

失眠與腸道菌群失調—— 著重於腸——腦軸致病機制角色的文獻回顧

¹臺北市立聯合醫院仁愛院區² 宏恩綜合醫院胃腸肝膽科³ 萬芳醫院精神科
陳瑾萱¹ 譚健民² 潘建志³

前言

在臨床上，失眠的定義包括有兩個要點：一為連續失眠的時間長達一個月以上；二為失眠的程度足以造成主觀的疲累與焦慮或客觀的工作效率下降與罹患者功能損害。基本上，失眠包括有難以入睡、睡眠中斷以及睡眠質量不良。某些與失眠相近的還有睡眠碎片化與睡眠剝奪如輪班工作者，上述兩者除了會影響情緒、認知功能與工作效率外，也與多項疾病如憂鬱症、焦慮症、代謝症候群、心血管疾病與腦神經系統疾病的發展有關¹。

在臨床上，失眠的診斷主要是依賴主觀評估以及有關睡眠多項生理檢查。在治療方面，認知行為療法與藥物治療為其主要的治療方針²。常見的治療藥物有苯二氮平類(Benzodiazepines)、非苯二氮平類(non-Benzodiazepines)、抗組織胺藥(Antihistamine)以及褪黑激素(melatonin)等藥物。某些藥物治療可能導致成癮、濫用、戒斷，甚至造成注意力下降、記憶衰退、反應遲緩、步態不穩等副作用。根據研究指出，長期服用安眠藥，使得失智症的風險會隨之上升，若過度依賴安眠藥，則罹患憂鬱症的可能性與自殺風險亦會增加。由近些年來的臨床研究發現，失眠者與輪班工作者的腸道菌群組合及各種菌株數量與健康者有明顯的差異。本文旨在經由現有文獻的回顧，來闡述藉由腸道菌群提出一個新興的失眠診斷及其治療的方向，不僅使診斷能數據化，更可減少因服用藥物所帶來的副作用與成癮的風險。

影響睡眠障礙的各種因素

基本上，睡眠的衍生受到遺傳、生物化學、免疫、神經、內分泌與社會心理諸多因素的影響。由近些年來的研究結果顯示，失眠不僅受到多基因遺傳的影響，更與相關基因與風險基因組位點存在有關。

在生物化學研究方面，研究指出血液中60-80 ng/ml的維他命D濃度可以促進正常睡眠；反之，倘若缺乏維他命D不僅會改變腸道菌群的組合與相關菌株數量，亦會減少腸道中維他命B的產生。此外，失眠患者的維他命B相關通路被顯著誘導，葉酸（維他命B9）合成增加，腸道菌群對維他命B6分解代謝的增強，亦會導致宿主因維他命B6缺乏而衍生失眠³。有時候由於腸道菌群所提供的泛酸（維他命B5）缺乏，亦會導致免疫系統產生不利的後果。

致病菌感染與炎症反應也會造成失眠，其中包括有羅斯氏菌屬(Roseburia)與普拉梭菌(Faecalibacterium)產生的丁酸鹽減少，亦與相關炎症的標誌異常上升有關，因此發現慢性失眠者大腦中的白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)與腫瘤壞死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)升高以及血漿中的IL-6濃度增加。

基本上，晝夜節律紊亂以及深度睡眠缺失有著密切的關係。生理時鐘在大腦下視丘，透過神經內分泌調節全身生理機能。內源性合成的花生四烯酸(arachidonic acid)可促進紋狀體(striatum)釋放 γ -胺基丁酸(γ -aminobutyric

acid, GABA)，而 γ -胺基丁酸可增強血清素 (serotonin) 分解代謝為 N-乙酰血清素（褪黑激素的前身），並藉由褪黑激素的分泌來促進睡眠。某些睡眠不定時的個體如輪班工人，會因為晝夜節律紊亂，而導致情緒憂鬱甚至失眠⁴；此外，憂鬱會使得快速動眼期 (rapid eye movement, REM) 增加，並進一步使得深度睡眠減少，甚至導致睡眠質量變得更差。

社會心理因素如壓力，會通過細胞因子 (cytokine) 與抗體產生，由此提升兒茶酚胺 (catecholamine) 濃度來影響腸道菌群的組合與數量。由於急性壓力會激活下視丘-腦下垂體-腎上腺軸 (hypothalamo-pituitary-adrenal axis, HPA axis) 的運作，因此長期慢性壓力會導致 HPA axis 異常激活的加劇，而最終引發失眠⁵。因此，在做鑑別診斷時，也必需要先排除夜尿症、夜間腿部抽動症候群與睡眠呼吸中止症候群等疾病，並進一步釐清是否存有憂鬱症、焦慮症與慢性疲勞症候群等失眠症常伴隨的共病。

腸道菌群

由細菌生理學的研究得知，腸道菌群包含有細菌、病毒、真菌與寄生蟲，其中細菌以厚壁菌門 (Firmicutes) 與擬桿菌門 (Bacteroidetes) 為最多，佔將近 90%⁶，其他物種還有變形菌 (Proteobacteria)、放線菌 (Actinobacteria)、梭菌 (Clostridium) 與藍藻 (Cyanobacteria)。

腸道菌群中的有益菌不僅可以抑制致病菌、發酵碳水化合物、產生維他命與次級膽

酸以及分泌短鏈脂肪酸 (short chain fatty acids, SCFAs) 如醋酸鹽、丁酸鹽、丙酸鹽與乳酸鹽來維持腸道屏障的完整性⁷，協助 HPA axis 的發育、調控腦源性神經營養因子 (brain-derived neurotrophic factor) 來影響中樞神經系統，產生神經傳遞物如 γ -氨基丁酸 (γ -Aminobutyric acid, GABA)、血清素、多巴胺、去甲腎上腺素、褪黑激素、組胺酸 (histidine)、乙醯膽鹼 (acetylcholine) 與細胞因子，並通過腸-腦軸 (gut-brain axis) 的運作，來調節睡眠與穩定精神狀態⁸。

此外，腸道菌群有其固有的晝夜節律，藉由調控宿主晝夜節律轉錄因子 (nuclear factor interleukin 3, NFIL3)，來驅動生理時鐘中樞位於下視丘的視交叉上核 (suprachiasmatic nucleus, SCN) 的轉錄，來影響宿主代謝⁹。

腸道菌群會隨著基因、飲食、抗生素、情緒、壓力與生活作息而有所不同表現。若飲食中膳食纖維含量低，而飽和脂肪、精製糖與人造甜味劑含量高，會導致腸道上皮通透性的增加，導致腸道屏障功能下降，更伴隨腸道菌群中致病菌的生長。反之，食用富含纖維、多酚 (polyphenol) 與不飽和脂肪酸的飲食如地中海飲食來調節腸道菌群，使腸道菌株將這些食物代謝成短鏈脂肪酸等抗炎物質，同時減少次級膽酸與對甲基苯酚 (p-methylphenol) 的產生。此外，葷素、魚油、益生菌 (probiotics) 與微量元素也都會影響腸道菌群的組合。

基本上，在健康宿主中的正常組合的腸道菌群不具有致病性，除非致病菌成為腸道的

優勢物種，才可能使得宿主衍生各式各樣的疾病。一旦當腸道菌群失調時，會擾亂宿主晝夜節律基因的表達，分泌大量皮質醇激素，產生異常壓力反應，增加對疾病的易感性，甚至導致失眠、憂鬱、自閉症、腸躁症、廣泛性焦慮症、巴金森氏症、阿茲海默症、創傷後壓力症候群的發生機率上升。

睡眠障礙與腸-腦軸

腸-腦軸顧名思義是指腸道與腦神經間的訊息交流管道，屬於雙向的調控系統，管控著宿主的飢餓、飽食、認知、壓力、焦慮、恐懼、憂鬱與社會行為¹⁰。腸-腦軸有三條主要的路徑，即免疫調節路徑、神經內分泌路徑與迷走神經路徑¹¹。

- 一、免疫調節路徑。腸道菌群與腸道菌群相關分子會被腸神經系統(enteric nervous system)的類鐸受體(Toll-like receptors, TLR)辨識，使得腸內有密集的免疫細胞，經由腸道菌群與免疫細胞相互作用影響促炎與抗炎細胞因子、細胞因子反應因子與前列腺素E2的產生，並透過血液循環系統向大腦方向發出信號。
- 二、神經內分泌路徑。腸道中有二十多種腸內分泌細胞¹²，腸道菌群介導色氨酸的代謝，調節血清素訊號並藉由皮質醇、色氨酸與血清素影響HPA axis與中樞神經系統的運作。HPA axis通過神經傳遞物質與短鏈脂肪酸調控，負責聯繫腸道蠕動的腸神經系統，並調節腸道上皮細胞緊密度通透性的完整性，而進一步改變腸道菌群組

合。

- 三、迷走神經路徑。腸神經系統與迷走神經形成突觸連接，腸內分泌細胞釋放的谷氨酸(glutamic acid)可以激活迷走神經訊號的傳遞，因而構成腸道菌群腸道-腸神經系統-迷走神經-大腦的聯絡途徑。此外，神經毒性代謝物如腸道菌群產生的代謝物，可能會通過此路徑進入中樞神經系統，從而影響大腦功能、壓力反應與睡眠安穩度¹³。有研究顯示，當迷走神經被切斷時，腸道菌群不再對大腦與行為產生影響，也由於腸-腦軸功能發生障礙，使得宿主在面臨壓力或情緒反應時，會伴隨著各種腸胃不適的症候群。

睡眠障礙與腸道菌群失調

理論上，睡眠時間減少或晝夜節律中斷會導致生理壓力反應，並改變宿主腸道菌群的結構與多樣性，還可能增加腸道上皮屏障通透性，導致促炎因子分泌，引起炎症反應、代謝紊亂、免疫受損、新陳代謝與神經系統功能障礙，進而面臨睡眠障礙。一般而言，在健康人的腸道菌群中富含厚壁菌與變形菌，而急性失眠者的擬桿菌會增加，毛螺菌與厚壁菌降低，但由於時間短促不足以觸發炎症反應；反之，大於三個月的慢性失眠者的腸道中的糞桿菌(*Faecalis*)、普雷沃氏菌(*Prevotella*)與羅斯氏菌(*Rosella*)減少，放線菌、布勞特氏菌(*Brautella*)與霍氏真桿菌(*Eubacterium hallii*)的豐沛度有增加的趨勢¹⁴。

在失眠類型中的睡眠碎片化與睡眠剝奪兩者的腸道菌群分析中，得知睡眠碎片化者的腸道菌群以毛螺菌科與瘤胃球菌科為主，乳桿菌科相對豐沛度逐漸下降，睡眠剝奪者則糞桿菌顯著降低¹⁵。經歷時差者會有較多的厚壁菌，高皮質醇濃度會有較少雙歧桿菌，慢性疲勞症候群大腸桿菌與雙歧桿菌的數量減少，而腸球菌與白色念珠菌(*Candida albicans*)含量增加。由於睡眠與腸道菌群息息相關，使得失眠者出現腹部症狀比例也較一般健康者高。基本上，腸道菌群變化通常是可逆的，再通過益生菌的攝取與飲食的調整，會使得宿主內擁有一個生態平衡的腸道菌群，而進一步改善情緒、睡眠時間，並且促進睡眠的效應。

睡眠障礙的益生菌攝取

在臨床上，除了常用的認知行為療法與藥物治療之外，也可以透過益生菌、益生元(prebiotics)、合生元(synbiotics)與後生元(epibiotics)，甚至糞菌移植作為輔助治療。益生元是指食物中不易消化的膳食纖維成分，廣泛存在於蔬菜、水果與穀物中，提供可發酵纖維的來源，幫助益生菌的生長。益生元包括有麥芽糊精、菊糖、果寡糖、木寡糖、低聚半乳糖，以提供腸道菌群必要的營養，其優勢在於能更廣泛地改善腸道菌群狀況。當益生元與益生菌組合在一起，便稱之為合生元。後生元則包含細菌發酵的代謝物如短鏈脂肪酸，或無活性的益生菌如經熱滅活的益生菌，由於其可以影響皮質醇的輸出，而可降低焦慮與改善睡眠，優點是具有更長的保存期以及安全性。

基本上，在日常飲食中所謂的發酵食品中亦含有不等數量的益生菌，而乳製品最常用做為發酵的益生菌包括有酵母菌、德氏乳桿菌、雙歧桿菌、乳酸桿菌、保加利亞乳桿菌與嗜熱鏈球菌，來將牛奶發酵並製作出酸奶¹⁶。再者，益生菌藉由影響代謝、抑制致病菌、降低炎症細胞因子以及減少壓力所誘導的皮質酮分泌，以達到抗壓、抗焦慮、抗憂鬱以及促進腸道菌群的多樣性環境平衡的效果。不同種屬益生菌對於宿主的好處不盡相同。舉例而言，乳桿菌與雙歧桿菌雖然有抗憂鬱作用，但無法降低焦慮；植物乳桿菌不僅能減少壓力與焦慮，還可以增強血清素以及改善記憶與認知。在臨床上，要透過選擇數種適當益生菌做結合才能達到更恰當的效果¹⁷。

目前在臨床應用上，已有兩種攝取益生菌的途徑，一是單純經口服途徑攝取益生菌；二是經胃鏡檢查途徑中，順勢在小腸內灌注益生菌。大多數民眾都會有一致性的問題：「口服益生菌在什麼時候服用比較適宜？」由實證醫學的研究指出，不論益生菌本身製造方式如何嚴謹，並宣稱其具有較佳的抗酸鹼或耐酸鹼，但能抵達大腸盲腸的成功率僅在10-40%之間，而能進一步黏著在腸壁黏膜上的或然率也僅不到5-15%。

理論上，益生菌最好不要在飯前或睡前空腹服用（空腹時胃酸pH在0.8-2.0），最佳服用時機則為隨餐服用（將益生菌當作一種餐間佳餚）、餐間服用（吃飯進行中服用），或是飯後立即服用（此時胃酸pH約在4-6之間），

因為此時此刻益生菌受到胃酸、膽汁甚至胰液的傷害降至最低。相較之下，經胃鏡小腸內益生菌灌注移植則可在定點與定處，全數將益生菌安然灌注移植到盲腸的主要繁殖生長地方，可在一時間給與宿主所需要的「適當足量」益生菌^{6,18}。

結語與未來展望

透過瞭解腸-腦軸功能與其作用機制，以及許多臨床實證醫學結果得知，失眠與腸道菌群間有密切的相互因果關係，對於益生菌攝取作為失眠的輔助治療，又增添一線曙光；然而在實際廣泛運用於臨床之前，還有一小段距離需要克服，其中包含益生菌如何在pH值改變的惡劣環境存活？確保益生菌能長時間定殖於腸道黏膜上？如此才能按照宿主不同的腸道環境、飲食、年齡與性別做個體化的治療。

最重要的是，應進行更大規模的統計研究，找出疾病、合併症與標誌性腸道菌群的關係，才能更精準且客觀的治療失眠病患¹⁹。倘若未來要將益生菌作為失眠的輔助治療，勢必在被使用前進行廣泛分析，比如分類學的鑑定、安全性的確定、致病性的排除以及適應症的明確定義，而直接由小腸內灌注益生菌更值得進一步加以探討¹⁸。此外，營養與藥物亦會影響腸道菌群的穩定性，可以結合營養精神學與藥物學，選擇適當服用安眠藥或抗憂鬱藥也是十分重要的²⁰。

參考文獻

1. Yamashiro Y: Gut microbiota in health and disease. *Ann Nutr Metab* 2017; 71(3-4): 242-6.
2. 鐘威昇、李鳳群、何豐名：失眠的分類及治療。台灣醫界 2013; 56(12): 642-5.
3. Gominak SC: Vitamin D deficiency changes the intestinal microbiome reducing B vitamin production in the gut. The resulting lack of pantothenic acid adversely affects the immune system, producing a “pro-inflammatory” state associated with atherosclerosis and autoimmunity. *Med Hypotheses* 2016; 94: 103-7.
4. Reynolds AC, Paterson JL, Ferguson SA, et al: The shift work and health research agenda: Considering changes in gut microbiota as a pathway linking shift work, sleep loss and circadian misalignment, and metabolic disease. *Sleep Med Rev* 2017; 34: 3-9.
5. Rea K, Dinan TG, Cryan JF: The microbiome: a key regulator of stress and neuroinflammation. *Neurobiol Stress* 2016; 4: 23-33.
6. 譚健民、鄭美美、潘建志：腸道菌群在神經精神科疾病的致病機制——兼論益生菌在腸腦軸所扮演的角色。台灣醫界 2020; 63(8): 474-80.
7. Foster JA, Rinaman L, Cryan JF: Stress & the gut-brain axis: regulation by the microbiome. *Neurobiol Stress* 2017; 7: 124-36.
8. Flowers SA, Ellingrod VL: The microbiome

- in mental health: potential contribution of gut microbiota in disease and pharmacotherapy management. *Pharmacotherapy* 2015; 35(10): 910-6.
9. Wang Y, Kuang Z, Yu X, et al: The intestinal microbiota regulates body composition through NFIL3 and the circadian clock. *Science* 2017; 357 (6354): 913-6.
10. Rogers GB, Keating DJ, Young RL, et al: From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. *Mol Psychiatry* 2016; 21(6): 738-48.
11. Breit S, Kupferberg A, Rogler G, et al: Vagus nerve as modulator of the brain-gut axis in psychiatric and inflammatory disorders. *Front Psychiatry* 2018; 9: 44.
12. Raybould HE: Gut chemosensing: interactions between gut endocrine cells and visceral afferents. *Auton Neurosci* 2010; 153(1-2): 41-6.
13. de Weerth C: Do bacteria shape our development? Crosstalk between intestinal microbiota and HPA axis. *Neurosci Biobehav Rev* 2017; 83: 458-71.
14. Li Y, Zhang B, Zhou Y, et al: Gut microbiota changes and their relationship with inflammation in patients with acute and chronic insomnia. *Nat Sci Sleep* 2020; 12: 895-905.
15. Davies SK, Ang JE, Revell VL, et al: Effect of sleep deprivation on the human metabolome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111(29): 10761-6.
16. Kato-Kataoka A, Nishida K, Takada M, et al: Fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota prevents the onset of physical symptoms in medical students under academic examination stress. *Benef Microbes* 2016; 7(2): 153-56.
17. Benton D, Williams C, Brown A: Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61(3): 355-61.
18. 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(5): 36-45.
19. Li Y, Hao Y, Fan F, et al: The role of microbiome in insomnia, circadian disturbance and depression. *Front Psychiatry* 2018; 9: 669.
20. Liu B, Lin W, Chen S: Gut microbiota as an objective measurement for auxiliary diagnosis of insomnia disorder. *Front Microbiol* 2019; 10: 1770. 