

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：楊 俊 佑
總編輯：葉 鳳 英
主 編：藥品諮詢組
地 址：台南市勝利路 138 號
電 話：(06)2353535 轉 2515
<http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

益生菌於感染性疾病之應用

謝獻霖、鄭清鳳

前言

益生菌常被描述為好菌或是腸道原來菌種的取代者，世界衛生組織定義益生菌為「活的微生物，當食物中含有適當量時，有益於宿主的健康」。市場販售的益生菌主要為乳酸桿菌屬 (*Lactobacillus*) 和雙歧桿菌屬 (*Bifidobacterium*)，這些是存在於腸道中能產生乳酸的革蘭氏陽性菌。有些飲食補充品則含有腸道中較不常見的 *Enterococcus*、*Bacillus*、*Streptococcus* 和 *Escherichia* 等菌屬。

益生菌的安全性

乳酸桿菌屬、雙歧桿菌屬和某些酵母菌，通常被認為是安全的；能產生乳酸的細菌，很少對個體構成威脅。其餘細菌，如曾被拿來作為益生菌使用之 *Enterococcus* 和 *Streptococcus*，則通常不被認為是安全的。有學者提出理論性的風險，包括可能引起全身性感染、特殊族群因過度刺激免疫系統而造成自體免疫或發炎現象，或使抗生素產生抗藥性等，尤其是在免疫功能低下的病人、老人、小孩，可能更常發生這些問題。

美國 FDA 將含益生菌的產品列為膳食補充品 (dietary supplement)，要求製造者依

本期要目

- 益生菌於感染性疾病之應用…謝獻霖、鄭清鳳
- 藥物介紹：Sacubitril/Valsartan……………周芳儀、張鳳梅
- 藥物介紹：Ulipristal acetate ……………陳怡蓓、翁婉真

據優良製造規範 (GMP) 生產，不需要提供所含成分的安全性和有效性資料，也不可宣稱療效 (治療、診斷、預防、治癒疾病)。目前國內有些益生菌產品領有藥品許可證 (表一)，惟食藥署因參考國際針對腸球菌屬之管理現況及保障民眾健康之考量，將自中華民國 107 年 7 月 1 日起，限制「糞腸球菌 (*E. faecalis*)」及「屎腸球菌 (*E. faecium*)」兩菌種，不得再供為食品原料使用。

益生菌的作用機轉

目前仍無法完全了解益生菌是如何產生它們的作用，以下為可能的機轉：

1. 益生菌改變腸道菌叢的組成：益生菌藉由阻斷病原菌黏附 (adhesion) 於宿主腸道、產生抗毒素反應、或與病原菌競爭消耗營養素等，以阻止病原菌的生存。體外試驗發現乳酸菌 (lactic acid bacteria) 產生的抗微生物物質包括有機酸、脂肪

表一、國內取得藥品許可證的益生菌產品

中文品名	含益生菌成分名
"永勝" 安腸佳膠囊	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i>
健康工房" 常樂膠囊	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i>
"友聯"腸益特膠囊	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i>
"友聯"腸益特膠囊	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i>
摩舒益多膠囊	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>
摩舒敏家膠囊	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>
保胃參胃腸顆粒劑	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactobacillus casei</i>
阿德比膠囊	<i>Lactobacillus casei</i> variety <i>rhamnosus</i>
欣表飛鳴錠	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Streptococcus faecalis</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i>
益腹寧膠囊	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i>
乳樂命錠	<i>Lactobacillus</i>
必惠賜粉末（雙乳桿菌）	<i>Bifidobacterium</i>
"盈盈" 乳酸菌膠囊	<i>Lactobacilli acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i>
樂久飛散劑	<i>Bifidobacterium</i>
洛克飛顆粒	<i>Bifidobacterium</i>
若元整腸粉	<i>Lactobacilli acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Streptococcus faecalis</i>
妙利散－愛錠	<i>Clostridium butyricum</i> <i>miyairi</i>
妙利散	<i>Clostridium butyricum</i> <i>miyairi</i>
"大豐"維他妙兒安錠	<i>Clostridium butyricum</i> <i>miyairi</i>
"大豐" 妙兒安散	<i>Clostridium butyricum</i> <i>miyairi</i>
健腸錠	<i>Clostridium butyricum</i> <i>miyairi</i>
美兒散顆粒	<i>Clostridium butyricum</i> <i>miyairi</i>

酸、氨、過氧化氫及細菌素(bacteriocin)，這些代謝產物可以用來延長食物的貯架期及抑制乳製品產生的病原菌。*L. casei* strain GG (LGG) 所產生的低分子量抗菌物質，即可抑制老鼠腸道中的革蘭氏陽性菌及革蘭氏陰性菌。*Saccharomyces boulardii* 可減少 *Clostridium difficile* 產生之毒素A與腸道接受器結合，可能可以降低毒素A引發的腸黏膜發炎及受損。

- 促進腸道黏膜屏障的完整性：某些益生菌可能藉由增加黏蛋白 (mucin) 的製造、促進具有刺激腸上皮細胞增生的短鏈脂肪酸 (short-chain fatty acids) 生成等作用，來增加腸道黏膜的防禦力。
- 調節腸道的免疫反應：益生菌會刺激免疫系統，增加抗體 IgA 產生及增強自然殺手細胞 (natural killer cell) 的活性，並藉由活化 NF- κ B 及 AP-1 轉錄因子，使

細胞大量製造細胞激素(cytokine)。在 Lin-Amster H 等學者模擬 *Salmonella typhi* Ty21a 感染的試驗中，給予健康成年人食用含 *L. acidophilus* La1 及 *Bifidobacterium* 屬的發酵乳 3 週後，服用益生菌的受試者體內 IgA 抗體明顯高於未使用者。但在其他使用 LGG 進行的試驗，並沒有看到類似抗體增加的效果 (Sheen P et al, 1995)。

應用在抗生素相關的腹瀉

在治療感染性疾病過程中，常遇到與抗生素相關的腹瀉，造成電解質不平衡和脫水現象。雖然真正的原因仍然不清楚，但其中有些腹瀉與 *C. difficile* 和 *Salmonella* species 有關。抗生素的使用會影響腸道系統和正常的菌叢，造成某些細菌的伺機性過度繁殖，尤其是使用廣效性抗生素，如 cephalosporins 和 penicillins，有較高比率造成腹瀉，此與使用劑量高低或療程長短沒有相關。

一項由 Mc Farland 所進行的雙盲、安慰劑對照試驗 (n=193)，於使用抗生素 72 小時內開始每天服用酵母菌 *S. boulardii* 3×10^{10} CFU，並持續使用至抗生素停用後三天為止，評估其預防腹瀉的療效。結果顯示，服用 *S. Boulardii* 試驗組發生腹瀉的比率較安慰劑組少 (7.2% vs 14.6%, $p=0.02$)，可以減少抗生素引起腹瀉的機率達 51%；一旦腹瀉發生，益生菌組的病程也顯著縮短。但根據 2015 年 Flatley EA 等學者進行的案例對照研究結果，抗生素併用 *S. boulardii* 治療感染，並無法預防 *C. difficile* 感染症發生 (併用組：0.99 per 1000 patient days vs. 未使用組 1.04/1000 patient days, $p=0.10$)。另有以含 *Lactobacillus* 的優格或營養補充品進行的相關研究，亦大多得到正向的結果，然而這些產品成分皆未經測試或標準化，需要更多

的研究加以佐證，故目前不建議常規使用益生菌預防抗生素引起的腹瀉。

女性外陰陰道念珠菌感染的應用

外陰陰道念珠菌感染 (vulvovaginal candidiasis) 是最常出現的酵母菌感染。民間普遍用來預防的方法是攝取含 *L. acidophilus* 益生菌的優格。*Lactobacillus* 存在於陰道，因此推定可能是藉由產生某種抑制性物質來對抗病原菌的過度生長。Hilton E 等學者讓重複性感染陰道念珠菌的婦女每日食用 8 盎司優格六個月，觀察是否能減少感染的復發 (n=33)。結果顯示，食用含有 *L. acidophilus* 優格組發生感染的次數少於未食用者 (0.38 ± 0.51 vs 2.54 ± 1.66 , $P=0.001$)；同時，念珠菌於陰道的移生次數 (colonization) 亦有減少的情形 (0.84 ± 0.90 vs 3.23 ± 2.17 , $P < 0.001$)。

基於 *Lactobacillus* strains 可能對體內 *Candida* species 產生抑制作用，理論上若直接使用 *Lactobacillus* strains 陰道栓劑，對外陰陰道念珠菌感染可能是有效的。目前已有試驗正在研究中，然而實際應用則需要更多的研究證實。

感冒上的應用

益生菌對調節免疫系統功能可能也有助益，近年已成為感冒成藥的另一項選擇。一項由 de Vrese M 等人進行的隨機、雙盲、安慰劑對照試驗，研究在冬春季交替期間食用含三種不同微生物產品 (*Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium longum* SP 07/3, *B. bifidum* MF 20/5) 為期 3 個月，評估其對感冒發生率及嚴重度的影響。結果顯示，雖然益生菌組的感冒症狀較少、發生率也有些微減少的趨勢，但在統計上並沒有顯著差異；惟服用益生菌組的感冒病程較安慰

劑組顯著較短 (益生菌組 7 ± 0.5 days vs 安慰劑組 8.9 ± 1 days; $P = 0.045$)。

根據 Kang EJ 等人進行的統合分析結果，整體而言，益生菌組相較於控制組並無法預防感冒(RR 0.92; 95% CI, 0.84-1.00; $I^2 = 27\%$)；進一步分析服用期間的影響時，發現使用益生菌少於三個月者，感冒的發生率可減少 18%；服用超過三個月者，則沒有預防感冒的效果。

結論

雖然有臨床試驗顯示益生菌對於抗生素引起的腹瀉、陰道念珠菌感染或預防感冒可能有助益，然而多數試驗並未明確指出所使用的菌種名稱，以至於後續無法反覆論證研究；再者，市售的益生菌菌種及含量，未必與研究使用者完全相同，是否可以達到研究證實的效果亦存疑。因此益生菌於感染症的應用，仍需要更多標準化的研究來證實。

參考文獻

1. Erin Dorval. Probiotics as a Treatment for Infectious Diseases. US Pharm. 2015; 40(4):20-25.
2. Alvarez-Olmos MI et al. Probiotic agents and infectious diseases: a modern perspective on a traditional therapy. Clin Infect Dis. 2001;32(11):1567-76.
3. Kotzampassi K et al. Probiotics for infectious diseases: more drugs, less dietary supplementation. Int J Antimicrob Agents. 2012;40(4):288-96.
4. Bermudez-Brito M et al. Probiotic mechanisms of action. Ann Nutr Metab. 2012;61(2):160-74.
5. Rijkers GT et al. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: current status and recommendations for future research. J Nutr. 2010;140(3):671S-6S.
6. McFarland LV et al. Prevention of beta-lactam-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo. Am J Gastroenterol. 1995;90(3):439-48.