

# 咽喉逆流症

光合耳鼻喉科診所 詹益祥

咽喉逆流症(laryngopharyngeal reflux disease, LPRD)是個因逆流至上呼吸消化道(upper aerodigestive tract)的胃十二指腸內容物，直接或間接造成上呼吸消化道在形態學及神經學方面病變的疾病。這個疾病在上世紀九零年代後期，與胃食道逆流症(gastroesophageal reflux disease, GERD)區分出來，由於其症狀涵蓋了整個上呼吸消化道，在美國因此病求診者，推估佔了耳鼻喉科門診病人的10%以上，在亞洲及歐洲的盛行率，推估為5~30%，可見這是個在耳鼻喉科及腸胃科門診常見的疾病<sup>1</sup>。以下就其病理機轉，臨床表現，診斷及治療方法的現況，逐一說明。

## 病理機轉

### 一、逆流理論(reflux theory)

#### (一)逆流物(refluxate)：

1. 胃蛋白酶(pepsin)：一直以來，胃食道逆流物(refluxate)中的胃酸、胃蛋白酶(pepsin)及膽汁(bile)被認為是造成GERD組織病變的主要物質，也由於pepsin需要有胃酸來活化其作用，因而有氫離子幫浦阻斷劑(proton pump inhibitors, PPI)及鉀離子競爭型酸阻斷劑(potassium-competitive acid blockers, PCAB)等藥物的先後問世，但在經過20年的使用後，發現仍有40%的GERD患者的症狀未能緩解<sup>2</sup>，在LPRD患者的療效則甚至和安慰劑一樣，由此可推論其組織病變應該與refluxate中的其它非

酸性物質有關<sup>3</sup>。後續研究發現，在逆流至酸鹼度近乎中性的上呼吸消化道的refluxate中，幾乎都存有近乎失去活性的pepsin，經由胞吞作用(endocytosis)，在上皮細胞的酸性細胞質內恢復其活性<sup>4</sup>，並引發一系列由包含IL-1 $\beta$ 和IL-8等在內的細胞激素介導的發炎性損傷(cytokine-mediated inflammatory injury)，由黏膜下(submucosa)的淋巴球浸潤開始，進而造成表皮細胞間隙(intercellular space)的破壞，最終導致上呼吸消化道黏膜表面的腐蝕性傷害(erosive injury)<sup>5</sup>；而此發炎反應也激發了痛覺感受器(nociceptors)，並經由喉部神經的傳導而導致喉部的過敏反應，引發咳嗽反應<sup>6</sup>。

2. 胃酸(gastric acid)：胃酸引起表皮細胞的鈣黏素(epithelial cadherin)的功能下降，因而造成黏膜表皮細胞間隙的通透性增加，進而破壞喉嚨黏膜的屏障(mucosa barrier)<sup>7</sup>。
3. 膽汁酸(bile acid)：經由損害喉部黏膜細胞的DNA及RNA，並造成上皮細胞的間質轉化(cell epithelial-mesenchymal transformation)而損傷喉黏膜<sup>8</sup>。
4. 胰蛋白酶(trypsin)：經由激活蛋白酶活化受體(protease activated receptor)，引發IL-8等細胞激素的分泌，造成喉黏膜組織的受損<sup>9</sup>。

(二)食道活動性(esophageal motility)：正常的食道蠕動(peristalsis)可以避免胃內容物逆流至咽喉，而原發性食道蠕動異常(primary esophageal dysmotility)則會延遲逆流物的清除及延長逆流物與上呼吸道黏膜的接觸時間，因而加劇LPRD的症狀與徵候<sup>10</sup>。

(三)上食道括約肌功能不全(upper esophageal sphincter incompetence)：Shaker及其同儕在2014年的研究顯示，在環狀軟骨(cricoid cartilage)處加壓以增加上食道括約肌的壓力，可以減少逆流的發生次數<sup>11</sup>。

## 二、反射理論(reflex theory)

由於氣管支氣管樹(tracheobronchial tree)和食道都受到迷走神經的支配，近期的研究顯示分佈在食道及氣管的迷走神經痛覺傳入C-類神經纖維(vagal afferent nociceptive C-fiber)，在受到酸和脂質介質的刺激後，引發P物質(substance P)及抑鈣素基因相關勝肽(calcitonin gene-related peptide)等神經勝肽物質的釋放，造成後續發炎反應<sup>12</sup>。

因逆流物的機械性刺激而產生的訊號和來自迷走神經傳導物質的化學性訊號，最終匯入延髓的孤束核(nucleus tractus solitarius)，逆流理論和反射理論因而在此產生密切的連結，進而引發各式臨床症狀<sup>13</sup>。

## 三、神經生理及認知機轉(neurophysiological and cognitive mechanism)

(一)周邊神經機轉：由於部分LPRD患者的

慢性咳嗽對於PPI治療的反應不佳，因此有人認為有可能是逆流物引起喉過敏(laryngeal hypersensitivity)所致，這部分的機轉還有待進一步研究<sup>14</sup>。

(二)中樞神經機轉：近年有研究顯示LPRD的患者有較嚴重的生活品質下降及較高程度的焦慮感及憂鬱傾向<sup>15</sup>，亦有研究發現心理因素與LPRD患者的喉部症狀的嚴重度有相關性<sup>16</sup>。

## 症狀與徵候(symptoms and signs)

LPRD的症狀不具特異性(specificity)，常見的有：咽喉異物感、慢性咳嗽、經常性的清喉嚨、喉嚨有黏液、飯後或躺下時易咳嗽、輕度吞嚥困難、鼻涕倒流感及嗓音沙啞等<sup>1</sup>。

相較於GERD患者，較少有胸口灼熱感(火燒心)及胃酸逆流的症狀<sup>17</sup>。

LPRD的徵候也不具特異性，常見的有：咽部紅斑(pharyngeal erythema)、咽部黏稠的黏液(pharyngeal sticky mucus)、瀰漫性喉頭紅斑(diffuse laryngeal erythema)、杓狀軟骨處紅斑(arytenoid erythema)、後聯合肥厚及紅斑(posterior commissure hypertrophy and erythema)、杓狀軟骨間肉芽(interarytenoid granulation)、喉室紅斑或水腫(ventricular erythema/edema)及聲門下紅斑或水腫(subglottic erythema/edema)。此外，聲帶突肉芽腫(vocal process granuloma)很有可能是LPRD引起，需加以注意<sup>1</sup>。

## 診斷

由於LPRD的症狀不具特異性，因此需借助以下診斷工具加以診斷並與其它具有類似臨床症狀的上呼吸消化道疾病加以鑑別診斷<sup>1</sup>。

一、**患者自評量表**：目前常被使用的有「逆流症狀指數」(reflux symptom index, RSI)、「逆流症狀評分」(reflux symptom score, RSS)及涵蓋喉、口和咽部徵候的「逆流徵候評量」(reflux sign assessment, RSS)；雖然無法僅靠自評量表做出診斷，但可用來評估療效及追蹤病情變化<sup>18</sup>。

二、**上消化道內視鏡檢查(upper gastrointestinal endoscopy)**：用於對於經驗療法(empirical treatment)無效，或是另有如吐血或不明原因體重減輕等警示症狀(alarm symptoms)的患者。

三、**高解析度食道壓力檢測儀(high resolution esophageal manometry)**：可以檢測食道括約肌的張力(tonicity)及食道體近端和遠端的收縮力(esophageal body contractility)，主要是用來檢測是否有「原發性食道運動(蠕)動功能異常」(primary esophageal dysmotility)。

四、**24小時下咽食道多通道腔內阻抗併酸鹼度監測儀(24-hour hypopharyngeal-esophageal multichannel intraluminal impedance-pH monitor, HEMII-pH monitor)**：可以同時監測逆流物的酸鹼度和樣態(氣態、液態還是二者混合)和逆

流發生時的體位、時間及次數。

這項檢測被認為是目前用來診斷LPRD的最可靠和客觀的檢測工具。

五、**唾液胃蛋白酶檢測(salivary pepsin test)**：藉由檢測唾液中pepsin的濃度以推測是否有發生咽部逆流，但因無法據此確認其和LPRD症狀之間的因果關係，且有三分之一的患者量測不到<sup>19</sup>，加上會受到進食時間和採樣時間點等因素干擾以及常與HEMII-pH monitor的檢測結果不一致<sup>20</sup>，所以目前是用來作為輔助診斷的工具。

## 治療

一、**氫離子幫浦抑制劑(proton-pump inhibitor, PPI)**：PPI雖然是GERD及糜爛性食道炎(erosive esophagitis)的標準處理藥物(standard-of-care)，但由於LPRD的逆流物是弱酸或鹼性，可能因此而造成PPI在治療LPRD的效果不如對於GERD的療效<sup>21</sup>。此外，長期使用，可能會有營養吸收不良、腎臟病、失智及易遭受感染等潛在風險<sup>22</sup>。

二、**制酸劑(antacids)**：藉由迅速降低胃內容物的酸性以減少逆流物對於咽喉黏膜的傷害，但其有效時間可能不到1小時，因此無法作為長期治療的藥物<sup>23</sup>。

三、**褐藻鹽類製劑(alginate)**：藉由形成物理性屏障(physical barrier)、移開胃部的酸袋(acid pocket)以隔絕胃內容物進入食道及咽喉，因此無論逆流物是酸性或非酸性，

都能有效保護上呼吸消化道的黏膜，可搭配制酸劑合併使用<sup>24</sup>。

**四、人類免疫不全病毒蛋白酶抑制劑(HIV-protease inhibitor)：**針對逆流物中的pepsin所造成的組織傷害，近年來有研究嘗試用目前已上市用於治療愛滋病的HIV-protease inhibitor藥物amprenavir來治療，在動物實驗中有顯著的療效<sup>25</sup>，預計即將進入人體臨床實驗，未來或許有望成為新的治療藥物。

**五、飲食和生活習慣調控<sup>26</sup>：**(一) 增加食用如香蕉、瓜類水果(melons)及梨子等低酸度的水果。(二) 食用燕麥、全穀類食物之類的高纖食物，以促進胃排空。(三) 減少飲用高含糖量的高滲透壓果汁或運動飲料。(四) 食用脂肪含量較少的精瘦蛋白質(lean protein)食物，如雞肉及魚肉。(五) 避免飲用含咖啡因、酒精和碳酸的飲料，以及辛辣食物。(六) 餐後維持身體直立姿勢及避免吃宵夜。

**六、手術治療：**

- (一) 胃底折疊術(fundoplication)：主要用於合併有GERD的LPRD且內科治療效果不佳，或患有「食道裂孔疝氣」(hiatal hernia)的患者<sup>27</sup>。
- (二) 磁石環括約肌增強術(magnetic sphincter augmentation, MSA)：這是個相對於fundoplication的腹腔鏡微創手術，將一個由多個磁珠組成的磁石環置放

在下食道括約肌周圍，用以防止胃逆流。適用於以逆流症狀為主，但沒有吞嚥困難、食道運動機能障礙、病態性肥胖、大於3公分的hiatal hernia、曾接受過上消化道手術或有GERD併發症等情況的病人<sup>28</sup>。

### 結論

LPRD是個耳鼻喉科、腸胃科及胸腔科門診常見的疾病，也由於是個在病因、臨床表現、診斷方法及治療方式上呈現多面向的疾病，因此在診治過程中常常耗費不少醫療資源；然而隨著科技進步與人工智慧的導入，以及相關醫療人員的持續研究，相信將會對此病的成因及治療帶來進步。

### 參考文獻

1. JR L, MF V, WW C, et al: The Dubai definition and diagnostic criteria of laryngopharyngeal reflux: the IFOS Consensus. *Laryngoscope* 2024; 134(4): 1614-24.
2. DM S, AF S, YY L: A comparison of efficacy and safety of potassium-competitive acid blocker and proton pump inhibitor in gastric acid-related diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2022; 37(12): 2217-28.
3. Nikolaos S, Eirini D, Anastasia B, et al: Proton pump inhibitors for the treatment of laryngopharyngeal reflux. A systematic review. *J Voice* 2020; 34(6): 918-29.

4. Nikki J, CW W, JH B, et al: Receptor-mediated uptake of pepsin by laryngeal epithelial cells. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2007; 116(12): 934-8.
5. RF S, Liela B, SJ S, et al: A new paradigm for GERD pathogenesis. Not acid injury, but cytokine-mediated inflammation driven by HIF-2a: a potential role for targeting HIF-2a to prevent and treat reflux esophagitis. *Curr Opin Pharmacol* 2017; 37(12): 93-9.
6. TL T, SY C, CY H, et al: Role of ATP in the ROS-mediated laryngeal airway hyperreactivity induced by laryngeal acid-pepsin insult in anesthetized rats. *J Appl Physiol* 2008; 106(5): 1584-92.
7. Akihiko O, Yuko TI, Yasuko Y, et al: Acid exposure potentiates intercellular adhesion molecule-1 and e-cadherin expression on A549 alveolar lining epithelial cells. *Exp Lung Res* 2003; 29(6): 389-400.
8. ED C, Silvia B, Giampiero S, et al: Impact of bile acids on the severity of laryngopharyngeal reflux. *Clin Otolaryngol* 2021; 46(1): 189-95.
9. Yading L, Gaofan X, Bingduo Z, et al: Effects of acids, pepsin, bile acids, and trypsin on laryngopharyngeal reflux diseases: physiopathology and therapeutic targets. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol* 2022; 276(6): 2743-52.
10. CP G, Daniel S, DA C, et al: Ineffective esophageal motility: concepts, future directions, and conclusions from the Stanford 2018 symposium. *Neurogastroenterol Motil* 2019; 31(9): e13584.
11. Reza S, Arash B, SR N: Prevention of esophagopharyngeal reflux by augmenting the upper esophageal sphincter pressure barrier. *Laryngoscope* 2022; 276(6): 2743-52.
12. RN P, BT J, JES A, et al: Increased tachykinin levels in induced sputum from asthmatic and cough patients with acid reflux. *Thorax* 2007; 62(6): 491-5.
13. BJ C: Central regulation of the cough reflex: therapeutic implications. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22(12): 75-81.
14. N J, S V, R P, et al: Acidification of the oesophagus acutely increases the cough sensitivity in patients with gastro-oesophageal reflux and chronic cough. *Neuro Gastroenterol Motil* 2008; 20(2): 119-24.
15. AJ K, M G, ZC B, et al: Hypervigilance and anxiety are elevated among patients with laryngeal symptoms with and without laryngopharyngeal reflux. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; 21(11): 2956-7.e2.
16. AJ K, EH W, PA W, et al: An update on current treatment strategies for laryngopharyngeal reflux symptoms. *Ann N*

- Y Acad Sci 2022; 1510(1): 5-17.
17. JA K: Laryngopharyngeal reflux is different from classic gastroesophageal reflux disease. *Ear Nose Throat J* 2002; 81(9 Suppl 2): 7-9.
  18. PC B, GN P, JA K: Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice* 2002; 16(2): 274-7.
  19. JR L, F B: Diagnostic value of fasting and bedtime saliva pepsin measurements in laryngopharyngeal reflux. *Biomedicines* 2024; 12(2): 398.
  20. K Z, Viktória H, Adéla V, et al: Diagnostic value of the Peptest™ in Detecting laryngopharyngeal reflux. *J Clin Med* 2021; 10(13): 2996.
  21. JR L, Sven S, Antonio S, et al: Clinical outcomes of laryngopharyngeal reflux treatment: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2019; 125(5): 1174-87.
  22. PF H, Wade T, Jens S, et al: Side effects of long-term proton pump inhibitor use: a review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018; 123(2): 114-21.
  23. Vandana G, Prashant N, Ritu T: Antacids revisited: review on contemporary facts and relevance for self-management. *J Int Med Res* 2022; 50(3): 3000605221086457.
  24. DA L, BP R, S M, et al: Alginate therapy is effective treatment for gastroesophageal reflux disease symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus* 2017; 30(2): 1-8.
  25. Nikki J, TL S, CJ G, et al: Oral and inhaled fosamprenavir reverses pepsin-induced damage in a laryngopharyngeal reflux mouse model. *Laryngoscope* 2023; 133 Suppl 1(Suppl 1): S1-11.
  26. JR L, Lise C-B, Lea D, et al: Is diet sufficient as laryngo-pharyngeal reflux treatment? A cross-over observational study. *Laryngoscope* 2022; (10): 1916-23.
  27. JT K, RD N, Tina H, et al: Association between response to acid-suppression therapy and efficacy of antireflux surgery in patients with extraesophageal reflux. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15(5): 675-81.
  28. RA G, JH P, Santiago H, et al: Esophageal sphincter device for gastroesophageal reflux disease. *N Engl J Med* 2013; 368(8): 719-27.

