DOI:10.16016/j.1000-5404.201907010

质子泵抑制剂联合强化饮食干预治疗咽喉反流性疾病的有效性研究

王 敏[1],李 谦[1],包小敏[1],张 焱[1],冯筱青[2],邓梦惠[1],周朗朗[1], 邓安春[1] 400037 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院:耳鼻咽喉科[1],营养科[2]

[**摘要**] **目的** 比较质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)联合强化饮食干预对比单用质子泵抑制剂治疗咽喉反流疾病的有效性。**方法** 将2017年1月至2018年1月在我院诊断为咽喉反流性疾病210例患者,分成强化饮食干预组(n=110)和标准饮食组(n=100)。强化饮食干预组采用规范化抑酸治疗联合强化饮食干预,而标准饮食组仅采用规范化抑酸治疗和普通饮食,两组均治疗12周。治疗前后采用反流症状指数量表(reflux symptom index,RSI)和反流体征评分量表(reflux finding score,RFS)进行评分。**结果** 两组年龄、性别及治疗前RSI和RFS评分均无统计学差异。经过8周治疗,强化饮食干预组和标准饮食组均能有效改善患者RSI(P<0.01)和RFS评分(P<0.01)。与标准饮食组相比,强化饮食干预组能进一步降低RSI和RFS评分,特别在改善持续清嗓,痰过多或鼻涕倒流,饭后或躺下后咳嗽和烧心、胸痛、胃痛4个症状更为明显,差异有统计学意义(P<0.05)。在总体有效率方面,治疗8周后,强化饮食干预组和标准饮食组有效率分别为73.07%和70.21%;治疗12周后,强化饮食干预组和标准饮食组有效率分别为83.67%和80.00%,但差异均无统计学意义。**结论** 与单用PPI药物相比,PPI药物联合强化饮食干预能进一步改善咽喉反流性疾病患者的RSI和RFS评分,提高总体有效率。

[**关键词**] 咽喉反流;质子泵抑制剂;饮食干预;治疗

[**中图法分类号**] R459.3; R766.5; R975.6 [**文献标志码**] A

Efficacy of proton pump inhibitors combined with intensive diet intervention in treatment of laryngopharyngeal reflux disease

WANG Min[1], LI Qian[1], BAO Xiaomin[1], ZHANG Yan[1], FENG Xiaoqing[2], DENG Menghui[1], ZHOU Langlang[1], DENG Anchun[1] [1]Department of Otorhinolaryngology, [2]Department of Clinical Nutrition, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400037, China

[**Abstract**] **Objective** To compare the efficacy of proton pump inhibitors (PPI) combined with intensive diet intervention *vs* PPI alone in the treatment of laryngopharyngeal reflux disease (LPRD). **Methods** A total of 210 patients diagnosed with LPRD in our hospital during January 2017 and January 2018 were recruited in this study, and were divided into PPI with intensive diet intervention group (PPI+diet group, n=110) and PPI group (n=100). The PPI+diet group received standardized acid suppression therapy and intensified dietary intervention, while the PPI group only received standardized acid suppression therapy and standard diet. Both groups were treated for 12 weeks. Reflux symptom index (RSI) and reflux symptoms score (RFS) was used to evaluate the efficacy before and after treatment. **Results** There were no statistical differences in age, sex and RSI and RFS scores between the 2 groups. After 8 weeks of treatment, the RSI (P<0.01) and RFS (P<0.01) scores were significantly improved in both PPI plus diet group and PPI group. As compared with the PPI group, the PPI plus intensive diet group had lower RSI and RFS scores (P<0.05), especially in improving the symptoms of throat clearing, postnasal drip, cough and heartburn, chest pain and coughing post-eating or lying down. For the overall effective rate, the effective rate in PPI plus

[**通信作者**] 邓安春,E-mail:260019300@qq.com

diet group and PPI group was 73.07% and 70.21% after 8 weeks of treatment, and the effective rate was improved to 83.67% and 80.00% after 12 weeks, although there were no significant differences. **Conclusion** Compared with PPI alone, PPI combined with intensive diet intervention can more significantly improve the RSI and RFS scores of LPRD patients with higher overall efficiency.

[**Key words**] laryngopharyngeal reflux; proton pump inhibitors; diet intervention; treatment

Corresponding author: DENG Anchun, E-mail: 260019300@qq.com

咽喉反流性疾病(laryngopharyngeal reflux disease, LPRD)指胃内容物通过食管上括约肌(upper esophageal sphincter, UES)反流至咽喉部引起一系列症状和体征的总称[1]。目前认为LPRD是一种最常见的上呼吸道慢性炎症,其主要是由于黏膜刺激导致引起炎症反应和粘液高分泌[2]。流行病学调查发现在耳鼻咽喉科门诊患者中LPRD发病率占10%[3],欧洲数据显示LPRD的患病率约为18.8%[4],而国内调查发现LPRD的患病率大约为5%[5]。LPRD患者症状差异较大,约75%患者表现为咽喉异物感、清嗓、声音嘶哑和鼻涕倒流等症状。目前LPRD的内科治疗是基于质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)为主的抑酸治疗。尽管治疗有效,但仍有25%~50%的慢性病程患者难以长期控制LPR症状和体征。同时,有研究发现单用PPI也不能完全改善所有症状[6]。

最近有学者提出,饮食和生活习惯可能在LPRD的发展中起关键作用[7-8]。到目前为止,很少有研究关注饮食和生活方式的改变对LPRD疾病症状、体征和嗓音质量改善的影响。长期使用PPI制剂会增加不良反应风险和经济负担,通过强化饮食干预可能是LPRD患者短期和长期控制的一种可行方式,尤其对于慢性病程患者。本研究拟探讨PPI制剂联合强化饮食干预在改善LPRD患者症状和体征方面的作用。

1 资料与方法

1.1 临床资料

连续纳入2017年1月至2018年1月在陆军军医大学第二附属医院耳鼻咽喉科就诊的LPRD成人患者。纳入标准:根据Wake Forest医学院嗓音疾患诊疗中心设计反流症状指数量表(reflux symptom index, RSI)和体征评分量表(reflux finding score, RFS)进行判断[9]。其中RSI评分>13或RFS评分>7,同时进行喉镜、胃镜检查。排除标准:①上消化道手术史;②慢性鼻窦炎、茎突综合征、甲状腺疾病等相关器质性疾病;③有器质性疾病影响胃肠动力的疾病;④一直服用PPI与促胃肠动力药等;⑤妊娠期间。符合标准者,记录患者年龄、性别、身高、体质量、生活习性(是否吸烟、饮酒)等相关资料。

1.2 方法

1.2.1 RSI和RFS评分 所有纳入的LPRD患者在治疗前行RSI和RFS评估。RSI评估:在耳鼻喉科医师指导下对每项症状进行自我评分;RFS评估:在电子喉镜检查下,由耳鼻咽喉科经验丰富的医师进行评分。

1.2.2 分组 本研究未按照随机及盲法分组,所有患者按照个人意愿入组。在入组前充分告知患者是否愿意接受强化饮食干预,若患者同意接受强化饮食干预,则分配至PPI联合强化饮食干预组,若患者不愿意接受强化饮食干预,则进入PPI联合标准饮食组。本研究经过本院伦理委员会审批(2017-研第030-01)。

1.2.3 治疗方法 PPI制剂联合强化饮食干预组:给予雷贝拉唑肠溶胶囊20 mg,2次/d;同时进行强化饮食干预,由我院营养科专职营养医师进行强化饮食干预指导,强化饮食指导共计3次,分别在治疗前、治疗1个月和治疗2个月时进行。采用一对一,由营养师面对面进行指导,时间为15 min/人,在第2次和第3次进行营养指导时同时进行近3日饮食种类回忆,确保患者在家严格按照规定饮食方案进行。该饮食干预方案参照LECHIEN等和中国居民膳食指南(2016版本)推荐修改制定[10-11],其饮食干预策略具体如下。主要食用肉制品:低脂肪瘦肉,猪里脊肉,牛排,鱼肉,龙虾等含蛋白质丰富的海产品,不含皮和脂肪的鸡肉、鸭肉和鸡蛋(主要是蛋清部分);乳制品:脱脂牛奶;谷类和淀粉类:燕麦片,小麦,苏打饼干,全麦面粉,面包,土豆和米饭;蔬菜水果类:西兰花,莴笋,芹菜,蘑菇,青豆,四季豆,萝卜,豆腐,香蕉,香瓜;饮料:碱性水,苹果汁(不加糖),香瓜/香蕉汁(不加糖),避免碳酸饮料;烹饪用油以菜籽油,植物油或橄榄油为主。避免肥肉、含脂肪高的鱼肉和鸡肉、动物内脏、羊肉、烤香肠,避免巧克力、冰激凌、全脂牛奶、奶酪、花生、油炸食品,避免辣椒或辛辣食物,如洋葱等。同时,按照平衡膳食原则,三大营养素供能比:蛋白质10%~15%,脂肪20%~30%,碳水化合物55%~65%,而每日能量供给量为

20~25 kcal/kg。

PPI 制剂联合标准饮食组:给予雷贝拉唑肠溶胶囊 20 mg,2 次/d。饮食无特别干预。

1.2.4 治疗效果判定 共治疗 12 周,分别在第 8 和 12 周结束时评定效果。疗效分为:显效、有效和无效。显效定义为:症状基本消失,RSI≤13 分;有效:症状改善 50%以上,RSI 降低,但仍>13 分;无效:症状无好转,RSI 无降低[12]。整体有效率为:(显效人数+有效人数)/总人数×100%。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计软件,计数资料采用例数(构成比)描述,进行卡方检验或 Fisher 精确检验;正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,对正态分布且方差齐的计量资料进行两独立样本 t 检验,对两独立样本的非正态分布资料进行 Mann-Whitney 检验,检验水准 $\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 一般情况分析

根据 RSI 和 RFS 诊断标准,最终纳入 LPRD 210 例。男性 94 例(44.76%),年龄(47.0±12.9)岁,RSI 平均得分 17.82 分。在就诊主诉中,61%患者以咽喉不适就诊,其次是鼻部不适和咳嗽咳痰,分别占比 25%和 20%。其中强化饮食干预组 110 例,标准饮食组 100 例。两组患者年龄、性别、吸烟、饮酒、BMI 以及 RSI 初始评分差异均无统计学意义(表 1)。

2.2 治疗前后 RSI 评分变化

经过 8 周治疗,PPI 联合强化饮食干预组失访 8 例,PPI 联合标准饮食组失访 6 例,对 PPI 联合强化饮食干预组 102 例,PPI 联合标准饮食组 94 例进行了 RSI 和 RFS 评分(表 2)。强化饮食干预组 RSI 评分略高于标准饮食组,但无统计学差异。经过 8 周治疗,强化饮食干预组 RSI 评分为 9.70±4.12,而标准饮食组 RSI 治疗后评分为 12.80±3.12,两组前后自身对比均有统计学差异($P<0.01$)。而治疗后强化饮食干预组 RSI 评分明显低于标准饮食组,且有统计学差异($P<0.05$),表明强化饮食干预组效果优于标准饮食组。对 RSI 评分各个项目分析发现,声嘶或发音障碍,持续清嗓,痰过多或鼻涕倒流,吞咽食物、水或药片有阻塞感,饭后或躺下后咳嗽,呼吸不畅,烦人的咳嗽,咽喉异物感和烧心、胸痛、胃痛 9 个项目中,强化饮食干预组和标准饮食组均能有效降低各项评分,治疗前后均有统计学差异($P<0.01$)。其中,烧心、胸痛、胃痛在 2 组治疗前有统计学差异($P<0.01$)。而在治疗后,持续清嗓,痰过多或鼻涕倒流,饭后或躺下后咳嗽和烧心、胸痛、胃痛 4 个症状 2 组比较有统计学差异($P<0.01$),显示出强化饮食干预组在改善持续清嗓,痰过多或鼻涕倒流,饭后或躺下后咳嗽和烧心、胸痛、胃痛 4 大症状明显优于标准饮食组。

2.3 治疗前后 RFS 评分的变化

表 3 比较了治疗前后两组 RFS 评分的变化。强化饮食干预组 RFS 评分明显高于标准饮食组,有统计学差异($P=0.001$)。经过 8 周治疗,强化饮食干预组 RFS 评分降至 4.83±3.78,而标准饮食组 RFS 评分降至 5.13±2.97,两组自身前后比较均有统计学差异($P<0.05$),且强化饮食干预组效果优于标准饮食组,但无统计学差异。对 RFS 各个方面进行分析发现,强化饮食干预组和标准饮食组均能有效缓解喉室消失,红斑充血,声带水肿,弥漫性喉水肿,后连合增生,喉内黏稠粘液附着 5 个方面,均有统计学差异($P<0.05$)。而假声带沟两组治疗前后无明显差异,喉室消失、肉芽肿仅强化饮食干预组治疗前后有统计学差异($P=0.03$)。此外,喉镜下观察显示较单用 PPI 药物,经过 PPI 联合强化饮食干预后在喉腔充血水肿、声带息肉、声带白斑方面改善更为明显(图 1)。

表 1 两组患者基本资料[n(%),$\bar{x}\pm s$]

组别	例数	性别(男性)	年龄/岁	BMI/kg·m^{-2}	吸烟	饮酒	RSI 评分	反酸	烧心	声嘶
PPI 联合强化饮食干预组	110	49(44.55)	48.77±11.23	23.9±3.8	21(19.10)	15(13.64)	18.60±4.73	14(58.3)	2(66.7)	17(51.5)
PPI 联合标准饮食组	100	45(45.00)	46.78±14.57	25.0±3.1	20(20.00)	12(12.00)	17.69±3.68	10(41.7)	1(33.3)	16(48.5)
P 值		0.95	0.56	0.29	0.87	0.72	0.23	0.78	0.62	0.91

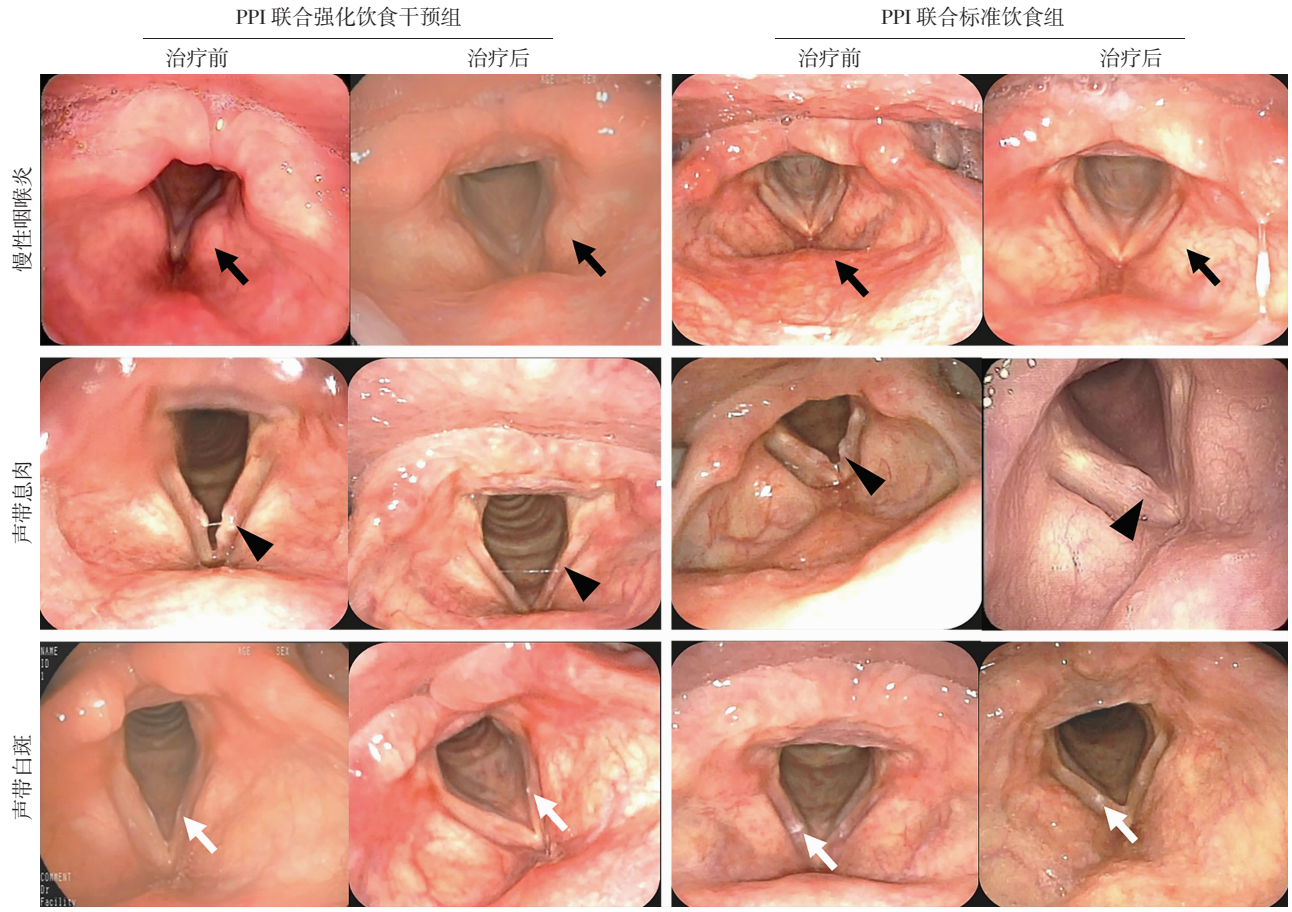
组别	吞咽梗阻	咽喉不适	咳嗽咳痰	打鼾	耳部不适	颈部不适	气喘	鼻部不适	听力下降	耳鸣	眩晕	头痛
PPI 联合强化饮食干预组	4(57.1)	67(52.3)	22(52.4)	4(80.0)	3(75.0)	3(75.0)	2(100)	33(62.3)	4(57.1)	4(66.7)	1(50.0)	3(100.0)
PPI 联合标准饮食组	3(42.9)	61(47.7)	20(47.6)	1(20.0)	1(25.0)	1(25.0)	0(0)	20(37.7)	3(42.9)	2(33.3)	1(50.0)	0(0.0)
P 值	0.8	0.99	1	0.37	0.62	0.62	0.5	0.13	0.8	0.67	1	0.25

表 2 两组治疗前后 RSI 评分变化($\bar{x}\pm s$)

症状	PPI 联合强化饮食干预组($n=102$)	PPI 联合标准饮食组($n=94$)	P 值
反流症状积分			
治疗前	18.60±4.73	17.69±3.70	0.23
治疗后	9.70±4.12	12.80±3.12	
P 值	<0.01	<0.01	
声嘶或发音障碍			
治疗前	1.73±1.76	2.03±1.80	0.40
治疗后	1.21±1.23	1.65±1.34	0.43
P 值	<0.01	<0.01	
持续清嗓			
治疗前	2.03±1.81	2.57±1.52	0.08
治疗后	1.14±1.20	1.74±1.48	<0.01
P 值	<0.01	<0.05	
痰过多或鼻涕倒流			
治疗前	2.29±1.75	2.47±1.41	0.60
治疗后	0.86±1.18	1.42±1.58	<0.01
P 值	<0.01	<0.05	
吞咽食物、水或药片有阻塞感			
治疗前	1.16±1.50	1.67±1.50	0.90
治疗后	0.38±1.06	0.39±1.01	0.87
P 值	<0.01	<0.01	
饭后或躺下后咳嗽			
治疗前	1.72±1.56	1.47±1.63	0.41
治疗后	0.46±0.90	0.72±1.41	<0.01
P 值	<0.01	<0.01	
呼吸不畅			
治疗前	1.56±1.69	1.43±1.52	0.70
治疗后	0.38±0.89	0.35±1.38	0.82
P 值	<0.01	<0.01	
烦人的咳嗽			
治疗前	1.69±1.72	1.33±1.61	0.29
治疗后	0.51±0.73	0.43±1.19	0.34
P 值	<0.01	<0.01	
咽喉异物感			
治疗前	3.07±1.55	3.40±1.52	0.28
治疗后	1.42±0.90	1.44±1.56	0.64
P 值	<0.01	<0.01	
烧心、胸痛、胃痛			
治疗前	1.66±1.74	3.13±1.61	<0.01
治疗后	0.50±0.90	1.44±1.60	<0.01
P 值	<0.01	<0.01	

表 3 两组治疗前后 RFS 评分变化($\bar{x}\pm s$)

症状	PPI 联合强化饮食干预组($n=102$)	PPI 联合标准饮食组($n=94$)	P 值
反流体征积分			
治疗前	11.44±3.18	10.40±1.80	<0.01
治疗后	4.83±3.78	5.13±2.97	0.095
P 值	<0.01	<0.01	
假声带沟			
治疗前	0.17±0.55	0.08±0.14	<0.01
治疗后	0.11±0.01	0.04±0.01	1.00
P 值	0.16	0.32	
喉室消失			
治疗前	1.48±1.64	0.94±1.18	0.02
治疗后	0.58±1.26	0.69±1.14	0.47
P 值	0.01	0.12	
红斑充血			
治疗前	3.17±1.01	2.99±1.13	0.32
治疗后	1.62±1.31	1.40±1.21	0.47
P 值	<0.01	<0.01	
声带水肿			
治疗前	1.44±0.89	1.23±0.75	0.09
治疗后	0.34±0.46	0.56±0.62	<0.05
P 值	<0.01	<0.01	
弥漫性喉水肿			
治疗前	1.29±0.94	1.12±0.95	0.12
治疗后	0.30±0.61	0.56±0.74	<0.05
P 值	<0.01	<0.01	
后连合增生			
治疗前	2.17±0.76	2.23±0.64	0.48
治疗后	1.46±0.90	1.07±0.74	<0.05
P 值	<0.01	<0.01	
肉芽肿			
治疗前	0.60±0.88	0.53±0.87	0.24
治疗后	0.26±0.64	0.33±0.71	0.16
P 值	0.03	0.21	
喉内黏稠粘液附着			
治疗前	1.23±0.99	1.44±0.91	0.45
治疗后	0.48±0.87	0.67±0.96	<0.05
P 值	<0.01	<0.01	



PPI 联合强化饮食组更能显著改善慢性咽喉炎患者喉腔充血,肿胀(黑色箭头),声带息肉(黑色三角箭头)和声带白斑(白色箭头)

图 1 PPI 联合强化饮食干预组和 PPI 联合标准饮食组治疗前后典型喉镜检查对比观察

表 4 两组治疗有效性评估[n(%)]

组别	第 8 周			第 12 周		
	显效	有效	无效	显效	有效	无效
PPI 联合强化饮食干预组	18(18.31)	58(55.77)	26(25.00)	27(27.55)	55(56.12)	16(16.32)
PPI 联合标准饮食组	16(17.02)	50(53.19)	28(29.79)	19(20.11)	53(58.88)	18(20.00)
P 值		0.24			0.51	

2.4 总体有效率

经过 8 周治疗,强化饮食干预组失访 8 例,标准饮食组失访 6 例。在总体有效性方面,强化饮食干预组显效 18 例,有效 58 例;而标准饮食组显效 16 例,有效 50 例。2 组总体有效率为 73.07% *vs* 70.21%,差异无统计学意义(P=0.24)。经过 12 周治疗,强化饮食干预组累计失访 12 例,标准饮食组累计失访 10 例。强化饮食干预组显效 27 例,有效 55 例;而标准饮食组显效 19 例,有效 53 例。2 组总体有效率为 83.67% *vs* 80.00%,差异无统计学意义(P=0.51)。PPI 联合强化饮食干预组总体有效率高于 PPI 联合标准饮食组,但无统计学差异(表 4)。

3 讨论

LPRD 的发病机制较为复杂,受多因素调节,其与消化系统密切相关。特别是胃内容物反流进入食管引起烧心、反酸,继而出现胸骨后疼痛、吞咽困难等,从而导致喉与周围组织受到损伤。其中,咽喉反流的发病机制主要是抗食管反流的防御屏障和反流物对食管黏膜攻击作用之间失去平衡,特别是 LES 功能障碍[13]。该功能障碍是大量 LPRD 患者反流的重要原因之一。24 h 喉咽食管 pH 监测和咽部 pH 监测是目前诊断咽喉反流性疾病的客观诊断方法,但在临床上根据 RSI 或 RFS 可作出初步诊断。本研究在 8 周 PPI 治疗有

效的基础上,同时根据 RSI 或 RFS 评分,进行 12 周治疗可对咽喉反流性疾病进行确诊,符合目前专家共识的标准。但本研究因为条件限制,未能行 pH 相关监测,是本研究的一个缺陷。国内外关于 LPRD 治疗的共识目前推荐质子泵抑制剂作为治疗本病一线药物[12,14],其目的是通过抑制胃酸分泌,减少胃酸反流,减轻胃内容物对食管和喉组织的损害。对于 PPI 种类尚无明确推荐,有研究报道兰索拉唑为代表的 PPI 能显著改善 LPRD 的 RSI 和 RFS 评分[15]。也有学者报道奥美拉唑(1 次/d)联合雷尼替丁(1 次/晚)这种组合方式同样能显著改善绝大多数 LPRD 患者的症状,但费用较单用 PPI 高[16]。但另一方面,单用 PPI 药物也表现出局限性和长期使用带来的副作用[17],如无法修复已损伤的咽喉部组织,长期使用 PPI 会导致骨折、感染、心肌梗塞等。同样,国内也有学者提出单纯抑酸治疗不够[18]。有研究表明 PPI 目前主要能改善 RSI 评分,而不能有效改善 RFS 评分[19]。我们的研究提示 PPI 联合饮食干预能有效改善 RSI 和 RFS 评分。

LRPD 专家共识指出改变不良生活方式和饮食习惯是最基本的治疗策略,一项包括 10 项随机对照试验荟萃分析发现,不使用 PPI 的相对风险增加 1.31 倍,若未进行饮食干预,该风险进一步增加至 1.42 倍[20]。但指南并没有明确具体的饮食干预项目,传统的饮食干预认为减少一些酸性食物,如咖啡因、啤酒、巧克力等摄入,和使用碱性水,以及改变生活习惯,如戒烟、戒酒等处理对 LRPD 治疗有一定帮助。最近,有研究报道摄入高蛋白食物可以改善 LES 和 UES 的紧张性,而碳酸饮料、咖啡因、酒精、脂肪和烟草则会降低括约肌紧张性,促进 LPRD 发生和胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)的发生[21]。已经证明 LPR 的体征和症状的发展是由于上气消化道黏膜中存在组织结合的胃蛋白酶,导致保护性细胞蛋白或黏液的耗竭,上皮细胞微创伤,局部炎症反应[22]。胃蛋白酶在酸性环境下活性明显增强,而在碱性环境则被抑制,这为饮食干预提供了理论依据。新近研究表明,饮食治疗和生活方式调整有益于对 PPI 治疗效果不佳的 LPR 患者[23]。在治疗 LRPD 过程中,ZALVAN 等[8]研究发现采用碱性食物、植物饮食和地中海饮食方案将更能降低 RSI 评分,有效改善 LPRD 患者症状,同时能降低治疗成本。LECHIEN 等[11]的研究也提示碱性食物、低脂和低酸饮食能明显改善 LPRD 的症状和预后。我们的研究进一步证实了 PPI 制剂联合强化饮食干预,采用碱性食物,避免酸性饮食,高蛋白的饮食方式能有效改善 LPRD 患者的症状和体征,提高了总体有效率,但两组在 12 周观察时间内未发现统计学差异,这主要是我们的治疗时间相对较短,饮食干预带来的更多获益需要更长时间的观察和评估。

综上所述,与单用 PPI 药物相比,PPI 药物联合强化饮食干预能进一步改善 LPRD 患者的 RSI 和 RFS 评分,进一步提供总体有效率,使 LPRD 患者进一步获益。表明咽喉反流性疾病的治疗除了规范化抑酸治疗,强化饮食干预也必不可少,但饮食干预长期效果需要进一步观察和随访。

参考文献:

[1] CAMPAGNOLO A M, PRISTON J, THOEN R H, *et al*. Laryngopharyngeal reflux: diagnosis, treatment, and latest research[J]. Int Arch Otorhinolaryngol, 2014, 18(2): 184-191. DOI:10.1055/s-0033-1352504.

[2] LECHIEN J R, SAUSSEZ S, KARKOS P D. Laryngopharyngeal reflux disease: clinical presentation, diagnosis and therapeutic challenges in 2018[J]. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 2018, 26(6): 392-402. DOI:10.1097/MOO.0000000000000486.

[3] LECHIEN J R, FINCK C, KHALIFE M, *et al*. Change of signs, symptoms and voice quality evaluations throughout a 3-to 6-month empirical treatment for laryngopharyngeal reflux disease[J]. Clin Otolaryngol, 2018, 43(5): 1273-1282. DOI:10.1111/coa.13140.

[4] 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.

[5] CHEN X M, LI Y, GUO W L, *et al*. Prevalence of laryngopharyngeal reflux disease in Fuzhou region of China[J]. Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2016, 51(12): 909-913. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2016.12.006.

[6] LIU C, WANG H, LIU K. Meta-analysis of the efficacy of proton pump inhibitors for the symptoms of laryngopharyngeal reflux[J]. Braz J Med Biol Res, 2016, 49(7):e5149. DOI:10.1590/1414-431X20165149.

[7] KOUFMAN J A. 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.

[8] ZALVAN C H, 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.

[9] BELAFSKY P C, POSTMA G N, KOUFMAN J A. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI)[J]. J Voice, 2002, 16(2): 274-277.

[10] 史信.《中国居民膳食指南(2016)》发布[J]. 中国妇幼健康研究, 2016, 27(5): 670.
SHI X. Released of the Dietary Guidelines for Chinese Residents (2016)[J]. Chin J Woman Child Heal Res, 2016, 27(5): 670.

[11] LECHIEN J R, HUET K, KHALIFE M, *et al*. Alkaline, protein, low-fat and low-acid diet in laryngopharyngeal reflux disease: Our experience on 65 patients[J]. Clin Otolaryngol, 2019, 44(3): 379-384. DOI:10.1111/coa.13269.

[12] 李进让,肖水芳,李湘平,等. 咽喉反流性疾病诊断与治疗专家共识(2015年)解读[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016,51(5):327-332. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2016.05.002.
LI J R, XIAO S F, LI X P, *et al*. Explanation of the experts consensus on diagnosis and treatment of laryngopharyngeal reflux disease (2015)[J]. Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2016,51(5):327-332. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2016.05.002.

[13] FORD C N. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux[J]. JAMA, 2005, 294(12): 1534-1540. DOI:10.1001/jama.294.12.1534.

[14] REMACLE M, LAWSON G. Diagnosis and management of laryngopharyngeal reflux disease[J]. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 2006, 14(3): 143-149. DOI:10.1097/01.moo.0000193189.17225.91.

[15] BATIOGLU-KARAALTIN A, DEVELIOGLU O, AKINER U, *et al*. Diagnosis and treatment of laryngopharyngeal reflux: Use of empirical lansoprazole[J]. Ear Nose Throat J, 2018, 97(12): E1-E6.

[16] CARROLL T L, WERNER A, NAHIKIAN K, *et al*. Rethinking the laryngopharyngeal reflux treatment algorithm: Evaluating an alternate empiric dosing regimen and considering up-front, pH-impedance, and manometry testing to minimize cost in treating suspect laryngopharyngeal reflux disease[J]. Laryngoscope, 2017, 127(Suppl 6): S1-S13. DOI:10.1002/lary.26806.

[17] BRISEBOIS S, MERATI A, GILIBERTO J P. Proton pump inhibitors: Review of reported risks and controversies[J]. Laryngoscope Investig Otolaryngol, 2018, 3(6): 457-462. DOI:10.1002/lio2.187.

[18] 胡娟娟,郑美君,陈媛,等.关于成人咽喉反流性疾病药物治疗的再思考[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,53(8):635-639. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2018.08.017.
HU J J, ZHENG M J, CHEN Y, *et al*. Reconsidering on the drug therapy of adult laryngopharyngeal reflux disease[J]. Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2018, 53(8): 635-639. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2018.08.017.

[19] GUO H Y, MA H J, WANG J L. 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.

[20] LECHIEN J R, SAUSSEZ S, SCHINDLER A, *et al*. Clinical outcomes of laryngopharyngeal reflux treatment: A systematic review and meta-analysis[J]. Laryngoscope, 2019, 129(5): 1174-1187. DOI:10.1002/lary.27591.

[21] HERBELLA F A. Gastroesophageal reflux disease: From pathophysiology to treatment[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(30): 3745. DOI:10.3748/wjg.v16.i30.3745.

[22] WANG L, LIU X, LIU Y L, *et al*. Correlation of pepsin-measured laryngopharyngeal reflux disease with symptoms and signs[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2010, 143(6): 765-771. DOI:10.1016/j.otohns.2010.08.018.

[23] ZHANG C, HU Z W, 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.

(**收稿**:2019-07-01;**修回**:2019-07-28)

(编辑 张 维)