

Dx-pH 监测与胃蛋白酶反流试纸条在咽喉反流诊断中的一致性分析

吴慕坤, 李进让, 王嘉森

(中国人民解放军总医院第六医学中心 耳鼻咽喉头颈外科, 北京 100048)

摘 要: **目的** 分析胃蛋白酶试纸条、Dx-pH 监测及 RSI(reflux symptom index)与 RFS(reflux finding score)量表在咽喉反流性疾病(LPRD)中的一致性。**方法** 回顾性分析 2017 年 8 月—2019 年 2 月就诊于解放军总医院第六医学中心耳鼻咽喉科的 110 例喉科疾病住院患者的临床资料,记录患者的 RSI 和 RFS 两类量表的评分数值、Dx-pH 监测后的 Ryan 指数,胃蛋白酶试纸条盒的检测结果,用 Kappa 分析三者间的相关性。**结果** 110 例患者中胃蛋白酶反流检测阳性 75 例,阴性 35 例,阳性率 68.18%;Dx-pH 检测阳性率 22.73%(25/110),两者间诊断一致率为 41.82%;RSI、RFS 量表诊断 LPRD 阳性率 90%(99/110),与胃蛋白酶反流检测一致率 74.55%;且两者间一致性较高($k=0.324$)。以 Dx-pH 监测为参考标准,胃蛋白酶检测的敏感度为 72.00%(18/25)、特异度为 32.94%(28/85);以 RSI、RFS 量表诊断为参考标准,敏感度 73.73%,特异度为 81.82%,阳性预测值为 97.33%。**结论** RSI、RFS 评分与胃蛋白酶反流试纸条结果间的一致性相较于其他检查更高,胃蛋白酶反流试纸条虽然不能成为诊断咽喉反流性疾病的金标准,但是作为一项新的无创诊断技术之一,可以联合 Dx-pH 监测及 RSI、RFS 量表广泛应用于临床。

关 键 词: 咽喉反流性疾病;Dx-pH;胃蛋白酶反流试纸;诊断

中图分类号:R766.5

Consistency analysis of Dx-pH monitoring and pepsin test strip in the diagnosis of laryngopharyngeal reflux

WU Mu-kun, LI Jing-rang, WANG Jia-sen

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, PLA General Hospital No.6 Medical Center, Beijing 100048, China)

Abstract: **Objective** To analyze the consistencies of pepsin test strip, Dx-pH monitoring, reflux symptom index (RSI) and reflux finding score (RFS) scales in patients with laryngopharyngeal reflux disease (LPRD). **Methods** Clinical data of 110 patients with laryngeal diseases hospitalized in our department from Aug 2017 to Feb 2019 were analyzed retrospectively. The RSI and RFS values, Ryan index of Dx-pH monitoring and the results of pepsin test strip were recorded, and their correlations were analyzed by Kappa method. **Results** Of the 110 patients, pepsin test showed positive result in 75 cases with a positive rate of 68.18%, and the positive rate of Dx-pH detection was 22.73%, the diagnostic consistency rate between the two methods was 41.82%. The positive rate of RSI and RFS values was 90%, which was more consistent ($k=0.324$) with pepsin reflux test (74.55%) than the Dx-pH monitoring. Taking the Dx-pH monitoring as the reference, the sensitivity and specificity of pepsin test strip was 72% (18/25) and 32.94% (28/85). Taking the RSI and RFS scales as the reference, the sensitivity and specificity of pepsin test was 71.73% and 81.82%, respectively, with a positive predictive value of 97.33%. **Conclusions** The consistency between RSI/ RFS score and the pepsin test strip is higher than that of other examinations. As a new non-invasive diagnostic technology, although pepsin test can not be the golden criterion for the diagnosis of LPR, it can be widely used combining with Dx-pH monitoring and RSI and RFS scales in clinical practice.

Keywords: Laryngopharyngeal reflux disease; Dx-pH; Pepsin test strip; Diagnosis

基金项目:首都卫生发展科研专项(2016-2-5111)。
第一作者简介:吴慕坤,女,硕士,住院医师。
通信作者:李进让,Email:entljr@sina.com

咽喉反流性疾病(laryngopharyngeal reflux disease, LPRD)是指胃内容物反流至食管上括约肌(upper esophageal sphincter, UES)以上部位,引起一系列症状和体征的总称^[1]。近期作为耳鼻咽喉科研究讨论的热点逐渐被全国专科医师和越来越多的患者所了解。目前诊断该疾病的方法依靠患者主诉的咽喉部症状及体征、以及24h-MIIpH监测(多通道腔内阻抗联合pH监测)。医师单纯依靠患者的症状和体征,通过RSI(reflux symptom index)及RFS(reflux findings score)评分^[2-3]来诊断疾病显得过于主观和单一,在医学科技高速发展的今天,科学客观诊断该疾病的方法除了被认为金标准的24h-MIIpH监测,可识别反流物的性质和反流方向,还有另一项24h Dx-pH监测技术,2009年由Ayazi等^[4]报道的应用Restech Dx-pH系统直接检测口咽部pH, Dx-pH监测对H⁺有更高的敏感性,对液体反流及气体反流导致的pH变化均能准确监测,更适用于以气体反流为主的LPRD的诊断。因操作简便、灵敏度高及患者耐受度好,也成为辅助诊断小儿反流的有利工具。近期在临床上唾液胃蛋白酶检测也逐渐在反流性咽喉炎诊断中体现价值^[5],虽然国内运用胃蛋白酶诊断咽喉反流的研究相对较少,但基于对反流疾病的病理机制的认识,唾液胃蛋白酶检测可用于LPRD的临床诊断。本研究对110例喉科住院患者行量表评分及24h Dx-pH监测与唾液胃蛋白酶检测(体外无创诊断),并对其结果进行分析对照。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2017年8月—2019年2月就诊于解放军第六医学中心耳鼻咽喉科的110例住院患者,患者均有不同类型的喉科疾病。男93例,女17例;年龄27~79岁,平均年龄(57.03±10.25)岁。其中声门型喉癌23例,非声门型喉癌30例,任克间隙水肿15例,声带白斑31例,喉炎及喉良性囊肿11例。本项研究均获得患者及医院知情同意,且患者在检查前2周内均未服用质子泵抑制剂、胃动力药物等。患者排除条件:①1周内服用质子泵抑制剂或者胃肠动力药者;②有Zolling-Ellison综合征、贲门失弛缓、贲门痉挛、食管狭窄及其他食管病变者;③重大慢性疾病病史、神经系统疾病者;④不能配合完成两项检查者及未按时间采集样本者;⑤中途发生严重症状,临床判定需要进行干预者。

1.2 研究方法与诊断标准

1.2.1 RSI和RFS评分 患者如愿当日均行常规电子喉镜检查以及RSI、RFS评分,所有患者的RFS评分均由同一医师进行。按照2001年Belafsky等^[2-3]的研究设计进行统计学分析,符合RSI>13分和/或RFS>7分者称为量表评分为阳性;反之则为阴性。

1.2.2 Dx-pH监测 所有患者使用美国Restech公司的Dx pH检测系统进行咽部pH检测。整套设备由pH电极、记录盒和发射器组成。Restech pH电极使用口咽部的常规电极,导管直径1.5 mm,探头直径3.2 mm,内有钛合金制作成的泪滴状传感器,有LED指示灯闪烁。记录盒液晶屏实时显示患者口咽部pH值,盒内卡槽有存储患者基本信息的SD卡及症状、事件按键,受试者按键可记录受试者体位及进食起止时间,咳嗽、烧心等症状的发生时间及次数。记录盒需置于受试者5 m范围内接受发射器的无线信号。微型发射器与pH电极相连固定于患者衣物上,以2次/s的频率将口咽部pH值无线传输至记录盒内的SD卡上存储。导管固定于患者同侧面部并绕过耳后,嘱受试者在进食及立卧位开始、结束时以及出现咳嗽、烧心时按对应的按键予以记录。探头固定置放于悬雍垂下0.5~1.0 cm,设备自动记录直立位pH<5.5和/或卧位pH<5.0时的咽喉反流次数、反流时间及反流总占百分比等,综合分析得出Ryan指数。当Ryan指数直立位评分大于9.41分和/或卧位评分大于6.81分时,为Dx-pH监测诊断LPRD阳性的诊断标准。

1.2.3 无创唾液胃蛋白酶检测 本研究中采用唾液胃蛋白酶检测试纸条(胶体金法),试纸条采用金免疫层析法,用胶体金颗粒标记的单克隆抗体作为捕获抗体。待检样本中人胃蛋白酶首先与金颗粒标记的单克隆抗体结合形成复合物,复合物沿着硝酸纤维素膜泳动,被检测区(T)的抗体捕获。当唾液中胃蛋白酶浓度>45 ng/mL时,在检测区会形成一条红色条带(T),从而提示咽喉反流可能发生。在硝酸纤维素膜上还设置有质控区(C),用来先显示检测卡功能是否正常,只有质控线出现检测才有效。试纸条采用无菌包装,内含有1个检测卡及1个干燥剂,检测卡底板与外壳为聚氯乙烯。本试纸条已于2017年获得国家专利。在患者开始行Dx-pH监测时,告知患者试纸条使用方法,嘱患者整点同时开始进行唾液取样检测,每小时检测1次,一共检测12次。将咽喉部唾液取样放置于检测样本区的小

槽内,样本没过试纸条上端,平放试纸条 3 ~ 5 min,观察检测区的变化情况。

胃蛋白酶试纸条结果判读标准:取样后静置,当检测区(T 线)与质控区(C 线)显示出现明显红色条带,且两条红色条带均成鲜艳红色时,提示胃蛋白酶试纸检测呈阳性;当 T 线与 C 线显示出现红色条带,T 线鲜艳度明显低于 C 线时,提示胃蛋白酶试纸检测呈弱阳性;当 C 线显示出现明显红色条带而 T 线未出现红色条带时,提示胃蛋白酶试纸检测呈阴性;当 T 线与 C 线显示均未出现红色条带时,提示胃蛋白酶试纸检测无效;24 h 内监测 12 次胃蛋白酶试纸条有 1 次出现阳性和/或弱阳性,则 LPRD 无创试纸诊断为阳性。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件包对数据进行统计学分析。计数资料以率和百分比进行描述,两配对样本的非正态分布计数资料采用 χ^2 检验,对 Ryan 评分阳性与量表评分阳性数据一致性检验采用 kappa 检验,均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 RSI、RFS 量表检测与胃蛋白酶试纸条结果的一致性分析

110 例患者中 RSI 评分 3 ~ 28 分,平均(11.80 ± 5.11) 分;RFS 评分 4 ~ 22 分,平均(11.21 ± 3.48)分;RSI > 13 分 37 例;RFS > 7 分 96 例;依据 RSI 和 RFS 量表联合评分标准:LPRD 阳性者 RSI > 13 分和/或 RFS > 7 分 99 例,诊断阳性率为 90%;同时给 110 例患者发放胃蛋白酶试纸条 1 320 条,收回 1 302 条,无效试纸条 18 条;试纸条检测结果提示 LPRD 阳性患者 75 例,阳性率为 68.18%。以上两种方法的诊断一致率为 74.55%(82/110),存在一定的相关性。具体数据见表 1。

表 1 RSI、RFS 量表检测与胃蛋白酶试纸条结果分析

RSI、RFS 量表	胃蛋白酶试纸条		合计
	阳性	阴性	
阳性	73	26	99
阴性	2	9	11
合计	75	35	
<i>k</i>	0.324		
<i>P</i>	0.000		

2.2 Dx-pH 与胃蛋白酶试纸条结果的一致性分析

所有监测患者经数据以直立位评分大于 9.41 分和/或卧位评分大于 6.81 分为评分标准,Ryan 指数 > 9.41 者 25 例,阳性率为 22.73%。此方法与胃蛋白酶的结果诊断一致率为 41.82%(46/110)。具体数据见表 2。

表 2 Dx-pH 与胃蛋白酶试纸条结果分析

Dx-pH	胃蛋白酶试纸条		合计
	阳性	阴性	
阳性	18	7	25
阴性	57	28	85
合计	75	35	110
<i>k</i>	0.029		
<i>P</i>	0.641		

2.3 胃蛋白酶试纸条结果的敏感度和特异度分析

当前临床公认且常见的的诊断方法有 Dx-pH 及 RSI、RFS 量表。当以 RSI、RFS 量表为诊断标准,胃蛋白酶试纸条诊断的敏感度为 73.73%,特异度为 81.82%,阳性预测值为 97.33%;当以 Dx-pH 作为诊断 LPRD 标准用于评价胃蛋白酶试纸条的诊断时,其诊断敏感度为 72.00%,特异度为 32.94%,阴性预测值为 80.00%。具体数据见表 3。

3 讨论

目前用于诊断 LPRD 的方法越来越多样化,分

表 3 不同诊断标准下的胃蛋白酶试纸盒敏感度和特异度 [例(%)]

诊断标准	敏感度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
RSI、RFS 量表	73/99(73.73)	9/11(81.82)	73/75(97.33)	9/35(25.71)
Dx-pH	18/25(72.00)	28/85(32.94)	18/75(24.00)	28/35(80.00)

为侵入性检查和非侵入性检查,侵入性检查包括喉内镜检查、24 h pH 多阻抗监测、口咽部 24 h Dx-pH 监测、甚至于胃食管反流相关的食管测压等,侵入性检查极大影响患者日常生活,检查成本高,价格昂贵,普遍接受度低,因此 LPRD 的侵入性诊断方法在疑似人群中难以开展,影响了医生及患者对该疾病的广泛认知和及时治疗。非侵入性检查包括 RSI、RFS 量表评分、唾液胃蛋白酶检测和 PPI 诊断性治疗等。本文中选取的 3 种非侵入性诊断方法,在门诊及住院患者中极易普及,尤其是唾液胃蛋白酶监测,更易于操作,诊断快速,会成为未来 LPRD 的理想的诊断模式之一,在临床上有很大发展潜力和参考价值。

RSI、RFS 量表评分简单易行,是国际公认、应用最广泛 LPRD 诊断专用量表,也是诊断和随访 LPR 的一种实用的方法^[5],但 RSI 与 RFS 量表为主观性量表,受限患者自身心理因素,也有研究表明其敏感度及特异度不高,单独使用时作为 LPR 诊断工具的有效性较差^[6],甚至对其设定的诊断分数阈值提出一些质疑^[7]。更多的研究者都在寻找更经济便捷的诊断方法,可以作为可靠的客观评价标准来评估患者的病情程度以及治疗效果。本文中 RSI、RFS 量表诊断阳性率达 90.00%,胃蛋白酶试纸监测阳性率为 68.18%,相比于门诊患者 LPRD 抽样调查发生率高,这与本研究中的样本人群相关,入选的 110 例患者均已确诊不同喉部疾病,如喉癌、任克声带水肿、声带白斑等,这些疾病已明确与咽喉反流相关。由于喉腔炎症或者肿瘤等因素的持续存在,喉镜下表现均有不同程度的喉黏膜水肿、充血、黏液附着等表现,胃蛋白酶的存在对咽喉部黏膜的损伤产生持续影响,喉镜下观察会发现对应的喉黏膜水肿或者充血等症状,其 RFS > 7 的发生率也更高。本文中 RSI、RFS 量表与胃蛋白酶监测两种方法的诊断一致率为 74.55% ($k = 0.324, P < 0.01$)。说明在症状较重或者喉镜下表现典型的患者中,唾液胃蛋白酶诊断试纸与量表诊断较为相符,若使用两种方法联合诊断,则更能提高 LPRD 的初筛检出率。

Dx-pH 监测也是一种新型的咽喉 pH 检测方法,铂电极对气体或者液体酸性环境的变化十分敏感,能准确反应咽部 pH 值 4 ~ 6 的实时变化情况。其诊断标准 Ryan 指数是通过 55 例正常人群口咽部 pH 数据统计学分析得来^[3],当口咽部 pH 值直立位 < 5.5 和/或卧位 < 5.0 时,自动记录为一次反流事件。但这种检测方法也有其自身的缺点,Dx-pH

监测仅能获取口咽部 pH 数值和次数,对反流物的性质以及反流方向并不能准确鉴别,也忽略了 pH 值在 5.5 ~ 6.5 时,胃蛋白酶活性依然存在,弱酸反流可持续发生。仅以 Ryan 指数作为诊断标准,其数值分析缺少了对弱酸反流的综合计算,会导致 Dx-pH 检测中一定的假阴性,在 Ryan 指数标准的制定上需要更多的客观证据。本文中 Dx-pH 的诊断阳性率明显低于其他两种方法,当以 Dx-pH 作为诊断标准时,胃蛋白酶监测的阳性预测值明显降低,阴性预测值升高,可能说明在样本相同的条件下,以 Dx-pH 作为诊断标准,其自身的准确性可能受到质疑,本研究中的数据也支持了这个观点。Yadlapati 等^[8]学者研究证明 Dx-pH 监测与胃蛋白酶试纸联合应用则可以大大提高 LPRD 的诊断准确度。

近几年来唾液中的胃蛋白逐渐成为国内外学者们的研究热点,是一种具有广阔前景的生物学标志物^[9-12],被推荐为一种快速诊断 LPRD 的无创性检查新方法。胃蛋白酶存在于胃食管反流患者的不同组织的样本中,如咽喉、鼻道、唾液、中耳道及气道分泌液等。人体胃蛋白酶浓度分布也存在个体差异,易受日间活动量、饮食习惯等各种因素影响。胃蛋白酶的测定方法包括酶联免疫法 (enzyme-linked immunosorbent assays, ELISA) 和测向层析方法。酶联免疫法可对胃蛋白酶进行定量测定,需在实验室中进行。本试纸条采用胶体金侧向层析方法,是以人胃蛋白酶 3b 为抗原制备单克隆抗体 (m AbVDE1.1 和 m Ab3D8),使用侧向流动装置,利用直接夹心 ELISA 原理,快速测定并读取唾液中的胃蛋白酶的浓度值,用于唾液中的胃蛋白酶定性检测,在门诊或者家庭中即可进行。本文的主要目的也是为了明确唾液胃蛋白酶试纸在反流性疾病中的诊断价值,选择 2 种不同的诊断标准以检测该方法的敏感度与特异度。110 例患者中胃蛋白酶试纸检测的阳性率可达 68.18%,介于其他两种方法之间。当以不同方法设定为诊断标准,其试纸的敏感度及特异度也会有所差异。2012 年 Saritas Yuksel 等^[9]在当时设计了一个有前瞻性的对照双盲队列研究,对 58 例胃食管反流患者和 51 例对照组的唾液进行分析,唾液胃蛋白酶试验显示,有胃食管反流 (pH 异常和/或食管炎) 客观证据的患者阳性预测值为 81%,阴性预测值为 78%,其结果有一定的参考价值。在胃蛋白酶试纸提示阳性的患者中,存在一部分生理性反流或者弱酸反流的患者,不一定会伴有 RSI 量表中的 9 大症状,Dx-pH 检测中的 Ryan 指数也不能对 pH

值在5.5~6.5的弱酸反流综合分析,所以对只发生弱酸反流且胃蛋白酶试纸检测提示阳性的患者,未来我们还要进一步研究。由于非生理性的酸反流和弱酸反流的次数增多可以增加任克间隙水肿、食管炎、胃食管反流及喉癌等风险。而弱酸反流这一概念,也需要未来更进一步明确,这也可以使我们更加准确且具体地探索 LPRD 的诊断。

综上所述,临床医师对高度怀疑 LPRD 的患者,可辅以全面的检测,不同类型的无创检查之间可以互为补充,相互印证,联合诊断适用于 LPRD 患者的初筛,提高了 LPRD 的检出率^[8]。而唾液胃蛋白酶试纸的方便、快捷、无创及性价比高特点,也值得被广泛应用,让更多饱受疾病困扰的患者受益。

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咽喉学组. 咽喉反流性疾病诊断与治疗专家共识(2015 年)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016,51(5):324-326.

[2] Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS)[J]. Laryngoscope,2001,111(8):1313-1317.

[3] Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI)[J]. J Voice,2002,16(2):274-277.

[4] Ayazi S, Lipham JC, Hagen JA, et al. A new technique for measurement of pharyngeal pH: normal values and discriminating pH threshold[J]. J Gastrointest Surg, 2009,13(8):1422-1429.

[5] Batioglu-Karaaltin A, Develioglu O, Akiner U, et al. Diagnosis and treatment of laryngopharyngeal reflux: Use of empirical lansoprazole[J]. Ear Nose Throat J,2018,97(12):E1-E6.

[6] Park KH, Choi SM, Kwon SU, et al. Diagnosis of laryngopharyngeal reflux among globus patients [J]. Otolaryngol Head Neck Surg,2006,134(1):81-85.

[7] 齐智伟,张淑君,张宇丽,等. 反流症状数评分表在诊断合并过敏的咽喉反流患者中的应用[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,32(22):1711-1713.

[8] Yadlapati R, Adkins C, Jaiyeola DM, et al. Abilities of oropharyngeal pH tests and salivary pepsin analysis to discriminate between asymptomatic volunteers and subjects with symptoms of laryngeal irritation [J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2016,14(4):535-542.

[9] Saritas Yuksel E, Hong SK, Strugala V, et al. Rapid salivary pepsin test: blinded assessment of test performance in gastroesophageal reflux disease [J]. Laryngoscope,2012,122(6):1312-1316.

[10] 李进让. 唾液胃蛋白酶检测对诊断咽喉反流性疾病的意义[J]. 中国医学文摘(耳鼻咽喉科学), 2018,33(1):2-4.

[11] 王秀,陈伟,王秋萍. 胃蛋白酶检测在咽喉反流疾病诊断中的应用[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017,31(9):728-731.

[12] 刘佳,张伟,仇明,等. 中国的初步研究:唾液胃蛋白酶检测在胃食管反流病中的诊断价值[J]. 中华胃食管反流病电子杂志, 2018,5(1):44-45.

(收稿日期:2019-06-19)

本文引用格式:吴慕坤,李进让,王嘉森. Dx-pH 监测与胃蛋白酶反流试纸条在咽喉反流诊断中的一致性分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2020,26(1):67-71. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202001016

Cite this article as:WU Mu-kun,LI Jing-rang,WANG Jia-sen. Consistency analysis of Dx-pH monitoring and pepsin test strip in the diagnosis of laryngopharyngeal reflux[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2020,26(1):67-71. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202001016