

慢性腎臟病伴隨焦慮、憂鬱與失眠 —著重於腸道菌群失調致病機制的探討

¹西園醫療社團法人西園醫院腎臟內科 ²宏恩醫療財團法人宏恩綜合醫院消化系內科
³松德精神科診所 ⁴臺北市萬芳醫院精神內科 ⁵國立台灣大學醫學院附設醫院家庭醫學部
鄭美美¹ 譚健民² 林耿立³ 潘建志⁴ 黃國晉⁵

前言

基本上，腸道與大腦之間的雙向通信途徑稱之為腸-腦軸，腸-腎-腦軸是通過代謝依賴性與免疫途徑的介導作用，經由腸道、神經、內分泌、免疫與體液等作為媒介，來相互藉由神經傳遞物質的接觸與交流，做為交通橋樑，並由此可使得腸道菌群間的訊息信號，傳遞到大腦中樞神經系統，反之大腦所發出的訊息號亦會傳遞給腸道菌群，使得其在維護宿主健康互動角色上相得益彰並相輔相成的目的。因此，腸-腎-腦軸會涉及中樞神經大腦、腸道與腎臟三大器官間的聯繫，使得來自於大腦自主調節與來自於腸道與腎臟的各種細胞因子訊息如免疫產物與腸道菌群代謝產物的介導作用來互相影響（圖一）。

目前而言，臨床上腸道菌群與大腦之間的交流機制雖然尚未完全瞭解。基本上，腸道菌群與大腦之間可能存在五種訊息交流途徑，其中被認定的包括有神經系統如腸腦神經解剖通路、內分泌系統如下丘腦-腦下垂體-腎上腺軸(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA axis)、腸道免疫系統如神經傳遞物質、代謝系統如由腸道菌群本身衍生合成的神經調節劑，再加上腸黏膜固有屏障系統及血腦屏障系統的完整性，來維護整個運作系統的完整性¹。

慢性腎臟病伴隨焦慮、憂鬱與失眠的發生率

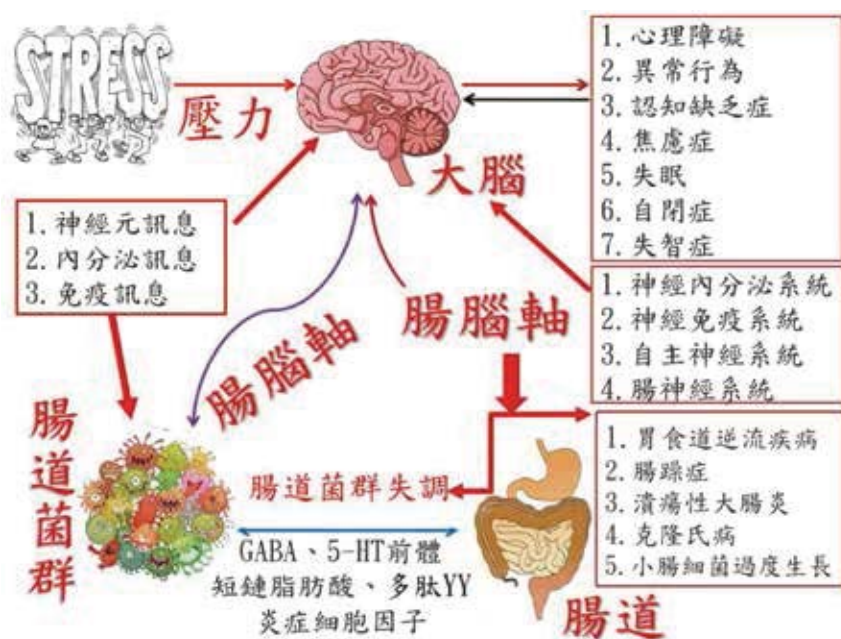
根據臨床流行病學研究文獻中指出，慢性腎臟病中存有焦慮、憂鬱與失眠的盛行率分別為71%、69%與86.5%。隨著慢性腎臟病病

程的進展，也使得這些病症的發病率與嚴重性有逐漸增加的趨勢。根據流行病學統計亦發現，焦慮、憂鬱與睡眠質量與失業、低收入、低學歷、城市居民或慢性腎臟病存有併發症者有著顯著的正相關性。在研究中亦指出焦慮、憂鬱與失眠評分與腎絲球過濾率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、血紅素以及血清鈣呈現負相關($p < 0.05$)，但與預防心血管疾病飲食、血清尿素氮、血清肌酸酐以及血清磷酸鹽則呈現正相關($p < 0.001$)²。

精神益生菌 (psychobiotics)

近十幾年來，在眾多臨床研究文獻報導中，亦指出腸道菌群中有些會改變宿主思維的精神益生菌，可以互相牽動腸道與中樞神經的生理意識功能現象，並進一步促使宿主能夠振奮情緒、減少焦慮以及緩解憂鬱症狀的效應。由2010年de Magistris等人發現，在自閉症本身存有腸黏膜通透性異常增加的病態現象，其不僅會引起細菌移位(bacterial translocation)，更進一步使得固有腸黏膜屏障功能遭受到破壞³。1999年在Bailey MT 等人研究中亦顯示，過度壓力反應會加速胃腸道益生菌的凋亡⁴；2013年則由Dinan TG等人開始提出精神益生菌的理論基礎^{5,6}。

自從1950年以來，第一類精神疾病藥物氯丙嗪(chlorpromazine)又稱冬眠靈(Wintermin)被發現後，也知道藥物可以經由突觸傳遞(synaptic transmission)來達到其藥理作用的目的。近年來，心理藥理學的範疇也已從突觸傳



圖一 腸-腦軸的相互影響作用的機制說明

遞作用理論，更上一層樓牽涉到腸道菌群中精神益生菌積極參與的潛力。

精神益生菌是腸道菌群中一種具有特殊功能的菌株，可以直接或間接對神經元功能產生積極的影響，在臨床上亦發現這些精神益生菌具有抗焦慮與抗憂鬱的活性，使得精神益生菌逐漸在精神藥物治療上開闢了一個新興治療方針。因此，使得臨床精神科醫師逐漸體會到腸道菌群在大腦固有發育及行為發展過程機制中，扮演著另一個重要的潛在性角色⁷。臨床上，已有不少的研究文獻顯示出中樞神經系統、腸神經系統(enteric nervous system)以及胃腸道之間，有著實質上雙向互動作用的交叉關係，其中尤以腸道菌群在腸-腦軸間的相互影響中更佔有其重要的地位角色。

根據在無菌環境中飼養的動物實驗研究中，亦顯示腸道菌群中的精神益生菌會影響情緒行為、壓力甚至疼痛調節系統以及腦神經傳遞物質的衍生，而精神益生菌在調節各個神經系統串聯互動中更展現其重要的角色。由目前已知的證據中，顯示腸道菌群與大腦間信號傳導途徑，可能涉及多種的機制，其中包括有內分泌與神經分泌途徑，而使得大腦中樞神經系統也可以經由自主神經系統串聯，來共同改變

腸道菌群組合，甚至神經精神科疾病的異常行為。近些年來的研究亦指出，經由精神益生菌的攝取可以維護腸道菌群固有組合與數量，並進一步改善宿主失眠、焦慮以及憂鬱的嚴重度。至於腸-腦軸如何來實際運用，並能達到人類神經精神方面的健康，甚至腦神經系統疾病如腸躁症、自閉症、焦慮症、憂鬱症、失眠症、思覺失調症以及巴金森氏病的控制甚至緩解，才是我們急欲要進一步瞭解其中關鍵機制所在⁸。

腸道菌群的腸-腦-腎軸概念

在早期臨床研究中，中樞神經大腦與腸道菌群對人體健康受損的雙向相互作用中，最初被認為僅是腸躁症或是其他機能性胃腸道疾病的其中一種可能的致病機制，而如今腸-腦軸

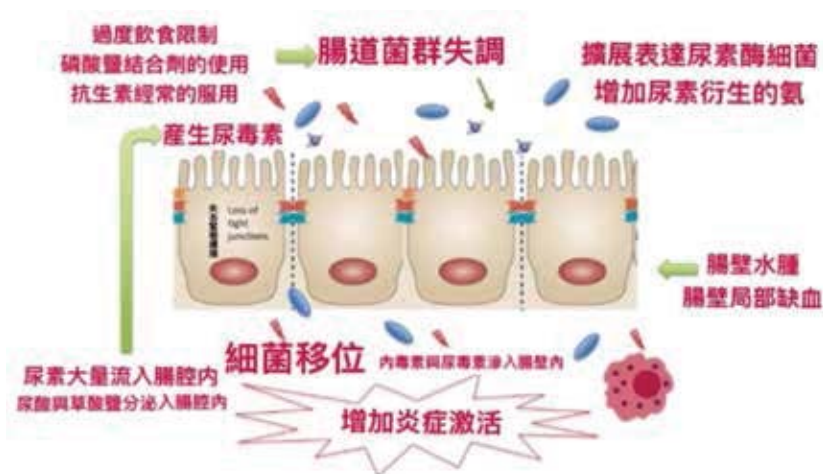
則更進一步被認為與某些常見腦神經疾病病理生理的致病機制有關，其中包括有自閉症譜系障礙(autism spectrum disorders)、巴金森氏病甚至情緒與情感障礙如焦慮、憂鬱與失眠皆有密切的關係。如今，腸道菌群及其代謝產物已被確認不僅可參與調節胃腸道功能的重要因子之一，而腸-腦軸更影響腸道黏膜通透性、局部黏膜免疫功能、腸管運動功能、腸神經敏感性以及腸神經系統的活性作用。基本上，腸-腦軸亦可能與調節情緒、行為與大腦認知有關，其中包括壓力反應、情緒行為、疼痛調節、攝食行為以及種種大腦生物化學傳遞物質的作用⁹。

腸道可以通過兩種神經解剖學途徑與大腦相互作用。基本上，腸道與大腦間雙向通信運作模式，主要是通過脊髓自主神經系統(autonomic nervous system)與迷走神經(vagus nerve)，在腸道與大腦間直接來進行訊息交換。再者，通過腸神經系統、脊髓自主神經系統與迷走神經來進行雙向的訊息交通。此外，腸道菌群在接觸腸肌層神經叢感覺神經元後，會與腸運動神經元形成突觸接觸(synaptic contact)，以便進一步參與調節腸管蠕動與促進腸荷爾蒙的分泌作用。爾後，腸神經系統亦與迷走神經形成突觸連接，迷走神經可將腸道連接到大腦，並由中樞神經系統沿著傳入與傳出的自主神經通路，來接觸不同腸道目標如腸神經系統、肌肉層組織與腸道黏膜細胞，進一步達到促進腸道蠕動、免疫功能、腸管通透性、調節腸道黏液分泌的固有腸道生理功能¹⁰。

在過去的十年中，腸道與中樞神經系統之間已建立密切的聯接關係，對人類宿主體內腸道菌群生態平穩扮演著重要的角色，即所謂的腸-腦軸。基本上，腸-腦軸包括中樞神經系統、神經內分泌、神經免疫系統、自主神經系統的交感神經與副交感神經、腸神經系統以及腸道菌群。所有這些神經系統組成成員相互作用，並形成一個非常複雜的反射網絡，這種雙向訊息通信網絡，能夠從大腦發送信號，並影響腸道運動、感覺以及分泌，反之來自腸道的內臟訊息亦會相對影響大腦功能反應¹¹。

此外，由解剖生理學的研究亦顯示，小腸內不被人類消化酶分解的抗性澱粉(resistant starch)，可在大腸中被益生菌加以進一步的消化與分解，從而產生對腸黏膜有益的短鏈脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)，不僅可以由此提供宿主能量的來源，更同時還可以刺激大腸黏膜層血液循環、體液以及電解質的攝取，並促進腸管黏膜固有屏障的完整性。基本上，這些膳食抗性澱粉的攝取，亦是提供腸道 SCFAs的最主要來源。

此外，腸道菌群生態失調常見於慢性腎臟病的衍生。腸道菌群失調本身會產生異常過量的尿毒素(uremic toxins)，而導致腸道屏障受損，不僅使得尿毒素因而易位移入血液循環中，這些尿毒素則會進一步促進慢性腎臟病的進展，甚至導致心血管併發症風險的增加。由此可知，將腸道菌群失調恢復，則可以緩和慢性腎臟病的進展，因此衍生腸-腦-腎軸的概念¹²⁻¹⁴（圖二）。



圖片來源: Vaziri ND, Zhao YY, Pahl MV: Altered intestinal microbial flora and impaired epithelial barrier structure and function in CKD: the nature, mechanisms, consequences and potential treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31:737-46.

圖二 腸道菌群失調與慢性腎臟病衍生的因果關係

腸道菌群失調與焦慮、憂鬱及失眠的因果關係

基本上，憂鬱症常伴隨著失眠病症，反之亦然。睡眠品質較差亦是憂鬱症患者最常見的主訴之一，而失眠的出現亦即顯示憂鬱症的嚴重程度。在一般人口群中，有將近20%的失眠患者伴隨著憂鬱症的出現。雖然，在神經精神病學研究領域中，亦常提出相關憂鬱症與失眠致病機制的各種假說，其中包括有神經傳導物質耗竭、下視丘-腦下垂體-腎上腺軸失調、神經免疫細胞因子活化以及神經營養因子失調，但沒有一個單一假說能夠充分解釋，其導致憂鬱症與失眠症的最適當致病機制¹⁵。

此外，睡眠與晝夜節律、飲食、運動及精神壓力有關，彼此間的變化也相互影響，使得失眠行為更加複雜。由研究指出，進食節律性

與晝夜節律的破壞，會引起腸道菌群在特定時間上的改變。由於晝夜節律的破壞也使得腸道上皮組織屏障通透性異常增加。再者，運動本身亦會促進腸道菌群中特定菌群經由血液循環清除出去。腸道菌群會使得壓力本身誘導細胞因子如白介素-1(interleukin-1, IL1)的增加，此IL1具有參與調節睡眠規律性的作用，這些發現在在顯示腸道菌群在健康與慢性腎臟病睡眠調節中扮演著極為重要的角色。

再者，由研究中顯示皮質醇荷爾蒙亦參與腸道菌群與壓力及焦慮的相互作用。由研究亦指出，輪班工人經常發生皮質節律(cortical rhythms)失常，不僅因而使得晝夜節律喪失，更進一步影響人體生理壓力反應的出現，並導致代謝功能障礙。在臨床動物實驗中，發現腸道菌群失調不僅會使得晝夜節律基因表達不協調，更影響迴腸皮質醇的產生，而進一步導致持續性高濃度血清皮質醇荷爾蒙的現象。實驗小鼠在經由精神益生菌餵飼後，會降低其迴腸皮質醇的分泌量，從而緩解所衍生的慢性壓力狀態。由此結論亦得知，皮質醇與壓力及焦慮的衍生有著密切的關係。因此，皮質醇可能扮演著腸道菌群與壓力及焦慮聯繫的橋樑¹⁶。

在臨床上對腸道菌群固有的各種功能，以及其對宿主健康生理活動、晝夜節律與情緒平

穩的進一步認知，必然有助於瞭解神經精神障礙所衍生的失眠與情緒壓力的致病機制。由此可知，在治療及調節神經精神疾病障礙時，如何調節與維持宿主正常腸道菌群的生態環境平衡，也是一個非常重要的思考方向。某些精神益生菌如乳酸桿菌與雙歧桿菌的攝取，可能通過作用於腸神經系統與免疫系統的互動，引起情緒及認知指標的變化，從而改善壓力反應並發揮其抗焦慮的作用，因此精神益生菌攝取所扮演的角色，更會受到臨床醫師的重視以及肯定與青睞¹⁷。

小腸細菌過度生長是腸道菌群失調的重要致病機制

基本上，在小腸腔內的腸道菌群不論其是好菌或是壞菌，對小腸而言都是過客，這些菌株主要是借道小腸，再立即移走到大腸黏膜上來做著床繁殖以及生長發育的目的。理論上，小腸腔內不能存有異常過多的菌株（尤其是病原菌），否則在臨床上便會衍生所謂的小腸細菌過度生長(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)病症。在臨床上，小腸細菌過度生長是指腸道菌群各種菌株在小腸腔內過度生長與繁殖所致，其可與腸道黏膜炎症反應與營養吸收不良病症有著不等程度的因果關係，在臨床上又俗稱為腸漏症(leaky gut syndrome)。事實上，小腸細菌過度生長是過去最常被忽略的上消化道傳染性疾病，至今仍有不少尚待明確的臨床問題，但只要是細心的胃腸科醫師可能會提起這一個病症。SIBO罹

患者可以不具有任何絲毫症狀，或者僅表現出某些非特異性症狀，其中包括有腹脹、腹痛、胃腸脹氣、打嗝以及腹瀉最為常見，其餘則伴隨有噁心、虛弱、便秘，嚴重時甚至會出現營養不良、體重降低、貧血等症狀或其他多重系統器官病變，呈現長期間歇性精神情緒方面的病症如心悸、胸悶、頭痛、恐慌、焦慮、憂鬱、失眠等¹⁸。

小腸細菌過度生長的臨床檢測與治療

通常來說，在SIBO病患的腹部平面X光攝影檢查中，會在胃、小腸與大腸解剖部位呈現不等程度的烏煙瘴氣的病態現象。一般健康人的小腸是不易見到有氣體存在的，但SIBO則可出現明顯過多的小腸氣。目前而言，在臨床上SIBO未有一個標準黃金檢測方法。一般臨床醫師可利用經由葡萄糖呼氣測試(glucose breath test, GBT)或乳果糖呼氣測試(lactulose breath test, LBT)來評估胃腸內是否有過多氫氣或甲烷存在，進一步臆斷小腸細菌過度生長病症的存在。

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，罹患者小腸腔內是否伴隨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。宏恩綜合醫院消化系內科在過去八年間的「經胃鏡小腸內益生菌灌注移植治療」的臨床實務經驗，經由胃鏡檢查途徑在某些高度懷疑個案中，可發現存有過多「烏煙瘴氣」現象，由此更間接找到臆斷SIBO的強烈證據^{18,19}。

經胃鏡小腸內益生菌灌注移植的新啟示

在臨床上，所謂『經胃鏡小腸內益生菌灌注移植』是指在經由胃鏡檢查的途徑之便，操作醫師順勢將某些特定有效益的醫療級益生菌灌注移植入小腸內的臨床實務操作之謂之。如此一來，被灌注的益生菌可以直接經由胃鏡檢查途徑，得以繞道胃、十二指腸直接到達空腸，而進一步進入大腸腔內，並全數成功的移植在大腸腔內，不僅可以使益生菌能適當足量(adequate amount)灌注入腸道中，使得益生菌與病原菌數量比例維持在6倍以上，經此步驟必然避免益生菌與胃酸、膽汁酸甚至胰液直接的接觸，使得益生菌不被侵襲與破壞，最終益生菌能安然黏附並移植到大腸黏膜上，而即時進一步達到迅速繁殖、生長並展現其固有生理功能，以及進一步對人類健康有所裨益的目的。截至目前而言，宏恩醫院經胃鏡小腸內益生菌灌注移植團隊已收集近2,500個受檢者，對某些特定的病症都能出現不等程度的臨床實務效應（圖三）。在臨床上，對於某些需要攝取益生菌做為輔助治療的特定病患而言，胃鏡小腸內益生菌將是一種快速、簡易、方便、安全、省時、省事、省力而更省錢的首選輔助療法²⁰。

結語及未來展望

總而言之，精神益生菌可以經由免疫、體液、神經以及代謝途徑，並藉由腸-腦-腎軸的介導，來影響中樞神經系統相關功能與行為，不僅由此改善胃腸道功能，更伴隨具有抗抑鬱



圖三 「經胃鏡小腸內益生菌灌注」的主要實證醫學理論基礎如下：一、經由胃鏡檢查途徑之便順勢使得「適當足量」的益生菌能全數安然灌注入小腸腔內，而絕不會受到胃酸、膽汁酸及胰液的侵襲與破壞；二、所灌注的益生菌則視當時小腸蠕動速度及小腸液的推動，可預計在30-180分鐘之間，到達迴腸末端甚至盲腸及升結腸腔內；三、含益生菌的顆粒在經由胃鏡檢查途徑灌注入小腸腔內後，會隨即黏附在小腸黏膜上，但隨即快速向盲腸端遊走；四、所灌注的益生菌不會再逆流回胃內。因此，也唯有「經胃鏡小腸內益生菌灌注」的給與途徑，才能在一次胃鏡灌注操作之下，將「適當足量」的益生菌順勢移植在大腸黏膜上²⁰。

與抗焦慮的附加效應。因此，目前除了在臨床神經精神科疾病藥物應用領域中，已有某些神經精神科醫師已開始專注，將精神益生菌當作一種新興的治療神經精神科疾病的方針。

精神益生菌不僅可以經由改善胃腸道功能，來改善神經退行性疾病與神經發育障礙，其中包括有自閉症譜系障礙症狀、巴金森氏病的運動功能、阿茲海默症甚至多發性硬化症。目前而言，有關精神益生菌對神經精神系統狀況與病症影響的證據仍然有限。因此，為了進一步確認使用精神益生菌作為某些神經精神科疾病治療的有效性，仍需要進行大量臨床個案的實證醫學印證。

隨著高通量測序技術(high-throughput sequencing technology)對腸道菌群定量分析的

日益普及，已有越來越多的研究顯示良好充足的睡眠與健康情緒，與腸道菌群生態平衡有著密切的關聯。基本上，睡眠不足、晝夜節律紊亂、情緒低落與腸道菌群亦具有複雜的密切關係。在臨床實務經驗上，絕大多數慢性腎臟病患者是很排斥服用鎮定劑與安眠藥，精神益生菌的給與或許有助於慢性腎臟病患者減少鎮定安眠藥物服用的必要性。

最後，期盼在不久的將來，具有腸-腦-腎軸作用機制的精神益生菌有可能成為具有治療腦中樞神經與腸道疾病的新藥標靶物的潛力，讓腸-腦-腎軸能為臨床醫師進一步提供更多相關的訊息，來加以瞭解大腦與腸道之間存有更多的奧秘，以及如何去維護我們大腦的固有功能。

參考文獻

1. O' Mahony SM, Clarke G, Borre YE, et al: Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res* 2015; 277: 32-48.
2. Palmer S, Vecchio M, Craig JC, et al: Prevalence of depression in chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Kidney Int* 2013; 84: 179-91.
3. de Magistris L, Familiari V, Pascotto A, et al: Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 418-24.
4. Gur TL, Bailey MT: Effects of stress on commensal microbes and immune system activity. *Adv Exp Med Biol* 2016; 874: 289-300.
5. Dinan TG, Cryan JF: Brain-gut-microbiota axis and mental health. *Psychosom Med* 2017; 79: 920-6.
6. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF: Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry* 2013; 74: 720-6.
7. Evrensel A, Ünsalver BÖ, Ceylan ME: Psychobiotics. *Adv Exp Med Biol* 2019; 1192: 565-81.
8. Sarkar A, Lehto SM, Harty S, et al: Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gut-brain signals. *Trends Neurosci* 2016; 39: 763-81.
9. Quigley EMM: Microbiota-brain-gut axis and neurodegenerative diseases. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017; 17: 94.
10. Cryan JF, O' Riordan KJ, Cowan CSM, et al: The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev* 2019; 99: 1877-2013.
11. Simões E, Silva AC, Miranda AS, et al: Neuropsychiatric disorders in chronic kidney disease. *Front Pharmacol* 2019; 10: 932.

12. Armani RG, Ramezani A, Yasir A, et al: Gut microbiome in chronic kidney disease. *Curr Hypertens Rep* 2017; 19: 29.
13. Cosola C, Rocchetti MT, Sabatino A, et al: Microbiota issue in CKD: how promising are gut-targeted approaches? *J Nephrol* 2019; 32: 27-37.
14. 譚健民、鄭美美、鄭中一、陳臺森：慢性腎疾病與腸道菌群～兼論經「胃鏡小腸內益生菌灌注移植治療」的臨床實務經驗的探討與分享。台北市醫師公會會刊 2020; 64(2): 41-9.
15. Shirazian S: Depression in CKD: understanding the mechanisms of disease. *Kidney Int Rep* 2018; 4: 189-90.
16. Walther CP, Shah AA, Winkelmayer WC: Treating depression in patients with advanced CKD: beyond the generalizability *Frontier. JAMA* 2017; 318: 1873-74.
17. Lindner AV, Novak M, Bohra M, et al: Insomnia in patients with chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2015; 35: 359-72.
18. Quigley EMM: The spectrum of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO). *Curr Gastroenterol Rep* 2019; 21: 3.
19. Zhong C, Qu C, Wang B, et al: Probiotics for preventing and treating small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis and systematic review of current evidence. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51: 300-11.
20. 譚健民、陳臺森、柯雅欽：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(5): 38-47. ㊦

