

乳酸杆菌发酵产物治疗痤疮的疗效观察

黄蓉¹ 赵宇² 李俊² 贾东晗³ 王玥^{3*} 姜山山^{2*}

1. 上海交通大学附属第六人民医院南院 上海 310000

2. 上海自然堂集团有限公司 上海 310000

3. 上海应用技术大学 东方美谷研究院 上海 310000

摘要：目的 观察含乳酸杆菌发酵产物的水剂型祛痘产品对痤疮改善、皮肤生理参数的影响及安全性观察。方法 选取30例II型/III型痤疮患者，按照常规护肤品的使用方式涂抹产品，在重点部位点涂，于第0天，第14天，第28天时皮肤科医生对患者痤疮数量进行评估，通过仪器对皮肤各项生理参数进行测定，观察记录测试过程中的不良反应。结果 同第0天相比，使用产品14天后，面部痤疮数量显著下降 ($p < 0.001$)，下降比例为19.28%；皮肤经表皮水分流失显著降低 ($p < 0.01$)，降低比例为5.33%；皮脂含量显著降低 ($p < 0.01$)，降低比例为10.58%；经过28天的治疗，面部痤疮数量显著降低31.63% ($p < 0.001$)；红区面积显著降低10.31% ($p < 0.01$)；卟啉面积显著降低4.78% ($p < 0.05$)；毛孔面积显著降低4.67% ($p < 0.05$)；经皮水分流失率显著降低8.38% ($p < 0.01$)；角质层含水量显著提升11.79% ($p < 0.01$)；皮脂含量显著降低16.94% ($p < 0.001$)；测试过程中无不良反应发生。结论 乳酸杆菌发酵产物可显著改善痤疮患者的面部痤疮，于此同时可有效改善包含面部经皮水分流失、皮脂含量、红区、卟啉及毛孔面等在内的皮肤理化参数，帮助肌肤舒缓控油，提升角质层含水量，提供显著的保湿功效，帮助肌肤维稳。

关键词：乳酸杆菌发酵产物；痤疮；调理剂

引言

痤疮又称寻常痤疮、痘痘，是一种常见于青少年时期的慢性皮肤炎症性疾病，主要影响面部的毛囊和皮脂腺。根据中国人群的横断面统计数据，痤疮的发病率约为8.1%^[1, 2]。临床上，痤疮的表现多样，包括非炎症性的皮肤损伤（如开放性和闭合性粉刺）、炎症性病变（例如丘疹和脓疱）以及不同程度的瘢痕^[3, 4]。尽管痤疮的确切发病机制尚未完全明确，但目前普遍认同的观点是，在遗传易感性的基础上，激素作用导致皮脂腺分泌过多脂质、毛囊皮脂腺导管角化异常、痤疮丙酸杆菌等毛囊微生物的过度增长，以及随后的炎症和免疫反应。遗传因素在痤疮，尤其是严重痤疮的形成中扮演了关键角色^[5, 6]。因痤疮成因众多且个体差异表现明显，对其治疗需采取系统性的评估和针对性的方案，痤疮分级是痤疮治疗方案选择及疗效评价是常采用的方式。目前国际上有多种分级方法，中国痤疮治疗指南（2019年修订版）根据皮损性质将痤疮分为3度、4级，即：轻度（I级）：仅有粉刺；中度（II级）：有炎性丘疹；中度（III级）：出现脓疱；重度（IV级）：有结节、囊肿。（中国痤疮治疗指南

（2019修订版））。除常规临床诊疗外，膳食补充、敷贴、皮肤护理等方式被纳入痤疮的补充代替治疗，其中通过皮肤护理的方式达到抗痤疮和调理皮肤的目的受到了越来越多痘肌人群的青睐^[7, 8]。

研究表明，和健康人群相比，痤疮人群皮肤生理参数会发生诸多显著性的变化，具体表现为面部T区、面颊油脂含量普遍偏高，（痤疮患者皮肤生理功能测定）；前额、脸颊的角质层含水量降低，经皮水分流失（TEWL）升高，pH值低^[9-11]。由于分泌过多的皮脂使得亚油酸被稀释，其功能不足对细胞增殖、代谢性调节和表皮细胞的角化产生重要影响，从而损害皮肤屏障^[12]。因此随着对痤疮发生机制以及临床表现研究的不断深入，对痤疮治疗不能仅停留在痤疮的清除层面，而更应该兼顾对痤疮皮肤生理状态的调整。

近些年随着益生菌、益生元、后生元类功效成分研究的深入和应用的推广，其在皮肤层面上运用也在不断的被拓展^[13-16]。在后生元中乳酸杆菌发酵产物是一类非常重要的组成部分，乳酸杆菌发酵产物中含有机酸、维生素、氨基酸及其衍生物、多糖等多种成分，大量的研究表明乳酸杆菌发酵产

物具有帮助皮肤抵抗衰老、美白、修护、保湿、抗氧化等功效，以及在特应性皮炎、湿疹等皮肤疾病的治疗方面也有不错的治疗效果^[17, 18]。乳酸杆菌发酵产物对痤疮的调理和治疗方面已有一些报道，这些报道大都集中在和其他不同功效成分的复配来达到治疗效果，关注的维度大多停留在痤疮的清除方面，而并未系统的研究痤疮治疗前后皮肤生理参数的变化，目前的研究结果对于利用乳酸杆菌发酵产物开发痤疮的治疗产品具有一定的指导意义，但是对开发以乳酸杆菌发酵产物为主的痤疮治疗产品的辅助调理品方面缺乏足够的支撑^[19, 20]。基于此本研究系统的探索了乳酸杆菌发酵产物在痤疮治疗方面的功效以及治疗前后皮肤生理参数的变化，揭示乳酸杆菌发酵产物痤疮治疗效果以及对痤疮皮肤各项生理参数的影响，本研究可为乳酸杆菌发酵产物在痤疮治疗产品以及辅助调理品的开发提供理论指导。

1. 对象与方法

1.1 对象

本研究所有病例经皮肤科医生临床评估面部痤疮等级为 II/III 型炎症性丘疹 / 痤疮，观察人数为 30 例，其男 8 例，女 22 例，年龄在 20–36 岁，平均年龄 23.60 ± 4.17 岁。纳入标准：1 临床资料完整，患者均已签署知情同意书；2 受试者表示自身健康状况良好；3 受试者无任何可能影响试验结果的皮肤疾病；4 受试者同意在本研究期间，除测试样品外不增加任何新的化妆品、盥洗样品或个人护理品。排除标准：1) 妊娠或哺乳期妇女，或近期有备孕计划者；2) 体质高度敏感者或有药物过敏，食物过敏，严重的化妆品过敏，金属过敏，有皮肤病或疾病；3) 测试前一周接受局部或系统治疗，可能会影响测试产品耐受性的人群；4) 测试区域有病理性体征及大面积胎记、抓痕、白斑、色素痣、疤痕疙瘩等影响试验的皮肤特征；5) 近 2 月内参加过其他临床试验者；6) 其他临床评估认为不适合参加试验者。该研究获得了上海市第六人民医院南院（奉贤区中心医院）伦理委员会批准，伦理审查批件号：2023-KY-23-01。

1.2 样品及使用方法

测试样品为含乳酸杆菌发酵产物（INCI 中文名称：乳酸杆菌发酵产物，INCI 英文名称：Lactobacillus Ferment）的水剂型产品，受试者按照普通水剂型护肤品的使用方式进行涂抹，并在痤疮部位重点涂。

1.3 方法

1.3.1 痤疮临床评估

入组前及每次访视时，皮肤科医师现场观察受试者皮损或就照片中的受试者皮损进行计数，可将丘疹、脓疱、结节、囊肿的痤疮数量分别计数，然后再计算总痤疮数量。

1.3.2 面部皮肤生理参数测定

(1) 面部图像参数测定

使用 VISIA-CR（Canfield Scientific, Inc. USA）拍摄面部图像，测试维度包含泛红、毛孔、卟啉等，其中 VISIA 拍到的红区代表真皮层的血管充血状态，红区面积占比的下降说明问题肌肤炎症或者过敏现象的缓解；痤疮丙酸杆菌在分解皮肤油脂时会产生一种名为卟啉的物质，这种物质往往会阻塞毛囊，进而诱发痤疮。使用 VISIA-CR 仪器在特定光线下拍摄时，卟啉会显现出荧光反应，形成明显的白色圆形斑点，这些斑点的数量能够间接显示皮肤上痤疮丙酸杆菌的密集度。斑点区域的覆盖面积越大，表明皮肤中的痤疮丙酸杆菌数量越丰富。

(2) 皮肤经皮水分流失测定

采用 Tewameter® HEX 开放式皮肤水分流失测试仪（德国 Courage+Khazaka 公司）来评估皮肤的经表皮水分流失情况。该测试仪器利用内置的两组传感器，通过非直接接触的方式测量皮肤表面的水分蒸发量，其测量结果以克每平方米每小时（ $\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{h}$ ）为单位。该数值越高，意味着在相同时间内皮肤水分的流失速度越快。

(3) 角质层水分含量的测量

利用 Corneometer® CM825（德国 Courage+Khazaka 公司）设备，该设备通过电容法测量水的介电特性，因为水的介电常数与其它物质有显著差异，从而根据电容变化来评估角质层的水分含量。测量时选择面颊区域，并对每个测试点重复测量三次，然后取平均值。测量结果数值越高，表明角质层的水分含量越丰富。

皮脂分泌量的评估：通过 Sebumeter® SM815（同样由德国 Courage+Khazaka 公司研发）皮脂测量仪来确定皮肤表面的油脂量。该仪器通过分析特定消光胶带来接触皮肤 30 秒后吸收的油脂量（以 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 计），通常选择前额、鼻部或面颊作为测试区域。测试结果数值越高，表示皮肤的皮脂分泌量越大。

(4) 不良反应

认真详见记录患者评估期间不良反应的发生情况。

(5) 统计学处理

本研究中的数据通过 SPSS Statistics 软件版本 27.0 进行处理。对于定量数据, 我们计算了平均值、标准偏差以及改善百分比, 并通过 Shapiro-Wilk 正态性测试来评估数据的分布特性。对于符合正态分布的数据, 我们使用配对 t 检验来分析差异; 若数据不符合正态分布, 则采用非参数的秩和检验。对于定性数据, 我们同样使用秩和检验来进行统计分析。显著性差异水平为 $\alpha=0.05$ 。

变化率即相对使用前的变化率, 计算公式如下:

改善值 (Δ 值) = $T_n - T_0$

$$\text{改善率}(\%) = \frac{T_n - T_0}{T_0} \times 100\%$$

公式中, T_0 - 受试区使用化妆品前的皮肤参数测量值即基础值

T_n - 受试区使用化妆品后的皮肤参数测量值

n - 回访时间

2. 结果

2.1 面部痤疮数量的临床评估

经皮肤科医生对患者治疗前后面部痤疮的情况和数量进行统计, 与基础至相比, 使用含乳酸杆菌发酵产物的产品 2 周和 4 周后受试者面部痤疮数量显著下降 ($p < 0.001$), 如图 1 所示与基础值相比, 2 周和 4 周痤疮的改善率分别达到 19.28% 和 31.63%。

表 1 面部痤疮数量临床评估结果 (Mean \pm SD)

基础值	2 周	4 周
10.38 \pm 8.05	8.38 \pm 6.75***	7.09 \pm 6.52***

注: 与基础值比较, 差异有统计学意义, *** $p < 0.001$, 评分越小, 说明脸部痤疮数量越少。

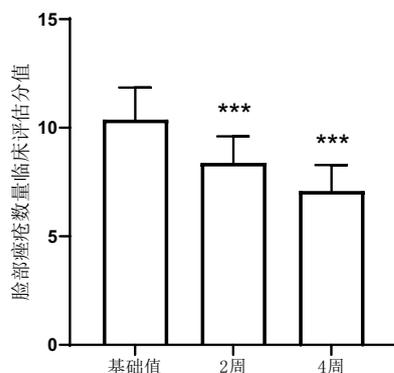


图 1 不同时间点脸部痤疮数量临床评估结果 (Mean \pm SEM)

注: 与基础值比较差异有统计学差异, *** $p < 0.001$

2.2 面部皮肤生理参数测定

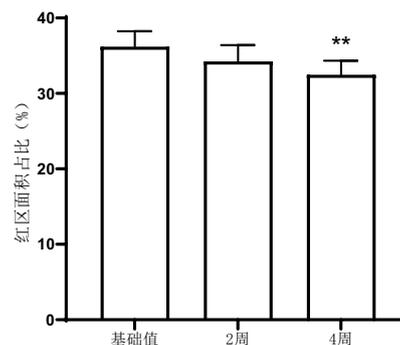
2.2.1 红区面积占比

与基础值比较, 使用样品 2 周, 面部皮肤红区面积占比降低了 5.42%, 无显著性差异 ($p > 0.05$); 使用样品 4 周, 面部皮肤红区面积占比降低了 10.31%, 差异具有统计学意义 ($p < 0.01$), 详见表 2, 图 2。

表 2 不同时间点红区面积占比相关检测值 (Mean \pm SD, %)

基础值	2 周	4 周
36.20 \pm 11.19	34.23 \pm 11.91	32.47 \pm 10.26**

注: 与基础值比较, 差异有统计学意义, ** $p < 0.01$, 红区面积占比越小说明样品修护、舒缓功效越好。



注: 与基础值比较, 差异有统计学意义, ** $p < 0.01$ 。

图 2 不同时间点红区面积占比检测值 (Mean \pm SEM, %)

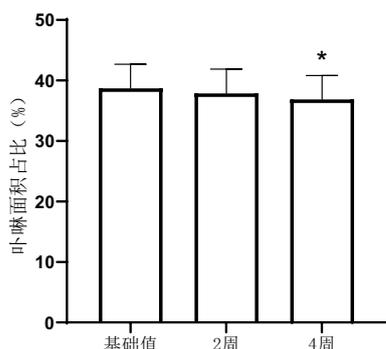
2.2.2 卟啉面积占比

与基础值比较, 使用样品 2 周, 面部皮肤卟啉面积占比降低了 2.14%, 无显著性差异 ($p > 0.05$); 使用样品 4 周, 面部皮肤卟啉面积占比显著降低了 4.78%, 差异具有统计学意义 ($p < 0.05$), 详见表 3, 图 3。

表 3 不同时间点卟啉面积占比相关检测值 (Mean \pm SD, %)

基础值	2 周	4 周
38.70 \pm 21.85	37.87 \pm 21.88	36.85 \pm 21.66*

注: 与基础值比较, 差异有统计学意义, ** $p < 0.05$, 卟啉面积占比越小说明油脂分泌越少, 面部痤疮丙酸杆菌数量越少。



注：与基础值比较差异有统计学意义，* $p < 0.05$ 。

图3 不同时点粉刺面积占比检测值 (Mean ± SEM, %)

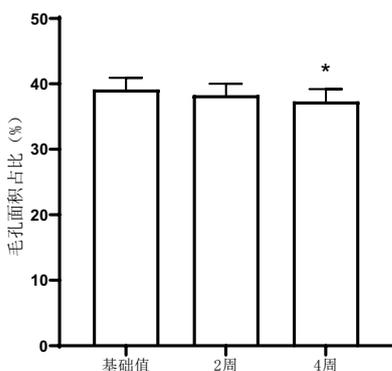
2.2.3 毛孔面积占比

与基础值比较，使用样品2周，面部毛孔面积占比降低了2.22%，无显著性差异 ($p > 0.05$)；使用样品4周，面部毛孔面积占比显著降低4.67%，差异具有统计学意义 ($p < 0.05$)，详见表4，图4。

表4 不同时点毛孔面积占比相关检测值 (Mean ± SD, %)

基础值	2周	4周
39.14 ± 9.64	38.27 ± 9.47	37.31 ± 10.28*

注：与基础值比较，差异有统计学意义，* $p < 0.05$ ，毛孔面积占比变小说明毛孔缩小。



注：与基础值比较差异有统计学意义，* $p < 0.05$ 。

图4 不同时点毛孔面积占比检测值 (Mean ± SEM, %)

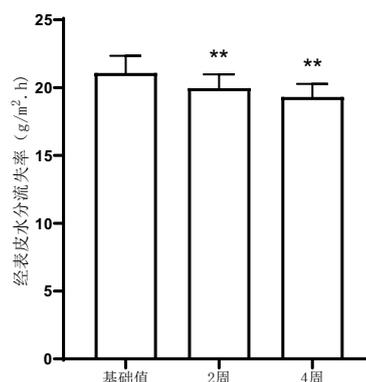
2.2.4 经表皮失水率

与基础值比较，使用样品2周，皮肤经表皮失水率显著降低5.33%，差异具有统计学意义 ($p < 0.01$)；使用样品4周，皮肤经表皮失水率显著降低8.38%，差异具有统计学意义 ($p < 0.01$)；详见表5，图5。

表5 不同时点皮肤经表皮失水率相关检测值 (Mean ± SD, $g/m^2 \cdot h$)

基础值	2周	4周
21.08 ± 6.88	19.96 ± 5.58**	19.31 ± 5.33**

注：与基础值比较，差异有统计学意义，** $p < 0.01$ ，经表皮失水率越低说明样品修护功效越好。



注：与基础值比较差异有统计学意义，** $p < 0.01$ 。

图5 不同时点皮肤经表皮失水率检测值 (Mean ± SEM, $g/m^2 \cdot h$)

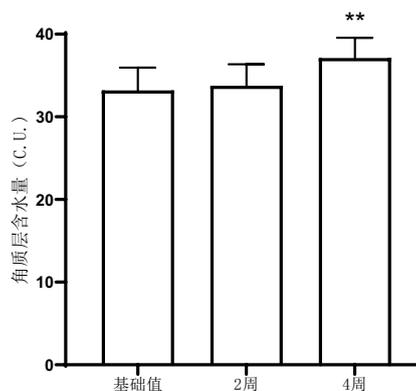
2.2.5 角质层含水量

与基础值比较，使用样品2周，皮肤角质层含水量升高1.68%，差异无统计学意义 ($p > 0.05$)；使用样品4周，皮肤角质层含水量显著升高11.79%，差异具有统计学意义 ($p < 0.01$)，详见表6，图6。

表6 不同时点皮肤角质层含水量相关检测值 (Mean ± SD, C.U.)

基础值	2周	4周
33.19 ± 15.15	33.75 ± 14.22	37.11 ± 13.44**

注：与基础值比较，差异有统计学意义，** $p < 0.01$ ，角质层含水量越高说明样品保湿能力越好。



注：与基础值比较差异有统计学意义，** $p < 0.01$ 。

图6 不同时点皮肤角质层含水量检测值 (Mean ± SEM, C.U.)

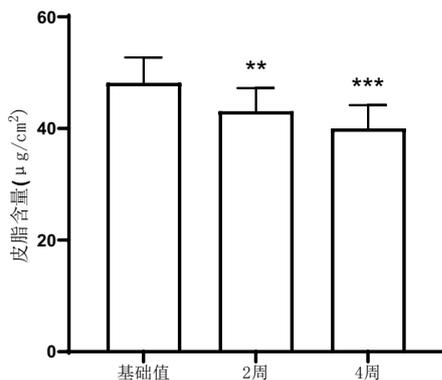
2.2.6 皮脂测定

与基础值比较，使用样品 2 周，皮脂含量显著降低 10.58%，差异具有统计学意义 ($p < 0.01$)；使用样品 4 周，皮脂含量显著降低 16.94%，差异具有统计学意义 ($p < 0.001$)，详见表 7，图 7。

表 7 不同时间点皮脂含量相关检测值 (Mean \pm SD, $\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

基础值	2 周	4 周
48.20 \pm 24.76	43.10 \pm 22.71**	40.03 \pm 22.75***

注：与基础值比较，差异有统计学意义，** $p < 0.01$ ，*** $p < 0.001$ ，皮脂含量越低，说明皮肤出油减少，样品表现出了控油效果。



与基础值比较，差异有统计学意义，** $p < 0.01$ ，*** $p < 0.001$ 。

不良反应情况 在本研究过程中，无研究产品相关的不良反应发生。

图 7 不同时间点皮脂含量检测值 (Mean \pm SEM, $\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

3. 讨论

痤疮是皮肤科最常见的慢性炎症性毛囊皮脂腺疾病，临床表现为面部和背部的粉刺、丘疹、脓疱、囊肿或结节，反复发作可遗留色素沉着或者瘢痕，可影响患者的生理、心理以及社会交往等（痤疮与皮肤屏障的研究进展）。痤疮的治疗常采用分级的方式，中国痤疮治疗指南（2019 修订版）指出外用药物治疗是痤疮的基础治疗，轻度及中度痤疮可以以外用药物治疗为主，中重度及重度痤疮在系统治疗的同时辅以外用药物治疗。关于痤疮的外用药物指南中也有系统的列举，包含维 A 酸类药物、抗菌类药物、激素类药物等，这些均属药物的范畴，需要在医生的监督和指导上使用，且因每个人情况不同对药的耐受度不同所以治疗效果方面差异也比较大。随着人们生活水平的提高和科学技术的不断发展，通过皮肤护理的方式来代替传统的药物治疗已成为了痤疮

疮人群普遍追求的方式，虽然这种方式目前尚不能达到药物的治疗效果，但却能提供最温和的治疗和调理方式。

本研究显示，与基础值相比，患者使用含乳酸杆菌发酵产物产品后 2 周和 4 周后面部痤疮均有显著改善作用 ($p < 0.001$)。同时对患者面部理化参数进行测定发现，使用 2 周后面部皮肤经皮水分流失和皮脂含量均出现显著下降，表明乳酸杆菌发酵产物具有显著的修护屏障和控油效果；使用产品 4 周后，面部皮肤经皮水分流失和皮脂含量均出现显著下降外，面部红区面积、卟啉面积、毛孔面积也均有显著性下降，同时对面部皮肤角质层含水量测定方向，产品使用 4 周后含水量显著提升，表明乳酸杆菌发酵产物具有显著的保湿效果，帮助肌肤维稳。整个测试期间患者均无不良反应发生。

不足之处及展望：本研究痤疮患者病例较少、研究时间及随访时间较短。本研究痤疮效果的评估虽然有较好的评分标准，但局限于医务人员的视觉评定，可能会产生一定影响。因此，后续的研究可加大样本量、延长研究时间及随访时间；本研究中使用产品配方中仅含有乳酸杆菌发酵产物一种活性物，后续可考虑引入搭配其他功效原料来协同增强产品的祛痘效果，从长远角度观察效果、不良反应等情况。

综合上述，乳酸杆菌发酵产物可显著改善痤疮患者的面部痤疮，于此同时可有效改善包含面部经皮水分流失、皮脂含量、红区、卟啉及毛孔面等在内的皮肤理化参数，帮助肌肤舒缓控油，提升角质层含水量，提供显著的保湿功效，帮助肌肤维稳。因此乳酸杆菌发酵产物一方面可以应用于祛痘类产品的开发，另一方面可用于开发痤疮治疗过程中的辅助调理品，帮助肌肤维稳。本研究对于乳酸杆菌发酵产物在痤疮治疗方面的研究和应用具有巨大的推动作用。

参考文献：

- [1]Shen Y, Wang T, Zhou C, et al. Prevalence of acne vulgaris in Chinese adolescents and adults: a community-based study of 17,345 subjects in six cities [J]. *Acta Derm Venereol*, 2012, 92(1): 40-4.
- [2]Lasota N, Demidowicz G, Trabka N, et al. Acne is a medical and social problem [J]. *Journal of Education, Health and Sport*, 2023, 38(1): 277-93.
- [3]Burton J L, Cunliffe W J, Stafford I, et al. The prevalence of acne vulgaris in adolescence [J]. *Br J Dermatol*, 1971, 85(2):

119-26.

[4]Dreno B, Pecastaings S, Corvec S, et al. Cutibacterium acnes (Propionibacterium acnes) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2018, 32 Suppl 2(5-14).

[5]Dagnelie M A, Corvec S, Saint-Jean M, et al. Cutibacterium acnes phylotypes diversity loss: a trigger for skin inflammatory process [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2019, 33(12): 2340-8.

[6]Clayton R W, Gobel K, Niessen C M, et al. Homeostasis of the sebaceous gland and mechanisms of acne pathogenesis [J]. Br J Dermatol, 2019, 181(4): 677-90.

[7]Abu-Qatouseh L, Mallah E, Mansour K. Evaluation of Anti-Propionibacterium Acnes and Anti-Inflammatory Effects of Polyphenolic Extracts of Medicinal Herbs in Jordan [J]. Biomedical and Pharmacology Journal, 2019, 12(1): 211-7.

[8]Luo J, He W, Li X, et al. Anti-acne vulgaris effects of chlorogenic acid by anti-inflammatory activity and lipogenesis inhibition [J]. Exp Dermatol, 2021, 30(6): 865-71.

[9]黄勇, 陈丽云, 程方, 等. 轻中度痤疮患者面部皮肤生理指标分析研究 [J]. 安徽医科大学学报. 2017, 52(12): 1868-71.

[10]陶宇, 王艳东, 李杰, 等. 轻中度痤疮患者痤疮部位与正常部位皮肤生理参数的差异 [J]. 齐齐哈尔医学院学报. 2016, 37(20): 2543-5.

[11]Rozas M, Hart-De-Ruijter A, Fabrega M J, et al. From Dysbiosis to Healthy Skin: Major Contributions of Cutibacterium acnes to Skin Homeostasis [J]. Microorganisms, 2021, 9(3):

[12]鲁冰山, 罗文静, 冀军锋, 等. 共轭亚油酸的皮肤生理活性及其在皮肤护理中的应用; proceedings of the 第七届中国化妆品学术研讨会, 中国浙江杭州, F, 2008 [C].

[13]Nisha T, Sakena J. Probiotics in dermatological therapy and skincare [J]. GSC Biological and Pharmaceutical Sciences, 2023, 22(2): 203-12.

[14]De Almeida C V, Antiga E, Lulli M. Oral and Topical Probiotics and Postbiotics in Skincare and Dermatological Therapy: A Concise Review [J]. Microorganisms, 2023, 11(6):

[15]Franca K. Topical Probiotics in Dermatological Therapy and Skincare: A Concise Review [J]. Dermatol Ther (Heidelb), 2021, 11(1): 71-7.

[16]Scott E, De Paepe K, Van DE Wiele T. Postbiotics and Their Health Modulatory Biomolecules [J]. Biomolecules, 2022, 12(11):

[17]吴佳慧, 纪瑞, 谭俊, 等. 益生菌对皮肤健康的影响及其作用机制研究 %J 工业微生物 [J]. 2018, 48(05): 13-8.

[18]Ngouenam J R, Momo Kenfack C H, Foko Kouam E M, et al. Lactic acid production ability of Lactobacillus sp. from four tropical fruits using their by-products as carbon source [J]. Heliyon, 2021, 7(5): e07079.

[19]Skadins I, Zavorins A, Kroica J, et al. Antibacterial Susceptibility Testing of Cutibacterium acnes in Acne Vulgaris Patients [J]. Clin Cosmet Investig Dermatol, 2021, 14(671-7).

[20]Wang Y, Hata T R, Tong Y L, et al. The Anti-Inflammatory Activities of Propionibacterium acnes CAMP Factor-Targeted Acne Vaccines [J]. J Invest Dermatol, 2018, 138(11): 2355-64.

作者简介:

黄蓉(1977—),女,汉族,湖北,硕士学历,工作单位:上海市奉贤区中心医院,职称:副主任医师,研究方向:慢性炎症性皮肤病如慢性荨麻疹、银屑病等。

基金项目:自然堂集团高新项目基金(BR-28)