

# 特应性皮炎与肠道及皮肤菌群的相关性研究

王莹,李钦锋

(天津市儿童医院皮肤科,天津 300000)

**摘要:**特应性皮炎是临床常见的慢性、炎症性皮肤病,多发于婴幼儿。尤其是随着工业化的快速发展,临床发病率不断上升,严重威胁患者的健康。特应性皮炎患者与健康人群肠道菌群、皮肤微生态存在差异,提示特应性皮炎的发生、发展过程中,皮肤和肠道微生物结构发生改变或失调。因此,研究肠道及皮肤菌群与特应性皮炎的相关性具有重要的现实意义。基于此,本文主要对特应性皮炎与肠道及皮肤菌群的相关性进行综述,以期对特应性皮炎的诊治提供参考。

**关键词:**特应性皮炎;肠道菌群;皮肤菌群

**中图分类号:**R758.2

**文献标识码:**A

**DOI:**10.3969/j.issn.1006-1959.2021.14.015

**文章编号:**1006-1959(2021)14-0054-03

## Study on the Correlation Between Atopic Dermatitis and Intestinal and Skin Flora

WANG Ying, LI Qin-feng

(Department of Dermatology, Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300000, China)

**Abstract:** Atopic dermatitis is a common clinical chronic and inflammatory skin disease, which mostly occurs in infants and young children. Especially with the rapid development of industrialization, the clinical incidence rate continues to rise, which seriously threatens the health of patients. There are differences in the intestinal flora and skin microbiota between patients with atopic dermatitis and healthy people, suggesting that during the occurrence and development of atopic dermatitis, the structure of skin and intestinal microbes changes or becomes imbalanced. Therefore, it is of great practical significance to study the correlation between intestinal and skin flora and atopic dermatitis. Based on this, this article mainly reviews the relationship between atopic dermatitis and the intestinal and skin flora, in order to provide a reference for the diagnosis and treatment of atopic dermatitis.

**Key words:** Atopic dermatitis; Intestinal flora; Skin flora

特应性皮炎(atopic dermatitis)的发病机制尚未完全明确,目前公认与肠道菌群失调相关<sup>[1]</sup>。但是随着对特应性皮炎更全面和深入的认识,了解到特应性皮炎不再是某种特定细菌的感染,而是皮肤正常微生物整体结构的变化、屏障功能损害<sup>[2]</sup>。由此推测,肠道及皮肤菌群在特应性皮炎的发生和发展中发挥着复杂重要的作用。本文就特应性皮炎与肠道菌群、皮肤菌群的相关性研究进展综述如下,以期对特应性皮炎的预防、疗效监测和临床治疗等提供参考。

### 1 特应性皮炎

特应性皮炎临床主要特点为皮肤干燥、剧烈瘙痒、慢性复发性湿疹性皮炎<sup>[3]</sup>。特应性皮炎可发生在任何年龄,其中约60%以上的患者初发于婴儿期,并持续至青春期,甚至成年后<sup>[4]</sup>。特应性皮炎发病机制复杂,涉及多种因素,其中环境变化、皮肤屏障破坏会导致皮肤微生态改变,而微生态异常又会通过多种路径反过来破坏皮肤屏障<sup>[5]</sup>。有研究指出<sup>[6]</sup>,特应性皮炎患者皮肤微生物群的多样性降低,皮肤表面金黄色葡萄球菌定植显著升高。同时特应性皮炎患者皮肤表面多伴有其他微生物群改变,如链球菌、不动杆菌

等,其与特应性皮炎的发病密切相关。

### 2 特应性皮炎与肠道菌群

2.1 特应性皮炎患者肠道菌群特点 研究指出<sup>[7]</sup>,特应性皮炎患者肠道菌群受多种环境因素影响,如生活方式、压力、饮食、环境污染等,尤其是婴儿期影响更显著。李春晓等<sup>[8]</sup>回顾性分析研究了特应性皮炎和肠道菌群的关系,结果显示肠道微生物多样性与特应性皮炎的初发、发展呈负相关。但也有多中心研究发现,肠道微生物多样性与特应性皮炎的发展、发生无明显关联。因此,关于特应性皮炎与肠道微生物多样性的相关性尚未有定论,不同研究结果存在差异,需要临床进一步的证实。Thursby E等<sup>[9]</sup>观察比较健康人群与特应性皮炎患者肠道菌群变化情况,结果显示特应性皮炎患者肠道菌群中大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、梭状芽孢杆菌比例显著高于健康人群,而双歧杆菌拟杆菌比例低于健康人群( $P<0.05$ )。该结论表明,特应性皮炎患者肠道菌群结构发生变化,与健康人群存在差异,但与菌群具体的相关性还需要进一步的研究证实。研究显示<sup>[10]</sup>,特应性皮炎患儿肠道菌群中双歧杆菌比例升高,乳酸杆菌比例下降;同时与健康人群、轻度特应性皮炎患者比较,重度患者肠道中丁酸盐和丙酸盐细菌数量显著较少,生物多样性较低( $P<0.05$ )。丙酸盐和丁酸盐属于短链脂肪酸,具有免疫调节和抗炎的作用。但是关于其对肠道菌群的改变是否在特应性皮炎

基金项目:天津市卫生健康委员会科技项目(编号:RC20125)

作者简介:王莹(1985.10-),女,天津人,硕士,主治医师,主要从事儿童皮肤疾病的诊治研究

通讯作者:李钦锋(1973.8-),男,湖北武汉人,本科,主任医师,主要从事儿童皮肤疾病的诊治研究

炎之前,且如何推动特应性皮炎的进展尚未明确,需要进一步探索。总之,肠道菌群变化与特应性皮炎具有一定的相关性,但是其作用机制、作用时间以及可能存在的潜在关联还没有明确的定论和证据,需要今后不断的探索。

**2.2 肠道菌群影响特应性皮炎的途径** 有研究发现<sup>[11]</sup>,益生菌可以改变肠道菌群的组成,从而影响宿主免疫细胞功能,特别是特应性皮炎婴儿。益生菌口服后,可与胃肠黏膜、肠道淋巴组织互相作用,该反应是机体免疫系统最复杂的部分。局部葡萄球菌感染是特应性皮炎常见诱发因素。在 Zhu TH 等<sup>[12]</sup>的研究中,发现婴儿期肠道中定植的金黄色葡萄球菌菌株携带超级抗原和黏附素基因,该菌株与特应性皮炎的发展成负相关。分析认为携带级抗原和黏附素基因的菌株,可能具有促进婴儿免疫系统发育的作用或触发免疫耐受,从而一定程度控制特应性皮炎的发展。但具体的作用机制尚未有定论,还需要不断的深入研究证实。肠道微生物和其代谢产物,会改变肠道黏膜通透性,从而影响皮肤屏障功能。李絮茹<sup>[13]</sup>的研究发现,肠道细菌产生酚,会在皮肤下循环积聚,降低角蛋白 10 的表达,从而影响小鼠的角质形成细胞分化过程,最终导致表皮分化和表皮功能障碍,诱发一系列的疾病。薛倩等<sup>[14]</sup>的研究证实,缺乏益生菌的人群血清中游离甲酚水平升高,而皮肤水合能力下降。肠道微生物菌群的变化,在特应性皮炎中具有重要作用,可能是由于饮食,肠道菌群与皮肤免疫系统之间存在某些联系。蒋有让等<sup>[15]</sup>的研究发现,高纤维饮食动物模型肠道菌群-SCFAs 水平升高,可阻碍 Th2 细胞分化,防止发生过敏性炎症反应。同时有研究显示<sup>[16]</sup>,给予特性应皮炎患者补充双歧杆菌菌株,患者粪便中色氨酸代谢产物浓度升高,瘙痒减轻,生活质量提高。通过补充菌株,粪便中多胺浓度更高,而结肠黏膜功能更好。所以补充摄入菌株,可推动肠道中多胺、丁酸盐的产生,进而诱导 Th1 细胞因子表达,并促进肠道黏膜屏障功能恢复,从而缓解特应性皮炎临床症状。

### 3 特应性皮炎与皮肤菌群

皮肤微生物群的构成受多种因素的影响,具有多样性和特异性。皮肤正常菌群分为两类,包括常驻微生物和暂驻微生物。前者是指长期定植于皮肤,与宿主保持体内平衡的正常的共生微生物群成员,数量和丰度都相对稳定。后者是暂时生活在皮肤表面的微生物,大多属于革兰氏阴性细菌,在皮肤上的组成不稳定。皮肤菌群受多因素的影响,属于独特且复杂的菌群结构。特应性皮炎临床多发于肘窝、

腘窝,研究发现其与皮肤菌群定植特点、改变有关。皮肤菌群通常维持平衡,当平衡遭到破坏时,人体有益菌可能变为病原菌,该改变称为菌群失调。Hidaka T 等<sup>[16]</sup>研究指出,特应性皮炎患者皮肤功能障碍破坏、皮肤内天然保湿因子含量下降,皮肤表面 pH 升高,导致抗菌能力下降,从而引起皮肤表面菌群失调。同时魏向倩等<sup>[17]</sup>的研究认为,皮肤表面脂质成分的改变也会影响皮肤菌群定植,特应性皮炎患者皮肤菌群改变后,宿主免疫应答也会发生变化,从而可能导致皮肤二次感染。婴儿出生时免疫反应以 Th2 型占主要,随着病毒、细菌的逐渐暴露和感染,会引发固有免疫反应刺激 Th1 型细胞因子的表达和释放,使免疫系统逐渐转化,最后形成 Th1 与 Th2 的平衡。

目前,随着医疗技术和经济水平的提供,婴幼儿期过度卫生,病原微生物暴露机会大幅减少,免疫反应仍以初期的 Th2 占优势,产生的白细胞介导因子,可促进 B 淋巴细胞活化产生 IgE,进而促进嗜酸性粒细胞的活化,增加特应性皮炎发生风险。特应性皮炎患者皮肤表面的菌群会随着皮损不同时期而发生变化。在急性期,金黄色葡萄球菌数量会显著上升,菌群多样性下降,外源性微生物入侵的抗菌肽水平也会下降<sup>[18]</sup>,而抗菌肽的主要来源就是皮肤的共生菌群。因此,皮肤菌群变化可能参与特应性皮炎的发病环节,或直接影响个体皮肤炎症反应程度和临床表现。张璋等<sup>[19]</sup>的研究采用抗炎和抗菌药物治疗特应性皮炎,结果显示患者临床症状减轻,病情趋于稳定,且金黄色葡萄球菌数量显著下降,皮肤菌群多样性恢复,尤其是丙酸杆菌、链球菌数量显著上升。该结论也进一步证实特应性皮炎与皮肤菌群变化或失调有密切的关系,且可能是特应性皮炎的主要诱发因素。但是具体是宿主皮肤状况改变,驱动了菌群结构改变,还是继发菌群失调导致菌群结构改变,尚无明确定论。同时,如何通过恢复皮肤菌群平衡来控制 and 预防特应性皮炎,以及应用抗生素治疗特应性皮炎等问题,都需要进一步的临床观察和研究。

### 4 皮肤与肠道健康

皮肤和肠道是人体最大的两个器官,其形态和功能方面存在较大差异。但有研究指出,肠道和皮肤有较为相似的变化和表现,且皮毛与大肠通过肺存在联系<sup>[20]</sup>。皮肤和肠道的生态平衡环境,在不同年龄阶段、不同部位、不同的外界环境影响之下,菌群均会有相应的变化。从生理、结构和病理以及治疗方面对皮肤和大肠进行比较,可以发现大肠与皮毛之间,

生理上存在密切的关系,而病理上又互相影响,皮肤病可引起大肠改变,且大肠疾病会引起皮肤变化<sup>[21]</sup>。有研究证明<sup>[22]</sup>,肠道与皮肤有一致的免疫因子 IgE,能引发类似的免疫反应,同时 B 族维生素缺乏会导致溃疡、口角炎和皮炎等皮肤疾病,而维生素 B<sub>12</sub> 都是由微生物合成,并且需要肠道分泌物的辅助才能被人体吸收。肠道及皮肤都与人体外环境直接接触,二者有类似的信号转导和神经支配通路<sup>[23]</sup>。皮肤和肠道表现呈生物学二态性,在构成免疫屏障方面具有类似的功能,只是表现形式不同<sup>[24-27]</sup>。因此,研究皮肤与肠道菌群的内在联系,也是特应性皮炎治疗的新方向。

## 5 总结

特应性皮炎的发生、发展可能与皮肤菌群和肠道菌群存在潜在的关系,皮肤屏障破坏、肠道菌群和皮肤菌群失调都可能参与特应性皮炎的发病。通过调节皮肤、肠道菌群是临床治疗特应性皮炎的新方法。为了确定肠道菌群和皮肤菌群在特应性皮炎发展中的深入作用,后续研究应该关注肠道菌群及肠道菌群与免疫系统之间相互作用的多种途径。相信随着今后对特应性皮炎发病机制的深入研究,可更进一步了解皮肤和肠道菌群在特应性皮炎中的作用机制,通过调节肠道和皮肤菌群,实现治疗、预防特应性皮炎的目的。

## 参考文献:

- [1]郭震,戴景斌,姜丽亚,等.肠道菌群状态与特应性皮炎病变程度的相关性分析[J].山东医药,2015,54(10):86-88.
- [2]Thomsen SF.Epidemiology and natural history of atopic diseases[J].Eur Clin Respir J,2015(2):475-514.
- [3]中华医学会皮肤性病学分会儿童皮肤病学组.中国儿童特应性皮炎诊疗共识(2017版)[J].中华皮肤科杂志,2017,50(11):784-789.
- [4]王海燕.特应性皮炎患者肠道菌群特征及培土清心方对肠道菌群影响的探索性研究[D].广州中医药大学,2018.
- [5]尤艺璇,涂颖,刘海洋,等.青刺果油对特应性皮炎样小鼠模型表皮通透屏障及抗菌肽表达的影响[J].中国皮肤性病学杂志,2018,24(6):26-31.
- [6]胡小平,张杰,邵勇,等.IL-9 和 IL-10 基因拷贝数变异与特应性皮炎发病相关性[J].中国皮肤性病学杂志,2014(3):253-256.
- [7]薛璐,侯淑萍,单士军,等.特应性皮炎小鼠模型 VDRA 对 TLR2,TKR4 及 CRAMP 的调控作用[J].中国皮肤性病学杂志,2017,31(4):19-24.
- [8]李春晓,姜承易,余红,等.213 例儿童特应性皮炎临床及病理特点分析[J].中国麻风皮肤病杂志,2016,32(3):161-164.
- [9]Thursby E,Juge N.Introduction to the human gut microbiota[J].Biochem J,2017(474):1823-1836.
- [10]罗瑞静,王英杰,刘杰,等.儿童特应性皮炎患者肠道菌群中益生菌的构成比研究[J].中国麻风皮肤病杂志,2018,34(11):665-668.
- [11]王超颖,吴良霞.肠道菌群与儿童过敏性疾病[J].国际儿科学杂志,2015,42(3):261-264.
- [12]Zhu TH,Zhu TR,Tran KA,et al.Epithelial barrier dysfunctions in atopic dermatitis:a skin-gut-lung model linking microbiome alteration and immune dysregulation [J].British Journal of Dermatology,2018,179(3):570-581.
- [13]李絮茹.维生素 D 受体激动剂对小鼠特应性皮炎模型的治疗作用研究[D].天津医科大学,2015.
- [14]薛倩,邓利华,李夏,等.幽门螺杆菌感染与成人特应性皮炎的相关性[J].中国皮肤性病学杂志,2018,32(7):764-767.
- [15]蒋有让,刁庆春,等.特应性皮炎患者血清中 Th17 和 Treg 相关细胞因子的检测[J].临床皮肤科杂志,2016,45(6):411-413.
- [16]Hidaka T,Ogawa E,Kobayashi EH,et al.The aryl hydrocarbon receptor Ah R links atopic dermatitis and air pollution via induction of the neurotrophic factor artemin [J].Nature Immunology,2017,18(1):64-73.
- [17]魏向倩,张琳.肠道菌群的定植模式与远期过敏性疾病发生风险[J].中国微生物学杂志,2015,27(10):1229-1232.
- [18]Lee SY, Lee E, Park YM, et al. Microbiome in the gut-skin axis in atopic dermatitis[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2018, 10(4):354-362.
- [19]张璋, 侯侠, 李建军. 组胺 H<sub>4</sub> 受体在特应性皮炎发病中的作用[J]. 国际皮肤性病学杂志, 2015, 41(4):240-242.
- [20]Li L, Han Z, Niu X, et al. Probiotic Supplementation for Prevention of Atopic Dermatitis in Infants and Children: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. Am J Clin Dermatol, 2019, 20(3):367-377.
- [21]郑敏玲. 人体肘窝部皮肤菌群的多样性研究及其培养方法的探索[D]. 广州中医药大学, 2020.
- [22]Chang YS, Trivedi MK, Jha A, et al. Synbiotics for Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis [J]. JAMA Pediatr, 2016, 170(3):236-242.
- [23]于蕾蕾, 朱振来, 张月强, 等. 肠道菌群代谢产物 LAID 对特应性皮炎小鼠模型的作用 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2017, 33(1):18-21.
- [24]王文霸, 惠毅, 朱琨. 基于中医学“皮肠同病”与现代医学“肠-皮肤轴”理论探讨“皮病治肠”思路[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(02):234-237.
- [25]Limon JJ, Tang J, D Li, et al. Malassezia Is Associated with Crohn's Disease and Exacerbates Colitis in Mouse Models [J]. Cell Host & Microbe, 2019, 25(3):377-388.
- [26]温禾. 靶向树突状细胞的卵清蛋白纳米疫苗诱导免疫耐受的研究及特应性皮炎皮肤、口腔、肠道菌群特征研究[D]. 北京协和医学院, 2018.
- [27]王晓萌, 张玉环, 张理涛. 肠-脑-皮肤轴与特应性皮炎[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2018, 17(1):83-86.

收稿日期:2021-03-19;修回日期:2021-03-30

编辑/王朵梅