

微生物与特应性皮炎

罗瑞静 彭 勇 刘 杰 王英杰 武宗琴 姜珠倩 李 斌 柴维汉

摘 要 特应性皮炎(AD)是一种慢性、炎症性、易复发性皮肤科常见病、多发病。其发病机制复杂,目前尚未完全阐明,已有研究表明菌群失调参与该病发病,本文即从肠道及皮肤菌群失调两方面出发,探讨二者变化与其关系,以期临床预防和治疗该病提供思路。

关键词 特应性皮炎 菌群失调

中图分类号 R75

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.11.004

特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)是一种慢性、炎症性、易复发性皮肤科常见病、多发病^[1]。其发病机制复杂,目前尚未完全阐明,伴随着微生物学的发展,肠道菌群及皮肤菌群与特应性皮炎的关系逐步被揭示,已有文献报道证实二者可以通过多条途径参与AD发病,本文就近年来相关研究领域取得的成果做一综述。

一、肠道菌群与特应性皮炎

肠道微生物生态系统是人体微生物生态系统的重要组成部分,肠道微生物与机体相互作用,保持动态平衡,共同维护机体生理功能正常发挥,当这种动态平衡被打破,影响到机体生理功能正常发挥时,疾病就会发生。已有研究表明,肠道菌群参与机体免疫系统的发育及成熟,特别是对T细胞的分化具有重要影响作用,当T细胞的分化发生异常,特别是其分化产物Th1/Th2/Th17细胞平衡被打破时,就会参与AD的发生^[2]。

1. 肠道菌群失调与AD相关研究:1989年Strachant从一个“卫生假说”出发,推测如果儿童早期缺乏接触传染性病原体、共生微生物(如肠道菌群或微生物生态制剂)和寄生虫等可能会对免疫系统的发育产生影响,进而增加患过敏性疾病的可能性^[3]。Wold^[4]于1998年提出另一个假说“过敏性疾病的增

多是否与肠道菌群变化相关”。Bjorksten等^[5]在2001年对爱沙尼亚和瑞典两个国家新生儿中AD患儿和正常儿童肠道菌群进行2年的动态追踪观察中,发现二者肠道菌群存在差异,进一步回答了前者提出的假说。之后的大量研究证实机体微生态系统与免疫系统发育以及过敏性疾病的发生存在密切关系^[6]。而肠道菌群作为机体微生态的重要组成部分,是机体免疫系统发育成熟的重要参与部分,因此,可以通过多条途径参与相关过敏性疾病的发生及发展^[7,8]。

AD作为皮肤科常见过敏性疾病之一,其发生及发展同样与肠道菌群的变化关系密切,目前已有大量研究证实,AD患者与正常人肠道菌群存在差异, Song等^[9]采用16SrRNA基因检测技术检测粪便中肠道菌群,发现F梭菌内部失衡,推测其可能通过肠上皮慢性炎症进而影响到肠道上皮屏障功能,最终导致异常的Th2型免疫反应,进而参与AD发生。AD患者疾病严重程度与肠道菌群变化关系密切, Nylund等^[10]研究证实,AD严重程度与患者肠道菌群生物多样性呈负相关;总之,已有研究借助PCR技术、16SrRNA基因检测技术等方法对AD患者与正常人群粪便状态进行了大量研究,证实了肠道菌群发生变化与AD发病相关,特别是益生菌数量的减少参与AD的发生及发展。

2. 肠道菌群参与AD发病作用机制研究:AD发病机制复杂,已有研究认为T细胞介导的免疫应答在AD的发病机制中起主导作用^[11]。目前已知AD发生的可能免疫机制主要表现为以下两方面^[12]: ①Th1/Th2失衡,主要表现为Th2活化过度;②Th17/Treg失衡,主要表现为外周血中Th17细胞数升高,而外周血中Treg细胞降低。已知肠道菌群和人体免疫

基金项目:上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划(2014~2016年)项目(ZY3-JSFC-1-1005、ZY3-CCCX-3-3050);上海市嘉定区卫生和计划生育委员会中医药科研项目(ZYZDZK-2,2014-KY-ZYY-02)

作者单位:201899 上海市嘉定区中医医院皮肤科(罗瑞静、彭勇、刘杰、王英杰、武宗琴、姜珠倩、柴维汉);200437 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院皮肤科(李斌)

通讯作者:柴维汉,副主任医师,电子信箱:chaiweihan@163.com

系统关系密切,其对免疫系统的影响作用主要表现为^[13,14]:①肠道菌群对肠道黏膜免疫系统产生影响;②肠道菌群对肠道外免疫系统产生影响,而在对肠道外免疫系统的影响主要表现为对 B 细胞、DC 细胞/巨噬细胞、Th17/Treg 细胞、Th1/Th2 细胞等的调控作用。总之,肠道菌群可以通过多条途径参与过敏性疾病的发生^[15],但就目前而言,关于肠道菌群对 AD 可能调控机制研究相对较少,多数研究主要集中在肠道菌群变化与 AD 关系方面,涉及到的可能机制研究多数是推测肠道菌群可能通过调节免疫系统来参与过敏反应的发生,而具体作用机制研究也将成为未来研究重点。

二、皮肤菌群与特应性皮炎

在皮肤这个具有“砖墙结构”的弱酸性器官表面栖居着大量的微生物群,这层“生物屏障”使致病菌及外籍菌无法立足于皮表,进而对机体起到保护作用;各微生物群内部及之间平衡与否,直接影响到人体皮肤的健康。因此,皮肤微生态失衡参与皮肤疾病的发生及发展^[16]。

1. 皮肤菌群失调与 AD 相关研究:在正常人体皮肤表面集聚着大量的菌落,并保持动态平衡,当这一平衡被打破时疾病就会发生,AD 也不例外。自 1974 年 Leyden 等^[17]从 AD 患者皮损处渗出液中培养出金黄色葡萄球菌开始,皮肤界同仁开始了皮肤菌群与 AD 关系的相关研究。纵观相关已有文献报道,发现 AD 与皮肤菌群存在以下一些关系:(1)AD 患者皮损部位与非皮损部位菌群存在差异,Kennedy 等^[18]应用高通量 16SrRNA 基因检测技术对 12 个月大的 AD 患者进行患病前后追踪研究,发现 AD 患者在患病前易发病部位并没有金黄色葡萄球菌定植,在患病后皮损部位出现金黄色葡萄球菌定植,且与正常儿童相比数量增多。(2)AD 患者疾病严重程度与皮肤菌群变化情况相关,Gilani 等^[19]对 21 例 AD 患者进行 SCORAD 评分与皮肤菌群相关性研究中发现,皮损处金黄色葡萄球菌数量与 SCORAD 评分呈正相关。(3)AD 患者与正常人皮肤菌群存在差异,Kong 等^[20]应用高通量 16SrRNA 基因检测技术对 AD 患者(肘窝、腘窝)易发部位与正常人群相同部位菌落进行检测,发现相同部位 AD 患者金黄色葡萄球菌增多,同时发现链球菌、丙酸杆菌和棒状杆菌属也存在差异。(4)AD 患者与正常人皮肤菌群多样性存在差异,AD 患者与正常人相比,不仅存在患病部位某些皮肤菌群差异,而且表现为皮肤菌群多样性的差异明显,Seite

等^[21]通过高通量 16SrRNA 基因检测技术对皮损处细菌进行检测,发现患病部位细菌多样性较正常人降低,且与疾病严重程度成负相关。上述文献报道研究主要集中在研究金黄色葡萄球菌与 AD 的关系,此外,皮损处马拉色菌异常增多、革兰阴性菌数量变化等同样被证实与 AD 发生及发展关系密切^[22,23]。

2. 皮肤菌群参与 AD 发病作用机制研究:已知 AD 发病机制复杂,其致病机制与皮肤屏障结构和功能异常及抗菌肽分泌异常关系密切。已有研究表明,基因突变、角质层细胞结构异常、细胞间脂质减少、细胞间连接裂解等导致皮肤屏障结构和功能异常参与 AD 的发生及发展,同时抗菌肽分泌异常亦参与 AD 发病,皮肤菌群通过与二者相互作用参与 AD 发病^[24,25]。

皮肤菌群失衡在 AD 发生及发展中具有重要作用,可以通过多条途径参与 AD 发生过程,主要途径有以下两条:(1)与皮肤屏障相互作用参与 AD 发病,已有研究发现,AD 患者皮肤屏障结构和功能的异常,易使金黄色葡萄球菌、马拉色菌等致病菌定植和入侵,而致病菌在皮损处的异常定植会进一步降低皮肤的屏障功能,进而形成恶性循环^[26]。侵入的致病菌(如金黄色葡萄球菌、马拉色菌等)及其释放的毒素作为超抗原可以通过调节 T 细胞等免疫细胞产生超敏反应和局部炎症反应。(2)与抗菌肽相互作用参与 AD 发病,抗菌肽由表皮中角质形成细胞分泌,可以杀灭细菌、病毒及真菌等,在 AD 患者皮损处抗菌肽分泌减少导致致病菌容易滋生进而通过前面途径参加 AD 的发生,与此同时,抗菌肽还可以通过释放或调节 human beta - defensin2 (HBD2)、human beta - defensin3 (HBD3)、RNase 7、human cathelicidin LL - 37、dermcidin 等物质来参与机体超敏反应和局部炎症的发生^[27]。总之,皮肤菌群可以通过多条途径参与 AD 发病,不同致病菌在致病过程中发挥不同作用,最终导致机体超敏反应发生和局部炎症。

三、展 望

从已有文献报道出发,纵观肠道及皮肤菌群与特应性皮炎关系及作用机制研究,经历了从假说提出到临床验证,从人体研究到动物实验,从简单的细菌培养到基因检测,从菌群差异研究到机制研究,学者们从不同角度进行了深入浅出的研究,从众多研究中不难发现,AD 患者肠道及皮肤菌群与正常人体菌群存在差异,且二者可以通过调节机体免疫系统参与超敏反应等多条途径影响 AD 的发病,在 AD 发展的不同

时期发挥不同的作用;但就目前研究而言,已有文献报道主要集中在菌群构成差异与 AD 关系方面,其具体作用机制研究文献相对较少,多数通过“假说”来推测其机制,尚缺乏说服力,且具体作用机制多个环节尚未阐明,因此,机制研究将成为未来研究重点。此外,特别是伴随着检测技术提高和实验方法的进步给相关实验的开展提供了良好的平台,实现了从上世纪的细菌培养、单一的 PCR 检测到本世纪高通量 16SrRNA 基因检测生物多样性的跨越式发展,拓展了不同部位菌群检测的广度和深度,使得整个研究更容易找到疾病与正常人群菌群差异所在,开阔了研究者的“眼界”;同时随着宏基因组学、蛋白质组学以及代谢组学技术的快速发展,使得整个研究不再停留于菌群构成差异研究,更多的精力投向差异带来的功能变化和机制研究,可以讲完全实现了从“结构”研究到“功能”研究的突破,正在逐步回答“差异菌群是通过什么途径或者方式参与 AD 发病”。站在新的起点,不难看出,未来更多的致病机制将被揭开,其中肠道菌群与皮肤菌群在该疾病发病过程中是否存在协同作用,通过何种途径相互影响来调控 AD 的发病也将成为未来研究的重点,而相关机制的阐明,也必将为未来 AD 的治疗带来新的希望。

参考文献

- 1 D'Auria E, Banderali G, Barberi S, *et al.* Atopic dermatitis: recent insight on pathogenesis and novel therapeutic target [J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2016, 34(2): 98 – 108
- 2 Thaiss CA, Zmora N, Levy M. The microbiome and innate immunity [J]. *Nature*, 2016, 535(7610): 65 – 74
- 3 Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size [J]. *BMJ*, 1989, 299(6710): 1259 – 1260
- 4 Wold AE. The hygiene hypothesis revisited: is the rising frequency of allergy due to changes in the intestinal flora? [J]. *Allergy*, 1998, 53(46): 20 – 25
- 5 Bjorksten B, Sepp E, Julge K, *et al.* Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, 108(4): 516 – 520
- 6 Ohnmacht C. Microbiota, regulatory T cell subsets, and allergic disorders [J]. *Allergo J Int*, 2016, 25(5): 114 – 123
- 7 Purchiaroni F, Tortora A, Gabrielli M, *et al.* The role of intestinal microbiota and the immune system [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17(3): 323 – 333
- 8 Alarcón P, González M, Castro É. The role of gut microbiota in the regulation of the immune response [J]. *Rev Med Chil*, 2016, 144(7): 910 – 916
- 9 Song H, Yoo Y, Hwang J, *et al.* Faecalibacterium prausnitzii subspecies – level dysbiosis in the human gut microbiome underlying atopic dermatitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(3): 852 –

860

- 10 Nylund L, Nermes M, Isolauri E, *et al.* Severity of atopic disease inversely correlates with intestinal microbiota diversity and butyrate – producing bacteria [J]. *Allergy*, 2015, 70(2): 241 – 244
- 11 Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis [J]. *Lancet*, 2016, 387(10023): 1109 – 1122
- 12 Werfel T, Allam JP, Biedermann T, *et al.* Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(2): 336 – 349
- 13 Thaiss CA, Zmora N, Levy M, *et al.* The microbiome and innate immunity [J]. *Nature*, 2016, 535(7610): 65 – 74
- 14 Honda K, Littman DR. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease [J]. *Nature*, 2016, 535(7610): 75 – 84
- 15 Lynch SV. Gut microbiota and allergic disease. New insights [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2016, 13(1): S51 – S54
- 16 Dréno B, Araviiskaia E, Berardesca E, *et al.* Microbiome in healthy skin, update for dermatologists [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016, 30(12): 2038 – 2047
- 17 Leyden JJ, Marples RR, Kligman AM. Staphylococcus aureus in the lesions of atopic dermatitis [J]. *Br J Dermatol*, 1974, 90(5): 525 – 530
- 18 Kennedy EA, Connolly J, Hourihane JO, *et al.* Skin microbiome before development of atopic dermatitis: Early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139(1): 166 – 172
- 19 Gilani SJ, Gonzalez M, Hussain I, *et al.* Staphylococcus aureus re – colonization in atopic dermatitis: beyond the skin [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2005, 30(1): 10 – 13
- 20 Kong HH, Oh J, Deming C, *et al.* Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis [J]. *Genome Res*, 2012, 22(5): 850 – 859
- 21 Seite S, Flores GE, Henley JB, *et al.* Microbiome of affected and unaffected skin of patients with atopic dermatitis before and after emollient treatment [J]. *J Drugs Dermatol*, 2014, 13(11): 1365 – 1372
- 22 Glatz M, Bosshard PP, Hoetzenecker W, *et al.* The role of malassezia spp. in atopic dermatitis. [J]. *J Clin Med*, 2015, 4(6): 1217 – 1228
- 23 Myles IA, Williams KW, Reckhow JD, *et al.* Transplantation of human skin microbiota in models of atopic dermatitis [J]. *JCI Insight*, 2016, 1(10): e86955
- 24 Jurakić Tončić R, Marinović B. The role of impaired epidermal barrier function in atopic dermatitis [J]. *Acta Dermatovenereol Croat*, 2016, 24(2): 95 – 109
- 25 Powers CE, McShane DB, Gilligan PH, *et al.* Microbiome and pediatric atopic dermatitis [J]. *J Dermatol*, 2015, 42(12): 1137 – 1142
- 26 Zaniboni MC, Samorano LP, Orfali RL, *et al.* Skin barrier in atopic dermatitis: beyond filaggrin [J]. *An Bras Dermatol*, 2016, 91(4): 472 – 478
- 27 Marcinkiewicz M, Majewski S. The role of antimicrobial peptides in chronic inflammatory skin diseases [J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2016, 33(1): 6 – 12

(收稿日期: 2017 – 01 – 14)

(修回日期: 2017 – 02 – 24)