

综述

特应性皮炎与葡萄球菌属细菌定植相关性的研究进展

娜迪拉·努尔夏提, 李 敏, 刘 倩

上海交通大学医学院附属仁济医院检验科, 上海 200127

[摘要] 特应性皮炎 (atopic dermatitis, AD) 是一种以皮肤反复瘙痒和病变为主要特点的皮肤炎症性疾病。AD 发病机制包括基因突变、外界环境变化引起的免疫微环境异常、皮肤屏障功能损坏等。近期研究发现, 局部皮肤微生态失衡促进 AD 的发生。AD 患者皮肤病变部位菌群相对于正常皮肤菌群多样性下降, 主要表现为致病性金黄色葡萄球菌的丰度明显上升, 伴随着具有抑菌能力的凝固酶阴性葡萄球菌 (coagulase-negative Staphylococci, CoNS) 的丰度显著降低。金黄色葡萄球菌是引起皮肤脓肿和菌血症等一系列疾病的临床重要病原菌。AD 患者皮肤表面的金黄色葡萄球菌可以通过释放大量外分泌毒素、蛋白酶、超抗原等, 加剧 AD 患者皮肤瘙痒及病变的程度。对皮肤局部微生态特别是葡萄球菌属的研究有助于挖掘诊断和预防 AD 的新型菌群标志物。同时, 由于使用传统抗生素难以使病情较为严重的患者皮肤表面微生态恢复并维持正常状态, 通过使用具有抗菌活性的皮肤共生菌维持皮肤表面微生态平衡的治疗方法给人们提出一个治疗 AD 患者皮肤微生态失衡的新方向。

[关键词] 特应性皮炎; 微生态失衡; 金黄色葡萄球菌; 凝固酶阴性葡萄球菌; 皮肤微生物学检查; 抑菌治疗

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2022.11.013 **[中图分类号]** R378.1⁺1 **[文献标志码]** A

Progress in the correlation between atopic dermatitis and colonization of Staphylococcus

NURXAT Nadira, LI Min, LIU Qian

Department of Laboratory Medicine, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

[Abstract] Atopic dermatitis (AD) is an inflammatory disease characterized by recurrent itch and skin lesion. The pathological mechanisms of AD include the immunological disorders caused by genetic variants with environment changing and the damage of skin barrier. Recent studies have found that the topical dysbiosis of skin microbiota promotes AD. Compared to the normal skin, the diversity of the microbiome in the lesion skin decreases drastically. Especially, in company with the decreased abundance of protective coagulase-negative Staphylococci (CoNS), the load of *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) meets apparent increase. *S. aureus* is an important clinical pathogen which can cause skin infection, bacteremia, etc. Among AD patients, *S. aureus* can aggravate the itch and lesion of skin by expressing various toxins, proteases, superantigens, etc. Monitoring the skin flora, especially the characteristics of Staphylococci, provides new ideas for the diagnosis and treatment of AD. Meanwhile, considering the difficulties that the conventional antibiotic therapy failed to reverse and maintain the microbiota of the patient with severe symptom, the application of the commensal microbiome with antimicrobial function provides a new insight into the treatment of AD.

[Key words] atopic dermatitis; microbiota dysbiosis; *Staphylococcus aureus*; coagulase-negative Staphylococci; skin flora examination; antimicrobial therapy

特应性皮炎 (atopic dermatitis, AD) 是一种以皮肤瘙痒、皮损反复发生为主要特征的常见的皮肤炎症性疾病^[1]。“异位性” (atopy) 代表着这些患者常有湿疹、哮喘及过敏性鼻炎的家族性倾向, 更容易对

蛋白产生过敏, 其血清免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 及外周血嗜酸性粒细胞 (eosinophils, EO) 均呈上升趋势^[2]。据统计, 有 10%~20% 儿童会受到 AD 困扰^[3], 而 AD 引起的皮损及瘙痒使患者的生活

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目 (82072235); 上海市青年科技启明星计划 (20QA1405900)。

[作者简介] 娜迪拉·努尔夏提 (1998—), 女, 硕士生; 电子信箱: Nadira_next@163.com。

[通信作者] 刘 倩, 电子信箱: qq2005011@163.com。

[Funding Information] National Natural Science Foundation of China (82072235); Shanghai Rising Star Program (20QA1405900).

[Corresponding Author] LIU Qian, E-mail: qq2005011@163.com.

及学习受到不同程度的影响。研究发现,部分AD患者的抑郁及自杀倾向呈明显升高的趋势^[4]。AD患者因需要反复请假就医、长期使用药物而造成较为严重的社会负担^[5]。AD是一种由多致病因素共同作用引起的皮肤炎症性疾病,其主要机制是在基因突变及外界环境共同作用下引起皮肤屏障功能破坏、免疫应答异常等^[6]。近年来,皮肤微生态失衡在AD中的作用越来越受到关注。AD患者病变部位皮肤微生态失衡主要表现为:皮损部位定植菌群的多样性下降、凝固酶阴性葡萄球菌(coagulase-negative Staphylococci, CoNS)抑菌活性减弱、皮损处定植金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)的丰度明显上升^[7]。1974年研究者^[8]首次从AD患者病变部位皮肤分离出金黄色葡萄球菌。金黄色葡萄球菌可以通过分泌超抗原、外分泌毒素等引起细胞因子的大量释放,增强局部炎症反应,从而进一步加重AD患者皮损和瘙痒程度,延缓患者的愈合^[9]。本文就葡萄球菌属细菌在AD发病过程中的作用及分子机制进行综述。

1 AD的发病机制

AD是由多因素共同作用产生的皮肤炎症性疾病,其中基因突变及外环境的变化导致皮肤屏障的破坏、免疫微环境的异常及皮肤微生态的失衡是其最主要的致病原因^[6]。

1.1 基因突变及外环境的变化

目前,被证实为与AD的发病具有相关性的突变位点已达30多种^[10]。其中,与AD发病最具相关性的是编码前丝聚蛋白(profilaggrin)的*FLG*基因的突变。丝聚蛋白是在丝氨酸蛋白酶的水解作用下从未激活的、溶解性低的其前体分子转变而来的,它通过进一步降解,形成谷氨酸盐、组氨酸和其他的衍生物,其中包括尿素等天然保湿因子^[11]。*FLG*基因突变则破坏了皮肤屏障功能从而促进了AD的发展。除了核苷酸序列的改变,空气污染、吸烟、抗生素的使用等外界环境因素的变化可以通过改变表观遗传的方式促进AD的发生^[12]。研究发现,孕期暴露在吸烟环境的母亲脐带血中FOXP3(forkhead Box P3)序列的DNA甲基化的程度明显升高,这些甲基化的序列可以通过降低婴儿体内调节性T细胞的比例,从而使新

生儿在出生第一年更易发展成AD或者更易对各种食物蛋白过敏^[13]。

1.2 免疫微环境的异常

AD患者皮肤病变部位炎症反应增强,会进一步加重疾病的发生。皮肤屏障的破坏会激活Th2细胞,从而活化Th2通路介导的炎症反应^[1]。这些被激活的T细胞可以通过释放多种炎症因子,如白介素-4(interleukin-4, IL-4)、IL-13和IL-31等细胞因子,介导炎症反应并加重AD患者皮肤病变及瘙痒程度^[14]。除此之外,不同种族人群的AD患者中不同辅助性T细胞(例如Th1、Th17、Th22等)可被各种因素激活,而在亚洲AD人群中主要表现为Th2和Th17相关的信号通路激活^[15],从而产生大量细胞因子并激活其下游Janus kinase(JAK)信号通路,这些炎症因子还可以通过活化B细胞及浆细胞促进炎症反应及皮肤病变的发生,同时还可以产生大量具有抗原特异性的IgE从而加重过敏反应^[16]。有研究报道,金黄色葡萄球菌释放的 α 毒素可以通过促进IL-1 β 的释放进一步加重皮肤表面的炎症,从而加重AD患者的皮肤病变^[17]。

1.3 皮肤表面微生态失衡

作为人体最大的器官,皮肤在维持人体健康中起着至关重要的作用。其表面大量定植的微生物维持皮肤表面微生态,这些微生物与宿主相互作用,维持皮肤表面微生物群的动态平衡^[18]。由于AD患者皮肤屏障功能的受损,皮肤表面微环境发生变化,主要表现为皮肤水分的丢失,皮肤pH升高以及皮肤定植菌群的变化^[19]。正常皮肤表面分布一定量的厌氧菌群,它们可以将皮肤中的三酰甘油分解成脂肪酸,以维持皮肤表面的酸性环境,抵抗病原菌的定植^[20]。AD患者皮肤病变部位由于皮肤屏障的破坏影响了局部皮肤的厌氧微环境,导致共生厌氧菌群如乳酸杆菌属(*Lactobacillus* spp)、芬戈尔德菌属(*Finegoldia* spp)的丰度下降,破坏皮肤局部微环境并加重AD患者的病情^[17]。研究发现,AD病变部位皮肤菌群多样性下降,皮肤表面致病性金黄色葡萄球菌的丰度明显上升,而具有抑菌活性的CoNS丰度呈显著的下降趋势^[21]。AD患者与健康人皮肤分离菌群的差异见表1。

表1 AD患者和健康人皮肤菌群比较
Tab 1 Comparison of skin microorganisms from the healthy control and AD patients

Microflora of the skin	Healthy control	AD lesion skin	AD nonlesion kin
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	+++	++
CoNS	+	++	++
<i>Malassezia</i> spp.	+	++	+
<i>Aerobacter</i> sp.	+	—	+
<i>Acinetobacter</i> spp.	+	+	+
<i>Brevibacterium</i> spp.	+	+	+
<i>Candida</i> spp.	+	+	+
<i>Corynebacterium</i> spp.	+	+	+
<i>Escherichia coil</i>	+	+	+
<i>Propionibacterium</i> spp.	+	+	+
<i>Klebsiella</i> spp.	+/-	+	+/-
<i>Micrococcus</i> spp.	+/-	+/-	+/-
<i>Proteus</i> sp.	+/-	+/-	+/-
<i>Salmonella</i> spp.	+/-	+	+/-
<i>Streptococcus</i> spp.	+/-	+	+/-

Note: +/- means that bacteria may be isolated; + means that bacteria can be isolated.

2 皮肤表面金黄色葡萄球菌定植促进AD

据报道，10%~20%的正常人皮肤表面可以分离出金黄色葡萄球菌，60%~90%的AD患者皮肤病变部位可以分离出特定克隆型的金黄色葡萄球菌^[22]。金黄色葡萄球菌可以通过产生超抗原、各种毒素、表面蛋白等促进AD的发生、加重AD患者皮肤病变及瘙痒程度。

2.1 金黄色葡萄球菌在AD患者皮肤病变部位丰度明显上升

随着AD患者皮肤表面菌群多样性的下降，AD患者皮肤病变部位金黄色葡萄球菌的丰度呈显著的升高趋势^[23]。与正常人相比较，AD患者皮肤表面金黄色葡萄球菌的丰度呈明显上升的趋势，而AD患者皮肤病变部位金黄色葡萄球菌的丰度又明显高于其他正常部位^[9]。研究发现，AD患者皮肤表面金黄色葡萄球菌的丰度与AD病情的严重程度呈正相关，AD患者病情越严重，病变部位金黄色葡萄球菌的丰度越

高，而菌群的多样性下降更严重^[7]。除此之外，有研究发现与*FLG*未突变患者相比，携带*FLG*突变患者皮肤病变部位金黄色葡萄球菌的丰度呈明显的上升趋势^[24]。这些研究结果提示：金黄色葡萄球菌的定植促进AD患者皮肤病变过程，并且遗传因素导致的AD与金黄色葡萄球菌定植有关。

2.2 AD患者皮肤可分离出特定克隆型的金黄色葡萄球菌

流行病学分析发现，AD患者皮肤病变部分分离的金黄色葡萄球菌表现出特定的克隆型。在一项对9名AD患者皮损部位定植金黄色葡萄球菌及18名正常人皮肤定植的金黄色葡萄球菌克隆型（clone complex，CC）的分型研究中发现，CC1分型在AD患者具有显著优势，而CC30分型在正常对照人群中具有显著的优势^[25]。这提示AD患者皮肤病变部位定植特定型别的金黄色葡萄球菌。有趣的是，在另一项研究中发现，对74株AD患者分离的金黄色葡萄球菌进行分子分型并检测患者*FLG*基因突变，发现CC1分型在携带*FLG*基因突变患者中有显著优势^[24]。在一项在对36名韩国AD患者皮肤定植金黄色葡萄球菌的分型研究中，t127、t164、t189和ST1、ST5、ST188、ST513分型的金黄色葡萄球菌具有较为显著的优势^[22]。这些研究提示：AD患者皮肤病变部位可能定植特定克隆型的金黄色葡萄球菌，对AD患者皮肤病变部位金黄色葡萄球菌的流行病学分析有助于进一步了解其发病机制。

2.3 AD患者皮肤病变部位分离的金黄色葡萄球菌生物膜形成能力增强

生物膜是指细菌在其生长过程中，在物体表面形成膜样多细菌复合体，可以保护细菌免受抗菌药物攻击、降低宿主免疫反应及降低细胞的吞噬作用^[26]。AD患者皮肤表面的金黄色葡萄球菌通过生物膜抵抗抗生素的杀伤作用，并且研究发现AD患者皮肤定植金黄色葡萄球菌生物膜形成能力与AD疾病的严重程度具有相关性，AD患者皮肤定植金黄色葡萄球菌生物膜形成能力越强，其皮损及瘙痒程度越严重^[14]。据报道，这种现象可能是由于生物膜阻塞汗腺导管，导致皮肤外分泌及排泄功能失调，从而加重皮肤的炎症反应及瘙痒程度，进一步引起皮肤的病变而加重病情^[27]。

2.4 金黄色葡萄球菌分泌超抗原促进炎症反应

同其他普通的抗原物质相比较,超抗原可以起到更强的刺激性效应。超抗原可以直接激活T细胞导致大量炎症因子的释放,也可以通过刺激角质细胞产生细胞因子从而介导T细胞的激活^[28]。大约50%从AD患者皮肤分离出的金黄色葡萄球菌可以产生各种肠毒素,其中肠毒素C(enterotoxin C, Sec)携带率最高,而肠毒素A(Sea)、肠毒素B(Seb)、肠毒素D(Sed)及中毒休克综合征毒素-1(toxic shock syndrome toxin-1, TSST-1)等超抗原也在促进AD发病过程中起到一定的作用^[29]。有研究发现Seb可以增加IL-31的含量,引起AD患者皮肤瘙痒,加剧AD患者的症状^[30]。

2.5 金黄色葡萄球菌分泌各种毒素加重AD进展

金黄色葡萄球菌可以分泌大量毒素,如 α 毒素、 δ 毒素和酚溶调制肽(phenol-soluble modulins, PSMs)等促进疾病的进展。研究发现, α 毒素可以对角质细胞产生细胞毒性,而AD患者的角质细胞更易受 α 毒素的破坏^[31]。 δ 毒素可以介导肥大细胞脱颗粒的过程,而肥大细胞可以通过脱颗粒的过程引起IgE介导的过敏反应^[32]。PSM α 和PSM β 等物质可以刺激角质细胞释放IL-18和IL-1 β 等炎症前细胞因子,导致炎症反应的放大以及进一步促进金黄色葡萄球菌的定植^[33]。金黄色葡萄球菌蛋白A(protein A, SpA)是金黄色葡萄球菌的一种表面蛋白,它可以通过激活TNF受体1影响GTP酶Rho家族形成细胞骨架的功能,从而影响到上皮细胞的结构及破坏皮肤的屏障功能,加重AD患者的病情^[34]。除此之外,SpA还可以通过激活TNF受体1活化核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)和激活蛋白-1(activator protein-1, AP-1)诱导大量细胞因子和趋化因子的释放,介导炎症反应从而加重AD患者的病情^[33]。

3 AD患者皮肤病变部位CoNS的作用

葡萄球菌属是人类皮肤表面最常见的共生菌之一。CoNS是葡萄球菌属中一群不产生血浆凝固酶的细菌,主要包括表皮葡萄球菌(*S. epidermidis*)、人葡萄球菌(*S. hominis*)、头葡萄球菌(*S. capitis*)等40余种细菌^[35]。CoNS被认为是人体皮肤表面的正

常菌群,大多数CoNS为条件致病菌甚至不致病,甚至有一些CoNS可以通过分泌抗菌分子等机制抑制病原菌生长和毒力因子^[36]。CoNS可以分泌抗菌肽(antimicrobial peptides, AMPs),高效、精准杀死金黄色葡萄球菌^[7]。例如,表皮葡萄球菌通过分泌鞘磷脂酶将鞘磷脂分解成神经酰胺(ceramides)^[37];人葡萄球菌通过分泌微球菌素-1(microcococcin P1)^[38],路邓葡萄球菌(*S. lugdunensis*)可以通过分泌一种含噻唑烷类环肽路邓素(lugdunin)^[39],抑制金黄色葡萄球菌等病原菌在皮肤表面的定植和生长。除了细菌自身分泌抗菌分子以外,皮肤表面的表皮葡萄球菌也可以促进宿主细胞释放DEFB4等 β -防御素(β -defensins),并促进具有抗菌作用的S100A8、S100A9、S100A7的释放,抑制金黄色葡萄球菌定植^[17]。据报道,AD患者不同部位分离的CoNS功能不同,将AD患者病变及正常皮肤、正常人皮肤中分离出的CoNS上清液同金黄色葡萄球菌共培养,AD患者皮肤病变部位分离出的CoNS的抑菌活性呈明显的下降趋势^[7]。AD患者皮肤病变部位定植的CoNS可以通过释放蛋白酶等物质加剧AD患者皮损的程度^[40]。例如,表皮葡萄球菌还可以通过释放半胱氨酸蛋白酶EcpA,降解桥粒芯蛋白(desmoglein-1)和抗菌肽LL-37,破坏皮肤的屏障功能及诱导和加剧皮肤的炎症反应^[40]。这些研究结果提示:虽然人体正常皮肤表面定植的CoNS可以抑制病原菌,但AD患者皮肤病变部位可能会定植特定克隆型的CoNS,加重AD的发生。

4 诊断AD新思路:特异性菌群标志物的发现

由于AD临床表现的多样性以及人群对AD的认识不足,AD的及时诊断治疗是临床医师目前面临的一个重大挑战。AD诊断不及时、治疗不规范也是导致AD反复发作的重要原因之一。以皮肤表面微生态变化为切入点,通过对AD患者皮肤菌群的研究挖掘疾病特异性菌群标志物为AD的诊疗提供新思路。目前研究发现,葡萄球菌属是皮肤主要定植菌群,正常人皮肤表面定植金黄色葡萄球菌较少,但AD患者皮肤病变部位和正常部位定植金黄色葡萄球菌丰度均显著增加,这提示金黄色葡萄球菌可能可以作为AD预防诊断及疗效检测的一种主要的菌群标志物。

4.1 病变部位直接涂片镜检

鉴于AD患者病变皮肤金黄色葡萄球菌高定植的特点,通过规范化操作采集病变部位皮肤拭子并进行革兰染色,对革兰阳性球菌进行半定量(+/-~++++),可为AD的诊断提供参考。除此之外,鉴于AD患者皮肤高定植马拉色菌属^[16],可以通过荧光显微镜检验等技术提示皮肤真菌定植情况^[41],为临床医师的诊断及治疗提供参考。该检查方法虽然快速便捷,但不能准确反映皮肤病原菌的定植情况。

4.2 病变部位皮肤菌群分离培养

细菌分离培养技术是研究病原菌微生物学特性、耐药性、细菌间相互作用和可能的致病机制的重要手段之一。将病变部位皮肤拭子接种到血琼脂平板,经过18~24 h的培养后可以观察是否有细菌生长,通过基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(matrix-assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry, MALDI-TOF-MS)对生长菌落进行鉴定,可以判断是否有金黄色葡萄球菌的定植。对鉴定的金黄色葡萄球菌进行药敏分析,可以判断是否为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin resistance *Staphylococcus aureus*, MRSA)。通过分离培养技术可以帮助鉴定AD患者皮损部位是否定植有金黄色葡萄球菌,对皮损部位的动态监测为临床医师是否选择抗菌药物治疗及疗效检测提供依据,其缺点是检测时间长、不能进行定量分析。

4.3 分子生物学技术

利用分子生物学技术对特定基因的检测有助于鉴定特定克隆型的菌株,如检测金黄色葡萄球菌特异性SpA可以帮助鉴定并分析金黄色葡萄球菌的克隆型^[42],为金黄色葡萄球菌流行病学分析提供依据;同时,基因检测也可用于区分益生菌和致病菌,如分泌鞘磷脂酶的表皮葡萄球菌可以保护皮肤屏障^[37];而分泌EcpA蛋白酶的表皮葡萄球菌则破坏皮肤屏障^[40],特异性检测鞘磷脂酶或EcpA蛋白酶基因则可以区分不同类型的表皮葡萄球菌。有研究发现,AD患者皮肤表面吲哚-3-醛(indole-3-aldehyde, IAId)的量呈显著下降^[43],这提示AD患者色氨酸代谢物在AD的发病中发挥重要作用,特异性检测IAId的编码基因可能有助于AD的诊断。此外,通过对耐药基因的检测可以分析是否为MRSA,用于指导临床用药。

随着测序技术的发展,皮肤菌群的鉴定变得更加快速准确。当前,16s rRNA检测是研究皮肤菌群组成的主要方法之一。在临床检验工作中,由于16s rRNA检测时间长、不能鉴定到细菌种的水平等特点,实时单分子测序(single-molecule real-time sequencing, SMRT)等新技术通过检测特异性基因标志物可能为AD的诊断提供新的方向^[42]。然而,这些检验方法是否真的能有效地指导AD的诊断及治疗以及是否有更准确的检验指标可以为AD的临床工作提供参考有待于进一步研究。

5 治疗AD新方向:维持生态平衡

除了使用传统的抗生素抑菌和激素抑炎的方法治疗AD以外,通过使用从自体分离出的共生菌来抑制金黄色葡萄球菌的生长为人们指出一条治疗AD的新思路。皮肤表面的共生菌可以通过释放AMP等抑菌物质,降低金黄色葡萄球菌等病原菌在皮肤表面的定植^[7]。在一项随机双盲实验中,研究人员将AD患者正常部位分离出来的CoNS经过培养,应用在其自身皮肤病变部位,发现皮肤表面定植的金黄色葡萄球菌的丰度明显下降,患者的病情也得到明显的改善^[44]。在一项I期临床研究中,研究人员将一种从正常人皮肤分离出来的人葡萄球菌A9(*Staphylococcus hominis* A9, ShA9)应用于治疗AD患者的皮肤病变部位,经过7 d、每日2次的局部应用后发现病变部位金黄色葡萄球菌的分离率明显减少,患者皮损的严重程度有明显的减轻^[45]。除此之外,研究人员将从健康人皮肤分离出的黏液玫瑰单胞菌(*Roseomonas mucosa*, RM)局部应用于AD患者皮肤病变部位,经过每周2次、持续4个月的治疗后发现患者疾病评分有十分显著的改善^[46]。这些研究结果提示维持局部微生态平衡在缓解AD疾病过程中发挥疗效,为AD治疗提供新思路。

6 总结

综上所述,AD是由多种因素共同作用引起皮肤病变的一种疾病。AD微生态的失衡主要表现为菌群多样性下降、金黄色葡萄球菌的丰度增加及具有抗菌活性的CoNS丰度下降。金黄色葡萄球菌可以通过释放超抗原等多种毒力因子加剧AD患者皮肤病变程

度, CoNS通过产生抗菌分子或促进宿主免疫反应抑制金黄色葡萄球菌的定植入侵, 在AD患者的发病进程中发挥功能。但是, 为何AD患者皮肤表面会定植高丰度的具有特定克隆型的金黄色葡萄球菌, 这些金黄色葡萄球菌如何与宿主相互作用促进AD的进展, 以及特定的CoNS在AD患者发病进程中的作用机制尚未阐明。葡萄球菌属细菌局部定植与AD发病的相关性还有待于进一步研究。

利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors declared no conflict of interests.

作者贡献/Authors' Contributions

娜迪拉·努尔夏提撰写文章初稿; 李敏、刘倩参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

The manuscript was drafted by NURXAT Nadira. The manuscript was revised by LI Min and LIU Qian. All the authors have approved the submitted version.

- Received: 2022-05-12
- Accepted: 2022-10-14
- Published online: 2022-11-28

参 · 考 · 文 · 献

- LANGAN S M, IRVINE A D, WEIDINGER S. Atopic dermatitis[J]. Lancet, 2020, 396(10247): 345-360.
- STÄNDER S. Atopic dermatitis[J]. N Engl J Med, 2021, 384(12): 1136-1143.
- TSAI T F, RAJAGOPALAN M, CHU C Y, et al. Burden of atopic dermatitis in Asia[J]. J Dermatol, 2019, 46(10): 825-834.
- NICHOLAS M N, GOODERHAM M J. Atopic dermatitis, depression, and suicidality[J]. J Cutan Med Surg, 2017, 21(3): 237-242.
- GUO Y F, LI P, TANG J P, et al. Prevalence of atopic dermatitis in Chinese children aged 1-7 ys[J]. Sci Rep, 2016, 6: 29751.
- SROKA-TOMASZEWSKA J, TRZECIAK M. Molecular mechanisms of atopic dermatitis pathogenesis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(8): 4130.
- 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]. Sci Transl Med, 2017, 9(378): eaah4680.
- LEYDEN J J, MARPLES R R, KLIGMAN A M. *Staphylococcus aureus* in the lesions of atopic dermatitis[J]. Br J Dermatol, 1974, 90(5): 525-530.
- WILLIAMS M R, NAKATSUJI T, GALLO R L. *Staphylococcus aureus*: master manipulator of the skin[J]. Cell Host Microbe, 2017, 22(5): 579-581.
- NATH S, KUMARI N, BANDYOPADHYAY D, et al. Dysbiotic lesional microbiome with filaggrin missense variants associate with atopic dermatitis in India[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10: 570423.
- CLAUSEN M L, AGNER T, LILJE B, et al. Association of disease severity with skin microbiome and filaggrin gene mutations in adult atopic dermatitis[J]. JAMA Dermatol, 2018, 154(3): 293-300.
- NEDOSZYTKO B, RESZKA E, GUTOWSKA-OWSIK D, et al. Genetic and epigenetic aspects of atopic dermatitis[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(18): 6484.
- MARTIN M J, ESTRAVÍS M, GARCÍA-SÁNCHEZ A, et al. Genetics and epigenetics of atopic dermatitis: an updated systematic review[J]. Genes, 2020, 11(4): 442.
- DI DOMENICO E G, CAVALLLO I, BORDIGNON V, et al. Inflammatory cytokines and biofilm production sustain *Staphylococcus aureus* outgrowth and persistence: a pivotal interplay in the pathogenesis of Atopic Dermatitis[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 9573.
- SUAINI N H A, TAN C P T, LOO E X L, et al. Global differences in atopic dermatitis[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2021, 32(1): 23-33.
- 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.
- FYHRQUIST N, MUIRHEAD G, PRAST-NIELSEN S, et al. Microbe-host interplay in atopic dermatitis and psoriasis[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 4703.
- CUNDELL A M. Microbial ecology of the human skin[J]. Microb Ecol, 2018, 76(1): 113-120.
- TAUBER M, BALICA S, HSU C Y, et al. *Staphylococcus aureus* density on lesional and nonlesional skin is strongly associated with disease severity in atopic dermatitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 137(4): 1272-1274. e3.
- JEON J, PARK S C, HER J, et al. Comparative lipidomic profiling of the human commensal bacterium *Propionibacterium acnes* and its extracellular vesicles[J]. RSC Adv, 2018, 8(27): 15241-15247.
- GALLI E, FORTINA A B, RICCI G, et al. Narrative review on the management of moderate-severe atopic dermatitis in pediatric age of the Italian Society of Pediatric Allergology and Immunology (SIAIP), of the Italian Society of Pediatric Dermatology (SIDerP) and of the Italian Society of Pediatrics (SIP)[J]. Ital J Pediatr, 2022, 48(1): 95.
- KIM D W, PARK J Y, PARK K D, et al. Are there predominant strains and toxins of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis patients? Genotypic characterization and toxin determination of *S. aureus* isolated in adolescent and adult patients with atopic dermatitis[J]. J Dermatol, 2009, 36(2): 75-81.
- CHU C Y. Targeting the cutaneous microbiota in atopic dermatitis: 'A new hope' or 'attack of the CoNS'? [J]. Clin Transl Med, 2022, 12(5): e865.
- CLAUSEN M L, EDSLEV S M, ANDERSEN P S, et al. *Staphylococcus aureus* colonization in atopic eczema and its association with filaggrin gene mutations[J]. Br J Dermatol, 2017, 177(5): 1394-1400.
- HARKINS C P, PETTIGREW K A, ORAVCOVÁ K, et al. The microevolution and epidemiology of *Staphylococcus aureus* colonization during atopic eczema disease flare[J]. J Invest Dermatol, 2018, 138(2): 336-343.
- LEE J H, KIM Y G, LEE J. Inhibition of *Staphylococcus aureus* biofilm formation and virulence factor production by petroselinic acid and other unsaturated C18 fatty acids[J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(3): e0133022.
- CHUA W, POH S E, LI H. Secretory proteases of the human skin microbiome[J]. Infect Immun, 2022, 90(1): e0039721.
- ABDURRAHMAN G, SCHMIEDEKE F, BACHERT C, et al. Allergy-A new role for T cell superantigens of *Staphylococcus*

- aureus? [J]. *Toxins*, 2020, 12(3): 176.
- [29] SOMERVILLE T F, SHANKAR J, ALDWINCKLE S, et al. Recurrent microbial keratitis and endogenous site *Staphylococcus aureus* colonisation[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 18559.
- [30] DATSI A, STEINHOFF M, AHMAD F, et al. Interleukin-31: the “itchy” cytokine in inflammation and therapy[J]. *Allergy*, 2021, 76(10): 2982-2997.
- [31] ALEXANDER H, PALLER A S, TRAILD-HOFFMANN C, et al. The role of bacterial skin infections in atopic dermatitis: expert statement and review from the International Eczema Council Skin Infection Group[J]. *Br J Dermatol*, 2020, 182(6): 1331-1342.
- [32] NAKAMURA Y, OSCHERWITZ J, CEASE K B, et al. *Staphylococcus* δ -toxin induces allergic skin disease by activating mast cells[J]. *Nature*, 2013, 503(7476): 397-401.
- [33] SYED A K, REED T J, CLARK K L, et al. *Staphylococcus aureus* phenol-soluble modulins stimulate the release of proinflammatory cytokines from keratinocytes and are required for induction of skin inflammation[J]. *Infect Immun*, 2015, 83(9): 3428-3437.
- [34] KEMBER M, GRANDY S, RAUDONIS R, et al. Non-canonical host intracellular niche links to new antimicrobial resistance mechanism[J]. *Pathogens*, 2022, 11(2): 220.
- [35] BECKER K, HEILMANN C, PETERS G. Coagulase-negative staphylococci[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2014, 27(4): 870-926.
- [36] LIU Y, LIU Y Z, DU Z X, et al. Skin microbiota analysis-inspired development of novel anti-infectives[J]. *Microbiome*, 2020, 8(1): 85.
- [37] 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. e9.
- [38] LIU Y, LIU Q, ZHAO L, et al. Essential role of membrane vesicles for biological activity of the bacteriocin micrococcin P1[J]. *J Extracell Vesicles*, 2022, 11(4): e12212.
- [39] ZIPPERER A, KONNERTH M C, LAUX C, et al. Human commensals producing a novel antibiotic impair pathogen colonization[J]. *Nature*, 2016, 535(7613): 511-516.
- [40] CAU L, WILLIAMS M R, BUTCHER A M, et al. *Staphylococcus epidermidis* protease EcpA can be a deleterious component of the skin microbiome in atopic dermatitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(3): 955-966. e16.
- [41] VLACHOS C, HENNING M A S, GAITANIS G, et al. Critical synthesis of available data in *Malassezia* folliculitis and a systematic review of treatments[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020, 34(8): 1672-1683.
- [42] ASADOLLAHI P, FARAHANI N N, MIRZAI M, et al. Distribution of the most prevalent spa types among clinical isolates of methicillin-resistant and-susceptible *Staphylococcus aureus* around the world: a review[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 163.
- [43] YU J L, LUO Y, ZHU Z L, 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.
- [44] NAKATSUJI T, GALLO R L, SHAFIQ F, et al. Use of autologous bacteriotherapy to treat *Staphylococcus aureus* in patients with atopic dermatitis: a randomized double-blind clinical trial[J]. *JAMA Dermatol*, 2021, 157(8): 978-982.
- [45] 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.
- [46] 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.

[本文编辑] 邵碧云

