分泌型磷脂酶 A2 和皮肤屏障

高亚丽 综述 宋秀祖 审校

摘要 分泌型磷脂酶 A2 (sPLA2) 可水解磷脂产生游离脂肪酸参与构成表皮屏障。sPLA2 的表达受钙离子浓度、表皮分化、中波紫外线、核受体激动剂等影响。sPLA2 参与了表皮脂质形成、角质层酸化及表皮增殖分化等,在皮肤屏障形成中发挥重要作用。

关键词 磷脂酶 A2; 脂质; 皮肤屏障

中图分类号 R 751

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2018)04-0653-03

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.04.034

脂质在表皮最外层形成一个不透水的双层膜结构,构成防止水份丢失,阻止毒素和感染性病原体进入机体的主要屏障。分泌型磷脂酶 A2 (secretory phospholipase A2, sPLA2) 可水解磷脂产生游离脂肪酸,参与表皮屏障形成。近年来, sPLA2 在表皮屏障中的作用逐渐被认识,现将 sPLA2 与皮肤屏障功能及相关皮肤病的研究进展综述如下。

1 sPLA2 的概况

sPLA2 是规模庞大、分布广泛的磷脂酶超家族的重要成员之一,存在多个亚型。到目前为止,哺乳动物中已被确定的有催化活性的 sPLA2 酶有 10 种亚型(I B、II A、II C、II D、II E、II F、III、V、X、XII A) 根据酶结构的不同,它们进一步可被细分为三组,其中 I / II / V / X 亚型为一组,III 和 XII 各为一组。sPLA2 是一组分子量低,结构类似,具有钙依赖性的酶家族,结构中均含有一个组氨酸-天门冬氨酸催化部位,且含有多个二硫键,这有助于酶保持高度稳定性。sPLA2 可在磷脂的二位酰基位置水解其甘油酯键,产生游离脂肪酸和溶血磷脂^[1-2]。sPLA2 在板层小体中合成,随着板层小体的胞吐作用被排出,

可广泛分布在表皮中,各种亚型的 sPLA2 在表皮中的分布部位和发挥作用均不相同。尽管各类 sPLA2 的生物学功能尚未完全明确,但研究^[3-5]表明: sPLA2 在宿主防御功能、变态反应、炎症及肿瘤相关疾病中发挥了重要作用。

2 sPLA2 的影响因素

2.1 Ca²⁺ 浓度 在体外培养的角质形成细胞中, sPLA2 的 mRNA 和蛋白质表达调控强烈依赖于 Ca²⁺ 浓度。用含不同浓度 Ca²⁺ 的培养基处理人原代角质形成细胞,结果发现: 部分 sPLA2 (如 IB、IIF、X 亚型) 的 mRNA 和蛋白质在低钙时呈低水平表达,而在高钙条件下则呈现高水平表达^[6]。

2.2 角质形成细胞的分化状态 对人类和小鼠表皮研究表明: 不同亚型的 sPLA2 表达受角质形成细胞的增殖和分化状态影响。在体外诱导角质形成细胞分化,发现其 sPLA2 (I B、II E、II F、V 亚型) 表达增加,而在增殖期的角质形成细胞则主要是 sPLA2 (II A、II C、II D 和 X 亚型) 表达增多^[7]。

2.3 中波紫外线 UVB 照射可显著增加磷脂酶活性和前列腺素合成。紫外线照射可使 sPLA2 合成及其磷酸化作用明显增加,这与 UVB 治疗后表皮花生四烯酸释放和前列腺素 E2 合成增加密切相关^[8]。

2.4 核受体激动剂 核受体 PPAR α 激动剂可活化 sPLA2,促进新生儿和成人的角质层酸化^[9-10],加速急性损伤后皮肤屏障的恢复。核受体 LXR 激动剂也可以通过活化 sPLA2,促进新生儿角质层酸化,维持角质层完整性,从而维持皮肤屏障稳态^[11]。

2.5 其他 在大鼠腹腔注射硫酸镉,可观察到 sPLA2 的 mRNA 表达显著增加,进一步提高 sPLA2 的活性,导致磷脂的降解途径增强,磷脂含量明显减少^[12]。表明镉离子可影响 sPLA2 的表达。

3 sPLA2 和皮肤屏障

角质层是由无核的角质细胞和穿插其中的脂质双分子层形成,类似“砖墙”结构,构成皮肤主要的渗透屏障^[13],而脂质在皮肤屏障形成和稳态维持中

2017-12-11 接收

基金项目: 浙江省科学技术厅公益技术研究项目(编号: GF18H110001)

作者单位: 安徽医科大学杭州临床学院,杭州市第三人民医院皮肤科,杭州 310009

作者简介: 高亚丽,女,硕士研究生;

宋秀祖,男,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: songxiuzu@sina.com

发挥重要作用。sPLA2 参与皮肤屏障形成的多个过程。

3.1 sPLA2 参与表皮脂质形成 角质层脂质主要是由神经酰胺、胆固醇和脂肪酸组成,这些脂质通过板层小体的分泌被转运到角质层。sPLA2 可催化角质形成细胞中的磷脂转变成游离脂肪酸和甘油,并活化极性表皮脂质转变为非极性脂质。这些非极性脂质与神经酰胺等一起,构成角质层脂质的主要组分^[3,14-15]。皮肤屏障功能异常时,角质层中游离脂肪酸水平下降,但磷脂水平并未改变,表明是 sPLA2 的催化过程发生障碍,从而导致游离脂肪酸水平下降;进一步研究表明:抑制 sPLA2 的活性,阻断磷脂分解成游离脂肪酸的过程,可产生异常的细胞外脂质膜结构,进一步损伤皮肤的渗透屏障^[14,16]。局部应用 sPLA2 抑制剂,如 BPB 或 MJ33,可以抑制 sPLA2 活性从而阻断游离脂肪酸的形成,导致急性损伤后的皮肤屏障修复延迟^[16]。

3.2 sPLA2 参与角质层酸化 sPLA2 活化分解磷脂产生的脂肪酸,可调节角质层的 pH 值,从而调节角质层酸化过程^[11]。对新生小鼠表皮酸化过程的研究^[17]表明:小鼠出生时表皮 pH 值接近中性,角质层的酸化是在出生后逐步进行的。出生后第 1 周 sPLA2 活性逐渐增加,在出生后第 5 天 sPLA2 可分布到角质层各层。进一步研究^[14-15]表明:在出生后 1 周内用药物抑制 sPLA2 表达,可导致角质层 pH 值显著增加。与正常小鼠相比,sPLA2(IIF 亚型)基因缺乏的小鼠角质层 pH 值显著升高,皮肤屏障的损伤修复延迟。表明 sPLA2 在角质层的酸化过程中发挥着重要作用。

3.3 sPLA2 参与表皮增殖分化 皮肤屏障功能依赖表皮的正常增殖和分化。研究^[18-19]表明:sPLA2(如 X 亚型等)可直接促进角质形成细胞增殖和分化;过度表达 sPLA2(IIA 亚型和 IIF 亚型)的转基因小鼠可出现表皮角化过度 and 类银屑病样表皮增生;进一步用 Ca^{2+} 诱导体外培养的角质形成细胞分化,发现 sPLA2(IIF 亚型)基因缺陷的角质形成细胞分化异常。Rys-sikora et al^[20]研究表明,在体外培养的人原代角质形成细胞中加入血清促进其分化,sPLA2(IIA 和 V 亚型)表达显著升高,进一步证明 sPLA2 参与表皮增殖分化。此外,在表皮损伤修复过程中,sPLA2 还可能在角质形成细胞的迁移中发挥作用^[21]。

4 sPLA2 与皮肤病

表皮中的 sPLA2 通过参与皮肤炎症过程,导致

皮肤屏障功能障碍,在多种皮肤病的发生发展中发挥重要作用。

4.1 sPLA2 与银屑病 银屑病是一种主要以表皮过度增生、角化不全、炎症为特征的皮肤病^[22]。银屑病患者皮损中可检测到 sPLA2(II A 和 II D 亚型)表达增加;sPLA2(II A 亚型)表达增加可促进丝裂原活化蛋白激酶的持续活化,角质形成细胞终末分化延迟,从而导致银屑病表皮过度增生,皮肤屏障受损;sPLA2(II D 亚型)则可通过调动脂质介质参与皮损的炎症过程。进一步研究^[3,6]显示:银屑病皮损中增加的 TNF- α 和 IFN- γ 可刺激 sPLA2(X 亚型)表达上调,进而促进前列腺素 E2 产生,在皮损炎症过程发挥作用。在咪喹莫特诱导的银屑病小鼠模型中,发现增厚的表皮中 sPLA2(II F 亚型)的 mRNA 及蛋白表达明显增加^[19]。以上研究证实 sPLA2 参与了银屑病的发病。

4.2 sPLA2 与特应性皮炎 特应性皮炎也是常见的慢性炎症性皮肤病,皮肤 pH 值增高,屏障功能下降,瘙痒明显。研究^[11,23]显示,在诱导特应性皮炎的小鼠模型皮肤中,sPLA2(II F 和 II D 亚型)表达增加,sPLA2(II F 亚型)促进花生四烯酸释放和前列腺素 E2 产生,参与皮损炎症过程。Jorgensen et al^[24]研究表明:角质形成细胞表达的 sPLA2(如 II A、II D 或 V 亚型)在血小板活化因子诱导花生四烯酸释放的过程中发挥作用,而应用不同 sPLA2 亚型的抑制剂可以阻断这一过程,这可以作为特应性皮炎或其他皮肤病抗炎治疗的潜在靶点。

4.3 sPLA2 与其他皮肤病 Miki et al^[25]用化学致癌物质处理 sPLA2(II D 亚型)基因缺失的小鼠和正常小鼠,24 周后观察到基因缺失组的小鼠皮肤肿瘤的进展明显变慢,其肿瘤的发病率和多样性随时间被延迟,且肿瘤的平均体积也相对较小;进一步研究发现基因缺失组的小鼠,促肿瘤 M2 类巨噬细胞标志物(Arg1 和 Cd206)的表达明显降低,而抑肿瘤 M1 类巨噬细胞标志物表达升高,表明 sPLA2(II D 亚型)可通过减弱抗肿瘤免疫促进皮肤癌的恶化。此外,sPLA2(II F 亚型)基因缺陷可抑制肿瘤生长并降低免疫细胞水平^[19]。在接触性皮炎的小鼠模型中,sPLA2(II F 和 II D 亚型)的表达发生明显改变;且进一步研究^[19,25-26]发现,在 sPLA2(II F 亚型)基因缺失组的小鼠皮损中,角质形成细胞标志物及脂质产物的表达均明显降低,炎症细胞表达升高;sPLA2(II D 亚型)基因缺失组的小鼠表皮细胞可分泌更多的 Th1 型细胞因子(IFN- γ),表明

sPLA2 在急性炎症性皮肤病过程也发挥了重要作用。

综上所述, sPLA2 在皮肤屏障形成和功能维持中发挥重要作用。sPLA2 表达异常, 可导致角质层增殖分化异常, pH 值改变, 进一步产生皮肤炎症反应, 加剧皮肤屏障功能的损伤。目前 sPLA2 已被证明参与了特应性皮炎、银屑病等炎症性皮肤病的发病过程。因此, 探讨 sPLA2 在表皮中的表达和调控, 可为皮肤屏障的修复及一些炎症性皮肤病的治疗提供新的思路。

参考文献

- [1] Murakami M, Taketomi Y, Miki Y, et al. Recent progress in phospholipase A₂ research: from cells to animals to humans [J]. *Prog Lipid Res* 2011, 50(2): 152–92.
- [2] Murakami M, Sato H, Miki Y, et al. A new era of secreted phospholipase A₂ [J]. *J Lipid Res*, 2015, 56(7): 1248–61.
- [3] Murakami M, Taketomi Y, Girard C, et al. Emerging roles of secreted phospholipase A₂ enzymes: Lessons from transgenic and knockout mice [J]. *Biochimie* 2010, 92(6): 561–82.
- [4] Murakami M, Taketomi Y. Secreted phospholipase A₂ and mast cells [J]. *Allergol Int*, 2015, 64(1): 4–10.
- [5] Brglez V, Lambeau G, Petan T. Secreted phospholipases A₂ in cancer: diverse mechanisms of action [J]. *Biochimie*, 2014, 107 Pt A: 114–23.
- [6] Haas U, Podda M, Behne M, et al. Characterization and differentiation-dependent regulation of secreted phospholipases A in human keratinocytes and in healthy and psoriatic human skin [J]. *J Invest Dermatol*, 2005, 124(1): 204–11.
- [7] Gurrieri S, Fürstenberger G, Schadow A, et al. Differentiation-dependent regulation of secreted phospholipases A₂ in murine epidermis [J]. *J Invest Dermatol*, 2003, 121(1): 156–64.
- [8] Chen X, Gresham A, Morrison A, et al. Oxidative stress mediates synthesis of cytosolic phospholipase A₂ after UVB injury [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1996, 1299(1): 23–33.
- [9] Kuenzli S, Saurat J H. Peroxisome proliferator-activated receptors in cutaneous biology [J]. *Br J Dermatol*, 2003, 149(2): 229–36.
- [10] Fluhr J W, Man M Q, Hachem J P, et al. Topical peroxisome proliferator activated receptor activators accelerate postnatal stratum corneum acidification [J]. *J Invest Dermatol*, 2009, 129(2): 365–74.
- [11] Chan A, Mauro T. Acidification in the epidermis and the role of secretory phospholipases [J]. *Dermatoendocrinol*, 2011, 3(2): 84–90.
- [12] Sivaprakasam C, Nachiappan V. Modulatory effect of cadmium on the expression of phospholipase A₂ and proinflammatory genes in rat testis [J]. *Environ Toxicol*, 2016, 31(10): 1176–84.
- [13] Feingold K R, Elias P M. Role of lipids in the formation and maintenance of the cutaneous permeability barrier [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1841(3): 280–94.
- [14] Ilic D, Bollinger J M, Gelb M, et al. sPLA₂ and the epidermal barrier [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1841(3): 416–21.
- [15] Man M Q, Lin T K, Santiago J L, et al. Basis for enhanced barrier function of pigmented skin [J]. *J Invest Dermatol*, 2014, 134(9): 2399–407.
- [16] Mao-Qiang M, Jain M, Feingold K R, et al. Secretory phospholipase A₂ activity is required for permeability barrier homeostasis [J]. *J Invest Dermatol*, 1996, 106(1): 57–63.
- [17] Fluhr J W, Behne M J, Brown B E, et al. Stratum corneum acidification in neonatal skin: secretory phospholipase A₂ and the sodium/hydrogen antiporter-1 acidify neonatal rat stratum corneum [J]. *J Invest Dermatol*, 2004, 122(2): 320–9.
- [18] Yamamoto K, Taketomi Y, Isogai Y, et al. Hair follicular expression and function of group X secreted phospholipase A₂ in mouse skin [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(13): 11616–31.
- [19] Yamamoto K, Miki Y, Sato M, et al. The role of group IIF-secreted phospholipase A₂ in epidermal homeostasis and hyperplasia [J]. *J Exp Med*, 2015, 212(11): 1901–19.
- [20] Rys-Sikora K E, Konger R L, Schoggins J W, et al. Coordinate expression of secretory phospholipase A₂(2) and cyclooxygenase-2 in activated human keratinocytes [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2000, 278(4): C822–33.
- [21] Rys-Sikora K E, Pentland A P, Konger R L. Pertussis toxin-sensitive secretory phospholipase A₂ expression and motility in activated primary human keratinocytes [J]. *J Invest Dermatol*, 2003, 120(1): 86–95.
- [22] Lowes M A, Suárez-Fariñas M, Krueger J G. Immunology of psoriasis [J]. *Annu Rev Immunol* 2014, 32: 227–55.
- [23] Murakami M, Yoshihara K, Shimbara S, et al. Cellular arachidonate-releasing function and inflammation-associated expression of group IIF secretory phospholipase A₂ [J]. *J Biol Chem* 2002, 277(21): 19145–55.
- [24] Jørgensen K M, Felberg H S, Berge R K, et al. Platelet activating factor stimulates arachidonic acid release in differentiated keratinocytes via arachidonyl non-selective phospholipase A₂ [J]. *Arch Dermatol Res* 2010, 302(3): 221–7.
- [25] Miki Y, Kidoguchi Y, Sato M, et al. Dual roles of group IID phospholipase A₂ in inflammation and cancer [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(30): 15588–601.
- [26] Miki Y, Yamamoto K, Taketomi Y, et al. Lymphoid tissue phospholipase A₂ group IID resolves contact hypersensitivity by driving antiinflammatory lipid mediators [J]. *J Exp Med* 2013, 210(6): 1217–34.