

# 漫談巴金森氏症診治的今日觀一

## 兼論腸道菌群失調所扮演致病機制角色的探討(下)

<sup>1</sup>宏恩綜合醫院家庭醫學科暨胃腸肝膽科 <sup>2</sup>林口長庚紀念醫院神經肌肉疾病科  
<sup>3</sup>三軍總醫院 宏恩綜合醫院神經外科 <sup>4</sup>蔡凱宙自然骨科  
譚健民<sup>1</sup> 陳瓊美<sup>2</sup> 林恩能<sup>3</sup> 蔡凱宙<sup>4</sup>

### 巴金森氏症的外科手術治療<sup>16,17</sup>

目前而言，巴金森氏症仍然無法完全治癒，但可以通過某些治療來幫助緩解症狀，並維持基本的生活品質，這些治療包括有支持性療法如有效規律性的運動、物理治療、藥物治療與手術治療。

在臨床上，治療巴金森氏症有三種可以選擇的手術方案如消融手術(ablative surgery)、幹細胞移植手術與深層腦刺激(deep brain stimulation, DBS)手術。消融手術是以消融方式破壞導致巴金森氏症所衍生的大腦異常組織，其主要目的是進一步破壞產生化學或電脈衝的異常腦部組織，從而減少震顫與其他巴金森氏症的症狀。巴金森氏症的幹細胞移植的主要機制是減少神經炎症反應與調節免疫系統的作用。

目前，DBS是治療巴金森氏症最主要的手術類型。通常DBS對於改善巴金森氏症運動與行動症狀如震顫、運動緩慢、僵硬與運動障礙最為有效。在臨床實務經驗上，DBS主要是使用類似心臟起搏器設備的脈衝發生器(pulse generator)，放置在胸部或胃部周圍皮膚下。巴金森氏症病人本身在接受手術之前，需要對可能出現的潛在問題進行自我教育。臨床上，可考慮單純性靜脈注射麻醉，因全身麻醉可能會掩蓋術中所衍生的神經症狀，並亦會使得病人在術後症狀加劇與惡化。在DBS手術後，可能出現少數副作用風險如植入部位暫時疼痛或腫脹、感染、頭痛、難以集中注意力、精神或情緒狀態惡化。

由於DBS涉及在大腦的某些區域植入電極，這些電極或許會產生異常的電脈衝，甚至電脈衝會影響大腦內的某些細胞與化學物質的互相影響。如果微電極或DBS導線會刺破血管，可能會導致中風（約1%風險），並出現全身虛弱、麻木、感覺喪失甚至視力障礙。

在過去的臨床研究中，DBS在巴金森氏症的治療成功率顯示有75%病人認為該手術可以幫助症狀的控制與緩解。DBS最常用於對左旋多巴反應不穩定的晚期巴金森氏症病人。此外，DBS可以穩定藥物波動現象、減少或停止運動障礙的不自主運動、減少震顫、減少僵硬並改善巴金森氏症病人的行動與運動。因此，DBS的適應症病人包括有明確診斷為特發性巴金森氏症與具有完整認知功能，或病人運動症狀如震顫對藥物作用不佳者。

### 巴金森氏症相關運動治療的作用機制<sup>18,19</sup>

在臨床實務經驗上，定期有氧運動可以減少某些程度的大腦炎症，有助於對抗導致巴金森氏症的炎症反應，因此適度定期的有氧運動可以改善病人整體的認知與健康。基本上，除了持續接受特定巴金森氏症藥物治療之外，病人也必需要同時採取某些持之以恆的運動規範，來因應本身症狀的緩解，其中最主要的有三大主要方針：一、經常保持身體適度的活躍，即盡可能保持精神與身體兩者的活躍。二、儘可能多參與各式各樣的活動與運動，如此可以幫助提升病人潛在力量的平衡與靈活。三、積極參與精神刺激活動，對大腦功能有益的活動如賓果遊戲、橋牌、象棋、西洋棋或電

腦遊戲，其中社會活動更是生活的重要組成部分，是為了與外界聯繫、建立人際關係與獲得生活樂趣所能做的任何活動如合唱團，培養新的興趣如學習編織或刺繡甚至園藝，也會對大腦功能有所裨益，如此更有助於防止逐漸下降的認知能力。

由於在日常生活中病人遭遇到額外身心壓力的生活事件時，更可能會使得巴金森氏症增加急性惡化的風險。由臨床動物實驗中，壓力會增加多巴胺細胞的損害，並導致更嚴重的巴金森氏症狀如睡眠障礙、肢體疼痛、疲勞、焦慮與憂鬱，這些症狀與表徵可以通過不同的按摩技術得到改善，其中包括有深層按摩、傳統日式按摩、泰式按摩與神經肌肉刺激療法，而周遭親朋好友們的關懷與體諒更扮演著其中重要的角色。

再者，巴金森氏症病人的運動基本要素可以促進心跳的規律性與行動的穩定性，其中有氧運動如快走、固定自行車(stationary cycling exercise)、舉重訓練、非接觸式拳擊、太極拳、瑜珈、皮拉提斯(pilates)、舞蹈更可以幫助病人腳步更加穩健，對巴金森氏症症狀有正面的作用。此外，建議巴金森氏症病人每週能夠進行150分鐘的中等強度有氧運動，將有氧運動納入日常生活行事中，但應確保在進行有氧運動時處於安全的環境。

由最近臨床研究文獻指出，北歐運動學者亦發現巴金森氏症病人可以利用所謂的北歐式健走杖(Nordic walking poles)進行野外步行運動(Nordic walking)，由此可以增進巴金森氏症

病人的日常活動功能。由於北歐式健走杖與地面接觸點較多，就如同在雪地裡拿著兩根棍子比較不會跌倒似的，可以防止病人在行進間避免發生跌倒意外事件，而導致不幸骨折的後遺症。基本上，北歐式健走杖加強肌力的作用機制，主要是在利用上肢還沒有萎縮的肌肉群，並針對下肌肌肉群與進一步促進腹部核心肌群的運動訓練，而由此加強步態的穩定度，進而可以減緩跌倒的意外事件。由最近的文獻也指出，北歐健走杖是目前研究當中對巴金森氏症穩定行動效果最好，並值得推廣的復健運動<sup>20</sup>。

再者，臨床上巴金森氏症也會存在有不等程度的肌少症的肌肉萎縮情形，主要是因為行動不便的下肢萎縮所造成行動能力下降的結果。由於肌少症與巴金森氏症具有共同的危險因子與發病特徵，因此巴金森氏症與巴金森症候群中肌少症的盛行率高於一般人口群。

### 巴金森氏症與腸道菌群失調<sup>21</sup>

腸道菌群失調可能會對胃腸道健康甚至心理健康產生嚴重的併發症，而罹患某些消化系統疾病人甚至會伴隨著憂鬱與焦慮的風險，巴金森氏症病人也不例外。由臨床研究指出，腸道菌群可以通過釋放神經活性代謝物如神經遞質與荷爾蒙來影響大腦功能，因此腸道菌群所衍生的代謝產物在巴金森氏症與阿滋海默症(Alzheimer's disease)等腦神經退化性疾病中發揮著重要的致病機制。在臨床上，有越來越多的證據顯示，腸道菌群在巴金森氏症的病理生理學致病機制中扮演著密切的因果關係。此

外，在某些感染胃幽門螺旋桿菌或流感病毒所引起的感染症中，其在往後生涯裡衍生巴金森氏症的風險也會有增加的可能性<sup>1</sup>。

小腸細菌過度生長(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)所引起的腸道菌群失調，不僅會增加腸道內致病菌數量，而最常見的致病菌是大腸桿菌(*Escherichia coli*)、氣單胞菌(*Aeromonas*)與克雷伯氏菌(*Klebsiella species*)，這些所謂厭氧菌會釋放出腸毒素，並直接導致腸道上皮細胞的損傷，而進一步導致腸炎，使得腸道本身的通透性增加，更進一步誘導免疫抑制蛋白的產生，從而導致免疫功能障礙與影響能量的代謝功能。一般而言，SIBO的症狀總是非特異性的，其中包括有全身倦怠、腹痛、噯氣、腹脹、腹瀉、胃腸道痙攣、噁心、嘔吐甚至腹瀉，或僅是所謂的消化不良如上腹部疼痛、胃灼熱感或不適，或吃飯時感覺會太快飽食感等症狀，通常超過2/3小腸細菌過度生長病人存有上述不等程度的症狀與表徵。

此外，腸道菌群失調使得益生菌的主要厭氧發酵所產生的代謝產物如短鏈脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)包括有乙酸鹽(acetate)、丙酸鹽(propionate)與丁酸鹽(butyrate)、酪氨酸(tyrosine)與苯丙氨酸(phenylalanine)等產量的降低，並由此改變腸道菌群本身的組合與其多樣化，而衍生腸道菌群失調。基本上，SCFAs除了提供腸道菌群所需的能量之外，還可助於保持上皮細胞緊密相連，同時降低不需要的化合物洩漏到血液循環

中的風險。因此SCFAs在維持代謝、神經與免疫系統方面發揮著至關重要的作用<sup>22</sup>。

基本上，益生菌在多巴胺的供應與釋放的過程中，在其調節神經傳遞方面得以發揮的重要關鍵角色。由最近發表的一項研究指出，巴金森氏症病人存有腸道菌群失調現象時，在臨床上常伴隨小腸細菌過度生長的病症，而巴金森氏症通常先由某些胃腸道症狀出現開始，尤其是習慣性便秘的症狀，再進一步伴隨腸神經系統的變化的因果關係，並逐漸衍生相關神經系統病變的症狀，即所謂腸—腦軸(gut-brain axis)的互動關係。腸道菌群的代謝物可以通過內分泌與神經途徑來影響中樞神經系統的運作，亦發現與巴金森氏症相關的腸道菌群中的某些菌株的組合與數量有著顯著持續性變化。一項針對巴金森氏症病人的腸道菌群的研究中顯示，糞便樣本中的布氏菌屬(*Blautia*)、糞球菌屬(*Coprococcus*)與羅斯氏菌屬(*Roseburia*)顯著下降，胃腸黏膜中糞桿菌(*Faecalibacterium*)減少而雷氏菌(*Ralstonia*)增加以及大腸中的菌株朝向更發炎狀態的轉變。基於某些菌株本身豐沛度的減少，可能進一步導致腸道內益生菌所產生的代謝產物如SCFAs產量減少，由此直接或間接影響腸—腦軸的訊息與大腦的相關功能的降低，也因而導致腸道菌群失調與腸道促炎反應的衍生，並促使巴金森氏病人衍生相關胃腸道症狀，再加上大多數由自主神經系統的參與，而伴隨各式各樣非運動性胃腸道症狀如流口水、消化不良、便秘、腹痛與大便失禁等症候群的出現。

SIBO病症潛伏在巴金森氏症病人中比一般人群更為常見，由一項研究中顯示有54%巴金森氏症病人伴隨著SIBO病症，而在對照組中的非巴金森氏症病人中，僅有8%患存有SIBO症狀與表徵。此外，亦得知SIBO可能干擾宿主對藥物的吸收，從而導致巴金森氏症病人症狀的惡化。此時倘若能再加上益生菌攝取的輔助治療，更可以重建更健康的腸道菌群，以協助治療小腸細菌過度生長。因此，巴金森氏症病人在適當藥物治療與「適當足量」益生菌的聯合使用，或許更能使得巴金森氏症病人能進一步擁有一個較為穩定藥物濃度的控制。

### 巴金森氏症與腸—腦軸的作用機制<sup>23</sup>

理論上，所謂腸—腦軸是由中樞神經系統與腸神經系統間的雙向訊息聯結所組成的神經傳遞路徑，可將中樞大腦中的情感、認知與周邊腸道功能聯繫起來。由最近的研究進展顯示，亦得知腸道菌群在影響中樞神經與週邊腸道神經相互作用的重要性。腸道病變可能通過迷走神經擴散到中樞神經系統，並同時引起大腦病變與炎症反應，並進一步導致血—腦屏障的受損。因此，巴金森氏症病人的腸道菌群存有過量的致病菌與異常的腸道菌群組合，可能會涉及各種細菌代謝途徑的多種機制所引發的免疫反應，而進一步伴隨巴金森氏症的衍生。

此外，2型糖尿病所引起的胰島素阻抗(insulin resistance)與高血糖狀態，可以通過多種訊息通路導致多巴胺能神經元的損傷，此時炎症反應、脂肪激素功能障礙(adipokine dysfunction)與肥胖所導致的能量代謝不當，

亦會引發多巴胺能神經元的損失與退化<sup>21</sup>。在臨床上，巴金森氏症伴隨胰島素抗性的異常，可能比其往後衍生糖尿病的發生提前了很多年，甚至胰島素阻抗、代謝症候群與巴金森氏症本身的嚴重度與進展存有密切的關聯。

### 巴金森氏症與益生菌攝取<sup>24</sup>

由臨床研究指出，益生菌通過調節腸道菌群失調來緩解巴金森氏症病人的便秘症狀，而多巴胺不足或喪失是導致巴金森氏症運動症狀的原因。因此，通過補充益生菌調節腸道菌群可能是治療巴金森氏便秘的可行方法。科學家在臨床的蛔蟲研究中發現，一種名為枯草桿菌(*Bacillus subtilis*)的益生菌不僅可以防止這種蛋白質的堆積，還可以清除一些已經形成的蛋白質團塊。治療巴金森氏症的最佳天然補充劑是那些有助於提高多巴胺濃度的補充劑如維他命 B6、輔酶Q10 (Coenzyme Q10)、Omega-3脂肪酸(Omega-3 fatty acids)、乙醯左旋肉鹼(Acetyl-L-Carnitine)與銀杏葉(*Ginkgo biloba*)。這些補充劑有助於改善巴金森氏症病人的運動功能、減少震顫並改善整體心理健康。在含有產生SFCAs的腸道菌群中的益生菌可增加高香草酸(homovanillic acid)並改善多巴胺代謝的缺陷。產生丁酸鹽的腸道菌群對多巴胺有多種影響，並有助於減輕神經退行性疾病中的缺陷。由此可知，腸—腦軸與腸道菌群失調在神經系統疾病的病因與症狀中亦扮演著其潛在性的重要角色，益生菌可以被認為是積極影響腸道菌群平衡的安全製劑，因此可以作為神經系統疾病的補充劑治療的選擇。

在臨床上，筆者對某些巴金森氏症伴隨嚴重性SIBO個案病人，首先給與病人開具服用metronidazole、amoxicillin-clavulanate、ciprofloxacin、norfloxacin或tetracycline等抗生素後，再緊接給與「適當足量」的外源性益生菌如雙歧雙歧桿菌(*Bifidobacterium bifidum*)、嗜酸乳酸桿菌(*Lactobacillus acidophilus*)與乾酪乳桿菌(*Lactobacillus casei*)的隨後益生菌攝取，亦可以改善SIBO的病況(初報)，並因而得以減緩而由此改善巴金森氏症的症狀。

### 結語及未來展望<sup>25</sup>

基本上，巴金森氏症包括有三種主要的形式即特發性巴金森氏症(*Idiopathic Parkinson's disease*)、血管性巴金森症候群(*Vascular parkinsonism*)、藥物引起的巴金森症候群(*Drug-induced parkinsonism*)與其他類型巴金森症候群。

巴金森氏症是一種常見的進行性神經退行性疾病，隨著時間的推移會導致大腦衍生多種病變，但巴金森氏症並不屬於絕症，大多數巴金森氏症病人的預期壽命與未罹患巴金森氏症者有著相同的生命預後，而僅有少數病人其預期壽命會較為降低，但主要受制於病人診斷時的年齡、種族、伴隨的其他系統器官疾病與治療品質的影響，巴金森氏症本身相關併發症可能會使生命縮短1-2年的預期壽命。

一旦在巴金森氏症初步疾病的診斷過程早期，由於在做出診斷初期時，僅呈現某些非特異性而較輕微的症狀，因此巴金森氏症在臨床上常被醫師早期診斷為其他疾病。

到目前為止，只有兩種理論被證明對巴金森氏症是有幫助如運動與飲食。由臨床研究指出，體力活動不僅是治療巴金森氏症病人的最好方法，而且似乎有助於預防或延緩巴金森氏症的發病，而持之以恆的運動有助於增強巴金森氏症病人的力量、平衡、耐力與協調性。

多巴胺在大腦獎勵與運動調節中發揮著至關重要的作用。在獎賞途徑中，多巴胺的產生發生在神經細胞體的腹側被蓋區(*ventral tegmental area*)，而被釋放到伏隔核(*nucleus accumbens*)與前額皮質(*prefrontal cortex*)，而巴金森氏症主要與大腦黑質細胞逐漸喪失有關，因該區域負責產生固有的多巴胺。

近些年來，已增進對巴金森氏症與大腦訊息交通有所瞭解，但目前為止尚無完全治癒巴金森氏症的方法。此外，在巴金森氏症研究的一項新的突破中，臨床醫學家也已開發出一種新的科技，用以能夠檢測大腦與身體細胞中巴金森氏症的關鍵特徵，由此新的臨床試驗數據顯示某些延長釋放型巴金森氏症藥物可以為運動障礙病人提供更穩定的緩解狀態。研究人員已研究出一種新工具可以檢測異常 $\alpha$ -突觸核蛋白，這是一種巴金森氏症存在的最重要病理蛋白的依據。

再者，巴金森氏症中的中腦多巴胺能前體細胞的神經移植(*neural transplantation*)在替代這種神經退行性疾病進展過程中，逐漸取代減少的紋狀體(*striatum*)黑質中腦多巴胺能的供應。因此，神經移植將是修復巴金森氏症損失的腦細胞未來治療的一個最有前途的領域，該

過程用可以繁殖新的腦細胞以取代垂死的腦細胞。

基本上，在無適量足量的多巴胺之下，身體與大腦根本無法完成工作，病人都會患上緊張症，而可能伴隨注意力不足過動症(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)、暴飲暴食、成癮與賭博等病態習慣。在日常生活中，充足的睡眠、持之以恆的運動、欣賞音樂、冥想(meditating)甚至曬太陽都有可以提高體內多巴胺的濃度，其中均衡的飲食與生活方式對於增加身體自然產生的多巴胺以及協助大腦發揮最佳功能有更大的幫助。此外，有很多生活事件都能夠刺激多巴胺濃度，其中如兩性間的互動性、運動甚至香菸中的尼古丁會刺激中樞菸鹼乙醯膽鹼受體(Nicotinic acetylcholine receptor, nAChR)，不僅會使得大腦釋放出多巴胺，也伴隨中腦邊緣區、紋狀體與額葉皮層自然釋放出多巴胺，而帶來更豐富的欣快與愉悅感。

目前而言，在巴金森氏症病因的可能作用機制中，亦逐漸認為其存有腸—腦軸作用的積極觀念。在臨床上，認為細菌代謝物如脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)本身是一種格蘭氏陰性菌所產生的特異性內毒素，其能夠穿過血腦屏障而進入大腦內，並伴隨各種趨化因子或細胞因子的釋放，而進一步導致巴金森氏症炎症反應的主要作用，最終導致巴金森氏症的衍生甚至惡化。如今，得知益生菌在巴金森氏症的干預治療目的與成效，其可以透過改變腸道菌群組合與數量增加的豐沛度，來逆轉腸道菌

群生態失調症現象。總之，益生菌攝取可以經由減少炎症反應的嚴重性，來改善腸道上皮屏障的完整性，從而防止或減少腸道菌群易位現象。

### 參考文獻

1. Deng H, Wang P, Jankovic J: The genetics of Parkinson disease. *Ageing Res Rev* 2018; 42: 72–85.
16. Lee DJ, Dallapiazza RF, De Vloo P, et al: Current surgical treatments for Parkinson's disease and potential therapeutic targets. *Neural Regen Res* 2018; 13(8): 1342-5.
17. Zeng X, Qin H: Stem cell transplantation for Parkinson's disease: current challenges and perspectives. *Aging Dis* 2022; 13(6): 1652-63.
18. Chu SY, Tan CL: Perception on the quality of life, communication and life satisfaction among individuals with Parkinson's and their caregivers. *Ethiop J Health Sci* 2019; 29(5): 551-8.
19. David FJ, Robichaud JA, Leurgans SE, et al: Exercise improves cognition in Parkinson's disease: The PRET-PD randomized, clinical trial. *Mov Disord* 2015; 30(12): 1657-63.
20. Salse-Batán J, Sanchez-Lastra MA, Suarez-Iglesias D, et al: Effects of Nordic walking in people with Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Health*

- Soc Care Community 2022; 30(5): e1505-20.
21. Xie L, Chen D, Zhu X, et al: Efficacy and safety of probiotics in Parkinson's constipation: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2023; 13: 1007654.
  22. Efremova I, Maslennikov R, Poluektova E, et al: Epidemiology of small intestinal bacterial overgrowth. *World J Gastroenterol* 2023; 29(22): 3400-21.
  23. Ansari F, Neshat M, Pourjafar H, et al: The role of probiotics and prebiotics in modulating of the gut-brain axis. *Front Nutr* 2023; 10: 1173660.
  24. 譚健民：益生菌的迷思——兼論益生菌給與途徑的探討與分享。台北市醫師公會會刊 2019; 63(5): 36-45.
  25. Reichmann H, Jost W: Parkinson's disease: a never ending story. *J Neural Transm (Vienna)* 2023; 130(6): 735-36. 🇩🇪

