

阻塞性睡眠呼吸暂停与咽喉反流

刘莲莲^{1,2}, 李进让¹

1. 中国人民解放军总医院第六医学中心 耳鼻咽喉头颈外科医学部, 北京 100853

2. 南方医科大学 第二临床医学院, 广东 广州 510515

摘要: 因咽喉反流 (laryngopharyngeal reflux, LPR) 就诊于耳鼻咽喉头颈外科门诊患者可达 10%, 而全球人口中有近 10 亿 30~69 岁之间的成年人可能患有阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OSA), 从以上数据可知两种疾病对众多患者的生活质量造成了不良影响, 加重他们医疗负担。OSA 和 LPR 拥有诸多共同发病基础, 如肥胖、年龄、饮酒等, 临床实践发现二者存在高共患病率, OSA 患者较普通人群中 LPR 的发生率高达数倍 (5.0%~30.0% vs. 45.2%)。通过深入剖析与研究大量学者对两种疾病内在联系的科研文献, 对二者之间关系、治疗现状、相关机制有了较为深刻的认识。现针对上述三点加以综述, 旨在为研究 OSA 和 LPR 的内在联系提供研究方向, 并为临床诊治策略提供依据。

关键词: 阻塞性睡眠呼吸暂停; 咽喉反流; 机制; 治疗; 诊断

中图分类号: R766; R767 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-3770(2024)06-0015-08

引用格式: 刘莲莲, 李进让. 阻塞性睡眠呼吸暂停与咽喉反流 [J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2024, 38(6):15-22. LIU Lianlian, LI Jinrang. Obstructive sleep apnea and laryngopharyngeal reflux [J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2024, 38(6):15-22.

Obstructive sleep apnea and laryngopharyngeal reflux

LIU Lianlian^{1,2}, LI Jinrang¹

1. Senior Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the 6th Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

2. The Second School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong, China

Abstract: Up to 10% of patients may present to the otolaryngology, head and neck surgery clinic with laryngopharyngeal reflux (LPR), and nearly 1 billion adults around the world aged 30-69 years may suffer from obstructive sleep apnea (OSA), indicating that both diseases have affected the quality of life of many patients and increased their medical burden. OSA and LPR share many common factors such as obesity, age, alcohol consumption, etc. Clinical practice has shown that there is a high co-morbidity between the two, and the prevalence of LPR in OSA patients is several times higher than in the general population (5.0%-30.0% vs. 45.2%). Through in-depth analysis and study of a large body of scientific literature on the relationship between the two conditions, we have gained a deeper understanding of the relationship between the two conditions, the current status of treatment, and the mechanisms involved. We review the above three points with the aim of providing research directions for the study of the intrinsic relationship between OSA and LPR, and the basis for clinical diagnosis and treatment strategies.

Key words: Obstructive sleep apnea; Laryngopharyngeal reflux; Mechanism; Treatment; Diagnosis

阻塞性睡眠呼吸暂停 (Obstructive Sleep Apnea, OSA) 是一种睡眠障碍疾病, 其特点为睡眠期间上气道完全或部分阻塞反复发作^[1]。OSA 对人体健康及生活质量存在严重影响, 是冠心病、2 型糖尿病等疾病的独立危险因素。在全球人口中有近 10 亿的成年人可能患有 OSA^[2], 在近期一项 Meta 分析中发现中国人群 OSA 患病率为 11%^[3], 最近研究表明 OSA 在成人总体人群中的患病率在 9%-38%^[4]。

咽喉反流 (Laryngopharyngeal Reflux, LPR) 被认为是与胃或十二指肠内容物反流的直接或间接影响相关的上呼吸道炎症性疾病, 可导致上呼吸道形态改变^[5]。多项研究表明 LPR 与喉癌、声带白斑等疾病相关。我国一项在耳鼻咽喉头颈外科门诊进行的 LPR 大型流行病学调查表明 LPR 患病率为 10.15%^[6], 国外一项研究也发现因 LPR 就诊于耳鼻咽喉科门诊的患者高达 10%^[7], 据统计, 在不同人群中

LPR 的患病率从 5% 到 30% 不等^[8]。研究表明 OSA 与 LPR 存在高共患率 (45.2%)^[9], 且二者拥有诸多共同发病基础, 如肥胖、年龄、饮酒等。基于上述发现, 大量学者对两种疾病进行了研究。本文对 OSA 与 LPR 之间关系、治疗现状、相关机制加以综述。

1 OSA 与 LPR 的相关性研究现状

OSA 的诊断金标准为多导睡眠监测 (polysomnography, PSG), 诊断标准明确。但 LPR 的诊断标准尚存在争议。近年来, 多种新型 LPR 诊断方法被应用, 故国内外大量学者通过不同的 LPR 诊断方式对 LPR 与 OSA 之间的关系进行了探讨。

1.1 主观量表

反流症状指数 (Reflux Symptom Index, RSI) 量表和反流体征评分 (Reflux Finding Score, RFS) 量表是临床诊断 LPR 的重要主观量表, 近年来, 大量学者将其用于 OSA 与 LPR 相关性研究。

RSI、RFS 量表作为方便、简单的筛查诊断工具, 被广大的耳鼻咽喉头颈外科医师作为 LPR 诊断工具。Gouveia 等^[10] 研究表明, RSI 评分与呼吸暂停低通气指数 (Apnea Hypopnea Index, AHI) 之间存在显著相关性。其团队在进一步研究中发现, 在预测模型中加入 RSI 评分可明显提高对 OSA 的诊断效用^[11]。但 Campanholo 等^[12] 研究表明 OSA 人群 LPR 发生率为 45.4%, 显著高于普通人群 LPR 发生率, 但 OSA 的发生与 LPR 并无关联, LPR (RSI 评分) 与 OSA 严重程度 (AHI 水平) 间无显著关联; 在另一项采用 RSI、RFS 量表作为诊断工具的研究中, 也发现 OSA 患者中 LPR 阳性率高 (87.5%), 但 RSI、RFS 评分与 AHI 无显著相关性, 值得注意的是此研究中 OSA 组患者 AHI 均 ≥ 10 ^[13]。Wang 等^[14] 研究表明 OSA 患者的快速眼动期睡眠时间与 RSI 评分之间存在正相关关系。Ji 等^[15] 研究表明 OSA 患者的 RSI 评分与觉醒指数呈正相关关系, 并且主要与呼吸相关性觉醒、自发觉醒指数相关。Tang 等^[16] 研究表明最低血氧饱和度与 RSI、RFS 之间存在负相关关系, AHI、血氧饱和度低于 90% 的记录时间百分比与 RSI、RFS 均呈正相关关系。

主观量表虽然方便简单, 但是其存在一些不足之处, 独立使用 RSI 或 RFS 量表诊断评估 LPR 可能会导致 LPR 的过度诊断或漏诊, 由此造成的偏倚影响 OSA 与 LPR 相关性的判断。为了克服 RSI 及 RFS 量表的局限性, 2018 年国际耳鼻咽喉学会联盟提出了更为完善的反流症状评分 (Reflux Symptom Score, RSS) 量表以及反流体征评估 (Reflux Signs

Assessment, RSA) 量表^[17], 并且已经应用于耳鼻咽喉头颈外科相关疾病与 LPR 的探讨, 但缺乏应用新量表探究 OSA 与 LPR 之间的关系的多中心临床研究。本团队已着手这一工作, 希望通过更为完善的量表来提高 LPR 的诊断灵敏度及特异度。

1.2 pH 监测

pH 监测作为 LPR 的客观诊断方法, 较主观量表有更高的准确性, 有学者利用其用于 OSA 与 LPR 之间的关系探讨。Elhennawi 等^[18] 通过对 OSA 患者进行 24 h 双通道 pH 监测, 结果表明 OSA 严重程度与睡眠时反流事件发生次数及总反流持续时间存在相关性。还有一些研究也发现 OSA 患者严重程度与咽喉 pH 值呈负相关^[19-20]。然而, 在另一项研究中对打鼾患者同时行 12 h Dx-pH 监测及 PSG 监测, 此研究认为睡眠呼吸暂停事件与咽喉反流事件的高发生率无关^[21]。

随着下咽食管腔内多通道阻抗 pH (hypopharyngeal esophageal multichannel intraluminal impedance-pH, HEMII-pH) 监测的应用, LPR 事件更加具体化, 不仅包括酸反流及弱酸反流, 还包括碱反流, 甚至可以进一步细化各种 LPR 事件的物理性质。且 24 h HEMII-pH 监测被认为是目前 LPR 诊断的客观“金标准”。在我们之前的研究中, 通过对患者进行 24 h HEMII-pH 监测, 发现 OSA 组弱酸反流及碱性反流事件发生次数均显著高于非 OSA 组, AHI 与 RFS 及碱反流事件次数之间呈正相关关系^[22]。王磊等^[23] 通过 Dx-pH 监测也发现 OSA 患者夜间睡眠时更易出现 pH 值 > 7.5 的异常高 pH 值事件, 晨起唾液亦可检出异常增高的胰蛋白酶, 提示发生碱性反流可能。但 Xiao 等^[24] 之前的 HEMII-pH 监测研究发现虽然超过一半的 OSA 患者发生 LPR, 但是与 OSA 没有显著的相关性。还有学者对共病患者同时行 PSG 及 MII-pH 监测发现仅有 4.9% LPR 发生在阻塞性呼吸事件中, 且 LPR 发作前后 AHI 并不高于总研究中的 AHI^[25]。

虽然 pH 监测客观性较强, 对两种疾病的相关性研究有助益, 但是由于 pH 监测是一种侵入性的检查, 价格昂贵, 应用于 LPR 与 OSA 的相关研究中并不常见。且患者较难耐受同时行 PSG 及 HEMII-pH 监测, 极少有研究对 OSA 患者同时行 PSG 及 HEMII-pH 监测。可在后续的工作当中通过加强对患者的宣教来进行优化。

1.3 唾液胃蛋白酶检测及其他

近年来唾液胃蛋白酶检测被应用于 LPR 的诊断, 因其具备无创、简便、经济的特点, 易被患者接

受,部分学者也将其用于探究 OSA 与 LPR 的关联性研究。有学者发现 OSA 患者唾液胃蛋白酶阳性率高达 80%^[26],同时,相较正常患者,OSA 患者唾液胃蛋白酶的浓度也显著增加(36.92 ± 28.71 ng/mL vs. 5.65 ± 4.73 ng/mL)^[27]。有研究表明 AHI、夜间最低血氧饱和度及夜间平均血氧饱和度与清晨唾液胃蛋白酶浓度存在相关性^[26]。Bobin 等^[28]的研究也表明睡前的唾液胃蛋白酶浓度与 AHI、夜间血氧饱和度 <90% 睡眠时间呈正相关,且发现快速眼动睡眠持续时间与晨起唾液胃蛋白酶浓度呈负相关关系。但是也有研究表明 OSA 的严重程度与唾液胃蛋白酶浓度之间没有相关性^[29]。

上述几项研究对唾液胃蛋白酶的测量为 1~2 次,可能会导致 LPR 的漏诊;我们团队之前发现多时间点行快速胃蛋白酶检测可提高 LPR 诊断的准确度及灵敏度,减少漏诊^[30-31]。在未来可增加唾液胃蛋白酶的检测时间点,探索胃蛋白酶与 OSA 之间的关系。目前关于胃蛋白酶与 OSA 之间关系的研究较少,而且由于胃蛋白酶到达咽喉部后在非酸条件下可被上皮细胞通过囊泡内吞摄取^[32],因此可在组织中发现胃蛋白酶,故未来可探索咽喉组织内胃蛋白酶情况与 OSA 之间的关系等,以进一步明确 OSA 与 LPR 之间的关系。

另外,由于 LPR 大多数以弱酸反流为主,反流物质包括胃十二指肠内容物,可在咽喉部发现十二指肠内容物。近年来有学者也在探索胰蛋白酶等标记物对 LPR 的诊断价值。我们团队之前研究结果显示 OSA 组非酸反流事件发生次数高于非 OSA 组,再结合王磊等之前的研究结果,在未来的研究当中可进一步探索胰蛋白酶等碱性反流相关的新型标记物与 OSA 之间的关系。

2 OSA 与 LPR 共病患者治疗现状

基于共病患者的临床表现及 OSA 与 LPR 的相关性研究,大量学者认为两种疾病存在内在联系并相互影响,他们通过治疗一种疾病(OSA 或 LPR),观察治疗前后另一病症的表现。

2.1 OSA 治疗后对 LPR 影响

OSA 的治疗方法包括减重、持续正压通气治疗及 OSA 相关手术等,通过不同的治疗方式对共病患者的 OSA 疾病予以干预,探索 LPR 是否好转。有学者通过对共病患者行腭咽成形术(uvulopalatopharyngoplasty, UPPP),比较手术前后患者咽喉反流症状及体征变化,发现手术成功的 OSA 患者术后 RSI 及 RFS 均较术前下降,且 LPR 阳性率较术前明

显降低;在手术成功的 OSA 患者中 RSI>13 的占比由 72% 下降至 12%、RFS>7 的占比则由 88% 下降至 28%^[16]。还有学者通过对共病患者行 OSA 相关手术治疗,比较术前术后 RSI 评分,发现所有患者术后 LPR 相关症状较术前明显减轻,且 93.9% 的 LPR 阳性患者术后 RSI<13,9.1% 的 LPR 阳性患者术后 RSI 评分为 0,在 LPR 阳性中 RSI 评分随着术后时间的延长逐渐降低^[33]。还有一些研究也同样得出了共病患者行 OSA 相关手术后,RSI 和/或 RFS 较术前显著降低的结论^[34-36]。齐智伟等^[35]还发现手术治疗后食管 pH<4 的时间占比较术前降低。

还有学者研究显示 CPAP 治疗后中位 LPR 事件发生次数由 119 次减少至 43 次,口咽部最低 pH 值由 5.51 升高至 5.8,酸暴露事件百分比也明显降低;同时也显著降低夜间 GER 事件的发生率,缩短反流持续时间,降低食管酸化水平^[20],这可能与 CPAP 增加食管内压且能引起食管下括约肌(Lower Esophageal Sphincter, LES)反射性收缩有关。Eryilmaz 等^[37]在共病治疗前后对患者同时行 PSG 及 pH 监测,发现对重度 OSA 患者行 CPAP 治疗后,LPR 主观参数明显改善,平均 RFS 由 4.1 下降至 1.7、平均 RSI 由 10.0 下降至 4.7;另外平均 pH 下降次数(pH 值下降大于 1 但 pH 值不高于 4)由 223.2 次下降至 159.2 次,但没有统计学意义。还有一些研究也得出了同样的结论^[38]。还有学者发现 CPAP 治疗可改善 OSA 患者的 LPR 症状和喉部表现,但是 CPAP 治疗的依从性好坏可能与 LPR 症状的改善无关^[39]。绝大多数研究表明 OSA 的治疗对 LPR 症状的改善有帮助,但有一项研究发现使用 CPAP 依从性 <25% 的患者夜间反流症状并未得到改善^[40]。

综上所述,无论对 OSA 患者采取何种治疗方式,只要 OSA 治疗有效,对 LPR 相关症状都有一定程度的改善,但是到目前为止仍缺乏不同方式治疗 OSA 对 LPR 改善程度的比较研究,且都缺乏长期疗效相关研究。OSA 患者 CPAP 治疗停止后,改善的 LPR 症状如何进一步变化,这方面证据缺乏。

2.2 LPR 治疗后对 OSA 影响

Eryilmaz 等^[37]发现对轻中度 OSA 患者行抗反流治疗后,ESS 由治疗前 8.1 降至 5.3、打鼾视觉模拟量表评分由 7.2 下降至 4.6,但 PSG 监测参数没有显著差异。既往许多研究也发现抗反流治疗可改善 OSA 及胃食管反流病患者白天嗜睡、反流相关夜间觉醒等症状,但 AHI 指数等并无明显改善^[41-42]。但柴小花等^[43]通过对共病患者予以质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)抗反流治疗 3 个月后

复查 PSG 发现 AHI 平均降幅为 36.23%；陈珊等^[44]对儿童共病患者行抗反流治疗后也发现 AHI 与最低血氧饱和度好转，70% 患儿 OSA 治疗有效。近年来还有学者探讨共病患者术前药物抗反流治疗对 UPPP 手术的影响，也发现术前使用 PPI 药物治疗患者 UPPP 术后 AHI 明显低于未用药患者^[45]。既往研究表明在老年共病患者中，抗反流治疗后对 60% 患者的 OSA 有所改善，另外 40% 的患者无改善的原因除了与 LPR 本身有关之外，还可能与年龄、BMI 及 LPR 病程有关^[46]。LPR 的治疗还包括抗反流手术，有一些研究表明 GERD 患者行抗反流手术后 AHI 较术前显著下降，但是在 LPR 患者中抗反流手术治疗对 OSA 的影响缺乏相关研究。

无论上述哪一种研究，对于 LPR 的评估，几乎都采用主观量表作为评估工具，缺乏客观数据的支撑，在未来可通过增加一系列客观数据，增强证据等级。

3 OSA 与 LPR 假说机制

“恶性循环假说”^[47]是 LPR 与 OSA 存在关联的主流假说，该假说认为：OSA 患者发生睡眠呼吸暂停事件时，为了对抗阻塞的上呼吸道而用力吸气导致胸内负压增大，食管下括约肌跨膈压力增大，导致胃或十二指肠内容物被“吸入”咽喉部。反过来 LPR 直接损伤咽喉部黏膜，导致炎症反应的发生，使上呼吸道组织水肿、狭窄；LPR 导致上呼吸道感觉障碍，使得上呼吸道扩张肌的反射中断，进一步加重 OSA。

近年来许多临床研究提供了 LPR 可能导致 OSA 加重的证据。众所周知，舌扁桃体肥大可导致 OSA 的发生或加重。有研究表明咽喉反流与舌扁桃体肥大相关；而且有研究证实增生的舌扁桃体组织中有胃蛋白酶的表达，胃蛋白酶表达强度与舌扁桃体肥大程度呈正相关^[48]。还有研究表明在轻至中度 OSA 患者中，LPR 较 GER 更易诱发夜间自发觉醒，这是导致 OSA 患者睡眠结构紊乱的原因^[49]。还有研究表明 LPR 除了影响上气道之外，还影响下气道功能及肺功能：当 LPR 发生时微吸入反流物可直接刺激气管黏膜受体引起气道收缩；当反流物质刺激食管感受器，产生迷走神经反射进一步加重气道收缩^[50-51]。而这些作用可能增加 OSA 患者的微觉醒及屏气功能，从而加重 OSA 程度。

同样也有许多研究提供了 OSA 导致 LPR 加重的证据。LPR 的发生可能与 OSA 的觉醒事件有关。OSA 患者有更多的夜间觉醒，在觉醒之后一过性食

道下括约肌松弛 (transient lower esophageal sphincter relaxaion, TLESR) 发生次数更多，而 TLESR 被认为是清醒时和夜间仰卧位时反流的主要机制，可导致 LPR 更严重^[52]。OSA 患者食管功能改变也可能是加重 LPR 的原因。Qu 等^[53]研究发现 OSA 患者存在食管功能改变 (液体吞咽起始速度及 LES 黏性吞咽松弛百分比)，液体吞咽起始速度与卧位远端酸发作时间百分比呈负相关，LES 黏性吞咽松弛百分比与直立远端酸反流时间百分比呈负相关。同时食管上括约肌也存在一些反射可导致咽喉反流的发生，当食管受到快速的“膨胀性”刺激时，刺激迷走神经，食管上括约肌反射性松弛可导致咽喉反流的发生^[54]；OSA 与胃食管反流存在正相关关系^[55]，所以上述反射机制也可导致 OSA 中 LPR 更加严重。有研究表明睡眠期间食管上括约肌基础张力的生理改变、食管上括约肌保护性反射的短暂丧失、蠕动受损^[56]，这些也可导致夜间 LPR 发生或加重。另外，有研究表明缺氧诱导因子 (HIF)-2 α 可能在反流性食管炎中发挥重要作用，故 OSA 患者夜间低氧血症反复发作也可能加重 LPR^[57-58]。OSA 患者交感神经张力增加、迷走神经张力降低已被证实^[59]，食管上括约肌的运动受迷走神经、舌咽神经及副神经的分支支配，LES 也受迷走神经支配。同时也有研究表明在 LPR 患者中也观察到了自主神经功能障碍，且 LPR 严重程度与迷走神经功能呈负相关^[60]。所以神经功能障碍也可能是 OSA 患者 LPR 发生的原因之一。

但是在睡眠过程中也存在一些保护机制。Kuribayashi 等^[52]研究发现，在呼吸暂停期间，吸气末食管上括约肌和胃食管交界处压力逐渐增加，且在呼吸暂停结束时明显高于开始时，所以食管上括约肌及胃食管交界处压力变化可防止睡眠呼吸暂停发生时咽喉反流的发生。

总之，OSA 与 LPR 之间的关系是复杂的，具体的机制并非十分清楚，需要更深入的实验研究对其机制进行探索，如在利用动物模型进行 OSA 相关研究时增加两病间关联性研究。

4 小 结

综上，OSA 与 LPR 的高共患率已逐渐引起诸多耳鼻咽喉科医生的重视，但其内在联系并不十分明确，且相关机制十分复杂。目前大多数研究是基于主观量表进行，故在未来需要通过客观诊断方式对 LPR 进行诊断且进行大样本、多中心的前瞻性研究探讨二者之间的关系。同时也需要更多的基础研究

进一步探索二者之间的复杂机制。

在临床应用方面,我们认为,在诊断流程中,对 OSA 患者进行 LPR 的常规筛查可能是必要的,而经常规治疗后症状无明显改善的 LPR 患者需要进行 OSA 筛查,这将有助于及时发现两者共病并进行干预治疗;在治疗方面,对共病患者行 LPR 的治疗可能对控制或减轻 OSA 程度有一定帮助,而对于共病患者在抑酸治疗前进行 OSA 治疗,能够减轻甚至治愈 LPR。通过这些举措,可有效减轻共病患者医疗负担,提高其生活质量。

参考文献:

- [1] Obstructive sleep apnea in adults: epidemiology, clinical presentation, and treatment options [J]. *Adv Cardiol*, 2011, 46: 1-42. doi:10.1159/000327660
- [2] Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis [J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(8): 687-698. doi:10.1016/S2213-2600(19)30198-5
- [3] 苏小凤, 刘霖, 仲琳, 等. 中国阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患病率的 Meta 分析 [J]. *中国循证医学杂志*, 2021, 21(10): 1187-1194. doi:10.7507/1672-2531.202106103
SU Xiaofeng, LIU Lin, ZHONG Lin, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in China: a meta-analysis [J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*, 2021, 21(10): 1187-1194. doi:10.7507/1672-2531.202106103
- [4] Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: a systematic review [J]. *Sleep Med Rev*, 2017, 34: 70-81. doi:10.1016/j.smrv.2016.07.002
- [5] Lechien JR, Akst LM, Hamdan AL, et al. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux disease: state of the art review [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2019, 160(5): 762-782. doi:10.1177/0194599819827488
- [6] 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
- [7] Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury [J]. *Laryngoscope*, 1991, 101(4 Pt 2 Suppl 53): 1-78. doi:10.1002/lary.1991.101.s53.1
- [8] Stabenau K, Johnston N. How I approach laryngopharyngoesophageal reflux (LPR) [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2021, 23(12): 27. doi:10.1007/s11894-021-00823-4
- [9] Magliulo G, Iannella G, Polimeni A, et al. Laryngopharyngeal reflux in obstructive sleep apnoea patients: literature review and meta-analysis [J]. *Am J Otolaryngol*, 2018, 39(6): 776-780. doi:10.1016/j.amjoto.2018.09.006
- [10] Gouveia CJ, Yalamanchili A, Ghadersohi S, et al. Are chronic cough and laryngopharyngeal reflux more common in obstructive sleep apnea patients? [J]. *Laryngoscope*, 2019, 129(5): 1244-1249. doi:10.1002/lary.27557
- [11] Teklu M, Gouveia CJ, Yalamanchili A, et al. Predicting obstructive sleep apnea status with the reflux symptom index in a sleep study population [J]. *Laryngoscope*, 2020, 130(12): E952-E957. doi:10.1002/lary.28592
- [12] Campanholo MAT, Caparroz FA, Vidigal TA, et al. Assessment of laryngopharyngeal reflux and obstructive sleep apnea: a population-based study [J]. *Laryngoscope*, 2022, 132(9): 1877-1882. doi:10.1002/lary.30061
- [13] Tamin S, Siregar D, Hutauruk SM, et al. Association between laryngopharyngeal reflux and obstructive sleep apnea in adults [J]. *Peer J*, 2022, 10: e13303. doi:10.7717/peerj.13303
- [14] Wang Z, Li SH, Zuo CC, et al. Correlation between rapid eye movement sleep duration and laryngopharyngeal reflux in patients with obstructive sleep apnea [J]. *Ear Nose Throat J*, 2023; 1455613231214653. doi:10.1177/01455613231214653
- [15] Ji PP, Shi L, Xing DX, et al. The effect of laryngopharyngeal reflux on arousal in patients with obstructive sleep apnea [J]. *Acta Otolaryngol*, 2022, 142(5): 438-442. doi:10.1080/00016489.2022.2075033
- [16] Tang X, Tang Q, Li S, et al. Changes in laryngopharyngeal reflux after uvulopalatopharyngoplasty for obstructive sleep apnea: An observational study [J]. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 2021, 7(1): 266-273. Published 2021 Dec 25. doi:10.1002/lio2.718
- [17] Lechien JR, Schindler A, Hamdan AL, et al. The development of new clinical instruments in laryngopharyngeal reflux disease: the international project of young otolaryngologists of the International Federation of Oto-rhinolaryngological Societies [J]. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2018, 135(5S): S85-S91. doi:10.1016/j.anorl.2018.05.013
- [18] Elhennawi DM, Ahmed MR, Abou-Halawa AS. Correlation of obstructive sleep apnoea and laryngopharyngeal

- reflux; phmetry study[J]. *Clin Otolaryngol*, 2016, 41(6): 758-761. doi:10.1111/coa.12640
- [19] 王晓晔, 韩德民, 叶京英. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与夜间咽喉反流的相关性研究[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2008, 43(3): 163-168. doi:10.3321/j.issn:1673-0860.2008.03.002
- WANG Xiaoye, HAN Demin, YE Jingying. Research on the relationship between obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and nocturnal laryngopharyngeal reflux[J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2008, 43(3): 163-168. doi:10.3321/j.issn:1673-0860.2008.03.002
- [20] Wang L, Han HL, Wang G, et al. Relationship between reflux diseases and obstructive sleep apnea together with continuous positive airway pressure treatment efficiency analysis[J]. *Sleep Med*, 2020, 75: 151-155. doi:10.1016/j.sleep.2020.07.024
- [21] Wang CC, Lien HC, De Virgilio A, et al. Airway pH monitoring in patients with suspected obstructive sleep apnoea using the Dx-pH oropharyngeal probe: preliminary report of a prospective cohort study[J]. *Clin Otolaryngol*, 2014, 39(6): 352-358. doi:10.1111/coa.12297
- [22] Liu L, Wang X, Zhang J, et al. Relationship Between Laryngopharyngeal Reflux and Obstructive Sleep Apnea in Adult Males[J]. *J Voice*, 2023, 12: S0892-1997(23)00294-1. doi:10.1016/j.jvoice.2023.09.018
- [23] 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, 92. 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, 92. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.138
- [24] Xiao YL, Liu FQ, Li J, et al. Gastroesophageal and laryngopharyngeal reflux profiles in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome as determined by combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2012, 24(6): e258-e265. doi:10.1111/j.1365-2982.2012.01920.x
- [25] Xavier SD, Eckley CA, Duprat AC, et al. Temporal association between respiratory events and reflux in patients with obstructive sleep apnea and laryngopharyngeal reflux[J]. *J Clin Sleep Med*, 2019, 15(10): 1397-1402. doi:10.5664/jcsm.7960
- [26] Wang L, Liu X, Liu YL, et al. Correlation of pepsin-measured laryngopharyngeal reflux disease with symptoms and signs[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2010, 143(6): 765-771. doi:10.1016/j.otohns.2010.08.018
- [27] 孙红村, 江文博, 邱小雯, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者唾液中胃蛋白酶含量测定的研究[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2020, 27(1): 37-39. doi:10.16066/j.1672-7002.2020.01.010
- SUN Hongcun, JIANG Wenbo, QIU Xiaowen, et al. Salivary pepsin measurement in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome[J]. *Chinese Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2020, 27(1): 37-39. doi:10.16066/j.1672-7002.2020.01.010
- [28] Bobin F, Lechien JR. Association between oropharyngeal ph-monitoring, pepsin saliva concentration and degree of apnea-hypopnea index of obstructive sleep apnea[J]. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2023, 52(1): 68. doi:10.1186/s40463-023-00675-0
- [29] Iannella G, Vicini C, Polimeni A, et al. Laryngopharyngeal Reflux Diagnosis in Obstructive Sleep Apnea Patients Using the Pepsin Salivary Test[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(11): 2056. Published 2019 Jun 10. doi:10.3390/ijerph16112056
- [30] Wang JS, Li JR, Nie Q, et al. Are multiple tests necessary for salivary pepsin detection in the diagnosis of laryngopharyngeal reflux? [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2022, 166(3): 477-481. doi:10.1177/01945998211026837
- [31] Zhang J, Li J, Zhang Y, et al. Multitime point pepsin testing can double the rate of the diagnosis of laryngopharyngeal reflux[J]. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 2021, 6(6): 1389-1394. doi:10.1002/lio2.700
- [32] Johnston N, Wells CW, Blumin JH, et al. Receptor-mediated uptake of pepsin by laryngeal epithelial cells[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2007, 116(12): 934-938. doi:10.1177/000348940711601211
- [33] Yue RY, Xing DX, Qin J, et al. The effect of obstructive sleep apnea surgery on laryngopharyngeal reflux with obstructive sleep apnea[J]. *Acta Otolaryngol*, 2020, 140(8): 697-701. doi:10.1080/00016489.2020.1755448
- [34] Song B, Jung YG, Hong SD, et al. Therapeutic effect of multilevel surgery on laryngopharyngeal reflux in obstructive sleep apnea patients; impact on the reflux symptom index and reflux finding score[J]. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2022, 15(4): 346-353. doi:10.21053/ceo.2022.00563
- [35] 齐智伟, 张淑君, 张宇丽, 等. 手术治疗 OSA 合并咽喉反流患者的疗效分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 33(10): 923-925, 931. doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.10.006
- QI Zhiwei, ZHANG Shujun, ZHANG Yuli, et al. The surgical effect on obstructive sleep apnea with laryngopharyngeal reflux[J]. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2019, 33(10): 923-

- 925, 931. doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.10.006
- [36] Kim SJ, Kim HY, Jeong JI, et al. Changes in the reflux symptom index after multilevel surgery for obstructive sleep apnea [J]. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2017, 10 (3): 259-264. doi:10.21053/ceo.2017.00052
- [37] Eryilmaz A, Erişen L, Demir UL, et al. Management of patients with coexisting obstructive sleep apnea and laryngopharyngeal reflux disease [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2012, 269 (12): 2575-2580. doi:10.1007/s00405-012-2062-z
- [38] Choi JH, Lee E, Hong SD, et al. Potential Therapeutic Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Laryngopharyngeal Reflux in Obstructive Sleep Apnea Patients [J]. *J Clin Med*, 2021, 10 (13): 2861. doi:10.3390/jcm10132861
- [39] Tawaranurak K, Werathammo M. Effect of positive airway pressure compliance on laryngopharyngeal reflux in obstructive sleep apnea patients [J]. *BMC Res Notes*, 2023, 16(1):124. doi:10.1186/s13104-023-06390-3
- [40] Tamanna S, Campbell D, Warren R, Ullah MI. Effect of CPAP Therapy on Symptoms of Nocturnal Gastroesophageal Reflux among Patients with Obstructive Sleep Apnea [J]. *J Clin Sleep Med*, 2016, 12 (9): 1257-1261. doi:10.5664/jcsm.6126
- [41] Steward DL. Pantoprazole for sleepiness associated with acid reflux and obstructive sleep disordered breathing [J]. *Laryngoscope*, 2004, 114 (9): 1525-1528. doi:10.1097/00005537-200409000-00003
- [42] Suurna MV, Welge J, Surdulescu V, et al. Randomized placebo-controlled trial of pantoprazole for daytime sleepiness in GERD and obstructive sleep disordered breathing [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008, 139 (2): 286-290. doi:10.1016/j.otohns.2008.03.012
- [43] 柴小花, 张宁, 许艳芳, 等. 质子泵抑制剂在阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征伴咽喉反流者中的应用 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2012, 18(3): 179-182
CHAI Xiaohua, ZHANG Ning, XU Yanfang, et al. Application of proton pump inhibitor to patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome accompanied by laryngopharyngeal reflux [J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology-Skull Base Surgery*, 2012, 18(3): 179-182
- [44] 陈姗姗, 李兰. 并发咽喉反流的睡眠呼吸暂停低通气综合征儿童临床治疗初步观察 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2014, 49(5): 379-383. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2014.05.006
CHEN Shan, LI Lan. Observation the clinical curative effect of children's laryngopharyngeal reflux and sleep apnea hypopnea syndrome [J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2014, 49 (5): 379-383. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2014.05.006
- [45] 王军, 高刚, 秦阳, 等. 奥美拉唑联合莫沙必利预先给药对咽喉反流合并 OSAHS 患者行悬雍垂腭咽成形术的影响 [J]. *海军医学杂志*, 2022, 43(10): 1136-1140. doi:10.3969/j.issn.1009-0754.2022.10.028
WANG Jun, GAO Gang, QIN Yang, et al. Effects of pre? administration of omeprazole combined with mosapride on laryngopharyngeal reflux and uvulopalatopharyngoplasty in the patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome [J]. *Journal of Navy Medicine*, 2022, 43 (10): 1136-1140. doi:10.3969/j.issn.1009-0754.2022.10.028
- [46] 杨利波. 老年阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征并发咽喉反流疾病的抗反流疗效及其影响因素探讨 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 30(8): 645-648. doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2016.08.016
YANG Libo. The curative effect of anti-reflux treatment in the elderly patients with laryngopharyngeal reflux and obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and its influencing factors [J]. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2016, 30 (8): 645-648. doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2016.08.016
- [47] Eskiizmir G, Kezirian E. Is there a vicious cycle between obstructive sleep apnea and laryngopharyngeal reflux disease? [J]. *Med Hypotheses*, 2009, 73(5): 706-708. doi:10.1016/j.mehy.2009.04.042
- [48] 邓月琴, 王路, 陈怀宏, 等. 胃蛋白酶在舌扁桃体组织中的表达及临床意义 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 52(7): 525-530. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2017.07.009
DENG Yueqin, WANG Lu, CHEN Huaihong, et al. Expression and significance of pepsin in lingual tonsil hypertrophy [J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2017, 52(7): 525-530. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2017.07.009
- [49] Suzuki M, Saigusa H, Kurogi R, et al. Arousals in obstructive sleep apnea patients with laryngopharyngeal and gastroesophageal reflux [J]. *Sleep Med*, 2010, 11 (4): 356-360. doi:10.1016/j.sleep.2009.09.008
- [50] Stein MR. Possible mechanisms of influence of esophageal acid on airway hyperresponsiveness [J]. *Am J Med*, 2003, 115(3): 55-59. doi:10.1016/s0002-9343(03)00194-3
- [51] Boyle JT, Tuchman DN, Altschuler SM, et al. Mechanisms for the association of gastroesophageal reflux and bronchospasm [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1985, 131(5): S16-S20. doi:10.1164/arrd.1985.131.S5.S16
- [52] Kuribayashi S, Massey BT, Hafeezullah M, et al. Upper esophageal sphincter and gastroesophageal junction pres-

- sure changes act to prevent gastroesophageal and esophagopharyngeal reflux during apneic episodes in patients with obstructive sleep apnea[J]. *Chest*, 2010, 137(4): 769-776. doi:10.1378/chest.09-0913
- [53] Qu Y, Ye JY, Han DM, et al. Esophageal functional changes in obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome and their impact on laryngopharyngeal reflux disease [J]. *Chin Med J*, 2015, 128(16): 2162-2167. doi:10.4103/0366-6999.162506
- [54] Lang IM, Medda BK, Shaker R. Mechanisms of reflexes induced by esophageal distension [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2001, 281(5): 1246-1263. doi:10.1152/ajpgi.2001.281.5.G1246
- [55] Gilani S, Quan SF, Pynnonen MA, et al. Obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux: a multivariate population-level analysis[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016, 154(2): 390-395. doi:10.1177/0194599815621557
- [56] Lim KG, Morgenthaler TI, Katzka DA. Sleep and nocturnal gastroesophageal reflux: an update[J]. *Chest*, 2018, 154(4): 963-971. doi:10.1016/j.chest.2018.05.030
- [57] Souza RF, Bayeh L, Spechler SJ, et al. A new paradigm for GERD pathogenesis. Not acid injury, but cytokine-mediated inflammation driven by HIF-2 α : a potential role for targeting HIF-2 α to prevent and treat reflux esophagitis[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2017, 37: 93-99. doi:10.1016/j.coph.2017.10.004
- [58] Huo XF, Agoston AT, Dunbar KB, et al. Hypoxia-inducible factor-2 α plays a role in mediating oesophagitis in GORD[J]. *Gut*, 2017, 66(9): 1542-1554. doi:10.1136/gutjnl-2016-312595
- [59] Oh SM, Choi SH, Kim HJ, et al. The association between obstructive sleep apnea during REM sleep and autonomic dysfunction as measured by heart rate variability[J]. *Sleep Breath*, 2019, 23(3): 865-871. doi:10.1007/s11325-018-01779-y
- [60] Wang AM, Wang G, Huang N, et al. Association between laryngopharyngeal reflux disease and autonomic nerve dysfunction [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2019, 276(8): 2283-2287. doi:10.1007/s00405-019-05482-w

(编辑:李纬)

(上接第 14 页)

- [119] Weber B, Portnoy JE, Castellanos A, et al. Efficacy of anti-reflux surgery on refractory laryngopharyngeal reflux disease in professional voice users: a pilot study [J]. *J Voice*, 2014, 28(4): 492-500. doi:10.1016/j.jvoice.2013.12.009
- [120] Wu W, Li LY, Qu CM, et al. Reflux finding score is associated with gastroesophageal flap valve status in patients with laryngopharyngeal reflux disease: a retrospective study[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 15744. doi:10.1038/s41598-019-52349-5
- [121] Lechien JR, Dapri G, Dequanter D, et al. Surgical Treatment for Laryngopharyngeal Reflux Disease: A Systematic Review[J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2019, 145(7): 655-666. doi:10.1001/jamaoto.2019.0315
- [122] Ward MA, Ebrahim A, Kopita J, et al. Magnetic sphincter augmentation is an effective treatment for atypical symptoms caused by gastroesophageal reflux disease[J]. *Surg Endosc*, 2020, 34(11): 4909-4915. doi:10.1007/s00464-019-07278-9
- [123] Chandan S, Mohan BP, Khan SR, et al. Clinical efficacy and safety of magnetic sphincter augmentation (MSA) and transoral incisionless fundoplication (TIF2) in refractory gastroesophageal reflux disease (GERD): a systematic review and meta-analysis[J]. *Endosc Int Open*, 2021, 9(4): 583-598. doi:10.1055/a-1352-2944
- [124] Snow GE, Dbouk M, Akst LM, et al. Response of Laryngopharyngeal Symptoms to Transoral Incisionless Fundoplication in Patients with Refractory Proven Gastroesophageal Reflux[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2022, 131(6): 662-670. doi:10.1177/00034894211037414
- [125] 中国医疗保健国际交流促进会胃食管反流病学分会胃食管反流病射频治疗专家协作组. 中国胃食管反流病射频治疗专家建议[J]. *中华消化杂志*, 2024, 44(7): 453-460. doi:10.3760/cma.j.cn311367-20240430-00174
- Expert Collaborative Group on Radiofrequency Therapy for Gastroesophageal Reflux Disease, Gastroesophageal Reflux Disease Branch, China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care. Chinese expert suggestion on radiofrequency therapy for gastroesophageal reflux disease[J]. *Chin J Dig*, 2024, 44(7): 453-460. doi:10.3760/cma.j.cn311367-20240430-00174
- [126] Gao X, Wang ZG, Wu JM, et al. Radiofrequency treatment on respiratory symptoms due to gastroesophageal reflux disease[J]. *Chin Med J*, 2011, 124(7): 1006-1009.
- [127] Sui X, Deng C, Wang L, et al. Medium-term clinical efficacy of endoscopic antireflux mucosectomy on laryngopharyngeal reflux: a retrospective multicenter cohort study[J]. *Gastrointest Endosc*. 2023, 98(6): 893-900. doi:10.1016/j.gie.2023.07.001

(编辑:李纬)