

慢性咽喉炎和反流性食管炎的相关性研究

王颖 综述,周佳青 审校

(上海交通大学医学院附属仁济医院耳鼻咽喉头颈外科,上海 200127)

关键词:慢性咽喉炎;食管咽喉部反流;反流性食管炎

中图分类号:R766.5

文献标识码:C

文章编号:1007-1520(2011)06-0476-05

慢性咽喉炎是上呼吸道慢性炎症的一种,多见于成年人,病程长,症状顽固,常反复发作,其症状常表现为咽异物感、晨起干呕、咽部反复发作疼痛、声音嘶哑等。近年来慢性咽喉炎与反流性食管炎的关系日益得到耳鼻咽喉科医师的关注。有学者^[1]提出将反流性食管炎的临床表现分为典型症状、不典型症状及消化道外症状3类,消化道外症状表现为咽异物感、声音嘶哑等耳鼻咽喉科症状。近年来国内外不少学者做过类似的统计,Smit等^[2]研究发现胃食管反流病伴有咽部球堵塞感占患者总数的72%;王行炜^[3]对难治性咽异物感症患者病因分析中,胃食管炎占47.7%。因此有学者提出,把与反流性食管炎相关的咽喉部症状称为食管咽喉部反流(laryngopharyngeal reflux, LPR),其定义为胃内容物异常反流入上呼吸道而引起的一种慢性症状和黏膜损伤。而Kouf-man^[4]首次将LPR的概念从反流性食管炎中分离,并指出LPR患者最主要的症状是咽异物感占95%,声音嘶哑占95%。此后1989年Robert等统计了32例因为声音嘶哑前来就诊的患者,78%通过PH监测存在LPR。故慢性咽喉炎非耳鼻咽喉科孤立的疾病,其与反流性食管炎的关系值得探讨。

1 LPR在喉镜下的表现

LPR的症状在喉镜下有其特征性的表

现,包括声带和室带的水肿、Reinke水肿、肉芽肿、接触性溃疡、咽喉及声门下狭窄、环杓关节僵硬、杓状软骨及杓间区的红斑等。Koufman等学者提出水肿可能比红斑更常见,其1988年一项前瞻性研究显示,46例反流性咽喉炎患者中,89%伴有水肿,87%伴有红斑,19%伴有肉芽组织,2%伴有溃疡。

在一些研究^[5]中,有学者将LPR在喉镜下的表现分为8种:声门下水肿、声门下狭窄、水肿、红斑、声带水肿、广泛喉水肿、肉芽肿、后联合肥大。根据黏膜损伤的表现,组织学和范围的严重程度,可分为四个阶段^[5]:Grade A 红斑/水肿;后区、外侧区。Grade B 红斑/水肿;后区、前区、外侧区。Grade C 糜烂/肉芽肿;后区、外侧区。Grade D 糜烂/肉芽肿;后区、前区、外侧区。超过后区的水肿和红斑,咽异物感和声嘶的发生率基本为100%,值得临床进一步进行研究。

2 LPR发病机制及假说

2.1 发病机制

目前研究发现占主流的主要是2种因素,一是上气道的直接损伤^[6]。经胃食管反流上的酸性内容物和蛋白酶直接损伤喉部黏膜。如声带上皮组织是空气进入气管及肺部的重要门户,其与食管毗邻的特殊解剖位置使得它易损伤^[7],因此有学者对生理性的反流物经过声带上皮的阻力、声带上皮的数量以及上皮下的表现做了动物实验发现,

作者简介:王颖,女,硕士研究生。
通讯作者:周佳青,Email:jqzhou03@163.com.

每周3次食管咽部反流可导致咽喉部黏膜损伤^[8]。除了酸是导致损伤的原因,胃蛋白酶也起到了一定作用。胃蛋白酶通过破坏细胞间连接而影响细胞膜的完整性,增加细胞膜渗透性,扩大细胞间的空隙,并且影响唾液中碳酸酐酶 III 的活性,减少唾液中中和胃酸的能力,从而损伤咽喉部黏膜^[9]。Koufman 以动物为实验对象进行研究发现,酸和胃蛋白酶联合作用比单纯应用酸引起的声门下炎症反应更明显,因此认为胃蛋白酶在 LPR 发病机制中起重要作用。Gill 等^[10]也证实了这一点,其对 18 例 LPRD 患者与正常人喉黏膜标本进行了免疫组化和 Western 蛋白印迹研究,发现 LPRD 患者喉黏膜细胞间存在胃蛋白酶,而正常人不存在。由于呼吸道上皮不会分泌蛋白酶,因此若在咽喉部检测到蛋白酶的存在,更明确 LPR 的诊断。二是远端食管酸化诱发的迷走神经反射而导致咽喉部痉挛。远端食管对酸性物质的接触使得迷走神经介导的反复咳嗽、清喉等动作增加咽喉部的慢性机械损伤。

2.2 发病假说

尽管咽喉部由于其特殊的解剖结构与食管毗邻,使得其易接触酸性物质而导致黏膜的损伤,但是人体有 4 种机制以避免发生反流性咽喉炎:食管下端括约肌(lower esophageal sphincter, LES)、食管泵功能对酸性物质的清除、食管上括约肌功能(upper esophageal sphincter, UES)、咽喉黏膜屏障^[11]。

现认为有 2 种理论说明反流物是如何越过 LES 而至咽喉部,即暂时性的 LES 松弛和食管裂孔疝导致的解剖功能紊乱^[11]。暂时性的 LES 松弛通常发生在饱餐后胃扩张,腹压高于食管下端括约肌的压力的一瞬间。腹压无明显个体差异,但是 LES 的压力则不然,据统计约 75% 的 LPR 患者食管蠕动能力存在不同程度障碍以及食管收缩强度降低,这种低收缩的强度无法弥漫至整个食管从而导致 LES 松弛。任何水平的反流都源于 2 种因素,一是暂时性的 LES 松弛频度增加;二是在暂时性 LES 松弛时发生的频繁酸性物质反流。

食管泵对酸的清除能力包括唾液对酸性物质的中和能力。食管对酸性物质的清

除时间是指发生反流后把 PH 值降至中性的时间,这个时间是食管运动和唾液中和的时间总和^[11]。Eckley 等^[12]的研究表明唾液的分泌对酸的清除及维持咽喉部 PH 值很重要。食管咽喉部反流可以导致 80% 左右的咽喉部黏膜损伤,而唾液的分泌及吞咽能够抵抗大部分酸性物质产生的物理和化学的侵蚀,从而起到咽喉部黏膜屏障的功能。其对一部分反流性咽喉炎患者唾液分泌的 PH 进行检测,结果显示这部分患者唾液 PH 值下降,而其咽喉部症状恰与唾液的 PH 下降密切相关。Eckley 还发现反流性咽喉炎患者唾液腺分泌缺少一种生长因子,从而影响了其唾液 PH 值。因此该类患者对酸性物质的清除时间是对照组的 2 ~ 3 倍,延长了食管黏膜对酸性物质的接触。

近年来 Jan 等发现的反流性咽喉炎患者在直立位时发生反流的次数比卧位时增加,且通常发生在白天,这与反流性食管炎多发生在夜间仰卧位不符,这种现象的发生机制可能是源与 UES 的功能障碍导致内容物反流至咽喉部。

同样有文献提示了咽喉部的黏膜损伤后的修复能力也是其中一个因素^[11]。他认为 6 个月的时间足够让受损的黏膜得到修复,但是反流性食管炎的患者很难保证这段无酸反流的时间,也许这也就证明了 2 ~ 3 个月的质子泵抑酸治疗能缓解咽喉部症状的原因。Phua 等^[13]认为咽部刺激感觉性降低也是另一机制。Ulualp 等用纯净水来刺激咽喉部,发现 LPR 患者比对照组需要更大的水容量才能引起食管上括约肌收缩,这说明了 LPR 患者对咽部刺激阈值提高,从而更容易因为酸性反流物而发生黏膜损伤。

近年来胃食管喉气管反流(gastroesophago-laryngotracheal reflux, GELTR)这个概念成为热点,其是发自贲门部,以咽喉部为反应中心,以气道表现尤其是哮喘、喉气道激惹为突出点,涉及呼吸、消化两大系统及耳鼻口腔的反流性疾病,即以胃食管交接处为启动器、以咽为反应器、以鼻为效应器,以喉气道为喘息发生器的一种临床症候群即胃食管喉气管综合征(gastroesophago-laryngotracheal syndrome, GELTS),可表现为严重哮喘、喉部

发紧、咳嗽、咳痰、声音嘶哑及听力障碍等症状体征^[14]。

2.3 影响 LPR 发病的因素

年龄、声嘶和食管裂孔疝是 LPR 的 3 大发病因素^[8]。但是 Jaspersen 的一项大型队列研究显示,女性、高龄、严重的食管炎、长病程的胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)患者、吸烟都是反流性食管炎的发病因素。在最新的研究资料又发现,反流性食管炎合并咽喉炎的患者多发生在年轻患者中,这和 Jaspersen 所报道的资料矛盾。同时 Li 等^[15]学者的研究中提及了反流性咽喉炎和反流性食管炎的严重程度并无直接关系。

3 LPR 的诊断及评估

由于典型的胃食管反流疾病症状的缺乏,反流性食管炎导致的慢性咽喉炎易被误诊为耳鼻咽喉科其他原发性疾病,这将影响药物治疗的效果。既能确诊慢性咽喉炎,又能反应是反流性食管炎所为,目前尚没有统一标准,但有以下几个热门观点。

3.1 24 h PH 监测

24 h 食管 PH 监测是诊断反流性食管炎的金标准,但是能否用这种方法诊断 LPR,在监测中探头所放的部位存在争议,并且根据不同的探测者具有主观判断因素,本身单个探头自身也可移动,更何况食管咽喉部反流不一定就发生在检测的 24 h 之内,这些都给诊断带来了困难^[9]。因此目前比较倾向的观点是:喉部和上段食管 PH < 4 则认为是反流性咽喉炎,并且将探头放置于患者的咽部其测量效果最好。2005 年 Harrell 提出了双探头检测器的概念,以提高 PH 监测的敏感性^[16]。最近文献报道用可调节双探头三重传感器,分别放在食管上括约肌上部、下部、食管远端,不仅可以检测发生胃食管反流的时间,同时可以在同一时间发现酸内容物有无反流入咽喉部,给诊断反流性咽喉炎提供更可靠的依据^[17]。由于这是个侵入性的检查,进一步推广受到限制。

3.2 99mTc 闪烁成像评估 LPR

50% ~ 60% 反流性食管炎患者有后部

喉炎。所谓后部喉炎,是指声带的后 1/3 黏膜均匀增厚,特别是环杓区,表现为声嘶、咳嗽和咽异物感,而 99mTc 闪烁成像是有效的且非侵入性的检查来示踪 99mTc 在咽喉部的反流。Bestetti 等^[18]报道 201 例后部喉炎患者服用 300 ml 带有 185 MBq 99mTc 的橙汁,18 h 后进行胸部后前位的扫描,结果显示 67% 的患者扫描结果为阳性,其中 22% 为食管贲门端反流,而 78% 为食管咽喉端反流。并且实验可以延长扫描时间从而获得一个额外的肺部成像,从中显示是否有微小的胃内容物反流入肺部。从 99mTc 成像发现 LPR 患者明显胃排空时间比对照组延长,这也验证了发生胃食管反流和胃排空时间延长有关,且随着排空时间的延长,咽喉部反流的 99mTc 聚集增多,证明了胃食管反流是造成慢性咽喉炎的因素。

3.3 经验性的质子泵抑制剂 PPI (proton pump inhibition, PPI) 治疗前后对比

目前,公认的最有效的诊断方法仍然是 PPI 试验性治疗,其对有消化道外临床表现的反流性食管炎同样有诊断价值^[11,18-19]。一项对口咽部症状(咽部异物感、声音嘶哑、慢性咳嗽)的研究表明,给予奥美拉唑 20 mg 每日 2 次口服,可使症状消失。因此对于临床难治的慢性咽喉炎,无典型的烧心等反流性食管炎的症状,PH 检测受到局限。喉镜检查示环后、杓间区黏膜充血、肿胀的患者,可以经验性的服用 PPI 类药物 3 个月以上。如果咽喉部的症状只和反流性食管炎有关,则可显著改善症状,然而有学者持不同意见。Sasaki 认为胆汁和酸性反流物质在咽喉部黏膜的损伤中具有协同作用,这也解释了一些 LPR 患者 PPI 治疗效果不佳。有学者^[20]提出只要生活习惯得到改善,无论有无服用 PPI,慢性咽喉炎的症状都会得到改善^[21]。Carrau 等^[22]应用 PROHRQL 量表评价 LPR 患者 PPI 治疗前后生活质量的改善进行研究,117 例 LPR 患者给予口服 20 mg 奥美拉唑,每天 2 次,4 个月和 6 个月后分别评价治疗效果,PROHRQL 量表分值明显提高。

3.4 反流症状指数 (reflux symptom index, RSI) 及反流体征评分 (reflux finding score,

RFS) 评分系统

RSI 系统^[22]即患者对自身的症状评分分6个等级,该表是对声音或发音障碍、持续清嗓、痰多或鼻涕倒流、吞咽困难、饭后或躺下咳嗽、呼吸困难、频繁咳嗽、咽异物感、烧灼感胸痛或胃痛等9项指标按照从0-5的6个程度进行评分,0为无症状,5为最严重, ≥ 13 分视为阳性^[23];RFS评分系统是基于一喉镜对喉部检查的基础上对其黏膜损伤的程度和部位进行打分,其对假声带沟、喉室消失、红斑、声带水肿、弥漫性喉水肿、后联合增生、肉芽肿、喉黏膜增厚等8项进行评分,若2位医师评分均 ≥ 7 视为阳性,可进一步诊断为LPR^[24]。2001年Belafsky指出,喉部的检查,特别是后部喉炎是诊断LPR的强有力标准,黏膜损伤的程度通过RFS来打分。但是RFS评分系统也存在局限性,其受观察者的主观判断因素影响大,并且特异性低。因此只有在排除了由于其他原因,如抽烟、酗酒、过度用声等导致的慢性咽喉部损伤的患者,RFS评分系统才能发挥其客观价值。

4 问题与展望

近年来大量资料研究证明咽异感症与胃食管反流病有关。因此认识到慢性咽喉炎与反流性食管炎的关系尤为重要,特别是反流性食管炎症状不典型,主要以咽喉部症状为主的患者,研究其发生机制和诊断标准成为了如今的热点,如何评价治疗的有效性和治疗前后患者的生活质量的改善程度值得关注,慢性咽喉炎的诊断思路不再仅仅局限于耳鼻咽喉科的原发疾病,反流性食管炎也是其重要的致病因素。

参考文献:

- [1] Fass R, Ofman J. Gastroesophageal reflux disease should we adopt a new conceptual framework [J]. *Am J Gastroenterol*, 2002, 97(7): 1901.
- [2] Smit CF, van Leeuwen JA, MMhus-Vliegen LM, et al. Gastropharyngeal and gastroesophageal reflux in globus and hoarseness [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2000, 126(8): 827-830.
- [3] 王行炜. 600例难治性咽异感症患者病因分析. *临床耳鼻咽喉科杂志*, 2006, 20(3): 129-131.
- [4] 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.
- [5] Leone CA, Mosca F. Multicentric study: statistical correlation between clinical data and instrumental findings in laryngopharyngeal reflux: proposal for a new ENT classification of reflux [J]. *Acta otorhinolaryngol ital*, 2006, 26(5): 264-270.
- [6] Degiorgi F, Palmiero M, Esposito I, et al. Pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease [J]. *Acta otorhinolaryngol ital*, 2006, 26(8): 241-246.
- [7] Erickson E, Sivasankar M. Simulated Reflux Decreases Vocal Fold Epithelial Barrier Resistance [J]. *Laryngoscope*, 2010, 120(8): 1569-1575.
- [8] Lai YC, Wang PC, Lin JC. Laryngopharyngeal reflux in patients with reflux esophagitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(28): 4523-4528.
- [9] Barry DW, Vaezi MF. Laryngopharyngeal reflux-More questions than answers [J]. *Cleveland clinic journal of medicine*, 2010, 77(5): 327-333.
- [10] Gill GA, Johnston N, et al. Laryngeal epithelial defenses against laryngopharyngeal reflux: investigations of E-cadherin, carbonic anhydrase isoenzyme III and pepsin. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2005, 114(12): 913-921.
- [11] Lipan MJ, Reidenberg JS, Laitman JT. Anatomy of Reflux: A Growing Health Problem Affecting Structures of the Head and Neck [J]. *The anatomical record*, 2006, 289(6): 261-270.
- [12] Eckley CA, Costa HO. Comparative study of salivary pH and volume in adults with chronic laryngopharyngitis by gastroesophageal reflux disease before and after treatment [J]. *Rev Bras Otorrinolaringol*, 2006, 72(1): 55-60.
- [13] Phua SY, McGarvey LP, Nqu MC, et al. Patients with gastro-oesophageal reflux disease and cough have impaired laryngopharyngeal mechanosensitivity [J]. *Thorax*, 2005, 60(6): 488-491.
- [14] 汪忠镐. 胃食管喉气管反流及其综合征 [J]. *临床误诊误治*, 2010, 23(5): 401-405.
- [15] Li W, Zhang ST, Yu ZL. Clinical and endoscopic features of Chinese reflux esophagitis patients [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(8): 1866-1871.
- [16] Harrell S, Evans B, Goudy S, et al. Design and implementation of an ambulatory pH monitoring protocol in patients with suspected laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope*, 2005, 115(1): 89-92.
- [17] Muderris T, Gokcan MK, Yorulmaz I. The Clinical Value of Pharyngeal pH Monitoring Using a Double-Probe, Triple-

- Sensor Catheter in Patients With Laryngopharyngeal Reflux [J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg , 2009 , 135 (2) : 163 - 167 .
- [18] Bestetti A , Carola F , Carnevali - Ricci P , et al . 99 mTc - Sulfur Colloid , Gastroesophageal Scintigraphy with Late Lung Imaging to Evaluate , Patients with Posterior Laryngitis [J] . The journal of nuclear medicine , 2000 , 41 (10) : 1597 - 1602 .
- [19] Qua CS , Wong CH , Gopala K , et al . Gastro - oesophageal reflux disease in chronic laryngitis : prevalence and response to acid - suppressive therapy [J] . Aliment Pharmacol Ther , 2007 , 25 (3) : 287 - 295 .
- [20] Speletas P , Wilson T . Is pepsin detected in the saliva of patients who experience pharyngeal reflux [J] . Hippokratia , 2007 , 11 (3) : 145 - 149 .
- [21] Dore MP , Pedroni A , Pes GM , et al . Effect of antisecretory therapy on atypical symptoms in gastroesophageal reflux disease [J] . Dig Dis Sci , 2007 , 52 (2) : 463 - 468 .
- [22] Carrau RL , Khidr A , Gold KF , et al . Validation of a quality - of - life instrument for laryngopharyngeal reflux [J] . Arch otolaryngol head neck surg , 2005 , 131 (4) : 315 - 320 .
- [23] Belafsky PC , Postma GN , Koufman JA . Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI) [J] . J Voice , 2002 , 16 (2) : 274 - 277 .
- [24] Belafsky PC , Postma GN , Koufman JA . The Validity and Reliability of the Reflux Finding Score (RFS) [J] . Laryngoscope , 2001 , 111 (8) : 1313 - 1317 .

(修回日期 : 2011 - 10 - 20)

· 消息 ·

南京军区南京总医院成功实施 中国大陆首例耳鼻咽喉头颈外科机器人手术

2011年10月25日南京军区南京总医院耳鼻咽喉头颈外科成功为一位男性扁桃体炎的患者进行了中国大陆首例机器人扁桃体切除手术,“达芬奇”机器人再次展示了它的神奇和震撼!经过将近半年的训练和准备,王秋萍主任领导的团队使机器人的应用在中国耳鼻咽喉头颈外科领域得到了拓展和开创性的突破,开创了中国机器人微创耳鼻咽喉外科手术的先河。

达芬奇机器人是计算机技术、视频显微技术、远程通讯技术及现代医学技术的完美结合,它以其全新的视角和微创效果被誉为外科发展史上的一次革命,并将手术的精确提升到了一个全新的高度。操作达芬奇机器人做手术,是一个令人着迷的过程。医生在类似IMAX电影的空间立体视野下进行手术,术野可放大且远近可调、视角可360°旋转、机械手可转任意方向和角度,超乎想象的灵活、精确和稳定。三维立体画面的高清晰度和10~15倍的放大,使得组织以及每根血管神经都清晰的展现,给视觉的冲击令人震撼。由于手术机器人的机械臂高度仿真,活动度甚至超过人手腕,尤其在狭窄的空间内可起到比人手更好的效果,因此在咽喉外科领域,特别是下咽及喉部的手术具有无以伦比的优势,有着值得期待的应用前景。