

# 咽喉反流疾病与下咽癌的相关性的研究进展

程瑶,张震,赵锐,刘海

(川北医学院附属医院耳鼻喉头颈外科,四川 南充 637000)

**摘要:**下咽癌是耳鼻咽喉头颈外科最常见的恶性肿瘤之一,其发病率逐年增加,且该疾病预后较差。咽喉反流是导致下咽癌发生发展的危险因素之一,其致病机制为咽喉反流中的内容物,如胃蛋白酶、胆汁酸盐、胃酸等物质均可损伤咽喉部黏膜细胞,从而诱导下咽癌的发生。因此,有效地预防及治疗咽喉反流疾病,对预防下咽癌发生具有重要意义。本文从咽喉反流的发生机制、咽喉反流内容物致病机制及咽喉反流的诊断作一综述。

**关键词:**下咽癌;咽喉反流;胃蛋白酶

**中图分类号:**R766;R739.63

**文献标识码:**A

**DOI:**10.3969/j.issn.1006-1959.2022.12.015

**文章编号:**1006-1959(2022)12-0065-04

## Research Progress on the Correlation Between Laryngopharyngeal Reflux Disease and Hypopharyngeal Carcinoma

CHENG Yao,ZHANG Zhen,ZHAO Rui,LIU Hai

(Department of Otolaryngology,Head and Neck Surgery,Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College,  
Nanchong 637000,Sichuan,China)

**Abstract:**Hypopharyngeal carcinoma is one of the most common malignant tumors in otolaryngology head and neck surgery. The incidence of hypopharyngeal carcinoma is increasing year by year, and the prognosis is poor. Laryngeal reflux is one of the risk factors leading to the occurrence and development of hypopharyngeal carcinoma. The pathogenic mechanism of laryngopharyngeal reflux is that the contents of laryngopharyngeal reflux, such as pepsin, bile acid salt, gastric acid and other substances can damage the throat mucosal cells, thus inducing the occurrence of hypopharyngeal carcinoma. Therefore, effective prevention and treatment of laryngopharyngeal reflux disease is of great significance to the prevention of hypopharyngeal carcinoma. This paper reviews the pathogenesis of laryngopharyngeal reflux, the pathogenesis of laryngopharyngeal reflux content and the diagnosis of laryngopharyngeal reflux.

**Key words:**hypopharyngeal cancer;Laryngopharyngeal reflux;Pepsin

下咽癌(hypopharyngeal carcinoma)为发生在口咽和食管入口间的肿瘤,即在舌骨水平和环状软骨下端之间的肿瘤。按其解剖位置则分为环状软骨后(咽食管交界处)、梨状窝和咽后壁。下咽部恶性肿瘤占全身恶性肿瘤的0.15%~0.24%,占头颈部恶性肿瘤的2%。绝大多数(95%)为鳞状细胞癌。在头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)中,下咽鳞状细胞癌(HP-SCC)的预后最差,这可能是因为下咽癌患者在初诊时就已为疾病的晚期<sup>[1]</sup>。下咽癌患者多为老年男性,吸烟者和酗酒者居多<sup>[2]</sup>。有研究表明<sup>[3]</sup>,咽部肿瘤性病变患者常存在咽喉反流。咽喉反流导致的下咽黏膜长期慢性炎症刺激,尤其是组织损伤和修复阶段的定期交替,可能为下咽黏膜癌变过程中的诱变因子。由此可推测,咽喉反流可能导致下咽癌疾病的发生。咽喉反流(laryngopharyngeal reflux,LPR)是指胃内容物反流至食管上括约肌以上部位,如反流

至鼻腔、口腔、咽喉、气管、肺等部位,从而引起一系列相应症状。反流物质主要包括胃蛋白酶、盐酸、胆汁酸盐以及定植于胃肠道的细菌。主要表现为咽喉异物感、声音嘶哑、咳嗽、咽喉疼痛等症状,是耳鼻喉科疾病中最常见的表现之一<sup>[4]</sup>,但是咽喉反流不同于胃食管反流。胃食管反流主要是胃内容物反流入食管从而引发烧心、反酸、胃灼热等相关症状,在咽喉反流中,胃内容物可反流至咽部,但反流的烧心、反酸症状不典型<sup>[5,6]</sup>。本文就咽喉反流的发生机制、咽喉反流内容物致病机制及咽喉反流的诊断综述如下。

### 1 咽喉反流发病机制

咽喉反流的发病机制主要为抗反流屏障的结构或功能异常。正常状态下食管上括约肌、食管下括约肌、横膈膜、食管体的蠕动可防止食物和胃内容物的反流<sup>[5]</sup>。食管上括约肌、食管下括约肌、横膈膜、食管体结构异常、张力下降及松弛,或者食管蠕动异常,胃内容物则易反流至咽喉部,刺激咽喉部黏膜从而导致咽喉部不适<sup>[7]</sup>。同时,以上过程又可影响食管上、下括约肌的收缩能力,导致恶性循环<sup>[5]</sup>。此外,膈肌、膈食管韧带、His角等胃食管交界处的组织结构异常时也易出现咽喉反流<sup>[8]</sup>。

### 2 咽喉反流中主要致病物质

**2.1 胃蛋白酶** 胃蛋白酶(pepsin)是咽喉反流物的主

基金项目:1.四川省医学青年创新科研课题计划(编号:S19055);2.南充市2019年市校合作科研专项(川北医学院)基础课题研究(编号:19SXHZ0072)

作者简介:程瑶(1995.12-),女,四川南充人,硕士研究生,住院医师,主要从事头颈部肿瘤方向的研究

通讯作者:刘海(1972.10-),男,四川南充人,博士,教授,主要从事耳鼻喉科临床技能、鼻咽喉内窥镜技术与头颈部肿瘤方向的研究

要成分,同时也是咽喉反流中主要的侵袭成分。胃蛋白酶属于非酸反流致病物质,可能是造成咽喉反流喉部和咽部黏膜非酸性损伤的原因<sup>[9]</sup>。胃蛋白酶可作为非酸反流含量的关键标志物<sup>[10]</sup>。Niu K等<sup>[11]</sup>研究显示,原发性下咽癌患者的胃蛋白酶表达水平高于对照组,且较高的胃蛋白酶水平与淋巴结转移有关。因此,胃蛋白酶不仅可能参与了肿瘤的发生,还可能在下咽癌的淋巴结转移中发挥作用。由于喉部和咽部黏膜缺乏针对反流的保护机制,喉部和咽部上皮细胞的敏感性是食管上皮细胞的100倍<sup>[12]</sup>。长期胃蛋白酶刺激可能引起咽喉黏膜上皮细胞癌变。研究显示<sup>[13,14]</sup>,喉部和下咽部恶性肿瘤组织中胃蛋白酶表达升高,胃蛋白酶水平的增加上调了NF- $\kappa$ B信号通路相关基因表达,如TNF- $\alpha$ 、TNFSF10(TRAIL)和BCL2A1,从而促进了头颈部肿瘤的发生。Reichel O等<sup>[15]</sup>对21例喉切除术后患者进行24 h pH监测,以明确咽喉反流的发生,并使用IHC评估收集的石蜡包埋喉活检标本中E-钙粘蛋白的表达;结果发现咽喉反流患者下咽组织中E-钙粘蛋白的表达显著降低,增加了间充质标志物波形蛋白和 $\beta$ -连环蛋白的表达水平,表明胃蛋白酶水平的增加可能导致诱导喉癌的上皮间质转化<sup>[16]</sup>,从而增加肿瘤细胞浸润和转移的可能性。

**2.2 胆汁酸盐** 胆汁酸盐(bile acid salt)为咽喉反流物之一,胆汁酸盐可以通过促进NF- $\kappa$ B通路激活,诱导下咽肿瘤的发生<sup>[17]</sup>。Sasaki CT等<sup>[18]</sup>通过使用体内模型(Mus musculus C57Bl/6J),提供了酸性胆汁(pH=3.0)逐渐促进下咽部浸润性癌症的新证据。长期间歇性地暴露于酸性胆汁下的下咽部黏膜能够产生进行性恶性转化。同时,Vageli DP等<sup>[19]</sup>的小鼠体外模型研究表明,在暴露于酸性胆汁下的正常人下咽细胞中使用姜黄补充剂(如姜黄素)可以有效地抑制胆汁相关的NF- $\kappa$ B信号通路及其转录的致癌因子的激活,可用于下咽癌的预防。

**2.3 胃酸** 胃酸(hydrochloric acid in gastric juice)也为咽喉反流内容物之一,咽部黏膜抗酸能力较食管黏膜弱,正常情况下,咽部pH为中性(pH=7),而胃酸pH=1.5~2.0<sup>[20]</sup>。由此可推测反流的胃酸会对咽部黏膜造成不同程度的损伤。同时有研究报道,咽部黏膜缺乏碳酸酐酶同工酶CA,不能可逆性的催化CO<sub>2</sub>转变为极易溶于水的碳酸氢根离子,故产生碳酸氢盐能力弱。因此,受到酸性反流物刺激时,咽喉部黏膜自我保护能力弱于食管黏膜,以及对反流物的刺激(例如胃蛋白酶、盐酸、胆汁酸、胆盐)的适应性也较差<sup>[9]</sup>。同时,有研究发现<sup>[7]</sup>,咽喉反流患者咽喉部黏膜E钙素、MUC5AC黏蛋白、热休克蛋白表达

下调,因此多种反流物质反流至咽喉部,可共同造成咽喉部黏膜损伤,引起咽喉部疾病。

### 3 咽喉反流的诊断

**3.1 依据症状和体征诊断** 详细的病史对该疾病的诊断尤为重要。咽喉反流患者常表现为咽喉异物感、咳嗽、声音嘶哑、咽喉疼痛等症状<sup>[21]</sup>。因胃内容物反流至食管上括约肌以上部位(包括鼻腔、口腔、咽喉、气管、肺等部位),造成该部位器官黏膜损伤引起相应症状。

**3.2 普通白光内镜与窄窄带成像** 咽喉反流引起咽喉部慢性炎症,咽喉部黏膜则表现为表浅血管扩张、紊乱。NBI窄带成像内镜是在放大内镜的基础上将内镜光源由普通白光进行过滤,使用波长为440~460 nm的蓝光和540~560 nm的绿光的窄带光源,是使黏膜表层毛细血管形态显示更加清楚的一种内镜检查技术,它具有放大内径和染色内镜的双重功能,在观察黏膜表面血管的变化中有独特优势。该模式下恶性肿瘤表浅血管往往有连续性中断、呈斑片状、袢状等特征性表现,检查过程中可以在黏膜表面血管异常变化区域进行活检进一步明确诊断,提高活检的准确性<sup>[22,23]</sup>。

**3.3 24 h动态双探针pH监测** 24 h动态双探针pH监测测试已被视为诊断咽喉反流的金标准<sup>[24]</sup>,但该检测方法具有耗时长、不易操作、有创性等弊端。

**3.4 胃蛋白酶检测** 胃蛋白酶检测技术的优点即简单、创伤小、高效、客观性强<sup>[25,26]</sup>。患者唾液、痰液都是易取且无创的检测样本。相对于24 h pH值检测,该法不仅耗时短、准确性高、安全性好,同时也可减轻患者的经济负担。

**3.5 PPI试验性治疗** 质子泵抑制剂是一类重要的胃酸分泌抑制剂,临床可用于治疗消化性溃疡、胃酸分泌异常等相关疾病。临床常用的药物有奥美拉唑、兰索拉唑、雷贝拉唑等。研究表明<sup>[27]</sup>,质子泵抑制剂对咽喉反流病有良好的治疗效果,可从总体有效率、临床症状缓解率等指标评价质子泵抑制剂治疗咽喉反流病的疗效和安全性。

**3.6 反流指数量表** Belafsky PC等<sup>[28,29]</sup>通过对患者病史的详细询问、喉镜检查结果以及pH监测结果、治疗效果等临床资料进行统计学分析;研究设计了反流症状指数评分量表RSI和反流体征评分量表RFS,若反流症状指数评分量表RSI>13分和或反流体征评分量表RFS>7分,可诊断为疑似咽喉反流性疾病,但该检查受主观影响较大。

### 4 总结与展望

尽管咽喉反流和下咽癌共存并不一定意味着二者一定存在因果关系。但是良性疾病(咽喉反流)和

恶性疾病(下咽癌)之间的关系对临床实践仍有一定影响<sup>[30-32]</sup>,二者的发生演变有待进一步研究探讨。同时,临床医生需要对咽喉反流患者保持警惕,如果这类患者有持续的咽喉不适症状,如咽喉疼痛、吞咽困难、喉咙发紧、喉咙有异物感、慢性咳嗽等症状,临床医生应考虑患者存在下咽癌的可能性。对于咽喉反流的治疗,包括药物治疗和非药物治疗。使用 PPI 抑酸是咽喉反流的主要治疗方法。 $H_2$  受体拮抗剂( $H_2AT$ )、促动力剂和黏膜细胞保护剂(如硫糖铝)和神经调节剂(例如,三环类抗抑郁药、加巴喷丁和普瑞巴林)可辅助治疗<sup>[7]</sup>。Vageli DP 等<sup>[19]</sup>研究表明,姜黄素可以有效地抑制胆汁相关的 NF- $\kappa$ B 信号通路及其转录的致癌因子的激活,也可用于下咽癌的预防。同时咽喉反流患者可以通过改变生活方式等替代治疗来避免症状发生<sup>[33]</sup>。这些生活方式的改变与饮食和其他习惯有关。建议患者尽早进食(至少在睡前 2 h),不要摄入过多的咖啡或碳酸饮料、辛辣的食物等。建议患者避免吸烟、饮酒。肥胖患者建议减轻体重及进行有效锻炼等。下咽癌是头颈部肿瘤中预后最差的肿瘤之一<sup>[34]</sup>,尽管随着医学治疗技术的不断进步,其死亡率仍未见明显下降,可能是因为患者在诊断时就已为疾病晚期。目前研究表明咽喉反流是下咽癌的致病因素之一。因此,希望可以通过有效地防止咽喉反流对咽喉部细胞的损伤,从而减少下咽癌的发生。

综上所述,咽喉反流疾病是引起下咽黏膜恶变的一个重要因素,但其致病的具体机制需今后的研究进一步探讨。作为一名耳鼻喉科医生,也应向患者普及咽喉反流相关知识,以防漏诊、误诊。同时,若能及时对咽喉反流这种良性疾病进行规范诊断与治疗,对有效防止下咽癌的发生具有重要意义。

#### 参考文献:

[1]Kwon DI,Miles BA,Education Committee of the American Head and Neck Society (AHNS).Hypopharyngeal carcinoma:Do you know your guidelines?[J].Head Neck,2019,41(3):569-576.  
[2]Bradley PJ.Epidemiology of Hypopharyngeal Cancer[J].Adv Otorhinolaryngol,2019(83):1-14.  
[3]Yin CY,Zhang SS,Zhong JT,et al.Pepsin and Laryngeal and Hypopharyngeal Carcinomas [J].Clin Exp Otorhinolaryngol,2021,14(2):159-168.  
[4]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.  
[5]Brown J,Shermetaro C.Laryngopharyngeal Reflux [M].In:StatPearls.Treasure Island(FL):StatPearls Publishing,2020.  
[6]鲁明,陈贤明.咽喉反流与上下呼吸道疾病[J].国际耳鼻咽喉

头颈外科杂志,2017,41(5):266-269.

[7]Tseng WH,Hsu WC,Hsiao TY,et al.Anatomical and physiological characteristics in patients with Laryngopharyngeal Reflux Symptoms:A case-control study utilizing high-resolution impedance manometry [J].J Formos Med Assoc,2022,121(6):1034-1043.  
[8]Tack J,Pandolfino JE.Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease[J].Gastroenterology,2018,154(2):277-288.  
[9]Calvo-Henríquez C,Ruano-Ravina A,Vaamonde P,et al.Is Pepsin a Reliable Marker of Laryngopharyngeal Reflux? A Systematic Review [J].Otolaryngol Head Neck Surg,2017,157(3):385-391.  
[10]Samuels TL,Johnston N.Pepsin as a causal agent of inflammation during nonacidic reflux[J].Otolaryngol Head Neck Surg,2009,141(5):559-563.  
[11]Niu K,Guo C,Teng S,et al.Pepsin promotes laryngopharyngeal neoplasia by modulating signaling pathways to induce cell proliferation[J].PLoS One,2020,15(1):e0227408.  
[12]Koufinan JA.Laryngopharyngeal reflux is different from classic gastroesophageal reflux disease [J].Ear Nose Throat J,2002,81(9 Suppl 2):7-9.  
[13]Doukas PG,Vageli DP,Sasaki CT,et al.Pepsin promotes activation of epidermal growth factor receptor and downstream oncogenic pathways, at slightly acidic and neutral pH, in exposed hypopharyngeal cells[J].Int J Mol Sci,2021,22(8):4275.  
[14]Zhao YY,Yu GT,Xiao T,et al.The Notch signaling pathway in head and neck squamous cell carcinoma: A meta-analysis[J].Adv Clin Exp Med,2017,26(5):881-887.  
[15]Reichel O,Mayr D,Durst F,et al.E-cadherin but not beta-catenin expression is decreased in laryngeal biopsies from patients with laryngopharyngeal reflux [J].Eur Arch Otorhinolaryngol,2008,265(8):937-942.  
[16]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.  
[17]Sasaki CT,Hajek M,Doukas SG,et al.The role of bile reflux and its related NF- $\kappa$ B activated pathway in progression of hypopharyngeal squamous cell cancer[J].Oral Oncology,2020(105):104668.  
[18]Sasaki CT,Doukas SG,Costa J,et al.The Progressive mutagenic effects of acidic bile refluxate in hypopharyngeal squamous cell carcinogenesis:new insights[J].Cancers(Basel),2020,12(5):1064.  
[19]Vageli DP,Doukas SG,Spock T,et al.Curcumin prevents the bile reflux-induced NF- $\kappa$ B-related mRNA oncogenic phenotype,in human hypopharyngeal cells [J].J Cell Mol Med,2018,22(9):4209-4220.  
[20]Lechien JR,Huet K,Khalife M,et al.Alkaline, protein, low-fat and low-acid diet in laryngopharyngeal reflux disease: Our experience on 65 patients[J].Clin Otolaryngol,2019,44(3):379-384.

(下转第 72 页)

(上接第67页)

- [21] Salihefendic N, Zildzic M, Cabric E. Laryngopharyngeal Reflux Disease—LPRD[J]. Med Arch, 2017, 71(3): 215–218.
- [22] He C, Yu J, Huang F, et al. The utility of narrow band imaging in endoscopic diagnosis of laryngopharyngeal reflux [J]. Am J Otolaryngol, 2019, 40(5): 715–719.
- [23] Guo L, Liu Y. Narrow-band imaging combined with salivary pepsin to diagnose patients with laryngopharyngeal reflux[J]. Acta Otolaryngol, 2021, 141(8): 796–801.
- [24] Kim SI, Kwon OE, Na SY, et al. Association between 24-hour combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring and symptoms or quality of life in patients with laryngopharyngeal reflux[J]. Clin Otolaryngol, 2017, 42(3): 584–591.
- [25] Wang CP, Wang CC, Lien HC, et al. Saliva Pepsin Detection and Proton Pump Inhibitor Response in Suspected Laryngopharyngeal Reflux[J]. Laryngoscope, 2019, 129(3): 709–714.
- [26] 齐智伟, 张淑君, 张学红, 等. 3种方法诊断儿童咽喉反流的比较研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 34(4): 343–345.
- [27] Liu X, Jiang Y, Luo H, et al. Proton pump inhibitors for the treatment of laryngopharyngeal reflux disease: A protocol for systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(49): e23297.
- [28] Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The Validity and Reliability of the Reflux Finding Score (RFS) [J]. The Laryngoscope, 2001(111): 1313–1317.
- [29] Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI) [J]. Journal of Voice, 2002, 16(2): 274–277.
- [30] Garneau JC, Bakst RL, Miles BA. Hypopharyngeal cancer: A state of the art review[J]. Oral Oncol, 2018, 86(9): 244–250.
- [31] Doukas SG, Cardoso B, Tower JI, et al. Biliary tumorigenic effect on hypopharyngeal cells is significantly enhanced by pH reduction[J]. Cancer Med, 2019, 8(9): 4417–4427.
- [32] Parsel SM, Wu EL, Riley CA, et al. Gastroesophageal and laryngopharyngeal reflux associated with laryngeal malignancy: systematic review and meta-analysis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019, 17(7): 1253–1264.
- [33] Huestis MJ, Keefe KR, Kahn CI, et al. Alternatives to acid suppression treatment for laryngopharyngeal reflux [J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2020, 129(10): 1030–1039.
- [34] Pracy P, Loughran S, Good J, et al. Hypopharyngeal cancer: United Kingdom national multidisciplinary guidelines [J]. J Laryngol Otol, 2016, 130(S2): S104–S110.

收稿日期: 2021-08-28; 修回日期: 2021-09-23

编辑/肖婷婷