

特应性皮炎与肠道菌群的相关性研究

余霞¹, 汪瀚文², 刘嘉玲², 杨清媛², 于春水^{1*}

(1. 遵义医科大学, 贵州 遵义 563000; 2. 遂宁市中心医院, 四川 遂宁 629000)

【摘要】 AD是一种慢性炎症性瘙痒性皮肤病,它影响了全世界约20%的儿童。菌群是当前生命科学研究的热点,目前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。还需进一步研究来探索肠道微生物区系在AD发病机制中的更多作用。

【关键词】 特应性皮炎;肠道菌群;益生菌

中图分类号: R751.02; R758.23 文献标志码: A doi: 10.3969/j.issn.1002-1310.2021.04.007

Correlation between atopic dermatitis and gut microbiota

YU Xia¹, WANG Han-wen², LIU Jia-ling², YANG Qing-yuan², YU Chun-shui^{2*}

(1. Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000, China; 2. Suining Central Hospital, Suining, Sichuan 629000, China)

【Abstract】 Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory pruritus skin disease that affects about 20% of children worldwide. At present, a large number of studies have confirmed that the microecological system is closely related to the development of immune system, and to the occurrence of allergic diseases. Further studies are needed to explore more roles of gut microbiota in AD pathogenesis.

【Key words】 Atopic dermatitis; Gut microbiota; Probiotics

1 特应性皮炎及发病机制

特应性皮炎 (Atopic dermatitis, AD) 又称为特应性湿疹、Besnier 体质痒疹、遗传过敏性湿疹,通常分为三个阶段: 1 岁左右~2 周岁为婴儿期, (3~10) 岁为儿童期, (12~23) 岁为青年期及成人期, 婴儿期的特应性皮炎也叫婴儿湿疹^[1]。AD 是一种会影响婴儿、儿童和成人的慢性炎症性瘙痒性皮肤病^[2], 它影响了全世界约 20% 的儿童^[3]。与 AD 相关的主要临床症状是红斑、渗出、抓痕、苔藓样变、水肿和丘疹等^[3], 并且 AD 有复杂的症状群, 包括瘙痒症、干燥症、疼痛和睡眠障碍^[4]。在发达地区由于 AD 的流行率上升, AD 已成为一个相当严重的公共卫生问题, 并且在非洲和中亚等发展中地区, 其患病率也在增加^[2]。AD 将会影响患儿及其家人的生活质量, 目前有研究表明年龄和疾病严重程度是影响生活质量的重要因素^[2]。

Strachan^[5] 于 1989 年提出的“卫生假说”, 推测如果长期处于清洁环境, 缺乏对传染性病原体、共生微生物 (如肠道菌群或益生菌) 和寄生虫的接触, 则会通过抑制免疫系统的自然发育, 从而增加患过敏性疾病的易感性。Wold^[6] 于 1998 年提出假说“过敏性疾病的增多是否与肠道菌群变化相关”。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^[7]。目前研究 AD 发生的可能免疫机制主要有以下两方面: Th₁/Th₂ 失衡, 主要表现为 Th₂ 活化过度; Th₁/Treg 失衡, 主要表现为外周血中 Th₁ 细胞数升高, 并且 Treg 细胞降低^[8]。肠道菌群和人体免疫系统关系非常紧密, 其对免疫系统的影响

作用主要表现为以下两方面: 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, 主要表现为对 B 细胞、DC 细胞/巨噬细胞、Th₁/Treg 细胞、Th₁/Th₂ 细胞等的调控作用^[9-10]。AD 的基本特征是 Th₂ 型炎症, 介导 AD 发病的重要细胞因子有 IL-4 和 IL-13^[11]。Jisoo Kang and Dong-Soon Im 等^[12] 认为短链脂肪酸的特异性受体游离脂肪酸受体 2 (FFA2) 的激活可以减轻特应性皮炎的症状。AD 的发病机制复杂, 目前仍无法完全阐明, 已有前瞻性研究发现, 肠道微生物和 AD 有着非常紧密的关联。

2 肠道菌群

在胎儿期及出生后, 所有体表 (皮肤、口腔、肠道) 都成为大量微生物的宿主, 这些微生物包括细菌、古细菌、真菌和病毒^[13]。细菌比人类细胞多十倍, 稳定的共生微生物群落与人类健康相关联, 而共生微生物和病原菌种群的异常或者转移, 可能导致人体营养不良或者发生疾病^[14]。并且肠道菌群参与身体各种生理过程的调节, 例如肠道内分泌功能, 细胞增殖, 血管生成, 各种化合物的生物合成以及毒素的消除。细胞介导的免疫途径以及肠道黏膜的发育和维持也受到肠道菌群的影响^[15]。肠道微生物群可以间接调节血液中细胞因子水平, 大脑功能、人体的焦虑和压力都会受到影响^[16]。肠道菌群也会随着年龄的变化而发生变动。双歧杆菌, 链球菌, 乳球菌和乳杆菌是儿童早期最丰富的细菌种类, 而成年人的肠道菌群中的拟杆菌和硬毛菌较多^[15]。

早期肠道微生物区系的组成和多样性与AD的发生有关^[17]。婴儿期间是肠道菌群定殖的关键时候,会影响宿主的免疫发育。婴儿肠道菌群的定殖又受到各种因素影响,包括宿主基因型,分娩方式,进食类型和抗生素/益生菌治疗。儿童早期肠道菌群失调可能是与生活方式相关和免疫介导的多种疾病的风险因素,例如哮喘、代谢性疾病和炎症性肠病^[15]。肠道微生物组的改变可能通过肠道微生物组基因的差异影响宿主免疫细胞功能的发育,特别是在患有AD的婴儿中^[16]。多项研究表明,益生菌会影响肠道菌群的组成,甚至可能发挥免疫调节作用^[16]。近一半研究表明,使用益生菌改变肠道菌群对严重的AD具有积极影响^[15]。

3 特异性皮炎与肠道菌群

肠道微生物群在整个生命中对人体健康至关重要,早期暴露(生产方式、婴儿饮食、抗生素及益生菌的使用和物理环境)都可影响肠道微生物的定植,并且影响免疫系统、肠道稳态和宿主新陈代谢^[18]。目前已有研究证明,AD患者与正常人的肠道菌群相比而言存在差异,其通过多条途径干预相关过敏性疾病的发生及发展。Song等^[19]采用16SrRNA基因检测技术检测AD患者粪便中肠道菌群,发现F梭菌内部失衡。Suzuki等^[20]发现,在生命早期机体可以通过调节肠道中双歧杆菌数量来调控IL-10进而影响AD的发生。Nowrouzian等^[21]发现,生命早期金黄色葡萄球菌定植异常及其携带的超抗原和黏附素基因与后期发生AD相关。Lee等^[22]发现,AD患儿的肠道菌群与正常人存在差别,且宏基因组分析揭示,AD患者肠道菌群中免疫发展相关的功能基因与正常人存在差异。

益生菌是活的微生物,可以使肠道微生物区系多样化,特别是在发育的早期、关键阶段,从而潜在地影响免疫系统和预防AD^[23]。益生菌经过调节肠道细菌组成和/或活性来刺激及稳定免疫系统。已提出的益生菌机制包括改变先天免疫系统,如诱导调节性T细胞发育^[24]和改变Toll样受体(TLR)的表达^[25]。越来越多的证据表明,益生菌不但有益于Th₁或Th₂介导的炎症疾病的治疗,而且能够诱导有益的Treg细胞调节免疫平衡。肠道菌群被证明调节和维持树突状细胞的数量和功能,通过这些树突状细胞能够调节不同的幼稚CD₄⁺T细胞对特定Th细胞群体的反应。在动物和人体临床试验的研究中表明,益生菌具有预防或治疗特异性皮炎的潜力^[26]。葡萄球菌、链球菌、乳球菌、乳杆菌和双歧杆菌在治疗AD方面表现出最大的潜力^[27]。So Hyun Ahn等^[28]认为戊糖乳杆菌对变应原致敏的AD可能是有效的,并且益生菌的施用可能有助于缓解变应原致敏的AD的症状。

4 肠道菌群与特异性皮炎治疗

尽管目前很少有证据证明益生菌可以预防或治疗

AD,但它可能成为未来“后抗生素”时代的一种替代药物^[29]。益生元被进一步作为肠道微生物区系用作营养的非消化性、非生命性碳水化合物,它们是人类肠道无法消化的食物成分,但被消化道中的微生物代谢和利用^[30]。基于现有的安全性和有效性证据,对于无法母乳喂养可能患AD的高危婴儿,无论是母亲在产前还是婴儿在产后,都建议适当补充益生菌^[30]。但也有研究表明,目前不建议常规使用益生菌作为预防过敏性疾病的干预措施,建议可能患湿疹的高危婴儿使用^[31]。

5 总结

本文探讨了AD的发病机制及其与肠道菌群的关系,肠道菌群可通过调节免疫系统来影响AD的产生及发展。未来通过结合微生物群成功治疗AD,不仅有可能促进我们对AD发病机制的理解,而且还将极大地扩大AD的局部治疗选择范围^[32]。但是,由于肠道微生物群的复杂性和这一研究领域不断发展的新技术,需要进一步的研究来阐明肠道微生物区系在AD发病机制中的作用^[33]。

参考文献:

- [1] 赵辨. 中国临床皮肤病学[M]. 2版. 南京: 江苏凤凰科学技术出版社, 2017.
- [2] Milena R N, Janko J, Vesna T, et al. Does age influence the quality of life in children with atopic dermatitis[J]. PLoS ONE, 2019, 14(11): e0224618.
- [3] Fang Z, Lu W, Zhao J, et al. Probiotics modulate the gut microbiota composition and immune responses in patients with atopic dermatitis: a pilot study[J]. Eur J Nutr, 2020, 59(5): 2119–2130.
- [4] Silverberg J I. Atopic Dermatitis in Adults[J]. Med. Clin. North Am, 2020, 104(1): 157–176.
- [5] Strachan D P. Hay fever, hygiene, and household size[J]. BMJ, 1989, 299(6710): 1259–1260.
- [6] Wold A E. The hygiene hypothesis revised: is the rising frequency of allergy due to changes in the intestinal flora?[J]. Allergy, 1998, 53(46 Suppl): 20–25.
- [7] Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis[J]. Lancet, 2016, 387(10023): 1109–1122.
- [8] Werfel T, Allam J P, Biedermann T, et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis[J]. Journal of Allergy & Clinical Immunology, 2016, 138(2): 336–349.
- [9] Thaïs C A, Zmora N, Levy M, et al. The microbiome and innate immunity[J]. Nature, 2016, 535(7610): 65–74.
- [10] Honda K, Littman D R. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease[J]. Nature, 2016, 535(7610): 75–84.
- [11] Han Y, Chen Y, Liu X, et al. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of adult atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. Allergy Clin Immunol, 2017, 140(3): 888–891.
- [12] Jisoo K, Dong S I. FFA2 Activation Ameliorates 2,4-Dinitrochlorobenzene-Induced Atopic Dermatitis in Mice[J]. Biomol Ther (Seoul), 2020, 28(3): 267–271.
- [13] Kagan I, Niyazi A, Nuray B M, et al. The possible mechanisms of the human microbiome in allergic diseases[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol.

- gol,2017,274(2):1-10.
- [14] Anna P,Tanja I,Cornelia W,et al.The Microbiome and Atopic Dermatitis:A Review[J].*m J Clin Dermatol*,2019,20(6):749-761.
- [15] Petersen E B M,Skov L,Thyssen J P,et al.Role of the Gut Microbiota in Atopic Dermatitis:A Systematic Review[J].*Acta Derm Venereol*,2019,99(1):5-11.
- [16] So Y L,Eun L,Yoon M P,et al.Microbiome in the Gut-Skin Axis in Atopic Dermatitis[J].*Allergy Asthma Immunol Res*,2018,10(4):354-362.
- [17] Mahdavinia M,Rasmussen H E,Botha M,et al.Effects of diet on the childhood gut microbiome and its implications for atopic dermatitis[J].*J Allergy Clin Immunol*,2019,143(4):1636-1637.
- [18] Azad M B,Konya T,Maughan H,et al.Gut microbiota of healthy Canadian infants:profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months[J].*CMAJ*,2013,185(5):385-395.
- [19] 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.
- [20] Suzuki S,Campos A E,Morita Y,et al.Low Interleukin 10 production at birth is a risk factor for atopic dermatitis in neonates with Bifidobacterium colonization[J].*Int Arch Allergy Immunol*,2018,177(4):342-349.
- [21] Nowrouzian F L,Lina G,Hodille E,et al.Superantigens and adhesins of infant gut commensal Staphylococcus aureus strains and association with subsequent development of atopic eczema[J].*Br J Dermatol*,2017,176(2):439-445.
- [22] Lee M J,Kang M J,Lee S Y,et al.Perturbations of gut microbiome genes in infants with atopic dermatitis according to feeding type[J].*J Allergy Clin Immunol*,2018,141(4):1310-1319.
- [23] Boulos S,Yan A C.Current Concepts in the Prevention of Atopic Dermatitis[J].*Curr Opin Pediatr*,2017,29(5):668-671.
- [24] Smits H H,Engering A,van d K D,et al.Selective probiotic bacteria induce IL-10-producing regulatory T cells in vitro by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-binding nonintegrin[J].*Allergy Clin Immunol*,2005,115(6):1260-1267.
- [25] Lesiak A,Smolewski P,Sobolewska S D,et al.The role of T-regulatory cells and Toll-like receptors 2 and 4 in atopic dermatitis[J].*Scand J Immunol*,2012,76(4):405-410.
- [26] Narges D,Joshua J,Osaana D,et al.Immunomodulatory effects of probiotics:Can they be used to treat allergies and autoimmune diseases?[J].*Maturitas*,2019(119):25-38.
- [27] Mottin V H M,Suyenaga E S.An approach on the potential use of probiotics in the treatment of skin conditions:acne and atopic dermatitis[J].*Int J Dermatol*,2018,57(12):1425-1432.
- [28] So H A,Wonsuck Y,So Y L,et al.Effects of Lactobacillus pentosus in Children with Allergen-Sensitized Atopic Dermatitis[J].*J Korean Med Sci*,2020,5(18):e128.
- [29] Kim J E,Kim H S.Microbiome of the Skin and Gut in Atopic Dermatitis(AD):Understanding the Pathophysiology and Finding Novel Management Strategies[J].*J Clin Med*,2019,84(4):444.
- [30] Szari S,Quinn J A.Supporting a Healthy Microbiome for the Primary Prevention of Eczema[J].*Clin Rev Allergy Immunol*,2019,57(2):1-8.
- [31] Christina L,Nance,Roman D,et al.The Role of the Microbiome in Food Allergy:A Review[J].*Children(Basel)*,2020,76(6):50-67.
- [32] Paller A S,Kong H H,Seed P,et al.The microbiome in patients with atopic dermatitis[J].*J Allergy Clin Immunol*,2019,143(1):26-35.
- [33] Petersen E B M,Skov L,Thyssen J P,et al.Role of the Gut Microbiota in Atopic Dermatitis:A Systematic Review[J].*Acta Derm Venereol*,2019,99(1):5-11.