

# COVID-19感染與腸道菌群失調的相互關係 ——兼論益生菌作用機制的探討

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

## 前言

在近40年來所發現的新病原病毒如2019年中國武漢新型嚴重急性呼吸道症候群冠狀病毒-2(SARS-CoV-2)，又稱之為新型冠狀病毒-19 (COVID-19)的大流行、2012年沙烏地阿拉伯的中東呼吸綜合症冠狀病毒流行(middle-east respiratory syndrome coronavirus epidemic in Saudi Arabia)以及1976年西非出現的伊波拉病毒(Ebolavirus)感染的伊波拉出血熱(Ebola hemorrhagic fever)等三大人類全球性病毒大流行，其中尤以COVID-19所導致的COVID-19大流行，對全球經濟與人類健康產生空前巨大的影響。

在臨床上，COVID-19感染的特徵是乾咳、高燒、疲勞、肌痛以及呼吸困難，其他伴隨症狀亦包括頭痛、喉嚨痛、流鼻水以及胃腸道症狀，而肺炎是感染中最常見及最嚴重的臨床表現。雖然目前已有特定的COVID-19疫苗正全面積極的接種，可以暫時遏止COVID-19病毒的快速蔓延及傳播，但COVID-19病毒卻又出現快速突變的現象，使得先前研發出來的疫苗所產生的抗體效應大不如初期。此外，對於那些感染COVID-19患者相關特定的抗病毒藥物的開發尚未成熟，更需要相當長時間與財力來進行藥物的設計與驗證。因此，利用某些可以提供替代方案針對COVID-19的治療，更是迫不及待的。

本文旨在討論益生菌在COVID-19疾病管理中的預防與支持治療作用的可能方針。由於益生菌具有調節腸道菌群與維持腸道生態平

衡，以及能夠產生某些蛋白質能在細胞間傳遞訊息的干擾素，以作為對抗病毒獨特的作用機制。此外，本文還回顧與討論益生菌的腸-肺軸(gut-lung axis)與黏膜免疫系統，對潛在抗病毒機制的調節作用。希望由此探討益生菌在高效應的疫苗接種中，在誘導宿主固有潛在強大與持久自我免疫力所扮演的重要角色<sup>1,2,3</sup>。

## 腸道菌群與免疫調節的互動機制

基本上，腸道是腸道菌群共生的主要棲息地。在腸道中，腸道菌群在維持腸道菌群生態平衡方面有著不可或缺的作用。腸道菌群包括各式各樣的菌株種屬，而不僅限於細菌、病毒與黴菌。人類腸道中大約駐居著1,000種不同屬種的菌株，其中小腸消化道每毫升含有 $10^4$ - $10^5$ 個細菌，每升大腸腔內含有約 $10^{11}$ 個細菌，腸道菌群固有組合也因人而異，並取決於環境變化與菌株的基因遺傳。

在健康人口群中，腸道菌群主要由四種細菌門所組成，即厚壁菌門、擬桿菌門、變形菌門與放線菌門，其中厚壁菌門與擬桿菌門兩者即約佔了腸道菌群的90%。此外，在大多數情況下，腸道中主要佔據的是類擬桿菌與厚壁菌門，其次是變形菌門與放線菌門。在腸道菌群與宿主間的共生關係中，兩者都是處於互惠互利的狀態。腸道菌群不僅利用宿主腸道空間、營養與繁殖環境來增強菌株間各自的勢力；反之，腸道菌群本身亦會積極參與碳水化合物發酵、合成維生素以及鞏固腸道固有屏障的通透性功能，亦有助於促進腸道免疫系統的作用。因此，腸道菌群與腸道免疫系統間

的合作，在維護腸道生態平衡中扮演著關鍵性角色。一旦腸道菌群失調則會導致各式各樣相關腸道疾病，常見的包括有頑固性胃食道逆流疾病、胃黏膜損傷病變、小腸細菌過度生長、腸躁症、發炎性大腸疾病、腸憩室急性惡化等疾病。此外，新生兒亦會加速腸道菌群在腸道免疫系統的生長，來強化自我免疫力的提升。換言之，腸道菌群會展現出對抗致病菌在腸黏膜上的結合、定植與存活，同時通過腸道菌群本身的代謝物如短鏈脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)與抗菌素來直接殺滅致病菌，由此提升腸道相關的免疫功能，並誘導巨噬細胞(macrophages)的吞噬與殺菌作用。再者，益生菌釋放的細胞因子亦會作用於無法直接進入消化道的免疫細胞，而進一步提升宿主的自我免疫功能<sup>4,5,6,7</sup>。

### 腸道菌群調節疫苗抗原性與其抗體效力的作用機制

基本上，不同個體對疫苗接種的免疫反應差異很大，儘管有許多因素都有可能影響疫苗免疫本身的抗原性與疫苗抗體的效應，但一般而言疫苗免疫原性在嬰幼兒、老年人以及低收入國家的人口群中都較低，但有越來越多的臨床研究與動物模型臨床證據指出，腸道菌群的組合與功能是調節疫苗免疫反應的關鍵因素之一。因此，在臨床實務經驗上，亦考慮針對腸道菌群的干預措施，以進一步優化疫苗接種的潛在效應理論。基本上，腸道菌群所產生的免疫調節分子如鞭毛蛋白(flagellin)與肽聚糖(peptidoglycan)，這種過程

已在動物模型中証實可通過觸動模式識別受體(pattern recognition receptors, PRRs)如Toll樣受體(Toll-like receptors, TLR)與細胞內識別細菌模式識別受體如含核苷酸結合寡聚化結構域的蛋白2 (nucleotide-binding oligomerization domain-containing proteins-2, NOD2)，藉由抗原呈遞細胞(antigen-presenting cells, APC)的表達，來作為天然佐劑以調節疫苗接種後的抗體效應。此外，其他免疫調節分子如脂多醣(lipopolysaccharide)，也可以呈現類似的調節免疫反應，而T細胞與B細胞所表達的PRRs也可以直接與這些分子互動。

此外，樹突狀細胞(dendritic cells, DCs)可通過疫苗抗原呈遞給T細胞，並分泌免疫調節細胞因子(cytokines)，來加強在疫苗接種的免疫效應。腸道菌群通過漿細胞樣樹突狀細胞(plasmacytoid DCs, pDCs)來調節I型干擾素(interferon type I)的產生，從而增強T細胞激活作用的啟動先機。腸道菌群所產生的具有免疫調節作用代謝物如短鏈脂肪酸，亦可以增強B細胞在其代謝過程中，來支援抗體產生能量的需求，並可以增加參與漿細胞分化與轉換基因的表達，同時增強疫苗接種後的潛在抗體功效的產生<sup>6,8,9</sup>。

### 腸-肺軸在Covid-19肺炎與腸道菌群失調中所扮演的角色

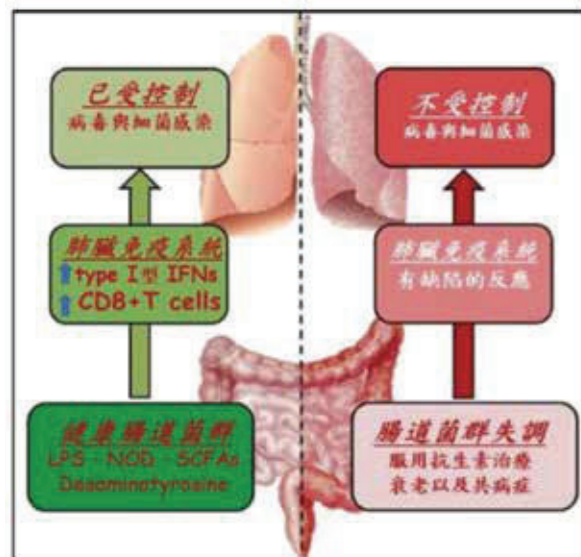
與下消化道部分相比，肺部每1,000個人體細胞中含有約10-100個細菌，而相對擁有較少的細菌生存量。在一項囊性纖維化的臨床研究中，亦證實出生後腸道與肺臟菌群會同時存

在並一起發育成長，由此亦證明在此兩個器官間存有持續串擾(crosstalk)的互動關係。

基本上，肺臟內菌群的動態組合受到營養、溫度與抗炎細胞的質量與數量的影響，宿主通過咳嗽、黏膜纖毛作用以及先天性免疫(innate immunity)與適應性免疫(adaptive immunity)反應，來清除吸入的微生物如病毒與細菌，以避免其在社區內相對的增長。由此可知，腸道菌群動態平衡在肺部免疫與宿主防禦病毒性呼吸道感染方面具有關鍵性的作用。因此，在許多疾病的急性感染環境中，腸道菌群組合與功能會受到嚴重的影響，而這些變化更加劇肺臟疾病本身的嚴重性<sup>1,8</sup>。

理論上，在腸道菌群中所存在的腸-肺軸是雙向運作的，亦即肺部疾病會影響腸道菌群組合與數量的改變。近些年來，在臨床上，針對A型流感病毒(influenza A virus)與呼吸道融合病毒(respiratory syncytial virus, RSV)的動物臨床研究模型中，來探討呼吸道病毒性疾病與腸道菌群失調間的相互影響關係。由研究指出，腸道菌群在肺臟對呼吸道病毒防禦的作用中，腸道菌群組合與功能的任何環境因素的改變，都可能改變腸道與肺臟間的互動關係(圖一)。在臨床上，涉及腸道菌群的因素與條件包括有長期抗生素的服用、急性與慢性疾病、肥胖、糖尿病、慢性呼吸系統疾病以及衰老，都會導致腸道菌群固有組合與菌株數量的變化，而由此使得腸道菌群失調會降低肺臟對呼吸道病毒的防禦功能<sup>1,10</sup>。

2019年底，由SARS-CoV-2所導致的



圖一 腸道菌群在病毒性呼吸道感染中的主要協同作用示意圖。健康腸道菌群所釋放的因子可以保護肺部免受病毒性呼吸道的感染。抗生素治療會擾亂腸道固有生態平衡的環境，並因而降低肺部固有的防禦能力。衰老伴隨其他共病再加上腸道菌群失調，會增加呼吸道感染的易感性。註解：type I型IFNs(I型干擾素)、CD8+T cells(細胞毒性T細胞的主要表面標誌是CD8，也被稱為殺手T細胞)、LPS(lipopolysaccharide)即脂多醣、NOD(nucleotide binding oligomerization domain)即核苷酸結合寡聚化結構域、SCFAs(short-chain fatty acids)即短鏈脂肪酸、desaminotyrosine(對羥基苯丙酸)是一種腸道菌群代謝物，通過擴大I型干擾素信號來阻止流感的衍生及其併發症<sup>1</sup>。

COVID-19感染，在中國與全球許多國家中迅速傳播，但很少有研究涉及冠狀病毒感染對人類腸道菌群失調的影響，其大多數研究都集中在雞與豬的動物研究上。由最近臨床研究報告



中，得知SARS-CoV-2感染對人類腸道菌群的影響，亦得知SARS-CoV-2感染會降低丁酸鹽(butyrate)生產者的豐沛度<sup>2,9</sup>。

### 益生菌攝取在COVID-19感染治療中的作用機制

事實上，即使在最易感染的社區與醫院環境中，益生菌通常是無害的，但主要取決於益生菌的攝取量。可以經由適當質量的控制，一些與益生菌相關的菌血症與真菌血症(bacteremia and fungemia)病例，極少發生在免疫功能低下者身上。

益生菌的基本生理功能包括有改善腸道上皮細胞組織固有屏障的完整性、與致病菌競爭腸道內有限的營養、附著在腸道上皮黏膜上、產生抗菌素與增強宿主免疫功能。由研究亦指出，益生菌會阻止輪狀病毒進入腸道黏膜細胞，以及抑制病毒在宿主腸道黏膜上的複製過程。雖然，益生菌不是經由呼吸道途徑攝取的，但益生菌可能有助於減少冠狀病毒經由胃腸道途徑，來達到侵襲呼吸道的目的。

再者，腸道菌群失調可能會改變免疫系統功能，從而發生繼發性細菌感染。由臨床實務經驗上，顯示COVID-19可能伴隨腸道菌群失調的病態現象，因而引起嚴重呼吸系統感染症，而益生菌本身則有助於恢復腸道菌群生態平衡，由腸道攝取特定雙歧桿菌與乳酸桿菌，可以對由呼吸道清除流感病毒產生的積極影響。

某些益生菌會提高I型干擾素濃度，以

及提高抗原呈遞細胞、自然殺手細胞(natural killer cells)與T細胞數量與功能，並由此增加全身與黏膜局部特定抗體濃度。亦有臨床證據指出，益生菌可以改善促炎反應與免疫調節細胞因子間的穩定性，從而清除病毒的生存，並進一步避免COVID-19所引起的急性呼吸窘迫症候群的衍生。由隨機對照組所設計的臨床研究中，指出使用乳酸桿菌DR7來抑制血漿促炎細胞因子如IFN- $\gamma$ 與TNF- $\alpha$ 的青少年，以及另一項針對年輕人的試驗中，亦顯示抗炎細胞因子(anti-inflammatory cytokines)如介白素-4(interleukin-4, IL-4)與介白素-10(interleukin-10, IL-10)的改善，導致漿細胞過氧化作用與氧化應激(oxidative stress)的降低<sup>10,11,12</sup>。

由研究指出，COVID-19患者缺乏具有已知免疫調節潛力(immunomodulatory potential)的腸道菌株如普拉梭菌(*Faecalibacterium prausnitzii*, *F. prausnitzii*)、直腸真桿菌(*Eubacterium rectale*)及其他幾種雙歧桿菌。在臨床實務經驗上，在清除COVID-19病毒後，COVID-19患者的腸道菌群組合亦仍呈現異常現象，這些可能與SARS-CoV-2本身的感染病理生理學特徵屬於侵襲性炎症反應有關，使得某些感染者或許最終會呈現多重器官功能障礙有著密切的關係。因此，COVID-19疾病的嚴重程度可能不僅是由於病毒感染，還可能是由於宿主相對免疫反應降低的結果。

基本上，腸道菌群組合可以反映住院期間COVID-19患者病況的嚴重程度與免疫反應

功能的障礙，其中亦包括與血漿中幾種炎性細胞因子、趨化因子(chemokines)以及組織損傷的血液標誌濃度有一致性的結果。由此亦顯示腸道菌群可能在調節宿主免疫反應中的某些效應，並進一步影響疾病過程的嚴重程度與預後。

具體而言，COVID-19患者中的幾種細菌種類的消耗與腫瘤壞死因子- $\alpha$  (anti-tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ )、與IL-10以及兩種由活化T細胞所分泌的糖蛋白，屬於CC趨化因子家族小分子的細胞因子如CXCL10(C-X-C motif chemokine 10)與ccl2(Chemokine (C-C motif) ligand 2)濃度的增加有關，由此顯示這些消耗分類群(depleted taxa)可能在COVID-19感染過程中，具有預防過度炎症反應的作用。

在臨床上為支持這一推論，將某些存在於成人腸道中的青春雙歧桿菌(*B. adolescentis*)以及普拉梭菌存在於健康人群腸道中最豐富的腸道菌群菌株，其數量變化與腸道疾病的發生與進展有著重要的密切關係，其他益生菌尚有如直腸真桿菌(*Eubacterium rectale*)、布勞特氏菌(*Blautia obeum*)以及長鏈多爾氏菌(*Dorea formicigenerans*)亦與其他炎症中宿主的炎症反應減少有關。

目前已經明確的得知，普拉梭菌已被證實可誘導分泌抗炎細胞因子IL-10的人類結腸調節性T細胞的啟動，而相對豐沛高的直腸真桿菌與減少阿茲海默症的炎症反應有關的疾病，以及青春雙歧桿菌能夠抑制促進促炎細胞因子表達的核因子 $\kappa$ B的啟動有關。

此外，COVID-19病患中的瘤胃球菌(*Ruminococcus gnavus*)、扭鏈瘤胃球菌(*Ruminococcus torques*)、類桿菌屬dorei(*Bacteroides dorei*)與普通類桿菌(*Bacteroides vulgatus*)的豐沛度，也與微生物介導的免疫失調的推論有一致性的關係。據報導指出，腸道中的瘤胃球菌與扭鏈瘤胃球菌與發炎性大腸疾病可能同時發生，並且類桿菌屬dorei、普通類桿菌與幾種炎症性腸道疾病如腸躁症以及潰瘍性結腸炎有關。

COVID-19患者可能會出現細胞因子風暴(cytokine storm)的急症，而這種免疫調節作用已被證明對疾病預後是非常重要的。益生菌攝取將有助於維護腸道免疫反應的出現，這是宿主防禦的關鍵點所在。因此，已知益生菌可以提高緊密連接(tight junctions)的牢固度。益生菌的代謝物亦可以作為結腸細胞營養的提供，而通過增加丁酸鹽的獲取，可以暫時減少SARS-CoV-2的入侵。此外，由銅綠假單胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)與金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)導致肺部感染的小鼠臨床研究中，當口服嗜酸乳桿菌時，肺部細菌的負荷會因而降低，使得肺部損傷以全身感染的機會亦會減少。

此外，在一項對72名重症患者的隨機對照組研究中，給與乳酸四鏈球菌(*Pediococcus pentosaceus*)、腸膜明串珠菌(*Leuconostoc mesenteroides*)、副乾酪乳桿菌(*Lactobacillus paracasei*)以及植物乳桿菌(*Lactobacillus plantarum*)，會使得炎症反應的發生率、全身

感染反應、敗血症，與住院時間使用呼吸器的機會甚至死亡率的降低<sup>13</sup>。

理論上，由許多臨床研究亦已證明，乳酸桿菌與雙歧桿菌的安全性。目前臨床研究證據亦顯示，益生菌及其所衍生的代謝物有助於增強健康的益處，並促進宿主內腸道菌群組合與數量的生態平衡，更進一步產生干擾素，從而抑制病毒可能誘導的細胞因子風暴，不僅促進宿主免疫的健康功能，甚至更能保護宿主免受病毒感染。某些臨床隨機對照組試驗的結果亦顯示，益生菌可以阻止COVID-19患者衍生相關性肺炎，同時乳酸桿菌與雙歧桿菌亦可以克服由COVID-19感染所引起的腸道菌群失調的病態現象<sup>14,15</sup>。

### 結語及未來展望

在临床上，儘管已採取任何安全措施、隔離以及保持社會距離等政策來限制COVID-19的傳播，但實際上仍然存在不少對COVID-19感染的威脅與擔憂。因此，在SARS-CoV-2的傳播中，空氣飛沫與氣溶膠(aerosol)是主要的途徑，但胃腸道也可能參與冠狀病毒的致病機制。在某些COVID-19患者的腸道、糞便以及污水溝中也曾發現SARS-CoV-2的RNA，由此亦意味著SARS-CoV-2可以感染腸道細胞，並成為 COVID-19載體的可能性。雖然，由來自中國大陸大量的臨床數據中，顯示COVID-19的腸道感染並非罕見，在临床上也代表著疾病本身的嚴重性，這也值得我們在临床上應提高警覺的地方。

眾所周知，益生菌是活生生的細菌，當以適當足量攝取時，可以對宿主健康有所裨益。由臨床實務經驗亦顯示，特定益生菌有助於預防病毒與細菌感染如敗血症、藥物性胃腸炎、壞死性小腸大腸炎以及呼吸道症候群，病毒感染甚至上呼吸道感染的主要原因。在临床上，亦已証實攝取益生菌可以預防上呼吸道感染的發生。因此，由此亦間接得知益生菌在減緩COVID-19爆發事件方面，具有某種有效的貢獻。除了在病毒感染外，益生菌還可以幫助減少下呼吸道感染所伴隨的細菌性肺部感染的病症<sup>16</sup>。

此外，亦有臨床報導指出，某些COVID-19患者在康復後會呈現持續全身倦怠疲勞、持續呼吸困難以及多發性關節酸痛症狀，這些症狀最初出現在80多天後，因此腸道菌群失調可能是導致COVID-19感染後出現相關免疫性健康問題的原因之一。因此，對COVID-19患者給與更長時間如清除病毒後3-12個月的追蹤檢查，以找出腸道菌群失調中的某些菌株豐沛度與消耗度的現象，是否促使康復COVID-19感染個體，日後會罹患某些後遺症狀的重要考慮因素。

因此，益生菌攝取在COVID-19感染所扮演的角色中，宣稱益生菌是一種免疫增強劑也不為過。在理論上，益生菌可通過宿主多種潛在系統的途徑如腸-器官軸的運作，來維護腸道局部免疫的健全，以及腸道黏膜上皮屏障的完整，並同時伴隨經由全身免疫訊息途徑，來增強宿主某些特異性與非特異性免疫作用的功



能，而進一步達到強化宿主多種對生理健康有益的目的。益生菌的應用不僅對多種疾病有效，亦包括病毒性感染症。早在一個多世紀前，諾貝爾獎得主俄國科學家梅契尼科夫(Elie Metchnikoff, 1845-1916)進行了一系列的研究與試驗，亦指出攝取益生菌可以改善消化系統與呼吸道疾病的緩解與治癒<sup>16,17,18</sup>。

事實上，益生菌可以通過增強吞噬細胞活性、白血球與一些與吞噬作用相關的補體接受器如CR1、CR3、FcγRI以及FcαR的固有良好吞噬作用表達，來調節宿主先天免疫系統，並增加中性球殺滅致病菌的功能。此外，在個體受到病毒感染時，宿主血液循環中的自然殺手細胞的數量與活性亦會顯著增加。腸道菌群的Toll樣受體(Toll-like receptor, TLR)信號通過增強腸道固有屏障功能與改善局部免疫反應的作用，對維護宿主腸道生態平穩亦具有顯著影響。

基本上，益生菌可以提供兩種不同的免疫調節作用：其一是免疫刺激作用，啟動IL-12的產生，誘導自然殺手細胞、輔助型T細胞1(T helper 1 cell, Th1)與輔助型T細胞2(T helper 2 cell, Th2)，以對抗感染與過敏病症；其二是免疫調節作用，通過Th2、DCs、B細胞與單核細胞誘導IL-10以及調節T細胞(regulatory T cell, Treg)的活化，從而促進宿主的適應性免疫反應的作用。

再者，益生菌還可以經由啟動抗原呈遞細胞來針對外來顆粒球產生促炎與抗炎細胞因子如IL-10、IL-12、IL-17、TNF- $\alpha$ 、干擾素- $\alpha$

以及免疫系統中最具抗原呈獻能力的DCs。此外，腸道炎症調節促炎細胞因子、趨化因子及其受體受到抗炎細胞因子IL-10的抑制，來達到抗發炎反應<sup>9,19</sup>。

### 參考文獻

1. Sencio V, Machado MG, Trottein F: The lung-gut axis during viral respiratory infections: the impact of gut dysbiosis on secondary disease outcomes. *Mucosal Immunol* 2021; 14(2): 296-304.
2. Aktas B, Aslim B: Gut-lung axis and dysbiosis in COVID-19. *Turk J Biol* 2020; 44(3): 265-72.
3. Abdulmir AS, Hafidh RR: The possible immunological pathways for the variable immunopathogenesis of COVID-19 infections among healthy adults, elderly and children. *Electron J Gen Med* 2020; 17(4): em202.
4. Belkaid Y, Hand T: Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell* 2014; 157(1): 121-41.
5. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, et al: Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology* 2020; 159(3): 944-55.
6. Donati Zeppa S, Agostini D, Piccoli G, et al: Gut microbiota status in COVID-19: an unrecognized player? *Front Cell Infect Microbiol* 2020; 10: 576551.

7. Chiba Y, Shida K, Nagata S, et al: Well-controlled proinflammatory cytokine responses of Peyer's patch cells to probiotic *Lactobacillus casei*. *Immunology* 2010; 130(3): 352-62.
8. 譚健民：粒線體與細胞凋亡。生物醫學 2009；2(3): 250-68.
9. Yeoh YK, Zuo T, Lui GC, et al: Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut* 2021; 70(4): 698-706.
10. Di Pierro F. A possible probiotic (*S. salivarius* K12) approach to improve oral and lung microbiotas and raise defenses against SAR S-CoV-2. *Minerva Med* 2020; 111(3): 281-83.
11. Olaimat AN, Aolymat I, Al-Holy M, et al: The potential application of probiotics and prebiotics for the prevention and treatment of COVID-19. *NPJ Sci Food* 2020; 4: 17.
12. 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.
13. Ong EZ, Chan YFZ, Leong WY, et al: A dynamic immune response shapes COVID-19 progression. *Cell Host Microbe* 2020; 27(6): 879-82.
14. Bottari B, Castellone V, Neviani E: Probiotics and COVID-19. *Int J Food Sci Nutr* 2021; 72(3): 293-99.
15. Zafar N, Aslam MA, Ali A, et al: Probiotics: Helpful for the prevention of COVID-19? *Biomedical Research and Therapy* 2020; 7(11): 4086-99.
16. Gu S, Chen Y, Wu Z, et al: Alterations of the gut microbiota in patients with coronavirus disease 2019 or H1N1 influenza. *Clin Infect Dis* 2020; 71(10): 2669-78.
17. Kurian SJ, Unnikrishnan MK, Miraj SS, et al: Probiotics in prevention and treatment of COVID-19: current perspective and future prospects. *Arch Med Res* 2021; 52(6): 582-94.
18. Gordon S: Elie Metchnikoff: father of natural immunity. *Eur J Immunol* 2008; 38(12): 3257-64.
19. He LH, Ren LF, Li JF, et al: Intestinal flora as a potential strategy to fight SARS-CoV-2 infection. *Front Microbiol* 2020; 11: 1388.
20. 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(5): 36-45. ㊦