

# 腸道菌與精神疾患

台北榮民總醫院 老年精神科 蔡佳芬

## 前言

近年來，針對腸道菌的研究正方興未艾。每個人都被認為具有獨特的腸道菌組成，就像指紋一樣。目前普遍認為，人體的腸道菌對腦部發展過程非常關鍵，如神經髓鞘的形成，神經新生，和小神經膠質細胞的活化，均扮演一定角色，可以有效調節行為症狀，影響腦部精神健康，例如情緒症狀和認知功能。腸道菌已被證明對維持小神經膠質細胞的健全功能至關重要，而小神經膠質細胞的健康對預防於神經發展性疾患和神經退化性疾患則是必要的。

腸道菌叢的形成，與腦中神經元的生長，發育和成熟可說是平行發生。兒童和青春期中腸道菌組成和神經元發育最具活力，但也是最脆弱的時期。某些早期生命事件，包括分娩方式，哺餵方式，所使用的藥物，壓力或是遭受感染，均可能會影響個體身上的腸道菌組成。雖然人類宿主和微生物群之間的共生關係似乎是在生命早期就建立起來的，但腸道菌組成仍可能在成年期經歷各種變化。老化則與腸道菌多樣性的減少有關，研究指出健康老化與體內維持多樣的腸道菌相關。相對地也發現，隨著年齡的增長所帶來的腸道菌的多元性下降變化，可能會導致罹患神經退化性疾病的風險增加。因此，許多的動物和人體實驗研究所得出的證據，均認為腸道菌與不同神經精神病症的發展或表現之間存在相關聯性。尤其對於焦慮症，憂鬱症，思覺失調症和自閉症有許多發現。隨著對腸道菌叢及精神疾患之間關連性的

瞭解增加，展開了利用益生菌來治療焦慮和憂鬱的應用研究。本文主要針對自閉症，壓力反應及憂鬱症進行介紹。

## 自閉症

使用無菌小鼠(Germ Free Mice)的研究已經證明，在完全缺乏微生物寄居的動物身上會表現出社會行為的缺陷。John Cryan的研究團隊在社交行為測試(three-chamber test)中觀察到，無菌小鼠花費在陌生小鼠及熟識小鼠身上的時間是一樣的。與帶有正常菌種的小鼠的行為相比，正常菌種小鼠則是花費了較多時間在陌生小鼠身上<sup>1</sup>。他們還觀察到無菌鼠花在與無生命物體或探索空的腔室中的時間，比接觸另一隻活體小鼠的時間長，這在社交動物中，被認為是異常行為。研究還發現，倘若將無菌鼠植入正常微生物菌種，則可讓小鼠的行為障礙部分正常化<sup>1</sup>。

在自閉症相關研究中，催產素(Oxytocin)已知會影響動物的社會行為<sup>2</sup>，催產素低下與自閉症狀有關聯，而近期的證據顯示催產素的高低，可能是經由腸道菌來調節<sup>3</sup>。青春期中腸道菌的缺少，會減低成年期大腦中催產素的表現<sup>4</sup>。另一項研究也發現，單一的益生菌可以調節催產素的高低，並反轉相關的自閉症狀，此發現提高了利用調控腸道菌來影響個體社會行為此一假說的可能性<sup>3</sup>。

過去許多大型流行病學研究都曾報告過，自閉症類群障礙或泛自閉症障礙(Autism spectrum disorder)常出現胃腸道的合併症，

間接支持了腸道影響大腦理論的可能性。最近的研究顯示自閉症兒童可能有的腸道菌變化，包括Bacteroidetes和Firmicutes phyla多寡的變化，以及Clostridium的增加<sup>5,6</sup>。另外的研究，發現與兒童自閉症有關的微生物群多樣性(diversity)增加，其中大量的Bacteroidetes增加，被認為與嚴重的自閉症病例有關<sup>6</sup>。雖然因果關係尚未能建立，但其他曾被報告過可能與自閉症有關的腸道菌還有Bifidobacterium, Lactobacillus, Prevotella, Ruminococcus<sup>6</sup>。在自閉症兒童的糞便樣本中也發現，短鏈脂肪酸有顯著增加，被認為也可能是進一步佐證是與腸道菌多寡或其功能變化相關<sup>7</sup>。產前暴露於情緒穩定劑Valproate被認為是引起下一代產生自閉症的主要危險因子<sup>8</sup>，而de Theije學者的研究<sup>9</sup>，利用將小鼠暴露於Valproate中的動物模型中則是發現，此類自閉症行為的變化與其微生物群的變化呈現一致的關聯性。

母親肥胖被認為與後代的神經發育障礙有關，其中也包括了自閉症類群障礙或泛自閉症障礙<sup>10</sup>，實驗利用餵食母體高脂飲食來誘導後代肥胖的小鼠模型(Maternal high-fat diet, MHFD)發現其社會行為有障礙，而此障礙與腸道菌之變化有關連<sup>11</sup>。與母親常規飲食的動物後代相比較，他們觀察到MHFD後代中微生物群的多樣性減少，尤其是Lactobacillus spp顯著減少。令人感興趣的是，利用Lactobacillus reuteri strain來治療，不僅可以增加催產素的濃度，改善社會行為，還可以改善MHFD後代的神經突觸功能障礙<sup>11</sup>。

## 壓力反應和憂鬱

大多數的生物體都有應對壓力的刺激而產生的反應系統。我們人體中的壓力反應系統，主要是經由下丘腦-腦下垂體-腎上腺軸(Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)被激活，接著皮質酮釋放因子(corticosterone releasing factor, CRF)從下視丘的室旁神經元釋放。CRF刺激腦下垂體前葉釋放促腎上腺皮質激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)，最後再誘導腎上腺皮質中的糖皮質激素的合成和釋放。過去從無菌小鼠的研究上發現，腸道菌會影響HPA的發育，進而影響壓力反應。從出生開始就待在無菌環境中飼養的動物會表現出HPA軸過度反應，造成ACTH和皮質酮在面對壓力時過度升高<sup>12</sup>。令人驚奇的是，倘若將此類無菌鼠施以對照鼠的正常菌種植入後，則可將HPA軸的活性正常化<sup>13</sup>。

憂鬱症被認為是一種與壓力相關的情緒障礙，且與HPA失調有相關，過去研究的證據指出，腸道菌在調節憂鬱症上，可能扮演著關鍵角色<sup>14</sup>。與健康對照組相比，憂鬱症患者腸道菌的 $\alpha$ 多樣性是增加的。與對照組相比，憂鬱症患者的Bifidobacterium和Lactobacillus數量則顯著降低<sup>15</sup>。一項研究發現，與正常受試者相比，患有嚴重憂鬱症的患者的腸道菌發生了改變，其中Eggerthella, Holdemania, Gelria, Turicibacter, Paraprevotella和Anaerofilm屬有顯著增加，而Prevotella和Dialister則是減少<sup>16</sup>。而針對憂鬱症的嚴重度，則認為與Faecalibacterium spp之間呈現

負相關性<sup>16</sup>。利用糞便移植的技術，將患有嚴重憂鬱症的患者的腸道菌移植到抗生素殺菌過之腸道菌低落的動物身上時，憂鬱症的行為和生理特徵也會被轉移，這進一步支持了腸道菌與憂鬱症之間具有關鍵聯繫的假說<sup>17</sup>。一篇發表在“科學”雜誌上的總體基因體學(metagenomics)研究報告，對一千多名荷蘭受試者的腸道微生物組成進行調查後，也發現人類腸道菌組成與憂鬱症之間存在相關性<sup>18</sup>。

利用益生菌治療在減少動物模型中的類憂鬱行為方面，則顯示出不錯的效果。舉例來說，在母子分離導致憂鬱的動物模型

中，顯示給予含有Lactobacillus rhamnosus和Lactobacillus helveticus的益生菌混合物，可改善動物的類憂鬱行為，焦慮相關行為，並使其皮質酮濃度正常化。利用Bifidobacterium infantis治療，發現大鼠在強迫游泳試驗(forced swimming test)中，顯示出運動行為增加的現象，代表其憂鬱症狀減輕。類似的效果，在使用Bifidobacterium longum和Bifidobacterium breve的齧齒動物身上，也可觀察到憂鬱和焦慮相關行為減輕的現象<sup>14</sup>。針對益生菌補充對人體壓力反應行為的研究，也支持胃腸道菌在壓力和情緒反應中扮演著重要角色。組合某些

表1 其他主要精神神經疾患與腸道菌理論相關之研究發現<sup>20</sup>

思覺失調症	多巴胺主要在腸道合成，腸道菌可刺激多巴胺分泌，而多巴胺正是思覺失調症病理生理學假說相關的最主要神經傳導物質。 腸胃道發炎被發現與思覺失調症有關。 抗生素使用被認為與罹患思覺失調症的風險相關。
注意力不足過動症	後代罹患注意力不足過動症的風險與許多週產期因素相關，包括分娩方式，孕齡，哺餵方式，產婦健康和早期生活壓力源，而這些因素都可能與腸道菌改變相關。 飲食成分可調節人體的腸道菌，進而能影響注意力不足過動症的發展或症狀
巴金森氏症	在巴金森氏症個案身上，腸道功能改變，尤其是便秘症狀，通常早於運動症狀之前發生。 在巴金森氏症個案身上發現Prevotellaceae降低。 在巴金森氏症個案身上被觀察到Enterobacteriaceae的多寡與姿勢不穩及困難步行的嚴重程度之間呈現正相關。 將巴金森氏症個案的糞便樣本移植到無菌鼠上，可引發 $\alpha$ -synuclein的過度表現並加重運動障礙的表現，反之若移植的是健康人的糞便樣本則不會加重這類缺陷。
阿茲海默氏症	與罹患阿茲海默氏症有關的危險因子，如代謝症候群，乙型糖尿病，肥胖等，均已被報告和腸道菌改變有關。 利用阿茲海默氏症小鼠模型進行研究，結果發現腸道菌可能在類澱粉蛋白斑塊的累積上扮演某種角色。

益生菌<sup>19</sup>已被證明可有效增加受試者對壓力的抵抗力，並改善健康受試者的情緒反應。

### 結語

綜合許多動物與人體試驗的研究成果，目前認為大腦神經系統的發育和其功能，與腸道菌的多樣性和組成相關，因此寄宿在人體的微生物群，可能影響到腦部健康。憂鬱症，自閉症，巴金森氏症等，都被認為和腸道菌改變關係匪淺(表1)。微生物移植實驗進一步支持了這個假說，其中腸道菌已被證明可將行為的表現型或疾病的特徵，轉移到受體動物身上，為因果關係的推論提供了更強而有力的證據。探討腦腸菌軸中，微生物群與大腦之間的各種溝通途徑，至少包括了免疫調節，內分泌和神經訊號，和傳導物質等。運用動物模型，給予益生菌或是益生元的介入，說明了腸道菌和其微生物群，可以通過調節發炎機轉，內分泌物質，合成神經活性化合物和與迷走神經相互作用而在精神疾患中發揮作用。在機轉方面，腸道菌變化是否可以直接促成疾病發作，與其他因子(如飲食)間的相互作用等，更精確的病生理機轉仍有待更進一步的研究。在應用方面，利用干擾體內腸道菌或是微生物群的方法作為精神疾病治療的效度亦未確立，是否有其餘潛在的風險也需更多的觀察研究。

### 參考文獻

1. Desbonnet L, Clarke G, Shanahan F, et al: Microbiota is essential for social development in the mouse. *Mol Psychiatry* 2014; 19: 146-8.
2. Chini B, Leonzino M, Braida D, et al: Learning about oxytocin: pharmacologic and behavioral issues. *Biol Psychiatry* 2014; 76: 360-6.
3. Erdman SE, Pouthahidis T: Microbes and oxytocin: Benefits for host physiology and behavior. *Int Rev Neurobiol* 2016; 131: 91-126.
4. Desbonnet L, Clarke G, Traplin A, et al: Gut microbiota depletion from early adolescence in mice: Implications for brain and behaviour. *Brain Behav Immun* 2015; 48: 165-73.
5. Tomova A, Husarova V, Lakatosova S, et al: Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiol Behav* 2015; 138: 179-87.
6. Finegold SM, Dowd SE, Gontcharova V, et al: Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe* 2010; 16: 444-53.
7. Wang L, Christophersen CT, Sorich MJ, et al: Elevated fecal short chain fatty acid and ammonia concentrations in children with autism spectrum disorder. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 2096-102.
8. Christensen J, Grønborg TK, Sørensen MJ, et al: Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood

- autism. *JAMA* 2013; 309: 1696-703.
9. de Theije CG, Wopereis H, Ramadan M, et al: Altered gut microbiota and activity in a murine model of autism spectrum disorders. *Brain Behav Immun* 2014; 37: 197-206.
  10. Li YM, Ou JJ, Liu L, et al: Association between maternal obesity and autism spectrum disorder in offspring: A meta-analysis. *J Autism Dev Disord* 2016; 46: 95-102.
  11. Buffington SA, Di Prisco GV, Auchtung TA, et al: Microbial reconstitution reverses maternal diet-induced social and synaptic deficits in offspring. *Cell* 2016; 165: 1762-75.
  12. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, et al: Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol* 2004; 558: 263-75.
  13. Collins SM, Kassam Z, Bercik P: The adoptive transfer of behavioral phenotype via the intestinal microbiota: experimental evidence and clinical implications. *Curr Opin Microbiol* 2013; 16: 240-5.
  14. Dinan TG, Cryan JF: Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression? *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 713-9.
  15. Aizawa E, Tsuji H, Asahara T, et al: Possible association of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2016; 202: 254-7.
  16. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, et al: Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun* 2015; 48: 186-94.
  17. Kelly JR, Borre Y, O' Brien C, et al: Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res* 2016; 82: 109-18.
  18. Zhernakova A, Kurilshikov A, Bonder MJ, et al: Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science* 2016; 352: 565-9.
  19. Messaoudi M, Violle N, Bisson JF, et al: Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in healthy human volunteers. *Gut Microbes* 2011; 2: 256-61.
  20. Cenit MC, Sanz Y, Codoñer-Franch P: Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders. *World J Gastroenterol.* 2017; 23: 5486-98. 