·综 述·

皮肤屏障调控机制和修护策略的研究进展

谈益妹[1,2]，赵 毅[3]，刘 玮[4]，马彦云[2,5]*

（1. 上海市皮肤病医院皮肤与化妆品研究室，上海 200443；2. 复旦大学人类表型组学研究院，上海 201203；
3. 华熙生物科技股份有限公司上海研发中心临床研究工作室，上海 200131；4. 中国人民解放军空军特色医学中心，北京 100142；
5. 复旦大学六次产业研究院，上海 200433）

摘要：皮肤屏障是人体重要的屏障系统，对维持机体健康至关重要，其稳态受到严格的精确调控。皮肤屏障受损是问题皮肤的主要特征，也是多种皮肤疾病的关键诱因和典型伴随症状，深入了解皮肤屏障形成及调控机制不仅有助于修护策略的建立，也能够揭示相关皮肤疾病的发生发展机制。因此，该文围绕皮肤屏障结构组成和调控的分子机制，以组学的视角重点阐述屏障调控相关基因组学、表观组学、转录组学、蛋白组学和代谢组学的相关研究进展，并归纳了基于不同组学水平上屏障修护靶点和修护策略，揭示屏障形成的机制及修护依据，以期为皮肤屏障修护及相关皮肤病的精准防控提供理论依据。

关键词：皮肤屏障；调控机制；修护

中图分类号：R751　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2023)01-0077-06

DOI：10.13683/j.wph.2023.01.013

Advances in regulation mechanism and repair strategy of the skin barrier

TAN Yimei[1,2], ZHAO Yi[3], LIU Wei[4], MA Yanyun[2,5]*

(1. Department of Skin and Cosmetic Research, Shanghai Skin Disease Hospital, Shanghai 200443, China; 2. Human Phenome Institute, Fudan University, Shanghai 201203, China; 3. Bloomage Biotechnology Corporation Limited, Shanghai 200131, China; 4. Department of Dermatology, Air Force Medical Center, PLA, Beijing 100142, China; 5. Six-sector Industrial Research Institute, Fudan University, Shanghai 200433, China)

Abstract: The skin barrier is an important barrier system of the human body, which is crucial to the maintenance of body health, and its homeostasis is strictly and precisely regulated. Skin barrier damage is the main characteristic of problematic skin, as well as the key inducement and typical accompanying symptoms of a variety of skin diseases. An in-depth understanding of the formation and regulation mechanism of the skin barrier will not only help to establish repair strategies but also reveal the occurrence and development mechanism of related skin diseases. Therefore, this article reviewed on the skin barrier structure and regulation of the molecular mechanism. In the perspective of omics, this paper emphasized the research progress of barrier regulation related genomics, epigenomics, transcriptomics, proteomics and metabolomics, and summarized the target and strategy of barrier repair based on different omics levels, revealed the mechanism of barrier formation and the basis of repair, in order to provide a theoretical basis for the repair of the skin barrier and the precise prevention and control of related skin diseases.

Key words: skin barrier; regulation mechanism; repair

皮肤是覆盖于人体表面的最大器官，承担着抵御外界有害环境、保护机体健康的重要使命，还发挥着感知外界环境变化并传递信号使机体做出适应性变化的职能。因此，皮肤结构的完整和功能正常对人体健康的维持极其关键。在现代人类漫长的迁徙进化过程中，人类皮肤不断受环境影响而进化形成了一套非常复杂且高效的结构，其中皮肤屏障就是此结构中最重要的组成部分。近年来，生命科学

收稿日期：2022-10-20

作者简介：谈益妹，助理研究员，研究方向：从事皮肤生理表型和化妆品人体皮肤安全性和功效性研究。

通信作者：马彦云，博士后，研究方向：皮肤光生物和皮肤表型组学。

基金项目：上海市科学技术委员会皮肤健康相关产品人体评测专业技术服务平台项目(21DZ2294500)

领域的快速发展，尤其是表型组学研究的不断深入，带动皮肤屏障的研究也涌现了诸多有价值的成果，微观分子水平的研究成果尤其显著。从表型组学研究的视角归纳皮肤屏障多维度前沿研究成果，能够为屏障修护策略提供更系统全面的解决方案。为此，本文从皮肤屏障分类、屏障调控分子机制及皮肤屏障损伤修护策略 3 个方面，以多组学研究成果为线索阐述皮肤屏障的前沿进展。

1 皮肤屏障分类及影响因素

皮肤屏障的分类多种多样，按照结构和组成可分为微生态屏障、物理屏障、化学屏障和免疫屏障[1]，按照功能作用可分为物理屏障、色素屏障、神经免疫屏障和免疫屏障[2]。附着在皮肤表面的大量微生物及皮肤分泌物组成皮肤微生态屏障，是皮肤屏障最外侧的首道防线[3]。物理屏障由水脂膜和表皮角质层的“砖墙”结构构成；化学屏障由维持皮肤表面酸性 pH 的物质和构成天然保湿因子（natural moisturizing factor，NMF）的化合物及抗菌肽等组成；各种免疫细胞、免疫活性分子等在受侵害时启动固有免疫，激活获得性免疫，共同组成皮肤免疫屏障[2]。表皮是整个皮肤结构最靠外层的部分，因此，狭义的皮肤屏障主要就指表皮屏障，特别是角质层的物理屏障和机械作用[2]，表皮屏障依据其主要功能又分为渗透屏障、抗微生物屏障、抗氧化屏障、免疫应答屏障和光防护屏障[4]，当这些功能屏障发生异常时，就会影响皮肤的正常生理功能，若不能及时修护则会导致问题皮肤或皮肤疾病。

表皮蛋白质终末分化的有序进行是维持皮肤屏障结构和功能正常的关键因素。表皮基底层的角质形成细胞不断向外增殖分化形成棘细胞层、颗粒层和角质层，这种分层所形成的结构和功能差别正是皮肤表皮屏障的生理基础。在表皮细胞分化过程中角蛋白（keratin，KRT）和 KRT 中间丝相关蛋白（keratin intermediate filaments associated protein，KIFAP）的时空特异性表达既是表皮不同分层结构的生物标记，也是不同分层结构实现其生理功能的物质基础。既往研究证明，人群遗传结构和生活环境均能影响皮肤屏障系统的功能[5]，且大都与表皮蛋白质终末分化的调控相关。外界环境因素对皮肤屏障的影响巨大，其中光因素是损伤皮肤屏障的最主要外因之一[6]。紫外线、可见光和红外线均能导致皮肤屏障损伤、光老化，甚至发生癌变[7]。光辐照引发的皮肤屏障破坏疾病有日光性荨麻疹（solar urticaria）、光接触性皮炎（photocontact dermatitis）及皮肤卟啉病（cutaneous porphyria）等[8]。湿度和温度的变化也会促进促炎性细胞因子和皮质醇释放，使皮肤易发生过敏反应。不当护肤亦会影响皮肤屏障结构和功能，使皮肤对外界刺激的抵御作用减弱，皮肤大量失水导致干燥、粗糙、刺痛和瘙痒，造成敏感性皮肤状态。空气颗粒物的污染能够诱发氧化应激、炎症和细胞凋亡等病理变化，破坏皮肤屏障结构的稳定性[9]。各类环境因素所造成屏障损伤的机制虽各有不同，但基本都会影响 KRT 和 KIFAP 等表皮细胞分化相关蛋白的基因表达、翻译和翻译后修饰，甚至代谢。

2 皮肤屏障调控的分子机制

2.1 影响皮肤表皮屏障的遗传因素

皮肤屏障功能疾病例如特应性皮炎（atopic dermatitis，AD）是高度可遗传疾病[5]。全基因组关联分析研究表明，皮肤屏障相关的中间丝聚蛋白（filaggrin，*FLG*）和白介素（interleukin，*IL*）*-4/13* 等基因上约 31 个单核苷酸多态位点与 AD 相关，说明遗传因素在皮肤屏障正常结构和功能维持中发挥着重要作用[10]。

KRT 负责维持表皮组织机械完整性和坚韧皮肤屏障。*KRT* 突变形成脆弱角质，导致多种疾病，包括单纯性大疱性表皮松解症（*KRT5*、*KRT14*）、角质化鱼鳞病（*KRT1*、*KRT2*、*KRT10*）和掌跖角化病（*KRT9*）等[11]。*FLG* 编码的丝聚蛋白能分解为 NMF，调节皮肤水合作用。高达 50% 的中度至重度特应性皮炎患者广泛存在 *FLG* 基因突变[12]。而一项有关婴儿特应性湿疹（atopic eczema）的研究结

果显示，*FLG* 突变与经皮水分流失（transepidermal water loss，TEWL）增加具有相关性[13]，表明婴儿特应性湿疹的发生与 *FLG* 突变有关。丝氨酸肽酶抑制剂 Kazal 型 5（serine protease inhibitor Kazal-type 5，*SPINK5*）基因及闭合蛋白 *claudin* 基因突变也与皮肤屏障损伤有关[14]。这些结果提示，表皮蛋白在皮肤屏障正常结构和功能的维持中发挥着关键作用。

皮肤屏障功能在正常人群中也存在差异，国内科研人员对皮肤屏障特征参数 TEWL 进行了全基因组关联分析，结果发现，染色体 9q34.3 区域的一系列单核苷酸多态位点与 TEWL 显著相关，其中最显著的位点为位于基因间区的 rs11103631[15]。尽管该位点参与屏障功能调控的机制尚未可知，但该研究首次从基因组水平开始对个体皮肤屏障功能差异进行探索。

2.2 影响皮肤屏障的表观遗传学修饰

表观遗传机制在皮肤屏障中具有重要作用，在皮肤屏障损伤相关疾病，如银屑病（psoriasis）和特应性皮炎（atopic dermatitis）中均发现了表观遗传学修饰的异常改变。银屑病皮损部位细胞中 DNA 呈高甲基化，并与银屑病面积严重程度指数评分增高相关[16]。

特应性皮炎中的甲基化模式在血细胞中没有差异，而皮损部位表皮与正常皮肤间甲基化差异显著，功能聚类显示，这些异常甲基化的基因主要与表皮分化和先天免疫反应相关[17]。这些研究结果表明，表观遗传学修饰参与皮肤屏障结构和功能的调控。

2.3 皮肤屏障的转录组学特征

国内研究人员通过对早期皮肤屏障损伤细胞进行 RNA-seq 分析，发现 IL-17 信号通路、肿瘤坏死因子信号通路上调，同时角质形成细胞分化和皮肤发育相关基因差异显著，*KRT* 基因与晚期角化包膜基因高度交互[18]。说明皮肤屏障受损刺激炎症反应，同时启动角质形成细胞重塑表皮结构。Nattkemper 等[19] 使用 RNA 测序技术分析 AD、银屑病与健康皮肤细胞中基因转录水平的差异，发现 IL-17 等炎性细胞因子在瘙痒性皮损中呈高表达。Tham 等[20] 使用全转录组测序发现，AD 患者的异位嗅觉受体表达水平高于健康人群，异位嗅觉受体可以影响皮肤屏障稳态以及角质形成细胞的增殖、迁移及分化。对皮肤单细胞转录组进行分析，发现 AD 皮损部位存在一类 *COL6A5* 和 *COL18A1* 基因表达阳性的成纤维细胞新亚型，该类细胞表达趋化因子（CC 基序）配体（CC chemokine ligand，CCL）2 和 19 可能参与免疫细胞的活化和炎症反应的调控[21]，该过程可能也参与了皮肤屏障基因的调控。

2.4 皮肤屏障的蛋白质组学特征

蛋白质组学分析研究显示，AD 患者的皮肤中 NMF、表皮蛋白、蛋白酶 - 蛋白酶体复合物和脂质代谢特征均发生异常下调，且伴有抗氧化和炎症过程失衡[22]。与无食物过敏的 AD 患者相比，AD 合并食物过敏者有 45 种蛋白与皮肤经表皮水分流失及过敏程度高度相关[23]。

皮肤的化学屏障包括大量的抗菌肽，其表达受维生素 D 途径影响[24]。同时，通过调节菌群的组成影响皮肤功能。Lai 等[25] 证实皮肤共生菌表皮葡萄球菌能增加皮肤角质形成细胞抗菌肽的表达。Ommori 等[26] 发现，皮肤存在的不同葡萄球菌属能诱导角质形成细胞产生不同的抗菌肽，致病性和非致病性金黄色葡萄球菌诱导血红蛋白亚基 δ 的不同亚型产生。上述研究说明，抗菌肽在皮肤微生态屏障的稳态维持中发挥着重要的调节作用。

2.5 皮肤屏障的脂质组学特征

皮肤脂质组学研究显示，皮肤表面的脂类物质主要有神经酰胺、三酰甘油、二酰甘油、磷脂酰胆碱、游离脂肪酸和角鲨烯等，其中神经酰胺是细胞间脂质的关键成分，对其结构研究表明，酰基甘油是形成长链结构和脂质的正交侧向堆积所必需的，亦是维持皮肤脂质结构所必需的[27]。因此，神经酰胺类的稳定表达对于皮肤角质层脂质的稳定、致密组织以及表皮屏障的良好功能是必需的。同时，神经酰胺也被证明通过发挥抗增殖、促凋亡和免疫调节作

用来调节角质形成细胞增殖和分化平衡[28]。

2.6 皮肤屏障的代谢组特征

水脂膜的水合作用是支持皮肤屏障功能的重要机制，主要依靠 NMF 中大量高吸湿性化合物来维持，例如尿酸、吡咯烷酮 -5- 羧酸、精氨酸、鸟氨酸和尿素等，这些化合物很多是 FLG 的分解产物[29]。表皮脂蛋白加工成丝聚合蛋白单体转化为 NMF 的小化合物过程中，干扰酶活性则会对角质层的屏障功能产生不利影响[30]。

甘油、乳酸盐以及钾离子对于维持足够的水合作用水平也至关重要。在水通道蛋白 -3 敲除小鼠中，甘油 / 水转运到表皮和角质层最上部的过程受损会导致皮肤干燥、缺乏弹性以及屏障恢复延迟[31]。

3 皮肤屏障修护的新靶点和策略

3.1 RNA 干扰对 *KRT* 突变的治疗策略

KRT 在皮肤屏障结构形成、维持以及屏障正常功能中均具有关键作用，KRT 的表达和结构异常均会诱发皮肤屏障损伤，甚至皮肤疾病，因此，针对 KRT 的调控是皮肤屏障修护中的核心内容之一。

近年来，RNA 干扰，特别是以短干扰 RNA（small interfering RNA，siRNA）的形式已成为诱导等位基因特异性基因沉默的可能方法。目前已针对先天性甲肥厚（pachyonychia congenita，PC）中 *KRT6a* 基因的关键突变等位基因开发了特异性 siRNA，并在 PC 患者脚部的匹配角化过度病灶中注射 siRNA，几周后病变和疼痛消退，该研究为等位基因特异性 siRNA 治疗提供了有力证明。该领域现在面临的挑战是找到一种有效且非侵入性的方法，将 siRNA 递送到皮肤或其他组织中。目前正在探索的途径是 siRNA 的化学修饰、局部配方和微针阵列等物理方法[32]。

3.2 调节 FLG 表达进行皮肤屏障修护

基于对 FLG 在皮肤屏障损伤疾病中的重要作用，屏障损伤性皮肤疾病中 FLG 往往呈现低表达模式，通过上调 FLG 表达可能是皮肤屏障受损的潜在修护方法。

Stout 等[33] 在皮肤外植体和小鼠模型中局部应用与细胞穿透肽相连的 FLG 单体，该组合物能够穿透表皮组织，进入到细胞中发挥作用，并能修复屏障功能，未来需要进一步确定其临床安全性和有效性。此外，体外研究显示，*L*- 组氨酸可显著增加 FLG 的产生，并改善人体皮肤外植体的皮肤屏障功能；口服 *L*- 组氨酸可显著改善 AD 患者的体征和症状[34—35]。因此，补充可诱导表达 FLG 的代谢物或也能发挥皮肤屏障修护功效。

3.3 微生物群和皮肤分泌物对皮肤屏障功能的维持

微生物发酵产物是经微生物工程培养、灭活及分解得到的代谢产物、细胞质片段、细胞壁组分及多糖复合体，可满足皮肤微生态系统的多种营养需求[36]。研究表明，微生物发酵滤液能通过提高角化包膜相关标志蛋白表达、降低神经元反应性和神经元可及性来降低皮肤敏感性[37]。这些研究表明，微生态靶点在皮肤屏障修护中拥有巨大潜能。

透明质酸（hyaluronic acid，HA）作为人体皮肤表皮的主要基质成分之一，具有很强的水合能力。外用 HA 能调节角质形成细胞分化，抑制炎症水平，并增强内源性 HA 的生成发挥保湿作用，进而修护皮肤屏障[38]。研究表明，面部光老化患者外用 HA 后，皮肤含水量即刻增加 134%；继续维持治疗 6 周，皮肤含水量仍可增加 55%[39]；湿疹、激素依赖性皮炎等患者在抗炎的基础上联合外用 HA 可显著提高疗效、降低复发率；激光美容术后外用 HA 能够有效改善红肿、灼热等症状，促进皮肤结痂脱落[40]。

3.4 植物提取物在皮肤屏障修护中的作用

植物提取长期以来一直被用于皮肤美容和医疗，诸多研究表明植物油具有积极生理作用。例如，植物油可以通过闭塞效应充当皮肤的保护屏障，使皮肤保持水分，降低 TEWL 值；先前对植物油的研究表明，杏仁油、荷荷巴油、大豆油和鳄梨油局部应用时大多保留在皮肤表面，不会深入渗透[41]。酚类化合物和生育酚等其他组分具有抗氧化作用，并可调节皮肤屏障稳态、炎症和伤口愈合等生理过程[42]。

4 结语

皮肤屏障的正常功能依靠表面微生物、多种皮肤细胞、代谢物、蛋白质、基因调控和遗传结构共同维持，人体内部环境失衡和外界环境多变均易破坏皮肤屏障稳态导致问题皮肤或皮肤疾病发生。近年来，皮肤屏障调控的分子机制研究更加深入，组学新技术的涌现，指导了一系列皮肤屏障修护的新靶点开发，不仅包括传统局部施用药物或代谢物的治疗手段，还出现了利用皮肤菌群和小 RNA 治疗皮肤屏障受损的新理论，为进一步探索皮肤屏障功能和改善皮肤屏障状态提供了理论基础。

参考文献：

[1] 王高峰, 刘芳, 孔庆涛, 等. 皮肤屏障相关免疫细胞的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2012, 25(2): 195-199.

[2] 刘玮. 皮肤屏障功能解析[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2008, 22(12): 758-761.

[3] Eyerich S, Eyerich K, Traidl-Hoffmann C, *et al*. Cutaneous barriers and skin immunity: differentiating a connected network[J]. Trends Immunol, 2018, 39(4): 315-327.

[4] 王建梅. 皮肤屏障与皮肤健康[J]. 健康大视野, 2013, 21(18): 228.

[5] Rosso JD, Zeichner J, Alexis A, *et al*. Understanding the epidermal barrier in healthy and compromised skin: clinically relevant information for the dermatology practitioner: proceedings of an expert panel roundtable meeting[J]. J Clin Aesthet Dermatol, 2016, 9(4 Suppl 1): S2-S8.

[6] 郭芬. 紫外线致皮肤光损伤皮肤癌的机制[J]. 饮食保健, 2017, 4(3): 298.

[7] Krutmann J, Bouloc A, Sore G, *et al*. The skin aging exposome[J]. J Dermatol Sci, 2017, 85(3): 152-161.

[8] 戴茹, 李利, 陈伟. 可见光的皮肤损伤及防护[J]. 实用皮肤病学杂志, 2018, 11(2): 90-93.

[9] 张书婷, 杨春俊, 杨森. 皮肤屏障影响因素的研究进展[J]. 中国美容医学, 2016, 25(12): 110-112.

[10] Khadhr M, Bousta D, Hanane EH, *et al*. HPLC and GC-MS analysis of tunisian peganum harmala seeds oil and evaluation of some biological activities[J]. Am J Ther, 2017, 24(6): e706-e712.

[11] Uitto J, Richard G, McGrath JA. Diseases of epidermal keratins and their linker proteins[J]. Exp Cell Res, 2007, 313(10): 1995-2009.

[12] Brunner PM, Guttman-Yassky E. Racial differences in atopic dermatitis[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2019, 122(5): 449-455.

[13] Ziyab AH, Karmaus W, Holloway JW, *et al*. DNA methylation of the filaggrin gene adds to the risk of eczema associated with loss-of-function variants[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2013, 27(3): e420-e423.

[14] Komatsu N, Takata M, Otsuki N, *et al*. Elevated stratum corneum hydrolytic activity in Netherton syndrome suggests an inhibitory regulation of desquamation by SPINK5-derived peptides[J]. J Invest Dermatol, 2002, 118(3): 436-443.

[15] Zhang M, Li B, Wu S, *et al*. A genome - wide association study of basal transepidermal water loss finds that variants at 9q34.3 are associated with skin barrier function[J]. J Invest Dermatol, 2017, 137(4): 979-982.

[16] Zhou F, Shen C, Hsu YH, *et al*. DNA methylation-based subclassification of psoriasis in the Chinese Han population[J]. Front Med, 2018, 12(6): 717-725.

[17] Rodríguez E, Baurecht H, Wahn AF, *et al*. An integrated epigenetic and transcriptomic analysis reveals distinct tissue-specific patterns of DNA methylation associated with atopic dermatitis[J]. J Invest Dermatol, 2014, 134(7): 1873-1883.

[18] Tan Y, Tang Y, Pu W, *et al*. Skin barrier damage after tape-stripping and early-stage repair: the role of *KRT/LCE* genes and the IL-17/TNF signaling pathways[J]. Int J Dermatol, 2021, 60(12): e506-e509.

[19] Nattkemper LA, Tey HL, Valdes-Rodriguez R, *et al*. The genetics of chronic itch: gene expression in the skin of patients with atopic dermatitis and psoriasis with severe itch[J]. J Invest Dermatol, 2018, 138(6): 1311-1317.

[20] Tham EH, Dyjack N, Kim BE, *et al*. Expression and function of the ectopic olfactory receptor OR10G7 in patients with atopic dermatitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2019, 143(5): 1838-1848.

[21] He H, Suryawanshi H, Morozov P, *et al*. Single-cell transcriptome analysis of human skin identifies novel fibroblast subpopulation and enrichment of immune subsets in atopic dermatitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2020, 145(6): 1615-1628.

[22] Morelli P, Gaspari M, Gabriele C, *et al*. Proteomic analysis from skin swabs reveals a new set of proteins identifying skin impairment in atopic dermatitis[J]. Exp Dermatol, 2021,

30(6): 811-819.

[23] Goleva E, Calatroni A, LeBeau P, *et al*. Skin tape proteomics identifies pathways associated with transepidermal water loss and allergen polysensitization in atopic dermatitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2020, 146(6): 1367-1378.

[24] Liu PT, Stenger S, Li H, *et al*. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response[J]. Science, 2006, 311(5768): 1770-1773.

[25] Lai Y, Cogen AL, Radek KA, *et al*. Activation of TLR2 by a small molecule produced by *Staphylococcus* epidermidis increases antimicrobial defense against bacterial skin infections[J]. J Invest Dermatol, 2010, 130(9): 2211-2221.

[26] Ommori R, Ouji N, Mizuno F, *et al*. Selective induction of antimicrobial peptides from keratinocytes by staphylococcal bacteria[J]. Microb Pathog, 2013, 56: 35-39.

[27] Eichner A, Sonnenberger S, Dobner B, *et al*. Localization of methyl-branched ceramide[EOS] species within the long-periodicity phase in stratum corneum lipid model membranes: a neutron diffraction study[J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1858(11): 2911-2922.

[28] Mizutani Y, Sun H, Ohno Y, *et al*. Cooperative synthesis of ultra long-chain fatty acid and ceramide during keratinocyte differentiation[J]. PLoS One, 2013, 8(6): e67317.

[29] Gutowska-Owsiak D, Ogg GS. Cytokine regulation of the epidermal barrier[J]. Clin Exp Allergy, 2013, 43(6): 586-598.

[30] Gutowska-Owsiak D, Schaupp AL, Salimi M, *et al*. Interleukin-22 downregulates filaggrin expression and affects expression of profilaggrin processing enzymes[J]. Br J Dermatol, 2011, 165(3): 492-498.

[31] Ma T, Hara M, Sougrat R, *et al*. Impaired stratum corneum hydration in mice lacking epidermal water channel aquaporin-3[J]. J Biol Chem, 2002, 277(19): 17147-17153.

[32] McLean WH, Moore CB. Keratin disorders: from gene to therapy[J]. Hum Mol Genet, 2011, 20(R2): R189-R197.

[33] Stout TE, McFarland T, Mitchell JC, *et al*. Recombinant filaggrin is internalized and processed to correct filaggrin deficiency[J]. J Invest Dermatol, 2014, 134(2): 423-429.

[34] Tan SP, Brown SB, Griffiths CE, *et al*. Feeding filaggrin: effects of l-histidine supplementation in atopic dermatitis[J]. Clin Cosmet Investig Dermatol, 2017, 10: 403-411.

[35] Gibbs NK. l-Histidine supplementation in adults and young children with atopic dermatitis(eczema)[J]. J Nutr, 2020, 150(Suppl 1): 2576S-2579S.

[36] 樊猛, 巫能富. 二裂酵母相关原料保湿功效研究[J]. 广东化工, 2021, 48(21): 79-80.

[37] Gueniche A, Bastien P, Ovigne JM, *et al*. Bifidobacterium longum lysate, a new ingredient for reactive skin[J]. Exp Dermatol, 2010, 19(8): e1-e8.

[38] 涂颖, 顾华, 何黎. 透明质酸在皮肤病发病机制中的研究进展[J]. 临床皮肤科杂志, 2012, 41(3): 192-194.

[39] Evrard C, de Rouvroit CL, Poumay Y. Epidermal hyaluronan in barrier alteration-related disease[J]. Cells, 2021, 10(11): 3096.

[40] Draelos ZD, Diaz I, Namkoong J, *et al*. Efficacy evaluation of a topical hyaluronic acid serum in facial photoaging[J]. Dermatol Ther(Heidelb), 2021, 11(4): 1385-1394.

[41] Patzelt A, Lademann J, Richter H, *et al*. *In vivo* investigations on the penetration of various oils and their influence on the skin barrier[J]. Skin Res Technol, 2012, 18(3): 364-369.

[42] de Freitas Cuba L, Filho AB, Cherubini K, *et al*. Topical application of aloe vera and vitamin E on induced ulcers on the tongue of rats subjected to radiation: clinical and histological evaluation[J]. Support Care Cancer, 2016, 24(6): 2557-2564.

(编辑：王 佳)