

DOI:10.13350/j.cjpb.250604

• 论著 •

特应性皮炎患者微生物组失调与代谢组异常之间的相互作用及其对免疫调控的影响^{*}

方宇辉^{*,*}, 王馨依, 李坤鹏, 刘雨昕, 王伟

(阜阳市人民医院皮肤科, 安徽阜阳 236000)

【摘要】 目的 探讨特应性皮炎患者皮肤微生物组失调与血清代谢组异常的相互作用, 及其对免疫调控的影响。 **方法** 收集 48 例特应性皮炎患者和 20 名健康对照者的皮肤拭子和血清样本。采用 16S rRNA 基因测序分析皮肤微生物组, 非靶向代谢组学技术检测血清代谢物。测定血清中炎症因子水平。利用相关性分析和网络构建, 探讨微生物与代谢物之间的关系。 **结果** 患者受累皮肤的微生物多样性显著降低, Chao1 指数 (85.32 ± 15.27) 和 Shannon 指数 (2.35 ± 0.48) 均低于健康对照组 (118.74 ± 16.85 和 3.28 ± 0.49 , $P < 0.001$)。金黄色葡萄球菌丰度显著增加 ($45.23\% \pm 12.45\%$ vs $13.41\% \pm 6.42\%$, $P < 0.001$)。血清中组胺水平升高 (倍数变化 $+1.85$, $P < 0.001$), 维生素 C 水平降低 (倍数变化 -1.45 , $P = 0.004$)。金黄色葡萄球菌与组胺呈正相关 ($r = 0.68$, $P < 0.001$)。关联网络显示微生物组失调可能通过影响代谢物参与疾病发生。 **结论** 特应性皮炎患者的皮肤微生物组失调与血清代谢组异常密切相关, 二者的相互作用可能影响免疫调控, 调节微生物群和代谢途径可能成为潜在的治疗策略。

【关键词】 特应性皮炎; 微生物组; 代谢组学; 免疫调控

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1673-5234(2025)06-0708-07

[Journal of Pathogen Biology. 2025 Jun.; 20(06):708-714.]

Interactions between microbiome dysbiosis and metabolome abnormalities in patients with atopic dermatitis and their effects on immune regulation

FANG Yuhui, WANG Xinyi, LI Kunpeng, LIU Yuxin, WANG Wei (Department of Dermatology, Fuyang People's Hospital, Fuyang 236000, Anhui, China)

【Abstract】 Objective To investigate the interaction between skin microbiome dysbiosis and serum metabolome abnormalities in patients with atopic dermatitis and their effects on immune regulation. **Methods** Skin swabs and serum samples were collected from 48 patients with atopic dermatitis and 20 healthy controls. Skin microbiome was analyzed by 16S rRNA gene sequencing, and serum metabolites were detected by non-targeted metabolomics. Serum levels of inflammatory factors were measured. Correlation analysis and network construction were used to explore the relationship between microorganisms and metabolites. **Results** The microbial diversity of affected skin was significantly reduced in patients, and the Chao1 index (85.32 ± 15.27) and Shannon index (2.35 ± 0.48) were lower than those in healthy controls (118.74 ± 16.85 and 3.28 ± 0.49 , $P < 0.001$). The abundance of *Staphylococcus aureus* was significantly increased ($45.23\% \pm 12.45\%$ vs $13.41\% \pm 6.42\%$, $P < 0.001$). Serum histamine levels were increased (fold change $+1.85$, $P < 0.001$), and vitamin C levels were decreased (fold change -1.45 , $P = 0.004$). *S. aureus* was positively correlated with histamine ($r = 0.68$, $P < 0.001$). The association network showed that microbiome dysbiosis may be involved in the occurrence of the disease by affecting metabolites. **Conclusion** Skin microbiome dysbiosis in patients with atopic dermatitis is closely related to serum metabolome abnormalities. The interaction between the two may affect immune regulation. Modulating microbiome and metabolic pathways may become a potential therapeutic strategy.

【Keywords】 Atopic dermatitis; microbiome; metabolomics; immune regulation

^{***} 特应性皮炎 (Atopic Dermatitis, AD) 是一种慢性复发性皮肤病, 以瘙痒、湿疹样皮损及皮肤屏障功能受损为主要特征^[1], 其发病原因受多种因素影响^[2], 包括遗传、环境、免疫异常等^[3]。近年来, 微生物组学的兴起为研究 AD 机制提供了新的研究角度。正常皮肤微生物群在维持免疫平衡和防御病原体方面至关重要。微生物组失调可能引发或加重皮肤炎症, AD 患者通

常表现出皮肤微生物组多样性下降、金黄色葡萄球菌

^{*} **【基金项目】** 2022 年度蚌埠医学院科研项目 (No. 2022byzd164); 2023 年安徽医科大学校科研项目 (No. 2023xkj195)。

^{**} **【通信作者(简介)】** 方宇辉 (1979-), 女 (朝鲜族), 吉林延吉人, 博士, 副主任医师, 研究方向: 变态反应性疾病、性病、皮肤免疫性疾病、皮肤肿瘤。E-mail: fangyuhui882@126.com

增殖等特征^[4],但其在AD发病中的具体作用仍不完全清楚。

代谢组学分析表明,AD患者体内代谢物谱的变化可能与炎症反应、免疫调节及屏障功能受损等相关^[5]。微生物群可通过分泌代谢产物和调节宿主代谢途径影响宿主代谢状态^[6]。研究微生物组失调与代谢异常之间的关系,有助于更深入理解AD的发病机制^[7]。由于异常免疫调控,尤其是Th2型免疫反应过度活化,被认为是AD的关键机制之一^[8]。微生物组与代谢组的变化可能通过影响免疫细胞激活及炎症介质释放,调节宿主免疫反应^[9]。

本次研究旨在探讨AD患者的微生物组特征、血清代谢异常模式,分析微生物组失调对AD患者代谢组变化的影响,并分析其在AD病理中的作用。

对象和方法

1 研究对象

本研究2023年1月至2024年10月招募了于阜阳市人民医院皮肤科就诊的特应性皮炎的患者($n=27$)和健康对照者($n=20$)。特应性皮炎患者由皮肤科专业医师根据临床诊断标准确诊,具有典型的临床症状和体征。健康对照者为年龄、性别和种族与患者组相匹配的志愿者,未患有任何急性或慢性皮肤疾病。纳入标准为年龄18~60岁,特应性皮炎患者在最近1个月内未使用全身性抗菌药物、免疫抑制剂等药物。排除标准包括合并其他皮肤疾病(如银屑病、痤疮等)、系统性疾病或免疫缺陷疾病,以及在过去3个月内接受过紫外线疗法或其他可能干扰研究结果的治疗。

本研究已获得阜阳市人民医院伦理委员会的批准同意,研究过程中严格遵守《赫尔辛基宣言》的伦理准则,所有参与者均在知情同意的基础上自愿参加。

2 样本收集

所有参与者在清洁皮肤24 h后进行样本收集,皮肤拭子样本采集自特应性皮炎患者的受累部位和未受累部位,以及健康对照者的对应部位。采集过程采用无菌棉签,预先润湿于无菌磷酸盐缓冲液(PBS)中,以轻柔的方式在皮肤表面旋转拭擦数次。采集后的棉签立即置于无菌离心管中,迅速冷冻并储存于 -80°C 冰箱内,供后续微生物组分析。血液样本采集要求参与者处于空腹状态,通过肘部静脉采集5 mL外周血。血样置于无抗凝剂的真空采血管中,室温下静置30 min后,3 000 r/min(离心半径10 cm)离心10 min,分离血清。获得的血清分装于无酶EP管中,迅速冷冻并储存于 -80°C ,用于后续的代谢组学和免疫学检测。

3 皮肤微生物组分析

对皮肤拭子样本中的微生物进行总DNA提取,通过紫外分光光度计进行测定DNA质量和浓度,使用1%琼脂糖凝胶电泳评估DNA的完整性。高通量测序采用16S rRNA基因扩增子测序方法,针对细菌16S rRNA基因V3-V4可变区进行扩增。PCR扩增使用特异性引物,产物纯化后,采用双端测序模式在Illumina Miseq测序平台上进行测序。生物信息学分析首先对原始测序数据进行质量控制,使用Cutadapt软件去除接头序列和低质量读段。高质量的序列数据通过Qiime2平台进行后续分析,采用DADA2算法进行噪音去除和拼接。序列归一化处理后,基于Greengenes 16S rRNA数据库进行物种注释。

4 血清代谢组学分析

血清样本在预处理后采用液相色谱-质谱联用(LC-MS/MS)技术进行非靶向代谢组学分析。血清样本加入预冷的甲醇和超纯水的混合溶剂(甲醇:水=4:1,体积比),充分涡旋混匀,4 $^{\circ}\text{C}$ 静置30 min,12 000 r/min(离心半径8 cm)离心10 min,收集上清液(代谢物),真空离心浓缩后重悬于50%甲醇溶液中,过滤除去颗粒物,得到最终待测样本。色谱分离使用反相C18柱,流动相为0.1%甲酸水溶液(A相)和0.1%甲酸乙腈溶液(B相),采用梯度洗脱方式。Q Exactive Orbitrap高分辨质谱检测在电喷雾电离源(ESI)下同时进行正离子和负离子模式扫描,质量扫描范围为100-1500 m/z,采集一、二级质谱数据。原始质谱数据采用Progenesis QI软件进行峰提取、保留时间对齐、峰归一化和数据过滤后,建立代谢物特征峰。通过与公共代谢物数据库比对,根据精确质量数和二级碎片信息,初步鉴定代谢物的化学结构。

5 免疫学检测

血清中炎症因子的浓度采用酶联免疫吸附测定(ELISA)方法进行测定。选取与特应性皮炎发病机制密切相关的细胞因子,包括IL-4、IL-13、IL-17A和IFN- γ 。

6 微生物组与代谢组数据整合分析

采用Spearman秩相关系数计算微生物丰度与差异代谢物水平之间的关联,筛选出显著相关的微生物-代谢物对,使用Benjamini-Hochberg方法对P值进行校正,控制错误发现率(FDR)。基于显著相关的微生物和代谢物,构建微生物-代谢物关联网络,分析网络拓扑结构,识别关键的微生物和代谢物节点。通过网络分析,确定在特应性皮炎患者中可能起重要作用的微生物种类和代谢物。结合微生物功能预测结果和代谢通路分析,探讨微生物组可能影响的宿主代谢途径。利用PICRUSt2工具对微生物群的功能潜能进行预测,获得与代谢相关的功能基因和通路。将预测结果

与代谢组学分析中鉴定的差异代谢通路进行比对,寻找共同富集的代谢通路和生物学过程,推断微生物对宿主代谢调控的可能机制。此外,通过整合分析微生物群功能与宿主代谢变化,评估微生物组失调如何影响代谢组的异常,从而影响免疫调控功能。

7 统计学分析

所有统计分析均使用 SPSS 统计软件(版本 23.0)或 R 软件(版本 4.1.1)进行。连续变量的数据以均值±标准差(Mean±SD)或中位数和四分位数范围(IQR)表示。分类变量以频数和百分比表示。正态性检验采用 Shapiro-Wilk 方法。2 组间比较,采用独立样本 t 检验或 Mann-Whitney 检验。分类变量之间的比较采用 Fisher 精确检验。

相关性分析使用 Pearson 相关系数用于正态分布的数据, Spearman 秩相关系数用于非正态分布的数据。多变量回归分析用于评估多个变量与结果之间的关系。微生物组数据的 α 多样性指数计算采用 Chao1、Shannon 指数,组间比较使用 Wilcoxon 秩和检验。 β 多样性分析采用主坐标分析(PCoA)和非度量多维尺度分析(NMDS),基于 Bray-Curtis 距离,使用 PERMANOVA 方法评估组间差异的显著性。差异微生物物种的筛选使用线性判别分析效应量(LEfSe)方法,阈值设定为线性判别分析(LDA)分数大于 2.0, P 值经 Benjamini-Hochberg 方法校正,控制错误发现率(FDR)。代谢组学数据分析采用主成分分析(PCA)和偏最小二乘判别分析(PLS-DA),评估样本间代谢谱的总体差异。差异代谢物的筛选基于变量投影重要性(VIP)值大于 1.0,且校正后的 P 值(FDR)小于 0.05。所有统计检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 一般资料

特应性皮炎组与健康对照组男性比例分别为 54.17%(26/48)和 55.00%(11/20),性别比例差异无统计学意义($\chi^2=0.003, P=0.956$);两组年龄分别为(32.45 ± 10.28)岁和(31.80 ± 9.75)岁,差异无统计学意义($t=0.247, P=0.806$);BMI 分别为(23.18 ± 2.85) kg/m^2 和(22.74 ± 2.65) kg/m^2 ,差异无统计学意义($t=0.638, P=0.525$);特应性皮炎患者的病程范围为 1~20 年,平均病程(8.35 ± 5.42)年。

2 皮肤微生物组分析结果

2.1 微生物群落的多样性分析 对所有皮肤拭子样本进行 16S rRNA 基因测序,共获得有效序列 420 000 条,每个样本平均获得 3 500 条序列,序列覆盖率均在 99%以上,满足后续分析要求。在 α 多样性分析中,特

应性皮炎患者受累部位的 Chao1 指数(85.32 ± 15.27)和 Shannon 指数(2.35 ± 0.48)均显著低于健康对照组(Chao1 指数: $118.74 \pm 16.85, t=-9.819, P<0.001$;Shannon 指数: $3.28 \pm 0.49, t=-6.959, P<0.001$)和患者未受累部位(Chao1 指数: $112.58 \pm 17.64, t=-8.067, P<0.001$;Shannon 指数: $3.12 \pm 0.55, t=-7.900, P<0.001$)。在 β 多样性分析中,基于 Bray-Curtis 距离的主坐标分析(PCoA)结果显示,患者受累部位的微生物群落结构与健康对照组和患者未受累部位明显分离(图 1)。PERMANOVA 分析表明组间差异有统计学意义($F=5.732, P=0.001$),进一步表明特应性皮炎患者受累皮肤的微生物群落组成发生了显著改变。

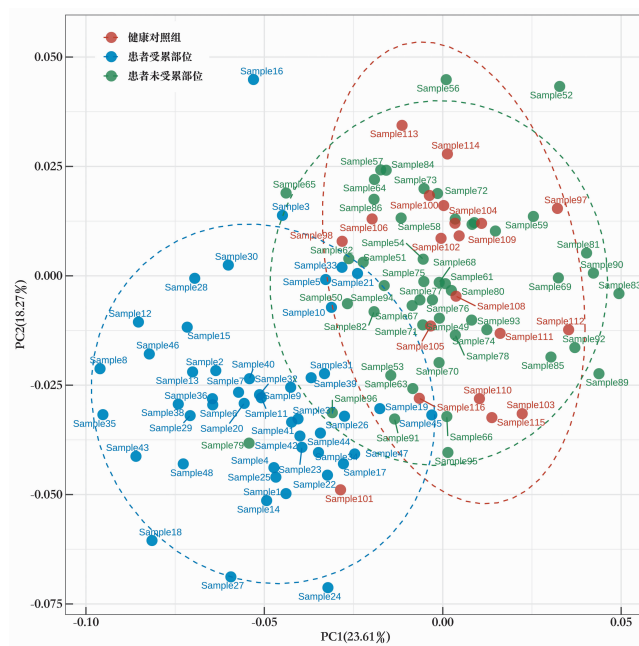


图 1 基于 Bray-Curtis 距离的主坐标分析(PCoA)结果
Fig. 1 Principal coordinate analysis (PCoA) results based on Bray-Curtis distance

2.2 微生物群落结构的差异 在门水平,3 组样本的皮肤微生物群主要由放线菌门(*Actinobacteria*)、厚壁菌门(*Firmicutes*)、变形菌门(*Proteobacteria*)和拟杆菌门(*Bacteroidetes*)构成。与健康对照组和患者未受累部位相比,患者受累部位的厚壁菌门比例显著升高,而放线菌门的比例显著降低($P<0.01$)。在属水平上,患者受累部位($45.23\% \pm 12.45\%$)的葡萄球菌属(*Staphylococcus*)相对丰度显著高于患者未受累部位($15.27\% \pm 4.89\%$)和健康对照组($13.41\% \pm 6.42\%$)($F=89.426, P<0.001$)(表 1),而表皮棒状杆菌属(*Corynebacterium*)和丙酸杆菌属(*Propionibacterium*)的相对丰度显著降低($P<0.01$)。

表 1 各组主要微生物属的相对丰度比较 (%)
Table 1 Comparison of relative abundance of main microbial genera in each group

微生物属	患者受累部位 (Mean±SD)	患者未受累部位 (Mean±SD)	健康对照组 (Mean±SD)	F *	P *
葡萄球菌属	45.23±12.45	15.27±4.89	13.41±6.42	89.426	<0.001
表皮棒状杆菌属	10.12±5.67	30.45±10.23	32.56±9.87	56.771	<0.001
丙酸杆菌属	8.34±3.24	20.12±6.54	22.45±7.11	47.151	<0.001
其他	36.31±9.85	33.76±8.45	32.65±7.90		

*: F 值和 P 值为单因素方差分析结果。

2.3 差异微生物的鉴定 使用线性判别分析效应量 (LEfSe) 方法鉴定特异性皮炎患者受累部位与未受累部位及健康对照组之间的差异微生物, 阈值设定为 $LDA>4.0$, $P<0.05$ 。结果显示, 在患者受累部位, 金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 的丰度显著升高, 成为主要的差异富集菌种 ($LDA = 5.2$, $P < 0.001$)。同时, 表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*)、痤疮丙酸杆菌 (*Cutibacterium acnes*) 和其他共生菌的丰度显著降低 (图 2)。

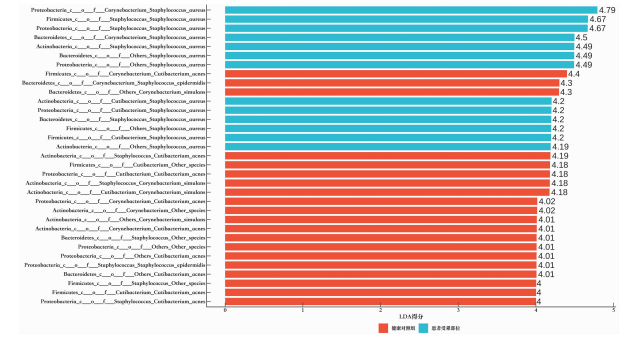


图 2 LEfSe 分析鉴定的差异微生物类群
Fig. 2 Differential microbial groups identified by LEfSe analysis

2.4 微生物功能预测分析 基于 KEGG 数据库, 结果显示, 患者受累部位的微生物群在多条代谢通路上与健康对照组和患者未受累部位存在显著差异。其中, 脂多糖生物合成途径、细菌聚糖生物合成途径和脂质 A 生物合成途径在患者受累部位显著富集 ($P < 0.01$), 而脂肪酸代谢、维生素 B6 代谢和次级代谢产物生物合成途径的功能基因丰度则显著降低 ($P < 0.05$)。

3 血清代谢组学分析结果

3.1 代谢物谱的整体差异 所有血清样本进行了非靶向代谢组学分析, 共检测到 5 230 个代谢物特征峰。PCA 结果显示, 患者组与对照组在代谢物谱上存在一定程度的分离, 但重叠部分较多 (图 3A)。为进一步区分 2 组代谢特征, 采用带有监督信息的偏最小二乘判别分析 (PLS-DA) 模型。PLS-DA 模型的前 2 个主成分能够解释总变异的 62.5% (成分 1: 40.3%, 成分 2: 22.2%)。PLS-DA 得分图 (图 3B) 显示, 特异性皮炎患者组与健康对照组在代谢物谱上明显分离, 2 组样

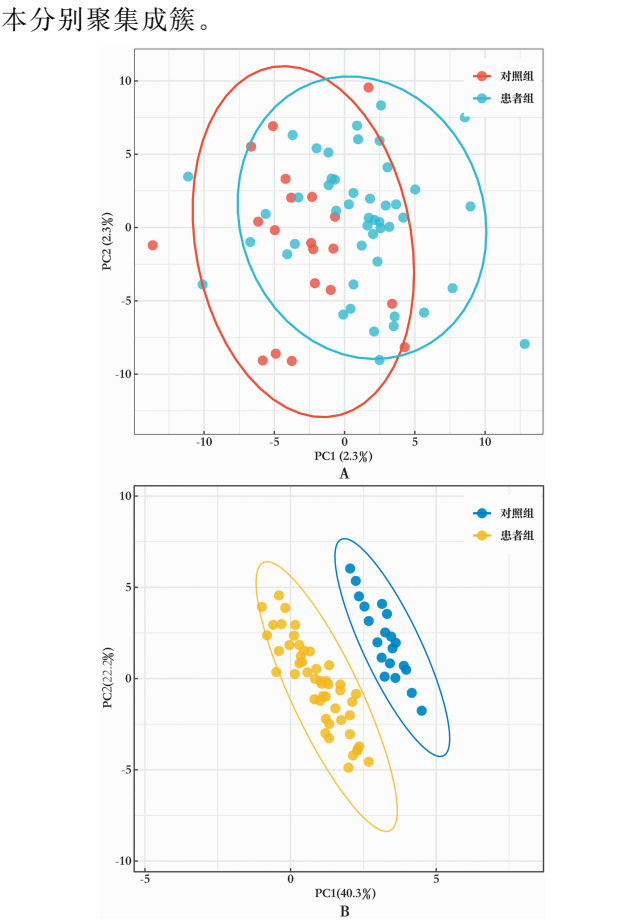


图 3 特异性皮炎患者与健康对照组之间的血清代谢物谱的 (A) 主成分分析 (PCA) 得分图和 (B) 偏最小二乘判别分析 (PLS-DA) 得分图
Fig. 3 (A) Principal component analysis (PCA) and (B) partial least squares discriminant analysis (PLS-DA) scores of serum metabolite profiles between atopic dermatitis patients and healthy controls

3.2 差异代谢物的鉴定 基于 PLS-DA 模型的变量投影重要性 (VIP) 值大于 1.0, 且经 Benjamini-Hochberg 方法校正后的 P 值 (FDR) 小于 0.05 的标准, 筛选出显著差异的代谢物。结果共鉴定出 72 个显著差异代谢物, 其中 45 个在特异性皮炎患者组中上调, 27 个下调, 上调的代谢物主要包括与炎症反应和免疫调节相关的代谢物, 如组胺、白三烯 B₄、前列腺素 E₂ 等。其中, 组胺在患者组中相对含量显著升高 (倍数变化为 +1.85, $FDR < 0.001$), 提示其作为过敏介质在特异性皮炎中的重要作用。神经酰胺和鞘磷脂的升高 (倍数变化分别为 +1.32 和 +1.25, $FDR < 0.01$) 可能与皮肤受损后的代偿性合成增加有关。相反, 色氨酸和维生素 C 的水平在患者组中显著降低 (倍数变化分别为 -1.50 和 -1.45, $FDR < 0.01$), 可能反映了患者体内抗炎和抗氧化能力的下降。

3.3 代谢通路富集分析 利用 KEGG 数据库对筛选出的 72 个显著差异代谢物进行了代谢通路富集分析。如图 4 所示, 差异代谢物显著富集于多条与炎症反应、

免疫调节功能相关的代谢通路。上调的代谢物主要富集在花生四烯酸代谢途径、鞘磷脂代谢途径和组胺代谢途径等炎症和免疫相关通路。其中,花生四烯酸代谢途径涉及的差异代谢物包括前列腺素 E2、白三烯 B4 等($P<0.001$),这些代谢物与炎症反应密切相关。组胺代谢途径中的组胺水平显著升高($P=0.005$),提示过敏介质在特应性皮炎中的作用。下调的代谢物显著富集于色氨酸代谢途径、谷胱甘肽代谢途径和维生素代谢途径等($P<0.01$)。色氨酸代谢途径的降低可能影响调节性 T 细胞的功能和免疫耐受。谷胱甘肽和维生素 C 的减少反映了抗氧化防御能力的下降,可能导致氧化应激水平升高。

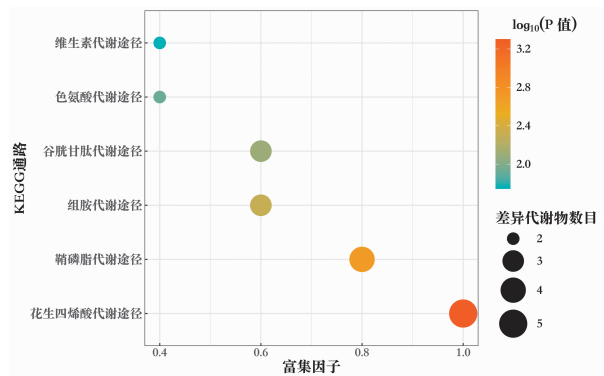


图 4 差异代谢物的 KEGG 通路富集分析结果
Fig. 4 KEGG pathway enrichment analysis results of differential metabolites

4 血清炎症因子水平

为了评估特应性皮炎患者的全身炎症反应,检测了所有受试者血清中多种炎症因子的水平,包括 IL-4、IL-5、IL-13、IL-17A、IL-22、IL-31 和干扰素- γ (IFN- γ),结果见表 2。患者组的血清 IL-4、IL-5、IL-13 和 IL-31 水平显著高于健康对照组(均 $P<0.001$),提示 Th2 型免疫反应与特应性皮炎密切相关,而 IFN- γ 水平显著低于健康对照组(均 $P<0.01$),提示 Th1 型免疫反应的抑制。IL-17A 和 IL-22 水平在两组间差异无统计学意义(均 $P>0.05$)提示 Th17 和 Th22 通路可能在本研究中未表现出明显的变化。

表 2 患者组与健康对照组血清炎症因子水平比较
Table 2 Comparison of serum inflammatory factor levels between the patient group and the healthy control group

炎症因子	患者组 (n=48)	健康对照组 (n=20)	t	P
IL-4 (pg/mL)	15.72±3.89	8.01±2.13	9.755	<0.001
IL-5 (pg/mL)	13.49±3.23	6.37±1.82	9.122	<0.001
IL-13 (pg/mL)	18.67±4.53	9.19±2.39	10.012	<0.001
IL-31 (pg/mL)	22.30±5.11	11.71±3.05	8.984	<0.001
IFN- γ (pg/mL)	5.95±1.58	9.25±2.08	-7.452	<0.01
IL-17A (pg/mL)	10.22±2.72	9.91±2.42	0.504	0.672
IL-22 (pg/mL)	11.44±2.94	11.16±2.65	0.557	0.741

5 微生物组与代谢组数据整合分析结果

5.1 微生物与代谢物的相关性分析 选取前 10 种显著差异的微生物属与前 20 种显著差异的代谢物,计算其相对丰度与代谢物水平之间的相关系数。结果显示,多个差异微生物与特定的差异代谢物之间存在显著相关性(图 5)。其中,*Staphylococcus* 的相对丰度与炎症介质如组胺($r=0.682, P<0.001$)、白三烯 B4 ($r=0.620, P<0.001$)和前列腺素 E2($r=0.574, P<0.01$)呈显著正相关。相反, *Streptococcus* 和 *Cutibacterium* 的相对丰度与上述炎症介质呈显著负相关($P<0.05$)。此外,益生菌属 *Lactobacillus* 与抗炎和抗氧化代谢物如谷胱甘肽($r=0.552, P<0.01$)和维生素 C($r=0.524, P<0.01$)呈显著正相关。

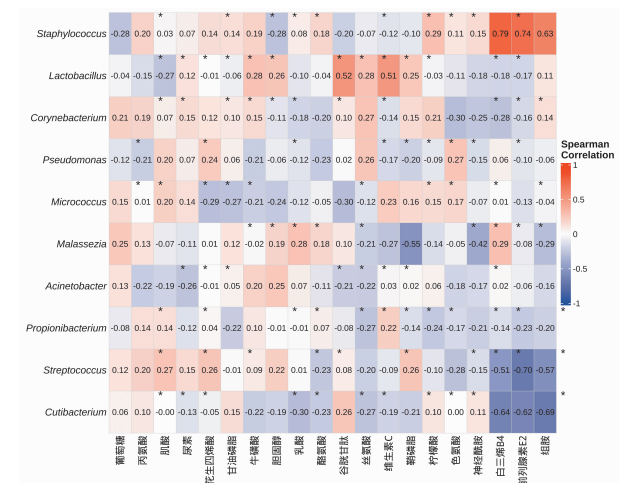


图 5 差异微生物与差异代谢物的 Spearman 相关性分析热图
Fig. 5 Spearman correlation analysis heat map of differential microorganisms and differential metabolites

5.2 微生物-代谢物关联网络构建 为了探索特应性皮炎患者皮肤微生物群与血清代谢物之间的复杂关系,基于上述相关性分析结果(Spearman 相关系数 $|r|>0.5, P<0.05$)构建微生物-代谢物关联网络。在该关联网络中, *Staphylococcus* 位于网络的中心位置,与多种炎症介质(如组胺、白三烯 B4、前列腺素 E2)呈显著正相关,进一步支持其在炎症反应中的重要作用。相反, *Streptococcus* 和 *Cutibacterium* 与上述炎症介质呈显著负相关,可能在维持皮肤健康中发挥保护作用。此外,益生菌 *Lactobacillus* 与抗炎和抗氧化代谢物(谷胱甘肽、维生素 C)呈正相关(表 3)。

讨论

本研究综合分析了特应性皮炎患者的皮肤微生物组、血清代谢组以及免疫学变化,旨在阐明微生物组失调与代谢组异常之间的相互作用及其对特应性皮炎发病机制的影响。对所有皮肤拭子样本微生物群落的多重分析研究结果表明,特应性皮炎患者受累皮肤部

表 3 基于 Spearman 相关系数的微生物-代谢物关联网络
Table 3 Microbial-metabolite association network based on Spearman correlation coefficient

微生物	代谢物	相关性
<i>Staphylococcus</i>	组胺	0.6881956
<i>Staphylococcus</i>	白三烯 B4	0.7632039
<i>Staphylococcus</i>	前列腺素 E2	0.6676303
<i>Streptococcus</i>	组胺	-0.7896308
<i>Streptococcus</i>	白三烯 B4	-0.7227783
<i>Streptococcus</i>	前列腺素 E2	-0.7684871
<i>Cutibacterium</i>	组胺	-0.6635873
<i>Cutibacterium</i>	白三烯 B4	-0.7582311
<i>Cutibacterium</i>	前列腺素 E2	-0.6176762
<i>Malassezia</i>	神经酰胺	-0.6556682
<i>Malassezia</i>	鞘磷脂	-0.5205222
<i>Lactobacillus</i>	维生素 C	0.659976
<i>Lactobacillus</i>	谷胱甘肽	0.6205345

位的 Chao1 指数 (85.32 ± 15.27) 和 Shannon 指数 (2.35 ± 0.48) 均显著低于健康对照组 (Chao1 指数: 118.74 ± 16.85 , $t = -9.819$, $P < 0.001$; Shannon 指数: 3.28 ± 0.49 , $t = -6.959$, $P < 0.001$) 和患者未受累部位 (Chao1 指数: 112.58 ± 17.64 , $t = -8.067$, $P < 0.001$; Shannon 指数: 3.12 ± 0.55 , $t = -7.900$, $P < 0.001$), 微生物多样性显著降低, 金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 过度增殖, 同时伴随血清中多种炎症介质和代谢物的异常, 微生物群落结构发生明显改变。与健康对照组和患者未受累部位相比, 受累部位的金黄色葡萄球菌丰度显著升高, 而共生菌如丙酸杆菌属 (*Propionibacterium*) 和表皮葡萄球菌属的丰度降低。这与既往研究一致, 表明金黄色葡萄球菌在特应性皮炎的发生和发展中具有重要作用^[10-12]。金黄色葡萄球菌的定植可通过产生毒素和超抗原, 直接激活角质形成细胞和免疫细胞, 诱导炎症反应和免疫异常^[13-14]。此外, 金黄色葡萄球菌还可破坏皮肤屏障功能, 增加经皮水分丢失, 形成恶性循环^[11, 15-16]。

本研究对样本微生物功能预测分析结果显示, 患者受累部位的微生物在脂多糖生物合成和细菌聚糖生物合成等炎症相关通路上显著富集, 提示微生物功能的改变可能加重炎症反应。脂多糖作为革兰阴性菌的主要组成成分, 可以诱导先天免疫反应, 激活炎症通路^[17]。细菌聚糖亦可作为病原相关模式分子 (PAMPs), 促进炎症介质的释放^[18-19]。这些功能变化可能与微生物群结构的改变及其代谢活性的变化有关。血清代谢组学分析结果表明了特应性皮炎患者的代谢异常特征。炎症介质如组胺、白三烯 B4 和前列腺素 E2 水平显著升高, 这些物质在炎症反应和瘙痒的产生中发挥关键作用^[20-21]。组胺可以直接作用于感觉神经末梢, 引起瘙痒, 同时具有血管扩张和通透性增加的作用^[22]。白三烯 B4 和前列腺素 E2 则是花生四

烯酸代谢途径的产物, 参与炎症细胞的招募和激活^[23-24]。这些炎症介质的升高与金黄色葡萄球菌的过度增殖可能存在关联。

抗氧化物质如维生素 C 和谷胱甘肽的水平在患者中显著降低, 反映了氧化应激水平的升高^[25-26]。氧化应激可以损伤皮肤细胞, 促进炎症介质的释放, 进一步加重特应性皮炎的症状^[27-28]。色氨酸等必需氨基酸水平的降低可能影响神经递质和免疫调节物质的合成, 影响免疫耐受和炎症反应^[29]。

在本研究中, 微生物与代谢物的相关性分析结果显示, 微生物组失调与代谢组异常之间存在密切关联。*Staphylococcus aureus* 的相对丰度与多种炎症介质呈正相关, 提示其可能通过直接或间接方式促进炎症介质的产生。相反, 共生菌如 *Streptococcus* 和 *Cutibacterium* 与炎症介质呈负相关, 可能在维持皮肤微生态平衡和抑制炎症中发挥保护作用^[30, 31]。微生物-代谢物关联网络的构建进一步揭示了微生物群与代谢物之间的复杂交互作用。网络分析显示, 受累部位的微生物群改变可能通过影响代谢物的产生和调节, 参与特应性皮炎的发病机制。调整微生物群组成, 恢复共生菌的平衡, 可能有助于纠正代谢异常, 改善免疫调控。

综上, 特应性皮炎患者的皮肤微生物组失调与代谢组异常密切相关, 微生物群的变化可能通过影响炎症介质和代谢物的产生, 参与免疫调节的紊乱。本研究的不足之处为横断面研究, 无法确定微生物组失调与代谢组异常之间的因果关系, 将来需进行纵向研究和机制探讨, 以进一步研究其相互作用。

【参考文献】

[1] Schuler CF, Billi AC, Maverakis E, et al. Novel insights into atopic dermatitis [J]. J Allergy Clin Immunol, 2023, 151(5): 1145-1154.

[2] 刘婷, 牟韵竹, 侯秀芹, 等. 皮炎湿疹患者皮损病原菌感染鉴定、免疫水平与进展分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2019, 14(11): 1342-1345.

[3] Sander N, Stolz D, Fonfara M, et al. Blockade of interleukin-13 signalling improves skin barrier function and biology in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis [J]. Br J Dermatol, 2024, 191(3): 344-350.

[4] Simpson EL, Schlievert PM, Yoshida T, et al. Rapid reduction in *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis subjects following dupilumab treatment [J]. J Allergy Clin Immunol, 2023, 152(5): 1179-1195.

[5] Mohammad S, Karim MR, Iqbal S, et al. Atopic dermatitis: pathophysiology, microbiota, and metabolome - A comprehensive review [J]. Microbiol Res, 2024, 281(1): 127595.

[6] Wang J, Zhu N, Su X, et al. Gut-microbiota-derived metabolites maintain gut and systemic immune homeostasis [J]. Cells, 2023, 12(5): 793.

- [7] Bieber T. Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease [J]. Nat Rev Drug Discov, 2022, 21(1): 21-40.
- [8] Zhang B, Roesner LM, Traidl S, et al. Single-cell profiles reveal distinctive immune response in atopic dermatitis in contrast to psoriasis [J]. Allergy, 2023, 78(2): 439-453.
- [9] Zhang Y, Chen R, Zhang D, et al. Metabolite interactions between host and microbiota during health and disease: Which feeds the other? [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 160(1): 114295.
- [10] 周园. 儿童特应性皮炎患者皮肤表皮葡萄球菌的菌株特征及群体感应调控研究[D]. 中国医学科学院, 2023.
- [11] Demessant-Flavigny AL, Connetable S, Kerob D, et al. Skin microbiome dysbiosis and the role of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis in adults and children: A narrative review [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2023, 37 Suppl 5(1): 3-17.
- [12] Key FM, Khadka VD, Romo-Gonzalez C, et al. On-person adaptive evolution of *Staphylococcus aureus* during treatment for atopic dermatitis [J]. Cell Host Microbe, 2023, 31(4): 593-603 e597.
- [13] Morgenstern AR, Peterson LF, Arnold KA, et al. Differentiation of keratinocytes or exposure to type 2 cytokines diminishes *Staphylococcus aureus* internalization [J]. mSphere, 2024, 9(4): e0068523.
- [14] Focken J, Schitteck B. Crosstalk between keratinocytes and neutrophils shapes skin immunity against *S. aureus* infection [J]. Front Immunol, 2024, 15(1): 1275153.
- [15] Kim J, Kim BE, Berdyshev E, et al. *Staphylococcus aureus* causes aberrant epidermal lipid composition and skin barrier dysfunction [J]. Allergy, 2023, 78(5): 1292-1306.
- [16] 张凡, 肖健. 调节性T细胞通过激活转化生长因子 β 促进皮肤屏障破坏后的先天性炎症反应[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2022, 38(7): 639.
- [17] Zhang W, Liu S, Kong L, et al. Lipopolysaccharide-induced persistent inflammation ameliorates fat accumulation by promoting adipose browning *in vitro* and *in vivo* [J]. Int J Biol Macromol, 2023, 252(1): 126511.
- [18] Lye P, Bloise E, Matthews SG. Effects of bacterial and viral pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) on multidrug resistance (MDR) transporters in brain endothelial cells of the developing human blood-brain barrier [J]. Fluids Barriers CNS, 2023, 20(1): 8.
- [19] Wright SS, Wang C, Ta A, et al. A bacterial toxin co-opts caspase-3 to disable active gasdermin D and limit macrophage pyroptosis [J]. Cell Rep, 2024, 43(4): 114004.
- [20] 张曼曼. BP患者皮损中CCL17、CCL22和SP表达与瘙痒的相关性研究[D]. 河南: 郑州大学, 2023.
- [21] Liu AW, Gillis JE, Sumpter TL, et al. Neuroimmune interactions in atopic and allergic contact dermatitis [J]. J Allergy Clin Immunol, 2023, 151(5): 1169-1177.
- [22] Igarashi A, Katsunuma T, Matsumura T, et al. Efficacy and safety of nemolizumab in paediatric patients aged 6-12 years with atopic dermatitis with moderate-to-severe pruritus: results from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study [J]. Br J Dermatol, 2023, 190(1): 20-28.
- [23] Pan Y, Cao S, Tang J, et al. Cyclooxygenase-2 in adipose tissue macrophages limits adipose tissue dysfunction in obese mice [J]. J Clin Invest, 2022, 132(9): e152391.
- [24] Caronni N, La Terza F, Vittoria FM, et al. IL-1 β (+) macrophages fuel pathogenic inflammation in pancreatic cancer [J]. Nature, 2023, 623(7986): 415-422.
- [25] Shin K, Lee KB, Hwang JH, et al. Multilamellar ceramide core-structured microvehicles with substantial skin barrier function recovery [J]. J Mater Chem B, 2023, 11(10): 2135-2144.
- [26] 刘韵祎, 张嘉文, 刘子菁, 等. 神经酰胺与相关皮肤病的研究进展[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2020, 36(10): 626-630.
- [27] Kim YE, Choi SW, Kim MK, et al. Therapeutic hydrogel patch to treat atopic dermatitis by regulating oxidative stress [J]. Nano Lett, 2022, 22(5): 2038-2047.
- [28] Jia Y, Hu J, An K, et al. Hydrogel dressing integrating FAK inhibition and ROS scavenging for mechano-chemical treatment of atopic dermatitis [J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 2478.
- [29] Hezaveh K, Shinde RS, Klotgen A, et al. Tryptophan-derived microbial metabolites activate the aryl hydrocarbon receptor in tumor-associated macrophages to suppress anti-tumor immunity [J]. Immunity, 2022, 55(2): 324-340. e328.
- [30] Fu K, Cheung AHK, Wong CC, et al. *Streptococcus anginosus* promotes gastric inflammation, atrophy, and tumorigenesis in mice [J]. Cell, 2024, 187(4): 882-896 e817.
- [31] Chen YL, Ng JSW, Ottakandathil Babu R, et al. Group A *Streptococcus* induces CD1a-autoreactive T cells and promotes psoriatic inflammation [J]. Sci Immunol, 2023, 8(84): eadd9232.

【收稿日期】 2024-12-27 【修回日期】 2025-03-12