

# 益生菌的臨床應用：文獻回顧

施智源<sup>1,3</sup> 黃怡文<sup>1</sup> 黃芳亮<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 台中榮民總醫院 感染科 <sup>2</sup> 台中榮民總醫院 兒童醫學部 感染科

<sup>3</sup> 國立陽明大學 醫學院

益生菌大致上可分為乳酸菌和比菲德氏菌兩大類，目前醫學文獻報導益生菌對消化系統疾病的治療效果，包括乳酸菌可以減少梭孢桿菌、綠膿桿菌、鏈球菌、葡萄球菌等有害菌種在腸道中增生，治療輪狀病毒感染、困難梭狀桿菌引起的腹瀉輔助治療，幽門螺旋桿菌感染和預防泌尿道感染等。某些隨機性、有對照組的臨床試驗 (RCT)，顯示益生菌，似乎可有效預防異位性皮膚炎和降低異位性皮膚炎的嚴重程度，但大部分的 RCTs 發現發炎的細胞激素並無有意義的改變。雖然益生菌有某些臨床功效，但是對嚴重免疫不全的病人，口服的益生菌，可以穿過腸黏膜進入血液，造成嚴重敗血症，甚至有致死的機會。所以免疫不全的病人使用益生菌，必須謹慎。益生菌的作用機轉目前仍不明，其真正的療效和有效的原因，還有待更進一步試驗的證實。

## 前 言

益生菌 (Probiotics)，有人譯為原生物素、生菌素、生菌劑、益生菌或原生保健性菌種。其來源衍生自希臘語，意思是 "for life"，最早由 Lilly 及 Stillwell 於 1965 年提出，用以表示某一原生動物產生的物質，可促使另一原生動物生長。目前益生菌的定義大致要符合以下三個原則：能夠在活性狀態下通過腸道、能夠改變腸道微生物分布情況、適量的給予下有益人體健康 [1]。益生菌的種類很多，但大

致上可分為乳酸菌和比菲德氏菌兩大類，以下來簡單介紹一下這兩大類益生菌的特色。比菲德氏菌本來就存於腸道中，約占腸道正常菌叢的百分之二十五，但是在以母乳為主食的小嬰兒中，比菲德氏菌可以佔腸道菌叢的百分之九十五左右。比菲德氏菌可以幫助身體製造維生素 B 群，也能夠改變腸道的酸鹼值因而減少致病菌的生長；還有研究指出比菲德氏菌會製造特殊的蛋白質抑制致病性的大腸桿菌黏附到腸壁上。至於乳酸菌種，最常被用來當益生菌的菌種是 *Lactobacil-*

*lus rhamnosus* GG(簡寫為LGG)，此菌可以順利的通過消化道然後附著在腸壁上，由於乳酸菌的增生，也因此抑制了其他致病菌叢的生長，在人體試驗中已經證實，乳酸菌可以減少梭桿菌、綠膿桿菌、鏈球菌、葡萄球菌等等有害菌種在腸道中增生。

## 益生菌的臨床應用

### 1. 感染性腹瀉(infectious diarrhea)

：益生菌廣泛的被使用來預防和治療感染性腸胃炎，這部分的效果，在幼兒的身上尤其顯著。根據一篇系統性回顧隨機取樣，雙盲，對照組的臨床實驗的文獻[2]，來評估益生菌用來治療及預防嬰兒及兒童的急性感染性腹瀉的效果。而急性腹瀉的定義為：24小時內有超過3次以上的水便。結果顯示使用益生菌可明顯降低腹瀉的機會並可持續3天以上。用固定效果模組(fixed-effect model)，其 pooled estimate risk 是0.43 (95%信賴區間，0.34-0.53)，而隨機效果模組(random-effect model)依然有顯著效果(0.40；95% CI，0.28-0.57)。這些文獻中，只有LGG具有一致的效果。使用益生菌的實驗組比對照組，可顯著降低腹瀉的時間，尤其是對於輪狀病毒腸胃炎(rotaviral gastroenteritis)。有關預防效果的分析，則各文獻的差異大，而無法顯示合適效果。益生菌對於細菌型腸胃炎的治療效果就沒有這麼顯著。有些人認為服用益生菌可以預防旅行者腹瀉(traveler's diarrhea)，不

過這個部分目前仍沒有一個確切的結論。

2. 抗生素相關的腹瀉(antibiotic-associated diarrhea)：有百分之五到百分之三十的人，在使用抗生素治療疾病時會有腹瀉的症狀。雖然這一類的病人大部分無法找到造成腹瀉的病原體，但是如果找到感染源的話，最常見的致病菌是困難梭狀桿菌(*Clostridium difficile*)。目前的研究發現，有一種益生菌 *Saccharomyces boulardii* 對抗生素引起的腹瀉有療效[3]。*S. boulardii*除了和一般益生菌一樣可以減少致病菌在腸道滋生外，它還可以分泌一種特殊的小分子蛋白酶抑制困難梭狀桿菌毒素A和毒素B的釋放，因此減少了腹瀉的次數，而且 *S. boulardii*不會影響抗生素的療效，這是為什麼它會被推薦使用的另外一個重要原因[3]。住院病人中得到抗生素相關的腹瀉，有較高的死亡率。益生菌是活的微生物，它藉著改變腸道內的微生物菌(microbiota)，使腸道恢復健康。有一些文獻是研究關於預防(prevent)抗生素相關的腹瀉。針對益生菌預防抗生素相關的腹瀉，已經執行了五個試驗統合分析(5 meta-analyses of trials)。其結果顯示，當病人一起使用抗生素與益生菌，其抗生素相關的腹瀉的風險會降低。McFarland執行一個大型的試驗統合分析[4]，包括25個臨床隨機試驗(其樣本數共為2,810個病人)，來評估使用益生菌預防抗生素相關的腹瀉的效果。超

過一半以上的試驗證實益生菌有效。特別是 LGG 和 *S. boulardii* 是有效的。在 cochrane 的系統資料庫裡，有篇回顧文章，內容統計 10 個臨床隨機試驗（共 1,986 個兒童樣本），研究使用益生菌來預防抗生素相關的腹瀉。在使用益生菌預防後，只有 1/10 機會出現腹瀉，故顯示益生菌對需要使用預防抗生素相關的腹瀉有效。LGG, *Bacillus coagulans* 和 *S. boulardii* 表現最有效果。益生菌通常是安全的，然而在免疫系統低下、腸道黏膜不完整或有放置中央靜脈導管的病人應要小心使用。

3. 發炎性腸道疾病 (inflammatory bowel disease)：克隆氏症 (Crohn's disease) 和潰瘍性腸炎 (ulcerative colitis) 這兩種疾病目前都被認為是和免疫相關的疾病，而益生菌又具有免疫調節的作用，因此就有人把益生菌和發炎性腸道疾病結合起來做研究。研究發現，克隆氏症患者的糞便中，比菲德氏菌的含量比正常人要來的少，但是克隆氏症患者補充比菲德氏菌是不是會對疾病有好的影響，現在仍不得而知。在潰瘍性腸炎這個部分，則發現一個特殊菌種 *Escherichia coli* strain Nissle 1917 可以讓不發病的時間延長 (maintaining remission)，而且效果甚至和服用免疫調節藥物 mesalazine 不相上下，這倒是很令人欣慰的成果 [5,6,7]。

4. 腸躁症 (irritable bowel syndrome)：腸躁症是最常被診斷的腸道疾

病，在北美洲，有 11-14% 的人被診斷有這方面的問題。腸躁症一般被認為是一種文明病，不過它的致病機轉目前仍然不清楚。但是研究也發現腸躁症患者腸道內的比菲德氏菌和乳酸菌有比正常人少的趨勢，關於腸躁症患者補充益生菌是否有治療的效果，值得進一步的研究 [8]。

5. 幽門螺旋桿菌感染 (*Helicobacter pylori* infection)：幽門螺旋桿菌會引起胃腺癌、胃部淋巴瘤、慢性胃炎以及十二指腸潰瘍。研究顯示可能有高達百分之五十的人有幽門螺旋桿菌的感染，而 10-15% 的感染者會出現胃部不適的症狀。目前對幽門螺旋桿菌的標準療法是兩種抗生素加上質子幫浦阻斷劑 (proton pump inhibitor)，但是對細菌的清除率並不是百分之百，更麻煩的是在感染幽門螺旋桿菌的兒童身上，即使是做過了治療，復發率仍是相當的高。益生菌用在治療幽門螺旋桿菌的功效主要有以下四種說法：(1) 益生菌可以減少幽門螺旋桿菌的增生 (2) 益生菌可以產生乳酸和短鏈脂肪酸，使胃部的酸鹼質變得更低，而讓幽門螺旋桿菌不易生存 (3) 益生菌和其他細菌一樣，會分泌抑菌素 (bacteriocin)，減少致病菌的活性 (4) 益生菌能夠使腸道的功能變好，增強腸黏膜對致病微生物的防禦力。以傳統抗生素治療療效可達九成，但缺點是價錢昂貴且可能產生抗藥性和其他副作用。搜尋 1966 至 2006 年登錄於 MEDLINE 的學術研究 [9,10]，體

外試驗中已證實益生菌可有效抑制胃幽門螺旋桿菌生長，且在動物實驗中可減少胃幽門螺旋桿菌引起的胃炎。9個人體實驗中，有7個人體實驗顯示幽門螺旋桿菌型胃炎患者得到症狀改善，並減少胃幽門螺旋桿菌密度。在傳統抗生素治療中加入益生菌，不僅提高治癒率（從71%到81%， $X^2$  test:  $P=0.03$ ），同時也降低副作用發生率（從46%到23%， $X^2$  test:  $P=0.04$ ）。但目前並無證明益生菌可以根除胃幽門螺旋桿菌。所以建議長期攝取含益生菌的食品，以增加治療胃幽門螺旋桿菌感染的療效，同時也可減少發生嚴重胃炎風險。尤其是在感染幽門螺旋桿菌的兒童身上，已經證實合併益生菌使用的治療方式，可以增加幽門螺旋桿菌的清除率，也減少幽門螺旋桿菌復發的機會[11]。

6. 壞死性腸炎 (neonatal necrotizing enterocolitis)：壞死性腸炎是新生兒最常見的腹部急症，且常造成新生兒死亡及後遺症。有學者提議使用口服益生菌 (probiotics) 以預防壞死性腸炎，已有老鼠實驗及臨床試驗顯示使用益生菌可減少壞死性腸炎的發生。有一篇文獻[12]，討論小於33週的早產兒及極低出生體重 (very low birth weight; VLBW) 的新生兒口服益生菌預防壞死性腸炎的成效。作者搜尋 Medline 等電子資料庫裡的關鍵字及標題。此外，也做了相關引用文章的搜尋。回顧過去隨機對照試驗及類隨機對照試驗 (quasi-randomized

controlled trials)，評估壞死性腸炎的指標有-發生率、嚴重度、需手術的比率及死亡率。搜尋後，結果找到六個可供參考的隨機對照試驗。其中一個研究因使用歷史性回顧而被排除，其他五個研究則入選做進一步分析。實驗組總計有640個嬰兒使用益生菌，對照組有627個未使用益生菌的嬰兒。這幾個研究都傾向於支持使用益生菌可減少壞死性腸炎的發生。但每個試驗中，益生菌的配方、使用時間、給予方式的分歧也增加了資料統合與比較的困難度。作者結論是文獻回顧支持口服益生菌可預防小於33週的早產兒及極低出生體重新生兒壞死性腸炎的發生。然而，這些資料卻不足以提供益生菌短期及長期使用安全性的建議。最佳的益生菌種類、使用時機及劑量仍有待研究。唯有了解壞死性腸炎的發生機制及益生菌的作用機轉才能讓治療建立在實證的基礎上。

## 益生菌的免疫調節效果

以上是益生菌對消化系統疾病的治療效果，這個部分也是目前有關益生菌的療效中，科學證據較充足的。另外在體外試驗中，發現益生菌有免疫調節的效果，因此科學家和臨床醫師也試著用益生菌來治療或預防其他的疾病。

1. 過敏體質的改善：研究已經證實過敏症患者 (allergy) 和過敏體質的人 (atopy) 腸道內的菌叢生態會產生變

異，而且這些過敏患者排出的糞便，亦被發現正常菌叢的含量減少，其他非益生菌的含量增多。因此就有臨床試驗試著使用益生菌來調整過敏體質。雖然目前沒有明確的結論，但是有一篇2008年出版的回溯性文獻[13]，分析13篇隨機性、有對照組的臨床試驗 (randomized controlled trial; RCTs)，其中10篇評估益生菌治療兒童異位性皮膚炎，3篇評估益生菌預防兒童異位性皮膚炎。其中9篇用異位性皮膚炎評分 (SCORing Atopic Dermatitis; SCORAD) 來評估結果。有4個RCTs結果顯示異位性皮膚炎的兒童服用益生菌1至2個月後，SCORAD有意義的降低，但另有2篇RCTs顯示只有IgE相關的異位性皮膚炎的兒童服用乳酸菌後，SCORAD才會有意義的降低。以上6個RCTs中，有4個RCTs的臨床改善和發炎的細胞激素指標相關。有3個RCTs，其SCORAD改變和服用益生菌並無有意義的關連性，但其中有一個RCTs顯示食物過敏兒童服用益生菌後，SCORAD呈現有意義的降低。大部分的RCTs 益生菌並不會使發炎的細胞激素呈有意義的變化，例如 interferon- $\gamma$ ， interleukin-4， tumor necrosis factor- $\alpha$ ， eosinophil cationic protein 或 transforming growth factor- $\beta$ 。有關益生菌用於具有異位性皮膚炎高危險因子的嬰兒，有兩個RCTs評估其預防效果，母親於週產期服用 *L. rhamnosus* GG (有些母親併用其他益生菌)，

接著嬰兒也在出生後服用6個月，結果顯示有服用者在兩歲前發生異位性皮膚炎的比率，呈有意義的減少。但是另一個RCT，具異位性皮膚炎的母親產下的嬰兒，這些嬰兒出生後服用 *L. acidophilus* 至6個月大。嬰兒在1歲內產生異位性皮膚炎的頻率和嚴重程度和對照組並無有意義的差別。益生菌特別是 *L. rhamnosus* GG，似乎可有效預防異位性皮膚炎。並且超過一半的RCTs發現益生菌可降低異位性皮膚炎的嚴重程度，但大部分的RCTs發現發炎的細胞激素並無有意義的改變。作者希望有更多的RCTs來確認益生菌對於預防和治療異位性皮膚炎的效果。總之，益生菌改善過敏體質的真正療效，還有待更進一步臨床試驗的證實。

2. 預防泌尿道感染：泌尿道感染是女性常見的感染症，通常泌尿道感染的原因是致病菌破壞了泌尿道原本的乳酸菌屏障，造成泌尿道正常菌叢的生態改變，繼而引起一連串的症狀。正是因為如此，所以女性可以藉由服用乳酸菌，加強泌尿道黏膜上的正常菌叢屏障，進而減少泌尿道感染。有一篇回顧文章[14]是以PubMed資料庫搜尋到相關文獻為依據。總合從許多的體外實驗、動物實驗、對健康女性的微生物學研究，和對泌尿道感染的女性的臨床試驗，來評估用益生菌預防對抗泌尿致病菌 (uropathogens) 的有效性與安全性。且大部分的研究顯示對一些乳酸桿菌特

殊的亞型之預防療效有正面的結果。用益生菌來預防泌尿道感染的許多研究中，*L. rhamnosus* GR-1 和 *L. reuteri* RC-14 (以前稱為 *L. fermentum* RC-14) 似乎是最有效的。在有些研究中 *L. casei shirota* 和 *L. crispatus* CTV-05 也顯示有預防的效果。然而 *L. rhamnosus* GG 在預防泌尿道感染則未表現出同樣的效用。從可搜尋到的許多研究中，建議益生菌對女性預防反覆泌尿道感染是有益的；他們同時也有好的安全數據。然而，在益生菌普遍使用於女性預防反覆泌尿道感染之前，仍必須做更進一步的研究確認這些結果。

3. 預防大腸癌：益生菌預防大腸癌的效果目前有以下幾種假說：(1) 益生菌可以使突變的細胞容易由腸黏膜上脫落再由糞便排除；(2) 益生菌會抑制腸道致病菌產生致癌物質；(3) 益生菌能減少腸道致病菌侵入細胞，也因而減少腸道細胞的 DNA 因細菌染色體的嵌入而誘發突變的機會；(4) 益生菌有免疫調節的效果，增強細胞免疫的能力使癌化細胞可以早期被清除。雖然這方面的說法很多，但目前仍然沒有足夠的科學證據證明益生菌真的有預防大腸癌的效果 [15]。

### 益生菌的副作用

需要特別注意的是，益生菌的使用並非完全沒有禁忌，已有病例報告證實，對嚴重免疫不全的病人，口服的益生菌，可以穿過腸黏膜進入血

液，造成嚴重敗血症，甚至有致死的機會。所以免疫缺損的病患使用益生菌，需要多加小心。

### 結 論

總而言之，益生菌對腸道的好處、對消化系統某些疾病的療效，已有某些醫學文獻證實為可接受的治療方式之一。但在腸道以外如免疫系統、泌尿系統以及新陳代謝方面的療效，仍然需要更多的科學證據證實。這些益生菌相關的研究頗值得我們進一步了解與探討。

### 參考文獻

1. Zuccotti GV, Meneghin F, Raimondi C, et al: Probiotics in clinical practice: an overview. *J Int Med Res* 2008;36:1-53.
2. Szajewska H, Mrukowicz JX: Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: A systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:17-25.
3. Doron SI, Hibberd PL, Gorbach SL: Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:58-63.
4. McFarland LV: Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:812-22.
5. Kruis W, Schutz E, Fric P, et al: Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:53-8.
6. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, et al: Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004; 53:1617-23.
7. Malchow HA: Crohn's disease and *Escherichia coli*: a new approach in therapy to maintain

- remission of colon Crohn's disease? *J Clin Gastroenterol* 1997;25:653-58.
8. Sheila M. Wilhelm PD, Brubaker CM, et al: Effectiveness of probiotics in the treatment irritable bowel syndrome *Pharmacotherapy* 2008;28:496-505.
  9. Franceschi F, Cazzato A, Nista EC, et al: Role of probiotics in patients with *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2007;12:59-63.
  10. Betsi GI, Papadavid E, Falagas ME: *Helicobacter pylori* and probiotics. *J Nutr* 2007;137:812-8.
  11. Lionetti E, Fico S, Maurogiovanni G, et al: Treatment for *Helicobacter pylori* in children: recent advances. *Recent Prog Med* 2006;97:472-6.
  12. Barclay AR, Stenson B, Simpson JH, et al: Probiotics for necrotizing enterocolitis: a systematic review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:569-76.
  13. Betsi GI, Papadavid E, Falagas ME: Probiotics for the treatment or prevention of atopic dermatitis: a review of the evidence from randomized controlled trials. *Am J Clin Dermatol* 2008;9:93-103.
  14. Falagas ME, Betsi GI, Tokas T, et al: Probiotics for prevention of recurrent urinary tract infections in women: a review of the evidence from microbiological and clinical studies. *Drugs* 2006;66:1253-61.
  15. Geier MS, Butler RN, Howarth GS: Probiotics, prebiotics and synbiotics: a role in chemoprevention for colorectal cancer. *Cancer Biol Therapy* 2006;5:1265-9.