arranged into laryngeal lesions group, and 150 healthy persons who were willing to accept the electronic fiber gastroscopy examination in the same period were selected as control group. The positive rate of H. pylori infection in the two groups was observed and the association between H. pylori infection status and clinical characteristics in patients with laryngeal diseases was analyzed. **Result:** The positive rate of H. pylori infection in laryngeal lesion group and control group were 56.86% and 47.33% ( $\chi^2=3.150, P=0.076$ ), respectively. Among the patients with laryngeal lesion, the positive detection rate of H. pylori was not associated with age, gender, or gastric disease history. The positive rate of H. pylori infection in benign lesions, precancerous lesions and laryngeal malignant lesions were 53.70%, 55.56% and 75.00%, respectively. The difference of positive rate of H. pylori infection in laryngeal malignant lesions was significantly higher than other kinds of lesions ( $\chi^2=6.338, P=0.012$ ). Among laryngeal precancerous lesions and laryngeal malignant lesions patients, the appearance rate of gastrointestinal lesions were significantly higher in the patients with positive H. pylori infection than those without H. pylori infection ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** H. pylori infection was positively related to the severity of laryngeal lesions and highly positively related to laryngeal malignant lesions.

**Key words** helicobacter pylori; infection; laryngeal neoplasms

<sup>1</sup>陆军军医大学第二附属医院耳鼻咽喉科(重庆,400037)

<sup>2</sup>陆军军医大学第二附属医院消化科

通信作者:邓安春,E-mail:260019300@qq.com

- [8] Cabbarzade C, Sennaroglu L, Süslü N. CSF gusher in cochlear implantation: The risk of missing CT evidence of a cochlear base defect in the presence of otherwise normal cochlear anatomy [J]. Cochlear Implants Int, 2015, 16(4): 233-236.
- [9] Ketterer MC, Aschendorff A, Arndt S, et al. The of influence cochlear morphology on the final electrode array position [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2018, 275(2): 385-394.
- [10] Shi Y, Li Y, Gong Y, et al. Cochlear implants for patients with inner ear malformation: Experience in a cohort of 877 surgeries [J]. Clin Otolaryngol, 2019, 44(4): 702-706.
- [11] 黄金聪, 陈平. 人工耳蜗电极位置与电极阻抗关系的研究进展 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 33(12): 1221-1224.

(收稿日期:2019-12-08)

喉病损的发生发展与多种致病因素的长期作用有关,包括吸烟、饮酒、遗传、微量元素摄入不足、激素失衡、嗓音滥用、咽喉反流、微生物感染<sup>[1]</sup>等。咽喉反流与喉病损形成的相关性研究日趋增多,但是微生物感染因素,尤其是与咽喉反流可能相关的幽门螺旋杆菌是否参与喉病损的发生报道甚少。本研究收集了 204 例喉病损患者的资料,初步探讨喉病损与幽门螺旋杆菌的相关性。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

回顾性分析 2016-07—2019-06 陆军军医大学第二附属医院耳鼻咽喉科收治的 204 例喉病损患者资料(喉病损组),其中男 152 例,女 52 例;年龄 27~76 岁,平均(50.33±8.32)岁;平均病程 0.3 年。选择同期无喉病损且愿意接受电子纤维胃镜检查的 150 例健康体检者为对照组,其中男 86 例,女 64 例;年龄 30~71 岁,平均(49.42±8.01)岁。

纳入标准:①电子纤维喉镜下喉部存在软组织肿物或不伴喉部常见临床症状,如声嘶、咽喉部异物感、咽痛、返酸返胃等;②所有患者同意接受电子胃镜+幽门螺旋杆菌检测;③全身情况允许,于我科行喉病损手术切除或取活检明确病理性质者。排除标准:①曾行幽门螺旋杆菌根除治疗;②过去 6 个月曾应用抗菌药物;③不同意该研究者。

### 1.2 研究方法

选用日本 FUJIFILM 有限公司光源 XL-4450、图像处理器 VP-4450HD 的电子鼻咽喉镜系统,检出喉病损,评估全身情况后行手术切除或取活检,用甲醛溶液固定手术切除标本并行病理学检查。采用 Olympus CV-290 电子胃镜,通过胃镜观察胃黏膜病变情况,取胃黏膜组织活检快速尿素酶试验法检测幽门螺旋杆菌,试剂由黄色变成红色为阳性;同时行碳 13 呼气试验,超基准值 $\geq 4.0$ 为阳性, $< 4.0$ 为阴性。当快速尿素酶试验及碳 13 呼气试验均阳性时为幽门螺旋杆菌阳性,均阴性时为幽门螺旋杆菌阴性。患者至少空腹 8 h 以上行胃镜检查,由我院两名高年资内镜医生进行操作。苏木精-伊红染色切片经镜下病理检查证实为喉息肉、喉鳞状上皮增生、会厌囊肿、喉乳头状瘤、喉角化症、喉鳞状上皮不典型增生、喉鳞状细胞癌、下咽鳞状细胞癌等,按照国际分类标准分为喉良性病变、喉癌前病变、喉恶性病变。

### 1.3 资料收集

包括患者的年龄、性别、吸烟、饮酒等一般情况,声嘶、咽喉部异物感、刺激性干咳等咽喉部临床症状,吞咽困难、烧心、反流、腹部疼痛、上腹部灼热、餐后腹胀、恶心、呕吐、早饱、嗝气等消化道症状,抑酸治疗情况等。

## 1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件建立数据库进行分析。定量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示;定性资料采用百分比(%)或例表示。组间比较采用  $\chi^2$  检验,应用  $\chi^2$  分析幽门螺旋杆菌感染与喉病损的相关性。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 喉病损组 and 对照组幽门螺旋杆菌感染情况的比较

喉病损组幽门螺旋杆菌阳性率为 56.86% (116/204),对照组为 47.33% (71/150),2 组比较差异无统计学意义( $\chi^2 = 3.150, P = 0.076$ )。

### 2.2 喉病损患者幽门螺旋杆菌感染与临床特征的关系

在喉病损患者中, $\geq 60$  岁与  $< 60$  岁、男性与女性、有胃疾病史(如反酸、反胃、胸部不适、腹痛、烧心等症状)与无胃疾病史患者的幽门螺旋杆菌阳性率差异均无统计学意义。本研究将喉部病损按照病理性质进一步分为喉良性病变、喉癌前病变和喉恶性病变,幽门螺旋杆菌阳性率分别为 53.70%, 55.56% 和 75.00%,随着病变程度的加重,幽门螺旋杆菌阳性率增加,喉恶性病变幽门螺旋杆菌阳性率的差异有统计学意义。见表 1。

表 1 喉病损患者幽门螺旋杆菌感染与临床特征的关系例(%)

临床特征	阳性	阴性	$\chi^2$	$P$
年龄/岁			0.002	0.967
<60	92(56.79)	70(43.21)		
$\geq 60$	24(57.14)	18(42.86)		
性别			0.259	0.611
男	88(57.89)	64(42.11)		
女	28(53.85)	24(46.15)		
胃疾病史			0.001	0.971
有	34(56.67)	26(43.33)		
无	82(56.94)	62(43.06)		
喉病损分类				
喉良性病变	58(53.70)	50(46.30)	1.019	0.313
喉癌前病变	40(55.56)	32(44.44)	1.316	0.251
喉恶性病变	18(75.00)	6(25.00)	6.338	0.012

### 2.3 胃镜下胃食管病变与喉病损的关系

电子纤维胃镜除了检测胃幽门螺旋杆菌感染与否外,同时还观察了胃食管病变情况,并可根据胃食管病变行组织活检,病变轻微的有慢性胃炎、慢性非糜烂性胃炎,特殊的有食管裂孔疝、反流性食管炎、食管癌、胃糜烂、胃息肉、胃溃疡、胃癌、胆汁反流、十二指肠球炎、十二指肠球部溃疡等疾病,共 102 例。喉良性病变、喉癌前病变、喉恶性病变

的胃镜下表现在幽门螺旋杆菌阳性组中分别为 37.93%、75.00% 和 77.78%，在阴性组中分别为 50.00%、31.25% 和 16.67%，喉良性病变的差异无统计学意义 ( $P < 0.05$ )，喉癌前病变、喉恶性病变的差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 3 讨论

Marshall 等<sup>[2]</sup>最先从一个慢性胃炎患者的胃内成功分离出幽门螺旋杆菌。国外已发现幽门螺旋杆菌感染与胃炎、胃癌、消化性溃疡、胃黏膜相关性淋巴组织淋巴瘤、冠心病、糖尿病、桥本甲状腺炎及自身免疫性疾病等密切相关<sup>[3-5]</sup>。虽然胃组织是幽门螺旋杆菌的天然水库，但在胃部组织以外，如牙髓、扁桃体、腺样体、分泌性中耳炎、鼻窦炎、鼻息

肉、喉癌等组织中也存在，其机制涉及自身免疫、炎症反应、氧化应激等多个方面<sup>[6-9]</sup>。许多文献并没有指出咽喉部病变组织中幽门螺旋杆菌的感染源，即胃或口腔。有学者在喉癌患者的喉部和胃部同时检出幽门螺旋杆菌阳性，这意味着幽门螺旋杆菌可能从胃传播到喉部<sup>[10]</sup>。同时有研究认为胃内容物内的幽门螺旋杆菌可能反流到咽喉部，与声带水肿、弥漫性喉水肿及后连合肥大的喉咽反流相关体征有显著关系<sup>[8]</sup>。本研究中喉病损组与对照组胃内幽门螺旋杆菌阳性率分别为 56.86% 和 47.33%，差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 3.150, P = 0.076$ )。这可能与喉部病变包括的类型多样，且正常人群中也有较高的幽门螺旋杆菌感染有关。

表 2 胃食管病变与喉病损的关系

	喉良性病变		喉癌前病变		喉恶性病变	
	有	无	有	无	有	无
HP(+)	22(37.93)	36(62.07)	30(75.00)	10(25.00)	14(77.78)	4(22.22)
HP(-)	25(50.00)	25(50.00)	10(31.25)	22(68.75)	1(16.67)	5(83.33)
$\chi^2$	0.182		0.521		0.623	
$P$	0.207		0.021		0.015	

关于幽门螺旋杆菌感染与喉部病变发生发展及咽喉反流一直存在争议，Siupsinskiene 等<sup>[7]</sup>报道幽门螺旋杆菌可在声带息肉、喉炎、声带小结和喉癌患者的喉部定植，幽门螺旋杆菌感染是否是喉部疾病的危险因素尚不清楚。本文根据其病理结果进一步分为喉良性病变、喉癌前病变及喉恶性病变亚组，幽门螺旋杆菌阳性率分别为 53.70%、55.56% 和 75.00%，随着病变程度加重，幽门螺旋杆菌的阳性率增加，但喉良性病变与喉癌前病变差异无统计学意义，喉恶性病变差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，这与 Barakat 等<sup>[11]</sup>通过检测幽门螺旋杆菌的 UreA 和 CagA 基因得出的结果相符，其发现与良性喉息肉相比，幽门螺旋杆菌和喉鳞状细胞癌有显著相关性。CagA 蛋白是人和动物模型中一种已知的细菌肿瘤蛋白，可能通过刺激细胞的转移加强基因病理过程<sup>[12]</sup>。Guilemany 等<sup>[13]</sup>检测 80 例喉咽癌患者的幽门螺旋杆菌血清学，并与 20 例健康者及 10 例任克水肿患者的幽门螺旋杆菌血清学进行对比，差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )，这与我们的研究结果一致，但 Cox 回归模型分析幽门螺旋杆菌阳性与不良预后无关 ( $P = 0.77$ )，认为幽门螺旋杆菌感染与喉癌和下咽癌复发率无关。Yilmaz 等<sup>[14]</sup>采用聚合酶链反应检测 74 例喉鳞状细胞癌患者的喉癌组织标本，仅检出 1 例幽门螺旋杆菌，认为幽门螺旋杆菌可能与喉癌的发病无关。Chen 等<sup>[15]</sup>采用多种方法检测 51 例声带白斑与声带息肉组织内的幽门螺旋杆菌，快速尿素酶试验检

测差异无统计学意义，回归分析后认为幽门螺旋杆菌是声带白斑的独立危险因素。该团队随后的研究进一步证实幽门螺旋杆菌与喉癌前病变的复发、恶变有关<sup>[16]</sup>。本研究采用快速尿素酶及碳 13 呼气试验，认为与喉癌前病变无统计学差异，但与喉恶性肿瘤相关，因此结果与检测方法有关，而且本实验检测的是胃内而非喉部组织中的幽门螺旋杆菌，不同国家幽门螺旋杆菌的感染率也不同。

本研究对喉病损患者的临床基本特征进行了分析，喉癌前病变及喉恶性病变表现出明显的男性和高龄倾向。在喉病损患者中， $\geq 60$  岁与  $< 60$  岁、男性与女性、有胃疾病史与无胃疾病史患者的幽门螺旋杆菌阳性率差异均无统计学意义，因此，患者性别、年龄及胃肠道症状的有无不应该作为筛查幽门螺旋杆菌的指标。幽门螺旋杆菌已被认为是胃癌的一种重要致癌物质，在癌前病变患者中清除幽门螺旋杆菌能显著减少胃腺癌的发展<sup>[17]</sup>。我们会根据患者有无胃肠道症状或既往有无胃肠道疾病完善胃镜检查。本研究显示，在喉癌前病变及喉恶性病变组，幽门螺旋杆菌阳性者胃肠道病变明显高于幽门螺旋杆菌阴性者，差异有统计学意义，说明幽门螺旋杆菌促进胃肠道疾病的同时可能通过咽喉反流破坏喉黏膜上皮，产生炎症性的慢性损伤，参与喉癌早期的发生、发展，这与许多临床研究一致<sup>[18-19]</sup>。同时我们在临床工作中也发现喉癌合并食管癌患者所占比例不少，因此，我们建议将胃镜作为喉癌前病变、喉癌患者的常规检查，与钳取喉

部病变组织检测幽门螺旋杆菌相比,该检查无创、简单,并可以结合幽门螺旋杆菌、胃部病变情况、反流症状体征评分对患者进行综合评估治疗。

### 参考文献

- [1] Thompson LD. Laryngeal dysplasia, squamous cell carcinoma, and variants[J]. *Surg Pathol Clin*, 2017, 10(1): 15-33.
- [2] Marshall B, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration[J]. *Lancet*, 1984, 323(8390): 1311-1315.
- [3] Alfarouk KO, Bashir AH, Aljarbou AN, et al. The possible role of *Helicobacter pylori* in gastric cancer and its management[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 75.
- [4] Bashiri H, Esmailzadeh A, Vossoughinia H, et al. Association Between Gastric Lymphoid Follicles(Precursor Of MALT Lymphomas) And *H. pylori* Infection At A Referral Hospital In Iran[J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2019, 29(12): 409-413.
- [5] Alat I. The relationship between Raynaud's phenomenon and *Helicobacter pylori* [J]. *Bratisl Lek Listy*, 2019, 120(11): 827-831.
- [6] Iwai K, Watanabe I, Yamamoto T, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and dental pulp reservoirs in Japanese adults[J]. *BMC Oral Health*, 2019, 19(1): 267.
- [7] Siupsinskiene N, Katutiene I, Jonikiene V, et al. Intranasal *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic rhinosinusitis with polyposis[J]. *J Laryngol Otol*, 2018, 132(9): 816-821.
- [8] Siupsinskiene N, Katutiene I, Jonikiene V, et al. *Helicobacter pylori* in the tonsillar tissue: a possible association with chronic tonsillitis and laryngopharyngeal reflux[J]. *J Laryngol Otol*, 2017, 131(6): 549-556.
- [9] Boronat-Echeverría N, Aguirre-Mariscal H, Carmolina-Ponce M, et al. *Helicobacter pylori* detection and clinical symptomatology of gastroesophageal reflux disease in pediatric patients with otitis media with effusion[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2016, 87: 126-129.
- [10] Matic IP, Jelic D, Matic I, et al. Presence of *Helicobacter Pylori* in the Stomach and Laryngeal Mucosal Linings in Patients with Laryngeal Cancer[J]. *Acta Clin Croat*, 2018, 57(1): 91-95.
- [11] Barakat G, Nabil Y, Ali O, et al. *UreA* and *cagA* genes of *Helicobacter pylori* in Egyptian patients with laryngeal squamous cell carcinoma and benign laryngeal polyps: a cohort study[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2016, 273(10): 3243-3248.
- [12] Burduk PK. Association between infection of virulence *cagA* gene *Helicobacter pylori* and laryngeal squamous cell carcinoma [J]. *Med Sci Monit*, 2013, 19: 584-591.
- [13] Guilemany JM, Langdon C, Ballesteros F, et al. Prognostic significance and association of *Helicobacter pylori* infection in pharyngolaryngeal cancer [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2014, 271(9): 2539-2543.
- [14] Yilmaz I, Erkul E, Berber U, et al. The presence of *Helicobacter pylori* in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2016, 273(3): 761-765.
- [15] Chen M, Chen J, Yang Y, et al. Possible association between *Helicobacter pylori* infection and vocal fold leukoplakia[J]. *Head Neck*, 2018, 40(7): 1498-1507.
- [16] Chen M, Fang Y, Cheng L, et al. *Helicobacter pylori* is associated with poor prognosis of laryngeal precancerous lesion [J]. *Auris Nasus Larynx*, 2020, 47(2): 268-275.
- [17] Hwang YJ, Kim N, Lee HS, et al. Reversibility of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after *Helicobacter pylori* eradication-a prospective study for up to 10 years [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47(3): 380-390.
- [18] 杨艳青,张丽萍,薛振伟,等. 幽门螺杆菌感染在喉癌及癌前病变中与 COX-2 表达的相关研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2014, 14(12): 119-121.
- [19] Campbell R, Kilty SJ, Hutton B, et al. The role of *Helicobacter pylori* in Laryngopharyngeal Reflux [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2017, 156(2): 255-262.

(收稿日期:2019-12-25)