

益生菌與感染症：傳統治療的新展望

益生菌與感染症：傳統治療的新展望

編輯部

前 言

對於益生菌(probiotics)，有越來越多的科學與商業研究，用來預防及治療疾病。所謂益生菌，就是有益人體的微生物。其中最常被使用的微生物，例如 *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG)，在最近的文獻被廣泛研究。目前有多重機轉被假設，包括乳糖消化、產生抗生素、競爭空間與營養以及免疫調節。我們回顧最近應用益生菌來治療與控制感染症的研究發現，益生菌對於小兒病毒性腸胃炎的腹瀉有實質的益處。而 LGG 對 *Clostridium difficile* 造成的腹瀉治療也有可預見的結果。然而使用益生菌來預防旅行者腹瀉仍有爭論。有關疫苗及預防性病的研究仍在進行中。

黏膜菌叢與免疫力

功能健全的消化系統是維護健康所必需的。人類腸道中包含許多非致病的細菌，它們會分化成原住與暫留菌叢。原住菌叢包含移生或潛藏在身體特定部位的細菌，這些微生物移生於口腔、上呼吸道、腸胃道以及泌尿生殖道的黏膜表面。當原住菌叢沒有填滿縫隙時，暫留菌叢會從外界移生至人體，也可持續存在。腸胃道在出生時為無菌環境，天生的微菌叢(microflora)移生在嬰兒黏膜與成人

不同。移生菌的組成不同，可能與母親分娩的方式或口服的配方有關。由陰道分娩的嬰兒會被母親產道與環境的微生物所移生，包含 coliforms, streptococci 與革蘭氏陽性，非孢子厭氧桿菌。喝母乳的嬰兒腸胃道移生菌中 *Bifidobacteria* 較多，而 *Clostridium* 較少；喝配方奶粉的嬰兒有較多的 *Lactobacilli*,

Bacteroides 與 *Clostridium* 以及相對較少的 *Bifidobacterium* species。當嬰兒開始吃副食品時，喝母乳的嬰兒與喝配方奶粉的嬰兒腸胃道的菌叢變得類似，以 *Bacteroides* 與革蘭氏陽性厭氧球菌為主。當嬰兒兩歲時，開始轉變為成人的菌叢，*Bacteroides* 與革蘭氏陽性厭氧球菌漸增直到它們的數目等同或超過 *Bifidobacterium*。革蘭氏陰性厭氧菌的數目會增加到成人的程度，而 coliform、clostridial 與 *Streptococci* 會降低至與健康成人一樣的數目。腸道內有獨特的免疫系統用以區分可能的致病原與各種食入的抗原。微菌叢與宿主免疫系統之間的互動從新生兒開始發展並持續終生。腸道中長期接觸抗原會引起免疫不反應性，稱為口服耐受性。口服耐受性的內在機轉並不完全清楚，品系缺失(clonal deletion)、抗原專一性 T 細胞的品系不反應(clonal anergy of antigen-specific T cells)以及免疫偏向(immune deviation)被認為其主要機轉。相對於免疫耐受性，明顯的保護性免疫反應也發生於腸胃道。細胞內感染侷限於巨嗜細胞，經由一開始強烈誘導 IL-12 與 INF- γ 的產生，引發細胞免疫反應；而細胞外的病原，例如腸道寄生蟲，是 IL-4 與 IL-10 產生的有效誘導物。黏膜菌叢對有些暫留微生物致病菌具有抑制生長或殺害的能力。在動物模式中，競爭營養被建立。而釋放抑制因子如殺菌素(bacteriocin)或是代謝產物的毒性也被暗示。

益菌：背景、觀念、與分類學

在古老時代，含有活菌的食物的益處與健康潛能就已被認知，發酵食物是相當常見。益生菌 (probiotics) 是從希臘字所衍生出，意思為「為了生存」。益生菌是活菌，能夠抗拒嚴厲的人類消化系統，與致病菌競爭，幫助腸道菌叢的平衡。細菌要成為有效的益生菌需具有多項基本特質。例如它們應該來自於人類且無害的、禁得起加工處理，通過腸道時可存活並可移生於黏膜表面，可以藉由多重機轉來對抗致病菌。對人體產生益處的效果應該要比打疫苗所產生完全的保護效果快。最理想的是，它們應該要在有或無抗生素的狀態下發揮功能。現在市面上有許多含活菌的補給品，具有益生菌的特質。最常被使用的益生菌為乳酸菌與非致病性且可抵抗抗生素的八裂孢子酵母菌 (ascospore yeast)，主要為 *Saccharomyces boulardii*。常被用來作為益生菌的微生物詳見表一。

益生菌治療感染症的潛力

用益生菌控制某些感染與重新建立人類細菌生態已再度開始獲得接受。其原因包含抗生素抗藥性增加的警訊、分子生物技術的進步以及可評估其臨床結果。

兒童感染性腹瀉

最近許多的臨床研究嘗試建立益生菌在預防與治療兒童感染性腹瀉的價值。LGG 在治療由輪狀病毒引起的急性腸胃炎顯示出有意義的好處。最近歐洲有一個多個醫學中心的研究，同時給予急性腹瀉病童(年齡分布為一個月到三歲)口服低張溶液以及 LGG 是安全的，可減短腹瀉的時間，不但可避免長時間腹瀉的併發症，也可以減少住院天數。在少數發表的研究中，除了口服補充水分治療外，早期給予 LGG 可加快校正酸中毒以及縮短腹瀉的時間，赤痢的病人除外。也有少部份的研究中，用益生菌來預防小兒腹瀉。在美國的一個試驗中，長期比較接受 *B. bifidum* 和 *S. thermophilus* 與服用安慰劑的兒童，發現大多數的腹瀉是由輪狀病毒造成，而接受益生菌輔助的病人腹瀉的機率較低。

成人的腹瀉疾病許多用乳酸菌來預防旅行者腹瀉的研究顯示相衝突的結論，得到的益處也只是少許的。抗生素引起的腹瀉腹瀉是抗生素引起腸胃道最常見的副作用，在成人和兒童常與 *C. difficile* 感染有關。研究顯示用 *S. boulardii*，*Lactobacillus* 和 *Bifidobacterium* 來治療及預防抗生素引起的腹

瀉有益處。Gorbach 等人報告在 5 個成人及 4 個兒童服用 LGG 可有效治療 *C. difficile* 引起的再發性腹瀉。念珠菌陰道炎念珠菌是最常見的陰道感染，由於其頻繁復發以及慢性發炎的特質，益生菌也許在治療方面有用。Hilto 等人報告口服 *L. acidophilus* 可有意義降低陰道念珠菌的菌叢數。在反覆性陰道炎婦女如果給予 7 天 LGG 陰道栓劑，在臨床有改善。然而也有其他報告認為對陰道炎的婦女沒有明確改善的證據，因此更多的研究需要進行。

未來的方向黏膜疫苗與免疫修飾使用乳酸菌作為口服免疫的活載體，由於其安全、能夠持續存在於人體天生的菌叢中、輔助的天性以及低量的免疫反應，似乎是一個令人興奮的方向。預防後天性免疫不全症候群與性病陰道微菌叢的角色在人類免疫不全病毒與其他性病的傳播，目前還不是很清楚。*Lactobacillus* 在調節陰道微菌叢扮演重要的角色。有人認為產生過氧化氫在調節陰道微菌叢是主要機轉，而非任何一種特別的 *Lactobacillus*。這個有毒的分子是陰道內最有效力的殺菌劑。

感染控制計畫與消除多重抗藥性微生物由於不適當抗生素的使用以及細菌抗藥性的產生，伴隨我們對細菌生態用於預防感染重新引起興趣，使得益生菌成為很有趣的研究領域。在日本的病例报告中描述一個六十八歲的女性，褥瘡上面有 MRSA(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*)的移生，經由 *Lactobacillus* 製劑成功治癒。這個成功可能會對未來數年的研究方向產生衝擊。

抗菌效果在體外研究發現不同的益生菌對於許多致病原如 *Listeria monocytogenes*，*Salmonella thymurium*，*E. coli* 與 *H. pylori* 有專一的活性。此外益生菌也許能提供原型的抗菌物質，這可以讓製藥公司發展新的抗生素。

[譯者評] 益生菌是活的微生物，屬於人體正常菌叢，致病性低，對宿主的健康有正面的效應。益生菌的治療，利用細菌之間的干擾與免疫調節法來控制一些感染、發炎與免疫上的問題。小心選擇細菌與劑量標準化作為商業或科學用途是需要的。用益生菌來治療與預防黏膜上的感染，如兒童腸胃炎與陰道炎在醫療是有潛力的。然而要小心的是益生菌可能會傳遞抗生素抗藥性給有致病性的微生物的危險，需要作更進一步的評估。高危險群的病人如免疫抑制病人或老年人，需要謹慎使用與評估其安全性。在感染症方面可擴展益生菌的角色至預防性病與第一型人類免疫不全病毒的傳播，以及控制多重抗藥性的微生物。益生菌在黏膜與全身免疫的刺激性，以及免疫調節的效力，使其在發展成疫苗時也許有用的。隨著進一步的研究，這個傳統醫療在我們面對二十一世紀新浮現的病原時，仍然是我們最有效的工具之一。[倪運華摘評]

表一 常用益生菌

Lactobacillus species

L. acidophilus

L. casei(*rhamonsus*)

L. reuteri

L. bulgaricus

L. plantarum

L. johnsonii

L. lactis

Bifidobacterium species

B. bifidum

B. longum

B. breve

B. infantis

B. lactis

B. adolescentis

Others

Bacillus cereus

Escherichia coli

Saccharomyces cerevisiae

Enterococcus faecalis

Streptococcus thermophilus

參考文獻

- 1.Alvarez-Olmos MI, Oberhelman RA: Probiotic agents and infectious diseases: A modern perspective on a traditional therapy. Clin Infect Dis 2001;32:1567-76.