

伴有咽喉部症状的胃食管反流病的研究进展

张毓玲, 刘雅诗, 余晓云*

华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科, 湖北 武汉

收稿日期: 2025年2月21日; 录用日期: 2025年3月14日; 发布日期: 2025年3月24日

摘要

胃食管反流病(GERD)是一种常见病,除了反酸和烧心这些典型症状,患者越来越多地表现为慢性咳嗽、咽部异物感、声音嘶哑、哮喘、吞咽困难等咽喉部症状,这些症状发生的病理生理机制尚未明确,且以其为主要表现的GERD患者的诊断及治疗方案尚未标准化。文章主要概述了伴有咽喉部症状的GERD患者的发病机制、当前的诊断方式和治疗方案,为其早发现、早诊断、早治疗提供思路。

关键词

胃食管反流病, 咽喉部症状, 哮喘, 慢性咳嗽, 咽部异物感

Advancements in Research on Gastroesophageal Reflux Disease with Laryngeal Manifestations

Yuling Zhang, Yashi Liu, Xiaoyun Yu*

Department of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan Hubei

Received: Feb. 21st, 2025; accepted: Mar. 14th, 2025; published: Mar. 24th, 2025

Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a prevalent condition characterized not only by typical symptoms such as acid regurgitation and heartburn, but also increasingly by laryngeal manifestations including chronic cough, globus sensation in the throat, hoarseness, asthma, and dysphagia. The pathophysiological mechanisms underlying these laryngeal symptoms remain unclear, and standardized diagnostic criteria and therapeutic strategies for GERD patients predominantly presenting

*通讯作者。

文章引用: 张毓玲, 刘雅诗, 余晓云. 伴有咽喉部症状的胃食管反流病的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 2174-2185. DOI: 10.12677/acm.2025.153852

with these symptoms have yet to be established. This article provides an overview of the pathogenesis, current diagnostic methods, and treatment modalities for GERD patients with laryngeal symptoms, offering insights into early detection, diagnosis, and management of the condition.

Keywords

GERD, Symptoms of the Throat or Pharynx, Chronic Cough, Asthma, Globus Sensation

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 背景

胃食管反流病(Gastroesophageal Reflux Disease, GERD)定义为胃内容物反流至食管引起的不适症状和(或)并发症,部分患者反流物可到达咽喉部及口腔,引起咽喉部症状,如哮喘、慢性咳嗽、咽部异物感、声音嘶哑等[1],以上述症状为主要表现的 GERD 患者在诊断及治疗上面临更大的困难和挑战。随着全球胃食管反流病(GERD)发病率的持续上升,疾病负担整体也呈上升趋势,这对患者生活质量和公共卫生产生严重影响[2]。本文将结合国内外研究,对伴有咽喉部症状的 GERD 患者的发病机制、临床诊断、治疗进行综述。

2. 发病机制

目前认为,GERD 咽喉部症状的可能机制主要包括直接作用和间接作用[1] [3] [4],这两种机制在反流性咽喉炎(Laryngopharyngeal Reflux, LPR)、胃食管反流性咳嗽(Gastroesophageal Reflux-Associated Cough, GERC)、胃食管反流性哮喘(Gastroesophageal Reflux-Associated Asthma, GERA)以及咽部异物感等症状中均可能发挥作用[5]-[9],此外,食管运动障碍以及社会精神心理因素也是影响因素之一[10]-[12]。

2.1. 直接作用

胃蛋白酶、胃酸、胆汁酸、胰蛋白酶等胃或十二指肠内容物反流至呼吸道直接损害组织黏膜、发生炎症反应及上皮增生,或乙醇、香烟烟雾、高渗溶液(如饮料)、药物等误吸直接刺激咽喉部引起气管或支气管咳嗽反射[13][14]。反流物等刺激性物质的直接接触会损伤咽喉部甚至支气管等结构,导致细胞因子释放和慢性炎症;酸灌注也可增加支气管高反应性,降低呼气流量峰值,诱发哮喘,且呼吸道黏膜屏障较食管弱,增加了黏膜损伤导致咽喉部症状发生的可能性[15]。我国胃食管反流病多学科诊疗共识表明当反流负荷正常,但症状和反流事件明显相关的患者为内脏感觉高敏感,反流通道的高敏感或易感状态显著降低了反流事件导致 GERD 症状和并发症的阈值时,这种情况可导致反流症状多发,如 LPR、GERC 和 GERA 等[3]。酸的微量吸入被认为是喉部炎症的最重要机制之一,弱酸性气体反流是反流性喉炎患者的常见病因[16]。

2.2. 间接作用

远端食管反流刺激迷走神经反射和免疫介导支气管痉挛,发生咳嗽、哮喘等症状[3] [17]。食管与气管具有共同的胚胎起源,因此它们也通过迷走神经共享共同的神经支配[14]。动物和人体实验中均表明进入食管的反流物刺激食管下段受体,引起迷走神经反射,使呼吸道抵抗性增加,导致痉挛和咳嗽。如果将迷走神经阻断,则不再引起上述改变[1] [18] [19]。徐晓蓉等人认为气道暴露于酸性物质后可刺激辣椒

素敏感的感觉神经元末梢,进而介导炎症反应导致气道狭窄、收缩,且气道炎症可增加咳嗽敏感性[17]。许多研究也证明哮喘和慢性咳嗽患者食管暴露于酸性物质后,会释放P物质和神经激肽A等速激肽进入肺部,引起支气管收缩[20][21]。神经反射能够介导促炎介质的释放,进而加剧气道的高反应性。瞬时受体电位(Transient Receptor Potential, TRP)通道的激活可引发神经源性刺激,而这种通道在食管和气管中广泛存在。这些通道能够被包括酸反流在内的多种刺激所激活,并在气道炎症和高反应性中发挥着重要作用。值得注意的是,用于治疗哮喘的药物,诸如 β 受体激动剂、茶碱和皮质类固醇,也可能导致下食管括约肌(Low Esophageal Sphincter, LES)张力降低以及胃酸分泌增加[6][15]。有证据表明使用拮抗支配支气管收缩的神经反射的拮抗剂可有效减轻症状但其可靠性有待商榷[22]。此外,反流性慢性咳嗽也与咳嗽过程中腹腔和胸腔之间的慢性压力梯度变化有关,从而导致反流和咳嗽症状之间的恶性循环[4]。

2.3. 食管运动障碍

正常生理状态下,由于上食管括约肌(Upper Esophageal Sphincter, UES)、下食管括约肌(LES)的正常收缩功能、食管自身的清除能力以及粘膜防御机制的共同作用,咽喉反流发生的概率极低。然而,当其中某一机制受损时,例如LES压力降低、环咽肌功能障碍、食管动力异常或蠕动失调,便可能导致病理性喉部反流的发生[23],进而出现咽喉部症状。Robert等人的一项前瞻性研究发现以食管外或非典型症状为主要表现的GERD患者有食管动力问题的概率为73%,且食管运动障碍与GERD食管外症状在统计学上有显著意义[24]。Tanisa等人的研究提示食管运动障碍对反酸症状无显著相关性,但在食管酸暴露异常的患者中与慢性咳嗽、声音嘶哑和吞咽困难等症状显著相关[25],这与Diener等人的研究结果相一致,有无效食管运动(Ineffective Esophageal Motility, IEM)的GERD患者的食管酸暴露时间更长,酸清除速度更慢,反流发作更频繁,粘膜损伤更严重,呼吸道症状更频繁[26]。有回顾性研究中发现,以咽部异物感为主要表现的GERD患者,其症状严重程度与弱酸反流事件的频率显著正相关,进一步分析显示,合并咽喉症状组的平均酸清除时间较单纯食管症状组明显延长,且该时间与咽部异物感的严重程度呈正相关,这表明咽喉症状的发生可能与食管体部运动障碍导致的酸清除能力下降密切相关[27]。此外,在2018年的另外一项前瞻性研究中,对伴有慢性咳嗽症状的GERD患者进行食管高分辨率测压,评估其运动模式,伴有慢性咳嗽的患者更可能出现长时间的蠕动中断情况[28]。“里昂共识”[29]指出,通过结合远端收缩构成与食管收缩完整性,可有效评估食管收缩强度。有研究证实GERC患者通常存在食管蠕动障碍,表现为远端收缩构成降低,并伴随食管动力功能受损。即便反流事件数量仍处于正常范围,生理性反流仍可能导致GERC的发生[30]。所以,食管运动功能失调及食管内酸清除障碍使食管黏膜接触酸的时间延长,增加了黏膜损伤的几率,LES压力降低导致食管不能有效收缩而增加发生反流的次数,而UES压力过低则易可形成咽喷洒现象,发生食管外反流[3]。各种形式的食管蠕动功能障碍均可导致相关症状。这些研究为食管运动障碍可能是伴有咽喉部症状的GERD的发病机制之一提供了支持性证据。

2.4. 社会精神心理因素

社会精神心理因素在心身疾病的起病与进展过程中扮演着至关重要的角色[10]。具体而言,焦虑症患者常处于持续的紧张状态,这种状态能够激发迷走神经系统的兴奋性,进而促进胃酸的分泌,刺激咽喉部黏膜,诱发程度不一、类型多样的临床症状。郭宇佳等学者提出,精神心理因素能够通过食管抗反流屏障功能及食管动力学的调节作用,诱发咳嗽反应,这或许也是影响患者治疗效果的一个重要因素[31]。除此之外,心理因素和精神压力通常被认为是引起咽部异物感的原因[32]。高达96%的癔球症患者在经历高强度情绪波动时,其症状会显著加剧。相比之下,伴有咽喉反流的癔球症患者相较于非咽喉反流患者,展现出较弱的心理症状表现,而针对质子泵抑制剂(Proton Pump Inhibitors, PPI)治疗无应答的癔球症患者,

其焦虑评分显著升高[33]-[35]。然而,也有报道指出,癔球症患者与正常对照组在心理状态方面并未表现出显著差异[36],这一领域尚需更为深入的研究以明确其间的复杂关联。

3. 诊断

3.1. 病史及相关量表

伴有咽喉部症状的 GERD 患者往往以慢性咳嗽、声音嘶哑、咽部异物感等非典型症状为主要表现,需要初诊医生仔细询问病史进行体格检查并明确有无其他疾病[6] [32],是否合并其他常见病因,包括环境刺激、吸烟、使用血管紧张素转化酶抑制剂、咳嗽变异性哮喘、上气道咳嗽综合征、嗜酸性粒细胞性支气管炎等[5]。

在诊断反流性疾病时,病史询问结合相关量表评估可提升诊断准确性。反流性疾病问卷(Reflux Disease Questionnaire, RDQ)及 GERD 问卷(Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire, GerdQ)是有效的辅助诊断工具[15]。其中 GerdQ ≥ 8 分对酸反流 GERC 更有价值[37]。Hull 气道反流问卷(Hull Airway Reflux Questionnaire, HARQ)作为咳嗽敏感性评估手段,其 ≥ 24 分提示可能为 GERC,和 GerdQ 的预测诊断价值相当,且两者联用能提高诊断精确性。然而,鉴于国内仅 42%~61% 的 GERC 患者伴随典型反流症状,单纯基于症状诊断 GERC 存在不足[37],且 GerdQ 难以区分非糜烂性反流病、反流超敏反应及功能性胃灼热[38]。反流症状指数量表(Reflux Symptom Index, RSI)及反流体征评分表(Reflux Finding Score, RFS)亦具有诊断价值。RSI > 13 分和/或 RFS > 7 分可疑诊为咽喉反流性疾病(Laryngopharyngeal Reflux Disease, LPRD),该量表已经纳入我国 LPRD 诊疗共识,有较高的临床诊断价值[39]。研究显示,非酸反流 GERC 的 RSI 评分显著高于酸反流 GERC,且 RSI 评分 > 19 分对非酸反流 GERC 具有一定的预测价值[30]。然而,RSI 及 RFS 量表在评估消化道症状及相关体征时存在局限,且其在癔球症诊断中特异性较低[32] [40]。因此,2017 年提出了反流症状评分(Reflux Symptom Score, RSS)和反流体征评估(Reflux Sign Assessment, RSA)量表,以完善 RSI、RFS 的内容,提高诊断准确性。尽管如此,这些量表耗时较长,故反流症状评分-12 (Reflux Symptom Score-12, RSS-12)应运而生,其在欧洲人群中信效度尚可,但在我国临床中的应用效果尚待验证[40]。

此外,嗓音障碍指数量表(Voice Handicap Index, VHI)从功能、生理和情感三个维度评估患者的主观发声障碍程度,总分越高表示障碍越严重。嗓音的客观声学分析及电声门图检测可量化反流对声带的损伤[41]。胃食管反流量表症状频率(Frequency of Symptoms of Gastroesophageal Reflux Scale, FSSG)评分 > 7 分对 GERC 诊断具有参考价值,但临床应用较少[12]。声门上指数(Supraglottic Index, SGI)是一种视觉量表,它不仅与咽喉反流的存在相关,还能评估 GERA 的治疗效果[42]。

3.2. PPI 试验

PPI 试验是一种安全、简便、无创、有效的 GERD 诊断方法,它要求应用 PPI 药物双倍剂量至少 8 周,观察目标症状是否缓解 50%以上[39]。国内外咳嗽诊治指南均推荐 PPI 经验性治疗为诊断 GERC 的首选方法,但无效不能完全排除 GERD [30]。

3.3. 内镜

3.3.1. 喉镜

大量研究认为喉镜可用于评价咽喉炎特征和声带发音功能,以及发现咽喉部的其他病变,根据症状结合 RSI 和 RFS 量表,若 RSI > 13 分和/或 RFS > 7 分,可疑诊为 LPRD [43]-[45],但是喉镜的诊断特异性及敏感性并不高,喉镜检查结果阴性并不能排除咽喉反流的存在[46] [47]。

3.3.2. 胃镜及活组织检查

最新的里昂共识提出按照洛杉矶分级(Los Angeles Classification, LA)标准, LA-B、C 和 D 级食管炎、活检证实的 Barrett 食管和消化道狭窄是确诊 GERD 诊断的直接证据[48]。未经证实的 GERD 患者建议暂停抑酸剂治疗 2~4 周后再进行内镜检查。若抑酸治疗患者内镜检查显示 LA-B、C 和 D 级食管炎和复发, 则提示为难治性 GERD。在探讨伴有咽喉部症状的 GERD 的胃镜诊断时, 现有研究提供了有限的诊断参考指标, 包括: ① 远端食管上皮总厚度 $\geq 430 \mu\text{m}$ [12] [49]; ② 食管上段异位胃黏膜异位症(Heterotopic Gastric Mucosa in the Upper Esophagus, HGMUE)可分泌酸或黏液反流至咽喉引起相关症状[39] [50]; ③ 胃食管阀瓣(Gastroesophageal Flap Valve, GEVF)分级, GEVF 等级升高与 RFS 增加显著相关[51] [52]; ④ 对于长期咳嗽的患者, LA 食管炎有助于 GERC 诊断, 但需证明抗反流治疗有效[30] [37]。尽管胃镜是 GERD 的首选筛查手段, 鉴于其低敏感性及特异性, 不建议仅凭胃镜结果来诊断伴有咽喉部症状的 GERD [53]。

3.4. 上消化道钡餐

GERC 患者可见食管排钡延缓, 胃内造影剂通过贲门口向食管内反流, 头低仰卧位和腹部加压时尤其明显, GERC 可疑患者如钡餐检查异常能提供有利的客观诊断依据[37]。有文献表明钡餐能识别一定比例的癔球症患者[32]。然而上消化道钡餐检查敏感性低, 也不能建立反流与咳嗽的因果关系, 临床价值非常有限, 目前已不推荐单独用于 GERC 的诊断或作为 GERC 的常规检查, 仅在无法进行食管反流监测或消化内镜的情况下个别使用[47]。

3.5. 高分辨率食管测压

高分辨率食管测压(HRM)是评估食管动力特征的重要工具, 广泛应用于术前评估以排除其他食管动力疾病, 并可用于术后吞咽困难的评估。尽管腹腔镜胃底折叠术后, HRM 的临床价值存在争议, 但 HRM 在 GERD 诊断中仍具一定价值[54]-[56]。测压评分可用于 GERD 诊断, HRM 期间的直腿抬高动作可预测病理性食管酸暴露时间(Acid Exposure Time, AET), 辅助 GERD 诊断[57] [58]。国内研究显示, 合并咽喉症状的 GERD 患者食管上括约肌压力(Upper Esophageal Sphincter Pressure, UESP)和特定位置食管收缩力降低, 无效收缩发生率高, 且 HRM 可用于评估癔球症及 GERC, 这些患者可能伴有食管蠕动障碍[59]-[62]。然而, HRM 对伴有咽喉部症状的 GERD 的诊断价值尚未获得广泛认可, 仍需更多研究验证。

3.6. 唾液检测

唾液检测包含胃蛋白酶及胆汁酸两项指标, 为评估咽喉及近端食管黏膜损害提供重要线索。胃蛋白酶作为蛋白水解酶, 其活性受 pH 影响, 可导致喉保护性蛋白、碳酸酐酶同工酶 III 及鳞状上皮应激蛋白(Sep70)的缺失而使黏膜受损, 联合胃蛋白酶测试与 HEMII-pH 监测, 不仅降低成本、提升患者耐受性, 还展现出良好敏感性与特异性, 可能成为诊断 LPR 的新途径[63]-[66]。近期研究显示, 唾液胃蛋白酶浓度 $> 76.10 \text{ ng/mL}$ 对 GERC 具有高诊断价值, 且优于 GerdQ 评分, 尤其适用于非酸性 GERC 的评估[67]。然而, 由于样本采集标准化不足, 胃蛋白酶浓度标准尚未统一, 需深入探究。

另一方面, 唾液胆汁酸作为另一潜在生物标志物, 有前瞻性研究表明, 在伴有咽喉部症状的 GERD 患者中, 其浓度显著高于对照组及单纯食管症状组, 提示其对喉咽反流具有诊断潜力[68]。

3.7. 动态反流监测

3.7.1. pH 监测

pH 监测可细分为咽部和食管 pH 监测。国外部分研究已证实食管 pH 监测在 GERD 诊断中具有高敏感性 & 特异性, 且能有效评估反流与咽喉部症状(如哮喘)之间的因果关系[45]。其中, 24 小时双探针 pH

监测被认为是诊断 LRP 的金标准, 并已尝试用于有异常食管酸暴露的贲球症患者的诊断[32], 然而, 该监测方法对无反流的贲球症患者评估价值有限, 且作为一项有创检查, 其耐受性受患者进食与活动受限的影响, 定位不准确或移位亦可能影响监测结果[41]。相比之下, 无线 pH 胶囊监测能精准检测 LPR [39], 另有研究报道多探针 pH 监测有助于评估食管外反流症状, 包括 GERA、GERC 等[38]。

有回顾性研究证实咽部 pH 监测可用于评估可能与反流相关的咽喉部症状 GERD 患者[69]。在以慢性咳嗽、咽喉炎、哮喘等为主要表现的患者中, 24h 咽喉 pH 监测系统(DX-pH)识别了大量与反流相关的食管外症状患者[16] [39] [70]。

3.7.2. 阻抗监测

黏膜阻抗(Mucosal Impedance, MI)在检测 GERC 中展现出高敏感性, 食管外反流症状患者的 MI 低于无症状者[39] [71]。我国 GERD 共识中推荐 24 h 多通道食管腔内阻抗-pH 监测(Multichannel Intraluminal Impedance-pH, MII-pH)作为诊断 GERD 亚型、GERD 不典型症状和食管外反流综合征的关键手段。对于伴有咽喉症状的患者, 其近端平均夜间基线阻抗(Mean Nocturnal Baseline Impedance, MNBI)值显著降低, 且症状严重程度与 RFS 评分呈正相关[39]。里昂共识 2.0 将 $MNBI < 1500 \Omega$ 作为 GERD 辅助或支持性证据之一, $MNBI > 2500 \Omega$ 则划分为排除性证据[48]。

我国咳嗽诊治指南推荐 MII-pH 作为 GERC 的首选辅助检查, GERC 诊断标准之一是: MII-pH 检测到异常酸或非酸反流时, $AET > 6\%$ 或 $SAP \geq 95\%$; 而总反流次数、PSPW 指数和 MNBI 的价值与标准还有待确定[37]。除此之外, 国外的研究亦证实 MII-pH 可提高伴有咽喉症状 GERD 的诊断率[32], 联合 MII-pH 与 SAP 可区分 GERC、GERA 与特发性慢性咳嗽及哮喘[72]。国内学者提出 24h 咽喉 pH 联合阻抗监测诊断 LPRD 的“金标准” [73]。然而, 部分学者质疑 MII-pH 的诊断能力有限, 并指出其有创性、费用昂贵和技术普及受限等问题[22] [63]。

4. 治疗

4.1. 改变生活习惯

生活方式的干预是 GERD 预防及治疗的重要组成部分, 甚至与抗反流术后的治疗效果也有密切联系。戒烟戒酒、抬高床头、控制体重、避免暴饮暴食、避免睡前进食以及减少摄入巧克力、油腻、碳酸饮料、咖啡等可能加重反流的食物或药物在 GERD 治疗中起着举足轻重的作用[54]。

4.2. 药物治疗

4.2.1. 抑酸药

对于怀疑与反流相关咽喉部症状的 GERD 患者, 首选抑酸药物治疗, 常用药包括 PPI 及钾离子通道竞争性酸阻断剂(Potassium-Competitive Acid Blocker, P-CAB) [3]。典型症状 GERD 一般推荐 4~8 周的 PPI 治疗, 而伴有咽喉部症状的患者用药疗程、剂量及疗效尚存在争议。有研究推荐经验性 PPI 治疗 1~2 月, 若症状改善可延长治疗时间至 6 个月, 待咽部组织愈合后逐渐减至控制症状所需的最小量。使用艾司奥美拉唑 40 mg 每天两次治疗 16 周、兰索拉唑 30 mg 每日两次治疗 24 周或奥美拉唑 20 mg 每日两次持续 6 周。对于 GERA 疗效的研究表明, PPI 的确可改善哮喘症状及生活质量, 尤其是在有反流症状的 GERA 患者中效果更佳, 药物治疗 GERA 可减少哮喘药物使用, 但肺功能改善效果不一, 更有研究发现以上几种方案对咽喉部症状的改善并无益处[4]。除此之外, 肖英莲提出可先按常规剂量 PPI 治疗 8~12 周, 评估 GERC 患者疗效, 如无效则可尝试加大剂量, 对于伴有反酸症状的 GERC 患者, 也可尝试双倍剂量 PPI 持续 12 周[5]。尽管仍有小部分研究支持 PPI 治疗 GERC、贲球症及吞咽困难有效, 但症状改善速度较

慢, 疗程长, 剂量可能需增加[8][74], 且长期使用 PPIs 可能会增加慢性肾病、细菌性胃肠炎及骨质疏松等疾病的发病率[15], 而关于 P-CAB 治疗咽喉部症状的研究暂时较少[12][54]。此外, 不同种类药物联合使用对于伴有咽喉部症状的 GERD 患者来说治疗效果更佳, 如 PPI 联合促动力药物可缓解 GERD [75], 但不同研究对于其治疗周期及剂量并未统一, 仍需扩大样本量进行深入研究, 以获得有力的证据。PPI 治疗有咽喉部症状的 GERD 患者效果有限的原因可能与其多种发病机制相关, 就反流机制来说, 酸反流导致的相关症状通过抑酸药治疗后, 改善效果比非酸反流或混合反流明显。若因食管运动障碍导致, 仅用 PPI 治疗必然无法从根本上缓解症状, 此时应结合神经调节剂辅助治疗。所以在治疗前, 建议应先完善相关检查, 明确症状发生的性质再予以药物治疗。

4.2.2. 其他药物

促动力药物包括莫沙必利、甲氧氯普胺、多潘立酮、西沙必利等, 理论上具有增强食管蠕动及促进胃排空的功效。然而, 针对单独使用促动力药物治疗伴有咽喉部症状的 GERD 患者的相关研究较为有限, 且目前尚无报道证实其对症状改善具有显著益处[22][47]。

H2 受体拮抗剂(H2 Receptor Antagonist, H2RA)以雷尼替丁、法莫替丁等为代表的 H2RA 可改善 GERD 的症状及肺功能, 提升了相关生活质量[11][76], 但仍有部分研究持相反意见[77]。

多种神经调节剂, 如加巴喷丁、巴氯芬、黛力新等, 已被提议用于治疗难治性 GERD [77]。然而, 巴氯芬的临床应用受其嗜睡、乏力、恶心等副作用的限制, 且部分研究对其治疗效果持怀疑态度效果[78]。尽管少数抗抑郁药物被证实对癔球症患者有一定益处[32], 但总体而言, 相关研究仍需进一步深入和完善。

4.3. 内镜及手术治疗

Stretta 射频治疗能阻断神经通路并使局部组织纤维化, 兼具抗反流与降低敏感性的功能, 从根本上减少一过性下食管括约肌松弛, 从而减少反流, 适用于食管外症状治疗, 它不仅安全性高, 在患者的长期疗效上也有显著成就, 可提高患者生活质量, 减少 PPI 用量。但需先排除相关禁忌症, 如合并贲门失弛缓、合并直径 2 cm 及以上的食管裂孔疝等[79][80]。腹腔镜 Nissen 胃底折叠术主要用胃底包裹食管以加强 LES 压力, 能有效控制 GERD 等咽喉部症状[63][81][82], 而经口无切口胃底折叠术通过重建 LES 改善其屏障功能则表现出较高的食管外症状改善率[54]。超声波胃底吻合技术通过使用装有钛钉设备, 以类似订书机的方式进行局部胃底折叠构建抗反流屏障, 展现出显著的长期疗效[83]。新兴的切除折叠抗反流手术在提高难治性 GERD 患者的生活质量方面展现出潜力[54]。抗反流粘膜干预治疗包括抗反流粘膜切除术、抗反流黏膜消融术、内镜下贲门圈套紧缩术等, 这类治疗通过对食管胃结合部(Gastroesophageal junction, GEJ)周围的贲门进行半圆周黏膜切除, 愈合后形成的瘢痕收紧 GEFV, 从而减少反流, 它不仅安全, 还可显著改善症状[83]。在此基础上, 我国刘小伟教授[84]创立的改良抗反流黏膜切除术, 利用圈套器沿贲门处花环状天然黏膜皱襞直接进行黏膜剥离, 亦取得了显著疗效, 且无明显并发症。而机器人抗反流手术在修补食管裂孔疝方面积累了丰富的经验, 为治疗肥胖 GERD 患者提供了新选项[85]。此外, 磁性食管括约肌增强手术也被证明是治疗非典型 GERD 症状的有效手段[85]-[88]。

尽管上述抗反流手术在治疗伴有咽喉部症状的 GERD 患者方面初显成效[89]-[91], 但鉴于相关研究多为回顾性且样本量较小[12], 同时存在一些反对的声音[72]。因此, 亟需更多学者投入相关研究, 以提供充分的证据支持。建议医生在选择患者进行相关治疗时保持谨慎, 完善术前检查评估, 并充分掌握手术适应症以规避或降低其并发症风险[92]。

5. 总结与展望

近年来, 伴咽喉部症状的胃食管反流病(GERD)日益受到国内外学术界的关注。关于其发病机制、直

接作用与间接作用机制被视为主流观点。在诊断方面,从简便无创的病史询问、问卷量表,到内镜活检等有创方法,诊断手段持续创新与进步。然而,在治疗方面,无论是生活方式的调整、药物治疗,还是内镜手术,其疗效报道存在相互矛盾的情况。这可能是由于 GERD 患者样本量的局限性、地域差异及其他多种因素所致。因此,对于伴咽喉部症状的 GERD 的发病机制、诊断及治疗策略等方面,尚未形成统一的共识,仍需学者们进行更为深入的研究与探讨。

基金项目

国家自然科学基金面上项目(82070555)。

参考文献

- [1] Vakil, N., van Zanten, S.V., Kahrilas, P., Dent, J. and Jones, R. (2006) The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus. *The American Journal of Gastroenterology*, **101**, 1900-1920. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x>
- [2] Zhang, D., Liu, S., Li, Z. and Wang, R. (2022) Global, Regional and National Burden of Gastroesophageal Reflux Disease, 1990-2019: Update from the GBD 2019 Study. *Annals of Medicine*, **54**, 1372-1384. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2074535>
- [3] 汪忠镐, 吴继敏, 胡志伟, 等. 中国胃食管反流病多学科诊疗共识[J]. 中华胃食管反流病电子杂志, 2020, 7(1): 1-28.
- [4] Hom, C. and Vaezi, M.F. (2013) Extra-Esophageal Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease: Diagnosis and Treatment. *Drugs*, **73**, 1281-1295. <https://doi.org/10.1007/s40265-013-0101-8>
- [5] 肖英莲. 胃食管反流性咳嗽的内科治疗进展[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2023, 46(10): 958-961.
- [6] Griffiths, T.L., Nassar, M. and Soubani, A.O. (2020) Pulmonary Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease. *Expert Review of Respiratory Medicine*, **14**, 767-775. <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1758068>
- [7] Kahrilas, P.J. (2010) Chronic Cough and Gastroesophageal Reflux Disease: New Twists to the Riddle. *Gastroenterology*, **139**, 716-718. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.07.014>
- [8] Kopsaftis, Z., Yap, H.S., Tin, K.S., Hnin, K. and Carson-Chahhoud, K.V. (2021) Pharmacological and Surgical Interventions for the Treatment of Gastro-Oesophageal Reflux in Adults and Children with Asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **5**, CD001496. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001496.pub2>
- [9] Lupu, V.V., Miron, I.C., Lupu, A., Moscalu, M., Mitrofan, E.C., Munteanu, D., et al. (2021) The Relationship between Gastroesophageal Reflux Disease and Recurrent Wheezing in Children. *Medicine*, **100**, e27660. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000027660>
- [10] 陈燕燕, 陈玉赞, 王涛. 心理因素对反流性咽喉炎转归的影响 [J]. 中国现代医生, 2016, 54(14): 68-71.
- [11] Naik, R.D. and Vaezi, M.F. (2015) Extra-Esophageal Gastroesophageal Reflux Disease and Asthma: Understanding This Interplay. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, **9**, 969-982. <https://doi.org/10.1586/17474124.2015.1042861>
- [12] Wu, J., Ma, Y. and Chen, Y. (2022) Gerd-Related Chronic Cough: Possible Mechanism, Diagnosis and Treatment. *Frontiers in Physiology*, **13**, Article 1005404. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1005404>
- [13] 袁莉莉. 合并食管外症状的难治性胃食管反流病患者食管动力和反流特点分析[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2020.
- [14] Ates, F. and Vaezi, M.F. (2013) Approach to the Patient with Presumed Extraesophageal Gerd. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, **27**, 415-431. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2013.06.009>
- [15] Eapen, A.A., Gupta, M.R., Lockey, R.F., Bardin, P.G. and Baptist, A.P. (2024) Gastroesophageal Reflux Disease, Laryngopharyngeal Reflux, and Vocal Cord Dysfunction/inducible Laryngeal Obstruction—Overlapping Conditions that Affect Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **154**, 1369-1377. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.10.006>
- [16] de Bortoli, N. (2012) How Many Cases of Laryngopharyngeal Reflux Suspected by Laryngoscopy Are Gastroesophageal Reflux Disease-Related? *World Journal of Gastroenterology*, **18**, 4363-4370. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i32.4363>
- [17] 徐晓蓉, 李兆申. 胃食管反流病消化道外症状发病机制与诊治[J]. 国外医学(消化系疾病分册), 2004, 24(2): 90-92.
- [18] Adhami, T., Goldblum, J.R., Richter, J.E. and Vaezi, M.F. (2004) The Role of Gastric and Duodenal Agents in Laryngeal Injury: An Experimental Canine Model. *The American Journal of Gastroenterology*, **99**, 2098-2106. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.40170.x>

- [19] Ing, A.J., Ngu, M.C. and Breslin, A.B. (1994) Pathogenesis of Chronic Persistent Cough Associated with Gastroesophageal Reflux. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **149**, 160-167. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.149.1.8111576>
- [20] Cazzola, M., Rogliani, P., Ora, J., Calzetta, L. and Matera, M.G. (2022) Asthma and Comorbidities: Recent Advances. *Polish Archives of Internal Medicine*, **132**, Article ID: 16250. <https://doi.org/10.20452/pamw.16250>
- [21] Pauwels, A., Blondeau, K., Dupont, L. and Sifrim, D. (2009) Cough and Gastroesophageal Reflux: From the Gastroenterologist End. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, **22**, 135-138. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2008.11.007>
- [22] Vaezi, M.F., Katzka, D. and Zerbib, F. (2018) Extraesophageal Symptoms and Diseases Attributed to GERD: Where Is the Pendulum Swinging Now? *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **16**, 1018-1029. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.02.001>
- [23] 曹芝君. 胃-食管反流病的咽喉部表现[J]. 国外医学(消化系统疾病分册), 1999(2): 67-69.
- [24] Knight, R.E., Wells, J.R. and Parrish, R.S. (2000) Esophageal Dysmotility as an Important Co-Factor in Extraesophageal Manifestations of Gastroesophageal Reflux. *The Laryngoscope*, **110**, 1462-1466. <https://doi.org/10.1097/00005537-200009000-00010>
- [25] Patcharatkul, T. and Gonlachanvit, S. (2014) Gastroesophageal Reflux Symptoms in Typical and Atypical Gerd: Roles of Gastroesophageal Acid Refluxes and Esophageal Motility. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **29**, 284-290. <https://doi.org/10.1111/jgh.12347>
- [26] Diener, U., Patti, M.G., Molena, D., Fisichella, P.M. and Way, L.W. (2001) Esophageal Dysmotility and Gastroesophageal Reflux Disease. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **5**, 260-265. [https://doi.org/10.1016/s1091-255x\(01\)80046-9](https://doi.org/10.1016/s1091-255x(01)80046-9)
- [27] 陈蓉蓉, 冯奔畅, 王佳浩, 等. 合并咽喉症状胃食管反流病患者的临床特征分析[J]. 胃肠病学, 2022, 27(7): 392-398.
- [28] Bennett, M.C., Patel, A., Sainani, N., Wang, D., Sayuk, G.S. and Gyawali, C.P. (2018) Chronic Cough Is Associated with Long Breaks in Esophageal Peristaltic Integrity on High-Resolution Manometry. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, **24**, 387-394. <https://doi.org/10.5056/jnm17126>
- [29] Gyawali, C.P., Kahrilas, P.J., Savarino, E., Zerbib, F., Mion, F., Smout, A.J.P.M., et al. (2018) Modern Diagnosis of GERD: The Lyon Consensus. *Gut*, **67**, 1351-1362. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314722>
- [30] 阿丽米热·艾尔肯, 邱忠民. “里昂共识”对胃食管反流性咳嗽诊断能力提升的推动效用[J]. 国际呼吸杂志, 2023, 43(8): 886-890.
- [31] 郭宇佳, 郑吉敏. 胃食管反流性咳嗽发病机制的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(52): 96-97.
- [32] Lee, B.E. (2012) Globus Pharyngeus: A Review of Its Etiology, Diagnosis and Treatment. *World Journal of Gastroenterology*, **18**, 2462-2471. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i20.2462>
- [33] Harris, M.B., Deary, I.J. and Wilson, J.A. (1996) Life Events and Difficulties in Relation to the Onset of Globus Pharyngis. *Journal of Psychosomatic Research*, **40**, 603-615. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(96\)00024-4](https://doi.org/10.1016/0022-3999(96)00024-4)
- [34] Hoon Park, K., Myung Choi, S., Kwon, S., Won Yoon, S. and Kim, S. (2006) Diagnosis of Laryngopharyngeal Reflux among Globus Patients. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, **134**, 81-85. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2005.08.025>
- [35] Siupsinskiene, N., Adamonis, K., Toohill, R.J. and Sereika, R. (2008) Predictors of Response to Short-Term Proton Pump Inhibitor Treatment in Laryngopharyngeal Reflux Patients. *The Journal of Laryngology & Otology*, **122**, 1206-1212. <https://doi.org/10.1017/s0022215108001898>
- [36] Hill, J., Stuart, R.C., Fung, H.K., Ng, E.K.W., Cheung, F.M., Chung, S.C.S., et al. (1997) Gastroesophageal Reflux, Motility Disorders, and Psychological Profiles in the Etiology of Globus Pharyngis. *The Laryngoscope*, **107**, 1373-1377. <https://doi.org/10.1097/00005537-199710000-00015>
- [37] 张利, 阿丽米热·艾尔肯, 邱忠民. 关于胃食管反流性咳嗽诊断方法与标准的探讨[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2023, 46(10): 954-957.
- [38] Vaezi, M.F. and Sifrim, D. (2018) Assessing Old and New Diagnostic Tests for Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*, **154**, 289-301. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.07.040>
- [39] 陈思旭, 林忆萍, 郝建宇, 等. 以食管外症状为主要表现的胃食管反流病诊断方法的研究进展[J]. 中华胃食管反流病电子杂志, 2021, 8(1): 32-36.
- [40] 韩悦, 张森, 皇甫辉, 等. 咽喉反流性疾病诊断量表的应用进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2023, 37(4): 313-317.
- [41] 周莹, 王丽萍, 宁平, 等. 咽喉反流与发声障碍的相关性研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2012, 26(3): 97-101.

- [42] Manka, L.A., Guntur, V.P., Stevens, A.D., Kolakowski, C., Moore, C.M. and Martin, R.J. (2025) The Supraglottic Index: An Indicator of Response to Laryngopharyngeal Reflux Therapy in Asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, **134**, 209-214.e2. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2024.10.012>
- [43] 胡志伟, 吴继敏, 汪忠镐. 胃食管气道反流性疾病:如何提高我国胃食管反流相关呼吸道症状的诊疗水平[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(6): 361-363.
- [44] Calabrese, F., Pasta, A., Bodini, G., Furnari, M., Zentilin, P., Giannini, E.G., *et al.* (2024) Applying Lyon Consensus Criteria in the Work-up of Patients with Extra-oesophageal Symptoms—A Multicentre Retrospective Study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **59**, 1134-1143. <https://doi.org/10.1111/apt.17934>
- [45] Hom, C. and Vaezi, M.F. (2013) Extraesophageal Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology Clinics of North America*, **42**, 71-91. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2012.11.004>
- [46] 李兆申, 徐晓蓉, 邹多武, 等. 胃食管反流病食管外表现的临床研究[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(1): 13-16.
- [47] Katz, P.O., Gerson, L.B. and Vela, M.F. (2013) Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *American Journal of Gastroenterology*, **108**, 308-328. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.444>
- [48] Gyawali, C.P., Yadlapati, R., Fass, R., Katzka, D., Pandolfino, J., Savarino, E., *et al.* (2023) Updates to the Modern Diagnosis of GERD: Lyon Consensus 2.0. *Gut*, **73**, 361-371. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-330616>
- [49] Vakil, N., Vieth, M., Wernersson, B., Wissmar, J. and Dent, J. (2017) Diagnosis of Gastro-Oesophageal Reflux Disease Is Enhanced by Adding Oesophageal Histology and Excluding Epigastric Pain. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **45**, 1350-1357. <https://doi.org/10.1111/apt.14028>
- [50] 覃秀敏, 余晓云. HGMUE 的相关研究[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 2341-2346.
- [51] Wang, W., Liu, Q., Luo, L., Huang, J., Hu, X., Zhou, Z., *et al.* (2024) Value of Endoscopic Grading of Gastroesophageal Flap Valve in Gastroesophageal Reflux Disease. *Surgical Endoscopy*, **38**, 4956-4964. <https://doi.org/10.1007/s00464-024-10839-2>
- [52] Wu, W., Li, L., Qu, C., Wang, M., Liang, S., Gao, X., *et al.* (2019) Reflux Finding Score Is Associated with Gastroesophageal Flap Valve Status in Patients with Laryngopharyngeal Reflux Disease: A Retrospective Study. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 15744. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52349-5>
- [53] Durazzo, M., Lupi, G., Cicerchia, F., Ferro, A., Barutta, F., Beccuti, G., *et al.* (2020) Extra-Esophageal Presentation of Gastroesophageal Reflux Disease: 2020 Update. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article 2559. <https://doi.org/10.3390/jcm9082559>
- [54] Loganathan, P., Gajendran, M., Perisetti, A., Goyal, H., Mann, R., Wright, R., *et al.* (2024) Endoscopic Advances in the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Medicina*, **60**, Article 1120. <https://doi.org/10.3390/medicina60071120>
- [55] Salvador, R., Capovilla, G., Santangelo, M., Vittori, A., Forattini, F., Provenzano, L., *et al.* (2024) Manometric Identikit of a Functioning and Effective Fundoplication for Gastroesophageal Reflux Disease in the High-Resolution Manometry Era. *United European Gastroenterology Journal*, **12**, 749-760. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12553>
- [56] 中国医师协会外科医师分会胃食管反流病专业委员会. 成人胃食管反流病外科诊疗共识(2020 版) [J]. 中华胃食管反流病电子杂志, 2021, 8(1): 1-8.
- [57] Siboni, S., Kristo, I., Rogers, B.D., De Bortoli, N., Hobson, A., Louie, B., *et al.* (2023) Improving the Diagnostic Yield of High-Resolution Esophageal Manometry for GERD: The “Straight Leg-Raise” International Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **21**, 1761-1770.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.10.008>
- [58] Siboni, S., Sozzi, M., Kristo, I., Boveri, S., Rogers, B.D., De Bortoli, N., *et al.* (2024) The Milan Score: A Novel Manometric Tool for a More Efficient Diagnosis of Gastro-Esophageal Reflux Disease. *United European Gastroenterology Journal*, **12**, 552-561. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12565>
- [59] 马进玉, 齐颖, 邸岩, 等. 食管动力在咽喉反流发生中的作用[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(34): 3543-3546.
- [60] 张艳丽, 郑岳, 朱慧婷, 等. 合并或不合并食管外症状的胃食管反流病患者食管动力与反流特征及机制探讨[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(44): 3579-3583.
- [61] Färkkilä, M.A., Ertama, L., Katila, H., *et al.* (1994) Globus Pharyngis, Commonly Associated with Esophageal Motility Disorders. *American Journal of Gastroenterology*, **89**, 503-508.
- [62] Moser, G., Vacariu-Granser, G.V., Schneider, C., Abatzi, T., Pokieser, P., Stacher-Janotta, G., *et al.* (1991) High Incidence of Esophageal Motor Disorders in Consecutive Patients with Globus Sensation. *Gastroenterology*, **101**, 1512-1521. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(91\)90386-y](https://doi.org/10.1016/0016-5085(91)90386-y)
- [63] 董泓毅, 刘殿刚. 咽喉反流中胃食管反流病相关诊断与治疗研究进展[J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(14): 109-114.
- [64] Divakaran, S., Rajendran, S., Thomas, R.M., Jacob, J. and Kurien, M. (2020) Laryngopharyngeal Reflux: Symptoms,

- Signs, and Presence of Pepsin in Saliva—A Reliable Diagnostic Triad. *International Archives of Otorhinolaryngology*, **25**, e273-e278. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1709987>
- [65] Lechien, J.R. and Bobin, F. (2024) Diagnostic Value of Fasting and Bedtime Saliva Pepsin Measurements in Laryngopharyngeal Reflux. *Biomedicines*, **12**, Article 398. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12020398>
- [66] Zhang, J., Wang, X., Wang, J., Zhao, J., Zhang, C., Liu, Z., *et al.* (2022) Does Hypopharyngeal-Esophageal Multichannel Intraluminal Impedance-pH Monitoring for the Diagnosis of Laryngopharyngeal Reflux Have to Be 24 H? *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, **279**, 5323-5329. <https://doi.org/10.1007/s00405-022-07554-w>
- [67] Gu, W., Chen, W., Zhang, T., Zhu, Y., Li, W., Shi, W., *et al.* (2024) Diagnostic Value of the Pepsin Concentration in Saliva and Induced Sputum for Gastroesophageal Reflux-Induced Chronic Cough: A Prospective Clinical Study. *ERJ Open Research*, **10**, 00046-2024. <https://doi.org/10.1183/23120541.00046-2024>
- [68] Krause, A.J., Greytak, M., Kessler, M. and Yadlapati, R. (2024) Pilot Study Evaluating Salivary Bile Acids as a Diagnostic Biomarker of Laryngopharyngeal Reflux. *Diseases of the Esophagus*, **37**, doae021. <https://doi.org/10.1093/dote/doae021>
- [69] Worrell, S.G., DeMeester, S.R., Greene, C.L., Oh, D.S. and Hagen, J.A. (2013) Pharyngeal pH Monitoring Better Predicts a Successful Outcome for Extraesophageal Reflux Symptoms after Antireflux Surgery. *Surgical Endoscopy*, **27**, 4113-4118. <https://doi.org/10.1007/s00464-013-3076-3>
- [70] 吴玮, 王刚, 徐小杭, 等. 胃食管气道反流性疾病提出的依据及意义[J]. 中国医学文摘(耳鼻咽喉科学), 2018, 33(1): 14-17.
- [71] Kavitt, R.T., Lal, P., Yuksel, E.S., Ates, F., Slaughter, J.C., Garrett, C.G., *et al.* (2017) Esophageal Mucosal Impedance Pattern Is Distinct in Patients with Extraesophageal Reflux Symptoms and Pathologic Acid Reflux. *Journal of Voice*, **31**, 347-351. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2016.06.023>
- [72] Sidhwa, F., Moore, A., Alligood, E. and Fisichella, P.M. (2017) Diagnosis and Treatment of the Extraesophageal Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease. *Annals of Surgery*, **265**, 63-67. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000001907>
- [73] 季锋, 袁莉莉, 韩新巍, 等. 反流性咽喉炎的研究进展[J]. 中华胃食管反流病电子杂志, 2018, 5(4): 145-147.
- [74] Field, S.J. and Sutherland, L.R. (1998) Does Medical Antireflux Therapy Improve Asthma in Asthmatics with Gastroesophageal Reflux? A Critical Review of the Literature. *Chest*, **114**, 275-283. <https://doi.org/10.1378/chest.114.1.275>
- [75] 王轶, 朱生樑. 胃食管反流性咳嗽的治疗进展[J]. 医学研究生学报, 2014, 27(12): 1328-1831.
- [76] 赖克方, 陈如冲, 刘春丽, 等. 不明原因慢性咳嗽的病因分布及诊断程序的建立[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29(2): 96-99.
- [77] 张利, 张梦茹, 阿丽米热·艾尔肯, 等. 咽喉反流性疾病在常见呼吸道疾病中的作用[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2024, 38(6): 23-29.
- [78] Dong, R., Xu, X., Yu, L., Ding, H., Pan, J., Yu, Y., *et al.* (2019) Randomised Clinical Trial: Gabapentin vs Baclofen in the Treatment of Suspected Refractory Gastro-Oesophageal Reflux-Induced Chronic Cough. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **49**, 714-722. <https://doi.org/10.1111/apt.15169>
- [79] 胡志伟, 吴继敏, 汪忠镐. 胃食管喉气管综合征的再认识和内镜下射频治疗胃食管反流病的进展[J]. 中国微创外科杂志, 2015, 15(6): 558-562.
- [80] 吴继敏, 汪忠镐, 刘建军, 等. Stretta 射频治疗以食管外症状为主的胃食管反流病[J]. 北京师范大学学报(自然科学版), 2010, 46(4): 530-533.
- [81] 胡志伟, 汪忠镐, 吴继敏, 等. Stretta 射频治疗和腹腔镜 Nissen 胃底折叠术治疗胃食管反流相关性严重哮喘的比较研究[J]. 临床误诊误治, 2013, 26(7): 57-61.
- [82] Gardi, A., Gaddam, S., Maxwell, P., Melley, L.E., Altman, A., Ranjbar, P., *et al.* (2024) Laryngopharyngeal Reflux in Patients Who Received or Declined Nissen Fundoplication. *Journal of Voice*. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2024.09.032>
- [83] 徐磊, 叶国良. 胃食管反流病的内镜治疗现状及展望[J]. 现代实用医学, 2023, 35(10): 1267-1270.
- [84] 何健. 改良抗反流黏膜切除术治疗胃食管反流病的临床研究[D]: [博士学位论文]. 长沙: 中南大学, 2023.
- [85] 克力木·阿不都热依木, 王浩, 麦麦提艾力·麦麦提明. 我国胃食管反流病外科治疗现状及展望[J]. 中国实用外科杂志, 2024, 44(4): 395-397.
- [86] 胡志伟, 汪忠镐, 吴继敏. 胃食管反流病的外科手术治疗[J]. 外科理论与实践, 2021, 26(5): 399-403.
- [87] Eriksson, S.E., Sarici, I.S., Zheng, P., Gardner, M., Jobe, B.A. and Ayazi, S. (2024) Magnetic Sphincter Augmentation for Laryngopharyngeal Reflux: An Assessment of Efficacy and Predictors of Outcome. *Journal of Voice*. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2024.03.026>

-
- [88] Ward, M.A., Ebrahim, A., Kopita, J., Arviso, L., Ogola, G.O., Buckmaster, B., *et al.* (2019) Magnetic Sphincter Augmentation Is an Effective Treatment for Atypical Symptoms Caused by Gastroesophageal Reflux Disease. *Surgical Endoscopy*, **34**, 4909-4915. <https://doi.org/10.1007/s00464-019-07278-9>
- [89] Park, A., Wertz, A.S., Sanford, Z., Addo, A. and Zahiri, H.R. (2019) Laparoscopic Antireflux Surgery (LARS) Is Highly Effective in the Treatment of Select Patients with Chronic Cough. *Surgery*, **166**, 34-40. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.01.036>
- [90] Stefanidis, D., Hope, W.W., Kohn, G.P., Reardon, P.R., Richardson, W.S. and Fanelli, R.D. (2010) Guidelines for Surgical Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Surgical Endoscopy*, **24**, 2647-2669. <https://doi.org/10.1007/s00464-010-1267-8>
- [91] Tustumi, F., Bernardo, W.M., Mariano da Rocha, J.R., Szachnowicz, S., Bernal da Costa Seguro, F.C., Bianchi, E.T., *et al.* (2021) Anti-Reflux Surgery for Controlling Respiratory Symptoms of Gastro-Esophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Journal of Surgery*, **44**, 2-10. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2020.04.017>
- [92] 吴继敏, 刘健男. 胃食管反流性咳嗽的外科治疗[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2023, 46(10): 961-964.