

儿童胃食管反流病研究进展

杨玲蓉 综述,江米足 审校

(浙江大学医学院附属儿童医院,浙江 杭州 310003)

[中图分类号] R725.7 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2010)07-0592-06

胃食管反流(GER)是指胃内容物反流入食管,甚至口咽部,是一种生理现象,但当反流频率和持续时间增加到一定程度,达到病理状态和/或给机体带来不适时称胃食管反流病(GERD)。婴幼儿期 GER 发生率很高,生后 4~5 个月内为高峰期,可达 65%,6~7 个月时降至 21%,1 岁时降至 5% 以下^[1-2]。有报道,儿童 GER 发生率为 1.8%~22%^[2],成年期为 10%~30%^[3]。研究表明,儿童期 GER 可持续至成年期,而成年期 GER 可追溯到儿童期的发病^[3,4]。大多数 GER 为生理性,可无症状;而病理性 GER 可引起一系列食管内、外症状和/或并发症,严重影响患儿生长发育和生活质量,甚至危及生命^[1-2]。GER 主要并发症为反流性食管炎(RE)、食管狭窄和 Barrett 食管,而 Barrett 食管是食管腺癌的癌前病变。

1 发病机制

GERD 属胃肠动力性疾病,其发病因素较多,发病机制尚未完全阐明^[1,5]。主要有:①下食管括约肌(LES)功能失调,包括 LES 压力低下和长度不足、短暂性 LES 松弛(TLESR);②食管清除能力下降,主要是食管蠕动功能障碍或协调性降低;③食管黏膜屏障功能损伤,包括上皮前、上皮层和上皮后屏障功能受损;④食管内脏高敏性,主要是对胃酸刺激的敏感性增高;⑤胃、十二指肠功能紊乱,常见胃排空延迟诱发 TLESR;⑥遗传因素,有报道 GER 相关基因位于染色体 9q22-9q31^[2]、13q14^[6];⑦社会心理因素与生活方式,如焦虑、肥胖和被动吸烟等^[2];⑧幽门螺杆菌感染。目前认为,TLESR 是引起 GER 的最主要因素。

2 临床表现

儿童 GERD 可表现为多种不同的临床症状,且具有年龄相关性,包括典型症状、非典型症状和消化道外症状^[1-2,7]。婴幼儿期的典型表现为呕吐(包括溢奶、反刍、吐泡沫),以进食后常见;不典型症状有拒食、喂养困难、体重不增、易激惹、生长发育障碍等。年长儿的典型表现与成人类似,包括反酸、嗝气、胸骨后或剑突下烧灼感,以及呕血等;不典型症状则包括胸痛、腹痛、厌食、咽下疼痛,以及贫血、消瘦等营养不良症状。GERD 的消化道外症状有喘息、慢性咳嗽、声嘶、呼吸暂停、反复肺炎、窒息和婴儿猝死综合征等。

3 临床诊断方法

用于 GER 的诊断方法主要有反流问卷调查、食管 pH 和胆红素监测、食管阻抗测定、食管动力检测、上消化道影像学检查、食管内镜和活组织检查等。目前一般认为食管 pH 和食管阻抗测定最具诊断价值,但各种方法均有其局限性,临床上应根据实际情况,合理选用。

3.1 反流问卷调查

尽管小儿 GER 症状多种多样,但有些症状具有普遍性和典型性。能否以及如何根据临床症状来诊断小儿 GERD 一直备受关注。Orenstein 等^[8]和 Kleinman 等^[9]在 1993 年设定了婴儿 GER 问卷(I-GERQ),可有效鉴别 GERD 与健康儿,其诊断 GER 敏感性为 86%、特异性为 85%。Aggarwal 等^[10]认为 I-GERQ 简易且可重复,特别适用于发展中国家,其诊断 GER 敏感性为 43%,特异性为 79%,

[收稿日期]2009-12-14;[修回日期]2010-01-25
[基金项目]国家自然科学基金(30872800)、浙江省科技厅钱江人才计划(J20070295)、浙江省自然科学基金杰出青年团队(R2090488)。
[作者简介]杨玲蓉,女,硕士研究生。

低于 Orenstein 等^[8]的报道。小儿 GER 症状具有一定年龄相关性,用于儿科领域的反流诊断问卷(RDQ)最好根据不同年龄而设定。Deal 等^[11]设计了适用于 1~11 个月婴儿 GERD 诊断的 GSQ-1 症状问卷和适用于 1~4 岁幼儿的 GSQ-YC 量表。GSQ-1 调查症状包括后仰、呻吟、打嗝、激惹、拒食、呕吐、反流等 7 种,而 GSQ-YC 则包括腹痛、打嗝、餐时哽噎、吞咽困难、拒食、呕吐、反流等 7 种。根据最近 1 周各种症状的发生次数和严重程度(由轻到重计分为 1~7)得出各症状的单一评分(ISS)及综合症状评分(CSS,为各症状评分之和)。研究显示 CSS >8 诊断小儿 GERD 敏感性为 85%,特异性为 81.5%,表明 GSQ-1 症状问卷和 GSQ-YC 量表对于诊断婴幼儿 GERD 具有价值。反流诊断问卷有利于医务人员初步了解小儿 GER 相关症状发生频率和严重程度,可作为小儿 GERD 筛查以及疗效评估的一种简单、有效的方法,值得临床推广。

3.2 食管 pH 监测

3.2.1 传统食管 pH 监测 食管 pH 监测为病理性酸反流提供客观证据,是诊断 GER 的“金标准”方法,具有较高的特异性和敏感性^[1]。食管 pH 值降至 4 以下并持续 15 s 以上定义为一次酸反流。pH 导管经鼻插入食管远端,导管末端的 pH 感受电极位于 LES 上缘上方 3~5 cm 处,LES 的位置可通过 LES 中点距鼻孔的距离 = 5 + 0.252 × 身高(cm)来确定。检查前 2 周停用质子泵抑制剂和 H₂ 受体阻滞剂等抑酸药及促动力剂,检查前空腹 3 h 以上。监测时忌酸性饮料和食物,活动无限制,要求患儿家属详细记录监测期间进食、体位变化的时间和各种症状发生的情况。常用诊断指标有酸反流指数(RI)、症状指数(SI)、Boix-Ochoa 评分、DeMeester 计分或 Vandenplas 评分等,儿科以 Boix-Ochoa 评分和 RI 最具诊断价值。RI 是指食管远端 pH <4 的时间占总监测时间的百分比,SI 是指某一症状在 pH <4.0 时发生的次数占整个监测过程中该症状发生总次数的百分比。小儿病理性 GER 的诊断标准并未达成共识,我国采用的为 Boix-Ochoa 综合评分 >11.99 和 RI >4%^[12],而美国采用 1 岁以内 RI >12%,1 岁以上 RI >6% 和 SI >50%^[1]。传统食管 pH 监测虽然得到了普遍认可和广泛应用,但仍有其自身局限性,如不能监测到非酸反流(当反流物 pH >4.0 时),经鼻放置 pH 导管可能会因给患者带来不适而影响其正常生活。

3.2.2 MII-pH(pH-MII)监测 MII 是指多通道腔内阻抗(multichannel intraluminal impedance, MII)

技术,每根阻抗导管含 6~7 个阻抗感受器(电极),每个感受器之间距离相等。任何物质通过两个阻抗电极时都可以监测到阻抗的变化,通过物质如为液体则阻抗降低,为气体则阻抗增加。通常将阻抗值偏离基线 50% 及以上视为发生了一次反流。MII-pH 是指在 MII 导管最末端的两个阻抗电极之间加上一个 pH 电极,可同时记录食管下端阻抗和 pH 值的变化,能区别酸性和非酸性反流,以及反流物的成分(液体、气体或混合反流)和反流到达的高度。

MII-pH 对诊断婴幼儿 GER 具有重要价值,因频繁喂养可致胃内 pH >4,致使传统 pH 探头所监测到的反流指数低于实际值^[13]。Condino 等^[14]对 34 例 2~11 个月患儿进行 MII-pH 动态监测,MII 探头监测到的反流次数为 1 890 次,pH 探头监测到的酸反流次数为 888 次(47%),而非酸反流为 1 002 次(53%)。监测过程中共发生相关症状 958 次,其中以易激惹最为频繁。Lopez-Alonso 等^[15]对 21 例早产儿进行了 9 导 MII 测定及食管和胃 pH 监测,并根据 pH 监测结果,把 MII 测到的反流分为酸性(pH <4)、弱酸性(pH = 4~7)和弱碱性(pH >7)。结果 25% 为酸反流,73% 为弱酸反流,2% 为弱碱反流;液体反流占绝大部分,而气体反流或气-液混合反流仅占 7.7%。Lee 等^[16]对 75 例 9 d 至 12 岁患儿进行 24 h MII-pH 监测,结果 MII 监测到 2 247 次反流,其中酸反流 967 次(占 43%),非酸反流 1 250 次(占 57%),进餐后非酸反流增加;MII-pH 监测到的症状指数 31.1% 高于 pH 监测到的 8.2%。因此 MII-pH 监测与传统 pH 监测相比能够监测到更多的反流事件,更有利于分析症状与反流之间的相关性。尽管 MII-pH 监测较单纯 pH 监测诊断 GER 敏感性更高,但也有其自身局限性,如设备昂贵、分析费时,且目前对非酸反流频率以及反流所达高度均缺乏统一的诊断标准。

3.2.3 无线(Bravo 胶囊)pH 监测 为解决传统导管 pH 监测给病人带来的不适和不便而研制出无线(无导管)pH 监测系统。其 pH 监测设备是 6 × 5.5 × 25 mm 大小的胶囊(Bravo 胶囊),胶囊经内镜定位于 LES 上缘上方 3~5 cm 处的黏膜,通常情况下胶囊在 5 d 后自行从食管黏膜脱落。所监测到的 pH 数据由无线电遥测技术传递给接收器,接收器由患者随身携带。Croffie 等^[17]将 66 例 4~16 岁患儿按年龄分为 4~6 岁、7~10 岁和 >10 岁 3 个组,每组各有 10 例同时进行导管和胶囊 pH 监测;6 例进行导管 pH 监测;6 例进行胶囊 pH 监测。结果 24 h 导管和胶囊 pH 监测所得到的反流指数差异无统计

学意义,认为 Bravo 胶囊和传统 pH 导管相比具有同样的准确性和安全性,并具有更好的耐受性。Gunnarsdóttir 等^[18]对 24 例有 GER 症状并在全麻下进行上消化道内镜检查的患儿进行 Bravo 胶囊 48 h 无线 pH 监测,表明 24 h 和 48 h 胶囊 pH 监测结果差异无统计学意义,认为 48 h 食管胶囊 pH 监测并无必要。

3.3 食管胆红素监测

胆红素是胆汁中的主要色素,被认为是天然的胆汁标记物。Bilitec 2000 胆红素监测仪是根据胆红素在 450 nm 波长处有一特异吸收峰和分光光度计原理设计而成。胆汁反流的诊断标准是胆红素吸收值 ≥ 0.14 ,用胆红素吸收值 ≥ 0.14 的时间百分比表示胆汁反流程度,监测期间应避免进食可能干扰检查结果的有色食物。Orel 等^[19]在对儿童的研究中采用食管胆汁反流总时间百分比 $\geq 1.8\%$ 作为十二指肠胃食管反流(DGER)的诊断标准。十二指肠液中各种成分特别是胆汁酸在严重食管黏膜损伤如 RE、Barrett 食管和食管腺癌的发生中起着重要作用。多项研究表明,食管黏膜损伤多见于混合反流,其次为酸反流,胆汁反流少见^[19-20]。Jiang 等^[21]的结果也表明酸和胆汁混合反流是引起食管黏膜损伤的最主要因素。单用食管 pH 监测诊断 GER 敏感度为 56%,准确度为 69%,而联合胆红素监测敏感度可提高至 79%,准确度可达 83%^[19-20]。因此食管胆红素监测对诊断小儿 DGER 具有重要价值。

3.4 影像学检查

3.4.1 X 线检查 上消化道钡餐造影能够发现上消化道的形态学异常,如食管狭窄、食管裂孔疝、胃扭转、肠旋转不良、幽门狭窄、环状胰腺、贲门失弛缓症等。与食管 pH 监测相比,钡剂反流入食管内的高度和频率对于诊断病理性 GER 的特异度和敏感度均不超过 50%,因此上消化道钡餐一般不提倡作为诊断 GER 的首选方法,但可用于排除上消化道解剖结构异常。

3.4.2 超声检查 实时超声显像可测量试餐前后胃窦宽度以测定胃容量和胃排空,还可观察食管腹段和贲门形态与生理功能。Farina 等^[22]对 120 例 1 个月至 2 岁疑诊 GERD 患儿进行对比增强彩色多普勒超声检查(color Doppler ultrasound, CDUS),随后进行 24 h 食管 pH 监测。结果 CDUS 和食管 pH 监测诊断为 GER 者分别为 84 和 86 例。CDUS 可观察到对比物从胃内反流进入食管腹段和中下三分之二胸段,使评估反流累及的食管节段成为可能。与 pH 监测相比,CDUS 诊断 GER 敏感度高达 98%,

且属无创检查,对比增强 CDUS 可作为 GER 的一种简单、有效的诊断方法,也可作为药物和手术治疗后的疗效评估手段。但 CDUS 检查对操作者技能要求较高,诊断标准也有待于进一步规范。

3.4.3 放射性核素扫描 胃排空延迟是小儿 GER 发病机制之一,胃排空减慢会增加反流发生频率。放射性核素扫描是检查胃半排空时间的“金标准”方法。即让患儿禁食 4 h 后吞服约 5 mL 含 0.5 mci Tc-99 m 的胶体物质,再饮用 20 mL/kg 的牛奶以冲洗掉咽喉部和食管内残留同位素,然后让患儿仰卧位躺在一大视野伽玛相机下方,进行持续 60 min 的扫描。对 108 例 3 个月至 5 岁疑诊 GERD 患儿所做的一项研究结果表明^[23],放射性核素扫描 GER 阳性和阴性者胃半排空时间无明显差异,但 GER 阳性者胃半排空时间与反流次数具有一定统计相关性。因受同位素浓度、量、伽玛相机灵敏度以及反流持续时间的影响,此法对诊断儿童 GER 敏感度和特异性均不如 pH 监测,但能证实胃排空延迟的存在,了解胃排空与 GER 的关系。

3.5 食管动力功能测定

完整的食管动力检查包括 LES 压力、食管体部压力、上食管括约肌(UES)压力的测定及食管蠕动功能检测,其中 LES 压力测定又包括 LES 静息压、LES 总长度、腹段 LES 长度、LES 位置、LES 松弛率。食管动力检查对研究 GER 发病机制、确定 pH 电极放置部位和疗效判断具有重要价值。目前临床上较常用的动力检测系统是 PC Polygraf HR 型低顺应性灌注系统。Chitkara 等^[24]对 25 例患儿进行 24 h 食管动力和 pH 监测(MP24)及胃镜检查,并根据检查结果分成 3 组,A 组为食管 pH 监测和胃镜检查均正常,B 组为 pH 监测异常而胃镜检查正常,C 组为 pH 监测异常且胃镜和活组织检查诊断为食管炎。结果发现 pH 监测异常者食管体部收缩频率降低且存在异常收缩,提示 GERD 患儿不管有无食管炎其食管体部蠕动功能和酸清除能力均降低。食管动力检查和 pH 监测还可用于 Nissen 胃底折叠术后疗效评估^[25]。

3.6 食管内镜与活组织检查

食管内镜和黏膜活检对 GER 食管并发症的诊断和鉴别诊断具有重要意义,但内镜和活检结果正常并不能排除 GER,因此内镜检查一般不作为诊断 GER 的首选方法。Gilger 等^[26]对 7 188 例 0~17 岁儿童进行食管内镜检查,发现 888 例(12.4%)有 RE,0~1 岁 RE 发生率为 5.5%,17 岁达 19.6%,提示儿童 RE 发生率随着年龄增长而逐渐增加。

4 治疗

治疗儿童 GERD 是一个较长期的过程,缓解症状、改善生活质量、防治并发症是主要治疗目的。应采取个性化治疗方案,包括改变生活方式、药物治疗以及抗反流手术治疗。

4.1 改变生活方式

4.1.1 体位疗法 不同体位可影响反流的发生,采用合适体位可达到治疗 GER 的目的。Corvaglia 等^[27]将 22 例有反流症状的早产儿分为仰卧位、俯卧位、左侧卧位和右侧卧位 4 组,进行 24 h MII-pH 监测。结果平均食管酸性和非酸性反流指数仰卧位组分别为 17.6% 和 1.3%,右侧卧位组分别为 21.4% 和 1.2%,俯卧位组分别为 4.4% 和 0.3%,左侧卧位组分别为 7.5% 和 0.7%。俯卧位和左侧卧位组无论是酸性还是非酸性反流指数均明显低于仰卧位和右侧卧位组。van Wijk 等^[28]对 10 例早产儿进行食管阻抗-压力监测,每次喂养时采左侧或右侧卧位,喂养后 1 h 再置于相反的体位。结果发现右侧卧位时反流发生率明显高于左侧卧位,而基础体位为右侧卧位时的胃排空快于左侧卧位。因此婴儿喂养时取右侧卧位,喂养后 1 h 改为左侧卧位,可促进胃排空、减少进食后 GER 的发生。有研究认为左侧卧位时婴儿 TLESR 及 GER 发生率低于右侧卧位^[29],这可能是左侧卧位可减少反流发生的主要原因。系统评价表明传统的仰卧位并抬高头部对反流的治疗并无益处^[30]。Omari 等^[31]报道左侧卧位是治疗早产儿和 0~6 个月婴儿 GER 相关症状的一种简单、非药物方法,因有效、简便、安全,体位疗法可作为婴儿 GERD 的一种常规预防和治疗方法。

4.1.2 饮食疗法 适当增加食物稠厚度可减轻婴幼儿 GER 症状,也是预防和治疗婴幼儿 GERD 简单、有效的方法^[30]。Horvath 等^[32]对 14 个有关增加饮食稠厚度治疗 GER 的 RCT 研究进行 Meta 分析,结果显示与标准奶粉相比,增加稠厚度明显减少每天反流发作或呕吐次数,增加每日体重增长,显著缩短最长反流持续时间。不同种类添加食品疗效无差异(玉米、谷物、豆类),也无严重不良事件发生。高胶质饮食可减少脑瘫患儿 GER 的发生,并可能改善呕吐和呼吸系统症状^[33]。对牛奶等食物过敏的 GERD 患儿还应考虑过敏因素,必要时可采用饮食回避法治疗食物过敏引起的 GER^[34]。此外肥胖者适当减轻体重,避免进食高脂饮食、含咖啡因饮料、巧克力以及避免睡前进食等可改善轻度 GERD 患

儿的症状。

4.2 药物治疗

主要通过抑制胃酸分泌、提高抗反流功能、促进食管动力和胃排空而达到治疗目的。

4.2.1 促动力药 通过提高 LES 张力,促进食管和胃蠕动而减少反流发生。常见有多巴胺受体拮抗剂(甲氧氯普胺和多潘立酮)和 5-羟色胺受体激动剂(西沙比利)等。胃复安可引起锥体外系症状,西沙比利可致心脏传导障碍而限制了其在儿童的应用^[35]。多潘立酮在儿科应用较为广泛,但对婴幼儿 GERD 的远期效应和副作用还有待研究。Cresi 等^[36]对 13 例疑诊 GER 新生儿进行 24 h MII-pH 监测,同时给予多潘立酮 0.3 mg/kg,每天 2 次。结果多潘立酮组反流持续时间比对照组缩短,但每小时反流次数显著增加,这可能是其引起新生儿胃食管运动的不协调性所致,也有认为其作用于胃壁多巴胺受体在新生儿所发挥的效应可能与年长儿有所不同。多潘立酮有引起新生儿锥体外系症状和动眼危象的报道^[36],因此,建议用于 1 岁以上 GER 患儿。近年国内外均有提出将红霉素作为促动力药用于小儿 GERD 的治疗^[37],但尚需积累经验。

4.2.2 抑酸药 通过抑制胃酸分泌,减少反流物对食管黏膜的损伤,减轻食管蠕动功能受损程度,提高 LES 张力而达到治疗目的。常见有 H₂ 受体阻滞剂(H₂RA),如西咪替丁、雷尼替丁和法莫替丁,及质子泵抑制剂(PPI),如奥美拉唑和兰索拉唑^[2]。H₂RA 的应用需注意适用年龄。PPI 不仅可使胃内 pH 较长时间维持在 4 以上,而且还可抑制进食引起的胃酸分泌增加,抑酸效果较 H₂RA 强而持久。PPI 一般早餐前 1 h 顿服(2 岁以内小儿除外),但很难做到。因此服药时间可能是影响 PPI 发挥最大疗效的一个潜在因素^[40]。2 岁以内患儿可将一日剂量分两次服用,即早晚各一次。过去一直认为 PPI 要慎用 1 岁以内婴儿,但近来奥美拉唑应用于婴儿的报道越来越多。Bishop 等^[38]对疑似 GERD 患儿进行 24 h 食管/胃 pH 监测,将 1 岁内反流指数 >10%,1 岁以上反流指数 >6% 者纳入研究对象。其中 10 例诊断为 GER,平均年龄 7.75 个月,中位反流指数 18.5%。给予奥美拉唑治疗,初始剂量每天 0.7 mg/kg(分 2 次给予),14 d 后再做 pH 监测,如无效则剂量加倍。结果表明奥美拉唑是治疗婴幼儿 GER 的一种有效药物,每天 0.7 mg/kg 对大多数患儿有效,无严重并发症和副作用发生。奥美拉唑除可减少酸反流外还可减少胆汁反流,但其减少胆汁

反流作用不如减少酸反流^[39],机制尚不明确。除了奥美拉唑和兰索拉唑被批准用于儿童酸相关性疾病的治疗外,欧美一些国家已批准埃索美拉唑用于12~17岁青少年。泮托拉唑和雷贝拉唑均为新一代PPI制剂,尚未批准用于儿童,但已有相关临床研究报道^[41-42]。

4.3 手术治疗

大多数GER患儿通过非手术疗法能达到治疗目的。对疗效不理想或有并发症及症状持续存在的患儿可考虑手术治疗。手术治疗目的是增强LES抗反流功能,以减轻反流。常用术式为Nissen胃底折叠加胃固定术,部分患儿手术疗效差或发生并发症,应严格掌握适应证。

综上所述,小儿GER的诊断手段越来越多,食管pH监测仍为首选方法,要重视反流问卷调查的诊断价值,临床上根据实际情况合理选用诊断方法,提高诊断准确性。治疗上,PPI无疑是最主要的一线用药,但并非对所有GER患儿均有效。因此,要强调生活方式改变如体位疗法、饮食疗法对婴幼儿GER的有效治疗作用。

[参 考 文 献]

[1] Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD, Boyle JT, Colletti RB, et al. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children; recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2001, 32(Suppl 2):S1-S31.

[2] Hassall E. Decisions in diagnosing and managing chronic gastroesophageal reflux disease in children [J]. *J Pediatr*, 2005, 146(3 Suppl):S3-S12.

[3] El-Serag HB, Gilger M, Carter J, Genta RM, Rabeneck L. Childhood GERD is a risk factor for GERD in adolescents and young adults [J]. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99(5):806-812.

[4] Gold BD. Is gastroesophageal reflux disease really a life-long disease; do babies who regurgitate grow up to be adults with GERD complications? [J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(3):641-644.

[5] 王宝西. 胃食管反流病发病机制的研究进展[J]. *临床儿科杂志*, 2007, 25(5):321-323.

[6] Hu FZ, Donfack J, Ahmed A, Dopico R, Johnson S, Post JC, et al. Fine mapping a gene for pediatric gastroesophageal reflux on human chromosome 13q14 [J]. *Hum Genet*, 2004, 114(6):562-572.

[7] 江米足. 小儿胃食管反流病诊断进展[J]. *临床儿科杂志*, 2007, 25(5):324-328.

[8] Orenstein SR. Tests to assess symptoms of gastroesophageal reflux in infants and children [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2003, 37(Suppl 1):S29-S32.

[9] Kleinman L, Rothman M, Strauss R, Orenstein SR, Nelson S, Vandenplas Y, et al. The infant gastroesophageal reflux questionnaire revised: development and validation as an evaluative instrument [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4(5):588-596.

[10] Aggarwal S, Mittal SK, Kalra KK, Rajeshwari K, Gondal R. Infant gastroesophageal reflux disease score: reproducibility and validity in a developing country [J]. *Trop Gastroenterol*, 2004, 25(2):96-98.

[11] Deal L, Gold BD, Gremse DA, Winter HS, Peters SB, Fraga PD, et al. Age-specific questionnaires distinguish GERD symptom frequency and severity in infants and young children; development and initial validation [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2005, 41(2):178-185.

[12] 《中华儿科杂志》编辑委员会, 中华医学会儿科学分会消化学组. 小儿胃食管反流病诊断治疗方案(试行)[J]. *中华儿科杂志*, 2006, 44(2):96.

[13] Dranove JE. Focus on diagnosis; new technologies for the diagnosis of gastroesophageal reflux disease [J]. *Pediatr Rev*, 2008, 29(9):317-320.

[14] Condino A, Sondheimer J, Pan Z, Gralla J, Perry D, O'Connor JA. Evaluation of infantile acid and nonacid gastroesophageal reflux using combined pH monitoring and impedance measurement [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2006, 42(1):16-21.

[15] Lopez-Alonso M, Moya MJ, Cabo JA, Ribas J, del Carmen Macías M, Silny J. Twenty-four hour esophageal impedance-pH monitoring in healthy preterm neonates: rate and characteristics of acid, weakly acidic, and weakly alkaline gastroesophageal reflux [J]. *Pediatrics*, 2006, 118(2):e299-e308.

[16] Lee SH, Jang JY, Yoon IJ, Kim KM. Usefulness of multichannel intraluminal impedance-pH metry in children with suspected gastroesophageal reflux disease [J]. *Korean J Gastroenterol*, 2008, 52(1):9-15.

[17] Croffie JM, Fitzgerald JF, Molleston JP, Gupta SK, Corkins MR, Pfefferkorn MD, et al. Accuracy and tolerability of the Bravo catheter-free pH capsule in patients between the ages of 4 and 18 years [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2007, 45(5):559-563.

[18] Gunnarsdóttir A, Stenström P, Arnbjörnsson E. 48-hour wireless oesophageal pH-monitoring in children: are two days better than one? [J]. *Eur J Pediatr Surg*, 2007, 17(6):378-381.

[19] Orel R, Markovic S. Bile in the esophagus: a factor in the pathogenesis of reflux esophagitis in children [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2003, 36(2):266-273.

[20] Oh DS, Hagen JA, Fein M, Bremner CG, Dunst CM, Demeester SR, et al. The impact of reflux composition on mucosal injury and esophageal function [J]. *J Gastrointest Surg*, 2006, 10(6):787-797.

[21] Jiang MZ, Chen J, Chen FB, Yu J, Liang J, Zhang Y, et al. Bile and acid reflux in the pathogenesis of reflux oesophagitis in children [J]. *J Paediatr Child Health*, 2009, 45(1-2):64-67.

[22] Farina R, Pennisi F, La Rosa M, Puglisi C, Mazzone G, Riva G, et al. Contrast-enhanced colour-Doppler sonography versus pH-metry in the diagnosis of gastro-oesophageal reflux in children [J]. *Radiol Med*, 2008, 113(4):591-598.

[23] Argon M, Duygun U, Daglöz G, Omür O, Demir E, Aydogdu S. Relationship between gastric emptying and gastroesophageal reflux in infants and children [J]. *Clin Nucl Med*, 2006, 31(5):262-265.

[24] Chitkara DK, Fortunato C, Nurko S. Esophageal motor activity in children with gastro-esophageal reflux disease and esophagitis [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2005, 40(1):70-75.

[25] Soyer T, Karnak I, Tanyel FC, Senocak ME, Ciftci AO, Büyükpamukçu N. The use of pH monitoring and esophageal manometry in the evaluation of results of surgical therapy for gastroesophageal reflux disease [J]. *Eur J Pediatr Surg*, 2007, 17(3):158-162.

[26] Gilger MA, El-Serag HB, Gold BD, Dietrich CL, Tsou V, McDuffie A, et al. Prevalence of endoscopic findings of erosive

- esophagitis in children: a population-based study [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2008, 47(2):141-146.
- [27] Corvaglia L, Rotatori R, Ferlini M, Aceti A, Ancora G, Faldella G. The effect of body positioning on gastroesophageal reflux in premature infants; evaluation by combined impedance and pH monitoring [J]. *J Pediatr*, 2007, 151(6):591-596.
- [28] van Wijk MP, Benninga MA, Dent J, Lontis R, Goodchild L, McCall LM, et al. Effect of body position changes on postprandial gastroesophageal reflux and gastric emptying in the healthy premature neonate [J]. *J Pediatr*, 2007, 151(6):585-590.
- [29] Simren M, Silng J, Holloway R, Tack J, Janssens J, Sifrim D. Relevance of ineffective oesophageal motility during oesophageal acid clearance [J]. *Gut*, 2003, 52(6):784-790.
- [30] Craig WR, Hanlon-Dearman A, Sinclair C, Taback S, Moffatt M. Metoclopramide, thickened feedings, and positioning for gastro-oesophageal reflux in children under two years [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004, 18(4): CD003502.
- [31] Omari T. Gastroesophageal reflux in infants: can a simple left side positioning strategy help this diagnostic and therapeutic conundrum? [J]. *Minerva Pediatr*, 2008, 60(2):193-200.
- [32] Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. The effect of thickened-feed interventions on gastroesophageal reflux in infants: systematic review and Meta-analysis of randomized, controlled trials [J]. *Pediatrics*, 2008, 122(6):e1268-e1277.
- [33] Miyazawa R, Tomomasa T, Kaneko H, Arakawa H, Shimizu N, Morikawa A. Effects of pectin liquid on gastroesophageal reflux disease in children with cerebral palsy [J]. *BMC Gastroenterol*, 2008, 168:11.
- [34] Semeniuk J, Kaczmarek M. Acid gastroesophageal reflux and intensity of symptoms in children with gastroesophageal reflux disease. Comparison of primary gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux secondary to food allergy [J]. *Adv Med Sci*, 2008, 53(2):293-299.
- [35] Hibbs AM, Lorch SA. Metoclopramide for the treatment of gastroesophageal reflux disease in infants: a systematic review [J]. *Pediatrics*, 2006, 118(2):746-752.
- [36] Cresi F, Marinaccio C, Russo MC, Miniero R, Silvestro L. Short-term effect of domperidone on gastroesophageal reflux in newborns assessed by combined intraluminal impedance and pH monitoring [J]. *J Perinatol*, 2008, 28(11):766-770.
- [37] Chicella MF, Batres LA, Heesters MS, Dice JE. Prokinetic drug therapy in children: a review of current options [J]. *Ann Pharmacother*, 2005, 39(4):706-711.
- [38] Bishop J, Furman M, Thomson M. Omeprazole for gastroesophageal reflux disease in the first 2 years of life: a dose-finding study with dual-channel pH monitoring [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2007, 45(1):50-55.
- [39] Orel R, Brecej J, Homan M, Heuschkel R. Treatment of oesophageal bile reflux in children: the results of a prospective study with omeprazole [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2006, 42(4):376-383.
- [40] Gilger MA, Tolia V, Vandenplas Y, Youssef NN, Traxler B, Il-lueca M. Safety and tolerability of esomeprazole in children with gastroesophageal reflux disease [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2008, 46(5):524-533.
- [41] Tolia V, Bishop PR, Tsou VM, Gremse D, Soffer EF, Comer GM et al. Multicenter, randomized, double-blind study comparing 10, 20 and 40 mg pantoprazole in children (5-11 years) with symptomatic gastroesophageal reflux disease [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2006, 42(4):384-391.
- [42] James L, Walson P, Lomax K, Kao R, Varughese S, Reyes J, et al. Pharmacokinetics and tolerability of rabeprazole sodium in subjects aged 12 to 16 years with gastroesophageal reflux disease: An open-label, single- and multiple-dose study [J]. *Clin Ther*, 2007, 29(9):2082-2092.

(本文编辑:黄 榕)