

益生菌之臨床應用

奇美醫院藥劑部藥師 黃宗賢、陳麗芳

壹、前言

在歐洲，益生菌(probiotics)早在數百年前，便以優酪乳或發酵乳的形式被廣泛地使用，當時也並不十分了解它的健康效益。在1908年，俄國諾貝爾獎得主Elie Metchnikoff首度對益生菌的效益做出描述：發酵後的牛乳中所含的乳酸菌對人體的健康具有益處。到了1965年，Lilly and Stilweel則進一步地將益生菌定義為：任

何可以促進腸道菌種平衡，增加人體健康效益的微生物¹。

貳、益生菌的分類

常見的益生菌可大略區分為細菌及酵母菌兩大類，其中細菌類又可再細分為乳酸桿菌(Lactobacilli)及雙歧桿菌(Bifidobacterium)二種。而酵母菌則只有Saccharomyces boulardii一種(表一)²。

表一 常見益生菌的種類²

細菌 (Bacteria)

嗜酸乳桿菌 (Lactobacillus acidophilus)

保加利亞乳桿菌 (Lactobacillus bulgarium)

乾酪乳桿菌 (Lactobacillus casei 又叫“乾酪桿菌”)

史羅特桿菌鼠李糖亞種 (Lactobacillus caseishirota)

植物乳桿菌 (Lactobacillus plantarum)

乾酪乳桿菌鼠李糖亞種 (Lactobacillus rhamnosus) (又叫“鼠李糖乳桿菌”)

雙歧雙歧桿菌 (Bifidobacterium bifidum) (又叫“雙叉雙歧桿菌”)

短雙歧桿菌 (Bifidobacterium breve)

嬰兒雙歧桿菌 (Bifidobacterium infantis)

乳雙歧桿菌 (Bifidobacterium lactis)

長雙歧桿菌 (Bifidobacterium longum)

糞鏈球菌 (Enterococcus faecium SF68)

大腸埃希氏菌 (Escherichia coli)

嗜熱鏈球菌 (Strptococcus thermophilus)

酵母菌 (Yeast)

布拉地氏酵母菌 (Saccharomyces boulardii)

參、理想的益生菌應具有的特色³

一、能抵抗胃酸及膽鹽的破壞

益生菌的產品經口服後，內含的益生菌必須禁得起腸道中胃酸、膽汁及胰臟酶的破壞，才能到達腸道下端而產生作用。一般而言，*L. bulgarium*, *S. thermophilus* 對胃酸及膽汁的抵抗力較差；*L. acidophilus*, *Bifidobacterium* 對胃酸及膽汁的抵抗力較佳。

二、低或無病原性

益生菌投與後，必須對人體無致病性，且不會造成人體微生物的感染。

三、需能黏附於腸道上皮細胞上

益生菌投與後，需能黏附於腸道細胞，且能在腸道上進行繁殖，才能產生良好的作用。

四、調節腸道之免疫反應

益生菌可以活化腸道感染時的免疫反應，另一方面也可以減緩食物過敏所產生之免疫反應。

肆、益生菌的生理作用⁴

一、縮短食物停留於腸道的時間 (transit time)

根據2001年Bouvier M.等人的研究顯示，益生菌可以縮短食物停留於腸道的時間達25%，特別對於transit time較長的病人或是婦女，作用更明顯。

二、促進食物的發酵

益生菌可以促進腸道中食物的發酵，而生成大量的lactate、acetate、propionate及butyrate等短鏈脂肪酸。這些脂肪酸不僅可以提供腸道細胞營養，另外也可以刺激腸道對鹽類及水分的吸收，並抑制腸道不正常細胞的生長。

三、障壁作用(barrier effects)

益生菌會與病原菌競爭黏附於腸道上，並可以產生抗菌物質⁵(如： H_2O_2 、bacteriocin、bio-surfactant及lactocidin等)，減少病原菌的作用。另外，益生菌亦會促進腸壁細胞分泌黏液及黏蛋白，降低腸道上皮細胞與病原菌及有害物質接觸的機會。

四、調節腸道的免疫反應

對於微生物引起之腸道感染，益生菌可以促進腸道之免疫反應；另外也可以減緩食物過敏所產生之免疫反應。

伍、益生菌的臨床用途

一、抗生素引起之腹瀉(antibiotic-associated diarrhea, AAD)⁶

長期使用抗生素(特別是erythromycin、amoxicillin、penicillin、clindamycin、cephalosporins及ampicillin)時，會引起腸道*Clostridium difficile*(會產生*Clostridium difficile* toxin)及*Klebsiella oxytoca*的過度增生，減少短鏈脂肪酸的生成，結

果造成腸道呈現高滲透壓，而產生腹瀉的症狀。目前主要是使用口服vancomycin或metronidazole來治療，但此種治療方式，並無法根除腸道中孢子的數量。根據1999年Vanderhoof等人的研究顯示，當益生菌與抗生素併用時，可以降低AAD的發生率(7/93 vs 25/95)、縮短AAD的病程(4.7天 vs 5.88天)及腹瀉的頻率(1.38±0.07次/天vs2.03±0.13次/天)。目前，以Saccharomyces boulardii yeast及Lactobacillus較常用於AAD的治療。

二、旅行者腹瀉(travelers diarrhea)⁶

旅行者腹瀉最常見是由enterotoxigenic E. coli所引起，主要好發生在熱帶地區或是衛生環境比較差的地方，平均發生率為20-50%。研究建議可以在出發前給予Lactobacillus GG或Saccharomyces boulardii來預防。根據1997年Hilton E.等人針對245位旅行者的研究顯示，服用Lactobacillus GG可以降低旅行者腹瀉的發生率(3.9%vs7.4%)；另外澳洲所做的一項研究顯示，服用Saccharomyces boulardii也可以降低旅行者腹瀉的發生率(28.7%vs39.1%)。

三、輪狀病毒(rotavirus)感染⁶

輪狀病毒感染是小兒常見造成腹瀉的原因，根據1994年Saavedra⁴等人針對54位住院新生兒的研究顯示，益生菌可以減少新生兒發生腹瀉的機率(7%vs31%)及輪狀病毒的盛行率。另外根據2001年Marteau PR等人的研究顯示，益生菌可以促

進腸道抗輪狀病毒抗體IgA的產生，並降低孩童感染輪狀病毒時的病程及嚴重度。

四、腸躁症(irritable bowel syndrome)¹

腸躁症在北美的發生率約為11-14%，病人主要會有腹痛、腹脹、脹氣、腹瀉及不規則蠕動等症狀，且當病人過度食用蔗糖或乳糖時，症狀則會加劇。根據2003年Kim HJ等人及2005年Kajander K等人的研究顯示，益生菌可以改善腸躁症病人上述的症狀。

五、結腸癌⁵

益生菌抗腫瘤的證據，主要是來自一些動物實驗及體外試驗，目前推測其抗腫瘤的作用，可能包含數個不同的作用機轉(表二)。

表二 益生菌抗腫瘤之可能機轉⁵

機轉	證據型式
抗基因毒性	Comet and Ames assays
抑制結腸酵素活性	動物實驗及體外試驗
抑制病原菌的生長	益生菌之抗菌活性研究
對腸道細胞的作用	益生菌及病原菌對腸道細胞作用的研究
刺激免疫系統	動物及人體試驗
產生具生理作用之活性物質	短鏈脂肪酸對細胞分化及凋亡的體外試驗

1. 調節腸道的菌種及腸道的代謝：益生菌可以藉由抗菌物質的產生及與病原菌競爭腸道的黏附，來調節腸道的菌種；另外也可以藉由發酵產生大量的脂肪酸，來改變腸道PH值並調節

腸道酵素的活性。2. 抗基因毒性作用 (anti-genotoxic activity)：根據1991年H. W. Renner等人的研究顯示，益生菌具有抗腫瘤的作用。另外，根據1993年Pool-Zobel等人的動物研究顯示，益生菌可以抑制N-methyl-N-nitro及N-nitrosoguanidine對結腸DNA的破壞。目前推測，益生菌可以促進致癌物的代謝及藉由調整腸道PH值來加速致癌物的排除^{1,4}。3. 抑制癌化的進程：根據1998年Rowland等人的動物研究顯示，益生菌可以減少迷行腺窩息肉(aberrant crypt foci, ACF)的產生，也可以降低糞便中ammonia的含量。另根據1996年Goldin等人的動物研究顯示，益生菌可以降低DMH (1,2 dimethyl hydrazine) 誘發兔子產生結腸癌的機率。也可以健全腸道的障壁作用，隔絕病原菌對腸壁細胞的傷害⁴⁻⁶。4. 促進代謝作用：益生菌會促進腸道中碳水化合物的發酵，產生大量的短鏈脂肪酸(acetate、butyrate及propionate等)。其中，butyrate具有明顯的抗腫瘤作用，可以調節腸壁細胞的凋亡(apoptosis)及分化。5. 刺激免疫反應：益生菌可以刺激腸道的免疫反應，以對抗腸道感染及腫瘤的形成。根據2000年T. Matsuzaki等人的研究顯示，益生菌可以增加天然殺手細胞(NK cell)及T淋巴球的活性。而在2002年Whilst Aatouri等人的研究顯示，益生菌可以促進脾臟及周邊血管中淋巴細胞的增生，也可以增加 γ -INF(interferons)的分泌。6. 調整腸道酵素活性：根據

1995年Pedrosa MC等人的研究顯示，益生菌會抑制腸道 β -glucuronidase、azoreductase及nitroreductase的活性；及增加 β -fructofuranosidase及 β -galactosidase的活性，藉以減少腸道致癌物的產生。

六、Helicobacter pylori(H. pylori)感染的胃潰瘍⁷

H. pylori的感染率會因地區的開發程度，而有30-90%(平均>50%)的差異，其中約有10-15%的病人會出現發病的症狀。在1984年，Marshall與Warren首度發現H. pylori與胃炎的關係。目前此種胃潰瘍的治療，主要是以抗生素(amoxicillin, clarithromycin, metronidazole等)合併proton-pump inhibitor(omeprazole, lansoprazole, pantoprazole等)來治療，不過由於藥物副作用(噁心、嘔吐、腹痛、腹瀉、味覺改變)及抗藥性的因素，所以並無法根除H. pylori。這幾年的研究顯示，益生菌單獨使用時，雖無法根除H. pylori，但可以降低胃內H. pylori的數量；另外，當與藥物合併治療時，可以降低藥物的副作用及增加H. pylori的根除率(表三)。

七、其它⁸

除了上述的臨床應用外，另有文獻報導益生菌可用於預防泌尿道感染(及陰道炎)⁹、減少齲齒的發生、改善食物過敏^{10,11}、降低異位性溼疹的發生率¹²、降低膽固醇等。

表三 益生菌用於治療H. pylori感染引起胃潰瘍之臨床研究⁷

研究類型	對象(人數)	治療藥物	益生菌種類	結果	主持人
R, O	消化不良之成年人(120)	Rabeprazole, clarithromycin, amoxicillin	L. acidophilus LB X 10天	根除率：↑ 副作用：無作用	Canducci et al.
R, O	無症狀之成年人(120)	Pantoprazole, clarithromycin, tinidazole	L. rhamnosus GG 1.2 × 10 ¹⁰ /天 X 10天	根除率：無作用 副作用：↓	Armuzzi et al.
R, O	消化不良之成年人(160)	Lansoprazole, clarithromycin, amoxicillin	L. acidophilus LA5 + B. lactis Bb12, 10 ¹⁰ /天 X 4星期	根除率：↑	Sheu et al.
DB, P, R	無症狀之成年人(85)	Rabeprazole, clarithromycin, tinidazole	L. rhamnosus GG, S. boulardii, Lactovacillus LA5 + B. lactis Bb12, X 2星期	根除率：無作用 副作用：↓	Cremonini et al.
DB, P, R	無症狀之成年人(52)	clarithromycin	L. johnsonii LA1 酸化的牛乳, 180 ml/天 X 3星期	根除率：無作用 ↓ H. pylori濃度 ↓ 胃發炎	Felley et al.
R	消化不良之病人(70)	Esomeprazole 或 pantoprazole, ranitidine bismuth citrate, amoxicillin 及 tinidazole	L. casei DG, 1.6 × 10 ¹⁰ /天 X 10天	根除率：無作用 副作用：↓	Trusi et al.

DB : double-blind ; R : randomized ; P : placebo-controlled ; O : open

陸、益生菌的使用原則³

1. 目前益生菌確切的使用劑量，仍不是很清楚，一般建議的劑量為 $\geq 10^{10}$ CFU/天(colony-forming unit, 菌落形成單位)。2. 不同的益生菌對各種疾病的臨床效果不一樣，所以如何選擇最合適之益生菌組合是很重要的(表四)¹³。3. 與一些 prebiotics(如：牛乳、寡糖等)併用時，可以增加益生菌的作用效果。

柒、使用益生菌的注意事項³

1. 目前益生菌的使用，並沒有發現嚴重之副作用，不過仍有少數文獻報導，

可能會引起敗血症。所以癌症病人、免疫功能不全的病人或是早產兒使用時，應特別小心。2. 腸道異常代謝的產生：腸道內的菌種與體內碳水化合物及脂質的代謝有關。投與益生菌後，是否會因此改變體內食物正常的代謝，進而產生有害物質，仍須更進一步的研究。3. 抗生素抗藥性的產生：益生菌長期或是不正常地與抗生素併用，是否會促進抗藥性菌種的產生，也是值得探討的課題。4. 過度刺激免疫反應：益生菌會刺激腸道之免疫反應，是否會因此造成不良的作用(如：流產)，也須進一步再作研究。

表四 益生菌的選用原則¹³

臨床目標	臨床 有效性	菌種
成人及兒童腹瀉		
預防	B	L. GG, L. acidophilus, S. boulardii, L. bulgaricus, L. reuteri
治療	A	Bifodobacteria, L. GG, L. acidophilus, S. boulardii, L. reuteri
抗生素引起之腹瀉	A	S. boulardii, L. GG, L. acidophilus, E. faecium SF68
放射線疾病	C	VSL no. 3
陰道炎	C	L. acidophilus, L. rhamnosus, L. reuteri
H. pylori 感染	C	L. johnsonu, L. GG, L. acidophilus, S. boulardii
潰瘍性結腸炎	C	E. coli (Nissle), Bifodobacteria and Lactobacillus, VSL no. 3
Crohn disease	C	E. coli (Nissle), S. Boulardii, L. GG (variable)
結腸袋炎	A	VSL no. 3
腸躁症	C	L. plantarum, VSL no.3, B. infantis, L. acidophilus, E. faecium
預防心血管疾病	C	Lactobacillus in milk and yogurts
改善免疫反應	B	L. acidophilus, L. Plantarum, B. Lactis, L GG, L. Johnsonii

A：有強烈證據證明 B：有證據證明 C：無充分證據證明

VSL no. 3：L. Casei, L. Plantarum, L. acidophilus, L. Delbreueckii, B. Longum, B. Breve, B. Infantis, and S. Salivarius.

捌、結論

益生菌可以藉由各種不同的作用機轉(如：腸道發酵、腸道保護作用、免疫調節作用、抗癌作用等)，來促進人體的健康效益。從文獻之回顧中，我們可以了解益生菌在特定疾病上(如：抗生素引起之腹瀉、輪狀病毒感染等)，確實具有明確之臨床效益。不過，在臨床上的使用上，仍有一些問題(如：劑量、菌種組合、安全性及副作用等)尚待釐清。未來，待這些問題解決後，或許益生菌會是一種熱門的藥物。

參考資料：

1. Iise J. Broekaert, W.Allan Walker: Probiotics and chronic disease. Journal of Clinical Gastroenterology 2006; 40(3): 270-274.
2. 張季平：益生菌：新的熱門話題。當代醫學 2006; 33(8): 669-675。
3. Robert J. Boyle, Roy M Robins-Browne, Mimi LK Tang: Probiotic use in clinical practice: what are the risks? American Journal of Clinical Nutrition 2006; 83(6): 1256-1264.
4. C. Picard, J. Fioramonti, A. Francois, et al: Review article: bifidobacteria as probiotic agents - physiological effects and clinical benefits. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2005; 22(6): 495-512.
5. Daniel Commane, Roisin Hughes, Colette Shortt, et al: The potential mechanisms involved in the anti-carcinogenic action of probiotics. Mutation Research 2005; 591(1-2): 276-289.
6. Sylvia Santosa, BASC, Edward Farnworth,

- et al: Probiotics and Their Potential Health Claims. *Nutrition Reviews* 2006; 64(6): 265-274.
7. M. Gotteland, O. Brunser, S. Cruchet: Systematic review: are probiotics useful in controlling gastric colonization by *Helicobacter pylori*? *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2006; 23(8): 1077-1086.
 8. 方旭彬、李宏昌：益生菌的臨床應用。當代醫學 2001; 28(7): 550-557。
 9. Gregor Reid, Andrew W. Bruce: Probiotics to prevent urinary tract infections: the rationale and evidence. *World Journal of Urology* 2006; 24(1):28-32.
 10. Kirsi Laitinen, Erika Isolauri: Management of food allergy: vitamins, fatty acids or probiotics? *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2005; 17(12): 1305-1311.
 11. Stephan Strobel, Allan Mcl Mowat: Oral tolerance and allergic responses to food proteins. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology* 2006; 6(3): 207-213.
 12. Erika Isolauri, C. Ouwehand, Kirsi Laitinen: Novel approaches to the nutritional management of the allergic infant. *Acta Paediatrica Supplement* 2005; 94(449): 110-114.
 13. Martin H. Floch, Karen K. Madsen, David J. A., et al: Recommendations for probiotic use. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2006; 40(3):275-278.

