

第一章 皮肤屏障概述

概要

- 皮肤屏障的定义
- 皮肤屏障的结构
 - 微生物屏障
 - 物理屏障
 - 化学屏障
 - 神经免疫屏障

引言

皮肤是抵御外部环境的保护性屏障，也是抵御毒性物质、化学物质、日晒和病原体侵害的第一道防线。此外，皮肤还决定了我们的外在形象，能够保护人体的内部组织和器官，充当感官界面，并防止脱水。长期以来，皮肤是一个被低估的器官，其在动物和人类的生存中起着至关重要的作用。皮肤屏障必须保持完整且功能正常才能维持健康。

一、皮肤屏障的定义

皮肤屏障 (skin barrier) 是指皮肤最外层 (主要是角质层和皮脂膜) 的结构与功能系统, 具有物理性防护、化学性防御、微生物平衡及免疫调节等作用, 是维持皮肤健康的第一道防线 (见图 1-1)。

表皮最外层——角质层 (stratum corneum, SC) 是皮肤的物理屏障。该层厚度为 10 ~ 30 μm , 构成了人体与外部环境之间的一道有效屏障, 既能防止经皮水分流失 (transepidermal water loss, TEWL), 又能阻挡外界免疫原和微生物的渗透。

皮脂膜 (sebum film) 是皮肤屏障的化学屏障, 是由皮脂腺分泌的皮脂 (油脂)、汗液和角质细胞分解产物混合形成的弱酸性 (pH 4.5 ~ 6.5) 薄膜, 可以抑制有害菌 (如金黄色葡萄球菌) 生长。

此外, 皮肤屏障还包括微生物屏障、免疫屏障等。微生物屏障由皮肤表面共生菌群 (如表皮葡萄球菌) 构成, 其作用是抑制有害菌过度繁殖; 免疫屏障由朗格汉斯细胞等免疫细胞构成, 可以识别并清除外来病原体。

皮肤屏障是角质层、皮脂膜、微生物和免疫系统共同构成的综合防御体系, 其完整性直接影响皮肤的健康度、耐受性和衰老速度。科学护肤的核心之一就是维护或修复屏障功能, 避免过度清洁、频繁去角质等破坏行为。

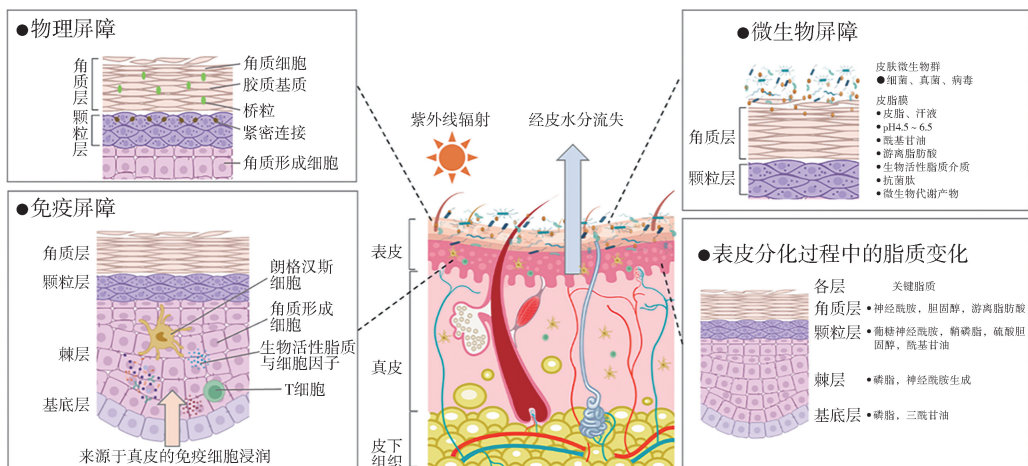


图 1-1 皮肤屏障的主要功能

表皮屏障在抵御外界威胁（如病原体、化学物质和紫外线辐射）方面具有多重防护功能，同时还能防止过度的经皮水分流失。这种保护主要依赖于物理屏障、化学屏障、微生物屏障和免疫屏障的协同作用，而这些屏障在很大程度上由一套复杂而独特的脂质系统驱动。角质层的物理屏障主要由角质细胞组成，这些细胞通过脂质基质紧密结合在一起，并由紧密连接等细胞间连接结构进一步支撑。角质层的化学屏障通过维持弱酸性环境、保湿因子和脂质的平衡，有效抑制病原微生物生长、促进酶活性，并维持屏障功能的稳定性。微生物屏障则依赖共生微生物与皮脂及角质形成细胞来源的脂质和其他代谢物之间的相互作用，不仅能抵御病原体入侵，还能协助皮肤免疫系统的发育和调节。免疫屏障由常驻或浸润的免疫细胞维持，包括具有免疫活性的角质形成细胞，它们通过细胞因子及多种生物活性脂质彼此传递信号，共同构建和调节皮肤的免疫防御。

二、皮肤屏障的结构

作为身体的第一道防线，皮肤不仅承担着物理屏障功能，还在化学、免疫、微生物及维持内环境稳态方面发挥重要作用。在皮肤屏障功能的核心结构中，角质层、细胞间脂质、紧密连接、免疫细胞和微生物群落构成了一个复杂而精细的防御体系。

（一）微生物屏障

皮肤表面定植着数万亿级的细菌、真菌、病毒和蠕虫等皮肤微生物。这些定植的微生物及其遗传物质与周围环境（包含其他微生物、宿主的上皮细胞和免疫细胞）的相互作用共同构成皮肤微生物组（skin microbiome）。皮肤屏障功能的关键在于其定植的微生物群，这些微生物不仅能抵御病原体入侵、分离天然产物，还可调节免疫反应并增强上皮屏障功能。皮肤微生物的失衡，即微生物屏障的破坏，可能引发并促进多种疾病的发展，包括寻常痤疮、特应性皮炎、银屑病、头皮屑等皮肤疾病，以及菌血症、手术部位软组织感染和骨髓炎等系统性疾病。

有研究表明，尽管皮肤暴露于外界环境，但其定植的皮肤微生物在群落水平上基本上是稳定的。另有研究表明，皮肤的主要细菌门类包括放线菌门（Actinobacteria，36% ~ 51%）、厚壁菌门（Firmicutes，24% ~ 34%）、变形菌门（Proteobacteria，11% ~ 16%）和拟杆菌门（Bacteroidetes，6% ~ 9%）。皮肤微生物正常的皮肤表面呈酸性，具有高盐、干燥和有氧的特性，而毛囊—皮脂腺单位则相对厌氧且富含皮脂。皮肤为微生物的生存、竞争和共生提供了稳定的生态位和营养来源。由于皮肤的温度、湿度、电解质平衡、皮脂腺密度和 pH 在不同区域存在差异，这些因素共同塑造了不同的微生物生态位，如皮脂腺分泌的脂质为皮肤微生物提供营养，并影响其群落组成；皮肤的酸碱度、电解质平衡和温度是微生物生长的重要条件。根据皮肤的生理特性，可将其分为油性、湿性和干性部位。

皮肤微生物能够代谢宿主皮肤所分泌的蛋白质和脂质，从而产生一些活性分

子，如脂肪酸、抗菌肽、酚溶性调节蛋白、细胞壁成分和抗生素等。这些产物可作用于其他微生物以抑制病原体入侵，可作用于宿主上皮以刺激角质形成细胞衍生的免疫介质（如补体和 IL-1），以及作用于表皮和真皮中的免疫细胞。反过来，宿主的产物和免疫细胞活性会影响皮肤上的微生物组成。如皮肤细菌会分泌鞘磷脂酶（sphingomyelinase），将板层脂质转化为神经酰胺，后者是角质层的重要组成部分；皮肤中常见的厌氧菌痤疮丙酸杆菌（*Cutibacterium acnes*）能够将皮脂腺分泌的三酰甘油降解成脂肪酸释放至皮肤表面，使皮肤维持较低的 pH，从而影响病原微生物的定植，保护机体免受感染；人群中普遍存在的表皮葡萄球菌（*Staphylococcus epidermidis*）能够通过产生丝氨酸蛋白酶谷氨酰内肽酶 Esp 抑制金黄色葡萄球菌（*Staphylococcus aureus*）这一常见病原体生物膜的形成。此外，还能通过免疫细胞信号诱导角质形成细胞产生抗菌肽，杀死病原竞争者，调节皮肤稳态。如路邓素（lugdunin），一种由路邓葡萄球菌（*Staphylococcus lugdunensis*）产生的肽类抗生素，可通过 Toll 样受体 - 髓样分化因子 88 信号通路诱导角质形成细胞产生抗菌肽 LL-37 和中性粒细胞趋化因子 CXCL8。

（二）物理屏障

皮肤的物理屏障由角质层主导构成，其能有效阻挡毒素、外源性物质和病原体的入侵，同时可防止经皮水分流失。其基本结构主要由角质细胞、细胞间脂质及细胞连接结构（如桥粒、紧密连接）组成（见图 1-2），共同构成了皮肤抵御外界机械损伤与大分子物质入侵的第一道防线。

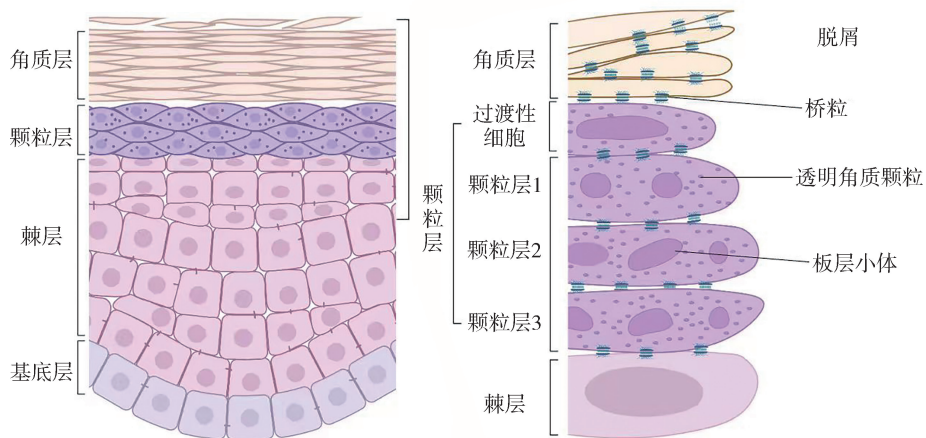


图 1-2 人体表皮的物理屏障

角质细胞源自表皮基底层角质形成细胞，在约 4 周的分化迁移过程中，逐渐失去细胞核，扁平化并角化，最终转化为终末分化的无核细胞。每个角质细胞外围均包裹着一层由细胞膜下方形成的不可溶性蛋白质层——这一结构被称为角质细胞包膜（corneocyte envelope），其主要由角蛋白（keratins）、丝聚蛋白（filaggrin, FLG）、

兜甲蛋白和外皮蛋白等结构蛋白组成。这些蛋白在谷氨酰胺转氨酶(Transglutaminase, TGases, 尤其是 1、3、5 型)的催化下形成共价交联,为角质层提供高度机械稳定性。不同种类的角蛋白会随着细胞所处层次及增殖状态差异而特异性表达。其中,丝聚蛋白由其前体——透明角质颗粒(keratohyalin granule)中的丝聚蛋白原(profilaggrin)转化而来,不仅参与屏障构建,其降解产物对于角质层水合作用至关重要。

细胞表面还覆盖着主要由 ω -羟基化神经酰胺构成的单层脂质膜,同时含有少量超长链脂肪酸以及最新发现的环氧烯酮酰基神经酰胺(epoxy-enone acylceramide)——这些脂质均与角质细胞包膜(corneocyte lipid envelope)蛋白共价结合。该脂质单层结构(即角质细胞脂质包膜)是维持角质层完整性的关键,其不仅为细胞间脂质基质的片层结构提供支架,还参与调控由等摩尔浓度的神经酰胺、胆固醇和游离脂肪酸组成的细胞间脂质基质的空间排布。这些脂质来源于复杂脂质前体的水解过程,如酰基神经酰胺、葡糖基神经酰胺、鞘磷脂、甘油磷脂、酰基甘油和胆固醇硫酸酯等。这些前体由正在分化的角质形成细胞合成,并储存于板层小体(lamellar body)中。在角质形成细胞进入角化末期阶段时,这些前体被释放至细胞外区域。如果角质形成细胞的分化过程或角质层的形成出现异常,例如角质细胞或脂质包膜的缺陷,可能导致皮肤屏障功能受损,与特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)及过敏性疾病的发展密切相关。

此外,表皮深层结构同样参与物理屏障的形成。颗粒层中,紧密连接(tight junction)通过封闭相邻细胞形成第二道屏障防线。相邻细胞之间通过桥粒(desmosome)和紧密连接形成稳固的连接网络,而桥粒在有核层维持细胞黏附,并在脱屑过程中逐渐降解。分化的最终阶段是脱屑过程(表层细胞的脱落),这一步骤对于维持角质层的恒定厚度至关重要。通过这种增殖与分化相平衡的动态过程,表皮组织实现了持续自我更新。

人类表皮由基底层、棘层(stratum spinosum, SS)、颗粒层和角质层构成。在角质层中,角质细胞(corneocyte, 即扁平化且去核的角质形成细胞)与板层小体释放的细胞间脂质共同形成“砖墙结构”。角质化包膜(cornified envelope)作为高度交联的不溶性蛋白层,形成于角质细胞膜下方,并由细胞外脂质锚定。角质化包膜组分(如作为丝聚蛋白来源的透明角质颗粒)和板层小体(内含脂质、脂质代谢酶、角质桥粒蛋白、蛋白酶及其抑制剂)均在颗粒层形成。角质层表层通过多种蛋白酶的降解作用,使角质桥粒分解从而实现脱屑。

(三) 化学屏障

皮肤屏障的化学层由脂质、天然保湿因子(natural moisturizing factor, NMF)以及维持酸性 pH 的化合物组成。这些成分共同确保屏障具有良好的水合状态、防止微生态失衡,并维持有利于角化、脱屑及脂质合成等酶促反应的最佳 pH 环境。

皮肤的化学屏障在很大程度上依赖于多种来源的脂质,这些脂质不仅参与构建物

理屏障，还在维持皮肤的生理功能和免疫防御中发挥关键作用。皮脂腺分泌的皮脂穿透角质层后，在皮肤表面与角质形成细胞合成的脂质、汗腺分泌的汗液以及脱落的角质细胞共同乳化，在较低温度下形成皮脂膜。这一液态薄膜具有软化皮肤、调节表皮水合状态、抵御外界微生物和环境毒素入侵等功能，并参与生化信号传导及屏障修复机制。此外，皮脂为皮肤共生微生物提供脂质代谢所需的底物，同时对某些致病菌（如金黄色葡萄球菌）具备抑制作用，强化了皮肤的微生物屏障。角质形成细胞、脂肪细胞和共生微生物也会合成多种生物活性脂质，这些脂质能有效防止经皮水分流失，抵御紫外线、氧化应激与病原体侵袭。

皮肤 pH 是化学屏障的另一重要组成部分。“酸性膜”（acid mantle）这一概念已被充分阐明，指的是维持皮肤生理 pH 在 4 ~ 6 的屏障组分。这一酸性环境的形成涉及多种机制：①皮脂腺分泌的三酰甘油在毛囊和皮肤表面被微生物脂肪酶分解，释放游离脂肪酸；②皮肤共生微生物代谢产生的短链脂肪酸进一步促进酸化；③角质层中的钠氢交换体 1 也参与 pH 调节；④基底细胞向外迁移时通过无氧糖酵解产生的乳酸同样有助于维持酸性环境。这种弱酸性环境不仅有助于维持皮肤稳态、营造抗菌环境，还能促进屏障完整性和修复能力。此外，皮肤的酸性环境可防止菌群失调——共生菌群偏好酸性 pH，而金黄色葡萄球菌等致病菌则更适应中性 pH 环境。皮肤的 pH 在整个角质层中呈现出明显的梯度分布，这种分布可能在调控酶的活性和皮肤更新过程中起着关键作用。pH 的变化被认为与多种皮肤病的发病机制相关，如刺激性接触性皮炎、特应性皮炎、鱼鳞病、痤疮和白色念珠菌感染等。

酶促过程在皮肤屏障功能中至关重要，包括屏障再生、脱屑和皮肤脂质代谢等，这些过程均与皮肤的 pH 密切相关。皮肤的脱屑作用主要由蛋白酶介导，如激肽释放酶相关肽酶（kallikrein, KLK）和组织蛋白酶（cathepsin），它们通过破坏角质层中角质桥粒（corneodesmosome）之间的连接实现细胞脱落。KLK 的丝氨酸蛋白酶活性可被多种丝氨酸蛋白酶抑制剂所抑制，例如皮肤源性抗白细胞蛋白酶、Kazal 型丝氨酸蛋白酶抑制剂 5 和淋巴 - 上皮 Kazal 型相关抑制剂，从而维持脱屑过程的动态平衡。皮肤 pH 还会影响相关酶的活性，例如组织蛋白酶 D 在 pH 为 3 时活性最强。

天然保湿因子（natural moisturizing factor, NMF）是角质层化学屏障的重要组成部分，仅存在于角质层中，主要由氨基酸及其衍生物（如吡咯烷酮羧酸和尿囊素酸）、乳酸、尿素、柠檬酸和多种糖类构成，占角质层干重的 20% ~ 30%。这些组分具有高度吸湿性，能吸收空气中的水分，并溶解在自身携带的水分中，从而有效维持角质层的水合状态，使其在干燥环境下依然柔软有弹性。冷冻扫描电镜显示，富含 NMF 的角质细胞具有更高的含水量，表现为明显的细胞膨胀。NMF 的产生在很大程度上依赖于丝聚蛋白的降解。丝聚蛋白主要由 L-组氨酸组成，其蛋白水解释放大量的 L-组氨酸，从而产生 NMF。NMF 不仅可作为优异的天然保湿剂，还通过维持角质层中的自由水含量调节一系列关键的酶活性。NMF 含量下降会导致水合作用减弱，影

响屏障功能稳定。此外, NMF 在皮肤疾病中的临床相关性也逐渐显现。有研究表明, 口服 L- 组氨酸补充剂可显著缓解特应性皮炎症状, 在成年人和儿童人群中均观察到 SCORAD 评分的显著下降。由于 NMF 的部分成分已被用于保湿剂中, 其对修复皮肤屏障的潜力也正在被广泛探索。

(四) 神经免疫屏障

皮肤同时具备先天性和适应性免疫系统组分, 富含朗格汉斯细胞、树突状细胞、巨噬细胞及记忆 T 淋巴细胞等常驻免疫细胞。角质形成细胞、成纤维细胞与脂肪细胞通过和免疫细胞的相互作用, 共同参与皮肤免疫屏障的构建, 持续监测屏障完整性并识别损伤信号。

在表皮中, 朗格汉斯细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞和 $CD8^+$ 定居记忆 T 细胞等免疫细胞定位于角质形成细胞之间, 当表皮受损时可维持组织稳态。表皮角质形成细胞本身具备免疫活性, 能够在多种生理或病理刺激下产生细胞因子和脂质介质, 以调控免疫应答并与朗格汉斯细胞、真皮树突状细胞及 T 细胞相互作用; 角质形成细胞还可合成抗菌肽与脂质, 协助维持和调节皮肤微生物群, 而后者亦能反向影响皮肤免疫反应。在增殖期的角质形成细胞中, 紧密连接具有关键作用, 能限制外源危险信号与细胞的直接接触, 从而增强皮肤的免疫屏障功能。此外, 角质形成细胞表面表达多种模式识别受体, 可特异性识别微生物入侵相关的病原体相关分子模式和机械损伤相关的损伤相关分子模式, 进而通过 NF κ B 或 MAPK 信号通路激活第二信使系统, 触发促炎基因转录、细胞因子级联反应及细胞介导的炎症应答。真皮成纤维细胞也积极参与免疫反应, 具备产生细胞因子和脂质的能力, 并可感知危险信号, 激发抗菌作用。此外, 位于皮下组织的脂肪细胞通过分泌细胞因子、脂肪因子 (adipokine) 和抗菌肽, 参与皮肤免疫功能。近年来的研究发现, 脂肪因子脂联素 (adiponectin) 可调控表皮脂质合成与角质形成细胞分化。脂肪组织在银屑病和特应性皮炎等免疫介导和炎症性皮肤病的发病机制中的作用不断显现, 进一步证实了脂肪细胞在免疫屏障中的重要地位。

对于免疫屏障, 角质层屏障很好地与免疫刺激物隔离; 相反, 角质层的损伤同样会引起免疫反应, 称为皮肤敏感或过敏。免疫屏障的破坏在炎症性皮肤病的文献中已经得到了证实。在特应性皮炎中, 编码丝聚蛋白和 claudin-1 等蛋白的基因突变分别导致角质层的结构薄弱和紧密连接屏障的通透性增加。通透性增加导致抗原穿透、树突状细胞激活和 TSLP 释放, 最终导致针对表皮的 2 型适应性免疫反应。2 型细胞因子 IL-4 和 IL-13 通过抑制丝聚蛋白的表达和破坏紧密连接, 进一步加剧了屏障功能障碍。IL-4 激活 B 细胞产生了针对入侵抗性抗原的 IgE, 但也可能产生针对自身抗原的 IgE。TSLP 和 IgE 会引起瘙痒, 从而引起抓挠和进一步的屏障破坏。

三、结语

皮肤作为双向屏障, 主要通过角质层有效阻止水分和电解质的内外渗透。皮肤屏

障是一个复杂的系统，由多个相互关联的组分构成，包括物理、化学、微生物和免疫屏障。这些多层屏障的协同作用共同维持着皮肤的完整屏障功能，任何一个组分的改变都会引发屏障功能的变化，进而导致从轻微到严重的各种表型表现。因此，皮肤屏障功能的改变是多种皮肤状态和疾病发生的核心因素。

(王芳 编 马彦云 审校)

参考文献

- [1] HARRIS-TRYON T A, GRICE E A. Microbiota and maintenance of skin barrier function[J]. *Science*, 2022, 376(6596): 940-945.
- [2] BOUWSTRA J A, NĀDĀBAN A, BRAS W, et al. The skin barrier: an extraordinary interface with an exceptional lipid organization[J]. *Progress in Lipid Research*, 2023, 92: 101252.
- [3] RAJKUMAR J, CHANDAN N, LIO P, et al. The skin barrier and moisturization: function, disruption, and mechanisms of repair[J]. *Skin Pharmacology and Physiology*, 2023, 36(4): 174-185.
- [4] NICOLAOU A, KENDALL A C. Bioactive lipids in the skin barrier mediate its functionality in health and disease[J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2024, 260: 108681.
- [5] BERNI CANANI R, CAMINATI M, CARUCCI L, et al. Skin, gut, and lung barrier: physiological interface and target of intervention for preventing and treating allergic diseases[J]. *Allergy*, 2024, 79(6): 1485-1500.
- [6] BARONI A, BUOMMINO E, DE GREGORIO V, et al. Structure and function of the epidermis related to barrier properties[J]. *Clinical Dermatology*, 2012, 30(3): 257-262.
- [7] GOLEVA E, BERDYSHEV E, LEUNG D Y. Epithelial barrier repair and prevention of allergy[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2019, 129(4): 1463-1474.
- [8] CHEN J, LIU C, YANG Y, et al. The stratum corneum barrier: impaired function in relation to associated lipids and proteins[J]. *Tissue Barrier*, 2025, 13(2): 2361197.
- [9] DE SZALAY S, WERTZ P W. Protective barriers provided by the epidermis[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(4): 3145.
- [10] RAWLINGS A V, HARDING C R. Moisturization and skin barrier function[J]. *Dermatologic Therapy*, 2004, 17(Suppl 1): 43-48.
- [11] BYRD A L, BELKAID Y, SEGRE J A. The human skin microbiome[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2018, 16(3): 143-155.
- [12] CARMONA-CRUZ S, OROZCO-COVARRUBIAS L, SÁEZ-DE-OCARIZ M. The human skin microbiome in selected cutaneous diseases[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2022, 12: 834135.
- [13] FLOWERS L, GRICE E A. The skin microbiota: balancing risk and reward[J]. *Cell Host & Microbe*, 2020, 28(2): 190-200.
- [14] OH J, BYRD A L, PARK M, et al. Temporal stability of the human skin microbiome[J]. *Cell*, 2016, 165(4): 854-866.
- [15] CHEN Y E, FISCHBACH M A, BELKAID Y. Skin microbiota-host interactions[J]. *Nature*, 2018, 553(7689): 427-436.

- [16] BELKAID Y, SEGRE J A. Dialogue between skin microbiota and immunity[J]. *Science*, 2014, 346(6212): 954-959.
- [17] GALLO R L, HOOPER L V. Epithelial antimicrobial defence of the skin and intestine[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2012, 12(7): 503-516.
- [18] LEEMING J P, HOLLAND K T, CUNLIFFE W J. The microbial ecology of pilosebaceous units isolated from human skin[J]. *Journal of General Microbiology*, 1984, 130(4): 803-807.
- [19] IWASE T, UEHARA Y, SHINJI H, et al. Staphylococcus epidermidis Esp inhibits Staphylococcus aureus biofilm formation and nasal colonization[J]. *Nature*, 2010, 465(7296): 346-349.
- [20] LIU Q, LIU Q, MENG H, et al. Staphylococcus epidermidis contributes to healthy maturation of the nasal microbiome by stimulating antimicrobial peptide production[J]. *Cell Host & Microbe*, 2020, 27(1): 68-78.e5.