

胃食管反流性咳嗽发病机制的研究进展

弓三东, 崔立红

弓三东, 崔立红, 中国人民解放军海军总医院消化内科 北京市 100048

崔立红, 教授, 主任医师, 主要从事功能性胃肠疾病、微生态与消化系统疾病及内镜消化系早癌诊治方面的研究.

作者贡献分布: 本文由弓三东综述; 崔立红指导审阅.

通讯作者: 崔立红, 教授, 主任医师, 博士生导师, 100048, 北京市海淀区阜成路6号, 中国人民解放军海军总医院消化内科.

luckycui861@sina.com

电话: 010-66957541

收稿日期: 2014-04-16 修回日期: 2014-05-26

接受日期: 2014-06-02 在线出版日期: 2014-07-08

Advances in understanding pathogenesis of gastroesophageal reflux-related cough

San-Dong Gong, Li-Hong Cui

San-Dong Gong, Li-Hong Cui, Department of Gastroenterology, Naval General Hospital, Beijing 100048, China
Correspondence to: Li-Hong Cui, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Naval General Hospital, 6 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100048, China. luckycui861@sina.com

Received: 2014-04-16 Revised: 2014-05-26

Accepted: 2014-06-02 Published online: 2014-07-08

Abstract

Gastroesophageal reflux-related cough (GERC) refers to chronic cough caused by gastroesophageal reflux disease (GERD) and is one of the common causes of chronic cough in adults. Compared with typical GERD, GERC has its own characteristics in the pathogenesis of cough. The main mechanisms involve direct refluxate stimulation and indirect esophageal-bronchial reflection. In addition, the high sensitivity of cough receptors, acid-producing bacteria, non-gastric H^+/K^+ -ATPases and psychological factors are also important in the pathogenesis of GERC. GERC may be the result of the combined effects of multiple factors.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastroesophageal reflux; Chronic cough; Pathogenesis

Gong SD, Cui LH. Advances in understanding pathogenesis of gastroesophageal reflux-related cough. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(19): 2665-2670
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2665.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i19.2665>

摘要

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)导致的慢性咳嗽即为胃食管反流性咳嗽(gastroesophageal reflux cough, GERC), 是成年人慢性咳嗽常见病因之一. 与典型胃食管反流病相比, 胃食管反流性咳嗽在发病机制方面有其特点, 主要是反流物直接刺激和食管-支气管间接反射两大方面机制, 此外咳嗽感受器敏感性增高、产酸菌、非胃型 H^+/K^+ -ATP酶、精神心理等均为重要机制, 胃食管反流性咳嗽可能是多因素综合作用的结果.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胃食管反流; 慢性咳嗽; 发病机制

核心提示: 胃食管反流性咳嗽(gastroesophageal reflux cough, GERC)的发病机制主要涉及食管近端反流通过咽喉反流、误吸及经咽喷洒等直接刺激气道、食管低位反流通过食管-支气管间接反射等引起咳嗽. 此外尚有咳嗽感受器敏感性增高、产酸菌、非胃型 H^+/K^+ -ATP酶、精神心理因素等参与疾病发生过程. 咳嗽与反流可互为因果, GERC的发生可能是多因素综合作用结果.

弓三东, 崔立红. 胃食管反流性咳嗽发病机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22(19): 2665-2670 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2665.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i19.2665>

0 引言

咳嗽是人体对外界粉尘、颗粒物等的一种防御机制, 但其同时作为疾病发病的信号及一种令人痛苦的临床症状而存在. 慢性咳嗽(chronic cough, CC)是指时间>8 wk, X线胸片无明显异常, 以咳嗽为主或惟一症状的咳嗽^[1]. 其病因复杂, 治疗效果不佳, 给广大患者带来极大的痛

■背景资料

慢性咳嗽病因复杂, 治疗效果不佳, 给广大患者带来极大的痛苦, 故而越来越受到关注. 随着对胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)研究的深入, 发现GERD与多种临床症状密切相关, 其中GERD与慢性咳嗽存在紧密联系, 给临床诊治提出更高要求.

■同行评议者

刘占举, 教授, 同济大学附属上海市第十人民医院

■ 研发前沿

胃食管反流性咳嗽(gastroesophageal reflux cough, GERC)与酸反流、弱酸反流和非酸反流相关,其发病机制及临床诊治已成为目前国内外研究热点,但仍需进一步阐述和深入研究其发病机制,从而更好的指导临床诊治。

苦, 故而越来越受到关注. 咳嗽至少涉及4个专业学科知识: 肺病学、耳鼻喉科学、免疫学和胃肠病学^[2]. 胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是指胃内容物反流入食管、口腔(包括喉部)或肺所致的症状和并发症^[3]. 由GERD导致的慢性咳嗽即为胃食管反流性咳嗽(gastroesophageal reflux cough, GERC), 是胃酸和其他胃内容物反流进入食管, 导致以咳嗽为突出表现的临床综合征^[1], 是继哮喘和鼻后滴流综合征之后慢性咳嗽的第3大最常见的原因^[4]. 国外研究表明GERC可占慢性咳嗽的40%^[5], 而GERC在我国相对少见, 仅占咳嗽的4%-10%^[6].

胃食管反流病与慢性咳嗽之间的关系有3个方面值得引起重视^[7]. 首先, 人类独特的呼吸消化系统进化结构易患GERC. 其他脊椎动物的食管和胃存在一直角关系, 可最大限度地减少反流物通过食管下段括约肌, 而人类食管直接下降到胃, 从胸腔低压直接到腹腔高压, 因此易发生反流事件. 近年胃食管反流病的发病机制的研究主要集中于食管下括约肌功能障碍、食管上皮渗透性改变、唾液防御作用减弱、蛋白酶激活受体-2表达、基因水平易感性以及幽门螺杆菌感染等方面^[8]. 此外其他因素如阻塞性睡眠呼吸暂停、生长激素释放激素信号途径损伤、囊性纤维化疾病、肥胖、腹内压增高、胃排空障碍、食管动力障碍均会导致反流的发生^[9-11]. 而人类具有独特的语言功能, 说话可引起软腭远离勺状软骨及会厌运动, 从而打开咽喉括约肌, 从而有可能发生反流误吸. 其次, 反流物成分不只是酸或液体, 也有非酸或气体以及胃蛋白酶和胆汁盐. 胃液反流表现为反酸或吐苦水, 气体反流则表现为嗝气和呃逆. 目前检测技术中, 24 h食管pH监测能测定是否存在病理性酸反流, 阻抗监测可判断反流物性质(固体、液体、气体以及混合物), 24 h食管pH联合阻抗监测不仅可监测酸反流, 还可以监测非酸反流, 并且还能对反流的成分进行分析, 使反流监测的灵敏度提升至90%^[3]. 再次, 反流物可直接或通过神经源性介质、免疫细胞等引起呼吸道上皮组织炎性损伤, 造成气道激惹、痉挛, 甚至窒息, 因此可出现如反酸、咳嗽、喘息、咳痰、憋气、胸闷、呛咳等胃食道气道综合征表现^[12].

GERC的发病机制主要涉及反流物直接刺激气道、食管-支气管间接反射等引起咳嗽. 此外尚有咳嗽感受器敏感性增高、产酸菌、非胃型H⁺/K⁺-ATP酶、精神心理因素等学说, 咳嗽与

反流可互为因果, GERC的发生可能是多因素综合作用结果. 本文就胃食管反流性咳嗽的发病机制的研究进展做一探讨.

1 反流物直接刺激

完整的食管下端括约肌(lower esophagus sphincter, LES)和食管上括约肌(upper esophagus sphincter, UES)屏障通常可以防止胃食管-咽喉反流, 是防守机制的一部分. UES压力通常可以防止反流物与咽和喉接触. 咽部和上呼吸道的食管声门闭合反射可保护进一步保护气道避免接触反流物. 此外, 吞咽或咳嗽功能可清除到达UES的反流物. 上述任何一种机制的破坏均可导致胃食管反流致咽喉及肺等. 反流物穿过食管后可通过直接刺激咽喉或吸入气管及支气管引发咳嗽^[13].

1.1 咽喉反流 已经有研究表明慢性咳嗽患者中, 反流物偶尔可到达食管近端^[14], 更有甚者可达咽喉部^[15]. 反流物到达喉和咽可引起潜在各种症状, 其中包括梅核气、沙哑、清嗓以及慢性咳嗽, 一般是由反流物中的胃酸及胃蛋白酶接触咽喉引起组织损伤或炎症所导致^[16]. 姚东英等^[17]的研究亦证实咽喉对胃酸和胃蛋白酶更敏感. Patterson等^[15]认为近端无酸反流是最重要的. 胃内容物反流可直接刺激咽喉部咳嗽感受器, 通过迷走神经反射引起气道黏液分泌增加引发咳嗽. 但是也有研究表明慢性咳嗽患者的咽喉反流并不比健康对照组更频繁^[18]. Songür等^[19]对55例慢性咳嗽伴有反流症状患者进行研究, 发现92.7%的患者出现反流, 但只有32.7%为食管近端反流. 因此这种少见的咽喉反流不足以解释患者的严重咳嗽.

1.2 误吸 胃内容物近端反流而误吸入肺引起吸入性肺炎, 可直接刺激气道黏膜引发咳嗽^[20]. 吞咽功能障碍被认为是反流性咳嗽机制的重要因素. 正常的吞咽功能受到任何干扰, 都可能会导致吸入和慢性咳嗽^[21]. Raghavendran等^[22]认为误吸是导致肺部损伤的重要因素. 据报道, 在动物模型中, 微量误吸可引起由Th2淋巴细胞主导的气道炎症^[23]. 但是Grabowski等^[24]研究认为慢性咳嗽患者中, T淋巴细胞因子在气道炎症中可能并不起主要角色. 目前研究认为至少存在两种类型的迷走神经负责发起咳嗽反射^[25,26]. 一种是对机械刺激或酸化气道上皮快适应为特征的有髓神经纤维传入神经, 这种神经对辣椒素不敏感, 在吸入性咳嗽及气道防御中起重要调节

作用;另一种是辣椒素敏感的C-纤维传入神经,其神经传入机制类似于组织损伤引起疼痛感觉一样。临床研究证实,呼吸道感染、胃食管反流性疾病和炎症性气道疾病患者中,吸入低浓度的C纤维刺激物可引起强烈咳嗽感^[27]。气道C传入神经纤维最有可能调节反流对咳嗽的影响^[28]。气道C传入神经纤维上含有辣椒素敏感的瞬时感受器电位香草素I型(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)受体是一种配体门控的非选择性阳离子通道蛋白,对酸(pH<5.9)等刺激比较敏感,兴奋后可引起Ca²⁺内流而产生动作电位,神经冲动可上传至咳嗽中枢^[29]。因此,酸性反流物(pH<4)误吸入下呼吸道,可降低黏膜表面pH值,激活TRPV1受体而引起咳嗽^[30]。几乎所有的肺移植患者的支气管肺泡灌洗液中可发现胃蛋白酶,而近一半的肺移植患者支气管肺泡灌洗液中可发现胆汁酸,二者均可明显损伤支气管上皮^[31]。Wassenaar等^[32]研究证实:通过支气管活检或痰液检查,经常可在气道中检测到胃蛋白酶,进一步证实胃内容物误吸机制。但是若发生误吸,则反流必定首先到达咽喉,而咽喉反流并不常见。其次咽喉部咳嗽反射和闭喉放射共存,这种声门闭合放射还存在于气管和较大气道中,在吞咽时保护呼吸道和响应可能吸入有害刺激物时发挥重要作用^[25,26],除非呼吸道保护机制受损,或吞咽功能障碍^[16],否则是不可能被误吸的。有研究证实慢性咳嗽患者的支气管肺泡灌洗液中的胃蛋白酶浓度与健康志愿者的相比并无明显不同^[14]。Grabowski等^[33]的研究亦表明GERC患者和健康对照组间的胃内容物误吸并无明显差别。且误吸理论主要是源自于肺移植患者,而这些患者术后的咳嗽反射机制是减弱的。故误吸理论不足以解释GERC机制。

1.3 经咽喷洒(3S现象) 汪忠镐等^[34]认为咽部在食管反流状态下呈鸟嘴状,也即喷嘴。当高位反流量少并在低压情况下经咽喷嘴时引起溢出(spilling),表现为反酸或吐苦水。嗝气、嗝逆也是高位反流,但其基本不含液性物。当反流量多并在高压情况下经咽喷嘴反流时,引起喷射性呕吐(spurting),咽喷嘴被一过性扩张而在刹那间消失,罕有引起严重后果者。当含气液体反流物的量不多且流速一般时则反而会引咽部喷洒或喷雾(spraying),形成无数的飞粒或雾状物或微滴而吸入呼吸道,导致呼吸道即刻刺激和后继高敏状态。通过神经反射途径或免疫炎症途径诱发或加重咳嗽等呼吸道症状。

2 食管-支气管间接反射

大部分GERC患者的胃内容物仅反流至食管下端,短暂性下食管括约肌松弛是造成远端反流的主要原因。食管-支气管反射学说认为气管和食管有共同胚胎起源和神经支配^[17],食管机械感受器AD传入纤维、伤害刺激感受器C纤维与气管快适应感受器(rapid adapting recept, RAR)均来自迷走神经的节状神经节和颈神经节,传入神经纤维都投射到脑干孤束核。气管与食管共同存在4种类型的神经纤维:肾上腺素能、胆碱能、兴奋性非肾上腺素能非胆碱能神经、抑制性非肾上腺素能非胆碱能神经。该理论强调神经食道和呼吸道间的神经元连接作用,胃内容物刺激食道后可引起神经肽释放,从而导致神经免疫性气道炎症。

GERD组织病理学特征主要有:食管上皮细胞间隙扩大和细胞旁通透性增加,食管上皮细胞间隙扩大可导致细胞对酸的通透性增加,可作为一种调节信号而引起反射性咳嗽^[35]。GERC患者中,反流物刺激食管下端黏膜感受器,可通过食管-支气管反射兴奋咳嗽中枢引起咳嗽,同时引起相应的传出神经末梢释放P物质(substance P, SP)、神经激肽A和B、钙基因相关肽等神经肽^[36],辣椒素咳嗽敏感性增高,引起神经源性炎症,或间接通过激活肥大细胞释放组胺、肥大细胞类胰蛋白酶、前列腺素E2、前列腺素D2和白三烯等炎性介质,刺激咳嗽感受器而引发咳嗽^[37]。食管内酸性物质可激活局部的神经轴索反射,通过局部神经反射引起支气管黏膜释放炎性物质,从而导致呼吸道炎症反应,呼吸道黏膜水肿,增加气道高反应性^[38]。姚卫民等^[39]研究发现多次食管灌注盐酸可引起迷走神经介导的食管-支气管反射,引起递质SP释放增加,引起气管的神经源性炎症,致气管阻力增加。Smith等^[40]研究亦证实大多数患者反流发生在食管远端,食管-支气管敏感增高,考虑可能为反流刺激食管-支气管反射所致。也有研究对食管进行利多卡因局部麻醉后,发现反流对咳嗽的影响被抑制,可能是麻醉后神经传导受抑制,食管-支气管反射受抑制,导致反流对咳嗽的影响被抑制,证实反流引起咳嗽由神经反射引起。根据反流物pH值可分为酸性(pH<4)反流和非酸性(pH>4)反流,前者以胃酸成分为主,后者包括酸性成分较少的胃内容物、胆汁和空气^[30]。食管黏膜感受器包括化学感受器(瞬时感受器电位香草素I型受体)及机械牵张感受器。酸性反流主要通过刺激

■ 相关报道

咳嗽是胃食管反流病最常见的食管外症状。GERC的咳嗽特征和时相与其他病因所致咳嗽相比并无特异性,咳嗽主要发生在白天、直立位、发声、起床或进食后。胃内容物可经咽对口、鼻腔、喉和气管带来直接刺激,也可吸入气道导致支气管炎、支气管扩张症、肺纤维化、反复性肺炎及哮喘,甚至危及患者生命。

■创新盘点

本文详尽地阐述了国内外对GERC发病机制研究的最新进展,且对不同发病机制作出辩证分析。

化学感受器而兴奋迷走神经,通过食管-支气管反射兴奋咳嗽中枢引起咳嗽;而非酸性反流可能主要兴奋食管下端机械牵张感受器,通过AD纤维传递冲动而引起咳嗽^[30]。但是,在正常生理中是否存在食管-支气管反射机制仍不清楚。有研究证实对健康志愿者进行食管酸灌注未能引起咳嗽或致敏咳嗽反射^[41],故食管-支气管反射学说也难于完全解释GERC发生机制。

3 咳嗽感受器敏感性增高

反流刺激引起的神经冲动是咳嗽发生的始动因素,而GERC患者咳嗽敏感性增高可能为咳嗽发生的直接原因。Javorkova等^[41]研究证实食管远端酸反流的GERD患者伴慢性咳嗽患者咳嗽反射敏感性增高。气道神经传入神经元在正常情况下并不表达TRPV1,但气道炎症则可启动TRPV1和TRPA1表达^[42]。TRPV1受体可由辣椒素、酸(pH<5.9)、细胞内钙离子减少、细胞内氧化还原等刺激激活。多种配体样物质如神经源性介质和组织损伤刺激物不仅激活TRPV1,还通过上调、寡聚化增多、磷酸化等重塑行改变致敏TRPV1,导致Ca²⁺内流要求的刺激阈值下降,咳嗽敏感性增高,更容易受内外源型刺激而引起咳嗽^[43]。Smith等^[40]亦认为反流可诱发致敏支气管反射从而加重咳嗽。

4 产酸菌

反流可引起食管及口咽微环境改变,人体口腔及食道可发现较多的产酸菌如链球菌类及乳酸菌等,这些细菌有些是人类正常菌群的一部分,有些是通过摄入奶制品和其他发酵食品获得的,可通过自身的质子泵产酸,即使没有胃食管反流,这些细菌自身产生的H⁺也可通过上述途径刺激咳嗽中枢而咳嗽^[44]。

5 非胃型H⁺/K⁺-ATP酶

胃型H⁺/K⁺-ATP酶是P型ATP酶家族成员之一,而非胃型H⁺/K⁺-ATP酶及Na⁺/K⁺-ATP酶同样也是其成员之一。因此H⁺/K⁺-ATP酶不仅表达于胃,还表达于身体其他地方。有研究表明,人体咽喉及肺组织中可发现非胃型H⁺/K⁺-ATP酶^[45]。免疫组织化学染色证实,人体唾液腺、静脉窦及舌黏膜均可发现非胃型H⁺/K⁺-ATP酶^[44]。非胃型H⁺/K⁺-ATP酶活动产酸可参与反流发生,也可通过上述途径刺激咳嗽中枢而咳嗽。

6 精神心理因素

近年来有研究显示,精神心理因素与胃食管反流病的发生、发展有密切关系^[46]。精神心理因素可以通过脑肠反射改变胃肠道的激素分泌以及动力反应^[47]。何智敏等^[48]研究41例GERC患者,得出抑郁和/或焦虑患病率为80.5%。加用小剂量抗抑郁药黛力新后,全部病例消化系统症状明显改善。因而,抑郁、焦虑因素可能是GERC发病的重要病因或者GERC可激发抑郁、焦虑症状还有待进一步研究。

7 咳嗽与反流可互为因果

Kahrilas等^[49]认为咳嗽可能通过中枢神经调节而增加食管下括约肌短暂松弛加重反流。咳嗽时腹腔和胸腔之间的压力梯度变化可引发反流^[50]。气管上的迷走神经兴奋也可通过食管-气管神经通路激动共同的中枢,引起胃食管运动功能异常,产生反流。胃食管反流又加重咳嗽,从而形成咳嗽与反流的恶性循环。然而亦有研究表明酸性和弱酸性反流可能会导致不明原因的慢性咳嗽,但是咳嗽不会引起胃食管返流^[51]。

8 结论

迄今为止的研究证实胃食管反流性咳嗽的慢性咳嗽与酸反流、弱酸反流和非酸反流相关。发病机制可能与反流物直接刺激气道、食管-支气管间接反射、咳嗽感受器敏感性增高、产酸菌、非胃型H⁺/K⁺-ATP酶、精神心理等相关。咳嗽与反流相互影响,但胃食管反流与慢性咳嗽发生机制仍需进一步阐述和深入研究。需要借助更多新技术来明确反流-咳嗽的发生机制,从而更好的指导临床诊治。

9 参考文献

- 1 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南. 中华结核和呼吸杂志 2009; 32: 407-413
- 2 Cobeta I, Pacheco A, Mora E. The role of the larynx in chronic cough. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2013; 64: 363-368 [PMID: 23305863 DOI: 10.1016/j.otorri.2012.10.001]
- 3 Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 308-28; quiz 329 [PMID: 23419381 DOI: 10.1038/ajg.2013.314]
- 4 Hom C, Vaezi MF. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2013; 42: 71-91 [PMID: 23452632 DOI: 10.1016/j.gtc.2012.11.004]
- 5 Kahrilas PJ. Chronic cough and gastroesophageal

- reflux disease: new twists to the riddle. *Gastroenterology* 2010; 139: 716-718 [PMID: 20659461 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.07.014]
- 6 张宁, 孙慧博, 徐振荣, 张晓君, 王欢. 慢性咳嗽的诊疗研究进展. *现代生物医学进展* 2013; 13: 3795-3797
- 7 Pacheco-Galván A, Hart SP, Morice AH. Relationship between gastro-oesophageal reflux and airway diseases: the airway reflux paradigm. *Arch Bronconeumol* 2011; 47: 195-203 [PMID: 21459504 DOI: 10.1016/j.arbres.2011.02.001]
- 8 史燕妹, 赵公芳, 黄华. 胃食管反流病的发病机制及其诊治的进展. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 3713-3718
- 9 Nahata M, Muto S, Oridate N, Ohnishi S, Nakagawa K, Sadakane C, Saegusa Y, Hattori T, Asaka M, Takeda H. Impaired ghrelin signaling is associated with gastrointestinal dysmotility in rats with gastroesophageal reflux disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G42-G53 [PMID: 22517773 DOI: 10.1152/ajpgi.00462.2011]
- 10 Pauwels A, Blondeau K, Dupont LJ, Sifrim D. Mechanisms of increased gastroesophageal reflux in patients with cystic fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1346-1353 [PMID: 22777342 DOI: 10.1038/ajg.2012.213]
- 11 Derakhshan MH, Robertson EV, Fletcher J, Jones GR, Lee YY, Wirz AA, McColl KE. Mechanism of association between BMI and dysfunction of the gastro-oesophageal barrier in patients with normal endoscopy. *Gut* 2012; 61: 337-343 [PMID: 21873737 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300633]
- 12 Wang ZG, Wu JM, Liu JJ, Wang LY, Lai YG, Ibrahim IM, Wang XJ, Dardik H. Respiratory distress resulting from gastroesophageal reflux is not asthma, but laryngotracheal irritation, spasm, even suffocation. *Chin Med Sci J* 2009; 24: 130-132 [PMID: 19618613 DOI: 10.1016/S1001-9294(09)60076-6]
- 13 Saritas Yuksel E, Vaezi MF. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: cough, asthma, laryngitis, chest pain. *Swiss Med Wkly* 2012; 142: w13544 [PMID: 22442097 DOI: 10.4414/smw.2012.13544]
- 14 Decalmer S, Stovold R, Houghton LA, Pearson J, Ward C, Kelsall A, Jones H, McGuinness K, Woodcock A, Smith JA. Chronic cough: relationship between microaspiration, gastroesophageal reflux, and cough frequency. *Chest* 2012; 142: 958-964 [PMID: 22797535 DOI: 10.1378/chest.12-0044]
- 15 Patterson N, Mainie I, Rafferty G, McGarvey L, Heaney L, Tutuian R, Castell D, Johnston BT. Nonacid reflux episodes reaching the pharynx are important factors associated with cough. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 414-419 [PMID: 19197196 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31818859a3]
- 16 Smith JA, Abdulqawi R, Houghton LA. GERD-related cough: pathophysiology and diagnostic approach. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13: 247-256 [PMID: 21465223 DOI: 10.1007/s11894-011-0192-x]
- 17 姚东英, 刘菲. 胃食管反流病与慢性咳嗽的关系. *国际消化病杂志* 2011; 31: 201-203
- 18 Oelschlager BK, Quiroga E, Isch JA, Cuenca-Abente F. Gastroesophageal and pharyngeal reflux detection using impedance and 24-hour pH monitoring in asymptomatic subjects: defining the normal environment. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 54-62 [PMID: 16368491 DOI: 10.1016/j.gassur.2005.09.005]
- 19 Songür N, Songür Y, Cerci SS, Oztürk O, Sahin U, Senol A, Yarktaş MH. Gastroesophageal scintigraphy in the evaluation of adult patients with chronic cough due to gastroesophageal reflux disease. *Nucl Med Commun* 2008; 29: 1066-1072 [PMID: 18987527 DOI: 10.1097/MNM.0b013e32831313d8]
- 20 赵荣莱. 胃食管反流病相关性呼吸系病及咽喉病研究. *中国医药导报* 2012; 9: 5-7
- 21 Sandhu GS, Kuchai R. The larynx in cough. *Cough* 2013; 9: 16 [PMID: 23732122 DOI: 10.1186/1745-9974-9-16]
- 22 Raghavendran K, Davidson BA, Hutson AD, Helinski JD, Nodzo SR, Nottter RH, Knight PR. Predictive modeling and inflammatory biomarkers in rats with lung contusion and gastric aspiration. *J Trauma* 2009; 67: 1182-1190 [PMID: 20009665 DOI: 10.1097/TA.0b013e318187a2bf]
- 23 Barbas AS, Downing TE, Balsara KR, Tan HE, Rubinstein GJ, Holzknacht ZE, Collins BH, Parker W, Davis RD, Lin SS. Chronic aspiration shifts the immune response from Th1 to Th2 in a murine model of asthma. *Eur J Clin Invest* 2008; 38: 596-602 [PMID: 18717828 DOI: 10.1111/j.1365-2362.2008.01976.x]
- 24 Grabowski M, Seys S, Decraene A, Kasran A, Dilissen E, Barg W, Medrala W, Dupont LJ, Panaszek B, Bullens DM. Airway inflammation in patients with chronic non-asthmatic cough. *Thorax* 2013; 68: 125-130 [PMID: 23093651 DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-201895]
- 25 Pacheco A, Cobeta I. Refractory chronic cough, or the need to focus on the relationship between the larynx and the esophagus. *Cough* 2013; 9: 10 [PMID: 23552099 DOI: 10.1186/1745-9974-9-10]
- 26 Pacheco A, Cobeta I, Wagner C. Refractory chronic cough: new perspectives in diagnosis and treatment. *Arch Bronconeumol* 2013; 49: 151-157 [PMID: 23165122 DOI: 10.1016/j.arbres.2012.09.009]
- 27 Canning BJ. Functional implications of the multiple afferent pathways regulating cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2011; 24: 295-299 [PMID: 21272660 DOI: 10.1016/j.pupt.2011.01.008]
- 28 Kollarik M, Brozmanova M. Cough and gastroesophageal reflux: insights from animal models. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22: 130-134 [PMID: 19138751 DOI: 10.1016/j.pupt.2008.12.017]
- 29 Adcock JJ. TRPV1 receptors in sensitisation of cough and pain reflexes. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22: 65-70 [PMID: 19141328 DOI: 10.1016/j.pupt.2008.12.014]
- 30 王宇, 余莉, 邱忠民. 胃食管反流性咳嗽的发病机制及诊疗. *中华哮喘杂志* 2010; 4: 308-311
- 31 Blondeau K, Mertens V, Vanaudenaerde BA, Verleden GM, Van Raemdonck DE, Sifrim D, Dupont LJ. Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in lung transplant patients with or without chronic rejection. *Eur Respir J* 2008; 31: 707-713 [PMID: 18057058 DOI: 10.1183/09031936.00064807]
- 32 Wassenaar E, Johnston N, Merati A, Montenovio M, Petersen R, Tatum R, Pellegrini C, Oelschlager B. Pepsin detection in patients with laryngopharyngeal reflux before and after fundoplication. *Surg Endosc* 2011; 25: 3870-3876 [PMID: 21695583 DOI: 10.1007/s00464-011-1813-z]
- 33 Grabowski M, Kasran A, Seys S, Pauwels A, Medrala W, Dupont L, Panaszek B, Bullens D. Pepsin and bile acids in induced sputum of chronic cough patients. *Respir Med* 2011; 105: 1257-1261 [PMID: 21592756 DOI: 10.1016/j.rmed.2011.04.015]
- 34 汪忠镐, 高翔, 来运刚, 季峰, 张成超, 胡志伟, 宁雅婵, 李治全, 吴继敏, 卞策, 牛炎鑫. 咽喉嘴及3S现象: 胃食

■应用要点

本文全面系统阐述了GERC发病机制的最新研究进展, 提供了大量有价值的信息, 为GERC的临床诊断、治疗及预后提供重要的指导意义。

■同行评价

本文分析了胃食管反流性咳嗽的发病机制,包括反流物直接刺激、食管-支气管间接反射、咳嗽感受器敏感性增高、产酸菌、非胃型H⁺/K⁺-ATP酶、精神心理等。对临床上了解胃食管反流性咳嗽的发病机制和临床治疗提供了重要帮助作用。

- 35 Orlando RC. Dilated intercellular spaces and chronic cough as an extra-oesophageal manifestation of gastroesophageal reflux disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2011; 24: 272-275 [PMID: 20970514 DOI: 10.1016/j.pupt.2010.10.007]
- 36 Qiu Z, Yu L, Xu S, Liu B, Zhao T, Lü H, Qiu Z. Cough reflex sensitivity and airway inflammation in patients with chronic cough due to non-acid gastro-oesophageal reflux. *Respirology* 2011; 16: 645-652 [PMID: 21342332 DOI: 10.1111/j.1440-1843.2011.01952.x]
- 37 王宇, 余莉, 吕寒静, 邱忠民. 胃食管反流性咳嗽患者诱导痰中肥大细胞相关介质的改变及其意义. 同济大学学报: 医学版 2010; 31: 55-61
- 38 Lai YG, Wang ZG, Ji F, Wu JM, Chen X, Li Z, Dong SK. Animal study for airway inflammation triggered by gastroesophageal reflux. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122: 2775-2778 [PMID: 19951613 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999]
- 39 姚卫民, 赖克方, 罗远明, 刘春丽, 陈如冲, 罗炜, 钟南山. 多次食管酸灌注对豚鼠气道阻力和气道反应性的影响及其机制探讨. 南方医科大学学报 2009; 29: 1313-1316
- 40 Smith JA, Decalmer S, Kelsall A, McGuinness K, Jones H, Galloway S, Woodcock A, Houghton LA. Acoustic cough-reflux associations in chronic cough: potential triggers and mechanisms. *Gastroenterology* 2010; 139: 754-762 [PMID: 20600028 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.06.050]
- 41 Javorkova N, Varechova S, Pecova R, Tatar M, Balaz D, Demeter M, Hyrdel R, Kollarik M. Acidification of the oesophagus acutely increases the cough sensitivity in patients with gastro-oesophageal reflux and chronic cough. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 119-124 [PMID: 17999650]
- 42 Zhang G, Lin RL, Wiggers M, Snow DM, Lee LY. Altered expression of TRPV1 and sensitivity to capsaicin in pulmonary myelinated afferents following chronic airway inflammation in the rat. *J Physiol* 2008; 586: 5771-5786 [PMID: 18832423 DOI: 10.1113/jphysiol.2008.161042]
- 43 Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet* 2008; 371: 1364-1374 [PMID: 18424325 DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60595-4]
- 44 Vesper BJ, Altman KW, Elseth KM, Haines GK, Pavlova SI, Tao L, Tarjan G, Radosovich JA. Gastroesophageal reflux disease (GERD): is there more to the story? *ChemMedChem* 2008; 3: 552-559 [PMID: 18076011 DOI: 10.1002/cmdc.200700176]
- 45 Altman KW, Waltonen JD, Hammer ND, Radosovich JA, Haines GK. Proton pump (H⁺/K⁺-ATPase) expression in human laryngeal seromucinous glands. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 133: 718-724 [PMID: 16274799 DOI: 10.1016/j.otohns.2005.07.036]
- 46 王慧珍, 邓苏芳, 周庆金, 张凯. 胃食管返流病患者的心理因素分析并疗效观察. 中国医药导刊 2010; 7: 1255-1257
- 47 任素芳, 邱服斌. 黛力新联合埃索美拉唑治疗非糜烂性胃食管反流病的疗效观察. 山西医科大学学报 2011; 42: 905-907
- 48 何智敏, 江广理, 王章锋. 胃食管反流性咳嗽治疗体会. 中国卫生产业 2011; 8: 50-52
- 49 Kahrilas PJ, Howden CW, Hughes N, Molloy-Bland M. Response of chronic cough to acid-suppressive therapy in patients with gastroesophageal reflux disease. *Chest* 2013; 143: 605-612 [PMID: 23117307 DOI: 10.1378/chest.12-1788]
- 50 Galmiche JP, Zerbib F, Bruley des Varannes S. Review article: respiratory manifestations of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 449-464 [PMID: 18194498 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03611.x]
- 51 Blondeau K, Mertens V, Dupont L, Pauwels A, Farré R, Malfroot A, De Wachter E, De Schutter I, Hauser B, Vandenplas Y, Sifrim D. The relationship between gastroesophageal reflux and cough in children with chronic unexplained cough using combined impedance-pH-manometry recordings. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 286-294 [PMID: 20967945 DOI: 10.1002/ppul.21365]

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

