

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（下）

宏恩綜合醫院¹內科暨家醫科³一般外科²桃園醫院耳鼻喉科
⁴馬偕紀念醫院消化內科⁵台南醫院消化內科
譚健民¹ 譚媛云² 朱紀洪³ 章振旺⁴ 張耀元⁵

幽門螺旋桿菌感染與腸道菌群失調¹⁻⁴

在臨床上，幽門螺旋桿菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染與腸道菌群失調有著密切的關聯。*H. pylori*是一種能夠獨立定植並感染胃黏膜的獨立細菌，

其本身是一種革蘭氏陰性螺旋狀桿菌，*H. pylori*因其在人體胃部嚴酷的酸性環境中也能夠茁壯成長而聞名。*H. pylori*是一種常見的人類病原體，全球約有50%人口感染過*H. pylori*，儘管大多數人感染者未曾出現任何臨床症狀，只有一小部分人會出現症狀，*H. pylori*感染是消化性潰瘍與胃癌重要的危險因子，因此小部分人會得到胃炎與消化性潰瘍，甚至在極少數情況下會衍生胃癌。

*H. pylori*一旦定植在胃部，就會改變胃部微生物的自然生態平衡，進而間接影響腸道菌群的種類與數量，導致胃腸道微生物群落整體多樣化降低，從而衍生腸道菌群失調菌株種類組合的改變與數量的減少，使得胃腸道微生物群落整體多樣化的降低，而衍生所謂腸道菌群失調，並進一步對人體各種系統器官產生各式各樣的負面影響，其主要是*H. pylori*感染本身與腸道菌群失調有關，其中腸道菌群菌株的多樣性與豐沛度改變扮演著重要的角色。

此外，導致*H. pylori*影響腸道菌群菌株多樣化的因素包括飲食習慣如高脂低纖維飲食，抗生素與年齡。*H. pylori* 抗生素根除療法亦會導致腸道菌群組成改變，減少其多樣性，並可能在短時間內增加機會性感染的風險，因此抗

生素根除療法後適當足量益生菌的給與也是很重要的。

此外，*H. pylori*影響腸道菌群的致病機轉十分複雜，主要由於*H. pylori*與宿主胃部環境與免疫系統間錯綜複雜的相互作用。由於*H. pylori*感染而導致胃酸pH值的變化，進而影響腸道中不同種類細菌的存活與生長。此外，*H. pylori*能夠誘發發炎反應，並改變胃部腸道菌群的生態環境，進而導致腸道菌群組合發生變化。雖然，根除*H. pylori*具有可以促進胃部與腸道菌群正常化的功能，但對腸道菌群的影響可能產生更為複雜的後續反應。因為宿主在接受*H. pylori*感染的特定抗生素根除療法後，在服藥的同時亦會伴隨著其他相關益生菌本身的傷害，由此可能導致短期間腸道菌群失調所衍生的瞬間變化，而必然會衍生腸道菌群失調的後遺症。雖然這種腸道菌群失調通常是短期且可逆的，腸道菌群往往亦會隨著時間的遷移，而恢復到治療前的狀態。對於某些輕微的腸道菌群失調，個體可以在透過補充益生菌或調整飲食就得以解決。在嚴重情況下，可能需要接受糞菌移植或經胃鏡小腸內益生菌灌注移植的輔助治療來實現。

*H. pylori*感染更會衍生所謂的胃腸道外器官病變，這些疾病包括有缺鐵性貧血、維他命B12缺乏症、酒渣鼻，與少數的神經退化性疾病如阿茲海默症(Alzheimer's disease)、帕金森氏症(Parkinson's disease)、運動神經元疾病(Motor neuron disease)、進行性核上性麻痺

(Progressive supranuclear palsy)甚至心血管疾病促發有關。此外，H. pylori感染亦與多種自體免疫疾病有關，由於H. pylori會透過分子模擬(Molecular mimicry)等機制來引發自體免疫反應，由於細菌抗原與宿主組織相類似，使得免疫系統可攻擊細菌與宿主的自體細胞，這可能也是導致自體免疫疾病衍生與進展的緣故。

再者，H. pylori感染與多種自體免疫疾病有關，其中包括有自體免疫性甲狀腺炎、類風濕性關節炎、乾燥症(Sjogren's syndrome)與特發性血小板減少性紫斑症(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)，H. pylori亦會伴隨自體免疫性肝病、第1型糖尿病甚至格林-巴利症候群(Guillain-Barré syndrome)等疾病。

因此，H. pylori感染會嚴重破壞腸道菌群失調，使得腸道菌群固有組合與功能失調，不僅只是引發胃黏膜本身的損傷，更可能影響胃腸道以外器官功能的失調。

由於SIBO本身是腸道菌群失調最常見的病症，不僅會間接衍生小腸內積聚過多的氣體，更會使得胃壓增加，而容易導致頑固性胃食道逆流症(refractory Gastroesophageal Reflux Disease, rGERD)的急性惡化。因此持續治療因SIBO所衍生的rGERD的潛在病因，如此才有可能助於減少或預防SIBO所導致GERD的復發。

有關rGERD的微創手術技術簡介⁵⁻⁹

雖然PPIs傳統藥物療法仍是治療rGERD的主流，再加上目前微創手術技術與新型藥物

如鉀競爭性酸阻斷劑(Potassium-Competitive Acid Blockers, P-CABs)的作用機轉與PPIs不同，更可提供更快、更持久的制酸效果，使得rGERD的研究與治療方針的成效，已有更嶄新的觀念與進展。rGERD微創手術技術為傳統開放性手術提供了很好的替代方案，其主要是透過小切口甚至無切口來進行手術，以進一步防止胃酸逆流回食道，不僅使得患者在手術過程中減輕不少的不適、縮短手術後恢復時間，並能達到最大程度的手術疤痕減少的成效。

目前而言，在臨床實務經驗上常被提起有關GERD的微創手術技術包括有：

1. 腹腔鏡尼森胃底折疊術(Laparoscopic Nissen Fundoplication)首次發表於1990年，在全身麻醉下進行，以進行LES復位為主要目標，並進一步建立瓣膜以減少胃酸逆流。腹腔鏡尼森胃底折疊術主要用於治療rGERD與食道裂孔疝氣(Hiatal Hernia)，此種手術通常伴隨皮膚切口插入腹腔鏡與相關專門儀器共同一起進行，在手術中外科醫生將胃底部包裹在食道下部周圍，並將其縫合後而形成建置一個新瓣膜，由此防止胃酸逆流回食道，與傳統開放式手術相比腹腔鏡胃底折疊術的恢復速度也比較快，患者通常可以在幾週內即可恢復正常日常活動。由目前臨床實證醫學的研究成果亦顯示，腹腔鏡尼森胃底折疊術可以長期有效的控制rGERD症狀。腹腔鏡尼森胃底折疊術與任何其他手術一樣，也存在某些潛在的副作用如吞嚥困難、脹氣與腹

脹。此外，rGERD的腹腔鏡尼森胃底折疊術可以為患者提供長期緩解症狀與改善生活品質的良好機緣。

2. 經口無切口胃底折疊術(Transoral Incisionless Fundoplication, TIF)首次發表於2005年，此手術旨在重建胃食道連接處的抗逆流屏障，而無需任何外部切口。TIF是一種內視鏡手術，主要用於縮小食道裂孔疝氣（直徑小於2公分）並預防逆流的發生。TIF亦是一種微創手術，主要是使用內視鏡經由口腔插入進行手術，此手術可折疊並固定下食道括約肌周圍的胃組織，使用緊固件形成一個類似瓣膜的結構，以防止胃酸回流到食道。此TIF手術使用內視鏡與一種名為EsophyX的專用裝置來治療rGERD。此EsophyX裝置透過內視鏡插入而由此重建LES。該手術將胃上部包裹在下食道周圍，並緊固起來而形成一個新的瓣膜來防止胃酸逆流。TIF侵入性較小且癒合速度快，而無需傳統的手術切口。TIF亦可避免傳統開放式手術或腹腔鏡手術的風險並減少併發症，不僅減輕疼痛，更加快速縮短手術後恢復的時間。在個案的選擇或許需要避免某些禁忌症如嚴重食道發炎、食道靜脈異常與食道直徑狹窄。目前而言，雖然臨床研究中亦已顯示令人鼓舞的結果，但仍需要進行更多研究才能充分了解TIF長期的有效性與持久性。
3. 磁性括約肌增強術(Magnetic Sphincter Augmentation, MSA)於2012年獲得FDA批

准。MSA是一種微創手術，通常透過腹腔鏡來進行，在LES周圍放置一個增強壓力的裝置。在臨床上，這是一種透過強化LES來治療rGERD的微創手術。此手術需要在LES周圍植入一串磁性鈦珠(bracelet of magnetic titanium beads)，放置在食道與胃的連接處，以協助其保持閉合狀態，而有助於防止胃內容物逆流回食道內。目前而言，MSA是治療rGERD的一種具有很好前景的手術選擇，為適當選擇患者提供一種有效，且微創的傳統治療方法的替代方案。MSA主要的優點是不會影響吞嚥、打嗝或嘔吐時食道的正常運動。

4. 射頻能量傳輸(Radiofrequency Energy Delivery Stretta)於2012年獲得FDA批准。透過內視鏡將射頻能量傳送至LES，利用射頻能量重塑LES，並加強天然逆流的屏障。此Stretta手術是一種治療rGERD專屬的內視鏡手術，其中小型食道裂孔疝氣可以加以考慮，但對於較大的食道裂孔疝氣，其療效可能有所限制。Stretta手術是一種獨特的胃酸逆流的控制，在短期內對部分患者症狀控制效果良好，但其長期效果不佳，因僅有約10%的治療個案能持久控制症狀。

由此可知，rGERD微創技術的優勢包括有切口更小且減少疤痕與疼痛的衍生。患者通常能更快的恢復日常生活作業與活動。與開放性手術相比，微創手術的某些併發症發生率會更低。

rGERD微創手術的適應症⁸⁻¹³

上述rGERD微創手術適應症通常適用於即使接受最佳藥物治療，rGERD症狀或併發症仍持續存在，或無法耐受或不願長期服藥的患者，其他亦包括有症狀嚴重、糜爛性食道炎或巴雷特食道或狹窄等併發症，甚至出現較大且症狀明顯的食道裂孔疝氣。此外，LPR患者併發吸入性肺炎，甚至在給與藥物治療期間反覆出現食道狹窄的併發症，或某些食道外症狀表現如氣喘、聲音沙啞、咳嗽與胸痛，亦可考慮接受rGERD微創手術治療。

基本上，rGERD微創手術可以長期緩解胃食道逆流症狀，伴隨減少或消除對藥物的需求，並可以預防或進一步治療併發症。少數抗逆流手術難免會出現潛在的風險如感染、出血與周圍器官損傷。術後併發症可能包括有吞嚥困難、進食後腹脹或飽脹感，少部分患者也可能出現逆流症狀的復發，而需要再次接受手術。

總之，rGERD抗逆流手術成功率通常較高，大多數的臨床研究報告的成功率在80-95%之間，其中腹腔鏡尼森胃底折疊術是最為常見的手術，通常都可以使得患者因而得到顯著症狀的緩解，並改善患者的生活品質。由一項臨床研究指出，76.7%患者對腹腔鏡尼森胃底折疊術療效有完全的滿意，而81.2%的患者表示將來亦願意再次接受抗逆流手術治療。

雖然抗逆流手術旨在糾正導致rGERD的解剖問題，但許多患者仍需要長期間間歇性接受

PPIs藥物治療來控制症狀並防止復發，其中約有半數接受抗逆流手術患者仍會感到灼熱或逆流的存在，約44%患者需要長期使用PPIs者，凸顯出此種手術不一定能完全消除PPIs的依賴。

益生菌治療GERD與LPR的作用機制¹⁴⁻²⁰

益生菌能產生多種對宿主有益的代謝物如短鏈脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)、細菌素(Bacteriocins)與維他命，不僅有助於改善宿主腸道健康甚至整體健康的功效，更能增強腸道屏障、調節免疫反應與促進胃腸蠕動的排空功能，從而控制GERD與LPR症狀的衍生。益生菌可與有致病菌互相競爭腸道中營養資源與定植黏附位點，以防止致病菌的過度生長。益生菌不僅可以直接對抗致病菌，更可能逆轉由PPIs藥物所引起的腸道菌群失調現象。

對於LPR在其治療上，益生菌被認為可以透過調整調節腸道與上呼吸道菌群的組合與數量，而進一步改善宿主消化功能、增強黏膜屏障功能與調節免疫反應的作用機制，並由此減緩咽喉部發炎反應，甚至過敏反應來達到治療LPR的目的。益生菌可以與致病菌互相競爭腸道與上呼吸道空間與其所需營養，從而限制致病菌定植並降低發炎反應能力，並能改善上呼吸道內壁的完整性。

再者，GERD甚至rGERD不僅會影響食道，還會影響其他器官固有的構造完整性與功能，因為胃酸逆流會刺激並引發其他鄰近結構如咽喉、肺部甚至口腔發炎反應。在某些情況

下，rGERD也會導致鼻竇與耳朵方面的病變，嚴重者甚至影響睡眠的安穩性。

經胃鏡小腸內益生菌灌注移植的臨床治療與經驗分享²¹⁻²³

由實證醫學的研究與探討，發現在以經胃鏡小腸內益生菌灌注移植治療（簡稱經胃鏡小腸內益生菌灌注移植治療）做為臨床診治的實際效益的研究，呈現胃腸內益生菌灌注的效應優於以口服益生菌給與途徑的效果。由近些年來的眾多臨床實證醫學的研究，益生菌在胃腸道疾病診治上所扮演的角色，已受到大多數臨床醫師的認同與實踐，認為經胃鏡小腸內益生菌灌注的給與途徑優於經口服益生菌攝取途徑。某些唾液成分如溶菌酶(lysozyme)與分泌型免疫球蛋白A(secretory IgA)可能會產生輕微的抗菌作用，口服攝取益生菌會遭遇到胃酸、膽汁酸與小腸液等的侵襲與破壞。

本院內視鏡醫療團隊首先自2012年1月15日開始，進行經胃內視與大腸纖維內視鏡檢查途徑中，將適當足量的益生菌直接灌注入空腸與大腸管腔內後，其中存於懸浮液中所含有的益生菌微粒，會即時黏附在大腸黏膜上。

基本上，益生菌經由口服方式途徑攝取時，難免會遭受到胃內強酸、小腸內膽汁鹽與胰液的破壞，而使其無法達成全數移植到空腸與大腸黏膜上的目的。

此外，由臨床實況圖片亦可知懸浮液的上清液在被吸走後，其中含有益生菌的微粒仍然固定置留在原位，由此顯示益生菌能夠安然定

植在空腸與大腸上表皮層的佐證。

由於腸道菌群本身極為多樣化，且呈現動態變化，通常來說益生菌固有數量必然較高於致病菌，如此才會對宿主有所裨益。理論上，內視鏡檢查可以作為益生菌灌注給與的一種方式，也唯由內視鏡灌注益生菌的給與途徑，才能使得腸道內擁有足夠的數量來抗衡致病菌，亦即胃腸內益生菌灌注才能提升腸道菌群中足夠益生菌的數量，並在短時間內將益生菌與致病菌的比例提升益生菌在腸道中的相對含量。維持健康的腸道菌群是一個長期過程，亦需要伴隨均衡飲食、攝取富含纖維食物、攝取發酵食品優格、優酪乳、泡菜與酸菜、持之以恆的運動、良好生活習性、規律的運動與有效的壓力管理，甚至不時的攝取與補充適當足量的益生菌補充劑。

在臨床實務經驗上，益生菌標準劑量會因特定菌株與預期的健康益處而有很大的差異。此外，益生菌給與途徑的方式如膠囊、藥片、粉末甚至胃腸內視鏡灌注與其他成分的存等因素也會影響有效劑量的服用，而宿主整體的健康狀況與飲食因素也會影響所服用的最佳劑量。

由實證醫學研究中，益生菌適宜攝取量因年齡與用途而異，兒童口服劑量為每天10-100億/CFU，而成人口服劑量為每天100-200億/CFU，也未曾發現任何嚴重的不良反應，且亦未有任何藥物交互作用的出現。況且，由口服途徑益生菌服用的劑量，更不可能跟胃腸道內視鏡灌注益生菌相提並論。在臨床上，由於益



圖一 胃內視鏡小腸內益生菌灌注實施前的準備步驟說明²¹⁻²³。

生菌給與途徑的不同，亦會使得益生菌是否能夠達到適當足量的給與，也會因益生菌的個別差異與病情而有所不同。益生菌的目的是改善腸道環境，因此服用的菌種、劑量與服用途徑是都重要的。不論如何，胃腸內視鏡途徑灌注益生菌可能會在短時間內以更高的濃度與更大的劑量給與，更能即時改善檢查前後的腸道環境或特定疾病的輔助治療。【註：菌落形成單位(colony-forming units, CFU)是衡量樣本中活體細菌株數量的指標。】

經胃鏡益生菌灌注移植治療的實證醫學的理論基礎²¹⁻²³

一、經由胃鏡檢查途徑可以使得當足量的益生

菌能夠繞過胃，直接全數安然灌注入小腸與大腸腔內，而不會受到胃酸、膽汁酸、胰液甚至小腸液的侵襲與破壞。

二、益生菌灌注在腸道中行走的速度，則視當時小腸蠕動速度與小腸液分泌量的多寡而定，預計益生菌在30-180分鐘即可到達迴腸末端，甚至盲腸與結腸腔內。

三、含有益生菌的顆粒在經由胃內視鏡途徑灌注入小腸腔內後，益生菌可以沿著消化道移動，並隨即黏附著床而移殖在大腸黏膜上，也是益生菌常定植的部位。

四、使得有效數量的益生菌能夠在有足夠的活力到達於腸道內，所灌注入含有益生菌的

懸浮液不會再逆流回胃臟內，並直接經由小腸進入大腸甚至盲腸腔內。

五、再者，在接受胃鏡小腸內益生菌灌注者亦應先篩檢是否有H. pylori的存在，假若呈現陽性反應則立即給與抗生素治療，而在治療後才接著給與胃腸內灌注益生菌²¹⁻²³。

胃內視鏡小腸內益生菌灌注實施前的準備步驟說明如以圖一說明。

經胃大腸內視鏡益生菌灌注移植治療的臨床成效分析²¹⁻²³

在本院過去曾經接受過胃大腸灌注益生菌的1,213個案中，進行一項前瞻的臨床研究觀察。將其中資料完整的1,113個案分為不同途徑來進行胃大腸內視鏡灌注益生菌的三組。

A組（122人）同時先後進行胃鏡十二指腸/空腸內與大腸鏡盲腸內灌注益生菌組。

B組（355/477人）單獨進行胃鏡十二指腸/空腸內灌注益生菌組。

C組（392/514人）單獨進行大腸鏡盲腸/升結腸內灌注益生菌組。並以治療者在接受灌注益生菌前後的主觀與客觀症狀與表徵，來做為分析比較其灌注益生菌的效益。

結果：在這三組中，B組胃鏡灌注益生菌者的經濟成效較高於A組及C組。

結論：經胃鏡灌注益生菌並不亞於甚至更優於大腸鏡灌注益生菌的經濟成效(economic effectiveness/benefit)。

本團隊在進行經由胃、十二指腸內視鏡檢

查途徑中，直接經由胃鏡檢查過程在小腸空腸腔內灌注益生菌，可由此繞道胃、十二指腸，使得益生菌完全不受到胃酸、膽汁酸與胰液的侵襲與破壞，並可將益生菌順勢全數灌注入空腸內。

藉著小腸本身固有快速分節蠕動，與大量分泌pH偏鹼性(pH6-7.8)的小腸液的生理特性，快速輕易的到達迴腸末端，而在大腸中的菌群密度與多樣性最高。此時，再通過迴盲瓣到達其主要的繁殖場所的盲腸與升結腸黏膜上，以便於進行益生菌在腸道中分裂繁殖、生長與發育的主要任務。

益生菌在灌注後的30-180分鐘之內，能夠快速輕易到達迴腸末端。由於迴腸在與大腸盲腸交界處還有一道門閥即迴盲瓣，其主要功能是阻止小腸內容物過於快速流入大腸內，而含有益生菌微粒的懸浮液在此迴腸與盲腸交界處也會被暫時緩慢下來，在適時逗留些時候後，才再緩緩流出迴盲瓣出口，並流入盲腸內而可安然到達其主要的繁殖場所的大腸黏膜上。

因此，由臨床實務經驗中亦可得知經由胃鏡操作來灌注益生菌進入空腸腔內，其成效並不亞於大腸鏡灌注益生菌的實際意義。換言之，更是一項快速、簡易、方便、安全、省時、省事、省力更省錢的首選的益生菌胃腸道灌注的新興治療方針。（表一）

基本上，要獲得臨床效果所需的益生菌菌株濃度，在小腸中達到臨床效果所需的益生菌菌株的濃度，在小腸中至少達到 10^6 CFU/公

表一 胃大腸內視鏡益生菌灌注兩者成效的比較表²¹⁻²³

比較項目	胃腸內視鏡檢查途徑	經胃內視鏡途徑	經大腸內視鏡途徑
益生菌灌注位置	十二指腸末端與空腸前端	十二指腸末端與空腸前端	盲腸與升結腸
益生菌灌注量	僅為大腸內視鏡檢查灌注量的一半	僅為大腸內視鏡檢查灌注量的一半	大於胃十二指腸鏡檢查灌注量的一倍
益生菌實際移走路線	空腸、迴腸、迴盲瓣、盲腸、升結腸	空腸、迴腸、迴盲瓣、盲腸、升結腸	盲腸、升結腸與其他大腸部位
施行時的侵襲性程度	相對性較少	相對性較少	相對性較高（尤其存有隱藏性大腸憩室症者）
全程益生菌灌注所需時間	5-10分鐘不等	5-10分鐘不等	20-40分鐘不等
併發症與不良反應	僅輕微上腹部脹感	僅輕微上腹部脹感	腹脹或輕微軟便
受檢者所花費費用	相對費用較少	相對費用較少	相對費用較多
經濟效益	較高	較高	相對較低

克，在大腸中至少達到 10^8 CFU/公克，該濃度通常被認為是觀察到對宿主健康有益結果的最低閾值。（註：CFU代表菌落形成單位，是衡量樣本中活體細菌株物數量的指標）。

由臨床實證醫學經驗的探討，顯示外源性醫療用益生菌可以經由胃腸內視鏡灌注益生菌的方式，才能夠使得適當足量的益生菌能迴避胃酸、膽汁酸及胰液的惡劣消化環境的侵襲，並繞道胃十二指腸而安然達到空腸近端，使得含有益生菌顆粒可以隨即黏附在小腸末端與大腸黏膜上。這種方法旨在確保益生菌能夠到達腸道內的特定目標與位置，使得益生菌能夠進一步附著在黏膜上，並發揮其應有對健康有所裨益的作用，但其所需具體的濃度可能會因不同益生菌菌株、預期的健康益處與個體腸道環

境而有所差異。（圖一～圖五）

結語及未來展望^{1-4,17,18,21-23}

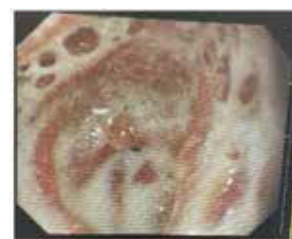
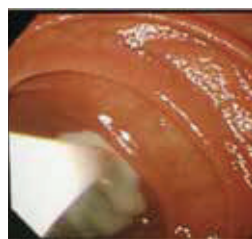
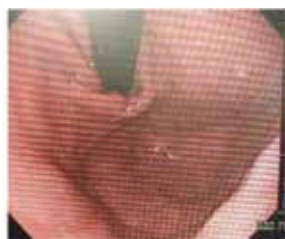
總而言之，rGERD在未來必然朝著重於個人化、新型藥物治療、內視鏡治療與微創手術技術的聯合會診治療方向的發展。長期內科治療rGERD主要的還是採取PPIs，PPIs仍然是rGERD治療的基石，但長期服用PPIs可能會導致多種潛在併發症如營養不良尤其是維他命B12、鎂與鐵缺失，甚至遭遇到艱難梭菌感染（Clostridium difficile infection）與肺炎感染的可能性。GERD並非腎臟疾病或心血管疾病的直接主要原因，但亦可能與這些疾病的風險因素增加有關，主要由於GERD本身亦可以引發炎症反應，並伴隨加劇現有心血管疾病如高血壓與冠狀動脈粥樣硬化症的惡化併發症。



圖一 含有益生菌的粉末狀製劑



圖二 用蒸餾水沖泡後的含有益生菌懸浮液



灌注益生菌前將殘留胃酸抽吸乾淨

益生菌灌注入空腸

益生菌全數黏附在空腸黏膜上

圖三 胃內視鏡檢查途徑中順勢灌注益生菌的實際情況



盲腸內益生菌灌注

大腸內益生菌灌注

益生菌灌注在腸腔內

益生菌黏附在腸壁上

圖四 大腸內視鏡檢查途徑中順勢灌注益生菌的實際情況



腹瀉型腸躁症



胃食道逆流



術後腸沾黏



病態性肥胖症



小腸細菌過度生長

圖五 胃腸內灌注益生菌系列內視鏡實況影片說明(QR Code)

此外，長期服用PPIs可能會干擾鈣離子吸收，增加老年人骨折風險，尤其是在髖部、腕部與脊椎部位。這些風險通常與服用PPIs而減少胃酸的分泌有關。胃酸亦會阻礙鈣質與對骨骼健康營養素的吸收，不僅導致腸道菌群失調，更進一步影響營養素的利用率與骨骼代謝過程的障礙。主要是因胃酸會溶解鈣與其他營養物質，使其在腸道中能容易被吸收。反之，胃酸不足會對鈣吸收產生負面影響，可能導致體內鈣含量降低，進而影響骨骼健康。

PPIs也可能增加胃癌風險、慢性腎臟病並與失智症有關，目前仍在進行研究並證認其關聯性。雖然在臨床上觀察到PPIs存有以上副作用，所幸大多數患者對PPIs耐受性良好，而且PPIs在治療酸性相關疾病方面的益處通常大於其潛在負面的風險。長期服用PPIs患者務必與醫生討論可能潛伏的副作用，並定期進行檢查以監測任何不良反應。

如今，有越來越多的關注如何突破現有rGERD療法的局限性，並為療效不佳的患者提供替代方案，以透過不同潛在機制來改善rGERD相關症狀，這些機制包括改善食道蠕動、加速食道逆流的胃酸清除功能、增加LES基礎壓力甚至改善胃排空障礙。再者，在未來有關rGERD微創手術發展方向中，希望能更加個人化與創進更小的併發症，並進一步瞭解膈肌腳(crural diaphragm)在rGERD致病機制中實質上所扮演的角色，而更能改善手術修復技術，以達到未來內視鏡治療與抗逆流手術技術的完整性。

此外，rGERD患者的生活形態改變如減肥、調整飲食與避免睡前過量食用辛酸辣的食物更扮演著重要的角色。藥物治療主要包括PPIs來抑制胃酸，或交替服用組織胺-2受體拮抗劑(histamine-2 receptor antagonists, H2RAs)與伴隨中和胃酸的制酸劑以做為輔助的治療。長期使用較高劑量PPIs並不總是必要或被建議的，但可伴隨組織胺-2受體拮抗劑的交替服用。基本上，使用最低有效劑量來控制症狀，並預防其併發症才是最重要的考量因素。

對於rGERD患者或不願長期服藥的患者，在適應症與條件許可下可考慮接受手術干預治療。並非所有患者都適合rGERD微創手術，其是否合適取決於個人因素如rGERD的嚴重度與是否存在食道裂孔疝氣的整體健康狀況。因此，首先務必諮詢經驗豐富的微創外科專科醫師，以確定其最適合的特定情況的治療方針。由於rGERD是一種慢性疾病，手術雖然亦有所成效，但不一定能消除潛在逆流傾向或抑制胃酸的需求。

LPR與rGERD是非常相類似的疾病，由於都是因胃酸上行至食道所引起的疾病，因此可以以相同的方法來醫治。PPIs是LPR最有效的藥物，但LPR與rGERD不同，其成功治療更需要長期服用較大劑量PPIs藥物的使用。

基本上，rGERD患者可能需要再進一步評估，以確定其他促成因素與導致症狀的潛在性非逆流相關因素如功能性消化不良或食道過敏，可能與rGERD症狀相似，因此需進一步做一番全盤的瞭解，以免錯過確保採取適當治療

措施的時機。再者，改變生活方式或PPIs等初始治療無效，而進一步認知可以幫助確定是否需要其他療法的必要性。

目前有所謂的要素飲食(elemental diet)指的是一種專為胃腸功能受損患者所設計的醫療食品，以預先消化的形式來提供適當足夠的營養給與，以作為減輕個體在消化系統工作上的負擔，並由此提供其所需的基本營養素維他命、胺基酸、脂肪、碳水化合物與礦物質的攝取。

益生菌攝取對人體健康影響已是無可厚非的事實。基本上，益生菌通常被認為是安全的，而攝取益生菌的有效性與安全性會因特定菌株與個人健康狀況而異。已有越來越多的證據顯示益生菌在改善腸道健康與增強宿主免疫力，甚至影響心理健康方面的輔助治療有著可觀的成效。益生菌也因在治療肥胖症與代謝症候群，甚至某些類型癌症方面的潛力，亦已受到臨床醫師的青睞。

近些年來，益生菌在相關腹瀉病症的治療中，已有明確的實務臨床成效。由以往臨床研究報告中，或許無法明確指出益生菌在各種相關疾病中，其所給與的明確劑量或持續穩定的時間，其主要原因是由於益生菌本身所發揮的作用，亦要依賴所選的菌株，而在急性或慢性胃腸道感染、免疫性疾病或炎性疾病亦各有不同劑量與治療所需持續時間的規定。這是因為每種益生菌菌株都有其獨特的基因組合與功能特性，這也決定益生菌與宿主相互作用的成效，而由此才能發揮其應有的特異性益生菌的

功能。

在臨床上，適當足量的益生菌或許有助於緩解rGERD的某些症狀。益生菌是一種對腸道有所裨益的有益菌，有助於調節腸道菌群生態平衡，從而減少胃酸逆流、燒心與消化不良的rGERD症狀的發生頻率與嚴重度。往後，亦需要更多的大規模與設計良好的臨床實務見證，來證實益生菌對rGERD的療效，並確定最佳的菌株與其劑量。

雖然益生菌可能在治療上有所幫助，但通常不建議將其作為rGERD、LPR甚至rGERD的主流治療方法，但一旦伴隨著SIBO的存在，此時額外適當足量的外源性益生菌的攝取，或許可以對rGERD症狀有著某些程度的潛在效應。

此外，SIBO可能透過發炎反應、營養缺乏、免疫失調與腸道通透性的增加而導致某些胃腸道外的全身性疾病，其中常見的有肥胖、代謝症候群、非酒精性脂肪肝病(Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD)、自體免疫疾病、關節痛、酒渣鼻、骨骼脆弱與骨質疏鬆、腦霧、焦慮與憂鬱，也凸顯治療SIBO在宿主整體健康的重要性。

希望在不久的將來，由於生物科技的進步，能夠在體外環境培養出對腸道更具有特異性的益生菌菌株，其主要目標是創造專門適應腸道環境的益生菌菌株，從而帶來更有效與更針對性健康的益處，使得益生菌更能展現出其對人類固有健康的益處，並由此解開益生菌的神祕面紗。

參考文獻

1. Lucio L, Monica F, Olga R, et al: Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 504-8.
2. Lisa AB, Nabeel RO, Jie Y, et al: Incidence of GERD, esophagitis, Barrett's esophagus, and esophageal adenocarcinoma after bariatric surgery. *Surg ObesRelat Dis* 2020; 16: 1828-36.
3. Maria LCS, Breno BB, Filipe AFS, et al: Helicobacter pylori infection: Beyond gastric manifestations. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 4076-93.
4. Serena S, Michele R, Chiara M, et al: Relationship between Helicobacter pylori infection and GERD. *Acta Biomed* 2018; 89: 40-3.
5. Fateh B, Kumar K, Barham KAD: Endoscopic GERD therapy: a primer for the transoral incisionless fundoplication procedure. *Gastrointest Endosc* 2019; 90: 370-83.
6. Attila C: Laparoscopic Nissen fundoplication. *Surgery* 2018; 164: 1126-34.
7. Luca D, Gianluca R, Maria DC, et al: Durability of Stretta Radiofrequency Treatment for GERD: Results of an 8-Year Follow-Up. *Gastroenterol Res Pract* 2014; 2014: 531907.
8. 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: 5-17.
9. Gen L, Ning J, Nuerboli C, et al: Laparoscopic Nissen Versus Toupet Fundoplication for Short-andLong-Term Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Surg Innov* 2023; 30: 745-57.
10. Marzio F, Micaela P, Rita C, et al: Laparoscopic fundoplication for gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14272-9.
11. 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.
12. Carol R, Ruthvik P, Madhusudhan RS, et al: Endoscopic Treatments of GERD. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2018; 16: 58-71.
13. Emidio S, Daphne A, Ans P, et al: Management of refractory typical GERD symptoms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 281-94.
14. Kane TD: Laparoscopic Nissen fundoplication. *Minerva Chir* 2009 Apr; 64: 147-57.
15. Ciro E, Amulya S, Sabine I, et al: Laparoscopic Nissen Fundoplication: An Excellent Treatment of GERD-Related Respiratory Symptoms in Children-Results of a Multicentric Study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2018; 28:

- 1023-8.
16. Jing C, Arthur CO: Gastroesophageal Reflux Disease and Probiotics: Systematic Review. *Nutrients* 2020; 12: 132.
 17. 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: doaf001.
 18. Nikki J, Peter WD, Vicki S, et al: Laryngopharyngeal reflux and GERD. *Ann N Y Acad Sci* 2013; 1300: 71-9.
 19. Lechien JR, Mouawad F, Bobin F, et al: Review of management of laryngopharyngeal reflux disease. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2021; 138: 257-67.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.yssp.com.tw/tw/magazine/1086
 23. 譚健民：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）。台北市醫師公會會刊2025; 69(11): 50-60。✚

