

# 伴有幽门螺杆菌感染的咽喉反流患者的反流类型分析

刘小红, 张青青, 郭瑞昕, 强茵, 石瑶, 杨皓楠, 曹楠, 加伟, 谢萌

西安交通大学第二附属医院(西北医院)耳鼻咽喉头颈外科, 陕西 西安 710004

**摘要:**目的 探讨伴有幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, HP)感染的咽喉反流(laryngopharyngeal reflux, LPR)患者的反流类型。方法 应用 $^{14}\text{C}$ 呼气试验和 24 h 阻抗-pH 监测(24 h MII-pH),将所有 LPR 患者分为 HP(+)的 LPR 患者(实验组)和 HP(-)的 LPR 患者(对照组),实验组和对照组均行电子喉镜检查,并根据反流症状指数量表(reflux symptom index, RSI)、反流体征评分量表(reflux finding score, RFS)进行评分,分析比较实验组和对照组其 RSI 及 RFS 评分、反流总次数、酸性反流次数、非酸性反流次数及上述反流类型的差异。结果 结合 24 h MII-pH 监测及 $^{14}\text{C}$ 呼气试验结果,54 例 LPR(+)患者中,实验组 14 例(HP+),对照组 40 例(HP-),HP 感染率 25.93%(14/54)。实验组和对照组其 RSI( $P=0.424>0.05$ )及 RFS( $P=0.382>0.05$ )量表总分及各项症状、体征发生率均无统计学意义( $P>0.05$ ),且咽喉部总反流次数( $P=0.470>0.05$ )、酸性反流次数( $P=0.207>0.05$ )及非酸反流次数( $P=0.921>0.05$ ),也无统计学意义( $P>0.05$ )。然而,实验组非酸反流比例显著大于酸性反流(57.14% vs. 14.29%, $P_{\text{Non-acid}}^+=0.046$ ),但混合反流和非酸反流、酸性反流之间均无统计学意义( $P>0.05$ );对照组混合反流和非酸反流比例均大于酸性反流(45.00% vs. 15.00%, $P_{\text{Mix}}^-=0.003$ ;40.00% vs. 15.00%, $P_{\text{Non-acid}}^-=0.012$ ),但混合反流和非酸反流比例无统计学意义( $P=0.651$ )。结论 与 HP(-)LPR 患者相比,HP(+)LPR 患者其反流类型以非酸反流为主,咳嗽、假声带沟及喉内黏液附着等体征表现更加明显。

**关键词:**幽门螺杆菌感染;咽喉反流;MII-pH 监测;反流类型;反流症状指数量表;反流体征评分量表

中图分类号:R766.5;R517.9

文献标志码:A

文章编号:1673-3770(2024)06-0108-07

**引用格式:**刘小红,张青青,郭瑞昕,等.伴有幽门螺杆菌感染的咽喉反流患者的反流类型分析[J].山东大学耳鼻喉眼学报,2024,38(6):108-114. LIU Xiaohong, ZHANG Qingqing, GUO Ruixin, et al. Analysis of reflux types in patients with laryngeal reflux associated with *Helicobacter pylori* infection[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2024, 38(6):108-114.

## Analysis of reflux types in patients with laryngeal reflux associated with *Helicobacter pylori* infection

LIU Xiaohong, ZHANG Qingqing, GUO Ruixin, QIANG Yin, SHI Yao, YANG Haonan, CAO Nan, JIA Wei, XIE Meng  
Department of Otorhinolaryngology & Head and Neck Surgery, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University (Xibei Hospital), Xi'an 710004, Shaanxi, China

**Abstract: Objective** To investigate the reflux types of Laryngopharyngeal reflux (LPR) patients with *Helicobacter pylori* (HP) infection. **Methods** According to  $^{14}\text{C}$  breath test and 24-hour impedance pH monitoring (24 h MII-pH), all LPR patients were divided into HP (+) LPR patients (the experimental group) and HP (-) LPR patients (the control group). Both experimental and control patients underwent electronic laryngoscopy and completed reflux symptom index (RSI) and reflux finding score (RFS). The RSI and RFS scores, the number of total reflux, acid reflux and non-acid reflux and the reflux types were analyzed and compared to explore the difference between the experimental group and the control group. **Results** Combined with the results of 24 h MII-pH monitoring and  $^{14}\text{C}$  breath test, 54 patients were LPR (+), including 14 cases HP (+) (the experimental group) and 40 cases HP (-) (the control group), and the infection rate of HP was 25.93% (14/54). In the experimental group and the control group, there were no significant differences in the total score of the RSI ( $P=0.424>0.05$ ) and RFS ( $P=0.382>0.05$ ) scale and the incidence of symptoms and signs ( $P>0.05$ ), and there were also no significant differences in the total number of reflux ( $P=0.470>0.05$ ), acid reflux ( $P=0.207>0.05$ ) and non-acid reflux ( $P=0.921>0.05$ ) between them ( $P>0.05$ ). In the experimental group, the proportion of non-acid reflux was significantly higher than that of acid reflux (57.14% vs. 14.29%, $P_{\text{Non-acid}}^+=0.046$ ), while the ratio between mixed reflux and non-acid reflux and the ratio between mixed reflux and acid reflux were both no significant different ( $P>0.05$ ). In the control group the proportions of mixed reflux and non-acid reflux were significantly higher than those of acid reflux (45.00% vs. 15.00%, $P_{\text{Mix}}^-=0.003$ ;40.00% vs. 15.00%, $P_{\text{Non-acid}}^-=0.012$ ), but there was no significant difference between mixed reflux and non-

收稿日期:2024-1-26

基金课题:陕西省重点研发计划(2023-YBSF-356)

通信作者:谢萌。E-mail:18392885196@163.com

acid reflux ratio ( $P=0.651$ ). **Conclusion** Compared with the HP (-) LPR patients, the main reflux type of HP (+) LPR patients was non-acid reflux, and the symptoms and signs of cough, subglottic edema and thick endolaryngeal mucus were more obvious.

**Key words:** Helicobacter pylori infection; Laryngopharyngeal reflux; MII-pH monitoring; Reflux type; RSI; RFS

咽喉反流 (laryngopharyngeal reflux, LPR) 是指胃及十二指肠内容物反流的直接或间接作用引起的上呼吸道组织的炎症疾病<sup>[1]</sup>, 患者可表现为咽部异物感、慢性咳嗽、喉水肿及假声带沟等症状、体征<sup>[2]</sup>。目前, 24h 多通道腔内阻抗 (multichannel intraluminal impedance, MII) pH 监测作为一种客观记录反流发生次数、频率、反流类型的检查, 被公认为是诊断 LPR 的金标准<sup>[3]</sup>。幽门螺杆菌 (helicobacter pylori, HP) 作为一种可定植于胃黏膜的革兰氏阴性杆菌, 有一定机率通过 LPR 的反流事件, 反流至上气道、上消化道。关于 HP 感染与 LPR 之间的关系, 目前尚存在争议。Campbell 等<sup>[4]</sup>认为, 目前没有足够的证据就 LPR 患者 HP 检测和治疗提出建议, 而 Katra 等<sup>[5]</sup>认为到达食管上括约肌的反流发作 (LPR) 可能在 HP 向鼻咽淋巴组织的传播中发挥重要作用, 从而可能导致儿童腺样体增生。我们前期研究也发现, HP 根除治疗可使症状性 LPR 患者反流症状指数量表 (reflux symptom index, RSI)、反流体征评分量表 (reflux finding score, RFS) 评分和唾液胃蛋白酶浓度均显著下降<sup>[6]</sup>。但 HP 感染是否会影响 LPR 患者的反流次数、反流类型, 仍不得而知。因此本研究通过比较 HP 阳性和 HP 阴性的 LPR 患者其 RSI 及 RFS 评分、24 h 阻抗-pH 监测 (24 h MII-pH) 结果, 探讨感染 HP 的 LPR 患者其症状、体征及反流特征变化, 以求初步探索 HP 感染对 LPR 发生和发展的影响, 以期进一步优化 LPR 患者的临床治疗方案。

## 1 资料与方法

### 1.1 患者筛选

选择 2020 年 12 月~2024 年 1 月间在西安交通大学第二附属医院耳鼻咽喉头颈外科门诊就诊的 65 例疑似 LPR 患者为研究对象。

纳入和排除标准: ①纳入患者均为初次就诊, 且就诊前未接受过专科治疗; ②同时接受 24 h MII-pH 监测及<sup>14</sup>C 呼气实验检查; ③两周内未使用过抗菌药物和抑酸药物; ④无肺、肝、肾等全身重要脏器疾病; ⑤专科检查排除急性上、下呼吸道感染及其他咽喉良恶性肿瘤; ⑥排除各种原因导致的软腭、声带活动异常等疾病; ⑦非孕期和哺乳期妇女; ⑧疑似 LPR 患者是指存在咽部异物感、反复清嗓等 LPR 相

关症状, 且 RSI>13 和 (或) RFS>7 的患者。

### 1.2 研究方法

#### 1.2.1 HP 感染测定

所有研究对象采用同位素标记<sup>14</sup>C 呼气试验 (YH04 型呼气试验测试仪, 安徽养和医疗) 检测 HP 感染情况。患者均空腹口服 1 粒含有同位素标记物<sup>14</sup>C 的胶囊, 静坐约 25 min 后进行吹气测试。<sup>14</sup>C 测定值  $\geq 100$  dpm/mmol 为阳性 (+),  $< 100$  dpm/mmol 为阴性 (-)。

#### 1.2.2 RSI、RFS 评分

所有研究对象均记录一般情况后, 在专科医生陪同下填写 RSI 量表, 并完成电子喉镜检查。本研究使用电子喉镜 (olympus, CLV-S190 或 Fuji, ER-530S2, 日本) 进行患者咽喉部检查并获取相应图片资料。检查时, 患者取仰卧位, 经鼻进镜依次检查鼻咽部、舌根-会厌部、室带、声带、后联合及双侧梨状窝。两名高年资主治医师参照患者喉镜图像对 RFS 量表进行独立填写, 取各项评分均值作为最终得分。

#### 1.2.3 24 h MII-pH 监测

采用包含 6 个阻抗通道和 2 个 pH 通道的电极导管对患者进行 24 h MII-pH 监测 (Zal-BL55, Sandhill)。电极导管放置前, 分别在 pH=4.0 和 pH=7.0、25℃ 的缓冲液中进行校准, 后从鼻腔一侧插入下咽和食管, 使近端导管 pH 探头位于食管上括约肌上方约 1 cm 处, 远端导管 pH 探头位于食管下段, 电子喉镜定位后固定导管位置。见图 1。

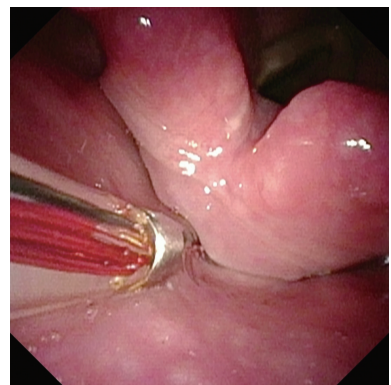


图 1 24 h MII-pH 监测电极定位  
Figure 1 Location of 24 h MII-pH monitoring electrode

监测期间鼓励患者进行正常的饮食和活动, 并详细记录进食时间、体位变化 (直立和仰卧) 以及症状事件。根据 2022 年最新专家共识及相关文献 [1,

7-9], 发生  $\geq 1$  次咽喉反流事件即判断为 LPR 患者, 其中  $\text{pH} < 4$  的反流事件为酸性反流事件,  $\text{pH} \geq 4$  的反流事件为非酸性反流事件, 发生单次反流事件患者以当次 LPR 事件确定反流类型, 多次反流事件患者以酸性反流事件/非酸性反流事件比值界定类型, 比值  $> 2.0$  为酸性反流,  $< 0.5$  为非酸性反流,  $0.5 \sim 2.0$  则为混合反流。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS26.0 软件。正态分布计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用 Student *t* 检验; 如不符合正态分布则采用  $M(P_{25}, P_{75})$  表示, 组间比较采用 Mann-Whitney *U* 秩和检验。样本计数资料采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 检验。检验水准选择  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 基线资料比较

本研究共纳入 LPR 疑似患者 65 例 (RSI  $> 13$  16 例, RFS  $> 7$  分 24 例, RSI  $> 13$  且 RFS  $> 7$  分 14 例), 其中男 26 例、女 39 例; 平均 (46.69  $\pm$  13.77) 岁; 平均体质量指数 (body mass index, BMI)

(23.73  $\pm$  3.21)。所有 LPR 疑似患者均完成 24 h MII-pH 监测, 54 例患者 (83.08%) 确定为 LPR, 余 11 例患者 (16.92%) 为非 LPR。 $^{14}\text{C}$  呼气实验提示 54 例 LPR 患者中, HP (+) 者 14 例 (实验组, 25.93%), HP (-) 者 40 例 (对照组, 74.07%), 实验组与对照组在年龄 ( $P = 0.256 > 0.05$ )、性别 ( $P = 0.356 > 0.05$ )、吸烟饮酒史 ( $P = 0.169 > 0.05$ )、BMI ( $P = 0.119 > 0.05$ )、胃食管反流病 (gastroesophageal reflux disease, GERD) 发病率 ( $P = 0.927 > 0.05$ ) 等方面比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 说明两组之间具有可比性。见表 1。

### 2.2 HP 感染对 LPR 患者症状、体征的影响

比较实验组和对照组其 RSI 及 RFS 量表评分, 发现实验组和对照组 RSI 总分 (12 vs. 12.5) 及 RFS 总分 (9.5 vs. 8.0)、各项症状及体征发生率均差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 但实验组其“烦人的咳嗽”症状评分 ( $P = 0.014 < 0.05$ )、“假声带沟” ( $P = 0.006 < 0.05$ ) 及“喉内黏液附着” ( $P = 0.020 < 0.05$ ) 体征评分与对照组相比差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2、图 2。

表 1 纳入 LPR 患者基线资料比较 ( $n = 54$ )  
Table 1 Comparison of demographic characteristics in all enrolled LPR patients ( $n = 54$ )

比较指标	HP+ ( $n = 14$ )	HP- ( $n = 40$ )	$\chi^2/Z$	<i>P</i>
性别比/男:女	5:9	20:20	0.851	0.356
年龄/岁	50.00 (39.75, 62.50)	48.00 (32.25, 55.00)	-1.136	0.256
BMI	24.94 (23.26, 27.64)	23.92 (21.42, 25.29)	-1.587	0.119
吸烟史/ $n$ (%)	0(0)	8(20.00)	—	0.169
饮酒史/ $n$ (%)	3(21.43)	7(17.50)	—	$> 0.999$
GERD/ $n$ (%)	3(21.43)	11(27.50)	—	0.927

表 2 HP (+) 与 HP (-) 的 LPR 患者其 RSI, RFS 量表评分比较 ( $n = 54$ )  
Table 2 Comparison of RSI and RFS scores between HP (+) and HP (-) LPR patients ( $n = 54$ )

比较指标	发生率/ $n$ (%)			评分 ( $M(P_{25}, P_{75})$ )		
	HP+ ( $n = 14$ )	HP- ( $n = 40$ )	<i>P</i>	HP+ ( $n = 14$ )	HP- ( $n = 40$ )	<i>P</i>
RSI						
总分				12.00 (7.75, 23.25)	12.50 (5.00, 18.00)	0.424
声嘶或发音障碍	5 (35.71)	13 (32.50)	$> 0.999$	0.50 (0.00, 1.00)	0.00 (0.00, 2.25)	0.972
持续清嗓	8 (57.14)	27 (67.50)	0.709	2.50 (1.00, 4.00)	3.00 (0.00, 4.25)	0.932
痰过多或鼻涕倒流	6 (42.86)	26 (65.00)	0.147	1.50 (0.00, 4.25)	1.50 (0.00, 3.25)	0.924
吞咽食物、水或药片不利	2 (14.29)	10 (25.00)	0.648	0.00 (0.00, 1.50)	0.00 (0.00, 0.25)	0.760
饭后或躺下后咳嗽	1 (7.14)	6 (15.00)	0.771	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 0.00)	0.842
呼吸不畅或反复窒息发作	3 (21.43)	13 (32.50)	0.659	0.00 (0.00, 0.75)	0.00 (0.00, 1.00)	0.425
烦人的咳嗽	5 (35.71)	7 (17.50)	0.300	0.00 (0.50, 2.50)	0.00 (0.00, 0.00)	0.014
咽喉异物感	10 (71.43)	33 (82.50)	0.617	4.50 (3.00, 5.00)	2.50 (1.00, 5.00)	0.126
烧心、胸痛、胃痛	7 (50.00)	20 (50.00)	$> 0.999$	1.00 (0.00, 3.75)	1.00 (0.00, 3.00)	0.520
RFS						
总分				9.50 (7.25, 10.75)	8.00 (6.00, 10.00)	0.382
假声带沟	12 (85.71)	23 (57.50)	0.115	2.00 (2.00, 2.00)	2.00 (0.00, 2.00)	0.006
喉室消失	4 (28.57)	17 (42.50)	0.358	0.00 (0.00, 2.00)	0.00 (0.00, 2.00)	0.567

续表

比较指标	发生率/%			评分( $M(P_{25}, P_{75})$ )		
	HP+( $n=14$ )	HP-( $n=40$ )	$P$	HP+( $n=14$ )	HP-( $n=40$ )	$P$
红斑/充血	14(100.00)	39(97.50)	>0.999	2.00(2.00,2.00)	2.00(2.00,2.00)	0.718
声带水肿	12(85.71)	28(70.00)	0.423	1.00(1.00,1.00)	1.00(0.00,1.00)	0.298
弥漫性喉水肿	14(100.00)	38(95.00)	>0.999	1.00(1.00,1.00)	1.00(1.00,1.00)	0.795
后联合增生	4(28.57)	9(22.50)	0.925	0.00(0.00,1.00)	0.00(0.00,0.00)	0.489
肉芽肿	0(0)	1(2.50)	>0.999	0.00(0.00,0.00)	0.00(0.00,0.00)	0.748
喉内黏液附着	11(78.57)	29(72)	0.927	2.00(2.00,2.00)	2.00(0.00,2.00)	0.020

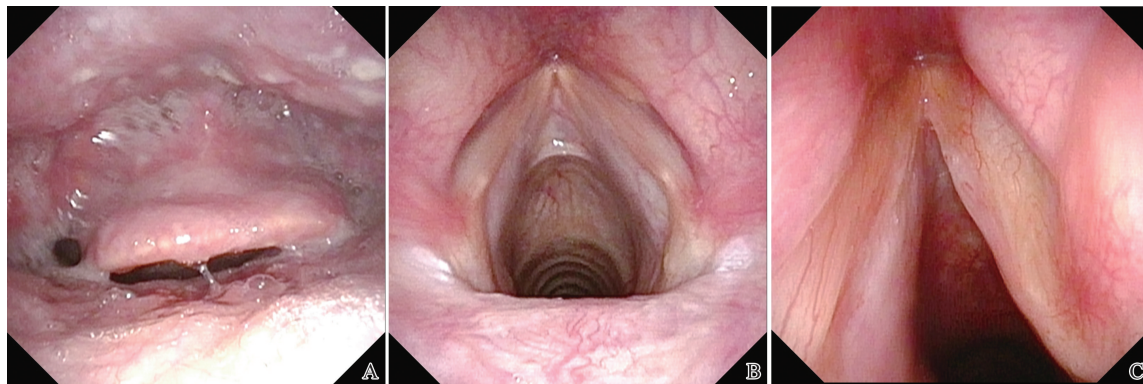


图 2 HP 阳性的 LPR 患者喉镜体征

A: HP(+) 的 LPR 患者可见咽喉部大量黏稠分泌物附着; B: 双侧声带突可见白色肉芽肿样新生物伴假声带沟形成; C: 双侧声带明显水肿伴喉室消失

Figure 1 Location of 24 h MII-pH monitoring electrode and laryngoscopic signs of HP-positive LPR patients

A: A large number of viscous secretions attached to the throat in LPR patients with HP (+); B: New white granulomas and false sulcus vocalis were observed in bilateral vocal cords; C: Bilateral vocal cords edema and disappearance of laryngeal ventricles were showed

### 2.3 HP 感染对 LPR 反流次数及反流类型的影响

比较实验组和对照组咽喉部总反流次数 ( $P = 0.470 > 0.05$ )、酸性反流次数 ( $P = 0.207 > 0.05$ ) 及

非酸反流次数 ( $P = 0.921 > 0.05$ ) 差异无统计学意义。见表 3。

表 3 HP(+) 与 HP(-) 的 LPR 患者其反流次数、反流类型比较 ( $n = 54$ )

Table 3 Comparison of the number of reflux and reflux types between HP(+) and HP(-) LPR patients ( $n = 54$ )

比较指标	HP+( $n=14$ )	HP-( $n=40$ )	$\chi^2$	$P$
反流类型/ $n$ (%)				
酸反流	2(14.29)	6(15.00)	1.394	0.498
混合反流	4(28.57)	18(45.00)		$P_{\text{Non-acid}}^+ = 0.018^*$
非酸反流	8(57.14)	16(40.00)		$P_{\text{Mix}}^- = 0.003^*$
				$P_{\text{Non-acid}}^- = 0.012^*$
反流次数				
总次数	6.00(3.75, 10.50)	8.00(3.25, 14.75)	-0.722	0.470
酸性反流次数	2.00(0.75, 4.75)	3.00(1.00, 6.00)	-1.263	0.207
非酸性反流次数	4.00(2.00, 7.00)	4.00(2.00, 7.00)	-0.099	0.921

注: \* ,  $P < 0.05$ ;  $P_{\text{Non-acid}}^+$ , HP(+) 组非酸反流 vs. 酸反流;  $P_{\text{Mix}}^-$ , HP(-) 混合反流 vs. 酸反流;  $P_{\text{Non-acid}}^-$ , HP(-) 非酸反流 vs. 酸反流; HP, 幽门螺旋杆菌。

分析实验组和对照组其反流类型, 实验组非酸反流比例显著大于酸性反流 (57.14% vs. 14.29%,  $P_{\text{Non-acid}}^+ = 0.018$ ), 但混合反流和非酸反流、酸性反流之间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 对照

组混合反流比例、非酸反流比例均显著大于酸性反流 (45.00% vs. 15.00%,  $P_{\text{Mix}}^- = 0.003$ ; 40.00% vs. 15.00%,  $P_{\text{Non-acid}}^- = 0.012$ ), 但混合反流和非酸反流比例差异无统计学意义 ( $P = 0.651$ )。

### 3 讨论

自研究人员于鼻窦、扁桃体、腺样体和 中耳黏膜<sup>[10-11]</sup>,甚至 牙菌斑和唾液等非典型部位<sup>[12]</sup> 检出 HP 菌体或相关基因后,HP 在胃肠道以外的定植及其作用便引起广泛关注。Florou 等<sup>[13]</sup> 发现 HP 在胃肠道以外部位的定植与 LPR 关系密切:LPR 和 HP 感染是可能导致嗅觉障碍的因素。Pokharel 等<sup>[14]</sup> 认为,对 LPR 患者,若没有检测到 HP,质子泵抑制剂治疗就足够了,但如果存在 HP 感染的话,三联治疗效果更好(治疗后 RSI 及 RFS 评分显著下降)。但 Singh 等<sup>[15]</sup> 认为 LPR 不是 HP 定植于扁桃体的重要因素。因此进一步分析 LPR 与 HP 感染之间的关系,具有较大临床意义。本研究 LPR 患者的 HP 感染率为 24.62%,虽与其他研究存在一定出入<sup>[16-17]</sup>,但与本课题组前期相关研究一致,这种差异的产生可能与不同国家地区、民族及社会经济阶层有关。值得注意的是,本研究采用 24 h MII-pH 监测这一“金标准”诊断 LPR,并考虑到纳入患者 GERD 的疾病状态,发现 HP(+) 和 HP(-) 的 LPR 患者其 GERD 发病率未见显著组间差异。这虽与既往研究提出的 GERD 严重程度与 HP 感染和 LPR 状态有关<sup>[18]</sup> 的观点有所不同,即 HP 感染阳性程度越高,RFS 评分越高,GERD 越严重,但与本研究小组既往的大样本研究结果一致<sup>[6,19]</sup>,进一步减少了由于样本量较小产生抽样误差,影响结果可靠性的可能。

既往研究表明,HP 感染与声带水肿、弥漫性喉水肿、后连合增生等 LPR 体征相关<sup>[20]</sup>。本研究发现 HP(+) 的 LPR 患者和 HP(-) 的 LPR 患者其 RSI 及 RFS 量表总分及各项症状、体征发生率虽无显著性差异,但前者其咳嗽症状、假声带沟及喉内黏液附着体征评分均显著高于后者,说明 HP 感染可影响 LPR 患者的症状和体征。其可能的发生机制与 HP 经反流到达咽喉部定植或暂时储存有关。一方面 HP 的脲酶、鞭毛、细胞毒素相关基因 A(CagA) 所编码菌毛及分泌空泡化细胞毒素 A 均具有极强的抗原性<sup>[21-22]</sup>,可刺激局部组织肥大细胞脱颗粒,分泌组胺、前列腺素 D2 及白三烯,诱导血管扩张和组织水肿;释放多种趋化因子诱导炎症细胞浸润,引起黏膜急性炎症反应<sup>[23]</sup>。另一方面,较之无 HP 感染者,伴有 HP 感染的 LPR 患者反流内容物具有更强的炎症诱导性,从而加剧患者的相关症状。这可能是 HP(+) 和 HP(-) 的 LPR 患者其症状、体征发生率虽无差异,但出现症状评分差异的原因,其本质反

映了患者症状程度的差异性。

通常情况下,研究某一致病因素在疾病中的作用及其可能机制,应以局部组织/环境中该致病因素或相关特异物质的检出为基石。因此,LPR 相关局部病变组织 HP 的检出显得尤为重要<sup>[24]</sup>。Astl 等<sup>[25]</sup> 利用 PCR 技术在 76.5% 的慢性扁桃体炎患者组织样本中检出 HP(DNA),在 82.5% 的口咽癌/喉癌患者组织标本中检测到 CagA 基因,而所有健康对照组其唾液标本均为 HP 阴性,从而证实 HP 在扁桃体炎性疾病及口咽、喉恶性疾病中可能发挥作用。另外,HP 感染是声带白斑的独立危险因素<sup>[26]</sup>,HP 感染合并 LPR 可能与喉癌前病变的复发有关<sup>[27]</sup>。但 Joseph 等<sup>[28]</sup> 研究发现,无法通过 PCR 分析和组织病理学检查在任何喉部病变检测到 HP,HP 可能与喉部病变无关。然而绝大多数 LPR 患者无法获得研究所需的临床组织样本,这是相关研究无法避免的局限性。因此本研究从 24 h MII-pH 监测这一金标准的角度,重点关注 LPR 患者的反流参数与 HP 感染的关系,并分析咽喉部反流次数、酸性反流次数及非酸反流次数等与 LPR 直接相关的客观数据在 HP 阳性者与 HP 阴性者之间的差异性,结果发现:HP(+) 的 LPR 患者其非酸反流比例显著大于酸性反流,而 HP(-) 的 LPR 患者混合反流比例和非酸反流比例均显著大于酸性反流。首先这一结果肯定了 LPR 的非酸性反流特征,其次也反映了 HP 感染定植可能促使 LPR 的反流类型偏倚,即反流更加“无酸”。

众所周知,定植于胃黏膜上皮的 HP 对胃微环境稳态有显著影响<sup>[29]</sup>。一方面 HP 感染破坏胃部正常黏膜屏障诱发炎症,持续的炎症可直接破坏腺体结构,影响壁细胞正常的泌酸过程,长期则可促使胃酸再吸收增加,使胃部 pH 升高<sup>[30-31]</sup>;另一方面 HP 虽为耐酸性细菌,但其菌群繁殖是依赖于脲酶代偿作用将尿素转化为氨,从而形成适宜核酸复制的近中性环境<sup>[32]</sup>,其本质具有非酸趋向性。这种 HP 感染与胃部 pH 升高相互促进所形成的正向反馈,可能从根源上降低了胃反流内容物的酸性成分及其占据比例。既往研究报道 HP 感染减少了 GERD 患者食管酸暴露<sup>[33]</sup>,而 LPR 作为更高位置的反流发作,食管的黏液-HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>屏障可能进一步中和了其流经的酸性反流成分,最终使得伴有 HP 感染的 LPR 患者其反流类型更易表现为“非酸反流”。在此基础上有学者认为 HP 感染甚至可能是 GERD 的保护因素,是 GERD 患者 Barrett 食管及食管腺癌等并发症较少的原因<sup>[34]</sup>。然而与 GERD 不同的是,虽然酸

及酸化胃蛋白酶对于咽喉部黏膜损伤严重,考虑到 LPR 的非酸性反流特性,HP 阳性尚难定义为 LPR 的保护因素。

综上所述,与 HP(-) 的 LPR 患者相比,HP(+) 的 LPR 患者其反流类型以非酸反流为主,咳嗽、假声带沟及喉内黏液附着等症状体征表现更加明显。此外,考虑到本研究样本量的局限性,更大样本量的临床研究有待于开展,以增强结果可靠性;并且下一步需要设计开展相应动物实验,探究其内在的可能作用机制。

## 参考文献:

- [1] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会咽喉组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会咽喉学组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会嗓音学组.咽喉反流性疾病诊断与治疗专家共识(2022年,修订版)[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 57(10): 1149-1172. doi:10.3760/cma.j.cn115330-20220711-00428
- [2] O'Hara J, Fisher H, Hayes L, et al. 'Persistent throat symptoms' versus 'laryngopharyngeal reflux': a cross-sectional study refining the clinical condition[J]. *BMJ Open Gastroenterol*, 2022, 9(1): e000850. doi:10.1136/bmj-gast-2021-000850
- [3] Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux is different from classic gastroesophageal reflux disease [J]. *Ear Nose Throat J*, 2002, 81(9 Suppl 2): 7-9
- [4] 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. doi:10.1177/0194599816676052
- [5] Katra R, Kabelka Z, Jurovcik M, et al. Pilot study: association between *Helicobacter pylori* in adenoid hyperplasia and reflux episodes detected by multiple intraluminal impedance in children [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2014, 78(8): 1243-1249. doi:10.1016/j.ijporl.2014.04.040
- [6] 邵娜,张青青,刘小红,等.幽门螺旋杆菌感染对症状性咽喉反流患者唾液胃蛋白酶浓度的影响[J].山东大学耳鼻喉眼学报, 2022, 36(6): 89-95. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.350  
SHAO Na, ZHANG Qingqing, LIU Xiaohong, et al. Effects of *Helicobacter pylori* infection on salivary pepsin concentration in patients with symptomatic laryngopharyngeal reflux [J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2022, 36(6): 89-95. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.350
- [7] Zikos TA, Clarke JO. Non-acid reflux: when it matters and approach to management [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2020, 22(9): 43. doi:10.1007/s11894-020-00780-4
- [8] Woodley FW. Superimposed non-acid reflux event: an example of when it may be important to revisit the impedance analysis guidelines [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2022, 28(1): 165-166. doi:10.5056/jnm21172
- [9] 孙喆喆,吴玮,王刚.管腔内 pH 监测在反流性疾病中的应用[J].山东大学耳鼻喉眼学报, 2019, 33(6): 90-94. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2019.036  
SUN Zhezhe, WU Wei, WANG Gang. Utility of intraluminal pH monitoring in reflux diseases [J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2019, 33(6): 90-94. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2019.036
- [10] 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. doi:10.1016/j.ijporl.2020.110376
- [11] Du PY, Zong SM, Wen YY, et al. Association between *Helicobacter pylori* and otitis media with effusion in children: a systematic review [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2020, 135: 110091. doi:10.1016/j.ijporl.2020.110091
- [12] Flores-Treviño CE, Urrutia-Baca VH, Gómez-Flores R, et al. Molecular detection of *Helicobacter pylori* based on the presence of *cagA* and *vacA* virulence genes in dental plaque from patients with periodontitis [J]. *J Dent Sci*, 2019, 14(2): 163-170. doi:10.1016/j.jds.2019.01.010
- [13] Florou V, Karkos PD, Marini K, et al. Laryngopharyngeal reflux and olfaction disorders. Is there any connection? A scoping review [J]. *Maedica*, 2022, 17(2): 471-480. doi:10.26574/maedica.2022.17.2.471
- [14] Pokharel A, Mayya JP, Upadhyay HP. Comparison of proton pump inhibitor and triple therapy regimen for laryngopharyngeal reflux disease [J]. *J Nepal Health Res Counc*, 2020, 18(3): 513-519. doi:10.33314/jnhrc.v18i3.2493
- [15] 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. doi:10.1016/j.ijporl.2020.110376
- [16] 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. doi:10.1177/0194599816676052
- [17] Best LM, Takwoingi Y, Siddique S, et al. Non-invasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 3(3): CD012080. doi:10.1002/14651858.CD012080.pub2
- [18] Tezer MS, Kockar MC, Koçkar O, et al. Laryngopharyngeal reflux finding scores correlate with gastroesophageal reflux disease and *Helicobacter pylori* expression

- [J]. *Acta Otolaryngol*, 2006, 126(9): 958-961. doi: 10.1080/00016480500529314
- [19] Zhang QQ, Xie M, Guo RX, et al. The effects of Helicobacter pylori eradication therapy on salivary pepsin concentration in patients with laryngopharyngeal reflux [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2022, 279(11): 5289-5297. doi:10.1007/s00405-022-07439-y
- [20] Shen HL, Chen YJ, Li XH, et al. Impact of Helicobacter pylori infection and outcome of anti- Helicobacter pylori therapy in patients with reflux laryngopharyngitis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 8266321. doi:10.1155/2022/8266321
- [21] Flores-Treviño CE, Urrutia-Baca VH, Gómez-Flores R, et al. Molecular detection of Helicobacter pylori based on the presence of cagA and vacA virulence genes in dental plaque from patients with periodontitis [J]. *J Dent Sci*, 2019, 14(2): 163-170. doi:10.1016/j.jds.2019.01.010
- [22] Chang SH, Hsieh PL, Tsai GJ. Chitosan inhibits Helicobacter pylori growth and urease production and prevents its infection of human gastric carcinoma cells [J]. *Mar Drugs*, 2020, 18(11): 542. doi:10.3390/md18110542
- [23] Lv YP, Teng YS, Mao FY, et al. Helicobacter pylori-induced IL-33 modulates mast cell responses, benefits bacterial growth, and contributes to gastritis [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(5): 457. doi:10.1038/s41419-018-0493-1
- [24] Lechien JR, Saibene AM, Mayo-Yanez M, et al. Helicobacter pylori, laryngopharyngeal reflux and chronic tonsillitis [J]. *Am J Otolaryngol*, 2023, 44(1): 103665. doi:10.1016/j.amjoto.2022.103665
- [25] Astl J, Holy R, Maute E, et al. Genome of Helicobacter pylori and serotype of HPV detected in oropharyngeal and laryngeal cancer and chronic inflammation patients [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(18): 9545. doi:10.3390/ijerph18189545
- [26] 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. doi:10.1002/hed.25121
- [27] 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. doi:10.1016/j.anl.2019.08.004
- [28] Joseph NA, Mathews SS, Anandan S, et al. Lack of association of Helicobacter pylori in laryngeal pathologies [J]. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2022, 74(2): 2636-2642. doi:10.1007/s12070-020-02361-3
- [29] Chen CC, Liou JM, Lee YC, et al. The interplay between Helicobacter pylori and gastrointestinal microbiota [J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1-22. doi:10.1080/19490976.2021.1909459
- [30] Li HJ, Hu YY, Huang YY, et al. The mutual interactions among Helicobacter pylori, chronic gastritis, and the gut microbiota: a population-based study in Jinjiang, Fujian [J]. *Front Microbiol*, 2024, 15: 1365043. doi:10.3389/fmicb.2024.1365043
- [31] Lahner E, Carabotti M, Annibale B. Treatment of Helicobacter pylori infection in atrophic gastritis [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(22): 2373-2380. doi:10.3748/wjg.v24.i22.2373
- [32] Baj J, Forma A, Sitarz M, et al. Helicobacter pylori virulence factors—mechanisms of bacterial pathogenicity in the gastric microenvironment [J]. *Cells*, 2020, 10(1): 27. doi:10.3390/cells10010027
- [33] Zhao T, Liu F, Li YJ. Effects of Helicobacter pylori eradication on esophageal motility, esophageal acid exposure, and gastroesophageal reflux disease symptoms [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1082620. doi:10.3389/fcimb.2023.1082620
- [34] Liu L, Gao HW, Wang HJ, et al. Comparison of esophageal function tests to investigate the effect of Helicobacter pylori infection on gastroesophageal reflux disease (GERD) [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 4791-4797. doi:10.12659/MSM.908051

(编辑:李纬)