综 述

肠道益生菌治疗银屑病研究进展

张会健[1]，母 丹[1]，黎昌强[2]
1.西南医科大学 临床医学院（泸州 646000）；2.西南医科大学附属医院 皮肤科（泸州 646000）

【摘要】 银屑病是以红色丘疹或斑块上覆盖多层银白色鳞屑为特征的慢性炎症性皮肤病，易复发、难根治。有研究表明，皮肤和肠道菌群与银屑病密切相关。益生菌可以通过调节肠道菌群、增强肠道功能来减少全身的炎症反应，对银屑病的预防和治疗有一定作用。该文论述肠道、皮肤微生物与银屑病关系以及益生菌治疗银屑病的相关机制和疗效，挖掘益生菌在防治银屑病中的潜力，为银屑病的临床治疗提供新的思路。

【关键词】 银屑病 肠道菌群 皮肤微生物 益生菌
【中图分类号】 R751.05 文献标志码 A doi：10.3969/j.issn.2096-3351.2021.04.019

Research advances in intestinal probiotics in the treatment of psoriasis

ZHANG Hui-jian[1], MU Dan[1], LI Chang-qiang[2]
1.*College of Clinical Medicine, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China*; 2.*Department of Dermatology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China*

【**Abstract**】 Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease characterized by red papules or plaques covered with layers of silvery scales, with frequent recurrence and difficulties in radical treatment. Studies have shown that skin and gut microbiota are closely associated with psoriasis. Probiotics can prevent and treat psoriasis by regulating gut microbiota, enhancing gut function, and thus reducing systemic inflammatory response. This article expounds the association of the intestinal tract and skin microorganisms with psoriasis and the mechanism and effect of probiotics in the treatment of psoriasis, so as to explore the potential of probiotics in the prevention and treatment of psoriasis and provide new ideas for the clinical treatment of psoriasis.

【**Key words**】 Psoriasis Gut microbiota Skin microorganism Probiotics

银屑病是一种以慢性炎症为特点的全身心身疾病，发病机制复杂，易复发。其反复发作与个体遗传易感性和感染等内外因素密切相关。银屑病全球发病率逐渐上升，已从1990年的每10万人758例上升到2017年的每10万人812例，严重损害患者的生活质量[1]。

银屑病通常被认为是仅仅表现在皮肤上的疾病。但有研究表明，肠道菌群紊乱与慢性低度炎症的发生和（或）发展有关。同时银屑病患者的血清存在大量失调的细胞因子和炎症标志物[2]。因此，银屑病的全身性炎症可能与肠道和皮肤微生物的失调关系密切。

目前，从微生物的角度探索健康和疾病的关系逐渐成为重点和热点。益生菌可定殖于肠道，通过调节肠道菌群以及增加黏附蛋白的表达与肠黏膜形成天然的生物屏障[3]。现已证实益生菌可以抑制特应性

基金项目：四川省大学生创新创业训练计划项目（S201910764133）
第一作者简介：张会健，本科生。
通信作者：黎昌强，主任医师，博士。E-mail：lcq-1973@163.com

皮炎的炎症反应,有明确的治疗效果[4],对益生菌治疗银屑病起到启示作用。在国内,关于益生菌治疗银屑病的研究较少。本文通过研究国内外关于益生菌治疗银屑病的相关文献,为治疗银屑病提供新思路。

1 微生物群与银屑病概述

银屑病不仅与免疫、感染等因素有关,还与认知、情绪和心理障碍,如抑郁等有着紧密的联系[5]。肠道微生物可以通过影响全身炎性反应、氧化应激等方式来影响皮肤疾病[6]。肠道菌群失调可能会改变全身免疫情况,导致稳态失衡和皮肤功能受损。大量的证据表明肠道和皮肤之间存在联系,即肠道-皮肤轴[7-8]。肠道菌群还能通过菌群代谢物、炎性因子、肠道激素等方式与大脑沟通,影响情绪、认知和行为[9],因此肠道与大脑之间存在肠道-大脑轴。肠道-皮肤轴和肠道-大脑轴可以合并为更大的网络肠-脑-皮轴[10],是肠道菌群参与心身性皮肤疾病的作用机制,为肠道、皮肤微生物与银屑病相关性研究提供了依据。

1.1 银屑病皮肤微生物群

人类皮肤上有大量微生物,这些由细菌、真菌等组成的不同群落可以预防疾病,但也可能会加剧皮肤损伤,延缓伤口愈合。皮肤微生物群可能在银屑病患者的免疫和炎症反应中发挥重要作用[11]。对银屑病患者的研究中,观察到皮肤细菌相对丰度的变化。病变显示出alpha多样性下降,厚壁菌门相对丰度较高,放线菌相对丰度较低,葡萄球菌、丙酸杆菌和链球菌在皮肤损伤部位的检出率较高[12-13]。皮肤微生物组与宿主免疫系统的相互作用,它可能有助于遗传易感个体银屑病的发生[14]。

1.2 银屑病肠道微生物

1.2.1 银屑病肠道菌群改变

人类肠道是一个复杂的生态系统。据估计肠道中有10^{13}个细菌[15]。人类肠道菌群中最主要的菌群包括厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门和变形菌门[16]。这些菌群对维持肠道菌群稳态起重要作用。一项对美国银屑病患者的研究[17]显示,患者肠道菌群相对丰度普遍降低。在我国协和医院对银屑病患者研究中[18],也证实银屑病患者肠道菌群多样性低于健康人群。这些研究表明肠道菌群与银屑病有着显著的相关性。

1.2.2 肠道菌群对银屑病作用机制

银屑病的基本发病机制是免疫系统的异常,免疫失衡核心机制在于白介素-23/白介素-17 (interleukin-23/interleukin-17,IL-23/IL-17)轴,肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α,TNF-α)和特定的皮肤细胞树突细胞和角化细胞等[19]。有研究[18]显示,银屑病患者肠道中参与短链脂肪酸代谢(short-chain fatty acids,SCFA)的粪球菌属、布劳特氏菌属、双岐杆菌属丰度较健康人降低。短链脂肪酸可通过G蛋白偶联受体43(G protein-coupled receptor,GPR43)上调调节性T细胞(Treg细胞)[20]。对调控辅助性T细胞Th1/Th2、Th17/Treg等免疫平衡的功能起到重要促进作用[21]。有研究发现,肠道中的拟杆菌可以通过产生多糖A激活调节性T细胞来调节免疫。普拉梭菌属是产生丁酸盐主要来源,丁酸盐可以稳定参与屏障保护的缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor,HIF),诱导增强屏障功能的HIF靶基因表达,并通过抑制NF-κB通路,从而抑制炎症反应的,减少氧化应激。然而,银屑病患者肠道中的拟杆菌门的副拟杆菌属和厚壁菌门的普拉梭菌属显著降低[22-25]。所以,肠道细菌的失调和相关代谢产物降低对银屑病患者的慢性炎症影响显著。

2 益生菌治疗

银屑病目前没有根治方法,现在主要依靠维A酸类制剂、卡泊三醇及物理治疗等方式治疗,具有一定的副作用,且极易复发。益生菌在多个领域应用广泛,其免疫调节和抗炎作用越来越受到人们的重视。益生菌可以通过减轻肠道炎症反应和强化上皮屏障来恢复肠道健康。益生菌已在炎症性肠病(inflammatory bowel disease,IBD)、特应性皮炎等各种疾病中发挥作用。银屑病和炎症性肠病在临床上存在显著的相关性。有研究发现英夫利昔单抗和阿达木单抗对银屑病、银屑病关节炎、溃疡性结肠炎和克罗恩病有效[26]。益生菌可能对银屑病具有较好的治疗效果。

2.1 动物实验研究

有实验表明,益生菌可以抑制皮肤炎症。在诱发慢性皮肤炎症小鼠中,经益生菌混合物治疗后,在宏观和微观水平上均显著限制了其慢性皮肤炎症。这与促炎细胞因子IL-1β、IL-6、TNF-α、IL-17和IL-22的下调水平以及抗炎细胞因子IL-10和IL-4的上调水平一致[27]。在另一个实验中[28]也发现唾液乳杆菌

LA307和鼠李糖乳杆菌LA305也有显著抑制银屑病炎症效果，可能是通过调节肠道菌群来保持体内稳态。

在用咪喹莫特诱导的表皮增生和的银屑病样皮肤炎症小鼠中[29]发现，用戊糖乳杆菌GMNL-77治疗可显著减少红斑鳞屑病变，降低TNF-α、IL6和IL-23/IL-17A轴等促炎细胞因子的mRNA水平和病变小鼠皮肤中的相关细胞因子（IL-23，IL-17A/F，IL-22）。并且可以降低脾脏重量，减少其产生IL-17和IL-22的$CD4^+$T细胞的数量。有研究[30]表明，大肠杆菌也可改善咪喹莫特诱导的银屑病小鼠炎症情况。益生菌通过调节银屑病样皮损小鼠的炎症因子来起到明确的治疗作用。

2.2 临床疗效研究

益生菌补充，即口服活的有益肠道细菌，在维持人类健康和预防疾病上十分重要，在皮肤的管理和预防中也具有潜在的作用[31]。在临床上已经有用混合益生菌治疗银屑病的案例[32]，在随访12周后，患者银屑病的面积和严重程度至少下降75%并且发现6个月后复发的风险较低。临床试验证明益生菌治疗银屑病有效果。

3 总结与展望

银屑病是一种常见并易复发的慢性炎症性皮肤病。人体皮肤和肠道微生物菌群失调与银屑病密切相关。口服益生菌可以对肠道的细菌进行调节，通过下调银屑病的促炎因子，上调抑炎因子，降低脾脏重量等方式来抑制银屑病的炎症反应。益生菌治疗银屑病取得了一些成效。益生菌有希望发展为一种对银屑病患者安全性高、副作用少的治疗或预防方式。但是仍有一些问题亟待解决，如益生菌适用范围、剂量和疗程等。

参 考 文 献

[1] AlQassimi S, AlBrashdi S, Galadari H, *et al*. Global burden of psoriasis − comparison of regional and global epidemiology, 1990 to 2017[J]. Int J Dermatol, 2020, 59(5): 566-571.

[2] Visser MJE, Kell DB, Pretorius E. Bacterial dysbiosis and translocation in psoriasis vulgaris[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2019, 9: 7.

[3] 中国食品科学技术学会益生菌分会. 益生菌的科学共识(2020年版)[J]. 中国食品学报, 2020, 20(5): 303-307.

[4] Zhao MT, Shen CP, Ma L. Treatment efficacy of probiotics on atopic dermatitis, zooming in on infants: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Dermatol, 2018, 57(6): 635-641.

[5] Wang XX, Li YF, Wu LJ, *et al*. Dysregulation of the gut-brain-skin axis and key overlapping inflammatory and immune mechanisms of psoriasis and depression[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 137: 111065.

[6] Sarkar A, Harty S, Lehto SM, *et al*. The microbiome in psychology and cognitive neuroscience[J]. Trends Cogn Sci, 2018, 22(7): 611-636.

[7] Vaughn AR, Notay M, Clark AK, *et al*. Skin-gut axis: the relationship between intestinal bacteria and skin health[J]. World J Dermatol, 2017, 6(4): 52-58.

[8] Salem I, Ramser A, Isham N, *et al*. The gut microbiome as a major regulator of the gut-skin axis[J]. Front Microbiol, 2018, 9: 1459.

[9] Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, *et al*. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems[J]. Ann Gastroenterol, 2015, 28(2): 203-209.

[10] Vojvodic A, Peric-Hajzler Z, Matovic D, *et al*. Gut microbiota and the alteration of immune balance in skin diseases: from nutraceuticals to fecal transplantation[J]. Open Access Maced J Med Sci, 2019, 7(18): 3034-3038.

[11] Rigon RB, de Freitas ACP, Bicas JL, *et al*. Skin microbiota as a therapeutic target for psoriasis treatment: trends and perspectives[J]. J Cosmet Dermatol, 2021, 20(4): 1066-1072.

[12] Yerushalmi, Chandran, Vinod, *et al*. The skin microbiome in psoriatic disease: a systematic review[J]. J Rheumatol, 2018, 45(7): 996-997.

[13] Langan E, Kunstner A, Thaci D, *et al*. Psoriasis associated changes in the cutaneous microbiome[J]. Investig Dermatol, 2015, 13(5): S77.

[14] Yan D, Chang H, Singh R, *et al*. 633 Role of the cutaneous microbiome in the pathogenesis of psoriasis[J]. J Invest Dermatol, 2017, 137(5, Supplement 1): S109.

[15] Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body[J]. PLoS Biol, 2016, 14(8): e1002533.

[16] Khanna S, Tosh PK. A clinician´s primer on the role of the microbiome in human health and disease[J]. Mayo Clin Proc, 2014, 89(1): 107-114.

[17] Omenetti S, Pizarro TT. The Treg/Th17 axis: a dynamic balance regulated by the gut microbiome[J]. Front Immunol, 2015, 6: 639.

[18] 王丽玮, 段志敏, 童建波, 等. 银屑病患者肠道菌群多样性分析: 单中心前瞻性研究[J]. 协和医学杂志, 2019, 10(3): 223-230.

[19] Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis[J]. Lancet, 2015, 386(9997): 983-994.

[20] Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation[J]. Cell, 2014, 157(1): 121-141.

[21] Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity[J]. Nat Rev Immunol, 2016, 16(6): 341-352.

[22] Scher JU, Ubeda C, Artacho A, *et al*. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease[J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67(1): 128-139.

[23] Mosca A, Leclerc M, Hugot JP. Gut microbiota diversity and human diseases: should we reintroduce key predators in our ecosystem?[J]. Front Microbiol, 2016, 7: 455.

[24] Kelly CJ, Zheng L, Campbell EL, *et al*. Crosstalk between microbiota-derived short-chain fatty acids and intestinal epithelial HIF augments tissue barrier function[J]. Cell Host Microbe, 2015, 17(5): 662-671.

[25] Lopez-Siles M, Khan TM, Duncan SH, *et al*. Cultured representatives of two major phylogroups of human colonic Faecalibacterium prausnitzii can utilize pectin, uronic acids, and host-derived substrates for growth[J]. Appl Environ Microbiol, 2012, 78(2): 420-428.

[26] Whitlock SM, Enos CW, Armstrong AW, *et al*. Management of psoriasis in patients with inflammatory bowel disease: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation[J]. J Am Acad Dermatol, 2018, 78(2): 383-394.

[27] Holowacz S, Guinobert I, Guilbot A, *et al*. A mixture of five bacterial strains attenuates skin inflammation in mice[J]. Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem, 2018, 17(2): 125-137.

[28] Holowacz S, Blondeau C, Guinobert I, *et al*. Lactobacillus salivarius LA307 and Lactobacillus rhamnosus LA305 attenuate skin inflammation in mice[J]. Benef Microbes, 2018, 9(2): 299-309.

[29] Chen YH, Wu CS, Chao YH, *et al*. Lactobacillus pentosus GMNL-77 inhibits skin lesions in imiquimod-induced psoriasis-like mice[J]. J Food Drug Anal, 2017, 25(3): 559-566.

[30] 王小康, 周丝雨, 余凡, 等. 大肠杆菌Nissle 1917对小鼠银屑病模型的影响[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2019, 33(8): 875-880.

[31] Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, *et al*. Expert consensus document: the International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14(8): 491-502.

[32] Navarro-López V, Martínez-Andrés A, Ramírez-Boscá A, *et al*. Efficacy and safety of oral administration of a mixture of probiotic strains in patients with psoriasis: a randomized controlled clinical trial[J]. Acta Derm Venereol, 2019, 99(12): 1078-1084.

(2020-08-30 收稿)