

老年咽喉反流性疾病患者焦虑抑郁状况调查及影响因素分析*

贵州医科大学附属医院耳鼻喉科(550004) 马亦飞[△] 陈秋 张杉 王会刚 喻国冻

【摘要】目的 探讨老年咽喉反流(laryngopharyngeal reflux, LPR)患者焦虑抑郁状况并分析其影响因素。**方法** 回顾性收集在2021年11月至2023年1月我院收治的129例LPR患者的相关资料,其中男性65例,女性64例,患者年龄在60~84岁,平均年龄73.87±5.25岁;根据患者是否存在焦虑抑郁状况分为焦虑抑郁组($n=44$)和未焦虑抑郁组($n=85$);对比两组的一般资料并分析两组患者LPR症状与焦虑抑郁之间的相关性;对焦虑抑郁患者进行多因素分析,构建预测焦虑抑郁的列线图模型并进行模型验证。**结果** 焦虑抑郁组在性别、病程、胃病史以及匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)评分方面与未焦虑抑郁组具有显著性差异($P<0.05$);持续清嗓、吞咽困难、呼吸不畅/反复窒息、咽喉部异物感与焦虑抑郁具有一定的相关性($P<0.05$);多因素分析发现性别、PSQI评分、持续清嗓、吞咽困难、呼吸不畅/反复窒息、咽喉部异物感的OR值均 >1 且 $P<0.05$,是LPR患者焦虑抑郁的危险因素,以上六项总分291分,对应焦虑抑郁的概率为74.69%;根据列线图计算样本的风险评分并根据个体风险评分以中位数为临界值将患者分为低风险组($n=84$)和高风险组($n=45$);通过Kaplan-Meier生存曲线分析显示,该危险分层系统能对患者焦虑抑郁进行区分($P<0.05$)。**结论** 通过本文研究发现,老年患者LPR相关症状与其焦虑抑郁状况具有一定的相关性,其中患者的性别、PSQI评分、持续清嗓、吞咽困难、呼吸不畅/反复窒息、咽喉部异物感是LPR患者焦虑抑郁的危险因素,焦虑和抑郁症状影响可能影响LPR的发展和治疗效果,临床关注并针对性治疗焦虑和抑郁症状有助于改善患者的治疗效果。

【关键词】 咽喉反流性疾病 焦虑抑郁 老年 影响因素 预测

【中图分类号】 R181.3+4

【文献标识码】 A

DOI 10.11783/j.issn.1002-3674.2025.01.024

咽喉反流(laryngopharyngeal reflux, LPR)是胃内容物逆行进入喉和咽部,导致各种上呼吸道症状。许多与LPR相关的症状是非特异性的,例如声音改变、慢性清嗓、慢性咳嗽、咽喉肿胀和吞咽困难^[1]。LPR等反流病是由各种病理生理异常引起的,如动态变化、内脏敏感性增高、脑-肠轴调节紊乱等^[2]。一些心理因素,如生活压力、社会压力、心理状态等,是大脑的中枢神经系统和肠神经系统相互作用造成的^[3]。现如今人们面临更多的挑战和压力,在对疾病的认识中逐渐认识到生理-心理-社会疾病模式。当LPR长期无法控制时,即治疗2个月或更长时间症状无明显缓解时,心理障碍是常见的后遗症,通常焦虑和抑郁症状最为常见^[4]。基于此,本文主要探讨老年咽喉反流性疾病患者焦虑抑郁状况以及影响因素。

资料与方法

1. 一般资料

回顾性收集在2021年11月—2023年1月某耳鼻喉科收治的129例LPR患者的相关资料,其中男性65例,女性64例,患者年龄60~84岁,平均年龄73.87±5.25岁;根据患者是否存在焦虑抑郁状况分为焦虑抑郁组($n=44$)和未焦虑抑郁组($n=85$)。

2. 纳入标准和排除标准

纳入标准:①年龄大于60岁,小学及以上文化程度,能够填写表格提供相关信息;②经我科同一资深主任医师检查,患者出现典型的咽部异物感、持续清咽症状并结合临床表现及反流症状指数(reflux symptom index, RSI)或反流体征评分表(reflux finding score, RFS),若同时符合RSI >13 分和/或RFS >7 分,则可诊断为LPR^[5]。**排除标准:**①近期出现颈部包块或电子喉镜发现咽部恶性肿瘤;②颈部和喉手术史;③存在脑部疾病或先天性精神障碍、心脏病、腹部疾病等严重基础疾病。

3. 观察指标

收集一般患者信息,包括性别、年龄、身高、体重和病史,病史主要包括有无胃溃疡、慢性胃炎等胃病;评估患者的吸烟、饮酒、便秘,吸烟标准为连续或累计每天吸一支以上香烟6个月;饮酒标准为每周饮酒3天以上,男性25克以上,女性15克以上;便秘标准为入院前3个月排便困难、有排便却排不出来,排便次数减少或排便不彻底,每周排便少于3次,排便费力的时间超过25%;匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)量表用于评估睡眠状况,PSQI >7 分表示存在睡眠障碍,PSQI ≤ 7 分表示正常^[6];RSI是一种自我管理的九项问卷,旨在评估与LPR相关的各种症状(表2),每个项目的评分从0~5分,分数越高,表示症状越严重^[7]。

4. 诊断标准

采用焦虑抑郁量表(hospital anxiety and depres-

* 基金项目:贵州医科大学附属医院临床研究项目(2021-GMHCT-013);贵州医科大学2022年博士科研启动基金(gyfybsky-2022-17);贵州省科技厅2022年度基础研究计划(自然科学基金)(黔科合基础-ZK[2022]一般434);2021贵州省卫生健康委科学技术基金项目(gzkwkj2021-328);国家自然科学基金(82260541)

[△]通信作者:马亦飞, E-mail: 84309348@qq.com

sion scale, HADS) 评估两组患者的情绪状态, HADS 分为两套量表分别评估患者的焦虑和抑郁状况, 总分 21 分; 将两套评分叠加后得出患者 HADS 总分, 分数越高, 表示症状越严重, $HADS \geq 8$ 分则认为 LPR 患者存在焦虑或抑郁^[8]。

5. 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 软件。计量资料采用平均数±标准差($\bar{x} \pm s$)的形式表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验计数资料以例(%)的形式表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用 R 软件(R 4.0.2)和软件包 rms 构建列线图模型; 通过 Hosmer-lemeshow 相关性分析观

测值与模型预测值的关系, 以评估模型预测的准确性; 采用临床决策曲线评价模型预测的有效性。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

结果

1. 两组一般资料的比较

通过对两组资料进行统计分析发现, 焦虑抑郁组在性别、病程、胃病史以及 PSQI 评分方面与未焦虑抑郁组具有显著性差异($P < 0.05$); 而年龄、职业以及文化程度等指标无统计学意义($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 焦虑抑郁组和未焦虑抑郁组的一般资料

组别	焦虑抑郁组 (n=44)	未焦虑抑郁组 (n=85)	t/χ^2 值	P 值	组别	焦虑抑郁组 (n=44)	未焦虑抑郁组 (n=85)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	73.12±4.14	72.67±4.36	0.565	0.573	病程[例(%)]			19.880	<0.001
性别[例(%)]			5.254	0.022	≥7年	31(70.45)	25(29.41)		
男	16(36.36)	49(57.65)			<7年	13(29.55)	60(70.59)		
女	28(63.64)	36(42.35)			吸烟[例(%)]			2.166	0.141
BMI[例(%)]			0.001	0.977	是	31(70.45)	48(56.47)		
≤24	26(59.09)	50(58.52)			否	13(29.55)	36(42.35)		
>24	18(40.91)	35(41.18)			饮酒[例(%)]			0.027	0.869
职业[例(%)]			0.188	0.909	是	25(56.82)	47(55.29)		
脑力劳动	11(25.00)	21(24.71)			否	19(43.18)	38(44.71)		
体力劳动	16(36.36)	34(40.00)			便秘[例(%)]			0.024	0.875
自由职业	17(38.64)	30(35.29)			是	18(40.91)	36(42.35)		
家庭和谐[例(%)]			1.527	0.217	否	26(59.09)	49(57.65)		
是	23(52.27)	54(63.53)			胃病史[例(%)]			4.158	0.041
否	21(47.73)	31(36.47)			是	28(63.64)	38(44.71)		
文化程度[例(%)]			0.114	0.736	否	16(36.36)	47(55.29)		
初中以上	20(45.45)	36(42.35)			PSQI 评分[例(%)]			15.186	<0.001
初中以下	24(54.55)	49(57.65)			>7分	33(75.00)	33(38.82)		
					≤7分	11(25.00)	52(61.18)		

2. LPR 症状与焦虑抑郁的单因素分析

通过两组间各 LPR 症状的比较, 发现持续清嗓、吞咽困难、呼吸不畅/反复窒息、咽喉部异物感的差异有统

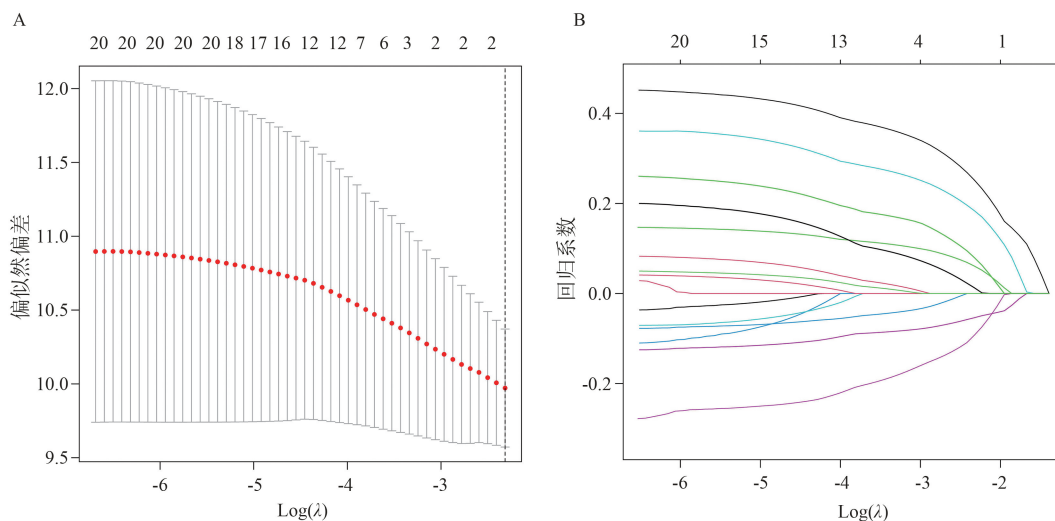
计学意义($P < 0.05$); 而声嘶或发音障碍、痰过多或鼻涕倒流、饭后或躺下后咳嗽、烦人的咳嗽以及烧心、胸痛、胃痛的差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 LPR 症状与焦虑抑郁的单因素分析[例(%)]

组别	焦虑抑郁组 (n=44)	未焦虑抑郁组 (n=85)	χ^2 值	P 值	组别	焦虑抑郁组 (n=44)	未焦虑抑郁组 (n=85)	χ^2 值	P 值
声嘶或发音障碍			0.034	0.853	饭后或躺下后咳嗽			0.010	0.921
是	11(25.00)	20(23.53)			是	18(40.91)	34(40.00)		
否	33(75.00)	65(76.47)			否	26(59.09)	51(60.00)		
持续清嗓			6.435	0.011	呼吸不畅/反复窒息			6.444	0.011
是	29(65.91)	36(42.35)			是	32(72.73)	42(49.41)		
否	15(34.09)	49(57.65)			否	12(27.27)	43(50.59)		
痰过多或鼻涕倒流			0.156	0.693	烦人的咳嗽			0.071	0.789
是	30(68.18)	55(64.71)			是	15(34.09)	27(31.76)		
否	14(31.82)	30(35.29)			否	29(65.91)	58(68.24)		
吞咽困难			5.698	0.017	咽喉部异物感			5.291	0.021
是	36(81.82)	52(61.18)			是	39(88.64)	60(70.59)		
否	8(18.18)	33(38.82)			否	5(11.36)	25(29.41)		
					烧心、胸痛、胃痛			0.002	0.961
					是	10(22.73)	19(22.35)		
					否	34(77.27)	66(77.65)		

3. LASSO 因素筛选

利用 LASSO 对以上相关指标进行筛选,采用交叉验证法估计调整参数 λ , 见图 1。最终选择 6 个指标作为预测因子, 分别为性别、PSQI 评分、持续清嗓、吞咽困难、呼吸不畅/反复窒息、咽喉部异物感。



注:A:LASSO 交叉验证;B:LASSO 筛选变量动态过程图

图 1 LASSO 回归模型系数路径图

表 3 LPR 患者焦虑抑郁的多因素分析

项目	β 值	SE	Wald 值	OR 值	95% CI 值	P 值
性别	1.383	0.602	5.278	3.987	1.659~5.253	0.021
PSQI 评分	0.663	0.318	4.349	1.941	1.532~2.191	0.017
持续清嗓	1.542	0.347	19.753	4.675	2.563~6.398	0.012
吞咽困难	1.538	0.367	17.556	4.654	2.897~6.375	0.016
呼吸不畅/反复窒息	1.954	0.547	12.759	7.056	3.659~8.953	0.001
咽喉部异物感	1.248	0.554	5.071	3.482	2.698~4.243	0.020

5. 多重共线性诊断分析

进行多重共线性诊断分析结果发现,各因素之间无共线性关系,即所有因素的方差膨胀因子(variance inflation factor, VIF)均小于 5,见表 4。

表 4 共线性分析

项目	容忍度	VIF
性别	0.684	1.635
PSQI 评分	0.848	1.269
持续清嗓	0.775	1.369
吞咽困难	0.836	1.459
呼吸不畅/反复窒息	0.798	1.753
咽喉部异物感	0.534	1.846

6. 列线图模型的构建

基于上述分析结果构建列线图预测模型,结果如图 2 所示,性别为 58 分、PSQI 评分为 72 分、持续清嗓为 31 分、吞咽困难为 40 分、呼吸不畅/反复窒息为 54 分、咽喉部异物感为 36 分,以上六项总分 291 分,对应焦虑抑郁的概率为 74.69%。

4. LPR 患者焦虑抑郁的多因素分析

将上述差异性显著的指标进行多因素 logistic 回归分析发现,性别、PSQI 评分、持续清嗓、吞咽困难、呼吸不畅/反复窒息、咽喉部异物感的 OR 值均 >1 且 $P < 0.05$, 是 LPR 患者焦虑抑郁的危险因素,见表 3。

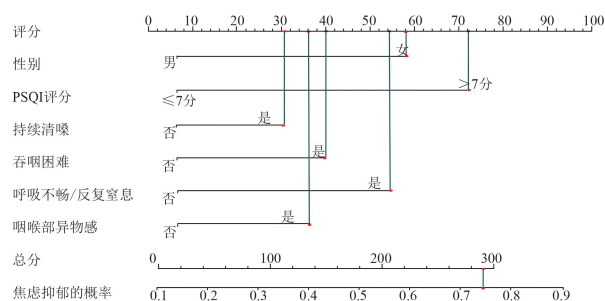
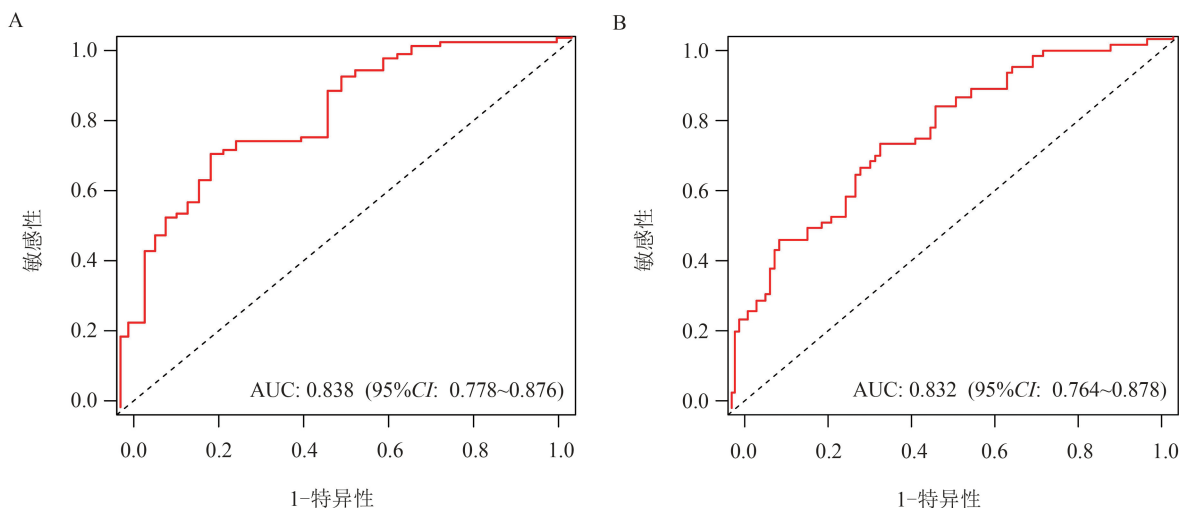


图 2 列线图预测模型

7. 模型验证

(1) 模型区分度评价

通过 ROC 曲线评价预测焦虑抑郁列线图模型的区分度,结果如图 3,训练集 AUC 为 0.838 (95% CI: 0.778~0.876, $P < 0.001$), C-index 为 0.798; 验证集 AUC 为 0.832 (95% CI: 0.764~0.878, $P < 0.001$); C-index 为 0.829; 预测模型的 C-index 在训练集和验证集中均 >0.75, 模型区分度较高。

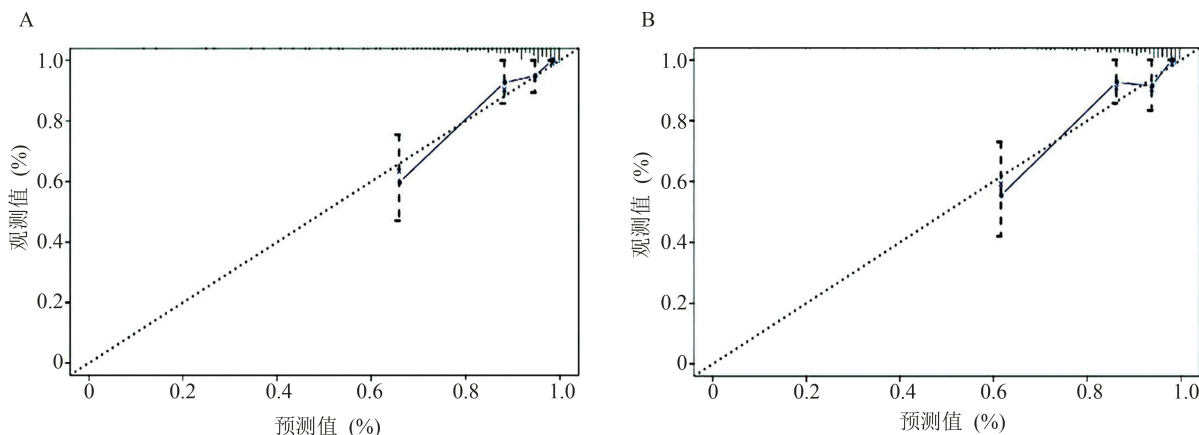


注:A:训练集;B:验证集
图3 预测模型的ROC曲线

(2) 校准度评价

对模型的校准度进行评价发现:在训练集中 $\chi^2 =$

1.347, $P=0.230$ (图 4A); 在验证集中 $\chi^2 = 2.341, P = 0.109$ (图 4B), 无明显差异 ($P>0.05$)。

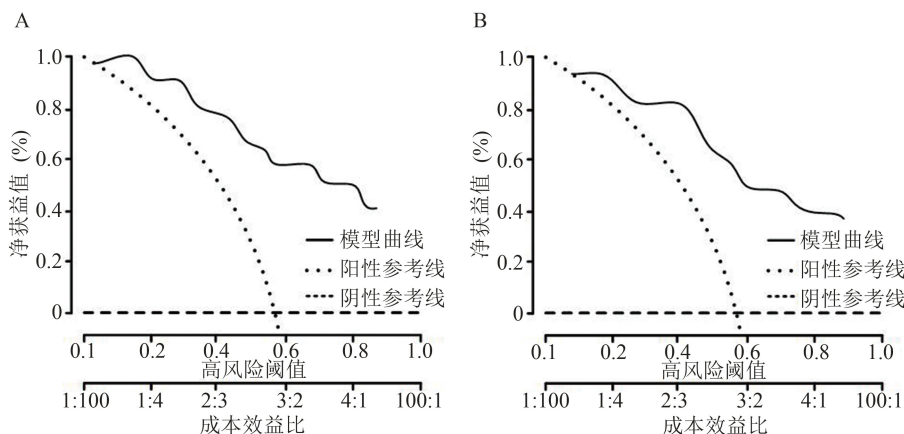


注:A:训练集;B:验证集
图4 预测模型的校准度

(3) 临床决策曲线

绘制临床决策曲线评价列线图模型预测的有效性,当所有患者均存在焦虑抑郁时,模型在训练集和验证集中的临床应用价值均为负值,当所有患者均不存在焦虑抑郁时,模型不具有临床应用价值;训练集中,

当阈概率在 12%~83%时使用列线图模型预测焦虑抑郁的净获益率高(图 5A),而在验证集中,阈概率在 15%~85%范围内净获益高(图 5B),由此可见列线图模型安全可靠,实用性强。



注:A:训练集;B:验证集
图5 预测模型的 minga

8. 危险分层系统的构建

根据列线图计算样本的风险评分并根据个体风险评分以中位数为临界值将患者分为低风险组 ($n=84$) 和高风险组 ($n=45$)^[9]; 低风险组占比 65%, 总分 < 146 分; 高风险组占比 35%, 总分 ≥ 146 分; 通过 Kaplan-Meier 生存曲线分析显示, 该危险分层系统能对患者焦虑抑郁进行区分 ($P < 0.05$), 见图 6。

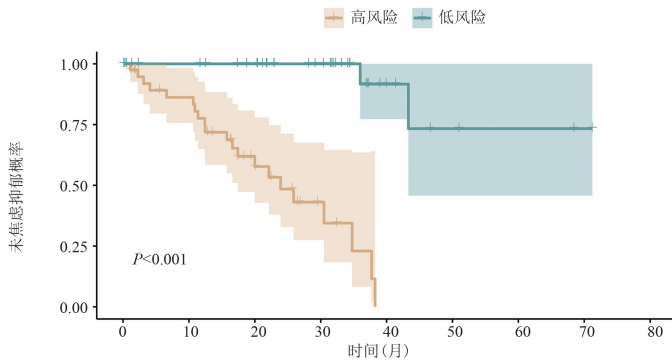


图 6 危险分层的生存曲线分析

讨论

LPR 是耳鼻喉科门诊的常见病和多发病, 涉及胃内容物在食管上括约肌以上区域(包括咽、喉、鼻腔和气管)的返流, 导致局部粘膜损伤。典型的临床表现包括咽部异物感、持续清嗓、声音嘶哑或发音困难、慢性长期咳嗽、呼吸困难和喉痉挛^[10]。电子喉镜常显示声带联合后黏膜增生、肥厚、弥漫性充血和声带水肿。严重者可出现肉芽肿、声门下狭窄等喉部体征^[11]。由于 LPR 症状轻微, 没有红、热、肿、痛等表现和特征患者往往只有在影响到生活时才得到关注和治疗, 在寻求治疗时, LPR 患者往往已经长期患病。

在这项研究中, 具有焦虑和抑郁症状的患者与反流症状和体征具有显著相关性。这一结果与 LPR 与精神心理因素相关性的研究进展一致^[12]。焦虑、抑郁等障碍虽然属于心理分类, 但心理活动是建立在大脑的生理活动之上的, 心理疾病有显著的神经生理学基础。研究表明^[13], 难治性 LPR 的治疗效果与焦虑和抑郁症状等心理和心理因素呈正相关。并且具有抗焦虑、抗抑郁作用的药物能有效改善精神知觉异常, 使患者精神状态得到改善, 胃肠自主神经功能障碍得到调节, 内脏高敏感现象减轻。其机制可能与这些患者的迷走神经兴奋性增加、自主神经功能障碍或潜在的精神和心理异常有关。综合其他研究和我们的研究结果认为, 在多因素影响的疾病中, 对症治疗虽然症状明显改善, 但不能达到根治的效果, 可见药物治疗对焦虑和抑郁症状有一定的局限性。

就 LPR 发病率的性别而言, 我们研究中的大多数 LPR 患者是女性, 由于我们纳入年龄为 60 岁以上的老

年人, 因此不能排除 LPR 与女性荷尔蒙之间的关联。由于荷尔蒙失调, 女性往往比男性更容易出现自主神经功能障碍; 此外, 研究表明, 女性所经历的不适, 即胃肠道症状与内脏敏感性有关, 而内脏敏感性与情绪障碍有关, 情绪障碍与抑郁、焦虑和社交焦虑的症状有关^[14]。基于此, 可以解释为什么 LPR 的发病率在女性中高于男性。而在其他研究中发现, 在男性患者中, 发病年龄以 25~35 岁为主, 可能与工作压力和家庭压力有关, 因为压力通常与精神焦虑有关^[15]。在未来的临床治疗中, 应考虑多因素影响, 应调节内分泌功能以提高治疗效果。

我们的研究结果还显示 LPR 患者的 PSQI 评分与焦虑抑郁存在相关性。这是因为人体消化功能与大脑之间存在双向调节作用, 即通过脑-肠轴和交感/副交感神经系统, 使中枢神经系统与消化系统紧密相连, 形成完整的动力系统反馈回路调节生物节律和睡眠状态, 因此睡眠障碍与消化功能变化之间存在相关性。现代生活方式的改变打乱了昼夜节律, 睡眠障碍已成为越来越普遍的问题。已有研究证实, 超过 25% 的胃食管反流病患者存在睡眠障碍, 睡眠障碍还可以通过多种途径影响胃食管反流病的发生发展^[16]。提示睡眠障碍可能参与了 LPR 患者、抑郁、焦虑的发生。焦虑、抑郁和压力过大可引起患者胃蠕动减慢, 理论上应与 LPR 有关。根据 Caparroz 等人的报告 LPR 病患者大多自主神经调节功能差, 交感神经活动增加, 因此常伴有焦虑和抑郁^[17]。

综上所述, 患者的性别、PSQI 评分、持续清嗓、吞咽困难、呼吸不畅/反复窒息、咽喉部异物感可能导致 LPR 患者出现或加重焦虑、抑郁, 临床重视 LPR 患者焦虑抑郁的治疗可能有利于提高 LPR 的治疗疗效。

参考文献

- [1] Krause AJ, Walsh EH, Weissbrod PA, et al. An update on current treatment strategies for laryngopharyngeal reflux symptoms[J]. Ann N Y Acad Sci, 2022, 1510(1):5-17.
- [2] Snow G, Dhar SI, Akst LM. How to Understand and Treat Laryngopharyngeal Reflux[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2021, 50(4): 871-884.
- [3] Morice D, Elhassan HA, Myint-Wilks L, et al. Laryngopharyngeal reflux: is laparoscopic fundoplication an effective treatment[J]. Ann R Coll Surg Engl, 2022, 104(2):79-87.
- [4] Huang GJ, Li SH, Long CQ, et al. Laryngopharyngeal reflux and insomnia[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2022, 279(7): 3749-3750.
- [5] 兰德, 魏雪梅, 任婷婷, 等. 咽喉反流性疾病患者焦虑抑郁状况分析及其对疗效的影响[J]. 四川医学, 2020, 41(5):472-475.
- [6] 崔小缓, 张延平, 阎小妍, 等. 耳鼻咽喉科门诊成年患者的睡眠状况与咽喉反流性疾病的相关性[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 54(10):754-759.

(下转第 131 页)