

中图分类号: R95; TQ423 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)20-0006-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.20.002



国内外化妆品微生物污染现状与防腐体系构建*

罗阿利¹, 李辉^{2△}

(1. 陕西省药品技术审评中心, 陕西 西安 710065; 2. 陕西盛德泰林生物安全技术检测有限公司, 陕西 西安 710077)

摘要:目的 为我国构建化妆品防腐体系提供参考。方法 分析当前国内外化妆品微生物污染现状及其影响因素, 并探讨化妆品防腐体系的构建思路。结果 国内外化妆品微生物污染问题集中于需氧菌总数及霉菌和酵母菌总数, 国外致病菌以铜绿假单胞菌、大肠埃希菌等革兰阴性菌较常见, 国内未发现致病菌。化妆品微生物污染的影响因素包括产品设计、配方优化两部分; 可基于危害分析和关键点控制(HACCP)等体系构建一级屏障, 基于物理、化学因素构建二级屏障, 共同形成国内化妆品防腐体系。结论 设计化妆品配方时, 可综合考虑包装系统、水分活度、pH、剂型、防腐剂、功能性组分、其他因素等指标, 形成防腐体系, 减少防腐剂的使用, 降低因防腐剂单一栅栏因子导致的化妆品接触性过敏性皮炎发生风险, 提高化妆品整体防腐效能。

关键词:化妆品; 微生物污染; 防腐剂; 防腐体系; 防腐效能; 栅栏理论

Current Status of Microbial Contamination in Cosmetics at Home and Abroad and the Construction of Preservative System

LUO Ali¹, LI Hui²

(1. Shaanxi Provincial Drug Technical Evaluation Center, Xi'an, Shaanxi, China 710065; 2. Shaanxi Shengdetailin Biological Safety Technology Testing Co., Ltd., Xi'an, Shaanxi, China 710077)

Abstract: Objective To provide a reference for the construction of a cosmetic preservative system in China. **Methods** The current status of microbial contamination in cosmetics at home and abroad and its influencing factors were analyzed, and the construction ideas of cosmetic preservative system were explored. **Results** The microbial contamination in cosmetics at home and abroad mainly involved the total count of aerobic bacteria, total count of molds and yeasts. Gram - negative bacteria such as *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli* were more common in foreign countries, while no pathogenic bacterium had been found in China. The influencing factors of microbial contamination in cosmetics included product design and formula optimization. The first - level barrier was built based on hazard analysis critical control point (HACCP) system, and the second - level barrier was built based on physical and chemical factors, which jointly formed a domestic cosmetic preservative system. **Conclusion** When designing cosmetic formulas, the packaging system, water activity, pH, dosage form, preservatives, functional components and other factors can be considered comprehensively to form a preservative system, which can decrease the amount of preservatives, lower the risk of cosmetic contact allergic dermatitis induced by a single fence factor of preservatives, and improve the overall preservative efficacy of cosmetics.

Key words: cosmetic; microbial contamination; preservative; preservative system; preservative efficacy; fence theory

为避免微生物污染及影响质量, 化妆品中通常会加入防腐剂, 但防腐剂有一定毒性^[1], 故其无论用于食品、药品还是化妆品, 研发和生产中均需严格控制其使用范围和用量。目前, 化妆品的不良反应以接触性皮炎

*基金项目: 陕西省重点研发计划项目[2022SF-390]。

第一作者: 罗阿利, 女, 硕士, 副主任药师, 研究方向为化妆品技术审评, (电子信箱)228087519@qq.com。

△通信作者: 李辉, 男, 硕士, 副主任药师, 研究方向为药品化妆品微生物控制与标准, (电子信箱)flywithme100@163.com。

- [11] 郑解元, 杨嘉永, 朱王晓嘉, 等. 同品类集采药品使用监测和精细化管理[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(11): 1160-1163.
- [12] 乔泽林, 黄哲. 医疗机构应对带量采购药品供应链中斷的采购策略[J]. 医药导报, 2022, 41(2): 270-275.
- [13] 辛昊, 梁宇, 姜明燕, 等. 基于Power BI的国家集中采购药品精细化管理平台构建[J]. 医药导报, 2023, 42(10): 1497-1501.
- [14] 陶宏, 潘杰, 施爱明. Power BI软件在国家集采药品使用数据分析和应用方面的应用[J]. 海峡药学, 2022, 34(9): 143-150.
- [15] 闫彬, 赵耀伟, 王成亮, 等. 基于扎根理论的医药工作者视角下国家药品集中带量采购政策影响分析[J]. 中国药业, 2023, 32(18): 14-17.
- [16] 魏盈盈, 刘东, 尹雄章, 等. 药品集中带量采购工作标准化流程与信息化平台建设实践[J]. 中国药房, 2022, 33(9): 1136-1140.
- [17] 王玉娟, 孙沙沙, 宁丽丽, 等. 基于Power BI数据的药品集采工作探析[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(19): 2208-2215.

(收稿日期: 2023-11-14; 修回日期: 2024-05-28)

最常见^[2],而其可能由防腐剂导致^[3]。因此,构建科学合理的防腐体系对于保证化妆品质量安全至关重要。化妆品使用防腐剂的目的是防止微生物增殖、腐败,然而,化妆品防腐体系并非只有防腐剂^[4],还包括原料成分、pH、水分活度、剂型、表面活性剂^[5]、包装等。在保证化妆品微生物指标持续符合标准要求的前提下,不断优化配方,减少化学防腐剂的使用及增强防腐体系的效能,是新化妆品开发及已上市化妆品质量提升的努力方向。在此,以全球化视角分析化妆品微生物污染特点,探讨防腐体系构建思路及评价,以推动我国化妆品产业高质量发展。现报道如下。

1 国内外化妆品微生物污染现状

1.1 国外

无论是在发达国家还是发展中国家,微生物污染均为化妆品面临的重要质量问题,目前仍是全球化妆品召回的主要原因之一,尤其是在热带地区的发展中国家^[6]。2015年至2019年美国食品和药物管理局(FDA)因化妆品的微生物污染问题已向6家以上化妆品公司发出警告;MICHALEK等^[7]通过欧盟危险非食品快速信息系统(Rapex)识别2005年至2018年报告的104份受微生物污染的化妆品报告,发现污染微生物以革兰阴性菌为主(59.62%),假单胞菌占35.58%,大肠杆菌占11.54%,且革兰阴性杆菌是污染化妆品最常见的微生物群。HALLA等^[8]研究发现,微生物污染是导致2008年至2014年欧洲化妆品召回的第二大原因,其中最常见污染微生物为铜绿假单胞菌。BASHIR等^[9]研究了英国的口红、眼线、睫毛膏、唇彩和其他类化妆品的467种产品,发现79%~90%被细菌污染,细菌污染水平在 $10^2 \sim 10^3$ cfu/mL范围内,检出微生物包括金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、弗氏柠檬酸杆菌等。JAIROUN等^[6]调查了阿联酋市场上100种化妆品的污染情况,结果15%需氧菌总数不合格,13%霉菌和酵母菌总数不合格,其中9% 2项指标均不合格,而大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、白色念珠菌和铜绿假单胞菌的检测结果均合格。DADASHI等^[10]的调查显示,伊朗10家美容机构的52种在用化妆品均被细菌污染,19.2%被真菌污染,在一些粉剂和眼线产品中还发现了高生物负载的葡萄球菌和大肠埃希菌等。ZAGHLOUL等^[11]调查了埃及140种化妆品,其中22.68%受到不同程度的微生物污染,其中部分样本中还分离出了金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌等致病菌。可见,化妆品的微生物污染问题主要集中于反映总体卫生状况的需氧菌总数及霉菌和酵母菌总数,致病菌检出情况差异大,以铜绿假单胞菌、大肠埃希菌为代表的革兰阴性菌较常见,以金黄色葡萄球菌为代表的革兰阳性菌也有检出。

1.2 国内

2015年至2019年文献报道的我国化妆品微生物污染数据见表1。可见,面膜类及发用类的问题较突出,且不合格指标主要为菌落总数及霉菌和酵母菌总数,未发现致病菌。尽管化妆品微生物污染的总体水平可控(不合格率小于5%),但仍相对较高。由于面膜类产品水分活度较高、pH适宜、富含营养,且一般要在面部留存15 min以上,限制了部分防腐剂的使用,如防腐剂选择或使用不当,必然导致微生物增殖,这是菌落总数、霉菌及酵母菌总数超标的可能原因之一。化妆品的微生物检测一般按照《化妆品安全技术规范》(2015年版)进行检验和判定,由于未要求进行方法验证,可能存在一定程度的漏检风险^[12],故国内化妆品的微生物污染调查结果可能低于化妆品的实际污染水平。

表1 2015年至2019年我国化妆品微生物污染数据

Tab. 1 Microbial contamination data of cosmetics in China from 2015 to 2019

时间	区域	样本量	类别	不合格率(%)				文献来源	
				总体	菌落总数	霉菌和酵母菌总数	致病菌总数		
2015年至2018年	江西	4762	10类	0.15	0.15	0.08	0	面膜类	[13]
2016年至2018年	新疆	541	3类	4.30	4.30	0.90	0	面膜及发用类	[14]
2019年	广东	508	3类	1.77	1.77	0	0	面膜类	[12]
2017年至2019年	陕西	1402	5类	0.36	0.36	0	0	发用及护肤类	[15]

2 化妆品微生物污染的影响因素

2.1 产品设计

影响化妆品微生物污染的因素较多,包括受污染的原材料、水或配方成分,不良生产环境,含有支持微生物生长的成分,有缺陷的防腐体系,不适宜的包装,较差的运输或储存条件,消费者的使用习惯(如部分需将手指浸入产品中的操作可能引入微生物或导致微生物增殖)。根据质量源于设计(QbD)的理念,在化妆品新产品开发阶段,考虑产品对微生物污染的敏感性因素,设计能够抵御微生物污染的产品是防止微生物污染的关键。例如,在产品设计方面,与使用阴离子或阳离子表面活性剂制备的乳剂比较,使用pH为7.5~8.5的非离子表面活性剂制备的水包油(O/W)型乳剂更易受假单胞菌污染^[16]。NARAYANAN等^[17]设计了将多功能活性物质与抗氧化剂、螯合剂组合的配方,其具有协同作用,与含防腐剂的对照配方防腐效果相当。

2.2 配方优化

2.2.1 优化思路

化妆品的配方优化可抑制微生物增殖,配方中的栅栏因子(如水分活度、pH、防腐剂等)可单独或相互协同影响微生物的生长繁殖(即栅栏效应)。合理调整和

组合栅栏因子可优化配方,提高抵御污染微生物增殖的能力。KERDUDO等^[18]的研究表明,通过优化配方可使乳霜类化妆品的配方水分活度降低6.6%,有效提高防腐效能。在某些化妆品中,如面霜、洗液、洗发水、护发素和液体肥皂,降低水分活度(或pH)通常难以实现,使用香料或螯合剂不能充分保证无防腐剂产品的微生物稳定性^[19],需要综合考虑化妆品配方的自身属性。应用栅栏技术开发无防腐剂化妆品可分为4个阶段,评估应用栅栏效应的可行性;筛选可供调整的各栅栏因子,并通过微生物挑战试验评估其实际效应;评估包装等其他因素上述栅栏因子持续发挥作用的影响;评估栅栏因子联用的可能性,进一步优化配方,实现配方优化目标。

2.2.2 优化内容

水分活度:其不同于水分含量,且与微生物增殖密切相关,降低水分活度可改善化妆品的保存状况,抑制或减缓细菌和真菌的生长繁殖^[18]。化妆品的配方、制备工艺和保湿剂浓度等对水分活度有较大影响,如乙二醇碳链上羟基的位置和烷基的存在会影响其与水分子的结合,从而改变水分活度。化妆品配方中的氨基酸、甘油、丁二醇、丙二醇、糊精、黄原胶、氯化钠和乙醇,以及甘露糖、蔗糖和山梨醇、蛋白质水解物等多种物质均可降低配方水分活度。护理油类化妆品自身水分活度低,受潮湿环境、冷凝或交叉污染的影响小,自身有一定防腐能力,而水溶液型化妆品水分活度高,更易导致微生物污染。

pH:食品、药品和化妆品中多数污染微生物适宜在pH 6~8环境生长繁殖。pH较高或较低均不适合微生物的生长繁殖,例如肥皂具有相对较高的pH,自身即可抑制微生物生长繁殖。化妆品中导致pH下降的酸性物质有水杨酸[解离常数(pK_a) = 2.97]、苯甲酸(pK_a = 4.18)、山梨酸(pK_a = 4.76)和脱氢乙酸(pK_a = 5.27)等,在皮肤的生理pH条件下,一种酸的抗菌活性受多种参数的影响,包括酸的膜渗透性及 pK_a ,配方pH,配方中酸的含量及其在水相和油相之间的分配^[20]。但由于化妆品通常性质温和,有利于微生物生长繁殖,单独使用pH单个栅栏因子进行防腐的例子鲜见。

剂型:微生物更易在水溶液型而不易在油溶液型化妆品中生长繁殖。目前多数防腐剂本身水溶性较差,化妆品中的防腐剂倾向于向油相迁移,无法保护可能存在微生物的水相^[19]。对于O/W型乳液凝胶化妆品,乳化剂浓度越高,苯氧乙醇的效率越低,这是因为胶束相互作用减少了防腐剂的自由可用量,这与其他防腐剂(如苯甲氯铵、氯甲酚、山梨酸钾)的研究相似^[21]。抑菌剂在不同剂型化妆品中的溶解能力差异导致剂型因素差异更显著。

原料:水杨酸辛酯、水杨酸酯等酯类可通过酯酶分子水解为水杨酸,但这些酯酶可能由污染微生物产生。铜绿假单胞菌和洋葱伯克霍尔德菌可能在添加了水杨酸辛酯和水杨酸酯(防晒霜配方中常见的紫外线过滤物质)的保存配方中生存。这些细菌利用水杨酸酯水解产物作为其代谢循环的一部分,导致其对化妆品防腐剂产生抗性^[19]。

包装:罐或管状包装易受到污染,而泵和无空气分配器类型包装则不然。化妆品行业越来越关注于开发无防腐剂产品,其中包装系统在保护其使用期间的内容物方面起关键作用,最常见方法为减少开口和储液器间的产品滞留量和/或在分配器内部使用与产品接触的抗菌材料^[22]。近几年,借鉴制药行业,化妆品的包装形式中出现了一次性使用的安瓿瓶和西林瓶^[23],单剂量包装形式也是降低微生物污染风险的途径。此外,还应注意包装材料对防腐剂的吸附问题,避免因防腐剂吸附导致效能降低引起微生物生长繁殖。

3 化妆品防腐体系构建

3.1 体系构建思路

化妆品防腐体系是由生产阶段的一级屏障和基于化妆品自身特点的二级屏障共同构成的防止微生物污染和繁殖的体系(见图1),也是微生物源头和过程控制的集中体现,有助于避免由单纯防腐剂防腐带来的负面影响。在生产阶段的微生物污染主要依靠危害分析和关键点控制(HACCP)或化妆品生产质量管理规范(GMP)体系,通过识别风险点并规范化生产,从根本上降低微生物污染风险;二级屏障则通过合理组合栅栏因子形成完整的体系,从而防止微生物的引入及增殖。

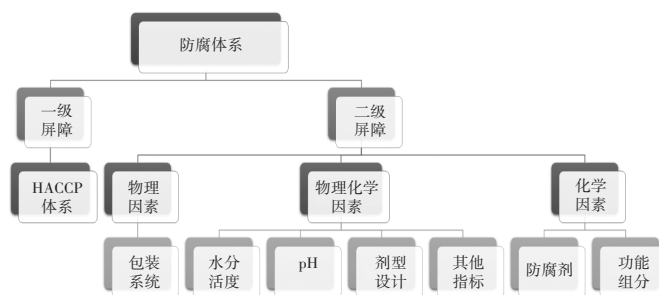


图1 化妆品防腐体系构建

Fig. 1 Construction of preservative system for cosmetics

3.2 体系评价

要判断防腐体系对于化妆品是否适合及有效,需对其进行防腐效能评价。目前,我国虽未制定化妆品效能评价的国家标准,但国内外相关领域有多种方法可供参考^[24],如可参考ISO 11930:2019(Cosmetics - Microbiology - Evaluation of the antimicrobial protection of a cosmetic product)、2020年版《中国药典》、2024年版《化妆品防腐剂挑战测试评估技术指南》、美国药典

(USP - NF 2021)、欧洲药典(EP 10.0)等。近年来,研究者除考虑防腐体系的防腐效能外,还关注其安全性评价问题,开发了一些新的评估方法。如BHARDWAJ等^[25]提出采用定量构效关系法评估防腐剂毒性风险;TOWLE等^[26]通过定量风险评估研究认为,甲基氯异噻唑啉酮(MCI)和甲基异噻唑啉酮(MI)具有较强的皮肤致敏作用,在驻留类或免洗类化妆品中可能存在增加诱导致敏的风险(但在漂洗类产品中安全性较高);MICALI等^[27]将整合评估测试方法(IATA)和优势比(WOE)作为决策树,对12种化妆品防腐剂进行危害评估和风险表征,探讨了危害评估允许在一个矩阵中描述毒理学终点水平的情形。近期化妆品中不同防腐剂对皮肤常驻菌群动态的影响,可为化妆品配方中正确选择防腐剂和剂量以保持或恢复皮肤微生物的稳态提供依据^[28-30]。对防腐体系的评价除了考虑防腐效能,还要最大限度减少防腐剂的使用,提高化妆品安全性。

3.3 防腐剂

类型选择:化妆品防腐体系虽不依赖于防腐剂,但防腐剂是构建防腐体系的关键因素之一,对于高水分活度的水溶液型多剂量包装化妆品,使用防腐剂十分必要。选择防腐剂需综合考虑,理想的防腐剂应该抑菌活性高、使用浓度低、安全无毒性、处方兼容好、有利于分析、符合法规、环境友好、价格低廉、方便操作、性质稳定。美国化妆品行业目前使用了约60种防腐剂,然而美国FDA的数据显示,常用防腐剂类型少于1/3。程文静等^[23]调研1205种市售护肤品发现,其较常用的3种防腐剂分别为苯氧乙醇、羟苯甲酯、羟苯丙酯。PASTOR - NIETO等^[31]研究了西班牙市场上2300多种化妆品,发现护肤类中较常用的防腐剂包括苯氧乙醇(43.09%)、柠檬酸(23.69%)、羟苯甲酯(14.54%)、苯甲酸钠(13.81%)和羟苯丙酯(10.79%)。张静等^[32]调查了38种化妆品防腐剂的使用情况,发现较常用的有0.01%~0.3%的羟苯酯类、0.02%~0.6%的苯氧乙醇、0.002%~0.01%的MI。部分防腐剂因其溶解度、使用浓度、处方兼容性问题,限制了其使用范围。例如,对羟基苯甲酸酯类在水中的溶解度较低,KOSOVA等^[33]合成了一种新型的对羟基苯甲酸酯亲水类似物1-O-(4-羟基苯甲酰)-甘油,其在水相中的溶解度高,且对皮肤的刺激性低,在乳液体系中的抑菌活性良好,应用潜力较好。

安全性:防腐剂有一定毒性,会引发公众对化妆品安全的担忧,故各国在对待化妆品防腐剂问题上均较慎重。欧洲约6%的人对化妆品成分(尤其是防腐剂)敏感^[27,31]。对韩国11家医院584例疑似化妆品接触性皮炎患者防腐剂过敏流行情况的调查显示,41.1%

的患者检测到防腐剂过敏。常见的过敏原包括苯扎氯铵(12.1%)、硫柳汞(9.9%)和MCI/MI(5.5%)^[34]。SUKAKUL等^[35]分析了泰国2006年至2018年行接触性皮炎斑贴试验的2803例患者的医疗记录,仅发现MCI/MI是与阳性反应显著增加相关的过敏原。JACOB等^[36]研究了2015年美国行皮肤贴片试验的1142例患儿(0~18岁),结果显示,当皮肤护理产品中存在过敏原时,特异性皮炎患儿对过敏原有明显的反应特征。可见,化妆品防腐剂带来的接触性过敏性皮炎已受到业界广泛关注。苯氧乙醇是应用广泛的防腐剂,但存在极罕见的增敏风险,法国国家药品和保健品安全管理局要求,用于婴儿和3岁以下儿童的尿布区域的化妆品(包括湿巾)中禁止使用苯氧乙醇^[37];对羟基苯甲酸酯类防腐剂可干扰内分泌系统功能,与雌激素、雄激素、孕激素、甲状腺激素、过氧化物酶体增殖物激活受体和其他核激素受体家族中的受体有亲和力,但低于内源性激素^[38]。MA等^[39]的皮肤贴片试验和反复开放应用试验显示,常用的化妆品防腐剂(尤其是甲醛释放剂和尼泊金丙酯)在实际使用中对皮肤有轻微刺激作用及红斑反应。CHEN等^[40]的研究显示,眼部化妆品中所含1mg/mL苯扎氯铵及0.74mg/mL甲醛(FA)释放的防腐剂对人眼表面和附件细胞有多种毒性。KERRE等^[41]报道了1例因使用含有MI的凝胶面膜导致接触性皮炎的案例,GARCIA - GAVIN等^[42]报道了7例MCI/MI相关过敏案例。可见,对于含MI的防腐剂,使用前应充分评估,特别是用于免洗产品和湿巾中时应予以重视。在化妆品开发阶段,防腐剂的安全性考虑不容忽视。

天然防腐剂与复合配方型防腐剂:防腐剂的使用对于多剂量包装的水溶液型化妆品十分必要,也是防腐体系构建要考虑的重要因素。由于对防腐剂安全性的担忧,近年来,除《化妆品安全技术规范》(2015年版)批准使用的52种防腐剂外,天然防腐剂和复合配方型防腐剂发展迅速。天然防腐剂可选择多种植物代谢物,如凝集素、生物碱、萜类、多肽、多酚、聚乙炔等,这些物质包含在化妆品的配方中,具有抗菌和抗真菌活性。天然防腐剂如茶提取物对皮肤微循环有益,可改善头发状况,具有抗脂肪、抗氧化、光保护及抑菌作用^[38],百里香油、丁香油、肉桂油、薄荷油、柑橘油、迷迭香油等均具有防腐作用^[43],乳木果油、p-茴香酸等有良好的抑菌作用,是天然防腐剂开发的新趋势^[20]。AMARAL等^[44]的研究显示,1%的C-8木糖醇单酯加入洗液类化妆品中具有一定的抗菌活性,其有望成为化妆品配方的替代防腐剂;ZERAGUI等^[45]的洗发水模型研究显示,黄花蒿精油对大肠埃希菌、铜绿假单胞菌和金黄色

葡萄球菌均有抑菌活性,且对金黄色葡萄球菌最敏感,其最低抑菌浓度为0.68 mg/mL;HERNANDES等^[46]的研究显示,牛蒡子精油质量浓度为0.312~1.25 μL/mL且与聚山梨酸酯80协同作用时,对大肠埃希菌等5种挑战微生物均有较好抑制作用。处方中复合配方型防腐剂可提高防腐体系的总体效力且可减少个别防腐剂相关的副作用^[47],研究表明,二唑烷基脲、MCI/MI、MI等致敏防腐剂与苯氧乙醇结合时,使用浓度可显著降低^[48]。

4 讨论

化妆品微生物超标影响化妆品的质量安全,微生物过度增殖不仅降解化妆品的有效成分,影响化妆品稳定性,还会导致接触性过敏性皮炎风险。考虑配方相容性、防腐剂选择合规性、防腐剂安全性因素影响,通过防腐剂单独发挥栅栏效应控制微生物增殖的局限性越来越明显。例如,仅使用防腐剂时其会与乳化剂相互作用导致相分离、防腐剂在油水两相分布不均、防腐剂与包装材料吸附、防腐剂在配方中络合或胶束化等问题,限制了单一化学防腐剂的使用。近年来,逐渐发展起来的自我保护型化妆品(即未添加防腐剂的化妆品)利用栅栏理论指导构建防腐体系,考虑水分活度、pH、植物提取物种的抑菌成分、酚类抗氧化剂、包装系统等栅栏效应,实现减少甚至不使用防腐剂,降低化妆品的安全风险,提高防腐效能,代表了化妆品防腐体系构建的发展方向。

文献显示,我国当前化妆品的微生物污染总体可控,但面膜类高水分活度的产品依然存在污染风险。尽管大多数化妆品不要求无菌,但微生物污染可能会造成感染和质量问题,如防腐剂可能造成接触性皮炎、过敏等问题。全球对化妆品防腐剂的监管日趋严格,我国化妆品产业要进一步实现国际化,必须关注防腐剂问题,建立防腐体系的理念,避免防腐剂监管的变化对化妆品产业发展造成不利影响;并关注水分活度、pH、包装等其他栅栏因子,构建科学、合理的防腐体系。

参考文献

[1] 唐 漆,赵晓霞,关宏峰. 关于药物中抑菌剂使用相关问题的思考[J]. 中国新药杂志,2021,30(21):1944-1948.

[2] 杨雅琪,涂 颖,王红云,等. 云南地区化妆品不良反应96例临床特征分析[J]. 中国皮肤性病杂志,2022,36(6):660-663.

[3] ATWATER AR, PETTY AJ, LIU B, et al. Contact dermatitis associated with preservatives: Retrospective analysis of North American Contact Dermatitis Group data, 1994 through 2016[J]. J Am Acad Dermatol, 2021, 84(4):965-976.

[4] 李 辉,周发友,杨晓莉,等. 关于药物中抑菌剂使用相关问题的思考[J]. 中国新药杂志,2021,30(12):1063-1067.

[5] 李 辉,周发友,杨晓莉,等. 中国药典2020年版抑菌效力检查法修订介绍[J]. 中国现代应用药学, 2021,38(6):655-660.

[6] JAIROUN AA, AL - HEMYARI SS, SHAHWAN M, et al. An investigation into incidences of microbial contamination in cosmeceuticals in the UAE: imbalances between preservation and microbial contamination[J]. Cosmetics, 2020, 7(4):92.

[7] MICHALEK IM, JOHN SM, CAETANO DOS SANTOS FL. Microbiological contamination of cosmetic products - observations from Europe, 2005 - 2018 [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2019, 33(11):2151-2157.

[8] HALLA N, FERNANDES IP, HELENO SA, et al. Cosmetics preservation: a review on present strategies [J]. Molecules, 2018, 23(7):1571.

[9] BASHIR A, LAMBERT P. Microbiological study of used cosmetic products: highlighting possible impact on consumer health[J]. J Appl Microbiol, 2020, 128(2):598-605.

[10] DADASHI L, DEGHANZADEH R. Investigating incidence of bacterial and fungal contamination in shared cosmetic kits available in the women beauty salons [J]. Health Promot Perspect, 2016, 6(3):159-163.

[11] ZAGHLOUL RA, HE AA, HANAFY EA, et al. Microbial contamination of some cosmetics and personal care items in Egypt[J]. Egypt J of Appl Sci, 2015, 30(11):424-441.

[12] 曹婷婷,江艳芳,林铁豪. 508批化妆品微生物检验结果及方法的初步研究[J]. 香料香精化妆品, 2020(6):29-32.

[13] 张 静,钟瑞建,陈少龄,等. 2015—2018年江西省化妆品监督抽检情况分析[J]. 香料香精化妆品, 2020(6):51-55.

[14] 李海芳,古丽巴哈尔·托乎提,张明君,等. 2016年—2018年新疆化妆品微生物检验结果分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(8):937-940.

[15] 刘 佩,郭欢迎,叶琳洁,等. 2017—2019年陕西省食品药品监督检验研究院省级化妆品监督抽检质量结果分析[J]. 当代化工研究, 2020(14):153-155.

[16] DAO H, LAKHANI P, POLICE A, et al. Microbial stability of pharmaceutical and cosmetic products [J]. AAPS PharmSci-Tech, 2018, 19(1):60-78.

[17] NARAYANAN M, SEKAR P, PASUPATHI M, et al. Self - preserving personal care products [J]. Int J Cosmet Sci, 2017, 39(3):301-309.

[18] KERDUDO A, FONTAINE - VIVE F, DINGAS A, et al. Optimization of cosmetic preservation: water activity reduction[J]. Int J Cosmet Sci, 2015, 37(1):31-40.

[19] KOCEVAR GLAVAC N, LUNDER M. Preservative efficacy of selected antimicrobials of natural origin in a cosmetic emulsion[J]. Int J Cosmet Sci, 2018, 40(3):276-284.

[20] ZIKLO N, TZAFRIR I, SHULKIN R, et al. Salicylate UV - Filters in sunscreen formulations compromise the preservative system efficacy against pseudomonas aeruginosa and burkholderia cepacia[J]. Cosmetics, 2020, 7(3):63.

[21] PUSCHMANN J, HERBIG ME, MÜLLER - GOYMANN CC. Correlation of antimicrobial effects of phenoxyethanol with its

- free concentration in the water phase of o/w - emulsion gels[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2018, 131: 152 - 161.
- [22] DEVLIEGHERE F, DE LOY - HENDRICKX A, RADEMAKER M, et al. A new protocol for evaluating the efficacy of some dispensing systems of a packaging in the microbial protection of water - based preservative - free cosmetic products[J]. Int J Cosmet Sci, 2015, 37(6): 627 - 635.
- [23] 程文静, 张佳婵, 杨依林, 等. 市售护肤品防腐剂使用情况调查及未来发展趋势探究[J]. 日用化学工业, 2021, 51(7): 679 - 685.
- [24] 罗俊, 王晓炜, 刘奕, 等. 化妆品防腐体系效能测试方法的比较与选择[J]. 日用化学工业, 2021, 51(3): 243 - 249.
- [25] BHARDWAJ M, MASAND N, SAHOO J, et al. Risk assessment of cosmetic preservatives using QSAR [J]. International Journal of Quantitative Structure - Property Relationships, 2020, 5(1): 44 - 62.
- [26] TOWLE KM, DRECHSEL DA, WARSHAW EM, et al. Risk assessment of the skin sensitization induction potential of kathon CG in rinse - off and leave - on personal care and cosmetic products[J]. Dermatitis, 2018, 29(3): 132 - 138.
- [27] MICALI CADP, GABRIELA DOPC, BORGES IVL, et al. Integrated approaches to testing and assessment as a tool for the hazard assessment and risk characterization of cosmetic preservatives[J]. Journal of Applied Toxicology, 2021, 41(10): 1687 - 1699.
- [28] DANIELA P, TIZIANA C, MATTEO F, et al. Effect of commonly used cosmetic preservatives on skin resident microflora dynamics[J]. Scientific Reports, 2021, 11(1): 8695.
- [29] BARRY M, MICHAEL H, DAVID A, et al. In - vivo impact of common cosmetic preservative systems in full formulation on the skin microbiome[J]. PLoS One, 2021, 16(7): e0254172.
- [30] WANG Q, CUI SM, ZHOU L, et al. Effect of cosmetic chemical preservatives on resident flora isolated from healthy facial skin[J]. Journal of Cosmetic Dermatology, 2018, 18(2): 652 - 658.
- [31] PASTOR - NIETO MA, ALCÁNTARA - NICOLÁS F, MELGAR - MOLERO V, et al. Preservatives in personal hygiene and cosmetic products, topical medications, and household cleaners in Spain[J]. Actas Dermo - Sifiliográficas, 2017, 108(8): 758 - 770.
- [32] 张静, 刘绪平, 易路遥, 等. 化妆品微生物污染状况及其防腐剂使用情况分析[J]. 日用化学工业, 2020, 50(10): 698 - 703.
- [33] KOSOVA M, HRADKOVA I, MATLOVA V, et al. Antimicrobial effect of 4 - hydroxybenzoic acid ester with glycerol[J]. J Clin Pharm Ther, 2015, 40(4): 436 - 440.
- [34] LEE SS, HONG DK, JEONG NJ, et al. Multicenter study of preservative sensitivity in patients with suspected cosmetic contact dermatitis in Korea [J]. J Dermatol, 2012, 39(8): 677 - 681.
- [35] SUKAKUL T, CHAWEEKULRAT P, LIMPHOKA P, et al. Changing trends of contact allergens in Thailand: A 12 - year retrospective study[J]. Contact Dermatitis, 2019, 81(2): 124 - 129.
- [36] JACOB SE, MCGOWAN M, SILVERBERG NB, et al. Pediatric contact dermatitis registry data on contact allergy in children with atopic dermatitis[J]. JAMA Dermatol, 2017, 153(8): 765 - 770.
- [37] DRENO B, ZUBERBIER T, GELMETTI C, et al. Safety review of phenoxyethanol when used as a preservative in cosmetics[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2019, 33(17): 15 - 24.
- [38] NOWAK K, JABLONSKA E, RATAJCZAK - WRONA W. Controversy around parabens: Alternative strategies for preservative use in cosmetics and personal care products [J]. Environ Res, 2021, 198: 110488.
- [39] MA X, WANG H, SONG Y, et al. Skin irritation potential of cosmetic preservatives: An exposure - relevant study [J]. J Cosmet Dermatol, 2021, 20(1): 195 - 203.
- [40] CHEN XM, SULLIVAN DA, SULLIVAN AG, et al. Toxicity of cosmetic preservatives on human ocular surface and adnexal cells[J]. Exp Eye Res, 2018, 170: 188 - 197.
- [41] KERRE S, NAESSENS T, THEUNIS M, et al. Facial dermatitis caused by undeclared methylisothiazolinone in a gel mask: is the preservation of raw materials in cosmetics a cause of concern[J]. Contact Dermatitis, 2018, 78(6): 421 - 424.
- [42] GARCIA - GAVIN J, VANSINA S, KERRE S, et al. Methylisothiazolinone, an emerging allergen in cosmetics?[J]. Contact Dermatitis, 2010, 63(2): 96 - 101.
- [43] KALEMBA D, MATLA M, SMETEK A. Dietary Phytochemicals and Microbes[M]. Dordrecht: Springer, 2012: 157 - 183.
- [44] AMARAL LF, CAMILO NS, PEREDA MD, et al. Evaluation of antimicrobial effectiveness of C - 8 xylitol monoester as an alternative preservative for cosmetic products[J]. Int J Cosmet Sci, 2011, 33(5): 391 - 397.
- [45] ZERAGUI B, HACHEM K, HALLA N, et al. Essential Oil from *Artemisia Judaica*. (ssp. sahariensis) Flowers as a Natural Cosmetic Preservative: Chemical Composition, and Antioxidant and Antibacterial Activities [J]. Journal of Essential Oil Bearing Plants, 2019, 22(3): 685 - 694.
- [46] HERNANDES C, PINA ES, TALEB - CONTINI SH, et al. Lippia origanoides essential oil: an efficient and safe alternative to preserve food, cosmetic and pharmaceutical products[J]. J Appl Microbiol, 2017, 122(4): 900 - 910.
- [47] JULIANO C, MAGRINI GA. Methylglyoxal, the Major Antibacterial Factor in Manuka Honey: An Alternative to Preserve Natural Cosmetics?[J]. Cosmetics, 2019, 6(1): 1 - 10.
- [48] LUNDOV MD, JOHANSEN JD, ZACHARIAE C, et al. Low - level efficacy of cosmetic preservatives [J]. Int J Cosmet Sci, 2011, 33(2): 190 - 196.

(收稿日期: 2024 - 01 - 05; 修回日期: 2024 - 04 - 19)