

胃食管气道反流性疾病多学科研究及进展

吴玮¹, 王磊¹, 陈升², 李连勇², 王刚¹

中国人民解放军总医院第九医学中心 1.耳鼻喉科;2.消化内科,北京 100101

摘要:咽喉反流性疾病 (laryngopharyngeal reflux disease, LPRD) 是人群中的一类多发病、常见病。胃食管气道反流性疾病 (gastroesophageal airway reflux disease, GARD) 概念提出更有益于认识、探讨气道反流性疾病的发病机制。无论 GARD 还是 LPRD, 都是众多气道问题的源头疾病, 而不是单一的咽喉疾病, 其临床表现多样, 诊断标准之间一致性差, 治疗也存在不规范、用药单一化等问题, 迫切需要多学科协作联合诊治。论文从近年来该类疾病损伤机制、诊断方法、治疗进展方面进行述评, 以期推动多学科交流协作。

关键词:胃食管气道反流; 咽喉反流; 发病机制; 诊断; 治疗

中图分类号: R766.5; R573.9 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-3770 (2024) 06-0001-14

引用格式: 吴玮, 王磊, 陈升, 等. 胃食管气道反流性疾病多学科研究及进展 [J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2024, 38 (6): 1-14.
WU Wei, WANG Lei, CHEN Sheng, et al. Multidisciplinary research and advances in gastro-oesophageal reflux disease [J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2024, 38 (6): 1-14.

Multidisciplinary research and advances in gastro-oesophageal reflux disease

WU Wei¹, WANG Lei¹, CHEN Sheng², LI Lianyong², WANG Gang¹

1. Department of Otolaryngology; 2. Department of Gastroenterology, the Ninth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100101, China

Abstract: Laryngopharyngeal reflux disease (LPRD) is a common disease with a high prevalence in the population. The concept of gastroesophageal airway reflux disease (GARD) is more beneficial for understanding and studying the pathogenesis of airway reflux disease. Both GARD and LPRD are the root diseases of many airway problems rather than a single throat disease. Due to its diverse clinical manifestations, there are still controversies regarding diagnostic criteria and treatment standards, which urgently require multidisciplinary cooperation. This article provides an overview of the injury mechanisms, diagnostic methods and treatment progress of this type of disease in recent years, with the aim of promoting interdisciplinary communication and collaboration.

Key words: Gastroesophageal airway reflux; Laryngopharyngeal reflux; Pathogenesis; Diagnosis; Treatment

反流性疾病不仅仅是局限于消化系统的疾病, 而是需要多学科 (胃食管反流病专科、耳鼻喉科、呼吸科、心内科、消化内科、胸外科、普外科、儿科、口腔科、急诊科、心理科、中医科等) 共同重视、研究、实践的新实体。反流可直接导致某些临床症状, 同时反流也是某些临床疾病的共同病因; 它可以是短暂性一过性的出现, 也可以是长期的慢性患病过程。

目前更多医务人员意识到严重影响患者生活质量的呼吸道症状 (尤其是声嘶、哮喘、咽痛、咽部异物感、慢性咳嗽、喉痉挛等) 与反流相关, 无论病生理基础研究还是诊断治疗进展、典型病例报道、学术论文报道逐年增加, 反映出近年来医学界对反流性疾病的研究程度越来越深入。但是我们对反流性疾

病的认识还远远不够, 通过多学科联合协作, 可以更好地深入开展基础研究, 探索开展临床应用, 提高对疾病认识、推动学科发展, 最终受惠于患者。

考虑到既往学者对于气道反流性疾病的研究多以咽喉反流性疾病 (laryngopharyngeal reflux disease, LPRD) 命名, 本文从反流性疾病研究历程中的定义及一些概念问题入手, 就近年来 LPRD 损伤机制、诊断方法、治疗进展方面进行综述, 以期推动多学科交流、协作。

1 “胃食管气道反流性疾病”定义及一些概念问题

早在 1968 年 Cherry 等^[1] 已经提出 LPRD 这一

概念用以描述胃内容物反流至咽喉部所引起的疾病,但直到 1991 年 Koufman 等^[2] 大样本研究成果发表后,才引起人们对 LPRD 的关注。虽然在 1989 年 Wiener 等^[3] 使用双探针 pH 监测发现 LPRD 患者明显不同于胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)患者,但大多数学者始终将 LPRD 视为 GERD 的食管外症状。2002 年美国耳鼻咽喉头颈外科学会才正式采用 LPRD 这一命名^[4], 将 LPRD 作为区别于 GERD 的独立疾病。

反流性疾病在我国耳鼻咽喉头颈外科领域也早已被重视,2015 年就已经形成专家共识^[5], 并将咽喉反流性疾病定义为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,这极大推动了我国 LPRD 临床实践和研究进程。随着对发病机制的进一步研究,2022 年专家共识^[6] 提出咽喉反流(laryngopharyngeal reflux, LPR)是指胃十二指肠内容物反流至食管上括约肌以上的上呼吸消化道,包括鼻咽、口咽、喉咽和喉等部位,可引起上呼吸消化道的形态学改变及一系列症状和体征。虽然该共识强调了鼻咽、口咽的上呼吸道表现,但也将对下呼吸道的反流损伤排除在了定义之外。

胃食管喉气管综合征(gastro-esophago laryngo-tracheal syndrome, GELTS)是汪忠镐^[7] 于 2007 提出,定义为由反流引起的以咽喉部为核心的、常以呼吸道表现尤其是哮喘、喉气管痉挛为突出点的、涉及呼吸和消化两大系统和耳鼻口腔的一系列相应临床表现,或者是以胃食管交界区为启动器、以咽为反应器、以口鼻为效应器、以喉气道为喘息发生器的临床综合征。这一概念突出了反流导致气道症状的病理机制。之后汪忠镐等^[8] 相继提出胃食管气道反流

(gastroesophago-airway reflux, GEAR) 及由其引起的胃食管气道综合征(gastroesophago-airway syndrome, GEAS)。GEAR 是对 GELTS 的补充,包括了整个气道反流,特别是容易受到忽视的下气道反流。

2017 年,吴玮团队^[9] 提出的胃食管气道反流性疾病(gastroesophageal airway reflux disease, GARD)概念,指起源于胃内容物反流,但没有明确的消化系统病理改变,食管酸暴露正常,胃食管反流症状不明显,仅表现为气道的症状与病理改变,这一临床症候群称为胃食管气道反流性疾病。这一概念建立在 LPRD 病生理机制及反流模式的特殊性上,LPRD 缺乏典型反流性食管炎的临床表现,诊断、治疗、预后等方面与 GERD 也存在诸多差异^[3,5-6,9]。王磊等^[10] 既往通过口咽、食管同步 Dx-pH 监测,证实 LPRD 与 GERD 可以独立存在,多数的 LPRD 不伴有 GERD,且 LPRD 并不是继发于严重的 GERD。TARD 强调了上、下气道作为反流效应器官。在此基础上,2019 年中国胃食管反流病多学科共识^[11] 重新提出胃食管气道反流性疾病(GARD)这一概念,将消化道及上、下气道症状综合在一起,即消化道反流物(具有刺激性、腐蚀性和免疫反应性)对食管和气道等反流通道的刺激和损伤所造成的不适症状、终末器官效应和(或)并发症的一种疾病,可表现为典型 GERD、反流性胸痛、反流性口腔疾病、反流性咽喉炎、反流性咳嗽(gastroesophageal reflux related cough, GERC)、反流性哮喘(gastroesophageal reflux related asthma, GERA)、反流性喉痉挛和反流性误吸等。这一概念,涵盖了疾病起源到所有效应器官,促进了相关学科对反流疾病的认识。

吴玮团队提出的 GARD 概念的理解及应用,见图 1。

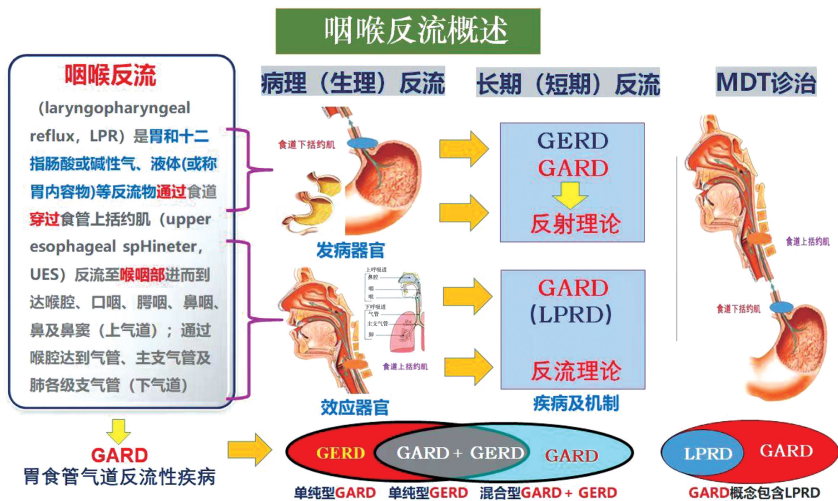


图 1 吴玮团队提出的 GARD 概念的理解及应用

Figure 1 Understanding and Application of GARD Concept proposed by Wu Wei's Team

2 损伤机制

LPRD 对气道黏膜的损伤,早期的病理研究主要集中在胃酸的影响。然而,多达 20%的酸抑制治

疗患者仍然表现出与弱酸反流和非酸反流相关的症状^[12],并可观察到上呼吸道和消化道黏膜损伤。有研究表明,LPRD 中气道黏膜上皮损伤主要由弱酸或非酸环境下胃蛋白酶及胆汁酸介导,见图 2。

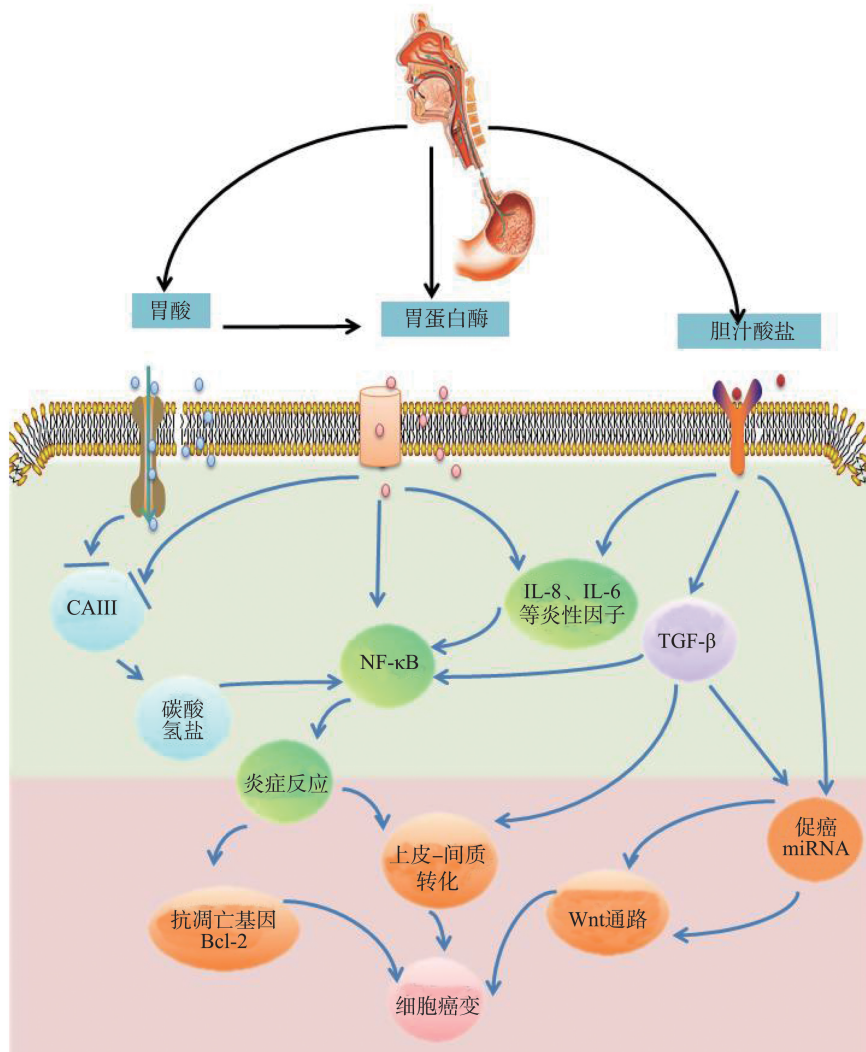


图 2 咽喉反流物对咽喉黏膜上皮损害机制示意图

Figure 2 Schematic diagram of the mechanism of laryngopharyngeal mucosal epithelial damage caused by laryngopharyngeal reflux

2.1 酸介导的损伤机制

相对于食管黏膜,咽喉黏膜对酸的敏感性要高得多,而且对酸的抵抗能力明显低于食管黏膜^[13]。酸导致的咽喉黏膜炎性损伤基本可以分为外源性和内源性两大方面。

由于食管、咽喉等功能性或病理性改变,导致咽喉黏膜直接接触到酸性物质,引发炎性损伤属于外源性损伤。有研究证实 LPRD 患者的咽喉部黏膜中碳酸酐酶 III 表达明显下降,该酶参与了碳酸氢盐的合成及分泌,其表达的下降意味着咽喉黏膜形成的碳酸盐黏液层保护能力下降^[14]。另外,研究者还发现咽喉黏膜上皮中参与细胞紧密连接的钙黏蛋白表达下降,这导致能够防止酸渗漏的屏障能力下降,细

胞通透性增加,从而反流物中的酸更容易破坏咽喉黏膜上皮^[15]。

内源性上看,虽然能够产生胃酸的 H^+/K^+-ATP 酶主要表达在胃壁细胞上,但 H^+/K^+-ATP 酶也存在于人类喉部黏膜浆液细胞和黏膜下层的导管细胞中。在喉癌患者标本中发现 H^+/K^+-ATP 酶的 α 亚基和 β 亚基在癌组织中的表达强度明显高于癌旁组织^[16]。在细胞实验上证实,若在下咽癌细胞 Fadu 中利用基因编辑技术过表达 H^+/K^+-ATP 酶后,Fadu 细胞呈现炎性改变,其线粒体明显肿胀,线粒体脊消失,与炎症相关的基因表达谱如 $IL-1\beta$ 、环氧化酶 2 和肿瘤坏死因子 α 表达明显增强^[17]。

但内源因素与传统意义理解的反流损伤有较大

差异,而且是否存在外源因素引发内源因素也未可知。酸性环境下气道内菌群改变与 LPR 的关系,虽然目前也有尝试性研究^[18],但总体不够深入,许多问题仍需进一步探索。

2.2 胃蛋白酶介导的损伤机制

胃蛋白酶以胃蛋白酶 3b 作用最为突出。它在 pH2.0~6.0 范围内都有活性,在 pH5.5 时活性约为 30%,在 pH6.0 时活性约为 10%,即使在中性环境下,胃蛋白酶虽然无活性,但结构尚能保持稳定,直到 pH 超过 7.5 才会发生不可逆的变性^[13,19]。

健康人群的咽喉黏膜无法检测到胃蛋白酶^[20]。LPRD 患者中,因为反流黏附在气道黏膜上的胃蛋白酶,可随再次反流的发生、局部 pH 值降低而激活。激活的胃蛋白酶通过干扰细胞间连接进而破坏了上皮细胞的屏障功能^[21]。而且体外研究进一步表明,咽喉黏膜细胞单独暴露于胃蛋白酶时,具有咽喉黏膜保护作用的碳酸酐酶同工酶 III 和 Sep70 蛋白水平会同时降低^[22]。另外,由于咽喉部的平均 pH 值为 6.8,咽喉部上皮的受体介导的内吞作用所吸收的胃蛋白酶在这种环境下处于失活或静息状态。当 pH 值降低后,胃蛋白酶被重新激活,即使反流物是弱酸的或非酸性的,也可激活胃蛋白酶。重新激活的胃蛋白酶可能对咽喉细胞造成损伤^[23]。

当反复的咽喉反流发生时,咽喉黏膜在慢性炎症损害的刺激下发生结构的改变,非酸性胃蛋白酶可能通过受体介导的内吞作用破坏黏膜细胞,增加炎症介质和细胞因子的表达水平,以各种方式激活癌性通路,最终导致炎癌转化,长期的胃蛋白酶刺激可导致咽喉黏膜上皮细胞发生癌变^[24]。有研究者发现,68%的声带白斑患者胃蛋白酶表达阳性,随着异型程度的增高,胃蛋白酶表达越强,而且胃蛋白酶表达越强,白斑切除术后复发率越高^[25]。有研究提出胃蛋白酶是声带白斑高级别异型增生的独立危险因素^[26]。有研究利用免疫组织化学,发现 70 例原发性下咽癌患者的唾液中胃蛋白酶表达水平高于对照组,他们还发现较高的胃蛋白酶水平与淋巴结转移有关^[27]。体外实验还证实即使在中性环境下,胃蛋白酶也可以促进咽喉癌细胞增殖,并且这种促进作用可能与经典的癌性通路 Ras 通路激活有关^[28]。胃蛋白酶可以通过激活咽喉癌细胞的 NF- κ B 通路分泌多种促炎细胞因子包括了 IL-6、IL-8,最终促进咽喉癌细胞增殖及细胞周期变化。在咽喉癌的标本中也发现炎性因子的含量与标本中的胃蛋白酶含量呈正相关^[29]。其他可能的机制包括了胃蛋白酶通过内吞作用进入细胞,储存在囊泡中或运输到如高

尔基体等其他复杂的细胞器中,在低 pH 的细胞环境中引起线粒体损伤并促进许多肿瘤相关基因的表达^[23]。

2.3 胆汁酸、胰蛋白酶介导损伤机制

1988 年,研究者利用高效液相色谱法在胃食管反流物中鉴定出胆汁酸成分^[30]。随着对 LPRD 研究逐渐深入,人们认识到胆汁反流是咽喉部炎症损伤和咽喉恶性肿瘤的重要原因,并与咽喉部狭窄、气管纤维化和咽喉恶性肿瘤有关^[31]。临床研究已经证实胆汁酸是喉癌的独立危险因素,LPRD 患者的胆汁酸水平与症状严重程度和喉癌风险呈正相关^[32]。有证据表明^[33],胆汁还是下咽癌的诱发因素,2016 年有研究者利用长时间外源给予 C57BL/6J 野生型小鼠胆汁酸刺激后,成功在小鼠咽喉黏膜中诱导出下咽癌。

由于胆汁酸成分复杂,很多因素会影响胆汁酸对咽喉黏膜细胞产生的作用效果:①反流物的成分。反流物的 pH 值以多种方式影响每种胆汁成分的溶解度。在酸性 pH ≤ 4 下,结合胆汁酸倾向于非电离状态,因此能够穿透细胞膜或与细胞膜相互作用。而在 pH 5.5~7.0 之间,大多数结合的初级胆汁酸呈离子态,相对不活跃。然而,未结合的次级胆汁酸仍保持未电离状态,因此可能发挥其有害作用,即使在酸性较低的 pH 环境下也会造成黏膜损伤,因此胆汁酸根据 pH 环境不同,胆汁酸不同的成分会对细胞膜产生损害^[34];②反流物中胆汁酸的浓度。尽管胆汁酸成分是影响胆汁酸对黏膜上皮细胞的主要因素,但胆汁酸浓度也在一定程度上发挥作用,有研究显示^[33]在 pH 中性环境下,药理浓度下的脱氧胆酸及鹅脱氧胆酸均可以通过激活 NF- κ B 通路相关分子信号通路引起小鼠咽喉黏膜上皮的损害及癌前病变;③反流胆汁的酸碱度。有研究证实^[31],与利用中性环境下的胆汁酸或单纯酸诱导的小鼠咽喉黏膜损伤相比较,pH ≤ 4 酸性环境下的胆汁酸诱导组明显可以加重动物模型咽喉黏膜上皮的炎症损伤程度,甚至咽喉原位癌及浸润癌的比例明显增加。进一步研究显示^[35-37],酸性环境下的胆汁酸可以诱导咽喉黏膜上皮细胞发生上皮黏膜转化,间质化的上皮细胞的迁移及侵袭能力增强,同时可分泌足够溶解细胞基质的金属蛋白酶、转化生长因子- β 等细胞因子,最终使黏膜上皮可能发生咽喉瘢痕形成、气道重塑甚至恶性转化。也有研究发现酸性胆汁酸激活的 NF- κ B 通路可以激活多种促进肿瘤进展的基因表达,包括 IL-6、IL-1 β 、表皮生长因子受体、信号转导及转录激活蛋白 3、肿瘤坏死因子

α -bcl-2 和已证实的促进肿瘤的 miRNA (miR-21、miR-155、miR-192) 表达。相反,酸化的胆汁酸可以抑制某些抑癌基因包括 E-cadherin、miR-451a 和 miR-375 表达。即使在 pH5-6 的弱酸环境下,胆汁酸也会促进上皮细胞 DNA/RNA 氧化应激损伤、NF- κ B 通路激活及公认的某些癌基因的激活;④胆汁酸中初级胆汁酸及次级胆汁酸的成分比例。有研究发现^[37-38]高酸下的初级结合胆汁酸对咽喉黏膜上皮致癌作用最强,而且与牛磺酸结合的胆汁酸由于在高酸环境下具有明显活性,因此考虑胆汁酸中牛磺胆酸和牛磺脱氧胆酸是导致胆汁酸破坏黏膜上皮引起黏膜癌变的主要成分。

而咽喉反流中胰蛋白酶的研究主要集中在分子水平,有研究认为胰蛋白酶可影响食管下括约肌功能,并通过快速激活蛋白酶激活受体-2 (PAR-2) 诱导中性粒细胞趋化因子 IL-8 和 V 型瞬时受体电位 (TRPV) 的分泌,从而导致食管及喉部鳞状上皮屏障功能障碍^[39]。但十二指肠回流量在通过胃后,胰蛋白酶保持活性的能力仍有待研究。

3 诊断方法

LPRD 诊断标准不统一。虽然客观 pH 监测被认为对 LPR 诊断具有重大意义,但目前应用最广泛的是量表。反流标志物如唾液胃蛋白酶的检测特异性高但检测方法及标准争议性较大,电子喉镜、胃镜、支气管镜及影像学检查有助于诊断伴发疾病,食管测压及胃动力检测被认为有助于理解反流发生机制,但临床开展不足,微生物学检测还未真正应用于治疗。LPR 症状缺乏特异性,LPRD 患者可能同时患有 GERD 和呼吸道相关疾病,因此需要多维临床工具进行综合诊断。

3.1 基于临床表现的量表

2002 年,Belafsky 等^[40-41]基于 LPR 常见症状体征,提出反流症状指数 (Reflux Symptom Index, RSI) 量表及反流体征评分 (reflux finding score, RFS),这是截至目前,国内外在 LPRD 筛查、患者随访、临床研究中应用最广泛的量表。然而,临床实践发现这两个量表均存在不全面、特异性差等问题^[41,43]。当以 24 h MII-pH 及口咽 pH 监测为诊断标准时,量表的敏感度和特异度并不能令人满意^[44-46]。除了 RSI 及 RFS,不断有学者在尝试总结临床症状及体征,提出新的量表^[47],但总体而言,这些量表都是在 RSI 的基础上进行补充,普及率都很低,缺乏大数据验证。

量表的不足,首先在于 LPRD 本身症状、体征缺

乏特异性,在其他上呼吸道疾病患者,甚至健康人中也有类似表现^[48-50]。与之相对的,是一些 LPRD 相关的症状或体征未能在量表中体现,如咽痛、吞咽痛、咽干、口臭;腭弓充血、悬雍垂红肿、舌扁桃腺肥大、咽后壁红斑、舌苔^[49]。2020 年,Lechien 等^[51]提出了反流症状评分 (Reflux symptom score, RSS) 量表,针对 RSI 量表的不足进行了改进,对症状的严重程度、发生频率以及生活影响进行评分,翻译成不同语言在多个国家进行了验证^[52],认为 RSS>13 对反流诊断的敏感性为 95%,可用于耳鼻喉科 LPRD 筛查。Lechien 在次年删减或合并某些症状项目后形成新的较简便的量表 RSS-12^[53]。虽然中文版的 RSS 量表和 RSS-12 量表也均已进行了验证,显示了良好的信度和效度^[54-55],但目前还未达到像 RSI 那样的临床普及度。反流体征评估 (Reflux signs assessment, RSA) 量表,纳入了口腔、咽部以及喉部的体征评估^[56],是否优于 RFS 还有待于进一步临床验证。

LPRD 患者的性别和年龄差异会带来症状差异,女性更常表现出发音困难^[57],但针对特殊生理时期,如妊娠或绝经期女性的 LPR 发病特点,目前临床报道不多^[58]。而与年龄相关的感觉神经退行性变意味着老年患者对反酸感受不很强烈^[59]。焦虑、抑郁等不良精神状态与 LPRD 密切相关^[60]。研究发现,处于轻中度焦虑或抑郁状态的患者,并未合并更多的咽喉反流发生率,但会将自身主观症状放大,干扰 RSI 对 LPRD 诊断的准确性^[61]。这意味着无论使用何种量表,都要考虑使用对象本身的特点。而且,即使目前 RSS 已经增加了 RSI 未考虑的症状,仍有其他可能与反流相关的症状未被考虑在内,如咽干。在临床实践中,还会碰到慢性发作的患者,平时症状较轻,但受精神压力或不健康生活方式、饮食的影响 LPR 短期加重,这类患者在量表中也不便于反映。虽然量表使用存在较多的问题,但很多单位缺乏客观诊断工具,部分患者拒绝耗时且花费高的检查操作,进一步完善量表仍有较大的临床实用意义。

GERD 患者容易伴发 LPR,有报道提出 32.8% 的伴发率^[62]。Dore 等^[63]发现咽部异物感 (39%)、打嗝暖气 (26%)、咳嗽 (24%) 和声嘶 (23%) 是 GERD 患者最常见的耳鼻喉科症状。LPRD 更多的是气体或气雾反流,因此大部分患者往往并没有典型 GERD 的反酸、烧心症状。但有研究认为合并消化道症状的 LPRD 患者,消化系统症状比其他症状对治疗更敏感^[51]。因此在临床实践中,尤其对非消

化科医生,除了不能因患者没有“反酸”“烧心”就直接否定 LPRD 诊断,也要对合并 GERD 症状的患者联合考虑其可能存在的致病机制,从而采取个性化治疗,必要时借鉴 GERD 诊断相关量表。

3.2 客观检查 pH 监测

pH 监测可以客观直接监测食管或咽喉部酸碱度变化。无论 GERD 还是 LPRD,酸暴露都是反流性疾病的重要病因及损害因素,因此各种 pH 监测在目前的诊断和疗效评估方面作用不可替代。下咽食管多通道管腔内阻抗 pH 监测(hypopharyngeal-esophageal multichannel intraluminal impedance pH monitoring, HEMII-pH)一直是研究热点。24 h MIIpH 监测可提供全面的反流数据,包括反流类型(酸、非酸;液体、气体、气液混合)、反流发作次数、持续时间、发作时间(白天、夜间;体位)以及伴随的 GER 情况。即便如此,24 h MIIpH 监测也存在假阴性及假阳性的情况,在是否可以认定为“金标准”这个问题上存在较大争议。主要问题在于探针定位尚未标准化和诊断标准的不统一^[64]。总体而言,近端探头通常放置在 UES 下方 1 cm 或上方 1~3 cm 处,远端传感器放置在食管下括约肌上方 5 cm 处,主要争议点在近端探针的放置,多数研究倾向选择将最上端阻抗和 pH 监测点固定于下咽部从而减少假阳性率(7%~17%)^[65-66]。目前,虽然 MIIpH 监测的 LPR 诊断标准尚没有国际共识,但越来越多的文献将一次及以上的咽喉反流事件作为诊断 LPRD 的病理阈值^[64],有报道此标准诊断敏感性及特异性为 76%及 81.5%^[67]。

口咽 pH 监测的 pH 探针放在口咽部,对气道反流的诊断更为直接,也可以区分气态或液态反流,且由于监测电极的柔软、直径小,患者普遍耐受度更好^[68-69]、适用人群广泛。Dx-pH 的长探针可放置在食道下括约肌上方 5 cm 处,同步监测 GER 事件^[10]。尽管大多数使用口咽 pH 监测的团队认为,在 Ryan 指数立位>9.4 或卧位>6.8 的情况下,可诊断 LPRD,但在诊断标准上没有达成共识^[70-72]。鉴于健康志愿者纳入标准的缺陷、病理阈值设定过低等不足,Ryan 指数为诊断标准存在假阴性率高的问题。吴玮团队等^[73]通过严格设定正常志愿者标准,采用机器学习的方法,提出 W 指数,多中心验证结果显示当以抗反流治疗效果为标准,W 指数较 Ryan 指数表现出更好的敏感性及特异性^[74]。至于口咽 pH 监测与阻抗的联合应用,目前报道较少,病例数不多。

无论是 MIIpH 监测还是 Dx-pH 监测,都存在因为监测期间,即 24 h 内没有反流发作而导致假阴性

的情况^[75]。研究显示,48 h MII-pH 监测可捕捉到更多的反流发作,且与症状的相关性更好^[76]。同样,48 h 口咽 pH 监测可大大改善 24 h 监测的变异性^[77]。

MIIPH 监测与口咽 pH 监测的比较研究,结果存在较大争议^[78-79]。无论如何,尽管 pH 监测存在有创性、花费高、诊断标准不统一等问题,但通过 pH 监测,获得患者最直观的反流数据,明确反流事件类型及发生特点,有助于分析患者反流发生机制,从而提出针对性的治疗意见。

3.3 生物化学诊断

胃蛋白酶的测量与酸性和非酸性反流都相关^[80]被视为 LPR 的直接证据。唾液胃蛋白酶检测由于唾液采集的简单性以及检测的低成本和无创性,有望成为一线筛查检测^[81]。但目前的研究中,唾液胃蛋白酶诊断的敏感性和特异性差异较大,有荟萃研究分析分别为 63%和 67%^[82]。考虑这与分析技术(ELISA、蛋白质印迹或免疫组织化学)及诊断阈值、采样时间密切相关^[83]。Peptest 是目前商品化进入临床诊断的胃蛋白酶试剂盒,根据最近的一项综述,当以 16 ng/mL 为诊断阈值时,诊断 LPR 的敏感性和特异性分别为 62%和 74%^[84]。针对最佳采样时间,目前的报道也存在较大差异,包括晨起、餐后 1 h、症状发作时等^[85-86],但总得来说,唾液胃蛋白酶检测的灵敏度可以通过增加采样频率来提高。唾液胃蛋白酶检测与其他诊断方法的一致性比较,结果差异较大^[80],有待进一步研究论证。

尽管研究很少,但胰蛋白酶是一种在碱性更强的 pH 水平下具有活性的胰腺酶,似乎在气道黏膜病变的发展中发挥着重要作用^[39]。围绕肠道反流物质,近年来有大量的基础研究报道,有研究证实,咽喉反流物中胆汁酸(盐)、胰蛋白酶等也参与了咽喉黏膜上皮的恶性转化,推动了咽喉黏膜上皮从癌前病变到进展期癌的演进。但距离在临床实践中,使用唾液检测胰蛋白酶^[87]、胆汁酸诊断 LPR 还有相当远的路程。除了胃蛋白酶、胰蛋白酶、胆汁酸,神经源性炎症因子、碳酸酐酶、黏蛋白等也是与 LPR 发病相关的生物标志物^[88],建立便捷、准确的生物标志物诊断体系,是目前及今后一段时间 LPR 研究的热点。

3.4 试验性治疗

考虑到 pH 阻抗监测的有创性及较高的经济成本,经验治疗仍是目前临床上重要的诊断手段^[89]。这包括基于症状或量表的初筛,调整饮食、控制体质量、改变作息等一系列生活方式的转变,2~3 个月

质子泵抑制剂 (Protonpumpinhibitor, PPI) 用药, 及阶段性临床评分^[5,90]。根据评分情况, 可能会减量、增量或原剂量再维持 2~3 个月或重新鉴别诊断, 比如采用客观检查方法。但目前对治疗“反应”的定义没有达成共识^[91], 药物方案也不规范。研究报道大约 50% 的患者似乎对经验性治疗有反应^[84], 但 PPI 治疗有效, 不能排除安慰剂效应, PPI 无效, 也不能排除非酸反流的存在^[92-93]。PPI 作为全球最常用药之一, 长期用药具有潜在的不良反应, 包括慢性肾脏疾病、急性间质性肾炎、药物与肝脏药物代谢产物的相互作用、艰难梭菌感染、慢性结肠炎和骨质减少等^[94]。试验性治疗对临床医生而言可能是最简单的方法, 但对于患者, 相较于客观检查, 未必是安全经济的。

3.5 其他

食管高分辨率测压 (High resolution manometry, HRM) 能够采集从咽到胃部的连续压力数据, 并输出实时同步的食管运动三维空间图像, 随着芝加哥分类 3.0 标准的普及^[95], 使其成为评估食管运动性的首选测压技术。HRM 在消化科的临床应用远超过耳鼻喉科, 是 GERD 诊治的重要辅助检查手段, 可用于指导 pH 或阻抗 pH 监测导管的定位、抗反流手术的术前术后评估、食管裂孔疝的诊断及难治性 GERD 鉴别诊断等等^[96-98]。目前国内普遍共识胃食管反流存在食管动力功能障碍, 而 LPRD 是否存在食管动力学异常仍旧观点不一^[99-100], 这与 LPRD 与 GERD 存在不同的发病机制有关。尤其在 pH 监测提示不伴有 GERD 的 LPRD 患者中, HRM 有助于进一步明确病因、指导治疗。HRM 可提供食管下括约肌 (lower esophageal sphincter, LES) 静息压、LES 松弛率、远端收缩积分、远端潜伏期、收缩前沿速度等指标评估 LES 结构及功能、食管蠕动能力, 但除此以外, 正常的 UES 功能维持对 LPRD 有重要意义, 而芝加哥标准对于 UES (主要是 UES 静息压) 及咽部的研究还很少。高分辨率咽部压力测量 (high-resolution pharyngeal manometry, HRPM) 标准的制定工作将弥补这一缺陷^[101], 但中国人自己的正常值范围还有待于国人自己完善。

4 治疗

LPRD 的治疗包括一般治疗、内科治疗及外科治疗; 其中, 一般治疗贯穿始终, 内科治疗虽然以抑酸药物为主, 但仍需随时调整方案, 外科治疗的关键在于手术时机及手术方式的选择, 将多学科联合诊治贯穿其中具有重要意义。

4.1 一般治疗

4.1.1 健康教育

健康教育在 LPRD 的防治中至关重要。研究发现, 缺乏健康教育时, 62.7% 的患者未按规定服药^[102]。合理的健康教育可以显著提高患者依从性, 增强自我管理能力和帮助减轻焦虑和不良情绪, 提升生活质量。

4.1.2 饮食与生活方式

饮食和生活方式调整是 LPRD 治疗的重要组成部分。避免平卧前进食、抬高床头、左侧卧位等方式能够有效减少反流。低脂、高蛋白、碱性饮食被认为有助于缓解症状^[103-104]。对于伴有食物敏感的患者, 避免过敏食物也可减少 LPRD 发作^[105]。

4.2 药物治疗

药物治疗仍是 LPRD 的主要治疗手段, 但需要根据患者的具体病情选择合适的药物。

4.2.1 抑酸药物

PPIs 是 LPRD 的一线药物, 每日两次使用 PPI 可能比每日一次更为有效^[106] 但其疗效存在争议。一项包含了 8 项随机对照试验的荟萃分析发现, PPI 对反流相关的慢性喉炎及慢性咳嗽效果并不显著^[107]。同样, 与安慰剂相比, PPIs 在治疗慢性咳嗽方面似乎也没有明显的益处^[108]。而且 LPRD 患者可能由于下列各种原因导致 PPI 治疗失败: 未能持续有效抑酸用药; 足够的抑酸但存在持续的非酸性反流。对于难治性或复发性患者, 长期使用 PPI 可能是合理的选择, 但需监控长期不良反应, 如营养吸收障碍和骨质疏松。

钾竞争性酸阻滞剂 (Potassium ion competitive acid blocker, P-CAB) 通过与质子泵的非共价结合抑制胃酸分泌, 具有更强的抑酸效果和较长的半衰期^[109], 其每日一次的剂量更便捷, 适用于 PPI 疗效欠佳的患者。然而, P-CAB 在儿童、老年人、孕妇和哺乳期妇女中由于缺乏研究, 故应用时需谨慎。

4.2.2 促动力药物

在咽喉反流性疾病的治疗中, 促动力药物可增加下食管括约肌压力、改善食管胃肠道蠕动、增强胃减少反流发生。在临床实践中, 促动力药物适用于伴有胃排空延迟的患者, 但需警惕其不良反应, 包括锥体外系症状和心律失常^[107]。

4.2.3 其他药物

海藻酸盐来源于海藻, 服用后一方面在胃壁或咽喉表面形成保护层, 另一方面其可以漂浮于胃内容物表面, 形成黏稠的低密度泡沫凝胶防止反流。即使发生反流, 海藻酸盐先于反流物与反流通道的

黏膜接触形成保护层防止黏膜受到伤害^[110]。

巴氯芬作为 γ -氨基丁酸 B 型受体抑制剂,可以抑制短暂性食管下括约肌松弛。巴氯芬治疗作用研究主要集中在胃食管反流病,但有研究发现其可以治疗咽喉反流引起的慢性咳嗽。不过巴氯芬因其神经系统不良反应而限制了其临床应用^[111]。

4.2.4 潜在药物

由于咽喉反流可以导致咽喉黏膜上皮炎症反应通路,尤其是 NF- κ B 通路的激活,针对 NF- κ B 的靶向抑制已被证实是一种潜在的治疗策略。BAY 11-7082 [(E)-3-(4-甲基苯基磺酰基)-1-丙烯腈] 是 NF- κ B 途径抑制剂,已在众多研究中广泛使用以探究其对 NF- κ B 影响的效果^[112]。研究显示,BAY 11-7082 在所有 NF- κ B 抑制剂中提供最迅速、最显著的抑制炎症反应效应^[113]。此外,作为一种天然的姜黄补充剂,姜黄素具有已知的抗氧化、抗炎和抗癌特性。先前的研究已证明,其主要通过抑制咽喉反流中胆汁酸激活的 NF- κ B 激活,进而可以阻断胆汁酸有诱导的咽喉黏膜上皮炎症癌转化^[114]。

总体来说,药物治疗仍是治疗 LPRD 的首选方式。对于大多数 LPRD 患者,推荐抑酸药物作为首选治疗,PPI 类剂量为 2 次/d,疗效不佳者可替换为 P-CAB。如果症状持续或反复,联合促动力药物或海藻酸盐治疗是合理选择。

4.3 非药物方式干预治疗

4.3.1 上食管括约肌加压装置

上食管括约肌松弛是 LPRD 的重要致病因素,反流物通过松弛的上食管括约肌进入上下气道中引起相应损害。针对上食管括约肌松弛治疗的上食管括约肌加固术目前在临床试验阶段。通过在环状软骨上应用该装置可以持续对上括约肌施加 20~30 mmHg 的压力加强抗反流屏障^[115]。已经有多项小规模临床研究证实,PPIs 联合该治疗可以明显改善难治型 LPRD 患者的临床症状及内镜下黏膜损害程度。该装置耐受性较好且目前未报道严重的临床不良事件^[116-117]。

4.3.2 内镜下手术或外科手术

在电子内镜下抗反流手术或外科抗反流手术治疗 LPRD 方面,大部分指南都持有谨慎态度,这些手术疗效有待进一步验证。曾有一篇观察性综述回顾了 27 项抗反流外科手术治疗 LPRD 有效率在 10% 至 93% 不等^[118]。目前有小规模研究发现腹腔镜下 Nissen 胃底折叠术可以用于治疗难治型 LPRD 患者。术后 60% 患者可以停止服用抑酸药,24h pH 监测也发现咽喉酸反流次数明显减少^[119]。除有一定

的复发风险外,腹腔镜下胃底折叠术后不良事件的发生率也很高。其中一些不良事件甚至很严重,如肺气肿、术中大出血等^[120]。另外一项系统回顾纳入了 34 项关于 LPRD 患者外科胃底折叠术的回顾性和前瞻性研究,但由于方法学上存在高度的异质性,他们发现对于 LPRD 手术的有效性尚无定论^[121]。还有报道使用带有 LINX 装置进行磁力括约肌增强可将 RSI 评分从 20.9 降至 8.1,考虑其可以应用于 LPRD 治疗^[122]。然而,由于患者体内存在磁性装置,术后患者无法进行磁共振成像检查,一些患者由于术后仍持续反流、胸痛和吞咽困难,进行了第二次腹腔镜手术以移除 LINX 装置^[123]。

在经口内镜下胃底折叠治疗 LPRD 的研究方面,有报道称在小规模的胃食管反流且有咽喉症状的患者中进行内镜下手术 14 个月的随访期后发现,反流症状指数达到了有统计学意义的下降^[124]。内镜下抗反流射频治疗目前应用在 GERD 患者及伴随呼吸道症状的 GERD 患者,其具有损伤小、效率高、不良反应发生率低等特点^[125]。采用 Stretta 射频治疗装置对 505 例伴有呼吸道症状的胃食管反流病患者进行内镜射频治疗。随访 12 个月后,平均咳嗽评分从 6.77 降至 2.85,平均喘息评分从 7.83 降至 3.07,平均声音嘶哑评分从 5.13 降至 1.81^[126]。另外,也有研究发现内镜下抗反流黏膜切除术 (ARMS) 也可能是治疗 LPRD 的方法之一,183 例咽喉 pH 监测阳性的 LPRD 患者经过 ARMS 手术后,SF-36 得分上升,RSI 指数下降,反流症状得到缓解^[127]。

但是,目前外科或内镜下的抗反流手术研究中,LPRD 患者的纳入标准存在明显差异,目前还缺乏根据指南标准纳入 LPRD 的随机对照研究。我们推荐在 GERD 合并 LPRD 的患者,胃食管反流阀瓣明显受损的患者在充分交代基础上可试行内镜下或外科下治疗。但目前这些有创性治疗只适合于明显反流屏障损害或药物难治型的 LPRD 患者中,并且要仔细权衡手术或内镜治疗的风险、获益和替代方案,患者和临床医生之间需共同决策,以实现最佳治疗效果。

参考文献:

- [1] Cherry J, Margulies SI. Contact ulcer of the larynx[J]. Laryngoscope, 1968, 78(11): 1937-1940. doi:10.1288/00005537-196811000-00007
- [2] Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and

- pepsin in the development of laryngeal injury [J]. Laryngoscope, 1991, 101(4 Pt 2 Suppl 53): 1-78. doi: 10.1002/lary.1991.101.s53.1
- [3] Wiener GJ, Koufman JA, Wu WC, et al. Chronic hoarseness secondary to gastroesophageal reflux disease: documentation with 24-h ambulatory pH monitoring [J]. Am J Gastroenterol, 1989, 84(12): 1503-1508
- [4] Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, et al. Laryngopharyngeal reflux: position statement of the committee on speech, voice, and swallowing disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2002, 127(1): 32-35. doi: 10.1067/mhn.2002.125760
- [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
Subspecialty Group of Laryngopharyngology, Editorial Board of Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery; Subspecialty Group of Laryngopharyngology, Society of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery. Chinese Medical Association. Experts consensus on diagnosis and treatment of laryngopharyngeal reflux disease(2015) [J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2016, 51(5): 324-326. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2016.05.002
- [6] 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, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会嗓音学组. 咽喉反流性疾病诊断与治疗专家共识(2022 年, 修订版) [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 57(10): 1149-1172. doi:10.3760/cma.j.cn115330-20220711-00428
Subspecialty Group of Laryngopharyngology, Editorial Board of Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery; Subspecialty Group of Laryngopharyngology, Society of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Chinese Medical Association; Subspecialty Group of Voice, Society of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Chinese Medical Association. Experts consensus on diagnosis and treatment of laryngopharyngeal reflux disease(2022, revision) [J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2022, 57(10): 1149-1172. doi: 10.3760/cma.j.cn115330-20220711-00428
- [7] 汪忠镐. 胃食管反流与呼吸道疾病: 胃食管喉气管综合征 [M]. 2 版, 北京: 人民卫生出版社, 2017: 2-5
- [8] 汪忠镐, 宁雅婵, 吴继敏, 等. 反流引起的呼吸道表现: 胃食管气道反流机器误诊误治疗 [J]. 临床误诊误治, 2011, 24(3): 1-4. doi: 10.3969/j.issn.1002-3429.2011.03.001
WANG Zhonghao, NING Yachan, WU Jimin, et al. Airway Presentations due to Reflux: Gastroesophageal Airway Reflux and Its Misdiagnosis and Mistherapy [J]. Clinical Misdiagnosis & Mistherapy, 2011, 24(3): 1-4. doi: 10.3969/j.issn.1002-3429.2011.03.001
- [9] 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. doi:10.19617/j.issn1001-1307.2018.01.014.
Wu Wei, Wang Gang, Xu Xiaohang, et al. Evidence and significance of gastroesophago-airway reflux disease [J]. Chinese Medical Digest: Otorhinolaryngology, 2018, 33(1): 14-17. doi:10.19617/j.issn1001-1307.2018.01.014.
- [10] 王磊, 王刚, 吴玮, 等. 口咽、食道同步 Dx-pH 检测研究咽喉反流性疾病 [J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2019, 33(5): 101-106. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2019.114
WANG Lei, WANG Gang, WU Wei, et al. Simultaneous Dx-pH monitoring of the oropharynx and esophagus for laryngopharyngeal reflux disease research [J]. J Otolaryngol Ophthalmol Shandong Univ, 2019, 33(5): 101-106. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2019.114
- [11] 中国医疗保健国际交流促进会胃食管反流多学科分会. 中国胃食管反流病多学科诊疗共识 [J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2019, 11(9): 30-56. doi:10.12037/YXQY.2019.09-06
- [12] Sharma N, Agrawal A, Freeman J, et al. An analysis of persistent symptoms in acid-suppressed patients undergoing impedance-pH monitoring [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2008, 6(5): 521-524. doi: 10.1016/j.cgh.2008.01.006
- [13] Bulmer DM, Ali MS, Brownlee IA, et al. Laryngeal mucosa: its susceptibility to damage by acid and pepsin [J]. Laryngoscope, 2010, 120(4): 777-782. doi:10.1002/lary.20665
- [14] Campagnolo AM, Priston J, Thoen RH, et al. Laryngopharyngeal reflux: diagnosis, treatment, and latest research [J]. Int Arch Otorhinolaryngol, 2014, 18(2): 184-191. doi:10.1055/s-0033-1352504
- [15] Im NR, Lee DY, Kim B, et al. Role of Matrix Metalloproteinases 7 in the Pathogenesis of Laryngopharyngeal Reflux: decreased E-cadherin in Acid exposed Primary Human Pharyngeal Epithelial Cells [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(21): 5276. doi:10.3390/ijms20215276
- [16] Bao YY, Jiang Q, Li ZW, et al. Gastric H⁺/K⁺-ATPase expression in normal laryngeal tissue and laryngeal carcinoma [J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 12919-12931. doi:10.2147/OTT.S276233
- [17] McCormick CA, Samuels TL, Battle MA, et al. H⁺/K⁺ ATPase Expression in the Larynx of Laryngopharyngeal Reflux and Laryngeal Cancer Patients [J]. Laryngoscope, 2021, 131(1): 130-135. doi:10.1002/lary.28643
- [18] 崔小媛, 尹龙龙, 张延平, 等. 咽喉反流患者唾液菌群与反流症状相关性分析 [J]. 山东大学耳鼻喉眼学报,

- 2024, 38 (6): 78-84. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2024.111
- CUI Xiaohuan, YIN Longlong, ZHANG Yanping, et al. Study of the association between salivary microbiota and reflux symptoms in patients with laryngopharyngeal reflux[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2024, 38 (6): 78-84. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2024.111
- [19] Ali MS, Parikh S, Chater P, et al. Bile acids in laryngopharyngeal refluxate: will they enhance or attenuate the action of pepsin? [J]. *Laryngoscope*. 2013, 123 (2): 434-439. doi:10.1002/lary.28643
- [20] Formánek M, Jančatová D, Komínek P, et al. Laryngopharyngeal reflux and herpes simplex virus type 2 are possible risk factors for adult-onset recurrent respiratory papillomatosis (prospective case-control study)[J]. *Clin Otolaryngol*, 2017, 42(3): 597-601. doi:10.1111/coa.12779
- [21] Poelmans J, Tack J, Feenstra L. Paroxysmal laryngospasm: a typical but underrecognized supraesophageal manifestation of gastroesophageal reflux? [J]. *Dig Dis Sci*, 2004, 49(11): 1868-1874. doi:10.1007/s10620-004-9585-0
- [22] Johnston N, Dettmar PW, Lively MO, et al. Effect of pepsin on laryngeal stress protein (Sep70, Sep53, and Hsp70) response: role in laryngopharyngeal reflux disease[J]. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2006, 115(1): 47-58. doi:10.1002/lary.28643
- [23] Johnston N, Wells CW, Samuels TL, et al. Rationale for targeting pepsin in the treatment of reflux disease[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2010, 119 (8): 547-558. doi:10.1177/000348941011900808
- [24] Yin CY, Zhang SS, Zhong JT, et al. Pepsin and laryngeal and hypopharyngeal carcinomas[J]. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2021, 14 (2): 159-168. doi:10.21053/ceo.2020.00465
- [25] Chen YL, Bao YY, Zhou SH, et al. Relationship between pepsin expression and dysplasia grade in patients with vocal cord leukoplakia[J]. *Otolaryngol--head Neck Surg*, 2021, 164 (1): 160-165. doi:10.1177/0194599820938654
- [26] 牛燕燕, 顾伟, 金晓峰, 等. 声带白斑组织中胃蛋白酶的表达式分析[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2024, 38 (6): 66-70. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2024.073
- NIU Yanyan, GU Wei, JIN Xiaofeng, et al. Expression analysis of pepsin in vocal cord leukoplakia tissues[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2024, 38 (6): 66-70. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2024.073
- [27] El-Serag HB, Hepworth EJ, Lee P, et al. Gastroesophageal reflux disease is a risk factor for laryngeal and pharyngeal cancer[J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96(7): 2013-2018. doi:10.1111/j.1572-0241.2001.03934.x
- [28] Johnston N, Yan JC, Hoekzema CR, et al. Pepsin promotes proliferation of laryngeal and pharyngeal epithelial cells[J]. *Laryngoscope*, 2012, 122 (6): 1317-1325. doi:10.1002/lary.23307
- [29] 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. doi:10.1186/s12935-019-0772-7
- [30] Gotley DC, Morgan AP, Cooper MJ. Bile acid concentrations in the refluxate of patients with reflux oesophagitis[J]. *Br J Surg*, 1988, 75 (6): 587-590. doi:10.1002/bjs.1800750632
- [31] Aldaharani A, Powell J, Ladak S, et al. The potential role of bile acids in acquired laryngotracheal stenosis[J]. *Laryngoscope*, 2018, 128 (9): 2029-2033. doi:10.1002/lary.27105
- [32] Sereg-Bahar M, Jerin A, Hocevar-Boltezar I. Higher levels of total pepsin and bile acids in the saliva as a possible risk factor for early laryngeal cancer [J]. *Radiol Oncol*, 2015, 49 (1): 59-64. doi:10.2478/raon-2014-0020
- [33] Vageli DP, Prasad ML, Sasaki CT. Gastro-duodenal fluid induced nuclear factor-kappaB activation and early pre-malignant alterations in murine hypopharyngeal mucosa[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(5): 5892-5908. doi:10.18632/oncotarget.6824
- [34] 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. doi:10.1002/cam4.2194
- [35] Sasaki CT, Doukas SG, Doukas PG, et al. Weakly Acidic Bile Is a Risk Factor for Hypopharyngeal Carcinogenesis Evidenced by DNA Damage, Antiapoptotic Function, and Premalignant Dysplastic Lesions In Vivo[J]. *Cancers (Basel)*. 2021, 13(4):852. doi:10.1002/lary.28643
- [36] Sasaki CT, Doukas SG, Costa J, et al. Biliary reflux as a causal factor in hypopharyngeal carcinoma: New clinical evidence and implications [J]. *Cancer*. 2019, 125(20): 3554-65. doi:10.1002/lary.28643
- [37] 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. doi:10.1002/lary.28643
- [38] Sasaki CT, Hajek M, Doukas SG, et al. The role of bile reflux and its related NF-κB activated pathway in progression of hypopharyngeal squamous cell cancer[J]. *Oral Oncol*, 2020, 105: 104668. doi:10.1016/j.oraloncology.2020.104668

- [39] Li YD, Xu GF, Zhou BD, et al. Effects of acids, pepsin, bile acids, and trypsin on laryngopharyngeal reflux diseases: physiopathology and therapeutic targets [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2022, 279(6): 2743-2752. doi:10.1007/s00405-021-07201-w
- [40] Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI) [J]. *J Voice*, 2002, 16(2): 274-277. doi:10.1016/s0892-1997(02)00097-8
- [41] Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS) [J]. *Laryngoscope*, 2001, 111(8): 1313-1317. doi:10.1097/00005537-200108000-00001
- [42] Lechien JR, Schindler A, De Marrez LG, et al. Instruments evaluating the clinical findings of laryngopharyngeal reflux: a systematic review [J]. *Laryngoscope*. 2019, 129(3): 720-736. doi:10.1002/lary.28643
- [43] Chang BA, MacNeil SD, Morrison MD, et al. The reliability of the reflux finding score among general otolaryngologists[J]. *J Voice*, 2015, 29(5): 572-577. doi:10.1016/j.jvoice.2014.10.009
- [44] Wang G, Qu CM, Wang L, et al. Utility of 24-hour pharyngeal pH monitoring and clinical feature in laryngopharyngeal reflux disease [J]. *Acta Otolaryngol*, 2019, 139(3): 299-303. doi:10.1080/00016489.2019.1571280
- [45] 王刚, 吴玮, 王磊, 等. Ryan 指数与反流症状指数量表、反流体征量表在咽喉反流性疾病诊断中的相关性分析 [J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2018, 32(4): 48-52. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2017.507
- WANG Gang, WU Wei, WANG Lei, et al. Correlation analysis between Ryan index and reflux symptom index and reflux finding score, in the diagnosis of laryngopharyngeal reflux diseases [J]. *J Otolaryngol Ophthalmol Shandong Univ*, 2018, 32(4): 48-52. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2017.507
- [46] Nacci A, Bastiani L, Barillari MR, et al. Assessment and Diagnostic Accuracy Evaluation of the Reflux Symptom Index (RSI) Scale; Psychometric Properties using Optimal Scaling Techniques[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2020, 129(10): 1020-1029. doi:10.1177/0003489420930034
- [47] Lechien JR, Saussez S, Karkos PD. Laryngopharyngeal reflux disease: clinical presentation, diagnosis and therapeutic challenges in 2018 [J]. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2018, 26(6): 392-402. doi:10.1097/MOO.0000000000000486
- [48] Chen MX, Hou CJ, Chen T, et al. Reflux symptom index and reflux finding score in 91 asymptomatic volunteers [J]. *Acta Otolaryngol*, 2018, 138(7): 659-663. doi:10.1080/00016489.2018.1436768
- [49] Avincsal MO, Altundag A, Ulusoy S, et al. Halitosis associated volatile sulphur compound levels in patients with laryngopharyngeal reflux [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016, 273(6): 1515-1520. doi:10.1007/s00405-016-3961-1.
- [50] Hicks DM, Ours TM, Abelson TI, et al. The prevalence of hypopharynx findings associated with gastroesophageal reflux in normal volunteers [J]. *J Voice*, 2002, 16(4): 564-579. doi:10.1016/s0892-1997(02)00132-7
- [51] Lechien JR, Bobin F, Muls V, et al. Validity and reliability of the reflux symptom score [J]. *Laryngoscope*, 2020, 130(3): E98-E107. doi:10.1002/lary.28017
- [52] Lechien JR, Schindler A, Hamdan AL, et al. The development of new clinical instruments in laryngopharyngeal reflux disease: the international project of young otolaryngologists of the International Federation of Oto-rhinolaryngological Societies [J]. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2018, 135(5S): S85-S91. doi:10.1016/j.anorl.2018.05.013
- [53] Lechien JR, Bobin F, Rodriguez A, et al. Development and validation of the short version of the reflux symptom score: reflux symptom score-12 [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2021, 164(1): 166-174. doi:10.1177/0194599820941003
- [54] 韩红蕾, 吕秋萍, 刘剑锋, 等. 反流症状评分量表中文版的信度和效度评估 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 57(10): 1185-1190. doi:10.3760/cma.j.cn115330-20220531-00322
- HAN Honglei, LYU Qiuping, LIU Jianfeng, et al. Evaluation of reliability and validity of the Chinese version of a new symptom score of laryngopharyngeal reflux disease [J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2022, 57(10): 1185-1190. doi:10.3760/cma.j.cn115330-20220531-00322
- [55] 郑小炜, 陈柳青, 陈婷, 等. 反流症状评分-12 量表中文版信度和效度评价 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 57(9): 1087-1094. doi:10.3760/cma.j.cn115330-20220303-00091
- ZHENG Xiaowei, CHEN Liuqing, CHEN Ting, et al. Analysis of reliability and validity of the Chinese version of reflux symptom score 12 [J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2022, 57(9): 1087-1094. doi:10.3760/cma.j.cn115330-20220303-00091
- [56] Lechien JR, Rodriguez Ruiz A, Dequanter D, et al. Validity and reliability of the reflux sign assessment [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2020, 129(4): 313-325. doi:10.1177/0003489419888947
- [57] Lechien JR, Huet K, Khalife M, et al. Gender differences in the presentation of dysphonia related to laryngopharyngeal reflux disease: a case-control study [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2018, 275(6): 1513-1524.

- doi:10.1007/s00405-018-4951-2
- [58] 魏鑫, 翟振伟, 邢东升, 等. 妊娠期女性咽喉反流症状指数调查及影响因素分析[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2024, 38(6): 96-102. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2024.046
 WEI Xin, ZHAI Zhenwei, XING Dongsheng, et al. Study of the Laryngeal Reflux Symptom Index and analysis of influencing factors in pregnant women[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2024, 38(6): 96-102. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2024.046
- [59] Mendelsohn AH. The effects of reflux on the elderly: the problems with medications and interventions[J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2018, 51(4): 779-787. doi:10.1016/j.otc.2018.03.007
- [60] 李超凡, 张立红, 王文伦, 等. 耳鼻咽喉科门诊患者咽喉反流性疾病、焦虑抑郁患病率及二者关系[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2020, 55(3): 241-248. doi:10.3760/cma.j.issn.16730860.2020.03.010
 Li Chaofan, Zhang Lihong, Wang Wenlun, et al. The prevalence and relationship between laryngopharyngeal reflux disease, anxiety and depression in otolaryngology outpatients[J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2020, 55(3): 241-248. doi:10.3760/cma.j.issn.16730860.2020.03.010
- [61] 王磊, 王刚, 吴玮, 等. 精神心理因素对咽喉反流性疾病影响研究[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(20): 3199-3203. doi:10.3969/j.issn.1006-5725.2019.20.017
 Wang Lei, Wang Gang, Wu Wei, et al. Influence of psychological factors on laryngopharyngeal reflux disease [J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2019, 35(20): 3199-3203. doi:10.3969/j.issn.1006-5725.2019.20.017
- [62] Jaspersen D, Kulig M, Labenz J, et al. Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 17(12): 1515-1520. doi:10.1046/j.1365-2036.2003.01606.x
- [63] Dore MP, Pedroni A, Pes GM, et al. Effect of antisecretory therapy on atypical symptoms in gastroesophageal reflux disease[J]. *Dig Dis Sci*, 2007, 52(2): 463-468. doi:10.1007/s10620-006-9573-7
- [64] Lechien JR, Akst LM, Hamdan AL, et al. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux disease: state of the art review[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2019, 160(5): 762-782. doi:10.1177/0194599819827488
- [65] Jacob P, Kahrilas PJ, Herzon G. Proximal esophageal pH-metry in patients with 'reflux laryngitis' [J]. *Gastroenterology*, 1991, 100(2): 305-310. doi:10.1016/0016-5085(91)90196-r
- [66] Eubanks TR, Omelanczuk PE, Maronian N, et al. Pharyngeal pH monitoring in 222 patients with suspected laryngeal reflux [J]. *J Gastrointest Surg*, 2001, 5(2): 183-190; discussion 190-191. doi:10.1016/s1091-255x(01)80032-9
- [67] Kim SI, Jeong SJ, Kwon OE, et al. Pharyngeal reflux episodes in patients with suspected laryngopharyngeal reflux versus healthy subjects: a prospective cohort study [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2021, 278(9): 3387-3392. doi:10.1007/s00405-021-06865-8
- [68] Golub JS, Johns MM 3rd, Lim JH, et al. Comparison of an oropharyngeal pH probe and a standard dual pH probe for diagnosis of laryngopharyngeal reflux [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2009, 118(1): 1-5. doi:10.1177/000348940911800101
- [69] Horvath L, Haggmann P, Burri E, et al. Evaluation of oropharyngeal pH-monitoring in the assessment of laryngopharyngeal reflux [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(11): 2409. doi:10.3390/jcm10112409
- [70] 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
- [71] 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): 315-323. doi:10.1111/nmo.12109
- [72] Sun G, Muddana S, Slaughter JC, et al. A new pH catheter for laryngopharyngeal reflux: normal values [J]. *Laryngoscope*, 2009, 119(8): 1639-1643. doi:10.1002/lary.20282
- [73] Guo YZ, Wang G, Li LY, et al. Machine learning aided diagnosis of diseases without clinical gold standard: a new score for laryngopharyngeal reflux disease based on pH monitoring [J]. *IEEE Access*, 2020, 8: 67005-67014. doi:10.1109/ACCESS.2020.2985494
- [74] Wang G, Wang L, Sun ZZ, et al. A comparison between W score and RYAN score in diagnosing laryngopharyngeal reflux disease [J]. *J Voice*, 2023: S0892-S1997(23)00174-1. doi:10.1016/j.jvoice.2023.06.001
- [75] Gupta R, Sataloff RT. Laryngopharyngeal reflux: current concepts and questions [J]. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2009, 17(3): 143-148. doi:10.1097/MOO.0b013e32832b2581
- [76] Chander B, Hanley-Williams N, Deng YH, et al. 24 versus 48-hour bravo pH monitoring [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2012, 46(3): 197-200. doi:10.1097/mcg.0b013e31822f3c4f
- [77] 孙喆喆, 王刚, 王磊, 等. 连续 48 h 口咽 pH 监测在咽喉反流性疾病中诊断作用的研究 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 57(10): 1191-1196. doi:10.3760/cma.j.cn115330-20220530-00318

- Sun Zhezhe, Wang Gang, Wang Lei, et al. The role of continuous 48 h oropharyngeal pH monitoring in the diagnosis of laryngopharyngeal reflux disease [J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2022, 57(10): 1191-1196. doi:10.3760/cma.j.cn115330-20220530-00318
- [78] Vance D, Park J, Alnouri G, et al. Diagnosing laryngopharyngeal reflux: a comparison between 24-hour pH-impedance testing and pharyngeal probe (restech) testing, with introduction of the sataloff score[J]. J Voice, 2023, 37(5): 737-747. doi:10.1016/j.jvoice.2021.04.002
- [79] Wang JY, Peng T, Zhao LL, et al. Poor consistency between reflux symptom index and laryngopharyngeal pH monitoring in laryngopharyngeal reflux diagnosis in Chinese population[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(1): 25. doi:10.21037/atm-20-4783
- [80] Bobin F, Journe F, Lechien JR. Saliva pepsin level of laryngopharyngeal reflux patients is not correlated with reflux episodes [J]. Laryngoscope, 2020, 130 (5): 1278-1281. doi:10.1002/lary.28260
- [81] Dhillion VK, Akst LM. How to approach laryngopharyngeal reflux: an otolaryngology perspective[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2016, 18(8): 44. doi:10.1007/s11894-016-0515-z
- [82] Jing WY, Luo WL, Lou L. Diagnostic utility of salivary pepsin in laryngopharyngeal reflux: a systematic review and meta-analysis [J]. Braz J Otorhinolaryngol, 2023, 89(2): 339-347. doi:10.1016/j.bjorl.2022.10.050
- [83] 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. doi:10.1177/0194599817709430
- [84] Guo ZH, Jiang JL, Wu H, et al. Salivary peptest for laryngopharyngeal reflux and gastroesophageal reflux disease: a systemic review and meta-analysis [J]. Medicine, 2021, 100(32): e26756. doi:10.1097/MD.00000000000026756
- [85] Klimara MJ, Johnston N, Samuels TL, et al. Correlation of salivary and nasal lavage pepsin with MII-pH testing [J]. Laryngoscope, 2020, 130(4): 961-966. doi:10.1002/lary.28182
- [86] Na SY, Kwon OE, Lee YC, et al. Optimal timing of saliva collection to detect pepsin in patients with laryngopharyngeal reflux [J]. Laryngoscope, 2016, 126(12): 2770-2773. doi:10.1002/lary.26018
- [87] 王磊, 李保卫, 王刚, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者夜间碱反流初步研究 [J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2023, 37(6): 75-79, 92. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.138
- WANG Lei, LI Baowei, WANG Gang, et al. A preliminary study on nocturnal alkali reflux in OSAHS patients [J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2023, 37(6): 75-79, 92. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.138
- [88] 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
- [89] 张杉, 陈秋, 周方伟, 等. 生物标志物在咽喉反流中的研究进展 [J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2024, 38(6): 46-54. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2024.122
- ZHANG Shan, CHEN Qiu, ZHOU Fangwei, et al. Research progress of biomarkers in laryngeal reflux [J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2024, 38(6): 46-54. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2024.122
- [90] Ford CN. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux [J]. JAMA, 2005, 294(12): 1534-1540. doi:10.1001/jama.294.12.1534
- [91] Lechien JR, Muls V, Dapri G, et al. The management of suspected or confirmed laryngopharyngeal reflux patients with recalcitrant symptoms: a contemporary review [J]. Clin Otolaryngol, 2019, 44(5): 784-800. doi:10.1111/coa.13395
- [92] Lechien JR, Finck C, Khalife M, et al. Change of signs, symptoms and voice quality evaluations throughout a 3- to 6-month empirical treatment for laryngopharyngeal reflux disease [J]. Clin Otolaryngol, 2018, 43(5): 1273-1282. doi:10.1111/coa.13140
- [93] Reichel O, Dressel H, Wiederanders K, et al. Double-blind, placebo-controlled trial with esomeprazole for symptoms and signs associated with laryngopharyngeal reflux [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2008, 139(3): 414-420. doi:10.1016/j.otohns.2008.06.003
- [94] Kinoshita Y, Ishimura N, Ishihara S. Advantages and disadvantages of long-term proton pump inhibitor use [J]. J Neurogastroenterol Motil, 2018, 24(2): 182-196. doi:10.5056/jnm18001
- [95] Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, et al. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. Neurogastroenterol Motil. 2015, 27(2): 160-174. doi:10.1111/nmo.12477
- [96] Gosling J, Plumb A, Taylor SA, et al. High-resolution anal manometry: Repeatability, validation, and comparison with conventional manometry [J]. Neurogastroenterol Motil, 2019, 31(6): e13591. doi:10.1111/nmo.13591
- [97] 中国医疗保健国际交流促进会胃食管反流病学会. 中国胃食管反流病多学科诊疗共识 2022(一) [J]. 中华胃食管反流病电子杂志, 2022, 9(2): 51-86. doi:10.3877/cma.j.issn.2095-8765.2022.02.001
- [98] 陈梅香, 陈婷, 侯晨婕, 等. 咽部异物感患者的高分辨率食管测压结果分析 [J]. 听力学及言语疾病杂志,

- 2016, 24(6): 576-579. doi:10.3969/j.issn.1006-7299.2016.06.011
- CHEN Meixiang, CHEN Ting, HOU Chenjie, et al. The high resolution esophageal manometry (HRM) of pharyngeal paraesthesia patients [J]. *Journal of Audiology and Speech Pathology*, 2016, 24(6): 576-579. doi:10.3969/j.issn.1006-7299.2016.06.011
- [99] Ylitalo R, Baugh A, Li WH, et al. Effect of acid and pepsin on gene expression in laryngeal fibroblasts [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2004, 113(11): 866-871. doi:10.1177/000348940411301104
- [100] 刘凡理, 陈波蓓, 黄赛瑜, 等. 胃食管反流对咽喉反流病患者的食管动力学影响 [J]. *中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志*, 2016, 24(6): 446-449. doi:10.16542/j.cnki.issn.1007-4856.2016.06.014
- LIU Fanli, CHEN Bobei, HUANG Saiyu, et al. The effect of gastroesophageal reflux in esophageal dynamics of laryngopharyngeal reflux disease [J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology in Integrative Medicine*, 2016, 24(6): 446-449. doi:10.16542/j.cnki.issn.1007-4856.2016.06.014
- [101] Omari TI, Ciucci M, Gozdzikowska K, et al. High-resolution pharyngeal manometry and impedance: protocols and metrics-recommendations of a high-resolution pharyngeal manometry international working group [J]. *Dysphagia*, 2020, 35(2): 281-295. doi:10.1007/s00455-019-10023-y
- [102] Pisegna JM, Yang S, Purcell A, et al. A mixed-methods study of patient views on reflux symptoms and medication routines [J]. *J Voice*, 2017, 31(3): 15-25. doi:10.1016/j.jvoice.2016.06.024
- [103] Lechien JR, Crevier-Buchman L, Distinguin L, et al. Is Diet Sufficient as Laryngopharyngeal Reflux Treatment? A Cross-Over Observational Study [J]. *Laryngoscope*. 2022, 132(10): 1916-1923. doi:10.1002/lary.29890
- [104] Huestis MJ, Keefe KR, Kahn CI, Tracy LF, Levi JR. Alternatives to Acid Suppression Treatment for Laryngopharyngeal Reflux [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2020, 129(10): 1030-1039. doi:10.1177/0003489420922870
- [105] Vora A, Vance D, Alnouri G, Sataloff RT. Food Sensitivity and Laryngopharyngeal Reflux: Preliminary Observations [J]. *J Voice*. 2021, 35(3): 497.e5-497.e7. doi:10.1016/j.jvoice.2019.09.005
- [106] Kim SI, Lechien JR, Ayad T, et al. Management of Laryngopharyngeal Reflux in Asia [J]. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2020, 13(3): 299-307. doi:10.21053/ceo.2019.01669
- [107] Qadeer MA, Phillips CO, Lopez AR, et al. Proton pump inhibitor therapy for suspected GERD-related chronic laryngitis: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(11): 2646-2654. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00844.x
- [108] Chang AB, Lasserson TJ, Kiljander TO, Connor FL, Gaffney JT, Garske LA. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of gastro-oesophageal reflux interventions for chronic cough associated with gastro-oesophageal reflux [J]. *BMJ*. 2006, 332(7532): 11-17. doi:10.1136/bmj.38677.559005.55
- [109] Lee KJ, Son BK, Kim GH, et al. Randomised phase 3 trial: tegoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. esomeprazole in patients with erosive oesophagitis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, 49(7): 864-872. doi:10.1111/apt.15185
- [110] Samuels TL, Yan K, Patel N, et al. Alginates for Protection Against Pepsin-Acid Induced Aerodigestive Epithelial Barrier Disruption [J]. *Laryngoscope*. 2022, 132(12): 2327-2334. doi:10.1002/lary.30087
- [111] Xu XH, Lv HJ, Yu L, et al. A stepwise protocol for the treatment of refractory gastroesophageal reflux-induced chronic cough [J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(1): 178-185. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2016.01.50
- [112] Meng ZW, Lou SS, Tan J, et al. Nuclear factor-kappa B inhibition can enhance apoptosis of differentiated thyroid cancer cells induced by 131I [J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33597. doi:10.1371/journal.pone.0033597
- [113] Van WC. Nuclear factor-kappaB in development, prevention, and therapy of cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(4): 1076-1082. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-2221
- [114] LoTempio MM, Veena MS, Steele HL, et al. Curcumin suppresses growth of head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*. 2005, 11(19 Pt 1): 6994-7002. doi:10.1158/1078-0432.CCR-05-0301
- [115] Shaker R, Babaei A, Naini SR. Prevention of esophagopharyngeal reflux by augmenting the upper esophageal sphincter pressure barrier [J]. *Laryngoscope*, 2014, 124(10): 2268-2274. doi:10.1002/lary.24735
- [116] Yadlapati R, Craft J, Adkins CJ, et al. The upper esophageal sphincter assist device is associated with symptom response in reflux-associated laryngeal symptoms [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018, 16(10): 1670-1672. doi:10.1016/j.cgh.2018.01.031
- [117] Yadlapati R, Pandolfino JE, Greytak M, et al. Upper Esophageal Sphincter Compression Device as an Adjunct to Proton Pump Inhibition for Laryngopharyngeal Reflux [J]. *Dig Dis Sci*. 2022, 67(7): 3045-3054. doi:10.1007/s10620-021-07172-2
- [118] Sidwa F, Moore AL, Alligood E, Fischella PM. Surgical Treatment of Extraesophageal Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease [J]. *World J Surg*. 2017, 41(10): 2566-2571. doi:10.1007/s00268-017-4058-8