

窄带成像内镜联合嗓音声学分析在声带白斑鉴别诊断中的价值

刘梓琪, 黄佳丽, 汪李琴, 陈曦, 张立庆, 周涵

南京医科大学第一附属医院/江苏省人民医院 耳鼻咽喉科, 江苏 南京 210029

摘要: **目的** 探讨窄带成像(narrow band imaging, NBI)内镜联合计算机嗓音声学分析在声带白斑良恶性鉴别诊断中的应用价值。**方法** 收集 49 例声带白斑患者的相关临床资料,包括年龄、吸烟饮酒史、反流症状指数(reflux symptom index, RSI)及反流体征评分(reflux finding score, RFS),病变的侧别、范围、累及前联合情况,将 49 例患者分别按照 NBI 内镜及组织病理学诊断进行良恶性病变分组,统计分析其嗓音声学指标,进一步通过 Logistic 回归及受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析来判断 NBI 内镜联合嗓音声学分析在良恶性声带白斑鉴别诊断中的价值。**结果** 单因素方差分析显示,嗓音声学分析参数中的 jitter、shimmer 及最长发声时间(maximum phonation time, MPT)在 NBI 内镜和组织病理学诊断中良恶性病变组比较均具有统计学意义($P<0.05$),DSI 在组织病理学诊断模式下良恶性组的比较中具有统计学意义($P<0.05$);二元 Logistic 回归分析显示,jitter、shimmer 为影响声带白斑良恶性的独立危险因素。基于此构建 ROC 曲线,NBI、Jitter、Shimmer 的 ROC 曲线下面积(area under ROC curve, AUC)分别为 0.836、0.739 和 0.743,三者对恶性声带白斑都具中度诊断价值($0.7<AUC\leq 0.9$),Jitter 及 Shimmer 的诊断临界值分别为 0.605 和 15.835,NBI 联合 jitter、shimmer 的 AUC 值为 0.942($AUC>0.9$;95%CI=0.72~0.96)。**结论** 计算机嗓音声学分析中的 jitter 和 shimmer 是辅助判断声带白斑性质的敏感指标,在 NBI 内镜的基础上结合嗓音声学分析可以有效提高声带白斑良恶性病变的诊断效能,降低恶性白斑漏诊率。

关键词: 声带白斑;窄带成像内镜;嗓音声学分析;鉴别诊断

中图分类号:R767.4 文献标志码:A 文章编号:1673-3770(2025)06-0087-10

引用格式: 刘梓琪,黄佳丽,汪李琴,等.窄带成像内镜联合嗓音声学分析在声带白斑鉴别诊断中的价值[J].山东大学耳鼻喉眼学报,2025,39(6):87-96. LIU Ziqi, HUANG Jiali, WANG Liqin, et al. Application of narrow band imaging endoscopy combined with voice acoustic analysis in the differential diagnosis of vocal cord leukoplakia[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2025, 39(6):87-96.

Application of narrow band imaging endoscopy combined with voice acoustic analysis in the differential diagnosis of vocal cord leukoplakia

LIU Ziqi, HUANG Jiali, WANG Liqin, CHEN Xi, ZHANG Liqing, ZHOU Han

Department of Otorhinolaryngology, The First Affiliated Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu, China

Abstract: Objective To explore the application value of narrow band imaging (NBI) endoscopy combined with computerised voice acoustic analysis in the differential diagnosis of benign and malignant vocal cord leukoplakia. **Methods** Related clinical data of 49 patients with vocal cord leukoplakia were collected, including age, smoking, alcohol consumption, values of reflux symptom index(RSI) and reflux findings score(RFS), side, range, and anterior commissure involvement of the vocal cord. 49 patients were divided into benign and malignant groups separately according to the endoscopic and histopathological diagnosis of NBI, and then their vocal acoustic indexes were statistically analysed. Logistic regression and receiver operating characteristic curve(ROC) analysis were used to further assess the value of narrow band imaging endoscopy combined with voice acoustic analysis in the differential diagnosis between benign and malignant vocal cord leukoplakia. **Results** One-way ANOVA showed that jitter, shimmer and MPT in voice acoustic analysis were both statistically significant ($P<0.05$) in the comparison between benign and malignant groups under NBI endoscopy and histopathological diagnosis separately, and DSI was statistically significant ($P<0.05$) under histopathological diagnosis. Binary logistic regression analysis revealed that jitter and shimmer were independent risk factors affecting benign and malignant vocal cord leukoplakia whereby the receiver operating characteristic curve was constructed. The area under ROC curve

收稿日期:2024-01-03

基金课题:江苏省卫生健康委面上项目(H2019001)

通信作者:周涵。E-mail:zhent@126.com;张立庆。E-mail:zhangliqing@jsph.org.cn

(AUC) of NBI, jitter and shimmer was 0.836, 0.739 and 0.743, respectively, all of which had moderate diagnostic value for malignant vocal cord leukoplakia ($0.7 < \text{AUC} \leq 0.9$). The diagnostic thresholds for jitter and Shimmer were 0.605 and 15.835, respectively. The area under the curve of NBI combined with jitter and shimmer was 0.942 ($\text{AUC} > 0.9$; $95\% = 0.72-0.96$).

Conclusion Computerised voice acoustic analysis jitter and shimmer are sensitive indicators to predict the nature of vocal cord leukoplakia. Combining voice acoustic analysis with NBI endoscopy can improve the diagnostic efficiency of benign and malignant vocal cord leukoplakia and reduce the missed diagnosis of malignant vocal cord leukoplakia.

Key words: Vocal cord leukoplakia; Narrow band imaging endoscopy; Voice acoustic analysis; Differential diagnosis

声带白斑是声带黏膜表面的白色病灶,呈斑块或斑片状改变,不易拭去,且常由非特异性感染引起。声带白斑的组织病理类型具有多样性,为最常见的喉癌前病变^[1-2]。组织病理学检查虽然是确定病变性质的“金标准”,但活检难免对声带造成损伤,影响发音质量,且存在患者难以接受活检或者配合不佳的情况。因此,探索在无创的条件下鉴别诊断声带白斑的良恶性,对于精确地引导活检、提高病变检出率以及指导后续治疗具有重要意义。

声带白斑病因复杂,目前尚无定论。目前关于咽喉反流(laryngopharyngeal reflux, LPR)与声带白斑^[3]的研究逐渐增多,声带白斑患者 LPR 阳性率较高,但 LPR 与声带白斑癌变的相关性仍存在争议^[4-5];有研究^[6]在术前或术后对声带白斑患者进行抑酸治疗,结果显示抑酸治疗在术后嗓音恢复、降低复发等方面均取得了较为满意的成效。

近年来,窄带成像(narrow band imaging, NBI)技术在喉癌及其癌前病变的诊断领域取得了突破性进展^[7],这一技术通过观察上皮内乳头样毛细血管祥(intraepithelial papillary capillary loop, IPCL),即黏膜下细微血管的变化,实现对病变的初步诊断。随着研究的持续深入,NBI 技术凭借其高敏感性、特异性和诊断优势,已成为声带白斑检查的有用工具^[8],但其诊断结果仍受到检测者临床经验与主观判断的影响。

作为结构性嗓音疾病^[9],声带白斑常以声音嘶哑为主要和首发症状。基于这一特点,可以采用嗓音信号的客观声学分析来进一步评估声带白斑。相关研究表明^[10-11],部分声学参数在不同嗓音疾病之间存在显著差异。但目前的研究多集中于病理嗓音与正常嗓音之间的对比,有关声带白斑不同病理类型的嗓音学特征报道较少。声带白斑包含了从炎症、良性增生角化到重度不典型增生甚至癌变等多种病理性质的病变,在形态学上也呈现出不同的表现。因此,不同病理性质的声带白斑可能在嗓音声学特征也有所区别。上述提示我们可以根据声带白斑患者的嗓音声学特征来辅助预判声带白斑的性质。本研究旨在通过分析声带白斑病例的 NBI 内

镜下的特征及嗓音声学参数差异,探讨 NBI 内镜基础上联合嗓音声学分析在声带白斑良恶性鉴别诊断中的价值,以期对声带白斑的风险预测及临床诊疗提供有效参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2022 年 3 月至 2023 年 9 月于南京医科大学第一附属医院耳鼻咽喉科收治入院的 49 例声带白斑患者,27~83 岁,病程 1~36 个月,均有不同程度的声音嘶哑。考虑到性别对嗓音质量及相关参数的影响,声带白斑发病率男性远高于女性^[12],故全部选取男性患者。本研究已获得南京医科大学第一附属医院伦理委员会的批准,(批件号:2021-SR-391),所有患者均知情同意并签署书面知情同意书。

研究纳入标准:①临床诊断为声带白斑的男性患者;②否认发音系统缺陷障碍史;③未受过专业嗓音训练。排除标准:①既往有气管插管、喉部显微外科手术史和喉部放射治疗史;②因其他原因所致的声带黏膜白色病变,如近期上呼吸道感染所致的声带假膜、长期使用激素治疗哮喘等疾病引起的喉真菌病、喉结核感染等;③排除体积大且临床上明显的外生性喉肿瘤;④全身情况不稳定:如出现呼吸困难、患有难以控制的出血性疾病或严重心肺功能障碍;⑤不能理解并签署知情同意书。

1.2 临床资料

对纳入患者进行详细问诊,收集年龄、吸烟史、饮酒史等基线资料,指导患者填写反流症状指数(reflux symptom index, RSI)量表并通过喉镜检查得到每例患者的反流体征评分(reflux finding score, RFS)。RSI 量表包括 9 项症状评分,由患者本人在医师指导下自行填写。RFS 量表包括 8 项喉镜下表现,由同一名专科医师根据患者的喉镜检查结果作出评分。RSI>13 分或 RFS>7 分时认为咽喉反流量表评分阳性,考虑存在 LPR^[3]。吸烟标准参照世界卫生组织于 1997 制定的指南,将“一生中持续或累计吸烟 6 个月以上”定义为吸烟者^[13]。饮酒标准参照 2018 年中国高血压防治指南,将“每日酒精摄入

量超过 15 g”定义为饮酒者^[14]。

1.2.1 NBI 电子喉镜检查及分类标准

49 例声带白斑患者均采用电子鼻咽喉镜进行咽喉部白光和 NBI 模式检查(奥林巴斯,日本)。检查时,采用盐酸达克罗宁胶浆行表面麻醉;经一侧鼻腔导入内镜,经鼻咽直至喉部,依次观察鼻咽、口咽、下咽和喉部黏膜。检查时首先使用白光模式,随后一键切换至 NBI 模式采集代表性图像。

电子喉镜 NBI 模式检查病变采用 Ni 分型。该

分型是由倪晓光在 2019 年提出的一种声带白斑 NBI 分类方法^[15]。根据 IPCL 的形态学特征,将声带白斑分为 6 种类型: I 型(薄白斑型)、II 型(厚白斑型)、III 型(小斑点型)、IV 型(大斑点镶嵌型)、V 型(大斑点周围型)及 VI 型(大斑点混合型)。其中将 I ~ III 型定义为良性病变,IV ~ VI 型为恶性病变。双侧病变患者的 NBI 诊断结果以严重程度较高的一侧为准。声带白斑 NBI 分型的典型病例见图 1。

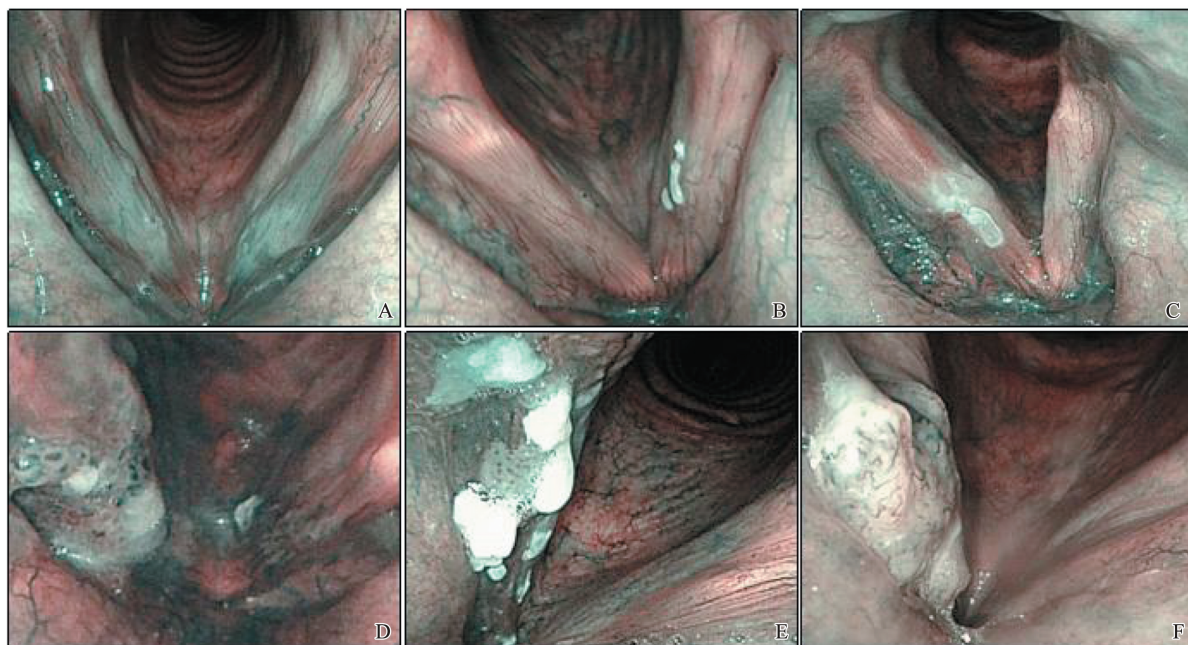


图 1 声带白斑 NBI 分型典型病例

A: I 型,薄白斑覆盖处血管走行隐约可见; B: II 型,厚白斑覆盖处血管走行不可见; C: III 型,白斑周围的黏膜表面可见小斑点、无明显边界,血管走行不可见; D: IV 型,IPCL 可见,白斑表面可见大小不一的斑点; E: V 型,IPCL 可见,白斑周围可见大小不一的斑点、边界明显; F: VI 型,IPCL 可见,血管扭曲呈蚯蚓状

Figure 1 Typical cases of vocal cord leukoplakia under NBI classification

A: Type I, running vessels can be observed indistinctly under the thin white plaque; B: Type II, running vessels cannot be observed under the thick white plaque; C: Type III, small spots without clear boundaries can be seen on the surface of the mucosa around the white plaque, and no running vessels can be observed; D: Type IV, IPCLs can be observed, large and small spots can be seen on the surface of the white plaque; E: Type V, IPCLs can be observed, large and small spots with clear boundaries can be seen at the surface of the mucosa around the white plaque; F: Type VI, IPCLs can be observed, vessels are twisted in an earthworm shape

1.2.2 计算机嗓音声学分析

测试设备来自德国 ATMOS 公司的 Ling-WAVES 嗓音分析评估系统,检查在安静室内进行,患者自然站立位,双手自然垂于两侧,抬头挺胸,在支架上将麦克风的高度调整到与患者下唇部等高,下唇至麦克风之间的距离为 30 cm,患者深吸后以舒适的声强与音调发出元音/a:/并维持至少 3~4 s,同时进行录音,取发声最为平稳的一段 3 s 左右的声信号进行分析。对患者的嗓音声学参数包括基频(fundamental frequency, F_0)、基频微扰(jitter)、振幅微扰(shimmer)、声门噪声激发比(glottis noise excitation, GNE)等参数进行

比较,连续检测至少 3 次,最终结果取平均值。当 jitter>0.605 和/或 shimmer>15.835 时,表明两者具有较高的诊断价值。嘱患者深吸吸气尽全力持续发/a:/,获得最长发声时间(maximum phonation time, MPT)。系统同时会记录最大声压级(sound pressure level maxium, SPLmax)、最小声压级(sound pressure level minimun, SPLmin)。测试结束后,软件可以自动计算出嗓音障碍指数(dysphonia severity index, DSI),具体公式为: $DSI = 0.13 \times MPT + 0.0053 \times F_0 \max - 0.26 \times SPLmin - 1.18 \times jitter + 12.4$ 。部分声带白斑患者嗓音声学分析结果见图 2。

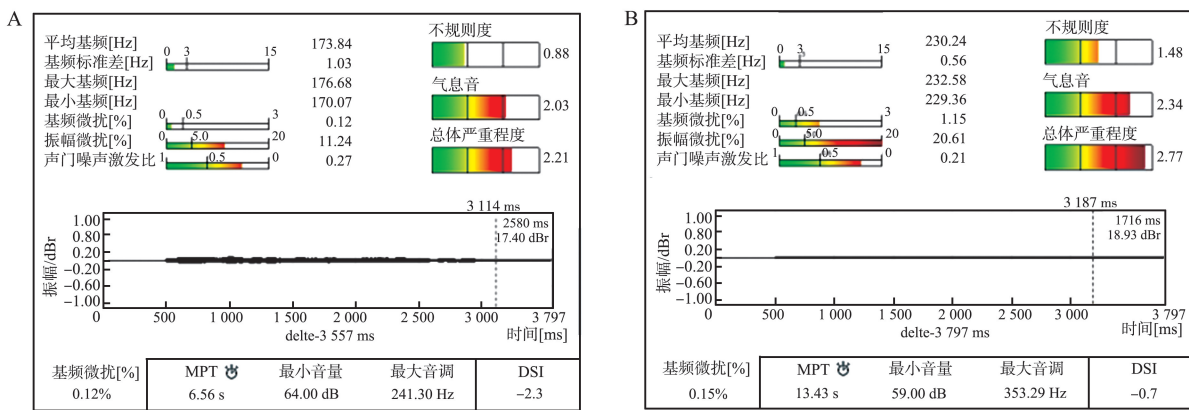


图 2 部分声带白斑患者嗓音声学分析结果

A: 患者刘某, 57 岁男性, NBI 内镜下病变呈 II 型, 组织病理学证实为中度异型增生; B: 患者孙某, 65 岁男性, NBI 内镜下病变呈 V 型, 组织病理学证实为鳞形细胞癌

Figure 2 Results of voice acoustic analysis in some patients with vocal cord leukoplakia

A: A 57-year-old man showed type II lesions under NBI endoscopy and histopathology confirmed moderate dysplasia; B: A 67-year-old man showed type V lesions under NBI endoscopy and histopathology confirmed squamous cell carcinoma

1.2.3 组织病理学分类

根据 2017 年 WHO 最新头颈部肿瘤分类方法及 2018 年中国《喉白斑诊断与治疗专家共识》^[1], 将黏膜慢性炎、单纯鳞状上皮增生、轻中度异型增生归为良性病变, 重度异型增生、原位癌及浸润癌归为恶性病变。本研究以声带白斑病变的侧数、声带白斑患者的例数为单位进行统计分析, 双侧病变患者的组织病理学及 NBI 分类结果以严重程度较高的一侧为准。计算 NBI 内镜诊断声带白斑的敏感度、特异度、阳性预测值 (positive predictive value, PPV)、阴性预测值 (negative predictive value, NPV)。敏感度又称真阳性率, 即患者被诊断为阳性的概率, 敏感度越大说明诊断试验越灵敏。特异度又称真阴性率, 即实际上未患病的人被诊断为阴性的概率, 特异度越大说明诊断试验越精确。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 27.0 软件。计数资料用 n 例数表示, 采用 χ^2 检验; 正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验。基线特征比较中, 将差异有统计学意义的因素与良恶性声带白斑诊断情况进行多因素 Logistic 回归分析。采用受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 的曲线下面积 (area under curve, AUC) 及 95% 可信区间 (confidence interval, CI) 判断独立因素对良恶性声带白斑的诊断价值。根据 AUC 值可分为无预测性能 ($AUC \leq 0.5$)、低预测性能 ($0.5 < AUC \leq 0.7$)、中预测性能 ($0.7 < AUC \leq 0.9$) 和高预测性能 ($0.9 < AUC \leq 1.0$)。连续性数据变量根据约登指数判断诊断临界值, 取值最大时对应数值即为诊断临界值, 此时诊断

准确度最高; 自临界点左移 (取值偏小) 时, 诊断灵敏度提高, 可尽可能地发现可疑恶性病人; 自临界点右移 (取值偏大) 时, 诊断特异度提高, 可最大程度地准确鉴别恶性患者。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 基线资料

49 例患者基线资料显示, 符合 LPR 阳性的患者共有 27 例, 占比 55.1%。经组织病理学证实的良恶性病变组患者的年龄、吸烟史、饮酒史、RSI 和 RFS 评分、病变侧别、病变范围及病变是否累及前联合差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。具体见表 1。

表 1 49 例声带白斑患者基线资料

Table 1 Baseline demographic data of 49 patients with vocal cord leukoplakia 单位: 例

因素	良性病变组 (25 例)	恶性病变组 (24 例)	χ^2	P
年龄/岁			1.742	0.187
≥60	13	8		
<60	12	16		
吸烟史			0.698	0.404
有	16	18		
无	9	6		
饮酒			3.441	0.064
有	9	15		
无	16	9		
RFS/分			1.041	0.308
>7	12	15		
≤7	13	9		

续表

因素	良性病变组 (25 例)	恶性病变组 (24 例)	χ^2	<i>P</i>
RSI/分			0.091	0.763
>13	5	4		
≤13	20	20		
侧别			1.557	0.212
单侧	17	20		
双侧	8	4		
病变范围 ^①			0.634	0.426
≥50%	15	17		
<50%	10	7		
累及前联合			0.186	0.666
是	12	13		
否	13	11		

注:①病变范围超过一侧声带全长的 1/2 即为 ≥50%,反之即为 <50%。

2.2 组织病理学结果与 NBI 分型的关系

49 例声带白斑患者总共 61 例病变,术后病理

表 2 组织病理学结果及 NBI 分型

Table 2 Histopathological findings and NBI classification

单位:例

NBI 分型	组织病理学结果					
	黏膜慢性炎	鳞状上皮增生	轻度异型增生	中度异型增生	重度异型增生/原位癌	鳞状细胞癌
I	1	5	1	0	0	0
II	2	4	5	7	2	0
III	0	0	3	3	2	1
IV	0	0	0	2	4	2
V	0	0	1	1	5	7
VI	0	0	0	0	0	3
合计	3	9	10	13	13	13

2.3 NBI 分型基础上的嗓音声学分析

对 NBI 分型为良性病变和恶性病变患者的嗓音声学指标进行单因素方差分析,结果显示两组间

除 F_0 、GNE、DSI 之外,jitter、shimmer、MPT 结果差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 NBI 分型下良恶性病变嗓音声学结果比较

Table 3 Comparison of vocal acoustic results of benign and malignant lesions under NBI classification

NBI 分类	F_0 /Hz	jitter/%	shimmer/%	GNE/%	MPT/s	DSI
良性病变	168.00±34.17	0.45±0.35	13.68±3.72	0.32±0.16	10.55±3.71	-4.34±2.21
恶性病变	186.26±38.35	1.30±1.52	17.14±5.02	0.33±0.15	8.34±3.62	-6.08±3.68
<i>t</i>	3.102	6.519	7.664	0.045	4.382	3.802
<i>P</i>	0.085	0.018	0.008	0.833	0.042	0.060

2.4 组织病理学诊断基础上的嗓音声学分析

对组织病理学诊断为良性病变和恶性病变患者的嗓音声学指标进行单因素方差分析,结果显示两

组间除 F_0 、GNE 之外,jitter、shimmer、MPT 及 DSI 差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 组织病理学诊断下良恶性病变嗓音声学结果比较

Table 4 Comparison of vocal acoustic results of benign and malignant lesions under histopathological diagnosis

病理诊断	F_0 /Hz	jitter/%	shimmer/%	GNE/%	MPT/s	DSI
良性病变组	167.03±34.44	0.41±0.30	13.27±3.62	0.34±0.16	10.75±4.25	-4.26±2.38
恶性病变组	185.76±37.61	1.28±1.46	17.28±4.77	0.31±0.15	8.31±2.85	-6.03±3.45
<i>t</i>	3.307	8.177	11.044	0.396	5.513	4.389
<i>P</i>	0.075	0.008	0.002	0.532	0.023	0.042

显示病变包含黏膜慢性炎、单纯鳞状上皮增生、轻中重度异型增生、原位癌及鳞状细胞癌,其中良性病变 35 例,恶性病变 26 例。NBI 分型结果显示:I 型 7 例、II 型 20 例、III 型 9 例、IV 型 8 例、V 型 14 例、VI 型 3 例。NBI 内镜准确诊断声带白斑 52 例(良性病变 31 例、恶性病变 21 例),诊断准确率为 85.2%(52/61)。NBI 内镜下诊断恶性声带白斑的敏感度、特异度、PPV、NPV 分别为 80.8%,88.6%,84.0%,86.1%。根据 NBI 内镜分类,本文所纳入的声带白斑良性病变主要为 II 型,占其诊断的 36 例“良性病变”的 55.6%(20/36),II 型对于良性声带白斑诊断的准确率 68.9%、敏感度 51.4%、特异度 92.3%、PPV 90.0%、NPV 58.5%。NBI 模式下,IV、V 型占其诊断的“恶性病变”的 68.0%(17/25),这两种分型对于恶性白斑诊断的准确率为 78.7%,敏感度 57.7%,特异度 94.3%,PPV 88.2%,NPV 75.0%。见表 2。

2.5 影响声带白斑良恶性嗓音声学指标的二分类 Logistic 回归分析

筛选出两种诊断标准下单因素方差分析中具有

统计学差异的指标 (jitter、shimmer、MPT、DSI), 经二元 Logistic 回归分析, jitter、shimmer 具有独立诊断价值 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 影响声带白斑良恶性因素的二元 Logistic 回归分析结果

Table 5 Binary logistic regression analysis of factors affecting benign and malignant vocal cord leukoplakia

因素	B	SE	Wals	OR	95%CI	P
jitter	1.999	0.961	4.325	7.382	1.122~48.580	0.038
shimmer	0.291	0.121	5.828	1.338	1.056~1.695	0.016
MPT	-0.279	0.150	3.446	0.757	0.564~1.016	0.063
DSI	0.099	0.154	0.427	1.106	0.817~1.497	0.513

2.6 ROC 曲线分析及诊断临界值

根据二元 Logistic 回归分析结果进一步评价 NBI 内镜诊断结果, 并构建 ROC 曲线, 评价前述指标对于恶性声带病变的诊断价值。结果显示 jitter、shimmer、NBI 对恶性声带白斑都具有中度预测价值 ($0.7 < AUC \leq 0.9$), 其中 NBI 最高, 接近高度预测价值; 而 NBI 联合 jitter、shimmer 具有高度预测价值, AUC 值为 0.942 ($AUC > 0.9$; 95% CI = 0.878 ~ 1.000)。见表 6。

表 6 恶性声带白斑诊断指标与 ROC 曲线下面积

Table 6 Diagnostic index of malignant vocal cord leukoplakia and AUC

指标	AUC	SE ^①	95%CI	P
jitter	0.739	0.071	0.599~0.879	0.004
shimmer	0.743	0.075	0.597~0.890	0.004
NBI	0.836	0.062	0.715~0.957	<0.001
NBI+PER ^②	0.942	0.032	0.878~1.000	<0.001

注: ①在非参数假设下;

② jitter 和振幅微扰 shimmer 合称扰动 (perturbation, PER)。

依照 ROC 曲线的坐标计算约登指数, 结果显示 jitter 预测恶性声带白斑的诊断临界值为 0.605, shimmer 预测恶性声带白斑的诊断临界值为 15.835, 如图 3。jitter 和 shimmer 的敏感度分别为 0.583 和 0.708, 特异度均为 0.840。NBI 诊断的 5 例假阴性病变分别属于 5 例患者, 均符合“jitter > 0.605 和/或 shimmer > 15.835”, 具体情况见表 7。NBI 诊断为恶性病变的共有 22 例患者, 经病理学证实为各级异型增生的有 10 例患者, 其中 5 例满足 jitter > 0.605 和/或 shimmer > 15.835, 而经病理学证实为鳞形细胞癌的 12 例患者全部满足 jitter > 0.605 和/或 shimmer > 15.835, 具体情况见表 8。

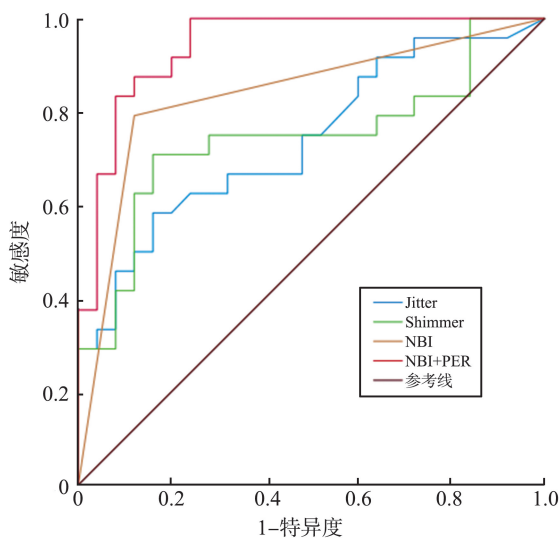


图 3 jitter、shimmer、NBI 及 NBI+PER 诊断恶性声带白斑的 ROC 曲线

Figure 3 ROC of jitter, shimmer, NBI and NBI+PER in the diagnosis of malignant vocal cord leukoplakia

表 7 NBI 诊断下假阴性病例的 jitter、shimmer 结果

Table 7 Jitter and shimmer of false negatives under NBI classification

NBI 分型	病理学结果	jitter/%	shimmer/%
II	重度异型增生	0.34	17.68
II	重度异型增生	0.24	17.76
III	重度异型增生	0.69	16.36
III	重度异型增生	1.57	15.46
III	鳞形细胞癌	0.51	19.41

表 8 NBI 诊断下恶性病例的 jitter、shimmer 结果

Table 8 Jitter and shimmer of malignant lesions under NBI classification

NBI 分型	病理学结果	jitter/%	shimmer/%
V	轻度异型增生	0.40	7.52
IV	中度异型增生	0.13	13.40
V	中度异型增生	0.92	17.89
IV	重度异型增生	0.44	10.54
IV	重度异型增生	0.76	11.44
V	重度异型增生	0.12	10.26
V	重度异型增生	1.02	12.28

续表

NBI 分型	病理学结果	jitter/%	shimmer/%
V	重度异型增生	0.37	10.25
V	重度异型增生	0.17	20.63
V	重度异型增生	0.27	19.70
IV	鳞形细胞癌	2.50	16.42
IV	鳞形细胞癌	4.73	23.80
V	鳞形细胞癌	0.29	21.51
V	鳞形细胞癌	0.31	15.90
V	鳞形细胞癌	0.86	21.28
V	鳞形细胞癌	1.15	20.61
V	鳞形细胞癌	0.93	19.22
V	鳞形细胞癌	1.71	17.02
V	鳞形细胞癌	1.89	15.88
VI	鳞形细胞癌	2.70	28.23
VI	鳞形细胞癌	1.06	10.30
VI	鳞形细胞癌	5.98	22.66

3 讨论

声带白斑的组织病理类型具有多样性^[16],有文献报道约 50% 的声带白斑不伴有异型增生,50% 有潜在癌变风险^[17-18]。Byeon 等^[19] 发现其纳入的声带白斑病例中大部分为鳞状上皮增生(占比 43%),轻、中、重度异型增生分别占比 22%、8%、14%,原位癌占比 13%,这与张思思等^[20] 的研究结论相似。而本文所纳入的 61 侧声带白斑患者中不伴有异型增生的黏膜慢性炎及鳞状上皮增生共占比 19.67%,考虑到本文纳入的病例为入院手术的患者,诊疗过程中临床医生在结合患者意愿的基础上往往会选择手术指征明显的患者入院进行手术治疗。

有关 LPR,朱虹等^[21] 在 138 例声带白斑患者中发现反流率约 54.3%,王文伦等^[22] 研究发现声带白斑组患者 RSI 阳性率为 56.7%,RFS 阳性率为 50.7%。本研究中,LPR 阳性率为 55.1%,与前述研究结果相似。目前关于 LPR 与声带白斑发病的相关性还存在争议^[23],原因可能如下:①纳入研究的样本量存在差异;②对 LPR 与胃食管反流的区别认识不清;③针对 LPR 的诊断及评估方法尚未达成统一,与 24 h pH 监测相比,RSI 和 RFS 量表都具有较大的主观性,单纯依靠其判断 LPR 有待进一步验证;④大多数声带病变的患者均有吸烟、饮酒的习惯,关于烟酒是否会导致 LPR,二者之间的关系尚无法确定。虽然 LPR 不能确定为声带白斑发病的独立危险因素,但本研究在一定程度上可反映出其在声带白斑形成过程中的重要作用。此外,本研究结果显示吸烟、饮酒、LPR 与组织病理学良恶性分

组无显著相关性,这与先前研究^[24-25] 的结论相似。本研究的 24 例恶性声带白斑患者中共有 13 例(54.2%)累及前联合,17 例(70.8%)病变范围 $\geq 50%$,虽然在比例上超过良性组,但本文纳入病例较少,二者在良恶性组间的差异并不具有统计学意义。Klimza 等^[26] 在研究中发现当累及前联合时,声带白斑的恶性可能性会高出约 5 倍,徐建慧等^[27] 也发现范围大、累及前联合的病变恶性程度高。总的来说,当声带白斑的病变范围 $\geq 50%$ 及累及前联合时,提示其病理类型可能较差,临床工作中应给予更多重视。

Ni 等^[28] 通过评估 NBI 模式下声带良恶性病变 IPCL 的不同形态提出 Ni 分型,2019 年提出了以声带白斑为重点的新的 NBI 分型^[15]。目前世界范围内使用 NBI 喉镜进行诊断和分类大多依赖于 Ni 分型。Ni 等对 100 例患者的 120 侧声带白斑病变进行喉镜检查,结果显示该分型对判断声带白斑病理性质的准确度、敏感度和特异度分别为 90.8%、82.6% 和 92.8%。本研究中数据显示 NBI 内镜下诊断恶性声带白斑的敏感度、特异度、PPV、NPV 分别为 80.8%、88.6%、84.0%、86.1%。数据方面的差异考虑与纳入病例数、检查医生的操作及判读水平的差异有关,但也足以体现 NBI 技术及 Ni 分型诊断的有效性,为后续的联合诊断提供基础。

NBI 内镜的应用受到一定的限制:①操作者的主观判断。NBI 内镜的临床应用有一定的学习曲线过程^[29];②设备及硬件条件。NBI 内镜观察喉黏膜表面微血管形态,对成像质量方面要求较高,且目前缺乏放大效果,在一定程度上影响判断;③操作技术。观察喉黏膜表面的微血管形态需要呈现干净清晰的视野,做到“靠近但不接触病变”。除此之外,Ni 分型自身也存在一定的争议,Wu 等^[30] 认为 Ni 分类下 I、IV、V、VI 型与病理诊断间存在较为清晰的对应关系,而 II、III 型病变的实际恶性程度被明显低估,其研究结果显示 52.9% 的 II 型、70% 的 III 型白斑实际有高恶性潜能。本文 NBI 内镜诊断为良性的病例中,有 5 侧病变经“金标准”——组织病理学检测后证实为恶性,其中 2 侧为 II 型,3 侧为 III 型,基本符合以上判断。在临床实际工作中,这种“假阴性”的存在极有可能误导临床医生对于是否取活检的判断,甚至延误病情。基于 NBI 内镜的操作直观性、应用广泛性及诊断高效性,我们考虑在 NBI 内镜基础上找到其他较为客观的方法作为辅助,以求进一步提高诊断的准确率。

嗓音信号的客观声学分析是常用的语音障碍诊断手段,与喉镜检查直接观察病变不同,声学分析检

测和记录声学信号的细微变化,从声带病变的嗓音维度量化疾病对发声功能的影响,侧面评估疾病进展程度,检查过程无创,患者易于接受,但同时其也受到包括性别、年龄、吸烟、饮酒、LPR 等在内的多种因素的影响^[31]。评价嗓音质量的物理学参数主要有频率、PER、声强、噪声谱等多种类型,其中 jitter、shimmer 都属于 PER,反映相邻周期间声波基音频率和声波振幅的微小变化,即声带振动的变异程度。当声带存在病理变化时,声带原有的振动模式遭到破坏,从而导致扰动值的升高,数值越小说明声带振动越稳定,不同的测试软件及设备其参考值不同。在发音障碍的评估中,二者被认为具有较好的可靠性^[32]。陈争鸣等^[33]研究发现,在声带白斑与声带息肉及正常受试者的嗓音比较中,前者的 jitter 和 shimmer 明显高于后两者,理由是声带息肉病灶通常位于声带的前、中 1/3 处,位置较为固定,不及声带白斑的病变范围广。刘阳等^[11]认为,jitter 和 shimmer 在男性受试者的不同嗓音疾病组(声带息肉、声带囊肿、声带白斑、喉癌等)之间差异具有统计学意义。

既往嗓音学研究侧重于包括声带白斑在内的多种声带病变之间的比较以及病理嗓音与正常嗓音之间的比较,本文立足于声带白斑自身,试图找出鉴别诊断声带白斑的嗓音学参数,结果显示 jitter 和 shimmer 在良恶性声带白斑的比较中存在统计学差异,体现了其在评估嗓音疾病方面的敏感性和有效性,且将其与 NBI 内镜结合可以有效提高诊断效能,降低恶性白斑漏诊率。这说明在关注声带白斑患者 NBI 内镜结果的同时,可以充分考虑其嗓音功能,结合其嗓音声学分析结果加以判断。根据本研究数据,我们总结了以 NBI 内镜为主,辅以嗓音声学分析(jitter、shimmer)的“联合诊断模式”出现的可能结果及相应处理建议。具体见表 9。

表 9 NBI 联合嗓音声学分析的结果判断及处理建议
Table 9 Result judgment and treatment suggestions of NBI combined with voice acoustic analysis

NBI 内镜结果	嗓音声学分析结果	处理建议
恶性 II	恶性	高度提示恶性病变,强烈建议尽快活检
恶性 II	良性	提示恶性病变可能,建议活检
良性 III	恶性	恶性病变不能排除,建议活检
良性	良性	提示良性病变,可暂不活检,定期随访

本研究不足之处现在:①未能排除吸烟、饮酒及 LPRD 等其他因素对嗓音的影响;②纳入病例数较少且性别单一,尚未建立起标准化的检测流程,未来将继续进一步扩大样本量和力争多中心研究,以期

能得到更为可靠的结论;③缺少对转归及预后的随访,如 NBI 内镜及嗓音声学分析均提示恶性而活检证实为良性,可追踪该病变的进展,提高诊断方案的科学性和有效性。本研究表明,计算机嗓音分析中的 jitter 和 shimmer 是辅助判断声带白斑性质的敏感指标,在 NBI 内镜的基础上结合嗓音声学分析可以有效提高声带白斑良恶性病变的诊断效能。当 NBI 内镜检查提示良性时,嗓音分析的 jitter 和/或 shimmer 值出现异常则提示假阴性的可疑高危病变,应及时活检,避免漏诊;而当 NBI 内镜检查提示恶性时,具有异常增高的 jitter 和/或 shimmer 值的声带白斑则倾向于危险程度更高级别的病变,需要临床医生在施行手术时更加注意切缘的干净彻底,防止病灶复发。总之,NBI 内镜与嗓音声学分析的联合检测有助于临床更为精准地预判声带白斑的性质,降低恶性白斑漏诊率,减少因盲目活检导致的声带损伤。

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嗓音学组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会咽喉学组,等. 喉白斑诊断与治疗专家共识[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 53(8): 564-569. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2018.08.002
- [2] 申宇鹏, 宋琦, 李晓明. 喉癌前病变的病因、分子机制和处理策略[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2019, 33(4): 25-30. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.1.2019.029
- [3] 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
- [4] Lu G, 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
- [5] Lechien JR, Akst LM, Saussez S, et al. Involvement of laryngopharyngeal reflux in select nonfunctional laryngeal diseases: a systematic review[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2021, 164(1): 37-48. doi: 10.1177/0194599820933209
- [6] 庄丕伟, 黄永望. 术前抑酸治疗对声带白斑患者疗效的影响[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2021, 29(1): 82-85. doi:10.3969/j.issn.1006-7299.2021.01.020
Zhuang Piwei, Huang Yongwang. The effect of preoperative acid suppression therapy on the efficacy of vocal cord leukoplakia patients. Journal of Audiology and Speech Pa-

- thology, 2021, 29 (1) : 82-85. doi:10.3969/j.issn.1006-7299.2021.01.020
- [7] Sun C, Han X, Li X, et al. Diagnostic performance of narrow band imaging for laryngeal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2017, 156 (4) : 589-597. doi: 10.1177/0194599816685701
- [8] Ahmadzada S, Vasan K, Sritharan N, et al. Utility of narrowband imaging in the diagnosis of laryngeal leukoplakia: systematic review and meta-analysis [J]. Head Neck, 2020, 42 (11) : 3427-3437. doi: 10.1002/hed.26428
- [9] 黄永望, 傅德慧. 嗓音医学的范畴和疾病分类 [J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2021, 35(3) : 1-4. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.1.2020.120
HUANG Yongwang, FU Dehui. Category and disease classification of voice medicine [J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2021, 35 (3) : 1-4. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.1.2020.120
- [10] 曹媛, 张奇雪, 阮宏莹, 等. 声带占位病变患者多维嗓音声学分析及发声空气动力学检测比较 [J]. 听力学及言语疾病杂志, 2019, 27 (3) : 280-284. doi: 10.3969/j.issn.1006-7299.2019.03.011
CAO Yuan, ZHANG Qixue, RUAN Hongying, et al. Multidimensional voice acoustic analysis and vocal aerodynamics of patients with vocal cord occupying lesions [J]. Journal of Audiology and Speech Pathology, 2019, 27 (3) : 280-284. doi: 10.3969/j.issn.1006-7299.2019.03.011
- [11] 刘阳, 李进让. 嗓音客观分析在喉科疾病鉴别诊断中的作用 [J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2017, 23(5) : 418-421. doi:10.11798/j.issn.1007-1520.201705005
LIU Yang, LI Jinrang. The role of vocal acoustic analysis in the differential diagnosis for laryngeal diseases [J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology-Skull Base Surgery, 2017, 23 (5) : 418-421. doi: 10.11798/j.issn.1007-1520.201705005
- [12] Isenberg JS, Crozier DL, Dailey SH. Institutional and comprehensive review of laryngeal leukoplakia [J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2008, 117 (1) : 74-79. doi:10.1177/000348940811700114
- [13] World Health Organisation. Guidelines for controlling and monitoring the tobacco epidemic [M]. Geneva: World Health Organisation, 1997: 82
- [14] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 (2018 年修订版) [J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1) : 24-56. doi: 10.3969/j.issn.1009-816X.2019.01.001
- [15] Ni XG, Zhu JQ, Zhang QQ, et al. Diagnosis of vocal cord leukoplakia: the role of a novel narrow band imaging endoscopic classification [J]. Laryngoscope, 2019, 129(2) : 429-434. doi: 10.1002/lary.27346
- [16] Park JC, Altman KW, Prasad VMN, et al. Laryngeal leukoplakia: state of the art review [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2021, 164 (6) : 1153-1159. doi: 10.1177/0194599820965910
- [17] Parker NP. Vocal fold leukoplakia: incidence, management, and prevention [J]. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 2017, 25(6) : 464-468. doi:10.1097/MOO.0000000000000406
- [18] Staníková L, Šatanková J, KučováH, et al. The role of narrow-band imaging (NBI) endoscopy in optical biopsy of vocal cord leukoplakia [J]. Eur Arch Oto Rhino Laryngol, 2017, 274 (1) : 355-359. doi:10.1007/s00405-016-4244-6
- [19] Byeon H. Relationships among smoking, organic, and functional voice disorders in Korean general population [J]. J Voice, 2015, 29(3) : 312-316. doi:10.1016/j.jvoice.2014.07.015
- [20] 张思思, 刘晶, 林川耀, 等. 电子喉镜检查与窄带成像技术在声带白斑诊断中的应用 [J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2021, 28(10) : 643-646. doi:10.16066/j.1672-7002.2021.10.013
ZHANG Sisi, LIU Jing, LIN Chuanyao, et al. Application of electronic laryngoscopy and narrow band imaging technique in the diagnosis of vocal cord leukoplakia [J]. Chinese Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 2021, 28 (10) : 643-646. doi: 10.16066/j.1672-7002.2021.10.013
- [21] 朱虹, 徐文, 李赞, 等. 声带白斑临床病理特征与咽喉反流的初步观察 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014, 49(5) : 368-373. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2014.05.004
ZHU Hong, XU Wen, LI (BinYun), et al. Observation of clinicopathological characteristics of vocal fold leukoplakia and laryngopharyngeal reflux [J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2014, 49 (5) : 368-373. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2014.05.004
- [22] 王文伦, 张立红, 曹杰, 等. 声带白斑的发病因素及临床特点分析 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 53(8) : 581-586. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2018.08.005
WANG Wenlun, ZHANG Lihong, CAO Jie, et al. Analyses of pathogenic factors and clinicopathological characteristics of vocal leukoplakia [J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2018, 53 (8) : 581-586. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2018.08.005
- [23] 李湘平, 黄柞峰, 吴婷, 等. 咽喉反流在声带白斑及早期声带癌发病中的初步观察 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈

- 外科杂志, 2014, 49(5): 362-367. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2014.05.003
- LI Xiangping, HUANG (ZhaZuo) (Feng), WU Ting, et al. Role of laryngopharyngeal reflux on the pathogenesis of vocal cord leukoplakia and early glottic cancer[J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2014, 49(5): 362-367. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2014.05.003
- [24] 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
- [25] 白锋波, 车娜. 声带白斑患者的临床病理特征及复发的影响因素分析[J]. 医学临床研究, 2021, 38(11): 1704-1706. doi:10.3969/j.issn.1671-7171.2021.11.029
- BAI Fengbo, CHE Na. Influencing factors of clinicopathological characteristics and recurrence risk of vocal cord leukoplakia [J]. Journal of Clinical Research, 2021, 38(11): 1704-1706. doi:10.3969/j.issn.1671-7171.2021.11.029
- [26] Klimza H, Pietruszewska W, Rosiak O, et al. Leukoplakia: an invasive cancer hidden within the vocal folds. A multivariate analysis of risk factors [J]. Front Oncol, 2021, 11: 772255. doi:10.3389/fonc.2021.772255
- [27] 徐建慧, 李欣, 伍健辉, 等. 基于电子喉镜对声带白斑性质的风险预测及癌变因素分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2021, 35(10): 901-904, 909. doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.10.008
- XU Jianhui, LI Xin, WU Jianhui, et al. Risk prediction and malignant transformation in vocal cord leukoplakia based on electronic laryngoscope[J]. Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2021, 35(10): 901-904, 909. doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.10.008
- [28] Ni XG, He S, Xu ZG, et al. Endoscopic diagnosis of laryngeal cancer and precancerous lesions by narrow band imaging[J]. J Laryngol Otol, 2011, 125(3): 288-296. doi:10.1017/S0022215110002033
- [29] Żurek M, Rzepakowska A, Osuch-Wójcikiewicz E, et al. Learning curve for endoscopic evaluation of vocal folds lesions with narrow band imaging[J]. Braz J Otorhinolaryngol, 2019, 85(6): 753-759. doi:10.1016/j.bjorl.2018.07.003
- [30] Fang Y, Yang Y, Wu HT et al. Correlating intraepithelial papillary capillary loops of vocal cord leukoplakia with histopathology [J]. Acta Otolaryngol, 2022, 142(1): 106-111. doi:10.1080/00016489.2021.2019828
- [31] 侯波, 梁程程, 魏东敏, 等. 耳鼻咽喉门诊咽喉良性病变老年患者喉镜观察与嗓音声学分析[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2022, 36(2): 20-25. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.1.2020.111
- HOU Bo, LIANG Chengcheng, WEI Dongmin, et al. Laryngoscopy observation and voice acoustic analysis of elderly patients with benign laryngopharyngeal lesions in an ENT out-patient clinic [J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2022, 36(2): 20-25. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.1.2020.111
- [32] Nur AN, Zerrin ÖC, Metin Ç, et al. Test-retest reliability and discriminatory power of multi-dimensional voice analysis program (MDVP) [J]. Clin Otolaryngol, 2022, 47(6): 628-633. doi:10.1111/coa.139958
- [33] 陈争明, 范静平, 杨毓梅, 等. 63 例声带白斑的嗓音分析[J]. 第二军医大学学报, 2006, 27(8): 826-828. doi:10.16781/j.0258-879x.2006.08.005
- CHEN Zhengming, FAN Jingping, YANG Yumei, et al. The voice assessment of 63 patients with larynx leukoplakia [J]. Academic Journal of Second Military Medical University, 2006, 27(8): 826-828. doi:10.16781/j.0258-879x.2006.08.005

(编辑:李纬)