

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.22.001

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240927.1157.008\(2024-09-27\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240927.1157.008(2024-09-27))

胃食管反流病与支气管哮喘因果关系的孟德尔随机化研究*

刘莲莲,王成祥[△]

(北京中医药大学第三附属医院呼吸科,北京 100029)

[摘要] 目的 基于孟德尔随机化(MR)探讨胃食管反流病(GERD)与不同支气管哮喘(简称哮喘)表型之间的因果关系。方法 通过全基因组关联研究(GWAS)汇总数据集,其中 GERD 包含 602 604 例患者,未指定哮喘包含 156 078 例患者,肥胖相关性哮喘 139 591 例患者,儿童哮喘 138 474 例患者,过敏性哮喘 140 308 例患者,嗜酸性粒细胞性哮喘 136 633 例患者。采用逆方差加权法作为 MR 分析的主要方法,加权中位数法、简单模型、加权模型和 MR-Egger 进行补充,并进行敏感性分析评估结果的稳定性。结果 MR 分析显示,未指定哮喘($OR=1.61,95\%CI:1.45\sim 1.77,P<0.01$)、肥胖相关性哮喘($OR=2.40,95\%CI:1.98\sim 2.90,P<0.01$)、儿童哮喘($OR=1.56,95\%CI:1.25\sim 1.94,P<0.01$)、过敏性哮喘($OR=1.47,95\%CI:1.25\sim 1.74,P<0.01$)与 GERD 呈正向因果效应,嗜酸性粒细胞性哮喘与 GERD 无因果关系($OR=1.31,95\%CI:0.95\sim 1.81,P=0.10$)。敏感性分析显示,结果不存在水平多效性和异质性。结论 GERD 会导致未指定哮喘、肥胖相关性哮喘、儿童哮喘、过敏性哮喘的患病风险升高,而对嗜酸性粒细胞性哮喘的效应不明显。

[关键词] 胃食管反流病;哮喘;肥胖相关性哮喘;儿童哮喘;过敏性哮喘;嗜酸性粒细胞性哮喘;孟德尔随机化分析

[中图法分类号] R562

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2024)22-3361-06

Mendelian randomization study on causal relationship between gastroesophageal reflux disease and bronchial asthma*

LIU Lianlian, WANG Chengxiang[△]

(Department of Respiratory Medicine, Third Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the causal relationship between gastroesophageal reflux disease (GERD) and different phenotypes of asthma based on Mendelian randomization (MR). **Methods** The dataset was pooled by genome-wide association studies (GWAS), in which the GERD data contained 602 604 cases, the unspecified asthma data contained 156 078 cases, 139 591 cases of obesity-associated asthma, 138 474 cases of pediatric asthma, 140 308 cases of allergic asthma and 136 633 cases of eosinophilic asthma. The inverse variance weighting method was used as the main method of MR analysis, and the weighted median method, simple model, weighted models and MR-Egger conducted the supplement, and the sensitivity analysis was carried out to assess the stability of the results. **Results** The MR analysis showed that unspecified asthma ($OR=1.61,95\%CI:1.45-1.77,P<0.01$), obesity-related asthma ($OR=2.40,95\%CI:1.98-2.90,P<0.01$), Childhood asthma ($OR=1.56,95\%CI:1.25-1.94,P<0.01$) and allergic asthma ($OR=1.47,95\%CI:1.25-1.74,P<0.01$) present the forward cause effect, but eosinophilic asthma had no causal relation with GERD ($OR=1.31,95\%CI:0.95-1.81,P=0.10$). The sensitivity analysis showed that the horizontal pleiotropy and heterogeneity in the results did not exist. **Conclusion** GERD could lead to an increased risk of unspecified asthma, obesity-associated asthma, pediatric asthma and allergic asthma, while the effect on eosinophilic asthma is not significant.

[Key words] gastroesophageal reflux; asthma; obesity-related asthma; childhood asthma; allergic asthma; eosinophilic asthma; Mendelian randomisation analysis

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82074389);首都卫生发展科研专项项目(2022-2-7034)。 [△] 通信作者, E-mail: wang601@vip.sina.com。

支气管哮喘(简称哮喘)是最常见的慢性气道疾病之一,最新调查显示,我国成人哮喘总数约为 4 570 万,患病率高达 4.2%^[1],病死率为(1.6~36.7)/10 万。胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是胃内容物反流入食管引起的以胃部灼热和反流为主要临床症状的常见胃肠道慢性疾病^[2],全球发病率约 13.98%,约有 10.3 亿人患病^[3]。此外,许多临床和流行病学研究发现,GERD 会增加哮喘的患病风险^[4-7]。有研究显示,GERD 增加了 21% 的哮喘风险^[8]。由于哮喘病因多样、机制复杂,在症状、炎症模式方面存在很大的异质性,导致患者对治疗的反应与疾病控制情况差异大^[9]。出现尽管有效治疗后哮喘加重仍然存在的现象,高达 10% 的成人和 2.5% 的儿童患有重症哮喘,给哮喘的发病率和死亡率带来更大的负担^[10-11]。因此,更精确地了解 GERD 与不同哮喘表型的因果关系,将有助于进一步理解其发病机制,选择更优的个体化治疗方案。

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)分析是流行病学研究中的一种有效工具,用于评估暴露与结局之间的因果关系。通过使用遗传变异作为

工具变量,MR 分析不容易受到混杂因素和反向因果关系的影响^[12]。根据孟德尔第二定律,由于遗传变异在受孕时随机分布,因此它们通常不受环境风险因素的影响,并先于疾病发展^[13]。本研究利用已发表的全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)数据库的总结数据进行 MR 分析,以分层全面评价 GERD 与不同哮喘表型之间的因果关系^[14-15]。

1 资料与方法

1.1 数据来源

GERD 的数据来源于英国生物样本库 IEU Open GWAS(<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>)^[16],哮喘的 GWAS 汇总统计量来自 FinnGen(<https://r5.finngen.fi/>)^[17]。GWAS 中共有 129 080 例 GERD 病例和 473 524 例对照;未指定哮喘包括 20 629 例病例和 135 449 例对照,进一步分析了肥胖相关性哮喘(4 142 例病例和 135 449 例对照)、儿童哮喘(3 025 例病例和 135 449 例对照)、过敏性哮喘(4 859 例病例和 135 449 例对照)和嗜酸性粒细胞性哮喘(1 184 例病例和 135 449 例对照)共 4 种哮喘表型作为次要结局,见表 1。MR 分析流程见图 1。

表 1 GWAS 数据汇总信息

项目	数据公布时间	种族来源	SNP(<i>n</i>)	病例数(<i>n</i>)	样本量(<i>n</i>)	数据来源
GERD	2021 年	欧洲	2 320 781	129 080	602 604	IEU Open GWAS
未指定哮喘	2021 年	欧洲	16 380 176	20 629	156 078	FinnGen
肥胖相关性哮喘	2021 年	欧洲	16 379 879	4 142	139 591	FinnGen
儿童哮喘	2021 年	欧洲	16 379 865	3 025	138 474	FinnGen
过敏性哮喘	2021 年	欧洲	16 379 987	4 859	140 308	FinnGen
嗜酸性粒细胞性哮喘	2021 年	欧洲	17 379 830	1 184	136 633	FinnGen

SNP:单核苷酸多态性。

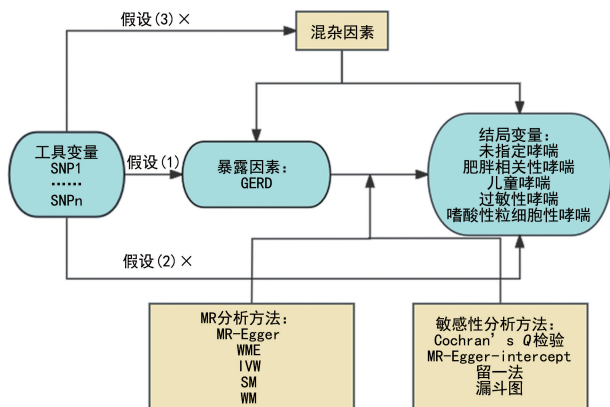


图 1 MR 分析流程图

1.2 方法

MR 研究必须满足 3 大假设:(1)相关性假设,单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism,

SNP)与暴露强相关;(2)排他性假设,SNP 与结局无关;(3)独立性假设,SNP 与混淆因素无关。本研究通过 MR 分析评估 GERD 与哮喘之间的因果关系。采用 SNP 作为工具变量,筛选按照以下规则进行:选择与 GERD 强相关的 SNP($P < 5 \times 10^{-8}$)并排除连锁不平衡效应对结果的影响($R^2 < 0.001, kb = 10\ 000$)^[18]。此外,选择 $F > 10$ 的 SNP 避免弱工具变量造成的偏移,计算公式:

$$F = R^2(n - k - 1) / k(1 - R^2) \quad (1)$$

$$R^2 = 2 \times (1 - MAF) \times MAF \times \beta^2 \quad (2)$$

n 是样本量, k 是包含的工具变量数量, R^2 是由所选 SNP 解释暴露的程度, MAF 为最小等位基因频率, β 为等位基因的效应值^[19]。在协调暴露和结局时,剔除回文序列 SNP。汇总 2 个数据集信息,剔除与不同哮喘表型直接密切相关的 SNP($P < 5 \times 10^{-8}$)。

1.3 统计学处理

本研究 MR 分析均采用 R 语言(4.3.2 版本)和“TwoSampleMR”分析包(0.5.11 版本)。以逆方差加权法(inverse variance weighted, IVW)作为主要且可靠的分析方法,联合 MR-Egger、加权中位数法(weighted median estimator, WME)、简单模型(simple mode, SM)和加权模型(weighted mode, WM)来评估 GERD 与哮喘之间的因果关系。通过 Cochrane’s Q 检验评估工具变量的异质性^[20], MR-Egger-intercept 评估工具变量的水平多效性^[21-22], MR-PRESSO 检验评估离群异常 SNP,留一法评估研究是否受单个 SNP 的影响而发生偏倚等进行敏感性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 相关 SNP 筛选

去除连锁不平衡后,有 80 个与 GERD 强相关的 SNP,随后从各个分层哮喘 GWAS 数据集中提取这些 SNP。在哮喘的 GWAS 数据集中只发现了 79 个最初确定的 SNP,未匹配到的 SNP(rs2106353)并未寻找代理 SNP,4 个回文序列 SNP 在数据协调过程中被剔除,包括“rs2145318”“rs2358016”“rs9517313”“rs957345”。在未指定哮喘和肥胖相关性哮喘的 MR-PRESSO 检验中各发现 1 个离群 SNP,分别为

“rs773109”“rs9940128”。选择 $F > 10$ 的 SNP,最终未指定哮喘、肥胖相关性哮喘、儿童哮喘、过敏性哮喘、嗜酸性粒细胞性哮喘被纳入 MR 分析的 SNP 分别为 74、74、75、75、75 个。

2.2 MR 分析

MR 分析显示,未指定哮喘($OR = 1.61, 95\%CI: 1.45 \sim 1.77, P < 0.01$)、肥胖相关性哮喘($OR = 2.40, 95\%CI: 1.98 \sim 2.90, P < 0.01$)、儿童哮喘($OR = 1.56, 95\%CI: 1.25 \sim 1.94, P < 0.01$)、过敏性哮喘($OR = 1.47, 95\%CI: 1.25 \sim 1.74, P < 0.01$)与 GERD 呈正向因果效应,嗜酸性粒细胞性哮喘与 GERD 无因果关系($OR = 1.31, 95\%CI: 0.95 \sim 1.81, P = 0.10$),见表 2。

2.3 敏感性分析

Cochran’s Q 检验显示 GERD 与不同哮喘表型均不存在异质性($P > 0.05$);MR-Egger-intercept 分析显示其截距 $P > 0.05$,不存在水平多效性,结果稳定,见表 3。留一法分析显示依次剔除各 SNP 后,剩余 SNP 的 IVW 分析结果与纳入全部 SNP 的分析结果相近,没有个别 SNP 对整体因果估计产生影响。绘制漏斗图,因果关联效应的散点图基本呈对称分布,进一步检验上述结果的稳定性,见图 2。

表 2 GERD 与不同哮喘表型的因果关系

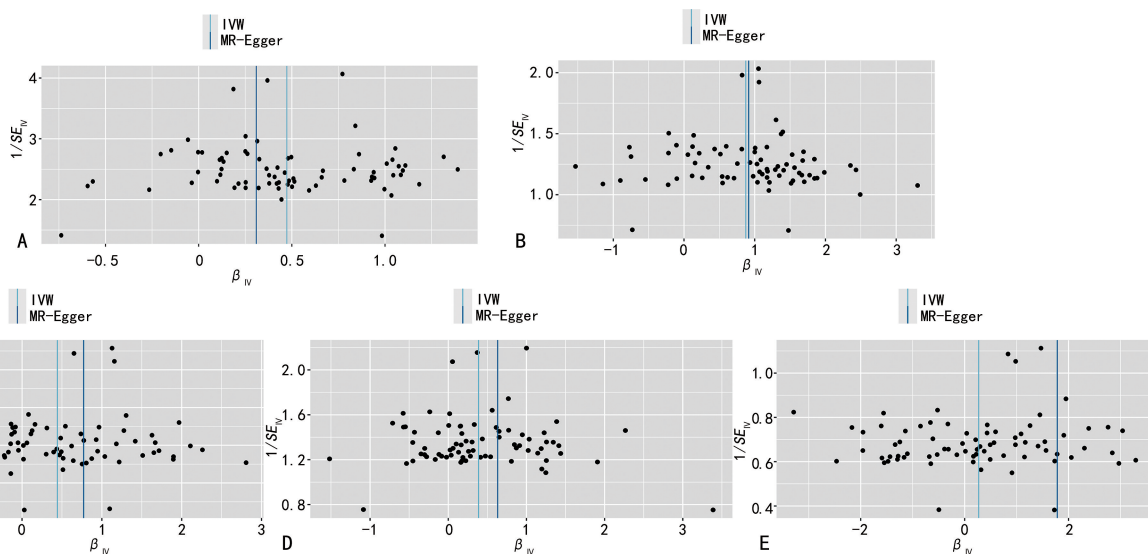
暴露	结局	SNP(n)	方法	OR	95%CI	P
GERD	未指定哮喘	74	MR-Egger	1.36	0.76~2.44	0.30
			WME	1.48	1.29~1.71	<0.01
			IVW	1.61	1.45~1.77	<0.01
			SM	1.42	0.98~2.05	0.07
			WM	1.36	0.97~1.91	0.08
GERD	肥胖相关性哮喘	74	MR-Egger	2.50	0.81~7.73	0.12
			WME	2.82	2.14~3.72	<0.01
			IVW	2.40	1.98~2.90	<0.01
			SM	3.45	1.87~6.34	<0.01
			WM	3.15	1.79~5.55	<0.01
GERD	儿童哮喘	75	MR-Egger	2.16	0.59~7.87	0.25
			WME	1.56	1.14~2.13	<0.01
			IVW	1.56	1.25~1.94	<0.01
			SM	1.05	0.47~2.35	0.91
			WM	1.04	0.46~2.32	0.93
GERD	过敏性哮喘	75	MR-Egger	1.88	0.71~4.96	0.21
			WME	1.31	1.03~1.65	0.03
			IVW	1.47	1.25~1.74	<0.01
			SM	1.16	0.62~2.18	0.64
			WM	1.18	0.67~2.08	0.58

续表 2 GERD 与不同哮喘表型的因果关系

暴露	结局	SNP(<i>n</i>)	方法	OR	95%CI	<i>P</i>
GERD	嗜酸性粒细胞性哮喘	75	MR-Egger	5.95	0.88~40.28	0.07
			WME	1.41	0.87~2.30	0.16
			IVW	1.31	0.95~1.81	0.10
			SM	1.43	0.37~5.55	0.61
			WM	1.95	0.61~6.18	0.26

表 3 敏感性分析结果

暴露	结局	Cochran's Q 检验		MR-Egger-intercept	
		<i>Q</i>	<i>P</i>	截距	<i>P</i>
GERD	未指定哮喘	87.38	0.12	0.005	0.58
	肥胖相关性哮喘	84.05	0.18	-0.001	0.94
	儿童哮喘	63.00	0.82	-0.010	0.61
	过敏性哮喘	67.21	0.70	-0.008	0.62
	嗜酸性粒细胞性哮喘	74.69	0.46	-0.050	0.12



A: 未指定哮喘; B: 肥胖相关性哮喘; C: 儿童哮喘; D: 过敏性哮喘; E: 嗜酸性粒细胞性哮喘。

图 2 GERD 对不同哮喘表型因果影响的 MR 分析散点图

3 讨论

对哮喘表型的研究,有助于对哮喘进行更加精准地治疗,从而提高哮喘的治疗效果,减少急性发作,改善预后。考虑到哮喘可分为 2 型哮喘(包括早发性过敏性哮喘、晚发性嗜酸性粒细胞性哮喘和阿司匹林加重的呼吸道疾病)和非 2 型哮喘(基于肥胖、吸烟和年龄等因素)^[10],再根据目前在 FinnGen 中能检索到的与这些表型相关的 GWAS 数据集,最终共纳入 5 个不同的哮喘表型。MR 分析结果显示,GERD 可增加未指定哮喘、肥胖相关性哮喘、儿童哮喘、过敏性哮喘的患病风险,但与嗜酸性粒细胞性哮喘无明显的因果关系。GERD 对哮喘发生风险的高低排序依次为肥胖相关性哮喘、未指定哮喘、儿童哮喘、过敏性哮喘。

在嗜酸性粒细胞性哮喘中没有发现因果关系,可能归因于病例数相对较少,仅 1 184 例。因为 GERD 与未指明哮喘显示出显著的因果关系,表现出对不同哮喘表型的潜在影响,有限的病例数可能降低了检测 GERD 在嗜酸性粒细胞性哮喘中相关性的统计功效。由于目前相关研究有限,其具体原因还需要进一步探索。另外,本研究结果均不存在异质性及水平多效性,表明研究结果稳定可靠。

MALLAH 等^[6]最近的一项系统综述和荟萃分析也证明了在各种研究设计和人群(包括欧洲和非欧洲人群)中,GERD 与哮喘急性发作之间的相关性($OR=1.27, 95\%CI: 1.18\sim 1.35$)。此外,一项前瞻性研究发现,21%的重度不受控制的哮喘患者在支气

管镜检查中观察到 GERD 体征,表明 GERD 可能是不受控制的哮喘的触发因素^[23]。MIR FAKHRAEI 等^[7]研究发现,GERD 与哮喘的发生率有较高独立相关,GERD 患者发生哮喘和呼吸道症状的风险增加。本研究的结果支持了先前 GERD 与不同哮喘表型具有因果关系的研究^[4,7,24-25]。

目前已经提出解释 GERD 与不同哮喘表型之间因果关系的可能潜在机制,反流理论和反射理论是可以缓解 GERD 与哮喘关系的两个主要机制。(1)反流理论:从近端食管微量吸入胃内容物可引起喉和肺的黏膜反应,导致呼吸道症状^[24,26]。研究表明,返流发作后气管内 pH 值下降,导致呼气峰流量也明显下降^[27]。PAUWELS 等^[28]证明,29 例哮喘患者中有 8 例(28%)发现痰液中存在胆汁酸。此外,通过测定支气管肺泡灌洗液中的胃蛋白酶和胆盐,发现了越来越多的支持证据^[29]。(2)反射理论:描述了一种间接机制,有充分的证据表明,当刺激下食管中的受体时,可通过迷走神经反射引起哮喘患者的支气管收缩^[27]。支配气道的大多数神经本质上是传入或感觉神经,并且一个子集类似于伤害性感觉神经,当被激活时该子集引发咳嗽、支气管痉挛、血管充血和黏液分泌。类似的反射可以由递送至食管黏膜的有害刺激(酸性溶液、辣椒素)引发^[30]。虽然反射理论需要进一步验证,但考虑到食管和气管具有相同的胚胎起源和迷走神经支配,因此并不奇怪^[31]。以前的研究也证明,一些食管和气道感觉神经的通路终止于中枢神经系统的相同区域^[32]。

本研究的病例均来自于欧洲,尚不清楚 GERD 和不同哮喘表型在不同地区人群中是否仍然存在因果关系。此外,本研究结果显示 GERD 与嗜酸性粒细胞性哮喘之间不存在因果关系,具体原因值得进一步确定。

参考文献

- [1] HUANG K, YANG T, XU J, et al. Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study[J]. *Lancet*, 2019, 394(10196):407-418.
- [2] VAKIL N, VAN ZANTEN S V, KAHRILAS P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus[J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(8):1900-1920.
- [3] NIRWAN J S, HASAN S S, BABAR Z U, et al. Global prevalence and risk factors of gastro-oesophageal reflux disease (GORD): systematic review with meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):5814.
- [4] LEMMETYINEN R E, TOPPILA-SALMI S K, BUT A, et al. Comorbidities associated with adult asthma: a population-based matched cohort study in Finland[J]. *BMJ Open Respir Res*, 2024, 11(1):e001959.
- [5] PEROTIN J M, WHEWAY G, TARIQ K, et al. Vulnerability to acid reflux of the airway epithelium in severe asthma[J]. *Eur Respir J*, 2022, 60(2):2101634.
- [6] MALLAH N, TURNER J M, GONZÁLEZ-ARCALA F J, et al. Gastroesophageal reflux disease and asthma exacerbation: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2022, 33(1):e13655.
- [7] MIR FAKHRAEI R, LINDBERG E, BENEDIKTSDÓTTIR B, et al. Gastroesophageal reflux and snoring are related to asthma and respiratory symptoms: results from a Nordic longitudinal population survey[J]. *Respir Med*, 2024, 221:107495.
- [8] AHN K, PENN R B, RATTAN S, et al. Mendelian randomization analysis reveals a complex genetic interplay among atopic dermatitis, asthma, and gastroesophageal reflux disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2023, 207(2):130-137.
- [9] BROOKS C R, VAN DALEN C J, HARDING E, et al. Effects of treatment changes on asthma phenotype prevalence and airway neutrophil function[J]. *BMC Pulm Med*, 2017, 17(1):169.
- [10] KURUVILLA M E, LEE F E, LEE G B. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2019, 56(2):219-233.
- [11] BRUSSELLE G G, KOPPELMAN G H. Biologic therapies for severe asthma[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(2):157-171.
- [12] SEKULA P, DEL GRECO M F, PATTARO C, et al. Mendelian randomization as an approach to assess causality using observational data[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(11):3253-3265.
- [13] LAWLOR D A, HARBORD R M, STERNE J A, et al. Mendelian randomization: using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology[J]. *Stat Med*, 2008, 27(8):1133-1163.

- [14] BURGESS S, SCOTT R A, TIMPSON N J, et al. Using published data in Mendelian randomization: a blueprint for efficient identification of causal risk factors[J]. *Eur J Epidemiol*, 2015, 30(7):543-552.
- [15] PIERCE B L, BURGESS S. Efficient design for Mendelian randomization studies: subsample and 2-sample instrumental variable estimators [J]. *Am J Epidemiol*, 2013, 178(7):1177-1184.
- [16] ONG J S, AN J, HAN X, et al. Multitrait genetic association analysis identifies 50 new risk loci for gastro-oesophageal reflux, seven new loci for Barrett's oesophagus and provides insights into clinical heterogeneity in reflux diagnosis[J]. *Gut*, 2022, 71(6):1053-1061.
- [17] FinnGen consortium. FinnGen Documentation of R5 release [EB/OL]. [2024-04-17]. <https://r5.finnngen.fi/>.
- [18] CHEN Y, SHEN J, WU Y, et al. Tea consumption and risk of lower respiratory tract infections: a two-sample Mendelian randomization study[J]. *Eur J Nutr*, 2023, 62(1):385-393.
- [19] FENG R, LU M, XU J, et al. Pulmonary embolism and 529 human blood metabolites: genetic correlation and two-sample Mendelian randomization study[J]. *BMC Genom Data*, 2022, 23(1):69.
- [20] BURGESS S, THOMPSON S G. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method[J]. *Eur J Epidemiol*, 2017, 32(5):377-389.
- [21] VERBANCK M, CHEN C Y, NEALE B, et al. Publisher Correction: detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases [J]. *Nat Genet*, 2018, 50(8):1196.
- [22] BOWDEN J, DEL GRECO M F, MINELLI C, et al. A framework for the investigation of pleiotropy in two-sample summary data Mendelian randomization[J]. *Stat Med*, 2017, 36(11):1783-1802.
- [23] COSÍO B G, SHAFIEK H, MOSTEIRO M, et al. Redefining the role of bronchoscopy in the workup of severe uncontrolled asthma in the era of biologics: a prospective study[J]. *Chest*, 2023, 164(4):837-845.
- [24] GRIFFITHS T L, NASSAR M, SOUBANI A O. Pulmonary manifestations of gastroesophageal reflux disease[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2020, 14(8):767-775.
- [25] AKINOLA M A, OYEDELE T A, AKANDE K O, et al. Gastroesophageal reflux disease: prevalence and extraesophageal manifestations among undergraduate students in South West Nigeria[J]. *BMC Gastroenterol*, 2020, 20(1):160.
- [26] RAGHAVENDRAN K, NEMZEK J, NAPOLITANO L M, et al. Aspiration-induced lung injury[J]. *Crit Care Med*, 2011, 39(4):818-826.
- [27] KASASBEH A, KASASBEH E, KRISHNASWAMY G. Potential mechanisms connecting asthma, esophageal reflux, and obesity/sleep apnea complex: a hypothetical review [J]. *Sleep Med Rev*, 2007, 11(1):47-58.
- [28] PAUWELS A, DECRAENE A, BLONDEAU K, et al. Bile acids in sputum and increased airway inflammation in patients with cystic fibrosis [J]. *Chest*, 2012, 141(6):1568-1574.
- [29] LEE A L, BUTTON B M, DENEHY L, et al. Proximal and distal gastro-oesophageal reflux in chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis [J]. *Respirology*, 2014, 19(2):211-217.
- [30] OELSCHLAGER B K, PELLEGRINI C A. Surgical treatment of respiratory complications associated with gastroesophageal reflux disease[J]. *Am J Med*, 2003, 115(Suppl. 3):72-77.
- [31] HOM C, VAEZI M F. Extra-esophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: diagnosis and treatment [J]. *Drugs*, 2013, 73(12):1281-1295.
- [32] CANNING B J, MAZZONE S B. Reflex mechanisms in gastroesophageal reflux disease and asthma[J]. *Am J Med*, 2003, 115(Suppl. 3):45-48.

(收稿日期:2024-04-17 修回日期:2024-07-22)

(编辑:唐 璞)