



神经酰胺在治疗皮肤疾病方面的研究进展

郑华生¹, 邱洪茂¹, 郑淑吟¹, 赵福会¹, 李枚轩¹, 邱翠萍¹, 杜克斯^{1,2}

(1.广州增城森森生物技术有限公司研发部, 广东广州, 51000

2.贵州医科大学贵州省化学合成药物研发利用工程技术研究中心 & 精准医学皮肤研究中心, 贵州贵阳, 561113)

DOI:10.61369/CDCST.2025030023

摘 要: 神经酰胺作为角质层的主要脂质成分(约占30%~50%), 是皮肤屏障功能的关键成分。其独特的“亲水头部—疏水尾部”分子结构, 协同胆固醇与游离脂肪酸形成层状脂质膜, 维持表皮水合状态并防止经皮水分丢失(TEWL)。近年来研究揭示, 神经酰胺的含量异常会引起皮肤屏障功能缺陷的相关疾病, 如特应性皮炎、银屑病、痤疮、鱼鳞病等。本文就神经酰胺与皮肤疾病的关系及其在治疗相关皮肤疾病方面的作用研究进展进行综述。

关键词: 神经酰胺; 皮肤疾病; 特应性皮炎; 银屑病; 鱼鳞病

第一作者简介: 郑华生, 研发总监, 广州增城森森生物技术有限公司, 从事精细化工、化妆品开发。

E-mail: huasheng@nutri-woods.com。

通讯作者简介: 杜克斯, 博士, 访问学者, 贵州医科大学, 副教授, 从事化妆品活性原料设计与合成研究。

E-mail: dukesi@nutri-woods.com。



郑华生



杜克斯

神经酰胺(Ceramide, CER), 又称脑酰胺, 是皮肤中一种重要的生理性脂质, 广泛分布于真核细胞中, 具有保湿、黏合、屏蔽、调节免疫、抗衰等多种功能。它由长链鞘氨醇碱基和脂肪酸组成, 作为人类表皮角质层脂质屏障的核心组分, 其合成与代谢异常与多种皮肤疾病密切相关, 而添加了神经酰胺的护肤品已被用于多种皮肤疾病的辅助治疗。近年来, 许多医学专家共同制定了护肤品在皮肤疾病方面应用的相关指南, 充分肯定了护肤品在辅助治疗皮肤疾病方面的作用^[1-3]。

1. 神经酰胺的结构和种类

神经酰胺是角质层的主要脂质成分, 占角质层脂质的30%~50%(按质量计)。神经酰胺由长链鞘氨醇(longchainbase, LCB)与游离脂肪酸(fattyacid, FA)通过酰胺键连接组成。鞘氨醇碳链中的双键位置、羟基数目不同, 使得LCB存在差异。FA的碳链长度也不同, 所以由LCB与FA酰化得到的神经酰胺有不同种类, 它们是结构相似的一类物质。其中LCB分为植物鞘氨醇(phytosphingosine, P)、神经鞘氨醇(Sphingosine, S)、二氢鞘氨醇(dihydrosphingosine, DS)和6-OH鞘氨醇(6-hydroxysphingosine, H)。FA分为非羟基脂肪酸(Nonhydroxylfattyacid, N)、 α -OH

脂肪酸(α -hydroxylfattyacid, A)和 ω -OH脂肪酸(ω -hydroxylfattyacid, EO)。根据LCB和FA的不同结合方式, 可将皮肤角质层中神经酰胺分为12个经典的亚类^[4,5], 其中NP的含量最高(22.1%), EODS的含量最低(0.4%), 酰基神经酰胺(EOS、EOH、EOP和EODS)占角质层神经酰胺的12%, 如图1所示。实际上, 皮肤角质层中有16种不同亚型神经酰胺, 只是另外4种神经酰胺(ODS、OS、OP和OH)与细胞角质套膜连接, 难以单独提取, 且常规化学仪器无法测定。此外还有一种根据色谱迁移排列次序为神经酰胺1~8, 以及之后按发现时间次序命名, 按序为神经酰胺9~11^[6]。若考虑不同亚型神经酰胺的碳链长短差异则神经酰胺目前发现有342种^[7], 并且随着分析技术的提高, 通过高分辨率质谱技术目前已检测出1000多种神经酰胺^[8]。虽然目前发现了1000多种的神经酰胺, 但其实作为治疗组分来说, 常用的神经酰胺种类很有限。目前用于治疗皮肤疾病的神经酰胺主要是神经酰胺1(EOS)、神经酰胺3(NP)、神经酰胺6-II。NP是表皮屏障的主要成分^[9], 参与脂质双分子层状结构的形成, 同时也是护肤品中最常添加的神经酰胺成分, 可以修复皮肤屏障并改善皮肤干燥症状^[10]。EOS水平的降低会将表皮屏障的斜方结构转化为六边形凝胶结构, 从而增加皮肤的水分流失^[11,12]。此外, 神经酰胺6-II还具有补充皮肤天然保湿因子的作用^[13]。

基金项目: 贵州省科技技术厅科技支撑计划 黔科合支撑(2025)一般133

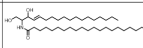
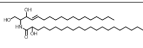
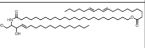
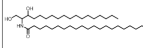
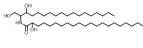
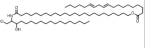
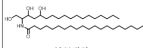
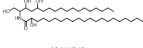
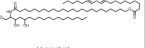
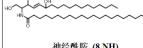
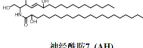
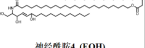
	Nonhydroxyl fatty acid (N)	α -Hydroxyl fatty acid (A)	ω -Hydroxyl fatty acid (EO)
Sphingosine (S)	 神经酰胺2 (NS)	 神经酰胺5 (AS)	 神经酰胺1 (EOS)
Dihydrosphingosine (DS)	 神经酰胺10 (NDS)	 神经酰胺11 (ADS)	 神经酰胺12 (EODS)
Phytosphingosine (P)	 神经酰胺3 (NP)	 神经酰胺6 (AP)	 神经酰胺9 (EOP)
Phytosphingosine (H)	 神经酰胺8 (NH)	 神经酰胺7 (AH)	 神经酰胺4 (EOH)

图1 神经酰胺的结构和类型

2. 神经酰胺的生物合成

神经酰胺主要通过3种内源性途径生成的,即从头生物合成、鞘磷脂酶(SMase)水解途径和补救合成途径,其中,通过从头途径产生的神经酰胺,主要被身体用来建立皮肤屏障,而经鞘磷脂酶和分解代谢途径合成的神经酰胺则充当细胞内信使分子^[14]。在从头合成途径中,神经酰胺的生物合成始于基底层角质细胞的内质网内,通过系列酶促反应逐步完成。首先丝氨酸和棕榈酰辅酶A(CoA)在丝氨酸棕榈酰转移酶(serine palmitoyl transferase, SPT))缩合生成3-酮基二氢鞘氨醇,又在3-酮鞘氨醇还原酶(3-ketosphinganine reductase, KSR)的作用下形成二氢鞘氨醇,并经过N端酰化形成二氢神经酰胺,二氢神经酰胺在二氢神经酰胺去饱和酶(dihydroceramide desaturase, DES)的作用下最终生成神经酰胺^[15-16]。神经酰胺还可通过鞘磷脂(SM)途径和分解代谢途径合成,并作为细胞内信使发挥作用。其中,SM途径通过鞘磷脂酶(SMase)水解SM来合成神经酰胺,在此过程中起关键作用的是表皮酸性鞘磷脂酶与中性鞘磷脂酶^[17,18]。相反,鞘磷脂合酶(SMS)则利用神经酰胺逆向合成鞘磷脂。而分解代谢途径通过神经酰胺酶(CDase)催化神经酰胺分解成鞘氨醇及其衍生物1-磷酸鞘氨醇(S1P)^[19],同时该途径亦可通过神经酰胺合酶(CerS)逆向催化鞘氨醇合成神经酰胺^[20]。此外,鞘氨醇经鞘氨醇激酶磷酸化可生成S1P,而S1P通过S1P磷酸酶去磷酸化又可再生为鞘氨醇。值得注意的是,补救途径与SMase途径均为可逆代谢过程,通过动态调控神经酰胺、脂肪酸及胆固醇的比例平衡,形成精密调控机制。这种调控作用使神经酰胺能够穿越角质层到达表皮上层,凭借其独特的“亲水头部-疏水尾部”分子结构,协同角质细胞构建规则的“砖-砂浆”层状结构,从而维持

皮肤屏障功能的有序性^[21]。

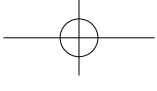


图2 神经酰胺合成途径。神经酰胺通过三条主要途径进行合成,分别是:从头合成途径(红色框)、鞘磷脂酶水解途径(绿色框)和补救途径(蓝色框)。

3. 神经酰胺与皮肤屏障功能

皮肤屏障由物理屏障、免疫屏障、化学屏障及微生物屏障共同组成。其中,物理屏障的核心结构为角质层^[22]。角质层能发挥皮肤屏障功能,得益于独特的“砖块-砂浆模型”——由15-20层扁平角质细胞(“砖块”)嵌入细胞间脂质(“砂浆”)中构成。作为“砂浆”的细胞间脂质主要由50%的神经酰胺、25%的胆固醇和15%的游离脂肪酸,按层状排列构成^[23]。占比最高的神经酰胺因其独特的两亲性分子结构,能使屏障脂质形成膜状细胞间脂质层,而其亲水性基团可促进表皮水合,防止过度经皮水分丢失。神经酰胺还具有促进皮肤屏障功能修复的作用,在皮肤屏障功能的调控中起主导作用^[24]。LI等对表皮屏障功能与神经鞘脂类合成的关系进行研究,结果发现当无毛小鼠皮肤经丙酮处理造成皮肤屏障功能紊乱时,皮肤屏障功能迅速启动恢复,神经酰胺合成增高。当皮肤屏障功能恢复正常,神经酰胺合成也恢复正常^[25]。刘媛通过构建胶带剥离诱导的小鼠表皮屏障功能障碍模型,使小鼠皮肤屏障功能受损,导致其皮肤TEWL值上升,表皮神经酰胺含量下降。给予健脾方药参苓白术散和六君子汤13天后,以皮肤组织病理学改变、TEWL值、神经酰胺含量为指标评价健脾方药参苓白术散和六君子汤对模型小鼠皮肤屏障功能的修复作用。实验结果发现小鼠皮肤TEWL值较模型组显著下降,神经酰胺含量明显增加,小鼠皮肤屏障功能得以修复。研究表明健脾方药参苓白术散和六君子汤能改善皮肤屏障功能,其机制与角质层中神经酰胺含量的增加有关^[26]。

神经酰胺的含量异常及种类差异均可引发脂质结构改变,导致皮肤屏障功能紊乱,进而诱发多种皮肤病理反



应。研究发现, 特应性皮炎 (AD) 患者表皮中神经酰胺总量显著降低, 其病理程度与神经酰胺2的含量呈负相关性^[27], 这种脂质代谢失衡被认为是 AD 表皮屏障缺陷的重要发病机制。对于银屑病的研究则显示, 病灶区域不仅存在神经酰胺总量大幅减少, 其合成关键酶的表达亦出现异常, 这种双重缺陷加剧了表皮通透性屏障功能障碍。值得注意的是, 临床数据表明银屑病进展与屏障损伤存在联动效应——通过外源性补充神经酰胺类保湿剂来改善屏障完整性后, 取得一定的积极疗效^[28]。

4. 神经酰胺与皮肤疾病

神经酰胺在皮肤病的治疗中具有重要作用。研究表明, 皮肤屏障功能受损所导致的皮肤疾病, 如特应性皮炎和银屑病等, 均有共同的特征: 神经酰胺含量下降, 亚类之间比例失衡, 碳链长度变短等。应用含有神经酰胺的护肤品治疗 A 可显著增加皮肤含水量, 增强皮肤屏障功能。

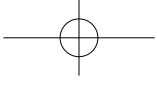
4.1 特应性皮炎 (AD)

特应性皮炎 (atopic dermatitis, AD), 是一种常见的慢性皮肤病, 其特征为皮肤发炎、干燥、皮肤屏障功能降低, 有时会导致毁容性疤痕^[29]。相较于健康皮肤, AD 患者的皮损部位角质层中神经酰胺的总量及构成比例均存在显著差异, 同时其疾病严重程度与神经酰胺含量呈现反向关联。Matsumoto 等人报道, 神经酰胺 EOS 在特应性皮炎中减少了 52%^[30]。此外皮肤非病变部位的神经酰胺 AS 升高, 而皮肤病变部位的神经酰胺 EOS 和神经酰胺 NP 降低^[31,32]。与健康皮肤相比, AD 患者的受影响皮肤和非病变皮肤的 ω -羟基神经酰胺含量显著降低, ω -羟基神经酰胺与表皮角质化包膜相连, 并在维持表皮屏障功能中发挥重要作用^[33]。还有学者研究发现神经酰胺 NH, NP, EOS, EOH 和 EOP 的减少与皮肤屏障功能发生障碍直接相关, 而神经酰胺 AS 和 AH 的含量是增加的^[34,35]。研究发现, AD 患者病变区及非病变区与神经酰胺合成相关的酸性及中性鞘磷脂酶活性明显降低, 从而影响神经酰胺的生成。与神经酰胺代谢有关的分解神经鞘脂酸的脱酰酶活性降低^[36]。Sawada 等提出, AD 皮肤神经酰胺减少可能是 Th2 型炎症的结果。在重建的人表皮角化模型中, Th2 细胞因子 (IL-4、IL-6) 的添加显著降低了角质层神经酰胺水平, 并抑制表皮中 SPT-2、酸性鞘磷脂酶及 β -葡萄糖脑苷脂酶的表达^[37]。综上所述, 神经酰胺在屏障功能方面

发挥着重要作用, 其代谢异常会影响皮肤屏障功能, 导致 AD 疾病。

在特应性皮炎 (AD) 患者中, 含有较长链脂肪酸的神经酰胺水平降低, 而具有较短脂肪酸链和不饱和脂肪酸的神经酰胺增多, 这导致维持皮肤疏水屏障功能所需的脂质结构无效^[38]。因此, 治疗 AD 的关键是缓解皮肤干燥, 恢复皮肤屏障功能。合理使用保湿润肤剂有助于增加皮肤含水量, 减轻皮肤炎症反应, 恢复皮肤屏障功能。一项荟萃分析显示, 含神经酰胺的保湿剂不仅能改善经表皮水分流失 (TEWL) 和特应性皮炎评分量表 (SCORAD) 得分, 且疗效优于其他保湿剂^[39]。一项随机对照试验表明, 与使用安慰剂相比, 采用含神经酰胺的洁肤剂和保湿剂可在 4 周内显著改善症状缓解度、TEWL 和皮肤含水量, 同时患者满意度更高^[40]。此外, 一项为期 6 周的队列研究发现, 每日两次使用神经酰胺洁肤剂和保湿剂可使 SCORAD 评分和生活质量 (QoL) 评分显著改善, 症状严重程度从 100% 降至 26.3%^[41]。

含神经酰胺的护肤品在治疗特应性皮炎 (AD) 方面具有独特优势。其治疗效果不仅优于某些皮质类固醇药物, 还可与这类药物联合使用, 共同发挥治疗作用。一项随机对照试验评估含神经酰胺与镁 (Cer-Mg) 护肤品治疗轻中度特应性皮炎 (AD) 的疗效, 并将其与氢化可的松及常用润肤剂 (冷霜) 进行比较, 结果显示, 治疗 6 周后, Cer-Mg 与氢化可的松在降低 SCORAD 和 TEWL 方面具有相当的显著改善效果, 但显著优于冷霜。最终, Cer-Mg 护肤品在改善皮肤水合作用及维持天然保湿因子 (NMF) 水平方面均比氢化可的松和冷霜更有效^[42]。另一研究发现, 含神经酰胺-亚油酸 (LA-Cer) 保湿剂与皮质类固醇 (0.1% 糠酸莫米松乳膏) 联用能通过协同作用快速提升皮肤含水量并改善 TEWL, 效果不仅优于单用糠酸莫米松乳膏, 还能减少皮质类固醇药物的用量, 长期使用此类保湿剂可改善 AD 皮肤屏障功能及瘙痒症状^[43]。另一项研究进一步验证, 短期使用含神经酰胺-皮质类固醇制剂治疗有效的患者, 在后续使用其保湿剂和沐浴露后, AD 复发时间可延缓近 2 个月^[44]。然而现有证据不支持将神经酰胺作为预防婴儿期 AD 首次发作的主要手段^[45]。相比其他 AD 疗法, 含神经酰胺的护肤品与钙调磷酸酶抑制剂 (1% 吡美莫司乳膏) 展现出相当的疗效——神经酰胺组 AD 靶向皮损清除率达 82%, 吡美莫司组为 71%, 且患者接受度更高, 且未观察到相关不良反应^[46]。



4.2 银屑病

银屑病是一种慢性免疫炎症性皮肤病，其特征为红斑状斑块或丘疹、伴有皮肤干燥、不同程度的瘙痒、且上覆银白色鳞屑。这些症状可显著影响患者生活质量^[47]。与AD类似，研究表明银屑病患者皮肤神经酰胺含量及组分均存在异常。与正常人皮肤（取自6名男女受试者的腹部皮肤样本）相比，银屑病皮损区（男性受试者）的鳞屑中神经酰胺NP、AP和EOS水平显著降低，而NS和AS水平则高于正常皮肤^[48]。另一项新近研究显示：(1) 银屑病皮肤中NP/NS、NH/NS、NP/AS、NH/AS、NDS/AS、神经酰胺AH/AS及神经酰胺EOP/AS的比值均降低；(2) 与非皮损皮肤相比，皮损皮肤中这些比值更低。(3) 但与正常皮肤相比，银屑病皮肤中上述神经酰胺的总含量并未减少^[49]。Nakajima等报道，与野生型小鼠相比，SPT基因敲除的新生小鼠表现出全身性干燥，表皮神经酰胺水平显著降低，持水能力显著受损。缺乏SPT的2周龄及以上小鼠出现银屑病样皮肤病变，组织学表现与银屑病类似^[50]。Tawada等观察到，与健康皮肤相比，银屑病病变中含有长链脂肪酸的神经酰胺比例明显较低^[51]。先前报道在银屑病皮肤中丰富的干扰素 γ 降低了培养的人角质形成细胞中ELOVL（长链脂肪酸延长酶）和神经酰胺合酶的mRNA表达。由于这两种酶都负责脂肪酸链的伸长，作者认为这一观察结果可以解释银屑病皮肤中含有长链脂肪酸的神经酰胺的减少^[52]。

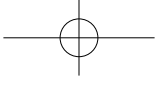
银屑病与特应性皮炎（AD）具有相似的皮肤屏障缺陷表现，包括红斑、干燥和瘙痒。从皮肤屏障功能障碍和脂质组学特征来看，对AD有效的保湿剂和神经酰胺类制剂似乎也适用于银屑病的皮肤管理。一项研究显示，使用含神经酰胺的护肤品后，约85%的轻中度银屑病患者即使在病情急性发作期仍报告症状缓解，且91%的参与者表示皮肤触感更柔软光滑^[53]。与AD类似，皮质类固醇与神经酰胺的联合应用在银屑病治疗中展现出增效作用。一种含红花籽油和米糠油来源神经酰胺的保湿剂联合皮质类固醇使用，仅2周即可使银屑病面积与严重程度指数（PASI）评分较基线下降超50%，皮肤含水量（通过电容值CAP评估）上升，经表皮水分流失（TEWL）得到改善；而仅使用皮质类固醇的对照组需8周才达到50%的PASI降幅。

此外，停用皮质类固醇后，继续使用含神经酰胺的保湿剂12周的受试者仍能维持低CAP值、低TEWL，且PASI评分回升至基线的速度更慢^[54]。另一项更大规模的随机对照试验采用相似设计，但提前至第4周停用皮质类固醇，仅持续使用含神经酰胺护肤品至第12周。结果显示，在此期间患者的受累体表面积（BSA）、PASI评分、医生整体评估（PGA）及皮肤病生活质量指数（DLQI）评分均保持低位，干燥与脱屑的视觉模拟评分（VAS）下降。并且，在神经酰胺组18例患者中，有9例复发率显著降低，复发时间延迟^[55]。另一项自身对照队列研究使用模拟人表皮脂质的润肤剂发现，未治疗的前臂复发率为92%，而接受治疗的部位71%复发时间延迟（>17天），且复发延迟与更高的角质层含水量（SCH）以及更低的TEWL相关^[56]。

4.3 痤疮

痤疮是一种常见且复杂的炎症性皮肤病，其发病与表皮屏障功能障碍密切相关，受多种因素影响。该疾病具有病程长、易急性发作且反复复发的特点，会对患者的社会交往、心理健康及身体状况产生显著影响^[57,58]。研究发现，痤疮患者皮肤中神经酰胺含量亦存在异常。相较于健康皮肤，痤疮皮肤的经表皮水分流失（TEWL）显著升高，这一现象可能与神经酰胺水平的改变存在一定关联。

Pappas等研究通过超高效液相色谱-电喷雾电离串联质谱（UPLC/ESI-MS/MS）技术，分析健康皮肤与痤疮皮肤角质层神经酰胺组成，并追踪其季节性变化。研究共鉴定出283种神经酰胺，结果显示：痤疮皮肤神经酰胺总量低于健康皮肤，其中神经酰胺NH、AH、EOS和EOH的下降尤为显著，且冬季差异更为明显；痤疮皮肤中神经酰胺减少与TEWL升高相关，但夏季TEWL升高现象部分缓解^[59]。鉴于最近关于皮肤屏障功能受损的发现，补充神经酰胺可能是缓解痤疮症状的有效方法^[60]。有学者建议使用含神经酰胺的清洁剂和保湿剂用作痤疮治疗的辅助手段。清洁剂可以减少毛囊堵塞，并控制油性皮肤，保湿剂有助于促进健康的皮肤屏障^[61]。日本学者开发了一种组合护肤品，包括基于温和洗涤剂的弱酸性泡沫洗面奶、含桉树提取物的水性化妆水以及含有假神经酰胺和桉树提取物的保湿凝胶，用于治疗痤疮。为了优化针对敏感皮肤轻度痤疮的理想面部护肤系统，该学者开展了一项为期4周的临床试验，选



取29名患有轻度痤疮且皮肤干燥敏感的青春期日本女性作为受试者。试验结果表明, 痤疮显着减少, 皮肤干燥状况得到改善, 角质层内源性神经酰胺水平显著增加, 非羟基酰基鞘氨醇型神经酰胺的烷基链长度延长, 且未观察到由测试样品引起的不良事件。根据皮肤科医生的诊断, 97%的受试者认为混合护肤品“有用”或“略微有用”^[62]。Del Rosso等研究发现, 使用含有神经酰胺类似物的保湿护肤品可降低痤疮患者经皮水分丢失, 改善角质层含水量, 减少异维A酸治疗过程中的一些皮肤刺激症状^[63]。

4.4 常染色体隐性先天性鱼鳞病:

三种常染色体隐性先天性鱼鳞病: 丑角鱼鳞病、层状鱼鳞病和先天性鱼鳞病样红皮病, 是由 ABCA12、ALOXE3 等基因突变所引起^[64]。ABCA12 是一种跨膜转运蛋白, 参与将板层小体中的脂质运输至表皮颗粒层最表层^[65]。基因 ABCA12 突变导致神经酰胺等脂质运输障碍, 角化套膜形成障碍, 皮肤屏障结构受损^[66]。对来自携带 ABCA12 突变的丑角鱼鳞病患者的培养角质形成细胞显示, 葡萄糖神经酰胺在细胞核周围积聚, 无法到达细胞质的外周区域, 而与健康皮肤相比, 这些患者表皮中葡萄糖神经酰胺的分布更分散^[67]。与健康对照组相比, 常染色体隐性层状鱼鳞病患者表现出显著增加的经表皮水分流失 (TEWL)、几种神经酰胺组分的相对浓度不同, 游离脂肪酸—神经酰胺比值不同^[68]。此外, 非红皮型层状鱼鳞病患者的皮肤中神经酰胺 EOS 水平较健康皮肤降低, 而局限型层状鱼鳞病病例中未观察到神经酰胺 EOS 含量的显著变化^[69]。在大疱性鱼鳞病样红皮病 (也称为表皮松解性角化病) 的动物模型中, 与野生型小鼠相比, 在角蛋白 10 缺乏的小鼠中, 神经酰胺 NS 的总量增加, 而总角质层脂质中的神经酰胺 EOS、NP、EOH 和 AS 减少, 鞘磷脂和葡萄糖神经酰胺的水平也降低^[70]。ALOXE3 和 ALOX12B 分别负责编码表皮型脂氧合酶 3 (lipoxygenase-3, LOX3) 和 12(R)-脂氧合酶 (12R-LOX), 两种酶参与催化神经酰胺中亚油酸部分的氧化, 对皮肤角质细胞脂膜的形成起到关键作用。ALOXE3 基因突变可导致角质层脂质成分缺陷, 致使皮肤屏障受损^[71]。对于存在 TEWL 增加、皮肤屏障受损情况的先天性鱼鳞病患者, 外用含神经酰胺的护肤品进行治疗, 亦能取得好的疗效。一项随访 10 个月的研究显示, 患者使用含 0.5% 神经酰胺护肤品后, 皮肤干燥、鳞屑等症状得到

明显改善, 未见不良反应发生, 这为其他鱼鳞病的治疗提供良好借鉴^[72]。

5. 结论

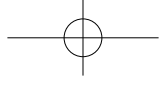
神经酰胺作为表皮角质层屏障的核心组分, 是由鞘氨醇与脂肪酸通过酰胺键结合形成的天然脂类物质, 其通过参与表脂脂质的有序排列, 构成角质层致密的“砖—砂浆”屏障体系, 发挥皮肤屏障功能。研究表明, 神经酰胺的合成通路异常 (如鞘磷脂酶活性下降) 或代谢失衡 (如亚类比例失调) 可导致屏障缺陷, 进而诱发特应性皮炎、银屑病等慢性炎症性皮肤病的发生与发展。基于此, 补充含外源性的神经酰胺的护肤品, 已被临床证实可通过降低经表皮水分流失, 提高皮肤含水量, 修复受损皮肤屏障功能, 成为多种皮肤疾病的协同治疗的重要策略。

参考文献

- [1] 李利, 何黎, 刘玮. 护肤品皮肤科应用指南 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2015, 29(6):553-555.
- [2] 何黎, 刘玮, 李利. 舒敏保湿类护肤品在敏感性皮肤中的应用指南 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2019, 33(11):1229-1231.
- [3] 何黎. 祛斑美白类护肤品在黄褐斑中的应用指南 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2022, 36(2):123-127.
- [4] Robson K.J, Stewart M.E, Michelsen S, et al, 6-Hydroxy-4-sphingene in human epidermal ceramides[J]. J. Lipid Res. 1994, 35: 2060-2068.
- [5] Motta S, Monti M, Sesana S, et al, Ceramide composition of the psoriatic scale, Biochim. Biophys. Acta[J]. 1993, 1182: 147-151.
- [6] Breiden B, Sandhoff K, The role of sphingolipid metabolism in cutaneous permeability barrier formation[J], Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids, 2014, 1841(3): 441-452.
- [7] Masukawa Y Y, Narita H H, Shimizu E E, et al. Characterization of overall ceramide species in human stratum corneum [J]. Journal of Lipid Research, 2008, 49 (7):1466.
- [8] T' Kindt R, Jorge L, Dumont E, et al, Profiling and characterizing skin ceramides using reversed-phase liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. Analytical Chemistry, 2012, 84 (1) :403-411.
- [9] Wertz P W, Lipids and barrier function of the skin[J]. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh), 2000, 208: 7-11.



- [10]Lee J B, Sung M, Noh M, et al, Effective association of ceramide-coassembled lipid nanovehicles with stratum corneum for improved skin barrier function and enhanced skin penetration[J]. *Int J Pharm*, 2020, 579: 119162.
- [11]Bouwstra J A, Gooris G S, Dubbelaar F E, et al, Role of ceramide 1 in the molecular organization of the stratum corneum lipids[J]. *J Lipid Res*, 1998, 39: 186–196.
- [12]Che H J, He C F, Zhao H, et al, Intercellular and intracellular functions of ceramides and their metabolites in skin (Review)[J], 2016, 38: 16–22
- [13]赖彦云,陶思睿,杨莉,等.含神经酰胺的保湿剂改善皮肤干燥的功效和安全性研究[J].*中国美容医学*, 2022, 31(2): 62–66.
- [14]Kahraman E, Kaykın M, Şahin Bektay H, Güngör S. Recent Advances on Topical Application of Ceramides to Restore Barrier Function of Skin[J]. *Cosmetics*. 2019, 6(3):52.
- [15]王贺聪,何聪芬.皮肤中神经酰胺的研究及应用现状[J].*日用化学工业*, 2019, 49(1): 51–57.
- [16]Meckfessel, M.H.; Brandt, S. The structure, function, and importance of ceramides in skin and their use as therapeutic agents in skin-care products[J]. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2014, 71, 177–184.
- [17]Jensen JM, Förl M, Winoto-Morbach S, Seite S, Schunck M, Proksch E and Schütze S: Acid and neutral sphingomyelinase, ceramide synthase, and acid ceramidase activities in cutaneous aging[J]. *Exp Dermatol* 2005, 14: 609–618.
- [18]Jensen J M, Fölster-Holst R, Baranowsky A, Schunck M, Winoto-Morbach S, Neumann C, Schütze S and Proksch E: Impaired sphingomyelinase activity and epidermal differentiation in atopic dermatitis[J]. *J Invest Dermatol* 2004, 122: 1423–1431 .
- [19]Ponnusamy, S., Meyers-Needham, M., Senkal, C. E, et al. Sphingolipids and Cancer: Ceramide and Sphingosine-1-Phosphate in the Regulation of Cell Death and Drug Resistance[J]. *Future Oncology*, 2010, 6(10): 1603–1624.
- [20]Ponnusamy S, Meyers-Needham M, Senkal C E, Sphingolipids and cancer: ceramide and sphingosine-1-phosphate in the regulation of cell death and drug resistance[J]. *Future Oncol*, 2010, 6: 1603–1624.
- [21]Cha H J, He, C F. Intercellular and intracellular functions of ceramides and their metabolites in skin (Review)[J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2016, 38: 16–22,
- [22]刘韵祎,神经酰胺与相关皮肤病的研究进展[J].*中国麻风皮肤病杂志*, 2020, 36 (10): 626–630.
- [23]Cui L, Jia Y, Cheng ZW, et al. Advancements in the maintenance of skin barrier/skin lipid composition and the involvement of metabolic enzymes[J]. *J Cosm Dermatol*, 2016, 15(4) : 549–558.
- [24]魏静,张伟敏,钟耕,神经酰胺对皮肤生理作用及其在化妆品中应用[J].*粮食与油脂*, 2007, 1:21–24.
- [25]黄韬,乔小玲,神经酰胺的研究进展及在护肤品中的应用[J].*上海师范大学学报(自然科学版)*, 2023, 52 (6):723–735.
- [26]刘媛,神经酰胺代谢途径对皮肤屏障功能影响研究进展[J].*中国麻风皮肤病杂志*, 2017, 33(1): 619–623.
- [27]Shin J, Kim YJ, Kwon O, et al. Associations among plasma vitamin C, epidermal ceramide and clinical severity of atopic dermatitis[J]. *Nut Res Pract*, 2016, 10(4) : 398–403.
- [28]Liu M, Li X, Chen XY, et al. Topical application of a linoleic acid-ceramide containing moisturizer exhibit therapeutic and preventive benefits for psoriasis vulgaris: a randomized controlled trial[J]. *Dermatol Therapy*, 2015, 28(6) : 373–382.
- [29]A. N. Fasseeh, B. Elezbawy, N. Korra, et al. Burden of Atopic Dermatitis in Adults and Adolescents: A Systematic Literature Review[J], *Dermatology and Therapy*, 2022,12 (12): 2653–2668,
- [30]Pappas, A.; Kendall, A.C.; Brownbridge, L.C. Batchvarova, N. Nicolaou, A. Seasonal changes in epidermal ceramides are linked to impaired barrier function in acne patients[J]. *Exp. Dermatol*, 2018, 27, 833–836.
- [31]Pilgram, G.; Van Der Meulen, J. Gooris, G. Koerten, H.; Bouwstra, J. The influence of two azones and sebaceous lipids on the lateral organization of lipids isolated from human stratum corneum[J]. *Biochim. Biophys. Acta BBA Biomembr*, 2001, 1511, 244–254.
- [32]Pilgram, G.S.; Vissers, D.C. Van Der Meulen, H.; Koerten, H.K. Pavel, S.; Lavrijsen, S.P.; Bouwstra, J.A. Aberrant Lipid Organization in Stratum Corneum of Patients with Atopic Dermatitis and Lamellar Ichthyosis[J]. *J. Investig. Dermatol*, 2001, 117, 710–717.
- [33]Macheleidt O, Kaiser H W, Sandhoff K. Deficiency of epidermal proteinbound omega-hydroxyceramides in atopic dermatitis[J]. *J Invest Dermatol*, 2002, 119(1): 166–173.
- [34]Janssens M, van Smeden J, Gooris GS, et al. Lamellar lipid organization and ceramide composition in the stratum corneum of patients with atopic eczema [J]. *J Invest Dermatol*, 2011, 131(10) : 2136–2148.
- [35]Ishikawa J, Narita H, Kondo N, et al. Changes in the ceramide profile of atopic dermatitis patients[J]. *J Invest Dermatol*, 2010, 130 (10) : 2511–2514.
- [36]申春平,贾志鑫.神经酰胺在特应性皮炎皮肤屏障功能中的研究进展[J].*皮肤科学通报*, 2017, 34(4): 392–397.
- [37]Sawada E, Yoshida N, Sugiura A, Imokawa G. Th1 cytokines accentuate but Th2 cytokines attenuate ceramide production in the stratum corneum of human epidermal equivalents: an implication for the disrupted barrier mechanism in atopic dermatitis[J]. *J Dermatol Sci*. 2012, 68(1):25–35.
- [38]Kim J, Kim B E, Goleva E, et al, Alterations of Epidermal Lipid Profiles and Skin Microbiome in Children With Atopic Dermatitis[J], *Allergy, Asthma & Immunology Research*. 2023, 2 (15): 186–200.
- [39]Nugroho W T, Sawitri S, Astindari A, et al. The Efficacy of Moisturisers Containing Ceramide Compared With Other Moisturisers in the Management of Atopic Dermatitis, A Systematic Literature



- Review and Meta-Analysis[J], Indian Journal of Dermatology, 2023, 68, (1): 53–58.
- [40]Spada F, Harrison I P, Barnes T M, et al, A Daily Regimen of a Ceramide-Dominant Moisturizing Cream and Cleanser Restores the Skin Permeability Barrier in Adults With Moderate Eczema: A Randomized Trial[J], Dermatologic Therapy, 2021, 34(4): e14970.
- [41]Lynde C W, Andriessen A, A Cohort Study on a Ceramide-Containing Cleanser and Moisturizer Used for Atopic Dermatitis[J], Cutis; Cutaneous Medicine for the Practitioner, 2014, 93 (4): 207–213.
- [42]Koppes S A, Charles F, Lammers L, et al, Efficacy of a Cream Containing Ceramides and Magnesium in the Treatment of Mild to Moderate Atopic Dermatitis: A Randomized, Double-Blind, Emollient- and Hydrocortisone-Controlled Trial[J], Acta Dermato-Venereologica, 2016, 96(7): 948–953.
- [43]Yang Q, Liu M, Li X, et al, The Benefit of a Ceramide Linoleic Acid-Containing Moisturizer as an Adjunctive Therapy for a Set of Xerotic Dermatoses[J], Dermatologic Therapy, 2019, 32(4): e13017
- [44]Ma L, Li P, Tang J, et al, Prolonging Time to Flare in Pediatric Atopic Dermatitis: A Randomized, Investigator-Blinded, Controlled, Multicenter Clinical Study of a Ceramide-Containing Moisturizer[J], Advances in Therapy, 2017, 34(12): 2601–2611.
- [45]Ng P S M, Wee L W Y, Ho V P Y, et al, Moisturisers From Birth in At-Risk Infants of Atopic Dermatitis – a Pragmatic Randomised Controlled Trial[J], Australasian Journal of Dermatology, 2021, 62 (4): e539–e545.
- [46]Frankel A, Sohn A, Patel R V, et al, Bilateral Comparison Study of Pimecrolimus Cream 1% and a CeramideHyaluronic Acid Emollient Foam in the Treatment of Patients With Atopic Dermatitis[J], Journal of Drugs in Dermatology, 2011, 10(6): 666–672.
- [47]Weigle N, McBane S. Psoriasis. [J]. Am Fam Physician ,2013, 87(9) : 626 – 633.
- [48]Motta S, Monti M, Sesana S, et al. Ceramide composition of the psoriatic scale[J]. Biochim Biophys Acta. 1993, 1182: 147–51.
- [49]Yokose U, Ishikawa J, Morokuma Y, et al The ceramide [NP]/[NS] ratio in the stratum corneum is a potential marker for skin properties and epidermal differentiation[J]. BMC Dermatol. 2020, 20: 6.
- [50]Nakajima K, Terao M, Kataoka S, et al, Barrier abnormality due to ceramide deficiency leads to psoriasiform inflammation in a mouse model[J]. J Invest Dermatol, 2013, 133 (11): 2555–2565.
- [51]Tawada C, Kanoh H, Nakamura M, et al, Interferon γ decreases ceramides with long-chain fatty acids: possible involvement in atopic dermatitis and psoriasis[J]. J Invest Dermatol, 2014, 134(3) : 712–718.
- [52]Hile G A, Gudjonsson J E, Kahlenberg J M. The influence of interferon on healthy and diseased skin[J]. Cytokine, 2020,132:154605.
- [53]Del Rosso J Q, Ceramide- and Keratolytic-Containing Body Cleanser and Cream Application in Patients With Psoriasis: Outcomes From a Consumer Usage Study[J], Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology, 2019, 12, (7): 18–21.
- [54]Liu M, Li X., Chen X Y, et al, Zheng, Topical Application of a Linoleic Acid-Ceramide Containing Moisturizer Exhibit Therapeutic and Preventive Benefits for Psoriasis Vulgaris: A Randomized Controlled Trial[J], Dermatologic Therapy, 2015, 28, (6): 373–382.
- [55]Li X, Yang Q, Zheng J, et al, Efficacy and Safety of a Topical Moisturizer Containing Linoleic Acid and Ceramide for Mild-ToModerate Psoriasis Vulgaris: A Multicenter Randomized Controlled Trial[J], Dermatologic Therapy, 2020, 33(6): e14263.
- [56]Man M Q, Ye L, Hu L, et al, Improvements in Epidermal Function Prevent Relapse of Psoriasis: A Self-Controlled Study[J], Clinical and Experimental Dermatology, 2019, 44, (6): 654–657.
- [57]Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris[J]. Br J Dermatol. 2013, 168: 474–485.
- [58]Tan J, Beissert S, Cook-Bolden F, et al, Evaluation of psychological wellbeing and social impact of combined facial and truncal acne: a multi-national, mixed-methods study[J]. Dermatol Ther (Heidelb). 2022, 12(8): 1847–1858.
- [59]Pappas A, Kendall A C, Brownbridge L C, et al. Seasonal changes in epidermal ceramides are linked to impaired barrier function in acne patients [J]. Exp Dermatol, 2018, 27 (8) : 833–836.
- [60]Kahraman E, Kaykın M, Şahin Bektay H, Güngör S. Recent Advances on Topical Application of Ceramides to Restore Barrier Function of Skin[J]. Cosmetics. 2019, 6(3): 52.
- [61]Schachner L A, Alexis A F, Andriessen A, et al, Insights Into Acne and the Skin Barrier: Optimizing Treatment Regimens With Ceramide-Containing Skincare[J]. Journal of Cosmetic Dermatology, 2023, 22(11): 2902–2909.
- [62]Isoda K, Seki T, Inoue Y, et al. Efficacy of the combine use of a facial cleanser and moisturizers for the care of mild acne patients with sensitive skin[J]. J Dermatol, 2015, 42 (2) : 181–188.
- [63]Del Rosso J Q, Brandt S. The role of skin care as an integral component in the management of acne vulgaris: part 2: tolerability and performance of a designated skin care regimen using a foam wash and moisturizer SPF 30 in patients with acne vulgaris undergoing active treatment[J]. J Clin Aesthet Dermatol, 2013, 6(12) : 28–36.
- [64]Karim N, Durbin-Johnson B, Rocke DM, et al. Proteomicmanifestations of genetic defects in autosomal recessive congenital ichthyosis[J]. J Proteomics, 2019, 201: 104–109.
- [65]Akiyama M. The roles of ABCA12 in keratinocyte differentiation and lipid barrier formation in the epidermis[J]. Dermatoendocrinol. 2011, 3(2):107–12.
- [66]Akiyama M. Corneocyte lipid envelope (CLE), the key structure for skin barrier function and ichthyosis pathogenesis[J]. J Dermatol Sci, 2017, 88(1) : 3–9.
- [67]Akiyama M, Sugiyama-Nakagiri Y, Sakai K, McMillan JR, Goto

M, Arita K, et al. Mutations in lipid transporter ABCA12 in harlequin ichthyosis and functional recovery by corrective gene transfer[J]. J Clin Invest. 2005, 115(7): 1777–1784.

[68]Lavrijsen AP, Bouwstra JA, Gooris GS, Weerheim A, Boddé HE, Ponc M. Reduced skin barrier function parallels abnormal stratum corneum lipid organization in patients with lamellar ichthyosis[J]. J Invest Dermatol. 1995, 105(4):619–24.

[69]Paige DG, Morse–Fisher N, Harper JI. Quantification of stratum corneum ceramides and lipid envelope ceramides in the hereditary ichthyoses[J]. Br J Dermatol. 1994, 131(1): 23–7.

[70]Reichelt J, Doering T, Schnetz E, Fartasch M, Sandhoff K, Magin AM. Normal ultrastructure, but altered stratum corneum lipid and protein composition in a mouse model for epidermolytic hyperkeratosis[J]. J Invest Dermatol. 1999, 113(3): 329–334.

[71]Krieg P, Rosenberger S, de Juanes S, et al. Alox3 knock-out mice reveal a function of epidermal lipoxygenase –3 ashepoxilin synthase and its pivotal role in barrier formation[J]. J Invest Dermatol, 2013, 133(1):172–180.

[72]韩春雨, 韩建文. ALOXE3 基因突变致常染色体隐性先天性鱼鳞病一例 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2025, 41(1): 9–14.

Advances in Ceramides for Skin Health

Zheng Hua-sheng¹, Qiu Hong-mao¹, Zheng Shu-yin¹, Zhao Fu-hui¹, Li Mei-xuan¹, Qiu Cui-ping¹, Du Ke-si^{1,2}

(1. Guangzhou Zengcheng Nutri-Woods Bio-Tech Co. Ltd., Guangdong, Guangzhou, 510000;

2. Institute for precise Medicine & Cutaneous Research, Guizhou Provincial Engineering Technology Research Center for Chemical Drug R&D, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou, 561113)

Abstract : Ceramides, as the main lipid component of the stratum corneum (about 30%~50%), are key components of the skin's barrier function. Its unique "hydrophilic head-hydrophobic tail" molecular structure synergizes cholesterol with free fatty acids to form a layered lipid membrane, maintaining epidermal hydration and preventing transepidermal water loss (TEWL). In recent years, studies have revealed that abnormal ceramide content can cause diseases related to skin barrier function defects, such as atopic dermatitis, psoriasis, acne, ichthyosis, etc. This article reviews the research progress of ceramides and skin diseases and the treatment of related skin diseases.

Keywords : ceramides; skin diseases; atopic dermatitis; psoriasis; ichthyosis

