



专论与综述

头皮微生物多样性与去头屑活性成分研究进展

王丽^{Δ*1} 周起^{Δ3} 朱雅新¹ 林学镁² 赵文忠² 董志扬^{*1}

1 中国科学院微生物研究所 微生物资源前期开发国家重点实验室 北京 100101

2 拉芳家化股份有限公司 广东 汕头 515041

3 北京医院国家老年医学中心 卫生部老年医学重点实验室 北京 100730

摘要: 综述了头皮微生物多样性与去头屑活性成分国内外研究进展及现状, 重点介绍了头皮葡萄球菌属、丙酸杆菌属和马拉色氏真菌属的定殖与头皮屑的关系, 常用去头屑活性成分吡啶硫酮锌的功能及毒性, 益生菌剂对头皮微生物的影响, 并对去头屑洗发水功能因子的复配进行了展望。

关键词: 头皮屑, 马拉色氏菌, 角质层, 头皮微生物, 去屑剂

Insights into microbial diversity on scalp and antidandruff agents

WANG Li^{Δ*1} ZHOU Qi^{Δ3} ZHU Ya-Xin¹ LIN Xue-Mei² ZHAO Wen-Zhong²
DONG Zhi-Yang^{*1}

1 State Key Laboratory of Microbial Resources, Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

2 Lafang China Co. Ltd., Shantou, Guangdong 515041, China

3 The MOH Key Laboratory of Geriatrics, National Center of Gerontology, Beijing Hospital, Beijing 100730, China

Abstract: The research progress and current status of scalp microbial diversity and anti-dandruff active ingredients were reviewed. The relationship between colonization and dandruff of *Staphylococcus* sp., *Propionibacterium* and *Malassezia* was introduced. The function and toxicity of the active ingredient zinc pyrithione and the compounding of anti-dandruff shampoo functional factors were prospected.

Keywords: Dandruff, *Malassezia*, Stratum corneum, Microorganisms colonizing on scalp, Antidandruff agent

头皮屑是头皮常见疾病, 在医学上称为“头皮糠疹”, 临床表现为头皮或头发上过多的细小灰白色干燥或稍油腻的糠秕样屑片, 可伴瘙痒, 人群发病率高。据不完全统计, 全球青春期后一半以上的人群被头皮屑所困扰^[1]。尽管头皮屑在人群中普遍存在, 但其成因和发病机制非常复杂, 目前只有为

数不多的报道。

1 头皮屑成因

通常皮肤的死细胞脱落过程表现为肉眼不可见的单独的细胞簇或鳞片, 然而在头皮屑患者中则表现为连续的粘连聚集, 形成肉眼可见的小碎片^[2]。某

ΔThese authors equally contributed to this work

*Corresponding authors: E-mail: WANG Li: wangli07@im.ac.cn; DONG Zhi-Yang: dongzy@im.ac.cn

Received: 22-10-2018; Accepted: 26-02-2019; Published online: 21-03-2019

Δ对本文贡献相同

*通信作者: E-mail: 王丽: wangli07@im.ac.cn; 董志扬: dongzy@im.ac.cn

收稿日期: 2018-10-22; 接受日期: 2019-02-26; 网络首发日期: 2019-03-21

些皮肤病如脂溢性皮炎、牛皮癣、和石棉状糠疹的唯一或者典型的症状就是头皮脱屑。还有一些炎症性皮肤病如过敏性皮炎、盘状红斑狼疮、地衣类皮肤癣、头癣也会发生头皮屑^[3]。头皮屑、头皮糠疹和头皮脂溢性皮炎在概念上并没有严格的界限, 一般认为头皮屑(头皮糠疹)是轻度的非炎症性的脂溢性皮炎^[4-6]。

目前对于头皮屑的具体发病机制及其生化改变尚不完全清楚, 但多数研究表明, 微生物学因素及局部免疫反应在头皮屑的发病过程中起到了主要作用^[7]。目前普遍认为马拉色氏酵母菌(*Malassezia* sp.)的定植^[8]、头皮油脂分泌^[9]和个体易感性是最重要的3个因素。新近基因组测序数据表明马拉色氏菌属已测序的14个种的基因组中均缺乏细胞质脂肪酸合酶基因, 从而不能从头合成脂肪酸^[10]。此外, 在这些基因组中存在多个脂肪酶、磷脂酶和鞘磷脂水解酶基因, 从而使其能够利用宿主的脂质生成游离脂肪酸。马拉色氏菌由于自身不能合成脂肪酸而趋向于栖息在人体和温血动物分泌脂质的部位, 如头皮、面部、背部和胸部, 马拉色氏菌属真菌和丙酸杆菌属的细菌可以将毛囊腺体分泌的脂质转化为游离脂肪酸^[11]。此外, 由于限制性马拉色氏菌(*Malassezia restricta*)和球状马拉色氏菌(*Malassezia globosa*)还缺乏 Δ^9 脂肪酸去饱和酶(EC 1.14.19.2)^[12], 而不能合成如棕榈油酸(16:1 Δ^9 C)和油酸(18:1 Δ^9 C)之类的单不饱和脂肪酸, 而人体皮肤富含此类单不饱和脂肪酸^[9], 从而使得马拉色氏菌喜欢寄居在人体皮肤表面皮脂腺分泌旺盛的部位。而且, 马拉色氏菌可能存在限制不饱和脂肪酸利用的不完全 β -氧化途径^[10], 这些均可能导致刺激性不饱和脂肪酸在人皮脂中的比例上升。动物模型实验表明, 不饱和脂肪酸可以诱导易感动物产生头皮屑/脂溢性皮炎样皮屑剥落^[13]。此外, 有研究发现头皮屑与角质层的游离脂肪酸、胆固醇、神经酰胺水平明显下降相关, 致使头皮的水屏障遭到破坏, 角质层水合作用减少使其体积和面积变小, 裂开形成鳞屑^[14]。这些油脂的减少可能与内因和外因都有关: 脂质减少反

映了与潜在炎症相关的表皮分化过程的损害; 天生的油脂减少可能与水屏障容易遭到破坏或破坏后不易被修复有关^[15]。人体的毛囊皮脂腺和汗腺分泌的皮脂包括甘油三酯、鲨烯、胆固醇酯、蜡质和胆固醇^[16]。人体的生理状态会影响皮脂的分泌, 通过改变头皮的微环境影响微生物种群的定殖。水屏障破坏加重了微生物和真菌毒素、环境污染因素的不利影响, 形成了不良循环, 长期不能恢复, 头皮屑不能得到缓解^[17]。

2 头皮微生物组成

人体头皮上分布着多种微生物^[18], 微生物细胞密度大约是 10^3 – 10^5 CFU/mm²^[19]。人体头皮微生物菌群主要包括葡萄球菌(*Staphylococcus* sp.)、丙酸杆菌(*Propionibacterium* sp.)和马拉色氏菌^[20]。

2.1 头皮真菌群落组成与头皮屑

目前, 许多研究表明马拉色氏酵母菌的定殖是导致头皮屑的重要原因, 并且一些抗真菌药物的应用可以直接减少头皮屑的发生。马拉色氏菌属最早是在1874年由Malassez发现的, 早期命名为糠疹癣菌(*Pityrosporum*), 1990年重新定义为马拉色氏菌属, 目前已经发现17个种^[21]。人体皮肤已分离到10个种^[22], 包括: 糠秕马拉色菌(*Malassezia furfur*)、球形马拉色菌、合轴马拉色菌(*Malassezia sympodialis*)、斯洛菲马拉色菌(*Malassezia slooffiae*)、限制性马拉色菌、钝形马拉色菌(*Malassezia obtusa*)、厚皮马拉色菌(*Malassezia pachydermatis*)、皮炎马拉色菌(*Malassezia dermatis*)、*Malassezia japonica*和*Malassezia yamatoensis*^[23]。有研究表明寄居在头皮屑患者头皮上的马拉色氏菌的数量是寄居在正常人群头皮上马拉色氏菌总量的1.5–2.0倍^[24]。马拉色菌在体内外营养条件不同的情况下, 表现为酵母相或菌丝相, 其生长有严格的脂质需求。马拉色菌在分子水平上的不同亚型可以引起临床和病理上不同的炎症反应和多种疾病^[25-27], 而且菌丝相和某些酵母相都可以致病^[28-29]。

目前对于人体头皮微生物的组学研究正处于

起步阶段, 相关报道较少。2012年, Park等通过对7个韩国人(3个健康人, 4个头屑患者)的真菌26S rRNA基因的D1/D2区域扩增, 并利用罗氏GS-FLX 454测序平台高通量测序获得了74 811条序列, 研究表明, 头皮屑人群头皮优势真菌为担子菌门, 健康人群头皮优势真菌为子囊菌门, 从属的水平上分析, 健康人群的优势真菌为支顶孢属(*Acremonium* sp.), 头皮屑人群优势真菌为*Filobasidium* sp.^[30]。但是由于采样人数较少, 所获得的结论并不具有代表性, 只是个例。2013年, Clavaud等对49名22-63岁的法国人进行了头屑采集和微生物组成分析^[31], 通过PCR扩增和一代测序(ABI 373061测序仪)的方法, 获得了长度约1 500 bp的2 122条细菌和2 225条真菌rRNA序列; 研究者发现头皮主要寄居的真菌为限制性马拉色氏菌, 并且通过荧光定量PCR的方法检测优势菌在健康人群和头皮屑人群中的丰度, 研究结果表明限制性马拉色氏菌和表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)在头皮屑人群中的丰度比健康人群中更高, 而痤疮丙酸杆菌(*Propionibacterium acnes*)在健康人群中丰度更高($P < 0.05$)。但是由于并未采用高通量测序方法, 所获得的微生物多样性原始数据量仍然较少。2016年, Xu等^[32]对59个中国人的174个样本(包含头皮顶端4个区域的皮屑样本98个, 头皮侧面4个区域的皮屑样本76个)中的细菌和真菌进行了多样性分析, 通过26S rRNA基因ITS区域高通量测序, 获得了599 004条序列, 属于378个OUT; 这是首次采用高通量测序的方法对人体头屑微生物组成和多样性进行研究; 与前人研究结果相似, 研究者发现马拉色氏菌属的真菌占优势, 其中优势菌株限制性马拉色氏菌在健康人群头皮真菌中丰度为87.2%, 在头皮屑患者中丰度为90.6%; 此外, 与前人研究结果不同, 研究者指出对健康人群来说不是所有的马拉色氏菌都是有害的, 并且, 真菌在种的水平与头皮屑有无并无显著相关性; 研究者还发现受试者性别对真菌的群落组成有显著影响, 头皮真菌菌群中有16个OTU与男性相关, 7个OTU与女性相关。高

通量测序的快速发展和成本的降低以及微生物群落相互作用网络分析方法的建立使得我们对头屑微生物大批量样本深度测序和微生物相互作用分析成为可能。2017年, Soares等^[33]对24名巴西人的头屑微生物组研究, 获得了274个真菌OTU, 其中所获得的真菌序列中超过96%的序列为马拉色氏菌属, 从种的水平发现了马拉色氏菌属的9个种的微生物, 包括限制性马拉色氏菌、球状马拉色氏菌、合轴马拉色氏菌、皮炎马拉色氏菌、糠秕马拉色氏菌、钝形马拉色氏菌、厚皮马拉色氏菌、斯洛菲马拉色氏菌和*M. japonica*; 除了已知的马拉色氏菌种, 研究者发现人体头皮有大量的马拉色氏菌属未知物种存在(>37%); 研究表明, 头皮屑人群细菌和真菌的多样性均高于健康人群, 并且, 头皮屑患者头皮微生物组成个体间差异很大, 头皮屑人群和健康人群相比, 真菌念珠菌属(*Candida*)、曲霉真菌属(*Aspergillus*)和*Filobasidium*属在头皮屑人群中的丰度显著升高, 而马拉色氏菌属在种的水平并无显著差异; 此外, 研究者还发现头皮屑感染区和非感染区的马拉色氏菌在种水平的组成相似, 而在健康人群中, 头皮与前额的马拉色氏菌属在种水平的组成显著不同^[33]。2017年, Park等^[21]对102个韩国人(健康45人, 头皮屑患者28个, 脂溢性皮炎患者29个)的头屑微生物组的研究也表明马拉色氏菌属的限制性马拉色菌在患病人群中的丰度更高, 而球形马拉色菌在健康人群中的丰度更高, 限制性马拉色菌与其他菌种之间的平衡比单独的该菌存在与否对头皮屑发生的影响更大。由于真核生物数据库容量的限制以及序列比方法的局限, 目前对头屑真菌高通量测序所获得序列仍然有大量的未注释到种或者属, 并且头皮屑患者之间的个体差异较大, 头皮屑真菌之间的相互关系及其与细菌的互作仍然可能被低估了。

我们对北京市和广东省汕头地区的正常人群和头皮屑人群(61人)的头皮微生物进行了采集, 对真菌的ITS区及细菌的16S rRNA基因进行了高通量测序分析, 结果表明: 我国人群头皮微生物主要真

菌为马拉色氏菌属酵母菌, 相对丰度为 33%–98%, 最高为 98.5% (B20CJFf), 最低为 33% (A19CCYf), 中位数为 93.3%, 48 人中有 41 人(85.4%)该属的相对丰度>80%, 18 人(43.9%)该属的相对丰度≥95%; 其次为球梗孢属(*Kabatiella*)和念珠菌属。马拉色氏菌属注释到种的有 9 个, 优势物种为限制性马拉色氏菌, 相对丰度为 11.1%–93.5%, 中位数为 75.3%, 22 人(45.8%)该种的相对丰度>80%; 其次为未定种, 相对丰度为 1.4%–63.4%, 15 人未定种的相对丰度>10%, 中位数 5.1%; 再次为球状马拉色氏菌, 相对丰度为 0.8%–49.7%, 13 人(27%)该种的相对丰度>10%, 中位数为 4.5%^[32]。我们发现头屑样品采集方式的不同会显著影响所获得的头皮微生物种类。

2.2 头皮细菌群落组成与头皮屑

头皮细菌的多样性和群落组成对头皮屑的形成也具有至关重要的影响。Clavaud 等对法国人群的研究^[31]以及 Wang 等对中国人群的研究^[34]表明, 中国人群和法国人群头屑微生物组成相似, 在种的水平寄居在人体头皮的的优势细菌为痤疮丙酸杆菌和表皮葡萄球菌; 表皮葡萄球菌与头屑的发生显著相关; 中国人群与法国人群头皮细菌种水平丰度差异最大的为 *Staphylococcal biota*。Xu 等^[32]采集了来自 59 个志愿者的 174 份头皮棉拭子样品, 通过细菌 16S rRNA 基因 V1–V3 区域的扩增高通量测序获得 1 042 946 条序列, 属于 753 个 OTU, 包含 11 个门 123 个属; 其中优势的是放线菌门(64.9%)和厚壁菌门(32.5%), 优势的属是丙酸杆菌属(63.3%)和葡萄球菌属(32.4%), 丙酸杆菌属 99.7% 的细菌为痤疮丙酸杆菌, 葡萄球菌属 94.9% 的细菌为 *Staphylococcus sp.* (包括表皮葡萄球菌, *S. capitis* 和 *S. caprae*, 它们的 16S rDNA 基因在 V1–V3 区域的序列完全相同); 在头皮屑患者群体中, 丙酸杆菌属的含量降低(健康 70.8%, 头屑患者 50.2%)而葡萄球菌属的含量增高(健康 26.0%, 头屑患者 43.5%), 其他低丰度细菌的含量也有所增高; 与前人研究结果不同, 通过相关性分析表明头皮细菌多样性与头皮

屑的关系更大, 受试者的年龄、性别、皮脂含量、表皮水分损失显著影响细菌群落组成; 该研究鉴定出 35 个属的细菌与头皮屑的发生显著相关, 其中包括葡萄球菌属在内, 有 33 个属与头皮屑的发生呈正相关, 而丙酸杆菌属和 *Labrys* 属与头皮屑的发生呈负相关; 研究者提出提高头皮微生物中丙酸杆菌的含量, 降低葡萄球菌的含量将有助于降低头皮屑严重程度; 研究者推测丙酸杆菌属的细菌通过分泌细菌素来抑制葡萄球菌的生长, 葡萄球菌通过代谢甘油来抑制丙酸杆菌的生长, 两者平衡的破坏对头皮屑的产生有直接影响^[35–36]。但是相关结论尚缺乏实验数据的支持。Park 等^[21]对 102 个韩国人头皮微生物细菌和真菌多样性分析表明健康人群和患病人群头皮微生物细菌和真菌组成有显著差异, 细菌的丰度在患病人群中更高, 在患病人群中细菌和真菌的菌群组成均匀性降低; 通过相似性分析表明, 头皮屑产生的临床症状(如刺痛、痒、疼痛和灼烧感)主要与细菌的群落组成相关, 并鉴定出导致这一因素的细菌包括拟杆菌属(*Bacteroides*)、丙酸杆菌属和金黄杆菌属(*Chryseobacterium*)等优势菌群, 新鉴定出 *Hymenobacter* 和 *Deinococcus* 两个属; 与 Xu 等^[32]的研究结果相同, 葡萄球菌在头皮屑患病人群中的丰度更高, 丙酸杆菌在健康人群中的丰度更高; 通过随机森林法分析, 研究者^[21]发现患病人群头皮微生物菌群的相互联系显著减少, 健康人群优势属种之间具有更稳定的相互联系。

我们对北京市和广东省汕头地区的正常人群和头屑人群(61 人)的头皮微生物细菌 16S rRNA 基因的 V4 区域进行了高通量测序分析, 结果表明: 细菌优势门为放线菌门, 其次为厚壁菌门和变形菌门, 优势属为丙酸杆菌属, 相对丰度为 4.5%–93%, 中位数为 54.3%, 其次为葡萄球菌属, 相对丰度为 3%–79.7%, 中位数 19.4%; 细菌物种组成的个体差异较大, 优势物种痤疮丙酸杆菌的相对丰度为 3.6%–92.6%, 中位数为 49.5%, 沃氏葡萄球菌(*Staphylococcus warneri*)的相对丰度为 3%–79.4%, 中位数为 19.4%。中国人群头皮微生物组成特别是

细菌多样性男女有显著差异, 女性头皮细菌和真菌的丰富度和多样性高于男性。此外, 我们还发现少数民族人群头皮细菌的丰富度和多样性显著高于汉族人群(结果待发表)。

3 去头皮屑化学成分

根据头屑产生的机制, 目前去屑化妆品通过添加各种抗真菌药物作为主要功效成分, 以减少头皮微生物的生长, 抑制头皮角质化细胞的分裂, 降低表皮更新换代的速度, 阻止将要脱落的细胞积聚成肉眼可见的块状鳞片, 从而达到去屑的目的。

3.1 去头屑洗发水活性成分的种类

去屑剂按照不同的作用机制, 主要分为以下3种类型: 角质层剥脱剂、细胞生长抑制剂和抗微生物制剂; 较早使用的去屑剂有硫磺、水杨酸、二硫化硒等。水杨酸及焦油类并非为抗真菌而设计, 因此不具有明显的抗真菌功效, 去屑效果较差, 刺激性大, 容易对皮肤造成损伤; 以二硫化硒为主要功效成分的去屑化妆品同样也有较强的刺激性, 使用后发质感觉粗涩, 若冲洗不彻底, 头发可能会脱发, 少部分使用者会加速脱发, 且存在异味^[37]。后来, 相继出现了吡啶硫酮锌(ZPT, 1-羟基吡啶-2-硫铜锌, 也称吡硫鎇锌)、氯咪巴唑(商品名甘宝素, CLM)及吡罗克酮乙醇胺盐(商品名 Octopirox, OCT, 1-羟基-4-甲基-6-(2,4,4-三甲苯基)吡啶酮乙醇胺复合盐)等^[37-39], 由于具有较好的安全性和去屑效果, 在目前的去屑产品中被广泛使用。吡啶硫酮锌具有优良的抗真菌能力, 具有高效沉降性, 可以使有效成分直达漏斗状毛囊根部^[39]。

除此之外, 十一烯酸单乙醇酰胺磺化琥珀酸酯二钠(SL-900)、页岩油磺酸钠、0.1%乙脞定等也被用作去屑洗发剂的活性成分。随着绿色、环保、天然、低碳趋势的流行, 从植物中提取天然绿色去屑剂也成为一种新的发展方向。一些天然植物提取物如茶树油(萜烯、萜醇)、胡桃油(亚麻酸)、山茶(山茶皂苷)、木瓜(木瓜皂苷、黄酮类、氧化酶)、甘草(甘草苷、甘草酸、甘草次酸)、无患子(无患子皂苷)、

干柏杉(扁柏酚)、薄荷油(薄荷醇、薄荷酮、蒎烯等)、侧柏(挥发油、侧柏油、黄酮油、Vc)、防风(挥发油、苦味苷)、艾叶等都具有不同程度的杀菌抗炎、止痒去屑的功能^[40-41]。

3.2 去头屑洗发水活性成分毒性

吡啶硫酮锌活性去屑因子是国际公认的高效去屑止痒成分之一, 它的有效性和安全性得到美国食品和药品管理局(Food and drug administration, FDA)的认可, 被许多国际及国内洗发水大公司所采用, 其经济性和疗效性位于其他去屑剂之首。吡啶硫酮铜锌对真菌、细菌、病毒有很强的杀灭和抑制作用, 是一种安全高效的广谱去头屑剂, 能抗皮脂溢出, 可减缓头发衰老, 常规用量对人体无毒、无副作用^[40]。吡咯类抗真菌药物是通过抑制麦角甾醇的合成来抑制真菌生长, 多个研究表明它们是不具有遗传毒性的。研究表明吡啶硫酮锌(48%)对雄鼠经口服 LD₅₀ 200 mg/kg, 对皮肤有刺激, 并强烈刺激兔眼; 该试剂仅吸附皮肤表面, 而不会透过角质层渗入皮肉, 因而安全性较高; 体内和体外的实验证据表明吡啶硫酮锌并没有雌激素活性: 不同浓度的吡啶硫酮锌(2、10、50 mg/(kg·d))经皮注射小鼠后, 对小鼠子宫的重量没有显著影响, 小鼠子宫 mRNA 表达谱没有显著变化; 在体外培养的人乳腺癌细胞中添加 1×10^{-9} – 1×10^{-6} mol/L 的 ZPT, 并没有显著引起细胞增生^[42]。此外, Pérez-Rivera 等通过鼠肝实验表明口服氯咪巴唑剂量达到 200 mg/kg, 未发现 DNA 损伤; 多个体内和体外的实验证据表明氯咪巴唑也并未显示遗传毒性^[39]。

3.3 去头屑洗发水功能因子复配

尽管洗发液中吡啶硫酮锌和氯咪巴唑这些高效抗真菌化合物的添加对改善头皮屑的状况具有良好的作用, 但不能够直接影响头皮的保水性和脂质的含量。许多研究表明几种抗真菌活性成份的复配将会提高洗发剂的抗菌止痒效果。Schmidt-Rose 等^[43]比较了有效成分为 0.5%吡罗克酮乙醇胺盐、0.45%氯咪巴唑、1%吡啶硫酮锌洗发液的效果, 发现前者的抗真菌活性显著高于后者, 并且使用后更

易于梳理, 止痒效果更佳。Turner 等^[44]研究了吡啶硫酮锌、氯咪巴唑复合洗发液(含有 1% 的吡啶硫酮锌及 0.5% 的氯咪巴唑, 聚二甲基硅氧烷醇、TEA-十二烷基苯磺酸酯两种硅胶, 二甲聚硅氧烷等)和吡啶硫酮锌洗发液(含有 1% 的吡啶硫酮锌及二甲聚硅氧烷)的洗发效果。研究者发现, 前者对指示菌糠秕马拉色氏菌的抑菌效果更强; 在 4 周的测试期内, 前者减少头屑的能力更强; 与硅树脂联用后, 其在整个头发纤维上的沉降吸附能力增强; 而且与使用单组分洗发液相比, 使用吡啶硫酮锌和氯咪巴唑复合洗发液后, 头发更易于梳理。

此外, 促进角质细胞增殖和头部皮脂的合成将更直接地恢复和改善头皮角质层屏障功能。因此, 洗发产品中温和的表面活性剂、头皮角质层脂质代偿物质和抗菌活性物质的共用将更有利于改善头屑患者头皮健康。研究表明氨基酸表面活性剂、两性离子表面活性剂、非离子表面活性剂, 相比阴离子型表面活性剂对头皮脂质的损害低^[45]。此外, 饱和脂肪酸如硬脂酸和棕榈酸的加入将减少洗涤产品对头皮脂质的损害, 有利于人体头皮角质层的自身修复。并且, 通过添加具有保湿功能的极性油脂如甘油三酯, 能够降低表面活性剂对蛋白的结合, 使洗涤剂变得温和无刺激。因此非离子型温和的表面活性剂的开发、脂质代偿物质的添加以及生物类抗菌活性物质的研发与去屑因子的复配将是未来去头屑洗发护发产品研发的方向。

3.4 新型去头屑益生菌剂

近几年来, 头屑的治疗方法除利用抗真菌药物治疗以外, 还可以采用服用益生菌剂的方式。益生菌要求来自人体, 而且对人体是无害的, 耐酸、耐受胆汁分解, 能够粘附在小肠壁上, 最符合这类标准的微生物包括乳酸菌和双歧杆菌。益生菌剂有利于维持消化系统的平衡, 促使日常摄取的食物所携带的营养成分在小肠壁的吸收, 从而有利于皮肤及全身细胞代谢和合成功能性和结构性物质。体外研究表明益生菌剂 *Lactobacillus paracasei* ST11 有利于激发人体的免疫系统对抗炎症反应, 并且加速表

皮修复和分化, 激活胶原蛋白、表皮生长因子等合成。通过连续 59 d 以每天 10^9 CFU/d 的剂量口服含有 *Lactobacillus paracasei* ST11 乳酸菌益生菌的食物, 实验组比对照组游离和附着的头屑量、红斑程度以及油脂分泌量均显著下降($P < 0.05$); 实验组革兰氏阳性细菌, 特别是表皮葡萄球菌和头状葡萄球菌的数量显著降低($P = 0.027\ 2$), 厌氧菌特别是丙酸杆菌的含量也显著下降($P = 0.016\ 2$); 对照组在第 15、29、43、57 d, 限制性马拉色菌和球状马拉色菌的数量有所增加, 而实验组基本不变($P = 0.071\ 3$ 、 $P = 0.001\ 4$ 、 $P = 0.000\ 4$ 、 $P = 0.000\ 3$)^[46]。研究结果佐证了肠道-皮肤中心轴的假说^[47], 表明人体胃肠道微生物菌群对人体皮肤微生物菌群的平衡有影响。尽管皮质类固醇和抗真菌药物的使用对头皮屑的去除具有快速高效的治疗效果, 但是会对皮肤造成刺激和伤害。而益生菌剂的使用可以有效降低皮肤的刺激和瘙痒感。口服益生菌剂, 并不直接和头皮微生物发生作用, 但可以影响皮肤微生物菌群的平衡, 从而安全有效地降低头皮屑的发生。因此益生菌剂的使用引起的头皮微生物组成和群落结构的变化有待深入研究, 以期获得更有针对性地抑制头皮有害微生物生长、促进有益微生物生长、减少头皮屑发生的重要微生物类群。

4 结语

综上所述, 头皮微生物细菌和真菌多样性分析表明健康人群和患病人群头皮微生物细菌和真菌组成有显著差异, 马拉色氏菌在分子水平上的不同亚型可以引起临床和病理上不同的炎症反应和多种疾病, 但健康人群的头皮中也有多种马拉色氏菌定殖, 对健康人群来说不是所有的马拉色氏菌都是有害的。尽管目前对头屑人群和健康人群的头皮真菌多样性研究的结果表明, 限制性马拉色氏菌在头屑人群中的丰度更高, 但是数据分析表明真菌在种的水平与头皮屑有无并无显著相关性。并且我们的研究表明, 限制性马拉色氏菌和球状马拉色氏菌在健康人群及头屑人群的不同个体间的丰度差异很

大。因此,其他马拉色氏菌物种的微生物在头屑形成的过程中可能也发挥着极其重要的作用,马拉色氏菌属的真菌与其他属的真菌、细菌的互作,对头屑的形成比单独某个物种的存在对头皮屑形成发挥的作用更大。而目前这种导致头屑产生的关键微生物及其相互之间的互作关系尚不明确,需要通过扩大样品采集数量以及更详尽的生理生态分析进一步确定。此外,多项研究表明头皮屑产生的临床症状(如刺痛、痒、疼痛和灼烧感)主要与细菌的群落组成相关。我们的研究表明人体头皮定殖的优势细菌痤疮丙酸杆菌和葡萄球菌在健康人群和头屑人群的不同个体间差异也很大,组内的差异甚至超过了组间差异,其微生物多样性和丰富度在健康人群和头屑人群之间并无显著区别,因此头皮细菌与头屑表型的相关性研究有待更多的实验数据支持。目前关于头皮微生物组的研究取得了一定进展,但是对头皮微生物菌群结构和头皮屑产生有决定意义的微生物尚不明确,微生物群落结构受个体生理状态以及地域、环境、季节的变化影响尚不明朗,都需要进一步深入研究。

目前市场上最常用的去屑洗发水活性因子吡啶硫酮锌具有优良的抗真菌能力,具有高效沉降性,可以使有效成分直达漏斗状毛囊根部;该试剂仅吸附皮肤表面,而不会透过角质层渗入皮肉,并且不具有遗传毒性,因而安全性较高。许多研究表明几种抗真菌活性成分的复配将会提高洗发剂的抗菌止痒效果。因此,洗发产品中抗菌活性物质与温和的表面活性剂、头皮角质层脂质代偿物质的共用将更有利于改善头屑患者头皮健康。目前去头屑活性物质主要针对头皮定殖的马拉色氏真菌设计,而去头屑成分对整个头皮微生物菌群结构的影响极少有报道。益生菌剂对头屑的影响方面的研究也只是刚刚起步。对定殖于人体头皮的头屑相关微生物菌群组成和相互关系的分析将有助于我们获得导致头屑发生和头屑症状的关键微生物,并开发相应的益生菌剂、特异强的抗菌制剂等新型去屑因

子,这将是未来头屑微生物和去头屑制剂研究的发展方向。

REFERENCES

- [1] Piérard-Franchimont C, Xhauflaire-Uhoda E, Piérard GE. Revisiting dandruff[J]. International Journal of Cosmetic Science, 2006, 28(5): 311-318
- [2] Mu ZL. The efficacy and mechanism of 3 antifungal shampoos in the treatment of dandruff[D]. Shanghai: Master's Thesis of Fudan University, 2010 (in Chinese)
慕彰磊. 三种抗真菌香波治疗头皮屑的疗效及作用机制探讨[D]. 上海: 复旦大学硕士学位论文, 2010
- [3] Hay RJ, Graham-Brown RAC. Dandruff and seborrheic dermatitis: causes and management[J]. Clinical and Experimental Dermatology, 1997, 22(1): 2-6
- [4] Schwartz JR, DeAngelis YM, Dawson JT Jr. Dandruff and seborrheic dermatitis: a head scratcher[A]//Evans T, Wickett R. Practical Modern Hair Science[M]. Allured Press, 2012: 562
- [5] Borda LJ, Wikramanayake TC. Seborrheic dermatitis and dandruff: a comprehensive review[J]. Journal of Clinical and Investigative Dermatology, 2015, 3(2): 10. doi: 10.13188/2373-1044.1000019
- [6] Schwartz JR, Messenger AG, Tosti A, et al. A comprehensive pathophysiology of dandruff and seborrheic dermatitis – towards a more precise definition of scalp health[J]. Acta Dermato Venereologica, 2013, 93(2): 131-137
- [7] Paulino LC. New perspectives on dandruff and seborrheic dermatitis: lessons we learned from bacterial and fungal skin microbiota[J]. European Journal of Dermatology, 2017, 27(S1): 4-7
- [8] Hay RJ. *Malassezia*, dandruff and seborrheic dermatitis: an overview[J]. British Journal of Dermatology, 2011, 165(S2): 2-8
- [9] Ro BI, Dawson TL. The role of sebaceous gland activity and scalp microfloral metabolism in the etiology of seborrheic dermatitis and dandruff[J]. Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings, 2005, 10(3): 194-197
- [10] Xu J, Boekhout T, Deangelis Y, et al. Genomics and pathophysiology: dandruff as a paradigm[A]//Boekhout T, Mayser P, Guého-Kellermann E, et al. *Malassezia* and the Skin: Science and Clinical Practice[M]. Berlin Heidelberg: Springer, 2010: 253-269
- [11] Grice EA, Dawson TL Jr. Host-microbe interactions: *Malassezia* and human skin[J]. Current Opinion in Microbiology, 2017, 40: 81-87
- [12] Xu J, Saunders CW, Hu P, et al. Dandruff-associated *Malassezia* genomes reveal convergent and divergent virulence traits shared with plant and human fungal pathogens[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2007, 104(47): 18730-18735
- [13] de Angelis YM, Gemmer CM, Kaczvinsky JR, et al. Three etiologic facets of dandruff and seborrheic dermatitis: *Malassezia* fungi, sebaceous lipids, and individual sensitivity[J]. Journal of

- Investigative Dermatology Symposium Proceedings, 2005(10): 295-297
- [14] Chen SJ, Fang X, Wang XS. Research progress of dandruff[J]. Foreign Medical Sciences (Section of Dermatology and Venereology), 2004, 30(3): 182-184 (in Chinese)
陈淑君, 方栩, 王侠生. 头皮屑的研究进展[J]. 国外医学皮肤性病学分册, 2004, 30(3): 182-184
- [15] Harding CR, Moore AE, Rogers JS, et al. Dandruff: a condition characterized by decreased levels of intercellular lipids in scalp stratum corneum and impaired barrier function[J]. Archives of Dermatological Research, 2002(294): 221-230
- [16] Pochi PE, Strauss JS. Endocrinologic control to the development and activity of the human sebaceous gland[J]. Journal of Investigative Dermatology, 1974, 62(3): 191-201
- [17] Hodgins. Diseases of the hair and scalp: (3rd edn) edited by R.D AWBER (1997). Oxford: Blackwell Science Ltd.[J]. British Journal of Dermatology, 1998, 139(2): 360
- [18] Turner GA, Hoptroff M, Harding CR. Stratum corneum dysfunction in dandruff[J]. International Journal of Cosmetic Science, 2012, 34(4): 298-306
- [19] Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease[J]. Nature Reviews Genetics, 2012, 13(4): 260-270
- [20] Piérard-Franchimont C, Hermans JF, Degreef H, et al. From axioms to new insights into dandruff[J]. Dermatology, 2000, 200(5): 93-98
- [21] Park T, Kim HJ, Myeong NR, et al. Collapse of human scalp microbiome network in dandruff and seborrheic dermatitis[J]. Experimental Dermatology, 2017, 26(9): 835-838
- [22] Prohic A, Jovovic Sadikovic T, Krupalija-Fazlic M, et al. *Malassezia* species in healthy skin and in dermatological conditions[J]. International Journal of Dermatology, 2016, 55(5): 494-504
- [23] Romano C, Mancianti F, Nardoni S, et al. Identification of *Malassezia* species isolated from patients with extensive forms of pityriasis versicolor in Siena, Italy. Identificación de especies de *Malassezia* aisladas en pacientes con formas extensas de pitiriasis versicolor en Siena, Italia[J]. Revista Iberoamericana de Micología, 2013, 30(4): 231-234
- [24] McGinley KJ, Leyden JJ, Marples RR, et al. Quantitative microbiology of the scalp in non-dandruff, dandruff, and seborrheic dermatitis[J]. Journal of Investigative Dermatology, 1975, 64(6): 401-405
- [25] Watanabe S, Kano R, Sato H, et al. The effects of *Malassezia* yeasts on cytokine production by human keratinocytes[J]. Journal of Investigative Dermatology, 2001, 116(5): 769-773
- [26] Diongue K, Kébé O, Faye MD, et al. MALDI-TOF MS identification of *Malassezia* species isolated from patients with pityriasis versicolor at the seafarers' medical service in Dakar, Senegal[J]. Journal de Mycologie Médicale, 2018, 28(4): 590-593
- [27] Pedrosa AF, Lisboa C, Rodrigues AG. *Malassezia* infections with systemic involvement: figures and facts[J]. Journal of Dermatology, 2018, 45(11): 1278-1282
- [28] Schmidt A. *Malassezia furfur*: a fungus belonging to the physiological skin flora and its relevance in skin disorders[J]. Cutis, 1997, 59(1): 21-24
- [29] Guého E, Faergemann J, Lyman C, et al. *Malassezia* and *Trichosporon*: two emerging pathogenic basidiomycetous yeast-like fungi[J]. Journal of Medical and Veterinary Mycology, 1994, 32(S1): 367-378
- [30] Park HK, Ha MH, Park SG, et al. Characterization of the fungal microbiota (mycobiome) in healthy and dandruff-afflicted human scalps[J]. PLoS One, 2012, 7(2): e32847
- [31] Clavaud C, Jourdain R, Bar-Hen A, et al. 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
- [32] Xu Z, Wang Z, Yuan C, et al. Dandruff is associated with the conjoined interactions between host and microorganisms[J]. Scientific Reports, 2016(6): 24877
- [33] Soares RC, Camargo-Penna PH, de Moraes VCS, et al. Dysbiotic bacterial and fungal communities not restricted to clinically affected skin sites in dandruff[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2016, 6: 157
- [34] Wang LL, Clavaud C, Bar-Hen A, et al. Characterization of the major bacterial-fungal populations colonizing dandruff scalps in Shanghai, China, shows microbial disequilibrium[J]. Experimental Dermatology, 2015, 24(5): 398-400
- [35] Scharschmidt TC, Fischbach MA. What lives on our skin: ecology, genomics and therapeutic opportunities of the skin microbiome[J]. Drug Discovery Today: Disease mechanisms, 2013, 10(3/4): e83-e89
- [36] Wang YH, Kuo S, Shu MY, 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]. Applied Microbiology and Biotechnology, 2014, 98(1): 411-424
- [37] Song J, Zhao WZ, Hong SJ, et al. Research on anti-dandruff agents and their safety[J]. Detergent & Cosmetics, 2012, 35(7): 20-23 (in Chinese)
宋杰, 赵文忠, 洪盛杰, 等. 常用去屑剂的安全研究进展[J]. 日用化学品科学, 2012, 35(7): 20-23
- [38] Zhuang Y, Hu WH, Yu L, et al. Overview of shampoo conditioning and anti-dandruff technology[J]. China Detergent Industry, 2012(6): 23-27 (in Chinese)
庄严, 胡卫华, 于利, 等. 概述香波的调理与去屑技术[J]. 中国洗涤用品工业, 2012(6): 23-27
- [39] Pérez-Rivera AA, Hu T, Aardema MJ, et al. Evaluation of the genotoxicity of the imidazole antifungal climbazole: comparison to published results for other azole compounds[J]. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 2009, 672(1): 27-39
- [40] Xiao ZY, Guang F. Chinese dandruff shampoo[J]. China Cosmetics Review, 2008(3): 86-91 (in Chinese)
肖子英, 广丰. 中国去头皮屑香波[J]. 中国化妆品(行业),

2008(3): 86-91

- [41] Pang XY, Luo XL, Zhou MF. applications of antidandruff and antidepilation angrmts in shampoos[J]. China Surfactant Detergent & Cosmetics, 2000, 30(5): 41-43 (in Chinese)
庞孝轶, 罗鑫龙, 周鸣方. 香波中祛屑剂和防脱剂的应用[J]. 日用化学工业, 2000, 30(5): 41-43
- [42] Yoon KS, Youn N, Gu H, et al. Estrogenic activity of zinc pyrithione: an *in vivo* and *in vitro* study[J]. Environmental Health and Toxicology, 2017, 32: e2017004
- [43] Schmidt-Rose T, Braren S, Fölster H, et al. Efficacy of a piroctone olamine/climbazol shampoo in comparison with a zinc pyrithione shampoo in subjects with moderate to severe dandruff[J]. International Journal of Cosmetic Science, 2011, 33(3): 276-282
- [44] Turner GA, Matheson JR, Li GZ, et al. Enhanced efficacy and sensory properties of an anti-dandruff shampoo containing zinc pyrithione and climbazole[J]. International Journal of Cosmetic Science, 2013, 35(1): 78-83
- [45] Long ZK, Hu YZ, Wang R, et al. Study on the properties of surfactant applied in shampoo[J]. China Cleaning Industry, 2017(10): 41-45 (in Chinese)
龙致科, 胡永志, 王韧, 等. 洗发水用表面活性剂的性能研究[J]. 中国洗涤用品工业, 2017(10): 41-45
- [46] Reygagne P, Bastien P, Couavoux MP, et al. The positive benefit of *Lactobacillus paracasei* NCC2461 ST11 in healthy volunteers with moderate to severe dandruff[J]. Benef Microbes, 2017, 8(5): 671-680
- [47] Jeong JH, Lee CY and Chung DK. Probiotic lactic acid bacteria and skin health[J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2016(56): 2331-2337

稿件书写规范

高校教改纵横栏目简介及撰稿要求

“高校教改纵横”栏目，是中国微生物学会主办的科技期刊中唯一的教学类栏目，也是中国自然科学核心期刊中为数不多的教学栏目。该栏目专为微生物学及其相关学科领域高校教师开辟，一方面为高校微生物学科的教师提供一个发表论文的平台，同时微生物关联学科的一部分确实优秀的论文也可以在此发表，是微生物学及相关领域教学研究、交流、提高的园地。

本栏目的文章有别于其他实验类研究报告，特色非常鲜明。要求作者来自教学第一线，撰写的稿件内容必须要有新意、要实用，不是泛泛地叙述教学设计与过程，而是确实有感而发，是教学工作中的创新体会，或者在教学中碰到的值得商榷的、可以与同行讨论的有价值的论题。在内容选材上应该有鲜明的特点和针对性，做到主题明确、重点突出、层次分明、语言流畅。教师的教学思路应与时俱进，注意将国内外新的科技成果和教学理念贯穿到教学之中，只有这样才能真正起到教与学的互动，促进高校生物学教学的发展，更多更好地培养出国家需要的高科技创新人才。这也是本栏目的目的所在。

同时，为了给全国生物学领域的教学工作者提供一个更广阔更高层次的交流平台，本栏目还开辟了“名课讲堂”版块，邀约相关生命科学领域，如微生物学、分子生物学、生物医学、传染病学、环境科学等的教学名师、知名科学家就教学和学生培养发表观点，推荐在教学改革、教学研究、引进先进教学手段或模式以及学生能力培养等方面有突出成绩的优秀论文，为高校教师以及硕士、博士研究生导师提供一个可资交流和学习的平台，促进高校教学和人才培养水平的提高。

欢迎投稿！欢迎对本栏目多提宝贵意见！