

The mechanism of the gut microbiota-brain-skin axis in postherpetic neuralgia

Guizu Zhao

Fifth People's Hospital of Qinghai Province, Xining, Qinghai, 810000, China

Abstract

Objective To explore the mechanism of the gut microbiota-brain-skin axis in postherpetic neuralgia (PHN), and to evaluate the intervention effect of regulating the gut microbiota on PHN. **Methods:** Forty SPF-grade SD rats were randomly divided into the control group, the model group, the probiotic intervention group and the short-chain fatty acid (SCFA) intervention group, with 10 rats in each group. The PHN models were established in the model group and the intervention group through skin injection of varicella-zoster virus (VZV). The intervention group was respectively given probiotics (bifidobacterium + lactic acid bacteria) and SCFA (sodium acetate + sodium propionate + sodium butyrate) by gavage. The changes in mechanical pain threshold, thermal pain threshold, serum inflammatory factor levels, intestinal flora structure and skin barrier function of rats in each group were detected. **Results:** The mechanical pain threshold and thermal pain threshold of rats in the model group were significantly decreased ($P<0.05$), the levels of serum TNF- α and IL-1 β were increased ($P<0.05$), the diversity of intestinal flora decreased, the proportion of Bacteroidetes decreased and the proportion of firmicutes increased ($P<0.05$), and the skin barrier function was impaired. Probiotics and SCFA intervention can significantly improve pain behavioral indicators ($P<0.05$), reduce the levels of inflammatory factors, restore the balance of intestinal flora, and improve skin barrier function. **Conclusion:** The gut microbiota - brain-skin axis plays an important role in the pathogenesis of PHN. Regulating the gut microbiota and supplementing SCFA can alleviate the symptoms of PHN by inhibiting inflammatory responses and repairing barrier function.

Keywords

Gut microbiota - Brain-skin axis Postherpetic neuralgia Probiotics; Short-chain fatty acids Pain model

肠道菌群 - 脑 - 皮肤轴在带状疱疹后神经痛中的作用机制

赵桂祖

青海省第五人民医院, 中国·青海 西宁 810000

摘要

目的: 探讨肠道菌群-脑-皮肤轴在带状疱疹后神经痛 (PHN) 中的作用机制, 并评估调节肠道菌群对PHN的干预效果。**方法:** 将40只SPF级SD大鼠随机分为对照组、模型组、益生菌干预组和短链脂肪酸 (SCFA) 干预组, 每组10只。模型组及干预组通过皮肤注射水痘-带状疱疹病毒 (VZV) 建立PHN模型, 干预组分别给予益生菌 (双歧杆菌+乳酸菌) 和SCFA (乙酸钠+丙酸钠+丁酸钠) 灌胃。检测各组大鼠机械痛阈、热痛阈、血清炎症因子水平、肠道菌群结构及皮肤屏障功能变化。**结果:** 模型组大鼠机械痛阈和热痛阈显著降低 ($P<0.05$), 血清TNF- α 、IL-1 β 水平升高 ($P<0.05$), 肠道菌群多样性下降, 拟杆菌门比例降低、厚壁菌门比例升高 ($P<0.05$), 皮肤屏障功能受损。益生菌和SCFA干预可显著改善疼痛行为学指标 ($P<0.05$), 降低炎症因子水平, 恢复肠道菌群平衡, 改善皮肤屏障功能。**结论:** 肠道菌群-脑-皮肤轴在PHN发病中发挥重要作用, 调节肠道菌群及补充SCFA可通过抑制炎症反应、修复屏障功能缓解PHN症状。

关键词

肠道菌群-脑-皮肤轴; 带状疱疹后神经痛; 益生菌; 短链脂肪酸; 疼痛模型

1 引言

带状疱疹是由水痘-带状疱疹病毒 (varicella - zoster virus, VZV) 重新激活而引发的急性皮肤黏膜感染性疾病^[1]。VZV 首次感染人体之后可潜藏在脊髓后根神经节或颅神经节内, 若机体免疫能力降低, 病毒被启动并沿着神经纤维向

皮肤延展, 造成皮肤出现成簇水疱, 同时伴有强烈神经痛^[2]。相关学者最早提出了肠道菌群 - 脑 - 皮肤轴的概念, 其关键在于肠道菌群借助神经、免疫、内分泌以及代谢等多种途径, 达成肠道、大脑与皮肤三者间的信息交互和功能调节。本文从肠道菌群 - 脑 - 皮肤轴的结构与功能方面切入, 全面剖析其在 PHN 发病里的潜在作用路径, 为后续研究及临床应用夯实基础。

【作者简介】 赵桂祖 (1996-), 女, 中国青海西宁人, 本科, 护师, 从事神经内科神经外科研究。

2 材料与方 法

2.1 实验动物与分组

选取 40 只 SPF 级 SD 大鼠，体重为 $200 \pm 20\text{g}$ ，被随机划分成对照组、模型组、益生菌干预组、SCFA 干预组，每组有 10 只。

2.2 PHN 模型建立

模型组与干预组的大鼠于右后肢皮内注入 VZV 病毒悬液，而对照组则注射同等剂量的生理盐水。

2.3 干预措施

益生菌干预组：每天经灌胃给予双歧杆菌和乳酸菌的混合菌液，连续 14 天。

SCFA 干预组：每一日进行乙酸钠、丙酸钠、丁酸钠混合液（各物质浓度均为 100mmol/L ）的灌胃，连续 14 天。

对照组和模型组：实施等量生理盐水灌胃操作。

2.4 检测指标与方法

疼痛行为学检测：分别在建模起始前以及建模开展后的第 3、7、14 天测定机械痛阈。

血清炎症因子检测：采用 ELISA 法测定 TNF- α 、IL-1 β 水平。

肠道菌群分析：16S rRNA 高通量测序探查肠道菌群结构变动。

皮肤屏障功能检测：经皮水分流失（TEWL）测量。

3 结果

3.1 疼痛行为学变化

与对照组比较，模型组机械痛阈与热痛阈显著降低（ $P < 0.05$ ）；与模型组比较，干预组在建模后 7、14 天疼痛阈值显著升高（ $P < 0.05$ ）。

表 3 各组大鼠建模后 14 天肠道菌群主要门类水平相对丰度比较（%， $\pm s$, $n=10$ ）

组别	拟杆菌门 (Bacteroidetes)	厚壁菌门 (Firmicutes)	放线菌门 (Actinobacteria)	变形菌门 (Proteobacteria)
对照组	45.2 ± 3.1	40.1 ± 2.8	8.5 ± 1.2	4.3 ± 0.8
模型组	32.6 ± 2.5	52.4 ± 3.0	7.8 ± 1.0	7.2 ± 1.1
益生菌干预组	39.8 ± 2.8	44.5 ± 2.9	8.6 ± 1.2	5.1 ± 0.9
SCFA 干预组	41.2 ± 3.0	43.8 ± 2.7	8.7 ± 1.1	4.9 ± 0.8

4 讨论

4.1 免疫炎症调控途径介导外周神经损伤与中枢敏化

4.1.1 肠道菌群失衡加剧外周免疫炎症反应

正常情况下，肠道菌群借助“肠-免疫轴”对机体免疫功能进行调控，肠道菌群中的有益菌（如双歧杆菌、乳酸菌）可凭借分泌 SCFAs、细菌素等物质，推动肠道黏膜屏障的修复，提升肠道黏膜的免疫防御效能，并且抑制促炎因子的分泌，维持机体免疫的平衡。

4.1.2 肠道菌群通过肠道菌群-脑轴加剧中枢敏化

由肠道菌群失衡所诱发的全身性慢性炎症反应中，如肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 β 这类促炎因子，能够借助血脑屏障（炎症状态会使血脑屏障的通透性增大）进入

表 1 各组大鼠不同时间点机械痛阈与热痛阈比较（ $\pm s$, $n=10$ ）

组别	检测时间	机械痛阈 (g)	热痛阈 (s)
对照组	建模前	15.6 ± 1.2	12.5 ± 0.8
	建模后 7 天	15.4 ± 1.0	12.3 ± 0.7
	建模后 14 天	15.5 ± 1.1	12.4 ± 0.9
模型组	建模前	15.7 ± 1.3	12.6 ± 0.8
	建模后 7 天	8.2 ± 0.9	8.1 ± 0.6
	建模后 14 天	7.9 ± 0.8	7.8 ± 0.7
益生菌干预组	建模前	15.6 ± 1.2	12.5 ± 0.8
	建模后 7 天	10.5 ± 1.0	9.6 ± 0.7
	建模后 14 天	12.8 ± 1.1	10.9 ± 0.8
SCFA 干预组	建模前	15.7 ± 1.3	12.6 ± 0.8
	建模后 7 天	11.2 ± 1.0	9.9 ± 0.7
	建模后 14 天	13.1 ± 1.2	11.2 ± 0.9

3.2 血清炎症因子水平

与对照组比较，模型组 TNF- α 、IL-1 β 水平显著升高（ $P < 0.05$ ）；与模型组比较，干预组炎症因子水平显著降低（ $P < 0.05$ ）。

表 2 各组大鼠建模后 14 天血清炎症因子水平比较（ $\pm s$, $n=10$ ）

组别	TNF- α (pg/mL)	IL-1 β (pg/mL)
对照组	12.3 ± 1.5	8.6 ± 1.0
模型组	45.8 ± 3.2	32.5 ± 2.1
益生菌干预组	26.4 ± 2.5	19.8 ± 1.8
SCFA 干预组	24.7 ± 2.3	18.6 ± 1.6

3.3 肠道菌群结构变化

与对照组比较，模型组拟杆菌门比例显著降低，厚壁菌门和变形菌门比例显著升高（ $P < 0.05$ ）；干预组菌群结构接近对照组。

中枢神经系统，促使脊髓背角的小胶质细胞与星形胶质细胞被激活^[1]。肠道菌群及其代谢产物可经迷走神经直接把信号传递至大脑，对大脑疼痛相关区域的神经递质合成与释放进行调控。如肠道菌群失调可使得肠道黏膜上的肠嗜铬细胞分泌的血清素（5-羟色胺，5-HT）量降低，然而血清素作为中枢神经系统里关键的镇痛神经递质，其水平的下降会造成大脑对疼痛信号的管控能力变差，加重疼痛感觉。

4.2 神经信号传导途径直接调控疼痛感知与神经损伤修复

4.2.1 迷走神经通路直接调控疼痛感知与情绪

迷走神经是连接肠道和大脑的最为关键的神经路径，其神经纤维在肠道黏膜全面覆盖，可直接觉察肠道菌群及其代谢

产物产生的刺激,并且把信号传至大脑。在 PHN 中,当肠道菌群出现失衡状况时,有害菌的增多会造成肠道黏膜炎症反应进一步加重,对肠道黏膜上的神经末梢形成刺激,经由迷走神经把信号传送到大脑的孤束核、杏仁核等区域,这些区域既参与疼痛信号的整合与感知,还在情绪调节方面有所参与。

4.2.2 脊髓神经通路调控外周神经损伤与修复

脊髓作为连接外周神经与中枢神经系统的关键枢纽,脊髓背角是疼痛信号传输的核心部位,而且还是肠道菌群-脑-皮肤轴调节外周神经损伤与修复的重要途径。肠道菌群的平衡被打破后产生的炎症信号可经由血液循环进入脊髓,促使脊髓背角的小胶质细胞与星形胶质细胞活化,这些细胞不仅在中枢敏化的形成中发挥作用,而且能够通过分泌神经营养因子(如脑源性神经营养因子, BDNF)与促炎因子,对外周神经的损伤与修复进程进行调节。

4.2.3 皮肤神经-脑通路介导皮肤炎症与疼痛信号传导

皮肤拥有充裕的感觉神经末梢,这些神经末梢不但能够察觉外界刺激,还能把皮肤的炎症信号经由神经通路传送到中枢神经系统,参与疼痛的感知过程。肠道菌群的稳态遭到破坏引发代谢产物(比如 LPS)的分泌异常,这些代谢产物进入血液循环后对皮肤神经末梢产生作用,提高皮肤神经末梢的兴奋水平,让其对疼痛刺激的敏感度增加,与此同时促使皮肤神经末梢释放神经肽,这些神经肽会进一步恶化皮肤局部的炎症反应,促使免疫细胞汇聚,释放更多的促炎因子,形成“皮肤神经兴奋-炎症加剧-神经兴奋”的恶性循环,最终造成 PHN 患者出现持续性疼痛。

4.3 代谢产物介导途径肠道菌群代谢产物的调控作用

4.3.1 短链脂肪酸的抗炎与神经保护作用

SCFAs 可借助多种方式发挥抗炎效能,缓和 PHN 患者的外周神经损伤与中枢敏化,SCFAs 可作为肠道黏膜细胞的能量补给,助力肠道黏膜屏障的修复工作,减小肠道的通透程度,减少细菌毒素和促炎因子进入血液循环系统,进而缓解全身与局部的炎症反应^[4]。SCFAs 还可凭借血液循环进入中枢神经系统,施加影响于大脑及脊髓的神经元与免疫细胞,实现神经保护功能。

4.3.2 肠道菌群代谢产物失衡加剧 PHN 进展

若肠道菌群的稳态出现失调,SCFAs 这类有益代谢产物的分泌量降低,然而像吲哚、硫化氢这类有害代谢产物的分泌量却增多,这些代谢产物借助肠道菌群-脑-皮肤轴加速 PHN 的发展进程。一旦肠道菌群的平衡状态遭到破坏,有害菌数量增多会使得硫化氢的分泌量上升,硫化氢带有神经毒性,可直接对周边神经纤维的髓鞘与轴索产生损害,进而加重神经损伤;硫化氢也能够借助血液循环进入中枢神经系统,促使脊髓背角的神经元活化,使中枢敏化加剧,造成疼痛症状加剧。

4.4 屏障功能调节途径肠道屏障与皮肤屏障的协同调控

4.4.1 肠道屏障损伤加剧皮肤屏障破坏与神经损伤

HZ 患者中,鉴于病毒感染使得机体免疫功能下降,肠

道菌群的稳态被打乱,有害菌大量增加产生的毒素以及炎症因子会破坏肠道上皮细胞之间的紧密连接,造成肠道通透性升高,肠道屏障受损。当肠道屏障出现损伤后,诸如 LPS 之类的细菌毒素以及抗原物质会进入血液循环系统,借助血液循环抵达皮肤组织,同皮肤角质形成细胞、免疫细胞表面的 TLR4 发生结合,触发炎症信号途径,推动促炎因子的分泌,损害皮肤屏障的紧密连接,造成皮肤通透性增大,皮肤屏障遭到损伤^[5]。皮肤屏障出现损伤以后,外界刺激(机械刺激、化学刺激)更易影响皮肤神经末梢,与此同时皮肤局部的炎症反应增强,进而对皮肤神经末梢造成进一步损伤,致使神经敏感性增高,为 PHN 的发生创造条件。

4.4.2 皮肤屏障损伤反馈加重肠道菌群失衡

皮肤屏障损伤不只是 PHN 的病理表现,还可经由肠道菌群-脑-皮肤轴反馈调节肠道菌群的结构,加剧肠道菌群失调,形成恶性循环。皮肤屏障出现损伤以后,皮肤局部的炎症响应加剧,诸如肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6 这类炎症因子会进入血液循环系统,通过血液循环对肠道黏膜施加影响,使肠道黏膜的紧密连接遭到破坏,进而造成肠道通透性升高,肠道菌群失衡的程度加剧。肠道菌群失衡进一步加剧后,还会经由上述途径进一步损害肠道屏障与皮肤屏障,加重外周神经损伤与中枢敏化,造成 PHN 患者的疼痛症状持续存在甚至加剧。

5 结语

综上所述,肠道菌群-脑-皮肤轴作为衔接肠道微生态、中枢神经系统与皮肤组织的关键调节路径,在 PHN 的发病进程中起着极为关键的作用。伴随研究的持续推进,分析肠道菌群-脑-皮肤轴在 PHN 里的具体作用机理,制定基于肠道菌群检测的个性化防治办法,有望给 PHN 的临床治疗创造新的契机,提高 PHN 患者的生活质量。

参考文献

- [1] 张银连,张景瑜,柴宝,等. A型肉毒毒素在带状疱疹后遗神经痛中的疗效及作用机制[J].皮肤科学通报,2024,41(04):372-378.
- [2] 张佩珺,肖红.“肠-脑”轴在带状疱疹后神经痛中的体现[C]//中华医学会,中华医学会疼痛学分会.中华医学会疼痛学分会第十九届学术年会论文汇编,四川大学华西医院,2023:180-181.
- [3] 毛玉璇,潘世杰,常甜,等. 基于络病理论探讨皮肤针治疗带状疱疹后神经痛[J].四川中医,2023,41(02):28-32.
- [4] Guo W ,Zhang B ,Liu M , et al. Correction: Based on Virtual Screening and Simulation Exploring the Mechanism of Plant-Derived Compounds with PINK1 to Postherpetic Neuralgia.[J]. Molecular neurobiology,2024,61(11):9204-9209.
- [5] Guo W ,Zhang B ,Liu M , et al. Based on Virtual Screening and Simulation Exploring the Mechanism of Plant-Derived Compounds with PINK1 to Postherpetic Neuralgia.[J].Molecular neurobiology,2024,61(11):9184-9203.