

[doi: 10.3969/j.issn.1006-7795.2022.01.022]

· 临床研究 ·

## 伴有食管外症状的反流性食管炎患者的危险因素分析

王荣欣<sup>1\*</sup> 王晶<sup>1</sup> 胡水清<sup>2</sup>

(1. 首都医科大学宣武医院急诊科, 北京 100053; 2. 首都医科大学宣武医院消化科, 北京 100053)

**【摘要】目的** 通过对伴有和不伴有食管外 (extra-esophageal, EE) 症状的反流性食管炎 (reflux esophagitis, RE) 患者的一般人口学资料、生活方式、饮食习惯、合并症、目前用药、焦虑、抑郁等方面的比较, 探讨 EE 症状发生的危险因素。**方法** 选取 2016 年 9 月到 2017 年 8 月于首都医科大学宣武医院消化科门诊就诊, 并于胃镜下明确诊断为 RE 的 361 例患者为研究对象, 以是否存在 EE 症状, 将其分为伴 EE 症状组和不伴 EE 症状组。采用问卷调查的方法对其进行一般人口学资料、生活方式、饮食习惯、合并症、目前用药、患者健康问卷-9 (Patient Health Questionnaire-9, PHQ-9) 抑郁量表、广泛性焦虑障碍-7 (General Anxiety Disorder-7, GAD-7) 焦虑量表、胃食管反流病量表 (Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire, GerdQ)、反流症状指数评分等方面的调查。**结果** 361 例 RE 患者中, 伴 EE 症状者 218 例, 以咽部异物感、反复咽喉痛及慢性咳嗽多见, 分别占 52.75%、46.79% 和 26.15%。单因素分析显示, 两组患者在低教育水平、吸烟、便秘、高体质量指数 (body mass index, BMI)、焦虑及抑郁方面, 差异存在统计学意义 ( $P < 0.05$ )。多元 Logistic 回归分析显示, 低教育水平 ( $OR: 1.646, 95\% CI: 1.049 \sim 2.572, P < 0.05$ )、吸烟 ( $OR: 2.488, 95\% CI: 2.047 \sim 3.281, P < 0.01$ )、高 BMI ( $OR: 1.067, 95\% CI: 1.004 \sim 1.135, P < 0.05$ )、抑郁 ( $OR: 1.062, 95\% CI: 1.002 \sim 1.133, P < 0.05$ ) 及焦虑 ( $OR: 1.061, 95\% CI: 1.001 \sim 1.131, P < 0.05$ ) 是 RE 患者发生 EE 症状的危险因素。**结论** RE 患者以咽部异物感、反复咽喉痛及慢性咳嗽为主要 EE 症状; 低教育水平、高 BMI、吸烟、抑郁和焦虑是 RE 患者发生 EE 症状的危险因素。

**【关键词】** 反流性食管炎; 食管外症状; 焦虑; 抑郁; 危险因素

**【中图分类号】** R57 **【文献标识码】** A

## Analysis of risk factors in patients with reflux esophagitis with extra-esophageal symptoms

Wang Rongxin<sup>1\*</sup>, Wang Jing<sup>1</sup>, Hu Shuiqing<sup>2</sup>

(1. Emergency Department, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China; 2. Department of Gastroenterology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China)

**【Abstract】Objective** To determine the risk factors of the reflux esophagitis (RE) with extra-esophageal (EE) symptoms by comparing general demographic information, lifestyle, eating habits, comorbidities, current medications, anxiety, depression of RE patients with and without EE symptoms. **Methods** The subjects of the study were seen in the Department of Gastroenterology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University from September 2016 to August 2017 and were clearly diagnosed as RE under gastroscopy. There were 361 cases in total. They were divided into group with EE symptoms and group without EE symptoms. The patients were surveyed on General demographic information, lifestyle, eating habits, comorbidities, current medications, Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) Depression Scale, General Anxiety Disorder-7 (GAD-7) Anxiety Scale, Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire (GerdQ) and Reflux Symptom Index (RSI). **Results** Among the 361 patients with RE, there were 218 patients with EE symptoms. Sensation of foreign body within the throat, recurrent sore throat and chronic cough were more common, accounting for 52.75%, 46.79% and 26.15% respectively. Univariate analysis showed that there were significant differences in low education level, smoking, constipation, high body mass index (BMI), anxiety, and depression ( $P < 0.05$ ) between two groups. Multivariate Logistic regression analysis identified that low education level ( $OR: 1.646, 95\% CI: 1.049 \sim 2.572, P < 0.05$ ), smoking ( $OR: 2.488, 95\% CI: 2.047 \sim 3.281, P < 0.01$ ), high BMI ( $OR: 1.067, 95\% CI: 1.004 \sim 1.135, P < 0.05$ ), depression ( $OR: 1.062, 95\% CI: 1.002 \sim 1.133, P < 0.05$ ), anxiety ( $OR: 1.061, 95\% CI: 1.001 \sim 1.131, P < 0.05$ ) were the risk factors of onset of EE symptoms in RE patients. **Conclusion** The main extra-esophageal symptoms of RE were sensation of foreign body within the throat and recurrent sore throat, chronic cough. Low education level, high BMI, smoking, depression and anxiety were risk factors of RE with extra-esophageal symptoms.

\* Corresponding author, E-mail: wangrongxin@sina.com

网络出版时间: 2022-01-16 网络出版地址:

**[Key words]** reflux esophagitis; extra-esophageal symptoms; depression; anxiety; risk factors

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是目前全球一种常见的胃肠道疾病<sup>[1]</sup>,而反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)是GERD一种常见的类型。近期报告<sup>[2]</sup>显示,在接受内窥镜检查的健康人群中,RE的发生率为9.0%~24.6%。在一些患者中,RE可以演变成Barrett食管(Barrett's esophagus, BE),BE发生癌症的风险每年约为0.5%,85%的食管腺癌发生在BE患者中<sup>[3]</sup>,故而及早预防、早期诊断至关重要。本病的典型症状为烧心和反流,然而据估计,三分之一的患者还会出现多种食管外(extra-esophageal, EE)症状,如慢性咳嗽、声音嘶哑、咽部异物感、哮喘等,部分患者可能以EE症状为首发症状就诊<sup>[1]</sup>,较之典型症状者病情更为复杂。本研究采用问卷调查的方法,分析RE患者发生EE症状的危险因素,为本病的预防和诊治提供参考依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2016年9月至2017年8月在首都医科大学宣武医院消化科门诊就诊,并于胃镜下明确诊断为RE的患者,共361例<sup>[4]</sup>。根据胃镜表现,参考洛杉矶(Los Angeles, LA)分级<sup>[5]</sup>,符合A、B、C、D中的一级。排除标准:年龄<18岁;食管、胃肠道肿瘤病史;食管、胃十二指肠手术史;消化性溃疡史;严重心脏、呼吸、肝、肾功能障碍者和妊娠<sup>[4]</sup>。将RE患者中伴有EE症状的为伴EE症状组,不伴EE症状的作为不伴EE症状组。

### 1.2 资料收集及方法

经胃镜检查确诊患者为RE后,当天在消化科门诊即由专科医生逐一完成面对面的问卷调查,共收集到有效问卷361份。资料收集包括以下内容。

#### 1.2.1 基础资料

一般人口学资料(性别、年龄、身高、体质量、教育水平)、饮食习惯(偏爱甜食、辛辣食物、高脂食物、进食过饱等)、生活方式(吸烟、饮酒、浓茶、咖啡、便秘等)、合并症(高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、糖尿病、脑血管病)、目前用药(小剂量阿司匹林、氯吡格雷、钙离子通道拮抗剂等)<sup>[4]</sup>。

#### 1.2.2 胃食管反流病量表(Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire, GerdQ)<sup>[6]</sup>

该问卷一共6个问题,包括反流、烧心、上腹痛、

恶心、影响睡眠和需要额外的药物来缓解症状的频率,总分为0~18分。

#### 1.2.3 患者健康问卷-9(Patient Health Questionnaire-9, PHQ-9)抑郁量表

要求患者回忆过去2周中抑郁症状出现的频率,总分为0~27分,>4分诊断为抑郁状态<sup>[7]</sup>。

#### 1.2.4 广泛性焦虑障碍-7(General Anxiety Disorder-7, GAD-7)焦虑量表

要求患者回忆过去2周中焦虑症状出现的频率,总分为0~21分,>4分诊断为焦虑状态<sup>[7]</sup>。

#### 1.2.5 反流症状指数(Reflux Symptom Index, RSI)评分

反映患者食管外症状的情况,让患者回忆过去几个月内咽部异物感、声音嘶哑、慢性咳嗽等9种症状出现的严重程度,得分相加即为RSI评分,RSI>13分为阳性<sup>[8]</sup>,并请呼吸内科、耳鼻喉科医生排除咽喉及呼吸道原发疾病。

### 1.3 统计学方法

应用SPSS 22.0版本进行统计学分析。计量资料中符合正态分布的变量以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,并使用独立样本 $t$ 检验进行组间均数比较;非正态分布的变量以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,并通过秩和检验进行组间中位数比较。分类数据组间比较采用 $\chi^2$ 检验。多因素分析采用Logistic回归模型,计算优势比(OR)和95%置信区间(CI)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 伴EE症状组患者主要的食管外症状

本研究共纳入361名RE患者,其中伴EE症状组218例、不伴EE症状组143例。对伴EE症状组患者食管外症状进行构成比分析,以咽喉异物感、反复咽喉痛和慢性咳嗽为主要症状,分别为52.75%、46.79%及26.15%,详见表1。

### 2.2 两组RE患者胃镜下反流性食管炎分级比较

从胃镜下RE分级来看,伴EE症状组LA-D患者所占比例虽高于不伴EE症状组,但两组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),LA-A/LA-B/LA-C分级两组患者比例差异亦无统计学意义( $P > 0.05$ ),详见表2。

表1 食管外症状组食管外症状的构成比  
Tab. 1 The incidence of extra-esophageal symptoms in the group with extra-esophageal symptoms (n = 218)

Extra-esophageal symptoms	Frequency	Composition ratio/%
Sensation of foreign body within the throat	115	52.75
Recurrent sore throat	102	46.79
Chronic cough	57	26.15
Night cough	15	6.88
Asthma	15	6.88
Clearing throat	14	6.42
Hoarse voice	12	5.50
Secretion flowing down the posterior pharyngeal wall	11	5.05

表2 两组胃镜下反流性食管炎分级比较  
Tab. 2 Comparison of classification of reflux esophagitis under gastroscop between two groups n(%)

LA classification	Group with EE symptoms (n = 218)	Group without EE symptoms (n = 143)	$\chi^2$	P
LA-A	34 (15.60)	24 (16.78)	0.090	0.764
LA-B	170 (77.98)	111 (77.62)	0.006	0.936
LA-C	9 (4.13)	7 (4.90)	0.120	0.730
LA-D	5 (2.29)	1 (0.70)	0.545	0.461

LA: Los Angeles; EE: extra-esophageal.

### 2.3 伴有食管外症状的反流性食管炎影响因素的单因素分析

单因素分析显示,伴 EE 症状组的低教育水平、吸烟、便秘患者所占比例及体质量指数 (body mass index, BMI) 和 GerdQ 评分,均高于不伴 EE 症状组,两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),详见表 3。

### 2.4 两组焦虑、抑郁的比较

以 GAD-7 焦虑评分、PHQ-9 抑郁评分的总分 0 ~ 4 分为正常值,伴 EE 症状组焦虑和抑郁患者的比例高于不伴 EE 症状组,组间比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),详见表 4。

### 2.5 RE 伴 EE 症状的影响因素的多因素分析

多变量 Logistic 回归分析确定以下因素与 RE 患者的 EE 症状密切相关:低教育水平、吸烟、高 BMI、焦虑及抑郁 ( $P$  均  $< 0.05$ ),详见表 5。

## 3 讨论

近年来 GERD 的 EE 症状越来越引起人们的重视,日益成为研究的热点。根据胃镜下有无糜烂 GERD 分为非糜烂性反流病 (non-erosive reflux disease, NERD) 和 RE<sup>[1]</sup>。在本研究中,以胃镜下明确诊断为 RE 的 361 例患者为研究对象,从 EE 症状的主要构成来看,以咽部异物感、反复咽喉痛及慢性咳嗽为主

要表现,与国内外的报道<sup>[1,9-10]</sup>基本一致。欧洲一项大型研究<sup>[11]</sup>显示,13% 的慢性咳嗽患者由本病所致,近期 Irwin 等<sup>[12]</sup>在一项系统性回顾研究中甚至提出在西方国家 85% 的慢性咳嗽与本病相关。目前食管外症状的发生机制尚不十分明确,现普遍接受的观点是反流物的直接刺激和迷走神经反射共同作用的结果<sup>[1,13]</sup>。研究<sup>[14]</sup>显示食管黏膜可以耐受一天 50 次的酸刺激,而一周三次的酸刺激即可造成咽喉黏膜和气管的损伤,由此可以看出,较之食管,咽喉部、气管对酸的刺激更为敏感。直接刺激的假设认为反流物可直接作用于咽部、喉部、气管或支气管等部位,引起咳嗽、喉炎或哮喘等症状。正常情况下,完好的下食管括约肌 (lower esophageal sphincter, LES) 和上食管括约肌 (upper esophageal sphincter, UES) 可防止胃食管-咽部反流<sup>[15-16]</sup>,UES 高压和食管-声门闭合反射可防止咽部和喉部与反流物接触<sup>[13]</sup>。关于 UES 在食管外症状发病中的作用,国内外报道有所不同。国外学者<sup>[17]</sup>通过食道压力测定显示:伴有 EE 症状的 RE 患者 UES 在面对刺激时极少表现为收缩,甚至有一部分表现为扩张,致使反流物进入咽喉导致食管外症状的出现。但近期国内学者<sup>[14,18]</sup>报道:伴 EE 症状组主要表现为 LES 压力下降和食管蠕动功能减弱,而 UES 压力和功能与不伴 EE 症状组比较差异无统计学意义。

表3 伴有食管外症状的反流性食管炎影响因素的单因素分析

Tab. 3 Univariate analysis of risk factors of reflux esophagitis with extra-esophageal symptoms

[M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>), n(%)]

Factors	Group with EE symptoms (n = 218)	Group without EE symptoms (n = 143)	Z/ $\chi^2$	P
Age/a	54.00 (45.47, 62.00)	54.00 (40.00, 62.00)	-0.487	0.626
BMI/(kg · m <sup>-2</sup> )	24.22 (22.04, 26.33)	23.44 (21.19, 25.95)	-2.005	0.043
Male	93 (42.66)	71 (49.65)	1.702	0.193
Low education level (up to junior high school)	130 (59.63)	69 (48.25)	4.522	0.034
Lifestyle and eating habits				
Smoking (Yes)	90 (41.28)	43 (30.07)	4.667	0.031
Alcohol drinking (Yes)	45 (20.64)	30 (20.95)	0.006	0.939
Drinking strong tea (Yes)	53 (24.31)	34 (23.78)	0.014	0.907
Drinking coffee (Yes)	28 (12.84)	20 (13.99)	0.098	0.755
Preference for sweets (Yes)	103 (47.25)	71 (49.65)	0.200	0.655
Overeating (Yes)	118 (54.13)	82 (57.34)	0.361	0.548
Short interval between dinner and sleep (Yes)	113 (51.83)	79 (55.24)	0.403	0.526
Preference for spicy foods (Yes)	75 (34.40)	53 (37.06)	0.267	0.606
Preference for acidic foods (Yes)	45 (20.64)	29 (20.28)	0.007	0.934
Preference for noodles (Yes)	114 (62.29)	79 (55.24)	0.302	0.583
Preference for fried foods (Yes)	49 (22.48)	44 (30.77)	3.105	0.078
Preference for fruits (Yes)	70 (32.11)	37 (25.87)	1.610	0.205
Preference for fatty foods (Yes)	86 (39.45)	56 (39.16)	0.003	0.956
Constipation (Yes)	54 (24.77)	22 (15.38)	4.577	0.033
Sleeping on a low pillow (Yes)	95 (43.58)	64 (44.76)	0.049	0.826
Comorbidities				
Hypertension (Yes)	65 (29.82)	39 (27.27)	0.272	0.602
Ischemic heart disease (Yes)	21 (9.63)	8 (5.59)	1.906	0.168
Diabetes mellitus (Yes)	21 (9.63)	13 (9.09)	0.030	0.863
Cerebrovascular disease	8 (3.67)	5 (3.50)	0.007	0.931
Current medications (oral)				
Low-dose aspirin	19 (8.72)	14 (9.79)	0.120	0.729
Clopidogrel	13 (5.96)	5 (3.50)	1.109	0.293
Hypoglycemic agents	21 (9.63)	8 (5.59)	1.906	0.168
Calcium channel blockers	34 (15.60)	24 (16.78)	0.090	0.764
GerdQ	8.24 (6.26, 10.33)	7.18 (5.54, 9.66)	-2.543	0.011

EE: extra-esophageal; BMI: body mass index; GerdQ: Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire.

表4 两组焦虑、抑郁患者所占比例的比较

Tab. 4 Comparison of the proportion of patients with anxiety and depression between two groups

n(%)

Factors	Group with EE symptoms (n = 218)	Group without EE symptoms (n = 143)	$\chi^2$	P
PHQ-9				
0-4 points	117 (53.67)	95 (66.43)	5.804	0.016
>4 points	101 (46.33)	48 (35.57)		
GAD-7				
0-4 points	128 (58.72)	100 (69.93)	4.667	0.031
>4 points	90 (41.28)	43 (30.07)		

EE: extra-esophageal; PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9; GAD-7: General Anxiety Disorder-7.

以上研究不同之处未来值得进一步探讨。另一个间接机制为迷走神经反射,食管和支气管为共同的胚胎起源,同受迷走神经支配,当食管受到反流物刺激时,

将会刺激释放速激肽细胞因子,诱导支气管对食管触发的迷走神经反射和神经炎症反应产生高敏感性,从而引起咳嗽及支气管哮喘等反应的发生<sup>[1,19]</sup>。

表5 与食管外症状相关的多因素分析  
Tab.5 Multivariate analysis of factors associated with EE symptoms

Factors	B	Wald $\chi^2$	P	OR	95% CI	
					Lower limit	Upper limit
Low education level	0.496	4.710	0.030	1.646	1.049	2.572
Smoking	1.024	7.565	0.005	2.488	2.047	3.281
High BMI	0.065	4.349	0.037	1.067	1.004	1.135
Constipation	-0.372	1.578	0.209	0.689	0.385	1.232
Depression	0.063	4.339	0.038	1.062	1.002	1.133
Anxiety	0.062	4.328	0.039	1.061	1.001	1.131
GerdQ score	-0.074	3.441	0.064	0.928	0.858	1.004

EE: extra-esophageal; BMI: body mass index; GerdQ: Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire.

本研究结果显示,低教育水平、吸烟、高 BMI、焦虑及抑郁与 RE 食管外症状的出现呈正相关,但与年龄、性别及其他生活习惯和饮食习惯无明显相关性,与国内外一些研究<sup>[18,20]</sup>有所不同。另外,国外有学者<sup>[21]</sup>报道食管炎程度越重的患者更易出现咳嗽和气喘等 EE 症状,但本研究显示,根据胃镜下 LA 分级,两组各级所占比例差异无统计学意义,关于不同之处建议未来进一步扩大样本量以探讨。

从受教育程度来看,伴 EE 症状组低教育水平患者比例明显高于不伴 EE 症状组。低教育水平可能是通过影响患者饮食习惯、卫生习惯、对疾病的理解和认知<sup>[1,9]</sup>、心理压力等多方面从而导致此类症状出现的比例增高。本研究还显示吸烟及高 BMI 是 RE 患者出现 EE 症状的独立危险因素,与国内外报道<sup>[10,22]</sup>一致,分析原因可能与以下因素有关:吸烟导致 LES 压力下降,高 BMI 会导致腹内压增高,引起 LES 松弛时间延长,进而增加反流物直接刺激食管和咽喉部的机会;另一方面吸烟还可以减少唾液的分泌,导致口腔干燥及咽喉部黏膜受损等,从而引起咽部不适、咽喉痛和咳嗽等食管外症状<sup>[10,23]</sup>。

近年来发现焦虑、抑郁与 RE 的发生密切相关<sup>[4,24]</sup>,本研究显示与无 EE 症状者相比,其与 EE 症状发生的关系更为密切。目前二者的关系尚不十分清楚,现认为有以下机制:①抑郁和/或焦虑患者,由于中枢神经系统的影响导致胃排空延迟,LES 松弛的时间延长,增加了近端反流及微量误吸的机会;②焦虑、抑郁还可以通过脑-肠轴增加食管的敏感性,诱发迷走神经反射,引起咳嗽、哮喘等症状的出现<sup>[1,9,24]</sup>。

综上所述,本研究显示:RE 食管外症状以咽部异物感和反复咽喉痛及慢性咳嗽为主,低教育水平、吸烟、高 BMI、焦虑和抑郁为发生 EE 症状的主要危

险因素,应引起重视。但是这项研究还存在一些局限性:①这是一项单中心研究,不能推广到其他人群;②本研究纳入了 RE 患者,未考虑 NERD 患者;③所有患者未能行食管测压及 24 h 食管 pH 阻抗监测,无法明确食管外症状与食管动力之间的关系,未来值得进一步完善。

#### 4 参考文献

- [1] Durazzo M, Lupi G, Cicerchia F, et al. Extra-esophageal presentation of gastroesophageal reflux disease: 2020 update[J]. J Clin Med, 2020, 9(8): 2559.
- [2] Chang C H, Wu C P, Wang J D, et al. Alcohol and tea consumption are associated with asymptomatic erosive esophagitis in Taiwanese men[J]. Plos One, 2017, 12(3): e0173230.
- [3] Ronkainen J, Talley N J, Storskrubb T, et al. Erosive esophagitis is a risk factor for Barrett's esophagus: a community-based endoscopic follow-up study[J]. Am J Gastroenterol, 2011, 106(11): 1946-1952.
- [4] 王荣欣,王晶,胡水清. 反流性食管炎危险因素分析[J]. 北京医学, 2018, 40(9): 877-880, 884.
- [5] Lundell L R, Dent J, Bennett J R, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification[J]. Gut, 1999, 45(2): 172-180.
- [6] Jones R, Junghard O, Dent J, et al. Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease in primary care[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2009, 30(10): 1030-1038.
- [7] Teymoori A, Gorbunova A, Haghish F E, et al. Factorial structure and validity of depression (PHQ-9) and anxiety (GAD-7) scales after traumatic brain injury[J]. J Clin Med, 2020, 9(3): 873.
- [8] Włodarczyk E, Miśkiewicz B, Szkielkowska A, et al. The use

- of RSI and RFS questionnaires in the Polish language version[J]. *Otolaryngol Pol*, 2018, 73(1): 1-5.
- [9] 李成, 刘青莉. GERD 伴发食管外症状危险因素及临床定量预测价值研究[J]. *宁夏医学杂志*, 2021, 43(7): 636-638.
- [10] 步光奎, 廖江涛. 以食管外症状为表现的老年胃食管反流病患者的临床特征及危险因素分析[J]. *河北医学*, 2021, 27(1): 136-141.
- [11] Jaspersen D, Kulig M, Labenz J, et al. Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 17(12): 1515-1520.
- [12] Irwin R S, French C L, Chang A B, et al. Classification of cough as a symptom in adults and management algorithms: CHEST guideline and expert panel report[J]. *Chest*, 2018, 153(1): 196-209.
- [13] Ates F, Vaezi M F. Approach to the patient with presumed extra-oesophageal GERD[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2013, 27(3): 415-431.
- [14] 沈玉玲, 曾庆新, 林志辉. 合并食管外症状的胃食管反流病患者的食管动力分析[J]. *中外医学研究*, 2020, 18(25): 125-127.
- [15] 苏卫仙, 代金玉, 史增辉. 反流性食管炎患者血清 CGRP 含量变化及其与胃肠激素、炎症指标的相关性[J]. *临床误诊误治*, 2019, 32(7): 48-52.
- [16] 余英, 高峰, 张杰. 反流性食管炎治疗效果与食管下段菌群构成变化的关系研究[J]. *首都医科大学学报*, 2020, 41(2): 243-248.
- [17] Babaei A, Venu M, Naini S R, et al. Impaired upper esophageal sphincter reflexes in patients with supraesophageal reflux disease[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(6): 1381-1391.
- [18] 杨冬, 王贞, 战秀岚, 等. 伴食管外症状的胃食管反流病患者 180 例的临床表现和食管动力学特征分析[J]. *中华消化杂志*, 2021, 41(2): 94-99.
- [19] Stein M R. Possible mechanisms of influence of esophageal acid on airway hyperresponsiveness[J]. *Am J Med*, 2003, 115(Suppl 3A): 55S-59S.
- [20] Kim S Y, Jung H K, Lim J, et al. Gender specific differences in prevalence and risk factors for gastro-oesophageal reflux disease[J]. *J Korean Med Sci*, 2019, 34(21): e158.
- [21] Schlottmann F, Andolfi C, Herbella F A, et al. GERD: presence and size of hiatal hernia influence clinical presentation, esophageal function, reflux profile, and degree of mucosal injury[J]. *Am Surg*, 2018, 84(6): 978-982.
- [22] 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.
- [23] Kurin M, Fass R. Management of gastroesophageal reflux disease in the elderly patient[J]. *Drugs Aging*, 2019, 36(12): 1073-1081.
- [24] Wang R X, Wang J, Hu S Q. Study on the relationship of depression, anxiety, lifestyle and eating habits with the severity of reflux esophagitis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2021, 21(1): 127.

(收稿日期:2021-09-04)

编辑 孙渊超