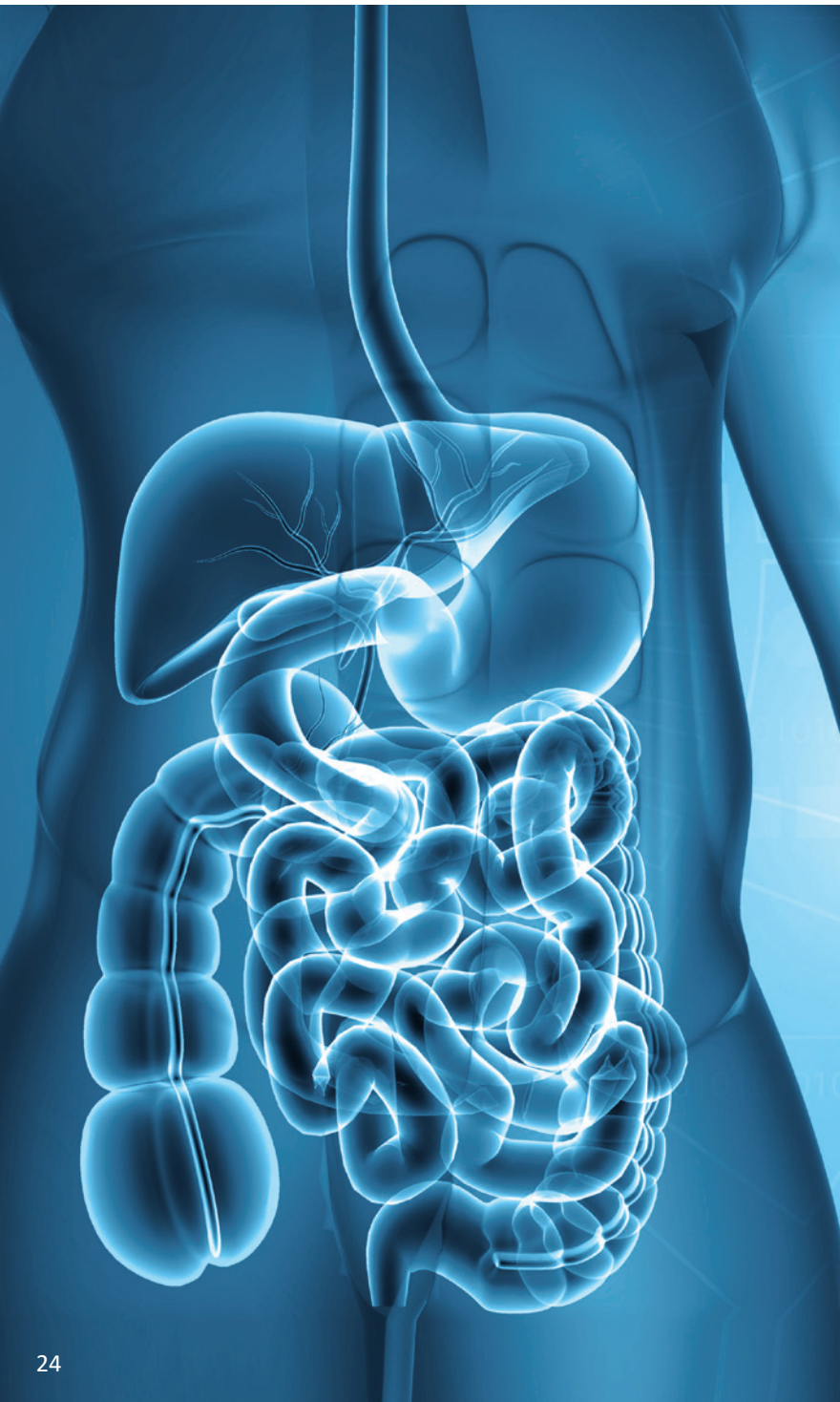


以腸道微菌叢為基礎的消化道疾病治療

王俊偉 / 高雄醫學大學附設中和紀念醫院 胃腸內科主治醫師
陳建誠 / 高雄醫學大學附設中和紀念醫院 胃腸內科總住院醫師
戴嘉言 / 高雄醫學大學附設中和紀念醫院 副院長
吳宜珍 / 高雄醫學大學附設中和紀念醫院 胃腸內科主治醫師

前言

近年來，人類體內微菌叢的研究議題相當熱門，越來越多的證據顯示人體內微菌叢不僅參與食物消化、營養吸收，還與宿主免疫系統的調控、生理代謝^[1]等密切相關，對人類健康有至關重要的影響，尤其是腸道中的微菌叢更被認為和許多疾病有關，特別是消化道疾病，例如發炎性腸道疾病 (Inflammatory Bowel Disease, IBD)^[2]、大腸激躁症 (Irritable Bowel Syndrome, IBS)^[3]，甚至是國人十大癌症死因之一的大腸癌^[4]等。最近的研究不僅揭示了腸道微菌叢與許多消化道疾病的關聯，更提出了以腸道微菌叢為基礎的治療方法，不僅為消化道疾病的病生理提供新視角，也為新型治療策略的開發奠定了基礎。本文將探討以腸道微菌叢為基礎的治療策略在消化道疾病中之應用潛力。



腸道微菌叢與消化道疾病的病理機轉

腸道微菌叢在正常生理條件下保持著穩定的生態系統，與宿主形成共生關係，維持腸道健康。然而，當腸道微菌叢因各種原因而有所失衡時，此共生關係會被破壞，進而導致多種消化道疾病，而這一過程通常被稱為「微菌叢失調」(dysbiosis)^[2]。例如，在克隆氏症(Crohn's disease)患者中，研究發現腸道內的有害菌，如腸道貼附性侵襲性大腸桿菌(Adherent-invasive Escherichia coli, AIEC)明顯增多，伴隨有益菌的減少，導致腸道屏障功能的破壞和慢性發炎^[5]，而像是具核梭桿菌(Fusobacterium nucleatum)，一種口腔內常見與牙周病相關的厭氧菌，過去研究中也證實與大腸癌的發生有關^[6]，另有研究發現其透過活化食道癌組織中的趨化因子來促進腫瘤的侵襲行為^[7, 8]。而最廣為人知的幽門螺旋桿菌(Helicobacter pylori)和胃炎及胃癌的發展更是密切相關，這些研究都顯示出特定細菌和腸道微菌叢的生態系統在消化道疾病中的重要角色。

以腸道微菌叢為基礎的治療策略

基於腸道微菌叢對消化道疾病的病理機轉，越來越多治療策略圍繞調節腸道微菌叢來進行研究。這些策略包括益生菌療法、益生元補充、微菌叢植入治療(fecal microbiota transplantation, FMT)以及微生物代謝產物的應用等。

1. 益生菌療法 (Probiotics)

益生菌係指對宿主有益之微生物，通常來源於發酵食品或膳食補充劑。益生菌療法已經在多種消化道疾病中展現出潛在治療效果。例如：乳酸桿菌 GG (Lactobacillus rhamnosus GG)、布拉酵母菌(Saccharomyces boulardii)等特定菌株，能夠恢復腸道菌群的平衡，並增強腸道屏障功能使抗生素相關性腹瀉的風險降低^[9]，此外，研究也證實益生菌對於大腸激躁症的臨床症狀能有所改善並提升生活品質^[10]。

2. 益生元補充 (Prebiotics)

益生元是一類不被宿主消化吸收的碳水化合物，能夠促進腸道內有益菌的生長。研究顯示，益生元補充能夠增加短鏈脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)的生成，從而改善腸道健康^[11]。例如，菊粉(inulin)和低聚果糖(fructooligosaccharides, FOS)被認為是最常見的益生元，通過促進腸道有益菌的增殖來改善代謝功能、調節腸道免疫力進而維持腸道健康。

3. 微菌叢植入治療 (Fecal microbiota transplantation, FMT)

微菌叢植入治療是一種將健康個體的腸道菌群移植到患者腸道中的治療方法。最早是被使用在治療艱難梭菌感染(Clostridioides difficile infection, CDI)並發現具有顯著療效^[12]，一直到現在更是臨床治療指引中嚴重/反覆艱難梭菌感染的其中一項治療方式。最近的研究更發現，微菌叢植入治療不僅能夠有效治療艱難梭菌感染，還顯示出對於其他消化道疾病如：發炎性腸道疾病^[13]、大腸激躁症^[14]等的潛在療效。然而，微菌叢植入治療的效果在不同患者中差異較大，且其長期安全性仍需進一步研究。

4. 微生物代謝產物的應用

腸道微生物通過代謝產生許多有益的代謝產物，其中短鏈脂肪酸被認為對腸道健康尤為重要。短鏈脂肪酸，如乙酸、丙酸和丁酸，能夠調節腸道免疫反應，促進腸道黏膜的完整性，並具有抗炎特性。未來可集中於如何通過促進這些代謝產物的生成來治療腸道疾病^[15]。

5. 腸道微菌叢與免疫檢查點抑制劑治療的結合

腸道微菌叢與癌症免疫療法間的關聯為近年來研究熱點，特別是免疫檢查點抑制劑（如 PD-1 和 CTLA-4 抑制劑）的效果被發現與腸道菌群組成密切相關。研究表明，某些腸道菌群（例如 *Akkermansia muciniphila*）^[16] 的增加與免疫檢查點抑制劑的療效改善有關；此外，另一項研究發現，補充雙歧桿菌（*Bifidobacterium*）能夠提高黑色素瘤小鼠對 PD-1 抑制劑的反應^[17]，均顯示了微菌叢調節對免疫療法在癌症治療中的潛在增強作用，為癌症治療開啟另一扇新的大門。

未來的研究方向與挑戰

儘管基於腸道微菌叢的治療方式已經顯示出其潛力，其實際臨床應用仍面臨諸多挑戰。首先，不同個體的腸道微菌叢具有高度異質性，這使得精準調控微菌叢來達到治療效果變得複雜。此外，儘管益生菌和益生元療法在許多研究中顯示出積極效果，惟尚未形成一致的治療指引和方案。最後，目前仍缺乏大規模、長期的臨床研究來評估這些療法的安全性和有效性。未來的研究應集中於以下幾個方面：

1. 腸道微菌叢的精準調控：基於個體化的腸道微菌叢組成，發展個人化的微生物治療方案。
2. 基因組學 (Genomics) 與代謝物組學 (Metabolomics) 的應用：通過基因和代謝物組學技術，進而分析微菌叢、人體以及疾病發展間的關聯性，並探索微菌叢代謝產物在疾病治療中的潛在應用。
3. 長期的臨床試驗：需要更多大規模、隨機對照的臨床試驗來確定益生菌、益生元和微菌叢植入治療等治療方法的長期效果和安全性。

Conclusion

結語

腸道微菌叢在消化道疾病中的作用已經被廣泛認可，並且以微菌叢為基礎的治療策略在多種消化道疾病中展現了潛力。隨著技術的進步，期待我們能更深入地理解微菌叢與人體和消化道疾病之間的複雜關係，並在未來，個體化的微菌叢調控將有助於提高各種疾病治療的精確性與有效性。

參考文獻

- Zheng D, Liwinski T, Elinav E: Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell research* 2020, 30(6):492-506.
- Shan Y, Lee M, Chang EB: The Gut Microbiome and Inflammatory Bowel Diseases. *Annu Rev Med* 2022, 73:455-468.
- Menees S, Chey W: The gut microbiome and irritable bowel syndrome. *F1000Research* 2018, 7.
- Wong CC, Yu J: Gut microbiota in colorectal cancer development and therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2023, 20(7):429-452.
- Buisson A, Sokol H, Hammoudi N, Treton X, Nachury M, Fumery M, Hébuterne X, Rodrigues M, Hugot J-P, Boschetti G: Role of adherent and invasive *Escherichia coli* in Crohn's disease: lessons from the postoperative recurrence model. *Gut* 2023, 72(1):39-48.
- Flanagan L, Schmid J, Ebert M, Soucek P, Kunicka T, Liska V, Bruha J, Neary P, Dezeew N, Tommasino M: *Fusobacterium nucleatum* associates with stages of colorectal neoplasia development, colorectal cancer and disease outcome. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* 2014, 33:1381-1390.
- Baba Y, Iwatsuki M, Yoshida N, Watanabe M, Baba H: Review of the gut microbiome and esophageal cancer: Pathogenesis and potential clinical implications. *Annals of gastroenterological surgery* 2017, 1(2):99-104.
- Guo S, Chen F, Li L, Dou S, Li Q, Huang Y, Li Z, Liu W, Zhang G: Intracellular *Fusobacterium nucleatum* infection increases METTL3-mediated m6A methylation to promote the metastasis of esophageal squamous cell carcinoma. *Journal of Advanced Research* 2024, 61:165-178.
- Blaabjerg S, Artzi DM, Aabenhus R: Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in outpatients—a systematic review and meta-analysis. *Antibiotics* 2017, 6(4):21.
- Kumar LS, Pugalenti LS, Ahmad M, Reddy S, Barkhane Z, Elmadi J: Probiotics in irritable bowel syndrome: a review of their therapeutic role. *Cureus* 2022, 14(4).
- Fernández J, Redondo-Blanco S, Gutiérrez-del-Río I, Miguélez EM, Villar CJ, Lombo F: Colon microbiota fermentation of dietary prebiotics towards short-chain fatty acids and their roles as anti-inflammatory and antitumour agents: A review. *Journal of Functional Foods* 2016, 25:511-522.
- Bakken JS, Borody T, Brandt LJ, Brill JV, Demarco DC, Franzos MA, Kelly C, Khoruts A, Louie T, Martinelli LP: Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2011, 9(12):1044-1049.
- Feng J, Chen Y, Liu Y, Lin L, Lin X, Gong W, Xia R, He J, Sheng J, Cai H: Efficacy and safety of fecal microbiota

transplantation in the treatment of ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports* 2023, 13(1):14494.

14. Jamshidi P, Farsi Y, Nariman Z, Hatamnejad MR, Mohammadzadeh B, Akbarialiabad H, Nasiri MJ, Sechi LA: Fecal microbiota transplantation in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Molecular Sciences* 2023, 24(19):14562.

15. Facchin S, Bertin L, Bonazzi E, Lorenzon G, De Barba C, Barberio B, Zingone F, Maniero D, Scarpa M, Ruffolo C: Short-Chain Fatty Acids and Human Health: From Metabolic Pathways to Current Therapeutic Implications. *Life* 2024, 14(5):559.

16. Fan S, Jiang Z, Zhang Z, Xing J, Wang D, Tang D: Akkermansia muciniphila: a potential booster to improve the effectiveness of cancer immunotherapy. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2023, 149(14):13477-13494.

17. Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, Benyamin FW, Man Lei Y, Jabri B, Alegre M-L: Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 2015, 350(6264):1084-1089.



作者

王俊偉 醫師

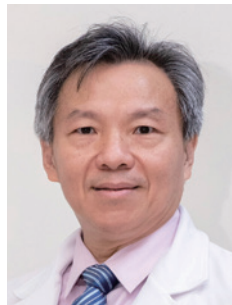
高雄醫學大學附設中和紀念醫院 胃腸內科主治醫師
高雄醫學大學 醫學系臨床助理教授
高雄醫學大學 臨床醫學研究所博士候選人



作者

陳建誠 醫師

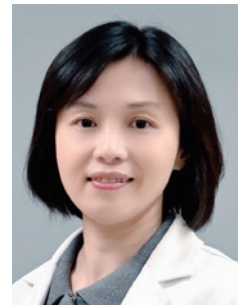
高雄醫學大學附設中和紀念醫院 胃腸內科總住院醫師
高雄醫學大學 醫學系醫學士



作者

戴嘉言 醫師

高雄醫學大學 醫學院教授
高雄醫學大學附設中和紀念醫院 副院長
高雄醫學大學附設中和紀念醫院 肝膽胰內科主治醫師
高雄醫學大學 醫學研究所博士



作者

吳宜珍 醫師

高雄醫學大學附設中和紀念醫院 胃腸內科主治醫師
高雄醫學大學 醫學院副院長
高雄醫學大學 醫學系教授
高雄醫學大學 醫學研究所博士

邀稿 | 戴嘉言