

咽喉反流与声带良性增生性病变、声带白斑、慢性咽喉炎相关性研究

王磊¹, 王刚^{1,2}, 孙喆喆¹, 刘红丹¹, 韩浩伦¹, 李保卫¹, 张晓丽¹, 吴玮^{1,2}

1. 中国人民解放军总医院第九医学中心 耳鼻喉科, 北京 100101

2. 国家环境保护环境感观应激与健康重点实验室, 北京 100101

摘要:目的 对比慢性咽喉炎探讨三种声带良性增生性病变、声带白斑与咽喉反流相关性。方法 回顾分析声带息肉 92 例、声带囊肿 24 例、任克水肿 37 例、声带白斑 53 例、慢性咽喉炎 106 例患者的反流相关量表评分、口咽 pH 监测结果, 比较各组咽喉反流阳性率及反流相关参数差异, 并纳入年龄、性别、烟酒嗜好进行多因素 Logistic 回归分析。结果 声带占位病变(良性增生性病变+白斑)较慢性咽喉炎组量表阳性率、口咽 pH 监测 Ryan 指数阳性率、W 指数阳性率、pH6.0 反流百分比时间有统计学差异($P<0.05$)。白斑组反流症状指数量表阳性率最低, pH 监测相关参数均高于良性增生性病变各组, 结果存在统计学差异($P<0.05$)。声带囊肿组 W 指数阳性率及 W 值仅次于白斑组。多因素分析, 除了高龄、男性、吸烟, LPR 是声带白斑的独立危险因素; 以 W 指数为标准时, LPR 是声带囊肿的危险因素。结论 咽喉反流与多种声带病变相关, 声带良性增生性病变、声带白斑较非占位性咽喉炎与咽喉反流关系更密切, 尤其声带白斑相关性最大。声带囊肿与 LPR 关系仍需进一步验证。

关键词: 咽喉反流; 声带增生性病变; 声带白斑; 口咽 pH 监测

中图分类号: R766.5

文献标志码: A

文章编号: 1673-3770(2024)06-0071-07

引用格式: 王磊, 王刚, 孙喆喆, 等. 咽喉反流与声带良性增生性病变、声带白斑、慢性咽喉炎相关性研究[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2024, 38(6): 71-77. WANG Lei, WANG Gang, SUN Zhezhe, et al. Correlations between vocal cord hyperplastic lesions, vocal cord leukoplakia, chronic laryngopharyngitis, and laryngopharyngeal reflux[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2024, 38(6): 71-77.

Correlations between vocal cord hyperplastic lesions, vocal cord leukoplakia, chronic laryngopharyngitis, and laryngopharyngeal reflux

WANG Lei¹, WANG Gang^{1,2}, SUN Zhezhe¹, LIU Hongdan¹, HAN Haolun¹, LI Baowei¹, ZHANG Xiaoli¹, WU Wei^{1,2}

1. Department of Otolaryngology, the Ninth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100101, China

2. State Environmental Protection Key Laboratory of Environmental Sense Organ Stress and Health, Beijing 100101, China

Abstract: Objective The purpose of this study was to explore the correlations between vocal cord hyperplastic lesions, vocal cord leukoplakia, chronic laryngopharyngitis, and laryngopharyngeal reflux (LPR). **Methods** A retrospective analysis of 153 patients with benign vocal cord hyperplastic lesions (including 92 cases of vocal cord polyps, 24 cases of vocal cord cyst, and 37 cases of Reinke's edema), 53 patients with vocal cord leukoplakia, and 106 patients with chronic laryngopharyngitis was performed. Reflux symptom index (RSI), reflux finding score (RFS), and oropharyngeal pH monitoring results were analyzed. The positive rate of LPR and the reflux-related indexes of each group were compared. Multi-factor logistic regression analysis was performed and included age, sex, smoking, and drinking habits. **Results** The prevalence of LPR in the vocal cord lesion group (benign vocal cord hyperplastic lesions and leukoplakia) was significantly higher than in the laryngopharyngitis group, according to the RSI, RFS, Ryan score, W score, and other parameters of oropharyngeal pH monitoring ($P<0.05$). The leukoplakia group had the lowest positive rate of RSI, but the reflux-related parameters of pH monitoring were significantly higher than those in other groups ($P<0.05$). The positive rate and W score in the vocal cord cyst group were second to those in the leukoplakia group. Multivariate analysis showed that LPR was an independent risk factor for leukoplakia, except for old age, male, and smoking. LPR was also a risk factor for vocal cord cysts when W score was considered as the standard. **Conclusions** LPR is associated with a variety of laryngeal diseases. Vocal cord hyperplastic lesions and leukoplakia are related to LPR more closely than laryngopharyngitis disease, especially leukoplakia. Further studies to validate the relationship between vocal cord cysts and LPR are necessary.

Key words: Laryngopharyngeal reflux; Vocal cord hyperplastic lesions; Vocal cord leukoplakia; Dx-pH monitoring

收稿日期: 2023-02-01

基金课题: 战略支援部队特色医学中心中心级课题资助(编号 19ZX48); 学科建设助推计划资助项目(编号 21XK0103)

通信作者: 吴玮. E-mail: ent306ww@126.com

随着对咽喉反流性疾病 (laryngopharyngeal reflux disease, LPRD) 的研究深入,越来越多的耳鼻喉科医生认识到反流与喉部病变存在相关性^[1-3],在治疗声带息肉、任克水肿及声带白斑等声带病变的患者时,术前及术后给与一定的抗反流药物,已经成为很多医生的常规操作。即便如此,回顾咽喉反流 (laryngopharyngeal reflux, LPR) 与声带病变的相关性研究报道,差异较大,尚未有结论性意见。LPRD 症状及体征缺乏特异性,仅根据患者的临床表现,尤其声带病变患者的喉镜下体征进行反流诊断往往并不准确^[4]。本研究在反流量表基础上,联合 24 h 口咽 Dx-pH 监测,对比慢性咽喉炎,进一步探讨声带良性增生性病变、声带白斑与咽喉反流的相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2020 年 4 月至 2022 年 4 月在我科就诊患者 312 例。纳入标准:年龄>18 岁;性别不限;存在声嘶及慢性咽喉疼痛、异物感、反复清嗓咳嗽等

表 1 声带白斑及声带良性增生性病变患者一般情况及反流相关参数

Table 1 General conditions and the reflux-related indexes of patients with vocal cord hyperplastic lesions and leukoplakia

| 项目 | 声带白斑组 | 声带囊肿组 | 任克水肿组 | 声带息肉组 |
|---------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 总例数 | 53 | 24 | 37 | 92 |
| 男:女 | 46:7 | 13:11 | 27:10 | 47:45 |
| 年龄/岁 | 53.55±10.51 | 49.68±12.46 | 54.36±8.94 | 46.05±11.74 |
| 吸烟/例 | 24 | 6 | 30 | 21 |
| 饮酒/例 | 16 | 3 | 18 | 10 |
| 量表阳性/n(%) | 32(60.4) | 14(58.3) | 34(91.9) | 48(52.2) |
| RSI 阳性/n(%) | 8(15.1) | 5(20.8) | 18(48.6) | 23(25.0) |
| RFS 阳性/n(%) | 28(52.8) | 11(45.8) | 28(75.7) | 32(34.8) |
| Dx-pH 监测结果 | | | | |
| Ryan 阳性/n(%) | 18(34.0) | 4(16.7) | 11(29.7) | 24(26.1) |
| W 阳性/n(%) | 46(86.8) | 20(83.3) | 28(75.7) | 71(77.2) |
| W 值 | 17.71[3.28,47.21] | 9.78[2.54,18.44] | 6.48[1.41,22.49] | 5.81[-1.22,24.70] |
| pH6.0 反流百分比时间 | 22.90[6.41,37.40] | 13.65[5.51,19.73] | 11.20[1.18,21.10] | 7.24[0.41,22.10] |

1.2.2 24 h Dx-pH 监测

采用 Restech pH 电极,具体监测流程参照既往发表文献[7]。分析 Ryan 指数及 W 指数^[8],Ryan 指数立位>9.41 和/或卧位>6.79 可诊断 LPRD^[9]。W 指数>1 为阳性,诊断 LPRD;W 指数<0,阴性;0<W 指数<1,为可疑^[8]。并以 pH6.0 为阈值,计算 24 h 酸反流百分比时间。

1.2.3 吸烟饮酒计算标准

参照世界卫生组织 (WHO) 推荐的吸烟标准,以每天至少吸烟 1 支以上,或每周吸烟 4 支以上,持续(或累计)3 个月以上为吸烟者;参照全国高血压

咽喉症状,病程 3 个月以上。排除标准:急性炎症及过敏发作期;入组前正在进行抗反流治疗,包括药物治疗、手术等;曾行喉部手术或放化疗治疗。喉镜检查存在声带占位病变(声带良性增生性病变+声带白斑)的患者 206 例,其中男 133 例、女 73 例;19~84 岁,平均(49.23±12.47)岁,结合手术病理结果,进一步分为声带息肉 92 例、声带囊肿 24 例、任克水肿 37 例、声带白斑(病理明确为轻-重度不典型增生)53 例。不合并占位病变的慢性咽喉炎患者 106 例,其中男 43 例、女 63 例;19~82 岁,平均(53.32±12.19)岁(表 1)。所有纳入者签署知情同意,均有完整 24 h 口咽 Dx-pH 监测结果,本研究取得中心伦理委员会审批。

1.2 研究方法

1.2.1 量表评分

所有纳入者在医师指导下,填写反流症状指数量表 (reflux symptom index, RSI)^[5],RSI>13 分为阳性。由 2 名高年资医师分别对其电子喉镜结果进行评分,取平均值作为反流体征评分 (reflux finding score, RFS)^[6],RFS>7 分为阳性。

抽样调查对饮酒定义,每月饮白酒≥50 mL(纯乙醇≥25 g)为饮酒,偶尔饮酒或节假日饮少量者不计入。

1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 进行数据分析。正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验;偏态分布的计量资料采用 *M* (*P*₂₅, *P*₇₅) 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料采用例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。发病因素分析采用 Logistic 二元回归分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 反流相关量表评分结果

RSI>13 分和/或 RFS>7 分为量表阳性,声带占位病变组量表阳性率高于慢性咽喉炎组(62.1% vs. 37.8%),存在统计学差异($P<0.001$) (表 2)。任克水肿组量表阳性率最高,较其他 4 组均有统计学差异($P<0.05$)。之后依次是白斑、声带息肉组,均高于咽喉炎组且具有统计学差异($P=0.0016, 0.007, 0.041$),声带囊肿组高于咽喉炎组但差异无统计学意义($P=0.064$)。白斑、声带息肉、声带囊肿组间均无统计学差异。RSI 量表中声带占位病变组阳性率较咽喉炎组无统计学差异。任克水肿组阳性率最高,较其他 4 组均差异有统计学意义($P<0.05$)。之后是咽喉炎、息肉、囊肿组,白斑组最低,但各组间均无统计学差异。RFS 评分中声带占位病变组阳性率高于咽喉炎组,差异具有统计学意义($P<0.001$)。任克水肿组最高,较其他 4 组均差异有统计学意义($P<0.05$)。声带白斑组次之,高于声带息肉、咽喉炎组且有统计学差异($P=0.034, 0.002$),但与声带

囊肿组无统计学差异。声带囊肿、息肉、咽喉炎三组间无统计学差异。

2.2 Dx-pH 监测结果

声带占位病变组 Ryan 指数阳性率、W 指数阳性率、W 值、pH6.0 反流百分比时间均高于咽喉炎组,存在统计学差异($P<0.05$) (表 2)。比较 5 组 Ryan 指数阳性率,前三位依次为白斑组、任克水肿组、息肉组,均高于咽喉炎组且具有统计学差异($P<0.001, 0.001, 0.001$),声带囊肿组高于咽喉炎组但无统计学差异。声带占位病变 4 组间无统计学差异。比较 5 组 W 指数阳性率及 W 值,咽喉炎组较其他 4 组低且有统计学差异($P<0.05$)。声带白斑组 W 指数阳性率最高,其次为声带囊肿、息肉、任克水肿组,但 4 组间无统计学差异。声带白斑组 W 值最大,除了与声带囊肿组无统计学差异($P=0.100$),较任克水肿组、声带息肉组具有统计学差异($P=0.045, 0.006$);声带囊肿、任克水肿、声带息肉 3 组间无统计学差异。比较 5 组 pH6.0 反流百分比时间,仅声带白斑及声带囊肿与咽喉炎有统计学差异($P<0.001, 0.044$)。

表 2 声带占位病变组与咽喉炎组反流相关参数比较

Table 2 Analysis of the reflux-related indexes of the vocal cord lesion and the chronic laryngopharyngitis groups

| 项目 | 慢性咽喉炎组 | 声带占位病变组 | P |
|---------------|------------------|-------------------|--------|
| 总例数 | 106 | 206 | |
| 量表阳性/n(%) | 40(37.8) | 128(62.1) | <0.001 |
| RSI 阳性/n(%) | 27(25.5) | 54(26.2) | 0.887 |
| RFS 阳性/n(%) | 29(27.4) | 99(48.1) | <0.001 |
| Dx-pH 监测结果 | | | |
| Ryan 阳性/n(%) | 9(8.5) | 57(27.7) | <0.001 |
| W 阳性/n(%) | 57(53.8) | 165(80.1) | <0.001 |
| W 值 | 1.75[-2.19,6.91] | 8.78[0.15,25.69] | <0.001 |
| pH6.0 反流百分比时间 | 5.49[0.27,16.35] | 11.50[1.26,26.40] | 0.002 |

2.3 发病因素分析

以咽喉炎组为对照,Logistic 二元回归分析年龄、性别、烟酒嗜好、咽喉反流(分别以 Ryan 指数、W 指数为标准)对声带占位病变的影响。除了高龄、男性、

吸烟,LPR 是声带白斑的独立危险因素;以 W 指数为标准时,LPR 是声带囊肿的危险因素;以 Ryan 指数为标准时,LPR 及吸烟均是声带息肉的危险因素。任克水肿与吸烟饮酒及年龄有关(表 3)。

表 3 各病变影响因素分析

Table 3 Analysis of the influencing factors relating to various lesions

| 项目 | B | P | OR | 95% CI |
|---------|--------|-------|-------|------------|
| 声带白斑 | | | | |
| 性别 | -2.235 | 0.000 | 0.107 | 0.04~0.31 |
| 年龄 | 0.043 | 0.010 | 1.044 | 1.01~1.08 |
| Ryan 指数 | 1.36 | 0.028 | 3.894 | 1.16~13.05 |
| W 指数 | 1.114 | 0.042 | 3.048 | 1.04~8.92 |
| 吸烟 | 1.443 | 0.020 | 4.234 | 1.26~14.27 |
| 饮酒 | 0.578 | 0.423 | 1.783 | 0.43~7.32 |
| 任克水肿 | | | | |
| 性别 | -0.666 | 0.360 | 0.514 | 0.12~2.14 |
| 年龄 | 0.068 | 0.018 | 1.071 | 1.01~1.13 |

续表

| 项目 | B | P | OR | 95% CI |
|---------|--------|-------|--------|--------------|
| Ryan 指数 | 1.003 | 0.264 | 2.726 | 0.47~15.82 |
| W 指数 | 1.014 | 0.188 | 2.756 | 0.61~12.49 |
| 吸烟 | 3.788 | 0.000 | 44.158 | 11.29~172.80 |
| 饮酒 | 2.383 | 0.007 | 10.843 | 1.94~60.69 |
| 声带囊肿 | | | | |
| 性别 | -0.283 | 0.595 | 0.754 | 0.27~2.13 |
| 年龄 | 0.013 | 0.479 | 1.013 | 0.98~1.05 |
| Ryan 指数 | 0.244 | 0.725 | 1.277 | 0.33~4.97 |
| W 指数 | 1.569 | 0.020 | 4.804 | 1.28~17.96 |
| 吸烟 | 1.161 | 0.106 | 3.194 | 0.78~13.07 |
| 饮酒 | 0.068 | 0.940 | 1.070 | 0.18~6.20 |
| 声带息肉 | | | | |
| 性别 | -0.125 | 0.701 | 0.882 | 0.47~1.67 |
| 年龄 | -0.015 | 0.189 | 0.985 | 0.96~1.01 |
| Ryan 指数 | 1.165 | 0.012 | 3.207 | 1.29~7.98 |
| W 指数 | 0.211 | 0.526 | 1.235 | 0.64~2.37 |
| 吸烟 | 1.445 | 0.010 | 4.242 | 1.41~12.74 |
| 饮酒 | -0.944 | 0.240 | 0.389 | 0.08~1.88 |

3 讨论

胃或十二指肠内容物反流,可通过直接刺激或间接影响损伤气道黏膜组织,引发炎症反应,进而造成声音嘶哑、持续清嗓、咳嗽、咽部异物感等症状^[10]。越来越多的研究表明,LPR 与声带病变关系密切,但各报道中相关性差异较大,没有统一结论。LPRD 症状体征缺乏特异性,RSI/RFS 量表评分、pH 监测、唾液胃蛋白酶检测、经验性药物治疗等虽然都是诊断 LPRD 的方法,但彼此间往往存在差异^[11-13],不同的诊断及标准对研究结果有较大影响。Ryan 指数最早用于评估咽喉反流患者是否具有手术指征,其对严重的 LPRD 诊断价值较高,但对以弱酸反流为主的 LRRD 诊断敏感性较差^[14]。Wu 等^[8]通过医工结合的方法,应用机器学习深度分析了临床大样本的 pH 监测数据,计算 pH4.0~6.5 十四个阈值下反流总次数、反流百分比时间、最长反流时间并赋予不同权重,得出 W 指数,更好地反映弱酸反流情况,较 Ryan 指数敏感度提高。考虑单纯使用 Ryan 指数诊断 LPRD 存在一定的假阴性率,本研究引入 W 指数,从而减少 LPRD 的漏诊。本研究同时使用主观量表及 Ryan 指数、W 指数评估 LPRD,力求从不同角度综合分析。

既往研究表明 LPR 可能参与声带小结、息肉、任克水肿等形成^[1],与声带白斑及喉癌的发生也密切相关^[15-16]。Chung 等^[17]对比 200 例有 LPR 相关症状的患者与 110 例良性声带占位病变患者双探头

pH 监测结果,发现相较于对照组(65%),任克水肿组反流相关性最高(90%),声带息肉组次之(75%);严森等^[18]对比 89 例嗓音疾病患者及 14 例无声嘶但有 LPR 相关症状患者的双探头 pH 监测结果,发现任克水肿组及白斑组反流阳性率(75%、71.4%)明显高于对照组(35.7%)。本研究中,声带占位性病变组 RFS 阳性率、口咽 pH 监测各反流指标均显著高于慢性咽喉炎组,虽然不同诊断方法阳性率存在一定差异,但均表明 LPR 与声带占位病变存在密切相关性,这与既往的研究结果一致。实验室研究表明,LPR 导致声带振动边缘黏膜发生显著的宏观和微观组织学变化,如上皮细胞开裂、微创伤、Reinke 间隙改变、炎症浸润、黏膜干燥和上皮增厚等,进而影响发声方式,并由此形成恶性循环,参与声带病变的形成^[19]。本研究中,综合考虑年龄、性别及烟酒因素后,反流仍与声带息肉有关,与既往研究结果一致^[20],但并不是任克水肿的独立危险因素。既往研究认为任克水肿主要危险因素是吸烟,声音过度使用和咽喉反流也是原因之一^[1,21]。本研究中,烟酒刺激及高龄与任克水肿有关,而这些因素也是咽喉反流的危险因素,综合分析后反流的作用不显著,考虑与对照组选择的是有咽喉不适的咽喉炎患者而非健康对照有关。

声带囊肿的病因复杂,普遍认为与先天因素、嗓音创伤有关,本研究中对声带囊肿与反流的相关性进行了分析,这在既往的文献报道中罕见,且既往文献报道中对 LPRD 的诊断缺乏客观依据^[22-23]。本

研究中,声带囊肿组量表阳性率达 58.3%,与声带息肉组相近,高于慢性咽喉炎组,W 指数的阳性率 83.3%,仅次于白斑组,明显高于咽喉炎组,均提示声带囊肿与 LPR 密切相关。分析声带囊肿 pH 监测数据,4 例患者 Ryan 指数、W 指数均阳性,16 例患者 Ryan 指数阴性但 W 指数阳性,pH6.0 反流百分比时间声带囊肿组与声带白斑组相似,以 W 指数为标准时,咽喉反流是声带囊肿的危险因素,提示声带黏膜长期处于弱酸环境中,可能诱发声带囊肿,pH5.5 以上的弱酸反流对声带囊肿的形成更有意义。炎症或机械因素使黏液腺管阻塞、黏液潴留,是声带潴留囊肿主要致病因素,而 LPR 是导致咽喉慢性炎症的重要原因,因此,LPR 可能通过炎症刺激引发声带囊肿。本研究中纳入 24 例声带囊肿,10 例病理提示“声带囊肿慢性炎”,部分病理为“少许鳞状上皮黏膜组织,间质黏液变性”,考虑为标本较小,有破碎,很难进一步分型,有待今后进一步研究。

Han 等^[24]使用 Dx-pH 监测分析发现声带白斑组 Ryan 指数阳性率(53.85%),高于声带息肉组;严森等^[18]研究提示任克水肿、白斑组明显高于声带息肉组(20%);Beltsis 等^[25]小样本研究结果白斑组 LPR 阳性率 100%,高于声带息肉 75%、任克水肿 66.7%。本研究声带白斑组 Ryan 指数、W 指数阳性率均最高,W 值及 pH6.0 反流百分比时间也较其他各组高;综合分析影响因素,除了高龄、男性、吸烟,咽喉反流是声带白斑的独立危险因素,即声带白斑与 LPR 关系密切,这与既往的文献报道一致。回顾国内外研究,无论从分子机制还是临床观察,均证实 LPR 在声带上皮细胞不典型增生、甚至癌变中起一定作用^[15,26-27],因此有必要对声带白斑患者进行咽喉反流筛查。

本研究中,RSI 与其他检查结果存在较大差别。声带占位病变组较咽喉炎组 RSI 评分无显著差异,RSI 评分最低的是白斑组。慢性咽喉炎患者除了声嘶,往往合并咽部异物感、反复清嗓等多项咽喉症状,是 RSI 评分较高的主要原因,而早期声带病变的患者除了“声嘶”,其余 RSI 评分项目可能均无表现。本研究任克水肿组量表阳性率最高,但 pH 监测反流各项参数较声带囊肿、声带息肉无显著差异。回顾既往文献报道,也存在量表与 pH 监测不一致问题,考虑与量表的局限性有关^[11-12,28],RFS 量表中声带水肿相关的比重明显较大。因此,在对声带占位病变相关患者反流的诊断中,客观诊断依据更为重要。

综上,声带占位性病变与咽喉反流密切相关,不

同疾病相关性存在一定差异。在本研究中,声带囊肿显示出与声带白斑近似的高相关性,值得高度重视及深入研究。声带占位性病变还存在发声不当等其他相关因素^[29-31],且本研究中,缺乏健康人作为正常对照,为了明确咽喉反流在声带占位性病变发生、发展及转归中的作用及机制还需要多中心大样本的前瞻性研究。

参考文献:

- [1] Lechien JR, Saussez S, Nacci A, et al. Association between laryngopharyngeal reflux and benign vocal folds lesions: a systematic review [J]. *The Laryngoscope*, 2019, 129(9): E329-E341. doi:10.1002/lary.27932
- [2] Koufman JA, Amin MR, Panetti M. Prevalence of reflux in 113 consecutive patients with laryngeal and voice disorders [J]. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2000, 123(4): 385-388. doi:10.1067/mhn.2000.109935
- [3] Lee YS, Choi SH, Son YI, et al. Prospective, observational study using rabeprazole in 455 patients with laryngopharyngeal reflux disease [J]. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 2011, 268(6): 863-869. doi:10.1007/s00405-010-1475-9
- [4] Naunheim MR, Carroll TL. Benign vocal fold lesions: update on nomenclature, cause, diagnosis, and treatment [J]. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, 2017, 25(6): 453-458. doi:10.1097/MOO.0000000000000408
- [5] 郑杰元, 张立红, 李晶兢, 等. 咽喉反流症状指数量表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
- [6] 李进让, Peter C Belafsky, 张立红. 中国喉科医师应用反流体征评分量表的信度研究[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2012, 19(7): 388-390. doi:10.16066/j.1672-7002.2012.07.017
LI Jinrang, Belafsky PC, ZHANG Lihong. Reliability of the reflux finding score used in Chinese laryngologist[J]. *Chinese Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2012, 19(7): 388-390. doi:10.16066/j.1672-7002.2012.07.017
- [7] 吴玮, 王刚, 王磊, 等. Ryan 指数在诊断咽喉反流性疾病中的探讨[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 52(12): 885-889. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2017.12.002

- WU Wei, WANG Gang, WANG Lei, et al. Ryan index for detection of laryngopharyngeal reflux diseases [J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2017, 52(12): 885-889. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2017.12.002
- [8] Guo YZ, Wang G, Li LY, et al. Machine learning aided diagnosis of diseases without clinical gold standard: a new score for laryngopharyngeal reflux disease based on pH monitoring [J]. *IEEE Access*, 2020, 8: 67005-67014. doi:10.1109/ACCESS.2020.2985494
- [9] Ayazi S, Lipham JC, Hagen JA, et al. A new technique for measurement of pharyngeal pH: normal values and discriminating pH threshold [J]. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2009, 13(8): 1422-1429. doi:10.1007/s11605-009-0915-6
- [10] Lechien JR, Saussez S, Schindler A, et al. Clinical outcomes of laryngopharyngeal reflux treatment: a systematic review and meta-analysis [J]. *The Laryngoscope*, 2019, 129(5): 1174-1187. doi:10.1002/lary.27591
- [11] Lechien JR, Rodriguez Ruiz A, Dequanter D, et al. Validity and reliability of the reflux sign assessment [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2020, 129(4): 313-325. doi:10.1177/0003489419888947
- [12] Wang G, Qu CM, Wang L, et al. Utility of 24-hour pharyngeal pH monitoring and clinical feature in laryngopharyngeal reflux disease [J]. *Acta Otolaryngol*, 2019, 139(3): 299-303. doi:10.1080/00016489.2019.1571280
- [13] Zhang M, Chia C, Stanley C, et al. Diagnostic utility of salivary pepsin as compared with 24-hour dual pH/impedance probe in laryngopharyngeal reflux [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2021, 164(2): 375-380. doi:10.1177/0194599820951183
- [14] Vance D, Park J, Alnouri G, et al. Diagnosing laryngopharyngeal reflux: a comparison between 24-hour pH impedance testing and pharyngeal probe (restech) testing, with introduction of the sataloff score [J]. *J Voice*, 2023, 37(5): 737-747. doi:10.1016/j.jvoice.2021.04.002
- [15] Parsel SM, Wu EL, Riley CA, et al. Gastroesophageal and laryngopharyngeal reflux associated with laryngeal malignancy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(7): 1253-1264.e5. doi:10.1016/j.cgh.2018.10.028
- [16] 王嘉森, 吴慕坤, 李进让. 喉癌和声带白斑患者并发咽喉反流的观察研究 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 53(8): 587-591. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2018.08.006
- WANG Jiasen, WU Mukun, LI Jinrang. Observational study on patients with laryngeal cancer and/or vocal leukoplakia concurrent with laryngopharyngeal reflux [J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2018, 53(8): 587-591. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2018.08.006
- [17] Chung JH, Tae K, Lee YS, et al. The significance of laryngopharyngeal reflux in benign vocal mucosal lesions [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2009, 141(3): 369-373. doi:10.1016/j.otohns.2009.05.033
- [18] 严森, 徐文, 李赞, 等. 咽喉反流与嗓音疾病的相关分析 [J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2014, 22(1): 34-38. doi:10.3969/j.issn.1006-7299.2014.01.010
- YAN Sen, XU Wen, LI Yun, et al. Correlation of laryngopharyngeal reflux and voice disorders [J]. *Journal of Audiology and Speech Pathology*, 2014, 22(1): 34-38. doi:10.3969/j.issn.1006-7299.2014.01.010
- [19] Lechien JR, Schindler A, Robotti C, et al. Laryngopharyngeal reflux disease in singers: Pathophysiology, clinical findings and perspectives of a new patient-reported outcome instrument [J]. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2019, 136(3): 39-43. doi:10.1016/j.anorl.2018.08.008
- [20] 胡鸿敏, 余林, 傅然, 等. 咽喉反流与声带息肉相关性的病例对照研究 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2020, 55(8): 774-778. doi:10.3760/cma.j.cn115330-20200515-00415
- HU Hongmin, YU Lin, FU Ran, et al. Case-control survey on relationship between laryngopharyngeal reflux and vocal fold polyps [J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2020, 55(8): 774-778. doi:10.3760/cma.j.cn115330-20200515-00415
- [21] Tavaluc R, Tan-geller M. Reinke's edema [J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2019, 52(4): 627-635. doi:10.1016/j.otc.2019.03.006
- [22] Nacci A, Baracca G, Romeo SO, et al. Endoscopic and phoniatric evaluation in singing students [J]. *J Voice*, 2019, 33(2): 135-142. doi:10.1016/j.jvoice.2017.10.006
- [23] Pérez Fernández CA, Preciado López J. Vocal fold nodules. Risk factors in teachers. A case control study design [J]. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 2003, 54(4): 253-260. doi:10.1016/s0001-6519(03)78412-x
- [24] Han HL, Lyu QP, Zhao JH. Laryngopharyngeal reflux in hypertrophic laryngeal diseases [J]. *Ear Nose Throat J*, 2022, 101(4): 158-163. doi:10.1177/0145561320953232
- [25] Beltsis A, Katsinelos P, Kountouras J, et al. Double probe pH-monitoring findings in patients with benign lesions of the true vocal folds: comparison with typical GERD and the effect of smoking [J]. *Eur Arch Otorhino laryngol*, 2011, 268(8): 1169-1174. doi:10.1007/s00405-011-1572-4

- [26] Gong X, Wang XY, Yang L, et al. Detecting laryngopharyngeal reflux by immunohistochemistry of pepsin in the biopsies of vocal fold leukoplakia [J]. *J Voice*, 2018, 32(3): 352-355. doi:10.1016/j.jvoice.2017.06.010
- [27] Lu GW, Ding X, Xu W. Association between laryngopharyngeal reflux and vocal fold leukoplakia [J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2021, 83(3): 159-166. doi:10.1159/000512527
- [28] Friedman M, Hamilton C, Samuelson CG, et al. The value of routine pH monitoring in the diagnosis and treatment of laryngopharyngeal reflux [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2012, 146(6): 952-958. doi: 10.1177/0194599812436952
- [29] 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
- [30] Ford CN. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux [J]. *JAMA*, 2005, 294(12): 1534-1540. doi:10.1001/jama.294.12.1534
- [31] Rutt AL, Wang C, LI Z. Clinicopathologic aspects of vocal fold leukoplakia in smokers and nonsmokers [J]. *J Voice*, 2021, 35(5): 779-784. doi: 10.1016/j.jvoice.2020.02.003

(编辑:王磊)

(上接第 70 页)

- [28] Chen YL, Bao YY, Zhou SH, et al. Relationship between pepsin expression and dysplasia grade in patients with vocal cord leukoplakia [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2021, 164(1): 160-165. doi:10.1177/0194599820938654
- [29] Lewin JS, Gillenwater AM, Garrett JD, et al. Characterization of laryngopharyngeal reflux in patients with premalignant or early carcinomas of the larynx [J]. *Cancer*, 2003, 97(4): 1010-1014. doi:10.1002/cncr.11158
- [30] Klimara MJ, Randall DR, Allen J, et al. Proximal reflux: biochemical mediators, markers, therapeutic targets, and clinical correlations [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2020, 1481(1): 127-138. doi:10.1111/nyas.14366
- [31] Johnston N, Yan JC, Hoekzema CR, et al. Pepsin promotes proliferation of laryngeal and pharyngeal epithelial cells [J]. *Laryngoscope*, 2012, 122(6): 1317-1325. doi:10.1002/lary.23307
- [32] Tan JJ, Wang L, Mo TT, et al. Pepsin promotes IL-8 signaling-induced epithelial-mesenchymal transition in laryngeal carcinoma [J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 64. doi:10.1186/s12935-019-0772-7

(编辑:李纬)