

# 敏感肌肤和微生态屏障

赵小敏, 瞿 欣

(亚什兰(中国)投资有限公司 上海创新研发中心, 上海 200233)

**摘要:** 概览了国内外关于皮肤微生态屏障及其和敏感肌肤的关系, 包括微生物在皮肤上的分布, 微生物和皮肤的相互关系, 敏感皮肤微生态屏障的重要性。论述了角质细胞如何特异性的识别共生菌群, 共生菌群通过什么样的机制维护皮肤健康, 以及微生态屏障失衡在多种类型敏感皮肤发病中的重要作用。同时提出了从护肤品角度出发, 如何调控微生态屏障从而解决敏感肌肤问题。

**关键词:** 敏感皮肤; 微生态屏障; 模式识别受体; 抗菌多肽

**中图分类号:** TQ658      **文献标识码:** A      **文章编号:** 1001-1803(2019)05-0334-06

**DOI:** 10.3969/j.issn.1001-1803.2019.05.010

## Sensitive skin and skin microbiome

ZHAO Xiao-min, QU Xin

(Shanghai Innovation Research Center, Ashland (China) Inc., Shanghai 200233, China)

**Abstract:** This article reviews the recent study and development of skin microbiota and its relationship with sensitive skin. The distribution of the microbes on skin and their interaction with skin, and the impact of skin microbiome barrier on sensitive skin are reviewed and discussed. This content covers how keratinocyte specifically recognize commensal microbes, how they protect skin as immunity barrier and how the disrupted skin ecosystem influences different kinds of sensitive skin. The solution for sensitive skin is also reviewed and discussed based on optimizing skin ecosystems.

**Key words:** sensitive skin; skin microbiota; pattern recognition receptor (PRR); antimicrobial peptides (AMPs)

敏感性皮肤主要表现为受到外界刺激后皮肤容易出现灼热、刺痛、瘙痒及紧绷感等症状, 伴或不伴红斑、鳞屑、毛细血管扩张等症状<sup>[1]</sup>。皮肤屏障功能低下, 经表皮水分散失值增高的人群更容易发生皮肤敏感<sup>[2]</sup>。但在关注屏障修复时, 往往最先关注的是角质层屏障, 而位于其上的微生态屏障, 即和皮肤共生的微生物菌群特别容易被忽视。人体皮肤的基本特性是干燥、凉爽和弱酸性的, 这些条件并不是微生物赖以生存的理想生境。但由于皮肤上大量褶皱, 毛囊汗腺等的分布, 在进化的过程中, 皮肤上定植了种类多样的微生物, 包括细菌、真菌和寄生虫等。据预测, 每平方厘米的皮肤上可能定植最高数以十亿计的微生物<sup>[3-5]</sup>。皮肤上的菌群又可分为常驻共生菌和暂住菌, 常驻菌是指在皮肤上生长繁殖, 定植于皮肤上的菌

种, 而暂住菌是指暂时着落于皮肤上的菌种, 在一定条件下产生克隆生长、繁殖。后者可能引起皮肤感染甚至疾病的发生<sup>[6]</sup>。常驻菌和皮肤为友好共生关系, 但是当皮肤物理屏障受损后, 常驻菌进入皮肤深层, 变成致病菌, 可以诱发一系列皮肤问题, 其中最重要的是皮肤敏感的发生。反之, 菌群的紊乱, 特定菌群的感染, 也会引发敏感肌肤的发生。本文论述微生物在皮肤上的分布, 微生物和皮肤的相互关系, 敏感皮肤微生态屏障的重要性, 基于微生态屏障的敏感皮肤解决方案。

### 1 微生物在皮肤上的分布

近年来, 由于16S rRNA基因测序技术的发展及表皮菌群的易获取性, 人们对皮肤微生物分布有了充足的认

收稿日期: 2018-07-30; 修回日期: 2019-05-10

作者简介: 赵小敏(1980-), 女, 山西人, 硕士, 电话: 13564329490, E-mail: rzhaoy@ashland.com。

识。16S rRNA普遍存在于原核生物中,且含量较高,拷贝数较多,便于获取模板,遗传信息量适中,故而适用于细菌多样性分析。2007年美国国立卫生院启动的人类微生物组计划中,该方法是主要的技术手段之一<sup>[7]</sup>。

不管是传统的采集菌群培养后鉴定,还是现在主流的16S rRNA基因测序技术,均表明人体皮肤微环境不同,皮肤上菌群分布也有很大差异。总体来看,皮肤上定植的菌群主要集中在4个门类,包括放线菌门(*Actinobacteria*)、厚壁菌门(*Firmicutes*)、拟杆菌门(*Bacteroidetes*)和变形菌门(*Proteobacteria*)。根据皮肤微环境的不同可以分为皮脂分泌旺盛区域(如额部、鼻翼、背部等),干燥区域(如前臂、臀部、腿部等)和潮湿区域(如鼻孔、腋窝、肘窝等)。皮脂分泌旺盛区以丙酸杆菌属(*Propionibacterium spp.*)分布最多,潮湿区域以葡萄球菌属(*Staphylococcus spp.*)和棒状杆菌属(*Corynebacterium spp.*)为主,干燥皮肤区域的菌群分布最为多样化,其中一个显著的特点为含有丰度颇高的革兰氏阴性菌<sup>[3-5]</sup>。在化妆品领域中,常见的常驻菌包括具有嗜脂特性的丙酸痤疮杆菌(*Propionibacterium acnes.*,简称*P.acnes*)、表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)和糠秕马拉色菌(*Malassezia furfur*)。常见的皮肤暂住菌包括金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)等。

数据表明<sup>[3-5]</sup>,人体不同部位的菌群差异大于人群之间同一部位菌群的差异。也就是说,身体部位的不同是菌群种类不同的主要决定因素。当然,外界环境的不同,包括气候、空气污染和紫外线,以及宿主卫生习惯不同,化妆品涂抹习惯不同,免疫状态的差别,及生理和病理状况的不同都会影响菌群的分布。紫外线对菌群有杀伤作用,而免疫低下后皮肤暂住菌的大量定植会导致皮肤的病变。尽管皮肤微生物受多种因素的影响,但常驻菌仍保持相对稳定的状态<sup>[8]</sup>。此外皮肤随着纵深分布,菌群差异也很大。据报道<sup>[9]</sup>用胶带粘法证明大约85%的菌群分布在角质层的前2~6层,随着深度的增加,菌种逐渐减少,15次粘贴之后几乎没有发现细菌。

## 2 微生物和皮肤的关系

皮肤上的共生菌群是宿主固有免疫不可或缺的组成,这些菌群可以通过空间位阻和营养竞争效应来防止病原菌的生存。同时某些共生菌也可以通过表达抗菌化合物直接和外来菌群形成直接竞争关系<sup>[10]</sup>。

那么皮肤是如何识别共生的常驻菌还是外来入

侵的暂住菌呢?角质细胞作为皮肤的第一道防线发挥了重要的作用。角质形成细胞通过表达模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)和识别微生物特有的病原相关分子模式(Pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)来识别皮肤表面的微生物<sup>[11-14]</sup>。病原相关分子模式作为配体包括脂多糖、脂蛋白、肽聚糖等。研究最多的模式识别受体为跨膜受体Toll蛋白样受体。配体和受体的结合会引发一系列的级联反应,最终使角质形成细胞表达抗菌多肽(antimicrobial peptides, AMPs),可见角质形成细胞在其中扮演了两种看似相反的角色,通过表达AMPs可以直接杀死外来入侵的微生物群系,但同时又为共生菌群提供了赖以生息的友好场所<sup>[14]</sup>。此外共生菌群可在角质形成细胞免疫应答过程中发挥正向的调控作用。研究<sup>[14]</sup>表明,皮肤中的不饱和脂肪酸可以被细菌细胞膜脂蛋白整合从而增强Toll蛋白样受体2依赖的免疫应激;此外表皮葡萄球菌可以产生可溶性苯酚分子调控蛋白,具有类似AMPs的作用,可以选择性的抑制病原菌<sup>[8]</sup>。

研究最多的是AMPs,它们通常为阳离子性多肽,具有两亲性,即同时还有亲水性的结构域和亲油性的结构域,AMPs的阳离子性可以使它与带负电荷的细菌细胞膜具有良好的亲和性,它们可以在细菌细胞膜上形成“孔道”,并进入细胞内,让细菌的DNA、蛋白合成等停滞,从而杀死细菌<sup>[15-17]</sup>。AMPs的特异性也体现在其与细菌、真菌等的细胞膜的亲和力大于和自身细胞的亲和力,后者含更多中性胆固醇且负电荷强度低于细菌细胞膜<sup>[11,15]</sup>。人体皮肤上已经发现的AMPs包括抗菌肽cathelicidin LL-37和防御素(defensins)。宿主和共生菌群的交流模式很多是通过AMPs来实现的。不仅皮肤角质细胞会表达AMPs,皮肤表面的共生菌群也会释放AMPs—细菌素直接作用于病原微生物。AMPs在宿主免疫防御过程也发挥重要的作用,比如在猪的皮肤上涂抹抑制AMPs激活的抑制剂,会导致猪的皮肤外伤处细菌增殖加速;小鼠抗菌肽cathelicidins相关基因被破坏后,会增加皮肤感染的概率<sup>[11]</sup>。

和传统的要用抗生素相比,AMPs还可以调节免疫应答。例如,AMPs除了可以直接杀死细菌外,还可以调控趋化活性,从而吸引白细胞,刺激血管生成,增强白细胞/单核细胞的活化和分化;调节促炎因子和细胞因子的表达等<sup>[16]</sup>。共生菌群也会直接和角质形成细胞“对话”,共生菌群会释放一系列免疫调节因子给角质形成细胞发出信号<sup>[14]</sup>。特异性皮炎(Atopic dermatitis, AD)是导致皮肤敏感发生的重要原因,对于AD患者的研究发现,表皮葡萄球菌及其释放的因子

会使角质形成细胞产生一系列免疫防护效应,从而抑制金黄色葡萄球菌的繁殖。如果在AD人群的皮肤上重新定植表皮葡萄球菌和人葡萄球菌,24 h内致病菌——金黄色葡萄球菌的数量会大大减少<sup>[18-20]</sup>。

由上可见,AMPs在菌群和皮肤的关系中发挥重要的作用。由于抗生素广泛的耐药性,AMPs也是医药行业研究的热点,同时其在化妆品领域的研究也在逐渐增多,可以作为护肤品开发中一个切入点,实现对皮肤微生物菌群平衡的调控。调控后的平衡态也增强了皮肤免疫防护,间接强化了皮肤的物理屏障。

据预测<sup>[3]</sup>,共生菌群和皮肤的关系除了共同抵御外来菌群的入侵,还包括加工处理皮肤蛋白和皮肤脂质等。比如*P.acnes*可以将皮脂中的甘油三酯降解为饱和和脂肪酸,而这些饱和和脂肪酸可以提高*P.acnes*在皮肤上的粘附性。

### 3 敏感皮肤微生态屏障的重要性

20世纪,发达国家皮肤疾病和皮肤敏感状况持续走高,在过去的5~10年里这种恶化的状况持续显著增加<sup>[21]</sup>。那么敏感皮肤和皮肤菌群的关系又是怎么样的呢?敏感皮肤通常的特点是屏障功能低下或屏障受损,这里所说的屏障是指通过经表皮水分散发值增加来表征的,也就是指角质层屏障。屏障受损后不仅意味着内源性水分散发的增加,也意味着对外界通透性的增加。有研究<sup>[22]</sup>指出,皮肤屏障受损后第14天与第1天相比,皮肤表面菌群和深部菌群更为接近。近年来认为皮肤微生物失衡,多样性下降,AMPs表达减少,对致病菌杀灭作用减轻,引起严重的皮肤炎症如AD<sup>[23]</sup>。

AD是一种长期炎症性皮肤病,伴随严重的瘙痒和湿疹性皮损,AD在西方国家影响着10%~20%的儿童人群,在成年人中发病率也较高,是典型的敏感性皮肤。AD突出的特征就是皮损区微生态屏障紊乱,表现为大量的金黄色葡萄球菌定植,而在正常人群中90%以上的人群是没有金黄色葡萄球菌定植的。金黄色葡萄球菌的定植量和皮损炎症程度呈正相关,同时金黄色葡萄球菌的定植也使表皮葡萄球菌的数量显著增加,治疗干预后,可见到链球菌属、丙酸杆菌属和棒状杆菌属的增加<sup>[24]</sup>。de Wit等<sup>[25]</sup>通过对26份刊物涉及2 369名患者的文章研究后指出,金黄色葡萄球菌是AD的致病因子之一,可以随各种细菌物质侵入人体。AD患者的身体免疫系统对这些物质做出反应时,可能会引起常见于AD的炎症反应<sup>[25]</sup>。报道指出,微生物感染是近年AD发病研究热点之一<sup>[26]</sup>,已明确皮肤微生物定植感染是诱发和加重AD的重要因素<sup>[27]</sup>。

敏感性皮肤者面部基础表皮含水量较正常皮肤低,且差异有显著性<sup>[28]</sup>。皮肤上水含量对细菌的生存至关重要,皮肤上水含量可以用水活度来表征,完全干燥时水活度为0,纯水的水活度为1,金黄色葡萄球菌在水活度降低至0.86时仍可以生存,而另一致病菌荧光假单胞菌(*Pseudomonas fluorescens*)在水活度低于0.97时就无法生存了<sup>[10]</sup>。言外之意,金黄色葡萄球菌容易在皮肤干燥人群中定植。

敏感性皮肤另一大人群之一,即寻常痤疮人群(痘痘肌人群),是一类影响皮脂腺单元的长期炎症性疾病。这一类人群皮肤微生态屏障紊乱表现为皮肤上定植的*P.acnes*会过度增殖,从而会引起单核细胞Toll受体2(TLR2)的激活,TLR2的激活导致IL-12和IL-8的产生,IL-12是单核细胞应对革兰氏阳性菌释放的主要促炎因子。此外一些数据显示,不同的*P.acnes*亚型的增殖诱发了固有免疫,这可能说明相比*P.acnes*的数量多少,*P.acnes*亚型的多样性对于痤疮的严重程度发挥更重要的作用<sup>[29]</sup>。*P.acnes*被认为是寻常痤疮重要的致病因子,现代免疫荧光显微技术发现寻常型痤疮患者面部毛囊皮脂腺中有更高频率的*P.acnes*定植,其形成的生物膜有抵抗抗生素的能力<sup>[32,33]</sup>。另一研究<sup>[34]</sup>指出痤疮患者的毛囊皮脂腺中除了*P.acnes*外还有表皮葡萄球菌和低比例的非培养菌群定植,这与健康人皮脂腺中单一的*P.acnes*定植不同。多篇研究<sup>[14,35,36]</sup>指出,表皮葡萄球菌可以抑制*P.acnes*的增殖及生物活性,激活TLR2的表皮葡萄球菌的脂壁磷酸会诱导角质形成细胞表达miR-143(微小RNA-143),miR-143可以靶向TLR2的3'UTR(3端非翻译区),从而抑制TLR2的mRNA(信使RNA),降低TLR2蛋白的表达,这一反应最终抑制*P.acnes*产生促炎因子<sup>[37]</sup>。提示通过增殖表皮葡萄球菌可能有利于帮助治疗寻常型痤疮。

此外,玫瑰痤疮也是一种常见的敏感性皮肤,其特征为面部毛细血管扩张性红斑,炎症性丘疹和脓疱的结合。研究<sup>[38]</sup>表明,患者面部皮损区有高密度的毛囊蠕形螨定植。赵亚娥等<sup>[39]</sup>对先前相关研究的28 527人次进行了荟萃分析,认为毛囊蠕形螨感染与玫瑰痤疮发病有显著统计学关联。同时,和正常皮肤及毛细血管扩张型玫瑰痤疮相比,丘疹脓疱型玫瑰痤疮患者皮损区放线菌门比例下降,而变形菌门和厚壁菌门比例升高。在属水平上,毛细血管扩张型玫瑰痤疮代表菌为嗜血杆菌属,丘疹脓疱型玫瑰痤疮为埃希氏菌<sup>[40]</sup>。

很有趣的是,敏感性皮肤在发达国家或者城市中的发生率要远高于乡村区域,敏感皮肤的典型代

表——AD的发生也和国家或者城市的发达程度相关。对几乎没有受西方文明浸染的印第安雅诺马马人(Amerindian)和瓜希沃人(Guahibo)的研究发现,他们菌群多样化程度显著高于健康的美国居民,即使是最健康人群的菌群多样性也无法和以上未受文明浸染的人群相比<sup>[21]</sup>。翟婉芳等<sup>[38]</sup>的报道中也指出,农村居民的微生物群落结构多样性显著高于城市居民。从事户内工作的城市居民皮肤微生物主要是人源性的,而从事户外工作的农村居民皮肤微生物可能受土壤、水栖和宿主相关微生物的影响。可见菌群的多样性可能在皮肤健康中发挥了巨大的作用。而在发达国家或者城市,抗生素的大量使用以及消毒产品的频繁应用可能对皮肤菌群多样性起到了不容忽视的抑制作用。

#### 4 基于生态屏障的敏感皮肤解决方案

护肤品中是否可以通过添加某些成分增加皮肤菌群的多样性,或者通过增强共生菌的繁殖来抑制致病菌的入侵和增殖呢?答案是肯定的,以下分别介绍Prebiotics和Probiotics两种方式。

Prebiotics来自于食品科学,针对的是肠道菌群平衡,是指一类不能被消化的食物(比如膳食纤维等)可以在肠道中有益地选择性的刺激一类或者几类菌群的增殖,从而维护肠道健康。近年来在化妆品领域关于Prebiotics的研究动力主要源于对共生菌群和角质形成细胞关系研究的进展,也就是共生菌群可以调控角质形成细胞表达AMPs来对皮肤微生态平衡进行调控<sup>[41,42]</sup>。这种方式要比使用抗生素或者抗菌剂要来得温和有效,且高明得多。因为抗生素或者杀菌剂在抑制致病菌的同时也会毫无选择性的对共生菌进行杀灭。体外实验研究<sup>[42,45]</sup>表明,魔芋葡甘聚糖水解产物Prebiotics可以联合益生菌(乳酸杆菌)显著抑制*P.acnes*的增殖( $p<0.01$ ),同时该产物还可以促进益生菌的增殖。在11例人群每天两次涂抹含有来源于生姜或者黑醋栗提取物的产品,共计涂抹3周的研究中,该产品可以显著抑制*P.acnes*的增殖,同时对皮肤共生菌表皮葡萄球菌没有影响,提示该产品可能有助于预防或改善寻常痤疮所致的敏感肌<sup>[41]</sup>。欧莱雅近期的研究<sup>[10]</sup>中也指出保湿剂可以给皮肤提供保湿并防止皮肤水分散失,同时也有类似Prebiotics的作用,因为保湿剂可以给皮肤微生态提供食物,这可能也对表皮菌群有正面的影响。

另外一种策略是Probiotics,即食品科学中常说的“益生菌”,多项研究指出,通过食用含益生菌类食品可以有助于皮肤健康,甚至对AD有改善,这可能是通过对肠道菌群调节实现了对人体免疫功能整体状况的

提升<sup>[41,42]</sup>。当然也可以外源性的在护肤品中添加有益菌<sup>[43]</sup>,来实现对皮肤菌群平衡的调节。但是有益菌的筛选鉴定显然需要耗费巨大的人力物力。表皮葡萄球菌、透明颤菌、酵母菌和双歧杆菌或其发酵产物展示出护肤功效<sup>[43]</sup>,Gueniche等<sup>[44]</sup>报道中指出,含双歧杆菌(*Bifidobacterium longum*)提取液的护肤膏霜给高反应人群施用可以显著减少皮肤的敏感性,并增加皮肤对物理化学刺激的耐受性。近期来自理肤泉的两项研究<sup>[41,43]</sup>中指出,来源于火山温泉水中的透明颤菌属(*Vitreoscilla filliformis*),其裂解液涂抹到皮肤上对脂溢性皮炎和湿疹性皮炎有明显的改善,文章指出这主要得益于该裂解液可以刺激 $\beta$ -防御素的产生及经Toll受体影响人先天免疫反应,从而对抗肌肤干燥和敏感,恢复皮肤屏障和皮肤表面微生物的多样性。雅诗兰黛特润修护精华液添加了双歧杆菌发酵液,该发酵产物能加速老旧角质的剥离,促进新生细胞的生长<sup>[43]</sup>。皮肤益生菌外用产品报道较少,这可能由于各国法规对护肤品菌落总数的限制,但该技术目前确实缺少完备的安全评价体系,需要进一步的研究<sup>[43]</sup>。结合Prebiotics和Probiotics可以达到协同增效的效果,即所谓的合益素(Synbiotics)<sup>[45]</sup>。

亚什兰公司也进行了相关的研究,来源于亚麻籽的提取物(商品名:Lipigenine)施用到组织切片皮肤上后,通过免疫荧光方法实验表明,其可以促使角质形成细胞表达抗菌肽Cathelicidin LL-37和 $\beta$ -防御素HBD1(图1);同时可以抑制TNF $\alpha$  mRNA和

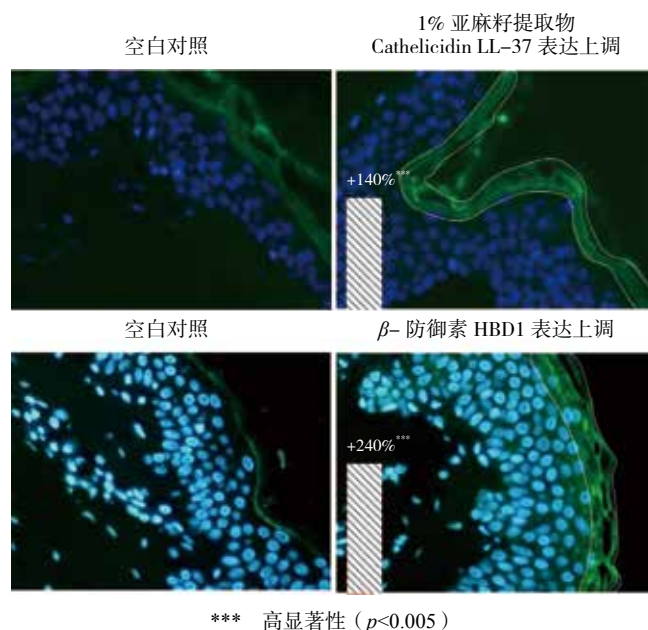


图1 亚麻籽提取物促进角质形成细胞表达AMPs

Fig.1 AMPs expression by keratinocytes boosted by linseed (*linum usitatissimum*) seed extract

IL-8 mRNA的表达,提示该产品使用到皮肤上可以促进皮肤生态的平衡,从而抑制有害菌群,同时具有抗炎功效。

## 5 结束语

皮肤生态是由皮肤不同生境下种类繁多的微生物群系组成,正常皮肤状态下定植的微生物群系和皮肤形成良好的共生关系,角质细胞可以通过PRR特异性的识别共生菌群,共生菌群通过自发的产生AMPs抑制外来有害菌群的侵入,同时可以调控和诱导角质细胞分泌AMPs,用于抑制和杀灭有害的暂住菌群,从而构成皮肤最外围的生态屏障,发挥免疫屏障功能。但该屏障一旦紊乱,菌群失调,会诱发各种皮肤问题,其中最为常见的为敏感肌肤的发生。敏感肌肤发生后物理屏障的受损会导致微生物进一步侵入到皮肤深层,从而加剧和恶化敏感肌肤的症状。Reas J在布鲁塞尔做TED演讲时风趣的指出:“我们不是人类,我们是行走的细菌殖民地。”细菌的细胞数量也超过人体细胞的数量。这些庞大的菌群和我们人体的健康息息相关。如何更系统彻底解读他们和皮肤健康之间的关系,是摆在我们面前的重大课题。化妆品在涂抹于全身时如何和微生物菌群友好相处,甚至维持其内稳态,改善和提高皮肤的健康状态,也是亟待解决的问题。

### 参考文献:

[ 1 ] He Li, Zheng Jie, Ma Huiqun, et al. The agreement of experts on sensitive skin diagnosis and treatment in China [ J ] . Chinese Journal of Dermatology and Venereology, 2017, 31 ( 1 ):1-4.

[ 2 ] Zhai Hongbo, Poblete N, Maibach H I. Stripped skin model to predict irritation potential of topical agents in vivo in humans [ J ] . International Journal of Dermatology, 1998, 37 ( 5 ):386-389.

[ 3 ] Grice A E, Segre A J. The skin microbiome [ J ] . Nature Review Microbiology, 2011, 9:244-253.

[ 4 ] Kong H H, Segre A J. Skin microbiome:looking back to move forward [ J ] . Journal of Investigative Dermatology, 2012, 132 ( 3 ):933-939.

[ 5 ] Kong H H. Skin microbiome:genomics-based insights into the diversity and role of skin microbes [ J ] . Trends in Molecular Medicine, 2011, 17 ( 6 ):302-328.

[ 6 ] Zhao Bian. China clinical dermatology [ M ] . Jiangsu:Jiangsu Phoenix Science and Technology Press, 2017:463-465.

[ 7 ] Li Dongping, Guo Mingzhang, Xu Wentao. Advances and applications on methodology of 16S rRNA sequencing in gut microbiota analysis [ J ] . Biotechnology Bulletin, 2015, 31 ( 2 ):71-77.

[ 8 ] Gao Yanrui, Wang Xuemin, Liu Xiaoping. The origin, evolution and immune regulation of skin microbiome [ J ] . Journal of Clinical Dermatology, 2013, 42 ( 12 ):771-773.

[ 9 ] Lange-Asschenfeldt B, Marenbach D, Lang C, et al. Distribution of bacteria in the epidermal layers and hair follicles of the human skin [ J ] . Skin Pharmacology Physiology, 2011, 24 ( 6 ):305-311.

[ 10 ] Baldwin E H, Bhatia D N, Friedman A, et al. The role of cutaneous microbiota harmony in maintaining a functional skin barrier [ J ] . Journal of Drugs in Dermatology, 2017, 16 ( 1 ):12-18.

[ 11 ] Ganz T. The role of antimicrobial peptides in innate immunity [ J ] . Integrative and Comparative Biology, 2003, 43:300-304.

[ 12 ] Bardan A, Nizet V, Gallo L R. Antimicrobial peptides and the skin [ J ] . Peptides, Proteins & Antisense, 2004, 4 ( 4 ):543-549.

[ 13 ] Nakatsuji T, Gallo L R. Antimicrobial peptides:old molecules with new ideas [ J ] . Journal of Investigative Dermatology, 2012, 132 ( 302 ):887-895.

[ 14 ] Bitschar K, Wolz C, Krismer B, et al. Keratinocytes as sensors and central players in the immune defense against *Staphylococcus aureus* in the skin [ J ] . Journal of Dermatological Science, 2017, 87:215-220.

[ 15 ] Zhang Lingjuan, Gallo L R. Antimicrobial peptides [ J ] . Current Biology, 2016, 26:14-19.

[ 16 ] Bahar A A, Ren D C. Antimicrobial peptides [ J ] . Pharmaceuticals, 2013, 6:1543-1575.

[ 17 ] Mahlapuu M, Hakansson J, Ringstad L, et al. Antimicrobial peptides:an emerging category of therapeutic agents [ J ] . Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2016, 6:1-12.

[ 18 ] Iwase T, Uehara Y, Shinji H, et al. *Staphylococcus epidermidis* Esp inhibits *Staphylococcus aureus* biofilm formation and nasal colonization [ J ] . Nature, 2010, 465 ( 7296 ):346-349.

[ 19 ] Zipperer A, Konnerth C M, Laux C, et al. Human commensals producing a novel antibiotic impair pathogen colonization [ J ] . Nature, 2016, 535 ( 7613 ):511-516.

[ 20 ] Nakatsuji T, Chen T H, Narala S, et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis [ J ] . Science Translational Medicine, 2017, 9 ( 378 ):1-22.

[ 21 ] Wallen-Russell C, Wallen-Russell S. Meta analysis of skin microbiome:new link between skin microbiota diversity and skin health with proposal to use this as a future mechanism to determine whether cosmetic products damage [ J ] . Cosmetics, 2017, 4 ( 14 ):1-19.

[ 22 ] Zeeuwen P L, Boekhorst J, Bogaard H E, et al. Microbiome dynamics of human epidermis following skin barrier disruption [ J ] . Genome Biology, 2012, 13:101-118.

[ 23 ] Chen Jiahui, Yin Jiawen, Yang Wenlin. Research progress of atopic dermatitis and microbial infection [ J ] . Chinese Journal of Dermatology and Venereology, 2018, 32 ( 7 ):827-829.

[ 24 ] Yamazaki Y, Nakamura Y, Nunez G. Role of the microbiota in skin immunity and atopic dermatitis [ J ] . Allergy International, 2017, 66:539-544.

[ 25 ] de Wit J, Tott é J E E, van Buchem F J M, et al. The prevalence of antibody responses against *Staphylococcus aureus* antigens in

