



腸道菌相的奧秘

文·圖／張吉仰

當西元2000年人類基因定序解碼計畫完成時，全世界科學家以為從此將開啟基因科技的新時代，為疾病的診斷、治療與預防帶來革命性的躍升，然而接下來幾年間隨著各項基因學研究發現，單靠人體基因解碼仍遠遠不夠，疾病的本質遠比單一的基因變化複雜許多。近年來發現影響更大的可能是存在身體上的微生物體，其主要的組成是細菌，細菌存在地球上的歲月已數十億年，演化過程也遠比人類的歷史悠久，而人類從出生後就和細菌共生共存，彼此影響，身體上許多部位都有特定的細菌生存在其中，而最大的部位就是消化道，尤其是大腸，已有越來越多的研究發現身體的細菌竟然和許多的疾病息息相關，例如有名的胃幽門螺旋桿菌可以造成慢性胃炎、消化性潰瘍、甚至胃癌及胃淋巴瘤等。正因為很多研究指向腸道的微生物體可能握有健康的關鍵訊息，所以在2016年當時的美國總統歐巴馬撥款1.2億美元，發展國家微生物組計劃（National Microbiome Initiative，NMI），其中就包含了腸道菌相（gut microbiota）的研究。

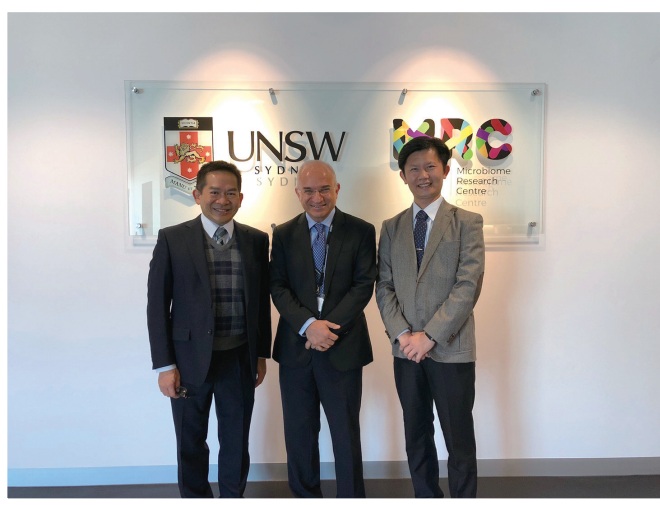
每個人身上約有10-100兆個細菌，人類90%的病和細菌有關，細菌的細胞量是人體細胞量的10倍，所以有一本由英國學者Alanna Collen所著之熱門暢銷書叫做《我們只有10%是人類》，更驚人的是在人體身上細菌的總基因量是人的100倍，它們可以透過這些基因調控身體的代謝、免疫、神經傳導等等，進而影響身體的健康。有趣的是任何兩個人之間的基因99.9%是相同的，但是他們各自身上帶有的細菌基因卻高達80~90%不同，更顯出個人身體細菌的不凡之處。細菌占人體總重量約1~3%，換句話說一個80公斤的人身上的細菌總重可能高達2公斤，這些身體的細菌尤其是腸道菌可以協助我們消化、免疫及代謝等功能，所以有人視腸道菌為身體的另一個器官。

居住在腸道的各種細菌組成稱為腸道菌相，含有巨量且多樣的各種細菌，彼此互相影響，既合作又競爭，腸道本身又是全身擁有最多神經細胞以及免疫細胞的地方，豐富的腸道菌與腸道環境形成一個複雜的生態系，此生態系會保持一個平衡狀態，促進身體健康，然而一但此平衡狀態被打破時，就會引起許多的疾病，稱為腸道菌相失衡（dysbiosis），例如發炎性大腸疾病、大腸急躁症、大腸癌、胰臟癌、肥胖、脂肪肝、糖尿病、心血管疾病、氣喘、過敏性鼻炎、過敏性皮膚炎、自閉症、憂鬱症、巴金森氏症等等。甚至也有嚴重致死的疾病，例如使用過多抗生素治療的患者導致艱難梭菌感染進而造成的偽膜性腸

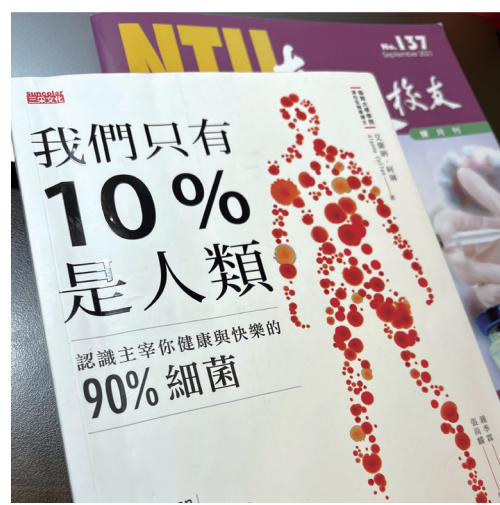
炎，也是與嚴重的腸道菌相失衡有關，近年來已有愈來愈多的研究正在如火如荼的展開，試圖解開腸道菌相和健康的秘密。

這些醫學研究中有一些是非常有趣的，例如2006年學者Ley發表的論文發現胖老鼠和瘦老鼠的腸道菌相截然不同，胖老鼠含較高含量的厚壁菌門（firmicutes）菌種，而此菌種可以提高食物轉化成熱量的效率，同樣份量的食物分別給不同老鼠吃，含厚壁菌門較多的老鼠會吸收較高的熱量，而最終導致變胖。為了印證此理論，美國華盛頓大學的高登教授設計了一個研究，找來四對雙胞胎而且剛好都一胖一瘦的組合，把他們的糞便個給用無菌技術養大的老鼠吃，結果老鼠吃到雙胞胎中胖子的糞便後變成胖鼠，而吃到雙胞胎中瘦子糞便的老鼠卻變成瘦鼠，可見雙胞胎胖瘦不同的個體其糞便內的細菌有所不同，透過不同的糞便細菌竟可以影響老鼠的胖瘦，接著，高登教授把這對胖瘦不同的老鼠關在一起十天，彼此分享糞便及食物，神奇的是胖老鼠竟然變瘦了，但瘦老鼠卻依然是瘦老鼠，並沒有變胖。這表示瘦老鼠腸道菌較多樣化，有胖老鼠沒有的菌，相對的，胖老鼠腸內不是有特別的「胖菌」，而是菌種較少缺乏多樣性，所以才會造成單向影響的狀況，但研究發現，胖老鼠只有吃低脂肪、高纖維的食物下才會得到瘦老鼠的腸道菌，這種細菌轉移也需依靠飲食來起作用。

這個有趣的研究提供了我們面對肥胖的新方向，也許腸道菌相失衡也是肥胖的因素之一，用正常人的糞便來移植給肥胖者是否有有效呢？香港中文大學黃秀娟教授的臨床研究證實了人體糞菌移植的方式能使肥胖且同時有糖尿病之患者平均減重8公斤。糞菌移植的神奇



筆者與臺灣微菌聯盟理事長吳俊穎教授（左1）拜訪澳洲國家級微菌研究中心（microbiome Research Centre）主持人El-Omar教授。



關於腸道菌相的熱門暢銷書《我們只有10%是人類》。



在另一個嚴重且致死率相當高的疾病——艱難梭菌感染造成的偽膜性腸炎更有驚人的治癒療效，傳統方式用萬古黴素治療僅能有三成左右的成果，但用糞菌移植的方法可以提高到93%的成功率，此成果發表於2013年的《新英格蘭雜誌》，從此開展了運用腸道菌治療疾病的新頁，美國更率先成立了糞便銀行提供全美各地緊急患者之需求，甚至製作成糞菌膠囊方便進行口服糞菌移植。

不過，其實早在東晉時期，（西元300-400年）的葛洪在其所著《肘後備急方》中，記載了當時用糞清治療食物中毒和嚴重腹瀉：「絞糞汁，飲數合至一二升，謂之黃龍湯，陳久者佳」，另外在明朝李時珍所著之《本草綱目》中亦寫到，可將發酵過的糞便上清液、新鮮糞汁和小兒糞用來治療嚴重腹瀉、發熱、嘔吐和便秘。可見糞菌移植的概念古來有之，而今才略窺其奧秘。

愈來愈多身體其他系統的運作也被發現和腸道菌息息相關，臺大醫院吳明賢院長的研究團隊發現心臟冠狀動脈硬化造成阻塞的原因竟然是受到腸道菌影響，其中的主角氧化三甲胺（TMAO）在人體內的形成主要來自食物中的肉鹼（carnitine）與膽鹼（choline），當飲食攝入過多的肉鹼與膽鹼，進入消化道會被部分腸內菌所分解而形成三甲胺，再由腸道吸收進入體內，接著由肝臟黃素單氧化酶作用形成氧化三甲胺進入血液循環，血中長期高濃度的氧化三甲胺可能透過血管壁巨噬細胞堆積及促進血小板凝集等機轉，導致心血管疾病，然而不同腸道菌相的人，分解食物肉鹼的能力是不同，藉此可以用來評估個人罹患心血疾病的風險。

巴金森氏症是另一個和腸道菌有關的實例，患有巴金森氏症的患者其腸道菌會產生過多的阿爾法——突觸核蛋白（alpha-synuclein），透過連接腸道與腦部的迷走神經傳達到腦部進而堆積，破壞腦部功能終致巴金森氏症病發。另外，腸道菌也會影響血清素的產生，而血清素的多寡正是調控人類情緒與精神的關鍵角色，若腸道菌失衡也會導致憂鬱症的發生。其他如自閉症及阿茲海默症也和腸道菌有關，腸道內不但擁有多量的細菌，腸道更有無數的神經細胞，由於這樣驚人的發現，所以有人類第二顆大腦之稱，腸道和腦部的互相影響更被稱為腸腦軸（gut-brain axis），而而其中關鍵的角色正是腸道菌。

最近幾年關於腸道菌相與健康的研究更是如雨後春筍般的展開中，也慢慢發現到一些對人類健康有用的細菌，也就是一般人所謂的益生菌，新一代的益生菌不再只是幫助消化解決排便困擾而已，具有特定功效的益生菌例如調節免疫功能、降血糖、降血脂、

減肥等等也慢慢被開發出來，例如最近轟動醫界並開始有產品上市的嗜黏蛋白艾克曼氏菌 *Akkermansia muciniphila* 簡稱AKK菌，2019年比利時教授Cani團隊發表了AKK菌在人體臨床試驗結果，體重過重或肥胖的志願者持續三個月服用AKK菌後可降低胰島素抗性28.6%、胰島素血症34.1%與血漿總膽固醇8.7%，體重減少2.3公斤，脂肪重量降低1.4公斤，臀圍縮小2.6公分。換句話說AKK菌可用來治療糖尿病、高血脂以及肥胖症等，為廣大的民眾帶來治療新方向。

腸道菌相的另一項運用是用來評估各種疾病之風險，例如2020年香港中文大學的研究團隊就發表了運用檢測糞便中三株特定菌種：*Lachnoclostridium*, *Fusobacterium nucleatum* 以及 *Clostridium hathewayi* 的DNA含量來精準預測罹患早期大腸癌的風險。隨著次世代基因檢測的技術趨於成熟與普及，整合了愈來愈多的研究證據資料，國內外許多機構更進一步發展出個人化腸道菌項檢測的臨床服務，臺灣也有逐步建立起本土的腸道菌相分析資料，可以提供與受試者做比較，分析個人腸道菌相是否失衡？是否具備足夠的多樣性？菌相年齡是否與實際年齡相符？進一步提供個人健康風險的評估，預測各種腸道菌相有關疾病之風險，甚至分析各種有益菌在腸道的含量是否足夠，提供個人化之飲食內容與補充相關益生菌的建議，冀望透過腸道菌項分析邁向專為個人量身打造精準醫療新世界。（本專欄策畫／輔大醫材研發副院長江清泉教授）



張吉仰小檔案

- 現 職：**輔大醫院副院長
輔大醫院消化醫學中心主任
輔仁大學醫學院醫學系教授
臺灣消化醫學理事
臺灣微菌聯盟理事
- 學 經 歷：**臺灣大學醫學系
臺灣大學公衛學院職病所博士
臺大醫院內科部住院醫師
臺大醫院內科部主治醫師
義大醫院一般醫學科主任
義大醫院內視鏡科主任
義大醫院胃腸肝膽科主任
- 研究領域：**腸道菌相
逆流性食道炎
巴瑞氏食道
幽門螺旋桿菌