

# 皮肤微生态与皮肤老化关系的研究进展

史敏<sup>1</sup> 程薇薇<sup>1</sup> 毕芳芳<sup>1</sup> 张露<sup>1</sup> 综述, 丁欣强<sup>2</sup> 审校

(1.西安培华学院 陕西 西安 710125; 2.西安市儿童医院皮肤科 陕西 西安 710003)

[摘要] 皮肤是人体最大的体表器官, 其结构从浅至深依次为表皮层、真皮层和皮下组织。皮肤表面及腺体等部位定植了众多微生物菌落, 统称为皮肤微生态。皮肤微生态在皮肤的健康和内稳态方面发挥着关键作用, 与皮肤衰老存在着密切关系。本文在回顾皮肤组织结构与功能的基础上, 对皮肤微生态及其与皮肤衰老关系的临床研究进展进行了总结, 探讨了目前皮肤微生态与皮肤衰老研究和临床应用中存在的问题, 以期未来皮肤抗衰老的临床研究和皮肤微生态产品的开发提供参考。

[关键词] 皮肤微生态; 衰老; 皮肤老化; 微生态治疗

[中图分类号] R322.99 [文献标志码] A [文章编号] 1008-6455 (2024) 12-0189-3

## Advances in Research on the Relationship between Skin Microbiota and Skin Aging

SHI Min<sup>1</sup>, CHENG Weiwei<sup>1</sup>, BI Fangfang<sup>1</sup>, ZHANG Lu<sup>1</sup>, DING Xinqiang<sup>2</sup>

(1.Xi'an Peihua University, Xi'an 710125, Shaanxi, China; 2.Department of Dermatology, Xi'an Children's Hospital, Xi'an 710003, Shaanxi, China)

**Abstract:** The skin is the largest surface organ of the human body, with its structure consisting of the epidermis, dermis, and subcutaneous tissue from superficial to internal. Numerous microbial colonies are colonized on the surface of the skin and glands, was known as the skin microbiota. The skin microbiota plays a crucial role in skin health and homeostasis, and is closely related to skin aging. We have summarized the composition and role of skin microbiota, the relationship between skin microbiota and skin aging, and the application of delaying skin aging through microbiota regulation, and analyzed and explored the current research and clinical applications issues of skin microbiota and skin aging, in order to provide reference for clinical research on skin anti-aging and the development of skin microbiota products.

**Keywords:** skin microenvironment; aging; skin aging; microecological therapy

皮肤作为机体最大的体表器官, 能够抵御病原体入侵、激活免疫应答, 是机体基本的免疫防御系统之一。有研究表明, 皮肤每平方米大约有100万个微生物覆盖, 是仅次于肠道微生态的人体第二大生态系统, 这些微生物与皮肤之间存在共生或竞争关系, 被统称为皮肤微生态或皮肤微生物组<sup>[1]</sup>。覆盖在皮肤表面的微生物群落系统, 能够抵抗病原微生物的定植、调节机体免疫功能, 保持皮肤微环境稳态, 因此对皮肤乃至全身健康发挥着重要作用。有研究证实, 机体在衰老过程中皮肤也会出现微生态失衡或改变, 造成皮肤结构改变和屏障功能障碍, 导致皮肤表面pH值升高、水分流失、色素沉着、细纹产生等老化表现, 这些证据均表明皮肤微生态与皮肤老化之间存在关联<sup>[2-3]</sup>。近年来, 国内外学者就皮肤微生态与皮肤健康及益生菌在皮肤抗衰老中的作用进行了广泛研究。本文在回顾皮肤组织结构与功能的基础上, 对皮肤微生态及其与皮肤衰老关系的相关研究进展进行了总结, 探讨了目前皮肤微生态与皮肤衰老研究和实际应用中存在的问题, 以期未来皮肤

抗衰老的临床研究和皮肤微生态产品的开发提供参考。

### 1 皮肤的组织结构与功能

皮肤是机体与环境接触的第一道屏障, 成人皮肤表面积平均约1.8 m<sup>2</sup>, 厚度0.5~4 mm, 解剖结构从外向内依次为表皮、真皮及皮下组织。皮肤表皮层较厚, 无血管, 由浅至深依次为角质层、透明层、颗粒层、棘层和基底层。最外层的角质层由5~20层死亡细胞构成, 是皮肤重要的物理防护屏障, 能够控制水分流失、有效阻挡微生物入侵及防止环境因素干扰等。真皮层由大量纤维组织和细胞外基质构成, 纤维组织中主要含有大量成纤维细胞、胶原纤维和弹力纤维。其中, 胶原纤维可使皮肤柔韧、紧致, 而弹力纤维可使皮肤富有弹性, 使受牵拉的胶原纤维恢复原形。皮肤最深层为皮下组织, 由富含血管、神经和腺体的结缔组织及脂肪组织构成。此外, 皮肤组织内还包含有皮脂腺、汗腺、毛囊等附属器, 皮脂腺分泌皮脂, 其与表皮水分子结合形成具有润泽作用的皮脂膜, 同时也为体表微生

基金项目: 陕西省自然科学基金面上项目 (编号: 2022JM-558); 西安培华学院校级科研项目 (编号: PHKT2306)

通信作者: 丁欣强, 副主任医师; 主要研究方向为皮肤病的临床诊治及创面修复。E-mail: 499161644@qq.com

第一作者: 史敏, 教授; 主要研究方向为基础医学病理学。E-mail: 1243838277@qq.com

物提供了生存环境。

## 2 皮肤微生态概述

2.1 常驻微生物与暂驻微生物的作用：皮肤表面呈弱酸性，pH值4.5~5.5，是一个具有一定温度、湿度、高盐、富氧的环境，而皮脂分泌旺盛区域是一个相对厌氧的环境。皮肤表面承载着1 000余种微生物，这些独特的微生物群的构成是由皮肤的物理特性和化学特性决定的。皮肤微生物分为常驻微生物和暂驻微生物。常驻微生物在健康皮肤表面定植，受外界因素影响后具有自我修复能力，通常被认为是共生微生物，不仅对宿主无害，还为宿主皮肤提供保护屏障。常驻微生物会分泌一些特定物质，如抗菌肽和天然保湿因子，可提高宿主细胞的免疫防御功能并能够抵抗外界刺激，使皮肤在微生态环境中维持平衡并发挥自净作用<sup>[4]</sup>。然而，当皮肤表面环境稳态被打破时，常驻微生物常引发皮肤疾病。通常情况下，常驻微生物主要有葡萄球菌属、丙酸杆菌属、链球菌属、棒状杆菌属等，其数量和种类因人而异。而另一类，即暂驻微生物，通常情况下仅在皮肤表面停留数小时或数天，源于外环境，如人们在握手、摸脸、触摸公共器具等过程中获得，主要为金黄色葡萄球菌、溶血链球菌、大肠杆菌等，这类菌群是引起皮肤感染的主要病原菌。皮肤微生物菌群间的平衡能够强化皮肤屏障、促进皮肤健康，改善炎症、过敏、痤疮、干燥等皮肤问题<sup>[5]</sup>。

2.2 年龄对皮肤微生态的影响：皮肤微生物从新个体出生就开始定植，受母体分娩方式的影响而不同。有研究表明，顺产胎儿皮肤表面菌群与母体阴道菌群高度相似，主要含有乳酸杆菌、普雷沃菌等；而剖宫产新生儿，因缺乏与母体阴道接触，则与成年人皮肤微生物菌群相似，主要含有大量葡萄球菌、棒状杆菌等<sup>[6]</sup>。Lehtimäki J等<sup>[7]</sup>研究发现，年龄是皮肤微生物定植的主要影响因素，这些微生物会随着年龄的增长发生动态变化。在儿童生长发育的前8年，其皮肤表面的微生物种群随年龄增长而不断丰富，这与乳酸杆菌在皮肤表面的优势逐渐减弱有关。进入青春期后，皮脂腺分泌旺盛，皮脂分泌增多，皮肤微生物组成发生变化，亲脂、厌氧性微生物如丙酸杆菌属和棒状杆菌属成为主要组分。此后，随着年龄继续增长，皮脂分泌开始减少，丙酸杆菌属的定植也逐渐减少<sup>[8]</sup>。

2.3 其他影响皮肤微生态的因素：除年龄之外，身体不同部位皮肤的微生态也存在差异，例如皮肤油性部位（前额、鼻翼、背部），干燥部位（前臂、手掌和臀部）或湿润区域（腋下和腹股沟区）的微生物定植就存在显著差异；同样，性别、遗传、种族、免疫等内在因素，以及紫外线、环境、营养、职业、护肤习惯等外在因素也都会影响个体皮肤表面微生物的组成<sup>[9]</sup>。

## 3 皮肤微生态和皮肤老化的相互作用

3.1 正常皮肤微生态对皮肤的保护作用：皮肤表面的弱酸

环境和大量褶皱、纹理适合微生物定植，从而形成了皮肤特有的微生态系统。皮肤微生态是皮肤生理与免疫的基础，在维护皮肤健康方面发挥着积极作用，表现为增强宿主皮肤屏障功能，阻止病原体入侵。皮肤微生物间以争夺有限的营养物质和空间而相互作用，并通过刺激宿主产生AMP抑制竞争者的定植与增殖。皮肤微生物能够分泌维持皮肤稳态的相关酶，如角质蛋白酶促进角质层更新，脲酶可降解汗液中的尿素，脂肪酶可催化皮脂中的甘油三酯形成游离脂肪酸。游离脂肪酸不仅能够维持皮肤表面的弱酸环境，还可刺激人β防御素-2（hBD-2）的蛋白表达而抑制细菌生长，增强皮肤免疫<sup>[10]</sup>。Cogen AL等<sup>[11]</sup>研究发现，皮肤常驻微生物中表皮葡萄球菌产生的酚溶性调节蛋白与体脂膜中的AMP相互协同，增强了抗菌效果。皮肤微生物还可以分泌天然保湿因子神经酰胺，神经酰胺作为维持角质层的关键脂质可快速渗入角质层形成网状结构锁住水分，并通过增强表皮细胞内聚力而加强皮肤的屏障功能。Allhorn M等<sup>[12]</sup>研究发现，丙酸杆菌可分泌一种抗氧化活性酶——Rox P，其活性经证实与抗氧化剂（维生素C、维生素E和还原型谷胱甘肽）相当。此外，还可通过调节或促进皮肤表面的表皮葡萄球菌、乳酸杆菌等常驻有益菌群，对皮肤不仅具有滋润、营养作用，还能刺激真皮中成纤维细胞增殖和胶原纤维生长，达到祛皱抗衰，使皮肤更显年轻化的作用。越来越多的研究表明，皮肤微生态在皮肤屏障维护和疾病发生中起着重要作用，且与皮肤衰老存在密切联系。

3.2 皮肤老化对皮肤微生态的影响：衰老是生命个体伴随年龄增长在生命周期中必然发生的退行性变化，然而皮肤衰老是机体衰老最直观的表征，也是最受关注的一个健康问题。随着衰老进展，老化皮肤会发生一系列复杂、多维、立体改变，如表皮变薄、含水量减少，真皮层胶原纤维断裂并加速分解、皮下脂肪组织减少导致皮肤缺乏支撑而变得松弛。老化皮肤除了上述组织结构及生理变化之外，还与皮肤表面的微生态群落失衡密切相关，而微生物群落的变化或失衡可能会加速皮肤老化<sup>[13]</sup>。日本一项研究表明，年龄21~37岁的青年组与60~76岁的老年组人群皮肤微生物种群存在显著差异，老年组人群脸颊与前额棒状杆菌显著增加，而角质杆菌减少<sup>[14]</sup>。Dimitriu PA等<sup>[15]</sup>研究发现，随着年龄的增长，皮肤微生态发生重塑，微生物群落物种丰度逐渐增加，尤其是面部皮肤链球菌丰度增加显著，而角质细菌丰度降低，但腹部皮肤的不动杆菌丰度减少。王彩霞<sup>[3]</sup>采用16SrRNA高通量及内转录间隔区测序技术研究发现，衰老皮肤微生物菌落的丰度和多样性呈逐渐上升趋势，与衰老程度紧密相关的丙酸杆菌丰度则显著降低，棒状杆菌、枝孢菌等的丰度显著增加；通过进一步的皮肤衰老生理参数与皮肤微生物菌群相关性研究发现，皮肤角质层水分含量与链球菌属，皮脂含量与丙酸杆菌属，皮肤弹性与毛孢子菌属，呈正相关。Nodake Y等<sup>[16]</sup>在21名老年人的健康皮肤上接种表皮葡萄球菌菌株后发现，皮肤

油脂量显著增加,从而使皮肤水合作用增强,皮肤经皮水分散失显著减少。因此,衰老皮肤发生生理变化过程会影响皮肤微生物菌群的组分而促进皮肤老化,而皮肤微生物生态也能调节皮肤老化进程,两者互为因果关系。

3.3 通过调节皮肤微生态延缓皮肤老化:皮肤微生态与皮肤健康及皮肤衰老密切相关,因而有学者提出,可以通过调节皮肤微生物种群或促进益生菌的生长等方法改善皮肤生理表现,达到延缓皮肤衰老的目的<sup>[17]</sup>。一项研究表明,添加了一种嗜热链球菌(*Streptococcus thermophilus*)的化妆品可显著改善皮肤脂质屏障和皮肤干燥问题<sup>[18]</sup>。另有一项临床研究发现<sup>[19]</sup>,亚洲女性局部应用表皮葡萄球菌角蛋白发酵液能够增强皮肤屏障作用,改善皮肤弹性,提高真皮组织密度,且与皮肤老化表型相关的角质杆菌、葡萄球菌、棒状杆菌和乳酸杆菌等丰度增加,表明有益菌可能会影响皮肤老化和菌群多样性。由于皮肤暴露于阳光下的概率明显较高,因此紫外线引起的皮肤老化是最受关注的问题。紫外线照射可影响皮肤多种细胞成分和组织结构变化,引起皮肤松弛、脆性增加、皱纹增多等所谓的“光老化改变”<sup>[20]</sup>。近年研究发现,益生菌能够保护皮肤并减缓紫外线引起的光老化作用<sup>[21]</sup>。在紫外线诱导的体外光老化模型中,布氏乳酸杆菌可通过降低弹性蛋白酶活性、促进I型胶原蛋白表达发挥抗光老化作用<sup>[22]</sup>。Im AR等<sup>[23]</sup>研究发现,嗜酸乳杆菌IDCC3302可通过降低UVB诱导的人角质形成细胞IL-1 $\beta$ 、IL-8和TNF- $\alpha$ 表达,抑制JNK、MEK和ERK通路激活,提高抗氧化酶的活性和皮肤水合作用,从而起到抗老化的效果。Wang R等<sup>[24]</sup>研究发现,作为最常见的益生菌,双歧杆菌及其发酵裂解物能够促进AMP因子表达,提高抗过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶的活性,从而显著增强皮肤屏障功能,已被发现可有效减少痤疮和改善特应性皮炎。

#### 4 小结

综上所述,常驻微生物与暂驻微生物共同构成了皮肤微生态,诸多研究揭示了皮肤微生态变化与皮肤衰老之间的关系,而且众多学者尝试通过调节皮肤微生态来延缓皮肤老化。迄今关于皮肤微生态和皮肤老化关系的研究主要存在以下问题:①关于常驻微生物与暂驻微生物相互作用的研究尚属空白,两者是相互制衡还是相互促进,以及两者之间相互作用的机制并未有研究进行探索;②现有的关于益生菌的对皮肤保护或抗老化的研究标准不一,选用的益生菌品种多样,效果指标不一致,效果判定的标准也不统一,不能形成有效对比;③现有的针对皮肤微生态对皮肤保护机制的研究主要集中在抑制有害菌、保水保湿、抗氧化、刺激真皮层纤维细胞增殖和胶原纤维生长上,关于其深层机制的研究很少,这一点对开发新的皮肤抗衰老产品具有重要意义;④大多数研究只是处于实验阶段,临床应用较少,而且以国外研究为多,国内相关研究较少。

与其他器官系统的微生态相似,皮肤微生态同样具有复杂的生理机制与微妙的平衡机制,对皮肤微生态的研究需要相对完善统一的试验设计与效果指标的设定,并且可借鉴发展相对成熟的肠道微生态研究方法。生态调节或益生菌植入等重塑菌群稳态的方法可能为皮肤抗衰老治疗提供新思路,但目前临床研究较少,仍需要有效的临床研究证实微生态延缓皮肤衰老的有效性及其安全性。有必要深入了解皮肤微生态、微生态与皮肤衰老的深层生物学机制,并从微生态角度促进皮肤健康、延缓衰老,以期能为皮肤衰老相关研究及后续开发皮肤微生态产品提供参考。

#### 【参考文献】

- [1]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,鞠强,等.皮肤微生态与皮肤健康专家共识(第1部分:皮肤微生态概述)[J].临床皮肤科杂志,2022,51(11):701-704.
- [2]Choi E H. Aging of the skin barrier[J]. Clin Dermatol, 2019,37(4):336-345.
- [3]王彩霞.中国女性皮肤衰老与生理参数及皮肤微生物的关系研究[D].上海:上海应用技术大学,2021.
- [4]袁会敏,刘银辉.后生元在皮肤健康与美容领域的开发与应用[J].中国微生态学杂志,2023,35(12):1475-1482.
- [5]缙卫军,牛玉芝,缙奕显.微生态护肤与皮肤健康[J].精细与专用化学品,2023,31(8):9-15.
- [6]Chu D M, Ma J, Prince A L, et al. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery[J]. Nat Med, 2017,23(3):314-326.
- [7]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.
- [8]Byrd A L, Belkaid Y, Segre J A. The human skin microbiome[J]. Nat Rev Microbiol, 2018,16(3):143-155.
- [9]武涛,刘慧,于娟丽,等.环境污染物TCDD对皮肤老化的影响[J].环境科学导刊,2024,43(4):60-64.
- [10]Zheng Y, Hunt R L, Villaruz A E, et al. Commensal *Staphylococcus epidermidis* contributes to skin barrier homeostasis by generating protective ceramides[J]. Cell Host Microbe, 2022,30(3):301-313.
- [11]Cogen A L, Yamasaki K, Sanchez K M, et al. Selective antimicrobial action is provided by phenol-soluble modulins derived from *Staphylococcus epidermidis*, a normal resident of the skin[J]. J Invest Dermatol, 2010,130(1):192-200.
- [12]Allhorn M, Arve S, Brüggemann H, et al. A novel enzyme with antioxidant capacity produced by the ubiquitous skin colonizer *Propionibacterium acnes*[J]. Sci Rep, 2016,6:36412.
- [13]Luna P C. Skin microbiome as years go by[J]. Am J Clin Dermatol, 2020,21(Suppl 1):12-17.
- [14]Farage M A, Miller K W, Elsner P, et al. Functional and physiological characteristics of the aging skin[J]. Aging Clin Exp



- Res, 2008,20(3):195-200.
- [15]Dimitriu P A, Iker B, Malik K, et al. New insights into the intrinsic and extrinsic factors that shape the human skin microbiome[J]. mBio, 2019,10(4):e00839-e00919.
- [16]Nodake Y, Matsumoto S, Miura R, et al. Pilot study on novel skin care method by augmentation with *Staphylococcus epidermidis*, an autologous skin microbe—A blinded randomized clinical trial[J]. J Dermatol Sci, 2015,79(2):119-126.
- [17]何聪芬, 张博. 一起走进皮肤微观世界——皮肤微生态[OL].2019-12-24. <http://www.cnpharm.com/c/2019-12-24/697737.shtml>.
- [18]Di Marzio L, Cinque B, Cupelli F, et al. Increase of skin-ceramide levels in aged subjects following a short-term topical application of bacterial sphingomyelinase from *Streptococcus thermophilus*[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2008,21(1):137-143.
- [19]Kim J, Lee Y I, Mun S, et al. Efficacy and safety of *Epidermidibacterium* keratini EPI-7 derived postbiotics in skin aging: a prospective clinical study[J]. Int J Mol Sci, 2023,24(5):4634.
- [20]郑博文, 高碧钰, 范培艳, 等. 雪莲花抗皮肤老化的应用研究进展[J]. 皮肤与性病, 2024,46(4):242-244.
- [21]陈漪汶, 文霞, 黄健聪, 等. 皮肤微生态和益生菌抗老化研究进展[J]. 日用化学工业, 2023,53(4):459-464.
- [22]Kang Y M, Hong C H, Kang S H, et al. Anti-photoaging effect of plant extract fermented with *Lactobacillus buchneri* on CCD-986sk fibroblasts and HaCaT keratinocytes[J]. J Funct Biomater, 2020,11(1):3.
- [23]Im A R, Lee B, Kang D J, et al. Protective effects of tyndallized *Lactobacillus acidophilus* IDCC 3302 against UVB induced photodamage to epidermal keratinocytes cells[J]. Int J Mol Med, 2019,43(6):2499-2506.
- [24]Wang R, Yan S, Ma X, et al. The pivotal role of *Bifida Ferment* Lysateon reinforcing the skin barrier function and maintaining homeostasis of skin defenses in vitro[J]. J Cosmet Dermatol, 2023,22(12):3427-3435.

[收稿日期]2023-12-22

本文引用格式: 史敏, 程薇薇, 毕芳芳, 等. 皮肤微生态与皮肤老化关系的研究进展[J]. 中国美容医学, 2024,33(12): 189-192.

## 单细胞测序技术在纤维化疾病中的应用进展

云娇 谢如欣 张师玮 钟爱 综述, 陈俊杰 审校

(四川大学华西医院整形外科/烧伤科 四川 成都 610000)

**[摘要]**纤维化疾病是由异常的损伤修复反应引起的病理改变, 通常表现为间质细胞及细胞外基质的过度沉积, 导致组织器官结构破坏和功能丧失, 是许多疾病致残、致死的主要原因。单细胞测序技术出现之前, 对纤维化疾病的研究主要局限于组织层面及细胞的平均状况, 缺乏单一细胞水平的研究, 在揭示细胞异质性或疾病相关细胞类型方面还存在很多局限性, 这可能是纤维化疾病发病机制尚未完全阐明的重要原因。本文对单细胞测序技术在纤维化疾病中的最新研究进展进行总结和评述, 从单个细胞层面鉴别纤维化疾病间质细胞的异质性和细胞亚型及其发挥的作用, 以期对纤维化疾病发病机制的深入研究提供一定参考。

**[关键词]**单细胞测序; 纤维化疾病; 细胞异质性; 细胞亚型; 发病机制

**[中图分类号]**R641 **[文献标志码]**A **[文章编号]**1008-6455 (2024) 12-0192-05

## Application Progress of Single-cell RNA Sequencing Technology in Fibrotic Diseases

YUN Jiao, XIE Ruxin, ZHANG Shiwei, ZHONG Ai, CHEN Junjie

(Department of Burn and Plastic Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610000, Sichuan, China)

**Abstract:** Fibrotic diseases are a tissue fibrotic disorder arising following an aberrant wound-healing response. Fibrosis, characterized by interstitial cells proliferation and excessive accumulation of extracellular matrix (ECM), contributes to a high level of morbidity and mortality worldwide. Fibrosis can affect any organ, leading to progressive tissue and organ dysfunction. To date, the etiopathogenesis of fibrotic diseases has not been thoroughly elucidated, which is partially due to the incomplete

基金项目: 四川省自然科学基金 (编号: 2023NSFSC0667)

通信作者: 陈俊杰, 主任医师、教授; 研究方向为体表及软组织肿瘤。E-mail: cjjemail@163.com

第一作者: 云娇, 住院医师、硕士研究生; 研究方向为体表及软组织肿瘤。E-mail: yunjiao4895@163.com