

皮脂腺与痤疮

鞠 强¹, 夏隆庆²

¹江苏省徐州市第一人民医院皮肤科, 江苏徐州 221002

²中国医学科学院 中国协和医科大学 皮肤病研究所皮研室, 南京 210042

通信作者: 夏隆庆 电话/传真: 025-85478095, 电子邮件: xialqing@public1.ptt.js.cn

摘要: 近年皮脂腺功能与活性方面的研究获得了较快发展, 也使皮脂腺相关疾病—痤疮的发病机制研究出现了许多新的观点和思路。本文主要从皮脂腺功能角度总结近年痤疮发病机制的研究进展, 包括皮脂腺的主要调控激素—雄激素在皮肤内的代谢、皮脂腺分泌异常脂质及皮脂腺细胞本身所具有的免疫功能等与痤疮发生的关系。

关键词: 痤疮; 皮脂腺; 雄激素; 脂质

中图分类号: R758.73 文献标识码: A 文章编号: 1000-503X(2007)02-0272-03

Sebaceous Glands and Acne

JU Qiang¹, XIA Long-qing²

¹Department of Dermatology, Xuzhou First People's Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221002, China

²Department of Dermatology, Institute of Dermatology, CAMS and PUMC, Nanjing 210042, China

Corresponding author: XIA Long-qing Tel/Fax: 025-85478095, E-mail: xialqing@public1.ptt.js.cn

ABSTRACT: New studies on the sebaceous glands in recent years have facilitated the further understanding and treatment of acne vulgaris. This article summarizes the advancements in the relationship between sebaceous glands and acne, with focus on androgen metabolism in skin, abnormal lipids secretion, and immunology of sebaceous gland cells.

Key words: acne; sebaceous gland; androgen; lipid

Acta Acad Med Sin, 2007 29(2) 272-274

痤疮是皮肤科常见的一种毛囊皮脂腺慢性炎症性疾病, 雄激素作用下的脂质过量分泌、毛囊皮脂腺导管的角化异常、痤疮丙酸杆菌的大量增殖及炎症等因素或病理过程被认为构成了痤疮发生的主要环节, 但这几个因素之间的关系及其作用机制尚不十分清楚。皮脂腺是涉及痤疮发病的一个主要器官, 其活性与痤疮的发生、发展密切相关。本文从皮脂腺活性与功能角度回顾近年痤疮发病机制的研究进展, 为开展痤疮临床和实验研究提供一些思路。

雄激素与痤疮

人体皮脂腺的数目出生后不再发生变化, 而皮

脂腺的大小随着年龄的增加而增大。皮脂腺有两个活化阶段, 一是在出生后的几个小时内, 在母体激素的作用下, 皮脂腺增大并具有活性, 1周后达到高峰, 以后活性逐渐消退, 此时发生痤疮称为新生儿痤疮; 第二个阶段是青春期, 在雄激素的作用下皮脂腺体积增大、活性增加, 此时可发生寻常型痤疮。

皮脂腺的分泌活动主要受雄激素调控。血液循环中的雄激素包括: 脱氢表雄酮 (dehydroepiandrosterone, DHEA)、硫酸脱氢表雄酮 (dehydroepiandrosterone sulfate, DHEAs)、雄烯二酮、睾酮及双氢睾酮 (dihydrotestosterone, DHT)。其中 DHEA、DHEAs、雄烯二酮是雄激素前体, 后两者是具有活性的雄激素。近年来, 在雄激素研究领域有一重要

发现：雄激素靶器官在雄激素代谢酶作用下，可以将雄激素前体转化为活性雄激素，并通过自分泌、旁分泌或内在分泌途径行使其生物学功能，或释放到血循环中作为血循环中雄激素的一部分，这一分泌功能称为雄激素的“外周分泌”^[1]。皮脂腺是雄激素的重要靶器官，也是皮肤内唯一表达所有和雄激素代谢有关酶类的细胞，如 I 型 $\Delta^{4,5}$ 3 β -羟基甾醇脱氢酶（hydroxysteroid dehydrogenase, HSD）、I 型 5 α -还原酶、17 β -HSD 及 3 α -HSD 等，皮肤内活性雄激素主要来源于皮脂腺的分泌。

雄激素在皮脂腺内代谢的主要途径是：肾上腺分泌的雄激素前体 DHEA、DHEAs 和雄烯二酮以性激素结合蛋白（sex hormone binding globulin, SHBG）为载体经血循环进入皮脂腺细胞，经细胞内各种代谢酶的级联作用产生活性雄激素睾酮和 DHT，和细胞核内的雄激素受体（androgen receptor, AR）相结合，激发相关基因的转录，引起相应生物学效应。皮脂腺细胞可以根据皮肤的需要调节雄激素合成。

关于血循环雄激素和痤疮的关系，研究显示，在青春早期痤疮的粉刺形成过程中以及女性迟发型痤疮患者中，血循环中 DHEA、DHEAs 显著增加，而大多数痤疮患者血循环中雄激素水平无显著变化，提示雄激素对皮脂腺的作用可能独立于血循环中雄激素水平^[2]。这主要包括两方面：（1）皮脂腺内雄激素代谢酶如 5 α -还原酶活性增加，使 DHT 的合成增加；（2）血循环中 SHBG 含量增加或皮脂腺细胞的 AR 和 DHT 的结合能力或 AR 表达的增加。研究显示痤疮患者皮脂腺细胞内 I 型 5 α -还原酶、17 β -HSD 等雄激素代谢酶的活性、AR 表达及与 DHT 的结合力高于正常人^[3]。

近年还出现了一种神经-内分泌-免疫循环观点，即雄激素、促糖皮质激素释放激素（corticotropin-releasing hormone, CRH）-促肾上腺皮质激素（adrenocorticotrophic hormone, ACTH）和皮肤内的免疫细胞之间存在某种关联。肾上腺分泌的雄激素前体 DHEA、DHEAs 和雄烯二酮可直接刺激皮肤内的 TH₂ 细胞向 TH₁ 细胞转换，导致巨噬细胞释放白介素-1（interleukin-1, IL-1）、IL-6 和肿瘤坏死因子- α （tumor necrosis factor- α , TNF- α ）等促炎症因子增加，体外研究表明，这些促炎症因子和痤疮炎症发生或粉刺形成有关^[4]；而且，DHEA 和 DHEAs 的分泌能反馈性抑制 CRH-ACTH 的分泌及在皮肤内的作用，使皮肤内具有拮抗炎症反应的 α -促黑素细胞激

素（melanocyte-stimulating hormone, -MSH） α 下降而间接促进上述促炎症因子的释放。这个假设表明青春早期痤疮和迟发型痤疮血循环中 DHEA 增加导致的痤疮发生的作用机制可能和寻常痤疮不同，但仍需要更多研究加以证实。

脂质与痤疮

成人皮肤表面脂质主要来自皮脂腺的分泌。皮脂腺分泌的脂质主要包括鲨烯、蜡酯/固醇酯、甘油三酯、胆固醇、游离脂肪酸（free fatty acid, FFA）、甘油二酯等。正常情况下，上述各类脂质的成分基本保持稳定，共同维持皮肤的生理功能。皮脂腺活性增加导致的皮脂分泌过多是痤疮发生的主要原发性因素，但就皮脂本身而言，分泌过多在痤疮病因学上并非唯一的因素。除了脂质分泌量外，脂质成分的变化也可能直接或间接参与了痤疮炎症和毛囊皮脂腺导管角化异常的发生。

FFA 是和痤疮发生最有相关性的脂质，体外具有诱导痤疮炎症和毛囊皮脂腺导管角化作用，且通常认为痤疮丙酸杆菌分解甘油三酯产生了 FFA。近年研究显示，体外培养的人皮脂腺细胞在无细菌及其产物的刺激下也产生大量的 FFA，而且 FFA 在体外具有促进人皮脂腺细胞增殖和分化的作用，表明 FFA 不一定是痤疮丙酸杆菌的产物，而可能有其他内源性因素参与了 FFA 的增加^[5]。此外，其他可能和痤疮发生有关的脂质成分有鲨烯、蜡酯、棕榈酸甘油酯和亚油酸等。亚油酸具有维持表皮屏障功能、抑制中性粒细胞氧自由基的产生和吞噬作用；棕榈酸甘油酯则能减少中性粒细胞产生过氧化氢，通过氧化压力作用损伤表皮屏障功能，使促炎症介质更容易通过毛囊进入真皮。研究显示痤疮患者粉刺中亚油酸水平显著低于正常人，棕榈酸甘油酯的水平则增高^[6]。

痤疮炎症过程中的另一个重要发现是脂质、白三烯 B₄（leukotriene B₄, LTB₄）和过氧化物酶体增殖物激活受体（peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR）- α 之间存在着某种关联。LTB₄ 是一种较强的促炎症介质，参与多种炎症性皮肤病如银屑病、异位性皮炎的发生，有研究显示花生四烯酸能诱导体外培养的人皮脂腺细胞表达 5 脂氧合酶和白三烯 A₄ 水解酶^[7]，表明皮脂腺细胞具有分泌 LTB₄ 的能力，而且 LTB₄ 抑制剂临床治疗炎症痤疮有效，

同时也抑制了总脂质分泌量、脂质中的 FFA 和脂质过氧化物的产生。皮脂腺细胞在脂质合成的过程中需要 PPAR- α 的激活,而 LTB₄ 是 PPAR- α 的天然配体,可激活 PPAR- α ,促进调节和脂质稳态有关酶基因的表达,这些产物的表达和脂肪酸及其衍生物如花生四烯酸的降解有关。因此,推测 LTB₄ 可能通过负反馈机制激活 PPAR- α ,刺激自身的代谢和失活。因此,增强 PPAR- α 功能、增加受体水平或激活该受体的物质都可能产生抗炎作用。

皮脂腺细胞参与皮肤免疫

人体免疫系统分为天然免疫和获得性免疫,目前认为这两种机制可能都参与了痤疮炎症的发生。痤疮丙酸杆菌诱导人体产生抗体,所产生的获得性免疫作用在痤疮炎症的维持中起了重要作用。近年在皮脂腺细胞和角质形成细胞表面发现了 Tolls 样受体 (Toll like receptors, TLR) 2、TLR4、CD1 及 CD14 的表达^[7],提示皮脂腺细胞和角质形成细胞具有介导天然免疫反应的能力,并与痤疮炎症启动过程有关。

TLR2、TLR4 可识别多种病原微生物如细菌、真菌及分枝杆菌的产物,激活转录核因子 κ B (nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B),从而促进某些促炎症因子、酶类、黏附分子及抗微生物肽基因的转录。在 CD14 的协同作用下,痤疮丙酸杆菌和/或脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS) 可刺激角质形成细胞和皮脂腺细胞表达 TLR2 和 TLR4 及分泌 IL-6、IL-8 和 IL-12 等炎症因子。CD1 分子代表了一个保守的细胞表面糖蛋白家族,其作用是递呈非肽类抗原给 T 细胞,CD1 包括 a、b、c、d、e 5 个家族成员,其中 CD1d 的作用是递呈脂质抗原给自然杀伤性 T (nature kill T, NKT) 细胞,NKT 细胞活化后不需要致敏即可分泌大量的细胞因子,从而激活先天和获得性免疫系统。皮肤尤其是表皮和毛囊是富含脂质的部位,在痤疮炎症中,CD1d 可能递呈来自毛囊皮脂腺单位的异常的脂质,从而刺激 NK 细胞分泌细胞因子,这些细胞因子进一步激活 T 细胞及先天性免疫系统。

近年研究显示几种炎症因子和痤疮炎症有关,如促 IL-1、IL-6、IL-8 和 TNF- α 等^[4]。其中研究较多的是 IL-1 α ,IL-1 α 在痤疮患者粉刺中及未受刺激的人皮脂腺细胞均有大量表达,并且 IL-1 α 体外具有诱导毛囊皮脂腺导管角化异常和介导真皮炎症形

成作用。这种表达不受人体的正常菌群如痤疮丙酸杆菌、表皮葡萄球菌、糠秕马拉色菌及非特异性细菌产物 LPS 的影响,提示可能有某种内源性机制导致人毛囊皮脂腺表达 IL-1 α ,而不是由细菌抗原引起的^[8,9]。

综上,痤疮是多因素导致的疾病,发病机制复杂。痤疮丙酸杆菌是痤疮发生的外源性因素,而由体内神经和内分泌系统所支配的皮脂腺及其调控分泌的脂质等因素被认为是痤疮发生的内源性因素。炎症反应是痤疮最主要的病理过程,其发生机制近年来倾向于早期炎症可能是某种内源性因素的作用,而痤疮丙酸杆菌则在痤疮炎症维持过程中起主要作用。相关研究的深入开展将使痤疮发病机制得到进一步地揭示,从而为更有效地治疗痤疮奠定新的理论基础,获得更多的治疗靶位。

参 考 文 献

- [1] Zouboulis CC. Human skin :an independent peripheral endocrine organ [J]. Horm Res ,2000 ,54 :230-242.
- [2] Deplewski D ,Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development [J]. Endocr Rev ,2000 ,21(4) :363-392.
- [3] Fritsch M ,Orfanos CE ,Zouboulis CC. Sebocytes are the key regulators of androgen homeostasis in human skin [J]. J Invest Dermatol ,2001 ,116(5) :793-800.
- [4] Bohm M ,Luger TA. The pilosebaceous unit is part of the skin immune system [J]. Dermatology ,1998 ,196 :75-79.
- [5] Zouboulis CC. Is acne vulgaris a genuine inflammatory disease [J]?Dermatology ,2001 ,203(4) :277-279.
- [6] Akamatsu H ,Niwa Y ,Matsunaga K . Effect of palmitic acid on neutrophil functions *in vitro* [J]. Int J Dermatol ,2001 ,40(10) :640-645.
- [7] Koreck A ,Pivarsci A ,Dobozy L , *et al.* The role of innate immunity in the pathogenesis of acne [J]. Dermatology ,2003 ,206 :96-105.
- [8] Guy R ,Kealey T. Modelling the infundibulum in acne [J]. Dermatology ,1998 ,196 :32-37.
- [9] Zouboulis CC ,Xia L ,Akamatsu H , *et al.* The human sebocyte culture model provides new insights into development and management of seborrhoea and acne [J]. Dermatology ,1998 ,196 :21-31.

(2006-11-01 收稿)