

## 個人化醫療之二

### ——「精準防治」之「腸道菌群」(Gut Microbiota)

筆者在上篇文章中介紹了精準治療 (Precision Medicine) 所帶來的機遇與挑戰，今天，筆者會從「腸道菌群」前瞻「精準防治」未來的角色。

香港大學於 5 月 23 日至 25 日，舉辦了「橋接生物醫學世界 2016：人類微生物菌群共生互動前沿 (Bridging Biomedical Worlds 2016: Frontiers in Human Microbiota Symbiotic Interactions)」的學術研討會。會議上，來自不同國家和地區的專家講述了如何通過腸道菌群的改變來防治疾病，及衰老的現象。

#### 人與微生物菌群共存

粘膜免疫系統與微生物菌群在個體出生時就開始共同演變，使得雙方能夠共存於同一內部環境下，同時獲得對入侵人體的病原體做出反應的能力。微生物菌群的成型和調控受多種因素影響，包括個體的基因組成，局部腸道的情況和多種環境因素（包括營養狀況，生物地理位置等）。

#### 腸道菌群生態失調 (Dysbiosis)

腸道菌群與基因、蛋白及代謝的相互影響，可部分控制人類生態系統，導致 Dysbiosis。此系統之失調會帶來腸易激綜合征 (Irritable bowel syndrome, IBS)、代謝綜合症、癌症及自閉症等。早產嬰兒患自閉症的機會是正常嬰兒的四倍。這可能與抗生素及營養素帶來的腸道菌群生態失調有關。

#### 腸道菌群控肥瘦

肥胖、體瘦和胰島素抵抗型的病人有不同的腸道菌群。通過個體的小便、糞便及血漿分佈等菌群代謝產物（如 hippurate 和 phenylacetylglutamine），可辨別肥胖與體瘦表現型。基於多組學的系統分析表明，在遺傳和兒童單純性肥胖方面，腸道菌群生態失調是顯著的病因，暗示了一個潛在的控制兒童遺傳性肥胖的靶點。

#### 基因與環境影響—腸道免疫病

會議上介紹了識別炎症性腸病 (Inflammatory Bowel Disease, IBD) 的三部曲：1. 建立一個新的策略，先確認人體內疾病和免疫調節的腸道菌群種類；2. 尋找 IBD 病人體內有疾病驅動作用的腸道菌群；3. 開始建立腸道菌群的具體變化與人類疾病之間的因果關係。其後，討論了各影響因素：

- 1.個人基因：出生前後之環境（表觀基因）；
- 2.早期植入：在醫院出生與否，地域，天氣等；
- 3.醫療衛生：疫苗、抗生素、父母家居衛生等；
- 4.生活方式：飲食，運動，壓力，晝夜活動變化。

從而解釋不同疾病（如 IBD，克隆氏症（Crohn's disease））與各種基因引致腸粘膜 T 細胞分泌的病變。私下裡反思，中醫的「因人、因時、因地」正合用。

### 室內微生物如何影響健康？

我們九成時間是在室內度過的，而室內微生物菌群的類別和數量較室外要少，這將影響免疫系統的發展功能。腸道菌群的缺失，會引致對牛奶的敏感，而對腸道菌群的積極改良，可降低對牛奶的敏感。

### 腸道感染預防

許多抗生素能夠破壞腸道菌群並能減弱原生菌群的能力，原生菌群能夠抑制 C.difficile 的生長和毒素的產生，但受抗生素影響，某些菌群死亡後，感染便發生。而 Clostridium scindens 可抵抗 C.difficile 感染，所以利用基因組學去確定一些潛在的益生菌（probiotic）對症下藥，亦可防止高耐抗生素藥性的細菌傳播。

### 抗癌免疫反應

腸道菌群可引起先天及適應性免疫反應，這將帶給正在接受抗癌治療者益處。環磷酰胺（Cyclophosphamide, CTX）化療後損傷腸道加強腸道的通透性，因此 Gram+ bacteria 選擇性易位到二級淋巴核，刺激腫瘤 TH1 細胞聚集，反而導致腫瘤縮小。

如果患癌病人體內的腸道菌群失調或服用抗生素類藥物，則烷化劑（alkylating agents），鉑鹽（platinum salts）和免疫調節劑（immunomodulators）等的抗癌功效將大大降低。這些發現代表了腸道菌群的存亡對化療效果可能有不同正反的影響，帶動醫療研究的新方向。

### 表觀基因學和生物鐘（Epigenetics and Circadian Clock）

Paolo Sassone-Corsi 教授提到，改變營養含量、餵養時間以及高脂肪飲食，廣泛的影響晝夜體內平衡及居住在腸道內的菌落結構。而腸道菌群則控制肝臟的生物鐘，能引發代謝及表觀基因重組。既然生物鐘影響細胞代謝，則可推測若能控制腸道菌群的結構，便可帶來預防及醫治的新方案。

黃譚智媛 醫生  
香港大學醫學院榮譽教授