3 种方法诊断儿童咽喉反流的比较研究

齐智伟[1] 张淑君[1] 张学红[1] 张宇丽[1] 陆鸿略[1]

［摘要］ **目的**:探讨 RSI 和 RFS 量表评分、胃蛋白酶检测、pH 监测在诊断儿童咽喉反流(LPR)的一致性、灵敏度及特异度。**方法**:门诊诊断可疑 LPR 的患儿 76 例,最后确诊为 LPR 的患儿 65 例,对其同时进行 RSI 和 RFS 量表评分、胃蛋白酶检测及 Dx-pH 监测,检验 3 种方法的诊断一致性,并计算其灵敏度和特异度。**结果**:76 例可疑 LPR 患者中胃蛋白酶检测、24 h Dx-pH 监测、RSI 和 RFS 量表诊断 LPR 灵敏度分别为 95.31%、66.15% 和 84.62%,特异度分别为 100%、81.82% 和 72.73%。胃蛋白酶检测与 RSI 和 RFS 量表诊断结果一致性良好(Kappa>0.75),胃蛋白酶检测与 24 h Dx-pH 监测诊断结果一致性一般(Kappa=0.467),24 h Dx-pH 监测与 RSI 和 RFS 量表诊断结果一致性一般(Kappa=0.446)。**结论**:胃蛋白酶检测客观、经济无创、患儿无不适感,可作为诊断儿童 LPR 的可靠指标,易于临床推广。

［关键词］ 咽喉反流;胃蛋白酶;pH 监测;RSI 量表;RFS 量表
doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2020.04.014
［中图分类号］ R766.5 ［文献标志码］ A

Comparative study of three methods in the diagnosis of laryngopharyngeal reflux in children

QI Zhiwei ZHANG Shujun ZHANG Xuehong ZHANG Yuli LU Honglue
(Department of Otorhinolaryngology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, 067000, China)
Corresponding author: ZHANG Shujun, E-mail: cdcd2007@163.com

Abstract **Objective**: To compare the consistency of RSI and RFS, pepsin detection and 24 h Dx-pH monitoring in the diagnosis of laryngopharyngeal reflux (LPR) in children. **Method**: A retrospective analysis was made of 76 children with suspicious LPR. A total of 65 children with suspicious LPR were finally diagnosed. RSI and RFS scales, pepsin detection and Dx-pH monitoring were performed simultaneously. The diagnostic consistency of the three methods was tested, and the sensitivity and specificity were calculated. **Result**: The sensitivity of pepsin detection, 24 h Dx-pH monitoring, RSI and RFS in the diagnosis of LPR in 76 suspected LPR patients were 95.31%, 66.15% and 84.62%, and the specificity were 100%, 81.82% and 72.73%. The pepsin detection was well consistent with the scale(Kappa>0.75), pepsin detection and 24 h Dx-pH monitoring were in medium consistency(Kappa=0.467), and 24 h Dx-pH monitoring and scale were in medium consistency(Kappa=0.446). **Conclusion**: Pepsin detection can be used as a reliable index for the diagnosis of LPR in children. It is objective, economical, non-invasive, comfortable and easy to spread.

Key words laryngeal reflux; pepsin; pH monitoring; reflux symptom index; reflux finding score

咽喉反流(laryngopharyngeal reflux,LPR)是指胃内容物从胃腔反流到食管上括约肌以上部位,包括咽、喉、鼻腔、中耳、支气管及肺。Vandenplas 等(1987)报道婴幼儿反流的发生率为 20%~40%,远高于成人。Bach 等[1]报道,合并食管裂孔疝、气管食管瘘、Down 综合征、脑瘫及神经源性疾病或动力性吞咽困难,LRP 发病率高达 70%。随着近年来对儿童 LPR 疾病的关注,发现儿童吞咽困难、哮喘、中耳炎、腺样体肥大、鼻炎及鼻窦炎等疾病均与 LPR 有关联[2-4]。儿童 LPR 的表现多种多样,症状体征缺乏特异性。对于临床表现不典型的患儿,诊断有一定的困难。目前,尚无针对儿童诊断 LPR 的标准,比较常用的诊断方法有反流症状指数量表(reflux symptom index,RSI)和反流检查评分症状评分表(reflux finding score,RFS)、鼻腔胃蛋白酶检测及 Dx-pH 监测。本研究旨在比较 3 种方法诊断儿童 LPR 的差异,分析其一致性,为儿童 LPR 的客观诊断提供一定的临床参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2016-06—2019-03 我院门诊诊断为可疑 LPR 患儿 76 例,其中男 42 例,女 34 例;年龄 8~14 岁,平均(10.3±2.1)岁。最后确诊为 LPR 患儿共 65 例。诊断标准[5]:①患儿有刺激性干咳、慢性咳嗽、频繁清嗓、声嘶、吞咽困难、咽痛、咽部异物感及食欲减退等症状,病程在 3 个月以上;②患儿均行 RSI[6]和 RFS[7]评分、鼻腔胃蛋白酶检测及 Dx-pH 监测,上述 3 项中有一项为阳性;

[1]承德医学院附属医院耳鼻咽喉科(河北承德,067000)
通信作者:张淑君,E-mail:cdcd2007@163.com

③对于上述 3 项检查中任意一项为阳性的患儿，给予质子泵抑制剂诊断性治疗 2 周，症状、体征缓解的患儿确诊为 LPR。排除标准：近期出现呼吸道或肺部感染，就诊前 1 个月内服用过抗酸、抗反流药物，有哮喘等过敏反应、先天性咽喉部疾病的患儿。本研究通过我院医学伦理委员会批准，所有患儿家长均知情同意并自愿参与研究。

1.2 方法

1.2.1 RSI 和 RFS 评分 目前尚无针对儿童咽喉反流的症状和体征量表，故借用国际成人标准的 RSI 和 RFS 量表对 LPR 患儿评分。RSI 量表是在医生的指导下，家长协助患儿或患儿自行打分；RFS 量表是由同一名熟练掌握 RFS 评分方法的医生根据患者的喉镜检查作出评分。RSI 量表包括声嘶、清嗓、痰多或涕后流、吞咽困难、饭后或躺下时咳嗽、呼吸困难或窒息发作、慢性咳嗽、咽异物感、反酸烧心共 9 项，每种症状从无到最严重为 0～5 分，总分最高为 45 分；RFS 量表包括假声带沟、喉水肿、喉室消失、红斑或充血、后连合增生、声带水肿、肉芽肿、喉黏膜增厚共 8 项体征，每项 0～4 分，总分最高为 26 分；RSI＞13 分和 RFS＞7 分为阳性。

1.2.2 胃蛋白酶检测 采集所有入选者深咳后鼻咽部唾液（不少于 1 mL）放置于液氮中，唾液均在晨起或出现 LPR 症状时收集，37℃ 水浴 10 min 后，4℃ 下离心 15 min，取上清液。胃蛋白酶检测采用 ELISA 试剂盒，胃蛋白酶浓度＞0.1081 ng/mL 诊断为咽喉反流阳性[8]。

1.2.3 24 h Dx-pH 监测 采用 Dx-pH 监测系统，丁多卡因喷雾局部麻醉鼻腔后从鼻腔插入电极至口咽部，参照 LED 指示灯将顶端置于悬雍垂下 5～10 mm 处，连接线贴敷固定于面部。记录数据输入到配套软件中进行图形和数据分析。24 h Dx-pH 监测反流事件的基线定义为排除进餐前后、直立位 pH＜5.5 或卧位 pH＜5.0。程序根据 Dx-pH 低于基线时间的百分数、反流持续时间及反流发生次数计算 Ryan 指数。Ryan 指数直立位评分＞9.41 分和（或）卧位评分＞6.81 分，记录为 Dx-pH 监测结果阳性[9]。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析，计数资料以百分数（阳性例数/组内总例数）表示，2 种检查方法的一致性用 Kappa 检验，Kappa≥0.75 表示 2 种检测结果一致性良好；0.4≤Kappa＜0.75，说明 2 种方法诊断结果一致性一般；Kappa＜0.4，说明 2 种方法诊断结果一致性较差。

2 结果

2.1 胃蛋白酶检测和 24 h Dx-pH 监测结果一致性分析

65 例确诊为 LPR 的患儿中，胃蛋白酶检测诊断咽喉反流阳性率为 93.85%（61/65），24 h Dx-pH 监测诊断咽喉反流阳性率为 69.23%（45/65）。76 例可疑 LPR 的患儿中，胃蛋白酶检测阳性的患儿有 61 例，其中 44 例（72.13%）24 h Dx-pH 监测阳性，17 例（27.87%）24 h Dx-pH 监测阴性；而胃蛋白酶检测阴性的患儿有 15 例，其中 1 例 24 h Dx-pH 监测阳性，14 例 24 h Dx-pH 监测阴性。2 种检查方法一致性一般（Kappa＝0.467）。

2.2 RSI 和 RFS 量表、胃蛋白酶检测和 24 h Dx-pH 监测判定 LPR 阳性的一致性分析

RSI＞13 分和 RFS＞7 分为量表评分阳性。65 例确诊 LPR 的患儿中，量表评分阳性率为 89.23%（58/65），胃蛋白酶检测与量表诊断结果一致性良好（Kappa＝0.807），24 h Dx-pH 监测与量表诊断结果一致性一般（Kappa＝0.446），见表 1。

表 1 量表评分与胃蛋白酶检测和 Dx-pH 监测结果一致性分析（*n*＝76） 例（%）

量表	胃蛋白酶检测		24h Dx-pH 监测	
	阳性	阴性	阳性	阴性
阳性	57(75.00)	1(1.32)	42(55.26)	16(21.05)
阴性	4(5.26)	14(18.42)	3(3.95)	15(19.74)
k 值	0.807		0.446	

2.3 3 种方法诊断的灵敏度和特异度

灵敏度＝真阳性例数/（真阳性例数＋假阴性例数）×100%，特异度＝真阴性例数/（真阴性例数＋假阳性例数）×100%。RSI 和 RFS 量表、胃蛋白酶检测及 24 h Dx-pH 监测诊断 LPR 的灵敏度分别为 84.62%、95.31%和 66.15%；RSI 和 RFS 量表、胃蛋白酶检测及 24 h Dx-pH 监测诊断 LPR 的特异度分别为 72.73%、100%和 81.82%。见表 2。

表 2 可疑 LPR 患儿 3 种方法诊断的灵敏度和特异度 例（%）

可疑 LPR	RSI、RFS 量表		胃蛋白酶检测		24 h Dx-pH 监测	
	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
确诊	55(72.37)	10(13.16)	61(80.26)	4(5.26)	43(56.58)	22(28.95)
排除	3(3.95)	8(10.53)	0	11(14.47)	2(2.63)	9(11.84)

3 讨论

儿童 LPR 的诊断需要详细地询问病史及全面的体格检查，患儿常常因年龄较小无法清楚表述其症状，或不能配合检查。目前尚没有针对儿童 LPR 的量表、检查参考值，各项检查都有其优点与局限性，我们希望通过对比不同的检查方法，为诊断儿童 LPR 提供一定的参考。目前，诊断 LPR 最常见的方法为 RSI 和 RFS 量表、24 h pH 监测及胃蛋白酶检测，因此本研究采用上述 3 种方法诊断儿童 LPR，并对其诊断的一致性进行比较分析。

RSI 和 RFS 量表是临床评估 LPR 的有效方法。在医生的指导和家属的配合下，患儿一般均可顺利地完成 RSI 评分，但偶尔会因患儿表述不清不能很好地反映疾病的严重程度。并且 RSI 量表作为咽喉反流性疾病筛选的诊断量表，其中各项症状指标缺乏特异性，根据 RSI 量表评分诊断 LPR 可出现假阳性的结果。RFS 评分是一种相对客观的指标，在诊断 LPR 中已广泛应用。

24 h pH 监测是目前被国内外学者认可的咽喉反流客观监测手段，24 h MII-pH 监测被认为是诊断 LPR 的“金标准”[10-11]，但因监测所用的导管粗硬，使被检患儿有强烈的不适感，故绝大多数患儿不愿接受。而本研究选择 Dx-pH 监测系统对可疑 LPR 患儿进行诊断，其锑合金探头对酸碱非常敏感，并且探头直径非常小，延伸管纤细，很适合儿童甚至婴幼儿使用。Dx-pH 监测系统在美国已运用数年，该设备已被证明可高灵敏度检测咽喉气体与液体反流事件[12]，并且使用 DX-pH 配套软件可对每例患儿进行 pH 值评分[13]。

胃蛋白酶检测技术具有简单、创伤小、高效、客观性强的特点[14]。Na 等[15]收集 57 例 LPR 患者在醒来时、每次饭后 1 h(3 次/d)及任何 LPR 症状发生时的唾液样品，研究发现在晨起及 LPR 症状出现时所收集的唾液胃蛋白酶可以提高 LPR 的诊断率。

本研究发现，胃蛋白酶检测与 Dx-pH 监测一致性一般(Kappa＝0.467)，其中胃蛋白酶检测阳性率更高(93.85%)。可能与我们选择在晨起及 LPR 症状出现时收集唾液有关，提高了胃蛋白酶检测的阳性率。进一步分析发现，Dx-pH 监测未检出的反流阳性事件在下咽部的酸清除时间显著较短。24 h Dx-pH 监测反流事件的基线定义为直立位 pH＜5.5 或卧位 pH＜5.0，程序根据 pH 低于基线时间的百分数、反流持续时间、反流的发生次数计算 Ryan 指数。酸清除时间较短的反流可能未引起咽喉部 pH 值下降到基线以下，影响 Ryan 指数数值，导致 Dx-pH 监测呈现假阴性结果，Dx-pH 监测阳性率低(69.23%)。幼童中 pH 值正常而实际存在反流的情况比较多见，酸性反流仅占儿童反流的一部分。将胃蛋白酶检测和 Dx-pH 监测分别与量表评分结果行一致性分析，RSI、RFS 量表与胃蛋白酶检测一致性较好(Kappa＝0.807)，和 Dx-pH 监测一致性一般(Kappa＝0.446)。李兰等[16]对 62 例 LPR 患儿进行 RSI 和 RFS 评分，发现 RSI 阳性率为 91.84%，RFS 阳性率为 79.03%。本研究 RSI、RFS 量表诊断 LPR 患儿的阳性率为 89.23%(RSI＞13 分和 RFS＞7 分为阳性)，基本与李兰等[16]的研究结果相符。

3 种检查方法中，诊断 LPR 灵敏度较高的是 RSI、RFS 量表评分(84.62%)和胃蛋白酶检测(95.31%)，灵敏度高可减少诊断的漏诊率。特异度较高的是胃蛋白酶检测(100%)和 Dx-pH 监测(81.82%)，特异度高可减少 LPR 诊断的误诊率。RSI、RFS 量表评分虽然有较高的灵敏度，但因量表症状缺乏特异性，其特异度相对于其他 2 种方法较低(72.73%)，可能出现误诊的情况。Dx-pH 监测虽然有较高的特异性，但灵敏度却低于其他 2 种方法(66.15%)，可能出现漏诊的情况。而胃蛋白酶检测在诊断儿童 LPR 方面，因灵敏度和特异度均较高，故可作为可靠的、客观的诊断指标。

综上所述，3 种方法中胃蛋白酶检测和 RSI、RFS 量表评分诊断一致性较良好、灵敏度较高，但 RSI、RFS 量表评分更加简单快捷、经济实用，由于量表评分的主观性，也可能存在一定的误诊率。客观检查中，Dx-pH 监测灵敏度较胃蛋白酶检测低，有一定的漏诊率，而胃蛋白酶检测成本更低，方便无创，患儿无不适感，更易推广。

参考文献

[1] Bach KK, McGuirt WF Jr, Postma GN. Pediatric laryngopharyngeal reflux[J]. Ear Nose Throat J, 2002, 81(9 Suppl 2): 27－31.

[2] 黄俣栋，谭嘉杰，韩晓燕，等. 儿童腺样体肥大与咽喉反流的相关性研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志，2018, 32(12): 899－904.

[3] 罗花南，高滢，马思敬，等. 儿童分泌性中耳炎中耳腔胃蛋白酶和胃蛋白酶原的表达及临床意义[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志，2015, 29(14): 1252－1255.

[4] 李晓云，李进让，张淑君，等. 慢性鼻窦炎与咽喉反流的相关性研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志，2017, 31(23): 1828－1832.

[5] 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.

[6] Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index(RSI)[J]. J Voice, 2002, 16(2): 274－277.

[7] Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux finding score(RFS)[J]. Laryngoscope, 2001, 111(8): 1313－1317.

(下转第 350 页)

耳炎伴耳鸣患者中的疗效研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,31(17):1359－1361.

[10] 林运娟,吴晓琴,马鑫,等. 慢性化脓性中耳炎耳鸣发生率及影响因素调查[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,32(8):579－583.

[11] 宋勇莉,黄立桂,温立婷,等. 慢性化脓性中耳炎患者耳鸣的特点及影响因素分析[J]. 听力学及言语疾病杂志,2019,38(1):38－41.

[12] Pattyn T,Van Den Eede F,Vanneste S,et al. Tinnitus and anxiety disorders:A review[J]. Hear Res,2016,333:255－265.

[13] Zirke N,Seydel C,Arsoy D,et al. Analysis of mental disorders in tinnitus patients performed with Composite International Diagnostic Interview[J]. Qual Life Res,2013,22(8):2095－2104.

[14] Salviati M,Bersani FS,Terlizzi S,et al. Tinnitus:clinical experience of the psychosomatic connection[J]. Neuropsychiatr Dis Treat,2014,10:267－275.

[15] Fellinger J,Holzinger D,Dobner U,et al. Mental distress and quality of life in a deaf population[J]. Soc Psychiatry Psychiatr,2005,40(9):737－742.

[16] Baumann I,Gerendas B,Plinkert PK,et al. General and disease-specific quality of life in patients with chronic suppurative otitis media--a prospective study [J]. Health Qual Life Outcomes,2011,9:48－48.

[17] Bakir S,Kinis V,Bez Y,et al. Mental health and quality of life in patients with chronic otitis media[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol,2013,270(2):521－526.

[18] Acikalin RM,Haci C,Altin F,et al. Is there any effect of anxiety and depression scores on the improvement of tinnitus after surgeryin chronic otitis patients with tinnitus[J]. Am J Otolaryngol,2019,40(2):230－232.

[19] Papp Z,Rezes S,Jókay L,et al. Sensorineural hearing loss in chronic otitis media[J]. Otol Neurotol,2003,24(2):141－144.

[20] da Costa SS,Rosito LP,Dornelles C. Sensorineural hearing loss in patients with chronic otitis media[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol,2009,266(2):221－224.

[21] Juhn SK,Jung TT,Lin J,et al. Effects of inflammatory mediators on middle ear pathology and on inner ear function[J]. Ann N Y Acad Sci,1997,830:130－142.

[22] Kalaycık Ertugay Ç,Külekçi S,Naiboğlu B,et al. Clinical evaluation of inner ear changes as result of chronic otitis media and its surgery[J]. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg,2015,25(1):22－27.

[23] Trevis KJ,McLachlan NM,Wilson SJ. A systematic review and meta-analysis of psychological functioning in chronic tinnitus[J]. Clin Psychol Rev,2018,60:62－86.

(收稿日期:2019-10-21)

(上接第 345 页)

[8] 胡全福,谢景华. 咽喉反流患者鼻腔分泌物中胃蛋白酶的检测及意义[J]. 中国实验诊断学,2016,20(1):64－66.

[9] Ayazi S,Lipham JC,Hagen JA,et al. A new technique for measurement of pharyngeal pH:normal values and discriminating pH threshold[J]. J Gastrointest Surg,2009,13(8):1422－1429.

[10] Galluzzi F,Schindler A,Gaini RM,et al. The assessment of children with suspected laryngopharyngeal reflux:An Otorhinolaringological perspective[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol,2015,79(10):1613－1619.

[11] Wenzl TG,Benninga MA,Loots CM,et al. Indications,methodology,and interpretation of combined esophageal impedance-pH monitoring in children:ESPGHAN EURO-PIG standard protocol[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr,2012,55(2):230－234.

[12] Scott DR,Simon RA. Supraesophageal Reflux:Correlation of Position and Occurrence of Acid Reflux-Effectof Head-of-Bed Elevation on Supine Reflux[J]. J Allergy Clin Immunol Pract,2015,3(3):356－361.

[13] Passaretti S,Mazzoleni G,Vailati C,et al. Oropharyngeal acid reflux and motility abnormalities of the proximal esophagus[J]. World J Gastroenterol,2016,22(40):8991－8998.

[14] 王秀,陈伟,王秋萍. 胃蛋白酶检测在咽喉反流疾病诊断中的应用[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,31(9):728－731.

[15] Na SY,Kwon OE,Lee YC,et al. Optimal timing of saliva collection to detect pepsin in patients with laryngopharyngeal Reflux[J]. Laryngoscope,2016,126(12):2770－2773.

[16] 李兰,赵宇,马翔宇,等. 儿童咽喉反流的特点及诊治初探[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2014,28(15):1145－1148.

(收稿日期:2019-05-01)