

敏感皮肤综合征的形成机制及体外评价方法研究进展

吕昭华, 王 瑞, 黄 庆*, 吴建新*

中国药科大学中药学院, 江苏 南京

收稿日期: 2026年4月26日; 录用日期: 2026年5月21日; 发布日期: 2026年5月28日

摘 要

敏感皮肤综合征(Sensitive Skin Syndrome, SSS)是皮肤受到某些刺激后虽无明确皮损但伴随刺痛、瘙痒等感觉为特征的临床常见问题, 其形成机制及功效评价是化妆品领域的重点研究方向之一。本文系统综述了SSS的研究现状, 阐明其主要由皮肤屏障功能障碍、神经感觉异常、免疫炎症失衡及皮肤微生态异常等多维的诱发机制协同驱动。同时详细梳理了体外评价技术的发展脉络, 对比分析了单一细胞模型、多细胞共培养模型及3D重组皮肤模型在敏感皮肤评价中的应用及优劣。结合行业趋势, 本文提出未来应深入探索“神经-免疫-屏障”细胞间通讯的关键分子通路, 致力于构建高度还原SSS生理微环境的体外评价体系, 旨在为舒缓类化妆品的靶点研究、精准研发与功效评价提供科学的理论支撑与技术参考。

关键词

敏感皮肤综合征, 神经免疫交互, 体外评价模型, 舒缓功效

Research Progress on the Pathogenesis and *In Vitro* Evaluation Methods of Sensitive Skin Syndrome

Zhaohua Lyu, Rui Wang, Qing Huang*, Jianxin Wu*

School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

Received: April 26, 2026; accepted: May 21, 2026; published: May 28, 2026

Abstract

Sensitive skin syndrome (SSS) is a common clinical condition characterized by subjective symptoms,

*通讯作者。

文章引用: 吕昭华, 王瑞, 黄庆, 吴建新. 敏感皮肤综合征的形成机制及体外评价方法研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 3000-3009. DOI: 10.12677/acm.2026.1652114

such as stinging and itching, triggered by various stimuli in the absence of visible skin lesions. Its underlying mechanisms and efficacy evaluation have become major research topics in the field of cosmetic science. This review systematically summarizes the current understanding of SSS and highlights that its pathogenesis is driven by the synergistic interplay of multiple mechanisms, including skin barrier dysfunction, neurosensory abnormalities, immune-inflammatory dysregulation, and cutaneous microbiota imbalance. In addition, recent advances in *in vitro* evaluation techniques are comprehensively summarized, and the applications, strengths, and limitations of single-cell models, multicellular co-culture models, and three-dimensional reconstructed skin models for sensitive skin assessment are systematically compared. In light of current industry trends, this review suggests that future studies should further investigate the key molecular pathways involved in intercellular communication within the “neuro-immune-barrier” network and prioritize the development of *in vitro* evaluation systems that closely recapitulate the physiological microenvironment of SSS. Such efforts are expected to provide a solid scientific basis and technical guidance for target identification, precision product development, and efficacy evaluation of soothing cosmetic products.

Keywords

Sensitive Skin Syndrome, Neuroimmune Interaction, *In Vitro* Evaluation Model, Soothing Efficacy

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

敏感皮肤综合征(Sensitive Skin Syndrome, SSS)是一种以皮肤对外界物理、化学、环境等刺激产生的刺痛、灼热、瘙痒等异常感觉为核心特征的皮肤综合征,皮肤外观无明显异常或仅伴轻度红斑,且上述症状无法用特定皮肤疾病解释[1]。2017年国际瘙痒研究论坛(International Forum for the Study of Itch, IFSI)通过德尔菲法达成国际专家共识,明确了敏感皮肤综合征的定义,指出其好发于面部,亦可累及躯干、四肢等部位[1]。研究显示,全球敏感皮肤综合征人群比例存在显著的性别与地域差异,其中女性达60%~70%,男性为50%~60%,亚洲、欧洲等地区的发病率均处于较高水平[2]。在我国,受环境污染、不当护肤行为、精神压力等因素影响,敏感皮肤综合征人群比例呈逐年上升趋势,已成为皮肤健康领域关注的重要问题之一[3]。

敏感皮肤综合征的发病机制复杂且尚未完全阐明,近年来的研究表明,其发病与皮肤屏障受损[4][5]、神经系统信号增加[6][7]及免疫系统反应失衡密切相关[3][8][9]。同时,体外评价方法作为敏感皮肤综合征机制研究、生物标志物筛选及舒缓类产品功效验证的关键工具,已从早期的单一细胞系模型,逐步向多细胞共培养、3D皮肤模型及微流控器官芯片等更贴近体内生理状态的技术方向演进[10]。然而,目前敏感皮肤综合征的发病机制仍缺乏系统性的整合阐释,细胞间通讯的关键分子通路尚未明确;体外评价方法存在标准化程度低、难以同时模拟多机制协同作用、与临床效果相关性不足等问题。

基于以上研究背景,本文将系统阐述敏感皮肤综合征的研究现状、多维度发病机制及主流体外评价方法,分析当前研究以及评价方法的不足,并结合前沿技术趋势对未来研究方向进行展望,为敏感皮肤综合征的精准机制研究及标准化体外评价体系的建立提供参考。

2. 敏感皮肤综合征形成机制

敏感皮肤综合征的发病并非单一系统异常所致,而是皮肤屏障、神经系统、免疫系统以及皮肤微生

态多系统功能紊乱相互作用的结果,各系统通过复杂的信号通路形成恶性循环,最终导致皮肤的高反应性。以下从四个核心维度阐述其发病机制,并分析各机制间的协同作用。

2.1. 皮肤屏障功能障碍

敏感皮肤综合征患者普遍存在皮肤屏障功能受损,典型表现为经表皮失水量(Trans Epidermal Water Loss, TEWL)显著升高、角质细胞增殖分化异常、脂质成分比例失衡及屏障相关蛋白表达下调。

皮肤作为人体最大的器官,由表皮层、真皮层及皮下组织构成,其中表皮层作为抵御外界刺激的首要防线,通过角质形成细胞的有序增殖分化、紧密连接和桥粒等细胞间连接复合体的稳定衔接及脂质基质的有序排列,实现物理、化学、免疫等多重屏障功能的协同作用,其结构与功能的完整性是维持皮肤内环境稳态及正常生理活动的核心基础[11]。

敏感皮肤综合征患者普遍存在表皮屏障的结构性与功能性紊乱,这一特征已被多项临床与基础研究证实。TEWL 作为评价皮肤屏障功能的核心客观指标,在敏感皮肤人群中呈现显著升高趋势,其升高与角质层脂质结构受损及细胞间连接完整性下降所致的皮肤通透性增加相关[4]。与健康皮肤相比,敏感皮肤患者的角质形成细胞增殖分化平衡被打破,表现为角质层厚度变薄、角质细胞体积减小且成熟度降低[12][13]。脂质成分比例失衡是敏感皮肤屏障损伤的另一关键特征,患者角质层中神经酰胺含量显著降低,胆固醇与游离脂肪酸比例紊乱,从而影响连续层状脂质结构的形成[3]。此外,屏障相关蛋白表达异常也参与发病过程,丝聚蛋白(filaggrin, FLG)、兜甲蛋白(loricrin)及紧密连接蛋白(claudins)等的 mRNA 与蛋白水平均显著下调,天然保湿因子(natural moisturizing factor, NMF)生成减少,进一步加剧皮肤干燥与屏障功能衰退[13]。

2.2. 皮肤感觉神经信号增加

敏感皮肤综合征临床判定主要依赖于患者刺痛、灼热、瘙痒等主观症状描述,本质是皮肤感觉神经系统的异常激活,其机制涉及 TRPV1 高表达、神经纤维密度的改变及神经肽的异常释放,且与皮肤屏障功能障碍密切相关[6][7][14]。

TRP 通道家族是介导皮肤感觉信号传递的关键分子,也是表皮内神经纤维(Intraepidermal Nerve Fiber, IENF)介导温度、瘙痒、疼痛的关键受体[15]。其中,瞬时受体电位香草酸亚家族成员 1 (Transient receptor potential vanilloid-1, TRPV1),即辣椒素受体,作为多模式感受器,可被热刺激、质子(H⁺)、辣椒素等多种刺激激活[16][17],进而介导疼痛和瘙痒信号的传递,不仅在感觉神经元中表达,也在角质形成细胞、肥大细胞等非神经元细胞中存在功能性表达[18],是敏感皮肤综合征神经高反应性的核心分子[19][20],而感觉神经元激活后会释放大量神经肽,如 P 物质(SP)、降钙素基因相关肽(Calcitonin gene-related peptide, CGRP)、神经生长因子等,这些神经肽不仅能直接引发血管扩张、皮肤发红,还能激活肥大细胞、角质形成细胞等,促进炎症介质的释放,构建“神经-炎症”的交互环路,进一步放大皮肤的高反应性[21]。例如,SP 可激活肥大细胞上的 MRGPRX2 受体,诱导肥大细胞脱颗粒释放组胺,而组胺又能进一步激活感觉神经元,形成正反馈[22]。

神经纤维密度的改变是敏感皮肤综合征神经异常的重要组织学特征。Buhé 等通过免疫组织化学研究发现,敏感皮肤综合征患者表皮内神经纤维密度及 CGRP 阳性神经纤维密度显著降低,提示神经末梢存在损伤,而损伤后的神经纤维会出现代偿性的高反应性,对轻微刺激产生过度的信号传导[23]。Misery 据此提出,敏感皮肤综合征可能是小纤维神经病变的轻微表现,其神经纤维的损伤与高反应性与神经病理性疼痛具有相似的病理生理基础[14]。

2.3. 皮肤免疫反应失衡

免疫反应增强是敏感肌形成机制的另一重要方面。相比正常皮肤,敏感性皮肤受到外界刺激后,更

容易诱发一系列免疫反应。Reilly 等研究正常皮肤、敏感皮肤以及银屑病、湿疹等炎症性皮肤病中炎症因子水平,发现从正常皮肤、敏感皮肤到病变皮肤,前列腺素 E₂ (PGE₂)水平呈显著升高的趋势,而白三烯 B₄ (LTB₄)仅在病变皮肤中升高,提示 PGE₂ 是区分敏感皮肤与正常皮肤、病变皮肤的核心炎症介质,与正常皮肤相比,敏感皮肤患者虽无明显临床皮损,但实质处于低度、持续性的炎症状态[8]。此外,组胺、胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)、白细胞介素-8 (IL-8)等炎症介质也在敏感皮肤综合症的炎症反应中发挥重要作用,组胺通过激活角质形成细胞上的组胺受体,促进趋化因子的释放并招募免疫细胞浸润[24] [25]; Redhu 等的研究发现,肥大细胞可通过小鼠 MRGPRB2 受体激活释放类胰蛋白酶,进而激活角质形成细胞上的 PAR2 受体,诱导 TSLP 的产生,而白细胞介素-1 α (IL-1 α)可与类胰蛋白酶协同增强这一效应,形成“肥大细胞-角质形成细胞”的正反馈炎症环路[26]。此外,TSLP 可通过激活 STAT5/Mcl-1 和 JNK/Bcl-xL 双通路,抑制人皮肤肥大细胞的凋亡,促进其存活,进一步维持皮肤的低度炎症状态[27]。

2.4. 皮肤微生态异常

皮肤表面定植有众多微生物,可产生抗菌肽、游离脂肪酸及其他代谢产物,在维持皮肤稳态、抵御外界刺激及调控局部免疫反应中发挥重要作用。已有研究证实皮肤微生态失衡与多种炎症性皮肤病密切相关[28]-[30],但其与敏感皮肤之间的关系尚不明确。早期采用传统培养学方法对正常皮肤与敏感皮肤需氧菌群进行比较,未观察到敏感皮肤中存在稳定且特异的优势菌改变[31]。随着测序技术的发展,后续研究通过提取正常皮肤与敏感皮肤表面菌群 DNA 并进行 16S rRNA 测序,探究敏感皮肤与皮肤菌群变化的关系。结果显示,敏感组皮肤菌群丰富度下降,同时奈氏菌科(*Neisseriaceae*)相对丰度降低,而奈氏菌属(*Neisseria*)相对丰度增加,提示敏感组可能与微生物屏障减弱相关[32]。进一步对敏感皮肤与非敏感皮肤的细菌组和真菌组结构的比较发现,发现敏感组除细菌群落与正常组存在差异外,真菌群落也发生改变,表现为乳酸杆菌(*Lactobacillus*)与总状毛霉(*Mucor racemosus*)丰度增加,而限制性马拉色菌(*Malassezia restricta*)减少[33]。基于 2bRAD-M 技术的研究在物种和菌株水平上揭示,敏感皮肤中皮杆菌属(*Dermabacter*)、金黄杆菌属(*Chryseobacterium*)及红酵母属(*Rhodotorula*)等菌群增多,而多种链球菌属(*Streptococcus*)菌株减少;同时,来源于敏感皮肤的部分菌株,如头状葡萄球菌(*Staphylococcus capitis*)和藤黄微球菌(*Micrococcus luteus*)可诱导角质形成细胞释放 IL-8,提示敏感皮肤相关菌群可能直接参与 SSS 相关免疫反应的形成[34]。

综上,现有研究发现皮肤微生态异常与 SSS 的发生发展存在一定联系,其作用主要体现在削弱皮肤微生物屏障并放大局部炎症反应。然而,目前研究结果尚不一致,可能与不同研究中受试者地域、年龄、性别、皮脂分泌水平、采样部位以及测序分析方法不同有关。同时,SSS 关键致病菌群及其分子机制仍有待进一步明确,后续研究需要进一步结合基因组学、代谢组学和体外功能验证,明确特定菌群或其代谢产物是否能够直接影响角质形成细胞炎症反应、屏障蛋白表达及神经敏化过程,以更准确判断微生态异常在 SSS 中的机制作用。

3. 敏感皮肤综合症的体外评价方法及优劣分析

体外评价方法是敏感皮肤综合症机制研究及体外功效评价的重要工具,其发展始终围绕“更贴近体内生理状态、更精准模拟多机制协同作用”的核心目标,从早期的单一细胞单层模型,逐步发展为多细胞共培养模型、3D 重组皮肤模型及微流控器官芯片技术。不同评价方法的构建原理、检测指标及应用场景存在差异,各有其优势与局限性,以下进行系统总结与分析。

3.1. 单一细胞模型

细胞层面评价模型是最基础、应用最广泛的敏感皮肤综合症体外评价方法,基于单一细胞系或原代

细胞, 如角质形成细胞系、肥大细胞系、巨噬细胞系及感觉神经元细胞系等, 可分别用于模拟敏感肌的皮肤屏障损伤、免疫炎症激活、神经高反应性及肥大细胞脱颗粒等核心病理环节进行体外功效评价, 具有操作简便、成本低、周期短、可高通量筛选的优点。其细胞选择、模型方式与检测指标已形成相对成熟的体系, 具体内容见表 1。

Table 1. Common single-cell models used for evaluating sensitive skin syndrome
表 1. 敏感皮肤综合征评价常用单一细胞模型

细胞模型	典型刺激方式		核心检测指标	参考文献
HaCaT (人永生角质形成细胞)	SDS、UVB、PM2.5、过氧化氢等; 细胞划痕实验	屏障	FLG、loricrin、transglutaminase-1、aquaporins 等	[35]-[38]
		炎症	IL-1 α 、IL-8、tumor necrosis factor- α 等	[38]-[40]
RAW264.7/THP-1 (单核巨噬细胞)	脂多糖		NO、IL-6/IL-1 β /TNF- α 、PEG2	[39] [41]-[43]
SH-SY5Y/DRG (神经/类神经细胞)	甲苯二异氰酸酯、辣椒素		钙成像、CGRP、TRPV1、	[44]-[46]
RBL-2H3/P815 (肥大细胞)	IgE、bovine serum、MRGPRX2 激动剂		组胺释放量、 β -氨基己糖苷酶	[47]-[49]

单一细胞单层模型的优势在于实验条件易控制、重复性好、成本低廉, 适用于针对特定作用靶点或单一机制的初步研究, 以及活性成分的早期筛选。例如, 在丹皮酚与羟基积雪草苷联合递送体系的研究中, 研究者利用 HaCaT 细胞与经脂多糖预处理的 RAW264.7 巨噬细胞分别评价递送体系的屏障修复功效以及抗炎作用[39]; 在芹菜素相关研究中, 研究者利用 RBL-2H3、RAW264.7 和 HaCaT 细胞分别评价其抗敏、抗炎以及屏障修护功效[48]。以上研究均通过多种单一细胞模型对受试物功效进行平行评价, 以判断受试物是否具备多靶点调控潜力, 但其局限性也十分显著, 即单一细胞模型无法模拟体内不同细胞间的相互作用, 二维培养环境也无法模拟皮肤的三维结构及细胞外基质的调控作用, 导致实验结果与体内生理状态存在一定偏差。

3.2. 多细胞共培养模型

多细胞共培养模型通过将两种或多种与敏感皮肤综合征发病相关的细胞进行体外共培养, 模拟体内细胞间的直接或间接交互作用, 较单一细胞模型更贴近体内生理状态, 是当前敏感皮肤综合征体外评价的重要发展方向, 具体内容见表 2。

多细胞共培养模型的优势在于可模拟敏感皮肤综合征发病过程中的细胞间通讯, 实验结果更接近体内生理状态, 例如利用辣椒素刺激人原代角质形成细胞与 SH-SY5Y 神经元细胞共培养模型, 其检测结果与人体辣椒素刺痛试验显著相关[46], 同时保留了细胞模型操作简便、成本较低、周期短的优点。此外多细胞共培养模型适用于屏障-神经-免疫多系统交互机制的研究及活性成分筛选, 研究中发现目前已被用于缓解 SSS 反应的 TRPV1 拮抗剂叔丁基环己醇, 相较于单一培养体系, 在共培养体系中表现出更为显著的抑制效果[46], 说明部分舒缓成分其功效可能依赖于多细胞通讯背景才能充分体现。然而, 多细胞共培养模型仍存在一定的局限性, 主要包括: 一是构建条件未实现标准化, 不同模型存在差异, 导致结果的可比性不足; 二是部分模型仍采用永生细胞系, 与原代细胞的生理功能存在差异; 三是缺乏三维结构及细胞外基质的支撑, 无法模拟皮肤的空间结构对细胞功能的调控。

Table 2. Common multicellular co-culture models used for evaluating sensitive skin syndrome
表 2. 敏感皮肤综合征评价常用多细胞共培养模型

共培养模型	诱导方式	核心检测指标	模型优势	参考文献
猪原代角质形成细胞 + 猪原代感觉神经元	辣椒素、组胺、胰蛋白酶、木瓜蛋白酶、PGE ₂ 、KCl 刺激	神经肽 P 物质分泌量	模拟皮肤神经支配及神经源性炎症；猪细胞与人类皮肤生理特性相似度高	[50]
人原代角质形成细胞 + SH-SY5Y 神经元	辣椒素	钙内流、P 物质、IL-4/IL-8/IL-31、NGF、CGRP	全人源构建；检测结果与人体辣椒素刺痛试验显著相关，体外评价可靠性高	[46]
NHEK 细胞 + THP-1 巨噬细胞	2,4-二硝基氯苯	CD54、CD86	可模拟皮肤过敏反应，适用于评价成分对角质形成细胞 - 免疫细胞交互作用的调控效果	[51]

3.3. 3D 皮肤模型

3D 皮肤模型基于细胞外基质支架(如胶原蛋白)，通过多层细胞的立体培养，构建模拟人体皮肤表皮或全层结构的三维模型，可同时模拟皮肤的屏障功能、细胞间交互及三维空间结构，较二维细胞模型更贴近体内皮肤的生理状态。

目前商业化的表皮模型如 EpiDerm™、LabCyte EPI-MODEL24、EpiKutis®等已广泛用于体外研究[52]，通过对 3D 皮肤模型进行刺激(如 PM2.5、SLS 等刺激物)[35][53][54]，检测模型经表皮失水量 (TEWL)、屏障相关蛋白表达量以及炎症因子表达以评价受试物对皮肤屏障修护的功效。此类模型具有高重复性与标准化优势，但模型中缺乏神经、免疫细胞整合，无法模拟 SSS 中多机制协同作用。为了引入神经调控，目前部分研究将神经元细胞整合入 3D 模型中，但由于获取和培养原代人源神经元细胞存在困难，因此目前研究通常使用动物来源的神经元细胞，例如大鼠[35][55]、小鼠[56][57]、猪[58]等动物的 DRG 神经元，来进行神经参与的体外 3D 皮肤模型构建，目前动物来源的神经元细胞培养方案成熟，且相对易得，但由于与人类存在种属差异，基因水平与信号通路等可能与人类 DRG 神经元存在差异，因此临床仍然需要人源神经元细胞的加入，以更好模拟人类皮肤生理环境。目前可以基于成纤维细胞衍生的人类诱导多能干细胞(hiPSCs)定向分化感觉神经元[59]，用于构建体外人源神经 - 皮肤模型重建[60][61]，但是依旧存在制备工艺复杂，培养周期较长的问题，并且目前并未实现标准化方案。综上，3D 皮肤模型在模拟皮肤立体结构以及 SSS 生理环境具有一定的优势，但在“神经 - 免疫 - 屏障”多系统的整合方面仍存在挑战。

4. 总结与展望

敏感皮肤综合征形成机制复杂且是目前普遍存在的皮肤问题之一，体外评价体系的建立对机制研究和相关产品开发有重要意义。目前，在相关体外评价方法中，已经逐步从单一细胞模型发展为多细胞共培养模型，3D 皮肤模型，提升了对皮肤屏障、神经反应和免疫炎症等多维度的模拟，使体外评价模型的生理相关性与预测性不断提高。

然而，现阶段体外评价方法仍然存在诸多不足。目前敏感皮肤综合征具体分子机制尚未完全阐明，“神经 - 免疫 - 屏障相互作用中的关键分子通路”还需要进一步探索，其次，目前相关研究在细胞、刺激物选择不同，导致指标的确立存在差异，难以确立标准化体系，不足以为体外评价模型提供足够的理论支撑。

目前临床对于敏感皮肤综合征患者的评估多取决于患者本身主观的症状描述,包括瘙痒、疼痛等症状,但 SSS 关键通路并未明确,而深入探索其分子机制是优化体外评价模型、发现新型治疗靶点的理论基础。临床关于瘙痒、疼痛机制的研究多集中于炎症性皮肤病,例如银屑病[62]、过敏性皮肤炎症[63]、特应性皮炎[64]等,其中 TRP 通道家族、MRGPRX2 在瘙痒、疼痛中有着较为关键的作用[63]-[65],可以从这类型分子入手,明确其作为核心靶点的可行性。此外,可以结合转录组学、蛋白质组学、代谢组学等组学技术,系统解析角质形成细胞、神经元细胞、免疫细胞之间的相互作用机制,筛选敏感皮肤综合征的特异性生物标志物,为体外评价模型的构建与标准化提供理论支撑。

SSS 由多机制协同形成决定了建立多机制整合的体外评价模型的必要性。目前以单一机制提出的 2D 细胞模型已经实现临床活性成分高通量筛选,在此理论基础上构建多细胞共培养模型,探索研究细胞间交互作用以及相关机制靶点,后利用 3D 皮肤模型,以更好地还原 SSS 生理环境,完善 SSS 多机制综合评价。目前微流控器官芯片可以通过在微流控芯片中模拟人体器官生理结构、微环境及功能,精准模拟细胞间的三维交互、物质的动态运输及外界刺激的持续作用,被认为是目前最接近体内生理状态的体外评价技术,在 SSS 体外评价有良好的应用潜力。未来,器官芯片可进一步整合多细胞以构建“神经-免疫-屏障”一体化 SSS 模型,并结合转录组学、蛋白质组学等多组学技术联合应用,实现对屏障功能、神经信号以及炎症因子释放变化的动态监测。同时,随着人工智能与计算建模技术的发展,未来可以将临床数据、体外实验结果、多组学分析结果以及不同敏感人群皮肤生理参数进行整合,建立 SSS 功效预测模型,以提高受试物的筛选效率以及功效预测的准确性。此外,体外评价方法面临重复性不足、标准体系尚未统一、评价结果与人体实验结果相关性证据有限等问题,在确立公认标准评价体系仍存在挑战,后续研究需要着眼于体外模型标准化、临床相关性验证以及法规标准体系认可等方面,为 SSS 的机制研究、临床诊断以及相关产品研发提供技术支撑。

参考文献

- [1] Misery, L., Ständer, S., Szepietowski, J., Reich, A., Wallengren, J., Evers, A., *et al.* (2017) Definition of Sensitive Skin: An Expert Position Paper from the Special Interest Group on Sensitive Skin of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Dermato Venereologica*, **97**, 4-6. <https://doi.org/10.2340/00015555-2397>
- [2] Chen, W., Dai, R. and Li, L. (2020) The Prevalence of Self-Declared Sensitive Skin: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **34**, 1779-1788. <https://doi.org/10.1111/jdv.16166>
- [3] 何黎, 郑捷, 马慧群, 等. 中国敏感性皮肤诊治专家共识[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2017, 31(1): 1-4.
- [4] Pinto, P., Rosado, C., Parreirão, C. and Rodrigues, L.M. (2011) Is There Any Barrier Impairment in Sensitive Skin? A Quantitative Analysis of Sensitive Skin by Mathematical Modeling of Transepidermal Water Loss Desorption Curves. *Skin Research and Technology*, **17**, 181-185. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0846.2010.00478.x>
- [5] Misery, L., Jourdan, E., Huet, F., Brenaut, E., Cadars, B., Virassamynaik, S., *et al.* (2018) Sensitive Skin in France: A Study on Prevalence, Relationship with Age and Skin Type and Impact on Quality of Life. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **32**, 791-795. <https://doi.org/10.1111/jdv.14837>
- [6] Huet, F., Dion, A., Batardière, A., Nedelec, A.S., Le Caër, F., Bourgeois, P., *et al.* (2018) Sensitive Skin Can Be Small Fibre Neuropathy: Results from a Case-Control Quantitative Sensory Testing Study. *British Journal of Dermatology*, **179**, 1157-1162. <https://doi.org/10.1111/bjd.17082>
- [7] Huet, F. and Misery, L. (2019) Sensitive Skin Is a Neuropathic Disorder. *Experimental Dermatology*, **28**, 1470-1473. <https://doi.org/10.1111/exd.13991>
- [8] Reilly, M., Parslew, R. and Sharpe, G.R. (2000) Inflammatory Mediators in Normal, Sensitive and Diseased Skin Types: Investigative Report. *Acta Dermato-Venereologica*, **80**, 171-174. <https://doi.org/10.1080/000155500750042907>
- [9] Bagood, M.D. and Isseroff, R.R. (2021) TRPV1: Role in Skin and Skin Diseases and Potential Target for Improving Wound Healing. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 6135. <https://doi.org/10.3390/ijms22116135>
- [10] Guichard, A., Remoué, N. and Honegger, T. (2022) *In Vitro* Sensitive Skin Models: Review of the Standard Methods

- and Introduction to a New Disruptive Technology. *Cosmetics*, **9**, Article No. 67. <https://doi.org/10.3390/cosmetics9040067>
- [11] Lefèvre-Utile, A., Braun, C., Haftek, M. and Aubin, F. (2021) Five Functional Aspects of the Epidermal Barrier. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 11676. <https://doi.org/10.3390/ijms222111676>
- [12] Roussaki-Schulze, A. V., Zafiriou, E., Nikoulis, D., Klimi, E., Rallis, E., and Zintzaras, E. (2005). Objective Biophysical Findings in Patients with Sensitive Skin. *Drugs under Experimental and Clinical Research*, **31**, 17-24.
- [13] Raj, N., Voegeli, R., Rawlings, A.V., Doppler, S., Imfeld, D., Munday, M.R., *et al.* (2016) A Fundamental Investigation into Aspects of the Physiology and Biochemistry of the Stratum Corneum in Subjects with Sensitive Skin. *International Journal of Cosmetic Science*, **39**, 2-10. <https://doi.org/10.1111/ics.12334>
- [14] Misery, L. (2021) Sensitive Skins May Be Neuropathic Disorders: Lessons from Studies on Skin and Other Organs. *Cosmetics*, **8**, Article No. 14. <https://doi.org/10.3390/cosmetics8010014>
- [15] Caterina, M. and Pang, Z. (2016) TRP Channels in Skin Biology and Pathophysiology. *Pharmaceuticals*, **9**, Article No. 77. <https://doi.org/10.3390/ph9040077>
- [16] Caterina, M.J., Schumacher, M.A., Tominaga, M., Rosen, T.A., Levine, J.D. and Julius, D. (1997) The Capsaicin Receptor: A Heat-Activated Ion Channel in the Pain Pathway. *Nature*, **389**, 816-824. <https://doi.org/10.1038/39807>
- [17] Tominaga, M., Caterina, M.J., Malmberg, A.B., Rosen, T.A., Gilbert, H., Skinner, K., *et al.* (1998) The Cloned Capsaicin Receptor Integrates Multiple Pain-Producing Stimuli. *Neuron*, **21**, 531-543. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)80564-4](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)80564-4)
- [18] Ständer, S., Moormann, C., Schumacher, M., Buddenkotte, J., Artuc, M., Shpacovitch, V., *et al.* (2004) Expression of Vanilloid Receptor Subtype 1 in Cutaneous Sensory Nerve Fibers, Mast Cells, and Epithelial Cells of Appendage Structures. *Experimental Dermatology*, **13**, 129-139. <https://doi.org/10.1111/j.0906-6705.2004.0178.x>
- [19] Yun, J., Seo, J.A., Jang, W., Koh, H.J., Bae, I., Park, Y., *et al.* (2011) Antipruritic Effects of TRPV1 Antagonist in Murine Atopic Dermatitis and Itching Models. *Journal of Investigative Dermatology*, **131**, 1576-1579. <https://doi.org/10.1038/jid.2011.87>
- [20] Sulzberger, M., Worthmann, A.-., Holtzmann, U., Buck, B., Jung, K.A., Schoelermann, A.M., *et al.* (2016) Effective Treatment for Sensitive Skin: 4-t-butylcyclohexanol and Licochalcone A. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **30**, 9-17. <https://doi.org/10.1111/jdv.13529>
- [21] Marek-Jozefowicz, L., Nedoszytko, B., Grochocka, M., Żmijewski, M.A., Czajkowski, R., Cudała, W.J., *et al.* (2023) Molecular Mechanisms of Neurogenic Inflammation of the Skin. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 5001. <https://doi.org/10.3390/ijms24055001>
- [22] Kumar, M., Choi, Y.G., Wong, T., Li, P.H. and Chow, B.K.C. (2024) Beyond the Classic Players: Mas-Related G Protein-Coupled Receptor Member x2 Role in Pruritus and Skin Diseases. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **39**, 476-486. <https://doi.org/10.1111/jdv.20249>
- [23] Buhé, V., Vié, K., Guéré, C., Natalizio, A., Lhéritier, C., Gall-Ianotto, C., *et al.* (2016) Pathophysiological Study of Sensitive Skin. *Acta Dermato Venereologica*, **96**, 314-318. <https://doi.org/10.2340/00015555-2235>
- [24] Hwang, S.W., Cho, H., Kwak, J., Lee, S., Kang, C., Jung, J., *et al.* (2000) Direct Activation of Capsaicin Receptors by Products of Lipoxygenases: Endogenous Capsaicin-Like Substances. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **97**, 6155-6160. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.11.6155>
- [25] Giustizieri, M.L., Albanesi, C., Fluhr, J., Gisondi, P., Norgauer, J. and Girolomoni, G. (2004) H1 Histamine Receptor Mediates Inflammatory Responses in Human Keratinocytes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **114**, 1176-1182. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.07.054>
- [26] Redhu, D., Franke, K., Aparicio-Soto, M., Kumari, V., Pazur, K., Illerhaus, A., *et al.* (2022) Mast Cells Instruct Keratinocytes to Produce Thymic Stromal Lymphopoietin: Relevance of the Tryptase/Protease-Activated Receptor 2 Axis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **149**, 2053-2061.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.01.029>
- [27] Hazzan, T., Eberle, J., Worm, M. and Babina, M. (2019) Thymic Stromal Lymphopoietin Interferes with the Apoptosis of Human Skin Mast Cells by a Dual Strategy Involving STAT5/Mcl-1 and JNK/Bcl-x(L). *Cells*, **8**, Article No. 829. <https://doi.org/10.3390/cells8080829>
- [28] Yang, Y., Qu, L., Mijakovic, I. and Wei, Y. (2022) Advances in the Human Skin Microbiota and Its Roles in Cutaneous Diseases. *Microbial Cell Factories*, **21**, Article No. 176. <https://doi.org/10.1186/s12934-022-01901-6>
- [29] Ciążyńska, M., Olejniczak-Staruch, I., Sobolewska-Sztychny, D., Narbutt, J., Skibińska, M. and Lesiak, A. (2021) The Role of NLRP1, NLRP3, and AIM2 Inflammasomes in Psoriasis: Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 5898. <https://doi.org/10.3390/ijms22115898>
- [30] De Pessemier, B., Grine, L., Debaere, M., Maes, A., Paetzold, B. and Callewaert, C. (2021) Gut-Skin Axis: Current Knowledge of the Interrelationship between Microbial Dysbiosis and Skin Conditions. *Microorganisms*, **9**, Article No.

353. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9020353>
- [31] Hillion, M., Mijouin, L., Jaouen, T., Barreau, M., Meunier, P., Lefeuvre, L., *et al.* (2013) Comparative Study of Normal and Sensitive Skin Aerobic Bacterial Populations. *MicrobiologyOpen*, **2**, 953-961. <https://doi.org/10.1002/mbo3.138>
- [32] Qiao, Z., Huang, S., Leng, F., Bei, Y., Chen, Y., Chen, M., *et al.* (2021) Analysis of the Bacterial Flora of Sensitive Facial Skin among Women in Guangzhou. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, **14**, 655-664. <https://doi.org/10.2147/ccid.s307668>
- [33] Keum, H.L., Kim, H., Kim, H., Park, T., Kim, S., An, S., *et al.* (2020) Structures of the Skin Microbiome and Mycobiome Depending on Skin Sensitivity. *Microorganisms*, **8**, Article No. 1032. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8071032>
- [34] Lu, Y., Cheng, L. and Shi, X. (2024) Correlation between the Facial Skin Microbiome and Sensitive Skin Using the 2bRAD-M Technique. *International Journal of Cosmetic Science*, **46**, 414-423. <https://doi.org/10.1111/ics.12941>
- [35] Jing, C., Guo, J., Li, Z., Xu, X., Wang, J., Zhai, L., *et al.* (2022) Screening and Research on Skin Barrier Damage Protective Efficacy of Different Mannosylerythritol Lipids. *Molecules*, **27**, Article No. 4648. <https://doi.org/10.3390/molecules27144648>
- [36] Yang, C., Pan, C., Tseng, C. and Yen, F. (2022) Antioxidant, Anti-Inflammation and Antiaging Activities of Artocarpus Altilis Methanolic Extract on Urban Particulate Matter-Induced HacaT Keratinocytes Damage. *Antioxidants*, **11**, Article No. 2304. <https://doi.org/10.3390/antiox11112304>
- [37] Ikarashi, N., Kaneko, M., Wakana, D., Shinozaki, Y., Tabata, K., Nishinaka, Y., *et al.* (2022) Effect of Chimpi, Dried Citrus Peel, on Aquaporin-3 Expression in HaCaT Human Epidermal Keratinocytes. *Molecular Biology Reports*, **49**, 10175-10181. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07892-2>
- [38] Ding, W., Fan, L., Tian, Y. and He, C. (2021) Study of the Protective Effects of Cosmetic Ingredients on the Skin Barrier, Based on the Expression of Barrier-Related Genes and Cytokines. *Molecular Biology Reports*, **49**, 989-995. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06918-5>
- [39] Lu, W., Luo, D., Chen, D., Zhang, S., Chen, X., Zhou, H., *et al.* (2023) Systematic Study of Paeonol/Madecassoside Co-Delivery Nanoemulsion Transdermal Delivery System for Enhancing Barrier Repair and Anti-Inflammatory Efficacy. *Molecules*, **28**, Article No. 5275. <https://doi.org/10.3390/molecules28135275>
- [40] Cheng, W., Di, F., Li, L., Pu, C., Wang, C. and Zhang, J. (2024) Anti-Photodamage Effect of Agaricus Blazei Murill Polysaccharide on UVB-Damaged HacaT Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article No. 4676. <https://doi.org/10.3390/ijms25094676>
- [41] 郭沈涛, 徐文枫, 崔玉娇, 等. 几种化妆品舒缓功效评价方法的应用研究[J]. 日用化学品科学, 2023, 46(6): 37-40+44.
- [42] T/SPMA 009-2023 化妆品舒缓功效测试方法基于脂多糖诱导巨噬细胞系炎症细胞模型的一氧化氮含量测定[J]. 上海预防医学, 2025, 37(S1): 23-26.
- [43] Cho, B., Shin, J., Kang, H., Park, J., Hao, S., Wang, F., *et al.* (2021) Anti-Inflammatory Effect of *Chrysanthemum zawadskii*, Peppermint, Glycyrrhiza Glabra Herbal Mixture in Lipopolysaccharide-Stimulated RAW264.7 Macrophages. *Molecular Medicine Reports*, **24**, Article No. 532. <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.12171>
- [44] Wang, T., Tao, J., Fang, Y. and Ma, C. (2021) The Role of Pruriceptors in Enhancing Sensitivity to Pruritogens in a Murine Chronic Compression Model of Dorsal Root Ganglion. *Molecular Brain*, **14**, Article No. 15. <https://doi.org/10.1186/s13041-021-00730-9>
- [45] Singto, T., Sergeeva, A., Filor, V., Vidak, J., Kleuser, B., Belik, V., *et al.* (2025) Immune Cells in Dorsal Root Ganglia Are Associated with Pruritus in a Mouse Model of Allergic Contact Dermatitis and Co-Culture Study. *Journal of Neuroimmunology*, **404**, Article ID: 578617. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2025.578617>
- [46] Shin, S.M., Baek, E.J., Oh, D.Y., Kim, K.H., Kim, K.J. and Park, E.J. (2023) Functional Validation of Co-Culture Model of Human Keratinocytes and Neuronal Cell Line for Sensitive Skin by Using Transient Receptor Potential Channel Vanilloid Subfamily Member 1 Antagonist. *Skin Research and Technology*, **29**, e13275. <https://doi.org/10.1111/srt.13275>
- [47] T/SPMA 008-2023 化妆品舒缓功效测试方法基于体外肥大细胞的脱颗粒抑制率及组胺释放量检测[J]. 上海预防医学, 2025, 37(S1): 17-22.
- [48] Park, C., Min, S., Yu, H., Kim, K., Kim, S., Lee, H., *et al.* (2020) Effects of Apigenin on RBL-2H3, RAW264.7, and HacaT Cells: Anti-Allergic, Anti-Inflammatory, and Skin-Protective Activities. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 4620. <https://doi.org/10.3390/ijms21134620>
- [49] Meng, Y., Liu, Z., Zhai, C., Di, T., Zhang, L., Zhang, L., *et al.* (2019) Paeonol Inhibits the Development of 1-Chloro-2,4-dinitrobenzene-Induced Atopic Dermatitis via Mast and T Cells in BALB/c Mice. *Molecular Medicine Reports*, **19**, 3217-3229. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.9985>
- [50] Pereira, U., Boulais, N., Lebonvallet, N., Lefeuvre, L., Gougerot, A. and Misery, L. (2010) Development of an *in Vitro*

- Coculture of Primary Sensitive Pig Neurons and Keratinocytes for the Study of Cutaneous Neurogenic Inflammation. *Experimental Dermatology*, **19**, 931-935. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2010.01119.x>
- [51] Sawada, Y., Tsukumo, H., Fukuda, J., Iijima, K. and Itagaki, H. (2022) Co-Culture of THP-1 Cells and Normal Human Epidermal Keratinocytes (NHEK) for Modified Human Cell Line Activation Test (h-CLAT). *Applied Sciences*, **12**, Article No. 6207. <https://doi.org/10.3390/app12126207>
- [52] Lebonvallet, N., Fluhr, J.W., Le Gall-Ianotto, C., Leschiera, R., Talagas, M., Reux, A., *et al.* (2021) A Re-Innervated *in Vitro* Skin Model of Non-Histaminergic Itch and Skin Neurogenic Inflammation: PAR2-, TRPV1- and TRPA1-Agonist Induced Functionality. *Skin Health and Disease*, **1**, e66. <https://doi.org/10.1002/ski2.66>
- [53] Liao, Z., Nie, J. and Sun, P. (2020) The Impact of Particulate Matter (PM2.5) on Skin Barrier Revealed by Transcriptome Analysis: Focusing on Cholesterol Metabolism. *Toxicology Reports*, **7**, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2019.11.014>
- [54] Montero, P., Milara, J., Pérez-Leal, M., Estornut, C., Roger, I., Pérez-Fidalgo, A., *et al.* (2022) Paclitaxel-Induced Epidermal Alterations: An *in Vitro* Preclinical Assessment in Primary Keratinocytes and in a 3D Epidermis Model. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 1142. <https://doi.org/10.3390/ijms23031142>
- [55] Martorina, F., Casale, C., Urciuolo, F., Netti, P.A. and Imparato, G. (2017) *In Vitro* Activation of the Neuro-Transduction Mechanism in Sensitive Organotypic Human Skin Model. *Biomaterials*, **113**, 217-229. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.10.051>
- [56] Cadau, S., Leoty-Okombi, S., Pain, S., Bechetoille, N., André-Frei, V. and Berthod, F. (2015) *In Vitro* Glycation of an Endothelialized and Innervated Tissue-Engineered Skin to Screen Anti-AGE Molecules. *Biomaterials*, **51**, 216-225. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.01.066>
- [57] Gingras, M., Bergeron, J., Déry, J., Durham, H.D. and Berthod, F. (2003) *In Vitro* Development of a Tissue-Engineered Model of Peripheral Nerve Regeneration to Study Neurite Growth. *The FASEB Journal*, **17**, 2124-2126. <https://doi.org/10.1096/fj.02-1180fje>
- [58] Reichert, O., Fleming, T., Neufang, G., Schmelz, M., Genth, H., Kaever, V., *et al.* (2016) Impaired Glyoxalase Activity Is Associated with Reduced Expression of Neurotrophic Factors and Pro-Inflammatory Processes in Diabetic Skin Cells. *Experimental Dermatology*, **26**, 44-50. <https://doi.org/10.1111/exd.13118>
- [59] Viventi, S. and Dottori, M. (2018) Modelling the Dorsal Root Ganglia Using Human Pluripotent Stem Cells: A Platform to Study Peripheral Neuropathies. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **100**, 61-68. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2018.05.005>
- [60] Guimarães, M.Z.P., De Vecchi, R., Vitória, G., Sochacki, J.K., Paulsen, B.S., Lima, I., *et al.* (2018) Generation of iPSC-Derived Human Peripheral Sensory Neurons Releasing Substance P Elicited by TRPV1 Agonists. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **11**, Article No. 277. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00277>
- [61] Muller, Q., Beaudet, M., De Serres-Bérard, T., Bellenfant, S., Flacher, V. and Berthod, F. (2018) Development of an Innervated Tissue-Engineered Skin with Human Sensory Neurons and Schwann Cells Differentiated from iPSCs. *Acta Biomaterialia*, **82**, 93-101. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.10.011>
- [62] Zhou, X., Chen, K. and Zhang, J. (2022) Mast Cells as Important Regulators in the Development of Psoriasis. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 1022986. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1022986>
- [63] Liu, A.W., Zhang, Y.R., Chen, C., Edwards, T.N., Ozyaman, S., Ramcke, T., *et al.* (2025) Scratching Promotes Allergic Inflammation and Host Defense via Neurogenic Mast Cell Activation. *Science*, **387**, eadn9390. <https://doi.org/10.1126/science.adn9390>
- [64] Pereira, M.P., Butze, M., Vera Ayala, C., Kolkhir, P. and Metz, M. (2026) The Role of Mast Cells in the Pathophysiology of Chronic Prurigo. *Journal of Investigative Dermatology*, **146**, 921-929.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2025.09.365>
- [65] Steinhoff, M., Ahmad, F., Pandey, A., Datsi, A., AlHammadi, A., Al-Khawaga, S., *et al.* (2022) Neuroimmune Communication Regulating Pruritus in Atopic Dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **149**, 1875-1898. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.03.010>