ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์
Center for Continuing Pharmaceutical Education

สำหรับคณะกรรมการบริการวิชาการ
รหัส 1015-1-000-002-08-2568
หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง 1 หน่วยกิต
วันที่รับรองบทความ 22 สิงหาคม พ.ศ. 2568
วันที่หมดอายุ 21 สิงหาคม พ.ศ. 2569

เรื่อง

การสื่อสารระหว่างจุลินทรีย์ในลำไส้กับสมองกับความผิดปกติของระบบประสาท (Gut microbiota-brain axis in neurological disorders)

ผู้เขียน

ดร.พนิดา สิทธิโพธิ์, ดร.ลุดมิล่า ยาโรวาย่า

วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้ทราบความสำคัญของการสื่อสารระหว่างจุลินทรีย์ในลำไส้กับสมอง (gut microbiota-brain axis)
2. เพื่อให้ทราบกลไกการควบคุมการพัฒนาและการทำงานของสมองผ่านเครือข่ายทางชีวภาพ
3. เพื่อให้ทราบถึงความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของจุลินทรีย์ในลำไส้และความผิดปกติของระบบประสาท

คำสำคัญ: การสื่อสารระหว่างจุลินทรีย์ในลำไส้กับสมอง, ความผิดปกติของระบบประสาท, สารเมแทบอไลต์

Keywords: gut microbiota-brain axis, neurological disorder, metabolite

บทความการศึกษาต่อเนื่อง (CPE)

ชื่อเรื่อง

การสื่อสารระหว่างจุลินทรีย์ในลำไส้กับสมองกับความผิดปกติของระบบประสาท

ชื่อผู้แต่ง

ดร.พนิดา สิทธิโพธิ์, ดร.ลุดมิล่า ยาโรวาย่า

สาขา

เภสัชวิทยาและเภสัชศาสตร์ชีวภาพ และวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีเครื่องสำอาง

การสื่อสารระหว่างจุลินทรีย์ในลำไส้กับสมองกับความผิดปกติของระบบประสาท (Gut microbiota-brain axis in neurological disorders)

บทคัดย่อ

ระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal tract หรือ GI tract) เป็นแหล่งที่อยู่อาศัยของจุลินทรีย์หลากหลายชนิด ซึ่งเรียกรวมกันว่า “จุลินทรีย์ในลำไส้” (gut microbiota) จุลินทรีย์เหล่านี้มีบทบาทในการรักษาสมดุลของระบบทางเดินอาหาร และยังอาจส่งผลต่อการพัฒนาและการทำงานของสมองในหลายด้าน การสื่อสารแบบสองทาง (bidirectional communication) ระหว่างจุลินทรีย์ในลำไส้และสมอง เรียกว่า “gut microbiota–brain axis” การสื่อสารนี้ส่งผลต่อสุขภาพและพฤติกรรมของมนุษย์ โดยจากการศึกษาบางส่วนในสัตว์พบว่าการเปลี่ยนแปลงของจุลินทรีย์ในลำไส้อาจสัมพันธ์กับโรคหรือความผิดปกติของระบบประสาท ข้อมูลความรู้ส่วนใหญ่เกี่ยวกับ gut microbiota–brain axis มาจากการศึกษาที่ใช้สัตว์ปลอดเชื้อ (germ-free model) ซึ่งแสดงให้เห็นถึงความสำคัญของจุลินทรีย์ในการควบคุมทำงาน และการตอบสนองของระบบประสาท ปัจจุบันมีงานวิจัยหลายชิ้นที่ศึกษาผลกระทบของจุลินทรีย์ในลำไส้ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางระบบประสาท อย่างไรก็ตาม แม้จะมีการศึกษาเรื่องนี้เพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ แต่การประยุกต์ใช้ความรู้เหล่านี้ในมนุษย์ยังคงมีข้อจำกัด เนื่องจากความซับซ้อนของความสัมพันธ์ระหว่างจุลินทรีย์ในลำไส้และสมอง ในบทความนี้จะมีการอภิปรายการศึกษาต่าง ๆ ที่กล่าวถึงบทบาทของ gut microbiota–brain axis ในการควบคุมการทำงานของสมองผ่านเครือข่ายทางชีวภาพ รวมถึงบทบาทที่เป็นไปได้ของความแปรผันของจุลินทรีย์ในลำไส้ที่มีความสัมพันธ์กับโรคหรือความผิดปกติทางระบบประสาท

บทนำ

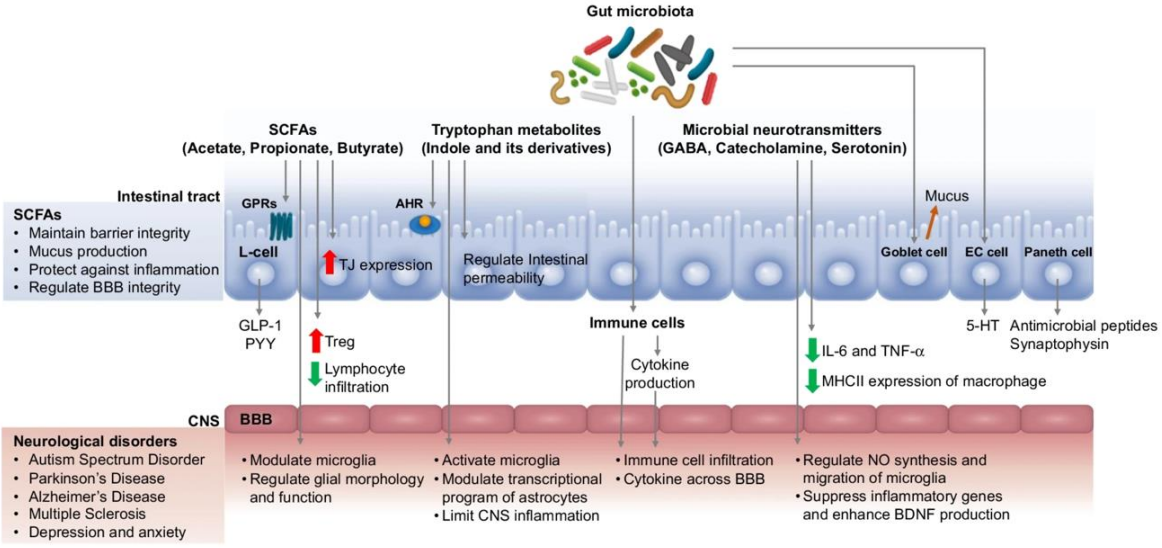
จุลินทรีย์ในลำไส้ซึ่งอาศัยอยู่ในระบบทางเดินอาหารมีบทบาทสำคัญต่อสุขภาพของร่างกายเจ้าบ้าน ช่วยควบคุมการทำงานของเซลล์ทั้งในอวัยวะที่อยู่ใกล้ (เช่น ลำไส้เล็ก และลำไส้ใหญ่) และอวัยวะที่อยู่ไกล รวมถึงสมอง งานวิจัยในช่วงหลังแสดงให้เห็นว่าจุลินทรีย์ในลำไส้มีบทบาทสำคัญในการควบคุมการทำงานของสมองและระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย [1, 2] จุลินทรีย์ในลำไส้ที่อยู่ในภาวะสมดุลจะส่งผลดีต่อร่างกาย โดยการผลิตเมแทบอไลต์ของจุลินทรีย์ (microbial metabolites) และสารสื่อประสาท ซึ่งใช้สื่อสารกับเซลล์ของร่างกาย เช่น เซลล์เยื่อบุลำไส้ (intestinal epithelial cells; IECs) และเซลล์ภูมิคุ้มกัน (immune cells) [3, 4] ความผิดปกติของจุลินทรีย์ในลำไส้และการผลิตเมแทบอไลต์ของจุลินทรีย์มีความเชื่อมโยงกับโรคหรือความผิดปกติของระบบประสาทหลากหลายชนิด เช่น ความผิดปกติด้านพัฒนาการ โรคเสื่อมของระบบประสาท และความผิดปกติทางอารมณ์ นอกจากนี้ จุลินทรีย์ในลำไส้ยังมีบทบาทสำคัญในการปรับเปลี่ยนผลลัพธ์ของโรค บทความนี้มีเป้าหมายเพื่อเน้นย้ำถึงบทบาทของจุลินทรีย์ในลำไส้และเมแทบอไลต์ของจุลินทรีย์ต่อการทำงานและพัฒนาการของสมอง กลไกที่มีส่วนสำคัญในการสื่อสารระหว่างจุลินทรีย์ในลำไส้กับสมอง รวมถึงความเปลี่ยนแปลงของจุลินทรีย์ในลำไส้ที่มีความสัมพันธ์กับโรคหรือความผิดปกติทางระบบประสาท

บทบาทของจุลินทรีย์ในลำไส้ต่อการทำงานและพัฒนาการของสมอง

ระบบทางเดินอาหาร (Gastrointestinal tract) เป็นอวัยวะที่มีความซับซ้อนสูง ประกอบด้วย จุลินทรีย์ (microorganism) เยื่อบุลำไส้ (epithelium) และระบบภูมิคุ้มกัน (immunity) จุลินทรีย์ที่อาศัยอยู่ในทางเดินอาหาร ซึ่งรวมถึงแบคทีเรีย อาร์เคีย รา และไวรัส เรียกรวมกันว่า “จุลินทรีย์ในลำไส้” (gut microbiota) จุลินทรีย์เหล่านี้สามารถส่งผลทั้งเชิงบวกและเชิงลบต่อสุขภาพของมนุษย์ จุลินทรีย์ในลำไส้ช่วยเปลี่ยนสารอาหารที่ได้รับจากอาหารให้เป็นสารเมแทบอไลต์ ซึ่งสามารถใช้สื่อสารระหว่างจุลินทรีย์เองและสื่อสารกับเซลล์ของร่างกาย ส่งผลต่อสุขภาพและภาวะของโรคในร่างกาย ซึ่งไม่เพียงแต่รักษาสมดุลของระบบทางเดินอาหารเท่านั้น แต่ยังสามารถส่งสัญญาณไปยังอวัยวะอื่น ๆ ที่อยู่ห่างไกลได้ เช่น สมอง [1, 2] ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา มีข้อมูลยืนยันว่าการสื่อสารผ่าน gut microbiota–brain axis มีความสัมพันธ์กับระบบภูมิคุ้มกันและระบบฮอร์โมน ซึ่งมีบทบาทในการควบคุมการทำงานและการพัฒนาของสมอง
ระบบลำไส้และสมองมีลักษณะการพัฒนาไปพร้อมกันในช่วงต้นของชีวิต จุลินทรีย์ในลำไส้มีความหลากหลายและอุดมสมบูรณ์ในช่วงต้นของชีวิต [5, 6] การตั้งรกรากของจุลินทรีย์ในลำไส้ในช่วงต้นของชีวิตมีบทบาทสำคัญต่อการพัฒนาและการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน และระบบต่อมไร้ท่อ ซึ่งทั้งสองระบบนี้มีอิทธิพลต่อการทำงานของระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system; CNS) [7] และหากเกิดความผิดปกติในช่วงสำคัญนี้ อาจส่งผลกระทบต่อการพัฒนาและการทำงานของสมอง ตัวอย่างเช่น ทารกที่มีจุลินทรีย์ในกลุ่ม *Bacteroides* สูงจะมีผลลัพธ์ทางพัฒนาการด้านสติปัญญาที่ดีขึ้น ในขณะที่ผู้ที่มีความหลากหลายของชนิดจุลินทรีย์ (alpha diversity) สูง จะมีการรับรู้ทางสายตา และการใช้ภาษาลดลง [5]

การศึกษาที่ใช้สัตว์ปลอดเชื้อ (germ-free; GF) หรือสัตว์ที่ได้รับยาปฏิชีวนะ มักใช้เพื่อศึกษาผลกระทบของการไม่มีจุลินทรีย์ในลำไส้ต่อการพัฒนาและพฤติกรรมของสมอง [8] การทดลองที่ผ่านมาพบว่าหนู GF มีความบกพร่องด้านการเรียนรู้ ความจำ และพฤติกรรม นอกจากนี้ ระดับของสารสื่อประสาทสำคัญ เช่น เซโรโทนิน (5-hydroxytryptamine; 5-HT) และ (brain-derived neurotrophic factor; BDNF) ยังลดลงเมื่อเทียบกับหนูปกติ อย่างไรก็ตาม เมื่อหนู GF ได้รับจุลินทรีย์จากหนูปลอดเชื้อเฉพาะโรค (SPF) ในช่วงต้นของชีวิต พฤติกรรมของหนูเหล่านี้จะคล้ายกับหนูปกติ [9, 10] แสดงให้เห็นว่าช่วงต้นของชีวิตเป็นช่วงสำคัญที่จุลินทรีย์ในลำไส้สามารถควบคุมพัฒนาการของสมองและการทำงานด้านพฤติกรรม

จุลินทรีย์ในลำไส้อาจมีบทบาทในการควบคุมพัฒนาการของระบบประสาทส่วนกลาง โดยผ่านการควบคุมความสมบูรณ์ของแนวกั้นเลือด–สมอง (blood–brain barrier; BBB) ซึ่งทำหน้าที่เป็นด่านป้องกันสารอันตรายเข้าสู่สมองและรักษาสมดุลของ CNS [8] หนู GF มีความสามารถในการป้องกันลดลง (permeability เพิ่มขึ้น) และมีการแสดงออกของ tight junction proteins ลดลง ซึ่งอาจเปิดช่องให้สารอันตรายเข้าสู่สมองและกระตุ้นการอักเสบของระบบประสาท อย่างไรก็ตาม เมื่อหนู GF ได้รับจุลินทรีย์จากหนูปลอดเชื้อเฉพาะโรค (specific-pathogen-free; SPF) ความสมบูรณ์ของ BBB ก็เพิ่มขึ้น ข้อมูลเหล่านี้เน้นให้เห็นถึงบทบาทของจุลินทรีย์ในลำไส้ในการควบคุมระบบประสาทและสมอง โดยมีภาพสรุปแสดงกลไกการทำงานของ “gut microbiota–brain axis” แสดงไว้ในรูปที่ 1



รูปที่ 1. แผนภาพสรุปแสดงกลไกการทำงานของ “gut microbiota–brain axis” [4]

กลไกที่ใช้ในการสื่อสารระหว่างจุลินทรีย์ในลำไส้กับสมอง

งานวิจัยในช่วงหลังได้แสดงให้เห็นว่า จุลินทรีย์มีอิทธิพลต่อสมองได้ผ่านความสามารถในการผลิตและปรับเปลี่ยนปัจจัยทางเมตาบอลิซึม ภูมิคุ้มกัน และสารเคมีในระบบประสาทภายในลำไส้

ซึ่งในที่สุดจะส่งผลต่อระบบ CNS ในส่วนนี้จะมีการอภิปรายกลไกที่จุลินทรีย์ในลำไส้ใช้ในการสื่อสารกับระบบประสาท ดังนี้

1. เมแทบอไลต์จากแบคทีเรีย (Microbial metabolites)

เมแทบอไลต์ที่ผลิตจากจุลินทรีย์ถือเป็นปัจจัยสำคัญในการสื่อสารระหว่างจุลินทรีย์ด้วยกันเอง และระหว่างจุลินทรีย์กับเซลล์ของร่างกายเจ้าบ้าน [4, 11, 12] ปัจจุบันมีนักวิจัยจำนวนมากให้ความสนใจกับวิธีที่จุลินทรีย์ในลำไส้ส่งผลต่อการทำงานของสมองและพฤติกรรม ผ่านความสามารถในการผลิตเมแทบอไลต์และสารสื่อประสาท ซึ่งบางชนิดสามารถผ่าน BBB ได้โดยตรง หรือสามารถกระตุ้นเส้นทางการส่งสัญญาณอื่น ๆ ได้ ตัวอย่างเมแทบอไลต์จากแบคทีเรีย ได้แก่

1.1 กรดไขมันสายสั้น (Short-chain fatty acids; SCFAs)

SCFAs เป็นเมแทบอไลต์หลักที่ผลิตโดยการหมักเส้นใยอาหารโดยจุลินทรีย์ในลำไส้ โดย SCFAs หลักประกอบด้วย อะซิเตต (acetate), โพรพิโอเนต (propionate) และบิวเทอเรต (butyrate) ซึ่งพบในลำไส้ใหญ่ของมนุษย์ในสัดส่วน 60:20:20 ตามลำดับ [13] ศักยภาพในการผลิต SCFAs ของจุลินทรีย์แต่ละชนิดแตกต่างกัน โดยแบคทีเรียในไฟลัม *Firmicutes* เป็นกลุ่มหลักที่ผลิต butyrate [14] ส่วนจุลินทรีย์อื่น ๆ ที่ผลิต butyrate ได้แก่ *Faecalibacterium*, *Clostridium*, *Roseburia*, *Eubacterium* และ *Anaerostipes* ขณะที่ *Bifidobacterium* spp. ผลิต acetate และแบคทีเรียย่อยสลาย mucin เช่น *Akkermansia muciniphila* ก็สามารถผลิตทั้ง acetate และ propionate จากการหมัก mucin [15, 16]

การสื่อสารระหว่างจุลินทรีย์ในลำไส้ยังช่วยส่งเสริมการผลิต SCFAs เช่น *Bacteroides thetaiotaomicron* ผลิต acetate [17] ซึ่งจะถูกนำไปใช้โดย *Eubacterium hallii* เพื่อผลิต butyrate SCFAs ถูกดูดซึมโดยเซลล์เยื่อบุลำไส้ใหญ่ (colonocytes) ผ่านตัวพาโมโนคาร์บอกซิเลต (MCTs) และยังเป็นแหล่งพลังงานของเซลล์เหล่านี้ด้วย [18] นอกจากนี้ SCFAs ยังส่งเสริมความสมบูรณ์ของเยื่อบุลำไส้โดยกระตุ้นการรวมตัวของ tight junctions (TJs) และกระตุ้นการสร้างและรักษาสมดุลของเซลล์ภูมิคุ้มกัน [19, 20]

SCFAs ไม่ได้มีผลเฉพาะในลำไส้หรือเนื้อเยื่อรอบข้างเท่านั้น แต่ยังมีบทบาทสำคัญในการสื่อสารระหว่างจุลินทรีย์–ลำไส้–สมอง โดย SCFAs จับกับตัวรับ G protein-coupled receptors (GPCRs) เช่น GPR41, GPR43, และ GPR109a ที่แสดงออกอยู่ในเซลล์หลายชนิด เช่น ใน enteroendocrine cells ซึ่งจะกระตุ้นให้หลั่งฮอร์โมน Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) และ Peptide YY (PYY) ซึ่งมีบทบาทควบคุมการอักเสบของระบบประสาท [21, 22] การทดสอบที่ผ่านมาพบว่าหนูปลอดเชื้อที่ได้รับจุลินทรีย์ที่ผลิต SCFAs หรือได้รับ sodium butyrate จะมีความสามารถในการป้องกันการรั่วของ BBB

ดีขึ้น และมีการแสดงออกของ TJ proteins ที่ผนังหลอดเลือดสมองเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ sodium butyrate ยังสามารถป้องกันการเสียหายของ BBB และส่งเสริมการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ [23] นอกจากนี้ SCFAs สามารถเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบในหนูที่ขาดจุลินทรีย์ และลดพฤติกรรมคล้ายซึมเศร้าในหนูที่ได้รับ lipopolysaccharide (LPS) อย่างไรก็ตาม SCFAs อาจส่งเสริมการสะสมของ amyloid β (Aβ) ในสมองของหนู GF ที่ใช้เป็นโมเดลของโรคอัลไซเมอร์ด้วย [24]

1.2 เมแทบอไลต์ของทริปโตเฟน (Tryptophan metabolites)

จุลินทรีย์ในลำไส้สามารถผลิตเมแทบอไลต์หลากหลายชนิดจากทริปโตเฟน เช่น ทริปตามีน (tryptamine) และอินโดล (indoles) ซึ่งสามารถส่งสัญญาณทั้งในลำไส้ และอวัยวะที่อยู่ไกล เช่น สมอง เป็นต้น [25]

โดยงานวิจัยในระยะหลังให้ความสนใจกับบทบาทของ tryptophan metabolites ที่ผลิตโดยจุลินทรีย์ในลำไส้ในการควบคุมการทำงานของสมอง โดยจุลินทรีย์ที่มีเอนไซม์ tryptophanase เช่น *Lactobacillus*, *Escherichia coli*, *Clostridium*, และ *Bacteroides* สามารถเปลี่ยน tryptophan เป็น indoles และ indole derivatives ที่สามารถจับกับตัวรับ Aryl Hydrocarbon Receptor (AHR) [38, 39] ซึ่งแสดงออกอยู่ในเยื่อบุลำไส้และในเซลล์สมอง เช่น เซลล์ประสาท แอสโตรไซต์ และไมโครเกลีย งานวิจัยพบว่าเมื่อให้ indoles กับ GF mice สามารถฟื้นฟูการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ในสมองของหนู และเปลี่ยนแปลงความผิดปกติทางอารมณ์และความวิตกกังวล [26, 27]

2. สารสื่อประสาทจากแบคทีเรีย (Microbial neurotransmitters)

จุลินทรีย์ในลำไส้สามารถผลิตสารสื่อประสาทหลายชนิดได้ เช่น γ-aminobutyric acid (GABA), catecholamines (dopamine and norepinephrine) และ serotonin [28] โดย lactic acid bacteria (LAB) สามารถผลิต GABA จากอาหารหมักที่มี GABA สูง แบคทีเรียสกุล *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* และ *Streptococcus* มีเอนไซม์ glutamic acid decarboxylase ซึ่งใช้สร้าง GABA ได้ [29] จากงานวิจัยที่มีการเพาะเลี้ยงแบคทีเรียในลำไส้ของมนุษย์ ทั้งหมด 91 สายพันธุ์ พบว่า *Lactobacillus brevis* และ *Bifidobacterium dentium* เป็นสายพันธุ์ที่สามารถผลิต GABA ได้อย่างมีประสิทธิภาพมากที่สุด [30]

GABA เป็นสารสื่อประสาทชนิดยับยั้งที่สำคัญในระบบประสาทส่วนกลาง และแสดงบทบาทในการยับยั้งระบบภูมิคุ้มกันผ่านตัวรับเฉพาะ $GABA_A$ และ $GABA_B$ มีหลักฐานหลายอย่างที่แสดงว่ามีการลำเลียง GABA ผ่าน BBB ได้ และ ไนตริกออกไซด์อาจเพิ่มความสามารถในการซึมผ่านของ BBB ทำให้ GABA เข้าสู่สมองได้มากขึ้น [31, 32] GABA มีบทบาทในการปรับสมดุลระหว่างการกระตุ้นและการยับยั้งในสมอง ลดการหลั่งไซโตไคน์จากเซลล์ภูมิคุ้มกัน และกระตุ้นการหลั่ง neuropeptide

จากเส้นประสาทในลำไส้ [33] นอกจากนี้งานวิจัยพบว่า GABA ช่วยลดการอักเสบ และบรรเทาอาการของโรค multiple sclerosis ได้ [34]

Catecholamines เช่น dopamine และ norepinephrine มีบทบาทในการทำงานของระบบประสาทส่วนกลางและส่วนปลาย รวมถึงความสามารถในการรับรู้ อารมณ์ และการเคลื่อนไหวของลำไส้ ในทางเดินอาหาร dopamine และ noradrenaline พบได้ในปริมาณมากในลำไส้ใหญ่ ซึ่ง GF mice มีระดับ catecholamines ต่ำกว่าหนู SPF อย่างไรก็ตาม การให้แบคทีเรีย *Clostridia* สามารถเพิ่มระดับ catecholamines ใน GF mice ได้ แสดงให้เห็นว่าจุลินทรีย์ในลำไส้มีบทบาทในการผลิต catecholamines [35] แม้ catecholamines ไม่สามารถผ่าน BBB ได้โดยตรง ยกเว้นบริเวณที่ BBB บกพร่อง อย่างไรก็ตาม ethanol อาจช่วยให้ catecholamines ผ่าน BBB ได้ง่ายขึ้น [36]

Serotonin เป็นสารสื่อประสาทที่สำคัญอีกชนิดหนึ่ง โดย GF mice มีระดับ serotonin ในเลือดและลำไส้ลดลง และมีอัตราการหมุนเวียน serotonin ในสมองเพิ่มขึ้น [37] แบคทีเรียในสกุล *Candida*, *Streptococcus*, *Escherichia*, *Enterococcus*, และ *Pseudomonas* สามารถผลิต serotonin ได้ [38] serotonin ที่สร้างจากจุลินทรีย์ในลำไส้มีผลในระบบลำไส้หรือเข้าสู่กระแสเลือด แต่ไม่สามารถข้าม BBB ได้โดยตรง อย่างไรก็ตาม serotonin สามารถเพิ่มความสามารถในการซึมผ่านของ BBB และมีผลต่อการทำงานของสมองทางอ้อม [39]

การเปลี่ยนแปลงของจุลินทรีย์ในลำไส้และความผิดปกติของระบบประสาท

การสื่อสารของ gut microbiota–brain axis แสดงให้เห็นถึงกระบวนการที่ซับซ้อนซึ่งช่วยรักษาสมดุลของทั้งระบบทางเดินอาหารและสมอง งานวิจัยต่าง ๆ แสดงให้เห็นว่า การสื่อสารนี้มีส่วนเกี่ยวข้องกับการควบคุมโรคหรือความผิดปกติของระบบประสาท เช่น ความผิดปกติของพัฒนาการ (developmental disorders) การเสื่อมของระบบประสาท (neurodegeneration) และความผิดปกติด้านอารมณ์และการควบคุมอารมณ์ (emotional dysregulation) เป็นต้น

Autism spectrum disorder (ASD) เป็นกลุ่มอาการทางระบบประสาทที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนาที่ผิดปกติ ซึ่งมีลักษณะเด่น คือ ความบกพร่องในการสื่อสารทางสังคมและพฤติกรรม ผู้ป่วย ASD มักมีปัญหาเกี่ยวกับทางเดินอาหาร เช่น การรบกวนการทำงานของเยื่อบุลำไส้, ท้องผูก, ปวดท้อง และท้องเสีย ซึ่งสัมพันธ์กับความรุนแรงของอาการ ASD ความสามารถในการซึมผ่านของลำไส้ที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของพฤติกรรมในเด็กเล็กที่เป็น ASD [40] ระดับสารพิษและโมเลกุลจากแบคทีเรียในเลือดที่สูงขึ้น ซึ่งเกิดจากการซึมผ่านของลำไส้ที่เพิ่มขึ้น อาจกระตุ้นการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันที่มีผลต่อการทำงานของสมองและพฤติกรรมทางสังคม [41] งานวิจัยก่อนหน้า พบว่า microbiome ในลำไส้ของผู้ป่วย ASD สามารถกระตุ้นพฤติกรรมแบบ ASD ในหนูทดลองได้ [2] อย่างไรก็ตามการรักษาด้วย microbial metabolites ที่บกพร่องใน ASD สามารถช่วยปรับปรุงพฤติกรรมในหนูทดลองได้ ทำให้เห็นว่า microbiome และ microbial metabolites มีบทบาทใน ASD เด็กที่เป็น ASD และมีปัญหาทางเดินอาหาร พบว่ามีแบคทีเรียกลุ่ม *Prevotella*, *Coprococcus*

และ *Veillonellaceae* ลดลง [42] การศึกษาแบบ Meta-ahalysis พบว่าเด็กที่วินิจฉัยว่าเป็น ASD มีจำนวนแบคทีเรียกลุ่ม *Enterococcus*, *Escherichia coli*, *Bifidobacterium*, และ *Bacteroides* ลดลง ในขณะที่แบคทีเรียกลุ่ม *Faecalibacterium*, *Lactobacillus*, และ *Ruminococcus* เพิ่มขึ้น [43] นอกจากนี้งานวิจัยแสดงให้เห็นว่าการเปลี่ยนแปลงของ microbiome ในช่วงตั้งครรภ์ส่งผลให้ทารกมีความเสี่ยงเป็น ASD ผ่านกลไกทางระบบภูมิคุ้มกัน [43, 44] นอกจากการเปลี่ยนแปลงของ microbiome ยังพบการเปลี่ยนแปลงของ microbial metabolites เช่น ระดับ GABA ลดลงในอุจจาระเด็กที่เป็น ASD ในขณะที่ระดับ SCFAs และ isopropanol เพิ่มขึ้นในอุจจาระเด็กที่เป็น ASD [45] โดย propionic acid ซึ่งเป็นหนึ่งใน SCFAs มีผลต่อการเกิด ASD จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่าการฉีด propionic acid เข้าในสมองหนูทำให้เกิดพฤติกรรมผิดปกติ ความบกพร่องทางสติปัญญา และปัญหาด้านสังคม รวมถึงการเกิด oxidative stress และการอักเสบในสมองอีกด้วย [46]

โรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease; AD) เป็นโรคเสื่อมของระบบประสาทที่มีลักษณะเฉพาะคือ การมีกลุ่มก้อนของ amyloid-beta นอกเซลล์ การเปลี่ยนแปลงของโปรตีน tau การเกิดเส้นใยประสาทพันกัน การสูญเสียเซลล์ประสาท และการอักเสบของระบบประสาท [47] เป็นที่ทราบกันดีว่า amyloid-beta มีบทบาทสำคัญที่ก่อให้เกิดโรคอัลไซเมอร์ ในขณะที่การอักเสบของระบบประสาทมีผลต่อการเสื่อมของความสามารถทางปัญญา

ผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์มีความไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้และความหลากหลายของจุลินทรีย์ลดลง ในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ ระดับของจุลินทรีย์ในลำไส้ที่เป็นประโยชน์ เช่น *Eubacterium rectale*, *Bifidobacterium* และ *Dialister* ลดลง ในขณะที่ระดับของจุลินทรีย์ในลำไส้ที่อาจก่อโรค รวมถึง *Escherichia/Shigella*, *Bacteroides*, และ *Ruminococcus* เพิ่มขึ้น มีการศึกษาหลายเรื่องที่ค้นพบว่าการเปลี่ยนแปลงจุลินทรีย์ในลำไส้ส่งผลต่อการพัฒนาหรือการทำให้พยาธิวิทยาของโรคอัลไซเมอร์รุนแรงขึ้น [48-50] การเปลี่ยนแปลงจุลินทรีย์ที่เกิดจากการใช้ยาปฏิชีวนะมีบทบาทสำคัญในการควบคุมการอักเสบของระบบประสาท ซึ่งแสดงให้เห็นว่าจุลินทรีย์ในลำไส้มีอิทธิพลต่อการสะสมของ amyloid-beta ในแบบจำลองหนูที่เป็นโรคอัลไซเมอร์ [50] การถ่ายโอนจุลินทรีย์ในลำไส้ที่ดีต่อสุขภาพ เช่น *L. plantarum* สามารถป้องกันความผิดปกติ โดยยับยั้งการสะสมของ amyloid-beta และพยาธิวิทยาของโปรตีน tau ในสมองของหนูที่เป็นโรคอัลไซเมอร์ [51, 52] ดังนั้น การรักษาด้วยการใช้ probiotics หรือ prebiotics จึงถือเป็นหนึ่งในกลยุทธ์การรักษาสำหรับโรคอัลไซเมอร์

บทสรุป

จุลินทรีย์ในลำไส้มีบทบาทสำคัญต่อการทำงานและพัฒนาการของสมองผ่านกลไก "gut microbiota–brain axis" โดยจุลินทรีย์สามารถผลิตเมแทบอไลต์และสารสื่อประสาทต่างๆ เช่น กรดไขมันสายสั้น (SCFAs), tryptophan metabolites, และสารสื่อประสาท เช่น GABA, dopamine, และ serotonin ซึ่งสามารถส่งผลต่อการทำงานของสมองและระบบภูมิคุ้นกัน การเปลี่ยนแปลงหรือความไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ และการเปลี่ยนแปลงของสารเมแทบอไลต์ที่ผลิตโดยจุลินทรีย์

มีความเชื่อมโยงกับความผิดปกติของระบบประสาทหลายชนิด รวมถึงโรคออทิซึม และโรคอัลไซเมอร์ ดังนั้นการควบคุมจุลินทรีย์ในลำไส้ผ่านการใช้ probiotics จึงถือเป็นหนึ่งในกลยุทธ์การรักษาที่มีศักยภาพสำหรับโรคทางระบบประสาทเหล่านี้

เอกสารอ้างอิง

1. Emge, J.R., et al., Modulation of the microbiota-gut-brain axis by probiotics in a murine model of inflammatory bowel disease. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2016. 310(11): p. G989-98.
2. Sharon, G., et al., Human Gut Microbiota from Autism Spectrum Disorder Promote Behavioral Symptoms in Mice. Cell, 2019. 177(6): p. 1600-1618.e17.
3. Zhao, L., et al., Bidirectional gut-brain-microbiota axis as a potential link between inflammatory bowel disease and ischemic stroke. J Neuroinflammation, 2018. 15(1): p. 339.
4. Sittipo, P., et al., The function of gut microbiota in immune-related neurological disorders: a review. Journal of Neuroinflammation, 2022. 19(1): p. 154.
5. Carlson, A.L., et al., Infant Gut Microbiome Associated With Cognitive Development. Biol Psychiatry, 2018. 83(2): p. 148-159.
6. Gao, W., et al., Gut microbiome and brain functional connectivity in infants-a preliminary study focusing on the amygdala. Psychopharmacology (Berl), 2019. 236(5): p. 1641-1651.
7. Wang, S., et al., Targeting the gut microbiota to influence brain development and function in early life. Neurosci Biobehav Rev, 2018. 95: p. 191-201.
8. Delgado-Ocaña, S. and S. Cuesta, From microbes to mind: germ-free models in neuropsychiatric research. mBio, 2024. 15(10): p. e02075-24.
9. Diaz Heijtz, R., et al., Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011. 108(7): p. 3047-52.
10. Bercik, P., et al., The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotropic factor and behavior in mice. Gastroenterology, 2011. 141(2): p. 599-609, 609.e1-3.
11. Sittipo, P., J.W. Shim, and Y.K. Lee, Microbial Metabolites Determine Host Health and the Status of Some Diseases. Int J Mol Sci, 2019. 20(21).
12. Sittipo, P., et al., Intestinal microbiota and the immune system in metabolic diseases. J Microbiol, 2018. 56(3): p. 154-162.
13. Cummings, J.H., et al., Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. Gut, 1987. 28(10): p. 1221-7.

14. Mirzaei, R., et al., Role of microbiota-derived short-chain fatty acids in nervous system disorders. Biomed Pharmacother, 2021. 139: p. 111661.
15. Louis, P. and H.J. Flint, Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. Environ Microbiol, 2017. 19(1): p. 29-41.
16. Rivière, A., et al., Bifidobacteria and Butyrate-Producing Colon Bacteria: Importance and Strategies for Their Stimulation in the Human Gut. Front Microbiol, 2016. 7: p. 979.
17. Riesbeck, S., et al. Adaptation and Resistance: How Bacteroides thetaiotaomicron Copes with the Bisphenol A Substitute Bisphenol F. Microorganisms, 2022. 10, DOI: 10.3390/microorganisms10081610.
18. Kaiko, G.E., et al., The Colonic Crypt Protects Stem Cells from Microbiota-Derived Metabolites. Cell, 2016. 165(7): p. 1708-1720.
19. Pérez-Reytor, D., et al., Use of Short-Chain Fatty Acids for the Recovery of the Intestinal Epithelial Barrier Affected by Bacterial Toxins. Front Physiol, 2021. 12: p. 650313.
20. Mann, E.R., Y.K. Lam, and H.H. Uhlig, Short-chain fatty acids: linking diet, the microbiome and immunity. Nature Reviews Immunology, 2024. 24(8): p. 577-595.
21. Bolognini, D., et al., The Pharmacology and Function of Receptors for Short-Chain Fatty Acids. Mol Pharmacol, 2016. 89(3): p. 388-98.
22. Christiansen, C.B., et al., The impact of short-chain fatty acids on GLP-1 and PYY secretion from the isolated perfused rat colon. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2018. 315(1): p. G53-g65.
23. Chakraborty, P. and A.S. Laird, Understanding activity of butyrate at a cellular level. Neural Regeneration Research, 2025. 20(8).
24. Colombo, A.V., et al., Microbiota-derived short chain fatty acids modulate microglia and promote Aβ plaque deposition. Elife, 2021. 10.
25. Kaur, H., C. Bose, and S.S. Mande, Tryptophan Metabolism by Gut Microbiome and Gut-Brain-Axis: An in silico Analysis. Front Neurosci, 2019. 13: p. 1365.
26. Andersen, S.O., et al., Narrowing feedstock exemptions under the Montreal Protocol has multiple environmental benefits. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021. 118(49).
27. Jaglin, M., et al., Indole, a Signaling Molecule Produced by the Gut Microbiota, Negatively Impacts Emotional Behaviors in Rats. Front Neurosci, 2018. 12: p. 216.
28. O'Donnell, M.P., et al., A neurotransmitter produced by gut bacteria modulates host sensory behaviour. Nature, 2020. 583(7816): p. 415-420.

29. Sahab, N.R.M., et al., γ-Aminobutyric acid found in fermented foods and beverages: current trends. Heliyon, 2020. 6(11): p. e05526.
30. Barrett, E., et al., γ-Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. J Appl Microbiol, 2012. 113(2): p. 411-7.
31. Vega Rasgado, L.A., G.C. Reyes, and F. Vega Díaz, Role of nitric oxide synthase on brain GABA transaminase activity and GABA levels. Acta Pharm, 2018. 68(3): p. 349-359.
32. Hepsomali, P., et al., Effects of Oral Gamma-Aminobutyric Acid (GABA) Administration on Stress and Sleep in Humans: A Systematic Review. Front Neurosci, 2020. 14: p. 923.
33. Bhandage, A.K., et al., GABA Regulates Release of Inflammatory Cytokines From Peripheral Blood Mononuclear Cells and CD4(+) T Cells and Is Immunosuppressive in Type 1 Diabetes. EBioMedicine, 2018. 30: p. 283-294.
34. Stamoula, E., et al., Effects of GABAergic Agents on Multiple Sclerosis. A Narrative Review of In-vivo Models. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2023. 22(10): p. 1439-1452.
35. Asano, Y., et al., Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2012. 303(11): p. G1288-95.
36. Grinevich, V.P., et al., Linking Ethanol-Addictive Behaviors With Brain Catecholamines: Release Pattern Matters. Front Behav Neurosci, 2021. 15: p. 795030.
37. Koopman, N., et al., The Multifaceted Role of Serotonin in Intestinal Homeostasis. Int J Mol Sci, 2021. 22(17).
38. Barandouzi, Z.A., et al., Associations of neurotransmitters and the gut microbiome with emotional distress in mixed type of irritable bowel syndrome. Sci Rep, 2022. 12(1): p. 1648.
39. Sharma, A., et al., Chapter One - 5-Hydroxytryptophan: A precursor of serotonin influences regional blood-brain barrier breakdown, cerebral blood flow, brain edema formation, and neuropathology, in International Review of Neurobiology, H.S. Sharma and A. Sharma, Editors. 2019, Academic Press. p. 1-44.
40. Teskey, G., et al., Intestinal permeability correlates with behavioural severity in very young children with ASD: A preliminary study. J Neuroimmunol, 2021. 357: p. 577607.
41. Yang, N.J. and I.M. Chiu, Bacterial Signaling to the Nervous System through Toxins and Metabolites. Journal of Molecular Biology, 2017. 429(5): p. 587-605.
42. Li, Q., et al., The Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorders. Front Cell Neurosci, 2017. 11: p. 120.

43. Xu, M., et al., Association Between Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Psychiatry, 2019. 10: p. 473.
44. Lammert, C.R., et al., Cutting Edge: Critical Roles for Microbiota-Mediated Regulation of the Immune System in a Prenatal Immune Activation Model of Autism. J Immunol, 2018. 201(3): p. 845-850.
45. Kang, D.W., et al., Differences in fecal microbial metabolites and microbiota of children with autism spectrum disorders. Anaerobe, 2018. 49: p. 121-131.
46. Abdelli, L.S., A. Samsam, and S.A. Naser, Propionic Acid Induces Gliosis and Neuro-inflammation through Modulation of PTEN/AKT Pathway in Autism Spectrum Disorder. Sci Rep, 2019. 9(1): p. 8824.
47. Zhang, H., et al., Possible Mechanisms of Tau Spread and Toxicity in Alzheimer's Disease. Front Cell Dev Biol, 2021. 9: p. 707268.
48. Wu, S.C., et al., Intestinal microbial dysbiosis aggravates the progression of Alzheimer's disease in Drosophila. Nat Commun, 2017. 8(1): p. 24.
49. Cattaneo, A., et al., Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly. Neurobiol Aging, 2017. 49: p. 60-68.
50. Minter, M.R., et al., Antibiotic-induced perturbations in gut microbial diversity influences neuro-inflammation and amyloidosis in a murine model of Alzheimer's disease. Sci Rep, 2016. 6: p. 30028.
51. Kim, M.S., et al., Transfer of a healthy microbiota reduces amyloid and tau pathology in an Alzheimer's disease animal model. Gut, 2020. 69(2): p. 283-294.
52. Song, X., et al., Lactobacillus plantarum DP189 prevents cognitive dysfunction in D-galactose/AlCl(3) induced mouse model of Alzheimer's disease via modulating gut microbiota and PI3K/Akt/GSK-3β signaling pathway. Nutr Neurosci, 2022. 25(12): p. 2588-2600.