

# 皮肤微生态与皮肤健康专家共识(第 2 部分: 皮肤微生态与皮肤疾病)

Expert consensus on skin microecology and skin health(Part II: skin microecology and skin diseases)

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  
Committee on Dermatology, Chinese Association of Health Science and Technology Promotion; Committee on Dermatology,  
Chinese Association of Non-public Medical Institutions

**[摘要]** 该部分围绕皮肤微生态在相关皮肤疾病,如特应性皮炎、银屑病、痤疮、玫瑰痤疮、脂溢性皮炎、化脓性汗腺炎及伤口愈合等疾病中的研究进展进行概述。深入研究皮肤微生态与皮肤疾病的关系对揭示相关疾病的发生机制具有重要意义。皮肤微生态与皮肤疾病相关性的研究尚处于早期阶段,未来仍需进一步推进该领域的研究,探索基于微生态治疗和预防皮肤疾病的策略。

**[关键词]** 皮肤微生态; 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(2023)10-0618-06

doi:10.16761/j.cnki.1000-4963.2023.10.014

皮肤微生态的结构和功能稳定对于维持皮肤正常生理功能具有重要意义,而皮肤微生态的失衡与多种皮肤疾病的发生密切相关。一方面皮肤疾病会引起皮肤微生态发生变化;另一方面微生态的改变会导致皮肤疾病的发生。目前关注较多的是特应性皮炎(AD)、痤疮、玫瑰痤疮、银屑病等皮肤疾病的微生态,人们对这些疾病状态下皮肤微生态的改变及其机制有了初步的认识,对于如何应用皮肤微生态进行皮肤病的治疗和预防也进行了尝试。

## 1 AD

关于皮肤菌群与皮肤疾病相关性的研究,最先关注的皮肤疾病是 AD。AD 患者皮肤菌群的组成在皮损和非皮损区均发生显著改变,而且菌群失调的程度随着不同病期的皮损而变化。在急性期,皮肤菌群多样性显著下降,以金黄色葡萄球菌(简称金葡菌)数量明显上升为主<sup>[1]</sup>,正常人金葡菌定植率为 5%~30%,AD 患者皮肤表面金葡菌的定植率>90%<sup>[2]</sup>,其中>70%金葡菌菌株产生外毒素。

根据对 AD 患者皮肤菌群宏基因组测序结果的分

析,将患者分为 A 型和 B 型,其中 A 型的菌群与正常人相比改变轻微,占比较低;B 型是主要类型,其特点是微生物丰度下降,如痤疮丙酸杆菌、皮生球菌属和甲基杆菌属丰度降低,但葡萄球菌增加,且与疾病的严重度相关<sup>[3]</sup>。宏基因组方法分析 AD 患者皮肤菌群代谢功能发现,AD 患者皮肤菌群的色氨酸代谢显著降低<sup>[4]</sup>,进一步研究显示色氨酸代谢产物吲哚-3-甲醛在 AD 患者皮肤表面的含量降低,对炎症细胞因子胸腺淋巴基质蛋白的抑制能力减弱,从而可能导致 AD<sup>[5]</sup>。正常人皮肤表面的共生菌如表皮葡萄球菌等可以抑制致病性金葡菌,其机制包括表皮葡萄球菌分泌抗菌肽杀灭金葡菌,或者破坏菌群的群体感应系统,导致金葡菌的死亡或毒力下降<sup>[6]</sup>。基于正常共生菌进行了一系列的应用研究,结果显示外用表皮葡萄球菌可以显著抑制金葡菌引起的小鼠 AD 样皮炎。I 期临床研究结果显示,外用表皮葡萄球菌可以恢复 AD 患者的皮肤炎症,可能有较好的临床应用前景<sup>[7]</sup>。还有研究从培养的 AD 患者皮肤菌群中挑选了丰度降低的玫瑰单胞菌,结果发现外用玫瑰单胞菌可以缓解 AD 小鼠模型的皮肤炎症。将玫瑰单胞菌外用于 AD 患者,也可以显著减轻 AD 患者皮损的炎症<sup>[8]</sup>。

引起 AD 患者皮肤菌群变化的原因目前尚未完全阐明。有研究表明,AD 患者皮肤屏障功能破坏、皮肤内天然保湿因子(NMF)的含量降低、皮肤表面 pH 值增加等因素可以导致皮肤抗菌作用下降,引起皮肤

收稿日期:2022-12-24;修回日期:2023-08-11

通信作者:鞠强,Email:qiangju@aliyun.com;

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

温海,Email:wenhai98@sohu.com

表面菌群失调<sup>[9]</sup>。此外,AD 患者皮肤表面脂质成分的改变也会影响微生物的定植。随着皮肤菌群改变,宿主免疫应答也会随之改变,进而导致皮肤二次感染。AD 患者皮肤中金葡菌增加的另一个因素是表皮角质层中脂质成分的改变。有研究表明,AD 患者皮损中金葡菌利用细菌中的神经酰胺酶刺激皮肤神经酰胺的自身水解,使神经酰胺表达减少进而引起经皮水分丢失(TEWL)值增加,导致皮肤干燥并容易形成金葡菌定植<sup>[10-11]</sup>。患者经常规抗 AD 治疗后(外用抗炎药物和抗菌药物),金葡菌数量下降,皮肤菌群的多样性恢复,尤其是链球菌、棒状杆菌以及丙酸杆菌数量上升<sup>[12]</sup>。

## 2 银屑病

银屑病与皮肤微生态的关系仍不明确。有研究显示,银屑病的疾病严重程度和皮肤微生物组成之间的相关性仍存在争议<sup>[12]</sup>。宏观细菌多样性水平上,银屑病皮损与非皮损部位或健康对照者皮肤相比,无明显差异或略呈下降趋势<sup>[12-13]</sup>;在细菌丰度方面,银屑病皮损中厚壁菌门微生物丰度水平最高,而变形菌门和放线菌门水平较低<sup>[14-15]</sup>;在细菌属方面,银屑病皮损中观察到共存的优势菌属有丙酸杆菌、棒状杆菌、链球菌和葡萄球菌<sup>[12]</sup>。此外,在银屑病系统性治疗过程中,上述菌属的高比例贯穿始终,且随着治疗推进其水平轻度上升;而银屑病非皮损区的细菌属丰度与健康对照者皮肤在基线、治疗前和治疗期间均相似<sup>[12]</sup>。银屑病和皮肤定植细菌菌群改变之间的相关机制尚不明确。细菌抗菌肽与 Toll 样受体(TLR)、肽聚糖识别蛋白和细胞因子之间存在双向作用,个体免疫反应调节微生物组成和细菌的功能(如生物膜的形成),同时抗菌肽可能作为银屑病的潜在自身抗原<sup>[16]</sup>。另有研究发现,银屑病中  $\beta$  防御素基因拷贝数增加,且抗菌肽存在遗传异质性,其与银屑病患者皮肤微生态的关系仍需深入探索<sup>[17]</sup>。银屑病相关的晚期角质化包膜(LCE)蛋白存在抗菌活性,LCE 在宿主防御中的作用及其对皮肤微生物群的影响也值得深入研究<sup>[18]</sup>。

此外,真菌也可能与银屑病和微生物群改变存在相关性。马拉色菌与银屑病皮损的发生和加重相关<sup>[19]</sup>,而以 *M.restricta* 最为常见<sup>[20]</sup>。马拉色菌在银屑病中的作用可能与其上调转化生长因子- $\beta$ 1、整合素和热休克蛋白(HSP)70 的表达,促进银屑病患者的免疫细胞迁移和角质形成细胞增殖相关<sup>[21-22]</sup>。

目前对通过调节皮肤微生态治疗银屑病的相关研究较少,仅少数研究发现益生菌或抗真菌药可能通过肠道微生物影响皮肤而发挥免疫调节作用<sup>[23-24]</sup>。有研究发现,婴儿口服双歧杆菌 8 周可显著降低 C 反应蛋白和肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  的表达<sup>[25]</sup>。银屑病小鼠模型中,予口服戊糖乳杆菌 GMNL-77 可降低小鼠 TNF- $\alpha$ 、

IL-23/IL-17 轴细胞因子的表达水平,与皮损改善有关<sup>[26]</sup>。局部应用益生菌酵母菌 proBio-65 提取物(SEL001)可改善银屑病小鼠模型的红斑和疾病严重程度评分,以及相应组织病理改变和临床症状<sup>[27]</sup>。总之,调节胃肠道微生物组(益生菌和益生元)在银屑病防治中受到关注,但仍需要更深入的研究<sup>[22]</sup>。

## 3 痤疮

痤疮丙酸杆菌等毛囊微生物的作用被认为是痤疮主要致病因素之一,但痤疮患者皮损内并没有发现某种特定的暂住菌,痤疮并非单纯的感染性疾病。以痤疮丙酸杆菌为代表的微生物在痤疮的致病性中,可能与以下几个因素有关<sup>[28]</sup>:①微生物菌株的亚型发生了改变,导致致病性发生;②宿主免疫发生了变化,进而对本来可以与人体共存的微生物产生了致病性;③上述 2 个因素的协同作用。采用多位点序列分型(MLST)基因分析技术将痤疮丙酸杆菌分为 I A1、I A2、I B、I C、II、III 等亚型,发现 I A2 及 I B1 亚型在痤疮皮损中占明显优势地位;II 亚型主要见于健康人群<sup>[29]</sup>。此外,表皮葡萄球菌也被发现与痤疮皮损部位及皮损严重程度有关,但目前由于表皮葡萄球菌与痤疮丙酸杆菌在毛囊内被认为是互相制约的关系,其作用机制仍有待深入阐明<sup>[30]</sup>。此外,也有马拉色菌、毛囊蠕螨、链球菌、梭形杆菌等其他微生物导致痤疮的报道<sup>[31]</sup>。

毛囊微生物在痤疮中的致病机制可能包括:①诱导免疫炎症反应<sup>[32]</sup>:痤疮丙酸杆菌细胞壁上病原相关分子模式、水解皮脂产生的游离脂肪酸等物质均可通过刺激 TLR2 等途径启动皮肤固有免疫系统,诱导产生趋化因子、补体、IL-6、IL-1 等炎症介质,吸引单核/巨噬细胞和中性粒细胞进入毛囊内,释放水解酶和基质金属蛋白酶等破坏毛囊壁,并且在炎症后期还起到被辅助性 T 细胞(Th)1 和 Th17 细胞识别启动特异性免疫反应的作用<sup>[33]</sup>。CAMP 因子是一组表达于所有痤疮丙酸杆菌亚群的分泌性细胞膜孔形成毒素,它可以与 TLR2 相互作用而引起组织的固有免疫反应。其中 CAMP2 表现出主要的协同性溶血活性,并且主要在 I A 亚型中表达,CAMP 因子可能在激发痤疮炎症中起关键性作用,针对 CAMP 因子的单克隆抗体或疫苗也有望出现<sup>[34]</sup>。②促进毛囊口角化:早期研究发现痤疮丙酸杆菌将皮脂中的甘油三酯分解为游离脂肪酸(FFA)并刺激毛囊口角化,痤疮丙酸杆菌形成的生物膜也具有堵塞毛囊口的作用。近年来研究发现痤疮丙酸杆菌病原相关分子模式肽聚糖具有刺激毛囊干细胞向角质细胞方向分化,反馈性抑制脂质分泌的同时发挥促进毛囊上皮角化的作用<sup>[35]</sup>。③维持毛囊微环境稳态:微生物之间存在互相制约,如表皮葡萄球菌在抑制痤疮丙酸杆菌过度增殖的同时还具有抗炎作用,

青春期时皮脂腺大量分泌导致毛囊微生物增殖的同时,微生物也对皮脂腺脂质合成具有反馈性的抑制作用,寻常痤疮的发生可能由毛囊皮脂腺单位稳态失衡所致<sup>[35]</sup>。综上所述,毛囊皮脂腺内微生物的失衡与痤疮发生和发展密切相关,但微生物之间及微生物与毛囊皮脂腺稳态之间的关系未来仍需要更多的探索。

#### 4 脂溢性皮炎(SD)

SD 与皮肤微生态的关系也被研究者们高度关注,马拉色菌已被证明在 SD 的发生和发展中起重要作用<sup>[36]</sup>。有研究显示,球形马拉色菌及限制性马拉色菌是 SD 患者的优势菌种<sup>[37]</sup>,SD 患者中球形马拉色菌表达减少,而限制性马拉色菌表达增多。体外研究证实了限制性马拉色菌的细胞毒性,提示其在 SD 鳞屑形成和脱落中起重要作用<sup>[38]</sup>。此外,它还可以破坏皮肤屏障,其分泌的脂肪酶和磷脂酶可将皮肤表面皮脂分解为脂肪酸,大量不饱和脂肪酸(如油酸、花生四烯酸)可引发炎症反应、表皮增生和皮肤屏障的破坏<sup>[39-43]</sup>。马拉色菌产生的吡啶-3-甲醛与芳香烃受体(AhR)有很强的结合力,可以诱发 SD 的炎症反应<sup>[44]</sup>。马拉色菌还可通过细胞外分泌和模式识别受体(PRRs)激活下游的炎症通路<sup>[45-46]</sup>。

近期有研究发现,在 SD 皮损中也存在细菌失调。SD 病变部位葡萄球菌水平升高,其相对丰度与表皮屏障损伤、瘙痒和鳞屑评分均呈正相关<sup>[47-48]</sup>;SD 皮损区丙酸杆菌属水平显著下降,丙酸杆菌是脂溢部位的常驻菌,可通过产生蛋白酶从皮脂中获取营养。既往研究表明,丙酸杆菌通过分泌细菌素来抑制表皮葡萄球菌的过度生长,而表皮葡萄球菌又通过甘油的发酵来控制丙酸杆菌的数量,二者在健康皮肤中处于相互制衡状态<sup>[48-50]</sup>。一定量的丙酸杆菌有利于维护皮肤屏障完整性和角质层含水量<sup>[48]</sup>。

越来越多的研究显示头皮微生态失衡是 SD 发生的重要因素。与健康人头皮相比,SD 患者头皮细菌和真菌之间的平衡被破坏,限制性马拉色菌及表皮葡萄球菌均表达增加,而痤疮丙酸杆菌表达减少<sup>[51]</sup>,并且这种变化也可能发生在无头皮屑的部位<sup>[52]</sup>。SD 患者皮损部位葡萄球菌的优势可能与球形马拉色菌丰度降低有关,球形马拉色菌能分泌天冬氨酸蛋白酶,阻碍金葡萄菌生物膜的形成,所以在球形马拉色菌表达降低的情况下,可以观察到葡萄球菌水平升高<sup>[38,53-54]</sup>。

#### 5 玫瑰痤疮

玫瑰痤疮的发生与微生物密切相关。皮肤微生物如毛囊蠕螨、表皮葡萄球菌、奥列伦芽胞杆菌、幽门螺杆菌、痤疮丙酸杆菌及小肠细菌过度生长(SIBO)均可能在玫瑰痤疮的发生和发展中起重要作用<sup>[55]</sup>。

皮肤毛囊蠕螨是目前已知与玫瑰痤疮关系最为明

确和研究最多的微生物。Meta 分析结果显示,玫瑰痤疮患者更易感染毛囊蠕螨,毛囊蠕螨在红斑毛细血管扩张型玫瑰痤疮(ETR)和丘疹脓疱型玫瑰痤疮(PPR)患者皮肤中高表达,且高于健康对照组>5 倍<sup>[56]</sup>。毛囊蠕螨可能通过天然免疫 TLR2 诱导抗菌肽的表达,上调激肽释放酶相关肽酶(KLK)5 的表达和酶活性,促进具有生物学活性抗菌肽 LL37 的产生。LL37 一方面通过表皮生长因子受体(EGFR)促血管生成;另一方面通过趋化炎性细胞产生促炎作用。二者共同作用导致患者皮肤出现红斑、毛细血管扩张、丘疹及脓疱等表现<sup>[57]</sup>。此外,临床上应用甲硝唑和伊维菌素等抗蠕螨药物治疗玫瑰痤疮可以有效改善患者的各种临床症状,也间接证实了毛囊蠕螨在玫瑰痤疮中的作用<sup>[58]</sup>。但作为皮肤正常微生物,毛囊蠕螨与玫瑰痤疮的因果关系及作用机制仍有待进一步阐明。

此外,奥列伦芽胞杆菌、表皮葡萄球菌、痤疮丙酸杆菌和肺炎衣原体等微生物也可能参与了玫瑰痤疮的发生。82.6% ETR 患者血清对寄生在毛囊蠕螨上的奥列伦芽胞杆菌蛋白(62 KDa 和 83 KDa)发生免疫应答,免疫反应呈阳性的患者面部毛囊蠕螨密度高于正常对照组<sup>[59]</sup>;表皮葡萄球菌在 PPR 患者中表达增加,认为玫瑰痤疮患者面部的温度上升可能导致表皮葡萄球菌表达增加,并分泌具有  $\beta$  凝血酶活性的蛋白从而诱导炎症,提示其可能在玫瑰痤疮由红斑期进展为丘疹脓疱期的转化中发挥了重要作用<sup>[55]</sup>。此外,近年来的研究还发现玫瑰痤疮与幽门螺杆菌及 SIBO 之间存在相关性,如玫瑰痤疮患者存在消化球菌属减少及氨基酸球菌属和巨球型菌属表达增多的表现,其临床意义体现在提示饮食与玫瑰痤疮发生与改善存在密切相关性;且抗幽门螺杆菌治疗使用的抗生素能有效改善伴有 SIBO 的玫瑰痤疮患者的临床症状<sup>[60-61]</sup>。学者们一般不认为痤疮丙酸杆菌与玫瑰痤疮的发生相关,但近来也有研究发现 PPR 患者的痤疮丙酸杆菌丰度与寻常痤疮患者存在很大的相似性,其与玫瑰痤疮的关系未来仍需要进一步探究<sup>[62]</sup>。

总之,微生物与玫瑰痤疮的关系仍存在许多未解之谜。进一步阐明玫瑰痤疮与微生物发生的相关性对解释玫瑰痤疮的发生机制以及对开发新的玫瑰痤疮防治方法有着重要意义。

#### 6 其他

##### 6.1 慢性伤口

临床上常见的慢性伤口包括糖尿病足溃疡、压疮、静脉曲张综合征等引起的伤口。细菌生物膜形成是伤口迁延不愈、手术及局部给药治疗效果不佳的主要原因之一。特定的菌株(如金葡萄菌和铜绿假单胞菌)会产生强毒力因子和蛋白酶,破坏组织并影响组织恢

复<sup>[63]</sup>。有研究显示,在创面上引入天然的益生菌菌株、工程益生菌菌株或其副产物,可通过直接抗菌作用和增强创面上皮屏障功能等机制,改变生物膜的结构,使创面微生物组重新恢复平衡,从而促进慢性伤口的愈合<sup>[64]</sup>。虽然仍缺乏大量研究证实益生菌制剂对生物膜的确切治疗作用,综合目前的研究推测益生菌制剂可能是针对生物膜治疗的潜在突破点。

## 6.2 化脓性汗腺炎(HS)

HS 是一种慢性炎症性皮肤病,典型表现是褶皱部位反复发作的脓肿、窦道和瘢痕形成,可能与遗传、免疫、细菌感染、吸烟、肥胖等因素有关。既往研究认为金黄色葡萄球菌是本病最主要的病原菌<sup>[65]</sup>。目前,学者们一致认为皮肤菌群失衡与 HS 的发病密切相关。在 HS 患者皮损中,棒状杆菌属或叶啉单胞菌属的丰度均高于健康对照组,而痤疮丙酸杆菌属丰度低于健康对照组<sup>[66]</sup>。菌群数量和(或)种类的改变能够激活宿主的免疫系统出现异常的免疫反应,导致细胞因子表达改变,产生炎症反应,影响 HS 发病的不同阶段。虽然 HS 相关的菌群组学方面的研究仍然不多,但随着研究不断深入,未来有望揭示 HS 发病和皮肤菌群之间的关系,并发现 HS 患者特异性的菌群生物标志物,为干预皮肤菌群治疗 HS 提供新思路。

总之,皮肤微生态在皮肤疾病中具有重要的作用,深入研究皮肤微生态具有重要意义。但目前研究整体仍处于早期阶段,非常有必要推进本领域的研究,进一步探索基于微生态来治疗和预防皮肤疾病的策略。

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:李巍、邹颖、袁超、温海、鞠强)。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

## 参考文献

- [1] 王珊, 刘盈, 马琳. 皮肤微生态在特应性皮炎领域的研究进展[J]. 中国医学文摘(皮肤科学), 2016, 33(2): 122-127.
- [2] Kong H H, Oh J, Deming C, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis[J]. Genome Res, 2012, 22(5): 850-859.
- [3] Tay A S L, Li C, Nandi T, et al. Atopic dermatitis microbiomes stratify into ecologic dermatotypes enabling microbial virulence and disease severity[J]. J Allergy Clin Immunol, 2021, 147(4): 1329-1340.
- [4] Chng K R, Tay A S, Li C, et al. Whole metagenome profiling reveals skin microbiome-dependent susceptibility to atopic dermatitis flare[J]. Nat Microbiol, 2016, 1(9): 16106.
- [5] Yu J, Luo Y, Zhu Z, et al. A tryptophan metabolite of the skin microbiota attenuates inflammation in patients with atopic dermatitis through the aryl hydrocarbon receptor[J]. J Allergy Clin Immunol, 2019, 143(6): 2108-2119. e12.
- [6] Nakamura Y, Takahashi H, Takaya A, et al. *Staphylococcus Agri* virulence is critical for epidermal colonization and associates with atopic dermatitis development[J]. Sci Transl Med, 2020, 12(551): eaay4068.
- [7] Nakatsuji T, Hata T R, Tong Y, et al. Development of a human skin commensal microbe for bacteriotherapy of atopic dermatitis and use in a phase 1 randomized clinical trial[J]. Nat Med, 2021, 27(4): 700-709.
- [8] Myles I A, Castillo C R, Barbian K D, et al. Therapeutic responses to *Roseomonas mucosa* in atopic dermatitis may involve lipid-mediated TNF-related epithelial repair[J]. Sci Transl Med, 2020, 12(560): eaaz8631.
- [9] Nakamizo S, Egawa G, Honda T, et al. Commensal bacteria and cutaneous immunity[J]. Semin Immunopathol, 2015, 37(1): 73-80.
- [10] Ishikawa J, Narita H, Kondo N, et al. Changes in the ceramide profile of atopic dermatitis patients[J]. J Invest Dermatol, 2010, 130(10): 2511-2514.
- [11] 卞亚伟, 刘盈, 李云珠, 等. 特应性皮炎微生态研究进展[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2019, 33(8): 101-104.
- [12] Langan E A, Griffiths C E M, Solbach W, et al. The role of the microbiome in psoriasis: moving from disease description to treatment selection?[J]. Br J Dermatol, 2018, 178(5): 1020-1027.
- [13] Dainichi T, Kitoh A, Otsuka A, et al. The epithelial immune microenvironment(EIME) in atopic dermatitis and psoriasis[J]. Nat Immunol, 2018, 19(12): 1286-1298.
- [14] Fyhrquist N, Muirhead G, Prast-Nielsen S, et al. Microbe-host interplay in atopic dermatitis and psoriasis[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 4703.
- [15] Gao Z, Tseng C H, Strober B E, et al. Substantial alterations of the cutaneous bacterial biota in psoriatic lesions[J]. PLoS One, 2008, 3(7): e2719.
- [16] Lande R, Botti E, Jandus C, et al. The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis[J]. Nat Commun, 2014, 5: 5621.
- [17] Hollox E J, Huffmeier U, Zeeuwen P L, et al. Psoriasis is associated with increased beta-defensin genomic copy number[J]. Nat Genet, 2008, 40(1): 23-25.
- [18] Niehues H, Tsoi L C, van der Krieken D A, et al. Psoriasis-associated late cornified envelope(LCE) proteins have antibacterial activity[J]. J Invest Dermatol, 2017, 137(11): 2380-2388.
- [19] Gomez-Moyano E, Crespo-Erchiga V, Martínez-Pilar L, et al. Do *Malassezia* species play a role in exacerbation of scalp psoriasis?[J]. J Mycol Med, 2014, 24(2): 87-92.
- [20] Takemoto A, Cho O, Morohoshi Y, et al. Molecular characterization of the skin fungal microbiome in patients with psoriasis[J]. J Dermatol, 2015, 42(2): 166-170.
- [21] Baroni A, Paoletti I, Ruocco E, et al. Possible role of *Malassezia furfur* in psoriasis: modulation of TGF-beta1, integrin, and HSP70 expression in human keratinocytes and in the skin of psoriasis-affected patients[J]. J Cutan Pathol, 2004, 31(1): 35-42.
- [22] Benhadou F, Mintoff D, Schnebert B, et al. Psoriasis and mi-

- crobiota: a systematic review[J]. *Diseases*, 2018, 6(2): 47.
- [23] Yu Y, Dunaway S, Champer J, et al. Changing our microbiome: probiotics in dermatology[J]. *Br J Dermatol*, 2020, 182(1): 39–46.
- [24] Rigon R B, de Freitas A C P, Bicas J L, et al. Skin microbiota as a therapeutic target for psoriasis treatment: trends and perspectives[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2021, 20(4): 1066–1072.
- [25] Groeger D, O'Mahony L, Murphy E F, et al. *Bifidobacterium infantis* 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut[J]. *Gut Microbes*, 2013, 4(4): 325–339.
- [26] Chen Y H, Wu C S, Chao Y H, et al. *Lactobacillus pentosus* GMNL-77 inhibits skin lesions in imiquimod-induced psoriasis-like mice[J]. *J Food Drug Anal*, 2017, 25(3): 559–566.
- [27] Rather I A, Bajpai V K, Huh Y S, et al. Probiotic *Lactobacillus sakei* proBio-65 extract ameliorates the severity of imiquimod induced psoriasis-like skin inflammation in a mouse model[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 1021.
- [28] Ramasamy S, Barnard E, Dawson T, et al. The role of the skin microbiota in acne pathophysiology[J]. *Br J Dermatol*, 2019, 181(4): 691–699.
- [29] Yu Y, Champer J, Agak G W, et al. Different propionibacterium acnes phylotypes induce distinct immune responses and express unique surface and secreted proteomes[J]. *J Invest Dermatol*, 2016, 136(11): 2221–2228.
- [30] Dreno B, Martin R, Moyal D, et al. Skin microbiome and acne vulgaris; *Staphylococcus*, a new actor in acne[J]. *Exp Dermatol*, 2017, 26(9): 798–803.
- [31] Akaza N, Akamatsu H, Numata S, et al. Microorganisms inhabiting follicular contents of facial acne are not only *Propionibacterium* but also *Malassezia* spp[J]. *J Dermatol*, 2015, 43(8): 906–911.
- [32] Agak G W, Kao S, Ouyang K, et al. Phenotype and antimicrobial activity of Th17 cells induced by *Propionibacterium acnes* strains associated with healthy and acne skin[J]. *J Invest Dermatol*, 2018, 138(2): 316–324.
- [33] Dréno B, Pécastaings S, Corvec S, et al. *Cutibacterium acnes* (*Propionibacterium acnes*) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018, 32 Suppl 2: 5–14.
- [34] Wang Y, Hata T R, Tong Y L, et al. The anti-inflammatory activities of *Propionibacterium acnes* CAMP factor-targeted acne vaccines[J]. *J Invest Dermatol*, 2018, 138(11): 2355–2364.
- [35] Cao K, Chen G, Chen W, et al. Formalin-killed *Propionibacterium acnes* activates the aryl hydrocarbon receptor and modifies differentiation of SZ95 sebocytes in vitro[J]. *Eur J Dermatol*, 2021, 31(1): 32–40.
- [36] Saxena R, Mittal P, Clavaud C, et al. Comparison of healthy and dandruff scalp microbiome reveals the role of commensals in scalp health[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2018, 8: 346.
- [37] Zhang H, Ran Y, Xie Z, et al. Identification of *Malassezia* species in patients with seborrheic dermatitis in China[J]. *Mycopathologia*, 2013, 175(1–2): 83–89.
- [38] Meloni M, Balzaretto S, Collard N, et al. Reproducing the scalp microbiota community: co-colonization of a 3D reconstructed human epidermis with *C. acnes* and *M. restricta*[J]. *Int J Cosmet Sci*, 2021, 43(2): 235–245.
- [39] Batra R, Boekhout T, Guého E, et al. *Malassezia Baillon*, emerging clinical yeasts[J]. *FEMS Yeast Res*, 2005, 5(12): 1101–1113.
- [40] Ro B I, Dawson T L. The role of sebaceous gland activity and scalp microfloral metabolism in the etiology of seborrheic dermatitis and dandruff[J]. *J Investig Dermatol Symp Proc*, 2005, 10(3): 194–197.
- [41] DeAngelis Y M, Gemmer C M, Kaczvinsky J R, et al. Three etiologic facets of dandruff and seborrheic dermatitis: *Malassezia* fungi, sebaceous lipids, and individual sensitivity[J]. *J Investig Dermatol Symp Proc*, 2005, 10(3): 295–297.
- [42] Katsuta Y, Iida T, Hasegawa K, et al. Function of oleic acid on epidermal barrier and calcium influx into keratinocytes is associated with N-methyl D-aspartate-type glutamate receptors[J]. *Br J Dermatol*, 2009, 160(1): 69–74.
- [43] Katsuta Y, Iida T, Inomata S, et al. Unsaturated fatty acids induce calcium influx into keratinocytes and cause abnormal differentiation of epidermis[J]. *J Invest Dermatol*, 2005, 124(5): 1008–1013.
- [44] Dessinioti C, Katsambas A. Seborrheic dermatitis: etiology, risk factors, and treatments: facts and controversies[J]. *Clin Dermatol*, 2013, 31(4): 343–351.
- [45] Dambuza I M, Brown G D. C-type lectins in immunity: recent developments[J]. *Curr Opin Immunol*, 2015, 32: 21–27.
- [46] Underhill D M, Pearlman E. Immune interactions with pathogenic and commensal fungi: a two-way street[J]. *Immunity*, 2015, 43(5): 845–858.
- [47] Lin Q, Panchamukhi A, Li P, et al. *Malassezia* and *Staphylococcus* dominate scalp microbiome for seborrheic dermatitis[J]. *Bio-process Biosyst Eng*, 2021, 44(5): 965–975.
- [48] Xu Z, Wang Z, Yuan C, et al. Dandruff is associated with the conjoined interactions between host and microorganisms[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 24877.
- [49] Christensen G J, Scholz C F, Enghild J, et al. Antagonism between *Staphylococcus epidermidis* and *Propionibacterium acnes* and its genomic basis[J]. *BMC Genomics*, 2016, 17: 152.
- [50] Wang Y, Kuo S, Shu M, et al. *Staphylococcus epidermidis* in the human skin microbiome mediates fermentation to inhibit the growth of *Propionibacterium acnes*: implications of probiotics in acne vulgaris[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2014, 98(1): 411–424.
- [51] Wang L, Clavaud C, Bar-Hen A, et al. Characterization of the major bacterial-fungal populations colonizing dandruff scalps in Shanghai, China, shows microbial disequilibrium[J]. *Exp Dermatol*, 2015, 24(5): 398–400.
- [52] Soares R C, Camargo-Penna P H, de Moraes V C, et al. Dysbiotic bacterial and fungal communities not restricted to clinically affected skin sites in dandruff[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2016, 6: 157.
- [53] 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.
- [54] Rippke F, Schreiner V, Doering T, et al. Stratum corneum pH in atopic dermatitis: impact on skin barrier function and colonization with *Staphylococcus Aureus*[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2004, 5(4): 217–223.
- [55] Kim H S. Microbiota in rosacea[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2020, 21(Suppl 1): 25–35.

- [56] Chang Y S, Huang Y C. Role of *Demodex* mite infestation in rosacea: a systematic review and meta-analysis[J]. J Am Acad Dermatol, 2017, 77(3): 441-447.
- [57] Ferrer L, Ravera I, Silbermayr K. Immunology and pathogenesis of canine demodicosis[J]. Vet Dermatol, 2014, 25(5): 427-e65.
- [58] Kubanov A, Gallyamova Y, Kravchenko A. Clinical picture, diagnosis and treatment of rosacea, complicated by *Demodex* mites[J]. Dermatol Reports, 2019, 11(1): 7675.
- [59] O'Reilly N, Menezes N, Kavanagh K. Positive correlation between serum immunoreactivity to *Demodex*-associated *Bacillus* proteins and erythematotelangiectatic rosacea[J]. Br J Dermatol, 2012, 167(5): 1032-1036.
- [60] Egeberg A, Weinstock L B, Thyssen E P, et al. Rosacea and gastrointestinal disorders: a population-based cohort study[J]. Br J Dermatol, 2017, 176(1): 100-106.
- [61] Yang X. Relationship between *Helicobacter pylori* and rosacea: review and discussion[J]. BMC Infect Dis, 2018, 18(1): 318.
- [62] Thompson K G, Rainer B M, Antonescu C, et al. Comparison of the skin microbiota in acne and rosacea[J]. Exp Dermatol, 2021, 30(10): 1375-1380.
- [63] Tomic-Canic M, Burgess J L, O'Neill K E, et al. Skin microbiota and its interplay with wound healing[J]. Am J Clin Dermatol, 2020, 21(Suppl 1): S36-S43.
- [64] Onbas T, Osmanagaoglu O, Kiran F. Potential properties of *Lactobacillus plantarum* F-10 as a bio-control strategy for wound infections[J]. Probiotics Antimicrob Proteins, 2019, 11(4): 1110-1123.
- [65] Jemec G B, Faber M, Gutschik E, et al. The bacteriology of hidradenitis suppurativa[J]. Dermatology, 1996, 193(3): 203-206.
- [66] Ring H C, Thorsen J, Saunte D M, et al. The follicular skin microbiome in patients with hidradenitis suppurativa and healthy controls[J]. JAMA Dermatol, 2017, 153(9): 897-905.



欧莱雅(中国)研发和创新中心  
赞助支持