

# 后生元在皮肤健康领域中的作用与研究进展

马伟<sup>1,2</sup>, 王景桃<sup>1,2</sup>, 贾婷<sup>1,2</sup>, 宋丽雅<sup>\*1,2</sup>

1 北京工商大学 轻工科学与工程学院 化妆品系, 北京 100048

2 北京植物资源研究与开发重点实验室, 北京 100048

马伟, 王景桃, 贾婷, 宋丽雅. 后生元在皮肤健康领域中的作用与研究进展[J]. 微生物学通报, 2024, 51(9): 3241-3254.

MA Wei, WANG Jingtao, JIA Ting, SONG Liya. Roles and research progress of postbiotics in skin health[J]. Microbiology China, 2024, 51(9): 3241-3254.

**摘要:** 皮肤是人体最大的器官, 也是人体第二大微生物群的载体。皮肤是抵御外部刺激的屏障, 紫外线、雾霾等外界环境的刺激会造成皮肤损伤, 引起皮肤老化或屏障受损。后生元被定义为“赋予宿主健康益处的无生命微生物或其成分的制剂”。近年来的研究表明, 后生元在维护皮肤健康方面具有极大潜力。本文介绍了后生元及其类型, 阐述了后生元在修复皮肤屏障、促进伤口愈合、抵御皮肤光老化以及调节皮肤微生物群等方面的潜在作用, 为后生元在皮肤健康益处的深入研究及原料开发提供参考。

**关键词:** 后生元; 皮肤健康; 皮肤屏障; 伤口愈合; 皮肤光老化; 皮肤微生物群

## Roles and research progress of postbiotics in skin health

MA Wei<sup>1,2</sup>, WANG Jingtao<sup>1,2</sup>, JIA Ting<sup>1,2</sup>, SONG Liya<sup>\*1,2</sup>

1 Department of Cosmetics, School of Light Industry Science and Engineering, Beijing Technology and Business University, Beijing 100048, China

2 Beijing Key Laboratory of Plant Research and Development, Beijing 100048, China

**Abstract:** The skin is the largest organ and the carrier of the second largest microbiota in the human body, playing a role in defending against the stimuli from the external environment. External stimuli such as UV rays and fog and haze can cause injuries in the skin, resulting in skin aging or barrier damage. Postbiotics are defined as preparations of inanimate microorganisms or their components that confer health benefits on the host. Recent studies have shown that postbiotics have the potential for maintaining skin health. This article introduces the concept and types of postbiotics

资助项目: 北京工商大学 2022 年研究生科研能力提升计划

This work was supported by the Graduate Research Capacity Improvement Program of Beijing Technology and Business University in 2022.

\*Corresponding author. E-mail: songly200512@126.com

Received: 2023-12-27; Accepted: 2024-03-08; Published online: 2024-04-12

and describes the potential role of postbiotics in repairing the skin barrier, promoting wound healing, protecting the skin from photoaging, and regulating the skin microbiota, with the aim of providing a reference for in-depth research on the benefits of postbiotics in skin health and the development of raw materials.

**Keywords:** postbiotics; skin health; skin barrier; wound healing; skin photoaging; skin microbiota

人体皮肤覆盖全身,被称为“人体最大的器官”。皮肤由表皮、真皮、皮下组织及皮肤附属物组成。它将深层组织与外部环境隔开,是保护机体免受外界环境刺激和损害的第一道防线,同时皮肤通过物质交换和接受刺激来确保与外部环境的接触。皮肤能够执行各种复杂的功能,如抵御物理因子、化学因子及生物因子的危害。同时,还在免疫反应、体温调节和新陈代谢等方面发挥着重要功能。

益生菌在促进人体健康和疾病治疗等领域已有许多研究与应用,研究表明益生菌具有多种作用,如提高机体免疫力、改善人体肠胃健康、维持皮肤健康,以及预防和治疗癌症等<sup>[1-5]</sup>。许多研究已经证实了益生菌对皮肤健康具有积极的影响,然而将活的益生菌直接作用在皮肤表面发挥功效或者完善皮肤上的微生物群落,其难点在于将其作用于皮肤上时如何保证他们的活性及稳定性<sup>[5-6]</sup>。有证据表明,细菌活力并不是促进皮肤健康所必需的,因为并非所有作用机制和临床效果都与活细菌直接相关<sup>[7]</sup>。同时,活的微生物作用于皮肤上可能会引起如全身感染、过度炎症反应且增加转移抗生素耐药性的风险,其安全性需要更加严谨地评估<sup>[6,8]</sup>。因此,“后生元”这一新的有关益生菌的概念被提出。2021年,国际益生菌和益生元科学协会(International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics, ISAPP)将后生元定义为“对宿主健康有益的无生命微生物和/或其成分的制剂”<sup>[9]</sup>。

这一概念的提出基于微生物是通过分泌各

种代谢物来产生积极作用的,相较于益生菌,后生元可以在抗生素治疗期间给药而不影响疗效,在稳定性、生产应用及安全性上具有更大的优势。目前已在针对皮肤病(痤疮、特应性皮炎、头皮屑、脱发)和改善皮肤状况等的多项临床研究上表明了后生元应用的安全性<sup>[10-17]</sup>。随着对后生元研究的不断深入,越来越多的研究证据表明后生元在修复皮肤屏障、促进伤口愈合、抵御皮肤光老化、调节皮肤微生物群和抗菌防御等方面具有应用潜力<sup>[18-21]</sup>。本文结合国内外的相关研究进展,对后生元在维持皮肤健康方面的作用进行总结,以期对后生元预防或治疗皮肤问题提供参考。

## 1 后生元概述

后生元作为一种新型促进健康的因子在改善皮肤健康问题方面展现出巨大的潜力。用于描述“后生元”的名词经历了多次演变,如副益生菌(paraprobiotics)、幽灵益生菌(ghost probiotics)、元生素(metabiotics)、肽化益生菌(tyndallized probiotics)、副精神物(para-psychobiotic)及细菌裂解物(bacterial lysates)等<sup>[22]</sup>。目前的研究表明后生元具有抗氧化、抗炎、抗高血压、降低胆固醇、预防肥胖、改善葡萄糖代谢、免疫调节及抵御皮肤衰老等功效<sup>[23-24]</sup>。相较于益生菌,后生元具有不可替代的优势,它能降低抗生素耐药性转移的风险,对与宿主细胞相互作用的皮肤常驻微生物群而言具有更高的特异性,还具有明确的化

学组成、安全的剂量参数及更高的安全性<sup>[25]</sup>, 在运输、储存、具体应用中也更加稳定。有研究表明, 后生元在免疫系统受损的患者中可以减少微生物易位、感染或引发炎症反应的风险<sup>[26]</sup>, 还可以利用多种代谢物的组合活性来发挥更大的作用<sup>[27]</sup>。因此, 后生元在皮肤健康方面有极大的发展前景和应用潜力。

## 2 后生元类型

后生元的特点是以微生物作为起点并由用于生产的灭活技术或灭活程序所构成, 因而后生元的类型主要与细菌菌株的类型、培养物质及后续的细菌处理方式有关。根据 ISAPP 提出的后生元定义, 后生元的类型可划分为无生命微生物、微生物代谢物、微生物裂解物及微生物细胞成分。

无生命微生物是指将活细菌通过热处理、超声破碎、紫外线照射、冷冻干燥、超临界 CO<sub>2</sub> 等方法灭活<sup>[28]</sup>, 在选择灭活方法时要以保留微生物提供的益处为前提。

微生物代谢物通过体外培养即可获得, 通过优化发酵条件使代谢物的产量达到最大, 再通过离心、透析、冻干等步骤将所得溶液进行提取, 以分离细菌细胞和细菌代谢产物, 这些物质包括胞外多糖、短链脂肪酸、共轭亚油酸、氨基酸、分泌蛋白、细菌素、维生素和神经递质等<sup>[29-30]</sup>。

微生物裂解物可以通过物理或者化学的手段来实现, 如超声处理、热处理、酶解法等。细菌裂解物是通过细菌细胞裂解释放的可溶性分子, 从而在外界模拟细胞内物质和功能条件来发挥作用。

微生物细胞成分包括细胞表面蛋白、肽聚糖、磷壁酸和囊泡等, 它们在免疫调节等方面具有潜在作用<sup>[12]</sup>。

## 3 后生元在皮肤健康中的作用

### 3.1 后生元在抵御皮肤光老化中的作用

光老化是皮肤老化的主要原因之一, 皮肤在长期暴露于环境紫外线辐射条件下会引起光氧化损伤和光老化, 进而导致皮肤组织结构和功能的损伤或退化。太阳辐射光谱包括 UVB (280–320 nm)、UVA (320–400 nm)、可见光 (400–700 nm) 和红外辐射 (>700 nm)<sup>[31]</sup>。辐射穿透皮肤的能力取决于波长, 如 UVB 仅能穿透表皮, UVA 可以进入真皮, 而可见光与红外辐射可以到达皮下脂肪组织。其中 UVB 和 UVA 会损伤 DNA 和细胞外基质 (extracellular matrix, ECM), 并诱导免疫抑制; 过度暴露于紫外线辐射还能增加活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的形成, 在较高浓度下会损害构成皮肤胶原蛋白和弹性蛋白的主要蛋白质<sup>[32]</sup>。目前, 已有相关研究发现后生元可以通过调节相关信号通路、上调抗氧化酶表达或提高 I 型胶原蛋白含量等方式抵御皮肤光老化<sup>[18,33]</sup>。

副干酪乳杆菌 (*Lactobacillus paracasei*) 是一种从健康成人肠道中分离出来的成熟益生菌, Xu 等<sup>[18]</sup>对热灭活的副干酪乳杆菌在改善 UVB 诱导的氧化损伤和光老化及其机制方面进行了探究, 实验结果表明热灭活的副干酪乳杆菌通过减少正常人真皮成纤维细胞 (normal human dermal fibroblast, NHDF) 和小鼠黑色素瘤细胞 (B16-F10 Cell Line, B16F10) 中 DNA 损伤来阻止 UVB 诱导的细胞毒性; 该后生元通过增加 NHDF 细胞中谷胱甘肽含量、与 Sirt1/PGC-1 $\alpha$ /Nrf2 信号通路激活相关的抗氧化酶活性和 mRNA 水平来改善 UVB 诱导的氧化损伤。Sirt1 是哺乳动物体内一种 NAD<sup>+</sup> 依赖性组蛋白脱乙酰酶, 可以抵抗内皮细胞的衰老<sup>[34]</sup>。它能调节重要的转录因子如 Nrf2 和 PGC-1 $\alpha$ , 前者负责抗氧化酶的转录, 是抗氧化防御和衰老过程的主调节器<sup>[35]</sup>, 后

者是与 Nrf2 活化相关的酶。同时,热灭活副干酪乳杆菌通过在 NHDF 细胞中发挥与(JNK, p38)/(c-Fos, c-Jun)信号通路有关的抗皱效应,以及在 B16F10 细胞中发挥与 PKA/CREB/MITF 信号通路相关的抗黑色素生成作用,从而减轻 UVB 诱导的光老化<sup>[18]</sup>。同样地,有报道显示乳酸杆菌(*Lactobacillus* sp.) KOLBM20 裂解物也可通过抑制 UVB 诱导的 JNK、p38 和 ERK 相关信号通路的激活来阻止 UVB 诱导的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-1 表达来缓解光老化<sup>[36]</sup>。嗜酸乳杆菌(*L. acidophilus*)可以抑制 ERK、JNK 和 p38 信号传导,进一步降低 MMP-1、MMP-2 和 MMP-9 水平,从而在人表皮角质形成细胞中发挥抗皱作用<sup>[37]</sup>。

ECM 是由弹性纤维和胶原纤维构成的三维网络,并由透明质酸(hyaluronic acid, HA)等基质包围以保持皮肤的弹性和丰满度。然而,基质金属蛋白酶是细胞外锌依赖性酶家族的代表,能够降解 ECM<sup>[38]</sup>。它们之间的失衡会导致皮肤结构被破坏,导致皮肤干燥,形成皱纹及皮肤老化。UVA 辐射会诱导 MMP 的活性,加速细胞外基质胶原蛋白和弹性纤维的降解<sup>[39]</sup>。另外,紫外线辐射还能通过阻断 TGF- $\beta$ /Smad 信号传导来减少 I 型胶原蛋白的合成<sup>[40]</sup>,而 I 型胶原蛋白是修复 UVA 损伤的主要途径之一。有研究发现,从米酒中分离出的解淀粉芽孢杆菌(*Bacillus amyloliquefaciens*)所制备的细菌裂解液(BAL1)能上调 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路中转导和靶基因 I 型前胶原的 mRNA 表达,在一定程度上延缓了 MMP-1 对纤维状胶原蛋白的降解;同时 BAL1 可促进 Nrf2 的核移位,在一定程度上激活抗氧化酶基因的转录,从而减轻 UVA 诱导的氧化应激对细胞的损伤<sup>[33]</sup>。这些结果表明了后生元 BAL1 作为抗氧化剂和抗衰老成分的潜在应用价值。此外,有研究表明凝结芽孢杆菌(*Bacillus coagulans*)胞外代谢产物能够保护真皮

成纤维细胞免受 UVA 造成的细胞死亡<sup>[41]</sup>。清酒乳杆菌(*Lactobacillus sakei*)细胞壁成分通过抑制 MAPK 信号(p38、JNK 和 NF- $\kappa$ B)显著阻断 MMP-1 的表达来增加胶原蛋白数量从而抵抗光老化<sup>[42]</sup>。含有乳酸乳球菌(*Lactococcus lactis*)发酵裂解物的乳液显示出对光谱中 UVA1 区域的吸收<sup>[43]</sup>,表明后生元还能作为紫外线吸收剂来抵御光老化。以上这些研究表明了后生元在抵御皮肤光老化方面的潜力。不过目前针对该方面的临床研究较少,需要更多相关研究来填补这些空白。

### 3.2 后生元在修复皮肤物理屏障中的作用

人体皮肤是由表皮、真皮和皮下组织构成的一道物理和生理屏障,是保护机体免受外界环境刺激和伤害的第一道防线,皮肤功能的维持主要依赖健全的皮肤屏障。对于皮肤物理屏障来说,表皮角质层是主要屏障之一,它由鳞状角质细胞组成。在角质细胞增殖、分化及向皮肤表面迁移后,角质细胞逐渐嵌入脂质的皮肤基质中,最终角质形成细胞及其产物组成了皮肤物理屏障<sup>[44]</sup>。皮肤屏障的多种功能,包括结构功能、调节功能、吸湿功能和信号功能,都依赖于表皮蛋白质<sup>[45]</sup>。例如,丝聚合蛋白(filaggrin, FLG)对角蛋白成束形成致密的角蛋白丝以及在角化层形成扁平鳞片过程中至关重要<sup>[46]</sup>。此外,在角化过程中,兜甲蛋白(loricrin, LOR)与 S100 蛋白、晚期角化包膜家族蛋白和外皮蛋白在转谷氨酰胺酶的作用下交联,形成坚固的角化包膜,作为抵御外部环境的屏障<sup>[47]</sup>。皮肤屏障的功能或结构缺陷都可能诱发各种皮肤问题,如缺水脱皮、干痒紧绷、泛红敏感,甚至诱发特应性皮炎和银屑病等皮肤疾病<sup>[48]</sup>。

近年来的研究发现后生元具有修复皮肤物理屏障的作用,具体途径包括提高皮肤中具有锁水功能物质的分泌、调节相关功能蛋白的表

达、增加表皮层厚度和改善皮肤渗透性等。如 Lee 等<sup>[19]</sup>探究了唾液乳杆菌(*Lactobacillus salivarius*) MG242 和发酵乳杆菌(*Lactobacillus fermentum*) MG901 无细胞上清液在人角质形成细胞中的屏障增强和保湿作用;结果显示, MG242 和 MG901 通过调节角质形成细胞中透明质酸合酶 HAS 2/3 以及 FLG mRNA 的表达来改善皮肤的保湿和屏障功能。HA 是存在于人体皮肤上的酸性黏多糖,具有优异的锁水功能<sup>[49]</sup>。FLG 能够连接角蛋白并使其聚集成纤维束, FLG 缺乏造成的皮肤屏障受损也是众所周知特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)发展的诱发因素<sup>[50]</sup>。一项临床随机、双盲安慰剂对照实验的结果显示受试者的经表皮水分散失(trans epidermal water loss, TEWL)显著减少,研究表明皮肤屏障加强可能与水通道蛋白 3(aquaporin3, AQP3)和 FLG 的表达增加有关<sup>[51]</sup>。皮肤屏障基因与皮肤屏障功能障碍相关, LOR 同样是皮肤屏障蛋白的一种, LOR 与 FLG 的协调表达对于皮肤屏障的成熟至关重要<sup>[46-47]</sup>。Jung 等<sup>[52]</sup>发现鼠李糖乳杆菌(*Lactobacillus rhamnosus*)裂解物能够有效提升人表皮模型中 LOR 和 FLG mRNA 的表达并减弱皮肤模型通透性,从而改善表皮屏障障碍。双歧杆菌(*Bifidobacterium* sp.)是一类益生菌, Ma 等<sup>[53]</sup>研究发现双歧杆菌发酵上清液能够通过上调 HaCaT 细胞中转谷氨酰胺酶 1(transglutaminase 1, TGM1)、内披蛋白(involucrin, IVL)、FLG、LOR 和 AQP3 等屏障相关分子的 mRNA 表达增强皮肤屏障功能。Collins 等<sup>[54]</sup>探究了一种乳酸菌发酵过程中产生的松醇和氨基酸等代谢产物的活性,在使用这些后生元治疗后,细胞的活力和能量增强,细胞分化标志物外膜蛋白和 FLG 表达增加,从而使表皮的厚度增加以进一步加固皮肤屏障。

紧密连接(tight junction, TJ)是除角质层外表皮的两个主要屏障之一。TJ 是角质层下方用于封闭颗粒层中相邻角质细胞间隙的细胞间连接复合体,它由包括闭合蛋白(occludin)、连接黏附分子的跨膜蛋白、claudin 蛋白,以及包括多 PDZ 结构域蛋白-1 (multi-pdz domain protein-1, MUPP-1), 闭锁小带蛋白-1 (zonula occluden-1, ZO-1)、ZO-2、ZO-3、和 symplekin 在内的斑块蛋白组成。在成人皮肤中已经鉴定出多种构成 TJ 的蛋白,包括 claudin 1、3、4、5、7、8、10、12、16、17、occludin 和 ZO-1 蛋白<sup>[55]</sup>。Pang 等<sup>[56]</sup>探究了一种酵母(*Saccharomycopsis* sp.)发酵滤液对人角质形成细胞屏障功能的影响,结果表明该后生元上调了人角质形成细胞中 claudin-3、claudin-4、occludin 和 ZO-1 蛋白的表达,其中 claudin-1 的 mRNA 和蛋白水平呈剂量依赖性上调。此外,通过跨上皮电阻(trans epithelial electrical resistance, TER)值对发酵滤液处理的人角质形成细胞中渗透性屏障功能进行测定;结果表明,TER 以剂量依赖性方式显著增加,表明经发酵滤液处理的表皮角质形成细胞的渗透性屏障功能得到显著改善<sup>[56]</sup>。

### 3.3 后生元在伤口愈合中的作用

皮肤的伤口愈合是一个普遍却又复杂的过程,分为炎症、细胞增殖、新组织形成以及组织重塑几个不同但又相互重叠、高度协调的有序事件。这些过程涉及的生物过程包括血管生成反应、炎症反应调节、基质沉淀、白细胞募集和上皮化<sup>[57]</sup>。在伤口研究中,局部应用后生元可被视为一种新的治疗方法,它可以在发挥作用的同时,避免引入活益生菌带来潜在危害。

最近一项研究发现发酵乳杆菌(*L. fermentum*)、罗伊氏乳杆菌(*L. reuteri*)和枯草芽孢杆菌(*B. subtilis*)发酵上清液制备的冷霜能够不同程度地提高大鼠皮肤的伤口愈合能力,组

织学评估显示, 3种后生元分别制备的3种冷霜在外用于大鼠皮肤伤口后, 对上皮化、炎症、肉芽组织形成和纤维化等不同过程均产生不同程度的影响; 同时, 大鼠皮肤组织中的羟脯氨酸含量较未治疗大鼠都得到了显著提高<sup>[20]</sup>。羟脯氨酸是胶原蛋白的基本成分, 可用作皮肤组织中胶原生成的生物标志物。羟脯氨酸含量的提升能够反映伤口愈合期间胶原蛋白的增加<sup>[58]</sup>, 这可能与成纤维细胞的增殖以及胶原合成降解相关酶的作用有关<sup>[40]</sup>。胶原蛋白能够强化细胞外基质, 改善结缔组织的形成, 增加与修复组织相关的血管化, 对伤口愈合过程至关重要<sup>[59]</sup>。如有研究报道热杀灭的植物乳杆菌(*L. plantarum*)能够提高胶原蛋白合成, 并通过参与TGF- $\beta$ /pSmad信号转导抑制 $\alpha$ SMA、Smad2/3和磷酸化Smad2的表达, 上调MMP-1的表达, 从而促进再上皮化并抑制肌成纤维细胞的过度积累, 从而显示对皮肤伤口愈合的有益潜力<sup>[60]</sup>。此外, Heo等<sup>[61]</sup>的研究表明来源于人体皮肤的藤黄微球菌(*Micrococcus luteus*)发酵上清液可促进应激条件下角质形成细胞中促炎因子IL-1 $\beta$ 、胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)的下调以及水通道蛋白AQP3的上调, 这些作用可能通过减少局部炎症和促进损伤部位的组织水合作用来改善伤口愈合。同时临床结果显示, 该后生元可以显著提高受试者皮肤水合度并显示即时保湿效果, 所有参与者也未出现皮肤的不良反应<sup>[61]</sup>。

相较于健康人, 糖尿病患者的身体内部活动减少, 血管生成延迟, 伤口愈合过程减缓。血管生成在伤口愈合过程中发挥着重要作用, 参与了促炎细胞因子分泌、生长因子调节及修复细胞聚集等过程<sup>[62]</sup>。此外, 伤口愈合过程中涉及皮肤菌群的相互作用被认为是有益的, 因为它们能促进先天性免疫反应。炎症期是伤口

愈合过程的第一阶段, 涉及中性粒细胞和巨噬细胞分泌各种生长因子和细胞因子。Nam等<sup>[63]</sup>将热杀灭的韩中大乳球菌(*L. chungangensis*) CAU 1447局部应用于糖尿病小鼠皮肤来研究皮肤的伤口愈合能力, 结果表明CAU 1447可以促使伤口皮肤愈合因子、细胞因子(IL-4、IL-6、IL-10和TNF- $\alpha$ )、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)以及趋化因子(CCL2和CXCL4)的早期表达, 有效促进糖尿病小鼠的伤口愈合。细胞因子、生长因子和趋化因子是确定伤口修复的关键生理和分子机制<sup>[64]</sup>。TGF- $\beta$ 1、VEGF、PDGF和FGF是具有代表性的生长因子, 他们在血管生成、肉芽组织形成、再上皮化、胶原沉积和炎症等伤口愈合过程的每个阶段都发挥着重要作用<sup>[65]</sup>。在趋化因子中, CCL2和CXCL4可通过巨噬细胞的浸润调节伤口的组织形成、炎症、肉芽形成和再上皮化<sup>[66]</sup>。IL-4、IL-6、IL-10和TNF- $\alpha$ 是调节炎症相关的细胞因子<sup>[67]</sup>。

此外, 一项研究探究了植物乳杆菌(*L. plantarum*) USM8613作为治疗金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)皮肤感染和伤口愈合的天然替代品的可能性<sup>[68]</sup>, 结果表明, 富含蛋白质的发酵上清液通过抑制机会性金黄色葡萄球菌的生长, 并通过刺激伤口部位 $\beta$ -防御素的表达来促进先天性免疫, 从而发挥伤口愈合的功能; 发酵上清液中提取的部分蛋白质还能提高细胞因子和趋化因子(TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-4、IL-6、TGF- $\beta$ 和MMP)在伤口各个恢复阶段的产生, 从而加快伤口恢复。 $\beta$ -防御素是一组3–5 kDa、富含半胱氨酸的阳离子 $\beta$ -片肽, 在皮肤宿主免疫防御中发挥着重要作用; 它通过破坏膜的完整性导致病原细胞裂解, 从而具有广谱抗菌特

性<sup>[69]</sup>。另外有研究报道,热杀灭的植物乳杆菌(*L. plantarum*)可以通过胱天蛋白酶募集域蛋白9(caspase recruitment domain protein 9, CARD9)介导的信号传导来促进小鼠皮肤的伤口闭合、再上皮化、肉芽形成以及 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)阳性肌成纤维细胞的累积面积,以及白细胞的局部浸润<sup>[70]</sup>。CARD9 是通过 C 型凝集素受体(C-type lectin receptor, CLR)激活 NF- $\kappa$ B 的重要信号衔接分子,在伤口愈合中发挥着关键作用<sup>[71]</sup>。

### 3.4 后生元在调节皮肤微生物群中的作用

皮肤微生物群及其与皮肤和皮肤环境之间的相互作用是近年来皮肤和化妆品研究领域的一大方向与目标<sup>[72]</sup>。对微生物群进行干预和精细调节以改善上述皮肤状况是一个新兴的研究领域,皮肤微生物有助于皮肤稳态的建立,并可以调节宿主的炎症反应,在皮肤防御、调节环境与身体信息传递、平衡皮肤健康方面发挥重要的作用<sup>[73]</sup>。皮肤微生物群结构和功能的不平衡与几种皮肤状况相关。例如,在特应性皮炎患者中发现皮肤微生物多样性下降<sup>[74]</sup>,金黄色葡萄球菌的数量与皮炎的严重程度有关<sup>[75-76]</sup>;痤疮患者皮肤上表现出产生毒力因子的痤疮丙酸杆菌(*Cutibacterium acnes*)菌株比例增加,继发于痤疮丙酸杆菌的表皮葡萄球菌(*Epidermidis staphylococcus*)增加<sup>[77-78]</sup>;在脂溢性皮炎患者皮肤上观察到了限制性马拉色菌(*Malassezia restricta*)、球形马拉色菌(*Malassezia globosa*)和表皮葡萄球菌的增加<sup>[79-80]</sup>;头皮屑患者皮肤表面出现限制性马拉色菌的增多以及痤疮丙酸杆菌的减少<sup>[81]</sup>。这些证据都表明了皮肤健康状态与皮肤微生物组成之间的密切联系。

Kim 等<sup>[21]</sup>将一种新型的放线菌门(*Actinobacteria*)产物角膜表皮杆菌(*Epidermidibacterium Keratini*)发酵滤液局部应

用于健康受试者 3 周后观察其皮肤微生物组及皮肤生物物理参数的变化,结果表明该后生元的使用改变了皮肤微生物组的多样性,其中包括丙酸杆菌属(*Cutibacterium*)、葡萄球菌属(*Staphylococcus*)、棒状杆菌属(*Corynebacterium*)、链球菌属(*Streptococcus*)、梭菌属(*Clostridium*)、罗氏菌属(*Rothia*)、乳酸杆菌属(*Lactobacillus*)、劳森菌属(*Lawsonella*)和普雷沃氏菌属(*Prevotella*);同时梭状芽孢杆菌和普雷沃氏菌的丰度发生了显著变化。该结果为后生元在增强皮肤环境中正常分布的微生物物种的多样性方面发挥的作用提供了证据。另外,一项针对特应性皮炎的随机双盲临床研究显示,患者连续 28 d 使用含有线状透明颤菌(*Vitreoscilla filiformis*)裂解物的润肤剂后,面部皮肤上黄单胞菌属(*Xanthomonas*)种群数量较对照组增加了 2 570 倍,临床症状得到改善<sup>[12]</sup>。副干酪乳杆菌(*L. paracasei*)是一种存在于人体肠道中的益生菌,具有增强免疫力、延缓衰老和降胆固醇等作用。一项最近的研究中,通过将含有热灭活副干酪乳杆菌的洗发水施用在 22 名受试者头皮 5 个月来探究对头皮微生物的影响,临床结果显示,受试者头皮上油脂分泌和头皮屑减少,头发生长增加;治疗前后头皮微生物组结果表明,球形马拉色菌丰度增加,限制性马拉色菌和痤疮丙酸杆菌丰度降低<sup>[82]</sup>。这些结果证明了热灭活的副干酪乳杆菌可以改善头皮状况并调节头皮微生物群,同时揭示微生物群多样性变化可能是调节皮脂分泌、头皮屑产生和毛发生长等头皮状况的潜在方式。另一项研究中发现热杀灭的韩中大乳球菌(*L. chungangensis*)可通过增加大鼠皮肤微生物群中假单胞菌属(*Pseudomonas*)和葡萄球菌属(*Staphylococcus*)的比例来促进伤口愈合和抑制病原体入侵<sup>[60]</sup>。以上研究表明针对皮肤微生物群的后生元解决方

案在维持皮肤健康和皮肤疾病发生方面具有巨大的潜力<sup>[83]</sup>。

### 3.5 对皮肤的其他作用

除上述功能外,后生元还具有例如缓解皮肤炎症、抑制皮肤病原微生物的功能。如有研究表明瑞士乳杆菌(*Lactobacillus helveticus*)和乳酸乳球菌(*L. lactis*)的无细胞上清液混合物可以提高金黄色葡萄球菌或痤疮丙酸杆菌

处理的 HaCaT 中 IL-8 和透明质酸水平<sup>[84]</sup>。干酪乳杆菌(*L. casei*)发酵上清滤液能够下调 *rhli* 和 *rhlr* 等群体感应相关基因,以及毒力基因 *pelf* 的表达,从而降低铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)的毒力和生物膜的形成<sup>[85]</sup>。表 1 详细列举了后生元在皮肤健康中发挥的作用、作用形式和研究类型等,这些潜在的作用都有待人们继续挖掘。

表 1 后生元在皮肤健康中的作用

Table 1 The role of postbiotics in skin health

Function	Source of postbiotics	Type of postbiotics	Type of experiment	References
Counteracts photoaging of the skin	<i>Lactobacillus paracasei</i>	Heat-inactivated cells	<i>In vitro</i>	[18]
	<i>Lactobacillus KOLBM20</i>	Cell lysates	<i>In vitro</i>	[36]
	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Cell-free supernatant	<i>In vitro</i>	[37]
	<i>Bacillus amyloliquefaciens</i>	Cell lysates	<i>In vitro</i>	[33]
	<i>Bacillus coagulans</i>	metabolites	<i>In vitro</i>	[41]
	<i>Lactobacillus sakei</i>	cellular component	<i>In vitro</i>	[42]
	<i>Lactobacillus lactis</i>	Cell lysates	<i>In vitro</i>	[43]
Repairing the skin's physical barrier	<i>Lactobacillus salivarius</i> MG242,	Cell-free supernatant	<i>In vitro</i>	[19]
	<i>Lactobacillus fermentum</i> MG901			
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Cell-free supernatant and metabolites	<i>In vitro</i>	[52]
	<i>Bifidobacterium</i>	Cell-free supernatant	<i>In vitro</i>	[53]
Promotes wound healing	<i>Yeast</i>	Cell-free supernatant	<i>In vitro</i>	[56]
	<i>Lactobacillus fermentum</i> , <i>Lactobacillus royale</i> , <i>Bacillus natto</i>	Cell-free supernatant	<i>In vivo</i>	[20]
	<i>Lactococcus chungangensis</i> CAU 1447	Heat-inactivated cells	<i>In vivo</i>	[63]
	<i>Lactobacillus plantarum</i>	Heat-inactivated cells	<i>In vitro</i>	[60,70]
	<i>Micrococcus luteus</i>	Cell-free supernatant	<i>In vivo, in vitro</i>	[61]
	<i>Lactobacillus plantarum</i>	Cell-free supernatant and metabolites	<i>In vivo, in vitro</i>	[68]
Regulates microbiota	<i>Epidermobacterium keratophilum</i> EPI-7	Cell-free supernatant	<i>In vivo</i>	[21]
	<i>Vitreoscilla filiformis</i>	Cell lysates	<i>In vivo</i>	[12]
	<i>Lactobacillus paracasei</i> GMNL-653	Heat-inactivated cells	<i>In vivo</i>	[82]
	<i>Lactococcus chungangensis</i> CAU 1447	Heat-inactivated cells	<i>In vivo</i>	[63]
Antimicrobial defense	<i>Lactococcus acidophilus</i>	Cell lysates	<i>In vivo, in vitro</i>	[86]
	<i>Bacillus coagulans</i>	Cell-free supernatant and metabolites	<i>In vivo, in vitro</i>	[11]
	<i>Lactobacillus salivarius</i> MG242,	Cell-free supernatant	<i>In vitro</i>	[19]
	<i>Lactobacillus fermentum</i> MG901			
	<i>Lactobacillus casei</i>	Cell-free supernatant	<i>In vitro</i>	[85]



## 4 总结与展望

本文综述了后生元在皮肤健康领域中的作用与研究进展,总结并论述了后生元、后生元类型以及后生元对皮肤具体的益生功能等(图1)。目前的研究发现,后生元可以在修复皮肤屏障、促进伤口愈合、抵御皮肤光老化以及调节皮肤微生物群等方面发挥潜力,能够有效改善皮肤问题甚至在一定程度上治疗皮肤疾病从而使皮肤恢复健康。

近年来已有很多后生元产品被应用于食品保鲜剂、肠胃保健品、化妆品天然原料和治疗皮肤疾病的抗生素等方面,为相关领域的发展奠定了基础。各大厂商也积极研发后生元相关产品,日本、北美、欧洲等地区的后生元相关产业也初见规模。中国在相关方面的研究虽起步较晚,但近年来有许多企业也在努力追赶。基于后生元相较于益生菌的优势,这种形式可能成为未来从微生物中获取活性物质并加以利用的主要方法。后生元独特的优势体现在:首先,后生元具有靶向调节作用,靶点不仅限于

皮肤,还包括肠道、口腔、泌尿生殖道等部位;其次,近些年来通过调节微生态改善皮肤健康是护肤领域研究的一大趋势,而后生元在这方面具有巨大潜力;最后,相较于益生菌,后生元具有良好的加工生产特性,因此可应用于药物、食品、化妆品、保健品等多个领域。

然而,由于后生元不能像益生菌一样在施用部位增殖或生长,一旦停止补充可能就无法提供持续的效果,因此需要更多研究来确定后生元诱导健康益处的量效关系。同时,相较于其他成熟的原料来说,其对于人体功效的具体作用机制探究还不够完善,安全性也同样需要更加严格的评估。此外,目前市场中后生元大部分来自乳酸菌等食品安全益生菌,之后的研究还可以凭借后生元独特的性质在保证安全性的前提下扩展后生元来源微生物的种类与范围,包括扩展到更大的非食品安全微生物种群或内源性微生物种群。同时需要更大规模、更加准确的体外试验和临床试验为相对应菌株的筛选和原料功效探究等提供支持。

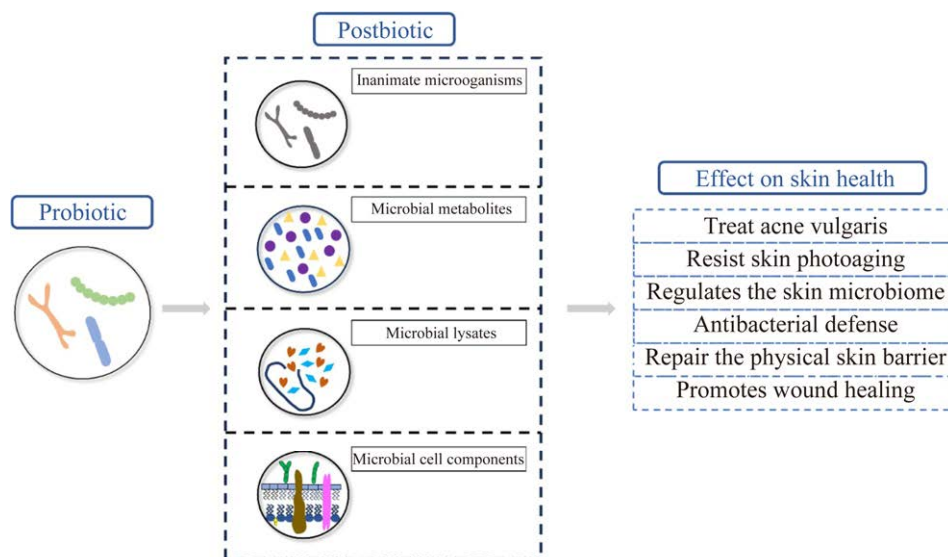


图1 后生元类型及对皮肤健康的效果

Figure 1 Types of postbiotic elements and their effects on skin health.

## REFERENCES

- [1] RATHER IA, BAJPAI VK, KUMAR S, LIM J, PAEK WK, PARK YH. Probiotics and atopic dermatitis: an overview[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2016, 7: 507.
- [2] BEDADA TL, FETO TK, AWOKE KS, GAREDEW AD, YIFAT FT, BIRRI DJ. Probiotics for cancer alternative prevention and treatment[J]. *Biomedecine & Pharmacotherapie*, 2020, 129: 110409.
- [3] LI JJ, ZHANG W, WANG C, YU Q, DAI RR, PEI XF. *Lactococcus lactis* expressing food-grade  $\beta$ -galactosidase alleviates lactose intolerance symptoms in post-weaning Balb/c mice[J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2012, 96(6): 1499-1506.
- [4] ACURCIO LB, SANDES SHC, BASTOS RW, SANT'ANNA FM, PEDROSO SHSP, REIS DC, NUNES ÁC, CASSALI GD, SOUZA MR, NICOLI JR. Milk fermented by *Lactobacillus* species from Brazilian artisanal cheese protect germ-free-mice against *Salmonella* Typhimurium infection[J]. *Beneficial Microbes*, 2017, 8(4): 579-588.
- [5] STAVROPOULOU E, BEZIRTZOGLU E. Probiotics in medicine: a long debate[J]. *Frontiers in Immunology*, 2020, 11: 2192.
- [6] THE LANCET GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY. Probiotics: elixir or empty promise?[J]. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2019, 4(2): 81.
- [7] LEE MJ, ZANG ZL, CHOI EY, SHIN HK, JI GE. Cytoskeleton reorganization and cytokine production of macrophages by *Bifidobacterium* cells and cell-free extracts[J]. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 2002, 12(3): 398-405.
- [8] ABBASI A, RAD AH, GHASEMPOUR Z, SABAHI S, KAFIL HS, HASANNEZHAD P, SAADAT YR, SHAHBAZI N. The biological activities of postbiotics in gastrointestinal disorders[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2022, 62(22): 5983-6004.
- [9] SALMINEN S, COLLADO MC, ENDO A, HILL C, LEBEER S, QUIGLEY EMM, SANDERS ME, SHAMIR R, SWANN JR, SZAJEWSKA H, VINDEROLA G. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics[J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2021, 18: 649-667.
- [10] CUI HC, GUO CQ, WANG Q, FENG CR, DUAN Z. A pilot study on the efficacy of topical lotion containing anti-acne postbiotic in subjects with mild-to-moderate acne[J]. *Frontiers in Medicine*, 2022, 9: 1064460.
- [11] MAJEED M, MAJEED S, NAGABHUSHANAM K, MUNDKUR L, RAJALAKSHMI H, SHAH K, BEEDE K. Novel topical application of a postbiotic, LactoSporin®, in mild to moderate acne: a randomized, comparative clinical study to evaluate its efficacy, tolerability and safety[J]. *Cosmetics*, 2020, 7(3): 70.
- [12] SEITÉ S, ZELENKOVA H, MARTIN R. Clinical efficacy of emollients in atopic dermatitis patients - relationship with the skin microbiota modification[J]. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 2017, 10: 25-33.
- [13] DE JESUS GFA, ROSSETTO MP, VOYTENA A, FEDER B, BORGES H, Da COSTA BORGES G, FEUSER ZP, DAL-BÓ S, MICHELS M. Clinical evaluation of paraprobiotic-associated *Bifidobacterium lactis* CCT 7858 anti-dandruff shampoo efficacy: a randomized placebo-controlled clinical trial[J]. *International Journal of Cosmetic Science*, 2023, 45(5): 572-580.
- [14] RINALDI F, TRINK A, PINTO D. Efficacy of postbiotics in a PRP-like cosmetic product for the treatment of alopecia area celsi: a randomized double-blinded parallel-group study[J]. *Dermatology and Therapy*, 2020, 10(3): 483-493.
- [15] Di MARZIO L, CINQUE B, CUPELLI F, de SIMONE C, CIFONE MG, GIULIANI M. Increase of skin-ceramide levels in aged subjects following a short-term topical application of bacterial sphingomyelinase from *Streptococcus thermophilus*[J]. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 2008, 21(1): 137-143.
- [16] MAJEED M, NAGABHUSHANAM K, PAULOSE S, RAJALAKSHMI HR, MUNDKUR L. A randomized double-blind, placebo-controlled study to evaluate the anti-skin-aging effect of LactoSporin: the extracellular metabolite from *Bacillus coagulans* (*Weizmannia coagulans*) MTCC 5856 in healthy female volunteers[J]. *Clinical Cosmetic and Investigational Dermatology*, 2023, 16: 769-782.
- [17] IGLESIA S, KONONOV T, ZAHR AS. A multi-functional anti-aging moisturizer maintains a diverse and balanced facial skin microbiome[J]. *Journal of Applied Microbiology*, 2022, 133(3): 1791-1799.

- [18] XU J, ZHANG XF, SONG Y, ZHENG B, WEN ZS, GONG M, MENG LT. Heat-killed *Lactocaseibacillus paracasei* ameliorated UVB-induced oxidative damage and photoaging and its underlying mechanisms[J]. *Antioxidants*, 2022, 11(10): 1875.
- [19] LEE JY, KIM Y, KIM JI, LEE HY, MOON GS, KANG CH. Improvements in human keratinocytes and antimicrobial effect mediated by cell-free supernatants derived from probiotics[J]. *Fermentation*, 2022, 8(7): 332.
- [20] GOLKAR N, ASHOORI Y, HEIDARI R, OMIDIFAR N, ABOOTALEBI SN, MOHKAM M, GHOLAMI A. A novel effective formulation of bioactive compounds for wound healing: preparation, *in vivo* characterization, and comparison of various postbiotics cold creams in a rat model[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: ECAM*, 2021, 2021: 8577116.
- [21] KIM J, LEE YI, MUN S, JEONG J, LEE DG, KIM M, JO H, LEE S, HAN K, LEE JH. Efficacy and safety of *Epidermidibacterium keratini* EPI-7 derived postbiotics in skin aging: a prospective clinical study[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(5): 4634.
- [22] WU ZQ, CHEN XM, MA HQ, LI K, WANG YL, LI ZJ. *Akkermansia muciniphila* cell-free supernatant improves glucose and lipid metabolisms in *Caenorhabditis elegans*[J]. *Nutrients*, 2023, 15(7): 1725.
- [23] DUARTE M, OLIVEIRA AL, OLIVEIRA C, PINTADO M, AMARO A, MADUREIRA AR. Current postbiotics in the cosmetic market: an update and development opportunities[J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2022, 106(18): 5879-5891.
- [24] YELIN I, FLETT KB, MERAKOU C, MEHROTRA P, STAM J, SNESRUD E, HINKLE M, LESH O, MCGANN P, MCADAM AJ, SANDORA TJ, KISHONY R, PRIEBE GP. Genomic and epidemiological evidence of bacterial transmission from probiotic capsule to blood in ICU patients[J]. *Nature Medicine*, 2019, 25: 1728-1732.
- [25] SHIGWEDHA N, SICHEL L, JIA L, ZHANG LW. Probiotic cell fragments (PCFs) as “novel nutraceutical ingredients”[J]. *Journal of Biosciences and Medicines*, 2014, 2(3): 43-55.
- [26] TAVERNITI V, GUGLIELMETTI S. The immunomodulatory properties of probiotic microorganisms beyond their viability (ghost probiotics: proposal of paraprobiotic concept)[J]. *Genes & Nutrition*, 2011, 6(3): 261-274.
- [27] ŻÓŁKIEWICZ J, MARZEC A, RUSZCZYŃSKI M, FELESZKO W. Postbiotics-a step beyond pre- and probiotics[J]. *Nutrients*, 2020, 12(8): 2189.
- [28] DE ALMADA CN, ALMADA CN, MARTINEZ RCR, SANT'ANA AS. Paraprobiotics: Evidences on their ability to modify biological responses, inactivation methods and perspectives on their application in foods[J]. *Trends in Food Science & Technology*, 2016, 58: 96-114.
- [29] LEBLANC JG, MILANI C, DE GIORI GS, SESMA F, VAN SINDEREN D, VENTURA M. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective[J]. *Current Opinion in Biotechnology*, 2013, 24(2): 160-168.
- [30] PATTERSON E, CRYAN JF, FITZGERALD GF, ROSS RP, DINAN TG, STANTON C. Gut microbiota, the pharmabiotics they produce and host health[J]. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2014, 73(4): 477-489.
- [31] MOHANIA D, CHANDEL S, KUMAR P, VERMA V, DIGVIJAY K, TRIPATHI D, CHOUDHURY K, MITTEN SK, SHAH D. Ultraviolet Radiations: Skin Defense-Damage Mechanism[J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2017(996): 71-87.
- [32] GROMKOWSKA-KĘPKA KJ, PUŚCION-JAKUBIK A, MARKIEWICZ-ŻUKOWSKA R, SOCHA K. The impact of ultraviolet radiation on skin photoaging - review of *in vitro* studies[J]. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 2021, 20(11): 3427-3431.
- [33] ZHANG YT, ZHAO JS, JIANG YB, WANG DD, ZHAO D, WANG CT, LI M. *Bacillus amyloliquefaciens* lysate ameliorates photoaging of human skin fibroblasts through NRF2/KEAP1 and TGF- $\beta$ /SMAD signaling pathways[J]. *Applied Sciences*, 2022, 12(18): 9151.
- [34] HUO J, XU Z, HOSOE K, KUBO H, MIYAHARA H, DAI J, MORI M, SAWASHITA J, HIGUCHI K. Coenzyme Q10 prevents senescence and dysfunction caused by oxidative stress in vascular endothelial cells[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, 2018: 3181759.
- [35] YUAN H, XU Y, LUO Y, WANG NX, XIAO JH. Role of Nrf2 in cell senescence regulation[J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2021, 476(1): 247-259.
- [36] LEE JS, MIN JW, GYE SB, KIM YW, KANG HC, CHOI YS, SEO WS, LEE BY. Suppression of UVB-induced MMP-1 expression in human skin fibroblasts using lysate of *Lactobacillus iners* derived from Korean women's skin in their twenties[J]. *Current Issues in Molecular Biology*, 2024, 46(1): 513-526.
- [37] IM AR, LEE B, KANG DJ, CHAE S. Protective effects of tyndallized *Lactobacillus acidophilus* IDCC 3302 against

- UVB-induced photodamage to epidermal keratinocytes cells[J]. International Journal of Molecular Medicine, 2019, 43(6): 2499-2506.
- [38] SHAN L, WANG FL, ZHAI DD, MENG XY, LIU JJ, LV XW. Matrix metalloproteinases induce extracellular matrix degradation through various pathways to alleviate hepatic fibrosis[J]. Biomedicine & Pharmacotherapie, 2023, 161: 114472.
- [39] LI W, MU XR, WU XQ, HE WJ, LIU Y, LIU YQ, DENG JY, NIE XQ. *Dendrobium nobile* Lindl. Polysaccharides protect fibroblasts against UVA-induced photoaging via JNK/c-Jun/MMPs pathway[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2022, 298: 115590.
- [40] XU DF, LI CH, ZHAO MM. Attenuation of UV-induced skin photoaging in rats by walnut protein hydrolysates is linked to the modulation of MAPK/AP-1 and TGF- $\beta$ /Smad signaling pathways[J]. Food & Function, 2022, 13(2): 609-623.
- [41] MAJEED M, MAJEED S, NAGABHUSHANAM K, LAWRENCE L, ARUMUGAM S, MUNDKUR L. Skin protective activity of LactoSporin: the extracellular metabolite from *Bacillus coagulans* MTCC 5856[J]. Cosmetics, 2020, 7(4): 76.
- [42] YOU GE, JUNG BJ, KIM HR, KIM HG, KIM TR, CHUNG DK. *Lactobacillus sakei* lipoteichoic acid inhibits MMP-1 induced by UVA in normal dermal fibroblasts of human[J]. Journal of Microbiology and Biotechnology, 2013, 23(10): 1357-1364.
- [43] ÁCSOVÁ A, HOJEROVÁ J, MARTINIAKOVÁ S. Efficacy of postbiotics against free radicals and UV radiation[J]. Chemical Papers, 2022, 76(4): 2357-2364.
- [44] GUAN JY, WU CX, HE YF, LU F. Skin-associated adipocytes in skin barrier immunity: a mini-review[J]. Frontiers in Immunology, 2023, 14: 1116548.
- [45] KIM S, COULOMBE PA. Intermediate filament scaffolds fulfill mechanical, organizational, and signaling functions in the cytoplasm[J]. Genes & Development, 2007, 21(13): 1581-1597.
- [46] CANDI E, SCHMIDT R, MELINO G. The cornified envelope: a model of cell death in the skin[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2005, 6: 328-340.
- [47] SEGRE JA. Epidermal barrier formation and recovery in skin disorders[J]. The Journal of Clinical Investigation, 2006, 116(5): 1150-1158.
- [48] CHOVIATYA R, SILVERBERG JI. Pathophysiology of atopic dermatitis and psoriasis: implications for management in children[J]. Children, 2019, 6(10): 108.
- [49] GRACA MFP, MIGUEL SP, CABRAL CSD, CORREIA IJ. Hyaluronic acid-Based wound dressings: a review[J]. Carbohydr Polym, 2020, 241: 116364.
- [50] MÓCSAI G, GÁSPÁR K, NAGY G, IRINYI B, KAPITÁNY A, BÍRÓ T, GYIMESI E, TÓTH B, MARÓDI L, SZEGEDI A. Severe skin inflammation and filaggrin mutation similarly alter the skin barrier in patients with atopic dermatitis[J]. British Journal of Dermatology, 2014, 170(3): 617-624.
- [51] KATEKAWA E, CAVERZAN J, MUSSI L, CAMARGO-JUNIOR FB, SUFI B, PADOVANI G, NAZATO L, NOGUEIRA C, MAGALHÃES WV, DI STASI LC. Novel topical skin hydration agent containing *Anadenanthera colubrina* polysaccharide-standardized herbal preparation[J]. Journal of Cosmetic Dermatology, 2020, 19(7): 1691-1698.
- [52] JUNG YO, JEONG H, CHO Y, LEE EO, JANG HW, KIM J, NAM K, LIM KM. Lysates of a probiotic, *Lactobacillus rhamnosus*, can improve skin barrier function in a reconstructed human epidermis model[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(17): 4289.
- [53] MA X, PAN Y, ZHAO W, SUN PW, ZHAO JF, YAN SY, WANG R, HAN YQ, LIU WH, TAN SJ, HUNG WL. *Bifidobacterium infantis* strain YLGB-1496 possesses excellent antioxidant and skin barrier-enhancing efficacy *in vitro*[J]. Experimental Dermatology, 2022, 31(7): 1089-1094.
- [54] COLLINS D, QU Y, HUANG N, CAO R, PERNODET N. 437 Postbiotics power in supporting skin[J]. Journal of Investigative Dermatology, 2022, 142(8): S74.
- [55] BRANDNER JM, ZORN-KRUPPA M, YOSHIDA T, MOLL I, BECK LA, DE BENEDETTO A. Epidermal tight junctions in health and disease[J]. Tissue Barriers, 2015, 3(1/2): e974451.
- [56] PANG JH, WONG WR, HAKOZAKI T, YOSHII T, CHEN TY. Up-regulation of tight junction-related proteins and increase of human epidermal keratinocytes barrier function by Saccharomycosis ferment filtrate[J]. Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications, 2011, 1(1): 15-24.
- [57] RISAU W. Mechanisms of angiogenesis[J]. Nature, 1997, 386(6626): 671-674.
- [58] GAUZA-WŁODARCZYK M, KUBISZ L, WŁODARCZYK D. Amino acid composition in determination of collagen origin and assessment of physical factors effects[J]. International Journal of

- Biological Macromolecules, 2017, 104(PtA): 987-991.
- [59] CHVAPIL M, CHVAPIL TA, OWEN JA. Reaction of various skin wounds in the rat to collagen sponge dressing[J]. Journal of Surgical Research, 1986, 41(4): 410-418.
- [60] TSAI WH, CHOU CH, HUANG TY, WANG HL, CHIEN PJ, CHANG WW, LEE HT. Heat-killed lactobacilli preparations promote healing in the experimental cutaneous wounds[J]. Cells, 2021, 10(11): 3264.
- [61] HEO YM, LEE DG, MUN S, KIM M, BAEK C, LEE H, YUN SK, KANG S, HAN K. Skin benefits of postbiotics derived from *Micrococcus luteus* derived from human skin: an untapped potential for dermatological health[J]. Genes & Genomics, 2024, 46(1): 13-25.
- [62] MARTIN P. Wound healing: aiming for perfect skin regeneration[J]. Science, 1997, 276(5309): 75-81.
- [63] NAM Y, KIM J, BAEK J, KIM W. Improvement of cutaneous wound healing via topical application of heat-killed *Lactococcus chungangensis* CAU 1447 on diabetic mice[J]. Nutrients, 2021, 13(8): 2666.
- [64] WERNER S, GROSE R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines[J]. Physiological Reviews, 2003, 83(3): 835-870.
- [65] ZUBAIR M, AHMAD J. Role of growth factors and cytokines in diabetic foot ulcer healing: A detailed review[J]. Reviews In Endocrine & Metabolic Disorders, 2019, 20(2): 207-217.
- [66] GREENHALGH DG, SPRUGEL KH, MURRAY MJ, ROSS R. PDGF and FGF stimulate wound healing in the genetically diabetic mouse[J]. The American Journal of Pathology, 1990, 136(6): 1235-1246.
- [67] BARTEKOVA M, RADOSINSKA J, JELEMENSKY M, DHALLA NS. Role of cytokines and inflammation in heart function during health and disease[J]. Heart Failure Reviews, 2018, 23(5): 733-758.
- [68] ONG JS, TAYLOR TD, YONG CC, KHOO BY, SASIDHARAN S, CHOI SB, OHNO H, LIONG MT. *Lactobacillus plantarum* USM8613 aids in wound healing and suppresses *Staphylococcus aureus* infection at wound sites[J]. Probiotics and Antimicrobial Proteins, 2020, 12(1): 125-137.
- [69] FROY O, HANANEL A, CHAPNIK N, MADAR Z. Differential expression of rat beta-defensins[J]. IUBMB Life, 2005, 57(1): 41-43.
- [70] ISHI S, KANNO E, TANNO H, KUROSAKA S, SHOJI M, IMAI T, YAMAGUCHI K, KOTSUGAI K, NIIYAMA M, KURACHI H, MAKABE F, WATANABE T, SATO K, ISHII K, HARA H, IMAI Y, KAWAKAMI K. Cutaneous wound healing promoted by topical administration of heat-killed *Lactobacillus plantarum* KB131 and possible contribution of CARD9-mediated signaling[J]. Scientific Reports, 2023, 13: 15917.
- [71] MAYER S, RAULF MK, LEPENIES B. C-type lectins: their network and roles in pathogen recognition and immunity[J]. Histochemistry and Cell Biology, 2017, 147(2): 223-237.
- [72] YANG YD, QU LB, MIJAKOVIC I, WEI YJ. Advances in the human skin microbiota and its roles in cutaneous diseases[J]. Microbial Cell Factories, 2022, 21(1): 176.
- [73] BELKAID Y, SEGRE JA. Dialogue between skin microbiota and immunity[J]. Science, 2014, 346(6212): 954-959.
- [74] SONG LY, WANG Q, ZHENG YM, MA LJ, CHEN YY, GAO Y, ZHANG GL, CUI SM, HE KK, HE CF. Cheek microbial communities vary in young children with atopic dermatitis in China[J]. Dermatology, 2020, 236(2): 160-169.
- [75] FYHRQUIST N, MUIRHEAD G, PRAST-NIELSEN S, JEANMOUGIN M, OLAH P, SKOOG T, JULES-CLEMENT G, FELD M, BARRIENTOS-SOMARRIBAS M, SINKKO H, van den BOGAARD EH, ZEEUWEN PLJM, RIKKEN G, SCHALKWIJK J, NIEHUES H, DÄUBENER W, ELLER SK, ALEXANDER H, PENNINO D, SUOMELA S, TESSAS I, LYBECK E, BARAN AM, DARBAN H, GANGWAR RS, GERSTEL U, JAHN K, KARISOLA P, YAN LE, HANSMANN B, KATAYAMA S, MELLER S, BYLESJÖ M, HUPÉ P, LEVI-SCHAFFER F, GRECO D, RANKI A, SCHRÖDER JM, BARKER J, KERE JH, TSOKA S, LAUERMA A, SOUMELIS V, NESTLE FO, HOMEY B, ANDERSSON B, ALENIUS H. Microbe-host interplay in atopic dermatitis and psoriasis[J]. Nature Communications, 2019, 10: 4703.
- [76] WILLIAMS MR, GALLO RL. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis[J]. Current Allergy and Asthma Reports, 2015, 15(11): 65.
- [77] DRÉNO B, PÉCASTAINGS S, CORVEC S, VERALDI S, KHAMMARI A, ROQUES C. *Cutibacterium acnes* (*Propionibacterium acnes*) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates[J]. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV, 2018, 32(Suppl 2): 5-14.
- [78] CLAUDEL JP, AUFFRET N, LECCIA MT, POLI F, CORVEC S, DRÉNO B. *Staphylococcus epidermidis*: a potential new player in the physiopathology of acne?[J].

- Dermatology, 2019, 235(4): 287-294.
- [79] AN Q, SUN M, QI RQ, ZHANG L, ZHAI JL, HONG YX, SONG B, CHEN HD, GAO XH. High *Staphylococcus epidermidis* colonization and impaired permeability barrier in facial seborrheic dermatitis[J]. Chinese Medical Journal, 2017, 130(14): 1662-1669.
- [80] WIKRAMANAYAKE TC, BORDA LJ, MITEVA M, PAUS R. Seborrheic dermatitis-looking beyond *Malassezia*[J]. Experimental Dermatology, 2019, 28(9): 991-1001.
- [81] CLAVAUD C, JOURDAIN R, BAR-HEN A, TICHIT M, BOUCHIER C, POURADIER F, EL RAWADI C, GUILLLOT J, MÉNARD-SZCZEBARA F, BRETON L, LATGÉ JP, MOUYNA I. Dandruff is associated with disequilibrium in the proportion of the major bacterial and fungal populations colonizing the scalp[J]. PLoS One, 2013, 8(3): e58203.
- [82] TSAI WH, FANG YT, HUANG TY, CHIANG YJ, LIN CG, CHANG WW. Heat-killed *Lactocaseibacillus paracasei* GMNL-653 ameliorates human scalp health by regulating scalp microbiome[J]. BMC Microbiology, 2023, 23(1): 121.
- [83] SOUAK D, BARREAU M, COURTOIS A, ANDRÉ V, DUCLAIRIOIR POC C, FEUILLOLEY MGJ, GAULT M. Challenging cosmetic innovation: the skin microbiota and probiotics protect the skin from UV-induced damage[J]. Microorganisms, 2021, 9(5): 936.
- [84] CHUNG HJ, LEE H, KIM M, LEE JW, SAEED M, LEE H, JUNG SH, SHIM JJ, LEE JL, HEO K, CHOI HK. Development and metabolic profiling of a postbiotic complex exhibiting antibacterial activity against skin microorganisms and anti-inflammatory effect on human keratinocytes[J]. Food Science and Biotechnology, 2022, 31(10): 1325-1334.
- [85] AZAMI S, AREFIAN E, KASHEF N. Postbiotics of *Lactobacillus casei* target virulence and biofilm formation of *Pseudomonas aeruginosa* by modulating quorum sensing[J]. Archives of Microbiology, 2022, 204(2): 157.
- [86] BAE WY, JUNG WH, LEE YJ, SHIN SL, AN YK, KIM TR, SOHN M. Heat-treated *Pediococcus acidilactici* LM1013-mediated inhibition of biofilm formation by *Cutibacterium acnes* and its application in acne vulgaris: a single-arm clinical trial[J]. Journal of Cosmetic Dermatology, 2023, 22(11): 3125-3134.