

蝴蝶效應：腸道微生物透過腸-腦軸影響焦慮或憂鬱情緒

文、圖/蔡崇煌 張金堅* 林肇堂**

澄清綜合醫院中港分院 家醫科 外科*
輔仁大學醫學院**

前言

一隻蝴蝶在巴西振動翅膀，會在美國德州引起龍捲風嗎？在腸道內之某些微生物，是否會引起焦慮或憂鬱症狀？看似完全不相干事件，其實亦可能存有相當的關係，若兩者答案是肯定的，即是所謂的「蝴蝶效應」(butterfly effect)⁽¹⁾。此概念於1962年，由美國氣象學家勞倫茲(Lorenz)所提出，當初其計算一長串資料時，沒有令電腦從頭運行，而是把上次的輸出直接作為計算的初值，然卻無意間省略了小數點後六位的零頭，因當年電腦分析速度慢，待他去喝杯咖啡，於一小時後回來，卻發現天氣變化與上一次的模式完全偏離，相似性完全消失了，因此他提出非常微小的事情，在不可測的混沌中，亦可能扮演極具影響性的關鍵角色，此即似中國人所說的失之毫釐差之千里。近年來動物研究結果發現看似微不足道的微生物，腸與腦又看似風馬牛不相及的兩器官，卻可透過腸-腦軸(gut-brain axis, GBA)交互影響老鼠的情緒，並引起其焦慮樣(anxiety-like)或憂鬱樣(depression-like)症狀⁽²⁾，此雖只是動物研究，但亦提供了生物心理心靈社會(biopsychosocial, BPSS)彼此間，會有交互作用的另一例證，此方面的研究，對於人類焦慮或憂鬱等精神疾病，亦提供另一嶄新的預防與治療的研究思考方向。

微生物體學(Microbiome)簡介

哺乳動物在出生後不久，即有共生(commensal)菌群定殖(colonize)於身體各處，一般情形下，兩者共同演化、互相整合，終其一生彼此和平共存，有些且可互利共生(mutualism)。在人類的下腸段，約莫有 10^{14} - 10^{15} 隻細菌，其是人體真核細胞的10-100倍以上⁽³⁾，其與食物中多醣類(polysaccharide)分解、身體免疫功能、養分處理吸收及其他個體生理學有關，其中亦包括在中樞神經系統(central nervous system, CNS)的功能。在身體定殖的共生菌群，稱之microbiota、microflora或normal flora，在腸道內共生菌群即稱gut microbiota，其有多達1000種以上，目前已知其多樣性尚明顯少於口腔及皮膚等組織⁽⁴⁾，但卻很重要。Microbiome是指在身體某處的所有微生物及其遺傳物質的總數，面對如此多的細菌種類，導致分析

及分類上的困難，因此亦不易做研究，目前已知之next-generation sequencing (NGS)是較好方法，其使總體基因體學(metagenomics)及總體轉錄組分析(meta-transcriptomic analysis)，可做腸道菌群的快速高通量鑑定⁽⁵⁾，其中總體基因體學是指直接研究環境中微生物群落基因體學的應用，而非於實驗室中進行單一個體純化及培養的實驗方式，若於人則指與人類共生的全部微生物的基因總和。目前已知最多腸菌為佔70-75%之Firmicutes (厚壁菌門)及Bacteroides (擬桿菌門)此兩門(phyla)菌，其次為Proteobacteria (變形菌門)、Actinobacteria (放線菌門)、Fusobacteria (梭桿菌門)及Verrucomicrobia (疣微菌門)等⁽⁶⁾。共生菌有好菌、壞菌及宿主免疫力低或生病時會變壞的伺機菌。整體而言，除共生菌外，自然界尚有導致宿主生病之其他病原菌及刻意培養分離的益生菌(probiotics)等，後者是指任何可以促進腸道菌種平衡，增加宿主健康效益的微生物⁽⁷⁾。俄國微生物學家、乳酸菌之父梅契尼可夫(Metchnikoff)研究及畢生提倡乳酸菌對健康的好處，於1908年獲得諾貝爾獎。益生菌可作為膳食補充劑或食品，例如酸奶(優酪乳, yogurt)之活菌，目前有幾種有益健康之革蘭氏陽性厭氧益生菌已上市使用，如乳酸桿菌(Lactobacillus, 屬Firmicutes)、和雙歧桿菌(Bifidobacterium, 屬Actinobacteria)等細菌及酵母菌(yeast)等。微生物群系在個體內是一個頗穩定的動態實體，但亦會受宿主遺傳、年齡、飲食習性、代謝情形、地域性、抗生素治療及壓力等因素所影響，因此亦導致每個人在罹病情形、不同患病過程和治療等有不同反應的個體化差異，此亦提供了生物心理心靈社會彼此間，會有交互作用的另一例證。Turnbaugh等⁽⁸⁾探討同卵或異卵雙胞胎及其母親共154例樣本的宿主遺傳、生活環境、肥胖程度等對腸道菌群的影響，結果發現，家庭成員間腸道核心菌群相似，但即使是同卵雙胞胎，腸道菌群也存在有個體化差異。又如與對照組比較，自閉症兒童大便有較多梭菌屬的Clostridial菌種⁽⁹⁾，肥胖鼠腸道菌群的厚壁菌比正常鼠顯著增多，而擬桿菌明顯減少等⁽³⁾。共生菌以宿主為食，所以必須讓宿主活著，才不致於同歸於盡，我們可以利用此特點，再研究其對人體尚未發掘的好處，但宿主和腸道菌群之間相互作用亦可能失敗，導致可能與發炎性腸道疾病(inflammatory bowel

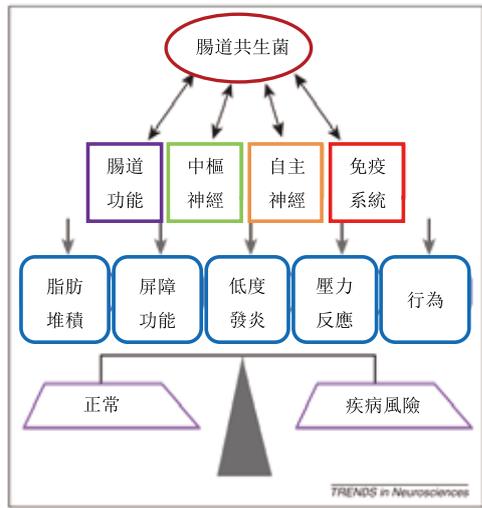


圖1 腸道菌群和腸-腦軸(gut-brain axis)之間的雙向作用⁽²⁾

disease, IBD)、胃腸道腫瘤、膽石症等疾病的發生有關⁽¹⁰⁾。最近的研究亦發現行為障礙(behavior disorders)和代謝疾病等，如肝性腦病變(hepatic encephalopathy)、過敏症、肥胖、糖尿病、動脈粥樣硬化(atherosclerosis)等亦與腸內菌有關⁽⁵⁾。

腸-腦軸或共生菌-腸-腦軸(microbiota-gut-brain axis)

哺乳動物的腸和腦看似是無關的兩器官，事實上兩者是起源於神經脊(neural crest)此同一組織，在胚胎神經系統形成的較早階段，是由神經脊的前驅細胞，從胚胎頭側往尾側遊走，轉變為獨立的腸道神經系統(有人稱其為腹腦)，分佈於腸道肌肉層間及黏膜下層，後來的另一部分留在胚胎頭端的神經管，形成中央神經系統(大腦)。目前研究發現腸道和大脑間有一條直達的雙向通道，稱之為腸-腦軸，亦有稱腦-腸軸(圖1)，但目前較強調由下而上(bottom-up)的影響。後來科學家又發現，腸道中的共生菌群也對這個軸線有貢獻，三者一直在互相影響，因此有人亦把腸道菌群包括進來，稱之共生菌-腸-腦軸。

腸道菌群可影響體內的正常平衡，但病原菌則可能有助罹病的風險，其在胃腸道(gastrointestinal, GI)、中樞神經、自主神經系統(autonomic nervous system, ANS)及免疫系統的交互作用，可能會導致個體的(a)

脂肪儲存(fat storage)和能量平衡(energy balance)的改變，如能量收穫(energy harvest)，其是指腸道菌將人體不能直接分解或吸收的物質分解成能夠被人體吸收的成分，並供人體利用的過程，目前已知有些腸道菌群能夠增加人體對食物的能量收穫效率⁽¹¹⁾；(b)胃腸屏障(GI barrier)功能異常，如細菌轉位(bacterial translocation)；(c)胃腸道和全身低度發炎(general low-grade inflammation)反應；(d)增加壓力反應(stress reactivity)及(e)焦慮樣和憂鬱樣行為(圖1)⁽²⁾。

臨床上已知壓力反應的下視丘-腦垂體-腎上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal; HPA)軸荷爾蒙系統的失調和憂鬱症有關⁽¹²⁾，動物研究顯示，微生物對大腦及身體系統的發展有直接的影響，當處於壓力下，可以增加反應性荷爾蒙，如皮質酮(corticosterone, CORT)或促腎上腺皮質刺激素(adrenocorticotrophin, ACTH)的分泌，促使中樞神經系統產生免疫(immune)反應。再者微生物在壓力誘導性的發炎反應中也扮演重要角色，因為壓力會造成腸道通透性(permeability)改變，導致細菌轉位到體內其他器官而致病，此時若給與乳酸桿菌等益生菌，有些可預防並降低HPA系統的過度活化。

除了透過間接影響HPA系統的方式，微生物亦可直接活化神經元以影響中樞神經系統，研究發現若口服病原菌之腸彎曲桿菌(*Campylobacter jejuni*)⁽¹³⁾，可直接在腸胃道中激活迷走神經(vagus nerve)，顯示微生物可透過電生理學反應通知大腦，直接改變體內壓力反應的迴路(圖1)。再者有關身體發炎反應、神經內分泌的研究，目前亦發現與焦慮和憂鬱等情緒反應有關，且在老鼠的研究發現服用益生菌可能有助於改善症狀。

動物行為科學研究證明身體發炎狀態及感染致病菌會影響個體的行為

圖2是眾多動物行為科學研究的觀察總整理，其證明發炎狀態會影響個體的行為，隨著發炎的增加，焦慮樣行為亦隨之增加。目前對老鼠焦慮樣症狀測試工具為使用高架十字迷宮(elevated plus maze, EPM)、亮/暗試驗(light/dark test, L/D)和開放式現場試驗(open field, OF)。使用EPM、強迫游泳試驗(forced swim test, FST)及OF等為憂鬱樣行為(depressive-like behaviors)測

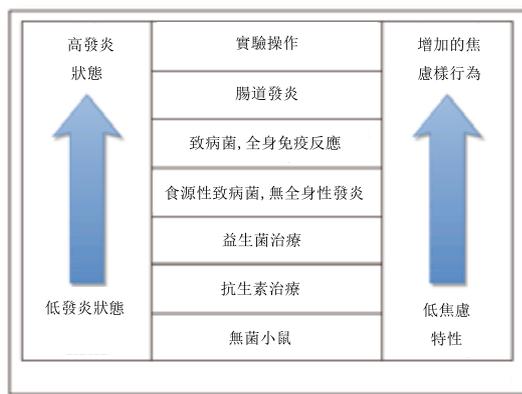


圖2 微生物在發炎和老鼠焦慮樣(anxiety-like)行為間的關係⁽²⁾

試工具。體內無微生物(germ free, GF)的老鼠，是最好的研究樣本，其無發育完整的免疫系統，因此發炎狀態最低，其焦慮行為亦最少，當吃進病原菌致發炎狀態增加的老鼠，焦慮的行為即明顯增加。致病菌在沒全身性免疫的胃腸道，或用葡聚糖硫酸鈉(dextran sodium sulfate, DSS)導致結腸炎的小鼠，皆會提高焦慮行為，兩者使用益生菌治療皆能使小鼠之焦慮行為減低或變正常⁽¹⁴⁾。再者讓服用致病菌小鼠使用抗生素治療亦有此效果，相對地抗生素對體內無微生物的GF老鼠則無任何影響。再者，對肥胖鼠投予廣效性抗生素，致減少體內細菌數，亦可改善葡萄糖耐受性、減輕體重和脂肪量及降低脂肪炎症指標等⁽¹⁵⁾。在人體使用抗生素不可行，因長期使用抗生素反而會改變腸道細菌的正常生態，使得致病菌的過度增生，因而增加細菌位移的機會，但益生菌逆轉致病菌所致之炎症相關性增加的焦慮樣行為⁽¹⁴⁾，可提供治療精神病人的臨床研究新方向。

益生菌用於改善情緒和焦慮症狀的人體臨床證據

在動物研究發現益生菌可改善在焦慮和憂鬱行為，但尚沒正式的人體臨床發表文章，目前只有在健康受試者的臨床前研究。受試者使用焦慮、憂鬱、壓力和應對機制的各種調查問卷做評估，結果顯示益生菌治療組表現出顯著較少的心理壓力，且可改善情緒及認知功能⁽¹⁶⁾。另一研究使用乾酪乳桿菌(*Lactobacillus casei*)可改善慢性疲勞症候群(chronic fatigue syndrome, CFS)經常伴隨的焦慮和胃腸道障礙，在貝克(Beck)憂

鬱／焦慮分數，病人呈現顯著減少的焦慮症狀分數⁽¹⁷⁾。雖然這些臨床前研究探討益生菌對情緒和焦慮的影響是在早期階段，且目前僅限於非精神科病人的研究，但結果為我們指出一個方向，據此，腸道細菌研究或許可以成為情緒和焦慮症的治療潛力。

腸-腦軸與神經化學(neurochemistry)

神經科學家面臨的一個關鍵問題是，由微生物導致的行為變化是否可為中樞信號系統長期變化的結果，到目前為止，研究人員已經提供神經可塑性相關的系統和神經傳遞系統是由腸-腦軸影響的證據，以下為一些動物的研究結果。

1. 腦源性神經營養因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)

BDNF屬於神經營養因子，與神經元的存活和分化、功能性突觸(synapses)形成及神經可塑性(neuroplasticity)有關。目前已發現海馬迴(hippocampus) BDNF mRNA表現(expression)的變化與腸-腦軸有關，研究發現在改變的菌群分佈會降低海馬迴BDNF mRNA的表現，致提高焦慮樣行為⁽¹⁴⁾，但在使用益生菌後可逆轉其行為，且使BDNF回復其mRNA的表現⁽¹⁴⁾，此研究與抗憂鬱藥的使用效果類似，但此研究在不同鼠類的性別有不同結果，因此若用於人體研究，亦需進一步再確認性別的差異。

2. GABA信號(GABA signaling)

在中樞神經系統， γ -氨基酪酸(gamma-aminobutyric acid, GABA)是一種重要的抑制性神經傳遞物質，其功能障礙與焦慮和憂鬱⁽¹⁸⁾有關，乳酸桿菌和雙歧桿菌能夠代謝谷氨酸(glutamate)使產生GABA。飼養*L. rhamnosus*的小鼠，影響焦慮和憂鬱樣行為，也改變中樞神經系統壓力有關的大腦區域之GABA受體的表現，更重要的是，在這些健康小鼠，基因表現和行為為影響中樞神經系統，可能是經由迷走神經所直接介導的(mediated)，因為切除迷走神經的(vagotomized)對照組小鼠並沒有表現出行為或中樞神經系統的變化⁽¹⁹⁾。

3. 血清素信號(serotonergic signaling)

血清素(serotonin; 5-羥色胺; 5-Hydroxytryptamine; 5-HT)為單胺型神經傳遞物質，由色氨酸經色氨酸羥化酶轉化為5-HT，再經5-羥色氨酸脫羧酶合成於中樞神經元及動物(包含人類)消化道之腸嗜鉻

細胞。血清素在大腦中的含量只有總量的2%，有九成位於粘膜腸嗜鉻細胞和肌間神經叢，參與腸蠕動的調節。目前已知血清素啟動系統(serotonergic system)與情緒障礙及焦慮⁽²⁰⁾有關，且5-HT1A受體mRNA和5-HT2C受體mRNA與海馬迴亦有關係，初步的研究已發現微生物和血清素信號之間的關聯性，然尚需要進一步的研究，以了解其在周邊和中樞神經系統如何改變血清素信號。

結語

看似完全不相干的兩事件，可能如蝴蝶效應般存有相當的關係，腸道中看似微不足道的菌群和腸-腦軸間的雙向作用，影響體內平衡即是一例。腸神經與腦其實是起源於同一神經脊，腸道菌群可以透過CNS、ANS和免疫系統而影響身體功能，此亦說明了生物心理心靈社會彼此間的交互作用。其對於維持大腦的健康與正常功能十分重要，壓力會影響腸道內微生物的恆定，導致行為改變，最常見的例子是面臨壓力時，容易腹瀉，或胃不適及消化不良等。新的研究已經證實，共生菌、寄生菌及病原菌，皆可在腸胃道中活化神經傳導系統及中樞神經的訊號傳遞，因此，研究共生菌-腸-腦軸對於某些精神疾病，如焦慮或憂鬱等，或許可提供另一嶄新的預防與治療方式，目前已有對健康人的研究，然尚未有對精神病人的確認研究。再者藉由益生菌來調節BDNF、GABA和血清素的訊號系統目前已陸續獲得證實，展望未來，腸-腦軸對於研究精神疾病治療是個新方向，服用益生菌或許能讓自己遠離焦慮和憂鬱症狀。至於其在性別、學習、記憶及自閉症等CNS疾病的關係，及哪一種益生菌才有用、劑量、安全性及副作用等皆尚待釐清，再者其複雜的菌種多樣性及菌種的確認或分類，仍是目前最大難題，有待一一解決。

參考文獻

1. 維基百科：蝴蝶效應<http://zh.wikipedia.org/zh-tw/%E8%9D%B4%E8%9D%B6%E6%95%88%E5%BA%94>. accessed 2014/7/1.
2. Foster JA, McVey Neufeld KA: Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci* 2013; 36: 305-312.
3. Gill SR, Pop M, Deboy RT, et al.: Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006; 312: 1355-1359.
4. Mai V, Draganov PV: Recent advances and remaining gaps in our knowledge of associations between gut microbiota and human health. *World J gastroenterol* 2009; 15: 81-85.
5. Chen X, D'Souza R, Hong ST: The role of gut microbiota in the gut-brain axis: current challenges and perspectives. *Protein Cell* 2013; 4: 403-414.
6. Qin J, Li R, Raes J, et al.: A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59-65.
7. Broekaert IJ, Walker WA: Probiotics and chronic disease. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 270-274.
8. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunencko T, et al.: A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009; 457: 480-484.
9. Neufeld KM, Kang N, Bienenstock J, et al.: Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 255-264
10. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al.: Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308: 1635-1638.
11. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al.: An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027-1031.
12. Barden N: Implication of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the physiopathology of depression. *J Psychiatry Neurosci* 2004; 29: 185-193.
13. Goehler LE, Park SM, Opitz N, et al.: *Campylobacter jejuni* infection increases anxiety-like behavior in the holeboard: possible anatomical substrates for viscerosensory modulation of exploratory behavior. *Brain Behav Immun* 2008; 22: 354-366.
14. Bercik P, Verdu EF, Foster JA, et al.: Chronic gastrointestinal inflammation induces anxiety-like behavior and alters central nervous system biochemistry in mice. *Gastroenterology* 2010; 139: 2102-2112.
15. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, et al.: Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes* 2008; 57: 1470-1481.

16. 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: 256-261.
17. Rao AV, Basted AC, Beaulne TM, et al.: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Gut Pathog* 2009; 1: 6.
18. Cryan JF, Kaupmann K: Don't worry 'B' happy!: a role for GABA(B) receptors in anxiety and depression. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26: 36-43.
19. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, et al.: Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 16050-16055.
20. Lesch KP, Zeng Y, Reif A, et al.: Anxiety-related traits in mice with modified genes of the serotonergic pathway. *Eur J Pharmacol* 2003; 480: 185-204.

