DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20230101

·病原生物学研究专题·

皮肤微生物挥发物调控蚊媒传染病传播的研究进展

张虹，余茜，朱毅斌，程功*

（清华大学医学院，北京 100084）

【摘要】人体皮肤表面栖息着丰富多样的微生物，包括细菌、真菌以及病毒。皮肤微生物（Skin Microbiota）对于维持宿主皮肤稳态、发挥皮肤的屏障功能具有重要作用。皮肤微生物产生的挥发物对蚊虫具有一定的行为调控作用，并且呈现个体差异。本文以皮肤微生物的多样性、皮肤微生物挥发物及皮肤微生物对蚊媒传染病的调控作用展开综述，为实现对蚊媒传染病的防控提供新的策略。

【关键词】皮肤微生物；挥发物；蚊虫

中图分类号：R37，R183.5　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：2096-8965（2023）01-0001-05

Research progress on the control of mosquito-borne infectious diseases by skin microbial volatiles

Zhang Hong, Yu Xi, Zhu Yibin, Cheng Gong*

(School of Medicine, Tsinghua University, Beijing 100084, China)

【**Abstract**】A variety of microorganisms inhabit the human skin, including bacteria, fungi, and viruses. Skin microbiota plays an important role in maintaining host skin homeostasis and the skin barrier function. Volatiles produced by skin microorganisms in different individuals have varying effects on the regulation of host-seeking behavior in the mosquito. In this review, we summarize the diversity of skin microorganisms, the volatiles produced by skin microorganisms and the regulatory effects of skin microorganisms on mosquito-borne infectious diseases, which could provide clues for developing new strategies for the prevention and intervention of mosquito-borne infectious diseases.

【**Keywords**】Skin microbiota; Volatile organic chemical; Mosquitoes

1　人类皮肤微生物

人类皮肤是人体与外界环境交流的重要保护屏障，可以防止机体水分流失和外界环境中病原体的侵入，同时在皮肤表面也寄生着复杂多样的微生物群落，皮肤微生物对于维持机体皮肤稳态、发挥皮肤的屏障功能有着重要作用[1]。皮肤上的共生微生物会导致其对机体皮肤上营养和生态位的竞争，这些机体皮肤上的共生微生物极大地影响了外界病原微生物进入皮肤表面，从而抵御外界病原菌在机体皮肤的定殖。此外，皮肤的共生微生物还可以分解皮肤表面的脂质类物质并乳化皮脂膜，维持皮肤表面的酸性环境来抵抗外界病原微生物在机体皮肤表面定殖。

收稿日期：2022-09-12；**修回日期**：2023-02-06

基金项目：国家重点研发计划项目（2021YFC2300200；2020YFC1200100；2018YFA0507202）；国家自然科学基金项目（31825001；81730063；32188101；82102389；81961160737）

通信作者：程　功（1981-），男，山东泰安人，教授，主要从事虫媒病毒性传染病的致病机理研究及疫苗研发。

E-mail：gongcheng@mail.tsinghua.edu.cn

人类皮肤由表皮层和真皮层组成，表皮层在皮肤表面，由角质层和生发层两部分组成，角质层由角质化的细胞形成且脱落成皮屑，生发层的细胞不断分裂，能够补充脱落的角质层；皮肤的真皮层由致密结缔组织构成，分为乳头层和网状层，乳头层与表皮的生发层相连，其中有丰富的毛细血管、淋巴管、神经末梢和触觉小体等感受器，网状层与皮下组织相连，其内有丰富的胶原纤维、弹力纤维和网状纤维。它们互相交织成网，使皮肤具有较大弹性和韧性[2]。皮肤除了以上保守的生理结构之外，其表面生理特性还受外界环境中紫外线、温度、湿度、pH值、皮脂含量及皮肤局部形态的影响[3]。根据以上因素对于皮肤局部结构的影响，可以将皮肤分为湿性部位（腋窝、肘窝、腘窝、腹股沟等）、干性部位（掌前臂、手背等）及油脂区域（面部、胸部、背部等）[4]。汗腺、毛囊及皮脂腺对于皮肤表面的生理特征形成发挥着重要作用。汗腺在皮肤上较为潮湿的部位更为丰富，汗腺可以通过蒸发水分来调节机体体温，同时使皮肤表面酸化，不利于某些皮肤共生微生物在潮湿部位的定殖[3]。此外，在汗液比较丰富的皮肤部位富含抗菌类小分子（抗菌肽、游离脂肪酸等）会抑制皮肤局部的某些共生微生物增殖。因此，由于生理特性的区别，在皮肤的某些部位共生微生物种类会存在明显差异，形成了人体皮肤共生微生物的多样性。

2 皮肤微生物挥发物

2.1 皮肤微生物挥发物的种类

人类皮肤释放的挥发物种类是非常丰富的，Costello等[5]报道皮肤释放的挥发物多达623种。这些挥发物主要包括醛类、酮类、胺类、烷烃类、长链羧酸及衍生酯、乳酸、硫化物等[6]。在人体皮肤微生物散发的挥发物中，4种化合物释放量最高，分别为香叶基丙酮、壬醛、癸醛、6-甲基-5-庚烯-2-酮[7]，Syed和Leal[8]发现这4种物质在人类手臂的前臂释放量较高，并且释放量不受身体状况和种族背景的影响。事实上，在人类皮肤微生物挥发物的鉴定结果中，有少量物质是来源于外源物质的污染，这些物质主要来源于人类长期使用的香水及护肤品等，即使在皮肤挥发物采样之前采用了很严格的收集程序，仍然不能够避免微量的污染[9]。例如，人类皮肤表面的柠檬烯的释放量主要和两方面因素相关，一是由皮肤表面微生物分解皮肤表面的代谢物质而形成的；二是与柑橘类水果的摄入量相关，摄入量多的人皮肤柠檬烯的释放量会有一定程度的上升[10]。但是，在人体气味检测过程中，柠檬烯等萜烯类物质有可能来源于外源污染，主要包括香水、清洗产品等[7]。

在人体的不同部位，皮肤微生物释放的挥发物种类和数量会有显著区别，这主要与汗腺的分布密度不同有关[5]，下面围绕人体皮肤的几个具有代表性的位置展开介绍。（1）腋窝。腋窝已经被证明是人体多种微生物挥发物的重要来源，腋窝位置释放的挥发物被认为是有价值的，并且可作为参考的个体挥发物标记。事实上，大汗腺、小汗腺和皮脂腺在腋窝位置高度共存，并且存在着数量丰富且种类多样的微生物群落，以上条件构成了腋窝位置挥发物释放量丰富的主要原因[11]。在腋窝位置释放的挥发物中主要包括烷烃类及C6-C11羧酸类，关于腋窝部位的挥发物主要成分一直是一个有争议的话题，这主要与腋窝部位挥发物的收集方法相关[12]。（2）手部。人类手部的微生物挥发物一直在法医学研究中得到很好的应用，手部的微生物挥发物主要以醛类和酮类为主，特别是6-甲基-5-庚烯-2-酮、壬醛、癸醛、十一醛和香叶基丙酮[13]。此外，Curran等[14]通过比较10个志愿者的手部气味，鉴定了可能构成人类气味的24种主要皮肤微生物挥发物。（3）足部。足部释放的皮肤微生物挥发物被证明能够显著的吸引冈比亚按蚊和阿拉伯按蚊[15]。羧酸类物质被鉴定为人类足部主要的微生物挥发物，其中异戊酸是造成人类足部刺激味道的主要原因[9, 10, 16, 17]。（4）其它部位。来自人体其他部位的皮肤挥发物，如前额、后背或者整个身体的全部皮肤微生物挥发物也越来越受关注。Gallagher等[18]通过研究人类背部，发现其中有三种皮肤微生物挥发物可以作为年龄增长的标志物，分别为二甲基亚砜、苯并噻唑和壬醛。

2.2 影响皮肤微生物挥发物释放的因素

人类皮肤分泌的汗液本身是没有味道的，汗液被皮肤微生物分解后会产生特殊的气味[19]。影响皮肤微生物挥发物释放的因素主要有以下几方面：（1）人类皮肤表面的分泌物成分及分泌量；（2）人类皮肤表面的微生物种类与丰度；（3）人类皮肤的表面温度。以上因素最终共同影响着人类皮肤微生物挥发物的释放。

2.2.1 人类皮肤表面的分泌物成分及分泌量

人类皮肤微生物挥发物的释放种类及含量与人

类皮肤不同部位的皮肤分泌物成分及分泌量直接相关。人类皮肤表面释放的挥发物合成底物主要受三种腺体分泌物的影响，分别为皮脂腺、大汗腺和小汗腺。皮脂腺主要分泌皮脂，皮脂由脂质和死细胞组成。大汗腺和小汗腺共同组成了汗腺，分泌物主要成分由水组成。不同部位的皮肤发出的气味不同在一定程度上反应了这些腺体在皮肤表面的分布。大汗腺、小汗腺在腋窝部位分布较多，因此在腋窝部位汗液分泌量较大且分泌物成分较为丰富，汗液从皮肤表面分泌后为皮肤微生物的进一步分解提供了充足的底物，因此与身体其他部位相比，腋窝部位的微生物挥发物释放量更多并且种类更为丰富[11]。

2.2.2 人类皮肤表面的微生物种类与丰度

在皮肤汗液分泌量一定的情况下，人类皮肤表面的微生物在皮肤微生物挥发物的产生与释放过程中发挥着重要作用，并且皮肤表面挥发物的释放量与皮肤上特定种类微生物的丰度直接相关[20]。皮肤上特定微生物的种类除与特定皮肤部位相关外，还主要与宿主的性别、年龄、地理位置及种族等因素相关。男性和女性由于自身的生理因素的差异，如激素、皮肤厚度、皮脂、激素等因素及护肤习惯的不同，造成男性和女性皮肤释放的微生物挥发物在一定程度上有所不同；随着年龄的增加，人类的皮肤色斑及皱纹增多、表皮厚度加厚，皮肤呈现的这些老化特征都与皮肤微生物的组成密切相关，进一步影响皮肤微生物释放的气味；来自不同国家的人群由于饮食习惯、种族差异、气候等因素，展现出的微生物组也不尽相同[4]。

2.2.3 人类皮肤的表面温度

一般来说，皮肤表面温度较高的人群其皮肤微生物挥发物释放量会略多，皮肤表面温度略高更易促进其皮肤挥发物的挥发。

总结来说，以上三方面因素共同影响着人类皮肤微生物挥发物的合成与释放。

3 皮肤微生物对蚊媒传染病传播的调控

3.1 皮肤微生物挥发物对疟疾传播的调控

冈比亚按蚊（*Anopheles gambiae*）喜欢叮咬并取食人类血液进行传播疟疾，冈比亚按蚊为疟原虫的主要传播媒介[21]。寄生于人体内的疟原虫有四种，分别为间日疟原虫（*Plasmodium vivax* Grassi & Feletti，1890）、三日疟原虫（*Plasmodium malariae* Laveran，1881）、恶性疟原虫（*Plasmodium falciparum* Welch，1897）和卵形疟原虫（*Plasmodium ovale* Stephens，1922），其中恶性疟原虫致死率最高、抗药性最强[22]。2020年全球疟疾病例增加了1 400万人，感染病例中死亡病例增加了6.9万人[22]。目前，疟疾依然是威胁非洲和东南亚人民生命的重大传染病，当前对疟疾的治疗主要是应用药物青蒿素，但是在部分疟疾的流行地区已经出现了疟原虫的耐药性[23]。因此，迫切需要解析疟原虫的传播机制，并针对性地提出防控疟疾感染的对策。

冈比亚按蚊在寻找、定位宿主的过程中，虽然视觉线索发挥了一定作用，但是宿主释放的挥发物在冈比亚按蚊准确定位宿主的过程中发挥了主要作用[21]。人类宿主对蚊虫的吸引力主要受到宿主释放的二氧化碳、宿主体温及宿主释放的挥发物三方面因素调控，人类宿主对冈比亚按蚊的吸引力不同主要是由于不同宿主释放的挥发物不同，许多挥发物都是在微生物代谢过程中广泛存在的[24]。已经有研究结果表明，与未感染疟原虫的小鼠相比，感染疟原虫的小鼠对冈比亚按蚊的吸引力更强，并且研究者记录了感染疟原虫过程中感染小鼠皮肤挥发物的变化（相对于未感染小鼠），在小鼠感染疟原虫之后的痊愈期，感染小鼠依然对冈比亚按蚊具有较强的吸引力，在此期间感染小鼠对疟原虫的吸引力直接与小鼠释放的挥发物相关，这些挥发物主要是3-甲基丁酸、2-甲基丁酸，己酸和三十六烷[25]。进一步研究表明，在自然界中，感染疟原虫的儿童与未感染疟原虫的儿童相比能够吸引更多的冈比亚按蚊[26]。研究者证实了疟原虫感染后，能够诱导肯尼亚儿童气味的改变增加对冈比亚按蚊的吸引力，并且揭示了感染疟原虫儿童与未感染儿童在产生特定皮肤微生物挥发物成分方面的含量差异，发现儿童在感染疟原虫后皮肤释放的挥发物中醛类物质如庚醛、辛醛和壬醛含量明显高于未感染儿童[26]。

如果宿主对冈比亚按蚊的不同吸引作用主要是由微生物代谢产生并释放的挥发物决定的，那么不同宿主个体之间皮肤微生物多样性及丰度不同会直接影响冈比亚按蚊对宿主的趋向及叮咬频率，影响冈比亚按蚊传播疟疾的速度。Verhulst等[27]应用行为学实验研究发现，与对照组未涂布皮肤微生物的无菌血琼脂平板相比，从志愿者足部采集的皮肤微生物经过血琼脂平板培养后能够明显的更加吸引冈比亚按蚊，并且与培养时间及皮肤微生物的稀释倍

数相关，其中足部皮肤微生物挥发物中，共检测到14种挥发物对冈比亚按蚊具有明显的吸引力。以上研究结果表明，皮肤微生物释放的挥发物对冈比亚按蚊具有较强的行为调控作用，进一步促进疟疾的传播。

3.2 皮肤微生物挥发物对黄病毒传播的调控

埃及伊蚊（*Aedes aegypti*）能够传播登革病毒（Dengue Virus，DENV）、寨卡病毒（Zika Virus，ZIKV）、基孔肯雅病毒（Chikungunya Virus，CHIKV）等多种蚊媒病毒导致急性虫媒传染病，这些疾病可导致人类高热、出血、休克等症状，严重时会导致人类死亡。登革热（Dengue Fever）主要由埃及伊蚊和白纹伊蚊传播，是由DENV感染引起的急性蚊媒传染病，典型的临床症状为高热、头痛、骨关节痛、淋巴结肿大，并且皮肤会出现红疹或者瘀斑[28]。登革热流行于全球各个地区，其中在热带和亚热带地区最为严重，据估计，全球有100多个国家发生了DENV的传播，每年大约有3.9亿人出现了DENV的感染，并且大约有9 600万人出现了严重的临床症状[29]。在我国，登革热疫情主要发生在云南、广东、海南、福建等地区[28]。ZIKV与DENV相比，人类感染ZIKV较少，在非洲地区可见散发病例，ZIKV主要依靠蚊虫进行传播，感染后症状主要为发热、关节痛、斑丘疹等，其他症状还包括头痛、水肿和呕吐[30]。基孔肯雅热是由感染CHIKV后引起的，目前已从非洲南部、东南亚和印度部分热带地区流行区域传播至多个热带地区的国家，临床上以发热、皮疹、出血、关节痛为特征，少数患者出现持续性关节僵硬[31]。

埃及伊蚊分布范围较广，在南美洲、非洲、澳洲及东南亚地区都有滋生，在我国的广东、云南、海南等省都已查明有埃及伊蚊的存在。和冈比亚按蚊相同，埃及伊蚊叮咬人类和动物主要依靠宿主皮肤表面释放的微生物挥发物来准确定位并叮咬宿主，促进蚊媒病毒的传播及爆发。Raji等[32]研究发现，人类的汗液经皮肤微生物代谢后会产生较为丰富的酸类挥发物，这些酸类挥发物在埃及伊蚊定位、吸血行为过程中发挥着重要的行为调控作用，例如汗液中的乳酸，释放乳酸较多的个体对蚊虫的吸引作用更强。此外，研究发现干扰素双受体缺陷型小鼠（AG6小鼠）感染DENV和ZIKV后，AG6小鼠的皮肤微生物发生了显著变化，感染病毒的小鼠皮肤微生物中的芽孢杆菌属显著上升，小鼠皮肤芽孢杆菌具有较强代谢产生苯乙酮的能力，因此感染病毒小鼠皮肤挥发物中苯乙酮的含量显著上升，苯乙酮作为一种蚊虫引诱剂，最终调控感染DENV和ZIKV的小鼠对埃及伊蚊的吸引作用，加速DENV和ZIKV的传播[33]。

4 展望

皮肤微生物多样性及皮肤微生物挥发物对蚊虫的行为调控作用备受关注。人类体表皮肤微生物种类多样并且呈现皮肤微生物个体差异，无味汗液经过皮肤微生物代谢后释放出丰富的挥发物。不同个体释放出的挥发物差异很大，并且同一个体的挥发物的释放种类和含量与其身体健康状态直接相关，因此不同个体对蚊虫的吸引作用在一定程度上呈现差异，同一个体身体处于健康或者疾病状态时对蚊虫的吸引作用也会有所不同。分析以上情况下个体释放的微生物挥发物差异组分，将会鉴定出更多对蚊虫具有引诱作用的成分，根据鉴定出的挥发物来锁定产生目标挥发物的皮肤微生物，开发相应的口服药物或者皮肤涂抹产品，可以针对性地对皮肤微生物进行干预，从而在一定程度上调控个体释放的蚊虫引诱剂成分，来更好地实现对蚊虫及相关蚊媒传染病的防控。

参 考 文 献

[1] CHEN Y E, FISCHBACH M A, BELKAID Y. Skin microbiota-host interactions[J]. Nature, 2018, 553(7689): 427-436.

[2] SEGRE J A. Epidermal barrier formation and recovery in skin disorders[J]. J Clin Invest, 2006, 116(5): 1150-1158.

[3] GRICE E A, SEGRE J A. The skin microbiome[J]. Nat Rev Microbiol, 2011, 9(4): 244-253.

[4] BYRD A L, BELKAID Y, SEGRE J A. The human skin microbiome[J]. Nat Rev Microbiol, 2018, 16(3): 143-155.

[5] DE LACY COSTELLO B, AMANN A, AL-KATEB H, et al. A review of the volatiles from the healthy human body [J]. J Breath Res, 2014, 8(1): 014001.

[6] AMANN A, COSTELLO BDE L, MIEKISCH W, et al. The human volatilome: volatile organic compounds (VOCs) in exhaled breath, skin emanations, urine, feces and saliva[J]. J Breath Res, 2014, 8(3): 034001.

[7] DORMONT L, BESSIÈRE J M, COHUET A. Human skin volatiles: a review[J]. J Chem Ecol, 2013, 39(5):

569-578.

[8] SYED Z, LEAL W S. Acute olfactory response of *Culex* mosquitoes to a human- and bird-derived attractant[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(44): 18803-18808.

[9] PENN D J, OBERZAUCHER E, GRAMMER K, et al. Individual and gender fingerprints in human body odour [J]. J R Soc Interface, 2007, 4(13): 331-340.

[10] FRIEDMAN M I, PRETI G, DEEMS R O, et al. Limonene in expired lung air of patients with liver disease [J]. Dig Dis Sci, 1994, 39(8): 1672-1676.

[11] TAYLOR D, DAULBY A, GRIMSHAW S, et al. Characterization of the microflora of the human axilla[J]. Int J Cosmet Sci, 2003, 25(3): 137-145.

[12] NATSCH A, DERRER S, FLACHSMANN F, et al. A broad diversity of volatile carboxylic acids, released by a bacterial aminoacylase from axilla secretions, as candidate molecules for the determination of human-body odor type[J]. Chem Biodivers, 2006, 3(1): 1-20.

[13] LEITCH O, ANDERSON A, KIRKBRIDE K P, et al. Biological organisms as volatile compound detectors: a review[J]. Forensic Sci Int, 2013, 232(1-3): 92-103.

[14] CURRAN A M, PRADA P A, FURTON K G. The differentiation of the volatile organic signatures of individuals through SPME-GC/MS of characteristic human scent compounds[J]. J Forensic Sci, 2010, 55(1): 50-57.

[15] DE JONG R, KNOLS B G. Selection of biting sites on man by two malaria mosquito species[J]. Experientia, 1995, 51(1): 80-84.

[16] BOULLIS A, MULATIER M, DELANNAY C, et al. Behavioural and antennal responses of *Aedes aegypti* (l.) (Diptera: Culicidae) gravid females to chemical cues from conspecific larvae[J]. PLoS One, 2021, 16(2): e0247657.

[17] ARA K, HAMA M, AKIBA S, et al. Foot odor due to microbial metabolism and its control[J]. Can J Microbiol, 2006, 52(4): 357-364.

[18] GALLAGHER M, WYSOCKI C J, LEYDEN J J, et al. Analyses of volatile organic compounds from human skin [J]. Br J Dermatol, 2008, 159(4): 780-791.

[19] SHELLEY W B, HURLEY H J, NICHOLS A C. Axillary odor: experimental study of the role of bacteria, apocrine sweat, and deodorants[J]. AMA Arch Derm Syphilol, 1953, 68(4): 430-446.

[20] LEYDEN J J, MCGINLEY K J, HÖLZLE E, et al. The microbiology of the human axilla and its relationship to axillary odor[J]. J Invest Dermatol, 1981, 77(5): 413-416.

[21] TAKKEN W, KNOLS B G. Odor-mediated behavior of Afrotropical malaria mosquitoes[J]. Annu Rev Entomol, 1999, 44(1): 131-157.

[22] ODUMA C O, KOEPFLI C. *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* adjust investment in transmission in response to change in transmission intensity: a review of the current state of research[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 786317.

[23] STOKES B H, DHINGRA S K, RUBIANO K, et al. *Plasmodium falciparum* K13 mutations in Africa and Asia impact artemisinin resistance and parasite fitness[J]. Elife, 2021, 10.

[24] KELLY D W. Why are some people bitten more than others?[J]. Trends Parasitol, 2001, 17(12): 578-581.

[25] DE MORAES C M, STANCZYK N M, BETZ H S, et al. Malaria-induced changes in host odors enhance mosquito attraction[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(30): 11079-11084.

[26] ROBINSON A, BUSULA A O, VOETS M A, et al. Plasmodium-associated changes in human odor attract mosquitoes[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018, 115(18): E4209-E4218.

[27] VERHULST N O, BEIJLEVELD H, KNOLS B G, et al. Cultured skin microbiota attracts malaria mosquitoes[J]. Malar J, 2009, 8: 302.

[28] LI C L, LU Y M, LIU J N, et al. Climate change and dengue fever transmission in China: evidences and challenges[J]. Sci Total Environ, 2018, 622-623: 493-501.

[29] BHATT S, GETHING P W, BRADY O J, et al. The global distribution and burden of dengue[J]. Nature, 2013, 496(7446): 504-507.

[30] MUSSO D, GUBLER D J. Zika Virus[J]. Clin Microbiol Rev, 2016, 29(3): 487-524.

[31] SILVA L A, DERMODY T S. Chikungunya virus: epidemiology, replication, disease mechanisms, and prospective intervention strategies[J]. J Clin Invest, 2017, 127(3): 737-749.

[32] RAJI J I, MELO N, CASTILLO J S, et al. *Aedes aegypti* mosquitoes detect acidic volatiles found in human odor using the IR8a pathway[J]. Curr Biol, 2019, 29(8): 1253-1262. e7.

[33] ZHANG H, ZHU Y, LIU Z, et al. A volatile from the skin microbiota of flavivirus-infected hosts promotes mosquito attractiveness[J]. Cell, 2022, 185(14): 2510-2539.