

肥胖與腸內菌的相關性

文、圖 / 張金堅 蔡崇煌* 林肇堂**

澄清綜合醫院中港分院外科 家醫科*
輔仁大學醫學院**

前言

旺旺水神抗菌液的次氯酸水電視廣告中，某日本教授強調21世紀人類最大的敵人是細菌與病毒，然眾裡尋他千百度，驀然回首發現原來人類最大的敵人是自己。生態環境破壞、人及農畜業抗生素的濫用導致之抗藥性等皆難辭其咎，麥當勞近年不斷傳出食安問題，為了挽救形象，美國總公司於2015年3月宣佈2018年前，要逐步取消使用打過抗生素的雞肉⁽¹⁾，天啊！若其不說，一般百姓根本沒想到小朋友愛吃的香噴噴炸雞，可能含有殘留抗生素。菌類除了是我們的敵人，近來的研究發現，腸內菌亦是人類最親密的戰友，終其一生與宿主共同演化，人類已不能沒有它們，近來的研究更發現，腸內菌甚至與動物的胖瘦有關。

肥胖不僅影響個人外觀，更重要的是，其是慢性心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的主要風險因子，易併發有糖尿病、高血壓、高血脂、胰島素抵抗，及導致腦中風、心肌梗塞和動脈硬化所致之其他疾患等，此外尚有呼吸系統疾病，如氣喘、睡眠呼吸中止症，其他如肝功能異常、退化性關節炎、關節痛、不孕症、月經不順、內分泌失調、營養代謝等方面的嚴重疾病，並且會增加多種癌症的罹患風險，十大死亡原因中有一半以上皆與肥胖有關，因此致死率高，目前已被世界衛生組織(WHO, 1997年)及美國醫學會等不同單位視為是一種疾病，預測肥胖症將成為全球首要的健康問題⁽²⁾。

肥胖是一個多重因子造成且各因子間會相互影響，可說是一種生物、心理及社會(biopsychosocial, BPS)多面向互相影響所導致的疾患⁽³⁾，目前已知遺傳、某些精神疾病及後天社會環境與肥胖有關⁽⁴⁾，其中社會環境面向影響甚鉅，其所致之人口大量肥胖，發現與工業文明及資本主義有關，例如工業文明之機器發明，讓人可較輕鬆舒適地工作而減少體力消耗，資本主義社會則將食物商品化，再透過媒體廣告，並以香酥甜辣鹹等滋味誘人攝取，以致熱量過剩累積，然其只是部份原因。近年來動物的研究發現，早期個體使用抗生素，可能藉由腸內菌群的改變而導致肥胖⁽⁵⁾，此觀點可提供我們一些省思，例如某些可能是菌群失調型肥胖者，或許未來人類亦可藉由腸內菌的改

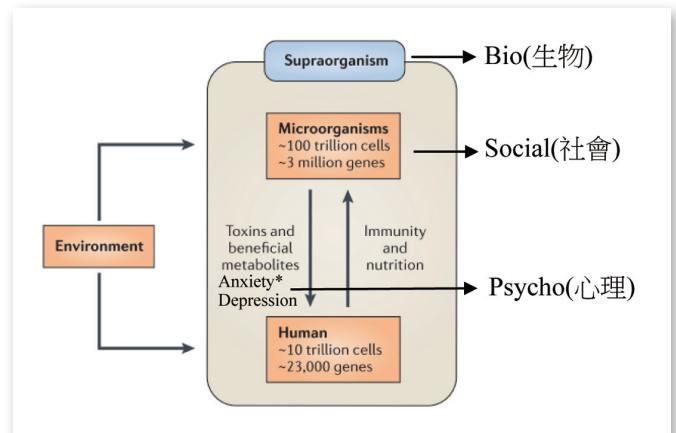


圖1 人體健康受自己、腸內菌和環境間相互作用的影響⁽⁶⁾。

腸內菌透過生物、心理及社會(biopsychosocial, BPS)多面向因素與人體健康互相的影響。

*動物的研究

變或服用益生菌而達到減肥的目的，另一方面用於農畜業亦可解決氣候變遷(climate change)導致未來糧食荒的問題。

腸內菌簡介

哺乳動物在出生後不久，即有外來的共生菌群定殖(colonize)於身體各處，因此可視其為一種影響健康的社會因素(social factor)(圖1)，稱之為microbiota、microflora或normal flora，在腸道內共生菌群即稱為腸內菌(gut microbiota)，其與宿主共同演化、互相整合，終其一生彼此和平共存、有些且可互利共生，兩者間甚至互相影響，最終可視兩者為一個個體，Gill等⁽⁶⁾稱此現象為超有機體(superorganisms)，因此亦可視其為一種生物因素(bio factor)，腸內菌亦可透過腸-腦軸(gut-brain axis)影響動物的焦慮或憂鬱症狀⁽⁷⁾，亦可視其為一種影響健康的心理因素(psycho factor)(圖1)。腸內菌分泌或製造出來的小分子，常被吸收入腸壁，進入門脈循環，估計血中小分子有三分之一量是來自腸內菌，其中有益者不少，就以被細菌發酵膳食纖維所產生的丁酸(butyrate)而言，它能作為腸細胞的能源、增進人飽足感，此外也可降低人體組織發炎及致癌、減輕細胞內氧化壓力、改善腸壁阻隔異物的入侵。除丁酸外，其他有益細菌代謝物之用途或抗發炎、抗氧化、止痛、

轉化為維生素等。但有害者亦不少，例如細胞毒素、基因毒素及免疫毒素，其中格蘭氏陰性菌外膜成分之脂多醣(lipopolysaccharide, LPS)，即能誘發發炎反應。其有好菌、壞菌及宿主免疫力低或生病時會變壞的伺機菌等，因此其可能為健康的資源因素，亦可能為致病的壓力因素。

圖1說明了人體是人的細胞和微生物細胞，特別是腸道微生物群組成的超有機體，腸道微生物群與宿主基因和環境的相互作用（主要是飲食）來影響人類宿主的健康，一方面，腸道微生物群會釋放毒素，如脂多糖和有益的代謝產物，如維生素和短鏈脂肪酸，分別損害或滋養人體。另一方面，人類遺傳基因通過先天免疫和營養的可用性也對腸道微生物群有選擇性，但飲食和特定的藥物比人類宿主遺傳基因更有塑造腸道微生物群的結構和功能的力量，從而影響超有機體的健康狀態⁽⁸⁾。

除共生菌外，尚有刻意培養的益生菌(probiotics)等，其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⁽⁹⁾。除了市面上的益生菌及其乳品外，目前亦有用益生菌增加咖啡風味者，如台東某咖啡業者透過工研院的協助，研發出台灣版的麝香貓屎咖啡，關鍵即是利用和麝香貓同科的果子狸愛吃咖啡果，但又不能消化其果實的特性，透過其腸道菌種的培育，於其食用後排出的糞便之完整咖啡豆中，培養出4種益生菌，加入人工採收的咖啡豆中經過體外發酵，製造出台灣版的麝香貓咖啡，不但香氣濃醇，少了糞便的味道，價格也便宜了1/3。已知最多腸內菌為佔70~75%之厚壁菌門(Firmicutes)及擬桿菌門(Bacteroides)，Firmicutes是有厚細胞壁的格蘭氏陽性菌，以及雖沒厚壁，但親緣關係接近的幾類細菌；Bacteroidetes是格蘭氏陰性菌中不產孢子及厭氧的一大類桿菌。微生物群系在個體內是一個頗穩定的動態實體，但亦會受BPS因素如宿主遺傳、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⁽¹⁰⁻¹³⁾，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。Turnbaugh等⁽¹⁴⁾探討同卵或異卵雙胞胎及其母親樣本的宿主遺傳、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

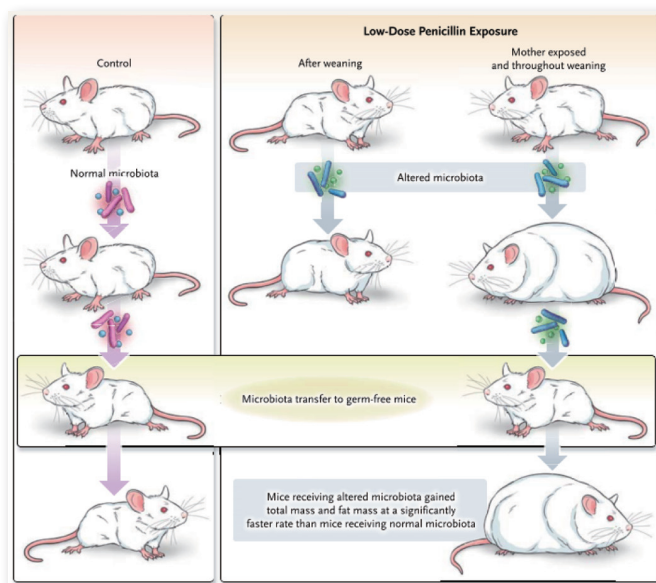


圖2 低劑量盤尼西林治療的時機與肥胖的風險⁽⁵⁾。

組比較，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⁽⁶⁾。

消化道是條彎曲的長管子，被嚼碎後的食物及水，由食道向胃腸輸送，定殖在腸道的菌類，雖然不斷有新鮮食物到口，但它們得跟蠕動的腸壁搶營養，也得抵禦腸內的膽酸、免疫球蛋白A (immunoglobulin A，由腸壁分泌出來，以對付欲侵入的細菌)，及抵抗素(defensin，人體製造的短鏈正電荷蛋白質，可殺菌)等的扼殺，更特別的是其會設法利用人消化不了的廢物，將之轉化成營養，亦可能導致個體的脂肪儲存(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⁽¹⁵⁾，進而導致肥胖。

低劑量抗生素治療導致肥胖的風險

Cox等人⁽⁵⁾從18週大的一般老鼠及低劑量盤尼西林(low-dose penicillin)治療組盲腸的腸內菌轉移到3週大的無菌鼠，分析對其身體組成和代謝的影響，結果發現低劑量盤尼西林治療組，長大後會有更快速身體總重和脂肪量(圖2最右圖)。再者最右圖為幼鼠誕



圖3 歐羅肥廣告。

歐羅肥是50年代盛行餵豬吃的肥精，其加少量的氯四環素（金黴素），以預防細菌的感染及促進豬的生長。引用自<http://chloeyachun.blogspot.tw/2013/10/from-scientific-american.html>及http://www.aqlcx.com/cpzs_show.asp?id=127

生前和整個斷奶前母親皆有用低劑量盤尼西林，結果其長大後有明顯改變身體組成及變胖、增加總脂肪量及增加異位脂肪沉積。圖2中為成年雄性鼠在斷奶後才接受盤尼西林治療，其身體組成與控制組（圖2左）類似未變胖，表示腸內菌、盤尼西林治療時機與肥胖有關。過去台灣農牧業使用的歐羅肥，是50年代盛行餵豬吃的「肥精」，因其有加少量的抗生素如氯四環素 Aureomycin（金黴素）（圖3），以預防細菌的感染及促進生長⁽¹⁶⁾，加抗生素於動物飼料，當時全球都極流行，現在終有一個可能的解釋。改變動物腸內菌組成後，可以增胖或減肥，當志願接受瘦人的腸內菌，以取代自己原先菌的胖人，在六週後，血清內胰島素敏感性明顯地增加了，表示在人身上，腸內菌也可影響胖瘦⁽⁸⁾。

腸內菌是膳食與肥胖間的中介之一

在Cox等人⁽⁵⁾發表文章前，大陸趙氏⁽⁸⁾亦曾以無菌(germ-free)鼠為材料，進行一系列實驗。無菌鼠是以剖腹方式生產的小鼠，全養在無菌環境內，欲進行實驗時，再灌以不同來源的腸內菌，再看體重、脂肪率及發炎等症狀。研究發現，原先瘦且對胰島素敏感的無菌鼠，一旦被灌以鼠腸內菌，而還原成有菌鼠，此過程稱為俗化(conventionalization)，其體重增加60%，且有了對胰島素阻抗性。進一步研究，則是以胖或瘦鼠個體之腸內菌，分別灌入無菌鼠，讓牠們俗

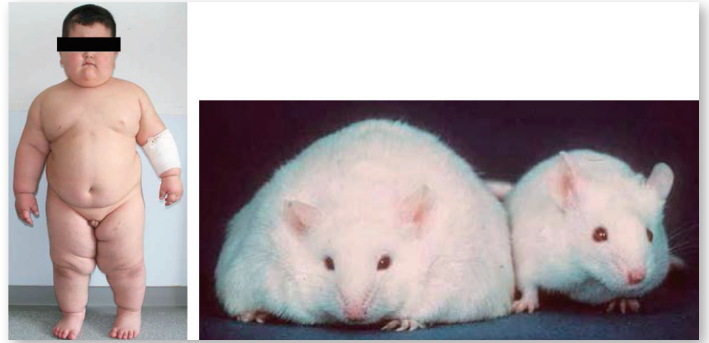


圖4 瘦素基因突變的小朋友及剔除瘦素基因及五號似托爾接受器(toll-like receptor 5)的左側小鼠⁽¹⁷⁾。

化，結果發現被胖鼠腸內菌俗化的無菌鼠，脂肪的增加亦高過瘦鼠腸內菌俗化鼠，因此可見腸內菌在肥胖症狀扮演重要的促成角色。

另一項實驗以特定的基因剔除鼠當材料，進行去除腸內菌處理，其中一種鼠，把牠兩份瘦素(leptin)的基因都剔除，leptin是脂肪組織分泌的激素，能刺激中樞神經系統，使降低食慾，故瘦素基因缺失的人，胃口特別好而變胖（圖4）⁽¹⁷⁾。另一種鼠則是把五號似托爾接受器(toll-like receptor 5)剔除，此接受器是巨噬細胞等表面的接受器，接受細胞鞭毛後會活化細胞，這兩種基因剔除後都會因大吃特吃而變胖（圖4），但用抗生素完全消除牠們的腸內菌後，不但減肥了，且食量降低、發炎度下降、胰島素抗性也下降。此研究發現這種鼠都是遺傳上即有肥胖傾向，只要環境配合，就一定會胖，但換成無菌環境後，天生肥胖傾向，也能被壓制下來⁽⁸⁾。

哪種菌是決定肥胖的關鍵

有研究⁽¹⁸⁾研究胖人、胖鼠體內腸內菌各類別菌的相對總量，得知硬皮門細菌與類桿菌門細菌的相對比率(F/B ratio)，在胖者高於瘦者；若胖者經由吃低脂，或低碳水化合物化合物的低能量飲食而減重，則硬皮對類桿菌比例也將相對下降。另外，他們同時也發現，胖者的腸內菌歧異度（也即種類越多，且各種相對的數目越均衡，則歧異度的數值越高）低於瘦者。

進一步探究硬皮菌門內，哪一類菌與肥胖更有關聯，發現沒有細胞壁的軟皮綱菌 (*Mollicutes*)，在小鼠吃西方食物（高脂高糖）而變胖後，比例大增，排擠了類桿菌類的數量。軟皮綱已被改名為紅皮桿菌綱 (*Erysipelotrichia*，紅皮毛桿菌或丹毒絲菌綱)，在人腸內，是個體數量最多的科。

除了觀察不同菌群於肥瘦人間的相對盛衰外，有越來越多研究指出，格蘭氏陰性菌外膜上的脂多醣 (LPS) 若入侵血液循環系統，其造成低度發炎現象，也可能是變胖原因之一⁽¹⁹⁾，研究發現，餵高脂食物而肥胖的小鼠，其血漿內 LPS 是瘦鼠的 2~3 倍。其次，若將大腸桿菌的 LPS，注入小鼠皮下，連續四週後，這些小鼠群就有低度發炎、肥胖、斷食後血糖依舊高，以及血中胰島素也高的症狀，表示若腸內格蘭氏陰性菌過多，且趁機進入循環系統，就可能讓動物肥胖。

在人體的試驗中，發現人腸中一種洩殖腔腸桿菌 (*Enterobacter cloacae*, Strain B29) 特別多⁽²⁰⁾，但當這人成功減重後，此菌就偵測不出來了，Zhao⁽⁸⁾ 把這菌引入無菌小鼠中，發現這菌確能讓鼠變胖。所以由目前的研究結果發現，尚未能確認是哪一門菌、何種菌是致胖原兇。

結語

無菌鼠或用抗生素完全消除老鼠的腸內菌後，不會變肥及可使其減肥，但低劑量盤尼西林治療的老鼠，及過去台灣農牧業使用加有少量抗生素的歐羅肥，反可使動物變肥，可見其胖瘦機轉部份可能與腸內菌種的改變有關。畜牧業濫用抗生素以提昇產量已是常態，目前已有法源但政府卻不易管制⁽¹⁶⁾，豬或雞肉中若有抗生素的殘留，除了產生抗藥性外，是否亦可能在人類食用後使變胖，值得進一步研究。再者哪種菌會導致肥胖及哪種益生菌可能會變瘦，仍未有定論，目前有一人體的試驗發現肥胖者腸中一種洩殖腔腸桿菌特別多，但當其成功減重後，就偵測不出來，再者當志願者接受瘦人的腸內菌後，血清內胰島素敏感性即明顯地增加了，表示在人身上，腸內菌也可影響胖瘦，或許未來真能利用不同抗生素劑量或益生菌控制腸內菌，進而影響人的胖瘦。再者，在合理能掌控的使用抗生素或益生菌情況下，控制動物體內腸內

菌，或可進而影響其生長以解決未來的糧荒問題，所以 21 世紀人類最大的敵人不只是細菌與病毒而已，若能充分了解及利用菌類，敵人或許可成為最親密的戰友。

參考文獻

1. 麥當勞宣布 2 年內停用抗生素雞 <https://tw.news.yahoo.com/%E9%BA%A5%E7%95%B6%E5%8B%9E%E5%AE%A3%E5%B8%83-2%E5%B9%B4%E5%85%A7%E5%81%9C%E7%94%A8%E6%8A%97%E7%94%9F%E7%B4%A0%E9%9B%9E-113207970.html>. accessed 2015/3/11。
2. Allison DB, Downey M, Atkinson RL, et al.: Obesity as a disease: a white paper on evidence and arguments commissioned by the Council of the Obesity Society. *Obesity* 2008;16:1161-1177.
3. Baughman K, Logue E, Sutton K, et al.: Biopsychosocial characteristics of overweight and obese primary care patients: do psychosocial and behavior factors mediate sociodemographic effects? *Prev Med* 2003;37:129-137.
4. Loos RJ: Genetic determinants of common obesity and their value in prediction. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26:211-226.
5. Jess T: Microbiota, antibiotics, and obesity. *N Engl J Med* 2014;371:2526-2528.
6. Gill SR, Pop M, Deboy RT, et al.: Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006;312:1355-1359.
7. 蔡崇煌、張金堅、林肇堂：蝴蝶效應：腸道微生物透過腸-腦軸影響焦慮或憂鬱情緒。臺灣醫界雜誌 2014;57:584-588。
8. Zhao L: The gut microbiota and obesity: from correlation to causality. *Nat Rev Microbiol* 2013;11:639-647.
9. Broekaert IJ, Walker WA: Probiotics and chronic disease. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:270-274.
10. Cho I, Yamanishi S, Cox L, et al.: Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature* 2012;488:621-626.
11. Karlsson CL, Onnerfalt J, Xu J, et al.: The microbiota of the gut in preschool children with normal and excessive body weight. *Obesity* 2012;20:2257-2261.
12. Serino M, Fernández-Real JM, Fuentes EG, et al.: The gut microbiota profile is associated with insulin action in humans. *Acta Diabetol* 2013;50:753-761.

13. Yatsunenکو T, Rey FE, Manary MJ, et al.: Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012;486:222-227.
14. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenکو T, et al.: A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009;457:480-484.
15. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al.: An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;444:1027-1031.
16. 賴秀穗：畜牧場濫用抗生素應予重視 <http://www.chikung.org.tw/txt/news/news0012.htm>。accessed 2015/3/11。
17. Wabitsch M, Funcke JB, Lennerz B, et al.: Biologically inactive leptin and early-onset extreme obesity. *N Engl J Med* 2015;372:48-54.
18. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, et al.: Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:11070-11075.
19. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al.: Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56:1761-1772.
20. Fei N, Zhao L: An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice. *ISME J* 2013;7:880-884.

