

基于 16S rRNA 高通量测序技术分析中重度痤疮患者的肠道菌群变化

蒋世超, 汪小蒙, 陈政, 乔松, 杨帆, 郭碧蓉

(安徽医科大学第三附属医院&合肥市第一人民医院皮肤科, 合肥 230061)

摘要 目的 探究痤疮与肠道菌群之间的关联。方法 共纳入 29 例中重度痤疮患者及 26 例健康对照者, 采集所有受试者的粪便样本并基于 16S rRNA 基因高变区进行高通量测序分析。结果 痤疮与肠道菌群改变存在显著关联。在门水平上, 痤疮组拟杆菌门(*Bacteroidota*)丰富度显著高于对照组($P<0.01$), 而蓝细菌门(*Cyanobacteria*)丰富度显著降低($P<0.01$)。属水平上, 两组丰富度最高的 5 个具有差异性的菌属分别为拟杆菌属(*Bacteroides*)、大肠埃希菌-志贺菌属(*Escherichia-Shigella*)、克雷伯菌属(*Klebsiella*)、罗斯菌属(*Roseburia*)及副拟杆菌属(*Parabacteroides*), 其中拟杆菌属、罗斯菌属及副拟杆菌属在痤疮患者中富集。此外, 线性判别分析鉴定出痤疮组与对照组间的 5 种生物标志物, 均隶属于拟杆菌门。结论 痤疮患者与健康人群肠道菌群组成存在显著差异, 特定菌属的丰富度改变可能成为痤疮诊疗的新靶点。

关键词 痤疮; 肠道菌群; 16S rRNA 基因; 高通量测序; 拟杆菌门; 生物标志物

中图分类号 R758.73

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(XXXX)XX-0001-07

肠道菌群是人体内最庞大且最复杂的微生态系统。近年来研究^[1]表明, 肠道菌群可通过代谢产物、免疫调节及神经内分泌通路影响宿主健康。肠道菌群与皮肤稳态存在双向调控关系, 菌群失衡可诱发慢性炎症, 成为包括银屑病、痤疮等多种皮肤病的潜在诱因, “肠-皮肤”轴概念由此提出, 为皮肤疾病靶向调控提供了新方向^[2]。痤疮是常见毛囊皮脂腺炎症性疾病, 致病与皮脂过度分泌、毛囊角化异常、痤疮丙酸杆菌定植等相关^[3]。饮食可通过改变肠道菌群影响痤疮发生, 西方饮食即高碳水化合物、高血糖负荷的食物、高脂肪食物和乳制品等会加剧痤疮, 而健康饮食可改善症状^[4]。目前肠道菌群影响痤疮的具体机制尚未明确, 相关研究仍待深入。该研究拟通过分析中重度痤疮患者与健康人肠道菌群差异, 明确痤疮与肠道菌群的关联, 为基于肠道菌群干预的痤疮防治策略提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 病例资料 纳入合肥市第一人民医院 29 例中

2025-09-10 接收

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 81301352)

作者简介: 蒋世超, 男, 硕士研究生;

汪小蒙, 女, 主治医师, 通信作者, E-mail:

1679121359@qq.com;

郭碧蓉, 女, 博士, 主任医师, 副教授, 硕士生导师, 通信作者, E-mail: guobr1983@163.com

重度痤疮患者及 26 例健康对照者(均定居合肥市)。患者入选标准: ① 符合临床诊断标准的中重度痤疮患者(根据痤疮严重程度分级系统); ② 未接受系统/局部治疗; ③ 近 6 月未使用抗生素、异维 A 酸或中药制剂。排除标准: ① 合并其他皮肤病(如特应性皮炎、湿疹、荨麻疹、银屑病和皮肤真菌感染); ② 胃肠道手术史; ③ 糖皮质激素/免疫抑制剂使用史; ④ 妊娠/哺乳期女性; ⑤ 排除合并其他系统性疾病(如免疫缺陷、代谢异常或恶性肿瘤等)。所有受试者均通过调查问卷的形式详细采集了患者的临床基线数据(年龄、性别、体质指数)及皮损严重程度分级, 参照痤疮评分系统(acne grading system, AGS)、近 6 个月饮食习惯, 重点分析辛辣食品、乳制品、油炸/高脂食品、精制碳水化合物及蔬果摄入频率等情况。

1.2 方法

1.2.1 粪便样本收集和 DNA 提取 由专职实验员采用无菌采集杯收集新鲜粪便样本, 全程执行无菌操作规范以规避环境微生物污染。样本采集后 30 min 内完成超低温保存(-80°C), 确保微生物组原始状态完整性。使用十六烷基三甲基溴化铵法(cetyltrimethylammonium bromide, CTAB)法提取总基因组 DNA。通过 1% 琼脂糖凝胶电泳进行 DNA 纯度检测与浓度定量, 最终使用无菌超纯水将 DNA 终浓度校准至 1 ng/μL。

1.2.2 PCR 扩增、文库制备和测序 采用特异性条码引物对 16S rRNA 基因 V3-V4 高变区进行扩增。PCR 反应体系包括 15 μL Phusion® 高保真 PCR 预混液(美国 New England Biolabs 公司)、2 μmol/L 引物及 10 ng 模板 DNA。热循环参数为: 初始变性(98 °C, 1 min)→30 个循环扩增(98 °C 10 s→50 °C 30 s→72 °C 30 s)→终末延伸(72 °C, 5 min)。测序文库的构建采用 TruSeq® DNA PCR-Free 样本制备试剂盒(美国 Illumina 公司), 严格遵循制造商的操作说明书进行操作, 同时为每个文库添加对应的索引代码。随后, 利用 Qubit® 2.0 荧光计(美国 Thermo Scientific 公司)和 Agilent Bioanalyzer 2100 系统, 完成文库浓度测定及片段大小分布检测工作。采用美国 Illumina NovaSeq 平台完成 250 bp 双端测序, 原始数据经质控后进入生物信息学分析流程。

1.2.3 微生物组分析和统计学处理 采用生物信息学流程对微生物组数据实施系统性解析。首先运用 FLASH 算法对高质量双端测序读长进行重叠区域拼接, 生成一致性标签序列。通过 UCHIME 算法比对 Silva 参考数据库, 实施嵌合体筛查与净化处理, 获得高质量非嵌合序列。随后, 研究人员利用 UPARSE 平台(版本 7.0.1001), 以 97% 的相似度为阈值对序列进行操作分类单元(operational taxonomic unit, OTU)聚类, 并基于多级分类学层级开展微生物群落结构解析。在多样性评估环节, α 多样性指标(Chao1、Observed-species、Shannon、Simpson 指数)通过 Mothur 软件计算, 并采用非参数 Wilcoxon 秩和检验进行组间差异显著性评估。针对 β 多样性分析, 结合 Bray-Curtis 距离矩阵构建微生物群落异质性模型, 配合 ANOSIM 算法检验组间群落差异显著性。可视化呈现方面, 运用 R 语言生态系统构建累积曲线、箱式分布图。为识别痤疮患者和对照组

之间肠道菌群丰富度的差异, 基于获得的 OTU 或群落丰富度数据, 使用主坐标分析、MRPP 分析、t 检验和线性判别分析(linear discriminant analysis, LDA)等方法进行比较。MRPP 分析是分析高维数据组之间差异的非参数检验。t 检验使用 R 语言中的 ggpubr 包, 并进行 FDR 纠正。线性判别分析效应大小(Linear discriminant analysis Effect Size, LEfSe)分析法可作为一种可靠的分析工具, 高效识别组间存在显著差异的微生物特征。在此分析中, 只有那些获得 $P < 0.05$ (Kruskal-Wallis 检验)且 $\text{Log}_{10}[\text{LDA}] \geq 2.0$ 的分类单元被认为是具有显著差异的生物标志物。

2 结果

2.1 痤疮患者一般信息 本研究纳入痤疮队列与健康对照队列, 系统收集两组受试者粪便样本进行组学分析。膳食结构评估揭示显著组间差异($P < 0.05$), 痤疮组呈现高脂饮食及乳制品饮食的有害趋势。完整人口统计学参数及近 6 个月的饮食习惯分析数据详见表 1。

2.2 痤疮患者与健康人群肠道微生物组的特征分析 基于高质量双端测序数据, 采用重叠拼接技术生成标签序列, 从 55 例样本中共获得 5 026 615 条有效 tags。其中痤疮患者组 2 494 283 条 tags 用于系统发育分析, 健康对照组则包含 2 532 332 条 tags。经严格剔除嵌合体序列及单拷贝 OTU 后, 最终获得 4 214 464 条 reads, 平均每个样本获得的序列数为 76 627 条 reads。使用 Mothur 软件进行聚类, 得到 97% 相似性即可被归为 OTU。55 份粪便样本中共鉴定出 5 482 个 OTU(痤疮组: 3 585 个, 对照组: 1 897 个)。为揭示两组微生物组构成差异, 基于 97% 序列相似性构建 OTU 维恩图进行可视化比较(图 1)。

表 1 痤疮患者和健康对照组的背景信息 [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]

Tab. 1 Background information of acne patients and healthy controls [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]

Factors	Acne group ($n=29$)	Control group ($n=26$)	<i>P</i> value
Gender (Female/Male)	29 (17/12)	26 (8/18)	
Age (years)	25.48±4.54	27.04±5.70	0.274
BMI (kg/m ²)	22.23±0.94	22.33±0.99	0.719
Dietary habits			
Spicy food (frequently/sometimes/occasionally/never)	20/9/0/0	15/6/5/0	0.046
Dairy products (frequently/sometimes/occasionally/never)	7/22/0/0	5/18/3/0	5.110×10 ⁻⁵
Fried and greasy food (frequently/sometimes/occasionally/never)	21/6/2/0	4/11/11/0	6.980×10 ⁻⁵
Refined carbohydrates (frequently/sometimes/occasionally/never)	17/7/5/0	10/8/8/0	0.298
Vegetables and fruits (frequently/sometimes/occasionally/never)	0/17/12/0	0/16/10/0	0.971

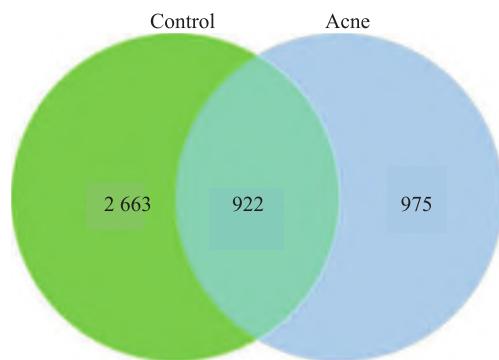


图1 痤疮组与对照组肠道菌群 OTU 分布韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of OTU distribution of intestinal flora in acne group and control group

The numbers in the circles and the overlapping parts of the circles represent the total number of OTUs (operational taxonomic units) between the samples (groups); The numbers in the non-overlapping parts represent the number of unique OTUs of the samples (groups).

2.3 痤疮患者肠道菌群多样性降低 Good's 覆盖率反映了多样性和丰富度,两组的估计值均为 99.88%,表明数据比较的测序深度足够。此结论进一步获得稀疏性曲线验证,55个样本的稀释曲线均呈现平稳趋势,提示再增加测序深度不会对物种多样性产生影响,样本中所有物种已充分覆盖(图2)。

为了评估丰富度和多样性,本研究使用了多样性指数(Chao1, Observed-species, Shannon 和 Simpson 指数)。根据计算结果,其中 Chao1 和 Observed-species 指数显示在痤疮患者和健康个体之间差异有统计学意义,见图 3A、3B。痤疮患者的微生物多样性低于健康个体,而代表菌群多样性的 Shannon 和 Simpson 指数的差异并不显著,见图 3C、3D。

此外,主坐标分析(principal coordinate analysis, PCOA)图显示痤疮患者和健康对照者之间存在轻微分离(图4),MRPP 分析方法表明健康和痤疮样本之间差异有统计学意义。上述发现表明对照组

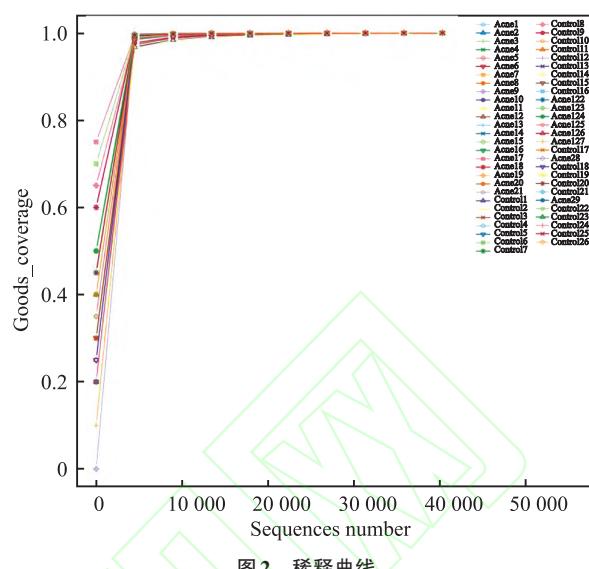


Fig. 2 Rarefaction curve

和痤疮组之间的肠道菌群组成存在显著差异。

此外,主坐标分析(principal Coordinate Analysis, PCOA)图显示痤疮患者和健康对照者之间存在轻微分离(图4)。MRPP 分析显示显著性为 0.001, 表明两组之间存在显著差异。表明对照组和痤疮组之间的肠道菌群组成存在显著差异。

2.4 痤疮患者和健康对照者之间的肠道菌群差异 进一步使用 T 检验分析了两组之间肠道菌群丰富度的差异。在各个分类水平(门、纲、目、科、属、种)上差异均有统计学意义($P < 0.05$)。在门水平上,拟杆菌门(*Bacteroidetes*)、厚壁菌门(*Firmicutes*)、变形菌门(*Proteobacteria*)和放线菌门(*Actinobacteria*)是痤疮患者和健康对照者肠道菌群中的主要门(图5)。

其中厚壁菌门(*Firmicutes*)是最丰富的细菌门(痤疮组 58.48%, 对照组 60.25%),其次是拟杆菌门(痤疮组 28.97%, 对照组 17.70%)、变形菌门(*Proteobacteria*)(痤疮组 7.32%, 对照组 17.1%)和放线菌门(*Actinobacteria*)(痤疮组 4.36%, 对照组

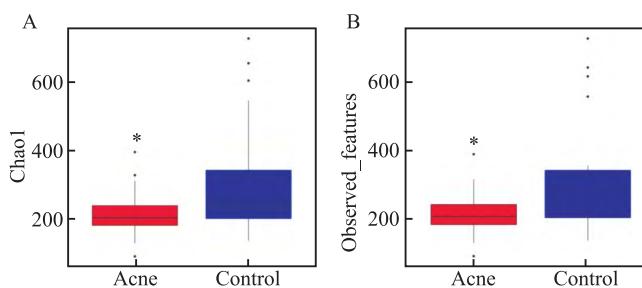
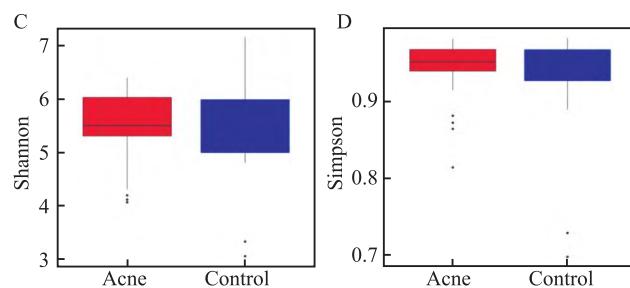


图3 痤疮组与对照组的多样性指数

Fig. 3 Diversity indices in acne group and control group



A: Chao1 index; B: Observed - species index; C: Shannon index; D: Simpson index; * $P < 0.05$ vs Control group.

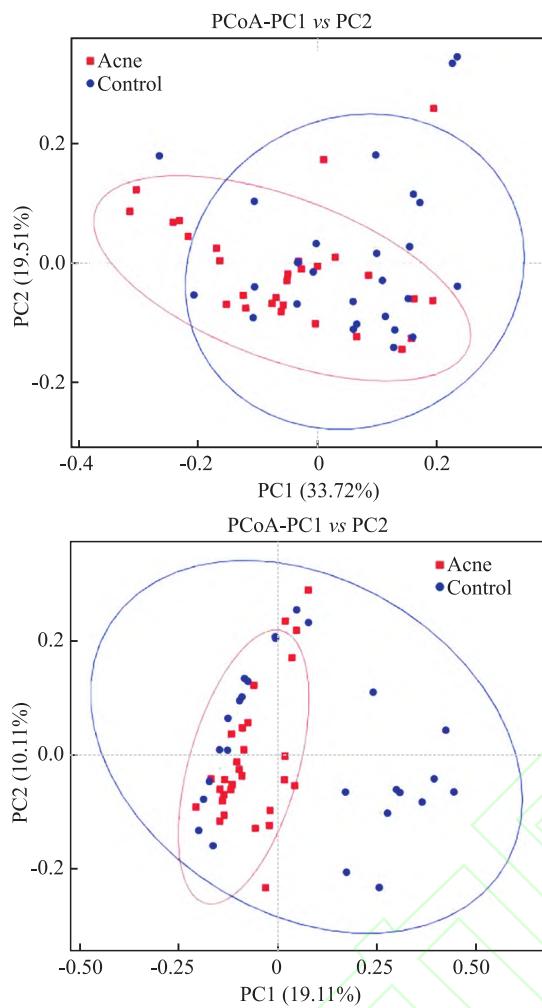


图4 痤疮组与对照组肠道菌群主坐标分析图

Fig. 4 PCoA of intestinal flora in acne group and control group

The first principal component and the second principal component are taken as the horizontal and vertical axes respectively, the corresponding percentages denote the extent to which the principal components account for variations across the samples; each individual point corresponds to a single sample, and all samples belonging to the same experimental group are marked with an identical color; Left: Based on weighted Unifrac distance; Right: Based on unweighted Unifrac distance.

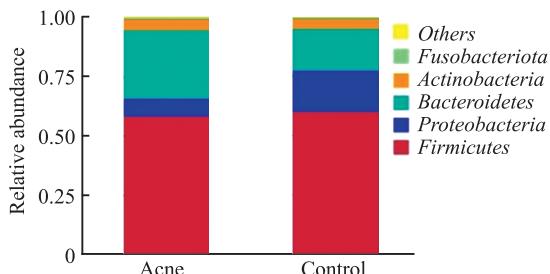


图5 痤疮组与对照组门水平肠道菌群相对丰度对比图

Fig. 5 Comparison of relative abundance of intestinal flora at phylum level between acne group and control group

4.02%)。稀有门的比例,包括广古菌门(*Euryarchaeota*)、梭杆菌门(*Fusobacteriota*)、疣微菌门(*Verr-*

rucomicrobiota)、蓝细菌门(*Cyanobacteria*)、脱硫杆菌门(*Desulfobacterota*)和芽单胞菌门(*Gemmatimonadota*),则低得多。拟杆菌门(*Bacteroidota*)在痤疮组中高于对照组($P<0.01$),而蓝细菌门(*Cyanobacteria*)在痤疮组中低于对照组($P<0.01$,图6A)。在属水平上,对照组与痤疮样本中具有显著丰富度差异的10个物种如图6B所示。

2组中相对丰富度最高的5个细菌类群分别是拟杆菌属(*Bacteroides*)、埃希菌-志贺菌属(*Escherichia-Shigella*)、克雷伯菌属(*Klebsiella*)、罗斯菌属(*Roseburia*)和副拟杆菌属(*Parabacteroides*)。其中,拟杆菌属(*Bacteroides*)、罗斯菌属(*Roseburia*)和副拟杆菌属(*Parabacteroides*)在痤疮患者中更为丰富,而埃希菌-志贺菌属(*Escherichia-Shigella*)和克雷伯菌属(*Klebsiella*)在对照组中丰富度更高。

进一步使用LEfSe分析(LDA effect size分析)方法来识别痤疮组和对照组之间差异丰富度的细菌类群。比较不同分类水平上的粪便微生物群组成。结果显示,痤疮组和对照组中有5个生物标志物,每个生物标志物的log LDA得分均>4(图7),均属于拟杆菌门。

3 讨论

本研究揭示了痤疮患者与健康对照者之间肠道微生物组构成的差异,表现为痤疮患者肠道菌群多样性降低,这一现象^[5]在其他炎症性皮肤病(如白塞病、银屑病)中亦有报道。有研究^[6]表明,细菌丰富度较低的个体炎症表型更明显。LDA揭示了痤疮患者代表性微生物标志物,包括拟杆菌门、纲、目、科及属,均属于拟杆菌门。有研究^[7]指出,拟杆菌门与高脂饮食呈正相关,而与膳食纤维摄入负相关;厚壁菌门则呈现相反趋势。本研究结果显示,痤疮组中拟杆菌门丰富度升高,厚壁菌门较低,与西方饮食肠型一致^[8]。其他研究^[5]也报道了痤疮患者拟杆菌门与厚壁菌门的比值较高,且本研究中痤疮患者也更倾向西方饮食习惯,因而该饮食差异可能是驱动肠道菌群差异性的因素。西方饮食以高脂肪、低纤维摄入为特征,长期摄入可导致菌群代谢失衡,破坏肠道屏障,并使拟杆菌属通过黏膜进入无菌区域。拟杆菌属作为常见肠道微生物,已被多次报道与痤疮发病相关^[5,9-10]。它是LPS的主要生产者^[11],LPS会损害结肠上皮完整性、降低保护能力并刺激促炎细胞因子的释放,引起全身炎症^[12]。

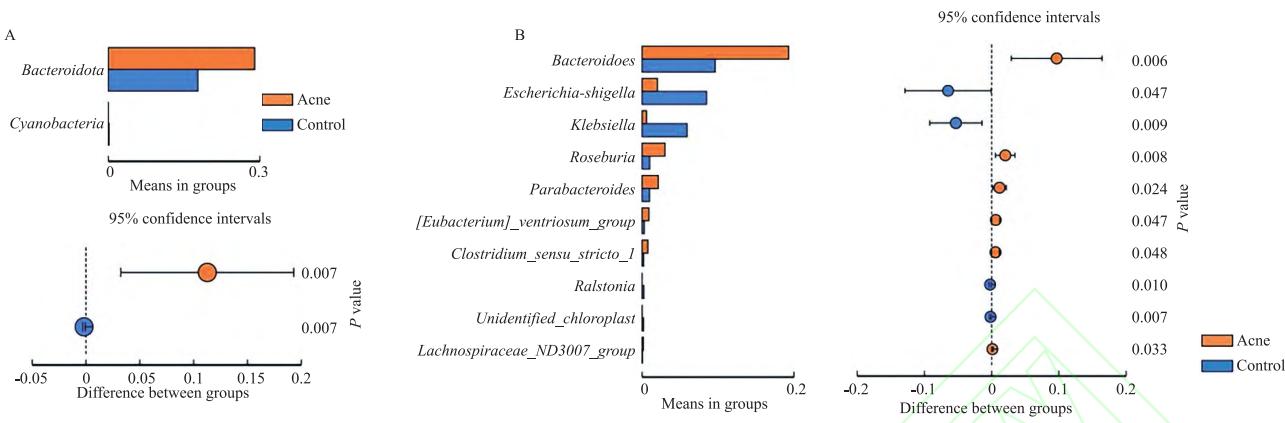


图6 门(A)和属(B)水平组间物种差异分析图

Fig. 6 Analysis diagram of species differences between groups at phylum (A) and genus (B) levels

The vertical axis in the figure represents the relative abundance of each species, and the horizontal axis represents sample grouping; The horizontal line indicates that there are significant differences between the two groups.

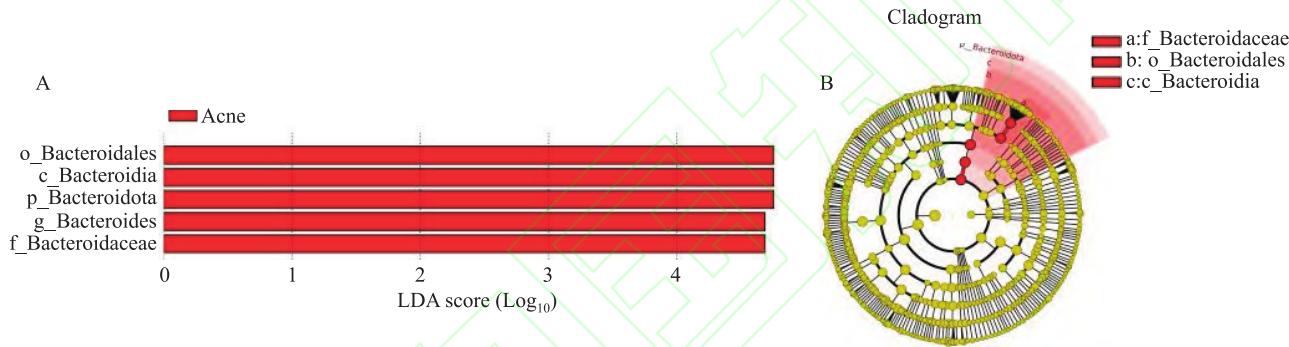


图7 LEfSe结果图

Fig. 7 LEfSe result diagram

A: Acne represents the acne group; The histogram of LDA value distributions reveals that microbial species with LDA scores surpassing the predefined threshold (set at 4 by default) represent statistically distinct intergroup biomarkers; The length of each bar in the histogram corresponds to the effect size of different species, which is quantified by the LDA score; B: The concentric circles extending inward and outward represent taxonomic ranks ranging from the phylum level down to the genus (or species) level, with the order progressing from the innermost to the outermost circle, they represent Bacteroidota, Bacteroidia, Bacteroidales, Bacteroidaceae, and Bacteroides respectively; Each small circle positioned at distinct taxonomic levels corresponds to a taxon of that specific level, and the diameter of each circle is positively proportional to the relative abundance of the corresponding taxon.

Gil-Cruz et al.^[13]发现,拟杆菌属编码的肽段可招募肌球蛋白特异性T细胞,促进IgA和IgG抗体产生,并可能通过毒力基因水平转移增强周围菌群的致病潜力,促进肠外疾病发生,从而诱发慢性低度全身炎症。这些因素导致全身慢性低度炎症,推进痤疮发展。近期一项研究^[14]也进一步证实拟杆菌科和拟杆菌属的富集与痤疮风险显著相关。

本研究表明,痤疮患者中罗斯菌属和副拟杆菌属富集。罗斯菌属可产生短链脂肪酸(如丁酸),具有抗炎及调节结肠运动功能^[15],其失调与肠易激综合征、肥胖、糖尿病等多种疾病相关,通常在这些患者中表现为丰度下降。副拟杆菌属作为核心肠道微生物,参与碳水化合物代谢与短链脂肪酸分泌,并与代谢综合征、炎症性肠病及肥胖相关^[16]。二者原本被认为有益于肠道健康,本研究中,其在痤疮

组中升高,这一矛盾可能与微生物在不同疾病背景下的功能异质性有关。例如,瘤胃球菌属某些种可缓解炎症,而其另一些种(如UCG004、UCG005)却可能加重白癜风和痤疮。因此,菌群功能需结合具体疾病语境进行解析。

另一方面,本研究观察到条件致病菌埃希菌-志贺菌属和克雷伯菌属在健康对照组中丰度更高。这一反常现象可能源于:①健康人群存在未知代谢异常或慢性疾病,导致益生菌减少、条件致病菌相对增多;②这些菌株虽丰度较高,但缺乏关键致病因子,未能激活炎症反应,从而与宿主共生。该假设仍需进一步验证。

本研究存在若干局限性:尽管已控制年龄、排除抗生素及代谢性疾病等混杂因素,但遗传背景、饮食习惯、环境差异等仍可能影响菌群构成。此

外,样本量较小(痤疮组29例、对照组26例),未来需扩大样本量,并采用孟德尔随机化等因果推断方法,更准确揭示肠道菌群与痤疮间的因果关系。

综上所述,本研究证实痤疮患者存在肠道菌群结构紊乱,拟杆菌门富集及厚壁菌门/拟杆菌门比例变化为其特征,并发现了潜在生物标志物(均属拟杆菌门)。意外的是,部分有益菌属在痤疮组中升高,而条件致病菌在对照组中反而较多,这一现象值得深入探讨。研究结果为“肠-皮肤轴”理论提供新依据,也为通过菌群干预治疗痤疮指明新方向,然而具体分子机制仍有待进一步探索。

参考文献

- [1] Wang J, Zhu N, Su X, et al. Gut-microbiota-derived metabolites maintain gut and systemic immune homeostasis [J]. Cells, 2023, 12(5): 793. doi:10.3390/cells12050793.
- [2] De Pessemier B, Grine L, Debaere M, et al. Gut-skin axis: current knowledge of the interrelationship between microbial dysbiosis and skin conditions [J]. Microorganisms, 2021, 9(2): 353. doi:10.3390/microorganisms9020353.
- [3] 黄勇,陈丽云,程方,等.轻中度痤疮患者面部皮肤生理指标分析研究[J].安徽医科大学学报,2017,52(12):1868-71. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.12.026.
- [3] Huang Y, Chen L Y, Cheng F, et al. An investigation on the physiological indicators of facial skin in patients with mild to moderate acne [J]. Acta Univ Med Anhui, 2017, 52(12): 1868-71. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.12.026.
- [4] Dall’Oglio F, Nasca M R, Fiorentini F, et al. Diet and acne: review of the evidence from 2009 to 2020 [J]. Int J Dermatol, 2021, 60(6): 672-85. doi:10.1111/ijd.15390.
- [5] Deng Y, Wang H, Zhou J, et al. Patients with acne vulgaris have a distinct gut microbiota in comparison with healthy controls [J]. Acta Derm Venereol, 2018, 98 (8): 783-90. doi: 10.2340/00015555-2968.
- [6] Morales P, Fujio S, Navarrete P, et al. Impact of dietary lipids on colonic function and microbiota: an experimental approach involving orlistat-induced fat malabsorption in human volunteers [J]. Clin Transl Gastroenterol, 2016, 7 (4) : e161. doi: 10.1038/ctg.2016.20.
- [7] Jangi S, Gandhi R, Cox L M, et al. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis [J]. Nat Commun, 2016, 7: 12015. doi:10.1038/ncomms12015.
- [8] Martínez I, Lattimer J M, Hubach K L, et al. Gut microbiome composition is linked to whole grain-induced immunological improvements [J]. ISME J, 2013, 7(2) : 269-80. doi:10.1038/ismej.2012.104.
- [9] Yan H M, Zhao H J, Guo D Y, et al. Gut microbiota alterations in moderate to severe acne vulgaris patients [J]. J Dermatol, 2018, 45(10): 1166-71. doi:10.1111/1346-8138.14586.
- [10] Huang Y, Liu L, Hao Z, et al. Potential roles of gut microbial tryptophan metabolites in the complex pathogenesis of acne vulgaris [J]. Front Microbiol, 2022, 13: 942027. doi:10.3389/fmicb.2022.942027.
- [11] Hevia A, Milani C, López P, et al. Intestinal dysbiosis associated with systemic lupus erythematosus [J]. mBio, 2014, 5 (5) : e01548-14. doi:10.1128/mBio.01548-14.
- [12] Martinez-Medina M, Denizot J, Dreux N, et al. Western diet induces dysbiosis with increased *E. coli* in CEABAC10 mice, alters host barrier function favouring AIEC colonisation [J]. Gut, 2014, 63(1) : 116-24. doi:10.1136/gutjnl-2012-304119.
- [13] Gil-Cruz C, Perez-Shibayama C, De Martin A, et al. Microbiota-derived peptide mimics drive lethal inflammatory cardiomyopathy [J]. Science, 2019, 366(6467) : 881-6. doi:10.1126/science.aav3487.
- [14] Wang Y, Yao T, Lin Y, et al. Association between gut microbiota and pan-dermatological diseases: a bidirectional Mendelian randomization research [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2024, 14: 1327083. doi: 10.3389/fcimb.2024.1327083.
- [15] Nie K, Ma K, Luo W, et al. *Roseburia intestinalis*: a beneficial gut organism from the discoveries in genus and species [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 757718. doi: 10.3389/fcimb.2021.757718.
- [16] Cui Y, Zhang L, Wang X, et al. Roles of intestinal *Parabacteroides* in human health and diseases [J]. FEMS Microbiol Lett, 2022, 369 (1) : fnac072. doi: 10.1093/femsle/fnac072.

Analysis of the changes in intestinal microbiota of patients with moderate to severe acne based on 16S rRNA high-throughput sequencing technology

Jiang Shichao, Wang Xiaomeng, Chen Zheng, Qiao Song, Yang Fan, Guo Birong

(Department of Dermatology, The Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University & The First People’s Hospital of Hefei, Hefei 230061)

Abstract Objective To explore the relationship between acne vulgaris and gut microbiota. **Methods** A total of 29 clinical cases diagnosed with moderate-to-severe acne vulgaris and 26 healthy individuals as control subjects were recruited. Fecal specimens were collected from all participants, and further analysis of gut microbial communities was performed by leveraging high-throughput sequencing techniques that target the hypervariable regions of 16S rRNA genes. **Results** Associations between acne vulgaris and alterations in gut microbiota were identified. At the phylum level, the relative abundance of *Bacteroidota* exhibited a statistically significant elevation in the

缺氧处理的间充质干细胞外泌体荷载姜黄素联合用药减轻小胶质细胞的炎症反应

黄孝彬^{1,2},李纤纤²,张 鹏^{2,3},周艳华^{2,3},范安然^{2,3}

(贵州医科大学¹基础医学院生物学教研室、²组织工程与干细胞实验中心、

³贵州省功能核酸药物研究重点实验室,贵阳 561113)

摘要 目的 研究缺氧处理的间充质干细胞(MSCs)外泌体(Exo)及其荷载姜黄素后对小胶质细胞炎症反应的影响,探讨缺氧处理对MSCs-Exo功能的增强作用。方法 收集培养在正常和缺氧条件下的人脐带间充质干细胞(hUC-MSCs)的上清液,使用超高速离心法分离Exo;通过透射电镜及Western blot鉴定后使用共孵育法荷载姜黄素。分别使用二甲基亚砜(DMSO)、姜黄素、常氧外泌体、缺氧外泌体、荷载姜黄素的常氧外泌体、荷载姜黄素的缺氧外泌体处理脂多糖(LPS)诱导的小胶质细胞炎症模型,通过免疫荧光(IF)检测BV2细胞M1型标志物诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达情况;Western blot和ELISA检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)及IL-6在细胞及其培养液中的表达与分泌量。结果 常氧外泌体、缺氧外泌体、荷载姜黄素的常氧外泌体、荷载姜黄素的缺氧外泌体均呈直径30~150 nm的“茶托状”,且外泌体标志物CD9、CD81和TSG101的表达呈阳性。对BV2细胞炎症模型处理后,IF检测结果表明,与常氧外泌体组相比,缺氧外泌体处理可显著减少iNOS的表达;而与姜黄素组和荷载姜黄素的常氧外泌体组相比,荷载姜黄素的缺氧外泌体处理后iNOS的表达量显著减少。Western blot和ELISA检测结果表明,与常氧外泌体组相比,缺氧外泌体处理可显著减少炎症因子TNF- α 、IL-1 β 及IL-6的表达与分泌;而与姜黄素组和荷载姜黄素的常氧外泌体组相比,荷载姜黄素的缺氧外泌体处理后TNF- α 、IL-1 β 及IL-6的表达与分泌均显著减少。结论 缺氧处理能够增强人脐带间充质干细胞外泌体(hUC-MSCs-Exo)抑制小胶质细胞极化和分泌炎症因子的能力。此外,缺氧处理的间充质干细胞外泌体(Hypoxia-MSCs-Exo)可以作为药物递送载体,在荷载姜黄素后可以提高其溶解性、稳定性,有利于姜黄素被细胞摄取并与Hypoxia-MSCs-Exo发挥联合用药的治疗效果。

关键词 缺氧;间充质干细胞;外泌体;姜黄素;小胶质细胞;炎症

中图分类号 R 741.05

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2026)01-0104-09

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2026.01.016

2025-10-04 接收

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:82260261);贵州省教育厅

创新团队资助基金项目(编号:黔教计[2023]068号)

作者简介:黄孝彬,男,硕士研究生;

周艳华,男,副教授,硕士生导师,通信作者,E-mail:
zhouyanhua@gmc.edu.cn

小胶质细胞是中枢神经系统的天然免疫细胞,与多种神经炎症相关疾病的发病机制有关,通过调控小胶质细胞表型和功能,可以成为治疗相关疾病的有效方式^[1]。近年来,人脐带间充质干细胞外泌体(human umbilical cord mesenchymal stem cells exo-

acne vulgaris cohort when compared with the healthy control group ($P<0.01$), while Cyanobacteria was significantly lower in the acne group ($P<0.01$). At the genus level, the top five different bacterial taxa in both groups were *Bacteroides*, *Escherichia-Shigella*, *Klebsiella*, *Roseburia*, and *Parabacteroides*. Among them, *Bacteroides*, *Roseburia*, and *Parabacteroides* were more abundant in acne patients. Linear discriminant analysis identified five biomarkers all belonging to the *Bacteroidota* phylum in the acne and control groups. These biomarkers belong to the phylum *Bacteroidetes*. **Conclusion** There are significant differences in the composition of intestinal microbiota between acne patients and healthy people. Changes in the richness of specific bacterial genera may become new targets for the diagnosis and treatment of acne.

Key words acne vulgaris; gut microbiota; 16S rRNA gene; high-throughput sequencing; bacteroidota; biomarker

Fund program National Natural Science Foundation of China (No. 81301352)

Corresponding author Wang Xiaomeng, E-mail: 1679121359@qq.com; Guo Birong, E-mail: guobr1983@163.com