

单纯咽喉反流患者食管下段黏膜细胞内镜及病理指标变化

李逗¹, 隋昕珂¹, 杨小慢², 郭红媛¹, 王敏¹, 钟长青¹, 李连勇¹

中国人民解放军总医院第九医学中心 1.消化内科;2.病理科, 北京 100101

摘要:目的 探讨单纯咽喉反流(laryngopharyngeal reflux, LPR)患者食管下段黏膜细胞内镜及病理指标变化。方法 回顾性分析单纯 LPR 患者及健康对照者资料,使用细胞内镜进行观察,对比两组间食管下段黏膜上皮乳头内毛细血管襻(intrapapillary capillary loops, IPCLs)数目、形态及鳞状上皮细胞间隙(dilated intercellular spaces, DIS)宽度、细胞数量、细胞核大小、细胞形态的差异,并对两组患者食管下段齿状线上方 2 cm 处 4 个象限取活检,采用 HE 染色,对比两组间病理下乳头内毛细血管扩张、充血、乳头延长;基底层细胞过度增生;嗜酸性粒细胞、中性粒细胞浸润;黏膜上皮细胞间隙增宽;上皮细胞气球样膨胀的差异,并对上述各组间差异进行统计学分析。结果 10 例单纯 LPR 患者组及 10 例健康者组纳入研究,两组在年龄、性别、体质量指数(Body Mass Index, BMI)、病程上差异均无统计学意义($P>0.05$)。在 IPCLs 的数目增多,DIS 宽度增大、细胞数量增多,细胞核变大四项细胞内镜指标及乳头内毛细血管扩张、充血、乳头延长,嗜酸性粒细胞、中性粒细胞浸润、黏膜上皮细胞间隙增宽三项病理指标上差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 单纯 LPR 患者食管下段黏膜早期已出现细胞内镜及病理微观指标变化。

关键词:单纯咽喉反流;细胞内镜;病理;食管;黏膜

中图分类号:R766.5;R365

文献标志码:A

文章编号:1673-3770(2024)06-0085-06

引用格式:李逗,隋昕珂,杨小慢,等.单纯咽喉反流患者食管下段黏膜细胞内镜及病理指标变化[J].山东大学耳鼻喉眼学报,2024,38(6):85-90. LI Dou, SUI Xinke, YANG Xiaoman, GUO Hongyuan, et al. Changes in endoscopic and pathological indices of the lower oesophageal mucosa in patients with simple pharyngeal reflux[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2024, 38(6):85-90.

Changes in endoscopic and pathological indices of the lower oesophageal mucosa in patients with simple pharyngeal reflux

LI Dou¹, SUI Xinke¹, YANG Xiaoman², GUO Hongyuan¹, WANG Min¹, ZHONG Changqing¹, LI Lianyong¹

1. Department of Gastroenterology; 2. Department of Pathology, the Ninth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100101, China

Abstract: Objective To investigate the changes in endoscopic and pathological indices of the lower oesophageal mucosa in patients with simple oesophageal reflux. **Methods** The data of patients with simple LPR and healthy controls were retrospectively analysed and observed using cytoscopic endoscopy to compare the number, morphology and dilated intercellular spaces (DIS) width, cell number, cell nucleus size and cell morphology of the intrapapillary capillary loops (IPCLs) in the mucosal epithelium of the lower esophagus between the two groups, and biopsies were taken from 4 quadrants of the lower esophagus 2cm above the dentate line of the two groups using HE staining. width, cell number, nucleus size and cell morphology, and biopsies were taken from 4 quadrants 2 cm above the dentate line in the lower esophagus of the two groups, and HE staining was used to compare the two groups in terms of pathology of dilatation of intrapapillary capillaries, congestion and prolongation of papillae; hyperplasia of cells in the basal layer; infiltration of eosinophils and neutrophils; widening of the intervals between mucosal epithelium; and balloon-like expansion of epithelial cells. swelling, and statistically analysed the differences between the above groups. **Results** There were no significant differences in age, sex, body mass index (BMI) and disease progression between the two groups ($P>0.05$). There were significant differences between the two groups in the number of increased IPCLs, the width of the DIS, the number of increased cells and the size of the nucleus, as well as in the three pathological indicators of intrapapillary telangiectasia, congestion, papillary elongation, eosinophilic and neutrophil infiltration and widening of the mucosal epithelial space ($P<0.05$). **Conclusion** In patients with simple pharyngopharyngeal reflux there were early endoscopic and pathological microscopic changes in the lower oesophageal mucosa.

Key words: Simple pharyngeal reflux; Cytoendoscopy; Pathology; Esophagus; Mucous

咽喉反流 (laryngopharyngeal reflux, LPR) 是指胃十二指肠内容物反流进入食管上括约肌以上部位导致咽喉部黏膜病变而产生的症候群。临床主要表现为咽喉部异物感、持续清嗓、声音嘶哑、慢性咳嗽等症状以及声带后连合区域黏膜增生、肥厚,声带弥漫性充血、水肿等喉部体征^[1]。既往有学者认为 LPR 和胃食管反流是两个不同的疾病^[2-4], LPR 既可与胃食管反流并存,亦可独立存在,即单纯 LPR。随着内镜技术的发展,细胞内镜开始广泛应用于临床,它可通过 520 倍的超放大而在细胞水平对消化道黏膜进行观察,观察更为细致,具有替代常规组织病理活检的潜力^[5],有助于帮助临床医生更早期及深入的了解疾病,甚至改变对部分疾病的认识。单纯 LPR 食管下段黏膜是否存在早期微观指标的改变目前尚无相关研究。本研究通过使用细胞内镜观察并进行食管下段黏膜病理活检观察单纯 LPR 是否存在食管下段黏膜早期微观指标的改变。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2024 年 2 月~2024 年 3 月间,在解放军总医院第九医学中心消化内科连续就诊的单纯 LPR 患者组及同期健康者组的病历资料。本研究经本院伦理委员会批准(No. K202412),所有参加者均签署知情同意书。

单纯 LPR 患者组入选标准^[6-7]:①年龄 ≥ 18 周岁;②有声嘶或声音障碍、经常清嗓、痰多或鼻后滴漏、吞食物或药片时梗阻感、躺下或饭后咳嗽、呼吸不顺畅、烦恼的咳嗽、咽部异物感等典型咽喉症状且病程 ≥ 3 个月,RSI 评分 > 13 分;③GerdQ 量表 < 8 分;④白光及染色胃镜下无反流性食管炎、Barrett 食管、贲门炎表现。排除标准:年龄 < 18 岁,食管胃底静脉曲张者,有上消化道肿瘤史者,有上消化道手术史者。

健康对照组入选标准:①年龄 ≥ 18 周岁;②既往无上消化道肿瘤史及手术史;③无声嘶或声音障碍、经常清嗓、痰多或鼻后滴漏、吞食物或药片时梗阻感、躺下或饭后咳嗽、呼吸不顺畅、烦恼的咳嗽、咽部异物感等症状;④无反酸、烧心、胸骨后烧灼样痛等胃食管反流症状;⑤RSI 评分 ≤ 13 分;⑥GerdQ 量表 < 8 分;⑦白光及染色胃镜下无反流性食管炎、Barrett 食管或贲门炎表现。

1.2 研究方法

1.2.1 仪器设备

Endocytoscopy 内镜系统 (EC; CF-290ECI, Olympus 公司,日本),包括一个 520 倍的接触式的光学显微镜系统(聚焦深度 35 μm ,视野 570 $\mu\text{m} \times 500 \mu\text{m}$),集成在胃镜末端。与普通放大内镜比较,

细胞内镜超放大能力允许对胃肠道病变进行细胞层面的观察。

1.2.2 量表填写

RSI 评分^[6-8]:在经过统一培训的医师指导下填写。RSI 有 9 项,分别为声嘶或声音障碍或经常清嗓、痰多或鼻后滴漏、吞食物或药片时梗阻感、躺下或饭后咳嗽、呼吸不顺畅、烦恼的咳嗽、咽部异物感、心口灼热感、消化不良或反酸等。依据患者每项症状的严重程度进行评分,将 9 项得分相加得出 RSI 评分,RSI > 13 分则为阳性。

GerdQ 量表^[7]:患者回忆过去 7 d 中的症状:①烧心、反流发作频率按 0 d、1 d、2~3 d、4~7 d 分别记为 0、1、2、3 分,最高得分 6 分;②上腹部疼痛、恶心发作频率按 0 d、1 d、2~3 d、4~7 d 分别记为 3、2、1、0 分,最高得分 6 分;③烧心和反流影响夜间睡眠频率、额外用药频率按 0 d、1 d、2~3 d、4~7 d 分别记为 0、1、2、3 分。上述三种症状发作频率积分之和为该患者 GerdQ 总分, ≥ 8 分可诊断为胃食管反流病 (gastroesophageal reflux disease, GERD)。

1.2.3 细胞内镜观察及病理观察

充分清洗食管下段表面黏膜后,使用白光内镜、电子染色内镜观察患者齿状线上方 2 cm 处 4 个象限食管黏膜 4 个部位的黏膜结构,着重观察有无内镜下反流性食管炎及 Barrett 食管表现;然后用 1% 亚甲蓝+0.05% 结晶紫双重染色后使用细胞内镜观察,着重观察上皮乳头内毛细血管襻 (intrapapillary capillary loops, IPLCs) 的数目、形态、鳞状上皮细胞间隙 (dilated intercellular spaces, DIS)、细胞数量、细胞核大小、细胞边缘形状。最后于齿状线上方 2 cm 处 4 个象限取活检,采用 HE 染色,组织学观察指标包括:①乳头内毛细血管扩张、充血、乳头延长;②基底层细胞过度增生;③嗜酸性粒细胞、中性粒细胞浸润;④黏膜上皮细胞间隙增宽;⑤上皮细胞气球样膨胀。

1.3 统计学处理

采用 SPSS21.0 统计学软件。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示;非正态分布的计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组比较采用 Wilcoxon 秩和检验;计数资料用例数表示,两组比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 患者一般资料

共 10 例单纯 LPR 患者及 10 例健康对照组纳入研究,单纯 LPR 组男 5 例、女 5 例;37~72 岁。对照组男 6 例、女 4 例;29~70 岁。两组间性别、年龄、体质量指数 (Body Mass Index, BMI)、病程差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。详见表 1。

表 1 患者一般资料
 Table 1 General information of patients

组别	例数	性别		年龄/岁	BMI	病程/年
		男/女				
单纯 LPR 组	10	5/5		52.30±11.94	25.88±2.27	4.20(3.00,6.00)
健康对照组	10	6/4		50.10±13.25	26.58±1.98	3.95(2.00,5.25)
χ^2/t		0.202		0.387	-1.012	-0.178
<i>P</i>		0.653		0.708	0.338	0.859

2.2 两组患者细胞内镜及病理学各指标对比

两组间在 IPCLs 的数目增多,DIS 增宽,细胞数量增多,细胞核变大四项内镜指标上存在统计学差异($P=0.000,0.000,0.001,0.019$),在乳头内毛细血

管扩张、充血、乳头延长,嗜酸性粒细胞、中性粒细胞浸润,黏膜上皮细胞间隙增宽三项病理指标上存在统计学差异($P=0.002,0.007,0.002$)。详见表 2 及图 1。

表 2 两组患者细胞内镜及病理学各指标对比
 Table 2 Comparison of cytoendoscopy and pathological indexes between the two groups

细胞内镜指标	单纯 LPR 组/例	健康对照组/例	χ^2	<i>P</i>
IPCLs 数目增多	9	1	12.800	<0.001
IPCLs 形态改变	2	1	0.392	0.531
DIS 增宽	10	2	13.333	<0.001
细胞数量增多	10	3	10.769	0.001
细胞核大小变大	6	1	5.495	0.019
细胞形状改变	2	0	2.222	0.136
病理活检指标				
乳头内毛细血管扩张、充血、乳头延长	9	2	9.899	0.002
基底层细胞过度增生	6	2	3.333	0.068
嗜酸性粒细胞、中性粒细胞浸润	8	2	7.200	0.007
黏膜上皮细胞间隙增宽	8	1	9.899	0.002
上皮细胞气球样膨胀	2	0	2.222	0.136

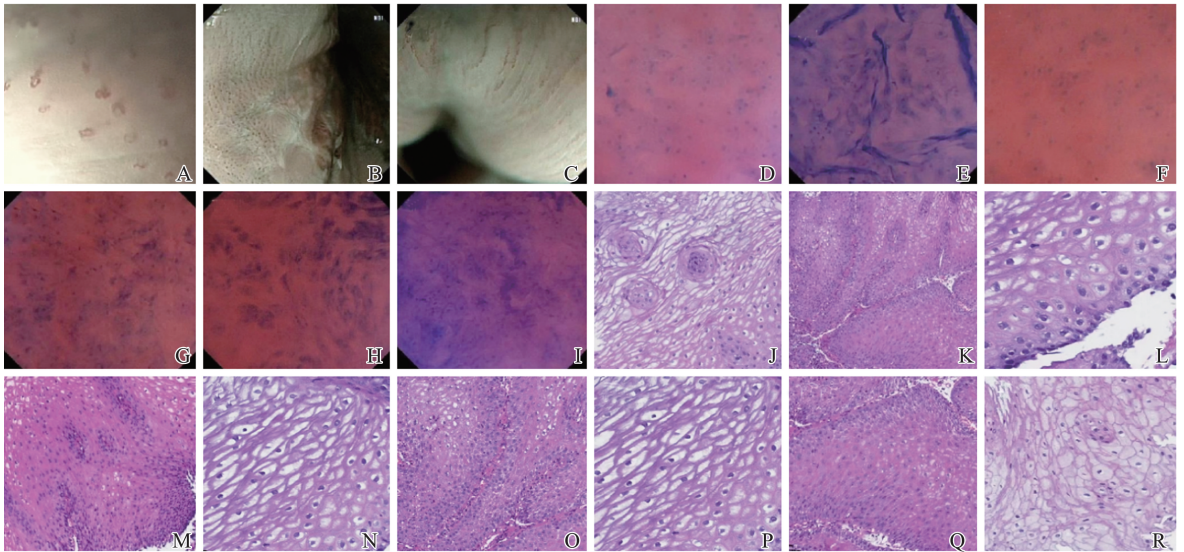


图 1 细胞内镜及活检病理结构改变

A: 正常 IPCLs; B: IPCLs 数目增多; C: IPCLs 形态改变; D: 正常 DIS; E: DIS 增宽; F: 细胞数量, 细胞核大小, 细胞形状正常; G: 细胞数量增多; H: 细胞核大小变大; I: 细胞形状改变; J: 正常乳头内毛细血管; K: 乳头内毛细血管扩张、充血、乳头延长; L: 正常基底层细胞; M: 基底层细胞过度增生; N: 无嗜酸性粒细胞、中性粒细胞浸润; O: 嗜酸性粒细胞、中性粒细胞浸润; P: 黏膜上皮细胞正常、无气球样膨胀; Q: 黏膜上皮细胞间隙增宽; R: 上皮细胞气球样膨胀

Figure 1 Cell endoscopy and biopsy pathological structure changes

A: Normal IPCLs; B: The number of IPCLs has increased; C: Changes in the morphology of IPCLs; D: Normal squamous epithelial cell gap; E: Widening of gap between squamous epithelial cells; F: The number of cells, size of nucleus, and shape of cells are normal; G: Increased cell count; H: The size of the cell nucleus increases; I: Changes in cell shape; J: Normal intrapillary capillaries; K: Dilation, congestion, and nipple elongation of capillaries within the nipple; L: Normal basal layer cells; M: Excessive proliferation of basal layer cells; N: No infiltration of eosinophils or neutrophils; O: Infiltration of eosinophils and neutrophils; P: Normal mucosal epithelial cells without balloon like expansion; Q: Widening of gap between mucosal epithelial cells; R: Balloon like expansion of epithelial cells

3 讨论

LPR 已被证实与包括喉接触性肉芽肿、声带白斑、喉癌、中耳炎、鼻窦炎在内的多种疾病相关,严重威胁人们的健康^[1]。LPR 患病率高,一项纳入 72 家医院耳鼻咽喉科门诊 90 440 例患者的多中心研究显示,可疑 LPR 患者在门诊患者的构成比高达 10.15%^[4]。目前 LPR 存在治疗难度大、治疗手段少等难点^[9],故亟需对 LPR 进行更深入的研究。咽喉反流性疾病(laryngopharyngeal reflux disease, LPRD)与胃食管反流病(GERD)在流行病学、发病机制、临床表现、反流模式、诊断方法以及治疗手段等方面均有差异^[2-4],为不同于 GERD 的另一种疾病,两种疾病可独立存在,也可同时存在^[2-3]。既往认为单纯 LPR 仅存在咽部症状和体征的变化^[10-11],而不存在食管下段黏膜变化。随着内镜技术的快速发展,放大内镜、共聚焦激光显微内镜等开始广泛使用于临床,人们对疾病的常规认识开始逐渐发生改变,既往我们认为非糜烂性反流病(non-erosive reflux disease, NERD)在普通白光内镜下无食管下段黏膜的病变,但随着共聚焦激光显微内镜的临床应用,大量研究发现 NERD 在共聚焦激光显微内镜下 DIS 和 IPCLs 等指标已发生显著变化^[12]。在放大内镜基础上发展来的细胞内镜在 2003 年被提出,目前已发展为第四代^[13]并被广泛运用于临床,是一种具有超高分辨率和放大能力的内镜,可以直接从细胞水平观察到细胞和细胞核的异常。细胞内镜可以在内镜检查时不进行物理活检,通过细胞、微结构和微血管对黏膜性质进行判定^[14-15],实现“实时病理学检查”,推动治疗决策^[16]。最新的 GIF-H290EC/CF-H290ECI 细胞内镜系统可以放大到 520 倍,从而达到对细胞核和细胞质等的超微观察^[13, 17]。那么单纯 LPR 是否存在食管下段黏膜微观指标的改变呢?目前尚无相关研究。本研究通过使用细胞内镜进行观察及内镜下对食管下段黏膜进行病理活检观察单纯 LPR 患者食管下段黏膜早期是否出现细胞内镜及病理微观指标变化。

本研究中我们对单纯 LPR 患者食管下段黏膜进行细胞内镜观察及病理活检,得出了重要结论:单纯 LPR 患者在 IPCLs 的数目增多,DIS 增宽,细胞数量增多,细胞核变大等内镜观察指标上已发生显著变化。在乳头内毛细血管扩张、充血、乳头延长,嗜酸性粒细胞、中性粒细胞浸润,黏膜上皮细胞间隙增宽等病理指标也发生显著变化。既往研究对胃食管反流患者共聚焦激光显微内镜下的组织学进行了

研究,研究显示胃食管反流患者食管下段黏膜 IPCLs 扩张、充血、乳头延长,基底层细胞过度增生,基底层细胞过度增生,黏膜上皮细胞间隙增宽,上皮细胞气球样膨胀均与健康对照组存在统计学差异^[18],与我们的研究结果相仿。分析可能原因为单纯 LPR 患者因长期胃酸或胆汁反流已导致食管下段黏膜微观结构炎性改变^[19-20],但亦有研究发现以上微观变化并不见于所有的反流患者,并且在健康对照组中亦发现有以上微观变化,因此后续有必要继续深入探讨 LPR 患者食管下段黏膜的超微结构特点。既往国内外研究表明 DIS 增宽是胃食管反流的重要组织学表现,患者近端及远端上皮细胞间隙增大应用质子泵抑制剂治疗后 DIS 缩小,证实 DIS 是患者黏膜损伤敏感的标志^[21-26]。我们的研究中单纯 LPR 患者合并食管下段黏膜 DIS 增宽,考虑亦与胃酸或胆汁反流对食管下段黏膜损伤相关,对于合并食管下段 DIS 改变的 LPR 患者我们后续可使用 PPI 规律治疗并及时复查 DIS。Sharma 等^[27]用窄带成像技术在一项可行性研究中发现 GERD 患者较正常对照组有明显多的 IPCLs 并且 IPCLs 明显扩张扭曲。Lynch 等^[28]对反流患者用 PPI 治疗后发现 IPCLs 扭曲、扩张程度均较治疗前明显好转,证明了 IPCLs 的形态学改变在胃食管反流临床表现中的意义。亦与我们的研究相仿。但既往研究在细胞数量增多、细胞核变大、细胞形状改变上无统计学差异,与我们的研究结果存在差异,后续我们将扩大样本量继续研究。我们的研究结果说明,部分单纯 LPR 患者早期已合并食管下段黏膜的微观指标改变,多数指标与胃食管反流患者食管下段黏膜微观指标改变相似,说明单纯 LPR 患者虽无白光内镜下食管黏膜改变,但由于长期胃酸及胆汁反流,食管下段黏膜已发生微观改变。因此,内镜技术的进展,可能改变既往对单纯 LPR 的认识。由此可见,细胞内镜可早于临床症状、白光内镜发现食管下段黏膜改变,对于规范咽喉反流性疾病的诊断、指导后续规范选择抗反流治疗方案、定期随访监测有重要作用。

本研究尚有如下不足:①本研究仅使用临床症状、GerdQ 评分、RSI 评分及普通胃镜来筛选单纯 LPR 患者及阴性对照组、排除 GERD 患者,容易遗漏部分可确诊为 NERD 及微小病变食管炎的患者,后续应完善 24 h-Dx pH 监测排除 GERD 患者;②本研究样本量少,容易使研究结果发生偏倚,但本研究样本量虽少,但部分结果趋势很明显,值得后续扩大样本量继续研究。且因病例数量较少,我们未进行细胞内镜及病理一致性分析,仅进行了描述性统计

分析,这将是我们的下一步的研究方向。

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. 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] Haines A, Kohli N, Lerner BA, et al. Examining referral patterns between otolaryngology and gastroenterology: a window into potential inter-specialty knowledge gaps[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2020, 129(8): 801-805. doi: 10.1177/0003489420916215
- [3] Wang L, Wang G, Li LY, et al. Relationship between laryngopharyngeal reflux disease and gastroesophageal reflux disease based on synchronous esophageal and oropharyngeal Dx-pH monitoring[J]. *Am J Otolaryngol*, 2020, 41(3): 102441. doi:10.1016/j.amjoto.2020.102441
- [4] Xiao SF, Li JR, Zheng HL, et al. An epidemiological survey of laryngopharyngeal reflux disease at the otorhinolaryngology-head and neck surgery clinics in China[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2020, 277(10): 2829-2838. doi:10.1007/s00405-020-06045-0
- [5] Horiuchi Y, Hirasawa T, Ishizuka N, et al. Evaluation of microvascular patterns alone using endocytoscopy with narrow-band imaging for diagnosing gastric cancer[J]. *Digestion*, 2022, 103(2): 159-168. doi: 10.1159/000520276
- [6] Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI)[J]. *J Voice*, 2002, 16(2): 274-277. doi: 10.1016/s0892-1997(02)00097-8
- [7] Li JJ, Zhang LH, Zhang CF, et al. Linguistic adaptation, reliability, validation, and responsivity of the Chinese version of reflux symptom index[J]. *J Voice*, 2016, 30(1): 104-108. doi:10.1016/j.jvoice.2013.12.006
- [8] Gelardi M, Silvestri M, Ciprandi G, et al. Correlation between the reflux finding score and the reflux symptom index in patients with laryngopharyngeal reflux[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2018, 32(1 Suppl. 2): 29-31
- [9] Lechien JR, Muls V, Dapri G, et al. The management of suspected or confirmed laryngopharyngeal reflux patients with recalcitrant symptoms: a contemporary review[J]. *Clin Otolaryngol*, 2019, 44(5): 784-800. doi:10.1111/coa.13395
- [10] 吴迪盼盼, 崔新华, 郭颖, 等. 窄带成像技术在咽喉反流诊断中的优势应用[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2021, 35(3): 31-36. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.1.2020.108
WU Dipanpan, CUI Xinhua, GUO Ying, et al. Narrow band imaging might contribute to the diagnosis of laryngopharyngeal reflux[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2021, 35(3): 31-36. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.1.2020.108
- [11] 王磊, 李保卫, 王刚, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者夜间碱反流初步研究[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2023, 37(6): 75-79. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.138
WANG Lei, LI Baowei, WANG Gang, et al. A preliminary study on nocturnal alkali reflux in OSAHS patients[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2023, 37(6): 75-79. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.138
- [12] 田秋实. IPCL 对非糜烂性胃食管反流病诊断价值的探讨[J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(99): 148
- [13] Abad MRA, Shimamura Y, Fujiyoshi Y, et al. Endocytoscopy: technology and clinical application in upper gastrointestinal tract[J]. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5: 28. doi:10.21037/tgh.2019.11.12
- [14] Repici A, Ciscato C, Wallace M, et al. Evaluation of genotoxicity related to oral methylene blue chromoendoscopy[J]. *Endoscopy*, 2018, 50(10): 1027-1032. doi: 10.1055/a-0630-1004
- [15] Horiuchi Y, Hirasawa T, Ishizuka N, et al. Diagnostic performance in gastric cancer is higher using endocytoscopy with narrow-band imaging than using magnifying endoscopy with narrow-band imaging[J]. *Gastric Cancer*, 2021, 24(2): 417-427. doi:10.1007/s10120-020-01125-w
- [16] Kumagai Y, Takubo K, Kawada K, et al. Diagnosis using deep-learning artificial intelligence based on the endocytoscopic observation of the esophagus[J]. *Esophagus*, 2019, 16(2): 180-187. doi:10.1007/s10388-018-0651-7
- [17] Kwon RS, Wong Kee Song LM, Adler DG, et al. Endocytoscopy[J]. *Gastrointest Endosc*, 2009, 70(4): 610-613. doi:10.1016/j.gie.2009.06.030
- [18] 褚传莲. 非糜烂性反流病的临床特点及共聚焦激光显微内镜在其诊断中的应用[D]. 济南: 山东大学, 2012
- [19] De Corso E, Baroni S, Salonna G, et al. Impact of bile acids on the severity of laryngo-pharyngeal reflux[J]. *Clin Otolaryngol*, 2021, 46(1): 189-195. doi:10.1111/coa.13643
- [20] Li YD, Xu GF, Zhou BD, et al. Effects of acids, pepsin, bile acids, and trypsin on laryngopharyngeal reflux diseases: physiopathology and therapeutic targets[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2022, 279(6): 2743-2752. doi:10.1007/s00405-021-07201-w
- [21] Orlando LA, Orlando RC. Dilated intercellular spaces as a marker of GERD[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2009, 11(3): 190-194. doi:10.1007/s11894-009-0030-6

- [22] Ribolsi M, Perrone G, Caviglia R, et al. Intercellular space diameters of the oesophageal epithelium in NERD patients: head to head comparison between light and electron microscopy analysis [J]. *Dig Liver Dis*, 2009, 41(1): 9-14. doi:10.1016/j.dld.2008.07.318
- [23] Xue Y, Zhou LY, Lin SR. Dilated intercellular spaces in gastroesophageal reflux disease patients and the changes of intercellular spaces after omeprazole treatment [J]. *Chin Med J*, 2008, 121(14): 1297-1301
- [24] van Malenstein H, Farré R, Sifrim D. Esophageal dilated intercellular spaces (DIS) and nonerosive reflux disease [J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(4): 1021-1028. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01688.x
- [25] Mastracci L, Spaggiari P, Grillo F, et al. Microscopic esophagitis in gastro-esophageal reflux disease: individual lesions, biopsy sampling, and clinical correlations [J]. *Virchows Arch*, 2009, 454(1): 31-39. doi:10.1007/s00428-008-0704-8
- [26] Farré R, van Malenstein H, De Vos R, et al. Short exposure of oesophageal mucosa to bile acids, both in acidic and weakly acidic conditions, can impair mucosal integrity and provoke dilated intercellular spaces [J]. *Gut*, 2008, 57(10): 1366-1374. doi:10.1136/gut.2007.141804
- [27] Sharma P, Wani S, Bansal A, et al. A feasibility trial of narrow band imaging endoscopy in patients with gastroesophageal reflux disease [J]. *Gastroenterology*, 2007, 133(2): 454-464. doi:10.1053/j.gastro.2007.06.006
- [28] Lynch CR, Wani S, Rastogi A, et al. Effect of acid-suppressive therapy on narrow band imaging findings in gastroesophageal reflux disease: a pilot study [J]. *Dis Esophagus*, 2013, 26(2): 124-129. doi:10.1111/j.1442-2050.2012.01335.x

(编辑:李纬)

(上接第 84 页)

- [26] Köll P, Mändar R, Marcotte H, et al. Characterization of oral lactobacilli as potential probiotics for oral health [J]. *Oral Microbiol Immunol*, 2008, 23(2): 139-147. doi:10.1111/j.1399-302X.2007.00402.x
- [27] Ahola AJ, Yli-Knuuttila H, Suomalainen T, et al. Short-term consumption of probiotic-containing cheese and its effect on dental caries risk factors [J]. *Arch Oral Biol*, 2002, 47(11): 799-804. doi:10.1016/s0003-9969(02)00112-7
- [28] Caglar E, Cildir SK, Ergeneli S, et al. Salivary mutans streptococci and lactobacilli levels after ingestion of the probiotic bacterium *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 by straws or tablets [J]. *Acta Odontol Scand*, 2006, 64(5): 314-318. doi:10.1080/00016350600801709
- [29] Bernard JN, Chinnaiyan V, Almeda J, et al. *Lactobacillus* sp. facilitate the repair of DNA damage caused by bile-induced reactive oxygen species in experimental models of gastroesophageal reflux disease [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(7): 1314. doi:10.3390/antiox12071314
- [30] Aiba, Nakano Y, Koga Y, et al. A highly acid-resistant novel strain of *Lactobacillus johnsonii* No. 1088 has antibacterial activity, including that against *Helicobacter pylori*, and inhibits gastrin-mediated acid production in mice [J]. *Microbiologyopen*, 2015, 4(3): 465-474. doi:10.1002/mbo3.252

(编辑:李纬)