

# 声带息肉组织胃蛋白酶表达情况对术后疗效的影响

孟洁<sup>1</sup> 冯国建<sup>2</sup> 王德望<sup>3</sup> 刘亚群<sup>1</sup> 蔡明静<sup>1</sup> 孙川<sup>1</sup> 张庆翔<sup>1</sup>

**【摘要】** 目的:探讨声带息肉组织胃蛋白酶表达情况对声带息肉术后疗效的影响。方法:回顾性分析2019年6月—2021年3月诊断为声带息肉并进行手术的112例患者资料,根据术后息肉组织免疫组织化学胃蛋白酶表达情况分为阳性组和阴性组,分析两组术前反流症状指数(RSI)和反流体征评分(RFS),并对比分析两组术后嗓音声学功能及声带形态的恢复情况。结果:112例声带息肉患者的术后标本中胃蛋白酶染色阳性76例(67.9%),阴性36例(32.1%);胃蛋白酶阳性组中,48例声带形态恢复正常,20例遗留术区瘢痕或水肿,8例息肉复发;胃蛋白酶阴性组中,32例声带形态恢复正常,4例遗留术区瘢痕或水肿,无息肉复发患者,两组比较,声带形态的恢复差异有统计学意义( $\chi^2=8.689, P=0.013$ )。术后12周声嘶症状均改善,GRBAS评估的G分级、VHI、MPT、基频微扰和振幅微扰手术前后比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ );术后G分级、VHI、MPT、基频微扰和振幅微扰在胃蛋白酶阳性组和胃蛋白酶阴性组之间的差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ )。结论:声带息肉组织中胃蛋白酶表达情况是影响术后声带声学效果及形态恢复的有意义的临床指标,术后组织学发现胃蛋白酶表达阳性者应加强抑酸治疗。

**【关键词】** 咽喉反流;声带息肉;反流症状指数;反流体征评分;胃蛋白酶

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2022.01.003

[中图分类号] R767.4 [文献标志码] A

## The effect of expression of pepsin in vocal polyps on postoperative curative effect

MENG Jie<sup>1</sup> FENG Guojian<sup>2</sup> WANG Dewang<sup>3</sup> LIU Yaqun<sup>1</sup>  
CAI Mingjing<sup>1</sup> SUN Chuan<sup>1</sup> ZHANG Qingxiang<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Nanjing Tongren Hospital, School of Medicine, Southeast University, Nanjing, 211102, China; <sup>2</sup>Department of Otolaryngology, Second People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang Cancer Hospital; <sup>3</sup>Department of Pathology, Nanjing Tongren Hospital, School of Medicine, Southeast University)

Corresponding author: ZHANG Qingxiang, E-mail: zhangqx@njtrh.org

**Abstract Objective:** To investigate the effect of tissue pepsin expression of vocal polyps on the postoperative curative effect. **Methods:** Retrospectively analyze the data of 112 patients diagnosed with vocal cord polyps and undergone surgery from June 2019 to March 2021. The cases were divided into positive group and negative group according to the immunohistochemical pepsin expression. The preoperative reflux symptom index (RSI) and the reflux finding score (RFS) were compared, and the recovery of the voice acoustic function and postoperative vocal cord morphology were analyzed. **Results:** Among the postoperative specimens of 112 patients, 76 cases were positive for pepsin staining, accounting for 67.9%, and 36 cases were negative, accounting for 32.1%. In the pepsin-positive group, 48 cases of vocal cord morphology returned to normal, and 20 cases remained scar or edema in the operation area, 8 cases of polyps relapsed; in the pepsin-negative group, a total of 32 cases of vocal cord morphology returned to normal, 4 cases of remained scar or edema in the operation area, no relapsed cases, the difference in vocal cord morphology recovery was significant ( $\chi^2=8.689, P=0.013$ ). The symptoms of hoarseness improved after 12 weeks. The differences between pre and post operative of G grade, VHI, MPT, fundamental frequency perturbation and amplitude perturbation assessed by GRBAS were significant ( $P<0.05$ ); postoperative G grade, VHI, MPT, fundamental frequency perturbation and amplitude perturbation were compared between the pepsin-positive group and the pepsin-negative group, and the differences were significant (all  $P<0.05$ ). **Conclusion:** The expression of pepsin in vocal polyps is a significant clinical indicator that affects the acoustic effect and morphological recovery of vocal cords after surgery. For patients with positive expression, acid suppression treatment should be strengthened after surgery.

**Key words** laryngopharyngeal reflux; vocal cord polyps; reflux symptom index; reflux finding score; pepsin

<sup>1</sup>东南大学医学院附属南京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科 南京同仁耳鼻喉医院(南京,211102)

<sup>2</sup>连云港市第二人民医院 连云港市肿瘤医院耳鼻咽喉科

<sup>3</sup>东南大学医学院附属南京同仁医院病理科

通信作者:张庆翔,E-mail:zhangqx@njtrh.org

声带息肉是耳鼻咽喉科常见的发生在声带固有层浅层的黏膜良性增生性病变,主要表现为声嘶,严重影响患者的语言交流。对于较大的声带息肉通常采取手术治疗<sup>[1-2]</sup>,目前主要采取全身麻醉支撑喉镜下显微手术切除。术后疗效除了受手术方式影响外,还与术后烟酒等不良生活习惯、休声情况以及嗓音训练等因素有关<sup>[3-4]</sup>。近年来,咽喉反流在声带息肉发病过程中的作用得到科学家的重视。Wang等<sup>[5]</sup>研究发现,胃蛋白酶反流是声带息肉形成的危险因素,并提出与24 h pH监测相比,息肉活检样本的胃蛋白酶免疫组织化学分析是诊断咽喉反流的一种更敏感和有效的方法。然而,胃蛋白酶反流对声带息肉术后疗效的影响报道很少。为此,我们基于术前反流症状指数(reflux symptom index,RSI)和反流体征评分(reflux finding score,RFS)以及术后组织免疫组织化学胃蛋白酶染色评估咽喉反流,研究声带息肉组织中胃蛋白酶的表达情况对术后声带声学效果及声带形态恢复的影响,为声带息肉抗咽喉反流治疗提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

2019年6月—2021年3月在南京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科手术治疗的声带息肉患者112例,其中男46例,女66例,年龄(48.1±11.2)岁,病程1个月~10年,均经病理证实为声带息肉。根据术后病理组织免疫组织化学胃蛋白酶染色结果分为阳性组和阴性组。所有患者术前经RSI和RFS量表评估咽喉反流程度<sup>[6]</sup>。均能准确理解RSI量表的内容并自主评估,进行RFS量表评分的医师经过统一培训。

排除标准:①急性上呼吸道感染;②慢性扁桃体炎或慢性鼻窦炎;③恶性肿瘤病史;④抗反流药物治疗史;⑤RSI、RFS评分以及问卷调查表完成有缺失者。

### 1.2 检查内容

RSI评分:患者在医生指导下填写RSI量表,根据症状的有无及严重程度进行自我评分(0~5分,0=无症状,5=非常严重),内容包括:声嘶或发声障碍,持续清嗓,痰多或鼻涕倒流,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。

RFS评分:由同一名医生用电子喉镜检查患者咽喉部,检查内容包括:假声带沟,喉室消失,红斑和(或)出血,声带水肿,弥漫性喉水肿,后连合增生,肉芽肿,喉内黏稠黏液附着,共8项。由3名经过统一培训的医师根据喉镜图片按照统一标准进行RFS量表评分,结果取3人评分的平均值。

所有声带息肉患者均在手术前完成RSI评分

以及喉镜采图(用作RFS评分)。将RSI>13分和(或)RFS>7分判定为咽喉反流阳性,其余判定为咽喉反流阴性。

免疫组织化学检查:将组织切片脱蜡并再水化。将切片在0.05 mol/L柠檬酸盐缓冲液(pH 6.0)中于100℃孵育20 min进行抗原修复,然后将切片用抗胃蛋白酶的抗体染色。来自相同组织块的不连续切片重复染色至少两次,结果由对研究不知情的2名研究人员审查。

定量评估每个样本的阳性细胞比例,评分如下:0分,1%染色细胞;1分,2%~25%;2分,26%~50%;3分,51%~75%;4分,>75%;染色强度评分如下:0分=无染色;1=弱;2=中等;3=强。总分(0~12)由染色细胞的得分乘以染色强度的得分计算,分为阴性(-,0~1分)、弱(+,2~4分)、中等(+++,5~8分)和强(+++,9~12分)。

### 1.3 手术方法

麻醉及手术设备:麻醉采用气管内插管(5.5~6.0号插管)全身麻醉。手术设备使用悬挂式支撑喉镜(Storz,St. Louis)及喉显微器械,CO<sub>2</sub>激光器(以色列,AcuPulse 30)和以激光显微操纵器(AcuSpot 712-L,Lumenis)连接于工作距离为400 mm的手术显微镜。激光光斑直径为0.8~1.2 mm,采用连续输出模式,功率设置为1~2 W。

声带息肉切除:均采用冷器械联合CO<sub>2</sub>激光切除。支撑喉镜暴露声门后,在显微镜直视下以喉显微钳轻轻夹持息肉边缘,用显微剪刀沿着息肉基底底部剪开上缘,在显微镜直视下沿着声带游离缘逐步剪除息肉,注意避免损伤深部声韧带,以CO<sub>2</sub>激光辅助精细修剪前后两端黏膜切缘避免遗留“猫耳”黏膜断缘,使声带游离缘尽可能平整,并止血;对黏膜创面大、声带上下黏膜切缘不能直接对合者以7-0薇乔缝线缝合黏膜切缘(图1)。

### 1.4 疗效评估

术前和术后12周进行嗓音质量评估和电子喉镜或频闪喉镜检查。

嗓音评估基于以下五个方面进行:①应用日本言语矫正与语音学会提出声嘶的GRBAS量表中的听感知评估手术前后嗓音功能,分为0~3级:G0示发声正常,G1示轻度声嘶,G2示中度声嘶,G3示重度声嘶;②应用嗓音障碍指数(voice handicap index,VHI)进行自我评估:0~30为轻度,31~60为中度,61~120为严重语音障碍;③振幅微扰;④基频微扰;⑤最长发声时间(maximum phonation time,MPT)。

喉镜检查:根据术后镜下声带形态分为三种情况:①声带光滑,恢复正常形态(图2);②声带瘢痕或水肿(图3、4);③息肉复发(图5)。



**图 1 声带息肉术中情况** 1a:支撑喉镜暴露声门,见声带息肉位于双侧声带前中 1/3;1b:切除息肉后以 7—0 薇乔缝线缝合黏膜切缘;1c:双侧声带缝合后,声带创缘光整; **图 2 胃蛋白酶阴性声带息肉手术前后电子喉镜及免疫组织化学结果** 2a:术前声带息肉位于左侧声带前中 1/3,声带黏膜轻度水肿;术前 RSI=11 分,RFS=2 分;2b:术后 12 周电子喉镜见声带光滑,恢复正常形态;2c:声带息肉组织免疫组织化学显示胃蛋白酶染色阴性; **图 3 胃蛋白酶弱阳性声带息肉手术前后频闪喉镜及免疫组织化学结果** 3a:术前频闪喉镜下见结节样声带息肉位于左侧声带中份,喉黏膜水肿,后连合黏膜明显肥厚;术前 RSI=16 分,RFS=6 分;3b:术后 12 周频闪喉镜下见左侧声带术区小范围瘢痕;3c:声带息肉组织免疫组织化学显示胃蛋白酶染色弱阳性; **图 4 胃蛋白酶阳性声带息肉手术前后电子喉镜及免疫组织化学结果** 4a:术前电子喉镜下见声带息肉位于左侧声带前端,靠近前连合,喉室消失,声带水肿,弥漫性喉水肿,后连合黏膜肥厚;术前 RSI=22 分,RFS=16 分;4b:术后 12 周电子喉镜下见声带光滑,双侧声带水肿,喉室消失;4c:声带息肉组织免疫组织化学见胃蛋白酶染色阳性; **图 5 胃蛋白酶强阳性声带息肉手术前后电子喉镜及免疫组织化学结果** 5a:术前电子喉镜下见声带息肉位于双侧声带中份,喉内见黏液性分泌物,声带水肿肥厚,后连合黏膜肥厚;术前 RSI=32 分,RFS=14 分;5b:术后 12 周电子喉镜下见右侧声带术区瘢痕,左侧术区息肉复发;5c:声带息肉组织免疫组织化学见胃蛋白酶染色强阳性。

### 1.5 统计学方法

根据术前和术后数据,通过配对 *t* 检验比较手术前后的 GRBAS、VHI、MPT、基频微扰及振幅微扰;使用独立样本 *t* 检验进行组间比较胃蛋白酶阳性组和阴性组患者的嗓音质量;通过  $\chi^2$  检验比较胃蛋白酶阳性组和阴性组 RFS 和 RSI 评分以及术后声带形态恢复情况。

## 2 结果

### 2.1 免疫组织化学结果

阳性对照采用胃黏膜,主细胞中检测到胞质内棕色颗粒,而阴性对照喉部黏膜用磷酸缓冲盐水代替抗胃蛋白酶一抗,无胞质内棕色颗粒。112 例声带息肉患者的标本中胃蛋白酶染色阳性者 76 例 (67.9%),其中中等阳性 20 例 (17.9%),弱阳性 56

例(50.0%),阴性36例(32.1%)。

## 2.2 RSI和RFS结果

根据单独RSI、单独RFS和RSI结合RFS的结果判断咽喉反流发生率分别为41.1%(46/112)、82.1%(92/112)和30.4%(34/112)。以免疫组织化学胃蛋白酶染色阳性作为咽喉反流的金标准,RSI、RFS和RSI与RFS组合的敏感度分别为76.1%(35/46)、70.7%(65/92)和70.6%(24/34),特异度为40.9%(27/66)、25.0%(5/20)和34.6%(27/78)。见表1。

## 2.3 术后疗效比较

胃蛋白酶阳性组中,48例声带形态恢复正常,20例遗留术区瘢痕或水肿,8例息肉复发;其中6例患者术后4周发现手术区域没有上皮化,但被小肉芽组织覆盖,经过质子泵抑制剂(proton pump inhibitors,PPI)联合甲基泼尼松龙治疗2周,肉芽

组织消失,但术区表面遗留小范围瘢痕;9例患者声带息肉复发,接受2个月的PPI治疗,其中1例患者息肉消失,8例患者在术后2个月给予PPI治疗的同时进行了修复性息肉切除。胃蛋白酶阴性组中,32例声带形态恢复正常,4例遗留术区瘢痕或水肿,无息肉复发患者。两组比较,声带形态的恢复差异有统计学意义( $\chi^2=8.689, P=0.013$ )。见表1。

胃蛋白酶阴性组术前MPT与阳性组术前比较 $P<0.05$ ;术后12周声嘶症状均改善,GRBAS评估的G分级、VHI、MPT、基频微扰和振幅微扰手术前后比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ );术后G分级、VHI、MPT、基频微扰和振幅微扰在胃蛋白酶阳性组和胃蛋白酶阴性组之间的差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ )。见表2。

表1 以胃蛋白酶阳性作为标准RSI、RFS和RSI与RFS结合的诊断准确度以及术后声带形态恢复情况

组别	RSI		RFS		RSI+RFS		术后声带形态恢复情况		
	+	-	+	-	+	-	恢复正常	瘢痕或水肿	复发
胃蛋白酶(+)	35	39	65	15	24	51	48	20	8
胃蛋白酶(-)	11	27	27	5	10	27	32	4	0
$\chi^2$	3.493		0.152		0.290		8.689		
P	0.062		0.696		0.590		0.013		

表2 胃蛋白酶阳性组与阴性组手术前后嗓音质量比较

组别	G分级	MPT	VHI	基频微扰	振幅微扰
胃蛋白酶阳性组					
术前	2.13±0.32	9.62±2.26	47.76±6.46	3.31±0.41	4.90±0.91
术后	1.80±0.52	11.25±2.91	30.28±7.16	2.18±0.66	4.72±0.72
胃蛋白酶阴性组					
术前	2.03±0.38	8.19±2.33 <sup>1)</sup>	45.92±5.72	3.24±0.40	4.88±0.70
术后	0.83±0.65 <sup>2)3)</sup>	13.00±2.69 <sup>2)3)</sup>	26.39±5.75 <sup>2)3)</sup>	1.81±0.42 <sup>2)3)</sup>	4.27±0.94 <sup>2)3)</sup>

与胃蛋白酶阳性组术前比较,<sup>1)</sup> $P<0.05$ ;与胃蛋白酶阳性组术后比较,<sup>2)</sup> $P<0.05$ ;与胃蛋白酶阴性组术前比较,<sup>3)</sup> $P<0.05$ 。

## 3 讨论

声带息肉的病因复杂,包括炎症可导致声带血管通透性增加、局部水肿、缺氧、变性和纤维化。有研究表明75%的声带息肉患者有咽喉反流<sup>[5]</sup>,咽喉反流有可能是声带息肉的致病因素<sup>[7]</sup>。本研究112例声带息肉患者中,根据单独RSI、单独RFS和RSI结合RFS的结果,咽喉反流发生率分别为41.1%、82.1%和30.4%;而在112例声带息肉患者的标本中胃蛋白酶染色阳性占67.9%,与Lechien等<sup>[8]</sup>的研究结果一致,表明作为反流物成分之一的胃蛋白酶与声带息肉的发病之间可能存在相关性。喉黏膜上皮已被证明对反流损伤比食管更敏感,每天多达50次胃酸反流进入食管(pH值低于4.0)被认为是正常现象,而每周只有3次反流发作就可以造成严重的喉部黏膜损伤<sup>[9]</sup>。这可

能是由于喉部黏膜缺乏食管黏膜所具有的针对胃酸的保护机制,如黏液涂层、酸清除和上皮细胞的防御功能,使喉部黏膜更容易受到酸和胃蛋白酶的损伤<sup>[7]</sup>。

胃反流液中含有盐酸、蛋白酶和胆汁酸,其pH值范围为1.5~2.0,这对pH值在6.8~7.0的呼吸道及上消化道腔内环境有害<sup>[10]</sup>。而胃蛋白酶被认为是胃十二指肠反流中最具攻击性的物质<sup>[11]</sup>,它是一种仅在胃中产生的蛋白水解酶,最初由胃主细胞以酶原形式分泌为胃蛋白酶原。以前的研究表明,单独的酸不能破坏上皮屏障的完整性,但胃蛋白酶和酸组合会对喉黏膜造成显著损害<sup>[12]</sup>。在猪模型中,胃蛋白酶在pH1.5~7.5可保持其活性的稳定性<sup>[13]</sup>,在气体形式的反流中,胃蛋白酶与上呼吸消化道黏膜接触,甚至可延伸至中耳,在酸的

作用下造成这些部位黏膜损害<sup>[14]</sup>。此外,一些研究表明胃蛋白酶可以被转运到上皮细胞内<sup>[15]</sup>,并且可以被具有 5.0 和 4.0 较低 pH 值的细胞内结构高尔基体和溶酶体重新激活,进而破坏喉黏膜上皮细胞之间的连接结构导致细胞内损伤,诱发喉黏膜的炎症反应。因为胃蛋白酶可在多个上消化呼吸器官和组织中检测到,并已被确定为咽喉反流的生物标志物和潜在治疗靶点<sup>[7,16]</sup>。Lechien 等<sup>[17]</sup>报道对伴有咽喉反流的声带息肉患者术前增加抗反流治疗,术后患者症状和体征均较对照组改善明显,认为咽喉反流可能与术后声带上皮修复和病变复发有关。本研究胃蛋白酶阴性组与阳性组之间比较,术后声带形态的恢复差异有统计学意义,表明胃蛋白酶可能影响声带手术损伤的修复。

目前,24 h 双探头 pH 检测是诊断咽喉反流的金标准<sup>[18]</sup>。但是在临床运用中,容易出现探头位置不准确导致一些假阴性或假阳性结果;另外该检查方法为侵入性检测,患者有明显的不适感,检查费用偏高,费时费力,尚不易被多数患者所接受。临床实践中大多数医生仍然依赖于患者症状、喉镜检查结果进行判断。与临床症状和喉镜检查结果相关的 RSI 和 RFS 调查很容易实现,并且这 2 个量表的中文版本信度和效度在国内也已通过验证<sup>[19]</sup>,但是,二者均属于主观评价手段,临床上缺乏简单实用的客观评价指标,尤其是对声带息肉术后疗效的影响因素评价有意义的指标。本研究结果显示,基于术后主观客观嗓音功能和声带形态恢复情况评价,胃蛋白酶阳性组与阴性组之间差异均有统计学意义,说明术后息肉组织的胃蛋白酶表达情况是一个有意义的影响声带息肉术后疗效的临床指标。对于阳性患者应该积极进行抗反流药物如 PPI 及其他药物包括 H<sub>2</sub> 受体阻滞剂、促胃肠动力药、中成药等治疗。对于胃蛋白酶染色表达强度的临床意义研究有待在今后的应用中进一步完善。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 刘杰,肖翠,邓利,等. 48 例双侧广基型声带息肉患者不同术式疗效的主客观评估[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2021,35(2):160-163.
- [2] Ma J, Fang R, Zhen R, et al. A 532-nm KTP Laser for Vocal Fold Polyps: Efficacy and Relative Factors[J]. Ear Nose Throat J, 2021, 100(1\_suppl):87S-93S.
- [3] 郭文俊,何霞,郝红丽,等. 声带息肉诊断与治疗[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,41(5):254-257.
- [4] 肖翠,余林,傅然,等. 伴咽喉反流的声带息肉患者嗓音质量分析[J]. 听力学及言语疾病杂志,2020,28(4):406-409.
- [5] Wang L, Tan JJ, Wu T, et al. Association between Laryngeal Pepsin Levels and the Presence of Vocal Fold Polyps[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2017, 156(1):144-151.
- [6] Lechien JR, Bobin F, Muls V, et al. Validity and reliability of the reflux symptom score[J]. Laryngoscope, 2020, 130(3):E98-E107.
- [7] Liu D, Qian T, Sun S, et al. Laryngopharyngeal Reflux and Inflammatory Responses in Mucosal Barrier Dysfunction of the Upper Aerodigestive Tract[J]. J Inflamm Res, 2020, 13:1291-1304.
- [8] Lechien JR, Hamdan AL, Saussez S. Laryngopharyngeal reflux and benign lesions of the vocal folds[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2019, 276(1):277-278.
- [9] Mo TT, Tan JJ, Wang MG, et al. Optimized Generation of Primary Human Epithelial Cells from Larynx and Hypopharynx: A Site-Specific Epithelial Model for Reflux Research[J]. Cell Transplant, 2019, 28(5):630-637.
- [10] Hunt EB, Sullivan A, Galvin J, et al. Gastric Aspiration and Its Role in Airway Inflammation[J]. Open Respir Med J, 2018, 12:83.
- [11] Johnston N, Dettmar PW, Ondrey FG, et al. Pepsin: biomarker, mediator, and therapeutic target for reflux and aspiration[J]. Ann N Y Acad Sci, 2018, 1434(1):282-289.
- [12] Hurley BP, Jugo RH, Snow RF, et al. Pepsin Triggers Neutrophil Migration Across Acid Damaged Lung Epithelium[J]. Sci Rep, 2019, 9(1):13778.
- [13] Lou Z, Gong T, Zhang C, et al. The integrity and barrier function of porcine vocal fold epithelium: its susceptibility to damage by deoxycholic acid compared with pepsin[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2021, 278(12):4893-4899.
- [14] Singh GB, Yvette War G, Shukla S, et al. The role of Helicobacter Pylori and laryngopharyngeal reflux in recurrent tonsillitis[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2020, 138:110376.
- [15] Doukas PG, Vageli DP, Sasaki CT, et al. Pepsin Promotes Activation of Epidermal Growth Factor Receptor and Downstream Oncogenic Pathways, at Slightly Acidic and Neutral pH, in Exposed Hypopharyngeal Cells[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(8):4275.
- [16] Lee YJ, Kwon J, Shin S, et al. Optimization of Saliva Collection and Immunochromatographic Detection of Salivary Pepsin for Point-of-Care Testing of Laryngopharyngeal Reflux[J]. Sensors (Basel), 2020, 20(1):325.
- [17] Lechien JR, Bobin F, Muls V, et al. Changes of Laryngeal and Extralaryngeal Symptoms and Findings in Laryngopharyngeal Reflux Patients [J]. Laryngoscope, 2021, 131(6):1332-1342.
- [18] 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.
- [19] 郑杰元,张立红,李晶斌,等. 咽喉反流症状指数量表中文版的信度及效度评价[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2012,47(11):894-898.

(收稿日期:2021-10-19)