

酸反流事件阈值设定对咽喉酸反流性疾病诊疗的影响

杜晨, 闫燕, 王丽, 鹿培泉

北京大学第三医院 耳鼻咽喉头颈外科, 北京 100191

摘要: **目的** 探讨 24 h 多通道腔内阻抗 pH 监测 (24-hour multichannel intraluminal impedance pH monitoring, 24 h MII-pH) 与经验性质子泵抑制剂治疗 (proton pump inhibitor, PPI) 这两种咽喉反流性疾病 (laryngopharyngeal reflux disease, LPRD) 诊断方法的异同, 分析 24h MII-pH 监测阴性患者从经验性 PPI 治疗中获益的情况。 **方法** 选取疑似 LPRD 患者 70 例。完成反流症状指数 (reflux symptom index, RSI) 评分及反流体征量表 (reflux finding score, RFS) 量表评估, 并进行 24 h MII-pH 监测及经验性 PPI 治疗 8 周。统计分别以 pH<4 及 pH<5 作为 24 h MII-pH 监测中界定咽喉部酸反流事件的病理阈值的诊断结果, 与经验性 PPI 治疗进行一致性分析, 并观察以 pH<4 作为阈值诊为阴性但以 pH<5 阈值诊为阳性患者的 PPI 治疗效果。 **结果** 70 例中经验性 PPI 治疗有效者 41 例。以 pH<4 作为界定咽喉部酸反流事件的病理阈值时, 阳性者 35 例, 与经验性 PPI 治疗的诊断结果一致性中等 ($\kappa=0.429$), 诊断敏感度 68.3%。以 pH<5 作为界定咽喉部酸反流事件的病理阈值时, 阳性者 47 例, 与经验性 PPI 治疗的诊断结果一致性中等 ($\kappa=0.514$), 诊断敏感度 87.8%。共 12 例患者为以 pH<4 为阈值时阴性但以 pH<5 为阈值时阳性的患者。这 12 例患者中, 经验性 PPI 治疗有效者共 8 例, 治疗有效率为 66.7%。 **结论** 以 pH<5 作为界定咽喉部酸反流事件的病理阈值时与经验性 PPI 治疗的诊断结果一致性良好; 在以 pH<4 为阈值诊断阴性但以 pH<5 为阈值诊断阳性的患者中, 仍存在经验性 PPI 治疗有效的患者, 说明适当提高 pH 阈值可以增加 24h MII-pH 监测阴性患者从经验性 PPI 治疗中获益的可能性。

关键词: 咽喉反流; 24h 多通道腔内阻抗 pH 监测; 经验性质子泵抑制剂治疗; 反流症状指数; 反流体征量表; 病理阈值

中图分类号: R766.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-3770(2024)06-0115-05

引用格式: 杜晨, 闫燕, 王丽, 等. 酸反流事件阈值设定对咽喉酸反流性疾病诊疗的影响[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2024, 38(6):115-119. DU Chen, YAN Yan, WANG Li, et al. Impact of acid reflux event thresholds on the diagnosis and management of oesophageal reflux disease[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2024, 38(6):115-119.

Impact of acid reflux event thresholds on the diagnosis and management of oesophageal reflux disease

DU Chen, YAN Yan, WANG Li, LU Peiquan

Department of Otorhinolaryngology & Head and Neck Surgery, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Abstract: Objective To compare the similarities and differences of 24-hour multichannel intraluminal impedance pH monitoring (24 h MII-pH) with empiric proton pump inhibitor (PPI) therapy in the diagnosis of laryngopharyngeal reflux disease (LPRD), and to analyze the benefits of empiric PPI therapy in patients with negative 24 h MII-pH monitoring. **Methods** A total of 70 patients suspected of having LPRD, who attended the otolaryngology department of our hospital from January 2017 to December 2019, were selected. Reflux symptom index (RSI) and reflux finding score (RFS) were evaluated. 24-hour MII-pH monitoring and empiric PPI treatment for 8 weeks were performed. The diagnostic results of pH<4 and pH<5 as the pathological threshold defining acid reflux events in 24h MII-pH monitoring was statistically analyzed, and the consistency with empiric PPI therapy was calculated separately. The PPI treatment effect of negative patients with pH <4 but positive with pH <5 was observed. **Results** Of the 70 patients, 41 responded to empirical PPI treatment. When pH <4 was used as the pathological threshold, 35 patients were positive, the diagnostic results were moderate ($\kappa=0.429$) with empiric PPI therapy, and the diagnostic sensitivity was 68.3%. When pH <5 was used as the pathological threshold, 47 patients were positive, the diagnostic results were moderate ($\kappa=0.514$) with empiric PPI therapy, the diagnostic sensitivity was 87.8%. A total of 12 patients were negative at pH<4 but positive at pH<5. Among these 12 patients, a total of 8 (36-28) patients were effectively treated with empiric PPI treatment, and the treatment response rate was 66.7%. **Conclusion** The diagnosis of empiric PPI therapy was well consistent with the diagnosis of empiric PPI therapy when pH <5 was used as the pathological threshold. In patients with a negative pH <4 threshold but a positive pH <5 threshold, there are still patients

收稿日期: 2024-01-26

基金课题: 海淀创新转化专项 (71490-14)

通信作者: 闫燕. E-mail: wzyyer34@163.com

responded to empiric PPI therapy. Suggests that an appropriate increase in the pH threshold could increase the likelihood of benefiting from empiric PPI therapy in patients with negative 24-hour MII-pH monitoring.

Key words: Laryngopharyngeal reflux; 24-hour multichannel intraluminal impedance pH monitoring; Empiric proton pump inhibitor therapy; Reflux symptom index; Reflux sign score; Pathologic threshold

咽喉反流性疾病(laryngopharyngeal reflux disease, LPRD)的诊断一直是学界关注的热点,其中 24 h 多通道腔内阻抗 pH (multichannel intraluminal impedance 24-hour pH monitoring, 24 h MII-pH) 监测作为诊断咽喉反流性疾病的金标准,其中界定咽喉反流性事件的病理性阈值沿用了胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)的诊断中定义酸反流事件的阈值,即 $\text{pH} < 4$ 。但这一阈值的界定一直存在争议^[1-2]。大量研究表明^[3],咽喉黏膜屏障对反流物质的抵抗作用低于食管及胃黏膜,其中起重要致病作用的胃蛋白酶在 $\text{pH} = 5.5$ 时仍存在活性^[4],提示目前界定的病理性 pH 阈值可能会使 24h MII-pH 监测漏诊 LPRD 患者。而经验性 PPI 治疗是 2015 年中国咽喉反流性疾病诊断与治疗专家共识(以下简称“2015 专家共识”)中推荐的诊断性治疗方法,当反流症状指数(reflux symptom index, RSI) > 13 和/或反流体征量表(reflux finding score, RFS) > 7 分时,就可以采用质子泵抑制剂(Proton Pump Inhibitor, PPI)治疗 8 周,当治疗有效后,可确诊 LPRD^[5]。因此我们对疑似 LPRD 患者,先行 24 h MII-pH 监测,再行经验性 PPI 治疗以期比较 24 h MII-pH 监测与经验性 PPI 治疗这两种诊断方法的异同,观察患者在此诊疗过程中能否获益。本文为回顾性研究,旨在分析 24 h MII-pH 监测阴性患者从经验性 PPI 治疗中获益的情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 1 月至 2019 年 12 月间,就诊于北京大学第三医院耳鼻咽喉头颈外科疑似 LPRD 患者共 70 例,对其进行随访。这些患者均完成 RSI 评分及 RFS 量表评估,且结果为 $\text{RSI} > 13$ 和/或 $\text{RFS} > 7$; 并进行了 24 h MII-pH 监测以及经验性 PPI 治疗。治疗 8 周后再次评估症状改善情况及 RSI。70 例均遵医嘱改变易导致反流的生活和饮食习惯,并规律应用 PPI 治疗并完成随访,其中男 34 例、女 36 例; 19~76 岁,平均(46.1±13.7)岁。

所有患者均满足以下标准:①年龄 > 18 岁;②试验前 2 周内未应用过 PPI、H₂ 受体拮抗剂或促胃肠动力药物;③无消化性溃疡或反流疾病相关手术史者;

④排除咽喉部各种良恶性病变。

1.2 研究方法

1.2.1 24 h MII-pH 监测

采用 Zephr MII-pH 便携监测系统(SandHill, 美国),并采用型号为 ZAI-BL-55 单通道电极。在电视纤维喉镜引导下将电极导入食管,并将近端 pH 监测电极置于环后区食管入口下方约 1 cm,这样可以保证该电极位于食管上括约肌上方^[6]。固定电极后,嘱患者尽量保持平时正常饮食及活动,同时在监测期间记录体位变化、进食开始结束时间以及相关症状发作情况。

1.2.2 RSI 评分及 RFS 量表

RSI 评分包含 9 项症状(声嘶或发音障碍,持续清嗓,痰过多或鼻涕倒流,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)。经有经验的耳鼻喉科医师指导,待患者充分理解后由患者自行评估^[7]。RFS 量表包含 8 项喉镜下体征(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,喉内黏膜黏液附着);由一名熟练的中级以上职称的耳鼻喉咽喉科医生进行评估^[8]。RSI > 13 和/或 RFS > 7 认为疑似 LPRD 患者。

1.2.3 经验性 PPI 治疗

对所有 LPRD 疑似患者进行标准剂量 PPI[艾司奥美拉唑 20 mg Bid (商品名:耐信,生产商:阿斯利康)]治疗 8 周。8 周后电话或门诊随访,采用视觉模拟量表与 RSI 评估。症状缓解 50% 以上及基本缓解者,定义为“有效”^[5]。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 25.0 对数据进行统计。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。应用 κ 系数进行一致性检验。规定 0.0~0.20 一致性极低,0.21~0.40 一致性一般,0.41~0.60 一致性中等,0.61~0.80 一致性高,0.81~1 几乎完全一致。诊断相关评价指标:

$$\text{敏感度} = \frac{\text{真阳性人数}}{\text{受试患者总数}}, \text{特异度} = \frac{\text{真阴性人数}}{\text{受试非患者总数}}$$

$$\text{阳性预测值} = \frac{\text{真阳性人数}}{\text{真阳性人数} + \text{假阳性人数}} \times 100\%, \text{阴性}$$

$$\text{预测值} = \frac{\text{真阴性人数}}{\text{真阴性人数} + \text{假阴性人数}} \times 100\%。$$

2 结果

2.1 24 h MII-pH 监测结果

以 pH<4 为阈值,咽喉部酸反流事件 ≥ 3 次为诊断标准,所有患者中阳性病例 35 例,其中男 20 例、女 15 例。以 pH<5 为阈值,咽喉部酸反流事件 ≥ 3 次为诊断标准,所有患者中阳性病例 47 例,其中男 23 例、女 24 例。

2.2 不同阈值下 LPRD 阳性与经验性 PPI 疗效的一致性分析

所有患者应用标准剂量 PPI 8 周后,症状有效缓解者 41 例,无明显缓解者 29 例。如上文所述,以 pH<4 为阈值,咽喉部酸反流事件 ≥ 3 次为诊断标准,所有患者中阳性病例 35 例,与经验性 PPI 治疗效果评判的一致性中等($\kappa = 0.429$);以 pH<5 为阈

值,咽喉部酸反流事件 ≥ 3 次为诊断标准,所有患者中阳性病例 47 例,与经验性 PPI 治疗效果评判的一致性中等($\kappa = 0.514$),高于 pH<4 为阈值。如表 1。

2.3 不同阈值的诊断敏感度、特异度、阳性预测值与阴性预测值

以经验性 PPI 治疗效果为参考,pH<4 为阈值诊断 LPRD 的敏感度与特异度分别为 68.3% [28/(28+13)] 与 75.9% [22/(7+22)],阳性预测值与阴性预测值分别为 80.0% [28/(28+7)] 与 62.9% [22/(22+13)];若以 pH<5 为阈值诊断 LPRD 的敏感度与特异度分别为 87.8% [36/(36+5)] 与 62.1% [18/(11+18)],阳性预测值与阴性预测值分别为 76.6% [36/(36+11)] 与 78.3% [18/(18+5)]。因此,若以 pH<5 为阈值诊断 LPRD,会提高诊断的敏感度与阴性预测值。

表 1 不同阈值下 LPRD 阳性与经验性 PPI 疗效的一致性分析

Table 1 Consistency analysis of the LPRD positivity and the efficacy of Empirical PPI therapy at different thresholds

组别	pH<4		pH<5	
	阳性	阴性	阳性	阴性
PPI 治疗有效/例	28	13	36	5
PPI 治疗无效/例	7	22	11	18
κ 值	0.429	0.514		

2.4 pH<4 为阴性但 pH<5 为阳性患者的 PPI 治疗效果

如表 1 所示,以 pH<4 为阈值时,LPRD 阳性患者 35 例,以 pH<5 为阈值时,阳性患者为 47 例。因此,共 12 例患者为 pH<4 为阴性但 pH<5 为阳性的患者。这 12 例患者中,PPI 治疗有效者共 8(36-28) 例,治疗有效率为 66.7%。

3 讨论

对于咽喉反流性疾病有两种主要的诊断方法:MII-pH 监测、经验性 PPI 治疗。其中有些学者将 MII-pH 监测作为诊断的金标准,但这仍存在争议。其中最主要的一点是因为其监测结果以酸反流事件发生的次数作为判定标准,所以如何定义咽喉酸反流事件的阈值对于咽喉反流性疾病的诊断和治疗至关重要。

20 世纪 50~70 年代,Tuttle 等^[9]与 DeMeester 等^[10]相继提出并确定了以 pH<4 为病理阈值的胃食管反流性疾病的诊断标准。最初,LPRD 作为 GERD 的食管外表现,也沿用了其 pH<4 的病理阈值设定。但随着对 LPRD 认识的不断深入,学者们发现这样的设定可能并不适用于咽喉反流。其原因主要体现在如下几点:①反流物质形状与反流方式不同。GERD 表现为频繁的液体反流、卧位及夜间

多见;而 LPRD 中气体反流增多,且以立位及白天多见^[11]。而且 GERD 以酸性反流为主,而 LPRD 可能分为酸性、非酸性或混合性等多种亚型。李进让等^[12]对 344 例住院手术及门诊诊疗中可疑 LPRD 患者的 MII-pH 监测结果进行分析,结果显示非酸反流(包括 4<pH<7 的弱酸反流和 pH>7 的碱反流) 占有所有反流事件的 74.1%;采用所有反流事件的诊断敏感度与一致性都较仅采用酸性反流事件高;②黏膜保护机制不同。研究人员发现部分喉部区域黏膜难以接触到起保护作用的唾液分泌的碳酸氢盐与上皮生长因子(epithelial growth factor, EGF);LPRD 患者喉部黏膜碳酸酐酶 III 表达上调缺失^[13-14],这些特点提示 LPRD 与 GERD 的病理生理机制、咽喉部黏膜与胃食管黏膜对反流物质的抵御能力可能存在差异;③胃蛋白酶的失活环境。Piper 等^[4]研究发现,反流物质中重要的致病因素胃蛋白酶的活性在 pH<4.5 时仍会保留约 70%,而在 pH<5.5 时才会失去活性,提示在 4<pH<5 时,胃蛋白酶仍能够对咽喉黏膜造成损伤。孙喆喆等^[15]也在综述中提到,同时使用反流面积指数(reflux area index, RAI)5>72.6 和 RAI 4>6.3 作为标准,可以显著提高诊断的敏感性。因此,如果仍然以 pH<4 作为诊断阈值,必然会遗漏一部分由弱酸或非酸反流引起的 LPRD,从而降低了诊断敏感性。

另外,王嘉森等^[6]提出在 MII-pH 监测过程中由于患者的饮食、作息规律发生改变或电极位置发生变化等原因,都有可能造成假阴性结果的出现。

综上所述, MII-pH 监测会由于上述原因而导致假阴性结果,从而使一部分本应获得治疗的患者失去改善症状的机会。根据 2015 年专家共识,经验性 PPI 治疗 8 周是 LPRD (RSI>13 和/或 RFS>7) 的诊断性方法^[5]。我们推测,经验性 PPI 治疗可以规避因 pH 阈值界定所带来的诊断偏倚,从而令 pH 监测假阴性病例在治疗中获益。因此,本研究以经验性 PPI 治疗作为参考标准,观察将病理阈值时从 pH<4 调整为 pH<5 时,新增的阳性诊断患者从 PPI 治疗中获益的情况。

如结果所示,当提高病理阈值后,新增的 12 例阳性患者中,PPI 治疗有效者达 8 例,占有新增阳性患者的 66.7%。提示当提高界定咽喉酸反流事件的 pH 阈值后,可以有更多患者从 PPI 治疗中获益。

针对 MII-pH 监测阈值界定的问题,Zelenik 等^[16]的研究显示,以反流面积指数(reflux area index)RAI4>6.3 和 RAI 5>72.6 作为咽喉反流阳性诊断标准,当选取 pH<4 及 pH<5 同时作为病理阈值时,较仅选取 pH<4 时确诊率有所提高。王嘉森等^[17]对 110 例因咽喉部病变住院手术的可疑合并咽喉反流性疾病患者进行 MII-pH 监测与 RSI 联合 RFS 进行一致性分析,结果显示应用 pH<5 反流次数≥3 次作为判定阈值时较 pH<4 时敏感度和一致性提高,提示 pH<5 或可以提高 LPRD 的诊断敏感性。

诚然,经验性 PPI 治疗的疗效评价本身也存在一定局限性。首先经验性治疗的疗效评价依赖于患者自身主观的 VAS 量表及 RSI 评分,因此我们在研究中由有经验的耳鼻喉科医生向患者充分解释自评量表的含义,以减少由于理解和认知的偏差所产生的误差。其次,由于难治性和非酸反流性 LPRD 的存在^[18],使得经验性 PPI 治疗本身无法涵盖所有 LPRD 患者^[19]。但是,当适当放宽对 pH 阈值的界定后,确实有更多患者能够从经验性 PPI 治疗中获益,这一现象值得我们思考。

在以 pH<4 为阈值诊断阴性但以 pH<5 为阈值诊断阳性的患者中,仍存在经验性 PPI 治疗有效的患者。提示适当提高 24 h MII-pH 监测的病理阈值增加 24 h MII-pH 监测阴性患者从经验性 PPI 治疗中获益的可能性。

参考文献:

[1] Ford CN. Evaluation and management of laryngopharynge-

al reflux[J]. JAMA, 2005, 294(12): 1534-1540. doi: 10.1001/jama.294.12.1534

[2] Vincent DA Jr, Garrett JD, Radionoff SL, et al. The proximal probe in esophageal pH monitoring: development of a normative database [J]. J Voice, 2000, 14(2): 247-254. doi:10.1016/s0892-1997(00)80033-8

[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] Piper DW, Fenton BH. pH stability and activity curves of pepsin with special reference to their clinical importance [J]. Gut, 1965, 6(5): 506-508. doi:10.1136/gut.6.5.506

[5] 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. 咽喉反流性疾病诊断与治疗专家共识(2015 年)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 51(5): 324-326

[6] 王嘉森, 李进让, 李晓雨, 等. 24 h 多通道腔内阻抗联合 pH 监测诊断咽喉反流的初步应用[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 50(7): 564-568. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2015.07.008

WANG Jiasen, LI Jinrang, LI Xiaoyu, et al. Application of 24-hour multichannel intraluminal impedance in combination with pH monitoring for the diagnosis of laryngopharyngeal reflux: a pilot study [J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2015, 50(7): 564-568. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2015.07.008

[7] 郑杰元, 张立红, 李晶毓, 等. 咽喉反流症状指数量表中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. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2012.11.004

ZHENG Jieyuan, ZHANG Lihong, LI Jingjing, et al. Chinese version of the reflux symptom index was evaluated for reliability and validity [J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2012, 47(11): 894-898. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2012.11.004

[8] 彭莉莉, 李进让, 张立红. 三位不同职称喉科医师对咽喉反流体征评分量表的应用研究[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013, 48(6): 461-464. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2013.06.005

PENG Lili, LI Jinrang, ZHANG Lihong. Study on the consistency of reflux score evaluated by three different level of throat physicians [J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2013, 48(6): 461-464. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2013.06.005

[9] Tuttle SG, Grossman MI. Detection of gastro-esophageal reflux by simultaneous measurement of intraluminal pressure and pH [J]. Exp Biol Med, 1958, 98(2): 225-227. doi:10.3181/00379727-98-23998

[10] Demeester TR, Johnson LF, Kent AH. Evaluation of current operations for the prevention of gastroesophageal

- reflux[J]. *Ann Surg*, 1974, 180(4): 511-525. doi: 10.1097/00000658-197410000-00016
- [11] Liu DL, Qian TT, Sun S, et al. Laryngopharyngeal reflux and inflammatory responses in mucosal barrier dysfunction of the upper aerodigestive tract [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 13: 1291-1304. doi: 10.2147/JIR.S282809
- [12] Li JR, Wang JS, Wu MK, et al. The role of nonacid reflux in laryngopharyngeal reflux diseases [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2020, 277(10): 2813-2819. doi: 10.1007/s00405-020-06015-6
- [13] Johnston N, Knight J, Dettmar PW, et al. Pepsin and carbonic anhydrase isoenzyme III as diagnostic markers for laryngopharyngeal reflux disease [J]. *Laryngoscope*, 2004, 114(12): 2129-2134. doi: 10.1097/01.mlg.0000149445.07146.03
- [14] Johnston N, Bulmer D, Gill GA, et al. Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: further studies [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2003, 112(6): 481-491. doi: 10.1177/000348940311200601
- [15] 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
- [16] Zeleník K, Matoušek P, Urban O, et al. Globus pharyngeus and extraesophageal reflux: simultaneous pH <4.0 and pH <5.0 analysis [J]. *Laryngoscope*, 2010, 120(11): 2160-2164. doi: 10.1002/lary.21147
- [17] 王嘉森, 李进让. 分别应用 pH<4 或 pH<5 作为 24 h 多通道腔内阻抗-pH 监测诊断咽喉反流事件阈值的比较 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 51(9): 661-665. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2016.09.005
WANG Jiasen, LI Jinrang. A comparison of pH<4 and pH<5 as thresholds for 24-hour pH monitoring in the diagnosis of laryngopharyngeal reflux [J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2016, 51(9): 661-665. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2016.09.005
- [18] Lechien JR, Saussez S, Schindler A, et al. Clinical outcomes of laryngopharyngeal reflux treatment: a systematic review and meta-analysis [J]. *Laryngoscope*, 2019, 129(5): 1174-1187. doi: 10.1002/lary.27591
- [19] Lechien JR, Bock JM, Carroll TL, et al. Is empirical treatment a reasonable strategy for laryngopharyngeal reflux? A contemporary review [J]. *Clin Otolaryngol*, 2020, 45(4): 450-458. doi: 10.1111/coa.13518

(编辑:李纬)