

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202103287

· 变应性鼻炎专栏 ·

咽喉反流与变应性鼻炎的相关性研究

邱招凤¹, 秦江波¹, 常玮¹, 赵亚会¹, 郭笑林², 陈灿月², 顾大成²

(1. 长治医学院附属和平医院 耳鼻咽喉科, 山西 长治 046000; 2. 长治医学院研究生院, 山西 长治 046000)

摘要: **目的** 咽喉反流(LPR)与变应性鼻炎(AR)临床表现常类似,本研究的目的是探讨这两种疾病的相关性。**方法** 纳入2019年6月—2020年6月就诊的72例疑似LPR患者,根据24hDx-pH监测结果将患者分为LPR阳性组和LPR阴性组,用AR表评分(SFAR)(SFAR≥7分)诊断AR,探讨Dx-pH与SFAR评分的相关性及进行LPR阳性与LPR阴性组中AR患病率的比较。**结果** 72例疑似LPR患者有40例AR患者,LPR阳性组(32例)中有22例AR患者,LPR阴性组(40例)中有18例AR患者,LPR阳性组的SFAR评分显著高于LPR阴性组($P < 0.05$),LPR阳性组中AR患病率更高($P < 0.05$)。**结论** LPR阳性组患者SFAR评分更高,LPR与AR可能具有相关性。

关键词: 咽喉反流;变应性鼻炎;Dx-pH监测;相关性研究

中图分类号:R765.21

Relationship between laryngopharyngeal reflux and allergic rhinitis

QIU Zhaofeng¹, QIN Jiangbo¹, CHANG Wei¹, ZHAO Yahui¹, GUO Xiaolin², CHEN Canyue², GU Dacheng²

(1. Department of Otolaryngology, Affiliated Peace Hospital, Changzhi Medical College, Changzhi 046000, China; 2. Graduate School of Changzhi Medical College, Changzhi 046000, China)

Abstract: **Objective** To explore the correlation between laryngopharyngeal reflux (LPR) and allergic rhinitis (AR). **Methods** Seventy-two patients with suspected LPR who visited our outpatient department of otolaryngology between June 2019 and June 2020 were included. All the patients were divided into LPR positive group and LPR negative group according to their 24 hDx-pH monitoring results. The diagnosis of AR was established via score for allergic rhinitis (SFAR) (SFAR≥7). The prevalence rate of AR in LPR positive and negative groups was compared, and the correlation between Dx-pH and SFAR scores was studied. **Results** Of the 72 patients, the diagnosis of AR was established in 40, including 22 in the LPR positive group (32 cases) and 18 in the LPR negative group (40 cases). The SFAR score of LPR positive group was significantly higher than that of LPR negative group ($P < 0.05$). The prevalence rate of AR in the LPR positive group was higher than that of the negative group ($P < 0.05$). **Conclusion** The SFAR score of LPR positive group is higher than that of the LPR negative group, which suggests that LPR and AR may be relevant.

Keywords: Laryngopharyngeal reflux; Allergic rhinitis; Dx-pH monitoring; Relevance study

咽喉反流(laryngopharyngeal reflux, LPR)是一种与胃或十二指肠内容物反流直接或间接作用有关的上呼吸道组织炎症疾病,可引起上呼吸道形态学改变^[1]。目前研究发现LPR与咽喉疾病、中耳炎、慢性鼻窦炎、哮喘等一些上呼吸道炎症疾病相关^[2-3],而世界上最常见呼吸道疾病之一是变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR),LPR患者常表现为持续清嗓、咽部异物感、咳嗽、嗓音障碍,AR也可表现为类似症状,因此

LPR与AR临床表现上具有一定的相关性,然而目前关于两者相关性研究较少且存在争议,本文采用横断面研究设计,探讨LPR与AR相关性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2019年6月—2020年6月就诊于长治医学院

基金项目:长治医学院附属和平医院2020年度级科研基金(202043);长治医学院春晖计划(QDZ201925);山西省研究生创新项目(2019SY534);山西省健康委员会科研项目(2019141)。

第一作者简介:邱招凤,女,在读硕士研究生,住院医师。

通信作者:秦江波,Email:308243425@qq.com

附属和平医院门诊疑似 LPR 的患者中,收集 72 例患者符合纳入标准及排除标准被纳入研究,其中男 33 例,女 39 例;年龄 20 ~ 58 岁,平均年龄(43.95 ± 8.85)岁。所有患者均进行 24h Dx-pH 监测来诊断 LPR,并填写 AR 量表评分(SFAR)问卷来评估他们的 AR 状况。本研究已通过长治医学院伦理委员会的批准(RT2021005),所有患者均签署知情同意书。

纳入标准为:①具有咽部异物感、梗阻感及发声障碍等 LPR 症状之一的疑似 LPR 患者;②患者理解力无障碍、神志清楚;③年龄在 18 ~ 60 岁的男性或非孕、哺乳女性。排除标准为:①存在鼻黏膜糜烂、鼻中隔穿孔、急性或慢性鼻窦炎、药物性鼻炎、萎缩性鼻炎、鼻息肉等鼻部相关疾病;②既往行鼻窦手术或有鼻外伤等病史;③急性咽喉感染或肺部感染的患者;④近 1 个月内服用过胃动力、抗酸药物或其他治疗咽喉炎的药物;⑤伴食管肿瘤、食管狭窄及消化性溃疡的患者;⑥合并慢性感染性疾病、活动性肝炎、嗜铬细胞瘤、合并心、脑、肾等重要器官严重疾病者;⑦既往有高血压、高甘油三脂、糖尿病,控制不佳者;⑧不能配合检查或精神异常的患者。

1.2 方法

1.2.1 Dx-pH 监测 采用美国 Restech 公司生产的 Dx-pH 监测系统对 LPR 的确诊,所有患者在医务人员指导下填写日志,包括进餐时间、卧位时间及相关事件(清嗓、咽部异物感、反酸)发生时间,运用 dateview 软件进行分析,以直立位 pH < 5.5、卧位 pH < 5.0 作为 LPR 的阈值,分析过程中剔除进餐时间,以直立位的 pH > 9.41 和/或卧位 pH > 6.79 为 LPR 阳性组。

1.2.2 SFAR 评分 Annesi-Maesano 及其研究小组开发的一种可用于人群中诊断 AR 的筛选工具^[4],该量表已被多个国家用来进行 AR 流行病学的研究,Lam 等^[5]进行中文版 SFAR 效度分析,研究发现其在中国人人群中特异度及敏感度较高,可用于中国人人群中预测 AR 诊断。它主要包括 8 个项目:①除伤风或感冒外,在过去 12 个月内,是否存在打喷嚏、流鼻涕、鼻塞等症状;②在过去 12 个月内,以上鼻内问题出现时,是否同时出现眼痒、流泪;③在过去 12 个月内,你在哪个月内或哪季出现以上鼻部的问题;④灰尘、尘螨、花粉、动物皮毛等哪些因素可导致或加重你以上鼻部的问题;⑤你是否有其他任何过敏症状;⑥你是否曾进行过变应原测试(SPT、IgE 测试);⑦是否曾经被诊断过哮喘、湿疹或 AR;⑧家族中是否患有哮喘、湿疹或 AR。患者在医生指导下

完成该量表,总分为 16 分,等于或大于 7 分可诊断为 AR。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 25.0 软件进行数据分析,服从正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,LPR 阳性组与阴性组中 AR 患病率采用 χ^2 检验,LPR 阳性组与阴性组中 SFAR 评分比较采用两独立样本 t 检验,各项检验结果均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料分析

本研究符合纳入标准及排除标准的患者共 72 例,研究中所有患者根据 24h Dx-pH 监测结果被分为 LPR 阳性 32 例,LPR 阴性组 40 例,所有患者均进行 SFAR 量表,评分 0 ~ 16 分,平均得分为(7.47 ± 4.49)分。根据 SFAR 量表,AR 阳性组 40 例,AR 阴性组 32 例,其中 LPR 阳性组中 AR 阳性组及阴性组分别为 22 例及 10 例,LPR 阴性组中 AR 阳性组及阴性组分别为 18 例及 22 例。

2.2 LPR 阳性组与 LPR 阴性组中 SFAR 量表评分比较

比较 LPR 阳性组和阴性组的 SFAR 得分,两组之间存在显著差异($P < 0.05$),即阳性组的 SFAR 总分和项目 1、3、4、5 的总分显著高于对照组(表 1)。

表 1 LPR 阳性组和 LPR 阴性组 SFAR 评分结果比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

SFAR	LPR 阳性组	LPR 阴性组	t	P
项目 1	2.75 ± 0.72	1.95 ± 0.90	-6.330	0.00
项目 2	0.94 ± 1.01	0.85 ± 1.00	-0.366	0.72
项目 3	1.03 ± 0.82	0.63 ± 0.63	-2.377	0.02
项目 4	1.75 ± 0.67	1.05 ± 1.01	-3.363	0.00
项目 5	1.13 ± 1.01	0.45 ± 0.85	-3.090	0.00
项目 6	0.31 ± 0.54	0.13 ± 0.33	-1.817	0.07
项目 7	0.22 ± 0.42	0.25 ± 0.44	0.306	0.76
项目 8	1.06 ± 1.01	0.85 ± 1.00	-0.890	0.38
总分	11.27 ± 2.74	14.00 ± 8.99	-7.232	0.00

2.3 LPR 阳性组与 LPR 阴性组中 AR 阳性率的比较

LPR 阳性组中 AR 阳性 22 例(68.75%, 22/32),AR 阴性 10 例(31.25%, 10/32),LPR 阴性组中 AR 阳性 18 例(45%, 18/40),AR 阴性 22 例(55%, 22/40)两组之间有显著性差异($P < 0.05$)(表 2)。

表2 LPR 阳性组与 LPR 阴性组中 AR 阳性率的比较 [例(%)]

组别	LPR 阳性组(n=32)	LPR 阴性组(n=40)	P
AR 阳性组	22(68.75)	18(45)	0.044
AR 阴性组	10(31.25)	22(55)	

3 讨论

LPR 是上呼吸道炎症最常见和最重要的疾病之一,近年来有研究认为 LPR 与 AR 可能存在相关性,但仍存在争议,Alharethy 等^[6]学者认为 LPR 增加了患者对过敏症状的自我评价,从而认为 LPR 与 AR/喉炎之间存在相关性。Randhawa 等^[7]对 15 例发音障碍患者进行了 LPR 和过敏调查。所有患者均采用反流症状指数(RSI)、反流发现评分(RFS)评估是否患有 LPR,用皮肤点刺试验(skin prick test, SPT)和鼻腔一氧化氮(nitric oxide, NO)水平诊断变态反应,结论认为 LPR 与变态反应之间无正相关。Eren 等^[8]学者对就诊于变态反应中心 108 例患者进行研究,根据 SPT 将患者分为 AR 阳性组及 AR 阴性组,使用 RFS 及 RSI 量表诊断 LPR,结果发现 AR 阳性组与 LPR 阳性组没有相关性,然而本研究对 72 例疑似 LPR 患者通过 Dx-pH 监测将其分为 LPR 阳性组及阴性组并进行 SFAR 量表评分将其分为 AR 阳性组及 AR 阴性组,发现 LPR 与 AR 存在相关性。

目前关于 LPR 诊断标准仍存在争议,对于临床上如何进行鉴别难度较大,由于 24h Dx-pH 监测费用较为昂贵、费时和具有侵入性,增加患者咽部不适感,大多数临床医生很少使用测量仪器来进行临床诊断,按照 2015 年咽喉反流性疾病诊断与治疗专家共识^[9],本研究主要通过 24h Dx-pH 监测诊断 LPR。既往的研究往往采用 RSI、RFS 量表进行 LPR 的诊断,RFS 量表可靠性较低,内镜诊断 LPR 具有很高的主观性^[10],AR 和 LPR 引起的喉部症状是非特异性的,大多数喉部表现在这两种疾病中都可以看到,喉部弥漫性水肿、声带水肿、喉部黏液分泌物增多、喉内分泌物黏稠、声带充血、以及杓区充血是 LPR 和过敏共同的临床表现^[11],这些都是在这两种情况下最常见的喉部体征。由于 RFS、RSI 特异性不高,因此容易产生误差,此外,既往某些研究中样本量较少,也易对实验结果造成影响。本研究中将 LPR 阳性组及阴性组中 SFAR 评分进行比较,两者有显著差异,LPR 阳性组的 SFAR 量表总分及项目 1、3、4 和 5 得分显著高于 LPR 阴性组,有统计学差异,从

SFAR 量表中可以看出第 1 项是考虑有无打喷嚏、流鼻涕、鼻塞等症状,第 3 项主要是 AR 是否是季节性或全年性,第 4 项主要是是否存在变应原诱发 AR,第 5 项是患者自身过敏状态的感知,这些发现不仅证实了 LPR 与 AR 存在一定相关性,也间接证实了 LPR 与 AR 临床表现上相关性的猜想,本研究主要使用客观的诊断工具去诊断 LPR,用主观诊断工具诊断 AR,尽管 SPT 被用于许多过敏诊断,但关于它在诊断 AR 在内的过敏反应中的准确性仍然存在争议,研究人员也未对其有效性达成共识^[12],由于 SFAR 量表具有操作简便、费用低等优点,本研究是使用 SFAR 量表进行 AR 诊断从而进行其与 LPR 相关性研究的探索。

本研究中 LPR 阳性组与 AR 阳性组正相关,在一定程度上说明 LPR 与 AR 可能存在相关性,其具体机制仍在不断探索中,胃反流物长期刺激上消化道呼吸道黏膜组织可能导致包括鼻炎在内的上呼吸道炎症改变,Pacheco-Galván 等^[13]认为与反流相关的上呼吸道症状存在 3 种可能的机制:①反流物质(酸性液体、胃蛋白酶及胆盐等非酸物质及气态物质)对气道上皮的直接刺激;②酸反流引起的咳嗽反射性变态反应;③食管与气管的神经反射。Loehrl 等^[14]认为反流物对鼻黏膜的直接有害作用可能导致鼻黏膜炎症,并引起鼻黏膜水肿和黏膜纤毛功能障碍,最终导致窦口阻塞和感染。Stein 等^[15]研究发现胃酸通过迷走神经反射刺激食管受体后,可能发生神经炎症改变,包括上呼吸道黏膜肿胀。从微观角度上来说,Mori 等^[16]研究发现 AR 鼻黏膜中基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-2、MMP-9 和 MMP-13 表达增加,MMPs-TIMP-1 比值高,MMP-9 与肥大细胞、MMP-13 与嗜酸性粒细胞之间有很强的相关性。MMPs 与 TIMPs 之间的不平衡可能导致炎性细胞如嗜酸性粒细胞和肥大细胞向 AR 患者鼻黏膜的迁移,提示 MMPs 在 AR 中可能起到了积极作用。而在一项动物研究中,Cheng 等^[17]人发现胃液可激活小鼠细胞(RAW264.7)炎性细胞因子分泌,激活 MMP-2、MMP-9。因此 LPR 对 AR 的发生可能存在促进作用。总之,根据本文结果及既往国内外研究,提示 LPR 与 AR 存在一定的相关性,然而具体机制仍不明确,加之研究的样本量较少,还需要进一步研究。

参考文献:

[1] Lechien JR, Saussez S, Schindler A, et al. Clinical outcomes of

- laryngopharyngeal reflux treatment: A systematic review and meta-analysis[J]. *Laryngoscope*,2019,129(5):1174-1187.
- [2] Lechien JR, Saussez S, Harmegnies B, et al. Laryngopharyngeal reflux and voice disorders: a multifactorial model of etiology and pathophysiology[J]. *J Voice*,2017,31(6):733-752.
- [3] Hamdan AL, Jaffal H, Btaiche R, et al. Laryngopharyngeal symptoms in patients with asthma: a cross-sectional controlled study [J]. *Clin Respir J*,2016,10(1):40-47.
- [4] Piau JP, Massot C, Moreau D, et al. Assessing allergic rhinitis in developing countries [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*,2010,14(4):506-512.
- [5] Lam SC, Yeung CCY, Chan JHM, et al. Adaptation of the score for allergic rhinitis in the chinese population: psychometric properties and diagnostic accuracy[J]. *Int Arch Allergy Immunol*,2017,173(4):213-224.
- [6] Alharethy S, Baqays A, Mesallam TA, et al. Correlation between allergic rhinitis and laryngopharyngeal reflux[J]. *Biomed Res Int*, 2018,2018:2951928.
- [7] Randhawa PS, Mansuri S, Rubin JS. Is dysphonia due to allergic laryngitis being misdiagnosed as laryngopharyngeal reflux? [J]. *Logoped Phoniatr Vocol*,2010,35(1):1-5.
- [8] Eren E, Arslanoğlu S, Aktaş A, et al. Factors confusing the diagnosis of laryngopharyngeal reflux: the role of allergic rhinitis and inter-rater variability of laryngeal findings[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2014,271(4):743-747.
- [9] 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.
- [10] Branski RC, Bhattacharyya N, Shapiro J. The reliability of the assessment of endoscopic laryngeal findings associated with laryngopharyngeal reflux disease[J]. *Laryngoscope*,2002,112(6):1019-1024.
- [11] Roth DF, Ferguson BJ. Vocal allergy: recent advances in understanding the role of allergy in dysphonia[J]. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*,2010,18(3):176-181.
- [12] Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, et al. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Allergy*,2014,69(1):76-86.
- [13] Pacheco-Galván A, Hart SP, Morice AH. Relationship between gastro-oesophageal reflux and airway diseases: the airway reflux paradigm[J]. *Arch Bronconeumol*,2011,47(4):195-203.
- [14] Loehrl TA, Smith TL. Chronic sinusitis and gastroesophageal reflux: are they related? [J]. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*,2004,12(1):18-20.
- [15] Stein MR. Possible mechanisms of influence of esophageal acid on airway hyperresponsiveness[J]. *Am J Med*,2003,115 Suppl 3A:55S-59S.
- [16] Mori S, Pawankar R, Ozu C, et al. Expression and roles of MMP-2, MMP-9, MMP-13, TIMP-1, and TIMP-2 in allergic nasal mucosa[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*,2012,4(4):231-239.
- [17] Cheng CM, Hsieh CC, Lin CS, et al. Macrophage activation by gastric fluid suggests MMP involvement in aspiration-induced lung disease[J]. *Immunobiology*, 2010,215(3):173-181.

(收稿日期:2021-01-23)

本文引用格式:邱招凤,秦江波,常玮,等. 咽喉反流与变应性鼻炎的相关性研究[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*,2021,27(4):391-394. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202103287

Cite this article as: QIU Zhaofeng, QIN Jiangbo, CHANG Wei, et al. Relationship between laryngopharyngeal reflux and allergic rhinitis[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2021,27(4):391-394. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202103287