

咽喉反流性疾病在常见呼吸道疾病中的作用

张利, 张梦茹, 阿丽米热·艾尔肯, 邱忠民

同济大学附属同济医院 呼吸与危重症医学科, 上海 200065

摘要:咽喉反流(laryngopharyngeal reflux, LPR)是胃食管反流病的一种食管外表现形式,涉及多学科疾病,临床表现多变且缺乏特异性,其确切的发病机制尚不明确。消化道(胃、食管等)与呼吸道毗邻,有共同的前肠胚胎起源和迷走神经支配,两者通过食管-气管支气管反射或气管支气管-食管反射密切联系,相互影响。LPR是上、下呼吸道气道炎症的潜在促发因素,与多种呼吸道疾病(如慢性咳嗽、慢性鼻-鼻窦炎、哮喘、慢性阻塞性肺病、阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征、特发性肺纤维化等)相关。在临床实践中治疗伴有LPR的呼吸系统疾病患者时应考虑多种疗法联合治疗,为患者提供个体化治疗方案。论文就LPR在常见呼吸道疾病中的作用进行综述。

关键词:咽喉反流;胃食管反流;迷走神经;呼吸道;抗反流

中图分类号:R766.5 **文献标志码:**A **文章编号:**1673-3770(2024)06-0023-07

引用格式:张利,张梦茹,阿丽米热·艾尔肯,等. 咽喉反流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. ZHANG Li, ZHANG Mengru, Alimire Aierken, et al. Role of pharyngeal reflux in common respiratory diseases[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2024, 38(6):23-29.

Role of pharyngeal reflux in common respiratory diseases

ZHANG Li, ZHANG Mengru, Alimire Aierken, QIU Zhongmin

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Tongji Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200065, China

Abstract: Laryngopharyngeal reflux (LPR) is an extraesophageal manifestation of gastroesophageal reflux disease (GERD), involving multiple disciplines, with variable and nonspecific clinical presentations, and its exact pathogenesis remains unclear. The gastrointestinal tract (stomach, oesophagus, etc.) is adjacent to the respiratory tract, sharing a common foregut embryonic origin and vagal innervation. The two are closely linked by the oesophago-tracheobronchial or tracheobronchial-esophageal reflex and influence each other. LPR is a potential precipitating factor for upper and lower airway inflammation and is associated with several respiratory diseases (e.g. chronic cough, chronic rhinosinusitis, asthma, obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome, chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis). In clinical practice, the management of patients with respiratory diseases associated with LPR should consider a combination of therapeutic approaches to provide individualized treatment plans for patients. This article provides an overview of the role of LPR in common respiratory diseases.

Key words: Laryngopharyngeal reflux; Gastroesophageal reflux; Vagal nerve; Respiratory tract; Anti-reflux

咽喉反流(laryngopharyngeal reflux, LPR)是指胃内容物反流至食管上括约肌(upper esophageal sphincter, UES)以上部位,包括咽、喉、鼻腔、中耳及气管支气管等的现象。长期的LPR可引起上下呼吸道黏膜的炎症反应,最终导致咽喉反流性疾病(laryngopharyngeal reflux disease, LPRD)^[1]。LPR可以是胃食管反流(gastroesophageal reflux, GER)的一种食管外高位反流表现形式,也可以是一种独立于GER存在的临床实体,主要由UES功能障碍

引起,伴有或不伴有食管蠕动功能障碍。反流物主要是由气体或气液混合体组成,弱酸或非酸为主^[2]。一些研究表明,在耳鼻喉科门诊有10%~30%的患者出现了LPR,但其确切患病率仍然未知^[1,3]。LPR通常发生在白天直立位,伴有LPR的患者常表现为咽喉异物感、频繁清嗓、持续咳嗽、声音嘶哑、吞咽困难、呼吸不畅等一系列非典型的胃食管症状,严重影响患者的生活质量^[1]。在临床实践中,LPR患者临床表现多变,其症状和体征缺乏特

异性,难于被识别,容易漏诊或误诊,被认为是“沉默的反流”。近年来,随着 24 h pH 阻抗监测技术的发展及人们对 LPRD 认识的逐渐加深,LPRD 的发病率也在不断增加^[3]。消化道(胃、食管等)与呼吸道毗邻,有共同的前肠胚胎起源和迷走神经支配,两者可能通过食管-支气管反射或气管支气管-食管反射密切联系,并相互影响^[4]。LPR 是上呼吸道和下呼吸道慢性炎症的潜在促发因素,与多种呼吸道

疾病密切相关,见图 1。在呼吸疾病中了解 LPR 的角色有助于区分不同疾病,帮助制定更有效的治疗方案,避免不必要的治疗和药物使用。通过深入研究 LPR 与呼吸道疾病的关系,可以识别高风险人群,采取预防措施,减少疾病发生和加重的风险。LPR 涉及消化系统和呼吸系统,研究其与呼吸道疾病的关系,有助于促进耳鼻喉科、呼吸科和消化科之间的合作,提供全面的患者管理。

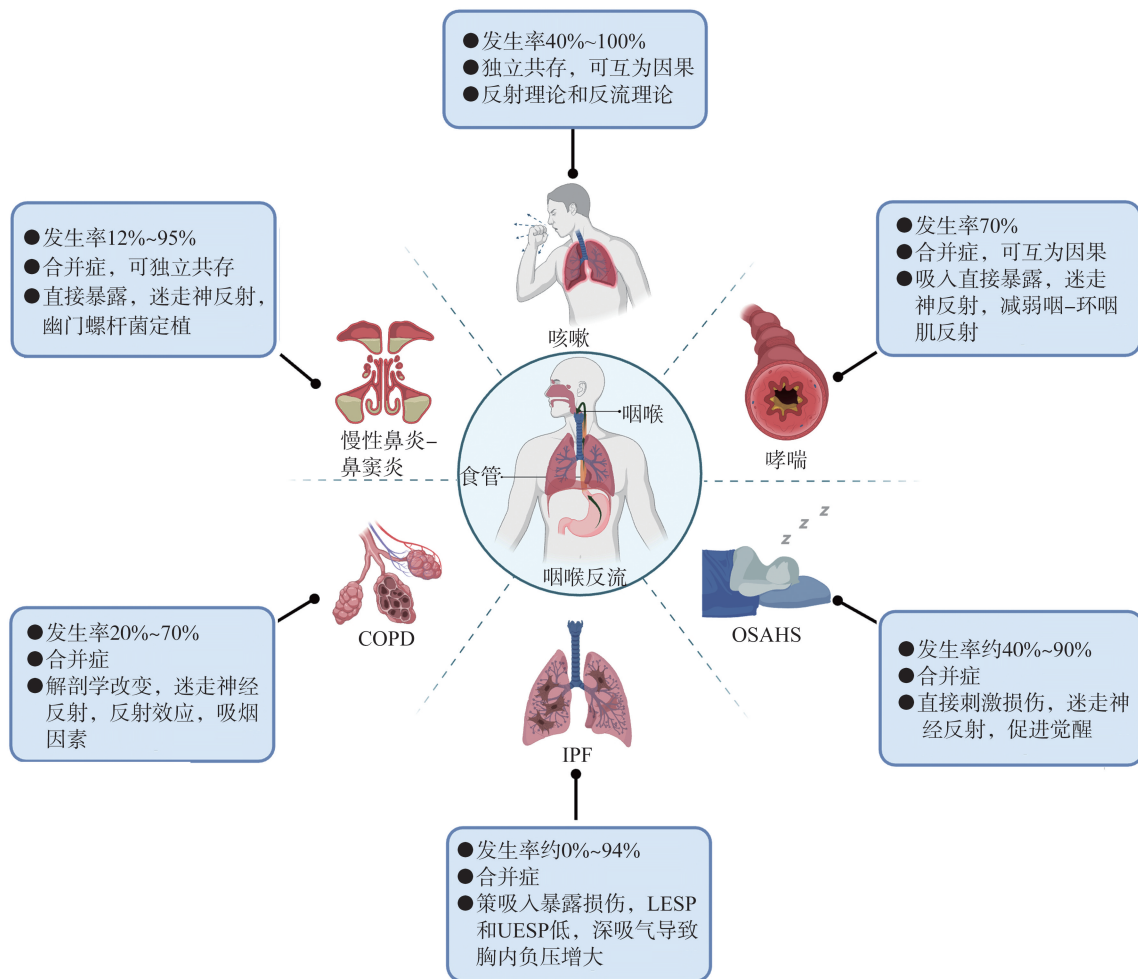


图 1 咽喉反流与常见呼吸道疾病的联系

Figure 1 The relationship between laryngopharyngeal reflux and common respiratory diseases

1 LPR 与慢性咳嗽

1.1 流行病学特征

慢性咳嗽呼吸科门诊常见,病因众多,其中胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是慢性咳嗽的重要病因之一,全球发病率约为10%^[5]。慢性咳嗽是LPRD的常见症状,大多数由GERD引起的胃食管反流性咳嗽(gastroesophageal reflux cough, GERC)有LPR症状,超过一半的患者同时有GER症状,包括反酸、烧心、胃灼热、胸痛、胃

痛等^[6]。LPR和GERC之间存在重叠,特别是非酸GERC。研究表明伴有LPR的GERC患者更易发生近端反流和非酸反流^[4]。

1.2 潜在机制

GERD引起慢性咳嗽的发病机制至今尚未阐明,除了气道迷走神经敏感性增高,食管括约肌压力降低,食管动力不足之外,还有反流理论和反射理论。反流理论认为胃内容物高位反流至咽喉或误吸入肺,直接刺激气道的咳嗽感受器而引起咳嗽;反射理论则认为食管远端的低位反流通过迷走神经介导

的食管-支气管反射诱发咳嗽^[4]。近来我们提出气管支气管-食管反射也可能参与了 GERD 相关咳嗽的发病机制,并通过连接气道和食管的瞬时受体电位 TRPV1 的迷走神经信号传导,诱发咳嗽引起的反流,形成反流-咳嗽-反流的恶性循环,使咳嗽和反流逐渐加重,导致顽固性咳嗽^[7]。近端反流(反流理论)和远端反流-反射(反射理论)可能在 GERD 引起的慢性咳嗽中协同作用,由于食管内低位反流明显多于高位反流,高位反流在流经食管下端时本身也包含低位反流,因此后者可能发挥更大的作用^[4]。GERD 引起慢性咳嗽的机制与 LPRD 几乎相同,LPRD 涉及一系列由胃内容物回流至 UES 上方引起的症状和体征。我们研究表明长期 LPR 相关咳嗽引起的微吸入可能引起中性粒细胞相关的小气道炎症,导致肺泡一氧化氮(CaNO)值增加^[8]。

1.3 治疗现状

LPR 是 GERD 诱发慢性咳嗽的重要原因,不容忽视,排除其他咳嗽病因情况下,往往标准或强化抗反流治疗后咳嗽会逐渐好转或消失^[4]。抗反流治疗包括药物治疗和手术治疗,前者治疗包括质子泵抑制药(奥美拉唑等),H2 受体拮抗剂和促动力药

物(多潘立酮等);后者包括腹腔镜胃底折叠术等^[9]。质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)仍为首选治疗,然而大约 1/3 的 GERC 患者常规药物抗反流治疗无效,应为难治性 GERC,需要加入神经调节剂治疗,见表 1。加巴喷丁、巴氯芬和戴力新同属神经调节剂,疗效相似,已经推荐用于难治性慢性咳嗽的治疗^[10]。食管下括约肌压力和长度为巴氯芬疗效的独立预测因子,可作为实现巴氯芬精准治疗辅助手段^[11]。高气道反流问卷(hull airway reflux questionnaire, HARQ)评分有助于改善加巴喷丁治疗成功率^[12]。还有其他一些神经调节剂,如普瑞巴林、阿米替林等,在临床上也可以获得较好的疗效^[10]。尝试不同的神经调节剂在临床上是一种实用的策略,但是仅能改善 2/3 患者的咳嗽症状,仍有 1/3 患者咳嗽无法得到控制,或即使有所缓解,在停药或减量后约两周,有 1/5 的患者出现咳嗽复发^[10,13]。因此,对于难治性慢性咳嗽患者,需要寻找合适的个体化治疗方案以实现精准治疗。另外,目前市场上用来治疗难治性咳嗽的药物均为超适应证用药,疗效均不完美,且存在中枢神经系统不良反应发生风险,仍需探索新型的替代性镇咳药物。

表 1 GERD 或 LPR 在咳嗽疾病中的治疗方案
Table 1 GERD or LPR in the treatment regimen for cough

治疗方案	患者选择	代表药物	治疗反应	不良反应
生活方式改变	肥胖,不良饮食习惯和生活方式	健康饮食和生活习惯,抬高头部	不确定	无
药物治疗				
PPI	典型的反流相关症状或存在异常的酸反流	奥美拉唑,雷贝拉唑,艾司美拉唑	存在争议;约有 10~70% 咳嗽患者受益	无证据支持
促动力药物	食管运动障碍和胃排空受损	甲氧氯普胺、多潘立酮和莫沙必利	对于咳嗽患者缺乏足够的证据;联合 PPI 治疗可能会有效	无证据支持
PPI 剂量加倍	难治性胃食管反流病相关咳嗽、严重食管酸暴露	奥美拉唑,雷贝拉唑,艾司美拉唑	20%~40% 患者咳嗽控制	无证据支持
神经调节剂	难治性胃食管反流病相关咳嗽	巴氯芬,加巴喷丁	50%~70% 患者咳嗽改善	中枢神经系统相关不良反应(嗜睡、头晕、乏力) 并发症(吞咽困难、消化不良、反流性食管炎)
抗反流手术	难治性胃食管反流病相关咳嗽	腹腔镜胃底折叠术	85% 患者咳嗽缓解	

2 LPR 与慢性鼻-鼻窦炎

2.1 流行病学特征

慢性鼻-鼻窦炎(Chronic rhinosinusitis, CRS)是一种鼻和鼻窦黏膜的慢性炎症,常伴有鼻塞、鼻涕、面部压力等症状,全球患病率约为 10%。约有 12%~95% CRS 患者存在 LPR^[14],并且存在 LPR 患者中 CRS 发病率(36%)高于非 LPR 患者^[15]。在顽

固性 CRS 患者中,根据咽部 pH 监测,有 54% 的患者报告有 LPR^[16]。近来一项研究表明与无 CRS 相比^[17],夜间 GER 在 CRS 中更常见,且 CRS 的发生率随着夜间反流发作频率而增加。

2.2 潜在机制

建立反流病和 CRS 之间的直接关系具有一定挑战性,因为两者都非常普遍,并且可能独立共存。近来一项荟萃分析表明^[14],反流性疾病,无论是

LPR 还是 GERD,都与 CRS 存在多种关联。胃内容物直接暴露于鼻窦黏膜,导致炎症、黏液纤毛清除受损和鼻窦口阻塞,导致反复感染;迷走神经介导的自主神经功能障碍可引起反射性鼻窦肿胀、炎症及随后的鼻孔阻塞;幽门螺杆菌在鼻旁黏膜定植具有直接促进 CRS 作用。

2.3 治疗现状

抗反流治疗有益于减轻 CRS 患者的鼻部症状,研究表明有 80%~90% 的明确诊断反流相关的 CRS 患者在接受 8~12 周的抗反流治疗后症状会明显得到改善^[14]。并且在多项研究中,PPIs 被提议作为顽固性 CRS 的替代疗法,可有效缓解药物和手术治疗难治的 CRS 症状^[14,18]。

3 LPR 与哮喘

3.1 流行病学特征

支气管哮喘(简称“哮喘”)是一种慢性气道炎症性疾病,病因复杂,表型众多,其中,LPR 在哮喘发病中扮演着重要角色。流行病学调查表明,哮喘患者中 GERD 患病率约为 30%~80%,伴有 GERD 的哮喘患者急性发作风险更高,且迟发型或难治性哮喘与 GERD 密切相关^[19]。由于非特异性的咽喉部表现,LPRD 在哮喘患者中的真实患病率报道较少。约有 70% 的哮喘患者有 LPR,而 46% 的患者有 GER,且 75% 的哮喘患者可通过喉镜检查发现 LPRD 的证据^[19]。

3.2 潜在机制

对于 LPRD 在哮喘患者中的较高患病率及其与这种下气道疾病的相关性,主要有以下几种假设^[19]:①食管暴露于反流物质(如酸、胃蛋白酶等)引起的迷走神经刺激。②反流误吸或微吸入可使气管、支气管直接暴露于反流物质,导致气道高反应性,引起支气管痉挛和收缩。③反流会减弱咽-环咽肌反射,使上气道防御保护机制受损,气道平滑肌收缩能力下降。对于成年时出现新发哮喘症状、哮喘控制不佳或餐后症状恶化的成人患者,应怀疑 GERD 是哮喘的潜在原因。

许多学者认为哮喘可通过两种机制导致 GERD 恶化:哮喘药物和机械因素。抗哮喘药物,如 β_2 肾上腺素能受体激动剂、茶碱和皮质类固醇,在舒张支气管平滑肌的同时,也可以引起食管括约肌的舒张,压力下降,从而导致反流的发生。机械因素包括哮喘发作时支气管痉挛导致肺过度通气,胸内负压增高,膈肌下降,这反过来又导致腹内压增加,食管下括约肌压力梯度增加,这将更有利于胃内容物反流。

3.3 治疗现状^[19]

抗反流药物可以改善 70% 哮喘患者相关症状(喘息、咳嗽、呼吸困难、胸部不适)。有研究表明^[19],H2 受体拮抗剂雷尼替丁可改善夜间哮喘症状和反流症状,但并未改善肺功能、哮喘药物需求、生存率或日间哮喘症状。PPIs 药物治疗可改善伴有反流症状的成人哮喘控制,降低哮喘急性发作风险,同时也改善了哮喘患者生活质量。少数研究报道伴有 GERD 的哮喘患者并未从 PPIs 治疗中获益。哮喘和 GERD 或 LPRD 之间的相互关系还不完全清楚,需要进一步的研究明确其因果关系,以确定合适的个体化治疗方案和策略。

4 LPR 与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征

4.1 流行病学特征

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS)是一种睡眠呼吸障碍性疾病,其特征是睡眠期间反复出现上呼吸道完全或部分阻塞,导致睡眠期间呼吸暂时中断的反复发作,在成人中发病率约为 9%~38%。LPR 是 OSAHS 患者常见的合并症,发生率约为 40%~90%,并且可能与疾病的严重程度密切相关^[20-21]。Francois 等^[22]对 37 例有睡眠障碍和反流症状的患者同时进行多导睡眠监测(polysomnography, PSG)、24 h 口咽部 pH 监测和唾液胃蛋白酶采集,发现 OSAHS 和 LPR 的共患率为 76%,并且在 OSAHS 患者中,LPRD 患病率为 93%。导致这两种疾病的高共病率可能是由于存在共同的危险因素,如肥胖、饮酒、吸烟和高脂肪饮食^[20]。然而,在一项横断面研究中通过 PSG 和反流症状指数(reflux symptom index, RSI)问卷随访了 701 例志愿者,发现 LPR(RSI>13)在 OSAHS 的患者中患病率为 45%,LPR 与 OSAHS 的存在之间没有统计学显著关联^[23]。

4.2 潜在机制

虽然 LPR 和 OSAHS 之间的关系仍然存在争议,大多数研究表明两者可相互影响,互为因果^[20,24]:①LPR 可损伤上呼吸道的黏膜,还会引起咽部炎性水肿,加重上呼吸道的阻塞,同时还会影响下呼吸道和肺功能,与失眠和睡眠质量差密切相关;LPR 发生时,吸入反流物都会直接刺激气管黏膜的神经末梢,引起气管痉挛;②反流物刺激食管下端的化学感受器引起的迷走神经反射,可进一步加剧呼吸道的痉挛。夜间反流事件可促进患者的觉醒,进一步加重 OSAHS 的严重程度。当睡眠呼吸暂停发生时,OSAHS 患者用力吸气以抵消阻塞的上气道,用力吸

气导致胸内负压增加,从而引起反流事件发生。

4.3 治疗现状

目前 CPAP 是治疗 OSAHS 最有效的方法,可使上气道在睡眠中维持一定的正压,保持通畅,借此提高食管内压,从而对胃内容物形成压力屏障,防止反流事件的发生^[24-25]。PPIs 联合促动力药物可以改善咽喉部症状,从而减轻气道阻塞,使 OSAHS 相关症状和体征得到改善^[24,26]。其他治疗包括手术治疗、饮食及生活方式改变等。

5 LPR 与慢性阻塞性肺病

5.1 流行病学特征

慢性阻塞性肺病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种慢性呼吸系统疾病,主要特征在于存在由气道炎症和重塑引起的不完全可逆的气流限制,死亡率较高。GERD 是 COPD 的一种常见合并症,并且与 COPD 的症状、生活质量和恶化呈负相关。LPR 在 COPD 患者中相当常见,尤其是在重度 COPD 和难以控制的 COPD 患者中。通过 24 h pH 监测或喉部检查检测到 COPD 中 LPR 的发生率约为 20%~70%,一半以上的患者没有典型的反流症状^[27]。

5.2 潜在机制

反流与呼吸系统疾病相关的几种机制,其中大多数同样适用于 COPD 患者:①解剖学变化,即横膈膜变平以及胸内和腹腔内压力波动,这可能导致食管下括约肌压力下降;②迷走神经反射效应,即反流物质通过刺激迷走神经传入纤维过度兴奋,诱导支气管收缩,导致呼吸道症状加重。也有早期研究显示 COPD 患者食管远端的酸反流不会通过迷走神经反射刺激导致支气管痉挛;③咽喉部反流物质的反射效应。研究表明食管作为反射部位的重要性低于咽喉部,酸或胃蛋白酶在咽喉部的刺激对气道平滑肌的收缩能力更强;④反流物吸入下气道,导致炎症反应、支气管活动过度和收缩^[28];⑤吸烟因素。吸烟是 COPD 最重要的独立危险因素,吸烟会延迟胃排空,导致食管上下括约肌功能不全,因此,吸烟被认为是发生 LPR 的危险因素^[29]。此外, Gadel 等^[30]研究表明, COPD 患者的 GERD 严重程度与吸烟指数、年龄和体质量指数增加相关。最后是药物因素,即茶碱、 β_2 肾上腺素受体激动剂和类固醇吸入剂,类似于哮喘加重 GERD 的机制^[31-32]。

5.3 治疗现状

研究表明 PPIs 可以改善伴有 LPR 的急性加重 COPD 患者的症状及肺功能^[27,33]。PPI 治疗与 COPD 中度恶化的风险降低相关。与未接受 PPI 治

疗的患者相比, PPI 治疗后 COPD 急性加重的风险显著降低,但没有证据表明会增加肺炎风险^[34]。少数研究表明稳定期 COPD 进行 PPI 治疗后仍存在频繁急性加重的风险,并未能改善肺功能指标。PPI 对 COPD 患者的获益价值仍需要进一步的研究证实。

6 LPR 与特发性肺纤维化

6.1 流行病学特征

特发性肺纤维化(Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一种慢性进行性纤维化肺病,其特征为缓慢进行性弥漫性肺泡炎症和/或肺泡结构紊乱,最终损害肺泡结构并导致肺纤维化和蜂窝肺。IPF 预后不良,生存时间约为 3~5 年^[35]。虽然 IPF 的病因尚不清楚,但胃食管反流病(GERD)在该人群中高度流行。一项系统性综述报告显示 0~94% 的 IPF 患者患有 GERD,且大多数 IPF 患者在唾液或 BALF 中可检测到胆汁酸和胃蛋白酶增加,支持存在 LPR 的证据^[35]。

6.2 潜在机制

长期反复少量气管支气管吸入胃内容物可能导致肺纤维化。研究表明胃内容物可以在没有明显误吸的情况下到达下呼吸道,这种微吸入可反复损伤肺泡上皮,在分子和细胞水平上刺激肺组织的纤维增生反应,最终导致肺部炎症、修复和纤维化的异常过程,并可能触发 IPF 急性发作^[35]。肺纤维化程度与 GERD 的严重程度及肺中胃内容物的浓度之间存在显著正相关性,且 IPF 患者的 GERD 更严重,可能导致更广泛的肺损伤和纤维化进展。IPF 患者的 LESP 和 UESP 相较于正常人较低,食管扩张和食团清除功能受损,近端反流事件发生频率较高,尤其非酸反流。与 GERD 相比, LPR 似乎更可能对下气道和肺实质产生不良影响,并加重 IPF^[36]。反流微吸入也可破坏呼吸道和肺泡表面的活性物质,导致肺泡萎缩和肺不张,特别是对于 IPF 患者,由于肺纤维化,肺弹性较差,患者需要深吸气以扩张肺泡。深吸气可能会导致胸膜腔内负压过大,反过来又导致胃内容物反流至咽喉,进一步加重 LPR。IPF 与 LPR 可能存在相互影响、相互促进,形成恶性循环,其因果关系仍需要进一步研究阐明。

6.3 治疗现状

在 IPF 患者进行抗反流治疗的效果一直存在争议,指南推荐 IPF 患者接受常规抑酸治疗,然而不能改善 IPF 患者的肺功能参数^[37]。也有研究表明抗反流手术可以改善伴有 GERD 的 IPF 患者的肺功能,但抑酸药物和抗反流手术并不能明显改善 IPF 患者的呼吸结局,与 IPF 患者死亡率或住院率降低无关^[35]。对于伴有 GERD 或者 LPR 的 IPF 患者,

目前还没有明确的治疗策略,迫切需要高质量的随机对照临床研究来评估 GERD 和 IPF 之间的相关性及其不同治疗方案的疗效。

7 小结与展望

LPR 与呼吸道疾病关系密切,共患率较高,具体发病机制尚不清楚。在临床实践中对于该类疾病患者需进行全面评估,发现潜在的可能病因,应警惕有 LPR 存在,减少漏诊、误诊。当呼吸道疾病合并 LPR 时,两者会互相促进,形成恶性循环,多数情况下对其中一种疾病进行治疗,另外一种疾病能同时得到缓解。抗反流治疗是治疗 LPR 的有效手段,多数情况下可以缓解患者症状,阻止或延缓疾病进展,但通常不能逆转肺功能。临床医生在治疗呼吸系统疾病伴发 LPRD 的患者时应考虑多种疗法联合治疗,为患者提供个体化治疗方案,以期最大限度提高患者生活质量。未来研究应深入探讨 LPR 在不同呼吸道疾病中的具体作用机制,寻找特异性的生物标志物,帮助早期诊断 LPR 相关呼吸道疾病,并开展大规模多中心研究,以获得更具代表性的流行病学数据。目前难点在于 LPR 症状与许多呼吸道疾病相似,导致误诊率较高,缺乏统一的诊断标准和评估方法影响研究结果的可比性,需要长期随访数据以评估不同治疗方法的长期效果和安全性。通过解决这些难点并在上述研究方向上取得进展,可以显著提高对 LPR 与呼吸道疾病关系的理解和管理水平。

参考文献:

- [1] Na C, Ting D, Yang L, et al. Laryngopharyngeal reflux disease: Updated examination of mechanisms, pathophysiology, treatment, and association with gastroesophageal reflux disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2024, 30(16): 2209-2219. doi: 10.3748/wjg.v30.i16.2209
- [2] Lechien JR. Clinical update findings about pH-impedance monitoring features in laryngopharyngeal reflux patients [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(11): 3158. doi: 10.3390/jcm11113158
- [3] Lechien JR, Mouawad F, Bobin F, et al. Review of management of laryngopharyngeal reflux disease[J]. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2021, 138(4): 257-267. doi: 10.1016/j.anorl.2020.11.002
- [4] Zhang L, Aierken A, Zhang M, et al. Pathogenesis and management of gastroesophageal reflux disease-associated cough: a narrative review [J]. *J Thorac Dis*, 2023, 15(4): 2314-2323. doi: 10.21037/jtd-22-1757
- [5] Chung KF, McGarvey L, Song WJ, et al. Cough hypersensitivity and chronic cough[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2022, 8(1): 45. doi: 10.1038/s41572-022-00370-w
- [6] Zhao Y, Han HL, Lu QP, et al. Characteristics of laryngopharyngeal reflux in patients with chronic cough induced by gastroesophageal reflux disease[J]. *Ear Nose Throat J*, 2023; 1455613231205393. doi: 10.1177/01455613231205393
- [7] Chen Q, Dong R, Zhang L, et al. Tracheobronchial-esophageal reflex initiates esophageal hypersensitivity and aggravates cough hyperreactivity in guinea pigs with esophageal acid infusion [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2022, 301: 103890. doi: 10.1016/j.resp.2022.103890
- [8] Zhang L, Zhang MR, Aierken A, et al. Role of alveolar nitric oxide in gastroesophageal reflux-associated cough: prospective observational study[J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2024, 18: 17534666241231117. doi: 10.1177/17534666241231117
- [9] 陈强,张利,邱忠民. 胃食管反流性咳嗽的诊治:共识与争议[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2022, 45(1): 6-9. doi: 10.3760/cma.j.cn112147-20210922-00660
CHEN Qiang, ZHANG Li, QIU Zhongmin. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux-related cough: consensus and controversies [J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2022, 45(1): 6-9. doi: 10.3760/cma.j.cn112147-20210922-00660
- [10] Zhang MR, Morice AH, Si FL, et al. Antitussive efficacy of the current treatment protocol for refractory chronic cough: our real-world experience in a retrospective cohort study [J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2023, 17: 17534666231167716. doi: 10.1177/17534666231167716
- [11] Zhu YQ, Xu XH, Zhang MR, et al. Pressure and length of the lower esophageal sphincter as predictive indicators of therapeutic efficacy of baclofen for refractory gastroesophageal reflux-induced chronic cough[J]. *Respir Med*, 2021, 183: 106439. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106439
- [12] Zhang MR, Chen Q, Dong R, et al. Prediction of therapeutic efficacy of gabapentin by Hull Airway Reflux Questionnaire in chronic refractory cough[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2020, 11: 2040622320982463. doi: 10.1177/2040622320982463
- [13] Zhang MR, Morice AH, Si FL, et al. New insights into refractory chronic cough and unexplained chronic cough: a 6-year ambispective cohort study[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2023, 15(6): 795-811. doi: 10.4168/aaair.2023.15.6.795
- [14] Aldajani A, Alhussain F, Mesallam T, et al. Association between chronic rhinosinusitis and reflux diseases in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2024, 38(1): 47-59. doi: 10.1177/19458924231210028
- [15] Chen G, Guo WC, Liu SR, et al. Causal analysis between gastroesophageal reflux disease and chronic rhinosinusitis[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2024, 281(4): 1819-1825. doi: 10.1007/s00405-023-08350-w
- [16] Lechien JR, Saussez S, Hopkins C. Association between laryngopharyngeal reflux, gastroesophageal reflux and

- recalcitrant chronic rhinosinusitis; a systematic review [J]. *Clin Otolaryngol*, 2023, 48(4): 501-514. doi:10.1111/coa.14047
- [17] Bergqvist J, Bove M, Andersson A, et al. Dose-dependent relationship between nocturnal gastroesophageal reflux and chronic rhinosinusitis in a middle-aged population; results from the SCAPIS pilot [J]. *Rhinology*, 2023, 61(2): 118-123. doi:10.4193/Rhin22.297
- [18] 曾宪廷,王广科,孙占伟,等.伴咽喉反流的难治性鼻窦炎术后应用质子泵抑制剂的疗效观察[J].*山东大学耳鼻喉眼学报*, 2022, 36(3): 189-194. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.512
ZENG Xianting, WANG Guangke, SUN Zhanwei, et al. Postoperative efficacy of proton pump inhibitor in the treatment of difficult-to-treat rhinosinusitis with laryngopharyngeal reflux [J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2022, 36(3): 189-194. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.512
- [19] Grandes XA, Talanki Manjunatha R, Habib S, et al. Gastroesophageal reflux disease and asthma; a narrative review [J]. *Cureus*, 2022, 14(5): e24917. doi:10.7759/cureus.24917
- [20] He J, Wang CM, Li WC. Laryngopharyngeal reflux in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome; an updated meta-analysis[J]. *Nat Sci Sleep*, 2022, 14: 2189-2201. doi:10.2147/NSS.S390272
- [21] Chen G, Xi F, Zhu RK, et al. Distribution of LPRD in OSAHS patients: is there a correlation? [J]. *Altern Ther Health Med*, 2024, 30(11):40-43
- [22] Bobin F, Lechien JR. Association between oropharyngeal ph-monitoring, pepsin saliva concentration and degree of apnea-hypopnea index of obstructive sleep apnea [J]. *Le J D'oto Rhino Laryngol De Chir Cervico Faciale*, 2023, 52(1): 68. doi:10.1186/s40463-023-00675-0
- [23] Campanholo MAT, Caparroz FA, Vidigal TA, et al. Assessment of laryngopharyngeal reflux and obstructive sleep apnea; a population-based study[J]. *Laryngoscope*, 2022, 132(9): 1877-1882. doi:10.1002/lary.30061
- [24] 王宏艳,王三春,滕博,等.阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与咽喉反流性疾病相关研究进展[J].*山东大学耳鼻喉眼学报*, 2020, 34(4): 134-138. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2019.565
WANG Hongyan, WANG Sanchun, TENG Bo, et al. Advances in the study of obstructive sleep apnea syndrome and laryngopharyngeal reflux disease[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2020, 34(4): 134-138. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2019.565
- [25] Wang L, Han HL, Wang G, et al. Relationship between reflux diseases and obstructive sleep apnea together with continuous positive airway pressure treatment efficiency analysis[J]. *Sleep Med*, 2020, 75: 151-155. doi:10.1016/j.sleep.2020.07.024
- [26] Yoon YH, Park KW, Lee SH, et al. Efficacy of three proton-pump inhibitor therapeutic strategies on laryngopharyngeal reflux disease; a prospective randomized double-blind study[J]. *Clin Otolaryngol*, 2019, 44(4): 612-618. doi:10.1111/coa.13345
- [27] Sanchez J, Schumann DM, Karakioulaki M, et al. Laryngopharyngeal reflux in chronic obstructive pulmonary disease- a multi-centre study[J]. *Respir Res*, 2020, 21(1): 220. doi:10.1186/s12931-020-01473-2
- [28] Eryuksel E, Dogan M, Olgun S, et al. Incidence and treatment results of laryngopharyngeal reflux in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2009, 266(8): 1267-1271. doi:10.1007/s00405-009-0922-y
- [29] Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Smoking and gastro-oesophageal reflux disease [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2000, 12(8): 837-842. doi:10.1097/00042737-200012080-00002
- [30] Gadel AA, Mostafa M, Younis A, et al. Esophageal motility pattern and gastro-esophageal reflux in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Hepatogastroenterology*, 2012, 59(120): 2498-2502. doi:10.5754/hge10433
- [31] Lazenby JP, Guzzo MR, Harding SM, et al. Oral corticosteroids increase esophageal acid contact times in patients with stable asthma[J]. *Chest*, 2002, 121(2): 625-634. doi:10.1378/chest.121.2.625
- [32] Hamdan AL, Ziade G, Turfe Z, et al. Laryngopharyngeal symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2016, 273(4): 953-958. doi:10.1007/s00405-015-3830-3
- [33] Wang HY, Fu ZM, Xu PH, et al. Proton pump inhibitor treatment improves pulmonary function in acute exacerbations of COPD patients with 24-hour Dx-pH monitoring-diagnosed laryngopharyngeal reflux[J]. *Clin Respir J*, 2021, 15(5): 558-567. doi:10.1111/crj.13347
- [34] Kang J, Lee R, Lee SW. Effects of gastroesophageal reflux disease treatment with proton pump inhibitors on the risk of acute exacerbation and pneumonia in patients with COPD[J]. *Respir Res*, 2023, 24(1): 75. doi:10.1186/s12931-023-02345-1
- [35] Ruaro B, Pozzan R, Confalonieri P, et al. Gastroesophageal reflux disease in idiopathic pulmonary fibrosis: viewer or actor? to treat or not to treat? [J]. *Pharmaceuticals*, 2022, 15(8): 1033. doi:10.3390/ph15081033
- [36] Su YL, Shen L, Zhang F, et al. Laryngopharyngeal pH monitoring in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 724286. doi:10.3389/fphar.2021.724286
- [37] Yang M, Dong JJ, An J, et al. Effect of anti-reflux therapy on pulmonary function in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Thorac Dis*, 2021, 13(10): 5776-5787. doi:10.21037/jtd-21-771