

• 共识与指南 •

2014 年中国胃食管反流病专家共识意见

中华医学会消化病学分会

GERD 是常见的消化系统疾病,其发病率有逐渐增高的趋势^[1]。2006 年和 2007 年我国发布了 GERD 的诊治指南^[2-3],对指导 GERD 的临床诊治发挥了重要作用。近年来在 GERD 的临床实践与研究中,国内外学者针对本领域出现的热点问题,如难治性 GERD、PPI 与抗血小板药物的相互作用等进行了相应的临床研究,并获取了有重要参考价值的数据。因此,有必要根据最新的研究进展对本病的诊治指南进行更新。

本次共识意见的制订由中华医学会消化病学分会组织我国本领域的有关专家组成共识意见专家委员会,并采用国际通用的 Delphi 程序。首先由工作小组搜索 Medline, Embase, Cochrane 和万方中文期刊数据库等,制订共识意见的草案,随后由专家委员会进行多轮讨论并投票,直至达成共识。

投票意见的推荐等级分为 6 级:A+ 为非常同意,A 为同意但有少许保留意见,A- 为同意但有较多保留意见,D- 为不同意但有较多保留意见,D 为不同意但有少许保留意见,D+ 为完全不同意。相应证据等级分为 4 级:高质量为进一步研究也不可能改变该疗效评估结果的可信度;中等质量为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;低质量为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;极低质量为任何疗效评估结果都很不确定。

本次共识意见共分为症状、诊断、治疗、难治性 GERD、GERD 的合并症和食管外症状六大部分共 30 项。以下对各部分的共识意见进行分项阐述。

一、症状

1. 烧心和反流是 GERD 最常见的典型症状(推荐级别 A+ 占 93.33%,A 占 6.67%;证据等级为高质量)。

根据我国 2006 年 GERD 共识意见,烧心定义为胸骨后烧灼感,反流指胃内容物向咽部或口腔方向流动的感觉。尽管这一观点已得到广泛认可,且

在 2006 年全球共识及我国共识中均明确指出,烧心和反流是 GERD 最常见的典型症状^[4],但是由于诊断 GERD 缺乏金标准,所以目前尚无在人群中应用的客观的反流证据,如采用 pH 监测和内镜检查等评价烧心及反流的敏感性和特异性等。系统回顾提示,烧心和反流诊断食管炎的敏感度为 30%~76%,特异度为 62%~76%^[5]。在大样本的回顾性分析、队列研究或临床随机研究中发现,烧心和反流是存在病理性食管酸暴露患者中最常见的症状^[6-9]。

研究提示,我国人群中具有典型反流症状的患者比例明显低于西方人群,其原因除了人种、饮食差异外,还包括语言表达的差异。中文并无“烧心”一词,中国患者对反流的理解与西方也存在差异。

2. 胸痛、上腹痛、上腹烧灼感、嗝气等为 GERD 的不典型症状(推荐级别 A+ 占 46.67%,A 占 40.00%,A- 占 13.33%;证据等级为中等质量)。

部分 GERD 患者并无烧心及反流的症状,可表现为胸痛、上腹痛、上腹烧灼感、嗝气等不典型的症状。Eggleston 等^[8]在 1 392 例 GERD 患者中发现,除了烧心和反流外,尚可表现为腹胀、上腹痛、早饱和胸痛等。Gerson 等^[10]的系统回顾分析了 8 项 GERD 的流行病学研究,共纳入了 30 384 例研究对象,其中 GERD 的发病率为 20%~40%,这些 GERD 患者中上腹痛、餐后饱胀感、早饱和恶心等消化不良症状占 21%~63%;而且部分合并消化不良症状的患者在应用 PPI 后症状可获得缓解。我国南方地区的一项研究提示,不伴有烧心和反流症状的功能性消化不良患者中,约 1/3 存在异常食管酸暴露,其中在上腹烧灼感患者中的比例最高,且 PPI 治疗有效^[11]。我国 GERD 的流行病学调查提示,GERD 患者胸痛及上腹痛的比例分别为 37.6%及 35.5%^[12]。西班牙一项大型调查纳入了 2 500 例研究对象,发现 GERD 患者中的不典型症状常见,包括胸痛、吞咽困难、消化不良、嗝气和瘰疬症^[13]。

3. 胸痛患者需先排除心脏因素后才能进行胃食管反流评估(推荐级别 A+ 占 73.33%,A 占 13.33%,A- 占 13.33%;证据等级为中等质量)。

胸痛为反流的不典型症状。2006 年蒙特利尔

共识意见提出,胃食管反流可引起类似于缺血性胸痛的表现,并不伴典型的烧心和反流症状^[4]。因此,在进行胃食管反流的评估(包括食管反流监测及 PPI 试验)前需先排除心脏因素。澳大利亚的一个人群研究提示胸痛的发病率约为 15%^[14]。其他西方国家的研究则提示非心源性胸痛在人群中的比例达 25%^[15-16]。我国香港地区的人群调查发现胸痛的发病率为 20.6%,其中约 51.0%为非心源性胸痛^[17]。一项 Meta 分析纳入了 24 849 例受试者,提示非心源性胸痛的发病率约为 13%,发病率与性别和年龄无关^[18]。非心源性胸痛以胃食管反流为最常见的病因,其他食管动力障碍性疾病如胡桃夹食管也是可能的病因。

4. GERD 可伴随食管外症状,包括咳嗽、咽喉症状、哮喘和牙蚀症等(推荐级别 A+占 29.41%,A 占 64.71%,A-占 5.88%;证据等级为中等质量)。

2006 年蒙特利尔共识意见中,GERD 亚型之一为伴随食管外综合征,包括咳嗽、喉炎、哮喘和牙蚀症等^[4]。该共识意见提出,尽管以上症状已被确认与 GERD 存在关联,但是这些症状的发生为多因素作用的结果,GERD 并不一定是唯一的因素。Havemann 等^[19]的系统回顾分析了 28 项 GERD 与哮喘关系的研究,发现 GERD 和食管 pH 监测异常在哮喘患者中的比例分别为 59%和 51%;另有一些队列研究也提示哮喘与反流相关^[20-21]。Irwin 等^[22]的队列研究提示反流可能是 21%~41%的慢性非特异性咳嗽患者的病因,部分病因不明的咳嗽与反流相关^[23-24]。而在一项退伍军人中进行的病例对照研究提示,在合并食管炎或食管狭窄的患者中其喉炎的患病风险明显增加^[25]。也有 Meta 分析提示 PPI 对可疑反流相关性喉炎有一定疗效^[26]。对食管外症状的患者如何进行反流相关评估参见食管外症状部分。

二、诊断

1. PPI 试验简便、有效,可作为 GERD 的初步诊断方法(推荐级别 A+占 64.71%,A 占 11.76%,A-占 23.53%;证据等级为高质量)。

我国 2006 年 GERD 共识意见就已提出 PPI 试验方便、可行,对拟诊患者或疑有反流相关食管外症状的患者,尤其是上消化道内镜检查阴性时,可采用诊断性治疗。Numans 等^[27]的 Meta 分析纳入了 13 项较高质量的关于 PPI 试验的研究,发现 PPI 试验的敏感度较高,可达 78%,但是特异度略低。国内许国铭等^[28]的研究也提示 PPI 试验敏感度(88.1%)较高,但特异度偏低。尽管如此,PPI 试验

可操作性强,在临床实践中仍具有较高的意义。

2. 食管反流监测是 GERD 的有效检查方法,未使用 PPI 者可选择单纯 pH 监测,若正在使用 PPI 者则需加阻抗监测以检测非酸反流(推荐级别 A+占 58.82%,A 占 41.18%;证据等级为中等质量)。

食管反流监测为诊断 GERD 提供了客观证据,包括食管 pH 监测、食管阻抗-pH 监测和无线胶囊监测。美国胃肠病学学会提出食管反流监测诊断反流性食管炎的敏感度和特异度分别为 77%~100%和 85%~100%^[29];在内镜检查阴性的患者中其敏感度和特异度略低。食管阻抗-pH 监测可提高单纯 pH 监测的敏感度,使其增至 90%^[30];且有利于甄别功能性烧心的患者^[31-32]。我国 Zhou 等^[33]研究发现食管阻抗-pH 监测可使 GERD 的诊断准确率提高约 20%。而无线胶囊监测则可使监测延长至 48 h 甚至 96 h^[34]。由于食管阻抗-pH 监测可以监测包括弱酸及弱碱反流在内的所有非酸反流,所以建议在未使用 PPI 的患者中进行单纯 pH 监测以明确 GERD 的诊断并指导治疗^[35]。若患者正在使用 PPI,则需进行食管阻抗-pH 监测以评估患者症状难以控制的原因^[36-38]。Meta 分析提示服用 PPI 后进行反流监测,弱酸反流是最常见的反流形式,为 PPI 疗效欠佳的重要原因^[39]。

3. 对于具有反流症状的初诊患者建议其行内镜检查,内镜检查正常者不推荐进行常规食管活组织检查(推荐级别 A+占 37.50%,A 占 56.25%,A-占 6.25%;证据等级为中等质量)。

对于具有反流症状的初诊患者,美国胃肠病学学会建议首先进行 PPI 试验,仅在疗效欠佳时才进行内镜检查^[40]。而我国 2006 年 GERD 共识意见就已提出,基于我国是胃癌和食管癌的高发国家,且胃镜检查已广泛开展,其成本低,所以建议对拟诊患者先行内镜检查^[2]。我国广州地区的一项研究在 469 例以典型反流症状为主诉并进行内镜检查的患者中,发现 4 例无报警症状的肿瘤患者(1 例食管癌,3 例胃癌)^[41]。因此,本次共识意见再次提出对于具有反流症状的初诊患者,建议其行内镜检查。欧美国家医疗机构通常在具有反流症状的患者进行内镜检查时,常规行食管下段活组织检查以排除嗜酸性食管炎。然而,由于食管黏膜正常的患者进行活组织检查的异常检出率低^[42],且部分嗜酸性细胞增高者可见于 GERD 且 PPI 治疗有效,同时 GERD 的组织学异常如基底细胞增生等的敏感度低^[33,43],所以并不推荐在内镜检查无食管黏膜损伤的患者中常规行活组织检查。同时成本-效益分析也提示,仅当嗜酸

性食管炎的发病率 $>8\%$ 时,在内镜检查过程中常规行活组织检查筛查嗜酸性食管炎才符合成本-效益原则^[44]。

4. 食管钡剂造影不被推荐为 GERD 的诊断方法(推荐级别 A+占 68.75%,A 占 18.75%,A-占 12.50%;证据等级为中等质量)。

2006 年我国 GERD 共识意见提出,传统的食管钡餐检查将胃食管影像学 and 动力学结合起来,可显示有无黏膜病变、狭窄、食管裂孔疝等,并可显示有无钡剂从胃反流至食管,因而对诊断有互补作用^[2],但敏感度较低^[45-46]。如果患者不存在吞咽困难等症状,不推荐其进行食管钡剂造影^[47]。

5. 食管测压可了解食管动力状态,用于术前评估,不能作为 GERD 的诊断手段(推荐级别 A+占 60.00%,A 占 33.33%,A-占 6.67%;证据等级为中等质量)。

由于下食管括约肌压力低下及食管蠕动障碍等动力学异常并非 GERD 的特异性表现,所以食管测压诊断 GERD 价值有限。但是通过食管测压可以对下食管括约肌定位,有利于置放食管反流监测导管;而且在进行抗反流手术前可以排除其他食管动力障碍性疾病,如贲门失弛缓症及硬皮病引起的严重食管动力低下等^[48-49]。因此,食管测压在临床上有利于评估食管功能。

三、治疗

1. 生活方式的改变,如减肥、抬高床头、戒烟等对 GERD 可能有效(推荐级别 A+占 43.75%,A 占 56.25%;证据等级为中等质量)。

改变生活方式是 GERD 治疗的一部分,目前临床常用的改善生活方式的建议包括减轻体质量、抬高床头、戒烟/戒酒、避免睡前进食、避免食用可能诱发反流症状的食物,如咖啡、巧克力、辛辣或酸性食物、高脂饮食。

2006 年 Kaltenbach 等^[50]系统回顾了 1975 年至 2004 年的 16 篇相关研究,发现吸烟、饮酒、食用巧克力和高脂饮食会降低下食管括约肌压力,但是仅有减轻体质量和抬高床头可改善 pH 监测结果及反流症状,无证据表明戒烟/戒酒或其他饮食习惯的改变对改善反流症状有帮助。

2012 年发表的一篇 Meta 分析纳入了 1950 年至 2011 年的 21 篇文献,发现体质量增加与反流症状的出现有明确关系($OR=1.89,95\%CI: 1.70\sim 2.09$)^[51]。多项大样本的队列研究显示,减轻体质量可改善 GERD 症状^[52-54]。

两项随机对照研究显示,抬高床头可改善 pH

监测结果及反流症状^[55-56]。但另一项随机对照研究显示,抬高床头组与平卧组在症状积分及抗酸药物使用上无明显差异^[57]。近期发表的一篇自身前后对照研究显示,抬高床头后,卧位反流时间、酸清除时间、长反流次数、症状积分均明显改善,睡眠质量提高^[58]。

2012 年发表的一篇随机对照研究显示,腹式呼吸锻炼可减少 $pH<4$ 的时间,改善生活质量评分,并减少按需使用 PPI 的剂量^[59]。近期发表的一篇大样本的队列研究显示,在有严重反流症状且 BMI 正常的患者中,戒烟可改善反流症状^[60]。

2. PPI 是 GERD 治疗的首选药物,单剂量 PPI 治疗无效可改用双倍剂量,一种 PPI 无效可尝试换用另一种 PPI(推荐级别 A+占 56.25%,A 占 43.75%;证据等级为中等质量)。

多个 Meta 分析显示,在食管炎愈合率、愈合速度和反流症状缓解率方面,PPI 均优于 H₂ 受体拮抗剂,是治疗 GERD 的首选药物^[61-63]。70%~80% 的反流性食管炎患者和 60% 的非糜烂性反流病(non-erosive reflux disease,NERD)患者经过 8 周 PPI 治疗后可获得完全缓解^[64-65]。

对于单剂量 PPI 治疗未完全缓解的患者,有两项随机对照研究分别纳入 96 例和 282 例患者,比较了换用另一种 PPI 治疗或将原有 PPI 剂量加倍两种方法,发现两种方法均可改善症状,无显著差异^[66-67]。在使用双倍剂量 PPI 时,应分两次分别在早餐前和晚餐前服用。研究显示,这样的给药方式与早餐前 1 次服用双倍剂量 PPI 相比,能更好地控制胃内 pH 值^[68]。

3. PPI 疗程至少 8 周(推荐级别 A+占 62.50%,A 占 31.25%,A-占 6.25%;证据等级为中等质量)。

根据目前的研究结果建议,为了达到更理想的症状控制和食管炎愈合状态,PPI 治疗的疗程至少应为 8 周。发表于 2006 年的一篇 Meta 分析纳入了 1995 年至 2005 年的 10 项随机对照试验(randomized controlled trial,RCT)研究,共纳入 15 316 例患者,比较了埃索美拉唑与奥美拉唑、泮托拉唑、兰索拉唑治疗反流性食管炎的效果,所纳入的研究均显示,无论使用哪一种 PPI,治疗 8 周的食管炎愈合率(77.5%~94.1%)均高于治疗 4 周(47.5%~81.7%)^[69]。

4. 对于合并食管裂孔疝的 GERD 患者以及重度食管炎(LA-C 和 LA-D 级)患者,PPI 剂量通常需要加倍(推荐级别 A+占 25.00%,A 占 43.75%,A-占 25.00%,D-占 6.25%;证据等级为低质量)。

食管裂孔疝是 PPI 治疗失败的危险因素之一。2011 年发表的一篇研究纳入 254 例 GERD 患者, 比较 PPI 单倍剂量有效、PPI 双倍剂量有效和 PPI 双倍剂量无效 3 组患者临床特征的差异, 发现 3 组食管裂孔疝的发生率分别为 33.3%、51.3% 和 51.8%, 差异有统计学意义 ($P=0.017$)^[70]。另一篇发表于 2002 年的研究纳入了 50 例 GERD 患者, 给予兰索拉唑 30 mg (1 次/d) 治疗 3~4 周后, 复查 pH 监测, 结果异常的患者加量至 30 mg (2 次/d), 继续治疗 20~30 d, 发现 30 mg (1 次/d) 有效的患者与 30 mg (2 次/d) 有效的患者间的主要差别是食管裂孔疝的发生率 (28% 比 100%)^[71]。近期 Peng 等^[72]发表的另一篇研究纳入 76 例 GERD 患者, 其中 13 例合并有食管裂孔疝, 予 40 mg (1 次/d) 埃索美拉唑治疗后 4 周, 复查 pH 监测, 如异常则将埃索美拉唑加量至 40 mg (2 次/d), 继续治疗 4 周。结果显示, 经过埃索美拉唑 40 mg (1 次/d) 治疗后 4 周, 53.2% 的存在食管裂孔疝的患者和 90.5% 的无食管裂孔疝的患者 pH 监测正常。当使用埃索美拉唑 40 mg (2 次/d) 治疗后 4 周, 所有患者 pH 监测结果均恢复正常。上述几个研究提示, 食管裂孔疝是 GERD 患者单倍剂量 PPI 治疗失败的主要危险因素之一, 使用双倍剂量 PPI 可能有效, 但这一结果仍需大样本随机对照研究来验证。

5. 对 PPI 治疗有效但需要长期服药的患者, 抗反流手术是另一种治疗选择 (推荐级别 A+ 占 25.00%, A 占 68.75%, A- 占 6.25%; 证据等级为中等质量)。

对于 PPI 治疗有效但需长期服药的患者, 可以考虑外科治疗。目前最常用的抗反流手术术式是腹腔镜胃底折叠术。2010 年发表的一篇 Meta 分析纳入了 1966 年至 2009 年的 4 篇 RCT 研究, 共有 1 232 例患者, 比较外科治疗与药物治疗的疗效, 结果显示, 在随访 3 个月和 1 年时, 外科治疗组的健康相关生活质量评分和反流相关生活质量评分均优于药物治疗组^[73]。在这 4 项研究中, 术后并发症的发生率为 0.9%~14.0%, 包括腹胀 (7/51, 14.0%)、食管狭窄 (1/111, 0.9%) 和呼吸道感染 (2/109, 1.8%)。其中 3 项研究报道的手术率为 0~3.7%。所有 4 项研究中均未出现手术相关的死亡。

关于抗反流手术的长期疗效, 4 项 RCT 研究进行了长期随访, 分别纳入 298 例 (随访 7 年)、310 例 (随访 12 年时 124 例)、554 例 (随访 5 年时 372 例)、810 例 (随访 5 年) 反流性食管炎患者, 均显示外科治疗组疗效优于药物治疗组^[74-77]。

综上所述, 抗反流手术是一种安全、有效的方法, 可作为 PPI 治疗有效但需长期服药患者的另一种治疗选择。

6. 内镜治疗 GERD 的长期有效性有待进一步证实 (推荐级别 A+ 占 58.82%, A 占 35.29%, A- 占 5.88%; 证据等级为中等质量)。

目前用于 GERD 的内镜下治疗手段主要分为射频治疗、注射或植入技术和内镜腔内胃食管成形术 3 类。其中射频治疗和经口不切开胃底折叠术 (transoral incisionless fundoplication, TIF) 是近年来研究的热点。

关于射频治疗目前已有 4 篇 RCT 研究发表, 其中 3 项 RCT 研究与假手术组对照, 随访 3~6 个月, 结果显示手术组症状改善及生活质量评分均优于假手术组^[78-80]。另一项 RCT 研究比较了射频治疗与 PPI 治疗, 发现射频治疗可减少 PPI 的用量^[81]。但上述研究均缺乏长期随访的结果。此外, 大部分患者术后虽然症状改善, 但仍有反流症状, 术后仍需使用 PPI, 而 pH 监测参数和食管炎愈合率等客观指标改善不明显。因此, 射频治疗的长期有效性仍需进一步的研究证实。

TIF 是近年来新兴的内镜下抗反流手术, 近期发表的一篇随机、多中心、交叉对照研究纳入 63 例 GERD 患者, 结果显示在术后 6 个月, 手术组症状缓解率和食管炎愈合率均优于高剂量 PPI 组^[81]。但其长期疗效仍需进一步的研究证实。

7. 西方国家已有证据显示长期使用 PPI 可以增加难辨梭状芽孢杆菌感染的风险, 我国尚无相关研究 (推荐级别 A+ 占 35.29%, A 占 58.82%, A- 占 5.88%; 证据等级为中等质量)。

长期应用 PPI 通过提高胃内 pH 值, 可能促进肠道菌群增生, 从而增加难辨梭状芽孢杆菌感染的概率。最近共有 3 项 Meta 分析研究了长期应用 PPI 与难辨梭状芽孢杆菌感染的关系。一项纳入 27 项研究的 Meta 分析显示, 23 篇文献 (18 篇为病例对照研究, 5 篇为队列研究) 发现长期应用 PPI 会增加难辨梭状芽孢杆菌感染发生的概率, 调整后的相对危险度 (relative risk, RR) 为 1.2~5.0^[82]。最新的 2 篇 Meta 分析研究了长期应用 PPI 与难辨梭状芽孢杆菌感染的相关性, 肯定了长期应用 PPI 会增加难辨梭状芽孢杆菌的感染概率。其中一项纳入 23 篇文章的分析中, 19 篇 (4 篇队列研究和 15 篇病例对照研究) 显示长期应用 PPI 可能增加难辨梭状芽孢杆菌的感染概率, 调整后的 RR 为 1.1~4.5^[83]。而另一项 Meta 分析纳入了 41 项研究, 其中 39 项

显示长期应用 PPI 与难辨梭状芽孢杆菌感染的发生及复发有关,调整后的 RR 为 1.1~3.8^[84]。目前国内尚缺乏长期应用 PPI 与难辨梭状芽孢杆菌感染关系的研究。总之,现有的证据证实长期应用 PPI 可增加难辨梭状芽孢杆菌感染的发生概率,但文献多为病例对照研究,而不是随机对照研究,所以证据质量较低。

8. PPI 与抗血小板药物联用对心血管事件发生率的影响有争议,西方国家早期研究认为两者合用会增加心血管事件的发生率,近期前瞻性对比研究认为无影响,我国尚无高质量的研究(推荐级别 A+占 17.65%,A 占 41.18%,A-占 41.18%;证据等级为中等质量)。

抗血小板药物氯吡格雷通过肝脏细胞色素 P450 同工酶 CYP2C19 代谢,而部分 PPI 也通过该同工酶代谢。早期部分研究发现,部分 PPI 可能与氯吡格雷竞争 CYP2C19 酶,降低氯吡格雷的抗血小板活性作用,从而增加心血管不良事件的发生^[85]。随后回顾性研究显示矛盾的结果,一部分研究显示 PPI 与抗血小板药物联用增加心血管事件的发生,而另一些研究则显示两者联用不会增加心血管事件。2 项随机对照研究(一项纳入 13 608 例患者,另一项纳入 4 444 例患者)显示,PPI 与抗血小板药物联用的患者,其严重心血管事件如心肌梗死、心源性猝死等的发生率并未增加^[86-87]。国内一项纳入 402 例患者的病例对照研究显示,双重抗血小板治疗联合 PPI 不会增加心血管事件的发生^[88]。最近一篇纳入 26 项研究的 Meta 分析(包括 2 项随机对照研究,24 项回顾性研究)显示,2 项随机对照研究和 17 项回顾性研究结果提示 PPI 与氯吡格雷联用并不增加心血管事件的发生,7 项显示 PPI 与氯吡格雷联用可能增加心血管事件的发生^[89]。总之,结合现有的证据,美国专家在 2013 年 GERD 指南中认为:高质量研究和多数中等质量的研究均显示 PPI 与氯吡格雷联用不增加心血管事件的发生^[40]。我国尚缺乏高质量的临床研究^[88]。

9. 维持治疗方法包括按需治疗和长期治疗。NERD 及轻度食管炎(LA-A 和 LA-B 级)患者可采用按需治疗。PPI 为首选药物,抗酸剂也是可选药物(推荐级别 A+占 68.75%,A 占 31.25%;证据等级为中等质量)。

现有研究证实,NERD 及无严重并发症的 GERD 患者通过按需或者间歇治疗能很好地控制症状。纳入 424 例 NERD 患者的多中心、随机、对照研究显示,按需治疗奥美拉唑 20 mg 能缓解 83% 的患者的

烧心症状,安慰剂组抗酸剂使用频率高,提示抗酸药物能缓解症状,提高生活质量^[90]。而另一项纳入 142 例 GERD 患者的研究发现,给予 30 mg(每天 1 次)的右旋兰索拉唑维持 6 周,能很好地控制 88% 的 GERD 患者的烧心症状^[91]。梯度递减治疗能持续维持疗效,H₂ 受体阻滞剂对轻度 GERD 有一定疗效^[92]。国内的一项纳入 148 例患者(包括 NERD、反流性食管炎和 Barrett 食管)的 3 年前瞻性随访研究发现,减量及按需维持治疗均是 GERD 患者长期治疗的有效策略,可促使患者生活质量的持续改善及黏膜愈合,就依从性而言,按需治疗更有优势^[93]。纳入 17 项研究(5 项为 NERD,4 项为 NERD+反流性食管炎,2 项为 GERD,2 项为反流性食管炎,其余 4 项评价资料不全)的综述显示,PPI 按需治疗能长期、有效地治疗 NERD 和轻度食管炎患者,但不适用于重度食管炎患者^[94]。最近对于 NERD 和轻度食管炎(LA-A 和 LA-B 级)患者的 PPI 按需治疗疗效的 Meta 分析(6 篇为按需治疗与安慰剂对照,2 篇为按需治疗与持续维持治疗对照)显示,按需治疗组不愿继续进行试验的患者占 12.1%,明显低于安慰剂对照组的 39.6%,与持续维持治疗组也有明显差异(RR 为 0.52),说明对轻度 GERD 患者采取按需治疗要优于安慰剂治疗和持续维持治疗^[95]。总之,目前研究显示:NERD 及轻度食管炎(LA-A 和 LA-B 级)患者可采用按需治疗和间歇治疗。PPI 为首选药物,抗酸剂也是可选药物,但这些研究的样本量均较小,随机对照研究也较少。

10. PPI 停药后症状复发、重度食管炎(LA-C 和 LA-D 级)患者通常需要 PPI 长程维持治疗(关于 Barrett 食管的治疗,请参考相关共识意见)(推荐级别 A+占 68.75%,A 占 31.25%;证据等级为中等质量)。

现有研究显示,停用 PPI 后仍然存在症状的 GERD 患者,以及存在重度食管炎和 Barrett 食管的患者需要 PPI 长期维持治疗。纳入 166 例 GERD 患者的 3 年前瞻性随访研究发现,2/3 的患者停药后症状易复发或加重,内镜随访发现,原有的糜烂会再次出现,症状复发的患者需要 PPI 维持治疗^[96]。另一项纳入 175 例重度食管炎患者的 1 年前瞻性随访、多中心、随机研究发现,停用 PPI 后几乎所有的患者症状都会复发,而 PPI 维持治疗能很好地控制患者的症状,80% 的患者其内镜下糜烂表现也得到持续改善^[97]。纳入 539 例不同程度食管炎患者的前瞻性随机研究发现,停药后重度食管炎患者更易

复发,维持治疗后 6 个月,约 81% 的患者仍维持食管黏膜的愈合状态,而按需治疗组仅为 58%,说明维持治疗在重度食管炎患者中能更好地维持食管黏膜的愈合^[98]。最近日本的前瞻性、随机研究比较了 PPI 长期维持治疗与按需治疗在反流性食管炎中的作用,发现长期维持治疗反流性食管炎患者,8 周症状缓解率为 76.3%,明显高于按需治疗的 51.3%,进一步观察 24 周,发现长期维持治疗的反流性食管炎患者黏膜愈合率(85.0%)明显高于按需治疗的(44.4%)^[99]。但目前国内尚缺乏 PPI 停药后症状复发、重度食管炎(LA-C 和 LA-D 级)患者的长期维持治疗相关资料。总之,现有的研究证实 PPI 停药后症状复发、重度食管炎(LA-C 和 LA-D 级)患者需要 PPI 长疗程维持治疗。

四、难治性 GERD

1. 难治性 GERD 尚无统一定义,可认为采用双倍剂量的 PPI 治疗 8~12 周后烧心和(或)反流等症状无明显改善(推荐级别 A+ 占 29.41%,A 占 47.06%,A- 占 23.53%;证据等级为高质量)。

难治性 GERD 表现为 GERD 症状对 PPI 的治疗反应不佳。约有 40% 的 GERD 患者对每日 1 次标准剂量 PPI 的治疗部分或完全缺乏反应。这些症状直接影响患者的生活质量^[100]。难治性 GERD 尚无统一定义^[40]。部分研究将采用每日 1 次标准剂量 PPI 治疗后仍存在 GERD 症状称为难治性 GERD;也有研究者认为,每天 2 次 PPI 治疗 4~8 周无效,可称为难治性 GERD^[101];还有学者认为,PPI 难治性 GERD 是指双倍剂量的 PPI 至少治疗 12 周,烧心和(或)反流症状仍无改善^[102]。目前中国共识推荐的 GERD 疗程至少为 8 周,经中国 GERD 专家组投票表决,考虑可将难治性 GERD 定义为:采用双倍剂量的 PPI 治疗 8~12 周后,烧心和(或)反流等症状无明显改善。

2. PPI 治疗无效原因众多,首先需检查患者的依从性,优化 PPI 的使用(推荐级别 A+ 占 41.18%,A 占 47.06%,A- 占 11.76%;证据等级为中等质量)。

事实上,引起难治性 GERD 的病因很多,主要包括:① 持续的酸反流(不正确的用药时间,患者的用药依从性差,病理性酸反流,PPI 快代谢,高分泌状态,解剖异常如巨大食管裂孔疝等);② 持续的胃或十二指肠非酸反流;③ 食管黏膜完整性持续被破坏;④ 对酸、弱酸和(或)气体反流的食管高敏感性。在 GERD 治疗中,对 PPI 治疗依从性差的患者并不少见,因此,对所有 PPI 治疗失败的患者在进一步

检查前都应进行依从性评价。当 PPI 治疗效果不佳时,换用另一种 PPI 似乎是较为可行的方法。有部分研究表明,当其他 PPI 治疗失败,GERD 症状仍然持续存在时,换用埃索美拉唑仍然有效^[103]。两项随机研究发现,兰索拉唑 30 mg(每日 1 次)治疗失败时,换用奥美拉唑 40 mg(每日 1 次)或埃索美拉唑 40 mg(每日 1 次)与兰索拉唑 30 mg(每日 2 次)疗效相当^[66-67]。

3. 难治性 GERD 患者需采用食管阻抗-pH 监测及内镜检查等进行评估(推荐级别 A+ 占 35.29%,A 占 47.06%,A- 占 11.76%,D- 占 5.88%;证据等级为中等质量)。

对于难治性 GERD 行内镜检查可以排除其他食管和胃的疾病。大部分难治性 GERD 患者内镜检查无阳性发现,因为多数患者可能是 NERD 或之前存在的黏膜损伤已被 PPI 治愈。仅 6.7% 的难治性烧心患者在应用每日 1 次 PPI 治疗的情况下被检出反流性食管炎^[104]。食管 pH 监测是评估难治性 GERD 的另一重要手段。PPI 停药后或用药时都可以行 pH 监测。PPI 停药后的食管 pH 监测显示 26.3%~72.0% 的难治性 GERD 患者存在异常酸暴露^[105]。由于食管阻抗-pH 监测可以监测到所有的反流事件包括酸、弱酸和气体反流等,因此应用价值更高。难治性 GERD 患者 PPI 停药后,食管阻抗-pH 监测发现 32%~66% 的患者存在症状与反流相关^[35]。PPI 停药后的食管 pH 监测有助于鉴别功能性烧心与 NERD。24 h 食管阻抗-pH 监测研究提示,21%~40% 的难治性 GERD 患者存在功能性烧心^[32]。对于难治性 GERD 患者采用 PPI 时进行食管 pH 监测,有助于判断治疗效果。有研究提示,在每日 2 次应用 PPI 时进行 24 h 食管阻抗-pH 监测发现,50%~60% 的患者无反流相关症状,30%~40% 的患者的症状与非酸反流相关,10% 左右的患者有酸反流相关的症状^[106-107]。

4. 若反流监测提示难治性 GERD 患者仍存在与症状相关的酸反流,可在权衡利弊后行外科手术治疗或加用抗瞬间下食管括约肌松弛(transient lower esophageal sphincter relaxation, tLESR)治疗(推荐级别 A+ 占 5.88%,A 占 47.06%,A- 占 29.41%,D- 占 17.65%;证据等级为低质量)。

PPI 治疗失败是抗反流手术的适应证之一。抗反流手术能减少反流次数及控制反流症状。其中,腹腔镜下胃底折叠术是常用术式。有研究表明腹腔镜下胃底折叠术能有效改善酸和弱酸反流,术后有较高的症状缓解率^[108]。因此,存在食管酸暴露异

常的患者一般手术效果好。通常认为,难治性 GERD 患者的抗反流手术治疗效果不如 PPI 治疗有效的患者,但也有小样本的研究发现,难治性 GERD 患者抗反流手术后随访 3 年,其症状缓解率及停药后食管阻抗-pH 监测结果仍较为理想^[109]。目前尚无高质量的对照试验评价抗反流手术的治疗效果。由于抗反流手术存在一定的并发症,且与外科医师的经验密切相关^[110],因此选择需谨慎。巴氯芬是目前唯一可用的有助于减少 tLESR,从而改善 GERD 症状的药物,但因其耐受性差而应用受限。小样本的研究发现,巴氯芬还可以减轻难治性反流诱发的慢性咳嗽症状^[111]。

5. 不建议对非酸反流者行手术治疗(推荐级别 A+占 17.65%,A 占 47.06%,A-占 35.29%;证据等级为低质量)。

腹腔镜下胃底折叠术能改善酸和弱酸反流,术后有较高的症状缓解率。小样本研究发现弱碱反流在术后反而有所增加^[112]。存在异常酸暴露(PPI 停药后)的难治性 GERD 无论症状是否与反流相关,其术后 5 年的结果相似^[113]。相反,在食管酸暴露正常(PPI 停药后)的难治性 GERD 患者中,症状与反流相关的术后效果较好^[106]。但是目前的相关试验都为非对照试验。

五、伴随合并症的处理

1. 反流性食管炎尤其是重度食管炎(LA-C 及 LA-D 级)患者,治疗后建议其定期进行随访(推荐级别 A+占 70.59%,A 占 29.41%;证据等级为中等质量)。

反流性食管炎约占 GERD 的 30%~40%。近年来,特别是治疗方面的研究多采用洛杉矶分级:LA-A,LA-B,LA-C 和 LA-D 级。一项 Meta 分析显示,PPI(奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑)治疗 8 周,83.6%的患者食管炎愈合,症状改善率为 77.4%^[114]。目前认为反流性食管炎的严重程度是判断其预后的重要评判指标。研究发现,轻度食管炎(LA-A 和 LA-B 级)患者通常 4 周即可治愈,而重度食管炎(LA-C 和 LA-D 级)患者则通常需 8 周,甚至更长时间,且愈合率低。Vakil 等^[115]和 Johnson 等^[116]进行的研究显示,与轻度食管炎(LA-A 和 LA-B 级)患者相比,重度食管炎(LA-C 和 LA-D 级)患者在初始治疗成功后更易复发。一项对 172 例食管炎患者进行的研究发现,初始未发现 Barrett 食管的患者,在 PPI 治疗(平均 11 周)后 Barrett 食管的检出率为 12%。此外,虽证据有限,但研究发现食管炎的存在可影响对 Barrett 食管的

判断,特别是重度食管炎(LA-C 和 LA-D 级)更为明显^[117-118]。因此,对重度食管炎(LA-C 和 LA-D 级)患者复查内镜的目的一方面是判断食管炎是否愈合,另一方面是除外 Barrett 食管^[119-121]。

2. 对于 Barrett 食管患者,建议其定期进行内镜复查(推荐级别 A+占 58.82%,A 占 35.29%,D-占 5.88%;证据等级为中等质量)。

因缺乏随机对照研究,Barrett 食管的内镜随访尚存争议。多项回顾性研究显示,内镜随访显著优于依据症状随访^[122]。以美国加利福尼亚社区人群为研究对象的调查发现,早期发现癌变可明显改善预后^[78]。现有证据表明,Barrett 食管有发展为食管腺癌的危险性,随访有助于早期发现异型增生和早期癌,提高生存率,推荐定期随访。一项针对 Barrett 食管的队列研究认为,在初次内镜检查未发现异型增生的 Barrett 食管患者中,约 50%会发展为高级别上皮内瘤变或早期食管癌^[123]。此外,即使是反流症状经 PPI 治疗控制的 GERD 患者亦需内镜随访,因为食管炎可干扰内镜下 Barrett 食管的发现,炎性反应还会影响病理检查对细胞异型性的判断。内镜及病理活组织检查监测 Barrett 食管是目前唯一证据相对充足的随访方法^[124]。对 Barrett 食管患者进行内镜随访的时间间隔及方法可参照我国有关 Barrett 食管的诊治指南^[125]。

3. 合并食管狭窄的患者经扩张后需 PPI 维持治疗,以改善吞咽困难的症状及减少再次扩张的需要,但是国内暂无相关研究报道(推荐级别 A+占 41.18%,A 占 41.18%,A-占 17.65%;证据等级为中等质量)。

食管慢性溃疡性炎症反应改变可导致疤痕形成和食管狭窄,临床上尤以食管下段多见。随着 PPI 的广泛应用,GERD 相关食管狭窄的发生率较前明显降低。GERD 相关食管狭窄的主要治疗方法是气囊扩张,但术后复发率较高。Sgouros 等^[126]依据食管测压、pH 监测等结果,予食管狭窄扩张术后有明确 GERD 的患者长期口服奥美拉唑,其余患者则随机分为两组,A 组口服奥美拉唑,B 组口服安慰剂;结果发现有明确 GERD 的患者口服 PPI 后无一例复发,与 B 组相比,A 组复发率也显著下降,表明口服 PPI 可降低食管狭窄扩张术后的复发率。基于英国全科研究数据库的研究发现:从 1994 年至 2000 年,食管狭窄的发病率逐年下降,恰与 PPI 被逐步广泛用于治疗 GERD 的情况相一致^[127]。此外,亦有其他多项研究表明,食管狭窄患者在扩张治疗后辅以口服 PPI,可降低再次扩张或手术的概率

率^[126-130]。

六、食管外症状

1. GERD 为哮喘、慢性咳嗽和喉炎的可能原因,在确诊反流相关前需先排除非反流因素。不明原因的哮喘、慢性咳嗽和喉炎,若有典型的反流症状,可进行 PPI 试验(推荐级别 A+占 23.53%,A 占 70.59%,A-占 5.88%;证据等级为低质量)。

PPI 试验治疗 GERD 食管外症状的疗效差异较大。高峰等^[131]对 30 例伴有烧心、反食、反酸症状的慢性咽喉炎迁延不愈患者,进行 PPI 试验性治疗 6 周,随访半年,结果症状消失或明显改善 25 例,症状无改善者 5 例,有效率为 83.33%。另外两项随机对照研究提示,PPI 试验治疗可有效改善 GERD 相关哮喘症状。然而,一项共纳入 11 项试验的 Meta 分析认为,尚无足够证据推荐 PPI 试验治疗哮喘^[132]。一项关于慢性咳嗽的 Meta 分析共纳入 5 项安慰剂对照研究,结果未能提供足够证据支持 PPI 治疗^[133];与上述结果类似的是,两项随机对照研究结果显示,PPI 治疗慢性咳嗽并不优于安慰剂^[134-135]。非酸反流在 GERD 中的作用日益被重视。有研究发现,伴有 GERD 典型症状(烧心和反流)的食管外症状患者在进行 PPI 标准治疗后,仍有 10%~40% 存在持续性非酸反流^[136]。目前,PPI 试验尚存争议,对非酸反流是否无效,各个研究结果也不尽相同,有观点认为其不适合作为“诊断”方法。pH 监测的敏感性、电极放置的位置、结果的解释均存有争议。但是,因为尚无其他更好的替代方法,且 PPI 试验简便、无创,所以仍被广泛应用于 GERD 的诊断^[26,28,137-139]。

2. 对于 PPI 治疗无效的食管外症状患者,需进一步评估以寻找相关原因(推荐级别 A+占 58.82%,A 占 29.41%,A-占 11.76%;证据等级为中等质量)。

慢性喉炎为喉部的持续炎性反应,常见的病因可为外源性刺激,如吸烟、饮酒,亦可为内源性刺激,如哮喘和 GERD。据报道,约 50%~60% 的慢性喉炎和难治性咽喉痛与 GERD 相关。但 GERD 相关的咽喉部症状,如声音嘶哑、发声困难、喉痉挛等,并无特异性;鼻后滴注和环境刺激,如暴露于某些过敏原或其他刺激物,亦可导致上述症状。PPI 治疗无效的患者应进一步检查,除外食管裂孔疝等。另外,可由相应专科评估,判断有无其他疾病,如咽喉部或肺部疾病等^[140-142]。

3. 对于 PPI 治疗无效的食管外症状患者,不建议其行外科手术治疗(推荐级别 A+占 47.06%,A 占 41.18%,A-占 11.76%;证据等级为低质量)。

国际循证医学协作组织 Cochrane 的一项研究表明,有典型 GERD 症状的患者中约 90% 在外科手术后症状明显获得改善^[73]。但 GERD 相关的食管外症状的外科手术疗效尚未明了,有研究发现 PPI 治疗无效的慢性咽部症状患者并不能从 Nissen 折叠术中获益。多项研究提示,有典型 GERD 症状的患者的外科抗反流手术效果明显优于无典型 GERD 症状的。同时具有典型 GERD 症状(反酸、烧心)的食管外症状患者,对 PPI 治疗有效,进行食管阻抗-pH 监测提示有中度异常酸暴露,且异常酸暴露与反流明显相关,上述指标有望作为判断手术后疗效好的预测指标^[73,143-145]。

起草小组(按姓氏汉语拼音排序):陈旻湖,侯晓华,肖英莲,杨云生,袁耀宗,周丽雅,邹多武

专家组(按姓氏汉语拼音排序):陈旻湖,房殿春,房静远,方秀才,侯晓华,姜泊,柯美云,李岩,李延青,林琳,刘诗,吕宾,彭丽华,唐承薇,王邦茂,吴开春,肖英莲,杨云生,袁耀宗,张军,张澍田,周丽雅,邹多武

参 考 文 献

- [1] El Serag IIB, Sweet S, Winchester CC, et al. Update on the epidemiology of gastro oesophageal reflux disease: a systematic review[J]. Gut, 2014,63(6):871-880.
- [2] 林三仁,许国铭,胡品津,等. 中国胃食管反流病共识意见(2006 年 10 月三亚)[J]. 胃肠病学,2007,12(4):233-239.
- [3] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学分组. 胃食管反流病治疗共识意见(2007,西安)[J]. 中华消化杂志,2007,27(10):689-690.
- [4] 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.
- [5] Moayyedi P, Talley NJ, Fennerty MB, et al. Can the clinical history distinguish between organic and functional dyspepsia? [J]. JAMA, 2006,295(13):1566-1576.
- [6] Lee D, Lee KJ, Kim KM, et al. Prevalence of asymptomatic erosive esophagitis and factors associated with symptom presentation of erosive esophagitis[J]. Scand J Gastroenterol, 2013,48(8):906-912.
- [7] Okamoto K, Iwakiri R, Mori M, et al. Clinical symptoms in endoscopic reflux esophagitis: evaluation in 8 031 adult subjects[J]. Dig Dis Sci, 2003,48(12):2237-2241.
- [8] Eggleston A, Katelaris PII, Nandurkar S, et al. Clinical trial: the treatment of gastro oesophageal reflux disease in primary care prospective randomized comparison of rabeprazole 20 mg with esomeprazole 20 and 40 mg [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2009, 29(9):967-978.
- [9] Hongo M, Kinoshita Y, Miwa H, et al. The demographic characteristics and health related quality of life in a large cohort of reflux esophagitis patients in Japan with reference to the effect of lansoprazole: the REQUEST study [J]. J Gastroenterol, 2008,43(12): 920-927.

- [10] Gerson LB, Kahrilas PJ, Fass R. Insights into gastroesophageal reflux disease associated dyspeptic symptoms [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011,9(10):824-833.
- [11] Xiao YL, Peng S, Tao J, et al. Prevalence and symptom pattern of pathologic esophageal acid reflux in patients with functional dyspepsia based on the Rome III criteria [J]. *Am J Gastroenterol*, 2010,105(12):2626-2631.
- [12] 邹多武, 许国铭. 胃食管反流病患者夜间反流与睡眠障碍情况调查 [J]. *中华消化杂志*, 2007,27(12):828-831.
- [13] Rey E, Elola Olaso CM, Rodríguez Artalejo F, et al. Prevalence of atypical symptoms and their association with typical symptoms of gastroesophageal reflux in Spain [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2006,18(9):969-975.
- [14] Richards II, McConnachie A, Morrison C, et al. Social and gender variation in the prevalence, presentation and general practitioner provisional diagnosis of chest pain [J]. *J Epidemiol Community Health*, 2000,54(9):714-718.
- [15] Brattberg G, Parker MG, Thorslund M. A longitudinal study of pain: reported pain from middle age to old age [J]. *Clin J Pain*, 1997,13(2):144-149.
- [16] Lampe FC, Whincup PII, Wannamethee SG, et al. Chest pain on questionnaire and prediction of major ischaemic heart disease events in men [J]. *Eur Heart J*, 1998,19(1):63-73.
- [17] Wong WM, Lam KF, Cheng C, et al. Population based study of noncardiac chest pain in southern Chinese: prevalence, psychosocial factors and health care utilization [J]. *World J Gastroenterol*, 2004,10(5):707-712.
- [18] Ford AC, Suares NC, Talley NJ. Meta analysis: the epidemiology of noncardiac chest pain in the community [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011,34(2):172-180.
- [19] Havermann BD, Henderson CA, El Serag IIB. The association between gastro oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review [J]. *Gut*, 2007,56(12):1654-1664.
- [20] Wong CH, Chua CJ, Liam CK, et al. Gastro oesophageal reflux disease in "difficult to control" asthma: prevalence and response to treatment with acid suppressive therapy [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006,23(9):1321-1327.
- [21] Bor S, Kitapcioglu G, Solak ZA, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010,25(2):309-313.
- [22] Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1990, 141(3):640-647.
- [23] Blondeau K, Dupont LJ, Mertens V, et al. Improved diagnosis of gastro oesophageal reflux in patients with unexplained chronic cough [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007,25(6):723-732.
- [24] Marchesani F, Cecarini L, Pela R, et al. Causes of chronic persistent cough in adult patients: the results of a systematic management protocol [J]. *Monaldi Arch Chest Dis*, 1998, 53(5):510-514.
- [25] El Serag IIB, Sonnenberg A. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans [J]. *Gastroenterology*, 1997,113(3):755-760.
- [26] 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.
- [27] Numans ME, Lau J, de Wit NJ, et al. Short term treatment with proton pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta analysis of diagnostic test characteristics [J]. *Ann Intern Med*, 2004,140(7):518-527.
- [28] 许国铭, 方裕强, 程能能, 等. 质子泵抑制剂(奥美拉唑)试验在胃食管反流病中的诊断价值 [J]. *中华消化杂志*, 2002,22(1):7-10.
- [29] Hirano I, Richter JE. ACG practice guidelines: esophageal reflux testing [J]. *Am J Gastroenterol*, 2007,102(3):668-685.
- [30] Sifrim D, Castell D, Dent J, et al. Gastro oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non acid, and gas reflux [J]. *Gut*, 2004, 53(7):1024-1031.
- [31] Frazzoni M, Conigliaro R, Mirante VG, et al. The added value of quantitative analysis of on therapy impedance pII parameters in distinguishing refractory non erosive reflux disease from functional heartburn [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2012,24(2):141-146, e87.
- [32] Savarino E, Marabotto E, Zentilin P, et al. The added value of impedance pII monitoring to Rome III criteria in distinguishing functional heartburn from non erosive reflux disease [J]. *Dig Liver Dis*, 2011,43(7):542-547.
- [33] Zhou LY, Wang Y, Lu JJ, et al. Accuracy of diagnosing gastroesophageal reflux disease by GerdQ, esophageal impedance monitoring and histology [J]. *J Dig Dis*, 2014, 15(5):230-238.
- [34] Pandolfino JE, Schreiner MA, Lee TJ, et al. Comparison of the Bravo wireless and Dgitrapper catheter based pII monitoring systems for measuring esophageal acid exposure [J]. *Am J Gastroenterol*, 2005,100(7):1466-1476.
- [35] Hemmink GJ, Bredenoord AJ, Weusten BL, et al. Esophageal pII impedance monitoring in patients with therapy resistant reflux symptoms: "on" or "off" proton pump inhibitor? [J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(10):2446-2453.
- [36] Mainie I, Tutuian R, Shay S, et al. Acid and non acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance pII monitoring [J]. *Gut*, 2006,55(10):1398-1402.
- [37] Becker V, Bajbouj M, Waller K, et al. Clinical trial: persistent gastro oesophageal reflux symptoms despite standard therapy with proton pump inhibitors—a follow up study of intraluminal impedance guided therapy [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007,26(10):1355-1360.
- [38] Sharma N, Agrawal A, Freeman J, et al. An analysis of persistent symptoms in acid suppressed patients undergoing impedance pII monitoring [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014, 12(10):1755-1760.

- 2008,6(5):521-524.
- [39] Boeckxstaens GE, Smout A. Systematic review: role of acid, weakly acidic and weakly alkaline reflux in gastro oesophageal reflux disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 32(3): 334-343.
 - [40] Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013,108(3):308-329.
 - [41] Peng S, Xiong LS, Xiao YL, et al. Prompt upper endoscopy is an appropriate initial management in uninvestigated Chinese patients with typical reflux symptoms [J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(9):1947-1952.
 - [42] Takubo K, Honma N, Aryal G, et al. Is there a set of histologic changes that are invariably reflux associated? [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2005,129(2):159-163.
 - [43] Schindlbeck NE, Wiebecke B, Klauser AG, et al. Diagnostic value of histology in non erosive gastro oesophageal reflux disease[J]. *Gut*, 1996,39(2):151-154.
 - [44] Miller SM, Goldstein JL, Gerson LB. Cost effectiveness model of endoscopic biopsy for eosinophilic esophagitis in patients with refractory GERD [J]. *Am J Gastroenterol*, 2011,106(8):1439-1445.
 - [45] Johnston BT, Troshinsky MB, Castell JA, et al. Comparison of barium radiology with esophageal pH monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease [J]. *Am J Gastroenterol*, 1996, 91(6):1181-1185.
 - [46] Ott DJ, Chen YM, Gelfand DW, et al. Analysis of a multiphasic radiographic examination for detecting reflux esophagitis[J]. *Gastrointest Radiol*, 1986,11(1):1-6.
 - [47] Richter JE, Castell DO. Gastroesophageal reflux. Pathogenesis, diagnosis, and therapy[J]. *Ann Intern Med*, 1982,97(1):93-103.
 - [48] Waring JP, Hunter JG, Oddsdottir M, et al. The preoperative evaluation of patients considered for laparoscopic antireflux surgery[J]. *Am J Gastroenterol*, 1995,90(1):35-38.
 - [49] Patti MG, De Bellis M, De Pinto M, et al. Partial fundoplication for gastroesophageal reflux[J]. *Surg Endosc*, 1997,11(5):445-448.
 - [50] Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence based approach[J]. *Arch Intern Med*, 2006,166(9): 965-971.
 - [51] Eslick GD. Gastrointestinal symptoms and obesity: a meta analysis[J]. *Obes Rev*, 2012,13(5):469-479.
 - [52] 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.
 - [53] Ness Jensen E, Lindam A, Lagergren J, et al. Weight loss and reduction in gastroesophageal reflux. A prospective population based cohort study: the IIUNT study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013,108(3):376-382.
 - [54] Singh M, Lee J, Gupta N, et al. Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective intervention trial[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2013,21(2):284-290.
 - [55] Stanciu C, Bennett JR. Effects of posture on gastro oesophageal reflux[J]. *Digestion*, 1977,5(2):104-109.
 - [56] Hamilton JW, Boisen RJ, Yamamoto DT, et al. Sleeping on a wedge diminishes exposure of the esophagus to refluxed acid [J]. *Dig Dis Sci*, 1988,33(5):518-522.
 - [57] Pollmann H, Zillesen E, Pohl J, et al. Effect of elevated head position in bed in therapy of gastroesophageal reflux [J]. *Z Gastroenterol*, 1996,34 Suppl 2:S93-99.
 - [58] Khan BA, Sodhi JS, Zargar SA, et al. Effect of bed head elevation during sleep in symptomatic patients of nocturnal gastroesophageal reflux[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(6):1078-1082.
 - [59] Eherer AJ, Netolitzky F, Högenauer C, et al. Positive effect of abdominal breathing exercise on gastroesophageal reflux disease: a randomized, controlled study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2012,107(3): 372-378.
 - [60] Ness Jensen E, Lindam A, Lagergren J, et al. Tobacco smoking cessation and improved gastroesophageal reflux. A prospective population based cohort study: the IIUNT study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2014,109(2):171-177.
 - [61] Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, et al. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta analysis[J]. *Gastroenterology*, 1997,112(6): 1798-1810.
 - [62] Cremonini F, Zogas DC, Chang H, et al. Meta analysis: the effects of placebo treatment on gastro oesophageal reflux disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010,32(1):29-42.
 - [63] Sigterman KE, van Pinxteren B, Bonis PA, et al. Short term treatment with proton pump inhibitors, H2 receptor antagonists and prokinetics for gastro oesophageal reflux disease like symptoms and endoscopy negative reflux disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 5:CD002095.
 - [64] Robinson M, Sahba B, Avner D, et al. A comparison of lansoprazole and ranitidine in the treatment of erosive esophagitis. Multicentre Investigational Group[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1995,9(1):25-31.
 - [65] Vantrappen G, Rutgeerts L, Schurmans P, et al. Omeprazole (40 mg) is superior to ranitidine in short term treatment of ulcerative reflux esophagitis[J]. *Dig Dis Sci*, 1988, 33(5): 523-529.
 - [66] Fass R, Murthy U, Hayden CW, et al. Omeprazole 40 mg once a day is equally effective as lansoprazole 30 mg twice a day in symptom control of patients with gastro oesophageal reflux disease (GERD) who are resistant to conventional dose lansoprazole therapy—a prospective, randomized, multi centre study [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000, 14(12): 1595-1603.
 - [67] Fass R, Sontag SJ, Traxler B, et al. Treatment of patients with persistent heartburn symptoms: a double blind, randomized trial[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006,4(1): 50-56.
 - [68] Hatlebakk JG, Katz PO, Kuo B, et al. Nocturnal gastric acidity and acid breakthrough on different regimens of

- omeprazole 40 mg daily[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1998, 12(12):1235-1240.
- [69] Gralnek IM, Dulai GS, Fennerty MB, et al. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta analysis of randomized clinical trials [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4(12):1452-1458.
- [70] Dickman R, Boaz M, Aizic S, et al. Comparison of clinical characteristics of patients with gastroesophageal reflux disease who failed proton pump inhibitor therapy versus those who fully responded[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2011, 17(4): 387-394.
- [71] Frazzoni M, De Micheli E, Grisendi A, et al. Hiatal hernia is the key factor determining the lansoprazole dosage required for effective intra oesophageal acid suppression [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, 16(5):881-886.
- [72] Peng S, Xiao YL, Cui Y, et al. High dose esomeprazole is required for intraesophageal acid control in gastroesophageal reflux disease patients with hiatus hernia[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(5):893-898.
- [73] Wileman SM, McCann S, Grant AM, et al. Medical versus surgical management for gastro oesophageal reflux disease (GORD) in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, (3):CD003243.
- [74] Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, et al. Seven year follow up of a randomized clinical trial comparing proton pump inhibition with surgical therapy for reflux oesophagitis[J]. *Br J Surg*, 2007, 94(2):198-203.
- [75] Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, et al. Comparison of outcomes twelve years after antireflux surgery or omeprazole maintenance therapy for reflux esophagitis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009, 7(12):1292-1298.
- [76] Galmiche JP, Hatlebakk J, Attwood S, et al. Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: the LOTUS randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2011, 305(19):1969-1977.
- [77] Grant AM, Cotton SC, Boachie C, et al. Minimal access surgery compared with medical management for gastro oesophageal reflux disease: five year follow up of a randomized controlled trial (REFLUX)[J]. *BMJ*, 2013, 346:f1908.
- [78] Corley DA, Katz P, Wo JM, et al. Improvement of gastroesophageal reflux symptoms after radiofrequency energy: a randomized, sham controlled trial [J]. *Gastroenterology*, 2003, 125(3):668-676.
- [79] Aziz AM, El Khayat IIR, Sadek A, et al. A prospective randomized trial of sham, single dose Stretta, and double dose Stretta for the treatment of gastroesophageal reflux disease [J]. *Surg Endosc*, 2010, 24(4):818-825.
- [80] Arts J, Bisschops R, Blondeau K, et al. A double blind sham controlled study of the effect of radiofrequency energy on symptoms and distensibility of the gastro esophageal junction in GERD[J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(2):222-230.
- [81] Trad KS, Barnes WE, Simoni G, et al. Transoral incisionless fundoplication effective in eliminating GERD symptoms in partial responders to proton pump inhibitor therapy at 6 months: the TEMPO randomized clinical trial[J/OL]. *Surg Innov*, 2014 [2014 07 31]. sri.sagepub.com/content/early/2014/04/20/1553350614526788. long. [published online ahead of print April 21, 2014].
- [82] Bavishi C, Dupont IIL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 34(11-12):1269-1281.
- [83] Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, et al. Clostridium difficile associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta analysis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(7):1001-1010.
- [84] Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, et al. Risk of Clostridium difficile infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta analysis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(7):1011-1019.
- [85] Sibbing D, Morath T, Stegherr J, et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel[J]. *Thromb Haemost*, 2009, 101(4):714-719.
- [86] 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.
- [87] O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton pump inhibitor: an analysis of two randomised trials [J]. *Lancet*, 2009, 374 (9694): 989-997.
- [88] 王悦, 李雅君. 质子泵抑制剂对冠心病患者经皮冠状动脉介入术后双重抗血小板治疗的影响[J]. *中国医药*, 2013, 8(1): 10-11.
- [89] 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.
- [90] Lind T, Havelund T, Lundell L, et al. On demand therapy with omeprazole for the long term management of patients with heartburn without oesophagitis—a placebo controlled randomized trial[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1999, 13(7): 907-914.
- [91] Fass R, Inadomi J, Han C, et al. Maintenance of heartburn relief after step down from twice daily proton pump inhibitor to once daily dexlansoprazole modified release [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10(3):247-253.
- [92] Inadomi JM, Jamal R, Murata GH, et al. Step down management of gastroesophageal reflux disease[J]. *Gastroenterology*, 2001, 121(5): 1095-1100.
- [93] 牛春燕, 吴方雄, 高保华, 等. 胃食管反流病维持治疗 3 年前瞻性随访[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2013, 22(6):560-563.
- [94] Pace F, Tonini M, Pallotta S, et al. Systematic review: maintenance treatment of gastro oesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken "on demand"[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 26(2):195-204.
- [95] Jiang YX, Chen Y, Kong X, et al. Maintenance treatment of mild gastroesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken on demand: a meta analysis [J]. *Hepatogastroenterology*, 2013, 60(125): 1077-1082.

- [96] Schindlbeck NE, Klauser AG, Berghammer G, et al. Three year follow up of patients with gastroesophageal reflux disease[J]. *Gut*, 1992,33(8):1016 1019.
- [97] Vigneri S, Termini R, Leandro G, et al. A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis[J]. *N Engl J Med*, 1995,333(17):1106 1110.
- [98] Sjöstedt S, Befrits R, Sylvan A, et al. Daily treatment with esomeprazole is superior to that taken on demand for maintenance of healed erosive oesophagitis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005,22(3):183 191.
- [99] Nagahara A, Itojo M, Asaoka D, et al. A randomized prospective study comparing the efficacy of on demand therapy versus continuous therapy for 6 months for long term maintenance with omeprazole 20 mg in patients with gastroesophageal reflux disease in Japan [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2014,49(4):409 417.
- [100] Cicala M, Emerenziani S, Guarino MP, et al. Proton pump inhibitor resistance, the real challenge in gastro esophageal reflux disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2013,19(39): 6529 6535.
- [101] Richter JE. How to manage refractory GERD[J]. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2007,4(12):658 664.
- [102] Sifrim D, Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors [J]. *Gut*, 2012, 61(9):1340 1354.
- [103] Jones R, Patrikios T. The effectiveness of esomeprazole 40 mg in patients with persistent symptoms of gastro oesophageal reflux disease following treatment with a full dose proton pump inhibitor[J]. *Int J Clin Pract*, 2008, 62(12):1844 1850.
- [104] Poh CH, Gasiorowska A, Navarro Rodriguez T, et al. Upper GI tract findings in patients with heartburn in whom proton pump inhibitor treatment failed versus those not receiving antireflux treatment[J]. *Gastrointest Endosc*, 2010,71(1): 28 34.
- [105] Pritchett JM, Aslam M, Slaughter JC, et al. Efficacy of esophageal impedance/pII monitoring in patients with refractory gastroesophageal reflux disease, on and off therapy [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009,7(7):743 748.
- [106] Mainie I, Tutuian R, Agrawal A, et al. Combined multichannel intraluminal impedance pII monitoring to select patients with persistent gastro oesophageal reflux for laparoscopic Nissen fundoplication[J]. *Br J Surg*, 2006, 93(12):1483 1487.
- [107] Zerbib F, Roman S, Ropert A, et al. Esophageal pII impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a study in patients off and on therapy[J]. *Am J Gastroenterol*, 2006,101(9):1956 1963.
- [108] Broeders JA, Bredenoord AJ, Hazebroek EJ, et al. Effects of anti reflux surgery on weakly acidic reflux and belching[J]. *Gut*, 2011,60(4):435 441.
- [109] Frazzoni M, Piccoli M, Conigliaro R, et al. Refractory gastroesophageal reflux disease as diagnosed by impedance pII monitoring can be cured by laparoscopic fundoplication [J]. *Surg Endosc*, 2013,27(8):2940 2946.
- [110] Lundell L. Borderline indications and selection of gastroesophageal reflux disease patients: "is surgery better than medical therapy"? [J]. *Dig Dis*, 2014, 32(12): 152 155.
- [111] Xu XII, Yang ZM, Chen Q, et al. Therapeutic efficacy of baclofen in refractory gastroesophageal reflux induced chronic cough[J]. *World J Gastroenterol*, 2013,19(27):4386 4392.
- [112] Frazzoni M, Conigliaro R, Melotti G. Reflux parameters as modified by laparoscopic fundoplication in 40 patients with heartburn/regurgitation persisting despite PPI therapy: a study using impedance pII monitoring[J]. *Dig Dis Sci*, 2011, 56(4):1099 1106.
- [113] Broeders JA, Draaisma WA, Bredenoord AJ, et al. Impact of symptom reflux association analysis on long term outcome after Nissen fundoplication [J]. *Br J Surg*, 2011, 98(2): 247 254.
- [114] Labenz J, Malfertheiner P. Treatment of uncomplicated reflux disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2005,11(28): 4291 4299.
- [115] Vakil NB, Shaker R, Johnson DA, et al. The new proton pump inhibitor esomeprazole is effective as a maintenance therapy in GERD patients with healed erosive oesophagitis: a 6 month, randomized, double blind, placebo controlled study of efficacy and safety[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001, 15(7):927 935.
- [116] Johnson DA, Benjamin SB, Vakil NB, et al. Esomeprazole once daily for 6 months is effective therapy for maintaining healed erosive esophagitis and for controlling gastroesophageal reflux disease symptoms: a randomized, double blind, placebo controlled study of efficacy and safety [J]. *Am J Gastroenterol*, 2001,96(1):27 34.
- [117] Modiano N, Gerson LB. Risk factors for the detection of Barrett's esophagus in patients with erosive esophagitis[J]. *Gastrointest Endosc*, 2009,69(6):1014 1020.
- [118] Hanna S, Rastogi A, Weston AP, et al. Detection of Barrett's esophagus after endoscopic healing of erosive esophagitis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(7): 1416 1420.
- [119] Malfertheiner P, Lind T, Willich S, et al. Prognostic influence of Barrett's oesophagus and *Helicobacter pylori* infection on healing of erosive gastro oesophageal reflux disease (GORD) and symptom resolution in non erosive GORD: report from the ProGORD study[J]. *Gut*, 2005, 54(6):746 751.
- [120] Kahrilas PJ, Falk GW, Johnson DA, et al. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomized controlled trial. The Esomeprazole Study Investigators[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000,14(10):1249 1258.
- [121] Lichtenstein DR, Cash BD, Davila R, et al. Role of endoscopy in the management of GERD [J]. *Gastrointest Endosc*, 2007,66(2):219 224.
- [122] Wang KK, Sampliner RE. Updated guidelines 2008 for the

- diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus [J]. Am J Gastroenterol, 2008,103(3):788-797.
- [123] Sharma P, Falk GW, Weston AP, et al. Dysplasia and cancer in a large multicenter cohort of patients with Barrett's esophagus [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006, 4(5): 566-572.
- [124] Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus [J]. Gut, 2014, 63(1): 7-42.
- [125] 中华医学会消化病学分会. Barrett 食管诊治共识(2011 修订版, 重庆) [J]. 中华消化内镜杂志, 2011, 28(8): 421-422.
- [126] Sgouros SN, Vlachogiannakos J, Karamanolis G, et al. Long term acid suppressive therapy may prevent the relapse of lower esophageal (Schatzki's) rings: a prospective, randomized, placebo controlled study [J]. Am J Gastroenterol, 2005, 100(9): 1929-1934.
- [127] Ruigómez A, García Rodríguez LA, Wallander MA, et al. Esophageal stricture: incidence, treatment patterns, and recurrence rate [J]. Am J Gastroenterol, 2006, 101(12): 2685-2692.
- [128] Bansal A, Kahrilas PJ. Treatment of GERD complications (Barrett's, peptic stricture) and extra esophageal syndromes [J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2010, 24(6): 961-968.
- [129] Hirschowitz BI. Management of refractory and complicated reflux esophagitis [J]. Yale J Biol Med, 1996, 69(3): 271-281.
- [130] Marks RD, Richter JE, Rizzo J, et al. Omeprazole versus H₂ receptor antagonists in treating patients with peptic stricture and esophagitis [J]. Gastroenterology, 1994, 106(4): 907-915.
- [131] 高峰, 汪旭, 钟志生. 质子泵抑制剂试验性治疗喉咽反流 30 例效果观察 [J]. 交通医学, 2012, 26(4): 376-378.
- [132] Karkos PD, Wilson JA. Empiric treatment of laryngopharyngeal reflux with proton pump inhibitors: a systematic review [J]. Laryngoscope, 2006, 116(1): 144-148.
- [133] Chang AB, Lasserion TJ, Gaffney J, et al. Gastroesophageal reflux treatment for prolonged non specific cough in children and adults [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011, 19(1): CD004823.
- [134] Faruqi S, Molyneux ID, Fathi H, et al. Chronic cough and esomeprazole: a double blind placebo controlled parallel study [J]. Respiratory, 2011, 16(7): 1150-1156.
- [135] 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.
- [136] Abou Ismail A, Vaezi MF. Evaluation of patients with suspected laryngopharyngeal reflux: a practical approach [J]. Curr Gastroenterol Rep, 2011, 13(3): 213-218.
- [137] Coca Pelaz A, Rodrigo JP, Paccagnella D, et al. Reflux and aerodigestive tract diseases [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2013, 270(2): 417-423.
- [138] Gasiorowska A, Fass R. The proton pump inhibitor (PPI) test in GERD: does it still have a role? [J]. J Clin Gastroenterol, 2008, 42(8): 867-874.
- [139] Harding SM, Sontag SJ. Asthma and gastroesophageal reflux [J]. Am J Gastroenterol, 2000, 95(8 Suppl): S23-32.
- [140] Hom C, Vaezi MF. Extra esophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: diagnosis and treatment [J]. Drugs, 2013, 73(12): 1281-1295.
- [141] Naik RD, Vaezi MF. Extra esophageal manifestations of GERD: who responds to GERD therapy? [J]. Curr Gastroenterol Rep, 2013, 15(4): 318.
- [142] Francis DO, Goutte M, Slaughter JC, et al. Traditional reflux parameters and not impedance monitoring predict outcome after fundoplication in extraesophageal reflux [J]. Laryngoscope, 2011, 121(9): 1902-1909.
- [143] Swoger J, Ponsky J, Hicks DM, et al. Surgical fundoplication in laryngopharyngeal reflux unresponsive to aggressive acid suppression: a controlled study [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006, 4(4): 433-441.
- [144] Iqbal M, Batch AJ, Spychal RT, et al. Outcome of surgical fundoplication for extraesophageal (atypical) manifestations of gastroesophageal reflux disease in adults: a systematic review [J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2008, 18(6): 789-796.
- [145] Yuksel ES, Vaezi MF. Therapeutic strategies for laryngeal manifestations of gastroesophageal reflux disease [J]. J Clin Gastroenterol, 2013, 47(3): 195-204.

(收稿日期: 2014 07 31)

(本文编辑: 沈漱瑜)

• 读者 • 作者 • 编者 •

关于文稿中统计学符号的使用

按 GB3358-82《统计学名词及符号》的有关规定书写, 常用如下: ① 样本的算术平均数用英文小写 $\bar{x}$ (中位数仍用 M); ② 标准差用英文小写 s ; ③ 标准误用英文小写 s_x ; ④ t 检验用英文小写 t ; ⑤ F 检验用英文大写 F ; ⑥ 卡方检验用希腊文小写 χ^2 ; ⑦ 相关系数用英文小写 r ; ⑧ 自由度用希腊文小写 v ; ⑨ 概率用英文大写 P (P 值前应给出具体检验值, 如 t 值、 χ^2 值、 q 值等), 以上符号均用斜体。