

# 益生菌在痤瘡致病機制中所扮演的角色

## ～兼論腸－腦－皮軸動態平衡的影響

<sup>1</sup>台北市立聯合醫院仁愛院區 <sup>2</sup>宏恩綜合醫院 胃腸肝膽科 <sup>1</sup>鍾曜任 <sup>2</sup>譚健民

### 前言

在臨床上，痤瘡(acne)又稱之為尋常痤瘡(acne vulgaris)，是一種常見的皮膚病。導致痤瘡的原因包括過量的皮脂分泌、毛囊皮脂腺導管的過度角化、發炎介質釋放的增加，甚至與雄性荷爾蒙以及痤瘡丙酸桿菌(*Propionibacterium acnes*)的感染有關<sup>1</sup>。痤瘡的第一線治療以廣效性口服與外用抗生素為主，服藥持續至少3-6個月；然而長期使用抗生素卻會造成許多副作用，如破壞固有的腸道菌群，造成多重抗藥性菌種，如克林達黴素(clindamycin)所造成的偽膜性腸炎、四環素所造成的皮膚顏色改變、紅黴素所造成的肝功能異常以及異維A酸(isotretinoin)的使用也會有畸胎的風險。

以往扮演治療腸道相關疾病的益生菌，近年來愈來愈多研究證實益生菌亦可以經由改變腸道菌群的組成來治療某些皮膚疾病，即為透過腸-腦-皮軸(gut-brain-skin axis)來產生系統性的影響。本文藉由整理相關研究文獻，來探討腸-腦-皮軸的互動在痤瘡致病機轉中所扮演的角色<sup>2</sup>。

### 腸 - 腦 - 皮軸

Stokes等人<sup>3</sup>早在1930年代提出腸-腦-皮軸的概念，認為情緒會影響腸道功能，造成腸道黏膜通透性的增加，並改變腸道菌群組成，進而引發局部或系統性的發炎反應，而造成表皮紅疹、蕁麻疹以及皮膚炎。茲分為腸-皮軸(gut-skin axis)與腸-腦軸(gut-brain axis)兩個部分來討論腸-腦-皮軸的作用機制。

### 腸 - 皮軸<sup>4</sup>

腸道菌群約超過100兆隻細菌，而其種類也超過1,000多種。腸道菌群對哺乳類的營養至關重要，其可以合成多種宿主無法自行合成的維生素，亦可以消化結構複雜的碳水化合物以及調節胺基酸的動態平衡。在以往的研究中著重於益生菌對腸道相關性淋巴組織(gut-associated lymphoid tissue)的影響，認為益生菌扮演其中免疫調節的角色，藉由調節腸道細胞、樹突細胞(dendritic cells)、T淋巴細胞及B淋巴細胞以抵禦腸道的感染。

酒糟性皮膚炎(rosacea)是第一個皮膚病理學與腸道菌群關聯的研究對象。小腸細菌過度生長(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)在酒糟性皮膚炎罹病患中亦較一般健康人群體中常見，而治療與根除小腸細菌過度生長可以緩解酒糟性皮膚炎的症狀。在臨床上，發炎性腸炎如潰瘍性腸炎及克隆氏症，也會伴隨皮膚的症狀<sup>5</sup>。因此，免疫系統的動態平衡在面對各種內在或外在環境改變時，會改變促發炎訊號與抗發炎訊號的平衡。倘若腸道菌群的組成改變，免疫系統的動態平衡就會被打破，而造成發炎性皮膚病變<sup>6</sup>。由此可知，益生菌在治療皮膚症狀的策略上亦扮演著重要的角色，其成效包括有改善異位性皮膚炎、降低罹患濕疹發生率以及降低兒童罹患IgE-依賴型濕疹發生率。

由文獻資料顯示，40%的痤瘡罹病患存有胃酸不足的症狀，而胃酸不足也是小腸細菌過度生長的重要危險因子<sup>7</sup>。由於小腸細菌過度

生長會造成蛋白質、脂質、碳水化合物、維生素B群等物質吸收不良，細菌不僅會與人體競爭營養物質，還會釋放有毒的代謝物質，直接傷害小腸上皮細胞的完整性。雖然透過抗生素的治療來對抗小腸內病原細菌過度生長，可以讓小腸的通透性回到正常的範圍，恢復腸道屏障的正常功能<sup>8</sup>，不過研究也證實伴隨益生菌的給與對減少小腸細菌過度生長是有正面幫助<sup>9</sup>。

腸道菌群的組成或功能改變與許多腸內甚至腸外的疾病有關。腸道菌群體中有65%痤瘡病患血液中存在過多的大腸桿菌脂多醣內毒素(lipopolysaccharide endotoxin)，健康對照組則未被驗出大腸桿菌脂多醣內毒素，這也可以進一步推測痤瘡病患腸道大腸桿菌脂多醣內毒素所造成腸壁滲透性的增加的另一個潛在因素之一。在臨床上，研究顯示當痤瘡病患的腸道菌群失衡時，投以益生菌可以縮短治療痤瘡的療程。

### 腸-腦軸<sup>10</sup>

由研究顯示，精神壓力與小腸細菌過度生長的關係密切。Wang等人<sup>11</sup>研究證實，精神壓力會延長食物在小腸通過的時間，同時使得小腸內細菌過度繁殖，破壞腸管正常屏障的功能；相反地，透過根治小腸細菌過度生長也可以改善情緒症狀。此外，各種心理或生理壓力也會影響腸道正常菌種的生長，其中大多以乳酸桿菌(Lactobacillus)與雙歧桿菌(Bifidobacteria)的減少為主。

在老鼠動物模型試驗中，給與益生菌可以增加血液色胺酸(tryptophan)的濃度，並調整額葉皮質與邊緣系統中血清素(serotonin)與多巴胺的轉換。在面對生理壓力的老鼠中，給與雙歧桿菌可以降低血液中發炎性細胞因子(inflammatory cytokines)的濃度，並使大腦中壓力激素濃度維持正常。

在人體試驗中也顯示，服用益生菌可以增加血液抗發炎脂肪酸的濃度。腸道中雙歧桿菌也被證明可以對抗壓力反應，維持腦源性神經營養因子(brain derived neurotrophic factor)的濃度，而腦源性神經營養因子在憂鬱症的病患中濃度較低。腸胃道的慢性發炎也會引發焦慮、並減少動物體內腦源性神經營養因子的分泌。

Alexandria等人<sup>12</sup>提出假說，其認為腸道內共生菌會分泌神經遞質如正腎上腺素、血清素、乙醯膽鹼等，來面對壓力與外界的各種刺激，進而調節皮膚的功能。腸道菌群還會刺激附近腸內分泌細胞來分泌神經肽，這些神經遞質會穿過小腸表皮細胞，進入血液循環並發揮系統性的影響。

### 痤瘡中的腸-腦-皮軸<sup>10</sup>

許多免疫相關物質牽涉於腸-腦-皮軸之中的互動，其中包含P物質(substance P)、血糖、類胰島素生長因子(insulin-like growth factor-1)、內毒素等。

醫學家亦發現長雙歧桿菌(Bifidobacterium longum)與副乾酪乳桿菌(Lactobacillus

paracasei)可以藉由調節P物質來舒緩皮膚的發炎反應。由於P物質在壓力導致的痤瘡中，扮演首要調節因子的角色，因而增加痤瘡的皮脂分泌與發炎反應。倘若腸道正常菌群組成發生變化，則會增加神經系統中P物質的濃度，因而引發焦慮的行為。在血液循環中，只要P物質的濃度異常升高，就會導致焦慮、沮喪以及侵略的行為。反之，在服用抗憂鬱藥物後有良好情緒狀況的改善，而病患血液中的P物質也確實有下降的現象。

除此以外，研究亦顯示低纖維含量的碳水化合物會增加罹患痤瘡的風險。另一方面，流行病學研究也應證在健康成年人口群中，胰島素阻抗與罹患憂鬱症狀的風險相關。益生菌的介入被證實可以增加葡萄糖的耐受性<sup>13</sup>，乳雙歧桿菌(*Bifidobacterium lactis*)可以增加飯前胰島素含量，並提升葡萄糖的代謝速率。由此可見，益生菌透過增加葡萄糖耐受性、提升飯前胰島素含量等方式來控制血糖，進而改善痤瘡。益生菌亦可透過改善憂鬱症狀來調節腸-腦-皮軸的失衡，並進一步改善痤瘡。

類胰島素生長因子也會造成一定程度的影響。一般來說，類胰島素生長因子會在大腸被吸收，並透過血液循環影響生理功能。類胰島素生長因子也被證實

與痤瘡疾病的機制有關。平常所食用的乳製品及低纖的碳水化合物因會分泌類胰島素生長因子而造成痤瘡的產生。這時候益生菌就可以發揮一定程度的功效(特別是乳酸桿菌)，這些益生菌會利用類胰島素生長因子，而可以降低其中類胰島素生長因子的含量。據研究顯示，在乳製品發酵的過程中加入益生菌，而對照組相比時，可以降低四倍類胰島素生長因子的濃度。由上述可知，益生菌可以藉由降低類胰島素生長因子的濃度來降低罹患痤瘡的風險。

最後，我們介紹脂多醣內毒素在痤瘡中的重要角色。雙歧桿菌可以防堵腸道內的脂多醣內毒素流入血液循環當中。高脂高糖飲食可以導致雙歧桿菌的流失，並造成腸道通透性的增加，腸道內脂多醣內毒素穿過腸道屏障後，最

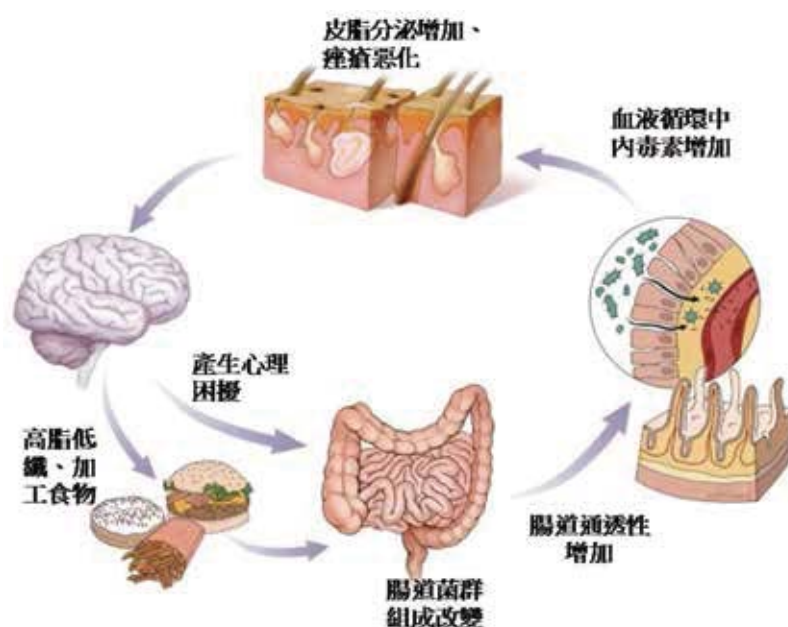


圖1 痤瘡形成中腸-腦-皮軸的可能途徑<sup>10</sup>



終會造成低度發炎反應、氧化壓力增加、胰島素阻抗增加，從而使得疾病衍生。由人體試驗結果亦顯示，給與益生菌可以減少脂多醣內毒素流入血液循環當中，並降低人體對這些內毒素的負面反應。

Bowe等人<sup>10</sup>在其所提出痤瘡的可能致病機轉中，認為病患在產生心理困擾後，可能會吃下高脂肪、低纖維加工食物。在發生心理困擾或是吃下上述食物後，腸道蠕動可能會變慢，食物滯留在腸道的時間也會隨之增加，而腸道菌的組成也會發生改變(特別是雙歧桿菌減少)。因而造成腸道通透性增加，腸道中的內毒素穿過腸道屏障並進入血液循環當中。血液循環中的內毒素增加，造成內毒素血症(endotoxemia)的產生，進一步導致發炎反應漸趨嚴重、氧化壓力也跟著增加。而這些發炎反應與氧化壓力會造成P物質濃度上升、胰島素阻抗增加，最後就導致皮脂分泌的增加，而使得痤瘡惡化。

### 益生菌透過腸-腦-皮軸來改善痤瘡

益生菌可以藉由腸-皮軸的途徑來改善痤瘡。研究指出腸道中具有製造乳酸能力的雙歧桿菌與乳酸桿菌或許可以作為痤瘡等發炎性皮膚疾病的輔助療法，其中機轉可能與益生菌能降低氧化壓力以及發炎反應有關。痤瘡病患者有局部較高的脂質過氧化壓力，需要有多血液運送過來的抗氧化物來疏通氧化壓力<sup>14</sup>。益生菌本身可以降低人體發炎指數、氧化壓力、細胞因子(cytokine)以及介白素-1 $\alpha$

(interleukin-1 $\alpha$ )，並改變腸道外菌群的組成<sup>15</sup>。另一方面，益生菌亦可透過腦-皮軸的途徑來改善痤瘡。由研究證實，給與瑞士乳桿菌(Lactobacillus helveticus)與長雙歧桿菌(Bifidobacterium longum)與對照組相比，可以改善憂鬱與焦慮並降低壓力荷爾蒙的濃度<sup>16</sup>。另外研究也顯示，乾酪乳桿菌(Lactobacillus casei)與對照組相比，可以改善憂鬱與焦慮症狀。由上述研究可以得知，腸道菌群的改變會影響情緒與壓力荷爾蒙，而益生菌的介入可以協助改善情緒的困擾<sup>17</sup>，由此可推測益生菌的介入或許可以改善痤瘡的緩解。

### 結語與未來展望

在一系列的回顧性文獻中，闡明腸道菌群與慢性發炎、新陳代謝、血脂與脂肪儲存有著重要的關聯。

在傳統以狩獵採集(hunter-gatherer)為生的群體中痤瘡的發生率較低<sup>18</sup>，而這可能與這些群體較容易接觸到土壤中的不同菌株有關。相較之下，高糖低纖的西化飲食是造成痤瘡形成的重要危險因子之一，並與腸道內乳酸桿菌及雙歧桿菌的濃度較低有關<sup>19</sup>。目前可能的假說是，西化飲食造成皮脂腺中脂肪酸與三酸甘油脂的合成增加，進一步滋養痤瘡丙酸桿菌的生長<sup>20</sup>。

益生菌本身可以透過系統性的作用來對抗痤瘡丙酸桿菌，或是抗發炎、抗氧化的途徑來改善痤瘡，以及降低皮脂游離脂肪酸，來調節皮脂的分泌來改善痤瘡。

痤瘡的形成原因十分複雜，牽涉到多種不同的危險因子，而腸道菌群的組成直接或間接會影響痤瘡的臨床表現，全身性的慢性發炎、氧化壓力、血糖控制、組織的脂質水平、致病菌，甚至神經肽與情緒調節神經遞質都牽涉其中。總之，皮膚與腸道的密切關係是無庸置疑的，腸道菌群與其代謝產物、副產物都深深地影響皮膚的正常生理功能，在這之中益生菌能發揮多少功效，並扮演多大的角色，還待未來更多的臨床研究來證實。

#### 參考文獻

1. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, et al: New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol* 2009; 18: 821-32.
2. Clark AK, Haas KN, Sivamani RK: Edible Plants and Their Influence on the Gut Microbiome and Acne. *Int J Mol Sci* 2017; 18(5): e1070.
3. Stokes JH, Pillsbury DH: The effect on the skin of emotional and nervous states: theoretical and practical consideration of a gastrointestinal mechanism. *Arch Dermatol Syphilol* 1930; 22: 962-93.
4. Friedrich AD, Paz ML, Leoni J, et al: Message in a Bottle: Dialog between Intestine and Skin Modulated by Probiotics. *Int J Mol Sci* 2017; 18(6): e1067.
5. Huang BL, Chandra S, Shih DQ: Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Front Physiol* 2012; 3: 13.
6. Tlaskalová-Hogenová H, Stěpánková R, Kozáková H, et al: The role of gut microbiota (commensal bacteria) and the mucosal barrier in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases and cancer: contribution of germ-free and gnotobiotic animal models of human diseases. *Cell Mol Immunol* 2011; 8: 110-20.
7. Lombardo L, Foti M, Ruggia O, et al: Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8(6): 504-8.
8. Lauritano EC, Valenza V, Sparano L, et al: Small intestinal bacterial overgrowth and intestinal permeability. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 1131-2.
9. Barrett JS, Canale KE, Garry RB, et al: Probiotic effects on intestinal fermentation patterns in patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5020-4.
10. Bowe WP, Logan AC: Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis- back to the future? *Gut Pathog* 2011; 3: 1-11.
11. Wang SX, Wu WC: Effects of psychological stress on small intestinal motility and

- bacteria and mucosa in mice. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2016-21.
12. Alexandra RV, Manisha N, Ashley KC, et al: Skin-gut axis: The relationship between intestinal bacteria and skin health. *World J Dermatol* 2017; 6: 52-8.
  13. Kleerebezem M, Vaughan EE: Probiotic and gut lactobacilli and bifidobacteria: molecular approaches to study diversity and activity. *Annu Rev Microbiol* 2009; 63: 269-90.
  14. Bowe WP, Logan AC: Clinical implications of lipid peroxidation in acne vulgaris: Old wine in new bottles. *Lipids Health Dis* 2010; 9: 141-52.
  15. Glück U, Gebbers JO: Ingested probiotics reduce nasal colonization with pathogenic bacteria (staphylococcus aureus, streptococcus pneumoniae, and  $\beta$ -hemolytic streptococci). *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 517-20.
  16. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, et al: Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr* 2011; 105: 755-64.
  17. Polenghi MM, Zizak S, Molinari E: Emotions and acne. *Dermatol Psychosom* 2002; 3: 20-5.
  18. Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M, et al: Acne vulgaris: a disease of Western civilization. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1584-90.
  19. Brinkworth GD, Noakes M: Comparative effects of very low-carbohydrate, high-fat and high-carbohydrate, low-fat weight-loss diets on bowel habit and faecal short-chain fatty acids and bacterial populations. *Br J Nutr* 2009; 101: 1493-502.
  20. Zouboulis CC, Jourdan E, Picardo M: Acne is an inflammatory disease and alterations of sebum composition initiate acne lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 527-32. 