

# 微生物生態失調在重症的角色

陳主光 張育霖 陳進生 黃文威

台南市郭綜合醫院 內科部

## 摘要

重症 (critical illness) 包括敗血症、急性肺傷害及多重器官失能 (multiple-organ dysfunction) 等，是一個需投入大量資源醫治的課題。許多研究支持腸道是多重器官失能症候群的驅動者 (motor)，而微菌叢恆定受破壞是其間變化的關鍵之一。健康的腸道微菌叢 (microbiota) 協助人類維持腸道功能及免疫。當微菌叢出現不良改變，即微生物生態失調 (dysbiosis) 時，易引發許多代謝性及發炎疾病。近年來應用新技術，非經培養 (culture-independent) 去氧核糖核酸 (DNA) 定序方法，對微菌叢變化如何影響疾病發展有大量發現。重症病人因生理變化及治療介入，使胃腸蠕動變慢，積聚大量微菌；也影響腸道免疫、損傷腸道防禦。於此環境，腸道微菌叢從共生模式 (commensal lifestyle) 轉變成毒性強的致病模式 (pathogenic lifestyle)。困難梭菌 (*Clostridium difficile*) 造成偽膜性大腸炎，而 *Pseudomonas*、*Enterobacteria* 等致病菌經呼吸道吸入及經淋巴循環，導致嚴重肺炎、急性肺傷害，也影響腦等多處器官，使重症惡化，嚴重者造成多重器官衰竭。治療重症病人時，應減少藥物或介入措施對有益微菌叢的破壞、謹慎使用抗生素。專一性清除口咽及消化道病菌法可減少加護病房病原菌，但會提升細菌對抗生素的抗藥性。益生菌 (probiotics) 可減少感染、呼吸器相關肺炎。早期腸道營養可降低死亡率。糞便微菌移植 (fecal microbiota transplantation) 可治療困難梭菌感染造成的腸炎甚至進一步治療微生物生態失調所致之嚴重腹瀉及多重器官失能症候群。本文為綜論。希望將來經更多研究，掌握微生物生態失調在重症的角色並發展對應的治療，以利人類健康。

**關鍵詞：**微菌叢 (Microbiota)  
重症 (Critical illness)  
微生物生態失調 (Dysbiosis)  
腸 – 肺軸 (Gut-lung axis)  
腸 – 淋巴假說 (Gut-lymph hypothesis)

## 前言

重症可視作一症候群，包括敗血症、急性肺傷害及多重器官失能等，造成全球性龐大的死亡及經濟負擔<sup>1</sup>。

重症占近四成醫院費用<sup>2</sup>。雖投入許多資源，

治療重症病人仍遭遇難題，如：抗藥病株充斥，研發新抗生素已面臨瓶頸；眾多維生設備支持下，病人仍發展至多重器官失能而難挽回。欲解決這僵局，應追本溯源，找尋重症的起始或關鍵樞紐，予以控制。

早在 1986 年，Carrico 等即提出腸道是多重器

官失能症候群的驅動者<sup>3</sup>。近年來應用非經培養 (culture-independent) 微菌去氧核糖核酸 (DNA) 定序方法如 16S 核糖體核糖核酸 (rRNA) 定序，對微菌的研究有爆炸性的發展，讓我們釐清致病菌對全身健康的影響。身體的微菌叢有九成位於腸道內，當正常微菌叢在重症時遭受到不良改變，即微生態失調時，致病菌毒性影響腸道免疫及屏障，加上重症時生理變化及治療介入損傷腸道防禦，更多腸道致病菌傳播至全身，終致多重器官失能，甚至衰竭！本文回顧文獻，闡述微菌叢在重症病人發生變化，自腸道影響重症的發展，並提出經矯正微生態失調以治療重症的策略。

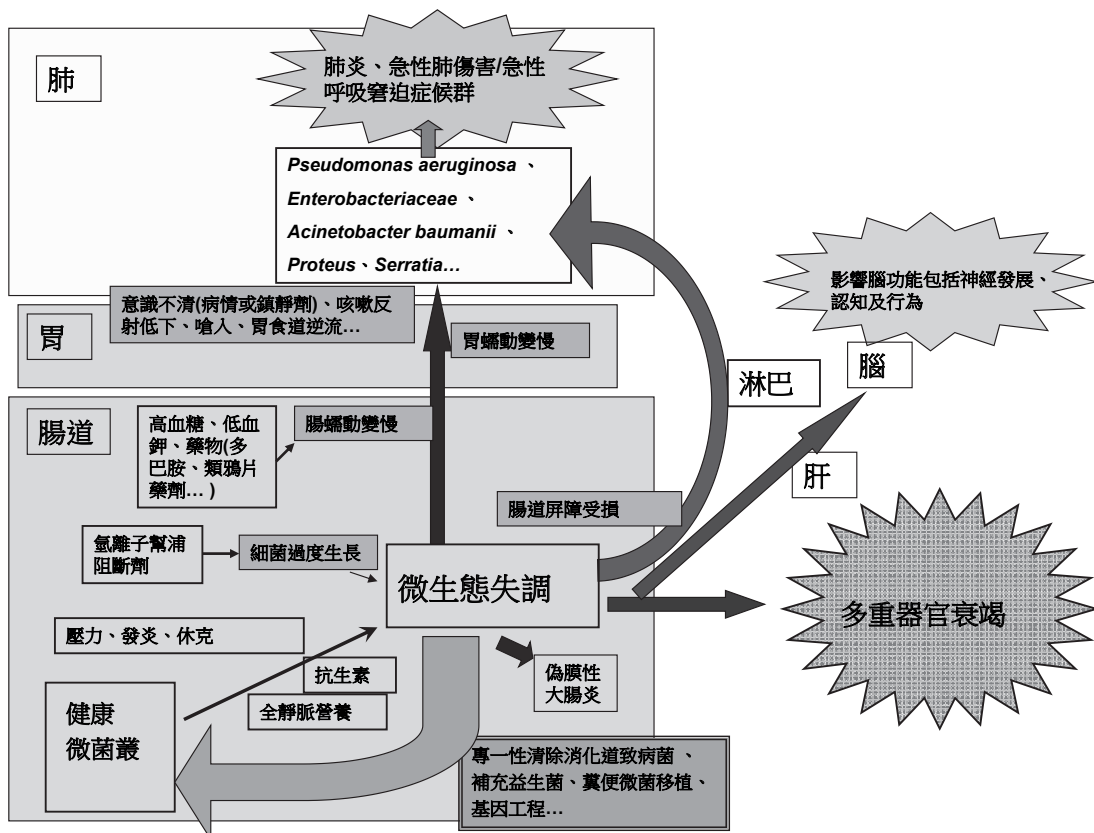
### 微菌叢

微菌叢 (microbiota)，以前稱作正常菌叢 (normal flora)，指居住於宿主體內包括口腔、腸道、陰道及呼吸道等處的生態群落 (ecological community)。組成的微菌包括細菌、古菌 (archaea)、黴菌及病毒，依對宿主關係有共生菌 (commen-

sals) 及潛在致病菌 (pathobionts)。微菌叢在人體內聚集最多的地方在腸道內<sup>4</sup>。

腸道微菌叢的種類超過 500 種，總數達  $10^{14}$ ，總重約 1.5 至 2 公斤<sup>5</sup>。微菌叢對人出生後腸道功能及免疫發展有深切的影響：健康的腸道微菌叢如一”代謝器官”，讓人體可自碳水化合物及蛋白質獲取能量；產生維生素、合成胺基酸、影響鐵質吸收，有助於人體多種基本功能的運行<sup>6</sup>；促使腸壁製造免疫球蛋白<sup>7</sup>，具免疫作用，維持人體健康。

但當微菌叢出現不良改變，即微生態失調時，易招致許多疾病如肥胖、代謝性疾病、過敏、腸炎及發炎性腸道疾病等<sup>8</sup>。食物、生活習慣、生理變化、疾病如肥胖及代謝症候群等也會改變腸道微菌叢<sup>6</sup>。生理、病理、體內微菌叢三者之間會互相作用與影響。當人體出現疾病時也會因為疾病本身或醫療改變體內微菌叢，這種相互作用不僅影響疾病的嚴重性也與藥物的療效相關。



圖一：重症與微菌叢變化 / 微生態失調的互相影響。

## 重症病人的腸道及微菌叢變化

在重症病人，生理變化如高血糖會使胃、十二指腸及空腸蠕動變慢<sup>9</sup>，低血鉀症會引起腸阻塞<sup>10</sup>；治療藥物如多巴胺 (dopamine) 會使胃及十二指腸蠕動變慢<sup>11</sup>，類鴉片 (opioid) 藥劑抑制腸蠕動<sup>12</sup>。

健康腸道微菌叢可促使腸壁製造抗微生物多肽及分泌型免疫球蛋白 A (secretory IgA, sIgA) 對抗病原菌<sup>7</sup>。重症、敗血症的壓力提升血中糖質類固醇濃度，致腸道黏膜漿細胞凋亡而減少免疫球蛋白 A 及免疫球蛋白 M 表現，細菌較易附著腸細胞、移入組織<sup>13</sup>。正腎上腺素及其他因應壓力的產物會調整黏膜對腸菌的反應而改變微菌叢<sup>14</sup>。氮為發炎反應的產物之一，它有利於大腸內大腸桿菌的生長<sup>15</sup>。受壓力宿主的腸道環境有利於伺機性致病菌如 *Pseudomonas aeruginosa* 生長<sup>16</sup>。宿主發炎時會使腸道原有或新加厭氧菌增長，尤其是 *Enterobacteriaceae*<sup>17</sup>。也常見 *proteobacteria* 增殖、*Firmicutes* 減少<sup>18</sup>。

外傷致休克病人，其腸道黏膜層變薄、絨毛受傷、腸道通透性增加，造成腸道屏障功能受損<sup>19</sup>。腸缺血再灌流 (intestinal ischemia-reperfusion, IR) 會破壞腸道屏障，讓內毒素進入血液而引起發炎<sup>20</sup>。

抗生素是重症病人治療敗血症的基石，加護病房內約七成病人使用抗生素<sup>21</sup>。但它對腸道微菌叢有許多不良影響：抗生素導致腸道微菌叢多樣性變少，影響腸道免疫，促成一些院內感染及抗藥性病株<sup>22</sup>。

重症病人長時間於加護病房治療，因生理壓力及抗生素等治療，打亂腸道固有微菌叢，只剩超少微菌種類 (ultra-low-diversity communities)。常只有一到四種微菌，但具多重抗藥性。微菌因棲息條件變化而改變其性質，從共生模式 (commensal lifestyle) 轉變為毒性強的致病模式 (pathogenic lifestyle)<sup>23</sup>。主要致病菌種為 *Staphylococcus*、*Enterococcus*<sup>24</sup>、*Enterobacteriaceae* (包括 *E coli* 及 *Klebsiella*)<sup>23</sup> 及 *Pseudomonas*<sup>25</sup>。健康時數量稀少的黴菌如 *Candida*

*albicans* 及 *Candida glabrata* 在重症時也展現威脅<sup>23</sup>。

重症經一週加護治療包括抗生素使用，腸道微菌叢組成減少；經兩週變化更劇，且 *enterococcus* 量增。器官衰竭程度及加護病房死亡率在微菌叢多樣性大幅減少及大量呈現 *enterococcus* 者尤為嚴重<sup>26</sup>。腸道微菌叢多樣性變少造成不良影響：少了產丁酸 (butyrate) 微菌，腸道會因缺乏丁酸這能量來源而退化<sup>27</sup>。重症病人腸道中短鍊脂肪酸包括醋酸、丙酸及丁酸都明顯減少<sup>25</sup>，不利於腸道細胞能量補給。腸道共生菌維持免疫恆定的機制之一是經丁酸引發大腸調節 T 細胞 (colonic regulatory T cells) 分化<sup>28</sup>。腸道微生態失調時，丁酸產出少，腸道免疫調節也會受影響。

健康的腸道微菌叢有益於防範病原菌增殖，稱作定殖抗性 (colonization resistance)<sup>29</sup>。當健康腸道微菌叢因抗生素等影響而改變時，將降低對困難梭菌 (*Clostridium difficile*) 的定殖抗性<sup>30</sup>，困難梭菌的毒性株會造成腹瀉、偽膜性大腸炎。

Alverdy 等的老鼠研究發現，營養來自腸道灌食者較自靜脈供給者，腸道黏膜抵禦細菌沾黏的分泌型免疫球蛋白濃度高<sup>31</sup>。重症病人有時會採全靜脈營養 (total parenteral nutrition, TPN)，腸道黏膜抵禦能力將減弱。此時腸道微菌叢會轉變為以格蘭性陰性 *Proteobacteria* 為主，使黏膜增加原發炎症胞素如干擾素  $\gamma$  及腫瘤壞死因子  $\alpha$ ，加上上皮細胞生長因子減少，造成細胞凋亡，導致上皮屏障功能喪失<sup>32</sup>。腸道致病菌易侵入循環而致病。

長期使用氫離子幫浦阻斷劑 (Proton pump inhibitors, PPIs) 因抑制胃酸，降低對微菌的抵禦，導致小腸細菌過度生長 (small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)<sup>33</sup>。du Moulin 等對 60 位重症病人使用制酸劑或 *cimetidine* 的研究分析發現 87% 病人於上呼吸道及胃中培養出相同微菌，31 位病人發生革蘭氏陰性菌引起的肺炎，致病菌大多來自胃；8 位上呼吸道及胃中菌種不同的病人未發生肺炎<sup>34</sup>。



## 重症病人呼吸道及肺的微菌叢變化，腸－肺軸 (gut-lung axis)

重症病人常有呼吸道的疾病及治療介入，此處的微菌叢也有重大變化：

過去肺被認為是無菌的，新近由於非經培養的微菌檢驗技術進步，對呼吸道及肺的微菌叢研究有大幅進展。Dickson 等提出“改造島模型” (the adapted island model) 以闡述呼吸道及肺的微菌叢消長<sup>35</sup>：

呼吸道及肺的微菌叢的組成受三要素影響，包括微菌移入、被排出及其繁殖率。

一、正向利於微菌移入肺及下呼吸道的因子如：肺的解剖性區段（如右中肺葉）口咽微菌量多、咽功能不全、意識不清、嗆入、胃食道逆流、仰臥、藥物（如：氫離子幫浦阻斷劑）等。

二、阻礙肺及下呼吸道排除微菌的因子如：咳嗽反射低下、氣管內插管、纖毛功能不彰、免疫功能受損、藥物（如：鎮定劑、吸入類固醇）等。

三、微菌於肺及下呼吸道局部生長繁殖受營養、氧氣壓力、溫度、酸鹼度、宿主發炎細胞作用、微菌間競爭等影響，這類要素在固有慢性肺病於重症時惡化上尤其重要<sup>36</sup>。

依上述因子影響，重症病人於生理變化、藥物使用、治療介入下，肺及下呼吸道微菌叢量將增加！

在健康狀態時，肺的微菌叢與口腔內相仿<sup>37</sup>，但在重症病人因為胃腸道蓄積的微菌逆流至口咽而被吸入肺，改變肺部微菌叢。重症病人口咽主要菌種從 *Prevotella* 菌及 *Veillonella*<sup>38</sup>、*viridans streptococci*<sup>39</sup> 轉變為以格蘭氏陰性菌為主如 *Acinetobacter baumannii*<sup>39</sup>、*Pseudomonas aeruginosa*<sup>40</sup>、*Proteus*、*Serratia*<sup>41</sup> 等。肺部微菌叢也漸變相仿於胃腸道<sup>42</sup>。

下消化道的微菌叢也會影響到肺部，機轉為經腸系膜淋巴回流至胸管，回到左鎖骨下靜脈至心而到肺部，被稱為“腸－淋巴假設” (gut-lymph hypothesis)<sup>43</sup>。相關研究佐證為：

一、於腸系膜淋巴內偵測到微菌反映出

腸道內積聚的細菌，尤其是免疫低下或遠端腸阻塞者。而造成敗血性死亡的微菌與腸系膜淋巴內偵測到的微菌相仿<sup>44</sup>。

二、將外傷失血性休克後的豬腸道淋巴注射到純 (naïve) 鼠會導致急性肺傷害<sup>45</sup>。

三、於老鼠研究，休克前即將腸系膜淋巴改道者可阻止肺傷害，休克後期才將腸系膜淋巴改道者無法阻止肺傷害；休克後淋巴而非休克後肝門血漿增加內皮細胞通透性<sup>46</sup>。

四、於大鼠研究，藉胸管導管將淋巴改道抽離，可防止休克引致的肺傷害<sup>47</sup>。

許多研究的淋巴樣本中偵測不到細菌或其去氧核糖核酸、內毒素；抑或即使設法去除內毒素，仍無法消除外傷失血性休克後的淋巴導致急性肺傷害的能力<sup>45</sup>。可見還有其它細菌相關因子或物質作為傳播媒介<sup>48</sup>。

健康狀態時，肺內不似腸道有豐富營養供給微菌生長，但在大量致病菌侵入肺後，開始局部發炎、內皮及上皮細胞損傷、肺泡內水腫、營養增加、細菌更增長的惡性循環，導致肺炎、急性呼吸窘迫症候群惡化<sup>48</sup>。

## 腸－肝－腦軸 (gut-liver-brain axis)

肝硬化病人因腸蠕動慢、肝合成分泌到腸道的膽汁減少、腸道分泌免疫球蛋白 A 能力失常，使腸內細菌過度生長<sup>49</sup>，加上肝病引起的系統性發炎，有時還加上毒物如酒精的直接刺激，腸道微菌叢受到不良影響致腸道微生態失調，*Lachnospiraceae*、*Ruminococcaceae* 等菌種減少，而 *Enterobacteriaceae* 及 *Streptococcaceae* 等菌種增加。經內毒素、發炎，透過腸－肝－腦軸 (gut-liver-brain axis) 造成腦病變，影響病人認知功能<sup>50</sup>。考量腸－肝－腦軸路徑，使用 rifaximin 等不可吸收抗生素，可調控腸道微生態失調，改善腦病變<sup>50</sup>。

## 腸－腦軸 (gut-brain axis)

腸道微生態失調時可經腸道多肽、胞泌素、代謝物，或交感、副交感神經影響腦功能包括神經發展、認知及行為。反之，中樞神經系統也會影響腸道微菌叢<sup>51</sup>。

## 重症 – 微生態失調 – 多重器官衰竭

重症病人經多項治療介入，身體微菌叢已受改變，呈現微生態失調！近端胃腸道蓄積多種導致多重器官衰竭的主要致病菌，如入住加護病房的病人常見 *Escherichia coli*、*Bacteroides fragilis* 及 *enterococci*，而感染 *Staphylococcus epidermidis*、*Candida* 及 *Pseudomonas* 者其多重器官衰竭指數 (MOF scores) 高<sup>52</sup>。

胃腸道微生態失調相關於腸道外感染如肺炎、傷口感染、泌尿道感染、腹膜炎及菌血症。加護病房病人死亡率於 *Pseudomonas* 積聚 (colonization) 者較高，多重器官衰竭常發生在 *Candida*、*Pseudomonas*、*S. epidermidis* 單一或多種積聚者<sup>42</sup>。

## 對策

治療重症病人時，應減少藥物或介入措施對有益微菌叢的破壞，須謹慎使用抗生素。考量腸道是許多重症的原點或引發惡性循環的樞紐，期能藉矯正腸道微生態失調、回歸健康微菌叢以減少重症惡化，進一步營造有利病情恢復的條件。相關對策如下：

### 一、專一性清除消化道病菌 (Selective decolonization of the digestive tract, SDD)

於口咽及消化道使用不被吸收的抗生素 (如：polymyxin, tobramycin, amphotericin) 以減少過度增生的病原菌。

最早於 1987 年，Unertl 等對使用呼吸器的病人研究，以 polymyxin B 及 gentamicin 將鼻、口咽及胃除菌，結果經預防性除菌組在呼吸道、氣管的菌量明顯比對照組少，發生呼吸道感染包括肺炎的比例也明顯比對照組少。整體死亡率於兩組沒差異<sup>53</sup>。

Silvestri 等於 2012 年分析 25 年內 65 個隨機控制試驗包括 15000 位病人及 11 個整合分析 (meta-analysis)，發現經專一性除菌者減少下呼吸道感染 72%，減少血液感染 37%，降低死亡率 29%<sup>54</sup>。

Price 等於 2014 年發表的整合分析 (meta-

analysis) 指出專一性清除消化道病菌可讓重症病人降低死亡率 (風險 0.73, 95% 信賴區間 0.64-0.84)，其效果優於氯己定 (chlorhexidine)<sup>55</sup>。

使用專一性清除口咽及消化道病菌法可有效減少加護病房病原菌，但它會提升細菌對抗生素的抗藥性，所以這方法的推行一直被限制住，未被廣泛推行<sup>56</sup>。

### 二、益生菌 (Probiotics)

補充益生菌對重症病人的好處可能基於抑制病原菌沾黏於細胞、減少失血性休克後進入循環的內毒素、減少移生至遠端器官的細菌及在失血性休克者可保全迴腸屏障<sup>57</sup>。

Petrof 等 2012 年回顧多篇隨機性重症病人研究，相較對照組，使用益生菌可降低感染併發症 (相對風險 0.82, 95% 信賴區間 0.69-0.99, p 值 0.03, 異質性 p 值 0.05, I 為 44%)；於使用呼吸器者，使用益生菌者的呼吸器相關肺炎 (ventilator-associated pneumonia) 發生率明顯低於對照組 (相對風險 0.75, 95% 信賴區間 0.59-0.97, p 值 0.03, 異質性 p 值 0.16, I 為 35%)；使用益生菌者相較對照組於加護病房死亡率相對低 (相對風險 0.80, 95% 信賴區間 0.59-1.09, p 值 0.16, 異質性 p 值 0.89, I 為 0%)<sup>58</sup>。

Manzanares 等於 2016 年，分析自 1980 年至 2016 年 30 個隨機控制試驗包括 2972 位重症病人，使用益生菌者明顯減少感染 (危險比 0.80, 95% 信賴區間 0.68-0.95, p 值 0.009, 異質性  $I^2$  為 36%, p 值 0.09)；明顯降低呼吸相關肺炎比率 (危險比 0.74, 95% 信賴區間 0.61-0.90, p 值 0.002, 異質性  $I^2$  為 19%, p 值 0.27)；對死亡率沒明顯影響 (危險比 0.98, 95% 信賴區間 0.82-1.18, p 值 0.85, 異質性  $I^2$  為 0%)；減少抗生素使用日數 (加權均差為 -1.12, 95% 信賴區間 -1.72--0.51, p 值 0.0003, 異質性  $I^2$  為 32%, p 值 0.22)；對住加護病房日數沒明顯影響 (加權均差為 -3.26, 95% 信賴區間 -7.82-1.31, p 值 0.16, 異質性  $I^2$  為 93%, p 值 <0.00001)；對總住院日數沒明顯影響 (加權均差為 -0.58, 95% 信賴區間 -3.66-2.50, p 值 0.71,

異質性  $I^2$  為 74%， $p$  值  $<0.00001$ ；對腹瀉沒明顯影響（危險比 0.97，95% 信賴區間 0.82-1.15， $p$  值 0.74，異質性  $I^2$  為 5%， $p$  值 0.39）<sup>59</sup>。

重症照護營養網站 (www.criticalcarenutrition.com) 於 2015 年 5 月公佈加拿大臨床實行指引，基於 28 個研究分析：使用益生菌減少感染（危險比 0.82，95% 信賴區間 0.69-0.97， $p$  值 0.02，異質性  $I^2$  為 41%）；有降低呼吸相關肺炎比率的趨勢（危險比 0.74，95% 信賴區間 0.55-1.01， $p$  值 0.06，異質性  $I^2$  為 45%）；對加護病房死亡率沒明顯影響（危險比 0.84，95% 信賴區間 0.64-1.1， $p$  值 0.21，異質性  $I^2$  為 0%）；對住院死亡率沒明顯影響（危險比 0.98，95% 信賴區間 0.8-1.18， $p$  值 0.80，異質性  $I^2$  為 0%）；對住院日數沒明顯影響（加權均差為 -1.23，95% 信賴區間 -4.21-1.74， $p$  值 0.42，異質性  $I^2$  為 66%）；對住加護病房日數有減少趨勢（加權均差為 -3.26，95% 信賴區間 -7.82-1.31， $p$  值 0.16，異質性  $I^2$  為 93%）；對腹瀉沒明顯影響（危險比 0.95，95% 信賴區間 0.80-1.31， $p$  值 0.54，異質性  $I^2$  為 5%）。委員會建議應對重症病人使用益生菌。雖對益生菌種類無明確建議但提醒勿用 *Saccharomyces*，它可能引發黴菌血症<sup>60</sup>。

美國重症醫學會 (Society of Critical Care Medicine, SCCM) 及美國靜脈及經腸營養學會 (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, A.S.P.E.N.) 於 2016 年提出的指引，基於隨機控制試驗證實安全而可獲益處如避免呼吸器相關肺炎、偽膜性大腸炎及抗生素相關腹瀉，建議於特定族群如肝移植、胰切除等，使用已研究的益生菌。也建議於嚴重急性胰臟炎病人在早期經腸進食時使用益生菌<sup>61</sup>。

期許未來經更多高品質、低臨床異質性的研究，加強益生菌對重症病人助益的證據，進一步掌握建議菌種及用量。

### 三、早期腸道營養 (Early enteral nutrition)

重症病人在入住加護病房 24 小時內進行腸道灌食可減少死亡率，降低醫療費用<sup>62</sup>。重症病人腸道充斥病原菌，幾乎無健康益菌，早期 (24 小時內) 腸道營養能助有益微生物生長、加強

定殖抗性及維持免疫恆定<sup>63</sup>。

雖知早期腸道營養的好處，但有些病人因胃腸不適、腹瀉及腹脹而無法承受<sup>64</sup>，也有研究建議腸道營養熱量在最初 48 至 72 小時應依病人狀況略作限制<sup>65</sup>，適度以靜脈營養輔助熱量需求<sup>66</sup>。合宜的腸道營養進程 (protocol) 與指引 (guideline) 還待更多研究以累積支持證據。

### 四、糞便微菌移植 (Fecal microbiota transplantation)

中國古時藥籍如戰國時期的五十二病方、東漢時的金匱要略、東晉時期葛洪的肘後備急方及明朝李時珍的本草綱目即已記載以糞便為藥方治療腹瀉等疾病的方法<sup>67</sup>。

糞便微菌移植是將捐贈者的糞便物質經鼻胃管、胃鏡、大腸鏡或灌腸注入受贈者的腸道，期直接改變受贈者腸道微菌組成，轉為對健康有益的狀態<sup>68</sup>。

困難梭菌是一種格蘭氏陽性、厭氧、產孢子及毒素的細菌。它是常見的院內感染菌種，造成腹瀉甚至偽膜性大腸炎<sup>68</sup>，會延長病人住院日數<sup>69</sup>。加護病房病人感染困難梭菌風險高，依 Karanika 等 2015 年回顧文獻整合分析：加護病房病人困難梭菌感染盛行率為 2% (95% 信賴區間 1-2%)，在加護病房腹瀉病人的困難梭菌感染盛行率為 11% (95% 信賴區間 6-17%)。困難梭菌感染病人中，25% (95% 信賴區間 5-51%) 發生偽膜性大腸炎。困難梭菌感染增加在院死亡率及延長加護病房及整體住院日數<sup>70</sup>。

困難梭菌感染時腸道呈現微生態失調，Proteobacteria 增加而 Firmicutes 及 Bacteroidetes 減少。經糞便微菌移植可恢復 Firmicutes 及 Bacteroidetes 量，藉競爭以除掉困難梭菌<sup>71</sup>。糞便微菌移植已被應用成功治療反覆困難梭菌感染，以糞便灌腸行糞便微菌移植最早於 1958 由 Eiseman 等發表，成功治療四位偽膜性大腸炎病人<sup>72</sup>。

Rossen 等於 2015 年回顧相關研究，對反覆困難梭菌感染行糞便微菌移植的 33 個病例研究共 867 位病人中，有 90% 腹瀉消退；於另一個隨機控制試驗，腹瀉消退率達 94%<sup>73</sup>。2013 年



美國困難梭菌感染 (*Clostridium difficile* infection, CDI) 治療指引建議於經脈衝式 vancomycin 治療仍反覆發生第三次的困難梭菌感染應採取糞便微菌移植治療<sup>74</sup>。有些研究認為糞便微菌移植在治療發炎性腸炎、肥胖、代謝性症候群及功能性胃腸疾病也有助益<sup>67</sup>。

應用糞便微菌移植於加護病房病人的經驗還在起步中，不限於困難梭菌感染者，目前已有一些病例報告：Li 等報告病例為一位 44 歲女性，經迷走神經切斷術後發生敗血性休克住加護病房，嚴重腹瀉達近 30 日藥物無效，以 16S 核糖體核糖核酸定序分析其糞便顯示微菌叢極紊亂。經糞便微菌移植治療後臨床狀況改善<sup>75</sup>。Trubiano 等為一位嚴重困難梭菌感染的加護病房病人進行糞便微菌移植，治療後困難梭菌感染症狀消退<sup>76</sup>。Wei 等報告兩個腦傷病例，因敗血性休克及多重器官失能而住加護病房，期間發生嚴重腹瀉，兩位病人的糞便細菌、黴菌培養、困難梭菌毒素 A 及 B 檢驗皆為陰性，分析其糞便顯示微菌叢極紊亂。在接受糞便微菌移植後，包括腹瀉、發燒、多重器官失能及敗血症都獲得改善，顯示糞便微菌移植也許可藉由矯正加護病房病人的微生態失調而消弭敗血症及其併發症<sup>77</sup>。

應用益生菌、糞便微菌移植、專一性清除腸菌法於治療加護病房（重症）病人的研究在美國、加拿大、澳洲、瑞典等世界各地仍持續進行中<sup>78</sup>。

## 展望

一、隨新世代檢驗微菌技術成熟後，可更快更精準掌握致病微菌，專一性治療它。

二、發展更專一性“窄效 (narrow-spectrum)”抗病原菌的藥劑。此類藥劑如研究中的多肽 thuricin CD，為 *Bacillus thuringiensis* 產生的細菌素 (bacteriocin)，可有效殺掉遠端大腸的困難梭菌而不影響微菌叢組成<sup>79</sup>。

三、發展基因工程，如改造大腸桿菌，使它釋放胺菌素 (pyocin)，殺致病的 *Pseudomonas aeruginosa*<sup>80</sup>。

四、益生原 (Prebiotics)，是一選擇性發酵物，經特化提供腸道微菌叢成分／或作用，以授予宿主益處及健康。如雙歧不可消化性寡糖 (bifidogenic, non-digestible oligosaccharides)，尤其是菊糖 (inulin) 與其水解產物果寡糖 (oligo-fructose) 及 (反式) 半乳寡糖 ((trans)galactooligosaccharides) 即符合益生原特性<sup>81</sup>。其中半乳寡糖可使 *Bifidobacterium* 數量增加<sup>82</sup>。使用益生原，可增加有益腸道微菌以調節免疫系統<sup>83</sup>。合生元 (synbiotics) 為益生菌與益生原合併。在重症如重大腹部手術、創傷及加護病房病人，以合生元治療可減少敗血症併發症<sup>84</sup>。應用益生原或合生元於重症病人的研究仍陸續進行。

## 結論

重症是重要的健康議題，在全球都占高比重的醫療負擔，雖傾力治療，不少重症病人仍常發展至多重器官衰竭。

腸道在敗血症及多重器官失能症候群的發展上可扮演著驅動者的角色<sup>85</sup>。重症病人因生理變化及藥物、治療介入，於腸道常呈現微生態失調，充斥致病菌；加上重病造成腸道上皮損傷而破壞腸道屏障，助長腸道致病菌移生、經淋巴循環傷及遠處器官，讓病情雪上加霜，嚴重者導致多重器官衰竭、死亡。其中肺在重症因受致病菌自呼吸道嗆入及經淋巴循環雙重影響，常受創最快最嚴重！

微菌叢對人體健康有著多方面影響。近年來應用非經培養去氧核糖核酸定序技術，對微菌叢的研究得以大幅發展。雖然目前對重症病人在腸道及呼吸道微生態失調的研究還在起步階段，但已提醒我們其重要性。

以事先避免或事後矯正腸道微生態失調為出發點，應注意為重症病人治療時應減少對健康微菌叢的干擾，於重症發展時可考慮相關對策如補充益生菌、早期腸道營養、糞便微菌移植等。隨全球積極於微菌叢的研究，期待未來能更掌握微生態失調在重症的角色並發展對應的治療，以利人類健康。

## 參考文獻

1. Adhikari NK, Fowler RA, Bhagwanjee S, et al. Critical care and the global burden of critical illness in adults. *Lancet* 2010; 376: 1339-46.
2. Coopersmith CM, Wunsch H, Fink MP, et al. A comparison of critical care research funding and the financial burden of critical illness in the United States. *Crit Care Med* 2012; 40: 1072-9.
3. Carrico CJ, Meakins JL, Marshall JC, et al. Multiple-organ-failure syndrome. The gastrointestinal tract: the "motor" of MOF. *Arch Surg* 1986; 121: 196-208.
4. Sirisinha S. The potential impact of gut microbiota on your health: Current status and future challenges. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2016; 34: 249-64.
5. Konturek PC, Haziri D, Brzozowski T, et al. Emerging role of fecal microbiota therapy in the treatment of gastrointestinal and extra-gastrointestinal diseases. *J Physiol Pharmacol* 2015; 66: 483-91.
6. Nistal E, Fernández-Fernández N, Vivas S, et al. Factors Determining Colorectal Cancer: The Role of the Intestinal Microbiota. *Front Oncol* 2015; 5: 220.
7. Seekatz AM, Young VB. *Clostridium difficile* and the microbiota. *J Clin Invest* 2014; 124: 4182-9.
8. Goulet O. Potential role of the intestinal microbiota in programming health and disease. *Nutr Rev* 2015; 73 Suppl 1: 32-40.
9. Björnsson ES, Urbanavicius V, Eliasson B, et al. Effects of hyperglycemia on interdigestive gastrointestinal motility in humans. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 1096-104.
10. Asmar A, Mohandas R, Wingo CS. A physiologic-based approach to the treatment of a patient with hypokalemia. *Am J Kidney Dis* 2012; 60: 492-7.
11. Dive A, Foret F, Jamart J, et al. Effect of dopamine on gastrointestinal motility during critical illness. *Intensive Care Med* 2000; 26: 901-7.
12. Poulsen JL, Brock C, Olesen AE, et al. Clinical potential of naloxegol in the management of opioid-induced bowel dysfunction. *Clin Exp Gastroenterol* 2014; 7: 345-58.
13. Coutinho HB, Robalinho TI, Coutinho VB, et al. Intra-abdominal sepsis: an immunocytochemical study of the small intestine mucosa. *J Clin Pathol* 1997; 50: 294-8.
14. Lyte M, Vulchanova L, Brown DR. Stress at the intestinal surface: catecholamines and mucosa-bacteria interactions. *Cell Tissue Res* 2011; 343: 23-32.
15. Winter SE, Winter MG, Xavier MN, et al. Host-derived nitrate boosts growth of *E. coli* in the inflamed gut. *Science* 2013; 339: 708-11.
16. Wu LR, Zaborina O, Zaborin A, et al. Surgical injury and metabolic stress enhance the virulence of the human opportunistic pathogen *Pseudomonas aeruginosa*. *Surg Infect (Larchmt)* 2005; 6: 185-95.
17. Lupp C, Robertson ML, Wickham ME, et al. Host-mediated inflammation disrupts the intestinal microbiota and promotes the overgrowth of Enterobacteriaceae. *Cell Host Microbe* 2007; 2: 204.
18. Honda K, Littman DR. The microbiome in infectious disease and inflammation. *Annu Rev Immunol* 2012; 30: 759-95.
19. Rupani B, Caputo FJ, Watkins AC, et al. Relationship between disruption of the unstirred mucus layer and intestinal restitution in loss of gut barrier function after trauma hemorrhagic shock. *Surgery* 2007; 141: 481-9.
20. Grootjans J, Lenaerts K, Derikx JP, et al. Human intestinal ischemia-reperfusion-induced inflammation characterized: experiences from a new translational model. *Am J Pathol* 2010; 176: 2283-91.
21. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302: 2323-9.
22. Schuijt TJ, van der Poll T, de Vos WM, et al. The intestinal microbiota and host immune interactions in the critically ill. *Trends Microbiol* 2013; 21: 221-9.
23. Zaborin A, Smith D, Garfield K, et al. Membership and behavior of ultra-low-diversity pathogen communities present in the gut of humans during prolonged critical illness. *MBio* 2014; 5: e01361-14.
24. Shimizu K, Ogura H, Hamasaki T, et al. Altered gut flora are associated with septic complications and death in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 1171-7.
25. Shimizu K, Ogura H, Goto M, et al. Altered gut flora and environment in patients with severe SIRS. *J Trauma* 2006; 60: 126-33.
26. Iapichino G, Callegari ML, Marzorati S, et al. Impact of antibiotics on the gut microbiota of critically ill patients. *J Med Microbiol* 2008; 57: 1007-14.
27. Donohoe DR, Garge N, Zhang X, et al. The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon. *Cell Metab* 2011; 13: 517-26.
28. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 2013; 504: 446-50.
29. Vollaard EJ, Clasener HA. Colonization resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 409-14.
30. Britton RA, Young VB. Interaction between the intestinal microbiota and host in *Clostridium difficile* colonization resistance. *Trends Microbiol* 2012; 20: 313-9.
31. Alverdy J, Chi HS, Sheldon GF. The effect of parenteral nutrition on gastrointestinal immunity. The importance of enteral stimulation. *Ann Surg* 1985; 202: 681-4.
32. Demehri FR, Barrett M, Ralls MW, et al. Intestinal epithelial cell apoptosis and loss of barrier function in the setting of altered microbiota with enteral nutrient deprivation. *Front Cell Infect Microbiol* 2013; 3: 105.
33. Lombardo L, Foti M, Ruggia O, et al. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 504-8.
34. du Moulin GC, Paterson DG, Hedley-Whyte J, et al. Aspiration of gastric bacteria in antacid-treated patients: a frequent cause of postoperative colonisation of the airway. *Lancet* 1982; 1: 242-5.
35. Dickson RP, Erb-Downward JR, Huffnagle GB. Towards an ecology of the lung: new conceptual models of pulmonary



- microbiology and pneumonia pathogenesis. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 238-46.
36. Dickson RP, Martinez FJ, Huffnagle GB. The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases. *Lancet* 2014; 384: 691-702.
37. Bassis CM, Erb-Downward JR, Dickson RP, et al. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals. *MBio* 2015; 6: e00037.
38. Dickson RP, Erb-Downward JR, Freeman CM, et al. Spatial Variation in the Healthy Human Lung Microbiome and the Adapted Island Model of Lung Biogeography. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12: 821-30.
39. Munro CL, Grap MJ. Oral health and care in the intensive care unit: state of the science. *Am J Crit Care* 2004; 13: 25-33; discussion 34.
40. Johanson WG Jr, Seidenfeld JJ, de los Santos R, et al. Prevention of nosocomial pneumonia using topical and parenteral antimicrobial agents. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 265-72.
41. Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP. Changing pharyngeal bacterial flora of hospitalized patients. Emergence of gram-negative bacilli. *N Engl J Med* 1969; 281: 1137-40.
42. Marshall JC, Christou NV, Meakins JL. The gastrointestinal tract. The "undrained abscess" of multiple organ failure. *Ann Surg* 1993; 218: 111-19.
43. Deitch EA. Gut lymph and lymphatics: a source of factors leading to organ injury and dysfunction. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1207 Suppl 1: E103-11.
44. O'Boyle CJ, MacFie J, Mitchell CJ, et al. Microbiology of bacterial translocation in humans. *Gut* 1998; 42: 29-35.
45. Reino DC, Pisarenko V, Palange D, et al. Trauma hemorrhagic shock-induced lung injury involves a gut-lymph-induced TLR4 pathway in mice. *PLoS One* 2011; 6: e14829.
46. Magnotti LJ, Upperman JS, Xu DZ, et al. Gut-derived mesenteric lymph but not portal blood increases endothelial cell permeability and promotes lung injury after hemorrhagic shock. *Ann Surg* 1998; 228: 518-27.
47. Deitch EA, Forsythe R, Anjaria D, et al. The role of lymph factors in lung injury, bone marrow suppression, and endothelial cell dysfunction in a primate model of trauma-hemorrhagic shock. *Shock* 2004; 22: 221-8.
48. Dickson RP. The microbiome and critical illness. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 59-72.
49. Schnabl B, Brenner DA. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. *Gastroenterology* 2014; 146: 1513-24.
50. Bajaj JS. The role of microbiota in hepatic encephalopathy. *Gut Microbes* 2014; 5: 397-403.
51. Rogers GB, Keating DJ, Young RL, et al. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. *Mol Psychiatry* 2016; 21: 738-48.
52. Marshall JC, Christou NV, Horn R, et al. The microbiology of multiple organ failure. The proximal gastrointestinal tract as an occult reservoir of pathogens. *Arch Surg* 1988; 123: 309-15.
53. Unertl K, Ruckdeschel G, Selbmann HK, et al. Prevention of colonization and respiratory infections in long-term ventilated patients by local antimicrobial prophylaxis. *Intensive Care Med* 1987; 13: 106-13.
54. Silvestri L, de la Cal MA, van Saene HK. Selective decontamination of the digestive tract: the mechanism of action is control of gut overgrowth. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1738-50.
55. Price R, MacLennan G, Glen J, et al. Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2014; 348: g2197.
56. Oostdijk EA, de Smet AM, Blok HE, et al. Ecological effects of selective decontamination on resistant gram-negative bacterial colonization. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 452-7.
57. Luyer MD, Buurman WA, Hadfoune M, et al. Strain-specific effects of probiotics on gut barrier integrity following hemorrhagic shock. *Infect Immun* 2005; 73: 3686-92.
58. Petrof EO, Dhaliwal R, Manzanares W, et al. Probiotics in the critically ill: a systematic review of the randomized trial evidence. *Crit Care Med* 2012; 40: 3290-302.
59. Manzanares W, Lemieux M, Langlois PL, et al. Probiotic and synbiotic therapy in critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2016; 19: 262.
60. Lherm T, Monet C, Nougère B, et al. Seven cases of fungemia with *Saccharomyces boulardii* in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2002; 28: 797-801.
61. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016; 40: 159-211.
62. Doig GS, Chevrou-Séverac H, Simpson F. Early enteral nutrition in critical illness: a full economic analysis using US costs. *Clinicoecon Outcomes Res* 2013; 5: 429-36.
63. Krezalek MA, Yeh A, Alverdy JC, et al. Influence of nutrition therapy on the intestinal microbiome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2017; 20: 131-7.
64. Barrett M, Demehri FR, Teitelbaum DH. Intestine, immunity, and parenteral nutrition in an era of preferred enteral feeding. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015; 18: 496-500.
65. Marik PE. Is early starvation beneficial for the critically ill patient? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016; 19: 155-60.
66. Oshima T, Hiesmayr M, Pichard C. Parenteral nutrition in the ICU setting: need for a shift in utilization. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016; 19: 144-50.
67. Ren RR, Sun G, Yang YS, et al. Chinese physicians' perceptions of fecal microbiota transplantation. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 4757-65.
68. Gupta S, Allen-Vercoe E, Petrof EO. Fecal microbiota transplantation: in perspective. *Therap Adv Gastroenterol* 2016; 9: 229-39.
69. Miller AC, Polgreen LA, Cavanaugh JE, et al. Hospital *Clostridium difficile* Infection Rates and Prediction of Length of Stay in Patients Without *C. difficile* Infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016; 37: 404-10.

70. Karanika S, Paudel S, Zervou FN, et al. Prevalence and Clinical Outcomes of *Clostridium difficile* Infection in the Intensive Care Unit: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis* 2011; 3: ofv186.
71. Shahinas D, Silverman M, Sittler T, et al. Toward an understanding of changes in diversity associated with fecal microbiome transplantation based on 16S rRNA gene deep sequencing. *MBio* 2012; 3: e00338-12.
72. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, et al. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 1958; 44: 854-9.
73. Rossen NG, MacDonald JK, de Vries EM, et al. Fecal microbiota transplantation as novel therapy in gastroenterology: A systematic review. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5359-71.
74. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 478-98.
75. Li Q, Wang C, Tang C, et al. Successful treatment of severe sepsis and diarrhea after vagotomy utilizing fecal microbiota transplantation: a case report. *Crit Care* 2015; 19: 37.
76. Trubiano JA, Gardiner B, Kwong JC, et al. Faecal microbiota transplantation for severe *Clostridium difficile* infection in the intensive care unit. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 255-7.
77. Wei Y, Yang J, Wang J, et al. Successful treatment with fecal microbiota transplantation in patients with multiple organ dysfunction syndrome and diarrhea following severe sepsis. *Crit Care* 2016; 20: 332.
78. Haak BW, Levi M, Wiersinga WJ. Microbiota-targeted therapies on the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2017; 23: 167-174.
79. Rea MC, Dobson A, O'Sullivan O, et al. Effect of broad- and narrow-spectrum antimicrobials on *Clostridium difficile* and microbial diversity in a model of the distal colon. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108 (Suppl 1): 4639-44.
80. Saeidi N, Wong CK, Lo TM, et al. Engineering microbes to sense and eradicate *Pseudomonas aeruginosa*, a human pathogen. *Mol Syst Biol* 2011; 7: 521.
81. de Vrese M, Schrezenmeir J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Adv Biochem Eng Biotechnol* 2008; 111: 1-66.
82. Ito M, Deguchi Y, Matsumoto K, et al. Influence of galactooligosaccharides on the human fecal microflora. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1993; 39: 635-40.
83. Costabile A, Deaville ER, Morales AM, et al. Prebiotic Potential of a Maize-Based Soluble Fibre and Impact of Dose on the Human Gut Microbiota. *PLoS One* 2016; 11: e0144457.
84. Shimizu K, Ogura H, Asahara T, et al. Probiotic/synbiotic therapy for treating critically ill patients from a gut microbiota perspective. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 23-32.
85. Mittal R, Coopersmith CM. Redefining the gut as the motor of critical illness. *Trends Mol Med* 2014; 20: 214-23.

# The Role of Dysbiosis in Critical Illness

Chu-Kung Chen, Yu-Lin Chang, Jin-Sheng Chen, and Wen-wei Huang

*Department of Internal Medicine, Kuo General Hospital, Tainan, Taiwan*

Critical illness, including sepsis, acute lung injury and multiple-organ dysfunction, is an issue consuming great amount of medical resource. Many studies supported that the gut is the “motor” of multiple-organ dysfunction and the disruption of the homeostasis of microbiota is one of hinges in the process. Healthy microbiota maintains the function and immunity of human gut. Dysbiosis (adversely alteration of microbiota) is related to many metabolic and inflammatory diseases. In recent years, with culture-independent microbiome DNA sequencing methods, many studies were developed to explore the influence of microbiota to diseases. Due to the physical changing and interventions of treatment, the patients with critical illness have slow gastrointestinal peristalsis that accumulates huge amount of bacteria and impaired gut immune/ barrier. The commensal lifestyle of the microbiota can be shifted to a pathogenic one during critical illness. Infection with *Clostridium difficile* induces diarrhea and pseudomembrane colitis. Pathogens such as *Pseudomonas*, *Enterobacteriaceae* induce or worsen pneumonia, acute lung injury, dysfunction of brain and multiple organs via aspiration and lymph circulation. We should avoid the adversely alteration of microbiota when managing the patients with critical illness and be cautious with choosing antibiotics. Selective decolonization of the digestive tract decreases pathogens in ICU but increases bacterial resistance to antibiotics. Probiotics decreases infection and ventilator-associated pneumonia. Early enteral nutrition decreases mortality in ICU. Fecal microbiota transplantation reduces *Clostridium difficile* colitis and may alleviate MODS and diarrhea by correcting the dysbiosis among patients in the ICU. This article is a review. With more studies to clarify the role of dysbiosis in critical illness and to develop the associated management in future will benefit human health. (J Intern Med Taiwan 2017; 28: 232-242)