

功效性化妆品在皮肤屏障修复中的功能

赖 维

中山大学附属第三医院皮肤科



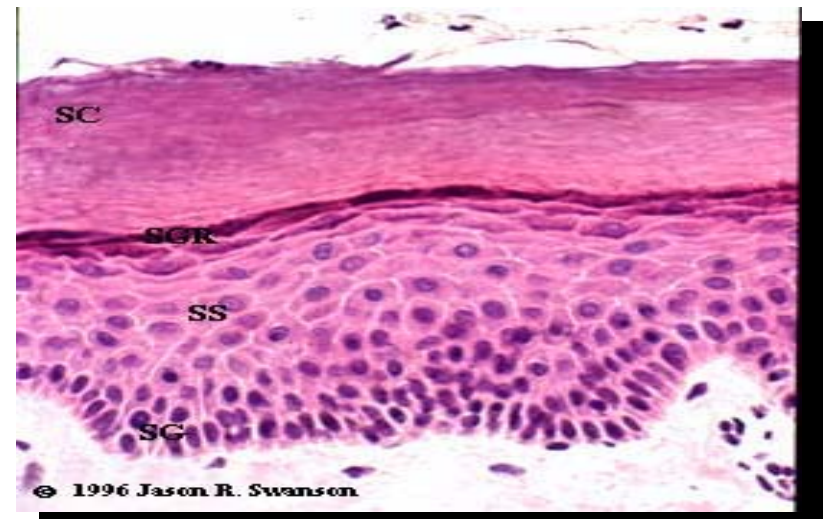
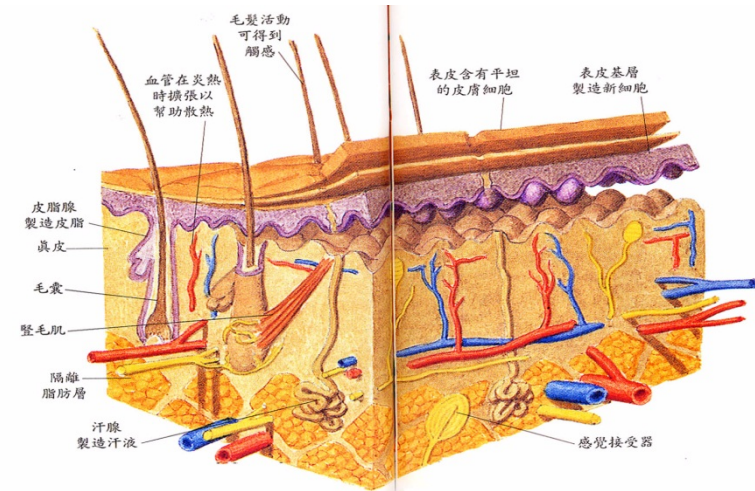
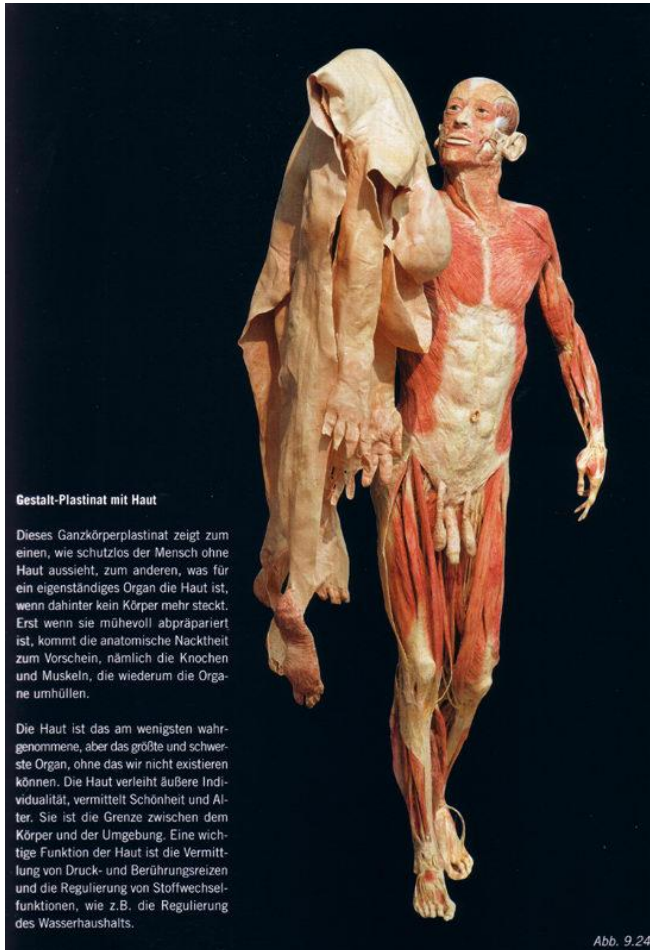
演讲内容

- 皮肤的屏障功能
- 皮肤屏障功能的物质基础
- 皮肤屏障功能损伤（或缺陷）与问题皮肤和皮肤病
- 功能性化妆品在皮肤屏障功能修复中的作用
- 展望

皮肤的屏障功能



皮肤的基本结构



皮肤屏障(Skin barrier)

- 存在于区分人体与外界的角质层内，由蛋白质和脂质组成的复合结构物
- 防止水分流失、保护皮肤免受外部物质影响
- 由角质细胞、细胞间脂质、角化粒（corneodesmosome）组成
- 连接角质细胞的细胞间脂质在表皮中合成，由神经酰胺（45%）、胆固醇（25%）、脂肪酸（15%）等组成
- 砖头及灰浆（Bricks and mortar）形式
 - ◆ 用砖头和灰浆比喻角质细胞和细胞间脂质

表皮的砖墙学说—角质形成细胞间质形成紧密连接，皮肤屏障功能正常，保证不丢失水分，免受外界因素侵犯

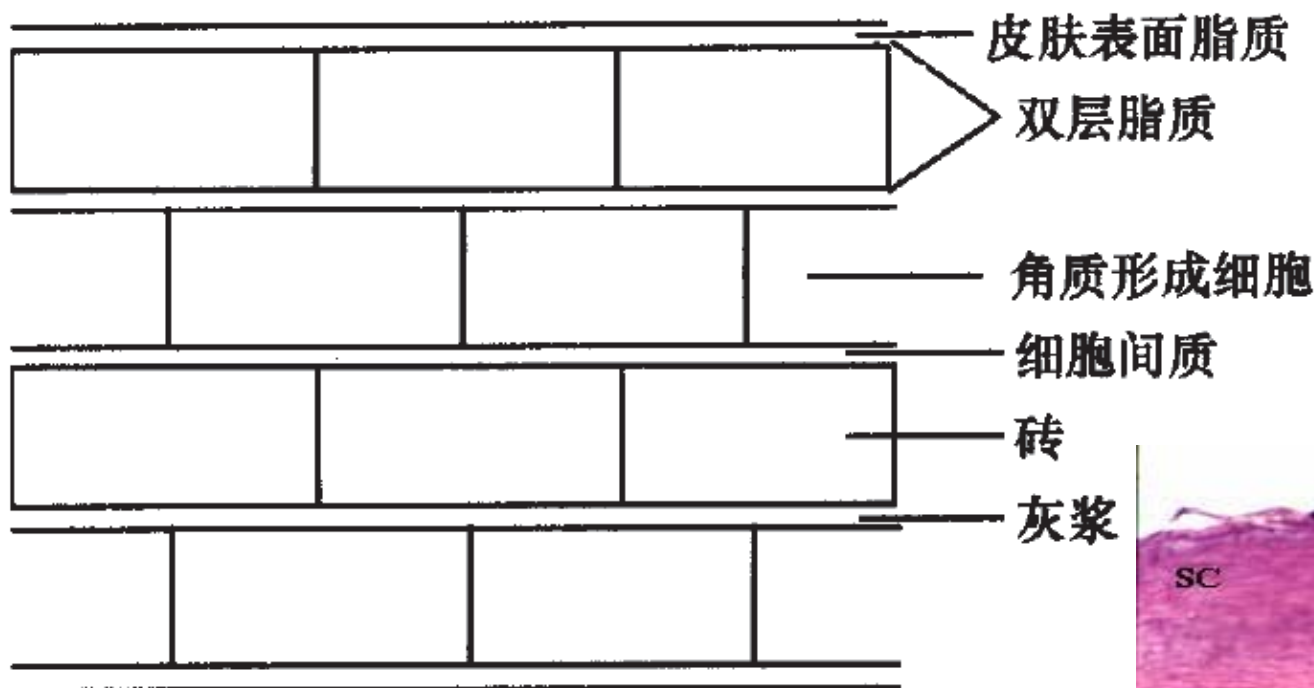


图2 表皮的砖墙学说

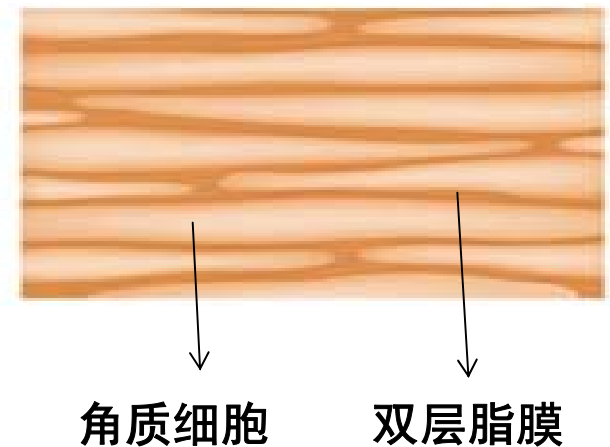


表皮屏障的主要作用

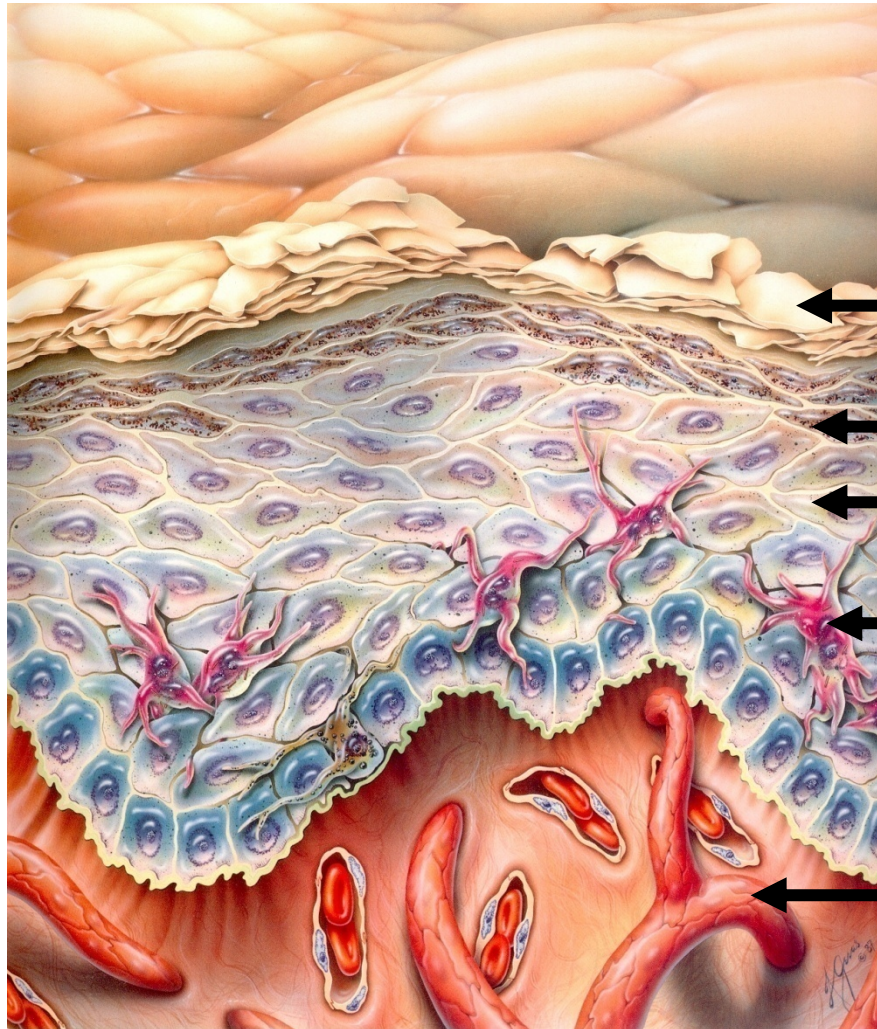
- 提供了对外部刺激和病原体的保护屏障
- 调节从体内经皮水分流失 (TEWL)

正常表皮屏障有赖于：

- 结构良好的角质细胞（砖）
- 不间断的脂质层（砂浆）
- 脂质基质有明确双层结构



正常皮肤：一种屏障



Physical barrier

Chemical barrier

Cellular barrier

Immunological barrier 1

Immunological barrier 2

皮肤屏障功能的物质基础



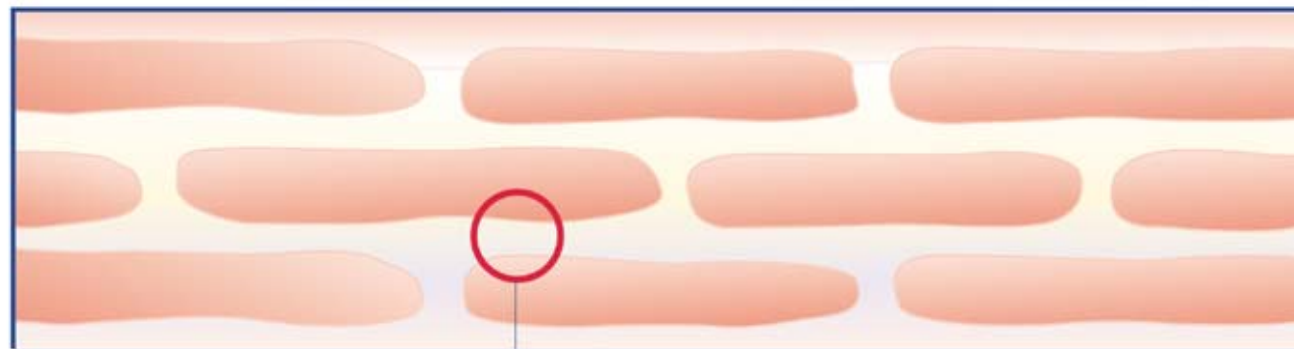


角质层——皮肤屏障的关键

- 角质层的厚度依部位而不同，约5—20层细胞，厚约10—15 μ m，掌跖部位可达40—50层，厚达数毫米
- 结构：由退化的角质形成细胞层叠交错构成
- 组成：丝聚蛋白、兜甲蛋白、内被蛋白等相互交联，成为不溶性致密结构，角质鞘之间为脂类，形成砖墙样结构（TGase发挥重要作用）
 - 角化桥粒把角质层的角质细胞固定住，代表了“砂浆”的凝聚力
 - 如角质层丧失，不显性失水可增加10倍以上，营养物质、电解质丢失，外来微生物易于侵入



表皮屏障



Brick-mortar model
of the skin
(horny layer)

Cell plasma

Intercellular
space

Plasma membrane

Lipids

Water

Cholesterol

Glucosylceramides

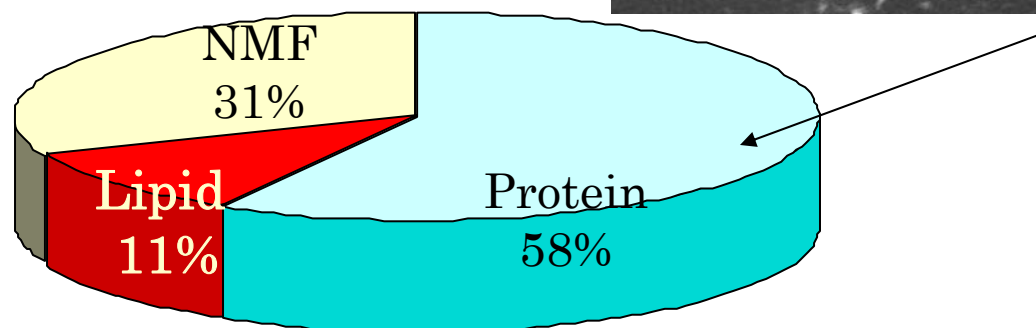
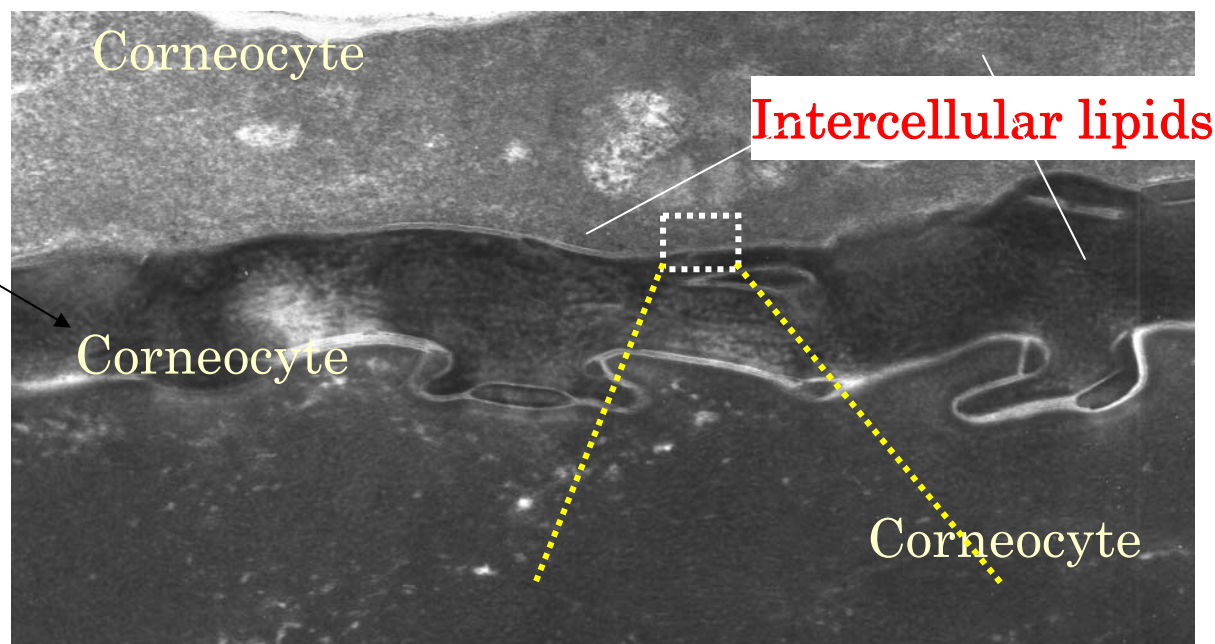
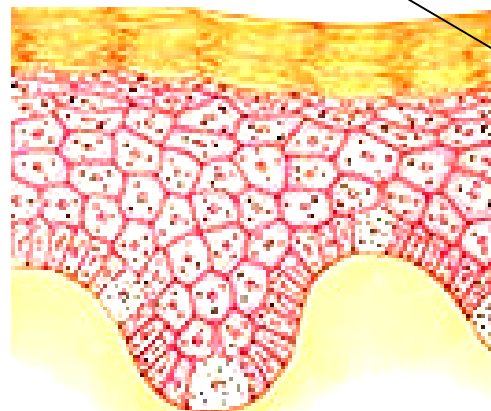
Free fatty acids

Lipid layer

Ceramides 41%



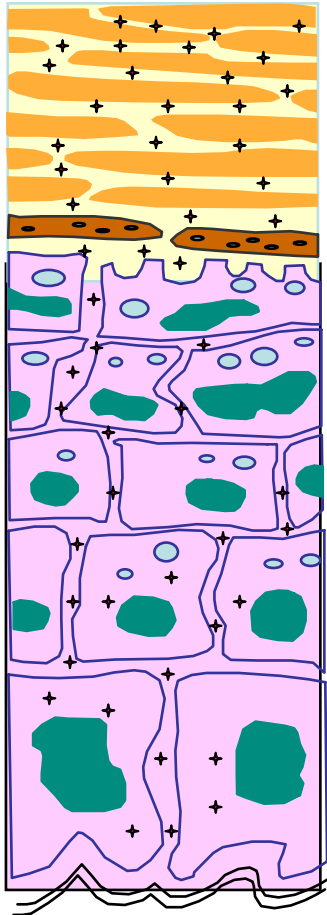
皮肤角质层的超微结构及生化组成



TEM

■ 有三种成分构筑了表皮的屏障

- ◆ 表皮的各种蛋白质（特别是角蛋白）
- ◆ 细胞内及细胞间的脂质
- ◆ 皮肤表面的皮脂膜（水化膜）



蛋白质终末分化及其屏障作用

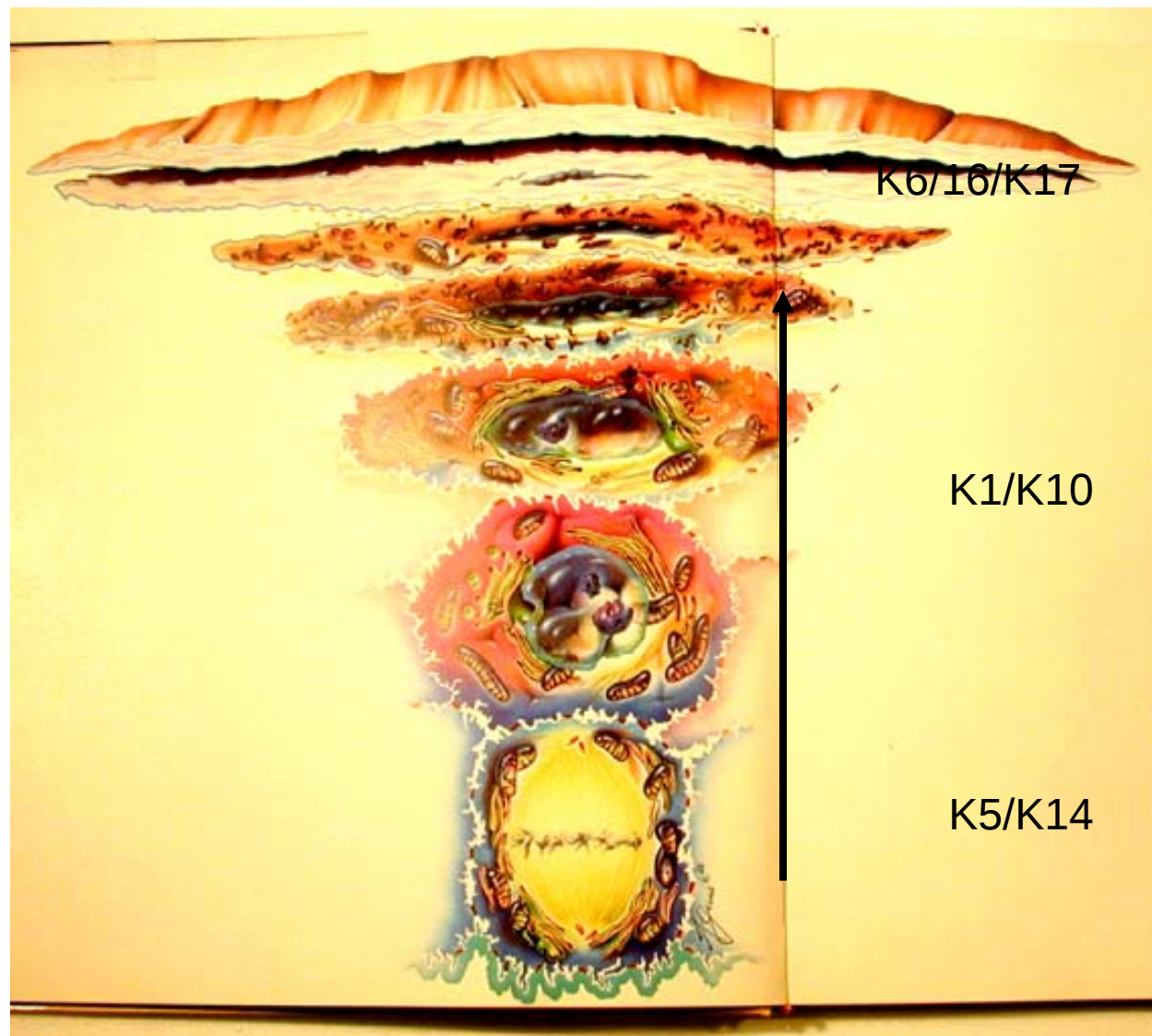
Terminal Differentiated Protein and Skin Barrier



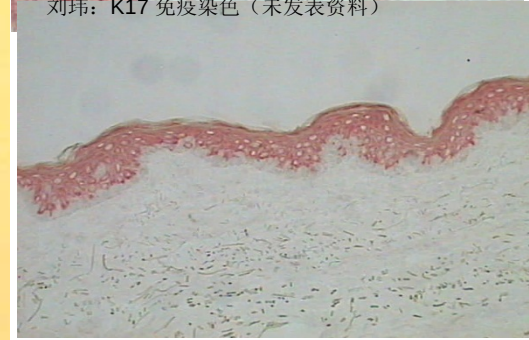
角蛋白分化表达：角质细胞纤维支架形成

Dermatology

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



刘玮: K17 免疫染色 (未发表资料)

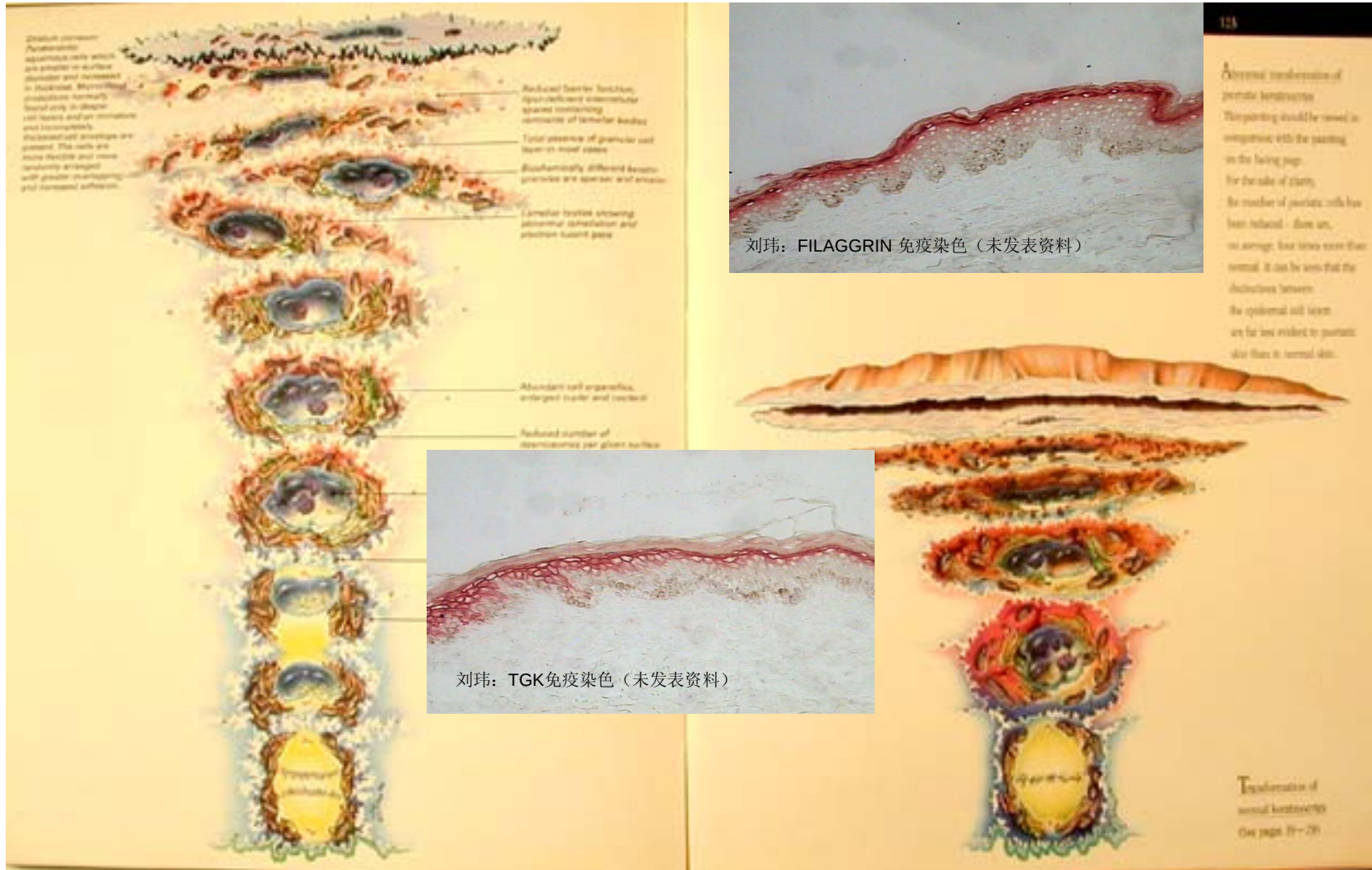


刘玮: K10 免疫染色 (未发表资料)



刘玮: K5 免疫染色 (未发表资料)

中间丝相关蛋白分化表达：角质套膜形成





表皮屏障

Dermatology

The Third Affiliated Hospital

of Sun-Yat Sen University

Guangzhou, Guangdong

China

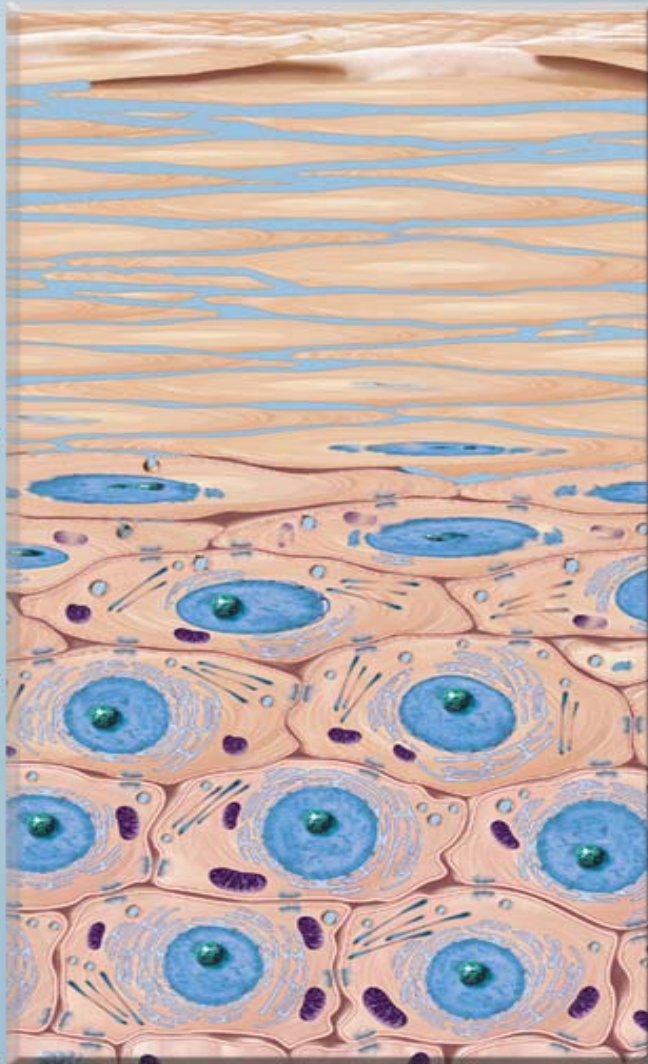
Stratum
corneum

Stratum
compactum

Stratum
granulosum

Upper
Stratum
spinosum

Stratum
spinosum



Free amino acids → Other
NMF's
(Natural
Moisturizing
Factors)

Stable filaggrin → Keratin
network

Filaggrin

Phosphatases
Proteases

Profilaggrin synthesis

Keratin synthesis



表皮细胞终末分化：角质层形成

角质层的功能

Table 10.1 Protective functions of mammalian stratum corneum

Function

Permeability barrier*

Initiation of inflammation (cytokine activation)*

Cohesion (Integrity) → Desquamation*

Antimicrobial barrier (innate immunity)*

Mechanical (impact and shear resistance)

Toxic chemical/antigen exclusion

Selective absorption

Hydration

UV barrier

Psychosensory interface

Thermal barrier

Localization

Extracellular

Corneocyte (and granular cell)

Extracellular

Extracellular

Corneocyte

Extracellular

Extracellular

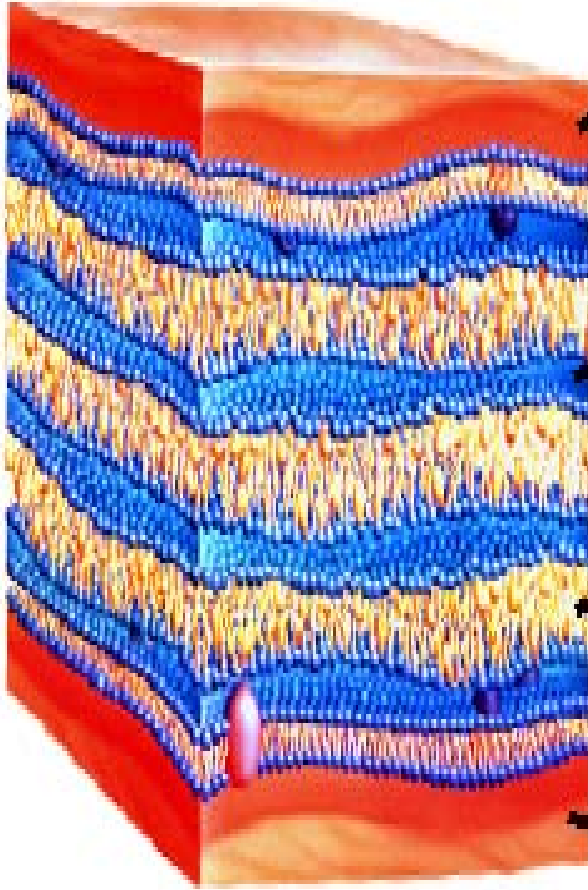
Corneocyte

Corneocyte

Unknown

Unknown

*Regulated by SC pH.



结构性脂类及其屏障作用

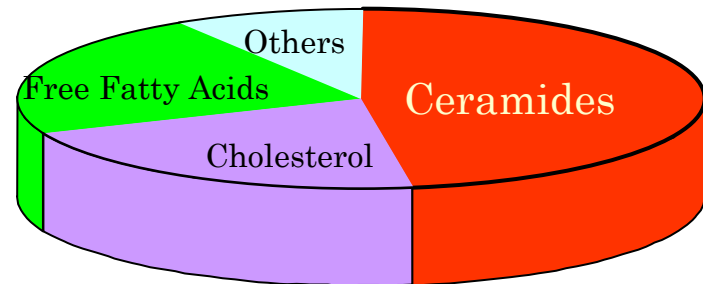
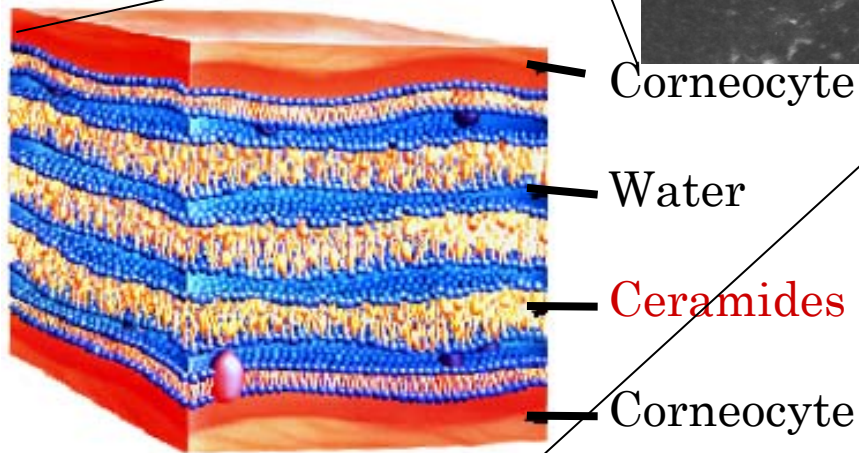
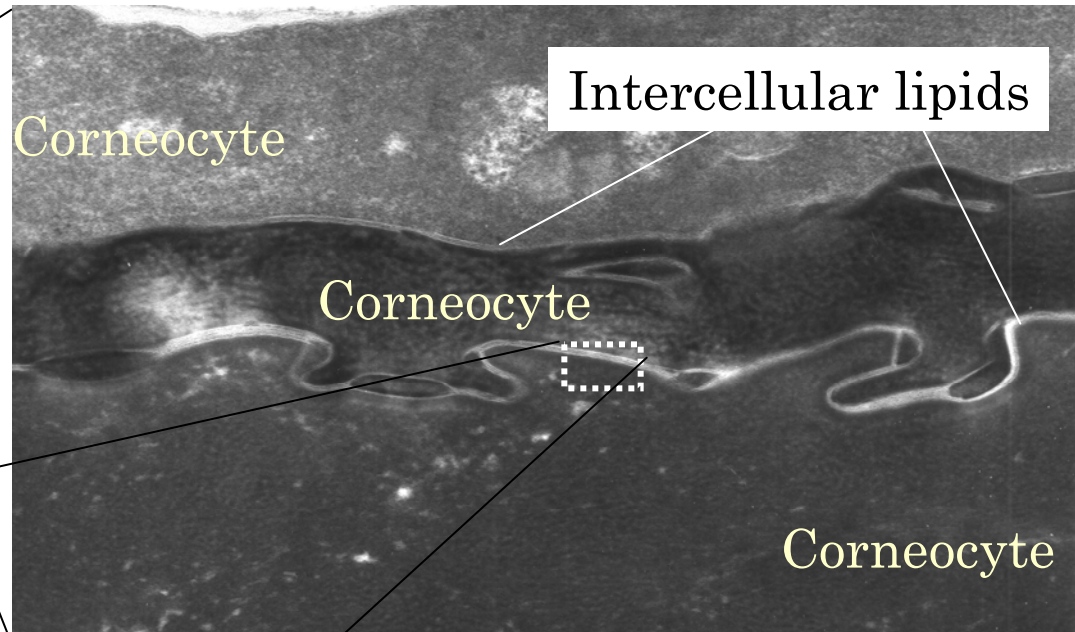
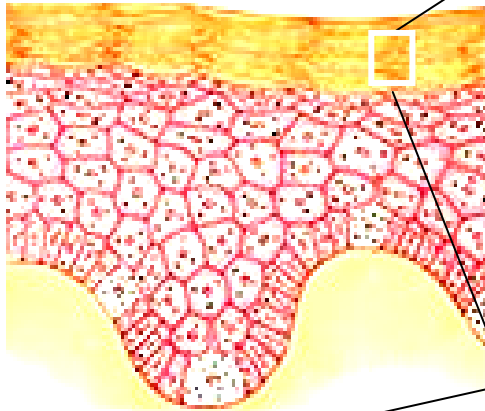
Constitutional Lipids and Skin Barrier



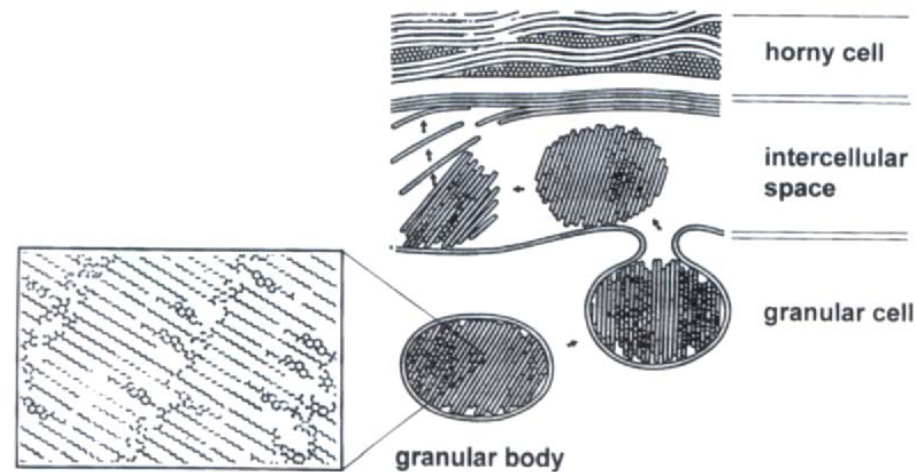
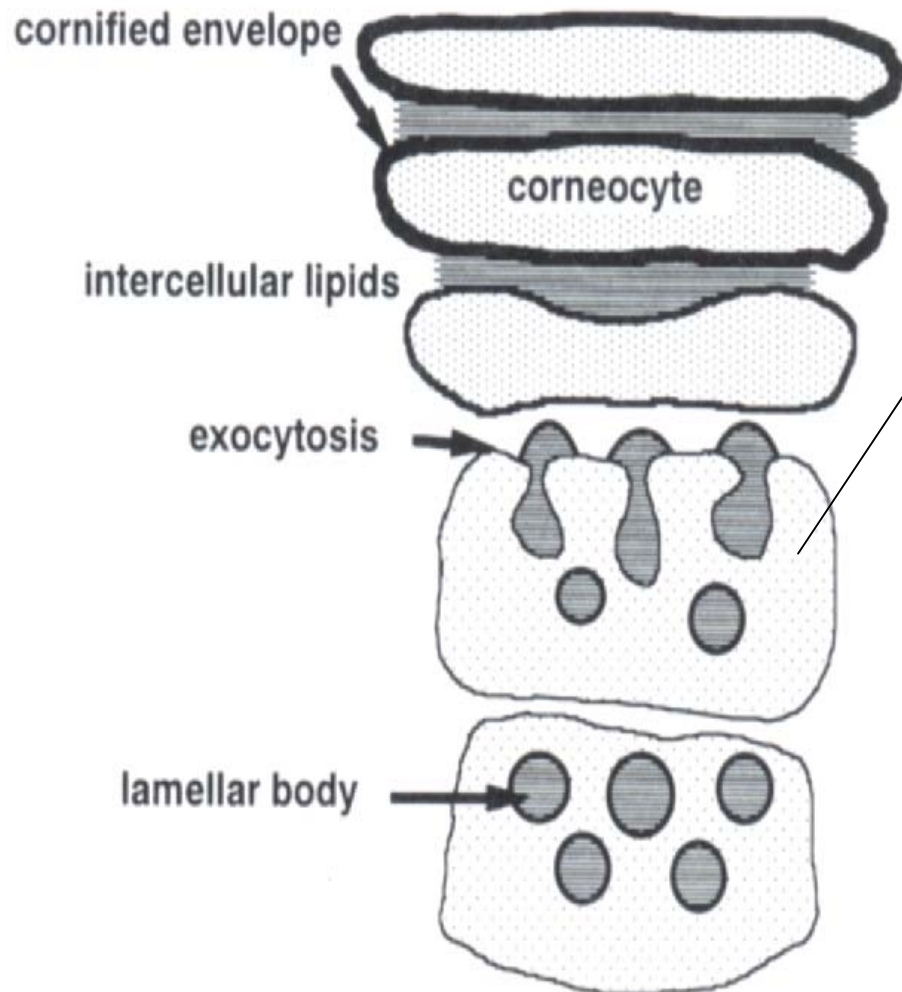
Intercellular Lipids Localize between Corneocyte

Dermatology

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



Role of Lipids in Skin Barrier Function



细胞间脂质形成及颗粒细胞塌陷

板层小体与细胞膜融合及胞吐

棘细胞内合成板层小体

结构性脂类的合成过程

表皮分化和角化过程中脂质成分的变化 (重量%)

成分	基底层/棘层 (n=5)	颗粒层 (n=7)	角质层 (n=4)
极性脂质	44.5 ± 3.4	25.3 ± 2.6	4.9 ± 1.6
胆固醇硫酸盐	2.6 ± 3.4	5.5 ± 1.3	1.5 ± 0.2
中性脂质	51.0 ± 4.5	56.5 ± 2.8	77.7 ± 5.6
游离固醇	11.2 ± 1.7	11.5 ± 1.1	14.0 ± 1.1
游离脂肪酸	7.0 ± 2.1	9.2 ± 1.5	19.3 ± 3.7
甘油三酯	12.4 ± 2.9	24.7 ± 4.0	25.2 ± 0.9
固醇/蜡酯 ^a	4.9 ± 1.1	4.6 ± 1.0	4.8 ± 2.0
角鲨烯	4.9 ± 1.1	4.6 ± 1.0	4.8 ± 2.0
n-烷基	3.9 ± 0.3	3.8 ± 0.8	6.1 ± 2.6
鞘脂	7.3 ± 1.0	11.7 ± 2.7	18.1 ± 2.8
葡萄糖苷(脂)酰鞘 氨醇	3.5 ± 0.3	5.3 ± 0.2	微量
神经酰胺	3.8 ± 0.2	8.8 ± 0.3	18.1 ± 0.4
合计	99.1	101.1	99.3

脂质的合成

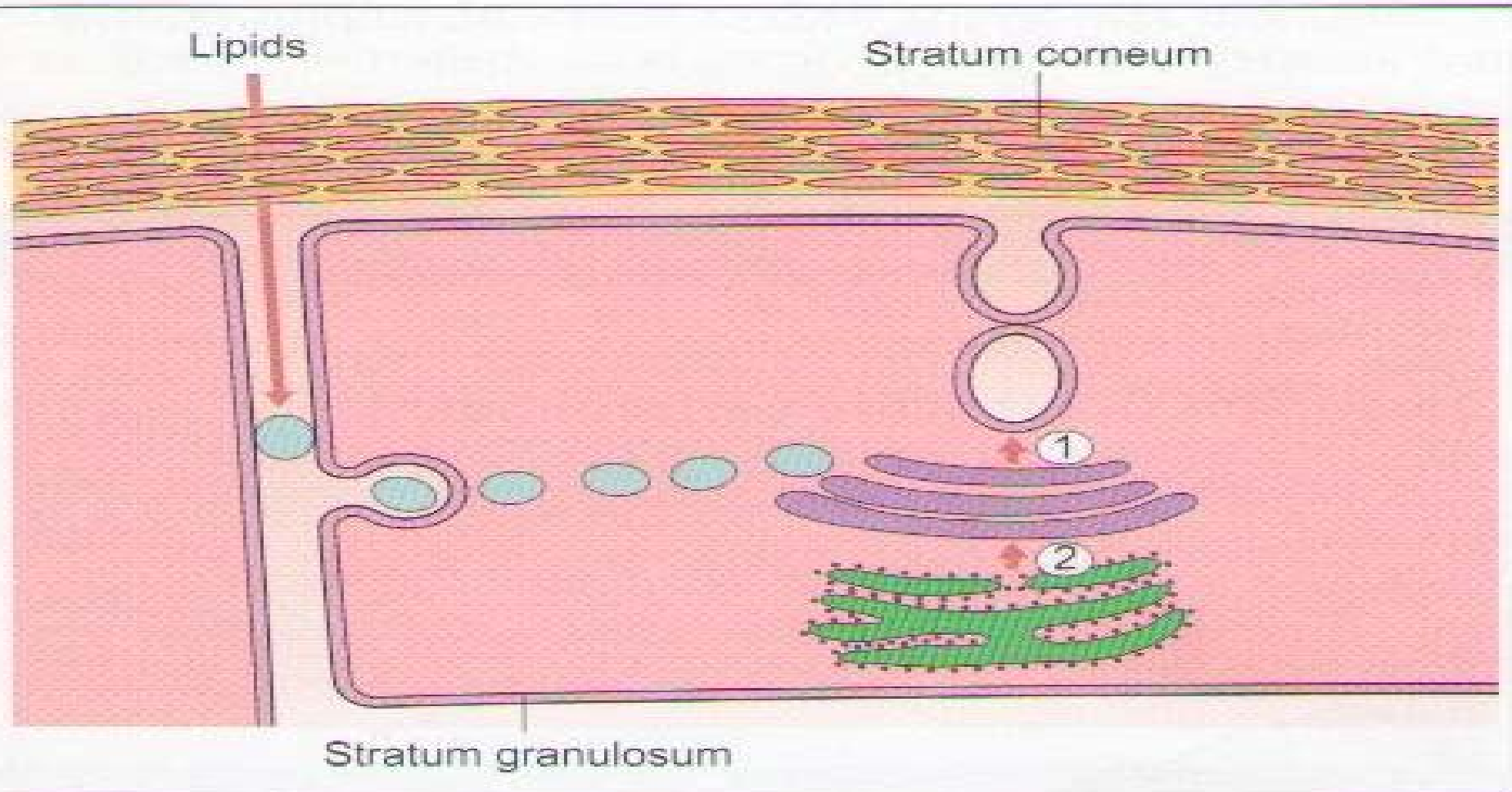


Fig. 10.4 Physiologic lipids traverse the stratum corneum, enter the nucleated cell layers, targeting the lamellar body secretory system



脂质层的改变致使皮肤屏障功能降低 ， 角质层失水增加. (*Cork MJ 1997*)

H₂O

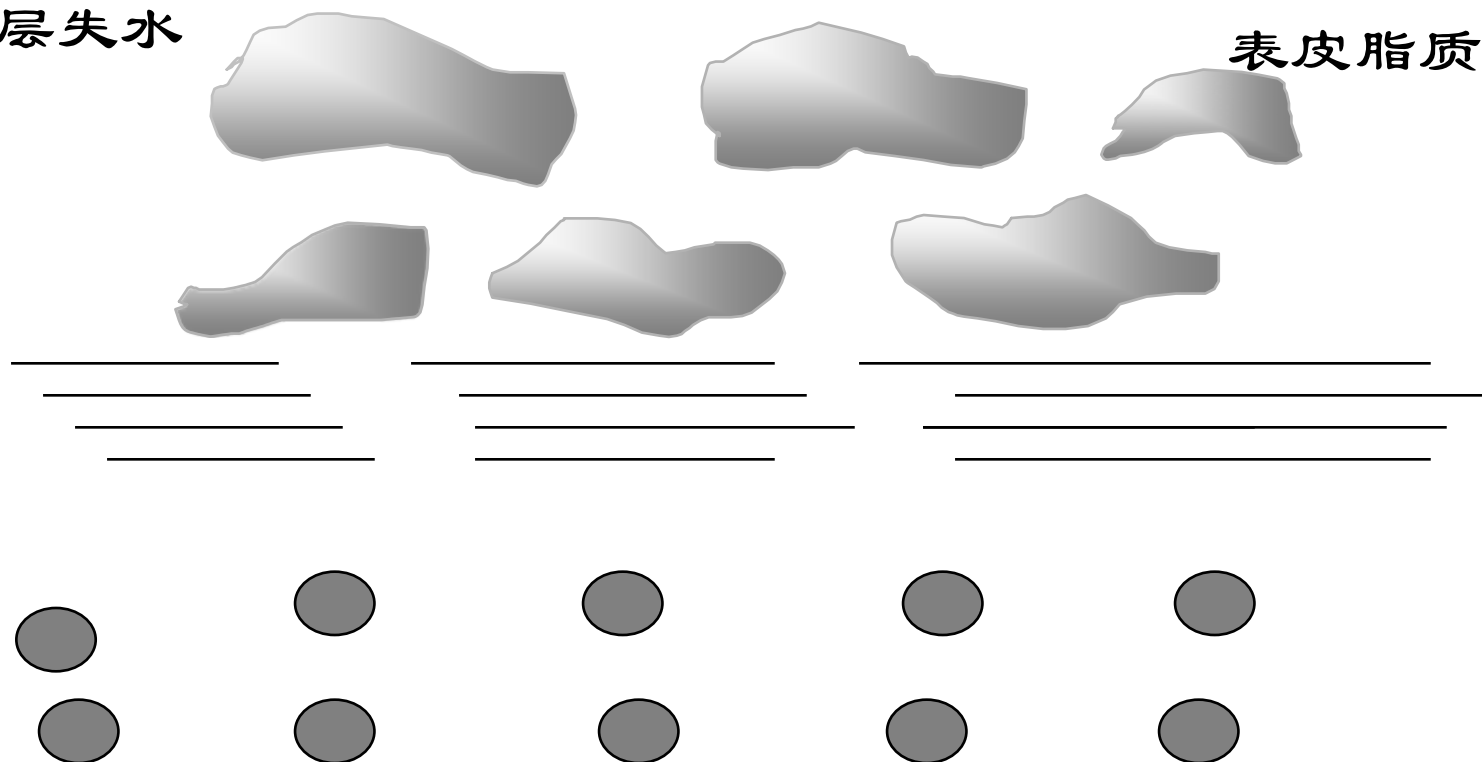
H₂O

H₂O

H₂O

角质层失水

表皮脂质改变





皮肤脂质屏障 (LB)

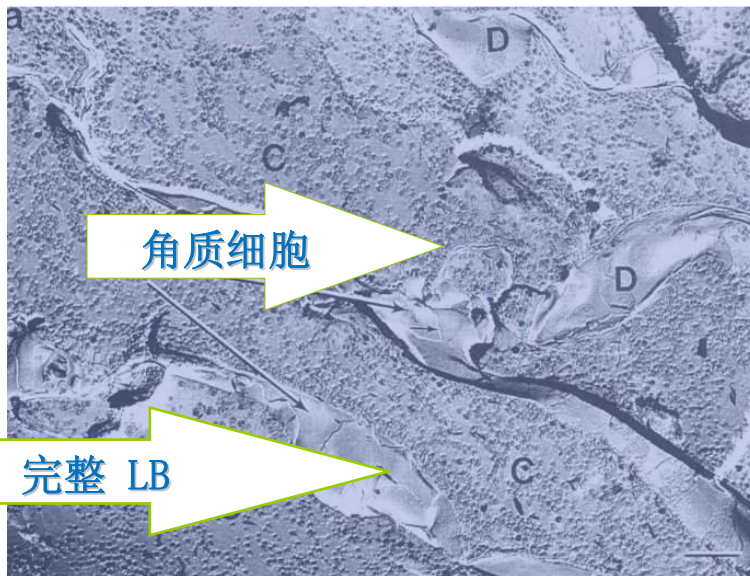
Dermatology
The Third Affiliated Hospital
of Sun-Yat Sen University
Guangzhou, Guangdong
China

电镜下观察

完整的脂质屏障



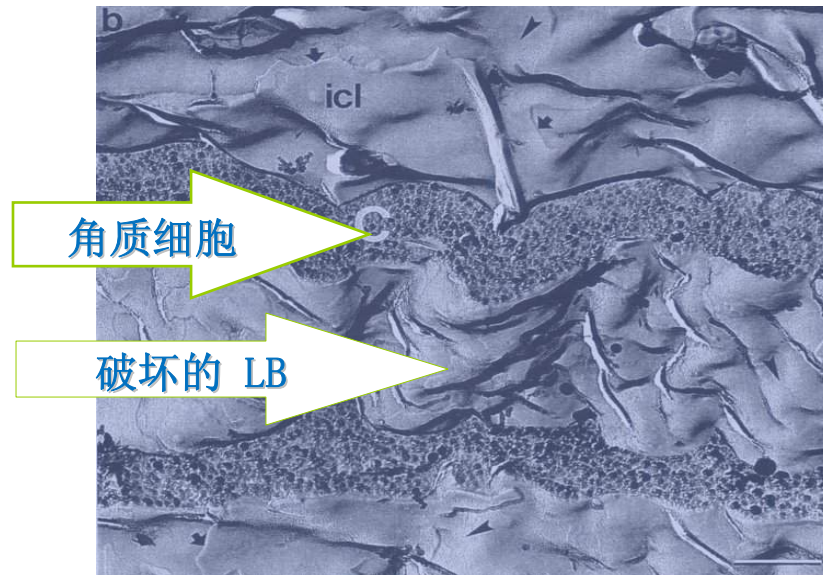
正常 TEWL



破坏的脂质屏障

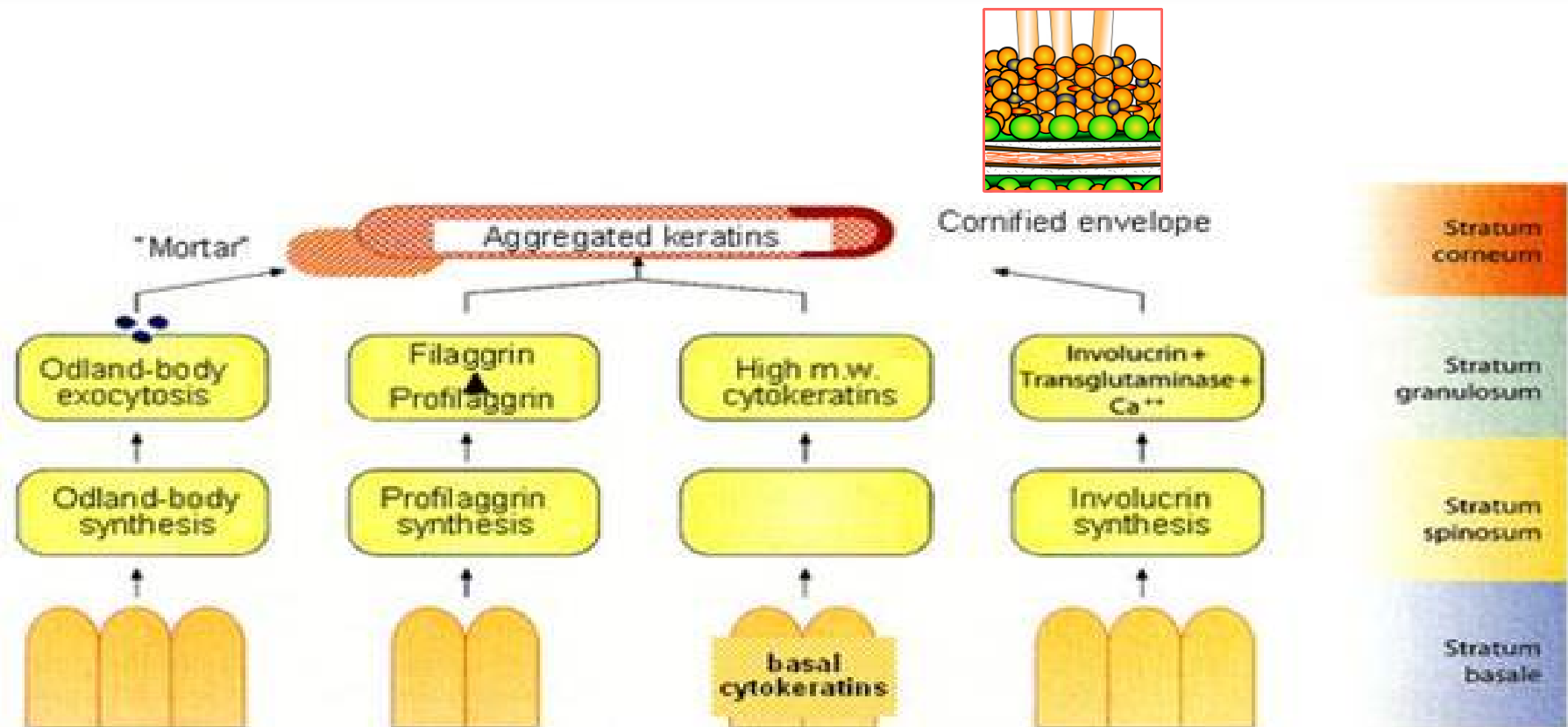


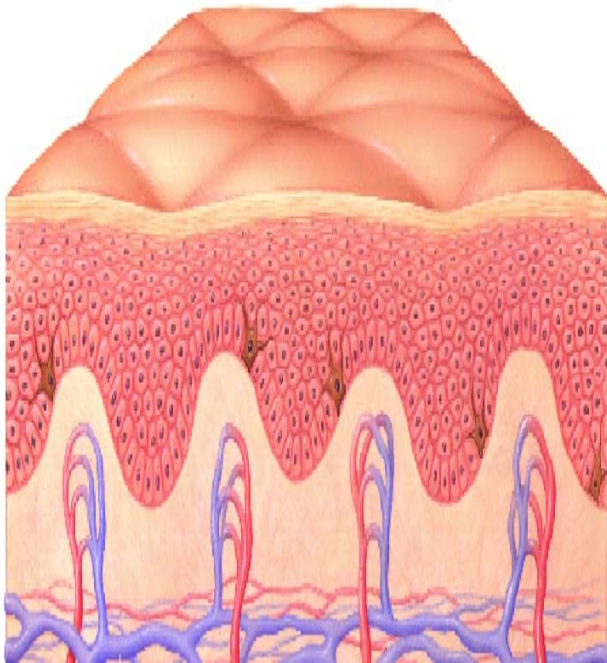
高度 TEWL





角质包膜和角蛋白、脂质双层的合成





皮肤水化膜及其屏障作用

Hydro-Lipid Membrane and Skin Barrier



皮肤表面脂膜 (Hydro-lipid film)

- 覆盖于皮肤表面，由皮脂、汗液和表皮细胞产生的脂类和其他物质形成的一种半透明的薄膜
- 主要成分为脂肪酸、固醇类、中性脂肪、游离氨基酸、乳酸、尿素等
- 游离氨基酸、乳酸盐、尿素等为天然保湿因子，可对皮肤起到保湿作用
- 脂膜的质和量受年龄、性别、个体差异、环境和洗涤等因素的影响

Cork MJ. The importance of skin barrier function. Journal of Dermatological Treatment (1997) 8;S7-S13.



皮脂与表皮脂类的组成差别

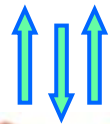
成分	皮脂 %	表皮脂类%
角鲨烯	12	缺乏
蜡脂	26	缺乏
甘油三脂	57.5	65
胆固醇脂	3.0	15
胆固醇	1.5	20



皮肤脂质屏障 (LB)

完整的皮脂屏障
“动态平衡”

皮脂屏障破坏



正常 TEWL



高度 TEWL

角质细胞

完整的 LB

破坏的 LB

破坏的 LB

⇒ “洗涤效应”

天然保湿因子的化学组成

物质名称	含量 (%)
氨基酸类	40
吡咯烷酮羧酸	12
乳酸盐	12
尿素	7.0
氨、尿酸、氨基葡萄糖、肌酸	1.5
钠	5.0
钙	1.5
钾	4.0
镁	1.5
磷酸盐	0.5
氯化物	6.0
柠檬酸盐	0.5
糖、有机酸、肽及未确定物质	8.5



皮肤表面pH值

- 健康皮肤偏酸性 (pH4.5—6.5) ;
- pH由皮脂膜的成分决定, 皮脂分泌多时pH值降低, 反之则升高;
- 不同年龄、皮肤类型、个体间有差异;

小结

■ 皮肤屏障 (Skin barrier)

- ◆ 存在于区分人体与外界的角质层内，由蛋白质和脂质组成的复合结构物
- ◆ 防止水分流失、保护皮肤免受外部物质影响
- ◆ 由角质细胞、细胞间脂质、角化粒 (corneodesmosome) 组成
- ◆ 连接角质细胞的细胞间脂质在表皮中合成，由神经酰胺 (45%)、胆固醇 (25%)、脂肪酸 (15%) 等组成
- ◆ 砖头及灰浆 (Bricks and mortar) 形式 (用砖头和灰浆比喻角质细胞和细胞间脂质)

■ 屏障结构的任何改变都会影响屏障功能

■ 许多的皮肤问题和皮肤病都与皮肤屏障功能改变相关

皮肤屏障功能损伤（或 缺陷）与问题皮肤和 皮肤病



因神经鞘脂（神经酰胺）含量引起的皮肤问题

皮肤状况	神经鞘脂代谢缺陷	神经鞘脂组成的改变
皮肤干燥症	原因不明	Ceramides微量减少
特应性皮炎	缺乏SMase及acylase	角质层ceramide减少
敏感性皮肤	Ceramidase活性上升	Ceramides减少
银屑病	原因不明	角质层Ceramide I减少
痤疮	原因不明	Ceramides减少

(Arch. Dermatol. Res 289, 1997)

皮肤脂化膜破坏：老年性皮肤瘙痒

皮脂缺乏或洗涤过度



皮肤脂化膜屏障破坏



角质层水分丢失

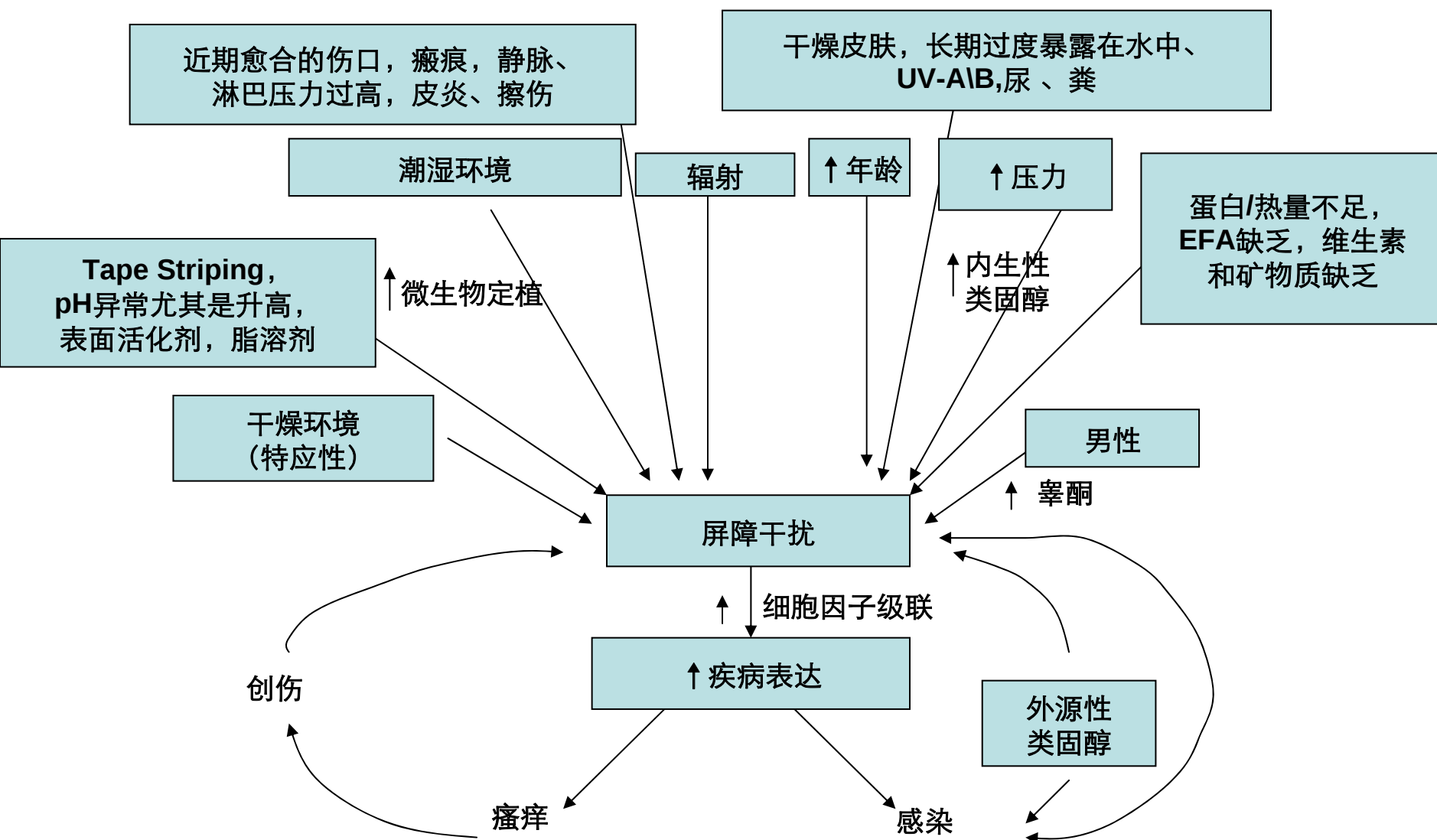


皮肤干燥、瘙痒

表皮屏障功能异常相关的疾病

- 特应性皮炎
- 银屑病
- 鱼鳞病
- 皮肤瘙痒症
- 痤疮
- 掌跖角化病
- 钱币状湿疹
- 脂溢性皮炎

皮肤屏障的破坏及影响因素





皮肤屏障功能及其相关因素

- 角质层厚度和结构完整性
- 角质层含水量
- 皮肤表面脂膜
- 皮肤表面pH值
- 皮肤免疫功能
- 皮肤细胞的营养与更新

Denda M, Tsuchiya T, Shoji K et al. Skin Barrier Function as a Self-Organizing System.
British J Dermatol 2000, 142,1007-1010

影响皮肤脂化膜的因素

- **年龄：**新生儿—儿童—青年—老年
- **性别：**男>女，女性绝经后急剧下降
- **种族：**有色人种>白种人
- **激素：**雌激素、雄激素、糖皮质激素
- **温度、湿度、营养等。**

皮肤屏障功能的检测



皮肤生理指标测定

■ Corneometer, 检测表皮角质层含水量





角质层含水量组成

- **固有结合水：约含5%，即使空气湿度为零，这部分水也不会散失**
- **次级结合水：角质层可结合40%的水分，称为次级结合水，这种结合水与角质层结合较为疏松，较容易水合，也易脱失**
- **游离水：游离水丧失更快**

Cork MJ. The importance of skin barrier function. Journal of Dermatological Treatment (1997) 8;S7-S13.



皮肤生理指标测定

TEWL，检测经表皮水分丢失情况，和表皮角质层含水量一起可以分析系列产品对于皮肤屏障功能的影响，以及保湿效果。



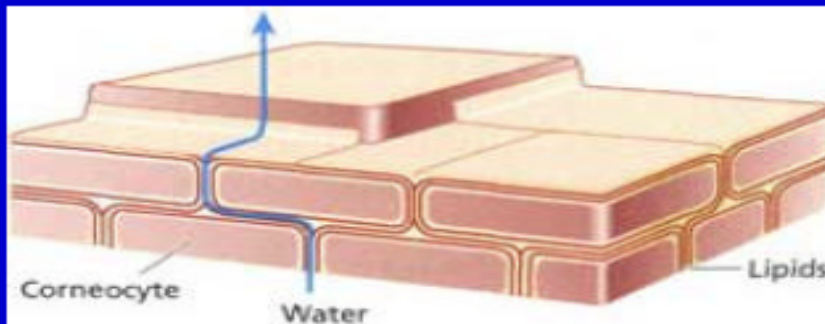


经表皮失水 (TEWL) —— 皮肤 屏障功能的指标

Dermatology
The Third Affiliated Hospital
of Sun-Yat Sen University
Guangzhou, Guangdong
China

Transepidermal Water Loss (TEWL) Primer

TEWL is the water loss through the intact SC.



Not through sweat glands.

Not through follicles.

Etc.

The barrier is not perfect. Some water can diffuse through it, from wet to dry. This transepidermal water can therefore be used as a measure of barrier function.

■ TEWL(transepidermal water loss, TEWL)

皮肤功能发生障碍时皮肤内的水分经皮肤 逸出称为经表皮失水

功能性化妆品在皮肤屏障功能修复中的作用



护肤品通过以下机制修复皮肤屏障功能

■ 蛋白质

- ◆ 直接补充
- ◆ 酶促作用
- ◆ 其它

■ 脂质

- ◆ 补充

■ 皮脂膜

- ◆ 模拟

■ pH值的调节

- ◆ 根据皮肤问题确定产品的pH值
- ◆ 提供一定范围的酸碱缓冲能力

■ 抗炎

- ◆ 添加符合法规的抗炎成分

修复皮肤屏障功能的策略



Table 10.3 Logical barrier repair strategies — clinical indications

Repair strategy

Clinical indication

Dressings

Vapor-permeable

Healing wounds

Vapor-impermeable

Keloids

Nonphysiologic lipids (NPL)

Petrolatum or lanolin

Radiation dermatitis or severe sunburn
Premature infants (aged <34 weeks)

**Physiologic lipids (PL):
Optimal molar ratio**

Cholesterol-dominant

Aging or photoaging

Ceramide-dominant

Atopic dermatitis

Free fatty acid-dominant

Neonatal skin, including psoriasis, diaper dermatitis (with added NPL)

Cholesterol-, ceramide-, or free fatty acid-dominant

Irritant contact dermatitis (with added NPL)
Glucocorticoid-treated (vehicle), psychological stress

Modified from Elias PM, Feingold KR 2001 Does the tail wag the dog? Role of the barrier in the pathogenesis of inflammatory dermatoses and therapeutic implications. Archives of Dermatology 137:1079–1081

对角质层脂质的新认识

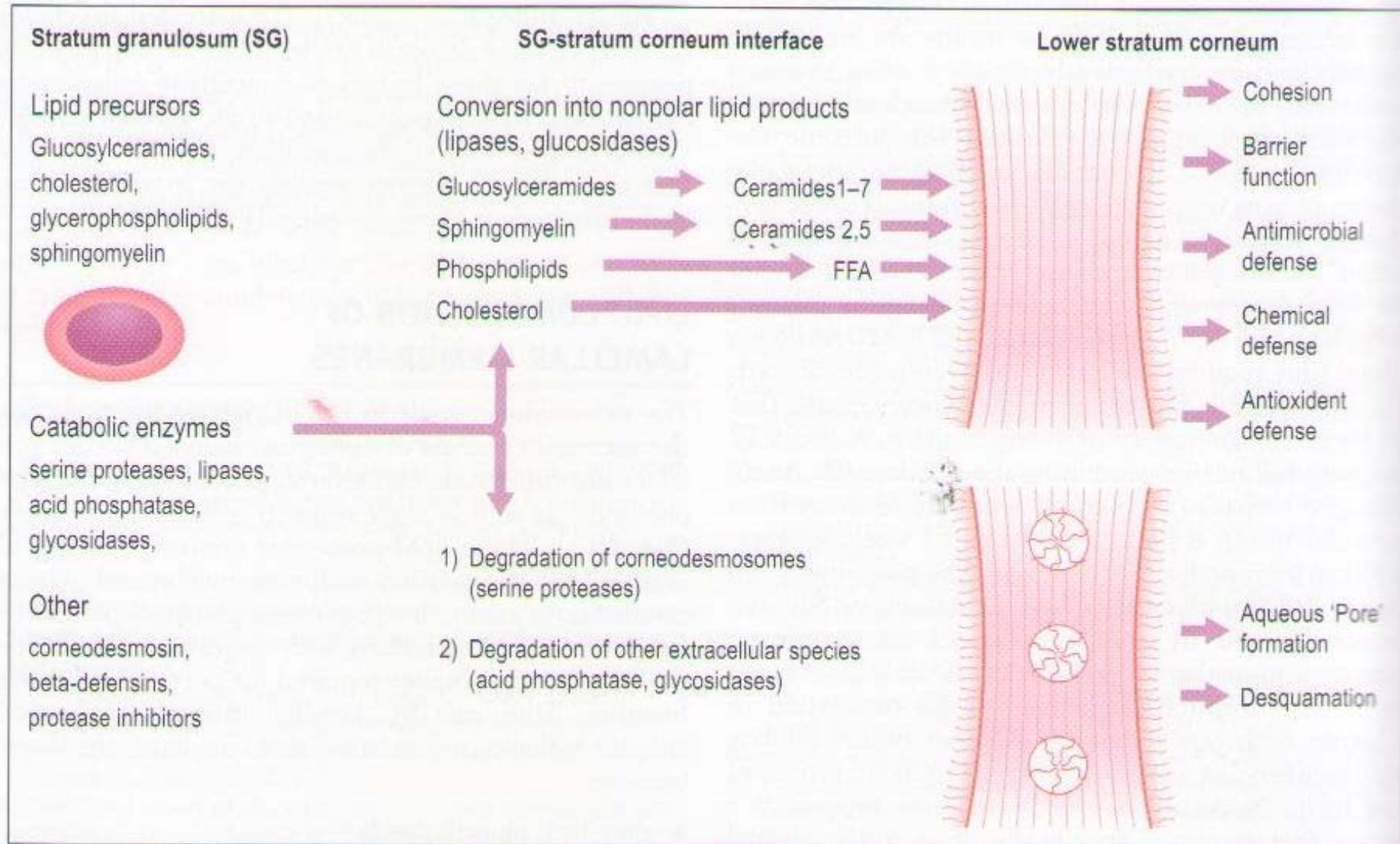


Fig. 10.1 Lamellar bodies deliver lipids and enzymes that mediate several key protective functions

生理性和非生理性脂质

Table 10.2 Barrier recovery after various topical treatments

Treatment (after acute perturbations)	Recovery (%)			
	45 minutes	2 hours	4 hours	8 hours
Air exposure or vehicle	15	25	35	55
Physiologic lipids* (incomplete)	15	20	25	35
Physiologic lipids (optimal)	10	55	75	90
Physiologic lipids (equimolar)	15	25	35	55
Petrolatum	50	50	50	40
Physiologic lipids* + petrolatum*	55	70	90	95

*Optimal.

Optimal molar ratio: 3:1:1 (ceramides : free sterols : free fatty acids).

Equimolar ratio: 1:1:1.

关于脂质成分的配搭

- 最佳的脂质的比例是神经酰胺：游离脂肪酸：胆固醇=3：1：1
- 但不是所有的情况下这个比例都是合适的
 - ◆ 不同年龄应该不一样
 - ◆ 不同的皮肤问题应该不一样
- 生理脂质配搭非生理脂质的作用更好
- 注意皮肤表面的皮脂与细胞间和细胞内脂质的区别

Table 10.4 Effects of physiologic lipid mixtures on barrier recovery in young versus aged human skin

Physiologic lipids	Young	Aged
Single lipid	Delays	Accelerates (cholesterol only)
Triple lipids (equimolar)	No change	Accelerates
Triple lipids (optimized): Fatty acid-dominant Ceramide-dominant Cholesterol-dominant	Accelerates Accelerates Accelerates	Delays Not studied Accelerates

Physiologic lipids = free fatty acids, cholesterol, ceramides.
Modified from Zettersten EM, Ghadially R, Feingold KR, Crumrine D, Elias PM 1997 Optimal ratios of topical stratum corneum lipids improve barrier recovery in chronologically aged skin. *Journal of the American Academy of Dermatology* 37:403–408

Table 10.3 Logical barrier repair strategies — clinical indications

Repair strategy

Clinical indication

Dressings

Vapor-permeable

Healing wounds

Vapor-impermeable

Keloids

Nonphysiologic lipids (NPL)

Petrolatum or lanolin

Radiation dermatitis or severe sunburn
Premature infants (aged <34 weeks)

**Physiologic lipids (PL):
Optimal molar ratio**

Cholesterol-dominant

Aging or photoaging

Ceramide-dominant

Atopic dermatitis

Free fatty acid-dominant

Neonatal skin, including psoriasis, diaper dermatitis (with added NPL)

Cholesterol-, ceramide-, or free fatty acid-dominant

Irritant contact dermatitis (with added NPL)
Glucocorticoid-treated (vehicle), psychological stress

Modified from Elias PM, Feingold KR 2001 Does the tail wag the dog? Role of the barrier in the pathogenesis of inflammatory dermatoses and therapeutic implications. Archives of Dermatology 137:1079–1081

关于皮肤屏障功能修复产品

- 由于皮肤屏障功能破坏的主要表现是角质层含水量的下降及TEWL的增加，导致皮肤的干燥，因此保湿剂起重要作用
- 影响皮肤屏障功能的因素有很多，但脂质无疑起十分重要的作用
- 理想的皮肤屏障功能修复产品要针对皮肤屏障功能缺陷的各个环节
- 由于不同的皮肤问题和皮肤病皮肤屏障功能缺陷的原因不同，故产品不应该是单一化的

■ **保湿产品与药物配搭效果更佳**

单独使用激素和联合使用保湿剂的效果比较

Dermatology

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

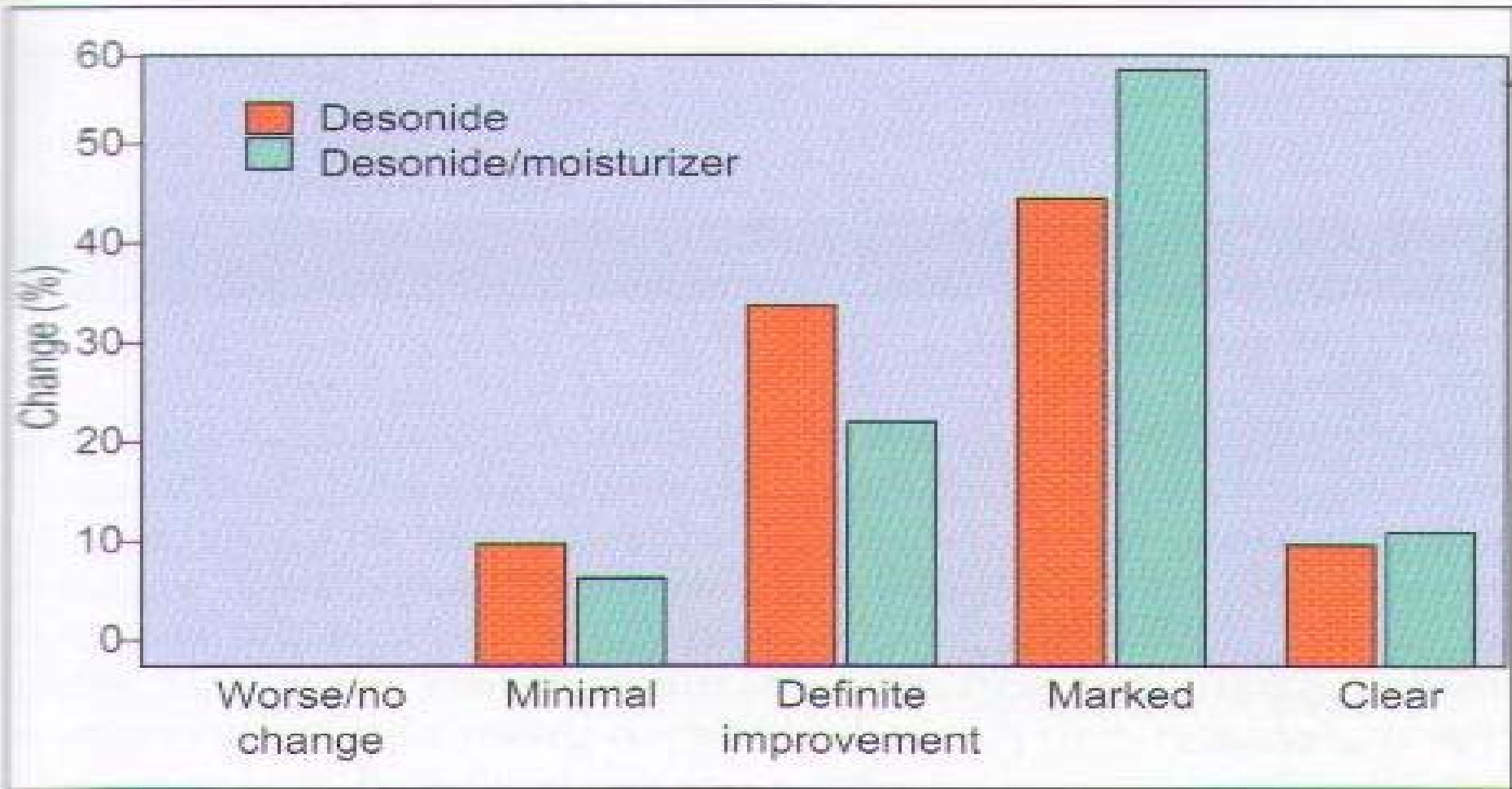


Fig. 14.1 Physicians' global assessment of improvement with a topical corticosteroid alone versus a moisturizer in combination with a topical corticosteroid

展望



- 许多皮肤问题和皮肤疾病的产生与皮肤屏障功能破坏或缺陷有关
- 皮肤屏障功能的修复是问题皮肤及皮肤病治疗的重要靶目标
- 护肤品与药品间有越来越多的共同点，两者间的界限越来越模糊
 - ◆ 药品在保证疗效的基础上寻求更大的安全性，而护肤品在保证安全的前提下追求更高的功效
 - ◆ Cosceuticals最终会被各方认可
 - ◆ 两者的配合使用将成为趋势
- 毫无疑问，今后的药品和护肤品的一个重要的宣称是皮肤屏障功能的修复

- **帮助穿透皮肤保障，使活性成分达到作用部位的方法**
 - ◆ 透皮吸收剂
 - ◆ 辅助器械
 - ◆ 新的传输体系
- **更加有效的修复成分**
- **更加好的配方组合**
- **功效研究更被重视，方法向医学的方法靠拢**

谢谢各位!

