

咽喉反流性疾病诊断与治疗专家共识 (2022 年, 修订版)

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
通信作者: 李进让, Email: entljr@sina.com

Experts consensus on diagnosis and treatment of laryngopharyngeal reflux disease(2022, revision)

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
Corresponding author: Li Jinrang, Email: entljr@sina.com

针对咽喉反流性疾病(laryngopharyngeal reflux disease, LPRD),我国曾于2016年在中华耳鼻咽喉头颈外科杂志上刊出《咽喉反流性疾病诊断与治疗专家共识(2015)》^[1]。近年来,对LPRD的流行病学、症状学、诊断方法和治疗的研究均有不少进展,有必要更新诊疗共识意见以更好地指导临床实践。

本次共识制订的证据概述和推荐说明如下:将证据分为4个等级:高质量,进一步研究也不可能改变该疗效评估结果的可信度;中等质量,进一步研究很可能影响该疗效评估结果的可信度,且可能改变该评估结果;低质量,进一步研究极有可能影响该疗效评估结果的可信度,且该评估结果很可能改变;极低质量,任何疗效评估结果都很不确定。采用Delphi法对初步形成的推荐意见进行调研,对于每条推荐意见,专家可勾选非常同意、同意并有少许保留意见、同意但有较多保留意见、不同意并有少许保留意见、不同意但有较多保留意见、完全不同意。通过改良后的GRADE网格法(表1),形成每条推荐意见的推荐强度。具体方案为:除了

“0”以外的任何一格票数超过80%,则视为达成共识,可直接确定推荐意见方向和强度;若“0”某一侧两格总票数超过80%,亦视为达成共识,可直接确定推荐方向,推荐强度则定为“弱”;其余情况均视为未达成共识,推荐强度定为不明确。最终,来自20个省市、自治区、直辖市,52家医院的60余位专家参与调研。

1 概念

1.1 共识意见: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道,包括鼻咽、口咽、喉咽和喉等部位,可引起上呼吸道的形态学改变及一系列症状和体征。[证据等级:高质量;推荐级别:强推荐]

2015年的专家共识中提出LPR是指胃内容物反流至食管上括约肌以上部位(包括鼻腔、口腔、咽、喉、气管、肺等)的现象^[1],当时的研究结果认为咽喉反流的症状和体征主要是由于胃内容物的胃酸和胃蛋白酶对上呼吸道黏膜造成损伤所致。

DOI: 10.3760/cma.j.cn115330-20220711-00428

收稿日期 2022-07-11 本文编辑 杨力实

引用本文: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.



表 1 推荐强度分级方法

	1	2	0	2	1
专家意见	非常同意	同意并有少许保留意见	不确定(同意但有较多保留意见、不同意但有较多保留意见)	不同意并有少许保留意见	完全不同意
推荐级别	强推荐	弱推荐	不明确	弱不推荐	强不推荐

临床实践发现在 40% 的 LPRD 患者中,质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)并不能缓解症状,进一步研究发现非酸反流在咽喉反流中同样发挥重要作用^[2],而非酸反流的物质基础普遍认为是十二指肠的内容物如胰蛋白酶、胆酸等,其同样可引起上呼吸道黏膜损伤和炎症反应^[3]。因此,咽喉反流的来源应包含胃内容物和十二指肠内容物。

1.2 共识意见: LPRD 的定义是胃十二指肠内容物反流的直接或间接作用引起的上呼吸道组织的一种炎症疾病,伴有一系列症状和体征。[证据等级:高质量;推荐级别:强推荐]

胃十二指肠内容物反流引起咽喉部症状和体征的机制有反流理论和反射理论^[4-5],反流理论就是胃和十二指肠内容物对上呼吸道黏膜的直接损伤作用;反射理论就是迷走神经分支同时支配食管远端、咽、喉、气管以及支气管等部位,当胃十二指肠内容物反流至食管远端并刺激激发神经反射通路影响咽喉等部位,导致咽痒、咳嗽、清嗓、咽部分泌物增多等上呼吸道症状的间接作用。研究发现, LPRD 患者组织病理学变化是一种炎症反应^[6]。因此,在 LPRD 的定义中应该表明其发病机制及可能引起的病理学变化。一些文献已经不再应用 LPRD,认为有症状的 LPR 本身就属于病理异常,多数专家认为仍沿用 LPRD,表明其是反流所致的一系列症状和体征的统称。

2 发病机制

文献研究显示引起 LPRD 的主要学说是反流机制和反射机制学说。

2.1 共识意见:反流机制是指胃十二指肠反流物对上呼吸道黏膜上皮有直接损伤作用。[证据等级:高质量;推荐级别:弱推荐]

大量研究表明胃和十二指肠内容物反流至上呼吸道对其黏膜有直接损伤作用,其诱导的炎症反应是导致 LPRD 的直接原因,胃内容物中的胃酸和胃蛋白酶可直接损伤咽喉、气管和上消化道的黏膜,十二指肠反流物中的胆汁酸和蛋白酶亦参与该损伤过程,引起组织肿胀、黏液分泌过多以及炎症介质的分泌^[7-10],激活 NF-κB 通路后上调炎症因

子 IL-6、IL-8、TNF 等的表达,产生炎症^[11-12],这些在声带白斑、声带任克水肿等咽喉疾病的发生发展中起重要作用。

2.1.1 共识意见:食管上下括约肌松弛是导致 LPR 的常见原因。[证据等级:中等质量;推荐级别:强推荐]

食管上括约肌(upper esophageal sphincter, UES)和食管下括约肌(lower esophageal sphincter, LES)是食管-咽喉机械屏障的重要组成部分:LES 能防止胃十二指肠内容物反流入食管,是抗反流的第一道屏障;UES 能防御胃十二指肠内容物进入咽喉以上部位,在 LES 功能降低时其静息压可代偿性增高,是抗反流的第二道屏障^[13],也是引起 LPR 最主要的解剖基础。导致屏障解剖功能异常的常见原因有:①老化和食管病变等因素可导致 UES 松弛,使胃十二指肠内容物逆流至咽喉部引起相应症状,反之又进一步影响 UES 的收缩功能,形成恶性循环^[14];②食管短期急性或长期反复暴露于酸后,食管的舒张反射增加、收缩反射减弱,促进 UES 松弛^[15];③迷走神经功能减退时可对其支配的 LES 和 UES 的功能产生异常调节^[16];④LES 的一过性松弛和低张力可促进反流发生,尤以后者与 LPR 关系密切^[17]。屏障解剖功能异常可进一步成为 LPR 发病的动力因素: Ranjbar 等^[18]发现 42.2% 和 43.1% 的 LPRD 患者分别存在 LES 和 UES 的压力异常,12.6% 的 LPRD 患者同时存在 LES 和 UES 的压力异常,证实了 LPRD 患者常合并有不同程度的食管运动障碍。Szczesniak 等^[19]在有 LPRD 症状的患者中进行了咽部和食管的压力测定和 pH 测定,发现自发性反流事件中 91% 为短暂的非吞咽相关的 UES 松弛,证实 UES 在 LPR 发病机制中的重要地位。

2.1.2 共识意见:咽喉黏膜上皮缺乏碳酸酐酶同工酶 III,对胃酸的抵抗能力弱于食管。[证据等级:高质量;推荐级别:强推荐]

碳酸酐酶同工酶(carbonic anhydrase, CA)是保护黏膜免受胃酸反流破坏的重要屏障之一,目前已分离出约 11 种具有催化活性的 CA,能可逆性催化 CO₂ 转变为极易溶于水的 HCO₃⁻ 离子,可直接中和

反流的胃酸,也可通过调节 pH 值间接降低胃蛋白酶活性,避免胃蛋白酶激活导致的进一步损害^[20]。研究发现,咽喉黏膜的 CA Ⅲ 与食管黏膜相比较少,中和胃酸的能力弱于食管黏膜,而且部分 LPRD 患者咽喉黏膜的 CA Ⅲ 较正常人低表达甚至不表达,因此对胃酸等化学刺激的抵抗力较差^[3, 20]。

2.1.3 共识意见:胃内容物对咽喉黏膜上皮细胞有直接损伤作用。[证据等级:高质量;推荐级别:强推荐]

胃内容物的主要成分是胃蛋白酶和胃酸。胃蛋白酶被认为是胃十二指肠反流物中最具侵袭性的蛋白酶^[21],能与胃酸联合对咽喉黏膜造成严重损伤^[22],主要机制:通过反流至上气道,在后续的酸反流事件发生时被进一步激活^[23];在非酸性条件下被上皮细胞摄取,当胞内高尔基体、溶酶体等结构的 pH 值为弱酸性时被重新激活,导致细胞内损伤^[23-24]。由于胃蛋白酶在上气道多处黏膜中稳定存在且易被检测出,提示其在反流相关的炎症和损伤中具有重要作用,并被确定为 LPRD 的诊断标记物和潜在的治疗靶点^[7]。

胃酸对咽喉黏膜的损伤主要来源于低 pH 值的毒性作用导致的黏膜屏障破坏,以声门下柱状上皮和声带鳞状上皮对酸暴露的反应更敏感^[25]。同时,胃酸还能通过触发炎症级联反应、影响细胞内多种离子浓度,最终导致咽喉黏膜炎症、水肿^[26-27]。

2.1.4 共识意见:十二指肠内容物对咽喉黏膜上皮细胞有直接损伤作用。[证据等级:高质量;推荐级别:弱推荐]

非酸性反流事件在咽喉反流事件中占有较高比例,其中胆汁反流是非酸性反流的主要内容^[2]。胆汁酸是胆汁的主要成分,根据结构可分为结合胆汁酸和游离胆汁酸,在不同的 pH 值下因溶解度不同而活性不同:结合胆汁酸在酸性环境(pH=1.2~1.5)下可被激活,而游离胆汁酸能在中性环境(pH=7.0)下被激活,二者均可导致咽喉黏膜上皮受损^[23],如通过诱导喉气管上皮细胞发生上皮-间质转化,引起纤维化和狭窄^[28]。反复咽喉黏膜受损引起的慢性炎症可进一步增加其恶性转化的风险,导致 DNA/RNA 的氧化损伤、双链断裂、细胞因子过度产生、细胞间相互作用的变化,引起肿瘤前/肿瘤细胞及其微环境的紊乱,是下咽肿瘤发生发展的重要环节;同时,也能诱导转录因子 NF- κ B 或 STAT3 激活,促进致癌 mRNA 和 microRNA 改变(如 miR-21、miR-155、miR-192 的上调和 miR-34a、miR-451a、

miR-375、miR-99a 和 miR-504 的下调),导致下咽部黏膜的恶性转化^[29-31]。

2.2 共识意见:反射机制是指胃十二指肠反流物通过刺激食管下段的化学感受器,经迷走神经反射间接引起咽喉部症状,包括咳嗽、清嗓、咽部分泌物增多等。[证据等级:高质量;推荐级别:弱推荐]

反射机制是引起 LPRD 的另一个重要学说。由于迷走神经分支同时支配食管远端、咽、喉、气管以及支气管等部位,因此,当胃十二指肠内容物反流刺激远端食管时,可激发该神经反射通路,导致咽痒、咳嗽、清嗓、咽部分泌物增多等症状^[32-34]。

2.3 共识意见:焦虑、抑郁等精神因素及睡眠障碍可加重机体对反流物刺激的敏感性。[证据等级:中等质量;推荐级别:强推荐]

焦虑、抑郁等精神因素及睡眠障碍与 LPRD 互相影响、互为因果。一项纳入 1 111 例耳鼻咽喉头颈外科门诊患者的横断面研究结果显示,耳鼻咽喉科门诊中 LPRD 患病率为 13.59%,焦虑患病率为 8.19%,抑郁患病率为 6.84%。LPRD 患者中,焦虑患病率为 29.14%,抑郁患病率 17.22%^[35],提示 LPRD 患者比健康人群更容易出现异常精神心理状态,睡眠障碍则可能与 LPRD 患者出现焦虑和抑郁有关^[36-37]。一项纳入 908 例耳鼻咽喉头颈外科门诊患者的研究显示约 1/3 的 LPRD 患者同时存在睡眠障碍,多因素分析显示睡眠障碍是 LPRD 的危险因素($OR=2.59$, 95% CI 为 1.75~3.84)^[36]。情绪因素可能通过激活垂体-下丘脑-肾上腺皮质轴(pituitary hypothalamus adrenocortical axis, HPA 轴)、干扰肠肽分泌、改变肠道菌群等途径引发内脏高敏感性,睡眠障碍可能通过增加一氧化氮合酶及其信号通路的活性降低疼痛耐受性、导致瘦素、褪黑素和 HPA 轴激素的异常分泌诱发内脏痛觉过敏^[38],因此焦虑、抑郁和睡眠障碍可加重机体对刺激物的敏感性。

3 流行病学

3.1 共识意见:国内外单中心社区小样本的流行病学调查显示,LPRD 的患病率为 3.9%~34.4%,缺乏大样本、有客观检查的流行病学调查研究。[证据等级:低质量;推荐级别:弱推荐]

一项纳入 1 950 名南京市城区居民的流行病学调查结果显示该地区 LPRD 的患病率为 3.87%^[39],对武汉市城区居民的抽样调查结果显示武汉市居民 LPRD 的患病率为 6.68%^[40],福州市居民的抽样调查显示该地区 LPRD 的患病率为 5%^[41];英国

和希腊对当地居民进行流行病学调查结果显示,两个国家 LPRD 患病率分别为 34.4% 和 18.8%^[42-43]。上述研究都是基于反流症状指数(reflux symptom index, RSI)量表的初步筛查结果,还缺乏更大样本和客观的流行病学调查研究资料。

3.2 共识意见:国内多中心耳鼻咽喉头颈外科门诊大样本的构成比调查显示,可疑 LPRD 的患者在耳鼻咽喉头颈外科门诊构成比为 10.15%。[证据等级:中等质量;推荐级别:弱推荐]

一项纳入 72 家国内三甲综合性医院耳鼻咽喉头颈外科门诊 90 440 例患者的多中心研究结果显示,可疑 LPRD 患者在门诊患者的构成比为 10.15%,不同的季节 LPRD 患者构成比无明显差异;不同的地域 LPRD 构成比不同,其中东北、华南、西北、华北和西南地区的构成比高于平均水平,而华东和华中地区的构成比较低;男性患者(与女性相比)、中老年患者(与青年组相比)、吸烟史和饮酒史患者(与无烟酒嗜好患者相比)LPRD 构成比较高;多因素分析显示中老年、吸烟史和饮酒史是 LPRD 的危险因素;发生率前三位的症状为咽部异物感、持续清嗓和喉部大量黏痰或鼻后滴漏^[44]。

3.3 共识意见:LPR 是许多耳鼻咽喉头颈外科疾病的致病因素之一。[证据等级:高质量;推荐级别:弱推荐]

LPR 与多种疾病发病存在相关性,其中与咽喉非肿瘤性疾病关系最为密切,24 小时动态 pH 监测显示慢性咽喉炎、任克间隙水肿、声带息肉、喉接触性肉芽肿、声带白斑等病患者咽喉部和/或食管酸暴露明显高于健康对照组^[45-51],同时慢性咽喉炎、声带息肉和声带白斑患者唾液中或病变组织中胃蛋白酶原和胃蛋白酶含量显著增高^[52-57],推测 LPR 引起的腐蚀性黏膜损伤可导致声带黏膜对损伤的易感性增加,并随后形成结节、息肉或任克间隙水肿^[58],临床治疗中学者还发现 LPR 影响声带息肉或任克间隙水肿术后的恢复过程,也可能是导致复发的原因之一^[59],合并 LPR 的患者进行抗反流治疗后,可以缩小声带息肉、喉接触性肉芽肿和声带白斑等疾病的病变范围和减少病变术后复发^[59-61],显著提高手术疗效,因此 LPR 可能是上述疾病的致病因素之一。

此外喉癌与反流似乎存在更为密切的相关性,病例对照研究发现控制吸烟、饮酒因素,反流仍然是喉癌的危险因素^[62-63],有研究估计 16.92% 的美国 50~71 岁喉癌患者与反流相关^[64],抗反流手术可降

低胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)患者喉鳞状细胞癌的标准化发病率和患病风险比,而且这种变化在随访 10 年后更加明显^[65],但口咽动态 pH(Dx-pH)监测结果则显示喉癌患者 RSI 和/或反流体征评分(reflux finding score, RFS)阳性率和 Ryan 评分阳性率均显著低于声带息肉和声带白斑,提示 LPR 可能在喉部非肿瘤性疾病的发病机制中起更为重要作用^[51]。

阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)与 LPR 互为致病因素。一项近期的 Meta 分析结果显示 870 例确诊 OSA 的患者中有 394 例 LPR 阳性,LPR 阳性率为 45.2%,并且纳入的全部 10 项研究均肯定了 LPR 在 OSA 患者中的高患病率^[66]。从发病机制上来说,目前认为 LPR 和 OSA 之间存在恶性循环、互为因果^[67]:① OSA 发生时的用力呼吸会引起胸腔负压加大,从而导致 LPR 的发生;② LPR 引起炎症反应又可致组织增生肥大,从而导致上气道狭窄,LPR 引起的组织损伤和感觉异常,还会影响对维持睡眠期间上气道通畅起重要作用的神经肌肉反射功能。

LPR 和胃食管反流(gastroesophageal reflux, GER)与中耳炎和慢性鼻窦炎的关系目前不完全清楚,荟萃分析结果显示中耳炎和慢性鼻窦炎患者中存在一定比例的 LPR 和 GER^[68-69],中耳积液或鼻腔灌洗液中的胃蛋白酶或胃蛋白酶原含量增高^[68, 70],但由于在 LPR 的定义、排除标准、用于测量分泌物中胃蛋白酶/胃蛋白酶原的方法以及结果评估等方面,不同的研究之间存在明显的异质性,因此 LPR 与中耳炎和慢性鼻窦炎之间的相关性尚有争议。

3.4 共识意见:婴幼儿咽喉反流的患病率远高于成人。[证据等级:低质量;推荐级别:不明确]

婴幼儿由于存在生理性反流,同时自身表述困难,检查受限,很难区分胃食管反流与咽喉反流,并常常合并存在,故患病率远高于成人。Vandenplas 和 Sacré-Smits^[71]研究表明,0~15 个月婴幼儿反流发生率为 18%,如果有气管食管瘘、神经发育不全、口动力或吞咽障碍,反流发生率可高达 70%。据统计^[72],有 67% 的 4 个月婴儿及 50% 左右的 0~3 岁儿童每天都有生理性反流事件,但多数婴儿 1 岁左右生理性反流会消失,仅 5% 有持续性症状发生。美国一项来自芝加哥社区的问卷调查表明^[73],3~9 岁儿童烧心和胸骨后疼痛发生率分别为 2.6% 和 1.8%,10~17 岁分别为 5.2% 和 8.2%。最新的研究表明中国青少年反流发生率为 8.1%^[74]。

4 临床表现

LPRD 的症状和体征多种多样,缺乏特异性。

4.1 共识意见:LPRD 常见的咽喉症状有咽干、咽痛、咽异物感、声音嘶哑、频繁清嗓、咳嗽、阵发性喉痉挛、吞咽困难等。[证据等级:高质量;推荐级别:强推荐]

约 10.15% 的耳鼻咽喉头颈外科门诊患者存在咽喉反流相关症状^[44],LPRD 的症状会因人而异,不同年龄和性别的个体呈现出不同的症状群^[75]。老年人对 LPRD 症状的主观感知较年轻人相对较低^[76],而女性患者咽喉部可能比男性患者对反流刺激更为敏感^[77]。总结大量文献,LPRD 的常见症状有咽干、咽痛、咽异物感、声音嘶哑、频繁清嗓、咽痒、咳嗽、阵发性喉痉挛、吞咽困难等^[75, 78-79],需要注意的是,嗓音滥用、药物吸入、变应性疾病、慢性鼻窦炎、吸烟和饮酒等因素会使咽喉反流的症状产生混淆^[75]。

4.2 共识意见:LPRD 常见的鼻部症状有鼻塞、鼻涕倒流等。[证据等级:低质量;推荐级别:弱推荐]

据文献报道,咽喉反流主要通过胃酸和胃蛋白酶的直接损伤作用、迷走神经反射和幽门螺杆菌等三个因素对慢性鼻窦炎的发生发展起到推动作用^[80],咽喉反流导致鼻腔黏膜的炎症反应以及黏膜纤毛清除功能受损使患者出现鼻塞、鼻涕倒流等鼻部症状。咽喉反流和慢性鼻窦炎存在密切的相关性已被多项研究证实^[81]。国内的一项研究发现,慢性鼻窦炎患者的鼻黏膜组织样本的胃蛋白酶免疫组化染色阳性率显著高于因鼻腔解剖异常行手术治疗的对照组患者^[82]。Nanda 等^[83]发现,使用 PPI 结合功能性鼻内镜手术治疗伴有 LPRD 的难治性鼻窦炎患者,能有效缓解患者鼻塞、鼻涕倒流等症状。研究发现,在健康志愿者的胃食管交界处给予盐酸刺激后,通过食管的神经反射机制会导致健康志愿者鼻塞和鼻腔分泌物增多^[84]。

4.3 共识意见:LPRD 常见的耳部症状有耳闷、耳鸣、耳痛等。[证据等级:中等质量;推荐级别:弱推荐]

最新的一项系统回顾文章,以 pH 监测为标准诊断 LPRD,中耳炎患者中的平均患病率为 28.7% (8%~100%)^[68],Han 和 Lv^[85]的一项研究发现,77.4% (24/31) 的中耳炎患者 Dx-pH 监测 Ryan 指数阳性,多项研究在分泌性中耳炎患者的中耳渗液中检测到胃蛋白酶^[86-88],进一步证实了中耳炎和 LPRD 的相关性。另有动物实验证明多次盐酸和胃

蛋白酶刺激会导致大鼠咽鼓管功能障碍,使咽鼓管调节中耳正负压的能力下降^[89]。盐酸和胃蛋白酶等反流物以气体或气液混合体等形式反流至鼻咽部,使咽鼓管通气及平衡中耳气压功能、中耳防声等功能障碍,从而出现耳闷、耳鸣、耳痛等症状^[90]。

4.4 共识意见:LPRD 可引起舌烧灼感、口臭、牙侵蚀等口腔症状。[证据等级:中等质量;推荐级别:弱推荐]

文献报道舌灼烧感与 LPRD 有相关性^[91],Lechien 等^[79]将舌灼烧感作为反流症状评分(reflux symptom score, RSS)量表的一项内容来诊断 LPRD。有研究表明,口臭和 LPRD 有明确的相关性^[92],LPRD 使上呼吸道和消化道黏膜损伤、口腔细菌微环境改变等都会产生挥发性硫化物[硫化氢(H_2S)、甲基硫醇(CH_3SH)、二甲基硫($(CH_3)_2S$)]而导致口臭。LPRD 致使口腔唾液缓冲能力和唾液分泌速度下降以及口腔 pH 值的下降等是导致口腔牙侵蚀的主要原因。健康人群中牙侵蚀的发生率小于 20%,而最新的系统性回顾研究发现反流患者牙侵蚀的发生率为 16%~44%,而牙侵蚀患者反流的发生率为 64%~75%^[93]。另有动物实验也证实反流小鼠牙侵蚀的发生率较对照组显著增加^[94]。

4.5 共识意见:LPRD 可无典型的反酸、烧心等 GERD 症状。[证据等级:中等质量;推荐级别:强推荐]

烧心是指胸骨后灼烧感,反酸是指胃内容物向咽部或口腔方向流动的感觉。烧心和反酸是 GERD 的典型症状^[95]。自 1991 年 Koufman^[96]提出一系列关于 LPRD 的报道以来,专家学者不断致力于区分咽喉反流和胃食管反流的重要差别^[97],但咽喉反流症状和胃食管反流症状有很多相同之处,如声音嘶哑、咽异物感、频繁清嗓等^[98],由于食管和咽喉黏膜对胃酸中和能力的差异^[99],少数几次的咽喉反流可引起 LPRD 的明显症状,但可能并不引起 GERD 的症状,因此,LPRD 患者较少出现反酸、烧心等症状^[5],有文献报道,经 pH 监测诊断的 LPRD 患者中,仅 40% (23/58) 患者有烧心症状^[100]。

4.6 共识意见:儿童患者与成人的临床表现有所不同,呈多样性,不典型性,严重的表现为呼吸暂停、间歇性紫绀等。[证据等级:中等质量;推荐级别:弱推荐]

儿童反流症状复杂,缺乏典型性,随年龄不同有较大差异,包括呼吸道和消化道症状,与婴儿猝死综合征也有相关性^[101]。儿童咽喉反流在婴幼儿

期主要表现为频繁呕吐,喂养困难,体重不增,易哭闹,激惹症状,严重的表现为发作性呼吸困难,窒息、紫绀等,常伴有喉部合并症存在,如先天性喉软化症、喉裂,声门下狭窄等^[102]。学龄期可出现更多的呼吸道症状^[103],包括清嗓、声音嘶哑、鼻涕倒流和慢性咳嗽,反复中耳炎,严重的可表现为吞咽困难、睡眠障碍、持续性哮喘等,甚至认为复发性喉乳头状瘤与咽喉反流也有相关性^[104]。年长儿表现与成人类似^[105]。

4.7 共识意见:LPRD 常见的喉部体征有声带后连合区域黏膜红斑、增生,声带弥漫性充血、水肿,黏稠黏液附着,声带突肉芽肿,喉室消失,假声带沟等。[证据等级:高质量;推荐级别:强推荐]

通常 LPRD 没有特异性的体征,但有些喉镜下的表现高度提示 LPRD^[106],根据美国支气管食管联合会(American Broncho-Esophagological Association, ABEA)调查,与 LPRD 最相关的体征有杓区黏膜红斑及水肿、声带弥漫性充血水肿、后连合区域红斑、增生^[107];假声带沟是由于声门下黏膜弥漫性水肿造成,喉镜检查有假声带沟的患者 70% 可能有 LPRD^[108],声带突肉芽肿也是 LPRD 的重要体征^[109],Qadeer 等^[110]的研究也证实了上述体征是 LPRD 常见的喉部体征,Belafsky 等^[111]在总结大量研究的基础上,形成了一个 8 项的 RFS 量表涵盖了上述 LPRD 的常见体征,并对量表进行了信度信效度验证,成为开展 LPRD 研究的重要工具。之后开展的各种有关 LPRD 的研究均以 RFS 作为体征的评估工具。

4.8 共识意见:LPRD 常见的咽部体征有咽后壁充血、淋巴滤泡增生、腭扁桃体和舌扁桃体肥大、腺样体增生、咽部黏稠黏液附着、腭舌弓充血、悬雍垂水肿。[证据等级:中等质量;推荐级别:弱推荐]

RFS 量表是研究咽喉反流性疾病的最重要工具之一,RFS 包含的 8 项体征只反映了 LPRD 喉部的表现,忽略掉了咽部及其他部位的一些体征,Lechien 等^[112]在一项 5 年 351 例患者的病例研究中发现,咽后壁充血、淋巴滤泡增生、咽部黏液附着是 LPRD 的常见体征。国际耳鼻咽喉科医师联盟中的青年耳鼻咽喉科医师 LPR 研究组建立了反流体征评估(reflux sign assessment, RSA)量表,该量表列出的 LPRD 常见的咽部体征包括咽后壁充血、淋巴滤泡增生、腭扁桃体和舌扁桃体肥大、腭舌弓充血、咽部黏稠黏液附着、悬雍垂水肿等,并对量表进行了信度效度验证,通过受试者工作特征(receiver

operating characteristic, ROC) 曲线分析发现,将 RSA>14 分作为诊断 LPRD 的阈值时,其敏感性为 89.1%、特异性为 95.2%^[113]。在一项针对儿童的研究中显示,腺样体肥大与儿童 LPRD 有显著的相关性^[114]。

4.9 共识意见:LPRD 常见的口腔体征有舌苔肥厚、龋齿。[证据等级:中等质量;推荐级别:弱推荐]

Lechien 等^[93]对 24 项研究进行的系统回顾显示,LPRD 患者中牙蚀和龋齿的发生率较正常人明显增高,同样是青年耳鼻咽喉科医师 LPR 研究组所做的关于 RSA 量表的研究中显示,舌苔肥厚是 LPRD 的常见口腔体征之一^[113]。

5 诊断

目前没有单一的方法可以确诊 LPRD。LPRD 的诊断需依靠症状和体征评分、PPI 试验性治疗的疗效及客观检查结果来综合判断。

5.1 共识意见:可疑 LPRD 的患者应首先评估 RSI 和 RFS 量表,RSI>13 分和/或 RFS>7 分可初步诊断 LPRD。更完善的量表有待进一步设计及验证。[证据等级:高质量;推荐级别:强推荐]

Belafsky 等设计了 RSI 和 RFS,可作为咽喉反流的初筛手段^[111, 115]。LPRD 的患者常见症状包括声音嘶哑、持续清嗓、吞咽不畅、咽异物感等,当 RFS>13 分时可初步诊断 LPRD。患者喉镜下可观察到多种体征,如声带红斑/水肿,杓区黏膜红斑以及杓间黏膜增生等,当 RFS 总分>7 分时判断为异常。

国内引入 RSI 量表中文版并进行评估,证实其具有良好的信度和效度^[116]。2012 年对中国咽喉科医师应用 RFS 进行的信度研究发现其在不同评估者之间具有很好的重复性^[117-118]。尽管国内外研究基本都应用这两个量表作为初筛 LPRD 的方法,但相关症状及体征仍较局限,不够全面,对 LPRD 的诊断准确率仍然有待提高。因此欧洲专家在 2019 年新制订了 RSS 和 RSA 量表^[79, 113],但尚未被广泛采纳,适合国内的更完善的量表有待进一步设计及验证。

5.2 共识意见:PPI 试验性治疗是 LPRD 简便、有效的诊断方法。[证据等级:高质量;推荐级别:强推荐]

由于 LPRD 缺少诊断金标准,客观检查方法为 24 小时多通道腔内阻抗-pH (multichannel intraluminal impedance-pH, MII-pH) 监测,其是侵入性操作且价格昂贵,大多数耳鼻咽喉头颈外科医师更

愿意对可疑 LPRD 患者采用 PPI 试验性治疗^[119]。Meta 分析显示,经 PPI 治疗后,LPRD 的症状、体征缓解率为 18%~87%^[120];PPI 试验性治疗的敏感度高而特异度低^[121],适合作为临床上疑诊 LPRD 时的初筛试验。PPI 试验性治疗阳性常采用的标准是症状减轻 50% 以上(RSI 评分降低 ≥ 6 或 RFS 评分降低 ≥ 3)^[122]。但是 PPI 治疗 LPRD 有效性多数来自为无对照组的临床研究,并且使用 PPI 的时间长,花费大,和由此可能产生药物不良反应,使得 PPI 试验性治疗作为诊断方法也受到争议^[123]。

5.3 共识意见:24 小时 MII-pH 监测技术可提供反流的客观证据(食团运动方向、反流物性质和 pH 值),是目前诊断咽喉反流的“金标准”。[证据等级:高质量;推荐级别:弱推荐]

24 小时 MII-pH 监测包括多个阻抗通道和两个 pH 监测电极,如果最上方的阻抗通道和 pH 监测电极可定位于食管上括约肌以上部位,则可称为 24 小时下咽食管 MII-pH (hypopharyngeal-esophageal MII-pH, HE MII-pH) 监测。其中,多通道阻抗监测可以判断食团的性质、运动方向和反流高度,pH 监测可以判断食管和下咽部的 pH 值变化。因此,24 小时 MII-pH 监测是目前最有效的诊断酸反流和非酸反流的方法^[75]。同时,我们在金标准三个字上加了双引号,这是因为 24 小时 MII-pH 监测在诊断 LPRD 时也存在假阴性和假阳性的情况^[124]。目前认为假阴性和假阳性的原因主要是反流事件的次数和特征每天都可能不同,如果 LPRD 患者在 24 小时 MII-pH 监测当天恰巧无咽喉反流事件则出现假阴性结果,反之也可能出现假阳性结果^[75, 124-125]。目前尚没有 24 小时 MII-pH 监测的假阴性率和假阳性率的具体数值,也没有诊断 LPRD 的其他金标准可供参考。

5.3.1 共识意见:咽喉反流事件的定义为胃十二指肠内容物反流到食管上括约肌以上部位,24 小时 MII-pH 中咽喉反流事件的判定标准:①阻抗值从食管距门齿远端到近端依次变化。②最高点的阻抗值增大或减小,提示反流物到达下咽。[证据等级:高质量;推荐级别:弱推荐]

应用 24 小时 MII-pH 诊断 LPRD 时,是依据 MII 来判定咽喉反流事件。“阻抗值从食管距门齿远端到近端依次变化”说明食团的运动方向符合反流,“最高点的阻抗值增大或减小”对于 HEMII-pH 监测来说提示食团反流高度为下咽部^[126-127]。气态反流使阻抗值增大而液态反流使阻抗值减小,因此根据

阻抗值是逐渐增大还是减小,还可以进一步将反流事件分为气态反流、液态反流或气液混合反流^[126]。

5.3.2 共识意见:咽喉反流事件常见于立位状态。[证据等级:中等质量;推荐级别:弱推荐]

咽喉反流事件大多发生在白天立位,发生在夜间卧位者很少,而胃食管反流在白天立位和夜间卧位均常见,这是 LPRD 不同于 GERD 的特点之一^[128]。国内文献报道的 24 小时 MII-pH 监测的反流数据也显示咽喉反流事件主要发生于白天立位,夜间卧位则不多见^[129-130]。目前认为,不同于胃食管反流只需要食管下括约肌松弛即可发生,咽喉反流事件的发生需要食管上下括约肌均松弛是出现这一现象的原因^[128, 131]。

5.3.3 共识意见:根据下咽 pH 值的变化,将咽喉反流事件分为酸反流(pH<4)、弱酸反流(4≤pH≤7)和碱反流(pH>7)三类。[证据等级:中等质量;推荐级别:弱推荐]

在相关的文献和综述中,酸反流被清晰地定义为 pH 值小于 4 的反流,弱酸反流为 pH 值 4~7 之间的反流,碱反流为 pH 值大于 7 的反流^[132-133]。在咽喉反流中,对反流事件的酸性、弱酸性还是碱性的分类是根据下咽部的 pH 值而非食管的 pH 值来判定。例如,一次反流事件在食管的 pH 是酸性而在下咽部的 pH 是弱酸性,则在论述咽喉反流时将其视为弱酸反流。

5.3.4 共识意见:弱酸反流和碱反流统称为非酸反流,是咽喉反流事件的主要形式。非酸反流又分为真性非酸反流(食管下段 pH 和下咽 pH 均 ≥ 4)和假性非酸反流(食管下段 pH<4 而下咽 pH ≥ 4)。[证据等级:中等质量;推荐级别:弱推荐]

尽管弱酸反流与非酸反流在字面意思上存在不一致,但在文献中明确将非酸反流定义为 pH ≥ 4 的反流^[133],因此非酸反流包括弱酸反流和碱反流。事实上,绝大多数的非酸反流都是弱酸性的^[134],国外的一项研究报道反流事件到达下咽部时有 75% 是非酸的^[135],国内的一项近期研究评估了 344 例 LPRD 患者的 1 845 次反流事件,非酸反流事件占有反流事件的 74.1%^[136]。此外,非酸反流事件还可以根据食管下段的 pH 分为真性非酸反流事件和假性非酸反流事件,真性非酸反流事件中的反流物在食管下段时也是非酸性的,而假性非酸反流事件中的反流物在食管下段时则是酸性的。这一分类可能有利于鉴别反流物的来源和性质,并预测抑酸治疗的有效性^[137]。

5.3.5 共识意见:酸反流和非酸反流均可引起咽喉反流的症状和体征。[证据等级:中等质量;推荐级别:强推荐]

首先,反流物中的主要致病因素胃蛋白酶在非酸环境下虽然活性下降但仍能保持一定活性^[138]。其次,研究表明胃蛋白酶在中性环境可以通过受体介导的胞吞作用进入细胞质,引起细胞内结构和功能的损害^[139]。同时,咽喉黏膜的酸中和能力和屏障功能均弱于食管黏膜,因此更易受到非酸反流的直接损害。有研究报道,酸反流和非酸反流患者间的 RSS、RSA、嗓音障碍指数(voice handicap index, VHI)和嗓音主观感知评价无显著差异^[140]。

5.3.6 共识意见:MII-pH 监测的诊断标准尚不统一,目前多数学者认为有咽喉反流症状的患者 24 小时内发现一次咽喉反流事件即为异常。[证据等级:中等质量;推荐级别:弱推荐]

24 小时 MII-pH 监测诊断 LPRD 的病理阈值既往有多个版本,造成这一结果的主要原因是最上端的阻抗和 pH 监测点的固定位置不同。目前,较为先进的 MII-pH 监测设备可以将最上端的阻抗和 pH 监测点固定于下咽部,因此又称为 HEMII-pH 监测,可以监测真正的咽喉反流而非食管高位反流。事实上,真正的咽喉反流事件发生次数是比较少的^[141]。研究认为,一次及以上咽喉反流事件(包括酸反流事件和非酸反流事件)就是异常的^[126]。目前,已有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^[75]。需要指出的是,有学者认为一次咽喉反流事件能否诊断 LPRD 还应该结合患者有无临床症状和体征^[142]。

5.4 共识意见:Dx-pH 监测是一种客观诊断方法,诊断标准:直立位时 Ryan 指数 >9.41 和/或卧位时 >6.79 即可诊断 LPRD。[证据等级:低质量;推荐级别:弱推荐]

2009 年 Ayazi 等^[143]报道了应用 Restech Dx-pH 直接监测气道(口咽)pH 变化,该监测方法可同时监测气液态反流,具有操作简便、探头定位准确、监测精度高、患者耐受度好、适用人群广(6 个月以上婴儿)等优点。目前 Dx-pH 监测诊断 LPRD 的标准是 Ryan 指数直立位 >9.41 和/或卧位时 >6.79。Ryan 指数是 2009 年南加利福尼亚大学根据 55 名健康志愿者咽喉 pH 监测的结果,提出不同体位有不同的病理性反流阈值,立位阈值为 5.5,卧位阈值为 5.0,根据反流次数、时间及最长反流时间等计算出 Ryan 指数^[143-144]。值得注意的是,由于其健康志愿

者的纳入标准欠严格、病理反流阈值设定过低等问题^[145],造成其用于诊断 LPRD 时存在假阴性率高的缺点,致使临床使用中其诊断与 PPI 试验性治疗、MII-pH 监测、胃蛋白酶检测等其他诊断 LPRD 的方法符合率较低^[145-149]。Guo 等^[150]通过医工结合的方法,并设定严格的正常人纳入标准,应用机器学习深度分析了临床大样本的 pH 监测数据,从而形成 W 指数,W 指数 >0 诊断 LPRD,较 Ryan 指数敏感度提高,且与 RSI、RFS 和 PPI 试验性治疗的符合率显著提高。

5.5 共识意见:胃蛋白酶检测是另一种诊断 LPRD 的客观方法,其中对唾液样本行胃蛋白酶检测具有简便、无创的优点。唾液胃蛋白酶检测有酶联免疫法和试纸法,前者可定量,后者为定性诊断。一天多次测定有助于提高诊断 LPRD 的准确性。[证据等级:中等质量;推荐级别:弱推荐]

胃蛋白酶是由胃黏膜的主细胞分泌,正常情况下不应出现在咽喉黏膜上皮细胞和分泌物中,因此可以通过检测咽喉黏膜上皮细胞和分泌物中的胃蛋白酶来诊断 LPRD。尽管胃蛋白酶检测的最佳时机、样本收集部位和病理阈值仍存在争议,但胃蛋白酶可以作为 LPRD 的可靠标记物已被广泛认可^[151]。根据胃蛋白酶检测的取材样本,可分为对组织样本的胃蛋白酶检测、对唾液样本和鼻腔灌洗液的胃蛋白酶检测^[152]。

对唾液样本的胃蛋白酶检测,可以在实验室采用酶联免疫法测量唾液样本中的胃蛋白酶浓度,如果高于病理阈值则可诊断 LPRD。胃蛋白酶试纸条检测为一种更为快速的唾液胃蛋白酶检测方法,该试纸条为一种胃蛋白酶侧向流动装置,包含两种人胃蛋白酶特异性单克隆抗体,当唾液中的胃蛋白酶浓度高于设置的病理阈值时则显色,从而快速、简便、无创地诊断 LPRD^[152-153]。若以 24 小时 MII-pH 监测为“金标准”,则唾液胃蛋白酶检测诊断 LPRD 的敏感性为 41.5%~80.0%,特异性为 52.8%~86.2%^[151, 154-155]。

唾液中的胃蛋白酶浓度是动态变化的,因此单次唾液胃蛋白酶检测的结果间存在较大的差异性。对于可疑的 LPRD 患者,单次唾液胃蛋白酶检测结果为阴性时,为提高结果的准确性应行多次测量^[127]。目前,对于多次测量的时机和测量次数仍存在争议。有文献报道唾液胃蛋白酶检测阳性率最高的 4 个时间点为晨起时和三餐后,其中晨起为单次唾液胃蛋白酶检测的最佳时机,如果晨起检测

阴性应增加三餐后检测^[156-157]。另有研究同时行胃蛋白酶试纸条检测和 24 小时 MII-pH 监测,认为咽喉反流事件多发生于立位且不限于三餐后,因此自晨起后每隔 1 小时行 1 次唾液胃蛋白酶试纸条检测,于白天(大多数时间为立位)共行 12 次胃蛋白酶检测,其结果与 24 小时 MII-pH 监测的一致性更好^[127]。

5.6 共识意见:食管高分辨测压有助于了解 LPRD 患者胃食管的动力状态及胃食管结合部是否存在解剖结构的异常。[证据等级:中等质量;推荐级别:弱推荐]

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,提供 LES/UES 静息压、LES/UES 松弛率、远端收缩积分、远端潜伏期、收缩前沿速度等指标用于评估食管上下括约肌功能及一过性松弛情况、胃食管交界处压力变化和食管清除功能,并输出实时同步的食管运动三维空间图像,是目前首选的食管测压技术^[158-159]。HRM 不仅用于指导 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^[160],而且在了解咽喉反流发病机制及 LPRD 诊治等方面也起到重要作用^[161-164]。

5.7 共识意见:LPRD 和 GERD 是两种独立的疾病,可独立存在也可同时存在。LPRD 不是 GERD 的严重状态。[证据等级:高质量;推荐级别:弱推荐]

LPRD 与 GERD 为两种相关疾病,两种疾病不能完全割裂开,但亦不能完全等同,更不建议将 LPRD 认为是 GERD 的严重状态^[165]。从消化内科医生的角度出发往往将 LPRD 考虑为 GERD 的食管外症状或表现之一^[166];但从耳鼻咽喉头颈外科医生角度出发则认为由于 LPRD 与 GERD 在流行病学、发病机制、临床表现、反流模式、诊断方法以及治疗手段等方面有差异,理应将 LPRD 作为与 GERD 相关的另一种疾病,而非 GERD

的一部分症状和表现^[44, 167-168];两种疾病可以单独存在,也可以同时存在^[4]。

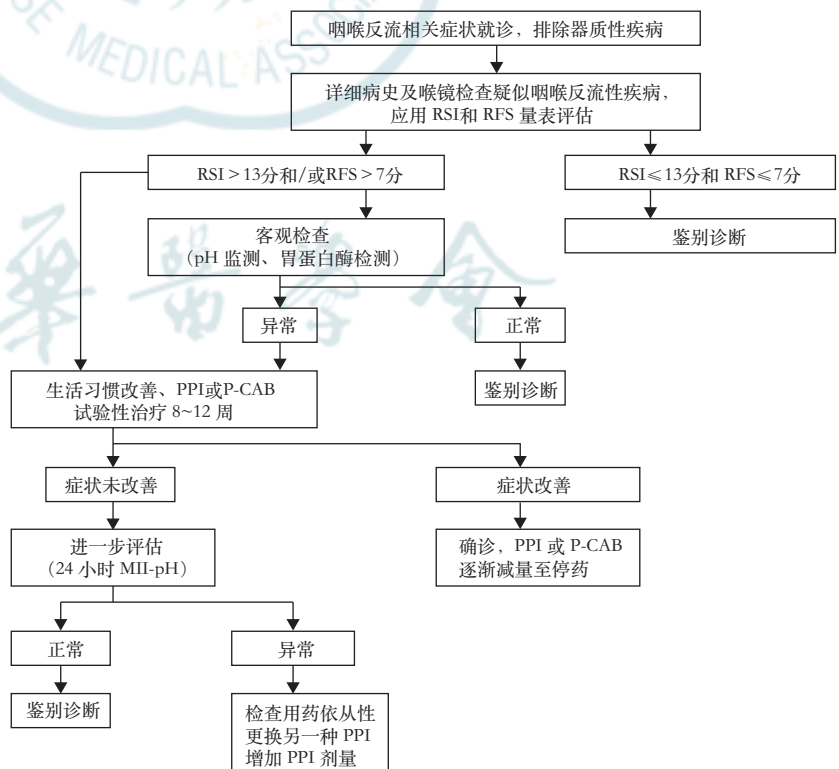
6 治疗

LPRD 治疗包括调整生活方式、药物治疗、心理调适、内镜下射频治疗和腹腔镜下抗反流手术。LPRD 诊疗流程见图 1。

6.1 共识意见:疾病的健康教育是 LPRD 治疗和预防的基础。[证据等级:高质量;推荐级别:强推荐]

疾病的健康教育在许多慢性病管理的基础,旨在帮助患者作出与自己健康相关的知情决定,以提高患者治疗依从性、促进健康生活方式^[169]。LPRD 在治疗上的循证医学证据方面基本上依据 GERD,在一篇研究 GERD 健康教育所起作用的综述中认为^[170]:调整生活方式有利于改善 GERD 症状,鉴于其他慢性病管理中健康教育对于促进患者健康、减少医疗费用所起的积极作用,健康教育在 GERD 治疗中可能有潜在的巨大作用。

LPRD 的健康教育包括疾病知识及治疗方案宣教、生活及饮食方式指导、提高患者自我管理能力等^[171]。一项针对 GERD 及 LPRD 患者 PPI 药物治疗依从性的横断面研究显示^[172]:由于缺乏针对性的健康教育,62.7% 的患者没有遵从恰当的服药时间



注:RSI 为反流症状指数, RFS 为反流体征评分, PPI 为质子泵抑制剂, P-CAB 为钾离子竞争性酸阻滞剂, MII-pH 为多通道腔内阻抗联合 pH

图 1 咽喉反流性疾病(LPRD)诊疗流程

及方法。国内一项针对 LPRD 所致的慢性咳嗽患者的研究发现,给予行为指导的治疗组,症状缓解率(88.64%)显著高于无健康教育的对照组(72.09%)^[173]。

6.2 共识意见:调整生活方式和改变饮食习惯应贯穿治疗的始终。[证据等级:高质量;推荐级别:强推荐]

饮食和生活习惯的改变常与药物治疗一起用于 LPRD 的治疗,日本的研究发现调整生活方式联合药物的综合治疗比单纯药物治疗对于 LPRD 的症状缓解更有效^[174]。体质量指数(body mass index, BMI)增加与 GERD 症状发生风险呈正相关^[175]。虽然有回顾性研究发现无合并 GERD 的 LPRD 患者中并无超重现象^[176],但近年一项多中心研究发现在肥胖患者中,合并 GERD 的 LPRD 患者症状、体征更严重,咽喉部酸反流事件也显著增加^[177]。因此在 LPRD 的保守治疗中,对于肥胖者仍推荐减重^[178]。鉴于 LPRD 和 OSA 间的互为因果关系,包括控制体重、侧卧睡眠在内的可改善睡眠质量的生活方式,以及对 OSA 的手术或持续正压通气治疗有利于 LPRD 的治疗^[179]。

研究发现严格的低酸饮食可以改善 PPI 治疗无效患者的症状和体征^[180];一项回顾性研究发现 PPI 治疗同时矫正生活方式联合严格低酸饮食,症状缓解率(91%)显著高于仅有 PPI 治疗和生活方式矫正的对照组(48%)^[181];另一项回顾性研究显示,采用碱性饮料和地中海饮食治疗而未服用 PPI 的 LPRD 患者中,62.6%的患者 RSI 减少 ≥ 6 ,较 PPI 治疗组无明显差别(54.1%)^[182]。另有研究发现高脂高糖、酸性、低蛋白的饮食方式与 LPRD 患者反流事件次数呈正相关^[183]。

6.3 共识意见:药物治疗是治疗 LPRD 的主要方法,包括 PPI、钾离子竞争性酸阻滞剂(P-CAB)、H₂受体阻滞剂(H₂RA)、促胃肠动力药和胃黏膜保护剂等。[证据等级:中等质量;推荐级别:强推荐]

LPRD 的治疗主要为抑酸药物的内科治疗。Jaspersen 等^[184]早在 1996 年报道给予伴有 GERD 的 LPRD 患者奥美拉唑 40 mg/d,4 周后所有患者的食管炎和咽喉炎症状均消失。El-Serag 等^[185]通过随机对照双盲研究显示兰索拉唑 30 mg/次,每日 2 次,共 12 周治疗慢性咽喉炎,其结果较安慰剂组更有效,认为 PPI 应作为治疗 LPRD 的一线药物。美国胃肠病协会推荐关于 GERD 食管外症状的一线治疗策略是 PPI,每日 2 次治疗 2 个月^[186]。一项

汇集了 13 项随机对照临床试验共纳入 831 例 LPRD 患者的 Meta 分析显示接受 PPI 治疗后患者的总体 RSI 较安慰剂组显著改善^[187]。但另一项 Meta 分析研究却发现对于 GERD 相关的慢性咽喉炎 PPI 组和安慰剂组的疗效差异无统计学意义,认为 PPI 治疗效果不佳^[188]。故 PPI 抑酸治疗 LPRD 的效果仍存在争议^[189-190],但因其简便、无创,目前仍推荐作为治疗 LPRD 的首选药物。

H₂RA 是最早的抑酸药物,但因其作用持续时间较短(4~8 h)且抑酸作用弱于 PPI,故将其作为二线治疗药物^[191]。H₂RA 控制夜间酸突破更有效。

促胃肠动力药可通过促进乙酰胆碱的释放而增加胃肠道运动功能和增加食管括约肌的压力。研究发现 PPI 可使胃排空时间延迟 15%~40%^[192-193]。而促胃肠动力药可减少 PPI 导致的胃排空时间延长^[194-195],因此 PPI 与促胃肠动力药联合应用,其疗效优于单纯 PPI^[196],可显著改善 LPR 的打嗝、餐后腹胀及恶心症状^[192, 197],也可改善 RFS 量表中的声带水肿及弥漫性喉水肿体征^[198]。

P-CAB 是一种新型胃酸抑制剂,其作用机制不同于 PPI,通过与钾离子竞争质子泵上结合位点可逆性抑制质子泵的泌酸功能^[199]。其在胃壁细胞中高浓度聚集且解离缓慢,故具有持久强效的抗泌酸作用^[200-201]。P-CAB 可以同时与活性质子泵和静性质子泵结合,故起效迅速,抑酸作用更强大^[202]。多项临床研究显示 P-CAB 在食管炎黏膜愈合率和反流症状的缓解方面不劣于 PPI^[203-205]。一项针对 20 名日本健康成年男性的交叉研究发现每天 20 mg 伏诺拉生的抑酸作用比每天 20 mg 埃索美拉唑或 10 mg 雷贝拉唑更持久^[206]。近期研究发现对于难治性反流性食管炎的患者以及对 PPI 抵抗的患者伏诺拉生均显示出更好的有效性^[207-209],该项研究结果对 LPRD 的治疗也有参考价值。

6.3.1 共识意见:治疗 LPRD 应给予标准剂量 PPI 每日 2 次、餐前 30~60 min 服用,或标准剂量 P-CAB,疗程 8~12 周,甚至更长。[证据等级:中等质量;推荐级别:弱推荐]

PPI 是没有活性的前体药物,需要在胃壁细胞分泌小管的酸性环境下活化后才能与活性质子泵结合从而抑制胃酸分泌,故起效慢,必须餐前 30~60 min 服用。PPI 半衰期较短(90 min),每日 1 次的 PPI 只能抑制 70% 质子泵的活性^[210],且 PPI 不能有效控制夜间酸突破^[211]。研究发现每日 2 次 PPI 在症状缓解及黏膜愈合方面明显优于每日 1 次的治

疗^[212]。Shin 和 Sachs^[210]研究显示增加给药频次即早餐和晚餐前给药可抑制 80% 的胃酸分泌。一项 Meta 分析结果显示每日 2 次 PPI 治疗 3~6 个月可显著改善 LPRD 患者的症状^[187]。

P-CAB 的抑酸作用不受胃酸分泌状态的影响,因此不受进餐影响^[213]。P-CAB 给药 4 h 起效并可持续 24 h^[214]。一项开放交叉研究显示每日 1 次 20 mg 伏诺拉生比每日 2 次 20 mg 或 40 mg 雷贝拉唑的抑酸作用更加强且更持久,可全天维持胃内 pH>4^[211]。

多数 LPRD 是一个慢性病程,故推荐疗程至少为 8 周,因为这是炎症受损的咽喉黏膜愈合和再生所需要的时间,理想情况下初始治疗时间应为 3 个月^[75]。单倍剂量 PPI 或 P-CAB 治疗无效可改用双倍剂量,一种抑酸药无效可尝试换用另一种。PPI 双倍剂量治疗可使 24 h 内胃内 pH 值>4 的时间持续 15.6~20.4 h^[215]。P-CAB 双倍剂量时控制胃内 pH 值>4 的时间明显优于单倍剂量^[205]。

6.3.2 共识意见: PPI 试验性治疗的方法是标准剂量 PPI 治疗 8~12 周,然后评估疗效,如果有效即可确诊,如果无效需要进行客观检查进一步明确或排除诊断。[证据等级:中等质量;推荐级别:弱推荐]

PPI 是目前试验性治疗 LPRD 的首选药物。一项随机对照试验的 Meta 分析结果表明,接受 PPI 试验性治疗的 LPRD 患者的应答率及 RSI 评分的改善率均显著高于接受安慰剂治疗者^[216]。另外多项研究发现给予 PPI 每日 2 次,治疗 3 个月, LPRD 患者的应答率达到 41%~100%^[217-219]。但另有研究发现 25%~50% 的 LPRD 患者 PPI 治疗后症状无明显缓解^[96]。因此对于疑似 LPRD 患者 PPI 试验性治疗 8~12 周后应再次进行评估,症状改善者即可确诊;症状无缓解者可进一步行 24 小时 MII-pH 监测或 Dx-pH 监测等客观检查以及其他相关临床表现的评估,以进一步明确病因。

6.3.3 共识意见: 症状消失后 PPI 或 P-CAB 应逐渐减量至停药,以防反跳性胃酸高分泌导致疾病复发。[证据等级:中等质量;推荐级别:强推荐]

当患者接受了规范的 PPI 或 P-CAB 治疗 8~12 周后症状缓解,则应指导患者逐渐减少抑酸药的日常用量直至停药。切不可断崖式停药,以防出现反跳性胃酸高分泌即由于突然停用 PPI 导致胃酸分泌量超过了 PPI 治疗前的水平^[220]。在一项由 120 名健康志愿者参与的随机双盲和安慰剂对照的研究中发现给予 PPI(艾司奥美拉唑 40 mg/d),

8 周后停止用药,44% 出现了酸相关症状(反酸、烧心和消化不良)^[221]。认为长期服用抑酸药升高了胃内 pH,促使胃泌素代偿性释放而产生高胃泌素血症,进一步刺激肠嗜铬样细胞增生并增加了组胺释放,从而导致胃酸分泌增加^[220-222]。故应首先减半用药剂量,2 周后若无症状,则再减少用药频次,从每日 2 次减为每日 1 次,2 周后依然无症状,再减为隔日 1 次直至停药。

6.3.4 共识意见: 对于 PPI 或 P-CAB 停药后症状复发以及重度 LPRD 患者,可能需要长期维持治疗。[证据等级:中等质量;推荐级别:弱推荐]

胃酸和胃蛋白酶介导的直接黏膜损害是产生 LPRD 最重要的因素。目前对于 LPRD 的治疗方案主要是通过抑酸药物减少胃酸的直接暴露,从而降低胃蛋白酶活性。但抑酸治疗对非酸反流的影响较小。有研究显示伴有典型 GERD 症状的 LPRD 患者 PPI 标准剂量治疗后仍有 10%~40% 存在持续性非酸反流^[223]。而非酸反流的主要致病因素是胃蛋白酶。胃蛋白酶在 pH 接近 6 时仍有活性,仍可损害食管外组织,而且是不可修复的永久性损害^[25, 224]。加之日常饮食因素和生活方式的影响,对于 PPI 或 P-CAB 治疗后症状无明显改善的难治性 LPR 或停药后症状复发者可能需要长期规范管理和维持治疗。一项通过 24 小时 pH 监测对 225 例伴有耳鼻咽喉科疾病的 GERD 患者的调查研究发现经过 3~6 个月的 PPI 治疗,仍有 25%~50% 的患者症状未改善,需要长期维持用药^[96]。

多项临床研究显示伏诺拉生不仅初始治疗时可迅速缓解 GERD 症状,而且在维持治疗方面显示出良好的疗效和安全性^[203, 225],从而大大提高患者维持治疗的依从性。

6.3.5 共识意见: PPI 或 P-CAB 治疗无效者应行 24 小时 MII-pH 监测及食管高分辨测压,进一步评估以寻找相关病因。[证据等级:中等质量;推荐级别:弱推荐]

尽管文献报道约 60% 的慢性咽喉炎患者存在 GERD^[226],但 GERD 食管外症状诸如咽异物感、声音嘶哑、慢性咳嗽、喉痉挛等均无特异性。而且抑酸治疗对于 LPRD 的疗效也存在较多争议^[188, 190, 227]。因此对于 PPI 或 P-CAB 治疗无效的患者需要行相应的专科评估,判断有无其他方面的疾病,如复发性咽峡炎、慢性鼻窦炎、霉菌病、结核病、变应性疾病以及自身免疫性疾病和解剖学方面疾病等。对于确实存在 LPRD 而 PPI 治疗无应答者还

应行进一步检查包括胃镜检查、24 小时 MII-pH 监测、食管高分辨测压等,以排除食管动力障碍性疾病和其他胃食管方面的疾病,寻找 LPRD 的相关病因。

6.3.6 共识意见:如确诊 LPRD,但 PPI 或 P-CAB 治疗效果不佳,应分析患者服药的依从性,优化 PPI 使用(包括增加剂量、更换 PPI)或加用 H2RA,评估是否纠正不良的生活习惯和饮食习惯,是否存在食管高敏性、精神因素及 PPI 药物代谢酶的基因多态性。[证据等级:高质量;推荐级别:强推荐]

近期文献报道约有 40% 患者对 PPI 治疗无应答^[120]。一项单中心的回顾性分析纳入 43 例 RSI>13 分和 pH 监测异常的患者给予 PPI 治疗 4 周以后发现仍有 60.5% 患者 pH 未恢复正常^[228]。对于这些药物疗效不佳的患者首先应该考虑其用药的依从性。研究发现 PPI 治疗效果不佳者中有 62.7% 的患者是因为没有服用足够剂量的 PPI^[229]。故强调 PPI 治疗应足量和足疗程。其次应考虑患者的不良饮食习惯和生活方式是否得以纠正。2016 年的一项 Meta 分析研究认为应用 PPI 结合生活方式的调整是治疗 LPRD 有效的和值得信赖的方法^[187]。此外还应考虑 PPI 代谢酶的基因多态性对血药浓度的影响。CYP2C19 快代谢型患者的 PPI 抑酸效果显著弱于慢代谢和中间代谢型者^[230]。对于快代谢 C 型患者则可改用 P-CAB。研究显示伏诺拉生在 CYP2C19 基因的所有型人群中的抑酸作用均显著优于 PPI^[230]。而对于慢代谢和中间型患者若治疗效果不佳而患者的依从性很好,则可优化治疗方案包括单倍剂量改为双倍剂量或更换 PPI 种类,也可短期加用 H2RA。若评估证实患者存在食管或咽喉高敏性或精神心理障碍,则可加用神经调节剂进行治疗。一些研究显示神经调节药物如三环抗抑郁药及抗神经病理性疼痛药(普瑞巴林)能够缓解 LPRD 相关的咽喉部高敏感性症状^[231-233]。

6.3.7 共识意见:长期服用抗反流药,应监控药物的不良反应,包括肝肾功能损害、社区获得性肺炎、消化道肿瘤、骨折的风险等。[证据等级:高质量;推荐级别:强推荐]

多数患者短期服用 PPI 或 P-CAB 比较安全,较少出现不良反应。临床上常见的不良反应包括恶心、腹痛、腹泻、消化不良,偶见有心慌、心律失常等。但长期服用抑酸药,使胃内 pH 值长期升高,可能导致致病菌过度增长,增加感染的机会,导致社区获得性肺炎发生。一项 Meta 分析结果显示长期

应用 PPI 增加了难辨梭状芽孢杆菌感染的概率^[234]。

胃内 pH 升高可能对钙、镁、铁等矿物质的吸收产生一定影响。但一项多因素 Logistic 回归分析显示长期应用 PPI 并不增加骨质疏松的风险^[235],因此不增加骨折的风险。然而低镁血症则被认为是预测肾功能下降和慢性肾病死率的重要因素^[236]。近年 Meta 分析研究发现所有 PPI 均可能引起急性间质性肾炎,进而导致急性肾脏损害并最终进展为慢性肾脏病^[237-238]。且每日 2 次 PPI 的慢性肾脏病风险更高,相比每日 1 次者风险增高 15%^[237, 239]。

一项最新的关于 PPI 肝脏毒性的横断面调查研究显示所有 PPI 均有可能引起转氨酶升高和肝功能异常,进而可能导致胆汁淤积型肝炎的发生^[240]。而且长期服用 PPI(3~15 年)可使血液胃泌素水平升高,使肠嗜铬样细胞增生导致胃肿瘤风险增大^[241]。另有文献报道 PPI 可诱导肠道菌群失衡从而导致慢性炎症,以及与胃上皮细胞增殖、坏死、应激反应相关基因的表达改变有关^[242],甚至增加胃癌和食管癌的风险^[243-247]。同样长期服用伏诺拉生也可引起高胃泌素血症,进而诱发胃神经内分泌癌^[204]。

部分 PPI 和抗血小板药物都是通过肝细胞色素 P450 同工酶 CYP2C19 代谢。因此早期研究认为部分 PPI 可能降低氯吡格雷的抗血小板活性作用而增加心血管不良事件的发生^[248]。但近期的一些 Meta 分析和回顾性研究显示 PPI 与氯吡格雷联用并未增加心血管事件(心肌梗死、心源性猝死等)的发生^[249-251]。2013 年美国 GERD 诊治指南也指出 PPI 与氯吡格雷联用不增加心血管事件的发生^[166]。

6.4 共识意见:PPI 和促胃肠动力药联合使用可以提高治疗效果。[证据等级:中等质量;推荐级别:强推荐]

大量研究证据表明,PPI 和促胃肠动力药联合使用,可提高 LPRD 的治疗效果。对于内镜下表现为明显的声带水肿和弥漫性喉水肿的患者,可以尝试联合用药^[198]。有文献研究发现联合用药可有效改善打嗝、餐后腹胀、恶心等症状^[192, 197]。国内一项最新的研究结果显示联合用药和单一 PPI 治疗阻塞性睡眠呼吸暂停综合征伴 LPRD 的临床有效率分别为 73.3% 和 44.4%^[252]。

6.5 共识意见:部分 LPRD 患者应加用胃黏膜保护剂、胆汁结合剂等药物。[证据等级:高质量;推荐级别:弱推荐]

PPI 制剂对于抑制胃酸分泌和降低胃蛋白酶活

性确实具有明显优势,但对于非酸反流或者混合性反流的 LPRD 疗效却并不理想,据文献报道,约 40% 的 LPRD 不能通过口服 PPI 得到缓解^[73]。因此,对 LPRD 患者应该根据不同反流亚型,进行个体化的精准治疗,必要时应予以胃黏膜保护剂、胆汁结合剂,如藻酸盐、铝碳酸镁、氢氧化铝镁、磷酸铝凝胶等^[253-256]。然而临床上并未常规开展咽喉食管多通道腔内阻抗-pH 检测,所以对 PPI 制剂有明显不良反应或者长期使用仍未获得满意疗效的患者中,可尝试加入或者单用黏膜保护剂、胆汁结合剂^[257]。

藻酸盐可在胃内容物上形成一种黏性的、凝胶状的机械屏障,减少或防止反流的胃内容物与食管或咽喉黏膜的接触,且无明显不良反应。此外,藻酸盐对胃蛋白酶活性也有明显的抑制作用^[258]。近年有研究证实,单独使用藻酸盐可明显缓解患者嗓音、吞咽、咳嗽的症状,且安全性高^[254-255]。一项对比藻酸盐和 PPI 治疗 LPRD 的非劣效随机对照试验中,纳入 50 例患者治疗 2 个月后,也证实了藻酸盐可明显缓解 LPRD 的症状和体征,且不亚于 PPI 制剂,说明藻酸盐可能成为 PPI 治疗 LPRD 的替代疗法^[259]。但是,目前藻酸盐尚未进入中国市场。

胆汁反流也是引起咽喉炎的主要原因^[28],而胆汁酸为胆汁的主要成分。胆汁酸水平与 LPRD 严重程度呈正相关^[260]。一项前瞻性研究发现,LPRD 患者唾液中胆汁酸水平较健康志愿者高^[256]。一项 2022 年的综述总结了胆汁酸的致病机制为两个方面^[261],一是通过诱导细胞的上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)导致上皮细胞钙黏蛋白的减少以及基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase, MMP-9)和纤维粘连蛋白的增加,造成喉气管瘢痕形成^[28];二是通过激活 NF- κ B 通路改变致癌基因的表达,包括上调原癌基因 miR-21、miR-155 和 miR-192,下调抑癌基因 miR-375^[262]。因此,基于这一理论基础,胆汁结合剂治疗 LPRD 是有效的。

6.6 共识意见: 中医中药对缓解咽喉反流的症状有一定效果。[证据等级: 中等质量; 推荐级别: 弱推荐]

祖国医学认为 LPRD 归属于中医学“喉痹”、“喉暗”、“梅核气”等范畴,辩证可以分为肝郁脾虚气滞痰阻证、胆胃不和痰热内扰证、肺脾气虚痰浊上犯、久病入络痰瘀互阻证等几种类型,正确辩证施治使用中药,能够缩短 LPR 疗程,提高疗效,减少

不良反应^[263]。中医认为 LPR 的病机关键是脏腑气机升降失调,气机不畅,胃气挟酸上逆于咽喉,而针刺具有疏经通络、调理脏腑、调理气机的作用,研究显示与单纯使用药物相比,针刺相关穴位联合 PPI 和/或促胃肠动力药可有效降低患者治疗前后的 RSI 评分、RFS 评分、24 h 食管 pH<4 时间占比以及改善食管下括约肌压力(LESP)及食管上括约肌压力(UESP)^[264-265],提高治疗有效率,因此对于缓解 LPRD 症状具有一定的效果。

6.7 共识意见: 抗反流手术对部分咽喉反流患者有效,目前的抗反流手术方式有内镜下抗反流治疗和腔镜下抗反流手术。[证据等级: 中等质量; 推荐级别: 弱推荐]

腹腔镜或内镜下胃底折叠术(fundoplication)是目前常采用的改善食管下端压力和减少反流的有效方法,适应证主要用于对药物治疗效果不佳或对药物治疗不耐受的患者,术后 RSI 和 RFS 评分均有不同程度降低^[266]。系统回顾的文献中 2 190 例 LPRD 患者(女性 1 270 例和男性 920 例)接受了不同种类的胃底折叠术,83.0% 的患者(95%CI 为 79.7%~86.3%)症状改善,67.0% 的患者(95%CI 为 64.1%~69.9%)症状消失,但值得注意的是多数文献诊断 LPRD 的方法是根据症状和体征评分,而不是阻抗-pH 监测和食管高分辨率测压这些客观检查,因此诊断方法存在异质性^[267],因此对于手术治疗还应慎重。另有研究发现胃底折叠术在改善患者 RSI 方面优于 PPI^[268],术后吞咽障碍、胃肠胀满等为常见并发症^[266],还应注意部分患者术后复发。内镜下射频消融术(radiofrequency treatment)在消化科用于治疗 GERD,在短期内可改善烧心症状,食管酸暴露时间明显降低^[95],但用于治疗 LPRD 尚缺乏证据。

6.8 共识意见: 疗效判定标准,治疗前后、治疗中可以随时评估疗效,总体症状好转程度用视觉模拟量表评分法(visual analogue scale, VAS)评分。显效: 症状基本消失,RSI \leq 13。有效: 症状改善 50% 以上,RSI 降低,但仍>13。无效: 症状无好转,RSI 无降低。[证据等级: 中等质量; 推荐级别: 弱推荐]

RSI 量表、RFS 量表,或 pH 监测(包括 24 小时 MII-pH 监测和 Dx-pH 监测等)均可作为评估疗效的工具^[269-270],但 pH 监测设备比较昂贵,且有一定的侵入性,使用量表作为疗效评估的工具在临床工作中比较普遍。患者的症状是否缓解是疗效最重要的评判指标,因此多项研究均以 RSI 量表作为评价

疗效的主要方法。然而,由于RSI量表中包含的症状有限,建议参照鼻窦炎症状VAS评估的方法^[27],对于咽喉反流的整体症状用VAS进行评分,结合RSI量表得分对治疗效果进行评估。

首席专家

李进让(解放军总医院第六医学中心 解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科医学部 国家耳鼻咽喉疾病临床医学研究中心)

指导委员会

殷善开(上海交通大学附属第六人民医院),郑宏良(海军军医大学第一附属医院)、房玉新(《中华耳鼻咽喉头颈外科杂志》编辑部)

秘书组

王嘉森(解放军总医院第六医学中心 解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科医学部 国家耳鼻咽喉疾病临床医学研究中心)、杨力实(《中华耳鼻咽喉头颈外科杂志》编辑部)

证据评价组

李进让(解放军总医院第六医学中心 解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科医学部 国家耳鼻咽喉疾病临床医学研究中心)、雷文斌(中山大学附属第一医院)、闫燕(北京大学第三医院)、王嘉森(解放军总医院第六医学中心解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科医学部 国家耳鼻咽喉疾病临床医学研究中心)

共识组(以姓氏拼音为序)

起草执笔专家:李革临(首都医科大学附属北京友谊医院)、李进让(解放军总医院第六医学中心 解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科医学部 国家耳鼻咽喉疾病临床医学研究中心)、李兰(深圳市儿童医院)、李湘平(南方医科大学南方医院)、吕秋萍(中日友好医院)、王剑(北京协和医院)、文连姬(吉林大学第二医院)、吴继敏(火箭军特色医学中心消化科)、吴玮[战略支援部队特色医学中心(原解放军第306医院)]、徐文(首都医科大学附属北京同仁医院)、闫燕(北京大学第三医院)、杨慧(四川大学华西医院)、张立红(北京大学人民医院)、张延平(解放军总医院第八医学中心)、庄佩耘(厦门大学附属中山医院)

参与讨论及投票专家:陈东辉(南京医科大学第一附属医院)、陈雄(武汉大学中南医院)、杜建群(天津市第一中心医院)、高雪梅(北京大学口腔医学院·口腔医院正畸科)、关建(上海交通大学附属第六人民医院)、韩继波(武汉大学人民医院)、胡凌霄(上海交通大学医学院附属第九人民医院)、皇甫辉(山西医科大学第一医院)、黄冬雁(解放军总医院第六医学中心解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科医学部 国家耳鼻咽喉疾病临床医学研究中心)、黄永望(天津医科大学第二医院)、蒋家琪(复旦大学附属眼耳鼻喉科医院)、金晓峰(北京协和医院)、雷文斌(中山大学附属第一医院)、李革临(首都医科大学附属北京友谊医院)、李进让(解放军总医院第六医学中心 解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科医学部 国家耳鼻咽喉疾病临床医学研究中心)、李兰(深圳市儿童医院)

院)、李孟(海军军医大学第一附属医院)、李天成(北京大学第一医院)、李为民(解放军总医院第六医学中心解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科医学部 国家耳鼻咽喉疾病临床医学研究中心)、李湘平(南方医科大学南方医院)、林志宏(浙江大学医学院附属第二医院)、吕秋萍(中日友好医院)、单珊(解放军联勤保障部队第980医院)、石力(空军军医大学西京医院)、唐亮(新疆维吾尔自治区人民医院)、田霖丽(哈尔滨医科大学附属第二医院)、田秀芬(郑州大学第一附属医院)、王剑(北京协和医院)、王丽萍(中国医科大学附属盛京医院)、温文胜(广西医科大学第一附属医院)、文连姬(吉林大学第二医院)、吴继敏(火箭军特色医学中心消化科)、吴玮[战略支援部队特色医学中心(原解放军第306医院)]、肖水芳(北京大学第一医院)、肖旭平(湖南省人民医院)、徐文(首都医科大学附属北京同仁医院)、闫燕(北京大学第三医院)、杨慧(四川大学华西医院)、杨新明(中南大学湘雅二医院)、叶京英(清华大学附属北京清华长庚医院)、易红良(上海交通大学附属第六人民医院)、尹国平(清华大学附属北京清华长庚医院)、於子卫(上海嘉会国际医院)、袁伟(解放军总医院第六医学中心解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科医学部 国家耳鼻咽喉疾病临床医学研究中心)、袁英(山东大学齐鲁医院)、岳志勇(山东省立医院)、曾泉(重庆医科大学附属第一医院)、张立红(北京大学人民医院)、张庆丰(深圳大学总医院)、张庆泉(烟台市毓璜顶医院)、张贤(解放军联勤保障部队第900医院)、张欣(中南大学湘雅医院)、张亚梅(首都医科大学附属北京儿童医院)、张延平(解放军总医院第八医学中心)、赵晨(中国医科大学附属第一医院)、郑宏良(海军军医大学第一附属医院)、周成勇(解放军总医院第四医学中心)、朱梅(首都医科大学附属北京友谊医院)、祝小林(中山大学附属第一医院)、庄佩耘(厦门大学附属中山医院)

外审组

高志强(北京协和医院)、吴皓(上海交通大学医学院附属第九人民医院)、黄志刚(首都医科大学附属北京同仁医院)

未注明科室人员均属耳鼻喉科或耳鼻咽喉头颈外科

利益冲突 本指南修改成员均声明无利益冲突,修订过程循证、透明和公正。武田制药公司支持本共识制订过程中的部分讨论会议相关费用,但不参与证据检索与评价、推荐意见形成过程以及推荐意见共识等过程,以确保推荐意见不受利益冲突影响

参 考 文 献

- [1] 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). 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.
- [2] Li J, Wang J, Wu M, et al. The role of nonacid reflux in laryngopharyngeal reflux diseases[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2020, 277(10): 2813-2819. DOI: 10.1007/s00405-020-06015-6.
- [3] Li Y, Xu G, Zhou B, 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.
- [4] Patel D, Vaezi MF. Normal esophageal physiology and laryngopharyngeal reflux[J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2013, 46(6):1023-1041. DOI: 10.1016/j.otc.2013.08.010.
- [5] Barrett CM, Patel D, Vaezi MF. Laryngopharyngeal reflux and atypical gastroesophageal reflux disease[J]. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2020, 30(2): 361-376. DOI: 10.1016/j.giec.2019.12.004.
- [6] Wood JM, Hussey DJ, Woods CM, et al. Does gene expression in laryngeal subsites differ between patients with laryngopharyngeal reflux and controls? [J]. *Clin Otolaryngol*, 2018, 43(1): 158-163. DOI: 10.1111/coa.12918.
- [7] Liu D, Qian T, Sun S, et al. Laryngopharyngeal reflux and inflammatory responses in mucosal barrier dysfunction of the upper aerodigestive tract[J]. *J Inflamm Res*, 2020, 13:1291-1304. DOI: 10.2147/JIR.S282809.
- [8] Sung MW, Roh JL, Park BJ, et al. Bile acid induces cyclo-oxygenase-2 expression in cultured human pharyngeal cells: a possible mechanism of carcinogenesis in the upper aerodigestive tract by laryngopharyngeal reflux[J]. *Laryngoscope*, 2003, 113(6): 1059-1063. DOI: 10.1097/00005537-200306000-00027.
- [9] Lee JS, Jung AR, Park JM, et al. Comparison of characteristics according to reflux type in patients with laryngopharyngeal reflux[J]. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2018, 11(2):141-145. DOI: 10.21053/ceo.2017.00577.
- [10] Blumin JH, Merati AL, Toohill RJ. Duodenogastroesophageal reflux and its effect on extraesophageal tissues: a review[J]. *Ear Nose Throat J*, 2008, 87(4):234-237.
- [11] 刘倩, 吕颜露. 咽喉反流通过 NF- κ B 信号通路介导炎症反应对声带黏膜的影响[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2019, 48(1): 32-37. DOI: 10.3870/j. issn. 1672-0741.2019.01.006.
- [12] 陈伟, 张勇, 程友, 等. NF- κ B 信号通路对伴有咽喉反流声带白斑复发的作用探讨[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 53(8): 597-603. DOI: 10.3760/cma. j. issn.1673-0860.2018.08.008.
- [13] Hunt PS, Connell AM, Smiley TB. The cricopharyngeal sphincter in gastric reflux[J]. *Gut*, 1970, 11(4): 303-306. DOI: 10.1136/gut.11.4.303.
- [14] Lipan MJ, Reidenberg JS, Laitman JT. Anatomy of reflux: a growing health problem affecting structures of the head and neck[J]. *Anat Rec B New Anat*, 2006, 289(6):261-270. DOI: 10.1002/arb.20120.
- [15] Lang IM, Medda BK, Shaker R. Effects of esophageal acidification on esophageal reflexes controlling the upper esophageal sphincter[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2019, 316(1): G45-G54. DOI: 10.1152/ajpgi.00292.2018.
- [16] Wang AM, Wang G, Huang N, et al. Association between laryngopharyngeal reflux disease and autonomic nerve dysfunction[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2019, 276(8): 2283-2287. DOI: 10.1007/s00405-019-05482-w.
- [17] 胡颖, 张天宇. 下食管括约肌和上食管括约肌在咽喉反流中的作用[J]. *中国眼耳鼻喉科杂志*, 2011, 11(3):193-194. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2420.2011.03.030.
- [18] Ranjbar PA, Alnouri G, Vance D, et al. The prevalence of esophageal disorders among voice patients with laryngopharyngeal reflux-a retrospective study[J]. *J Voice*, 2022, 36(3):410-412. DOI: 10.1016/j.jvoice.2020.07.005.
- [19] Szczesniak MM, Williams RB, Cook IJ. Mechanisms of esophago-pharyngeal acid regurgitation in human subjects[J]. *PLoS One*, 2011, 6(7):e22630. DOI: 10.1371/journal.pone.0022630.
- [20] Johnston N, Knight J, Dettmar PW, et al. Pepsin and carbonic anhydrase isoenzyme III as diagnostic markers for laryngopharyngeal reflux disease[J]. *Laryngoscope*, 2004, 114(12): 2129-2134. DOI: 10.1097/01.mlg.0000149445.07146.03.
- [21] Johnston N, Dettmar PW, Ondrey FG, et al. Pepsin: biomarker, mediator, and therapeutic target for reflux and aspiration[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2018, 1434(1):282-289. DOI: 10.1111/nyas.13729.
- [22] Hurley BP, Jugo RH, Snow RF, et al. Pepsin triggers neutrophil migration across acid damaged lung epithelium[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):13778. DOI: 10.1038/s41598-019-50360-4.
- [23] Wood JM, Hussey DJ, Woods CM, et al. Biomarkers and laryngopharyngeal reflux[J]. *J Laryngol Otol*, 2011, 125(12):1218-1224. DOI: 10.1017/S0022215111002234.
- [24] Johnston N, Wells CW, Blumin JH, et al. Receptor-mediated uptake of pepsin by laryngeal epithelial cells[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2007, 116(12):934-938. DOI: 10.1177/000348940711601211.
- [25] 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.
- [26] Hunt EB, Sullivan A, Galvin J, et al. Gastric aspiration and its role in airway inflammation[J]. *Open Respir Med J*, 2018, 12:1-10. DOI: 10.2174/1874306401812010001.
- [27] 徐志宇, 刘旭, 陈世彩, 等. 咽喉反流性疾病的发病机制及其与耳鼻咽喉疾病相关性研究进展[J/OL]. *听力学及言语疾病杂志*: 1-4[2022-06-26]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1391.R.20211102.1117.006.html>.
- [28] Aldhahrani 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.
- [29] Vageli DP, Doukas SG, Doukas PG, et al. Bile reflux and hypopharyngeal cancer (Review) [J]. *Oncol Rep*, 2021, 46(5).DOI: 10.3892/or.2021.8195.
- [30] 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). DOI: 10.3390/cancers12051064.
- [31] Doukas SG, Vageli DP, Sasaki CT. NF- κ B inhibition reverses acidic bile-induced miR-21, miR-155, miR-192, miR-34a, miR-375 and miR-451a deregulations in human hypopharyngeal cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(5): 2922-2934. DOI: 10.1111/jcmm.13591.
- [32] Ing AJ, Ngu MC, Breslin ABX. Pathogenesis of chronic persistent cough associated with gastroesophageal reflux [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, 149(1):160-167. DOI: 10.1164/ajrccm.149.1.8111576.
- [33] Özdemir P, Erdinç M, Vardar R, et al. The role of

- microaspiration in the pathogenesis of gastroesophageal reflux-related chronic cough[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2017, 23(1):41-48. DOI: 10.5056/jnm16057.
- [34] Kanemitsu Y, Kurokawa R, Takeda N, et al. Clinical impact of gastroesophageal reflux disease in patients with subacute/chronic cough[J]. *Allergol Int*, 2019, 68(4): 478-485. DOI: 10.1016/j.alit.2019.04.011.
- [35] 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.1673-0860.2020.03.010.
- [36] 崔小媛, 张延平, 阎小妍, 等. 耳鼻咽喉科门诊成年患者的睡眠状况与咽喉反流性疾病的相关性[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 54(10):754-759. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2019.10.009.
- [37] On ZX, Grant J, Shi Z, et al. The association between gastroesophageal reflux disease with sleep quality, depression, and anxiety in a cohort study of Australian men[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32(6):1170-1177. DOI: 10.1111/jgh.13650.
- [38] Xu C, Niu X. Progress on the mechanism of visceral hypersensitivity in nonerosive reflux disease[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2022, 2022: 4785077. DOI: 10.1155/2022/4785077.
- [39] 黄靖, 徐媚, 罗伟, 等. 南京市居民咽喉返流疾病的流行病学调查分析[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2013, 19(5): 416-419. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.201305008.
- [40] 邹哲飞, 陈伟, 袁琨, 等. 武汉市咽喉反流性疾病流行病学研究[J]. *听力学及言语疾病杂志* 2018;26(6):638-641.
- [41] 陈贤明, 李焱, 郭文玲, 等. 福州地区咽喉反流性疾病的流行病学调查[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 51(12): 909-913. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2016.12.006.
- [42] Kamani T, Penney S, Mitra I, et al. The prevalence of laryngopharyngeal reflux in the English population[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2012, 269(10): 2219-2225. DOI: 10.1007/s00405-012-2028-1.
- [43] Spantideas N, Drosou E, Bougea A, et al. Laryngopharyngeal reflux disease in the Greek general population, prevalence and risk factors[J]. *BMC Ear Nose Throat Disord*, 2015, 15: 7. DOI: 10.1186/s12901-015-0020-2.
- [44] Xiao S, Li J, Zheng H, et al. An epidemiological survey of laryngopharyngeal reflux disease at the otorhinolaryngology and neck surgery clinics in China[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2020, 277(10): 2829-2838. DOI: 10.1007/s00405-020-06045-0.
- [45] Shaker R, Milbrath M, Ren J, et al. Esophagopharyngeal distribution of refluxed gastric acid in patients with reflux laryngitis[J]. *Gastroenterology*, 1995, 109(5): 1575-1582. DOI: 10.1016/0016-5085(95)90646-0.
- [46] Chung JH, Tae K, Lee YS, et al. The significance of laryngopharyngeal reflux in benign vocal mucosal lesions [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2009, 141(3): 369-373. DOI: 10.1016/j.otohns.2009.05.033.
- [47] 张蕊, 李湘平, 王路, 等. 食管动力和反流事件在声带息肉发病机制中的意义[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013, 48(6): 455-460. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2013.06.004.
- [48] Ylitalo R, Ramel S. Extraesophageal reflux in patients with contact granuloma: a prospective controlled study[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2002, 111(5 Pt 1): 441-446. DOI: 10.1177/000348940211100509.
- [49] Ylitalo R. Helicobacter pylori infection and its correlation to extraesophageal and esophageal reflux in contact granuloma patients[J]. *Logoped Phoniatr Vocol*, 2006, 31(2):57-60. DOI: 10.1080/14015430500488096.
- [50] Lu G, Ding X, Xu W. Association between laryngopharyngeal reflux and vocal fold leukoplakia[J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2021, 83(3):159-166. DOI: 10.1159/000512527.
- [51] Han H, Lyu Q, Zhao J. Laryngopharyngeal reflux in hypertrophic laryngeal diseases[J]. *Ear Nose Throat J*, 2022, 101(4): NP158-NP163. DOI: 10.1177/0145561320953232.
- [52] 李湘平, 陈顺金, 王路, 等. 唾液中胃蛋白酶检测对咽喉反流的诊断价值[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2009, 44(2): 99-104. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2009.02.005.
- [53] Dai YF, Tan JJ, Deng CQ, et al. Association of pepsin and DNA damage in laryngopharyngeal reflux-related vocal fold polyps[J]. *Am J Otolaryngol*, 2020, 41(6): 102681. DOI: 10.1016/j.amjoto.2020.102681.
- [54] Gong X, Wang XY, Yang L, et al. Detecting laryngopharyngeal reflux by immunohistochemistry of pepsin in the biopsies of vocal fold leukoplakia[J]. *J Voice*, 2018, 32(3):352-355. DOI: 10.1016/j.jvoice.2017.06.010.
- [55] 谭嘉杰, 王路, 黄祚峰, 等. 胃蛋白酶在喉癌组织中的表达和意义[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 51(8): 593-599. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2016.08.007.
- [56] 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.
- [57] Wang L, Tan JJ, Wu T, et al. Association between laryngeal pepsin levels and the presence of vocal fold polyps[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2017, 156(1):144-151. DOI: 10.1177/0194599816676471.
- [58] Lechien JR, Saussez S, Nacci A, et al. Association between laryngopharyngeal reflux and benign vocal folds lesions: a systematic review[J]. *Laryngoscope*, 2019, 129(9): E329-E341. DOI: 10.1002/lary.27932.
- [59] Kantas I, Balatsouras DG, Kamargianis N, et al. The influence of laryngopharyngeal reflux in the healing of laryngeal trauma[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2009, 266(2):253-259. DOI: 10.1007/s00405-008-0744-3.
- [60] Lee SW, Hong HJ, Choi SH, et al. Comparison of treatment modalities for contact granuloma: a nationwide multicenter study[J]. *Laryngoscope*, 2014, 124(5): 1187-1191. DOI: 10.1002/lary.24470.
- [61] Sezen Goktas S, Dogan R, Yenigun A, et al. A new approach to vocal cord leukoplakia and evaluation of proton pump inhibitor treatment[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2019, 276(2):467-471. DOI: 10.1007/s00405-018-05273-9.
- [62] Anis MM, Razavi MM, Xiao X, et al. Association of gastroesophageal reflux disease and laryngeal cancer[J]. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2018, 4(4): 278-281. DOI: 10.1016/j.wjorl.2017.12.011.
- [63] Parsel SM, Iarocci AL, Gastañaduy M, et al. Reflux disease and laryngeal neoplasia in nonsmokers and nondrinkers



- [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2020, 163(3): 560-562. DOI: 10.1177/0194599820917669.
- [64] Wang SM, Freedman ND, Katki HA, et al. Gastroesophageal reflux disease: a risk factor for laryngeal squamous cell carcinoma and esophageal squamous cell carcinoma in the NIH-AARP diet and health study cohort[J]. *Cancer*, 2021, 127(11):1871-1879. DOI: 10.1002/cncr.33427.
- [65] Yanes M, Santoni G, Maret-Ouda J, et al. Laryngeal and pharyngeal squamous cell carcinoma after antireflux surgery in the 5 Nordic countries[J]. *Ann Surg*, 2020. DOI: 10.1097/SLA.0000000000004423.
- [66] Magliulo G, Iannella G, Polimeni A, et al. Laryngopharyngeal reflux in obstructive sleep apnoea patients: Literature review and meta-analysis[J]. *Am J Otolaryngol*, 2018, 39(6): 776-780. DOI: 10.1016/j.amjoto.2018.09.006.
- [67] Eskiizmir G, Kezirian E. Is there a vicious cycle between obstructive sleep apnea and laryngopharyngeal reflux disease? [J]. *Med Hypotheses*, 2009, 73(5): 706-708. DOI: 10.1016/j.mehy.2009.04.042.
- [68] Lechien JR, Hans S, Simon F, et al. Association between laryngopharyngeal reflux and media otitis: a systematic review[J]. *Otol Neurotol*, 2021, 42(7): e801-e814. DOI: 10.1097/MAO.0000000000003123.
- [69] Sella G, Tamashiro E, Anselmo-Lima WT, et al. Relation between chronic rhinosinusitis and gastroesophageal reflux in adults: systematic review[J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2017, 83(3): 356-363. DOI: 10.1016/j.bjorl.2016.05.012.
- [70] Nation J, Kaufman M, Allen M, et al. Incidence of gastroesophageal reflux disease and positive maxillary antral cultures in children with symptoms of chronic rhinosinusitis[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2014, 78(2):218-222. DOI: 10.1016/j.ijporl.2013.10.057.
- [71] Vandenas Y, Sacré-Smits L. Continuous 24-hour esophageal pH monitoring in 285 asymptomatic infants 0-15 months old[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1987, 6(2): 220-224. DOI: 10.1097/00005176-198703000-00010.
- [72] Sherman PM, Hassall E, Fagundes-Neto U, et al. A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population[J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(5): 1278-1295; quiz 1296. DOI: 10.1038/ajg.2009.129.
- [73] Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, et al. One-year follow-up of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. Pediatric Practice Research Group[J]. *Pediatrics*, 1998, 102(6):E67. DOI: 10.1542/peds.102.6.e67.
- [74] Li F, Lin Q, Yang Q, et al. The Association between free sugars consumption and laryngopharyngeal reflux: a cross-sectional study among Chinese adolescents[J]. *Nutrients*, 2021, 13(9). DOI: 10.3390/nu13093012.
- [75] 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.
- [76] Lechien JR, Finck C, Huet K, et al. Impact of age on laryngopharyngeal reflux disease presentation: a multi-center prospective study[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2017, 274(10): 3687-3696. DOI: 10.1007/s00405-017-4671-z.
- [77] Gao CK, Li YF, Wang L, et al. Different cutoffs of the reflux finding score for diagnosing laryngopharyngeal reflux disease should be used for different genders[J]. *Acta Otolaryngol*, 2018, 138(9): 848-854. DOI: 10.1080/00016489.2018.1473642.
- [78] Yoshikawa H, Furuta K, Ueno M, et al. Oral symptoms including dental erosion in gastroesophageal reflux disease are associated with decreased salivary flow volume and swallowing function[J]. *J Gastroenterol*, 2012, 47(4):412-420. DOI: 10.1007/s00535-011-0515-6.
- [79] 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.
- [80] Brown HJ, Kuhar HN, Plitt MA, et al. The impact of laryngopharyngeal reflux on patient-reported measures of chronic rhinosinusitis[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2020, 129(9): 886-893. DOI: 10.1177/0003489420921424.
- [81] Weldon D. Laryngopharyngeal reflux and chronic sinusitis [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2007, 7(3): 197-201. DOI: 10.1007/s11882-007-0072-5.
- [82] 李晓云, 李进让, 张淑君, 等. 慢性鼻窦炎与咽喉反流的相关性研究[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 31(23): 1828-1832. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1781.2017.23.012.
- [83] Nanda MS, Kaur M, Gupta V. Correlation between chronic rhinosinusitis and laryngopharyngeal reflux[J]. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*, 2018, 8(4): 544-549. DOI: 10.5455/njppp.2018.8.1145801122017.
- [84] Wong IW, Rees G, Greiff L, et al. Gastroesophageal reflux disease and chronic sinusitis: in search of an esophageal-nasal reflex[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2010, 24(4):255-259. DOI: 10.2500/ajra.2010.24.3490.
- [85] Han H, Lv Q. Characteristics of laryngopharyngeal reflux in patients with chronic otitis media[J]. *Am J Otolaryngol*, 2018, 39(5):493-496. DOI: 10.1016/j.amjoto.2018.05.010.
- [86] Al-Saab F, Manoukian JJ, Al-Sabah B, et al. Linking laryngopharyngeal reflux to otitis media with effusion: pepsinogen study of adenoid tissue and middle ear fluid [J]. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008, 37(4):565-571.
- [87] O'Reilly RC, He Z, et al. The role of extraesophageal reflux in otitis media in infants and children[J]. *Laryngoscope*, 2008, 118(7 Part 2 Suppl 116): 1-9. DOI: 10.1097/MLG.0b013e31817924a3.
- [88] Doğru M, Kuran G, Haytoğlu S, et al. Role of laryngopharyngeal reflux in the pathogenesis of otitis media with effusion[J]. *J Int Adv Otol*, 2015, 11(1):66-71. DOI: 10.5152/iao.2015.642.
- [89] Heavner SB, Hardy SM, White DR, et al. Transient inflammation and dysfunction of the eustachian tube secondary to multiple exposures of simulated gastroesophageal refluxant[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2001, 110(10): 928-934. DOI: 10.1177/000348940111001007.
- [90] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会. 咽鼓管功能障碍专家共识[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 53(6): 406-409. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2018.06.002.
- [91] Issing WJ, Karkos PD, Perreas K, et al. Dual-probe 24-hour ambulatory pH monitoring for diagnosis of

- laryngopharyngeal reflux[J]. *J Laryngol Otol*, 2004, 118(11):845-848. DOI: 10.1258/0022215042703660.
- [92] 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.
- [93] Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Calvo Henriquez C, et al. Laryngopharyngeal reflux, gastroesophageal reflux and dental disorders: a systematic review[J]. *PLoS One*, 2020, 15(8):e0237581. DOI: 10.1371/journal.pone.0237581.
- [94] Higo T, Mukaisho K, Ling ZQ, et al. An animal model of intrinsic dental erosion caused by gastro-oesophageal reflux disease[J]. *Oral Dis*, 2009, 15(5): 360-365. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2009.01561.x.
- [95] 中华医学会消化病学分会. 2020 年中国胃食管反流病专家共识[J]. *中华消化杂志*, 2020, 40(10): 649-663. DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20200918-00558.
- [96] 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.
- [97] Koufman J, Sataloff RT, Toohill R. Laryngopharyngeal reflux: consensus conference report[J]. *J Voice*, 1996, 10(3):215-216. DOI: 10.1016/s0892-1997(96)80001-4.
- [98] Drinnan M, Powell J, Nikkar-Esfahani A, et al. Gastroesophageal and extraesophageal reflux symptoms: similarities and differences[J]. *Laryngoscope*, 2015, 125(2):424-430. DOI: 10.1002/lary.24950.
- [99] Fraser-Kirk K. Laryngopharyngeal reflux: a confounding cause of aerodigestive dysfunction[J]. *Aust Fam Physician*, 2017, 46(1):34-39.
- [100] Koufman JA, Belafsky PC, Bach KK, et al. Prevalence of esophagitis in patients with pH-documented laryngopharyngeal reflux[J]. *Laryngoscope*, 2002, 112(9): 1606-1609. DOI: 10.1097/00005537-200209000-00014.
- [101] Reichel O, Saravakos P, Lorenz KJ. Laryngopharyngeal reflux disease (LPRD) in children[J]. *Laryngorhinootologie*, 2017, 96(7): 485-496. DOI: 10.1055/s-0043-109188.
- [102] Brodsky L, Carr MM. Extraesophageal reflux in children [J]. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006, 14(6): 387-392. DOI: 10.1097/M00.0b013e3280106326.
- [103] Banaszkiwicz A, Dembinski L, Zawadzka-Krajewska A, et al. Evaluation of laryngopharyngeal reflux in pediatric patients with asthma using a new technique of pharyngeal pH-monitoring[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2013, 755:89-95. DOI: 10.1007/978-94-007-4546-9_12.
- [104] Formánek M, Komínek P, Jančátová D, et al. Laryngopharyngeal reflux is a potential risk factor for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 1463896. DOI: 10.1155/2019/1463896.
- [105] Stavroulaki P. Diagnostic and management problems of laryngopharyngeal reflux disease in children[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2006, 70(4): 579-590. DOI: 10.1016/j.ijporl.2005.10.021.
- [106] Ford CN. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux[J]. *JAMA*, 2005, 294(12): 1534-1540. DOI: 10.1001/jama.294.12.1534.
- [107] Book DT, Rhee JS, Toohill RJ, et al. Perspectives in laryngopharyngeal reflux: an international survey[J]. *Laryngoscope*, 2002, 112(8 Pt 1): 1399-1406. DOI: 10.1097/00005537-200208000-00014.
- [108] Ylitalo R, Lindestad PA, Hertegard S. Is pseudosulcus alone a reliable sign of gastroesophago-pharyngeal reflux? [J]. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 2004, 29(1): 47-50. DOI: 10.1111/j.1365-2273.2004.00778.x.
- [109] Ahuja V, Yencha MW, Lassen LF. Head and neck manifestations of gastroesophageal reflux disease[J]. *Am Fam Physician*, 1999, 60(3):873-880, 885-886.
- [110] Qadeer MA, Swoger J, Milstein C, et al. Correlation between symptoms and laryngeal signs in laryngopharyngeal reflux[J]. *Laryngoscope*, 2005, 115(11): 1947-1952. DOI: 10.1097/01.mlg.0000176547.90094.ac.
- [111] 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.
- [112] Lechien JR, Hans S, Bobin F, et al. Atypical clinical presentation of laryngopharyngeal reflux: a 5-year case series[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(11). DOI: 10.3390/jcm10112439.
- [113] 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.
- [114] 黄保栋, 谭嘉杰, 韩晓燕, 等. 儿童腺样体肥大与咽喉反流性疾病的相关性研究[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*. 2018, 32(12): 899-904. DOI: 10.13201/j. issn. 1001-1781. 2018.12.005.
- [115] 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.
- [116] 郑杰元, 张立红, 李晶兢, 等. 咽喉反流症状指数表中中文版的信度及效度评价[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2012, 47(11): 894-898. DOI: 10.3760/cma. j. issn.1673-0860.2012.11.004.
- [117] 李进让, Peter C Belafsky, 张立红. 中国喉科医师应用反流体征评分量表的信度研究[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2012, 19(7): 388-390. DOI: 10.16066/j.1672-7002.2012.07.017
- [118] 彭莉莉, 李进让, 张立红. 三位不同职称喉科医师对咽喉反流体征评分量表的应用研究[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013, 48(6): 461-464. DOI: 10.3760/cma. j. issn.1673-0860.2013.06.005.
- [119] 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.
- [120] 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.
- [121] Masaany M, Marina MB, Sharifa Ezat WP, et al. Empirical treatment with pantoprazole as a diagnostic tool for



- symptomatic adult laryngopharyngeal reflux[J]. *J Laryngol Otol*, 2011, 125(5): 502-508. DOI: 10.1017/S0022215111000120.
- [122] Lien HC, Wang CC, Lee SW, et al. Responder definition of a patient-reported outcome instrument for laryngopharyngeal reflux based on the US FDA guidance [J]. *Value Health*, 2015, 18(4): 396-403. DOI: 10.1016/j.jval.2015.01.001.
- [123] Lechien JR, Bock JM, Carroll TL, et al. Is empirical treatment a reasonable strategy for laryngopharyngeal reflux? A contemporary review[J]. *Clin Otolaryngol*, 2020, 45(4):450-458. DOI: 10.1111/coa.13518.
- [124] Becker V, Graf S, Schlag C, et al. First agreement analysis and day-to-day comparison of pharyngeal pH monitoring with pH/impedance monitoring in patients with suspected laryngopharyngeal reflux[J]. *J Gastrointest Surg*, 2012, 16(6): 1096-1101. DOI: 10.1007/s11605-012-1866-x.
- [125] 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/MO0.0b013e32832b2581.
- [126] Hoppe T, Sanz AF, Nason KS, et al. How much pharyngeal exposure is "normal"? Normative data for laryngopharyngeal reflux events using hypopharyngeal multichannel intraluminal impedance (HMII) [J]. *J Gastrointest Surg*, 2012, 16(1): 16-24; discussion 24-25. DOI: 10.1007/s11605-011-1741-1.
- [127] Wang J, Li J, Nie Q, et al. Are multiple tests necessary for salivary pepsin detection in the diagnosis of laryngopharyngeal reflux? [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2022, 166(3): 477-481. DOI: 10.1177/01945998211026837.
- [128] Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux is different from classic gastroesophageal reflux disease[J]. *Ear Nose Throat J*, 2002, 81(9 Suppl 2):7-9.
- [129] 王嘉森, 李进让, 李晓雨, 等. 24 h 多通道腔内阻抗联合 pH 监测诊断咽喉反流的初步应用[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 50(7): 564-568. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2015.07.008.
- [130] 赵一馨, 张立红, 张春芳, 等. 喉癌患者并发咽喉反流的初步观察[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2014, (5): 356-361. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2014.05.002.
- [131] 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.
- [132] Zikos TA, Clarke JO. Non-acid reflux: when it matters and approach to management[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2020, 22(9):43. DOI: 10.1007/s11894-020-00780-4.
- [133] Woodley FW. Superimposed non-acid reflux event: an example of when it may be important to revisit the impedance analysis guidelines[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2022, 28(1):165-166. DOI: 10.5056/jnm21172.
- [134] Lechien JR, Chan WW, Akst LM, et al. Normative ambulatory reflux monitoring metrics for laryngopharyngeal reflux: a systematic review of 720 healthy individuals[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2022, 166(5): 802-819. DOI: 10.1177/01945998211029831.
- [135] Oelschlager BK, Quiroga E, Isch JA, et al. Gastroesophageal and pharyngeal reflux detection using impedance and 24-hour pH monitoring in asymptomatic subjects: defining the normal environment[J]. *J Gastrointest Surg*, 2006, 10(1):54-62. DOI: 10.1016/j.gassur.2005.09.005.
- [136] Li J, Wang J, Wu M, et al. The role of nonacid reflux in laryngopharyngeal reflux diseases[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2020, 277(10): 2813-2819. DOI: 10.1007/s00405-020-06015-6.
- [137] Li JR, Wang JS, Wu MK, et al. Classification of the non-acid laryngopharyngeal reflux[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 134(8):984-985. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001223.
- [138] Johnston N, Dettmar PW, Bishwokarma B, et al. Activity/stability of human pepsin: implications for reflux attributed laryngeal disease[J]. *Laryngoscope*, 2007, 117(6): 1036-1039. DOI: 10.1097/MLG.0b013e31804154c3.
- [139] Johnston N, Wells CW, Samuels TL, et al. Pepsin in nonacidic refluxate can damage hypopharyngeal epithelial cells[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2009, 118(9): 677-685. DOI: 10.1177/000348940911800913.
- [140] Lechien JR, Carroll TL, Nowak G, et al. Impact of acid, weakly acid and alkaline laryngopharyngeal reflux on voice quality[J]. *J Voice*, 2021. DOI: 10.1016/j.jvoice.2021.09.023.
- [141] Wang AJ, Liang MJ, Jiang AY, et al. Gastroesophageal and laryngopharyngeal reflux detected by 24-hour combined impedance and pH monitoring in healthy Chinese volunteers[J]. *J Dig Dis*, 2011, 12(3): 173-180. DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00502.x.
- [142] Kim SI, Jeong SJ, Kwon OE, et al. 24-hour multichannel intraluminal impedance-pH in proton pump inhibitor nonresponders vs responders in patients with laryngopharyngeal reflux[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2022, 166(5): 910-916. DOI: 10.1177/01945998211026843.
- [143] Ayazi S, Lipham JC, Hagen JA, et al. A new technique for measurement of pharyngeal pH: normal values and discriminating pH threshold[J]. *J Gastrointest Surg*, 2009, 13(8):1422-1429. DOI: 10.1007/s11605-009-0915-6.
- [144] Ayazi S, Hagen JA, Zehetner J, et al. The value of high-resolution manometry in the assessment of the resting characteristics of the lower esophageal sphincter [J]. *J Gastrointest Surg*, 2009, 13(12): 2113-2120. DOI: 10.1007/s11605-009-1042-0.
- [145] 吴玮, 王刚, 王磊, 等. Ryan 指数在诊断咽喉反流性疾病中的探讨[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 52(12): 885-889. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2017.12.002.
- [146] Mazzoleni G, Vailati C, Lisma DG, et al. Correlation between oropharyngeal pH-monitoring and esophageal pH-impedance monitoring in patients with suspected GERD-related extra-esophageal symptoms[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2014, 26(11):1557-1564. DOI: 10.1111/nmo.12422.
- [147] 陈志凌, 吴华为, 梅显伟, 等. Dx-pH 监测与质子泵抑制剂诊断性试验在咽喉反流性疾病诊断中的相关性分析[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2020, 55(1): 34-39. DOI:

- 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2020.01.007.
- [148] 吴慕坤, 李进让, 王嘉森. Dx-pH 监测与胃蛋白酶反流试纸条在咽喉反流诊断中的一致性分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅外科学杂志, 2020, 26(1): 67-71. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202001016.
- [149] 王磊, 王刚, 孙喆喆, 等. 经验性治疗与 Dx-pH 监测诊断咽喉反流的一致性比较[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2021, 29(1):29-33. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7299.2021.01.007.
- [150] Guo Y, Wang G, Li L, 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, PP(99):1-1.
- [151] Calvo-Henriquez 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.
- [152] Saritas Yuksel E, Hong SK, Strugala V, et al. Rapid salivary pepsin test: blinded assessment of test performance in gastroesophageal reflux disease[J]. Laryngoscope, 2012, 122(6):1312-1316. DOI: 10.1002/lary.23252.
- [153] 王嘉森, 李进让, 吴慕坤. 胃蛋白酶试纸条检测诊断咽喉反流性疾病的可行性分析[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 54(7): 501-505. DOI: 10.3760/cma. j. issn.1673-0860.2019.07.004.
- [154] Weitzendorfer M, Antoniou SA, Schredl P, et al. Pepsin and oropharyngeal pH monitoring to diagnose patients with laryngopharyngeal reflux[J]. Laryngoscope, 2020, 130(7): 1780-1786. DOI: 10.1002/lary.28320.
- [155] Zhang M, Chia C, Stanley C, et al. Diagnostic utility of salivary pepsin as compared with 24-hour dual ph/impedance probe in laryngopharyngeal reflux[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2021, 164(2):375-380. DOI: 10.1177/0194599820951183.
- [156] 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.
- [157] Lechien JR, Bobin F, Muls V, et al. Saliva pepsin concentration of laryngopharyngeal reflux patients is influenced by meals consumed before the samples[J]. Laryngoscope, 2021, 131(2): 350-359. DOI: 10.1002/lary.28756.
- [158] International High Resolution Manometry Working Group. The Chicago classification of esophageal motility disorders, v3.0[J]. Neurogastroenterol Motil, 2015, 27(2): 160-174. DOI: 10.1111/nmo.12477.
- [159] Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR, et al. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0(©)[J]. Neurogastroenterol Motil, 2021, 33(1):e14058. DOI: 10.1111/nmo.14058.
- [160] 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]. 中华胃食管反流病电子杂志, 2020, 7(1): 1-28. DOI: 10.3877/cma. j. issn.2095-8765.2020.01.001.
- [161] Sikavi DR, Cai JX, Carroll TL, et al. Prevalence and clinical significance of esophageal motility disorders in patients with laryngopharyngeal reflux symptoms[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2021, 36(8): 2076-2082. DOI: 10.1111/jgh.15391.
- [162] 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.
- [163] 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.
- [164] 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.
- [165] Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus[J]. Am J Gastroenterol, 2006, 101(8):1900-1920; quiz 1943. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x.
- [166] Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease[J]. Am J Gastroenterol, 2013, 108(3):308-328; quiz 329. DOI: 10.1038/ajg.2012.444.
- [167] Haines A, Kohli N, Lerner BA, et al. Examining referral patterns between otolaryngology and gastroenterology: a window into potential inter-specialty knowledge gaps[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2020, 129(8): 801-805. DOI: 10.1177/0003489420916215.
- [168] Wang L, Wang G, Li L, et al. Relationship between laryngopharyngeal reflux disease and gastroesophageal reflux disease based on synchronous esophageal and oropharyngeal Dx-pH monitoring[J]. Am J Otolaryngol, 2020, 41(3): 102441. DOI: 10.1016/j. amjoto.2020.102441.
- [169] Bellamy R. An introduction to patient education: theory and practice[J]. Med Teach, 2004, 26(4): 359-365. DOI: 10.1080/01421590410001679398.
- [170] Dibley LB, Norton CS, Jones R. Is there a role for lifestyle education in the management of gastro-oesophageal reflux disease? [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2009, 21(11): 1229-1240. DOI: 10.1097/meg. 0b013e32832a 7d87.
- [171] Newman S, Steed L, Mulligan K. Self-management interventions for chronic illness[J]. Lancet, 2004, 364(9444): 1523-1537. DOI: 10.1016/S0140-6736(04) 17277-2.
- [172] 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):381.e15-381.e25. DOI: 10.1016/j.jvoice.2016.06.024.
- [173] 关彩霞, 朱素月, 庄丽芳, 等. 行为指导对咽喉反流致慢性咳嗽患者疗效影响[J]. 中国医学创新, 2015, (13):62-64, 65. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2015.13.021.
- [174] Tsunoda K, Ishimoto S, Suzuki M, et al. An effective management regimen for laryngeal granuloma caused by gastro-esophageal reflux: combination therapy with suggestions for lifestyle modifications[J]. Acta Otolaryngol, 2007, 127(1): 88-92. DOI: 10.1080/00016480600606665.
- [175] Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, et al. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women[J]. N Engl J Med, 2006, 354(22): 2340-2348. DOI: 10.1056/NEJMoa054391.
- [176] Halum SL, Postma GN, Johnston C, et al. Patients with

- isolated laryngopharyngeal reflux are not obese[J]. *Laryngoscope*, 2005, 115(6): 1042-1045. DOI: 10.1097/01.MLG.0000162656.05715.57.
- [177] Lechien JR, Bobin F, Muls V, et al. Laryngopharyngeal reflux disease is more severe in obese patients: a prospective multicenter study[J]. *Laryngoscope*, 2021, 131(11):E2742-E2748. DOI: 10.1002/lary.29676.
- [178] 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.
- [179] Kurin M, Shibli F, Kitayama Y, et al. Sorting out the relationship between gastroesophageal reflux disease and sleep[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2021, 23(9):15. DOI: 10.1007/s11894-021-00815-4.
- [180] Koufman JA. Low-acid diet for recalcitrant laryngopharyngeal reflux: therapeutic benefits and their implications[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2011, 120(5): 281-287. DOI: 10.1177/000348941112000501.
- [181] Yang J, Dehom S, Sanders S, et al. Treating laryngopharyngeal reflux: evaluation of an anti-reflux program with comparison to medications[J]. *Am J Otolaryngol*, 2018, 39(1): 50-55. DOI: 10.1016/j.amjoto.2017.10.014.
- [182] Zalvan CH, Hu S, Greenberg B, et al. A comparison of alkaline water and mediterranean diet vs proton pump inhibition for treatment of laryngopharyngeal reflux[J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2017, 143(10): 1023-1029. DOI: 10.1001/jamaoto.2017.1454.
- [183] Lechien JR, Bobin F, Muls V, et al. Patients with acid, high-fat and low-protein diet have higher laryngopharyngeal reflux episodes at the impedance-pH monitoring[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2020, 277(2): 511-520. DOI: 10.1007/s00405-019-05711-2.
- [184] Jaspersen D, Weber R, Hammar CH, et al. Effect of omeprazole on the course of associated esophagitis and laryngitis[J]. *J Gastroenterol*, 1996, 31(6): 765-767. DOI: 10.1007/BF02358600.
- [185] El-Serag HB, Lee P, Buchner A, et al. Lansoprazole treatment of patients with chronic idiopathic laryngitis: a placebo-controlled trial[J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96(4):979-983. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03681.x.
- [186] Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease[J]. *Gastroenterology*, 2008, 135(4): 1383-1391. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.08.045.
- [187] Wei C. A meta-analysis for the role of proton pump inhibitor therapy in patients with laryngopharyngeal reflux[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2016, 273(11): 3795-3801. DOI: 10.1007/s00405-016-4142-y.
- [188] 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.
- [189] Wang AJ, Liang MJ, Jiang AY, et al. Predictors of acid suppression success in patients with chronic laryngitis[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2012, 24(5): 432-437, e210. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01873.x.
- [190] Shaheen NJ, Crockett SD, Bright SD, et al. Randomised clinical trial: high-dose acid suppression for chronic cough-a double-blind, placebo-controlled study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33(2): 225-234. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04511.x.
- [191] Kroch DA, Madanick RD. Medical treatment of gastroesophageal reflux disease[J]. *World J Surg*, 2017, 41(7):1678-1684. DOI: 10.1007/s00268-017-3954-2.
- [192] Lim HC, Kim JH, Youn YH, et al. Effects of the addition of mosapride to gastroesophageal reflux disease patients on proton pump inhibitor: a prospective randomized, double-blind study[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2013, 19(4):495-502. DOI: 10.5056/jnm.2013.19.4.495.
- [193] Benini L, Castellani G, Bardelli E, et al. Omeprazole causes delay in gastric emptying of digestible meals[J]. *Dig Dis Sci*, 1996, 41(3):469-474. DOI: 10.1007/BF02282320.
- [194] Futagami S, Iwakiri K, Shindo T, et al. The prokinetic effect of mosapride citrate combined with omeprazole therapy improves clinical symptoms and gastric emptying in PPI-resistant NERD patients with delayed gastric emptying[J]. *J Gastroenterol*, 2010, 45(4): 413-421. DOI: 10.1007/s00535-009-0173-0.
- [195] Lee JY, Kim SK, Cho KB, et al. A double-blind, randomized, multicenter clinical trial investigating the efficacy and safety of esomeprazole single therapy versus mosapride and esomeprazole combined therapy in patients with esophageal reflux disease[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2017, 23(2):218-228. DOI: 10.5056/jnm16100.
- [196] Suzuki T, Matsushima M, Masui A, et al. Irsogladine maleate and rabeprazole in non-erosive reflux disease: a double-blind, placebo-controlled study[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(16): 5023-5031. DOI: 10.3748/wjg.v21.i16.5023.
- [197] Yamaji Y, Isomura Y, Yoshida S, et al. Randomized controlled trial comparing the efficacy of mosapride plus omeprazole combination therapy to omeprazole monotherapy in gastroesophageal reflux disease[J]. *J Dig Dis*, 2014, 15(9): 469-476. DOI: 10.1111/1751-2980.12167.
- [198] 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.
- [199] Andersson K, Carlsson E. Potassium-competitive acid blockade: a new therapeutic strategy in acid-related diseases[J]. *Pharmacol Ther*, 2005, 108(3):294-307. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2005.05.005.
- [200] Hori Y, Imanishi A, Matsukawa J, et al. 1-[5-(2-Fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine monofumarate (TAK-438), a novel and potent potassium-competitive acid blocker for the treatment of acid-related diseases[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 335(1): 231-238. DOI: 10.1124/jpet.110.170274.
- [201] Matsukawa J, Hori Y, Nishida H, et al. A comparative study on the modes of action of TAK-438, a novel potassium-competitive acid blocker, and lansoprazole in primary cultured rabbit gastric glands[J]. *Biochem Pharmacol*, 2011, 81(9): 1145-1151. DOI: 10.1016/j.bcp.2011.02.009.
- [202] Echizen H. The First-in-Class Potassium-competitive acid



- blocker, vonoprazan fumarate: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2016, 55(4):409-418. DOI: 10.1007/s40262-015-0326-7.
- [203] Xiao Y, Zhang S, Dai N, et al. Phase III, randomised, double-blind, multicentre study to evaluate the efficacy and safety of vonoprazan compared with lansoprazole in Asian patients with erosive oesophagitis[J]. *Gut*, 2020, 69(2):224-230. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318365.
- [204] 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.
- [205] Shibli F, Kitayama Y, Fass R. Novel therapies for gastroesophageal reflux disease: beyond proton pump inhibitors[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2020, 22(4): 16. DOI: 10.1007/s11894-020-0753-y.
- [206] Sakurai Y, Mori Y, Okamoto H, et al. Acid-inhibitory effects of vonoprazan 20 mg compared with esomeprazole 20 mg or rabeprazole 10 mg in healthy adult male subjects--a randomised open-label cross-over study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 42(6): 719-730. DOI: 10.1111/apt.13325.
- [207] Yamashita H, Kanamori A, Kano C, et al. The effects of switching to vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, on gastric acidity and reflux patterns in patients with erosive esophagitis refractory to proton pump inhibitors[J]. *Digestion*, 2017, 96(1): 52-59. DOI: 10.1159/000478255.
- [208] Okuyama M, Nakahara K, Iwakura N, et al. Factors associated with potassium-competitive acid blocker non-response in patients with proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease[J]. *Digestion*, 2017, 95(4): 281-287. DOI: 10.1159/000475658.
- [209] Hoshino S, Kawami N, Takenouchi N, et al. Efficacy of vonoprazan for proton pump inhibitor-resistant reflux esophagitis[J]. *Digestion*, 2017, 95(2): 156-161. DOI: 10.1159/000456072.
- [210] Shin JM, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2008, 10(6): 528-534. DOI: 10.1007/s11894-008-0098-4.
- [211] Takeuchi T, Furuta T, Fujiwara Y, et al. Randomised trial of acid inhibition by vonoprazan 10/20 mg once daily vs rabeprazole 10/20 mg twice daily in healthy Japanese volunteers (SAMURAI pH study) [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 51(5):534-543. DOI: 10.1111/apt.15641.
- [212] Kinoshita Y, Hongo M. Efficacy of twice-daily rabeprazole for reflux esophagitis patients refractory to standard once-daily administration of PPI: the Japan-based TWICE study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(4):522-530. DOI: 10.1038/ajg.2012.19.
- [213] Hori Y, Matsukawa J, Takeuchi T, et al. A study comparing the antisecretory effect of TAK-438, a novel potassium-competitive acid blocker, with lansoprazole in animals[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 337(3):797-804. DOI: 10.1124/jpet.111.179556.
- [214] Toghiani S, Johnson DA, Stålhammar NO, et al. Burden of gastro-oesophageal reflux disease in patients with persistent and intense symptoms despite proton pump inhibitor therapy: A post hoc analysis of the 2007 national health and wellness survey[J]. *Clin Drug Investig*, 2011, 31(10): 703-715. DOI: 10.2165/11595480-000000000-00000.
- [215] Graham DY, Tansel A. Interchangeable use of proton pump inhibitors based on relative potency[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018, 16(6): 800-808. e7. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.09.033.
- [216] Guo H, Ma H, Wang J. Proton pump inhibitor therapy for the treatment of laryngopharyngeal reflux: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2016, 50(4): 295-300. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000324.
- [217] Vaezi MF. Reflux-induced laryngitis (laryngopharyngeal reflux) [J]. *Curr Treat Options Gastroenterol*, 2006, 9(1): 69-74. DOI: 10.1007/s11938-006-0025-4.
- [218] Karkos PD, Wilson JA. Empiric treatment of laryngopharyngeal reflux with proton pump inhibitors: a systematic review[J]. *Laryngoscope*, 2006, 116(1): 144-148. DOI: 10.1097/01.mlg.0000191463.67692.36.
- [219] Ulualp SO, Toohill RJ, Shaker R. Outcomes of acid suppressive therapy in patients with posterior laryngitis [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2001, 124(1):16-22. DOI: 10.1067/mhn.2001.112200.
- [220] Haastrup PF, Thompson W, Søndergaard J, et al. Side effects of long-term proton pump inhibitor use: a review [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2018, 123(2):114-121. DOI: 10.1111/bcpt.13023.
- [221] Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, et al. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(1): 80-87, 87. e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.03.058.
- [222] Shiotani A, Katsumata R, Gouda K, et al. Hypergastrinemia in long-term use of proton pump inhibitors[J]. *Digestion*, 2018, 97(2):154-162. DOI: 10.1159/000484688.
- [223] Abou-Ismaïl A, Vaezi MF. Evaluation of patients with suspected laryngopharyngeal reflux: a practical approach [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2011, 13(3): 213-218. DOI: 10.1007/s11894-011-0184-x.
- [224] Wright MR, Sharda R, Vaezi MF. Unmet needs in treating laryngo-pharyngeal reflux disease: where do we go from here? [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 10(9): 995-1004. DOI: 10.1080/17474124.2016.1179576.
- [225] Cheng Y, Liu J, Tan X, et al. Direct comparison of the efficacy and safety of vonoprazan versus proton-pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Dig Dis Sci*, 2021, 66(1):19-28. DOI: 10.1007/s10620-020-06141-5.
- [226] Dimitrijević M, Beljin V, Petrović V, et al. Gastroesophageal reflux disease correlation with posterior laryngitis[J]. *Vojnosanit Pregl*, 2009, 66(5): 383-387. DOI: 10.2298/vsp0905383d.
- [227] Wang AJ, Liang MJ, Jiang AY, et al. Predictors of acid suppression success in patients with chronic laryngitis[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2012, 24(5): 432-437, e210. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01873.x.
- [228] Waxman J, Yalamançali S, Valle ES, et al. Effects of proton pump inhibitor therapy for laryngopharyngeal reflux on posttreatment symptoms and hypopharyngeal pH[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014, 150(6): 1010-1017. DOI: 10.1177/0194599814525577.

- [229] 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):381.e15-381.e25. DOI: 10.1016/j.jvoice.2016.06.024.
- [230] Kagami T, Sahara S, Ichikawa H, et al. Potent acid inhibition by vonoprazan in comparison with esomeprazole, with reference to CYP2C19 genotype[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43(10):1048-1059. DOI: 10.1111/apt.13588.
- [231] Cobeta I, Pacheco A, Mora E. The role of the larynx in chronic cough[J]. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 2013, 64(5):363-368. DOI: 10.1016/j.otorri.2012.10.001.
- [232] Norris BK, Schweinfurth JM. Management of recurrent laryngeal sensory neuropathic symptoms[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2010, 119(3):188-191. DOI: 10.1177/000348941011900307.
- [233] Mintz S, Lee JK. Gabapentin in the treatment of intractable idiopathic chronic cough: case reports[J]. *Am J Med*, 2006, 119(5): e13-15. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.10.046.
- [234] Trifan A, Stanciu C, Girleanu I, et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of clostridium difficile infection: systematic review and meta-analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(35):6500-6515. DOI: 10.3748/wjg.v23.i35.6500.
- [235] Targownik LE, Lix LM, Leung S, et al. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(3):896-904. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.11.014.
- [236] Van Laecke S, Nagler EV, Verbeke F, et al. Hypomagnesemia and the risk of death and GFR decline in chronic kidney disease[J]. *Am J Med*, 2013, 126(9):825-831. DOI: 10.1016/j.amjmed.2013.02.036.
- [237] Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Chesdachai S, et al. Associations of proton-pump inhibitors and H2 receptor antagonists with chronic kidney disease: a meta-analysis[J]. *Dig Dis Sci*, 2017, 62(10):2821-2827. DOI: 10.1007/s10620-017-4725-5.
- [238] Yang Y, George KC, Shang WF, et al. Proton-pump inhibitors use, and risk of acute kidney injury: a meta-analysis of observational studies[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11:1291-1299. DOI: 10.2147/DDDT.S130568.
- [239] Wu B, Li D, Xu T, et al. Proton pump inhibitors associated acute kidney injury and chronic kidney disease: data mining of US FDA adverse event reporting system[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):3690. DOI: 10.1038/s41598-021-83099-y.
- [240] Zeng Y, Dai Y, Zhou Z, et al. Hepatotoxicity-related adverse effects of proton pump inhibitors: a cross-sectional study of signal mining and analysis of the FDA adverse event report system database[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8:648164. DOI: 10.3389/fmed.2021.648164.
- [241] Lundell L, Vieth M, Gibson F, et al. Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 42(6):649-663. DOI: 10.1111/apt.13324.
- [242] Nørsett KG, Laegreid A, Kusnierczyk W, et al. Changes in gene expression of gastric mucosa during therapeutic acid inhibition[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 20(7):613-623. DOI: 10.1097/MEG.0b013e3282f5dc19.
- [243] Brusselsaers N, Lagergren J, Engstrand L. Duration of use of proton pump inhibitors and the risk of gastric and oesophageal cancer[J]. *Cancer Epidemiol*, 2019, 62:101585. DOI: 10.1016/j.canep.2019.101585.
- [244] Ahn JS, Eom CS, Jeon CY, et al. Acid suppressive drugs and gastric cancer: a meta-analysis of observational studies[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(16):2560-2568. DOI: 10.3748/wjg.v19.i16.2560.
- [245] Cheung KS, Chan EW, Wong A, et al. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study[J]. *Gut*, 2018, 67(1):28-35. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314605.
- [246] Brusselsaers N, Wahlin K, Engstrand L, et al. Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden[J]. *BMJ Open*, 2017, 7(10):e017739. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017739.
- [247] Brusselsaers N, Engstrand L, Lagergren J. PPI use and oesophageal cancer: what if the results are true? [J]. *Cancer Epidemiol*, 2018, 54:139-140. DOI: 10.1016/j.canep.2018.04.004.
- [248] Sibbing D, Morath T, Stegheer J, et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel[J]. *Thromb Haemost*, 2009, 101(4):714-719.
- [249] Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(20):1909-1917. DOI: 10.1056/NEJMoa1007964.
- [250] Gerson LB, McMahon D, Olkin I, et al. Lack of significant interactions between clopidogrel and proton pump inhibitor therapy: meta-analysis of existing literature[J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(5):1304-1313. DOI: 10.1007/s10620-011-2007-1.
- [251] Farhat N, Fortin Y, Haddad N, et al. Systematic review and meta-analysis of adverse cardiovascular events associated with proton pump inhibitors used alone or in combination with antiplatelet agents[J]. *Crit Rev Toxicol*, 2019, 49(3):215-261. DOI: 10.1080/10408444.2019.1583167.
- [252] 闫素英, 姚淋尹, 冯燕军, 等. 多潘立酮联合质子泵抑制剂对阻塞性睡眠呼吸暂停综合征伴发咽喉反流疾病的治疗效果评价[J]. 首都医科大学学报, 2020, 41(4):613-616. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2020.04.019.
- [253] 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.
- [254] Wilkie MD, Fraser HM, Raja H. Gaviscon® Advance alone versus co-prescription of Gaviscon® Advance and proton pump inhibitors in the treatment of laryngopharyngeal reflux[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2018, 275(10):2515-2521. DOI: 10.1007/s00405-018-5079-0.
- [255] Ciprandi G, Damiani V, Passali FM, et al. Magnesium alginate in patients with laryngopharyngeal reflux[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2021, 35(1 Suppl. 2):61-64. DOI: 10.23812/21-1suppl-2-12.
- [256] Sereg-Bahar M, Jerin A, Jansa R, et al. Pepsin and bile acids in saliva in patients with laryngopharyngeal reflux-a prospective comparative study[J]. *Clin Otolaryngol*, 2015, 40(3):234-239. DOI: 10.1111/

- coa.12358.
- [257] Lechien JR, Bobin F, Muls V, et al. Gastroesophageal reflux in laryngopharyngeal reflux patients: Clinical features and therapeutic response[J]. *Laryngoscope*, 2020, 130(8): E479-E489. DOI: 10.1002/lary.28482.
- [258] Chater PI, Wilcox MD, Brownlee IA, et al. Alginate as a protease inhibitor in vitro and in a model gut system; selective inhibition of pepsin but not trypsin[J]. *Carbohydr Polym*, 2015, 131: 142-151. DOI: 10.1016/j.carbpol.2015.05.062.
- [259] Pizzorni N, Ambrogi F, Eplite A, et al. Magnesium alginate versus proton pump inhibitors for the treatment of laryngopharyngeal reflux: a non-inferiority randomized controlled trial[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2022, 279(5):2533-2542. DOI: 10.1007/s00405-021-07219-0.
- [260] De Corso E, Baroni S, Salonna G, et al. Impact of bile acids on the severity of laryngo-pharyngeal reflux[J]. *Clin Otolaryngol*, 2021, 46(1): 189-195. DOI: 10.1111/coa.13643.
- [261] Li Y, Xu G, Zhou B, 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.
- [262] Sasaki CT, Vageli DP. miR-21, miR-155, miR-192, and miR-375 deregulations related to NF-kappaB activation in gastroduodenal fluid-induced early preneoplastic lesions of laryngeal mucosa in vivo[J]. *Neoplasia*, 2016, 18(6): 329-338. DOI: 10.1016/j.neo.2016.04.007.
- [263] 李云英, 周世卿, 周凌. 咽喉反流性疾病的中医学辨证思路[J]. *中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志*, 2019, 27(4):317-318. DOI: 10.16542/j.cnki.issn.1007-4856.2019.04.023.
- [264] 李勇, 李国云. 针药并用治疗反流性咽喉炎的疗效观察[J]. *上海针灸杂志*, 2020, (11). DOI: 10.13460/j.issn.1005-0957.2020.13.1078.
- [265] 王颖颖, 徐伟, 王骁, 等. 以气机升降理论为组方选穴原则的针刺治疗反流性咽喉炎临床观察[J]. *中国针灸*, 2020, 40(2): 137-141. DOI: 10.13703/j.0255-2930.20190130-0003.
- [266] Morice D, Elhassan HA, Myint-Wilks L, et al. Laryngopharyngeal reflux: is laparoscopic fundoplication an effective treatment? [J]. *Ann R Coll Surg Engl*, 2022, 104(2):79-87. DOI: 10.1308/rcsann.2021.0613.
- [267] Lechien JR, Dapri G, Dequanter D, et al. Surgical treatment for laryngopharyngeal reflux disease: a systematic review [J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2019, 145(7): 655-666. DOI: 10.1001/jamaoto.2019.0315.
- [268] Zhang C, Hu ZW, Yan C, et al. Nissen fundoplication vs proton pump inhibitors for laryngopharyngeal reflux based on pH-monitoring and symptom-scale[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(19): 3546-3555. DOI: 10.3748/wjg.v23.i19.3546.
- [269] Duricek M, Banovcin P, Halickova T, et al. Comprehensive analysis of acidic pharyngeal reflux before and after proton pump inhibitor treatment in patients with suspected laryngopharyngeal reflux[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 32(2): 166-174. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001584.
- [270] Lechien JR, Allen JE, Barillari MR, et al. Management of laryngopharyngeal reflux around the world: an international study[J]. *Laryngoscope*, 2021, 131(5): E1589-E1597. DOI: 10.1002/lary.29270.
- [271] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018) [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 54 (2): 81-100. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2019.02.001.

下期要目

- 复发性鼻咽癌的手术治疗: 希望与挑战并存(述评)
- 颞肌瓣在晚期复发性鼻咽癌挽救性手术中的应用(论著)
- 颞肌瓣在鼻咽癌放疗后肿瘤或坏死灶切除术后修复重建中的应用(论著)
- 内镜挽救性手术治疗复发性鼻咽癌的颈内动脉栓塞技术: 一项单中心回顾性研究(论著)
- 内镜手术治疗复发性 rT1-rT3 期鼻咽癌基于马尔可夫模型的成本-效果分析(论著)
- 内镜经口入路切除鼻咽癌咽后转移淋巴结的单中心回顾性研究(短篇论著)
- 手术在鼻咽癌治疗中的地位(综述)
- 鼻咽癌放射性颅底骨坏死的治疗现状与进展(综述)
- 复发性鼻咽癌手术后的修复(综述)
- 鼻咽癌向周围侵犯和发展的规律(继续教育园地)
- 复发性鼻咽癌内镜手术并发症的预防和处理(继续教育园地)

