

# 綜論頑固性胃食道逆流與小腸細菌過度生長的致病機制

～兼談「經胃鏡小腸內益生菌灌注給與」的臨床經驗（上）

宏恩綜合醫院 <sup>1</sup>內科暨家醫科 <sup>2</sup>一般外科 <sup>3</sup>桃園醫院耳鼻喉科

<sup>4</sup>馬偕紀念醫院消化內科 <sup>5</sup>台南醫院消化內科

譚健民<sup>1</sup> 朱紀洪<sup>2</sup> 譚媛云<sup>3</sup> 章振旺<sup>4</sup> 張耀元<sup>5</sup>

## 前言<sup>1-4</sup>

由近些年來的臨床實務經驗顯示，雖然胃酸逆流是導致胃食道逆流疾病(gastroesophageal reflux disease, GERD)的主要致病機制，但事實上GERD並非完全導源於過多胃酸所致。由GERD本身的致病機制得知，GERD的衍生主要由於下食道括約肌(Lower Esophageal Sphincter, LES)功能減弱與障礙所引起，進而導致胃內容物（如胃酸、膽汁）逆流。食道裂孔疝氣亦是導致GERD的重要結構性因素之一。

在過去所發表文獻中，發現某些常見藥物可能會誘發或加重GERD症狀包括有布洛芬(ibuprofen)與阿斯匹靈(aspirin)等非類固醇抗發炎藥物，四環素(tetracycline)與克林黴素(clindamycin)等抗生素，用於治療骨質疏鬆症的雙磷酸鹽(bisphosphonates)，用於治療高血壓的鈣通道阻斷劑(calcium channel blockers)，氣喘藥物如茶鹼(theophylline)與鐵補充劑，某些抗憂鬱藥如三環抗憂鬱劑(Tricyclic Antidepressants)、選擇性血清素再攝取抑制劑(Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRI)與血清素-去甲腎上腺素再攝取抑制劑(Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, SNRI)亦會增加GERD衍生的風險。此外，再加上宿主所攝取入胃的食物逆流至食道管腔內，即便在GERD患者所分泌的胃酸容量並不是很多的情況下，亦有可能會導致GERD的衍生。

在生理解剖學上，所謂LES本身是一圈肌肉組織所組成的一個功能性器官，其主要在行

使肌肉瓣膜開關/閉合的功能，在位於食道下端與胃接合處形成一個具有瓣膜功能的解剖結構。平時LES通常保持閉合狀態，以防止胃內容物逆流至食道，一旦在吞嚥時LES會自主性的打開，讓食物可以自由經由食道進入胃內。此外，LES最主要的功能在於防止胃內容物再次逆流回食道內，一旦LES功能減弱而無法正常閉合時，就會導致胃酸或膽汁逆流至食道，從而引發GERD症狀如火燒心、胸口灼熱感、前胸悶痛，喉嚨炎、慢性咳嗽、氣喘、吞嚥困難與咽喉異物感甚至嗆咳的症狀與表徵。

GERD的長期併發症不僅只是逆流性食道炎，最終甚至可能亦會併發食道狹窄甚至巴瑞特氏食道(Barrett's esophagus)，其中巴瑞特氏食道是一種具有高度潛在性癌前病變的病灶，可能因而增加衍生食道腺癌(esophageal adenocarcinoma)的風險。倘若能及早發現並給與適當的治療，其臨床預後通常是良好的。基本上，巴瑞特氏食道能在早期發現並採取內視鏡消融切除干預治療，通常可以完全去除癌前病變組織細胞，以防止其往後發展為惡性食道癌。

目前而言，GERD的主要治療通常著重於使用質子幫浦抑制劑(Proton pump inhibitors, PPIs)的服用以減少胃酸的分泌。PPIs是一類減少胃酸分泌最常在臨床上被使用的藥物，通常用於治療消化性潰瘍如胃潰瘍與十二指腸潰瘍，同時主要透過將胃酸減少的作用機制來治療GERD。

根據流行病學的研究統計，近些年來台灣

地區GERD的盛行率估計約為12-25%。GERD盛行率增加主要亦與飲食西化、生活型態改變甚至部分研究顯示與幽門螺旋桿菌感染的某些特定型態有關聯，而其中則有10-40%GERD被確診為頑固性胃食道逆流症(refractory Gastroesophageal Reflux Disease, rGERD)。在臨床上，rGERD是指一旦GERD病情及其症狀在服用雙倍劑量PPIs長達8-12星期左右，其典型GERD的灼熱與胃酸逆流症狀仍然持續存在，而無法因藥物服用而得以控制者謂之。

近年來，腸道菌群健康在醫學與健康領域引起廣泛的關注。基本上，小腸細菌過度生長(Small Intestinal Bacterial Overgrowth, SIBO)是一種常見腸道菌群失調(gut dysbiosis)的代表病症，其會引起錯綜複雜的腸道健康領域的問題。本文亦旨在闡明SIBO與rGERD的相互作用的因果關係。

### rGERD的臨床定義<sup>5</sup>

臨床上，GERD在服用最大耐受劑量的PPIs（每天服用1-2次），即使在接受雙倍劑量PPIs治療至少12週，病患本身的胃灼熱感或胃酸逆流症狀仍續或未能完全緩解者，稱之為rGERD。除了GERD主觀症狀之外，某些客觀證據也會存在，如動態胃酸pH監測檢查異常的胃酸逆流指標，例如常見的評估指標，有DeMeester Score或食道酸暴露時間百分比等，另外胃內視鏡檢查發現如仍有持續性糜爛性食道炎的病灶，也可以當做rGERD的佐證。基本上，在已發表的臨床研究文獻中，指出rGERD盛行率為10-54%，估計約有1.6%的人口群可

能患有rGERD。

在臨床上，rGERD本身的診斷需要遵循綜合的檢測，首先必需進行臨床症狀、表徵與上消化道內視鏡檢查的評估，並同時進行食道pH值監測與食道測壓。在確認接受PPIs的最佳化藥物治療後，其GERD逆流症狀與表徵仍持續存在著，有時亦會伴隨咽喉逆流(Laryngopharyngeal reflux, LPR)疾病。

一般來說，rGERD本身的症候群通常較為複雜，非單一因素而可能由多種因素所引起的。這些因素包括有1. 功能性燒心疾病：在食道無胃酸暴露異常、嚴重胃動力問題或食道結構異常證據之下，而會衍生功能性燒心疾病。2. 逆流性高敏反應：逆流高敏症是指即使食道未過度接觸酸性物質，也會出現胃酸逆流症狀的情況，主要由於宿主個體食道神經對正常食道胃酸逆流的過度敏感所致。3. 某些運動確實會加劇GERD症狀，或增加急性GERD發作的可能性如急速彎腰、高強度運動或對腹部施加壓力的活動，可能都會加重不等程度的急性發作GERD症狀。4. 因藥物順從性或藥物代謝所引起的GERD的急性發作：急性GERD發作可能會因藥物依從性與藥物代謝的差異而引發的。在臨床上，如PPIs漏服或服藥時機不當，可能亦會導致制酸效果不良，反而加劇逆流症狀的出現。5. 部分宿主體本身對PPIs的代謝作用較快，則可能需要更高劑量，或每日兩次用藥才能達到充分的治療效果。6. 此外rGERD治療亦包括組織胺-2受體拮抗劑(histamine-2 receptor antagonists, H2RAs，如Famotidine)

與藻酸鹽抗酸劑（alginate antacids，如Gaviscon）的藥物治療。

### SIBO的臨床症狀與表徵<sup>6</sup>

SIBO是指小腸腔內一時間充滿著過量口腔與大腸外來的細菌，而這些過度生長的細菌不僅包括益生菌或無害菌，也包括潛伏的致病菌，而使得宿主最終會導致各種消化問題與營養吸收不良的病症，並進一步導致脂肪、蛋白質與碳水化合物等營養素的吸收與受損，從而衍生各種疾病症狀與潛在疾病的併發症如神經系統問題與骨質疏鬆症等嚴重後果。SIBO會擾亂正常排便如腹瀉或與便秘交替出現，或兩者兼而有之。由於SIBO導致的營養吸收不良，會衍生營養不良與不明原因的體重減輕。

除了胃腸道疾病之外，SIBO患者可能會出現陰道搔癢、胸痛、皮疹與全身倦怠，甚至注意力不集中、憂鬱、焦慮與腦霧等神經精神症狀。SIBO症狀可能與IBS互相重疊，因此需要進行全面評估與做好必要的鑑別診斷。

SIBO本身所出現的腹脹、脹氣與腹瀉有時會導致骨盆不適或壓迫感、膀胱疼痛、頻尿或尿急，這些症狀可能被誤認是泌尿問題。雖然SIBO不會直接影響女性尿失禁，但由於SIBO會導致腸道氣體增多，可能會間接影響女性骨盆底肌肉異常的收縮，而增加尿失禁的風險。

SIBO常見所排出的糞便形狀包括有黏液、硬塊狀糞便、水樣便或稀便。這些排便情況或許每天都會有所改變。SIBO亦可能導致

脂肪吸收不良，使得糞便因油脂過多而漂浮、異味或水樣化。因此，透過檢測進行正確的診斷對於確定SIBO的病因也是非常重要。

長期SIBO存在難免會損害宿主固有的營養物質與脂溶性維他命A、D、E、K與B12的吸收與缺乏，最終亦伴隨導致礦物質的缺乏，其常見症狀包括有全身倦怠、肌肉痙攣、指甲易碎、傷口癒合緩慢、食慾或味覺改變，其他症狀可能還包括刺痛、麻木、骨痛、感染症與認知障礙。

在極少數罕見罹患短腸症候群(short bowel syndrome)患者中，由於部分小腸缺失或受損，其所衍生的SIBO或許會導致D-乳酸酸中毒，這是一種罕見的代謝性酸中毒，主要引發某些神經精神系統問題，並可能間接加重SIBO相關的胃腸道不適，進而影響GERD症狀。

內臟敏感度增高是指內臟器官如胃腸、胸部、腹部與骨盆腔內器官對正常身體感覺發生過度反應現象。SIBO亦會導致內臟高敏感度增加，這意味著腸道對疼痛與不適變得更加敏感，並因而導致腸道疼痛與不適感的加劇。不僅如此，胃腸道對疼痛或不適敏感度增加的內臟過敏現象，亦會使得宿主個體的胃酸逆流症狀更加嚴重。此外，導致內臟器官固有疼痛閾值(threshold)降低，平常不會引起疼痛刺激感的宿主個體，亦會引起疼痛或不適的感覺。因此，逆流高敏感患者與確診rGERD病例中的SIBO盛行率有偏高的趨勢現象。



在臨床上，SIBO可能導致腸道蠕動功能受損與清除腸道菌株能力的降低，並同時伴隨克隆氏症(Crohn's Disease)或IBS潛在疾病的存在。IBS發病機制曾被認為主要由心理因素所引起的，但如今SIBO亦被認定IBS的主要原因。此外，SIBO的存在似乎亦與克隆氏症復發有關。

### SIBO的臨床診斷方法<sup>7</sup>

常見的SIBO臨床診斷方法包括有呼氣試驗與小腸抽吸物培養二大類。在臨床上，SIBO通常透過呼吸測試來診斷，其測試主要是測量過度生長菌株所產生的氣體，其中包括有：

其一，氫氣與甲烷呼氣測試是SIBO最常應用的非侵入性診斷工具，主要是可以檢測SIBO患者在攝取特定葡萄糖或乳果糖溶液後，其所收集呼氣中氫氣與/或甲烷的含量濃度是否有異常增加，而陽性結果則顯示小腸內菌群正在發酵糖並產生氫氣與甲烷氣體。呼氣測試本身敏感性與特異性比較低，但因非侵入性而被廣泛應用。在臨床上，SIBO通常透過呼吸測試來診斷，更可同時伴隨腸道菌群失衡的評估與分析腸道菌群本身的組合與數量。

其二，雖然小腸抽吸物培養被認為是SIBO的黃金標準檢測，但由於其侵入性風險較高，在臨床實務經驗上也較少被採用。經由胃內視鏡檢查途徑中，從小腸腔內抽取適量的小腸液樣本抽吸液培養(Small intestine aspirate culture)，然後進行特定細菌的培養，以確定

某些致病菌的存在與其數量。抽吸物中細菌數 $\geq 10^3$ 菌落形成單位(Colony Forming Unit, CFU)/毫升，則可診斷有SIBO的存在，但與呼吸測試相較則具有侵入性，因其涉及內視鏡檢查緣故。

在街坊檢驗所可能會提供某些所謂的簡易SIBO檢查，其中包括有1.血液檢查：用於評估維他命缺乏或其他與吸收不良相關的生化血清學檢驗。2.糞便檢查：用於評估是否有潛在脂肪吸收不良的病症。3.影像學檢查：電腦斷層掃描檢查、MRI、腹部X光與KUB與等影像檢查，亦可有助於排除可能導致SIBO結構性異常的其他病症。

通常來說，SIBO患者腹部平面X光攝影檢查或KUB攝影檢查（如圖1,2所示）亦可顯現胃、小腸與大腸呈現不等程度烏煙瘴氣的病態現象。基本上，一般健康人小腸是不易見到有氣體存在的，但SIBO則可出現明顯較多的小腸氣。在臨床實務經驗上，可以經由胃十二指腸纖維內視鏡檢查，來探知患者小腸內腔是

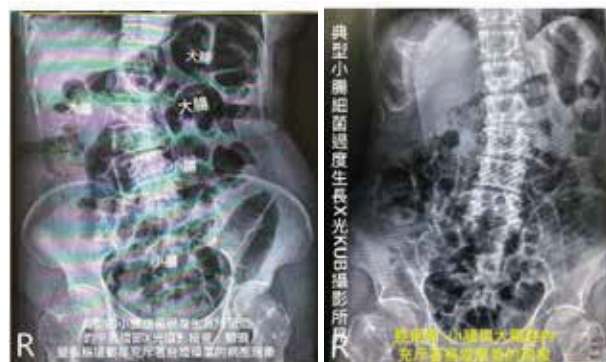


圖1 典型SIBO的X光KUB攝影所見（取材於譚健民醫師衛教演講題庫）<sup>8</sup>

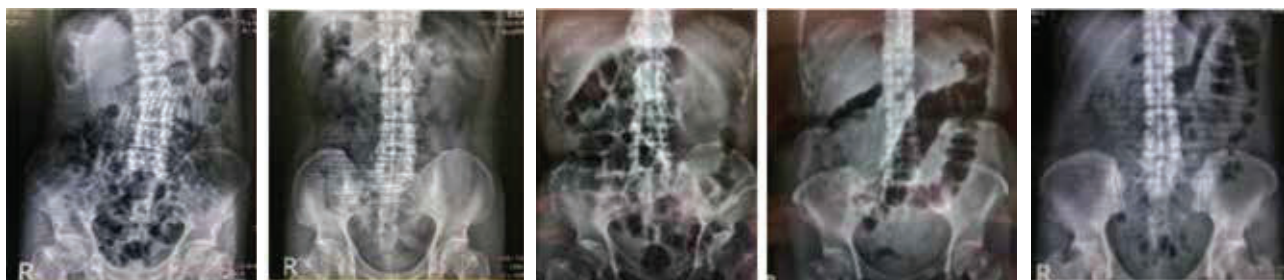


圖2 典型SIBO的X光KUB攝影所見（取材於譚健民醫師衛教演講題庫）<sup>9</sup>



圖3 胃十二指腸內視鏡所見胃與十二指腸腔內充斥著烏煙瘴氣現象（取材於譚健民醫師衛教演講題庫）<sup>9,10</sup>

否伴隨者異常過多烏煙瘴氣的小腸氣存在，而由此間接懷疑SIBO的存在（如圖3所示）。此外，亦可以在空腸近端抽吸液中檢測大腸桿菌數量，倘若其數量 $\geq 10^3$ CFU即可以意識到有SIBO的存在。某些時候也僅能靠臨床醫師的高度懷疑，而在給與嘗試性抗生素與伴隨益生菌治療後，才得知病患罹患的病症或許就是SIBO。

### SIBO與腸道菌群失調(Gut Dysbiosis)<sup>11</sup>

根據臨床定義，SIBO因具體涉及小腸內細菌過度生長，有別於腸道菌群失調，而腸道菌群失調則是更廣泛的失衡現象。GERD與SIBO本質上是一體的兩面，SIBO是由多種因素所引起如胃酸分泌減少、腸道蠕動受損與消化道解剖學異常，這些因素會破壞小腸內固有菌群自然生態環境的平衡。一旦當腸道蠕動功

能受損時，腸道菌群菌株更會由大腸逆向遷移回至小腸腔內而導致SIBO。不當的腸道蠕動也會削弱下食道括約肌固有的功能，使得胃酸異常逆流入食道末端並引發胃酸逆流的症狀。

無可厚非，GERD與SIBO有著密切的因果關係，在SIBO初期會發酵腸管中的碳水化合物，而產生大量氣體如甲烷(methane)，一旦這些氣體積聚起來就會引起腹痛與腹脹症狀，不僅使得小腸腔內存有過多的氣體，並最終導致小腸或大腸管腔內異常升高，此時再加上LES功能減弱，會更進一步導致賁門不當的開閉，而不足以發揮其阻止其中胃內容物逆流回食道內的固有功能，從而導致胃酸逆流併發症。同時，SIBO也會因而擾亂正常消化機能蠕動的作用，使得胃排空延遲更提升胃酸逆流發作的風險。

SIBO本身的顯著特徵是指小腸中擁有過多不同屬種的菌株，主要是大腸腔中較為常見致病菌過量的移位至小腸腔內。這些細菌群不僅是益生菌過多的緣故，更伴隨某些致病菌的存在，由此導致腸道黏膜發炎甚至引起內壁損傷。此時，過度生長的細菌株會擾亂正常的消化過程，並導致各式各樣的胃腸道症狀。

腸道菌群失調是指腸道菌群在其組合上與數量上的失衡。此外，SIBO亦可能導源於腸道本身蠕動功能障礙如術後腸沾黏、腸道先天性結構異常，甚至伴隨免疫力失調而引起的。SIBO是一種由腸道菌群失調而導致的小腸細菌異常增生所引起的疾病，是一種並非罕見而容易復發的消化道疾病，有些個案的臨床症狀與表徵可能類似於腸躁症或機能性消化不良症候群。

腸道菌群失調患者可以透過高纖維飲食的攝取來改善腸道健康，這些飲食包含著適量的維他命、礦物質、充足水分、大量水果蔬菜與優質蛋白質。腸道菌群失調患者常見的症狀與表徵包括有出現硬塊狀糞便、水便或稀便、牙齦出血、蛀牙與齲齒、異位性皮膚炎或痤瘡、排尿疼痛、生殖器分泌物增加或搔癢。

### SIBO導致GERD的作用機制<sup>12-14</sup>

事實上，胃酸逆流與膽汁逆流都是導致GERD的激發因子，只不過是所涉及的致病物不同而已。胃酸逆流是指胃酸逆流回食道，而膽汁逆流則是指膽汁由十二指腸逆流回胃部，並到達食道下端部位。雖然兩者都有可能引

起相類似症狀與表徵，但膽汁逆流對胃壁的損害較為嚴重。此外，SIBO會透過多種機制導致GERD，主要涉及腸道壓力增加與LES潛在性的破壞。使得SIBO所衍生過量的氣體，會額外增加腸道與腹部壓力，並將胃內容物包括胃酸推往食道腔內。由於SIBO會擾亂腸道蠕動，更有可能影響LES的收縮，而進一步再加劇GERD併發症的衍生。除了LES之外，位於食道頂部的另一個肌肉環即上食道括約肌(Upper Esophageal Sphincter, UES)，亦扮演著防止食物逆流至喉嚨的重要角色。再者，SIBO患者可能會被開立PPIs等藥物來減少胃酸，雖然PPIs可以緩解GERD症狀，但亦有可能降低小腸中正常情況下抑制細菌生長的酸度，反而加重SIBO原有的症狀的惡化。

雖然SIBO不會直接導致GERD，但由於SIBO會導致小腸內積聚的氣體會引發連鎖反應而增加胃部壓力。一旦胃部感受到壓力時，更容易導致胃酸逆流回食道內，從而引起典型上腹部灼熱疼痛，GERD於焉衍生了。

基本上，SIBO既可以透過增加腹壓直接引起胃酸逆流症狀，也可以透過削弱腸道蠕動而間接導致GERD，並可能因GERD藥物的服用而加劇GERD的症狀。雖然PPIs是GERD的主要常用的治療藥物，但使在服用PPIs期間，某些藥物也可能加重GERD的症狀，這些藥物可能會影響GERD作用機制如LES壓力或胃動力，而進一步導致逆流增加甚至胃排空延遲，從而使GERD的症狀加劇。此外，某些影響LES張力的藥物如硝酸鹽、鈣通道阻斷



劑與抗膽鹼藥物，亦會使得LES變得較為鬆弛，而使得胃內容物逆流回食道，從而加重GERD的症狀。這種延遲會導致胃內容物在胃中停留更長時間，從而增加胃酸逆流風險。再者，某些藥物包括有鴉片類藥物如海洛因與哌替啶(meperidine)、尼古丁與大麻素如大麻中的四氫大麻酚(marijuana)。此外，一些用於治療胃輕癱(gastroparesis)相關疾病的藥物如某些抗憂鬱藥物與抗高血壓藥，也可能產生延遲胃排空的影響。主要由於其抗膽鹼作用(anticholinergic effects)可能導致減緩胃排空。某些抗高血壓藥如鈣通道阻斷劑(calcium channel blockers)，亦可能導致胃排空延遲。因此，SIBO可以由多種因素引起，其中包括有飲食、抗生素、身心壓力與潛在的健康狀況。此外，有時GERD亦會伴隨相類似的疾病如咽喉逆流(Laryngopharyngeal reflux, LPR)。

### SIBO導致LPR的作用機制<sup>15-20</sup>

由於GERD通常影響下食道，而LPR則影響喉嚨上部，雖然兩者都是因胃酸逆流所引起的，但LPR通常不會引起典型的燒心症狀，其主要是由於LPR僅影響喉部與咽喉而非食道。

雖然GERD亦會與LPR同時發生，但有時也會分別單獨出現。在臨床上，約有1/3的LPR患者同時伴隨GERD的存在。這種併發很可能是由於逆流存有共同潛在機制所致，即胃內容物會向上進入食道，甚至可能進一步上升至咽喉頭。

由解剖生理學研究顯示，LPR是由於胃內容物逆流至咽喉部所引起的疾病。當下食道括

約肌(LES)或上食道括約肌(UES)無法正常閉合時，會導致胃酸或胃內容物逆流到喉嚨與喉頭。LPR的主要致病機制是由於胃內容物逆流回咽喉處，其導致胃內容物如胃酸、膽汁、胃蛋白酶與酵素類食物，逆流至喉部與咽部所衍生的疾病，有時亦會伴隨著上呼吸道脆弱組織的損傷，使得食道與喉部的保護機制受損，或是因胃酸逆流而引發迷走神經反射所致。雖然，喉嚨確實有一些抵禦逆流的保護機制如吞嚥與唾液分泌，但其有效性並不如食道的機制，因LES與食道本身肌肉功能具有防止食物逆流到食道的作用，但喉嚨缺乏這種強大的防禦機制，而使得喉嚨會更容易受到LPR的損害。

由於逆流物具有腐蝕性，因此當下這種刺激可能是直接的，也可能是間接，而透過迷走神經介導的反射則會呈現習慣性咳嗽與清喉嚨動作。在臨床上，雖然LPR並非罕見疾病，但在台灣地區LPR盛行率有低於西方國家的傾向，這種差異被認為是受到宿主個體生活習性、飲食習慣與診斷方法的差異而有所不同。由一項臨床研究報告指出，在中國大陸地區疑似LPR患者中，經pH值檢測確診的LPR盛行率為21%。相較之下，西方國家的LPR盛行率在60-70%之間。

當患有LPR時，胃酸會一路上行至食道，最終進入喉嚨並引發與GERD截然不同的症狀，但兩種疾病的治療方法卻是相似的，其中包括有改變生活習性與適時適當的服用抑制胃酸分泌的藥物。在臨床上，GERD與LPR兩

者間亦有某些不同的差異。GERD主要影響下食道，常表現為胃灼熱、逆流、前胸痛與消化不良。LPR常見的主要臨床症狀包括有聲音沙啞、咳嗽、喉炎、慢性清喉嚨、喉嚨存有異物感或灼燒感、慢性咳嗽與鼻後滴漏，嚴重者甚至包括吞嚥困難、多痰與口乾舌燥等症狀。由於胃酸沿著食道上行，並進入咽喉與聲帶，而引起聲音嘶啞、慢性咳嗽與咽喉異物感等喉球症(globus sensation)症狀，但不會出現因GERD而刺激食道黏膜，以致於導致胸口灼熱感的火燒心症狀的衍生。

在臨床上，LPR亦容易被誤診，其症狀常與其他常見疾病重疊，而常見誤診疾病包括有鼻過敏、鼻竇炎、氣喘甚至上呼吸道感染。此外，某些缺乏明顯胃灼熱症狀的GERD，也可能使得LPR被忽略。

在LPR致病機制基礎上，患者應避免一時間大量飲用濃稠、加糖或奶精混合式咖啡、濃茶、含咖啡因飲料，可樂類的軟性飲料亦會激發LPR症狀，因此患者平時飲食應遠離碳酸飲料，因為碳酸飲料會產生過量碳酸( $H_2CO_3$ )，而碳酸是在壓力下會使得二氧化碳氣體溶解在液體而形成，溶解的二氧化碳會與水份相互作用形成弱酸，一旦當壓力釋放時，碳酸會還原為二氧化碳與水，從而產生嘶嘶聲的氣泡出來。

SIBO可透過多種機制導致LPR，這些機制包括有致病菌發酵所引起產氣的增加，進而升高腹壓，並促使胃內容物如胃酸與胃蛋白酶進入食道與咽喉處。反之，LPR也可能是

SIBO的風險因子。雖然LPR與GERD都涉及胃酸逆流，但主要涉及的部位與症狀有所不同，也使得治療方法也有所不同。

在臨床上，SIBO亦會透過多種機制來導致LPR，其主要表現為腹壓升高與食道蠕動受限而緩慢。SIBO所產生過量的氣體會將胃內容物（包括胃酸）推回食道，甚至上行至咽喉，而引起典型的LPR症狀。

SIBO也會擾亂正常的食道動力，在食物與其他物質被推進食道的過程會延遲胃排空，這意味著胃需要更長時間才能將內容物推入小腸，這種延遲會增加逆流發作的可能性，並伴隨喉嚨逆流。逆流的胃內容物通常含有胃酸、胃蛋白酶與膽汁，會直接刺激並引發喉部、咽部與食道等脆弱組織的發炎反應。

### 巴瑞特氏食道(Barrett's esophagus)與食道腺癌的癌前病變<sup>21,22</sup>

巴瑞特氏食道是一種特殊的食道小腸化生上皮(metaplastic epithelium of the esophagus)的食道腺癌的癌前病變，其在過去40年起的發病率急速上升，大多數食道腺癌都是導源於巴瑞特氏食道。巴瑞特氏食道的特徵主要是下食道內壁的正常鱗狀細胞被腸型柱狀細胞所取代。巴瑞特氏食道是一種因胃酸逆流而導致食道內壁發生病變的疾病，存在著多種風險的因素，其中主要因素包括有慢性胃灼熱、GERD、男性與女性比約2:1、白種人、年齡 $\geq 50$ 歲、食道裂孔疝氣、長期吸菸習慣、長期大量飲酒，肥胖與巴瑞特氏食道癌或食道癌家族病皆是重要的風險因素，但仍有約40%巴



瑞特氏食道患者並未出現任何明顯上消化道症狀。

此外，儘管存在著巴瑞特氏食道特有組織細胞的病理病變，但患者可能未曾有典型胃灼熱或胃酸逆流症狀。西方國家巴瑞特氏食道盛行率約在0.9-4.5%之間，但在伴隨有GERD者大約為6.3-13.6%。在東方國家則相對的較少巴瑞特氏食道個案，其盛行率約0.06-6.2%，但在日本的盛行率則較其他國家高。

雖然，巴瑞特氏食道是一種因胃酸逆流所導致的食道內壁發生癌前病變的疾病，但絕大多數確診患者不一定會發展為食道癌，可能需要很多年才會逐漸進展為食道癌，因此並非所有巴瑞特氏食道患者最終都會被診斷為食道癌，因食道癌生長緩慢而可能在症狀出現之前就已經存在多年，巴瑞特氏食道患者一生中罹患食道癌的整體風險估計約為5%。因此，絕大多數確診巴瑞特氏食道患者不會發展為食道癌，其進展為癌症的風險也相對較低。巴瑞特氏食道可以透過定期胃內視鏡監測來進一步降低罹患食道癌的風險。

基本上，食道癌一旦出現症狀就會迅速進展，因食道本身是一條柔性管道，食道管壁缺乏明顯漿膜層的覆蓋，使得腫瘤可以在引起明顯症狀前就已逐漸快速生長，而導致腫瘤快速擴散並滲入食道鄰近深層組織與器官。再者，吞嚥困難是食道癌的晚期症狀，一旦出現吞嚥困難時，食道癌通常已侵襲至食道壁深層，並可能已擴散至附近淋巴結，甚至其他遠端器官，而進入食道癌的末期階段。唯有通過內視

鏡檢查與活檢進行定期的監測，才有助於早期發現任何異常細胞的突變化，並進一步及時給與病理切片鑒定與手術切除，才有可能扼止癌症的進展。

### 參考文獻

1. Ronnie F, GE B, Hashem ES, et al: Gastroesophageal reflux disease. Nat Rev Dis Primers 2021; 7(1): 55.
2. Pruthvi CR, Rakesh K, Surinder VR, et al: Risk of small intestinal bacterial overgrowth in patients receiving proton pump inhibitors versus proton pump inhibitors plus prokinetics. JGH Open 2018; 2(2): 47-53.
3. Joel ER, Joel HR: Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. Gastroenterology 2018; 154(2): 267-76.
4. Decai Z, Shaojun L, Zhaoqi L, et al: Global, regional and national burden of gastroesophageal reflux disease, 1990-2019: update from the GBD 2019 study. Ann Med 2022; 54(1): 1372-84.
5. Sabine R, François M: Refractory GERD, beyond proton pump inhibitors. Curr Opin Pharmacol 2018; 43: 99-103.
6. Georgios T, Paraskevas G, Ioannis SP, et al: High Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth among Functional Dyspepsia Patients. Dig Dis 2021; 39(4): 382-90.

7. Jing X, Qiu Q, Yu Y, et al: The Lactulose Breath Test Can Predict Refractory Gastroesophageal Reflux Disease by Measuring Bacterial Overgrowth in the Small Intestine. *J Clin Gastroenterol* 2025; 59(5): 448-55.
8. 譚健民：益生菌的迷思～兼論益生菌給與途徑的探討與分享。台北市醫師公會會刊 2019; 63: 36-45.
9. 譚健民：不同益生菌給與途徑的分析與探討～著重於一個醫師的順勢胃腸內灌注益生菌的前瞻式研究經驗的分享(初報)。台北市醫師公會會刊2017; 61: 40-6.
10. 譚健民：胃食道逆流疾病致病機制的探討及其對策。2018年02月號永信藥訊電子報。http://www.ysp.com.tw/tw/magazine/1086
11. ZT W, WT T, JL H, et al: Correlation Between Gastroesophageal Reflux Disease and Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Analysis of Intestinal Microbiome and Metabolic Characteristics. *J Inflamm Res* 2025; 18: 33-51.
12. Debora C, Loredana P, Alba R, et al: Effects of long-term PPI treatment on producing bowel symptoms and SIBO. *Eur J Clin Invest* 2011; 41(4): 380-6.
13. Aneta K, Marian S: Proton pump inhibitor-induced gut dysbiosis and immunomodulation: current knowledge and potential restoration by probiotics. *Pharmacol Rep* 2023; 75(4): 791-804.
14. ZT W, WT T, JL H, et al: Correlation Between Gastroesophageal Reflux Disease and Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Analysis of Intestinal Microbiome and Metabolic Characteristics. *J Inflamm Res* 2025; 18: 33-51.
15. Swathikan C, Sue S, Sheraz RM, et al: Treatment of oesophageal and laryngopharyngeal symptoms of reflux in patients diagnosed with SIBO and IMO with antibiotics. *Dis Esophagus* 2025; 38(2): doaf001.
16. JW K, JM P, YC L, et al: The association between laryngopharyngeal reflux and insomnia. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2022; 279(7): 3535-41.
17. Amanda JK, Erin HW, Philip AW, et al: An update on current treatment strategies for laryngopharyngeal reflux symptoms. *Ann N Y Acad Sci* 2022; 1510(1): 5-17.
18. Lechien JR, Mouawad F, Bobin F, et al: Review of management of laryngopharyngeal reflux disease. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2021; 138(4): 257-67.
19. Nicole P, Federico A, Angelo E, et al: Magnesium alginate versus proton

pump inhibitors for the treatment of laryngopharyngeal reflux: A non-inferiority randomized controlled trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2022; 279(5): 2533-42.

20. Yun W, Junyao W, Qing H, et al: The relationship between gastroesophageal reflux disease and laryngopharyngeal reflux based on pH monitoring. *Ear, Nose Throat J* 2021; 100(4): 249-53.
21. Henry DA, Catherine S, Michael V, et al: The esophageal mucosa and submucosa: immunohistology in GERD and Barrett's esophagus. *Ann N Y Acad Sci* 2013; 1300: 144-65.
22. Lisa AB, Nabeel RO, Jie Y, et al: Incidence of GERD, esophagitis, Barrett's esophagus, and esophageal adenocarcinoma after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2020; 16(11): 1828-36. 

