

# 从肠道菌群紊乱探讨炎症性皮肤病的发病机制

王小燕\*

内蒙古鄂尔多斯市东胜区人民医院 内蒙古 鄂尔多斯市 017000

**摘要:** 人类肠道中生活着大约1000种细菌,其中占肠道菌群99%以上的共生菌群与人类宿主的消化、营养、代谢、免疫等功能密切相关,相当于是与人体共生的一个重要“器官”。肠道菌群组成的改变、细菌代谢活性的变化或菌群局部分布的变化均可引起菌群紊乱。研究表明,肠道菌群紊乱与局部以及系统性的慢性低度炎症的发生和(或)发展关系密切。

**关键词:** 皮肤病,炎症性;肠道菌群;菌群紊乱;益生菌

## 引言

现已证实,肠道共生菌群与宿主的消化吸收、营养代谢、免疫炎症等关系密切,相当于是与人体共生的一类重要“器官”,有时甚至对疾病的发生、发展起到决定性作用。人体内肠道菌群种类约1000种,细胞数量达到 $10^{14}$ ,所含基因数目近似于人体基因组的百倍。肠道菌群组成的改变、细菌代谢活性的变化或菌群局部分布的变化均可引起菌群紊乱。紊乱的肠道菌群可通过肠肝轴、肠脑轴、肠皮肤轴等参与炎症、感染、过敏性疾病及癌症等发病,因此可用“牵一发而动全身”来形容肠道菌群的作用。皮肤作为人体最大的器官,被覆于整个体表,虽看似与肠道菌群遥不可及,但近年来大量研究表明,肠道菌群紊乱与银屑病、玫瑰痤疮、特应性皮炎等慢性炎症性皮肤病的病程发展有着密切关系。

## 1 肠道菌群概况

### 1.1 肠道菌群的建立及作用

胎儿所处的外环境即子宫内相对无菌,肠道内无微生物定植,辅助性T淋巴细胞2(helper Tcell, Th)应答在其免疫环境中占优势。分娩时,母体阴道及外界的细菌迅速进入婴儿体内定植。分娩、喂养方式及母体孕期是否使用抗生素等决定了婴儿体内微生物定植模式。两岁以后,Th1将逐渐取代Th2在免疫环境中占优势。此阶段,若肠道菌群异常,可使转换受阻,Th2仍占优势。由此可见,肠道菌群在机体早期就已展现出重要作用。肠道菌群总重量不到1.5kg,但在很大程度上影响着人体的运转。目前已知的肠道菌群基本作用是完成宿主自身难以实现的生理功能,主要表现在代谢、内分泌和免疫3个方面。在代谢方面,肠道菌群可以单独或与宿主共同代谢宿主自身不能利用的物质产生小分子及能量,例如短链脂肪酸。在内分泌方面,肠道菌群可以分泌多数有益于人体的小分子,其中包括儿茶酚胺等具有内分泌效应物质。在免疫方面,肠道菌群可以通过影响多达人体70%的免疫细胞和免疫球蛋白来调控人体免疫系统的发育和成熟。

### 1.2 肠道菌群紊乱

人体内存在肠肺轴、肠肝轴、肠脑轴、肠骨轴以及肠皮肤轴,因此肠道菌群紊乱引发的炎症紊乱也可能会波及其他部位,甚至全身。研究表明在易感个体中,肠道菌群紊乱引发的局部以及系统性的慢性炎症与自闭、哮喘、胰岛素抵抗、肥胖、自身免疫性关节炎、慢性疲劳综合征等慢性病的发展关系密切。肠道菌群紊乱引发全身性炎症的机制主要涉及到病原菌内毒素入血诱发加剧炎症反应、调节性T细胞(Tregulatorycell, Treg)数量/功能受阻,其对Th1、Th2和Th17等效应细胞的应答调控减弱等。此外,肠道菌群紊乱也会影响药物代谢及疾病治疗效果,不同个体对药物的不同反应也可能与体内菌群的差异密切相关。

\*通讯作者:王小燕,女,汉族,1974年10月,内蒙古鄂尔多斯市达拉特旗人,本科,主治医师,研究方向:皮肤与性病科,邮箱:2545835794@qq.com

## 2 肠道菌群与人体健康

生理性细菌是人体的有益微生物也是肠道菌群的主要构成者,包括乳杆菌、双歧杆菌、类杆菌和消化球菌等。其可通过促进肠道蠕动和抑制硫化氢等神经毒气的产生维持肠道的微生态平衡。研究表明当人体肠道中有益微生物如乳杆菌和双歧杆菌占优势时,会增加人体健康和长寿的概率。但随着年龄的增长,人体内的有益微生物会逐渐减少,而有害微生物则会相应增加。目前认为,肠道菌群在帮助机体营养代谢及阻止外源微生物感染方面起重要作用。其可代谢人体上皮细胞产生的内源性黏液和不易消化的食物残渣,为食物的消化吸收提供不同于机体本身的酶和生化途径。在这一过程中,肠道菌群不仅为人体提供了能量,也为其自身的生长和繁殖创造了条件。此外,结肠能量的主要来源是碳水化合物的发酵。不易消化的碳水化合物主要包括大量的多糖,少量未被消化的寡糖以及未被吸收的糖类和醇类,其代谢最终产生短链脂肪酸(SCFA)。

## 3 肠道菌群与皮肤病研究

### 3.1 肠道菌群紊乱与银屑病

银屑病是一种难治性、易复发的慢性炎症性皮肤病,以红斑鳞屑为主要表现。流行病学调查显示银屑病的发生发展通常伴随着诸如炎症肠病在内的胃肠道炎症反应,且银屑病患者出现胃肠道不适症状及并发炎症肠病的概率均较正常人群高。这表明,银屑病的发生发展可能与胃肠道疾病存在某些关联。有研究指出,银屑病患者肠道菌群多样性较健康人低,且某些保护性有益菌(如普拉梭菌)在银屑病和炎症肠病中均减少。例如在门层级,健康人中可检测到的 *Saccharibacteria* 菌仅在个别银屑病患者中存在。此外,银屑病和炎症肠病的易感基因还存在一定的重叠。由此推测,银屑病与肠道菌群紊乱相关,肠道菌群紊乱可能参与到银屑病的慢性病程。肠道菌群的改变如何参与银屑病的慢性炎症反应病程尚无明确机制。

### 3.2 肠道菌群紊乱与湿疹

湿疹是一种以明显瘙痒、渗出倾向为特点的皮肤病,多见于6~12个月的婴幼儿。湿疹的病因复杂,主要与各种原因引起的Th1/Th2失衡有关。研究表明肠道菌群在免疫系统的发育成熟过程中起重要作用,而肠道菌群的紊乱可能会破坏机体Th1/Th2细胞功能之间的平衡。提示肠道菌群紊乱可能与湿疹发生相关联。指出与正常儿童相比,湿疹患儿的双歧杆菌和乳酸杆菌水平显著下降。王彬等发现湿疹患儿肠道中不仅有双歧杆菌和乳酸杆菌含量下降的情况,还出现了炎症因子增多的现象。吴华等进一步研究发现,湿疹患儿的双歧杆菌和大肠杆菌的对数值比值(B/E值)与Th2含量呈负相关,提示着双歧杆菌和大肠杆菌的失调会破坏Th1/Th2的平衡,抑制Th1的活动和Th0向Th2的转化。以上研究表明,湿疹与肠道菌群紊乱关系密切,其机制主要与双歧杆菌、乳杆菌含量的减少和B/E值的偏移,导致的Th1/Th2失衡有关。益生菌是一类通过改善人体肠道菌群平衡而起治疗作用的活性微生物,主要包括乳酸杆菌、双歧杆菌和酵母菌等。大量研究表明,益生菌可对湿疹起到预防和治疗作用。指出与单纯利用外用药物治疗相比,联合益生菌治疗湿疹的效果更明显其有效率可达91.3%。还有研究表明益生菌的使用能有效减少婴儿湿疹的发生风险<sup>[1]</sup>。

### 3.3 肠道菌群紊乱与玫瑰痤疮

玫瑰痤疮,亦称酒渣鼻,是一种主要发生在面部中央的以红斑和毛细血管扩张为特点的慢性炎症性皮肤病,以阵发性潮红、红斑、丘疹、脓疱等为主要临床表现,少数患者还可发展成鼻赘。有研究指出,玫瑰痤疮与炎症性肠病关系密切,如溃疡性结肠炎和克罗恩病。还有研究发现41.7%玫瑰痤疮患者存在空肠未知细菌的过度生长(SIBO),而丘疹脓疱期的患者则高达52.8%,但当SIBO治愈后,玫瑰痤疮亦随之缓解且复发率明显降低。此外,亦有研究显示在根治幽门螺杆菌(HP)后,玫瑰痤疮的病情亦得到明显改善<sup>[2]</sup>。以上研究均表明玫瑰痤疮与胃肠道疾病关系密切,提示其发病机制可能与肠道菌群相关。目前已有研究指出玫瑰痤疮的炎症反应可能涉及肠道菌群紊乱。玫瑰痤疮患者肠道菌群的定植抗力降低,因而易于感染。玫瑰痤疮患者优势菌群明显较正常组低,而肠球菌等条件致病菌增多。此外,HP可导致患者胃肠道内代谢产物的增加,引起一氧化氮和胃泌素水平升高,从而促进肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 和IL-8等炎症因子的产生,其中IL-8可将中性粒细胞诱导至血管内皮及毛囊。所有这些毒性物质及细胞因子均有可能进入微循环系统,损伤血管内皮,加重玫瑰痤疮。肠道菌群紊乱还可引起肠球菌等需氧菌群的增加,从而导致内毒素等有毒物质的分泌增多。

### 3.4 肠道菌群紊乱与AD

AD是一种慢性炎症性皮肤病，常反复发作，缠绵难愈。但对其发病机制尚无定论。有研究指出AD的发生发展可能与肠道菌群紊乱有关，表现为AD患者肠道菌群生物多样性的降低与疾病严重程度成正相关，且AD患者肠道乳酸杆菌和双歧杆菌数量相对于健康人明显减少。此外，多项研究显示使用益生菌纠正肠道菌群失调可对AD起治疗作用。提示肠道菌群紊乱可能与AD有关。动物实验发现，肠道菌群代谢色氨酸产物吲哚-3-甲醛可以通过抑制Th2型细胞因子分泌和IgE产生来缓解AD小鼠模型的皮肤炎性反应。这为从肠道菌群角度治疗AD提供了新希望。

### 总结

肠道菌群的稳定与人体的健康息息相关，而肠道菌群紊乱可促进全身炎性反应导致疾病的发生。在皮肤病方面主要涉及：肠道菌群紊乱→肠道屏障功能受损→内毒素及病原菌入血→炎性反应增强，包括Th1/Th2和Th17/Treg失衡及炎性因子的释放→皮肤病的发生。目前已有研究证实，通过益生菌调控可恢复肠道菌群的稳态，并抑制炎性反应的进一步发展。因此，从肠道菌群的角度治疗炎症性皮肤病，如银屑病，湿疹，玫瑰痤疮和AD可能是未来治疗方式的一个突破口。

### 参考文献

- [1]沈柱.肠道菌群紊乱、慢性系统性炎症与银屑病病程的发展[C]//第十一届全国免疫学学术大会壁报交流集.[出版者不详],2016:87-88.
- [2]王若涵.肠道菌群紊乱模型小鼠皮肤湿疹样改变的相关机制研究[D].桂林医学院,2014.