

บทบาทของโพรไบโอติกส์

แบคทีเรียผลิตกรดแลคติกต่อการยับยั้งเชื้อก่อโรค
ในระบบทางเดินอาหารและทางเดินปัสสาวะ

ปารเมศ เทียนนิมิตร

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่



บทบาทของโพรไบโอติกส์

แบคทีเรียผลิตกรดแลคติกต่อการยับยั้งเชื้อก่อโรค
ในระบบทางเดินอาหารและทางเดินปัสสาวะ

ปารเมศ เกียนนิมิตร

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่



คำนำ

หนังสือเล่มนี้เป็นการรวบรวมความรู้ทางวิชาการในระดับลึกเกี่ยวกับกลไกของเชื้อโปรไบโอติกส์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งกลุ่มเชื้อแบคทีเรียผลิตกรดแลคติก (lactic acid bacteria, LAB) ในการยับยั้งโรคติดเชื้อแบคทีเรียที่สำคัญในมนุษย์สองโรค ได้แก่ โรคติดเชื้อทางเดินอาหารจากเชื้อแบคทีเรีย non-typhoidal *Salmonella* และ โรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะจากเชื้อแบคทีเรีย uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) โดยใช้โปรไบโอติกส์เป็นวิธีทางเลือกทดแทนการใช้ยาปฏิชีวนะ (antibiotic alternative) ในโรคติดเชื้อทั้งสอง ซึ่งมีอุบัติการณ์เชื้อแบคทีเรียดื้อยาปฏิชีวนะหลายขนานเพิ่มมากขึ้นทั่วโลก และได้ถูกจัดเป็นปัญหาทางการแพทย์ที่สำคัญเร่งด่วน ในหนังสือเล่มนี้จะได้กล่าวถึงประวัติความเป็นมาของการนำเชื้อโปรไบโอติกส์มาใช้ในการป้องกัน หรือรักษาโรคในมนุษย์ อธิบายถึงกลไกการก่อโรค การดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อแบคทีเรียก่อโรคทั้งสอง รวมทั้งอธิบายถึงบทบาทและกลไกของไมโครไบโอมตามทั้งภายในทางเดินอาหาร และทางเดินปัสสาวะที่ส่งผลต่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ตลอดจนการใช้เชื้อโปรไบโอติกส์ในการป้องกัน หรือรักษาโรคติดเชื้อ *Salmonella* และ UPEC สายพันธุ์ที่ดื้อยาปฏิชีวนะหลายชนิด

โดยแหล่งเนื้อหา ข้อมูล องค์ความรู้ที่ได้นำมาเรียบเรียงลงในหนังสือเล่มนี้ ผู้เขียนได้อ้างอิงมาจากข้อมูลของงานวิจัยที่ได้ตีพิมพ์เผยแพร่อยู่ในฐานข้อมูลที่เป็นที่ยอมรับในระดับสากล โดยได้อ้างอิงงานวิจัยที่เป็นของผู้เขียนเองเอาไว้ในแต่ละบทของหนังสือเล่มนี้ตามเหมาะสม ผู้เขียนหวังเป็นอย่างยิ่งว่าหนังสือเล่มนี้จะเป็นประโยชน์ต่อแวดวงวิชาการ และวิจัยของประเทศไทย โดยเฉพาะอย่างยิ่งงานวิจัยพื้นฐาน (Fundamental research) ในสาขาจุลชีววิทยาทางการแพทย์ และภูมิคุ้มกันวิทยา

ปารเมศ เทียนนิมิตร
กรกฎาคม 2569

สารบัญ

	หน้า
คำนิยาม	III
คำนำ	X
สารบัญ	XI
สารบัญรูป	XV
สารบัญตาราง	XVIII

บทที่ 1 บทนำสู่โพรไบโอติกส์กับสุขภาพมนุษย์

• ประวัติความเป็นมาของการใช้โพรไบโอติกส์กับสุขภาพมนุษย์	1
• คำนิยามของโพรไบโอติกส์และคำศัพท์อื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง	3
• คุณสมบัติขั้นพื้นฐานของโพรไบโอติกส์	7
• การใช้โพรไบโอติกส์เพื่อป้องกันโรคและส่งเสริมสุขภาพมนุษย์	10
• บทสรุป	14
• เอกสารอ้างอิง	15

บทที่ 2 โรคติดเชื้อทางเดินอาหารจากเชื้อแบคทีเรีย Non-typhoidal *Salmonella*

• เชื้อแบคทีเรีย <i>Salmonella</i> และการก่อโรคในมนุษย์	17
• การจำแนกเชื้อแบคทีเรีย <i>Salmonella</i> และ <i>Salmonella</i> phase variation	18
• ช่องทางการติดต่อของเชื้อแบคทีเรีย <i>Salmonella</i>	22
• ปัจจัยก่อความรุนแรงที่สำคัญของเชื้อแบคทีเรีย <i>Salmonella</i>	24
• ขั้นตอนการสร้างไบโอฟิล์มของเชื้อแบคทีเรีย <i>Salmonella</i>	32
• บทสรุป	33
• เอกสารอ้างอิง	34

บทที่ 3 พยาธิกำเนิดและภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อแบคทีเรีย Non-typhoidal *Salmonella*

• พยาธิกำเนิดของโรคทางเดินอาหารอักเสบเฉียบพลันจากการติดเชื้อแบคทีเรีย Non-typhoidal <i>Salmonella</i>	37
• การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันแบบที่มีมาแต่กำเนิดต่อเชื้อแบคทีเรีย Non-typhoidal <i>Salmonella</i>	39

• การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันแบบปรับตัวต่อเชื้อแบคทีเรีย Non-typhoidal <i>Salmonella</i>	45
• บทบาทของ T-cell ต่อการติดเชื้อแบคทีเรีย Non-typhoidal <i>Salmonella</i>	46
• บทบาทของ B-cell ต่อการติดเชื้อแบคทีเรีย Non-typhoidal <i>Salmonella</i>	48
• โมเดลสัตว์ทดลองที่ใช้ศึกษาพยาธิกำเนิดของเชื้อแบคทีเรีย <i>Salmonella</i>	49
• บทสรุป	56
• เอกสารอ้างอิง	57

บทที่ 4 กลไกการดื้อต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อแบคทีเรีย *Salmonella* 61

• ปัญหาการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์เชื้อแบคทีเรีย <i>Salmonella</i> ดื้อต่อยาปฏิชีวนะ	61
• นิยามความแตกต่างระหว่างยาด้านจุลชีพและยาปฏิชีวนะ	62
• กลไกการดื้อต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อแบคทีเรีย <i>Salmonella</i>	64
• บทสรุป	70
• เอกสารอ้างอิง	71

บทที่ 5 ไมโครไบโอตาและภูมิคุ้มกันทางเดินอาหารต่อการติดเชื้อแบคทีเรีย Non-typhoidal *Salmonella* 73

• บทบาทของไมโครไบโอตาและภูมิคุ้มกันในทางเดินอาหารในการติดเชื้อ แบคทีเรีย Non-typhoidal <i>Salmonella</i>	73
• ไมโครไบโอตาทางเดินอาหารยับยั้งการเจริญของเชื้อแบคทีเรีย Non-typhoidal <i>Salmonella</i> โดยตรง	73
• ไมโครไบโอตาทางเดินอาหารยับยั้งการเจริญของเชื้อแบคทีเรีย Non-typhoidal <i>Salmonella</i> โดยอ้อม	80
• บทสรุป	85
• เอกสารอ้างอิง	85

บทที่ 6 การใช้โพรไบโอติกส์ต่อต้านการติดเชื้อแบคทีเรีย Non-typhoidal *Salmonella* 89

• กลไกที่เชื้อแบคทีเรีย Non-typhoidal <i>Salmonella</i> ใช้ในการต่อต้าน การป้องกันของไมโครไบโอตาทางเดินอาหาร	89
---	----

• การใช้โพรไบโอติกส์แบคทีเรียที่ผลิตกรดแลคติกในการต่อต้านการติดเชื้อแบคทีเรีย Non-typhoidal <i>Salmonella</i>	94
• การใช้พาราโพรไบโอติกส์และโพสโตไบโอติกส์ในการป้องกันและรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรีย Non-typhoidal <i>Salmonella</i>	98
• การเปลี่ยนแปลงการเรียกชื่อเชื้อแบคทีเรียในจีนัส <i>Lactobacillus</i>	101
• บทสรุป	101
• เอกสารอ้างอิง	102

บทที่ 7 โรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะจากเชื้อแบคทีเรีย *Uropathogenic Escherichia coli* 105

• โรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรีย <i>uropathogenic Escherichia coli</i>	105
• ปัญหาการเพิ่มขึ้นของเชื้อแบคทีเรีย UPEC ดื้อต่อยาปฏิชีวนะ	109
• กลไกการดื้อต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อแบคทีเรีย UPEC	110
• ไมโครไบโอมในทางเดินปัสสาวะ	112
• บทบาทของไมโครไบโอมในทางเดินปัสสาวะ	115
• วิธีการเก็บน้ำปัสสาวะเพื่อศึกษาไมโครไบโอม	117
• พยาธิกำเนิดของโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะจากเชื้อแบคทีเรีย <i>uropathogenic Escherichia coli</i>	118
• การสร้างไบโอฟิล์มของเชื้อแบคทีเรีย UPEC	125
• บทสรุป	126
• เอกสารอ้างอิง	127

บทที่ 8 ภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อแบคทีเรีย *Uropathogenic Escherichia coli* 129

• การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันแบบที่มีมาแต่กำเนิดต่อการติดเชื้อแบคทีเรีย UPEC	129
• การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันแบบปรับได้ต่อการติดเชื้อแบคทีเรีย UPEC	135
• โมเดลสัตว์ทดลองที่ใช้ศึกษาพยาธิกำเนิดของเชื้อแบคทีเรีย UPEC	135
• ช่องทางการทำให้หนูทดลองได้รับเชื้อแบคทีเรีย UPEC	135
• ปริมาณของเชื้อแบคทีเรีย UPEC ที่ใช้ในการติดเชื้อในหนูทดลอง	138

	หน้า
• ความแตกต่างของสายพันธุ์หนูทดลองต่อการติดเชื้อแบคทีเรีย UPEC	139
• ขั้นตอนการให้สารละลายเชื้อแบคทีเรีย UPEC ในหนูถีบจักรด้วยวิธี สอดสายผ่านท่อปัสสาวะ (Transurethral catheterization)	142
• บทสรุป	143
• เอกสารอ้างอิง	144

บทที่ 9 การใช้โพรไบโอติกส์ต่อต้านการติดเชื้อแบคทีเรีย **147**

Uropathogenic *Escherichia coli*

• การใช้โพรไบโอติกส์ต่อต้านการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะที่เกิดจากเชื้อ แบคทีเรีย UPEC	147
• ไมโครไบโอมในทางเดินอาหารกับการติดเชื้อแบคทีเรีย UPEC	148
• บทบาทของเชื้อโพรไบโอติกส์ในการต่อต้านการติดเชื้อแบคทีเรีย UPEC	152
• บทบาทของโพรไบโอติกส์แบคทีเรียผลิตกรดแลคติกในการต่อต้าน การติดเชื้อแบคทีเรีย UPEC	153
• กลไกที่เชื้อโพรไบโอติกส์ยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย UPEC แบบทางตรง	154
• กลไกที่เชื้อโพรไบโอติกส์ยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย UPEC แบบทางอ้อม	156
• การใช้ส่วนประกอบที่ไม่มีชีวิตของโพรไบโอติกส์ในการป้องกัน และรักษาการติดเชื้อแบคทีเรีย UPEC	157
• ช่องทางการให้โพรไบโอติกส์เพื่อป้องกันและรักษาการติดเชื้อแบคทีเรีย UPEC	159
• บทสรุป	159
• เอกสารอ้างอิง	160

ดัชนี	163
เกียรติประวัติ	171

รูปที่ 1.1	บทบาทของโพรไบโอติกส์และพรีไบโอติกส์ต่อไมโครไบโอมในทางเดินอาหาร ตลอดจนภูมิคุ้มกันทางเดินอาหารและในระบบเลือดที่ส่งผลต่อสุขภาพของมนุษย์	3
รูปที่ 1.2	ความสัมพันธ์ของคำนิยามของโพรไบโอติกส์ (probiotics), พรีไบโอติกส์ (prebiotics), พาราโพรไบโอติกส์ (paraprobiotics), โปสโตไบโอติกส์ (postbiotics), ซินไบโอติกส์ (synbiotics) และอิมมูโนไบโอติกส์ (immunobiotics) ที่เกี่ยวข้องกับ การใช้จุลชีพและผลิตภัณฑ์ของจุลชีพต่อสุขภาพมนุษย์	9
รูปที่ 1.3	ตัวอย่างการใช้เชื้อโพรไบโอติกส์ในโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง	14
รูปที่ 2.1	การจัดจำแนกเชื้อแบคทีเรียในจีนัส <i>Salmonella</i> ออกเป็น 2 สปีชีส์ และ 7 ซับสปีชีส์	18
รูปที่ 2.2	แสดงลักษณะโครงสร้างและแอนติเจนที่สำคัญของเชื้อแบคทีเรีย <i>Salmonella enterica</i>	19
รูปที่ 2.3	แสดงกระบวนการเกิด phase variation ในการสร้างแฟลกเจลลา 2 เฟสของเชื้อ <i>Salmonella</i>	21
รูปที่ 2.4	ช่องทางการติดต่อของเชื้อ <i>Salmonella</i> ในมนุษย์	23
รูปที่ 2.5	โครงสร้างแฟลกเจลลาของเชื้อ <i>Salmonella</i>	27
รูปที่ 2.6	โครงสร้าง type-3 secretion system (T3SS) ของเชื้อ <i>Salmonella</i>	30
รูปที่ 2.7	ขั้นตอนการสร้างไบโอฟิล์มของเชื้อ <i>Salmonella</i>	32
รูปที่ 3.1	ช่องทางของเชื้อแบคทีเรีย non-typhoidal <i>Salmonella</i> ในการเข้าสู่ เนื้อเยื่อทางเดินอาหาร	38
รูปที่ 3.2	การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันแบบที่มีมาแต่กำเนิดต่อเชื้อ <i>Salmonella</i>	41
รูปที่ 3.3	การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันแบบที่มีมาแต่กำเนิดต่อเชื้อ <i>Salmonella</i> แบบที่เกิดผ่านการจับกันของโมเลกุลที่พบเฉพาะขั้นตอนการก่อโรคของเชื้อ <i>Salmonella</i> (pathogen-induced process)	43
รูปที่ 3.4	ไซโตไคน์สำคัญ 3 กลุ่มที่เกิดขึ้นภายหลังการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน แบบที่มีมาแต่กำเนิดต่อเชื้อ <i>Salmonella</i>	45
รูปที่ 3.5	โมเดลสัตว์ทดลองที่ใช้ในการศึกษาพยาธิกำเนิดของเชื้อ <i>Salmonella</i>	51

รูปที่ 4.1 โครงสร้างและแหล่งพลังงานของ antibiotic efflux pump แบบต่าง ๆ ของเชื้อ <i>Salmonella</i>	65
รูปที่ 5.1 กลไกที่ไม่โครโบโอตาทางเดินอาหารใช้ในการยับยั้งการเจริญของเชื้อ Non-typhoidal <i>Salmonella</i> แบบโดยตรง (direct colonization resistance)	76
รูปที่ 5.2 ไมโครโบโอตาทางเดินอาหารยับยั้งการเจริญของเชื้อ Non-typhoidal <i>Salmonella</i> โดยตรง (direct colonization resistance) ผ่านทางการผลิตสารที่ลดการเจริญของเชื้อ <i>Salmonella</i> (Interference competition)	77
รูปที่ 5.3 กลไกหลักที่ไม่โครโบโอตาทางเดินอาหารยับยั้งการเจริญของเชื้อ Non-typhoidal <i>Salmonella</i> โดยอ้อม (indirect colonization resistance)	82
รูปที่ 6.1 กลไกที่เชื้อ Non-typhoidal <i>Salmonella</i> ใช้ในการยับยั้งการเจริญของไมโครโบโอตาภายในทางเดินอาหาร	90
รูปที่ 6.2 กรดบิวทีริกที่ได้จากการย่อยสลายกากใยอาหารโดย <i>Clostridia</i> กระตุ้นเมตาบอลิซึมแบบ β -oxidation ของเซลล์เยื่อบุทางเดินอาหารผ่านตัวรับ PPAR- γ	93
รูปที่ 6.3 กลไกที่เชื้อโปรไบโอติกส์แบคทีเรียผลิตกรดแลคติกใช้ในการต่อต้านการติดเชื้อ Non-typhoidal <i>Salmonella</i> ภายในทางเดินอาหาร	96
รูปที่ 6.4 ตัวอย่างของกระบวนการทำให้โปรไบโอติกส์ (probiotics) ที่มีชีวิตเปลี่ยนไปเป็นพาราโปรไบโอติกส์ (paraprobiotics) ที่ไม่มีชีวิต	100
รูปที่ 7.1 การก่อโรคของเชื้อแบคทีเรีย uropathogenic <i>E. coli</i> (UPEC) ในมนุษย์	107
รูปที่ 7.2 เปรียบเทียบการเพาะเลี้ยงเชื้อแบคทีเรียจากน้ำปัสสาวะด้วยวิธีแบบมาตรฐาน (standard urine culture, SUC) และวิธีแบบ EQUIC	113
รูปที่ 7.3 ขั้นตอนการก่อโรคกระเพาะปัสสาวะอักเสบแบบเฉียบพลัน (acute cystitis) ในมนุษย์ที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรีย UPEC	119
รูปที่ 7.4 ขั้นตอนการเกาะและยึดติดเซลล์เยื่อบุทางเดินปัสสาวะ (attachment and adhesion) ของเชื้อแบคทีเรีย UPEC	120
รูปที่ 7.5 ขั้นตอนการรุกรานและการแบ่งตัวภายในเซลล์เยื่อบุทางเดินปัสสาวะ (invasion and intracellular replication) ของเชื้อแบคทีเรีย UPEC	124

	หน้า
รูปที่ 8.1 บทบาทของเซลล์เยื่อบุทางเดินปัสสาวะในกระเพาะปัสสาวะ ในการตอบสนองของภูมิคุ้มกันแบบที่มีมาแต่กำเนิดต่อการติดเชื้อแบคทีเรีย UPEC	130
รูปที่ 8.2 การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันทั้งแบบที่มีมาแต่กำเนิดและแบบปรับได้ ต่อเชื้อแบคทีเรีย UPEC	131
รูปที่ 8.3 แสดงตำแหน่งโดยประมาณของท่อปัสสาวะ (urethra) หูรูดท่อปัสสาวะ ชั้นนอก (external sphincter) หูรูดท่อปัสสาวะชั้นใน (internal sphincter) และกระเพาะปัสสาวะ (bladder) ของหนูถีบจักร	136
รูปที่ 9.1 บทบาทของไมโครไบโอมในทางเดินอาหารกับการติดเชื้อแบคทีเรีย UPEC	149
รูปที่ 9.2 กลไกที่เชื้อโปรไบโอติกส์แบคทีเรียที่สร้างกรดแลคติกใช้ในการต่อต้าน การติดเชื้อแบคทีเรีย uropathogenic <i>E. coli</i> (UPEC) ภายในกระเพาะปัสสาวะ	155

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1.1 สรุปเหตุการณ์และคำนิยามที่สำคัญเกี่ยวกับการนำเชื้อแบคทีเรีย ผลิตกรดแลคติกและผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้องมาใช้เพื่อสุขภาพของมนุษย์หรือสัตว์	5
ตารางที่ 3.1 เกณฑ์การให้คะแนนที่บ่งชี้ถึงความรุนแรงของพยาธิสภาพ (histopathological score) ในเนื้อเยื่อทางเดินอาหารส่วน cecum ของหนูถีบจักร	54
ตารางที่ 7.1 ความแตกต่างของโรคกระเพาะปัสสาวะอักเสบแบบเฉียบพลัน (acute cystitis) และ โรคกรวยไตอักเสบแบบเฉียบพลัน (acute pyelonephritis)	108
ตารางที่ 8.1 เกณฑ์การให้คะแนนความอักเสบของเนื้อเยื่อกระเพาะปัสสาวะ และไตของหนูทดลองที่ติดเชื้อแบคทีเรีย uropathogenic <i>E. coli</i>	141

บทที่ 1

บทนำสู่โพรไบโอติกส์กับสุขภาพมนุษย์

ประวัติความเป็นมาของการใช้โพรไบโอติกส์กับสุขภาพมนุษย์

มนุษย์มีประวัติศาสตร์ในการใช้จุลินทรีย์เพื่อเป็นประโยชน์ในการถนอมอาหาร และประกอบอาหารมาเป็นเวลานานแล้ว โดยเฉพาะอย่างยิ่งอาหารประเภทหมักดอง (fermented food) ที่มีบันทึกไว้ว่าได้เกิดขึ้นมาตั้งแต่สมัยอารยธรรมโบราณ เมื่อราวหนึ่งหมื่นกว่าปีก่อน ในยุคสมัยที่สังคมมนุษย์เริ่มเปลี่ยนจากการล่าสัตว์ หางของป่า มาเป็นการทำเกษตรกรรม มีการเพาะปลูกพืชและเลี้ยงสัตว์ โดยในกระบวนการผลิตอาหารหมักดองนั้น เชื้อแบคทีเรียผลิตกรดแลคติก (lactic acid bacteria, LAB) เป็นจุลชีพที่มีบทบาทสำคัญ หลักฐานการใช้เชื้อแบคทีเรียผลิตกรดแลคติกในการผลิตนมเปรี้ยวและนำมาบริโภคเพื่อสุขภาพที่ดีในมนุษย์นั้น พบว่ามีจุดเริ่มต้นอยู่ในบริเวณทวีปเอเชีย โดยเฉพาะแถบเอเชียตะวันออกเฉียง และเอเชียตะวันออก แล้วจึงค่อยแผ่ขยายความนิยมออกเป็นวงกว้างไปยังหลายประเทศในแถบยุโรปตะวันออกและประเทศรัสเซีย (หรือสหภาพโซเวียตในขณะนั้น) และทำให้การบริโภคนมเปรี้ยวหรือผลิตภัณฑ์อาหารหมักดองได้รับความนิยมแพร่หลาย ประเทศทางยุโรปตะวันออก มีการบริโภคอาหารหมักดองที่ทำมาจากนมที่เรียกว่า “คีเฟอร์ (kefir)” หรือ “โยเกิร์ต (yoghurt หรือ yogurt)” ซึ่งถือว่ามีต้นกำเนิดมาจากประเทศในแถบนั้น

ต่อมาในปี พ.ศ. 2400 นักวิทยาศาสตร์รางวัลโนเบล หลุยส์ ปาสเตอร์ (Louis Pasteur) สามารถระบุชนิดของจุลชีพที่ทำให้เกิดกระบวนการหมักได้ว่าเป็นเชื้อแบคทีเรียที่ผลิตกรดแลคติก จากนั้นในปี พ.ศ. 2421 โจเซฟ ลิสเตอร์ (Joseph Lister) เป็นนักวิทยาศาสตร์คนแรกที่สามารถแยกและเพาะเลี้ยงเชื้อแบคทีเรียผลิตกรดแลคติกได้ในห้องปฏิบัติการ โดยได้แยกและทำการเพาะเลี้ยงเชื้อแบคทีเรีย *Lactococcus lactis* (ซึ่งสมัยนั้นเรียกว่า *Bacterium lactis*) ต่อมาในปี พ.ศ. 2425 นักวิทยาศาสตร์รางวัลโนเบล เอลี เมชนิกอฟ (Elie Metchnikoff) (ผู้ค้นพบเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด phagocyte) ได้ตั้งข้อสังเกตว่า ประชาชนชาวบัลแกเรียที่ดื่มนมเปรี้ยวเป็นประจำนั้นมักจะเป็นกลุ่มประชากรที่มีอายุขัยเฉลี่ยมากกว่าประชากรกลุ่มอื่น ๆ [1] [2]

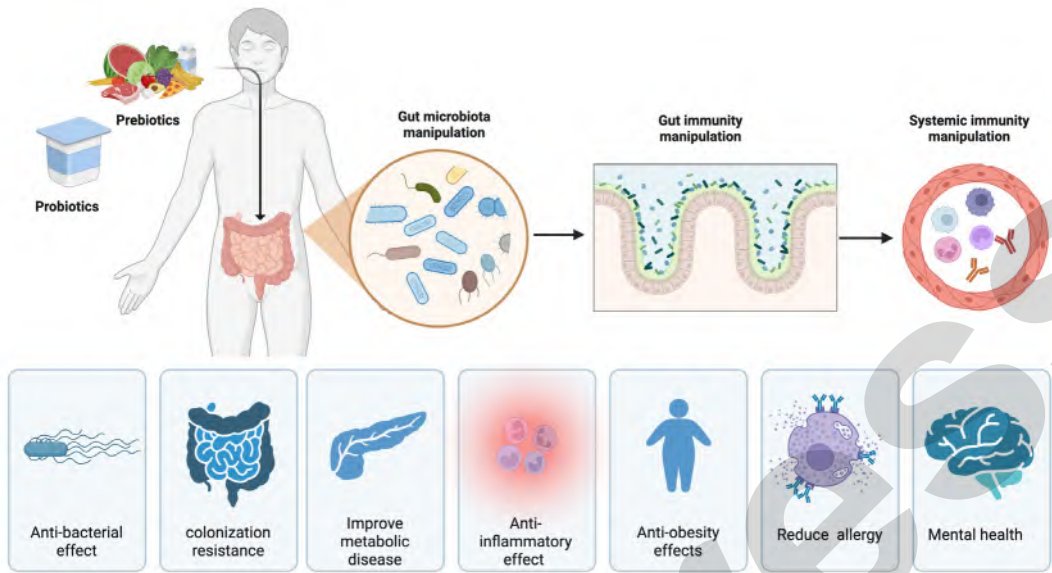
Metchnikoff ได้ศึกษาวิจัยเกี่ยวกับบทบาทของจุลชีพที่ใช้ในกระบวนการหมักอาหารต่อสุขภาพของมนุษย์ โดยตั้งข้อสมมติฐานว่าจุลชีพที่มีชีวิตในนมเปรี้ยว นั้น เข้าไปช่วยลดพิษของจุลชีพชนิดไม่ดีที่อาศัยอยู่ภายในลำไส้ใหญ่ ส่งผลให้ผู้ที่มีนมเปรี้ยวที่มีเชื้อแบคทีเรียผลิตกรดแลคติกนั้น มีสุขภาพดีและอายุยืนยาว Metchnikoff ได้ทำการตีพิมพ์บทความทางวิชาการ

ที่เกี่ยวข้องกับการใช้จุลชีพในอาหาร และการมีอายุยืนยาวในมนุษย์ในปี พ.ศ. 2453 ซึ่งจัดได้ว่าเป็นการวางรากฐานแนวคิดที่สำคัญของการใช้เชื้อจุลชีพที่มีประโยชน์ ที่ต่อมาเรียกว่าเชื้อโพรไบโอติกส์ ในการดูแลสุขภาพของมนุษย์ในเวลาต่อมา

ในปี พ.ศ. 2442 เฮนรี ทิสซิเออ (Henry Tissier) กุมารแพทย์ที่ทำงานวิจัยอยู่ในสถาบันวิจัยปาสเตอร์ (Pasteur Institute) ในกรุงปารีส ประเทศฝรั่งเศส ได้ค้นพบเชื้อแบคทีเรียที่มีประโยชน์ต่อสุขภาพอีกชนิด นอกเหนือไปจาก *Lactobacillus* ได้แก่ เชื้อแบคทีเรีย *Bifidobacteria* โดยทำการคัดแยกเชื้อได้จากอุจจาระของทารกที่ได้รับนมแม่ (breast-fed infant) ในสมัยนั้นมีการตั้งชื่อแบคทีเรียชนิดนี้ว่า “*Bacillus bifidus*” และรายงานเชื้อ *Bifidobacteria* นั้นจะพบได้มากในทางเดินอาหารของทารกที่มารดามีสุขภาพดี และได้ทดลองนำเชื้อ *Bifidobacteria* มารักษาเด็กทารกที่มีอาการท้องเสีย พบว่าการรักษาได้ผลดี จากนั้นก็มีรายงานเกี่ยวกับผลของ *Bifidobacteria* ในน้ำนมแม่ต่อการลดอาการท้องเสียในเด็ก [3] โดยพบว่าเด็กทารกที่ได้รับน้ำนมแม่ที่มีการเสริมเชื้อ *Bifidobacteria* จะมีอาการของท้องเสียลดลง อันเนื่องมาจากสภาวะความเป็นกรดสูง (pH อยู่ที่ประมาณ 5.0) เมื่อเปรียบเทียบกับอุจจาระของเด็กทารกที่รับประทานนมวัวซึ่งมีค่า pH ของอุจจาระอยู่ที่ประมาณ 6.0-8.0 [4] ในปัจจุบันเป็นที่ทราบกันดีว่าเนื่องจากในน้ำนมแม่นั้นมีสารประกอบ human milk oligosaccharides (HMOs) ซึ่งมีคุณสมบัติเป็นสารโพรไบโอติกส์ (prebiotics) ที่จะช่วยกระตุ้นการเจริญของ *Bifidobacteria* ในทางเดินอาหารของทารก [5]

ในปี พ.ศ. 2448 สตาร์เมน กริโกรอฟ (Stamen Grigorov) ได้จำแนกเชื้อแบคทีเรีย *Lactobacillus bulgaricus* จากโยเกิร์ตที่ผลิตในประเทศบัลแกเรีย ในปี พ.ศ. 2460 อัลเฟรด นิสเซล (Alfred Nissle) ได้แยกเชื้อ *Escherichia coli* (*E. coli*) จากอุจจาระของทหารชาวเยอรมันที่ไม่ป่วยเป็นโรคบิดไม่มีตัว (bacillary dysentery) หรือโรคชิเจลโลซิส (shigellosis) ที่เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียในทางเดินอาหาร *Shigella* เมื่อครั้งเกิดการระบาดเกิดขึ้น ซึ่งต่อมาสายพันธุ์ *E. coli* นี้ถูกตั้งชื่อว่า “*E. coli* Nissle 1917 (EcN 1917)” ตามปีคริสต์ศักราชที่แยกได้คือ 1917 และจัดเป็นแบคทีเรียแกรมลบเพียงไม่กี่ชนิดที่มีคุณสมบัติเป็นเชื้อโพรไบโอติกส์ ซึ่งแตกต่างจากเชื้อแบคทีเรียโพรไบโอติกส์ที่นิยมใช้กันส่วนมากที่เป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก รูปแท่งสมาชิกในจีนัส *Lactobacillus* และ *Bifidobacteria* [6] [2]

ในปี พ.ศ. 2473 นักจุลชีววิทยาชาวญี่ปุ่น มิโนรุ ชิโรตา (Minoru Shirota) ได้คัดแยกเชื้อแบคทีเรียที่ผลิตกรดแลคติกจากผลิตภัณฑ์นม ได้เชื้อแบคทีเรียรูปแท่งที่มีความสามารถทนต่อสิ่งแวดล้อมในทางเดินอาหารของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมได้เป็นอย่างดี ตั้งชื่อว่า “*Lactobacillus casei* สายพันธุ์ Shirota” และได้นำไปทำเป็นผลิตภัณฑ์โยเกิร์ตพร้อมดื่ม (drinking yogurt) หรือนมเปรี้ยว ซึ่งถือว่าเป็นนมเปรี้ยวที่ออกวางขายเป็นผลิตภัณฑ์ครั้งแรกของโลก ภายใต้ชื่อทางการค้า “ยาคุลต์ (Yakult)” โดยวางจำหน่ายครั้งแรกในประเทศญี่ปุ่นในปี พ.ศ. 2478 เป็นต้นมา



รูปที่ 1.1 บทบาทของโพรไบโอติกส์และพรีไบโอติกส์ต่อไมโครไบโอมในทางเดินอาหาร ตลอดจนภูมิคุ้มกันทางเดินอาหารและในระบบเลือดที่ส่งผลต่อสุขภาพของมนุษย์

ที่มา: ภาพโดยปรเมศ เทียนนิมิตร สร้างจาก BioRender.com ผ่านทาง <https://app.biorender.com>

คำนิยามของโพรไบโอติกส์และคำศัพท์อื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง

สำหรับประวัติศาสตร์ของการนิยามคำศัพท์ที่เกี่ยวข้องกับโพรไบโอติกส์ มีดังต่อไปนี้ เริ่มจากในปี พ.ศ. 2496 นักวิทยาศาสตร์รางวัลโนเบล เวอร์เนอร์ โคลลาท (Werner Kollath) เป็นบุคคลแรกที่เสนอคำว่า “probiotika” หมายถึง “สารอินทรีย์และอนินทรีย์ที่มีความจำเป็นต่อพัฒนาการของชีวิตและช่วยฟื้นฟูสุขภาพในผู้ที่ขาดสารอาหาร” ต่อมาในปี พ.ศ. 2508 แดเนียล ลิลลี่ (Daniel Lilly) และ โรซาลี สติลเวลล์ (Rosalie Stillwell) เสนอใช้คำว่า “โพรไบโอติกส์” (probiotics) หมายถึง “สารที่สร้างและหลั่งออกมาจากสิ่งมีชีวิตหนึ่งที่มีผลกระตุ้นการเจริญเติบโตของสิ่งมีชีวิตอื่น” ต่อมาในปี พ.ศ. 2517 รอย บี ปาร์คเกอร์ (Roy B. Parker) เสนอว่าคำว่า “probioticsin” ที่หมายถึง “จุลชีพและสารอื่น ๆ ที่สร้างมาจากจุลชีพที่ส่งผลดีต่อการรักษาสมดุลของประชากรจุลชีพในทางเดินอาหาร”

ต่อมาในปี พ.ศ. 2535 รอย ฟูลเลอร์ (Roy Fuller) ได้กล่าวว่าโพรไบโอติกส์คือ “สารเสริมอาหารที่เกิดจากจุลชีพมีชีวิตที่ส่งผลดีต่อสุขภาพ ผ่านทางการปรับสมดุลของประชากรจุลชีพในทางเดินอาหารของสัตว์” ในปี พ.ศ. 2538 กลเลน อาร์ กิบสัน (Glenn R. Gibson) [7] ได้กำหนดคำนิยามใหม่ของคำว่า “พรีไบโอติกส์ (prebiotics)” ว่าหมายถึง “สารอาหารที่ไม่สามารถถูกย่อย

โดยร่างกายของโฮสต์ แต่สามารถกระตุ้นการเจริญของเชื้อโพรไบโอติกส์ภายในทางเดินอาหาร ส่งผลให้เกิดสุขภาพที่ดีตามมา” (รูปที่ 1.1) หากมีการใช้ทั้งโพรไบโอติกส์ และพรีไบโอติกส์ร่วมกัน จะเรียกว่า “ซินไบโอติกส์ (synbiotics)”

คำนิยามของโพรไบโอติกส์ที่ได้รับความนิยมมากที่สุดในปัจจุบันนั้น เป็นขององค์การอาหารและเกษตรแห่งสหประชาชาติ (United Nations's Food and Agriculture Organization, FAO) และองค์การอนามัยโลก (World Health Organization, WHO) ที่กำหนดนิยามของโพรไบโอติกส์ ในปี พ.ศ. 2545 ไว้ว่า “โพรไบโอติกส์ คือ จุลชีพที่มีชีวิตที่เมื่อได้รับในปริมาณที่เหมาะสมจะส่งผลดีต่อสุขภาพของร่างกายโฮสต์” ต่อมาได้มีคำนิยามที่เกี่ยวข้องกับการใช้จุลชีพเพื่อสุขภาพของมนุษย์และสัตว์เพิ่มขึ้นอีกหลายคำ เช่นคำว่า “อิมมูโนไบโอติกส์ (Immunobiotics)” ถูกให้คำนิยามโดย โรเบิร์ต แคลนซี (Robert Clancy) ในปี พ.ศ. 2546 ว่าหมายถึง “จุลชีพ (เน้นไปที่เชื้อแบคทีเรีย) ที่ส่งผลดีต่อสุขภาพของร่างกายผ่านกลไกทางระบบภูมิคุ้มกันแบบเยื่อเมือก (mucosal immune system)” โดยมีใจความสำคัญเพื่อจะเน้นย้ำให้เห็นถึงบทบาทของเชื้อโพรไบโอติกส์ต่อการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งภูมิคุ้มกันภายในทางเดินอาหาร ซึ่งจัดเป็นภูมิคุ้มกันอีกระบบหนึ่งที่แตกต่างออกไปจากระบบภูมิคุ้มกันในเลือด (systemic immune system) นอกจากนี้ยังเป็นแนวทางให้มีการศึกษาวิจัยผลของโพรไบโอติกส์กับสุขภาพมนุษย์และสัตว์อย่างเป็นวิทยาศาสตร์มากขึ้น [8]

จากบทความของโรเบิร์ต แคลนซี กล่าวถึงความสำคัญของ dendritic cell ซึ่งจัดเป็นเซลล์ที่ทำหน้าที่นำเสนอแอนติเจน (antigen-presenting cell, APC) ที่พบในบริเวณชั้น lamina propria ของทางเดินอาหาร ในการนำเสนอแอนติเจนที่แตกต่างกันของจุลชีพแต่ละชนิด จากบริเวณช่องโพรงทางเดินอาหาร (gut lumen) ไม่ว่าจะเป็นของทั้งจุลชีพที่มีประโยชน์แก่ร่างกาย หรือ จุลชีพก่อโรค เพื่อไปนำเสนอให้กับ lymphocyte ชนิด T-cell ในระบบภูมิคุ้มกันเยื่อเมือกทางเดินอาหาร ให้ T-cell นั้นรับรู้แอนติเจนและกระตุ้นการทำงานต่อไป นอกจากนี้ยังได้เน้นย้ำเกี่ยวกับความสำคัญของการมีโมเดลการวิจัยที่เหมาะสมเพื่อใช้ศึกษาถึงผลของโพรไบโอติกส์ต่อการทำงานของระบบต่าง ๆ ของร่างกาย เช่น การใช้สัตว์ทดลอง (animal model) หรือการศึกษาทางคลินิกที่เหมาะสมกับแต่ละโรค จะช่วยให้เข้าใจกลไกของโพรไบโอติกส์ต่อสุขภาพได้ดียิ่งขึ้น

จากที่กล่าวมาจะเห็นว่ามนุษย์มีประวัติศาสตร์อันยาวนานในการนำเชื้อแบคทีเรียผลิตกรดแลคติกมาใช้ประโยชน์เพื่อสุขภาพ ดังพอจะสรุปลำดับเหตุการณ์ที่สำคัญได้ในตารางที่ 1.1

ตารางที่ 1.1 สรุปเหตุการณ์และคำนิยามที่สำคัญเกี่ยวกับการนำเชื้อแบคทีเรียผลิตกรดแลคติกและผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้องมาใช้เพื่อสุขภาพของมนุษย์หรือสัตว์

ปี พ.ศ.	บุคคลหรือหน่วยงาน	เหตุการณ์สำคัญ
2440	Louis Pasteur	ระบุชนิดของจุลชีพที่ทำให้เกิดกระบวนการหมัก (fermentation) ได้ว่าเป็นเชื้อแบคทีเรียผลิตกรดแลคติก (lactic acid bacteria, LAB)
2421	Joseph Lister	แยกและเพาะเลี้ยงเชื้อแบคทีเรียผลิตกรดแลคติกได้ในห้องปฏิบัติการ
2425	Elie Metchnikoff	ตั้งข้อสังเกตว่าประชากรชาวบัลกาเรียที่ดื่มนมเปรี้ยวเป็นประจำนั้นมีอายุยืนยาวกว่าประชากรกลุ่มอื่น ๆ และได้ทำการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับบทบาทของจุลชีพที่ใช้ในกระบวนการหมักอาหารต่อสุขภาพมนุษย์อย่างเป็นระบบ
2442	Henry Tissier	ค้นพบเชื้อแบคทีเรียโพรไบโอติกส์ <i>Bifidobacteria</i> โดยคัดแยกได้จากอุจจาระของทารกที่ดื่มนมแม่ รายงานว่า <i>Bifidobacteria</i> พบได้มากในทางเดินอาหารของคนที่มีสุขภาพดี และได้นำ <i>Bifidobacteria</i> มาใช้รักษาเด็กทารกที่มีอาการท้องเสียได้ผลดี
2453	Elie Metchnikoff	ตีพิมพ์บทความวิชาการที่เกี่ยวข้องกับบทบาทของจุลชีพกับการมีอายุยืนยาวในมนุษย์
2448	Stamen Grigorov	จำแนกเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกรูปแท่ง <i>Lactobacillus bulgaricus</i> จากผลิตภัณฑ์โยเกิร์ตในประเทศบัลแกเรีย
2460	Alfred Nissle	แยกเชื้อ <i>Escherichia coli</i> (<i>E. coli</i>) จากอุจจาระของทหารชาวเยอรมันที่ไม่ป่วยเป็นโรค shigellosis เมื่อมีการระบาด ต่อมาสายพันธุ์นี้ถูกตั้งชื่อว่า <i>E. coli</i> Nissle 1917 (<i>EcN1917</i>) จัดเป็นโพรไบโอติกส์ที่เป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบเพียงไม่กี่ชนิด
2473	Minoru Shirota	คัดแยกเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกรูปแท่ง <i>Lactobacillus casei</i> สายพันธุ์ Shirota จากนม มีความสามารถเกาะติดและทนต่อสิ่งแวดล้อมภายในทางเดินอาหารของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมได้เป็นอย่างดี
2478	<i>Lactobacillus casei</i>	สายพันธุ์ Shirota ถูกนำไปทำเป็นผลิตภัณฑ์นมเปรี้ยวพร้อมดื่ม (drinking yoghurt) ยี่ห้อแรกของโลกในชื่อยาคูลท์ (Yakult) และเริ่มวางจำหน่ายในประเทศญี่ปุ่น
2496	Werner Kollath	เป็นบุคคลแรกที่เสนอคำว่า “probiotika” หมายถึง “สารอินทรีย์และอนินทรีย์ที่มีความจำเป็นต่อพัฒนาการของชีวิตและช่วยฟื้นฟูสุขภาพในผู้ที่ขาดสารอาหาร”

ตารางที่ 1.1 สรุปเหตุการณ์และคำนิยามที่สำคัญเกี่ยวกับการนำเชื้อแบคทีเรียผลิตกรดแลคติกและผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้องมาใช้เพื่อสุขภาพของมนุษย์หรือสัตว์ (ต่อ)

ปี พ.ศ.	บุคคลหรือหน่วยงาน	เหตุการณ์สำคัญ
2508	Daniel Lilly และ Rosalie Stillwell	เสนอให้ใช้คำว่า “โพรไบโอติกส์” (probiotics) หมายถึง “สารที่สร้างและหลั่งออกมาจากสิ่งมีชีวิตหนึ่งและส่งผลกระตุ้นการเจริญเติบโตของสิ่งมีชีวิตอื่น”
2517	Roy B. Parker	เสนอว่าคำว่า “probioticsin” หมายถึง “จุลชีพและสารอื่นๆ ที่สร้างมาจากจุลชีพที่ส่งผลดีต่อการรักษาสสมดุลของประชากรจุลชีพภายในทางเดินอาหาร”
2535	Roy Fuller	กล่าวว่า โพรไบโอติกส์คือ “สารเสริมอาหารที่ผลิตจากจุลชีพมีชีวิตที่ส่งผลดีต่อสุขภาพ ผ่านทางการปรับสมดุลของประชากรจุลชีพในทางเดินอาหารของสัตว์”
2538	Glenn R. Gibson	กล่าวว่า “พรีไบโอติกส์ (prebiotics) คือ สารอาหารที่ไม่สามารถถูกย่อยโดยร่างกาย (non-digestible nutrients) ที่มีผลกระตุ้นการเจริญของเชื้อโพรไบโอติกส์ภายในทางเดินอาหาร และส่งผลให้เกิดสุขภาพที่ดีตามมา คำว่า “ซินไบโอติกส์ (synbiotics)” หมายถึงการรวมกันทั้งโพรไบโอติกส์ และพรีไบโอติกส์
2545	องค์การอาหารและเกษตรแห่งสหประชาชาติ (United Nations's Food and Agriculture Organization, FAO) และองค์การอนามัยโลก (World Health Organization, WHO)	ให้คำนิยามโพรไบโอติกส์ว่า “โพรไบโอติกส์คือจุลชีพที่มีชีวิตที่เมื่อได้รับในปริมาณที่เหมาะสมจะส่งผลดีต่อสุขภาพของร่างกาย”
2546	Robert Clancy	กล่าวว่า “อิมมูโนไบโอติกส์ (Immunobiotics) หมายถึง จุลชีพที่ส่งผลดีต่อสุขภาพของร่างกาย โดยผ่านกลไกการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันแบบเยื่อเมือก (mucosal immune system)”
2554	Valentina Taverniti และ Simone Guglielmetti	กล่าวว่า “พาราโพรไบโอติกส์ (paraprobiotics) คือ จุลชีพที่ไม่มีชีวิต และ/หรือโครงสร้างของจุลชีพ ที่ส่งผลดีต่อสุขภาพร่างกายได้” และ “โพสโตไบโอติกส์ (postbiotics) หมายถึง สารประกอบหรือสารเมตาบอไลต์ที่ไม่มีชีวิตที่เป็นผลมาจากกระบวนการเมตาบอลิซึมของจุลชีพที่ส่งผลดีต่อสุขภาพร่างกาย”

ตารางที่ 1.1 สรุปเหตุการณ์และคำนิยามที่สำคัญเกี่ยวกับการนำเชื้อแบคทีเรียผลิตกรดแลคติกและผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้องมาใช้เพื่อสุขภาพของมนุษย์หรือสัตว์ (ต่อ)

ปี พ.ศ.	บุคคลหรือหน่วยงาน	เหตุการณ์สำคัญ
2554 - 2560	The World Gastroenterology Organization (WGO)	ได้ตีพิมพ์แนวทางปฏิบัติเกี่ยวกับการใช้โพรไบโอติกส์ในการรักษาโรคต่าง ๆ ในมนุษย์
2563	The American Gastroenterological Association	ได้แนะนำให้ใช้โพรไบโอติกส์ในการป้องกันภาวะทางเดินอาหารอักเสบ necrotizing enterocolitis (NEC) ในทารกแรกเกิดที่คลอดก่อนกำหนด (preterm baby) ที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า 37 สัปดาห์ (หรือทารกแรกเกิดที่มีน้ำหนักตัวแรกเกิดน้อยกว่า 2,500 กรัม) และแนะนำให้ใช้โพรไบโอติกส์ในการลดการเจริญเติบโตของเชื้อ <i>Clostridioides difficile</i> ในทางเดินอาหารของผู้ป่วยที่จำเป็นต้องรับประทานยาปฏิชีวนะติดต่อกันเป็นเวลานาน

คุณสมบัติขั้นพื้นฐานของโพรไบโอติกส์

คำนิยามของ “โพรไบโอติกส์ (probiotics)” หรือสามารถเขียนเป็น “โพรไบโอติก (probiotic)” ตามราชบัณฑิตยสถานของประเทศไทยระบุว่า “โพรไบโอติก คือ จุลินทรีย์ที่มีชีวิต ซึ่งเมื่อบริโภคในปริมาณที่เหมาะสม เชื่อว่าจะสามารถส่งเสริมสุขภาพของผู้บริโภค” ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่องการใช้จุลินทรีย์โพรไบโอติกในอาหาร ฉบับปี พ.ศ. 2554 ระบุว่า “จุลินทรีย์โพรไบโอติก (probiotic) หมายความว่า “จุลินทรีย์ที่มีชีวิต ซึ่งเมื่อร่างกายได้รับในปริมาณที่เพียงพอ จะทำให้เกิดผลที่เป็นประโยชน์ต่อสุขภาพ ทั้งนี้ไม่รวมถึง (1) จุลินทรีย์ที่ใช้เป็นสารชีวบำบัด (biotherapeutic agents) หรือ (2) จุลินทรีย์ที่มีประโยชน์ (beneficial microorganisms) ที่ไม่ใช้ในอาหาร หรือ (3) จุลินทรีย์ที่ได้จากการดัดแปลงพันธุกรรม (genetically modified microorganisms, GMM) และ (4) จุลินทรีย์ บักเทรีย แบคทีเรีย หรือยีสต์ ตามที่กำหนดไว้ในประกาศกระทรวงสาธารณสุข ฉบับอื่น ๆ”

ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุขของประเทศไทย ได้กำหนดคุณสมบัติขั้นพื้นฐานของเชื้อโพรไบโอติกส์ ไว้ 4 ประการดังต่อไปนี้

- 1. การทนต่อสภาวะความเป็นกรดในกระเพาะอาหาร (resistance to gastric acidity)
- 2. การทนต่อสภาวะของเกลือน้ำดี (bile salt resistance)
- 3. ความสามารถในการเกาะติดกับเยื่อเมือก หรือเซลล์ผิวเยื่อบุของมนุษย์ หรือเซลล์ไลน์ (adherence to mucus and/or human epithelial cells and cell line)
- 4. มีฤทธิ์ของเอนไซม์ไฮโดรเลสในการย่อยเกลือน้ำดี (bile salt hydrolase activity)

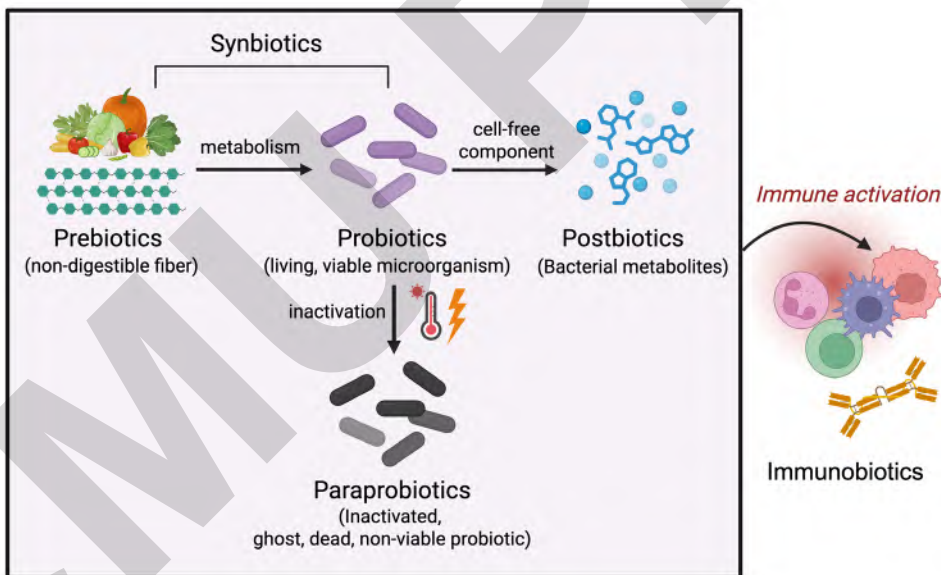
ตัวอย่างงานวิจัยที่ได้แสดงผลการทดสอบคุณสมบัติของเชื้อแบคทีเรียผลิตภัณฑ์กรดแลคติกว่ามีคุณสมบัติพื้นฐานของเชื้อโพรไบโอติกส์ตามประกาศของกระทรวงสาธารณสุขไทยหรือไม่ เช่น จากการทดลองของ Jamyung C. และคณะ [9] ได้คัดแยกเชื้อโพรไบโอติกส์ *Lactobacillus plantarum* และ *L. pentosus* จากน้ำนมของหญิงในนมบุตรชาวไทย จำนวนหลายสายพันธุ์ ได้แก่ *L. pentosus* HM04-22, *L. pentosus* HM04-3, *L. plantarum* HM04-80, *L. plantarum* HM04-88 และ *L. plantarum* HM01-1 พบว่าเชื้อโพรไบโอติกส์สายพันธุ์ดังกล่าว สามารถทนต่อสภาวะกรดของกระเพาะอาหาร (pH 2) สภาวะของเกลือน้ำดี (pH 8) รวมทั้งมีความสามารถในการเกาะติดกับเซลล์เยื่อบุผิวทางเดินอาหารของมนุษย์ (Caco-2) ได้ดี นอกจากนี้คุณสมบัติพื้นฐานดังกล่าว ยังพบว่าเชื้อ *Lactobacillus* ในการศึกษาสามารถช่วยลดการเกาะติดของเชื้อก่อโรคทางเดินอาหาร *Salmonella enterica* Typhimurium และ *Escherichia coli* กับเซลล์ Caco-2 ได้ดี โดยลดการแสดงออกของยีนสื่ออักเสบที่สร้างไซโตไคน์ interleukin (IL)-8 แต่เพิ่มการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับโปรตีนที่ช่วยสร้างความแข็งแรงของชั้นเยื่อบุผิวทางเดินอาหาร (tight junction protein) zona occludens (ZO)-1, occludin และ claudin-1 ได้ด้วย

ถึงแม้ว่าโพรไบโอติกส์ส่วนมากนั้นจัดเป็นสารที่มีความปลอดภัยต่อการบริโภค (generally recognized as safe, GRAS) ตามคำนิยามขององค์การอาหารและยา (Food and drug administration, FDA) ประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่ายังคงมีข้อกังวลในเรื่องความปลอดภัยของการบริโภคหรือใช้เชื้อจุลินทรีย์โพรไบโอติกส์ที่มีชีวิตกับบุคคลบางกลุ่ม โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drug) หรือผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อที่ทำให้เกิดภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง (immunodeficiency) หรือในกลุ่มเปราะบาง เช่น เด็กเล็ก หรือผู้สูงอายุ ถึงแม้ว่าจะพบได้น้อยแต่มีรายงานอุบัติการณ์ของการเกิดผลข้างเคียงจากการใช้โพรไบโอติกส์ในบุคคลกลุ่มดังกล่าว เช่น เกิดการเคลื่อนย้ายของเชื้อโพรไบโอติกส์จากภายในทางเดินอาหารไปยังกระแสเลือดในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ [10] จึงนำมาสู่การพัฒนาส่วนประกอบที่ไม่มีชีวิต ไม่ว่าจะเป็นเซลล์ทั้งเซลล์ของโพรไบโอติกส์ที่ตายแล้ว (inactivated microorganism) หรือองค์ประกอบเพียงบางส่วนของโพรไบโอติกส์มาใช้ทดแทนโพรไบโอติกส์ที่มีชีวิต เรียกว่า “พาราโพรไบโอติกส์ (paraprobiotics)” ผู้ที่เสนอใช้คำนิยามนี้เป็นคนแรกได้แก่ วาเลนตินา ทาเวอร์นิตี (Valentina Taverniti) และ ซิมอน กูเกลเมตตี (Simone Guglielmetti) ในปี พ.ศ. 2554 [11] (รูปที่ 1.2)

ข้อดีของการใช้พาราโพรไบโอติกส์เมื่อเปรียบเทียบกับโพรไบโอติกส์ ได้แก่ การลดโอกาสในการแพร่กระจายของเชื้อโพรไบโอติกส์ที่มีชีวิตไปยังระบบต่าง ๆ ของร่างกาย (systemic dissemination) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ที่มีความผิดปกติของภูมิคุ้มกัน และยังเป็นการเพิ่มความเสถียรและยืดอายุผลิตภัณฑ์ที่มีพาราโพรไบโอติกส์ หรือโพรไบโอติกส์ (สารเมตาบอไลต์ของเชื้อโพรไบโอติกส์ ดังจะกล่าวรายละเอียดในส่วนถัดไป) ได้ เนื่องจากไม่ต้องการระบบสายโซ่ความเย็น (cold chain system) ในการขนส่ง จัดเก็บ และจำหน่ายผลิตภัณฑ์ดังกล่าว การผลิต

เชื้อโพรไบโอติกส์ที่ไม่มีชีวิตนั้นสามารถกระทำได้หลายวิธี เช่น การใช้ความร้อน (thermal inactivation) การใช้รังสีอัลตราไวโอเลต (ultraviolet radiation) การใช้รังสีที่ทำให้เกิดประจุ (ionizing radiation) การใช้ความดันสูง (high pressure) หรือการใช้การสั่นสะเทือน (sonication) เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าชิ้นส่วนบางอย่างของจุลินทรีย์ที่ไม่มีชีวิตนั้น สามารถส่งผลดีต่อสุขภาพ ได้ดีกว่าการใช้จุลินทรีย์แบบที่มีชีวิต [11] [12] [13]

คำนิยามว่า “โพรสโตไบโอติกส์ (postbiotics)” หมายถึง “สารประกอบที่ไม่มีชีวิตของจุลินทรีย์ และ/หรือโครงสร้างของจุลินทรีย์ รวมทั้งสารเมตาบอไลต์ของจุลินทรีย์ที่ส่งผลดีต่อสุขภาพร่างกาย” ตัวอย่างของโพรสโตไบโอติกส์ เช่น โมเลกุล exopolysaccharides (EPS), lipoteichoic acid, peptidoglycan-derived muropeptides หรือ pili โพรสโตไบโอติกส์ยังหมายถึงความรวมไปถึงสารที่ถูกสร้างขึ้นจากกระบวนการเมตาบอลิซึมของจุลินทรีย์ ได้แก่ สารเมตาบอไลต์ (microbial metabolite) เช่น กรดไขมันสายสั้น (short-chain fatty acid, SCFA) ตัวที่สำคัญได้แก่ กรดอะซิติก (acetic acid) กรดโพรพิโอนิก (propionic acid) และกรดบิวทีริก (butyric acid) ซึ่งมักพบเป็นองค์ประกอบหลักของส่วนที่เป็นน้ำอาหารเลี้ยงเชื้อโพรไบโอติกส์ที่ปราศจากเซลล์ ที่เรียกว่า “cell-free supernatant (CFS)”



รูปที่ 1.2 ความสัมพันธ์ของคำนิยามของโพรไบโอติกส์ (probiotics), พรีไบโอติกส์ (prebiotics), พาราโพรไบโอติกส์ (paraprobiotics), โพรสโตไบโอติกส์ (postbiotics), ซินไบโอติกส์ (synbiotics) และอิมมูโนไบโอติกส์ (immunobiotics) ที่เกี่ยวข้องกับการใช้จุลินทรีย์และผลิตภัณฑ์ของจุลินทรีย์ต่อสุขภาพมนุษย์

ที่มา: ภาพโดยปารเมศ เทียนนิมิตร สร้างจาก BioRender.com ผ่านทาง <https://app.biorender.com>

การใช้โพรไบโอติกส์เพื่อป้องกันโรคและส่งเสริมสุขภาพมนุษย์

ในช่วงระหว่างปี พ.ศ. 2554-2560 องค์กร World Gastroenterology Organization (WGO) ได้รายงานคุณสมบัติของโพรไบโอติกส์ในการรักษาโรคต่าง ๆ ในมนุษย์ดังต่อไปนี้ (1) ป้องกันการเกิดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก (colorectal cancer) (2) ป้องกันและรักษาโรคอุจจาระร่วง (3) ใช้รักษาการติดเชื้อแบคทีเรีย *Helicobacter pylori* ในกระเพาะอาหาร (4) ป้องกันและรักษาภาวะ hepatic encephalopathy (5) ป้องกันการเป็นกลับซ้ำของภาวะลำไส้อักเสบในผู้ป่วยโรคไอบีดี (inflammatory bowel disease, IBD) และ (6) กระตุ้นภูมิคุ้มกันโดยรวมของร่างกาย ต่อมาในปี พ.ศ. 2563 The American Gastroenterological Association ได้แนะนำให้ใช้โพรไบโอติกส์ในการป้องกันภาวะทางเดินอาหารอักเสบ necrotizing enterocolitis (NEC) ในทารกที่คลอดก่อนกำหนดที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า 37 สัปดาห์ หรือทารกแรกเกิดที่มีน้ำหนักตัวแรกเกิดน้อยกว่า 2,500 กรัม และแนะนำให้ใช้โพรไบโอติกส์เพื่อช่วยลดอุบัติการณ์การติดเชื้อ *Clostridioides difficile* ในผู้ป่วยที่ต้องรับประทานยาปฏิชีวนะติดต่อกันเป็นเวลานาน

ในปัจจุบันเป็นที่ทราบกันดีแล้วอย่างกว้างขวางในวงการวิทยาศาสตร์และการแพทย์ถึงบทบาทของจุลชีพที่อาศัยอยู่กับร่างกายมนุษย์ทั้งที่อยู่ภายในทางเดินอาหาร และเยื่อเมือกบริเวณต่าง ๆ รวมทั้งบริเวณผิวหนัง โดยในสภาวะปกติจะไม่ก่อให้เกิดโรค แต่เชื่อว่ามีบทบาทสำคัญในการรักษาสมดุลของร่างกายหรือกระตุ้นให้เกิดสุขภาพที่ดีแก่ร่างกายโฮสต์ ที่เรียกว่า “ไมโครไบโอม (microbiota)” หรือ “ไมโครไบโอม (microbiome)” โดยคำนิยามของไมโครไบโอมจะหมายถึงตัวของจุลชีพเอง แต่ในขณะที่คำว่า ไมโครไบโอม มักจะหมายรวมทั้งตัวจุลชีพ ยีนของจุลชีพ และสิ่งแวดล้อมที่จุลชีพอาศัยอยู่ในมุมมองเชิงระบบนิเวศ Sender R. และคณะ ในปี พ.ศ. 2559 [14] ได้คำนวณพบว่าในมนุษย์เพศชายที่มีน้ำหนักตัว 70 กิโลกรัมจะมีอัตราส่วนของจำนวนเซลล์แบคทีเรียต่อจำนวนเซลล์มนุษย์อยู่ที่ประมาณ 1.3 ต่อ 1 และคิดเป็นน้ำหนักของจุลชีพทั้งหมดที่เป็นมวลชีวภาพ (biomass) ประมาณ 0.2 กิโลกรัม โดยในมนุษย์แต่ละคนจะมีเซลล์จุลชีพที่จัดเป็นไมโครไบโอมอาศัยอยู่ในทั้งร่างกายประมาณ 39 ล้านล้าน (trillion) เซลล์ โดยมีจำนวนหนาแน่นมากที่สุดอยู่ที่ภายในลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย (distal colon) มีความหนาแน่นของจุลชีพที่เป็นแบคทีเรียอยู่ประมาณ 10^{11} ถึง 10^{12} เซลล์ต่อกรัมของน้ำหนักอุจจาระ [15] [16] ในขณะที่เซลล์มนุษย์มีทั้งหมดรวมกันประมาณ 30 ล้านล้าน

ไมโครไบโอมานั้นประกอบไปด้วยกลุ่มของสิ่งมีชีวิตหลายชนิดทั้งที่เป็นเชื้อแบคทีเรีย (Eubacteria) อาเคีย (Archaea หรือ Archeobacteria) และจุลชีพที่เป็นยูคาริโอต ได้แก่ เชื้อรา และเชื้อโปรโตซัว แต่ในสัดส่วนที่น้อยกว่าเชื้อแบคทีเรียมาก ไมโครไบโอมมีถิ่นที่อยู่อาศัยภายในช่องโพรงต่าง ๆ ของร่างกาย โดยบริเวณที่พบหนาแน่นที่สุด ได้แก่ ทางเดินอาหาร รองลงมาคือทางเดินหายใจ ซึ่งมีกลุ่มของจุลชีพเด่นทั้งที่เป็น เชื้อแบคทีเรีย เชื้อรา และเชื้อไวรัส นอกจากนี้ทางเดินปัสสาวะและสืบพันธุ์ ยังคงมีเชื้อแบคทีเรียเป็นไมโครไบโอมหลัก บริเวณผิวหนังของ

ร่างกายมีกลุ่มไมโครไบโอตาที่แตกต่างกันไป พื้นผิวของทางเดินอาหารเป็นพื้นที่ที่มีอาณาบริเวณมากที่สุดในร่างกาย (ประมาณ 250-400 ตารางเมตร) ในแต่ละวันจะพบกับสิ่งแปลกปลอมจากภายนอกทั้งสิ่งที่เป็นประโยชน์จากร่างกาย (อาหาร) หรือสิ่งที่เป็นอันตราย (เชื้อก่อโรคและสารพิษที่ปนมากับอาหารและน้ำดื่ม) ระบบภูมิคุ้มกันแบบเยื่อเมือกในทางเดินอาหารสามารถแยกความแตกต่างระหว่างทั้งสองสิ่งนี้ได้ โดยการไม่ทำให้เกิดการตอบสนองต่อสิ่งที่จำเป็นต่อร่างกายที่ผ่านเข้ามาทางเดินอาหาร เช่น อาหาร จากปรากฏการณ์ที่เรียกว่า “oral food tolerance” กล่าวโดยย่อคือ ระบบภูมิคุ้มกันในทางเดินอาหารของร่างกายมีกลไกในการทำให้ไม่เกิดการตอบสนองต่อแอนติเจนที่จำเป็นต่อร่างกาย อย่างเช่น อาหาร ผ่านกลไกหลักคือ การสร้าง regulatory T cell (Treg cell) ที่มีความจำเพาะกับแอนติเจนของอาหารแต่ละชนิด โดย Treg cell ทำหน้าที่ลดการอักเสบโดยการหลั่งไซโตไคน์ต้านอักเสบ (anti-inflammatory cytokine) IL-10 และ transforming growth factor (TGF)- β ออกมาภายในเนื้อเยื่อทางเดินอาหาร เพื่อลดปฏิกิริยาที่เกิดจาก Th1 หรือ Th2 cell ที่เป็นสาเหตุของการอักเสบของทางเดินอาหาร หรือการแพ้อาหาร (food allergy) โดยเมตาบอไลต์ที่สำคัญจากกระบวนการเมตาบอลิซึมของไมโครไบโอตาหรือเชื้อโปรไบโอติกส์จะไปกระตุ้นการทำงานของ Treg cell ภายในเนื้อเยื่อทางเดินอาหาร [17]

ไมโครไบโอตาในทางเดินอาหารนั้นเป็นปัจจัยสำคัญต่อพัฒนาการของระบบภูมิคุ้มกันทั้งแบบเยื่อเมือกและแบบในกระแสเลือดของร่างกาย การที่มีสมดุลของระบบนิเวศของไมโครไบโอตาที่ดี (gut homeostasis) นั้นจะทำให้มีการสะสมของสารเมตาบอไลต์จากจุลินทรีย์ในระดับที่ส่งผลดีต่อสุขภาพร่างกาย แต่หากสมดุลระบบนิเวศของไมโครไบโอตาในทางเดินอาหารเสียไป (gut dysbiosis) อาจจะนำไปสู่การเกิดโรคต่าง ๆ ในมนุษย์ขึ้นได้ เช่น โรคติดเชื้อทางเดินอาหาร โรคติดเชื้อทางเดินหายใจ รวมถึงโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง (non-communicable disease, NCD) อย่างเช่น โรคเมตาบอลิก โรคอ้วน โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก โรคลำไส้อักเสบไอบีดี โรคภูมิแพ้บางโรค หรือแม้กระทั่งโรคทางจิตเวชบางโรคได้ [15]

องค์ประกอบของไมโครไบโอตาของมนุษย์ที่เป็นเชื้อแบคทีเรียนั้นประกอบไปด้วยเชื้อแบคทีเรียใน 5 ไฟลัมหลัก ได้แก่ (1) Bacillota (ชื่อเดิมคือ Firmicutes) (2) Bacteroidota (ชื่อเดิมคือ Bacteroidetes) (3) Actinomycetota (ชื่อเดิมคือ Actinobacteria) (4) Pseudomonadota (ชื่อเดิมคือ Proteobacteria) และ Verrucomicrobiota (ชื่อเดิมคือ Verrucomicrobia) อย่างไรก็ตาม องค์ประกอบในระดับจีนัส (genus) หรือสปีชีส์ (species) ของไมโครไบโอตาของแต่ละบุคคลนั้นยังขึ้นอยู่ปัจจัยหลายอย่าง โดยมีปัจจัยภายนอกที่สำคัญ เช่น อาหาร อายุ การได้รับประทานยาปฏิชีวนะ การออกกำลังกาย และถิ่นที่อยู่อาศัย

มีหลักฐานทางงานวิจัยในมนุษย์แบบที่เป็น randomized controlled trail (RCT) หลายชิ้นแสดงให้เห็นว่าโปรไบโอติกส์มีบทบาทในการช่วยป้องกันรักษาโรคในมนุษย์และสัตว์บางอย่างได้ Hatakka K. และคณะ พบว่า เด็กสุขภาพดีอายุระหว่าง 1-6 ปี ที่ดื่มนมที่มีการเสริมเชื้อโปรไบโอติกส์

Lactobacillus rhamnosus GG (LGG) เป็นเวลาติดต่อกัน 7 เดือน จะมีโอกาสป่วยเป็นโรคติดเชื้อทางเดินหายใจและขาดเรียนน้อยกว่าเด็กที่ไม่ได้รับโพรไบโอติกส์ LGG เสริมในนมที่รับประทาน [18] Hatakka K. และคณะ [19] รายงานว่า อาสาสมัครสุขภาพดีเพศชายจำนวน 38 คน ที่ได้รับประทานแคปซูลที่มีส่วนผสมของโพรไบโอติกส์ *Lactobacillus rhamnosus* LC705 และ *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermanii* JS ที่มีชีวิต ในปริมาณชนิดละ 2×10^{10} cfu ต่อวัน เป็นเวลาติดต่อกัน 4 สัปดาห์ พบว่า มีจำนวนของแบคทีเรีย lactobacilli และ *Propionibacteria* ในอุจจาระเพิ่มมากขึ้น ในขณะที่เดียวกันพบว่ามีการลดการทำงานของเอนไซม์ β -glucosidase ของเชื้อแบคทีเรียที่พบในอุจจาระของอาสาสมัคร ซึ่งอาจจะมียาพิษสำคัญในการลดเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักได้เพราะการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ β -glucosidase, β -glucuronidase และ urease ที่สร้างโดยเชื้อแบคทีเรียในทางเดินอาหารมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก เชื้อแบคทีเรียผลิตกรดแลคติกบางชนิดสามารถลดการทำงานของเอนไซม์เหล่านี้ได้

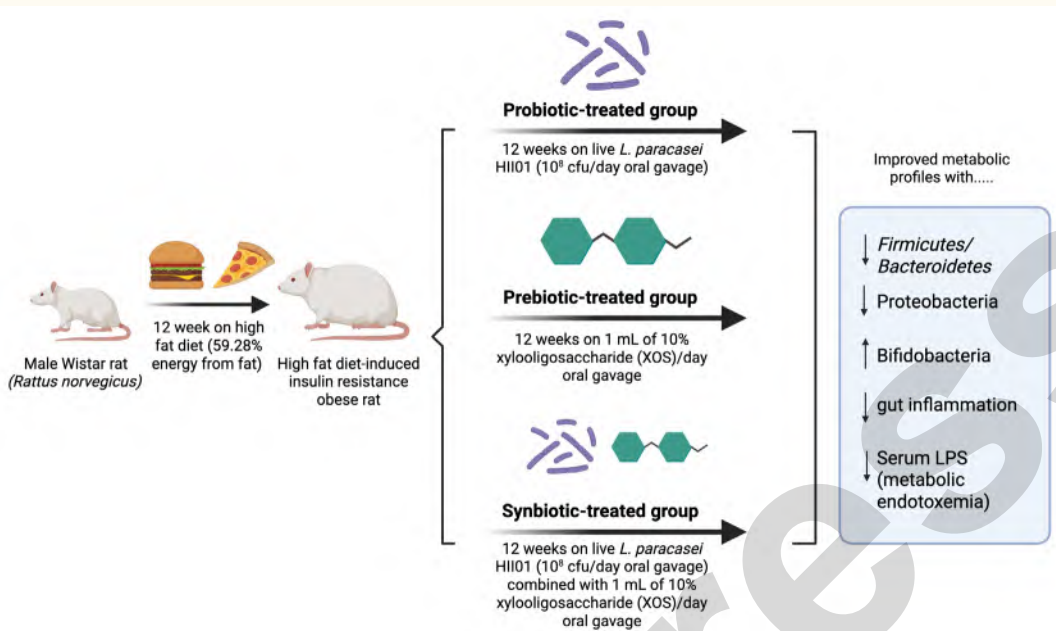
ถึงแม้จะมีรายงานถึงผลดีต่อสุขภาพจากการใช้ผลิตภัณฑ์โพรไบโอติกส์มากมาย สิ่งที่ต้องคำนึงถึงในการใช้โพรไบโอติกส์กับสุขภาพ คือ ความแตกต่างของสายพันธุ์โพรไบโอติกส์ที่ใช้ (strain-specific effect) ที่อาจทำให้ผลการศึกษาวิจัยที่ได้มีความแตกต่างกัน [20] ผลของ strain-specific effect มีความสำคัญต่อผลการศึกษาเชื้อโพรไบโอติกส์มาก อธิบายได้ว่า ผลที่ได้ อาจ会有ความแตกต่างกันจากการใช้เชื้อโพรไบโอติกส์ชนิดเดียวกัน แต่คนละสายพันธุ์ (strain) หรืออาจเกิดจากความแตกต่างของกลุ่มประชากรที่ได้รับโพรไบโอติกส์ ทั้งนี้เนื่องจากสายพันธุ์ของโพรไบโอติกส์ที่แตกต่างกันนั้น อาจมีความแตกต่างกันในส่วนของ ยีน เมตาบอลิซึม ความสามารถในการเกาะติดกับผนังลำไส้ หรือผลในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกาย เช่น งานวิจัยเชิง meta-analysis ของ Poon T. และคณะ [21] รายงานว่าการบริโภคนมเปรี้ยวพร้อมดื่มที่มีโพรไบโอติกส์ *Lactocaseibacillus paracasei* subsp. *Paracasei* CNCM I-1518 (ชื่อเดิมคือ *Lactobacillus casei* CNCM I-1518) ไม่ได้มีผลโดยตรงต่อการลดอุบัติการณ์ ความรุนแรงของการเกิดโรคติดเชื้อทางเดินอาหาร หรือโรคติดเชื้อทางเดินหายใจในผู้ที่มีสุขภาพดี

นอกจากนี้โมเดลที่ใช้ในการศึกษาผลของเชื้อโพรไบโอติกส์ยังส่งผลต่อผลวิจัยได้เช่นกัน Wang H. และคณะ [22] รายงานว่าการป้องกันก่อเกลวรวมของเชื้อโพรไบโอติกส์ 3 สายพันธุ์ ได้แก่ *Lactocaseibacillus rhamnosus* CCFM1279, *Limosilactobacillus reuteri* CCFM1145 และ *Lactocaseibacillus casei* CCFM1127 ให้แก่หนูทดลองทางปาก ในขนาด 10^{10} cfu ต่อวัน ติดต่อกันเป็นเวลา 1 สัปดาห์ ก่อนการติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ (influenza virus) สายพันธุ์ H1N1 นั้น พบว่าการได้รับเชื้อโพรไบโอติกส์สามารถยับยั้งการแบ่งตัวของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ และลดความรุนแรงของการทำลายเนื้อเยื่อปอดที่ติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ในหนูทดลองได้ โดยเพิ่มการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในกระแสเลือด การแสดงออกของยีนที่สร้างไซโตไคน์สื่ออักเสบ tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-1 β และ IL-6 ได้ และหนูทดลองที่ได้รับการป้องกันเชื้อโพรไบโอติกส์นั้น

มีการเพิ่มขึ้นของประชากรไมโครไบโอตาชนิด *Alistipes*, *Rikenella* และ *Parvibacter* (ซึ่งไม่มีรายงานการก่อโรคในทางเดินอาหาร) อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับหนูทดลองในกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับการป้อนเชื้อโปรไบโอติกส์

ตัวอย่างของการใช้เชื้อโปรไบโอติกส์ในโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง เช่น Thiennimitr P. และคณะ [23] พบว่าการให้เชื้อโปรไบโอติกส์ *Lactobacillus paracasei* HII01 (คัดแยกได้จากผักตบถ) โปรไบโอติกส์ xylooligosaccharide (XOS) และการให้ร่วมกันแบบซินไบโอติกส์ (ส่วนผสม 1:1 ของโปรไบโอติกส์ HII01 และโปรไบโอติกส์ XOS) นั้นช่วยลดความแปรปรวนของไมโครไบโอตาภายในทางเดินอาหาร และลดการอักเสบของเนื้อเยื่อทางเดินอาหารในหนูอ้วนที่มีภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) จากการได้รับอาหารไขมันสูง โดยทำการทดลองในหนูวิสตาแรท (Wistar rat, *Rattus norvegicus*) เพศผู้ที่มีภาวะดื้อต่ออินซูลินจากการได้รับอาหารไขมันสูงเป็นเวลาติดต่อกันนาน 12 สัปดาห์ และได้รับการป้อนด้วย *L. paracasei* HII01 (10^8 cfu ต่อวัน) หรือ 1 มิลลิลิตรของ 10% XOS หรือให้ร่วมกันทั้ง *L. paracasei* HII01 (10^8 cfu) และ 1 มิลลิลิตรของ 10% XOS ติดต่อกันเป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าหนูที่มีภาวะดื้อต่ออินซูลินจะมีสัดส่วนของไมโครไบโอตาชนิด Proteobacteria (*Enterobacteriaceae*) เพิ่มขึ้น แต่มี *Bifidobacteria* ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับหนูกลุ่มควบคุม และการได้รับโปรไบโอติกส์ โปรไบโอติกส์ และซินไบโอติกส์ ดังกล่าวติดต่อกันเป็นเวลา 12 สัปดาห์สามารถปรับเปลี่ยนกลุ่มประชากรไมโครไบโอตาในทางเดินอาหาร (อุจจาระ) ของหนู โดยลดอัตราส่วนของ *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B) และลดระดับของ *Proteobacteria* (ตัวบ่งชี้ภาวะ gut dysbiosis) ลงมาได้ แตกต่างจากหนูกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับโปรไบโอติกส์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามมีหลายงานวิจัยที่บ่งชี้ว่าการใช้ตัวชี้วัดที่เป็น F/B ratio นั้นมีความสัมพันธ์กับภาวะอ้วนมากกว่าที่จะใช้เป็นตัวบ่งชี้ในโรคอื่น ๆ อย่าง เช่น โรคเบาหวาน หรือโรคทางหัวใจและหลอดเลือด [24]

นอกจากนี้พบว่าหนูอ้วนกลุ่มที่ได้รับโปรไบโอติกส์ XOS เพียงอย่างเดียว นั้น จะมีปริมาณของ *Bifidobacteria* เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ เนื่องจาก XOS มี bifidogenic effect ในการกระตุ้นเฉพาะการเจริญเติบโตของ *Bifidobacteria* และการได้รับโปรไบโอติกส์ โปรไบโอติกส์ และซินไบโอติกส์ ในหนูอ้วนที่ดื้อต่ออินซูลินจะช่วยลดปฏิกิริยาการอักเสบในทางเดินอาหารส่วน ileum และ colon โดยลดการแสดงออกของยีนส์อักเสบ *IL6* และ *IL1b* ที่ควบคุมการสร้างโปรตีน *IL-6* และ *IL-1β* ตามลำดับ ตลอดจนภาวะอักเสบในกระแสเลือด (metabolic endotoxemia) ที่เกิดจากการรั่วของชั้นเยื่อบุทางเดินอาหารที่ทำให้เกิดการเคลื่อนที่ของโมเลกุล lipopolysaccharide (LPS) ของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบจากทางเดินอาหารเข้าสู่กระแสเลือดของหนูทดลองได้ (รูปที่ 1.3)



รูปที่ 1.3 ตัวอย่างการใช้เชื้อโพรไบโอติกส์ในโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง โพรไบโอติกส์ *Lactobacillus paracasei* HII01 และพรีไบโอติกส์ xylooligosacchraide (XOS) ช่วยปรับเปลี่ยนไมโครไบโอมในทางเดินอาหารและลดการอักเสบในทางเดินอาหารและเลือดของหนูอ้วนที่มีภาวะดื้อต่ออินซูลินจากการได้รับอาหารไขมันสูง จากงานวิจัยของ Thiennimitr P. และคณะ

ที่มา: ภาพโดยปรเมศ เทียนนิมิตร สร้างจาก BioRender.com ผ่านทาง <https://app.biorender.com>

unสรุป

มนุษย์ค้นพบการใช้ประโยชน์จากจุลินทรีย์ที่เกี่ยวข้องในกระบวนการผลิตและถนอมอาหารมาเป็นระยะเวลานาน โดยเฉพาะอย่างยิ่งเชื้อแบคทีเรียผลิตกรดแลคติก ความรู้ ความเข้าใจเกี่ยวกับประโยชน์ของเชื้อโพรไบโอติกส์กับสุขภาพของมนุษย์และสัตว์ได้รับความสนใจจากนักวิทยาศาสตร์ทั่วโลกมาเป็นเวลาหลายทศวรรษ พร้อมกับการพัฒนาต่อยอดองค์ความรู้ที่เกี่ยวข้องมาโดยตลอดในปัจจุบันมีระเบียบวิธีวิจัย โมเดลการทดลองที่เกี่ยวข้องที่ได้รับการยอมรับมากมาย นำไปสู่ความก้าวหน้าของงานวิจัยทั้งในสาขาจุลชีววิทยา ภูมิคุ้มกันวิทยา อณูชีววิทยา ตลอดจนวิทยาศาสตร์การอาหาร และเป็นตัวขับเคลื่อนที่สำคัญในการจะนำประโยชน์จากปฏิสัมพันธ์ของจุลินทรีย์และระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย เพื่อประโยชน์ในทางการแพทย์ทั้งในบริบทของโรคติดเชื้อ และโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง

เอกสารอ้างอิง

1. Ozen, M. and E.C. Dinleyici, *The history of probiotics: the untold story*. Benef Microbes, 2015. 6(2): p. 159-65.
2. Gasbarrini, G., F. Bonvicini, and A. Gramenzi, *Probiotics history*. J Clin Gastroenterol, 2016., Proceedings from the 8th Probiotics, Prebiotics & New Foods for Microbiota and Human Health meeting held in Rome, Italy on September 13-15, 2015: p. S116-S119.
3. Gyorgy, P., *A hitherto unrecognized biochemical difference between human milk and cow's milk*. Pediatrics, 1953. 11(2): p. 98-108.
4. Lee, J.H. and D.J. O'Sullivan, *Genomic insights into bifidobacteria*. Microbiol Mol Biol Rev, 2010. 74(3): p. 378-416.
5. Plaza-Diaz, J., L. Fontana, and A. Gil, *Human milk oligosaccharides and immune system development*. Nutrients, 2018. 10(8).
6. Scaldaferri, F., et al., *Role and mechanisms of action of Escherichia coli Nissle 1917 in the maintenance of remission in ulcerative colitis patients: An update*. World J Gastroenterol, 2016. 22(24): p. 5505-11.
7. Gibson, G.R. and M.B. Roberfroid, *Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics*. J Nutr, 1995. 125(6): p. 1401-12.
8. Clancy, R., *Immunobiotics and the probiotic evolution*. FEMS Immunol Med Microbiol, 2003. 38(1): p. 9-12.
9. Janyuang, C., et al., *Characterization and probiotic properties of Lactobacilli from human breast milk*. 3 Biotech, 2019. 9(11): p. 398.
10. Rastogi, S. and A. Singh, *Gut microbiome and human health: Exploring how the probiotic genus Lactobacillus modulate immune responses*. Front Pharmacol, 2022. 13: p. 1042189.
11. Taverniti, V. and S. Guglielmetti, *The immunomodulatory properties of probiotic microorganisms beyond their viability (ghost probiotics: proposal of paraprobiotic concept)*. Genes Nutr, 2011. 6(3): p. 261-74.
12. Singh, A., et al., *Parabiotics as next-generation microbiome therapeutics: insights into mechanisms, evidence, and therapeutic potential*. Curr Microbiol, 2026. 83(6).

13. Kataria, J., et al., *Probiotic microbes: do they need to be alive to be beneficial?* Nutr Rev, 2009. 67(9): p. 546-50.
14. Sender, R., S. Fuchs, and R. Milo, *Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body.* PLoS Biol, 2016. 14(8): p. e1002533.
15. Ogunrinola, G.A., et al., *The human microbiome and its impacts on health.* Int J Microbiol, 2020. 2020: p. 8045646.
16. Ehrlich, S.D., *The human gut microbiome impacts health and disease.* C R Biol, 2016. 339(7-8): p. 319-23.
17. Commins, S.P., *Mechanisms of oral tolerance.* Pediatr Clin North Am, 2015. 62(6): p. 1523-9.
18. Hatakka, K., et al., *Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial.* BMJ, 2001. 322(7298): p. 1327.
19. Hatakka, K., et al., *The influence of Lactobacillus rhamnosus LC705 together with Propionibacterium freudenreichii ssp. shermanii JS on potentially carcinogenic bacterial activity in human colon.* Int J Food Microbiol, 2008. 128(2): p. 406-10.
20. Jankiewicz, M., et al., *Strain-specificity of probiotics in pediatrics: a rapid review of the clinical evidence.* J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2023. 76(2): p. 227-231.
21. Poon, T., et al., *Effects of a fermented dairy drink containing lactobacillus paracasei subsp. paracasei cncm i-1518 (lactobacillus casei cncm i-1518) and the standard yogurt cultures on the incidence, duration, and severity of common infectious diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* Nutrients, 2020. 12(11).
22. Wang, H., et al., *Effect of mixed probiotics on alleviating H1N1 influenza infection and regulating gut microbiota.* Foods, 2024. 13(19).
23. Thiennimitr, P., et al., *Lactobacillus paracasei HII01, xylooligosaccharides, and synbiotics reduce gut disturbance in obese rats.* Nutrition, 2018. 54: p. 40-47.
24. Magne, F., et al., *The Firmicutes/Bacteroidetes ratio: a relevant marker of gut dysbiosis in obese patients?* Nutrients, 2020. 12(5).

“เป็นหนังสือวิชาการเชิงลึกที่อธิบายเกี่ยวกับกลไกของโพรไบโอติกส์แบคทีเรีย
ผลิตกรดแลคติก ในการต่อต้านการติดเชื้อแบคทีเรียในทางเดินอาหาร และทางเดินปัสสาวะ
โดยเรียบเรียงจากข้อมูลที่น่าสนใจ ใช้แหล่งอ้างอิงจากบทความวิจัย ทั้งที่เป็นงานวิจัย
ในมนุษย์ สัตว์ทดลอง หรือเซลล์เพาะเลี้ยง เหมาะสำหรับนักศึกษาระดับบัณฑิตศึกษา
(ป.โท หรือ ป.เอก) รวมทั้งนักวิจัยในสาขาจุลชีววิทยาทางการแพทย์และภูมิคุ้มกันวิทยา
ที่มีความสนใจในเรื่องของการใช้จุลินทรีย์ที่มีประโยชน์ในการยับยั้งจุลินทรีย์ก่อโรค
โดยมีระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายเข้ามามีบทบาทสำคัญ”



CHIANG MAI
UNIVERSITY PRESS

ISBN 978-616-620-115-4



9 786166 201154