

儿童胃食管反流的食管外症状研究进展

张婷 综述 江米足 审核

(浙江大学医学院附属儿童医院消化科, 浙江 杭州 310003)

[摘要] 儿童胃食管反流(GER)临床表现复杂多样,食管外症状是其重要的表现形式,包括与反流相关的呼吸道疾病、耳鼻咽喉部疾病、口腔疾病及神经精神症状等,其因果关系尚未能完全阐明。本文主要描述了GER与哮喘、慢性咳嗽、咽喉炎、喉乳头状瘤、鼻炎鼻窦炎、分泌性中耳炎、牙酸蚀症、明显生命危险事件、婴儿哭吵综合征等关系的研究进展,为儿童GER相关疾病的诊断和治疗提供新的思路。[中国当代儿科杂志,2012,14(5):391-395]

[关键词] 胃食管反流;食管外症状;哮喘;鼻炎鼻窦炎;咽喉炎;儿童
[中图分类号] R725.7 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2012)05-0391-05

Advances in research on extra-oesophageal symptoms of pediatric gastroesophageal reflux

ZHANG Ting, JIANG Mi-Zu. Department of Gastroenterology, Children's Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China (Jiang M-Z, Email: mizu@zju.edu.cn)

Abstract: The manifestations of pediatric gastroesophageal reflux (GER) are varied and complex. Extra-oesophageal symptoms, including GER-related respiratory diseases, ear, nose and throat diseases, oral diseases and neuropsychiatric symptoms, are thought to be major manifestations of pediatric GER, but the causal relationship between GER and these extra-oesophageal symptoms is still unclear. Therefore, we describe the progress of research on the relationship between GER and asthma, chronic cough, laryngitis, pharyngitis, laryngeal papilloma, sinusitis, otitis media, dental erosion, apparent life-threatening event, and the crying baby syndrome in this review. It provides new strategies for the diagnosis and treatment of GER-related diseases in children. [Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(5):391-395]

Key words: Gastroesophageal reflux; Extra-oesophageal manifestations; Asthma; Sinusitis; Pharyngolaryngitis; Child

胃食管反流(GER)是指胃内容物,包括从十二指肠肠反流入胃的胆盐和胰液等反流入食管。由于下食管括约肌(LES)的功能发育不成熟,GER在婴儿期是非常常见的。随着直立位时间增多和固体食物的添加,到2岁时60%患儿的症状可自行缓解,部分患儿症状可持续到4岁以后,甚至青少年和成年期^[1]。

儿童GER临床表现复杂多样,除溢乳、呕吐等消化道症状和引起的反流性食管炎、Barrette食管等并发症外,还可表现为食管外症状,如慢性咳嗽、哮喘、反复肺炎、呼吸暂停、婴儿猝死综合征等呼吸系统疾病,以及慢性鼻炎鼻窦炎、反复中耳炎、慢性咽喉炎等耳鼻咽喉部疾病。据报道,在经过抗反流治疗后,GER伴发的上呼吸道和耳鼻咽喉症状可得到缓解^[2]。但目前GER与食管外症状间的因果关系

尚未明确,缺乏相关的循证医学证据。本文就儿童GER的食管外症状及其相关研究进展作一综述。

1 GER与呼吸系统疾病

呼吸系统疾病是儿科常见病、多发病,呼吸道感染是其最重要的致病因素。据报道,GER可引起吸入综合征,临床上表现为难治性哮喘、慢性咳嗽、复发性肺炎、窒息、肺脓肿、婴儿猝死综合征等^[3-5]。慢性咳嗽、哮喘与GER的相关性已得到文献支持^[6]。目前认为反流可能导致或加重呼吸道症状的机制主要有两点:一是微吸入理论,认为反流的酸性物质经呼吸道微量吸入,刺激气道黏膜。二是反射理论,认为酸性物质反流到食管下段,通过食道与气道间的迷走神经反射,引起支气管收缩。其他的机制可能

[收稿日期]2011-12-01;[修回日期]2011-01-14
[基金项目]国家自然科学基金(30872800);浙江省自然科学基金杰出青年团队(R2090488)。
[作者简介]张婷,女,硕士研究生。

有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^[7]。

1.1 GER 与哮喘

近年来流行病学调查研究显示哮喘的发病率逐年升高,而且有报道 GER 与哮喘的关系非常密切^[8]。在儿童哮喘患者中 GER 发生率约为 55% ~ 63%,明显高于健康人群^[8-11]。且有研究表明哮喘患儿症状的严重程度和食管内酸反流程度相关^[12]。在一些临床治疗性研究中,哮喘患儿经过抗反流治疗后,其呼吸道症状明显改善,提示酸反流是导致哮喘症状的一个重要因素^[13-14]。但也有研究表明抑酸治疗并未改善同患哮喘和 GER 患儿的呼吸道症状^[15]。对哮喘患儿使用质子泵抑制剂(PPI)治疗需满足两个条件:一是哮喘患儿对常规的治疗方案无效,二是达到重度 GER 的诊断标准,即酸反流指数 ≥ 10 ^[16]。但对反复发作的经常规治疗无效的非过敏性哮喘患儿,要考虑 GER 的因素,建议早期使用 PPI 试验性治疗^[17]。

虽然有较多的文献报道认为儿童 GER 和哮喘密切相关,但是由于现有研究方法上的局限、基于人群的研究中研究对象例数较少和缺乏纵向性研究,两者之间的因果关系尚有待于进一步证实。

1.2 GER 与慢性咳嗽

慢性咳嗽是指持续超过 8 周而常规胸片或者胸部 CT 无异常发现的咳嗽。除了哮喘和鼻后滴漏综合征,GER 被认为是慢性咳嗽的第三大病因^[18]。但只有很少一部分慢性咳嗽合并 GER 的患儿,具有典型的消化道症状和明显的食管炎症状,因此,大部分有慢性咳嗽症状的 GER 患儿其反流症状往往是隐匿性的。GER 诱发咳嗽可能是通过食管气管咳嗽反射和呼吸道微吸入导致^[19]。有报道认为咳嗽和胸腔内压增高有关,咳嗽本身可导致反流^[20]。而最近的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 GER^[21]。另有研究发现 PPI 对于有 GER 症状的咳嗽婴幼儿的治疗效果并不是非常有效,在较大年龄的患儿中也没有得出一致有效的结论^[22]。因此,慢性咳嗽和 GER 之间的关系尚有待于深入研究。

2 GER 与耳鼻咽喉疾病

GER 相关的耳鼻咽喉(ENT)疾病中常见的有慢性喉炎、慢性鼻炎、鼻窦炎和中耳炎,相关的症状

有声嘶、咳嗽、咽喉痛、鼻塞、频繁的清嗓动作等。

2.1 GER 与咽喉炎

GER 相关的咽喉炎,也称为反流性咽喉炎。发病部位常局限于喉部后方、勺状软骨以及声带部位,这些区域被认为是反流性喉炎的特征区域,常表现为黏膜水肿增生,此外还伴有声带水肿、声带黏膜粗糙、增厚等。患者主要表现为声嘶、不自觉清嗓、咽喉痛等症状。

反流性咽喉炎的发生机制尚未阐明,目前认为有两种可能:(1)通过食管-咽反流,胃酸、胃蛋白酶对喉部产生直接的损伤,如在 GER 模型动物中发现喉部组织的特征性病变^[23];(2)远端食管的酸反流是通过迷走神经介导的反射,可导致慢性的清嗓和咳嗽,最终发展为喉部黏膜的症状和表现。有研究发现反流性咽喉炎在进行抗反流药物或者抗反流手术治疗后症状得到明显改善,比安慰剂组有更好的疗效^[24-25]。但在另外两项随机对照研究中,抗反流药物治疗组和安慰剂组的喉炎症状均得到明显改善,而两组间的差异无统计学意义^[26-27]。因此,目前认为 GER 可能是咽喉炎发生的一个协同因素。

2.2 GER 与喉乳头状瘤

喉乳头状瘤是喉部的一种非浸润性良性上皮瘤,一般认为与人类乳头状瘤病毒感染有关。最常见的症状是进行性声嘶,肿瘤较大时可出现喉喘鸣甚至失声,严重者导致呼吸困难。

有研究表明反复的喉乳头状瘤可能和 GER 有关^[28-29]。对喉乳头状瘤反复发生的患儿进行食管 24 h pH 监测,结果显示 50% 的患儿有远端食管反流,而 90% 的患儿有近端食管反流,表明频繁的近端胃食管反流可能是喉乳头状瘤反复发生导致的。因此,如喉乳头状瘤反复发生时,应考虑 GER 的因素,并及时给予相应的检测、诊断和治疗。

2.3 GER 与分泌性中耳炎

分泌性中耳炎特异性地发生于新生儿和婴儿时期,主要是因为在该时期由于小儿咽鼓管的生理特点及表面活性物质缺乏较易导致咽鼓管功能发生障碍。另外,GER 也被认为可能是婴幼儿急性分泌性中耳炎的一个致病因素^[30]。有研究发现,在小儿中耳渗出物中含有胃蛋白酶及胃蛋白酶原,因而推断分泌性中耳炎和 GER 相关^[31-32]。因此,胃液反流可能是分泌性中耳炎的诱发因素,继而引起一系列的炎症反应,导致该疾病。动物实验中也发现胃食管反流物能够到达中耳,提供了发病的证据^[33]。

GER 和分泌性中耳炎之间关系的机制尚不明确,目前倾向于胃反流物到达咽喉部,胃酸、胃蛋

白酶抑或胆汁酸对耳咽管产生损害^[34],加之婴幼儿期耳咽管的角度无法阻挡反流物从鼻咽处到达中耳,从而导致中耳炎^[35]。但目前不支持对中耳炎患儿常规进行抗反流治疗,尚需要更多的前瞻性和安慰剂对照研究来证实。

2.4 GER 与鼻炎鼻窦炎

鼻炎鼻窦炎是儿童常见病,越来越多的证据表明 GER 和其发病有关,而且报道显示鼻炎鼻窦炎患儿经抗反流治疗后症状好转^[36]。其相应的机制主要有两点:一是反流物对鼻窦黏膜的直接损害作用,导致黏膜炎症、水肿、黏液纤毛功能失调,最终导致鼻窦窦口阻塞和感染;二是反流诱导的自主神经高反应性导致鼻窦水肿,影响鼻窦引流,使分泌物淤积发生感染^[37]。鼻窦黏膜不同于食管黏膜,不具有抗反流清除能力,因此即使是微量的胃酸反流也会引起损伤。Contencin 等^[38]研究显示鼻窦炎患儿鼻咽部酸度较高,成人中也有类似相关报道^[39]。当没有其他因素存在或对传统治疗无效时,可以考虑把 GER 作为慢性鼻窦炎的一个可能的发病因素或促发因素,加用抑酸药来治疗。

因此,对那些有长期流涕和鼻塞,合并慢性咳嗽、声音嘶哑或喘鸣性呼吸音的患儿要考虑 GER 的可能,及时进行喉及气管内镜检查,并结合食管内镜检查,而食管 24 h pH 监测具有酸反流的确诊价值。

3 GER 与口腔损害(牙酸蚀症)

牙齿损害的原因包括内在的和外在的。外在的原因包括碳酸饮料、酸性食物、某些药物、口腔卫生问题等;内在原因包括反复呕吐、反胃、胃食管反流和反刍。研究表明 GER 患者中,牙齿损害的发生率高于健康人群^[40-41]。GER 主要影响口腔软组织和硬组织。前者包括烧灼感、舌敏感性增加、唇和舌的非特异性疼痛感、口腔溃疡;后者主要是影响牙齿,导致牙齿损耗、牙酸蚀症。牙酸蚀症是指在无细菌参与的情况下,由于某些化学物质如盐酸和胃蛋白酶导致的牙齿物质的缺失、牙齿高敏感性和功能障碍,甚至是牙齿断裂等与反流相关的最主要的口腔损害。

GER 导致牙酸蚀症的主要机制是:当唾液中的钙、磷离子处于非饱和状态,且口腔唾液的 pH < 5.5 时,牙体硬组织钙磷离子被溶解,造成牙齿结构破坏。GER 患儿由于反流频繁发生,反流物微粒或气雾滞留于口腔引起牙齿所处环境的改变,胃酸长时间作用于牙齿硬组织,增加酸蚀、机械磨损以及咀嚼

磨损等因素对牙齿的损害。抑酸药物能够提高反流液的 pH 值,在一定程度上降低反流物对牙釉质和牙本质的侵蚀^[42]。因此,临床医生要关注 GER 患儿的牙酸蚀症状。

4 GER 与明显生命危险事件

明显生命危险事件(ALTE)是指威胁被观察者生命安全的危险事件,具体表现为呼吸暂停(中央型阻塞)、皮肤颜色的改变(发绀、苍白或者偶尔的红斑及多血症表现)、肌肉紧张度的改变(多为明显的肌肉松弛)、窒息或者哽噎等。大约 50% 的 ALTE 和消化系统疾病相关。GER 被认为是导致儿童 ALTE 的一个病因^[43]。Maggio 等^[44]和 Valusek 等^[45]进行的回顾性研究显示 ALTE 患儿 GER 的发病率明显高于一般人群,且经过抗反流治疗后 ALTE 的再发率非常低。

5 GER 与婴儿哭吵综合征

部分 GER 婴儿可出现哭吵综合征,主要表现为易激惹、夜惊、进食时哭闹等,但是这些症状并不是 GER 特异性症状,可能是由于其他常见原因导致,如感染(尤其是泌尿道感染)、便秘、神经缺陷^[46]、烟草烟雾^[47]或者牛奶过敏^[48]等。而事实上,GER 和牛奶过敏经常共同存在,对于一些开始怀疑患有 GER 的患儿进行 2~4 周的氨基酸配方喂养之后,这些症状便可得到缓解^[49]。

在婴儿,经常以出现易激惹症状来诊断 GER,但是多项研究结果显示由 pH 监测证实的 GER、食管炎和易激惹、哭闹之间并无明确的关系^[50-51]。在一项临床研究中,对 GER 婴儿进行法莫替丁抑酸治疗,发现婴儿哭吵的时间在 1 mg/kg 组较 0.5 mg/kg 组明显减少,但是该研究缺乏安慰剂对照组,且未考虑年龄因素^[52]。有研究表明,对于 GER 婴儿进行抑酸药物治疗,药物组和安慰剂组患儿易激惹、哭吵症状缓解并无差异^[53-54]。

因而现有的证据并不支持对于有难以解释的哭吵、易激惹和睡眠障碍的婴儿进行经验性抑酸治疗。对于既往史和辅助检查没有重要发现的患儿,应该进行对症治疗。当症状持续存在时应进行食管 pH 检查、食管内阻抗检测或者内镜检查,确定有无酸反流或者食管炎。而且在给予抑酸治疗时,应充分考虑药物的副作用和该病症的自限性,大多数在 12~18 个月时这种症状便能够自愈^[55]。

综上所述,GER 和多种食管外症状相关,主要的证据来自于流行病学研究、诊断学调查以及临床治疗研究等。大规模的流行病学研究表明,哮喘和咽喉炎与 GER 相关的证据多于其他食管外症状,但尚需进一步进行大样本量的随机对照研究。在临床诊疗过程中,如对有相关食管外症状而采用传统正规治疗无效的患者应考虑 GER 可能,并及时给予相关检测以便及早治疗。

[参 考 文 献]

- [1] Suwandhi E, Ton MN, Schwarz SM. Gastroesophageal reflux in infancy and childhood[J]. *Pediatr Ann*, 2006, 35(4): 259-266.
- [2] Megale SR, Scanavini AB, Andrade EC, Fernandes MI, Anselmo-Lima WT. Gastroesophageal reflux disease: its importance in ear, nose, and throat practice[J]. *Int J Pediatr Otorhi Nolarngd*, 2006, 70(1): 81-88.
- [3] Ruigómez A, Lundborg P, Johansson S, Wallander MA, García Rodríguez LA. Follow-up of a cohort of children and adolescents with gastro-esophageal reflux disease who were free of reflux esophagitis at initial diagnosis[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2010, 45(7-8): 814-821.
- [4] Canani RB, Cirillo P, Roggero P, Romano C, Malamisura B, Terrin G, et al. Therapy with gastric acidity inhibitors increases the risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia in children[J]. *Pediatrics*, 2006, 117(5): e817-e820.
- [5] Tolia V, Vandenplas Y. Systematic review: the extra-oesophageal symptoms of gastro-oesophageal reflux disease in children[J]. *Aliment Pharm Ther*, 2009, 29(3): 258-272.
- [6] Vakil N, Van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus[J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(8): 1900-1920.
- [7] Lai YG, Wang ZG, Ji F, Wu JM, Chen X, Li Z, et al. Animal study for airway inflammation triggered by gastroesophageal reflux[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2009, 122(22): 2775-2778.
- [8] Teixeira BC, Norton RC, Penna FJ, Carnargos PA, Lasmar LM, Macedo AV. Gastroesophageal reflux and asthma in childhood: a study on their relationship using esophageal pH monitoring[J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2007, 83(6): 535-540.
- [9] Størdal K, Johannesdottir GB, Bentsen BS, Carlsen KC, Sandvik L. Asthma and overweight are associated with symptoms of gastro-oesophageal reflux[J]. *Acta Paediatr*, 2006, 95(10): 1197-1201.
- [10] Szaflarska-Poplawska A, Poplawski C. Influence of gastroesophageal reflux measured by pH-impedance on asthma control degree in children and youth[J]. *Prz Gastroenterol*, 2011, 6(2): 110-117.
- [11] Molle LD, Goldani HAS, Fagundes SC, Vieira VG, Barros SGS, Silva PS, et al. Nocturnal reflux in children and adolescents with persistent asthma and gastroesophageal reflux[J]. *J Asthma*, 2009, 46(4): 347-350.
- [12] Kwiecien J, Machura E, Halkiewicz F, Karpe J. Clinical features of asthma in children differ with regard to the intensity of distal gastroesophageal acid reflux[J]. *J Asthma*, 2011, 48(4): 366-373.
- [13] Lee SL, Shabatian H, Hsu JW, Applebaum H, Haigh PI. Hospital admissions for respiratory symptoms and failure to thrive before and after Nissen fundoplication[J]. *J Pediatr Surg*, 2008, 43(1): 59-65.
- [14] Thakkar K, Boatright RO, Gilger MA, El-Serag HB. Gastroesophageal reflux and asthma in children: A systematic review[J]. *Pediatrics*, 2010, 125(4): E925-E930.
- [15] Stordal K, Johannesdottir GB, Bentsen BS, Knudsen PK, Carlsen KC, Closs O, et al. Acid suppression does not change respiratory symptoms in children with asthma and gastro-oesophageal reflux disease[J]. *Arch Dis Child*, 2005, 90(9): 956-960.
- [16] Sopo SM, Radzik D, Calvani M. Does treatment with proton pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease (GERD) improve asthma symptoms in children with asthma and GERD? A systematic review[J]. *J Invest Allerg Clin*, 2009, 19(1): 1-5.
- [17] Yuksel H, Yilmaz O, Kirmaz C, Aydogdu S, Kasirga E. Frequency of gastroesophageal reflux disease in nonatopic children with asthma-like airway disease[J]. *Resp Med*, 2006, 100(3): 393-398.
- [18] Borrelli O, Marabotto C, Mancini V, Aloï M, Macri F, Falconieri P, et al. Role of gastroesophageal reflux in children with unexplained chronic cough[J]. *J Pediatr Gastr Nutr*, 2011, 53(3): 287-292.
- [19] Sifrim D, Dupont L, Blondeau K, Zhang X, Tack J, Janssens J. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH, and impedance monitoring[J]. *Gut*, 2005, 54(4): 449-454.
- [20] Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, Cox NC, Seymour GJ, Chang AB. Evaluation and outcome of young children with chronic cough[J]. *Chest*, 2006, 129(5): 1132-1141.
- [21] Blondeau K, Mertens V, Dupont L, Pauwels A, Farre R, Malfroot A, et al. The relationship between gastroesophageal reflux and cough in children with chronic unexplained cough using combined impedance-pH-manometry recordings[J]. *Pediatr Pulm*, 2011, 46(3): 286-294.
- [22] Chang AB, Lasserion TJ, Gaffney J, Connor FI, Garske LA. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults[J/OL]. *Cochrane Db Syst Rev*, 2011, 19(1): CD004823.
- [23] Habesoglu M, Habesoglu TE, Gunes P, Kinis V, Toros SZ, Eriman M, et al. How does reflux affect laryngeal tissue quality? An experimental and histopathologic animal study[J]. *Otolaryng Head Neck*, 2010, 143(6): 760-764.
- [24] Salminen P, Karvonen J, Ovaska J. Long-term outcomes after laparoscopic nissen fundoplication for reflux laryngitis[J]. *Digest Surg*, 2010, 27(6): 509-514.
- [25] Toros SZ, Toros AB, Yuesel OD, Ozel L, Akkaynak C, Naiboglu B. Association of laryngopharyngeal manifestations and gastroesophageal reflux[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2009, 266(3): 403-409.
- [26] Noordzij JP, Khidr A, Evans BA, Desper E, Mittal RK, Reibel JF, et al. Evaluation of omeprazole in the treatment of reflux laryngitis: a prospective, placebo-controlled, randomized, double-blind study[J]. *Laryngoscope*, 2001, 111(12): 2147-2151.
- [27] Eherer AJ, Habermann W, Hammer HF, Kiesler K, Friedrich G, Krejs GJ. Effect of pantoprazole on the course of reflux-associated laryngitis: a placebo-controlled double-blind crossover study[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2003, 38(5): 462-467.
- [28] McKenna M, Brodsky L. Extraesophageal acid reflux and recurrent respiratory papilloma in children[J]. *Int J Pediatr Otorhi nolarngol*, 2005, 69(5): 597-605.
- [29] Pignatari SS, Liriano RY, Avelino MA, Testa JR, Fujita R, De Marco EK. Gastroesophageal reflux in patients with recurrent la-

- ryngeal papillomatosis [J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2007, 73 (2): 210-214.
- [30] Kotsis GP, Nikolopoulos TP, Yiotakis IE, Papacharalampous GX, Kandiloros DC. Recurrent acute otitis media and gastroesophageal reflux disease in children. Is there an association? [J]. *Int J Pediatr Otorhi*, 2009, 73(10): 1373-1380.
- [31] Tasker A, Dettmar PW, Panetti M, Koufman JA, Birchall JP, Pearson JP. Reflux of gastric juice and glue ear in children [J]. *Lancet*, 2002, 359(9305): 493-493.
- [32] Crapko M, Kerschner JE, Syring M, Johnston N. Role of extra-esophageal reflux in chronic otitis media with effusion [J]. *Laryngoscope*, 2007, 117(8): 1419-1423.
- [33] Sudhoff H, Buckner R, Groll C, Shagdasuren S, Dazert S, Schreiber S. Tracing of gastric reflux into the middle ear in a Mongolian gerbil model [J]. *Otol Neurotol*, 2007, 28(1): 124-128.
- [34] Klokkenburg JJC, Hoeve HLJ, Francke J, Wieringa MH, Borgstein J, Feenstra L. Bile acids identified in middle ear effusions of children with otitis media with effusion [J]. *Laryngoscope*, 2009, 119(2): 396-400.
- [35] Karkos PD, Assimakopoulos D, Issing WJ. Pediatric middle ear infections and gastroesophageal reflux [J]. *Int J Pediatr Otorhi*, 2004, 68(12): 1489-1492.
- [36] Phipps CD, Wood WE, Gibson WS, Cochran WJ. Gastroesophageal reflux contributing to chronic sinus disease in children: a prospective analysis [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2000, 126(7): 831-836.
- [37] Pinto JM, Baroody FM. Chronic sinusitis and allergic rhinitis: at the nexus of sinonasal inflammatory disease [J]. *J Otolaryngol*, 2002, 31 (Suppl 1): S10-S17.
- [38] Contencin P, Nancy P. Nasopharyngeal pH monitoring in infants and children with chronic rhinopharyngitis [J]. *Int J Pediatr Otorhi*, 1991, 22(3): 249-256.
- [39] Delgado JM. Direct nasopharyngeal reflux of gastric acid is a contributing factor in refractory chronic rhinosinusitis [J]. *Laryngoscope*, 2005, 115(6): 946-957.
- [40] Linnett V, Seow WK, Connor F, Shepherd R. Oral health of children with gastro-esophageal reflux disease: A controlled study [J]. *Aust Dent J*, 2002, 47(2): 156-162.
- [41] Holbrook WP, Furuholm J, Gudmundsson K, Theodors A, Meurman JH. Gastric reflux is a significant causative factor of tooth erosion [J]. *J Dent Res*, 2009, 88(5): 422-426.
- [42] Wilder-Smith CH, Wilder-Smith P, Kawakami-Wong H, Voronets J, Osann K, Lussi A. Quantification of dental erosions in patients with GERD using optical coherence tomography before and after double-blind, randomized treatment with esomeprazole or placebo [J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(11): 2788-2795.
- [43] Semeniuk J, Kaczmarek M, Wasilewska J, Nowowiejska B. Is acid gastroesophageal reflux in children with ALTE etiopathogenic factor of life threatening symptoms? [J]. *Adv Med Sci*, 2007, 52: 213-221.
- [44] Maggio ABR, Schappi MG, Benkebil F, Posfay-Barbe KM, Belli DC. Increased incidence of apparently life-threatening events due to supine position [J]. *Paediatr Perinat Ep*, 2006, 20(6): 491-496.
- [45] Valusek PA, St Peter SD, Tsao K, Spilde TI, Ostlie DJ, Holcomb GW. The use of fundoplication for prevention of apparent life-threatening events [J]. *J Pediatr Surg*, 2007, 42(6): 1022-1025.
- [46] Rao MR, Brenner RA, Schisterman EF, Vik T, Mills JL. Long term cognitive development in children with prolonged crying [J]. *Arch Dis Child*, 2004, 89(11): 989-992.
- [47] Reijneveld SA, Lanting CI, Crone MR, Van Wouwe JP. Exposure to tobacco smoke and infant crying [J]. *Acta Paediatr*, 2005, 94(2): 217-221.
- [48] Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E, Hill D, Oranje AP, Brueton M, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants [J]. *Arch Dis Child*, 2007, 92(10): 902-908.
- [49] Nielsen RG, Bindslev-Jensen C, Kruse-Andersen S, Husby S. Severe gastroesophageal reflux disease and cow milk hypersensitivity in infants and children: disease association and evaluation of a new challenge procedure [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2004, 39(4): 383-391.
- [50] Heine RG, Jordan B, Lubitz L, Meehan M, Catto-Smith AG. Clinical predictors of pathological gastro-oesophageal reflux in infants with persistent distress [J]. *J Paediatr Child Health*, 2006, 42(3): 134-139.
- [51] Vandenplas Y, Badriul H, Verghote M, Hauser B, Kaufman L. Oesophageal pH monitoring and reflux oesophagitis in irritable infants [J]. *Eur J Pediatr*, 2004, 163(6): 300-304.
- [52] Orenstein SR, Shalaby TM, Devandry SN, Liacouras CA, Czinn SJ, Dice JE, et al. Famotidine for infant gastro-oesophageal reflux: a multi-centre, randomized, placebo-controlled, withdrawal trial [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 17(9): 1097-1107.
- [53] Orenstein SR, Hassall E, Furmaga-Jablonska W, Atkinson S, Raanan M. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial assessing the efficacy and safety of proton pump inhibitor lansoprazole in infants with symptoms of gastroesophageal reflux disease [J]. *J Pediatr*, 2009, 154(4): 514-520.
- [54] Jordan B, Heine RG, Meehan M, Catto-Smith AG, Lubitz L. Effect of antireflux medication, placebo and infant mental health intervention on persistent crying: a randomized clinical trial [J]. *J Paediatr Child Health*, 2006, 42(1-2): 49-58.
- [55] Bharwani S. Gastroesophageal reflux disease (GERD) in children: from infancy to adolescence [J]. *J Med Sci*, 2011, 4(1): 25-39

(本文编辑:邓芳明)