



腸道菌相與巴金森之謎

從巴金森小鼠的腸腦關聯報告談起

文／林靜嫻 臺大醫院神經部主治醫師

自從美國加州理工學院於Cell《細胞》期刊發表了一篇關於巴金森小鼠的研究報告後，腸道菌相與巴金森的關聯性就被廣泛討論，甚至盛傳「巴金森是由腸道細菌所引起的」。

事實上，這個實驗雖然首度證實了巴金森與腸道菌相的關聯性，但孰為因果，仍有待進一步驗證。

本刊曾向讀者介紹過「腸腦軸」的存在，簡言之，大腦會經由腸腦軸影響腸內菌落平衡；而腸道菌相也會影響腦部的運作（詳本刊第21期第16頁「腸胃裡的巴金森密碼」）。無獨有偶的，去年底Cell《細胞》期刊一篇關於巴金森小鼠的實驗報告，再度引起各界對這個議題的關注。

便秘與巴金森罹患率的密切關聯

根據統計，巴金森患者多半有程度不一的排便問題：70%的患者有排便困難的經驗；30%甚至有便秘的困擾。

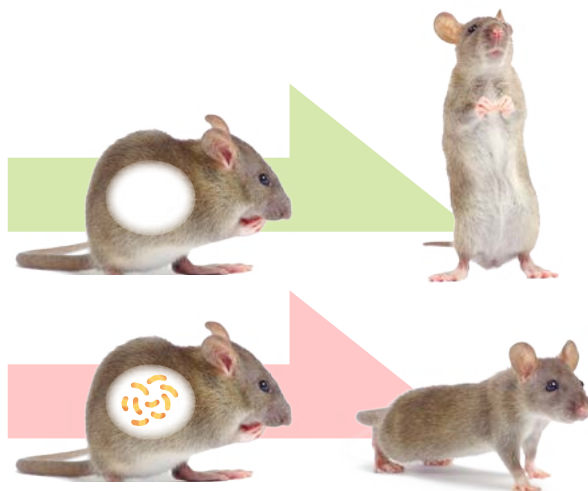
曾有學者從台灣健保資料庫中篩選五千多名長期便秘的患者進行追蹤，在長達6年的追蹤之後，發現其中有2,336人罹患巴金森病。研究者依據軟便藥物與瀉劑的使用量，再將這些患者細分為三級，結果發現：相較於沒有便秘的患者，輕度便秘者在6年內罹患巴金森病的風險為一般正常人的2.84倍；中度便秘者為5.22倍；而重度便秘者未來6年內罹患巴金森病的風險高達一般人的10.47倍！這個結果再度證實過去醫界長久懷疑的：「慢性便秘為巴金森病的前驅症狀之一；便秘患者亦是巴金森病的高危險群。」

那麼，究竟是巴金森病造成便秘？還是便秘者容易罹患巴金森？



從台灣健保資料庫追蹤五千多名便秘者長達6年後發現，輕度便秘者多年後罹患巴金森病的比例為一般人的2.84倍，中度便秘者為5.22倍，重度者更高達10.47倍。

輕度 2.84
中度 5.22
重度 10.47 (倍)



實驗第一階段

將腸道菌相正常的小鼠與先天腸道無菌的小鼠共同飼養一段時間後，菌相正常的小鼠出現神經細胞退化、運動功能變差的現象；腸道無菌小鼠則無此現象。

某些腸道菌導致突觸蛋白累積

美國加州理工學院Dr. Mazmanian團隊於2016年12月在知名Cell《細胞》期刊所發表的這篇研究報告，公布了他們在腸道菌群與巴金森致病機轉間的新發現。

實驗的第一階段，研究團隊將小鼠分成兩組：一組為腸道菌相正常的小鼠，另一組則是透過基因改造所繁殖出的先天腸道無菌的小鼠。經過一段時間的飼養生長之後，觀察其神經細胞的變化，結果發現：腸道無菌小鼠腦中，神經細胞並無突觸蛋白累積現象；維持原本小鼠腸道菌相的小鼠則隨著年齡增長，腦中神經細胞漸漸出現突觸蛋白累積，甚至堆疊成路易氏體，造成神經細胞退化，小鼠的運動功能變差，出現類似巴金森的症狀。

第二階段，研究人員選出6名確診罹患巴金森病但未曾接受治療的患者，取其糞便與正常



實驗第二階段

將先天腸道無菌的小鼠分成兩組，A 組餵食巴金森患者糞便，B 組餵食一般人糞便；結果 A 組小鼠腦部出現神經發炎反應及不正常的突觸蛋白累積，B 組則無。

人的糞便，拿去餵食先天腸道無菌的小鼠。結果發現，餵食巴金森病人糞便的小鼠，其腦部出現神經膠質細胞活化的現象，產生神經發炎反應，進而造成神經細胞中不正常的突觸蛋白累積；餵食正常人糞便的小鼠則無此現象。

產生短鏈脂肪酸的菌種嫌疑最大

以過去醫界對巴金森病的了解，突觸蛋白累積、堆疊成路易氏體，進而造成腦中多巴胺神經細胞凋亡，是巴金森病的成因；路易氏體的出現已是巴金森病典型的病理特徵。然而在上述實驗中，究竟是那些細菌活化了神經膠質細胞，引發這一連串的反应？

研究團隊再經由種類分析後發現，是那些會產生「短鏈脂肪酸」的菌種涉有重嫌！所謂「短鏈脂肪酸」就是化學結構式上碳分子只有6個以下的脂肪酸；因為碳分子少，結構較短，所以在小腸就會被吸收。在神經影像檢測也證實，這些「短鏈脂肪酸」藉由活化腦部神經膠質細胞，產生神經發炎反應，而導致神經細胞凋亡。

另一個實驗則進一步發現，先天腸道無菌的小鼠若直接餵食含有短鏈脂肪酸的食物，也會出現突觸蛋白累積成路易氏體的現象，小鼠出現巴金森症狀；其結果跟餵食巴金森病人糞便是一樣的。

短鏈脂肪酸是兩難課題

至此，幾乎已可指向：是「短鏈脂肪酸」誘發了這一連串的致病機轉！

這給了巴金森病預防及治療上一個可行的研究方向：如果能減少會產生致病短鏈脂肪酸的某些腸道菌，或是減少攝取消化後會產生短鏈脂肪酸的食物，是否就能減少或避免多巴胺細胞的凋亡？

然而，短鏈脂肪酸是由大腸的有益菌種消化食物所產生，對人體的營養攝取至關重要；短鏈脂肪酸也是人體大腸細胞營養的主要來源，能夠減少腸道發炎，降低肥胖及罹患糖尿病、心臟病的風險，甚至減少大腸癌的發生。因此，如何調控腸道菌的種類，避免神經細胞凋亡導致巴金森病，也顧及營養與其他疾病的預防，確實是科學家的兩難課題。