

益生菌攝取與COVID-19疫苗接種 —著重於益生菌在提升疫苗接種的免疫效力 中所扮演角色的探討與經驗分享

中國醫藥大學附設醫院台北分院 ¹消化系內科 ²家庭醫學科
譚健民¹ 黃鈞源²

前言

在臨床實務經驗上，益生菌已被確認的主要生理作用機制包括有增強腸管上皮黏膜固有屏障保護功能的完整性，增強益生菌在腸管黏膜上的黏附力，抑制或排斥致病菌在腸管黏膜上著床、繁殖與生存的機會，與致病菌互相競爭有限的養份補給，產生抗菌物質以及強化調節局部與全身免疫系統免疫力提升的作用機制。

此外，目前已有為數不少的腸道菌群中的有益菌與病原菌已被證實在宿主免疫系統作用中扮演著重要的參與者，並充當免疫與宿主防禦機制的關鍵調節角色。一旦腸道菌群與宿主免疫系統間的生態平衡被破壞，則會使得宿主本身固有的免疫作用機制產生不利的影響與後果。事實上，腸道菌群與免疫反應之間存有相互作用關係，而藉由腸-器官軸(gut-organ axis)的神經免疫訊息交流的互動關係，來達成兩者間的雙向共生關係。

腸道菌群不僅會影響免疫系統的發育與其生理功能，而免疫系統則會調節腸道菌群固有組合的多樣化與有益菌數量的生態平衡。基本上，在宿主早期的生命過程中，由於對抗生素的暴露、免疫力的逐年衰退與不當飲食的習慣，甚至其所罹患的各式各樣的多種疾病的侵襲，皆會導致腸道菌群失調的病態現象¹。

腸道菌群與免疫系統的相互關係

根據微生物生理學的研究，腸道菌群包含各種不同的菌株群落，人類腸道菌群是由約

1,000種不同種類的細菌所組成，小腸內每毫升含有 10^4 - 10^5 個細菌，大腸內每毫升含有 10^{11} 個細菌。基本上，腸道菌群組成是因人而異，而取決於環境變化與人類不同的基因遺傳。在健康人群中，腸道菌群主要由四大門類所組成，其中包括有厚壁菌門(Firmicutes)、擬桿菌門(Bacteroidetes)、變形菌門(proteobacteria)與放線菌門(Actinobacteria)，其中厚壁菌門與擬桿菌門則涵蓋90%的腸道菌群數量¹。

基本上，腸道是人體最大的免疫器官，也是宿主與外界環境交流最為頻繁的樞紐中心，腸道中駐居著大量不同種屬的菌株，其中包括有專性厭氧菌、兼性厭氧菌與需氧菌，其中99%皆為專性厭氧菌，此外類桿菌與雙歧菌則佔細菌總數的90%以上。腸道菌群所調控下的腸黏膜系統，也直接影響著宿主的免疫運作與維護健康的操作。腸道正常菌群能夠影響腸道相關淋巴組織(gut-associated lymphoid tissues)的發育，並由此調控腸道內特異性免疫反應，以便於阻止病原菌的入侵與菌株內毒素的位移¹。

近些年來，由於高通量DNA測序技術(high-throughput DNA sequencing technology)的突飛猛進，可以直接對腸道菌株樣本進行分類，而不需要經過所謂繁複的細菌培養，使得臨床醫師在分析腸道菌群在腸道中的分佈有個明確的佐證。基本上，腸道菌群種類及其數量與多樣性，從胃到大腸呈現縱向逐漸增加的趨勢，大腸是腸道菌群最密集與代謝活躍的部位，其超過 10^{13} 個菌株。腸道菌群將大腸內的外源性未能被宿主消化的膳食纖維進行厭氧發

酵(anaerobic fermentation)，再加上菌株與宿主所產生的內源性化合物，構成各種不同多樣化的代謝物。腸道菌群代謝物進入宿主與腸道菌群間的黏膜介面的上皮細胞，與宿主細胞相互作用，同時影響免疫反應，與抑制疾病風險的形成¹。

一旦腸道菌群失調時，其所產生的代謝物如短鏈脂肪酸(Short chain fatty acids, SCFAs)的能力亦隨之下降，進而導致腸壁黏膜組織的營養失調狀態。基本上，短鏈脂肪酸可以協力建立宿主的先天免疫與適應性免疫功能，同時抑制與相關先天自體免疫對組織的損傷，並降低病原體對宿主的適應性免疫反應，由此避免相關疾病的衍生。

基本上，個體本身一直受到固有先天性免疫系統的保護，一旦個體暴露於外界環境時，或其本身組織細胞不斷遭受到外來惡意攻擊而導致損傷時，個體會立即啟動其先天固有免疫防護的作用機制，來防衛自身的安全與健康，並免於疾病進一步的衍生，使得腸道菌群中益生菌能夠在通過消化道中較致病菌易於存活下來。基本上，益生菌本身是無致病性，也不會對宿主腸道組織細胞有所毒害。一旦益生菌到達大腸盲腸與升結腸部位，便立即能夠附著在大腸上皮黏膜細胞上，來進行繁殖與生長的最終目的。益生菌在腸道內能夠分解腸道內難以消化的非水溶性膳食纖維，由此提供腸道益生菌賴以生長的營養素，並進一步對抗與抵制致病菌在腸道黏膜上的著床與生存的機會。理論上，腸道是大多數微生物共生的棲息地，而腸

道菌群中的每個種屬在維持腸道菌群生態平衡有著不可或缺的功能^{1,2}。

在理論上，益生菌可通過調節樹突細胞(dendritic cells)、巨噬細胞(macrophages)、T細胞、B細胞以及自然殺手(natural killer cell, NK)細胞的功能，來調節宿主先天性與適應性的免疫作用。益生菌調節免疫功能的機制在於通過啟動Toll樣受體，以識別入侵體內的致病菌，進而啟動免疫細胞反應，並促進細胞因子（一種類似激素或神經傳遞物質的蛋白質或多肽）來作為細胞間溝通的訊息分子。益生菌亦能觸發適應性免疫反應的刺激，並在不同的免疫細胞間建立訊息網絡交流，即建置所謂的腸-器官軸相互運作的概念，其主要是由腸道菌群與中樞系統所共同組成，而具有生理互動作用的訊息傳遞管道，並以神經荷爾蒙與神經訊息做為傳導媒介，來促進腸-腦生理功能的互動。再者，某些益生菌可能通過調節細胞訊息的轉達，來促進細胞因子的產生，因此益生菌有助於增強免疫系統，來進一步抑制致病菌生長的功能。此外，某些益生菌已被證明可以促進體內固有抗體的產生，甚至可增強免疫細胞如免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)、T淋巴細胞與自然殺手細胞(natural killer cells, NK cells)的免疫功能。基本上，不平衡的免疫反應會導致宿主嚴重的炎症反應，以及無法避免的組織細胞的傷害，甚至因而導致疾病的衍生。由此可知，益生菌在腸道菌群失調的致病機制中，著實扮演重要的樞紐角色³⁻⁶。

流感疫苗接種伴隨益生菌攝取的免疫功效的文獻探討⁷

無可厚非，流感是一種經濟負擔龐大的常見冬天流行性疾病，而流感疫苗是一種安全而有效的疫苗，每年接種流感疫苗可以幫助保護流感病毒的感染與傳播，並進一步減少因流感導致的死亡率。雖然流感疫苗接種已行之有年，但老年人對流感疫苗接種後的抗體產生效力的擔憂仍存在著。益生菌是一種具有免疫調節作用活生生的微生物，由研究指出益生菌攝取可以增強流感疫苗接種後免疫功效(immune efficacy)。由目前統合分析中亦顯示，益生菌可以增強季節性流感疫苗接種的免疫原性(immunogenicity)，並可提升接受疫苗接種的血清轉化率與血清保護率。因此，建議在季節性流感疫苗接種的同時，可以伴隨益生菌的攝取^{8,9}。

所有流感病毒都是由八個單鏈RNA片段所組成的基因組，導致感染者罹患發燒與全身肌肉酸痛的急性病毒性呼吸道感染病。流感雖然在大多數情況下具有其自限性，但亦可併發肺炎、心肌炎、腦炎等嚴重急性病症，亦會導致兒童、孕婦與老年人發病率與死亡率顯著的提升。

一般而言，流行性季節性流感每年導致300-500萬重症病例，25-50萬人的死亡，更重要的是流感大流行是不可預測的，亦可能因而對人類健康與全球經濟產生重大的影響。目前，每年如期接種流感疫苗是使得流感死亡率與致病率降低的主要干預措施。根據流行病學

的統計，雖然在兒童、青少年與年輕人人口群中，接種流感疫苗可以幫助預防70-90%的流感感染率，但在65歲以上的人口群中，其保護作用僅在30-40%之間¹⁰。

基本上，衰老亦會伴隨著先天性與適應性免疫反應的下降，其中如NK cells的細胞毒性與吞噬作用，B細胞抗體的產生與T細胞的細胞免疫反應，在老年人口群中其對感染與免疫反應也相對的較差，這種因衰老所引起的免疫衰老(immunosenescence)，也降低老年人接種流感疫苗的免疫功效，尤其是營養不良的老年人，因此，如何增強老年人口群的後天性免疫應答是很重要的。

此外，免疫細胞不僅可以控制流感病毒可能衍生的嚴重疾病，通過疫苗接種使得免疫細胞增強，顯示免疫細胞在調節適應性免疫反應中扮演著重要的角色。在臨床實務經驗上已得知某些益生菌與流感疫苗接種伴隨共同攝取，可以提升老年人對流感疫苗接種的免疫功效¹¹。在臨床實務經驗上，益生菌中的乳酸桿菌(Lactobacillus)與雙歧桿菌(Bifidobacterium)在「適度足量」的攝取之下，對宿主健康必然是有所裨益的。在臨床上，也已證明益生菌的使用不僅可以提升老年人的先天性免疫與適應性免疫^{12,13}。基本上，疫苗潛在佐劑(potential adjuvant for vaccines)的益生菌，在宿主免疫系統間的串聯扮演著重要的角色。

在一項統合分析臨床研究中，亦指出益生菌攝取可以提高A/H1N1、A/H3N2與B菌株流感血凝抑制抗體的滴度（分別增加20%、

19.5%與13.6%)。因此，益生菌補充伴隨流感疫苗接種，可以提高疫苗接種的免疫功效。此外，資料亦顯示益生菌可以通過影響接種流感疫苗成年人的血清轉化與血清保護率，來有效的提升流感疫苗加乘的免疫功效¹⁰。

新型冠狀病毒 COVID-19 傳染性疾病的特點

目前而言，急性呼吸窘迫症候群(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是以COVID-19冠狀病毒感染而致死為主要特徵的急性傳染病，又稱之為新型冠狀病毒（簡稱新冠病毒）感染，主要是由SARS-CoV-2病毒所引起。SARS-CoV-2與MERS-CoV以及SARS-CoV-1同屬於冠狀病毒科(family of Coronaviridae)。COVID-19冠狀病毒是具有外套膜(envelope)的正鏈單股RNA病毒(positive-sense single-stranded RNA virus)，以此作為其基因組編碼，由含有26種蛋白質所組合的，這些COVID-19蛋白質在宿主中的生存、複製與傳播中扮演著重要的角色。COVID-19冠狀病毒通過感染者的氣溶膠飛沫，在人與人間親密接觸之下，互相傳播並擴散至其他群體。基本上，COVID-19致病機制是非常複雜的，涉及抑制宿主抗病毒與先天免疫反應，並誘導氧化應激(oxidative stress)，更因而衍生所謂過度炎症反應的細胞因子風暴(cytokine storm)，最後導致急性肺損傷、肺纖維化、肺炎甚至急性呼吸窘迫症候群。

在臨床上，COVID-19典型的症狀及表徵依序包括有頭痛、咽喉痛、流鼻水、發燒、持續咳嗽（乾咳）、腹瀉、嗅覺喪失與呼吸急

促，通常都會伴隨近期與感染者的接觸史。大部分的COVID-19患者只是輕中度的症狀，僅有5-10%的患者出現嚴重的急性呼吸窘迫症候群甚至猝死的急症，其死亡率約為2%。在臨床上，第一時間的氧氣給與以及靜脈輸液治療等支持性療法也是很重要的。如今，COVID-19變異株更能有效的侵入人體細胞，更深地潛入人體細胞內的預警機制中，其在空氣中存活的時間更長，更增加患者在呼吸、咳嗽中釋放大量病毒。因此，COVID-19變異株比之前出現的COVID-19原始株的傳染率增加了約60%，使感染者必須入院治療的機率也增加了1倍。

不論是接種過哪一種COVID-19疫苗，如果再次得到新冠病毒感染，則其所呈現的症狀及表徵或許與以往不太一樣，打完一針疫苗者其症狀依序為頭痛、流鼻水、咽喉痛、打噴嚏、持續咳嗽。先後打過兩針COVID-19疫苗者其症狀依序為有頭痛、流鼻水、打噴嚏、咽喉痛，而不具有傳統症狀如持續咳嗽、嗅覺喪失、呼吸急促的表徵與症狀。

目前在世界上已有四種常被使用的COVID-19疫苗，如AZ(AstraZeneca)疫苗、BNT(Pfizer-BioNTech)疫苗、莫德納(Moderna)疫苗以及嬌生(Johnson & Johnson)疫苗，這些疫苗也正為人類的預防接種擔任重要的角色，需加以評估疫苗本身的有效性、安全性以及確實注射劑量。依據第三期臨床試驗結果，其大致上的副作用包括有注射部位疼痛、全身倦怠感、頭痛、肌肉酸痛、畏寒、關節痛甚至高燒

（體溫大於攝氏38度），少數接種AZ疫苗後4-28天內會出現罕見的血栓與血小板低下的併發症。這些被懷疑併發血栓與血小板低下者，在臨床上或許會呈現嚴重持續性頭痛、視力改變或癲癇（疑似顱內靜脈竇血栓）、嚴重且持續腹痛（疑似腹腔內靜脈血栓）、下肢逐漸腫脹或疼痛（疑似深層靜脈血栓）以及突發性嚴重胸痛或呼吸困難（疑似肺栓塞），甚至亦有在接種COVID-19疫苗後導致猝死的急症併發症。

某些嚴重COVID-19感染或在其疫苗接種後，會誘導血栓同時併發血小板低下症(vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia, VITT)的罕見靜脈血栓或出血形成，其中可能與循環病毒RNA與無數體內免疫啟動相關的高凝因子數（血小板與免疫細胞啟動）的血栓形成有著相互的關係。事實上，靜脈血栓形成如深部靜脈栓塞(deep vein thrombosis, DVT)在嚴重的COVID-19感染中亦非罕見，由於在臨床上腦靜脈血栓形成伴隨腦中風是相對較為罕見的，但可能與DVT下肢靜脈淤滯與血流緩慢的潛在因素有著密切的關係。根據研究指出，某些罕見的VITT可能與對自體蛋白免疫耐受性有關，其他因素亦包括相關疫苗中DNA小片段體積以及血小板第四因子(platelet factor 4, PF4)的共同作用而破壞其耐受性¹⁴。

理論上，血小板釋出的PF4會與肝素(heparin)結合成具有抗原性的heparin-PF4複合物，並誘發體內產生抗體去攻擊heparin-PF4

複合物，而進一步釋出更多的PF4與大量具有促進凝血反應的物質。這種抗原抗體反應也使得血小板廓清率增加，不僅大量活化血小板，更在血管內凝集形成血塊（即血栓栓子），並伴隨血小板數目的下降。血小板的不正常活化而伴隨肝素引起的血小板低下(heparin-induced thrombocytopenia)抗體還會進一步活化單核球、白血球與腸管上皮黏膜細胞，並導致罹患患者處於高凝血反應狀態，最終則會促使血栓病症於焉產生了¹⁵。

再者，過去COVID-19密切接觸者的定義，主要是匡列發病前兩天病人的家屬、同辦公室者，或者一公尺內有共同吃飯、開會者。但因為COVID-19 Delta毒性載量高，呼出來的氣息含有更大量的病毒量，傳染性很強，使得密切接觸者的概念要稍加改變，只要在同一個空間、同一個單位、同一座建築、同一棟樓、發病前四天，跟這些病人相處過的都是密切接觸者。

COVID-19 的免疫致病機制

COVID-19是一種急性病毒性傳染性疾病，會導致人類肺炎與ARDS的病症，該疾病是由SARS-CoV-2病毒所引起，SARS-CoV-2與MERS-CoV同屬於冠狀病毒科。

基本上，個體本身的免疫反應包括體液免疫(humoral immunity)與細胞介導免疫(cell-mediated immunity)，與年齡相關的免疫衰老現象或許會削弱免疫力的保護作用，但個體在疫苗接種後亦會逐漸增強其免疫的保護力。

目前正在臨床試驗中使用針對白介

素-6(Interleukin 6, IL-6)或IL-6受體的單株抗體(monoclonal antibody, mAb)的抗IL-6治療，可以阻斷細胞因子風暴以及調控下游訊息路徑事件，或抑制能夠分泌白介素17(interleukin 17, IL-17)的T細胞亞群的輔助性T細胞17(T helper cell 17, Th17)的作用。此外，呼吸系統與其他器官系統與年齡相關的生理儲備功能下降，也可能導致免疫出現脆弱現象，也由於導致老年人的COVID-19臨床症狀及表徵的嚴重程度不成比例與呈現高死亡率的原因⁶。

一旦染上COVID-19感染後，病毒本身會活化宿主先天免疫系統以及適應性免疫系統，來清除病毒本身以及鞏固宿主的免疫力。並非所有免疫反應都會呈現保護性的特質，因為體液免疫中的抗體依賴性增強(antibody-dependent enhancement)可能會促進COVID-19感染的增強，而細胞介導免疫中的Th17反應則亦有可能會導致細胞因子風暴。此外，白介素-6與TGF β 會驅動誘發對抗細菌與黴菌免疫反應的Th17的作用，其主要的執行細胞因子包括有IL-1、IL-6與TNF α ，亦可能由此導致細胞因子風暴的突發。在抵抗病毒感染的過程中，倘若宿主本身免疫系統過度反應，則會釋放出過多細胞因子，而過度傷害到其他系統器官組織細胞，導致肺臟血管破裂、血栓(thrombus)與栓子(embolus)形成、血壓下降，不僅導致ARDS的急症，甚至多重器官的衰竭，這些都是由於免疫反應過度，使得防禦病毒侵襲的免疫反應過於快速所負出的代價^{6,16}。

因此，某些病況逐漸惡化的COVID-19感

染者中，不難發現其血清IL-6會呈現異常上升現象，而IL-6相關的免疫產物如C-反應蛋白(C-reactive protein)也被應用在COVID-19感染中必要檢測的生物標記(biomarkers)。此外，COVID-19本身是屬於RNA病毒，可藉由與血管收縮素轉化酶(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)接受器的結合進入宿主細胞，免疫系統中的Toll-like receptor等模式辨認受體(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)會辨識病毒RNA並與之結合，從而活化不同的免疫訊息路徑，進而刺激細胞因子分泌以及CD4+輔助性T細胞的分化。

在臨床上，已發現COVID-19攻擊免疫系統所衍生的細胞因子風暴，會進一步引發重症甚至死亡。因此，透過了解病毒的致病機轉，將有助於了解未來可能的治療模式。目前而言，IL-6抑制劑(如Tocilizumab)可以阻斷細胞因子風暴及調控下游訊息路徑的紛擾事件，而抑制Th17反應相關的研究亦正在進行中，相信在不久的將來醫界可以更加了解此一新興COVID-19傳染病病毒，並給予罹患者有更完善適當的治療以及良好預後¹⁷。

因應 COVID-19 傳染病的對策

基本上，在任何傳染病致病機制中，免疫系統是宿主與病原體兩者間互相較勁的平台，並涉及三種不同但相互關聯的關鍵層面，其中包括有專一性(specificity)、記憶性(memory)以及耐受性(tolerance)。在大多數情況之下，先前暴露於相同病原體或通過疫苗接種所產生的後天性免疫反應，可以通過免疫記憶來提供至

少部分的免疫力保護，即可降低感染發生率以及罹病的嚴重性。

由於COVID-19是一種新型冠狀病毒，人類尚未對其發生過免疫刺激反應，因此整個人口群都較易受到感染，更甯說有群體免疫的豁免。儘管如此，憑藉著免疫記憶的反應，老年人可能比年輕人，對其年輕時流行過的流感菌株擁有更好的記憶性保護力。換言之，某些部分未感染COVID-19的健康個體，擁有對COVID-19抗原反應的T細胞，這可能是因為與先前冠狀病毒(SARS)感染有過「交戰」的經驗結果。

一般而言，罹患慢性病的民眾只要沒有突發的急性惡化病症的出現，大致上應該是不會有特別的禁忌而無法接受COVID-19疫苗接種的。疫苗接種所衍生的不良反應，都跟個體固有特異免疫反應體質有關。因此，有些個體在接種前可以先攝取某種特異性的醫療級益生菌，但並非坊間藥局所販售的以「食品」標誌的益生菌產品，由此可以加強COVID-19接種後免疫功效的效應，以及緩解因接種疫苗可能帶來的不良副作用的反應。

在COVID-19流行之際，流感疫苗的接種也是很重要的，因為此時此刻個體感染新冠病毒風險亦會增加；如果一旦同時感染流感與COVID-19，則罹患流感併發症的風險也會提升，而感染COVID-19與伴隨接種流感疫苗是安全的，兩者亦相得益彰。

在臨床上，益生菌與COVID-19疫苗一起聯合使用，可以增加抗原體液與細胞應答反

應。基本上，正確的抗原與輔佐劑的結合，可以誘導更快速、更強壯以及更持久的免疫反應，不僅可以減少疫苗接種可能衍生的不良反應，還可減少並誘導抗體保護作用所需的抗原數量。自1990年代以來，一直在研究使用乳酸菌作為口服疫苗來對抗許多病原體與毒素。這些疫苗已顯示出益生菌可誘導血清IgG、分泌型IgA(secretory IgA)以及刺激T細胞反應。在臨床上，大約有一半的臨床研究報告結果指出，接種疫苗注射伴隨著益生菌攝取，有利於對疫苗接種後效力增加的結果。更何況，COVID-19除了不斷有新的變異株出現之外，不同的變異株還可以進一步進行重組作用過程，而合成新的混合種病毒，並同時擁有先前兩種變異株優勢的遺傳基因¹⁸。

基本上，COVID-19是經由飛沫方式傳染的，因此極易由鼻腔與口腔兩大主要路徑直接吸進入呼吸系統內，因此鼻腔與口腔的維護保養也是很重要的。平常有修剪鼻毛習慣者，此時此刻千萬不要把鼻毛過度剪短甚至拔除，同時在鼻腔內可以塗抹些某些抗病毒藥膏，以避免使得病毒更易長驅直入肺部。再者，平常使用含有滅菌素如chlorhexidine的漱口水，而在完全漱口後停留20-30秒後再吐出，並建議半小時後再進食或喝水。

結語及未來展望

自2019年末以來，人類正經歷著史無前例的新型COVID-19病毒的大流行，現在正給人類健康與生命造成巨大的傷亡。理論上，阻止COVID-19肆虐的方法，除了做好自我防護

步驟如外出全程戴口罩、勤洗手以及避免陌生群聚活動之外，也就只有其他兩種主要的方法：一是接種疫苗以產生被動性抗體來殺滅COVID-19。近些日子以來，卻又逐漸出現COVID-19變異株，如今已知人類COVID-19變異株已有6種如英國肯特的Alpha、南非的Beta、巴西的Gamma以及印度的Delta等，更使得人體第一道免疫防禦系統崩潰失效，亦使得COVID-19變異株有更多時間去繁殖，其中印度的Delta COVID-19又分類出Delta Plus。二是攝取「適當足量」的益生菌，用以協同宿主促發自我免疫力提升的能力。儘管目前疫苗策略佔著主導的地位，但由臨床實務經驗上，顯示益生菌攝取亦更有著其優勢的策略表現。由於益生菌本質是無害的，其可在室溫下即可保存下來，並無罕見副作用、價格低廉、可經胃腸道口服攝取或「經胃鏡小腸內益生菌灌注移植」¹，不僅有殺滅病菌的作用，更可增強宿主固有免疫功能，而絕少衍生任何不良反應。自2019年以來，在動物與人類臨床研究中，亦已顯示益生菌具有免疫調節與抗病毒來作為疫苗輔佐劑的特性¹⁹。

假若能夠進一步找到增強疫苗免疫功效的方法，也許能夠更有效地加強疫苗所提供的實質效益。疫苗接種後並非每個接種者所產生的效應都是不相上下的，尤其對老年人其所獲得的效應或許會較低，因此希望能夠透過經小腸內益生菌灌注移植的路徑，使得COVID疫苗獲得其最大的免疫效益¹。

基本上，由以往臨床的研究文獻指出，益



圖一 益生菌可以做為提升COVID-19疫苗接種效應的潛在強化輔佐劑。更何況益生菌的經小腸內益生菌灌注移植的成效更遠超越於口服益生菌攝取的成效¹

生菌已顯示具有免疫調節功效的作用，在接種疫苗後發現攝取「適當足量」的益生菌，可以影響抗體增強的反應。自我免疫力提升是最有益及最具成本效益的疾病預防措施之一。大多數病原體會經由腸黏膜部位進入人體。這些屏障組織的防禦完整性亦是由先天性與適應性免疫反應所介導的。因此，益生菌可以做為提升接種COVID-19疫苗效應的潛在強化輔佐劑。更何況小腸內益生菌灌注的成效更遠超越於口服益生菌給與的成效（圖一）。

在過去的臨床實務研究中，在早期開始接種疫苗之際，給與益生菌的攝取不僅是對新生兒，甚至在接種流感病毒疫苗的老年人中，可以提供有益免疫反應的良好效應結果。因此，益生菌做為黏膜疫苗的安全性已是毋庸置疑，如此黏膜疫苗載體潛力就更可以得以實現了。

總而言之，誠如Gohil K等人開宗明義在其研究文獻中所云：「Probiotics in the prophylaxis of COVID-19: something is better than nothing. (益生菌在預防COVID-19感染中所扮演的角色：有總比沒有的好。)」²⁰，更有異曲同工的意義。

參考文獻

1. 譚健民：益生菌的迷思～兼論益生菌給與途徑的探討與分享。台北市醫師公會會刊 2019；63：36-45.
2. Wang L, Zhu L, Qin S: Gut microbiota modulation on intestinal mucosal adaptive immunity. *J Immunol Res* 2019; 2019: 4735040.
3. Lynn DJ, Pulendran B: The potential of the microbiota to influence vaccine responses. *J Leukoc Biol* 2018;103(2): 225-31.
4. Nakaya HI, Bruna-Romero O: Is the gut microbiome key to modulating vaccine efficacy? *Expert Rev Vaccines* 2015; 14(6): 777-9.
5. Rooks MG, Garrett WS: Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol* 2016; 16(6): 341-52.
6. 譚健民：粒線體與細胞凋亡。生物醫學 2009；2：250-68.
7. Lei WT, Shih PC, Liu SJ, et al: Effect of probiotics and prebiotics on immune response to influenza vaccination in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients* 2017; 9(11): 1175.
8. Harper A, Vijayakumar V, Ouwehand AC, et al: Viral infections, the microbiome, and probiotics. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 10: 596166.
9. Zimmermann P, Curtis N: The influence of probiotics on vaccine responses - A systematic review. *Vaccine* 2018; 36(2): 207-13.
10. Yeh TL, Shih PC, Liu SJ, et al: The influence of prebiotic or probiotic supplementation on antibody titers after influenza vaccination: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther* 2018; 12: 217-30.
11. Vlasova AN, Takanashi S, Miyazaki A, et al: How the gut microbiome regulates host immune responses to viral vaccines. *Curr Opin Virol* 2019; 37: 16-25.
12. Akatsu H: Exploring the effect of probiotics, prebiotics, and postbiotics in strengthening immune activity in the elderly. *Vaccines (Basel)* 2021; 9(2): 136.
13. Lin CY: The influence of prebiotic or probiotic supplementation on antibody titers after influenza vaccination: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther* 2018; 12: 217-30.
14. McGonagle D, De Marco G, Bridgewood C: Mechanisms of Immunothrombosis in Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia (VITT) Compared to Natural SARS-CoV-2 Infection. *J*

- Autoimmun 2021; 121: 102662.
15. Nazy I, Sachs UJ, Arnold DM, et al: Recommendations for the clinical and laboratory diagnosis of VITT against COVID-19: Communication from the ISTH SSC subcommittee on platelet immunology. *J Thromb Haemost* 2021; 19(6): 1585-8.
 16. Sundararaman A, Ray M, Ravindra PV, et al: Role of probiotics to combat viral infections with emphasis on COVID-19. *Appl Microbiol Biotechnol* 2020; 104(19): 8089-104.
 17. Mrityunjaya M, Pavithra V, Neelam R, et al: Immune-boosting, antioxidant and anti-inflammatory food supplements targeting pathogenesis of COVID-19. *Front Immunol* 2020; 11: 570122.
 18. Akour A: Probiotics and COVID-19: is there any link? *Lett Appl Microbiol* 2020; 71(3): 229-34.
 19. Darbandi A, Asadi A, Ghanavati R, et al: The effect of probiotics on respiratory tract infection with special emphasis on COVID-19: Systemic review 2010-20. *Int J Infect Dis* 2021; 105: 91-104.
 20. Gohil K, Samson R, Dastager S, et al: Probiotics in the prophylaxis of COVID-19: something is better than nothing. *3 Biotech* 2021; 11(1): 1. 🇮🇹

