

皮肤和肠道微生物菌群与白癜风相关性的研究进展

阿丽曼 吾买尔 李治建^(通讯作者) 吐尔逊·乌甫尔 热孜万古丽·乌买尔 居来提·阿不都瓦衣提

新疆维吾尔自治区维吾尔医医院, 新疆 乌鲁木齐 830000

摘要: 白癜风(白癍风)是由于体内黏液质的异常变化沉淀在皮肤和黏膜,使排泄力和改造力功能发生紊乱而影响皮肤的着色能力,皮肤出现白斑为主要的物质失调类疾病。白癜风的发病机制复杂,涉及遗传、免疫和环境因素,其中包括微生物菌群,皮肤和肠道微生物菌群失调可能是白癜风发展的诱因之一。维吾尔医学中体液成熟剂可能通过调节肠道微生物菌群生态环境而影响白癜风的治疗效果。本文主要对国内外研究白癜风患者皮肤和肠道微生物菌群的组成及其功能特征进行综述,为研究白癜风的发病机制及诊疗思路提供参考依据。

关键词: 白癜风;微生物菌群;体液成熟剂;WNT 通路

1 白癜风发病机制与微生物菌群的关系

白癜风是一种自身免疫性疾病,其特征是由于黑色素细胞的缺失而导致皮肤出现白斑。现已被证明,表皮中的 CD8⁺ T 细胞是导致黑素细胞缺失的原因,这种 T 细胞存在于遗传易感个体中,介导对黑素体蛋白的反应。有学者在白癜风患者中发现了 50 多个与黑色素生成和免疫有关的白癜风易感位点^[1]。然而,这些遗传学研究和过去 30 年来白癜风发病年龄的延迟强调了环境因素在引发白癜风中的关键作用。虽然环境触发因素与白癜风的诱导相关,但其在发病机制中的作用机制,亦或是它们如何影响 T 细胞的功能尚不清楚。普遍认为,化学、情绪和激素压力源会通过细胞应激途径引发白癜风。也有人认为感染或抗生素是诱因,例如,幽门螺旋杆菌与白癜风有关^[2],这使我们有理由假设微生物群生态失调是白癜风发展的诱因。因此,在研究白癜风的发病机制时,不仅要考虑遗传、免疫和环境因素,还要考虑皮肤微生物菌群的潜在影响。在白癜风患者和健康人群之间,微生物菌落的多样性和其组成成分可能有所不同,这可能为白癜风发病和进展的机制提供新的见解。有研究发现白癜风相关菌群失调主要与免疫相关通路(如 WNT 通路、I F N- γ 通路等)、能量代谢、线粒体功能、氨基酸代谢(如苯丙氨酸代谢,其与黑素合成与代谢密切相关)通路相关。WNT 通路是细胞信号传导中的一个重要途径,它在细胞增殖、分化和组织再生中起着关键作用。在白癜风的发病机制中,WNT 通路的异常激活或抑制可能影响黑色素细胞的功能和存活。研究表明,WNT 通路的某些成分,如 WNT

蛋白和 β -连环蛋白(β -catenin),在白癜风病变皮肤中的表达可能发生改变,这可能与黑色素细胞的丧失有关。此外,WNT 通路的异常可能与自身免疫反应有关,这在白癜风的发病中也是一个重要因素。因此,调节 WNT 通路的活性可能为白癜风的治疗提供新的策略,并为未来的研究方向提供线索。

虽然白癜风的病因涉及遗传和环境因素,但微生物作为环境因素在白癜风病理中的作用仍未得到充分研究。皮肤完整性的破坏为微生物提供了一个入口,可以触发先天、体液或细胞介导的免疫反应。肠道生态失调会影响全身免疫,与许多自身免疫性疾病有关。虽然微生物多样性有助于维持免疫稳态,但个别微生物可能引发致病反应,狼疮中产生 Ro60 的共生细菌就是一个例子^[3]。共生皮肤或肠道微生物群生态失调与各种皮肤病有关^[4],虽然报道较少,但在一些皮肤病中也观察到皮肤生态失调,如痤疮、银屑病和特应性皮炎^[5],痤疮丙酸杆菌对痤疮的影响^[6],金黄色葡萄球菌对银屑病^[7]和特应性皮炎^[8]的影响,然而,关于白癜风患者微生物组的数据仍然很少。

肠道健康亦被证明会影响恶性黑色素瘤的进展,在针对黑素细胞的免疫反应的背景下,黑色素瘤和白癜风代表了光谱的不同两端,黑色素瘤的目标是增强免疫反应,而白癜风的目标是抑制免疫反应。在黑色素瘤中,在实验小鼠中双歧杆菌促进抗肿瘤免疫,并与患者更强的抗 PD-1 反应相关^[9]。因此,一些肠道细菌菌株可能会对白癜风也有类似的影响,因为它们增强了对黑色素瘤的免疫力。在白癜风小鼠模型中进行的一项研究表明,抗生素诱导的肠道

中拟杆菌群的减少可能会诱导皮肤色素异常,这表明肠道和皮肤之间可能存在联系^[10]。问题是肠道微生物如何影响皮肤等远处部位的免疫反应呢?可能因为皮肤和肠道共生微生物会影响非经典 MHC I 限制性 T 细胞。有研究结果显示,细菌菌群在白癜风患者中表现出独特的特征,肠球菌属的占比与白癜风进展程度呈负相关,而白癜风患者中 γ 变形菌、棒状杆菌含量较高,这些发现促进了进一步研究微生物在白癜风发展中的进展。

有研究表明白癜风患者的肠道和皮肤微生物群存在生态失调,最显著的差异是在病变皮肤的真皮层深处检测到的,其中致病性支原体的富集和保护性双歧杆菌的缺失与同一部位的线粒体损伤以及外周血中应激和免疫激活标记物的增加有关,通过拭子检测浅表微生物群,主要发现是与非病变皮肤部位相比,病变皮肤部位的共生葡萄球菌减少,致病性变形杆菌增加。对白癜风活性与这些微生物群丰富度之间关系的更详细研究显示,在稳定期阶段肠球菌显著减少,在进展期阶段进一步减少;在收集微生物菌群样本后,对白癜风症状进展的后续分析,在出现病情好转的病例中,葡萄球菌的百分比显著增加^[11]。表皮葡萄球菌是已知的重要的皮肤共生菌,它直接与皮肤免疫细胞相互作用,调节皮肤稳态,已知葡萄球菌也会在许多皮肤病的病变中定植,包括特应性皮炎,并倾向于形成生物膜-粘附表面附着的菌落,这些菌落对抗生素和免疫反应具有高度耐药性^[12]。除此之外,研究检测到白癜风患者粪便中细菌种类的多样性(丰富度和分布)比健康对照组减少,白癜风患者粪便中厚壁菌与拟杆菌的比例增加^[13]。在其他自身免疫性疾病,如 1 型糖尿病、Graves 病、狼疮和多发性硬化症以及自身免疫性皮肤病,包括硬皮病和银屑病,先前也有报道类似的增加^[14]。有研究报道在小鼠白癜风模型的肠道中发现了拟杆菌的保护作用,并且,其与小鼠的皮肤色素沉着有关^[10]。如果同样的保护作用适用于人类白癜风,那么人类肠道中保护性拟杆菌的减少或缺乏可能会导致疾病的发作或恶化。由于营养、肠道健康和免疫反应密切相关,有利于肠道健康的饮食可能会延缓白癜风的发作或扩展,并可能促进针对营养物质对色素脱失的影响的研究进展^[15]。这些数据结果不仅描述了白癜风特异性皮肤和肠道微生物群,而且还

显示了微生物群、线粒体改变和先天免疫之间的可能联系,并提示白癜风可能存在肠道-皮肤轴。然而,这些报道的白癜风皮肤微生物群的变化是疾病的原因还是结果仍有待确定。这仍然需要在更大的研究人群中进行充分的研究。

有学者研究发现白癜风患者的非病变皮肤和血液中 NK 细胞和先天免疫细胞数量增加,这些先天细胞对压力有更大的反应^[16],这些先天免疫细胞比健康对照组产生更多的 IFN- γ ,触发角质形成细胞和黑色素细胞产生 CXCL9、CXCL10 和 CXCL11,最终触发 CXCR3B 诱导的黑色素细胞凋亡。这些导致 CD8+ T 细胞介导的针对黑素细胞的适应性反应的早期结果,被证明可以由内源性或外源性应激触发,即损伤相关的分子模式或模式相关的分子模式。细菌是模式相关分子模式的顶级生产者之一,可能参与白癜风先天免疫反应的激活。有研究发现,与健康对照组相比,白癜风患者粪便中微生物群的丰富度和多样性降低,皮肤拭子的 α -多样性高于皮肤活检,与非病变皮肤部位的拭子相比,病变皮肤部位的拭子主要没有葡萄球菌;在同一患者的深层取样中,不同样本间的 α 和 β -多样性均存在差异,病变部位的物种丰富度和分布均下降;来自病变皮肤的活检菌群具有不同的微生物群组成,缺乏保护性的双歧杆菌和拟杆菌,但富含变形杆菌、链球菌、支原体和 mtDNA,后者通常在先天免疫和应激标志物升高的患者中增加^[13]。这些数据描述了白癜风患者的特异性皮肤和肠道微生物群,以及白癜风患者皮肤生态失调、线粒体损伤和免疫之间的联系。

既往有关微生物群在白癜风中的作用的研究很少,然而,各研究间仍然存在一定的差异,这些包括:印度的一项比较白癜风病变和非病变的研究报告了皮肤病变内生态失调, α -多样性减少^[17],非病变皮肤部位与健康对照组相似。我国的一项研究比较了窄带 UVB 治疗白癜风前后 α -多样性的变化,发现白癜风病变在治疗前 α -多样性较高,治疗后 α -多样性降低^[18]。在我国的另一项研究中, α -多样性在进展期和稳定期白癜风中未见差异^[19]。此外,法国的一项研究报告白癜风患者 α -多样性高于健康受试者,白癜风病变与非病变之间 α -多样性无显著差异^[13]。日本的一项研究结果显示白癜风患者体内细菌和真菌菌群 α -多样性升高^[11]。然而,由于这些研

究样本量小,白癜风微生物群生态失调的概念仍然存在争议。此外,皮肤的微生物群在不同的身体部位有明显的差异^[20],但这些研究并没有标准化采样皮肤病变部位。

近年来,由细菌、真菌和其他微生物组成的皮肤微生物菌群已成为皮肤病学研究的一个重点领域^[5]。皮肤微生物菌群在维持皮肤健康和调节免疫反应中起着至关重要的作用。然而,对皮肤微生物群的作用及其与白癜风病理生理的关系的全面理解仍有待阐明。根据目前有关微生物组和免疫系统的概念,我们预测调节皮肤及肠道菌群生态环境可能促进皮肤健康并延缓白癜风发作,故十分有必要在皮肤和肠道微生物群与白癜风相关性方面进行进一步的研究。

2 体液成熟剂在白癜风治疗中的应用

维吾尔医学是一种历史悠久的民族医学,其中“体液论”是其核心理论之一,体液质分为胆液质、血液质、黏液质和脾液质,体液的平衡状态决定了人体的健康状况,体液成熟剂在维吾尔医学中扮演着重要的角色,是维吾尔医学中用于调节人体体液平衡的重要药物。体液成熟剂主要作用包括调节体液黏稠度、改善体内环境、破坏致病微生物生存环境,以及促进体液平衡。白癜风是一种以皮肤色素脱失为特征的疾病,其病因复杂,可能与遗传、自身免疫、神经内分泌等多种因素有关。维吾尔医学中白病(白癜风)是由于体内黏液质的异常变化沉淀在皮肤和黏膜,使排泄力和改造力功能发生紊乱而影响皮肤的着色能力,皮肤出现白斑为主要的物质失调类疾病。体液成熟剂在治疗白癜风方面显示出一定的潜力。白癜风患者经体液成熟剂治疗后,睡眠、食欲较前改善,脉象温和,舌苔变淡,大小便通畅,有精神、有活力,白色色素脱失斑外界缩小、有黑色素点生成,病情得到控制、改善。体液成熟剂可能通过调节肠道菌群生态环境,进而影响白癜风的治疗效果。肠道菌群与人体健康有着密切的联系,它们参与了人体的许多生理过程,包括免疫系统的调节、营养吸收、代谢等。因此,通过调节肠道菌群,可能有助于改善白癜风的病情。在一项临床研究中,使用体液成熟剂和清除剂治疗白癜风,结果显示治疗后患者白斑面积显著减小,色素点面积显著增加,且有较高比例的患者达到痊愈或显效^[21]。这表明体液成熟剂可能对白癜风的治疗具有积极的影响。然而,目前的研究还不足以全面了解体液成熟剂如何影响肠道菌群以及其对白癜风的具体作用机制。未来的研究可以进一步探讨体液成熟剂对白癜风患者肠道菌群变化的影响,以

及这种变化如何与白癜风的治疗效果相关联。通过深入研究,可以为白癜风的治疗提供更多的科学依据和新的治疗方法。

参考文献:

- [1]Roberts G, Santorico S A, Spritz R A. The genetic architecture of vitiligo[J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2020,33(1):8-15.
- [2]Magen E, Delgado J S. Helicobacter pylori and skin autoimmune diseases[J]. *World J Gastroenterol*, 2014,20(6):1510-1516.
- [3]Greiling T M, Dehner C, Chen X, et al. Commensal orthologs of the human autoantigen Ro60 as triggers of autoimmunity in lupus[J]. *Sci Transl Med*, 2018,10(434).
- [4]钟欣妮, 李巍. 肠道微生物群与皮肤疾病相关性的研究进展[J]. *临床皮肤科杂志*, 2024,53(04):249-253.
- [5]Byrd A L, Belkaid Y, Segre J A. The human skin microbiome[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2018,16(3):143-155.
- [6]Liu P F, Hsieh Y D, Lin Y C, et al. Propionibacterium acnes in the pathogenesis and immunotherapy of acne vulgaris[J]. *Curr Drug Metab*, 2015,16(4):245-254.
- [7]Chang H W, Yan D, Singh R, et al. Alteration of the cutaneous microbiome in psoriasis and potential role in Th17 polarization[J]. *Microbiome*, 2018,6(1):154.
- [8]Seddon O, Hughes H. Staphylococcus aureus and atopic dermatitis: a complex relationship[J]. *Br J Dermatol*, 2018,178(6):1234.
- [9]Matson V, Fessler J, Bao R, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients[J]. *Science*, 2018,359(6371):104-108.
- [10]Dellacecca E R, Cosgrove C, Mukhatayev Z, et al. Antibiotics Drive Microbial Imbalance and Vitiligo Development in Mice[J]. *J Invest Dermatol*, 2020,140(3):676-687.
- [11]Kuroda Y, Yang L, Shibata T, et al. High alpha-diversity of skin microbiome and mycobiome in Japanese patients with vitiligo[J]. *J Dermatol Sci*, 2024,114(1):34-43.
- [12]Gonzalez T, Biagini M J, Herr A B, et al. Staphylococcal Biofilms in Atopic Dermatitis[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2017,17(12):81.
- [13]Bziouche H, Simonyte S K, West C E, et al. Analy

- sis of Matched Skin and Gut Microbiome of Patients with Vitiligo Reveals Deep Skin Dysbiosis: Link with Mitochondrial and Immune Changes[J]. *J Invest Dermatol*, 2021,141(9):2280–2290.
- [14]Renaud G, Stenzel U, Maricic T, et al. deML: robust demultiplexing of Illumina sequences using a likelihood-based approach[J]. *Bioinformatics*, 2015,31(5):770–772.
- [15]栾梅, 赵怡馨, 李盼, 等. 进展期白癜风患者肠道微生物菌落构成及功能特征[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2023, 37(07):786–792.
- [16]Tulic M K, Cavazza E, Cheli Y, et al. Innate lymphocyte-induced CXCR3B-mediated melanocyte apoptosis is a potential initiator of T-cell autoreactivity in vitiligo[J]. *Nat Commun*, 2019,10(1):2178.
- [17]Ganju P, Nagpal S, Mohammed M H, et al. Microbial community profiling shows dysbiosis in the lesional skin of Vitiligo subjects[J]. *Sci Rep*, 2016,6:18761.
- [18]Yuan X, Wang L, Meng D, et al. The impact of NBUB on microbial community profiling in the lesional skin of vitiligo subjects[J]. *Microb Pathog*, 2020,140:103943.
- [19]Lu H, Xu J, Hu Y, et al. Differences in the skin microbial community between patients with active and stable vitiligo based on 16S rRNA gene sequencing[J]. *Australas J Dermatol*, 2021,62(4):e516–e523.
- [20]Grice E A, Dawson T J. Host-microbe interactions: *Malassezia* and human skin[J]. *Curr Opin Microbiol*, 2017,40:81–87.
- [21]巴哈古丽·力提甫,古丽巴哈尔·阿合买提.维医成熟剂和清除剂治疗进展期白癜风的临床价值分析[J].*世界最新医学信息文摘*,2019,19(90):162–386.
- 作者简介:**阿丽曼·吾买尔(1996–),女,维吾尔族,新疆乌鲁木齐市人,硕士,新疆维吾尔自治区维吾尔医医院,住院医师。
- 通讯作者:**李治建(1982–),男,汉族,新疆乌鲁木齐市人,博士,新疆维吾尔自治区维吾尔医医院,博士生导师/硕士研究生导师。吐尔逊·乌甫尔(1964–),男,维吾尔族,新疆乌鲁木齐市人,硕士,新疆维吾尔自治区维吾尔医医院,主任医师,硕士研究生导师。热孜万古丽·乌买尔(1968–),女,维吾尔族,新疆乌鲁木齐市人,硕士,新疆维吾尔自治区维吾尔医医院,主任医师。居来提·阿不都瓦衣提(1984–),男,维吾尔族,新疆乌鲁木齐市人,硕士,新疆维吾尔自治区维吾尔医医院,主任医师。
- 基金项目:**国家重点研发任务专项“基于循证医学支持系统的少数民族医药优势病种临床评价示范研究”(2022YFC3501004)、自治区重点研发任务专项“中医药防治白癜风等皮肤病的关键技术及诊疗方案临床研究”(2022B03012-2)、国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目(zyydzk-2023212)。