

國立陽明交通大學

統計學研究所

碩士論文

Institute of Statistics

National Yang Ming Chiao Tung University

Master Thesis

腸道微生物資料中介效應分析—

以四項基於美國腸道計畫之研究為例

Mediation Analysis of Microbial Data: A Study Through

Four Projects Based on the American Gut Project

研究生：許義勇（HSU, YI-YUNG）

指導教授：林聖軒（LIN, SHENG-SHUAN）

中華民國一一五年七月

July 2026

腸道微生物資料中介效應分析—
以四項基於美國腸道計畫之研究為例

Mediation Analysis of Microbial Data: A Study Through
Four Projects Based on the American Gut Project

研究生：許義勇

Student：Pei-Hua Wu

指導教授：林聖軒 教授

Advisor：Dr. Sheng-Hsuan Lin



國立陽明交通大學

統計學研究所

碩士論文

A Thesis

Submitted to Institute of Statistics

College of Science National Yang Ming Chiao Tung University

in partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master

in

Statistics

July 2026

Taiwan, Republic of China

中華民國一一五年七月

誌謝

時光荏苒，兩年的碩士生涯轉瞬即逝，如今已然悄悄走到了終章。回首這段充實的求學歷程，從最初面對研究時的迷惘，到如今能夠獨立思考並完成論文，這期間的每一滴汗水都化作了飽滿的收穫。能走到這一步，心中除了滿載學術成果的喜悅，更充滿了對身邊無數恩師、夥伴與家人的無盡感激。

首先，我要向我的指導教授林聖軒教授致上最誠摯的謝意。在研究的過程中，林教授總是細心指導並給予寶貴的建議。林教授在學術上對我的肯定，以及面對研究瓶頸時給予我的包容與耐性，不僅引領我深入學術的殿堂，更啟發了我的個人發展，讓我獲益匪淺。同時，特別感謝傅詩宸教授在微生物專業知識上的不吝指導與補充，使我進一步理解研究結果的意義與價值。此外，衷心感謝口試委員傅詩宸教授及王秀瑛教授，在百忙之中撥冗審閱並參與口試。兩位教授所提供的寶貴意見，使我獲益匪淺，在此謹致上最深切的感激之情。

在研究室的時光裡，感謝同為林教授研究室的夥伴們——彥霖學長、雲濤學長與聲寬。無論是學術上的意見交流，還是每一次沙龍聚會時的溫暖氛圍，都給予我莫大的安定感與歸屬感；謝謝有這群優秀夥伴相伴，讓我有繼續做研究的動力。此外，也要感謝研究所裡陪伴我走過這兩年的同學們，無論是課餘時的結伴出遊、聚餐談心，還是球場上一起揮汗運動的時光，這些點點滴滴都點綴了我平凡的碩士生活，留下了無數珍貴且斑斕的色彩。最後，將最深摯的感謝獻給我的家人。謝謝你們一路上毫無保留的鼓勵與支持，這份溫暖是我持續努力的動力，也讓我更堅定地朝向自己的目標前進。

許義勇 謹致於

國立陽明交通大學 統計學研究所

中華民國一一五年六月

中文摘要

肥胖、第二型糖尿病、發炎性腸道疾病與大腸激躁症皆為重要的慢性健康問題，其形成涉及神經心理狀態、飲食型態、代謝功能、免疫反應與腸道環境等多重因素。過去研究已指出，注意力不足過動症與肥胖及第二型糖尿病風險相關，素食或植物性飲食亦可能影響發炎性腸道疾病與大腸激躁症風險；然而，這些關聯背後的生物機制仍未完全釐清。腸道菌群可受到飲食、生活型態、壓力與疾病狀態影響，並參與能量代謝、免疫調節、腸道屏障與腸腦軸訊號傳遞，因此可能是連結神經系統、飲食型態、代謝疾病與腸道疾病的重要中介機制。

本論文整合四個子研究，使用美國腸道計畫（American Gut Project, AGP）公開資料，探討腸道菌群與功能代謝路徑是否可部分解釋四組暴露與疾病之間的關聯。四個子研究分別為：注意力不足過動症與肥胖、注意力不足過動症與第二型糖尿病、素食飲食與發炎性腸道疾病，以及蛋奶素飲食與大腸激躁症。結果顯示，注意力不足過動症與肥胖及第二型糖尿病風險皆呈正相關，且腸道菌群及代謝路徑可解釋部分關聯；其中整體菌群分別解釋注意力不足過動症與肥胖關聯約 22.07%，以及注意力不足過動症與第二型糖尿病關聯約 51.04%。在植物性飲食研究中，素食飲食與較低發炎性腸道疾病風險相關，蛋奶素飲食則與較低大腸激躁症風險相關；兩者的保護性關聯皆可部分由特定菌屬解釋。

本論文將神經精神疾病、代謝疾病、植物性飲食與腸道疾病中的研究問題，整合於「腸道菌群中介機制」的共同架構下。相較於僅描述暴露與疾病之間的關聯，本研究進一步量化腸道菌群在不同研究問題的機制角色，提供從關聯性邁向機制假說的實證基礎。整體而言，本論文支持腸道菌群可能是連結注意力不足過動症、素食飲食、代謝性疾病與腸道疾病的重要生物橋樑，並為未來精準營養、微生物介入及慢性疾病預防研究提供可進一步驗證的方向。

關鍵字：腸道菌群；中介分析；注意力不足過動症；素食飲食；代謝疾病；腸道疾病

英文摘要

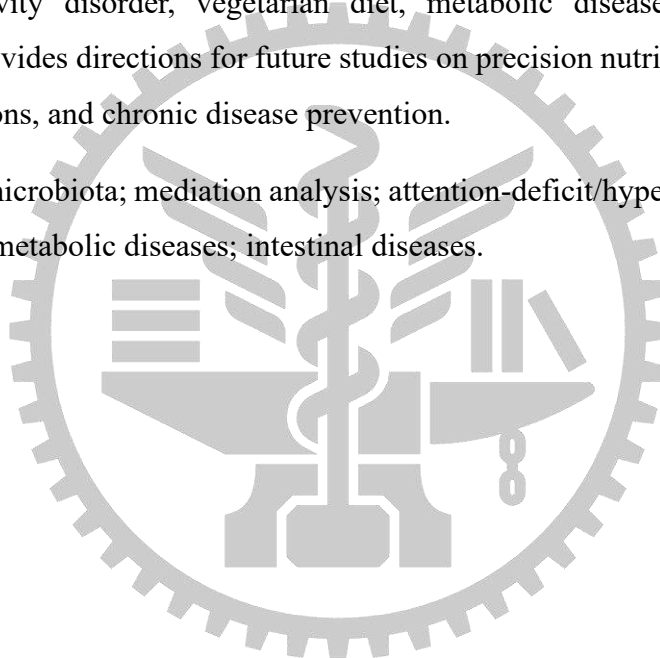
Obesity, type 2 diabetes mellitus, inflammatory bowel disease, and irritable bowel syndrome are important chronic health problems. Their development involves multiple factors, including neuropsychological status, dietary patterns, metabolic function, immune responses, and the gut environment. Previous studies have shown that attention-deficit/hyperactivity disorder is associated with the risks of obesity and type 2 diabetes mellitus, while vegetarian or plant-based diets may influence the risks of inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. However, the biological mechanisms underlying these associations remain incompletely understood. The gut microbiota can be influenced by diet, lifestyle, stress, and disease status, and it participates in energy metabolism, immune regulation, intestinal barrier function, and gut-brain axis signaling. Therefore, the gut microbiota may serve as an important mediating mechanism linking the nervous system, dietary patterns, metabolic diseases, and intestinal diseases.

This thesis integrates four sub-studies using publicly available data from the American Gut Project to investigate whether the gut microbiota and functional metabolic pathways can partially explain the associations between four exposure-disease pairs. The four sub-studies examined the associations of attention-deficit/hyperactivity disorder with obesity, attention-deficit/hyperactivity disorder with type 2 diabetes mellitus, vegetarian diet with inflammatory bowel disease, and lacto-ovo vegetarian diet with irritable bowel syndrome. The results showed that attention-deficit/hyperactivity disorder was positively associated with the risks of both obesity and type 2 diabetes mellitus, and that the gut microbiota and metabolic pathways partially explained these associations. Specifically, the overall gut microbiota explained approximately 22.07% of the association between attention-deficit/hyperactivity disorder and obesity, and approximately 51.04% of the association between attention-deficit/hyperactivity disorder and type 2 diabetes mellitus. In the plant-based diet studies, vegetarian diet was associated with a lower risk of inflammatory bowel disease, while lacto-ovo vegetarian diet was associated with a lower risk of irritable bowel syndrome. Both protective associations could be partially explained by specific

bacterial genera.

This thesis integrates research questions related to neuropsychiatric disorders, metabolic diseases, plant-based diets, and intestinal diseases under a common framework of gut microbiota-mediated mechanisms. Compared with studies that merely describe associations between exposures and diseases, this work further quantifies the mechanistic role of the gut microbiota across different research questions, thereby providing empirical evidence for moving from association-based findings toward mechanistic hypotheses. Overall, this thesis supports the possibility that the gut microbiota may serve as an important biological bridge linking attention-deficit/hyperactivity disorder, vegetarian diet, metabolic diseases, and intestinal diseases, and provides directions for future studies on precision nutrition, microbiome-based interventions, and chronic disease prevention.

Keywords: gut microbiota; mediation analysis; attention-deficit/hyperactivity disorder; vegetarian diet; metabolic diseases; intestinal diseases.



目錄

中文摘要.....	i
英文摘要.....	ii
目錄.....	iv
圖目錄.....	viii
表目錄.....	ix
第一章、緒論.....	1
1.1 研究背景.....	1
1.2 資料來源與初步篩選.....	2
1.3 微生物相關資料處理.....	2
1.3.1 16S rRNA 基因定序數據處理.....	2
1.3.2 功能特徵分析與預測代謝途徑.....	2
1.3.3 微生物多樣性.....	3
1.4 論文章節架構.....	3
1.5 倫理聲明.....	3
第二章、注意力不足過動症與肥胖間的關聯中約有五分之一可由腸道菌群改變 所中介.....	4
2.1 背景.....	4
2.2 材料與方法.....	5
2.2.1 樣本篩選與變數定義.....	5
2.2.2 統計分析.....	6
2.2.3 中介效應分析.....	7
2.3 結果.....	7

2.3.1 人口統計特徵分析結果.....	7
2.3.2 α 與 β 多樣性	9
2.3.3 中介效應分析結果.....	10
2.3.4 探索式中介效應分析結果.....	11
2.4 討論.....	12
2.5 研究限制.....	14
第三章、注意力不足過動症與第二型糖尿病之關聯之中介效應分析：腸道菌群 改變、憂鬱症與肥胖.....	15
3.1 背景.....	15
3.2 材料與方法.....	16
3.2.1 樣本篩選與變數定義.....	16
3.2.2 統計分析.....	18
3.2.3 中介效應分析.....	18
3.3 結果.....	19
3.3.1 人口統計特徵分析結果.....	19
3.3.2 α 與 β 多樣性	20
3.3.3 中介效應分析結果.....	21
3.3.4 探索式中介效應分析結果.....	22
3.4 討論.....	22
3.5 研究限制.....	24
第四章、探討素食飲食降低發炎性腸道疾病之關聯：以腸道菌群改變為中介因 子之分析.....	25
4.1 背景.....	25

4.2 材料與方法.....	26
4.2.1 樣本篩選與變數定義.....	26
4.2.2 統計分析.....	28
4.2.3 中介效應分析.....	28
4.3 結果.....	29
4.3.1 人口統計特徵分析結果.....	29
4.3.2 素食飲食與發炎性腸道疾病關聯.....	31
4.3.3 α 與 β 多樣性	31
4.3.4 中介效應分析結果.....	33
4.3.5 探索式中介效應分析結果.....	34
4.4 討論.....	35
4.5 研究限制.....	36
第五章、探討蛋奶素飲食降低大腸激躁症之關聯：以腸道菌群改變為中介因子 之分析.....	37
5.1 背景.....	37
5.2 材料與方法.....	38
5.2.1 樣本篩選與變數定義.....	38
5.2.2 統計分析.....	39
5.2.3 中介效應分析.....	40
5.3 結果.....	41
5.3.1 研究對象篩選與初步分析.....	41
5.3.2 人口統計特徵分析結果.....	41
5.3.3 α 與 β 多樣性	43

5.3.4 中介效應分析結果.....	45
5.3.5 探索式中介效應分析結果.....	46
5.4 討論.....	46
5.5 研究限制.....	48
第六章、結論與未來展望.....	49
第七章、參考文獻.....	51
第八章、附錄.....	59
表（一）：第二章之人口特徵統計表.....	59
表（二）：第二章之腸道菌群探索式中介分析結果.....	61
表（三）：第二章之代謝路徑探索式中介分析結果.....	64
表（四）：第三章之腸道菌群探索式中介分析結果.....	67
表（五）：第三章之代謝路徑探索式中介分析結果.....	70
表（六）：第四章之人口特徵統計表.....	72
表（七）：第四章之腸道菌群探索式中介分析結果.....	74
表（八）：第四章之代謝路徑探索式中介分析結果.....	77
表（九）：第五章之人口特徵統計表.....	78
表（十）：第五章之腸道菌群探索式中介分析結果.....	79
表（十一）：第五章之代謝路徑探索式中介分析結果.....	81

圖目錄

圖（一）：分析樣本篩選流程圖.....	6
圖（二）：比較肥胖與非肥胖個體間之 α 多樣性	10
圖（三）：比較肥胖與非肥胖個體間之 β 多樣性	10
圖（四）：中介效應分析結果.....	11
圖（五）：分析樣本篩選流程圖.....	17
圖（六）：比較患有第二型糖尿病與未患有第二型糖尿病個體間之 α 多樣性 ...	21
圖（七）：比較患有第二型糖尿病與未患有第二型糖尿病個體間之 β 多樣性 ...	21
圖（八）：注意力不足過動症與第二型糖尿病因果路徑之有向無環圖.....	22
圖（九）：分析樣本篩選流程圖.....	27
圖（十）：(A) 雜食組與 (B) 素食組中，比較患有發炎性腸道疾病與未患有發炎性腸道疾病個體間之 α 多樣性	32
圖（十一）：(A) 雜食組與 (B) 素食組中，比較患有發炎性腸道疾病與未患有發炎性腸道疾病個體間之 β 多樣性	33
圖（十二）：中介效應分析結果.....	34
圖（十三）：分析樣本篩選流程圖.....	39
圖（十四）：：(A) 雜食組與 (B) 蛋奶素組中，比較患有大腸激躁症與未患有大腸激躁症個體間之 α 多樣性	44
圖（十五）：(A) 雜食組與 (B) 蛋奶素組中，比較患有大腸激躁症與未患有大腸激躁症個體間之 β 多樣性	44
圖（十六）：中介效應分析結果.....	45

表目錄

表（一）：比較有無注意力不足過動症兩群人之人口特徵統計表.....	8
表（二）：文獻支持之 <i>Faecalibacterium</i> 與 <i>Ruminococcus</i> 相關功能代謝路徑..	13
表（三）：比較有無注意力不足過動症兩群人之人口特徵統計表.....	19
表（四）：比較葷食者與素食者兩群人之人口特徵統計表.....	29
表（五）：素食者與發炎性腸道疾病風險關聯性之勝算比.....	31
表（六）：比較葷食者與素食者兩群人之人口特徵統計表.....	42



第一章、緒論

1.1 研究背景

近年來，肥胖、第二型糖尿病、發炎性腸道疾病與大腸激躁症皆為具有高度公共衛生重要性的慢性健康問題[1-4]。其發生通常並非由單一因素造成，而是受到神經心理狀態、飲食型態、代謝狀態、免疫反應與腸道環境等因素影響[3, 5, 6]。過去流行病學研究已指出多種暴露因子與慢性疾病之間存在關聯性；然而，僅確認暴露與疾病的關係，仍不足以說明這些關聯是透過何種生物機制形成。

本論文聚焦於兩個暴露因子：第一個為注意力不足過動症（Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, ADHD），第二個為素食飲食型態。注意力不足過動症是一種常見的神經發展性疾患，過去研究指出其不僅與行為、學習及心理健康問題相關[1]，也可能與肥胖、第二型糖尿病等代謝性疾病存在關聯[2]。另一方面，素食或植物性飲食可能透過膳食纖維、脂肪來源、發酵性底物與整體營養組成的差異[7, 8]，影響腸道疾病與全身性發炎相關疾病風險[9-11]。然而，注意力不足過動症與代謝疾病之間，以及素食飲食與腸道疾病之間的關聯，其背後機制仍未完全明朗。腸道菌群近年被認為是連結飲食型態、精神神經狀態、代謝疾病與腸道疾病的重要因子[11, 12]。腸道菌群可受到飲食、生活型態、藥物、壓力與疾病狀態影響[7, 13]，並可能進一步參與能量代謝、免疫調節、腸道屏障維持、發炎反應與腸腦軸訊號傳遞[10, 12, 14]。

基於上述背景，本論文以腸道菌群為核心，整合四個子研究，分別探討注意力不足過動症與肥胖、注意力不足過動症與第二型糖尿病、素食飲食與發炎性腸道疾病，以及蛋奶素飲食與大腸激躁症之間的關聯。四個子研究雖然涉及不同暴露與疾病結果，但共同問題皆在於：這些暴露因子與疾病之間的關聯，是否可由腸道菌群或功能代謝路徑的改變部分解釋？為回答此問題，本論文採用中介分析作為主要統計架構。中介分析可將暴露因子與疾病結果之間的總效應，進一步拆解為經由特定中介因子傳遞的部分，以及未經該中介因子傳遞的部分。相較於單純檢驗暴露與疾病之間是否相關，中介分析能進一步量化腸道菌群在此關聯中可能扮演的機制角色。因此，本論文的整體目標並非僅是分別描述四組暴露與疾病之間的關聯，而是透過四個子研究，探討腸道菌群是否可能作為連結神經精神特徵、飲食型態、代謝疾病與腸道疾病之間共同生物機制。

1.2 資料來源與初步篩選

本研究使用之資料源自 AGP[15]元數據 (ENA accession: PRJEB11419) 共包含 44388 位受試者之腸道菌群組資料與健康資訊。本研究依序進行資料品質與變項完整性之篩選。首先，移除 17558 位缺乏年齡、性別資料者、6153 位非人類腸道樣本、非 SINGLE 佈局之樣本，以及 primer 註記不完整的樣本；同時排除 denoised reads 少於 10000 之樣本，最終保留 17738 位受試者。

1.3 微生物相關資料處理

1.3.1 16S rRNA 基因定序數據處理

原始 16S rRNA 定序資料取自 AGP 之 ENA 提交檔 (PRJEB11419)。所有前處理均使用 QIIME2 官方提供之 Docker 映像 (qiime2/amplicon:2024.5) 完成，以確保流程標準化與可重現性[16]。序列品質控制與接頭去除由 QIIME2 中的 cutadapt plugin 執行，完成 primer/adaptor 去除與基礎品質篩選[17]。接續以 dada2 進行除噪 (denoising) 與嵌合體移除，參數設定為 --p-trunc-len 150 與 --p-trim-left 0。完成後產出 amplicon sequence variant (ASV) 表格及代表性序列[18]。物種註解以 feature-classifier plugin 於 QIIME2 中執行，採用與本研究標的區域相匹配之 Silva 138 99% OTUs from 515F/806R region of sequences[19]，以朴素貝氏分類器進行分類階層註解，未進行稀釋 (rarefaction) 以避免資訊損失。為進行後續統計分析，本研究將各 ASV 之原始讀數 (counts) 除以該樣本之總序列深度以完成相對豐度標準化 (relative abundance normalization)。此外，在中介效應分析中，僅保留在至少 10% 樣本中存在的 ASV。

1.3.2 功能特徵分析與預測代謝途徑

為探討腸道菌群之代謝功能潛能，本研究使用與 QIIME2 版本 qiime2-amplicon-2024.5 相容 q2-picrust2 plug-in 執行 PICRUST2 (Phylogenetic Investigation of Communities by Reconstruction of Unobserved States) 功能路徑分析[16]。以 ASV 代表序列與其對應表格作為輸入，依序進行序列放置、隱含狀態重建、基因家族推估與代謝路徑預測。分析流程包括以 16S rRNA 基因拷貝數校正 ASV，再依據 Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) 資料庫進行功能預測[20]，並以第 3 階層分類整理代謝路徑。主要參數設定為 --p-placement-tool epa-ng、--p-

hsp-method mp 與--p-max-nsti 2，其餘採用預設值以維持與官方 PICRUST2 流程的一致性。

1.3.3 微生物多樣性

菌群多樣性分析包含 α 與 β 多樣性。 α 多樣性以 vegan 2.6.4 計算 observed、Chao1[21]、Shannon[22]及 Simpson 指標[23]，兩組差異以 stats 4.4.1 進行變異數分析。由於原始樣本量較大且運算資源有限， β 多樣性分析前先進行了 1:1 傾向分數匹配(Propensity Score Matching, PSM, Caliper = 0.2)以校正干擾因子並提高運算效率。接著使用 parallelDist 0.2.7[24]計算 Bray-Curtis 距離[25]，以 GUniFrac 1.9 的 UniFrac 函數計算 Unweighted UniFrac 距離與 Weighted UniFrac 距離[26]，最後以 vegan 2.6.4 之 adonis2 函數進行 PERMANOVA 分析（1999 次置換）。

1.4 論文章節架構

本論文由四個子研究組成，第一章探討注意力不足過動症、腸道菌群與肥胖之間的關係，檢驗注意力不足過動症與肥胖之間是否存在關聯，並進一步分析特定菌屬、整體腸道菌群及功能代謝路徑是否為中介因子。第二章探討注意力不足過動症、腸道菌群與第二型糖尿病之間的關係。此章延伸第一章之問題，將結果由肥胖擴展至第二型糖尿病，並同時考量腸道菌群、憂鬱症與肥胖等潛在中介因子，以探討注意力不足過動症與第二型糖尿病之間的關聯是否可由腸道菌群及功能代謝路徑中介。第三章探討素食飲食、腸道菌群與發炎性腸道疾病之間的關係。此章以素食與葷食之比較為核心，檢驗素食飲食是否與較低發炎性腸道疾病風險相關，並進一步分析特定菌屬、整體菌群與功能代謝路徑是否中介素食飲食與發炎性腸道疾病之間的關聯。第四章探討素食飲食、腸道菌群與大腸激躁症之間的關係。此章進一步區分不同素食型態，聚焦於蛋奶素飲食與大腸激躁症風險之間的關聯，並分析特定菌屬、整體腸道菌群與功能代謝路徑在其中的中介角色。

1.5 倫理聲明

本研究資料為公開資料庫中（<https://www.ebi.ac.uk/ena/browser/view/PRJEB11419>）去識別化樣本，並未涉及任何新收案或臨床干預，因此無需倫理審查。

第二章、注意力不足過動症與肥胖間的關聯中約有五分之一可由腸

道菌群改變所中介

2.1 背景

注意力不足過動症 (Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD) 是一種常見的神經發展性疾患,其主要特徵為持續性的注意力不集中、過動與衝動行為,會造成學習與社會功能受損[1]。注意力不足過動症的盛行率在兒童約為 4-7%,成年後約為 2.5% (95% CI: 2.1%-3.1%),且常持續至成年,對社會與經濟造成長期負擔[27]。除了學習與行為問題外,注意力不足過動症亦與多種精神及身體疾病共病,其中與肥胖的關聯特別明顯[2]。一篇涵蓋逾 72 萬名受試者的統合分析指出[6],注意力不足過動症患者的肥胖風險顯著高於一般族群,成人注意力不足過動症患者的肥胖 OR 為 1.55 (95% CI: 1.32-1.81);兒童注意力不足過動症患者的 OR 則為 1.20 (95% CI: 1.05-1.37)。此研究並未鎖定單一特定年齡,而是廣泛納入了從學齡前(約 5 歲)到成年的各個年齡層數據,惟其潛在生物機制尚未完全釐清。這些研究提出以下幾種行為與生物機制的假說來解釋注意力不足過動症和肥胖的相關性:(1)注意力不足過動症個體常伴隨衝動性升高與自我控制力受損,導致飲食行為異常與不利於體重管理的生活型態,且(2)實際身體活動量降低,增加代謝失衡風險[2, 6];(3)從神經生物學觀點來看,注意力不足過動症與肥胖可能共享多巴胺獎賞系統的功能異常,使個體傾向尋求立即性獎賞(如過度進食)[6],以及(4)共同遺傳易感性、(5)慢性壓力、(6)發炎反應與(7)憂鬱症、暴食症與物質濫用症等共病的影響,進一步提高肥胖風險[6]。

近年研究指出,腸道菌群在神經發展與能量代謝中皆扮演關鍵角色。腸腦軸 (microbiota-gut-brain axis, MGBA)可透過免疫、神經與內分泌路徑影響宿主行為與代謝[12]。肥胖患者常呈現腸道菌群多樣性下降及短鏈脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)生成能力減弱[28],而注意力不足過動症患者亦被觀察到菌群失衡與 SCFA 濃度下降[13]。現有研究指出,*Faecalibacterium* 在注意力不足過動症患者中通常呈現豐度顯著下降的特徵[29]。相較之下,*Ruminococcus* 的研究結果則具高度異質性:2024 年歐洲神經精神藥理學學會 (European College of Neuropsychopharmacology, ECNP) 的成人 Meta 分析顯示,*Ruminococcus torques* group 在注意力不足過動症患者中反而增加並與衝動症狀正相關[30],而針對韓國小學生的腸道菌群分析顯示,注意力不足過動症組的 *Ruminococcus* 顯著低於健康對照組,且與飲食型態有關[31]。顯示該菌屬的變動可能受年齡、地區及飲食型態影響。儘管 *Faecalibacterium* 與 *Ruminococcus* 被認為與肥胖相關,但各研究觀察到的趨勢並不一致[32]。據上所述,有豐富的間接證據說明腸道菌群有可

能是注意力不足過動症與肥胖之間的中介角色，但多屬推論性質，目前仍缺乏直接證據確認其為真正的生物機制並且估計其中介的比例。若能透過因果中介分析 (causal mediation analysis)，量化腸道菌群所佔的中介比例，將有助於釐清腸道菌群在注意力不足過動症導致肥胖的生理機制。從臨床與公共衛生角度出發，注意力不足過動症的核心症狀多難以根本改變，因此若要減輕其對肥胖的影響，必須鎖定可介入的中介因子。若腸道菌群確實為其中關鍵，則可透過飲食、益生菌或其他微生物介入策略，改善注意力不足過動症與肥胖之間的關聯[33, 34]。

鑒於上述，本研究假設注意力不足過動症可能透過改變腸道菌群組成與代謝功能路徑促進肥胖的發生，特別是先前間接證據和注意力不足過動症以及肥胖都有關聯性的兩個菌屬—*Faecalibacterium* 與 *Ruminococcus*—作為驗證的主體，透過美國腸道計畫 (American Gut Project, AGP) 的公開資料，我們預計檢驗以下假說並給出效應的估計值：(1) 注意力不足過動症對於肥胖的相關性。(2) *Faecalibacterium* 與 *Ruminococcus* 這兩隻菌在注意力不足過動症與肥胖間關聯性的中介角色。(3) 整體腸道菌群在注意力不足過動症與肥胖間關聯性的中介角色。

2.2 材料與方法

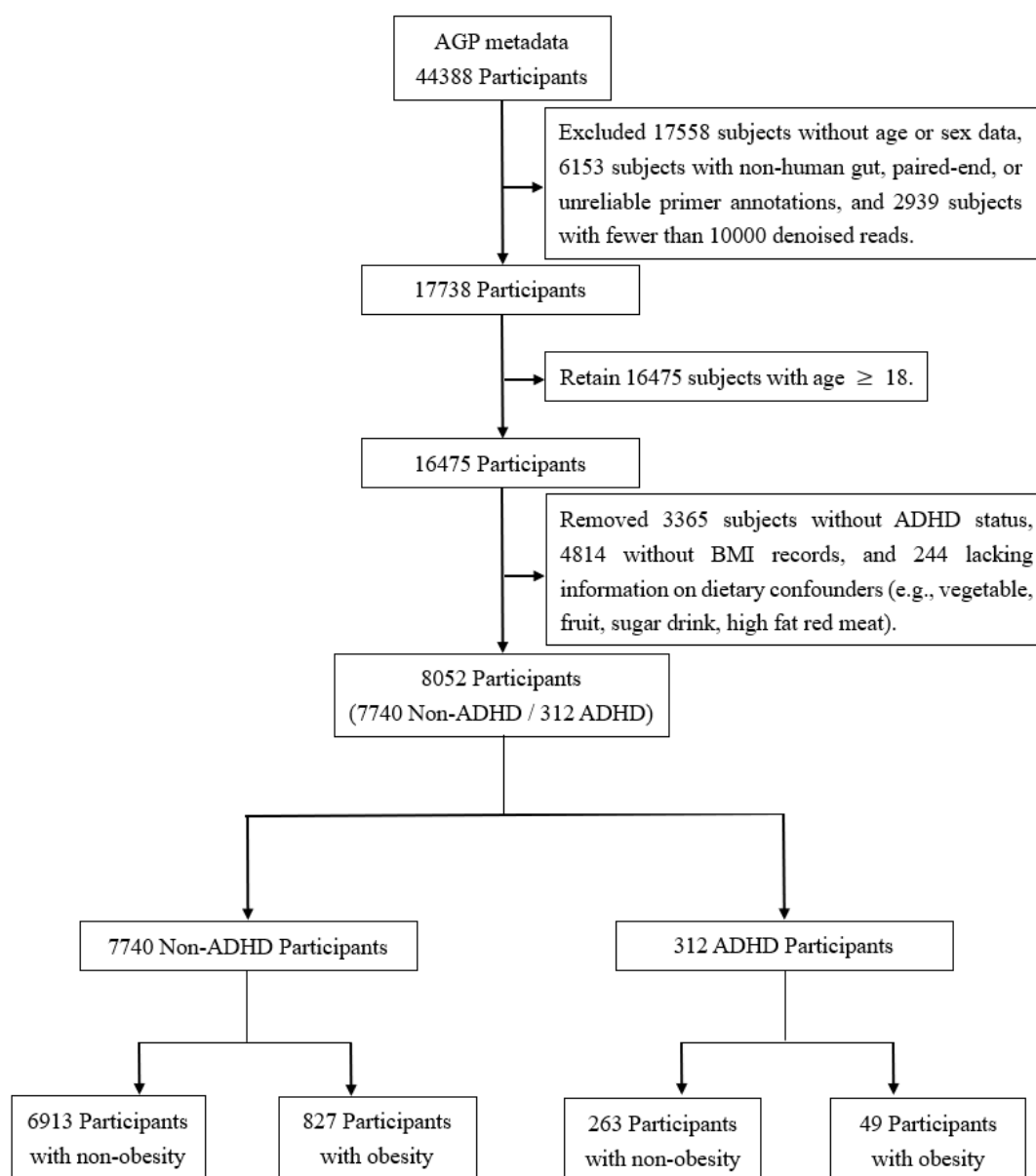
2.2.1 樣本篩選與變數定義

納入年齡 ≥ 18 歲之成人樣本，剩餘 16475 位。其後，進一步移除缺乏注意力不足過動症診斷資訊與主要飲食因子（含糖飲料、高脂肪紅肉、水果與蔬菜攝取）之受試者，最終得到 8052 位可用個體（其中 7740 位為非注意力不足過動症；312 位為注意力不足過動症），流程圖如圖（一）所示。

依世界衛生組織標準，身體質量指數 (Body Mass Index, BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 定義為肥胖[35]。注意力不足過動症診斷資訊取自元數據中的健康問卷變項，凡自陳選擇「Diagnosed by a medical professional doctor, physician assistant」者界定為注意力不足過動症，凡自陳選擇「I do not have this condition」歸類為非注意力不足過動症組。

雖本研究採橫斷性資料，但根據注意力不足過動症多於 12 歲前確診、肥胖則依成人身體質量指數計算之特性，可合理假設注意力不足過動症早於肥胖發生，進而建立注意力不足過動症→腸道菌群→肥胖的時序假說。最終樣本依注意力不足過動症診斷分為注意力不足過動症組與非注意力不足過動症組，並於各組中區

分是否肥胖，以呈現其餘變數分布。



圖（一）：分析樣本篩選流程圖

2.2.2 統計分析

我們比較了注意力不足過動症組與對照組的人口統計學特徵、生活方式（包括年齡、性別、肥胖狀態、依據多種標準評估之身體質量指數、飲酒習慣、吸菸狀況及維生素攝取）以及飲食習慣（包括含糖飲料、高脂紅肉、蔬果、海鮮及全穀物攝取量）之差異比較。針對組間差異，連續變數採用 Wilcoxon 秩和檢定，

類別變數則使用卡方檢定。

2.2.3 中介效應分析

為檢驗腸道菌群與功能代謝路徑是否在注意力不足過動症與肥胖間扮演中介角色，本研究先針對過去有充足證據的兩隻菌屬—*Faecalibacterium* 與 *Ruminococcus*—進行中介分析，並針對整體菌群與功能代謝路徑進行探索式的中介分析。在中介模型中，我們令注意力不足過動症為暴露因子，肥胖為結果變項，腸道菌群為中介因子。在 *Faecalibacterium* 與 *Ruminococcus* 分析中，建立三個模型：模型一為基礎模型，以肥胖為應變數、注意力不足過動症與干擾因子為自變數（羅吉斯迴歸）；模型二為中介模型，分別以 *Faecalibacterium* 與 *Ruminococcus* 豐度為應變數、注意力不足過動症與干擾因子為自變數，採零膨脹負二項迴歸並以總絕對豐度的隊數作為 offset，處理菌群資料之稀疏性與過度變異（over-dispersion）問題[36]；模型三為全模型，單一菌的對數相對豐度加上其最小非零相對豐度作為偽計數後[37, 38]，取自然對數[39]作為中介項。間接效應以 joint test 評估[40]，並以差異法（總效應-直接效應）估計間接效應及其中介比例[41]。

在整體菌群層級與整體功能代謝路徑分析中，為避免組成資料閉合效應與虛假相關，以等距對數比值轉換（isometric log-ratio, ILR）處理菌群資料[42]。考量菌群為高維向量，建立懲罰式羅吉斯迴歸模型，以肥胖為應變數，注意力不足過動症、整體菌群變化及干擾因子為自變數，考量到低豐度腸道菌群仍可能攜帶具生物學意義的資訊，為避免過度篩選導致資訊損失，採 Ridge 懲罰以減少共線性與不穩定性[43]。間接效應同樣以差異法估計。所有模型於 R 環境中執行，羅吉斯迴歸使用 stats 4.4.1，零膨脹負二項迴歸使用 glmmTMB 1.1.9，Ridge 懲罰模型使用 glmnet 4.1.8。

2.3 結果

2.3.1 人口統計特徵分析結果

本研究比較了有無注意力不足過動症受試者在人口統計特徵與肥胖相關行為上的差異，共納入 7987 名受試者，其中注意力不足過動症組 312 名，非注意力不足過動症組 7440 名。兩組的基本特徵如表（一）所示。注意力不足過動症組平均年齡顯著較低（ 40.6 ± 13.2 歲 vs. 48.8 ± 14.8 歲， $p < 0.001$ ），且男性比

例顯著較高 (53.2% vs. 45.9%, $p = 0.013$)。在飲食與生活型態因子方面，兩組於含糖飲料、酒精攝取、吸菸、維生素補充、海鮮及全穀類攝取比例上皆無顯著差異 (p 值介於 0.284–0.788) [請見附錄表 (一)]，而高脂肪紅肉攝取比例在注意力不足過動症組明顯較高 (45.2% vs. 35.2%, $p < 0.001$)。水果攝取比例顯著較低 (74.7% vs. 83.3%, $p < 0.001$)，蔬菜攝取比例亦略低 (94.9% vs. 97.3%, $p = 0.018$)，顯示注意力不足過動症組在飲食型態上具有較高風險的飲食特徵。在接下來的所有模型中，我們將這些顯著有差異的變數視為潛在干擾因子進行校正，包括年齡、性別、飲食變數 (高脂肪紅肉、水果與蔬菜攝取)；另外根據過去文獻中，除了上述顯著的變數以外，糖份的攝取也是重要的潛在干擾因子，因此上述因子中雖然含糖飲料在統計上不顯著，我們依然將之視為潛在干擾因子而校正 [6, 14, 31, 32]。

在肥胖相關指標方面，兩組的身體質量指數平均值雖然未顯著差異 (24.9 ± 5.2 vs. 24.6 ± 4.9 , $p = 0.263$)。然而，注意力不足過動症組的肥胖(根據 WHO 的定義，身體質量指數 ≥ 30 為肥胖[44])盛行率顯著較高 (15.7% vs. 10.7%, $p = 0.007$)，同時以 27 以及 33 的切點也有顯著差異[請見附錄表 (一)]。從身體質量指數分類進一步觀察，注意力不足過動症組的正常體重比例較低 ($18.5 \leq BMI < 25.0$, 52.2% vs. 57.8%)，而在各級肥胖中皆呈現較高比例，尤其是 Obese I ($30 \leq BMI < 35$, 9.9% vs. 7.1%) 與 Obese II ($35 \leq BMI < 40$, 4.2% vs. 2.2%) 之差異較為明顯[請見附錄表 (一)]。整體來看，注意力不足過動症組表現出「正常體重較少、肥胖比例較高」的分布特徵，與肥胖盛行率分析的結果一致，顯示注意力不足過動症族群可能具有更高的體脂累積風險。在接下來的分析中，我們選用身體質量指數 ≥ 30 作為肥胖的定義指標。我們分別用羅吉斯迴歸去計算勝算比，其中 crude OR=1.55, CI=[1.13, 2.13], $p=0.005$ ，使用表 (一) 顯著的因子進行校正 (年齡，性別，較差的飲食型態：較高高脂飲食比例、較低水果與蔬菜攝取比例) adjusted OR=1.67, CI=[1.21, 2.32], $p=0.002$ 。

整體而言，相較於非注意力不足過動症組，注意力不足過動症組受試者年齡較輕、男性比例較高，且呈現較差的飲食型態 (較高高脂飲食比例、較低水果與蔬菜攝取)。此外，注意力不足過動症組具有較高的肥胖盛行率，為後續探討腸道菌群組成與肥胖之間的中介關係提供重要背景。

表 (一)：比較有無注意力不足過動症兩群人之人口特徵統計表

	無注意力不足過動症 (N= 7740)	有注意力不足過動症 (N = 312)	p-value
--	------------------------	------------------------	---------

年齡			<0.001 ***
平均數 (標準差)	48.8 (14.8)	40.6 (13.2)	
性別			0.013 *
女性	4187 (54.1%)	146 (46.8)	
男性	3553 (45.9%)	166 (53.2%)	
含糖飲料攝取			0.788
否	7477 (96.6%)	300 (96.2%)	
是	263 (3.4%)	12 (3.8%)	
高脂肪紅肉攝取			<0.001 ***
否	5019 (64.8%)	171 (54.8%)	
是	2721 (35.2%)	141 (45.2%)	
水果攝取			<0.001 ***
否	1292 (16.7%)	79 (25.3%)	
是	6448 (83.3%)	233 (74.7%)	
蔬菜攝取			0.018 *
否	210 (2.7%)	16 (5.1%)	
是	7530 (97.3%)	296 (94.9%)	
肥胖			0.007 **
否	6913 (89.3%)	263 (84.3%)	
是	827 (10.7%)	49 (15.7%)	

* p-value<0.05 ** p-value<0.01 *** p-value<0.001

2.3.2 α 與 β 多樣性

如圖（二）所示，在校正干擾因子及注意力不足過動症後，肥胖狀態與 α 多樣性的四個指標皆呈現顯著差異（ $p < 0.001$ ）。此結果顯示即便排除注意力不足過動症的潛在干擾，肥胖族群與健康族群仍呈現顯著的腸道菌群多樣性的差異。如圖（三）所示，在校正干擾因子及注意力不足過動症後，肥胖狀態亦與腸道菌群結構顯著相關。其中，Bray-Curtis 指標（ $p < 0.001$ ）與 Unweighted UniFrac（ $p = 0.005$ ）皆存在統計顯著差異，而 Weighted UniFrac 則未觀察到顯著差異（ $p = 0.817$ ）。此結果顯示，在排除注意力不足過動症的潛在干擾後，肥胖狀態對於腸道菌群的整體組成仍具有顯著的影響力。

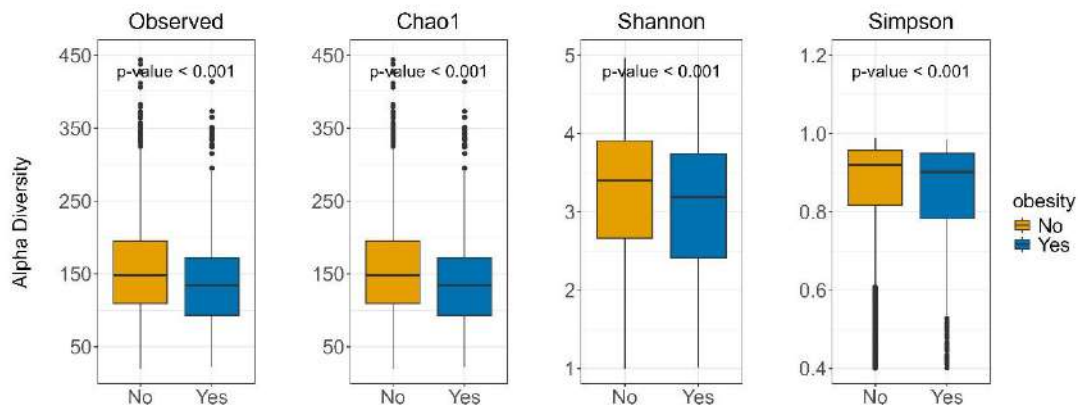


圖 (二)：比較肥胖與非肥胖個體間之 α 多樣性

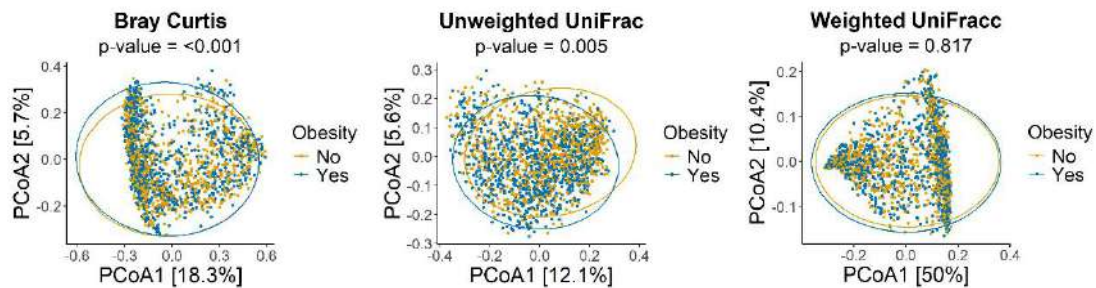
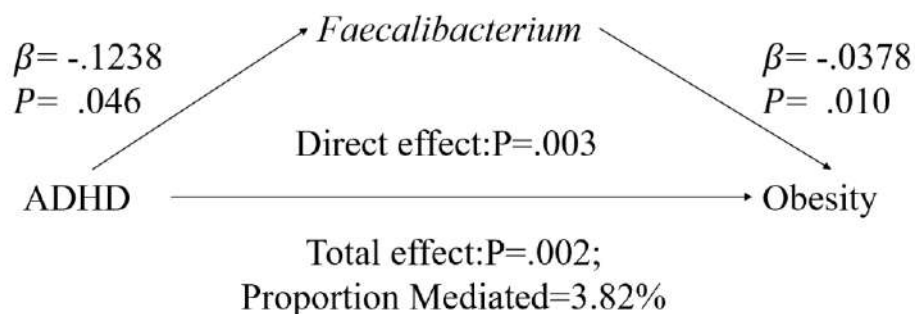


圖 (三)：比較肥胖與非肥胖個體間之 β 多樣性

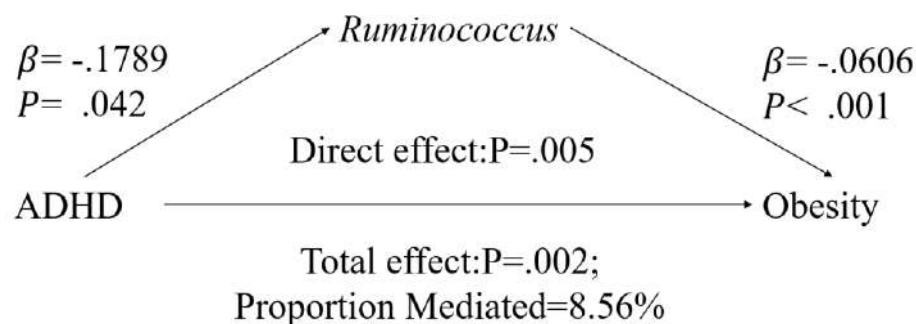
2.3.3 中介效應分析結果

接著我們進行中介效應分析以評估 *Faecalibacterium* 與 *Ruminococcus* 的中介效應估計值，由圖 (四) 與附錄表 (二) 的結果顯示 *Faecalibacterium* (PM = 3.82%, P-value = 0.046)、*Ruminococcus* (PM = 8.56%, P-value = 0.042) 中介效應皆為顯著。兩者在注意力不足過動症患者，皆呈現豐度降低 [*Faecalibacterium*: $\beta = -0.1238$, 95% CI, (-0.2454, -0.0022); *Ruminococcus*: $\beta = -0.1789$, 95% CI, (-0.3514, -0.0065)]。兩者與肥胖族群，皆呈現反向效果 [*Faecalibacterium*: $\beta = -0.0378$, 95% CI, (-0.0664, -0.0092); *Ruminococcus*: $\beta = -0.0606$, 95% CI, (-0.0827, -0.0386)]。

(A) *Faecalibacterium* 在注意力不足過動症與肥胖之間的中介效應



(B) *Ruminococcus* 在注意力不足過動症與肥胖之間的中介效應



圖（四）：中介效應分析結果

2.3.4 探索式中介效應分析結果

除了針對過去有文獻支持可能為潛在中介的兩隻菌屬外，我們也針對全體的 gut microbiome 與全體代謝途徑進行探索式的中介效應分析以評估腸道菌群與代謝途徑在注意力不足過動症與肥胖之間的關聯的潛在中介角色。根據附錄表（二），整體腸道菌群改變（intestinal microbial alteration, IMA）在整體屬層級的中介比例為 22.07%；我們也將每一隻菌屬都分別進行中介分析中，26 個菌屬在注意力不足過動症與肥胖之間呈現顯著的中介效應（包含 *Faecalibacterium* 與 *Ruminococcus*）。經過 FDR 校正後，有 9 隻顯著的菌屬。此外根據附錄表（三），全體代謝途徑的中介比例為 14.37%；將每一條代謝途徑分別進行中介分析中，27 個代謝途徑在注意力不足過動症與肥胖之間呈現顯著的中介效應。經過以 KEGG Pathway 第二層級之功能分類作為分層依據，進行分層 FDR 校正後，共有 6 條顯著的代謝途徑表。

2.4 討論

本研究為首篇透過中介分析實證腸道菌群在注意力不足過動症與成人肥胖之間扮演機制角色的研究。過去注意力不足過動症文獻多將肥胖風險歸因於衝動控制不足、情緒調節困難或不良飲食行為[2, 6]，但對生物學路徑的量化證據相對有限，難以說明為何即便在相似飲食條件下，注意力不足過動症族群仍呈現較高的肥胖盛行率。本研究同樣觀察到注意力不足過動症與成人肥胖之間存在顯著關聯：Crude OR=1.55, CI=[1.13, 2.13], $p=0.005$ vs. (校正年齡、性別及含糖飲料、高脂肪紅肉、水果與蔬菜攝取) Adjusted OR=1.67, CI=[1.21, 2.32], $p=0.002$ ，與既有文獻報告之成人 OR 約為 1.55 (兒童約為 1.20) 在方向與數值上接近[6]。本研究證實，過去已知與注意力不足過動症及肥胖皆具關聯的 *Faecalibacterium* 與 *Ruminococcus* 分別可解釋約 3.82%與 8.56%的注意力不足過動症-肥胖總效應。在探索式分析中，為了修正多重檢定帶來的偽陽性，本研究採用 FDR 校正，發現有 9 隻顯著的腸道菌群，且整體腸道菌群變化可解釋約 22.04%的總效應。探索式的代謝途徑分析顯示，在以 KEGG Pathway 第二層級之功能分類作為分層依據，進行分層 FDR 校正後有 6 條顯著的代謝途徑。我們這些結果都支持了腸道菌群不論是菌屬的相對豐富變化，以及代謝途徑的變化，都可以部分解釋注意力不足過動症與肥胖的關聯。

與既有文獻一致[29]，本研究發現 *Faecalibacterium* 與注意力不足過動症呈顯著負相關；在過去其與肥胖關聯方向不一致的研究背景下[32]，我們進一步觀察到 *Faecalibacterium* 與肥胖亦呈顯著負相關。*Faecalibacterium* 為具抗發炎特性的丁酸產生菌，其減少可能導致丁酸生成下降、腸道屏障功能受損與慢性低度發炎，進而促進脂肪累積與肥胖風險[14, 34, 45]。注意力不足過動症 相關的下視丘-腦垂體-腎上腺軸失調與氧化壓力，可能破壞腸道低氧微環境，使高度忌氧的 *Faecalibacterium* 生態位受損，合理解釋其在注意力不足過動症中的相對豐度下降趨勢[29]。相較之下，過去研究對 *Ruminococcus* 與注意力不足過動症及肥胖的關聯性呈現高度異質性[30-32]，其方向可能隨年齡、性別與飲食型態而改變。本研究在控制年齡、性別與飲食習慣後，於成人族群中觀察到 *Ruminococcus* 與注意力不足過動症及肥胖皆呈負相關。*Ruminococcus* 為重要的膳食纖維降解菌，參與短鏈脂肪酸與能量代謝相關途徑，其減少可能促進代謝失衡，支持其在注意力不足過動症-obesity 關聯中扮演潛在中介角色[31, 46]。

在代謝途徑的中介分析中，本研究觀察到 27 條代謝途徑在注意力不足過動症與肥胖之間扮演顯著的中介角色。根據表 (二)，我們特別關注和 *Faecalibacterium* 以及 *Ruminococcus* 這兩隻菌相關的代謝路徑，分別是：脂肪酸

生物合成 (*Fatty acid biosynthesis*)、纈胺酸、亮胺酸與異亮胺酸生物合成 (*Valine, leucine and isoleucine biosynthesis*)、酪氨酸代謝 (*F_Tyrosine.metabolism*)、苯丙胺酸代謝 (*Phenylalanine metabolism*) 和丁酸代謝 (*Butanoate metabolism*)。 *Faecalibacterium* 皆參與這 5 條代謝途徑，而 *Ruminococcus* 參與其中 4 條代謝途徑。這些路徑主要涉及能量代謝、脂質合成與神經傳導前驅物相關的代謝過程，為腸道菌群影響 注意力不足過動症-肥胖關聯提供了具體的功能層級解釋。此一結果顯示，*Ruminococcus* 可能主要透過影響膳食纖維利用與能量代謝環境參與 注意力不足過動症相關的肥胖風險，而 *Faecalibacterium* 則同時連結腸道屏障功能、發炎調控及神經代謝相關途徑，提供一條將神經發展性疾患特徵轉譯為代謝結果的潛在生理機制。

表 (二)：文獻支持之 *Faecalibacterium* 與 *Ruminococcus* 相關功能代謝路徑

Metabolic Pathways	<i>Faecalibacterium</i> - associated	<i>Ruminococcus</i> - associated
Fatty acid biosynthesis	[47-49]	[50, 51]
Valine leucine and isoleucine biosynthesis	[52]	[53]
Tyrosine metabolism	[54]	[55]
Phenylalanine metabolism	[54, 56]	No association.
Butanoate metabolism	[48, 49, 57]	[48, 49]

目前現有研究提出以下幾種行為與生物機制的假說來解釋 注意力不足過動症和肥胖的相關性：(1) 注意力不足過動症個體常伴隨衝動性升高與自我控制力受損，導致飲食行為異常與不利於體重管理的生活型態，且(2) 實際身體活動量降低，增加代謝失衡風險[2, 6]；(3) 從神經生物學觀點來看， 注意力不足過動症 與肥胖可能共享多巴胺獎賞系統的功能異常，使個體傾向尋求立即性獎賞（如過度進食）[6]，以及(4) 共同遺傳易感性、(5) 慢性壓力、(6) 發炎反應與(7) 憂鬱症、暴食症與物質濫用症等共病的影響，進一步提高肥胖風險[6]。

雖然 注意力不足過動症造成肥胖已經有許多可能解釋，但大部分的中介因子，包含諸多主要表現（如衝動）共病（憂鬱症、暴食症與物質濫用症）不易介入，相對的，腸道菌群及其代謝功能具有較高的可介入性。本研究的中介分析顯示， 注意力不足過動症 對肥胖風險的部分影響，可經由 *Faecalibacterium* 與

Ruminococcus 及其相關代謝途徑所傳遞，指出風險形成可能發生於行為表現之後的腸道菌群與代謝變化階段。由於這兩個菌屬多與膳食纖維利用與短鏈脂肪酸生成相關，提升膳食纖維與發酵性底物攝取、促進短鏈脂肪酸產生的飲食模式，或透過益生元、益生菌調整相關菌群組成，在理論上提供了一個不需直接改變注意力不足過動症的主要表現或伴隨的共病、即可部分緩衝其對肥胖影響的潛在切入點。此一策略亦符合公共衛生原則，即優先針對可修改的生理與環境因子介入，以降低高風險族群的代謝負擔。

2.5 研究限制

本研究仍有數項限制需謹慎解讀。首先，本研究採用橫斷性資料，無法直接驗證因果時序，然而考量注意力不足過動症的發病多始於兒童期，本研究主要鎖定成人樣本並以成人肥胖作為結果變項，建立注意力不足過動症先於肥胖發生的時序假設具有一定的合理性。其次，雖然分析中已控制年齡、性別及多項飲食相關干擾因子，但仍可能存在未能納入的環境因素或遺傳背景。第三，雖然注意力不足過動症為經醫師診斷之結果，但資料中缺乏對注意力不足過動症亞型及症狀嚴重程度的區分，限制了對疾病異質性及其與腸道菌群關聯進行更細緻分析的可能性。最後，功能代謝路徑主要是透過 PICRUST2 依據 16S rRNA 定序資料進行預測，並非直接量測微生物基因體功能或實際代謝產物。因此，相關功能分析結果應解讀為潛在功能變化之推測性線索，而非對代謝活性的直接證據

第三章、注意力不足過動症與第二型糖尿病之關聯之中介效應分

析：腸道菌群改變、憂鬱症與肥胖

3.1 背景

注意力不足過動症 (Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD) 是一種常見的神經發展性疾患,其主要特徵為持續性的注意力不集中、過動與衝動行為,會造成學習與社會功能受損[1]。注意力不足過動症的盛行率在兒童約為 4-7%,成年後約為 2.5% (95% CI: 2.1%-3.1%),且常持續至成年,對社會與經濟造成長期負擔[27]。除了上述核心症狀以外,注意力不足過動症患者在過去許多研究中皆被報告與許多疾病相關,其中特別嚴重的是 Type 2 DM [58];一篇超過 500 萬人的統合分析顯示,注意力不足過動症對應第二型糖尿病的 OR 為 2.29 (95% CI: 1.48-3.55),以及在瑞典全國性人口世代研究中,顯示注意力不足過動症患者罹患第二型糖尿病的風險比(Hazard Ratio, HR)為 2.35(95% CI: 2.14-2.58) [59]。這些研究推測注意力不足過動症與第二型糖尿病之間的機制涉及生活型態、共病及神經生物路徑。首先,注意力不足過動症患者因執行功能缺陷(如衝動控制不佳)易導致異常飲食與睡眠障礙,顯著增加肥胖,進而導致第二型糖尿病[58]。其次,注意力不足過動症其中一個共病—憂鬱症具關鍵中介作用:其不僅透過行為路徑(如久坐以及不健康的飲食習慣)導致肥胖,更經由神經生物路徑,如下視丘-腦垂腺-腎上腺 (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal, HPA) 軸失調引發皮質醇升高、促發炎細胞激素增加誘發胰島素阻抗[59],進而誘發第二型糖尿病。

近年研究指出,腸道菌群在神經發展與能量代謝中皆扮演關鍵角色。腸腦軸 (microbiota-gut-brain axis, MGBA) 可透過免疫、神經與內分泌路徑影響宿主行為與代謝[12]。首先,注意力不足過動症的病理特徵(如發炎與多巴胺失衡)會形塑異常的腸道環境,使抗發炎菌群減少[60]。其次,患者因衝動控制不佳導致的不良飲食習慣(高糖、低纖維),會剝奪腸道菌群產生短鏈脂肪酸 (Short-Chain Fatty Acids, SCFAs) 所需的基質,導致血漿中相關代謝產物濃度顯著降低[13];藥物治療亦會直接改變腸道菌群組成[13]。另外腸道菌群的異常也被認為是第二型糖尿病的危險因子[47, 61, 62],可能的原因包含:透過誘發內毒素入血引起的慢性發炎、減少短鏈脂肪酸與次級膽酸所介導的類葡萄糖甘肽勝肽-1 (Glucagon-Like Peptide-1, GLP-1) 分泌障礙,以及抑制脂肪氧化與產熱導致的能量代謝失衡,促進第二型糖尿病的形成與惡化[47]。也有一些研究認為腸道菌群失衡是憂鬱症

的危險因子[63, 64]，可能的原因包含：破壞腸道上皮屏障導致「腸漏症」，使脂多醣 (Lipopolysaccharide, LPS) 等發炎物質進入血液並穿越血腦屏障，引發全身性發炎與大腦神經發炎[64]，以及干擾短鏈脂肪酸以及血清素、麩胺酸、胺基丁酸等關鍵神經傳導物質的合成[63]，從而改變大腦化學狀態並過度活化壓力反應的 HPA 軸，最終誘發憂鬱症。因此，雖然現有研究相信憂鬱症是注意力不足過動症導致第二型糖尿病重要的中介因子[59]，但根據上述文獻，注意力不足過動症引起的腸道菌群失調可能也是重要的中介機制之一，同時也可能是驅動這些精神共病（憂鬱症）的上游生理機制；更重要的，相較於治療憂鬱症以阻斷注意力不足過動症造成第二型糖尿病的發生，腸道菌群的失衡更加容易透過益生菌補充或飲食習慣的介入來進行改善。因此，若能透過因果中介分析 (causal mediation analysis)，量化腸道菌群所佔的中介比例，並釐清其是否作為憂鬱症與肥胖的上游因子來介導第二型糖尿病的發生，將有助於釐清腸道菌群在注意力不足過動症導致第二型糖尿病的生理機制，以及獲得使用微生物介入以防範注意力不足過動症患者罹患第二型糖尿病的機率。

鑒於上述，本研究假設注意力不足過動症可能透過改變腸道菌群組成與代謝功能進而提升第二型糖尿病的發生，透過美國微生物體資料庫 (American Gut Project, AGP)，我們預計檢驗以下假說並給出估計值：(1) 注意力不足過動症對於第二型糖尿病的效應。(2) 檢驗整體腸道菌群以及憂鬱症與肥胖在注意力不足過動症與第二型糖尿病間的中介效應。

3.2 材料與方法

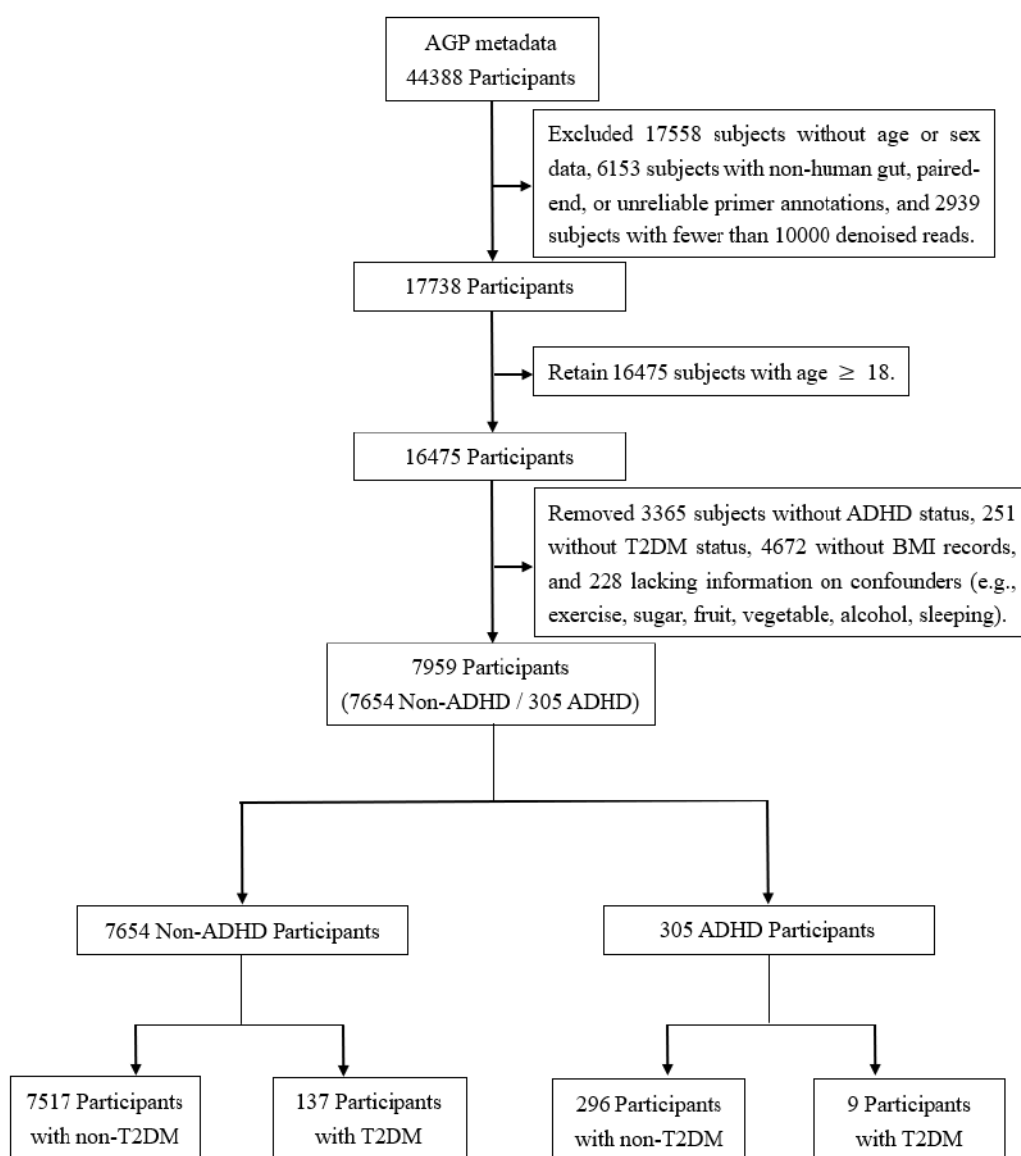
3.2.1 樣本篩選與變數定義

僅納入年齡 ≥ 18 歲之成人樣本，剩餘 16475 位。其後，進一步移除缺乏注意力不足過動症診斷資訊與干擾因子（蔬菜、水果、含糖飲料攝取、飲酒習慣、運動習慣以及睡眠時長）之受試者，最終得到 7959 位可用樣本（其中 7654 位為非注意力不足過動症，305 位為注意力不足過動症），流程圖如圖（五）所示。

注意力不足過動症 診斷資訊取自元數據中的健康問卷變項，凡自陳選擇「Diagnosed by a medical professional doctor, physician assistant」者界定為注意力不足過動症，凡自陳選擇「I do not have this condition」歸類為非注意力不足過動症組。凡自陳選擇「Diagnosed by a medical professional doctor, physician assistant」

且為「Type II diabetes」者界定為第二型糖尿病，凡自陳選擇「I do not have this condition」歸類為非第二型糖尿病組。

雖本研究採橫斷性資料，但根據注意力不足過動症多於 12 歲前確診，可合理假設注意力不足過動症早於第二型糖尿病發生，進而建立注意力不足過動症→腸道菌群→第二型糖尿病的時序假說。最終樣本依注意力不足過動症診斷分為注意力不足過動症組與非注意力不足過動症組，並於各組中區分是否有第二型糖尿病，以呈現其餘變數分布。



圖（五）：分析樣本篩選流程圖

3.2.2 統計分析

我們比較了注意力不足過動症組與對照組的人口統計學特徵、生活方式及臨床指標（包括年齡、性別、運動習慣、睡眠時間、肥胖狀態及憂鬱病史），以及飲食行為（包括含糖飲料、水果、蔬菜與酒精攝取）。針對組間差異，連續變數採用 Wilcoxon 秩和檢定，類別變數則使用卡方檢定。

3.2.3 中介效應分析

為檢驗腸道菌群與功能代謝路徑是否在注意力不足過動症與第二型糖尿病間扮演中介角色，本研究將注意力不足過動症為暴露因子，第二型糖尿病為結果變項，腸道菌群為中介因子，並於所有模型中控制年齡、性別、其他干擾因子（運動習慣、睡眠習慣、糖分、酒精、水果與蔬菜攝取）[14, 32]。

在單一菌屬層級與功能代謝路徑中介分析中，建立三個模型：模型一為基礎模型，以第二型糖尿病為應變數、注意力不足過動症與干擾因子為自變數（邏輯斯迴歸）；模型二為中介模型，以單一菌屬總豐度為應變數、注意力不足過動症與干擾因子為自變數，採零膨脹負二項迴歸並以總絕對豐度的隊數作為 offset，以處理菌群資料之稀疏性與過度變異(over-dispersion)問題[36]；模型三為全模型，單一菌的對數相對豐度加上其最小非零相對豐度作為偽計數後[37, 38]，取自然對數[39]作為中介項。間接效應以 joint test 評估[40]，並以差異法(總效應-直接效應)估計間接效應及其中介比例[41]。

在整體菌群層級與整體功能代謝路徑分析中，為避免組成資料閉合效應與虛假相關，以等距對數比值轉換(isometric log-ratio, ILR)處理菌群資料[42]。考量菌群為高維向量，建立懲罰式邏輯斯迴歸模型，以第二型糖尿病為應變數，注意力不足過動症、整體菌群變化及干擾因子為自變數，考量到低豐度腸道菌群仍可能攜帶具生物學意義的資訊，為避免過度篩選導致資訊損失，採 Ridge 懲罰以減少共線性與不穩定性[43]。間接效應同樣以差異法估計。所有模型於 R 環境中執行，邏輯斯迴歸使用 stats 4.4.1，零膨脹負二項迴歸使用 glmmTMB 1.1.9，Ridge 懲罰模型使用 glmnet 4.1.8。

3.3 結果

3.3.1 人口統計特徵分析結果

本研究比較有無注意力不足過動症受試者在人口統計特徵與第二型糖尿病相關生活行為上的差異，共納入 7959 名受試者，其中注意力不足過動症組 305 名，無注意力不足過動症組 7654 名，其基本特徵如表（三）所示。注意力不足過動症組之平均年齡顯著低於無注意力不足過動症組（ 40.587 ± 13.212 歲 vs. 48.834 ± 14.896 歲, $p < 0.001$ ），且男性比例較高（53.1% vs. 46.1%, $p = 0.018$ ）。在生活型態方面，注意力不足過動症組之水果攝取與蔬菜攝取皆低於無注意力不足過動症組；然而兩組在運動習慣、糖分攝取、酒精攝取及睡眠習慣皆未達到統計上顯著（p-value 介於 0.130–0.662）。在接下來所有模型中，我們將這些顯著有差異的變數視為潛在干擾因子進行校正，包括年齡、性別與睡眠習慣；另外過去文獻中，除了上述顯著的變數外，運動習慣、糖分、水果、蔬菜與酒精攝取也是重要潛在干擾因子，即使這些因子在統計上不顯著，我們依然將之視為潛在干擾因子而校正[65-69]。接著進一步建構注意力不足過動症與第二型糖尿病的羅吉斯迴歸模型：Crude OR=1.66, CI=[0.84, 3.30], $p=0.143$ vs. Adjusted OR=2.83, CI=[1.38, 5.80], $p=0.004$ （校正年齡、性別、運動習慣、睡眠習慣、含糖飲料、酒精、水果及蔬菜攝取）。

在過去文獻支持為注意力不足過動症與第二型糖尿病的中介因子（憂鬱症與肥胖）[58, 59]，憂鬱症在注意力不足過動症組有顯著較高的比例（31.8% vs. 10.1%, adjusted p-value < 0.001）；肥胖在注意力不足過動症組有顯著較高的比例（16.4% vs. 10.6%, adjusted p-value = 0.002）。

整體而言，注意力不足過動症受試者相較於無注意力不足過動症組呈現更年輕、男性比例較高以及睡眠時間較短等特徵。此外，注意力不足過動症組具有較高的憂鬱症與肥胖盛行率，為後續探討腸道菌群組成與第二型糖尿病之間的中介關係提供重要背景。

表（三）：比較有無注意力不足過動症兩群人之人口特徵統計表

	無注意力不足過動症 (N= 7654)	有注意力不足過動症 (N= 305)	p-value
年齡			<0.001***
平均數(標準差)	48.834 (14.896)	40.587 (13.212)	
性別			0.018*

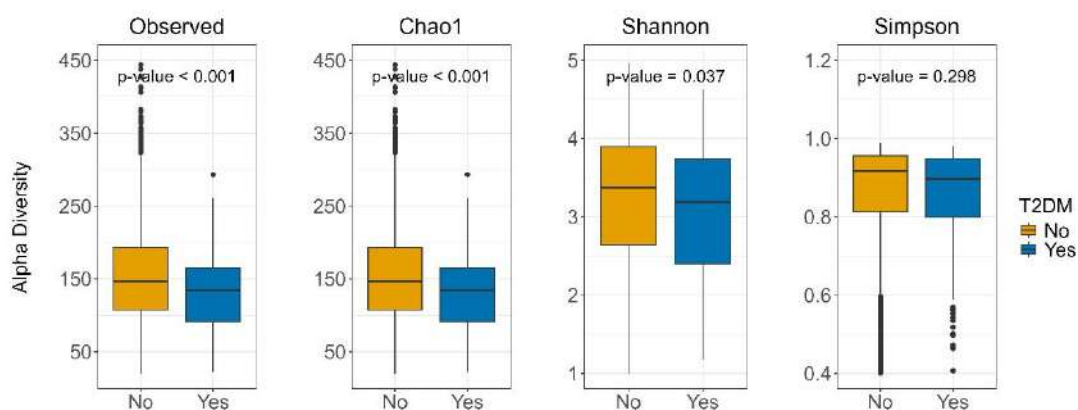
女性	4127 (53.9%)	143 (46.9%)	
男性	3527 (46.1%)	162 (53.1%)	
運動習慣			0.662
否	3278 (42.8%)	135 (44.3%)	
是	4376 (57.2%)	170 (55.7%)	
糖分攝取			0.151
否	5569 (72.8%)	210 (68.9%)	
是	2085 (27.2%)	95 (31.1%)	
水果攝取			0.014*
否	2917 (38.1%)	138 (45.2%)	
是	4737 (61.9%)	167 (54.8%)	
蔬菜攝取			<0.001***
否	3451 (45.1%)	167 (54.8%)	
是	4203 (54.9%)	138 (45.2%)	
酒精攝取			0.518
否	3382 (44.2%)	141 (46.2%)	
是	4272 (55.8%)	164 (53.8%)	
一天睡超過 6 小時			0.130
否	989 (12.9%)	49 (16.1%)	
是	6665 (87.1%)	256 (83.9%)	
肥胖			0.002**
否	6841 (89.4%)	255 (83.6%)	
是	813 (10.6%)	50 (16.4%)	
憂鬱症			<0.001***
否	6605 (78.5%)	172 (56.4%)	
是	776 (10.1%)	97 (31.8%)	
缺失值	973 (10.4%)	36 (11.8%)	

* p-value<0.05 ** p-value<0.01 *** p-value<0.001

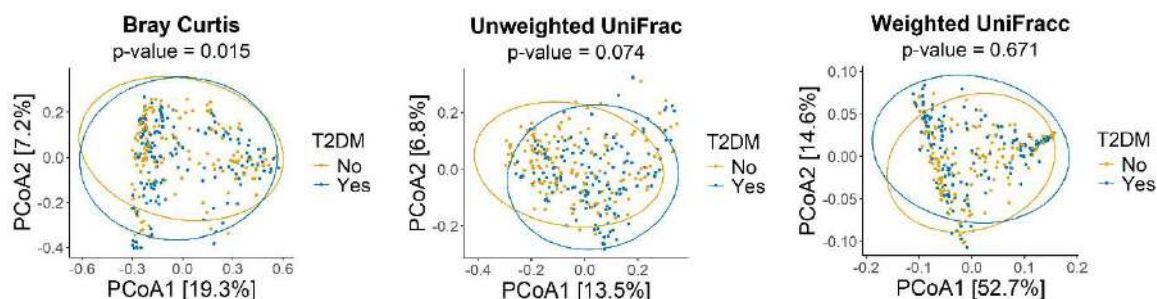
3.3.2 α 與 β 多樣性

如圖（六）所示，在校正干擾因子及注意力不足過動症後，第二型糖尿病狀態與 α 多樣性之間呈現部分顯著差異：第二型糖尿病患者在 Observed 與 Chao1 指標均呈現顯著下降($p < 0.001$)；Shannon 指標亦達到統計顯著差異($p = 0.037$)，而 Simpson 指標差異不顯著 ($p = 0.298$)。此結果顯示即便排除注意力不足過動症的潛在干擾，第二型糖尿病族群與健康族群仍呈現顯著的腸道菌群多樣性的差

異。如圖（七）所示，在校正干擾因子及注意力不足過動症後，第二型糖尿病狀態亦與腸道菌群結構顯著相關。其中，Bray-Curtis ($p = 0.015$) 指標達到統計顯著差異 ($p = 0.015$)；而 Unweighted UniFrac 則呈現邊際顯著 ($p = 0.074$)。至於 Weighted UniFrac 則未觀察到顯著差異 ($p = 0.671$)。此結果顯示，在排除注意力不足過動症的潛在干擾後，第二型糖尿病狀態對於腸道菌群的整體組成仍具有顯著的影响力。



圖（六）：比較患有第二型糖尿病與未患有第二型糖尿病個體間之 α 多樣性



圖（七）：比較患有第二型糖尿病與未患有第二型糖尿病個體間之 β 多樣性

3.3.3 中介效應分析結果

我們針對過去文獻支持的因果路徑進行中介效應分析，如圖（八）的有向循環圖，可得整體腸道菌群中介比例為 51.04%，憂鬱症中介比例為 29.04%（不經整體腸道菌群），肥胖的中介比例為 17.43%（不經整體腸道菌群和憂鬱症）。

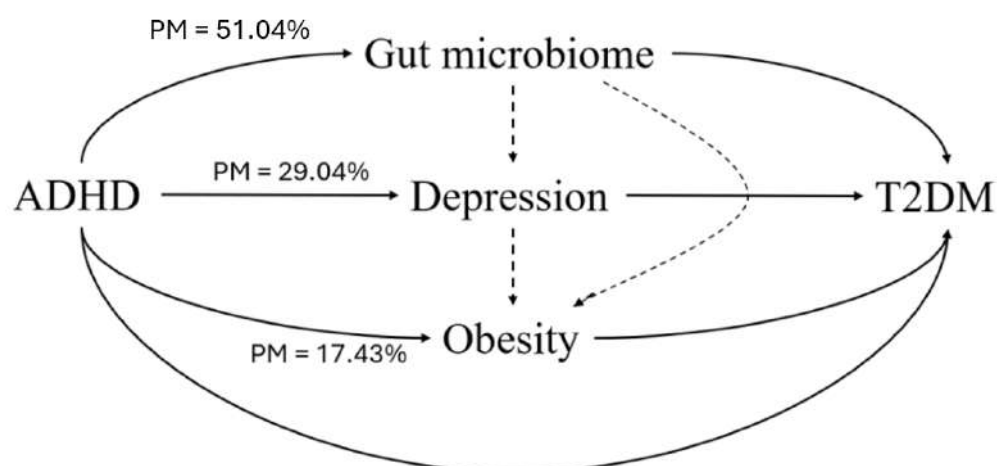


圖 (八)：注意力不足過動症與第二型糖尿病因果路徑之有向無環圖

3.3.4 探索式中介效應分析結果

我們也針對全體的腸道菌群與全體代謝路徑進行探索式的中介效應分析以評估腸道菌群與代謝路徑在注意力不足過動症與第二型糖尿病之間的關聯的潛在中介角色。根據附錄表 (四)，我們將每一隻菌屬都分別進行中介分析中，23 個菌屬在注意力不足過動症與第二型糖尿病之間呈現顯著的中介效應。經過 FDR 校正後，有 8 隻顯著的菌屬。此外根據附錄表 (五)，全體代謝路徑的中介比例為 25.26%；將每一條代謝路徑分別進行中介分析中，18 個代謝路徑在注意力不足過動症與第二型糖尿病之間呈現顯著的中介效應。經過以 KEGG Pathway 第二層級之功能分類作為分層依據，進行分層 FDR 校正後，依然有 7 條顯著的代謝路徑。

3.4 討論

本研究為首篇透過中介分析實證腸道菌群在注意力不足過動症與第二型糖尿病之間扮演機制角色的研究。過去文獻指出注意力不足過動症透過衝動飲食、精神共病及藥物副作用引發發炎與胰島素阻抗，進而導致第二型糖尿病[58, 59]，但對生物學路徑的量化證據相對有限，難以說明為何即便在相似環境下，注意力不足過動症族群仍呈現較高的第二型糖尿病盛行率。本研究同樣觀察到注意力不足過動症與成人第二型糖尿病之間存在顯著關聯：Adjusted OR=2.83, CI=[1.38, 5.80], p=0.004 (校正年齡、性別、運動、睡眠習慣、含糖飲料、酒精、水果及蔬

菜攝取)。與既有文獻報告之 2.29 (95% CI: 1.48–3.55) 在方向與數值上接近[59]。本研究證實，注意力不足過動症與第二型糖尿病患者的腸道菌群 α 多樣性均顯著下降，且 β 多樣性差異主要體現在低豐度物種組成，顯示兩者對菌群結構具有顯著的影響。於中介分析發現，整體腸道菌群在注意力不足過動症與第二型糖尿病關聯中的中介比例為 51.04%，排除腸道菌群的影響後，憂鬱症的中介比例為 29.04%，肥胖為 17.43%，顯示腸道菌群扮演關鍵的上游中介角色。在探索式中介分析中，為了修正多重檢定帶來的偽陽性，本研究採用 FDR 校正，發現有 8 隻顯著的腸道菌群。在功能代謝預測分析中，全體代謝路徑的中介比例為 25.26%，發現 FDR 校正後有 7 條代謝路徑在組間存在顯著差異。

本研究觀察到的顯著菌群大致可分為幾類。第一類為與短鏈脂肪酸生成及腸道屏障維持相關的菌群，包括 *Lachnospiraceae_NK4A136_group*、*Lachnospiraceae_UCG_008*、*Coprococcus*、*Subdoligranulum*、*Fusicatenibacter*、*Ruminococcus* 與 *Christensenellaceae_R_7_group*[70]。這些菌可能透過影響丁酸或其他短鏈脂肪酸生成，調節腸道屏障完整性、低度慢性發炎與胰島素敏感性，進而連結注意力不足過動症相關神經免疫失衡與第二型糖尿病風險[71]。第二類為可能參與發炎、氧化壓力或代謝失衡的菌群，例如 *Dorea*、*Flavonifractor*、*Clostridium_sensu_stricto_1*、*Romboutsia*、*Intestinibacter* 與 *Negativibacillus*[72]。這些菌的改變可能反映腸道環境失衡，並透過促發炎訊號、腸道通透性增加或內毒素相關路徑，影響神經行為表現與葡萄糖代謝[73]。第三類為與碳水化合物利用、植物性多醣分解或飲食相關代謝型態有關的菌群，包括 *Paraprevotella*、*Muribaculaceae*、*Vitivallis* 與部分未明確分類的 UCG/RF39 群[74, 75]。這些菌可能反映飲食結構、能量攝取與腸道代謝產物差異，進一步影響肥胖、胰島素阻抗及第二型糖尿病發生風險[75]。整體而言，這些菌群可能不是單一菌屬各自獨立作用，而是共同指向幾個潛在機制，包括短鏈脂肪酸代謝失衡、腸道屏障受損、低度慢性發炎、神經免疫調節異常，以及飲食與能量代謝改變[73]。由於目前證據仍以關聯性為主，這些結果應解讀為注意力不足過動症與第二型糖尿病之間可能存在「腸道菌群相介導的代謝發炎路徑」，而非特定菌屬已被證實具有因果中介作用。

在代謝路徑中介分析結果中，牛磺酸 (Taurine and hypotaurine metabolism) 已知具有抗氧化與調節血糖之功能[76, 77]，其代謝異常在注意力不足過動症患者與糖尿病患者中均曾被報導[76, 78]，暗示腸道菌群可能透過調節宿主牛磺酸水平，進而中介兩者的代謝關聯。此外，纈胺酸、白胺酸與異白胺酸 (支鏈胺基酸, Branched-Chain Amino Acids, BCAA) 的生物合成亦呈現顯著中介效應 (PM =

7.04%)。BCAA 代謝紊亂是胰島素阻抗的典型特徵[79, 80]，本結果顯示注意力不足過動症狀態下菌群合成 BCAA 的路徑受損[79, 80]，可能加劇宿主的代謝負擔，提升第二型糖尿病風險。結合葉酸（Folate）與脂肪酸（Fatty acid）合成路徑的顯著性，本研究結果支持了「菌群—代謝軸」作為連結神經發育障礙與代謝性疾病重要橋樑的假說[72, 73]。

3.5 研究限制

本研究具有若干限制。首先，本研究採用橫斷性資料，無法直接驗證因果時序。然而，由於注意力不足過動症多於兒童或青少年時期即已確診，在僅納入成人樣本的前提下，假設注意力不足過動症發生早於第二型糖尿病具有合理性。其次，仍可能存在未測量或未完全校正的干擾因子，如遺傳背景、早期生活環境與藥物使用史。第三，注意力不足過動症診斷資訊缺乏亞型分類與症狀嚴重度資料，限制了進一步的分層分析。最後，功能代謝路徑主要是透過 PICRUST2 依據 16S rRNA 定序資料進行預測，並非直接量測微生物基因體功能或實際代謝產物。因此，相關功能分析結果應解讀為潛在功能變化之推測性線索，而非對代謝活性的直接證據。

第四章、探討素食飲食降低發炎性腸道疾病之關聯：以腸道菌群改

變為中介因子之分析

4.1 背景

發炎性腸道疾病 (Inflammatory Bowel Disease, IBD) 主要包含克隆氏症 (Crohn's disease, CD) 與潰瘍性結腸炎 (Ulcerative colitis, UC)，是一種由免疫系統異常引發的慢性、終身性腸道發炎[5]。臨床上除導致腹痛、血便及嚴重營養不良外，更顯著增加結直腸癌與心血管疾病之風險，對全球醫療體系造成巨大經濟負擔[3]。其危險因子有很多，例如：遺傳易感性、飲食習慣、心理壓力及腸道環境等[3, 5]。飲食習慣中，有研究發現植物性飲食能降低全身性發炎指標[81]，但其與發炎性腸道疾病風險的研究卻存在紛歧。首先，紅肉攝取越少可顯著降低 UC 的發生風險[82]；其次，純素飲食與發炎性腸道疾病發生率的降低並無顯著關聯，僅能減輕 CD 患者的潰瘍程度[83]；最後，「健康植物性飲食」可降低 25% 的發炎性腸道疾病發病風險(hazard ratio [HR]=0.75,; 95% CI, 0.60-0.94)[5]；而「不健康植物性飲食」的發病風險反而增加約 50%(HR=1.48,; 95% CI, 1.21-1.82)，且手術風險上升約 1.1 倍(HR=2.12,; 95% CI, 1.30-3.44)[5]。過去研究的紛歧主要源於飲食定義的模糊，多數文獻採用的「植物性飲食指數」，其高分群往往只是少吃肉的葷食者，未能真正涵蓋不吃肉的完整素食族群(如蛋奶素與純素)。因此，本研究直接以明確的「素食組」對比「葷食組」，以釐清徹底排除肉類的飲食模式是否真能降低發炎性腸道疾病風險，藉此彌補既有文獻的空白。

過去研究指出植物性飲食富含膳食纖維與多酚能促進短鏈脂肪酸等益生代謝產物的發酵並降低腸道 pH 值[7, 84]。這種環境的轉變強化了黏膜屏障並調節宿主免疫反應，進而成為降低發炎性腸道疾病發病風險的核心機制[10, 11]。此外，腸道菌群可能是連結植物性飲食與發炎性腸道疾病關聯的路徑之一。研究指出，與健康對照組相比，發炎性腸道疾病患者常呈現 *Bifidobacterium*、*Coprococcus* 與 *Faecalibacterium* 等益菌豐度下降[85, 86]，並伴隨 *Bilophila*、*Escherichia* 與 *Enterococcus* 等促發炎細菌的擴張[11, 86]。基於此腸道菌群相失衡之特徵，本研究提出假說：在不同飲食型態(葷食與素食)調控發炎性腸道疾病風險的過程中，最具代表性的關鍵益菌(如 *Bifidobacterium*)與促發炎菌(如 *Bilophila*)的豐度消長，扮演著決定性的角色。在素食飲食模式下，腸道菌群呈現特徵性的豐度改變：受動物性脂肪驅動的 *Bilophila* 會因缺乏生長基質而顯著減少[7, 87]；相較之

下，*Bifidobacterium* 的變化則具備分歧性，雖然植物性纖維理論上應促進其生長[7]，但部分研究觀察到其在素食者體內反而呈現下降趨勢[7]。據上所述，有豐富的間接證據說明腸道菌群（特別是 *Bifidobacterium* 與 *Bilophila*）可能是素食飲食與發炎性腸道疾病之間的中介角色，但多屬推論性質，目前仍缺乏直接證據確認其為真正的生物機制並且估計其中介的比例。若能透過因果中介分析(causal mediation analysis)，量化腸道菌群所佔的中介比例，將有助於釐清腸道菌群在素食飲食降低發炎性腸道疾病風險中所扮演的中介角色與其生理機制。從臨床與公共衛生角度出發，發炎性腸道疾病的遺傳易感性多難以根本改變，因此若要有效降低其發病風險，必須鎖定具備可介入性的環境因素與中介因子。若腸道菌群(如 *Bifidobacterium* 與 *Bilophila*) 確實為關鍵的中介因子，則可透過植物性飲食、益生菌或其他微生物介入策略，強化腸道屏障並抑制發炎反應[10]，並有助於釐清腸道菌群在素食飲食保護發炎性腸道疾病的生理機制。

鑒於上述，本研究假設素食者的發炎性腸道疾病罹病風險較低，並可能透過改變腸道菌群之組成與代謝功能路徑，發揮對發炎性腸道疾病的保護作用。特別是先前間接證據顯示與素食飲食及發炎性腸道疾病皆具高度關聯性的兩個菌屬——*Bifidobacterium* 與 *Bilophila*——將作為本研究驗證之中介因子。透過 AGP 的公開資料，我們預計檢驗以下假說並給出效應的估計值：(1)素食飲食與發炎性腸道疾病發病風險之相關性；(2)*Bifidobacterium* 與 *Bilophila* 在素食飲食與發炎性腸道疾病關聯性中所扮演之個別中介角色；以及(3)整體腸道菌群及代謝功能在素食飲食與發炎性腸道疾病關聯性中之總體中介效應。

4.2 材料與方法

4.2.1 樣本篩選與變數定義

移除 952 位缺失發炎性腸道疾病資料及 1110 位缺失素食飲食（是否為素食者）資料後，初步納入 15676 位受試者。鑒於初步分析顯示素食與發炎性腸道疾病的關聯僅顯著出現在男性群體，本研究最終分析對象為 7441 位男性受試者，流程圖如圖（九）所示。鑑於分析模型中的共變項存在缺失值，為了避免樣本選擇偏誤，採用 R 的 mice 套件 3.17.0 進行多重補值。

發炎性腸道疾病診斷資訊取自數據中的健康問卷變項，凡自陳選擇「Diagnosed by a medical professional doctor, physician assistant」者界定為發炎性腸道疾病，凡自陳選擇「I do not have this condition」歸類為 Non-發炎性腸道疾

病組，為確保診斷之準確性，本研究移除 952 名樣本(Diagnosed by an alternative medicine practitioner, Not provided, Self-diagnosed, and Unspecified)。此外，在初步分析的 15676 人中，共有 466 人有明確的亞型定義，包含潰瘍性結腸炎(N = 131 人, 0.8%)與克隆氏症 CD(N = 335, 2.1%)。本研究將素食飲食 (vegetarian diet) 定義為純素 (vegan) 及蛋奶素 (Lacto-ovo vegetarian) 者。為確保研究族群之同質性，排除攝取海鮮之素食者 (Pescetarian)；其餘飲食型態 (含肉類攝取者) 則統一歸類為葷食者 (Omnivores)。

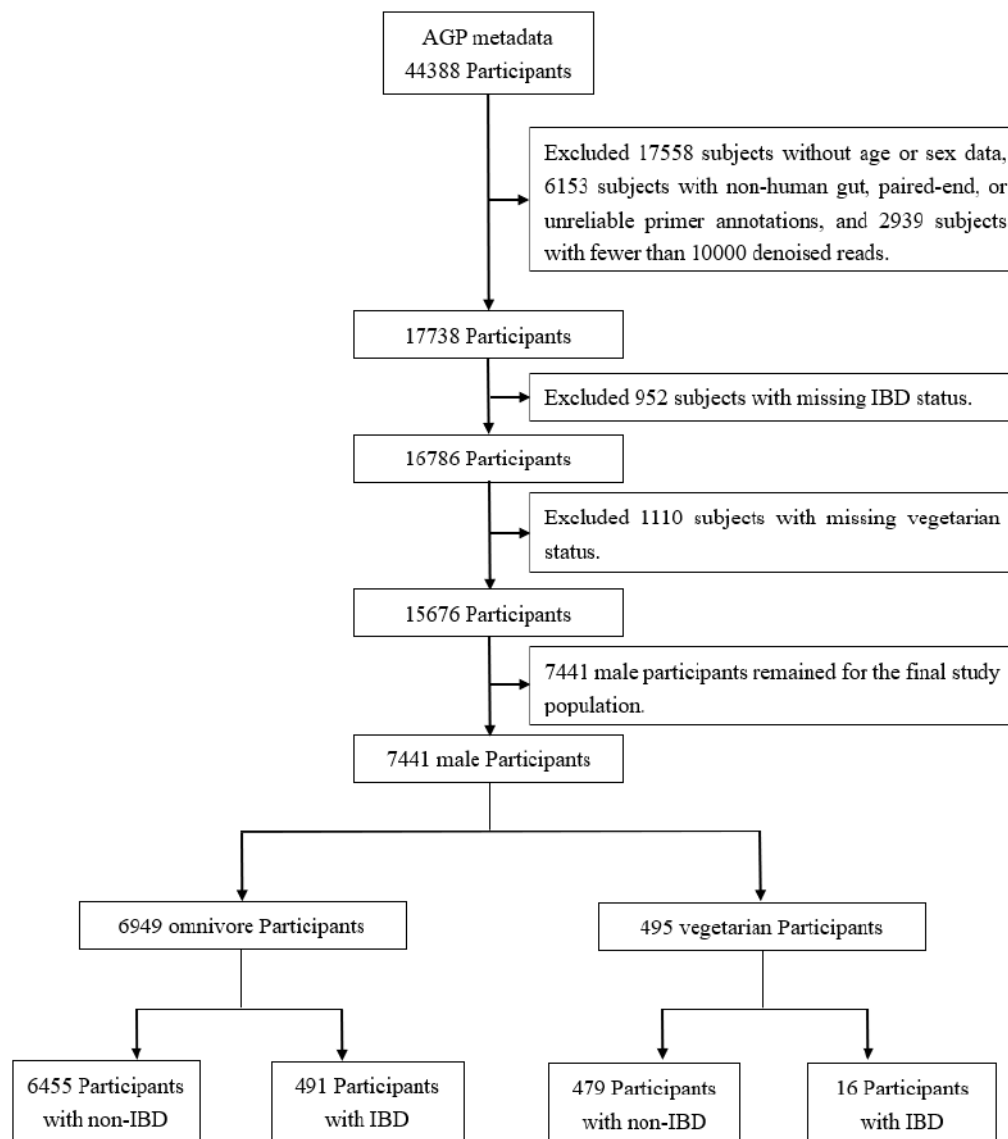


圖 (九)：分析樣本篩選流程圖

4.2.2 統計分析

我們比較了素食組與葷食組的人口統計學特徵、生活方式及臨床指標（包括年齡、性別、身體質量指數（Body Mass Index, BMI）、居住地、抽菸狀況、憂鬱症、第二型糖尿病及心血管疾病）、藥物的使用情形（益生菌與抗生素），以及不健康飲食因子（含糖飲料攝取、預製餐點攝取、即食餐點攝取、鹹味點心攝取及冷凍甜點攝取）。針對兩組間的基本特徵差異，連續變數採用 Wilcoxon 秩和檢定進行分析，類別變數則使用卡方檢定。進一步探討素食飲食與發炎性腸道疾病的關聯，建立羅吉斯迴歸模型評估素食飲食與發炎性腸道疾病風險之關聯。包含未校正模型（Crude model）以及多變量校正模型（Adjusted model），後者校正年齡、性別、身體質量指數、益生菌使用、抗生素使用與不健康飲食（含糖飲料攝取、預製餐點攝取、即食餐點攝取、鹹味點心攝取及冷凍甜點攝取）。透過校正不健康飲食的方式，可釐清素食飲食與發炎性腸道疾病的獨立關聯。

4.2.3 中介效應分析

為檢驗腸道菌群與功能代謝路徑是否在素食飲食與發炎性腸道疾病間扮演中介角色，本研究先針對過去有充足證據的兩隻菌屬—*Bifidobacterium* 與 *Bilophila*—進行中介分析，並針對整體菌群進行探索式的中介分析。在中介模型中，我們令素食飲食為暴露因子（是否為葷食者），發炎性腸道疾病為結果變項，腸道菌群為中介因子。在 *Bifidobacterium* 與 *Bilophila* 分析中，建立三個模型：模型一為基礎模型，以素食飲食為應變數、發炎性腸道疾病與干擾因子為自變數（羅吉斯迴歸）；模型二為中介模型，分別以 *Bifidobacterium* 與 *Bilophila* 豐度為應變數、發炎性腸道疾病與干擾因子為自變數，採零膨脹負二項迴歸並以總絕對豐度的隊數作為 offset，處理菌群資料之稀疏性與過度變異（over-dispersion）問題[36]；模型三為全模型，單一菌的對數相對豐度加上其最小非零相對豐度作為偽計數後[37, 38]，取自然對數[39]作為中介項。間接效應以 joint test 評估[40]，並以差異法（總效應-直接效應）估計間接效應及其中介比例[41]。

在整體菌群層級與整體功能代謝路徑分析中，為避免組成資料閉合效應與虛假相關，以等距對數比值轉換（isometric log-ratio, ILR）處理菌群資料[42]。考量菌群為高維向量，建立懲罰式羅吉斯迴歸模型，以發炎性腸道疾病為應變數，素食飲食、整體菌群變化及干擾因子為自變數，考量到低豐度腸道菌群仍可能攜帶具生物學意義的資訊，為避免過度篩選導致資訊損失，採 Ridge 懲罰以減少共線

性與不穩定性[43]。間接效應同樣以差異法估計。所有模型於 R 環境中執行，羅吉斯迴歸使用 stats 4.4.1，零膨脹負二項迴歸使用 glmmTMB 1.1.9，Ridge 懲罰模型使用 glmnet 4.1.8。

4.3 結果

4.3.1 人口統計特徵分析結果

本研究比較了葷食者與素食者在人口統計特徵、飲食習慣與發炎性腸道疾病相關行為上的差異，共納入 15676 名受試者，其中葷食組 14519 名，素食組 1157 名。兩組的基本特徵如表（四）所示。素食組平均年齡顯著較低（ 45.78 ± 17.78 歲 vs. 44.45 ± 16.94 歲， $p = 0.014$ ）；男性比例顯著較低（47.8% vs. 42.8%， $p = 0.001$ ）；且平均身體質量指數顯著較低（ 24.37 ± 5.22 vs. 23.20 ± 4.99 ， $p < 0.001$ ）。在用藥與飲食習慣方面，素食組的益生菌攝取比例顯著較低（49.7% vs. 46.1%， $p < 0.001$ ）；而抗生素攝取比例則顯著較高（64.2% vs. 71.0%， $p = 0.018$ ）。此外，素食組在不健康飲食行為的比例皆顯著低於葷食組（ $p < 0.001$ ），包含含糖飲料攝取（25.6% vs. 18.8%）、預製餐點攝取（45.1% vs. 35.6%）、即食餐點攝取（45.3% vs. 39.4%）、鹹味點心攝取（70.3% vs. 68.4%）以及冷凍甜點攝取（62.4% vs. 50.7%）。在疾病罹患率方面，素食組的發炎性腸道疾病盛行率顯著低於葷食組（5.0% vs. 2.9%， $p = 0.002$ ）。而在生活習慣與其他共病症方面，兩組於居住地（ $p = 0.144$ ）、憂鬱症（ $p = 0.504$ ）、吸菸比例（ $p = 0.148$ ）、糖尿病（ $p = 0.088$ ）及心血管疾病（ $p = 0.565$ ）皆無顯著差異[請見附錄表（六）]。考慮到發炎性腸道疾病的流行病學特徵、臨床表現及腸道免疫機制在不同性別間存在顯著分歧[88]，且為了排除不健康飲食的影響，本研究進一步依性別進行分層分析，並在模型中控制上述所有顯著差異之因子（年齡、身體質量指數、益生菌使用、抗生素使用、含糖飲料攝取、預製餐點攝取、即食餐點攝取、鹹味點心攝取及冷凍甜點攝取）。目的在於排除性別與不健康飲食的影響，以釐清素食飲食對發炎性腸道疾病的獨立影響。

表（四）：比較葷食者與素食者兩群人之人口特徵統計表

	葷食者(n= 14519)	素食者(n= 1157)	p-value
年齡			0.014 **
平均數(標準差)	45.78 (17.78)	44.45 (16.94)	
性別			0.001 **

女性	7573 (52.2%)	662 (57.2%)	
男性	6946 (47.8%)	495 (42.8%)	
身體質量指數			<0.001***
平均數(標準差)	24.37 (5.22)	23.20 (4.99)	
益生菌攝取			<0.001 ***
否	5013 (34.5%)	471 (40.7%)	
是	7221 (49.7%)	533 (46.1%)	
缺失值	2285 (15.7%)	133 (13.2%)	
抗生素攝取			0.018 *
否	4637 (31.9%)	289 (25.0%)	
是	9317 (64.2%)	821 (71.0%)	
缺失值	565 (3.9%)	47 (4.1%)	
含糖飲料攝取			<0.001 ***
否	8524 (58.7%)	793 (68.5%)	
是	3710 (25.6%)	218 (18.8%)	
缺失值	2285 (15.7%)	146 (12.6%)	
預製餐點攝取			<0.001 ***
否	5738 (39.5%)	603 (52.1%)	
是	6551 (45.1%)	412 (35.6%)	
缺失值	2230 (15.4%)	142 (12.3%)	
即時餐點攝取			<0.001 ***
否	5659 (39.0%)	556 (48.1%)	
是	6580 (45.3%)	456 (39.4%)	
缺失值	2280 (15.7%)	145 (12.5%)	
鹹味點心攝取			<0.001 ***
否	2021 (13.9%)	216 (18.7%)	
是	10207 (70.3%)	791 (68.4%)	
缺失值	2291 (15.8%)	150 (13.0%)	
冷凍甜點攝取			<0.001 ***
否	3198 (22.0%)	421 (36.4%)	
是	9063 (62.4%)	587 (50.7%)	
缺失值	2258 (15.6%)	149 (12.9%)	
發炎性腸道疾病			0.002**
否	13790 (95.0%)	1123 (97.1%)	
是	729 (5.0%)	34 (2.9%)	

* p-value<0.05 ** p-value<0.01 *** p-value<0.001

4.3.2 素食飲食與發炎性腸道疾病關聯

根據表（五），首先，不校正任何因子情況下，素食飲食與發炎性腸道疾病有顯著關聯（crude OR, 0.5727; 95% CI, 0.4039-0.8120; P=0.002; n=15676），然而此效應僅在男性樣本中顯著（crude OR, 0.4391; 95% CI, 0.2646-0.7287; P=0.001; n=7441）；而在女性樣本中，未觀察到顯著的關聯（crude OR, 0.8614; 95% CI, 0.5299-1.4002; P=0.547; n=8235）。在校正干擾因子後，素食飲食仍與發炎性腸道疾病有顯著關聯（adjusted OR, 0.6644; 95% CI, 0.4626-0.9543; P=0.027; n=15676）。此效應仍僅在男性樣本中顯著（adjusted OR, 0.5681; 95% CI, 0.3320-0.9720; P=0.039; n=7441）；而在女性樣本中，未觀察到顯著的關聯（adjusted OR, 0.8031; 95% CI, 0.4916-1.3119; P=0.381; n=8235）。因此後續分析僅針對男性群體，並在接下來的所有模型中，校正年齡、身體質量指數、益生菌使用、抗生素使用與不健康飲食（含糖飲料攝取、預製餐點攝取、即食餐點攝取、鹹味點心攝取及冷凍甜點攝取），以釐清男性群體的素食飲食對發炎性腸道疾病的獨立影響。

表（五）：素食者與發炎性腸道疾病風險關聯性之勝算比

樣本	Model	OR	95% CI	P-value
全體	Crude	0.5727	(0.4039,0.8121)	0.002
	Adjusted ^a	0.6644	(0.4626,0.9543)	0.027
男性	Crude	0.4391	(0.2646,0.7287)	0.001
	Adjusted ^b	0.5681	(0.3320,0.9720)	0.039
女性	Crude	0.8614	(0.5299,1.4002)	0.547
	Adjusted ^b	0.8031	(0.4916,1.3119)	0.381

a：校正年齡、性別、身體質量指數、益生菌、抗生素、含糖飲料、預製餐點、即食餐點、鹹味點心與冷凍甜點

b：校正年齡、身體質量指數、益生菌、抗生素、含糖飲料、預製餐點、即食餐點、鹹味點心與冷凍甜點

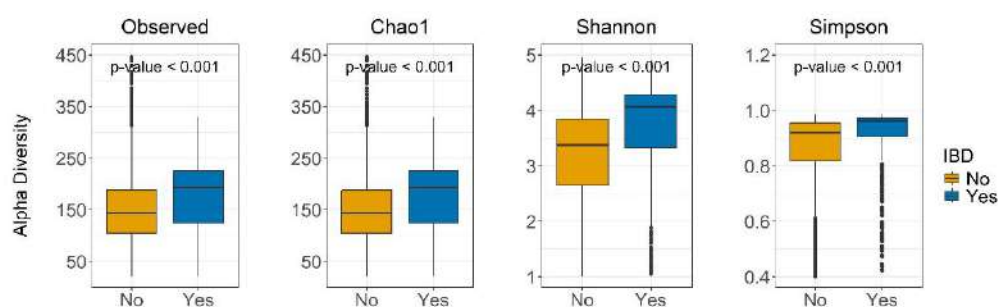
4.3.3 α 與 β 多樣性

如圖十（A）所示，在葷食者族群中，不同發炎性腸道疾病狀態間的腸道菌群 α 多樣性呈現極顯著差異：發炎性腸道疾病患者在 Observed、Chao1、Shannon 及 Simpson 四項指標上均顯著高於非患者（ $p < 0.001$ ）。相對地，如圖十（B）所示，在素食族群中，發炎性腸道疾病患者與非患者間的 α 多樣性則無統計學上的顯著差異，各項指標之 p 值介於 0.335 至 0.904 之間。此結果顯示在葷食族群中，

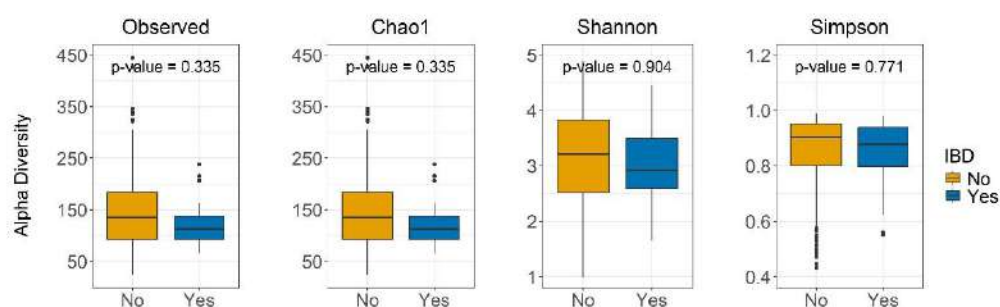
發炎性腸道疾病的發生與腸道菌群豐富度及均勻度的上升顯著相關；在素食群體中，發炎性腸道疾病的發生與腸道菌群豐富度及均勻度無顯著相關。

如圖十一（A）所示，在葷食族群中，發炎性腸道疾病患者與非患者的菌相組成呈現顯著差異。結果顯示，三種距離矩陣指標（Bray-Curtis、Unweighted UniFrac 及 Weighted UniFrac）之檢定結果均呈現顯著差異。同樣地，如圖十一（B）所示，在素食族群中也觀察到顯著的組成差異。在此群體中，三種距離矩陣指標（Bray-Curtis、Unweighted UniFrac 及 Weighted UniFrac）之檢定結果均呈現顯著差異。綜合以上結果，無論在葷食或素食族群中，發炎性腸道疾病患者與非患者之間的腸道菌群組成結構均具有統計學上的顯著不同。

(A) Omnivore

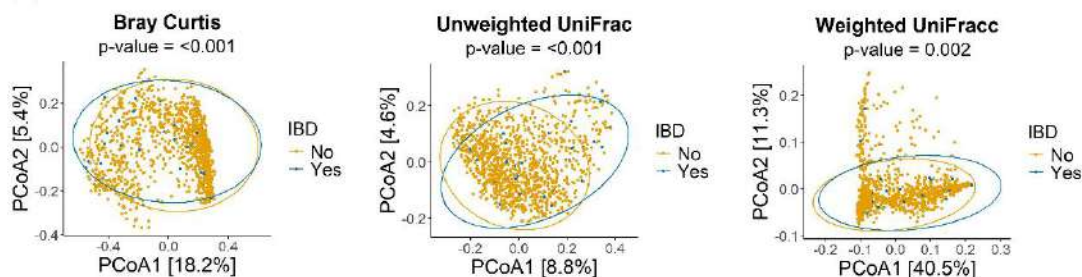


(B) Vegetarian



圖（十）：（A）雜食組與（B）素食組中，比較患有發炎性腸道疾病與未患有發炎性腸道疾病個體間之 α 多樣性

(A) Omnivore



(B) Vegetarian

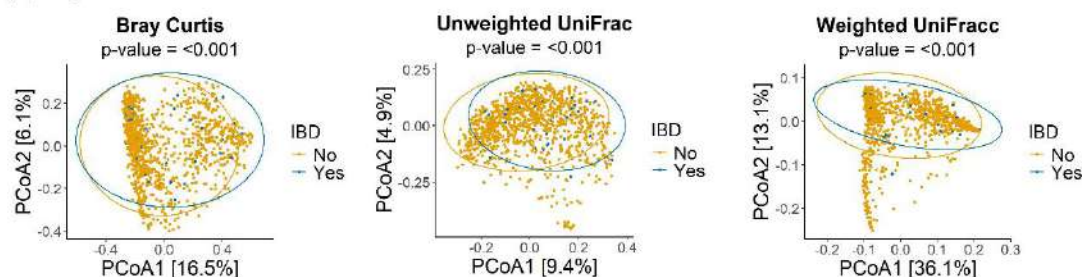
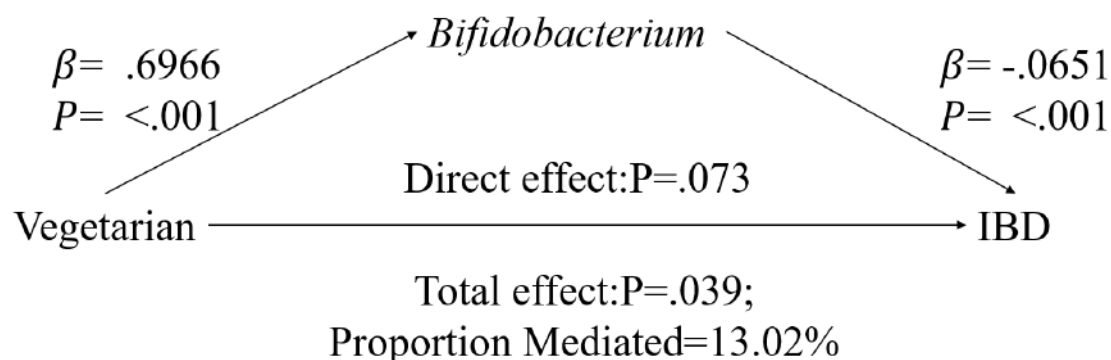


圖 (十一): (A) 雜食組與 (B) 素食組中，比較患有發炎性腸道疾病與未患有發炎性腸道疾病個體間之 β 多樣性

4.3.4 中介效應分析結果

接著我們進行中介效應分析以評估 *Bifidobacterium* 與 *Bilophila* 的中介效應估計值，由圖 (十二) 與附錄表 (七) 的結果顯示，*Bifidobacterium* (PM = 13.02%，P-value < 0.001)、*Bilophila* (PM = 7.34%，P-value = 0.022) 中介效應皆為顯著。*Bifidobacterium* 在素食族群的豐度較高 ($\beta = 0.6966$; 95% CI, 0.5265- 0.8667; P<0.001)，並與發炎性腸道疾病風險為反向關係 ($\beta = -0.0651$; 95% CI, -0.0976- -0.0326; P<0.001)。相反地，*Bilophila* 在素食族群的豐度較低 ($\beta = -0.6371$; 95% CI, -0.7732 - -0.5010; P<0.001)，並與發炎性腸道疾病風險為正向關係 ($\beta = 0.0453$; 95% CI, 0.0065 - 0.0841; P=0.022)。

(A) *Bifidobacterium* 在素食飲食與發炎性腸道疾病之間的中介效應



(B) *Bilophila* 在素食飲食與發炎性腸道疾病之間的中介效應

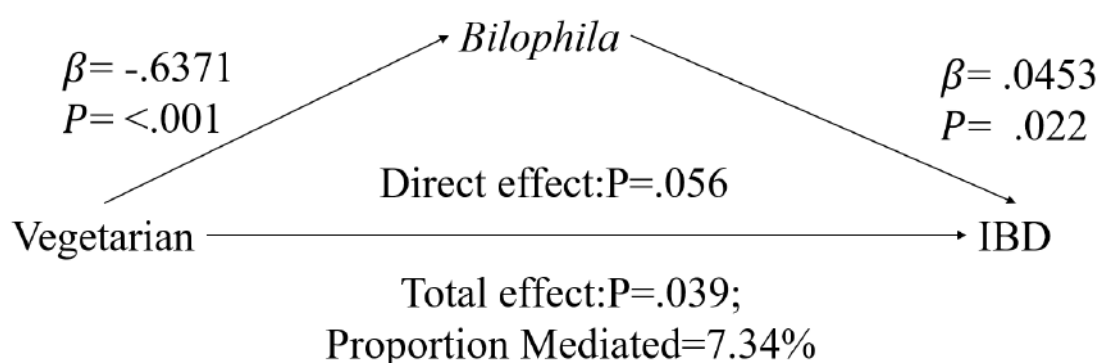


圖 (十二): 中介效應分析結果

4.3.5 探索式中介效應分析結果

除了針對過去有文獻支持可能為潛在中介的兩隻菌屬外，我們也針對全體的腸道菌群與全體代謝路徑進行探索式中介效應分析以評估腸道菌群與代謝路徑在素食飲食與發炎性腸道疾病之間的關聯的潛在中介角色。附錄表 (七) 顯示，全體腸道菌群改變在整體屬層級的中介比例為 37.16%；我們也將每一隻菌屬都分別進行中介分析中，27 個菌屬在素食飲食與發炎性腸道疾病之間呈現顯著的中介效應。經過 FDR 校正後，有 18 個顯著的菌屬。此外附錄表 (八) 顯示，全體代謝路徑的中介比例為 34.15%；將每一條代謝路徑分別進行中介分析中，6 條代謝路徑在素食飲食與發炎性腸道疾病之間呈現顯著的中介效應。經過以 KEGG Pathway 第二層級之功能分類作為分層依據，進行分層 FDR 校正後，共有 5 條顯著的代謝路徑。

4.4 討論

本研究為首篇比較素食族群與葷食族群間的發炎性腸道疾病風險差異，並透過中介分析實證腸道菌群在素食者與發炎性腸道疾病之間扮演機制角色的研究。儘管過去文獻已提出素食飲食可能透過調節腸道菌群產生短鏈脂肪酸來強化黏膜防禦[89]，進而降低發炎性腸道疾病風險，但多屬於推論性質，缺乏對生物學路徑的量化支持。本研究同樣觀察到素食者與較低的發炎性腸道疾病風險存在顯著關聯 (crude OR, 0.57; 95% CI, 0.40-0.81; P=0.002; n=15676)，在校正年齡、性別、益生菌、及抗生素與不健康飲食後，仍存在顯著的保護作用 (adjusted OR, 0.66; 95% CI, 0.46-0.95; P=0.027; n=15676)，與既有文獻報告之健康植物性飲食對於發炎性腸道疾病風險的 HR 約為 0.75 (95% CI, 0.60-0.94) 在方向上一致[5]。與過去研究不同的是，我們發現這種保護作用僅在男性群體顯著存在 (adjusted OR, 0.57; 95% CI, 0.33-0.97; P=0.039; n=7441)。女性體內的雌激素具有天然的腸道屏障保護與抗發炎功能[88, 90]，可能掩蓋了飲食帶來的邊際效益[89]；相較之下，男性腸道缺乏此荷爾蒙保護，對肉類代謝毒素更為敏感，因此移除肉類後的改善效能更為直接[82, 91]。本研究證實，過去已知與素食飲食及發炎性腸道疾病皆具關聯的 *Bifidobacterium* 與 *Bilophila* 分別可解釋約 13.02% 與 7.34% 的素食飲食對於發炎性腸道疾病的總效應。在探索式分析中，為了修正多重檢定帶來的偽陽性，本研究採用 FDR 校正，發現有 19 隻顯著的腸道菌群，且整體腸道菌群變化可解釋約 43.59% 的總效應。探索式的代謝路徑分析顯示，在以 KEGG Pathway 第二層級之功能分類作為分層依據，進行分層 FDR 校正後有 5 條顯著的代謝路徑。我們這些結果都支持了不論是腸道菌群的豐度變化，以及代謝路徑的變化，都可以部分解釋素食飲食與發炎性腸道疾病的關聯。

與既有文獻一致[11, 85, 86]，本研究發現在發炎性腸道疾病患者中，益菌 *Bifidobacterium* 的減少與促發炎菌 *Bilophila* 的擴張。在過去關於素食飲食與 *Bifidobacterium* 關聯性呈現分歧的研究背景下[7]，本研究觀察到素食者體內 *Bifidobacterium* 顯著增加，且該菌屬與發炎性腸道疾病風險呈顯著負相關。這支持了植物性纖維作為益生元能有效促進 *Bifidobacterium* 生長的假說[7]。該菌屬能透過發酵膳食纖維產生乙酸與乳酸[7]，進一步促進丁酸產生菌的生長，強化腸道屏障並降低通透性，從而中介了素食的保護效應。與過去研究相符[7, 87]，本研究證實素食飲食能顯著降低 *Bilophila* 的豐度，且 *Bilophila* 與發炎性腸道疾病風險呈現正相關。*Bilophila* 是典型的嗜膽汁菌，主要受動物性脂肪驅動，其代謝產物硫化氫會損傷腸道黏液層並誘發發炎反應[11]。素食飲食因減少了動物性脂

肪攝取，從源頭限制了 *Bilophila* 的生長基質，進而降低了促發炎代謝物的生成。本研究的量化證據顯示，素食對發炎性腸道疾病的保護力不僅源於增加益菌的「正向調節」，亦透過抑制促發炎菌的「負向調節」來達成，這為素食飲食預防發炎性腸道疾病的生物學路徑提供了更完整的實證支持。

目前現有研究提出以下幾種假說可解釋植物性飲食對發炎性腸道疾病的保護機制：(1)富含膳食纖維可調節腸道菌群，產生短鏈脂肪酸（如丁酸）以活化 PPAR- γ 、強化黏膜防禦並降低通透性[89]；(2)植物化學物質（如類黃酮）具強效抗氧化力，能維持細胞緊密連接並減少促發炎細胞激素[5, 89]；(3)較低之飽和脂肪與較高之不飽和脂肪攝取，能顯著抑制血清 CRP 等發炎指標[81]；以及(4)素食者通常具較低之身體質量指數，有助於減少脂肪組織分泌 TNF- α 與 IL-6，進而維持較低之全身性發炎水平[81]。

雖然植物性飲食對於發炎性腸道疾病的保護作用已經有許多可能解釋，但仍然缺乏實質的證據。本研究不僅證實了素食的保護效應，更透過中介分析量化 *Bifidobacterium* 與 *Bilophila* 在此保護路徑中的重要性。基於本研究結果，我們提出以下兩點建議：首先，在發炎性腸道疾病的預防與輔助治療中，素食飲食的推廣應特別關注其對特定益菌（如 *Bifidobacterium*）的增殖作用與對嗜膽汁促發炎菌（如 *Bilophila*）的抑制效果。應強調攝取能促進 *Bifidobacterium* 生長的植物性纖維，並嚴格限制誘發 *Bilophila* 擴張的飽和脂肪。其次，由於本研究發現素食的保護效應僅在男性群體中為顯著，建議臨床醫療人員在評估男性發炎性腸道疾病高風險族群時，可優先考慮將素食轉型作為介入策略，並透過監測關鍵腸道菌群 (*Bifidobacterium*、*Bilophila*) 的比例變動，可作為評估飲食介入成效的生物標記。

4.5 研究限制

本研究仍有數項限制需謹慎解讀。首先，本研究為橫斷性資料，僅能捕捉特定時間點的關聯，無法直接驗證素食、腸道菌群與發炎性腸道疾病發病之間的因果時序性；目前模型是基於既有生物學假說建構，其確切因果路徑仍需未來的前瞻性研究進一步證實。其次，本研究缺乏發炎性腸道疾病亞型的詳細資訊，由於不同亞型的病理機制有所差異，素食飲食對腸道菌群的影響效果可能存在異質性。最後，功能代謝路徑主要是透過 PICRUST2 依據 16S rRNA 定序資料進行預測，並非直接量測微生物基因體功能或實際代謝產物。因此，相關功能分析結果應解讀為潛在功能變化之推測性線索，而非對代謝活性的直接證據。

第五章、探討蛋奶素飲食降低大腸激躁症之關聯：以腸道菌群改變

為中介因子之分析

5.1 背景

大腸激躁症(Irritable bowel syndrome, IBS)於臨床上被定義為腸腦軸互動異常(disorders of gut-brain interaction)的慢性功能性腸道疾病[92]。一篇涵蓋 52 個國家的統合分析顯示，大腸激躁症的全球盛行率高達 14%[4]。患者除了反覆腹痛及排便習慣改變外，常伴隨憂鬱症與腸道發炎性疾病等共病[93, 94]，並對生活品質、全球經濟與醫療體系造成沉重負擔[92]。大腸激躁症的發病機制涉及腸道微生態失衡、腸腦軸異常，並受遺傳、感染、飲食與壓力等因子影響[92]。由於飲食是具可介入性的環境因素，飲食管理長期被視為大腸激躁症非藥物治療的重要策略[92]。目前大腸激躁症飲食管理多以低腹敏(fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols, FODMAP)飲食為代表[95, 96]，著重於移除可能誘發症狀的食物成分。相較之下，蛋奶素飲食並非短期限制性治療，而是可長期維持的整體飲食型態，兼具較高植物性食物攝取與保留乳製品來源的特徵，可能透過改變腸道菌群組成與代謝功能影響大腸激躁症風險。

植物性飲食與大腸激躁症的關聯目前仍具爭議[97, 98]。植物性飲食富含膳食纖維、植物多酚與可發酵性底物[7, 8]，可能促進纖維利用菌群增長並增加短鏈脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)生成[7, 99]。SCFAs 與腸道屏障維持、免疫調節、發炎抑制及內臟過敏緩解有關[9, 100]，因此可能對大腸激躁症具有保護作用。然而，部分植物性食物含有較高腹敏成分[98, 101]，可能在敏感患者中因腸腔滲透壓增加與發酵產氣而誘發腹痛、腹脹與排便異常[92, 98]。因此，植物性飲食對大腸激躁症的影響不應被視為單一效應，而應進一步區分不同素食型態。純素飲食與蛋奶素飲食在乳製品攝取、蛋白質來源、可發酵性碳水化合物組成與腸道菌群塑形上存在差異，這也解釋為何既有研究對素食與大腸激躁症的關聯呈現不一致結果：部分研究指出素食族群具有較高大腸激躁症風險[98]，而其他研究則觀察到蛋奶素飲食與較低大腸激躁症風險相關(OR=0.76, 95% CI, 0.59-0.98)[97]。此一分歧顯示，若僅將素食視為單一飲食類別，可能掩蓋不同素食型態背後的生物學異質性。

腸道菌群被視為連結植物性飲食與大腸激躁症的關鍵機制之一。過去文獻中提及與植物性飲食或大腸激躁症密切相關的兩大關鍵菌屬：*Bifidobacterium* 與

Prevotella。過去研究指出，相較於健康對照組，大腸激躁症患者糞便中的 *Bifidobacterium* 豐度呈現顯著下降[9, 102]；而 *Prevotella* 在不同大腸激躁症亞型間的分布特徵仍存在爭議[103]。另一方面，以植物性食物為主的飲食可促進 *Prevotella* 擴張[7, 99, 104]，但長期高纖維負荷下的群落競爭可能使 *Bifidobacterium* 相對豐度下降[7, 84]。因此，雖然既有證據支持腸道菌群可能是植物性飲食與大腸激躁症之間的中介角色，但目前仍缺乏直接量化其生物機制與中介比例的研究。從臨床與公共衛生角度出發，大腸激躁症難以根治[4]。若 *Bifidobacterium* 與 *Prevotella* 確實為關鍵的中介因子，則可透過植物性飲食、益生菌或其他微生物介入策略，強化腸道屏障並抑制發炎反應[10]，並有助於釐清腸道菌群在植物性飲食保護大腸激躁症的生理機制，並為未來飲食與微生物介入策略提供依據。

鑒於上述，本研究假設蛋奶素族群的大腸激躁症罹病風險較低，並可能透過改變腸道菌群之組成與代謝功能路徑，發揮對大腸激躁症的保護作用。特別是先前間接證據顯示與植物性飲食及大腸激躁症皆具高度關聯性的兩個菌屬——*Bifidobacterium* 與 *Prevotella*——將作為本研究驗證之中介主體。透過 AGP 的公開資料，我們預計檢驗以下假說並給出效應的估計值：(1)蛋奶素飲食與大腸激躁症發病風險之相關性；(2)*Bifidobacterium* 與 *Prevotella* 在蛋奶素飲食與大腸激躁症關聯性中所扮演之個別中介角色；以及(3)整體腸道菌群及代謝路徑在蛋奶素飲食與大腸激躁症關聯性中之總體中介效應。

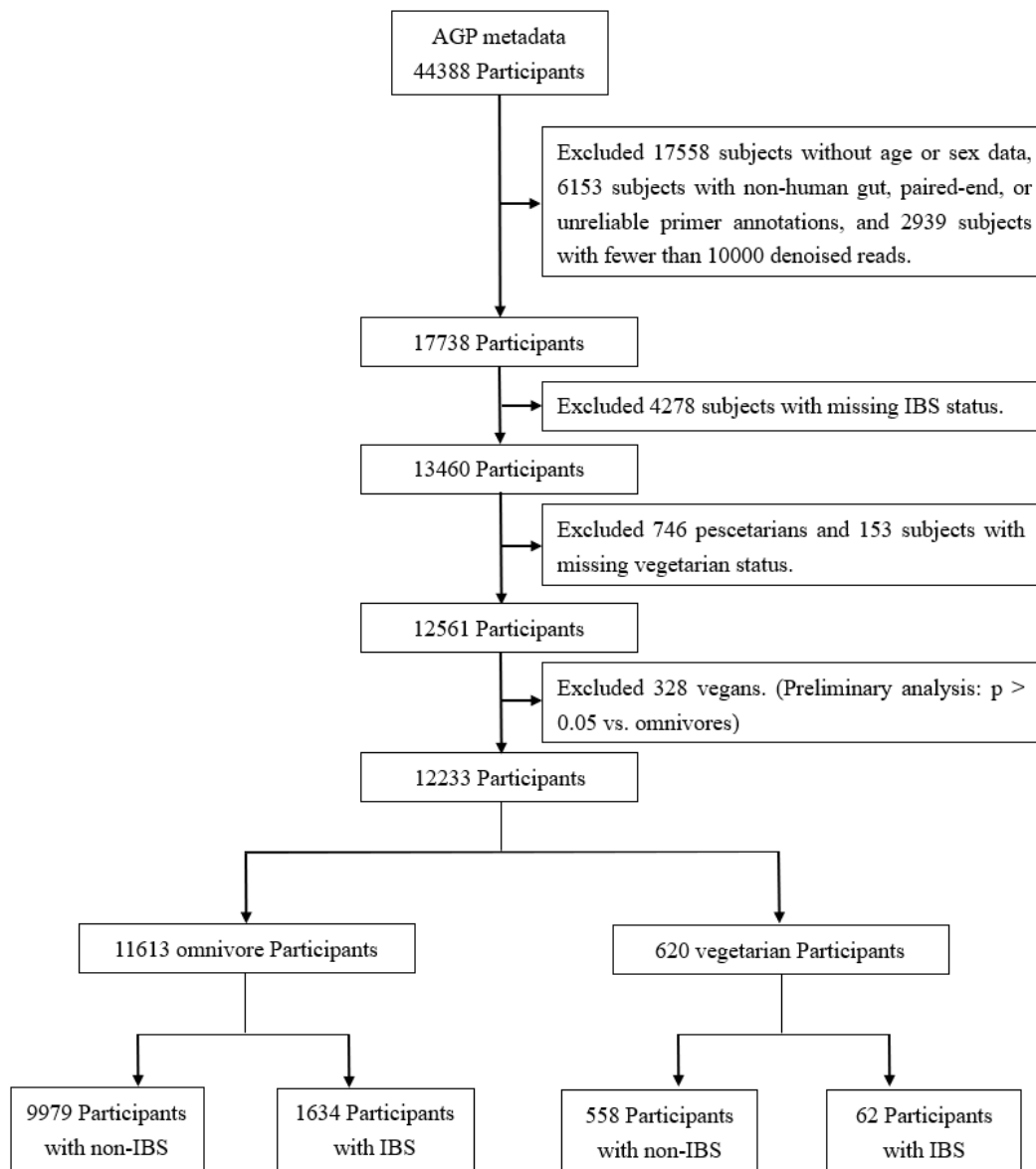
5.2 材料與方法

5.2.1 樣本篩選與變數定義

移除 4278 位缺失大腸激躁症資料、746 位海鮮素食者及 153 位缺失飲食型態（是否為素食者或葷食者）資料後，初步納入 12561 位受試者。

大腸激躁症診斷資訊取自數據中的健康問卷變項，凡自陳選擇「Diagnosed by a medical professional doctor, physician assistant」者界定為大腸激躁症，凡自陳選擇「I do not have this condition」歸類為健康組，為確保診斷之準確性，本研究移除 4278 名樣本（Diagnosed by an alternative medicine practitioner, Not provided, Self-diagnosed, and Unspecified）。接者，本研究排除 746 名攝取海鮮之素食者（Pescetarian）與 153 名飲食型態有缺失者。經初步分析後，因僅在葷食與蛋奶素群體間觀察到顯著差異，故最終保留此兩群體進行分析，共計 12233 名受試者，

流程圖如圖（十三）所示。針對模型其餘的干擾因子的缺失值，為了避免樣本選擇偏誤，採用 R 的 mice 套件 3.17.0 進行多重補值。



圖（十三）：分析樣本篩選流程圖

5.2.2 統計分析

首先，本研究透過建構羅吉斯迴歸分析，初步探討不同素食型態（素食組、純素組及蛋奶素組）與大腸激躁症狀態之關聯。接著我們比較了葷食組、素食組（包含蛋奶素與純素組）的人口統計學特徵、生活習慣、腹敏相關因子及臨床相關變數（年齡、性別、身體質量指數、抗生素、飲酒、牛奶與起司、甜食、即時

餐、發炎性腸道疾病、吸菸比例、運動習慣、益生菌攝取及憂鬱症病史)。本研究首先進行了葷食組與素食組的比較(第一個 p-value)，隨後進一步執行了葷食組分別對比蛋奶素組與純素組的次分組檢定(第二與第三個 p-value)。基本特徵與詳細對比結果如表一所示。針對兩組間的基本特徵差異，連續變數採用 Wilcoxon 秩和檢定進行分析，類別變數則使用卡方檢定。進一步探討蛋奶素飲食與大腸激躁症的關聯，建立羅吉斯迴歸模型評估蛋奶素飲食與大腸激躁症風險之關聯。分析包含未校正模型(crude model)以及多變量校正模型(adjusted model)，後者納入年齡、性別、身體質量指數、抗生素、飲酒及發炎性腸道疾病作為干擾因子校正。為了避免樣本選擇偏誤，若分析的干擾因子存在缺失值，則採取 R mice 套件 3.17.0 進行多重插補法處理，以確保數據完整性。

5.2.3 中介效應分析

為檢驗腸道菌群與功能代謝路徑是否在蛋奶素飲食與大腸激躁症間扮演中介角色，本研究先針對過去有充足證據的兩隻菌屬—*Bifidobacterium* 與 *Prevotella*—進行中介分析，並針對整體菌群進行探索式的中介分析。在中介模型中，我們令蛋奶素飲食為暴露因子，大腸激躁症為結果變項，腸道菌群(或功能代謝路徑)為中介因子。在 *Bifidobacterium* 與 *Prevotella* 分析中，建立三個模型：模型一為基礎模型，以蛋奶素飲食為應變數、大腸激躁症與干擾因子為自變數(羅吉斯迴歸)；模型二為中介模型，分別以 *Bifidobacterium* 與 *Prevotella* 豐度為應變數、大腸激躁症與干擾因子為自變數，採零膨脹負二項迴歸並以測序深度作為 offset，處理菌群資料之稀疏性與過度變異(over-dispersion)問題[36]；模型三為全模型，單一菌的對數相對豐度加上其最小非零相對豐度作為偽計數後[37, 38]，取自然對數[39]作為中介項。間接效應以 joint test 評估[40]，並以差異法(總效應—直接效應)估計間接效應及其中介比例[41]。

在整體菌群層級與整體功能代謝路徑分析中，為避免組成資料閉合效應與虛假相關，以等距對數比值轉換(isometric log-ratio, ILR)處理菌群資料[42]。考量菌群為高維向量，建立懲罰式羅吉斯迴歸模型，以大腸激躁症為應變數，蛋奶素飲食、整體菌群變化及干擾因子為自變數，考量到低豐度腸道菌群仍可能攜帶具生物學意義的資訊，為避免過度篩選導致資訊損失，採 Ridge 懲罰以減少共線性與不穩定性[43]。間接效應同樣以差異法估計。所有模型於 R 環境中執行，邏輯斯迴歸使用 stats 4.4.1，零膨脹負二項迴歸使用 glmmTMB 1.1.9，Ridge 懲罰模型

使用 glmnet 4.1.8。

5.3 結果

5.3.1 研究對象篩選與初步分析

在初步分析中，本研究發現素食組（包含蛋奶素與純素）罹患大腸激躁症的風險顯著低於葷食組（crude OR, 0.7525; 95% CI, 0.6081-0.9287; $p=0.008$ ）。相較於葷食組（基準組），蛋奶素組呈現顯著較低的大腸激躁症風險（crude OR, 0.7144; 95% CI, 0.5464-0.9341; $p=0.014$ ）；然而，純素組在大腸激躁症風險上則與葷食者無統計學上的顯著差異（crude OR, 0.9442; 95% CI, 0.6798-1.3115; $p=0.732$ ）。基於上述結果，本研究將聚焦於具有統計分析顯著意義的蛋奶素組，以深入探討其腸道菌群與大腸激躁症之關係。

5.3.2 人口統計特徵分析結果

本研究比較了葷食者、蛋奶素者與純素者在人口學特徵、生活習慣、高腹敏飲食因子與疾病史的差異，共納入 12561 名受試者，其中葷食組 11613 名，素食組 948 名（蛋奶素組 620 與純素組 328 名）。三組的基本特徵如表（六）所示。在人口學特徵方面，蛋奶素組平均年齡顯著低於葷食組（ 45.76 ± 18.13 歲 vs. 43.25 ± 17.39 歲， $p < 0.001$ ），蛋奶素組的男性比例顯著低於葷食組（48.8% vs. 42.7%， $p = 0.004$ ）；且蛋奶素組的平均身體質量指數顯著低於葷食組（ 24.36 ± 5.27 vs. 23.48 ± 5.03 ， $p < 0.001$ ）。在生活習慣與藥物使用方面，蛋奶素組服用抗生素的比例顯著高於葷食組（63.2% vs. 68.9%， $p < 0.001$ ），而蛋奶素組的飲酒比例顯著低於葷食組（51.4% vs. 38.9%， $p < 0.001$ ）。在疾病史方面，蛋奶素組患有發炎性腸道疾病（5.9% vs. 3.5%， $p = 0.018$ ）及大腸激躁症（14.1% vs. 10.0%， $p = 0.005$ ）的比例皆顯著低於葷食組。在高腹敏飲食因子方面（牛奶起司、甜食與即食餐），純素組的攝食比例皆顯著低於葷食組，而蛋奶素組與葷食組並無顯著差異（ p 介於 0.093 至 0.622）。此外，蛋奶素組與葷食組在吸菸比例、運動習慣、益生菌攝取及憂鬱症病史方面均無顯著差異（ p 介於 0.180 至 1.000）[請見附錄表（九）]。在蛋奶素飲食與大腸激躁症的羅吉斯迴歸模型中（ $N=12223$ ），我們將這些顯著有差異的變數視為潛在干擾因子進行校正，包括年齡、性別及其他干擾因子（身體質量指數、抗生素、飲酒、及發炎性腸道疾病）。在校正上述干擾因子後，蛋奶

素飲食仍與大腸激躁症仍存在顯著關聯(adjusted OR, 0.6866; 95% CI, 0.5239-0.8999; p=0.006)。

表(六)：比較葷食者與素食者兩群人之人口特徵統計表

	葷食者 (N= 11613)		素食者 (N= 948)		
		p-value	蛋奶素者 (N = 620)	純素者 (N = 328)	p-value
年齡		0.017			0.581
平均(標準差)	45.76 (18.13)		43.25 (17.39)	46.32 (16.35)	
性別		<0.001			0.004
男性	5950 (51.2%)		355 (57.3%)	188 (57.3%)	
女性	5663 (48.8%)		265 (42.7%)	140 (42.7%)	
身體質量指數		<0.001			<0.001
平均(標準差)	24.36 (5.27)		23.48 (5.03)	22.93 (5.16)	
抗生素攝取		<0.001			<0.001
否	3776 (32.5%)		162 (26.1%)	78 (23.8%)	
是	7335 (63.2%)		427 (68.9%)	235 (71.6%)	
缺失值	502 (4.3%)		31 (5.0%)	15 (4.6%)	
飲酒		<0.001			<0.001
否	5576 (48.0%)		378 (61.0%)	232 (70.7%)	
是	5969 (51.4%)		241 (38.9%)	96 (29.3%)	
缺失值	68 (0.6%)		1 (0.2%)	0 (0.0%)	
牛奶起司攝取		<0.001			0.622
否	5510 (47.4%)		288 (46.5%)	323 (98.5%)	
是	6022 (51.9%)		329 (53.1%)	4 (1.2%)	
缺失值	81 (0.7%)		3 (0.5%)	1 (0.3%)	
甜食攝取		<0.001			0.093
否	4615 (39.7%)		224 (36.1%)	209 (63.7%)	
是	6893 (59.4%)		388 (62.6%)	119 (36.3%)	
缺失值	105 (0.9%)		8 (1.3%)	0 (0.0%)	
即時餐點攝取		<0.001			0.464
否	5339 (46.0%)		295 (47.6%)	225 (68.6%)	
是	6175 (53.2%)		320 (51.6%)	101 (30.8%)	
缺失值	99 (0.9%)		5 (0.8%)	2 (0.6%)	
大腸激躁症		0.001			0.018
否	10742 (92.5%)		593 (95.6%)	315 (96.0%)	
是	682 (5.9%)		22 (3.5%)	9 (2.7%)	
缺失值	189 (1.6%)		5 (0.8%)	4 (1.3%)	

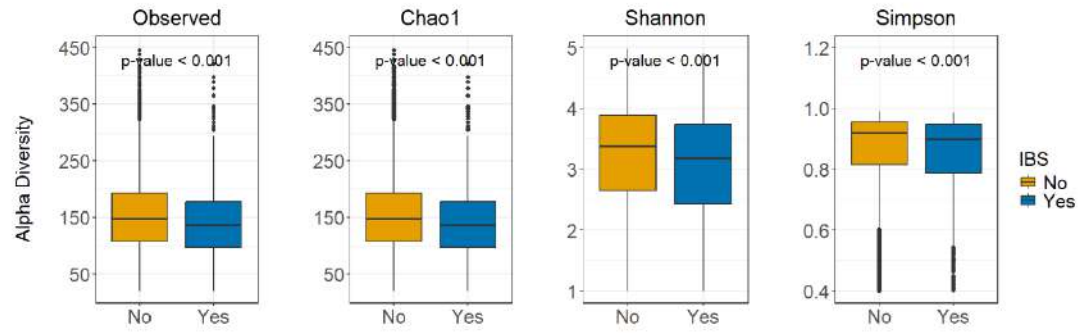
發炎性腸道	0.009	0.005	0.569
否	9976 (85.9%)	558 (90.0%)	286 (87.2%)
是	1634 (14.1%)	62 (10.0%)	42 (12.8%)

5.3.3 α 與 β 多樣性

如圖十四 (A) 所示，在葷食者族群中，不同大腸激躁症狀態間的腸道菌群 α 多樣性呈現極顯著差異：大腸激躁症患者在 Observed、Chao1、Shannon 及 Simpson 四項指標上均顯著低於非患者 ($p < 0.001$)。相對地，如圖十四 (B) 所示，在蛋奶素族群中，大腸激躁症患者與非患者間的 α 多樣性則無統計學上的顯著差異，各項指標之 p 值介於 0.398 至 0.811 之間。此結果顯示在葷食族群中，大腸激躁症的發生與腸道菌群豐富度及均勻度的明顯下降密切相關；在蛋奶素群體中，大腸激躁症的發生與腸道菌群豐富度及均勻度無顯著相關。

如圖十五 (A) 所示，在葷食族群中，大腸激躁症患者與非患者的菌相組成呈現顯著差異。結果顯示，三種距離矩陣指標 (Bray-Curtis、Unweighted UniFrac 及 Weighted UniFrac) 之檢定結果均呈現顯著差異。同樣地，如圖十五 (B) 所示，在蛋奶素族群中也觀察到顯著的組成差異。在此群體中，三種距離矩陣指標 (Bray-Curtis、Unweighted UniFrac 及 Weighted UniFrac) 之檢定結果均呈現顯著差異。綜合以上結果，無論在葷食或蛋奶素族群中，大腸激躁症患者與非患者之間的腸道菌群組成結構均具有統計學上的顯著不同。

(A) Omnivore



(B) Vegetarian

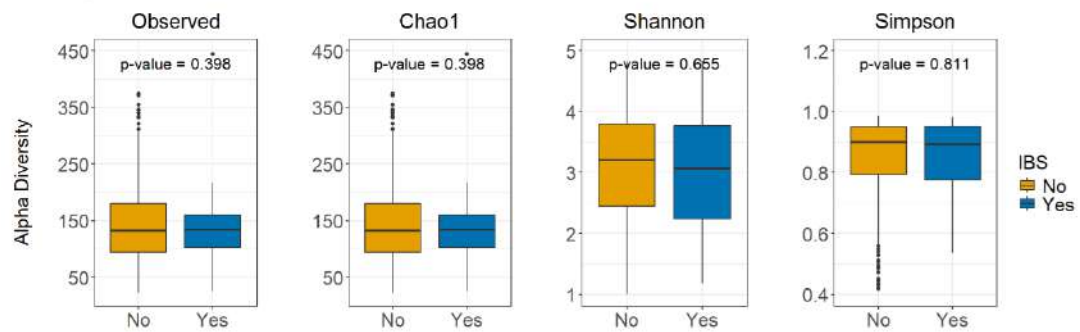
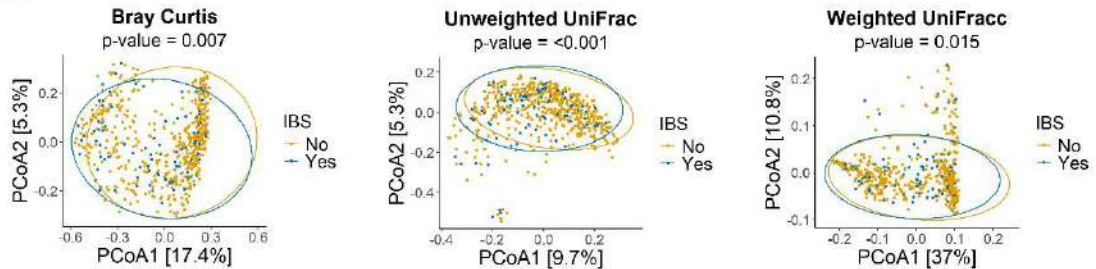


圖 (十四)：(A) 雜食組與 (B) 蛋奶素組中，比較患有大腸激躁症與未患有大腸激躁症個體間之 α 多樣性

(A) Omnivore



(B) Vegetarian

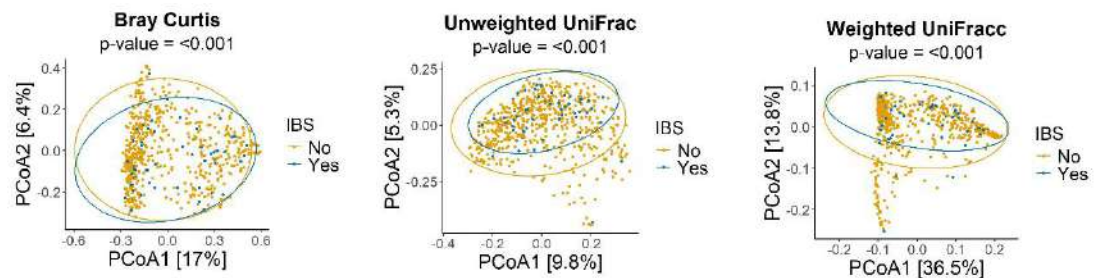
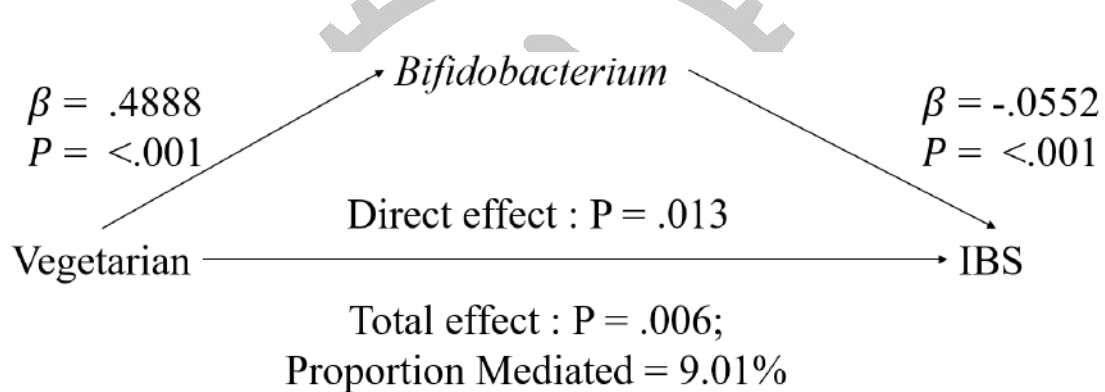


圖 (十五)：(A) 雜食組與 (B) 蛋奶素組中，比較患有大腸激躁症與未患有大腸激躁症個體間之 β 多樣性

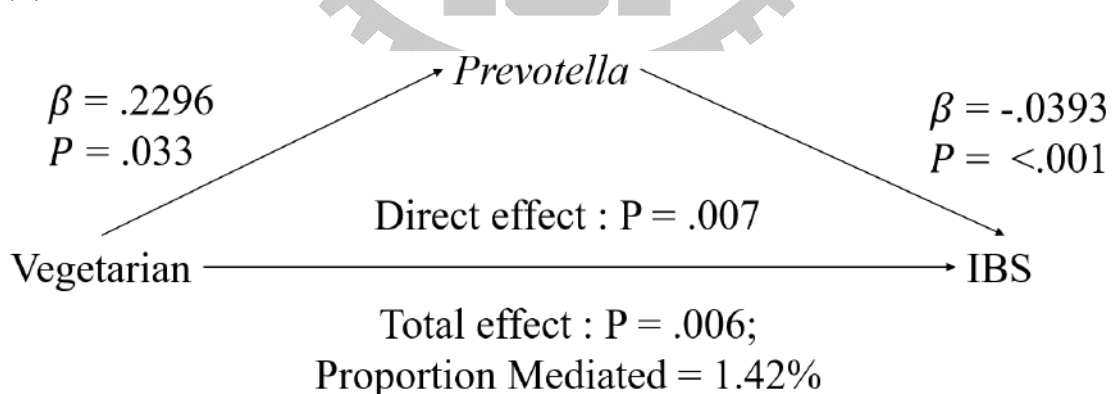
5.3.4 中介效應分析結果

接著我們進行中介效應分析以評估 *Bifidobacterium* 與 *Prevotella* 的中介效應估計值，由圖（十六）與附錄表（十）的結果顯示 *Bifidobacterium* (PM=9.01%， $p<0.001$)、*Prevotella* (PM=1.42%， $p<0.001$) 中介效應皆為顯著。*Bifidobacterium* 在蛋奶素族群的豐度較高 ($\beta = 0.4888$; 95% CI, 0.3418 - 0.6358; $p<0.001$)，並與大腸激躁症風險為反向關係 ($\beta = -0.0552$; 95% CI, -0.0712 - -0.0392; $p<0.001$)。同樣地，*Prevotella* 在蛋奶素族群的豐度較高 ($\beta = 0.2296$; 95% CI, 0.0185 - 0.4408; $p=0.033$)，並與大腸激躁症風險為反向關係 ($\beta = -0.0393$; 95% CI, -0.0536 - -0.0250; $p<0.001$)。

(A) *Bifidobacterium* 在蛋奶素飲食與大腸激躁症之間的中介效應



(B) *Prevotella* 在蛋奶素飲食與大腸激躁症之間的中介效應



圖（十六）：中介效應分析結果

5.3.5 探索式中介效應分析結果

除了針對過去有文獻支持可能為潛在中介的兩隻菌屬外，我們也針對全體的腸道菌群與全體代謝路徑進行探索式的中介效應分析以評估腸道菌群與代謝路徑在蛋奶素飲食與大腸激躁症之間的關聯的潛在中介角色。根據附錄表（十），整體腸道菌群改變在屬層級的中介比例為 12.85%；我們也將每一隻菌屬都分別進行中介分析中，15 個菌屬在蛋奶素飲食與大腸激躁症之間呈現顯著的中介效應。經過 FDR 校正後，有 4 個顯著的菌屬（含 *Bifidobacterium*）。由附錄表（十一）可知，將每一條代謝路徑分別進行中介分析中，11 條代謝路徑在蛋奶素飲食與大腸激躁症之間呈現顯著的中介效應。經過以 KEGG Pathway 第二層級之功能分類作為分層依據，進行分層 FDR 校正後，共有 5 條顯著的代謝路徑。

5.4 討論

本研究為首篇以中介效應分析，直接量化蛋奶素飲食、大腸激躁症與腸道菌群之間關聯的研究。過去植物性飲食與大腸激躁症的研究結果並不一致[97, 98]，本研究不僅區分純素、蛋奶素與葷食族群，並進一步運用中介效應分析，量化特定菌屬與整體腸道菌群在蛋奶素飲食與大腸激躁症風險之間所扮演的機制角色。結果顯示，相較於葷食者，蛋奶素者具有顯著較低的大腸激躁症風險；此關聯在校正身體質量指數、抗生素、飲酒與發炎性腸道疾病等干擾因子後仍然存在（adjusted OR, 0.6866; 95% CI, 0.5239-0.8999; $p=0.006$ ）。菌群多樣性分析顯示，大腸激躁症相關的菌群變化具有飲食型態差異：在葷食族群中，大腸激躁症患者呈現顯著較低的 α 多樣性，而在蛋奶素族群中則未觀察到相同現象；相對地， β 多樣性分析顯示，無論葷食或蛋奶素族群，大腸激躁症患者與非患者的整體菌群組成皆存在顯著差異。中介分析進一步顯示，*Bifidobacterium*（PM=9.01%）與 *Prevotella*（PM=9.01%）皆為蛋奶素飲食與大腸激躁症關聯中的顯著中介因子。在探索式分析中，有 15 隻顯著的腸道菌群，經過 FDR 校正後，仍有 4 隻顯著的腸道菌群，且整體腸道菌群變化可解釋約 12.85% 的總效應。探索式的代謝路徑分析顯示，有 11 條顯著的代謝路徑。因此，本研究不僅支持蛋奶素飲食與較低大腸激躁症風險相關，也進一步指出此關聯可能並非單純來自飲食分類本身，而是與其所伴隨的菌群組成與功能代謝潛能改變有關。

蛋奶素飲食與較低大腸激躁症風險之關聯，可能反映生物學與飲食機制。首先，蛋奶素飲食通常含有較高的膳食纖維、植物多酚與可發酵性底物，這些成分

可作為 *Bifidobacterium*、*Prevotella* 及其他纖維利用菌的生長基質，並促進短鏈脂肪酸生成[7, 104]。短鏈脂肪酸與腸道上皮屏障、局部免疫調節及腸腦軸訊號皆有關[7, 100]，這些路徑均涉及大腸激躁症的核心病理機制[9, 100]。其次，本研究在純素者中未觀察到相同的保護性關聯，說明「植物性飲食越完全越具保護性」並非必然成立。純素飲食完全排除動物性食物，可能同時提高部分發酵性碳水化合物攝取；蛋奶素飲食則保留乳製品與蛋類，可能在乳源寡糖、蛋白質來源、飲食穩定性與菌群塑形作用上不同於純素飲食。因此，將所有素食型態合併分析可能稀釋特定飲食型態的效果；未來大腸激躁症研究應更精確區分蛋奶素、純素及其他植物性飲食模式，而不能僅以是否攝取肉類作為單一暴露分類。

在腸道菌群層面，本研究進一步支持 *Bifidobacterium* 可能是蛋奶素飲食與大腸激躁症風險降低之間的重要中介因子。中介分析顯示，*Bifidobacterium* 可解釋約 9.01% 的蛋奶素飲食與大腸激躁症關聯，且其在蛋奶素族群中豐度較高，並與大腸激躁症風險呈反向關係。這一結果與過去大腸激躁症患者常呈現 *Bifidobacterium* 下降的研究方向一致[9, 102]。從生物學機制來看，*Bifidobacterium* 可利用膳食纖維與部分益生元底物，產生乙酸與乳酸，並間接促進丁酸產生菌的生長[7, 84, 99]。這些代謝產物有助於維持腸道上皮屏障、降低腸道通透性，並調節局部免疫與腸腦軸訊號[7, 9, 93]。因此，蛋奶素飲食可能透過促進 *Bifidobacterium* 增殖，改善腸道微生態穩定性，進而部分降低大腸激躁症風險。

本研究亦發現 *Prevotella* 在蛋奶素飲食與大腸激躁症之間具有顯著中介效應 (PM = 1.42%)。*Prevotella* 在蛋奶素族群中豐度較高，且與較低的大腸激躁症風險相關，顯示其可能參與蛋奶素飲食降低大腸激躁症風險的部分機制。從生物學角度來看，*Prevotella* 常與植物性飲食、高膳食纖維攝取及複雜多醣分解能力相關[7, 99]。蛋奶素飲食中的蔬菜、水果、全穀類與其他植物性碳水化合物，可能提供 *Prevotella* 可利用的發酵底物，使其在腸道中相對增加[7, 99, 105]。*Prevotella* 進一步參與植物性多醣的分解與發酵，可能促進短鏈脂肪酸及其他微生物代謝產物的生成，進而影響腸道上皮屏障、管腔環境與局部免疫調節[7, 99]。然而 *Prevotella* 的中介結果則需謹慎解讀，部分研究指出 *Prevotella* 在不同大腸激躁症亞型或不同飲食背景下可能呈現不一致的方向[103]。由於此資料庫無法依腹瀉型、便秘型或混合型大腸激躁症進行分層。因此，本研究較適合將 *Prevotella* 解讀為蛋奶素相關植物性飲食適應的菌群標記之一，而非單純的保護菌。探索式分析中其他顯著的菌屬亦多與短鏈脂肪酸生成或抗發炎潛能有關（如 *Eubacterium ventriosum* group、*Lachnospiraceae* UCG 004 與 *Coprococcus*），說明蛋奶素飲食

與大腸激躁症之間的菌群中介作用，可能不是單一菌屬效應，而是以短鏈脂肪酸產生與菌群生態穩定性為核心的保護性網路。

本研究在功能代謝路徑的探索式中介分析中發現，類固醇激素生物合成 (*steroid hormone biosynthesis*) 具顯著的中介效應 ($PM = 5.80\%$, $FDR = 0.001$)，說明蛋奶素飲食可能透過菌群調控性激素之合成與循環[106]，進而干預與臨床性別盛行率高度相關之大腸激躁症病理機制，如腸道動力、感覺閾值與下視丘-垂體-腎上腺軸 (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis, HPA Axis) 反應[107]；此外，與腸道發炎恆定及屏障維持密切相關的生物素 (biotin) 與嘌呤 (purine) 代謝路徑亦達顯著[108]，共同支持了「飲食型態—菌相組成—功能代謝潛能—大腸激躁症風險」的多層次調節架構。此一由功能代謝所證實的「保護性網路」，為臨床大腸激躁症的飲食治療提供了新方向。相較於現行以移除個別誘發物為核心、且易導致營養失衡與菌群多樣性下降的限制性策略（如低腹敏飲食），本研究指出可採取「促進保護性菌相」之策略。藉由蛋奶素飲食提升 *Bifidobacterium* 等關鍵菌屬及其功能代謝潛能，能將臨床管理從過去「排除觸發物」的消極限制，擴展為以調節菌群生態為核心的個人化策略。臨床實務上，這可藉由調整膳食纖維與植物多酚攝取、配合益生元精準促進有益菌增殖來達成，亦能透過乳製品與植物纖維的複合飲食，提供更具可行性與依從性的干預選擇。

5.5 研究限制

本研究仍有數項限制需要謹慎解讀。首先，本研究使用橫斷性公開資料，雖然中介分析建立於既有生物學假說與統計模型，但仍無法直接證明蛋奶素飲食、腸道菌群變化與大腸激躁症之間的因果時序。大腸激躁症患者也可能因症狀而改變飲食習慣，因此反向因果仍然存在，仍需後續前瞻性研究驗證。其次，此資料庫缺乏症狀嚴重度、病程長短與大腸激躁症亞型等詳細臨床資訊。第三，本研究的高腹敏因子僅有牛奶與起司、甜食與即食餐，可能未完全排除其他高腹敏因子造成的影響。最後，功能代謝路徑主要是透過 PICRUST2 依據 16S rRNA 定序資料進行預測，並非直接量測微生物基因體功能或實際代謝產物。因此，相關功能分析結果應解讀為潛在功能變化之推測性線索，而非對代謝活性的直接證據。

第六章、結論與未來展望

本論文的主要特色在於，以腸道菌群為共同核心，整合四個研究問題，並透過中介分析量化腸道菌群在暴露因子與疾病結果之間可能扮演的機制角色。相較於過去多數研究僅檢驗注意力不足過動症、飲食型態與疾病之間是否存在關聯，本論文進一步探討這些關聯是否可由腸道菌群或功能代謝路徑部分解釋。本研究不僅能從特定菌屬討論潛在機制，也能從整體菌群與代謝功能理解腸道微生物在慢性疾病關聯中的角色。整體而言，本論文的貢獻提出一個共同觀點：腸道菌群可能是連結神經精神特徵、飲食型態、代謝疾病與腸道疾病的重要生物橋樑。

第二章與第三章共同指出，注意力不足過動症與成人代謝疾病風險之間的關聯，可能不僅來自行為或生活型態因素，也包含腸道菌群與代謝功能層面的生物機制。第二章顯示，注意力不足過動症與較高肥胖風險相關，且 *Faecalibacterium*、*Ruminococcus*、整體腸道菌群及功能代謝路徑皆可部分解釋此關聯。第三章進一步將結果由肥胖延伸至第二型糖尿病，發現注意力不足過動症與第二型糖尿病之間亦存在正向關聯，且整體腸道菌群、功能代謝路徑、憂鬱症與肥胖皆具有不同程度的中介角色。注意力不足過動症相關代謝風險不應僅被理解為衝動控制不佳、不健康飲食、睡眠障礙或活動量不足的後果；腸道菌群失衡及其代謝功能改變，可能是將神經精神特徵轉化為代謝疾病風險的重要機制之一。

第四章與第五章共同指出，植物性飲食對腸道疾病的影響並非單一且一致，而是可能因飲食型態、疾病類型與菌群反應不同而呈現異質性。第四章顯示，素食飲食與較低發炎性腸道疾病風險相關，且此保護性關聯可部分由特定菌屬、整體菌群變化與功能代謝路徑解釋。第五章則進一步區分不同素食型態，發現蛋奶素飲食與較低大腸激躁症風險相關，而此關聯亦可部分由腸道菌群改變所中介。綜合兩章結果，素食或植物性飲食的健康效益不宜被簡化為「是否吃素」的二分問題，而應進一步考量素食型態、腸道菌群組成、功能代謝潛能與疾病特性。此一觀點有助於將飲食建議從一般性的飲食分類，推進至以腸道菌群與疾病風險為基礎的個人化營養策略。

未來研究可從三個方向延伸。第一，應採用追蹤型研究，以釐清暴露因子、腸道菌群與疾病結果之間的時間順序，並降低反向因果的疑慮。第二，未來可針對不同疾病亞型進行子分析。例如，注意力不足過動症可依症狀表現或疾病嚴重程度區分不同亞型；發炎性腸道疾病可進一步區分為潰瘍性結腸炎與克隆氏症；

大腸激躁症亦可依腹瀉型、便秘型、混合型或未分類型進行分析。由於不同疾病亞型可能具有不同的腸道菌群特徵與病理機制，若能進一步釐清亞型差異，將有助於提高中介分析結果的生物學解釋力與臨床應用價值。第三，未來可透過飲食介入、補充益生菌或其他微生物介入研究，檢驗本論文所提出之腸道菌群中介路徑是否具有臨床應用價值。若能進一步驗證這些中介路徑，腸道菌群將可成為預防與治療代謝及腸道疾病的具體標的。



第七章、参考文献

1. Sharma, A. and J. Couture, *A review of the pathophysiology, etiology, and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)*. Annals of Pharmacotherapy, 2014. **48**(2): p. 209-225.
2. Kang, J., et al., *Comorbid health conditions in people with attention-deficit/hyperactivity disorders: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses*. Asian Journal of Psychiatry, 2024. **99**: p. 104135.
3. Wang, R., et al., *Global, regional and national burden of inflammatory bowel disease in 204 countries and territories from 1990 to 2019: a systematic analysis based on the Global Burden of Disease Study 2019*. BMJ open, 2023. **13**(3): p. e065186.
4. Arif, T.B., et al., *Global prevalence and risk factors of irritable bowel syndrome from 2006 to 2024 using the Rome III and IV criteria: a meta-analysis*. European journal of gastroenterology & hepatology, 2025. **37**(12): p. 1314-1325.
5. Guan, Q., *A comprehensive review and update on the pathogenesis of inflammatory bowel disease*. Journal of immunology research, 2019. **2019**(1): p. 7247238.
6. Cortese, S., et al., *Association between ADHD and obesity: a systematic review and meta-analysis*. American journal of psychiatry, 2016. **173**(1): p. 34-43.
7. Tomova, A., et al., *The effects of vegetarian and vegan diets on gut microbiota*. Frontiers in nutrition, 2019. **6**: p. 447652.
8. Bolte, L., et al., *Long-term dietary patterns are associated with pro-inflammatory and anti-inflammatory features of the gut microbiome*. Gut, 2021. **70**: p. 1287-1298.
9. Wang, L., et al., *Gut Microbial Dysbiosis in the Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies*. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics, 2020.
10. Iliev, I.D., A.N. Ananthakrishnan, and C.-J. Guo, *Microbiota in inflammatory bowel disease: mechanisms of disease and therapeutic opportunities*. Nature Reviews Microbiology, 2025. **23**(8): p. 509-524.
11. Haneishi, Y., et al., *Inflammatory bowel diseases and gut microbiota*. International journal of molecular sciences, 2023. **24**(4): p. 3817.
12. Mayer, E.A., K. Tillisch, and A. Gupta, *Gut/brain axis and the microbiota*. The Journal of clinical investigation, 2015. **125**(3): p. 926-938.
13. Yang, L.L., et al., *Lower plasma concentrations of short-chain fatty acids (SCFAs) in patients with ADHD*. Journal of psychiatric research, 2022. **156**: p.

- 36-43.
14. Liu, B.-N., et al., *Gut microbiota in obesity*. World journal of gastroenterology, 2021. **27**(25): p. 3837.
 15. McDonald, D., et al., *American gut: an open platform for citizen science microbiome research*. Msystems, 2018. **3**(3): p. 10.1128/msystems. 00031-18.
 16. Bolyen, E., et al., *Reproducible, interactive, scalable and extensible microbiome data science using QIIME 2*. Nature biotechnology, 2019. **37**(8): p. 852-857.
 17. Martin, M., *Cutadapt removes adapter sequences from high-throughput sequencing reads*. EMBnet. journal, 2011. **17**(1): p. 10-12.
 18. Callahan, B.J., et al., *DADA2: High-resolution sample inference from Illumina amplicon data*. Nature methods, 2016. **13**(7): p. 581-583.
 19. Quast, C., et al., *The SILVA ribosomal RNA gene database project: improved data processing and web-based tools*. Nucleic acids research, 2012. **41**(D1): p. D590-D596.
 20. Kanehisa, M. and S. Goto, *KEGG: kyoto encyclopedia of genes and genomes*. Nucleic acids research, 2000. **28**(1): p. 27-30.
 21. Chao, A., *Nonparametric estimation of the number of classes in a population*. Scandinavian Journal of statistics, 1984: p. 265-270.
 22. Magurran, A.E., *Ecological diversity and its measurement*. 2013: Springer Science & Business Media.
 23. Rosenzweig, M.L., *Species diversity in space and time*. (No Title), 1995.
 24. Eckert, A., *Parallel distance matrix computation using multiple threads (version 1.1. 1)*. 2022.
 25. Bray, J.R. and J.T. Curtis, *An ordination of the upland forest communities of southern Wisconsin*. Ecological monographs, 1957. **27**(4): p. 326-349.
 26. Lozupone, C., et al., *UniFrac: an effective distance metric for microbial community comparison*. The ISME journal, 2011. **5**(2): p. 169-172.
 27. Katzman, M.A., et al., *Adult ADHD and comorbid disorders: clinical implications of a dimensional approach*. BMC psychiatry, 2017. **17**(1): p. 302.
 28. Ecklu-Mensah, G., et al., *Gut microbiota and fecal short chain fatty acids differ with adiposity and country of origin: the METS-microbiome study*. Nature communications, 2023. **14**(1): p. 5160.
 29. Sukmajaya, A.C., et al., *Systematic review of gut microbiota and attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)*. Annals of general psychiatry, 2021. **20**(1): p. 12.
 30. Jakobi, B., et al., *The gut-microbiome in adult Attention-deficit/hyperactivity disorder-A Meta-analysis*. European Neuropsychopharmacology, 2024. **88**: p.

- 21-29.
31. Jung, T.-H., H.-J. Hwang, and K.-S. Han, *Correlation of attention deficit hyperactivity disorder with gut microbiota according to the dietary intake of Korean elementary school students*. PLoS One, 2022. **17**(9): p. e0275520.
 32. Pinart, M., et al., *Gut microbiome composition in obese and non-obese persons: a systematic review and meta-analysis*. Nutrients, 2021. **14**(1): p. 12.
 33. Sampson, T.R. and S.K. Mazmanian, *Control of brain development, function, and behavior by the microbiome*. Cell host & microbe, 2015. **17**(5): p. 565-576.
 34. Cai, Y., et al., *Probiotics therapy show significant improvement in obesity and neurobehavioral disorders symptoms*. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2023. **13**: p. 1178399.
 35. Organization, W.H., *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. 2000.
 36. Zhang, X., H. Mallick, and N. Yi, *Zero-inflated negative binomial regression for differential abundance testing in microbiome studies*. Journal of Bioinformatics and Genomics, 2016(2 (2)).
 37. Mandal, S., et al., *Analysis of composition of microbiomes: a novel method for studying microbial composition*. Microbial ecology in health and disease, 2015. **26**(1): p. 27663.
 38. Xia, F., et al., *A logistic normal multinomial regression model for microbiome compositional data analysis*. Biometrics, 2013. **69**(4): p. 1053-1063.
 39. Lin, H. and S.D. Peddada, *Analysis of microbial compositions: a review of normalization and differential abundance analysis*. NPJ biofilms and microbiomes, 2020. **6**(1): p. 60.
 40. Huang, Y.-T., *Joint significance tests for mediation effects of socioeconomic adversity on adiposity via epigenetics*. 2018.
 41. VanderWeele, T., *Explanation in causal inference: methods for mediation and interaction*. 2015: Oxford University Press.
 42. Silverman, J.D., et al., *A phylogenetic transform enhances analysis of compositional microbiota data*. Elife, 2017. **6**: p. e21887.
 43. Saleh, A.M.E., M. Arashi, and B.G. Kibria, *Theory of ridge regression estimation with applications*. 2019: John Wiley & Sons.
 44. Consultation, W., *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. World Health Organ Tech Rep Ser, 2000. **894**: p. 1-253.
 45. Soltysova, M., et al., *Gut microbiota in children and adolescents with autism, ADHD and anorexia nervosa, and its link to the levels of satiety hormones*. Neuroscience, 2025.

46. Forte, N., et al., *Obesity affects the microbiota–gut–brain axis and the regulation thereof by endocannabinoids and related mediators*. International Journal of Molecular Sciences, 2020. **21**(5): p. 1554.
47. Gurung, M., et al., *Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology*. EBioMedicine, 2020. **51**.
48. Sasaki, M., et al., *The abundance of Ruminococcus bromii is associated with faecal butyrate levels and atopic dermatitis in infancy*. Allergy, 2022. **77**(12): p. 3629-3640.
49. Van-Wehle, T. and M. Vital, *Investigating the response of the butyrate production potential to major fibers in dietary intervention studies*. npj Biofilms and Microbiomes, 2024. **10**(1): p. 63.
50. Conte, G., et al., *Exploring the relationship between bacterial genera and lipid metabolism in bovine rumen*. Animal, 2022. **16**(5): p. 100520.
51. Zeng, L., et al., *Mediation effect and metabolic pathways of gut microbiota in the associations between lifestyles and dyslipidemia*. npj Biofilms and Microbiomes, 2025. **11**(1): p. 90.
52. Melnychuk, I., et al., *Platelet amino acid spectrum and gut microbiota, their links in patients with coronary artery disease and atrial fibrillation*. Gastroenterology, 2023. **57**(4): p. 227-233.
53. Li, H., et al., *Rumen microbiome and metabolome of Tibetan sheep (Ovis aries) reflect animal age and nutritional requirement*. Frontiers in veterinary science, 2020. **7**: p. 609.
54. Liu, C., et al., *A colon-targeted delivery system of torularhodin encapsulated in electrospinning microspheres, and its co-metabolic regulation mechanism of gut microbiota*. Food Hydrocolloids, 2023. **135**: p. 108189.
55. Zhang, C., et al., *Multi-omics reveals that the host-microbiome metabolism crosstalk of differential rumen bacterial enterotypes can regulate the milk protein synthesis of dairy cows*. Journal of animal science and biotechnology, 2023. **14**(1): p. 63.
56. Ding, K., et al., *Faecalibacterium prausnitzii suppresses ovarian cancer by inducing ferroptosis via phenylalanine metabolism activation*. Microbiological Research, 2025: p. 128342.
57. Verstraeten, S., et al., *Faecalibacterium duncaniae A2-165 regulates the expression of butyrate synthesis, ferrous iron uptake, and stress-response genes based on acetate consumption*. Scientific Reports, 2024. **14**(1): p. 987.
58. Landau, Z. and O. Pinhas-Hamiel, *Attention deficit/hyperactivity, the metabolic syndrome, and type 2 diabetes*. Current diabetes reports, 2019. **19**(8): p. 46.

59. Garcia-Argibay, M., et al., *The association between type 2 diabetes and attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review, meta-analysis, and population-based sibling study*. Neuroscience & biobehavioral reviews, 2023. **147**: p. 105076.
60. Gkougka, D., et al., *Gut microbiome and attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review*. Pediatric research, 2022. **92**(6): p. 1507-1519.
61. Que, Y., et al., *Gut bacterial characteristics of patients with type 2 diabetes mellitus and the application potential*. Frontiers in immunology, 2021. **12**: p. 722206.
62. Sharma, S. and P. Tripathi, *Gut microbiome and type 2 diabetes: where we are and where to go?* The Journal of nutritional biochemistry, 2019. **63**: p. 101-108.
63. Radjabzadeh, D., et al., *Gut microbiome-wide association study of depressive symptoms*. Nature communications, 2022. **13**(1): p. 7128.
64. Liu, L., et al., *Gut microbiota and its metabolites in depression: from pathogenesis to treatment*. EBioMedicine, 2023. **90**.
65. Zin, C.A.J.C.M., et al., *Effects of fruit and vegetable polyphenols on the glycemic control and metabolic parameters in type 2 diabetes mellitus: a review*. Preventive Nutrition and Food Science, 2022. **27**(3): p. 257.
66. Veit, M., et al., *The role of dietary sugars, overweight, and obesity in type 2 diabetes mellitus: a narrative review*. European journal of clinical nutrition, 2022. **76**(11): p. 1497-1501.
67. Antza, C., et al., *The links between sleep duration, obesity and type 2 diabetes mellitus*. Journal of Endocrinology, 2022. **252**(2): p. 125-141.
68. Zhao, X., et al., *Mechanisms of endurance and resistance exercise in type 2 diabetes mellitus: A Narrative review*. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2025. **761**: p. 151731.
69. Kim, S.-J. and D.-J. Kim, *Alcoholism and diabetes mellitus*. Diabetes & metabolism journal, 2012. **36**(2): p. 108.
70. Ríos-Covián, D., et al., *Intestinal short chain fatty acids and their link with diet and human health*. Frontiers in microbiology, 2016. **7**: p. 185.
71. Portincasa, P., et al., *Gut microbiota and short chain fatty acids: implications in glucose homeostasis*. International journal of molecular sciences, 2022. **23**(3): p. 1105.
72. Ramos Meyers, G., H. Samouda, and T. Bohn, *Short chain fatty acid metabolism in relation to gut microbiota and genetic variability*. Nutrients, 2022. **14**(24): p. 5361.
73. Mostafavi Abdolmaleky, H. and J.-R. Zhou, *Gut microbiota dysbiosis, oxidative*

- stress, inflammation, and epigenetic alterations in metabolic diseases. Antioxidants*, 2024. **13**(8): p. 985.
74. Machate, D.J., et al., *Fatty acid diets: regulation of gut microbiota composition and obesity and its related metabolic dysbiosis*. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020. **21**(11): p. 4093.
 75. Zhu, Y., et al., *Exploration of the Muribaculaceae family in the gut microbiota: diversity, metabolism, and function*. *Nutrients*, 2024. **16**(16): p. 2660.
 76. Fogagnolo, C., et al., *Taurine in Type 2 Diabetes: Plasma Concentrations, Metabolic Pathways, and Potential as a Therapeutic Adjuvant*. *Current Nutrition Reports*, 2025. **14**(1): p. 119.
 77. Jong, C.J., P. Sandal, and S.W. Schaffer, *The role of taurine in mitochondria health: more than just an antioxidant*. *Molecules*, 2021. **26**(16): p. 4913.
 78. Chen, V.C.-H., et al., *Effects of taurine on striatal dopamine transporter expression and dopamine uptake in SHR rats*. *Behavioural Brain Research*, 2018. **348**: p. 219-226.
 79. Li, N., et al., *BCAA dysmetabolism in the host and gut microbiome, a key player in the development of obesity and T2DM*. *Medicine in Microecology*, 2023. **16**: p. 100078.
 80. Gojda, J. and M. Cahova, *Gut microbiota as the link between elevated BCAA serum levels and insulin resistance*. *Biomolecules*, 2021. **11**(10): p. 1414.
 81. Craddock, J.C., et al., *Vegetarian-based dietary patterns and their relation with inflammatory and immune biomarkers: a systematic review and meta-analysis*. *Advances in Nutrition*, 2019. **10**(3): p. 433-451.
 82. Dong, C., et al., *Meat intake is associated with a higher risk of ulcerative colitis in a large European prospective cohort study*. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2022. **16**(8): p. 1187-1196.
 83. Daher, S., et al., *P1230 Impact of vegan diet on the incidence of inflammatory bowel diseases among Israeli young adults*. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2025. **19**(Supplement_1): p. i2228-i2228.
 84. Zimmer, J., et al., *A vegan or vegetarian diet substantially alters the human colonic faecal microbiota*. *European journal of clinical nutrition*, 2012. **66**(1): p. 53-60.
 85. Yao, S., et al., *Bifidobacterium longum: protection against inflammatory bowel disease*. *Journal of immunology research*, 2021. **2021**(1): p. 8030297.
 86. Shah, D., et al., *Is the microbiome the answer to inflammatory bowel disease: systematic review*. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 2026. **411**(1): p. 1-18.
 87. Fackelmann, G., et al., *Gut microbiome signatures of vegan, vegetarian and*

- omnivore diets and associated health outcomes across 21,561 individuals.* Nature microbiology, 2025. **10**(1): p. 41-52.
88. Shah, S.C., et al., *Sex-based differences in incidence of inflammatory bowel diseases—pooled analysis of population-based studies from western countries.* Gastroenterology, 2018. **155**(4): p. 1079-1089. e3.
 89. Milajerdi, A., et al., *Association of dietary fiber, fruit, and vegetable consumption with risk of inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis.* Advances in Nutrition, 2021. **12**(3): p. 735-743.
 90. Kim, N., *Sex difference of gut microbiota.* Sex/gender-specific medicine in the gastrointestinal diseases, 2022: p. 363-377.
 91. Christensen, C., et al., *Diet, food, and nutritional exposures and inflammatory bowel disease or progression of disease: an umbrella review.* Advances in Nutrition, 2024. **15**(5): p. 100219.
 92. Chey, W.D., et al., *AGA clinical practice update on the role of diet in irritable bowel syndrome: expert review.* Gastroenterology, 2022. **162**(6): p. 1737-1745. e5.
 93. Hillestad, E., et al., *Gut bless you: The microbiota-gut-brain axis in irritable bowel syndrome.* World Journal of Gastroenterology, 2022. **28**: p. 412-431.
 94. Quigley, E.M., *Overlapping irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease: less to this than meets the eye?* Therapeutic advances in gastroenterology, 2016. **9**(2): p. 199-212.
 95. van Lanen, A.-S., A. de Bree, and A. Greyling, *Efficacy of a low-FODMAP diet in adult irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis.* European journal of nutrition, 2021. **60**(6): p. 3505-3522.
 96. Eswaran, S.L., et al., *A randomized controlled trial comparing the low FODMAP diet vs. modified NICE guidelines in US adults with IBS-D.* Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG, 2016. **111**(12): p. 1824-1832.
 97. Khayatzadeh, S., et al., *Dietary patterns and prevalence of irritable bowel syndrome in Iranian adults.* Neurogastroenterology & Motility, 2016. **28**.
 98. Buscail, C., et al., *Association between self-reported vegetarian diet and the irritable bowel syndrome in the French NutriNet cohort.* PLoS One, 2017. **12**(8): p. e0183039.
 99. Precup, G. and D. Vodnar, *Gut Prevotella as a possible biomarker of diet and its eubiotic versus dysbiotic roles: a comprehensive literature review.* British Journal of Nutrition, 2019. **122**: p. 131-140.
 100. Hillestad, E.M.R., et al., *Gut bless you: The microbiota-gut-brain axis in*

- irritable bowel syndrome*. World journal of gastroenterology, 2022. **28**(4): p. 412.
101. Chen, E.Y., et al., *The association between a Mediterranean diet and symptoms of irritable bowel syndrome*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2024. **22**(1): p. 164-172. e6.
 102. Pittayanon, R., et al., *Gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome—a systematic review*. Gastroenterology, 2019. **157**(1): p. 97-108.
 103. Liu, H.-N., et al., *Altered molecular signature of intestinal microbiota in irritable bowel syndrome patients compared with healthy controls: A systematic review and meta-analysis*. Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver, 2017. **49** 4: p. 331-337.
 104. Wu, G.D., et al., *Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes*. Science, 2011. **334**(6052): p. 105-108.
 105. Matijašić, B., et al., *Association of dietary type with fecal microbiota in vegetarians and omnivores in Slovenia*. European Journal of Nutrition, 2014. **53**: p. 1051-1064.
 106. Mulak, A., Y. Taché, and M. Larauche, *Sex hormones in the modulation of irritable bowel syndrome*. World journal of gastroenterology: WJG, 2014. **20**(10): p. 2433.
 107. Videlock, E.J., et al., *The effect of sex and irritable bowel syndrome on HPA axis response and peripheral glucocorticoid receptor expression*. Psychoneuroendocrinology, 2016. **69**: p. 67-76.
 108. Kasahara, K., et al., *Gut bacterial metabolism contributes to host global purine homeostasis*. Cell Host & Microbe, 2023. **31**(6): p. 1038-1053. e10.

第八章、附錄

表（一）：第二章之人口特徵統計表

	無注意力不足過動症 (N = 7740)	有注意力不足過動症 (N = 312)	p-value
身體質量指數			0.263
平均數(標準差)	24.6 (4.9)	24.9 (5.2)	
身體質量指數 分類			0.054
過輕	234 (3.0)	12 (3.8)	
正常	4473 (57.8)	163 (52.2)	
過重	2206 (28.5)	88 (28.2)	
肥胖一級	551 (7.1)	31 (9.9)	
肥胖二級	169 (2.2)	13 (4.2)	
肥胖三級	107 (1.4)	5 (1.6)	
身體質量指數 ≥ 18.5			0.509
否	234 (3.0%)	12 (3.8%)	
是	7506 (97.0%)	300(96.2%)	
身體質量指數 ≥ 25			0.106
否	4707 (60.8%)	175 (56.1%)	
是	3033 (39.2%)	137 (43.9%)	
身體質量指數 ≥ 35			0.060

否	7464 (96.4%)	294 (94.2%)	
是	276 (3.6%)	18 (5.8%)	
身體質量指數≥40			0.937
否	7633 (98.6%)	307 (98.4%)	
是	107 (1.4%)	5 (1.6%)	
身體質量指數≥18			0.756
否	142 (1.8%)	7 (2.2%)	
是	7598 (98.2%)	305 (97.8%)	
身體質量指數≥24			0.428
否	4060 (52.5%)	156 (50.0%)	
是	3680 (47.5%)	156 (50.0%)	
身體質量指數≥27			0.011 *
否	6018 (77.8%)	223 (71.5%)	
是	1722 (22.2%)	89 (28.5%)	
身體質量指數≥33			0.029 *
否	7309 (94.4%)	285 (91.3%)	
是	431 (5.6%)	27 (8.7%)	
飲酒			0.322
否	3400 (43.9%)	147 (47.1%)	
是	4308 (55.7%)	165 (52.9%)	
缺失值	32 (0.4%)		
抽菸			0.315

否	7192 (92.9%)	285 (91.3%)	0.433
是	519 (6.7%)	26 (8.3%)	
缺失值	29 (0.4%)	1 (0.3%)	
服用維他命			
否	5179 (66.9%)	215 (69.8%)	0.284
是	2493 (32.2%)	93 (29.8%)	
缺失值	68 (0.9%)	4 (1.3%)	
海鮮攝取			
否	3064 (39.6%)	134 (42.9%)	0.311
是	4618 (59.7%)	177 (56.7%)	
缺失值	58 (0.7%)	1 (0.3%)	
全穀物攝取			
否	4163 (53.8%)	175 (56.1%)	0.311
是	3509 (45.3%)	130 (41.7%)	
缺失值	68 (0.9%)	7 (2.2%)	

* p-value<0.05 ** p-value<0.01 *** p-value<0.001

表 (二)：第二章之腸道菌群探索式中介分析結果

	Effect of ADHD on obesity (95% CI)	Effect of ADHD on microbiota (95% CI)	Effect of microbiota on obesity (95% CI)	PM (%)	P-value	FDR
<i>Unadjusted</i>	0.5133				0.002	

(0.1867, 0.8399)

Adjusted

All genera 0.4000 22.07 %

<i>Faecalibacterium</i>	0.4938 (0.1662, 0.8214)	-0.1238 (-0.2454, -0.0022)	-0.0378 (-0.0664, -0.0092)	3.82%	0.046	0.199
<i>Ruminococcus</i>	0.4694 (0.141, 0.7978)	-0.1789 (-0.3514, -0.0065)	-0.0606 (-0.0827, -0.0386)	8.56%	0.042	0.199
<i>Christensenellaceae_R_7_group</i>	0.4220 (0.092, 0.752)	-0.4946 (-0.6774, -0.3117)	-0.0900 (-0.1121, -0.068)	17.79%	<0.001	<0.001
<i>UCG_010</i>	0.4195 (0.0886, 0.7504)	-0.5292 (-0.7602, -0.2982)	-0.1324 (-0.1566, -0.1083)	18.29%	<0.001	<0.001
<i>Coprococcus</i>	0.4722 (0.1439, 0.8005)	-0.3431 (-0.4992, -0.1869)	-0.0443 (-0.0677, -0.021)	8.02%	<0.001	0.007
<i>Peptococcus</i>	0.4992 (0.1719, 0.8264)	0.5255 (0.2923, 0.7588)	-0.0634 (-0.0975, -0.0294)	2.76%	<0.001	0.008
<i>Muribaculaceae</i>	0.4783 (0.151, 0.8057)	-0.7337 (-1.141, -0.3265)	-0.0618 (-0.0844, -0.0392)	6.83%	<0.001	0.010
<i>Lachnospiraceae_NK4A136_group</i>	0.4549 (0.1255, 0.7843)	-0.2731 (-0.4316, -0.1146)	-0.0614 (-0.0832, -0.0397)	11.39%	<0.001	0.016
<i>Family_XIII_AD3011_group</i>	0.4704 (0.141, 0.7998)	0.2627 (0.0949, 0.4305)	-0.0891 (-0.1164, -0.0617)	8.37%	0.002	0.036

<i>UCG_002</i>	0.4599 (0.1309, 0.7889)	-0.2091 (-0.3493, -0.0689)	-0.0581 (-0.0797, -0.0365)	10.41%	0.004	0.047
<i>Finegoldia</i>	0.4970 (0.1701, 0.8238)	0.8153 (0.2638, 1.3668)	0.0662 (0.0354, 0.0969)	3.20%	0.004	0.047
<i>Eubacterium_eligens_group</i>	0.4663 (0.1376, 0.795)	-0.2279 (-0.3978, -0.058)	-0.0644 (-0.0851, -0.0437)	9.17%	0.009	0.080
<i>Victivallis</i>	0.4838 (0.1562, 0.8115)	0.5895 (0.1387, 1.0404)	-0.1723 (-0.2243, -0.1203)	5.76%	0.010	0.091
<i>Clostridia_UCG_014</i>	0.427 (0.0959, 0.7581)	-0.2106 (-0.386, -0.0351)	-0.0944 (-0.1136, -0.0752)	16.82%	0.019	0.155
<i>Clostridium_sensu_stricto_1</i>	0.4989 (0.1719, 0.8258)	-0.6022 (-0.8447, -0.3596)	-0.0275 (-0.0506, -0.0044)	2.83%	0.020	0.155
<i>Streptococcus</i>	0.5128 (0.1856, 0.84)	0.3014 (0.045, 0.5578)	0.0659 (0.0402, 0.0915)	0.12%	0.021	0.158
<i>Clostridia_vadinBB60_group</i>	0.4722 (0.1409, 0.8035)	-0.3332 (-0.6227, -0.0437)	-0.1506 (-0.1771, -0.1241)	8.02%	0.024	0.163
<i>Alistipes</i>	0.4896 (0.162, 0.8172)	-0.1439 (-0.272, -0.0158)	-0.0621 (-0.0884, -0.0358)	4.63%	0.028	0.176
<i>Lachnospiraceae_UCG_008</i>	0.5065 (0.1795, 0.8336)	0.1719 (0.0178, 0.3261)	-0.0337 (-0.0633, -0.004)	1.33%	0.029	0.176
<i>Defluviitaleaceae_UCG_011</i>	0.5086 (0.1814, 0.8358)	-0.2471 (-0.471, -0.0232)	-0.0545 (-0.0899, -0.019)	0.93%	0.031	0.176

<i>Porphyromonas</i>	0.5130 (0.186, 0.84)	0.5230 (0.0478, 0.9982)	0.0378 (0.0096, 0.066)	0.07%	0.031	0.176
<i>Anaerococcus</i>	0.5011 (0.1744, 0.8277)	0.6015 (0.0519, 1.151)	0.0496 (0.018, 0.0812)	2.40%	0.032	0.176
<i>Lactococcus</i>	0.5128 (0.1859, 0.8397)	-0.921 (-1.5528, -0.2892)	0.0406 (0.0021, 0.0791)	0.11%	0.039	0.192
<i>Holdemanella</i>	0.5078 (0.1806, 0.8349)	0.3046 (0.0047, 0.6044)	0.0631 (0.04, 0.0863)	1.09%	0.047	0.199
<i>Lachnospiraceae_FCS020_group</i>	0.4999 (0.1727, 0.8272)	-0.1466 (-0.2911, -0.0021)	-0.0408 (-0.0693, -0.0122)	2.62%	0.047	0.199
<i>Oscillospira</i>	0.4957 (0.1679, 0.8234)	0.4017 (0.0025, 0.8008)	-0.0979 (-0.1365, -0.0594)	3.45%	0.049	0.201

表 (三)：第二章之代謝路徑探索式中介分析結果

	Effect of ADHD on obesity (95% CI)	Effect of ADHD on metabolism (95% CI)	Effect of microbiota on metabolism (95% CI)	PM	P-value	FDR
<i>Unadjusted</i>	0.5133 (0.1867, 0.8399)				0.002	
<i>Adjusted</i>						

<i>All metabolism pathway</i>	0.4395			14.37%		
<i>D_Fatty.acid.biosynthesis</i>	0.4800	-0.0226	-1.3655	6.50%	0.001	0.009
	(0.1523, 0.8077)	(-0.0354, -0.0097)	(-1.9905, -0.7406)			
<i>F_Valine..leucine.and.isoleucine.biosynthesis</i>	0.4893	-0.0163	-1.4397	4.69%	0.001	0.017
	(0.1621, 0.8164)	(-0.0263, -0.0064)	(-2.2527, -0.6266)			
<i>F_Tyrosine.metabolism</i>	0.4997	0.0437	0.2706	2.67%	0.020	0.059
	(0.1724, 0.8269)	(0.007, 0.0804)	(0.0533, 0.4878)			
<i>F_Phenylalanine.metabolism</i>	0.5005	0.0512	0.2229	2.51%	0.034	0.075
	(0.1734, 0.8276)	(0.0122, 0.0901)	(0.0164, 0.4294)			
<i>B_Butanoate.metabolism</i>	0.5025	0.0264	0.3617	2.12%	0.034	0.293
	(0.1754, 0.8296)	(0.0019, 0.0508)	(0.0356, 0.6877)			
<i>E_Pyrimidine.metabolism</i>	0.4965	-0.0219	-0.6451	3.28%	0.009	0.019
	(0.1693, 0.8237)	(-0.0384, -0.0054)	(-1.1258, -0.1644)			
<i>I_Pantothenate.and.CoA.biosynthesis</i>	0.4848	-0.015	-1.7688	5.57%	0.002	0.022
	(0.1575, 0.8121)	(-0.0244, -0.0056)	(-2.6177, -0.9198)			
<i>F_Phe.Tyr.and.Trp.biosynthesis</i>	0.4876	-0.0193	-1.1343	5.02%	0.005	0.031
	(0.16, 0.8152)	(-0.0327, -0.0059)	(-1.7281, -0.5406)			
<i>F_Lysine.biosynthesis</i>	0.4938	-0.0289	-0.5661	3.80%	0.009	0.039
	(0.1665, 0.8212)	(-0.0478, -0.01)	(-0.99, -0.1421)			
<i>F_Histidine.metabolism</i>	0.4989	-0.0262	-0.4235	2.81%	0.023	0.059
	(0.1715, 0.8263)	(-0.0477, -0.0047)	(-0.7878, -0.0591)			

<i>J_Tetracycline.biosynthesis</i>	0.4903 (0.1629, 0.8177)	-0.054 (-0.0811, -0.027)	-0.4175 (-0.7085, -0.1265)	4.50%	0.005	0.064
<i>C_Sulfur.metabolism</i>	0.4702 (0.1412, 0.7992)	0.0118 (0.0029, 0.0207)	2.8139 (1.9015, 3.7263)	8.40%	0.009	0.065
<i>C_Nitrogen.metabolism</i>	0.4895 (0.1616, 0.8174)	0.0195 (0.0036, 0.0353)	0.9900 (0.5025, 1.4775)	4.65%	0.016	0.065
<i>I_Nicotinate.and.nicotinamide.metabolism</i>	0.4973 (0.1702, 0.8245)	-0.0087 (-0.0161, -0.0013)	-1.6367 (-2.7509, -0.5226)	3.13%	0.021	0.082
<i>I_Vitamin.B6.metabolism</i>	0.5007 (0.1738, 0.8276)	0.0099 (0.0018, 0.018)	1.3373 (0.3233, 2.3512)	2.46%	0.017	0.082
<i>G_Glutathione.metabolism</i>	0.4959 (0.1686, 0.8231)	0.0519 (0.0103, 0.0935)	0.3015 (0.1099, 0.4931)	3.41%	0.014	0.086
<i>D_Arachidonic.acid.metabolism</i>	0.4970 (0.17, 0.8241)	0.1203 (0.0459, 0.1948)	0.1415 (0.0317, 0.2512)	3.18%	0.012	0.086
<i>C_Carbon.fixation.by.Calvin.cycle</i>	0.5008 (0.1736, 0.828)	-0.0162 (-0.0306, -0.0019)	-0.5982 (-1.1491, -0.0473)	2.45%	0.033	0.089
<i>I_Thiamine.metabolism</i>	0.5011 (0.1741, 0.8281)	-0.021 (-0.0359, -0.006)	-0.5577 (-1.0946, -0.0207)	2.39%	0.042	0.098
<i>I_Porphyrin.metabolism</i>	0.4993 (0.1721, 0.8264)	-0.0173 (-0.0314, -0.0031)	-0.6049 (-1.1807, -0.0292)	2.75%	0.04	0.098
<i>J_Terpenoid.backbone.biosynthesis</i>	0.4934 (0.166, 0.8209)	-0.0194 (-0.0355, -0.0033)	-0.808 (-1.313, -0.303)	3.88%	0.018	0.118

<i>J_Biosynthesis.of.vancomycin.group.antibiotics</i>	0.4887 (0.1607, 0.8166)	-0.0215 (-0.0416, -0.0013)	-0.8137 (-1.1929, -0.4345)	4.81%	0.037	0.119
<i>J_Carotenoid.biosynthesis</i>	0.4778 (0.1487, 0.8069)	-0.2507 (-0.4776, -0.0239)	-0.1138 (-0.1466, -0.0811)	6.93%	0.03	0.119
<i>L_Styrene.degradation</i>	0.4952 (0.1681, 0.8223)	0.2042 (0.0802, 0.3282)	0.0899 (0.0251, 0.1548)	3.54%	0.007	0.125
<i>B_Ascorbate.and.aldarate.metabolism</i>	0.5001 (0.1728, 0.8273)	0.0671 (0.016, 0.1181)	0.1645 (0.0061, 0.3229)	2.59%	0.042	0.293
<i>K_Novobiocin.biosynthesis</i>	0.4961 (0.1686, 0.8235)	-0.0133 (-0.0248, -0.0019)	-0.9511 (-1.6469, -0.2553)	3.37%	0.023	0.319
<i>H_Peptidoglycan.biosynthesis</i>	0.4995 (0.1725, 0.8266)	-0.0245 (-0.042, -0.0069)	-0.4839 (-0.9483, -0.0195)	2.70%	0.041	0.452
<i>F_Phe.Tyr.and.Trp.biosynthesis : F_Phenylalanine..tyrosine.and.tryptophan.biosynthesis</i>						

表 (四)：第三章之腸道菌群探索式中介分析結果

	Effect of ADHD on T2DM (95% CI)	Effect of ADHD on microbiota (95% CI)	Effect of microbiota on T2DM (95% CI)	PM(%)	P-value	FDR
Unadjusted	1.0423 (0.3258, 1.7589)				0.0043	
Adjusted						

<i>All genera</i>	0.5102			51.04%		
<i>Clostridium_sensu_stricto_1</i>	0.9390	-0.6792	-0.1646	9.92%	<0.001	<0.001
	(0.2156, 1.6624)	(-0.9204, -0.4379)	(-0.2224, -0.1067)			
<i>UCG_010</i>	0.9387	-0.5029	-0.1441	9.94%	<0.001	0.002
	(0.2158, 1.6617)	(-0.7358, -0.2699)	(-0.2022, -0.086)			
<i>Christensenellaceae_R_7_group</i>	0.9387	-0.4627	-0.0961	9.95%	<0.001	0.008
	(0.2133, 1.6641)	(-0.6468, -0.2785)	(-0.146, -0.0463)			
<i>Clostridia_UCG_014</i>	0.9217	-0.3152	-0.1387	11.58%	<0.001	0.017
	(0.1963, 1.6472)	(-0.4911, -0.1393)	(-0.1835, -0.0939)			
<i>Victivallis</i>	1.0149	0.8166	-0.2509	2.64%	<0.001	0.021
	(0.2969, 1.7328)	(0.341, 1.2922)	(-0.3969, -0.105)			
<i>RF39</i>	0.9314	-0.4473	-0.1260	10.64%	<0.001	0.021
	(0.2115, 1.6514)	(-0.7102, -0.1844)	(-0.1795, -0.0724)			
<i>Flavonifractor</i>	1.0096	0.4016	0.0945	3.15%	0.002	0.032
	(0.2941, 1.7251)	(0.2292, 0.574)	(0.0361, 0.1528)			
<i>Lachnospiraceae_NK4A136_group</i>	0.8862	-0.2412	-0.1143	14.99%	0.003	0.048
	(0.1582, 1.6141)	(-0.3998, -0.0826)	(-0.1621, -0.0665)			
<i>Coprococcus</i>	0.9648	-0.3479	-0.0775	7.44%	0.004	0.053
	(0.2432, 1.6865)	(-0.5055, -0.1902)	(-0.1296, -0.0254)			
<i>Muribaculaceae</i>	1.0165	-0.5626	-0.1081	2.48%	0.007	0.086
	(0.2999, 1.7332)	(-0.9711, -0.1541)	(-0.1668, -0.0495)			

<i>Paraprevotella</i>	1.0284 (0.3119, 1.7449)	0.4086 (0.1256, 0.6917)	0.0611 (0.0157, 0.1065)	1.34%	0.008	0.096
<i>Frisingicoccus</i>	0.9629 (0.244, 1.6817)	0.3821 (0.091, 0.6731)	0.1504 (0.0897, 0.2111)	7.63%	0.010	0.107
<i>Lachnospiraceae_UCG_008</i>	1.0214 (0.3048, 1.7379)	0.1779 (0.0237, 0.332)	-0.0959 (-0.1717, -0.0202)	2.02%	0.024	0.202
<i>Dorea</i>	0.9926 (0.2718, 1.7135)	0.163 (0.042, 0.284)	-0.067 (-0.1258, -0.0081)	4.77%	0.026	0.202
<i>Holdemanella</i>	1.034 (0.3177, 1.7504)	0.3445 (0.0417, 0.6474)	0.0635 (0.0098, 0.1172)	0.80%	0.026	0.202
<i>Subdoligranulum</i>	1 (0.2803, 1.7198)	-0.1471 (-0.2745, -0.0196)	-0.0636 (-0.1194, -0.0077)	4.06%	0.026	0.202
<i>Ruminococcus</i>	0.9782 (0.2576, 1.6988)	-0.1934 (-0.3675, -0.0193)	-0.0684 (-0.1194, -0.0175)	6.15%	0.030	0.215
<i>Romboutsia</i>	0.9428 (0.2177, 1.6679)	-0.2256 (-0.4299, -0.0214)	-0.1641 (-0.2211, -0.1071)	9.55%	0.030	0.215
<i>GCA_900066575</i>	0.9848 (0.2639, 1.7057)	0.1755 (0.0143, 0.3367)	-0.1386 (-0.2106, -0.0666)	5.52%	0.033	0.223
<i>Intestinibacter</i>	1.0157 (0.2966, 1.7349)	-0.3508 (-0.5833, -0.1184)	-0.0641 (-0.124, -0.0043)	2.56%	0.036	0.232
<i>Fusicatenibacter</i>	0.9439 (0.2215, 1.6664)	-0.1389 (-0.2733, -0.0046)	-0.135 (-0.189, -0.0811)	9.45%	0.043	0.249

<i>Anaerococcus</i>	0.9871 (0.2679, 1.7062)	0.7827 (0.2346, 1.3307)	0.0746 (0.0023, 0.1469)	5.31%	0.043	0.249
<i>Negativibacillus</i>	1.0154 (0.2997, 1.7312)	0.3089 (0.1246, 0.4932)	0.0596 (0.0018, 0.1175)	2.59%	0.043	0.2489

表 (五): 第三章之代謝路徑探索式中介分析結果

	Effect of ADHD on T2DM (95% CI)	Effect of ADHD on microbiota (95% CI)	Effect of microbiota on T2DM (95% CI)	PM (%)	P-value	FDR
<i>Unadjusted</i>	1.0423 (0.3258, 1.7589)				0.004	
<i>Adjusted</i>	0.7790			25.26%		
<i>All Metabolic Pathways</i>						
<i>J_Tetracycline.biosynthesis</i>	0.9297 (0.2061, 1.6533)	-0.0549 (-0.0823, -0.0275)	-1.3902 (-1.9931, -0.7873)	10.81%	<0.001	0.001
<i>G_Taurine.and.hypotaurine.metabolism</i>	0.9142 (0.1891, 1.6393)	0.0255 (0.0104, 0.0406)	2.5867 (1.2247, 3.9488)	12.30%	<0.001	0.006
<i>D_Fatty.acid.biosynthesis</i>	0.9484 (0.2265, 1.6704)	-0.0212 (-0.0343, -0.0082)	-2.8751 (-4.2902, -1.4601)	9.01%	0.001	0.021

<i>F_Valine..leucine.and.isoleucine.biosynthesis</i>	0.969	-0.0156	-4.0042	7.04%	0.002	0.031
	(0.2486, 1.6893)	(-0.0258, -0.0055)	(-5.8926, -2.1158)			
<i>I_Folate.biosynthesis</i>	0.9532	0.0241	1.9680	8.56%	0.003	0.033
	(0.2301, 1.6762)	(0.0084, 0.0399)	(0.7108, 3.2251)			
<i>D_Glycerolipid.metabolism</i>	0.9632	-0.0231	-1.8938	7.59%	0.004	0.033
	(0.2428, 1.6836)	(-0.0378, -0.0083)	(-3.1978, -0.5897)			
<i>D_Ether.lipid.metabolism</i>	0.9799	-0.4311	-0.1061	6.00%	0.007	0.033
	(0.2582, 1.7015)	(-0.6528, -0.2095)	(-0.1828, -0.0295)			
<i>I_Nicotinate.and.nicotinamide.metabolism</i>	1.0159	-0.0093	-3.9193	2.54%	0.015	0.073
	(0.2975, 1.7343)	(-0.0168, -0.0018)	(-6.5125, -1.3261)			
<i>C_Sulfur.metabolism</i>	0.9762	0.0109	3.0889	6.35%	0.017	0.133
	(0.2537, 1.6987)	(0.002, 0.0199)	(1.0291, 5.1487)			
<i>H_Peptidoglycan.biosynthesis</i>	0.9969	-0.0217	-1.2792	4.36%	0.019	0.105
	(0.2777, 1.7162)	(-0.0395, -0.0039)	(-2.3461, -0.2123)			
<i>I_Pantothenate.and.CoA.biosynthesis</i>	1.0072	-0.0139	-2.2444	3.38%	0.023	0.073
	(0.2896, 1.7247)	(-0.0235, -0.0043)	(-4.1716, -0.3172)			
<i>I_Vitamin.B6.metabolism</i>	0.9813	0.0094	3.1143	5.86%	0.024	0.073
	(0.2599, 1.7026)	(0.0012, 0.0176)	(0.7341, 5.4946)			
<i>H_Glycosphingolipid.biosynthesis. lacto.and.neolacto.series</i>	1.0004	0.4290	0.0662	4.03%	0.026	0.105
	(0.2845, 1.7164)	(0.0504, 0.8077)	(0.0173, 0.115)			
<i>H_Lipopolysaccharide.biosynthesis</i>	0.9775	0.0619	0.4989	6.22%	0.029	0.105

	(0.2557, 1.6994)	(0.0064, 0.1173)	(0.1064, 0.8914)			
<i>F_Cysteine.and.methionine.metabolism</i>	0.9839	-0.0144	-1.774	5.61%	0.030	0.195
	(0.2628, 1.705)	(-0.0264, -0.0023)	(-3.3769, -0.1712)			
<i>B_Citrate.cycle..TCA.cycle.</i>	0.9764	0.0218	1.6332	6.33%	0.035	0.493
	(0.2557, 1.6971)	(0.0079, 0.0356)	(0.1129, 3.1535)			
<i>C_Photosynthesis</i>	0.9915	-0.0351	-0.7013	4.88%	0.039	0.156
	(0.2717, 1.7114)	(-0.0636, -0.0065)	(-1.367, -0.0357)			
<i>I_Porphyrin.metabolism</i>	0.9846	-0.0144	-1.5942	5.55%	0.049	0.118
	(0.2646, 1.7045)	(-0.0287, 0)	(-2.8995, -0.2889)			

表（六）：第四章之人口特徵統計表

	葷食者 (n= 14519)	素食者 (n = 1157)	p-value
居住地			0.144
英國	3179 (21.9%)	280 (24.2%)	
美國	5219 (35.9%)	394 (34.1%)	
其他	1035 (7.1%)	78 (6.7%)	
缺失值	5086 (35.0%)	405 (35.0%)	
憂鬱症			0.504
否	7559 (52.1%)	597 (51.6%)	
是	1058 (7.3%)	91 (7.9%)	
缺失值	5902 (40.7%)	469 (40.5%)	

抽菸			0.148
否	13533 (93.2%)	1095 (94.6%)	
是	925 (6.4%)	61 (5.3%)	
缺失值	61 (0.4%)	1 (0.1%)	
糖尿病			0.088
否	14037 (3.1%)	1131 (2.2%)	
是	331 (93.1%)	17 (93.7%)	
缺失值	151 (3.9%)	9 (4.1%)	
心血管疾病			0.565
否	11471 (79.0%)	929 (80.3%)	
是	434 (3.0%)	31 (2.7%)	
缺失值	2614 (18.0%)	197 (17.0%)	
發炎性腸道疾病			<0.001***
克隆氏症	116 (0.8%)	15 (1.3%)	
潰瘍性結腸炎	327 (2.3%)	8 (0.7%)	
缺失值	14076 (96.9%)	1134 (98.0%)	

* p-value<0.05 ** p-value<0.01 *** p-value<0.001

表 (七): 第四章之腸道菌群探索式中介分析結果

	Effect of vegetarian on IBD (95% CI)	Effect of vegetarian on microbiota (95% CI)	Effect of microbiota on IBD (95% CI)	PM (%)	P-value	FDR
Unadjusted	-0.5655 (-1.1026, -0.0284)				0.039	
Adjusted						
<i>All genera</i>	-0.3554			37.16%		
<i>Bifidobacterium</i>	-0.4919 (-1.0296, 0.0459)	0.6966 (0.5265, 0.8667)	-0.0651 (-0.0976, -0.0326)	13.02%	<0.001	0.002
<i>Bilophila</i>	-0.5240 (-1.0624, 0.0143)	-0.6371 (-0.7732, -0.5010)	0.0453 (0.0065, 0.0841)	7.34%	0.022	0.092
<i>Eubacterium_siraeum_group</i>	-0.4862 (-1.0245, 0.0521)	-0.5630 (-0.7696, -0.3564)	0.0708 (0.0397, 0.1019)	14.02%	<0.001	<0.001
<i>Anaerotruncus</i>	-0.4941 (-1.0322, 0.044)	-0.6523 (-0.921, -0.3836)	0.0999 (0.0538, 0.1459)	12.63%	<0.001	<0.001
<i>Lachnospiraceae_ND3007_group</i>	-0.5410 (-1.0786, -0.0034)	0.3158 (0.2089, 0.4228)	-0.0622 (-0.0956, -0.0287)	4.34%	<0.001	0.005
<i>Negativibacillus</i>	-0.4587 (-0.9999, 0.0824)	-0.4242 (-0.6346, -0.2138)	0.0695 (0.0320, 0.1069)	18.88%	<0.001	0.005
<i>Rikenellaceae_RC9_gut_group</i>	-0.5623	-0.9164	-0.1675	0.57%	<0.001	0.007

	(-1.0998, -0.0247)	(-1.4298, -0.4029)	(-0.2506, -0.0845)			
<i>Campylobacter</i>	-0.5259	0.8301	-0.2182	7.01%	0.001	0.015
	(-1.0643, 0.0126)	(0.3265, 1.3338)	(-0.3153, -0.1211)			
<i>Desulfovibrio</i>	-0.4402	-0.3490	0.1018	22.16%	0.002	0.016
	(-0.9766, 0.0962)	(-0.5644, -0.1336)	(0.0674, 0.1362)			
<i>Enterorhabdus</i>	-0.5291	0.4247	-0.1606	6.45%	0.002	0.016
	(-1.0672, 0.0091)	(0.1622, 0.6872)	(-0.2437, -0.0776)			
<i>Erysipelatoclostridium</i>	-0.5576	-0.3821	0.0613	1.39%	0.002	0.019
	(-1.0961, -0.0192)	(-0.5690, -0.1953)	(0.0227, 0.0999)			
<i>Clostridia_vadinBB60_group</i>	-0.5408	-0.3710	0.0612	4.37%	0.002	0.021
	(-1.0781, -0.0036)	(-0.609, -0.133)	(0.0249, 0.0975)			
<i>Anaerofilum</i>	-0.5413	-0.5335	0.0933	4.29%	0.003	0.023
	(-1.0783, -0.0042)	(-0.8317, -0.2354)	(0.0319, 0.1546)			
<i>Flavonifractor</i>	-0.5202	-0.2579	0.0554	8.02%	0.003	0.023
	(-1.058, 0.0177)	(-0.4222, -0.0936)	(0.0188, 0.0919)			
<i>Eubacterium_ventriosum_group</i>	-0.5625	0.3519	-0.0529	0.53%	0.004	0.027
	(-1.1001, -0.0249)	(0.2129, 0.491)	(-0.0887, -0.0171)			
<i>Lachnospiraceae_UCG_001</i>	-0.5590	0.2276	0.0462	1.15%	0.006	0.037
	(-1.0956, -0.0224)	(0.0813, 0.3738)	(0.0133, 0.0792)			
<i>Barnesiella</i>	-0.5270	-0.2283	0.0432	6.82%	0.006	0.037
	(-1.0644, 0.0105)	(-0.3794, -0.0771)	(0.0123, 0.0741)			
<i>Parasutterella</i>	-0.4970	-0.2687	0.0636	12.12%	0.008	0.046

	(-1.0343, 0.0403)	(-0.4685, -0.0689)	(0.0304, 0.0968)			
<i>Eisenbergiella</i>	-0.4972	-0.4300	0.0988	12.08%	0.009	0.046
	(-1.0347, 0.0403)	(-0.7528, -0.1073)	(0.0582, 0.1395)			
<i>Moryella</i>	-0.5520	-0.2077	-0.0621	2.40%	0.014	0.062
	(-1.0887, -0.0153)	(-0.3552, -0.0603)	(-0.1116, -0.0127)			
<i>Ruminococcus_gauvreauii_group</i>	-0.5266	0.1537	-0.1174	6.88%	0.018	0.078
	(-1.0644, 0.0112)	(0.0266, 0.2807)	(-0.155, -0.0798)			
<i>Ezakiella</i>	-0.5410	0.5107	-0.1337	4.34%	0.022	0.092
	(-1.0781, -0.0039)	(0.0746, 0.9467)	(-0.2008, -0.0666)			
<i>Eubacterium_nodatum_group</i>	-0.5332	-0.6241	0.0568	5.71%	0.023	0.093
	(-1.0707, 0.0043)	(-0.9676, -0.2807)	(0.0078, 0.1058)			
<i>Lachnospiraceae_UCG_003</i>	-0.4261	0.2856	-0.2033	24.66%	0.035	0.132
	(-0.9628, 0.1107)	(0.0208, 0.5505)	(-0.281, -0.1256)			
<i>Fusobacterium</i>	-0.5626	-0.7328	0.0512	0.51%	0.041	0.151
	(-1.1003, -0.025)	(-1.4361, -0.0294)	(0.0037, 0.0986)			
<i>Lachnoclostridium</i>	-0.5493	-0.1472	0.0427	2.87%	0.048	0.165
	(-1.0863, -0.0122)	(-0.2529, -0.0416)	(0.0005, 0.0848)			
<i>Eubacterium_eligens_group</i>	-0.5395	0.1289	0.0885	4.59%	0.049	0.166
	(-1.0747, -0.0044)	(0.0006, 0.2572)	(0.0534, 0.1236)			

表 (八): 第四章之代謝路徑探索式中介分析結果

	Effect of vegetarian on IBD (95% CI)	Effect of vegetarian on metabolism (95% CI)	Effect of metabolism on IBD (95% CI)	PM (%)	P-value	FDR
Unadjusted	-0.5655 (-1.1026, -0.0284)				0.039	
Adjusted						
<i>All metabolic pathways</i>	-0.3724			34.15%		
<i>H_GSL Biosynthesis_Globo series</i>	-0.5612 (-1.0994, -0.023)	-0.5292 (-0.8208, -0.2375)	-0.1533 (-0.1947, -0.1119)	0.76%	<0.001	0.002
<i>K_Flavone.and.flavonol.biosynthesis</i>	-0.4898 (-1.0281, 0.0486)	-0.2484 (-0.3831, -0.1137)	0.1504 (0.0659, 0.2348)	13.39%	<0.001	0.007
<i>H_Various.types.of.N.glycan.biosynthesis</i>	-0.4697 (-1.0079, 0.0685)	-0.803 (-1.0765, -0.5295)	0.0616 (0.0264, 0.0968)	16.95%	<0.001	0.002
<i>C_Methane.metabolism</i>	-0.5193 (-1.058, 0.0195)	-0.0114 (-0.0188, -0.004)	2.2683 (0.8781, 3.6585)	8.18%	0.003	0.007
<i>B_Citrate.cycle..TCA.cycle.</i>	-0.5602 (-1.098, -0.0224)	-0.0239 (-0.0357, -0.0121)	-1.1873 (-2.0165, -0.3582)	0.94%	0.005	0.030
<i>L_Atrazine.degradation</i>	-0.5315 (-1.0716, 0.0086)	-0.1164 (-0.2154, -0.0175)	0.1479 (0.0469, 0.2488)	6.02%	0.021	0.400

Abbreviations: H_GSL Biosynthesis_Globo series, H_Glycosphingolipid.biosynthesis.globo.and.isoglobo.series

表（九）：第五章之人口特徵統計表

	葷食者 (N= 11613)		素食者 (N= 948)		
	p-value	(N = 620)	蛋奶素者		純素者 p-value
			p-value	(N = 328)	
抽菸	0.151		1.000		0.009
否		10855 (93.5%)		581 (93.7%)	320 (97.6%)
是		701 (6.0%)		38 (6.1%)	8 (2.4%)
缺失值		57 (0.5%)		1 (0.2%)	0 (0.0%)
運動習慣	0.001		0.941		<0.001
否		4837 (41.7%)		254 (41.0%)	85 (25.9%)
是		6657 (57.3%)		353 (56.9%)	242 (73.8%)
缺失值		119 (1.0%)		13 (2.1%)	1 (0.3%)
補充益生菌	0.004		0.180		0.002
否		4787 (41.2%)		271 (43.7%)	164 (50.0%)
是		6722 (57.9%)		339 (54.7%)	162 (49.4%)
缺失值		104 (0.9%)		10 (1.6%)	2 (0.6%)
憂鬱症	0.852		0.293		0.327
否		7120 (61.3%)		352 (58.4%)	196 (59.8%)
是		975 (8.4%)		41 (6.6%)	33 (10.1%)
缺失值		3518 (30.3%)		217 (35.0%)	99 (30.2%)

表 (十): 第五章之腸道菌群探索式中介分析結果

	Effect of vegetarian on IBS (95% CI)	Effect of vegetarian on microbiota (95% CI)	Effect of microbiota on IBS (95% CI)	PM (%)	P-value	FDR
Unadjusted	-0.3760 (-0.1055, -0.6494)				0.006	
Adjusted						
<i>All genera</i>	-0.3285			12.62%		
<i>Bifidobacterium</i>	-0.3421 (-0.6131, -0.0711)	0.4888 (0.3418, 0.6358)	-0.0552 (-0.0712, -0.0392)	9.01%	<0.001	<0.001
<i>Eubacterium_ventriosum_group</i>	-0.3707 (-0.6412, -0.1001)	0.2788 (0.1551, 0.4026)	-0.0322 (-0.0499, -0.0145)	1.41%	<0.001	0.009
<i>Lachnospiraceae_UCG_004</i>	-0.3651 (-0.6357, -0.0945)	0.1393 (0.0508, 0.2278)	-0.0258 (-0.0422, -0.0095)	2.89%	0.002	0.030
<i>Coprococcus</i>	-0.3701 (-0.6406, -0.0996)	0.1705 (0.0592, 0.2818)	-0.0359 (-0.0524, -0.0194)	1.57%	0.003	0.032
<i>Butyricicoccus</i>	-0.3733 (-0.6438, -0.1027)	0.2496 (0.1517, 0.3475)	-0.0283 (-0.0483, -0.0083)	0.72%	0.006	0.053
<i>Fenollaria</i>	-0.3748	0.4416	-0.0531	0.31%	0.006	0.053

	(-0.6455, -0.1041)	(0.1275, 0.7557)	(-0.0742, -0.032)			
<i>Muribaculaceae</i>	-0.3741	0.3614	-0.0322	0.48%	0.009	0.065
	(-0.6447, -0.1036)	(0.092, 0.6308)	(-0.0487, -0.0158)			
<i>Erysipelotrichaceae_UCG_003</i>	-0.372	0.1357	-0.0271	1.05%	0.013	0.087
	(-0.6425, -0.1015)	(0.0283, 0.243)	(-0.0446, -0.0095)			
<i>Dialister</i>	-0.3636	0.2404	-0.0160	3.29%	0.026	0.120
	(-0.6343, -0.0929)	(0.0872, 0.3936)	(-0.03, -0.0019)			
<i>Oscillospira</i>	-0.3668	-0.4079	0.0275	2.43%	0.026	0.120
	(-0.6374, -0.0962)	(-0.6853, -0.1305)	(0.0033, 0.0516)			
<i>RF39</i>	-0.3703	0.2063	-0.0167	1.50%	0.027	0.120
	(-0.6408, -0.0998)	(0.0368, 0.3757)	(-0.0316, -0.0019)			
<i>Prevotella</i>	-0.3706	0.2296	-0.0393	1.42%	0.033	0.141
	(-0.6414, -0.0999)	(0.0185, 0.4408)	(-0.0536, -0.025)			
<i>Dielma</i>	-0.3697	-0.3667	0.0296	1.67%	0.037	0.155
	(-0.6402, -0.0991)	(-0.6867, -0.0466)	(0.0017, 0.0575)			
<i>Coprobacter</i>	-0.3694	0.2734	0.0220	1.74%	0.043	0.173
	(-0.64, -0.0988)	(0.0723, 0.4744)	(0.0007, 0.0434)			
<i>Lachnospiraceae_ND3007_group</i>	-0.3707	0.1001	-0.0230	1.39%	0.046	0.179
	(-0.6412, -0.1003)	(0.0019, 0.1983)	(-0.0401, -0.0059)			

表 (十一): 第五章之代謝路徑探索式中介分析結果

	Effect of vegetarian on IBS (95% CI)	Effect of vegetarian on microbiota (95% CI)	Effect of microbiota on IBS (95% CI)	PM (%)	P-value	FDR
Unadjusted	-0.3760 (-0.1055, -0.6494)				0.006	
Adjusted						
<i>D_Steroid.hormone.biosynthesis</i>	-0.3541 (-0.6271, -0.0812)	-0.1811 (-0.2429, -0.1193)	0.1570 (0.0791, 0.2348)	5.80%	<0.001	0.001
<i>L_Nitrotoluene.degradation</i>	-0.3681 (-0.641, -0.0952)	-0.0535 (-0.0875, -0.0195)	0.2882 (0.1594, 0.4169)	2.08%	0.002	0.038
<i>E_Purine.metabolism</i>	-0.3649 (-0.6378, -0.092)	0.0104 (0.0037, 0.0171)	-1.6318 (-2.2459, -1.0177)	2.95%	0.006	0.005
<i>I_Biotin.metabolism</i>	-0.3627 (-0.6356, -0.0898)	-0.0177 (-0.0295, -0.0059)	1.1228 (0.7362, 1.5094)	3.52%	0.003	0.040
<i>C_Other.carbon.fixation.pathways</i>	-0.3676 (-0.6403, -0.0949)	-0.009 (-0.0144, -0.0036)	1.1366 (0.3358, 1.9373)	2.22%	0.005	0.020
<i>B_Citrate.cycle..TCA.cycle.</i>	-0.3591 (-0.6321, -0.086)	-0.0137 (-0.0236, -0.0038)	1.6141 (1.1522, 2.0759)	4.50%	0.007	0.094
<i>I_Nicotinate.and.nicotinamide.metabolism</i>	-0.3631 (-0.6361, -0.0901)	0.0070 (0.0018, 0.0123)	-2.6371 (-3.4591, -1.8151)	3.41%	0.009	0.053
<i>K_Flavone.and.flavonol.biosynthesis</i>	-0.3673 (-0.6403, -0.0943)	-0.1543 (-0.2718, -0.0368)	0.1077 (0.0688, 0.1465)	2.30%	0.010	0.071

<i>B_Pentose.phosphate.pathway</i>	-0.3694 (-0.6424, -0.0964)	0.0098 (0.0015, 0.018)	-1.3208 (-1.8148, -0.8268)	1.73%	0.020	0.143
<i>B_Glycolysis...Gluconeogenesis</i>	-0.3699 (-0.6425, -0.0972)	0.0091 (0.0043, 0.014)	-0.9714 (-1.8585, -0.0843)	1.62%	0.032	0.149
<i>C_Photosynthesis</i>	-0.3647 (-0.6378, -0.0915)	0.0222 (0.0015, 0.0429)	-0.7490 (-0.9507, -0.5474)	3.00%	0.035	0.070

