

•抗衰老医学专栏•

•述 评•

皮肤和肠道微生态与益生菌

赵启明, 李 飞

(浙江医院整形外科 浙江 杭州 310013)

[摘要]微生态是研究人类、动物和植物与自身定居的正常微生物群互相依赖、相互制约的学科。皮肤是人体最大的器官,而皮肤表面定植着复杂的微生物群落。皮肤微生物在表皮所接触的外环境影响下,形成了其独特且复杂的菌群结构。同时也受到人体固有免疫和获得性免疫系统的影响,与人体免疫系统共同进化。皮肤菌群出现异常往往与许多皮肤疾病有关,益生菌的使用在皮肤疾病的治疗过程中逐渐凸显出其特殊的作用。皮肤疾病的有效控制对皮肤的代谢、营养、再生有直接的影响,对皮肤抗衰老美容、面部年轻化等有非常重要的意义。而肠道菌群微生态平衡与抗衰老的相关性也十分密切。对皮肤和肠道菌群的深入研究,将会为皮肤与肠道疾病的诊断和治疗,以及抗衰老美容开辟出一条新的途径。

[关键词]皮肤微生态; 肠道微生态; 益生菌; 抗衰老

[中图分类号]R622 **[文献标志码]**A **[文章编号]**1008-6455 (2018) 09-0002-04

Skin and Intestinal Microecology and Probiotics

ZHAO Qi-ming, LI Fei

(Department of Plastic Surgery, Zhejiang Hospital, Hangzhou 310013, Zhejiang, China)

Abstract: Microecology is a discipline that studies the interdependence and mutual constraints of humans, animals, and plants with their normal microflora. The skin is the largest organ in the body, and the surface of the skin is colonized with complex microbial communities. The skin microbes form a unique and complex flora structure under the influence of the external environment in contact with the epidermis. It is also affected by the body's innate immunity and the acquired immune system, and is co-evolving with the human immune system. Abnormalities in the skin flora are often associated with many skin diseases, and the use of probiotics gradually highlights its special role in the treatment of skin diseases. Effective control of skin diseases has a direct impact on skin metabolism, nutrition, and regeneration, and is of great significance to skin anti-aging beauty and facial rejuvenation. The microflora balance of intestinal flora is also closely related to anti-aging. An in-depth study of the skin and intestinal flora will open up a new avenue for the diagnosis and treatment of skin and intestinal diseases, as well as anti-aging beauty.

Key words: skin micro-ecology; intestinal micro-ecology; probiotics; anti-aging

微生态学萌芽于19世纪末,崛起于20世纪70年代,是研究人类、动物和植物与自身定居的正常微生物群互相依赖、相互制约关系的科学^[1]。而许多微生物寄居在人体表面与外界相通的腔道中,他们对人体无损害作用,被称之为正常菌群。正常菌群群落处于一种动态平衡之中,这种平衡存在于不同种类之间,正常菌群与宿主之间,正常菌群、宿主和环境之间^[2]。若是内外环境发生重大变化,这种平衡就要遭到破坏,发生微生态失调,如果不能及时调整,就会导致宿主出现各种疾病。

正常人体内寄居的微生物数量十分巨大。据估计,定植于一个健康成年人全身的正常微生物的总数大约 10^{14} 个,而一个正常成年人的全身个体细胞大约有 10^{13} 个,这些微生物主要分布于皮肤、口腔、消化道、呼吸道和泌尿生殖道^[3]。这些微生物中有相当一部分是会引发人体疾病的,

但是在通常情况下这些寄生物与宿主均相安无事,互相适应,且各种微生物之间也会相互制约保持一个彼此共存的平衡状态^[4]。

益生菌一词来自希腊语“有益于生命”一词。联合国粮食与农业组织和世界卫生组织命名益生菌为:给予足够量时有利于宿主健康的活性微生物^[5-6]。因此,可以认为益生菌是人体所必需的,比如乳酸菌,一旦缺乏或减少将会导致疾病的出现。大部分益生菌是根据使用经验而选取出来的,其安全性通过多年的使用而被广泛认可,并且被美国食品药品监督管理局(Food and drug administration, FDA)认为是“一般认为是安全的”。目前已得到商业化使用的益生菌主要是乳酸杆菌、双歧杆菌、乳酸片球菌和嗜热链球菌^[7]。乳酸菌是广泛存在于人体内的一类益生菌,主要为杆菌,诺贝尔奖获得者梅契尼柯夫的“长寿学说”

提出:乳酸菌=益生菌=长寿菌^[7]。瑞典科学家也研究发现:直接摄入乳酸菌在治疗胃肠道炎症时比抗生素效果更好,而且副作用和风险几乎可以忽略。

皮肤是人体最大的器官,定植着复杂的微生物群落。皮肤微生物在表皮所接触的外环境影响下,形成了其独特且复杂的菌群结构,同时也受到人体固有免疫和获得性免疫系统的影响,与人体免疫系统共同进化。伴随着分子生物学的发展,皮肤上复杂与庞大的常驻菌群被逐渐认知^[8]。对皮肤微生物的深入了解不仅帮助人们了解微生物与皮肤屏障的相互作用机制,也为微生物引起的皮肤疾病的治疗提供有效的策略^[9]。

皮肤是隔离人体内环境与外环境的第一道屏障,成人的皮肤总面积约为 $1.5\sim 2.0\text{m}^2$ 。虽然低温、干燥、高盐、偏酸、存在抗菌肽以及皮屑脱落等皮肤环境,不利于微生物的生长繁殖,但在人类皮肤上仍有约 $10^4\sim 10^9$ 个/ cm^2 的微生物存在。根据不同微生物在皮肤表面定植的时间长短,可将其分为常驻菌群与暂驻菌群^[10]。暂驻菌群在皮肤表面停留时间较短,对人体影响也较小,一般为皮肤与日常接触物接触时传递到皮肤表面的细菌。而常驻菌群是指长期定植于皮肤,已完全适应皮肤环境并产生依赖性,这类菌群可视为皮肤的核心菌群。皮脂腺和毛囊是这些常驻菌群的主要寄居地,形成了皮肤的第一道生物屏障,在皮肤微生态环境中具有维持平衡和自净的作用^[11]。不同个体的皮肤微生物菌群结构也是不同的。研究表明,皮肤的常驻菌群不仅定植于皮肤表层,还向真皮层内扩展。这表明微生物与机体间具有十分紧密的相互关系^[12]。

皮肤的常驻细菌主要有葡萄球菌、微球菌、丙酸杆菌、棒状杆菌、不动杆菌,常驻真菌有念珠菌、球拟酵母菌、表皮癣菌、小孢子菌、毛癣菌等。而常见的因微生物感染所导致的皮肤病有粉刺痤疮、过敏性皮炎、牛皮癣、蛇皮癣、口腔毛状白斑、细菌性血管瘤、蜂窝性组织炎等^[13]。通过进一步研究,可以使研究者明确更多皮肤微生物的特性,并将整个皮肤微生物群落进行细化分析,证实人体皮肤疾病与皮肤菌群的内在联系,并在皮肤疾病的诊断和治疗中得到应用^[13]。

1 皮肤微生物差异性

影响皮肤微生物最主要的因素是环境,但是环境是非常复杂多变的影响因素^[14]。首先,定植宿主具有较强的个体差异性,不同的基因型、年龄、性别、生活环境、生活习惯、抗生素的使用情况等各不相同^[15]。人体背部、腋窝、足底的皮肤细菌适宜在高温高湿的环境中生长,不适于高温低湿的环境。革兰氏阴性菌则适宜在低温高湿的皮肤环境中增殖,并且在不同纬度及海拔地区,因紫外线照射强度不同,细菌增殖的情况也会不同。另有研究发现,

不同单一个体之间,常驻菌群的差异性也很大,比如,女性掌的皮肤菌群多样性远高于男性。在同一个体内,如左手与右手的菌群结构差异性也很大,这可能涉及日常的手习惯、洗手频率等^[16]。研究发现,在人面部油脂分泌旺盛部位,微生物的多样性较低,一般只会发现少部分特定细菌。葡萄球菌和丙酸杆菌是这些部位的优势菌。而在人体皮肤相对干燥的部位,微生物菌群结构的多样性反而更高。在人前臂、腰部、手部等这些干燥皮肤的区域,菌群的复杂程度往往高于同一个体的肠道与口腔^[17]。

2 皮肤微生物对人体免疫系统的影响

皮肤作为人体的第一道防线,在皮肤上的共生微生物能够为宿主抵御致病菌的入侵发挥重要作用^[18]。新生儿皮肤表面的微生物定植过程起始于分娩,新生儿在出生后,伴随着其免疫系统的成熟,微生物菌群结构在皮肤表面的定植逐渐趋于稳固^[19]。人体婴幼儿早期的主要定植细菌为葡萄球菌,该细菌对人体免疫系统的成熟至关重要^[20]。共生微生物在保护人体免受病原菌侵害的同时,又可刺激宿主的免疫系统,增强其免疫力^[21]。微生物的定植过程与皮肤表面的模式识别受体密切相关^[22]。表皮葡萄球菌是皮肤常驻菌群中的一种,其能够抑制致病菌的定植与感染,并且该细菌自身的壁磷壁酸能够通过TLR2与TLR3信号途径抑制皮肤炎症的发生,在皮肤组织发生感染后,能够对细胞的存活和修复起到一定的作用^[23]。

3 皮肤菌群与皮肤疾病

皮肤的免疫调节如果发生紊乱,将会导致过敏性皮炎等多种皮肤疾病的发生^[24]。Leyden等^[25]早在1974年研究发现过敏性皮炎与皮肤表面菌群结构紊乱的相关性。近年来,进一步研究表明金黄色葡萄球菌的感染与过敏性皮炎的发病有着密切关系^[26]。脂溢性皮炎是真菌性感染的皮肤疾病,在感染脂溢性皮炎患者的皮肤微生物培养研究中证实马拉色菌是导致脂溢性皮炎的主要真菌^[27]。而在青少年面部毛囊皮脂腺的成熟过程中,往往会有许多亲脂性微生物定植,分泌大量脂肪酶、蛋白酶和透明质酸酶,使正常组织受损,引起局部感染和炎症发生,最终形成面部痤疮^[28]。此外,皮肤微生物不仅作用于皮肤表面,还能够深入到真皮层甚至更深的层次^[29]。在对增生的乳腺组织进行的微生物研究发现,大量丙酸菌属存在于乳腺组织中,这可能与乳腺组织增生有密切关系。通过进一步对乳腺肿瘤标本进行微生物研究发现,甲基杆菌属为肿瘤部位的优势菌,鞘氨醇单胞菌属则为正常组织样本中的优势菌^[30]。

4 益生菌与皮肤疾病

健康的皮肤有着其特定的优势菌群,一旦皮肤菌群

紊乱将会导致相应的皮肤疾病发生,如过敏性皮炎、牛皮癣、痤疮等。既往的治疗方法为使用抗生素、激素等药物,这些药物虽然可暂时缓解疾病症状,但往往无法彻底根除疾病,如果长期使用还会导致药物依赖和耐药性等副作用的产生。因此,针对重新恢复皮肤菌群正常稳定状态的微生物制剂疗法逐渐成为研究热点^[31]。近年来随着对益生菌研究的逐渐深入,发现以乳酸杆菌与双歧杆菌为代表的益生菌,不仅具有抑制病原菌繁殖的能力,还具备提高宿主自身免疫力,增强宿主对致病菌侵袭的抵抗力^[32]。目前,益生菌逐渐成为治疗皮肤疾病的新一代生物制剂,并且已逐渐具备替代抗生素治疗方案的潜力。

研究发现,乳酸菌能够产生大量的有机酸,这种有机酸可以降低环境pH值,抑制致病菌的繁殖,同时环境pH值的降低也能够激活巨噬细胞、提高机体免疫功能、增强局部抗感染能力。乳酸菌还可产生过氧化氢、抗菌肽和细菌素,其对病原菌也会产生明显的抑制作用。因此,在临床应用上,乳酸菌有望在将来成为一种温和的杀菌剂^[33]。目前,在欧美已经出现一些益生菌护肤品,专门针对湿疹、痤疮和敏感肌肤问题,使用后可使皮肤敏感性、炎性痤疮等问题得到明显改善。通过皮肤微生态的调节,使得皮肤疾病得到改善,对远期皮肤抗衰老与面部年轻化也起到了卓越的贡献。

5 肠道菌群与抗衰老

肠道菌群参与着机体许多重要的生理功能,如消化食物、免疫反应和新陈代谢,其种类繁多,数目惊人,被称之为人类的“第二基因组”。据统计,一个健康成年人体的肠道菌群可达1.0~1.5kg。而肠道菌群也分为有益菌、有害菌及中间菌。有益菌是比较常见的双歧杆菌和乳酸杆菌等,而有害菌即为腐败菌。有研究显示,对实验鼠进行双歧杆菌植入,可以改善实验鼠的寿命,并且能改善老年鼠的健康状况^[34]。有研究表明,伴随着年龄的增加,人体肠道菌群中有的腐败菌会逐年增加,腐败菌在肠道内会释放胺类、肉毒素、硫化氢等有害物质,加速机体老化进程;同时肠道内的有益菌,如乳酸杆菌和双歧杆菌会随着年龄的增长而减少^[35]。这些研究成果表明肠道菌群与人体衰老的相关性,为将来益生菌在抗衰老医学的应用提供了理论基础。

美国科学家Vanessa2013年发表在《Science》的一篇研究^[36],该研究将不同体重的同卵双胞胎女性,或者是胖和瘦的同卵双胞胎女性的粪便进行收集。然后将其分别喂食给体重无统计学差异的无菌小鼠,即将同卵双胞胎的“胖菌”和“瘦菌”分别定植在无菌小鼠体内。然后给两组小鼠喂食同种低脂肪、高纤维饲料。喂食一段时间后,发现定植“胖菌”的小鼠体重明显高于定植“瘦菌”的小鼠。这个

案例说明了肥胖与瘦弱人群存在不同的肠道菌群。

“粪菌移植”是将健康人群粪便中的功能菌移植到患者的胃肠道内,辅助建立新的肠道菌群,从而实现肠道及肠道外的疾病的治疗^[37]。早在2012年,美国食品药品监督管理局(FDA)就将粪菌移植定位为一种新的治疗某些疾病的方法。2013年,美国又将粪菌移植首次写进临床指南,作为一种有效的方法去治疗复发性“艰难梭菌感染”^[38]。菌群移植的治疗过程一般包括:结肠镜检查,鼻饲管插入,灌肠,后期胶囊用药。但是该治疗方案需要通过结肠镜或者导管等方式将粪菌输入肠道内,该操作具有一定的创伤性,治疗过程相对痛苦,许多患者难以接受,阻碍了其进一步推广及应用。而关于粪菌移植治疗方案的改进,一直没有停下脚步。

总之,经过长期的探索研究,有越来越多的证据表明微生态的平衡与人类的健康息息相关。皮肤及肠道的这些常驻菌群在人体成长过程中,帮助机体完善自身免疫系统,维持菌群结构稳定,同时对病原菌也产生较强的抑制作用。因此维持皮肤及肠道微生态常驻菌群的平衡状态十分必要。采用益生菌制剂等方法有效地干预菌群结构,从而恢复健康状态的皮肤菌群结构及其微生态平衡;而肠道“粪菌移植”也能有效改善肠道菌群平衡,最终达到治疗目的。皮肤疾病的有效控制对皮肤的代谢、营养、再生有直接影响,对皮肤抗衰老美容有非常重要的意义。而研究发现,肠道菌群微生态平衡与人体衰老的相关性也十分密切。可以预见,在今后的研究工作中,对皮肤和肠道菌群的深入研究,将会为皮肤疾病的诊断和治疗,以及抗衰老美容和面部年轻化开辟出一条新的途径。

【参考文献】

- [1]Percival SL,Emanuel C,Cutting KF,et al.Microbiology of the skin and the role of biofilms in infection[J].Int Wound J,2012,9(1):14-32.
- [2]Weese JS.The canine and feline skin microbiome in health and disease[J].Vet Dermatol,2013,24(1):137-145.
- [3]Mathieu A,Delmont TO,Vogel TM,et al.Life on human surfaces: skin metagenomics[J]. PLoS One,2013,8(6):e65288.
- [4]Nakatsuji T,Chiang HI,Jiang SB,et al.The microbiome extends to subepidermal compartments of normal skin[J].Nat Commun,2013,4:1431.
- [5]Lin J,Zhang Y,He C,et al.Probiotics supplementation in children with asthma: A systematic review and meta-analysis[J].J Paediatr Child Health,2018.
- [6]Schmitter T,Fiebig BL,Fischer JT,et al.Ex vivo anti-inflammatory effects of probiotics for periodontal health[J].J Oral Microbiol,2018,10(1):1502027.
- [7]Shokryazdan P,Jahromi MF,Liang JB,et al.In vitro assessment of bioactivities of lactobacillus strains as potential probiotics for humans and chickens[J].J Food Sci,2017,82(11):2734-2745.
- [8]Kueneman JG,Parfrey LW,Woodhams DC,et al.The amphibian

- skin-associated microbiome across species, space and life history stages[J]. *Mol Ecol*, 2014, 23(6): 1238-1250.
- [9] Oh J, Byrd AL, Deming C, et al. Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome[J]. *Nature*, 2014, 514(7520): 59-64.
- [10] Kong HH, Segre JA. Skin microbiome: looking back to move forward[J]. *J Invest Dermatol*, 2012, 132(3 Pt 2): 933-939.
- [11] Grice EA, Kong HH, Renaud G, et al. A diversity profile of the human skin microbiota[J]. *Genome Res*, 2008, 18(7): 1043-1050.
- [12] Nakatsuji T, Chiang HI, Jiang SB, et al. The microbiome extends to subepidermal compartments of normal skin[J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 1431.
- [13] Probst AJ, Auerbach AK, Moissl-Eichinger C. Archaea on human skin[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e65388.
- [14] Lax S, Smith DP, Hampton-Marcell J, et al. Longitudinal analysis of microbial interaction between humans and the indoor environment[J]. *Science*, 2014, 345(6200): 1048-1052.
- [15] Costello EK, Lauber CL, Hamady M, et al. Bacterial community variation in human body habitats across space and time[J]. *Science*, 2009, 326(5960): 1694-1697.
- [16] Leyden JJ, McGinley KJ, Mills OH, et al. Age-related changes in the resident bacterial flora of the human face[J]. *J Invest Dermatol*, 1975, 65(4): 379-381.
- [17] Roth RR, James WD. Microbiology of the skin: resident flora, ecology, infection[J]. *J Am Acad Dermatol*, 1989, 20(3): 367-390.
- [18] Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, et al. Development of the human infant intestinal microbiota[J]. *PLoS Biol*, 2007, 5(7): e177.
- [19] Capone KA, Dowd SE, Stamatas GN, et al. Diversity of the human skin microbiome early in life[J]. *J Invest Dermatol*, 2011, 131(10): 2026-2032.
- [20] Marques RE, Marques PE, Guabiraba R, et al. Exploring the Homeostatic and Sensory Roles of the Immune System[J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 125.
- [21] Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, et al. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system[J]. *Science*, 2016, 352(6285): 539-544.
- [22] Bernard JJ, Gallo RL. Protecting the boundary: the sentinel role of host defense peptides in the skin[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2011, 68(13): 2189-2199.
- [23] Jridi M, Lassoued I, Nasri R, et al. Characterization and potential use of cuttlefish skin gelatin hydrolysates prepared by different microbial proteases[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 461728.
- [24] Belkaid Y, Segre JA. Dialogue between skin microbiota and immunity[J]. *Science*, 2014, 346(6212): 954-959.
- [25] Leyden JJ, Marples RR, Kligman AM. *Staphylococcus aureus* in the lesions of atopic dermatitis[J]. *Br J Dermatol*, 1974, 90(5): 525-530.
- [26] McLoone P, Warnock M, Fyfe L. Honey: A realistic antimicrobial for disorders of the skin[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2016, 49(2): 161-167.
- [27] Leccia MT, Auffret N, Poli F, et al. Topical acne treatments in Europe and the issue of antimicrobial resistance[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015, 29(8): 1485-1492.
- [28] Edwards A, Cook S. Microbial dynamics in glacier forefield soils show succession is not just skin deep[J]. *Mol Ecol*, 2015, 24(5): 963-966.
- [29] Karau MJ, Greenwood-Quaintance KE, Schmidt SM, et al. Microbial biofilms and breast tissue expanders[J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 254940.
- [30] Xuan C, Shamonki JM, Chung A, et al. Microbial dysbiosis is associated with human breast cancer[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e83744.
- [31] Bengtsson J, Adlerberth I, Ostblom A, et al. Effect of probiotics (*Lactobacillus plantarum* 299 plus *Bifidobacterium* Cure21) in patients with poor ileal pouch function: a randomised controlled trial[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2016, 51(9): 1087-1092.
- [32] Hartel C, Pagel J, Spiegler J, et al. *Lactobacillus acidophilus*/*Bifidobacterium infantis* probiotics are associated with increased growth of VLBI among those exposed to antibiotics[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 5633.
- [33] Yang F, Hou C, Zeng X, et al. The use of lactic Acid bacteria as a probiotic in Swine diets[J]. *Pathogens*, 2015, 4(1): 34-45.
- [34] Matsumoto M, Kurihara S, Kibe R, et al. Longevity in mice is promoted by probiotic-induced suppression of colonic senescence dependent on upregulation of gut bacterial polyamine production[J]. *PLoS One*, 2011, 6(8): e23652.
- [35] Mueller S, Saunier K, Hanisch C, et al. Differences in fecal microbiota in different European study populations in relation to age, gender, and country: a cross-sectional study[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2006, 72(2): 1027-1033.
- [36] Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice[J]. *Science*, 2013, 341(6150): 1241-1244.
- [37] Smits LP, Bouter KE, de Vos WM, et al. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation[J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(5): 946-953.
- [38] Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(4): 478-498, 499.