

# 腸道菌群與衰老

<sup>1</sup>宏恩綜合醫院胃腸肝膽科 <sup>2</sup>陽光活力診所小兒科 <sup>3</sup>優美診所  
譚健民<sup>1</sup> 鄭中一<sup>2</sup> 李兆麟<sup>3</sup>

## 前言

基本上，「衰老」本身就是任何人無法迴避的正常老化現象，老化過程不僅伴隨著生理功能、代謝機能以及免疫功能的衰退，其亦由於分子、細胞、組織與器官損傷累積，而導致個體機能減退，再加上各種慢性疾病侵襲，更加速衰老進行。然而，隨著個體年齡的增長，伴隨著免疫功能減退，飲食結構的改變，甚至使得腸道固有生理功能衍生變化，亦會進一步導致腸道菌群中各式各樣菌株，衍生相對應的衰老甚至凋亡的病態現象<sup>1</sup>。

人類腸道內約有100萬億個微生物，其分類大約有1,000-7,000種，腸道菌群編碼的基因數量比人類基因組多出100-150倍，主要由厭氧菌、兼性厭氧菌與好氧菌所組成。正常成年人的腸道中，主要菌株是厚壁菌門與擬桿菌門，其總數量佔腸道菌群總數量的90%以上，這些腸道菌群與宿主共同組成一個共生互利的生態系統環境(ecosystem)，並參與人體內各種系統代謝功能的運作。近年來，已有眾多的研究顯示，肥胖、糖尿病、腦心血管疾病、腸道感染症、各種消化系疾病、自體免疫性疾病、神經精神疾病、癌症與腸道菌群的生態平衡有不等程度的相關性。

由近數十年的動物實驗與臨床實證醫學的研究論文指出，腸道菌群與腸道固有黏膜屏障以及促炎因子及抗炎因子的消長有關，會逐漸導致全身免疫功能消退，並伴隨腸道菌群失調快速的衍生，同時使得衰老相關慢性疾病如腦心血管疾病、慢性感染症、自體免疫性疾

病、各種癌症、糖尿病、肥胖以及神經退行性病變於焉而生<sup>2</sup>。

因此，調節與維持老年人健康的腸道菌群生態平衡，可能是未來預防與治療衰老相關疾病，及延緩衰老進程的重要預防保健方針。本文特此就現有臨床文獻來探討，腸道菌群在個體衰老演化過程的調控機制間的互動關係，並進一步闡述益生菌在抗衰老演化過程中所扮演相互作用的積極角色。

## 新生兒期腸道菌群的演化

基本上，腸道菌群與宿主處於一個共生的狀態，其在種類與數量上亦維持在一個平衡穩定的動態變化，對促進宿主各種生理功能的穩定性有著重要的平衡作用。腸道菌群在不同年齡層中，呈現不一樣的演化過程，早期認為人體腸道菌群定植開始於出生後，但由近期的研究發現某些菌株被偵測到已存在於胎糞、臍帶、胎盤甚至羊膜腔中，因此認定腸道菌群的定植應該早在宿主的子宮內已開始進行了<sup>3</sup>。

在生命的前三年內，腸道菌群在組成與代謝功能上發生很大的變化。影響人類腸道菌群定植的因素很多，其中包括有母體健康狀態、分娩方式(陰道生產或剖腹生產)、餵養方法(母乳餵養或配方奶餵養)、接觸抗生素與否、母體飲食習慣、母體內固有腸道菌群架構，甚至周遭可能接觸到的長輩以及親朋好友身體所存在的腸道菌群的影響。新生兒期在往後三年後，其腸道菌群亦逐漸完整進駐及成長，但新生兒腸道菌群在移植、建置與架構上，亦有者

很大的個體性差異。

根據微生物生理學的研究顯示，分娩方式在早期階段會影響新生兒腸道菌群的定植，與陰道分娩方式的新生兒相較之下，剖腹生產方式的新生兒在生命前兩年內其腸道菌群的多樣性較低，其主要的有益菌株如雙歧桿菌與擬桿菌數量較低，因此在陰道分娩的新生兒在初期時，腸道開始擁有豐沛的乳酸桿菌與普氏菌屬的定植，而這些菌株主要來自於新生兒出生時，直接接觸到母體產道本身及糞便菌株而來的；而剖腹生產新生兒的腸道菌群受到更多外來因素的衝擊與影響，或許在加上較長時間住院及使用抗生素的緣故，而致使有較多的產氣莢膜梭菌、大腸埃希菌以及艱難梭狀桿菌的定植，反而擬桿菌、雙歧桿菌或乳酸桿菌的定植較少也較晚進駐。以上所知，雙歧桿菌是人體腸道內最主要的有益菌之一，由於可以直接由母體中移植給新生兒，因此是最早出現在新生兒腸道內的優勢有益菌株之一。

餵養方式也會影響新生兒腸道菌群的架構，與配方奶餵養新生兒相較之下，母乳餵養新生兒的腸道菌群多樣性較高，特別是雙歧桿菌、乳桿菌、葡萄球菌、鏈球菌及假單胞菌的定植較多，而配方奶餵養新生兒有較高的擬桿菌、梭狀芽孢桿菌、變形菌的定植。因此，母乳餵養新生兒的腸道中雙歧桿菌豐沛度明顯高於配方奶餵養或混合餵養的方式。新生兒在使用抗生素後，其腸道內的乳酸桿菌、雙歧桿菌與腸球菌數量亦必然會因而降低。

爾後，新生兒在斷奶並開始給與固態食物

後，其腸道菌群本身的差異性則會逐漸減少，腸道菌群各種菌株間架構與比例亦逐漸趨於穩定狀態，往後飲食成份則成為影響腸道菌群菌株間組合與比例的最主要因素。由於嬰幼兒所攝取食物種類逐漸的多元化，導致腸道中類桿菌豐沛度持續增加，也發現糞便中短鏈脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs) 含量增升，約在三年後嬰兒體內腸道菌群亦逐漸趨於穩定，而擁有穩定固有成人腸道菌群的架構<sup>4</sup>。

### 衰老期的腸道菌群的變化

如今，可經由次世代16S rRNA基因定序分析的檢測，來比較人類各年齡層腸道菌群組成的差異，發現在一般成年人與七十歲老人腸道菌群的菌株多樣性非常相類似，但與百歲老人相較之下則有明顯的不一致，其中發現老年人腸道中厚壁菌門與擬桿菌門的比例明顯減少，而成年人的厚壁菌門則相對較高。因此，雙歧桿菌數量被認為是判斷腸道菌群健康與否的重要參考標誌，而維持不變或增加雙歧桿菌的數量則可以維護宿主固有健康重要的依據方針。此外，亦有研究發現老年人腸道內雙歧桿菌的比例下降，其與腸道疾病相關的大腸桿菌會有顯著的增加。

基本上，個體衰老往往伴隨著腸道菌群固有多樣化的降低，其中雙歧桿菌、擬桿菌、大腸桿菌、厚壁菌等菌株的數量有明顯的下降，而梭狀桿菌、產生腐敗物質的梭狀芽孢桿菌、鏈球菌等兼性厭氧菌數量則明顯上升。再者，成年人腸道內主要菌群是厚壁菌門與擬桿菌門在腸道內大約可以穩定存活約10年左右。因

此，年齡大於五十歲的個體希望自身大腸腔內能再擁有一個全新健康穩定的腸道菌群的生態環境者，也不妨適時攝取「適當足量」的益生菌<sup>5</sup>。

老年期的生理功能惡化會促使腸道菌群中有益菌群數量的減少，因而加速腸道相關疾病如發炎性腸道疾病的衍生，但是在百歲老人中卻有著特殊的腸道菌群結構，其特徵在於厚壁菌群的染色體重排與變形菌的豐沛有著密切的關聯。以雙歧桿菌為例，新生兒時期所占比例為90%，但在成年期則下降至5%；隨著年齡的增長，老年人腸道中的雙歧桿菌數量亦有逐漸下降的現象。在老年人腸道菌群的研究中，亦發現老年人腸道內的擬桿菌門及乳酸桿菌數量會因各國地域環境的不同或菌群檢測方法不一致而有所差異。

根據動物實驗研究中指出，發現普拉梭菌(*Faecalibacterium prausnitzii*)益生菌可以調節胃腸道與外周血液內的代謝物，並由此減輕小鼠腸道炎症反應的發生。在超長壽老年人口群的腸道菌群的研究中，亦發現厚壁菌與變形菌以及與健康相關的菌群如雙歧桿菌與克里斯滕森菌(*Christensenella*)的含量較高，而其他菌群如疣微菌門(*Verrucomicrobia*)、毛螺菌科(*lachnospiraceae*)與擬桿菌的豐沛度則減少。由此可見，腸道菌群與個體不僅是處於互利共生的關係，而腸道菌群對維護人類健康存有重要的因果關係<sup>6</sup>。

在臨床文獻報告中，亦發現所謂的百歲老人其腸道菌群多樣性比較高，在長壽

老人腸道菌群中某些益生菌如長雙歧桿菌(*bifidobacterium*)、梭狀芽孢桿菌(*Clostridium*)、嗜黏液艾克曼菌(*Akkermansia muciniphila*)、黏液真桿菌(*Eubacterium limosum*)等菌株數量反而有增加的現象。因此，有學者認為罹患衰老相關疾病老年人給與糞菌移植(fecal microbiota transplant, FMT)健康百歲老人的糞便方式，或許可以緩解神經精神症狀，並進而提高老年人生活的品質<sup>7</sup>。

### 衰老期腸道菌群的免疫系統

基本上，腸道菌群與免疫細胞有著積極相互作用關係，腸道菌群不僅參與腸黏膜免疫系統的發育，調節免疫與炎症反應的平衡，而腸黏膜免疫系統也可調控腸道菌群的組成與促進其生理功能，兩者之間平衡一旦發生失調，不僅會引起相關消化系統疾病，甚至更進一步導致其他多種系統的病變<sup>8</sup>。

由臨床研究結果顯示，脆弱擬桿菌(*Bacteroides fragilis*)會通過Toll樣受體2(Toll-like receptors 2, TLR2)，來識別多醣A(polysaccharide A)，並由此誘導調節性T細胞(regulatory T cell, Treg cell)，並產生抗炎細胞因子介白素10(interleukin, IL-10)。

腸道菌群在先天免疫細胞及後天性免疫細胞之間需要存有一個平衡良好的互動關係，以避免對宿主造成不良的免疫性傷害現象。腸道菌群改變會觸發上皮細胞固有層樹突狀細胞(dendritic cells, DC)產生促炎細胞因子介白素6(interleukin 6, IL-6)，從而導致體內初始淋巴細胞(Th0細胞)的活化，隨著將Th0細胞分



化為Th1細胞與輔助性T細胞17(T helper cell 17, Th17)，而會營造一個有害的炎症環境，最終則會導致相關部位大結腸炎的衍生。

Th17細胞是近年來被鑒定出的一類新型CD4<sup>+</sup>T細胞亞群，可分泌IL-17、IL-21、IL-22等細胞因子。IL-17不僅本身可作為促炎因子，還可促進腫瘤壞死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )與IL-1 $\beta$ 的分泌，並進一步加重炎症反應。此外，隨著年齡的增長，先天性免疫如單核細胞、自然殺手細胞(natural killer cell, NK cell)與樹突狀細胞，以及後天性免疫如B與T細胞都會遭遇到不同程度的損傷。有研究亦指出，由於老年人本身厚壁菌門的增加與擬桿菌的減少，因而激活並啟動Th17細胞的衍生，並導致免疫反應轉變為炎症反應。

在老年人腸道菌群的研究中，顯現出某些不同於年輕人的結果，並得知老年人本身的雙歧桿菌與乳酸桿菌數量減少，擬桿菌與兼性厭氧菌數量反而增加。由動物實驗研究亦証實，在衰老期腸道中的Th17細胞明顯減少，而在重建平衡的腸道菌群後，Th17細胞亦會逐漸恢復其固有足夠的數量。由動物研究中亦指出，無菌小鼠腸腔中的SCFAs濃度一旦下降，腸道Treg細胞也同時逐漸減少；反之，給與無菌小鼠益生菌或者餵以SCFAs後，Treg細胞又再度恢復原有數量，由此顯示腸道菌群對於免疫系統及炎症反應扮演重要的角色<sup>9</sup>。

1999年Pawelec等首次提出免疫衰老(immunosenescence)的名詞<sup>10</sup>，其認為衰老

會伴隨免疫功能的失調，使得細胞因子介導的免疫功能下降以及體液免疫應答減少。Franceschi等又於2000年相對應的提出炎症衰老(inflammaging)的觀念<sup>11</sup>，其指出衰老或長壽的主要決定因素包括有炎症反應、免疫應答上調以及促炎性淋巴因子(proinflammatory lymphokine)的分泌，最終逐漸導致細胞凋亡。

所謂「免疫衰老」是指隨著年齡的增長，個體免疫功能下降所引起的免疫功能失調，甚至身體功能缺陷的病態現象，最終導致個體對病原體抵抗力的下降，使得老年人發病率與死亡率增加。基本上，免疫衰老亦由基因所調控，並影響後天免疫功能與先天免疫功能的作用，而導致細胞免疫與體液免疫功能的下降，因此老年人常見感染性疾病、惡性腫瘤以及自體免疫性疾病皆與免疫衰老有關。由老年免疫學的研究，得知個體長期暴露於病原體中，亦會引起免疫微環境的改變與其固有免疫功能的喪失，而導致端粒酶(telomerase)活性下降，並伴隨氧化應激(oxidative stress)對細胞內DNA的損傷，更加速免疫老化的進行<sup>12</sup>。

再者，「炎症衰老」不僅會衍生各種慢性炎症，老年痴呆、中風以及心血管疾病，甚至惡性腫瘤或其他進行性自體免疫疾病，而嚴重影響老年人的健康與壽命。老年人隨著腸道菌群的變化，其固有免疫力亦開始下降，使得老年人容易受到感染，接種疫苗的效應也較年輕人為低。此外，一旦老年人促炎細胞因子與抗炎細胞因子出現不平衡狀態，在個體衰老過程

中固有免疫機制被啟動，而導致促炎細胞因子的產生，則會使得全身系統處於慢性低炎症反應狀態，此時「炎性衰老」於焉形成<sup>13</sup>。

### 衰老期的腸黏膜屏障

正常腸黏膜屏障可以阻擋病原菌的入侵，對於維持個體健康具有重要的功能。腸黏膜屏障功能損傷可引起腸道滲透性增高、炎性細胞因子增加、腸道菌群失調，從而引起發炎性大腸疾病(inflammatory bowel disease, IBD)、激躁性腸道症候群(irritable bowel syndrome, IBS)與乳糜瀉等疾病。隨著年齡的增長，腸道通透性增加，更會增加腸道細菌及其產物的易位(translocation)現象，而由此激活促炎細胞因子的衍生。由研究中顯示，衰老相關的腸道菌群失調可引起腸黏膜屏障功能減退與腸道滲透性增加，誘導致病菌及其產物進入循環系統，啟動巨噬細胞引發炎症反應。

在年齡增長的免疫系統中，似乎也影響細胞因子的產生，衰老過程中與某些所謂的老年促炎細胞因子如IL-6，TNF- $\alpha$ 與IL-1 $\beta$ 過量的產生有關。衰老本身會影響腸上皮細胞的功能，其主要功能是調節腸黏膜中各種類型細胞的效應器功能(effector function)，而腸上皮細胞本身又是重要細胞因子如樹突狀細胞與Treg細胞的主要來源。此外，在老化的腸神經系統中，可以檢測出過量的自由基(free radical)即活性氧(reactive oxygen species, ROS)存在。在老年老鼠動物實驗中，其在迴腸肌間神經元(myenteric neurons)中發現其較年輕老鼠有較高量ROS產生的證據。由於這些炎症誘導物

的增加，可能對腸道老化的進行有著直接影響關係，不僅使得細胞因子誘導緊密連接屏障(tight junction barrier)的失調，並伴隨腸道通透性的增加，使得臨床上出現腸漏症(leaky gut)的併發症<sup>14</sup>。

### 衰老期的腸神經系統

西方醫聖希波克拉底(Hippocrates, BC460-370)曾經說過：「隨著年齡的增長，腸道會變得較為遲鈍」。雖然當時人們認為腸道功能會隨著年齡而有所變化，但卻沒有充份的證據來證明這一句話的真實性。大多數臨床文獻亦顯示，儘管腸神經元隨著年齡的增長而丟失，但胃腸道仍能充分發揮其應有的功能。

根據神經解剖生理學的研究得知，腸神經系統(enteric nervous system)是由一群具有特異功能的神經元所組成的，這些神經元聚集成神經節，並散佈在整個消化道黏膜上。基本上，腸神經系統是個體最大且最複雜的周圍神經系統，其主要扮演著消化道的調節功能，其中包括有腸道蠕動、營養吸收、腸上皮黏液與荷爾蒙分泌。腸道菌群本身會通過分泌血清素(serotonin)來促進並影響腸神經系統的發育與功能。再者，由於個體在衰老過程中，會出現腸道菌群失調與促炎因子增加的現象，而使得腸神經元更容易衍生衰老現象。在許多動物實驗研究中，在某些與衰老相關的腸神經退化病變中，存有腸神經節形態改變、老化神經元出現脂褐素沉積、 $\alpha$ -突觸核蛋白免疫反應性聚集體增加、細胞內高度磷酸化Tau蛋白的形成以及肌間神經元中ROS的增加<sup>15</sup>。

在衰老過程的腸神經系統退化機制中，氧化應激與自由基的損傷直接或間接導致腸神經系統的衰老。此外，有研究發現在老年動物中的腸神經系統細胞中的鈣結合蛋白表達減少，以及鈉通道基因表達模式的變化，或許顯示宿主鈣離子與鈉離子的調節異常，亦可能是導致腸神經系統衰老的另一個潛在因素<sup>16</sup>

### 老年期的腸道益生菌代謝物

益生菌所產生的固有代謝產物SCFAs包括有醋酸、丙酸及丁酸，佔人體腸道SCFAs的83-90%，SCFAs可提供腸黏膜上皮細胞能量來源的5-10%，其中醋酸/丙酸/丁酸在腸道中恆定的比例約為60:25:10。SCFAs有益於個體代謝作用與生理健康，其可以維持腸腔內環境恆定的適當酸鹼度，增加有益菌的數量，促進腸壁黏液分泌以及維護腸黏膜屏障功能等。醋酸鹽可作為肝臟脂肪生成與膽固醇合成的物質，可調節大腸血液循環，並由此來預防肝細胞癌病變的發生。丙酸鹽有助於膽固醇的合成，在肝糖異生作用(gluconeogenesis)過程有著重要的作用，並可預防其他器官轉移性肝癌。丁酸鹽可以通過抑制組蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase)的作用，來預防大腸癌以及神經退化性疾病。亦有研究指出，丁酸鹽可經由減輕大腸黏膜的炎症反應，來抑制老年人大腸癌的衍生<sup>17</sup>。

實際上，老年人本身飲食結構亦會有所偏差如較少攝取高纖維飲食以及較常服用抗生素，而使得SCFAs產量減少，SCFAs濃度下降則會增加病原菌數量，不僅增加腸黏膜受到病

原菌傷害的風險，並進一步衍生發炎性腸道疾病的病變。因此，衰老期SCFAs尤其是丁酸鹽濃度下降，也是導致衰老相關慢性疾病的眾多原因之一。由研究顯示，SCFAs濃度降低可以影響神經與免疫活動，增加與神經退行性病變相關腸道疾病的風險。因此，給與老年人高纖維膳食，即可經由腸內益生菌對粗纖維的發酵作用，來增加SCFAs的生產，並進一步促進腸道內環境穩定狀態，而達到治療疾病的目的。

此外，老年期腸道菌群優勢菌的減少，使得SCFAs的合成與乳糖酶分解能力較年輕人下降，而導致乳糖不耐症，並減少鈣、鐵及維生素D的吸收，使得腸壁屏障功能穩定降低，甚至免疫調節功能、抗炎反應以及抗癌的作用亦無法勝任。

老年人常罹患萎縮性胃炎而衍生胃酸分泌過少的病理現象，其中不僅容易導致鈣、鐵與維他命B12吸收減少的病症，也因而減少微量營養素的攝取。此外，老年人固有腸道蠕動作用亦逐漸減少及緩慢，並導致糞便嵌塞與便秘的病症，不僅其本身糞便排出量減少，而低糞便量與腸道通過時間的緩慢，使得細菌或其產物排泄量的減少有關。此外，增加糞便滯留時間而導致與細菌蛋白質發酵現象的增加，並在腸道腐敗過程中產生危害人體健康的氨氣(ammonia)與酚(phenols)<sup>18</sup>。

### 結語與未來展望

在臨床上，衰老本身受到遺傳與環境因素共同作用的影響，而衰老與腸道菌群互動更有著密切的關係，經由調節腸道菌群來預防與治



療，甚至延緩衰老相關疾病，的確可以提供一個治療上的方針，而研究衰老發生機制更有助於延緩衰老的發生，針對衰老相關疾病制定預防與治療，則可減少衰老相關疾病的發生。在臨床上，可以經由給與益生菌以及高纖維飲食來促進腸道菌群的穩定平衡，由此改善及維護老年人健康。理論上，宿主調節腸道菌群可以減少炎症反應的發生，以及後天免疫反應的衍生，其他尚包括有增強抗氧化活性，調節脂肪儲存與代謝，抑制胰島素阻抗，鞏固黏膜固有防禦屏障功能，促進免疫系統功能的穩定，甚至促進SCFAs的產生等等<sup>19</sup>。

目前，由於高通量測序(high-throughput sequencing)以及宏基因組學工具(metagenomic tools)的進展，並可藉由16S rRNA基因定序方法來檢測腸道菌群菌株種類基因，由此建置理想的腸道菌群配置，而可及時修復腸道菌群中益生菌數量以及其與病原菌的分配比例，並進一步明確闡釋腸道菌群在健康與疾病中的互動關係。腸道生態失調與衰老互為因果關係，因此可以通過「適當足量」的益生菌或其製劑來延緩衰老的進展。

在2012-2018年間，宏恩綜合醫院在所有曾經接受過胃腸內灌注益生菌的1,399人次個案中，進行一項前瞻性臨床研究觀察中(圖1)，將其中資料完整的915人次個案分為不同途徑來進行胃腸內灌注益生菌的三組：A組(122人)同時先後進行胃鏡十二指腸/空腸內與大腸鏡盲腸/升結腸內灌注益生菌組，B組(401人)單獨進行胃鏡十二指腸/空腸內灌注益生菌組以及C組(392人)單獨進行大腸鏡盲腸/升結腸內灌注益生菌組，並以治療者在接受灌注益生菌前後的主觀及客觀症狀與表徵，來做為分析比較其灌注益生菌後的效益。結果得知，在這三組1,399人次個案在接受胃腸內灌注益生菌後，都未曾發現有任何不良反應。在這三組個案中的胃腸內灌注益生菌後的成效亦無統計學上的差異(早期症狀緩解率在80-90%之間)。三組個案中則以B組(單獨胃鏡十二指腸/空腸內灌注益生菌)的經濟效益較高於A組及C組。由此可知，經胃鏡小腸內灌注益生菌的經濟效益並不亞於甚或更優於經大腸鏡盲腸內灌注益生菌的經濟效益。

理論上，只有經胃鏡小腸內灌注益生菌

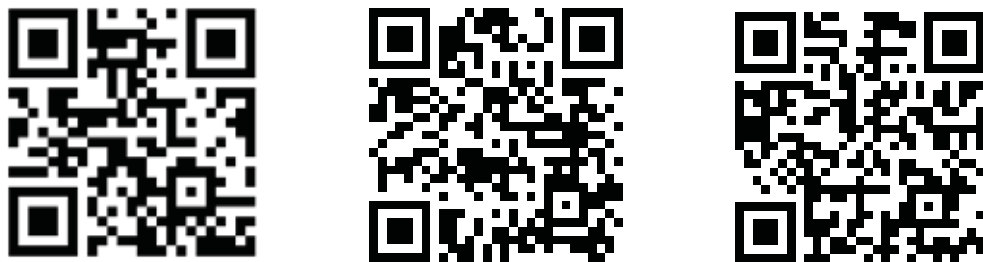


圖 1 經胃鏡小腸內益生菌灌注移植的臨床實務操作影片說明<sup>20</sup>

的給與方式，才能在一時間達到益生菌/病原菌原有6:1的壓倒性黃金比例，而口服益生菌攝取劑量是不可能跟小腸內灌注益生菌來相提並論的。因此，在臨床上益生菌攝取的首選方式，就是經胃鏡途徑來灌注益生菌(初報)<sup>20</sup>。

### 參考文獻

1. García-Peña C, Álvarez-Cisneros T, Quiroz-Baez R, et al: Microbiota and aging. A review and commentary. *Arch Med Res* 2017; 48: 681-89.
2. Ascher S, Reinhardt C: The gut microbiota: An emerging risk factor for cardiovascular and cerebrovascular disease. *Eur J Immunol* 2018; 48: 564-75.
3. Collins J, Borojevic R, Verdu EF, et al: Intestinal microbiota influences the early postnatal development of the enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 98-107.
4. Cong X, Xu W, Romisher R, et al: Gut Microbiome and Infant Health: Brain-gut-microbiota axis and host genetic factors. *Yale J Biol Med* 2016; 89: 299-308.
5. Maynard C, Weinkove D. The Gut Microbiota and Ageing. *Subcell Biochem* 2018; 90: 351-71.
6. Biagi E, Franceschi C, Rampelli S, et al: Gut microbiota and extreme longevity. *Curr Biol* 2016; 26: 1480-5.
7. Jeffery IB, Lynch DB, O' Toole PW. Composition and temporal stability of the gut microbiota in older persons. *ISME J* 2016; 10: 170-82.
8. Buford TW: Trust your gut: the gut microbiome in age-related inflammation, health, and disease. *Microbiome* 2017; 5: 80.
9. Stahl EC, Brown BN. Cell therapy strategies to combat immunosenescence. *Organ* 2015; 11: 159-72.
10. Pawelec G. Immunosenescence: impact in the young as well as the old? *Mech Ageing Dev* 1999; 108: 1-7.
11. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 908: 244-54.
12. Yaqoob P. Ageing alters the impact of nutrition on immune function. *Proc Nutr Soc* 2017; 76: 347-51.
13. Zapata HJ, Quagliarello VJ: The microbiota and microbiome in aging: potential implications in health and age-related diseases. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63: 776-81.
14. Dinan TG, Cryan JF: Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain



- development, ageing and neurodegeneration. *J Physiol* 2017; 595: 489-503.
15. Vaiserman AM, Koliada AK, Marotta F. Gut microbiota: A player in aging and a target for anti-aging intervention. *Ageing Res Rev* 2017; 35: 36-45.
  16. Phillips RJ, Walter GC, Ringer BE, et al: Alpha-synuclein immune-positive aggregates in the myenteric plexus of the aging Fischer 344 rat. *Exp Neurol* 2009; 220: 109-19.
  17. O' Toole PW, Jeffery IB. Microbiome-health interactions in older people. *Cell Mol Life Sci* 2018; 75: 119-28.
  18. Merchant HA, Liu F, Orlu Gul M, et al: Age-mediated changes in the gastrointestinal tract. *Int J Pharm* 2016; 512: 382-95.
  19. Kim S, Jazwinski SM. The Gut Microbiota and Healthy Aging: A Mini-Review. *Gerontology* 2018; 4: 513-20.
  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。臺北市醫師公會會刊 2019: 63: 36-45.

