

# 武汉地区痤疮患者皮损中分离的丙酸杆菌 耐药性分析

曾宪玉<sup>1,2</sup>, 姜敏<sup>1</sup>, 付辰<sup>1</sup>, 吴卓璇<sup>1</sup>, 刘雯<sup>1</sup>, 董碧麟<sup>1</sup>, 曾志良<sup>1</sup>, 王玮蓁<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的 观察从痤疮患者皮损中分离出的丙酸杆菌对红霉素和四环素的药敏试验结果。方法 从痤疮患者皮损中分离丙酸杆菌, 厌氧培养获得分离株, 经革兰染色、16S rRNA 和 23S rRNA 测序等方法鉴定, 采用 E-test 方法检测分离株对红霉素和四环素的敏感性。结果 共分离 84 株丙酸杆菌, 经革兰染色, 镜下可见革兰染色阳性的棒状杆菌。所有分离株 16S rRNA 和 23S rRNA 扩增序列 Blast 结果显示: 72 株与 Genbank 中痤疮丙酸杆菌 (*Propionibacterium acnes*, *P. acnes*) 16S rRNA 和 23S rRNA 的序列有 98% ~ 100% 的同源性, 12 株与 Genbank 中贪婪丙酸杆菌 (*Propionibacterium avidum*, *P. avidum*) 16S rRNA 和 23S rRNA 的序列有 99% ~ 100% 的同源性。84 株分离株中, 所有菌株对四环素敏感, MIC 值在 0.016 ~ 0.50 μg/mL 间。29 株 (34.52%) 对红霉素耐药, 均为高度耐药 (MIC > 256 μg/mL); 其余 55 株对红霉素敏感 (MIC 值 0.016 ~ 0.38 μg/mL)。 *P. acnes* 和 *P. avidum* 中红霉素耐药株分别为 19 株 (26.39%)、10 株 (83.33%)。结论 武汉地区痤疮患者携带的丙酸杆菌对红霉素耐药率高, 对四环素均敏感。该药敏试验结果可指导临床合理应用抗生素。

**[关键词]** 丙酸杆菌; 痤疮; 贪婪丙酸杆菌; 耐药; 红霉素; 四环素

[中图分类号] R 758.73

[文献标识码] A

[文章编号] 1001-7089(2014)02-0131-04

## Antimicrobial Susceptibility of *Propionibacteria* Isolated from Acne Patients in Wuhan Area

ZENG Xian-yu<sup>1,2</sup>, JIANG Min<sup>1</sup>, FU Chen<sup>1</sup>, WU Zhuo-xuan<sup>1</sup>, LIU Wen<sup>1</sup>, DONG Bi-lin<sup>1</sup>, ZENG Zhi-liang<sup>1</sup>, WANG Wei-zhen<sup>1</sup>

(1. Department of Dermatology the First Hospital of Wuhan, Wuhan 430022, China; 2. Chinese Traditional Medicine College in Hunan, Changsha 410208, China)

**[Corresponding author]** WANG Wei-zhen, E-mail: weizhenwang2007@aliyun.com

**[Abstract]** **Objective** To detect the susceptibility of *propionibacteria* isolated from acne patients to erythromycin and tetracycline. **Methods** Samples were collected from acne lesions of 84 acne patients. All samples were cultured in anaerobic conditions. The identification of isolates was performed by gram stain and sequencing of 16s rRNA and 23s rRNA. Isolates of *propionibacteria* were subjected to antimicrobial susceptibility tests using erythromycin and tetracycline with E-test. **Results** Seventy-two *propionibacteria acnes* and 12 *propionibacteria avidum* were isolated respectively. Isolates resistant to erythromycin (29/84, 34.52%) were observed and all isolates were susceptible to tetracycline. Isolates resistant to erythromycin were observed in *P. acnes* (26.39%, 19/72) and *P. avidum* (83.33%, 10/12) respectively. 37.70% of isolates taken from patients with a history of antibiotic use demonstrated resistance, whereas 26.09% of isolates taken from patients who had never used antibiotics demonstrated resistance. **Conclusion** Antimicrobial resistance in *propionibacteria* in this Wuhan population has a higher prevalence than those reported in Japan and Korea and follows a similar pattern to findings in Europe. No isolates were resistant to tetracycline.

**[Key words]** *Propionibacteria*; *Acnes*; *Propionibacteria avidum*; Resistance; Erythromycin; Tetracycline

丙酸杆菌是皮肤的重要寄生菌之一,除了痤疮丙酸杆菌 (*propionibacteria acnes*, *P. acnes*) 外,还有贪婪丙酸杆菌 (*propionibacteria avidum*, *P. avidum*)、颗粒丙酸

杆菌 (*propionibacteria granulosum*, *P. granulosum*), 其中 *P. acnes* 是引起痤疮炎症反应的重要因素。近年来,随着抗生素的广泛应用,在欧洲、亚洲等国陆续报道丙酸

[基金项目] 湖北省感染性皮肤病临床医学研究中心专项基金 (2009BCC11)

[作者单位] 1. 武汉市第一医院皮肤科, 湖北 武汉 430022; 2. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208

[通讯作者] 王玮蓁, E-mail: weizhenwang2007@aliyun.com

杆菌对四环素和红霉素产生耐药<sup>[1]</sup>。国内目前未见丙酸杆菌药敏研究的相关报道,明确其耐药情况对临床合理应用抗生素十分重要。本研究从痤疮患者皮损中分离丙酸杆菌,采用革兰染色、16S rRNA 和 23S rRNA 测序等方法鉴定,获得丙酸杆菌分离株;并采用 E-test 法观察丙酸杆菌分离株对四环素和红霉素的敏感性。

## 1 材料与方法

**1.1 临床资料** 84 例受试患者均来自 2009 - 2010 年武汉市第一医院皮肤科门诊,其中男 41 例,女 43 例,病程 1 周 ~ 13 年。61 例患者在就诊前有明确的抗生素口服或外用治疗史,包括罗红霉素、阿奇霉素、四环素、多西环素、米诺环素、甲硝唑,时间 1 周至间断服用 1 年半;余 23 例患者未使用过抗生素或不详。

**1.2 试剂和仪器** 强化布氏琼脂、布氏肉汤、E-test 条、厌氧产气袋、厌氧试剂条、API 厌氧菌鉴定试剂条均购自法国梅里埃公司,5% 哥伦比亚血平板购自武汉德辰公司;DNA *taq* 聚合酶和 dNTP 由上海 Invitrogen 公司提供。PCR 扩增仪(德国 Eppendorf)、比浊仪(法国梅里埃)。*P. acnes* ATCC11827 购自美国 ATCC 标准菌库。

**1.3 从痤疮患者皮损中分离丙酸杆菌和保存** 常规消毒局部皮损,用粉刺针轻轻挤压炎性丘疹或脓疱疹,去除顶端的脓栓,取脓液后方的皮脂粒,接种于 5% 哥伦比亚血平板,厌氧培养 48 ~ 72h,取针帽头大小且表面光滑的淡黄色菌落,再次转种,厌氧培养 48 ~ 72h。多次接种,至获得菌落形态一致的淡黄色、针帽头大小的菌落,经革兰染色显示为革兰阳性杆菌后保存于 LB (胰蛋白胨 10g/L、酵母提取物 5g/L、氯化钠 5g/L) 溶液中, -80℃ 冰箱保存。进行 E-test 药敏试验前至少转种厌氧培养两次。

**1.4 DNA 提取** 按文献进行操作<sup>[2]</sup>,获得单菌落的分离菌株后,取单个菌落加入 200μL DB 溶液,100℃ 10min, -20℃ 2h 以上,13 000r/min 离心 3min,取上清,加 200μL 1/2TE 溶液,获得 DNA 模板。-20℃ 保存。

**1.5 引物、PCR 和测序** 丙酸杆菌 16S rRNA 上游引物:5'-GACATGGATCGGGAGTGC-3',下游引物:5'-TCGGGTGTTACCAACTTTCA-3'<sup>[3]</sup>;23S rRNA 上游引物:5'-CGATGTATACGGACTGACTCC-3',下游引物:5'-AACTACCCATCAGGCACTGT-3'<sup>[4]</sup>。PCR 扩增条件:每个 25μL PCR 反应体系组成如下:5μL

DNA 模板、正向引物和反向引物(100pmol/μL) 分别 0.25μL,1.25dNTPs(各 2.5mmol/L) 2.5μL 10 × buffer,0.1μL DNA *Taq* 聚合酶(5u/μL),加水至 25μL。PCR 反应条件如下:95℃ 5min,之后 94℃ 30s,54℃ 30s,72℃ 45s,重复 35 个循环,72℃ 10min。以 H<sub>2</sub>O 作为阴性对照。取 6μL PCR 产物在 1.2% 凝胶上电泳判读结果。引物合成和测序均由武汉华大基因公司完成。

**1.6 革兰染色** 所有分离株均用革兰染色进行形态学鉴定。

**1.7 E-test 药敏测试方法** 参照美国 NCCLS 第 7 版关于厌氧菌药敏试验指南和文献<sup>[5]</sup>,采用 E-test 方法检测分离丙酸杆菌菌株的四环素和红霉素 MIC 值。主要步骤如下:按要求配置 5% 羊血强化布氏琼脂(每 1 000mL 含 43g 强化布氏琼脂、维生素 K<sub>1</sub> 溶液 1.0mL、氯化血红素溶液 1.0mL) 制备 5% 强化布氏琼脂血平板。-4℃ 保存备用。取 2 ~ 3 个转种两次以上的单菌落,用布氏肉汤调整至 0.5 麦氏比浊,分三个方向均匀涂布于 5% 强化布氏琼脂血平板,室温放置 15min,放置 E-test 条。厌氧培养 72h 后观察结果。*P. acnes* ATCC 11827 作为阴性对照。

**1.8 统计学处理** 采用 SPSS15.0 软件处理,进行  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 分离株革兰染色鉴定结果** 84 例患者经过分离,培养均获得形态和大小一致的淡黄色或白色、针尖至针帽头大小的菌落(图 1a)。经革兰染色,镜下可见革兰染色阳性的棒状杆菌,呈棒状、链状、部分似呈分割状,油镜下可见部分菌落两端呈梭状(图 1b)。符合丙酸杆菌形态学特征。

**2.2 16S rRNA 和 23S rRNA 测序结果** 所有菌株扩增 16S rRNA 和 23S rRNA,均得到预期片段的 PCR 产



Ⓐ Isolated *P. acnes* after anaerobic culture; Ⓑ Gram stained *P. acnes* (×1 000)

图 1 分离的 *P. acnes* 菌株

Fig. 1 Isolated *P. acnes* from acne patient

物,分别为 443bp 和 430bp(图 2)。在 Genbank 中 Blast 分析。结果:72 株分离株的 16S rRNA 与 Genbank 中 *P. acnes* 序列(Genbank: NR\_074675.1)有 99%~100% 的同源性;其 23S rRNA 扩增序列与 *P. acnes* 23S rRNA 序列(NR\_076216.1)显示有 98%~100% 的一致性(图 3);结合革兰染色,鉴定为 *P. acnes*。另外 12 株分离株 16S rRNA 序列与 Genbank 中 *P. avidum* 16S rRNA 序列(Genbank No: CP005287.1)有 99%~100% 的同源性;其 23S rRNA 扩增序列与 *P. avidum* 23S rRNA 序列(Genbank No: NR\_103003.1)显示有 99%~100% 的同源性(图 4);结合革兰染色,鉴定为 *P. avidum*。

**2.4 药敏结果** 84 株菌株均对四环素敏感(图 5), MIC 值 0.016~0.50 μg/mL (MIC<sub>50</sub> 和 MIC<sub>90</sub> 分别为 0.047 μg/mL 和 0.19 μg/mL)。29 株对红霉素耐药(图 6),均为高度耐药(MIC > 256 μg/mL);其余 55 株对红霉素敏感(MIC 值 0.016~0.380 μg/mL)。

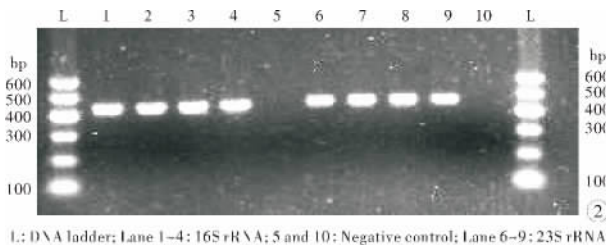


图 2 分离丙酸杆菌扩增 16S rRNA 及 23S rRNA 凝胶电泳

Fig. 2 The gel electrophoresis of PCR product with *propionibacteria* primer of 16S rRNA and 23S rRNA

Propionibacterium acnes KPA171202 strain KPA171202 23S ribosomal RNA, complete sequence  
Sequence ID: [ref|NR\\_076216.1](#) Length: 3077 Number of Matches: 1

Score	Expect	Identities	Gaps	Strand
712 bits(385)	0.0	392/395(99%)	2/395(0%)	Plus/Plus
Query 13	GTTAA-GGTAACGTGTGAGTGTATGCGTAGCGGTGAACCTTAAGCCCCAGTAAACGGCGGGT	71		
Sbjct 2031	GTTAAGGGGAACGTGTGAGTGTATGCGTAGCGGTGAACCTTAAGCCCCAGTAAACGGCGGGT	2090		
Query 72	GTAACATAACCATCCTAAGGTAGCGAAATTCCTTGTCGGGTAAGTTCGACCTGCACGA	131		
Sbjct 2091	GTAACATAACCATCCTAAGGTAGCGAAATTCCTTGTCGGGTAAGTTCGACCTGCACGA	2150		
Query 132	ATGGAGTAACGATTTCCCTACTGTCTCCACCATGAACTCGGTGAAATTCGATTACGAGTA	191		
Sbjct 2151	ATGGAGTAACGATTTCCCTACTGTCTCCACCATGAACTCGGTGAAATTCGATTACGAGTA	2210		
Query 192	AAGATGCTCGTTACGCGCAGCAGGACGGAAGACCCCGGGACCTTTACTATAGTTGGTA	251		
Sbjct 2211	AAGATGCTCGTTACGCGCAGCAGGACGGAAGACCCCGGGACCTTTACTATAGTTGGTA	2270		
Query 252	TTGGTGATTGGGACGGTTTGTGTAGGATAGTGGGAGACGTTGATGCGGCCACGCTAGTG	311		
Sbjct 2271	TTGGTGATTGGGACGGTTTGTGTAGGATAGTGGGAGACGTTGATGCGGCCACGCTAGTG	2330		
Query 312	GTTGGTGGAGTCGTTGGTGAATACCCTCTGATTTGTTCTGTTTATCTCACTGTGGACCGT	371		
Sbjct 2331	GTTGGTGGAGTCGTTGGTGAATACCCTCTGATTTGTTCTGTTTATCTCACTGTGGACCGT	2390		
Query 372	GATCCGGTTCAAGGACAGTGCCTGATGGGGTAGTT	406		
Sbjct 2391	GATCCGGTTCAAGGACAGTGCCTGATGGGG-TAGTT	2424		

图 3 *P. acnes* 分离株与 Genbank 中 *P. acnes* 23S rRNA 序列比较,与 NR\_076216.1 呈 99% 同源性

Fig. 3 The blast result of isolated *P. acnes* 23S rRNA sequence showed 99% homology with NR\_076216.1

72 株 *P. acnes* 中 19 株(26.39%) 耐药,53 株敏感, MIC 值 0.016~0.380 μg/mL (MIC<sub>50</sub> 和 MIC<sub>90</sub> 分别为 0.023 μg/mL 和 0.047 μg/mL);12 株 *P. avidum* 分离株中,10 株(83.33%) 耐药,与 *P. acnes* 耐药表型类似, MIC 均 > 256 μg/mL,2 株敏感(MIC 值为 0.016,0.023 μg/mL)。*P. avidum* 的红霉素耐药率高于 *P. acnes* 耐药率,差异有统计学意义( $\chi^2 = 12.34, P < 0.01$ )。在 61 例有明确抗生素使用史的患者中,共分离出红霉素耐药株 23 株,占 37.70%;23 例未使用或抗生素使用不明确的患者,共分离出 6 个红霉素耐药株,占 26.09%,差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.08, P > 0.05$ )。

### 3 讨论

痤疮是青春期常见的毛囊皮脂腺慢性炎症性皮肤病,青少年的发病率高,近年来随着生活节奏加快、压力加大等原因,青春期后痤疮的发病率也日益增加,成为影响这个群体生理和心理健康的一个重要因素。明确其耐药情况可指导临床合理应用抗生素,并提高临床疗效。而受取材、厌氧培养等原因的限制,国内开展丙酸杆菌的耐药研究报道少。

本研究中共分离到 84 株丙酸杆菌,其中 *P. acnes* 和 *P. avidum* 分别为 72 株和 12 株,从镜下菌株形态上分析,两者均表现为革兰染色阳性的棒状杆菌,在不同的生长时期和环境下,均可表现为棒状或短棒状,部分两端呈梭性,形态学上无差异。*P. acnes* 是痤疮免疫和炎症反应的重要致病菌,*P. avidum* 也是毛囊皮脂腺中的

的寄生菌之一,其可诱发免疫力低下患者术后继发感染形成脓肿<sup>[6]</sup>,但其是否参与痤疮发病未见报道。有研究发现,不同亚型丙酸杆菌诱导炎症前的免疫反应程度有差异,Ⅲ型 *P. acnes* 诱导炎症前因子 PAR-2, TNF- $\alpha$  和 MMP-13 的作用最强,而 *P. avidum* 作用最弱<sup>[7]</sup>,这也可能是其在痤疮发病中未占主导作用的原因。

红霉素和四环素是治疗痤疮的常用抗生素,自从克林霉素和红霉素外用制剂被用于治疗痤疮后,耐红霉素的 *P. acnes* 株在欧洲、澳大利亚和日本等国家相继被发现,其耐药率在哥伦比亚、澳大利亚和日本分别为 35%<sup>[8]</sup>, 9%<sup>[9]</sup>, 10.4%<sup>[4]</sup>。在韩国,虽然尚未检测到耐红霉素和四环素的耐药菌株,但使用抗生素治疗超过两年患



Propionibacterium avidum 44067 strain 44067 23S ribosomal RNA, complete sequence  
Sequence ID: [ref|NR\\_103003.1](#) Length: 3087 Number of Matches: 1

Score	Expect	Identities	Gaps	Strand
695 bits(376)	0.0	381/383(99%)	2/383(0%)	Plus/Plus

```

Range 1: 2043 to 2425  GenBank  GenBank
Query 18  GGG-ACTGTTAGCGTTGGCGAAGCGGTGAACCTAAGCCCCAGTAAACGGCGGTGGTAACT 76
Sbjct 2043  GGGAACTGTTAGCGTTGGCGAAGCGGTGAACCTAAGCCCCAGTAAACGGCGGTGGTAACT 2102
Query 77  ATAACCATCCTAAGGTAGCGAAATTCCTTGTGCGGGTAAAGTTCGACCTGCACGAATGGAG 136
Sbjct 2103  ATAACCATCCTAAGGTAGCGAAATTCCTTGTGCGGGTAAAGTTCGACCTGCACGAATGGAG 2162
Query 137  TAACGATTTCCCTACTGTCTCCACCATGAACTCGGTGAAATTGCACTACGAGTAAAGATG 196
Sbjct 2163  TAACGATTTCCCTACTGTCTCCACCATGAACTCGGTGAAATTGCACTACGAGTAAAGATG 2222
Query 197  CTCGTTACGCGCAGCAGGACGGAAAGACCCCGGGACCTTTACTATAGTTTGGTATTGGTG 256
Sbjct 2223  CTCGTTACGCGCAGCAGGACGGAAAGACCCCGGGACCTTTACTATAGTTTGGTATTGGTG 2282
Query 257  ATTGGGACGACTTGTGTAGGATAGGTGGGAGACTGTGAAAGTGGCCACGCTAGTGGTTGTG 316
Sbjct 2283  ATTGGGACGACTTGTGTAGGATAGGTGGGAGACTGTGAAAGTGGCCACGCTAGTGGTTGTG 2342
Query 317  GAGTCATTGTTGAAATACCACCTCTGGTCTGTTCTGGTTATCTAACTTTGGGCGGTGATCCG 376
Sbjct 2343  GAGTCATTGTTGAAATACCACCTCTGGTCTGTTCTGGTTATCTAACTTTGGGCGGTGATCCG 2402
Query 377  GTTCAGGGACAGTGCCT-ATGGG 398
Sbjct 2403  GTTCAGGGACAGTGCCTGATGGG 2425

```

图4 *P. avidum* 分离株与 Genbank *P. avidum* 23S rRNA 序列比较,与 NR\_103003.1 呈 99% 同源性

Fig. 4 The blast result of isolated *P. avidum* 23S rRNA sequence showed 99% homology with NR\_103003.1

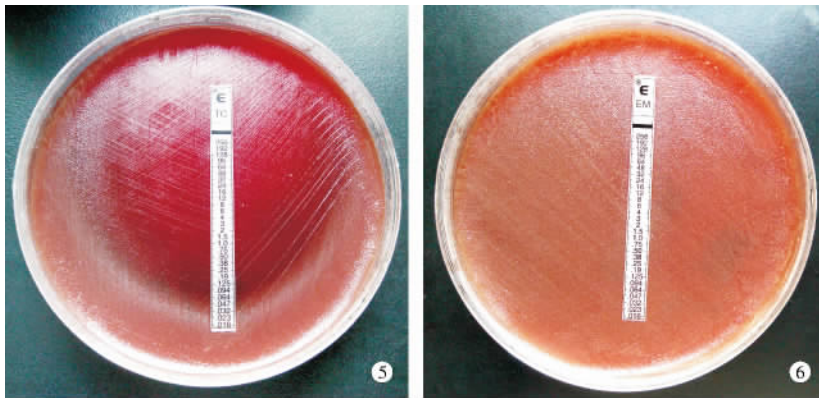


图5 分离 *P. acnes* 四环素 E-Test 药敏试验;图6 分离 *P. acnes* 红霉素 E-Test 药敏试验

Fig. 5 The Susceptibility test of isolated *P. acnes* to tetracycline; Fig. 6 The Susceptibility

test of isolated *P. acnes* to erythromycin  
者分离株的 MIC 值显著高于抗生素治疗时间短于 2 年者,提示可能出现了耐药的趋势<sup>[10]</sup>。*P. acnes* 的耐药不断增多,是痤疮抗生素治疗疗效差或无效的主要原因,其耐药问题已逐渐成为世界性问题。本研究中,共分离出 72 株 *P. acnes* 和 12 株 *P. avidum*, 34.52% 对红霉素耐药,且均为高度耐药(MIC > 256 μg/mL)。该耐药率高于澳大利亚、日本、韩国和中国香港,而与欧洲耐药率相近。应用抗生素尤其是外用抗生与耐药密切相关,后者可因为局部抗生素浓度处于亚抗菌浓度而诱导细菌耐药,而随着抗生素应用减少,其诱发的耐药可随之下降。澳大利亚的研究表明,随着抗生素应用率的降低,2007 年 *P. acnes* 的耐药率下降到与 1997

- 1998 年相当的水平<sup>[9]</sup>。本研究中丙酸杆菌的红霉素耐药率高达 34.52%,可能与国内广泛应用大环类酯类抗生素和克林霉素制剂(包括系统应用和外用)密切相关。本研究中曾有抗生素治疗史患者分离出丙酸杆菌的红霉素耐药率(37.70%)高于未应用抗生素治疗者(26.09%),一定程度上反映了丙酸杆菌在抗生素压力下的耐药增加趋势。革兰阳性菌对大环类脂类抗生素耐药的主要机理与 23S rRNA 甲基化、携带 *erm* 基因以及外泵基因等相关<sup>[10]</sup>。近年研究表明,丙酸杆菌对其耐药的机制主要与 23S rRNA 点突变和携带 *ermX* 基因相关<sup>[11]</sup>,国内未见其相关机制研究。本研究中的丙酸杆菌对红霉素耐药是否与 23S rRNA 点突变和携带 *ermX* 相关,尚有待进一步研究证实。*P. avidum* 对红霉素耐药率(83.33%)显著高于 *P. acnes*(26.39%),差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),其原因不明,或与本研究中分离到 *P. avidum* 菌株较少有关,亦有待以后扩大样本进一步研究。

四环素族是治疗痤疮的一线抗生素,在国内外广泛用于治疗痤疮,多个国家均有 *P. acnes* 耐药的报道,其耐药率 8% ~ 9%<sup>[4,8]</sup>。

本次研究中所有丙酸杆菌分离株均对四环素敏感,且 MIC 值较低(0.016 ~ 0.500 μg/mL),与韩国报道其对四环素敏感,但 MIC 值均位于中介水平下相似,但不完全一致<sup>[11]</sup>。在我国,除了治疗皮肤疾病和泌尿系感染,四环素族很少被用于治疗其他感染性疾病,可能是本研究中丙酸杆菌无四环素耐药的原因之一。本研究中所有丙酸杆菌均对四环素敏感,且 MIC 值较低,提示四环素仍是治疗痤疮值得信赖的抗生素。中国痤疮诊疗指南中推荐的一线抗生素是四环素族<sup>[12]</sup>,包括四环素、米诺环素、多西环素和赖甲四环素,后三个药物的脂溶性和口服吸收率均较四环素强,其临床产生耐药的几率比四环素低,且目前国外尚未见大样本丙酸杆菌对其耐药的相关报道,在无法得到四环素时,(下转第 137 页)

银屑病发病过程中, T 细胞、角质形成细胞(KC)、树突状细胞(DC)、中性粒细胞、单核细胞等相互协同发挥作用, IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  可诱导 KC 产生 IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-18 等细胞因子, 而 IL-12、IL-18 共同作用于 DC, 又可大量增加 IFN- $\gamma$  的产生。但成纤维细胞、角质形成细胞、上皮及内皮细胞等可在 IL-17 的刺激下释放 IL-6、IL-8、前列腺素 E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF) 等细胞因子。IL-17 还可以诱导成纤维细胞表达 ICAM-1, 促进 T 细胞增殖。IL-17 协同 IFN- $\gamma$  通过作用于人类角质形成细胞来增加前炎症细胞因子的产生, 从而增加 T 细胞向表皮聚集。在这样一个细胞因子网络中, Th1 型细胞因子、IL-17 等各种细胞因子分别作用于不同的细胞, 互相协同相互诱导, 形成一个自我维持的炎症反应过程<sup>[12]</sup>。故可推测白芍总苷通过多途径抑制自身免疫反应的发生, 降低 IL-17、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  水平, 从而干扰这种级链式反应发生的某些环节, 通过抑制 Th1 及 Th17 细胞因子表达来达到控制病情发展的作用, 调节 Th1 和 Th2 细胞的平衡, 使疾病向好的方向发展。但白芍总苷通过何种机制来实现控制 IL-17、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  等细胞因子进行网络式级链反应过程及其作用机制还有待继续研究论证。

[参 考 文 献]

[1] 张学军. 皮肤性病学[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 118.

[2] 赵辨. 中国临床皮肤病学[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2010: 1005-1008.

[3] Szegegi A, Aleksza M, Conda A, et al. Elevated rate of Thelper1(Th1) lymphocytes and serum IFN- $\gamma$  levels in psoriatic patients[J]. Immunol Lett 2003, 86(3): 277-280.

[4] Ahlgrimm-Siess V, Hom M, Koller S, et al. Monitoring efficacy of cryotherapy for superficial basal cell carcinomas with in vivo reflectance confocal microscopy: a preliminary study[J]. J Dermatol Sci 2009, 53(1): 60-64.

[5] 闵伟琪, 魏琴, 李洪毓, 等. 白芍总苷治疗类风湿关节炎的多中心临床研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2005, 9(8): 487-491.

[6] 李志军, 刘雁, 梅永君, 等. 白芍总苷治疗强直性脊柱炎的疗效及其机制探讨[J]. 中药药理与临床, 2009, 25(3): 68-70.

[7] 彭友华, 李建军. 白芍总苷在皮肤科的应用及研究进展[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2010, 17(3): 250-252.

[8] 陈刚, 高雪. 白芍总苷对巨噬细胞生成 PGE<sub>2</sub> 的影响及机制研究[J]. 中国药理学通报, 2011, 27(4): 582-583.

[9] 周强, 栗占国. 白芍总苷的药理作用及其在自身免疫性疾病中的应用[J]. 中国新药与临床杂志, 2003, 22(11): 687-691.

[10] 李传应, 王春, 魏伟. 白芍总苷对小鼠慢性皮炎湿疹的治疗作用及其部分机制[J]. 中国药理学通报, 2008, 24(10): 1366-1369.

[11] 张宇虹, 郭在培, 焦晓燕, 等. 白芍总苷对轻、中度寻常性银屑病患者血清中 IL-17 和 IL-23 的影响[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2012, 26(5): 391-392.

[12] 于世荣, 普雄明. T 细胞活化因子与银屑病[J]. 中国麻风皮肤病学杂志, 2008, 3(24): 211.

[收稿日期] 2013-09-04 [修回日期] 2013-10-18

(上接第 134 页) 米诺环素、多西环素和赖甲四环素是治疗炎性痤疮的可选择药物。

综上所述, 武汉地区痤疮患者携带的 *Propionibacterium*, 包括 *P. acnes* 对红霉素耐药率高, 对四环素均敏感。提示四环素仍是临床治疗痤疮的有效药物, 可以合理处方用药, 应减少红霉素类和克林霉素类制剂的应用。

[参 考 文 献]

[1] Ross JI, Snelling AM, Eady EA, et al. Phenotypic and genotypic characterization of antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes* isolated from acne patients attending dermatology clinics in Europe, the U. S. A, Japan and Australia[J]. Br J Dermatol 2001, 144(2): 339-346.

[2] Zeng X, Kong F, Wang H, et al. Simultaneous detection of nine antibiotic resistance-related genes in *Streptococcus agalactiae* using multiplex PCR and reverse line blot hybridization assay[J]. Antimicrob Agents Chemother 2006, 50(1): 204-209.

[3] Oprica C, Löfmark S, Lund B, et al. Genetic basis of resistance in *Propionibacterium acnes* strains isolated from diverse types of infection in different European countries[J]. Anaerobe 2005, 11(3): 137-143.

[4] Ishida N, Nakaminami H, Noguchi N, et al. Antimicrobial susceptibilities of *Propionibacterium acnes* isolated from patients with acne vulgaris[J]. Microbiol Immunol 2008, 52(12): 621-624.

[5] Shames R, Satti F, Vellozzi EM, et al. Susceptibilities of *Propionibacterium acnes* ophthalmic isolates to ertapenem, meropenem, and cefepime[J]. J Clin Microbiol 2006, 44(11): 4227-4228.

[6] Million M, Roux F, Cohen Solal J, et al. Septic arthritis of the hip with *Propionibacterium avidum* bacteremia after intraarticular treatment for hip osteoarthritis[J]. Joint Bone Spine 2008, 75(3): 356-358.

[7] Jasson F, Nagy I, Knol AC, et al. Different strains of *Propionibacterium acnes* modulate differently the cutaneous innate immunity[J]. Exp Dermatol 2013, 22(9): 587-592.

[8] Mendoza N, Hernandez PO, Tyring SK, et al. Antimicrobial susceptibility of *Propionibacterium acnes* isolates from acne patients in Colombia[J]. Int J Dermatol 2013, 52(6): 688-692.

[9] Toyne H, Webber C, Collignon P, et al. *Propionibacterium acnes* resistance and antibiotic use in patients attending Australian general practice[J]. Australas J Dermatol 2012, 53(2): 106-111.

[10] Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications[J]. Clin Infect Dis 2002, 34(4): 482-492.

[11] Olsson J, Davidsson S, Unemo M, et al. Antibiotic susceptibility of *Propionibacterium acnes* isolated from acne vulgaris in Korea[J]. J Dermatol 2011, 38(7): 667-673.

[12] 中国医师协会皮肤科医师分会《中国痤疮治疗指南》专家组. 中国痤疮治疗指南(讨论稿)[J]. 临床皮肤科杂志, 2008, 37(5): 339-340.

[收稿日期] 2013-08-30 [修回日期] 2013-09-23