腸道菌落與代謝

◎林口長庚胃腸肝膽科主治醫師　宋昌穆

從21世紀初，由於新一代DNA定序技術的進步，我們發現腸胃道微生物在人體健康扮演重要角色。腸道菌落可能因為外在因素如抗生素使用、飲食、生活型態、甚至生產與哺乳方式等而改變。此外，人體不同部位可能有個別獨特的微生物菌落，而影響我們的生理功能與健康。

人體細胞總數約為10^{13}（60兆），而腸道微生物約有10^{14}（百兆）。人體基因總數約為兩萬到兩萬五千，但腸道微生物有超過一百萬種基因、橫跨超過一千種菌種。此外，約只有1%的腸道菌種已經被培養出來，許多仍無法培養。因此很難完整描述整個菌落、其作用機轉與影響，當中許多菌種仍無法培養出來進行研究。最近因為16S粒線體RNA定序與總體基因研究上的進展，才剛開始解開部分。

為研究微生物，包括腸道菌種，第一步必須培養出來並加以分類。截至目前為止，只有1%的腸道菌種已經被培養出來，但若使用16S粒線體RNA定序技術的話就無需培養菌種。使用總體基因定序的優點是，跳過培養的需要以及所造成的限制，直接從多種菌株萃取DNA。有些研究者可能會質疑，基因定序技術已存在超過30年，為何最近才被廣泛使用於分類。那是因為腸道細菌的基因數量比人類的基因多很多，傳統基因定序方法較為緩慢，也缺乏同時處理大量基因、大量樣本的容量。由於其迅速與完整的特性，總基因體學現在已經廣泛使用新一代的基因定序技術。

實驗鼠在醫學研究領域扮演重要的角色。對腸道微生物與人體健康關係的研究，也是從實驗鼠開始的。研究顯示，瘦鼠吃過肥鼠的糞便後，便會增加體重、其腸道菌株也改變成類似肥鼠所有。經由最新的總基因體學技術，我們發現肥鼠糞便菌種的組成、分類與代謝物造成瘦鼠變胖。研究腸道菌株與代謝物的組成，可幫助我們了解其與宿主的關係。

人類的腸道菌株有100兆的細菌細胞，橫跨一千種以上菌種，包括五種菌門：放線菌門、類桿菌門、厚壁菌門、變形菌門、疣微菌門、與（細）梭菌門。

全球的肥胖流行主要是由於生活型態的改變以及高熱量飲食，但腸道微生物對代謝過程有相當的影響。經由最新無須培養的研究技術，我們對人類腸道微生物已有較好的了解。有一個研究建議，胃繞道手術有直接的抗糖尿病效

果。雖然其機轉細節仍不明，最近對於胃繞道手術後代謝表型改善研究，顯示腸道菌株有改變，是造成此一效果的因素之一。手術後肥胖的糖尿病患者，其腸道中 F. prausnitzii 的比例增加，而這與發炎指標呈現負相關。這顯示此一菌種顯然能調節全身性的發炎反應、幫助改善糖尿病。另一個臨床研究中，對代謝症候群的病人給予瘦子的腸道菌株後，胰島素敏感度顯著增加，而此敏感度與糞便中產丁酸的細菌增加有關。

腸道微生物以三種方式影響人體代謝：首先影響宿主的熱量能量轉換，其次影響腸道菌種的代謝活性，其三是菌落的組成。對熱量能量轉換的效果很顯著，大約 10% 攝取的碳水化合物在口腔與胃部消化，大部分則是在小腸被吸收，未被消化的後來會在大腸被其中菌株發酵。此一發酵過程會產生揮發性的短鍊脂肪酸例如醋酸、丙酸、丁酸。雖然這些產物提供了局部腸細胞的養分，但只構成整體熱量需求的 10%。這數字跟其他雜食動物的 30% 比較起來，這些丁酸與短鍊脂肪酸大部分是提供遲到微生物的能量來源。

腸道微生物的整體代謝活性，特別是大腸中飲食副產物的發酵，使得宿主能吸收並氧化微生物所產生的短鍊脂肪酸。這同時也重新獲取一部分原始能量，提供微生物生長。發酵與吸收短鍊脂肪酸的效率，會影響宿主對無法消化碳水化合物的能量萃取。根據最近的研究，我們知道某些所謂與微生物相關的分子型態，例如微生物所產生的脂多醣體，在誘導低度發炎反應與代謝疾病如肥胖、糖尿、脂肪肝等扮演關鍵角色。這建議內毒素血症與腸道微生物有強烈關係。

對於代謝疾病的流行研究中，腸道微生物似乎扮演顯著的角色。很難決定確切的機轉，能將腸道菌種組成、活性和葡萄糖與能量的代謝路徑建立關係，即使有好幾個研究已顯示能影響不同的生理機轉。腸道微生物涵蓋廣泛、是可因飲食而迅速變化的菌株。

我們面臨的挑戰在於，發展出研究方法，以能獨立檢視關鍵性的機轉，這涉及腸道微生物的分子訊號。此外我們仍在追求新療法，以能處理宿主的代謝問題以及腸道微生物與宿主間的作用機轉。