

皮肤微生物生态与皮肤健康专家共识 (第 1 部分:皮肤微生物生态概述)

中国人体健康科技促进会皮肤病专业委员会,中国非公立医疗机构协会皮肤专业委员会

[摘要] 皮肤微生物生态是皮肤生理功能的重要组成部分并参与皮肤病理进程。该文阐述了皮肤微生物生态及皮肤微生物生态稳态的概念,介绍了皮肤常驻微生物、皮肤微生物生态稳态与皮肤生理功能的关系(包括在皮肤屏障、皮肤免疫和炎症等方面的作用及其影响因素)。

[关键词] 微生物生态;皮肤健康;专家共识

[中图分类号] R751

[文献标识码] A

[文章编号] 1000-4963(2022)11-0701-04

doi:10.16761/j.cnki.1000-4963.2022.11.020

皮肤微生物生态又称皮肤微生物组,是指由细菌、真菌、病毒及节肢动物等各种微生物与皮肤表面的组织、细胞及各种分泌物、微环境等共同组成的动态可变的生态系统。近年来,受到皮肤科医生广泛关注。本文从皮肤微生物生态概念、检测方法以及皮肤微生物生态与皮肤健康的关联度进行阐述。

1 皮肤微生物生态的概念

1.1 皮肤微生物生态的定义

Whipps 等^[1]在 1988 年首次提出了微生物组的定义,并将其描述为微生物和生物群落的组合,是在某一特定环境中全部微生物及遗传信息和功能的集合,不仅包括微生物本身,也反映了它们在特定生态中与宿主或环境之间的相互作用和进化关系。随着研究的进展,微生物生态内涵进一步向微生物功能与周围环境的相互作用拓展,其中包括微生物菌群的组成和相互作用网络、微生物群在时间和空间的动态变化及(功能)核心微生物群。

1.2 皮肤常驻微生物概述

人体皮肤表面呈弱酸性,具有湿度低、盐分较高的特点,同时富含游离脂肪酸、免疫球蛋白及抗菌肽等具有抗菌作用的分子,对于微生物来说并不是一个理想的生存环境,但人体皮肤仍承载着 1000 多种约 1 千亿个微生物,其中 74%~80% 为细菌;5%~10% 为真菌;10%~20% 为病毒^[2]。这些微生物主要存在于皮肤表面及皮肤附属器如毛囊、汗腺和皮脂腺,形成相对稳定的微生物菌群,又称为常驻微生物^[3],其中最具有代表性的有葡萄球菌属、丙酸杆菌属、棒状杆菌属和马拉色菌属。

葡萄球菌属是革兰氏阳性球菌,需氧或兼性厌氧,富集在温度、湿度和 pH 较高的腋下和腹股沟等处,也

见于手掌、前臂等暴露和干燥的部位,以表皮葡萄球菌最为普遍。葡萄球菌属具有耐盐的特性,甚至能利用汗液中的尿素作为氮源,还能分泌多种黏附素以协助其在皮肤表面的附着,并分解和利用角质层中的营养物质。表皮葡萄球菌还能将脂肪酸酯化成为胆固醇,以抵御脂肪酸的抗菌作用^[4]。

丙酸杆菌属是革兰氏阳性杆菌,兼性厌氧,常见于皮脂丰富的部位,如毛囊中,以痤疮丙酸杆菌最为著名。丙酸杆菌属的基因组中含有大量酯酶相关序列,可能与其代谢皮脂从而获得营养有关^[5]。此外,它还能分解蛋白质释放精氨酸以获得碳和能量来源。痤疮丙酸杆菌的异常定植被认为是痤疮发病机制中重要的一环。另一方面,吡啶作为它的天然代谢产物也为痤疮的光动力治疗提供了条件。

棒状杆菌属是革兰氏阳性杆菌,需氧或兼性厌氧,容易生长在湿润、皮脂丰富的部位。它通常无法自行合成脂类而只能从环境中摄取,并利用脂类合成棒状杆菌酸覆盖在菌体表面,隔绝外界抗菌因素的同时,在细菌-宿主相互作用中也扮演了重要的角色^[6]。多数棒状杆菌能在高盐环境中生存,部分甚至依赖汗液作为维生素来源。它的异常增殖与红癣和窝状角质松解症的发生有关。

马拉色菌属是皮肤上最常见的一种真菌,在人体的头面部和胸背部富集,其中限制性马拉色菌和球形马拉色菌更为丰富,其异常定植被认为与脂溢性皮炎有关,而糠秕马拉色菌在花斑糠疹和马拉色菌毛囊炎等皮损中大量存在。马拉色菌无法自行合成脂类,需要定植在皮脂丰富的部位以便获得脂类来源。研究显示它可能通过产生具有促炎作用的脂类代谢产物、分泌抗原物质和促炎因子,以及与细菌的相互作用对皮肤的健康状态产生影响^[7]。

微生物之间的关系是依靠皮肤和微生物的代谢产物如乳酸、脂肪酸、氨基酸、葡萄糖、尿素、抗菌肽和各种蛋白酶等物质介导的,从而产生共生或拮抗关系。此外,微生物间还可存在群体感应效应进行“交流”,

收稿日期:2022-02-25;修回日期:2022-05-27

通信作者:鞠强,Email:qiangju@aliyun.com;

郑志忠,Email:zhengzhizhong@medmail.com.cn;

温海,Email:wenhai98@sohu.com

微生物可以产生并释放自诱导剂来刺激基因表达,当环境中微生物种群密度达到阈值,信号分子的浓度也达到一定的水平,通过包括受体蛋白在内相关蛋白的信号传递,诱导或抑制信号最终传递到细胞内,影响特定基因的表达,调控微生物群体的生理特征。生物膜的形成对于特定菌群的定植和竞争起到积极的作用,但同时也可能会产生一些皮肤疾病和亚健康问题^[8]。

1.3 皮肤微生物常用检测方法

皮肤微生物常用检测方法包括培养法和基因组学法。传统培养法具有一定局限性,原因在于:①真正实验室条件下能够培养的细菌仅占总数 1%;②病毒、节肢动物等缺乏理想的培养方法;③培养过程中存在生长优势菌与劣势菌,不能反应真实的菌群组成状态;④不能用以探索未知生物种类。

基因组学检测方法直接提取全部微生物总 DNA,进行功能基因筛选和(或)测序分析,主要步骤包括:研究设计、标本采集、总 DNA 提取、宏基因组文库构建、序列测定分析以及功能基因筛选鉴定^[9]。

尽管基于宏基因组学的皮肤微生物组学研究方法发展迅速,然而研究方案的设计仍需考虑多方面的因素,以保证研究过程中各个步骤之间相互配合。已发表的研究论证了皮肤取样方法、样本储存条件、对照选择和污染来源、测序偏差以及定量过程中可能引入的误差,并对皮肤微生物组学研究的复杂性进行了总结。任何一个细小环节的偏差都会导致最终结果的级联放大,远离真实状态^[9]。近期的研究通过改进宏基因组学生物信息学流程,能够更好地识别真菌群落结构,建立了随着时间推移仍能保持准确和稳定的宏基因组学研究方法^[10]。鸟枪法宏基因组学和宏转录组学等技术手段是未来发展方向。此外,人体的宏基因组学与经过验证的体外模型如微生物模型、2D 或 3D 体外重建皮肤和微生物分离培养或共培养模型等相结合,会进一步加强皮肤微生态相关基础研究和应用。

2 皮肤微生态稳态与皮肤的生理功能

2.1 皮肤微生态稳态的概念

皮肤微生物、宿主及外环境三者相互作用与制约并保持动态平衡,构成皮肤微生态平衡。这一平衡不仅是微生物之间的制衡,更是微生物和皮肤代谢之间的和谐统一,具有时空稳定性,随宿主微环境和外环境的变化而动态调节。

2.2 皮肤微生物的获得、发展、丰富和演化

皮肤微生态从获得微生物定植开始,胎儿在子宫内几乎处于无菌的环境,在分娩过程中微生物在皮肤乃至口腔中首次定植^[11]。微生物的定植对宿主形成和建立后天获得性免疫功能起到至关重要的调节作用^[12]。在生命早期,建立健康的皮肤微生态具有重大意义,皮肤微生态的健康发展帮助建立获得性免疫,有助于免疫系统的成

熟^[11]。从新生儿到成人以及母婴关系的系列研究表明,皮肤微生态从出生开始形成并不断发展和丰富。

2.3 皮肤和微生物的共生性稳态的作用与机制

不同微生物群落之间以及微生物群落与宿主之间的动态平衡是维持皮肤微生态稳态和皮肤健康的基础^[13]。皮肤微生物是皮肤屏障的一部分,参与皮肤生理微环境的调节、介导炎症与免疫反应。皮肤微生态的平衡与稳态是皮肤健康状态的重要指标,受内在皮肤微环境和外部环境因素影响,皮肤微生物组在个体内和个体间分别体现了 α 和 β 多样性分布,其中 α 多样性表现为物种的多样性,丰富度和进化均一度。其中物种的多样性分布是体现皮肤微生态平衡的一个重要指标。皮肤微生态失调和分布多样性的改变都与许多皮肤疾病和亚健康状态相关。对微生物组多样性分布和稳态的评价也需要与皮肤的生理和表现临床状态相结合。

2.4 皮肤微生物与皮肤屏障功能

皮肤是保护人体抵御病原体的第一道防线,角质层作为物理屏障防止外界病原体的入侵,此外还包含微生物、化学和免疫屏障^[14]。皮肤微生态是皮肤最外层的“隐形”屏障。健康的微生物屏障有助于防止有害菌或病原体在皮肤表面定植。角质形成细胞通过模式识别受体感知和调节皮肤表面微生物的定植。此类受体通过微生物的病原相关分子模式识别特定微生物,启动宿主的天然免疫系统,角质形成细胞产生的抗菌肽等作为重要的化学屏障响应病原体定植、感染和组织损伤以维持皮肤稳态。皮肤常驻微生物和宿主之间不仅存在共生关系,还能够激发宿主适当的保护性免疫反应及对抗病原体感染。微生物的定植可以触发化学屏障的响应,调控局部炎症环境,进而激活免疫细胞如 T 细胞及肥大细胞功能^[15-17],诱导免疫活化构成皮肤免疫屏障,对宿主形成和建立后天获得性免疫功能起到至关重要的调节作用^[12]。

2.5 皮肤微生物与皮肤生理微环境

皮肤分泌的皮脂和汗液等代谢产物为微生物的生长提供营养,而微生物的代谢产物又反作用于皮肤的屏障,进而影响皮肤 pH 值、水分及油脂分泌,皮肤微生态与皮肤生理功能是相互调控和关联的。研究表明,皮肤 pH 值作为重要的生理指标,决定了微生物的选择性定植,健康皮肤微生物群更倾向相对弱酸性的环境($\text{pH} \approx 5.0$)^[3]。皮肤生理微环境与微生物群落可以相互作用以及进行物质交换,通过生物标志物调节来影响皮肤的健康状态。2012 年一项基于中国女性皮肤微生态的研究表明,常见皮肤微生物的分布、生物标志物和皮肤的生理参数相互关联。皮肤微生物分布与皮肤屏障功能、皮脂及含水量等显著相关,且与暴露状态共同形成了宿主微环境,其中 pH 在平衡生态系统中起着重要的调节作用,特别是在非暴露部位^[18]。深入研究皮肤微生态和皮肤生理、临床表现的关系和作用

机制,将有助于探明微生物分布和皮肤健康、疾病之间的关系,实现精准护肤和早期干预^[19]。

2.6 皮肤微生物与皮肤炎症及免疫反应

皮肤常驻菌与皮肤免疫和炎症状态密切相关。表皮葡萄球菌的脂磷壁酸介导了 Toll 样受体(TLR)-2 的激活并被角质形成细胞感知,通过增加抗菌肽(如 β -防御素 2/3)的表达增强宿主对金黄色葡萄球菌等有害微生物的免疫力,并阻断由其诱导的核因子 κ B 炎症通路^[20-21]。募集的肥大细胞释放的抗菌肽被 TLR-2 放大,增强抗病毒能力。TLR-2 介导的表皮葡萄球菌识别并抑制了角质形成细胞中 TLR-3 驱动的炎性细胞因子产生,并降低了损伤后体内炎症水平,减少过度炎症对宿主带来的损害^[22]。此外,TLR-2 的激活已被证明可以增加培养的角质形成细胞中的紧密连接屏障,显示共生微生物在维持屏障稳态方面的另一个作用^[23]。以上结果说明共生微生物在增强宿主对病原体的免疫防御以及维护皮肤免疫和炎症稳态方面具有重要作用。

2.7 皮肤微生态稳态的影响因素

皮肤微生态的影响因素包括多种内、外源性因素。内源性因素包括遗传和种族、年龄、性别及皮肤部位等;外源性因素包括外在环境暴露(地理位置、紫外线、环境温度湿度及空气污染)、外在接触暴露(喂养人、宠物、职业、卫生习惯及药品和化妆品的使用行为)等。研究发现,影响菌群结构差异的因素由强到弱的排序是:皮肤部位、年龄、性别、居住环境^[24]。受上述因素影响,每个人的皮肤微生态具有独特性,称为微生态指纹。

2.7.1 遗传和种族 遗传是决定皮肤微生态特征的重要因素。一项在双胞胎中的研究发现,双胞胎的皮肤微生物菌群组成的相似性要远远大于他们的父母或者亲友^[25];华裔人群普遍存在的 *ABCC11* 基因突变与腋窝大汗腺分泌和微生物菌群组成改变有关,导致华裔人群腋臭发生率较低^[26]。巴基斯坦人群中碳水化合物代谢、脂质代谢及异生物质生物降解和代谢的基因功能高于中国人群,但氨基酸代谢在中国人群中较高^[27]。近期,一项针对中国汉族人群的大样本宏基因组研究并结合人类基因组计划公开的北美人群数据比较分析发现,7种细菌(拟棒状杆菌、痤疮丙酸杆菌、颗粒表皮杆菌、金黄色葡萄球菌、头状葡萄球菌、表皮葡萄球菌及肺炎链球菌)普遍存在于所有样本中,与部位及种族无关,提示这些微生物可能在皮肤上起到相对保守作用。此外,一种在中国人群及新加坡人群中富集的微生物—奥斯陆莫拉菌在北美人群中较少出现^[27]。

2.7.2 皮肤部位 不同身体部位的皮肤具有不同的 pH、温度、水分/皮脂含量和形态,这对微生物菌群定植具有重要影响。例如,油性部位有更多的丙酸杆菌定植,菌群多样性相对较低,潮湿部位则有更多葡萄球菌和棒状杆菌定植^[3,12]。

2.7.3 年龄和性别 人的皮肤微生物菌群在 3 岁左右

开始趋于稳定^[28]。进入青春期后皮脂和汗液分泌旺盛,受其影响亲脂性微生物成为皮肤微生物菌群的主要组成,如丙酸杆菌属和棒状杆菌属^[12]。此外,汗液中的糖蛋白能通过糖基结合不同的细菌,从而影响皮肤微生物菌群的组成^[29]。随着年龄增长,前额、脸颊和前臂的丙酸杆菌丰度明显减少,前臂的葡萄球菌丰度也明显减少。皮肤微生物菌群的多样性随着年龄增长而增加^[30-31]。另有研究表明,健康成年男性皮肤携带更多的微生物,可能是男性微菌落大小>女性^[32],针对健康中国人群的研究也表明男性皮肤微生物丰富度要高于女性^[33]。

2.7.4 外在环境暴露 多项研究表明城市居民皮肤微生物菌群的多样性相对较低,而这种改变与皮肤敏感情况的增加存在一定关联性^[34-35]。一项在中国人群的研究显示,多环芳烃类污染物的慢性暴露导致皮肤微生物菌群以剂量-效应的方式发生改变。在高污染环境暴露下,痤疮和头部脂溢性皮炎皮损部位的微生物菌群结构的稳定性下降,该变化也导致与微生物的碳水化合物、脂类和氨基酸代谢以及致病性和芳香族化合物降解有关的功能发生改变^[36],这可能与高污染环境暴露下出现皮肤的过早老化、色素沉着及痤疮等皮肤问题相关。

2.7.5 母婴接触 微生物在婴儿分娩过程中开始定植。新生儿的皮肤微生态取决于分娩方式,自然阴道分娩使最初的皮肤微生态与阴道微生态相似,剖宫产分娩会与母亲腹部皮肤表面微生态相似^[11,37]。一项针对中国婴幼儿的研究结果表明,婴幼儿时期皮肤微生态的多样性会持续增加,绝大多数微生物种属的相对丰度和自己的母亲更相似,且长期受生产方式和喂养方式的影响^[28]。母婴的皮肤接触产生了母婴之间的微生物双向传递,有助于促进婴儿健康皮肤微生态和免疫系统的发育^[28,38]。

2.7.6 生活方式 不同的生活方式如高接触率的人或者动物个体、使用护肤品等也可能影响微生物群落。研究表明,过度清洁或者不规范的抗生素使用会打破皮肤微生态的平衡,引起皮肤表面微生物数量、多样性和组成结构的变化,并且难以自我修复^[39]。

总之,皮肤微生态是人体皮肤的重要组成部分,参与皮肤生理与病理进程,皮肤微生态的紊乱会造成各种皮肤亚健康状况,甚至皮肤疾病。

参与本共识制定的专家组成员(按姓氏笔画排序):马来记、王久存、牛悦青、王银娟、许文君、许阳、刘盈、李茜、刘颖、李巍、张中兴、余红、宋丽雅、劳树权、吴艳、杨素珍、邹颖、何黎、范卫新、郑志忠、郭均萍、袁超、符毅敏、温海、裘捷、鞠强(其中主要执笔者:温海、鞠强、袁超、李巍、邹颖)。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Whiteside SA, Razvi H, Dave S, et al. The microbiome of the urinary tract—a role beyond infection[J]. Nat Rev Urol, 2015,

- 12(2): 81–90.
- [2] Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body[J]. *PLoS Biol*, 2016, 14(8): e1002533.
- [3] Grice EA, Segre JA. The skin microbiome[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2011, 9(4): 244–253.
- [4] Scharschmidt TC, Fischbach MA. What lives on our skin: ecology, genomics and therapeutic opportunities of the skin microbiome[J]. *Drug Discov Today Dis Mech*, 2013, 10(3–4): e83–e89.
- [5] Brüggemann H, Henne A, Hoster F, et al. The complete genome sequence of *Propionibacterium acnes*, a commensal of human skin[J]. *Science*, 2004, 305(5684): 671–673.
- [6] Burkovski A. The role of corynomycolic acids in *Corynebacterium*–host interaction[J]. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 2018, 111(5): 717–725.
- [7] Ianiri G, Heitman J, Scheynius A. The skin commensal yeast *Malassezia globosa* thwarts bacterial biofilms to benefit the host[J]. *J Invest Dermatol*, 2018, 138(5): 1026–1029.
- [8] Miller MB, Bassler BL. Quorum sensing in bacteria[J]. *Annu Rev Microbiol*, 2001, 55(1): 165–199.
- [9] Kong HH, Andersson B, Clavel T, et al. Performing skin microbiome research: a method to the madness[J]. *J Invest Dermatol*, 2017, 137(3): 561–568.
- [10] Mlaga KD, Mathieu A, Beauparlant CJ, et al. HCK and ABAA: A newly designed pipeline to improve fungi metabarcoding analysis[J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 640693.
- [11] Capone KA, Dowd SE, Stamatas GH, et al. Diversity of the human skin microbiome early in life[J]. *J Invest Dermatol*, 2011, 131(10): 2026–2032.
- [12] Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2018, 16(3): 143–155.
- [13] Chen YE, Fischbach MA, Belkaid Y. Skin microbiota–host interactions[J]. *Nature*, 2018, 553(7689): 427–436.
- [14] Kuo IH, Yoshida T, De Benedetto A, et al. The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(2): 266–278.
- [15] Naik S, Bouladoux N, Linehan JL, et al. Commensal–dendritic-cell interaction specifies a unique protective skin immune signature[J]. *Nature*, 2015, 520(7545): 104–108.
- [16] Naik S, Bouladoux N, Wilhelm C, et al. Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals[J]. *Science*, 2012, 337(6098): 1115–1119.
- [17] Wang Z, MacLeod DT, Di Nardo A. Commensal bacteria lipoteichoic acid increases skin mast cell antimicrobial activity against vaccinia viruses[J]. *J Immunol*, 2012, 189(4): 1551–1558.
- [18] Li X, Yuan C, Xing L, et al. Topographical diversity of common skin microflora and its association with skin environment type: an observational study in Chinese women[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 18046.
- [19] Li X, Xing L, Lai R, et al. Literature mapping: association of microscopic skin microflora and biomarkers with macroscopic skin health[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2021, 46(1): 21–27.
- [20] Lai Y, Cogen AL, Radek KA, et al. Activation of TLR2 by a small molecule produced by *Staphylococcus epidermidis* increases antimicrobial defense against bacterial skin infections[J]. *J Invest Dermatol*, 2010, 130(9): 2211–2221.
- [21] Wanke I, Steffen H, Christ C, et al. Skin commensals amplify the innate immune response to pathogens by activation of distinct signaling pathways[J]. *J Invest Dermatol*, 2011, 131(2): 382–390.
- [22] Lai Y, Di Nardo A, Nakatsuji T, et al. Commensal bacteria regulate Toll–like receptor 3–dependent inflammation after skin injury[J]. *Nat Med*, 2009, 15(12): 1377–1382.
- [23] Yuki T, Yoshida H, Akazawa Y, et al. Activation of TLR2 enhances tight junction barrier in epidermal keratinocytes[J]. *J Immunol*, 2011, 187(6): 3230–3237.
- [24] Ying S, Zeng DN, Chi L, et al. The influence of age and gender on skin-associated microbial communities in urban and rural human populations[J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0141842.
- [25] Si J, Lee S, Park JM, et al. Genetic associations and shared environmental effects on the skin microbiome of Korean twins[J]. *BMC Genomics*, 2015, 16: 992.
- [26] Harker M, Carvell AM, Marti VP, et al. Functional characterisation of a SNP in the ABCC11 allele—effects on axillary skin metabolism, odour generation and associated behaviours[J]. *J Dermatol Sci*, 2014, 73(1): 23–30.
- [27] Li Z, Xia J, Jiang L, et al. Characterization of the human skin resistome and identification of two microbiota cutotypes[J]. *Microbiome*, 2021, 9(1): 47.
- [28] Zhu T, Liu X, Kong FQ, et al. Age and mothers: potent influences of children’s skin microbiota[J]. *J Invest Dermatol*, 2019, 139(12): 2497–2505.e6.
- [29] Lin CH, Peterson RA, Gueniche A, et al. Differential involvement of glycans in the binding of *Staphylococcus epidermidis* and *Corynebacterium spp.* to human sweat[J]. *Microbiol Res*, 2019, 220: 53–60.
- [30] Shibagaki N, Suda W, Clavaud C, et al. Aging–related changes in the diversity of women’s skin microbiomes associated with oral bacteria[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 10567.
- [31] Rouaud–Tinguely P, Jugé R, Mainzer C, et al. 1007 Analysis of cutaneous microbiota between two age–group of Caucasian women[J]. *J Invest Dermatol*, 2018, 138(5): S171.
- [32] Noble WC. *Microbiology of human skin*[M]. 2ed. Lloyd–Luke, London, 1981: 443.
- [33] Zhai W, Huang Y, Zhang X, et al. Profile of the skin microbiota in a healthy Chinese population[J]. *J Dermatol*, 2018, 45(11): 1289–1300.
- [34] Lehtimäki J, Karkman A, Laatikainen T, et al. Patterns in the skin microbiota differ in children and teenagers between rural and urban environments[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 45651.
- [35] Lehtimäki J, Sinkko H, Hielm–Björkman A, et al. Skin microbiota and allergic symptoms associate with exposure to environmental microbes[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(19): 4897–4902.
- [36] Leung MHY, Tong X, Bastien P, et al. Changes of the human skin microbiota upon chronic exposure to polycyclic aromatic hydrocarbon pollutants[J]. *Microbiome*, 2020, 8(1): 100.
- [37] Dominguez–Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(26): 11971–11975.
- [38] Gaitanis G, Tsiouri G, Spyridonos P, et al. Variation of cultured skin microbiota in mothers and their infants during the first year postpartum[J]. *Pediatr Dermatol*, 2019, 36(4): 460–465.
- [39] Gueniche AG, Clavaud C, Perin O, et al. 164 Skin microbiota alteration link to skin symptoms after a harsh cleanser[J]. *J Invest Dermatol*, 2017, 137(10): S220.