

DOI:10.13350/j.cjpb.250810

• 论著 •

益生菌联合丙酸氟替卡松乳膏对特应性皮炎患者 肠道菌群生物多样性的影响

樊玉*, 陈靖弘, 刘娟, 裴理皓, 杨哲
(南阳市第一人民医院皮肤科, 河南南阳 473000)

【摘要】 目的 分析益生菌联合丙酸氟替卡松乳膏对特应性皮炎(AD)患者肠道菌群生物多样性的影响。**方法** 选取 2022 年 3 月-2024 年 8 月本院收治的 AD 患者 114 例,以奇偶数法分为对照组(57 例,接受丙酸氟替卡松乳膏治疗)、研究组(57 例,接受丙酸氟替卡松乳膏联合益生菌治疗),均治疗 4 周。对比两组病情严重程度[特应性皮炎积分(SCORAD)]、皮肤屏障功能、皮肤美观度、Th1/Th2 细胞因子[白介素 2(IL-2)、干扰素- γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子- β (TNF- β)、IL-10、IL-5]、肠道菌群生物多样性、不良反应发生率。**结果** 研究组治疗后 SCORAD 评分、经皮水分流失量(TEWL)、红斑面积及油脂量低于对照组,表皮含水量高于对照组($P < 0.05$);研究组治疗后的美观度总优良率高于对照组($P < 0.05$);研究组治疗后血清 IL-2、IFN- γ 、TNF- β 水平高于对照组,IL-10、IL-5 水平低于对照组($P < 0.05$);研究组治疗后双歧杆菌属、乳酸杆菌属、粪链球菌属、梭状芽孢杆菌属、Shannon 指数比对照组高,肠球菌属、大肠杆菌属、Simpson 指数比对照组低($P < 0.05$);两组不良反应发生率相当,无明显差异($P > 0.05$)。**结论** 益生菌联合丙酸氟替卡松乳膏用于 AD 患者中,可有效恢复 Th1/Th2 细胞因子平衡,提升皮肤屏障功能及美观度,维持肠道菌群生物多样性,且不会增加药物不良反应发生率,有一定推广价值。

【关键词】 益生菌;丙酸氟替卡松乳膏;特应性皮炎;肠道菌群生物多样性;炎症反应;皮肤屏障

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1673-5234(2025)08-1022-06

[Journal of Pathogen Biology. 2025 Aug.;20(08):1022-1027.]

Effect of probiotics combined with fluticasone propionate cream on the biodiversity of intestinal flora in patients with atopic dermatitis

FAN Yu, CHEN Jinghong, LIU Juan, PEI Lihao, YANG Zhe (Department of Dermatology, Nanyang First People's Hospital, Nanyang 473000, China)*

【Abstract】 Objective To analyze the effects of probiotics combined with fluticasone propionate cream on the gut microbiota biodiversity in patients with atopic dermatitis (AD). **Methods** A total of 114 AD patients admitted to our hospital from March 2022 to August 2024 were selected and divided into a control group (57 cases, treated with fluticasone propionate cream alone) and a study group (57 cases, treated with fluticasone propionate cream combined with probiotics) using the odd-even number method. Both groups were treated for 4 weeks. The severity of the disease [Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD)], skin barrier function, cosmetic appearance, Th1/Th2 cytokines [interleukin-2 (IL-2), interferon- γ (IFN- γ), tumor necrosis factor- β (TNF- β), IL-10, IL-5], gut microbiota biodiversity, and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** After treatment, the study group showed lower SCORAD scores, transepidermal water loss (TEWL), erythema area, and sebum levels, along with higher stratum corneum hydration compared to the control group ($P < 0.05$). The total excellent-good rate of cosmetic appearance in the study group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). Serum levels of IL-2, IFN- γ , and TNF- β in the study group were higher, while IL-10 and IL-5 levels were lower than those in the control group ($P < 0.05$). Post-treatment, the study group exhibited higher abundances of *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus faecalis*, and *Clostridium*, as well as a higher Shannon index, while *Enterococcus*, *E. coli*, and the Simpson index were lower compared to the control group ($P < 0.05$). No significant difference was observed in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The combination of probiotics and fluticasone propionate cream in AD patients effectively restores Th1/Th2 cytokine balance, improves skin barrier function and cosmetic appearance, maintains gut microbiota biodiversity, and does not increase the incidence of adverse drug reactions, demonstrating significant clinical value for broader application.

* **【通信作者(简介)】** 樊玉(1983-),女,河南南阳人,硕士研究生,主治医师,主要研究方向:银屑病、白癜风、特应性皮炎。E-mail: ahhxwh369258@126.com

【Keywords】 probiotics; fluticasone propionate cream; atopic dermatitis; biodiversity of intestinal flora; inflammatory reaction; skin barrier

特应性皮炎(AD)是临床发病率较高的慢性炎症性皮肤病,以瘙痒、红斑、表皮剥脱、苔藓样变等为主要症状表现,病情迁延难愈,会对患者正常生活与工作产生不良影响。AD致病机制尚无明确定论,分析和遗传、机体免疫、过敏源刺激、皮肤屏障功能等因素关系密切^[1]。临床针对AD患者多实施全身性药物治疗,丙酸氟替卡松乳膏为临床应用率较高的糖皮质激素类药物,具有抗炎、抗过敏、止痒的作用。然而,丙酸氟替卡松乳膏长期应用可能引发较多不良反应,同时很多患者停药后的复发风险也较高,还被报道有长期毒性^[2]。随着对AD研究的不断深入,越来越多的证据表明肠道菌群紊乱也参与了AD的发生与发展^[3]。也有学者指出,AD患者肠道菌群数量改变、菌群生物多样性降低,肠道屏障出现损伤^[4]。近年来,益生菌被发现具有改善皮肤菌群、免疫和表皮屏障的作用,也可通过影响肠道菌群、平衡Th1/Th2免疫反应来缓解瘙痒反应,从而达到辅助治疗AD的目的^[5-6]。本研究分析益生菌联合丙酸氟替卡松乳膏在AD患者中的应用效果,结果报告如下。

材料与方法

1 一般资料

选取2022年3月-2024年8月本院收治的AD患者114例,以奇偶数法分为两组,其中对照组(57例)及研究组(57例)。对照组中男30例,女27例;年龄26~61岁,平均(40.84±3.26)岁;病程3~10个月,平均(7.10±0.50)个月;体质量指数21~25 kg/m²,平均(23.86±0.68)kg/m²。研究组中男28例,女29例;年龄27~60岁,平均(41.13±3.28)岁;病程3~11个月,平均(7.12±0.52)个月;体质量指数21~25 kg/m²,平均(24.03±0.67)kg/m²。两组基本资料相比均衡性较好($P>0.05$),具有可比性。

2 入选标准

(1)诊断标准。AD与《中国特应性皮炎诊疗指南(2020版)》^[7]中诊断标准相符,且经临床检查确诊。(2)纳入标准。符合上述诊断标准;认知功能、沟通能力与视听觉正常;知晓研究内容且自愿签署研究同意书;病程半年以上,每年缓解期≤3个月者;治疗依从性良好。(3)排除标准。合并其他皮肤疾病,如牛皮癣、玫瑰糠疹等;心肝肾等重要脏器功能异常;近3个月内服用过糖皮质激素、免疫抑制剂、抗炎抗感染药物;近两周患腹泻等肠道疾病;近两周服用含益生菌等微生物制剂;对已知试验药物过敏。

3 方法

两组患者均予以日常护理,包括保持皮肤清洁与保湿、穿着适宜的衣物、避免刺激和过敏源、控制瘙痒和抓挠、调整饮食和生活习惯、维持稳定平和的心理状态。对照组在此基础上外用丙酸氟替卡松乳膏(规格:0.05%,国药准字H20103501,湖北恒安芙林药业股份有限公司),每日一次将一薄层乳膏涂于患处,使用2周后若未改善症状,则应停药并进行重新评估。若症状得到控制,每周外用2次,每次间隔3d,再治疗2周。研究组在予以上述治疗的同时早晚饭后30min温水送服2粒双歧杆菌三联活菌胶囊(培菲康,上海信谊药厂有限公司,国药准字S10950032)。连续服用4周。

4 观察指标

4.1 病情严重程度 分别于治疗前及治疗后使用特应性皮炎积分(SCORAD)^[8]评估患者病情严重程度,包括3部分内容:①皮损面积:头部前占4.5%、头部后占4.5%,单侧上肢前占4.5%、单侧上肢后占4.5%,躯干前占18%、躯干后占18%,单侧下肢前占9%、单侧下肢后占9%,生殖器区占1%。总分0~100分,根据面积获得对应分值(A);②症状体征:包括红斑、渗出/结痂、干燥/皲裂、抓痕、丘疹/水肿、苔藓样变7项,各项按严重程度分别赋分0~3分(B);③主观感受:以主观感受评估过去3d内瘙痒程度(0~10分)和睡眠影响程度(0~10分),两项相加得总分0~20分(C)。按SCORAD=A/5+7B/2+C计算总分,得分与患者病情严重程度呈正比。

4.2 皮肤屏障功能 使用VISIA皮肤检测仪(美国Canfield公司)测定患者治疗前及治疗后的表皮含水量、红斑面积及油脂量,使用德国CK公司皮肤水分流失测试仪测定经皮水分流失量(TEWL),同一部位测量3次取平均值。

4.3 皮肤美观度 分别于治疗前及治疗后评估患者皮肤美观度。①红斑:无红斑计0分;淡红色斑疹计1分;较明显红色斑疹计2分;明显深红色斑疹计3分。②表皮剥脱:无表皮剥脱计0分;散在结痂渗液计1分;中等渗液计2分;严重黄色渗液计3分。③苔藓样变:无苔藓样变计0分;散在表皮剥脱计1分;中等表皮剥脱计2分;严重表皮剥脱计3分。红斑得分+表皮剥脱得分+苔藓样变得分=美观度总分,其中总分≤3分,则为优秀;3分<总分≤6分,则为良好;6分<总分≤9分,则为差。优良率=优秀率+良好率。

4.4 Th1/Th2细胞因子 分别于治疗前及治疗后抽

取患者晨起空腹静脉血,离心取上层血清,通过酶联免疫法(试剂盒购自杭州联科生物技术股份有限公司)测定白介素 2(IL-2)、IL-10、干扰素- γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子- β (TNF- β)、IL-5 水平。

4.5 肠道菌群生物多样性 选取无尿液、灰尘等污染的中段部分粪便(标本量 >5 g)置于厌氧罐中送至采样室,并在培养基上按双歧杆菌属、乳酸杆菌属、粪链球菌属、梭状芽孢杆菌、肠球菌属、大肠杆菌属的生长环境以日本光冈知足法恒温 24 h 培养后测定菌属数量。采用 DNA 抽提试剂盒(美国 omega biotek 公司)提取粪便中微生物总 DNA,采用 338F (5'-ACTC-CTACGGGAGGCAGCAG-3') 和 806R (5'-GGAC-TACHVGGGTWTCTAAT-3')引物对 16SrDNA V 3-V4 扩增可变区进行聚合酶链反应(PCR)扩增。使用 ILLumina MiSeq 测序平台(上海美吉生物医药科技有限公司)高通量测序及分析粪便中肠道菌群单样本(Alpha)多样性,包括 Shannon 及 Simpson 指数。

4.6 不良反应发生率 包括过敏反应、机会性感染、腹痛腹泻、色素沉着、皮肤萎缩、毛细血管扩张、局部多毛等。

5 统计学方法

采用 SPSS22.0 软件处理数据,以($\bar{x} \pm s$)表示计量资料,并予以 t 检验;用百分比表示计数资料,并予以 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 2 两组皮肤屏障功能对比($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of skin barrier function between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	TEWL[g/(h·m ²)]		表皮含水量(%)		红斑面积(cm ²)		油脂量(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	32.72 $\pm$ 3.31	20.11 $\pm$ 2.24*	55.06 $\pm$ 4.33	65.32 $\pm$ 5.30*	10.29 $\pm$ 3.25	5.84 $\pm$ 1.22*	71.09 $\pm$ 5.16	64.81 $\pm$ 4.21*
研究组	33.84 $\pm$ 3.30	16.65 $\pm$ 2.22*	54.99 $\pm$ 4.34	75.65 $\pm$ 5.34*	11.02 $\pm$ 3.27	2.26 $\pm$ 0.24*	70.88 $\pm$ 5.19	50.12 $\pm$ 4.09*
t 值	1.809	8.283	0.086	10.366	1.195	34.315	0.217	18.895
P 值	0.073	0.000	0.932	0.000	0.234	0.000	0.829	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

3 美观度

治疗后,研究组优秀率 64.91%(37/57),良好率 33.33%(19/57),美观度总优良率 98.25%(56/57);对照组优秀率 49.12%(28/57),良好率 35.09%(20/57),美观度总优良率 84.21%(48/57),研究组美观度总优良率高于对照组($\chi^2 = 7.015, P < 0.05$)。

4 Th1/Th2 细胞因子

研究组与对照组治疗前血清 Th1/Th2 细胞因子水平相比,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组治疗后血清 IL-10、IL-5 水平均比治疗前降低,血清 IL-2、IFN- γ 、TNF- β 水平均比治疗前升高($P < 0.05$);研究组治疗后血清 IL-2[(63.65 $\pm$ 7.65)pg/mL]、IFN- γ [(20.65 $\pm$ 0.98)ng/mL]、TNF- β [(15.26 $\pm$ 3.84)ng/

结 果

1 病情严重程度

治疗前,对照组与研究组 SCORAD 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组治疗后 SCORAD 评分均比治疗前降低($P < 0.05$);治疗后,研究组 SCORAD 评分为(25.84 $\pm$ 4.12)分,低于对照组的(34.35 $\pm$ 4.14)分($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组 SCORAD 评分对比($\bar{x} \pm s$,分)

Table 1 Comparison of SCORAD scores between the two groups

组别	例数	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	57	40.92 $\pm$ 5.20	34.35 $\pm$ 4.14	7.463	0.000
研究组	57	41.00 $\pm$ 5.22	25.84 $\pm$ 4.12	17.211	0.000
t 值		0.082	11.000		
P 值		0.935	0.000		

2 皮肤屏障功能

治疗前,对照组与研究组皮肤屏障功能相关指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组治疗后 TEWL、红斑面积及油脂量均比治疗前降低,表皮含水量均比治疗前升高($P < 0.05$);治疗后,研究组 TEWL[(16.65 $\pm$ 2.22)g/(h·m²)]、红斑面积[(2.26 $\pm$ 0.24)cm²]及油脂量[(50.12 $\pm$ 4.09)%]低于对照组[(20.11 $\pm$ 2.24)g/(h·m²)、(5.84 $\pm$ 1.22)cm²、(64.81 $\pm$ 4.21)%],表皮含水量[(75.65 $\pm$ 5.34)%]高于对照组[(65.32 $\pm$ 5.30)%]($P < 0.05$)。见表 2。

mL]水平高于对照组[(51.32 $\pm$ 6.52)pg/mL、(15.32 $\pm$ 1.25)ng/mL、(10.84 $\pm$ 3.85)ng/mL],血清 IL-10[(30.21 $\pm$ 8.21)ng/mL]、IL-5[(35.21 $\pm$ 11.24)pg/mL]水平低于对照组[(55.21 $\pm$ 8.25)ng/mL]、[(50.15 $\pm$ 11.21)pg/mL]($P < 0.05$)。见表 3。

5 肠道菌群生物多样性

研究组与对照组治疗前双歧杆菌属、乳酸杆菌属、粪链球菌属、梭状芽孢杆菌属、肠球菌属、大肠杆菌属、Shannon 指数、Simpson 指数水平相比,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组治疗后肠球菌属、大肠杆菌属、Simpson 指数均比治疗前降低,双歧杆菌属、乳酸杆菌属、粪链球菌属、梭状芽孢杆菌属、Shannon 指数均比治疗前升高($P < 0.05$);研究组治疗后双歧杆菌属

[(9.37±0.58)CUF/g]、乳酸杆菌属[(9.93±0.64)CUF/g]、粪链球菌属[(8.21±0.49)CUF/g]、梭状芽孢杆菌属[(7.84±0.57)CUF/g]、Shannon 指数[(3.31±0.20)]高于对照组[(8.05±0.55)CUF/g、(8.76±0.65)CUF/g、(6.42±0.43)CUF/g、(3.19±0.15)],研究组治疗后肠球菌属[(7.37±0.25)CUF/g]、大肠杆菌属[(6.13±0.24)CUF/g]、Simpson 指数[(0.05±0.01)]低于对照组[(8.05±0.35)CUF/g、(7.76±0.55)CUF/g、(0.07±0.01)]($P<0.05$)。见表 4。

表 3 两组 Th1/Th2 细胞因子对比($\bar{x}\pm s$)
Table 3 Comparison of Th1/Th2 cytokines between the two groups($\bar{x}\pm s$)

组别	IL-2(pg/mL)		IFN-γ(ng/mL)		TNF-β(ng/mL)		IL-10(ng/mL)		IL-5(pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	31.15±5.32	51.32±6.52 [*]	8.26±3.32	15.32±1.25 [*]	5.25±1.25	10.84±3.85 [*]	79.21±10.25	55.21±8.25 [*]	80.32±10.21	50.15±11.21 [*]
研究组	30.02±4.28	63.65±7.65 [*]	8.19±2.95	20.65±0.98 [*]	5.38±1.28	15.26±3.84 [*]	81.24±11.20	30.21±8.21 [*]	81.24±9.20	35.21±11.24 [*]
<i>t</i> 值	1.250	9.261	0.119	25.335	0.549	6.137	1.010	16.217	0.505	7.105
<i>P</i> 值	0.214	0.000	0.906	0.000	0.584	0.000	0.315	0.000	0.614	0.000

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$ 。

表 4 两组肠道菌群生物多样性对比($\bar{x}\pm s$)
Table 4 Comparison of biodiversity of intestinal flora between two groups

组别	双歧杆菌属(CUF/g)		乳酸杆菌属(CUF/g)		粪链球菌属(CUF/g)		梭状芽孢杆菌属(CUF/g)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	6.37±0.42	8.05±0.55 [*]	6.16±0.47	8.76±0.65 [*]	4.63±0.31	6.42±0.43 [*]	4.22±0.32	5.02±0.58 [*]
研究组	6.52±0.45	9.37±0.58 [*]	6.31±0.44	9.93±0.64 [*]	4.74±0.33	8.21±0.49 [*]	4.15±0.34	7.84±0.57 [*]
<i>t</i> 值	1.840	12.468	1.759	9.684	1.834	20.730	1.132	26.181
<i>P</i> 值	0.068	0.000	0.081	0.000	0.069	0.000	0.260	0.000

续表

组别	肠球菌属(CUF/g)		大肠杆菌属(CUF/g)		Shannon 指数		Simpson 指数	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	9.37±0.42	8.05±0.35 [*]	9.46±0.67	7.76±0.55 [*]	3.09±0.11	3.19±0.15 [*]	0.09±0.05	0.07±0.01 [*]
研究组	9.52±0.65	7.37±0.25 [*]	9.39±0.74	6.13±0.24 [*]	3.10±0.13	3.31±0.20 [*]	0.10±0.04	0.05±0.01 [*]
<i>t</i> 值	1.463	11.936	0.529	20.508	0.443	3.624	1.179	10.677
<i>P</i> 值	0.146	0.000	0.598	0.000	0.658	0.000	0.241	0.000

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$ 。

6 不良反应发生率

两组均未出现机会性感染、腹痛腹泻,研究组共出现 5 例不良反应:过敏反应、色素沉着、皮肤萎缩、毛细血管扩张、局部多毛均为 1 例。对照组共出现 7 例不良反应:色素沉着 2 例,皮肤萎缩 2 例,毛细血管扩张 1 例,局部多毛 2 例。研究组、对照组不良反应发生率(8.78% vs 12.28%)差异无统计学意义($P>0.05$)。

讨 论

AD 是免疫球蛋白 E(IgE)介导肥大细胞、嗜碱性粒细胞释放活性介质引起的局部或全身反应,其发病率也随我国城镇化发展有连年增长的趋势^[9]。AD 作为涉及皮肤屏障功能受损、免疫系统异常、遗传因素、环境因素和心理因素等多个过程的过度免疫反应,具有病程长、病情反复发作或加重的特点,虽不直接威胁患者生命,但会严重降低患者的生活质量,加重患者的身心及经济负担。

人体皮肤的屏障功能是指皮肤的对外抵御和对内保护能力,具有防止皮肤水分流失和外界有害物质侵

袭的作用。皮肤屏障功能受损后,外源性微生物和过敏原会经皮渗透被树突细胞及朗格汉斯细胞等皮肤抗原递呈细胞(APC)摄取后,APC 会将过敏原递呈至组织与血液中的 1 型辅助性 T 细胞(Th1)。Th1 细胞会产生 Th1 细胞因子,特别是 IFN-γ、IL-2 和 TNF-β,在细胞介导的炎症和延迟型超敏反应中发挥关键作用。这些细胞因子能够激活巨噬细胞,增强其杀灭微生物的能力。而当 Th1/Th2 免疫反应失衡后,Th1 细胞会逐渐向 2 型辅助性 T 细胞(Th2)细胞分化增殖,分化后 Th2 细胞会生成大量过敏性细胞因子,如 IL-5、IL-1 等,引发过度 Th2 型免疫反应^[10]。另一方面,Th2 细胞会作用于 B 细胞,诱导其分化为浆细胞,这些浆细胞能分泌特异性 IgE 对皮肤肥大细胞表面的 Fc 受体进行刺激,促使皮肤肥大细胞快速脱颗粒,释放致敏物质进到皮肤组织中,进而引起皮肤红斑、瘙痒、表皮剥脱、苔藓样变等一系列症状^[11]。本研究中,研究组治疗后 TEWL、红斑面积及油脂量、IL-10、IL-5 水平低于对照组,表皮含水量及血清 IL-2、IFN-γ、TNF-β 水平高于对照组,美观度总优良率高于对照组,提示益

生菌联合丙酸氟替卡松乳膏用于AD患者中,可有效恢复Th1/Th2细胞因子平衡,提升皮肤屏障功能及美观度。推测原因与两药以下作用机制相关:(1)丙酸氟替卡松乳膏是强效糖皮质激素,涂抹在皮肤上后较好地结合人体皮肤组织与糖皮质激素受体,特异性拮抗AD引起的Th1/Th2的动态平衡紊乱以及相关因子分泌异常,高效发挥抗过敏、止痒作用,能为皮肤屏障功能的恢复创造良好的环境^[12-13]。(2)双歧杆菌三联活菌胶囊在维持机体免疫防御功能和抑制过度免疫反应中发挥着重要的作用,具体为:①双歧杆菌三联活菌胶囊可以调控宿主免疫反应,增强中性粒细胞、巨噬细胞和自然杀伤细胞的吞噬、氧化爆发和细胞毒性,从而增强免疫细胞的免疫功能;同时,双歧杆菌三联活菌胶囊能上调参与免疫反应关键调节的Treg细胞,使其迁移到炎症部位以控制炎症反免疫失衡应并削弱抗原呈递细胞的活性,均有利于抑制Th2型细胞因子产生IL-5、IL-10和促进Th1型细胞因子产生IL-2、IFN- γ 、TNF- β 来恢复Th1/Th2免疫失衡^[14-15]。②同时,双歧杆菌三联活菌胶囊可通过黏附皮肤表面角蛋白,与外源性微生物和过敏原竞争黏附位置、抢夺所需营养,进而抵御外源性微生物和过敏原侵袭,可有效重建皮肤微生态与皮肤免疫组成的共生特异性免疫,从而支撑和维护健康完整的皮肤屏障功能。此外,双歧杆菌三联活菌胶囊分泌的 β -防御素、 β -防御素等抗菌肽能够使Claudin蛋白(细胞间紧密连接的一种跨膜蛋白)上调,发挥调节皮肤屏障结构的渗透性的作用,利于恢复皮肤屏障功能^[16-17]。因此,双歧杆菌三联活菌胶囊联合丙酸氟替卡松乳膏用于AD患者中可更好地恢复Th1/Th2细胞因子平衡。而机体免疫系统、皮肤屏障功能恢复正常后有利于抵御外源性微生物和过敏原经皮渗透,可有效缓解皮肤瘙痒、红斑、表皮剥脱、苔藓样变等一系列症状,利于改善皮肤美观度。

有研究指出,肠道菌群的平衡对机体免疫系统的成熟和调节具有重要作用,肠道菌群失衡(数量及生物多样性改变)会降低肠道黏膜免疫耐受力,提高肠道通透性,大分子抗原会随着血液循环不断运转到机体各个部分,进而增加AD患病风险^[18-19]。本研究结果显示研究组治疗后双歧杆菌属、乳酸杆菌属、粪链球菌属、梭状芽孢杆菌属、Shannon指数比对照组高,肠球菌属、大肠杆菌属、Simpson指数、SCORAD评分比对照组低,提示益生菌联合丙酸氟替卡松乳膏用于AD患者中,可有效维持肠道菌群生物多样性,减轻病情严重程度。推测原因与两药以下作用机制相关:(1)丙酸氟替卡松乳膏外用易与人体皮肤组织很好地结合,具有独特的靶向抗炎作用,可抑制多种炎症细胞因子释放和合成以恢复Th1/Th2的动态平衡,有利于恢复肠

道菌群的稳定性^[20]。(2)肠道固有菌包括生理性细菌和条件致病菌,生理性细菌主要为专性厌氧菌,如双歧杆菌、乳酸杆菌、粪链球菌、梭状芽孢杆菌等,能发挥促进营养吸收、合成维生素、提高机体免疫力、减少肠道吸收过量类毒素等作用;条件致病菌以兼性需氧菌为主,如大肠埃希菌、肠球菌,一旦增殖会导致免疫应答失调及患者肠黏膜屏障功能减退。双歧杆菌三联活菌胶囊的主要成分为长双歧杆菌、嗜酸乳杆菌和粪链球菌,可以补充肠道正常细菌,抑制条件致病菌生长,促进营养物质消化吸收,并产生有机酸降低肠道pH值,有利于恢复肠道菌群平衡;并且,双歧杆菌三联活菌胶囊给药后还可阻止肠道菌群紊乱导致的慢性炎症,重新激发肠道共生微生物的机体免疫调节、抗氧化应激和抗炎能力,可帮助重建肠道菌群的生物多样性^[21-22]。益生菌联合丙酸氟替卡松乳膏可更快地促进肠道菌群生物多样性恢复正常,可形成肠黏膜屏障、免疫、肠道微生态三者平衡的良性循环,可更好地控制病情进展,降低SCORAD评分^[23]。本研究中结果显示研究组不良反应发生率略低于对照组,但无明显差异。分析增加应用益生菌可降低丙酸氟替卡松乳膏使用量,可在一定程度上减少不良反应的发生,但因为本研究中样本选取量较少以及用药疗程较短有关。

综上所述,益生菌联合丙酸氟替卡松乳膏用于AD患者中,可有效恢复Th1/Th2细胞因子平衡,提升皮肤屏障功能及美观度,维持肠道菌群生物多样性,且不会增加药物不良反应发生率,有一定推广价值。

【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] Ningombam A, Handa S, Srivastava N, et al. Addition of oral fexofenadine to topical therapy leads to a significantly greater reduction in the serum interleukin-31 levels in mild to moderate paediatric atopic dermatitis[J]. Clin Exp Dermatol, 2022, 47(4): 724-729.
- [3] De Almeida CV, Antiga E, Lulli M. Oral and topical probiotics and postbiotics in skincare and dermatological therapy: A concise review[J]. Microorganisms, 2023, 11(6): 1420.
- [4] Moniaga CS, Tominaga M, Takamori K. An Altered Skin and Gut Microbiota Are Involved in the Modulation of Itch in Atopic Dermatitis[J]. Cells, 2022, 11(23): 3930.
- [5] Pantazi AC, Mihai CM, Balasa AL, et al. Relationship between gut microbiota and allergies in children: A literature review[J]. Nutrients, 2023, 15(11): 2529.
- [6] Luo ZC, Chen AL, Xie AN, et al. Limosilactobacillus reuteri in immunomodulation: molecular mechanisms and potential applications[J]. Front Immunol, 2023, 14(9): 1228754.
- [7] 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组, 特应性皮炎协作研究中心. 中国特应性皮炎诊疗指南(2020版)[J]. 中华皮肤科杂志,

- 2020,53(2):81-88.
- [8] Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis; section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis[J]. J Am Acad Dermatol, 2014,70(2):338-351.
- [9] Yamaguchi HL, Yamaguchi Y, Peeva E. Role of innate immunity in allergic contact dermatitis; An update[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(16):12975.
- [10] Zhang BW, 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.
- [11] Ogulur I, Mitamura Y, Yazici D, et al. Type 2 immunity in allergic diseases[J]. Cell Mol Immunol, 2025, 22(3):211-242.
- [12] Ashraf M, El-Sawy HS, El Zaafarany GM, et al. Eucalyptus oil nanoemulsion for enhanced skin deposition of fluticasone propionate in psoriatic plaques: A combinatorial anti-inflammatory effect to suppress implicated cytokines[J]. Arch Pharm (Weinheim), 2025, 358(1):e2400557.
- [13] 周星, 栗玉珍. 序贯外用克立硼罗软膏与丙酸氟替卡松乳膏联合治疗轻中度老年特应性皮炎的临床疗效及安全性分析[J]. 中国医刊, 2024, 59(9):1033-1035.
- [14] Husein-ElAhmed H, Steinhoff M. Effects of probiotic supplementation in adult with atopic dermatitis; a systematic review with meta-analysis[J]. Clin Exp Dermatol, 2023, 49(1):46-52.
- [15] Fijan S, Kolc N, Hra ovec M, et al. Single-strain probiotic lactobacilli for the treatment of atopic dermatitis in children; A systematic review and meta-analysis[J]. Pharmaceutics, 2023, 15(4):1256.
- [16] Herbert S, Haughton R, Nava J, et al. A review of topical probiotic therapy for atopic dermatitis[J]. Clin Exp Dermatol, 2023, 48(4):319-324.
- [17] Hulpusch C, Rohayem R, Reiger M, et al. Exploring the skin microbiome in atopic dermatitis pathogenesis and disease modification[J]. J Allergy Clin Immunol, 2024, 154(1):31-41.
- [18] Jin QB, Ren FH, Dai D, et al. The causality between intestinal flora and allergic diseases; Insights from a bi-directional two-sample Mendelian randomization analysis[J]. Front Immunol, 2023, 14(9):1121273.
- [19] Rygula I, Pikiewicz W, Grabarek BO, et al. The role of the gut microbiome and microbial dysbiosis in common skin diseases [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(4):1984.
- [20] 李妍, 李明, 徐薇, 等. 丙酸氟替卡松乳膏单独或联合卡泊三醇软膏治疗轻中度斑块状银屑病的随机自身对照研究[J]. 中华皮肤科杂志, 2022, 55(3):260-263.
- [21] Husein-ElAhmed H, Steinhoff M. Meta-analysis on preventive and therapeutic effects of probiotic supplementation in infant atopic dermatitis[J]. J Dtsch Dermatol Ges, 2023, 21(8):833-843.
- [22] Wrzesniewska M, Woloszczak J, Swirkosz G, et al. The role of the microbiota in the pathogenesis and treatment of atopic dermatitis-a literature review[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(12):6539.
- [23] Feito-Rodriguez M, Ramirez-Bosca A, Vidal-Asensi S, et al. Randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to evaluate the effect of a mixture of probiotic strains on symptom severity and use of corticosteroids in children and adolescents with atopic dermatitis[J]. Clin Exp Dermatol, 2023, 48(5):495-503.
- 【收稿日期】 2025-03-14 【修回日期】 2025-06-05

(上接 1021 页)

- [17] Chi MC, Lin ZC, Lee CW, et al. Tanshinone IIA suppresses burning incense-induced oxidative stress and inflammatory pathways in astrocytes[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2023, 258:114987.
- [18] Gong Y, Zhang YL, Wang Z, et al. Tanshinone IIA alleviates brain damage in a mouse model of neuromyelitis optica spectrum disorder by inducing neutrophil apoptosis [J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(1):198.
- [19] 饶江文, 刘向春, 贺丰, 等. 丹参酮 II A 通过调控星形胶质细胞表型极化促进脊髓损伤修复[J]. 贵州医科大学学报, 2024, 49(11):1622-1630, 1638.
- [20] 蒋昇源, 邓博文, 刘港, 等. 川芎嗪与丹参酮 II A 对脊髓损伤的保护作用及机制[J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(9):1176-1182.
- [21] Chen Y, Wei Z, Liu J, et al. Long noncoding RNA ZFAS1 aggravates spinal cord injury by binding with miR-1953 and regulating the PTEN/PI3K/AKT pathway[J]. Neurochem Int, 2021, 147:104977.
- [22] Ma Z, Liu T, Liu L, et al. Epidermal neural crest stem cell conditioned medium enhances spinal cord injury recovery via PI3K/AKT-mediated neuronal apoptosis suppression [J]. Neurochem Res, 2024, 49(10):2854-2870.
- [23] Russ DE, Cross RBP, Li L, et al. A harmonized atlas of mouse spinal cord cell types and their spatial organization[J]. Nat Commun, 2021, 12(1):5722.
- [24] Yao R, Ren L, Wang S, et al. Euxanthone inhibits traumatic spinal cord injury via anti-oxidative stress and suppression of p38 and PI3K/Akt signaling pathway in a rat model[J]. Transl Neurosci, 2021, 12(1):114-126.
- [25] Liu H, Yi J, Zhang C, et al. Macrophage GIT1 promotes oligodendrocyte precursor cell differentiation and remyelination after spinal cord injury[J]. Glia, 2024, 72(9):1674-1692.
- 【收稿日期】 2025-03-08 【修回日期】 2025-05-30