

# 胃食管反流病与其他疾病的相关性研究进展

谢胜<sup>1</sup> 黎丽群<sup>2</sup> 宋庆增<sup>2</sup> 龚潇坤<sup>2</sup> 谭金晶<sup>1</sup> 黄晓燕<sup>1</sup>

<sup>1</sup>广西中医药大学第一附属医院(南宁 530000);<sup>2</sup>广西中医药大学(南宁 530000)

**【摘要】** 由于生活方式、工作压力及饮食习惯等因素的影响,胃食管反流疾病(gastroesophageal reflux disease, GERD)的发病率呈上升趋势。越来越多的证据表明,GERD与多种疾病具有相关性,会诱发或加重其他疾病,进一步加重患者的心理、经济负担,影响人们的生命健康及生活质量,但是这种情况往往不受非消化科临床医师重视。因此,提高非消化科专业医师对GERD的意识,全面了解GERD与其他疾病的关系,对防治GERD及GERD所引起的疾病具有重要的意义。本文将对近年来国内外针对GERD与其他疾病的相关性研究现状进行综述,以提高临床医师对GERD的认识。

**【关键词】** 胃食管反流病; 其他疾病; 相关性

**A review on the association between gastroesophageal reflux disease and other diseases** XIE Sheng\*, LI Liqun, SONG Qingzeng, GONG Xiaokun, TAN Jinjing, HUANG Xiaoyan. \*The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, China

**【Abstract】** The incidence of gastroesophageal reflux disease (GERD) is increasing, due to lifestyle factors such as working pressure and eating habits. More and more evidence showed that GERD was associated with a variety of diseases by inducing or aggravating other diseases, which will aggravate the psychological and economic burden of patients, and affect the life quality of patients. However, this phenomenon is often ignored by non-gastroenterologist. Therefore, in order to raise the clinicians' awareness of GERD, a comprehensive review of the associations between GERD and the risk of other diseases should be conducted. This has a great importance for the prevention and treatment of GERD and GERD-related disease.

**【Key words】** gastroesophageal reflux disease; other disease; association

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是指胃内容物反流至食管而引起一系列不适症状的一种消化道动力障碍性疾病<sup>[1]</sup>。GERD在全球的发病率居高并呈上升趋势,我国GERD的发病率为8.2%~17.3%<sup>[2-3]</sup>,在美国约15.4%~19.6%<sup>[4]</sup>,在希腊则高达51.2%<sup>[4]</sup>。食管与肺、咽喉、心脏等器官相邻,基于此生理结构,胃食管反流可能与相邻的非消化道器官病变有关。近年来,探索GERD与其他疾病的相关性已成为国内外的研究热点。随着研究的深入,GERD与其他疾病的相关性逐步被揭示。研究表明,GERD可增加多种疾病,如慢性阻塞性肺疾病<sup>[5]</sup>、急性心肌梗死<sup>[6]</sup>及类风湿性关节炎<sup>[7]</sup>的发病风险。张宇<sup>[8]</sup>认为酸反流可影响肺纤维化患者的肺功能,同时,一项Meta分析<sup>[9]</sup>表明GERD使特发性肺纤维化的发病风险增加了2.94倍,但结论尚有争议<sup>[10]</sup>。若GERD与上述疾病存在因果关系,则亟需形成一个

多学科的诊疗模式,以提高疾病防治的效果。然而,不典型的GERD临床表现容易被非消化内科医师忽视,从而影响诊疗结局。因此,本文将对GERD与其他疾病的相关性进行全面综述,旨在提高临床医师对GERD的认识,形成多学科的诊疗思维,从而提高诊疗的准确性。

## 1 GERD与呼吸系统疾病

**1.1 慢性阻塞性肺疾病** 慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种常见病、多发病,在全球的死亡原因中排名第四。近年来,越来越多研究表明GERD与COPD存在相关性,是诱发COPD加重的独立危险因素。胃食管反流症状在COPD患者中所占比例较高,且反流症状在严重COPD患者中更常见,表明胃食管反流可诱发COPD频繁加重<sup>[5]</sup>,其机制可能与酸反流至肺,导致慢性炎症加重有关。故临床医师在防治COPD的同时应重视筛查GERD,合并GERD的COPD患者应尽早接受抑酸治疗,以减少GERD对COPD的影响,降低COPD急性发作次数,预防肺功能下降,提高疗效<sup>[11-12]</sup>。

## 1.2 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS)

OSAHS是一种有潜在致死性的睡眠呼吸疾病,其反复发作可导致高血压病、冠心病、脑血管意外等疾病,甚至导致猝死,严重影响患者的生存质量。因此,明确本病的病因对防治 OSAHS 具有重要的意义。近年来,越来越多研究表明,GERD 与 OSAHS 具有相关性。CHEN 等<sup>[13]</sup>发现:与健康人相比,GERD 患者具有更高的 OSAHS 风险(36.1% vs. 17.5%),并且糜烂性反流性食管炎患者合并 OSAHS 比例明显高于非糜烂性反流性食管炎患者(53.3% vs. 20.8%)。一项样本量为 2 699 例的 Meta 分析<sup>[14]</sup>同样验证 OSAHS 与 GERD 具有显著相关性,但是由于样本量小,纳入的研究为观察性研究,证据级别低,结论有待进一步验证。但目前的证据支持 OSAHS 患者应筛查 GERD,若合并 GERD 应予以质子泵抑制剂(pump inhibitors, PPIs)治疗。

**1.3 呼吸道感染疾病** 来自我国台湾的一项基于人群的队列研究<sup>[15]</sup>结果显示:随访 6 年内,GERD 患者肺炎累积发病率明显高于非 GERD 对照组( $HR = 1.48, 95\%CI: 1.31 \sim 1.67$ ),表明 GERD 与肺炎的风险显著相关,在使用 PPIs 超过 4 个月的 GERD 患者中患肺炎的风险更高。导致这一现象的机制可能是:长期使用 PPIs 改变了消化道及呼吸道的 PH 值,使细菌容易定植;PPIs 可能抑制中性粒细胞、细胞毒性 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞的活性,以致肺部感染的易感性增加。此外,FAN 等<sup>[16]</sup>采用病例对照研究发现:GERD 患者患肺结核(pulmonary tuberculosis, PTB)风险明显增加,而暴露于 PPIs 是 GERD 患者患 PTB 的独立预测因子,但其机制尚未明确,可能与 IL-2 和 IFN- $\gamma$  的表达下降有关。因此,常规抗感染治疗后,疗效欠佳者或感染反复者,应进行 GERD 筛查。同时,应进一步开展高质量的研究来验证 GERD 与肺炎、肺结核的相关性。

## 1.4 间质性肺疾病 (interstitial lung disease, ILD)

特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 是 ILD 中常见的类型,病死率高,目前尚缺乏有效的治疗手段。因此,积极防治 IPF 尤为重要。目前,GERD 与 IPF 关系逐渐被证实,GERD 被认为是 IPF 的危险因素。QI 等<sup>[17]</sup>在 2015 年研究发现 64% 的 IPF 患者合并 GERD,张宇<sup>[8]</sup>认为酸反流可降低肺纤维化患者的肺功能。GERD 导致 IPF 的机制可能是由于长期慢性吸入反流物后,导致肺泡上皮细胞损伤,上皮细胞异常增生和后续一系列组织异常修复导致肺组织纤维化。因此建议不具备 24 h 食管 pH 监测的医院,应采用 GerdQ 来评

估 IPF 患者是否存在 GERD。若 IPF 合并 GERD,建议临床医生对 IPF 患者使用常规抑酸治疗。然而,最新的 Meta 分析<sup>[9]</sup>显示:尽管研究表明 GERD 和 IPF 可能具有相关性( $OR = 2.94, 95\%CI: 1.95 \sim 4.42$ ),但结论受吸烟等混杂因素影响,故结论尚有争议<sup>[10]</sup>。此外,KURIBAYASHI 等<sup>[18]</sup>表明 GERD 不是间质性肺疾病的病因。因此,GERD 与 IPF 之间的关系尚需要高质量的证据来验证,但现有的证据表明 GERD 倾向于导致 ILD,故有必要对 ILD 筛查 GERD,以预防 ILD 进展。

## 2 GERD 与心血管系统疾病

**2.1 原发性高血压病** 我国高血压病的患病率高达 28.9%,然而高血压病的治愈率和控制率分别为 35.3% 和 13.4%,部分患者需要长期服药,不仅加重患者经济、心理负担,影响生存质量,严重者还可并发脑血管意外及冠心病,甚至导致猝死。因此,防治高血压病尤为重要。近年来,越来越多研究报道了 GERD 与高血压的关系。研究表明,高血压病患者中 GERD 的患病率为 34.1%<sup>[19]</sup>,血压升高可能与胃食管反流有关,抑酸治疗不仅可以缓解 GERD 症状,还可以明显降低血压,但由于研究样本量小,机制尚未明确,结论仍需大样本的多中心随机对照试验来验证,及阐明其潜在机制<sup>[20]</sup>。

**2.2 冠状动脉粥样硬化心脏病** 冠状动脉粥样硬化性心脏病简称“冠心病”,临床上以“高病死率”著称,故去除冠心病的危险因素,降低发病率及病死率,是亟待解决的临床问题。随着研究的深入,GERD 与冠心病的关系逐渐被明确。研究表明,11% 的婴儿心肺事件与胃食管反流性存在显著相关性,12% 的早产儿心肺事件与胃食管反流发作相关<sup>[21]</sup>。同时,TERAGAWA 等<sup>[22]</sup>研究发现约 1/5 的血管痉挛性心绞痛患者经常出现 GERD 症状,表明血管痉挛性心绞痛发病可能与 GERD 相关。GERD 诱发冠心病发作可能与患者长期使用 PPIs 有关<sup>[23]</sup>。然而,一项基于人群的研究<sup>[6]</sup>表明,虽然急性心肌梗死发作与 GERD 存在关联( $HR = 1.48, 95\%CI: 1.31 \sim 1.66$ ),但 GERD 患者发生急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 与使用 PPIs 的关系甚微( $HR = 0.57, 95\%CI: 0.31 \sim 1.04$ ),需要进一步的前瞻性研究来评估 PPIs 与 GERD 患者急性缺血性事件的关系。目前,尚未发现 GERD 与心血管事件的 Meta 分析,故尚缺乏高级别的证据验证二者之间的关系,因此有必要对二者之间的关系进行 Meta 分析。

**2.3 心律失常** 心房颤动是临床上最常见的心律失常,在人口迅速老龄化的国家,其发病率有所上

升。心房颤动容易产生动脉血栓,导致动脉栓塞,出现下肢动脉血栓或急性脑梗死,甚至发生猝死等并发症。因此,防治房颤尤为重要。近年来,心律失常与GERD的关系已成为国内外的研究热点,二者的关系逐步被揭示。FUERTES等<sup>[24]</sup>研究发现新生儿期室上性心动过速(supraventricular tachycardia, SVT)患者常伴有GERD,反流可作为SVT的触发或延续因素,GERD的存在导致控制SVT更加困难,防治GERD可能会提高防治SVT的疗效。另有研究<sup>[25]</sup>表明在23例房颤患者中,14%的房颤发作与酸反流有关,5例患者在研究期间出现持续性房颤,其中60%为GERD患者,但二者的因果关系有待进一步研究。GERD增加心律失常风险的机制可能是:食管局部炎症诱导;GERD破坏交感迷走神经平衡,以致副交感神经系统占主导地位<sup>[26]</sup>。

### 3 GERD与消化系统疾病

**3.1 非酒精性脂肪肝** 非酒精性脂肪肝是消化系统的常见病,可并发肝硬化、肝癌等疾病,增加病死率,影响生活质量。因此,探索非酒精性脂肪肝的致病因素,对疾病的防治具有重要意义。一项Meta分析<sup>[27]</sup>结果显示:GERD患者患非酒精性脂肪肝的风险显著高于非GERD患者( $OR = 2.07, 95\%CI: 1.54 \sim 2.79$ ),表明GERD可能是非酒精性脂肪肝的危险因素。GERD与非酒精性脂肪肝的相关性可能机制为:二者具有共同的致病因素(不良的生活习惯、血脂代谢紊乱、肥胖);GERD与非酒精性脂肪肝均与自主神经功能障碍密切相关,自主神经功能障碍可能为二者的共同发病机制<sup>[27]</sup>。

**3.2 功能性胃肠病** GERD、功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)和肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)均为胃肠道功能障碍性疾病<sup>[28]</sup>。三者具有相似的病例生理过程。内脏过敏、胃肠道运动障碍、周围和中枢神经机制可能是GERD和功能性肠病的主要病理生理机制。临床上,GERD常与FD、IBS重叠。BORTOLI等<sup>[28]</sup>报道称:基于症状诊断,50%的GERD症状与FD症状重叠,而IBS症状与GERD症状的重叠率则高达56.9%~74.7%;基于内镜诊断,48%的GERD患者与IBS重叠,28%GERD患者合并有FD;基于24 h PH检测诊断,50%的IBS患者诊断为GERD,23%的FD患者与GERD重叠。因此,在考虑GERD的同时需注意是否重叠有消化道功能性疾病。

**3.3 肠道炎症性疾病** 临床上,PPIs是治疗GERD的一线药,部分GERD患者需要长期使用PPIs治

疗,而长期使用PPIs可引起肠道菌群紊乱,从而导致肠道炎症。一项基于人群的病例对照研究发现阑尾炎患者中GERD的发病率高于非阑尾炎者( $OR = 2.05, 95\%CI: 1.08 \sim 2.33$ ),表明GERD可能是阑尾炎的危险因素<sup>[29]</sup>。然而,最新的一项研究表明,GERD与所有类型的炎症性肠病(包括淋巴细胞性结肠炎、胶原性结肠炎、溃疡性结肠炎和克罗恩病)呈负相关<sup>[30]</sup>,表明GERD是炎症性肠病的保护因素。导致这一现象的原因可能是:GERD患者长期使用PPIs治疗,抑酸治疗抑制胃酸分泌,破坏了防止细菌侵入肠道的胃屏障,从而导致细菌进入肠道,改变肠道原有的微生物群组成<sup>[31]</sup>,而入侵肠道的大量或多种的细菌对结肠慢性炎症可能具有保护作用。因此,GERD与消化道炎症的相关性尚有争议,需要开展前瞻性、大样本、高质量的研究进一步验证上述结论。

### 4 GERD与肿瘤

**4.1 头颈部肿瘤** 最新的Meta分析<sup>[32-33]</sup>结果表明GERD与咽部、喉部、鼻窦及扁桃体恶性肿瘤存在正相关,使喉癌发病风险增加了2.47倍( $OR = 2.47, 95\%CI: 1.90 \sim 3.21$ ),下咽部肿瘤发病风险增加了2.54倍( $aOR$ [校正比值比]=2.54,  $95\%CI: 1.97 \sim 3.29$ ),口咽癌发病风险增加了2.47倍( $aOR = 2.47, 95\%CI: 1.90 \sim 3.23$ ),扁桃体癌发病风险增加了2.14倍( $aOR = 2.14, 95\%CI: 1.82 \sim 2.53$ ),鼻咽癌发病风险增加了2.04倍( $aOR = 2.04, 95\%CI: 1.56 \sim 2.66$ ),以及鼻旁窦恶性肿瘤发病风险增加了1.40倍( $aOR = 1.40, 95\%CI: 1.15 \sim 1.70$ )。但是,由于所有纳入的研究为病例对照研究,证据级别较低,故尚需开展大规模的前瞻性队列研究来验证,并且需要加强对吸烟、酒精摄入等混杂因素进行控制,以保证结果的准确性。

**4.2 消化道肿瘤** 食道癌是世界上最致命的恶性肿瘤之一,病死率高,患者生存质量差。探讨GERD与食道癌的相关性,对食道癌的防治具有重要意义。慢性胃食管反流使食管长期酸暴露,导致食管肠上皮化生,以致食管发生癌变<sup>[34]</sup>。研究<sup>[35]</sup>发现,食管酸暴露异常导致食管-胃连接处发生肠上皮化生的风险增加了5倍( $OR = 5.5, 95\%CI: 1.2 \sim 24.6$ ),由此可见,胃食管反流是食管腺癌的主要高危因素之一,并且使食管腺癌全因死亡率增加了6倍<sup>[36]</sup>。同时,研究表明:在使用PPIs治疗的GERD人群中,胰腺癌风险显著增加<sup>[37]</sup>。但是,GERD与肝、胆囊、直结肠等其他消化道恶性肿瘤的关系尚未被研究,需开展高质量的前瞻性研究来验证。

**4.3 呼吸道肿瘤** SAN GIORGI等<sup>[38]</sup>对1990年至2015年的文献进行系统综述,发现目前尚未有足够的证据证明GERD是否可以加重复发性呼吸道乳头状瘤的临床过程或组织特性,但是由于纳入研究的特征异质性大,未对文献进行定量分析,导致结论可靠性降低。需要开展高质量的前瞻性研究来验证GERD与复发性乳头状瘤的关系。HSU等<sup>[39]</sup>于2016年开展了一项基于全国人群的队列研究,对15 412例GERD患者和60 957例非GERD患者进行研究,发现GERD患者中肺癌总发病率高于对照组( $HR = 1.53, 95\%CI: 1.19 \sim 1.98$ ),肺癌的累积发病率显著高于对照组( $P = 0.0012$ ),证明了GERD可能增加了患肺癌的风险。

**4.4 GERD与肿瘤相关性的可能机制** GERD增加肿瘤发病风险的机制可能是:胃酸慢性刺激食管组织,导致食管产生慢性炎症,GERD患者血中炎症介质(如白介素-6、白介素-8)水平增加,从而诱导肿瘤发生,同时反流物中含有大量胃蛋白酶,胃蛋白酶通过白介素-8信号通路诱导上皮细胞转化,促进癌细胞增殖和转移<sup>[40-41]</sup>;肿瘤的发生与pH值有很强的相关性,反流的胃酸降低了病灶的PH值,从而诱发癌症<sup>[42]</sup>;反流物可导致DNA损伤,诱发肿瘤转化<sup>[43]</sup>;反流物反复刺激组织,导致慢性炎症,慢性炎症可通过MDSCs诱导CD62L表达,促进肿瘤生长<sup>[44]</sup>;慢性炎症可导致MEF2D表达增加影响肿瘤微环境和细胞生物学行为,进一步促进癌的发生、发展<sup>[45]</sup>;GERD患者长期使用PPIs治疗,PPIs通过诱导胃泌素分泌增加,胃泌素和PPIs相互作用,导致细胞微环境更有利于易感患者的胰腺癌发生<sup>[31]</sup>。

## 5 GERD与精神心理疾病

GERD具有高发病率、复发率的特点,难治的反流症状加重了患者的心理负担,可能导致精神障碍性疾病。LEE等<sup>[46]</sup>研究表明,GERD可能是心理障碍,尤其是抑郁症的危险因素,心理障碍与GERD可能是相互关联的。因此,应对GERD患者常规进行精神健康评估,在防治GERD的同时应重视精神心理疾病等合并症的防治,从而更有效地控制反流症状。最新研究<sup>[47]</sup>发现GERD症状与焦虑障碍、重度抑郁发病的关系呈剂量-反应关系,表明GERD与精神障碍之间可能存在因果关系,这种关系可能与不同的生物学有关,如5-羟色胺功能障碍。此外,GERD反流导致食管的慢性炎症和脑-肠轴可能参与其中。然而,由于是回顾性研究,存在较大的研究局限性,因此尚需进行大样本的前瞻性研究予以验证此剂量-反应关系。

## 6 GERD与五官科疾病

迄今为止,国内外对GERD与口腔五官科疾病的相关性进行了大量研究。近年来,Meta分析<sup>[48]</sup>结果显示GERD与慢性鼻窦炎具有显著相关性,GERD是慢性鼻窦炎的驱动因素。同时,ALHAR-ETHY等<sup>[49]</sup>研究发现咽喉反流与过敏性鼻炎、喉炎存在相关性。不仅如此,GERD可能还参与渗出性中耳炎、磨牙症、牙齿腐蚀、泪道阻塞的发病机制<sup>[50-52]</sup>。由此可见,GERD与多种口腔五官科疾病相关,因此口腔五官科医师在临床诊疗时应重视筛查GERD。然而,亦有研究持相反结论,表明喉炎症状与GERD症状无相关性<sup>[53]</sup>。因此需要开展前瞻性大样本的高质量研究来验证GERD与口腔五官科疾病的关系。

## 7 其他

最新的一项Meta分析<sup>[54]</sup>结果显示:与健康儿童相比,腺样体肥大儿童中GERD的患病率更高,GERD与腺样体肥大具有强相关性。研究<sup>[7]</sup>还表明GERD与类风湿关节炎发病相关。LEE等<sup>[55]</sup>研究发现:与其他组相比,糜烂性食管炎组高甘油三酯血症的发生率明显升高,表明糜烂性食管炎与代谢综合征存在相关性( $OR = 2.43, 95\%CI: 1.02 \sim 3.44$ )。然而,这些相关性背后的机制尚未完全清楚,需进一步研究探讨相关机制。

## 8 小结

本文对近年来GERD与其他疾病相关性的研究进行了总结,由此发现GERD可能与多种呼吸系统疾病、心血管系统疾病、精神心理疾病、消化系统疾病、五官科疾病以及多种肿瘤具有相关性,提示GERD是这些疾病的危险因素。因此,临床医师应形成多学科的诊疗模式,重视GERD的筛查,不仅可以防治GERD本身,同时可降低GERD相关疾病的发病风险。在未来还应该开展大样本、前瞻性的研究来探索GERD与骨质疏松症、肝癌等疾病的关系,为防治疾病提供依据。

### 参考文献

- [1] IWAKIRI K, KINOSHITA Y, HABU Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015[J]. J Gastroenterol, 2016, 51(8): 751-767.
- [2] WANG K, ZHANG L, HE Z H, et al. A population-based survey of gastroesophageal reflux disease in a region with high prevalence of esophageal cancer in China[J]. Chin Med J (Engl), 2019, 132(13): 1516-1523.
- [3] FANG X, ZHU L, WU D, et al. Natural history of gastroesoph-

- ageal reflux: A prospective cohort study in a stratified randomized population in Beijing[J]. *J Dig Dis*, 2019, 132(13): 1516-1523.
- [4] EUSEBI L, RATNAKUMARAN R, YUAN Y, et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: A meta-analysis[J]. *Gut*, 2018, 3(67): 430-440.
- [5] KHAN H N, SULEMAN A, ULLAH R, et al. Gastro oesophageal reflux Diseases in chronic obstructive pulmonary disease patients[J]. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2018, 30(1): 64-66.
- [6] LEI W, WANG J, WEN S, et al. Risk of acute myocardial infarction in patients with gastroesophageal reflux disease: A nationwide population-based study[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e173899.
- [7] LIN H C, XIRASAGAR S, LEE C Z, et al. The association between gastro-oesophageal reflux disease and subsequent rheumatoid arthritis occurrence: A nested case-control study from Taiwan[J]. *BMJ Open*, 2017, 7(11): e16667.
- [8] 张宇. 高原地区胃食管反流病与特发性肺纤维化相关性分析[J]. *临床合理用药杂志*, 2018, 11(28): 128-130.
- [9] BEDARD METHOT D, LEBLANC É, LACASSE Y. Meta-analysis of gastroesophageal reflux disease and idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Chest*, 2019, 155(1): 33-43.
- [10] WANG Z, BONELLA F, LI W, et al. Gastroesophageal reflux disease in idiopathic pulmonary fibrosis: Uncertainties and controversies[J]. *Respiration*, 2018, 96(6): 571-587.
- [11] 胡世莲, 胡群力, 黄毕林, 等. 抗胃食管反流治疗老年慢性阻塞性肺疾病急性加重的效果[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 10(38): 2378-2380.
- [12] BIGATAO A M, HEROBELLA F, DEL G L, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations are influenced by gastroesophageal reflux disease[J]. *Am Surg*, 2018, 84(1): 51-55.
- [13] CHEN Y, XIONG L, ZENG J, et al. Gastroesophageal reflux disease is associated with high risk of obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2018, 57(11): 824-829.
- [14] WU Z, YANG X, NIU X, et al. The relationship between obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis[J]. *Sleep and Breathing*, 2019, 23(2): 389-397.
- [15] HSU W, LAI C, WANG Y, et al. Risk of pneumonia in patients with gastroesophageal reflux disease: A population-based cohort study[J]. *PLOS ONE*, 2017, 12(8): e183808.
- [16] FAN W C, OU S M, FENG J Y, et al. Increased risk of pulmonary tuberculosis in patients with gastroesophageal reflux disease[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2016, 20(2): 265-270.
- [17] QI J, Shang S, LI Z, et al. The relationship between idiopathic pulmonary fibrosis and gastroesophageal reflux disease [J]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2015, 54(8): 695-698.
- [18] KURIBAYASHI S, MOTEGI S, HARA K, et al. Relationship between esophageal motility abnormalities and skin or lung involvements in patients with systemic sclerosis[J]. *J Gastroenterol*, 2019. doi: 10.1007/s00535-019-01578-6.
- [19] HE S Y, LIU Y J, XU J Y, et al. Prevalence and predictors of silent gastroesophageal reflux disease in patients with hypertension[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2018, 2018: 7242917.
- [20] LI Z T, JI F, HAN X W, et al. The role of gastroesophageal reflux in provoking high blood pressure episodes in patients with hypertension[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2018, 52(8): 685-690.
- [21] NOBILE S, MARCHIONNI P, NOVIELLO C, et al. Correlation between cardiorespiratory events and gastro-oesophageal reflux in preterm and term infants: Analysis of predisposing factors[J]. *Early Hum Dev*, 2019, 134: 14-18.
- [22] TERAGAWA H, OSHITA C, UEDA T. History of gastroesophageal reflux disease in patients with suspected coronary artery disease[J]. *Heart Vessels*, 2019, 34(10): 1631-1638.
- [23] CHEN C H, LIN CL, KAO C H. Association between gastroesophageal reflux disease and coronary heart disease: A nationwide population-based analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(27): e4089.
- [24] FUERTES A, ALSHWEKI A, PEREZ-MUNUZURI A, et al. Supraventricular tachycardia in newborns and its association with gastroesophageal reflux disease [J]. *An Pediatr (Barc)*, 2017, 87(4): 206-210.
- [25] COUTINHO E L, HERBELLA F A M, LOVATO C A V, et al. Objective evaluation of gastroesophageal reflux disease in patients with paroxysmal atrial fibrillation [J]. *World J Surg*, 2018, 42(5): 1458-1462.
- [26] FLORIA M, BARBOI O, GRECU M, et al. Atrial fibrillation and sympathovagal balance in patients with gastroesophageal reflux disease[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2017, 28(2): 88-93.
- [27] WIJARNPREECHA K, PANJAWATANAN P, THONG-PRAYOON C, et al. Association between gastroesophageal reflux disease and nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis[J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2017, 23(6): 311-317.
- [28] BORTOLI N D, TOLONE S, FRAZZONI M, et al. Gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: Common overlapping gastrointestinal disorders [J]. *Ann Gastroenterol*, 2018, 31(6): 639-648.
- [29] KAO L T, TSAI M C, LIN H C, et al. Association between gastroesophageal reflux disease and appendicitis: A population-based case-control study[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 22430.
- [30] SONNENBERG A, TURNER K O, GENTA R M. Decreased risk for microscopic colitis and inflammatory bowel disease among patients with reflux disease[J]. *Colorectal Dis*, 2018, 20(9): 813-820.
- [31] SHI Y C, CAI S T, TIAN Y P, et al. Effects of proton pump inhibitors on the gastrointestinal microbiota in gastroesophageal reflux disease [J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2019, 17(1): 52-63.
- [32] PARSEL S M, WU E L, RILEY C A, et al. Gastroesophageal and laryngopharyngeal reflux associated with laryngeal malignancy: A systematic review and Meta-analysis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(7): 1253-1264.
- [33] RILEY C A, WU E L, HAIHEH M, et al. Association of gastroesophageal reflux with malignancy of the upper aerodigestive tract in elderly patients [J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2018, 144(2): 140-148.
- [34] WANG K, ZHANG L, HE Z H, et al. A population-based survey of gastroesophageal reflux disease in a region with high prevalence of esophageal cancer in China [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2019, 132(13): 1516-1523.
- [35] HALL M, WENNER J, SCHERMAN P, et al. Intestinal meta-

- plasia at the gastroesophageal junction is associated with gastroesophageal reflux but not with *Helicobacter pylori* infection [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2018, 53(10-11):1179-1185.
- [36] NESS J E, GOTTLIEB V E, WAHLIN K, et al. All-cause and cancer-specific mortality in GORD in a population-based cohort study (the HUNT study) [J]. *Gut*, 2018, 67(2):209-215.
- [37] PENG Y C, LIN C L, HSU W Y, et al. Proton pump inhibitor use is associated with risk of pancreatic cancer: A nested case-control study [J]. *Dose Response*, 2018, 16(4):1559325818803283.
- [38] SAN GIORGI M R, HELDER H M, LINDEMAN R J, et al. The association between gastroesophageal reflux disease and recurrent respiratory papillomatosis: A systematic review [J]. *Laryngoscope*, 2016, 126(10):2330-2339.
- [39] HSU C, LAI C, WANG K, et al. Risk of lung cancer in patients with gastro-esophageal reflux disease: A population-based cohort study [J]. *Peer J*, 2016, 4: e2753.
- [40] TAN J, WANG L, MO T, et al. Pepsin promotes IL-8 signaling-induced epithelial-mesenchymal transition in laryngeal carcinoma [J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19:64.
- [41] 刘佳, 杨伟, 韩蕊, 等. 血清血管活性肠肽、白介素-8及肿瘤坏死因子- $\alpha$ 在不同类型胃食管反流病老年患者血清中的表达 [J]. *中国临床医生杂志*, 2017, 9(45):32-34.
- [42] DOUKAS S G, CARDOSO B, TOWER J I, et al. Biliary tumorigenic effect on hypopharyngeal cells is significantly enhanced by pH reduction [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(9):4417-4427.
- [43] BHARDWAJ V, GOKULAN R C, HORVAT A, et al. Activation of NADPH oxidases leads to DNA damage in esophageal cells [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):9956.
- [44] PERFILYEVA Y V, ABDOLLA N, OSTAPCHUK, Y O, et al. Chronic inflammation contributes to tumor growth: Possible role of L-Selectin-Expressing Myeloid-Derived Suppressor Cells (MDSCs) [J]. *Inflammation*, 2019, 42(1):276-289.
- [45] ZHU H X, SHI L, ZHANG Y, et al. Myocyte enhancer factor 2D provides a cross-talk between chronic inflammation and lung cancer [J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1):65.
- [46] LEE Y S, JANG B H, KO S G, et al. Comorbid risks of psychological disorders and gastroesophageal reflux disorder using the national health insurance service - National Sample Cohort: A STROBE-compliant article [J]. *Medicine*, 2018, 97(18):e153.
- [47] MAK A D P, WU J C Y, CHAN Y, et al. Associations between gastro-oesophageal reflux disease, generalised anxiety disorder, major depressive episodes, and healthcare utilisation: A community-based study [J]. *East Asian Arch Psychiatry*, 2019, 29(2):41-47.
- [48] LEASON S R, BARHAM H P, OAKLEY G, et al. Association of gastro-oesophageal reflux and chronic rhinosinusitis: Systematic review and meta-analysis [J]. *Rhinol*, 2017, 55(1):3-16.
- [49] ALHARETHY S, BAQAYS A, MESALLAM T A, et al. Correlation between allergic rhinitis and laryngopharyngeal reflux [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018:2951928.
- [50] LI Y, YU F, NIU L, et al. Associations among Bruxism, Gastroesophageal reflux disease, and tooth wear [J]. *J Clin Med*, 2018, 7(11):417.
- [51] RAKHMANOVA I V, SOLDATSKY Y L, MATROSKIN A G, et al. The role of gastroesophageal reflux disease in the development of chronic exudative otitis media in the children during the first year of life [J]. *Vestnik otorinolaringologii*, 2018, 83(2):14-16.
- [52] RIM TH, KO J, KIM SS, et al. Lacrimal drainage obstruction and gastroesophageal reflux disease: A nationwide longitudinal cohort study [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2019, 53(4):277-283.
- [53] ZELENIK K, KAJZRLIKOVA I M, VITEK P, et al. There is no correlation between signs of reflux laryngitis and reflux oesophagitis in patients with gastro-oesophageal reflux disease symptoms [J]. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2017, 37(5):401-405.
- [54] NIU X, WU Z H, XIAO X Y, et al. The relationship between adenoid hypertrophy and gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(41):e12540.
- [55] LEE S, LIEN H, CHANG C, et al. Association of metabolic syndrome with erosive esophagitis and Barrett's esophagus in a Chinese population [J]. *J Chin Med Assoc*, 2017, 80(1):15-18.

(收稿:2019-03-08 编辑:把云杉)