

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2102022

论著·临床研究

气道pH值监测在儿童慢性咳嗽与咽喉反流相关性判断中的价值

姜允丽 李丹 李田田 吴蓓蓉 尹冰如 李爱求

(上海市儿童医院/上海交通大学附属儿童医院呼吸科, 上海 200040)

[摘要] **目的** 探讨气道pH值监测在儿童慢性咳嗽与咽喉反流(laryngopharyngeal reflux, LPR)相关性判断中的价值。**方法** 对2016年1月至2019年12月274例慢性咳嗽患儿,采用DX-pH监测仪进行24h气道pH值监测,分析儿童慢性咳嗽与LPR的相关性。**结果** 274例患儿中,男168例,女106例,中位年龄62.8个月,中位气道pH值为7.3,存在LPR患儿99例(36.1%),其中男孩LPR发生率为36.9%(62/168),女孩为34.9%(37/106),差异无统计学意义($P=0.737$);婴儿期(<1岁)、幼儿及学龄前期(1~6岁)、学龄期(>6岁)患儿LPR发生率比较显示,低年龄LPR患儿发生率明显高于高年龄患儿($P=0.003$)。慢性咳嗽病因明确与否并不影响LPR发生率($P=0.992$),慢性咳嗽与LPR的发生呈正相关($r_s=0.861$, $P<0.01$),RYAN指数阳性患儿中单纯LPR有65例,占比66%(65/99),临床应予以重视。**结论** LPR与慢性咳嗽的发生高度相关,气道pH值监测是诊断LPR安全有效的方法。

[中国当代儿科杂志, 2021, 23 (7): 713-717]

[关键词] 慢性咳嗽; 咽喉反流; 气道pH值监测; 儿童

Value of airway pH monitoring in determining the association between chronic cough and laryngopharyngeal reflux in children

JIANG Yun-Li, LI Dan, LI Tian-Tian, WU Bei-Rong, YIN Bing-Ru, LI Ai-Qiu. Department of Respiratory Medicine, Shanghai Children's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200040, China (Li A-Q, Email: liaiqu817@hotmail.com)

Abstract: Objective To study the value of airway pH monitoring in determining the association between chronic cough and laryngopharyngeal reflux (LPR) in children. **Methods** A total of 274 children with chronic cough who were treated from January 2016 to December 2019 were enrolled. The DX-pH detection system was used to conduct 24-hour airway pH monitoring. The association between chronic cough and LPR was analyzed. **Results** Among the 274 children, there were 168 boys and 106 girls, with a median age of 62.8 months and a median airway pH value of 7.3. Of all the 274 children, 99 (36.1%) had LPR, and the incidence rate of LPR was 36.9% (62/168) in boys and 34.9% (37/106) in girls ($P=0.737$). The comparison of the incidence rate of LPR among children aged <1 year, 1-6 years, and >6 years showed that the younger children had a significantly higher incidence rate of LPR than the older ones ($P=0.003$). There was no significant difference in the incidence of LPR between the two groups with chronic cough of unknown etiology and definite etiology. The incidence of chronic cough was positively correlated with that of LPR ($r_s=0.861$, $P<0.01$). Among the 99 children with positive RYAN index, 65 (66%) suffered from simple LPR. **Conclusions** LPR is highly associated with the development of chronic cough, and airway pH monitoring may be a safe and effective method for the diagnosis of LPR.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2021, 23(7): 713-717]

Key words: Chronic cough; Laryngopharyngeal reflux; Airway pH monitoring; Child

[收稿日期] 2021-02-03; [接受日期] 2021-03-19

[基金项目] 上海市儿童医院面上项目(2016YMS004)。

[作者简介] 姜允丽,女,本科,主管护师。

[通信作者] 李爱求,女,主任护师,教授。Email: liaiqu817@hotmail.com。

咳嗽是儿童呼吸系统疾病最常见的症状。慢性咳嗽是指以咳嗽为主要或唯一症状，咳嗽时间>4周、胸部X线无明显异常者^[1-2]。引起儿童慢性咳嗽的病因涉及病种较多，临床诊断有一定难度^[3]，近年来已引起世界卫生组织的关注。有研究者在儿童慢性咳嗽疾病研究中指出儿童慢性咳嗽与咽喉的多种疾病有明显的相关性^[4]。咽喉反流(laryngopharyngeal reflux, LPR)是指胃和十二指肠酸性或碱性气体反流至鼻、咽及气管黏膜引起的慢性症状或黏膜损伤，其临床症状表现为慢性咳嗽、声嘶、咽喉部异物感、持续清嗓、吞咽困难、咽喉疼痛等^[5]。有研究显示慢性咳嗽中儿童LPR发生率是20%~40%，而成人是4%~10%^[6-7]。因此，LPR给慢性咳嗽的治疗管理带来一定困难，需要予以确认是否合并LPR。近年来发展的气道pH检测系统能准确测出鼻、咽喉、气管中反流的微量酸或碱性气体，连续动态测量气道内pH值变化，协助判断气管内酸碱反流情况，是诊断LPR的“金标准”^[8-10]。此技术在国内儿童中尚未广泛开展，本文收集2016年1月至2019年12月上海市儿童医院呼吸科收治的咳嗽持续>4周且进行连续24h气道pH监测的患儿的临床资料进行总结，以探讨气道pH值监测在儿童慢性咳嗽与LPR相关性判断中的价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性选取2016年1月至2019年12月于上海市儿童医院呼吸科住院的慢性咳嗽患儿为研究对象。慢性咳嗽诊断标准：(1)病程>1个月；(2)胸部影像学检查未见异常；(3)经常规治疗效果不佳，且病因未明者^[1-2]。排除标准：(1)合并急性胃肠炎；(2)急性发热性疾病；(3)白血病或肿瘤性疾病；(4)家长未签署知情同意书。本研究已获得上海市儿童医院伦理委员会批准同意(2017R019-F01、2017R019-E02、2017R019-E03)。

1.2 方法

采用美国Restech公司的DX-pH酸碱度检测系统进行24h气道pH值监测并观察，系统分别记录患儿咽喉pH值、直立位及卧位时的pH值、反流事件次数、反流持续最长时间等，分析得出RYAN指数；从而分析儿童慢性咳嗽与LPR的相关性。此

系统的pH电极主要由对pH变化较为敏感的铈合金制成，可耐受干燥环境，无需与黏膜接触就能以2次/s的频率精确测出人体直立位及卧位反流至咽喉部的气体或液体的pH值，并进行连续记录^[11-12]。

1.2.1 DX-pH监测方法 DX-pH酸碱度检测系统的pH检测电极先用pH 7.0及pH 4.0的校准液校准，自一侧鼻腔缓慢插入并置于口咽部软腭后方，参照LED灯闪亮提示电极末端低于悬雍垂下0.5~1.0 cm处^[11-12]。操作者将电极固定于患儿的面颊部，并连接无线数据发射器，将尾端发射器借助衣领等固定，显示数据正常后打开记录键开始监测。患儿可以正常饮食、睡眠及下床走动，忌食用酸辣、过碱、过酸食物和抗酸药物，避免淋浴洗澡等。准确记录患儿进食、站位、卧位、咳嗽、呕吐等活动时间及主要症状以便数据分析。24h监测结束后取出电极，数据导出，通过配套软件进行图形和数据分析，并由同一位专业人员校正。

1.2.2 LPR的诊断标准 DX-pH酸碱度检测系统能准确反映气道pH值的实时变化情况，以RYAN评分反映监测结果。24h DX-pH监测设定基线为卧位时pH<5.0和直立位时pH<5.5，不少于5s定义为1次LPR事件，其中剔除进餐前后5min的数据。DX-pH酸碱度检测系统程序依据pH值低于上述两个基线的24h最长胃酸反流时间及反流的百分比、反流发生总次数等参数自动计算RYAN指数。RYAN指数评分标准：当直立位时RYAN指数>9.41和/或卧位时>6.79为阳性，诊断为LPR，RYAN指数值越大，LPR越严重^[13-15]。

1.3 统计学分析

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行统计学分析。不符合正态分布的计量资料采用中位数(四分位数间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示；计数资料采用例数或率(%)表示，组间比较采用卡方检验；相关性分析采用Spearman秩相关检验； $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究监测患儿277例，其中有3例患儿中途终止；实际完成监测有效患儿274例纳入分析，该组病例中男168例(61.3%)，女106例(38.7%)。年龄1个月至14岁，中位年龄62.8(37.0, 93.6)

个月。分析患儿慢性咳嗽的病因分布情况：病因不明的慢性咳嗽患儿占65.7% (180/274)，其次是迁延性细菌性支气管炎 (12.0%，33/274)、上气道咳嗽综合征 (3.3%，9/274)、呼吸道感染后咳嗽 (2.9%，8/274)、咳嗽变异性哮喘 (2.6%，7/274)、婴幼儿喘息 (2.9%，8/274)、胃食管反流 (3.7%，10/274) 等。

2.2 DX-pH监测结果

274例患儿咽喉中位pH值为7.3 (6.8, 7.9)，其中99例存在LPR，占36.1% (99/274)，中位RYAN指数为50.4 (22.9, 161.2)。其中男孩LPR发生率 (即RYAN指数阳性率) 为36.9% (62/168)，女孩LPR发生率为34.9% (37/106)，差异无统计学意义 ($\chi^2=0.113$, $P=0.737$)；根据年龄将患儿分为<1岁、1~6岁、>6岁组，LPR发生率分别为55.3% (26/47)、37.2% (42/113)、27.2% (31/114)，差异有统计学意义 ($\chi^2=11.498$, $P=0.003$)。

2.3 慢性咳嗽与LPR的相关性

274例慢性咳嗽患儿中，LPR发生率为36.1% (99/274)；不论患儿慢性咳嗽的病因是否明确，都有并发LPR的患儿，且差异无统计学意义 ($\chi^2<0.001$, $P=0.992$)；99例LPR的患儿中，单纯LPR 65例 (66%) (表1)。经口服质子泵抑制剂和促胃动力药治疗8周后，随访患儿咳嗽症状好转或治愈，其中13例患儿再次复查RYAN指数转为阴性。2016年1月至2019年12月期间按月份统计慢性咳嗽人数和发生LPR人数，48个自然月中9个月没有慢性咳嗽患者预约气道pH值监测，有效数据39个月，进行Spearman秩相关检验结果显示，慢性咳嗽与LPR的发生呈高度正相关 ($r_s=0.861$, $P<0.01$)，见图1。

2.4 DX-pH监测的安全性

277例中有3例患儿中途终止，具体情况为：1例4岁患儿因监测中出现仪器断电故障未完成监测；1例2岁患儿因哭闹不配合，监测30 min后家属拒绝而终止监测；1例2个月的百日咳综合征患儿监测中出现多次阵发性连声咳、伴面色涨红、口周发绀、有痰不易咳出，监测5 h后终止监测。274例完成监测患儿未观察到不良反应。

表1 RYAN指数阴性与阳性患儿慢性咳嗽病因分布构成分析 [n (%)]

慢性咳嗽	例数	RYAN指数	
		阳性	阴性
病因不明慢性咳嗽	180	65(36.1)	115(63.9)
合并其他病因慢性咳嗽	94	34(36.2)	60(63.8)
上气道咳嗽综合征	9	8(88.9)	1(11.1)
呼吸道感染后咳嗽	8	6(75.0)	2(25.0)
咳嗽变异性哮喘	7	2(28.6)	5(71.4)
迁延性细菌性支气管炎	33	9(27.3)	24(72.7)
婴幼儿喘息	8	3(37.5)	5(62.5)
百日咳综合征	5	2(40.0)	3(60.0)
胃食管反流	10	2(20.0)	8(80.0)
睡眠障碍	7	1(14.3)	6(85.7)
哮喘	7	1(14.3)	6(85.7)

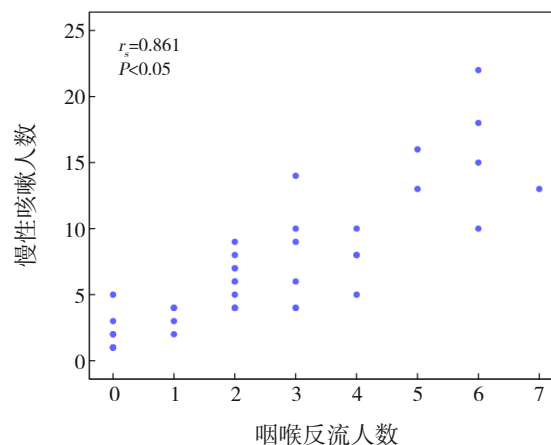


图1 慢性咳嗽和咽喉反流相关分析图 纵轴为39个自然月中，行气道pH值监测的慢性咳嗽人数，横轴为对应月份中监测到发生LPR(RYAN指数阳性)人数，其中有11个月的数据点重合，结果提示慢性咳嗽与LPR的发生呈高度正相关。

3 讨论

儿童咳嗽是临床上一个常见症状，临床上多种疾病均可导致儿童咳嗽，尤其是儿童咳嗽病因复杂，治疗难度大，治疗效果欠佳，已引起医学的广泛关注。气道pH值监测是诊断LPR的“金标准”，在儿童慢性咳嗽病人中开展这项监测，可以及时明确病因，及早判断是否合并LPR [16-19]。本次

纳入研究的274例慢性咳嗽的患儿中,RYAN指数阳性率为36.1%(99例),中位RYAN指数为50.4(22.9,161.2);不论患儿慢性咳嗽的病因是否明确,都有并发LPR的患儿;Spearman秩相关检验显示,慢性咳嗽与LPR存在高度显著相关,本组儿童慢性咳嗽RYAN指数阳性患儿中,单纯LPR有65例,占比66%(65/99),LPR是患儿发生慢性咳嗽的一个重要病因,临床应予以重视。

DX-pH测定是将电极置于口咽部软腭后方,可耐受干燥环境,无需与黏膜接触精确测出人体直立位及卧位反流至咽喉部的气体或液体的pH值,并进行连续记录^[11-12],患者耐受性良好,容易操作,患儿和家属都比较容易接受。本组277例患儿中,274例顺利完成监测,未观察到不良反应,3例患儿因仪器故障、哭闹不配合及监测中发生阵咳等原因未完成监测。274例患儿中,RYAN指数阳性的男孩(36.9%)与女孩(34.9%)比较差异无统计学意义。<1岁、1~6岁、>6岁组LPR发生率分别为55.3%(26/47)、37.2%(42/113)、27.2%(31/114),低年龄患儿诊断LPR阳性率明显高于高年龄患儿,说明慢性咳嗽合并LPR与儿童年龄相关。可能与低年龄儿童胃肠道系统尚未完全发育成熟有关,也可能与消化道异常、食管下端括约肌功能障碍、食物过敏及药物服用情况等有关^[20]。因此,学龄前期儿童尤其是1岁以下慢性咳嗽患儿,需要明确LPR的可能性。而在6~14岁的儿童中,最常见的原因是哮喘、慢性细菌性支气管炎和上气道咳嗽综合征,探讨慢性咳嗽原因时可侧重于这些病因的分析^[9]。

LPR可导致非特异性的慢性咳嗽、声嘶、咽异物感、吞咽困难等临床表现^[21],LPR很长时间内被误诊为与咳嗽症状相关的疾病,没有针对病因进行有效地治疗,而较早明确病因,咳嗽症状可以得到早期控制,生活质量可以提前改善^[22],通过本组资料的探讨,显示了儿童LPR与慢性咳嗽的发生高度相关。儿童咳嗽病因复杂多样,原因不明、治疗效果不好的可以考虑针对LPR的治疗;因质子泵抑制剂(proton pump inhibitor,PPI)抑酸治疗简单,敏感性及特异性较好,目前认为PPI是治疗LPR的一线选择,有研究显示RYAN指数值和PPI治疗的疗效值相对应,且RYAN指数值可帮助指导用药和帮助判断药物疗效^[23-25],说明服用PPI前和治疗8周后行咽喉部DX-pH监测,可以了

解患者病情程度及治疗效果^[14]。本组99例诊断LPR患儿给予口服PPI奥美拉唑和促胃动力药治疗8周后,专科门诊随访患儿咳嗽症状明显好转或治愈,对慢性咳嗽的症状缓解取得了治疗效果,其中13例患儿再次行24h气道pH监测复查RYAN指数转为阴性,说明对LPR的针对性治疗有利于慢性咳嗽患儿的治疗。

LPR与慢性咳嗽的发生高度相关。pH值监测是诊断LPR安全有效的方法,患者耐受性良好,容易操作,患儿和家属都比较容易接受,可作为慢性咳嗽的常规检查项目,有利于及时明确LPR,行针对性治疗,咳嗽症状可以得到早期控制,提高慢性咳嗽患儿的生活质量。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] 中华医学会儿科学分会呼吸学组慢性咳嗽协作组,《中华儿科杂志》编辑委员会.中国儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南(2013年修订)[J].中华儿科杂志,2014,52(3):184-188. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2014.03.005. PMID: 24824387.
- [2] Michaudet C, Malaty J. Chronic cough: evaluation and management[J]. Am Fam Physician, 2017, 96(9): 575-580. PMID: 29094873.
- [3] Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger M, et al. Etiologies of chronic cough in pediatric cohorts: CHEST guideline and expert panel report[J]. Chest, 2017, 152(3): 607-617. DOI: 10.1016/j.chest.2017.06.006. PMID: 28645463. PMID: PMC6026225.
- [4] 徐幼,谢友奇,李离.耳鼻咽喉科疾病与儿童咳嗽相关性分析[J].中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2015,21(5):399-401. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.201505013.
- [5] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2016.05.002. PMID: 27220289.
- [6] Weber B, Portnoy JE, Castellanos A, et al. Efficacy of anti-reflux surgery on refractory laryngopharyngeal reflux disease in professional voice users: a pilot study[J]. J Voice, 2014, 28(4): 492-500. DOI: 10.1016/j.jvoice.2013.12.009. PMID: 24629640.
- [7] Lee JS, Lee YC, Kim SW, et al. Changes in the quality of life of patients with laryngopharyngeal reflux after treatment[J]. J Voice, 2014, 28(4): 487-491. DOI: 10.1016/j.jvoice.2013.12.015. PMID: 24598356.
- [8] Andrews TM, Orobello N. Histologic versus pH probe results in pediatric laryngopharyngeal reflux[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2013, 77(5): 813-816. DOI: 10.1016/j.ijporl.2013.02.017.

- PMID: 23489887.
- [9] Galluzzi F, Schindler A, Gaini RM, et al. The assessment of children with suspected laryngopharyngeal reflux: an otorhinolaryngological perspective[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2015, 79(10): 1613-1619. DOI: 10.1016/j.ijporl.2015.07.037. PMID: 26279249.
- [10] Banaszkiwicz A, Dembinski L, Zawadzka-Krajewska A, et al. Evaluation of laryngopharyngeal reflux in pediatric patients with asthma using a new technique of pharyngeal pH-monitoring[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2013, 755: 89-95. DOI: 10.1007/978-94-007-4546-9_12. PMID: 22826054.
- [11] Gibson PG, Chang AB, Glasgow NJ, et al. CICADA: cough in children and adults: diagnosis and assessment. Australian cough guidelines summary statement[J]. *Med J Aust*, 2010, 192(5): 265-271. DOI: 10.5694/j.1326-5377.2010.tb03504.x. PMID: 20201760.
- [12] 李晓雨, 王嘉森, 李进让. 口咽pH监测技术在咽喉反流性疾病诊断中的应用[J]. *国际耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 40(5): 291-294. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4106.2016.05.008.
- [13] Wiener GJ, Tsukashima R, Kelly C, et al. Oropharyngeal pH monitoring for the detection of liquid and aerosolized supraesophageal gastric reflux[J]. *J Voice*, 2009, 23(4): 498-504. DOI: 10.1016/j.jvoice.2007.12.005. PMID: 18468849.
- [14] 李进让, 肖水芳, 李湘平, 等. 咽喉反流性疾病诊断与治疗专家共识(2015年)解读[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 51(5): 327-332. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2016.05.003. PMID: 27220290.
- [15] 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. DOI: 10.1007/s11605-009-0915-6. PMID: 19421822.
- [16] Yuksel ES, Slaughter JC, Mukhtar N, et al. An oropharyngeal pH monitoring device to evaluate patients with chronic laryngitis[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2013, 25(5): e315-e323. DOI: 10.1111/nmo.12109. PMID: 23495894.
- [17] Beaver ME, Karow CM. Clinical utility of 24 hour pharyngeal pH monitoring for hoarseness[J]. *J Laryngol Voice*, 2012, 2(2): 60-63. DOI: 10.4103/2230-9748.106979.
- [18] Friedman M, Hamilton C, Samuelson CG, et al. The value of routine pH monitoring in the diagnosis and treatment of laryngopharyngeal reflux[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2012, 146(6): 952-958. DOI: 10.1177/0194599812436952. PMID: 22301104.
- [19] Vailati C, Mazzoleni G, Bondi S, et al. Oropharyngeal pH monitoring for laryngopharyngeal reflux: is it a reliable test before therapy? [J]. *J Voice*, 2013, 27(1): 84-89. DOI: 10.1016/j.jvoice.2012.08.006. PMID: 23159026.
- [20] 毕战胜, 吕瑞, 高守波, 等. 慢性咳嗽患儿咽喉反流状况分析[J]. *当代医学*, 2020, 26(12): 141-142. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2020.12.060.
- [21] Patel DA, Blanco M, Vaezi MF. Laryngopharyngeal reflux and functional laryngeal disorder: perspective and common practice of the general gastroenterologist[J]. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2018, 14(9): 512-520. PMID: 30364386. PMID: PMC6194652.
- [22] Chang AB, Robertson CF, van Asperen PP, et al. A cough algorithm for chronic cough in children: a multicenter, randomized controlled study[J]. *Pediatrics*, 2013, 131(5): e1576-e1583. DOI: 10.1542/peds.2012-3318. PMID: 23610200.
- [23] 韩红蕾, 赵建辉, 张艳丽, 等. Dx-pH检测系统在咽喉反流性疾病中的初步应用[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 51(9): 666-670. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2016.09.006. PMID: 27666704.
- [24] 王嘉森, 李进让. 24小时多通道腔内阻抗-pH监测和Dx-pH监测诊断咽喉反流的比较研究[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 53(4): 270-275. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2018.04.006. PMID: 29747251.
- [25] Gupta N, Green RW, Megwalu UC. Evaluation of a laryngopharyngeal reflux management protocol[J]. *Am J Otolaryngol*, 2016, 37(3): 245-250. DOI: 10.1016/j.amjoto.2016.01.008. PMID: 27178517.

(本文编辑: 万静)