

## บทความปริทัศน์ (Review Article)

บทบาทของโพรไบโอติกและการเปลี่ยนแปลงของจุลินทรีย์ในลำไส้ในโรคอัลไซเมอร์  
รุ่งกาญจน์ สังฆรักษ์<sup>1\*</sup>

## Role of probiotics and alteration of the gut microbiota in alzheimer's disease

Rungkarn Sangkaruk<sup>1\*</sup>

\* Faculty of Medicine, Western University, Pathum Thani 12150, Thailand

\* Correspondence author, E-mail: rungkarn.sa@western.ac.th

Health Science, Science and Technology Reviews. 2025;18(3): 2025;18(3):125-137.

Received: 29 July 2025; Revised: 1 December 2025; Accepted: 24 December 2025

## บทคัดย่อ

โรคอัลไซเมอร์เป็นโรคทางระบบประสาทเสื่อมที่พบบ่อยที่สุด โดยส่วนใหญ่มักเกิดในผู้สูงอายุ ภาวะเรื้อรังดังกล่าว มีสาเหตุมาจากการเสื่อมและการทำลายส่วนต่างๆ ของระบบประสาท พยาธิสภาพสำคัญที่มักพบในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ ได้แก่ การสะสมของคราบพลัคของโปรตีนอะไมลอยด์เบตา กลุ่มปมเส้นใยประสาทพันกัน และการอักเสบที่เกิดขึ้นภายในสมอง ปัจจุบัน มีแนวโน้มในการบริโภคอาหารเสริมที่มีโพรไบโอติกเพิ่มสูงขึ้น เนื่องจากโพรไบโอติกมีคุณสมบัติในการรักษาความสมบูรณ์ของเยื่อลำไส้ ส่งเสริมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน และช่วยให้ความหลากหลายของจุลินทรีย์ในลำไส้ ซึ่งความสมดุลของโพรไบโอติกและจุลินทรีย์ในลำไส้มีบทบาทในการสนับสนุนการทำงานของระบบประสาทส่วนกลาง อีกทั้งยังมีผลในการปรับเปลี่ยนสารสื่อประสาทในสมองและส่งเสริมให้เกิดแนวโน้มในการพยากรณ์โรคที่ดีขึ้นในการรักษาโรคอัลไซเมอร์ บทความนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอบทบาทของโพรไบโอติกและจุลินทรีย์ในลำไส้ต่อการควบคุมการอักเสบของระบบประสาทและการเกิดพยาธิสภาพในโรคอัลไซเมอร์

คำสำคัญ: โพรไบโอติก, จุลินทรีย์ในลำไส้, โรคอัลไซเมอร์

## Abstract

Alzheimer's disease is the most prevalent form of neurodegenerative disorder, primarily affecting the elderly population. This chronic condition is characterized by the progressive destruction of various components of the nervous system. The hallmark pathological features commonly observed in patients include the accumulation of amyloid-beta (A $\beta$ ) plaques, the formation of neurofibrillary tangles, and chronic neuroinflammation within the brain. In recent years, there has been growing interest in the use of probiotic supplementation due to its potential health benefits. Probiotics have been shown to support intestinal barrier integrity, enhance immune function, and promote the diversity of gut microbiota. A balanced gut microbiota plays a critical role in maintaining central nervous system homeostasis and modulating neurotransmitter signaling, thereby contributing to improved prognosis in Alzheimer's disease. Therefore, the present article aims to elucidate the role of probiotics and gut microbiota in modulating neuroinflammation and the pathogenesis of Alzheimer's disease.

Keyword: Probiotics, Gut Microbiota, Alzheimer's Disease

<sup>1</sup> สาขาวิชาเทคนิคการแพทย์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเวสเทิร์น จังหวัดปทุมธานี 12150 ประเทศไทย

## บทนำ

โรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease) เป็นโรคทางระบบประสาทที่สัมพันธ์กับโรคระบบประสาทเสื่อม (Neurodegenerative disorder) จัดเป็นโรคที่พบบ่อยที่สุด โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ ภาวะเรื้อรังดังกล่าวเกิดจากการทำลายระบบประสาทและสมอง อาการแสดงที่พบ ได้แก่ การสูญเสียความทรงจำ ภาวะความจำเสื่อม (Memory impairment) และภาวะความสามารถทางสติปัญญาเสื่อมถอย (Cognitive deterioration) เช่น ความสามารถด้านความจำ การคิด การตัดสินใจ และการแก้ปัญหาลดลง ผู้ป่วยอัลไซเมอร์จะพบการสะสมของ Amyloid-beta ( $A\beta$ ) plaques และกลุ่มปมเส้นใยประสาทพันกัน (Neurofibrillary tangles) ร่วมกับพบการอักเสบเกิดขึ้นภายในสมอง ในการสอบสวนทางระบาดวิทยาพบว่าโรคอัลไซเมอร์มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้สูงอายุทั่วโลก [1] นอกจากนี้ แม้ในปัจจุบันจะมีการศึกษาวิจัยอย่างกว้างขวางแต่พยาธิกำเนิดของโรคอัลไซเมอร์ยังคงเป็นปริศนา อย่างไรก็ตาม มีหลักฐานจำนวนมากบ่งชี้ว่าการสะสมของ  $A\beta$  กลุ่มปมเส้นใยประสาทพันกัน และการอักเสบของระบบประสาทเป็นปัจจัยสำคัญที่ช่วยส่งเสริมพยาธิวิทยาของโรคอัลไซเมอร์

การอักเสบของระบบประสาทมีสาเหตุจากการกระตุ้นเซลล์ไมโครเกลีย (Microglial cell) ซึ่งเป็นเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิดของระบบประสาทส่วนกลาง การทำงานของเซลล์ไมโครเกลียที่ผิดปกติมีผลทำให้เกิดการหลั่งสารไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการกระตุ้นกระบวนการอักเสบ สารอนุมูลอิสระ (Free radical) และสารไนตริกออกไซด์ สารดังกล่าวนี้ มีผลทำให้เกิดการอักเสบของระบบประสาทที่รุนแรงและลดความสามารถในการกำจัดการสะสมของ  $A\beta$

Gut microbiota คือ กลุ่มของจุลินทรีย์ในลำไส้ ในขณะที่ Gut microbiome จะหมายถึงรวมถึงพันธุกรรมทั้งหมดของจุลินทรีย์ที่อาศัยอยู่ในลำไส้ สภาพแวดล้อม รวมทั้งปฏิสัมพันธ์ของจุลินทรีย์เหล่านี้กับสภาพแวดล้อม จุลินทรีย์ในลำไส้มีบทบาทสำคัญในการปรับสมดุลลำไส้และควบคุมการทำงานของสมองผ่านการปฏิสัมพันธ์กับระบบประสาทส่วนกลางรวมถึงระบบภูมิคุ้มกันและระบบต่อมไร้ท่อ ดังนั้น การเปลี่ยนแปลงของจุลินทรีย์ในลำไส้ทั้งในด้านความหลากหลายและจำนวนจึงส่งผลต่อระดับไซโตไคน์ที่กระตุ้นให้เกิดกระบวนการอักเสบ มีผลให้เกิดภาวะความเครียดออกซิเดชัน (Oxidative stress) ตามมา กระบวนการดังกล่าวนี้ มีผลทำให้ระบบประสาทเกิดความเสียหายและสัมพันธ์กับการเกิดโรคอัลไซเมอร์ทั้งในผู้ป่วยและสัตว์ทดลอง [2] มีงานวิจัยที่แสดงความสัมพันธ์ของจุลินทรีย์ในลำไส้ต่อการเกิดโรคอัลไซเมอร์ เนื่องจากสารเมตาบอไลต์ของจุลินทรีย์ในลำไส้สามารถผ่าน Blood-brain barrier ได้ สารเมตาบอไลต์จึงสามารถต้านการอักเสบที่เกิดขึ้นในสมองและป้องกันการอักเสบของเซลล์ไมโครเกลียและระบบประสาทได้ นอกจากนี้ จุลินทรีย์ในลำไส้ยังมีผลต่อกระบวนการควบคุมการผลิตและเมตาบอลิซึมของสารสื่อประสาทในสมองอีกด้วย [3]

โพรไบโอติก (Probiotics) เป็นจุลินทรีย์ที่มีชีวิต มีบทบาทในการส่งเสริมสุขภาพเมื่อบริโภคในปริมาณที่เพียงพอ โพรไบโอติกทำหน้าที่ควบคุมระดับ pH ในร่างกาย ช่วยรักษาความสมบูรณ์ของเยื่อบุลำไส้ ส่งเสริมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันด้วยกลไกการกระตุ้นการติดเชื้อจากจุลินทรีย์ก่อโรค และส่งเสริมการทำงานของระบบประสาทส่วนกลาง โพรไบโอติกจัดเป็นตัวควบคุมและส่งเสริมการทำงานของจุลินทรีย์ในลำไส้ที่มีประสิทธิภาพ ทั้งในเชิงปริมาณและช่วยให้ความหลากหลายของจุลินทรีย์ในลำไส้ ดังนั้น สมดุลของโพรไบโอติกและจุลินทรีย์ในลำไส้จึงเป็นปัจจัยสำคัญที่สัมพันธ์กันและช่วยส่งเสริมการทำงานของระบบประสาทส่วนกลาง อีกทั้งสมดุลนี้ ยังมีผลต่อการปรับเปลี่ยนส่วนประกอบทางชีวเคมีในสมอง โดยเฉพาะอย่างยิ่งกับสารสื่อประสาท ส่งผลให้เกิดแนวโน้มในการพยากรณ์โรคที่ดีในการรักษาความจำบกพร่อง ความผิดปกติทางจิตเวชและในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์

ดังนั้น ในบทความนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์และแสดงความสัมพันธ์ของการใช้โพรไบโอติกที่มีต่อสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้รวมถึงนำเสนอบทบาทของโพรไบโอติกและจุลินทรีย์ในลำไส้ที่มีต่อกระบวนการอักเสบของระบบประสาทและการเกิดพยาธิสภาพในโรคอัลไซเมอร์เพื่อใช้เป็นข้อมูลในการศึกษาเชิงลึกในการรักษาและบรรเทาความก้าวหน้า (Disease progression) ของโรคอัลไซเมอร์ต่อไป

## โรคอัลไซเมอร์

โรคอัลไซเมอร์เป็นภาวะสมองเสื่อมที่ส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพด้านความจำ กระบวนการคิด และพฤติกรรมของผู้ป่วย เนื่องจากโรคนี้มีสาเหตุจากการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของเซลล์สมอง ผู้ป่วยจึงมีการแสดงอาการทางคลินิกที่หลากหลายรูปแบบ ในระยะแรกจะแสดงอาการบกพร่องทางสติปัญญาจากภาวะสูญเสียความจำ โดยเฉพาะความจำระยะสั้น จากนั้นอาจพบอาการแสดงที่สัมพันธ์กับความบกพร่องด้านสมาธิ การพูด การประมวลผลภาพเชิงพื้นที่ และความสามารถทางปัญญาในการจัดการพฤติกรรม (Executive Functions; EF) นอกจากนี้ อาจพบอาการจิตเวชได้โดยเฉพาะอย่างยิ่งในระยะเริ่มแรก ผู้ป่วยจะแสดงอาการวิตกกังวล ภาวะซึมเศร้า และภาวะเฉื่อยชา เมื่อมีอาการรุนแรงของโรคเพิ่มมากขึ้น อาจพบอาการหลงผิด ประสาทหลอน กระสับกระส่าย ก้าวร้าว และมีภาวะทางอารมณ์ไม่มั่นคง เช่น อาการหงุดหงิด เป็นต้น [1]

## ระบาดวิทยา

โรคอัลไซเมอร์เป็นโรคทางระบบประสาทเสื่อมที่พบบ่อยที่สุด โดยส่วนใหญ่มักเกิดกับผู้สูงอายุ ปัจจุบันอุบัติการณ์ของโรคอัลไซเมอร์เพิ่มสูงขึ้น เนื่องจากประชากรมีอายุขัยยืนยาวมากขึ้น คาดการณ์ว่าอัตราการเกิดโรคสมองเสื่อมทั่วโลกจะสูงถึง 135 ล้านคนภายใน พ.ศ. 2593 คาดว่ามากกว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยเหล่านี้จะมาจากภูมิภาคเอเชียแปซิฟิก และจำนวนผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมจะเพิ่มขึ้นจาก 23 ล้านคนในปี พ.ศ. 2558 เป็นเกือบ 71 ล้านคนในปี พ.ศ. 2593 [4] โดยโรคอัลไซเมอร์พบร้อยละ 60 – 80 ของผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมทั้งหมด ในปี พ.ศ. 2562 พบผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมทั่วโลกอยู่ที่ประมาณ 57.4 ล้านคน ในประเทศสหรัฐอเมริกาข้อมูลบ่งชี้ว่าโรคอัลไซเมอร์จัดเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับ 6 โดยในช่วงระหว่างปี พ.ศ. 2543 - 2562 พบจำนวนผู้เสียชีวิตจากโรคอัลไซเมอร์เพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 145 [5] ภูมิภาคเอเชียพบผู้ป่วยอัลไซเมอร์ร้อยละ 1.5 - 5.5 [6] ในขณะที่ประเทศไทยมีรายงานพบผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ร้อยละ 1.8 - 10.2 ในผู้ที่มีอายุมากกว่า 55 ปี [7] และจากการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยสมองเสื่อมพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีแนวโน้มของการเกิดโรคอัลไซเมอร์เพิ่มมากขึ้นจากร้อยละ 1 ในกลุ่มอายุ 60 - 64 ปี เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 33 ในกลุ่มอายุมากกว่า 90 ปี [8]

## พยาธิกำเนิด

การแก่ชราเป็นปัจจัยเสี่ยงหลักของการเกิดโรคอัลไซเมอร์แบบไม่สม่ำเสมอ เนื่องจากอายุที่เพิ่มมากขึ้นจะทำให้เกิดการสะสมความเสียหายในดีเอ็นเอเพิ่มขึ้นตามไปด้วย นำไปสู่การเพิ่มจำนวนของเซลล์ที่แก่ชรา เซลล์ที่แก่ชราเหล่านี้จะส่งผลทำให้เกิดการหลั่งของไซโตไคน์ที่ก่อให้เกิดการอักเสบ มีงานวิจัยพบว่าในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์พบการสะสมของเซลล์ประสาทที่เกิดความเสียหายและแก่ชรา ความเสียหายที่เกิดขึ้นในระดับเซลล์และการหลั่งไซโตไคน์ที่ก่อให้เกิดกระบวนการอักเสบนี้จะทำให้เซลล์มีภาวะความเครียดออกซิเดชันที่เพิ่มขึ้นและมีผลทำให้เกิดกระบวนการอักเสบตามมา [9]

โรคอัลไซเมอร์เป็นโรคประสาทเสื่อมเรื้อรังที่มีลักษณะเด่นคือการเสื่อมของเซลล์ประสาทในสมองส่วนฮิปโปแคมปัสและสมองส่วนนอก (Neocortex) ปัจจุบัน มีหลากหลายงานวิจัยที่นำเสนอสมมติฐานปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อพยาธิกำเนิดของโรคอัลไซเมอร์ [3,5] แต่ยังไม่พบสาเหตุของการเกิดโรคที่ชัดเจน อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาวิจัยพบว่าปัจจัยที่ส่งเสริมให้เกิดพยาธิสภาพในผู้ป่วยอัลไซเมอร์จะประกอบด้วย 3 ปัจจัยหลัก ได้แก่ การสะสมของ  $A\beta$  ในสมอง การพบกลุ่มปมเส้นใยประสาทพันกัน และกระบวนการอักเสบที่มีผลทำให้เกิดความเสียหายของระบบประสาท พยาธิกำเนิดของโรคมีความซับซ้อนและมีหลายสมมติฐานร่วมกัน โดยทฤษฎีหลักที่ได้รับการยอมรับมากที่สุดคือ Amyloid cascade hypothesis ซึ่งเสนอว่าการสะสมของ  $A\beta$  เป็นจุดเริ่มต้นของกระบวนการที่นำไปสู่การตายของเซลล์ประสาท [10]

$A\beta$  มีคุณสมบัติเป็นโปรตีนสายสั้นและไม่ละลายน้ำ การเกาะกลุ่มของ  $A\beta$  ที่เกิดขึ้นจะถูกกำจัดโดยเซลล์ไมโครเกลีย ไมโครเกลียเป็นเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิดของระบบประสาทส่วนกลาง ในภาวะปกติ เซลล์ไมโครเกลียจะทำหน้าที่กำจัดเศษโปรตีนรวมทั้ง  $A\beta$  และหลังสารต้านการอักเสบ เนื่องจากบนผิวเซลล์ไมโครเกลียมีตัวรับ (Receptor) ที่จับได้กับ  $A\beta$  ได้หลายชนิด ได้แก่ TREM2, LRP1, TLRs, CR3, CD14, CD47 และ CD36 ทำให้ไมโครเกลียมีบทบาทในการกำจัด  $A\beta$  ที่เกิดขึ้นโดยระบบไลโซโซมและส่งเสริมความสมดุลของเนื้อเยื่อสมอง หากมีการสะสมของ  $A\beta$  จะมีผลทำให้เกิดกระบวนการอักเสบของระบบประสาท คราบ  $A\beta$  จะเริ่มสะสมในสมองส่วนนอก จากนั้นจะกระจายไปยังสมองส่วนฮิปโปแคมปัส อะมิกดาลา และคอร์เทกซ์ส่วนเชื่อมโยง (Association cortex) ตามลำดับ การกระจายนี้จะสัมพันธ์กับระยะเวลาความรุนแรงของโรคดังแสดงในตารางที่ 1 เมื่อเกิดกระบวนการอักเสบ สารที่หลั่งออกมาเมื่อเกิดกระบวนการอักเสบ เช่น ไซโตไคน์ ปัจจัยของภาวะเครียดออกซิเดชัน จะทำให้เกิดการทำงานของเซลล์ไมโครเกลียผิดปกติ ส่งผลให้กระบวนการกำจัด  $A\beta$  เกิดได้ลดลง เพิ่มการสะสมของ  $A\beta$  และมีการอักเสบเพิ่มมากขึ้น ในระยะแรกของการเกิดโรคอัลไซเมอร์ เซลล์ไมโครเกลียจะถูกกระตุ้นโดย  $A\beta$  oligomers ผ่านตัวรับ TLR2, TLR4, CD36 และ NLRP3 inflammasome ส่งผลให้เกิดการหลั่ง Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- $\alpha$ ), Interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ) และ ROS ทำให้บทบาทของเซลล์ไมโครเกลียในช่วงแรกของโรคอัลไซเมอร์จะช่วยลดการสะสมของ  $A\beta$  แต่หากมีการดำเนินโรคต่อไปจนเข้าสู่ระยะเรื้อรัง ผลจากการกระตุ้นการทำงานของเซลล์ไมโครเกลียอย่างต่อเนื่องจะทำให้เซลล์ไมโครเกลียเข้าสู่ภาวะ pro-inflammatory สูญเสียความสามารถในการกำจัด  $A\beta$  และกลายเป็นแหล่งสร้างไซโตไคน์กระตุ้นการอักเสบและสารอนุมูลอิสระ ดังนั้น บทบาทของเซลล์ไมโครเกลียในระยะท้ายของการดำเนินโรคจึงกลายเป็นการเร่งการตายของเซลล์ประสาทและเพิ่มการสะสมของกลุ่มเส้นใยโปรตีนเทา (Tau) มีงานวิจัยพบว่าองค์ประกอบของคราบอะไมลอยด์ที่พบในสมองของผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์และผู้สูงอายุที่มีดาวนซินโดรม จะมี  $A\beta$  เป็นองค์ประกอบหลัก และพบการกระตุ้นการทำงานของเซลล์ไมโครเกลียอย่างต่อเนื่องเรื้อรัง ส่งผลให้เกิดกระบวนการอักเสบ เนื่องจากเซลล์ไมโครเกลียหลั่งไซโตไคน์ที่กระตุ้นให้เกิดการอักเสบในระบบประสาท เช่น IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  และ IL-6 [2] ดังนั้น การสะสมของ  $A\beta$  และกระบวนการอักเสบที่เกิดจากการกระตุ้นการทำงานของเซลล์ไมโครเกลียจึงจัดเป็นอีกหนึ่งปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพในโรคอัลไซเมอร์[11]

ตารางที่ 1 การเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างสมองที่สัมพันธ์กับอาการแสดงในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ [2]

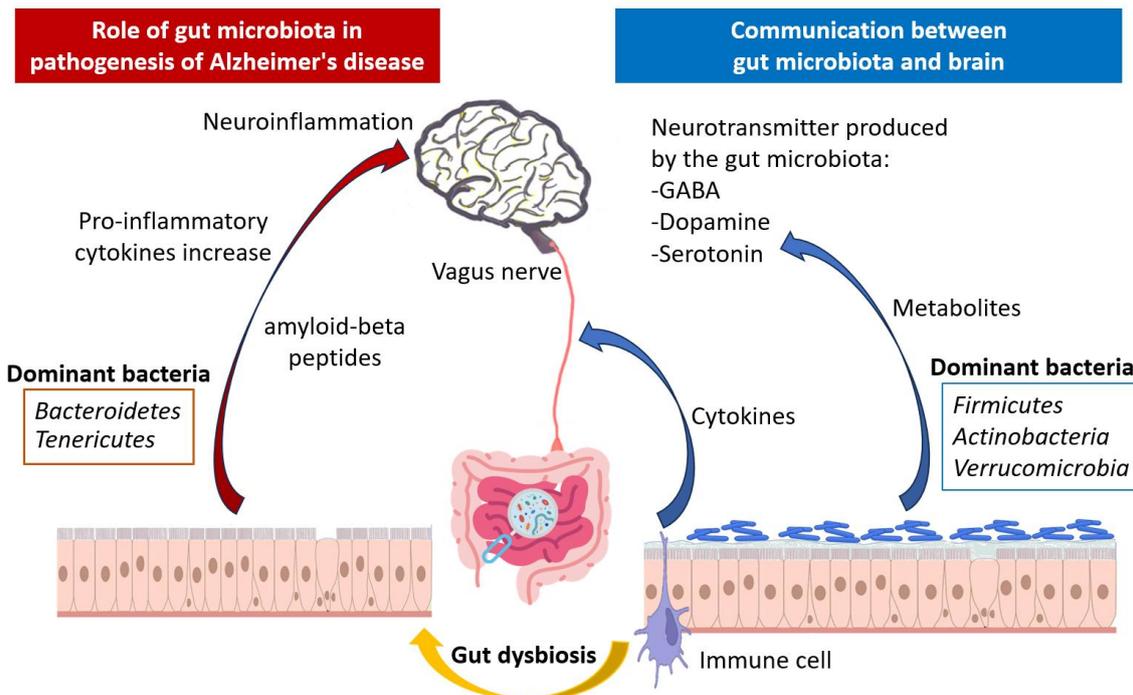
โครงสร้างสมอง	ความผิดปกติที่พบ	อาการทางคลินิกที่สัมพันธ์
ฮิปโปแคมปัส	การสะสม $A\beta$ และโปรตีนเทามากที่สุด ในระยะแรก	สูญเสียความจำระยะสั้น ลืม เหตุการณ์ล่าสุด
คอร์เทกซ์เอนโทไรน์ล (Entorhinal cortex)	สูญเสียการเชื่อมต่อระหว่างฮิปโป แคมปัสและสมองส่วนนอก	บกพร่องในการนำข้อมูลเข้าสู่ ความจำระยะยาว
คอร์เทกซ์การเชื่อมโยงของสมองกลีบขมับ (Temporal) และกลีบข้าง (Parietal)	การฝ่อของเนื้อเยื่อสมองส่วนที่เป็น เนื้อเทา (Gray matter)	การบกพร่องด้านภาษา การระบุ วัตถุ และการตัดสินใจ
คอร์เทกซ์กลีบหน้าผากส่วนหน้า (Prefrontal cortex)	ลดการทำงานของสมองและความสนใจ	สมาธิสั้น ตัดสินใจผิดพลาด พฤติกรรมเปลี่ยนแปลง
อะมิกดาลา	การเสื่อมของเซลล์ประสาทเกี่ยวข้องกับ อารมณ์	ความวิตกกังวล ซึมเศร้า และ ความกลัวผิดปกติ

โครงสร้างสมอง	ความผิดปกติที่พบ	อาการทางคลินิกที่สัมพันธ์
คอร์เทกซ์ซิงกูเลตส่วนหลัง (Posterior cingulate cortex) และพรีคิวเนียส (Precuneus)	การเผาผลาญกลูโคสลดลง	ลดการรับรู้ตนเองและสิ่งแวดล้อม

นอกจากการสะสมของ  $A\beta$  และกระบวนการอักเสบในสมองที่เกิดจากการกระตุ้นการทำงานของเซลล์ไมโครเกลียแล้ว อีกหนึ่งพยาธิสภาพที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ คือ การพบกลุ่มปมเส้นใยประสาทพันกัน กลุ่มปมเส้นใยประสาทพันกันนี้ คือ การสะสมของกลุ่มเส้นใยโปรตีนเทาซึ่งเป็นโปรตีนที่ผิดปกติภายในเซลล์ประสาท โปรตีนเทาเป็นโปรตีนชนิดหนึ่งที่พบในเซลล์ประสาทของสมอง มีบทบาทในการรักษาโครงสร้างของเส้นใยไมโครทิวบูล โดยโครงสร้างเส้นใยไมโครทิวบูลนี้เป็นโครงสร้างสำคัญในการขนส่งสารอาหารและโมเลกุลต่างๆ ภายในเซลล์ประสาท ในโรคอัลไซเมอร์จะพบการพบบทของโครงสร้างโปรตีนที่ผิดปกติ โปรตีนที่ผิดปกตินี้จะเริ่มจับตัวเป็นก้อนหรือปมภายในเซลล์ประสาท ขัดขวางการทำงานของเซลล์ประสาท และเป็นสาเหตุการตายของเซลล์ประสาท ระดับการสะสมของกลุ่มปมเส้นใยประสาทพันกันที่พบในผู้ป่วยอัลไซเมอร์จะสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงและระยะเวลาของการป่วย นอกจากนี้การสะสมกลุ่มปมเส้นใยประสาทพันกันจะเป็นสาเหตุการตายของเซลล์ประสาทแล้ว การสะสมกลุ่มปมเส้นใยประสาทพันกันยังเป็นปัจจัยกระตุ้นให้เกิดกระบวนการอักเสบในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ได้อีกด้วย ดังนั้น การพบกลุ่มปมเส้นใยประสาทพันกันจึงจัดเป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (Biomarker) ที่สำคัญของโรคอัลไซเมอร์ [11] จะเห็นได้ว่ากระบวนการอักเสบที่เกิดขึ้นในสมองของผู้ป่วยอัลไซเมอร์จะเกิดขึ้นในรูปแบบวงจรต่อเนื่อง เริ่มจากการสะสมของ  $A\beta$  และโปรตีนเทา ทำให้เซลล์ไมโครเกลียมีการหลั่งสารไซโตไคน์กระตุ้นกระบวนการสร้าง  $A\beta$  และการอักเสบ เมื่อมีการสร้าง  $A\beta$  เพิ่มขึ้น เซลล์ไมโครเกลียจะถูกกระตุ้นซ้ำอย่างต่อเนื่อง ทำให้วงจรการอักเสบในสมองเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องไปพร้อมกับการสูญเสียสมดุลระหว่างการกำจัดและการผลิต  $A\beta$  นำไปสู่การสะสมของคราบโปรตีนและการเสื่อมของเซลล์ประสาทอย่างต่อเนื่อง

### จุลินทรีย์ในลำไส้ (Gut microbiota)

Gut microbiota เป็นกลุ่มของจุลินทรีย์ในลำไส้ที่มีบทบาทสำคัญในการรักษาสมดุลร่างกายของมนุษย์ ความสัมพันธ์ระหว่างมนุษย์ (โฮสต์) และจุลินทรีย์ในลำไส้เป็นแบบภาวะพึ่งพาอาศัยกัน การก่อตัวของจุลินทรีย์ในลำไส้เริ่มตั้งแต่ขณะเป็นทารก ทารกจะได้รับจุลินทรีย์จากมารดาและสิ่งแวดล้อมรอบตัว การคลอดตามธรรมชาติช่วยให้ทารกได้รับจุลินทรีย์ที่มีประโยชน์จากช่องคลอดของมารดา ในขณะที่ทารกที่คลอดโดยการผ่าตัดอาจมีรูปแบบจุลินทรีย์ที่แตกต่างออกไป ความหลากหลายของจุลินทรีย์จะเปลี่ยนแปลงไปตามอายุ อาหาร และพฤติกรรมดำเนินชีวิต จนกระทั่งเกิดสมดุลคงที่ในช่วงวัยผู้ใหญ่ [12] นอกจากนี้ ในแต่ละบริเวณของทางเดินอาหารจะมีปริมาณและชนิดของกลุ่มจุลินทรีย์ที่ต่างกันโดยลำไส้ใหญ่จะพบจำนวนและความหลากหลายของจุลินทรีย์มากที่สุดเมื่อเทียบกับทางเดินอาหารบริเวณอื่น [13]



ภาพที่ 1 การเปลี่ยนแปลงของจุลินทรีย์ในลำไส้ที่พบในทางเดินอาหารมนุษย์กับการเกิดโรคอัลไซเมอร์

จุลินทรีย์ในลำไส้มีบทบาทต่อร่างกายทั้งในระบบย่อยและดูดซึมอาหาร เช่น การสลายคาร์โบไฮเดรตที่ย่อยไม่ได้ให้เป็นกรดไขมันสายสั้น (Short-chain fatty acids: SCFAs) ซึ่งเป็นพลังงานสำคัญของเซลล์เยื่อบุลำไส้ [14] ระบบการการสังเคราะห์วิตามินและสารชีวเคมี เช่น วิตามินเค วิตามินบี 12 และกรดโฟลิก ระบบภูมิคุ้มกัน เช่น การป้องกันเชื้อก่อโรคด้วยการแย่งสารอาหาร ผลิตภัณฑ์ยับยั้งการเจริญของเชื้อก่อโรค (Colonization resistance) และควบคุมระบบภูมิคุ้มกันให้มีการตอบสนองอย่างเหมาะสม [15] ตลอดจนระบบการสื่อสารกับสมอง (Gut-brain axis) ผ่านการสร้างสารสื่อประสาท เช่น เซโรโทนิน กรดแกมมา-อะมิโนบิวทีริก (Gamma-Aminobutyric Acid: GABA) ซึ่งมีผลต่อสมดุลของสารเคมี อารมณ์และพฤติกรรมของมนุษย์[16] ดังแสดงในภาพที่ 1

จุลินทรีย์ในลำไส้สามารถเกิดการเปลี่ยนแปลงเนื่องจากอิทธิพลของสิ่งแวดล้อม เช่น อายุ อาหาร การใช้ยา ปฏิชีวนะเป็นระยะเวลานาน ความเครียด เป็นต้น ยิ่งไปกว่านั้น การเปลี่ยนแปลงของจุลินทรีย์ในลำไส้สามารถกระตุ้นให้เกิดโรคทางเดินอาหาร เช่น โรคลำไส้แปรปรวน โรคลำไส้อักเสบ มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง และโรคอื่นๆ อีกมากมาย นอกจากนี้โรคที่พบในระบบทางเดินอาหาร การเปลี่ยนแปลงของจุลินทรีย์ในลำไส้ยังพบความสัมพันธ์อย่างใกล้ชิดกับความผิดปกติหรือพยาธิสภาพของอวัยวะอื่นๆ ด้วย เช่น การเกิดมะเร็งปอด ตับอักเสบ โรคไตเรื้อรัง เป็นต้น อีกทั้งยังมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคทางระบบประสาทและภูมิคุ้มกัน จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์จะมีปริมาณของโพรไบโอติกในลำไส้และความหลากหลายของจุลินทรีย์ในลำไส้ลดลง นอกจากนี้ ปฏิสัมพันธ์ระหว่างจุลินทรีย์ในลำไส้และระบบประสาทในลำไส้ ยังมีผลต่อการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันในทางเดินอาหาร เนื่องจากจุลินทรีย์ในลำไส้มีส่วนช่วยในการสร้างสมดุลและเสริมสร้างความแข็งแรงของระบบภูมิคุ้มกัน [13]

## โพรไบโอติก

องค์การอนามัยโลก (World Health Organization: WHO) และสมาคมวิทยาศาสตร์นานาชาติว่าด้วยโพรไบโอติก และพรีไบโอติก (International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics: ISAPP) ได้ให้นิยามคำจำกัดความของโพรไบโอติกว่า “จุลินทรีย์ที่มีชีวิตซึ่งเมื่อรับประทานในปริมาณที่เหมาะสมจะเป็นประโยชน์ต่อร่างกาย” [17] โพรไบโอติกมีบทบาทในการปรับสมดุลทั้งในด้านการเพิ่มจำนวนและความหลากหลายของจุลินทรีย์ในลำไส้กระตุ้นให้เกิดการเจริญเติบโตเพิ่มจำนวนของจุลินทรีย์ชนิดดี กระตุ้นการเพิ่มจำนวนของเซลล์เยื่อบุลำไส้ ป้องกันการเจริญเติบโตของแบคทีเรียก่อโรคผ่านกลไกการแข่งขันเพื่อแย่งชิงสารอาหาร ส่งเสริมสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Eubiosis) ส่งเสริมกระบวนการย่อยอาหาร เสริมสร้างระบบภูมิคุ้มกัน อีกทั้งยังเสริมสร้างความแข็งแรงให้กับผนังลำไส้ ป้องกันและบรรเทาอาการผิดปกติของระบบทางเดินอาหารได้อีกด้วย จากคุณสมบัติดังกล่าวนี้ ทำให้โพรไบโอติกมีการจำหน่ายในท้องตลาดและมีการบริโภคอย่างแพร่หลาย ทั้งในรูปแบบผลิตภัณฑ์เสริมอาหารและอาหารเพื่อสุขภาพ เช่น นมเปรี้ยว โยเกิร์ต กิมจิ และอาหารเสริมในรูปแบบแคปซูลหรือผงผสมอาหาร ในการบริโภคโพรไบโอติกควรพิจารณาผลิตภัณฑ์ที่มีการระบุสายพันธุ์จุลินทรีย์อย่างชัดเจนและควรบริโภคอย่างต่อเนื่องจึงจะเห็นผลทางสุขภาพ นอกจากนี้ ผู้ที่มีภาวะทางสุขภาพ เช่น ภูมิคุ้มกันบกพร่อง ควรปรึกษาแพทย์ก่อนการใช้ผลิตภัณฑ์เสริมโพรไบโอติก สำหรับข้อกำหนดการใช้จุลินทรีย์โพรไบโอติกในอาหารของประเทศไทยอ้างอิงตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข พ.ศ. 2554 เรื่องการใช้จุลินทรีย์โพรไบโอติกในอาหารระบุว่าอาหารที่มีการใช้จุลินทรีย์โพรไบโอติกต้องได้รับอนุญาตจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และต้องใช้จุลินทรีย์ตามที่กำหนดไว้ในบัญชีรายชื่อเชื้อจุลินทรีย์ที่เป็นจุลินทรีย์โพรไบโอติกสำหรับใช้ในอาหาร (ดังแสดงในตารางที่ 2) และมีปริมาณจุลินทรีย์โพรไบโอติกที่ยังมีชีวิตอยู่คงเหลืออยู่ไม่น้อยกว่า  $10^6$  CFU ต่ออาหาร 1 กรัม ตลอดอายุการเก็บรักษาของอาหารนั้น

ในระบบทางเดินอาหาร เซลล์เยื่อบุลำไส้ Tight junctions และชั้นเมือกที่เคลือบผนังลำไส้จะทำหน้าที่เป็นเกราะป้องกันลำไส้ร่วมกับระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด โดยประสิทธิภาพในการทำงานของเกราะป้องกันลำไส้จะสัมพันธ์กับสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ ดังแสดงในภาพที่ 1 หากเกิดการเปลี่ยนแปลงสมดุลทั้งในเชิงปริมาณและโครงสร้างขององค์ประกอบเหล่านี้ จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะต่างๆ เช่น โรคลำไส้รั่ว (Leaky gut syndrome) โรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง และการติดเชื้อในลำไส้ มีงานวิจัยจำนวนมากที่แสดงให้เห็นว่าโพรไบโอติกช่วยปกป้องการทำงานของเกราะป้องกันลำไส้โดยส่งเสริมการหลั่งเมือก เช่น โปรตีนที่หลังจาก *Lactobacillus plantarum* BMCM12 ช่วยปกป้องเกราะป้องกันลำไส้และสามารถลดการยึดเกาะของเชื้อก่อโรคได้ [18] นอกจากนี้ โพรไบโอติกยังมีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของจุลินทรีย์ในลำไส้ โดยโพรไบโอติกจะช่วยเพิ่มความหลากหลายขององค์ประกอบแบคทีเรียที่ดี ผลของโพรไบโอติกที่มีต่อจุลินทรีย์ในลำไส้ จะส่งผลเชิงบวกต่อการทำงานของระบบประสาทส่วนกลาง มีงานวิจัยพบว่าการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะความจำเสื่อมและความผิดปกติทางจิตเวชร่วมกับการใช้โพรไบโอติกจะให้ผลการรักษาที่ดี โดยส่งผลให้เกิดการปรับเปลี่ยนองค์ประกอบทางชีวเคมีในสมองโดยตรง เช่น เซโรโทนิน กาบา และโดพามีน [19]

ตารางที่ 2 รายชื่อเชื้อจุลินทรีย์ที่เป็นจุลินทรีย์โพรไบโอติกสำหรับใช้ในอาหารแนบท้ายตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข พ.ศ. 2554 เรื่อง การใช้จุลินทรีย์โพรไบโอติกในอาหาร [20]

ลำดับที่	โพรไบโอติกสำหรับใช้ในอาหาร	ลำดับที่	โพรไบโอติกสำหรับใช้ในอาหาร
1	<i>Bacillus coagulans</i>	13	<i>Lactobacillus crispatus</i>
2	<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	14	<i>Lactobacillus gasseri</i>
3	<i>Bifidobacterium animalis</i>	15	<i>Lactobacillus johnsonii</i>
4	<i>Bifidobacterium bifidum</i>	16	<i>Lactobacillus paracasei</i>
5	<i>Bifidobacterium breve</i>	17	<i>Lactobacillus reuteri</i>
6	<i>Bifidobacterium infantis</i>	18	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>
7	<i>Bifidobacterium lactis</i>	19	<i>Lactobacillus salivarius</i>
8	<i>Bifidobacterium longum</i>	20	<i>Lactobacillus zeae</i>
9	<i>Bifidobacterium pseudolongum</i>	21	<i>Propionibacterium arabinosum</i>
10	<i>Enterococcus durans</i>	22	<i>Staphylococcus sciuri</i>
11	<i>Enterococcus faecium</i>	23	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> subsp. <i>Boulardii</i>
12	<i>Lactobacillus acidophilus</i>		

### ความสัมพันธ์ของจุลินทรีย์ในลำไส้และโพรไบโอติกกับการเกิดโรคอัลไซเมอร์

การรับประทานอาหารในชีวิตประจำวันมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงและสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ โดยอาหารบางชนิดสามารถส่งเสริมการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์ชนิดดี (โพรไบโอติก) ในขณะที่อาหารบางชนิดอาจส่งผลเสียต่อสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ได้ การเลือกรับประทานอาหารที่มีประโยชน์ต่อจุลินทรีย์ในลำไส้จึงเป็นสิ่งสำคัญในการรักษาสุขภาพโดยรวม ในทางกลับกัน อาหารบางชนิดอาจมีผลรบกวนความสัมพันธ์ระหว่างจุลินทรีย์ในลำไส้กับการทำงานของระบบต่างๆ ในร่างกาย ซึ่งอาจส่งผลให้เกิดพยาธิสภาพตามมาได้ เช่น การอักเสบเรื้อรัง โรคภูมิคุ้มกันตนเอง และโรคทางระบบประสาท [21]

การเปลี่ยนแปลงของจุลินทรีย์ในลำไส้มีผลต่อประสิทธิภาพในการย่อยอาหาร ระบบภูมิคุ้มกัน การส่งสัญญาณประสาท รวมถึงการทำงานของสมองของมนุษย์ เนื่องจากจุลินทรีย์ในลำไส้จะเชื่อมต่อกับระบบประสาทผ่านเครือข่ายทั้งระบบประสาท ระบบต่อมไร้ท่อ และระบบภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ พบว่า มีปริมาณโพรไบโอติกในลำไส้และความหลากหลายของจุลินทรีย์ในลำไส้ลดลง ร่วมกับพบการเพิ่มขึ้นหรือลดลงอย่างผิดปกติของกลุ่มแบคทีเรียบางชนิด [2] มีงานวิจัยที่บ่งชี้ว่าในสมองผู้ป่วยอัลไซเมอร์จะพบการสะสมของเซลล์ไมโครเกลียรอบๆ บริเวณที่เกิดคราบ  $A\beta$  plaques เนื่องจากเซลล์ไมโครเกลียมีบทบาทในระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด เมื่อเกิดการเปลี่ยนแปลงของระบบประสาทส่วนกลาง เช่น คราบ  $A\beta$  plaques และการสะสมของ  $A\beta$  ในระบบประสาท ตัวรับบนเซลล์ไมโครเกลียจะจับกับ  $A\beta$  เพื่อกำจัด  $A\beta$  ผ่านระบบไลโซโซม การกระตุ้นเซลล์ไมโครเกลียให้มีการทำงานที่มากจนเกินไปหรือกระตุ้นอย่างต่อเนื่องเรื้อรังจะนำไปสู่การอักเสบของระบบประสาท และก่อให้เกิดการหลั่งสารกระตุ้นการอักเสบที่มากเกินไป ได้แก่ ไซโตไคน์ สารอนุมูลอิสระจากปฏิกิริยาออกซิเดชัน และสารไนตริกออกไซด์ นอกจากนี้ ในภาวะที่เกิดการสะสมของความเครียดออกซิเดชันในระบบประสาทจะมีผลทำให้เกิดการเร่งการสะสมของ  $A\beta$  และกระตุ้นปฏิกิริยาออกซิเดชันได้เช่นเดียวกัน ดังนั้น กระบวนการอักเสบของระบบประสาทส่วนกลางที่เกิดจากเซลล์ไมโครเกลียจึงจัดเป็นลักษณะทางพยาธิวิทยาที่สำคัญของโรคอัลไซเมอร์ ซึ่งพบร่องรอยมาจากการสะสมของ  $A\beta$  และการก่อตัวของกลุ่มปมเส้นใยประสาทพันกัน

โพรไบโอติกมีคุณสมบัติในการเสริมสร้างความแข็งแรงของเกราะป้องกันลำไส้ผ่านหลายกลไก เช่น การสร้างกรดไขมันสายสั้นซึ่งเป็นสารเมตาบอไลต์หลักที่เกิดจากการหมักใยอาหารของแบคทีเรียในระบบทางเดินอาหาร มีบทบาทในการรักษาสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ และช่วยในกระบวนการต้านการอักเสบ นอกจากนี้ กรดไขมันสายสั้นยังทำหน้าที่เป็นโมเลกุลส่งสัญญาณเชื่อมโยงระหว่างลำไส้และสมองเพื่อควบคุมการทำงานของสมอง อารมณ์ และพฤติกรรม [18] โพรไบโอติกมีบทบาทสำคัญในการยับยั้งการก่อโรคของจุลินทรีย์ก่อโรคร้ายแรงผ่านการแก่งแย่งแข่งขันด้านสารอาหารและพื้นที่ในการเกาะติด (Competitive exclusion) โดยโพรไบโอติกมีอัตราการเพิ่มจำนวนประชากรที่สูงกว่าส่งผลให้เกิดการครอบครองพื้นที่ (Colonization) อย่างมีประสิทธิภาพเหนือกว่าจุลินทรีย์ก่อโรค จนสามารถลดจำนวนหรือยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อก่อโรคได้ นอกจากนี้ โพรไบโอติกบางชนิดสามารถหลั่งสารที่มีคุณสมบัติเป็นสารต้านจุลชีพหรือสารที่ส่งเสริมการทำงานของชั้นเมือกในลำไส้ ส่งผลให้จุลินทรีย์ก่อโรคมีการยึดเกาะผนังลำไส้ได้ลดลง จึงลดโอกาสการติดเชื้อในลำไส้ได้ ตัวอย่างของการนำโพรไบโอติกมาผลิตในรูปแบบของผลิตภัณฑ์และเป็นที่ยอมรับในท้องตลาด เช่น โพรไบโอติกชนิด *Lactobacillus* ในผลิตภัณฑ์นมเปรี้ยวและโยเกิร์ต มีคุณสมบัติช่วยเพิ่มความสมบูรณ์ของเยื่อลำไส้ ส่งเสริมระบบภูมิคุ้มกัน และลดการติดเชื้อจากแบคทีเรียผ่านเยื่อลำไส้ได้ [22] จากการศึกษาที่ผ่านมา มีงานวิจัยที่บ่งชี้ว่าโพรไบโอติกมีคุณสมบัติในการฟื้นฟูสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้และช่วยชะลอการดำเนินโรคอัลไซเมอร์ได้ [23] เนื่องจากโพรไบโอติกมีผลช่วยลดปฏิกริยาอักเสบและความเครียดออกซิเดชัน นอกจากนี้ ยังไม่พบรายงานผลข้างเคียงใดๆ จากการใช้โพรไบโอติกในการรักษาผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ ปัจจุบัน กลไกในระดับโมเลกุลของโพรไบโอติกที่มีต่อโรคอัลไซเมอร์จะเกี่ยวข้องกับ 4 กลไกหลัก คือ ลดการส่งสัญญาณอักเสบไปยังสมอง ต่อด้านกระบวนการอักเสบที่เกิดขึ้นภายในสมอง ลดการสะสมของ  $A\beta$  ในสัตว์ทดลอง และปรับสมดุลของสารสื่อประสาท

ระบบประสาทลำไส้ในระบบทางเดินอาหารของมนุษย์ประกอบด้วยเครือข่ายของประสาทขนาดใหญ่และซับซ้อน มีหน้าที่หลักในการควบคุมการทำงานทางสรีรวิทยาของลำไส้และเชื่อมโยงการสื่อสารระหว่างลำไส้และระบบประสาทส่วนกลาง ทั้งในทิศทางจากลำไส้ถึงสมองและสมองถึงลำไส้ ระบบการสื่อสารนี้เรียกว่า Gut-brain axis ทำหน้าที่ควบคุมการประสานงานระหว่างสมอง ลำไส้ ระบบต่อมไร้ท่อ และระบบภูมิคุ้มกันที่เกี่ยวข้องกับลำไส้ การสื่อสารกันระหว่างจุลินทรีย์ในลำไส้กับ Gut-brain axis จะอาศัยการผลิตโมเลกุลที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทและต่อมไร้ท่อเพื่อทำหน้าที่เป็นสารสื่อประสาท สารสื่อประสาทเหล่านี้ สามารถปรับเปลี่ยนการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันและส่งผลกระทบต่อพฤติกรรม ความจำ และการเรียนรู้ในโรคระบบประสาทเสื่อมได้ เนื่องจากจุลินทรีย์ในลำไส้สามารถผลิตสารสื่อประสาทในลำไส้ได้ จึงทำให้จุลินทรีย์ในลำไส้มีบทบาทสำคัญต่อการทำงานของสารสื่อประสาทระหว่างสมองและลำไส้ผ่าน Gut-brain axis ด้วย (ดังแสดงในภาพที่ 1) นอกจากการเปลี่ยนแปลงของจุลินทรีย์ในลำไส้จะมีผลต่อการดำเนินโรคอัลไซเมอร์แล้ว การเปลี่ยนแปลงของโพรไบโอติกก็มีอิทธิพลอย่างมากต่อการดำเนินของโรคอัลไซเมอร์เช่นเดียวกัน มีการวิจัยในสัตว์ทดลองจำนวนมากที่แสดงหลักฐานสอดคล้องกันว่าโพรไบโอติกสามารถส่งผลเชิงบวกต่อการดำเนินของโรคอัลไซเมอร์ได้ทั้งในระดับเซลล์และระดับโมเลกุลผ่านหลายกลไก การให้โพรไบโอติก เช่น *Lactobacillus plantarum*, *L. rhamnosus* หรือสูตรผสมหลายสายพันธุ์ (Multi-strain formulations) สามารถลดการสะสมของ  $A\beta$  ยับยั้งการเกิดฟอสฟอริเลตของโปรตีนเทา เพิ่มการสร้างเซลล์ประสาทในฮิปโปแคมปัส ลดไซโตไคน์ที่กระตุ้นกระบวนการอักเสบ ( $TNF-\alpha$ ,  $IL-1\beta$ ) และยับยั้งการอักเสบในสมองและฟื้นฟูเกราะป้องกันลำไส้ด้วยการเพิ่มอัตราการสังเคราะห์กรดไขมันสายสั้น เช่น butyrate เป็นต้น [24, 25] สำหรับการศึกษาในมนุษย์ มีหลักฐานแสดงให้เห็นว่าในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์จะมีแบคทีเรียในไฟลัม *Verrucomicrobia*, *Actinobacteria*, *Firmicutes* และ *Proteobacteria* ลดลงอย่างมาก ในขณะที่เดียวกัน มักพบการเพิ่มขึ้นของแบคทีเรียในไฟลัม *Tenericutes* และ *Bacteroidetes* โดยการเปลี่ยนแปลงของโพรไบโอติกที่แตกต่างกันนี้ ส่งผลให้เกิดการสะสมของ  $A\beta$  ในสมองเพิ่มมากขึ้น [26] นอกจากนี้ การศึกษาทางคลินิกยังแสดงให้เห็นว่าองค์ประกอบของจุลินทรีย์ในลำไส้ของผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์มีความหลากหลายของโพรไบโอติกและจุลินทรีย์ในลำไส้ลดลงรวมกับการเปลี่ยนแปลงของปริมาณแบคทีเรียในไฟลัม *Firmicutes* และแบคทีเรียในไฟลัม *Actinobacteria* สกุล *Bifidobacterium* ที่ลดลง ในขณะที่ปริมาณของแบคทีเรียในไฟลัม *Bacteroidetes* มีการเพิ่ม

จำนวนมากขึ้น [27] นอกจากนี้ในการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (Randomized Controlled Trial: RCT) บ่งชี้ว่ากลุ่มที่ได้รับการเสริมโพรไบโอติกสูตรผสมของ *L. acidophilus*, *L. casei*, *B. bifidum* และ *L. fermentum* เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ จะมีคะแนน Mini-Mental State Examination (MMSE) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ โดยไม่พบผลข้างเคียงรุนแรงจากการเสริมโพรไบโอติก การได้รับโพรไบโอติกจึงช่วยปรับปรุงการทำงานของสมองและลดภาวะอักเสบในผู้ป่วย [28] สอดคล้องกับผลการศึกษาในผู้สูงอายุที่มีภาวะบกพร่องทางการรู้คิดเล็กน้อย (Mild cognitive impairment; MCI) พบว่า การให้ *Bifidobacterium breve* A1 ต่อเนื่อง 16 สัปดาห์ช่วยปรับการอักเสบและการทำงานของสมองได้ [29] การศึกษาในช่วงระหว่างปี พ.ศ. 2566 – 2568 พบว่า การใช้โพรไบโอติกหลายสายพันธุ์ (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium* และ *Streptococcus thermophilus*) ในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ ระยะต้น 12 สัปดาห์ พบว่าความจำระยะสั้นและความสามารถทางปัญญาในการจัดการพฤติกรรมมีการปรับปรุงดีขึ้นเล็กน้อย ในด้านการเสริมโพรไบโอติกผสมกับพรีไบโอติก (Synbiotic) พบว่าช่วยลด IL-1 $\beta$  และ TNF- $\alpha$  และปรับสมดุล Microbiota-brain axis [30] นอกจากนี้การวิเคราะห์อภิมาน (Meta-analysis) ในช่วงระหว่างปี พ.ศ. 2564 - 2568 ได้ทำการประมวลผลข้อมูลจากการทดลองควบคุมแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมเพื่อประเมินประสิทธิภาพของโพรไบโอติกในกลุ่มประชากรผู้ป่วยที่มีภาวะบกพร่องทางการรู้คิดเล็กน้อยและผู้สูงอายุอัลไซเมอร์ ผลการวิเคราะห์โดยรวมชี้ให้เห็นถึงผลเชิงบวกของการเสริมโพรไบโอติกส่งผลให้เกิดการปรับปรุงที่ชัดเจนในด้านความรู้คิดโดยรวม โดยเฉพาะวัดด้วยเครื่องมือประเมินมาตรฐาน (เช่น Mini-Mental State Examination; MMSE) ขนาดอิทธิพลที่คำนวณได้ (Hedges'  $g = 0.32$ ) บ่งชี้ถึงผลกระทบในระดับเล็กน้อยถึงปานกลางซึ่งมีนัยสำคัญทางคลินิกสำหรับแนวทางการรักษาเสริม [30, 31] นอกเหนือจากการปรับปรุงการทำงานของสมองแล้ว ยังมีการศึกษาที่แสดงถึงผลของการเสริมโพรไบโอติกที่มีต่อกระบวนการเมตาบอลิซึมที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งอาจเป็นกลไกพื้นฐานที่เชื่อมโยงระหว่างลำไส้และสมอง ได้แก่ ระดับน้ำตาลและไขมันในเลือดขณะอดอาหารลดลง การตรวจวัดทางชีวภาพที่บ่งชี้การอักเสบ เช่น High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) มีระดับที่ลดลง [32]

แม้ข้อมูลงานวิจัยที่มีอยู่ในปัจจุบันจะบ่งชี้ว่าโพรไบโอติกอาจมีศักยภาพในการเป็นแนวทางเสริมเพื่อชะลอการเสื่อมของการทำงานทางสมองผ่านกลไกการลดการอักเสบ การเพิ่มสารต้านอนุมูลอิสระ และการกระตุ้น neurotrophic factors ซึ่งส่งผลต่อสมดุลของ Microbiota-gut-brain axis ตลอดจนการเสริมโพรไบโอติกยังสัมพันธ์กับการชะลอการดำเนินของโรคอัลไซเมอร์ผ่านกลไกหลายด้าน ได้แก่ การปรับสมดุลจุลินทรีย์ในลำไส้ การลดการอักเสบของสมอง การลดการสะสมของ A $\beta$  และโปรตีนเทา การเพิ่มสารต้านอนุมูลอิสระ และช่วยการปรับสมดุลของสารสื่อประสาท อย่างไรก็ตาม ผู้เขียนมีความคิดเห็นว่ายังคงมีข้อจำกัดและความท้าทายในการศึกษาผลที่เกิดขึ้นกับกลุ่มผู้ป่วยขนาดใหญ่และการศึกษาในระยะยาว การเจาะลึกถึงสายพันธุ์และปริมาณของการบริโภคโพรไบโอติกที่เหมาะสม นอกจากนี้ การนำข้อมูลไปใช้ในทางคลินิกยังคงมีข้อจำกัดที่สำคัญ เนื่องจากปัจจุบันยังไม่มีกำหนดสายพันธุ์หรือสูตรผสมของโพรไบโอติกมาตรฐาน (Reference stains) อีกทั้งในการศึกษามีความแปรปรวนของการศึกษา (Study Heterogeneity) ทั้งในด้านสายพันธุ์โพรไบโอติกที่ใช้ (ทั้งแบบสายพันธุ์เดียวและหลายสายพันธุ์) การประเมินความปลอดภัยและอันตรกิริยาในผู้มีโรคประจำตัว ตลอดจนการประเมินผลในระดับโมเลกุล เช่น Gut microbiota sequencing, Metabolomics, Neuroimaging เป็นต้น ดังนั้น ผลของการใช้โพรไบโอติกในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ยังคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติมอย่างต่อเนื่องเพื่อรวบรวมข้อมูลเชิงประจักษ์ที่หนักแน่นเพียงพอในการยืนยันผลลัพธ์และกำหนดแนวทางการรักษามาตรฐานต่อไป

### ข้อควรพิจารณาด้านความปลอดภัยในการใช้โพรไบโอติก

โพรไบโอติกได้รับการจัดประเภทว่าปลอดภัยโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา จนถึงขณะนี้ยังไม่มีหลักฐานใดๆ เกี่ยวกับประเด็นความปลอดภัยของ *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* และ *Clostridium* ในโรคอัลไซเมอร์ อย่างไรก็ตาม ข้อพิจารณาในการใช้โพรไบโอติกในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ ได้แก่ การหลีกเลี่ยงการให้โพรไบโอติกแก่ผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ที่กำลังได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน เช่น เคมีบำบัด มีรายงาน

ผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อ *S. boulardii* ในหลายกรณีที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด ภาวะเชื้อราในกระแสเลือด และภาวะแบคทีเรียในกระแสเลือด แม้จะมีโอกาสพบน้อย แต่อาจพบแบคทีเรียโพรไบโอติกที่อาจมีอันตรายต่อชีวิต ซึ่งสามารถถ่ายทอดไปยังแบคทีเรียสายพันธุ์อื่นๆ และอาจก่อให้เกิดการติดเชื้อได้ [33]

### สรุปและข้อเสนอแนะ

อาหารมีผลต่อสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้และโพรไบโอติก การเสียสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้และโพรไบโอติกมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดโรคในหลายระบบ แม้ว่าสาเหตุการเกิดโรคอัลไซเมอร์จะยังไม่เป็นที่แน่ชัด แต่มีการวิจัยที่แสดงถึงการบริโภคโพรไบโอติกสามารถบรรเทาความก้าวหน้าของการดำเนินโรคอัลไซเมอร์ได้ ในปัจจุบันยังไม่พบรายงานผลข้างเคียงใดๆ จากการใช้โพรไบโอติกในการรักษาผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ ดังนั้น ในอนาคตจึงมีความจำเป็นที่จะต้องศึกษาและทำการทดลองทางคลินิกเพิ่มเติมเพื่อทำความเข้าใจถึงปฏิสัมพันธ์ระหว่างโฮสต์ บทบาทและกลไกของจุลินทรีย์ในลำไส้และโพรไบโอติกที่มีผลต่อการเกิดพยาธิสภาพในโรคอัลไซเมอร์ ตลอดจนการศึกษาเชิงลึกเพื่อเชื่อมโยงผลของโพรไบโอติกที่มีต่อจุลินทรีย์ในลำไส้และการประยุกต์ใช้เพื่อบรรเทาความก้าวหน้าของการดำเนินโรคอัลไซเมอร์เพื่อเป้าหมายการรักษาที่เหมาะสม การศึกษาดังกล่าวนี้อาจใช้เป็นข้อมูลเพื่อนำไปสู่ความก้าวหน้าเชิงกลยุทธ์ในการรักษาและป้องกันโรคอัลไซเมอร์ต่อไปได้ในอนาคต

### เอกสารอ้างอิง

- [1] Long JM, Holtzman DM. Alzheimer Disease: An Update on pathobiology and treatment strategies. *Cell*. 2019;179(2):312-39.
- [2] Naomi R, Embong H, Othman F, Ghazi HF, Maruthey N, Bahari H. Probiotics for Alzheimer's disease: a systematic review. *Nutrients*. 2021;14(1):20. doi:10.3390/nu14010020.
- [3] Yang J, Liang J, Hu N, He N, Liu B, Liu G, et al. The gut microbiota modulates neuroinflammation in Alzheimer's disease: Elucidating Crucial Factors and Mechanistic Underpinnings. *CNS Neurosci Ther*. 2024;30(10):e70091.
- [4] Lee JH, Jia J, Ji Y, Kandiah N, Kim S, Mok V, et al. A Framework for best practices and readiness in the advent of anti-amyloid therapy for early Alzheimer's disease in Asia. *J Alzheimers Dis*. 2024;101(1):1-12.
- [5] Zheng Q, Wang X. Alzheimer's disease: insights into pathology, molecular mechanisms, and therapy. *Protein Cell*. 2025;16(2):83-120.
- [6] Sheikhi K, Momenabadi V, Khosravi S, Souri A, Goodarzi E. Burden of risk factors attributable to Alzheimer's disease and other dementia and its relationship with the Socio-Demographic index in Asia. *BMC Neurol*. 2025;25(1):247.
- [7] Wangtongkum S, Sucharitkul P, Silprasert N, Inthrachak R. Prevalence of dementia among population age over 45 years in Chiang Mai, Thailand. *J Med Assoc Thai*. 2008;91(11):1685-90.
- [8] Jitapunkul S, Kunanusont C, Phoolcharoen W, Suriyawongpaisal P. Prevalence estimation of dementia among Thai elderly: a national survey. *J Med Assoc Thai*. 2001;84(4):461-7.
- [9] Kamatham PT, Shukla R, Khatri DK, Vora LK. Pathogenesis, diagnostics, and therapeutics for Alzheimer's disease: Breaking the memory barrier. *Ageing Res Rev*. 2024;101:102481.
- [10] Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 2002;297(5580):353-6. doi: 10.1126/science.1072994.

- [11] Al-Ghraiya NF, Wang J, Alkhalifa AE, Roberts AB, Raj R, Yang E, et al. Glial cell-mediated neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(18):10572.
- [12] Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(26):11971-5.
- [13] Chandrasekaran P, Weiskirchen S, Weiskirchen R. Effects of probiotics on gut microbiota: an overview. *Int J Mol Sci.* 2024;25(11):6022. doi: 10.3390/ijms25116022.
- [14] Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Backhed F. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell.* 2016;165(6):1332-45.
- [15] Buffie CG, Pamer EG. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(11):790-801.
- [16] Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaansen TFS, Boehme M, et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev.* 2019;99(4):1877-2013.
- [17] Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(8):506-14.
- [18] Liu Q, Yu Z, Tian F, Zhao J, Zhang H, Zhai Q, et al. Surface components and metabolites of probiotics for regulation of intestinal epithelial barrier. *Microb Cell Fact.* 2020;19(1):23.
- [19] Wang H, Lee IS, Braun C, Enck P. Effect of probiotics on central nervous system functions in animals and humans: a systematic review. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016;22(4):589-605.
- [20] Ministry of Public Health. Notification of the Ministry of Public Health (No. 311) B.E. 2554 (2011) Re: Use of Probiotic Microorganisms in Foods. *Government Gazette Vol. 128, Special Part 80 Ngor* (June 1, 2011).
- [21] Pant A, Maiti TK, Mahajan D, Das B. Human gut microbiota and drug metabolism. *Microb Ecol.* 2023;86(1):97-111.
- [22] Lee BJ, Bak YT. Irritable bowel syndrome, gut microbiota and probiotics. *J Neurogastroenterol Motil.* 2011;17(3):252-66.
- [23] Zhao S, Liang S, Tao J, Peng Y, Chen S, Wai HKF, et al. Probiotics for adults with major depressive disorder compared with antidepressants: a systematic review and network meta-analysis. *Nutr Rev.* 2025;83(1):72-82.
- [24] Bonfili L, Cekarini V, Cuccioloni M, Angeletti M, Berardi S, Scarpona S, et al. SLAB 51 probiotic formulation activates SIRT1 pathway promoting antioxidant and neuroprotective effects in an AD mouse model. *Mol Neurobiol.* 2018;55(10):7987-8000.
- [25] Wang C, Zheng D, Weng F, Jin Y, He L. Sodium butyrate ameliorates the cognitive impairment of Alzheimer's disease by regulating the metabolism of astrocytes. *Psychopharmacology (Berl).* 2022;239(1):215-27.
- [26] Kowalski K, Mulak A. Brain-gut-microbiota axis in Alzheimer's disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 2019;25(1):48-60.

- [27] Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, et al. What is the healthy gut microbiota composition? a changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*. 2019;7(1).
- [28] Akbari E, Asemi Z, Daneshvar Kakhaki R, Bahmani F, Kouchaki E, Tamtaji OR, et al. Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind and controlled trial. *Front Aging Neurosci*. 2016;8:256.
- [29] Kobayashi Y, Kinoshita T, Matsumoto A, Yoshino K, Saito I, Xiao JZ. Bifidobacterium breve A1 supplementation improved cognitive decline in older adults with mild cognitive impairment: an open-label, single-arm study. *J Prev Alzheimers Dis*. 2019;6(1):70-5.
- [30] Li X, Hu S, Yin J, Peng X, King L, Li L, et al. Effect of synbiotic supplementation on immune parameters and gut microbiota in healthy adults: a double-blind randomized controlled trial. *Gut Microbes*. 2023;15(2):2247025.
- [31] Liu W, Guo J, Dong Y, Li J, Wang Y. Efficacy of probiotic supplementation in influencing cognitive function in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Food Sci*. 2025;90(7):e70037.
- [32] Lan X, Li B, Zhao J, Stanton C, Ross RP, Chen W, et al. Probiotic intervention improves metabolic outcomes in gestational diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr*. 2024;43(7):1683-95.
- [33] Dudek-Wicher R, Junka A, Paleczny J, Bartoszewicz M. Clinical trials of probiotic strains in selected disease entities. *Int J Microbiol*. 2020;2020:8854119.