



冯佩英

医学博士，中山大学附属第三医院皮肤科副主任医师，硕士研究生导师。现任中国菌物学会医学真菌专业委员会委员、广东省中华医学会皮肤分会真菌组秘书和国际人和动物共患病大会组织（ISHAM）着色芽生菌病组秘书。主要研究领域为暗色真菌和双相真菌的致病性与分子进化研究。先后主持国家自然科学基金青年基金和中山大学青年教师基金各 1 项，荣获 2018 年广东省杰出青年医学人才，在国内外核心学术期刊发表学术论文 70 余篇。

真菌与变态反应性皮肤病的相关性研究

周昕 冯佩英[✉]

中山大学附属第三医院 广州 广东 510630

摘要：真菌在自然界中分布广泛，部分是人体表面常驻的微生物之一。新近研究显示皮肤常驻真菌可通过影响皮肤屏障、调节皮肤免疫平衡和介导炎症反应等，在多种变态反应性疾病中起重要作用。本文就真菌与特应性皮炎、脂溢性皮炎、癣菌疹、荨麻疹等常见的变态反应性皮肤病的相关性研究进展作一综述，并介绍了国内外临床常见真菌变应原检测方法。

关键词：真菌，变态反应性皮肤病，发病机制，真菌变应原检测

Fungi and allergic skin diseases: review of literature

ZHOU Xin FENG Pei-Ying[✉]

The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510630, China

Abstract: Recent research has shown that epidermal resident fungi play an important role in many allergic skin diseases through affecting skin barrier, regulating skin immune balance and mediating inflammatory responses. In this review, correlation between skin fungi and common allergic skin diseases, such as atopic dermatitis, seborrheic dermatitis, dermatophytid and urticaria etc. are described. The most common methods for the detection of fungal allergens in clinic are also reviewed.

Key words: fungi, allergic skin disease, pathogenesis, fungal allergen detection

基金项目：国家自然科学基金（81401650）

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81401650).

✉ Corresponding author. E-mail: fengpeiying77@163.com

Received: 2019-03-26, accepted: 2019-05-27

皮肤是人体最大的器官,既是保护机体免受外界有害因素损伤的第一道屏障,也是人体与外界环境接触的場所。皮肤表面常驻着包括病毒、细菌、真菌等复杂而多样的微生物群落。随着微生物生态学的发展,皮肤微生态与各种皮肤疾病的相互关系也逐渐被认知,例如痤疮丙酸杆菌与痤疮,幽门螺旋杆菌与慢性荨麻疹,金黄色葡萄球菌与特应性皮炎等。新近研究显示,皮肤常驻真菌念珠菌、马拉色菌、酿酒酵母菌等可通过影响皮肤屏障、调节皮肤免疫平衡和介导炎症反应等,在多种变态反应性疾病中起重要作用(Yamazaki *et al.* 2017)。本文就真菌与常见的变态反应性皮肤病的相关性研究进展作一综述。

1 真菌与变态反应性皮肤病

1.1 真菌与特应性皮炎

特应性皮炎是一种慢性复发性、瘙痒性、炎症性皮肤病,与遗传因素、皮肤屏障功能障碍、环境因素和免疫异常等有关(Weidinger *et al.* 2018)。近年来研究显示,皮肤微生态中主要的真菌菌群——马拉色菌与特应性皮炎的发病密切相关,其定植数量与特应性皮炎病情严重程度呈正相关(Oh *et al.* 2014)。我国陆茂等(2018)的研究显示,球形马拉色菌和限制马拉色菌是特应性皮炎患者皮肤表面的优势菌,面部皮损区含量明显高于非皮损区,重度特应性皮炎的定植率比轻中度高 2-5 倍。日本地区轻中度特应性皮炎患者头颈部限制马拉色菌定植率高于球形马拉色菌,但两者定植率在重度特应性皮炎患者中相当。韩国学者(Han *et al.* 2018)应用基因组测序方法比较 8 对特应性皮炎患者和健康者皮肤真菌微生态中真菌组的差异,发现特应性皮炎患者皮肤存在更丰富的真菌多样性,球形马拉色菌和限制马拉色菌为主要分离菌种,但斯洛菲马拉色菌和皮炎马拉色菌是特应性皮炎患者的特异性菌种。

马拉色菌如何加重特应性皮炎的发病机制

尚未完全明确,初步研究显示马拉色菌主要通过 IgE 依赖性免疫机制、Th1/Th2 细胞失衡和 IgE 非依赖性免疫机制等参与疾病的发生发展。目前 WHO/IUIS 过敏原命名小组委员会明确的马拉色菌相关过敏原有 13 种,例如 Mala s1、5、6 和 9 蛋白酶是合轴马拉色菌的主要过敏原,可经 TLR2/MyD88 信号通路刺激 IgE 介导的肥大细胞脱颗粒。球形马拉色菌的 MGL_1304 分子可通过与特异性 IgE 结合引起组胺释放,诱发 I 型超敏反应,且 MGL_1304 致敏的特应性皮炎患者可对其他马拉色菌同源类似物 Mala r8 和 Mala s8 发生交叉过敏反应(Kohsaka *et al.* 2018)。因此,大多数特应性皮炎患者血清均可检测到较高水平的马拉色菌特异性 IgE。抗原提呈细胞、角质形成细胞、肥大细胞及嗜碱性粒细胞等多种细胞在特应性皮炎的发病机制中也起到重要作用。特应性皮炎患者的聚丝蛋白基因表达缺失,皮损部位神经酰胺和中间丝相关蛋白含量减少及水通道蛋白功能异常都使皮肤经表皮水分丢失量增加,引起皮肤干燥、pH 升高,导致皮肤屏障功能障碍,从而促进马拉色菌过敏原释放。而且,马拉色菌及其过敏原通过受损皮肤屏障进入机体后由未成熟树突状细胞内化提呈,C-型凝集素受体 Mincle 和 Dectin-2 分别识别马拉色菌的亲脂成分和亲水性成分,并协同激活树突状细胞成熟,最终诱导 Th2 细胞免疫应答。球形马拉色菌诱导角质形成细胞分泌 IL-5、IL-10 和 IL-13,而限制马拉色菌诱导角质形成细胞分泌 IL-4,从而触发或加剧特应性皮炎的 Th1/Th2 细胞失衡(Ishibashi *et al.* 2006)。Kistowska *et al.* (2014)研究发现马拉色菌也可诱导人类抗原提呈细胞中 NLRP3 炎性体激活,促进 IL-1 β 分泌。合轴马拉色菌可通过外泌体形式释放含有小 RNA 和过敏原的外泌体 Mala Ex,诱导角质形成细胞分泌 IL-4 和 TNF- α 。新近研究发现,糠秕马拉色菌过敏原 Mal f1 不仅可以与 IgE 特异性结合,也可通过激活树突状细胞成熟并诱导向 Th22/Th17 型细

胞免疫应答反应。在特应性皮炎小鼠模型中证实马拉色菌可通过 IL-17/IL-23 免疫调节机制促进特应性皮炎炎症反应 (Li *et al.* 2018)。

马拉色菌相关过敏原 Mala s6、Mala s11 及 Mala s13 与内源性人类蛋白质硫氧还蛋白、锰依赖性超氧化物歧化酶及人类亲环蛋白等宿主蛋白有较高的同源性, 此类过敏原可通过非 IgE 依赖性免疫机制引发机体过敏反应, 从而加重特应性皮炎炎症反应。

此外, 国内外研究显示特应性皮炎患者皮肤表面除马拉色菌外, 还有较高的念珠菌和红酵母等真菌定植, 且其定植量也与特应性皮炎病情严重程度呈正相关 (Sharpe *et al.* 2015; 张秀钦等 2016)。有趣的是, 有研究发现特应性皮炎患者口腔白念珠菌定植率也明显高于对照组, 白念珠菌也可能通过 IgE 依赖性免疫机制诱导特应性皮炎炎症反应 (Javad *et al.* 2015)。像青霉、曲霉、枝孢霉等吸入性过敏原也是特应性皮炎的主要加重因素之一, 特别是在合并过敏性鼻炎和/或哮喘的特应性皮炎患者中。泛真菌丝氨酸蛋白酶是这些霉菌的主要过敏原, 可引起机体 I、II、III 及 IV 型超敏反应, 并且不同霉菌的特异性 IgE 存在交叉反应 (Cramer *et al.* 2014)。

1.2 马拉色菌与脂溢性皮炎

脂溢性皮炎是常见的马拉色菌相关疾病之一, 马拉色菌定植率可高达 90% (Barac *et al.* 2015)。不同国家报道的脂溢性皮炎优势菌种有较大差别。合轴马拉色菌和球形马拉色菌在中国脂溢性皮炎患者中占主导地位 (Zhang *et al.* 2013), 日本以球形马拉色菌和糠秕马拉色菌为主, 韩国则以限制马拉色菌、合轴马拉色菌及球形马拉色菌为主。

马拉色菌诱发脂溢性皮炎的发病机制还不十分清楚, 目前主要认为与定植菌过度增殖、皮肤屏障破坏、机体免疫异常和个体易感性等因素相关。脂溢性皮炎好发于皮脂腺丰富的部位, 而马拉色菌属嗜脂酵母, 在促发因素影响下可大量

繁殖, 由马拉色菌分泌的脂肪酶和磷脂酶为其主要毒力因子, 可水解皮肤的三酰甘油, 释放油酸和花生四烯酸等不饱和脂肪酸, 破坏表皮角质层屏障功能, 并诱导角质形成细胞产生 IL-1、IL-2、IL-4、IL-6、IFN- γ 、TNF- α 等促炎细胞因子, 引起皮肤炎症反应和脱屑。由花生四烯酸合成的前列腺素可通过趋化中性粒细胞和促进血管扩张介导炎症反应 (Borda & Wikramanayake 2015; Guo *et al.* 2015)。也有研究显示马拉色菌定植量并不总是与脂溢性皮炎严重程度呈正相关, 还可能受到宿主的免疫因素影响, 例如 HIV 感染患者的脂溢性皮炎发病率往往明显升高, 且皮损严重程度随外周血中 CD4+T 淋巴细胞计数下降而增加 (Forrestel *et al.* 2016)。此外, 脂溢性皮炎患者对合轴马拉色菌血清特异性 IgE 升高同时伴随着 IgG4 升高, 且合轴马拉色菌 rMala s6 过敏原与人类亲环蛋白具有同源性, 可发生交叉反应。

1.3 真菌与癣菌疹

广义上癣菌疹是指由真菌、细菌、病毒和寄生虫感染引起非感染部位的过敏反应 (Ilkit *et al.* 2012)。狭义上癣菌疹特指皮肤癣菌感染病灶处出现明显炎症时, 在非癣菌感染部位皮肤发生的多形性皮疹。癣菌疹临床表现多种多样, 主要包括急性播散性癣菌疹、湿疹样癣菌疹及其他少见类型, 例如结节性红斑样、离心性环状红斑样、游走性栓塞性脉管炎、丹毒样及荨麻疹样癣菌疹等。亲动物型和亲土型皮肤癣菌最易诱发癣菌疹。调查研究显示须癣毛癣菌为癣菌疹的主要诱发病原菌, 检出率为 35%–90%, 其次为絮状表皮癣菌 (为 17%) 和红色毛癣菌 (为 7%)。足癣和脓癣是诱发癣菌疹的常见皮肤癣菌病, 前者多伴发湿疹样型癣菌疹, 发病率为 3.6%–17%; 后者常见于儿童, 发病率接近 70%, 多表现为急性播散性癣菌疹和结节性红斑样癣菌疹 (Topaloglu Demir & Karadag 2015)。除皮肤癣菌病外, 其他深部真菌感染也可引起癣菌疹, 常表现为结节性红斑样和多形红斑样。组织胞浆菌病患者常伴发

多形红斑样癣菌疹。Almeida-Paes *et al.* (2014) 统计了 50 例孢子丝菌病患者, 其中 10 例巴西孢子丝菌感染者伴发结节样红斑/多形红斑样癣菌疹。

癣菌疹的临床类型与致敏的病原菌种类及宿主的免疫状态有关, 一般速发型超敏反应多见于慢性复发性皮肤癣菌病患者, 而迟发型超敏反应则好发于急性炎症反应的皮肤癣菌病。Shi *et al.* (2016) 研究发现红色毛癣菌的主要致敏原 Tri r2 是一种 Sub6 蛋白, 由枯草杆菌蛋白酶基因 SUB6 编码, 可引发机体速发型和迟发型超敏反应。湿疹样型癣菌疹由 Th1 细胞通过分泌大量 IFN- γ 和 TNF- α 激活巨噬细胞引发 IVa 型超敏反应。急性播散性癣菌疹由 Th2 细胞分泌 IL-4、IL-5 和 IL-13 细胞因子促进肥大细胞、嗜酸性粒细胞及 B 细胞产生 IgE 和 IgG4 型抗体引起 IVb 型超敏反应。结节性红斑样癣菌疹被认为是多因素触发的超敏反应, 涉及 I、II 及 IV 型超敏反应 (Ilkit *et al.* 2012)。也有研究者认为皮肤癣菌感染后局部的炎症反应降低了远隔部位皮肤的刺激阈值, 从而促进新发皮疹的产生, 这一过程可能是由角质形成细胞产生的促炎症介质 IL-1、IL-6、TNF- α 等介导及活化的记忆 T 细胞诱发。

1.4 真菌与荨麻疹

急性或慢性荨麻疹的发病与感染均有较为密切的关系。虽然细菌感染最为常见, 像曲霉、青霉、枝孢霉、链格孢等真菌是慢性荨麻疹的常见气源性过敏原。Palma-Carlos & Palma-Carlos (2006) 报道 89 例皮肤癣菌病患者中 57 例伴发慢性荨麻疹或血管性水肿, 其中 18 例抗真菌治疗后荨麻疹痊愈。Godse & Zawar (2010) 报道 4 例慢性荨麻疹患者合并皮肤癣菌病 (甲癣、手癣和体股癣), 抗组胺药物治疗无效, 但抗真菌治疗皮肤癣菌病后荨麻疹自愈。Zhang *et al.* (2016) 用红色毛癣菌、絮状表皮癣菌、须癣毛癣菌和白念珠菌作为皮肤点刺试验等变应原检测慢性荨麻疹患者对其阳性率, 结果发现须癣毛癣菌阳性率 84.9%, 红色毛癣菌为 75.5%, 絮状表皮癣菌为

71.7%, 而白念珠菌仅为 3.6%, 提示皮肤癣菌为慢性荨麻疹的主要过敏原。研究显示毛癣菌提取物可与肥大细胞表面 IgE 抗体相结合, 诱导肥大细胞脱颗粒, 促进组胺、白三烯等炎症介质的释放。毛癣菌抗原在不同个体引发的变态反应类型有差异, 一般在健康个体引发速发型超敏反应, 而在毛癣菌感染患者多引发迟发型超敏反应。

有学者报道 5 例由花斑糠疹和马拉色菌毛囊炎诱发慢性荨麻疹病例, 抗真菌及抗组胺治疗 6 周后均得到改善, 且 6 个月内未复发 (Zawar *et al.* 2018)。马拉色菌引起荨麻疹机制目前仍不清楚。有研究显示汗液中球形马拉色菌分泌的 MGL_1304 可诱发胆碱能荨麻疹, 并且患者血清中 MGL_1304 特异性 IgE 水平明显升高 (Kohsaka *et al.* 2018)。

1.5 真菌与尿布皮炎

尿布皮炎是新生儿、婴幼儿外阴部、臀部皮肤常见的炎症性疾病, 与尿液中氮分解及局部微生物定植增加相关, 临床上主要有擦伤性皮炎, 刺激性接触性皮炎和尿布念珠菌病 3 种类型 (Šikić *et al.* 2018)。严重的尿布皮炎与白念珠菌的存在密切相关, 超过 80% 的病例中检测到白念珠菌定植率升高, 其发生率与尿布更换频率呈负相关。外阴部位潮湿、尿布的摩擦及排泄物的刺激, 导致局部皮肤屏障受损, 皮肤 pH 升高, 活化白念珠菌 PHR1 基因, 真菌更易于入侵受损的皮肤, 从而加重局部炎症反应 (Rippke *et al.* 2018)。

1.6 真菌与光敏性皮炎及其他皮肤病

植物日光性皮炎是由于食用大量含有光敏物质的蔬菜或接触某些物质, 并经过日光暴晒后, 发生于颜面、上胸背部、四肢远端等暴露部位的一种光毒性炎症反应。新鲜蘑菇、木耳、香菇等真菌含有光敏性卟啉环, 日晒吸收光能后可形成半抗原, 与蛋白质结合产生抗原刺激机体产生抗体或激活细胞免疫, 产生光变态反应。鞭挞皮炎, 亦称香菇皮炎, 是最常见的食用真菌引起

的日光性皮炎,多在食用未熟香菇后躯干及肢体鞭挞样线状分布的红斑 (Fang *et al.* 2017)。也有学者认为这是敏感个体对香菇多糖的一种毒性反应,但种植香菇的农民也可出现湿疹样皮炎,血清香菇特异性 IgE 抗体含量明显升高。

近年来的研究显示皮肤微生物与寻常痤疮、银屑病等疾病也密切相关。寻常痤疮患者皮肤及毛囊中常常可检测到大量痤疮丙酸杆菌、金黄色葡萄球菌及马拉色菌。Akaza *et al.* (2016) 研究显示限制马拉色菌和球形马拉色菌是寻常痤疮的主要常驻真菌。马拉色菌脂肪酶活性强度为痤疮丙酸杆菌的 100 倍,其脂肪酶可将皮脂中甘油三酯分解为甘油和游离脂肪酸,趋化中性粒细胞聚集,影响毛囊导管的异常角质化,促进炎症因子分泌,从而加重局部炎症反应。Omran & Mansori (2018) 研究发现,近平滑念珠菌在寻常痤疮患者中检出率更高,该菌亦可分泌脂肪酶加重炎症反应。Bernard *et al.* (2018) 体外研究发现白念珠菌和痤疮杆菌能够共同形成多菌生物膜,增加菌体活性与耐药性。Takemoto *et al.* (2015) 通过基因检测银屑病患者皮肤的真菌微生物群,结果显示与健康皮肤相比,银屑病组的真菌种类具有多样化,限制马拉色菌占主要比例,其他为曲霉、枝孢霉、隐球菌和红酵母等。

2 真菌变应原的检测

变态反应性皮肤病的发病多涉及外源性因素和内源性因素,临床上仅根据病史及体检,很多情况下难以明确真菌在变态反应性皮肤病发生中的作用,尤其是在隐匿性真菌感染或定植真菌数量增多的情况下,因此需要进行真菌特异变应原诊断试验以确定变态反应性皮肤病发作与真菌感染之间存在的必然关系。目前常用的真菌变应原检测有皮内试验、皮肤点刺试验、血清变应原特异 IgE 或 IgG 检测等。

皮内试验和皮肤点刺试验均为变应原的皮肤试验,具有简单、快速、经济、特异性高等特

点,常用于检测 I 型变态反应。皮内试验是采用标准化变应原进行皮肤试验的经典方法,如传统的青霉素皮试、毛癣菌素皮试和孢子丝菌素皮试等 (Brockow *et al.* 2013)。皮肤点刺试验是目前国际变态反应组织推荐的最佳体内变应原检测方法,因其皮肤点刺损害小、点刺液含量仅为皮内试验的万分之一,故安全性更高,副作用更少,患者的疼痛感更轻。国际商品化的标准点刺液试剂盒有德国 AllergoPharma 公司、美国 Thermo Scientific 公司和法国 Stallergenesand 公司的产品。各产品包含的真菌变应原种类有所差异,测试结果也略有不同,常见的有烟曲霉、白念珠菌、草本枝孢霉、互格链格孢霉、产黄青霉、须癣毛癣菌等真菌变应原。Bains & Dogra (2015) 对 41 例慢性荨麻疹和 9 例特应性皮炎患者进行皮肤点刺试验检测,结果发现两组患者的真菌变应原均有较高的阳性率,分别是 12.2% 和 22.2%。

血清变应原特异 IgE、IgG 等检测是分别用于检测 I 型变态反应和 II、III 型变态反应的试验,多在皮肤试验诊断多种变应原过敏时进行的辅助检测。目前国内外有多种商业化检测方法来测定血清中的特异性 IgE,例如瑞典 Pharmacia 公司的 Uni-CAP 系统、美国 ASI 公司过敏原体外检测试剂盒和德国 MEDIWISS 公司的 AllergyScreen 过敏原检测系统,分别采用放射性变应原吸附试验、酶联免疫法和免疫印迹法等原理来检测。与点刺液试剂盒类似,各系统包含的真菌变应原种类也有所差异。有学者检测 272 例特应性皮炎患者发现 84 例血清中高表达混合的真菌特异性 IgE (Celakovska *et al.* 2019)。Knight *et al.* (2018) 比对 232 例变态反应性皮肤病患者血清特异性 IgE 和皮肤点刺试验的一致性,结果发现两种方法的一致性大于 70%。但也有研究认为两种方法测定结果存在差异 (Schoos *et al.* 2015)。血清真菌特异性 IgG 也被用作诊断真菌过敏性疾病,尤其是非 IgE 依赖性过敏反应机制所致的疾病,IgG 通过与巨噬细胞,嗜碱性粒细胞和嗜碱性粒细胞

上 FcγRIII 受体结合促进血小板活化因子的释放引发过敏反应。烟曲霉特异性 IgG 在诊断变应性支气管肺曲霉病中的敏感性和特异性高达 89% 和 100% (Agarwal *et al.* 2017)。但也有研究者认为真菌特异性 IgG 的存在不一定表明致敏或具有真菌过敏的倾向。因此, 变应原的检测结果需要结合病史、体格检查等进行全面的综合判断。

3 展望

人类皮肤微生态的研究尚处于初步阶段, 尤其是真菌微生态的相关研究数据仍然有限。目前的研究证据显示皮肤微生态的稳定对维持皮肤屏障功能的完整性至关重要, 皮肤常驻真菌如马拉色菌、念珠菌等定植量增加可通过免疫性和非免疫性机制加重特应性皮炎、脂溢性皮炎和尿布性皮炎等变态反应性皮肤病。这些常驻真菌既可引起感染性皮肤病又可加重非感染性疾病的发生发展, 如何界定病原菌抑或变应原对临床诊疗具有重大意义。正常皮肤和变态反应性皮肤病微生态数据库的建立, 对其菌群组成和变迁的认识, 将有助于我们深入了解皮肤微生态的生理学和病理学功能, 明确菌群失衡状态下与临床疾病的相互关系, 为菌群移植等辅助治疗提供依据, 也为临床抗微生物的治疗提供节点依据, 从而恢复皮肤微生态稳定, 维持皮肤生物、化学等屏障的稳定, 有望控制相关的变态反应性皮肤病的发生发展。

[REFERENCES]

- Agarwal R, Dua D, Choudhary H, Aggarwal AN, Sehgal IS, Dhooria S, Garg M, Behera D, Chakrabarti A, 2017. Role of *Aspergillus fumigatus*-specific IgG in diagnosis and monitoring treatment response in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Mycoses*, 60(1): 33-39
- Akaza N, Akamatsu H, Numata S, Yamada S, Yagami A, Nakata S, Matsunaga K, 2016. Microorganisms inhabiting follicular contents of facial acne are not only *Propionibacterium* but also *Malassezia* spp. *Journal of Dermatology*, 43(8): 906-911
- Almeida-Paes R, de Oliveira MM, Freitas DF, do Valle AC, Zancoppe-Oliveira RM, Gutierrez-Galhardo MC, 2014. Sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: *Sporothrix brasiliensis* is associated with atypical clinical presentations. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 8(9): e3094
- Bains P, Dogra A, 2015. Skin prick test in patients with chronic allergic skin disorders. *Indian Journal of Dermatology Venereology & Leprology*, 60(2): 159-164
- Barac A, Pekmezovic M, Milobratovic D, Otasevic-Tasic S, Radunovic M, Arsic Arsenijevic V, 2015. Presence, species distribution, and density of *Malassezia* yeast in patients with seborrhoeic dermatitis—a community-based case-control study and review of literature. *Mycoses*, 58(2): 69-75
- Bernard C, Renaudeau N, Mollichella ML, Quellard N, Girardot M, Imbert C, 2018. *Cutibacterium acnes* protects *Candida albicans* from the effect of micafungin in biofilms. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 52(6): 942-946
- Borda LJ, Wikramanayake TC, 2015. Seborrheic dermatitis and dandruff: a comprehensive review. *Journal of Clinical and Investigative Dermatology*, 3(2): 1-22
- Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, Bircher A, Blanca M, Bonadonna B, Campi P, Castro E, Cernsdas JR, Chiriac AM, Demoly P, Grosber M, Gooi J, Lombardo C, Mertes PM, Mosbech H, Nasser S, Pagani M, Ring J, Romano A, Scherer K, Schnyder B, Testi S, Torres M, Trautmann ATerreehorst I, 2013. Skin test concentrations for systemically administered drugs—an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*, 68(6): 702-712
- Celakovska J, Bukac J, Ettler K, Vaneckova J, Krcmova I, Ettlerova KKrejsek J, 2019. Evaluation of peripheral blood eosinophilia in adolescent and adult patients suffering from atopic dermatitis and the relation to the occurrence of allergy to aeroallergens. *Indian Journal of Dermatology Venereology & Leprology*, 64(1): 34-40
- Crameri R, Garbani M, Rhyner C, Huitema C, 2014. Fungi: the neglected allergenic sources. *Allergy*, 69(2): 176-185
- Fang S, Bajoghli A, Bajoghli M, 2017. Shiitake

- mushroom-induced flagellate dermatitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 119(5): 462-463
- Forrestel AK, Kovarik CL, Mosam A, Gupta D, Maurer TA, Micheletti RG, 2016. Diffuse HIV-associated seborrheic dermatitis—a case series. *International Journal of STD & AIDS*, 27(14): 1342-1345
- Godse KV, Zawar V, 2010. Chronic urticaria associated with tinea infection and success with antifungal therapy—a report of four cases. *International Journal of Infectious Diseases*, 14 (Suppl. 3): e364-365
- Guo JW, Lin TK, Wu CH, Wei KC, Lan CC, Peng AC, Tsai JC, Sheu HM, 2015. Human sebum extract induces barrier disruption and cytokine expression in murine epidermis. *Journal of Dermatological Science*, 78(1): 34-43
- Han SH, Cheon HI, Hur MS, Kim MJ, Jung WH, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ, 2018. Analysis of the skin mycobiome in adult patients with atopic dermatitis. *Experimental Dermatology*, 27(4): 366-373
- Ilkit M, Durdu M, Karakaş M, 2012. Cutaneous id reactions: a comprehensive review of clinical manifestations, epidemiology, etiology, and management. *Critical Reviews in Microbiology*, 38(3): 191-202
- Ishibashi Y, Sugita T, Nishikawa A, 2006. Cytokine secretion profile of human keratinocytes exposed to *Malassezia* yeasts. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 48(3): 400-409
- Javad G, Taheri Sarvtin M, Hedayati MT, Hajheydari Z, Yazdani J, Shokohi T, 2015. Evaluation of *Candida* colonization and specific humoral responses against *Candida albicans* in patients with atopic dermatitis. *BioMed Research International*, 2015: 849206
- Kistowska M, Fenini G, Jankovic D, Feldmeyer L, Kerl K, Bosshard P, Contassot E, French LE, 2014. *Malassezia* yeasts activate the NLRP3 inflammasome in antigen-presenting cells via Syk-kinase signalling. *Experimental Dermatology*, 23(12): 884-889
- Knight V, Wolf ML, Trikha A, Curran-Everett D, Hiserote M, Harbeck RJ, 2018. A comparison of specific IgE and skin prick test results to common environmental allergens using the HYTEC 288. *Journal of Immunological Methods*, 462: 9-12
- Kohsaka T, Hiragun T, Ishii K, Hiragun M, Kamegashira A, Hide M, 2018. Different hypersensitivities against homologous proteins of MGL_1304 in patients with atopic dermatitis. *Allergology International*, 67(1): 103-108
- Li L, Wang S, Zou Z, Tao A, Ai Y, 2018. Activation profile of THP-1 derived dendritic cells stimulated by allergen Mal f1 beyond its IgE-binding ability. *International Immunopharmacology*, 62: 139-146
- Lu M, Ran YP, Dai YL, Ou Mei, Wu HM, Luo YY, 2018. A study on the colonization of *Malassezia* in dermal and non-dermal areas in patients with atopic dermatitis. *Journal of Chengdu Medical College*, 13(3): 314-318 (in Chinese)
- Oh J, Byrd AL, Deming C, Conlan S, Kong HH, Segre JA, 2014. Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome. *Nature*, 514(7520): 59-64
- Omran AN, Mansori AG, 2018. Pathogenic yeasts recovered from acne vulgaris: molecular characterization and antifungal susceptibility pattern. *Indian Journal of Dermatology*, 63(5): 386-390
- Palma-Carlos AG, Palma-Carlos ML, 2006. Trichophyton allergy: review of 89 cases. *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*, 38(6): 177-181
- Rippke F, Berardesca E, Weber TM, 2018. pH and microbial Infections. *Current Problems in Dermatology*, 54: 87-94
- Schoos AM, Chawes BL, Folsgaard NV, Samandari N, Bonnelykke K, Bisgaard H, 2015. Disagreement between skin prick test and specific IgE in young children. *Allergy*, 70(1): 41-48
- Sharpe RA, Bearman N, Thornton CR, Husk K, Osborne NJ, 2015. Indoor fungal diversity and asthma: a meta-analysis and systematic review of risk factors. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135(1): 110-122
- Šikić Pogačar M, Maver U, Marčun Varda N, Mičetić-Turk D, 2018. Diagnosis and management of diaper dermatitis in infants with emphasis on skin microbiota in the diaper area. *International Journal of Dermatology*, 57(3): 265-275
- Shi Y, Niu Q, Yu X, Jia X, Wang J, Lin D, Jin Y, 2016. Assessment of the function of SUB6 in the pathogenic dermatophyte *Trichophyton mentagrophytes*. *Medical Mycology*, 54(1):

59-71

- Takemoto A, Cho O, Morohoshi Y, Sugita T, Muto M, 2015. Molecular characterization of the skin fungal microbiome in patients with psoriasis. *Journal of Dermatology*, 42(2): 166-170
- Topaloglu Demir F, Karadag AS, 2015. Are dermatophytid reactions in patients with Kerion celsi much more common than previously thought? A prospective study. *Pediatric Dermatology*, 32(5): 635-640
- Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD, 2018. Atopic dermatitis. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1): 1-20
- Yamazaki Y, Nakamura Y, Nunez G, 2017. Role of the microbiota in skin immunity and atopic dermatitis. *Allergology International*, 66(4): 539-544
- Zawar V, Pawar M, Kumavat S, 2018. *Malassezia* infection associated with chronic spontaneous urticaria without angioedema: a report on five cases. *Acta dermatovenerologica Alpina, Panonica, et Adriatica*, 27(2): 65-69
- Zhang H, Ran Y, Xie Z, Zhang R, 2013. Identification of *Malassezia* species in patients with seborrheic dermatitis in China. *Mycopathologia*, 175(1-2): 83-89
- Zhang M, Liu F, Liu H, Shen Y, Kong Q, Sang H, 2016. Sensitization and cross-reactions of dermatophyte and *Candida albicans* allergens in patients with chronic urticaria. *International Journal of Dermatology*, 55(10): 1138-1142
- Zhang XQ, Cheng B, Ji MK, Fang F, Su HC, 2016. Analysis of fungal colonization of skin surface in patients with atopic dermatitis. *Chinese Journal of Dermatology*, 49(7): 506-508 (in Chinese)

[附中文参考文献]

- 陆茂, 冉玉平, 代亚玲, 欧美, 吴红梅, 罗媛元, 2018. 马拉色菌在特应性皮炎患者皮损区和非皮损区定植情况的研究. *成都医学院学报*, 13(3): 314-318
- 张秀钦, 程波, 纪明开, 方芳, 苏惠春, 2016. 中华皮肤科杂志, 49(7): 506-508

(本文责编: 王敏)