

· 临床研究 ·

雄激素介导的自噬对痤疮皮脂分泌的影响

熊璜, 孙乐栋, 陈婷, 孙文文, 骆冬兰, 吴波
南方医科大学附属深圳妇幼保健院皮肤科, 广东 深圳 518000

摘要: **目的** 探讨雄激素介导的自噬抑制对痤疮患者皮脂分泌的影响。**方法** 选取 2016 年 9 月至 2018 年 9 月皮肤科病科收治的患有痤疮的女性患者共 68 例为观察组, 行抗雄激素(炔雌醇环丙孕酮片)治疗 3 个月。另随机选取 68 名无痤疮的正常女性志愿者作对照组。检测对照组和观察组治疗前后的血清雄激素双氢睾酮(DHT)、皮脂分泌甘油三酯(TG)水平, 以及用 Western blot 法检测自噬标志性蛋白 LC3-II 和 P62 的含量, 并进行比较。**结果** 观察组治疗前 DHT 水平高于对照组, 治疗后 DHT 水平较治疗前下降, 且低于对照组($P < 0.01$); 观察组治疗前皮脂分泌 TG 水平高于对照组, 治疗后 TG 水平较治疗前下降($P < 0.01$), 接近对照组 TG 水平($P > 0.05$); 观察组治疗前 LC3-II、P62 含量低于对照组, 治疗后 LC3-II、P62 含量较治疗前升高, 且高于对照组($P < 0.01$)。**结论** 雄激素介导的自噬抑制对皮脂分泌有促进作用, 通过抑制雄激素的分泌, 可以解除一定程度的自噬抑制, 减少皮脂的异常分泌。

关键词: 痤疮; 皮脂分泌; 雄激素; 自噬抑制; 双氢睾酮; 甘油三酯; LC3-II 蛋白; P62 蛋白

中图分类号: R 758.73⁺3 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2019)08-1063-03

Effect of androgen-mediated autophagy on sebum secretion in acne

XIONG Ying, SUN Le-dong, CHEN Ting, SUN Wen-wen, LUO Dong-lan, WU Bo
Department of Dermatology, Shenzhen Maternity & Child Healthcare Hospital Affiliated to
Southern Medical University, Shenzhen, Guangdong 518000, China
Corresponding author: WU Bo, E-mail: 13828700253@163.com

Abstract: Objective To investigate the effect of androgen-mediated autophagy on sebum secretion in acne patients. **Methods** A total of 68 female acne patients who received anti-androgen treatment (ethinylestradiol and cyproterone acetate tablets, 3 months) from September 2016 to September 2018 were selected as observation group, and 68 normal female volunteers without acne were randomly selected as control group. The levels of serum dihydrotestosterone (DHT), sebum triglyceride (TG) and autophagy marker protein LC3-II and P62 (by Western blot) were detected and compared in the observation group (before and after treatment) and the control group. **Results** The serum DHT and sebum TG level in the observation group before treatment were higher than those in the control group ($P < 0.01$). After treatment, serum DHT and sebum TG level decreased in observation group, and DHT level was lower than those in the control group ($P < 0.01$) and sebum TG level was close to that in control group ($P > 0.05$). The contents of LC3-II and P62 in the observation group before treatment were lower than those in the control group, and the contents of LC3-II and P62 after treatment were higher than those before treatment, and higher than those in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion** Androgen-mediated autophagy inhibition can promote sebum secretion. Through inhibiting androgen secretion, it can eliminate certain degree of autophagy inhibition and reduce abnormal sebum secretion.

Key words: Acne; Sebum secretion; Androgen; Autophagy inhibition; Dihydrotestosterone; Triglyceride; LC3-II protein; P62 protein

Fund program: Fundamental Research Program of Science and Technology Research and Development Fund in Shenzhen (JCYJ2016042719070550)

痤疮是毛囊皮脂腺的一种慢性炎症性皮肤病, 好发于青少年。痤疮的发生主要与皮脂分泌过多、毛囊

皮脂腺导管阻塞、细菌感染和炎症反应密切相关^[1]。青少年进入青春期后体内的雄性激素如睾酮等水平

迅速升高, 雄性激素的大量分泌可以促进皮脂腺的发育, 产生大量皮脂^[2]。若毛囊皮脂腺的异常病理变化导致导管阻塞, 使皮脂排出障碍, 形成角质栓。研究发现, 痤疮的发生可能与细胞的自噬有关, 有实验表明, 高脂饮食的痤疮患者能激活 mTORC1 通路^[3], 通过 SREBP 途径诱导脂质合成^[4]。临床中治疗痤疮常选用抗雄激素制剂炔雌醇环丙孕酮片(达英 35), 抑制雄激素分泌能下调皮脂腺细胞的 mTORC1, 促进细胞自噬^[5]。本研究讨论雄激素介导的自噬抑制对痤疮患者皮脂分泌的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院皮肤性病科 2016 年 9 月至 2018 年 9 月收治的患有痤疮的女性患者共 68 例为观察组, 年龄(24.32 ± 7.21)岁。选取无痤疮的正常女性志愿者 68 例, 为对照组, 年龄(25.07 ± 7.92)岁。两组研究对象一般资料比较无统计学差异($P > 0.05$)。研究通过医院伦理委员会批准, 并征得患者及患者家属的同意, 签署知情同意书。纳入标准: 患者及志愿者均无其他系统的疾病, 内分泌功能正常; 自愿接受并配合完成研究需要的各项检查。排除标准: 患者在入组前已经接受过其他的抗雄激素治疗; 处于妊娠期的妇女; 有妇科肿瘤病家族史或心血管疾病、血液疾病; 患者在研究过程中失访或不配合相关工作。

1.2 观察组治疗方法 患者入组之后, 采用抗雄激素类药物炔雌醇环丙孕酮片(商品名: 达英 35, 拜耳)治疗, 患者于月经来潮当晚开始口服达英 35, 1 片/d, 规律服药 3 周停药 1 周为一个周期, 继续下个周期, 一共进行 3 个周期。

1.3 评价指标 检测并比较对照组和观察组治疗前后的皮脂腺变化、皮脂分泌甘油三酯(TG)水平、雄激素[血清雄激素双氢睾酮(DHT)]以及自噬标志性蛋白 LC3-II 和 P62 的含量。(1) 皮脂腺的增生情况检测: 在解剖显微镜下, 用显微外科手术器械分离皮肤取得完整皮脂腺, 福尔马林固定后制作石蜡切片, HE 染色观察皮脂腺大小变化。超声仪裂解皮脂腺细胞, 12 000 × g 离心 5 min, 留取上清, 用 Liquitech TG-II 检测皮脂腺细胞的 TG 含量。(2) 雄激素水平: 抽取空腹静脉血, 采用全自动发光分析系统检测血清 DHT 水平。观察组于治疗前 1 个月、治疗结束后第 1 个月的月经周期第 3 天进行 DHT 水平检测。(3) Western blot 半定量检测自噬标志性蛋白 LC3-II 和 P62 的含量: 在解剖显微镜下使用外科手术器械分离出分布有痤疮的皮肤组织, 加入组织裂解液, 制备

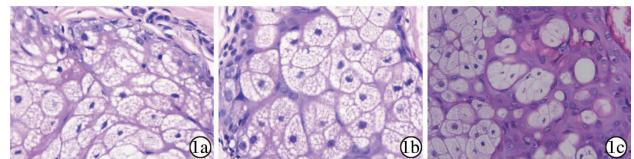
蛋白样本。将得到的蛋白样本进行电泳分离, 分离完成后, 随后在封闭液中封闭 2 h, 滴加一抗后孵育过夜, 洗涤后孵育二抗, 显影, 以 GAPDH 作为内参, 使用 Image J 软件进行灰度值分析。目的蛋白表达量 = 目的条带灰度值/GAPDH 条带灰度值。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件对研究数据资料进行统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用独立样本 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 皮脂腺变化情况 观察组治疗前皮脂腺细胞明显大于对照组, 治疗后皮脂腺细胞体积较前变小, 且明显小于对照组。见图 1。

2.2 两组 DHT、TG 水平和 LC3-II、P62 含量比较 观察组治疗前 DHT 水平高于对照组, 治疗后 DHT 水平较治疗前下降, 且低于对照组($P < 0.01$); 观察组治疗前皮脂分泌 TG 水平高于对照组, 治疗后 TG 水平较治疗前下降($P < 0.01$), 接近对照组 TG 水平($P > 0.05$); 观察组治疗前 LC3-II、P62 含量低于对照组, 治疗后 LC3-II、P62 含量较治疗前升高, 且高于对照组($P < 0.01$)。见表 1。



注: 1a: 对照组; 1b: 观察组治疗前; 1c: 观察组治疗后。

图 1 光镜下皮脂腺细胞形态学表现(HE, ×400)

表 1 两组 DHT、TG 水平与 LC3-II、P62 含量比较
($n = 68, \bar{x} \pm s$)

组别	DHT(μg/L)	LC3-II	P62	TG(mmol/L)
对照组	0.568 ± 0.120	1.01 ± 0.14	1.80 ± 0.10	1.53 ± 0.37
观察组				
治疗前	0.851 ± 0.104 ^b	0.92 ± 0.11 ^b	1.74 ± 0.11 ^b	1.78 ± 0.32 ^b
治疗后	0.426 ± 0.144 ^{ab}	1.32 ± 0.21 ^{ab}	2.08 ± 0.12 ^{ab}	1.57 ± 0.29 ^a

注: 与治疗前比较, ^a $P < 0.01$; 与对照组比较, ^b $P < 0.01$ 。

3 讨论

痤疮是一种常见的好发于青少年的内分泌异常疾病, 研究发现, 痤疮的发生可能与自噬有关^[6]。现已发现, 痤疮患者高脂饮食能激活 mTORC1, 通过 SREBP 途径诱导脂质合成^[7-9]。而皮肤科常用于治疗痤疮的抗雄激素类药物能下调皮脂腺细胞的 mTORC1, 可促进自噬, 从而起着治疗痤疮的作用^[10], 由此可见, 痤疮的发生可能与皮脂腺细胞中自噬受抑制、皮质降解受阻有关。自噬是凋亡以外的另一种程

序性细胞死亡方式^[11-13]。细胞通过自噬应对一系列的体内外因素的异常变化,自噬体通过对自噬底物的识别、自噬囊泡的形成,再经过与溶酶体的融合,清除老化细胞器以及降解长周期蛋白和异常积聚蛋白,异常分泌的皮脂等^[13-16]。因此,自噬在蛋白质的代谢、细胞器的更新以及组织的发育中起着重要作用^[17]。有研究表明,雄激素去势能诱导前列腺癌细胞产生自噬,而重新加入雄激素后,能抑制自噬^[18]。最重要的证据来自金黄色地鼠皮脂腺斑(皮脂腺细胞研究的动物模型)中的发现^[19]:与雌性地鼠比较,雄性地鼠皮脂腺细胞发育较好,雄激素水平高,而自噬作用却较弱^[20-21]。因而,笔者推测,雄激素可能是导致皮脂腺中自噬受抑的关键因素,雄激素可能通过抑制自噬、阻断皮脂降解而促进痤疮的发生发展^[22-23]。本研究拟通过收集临床中患有痤疮的临床患者,对比分析其治疗前后的雄激素分泌、痤疮的皮脂分泌、细胞的自噬水平指标的动态变化,从而探讨阻断雄激素介导的自噬抑制增加皮脂分泌来治疗痤疮的可能性。

本研究结果显示,观察组患者经 3 个月抗雄激素治疗后,DHT、皮脂分泌 TG 水平显著下降,自噬水平的指标 LC3-II 和 P62 显著升高。由此可见经过治疗,雄激素水平在药物的作用下有明显降低,而细胞的自噬相应增加可能与雄激素介导的自噬抑制受阻断有关系,同时,痤疮患者的皮脂分泌减低。

综上所述,雄激素介导的自噬抑制对皮脂分泌有促进作用,通过抑制雄激素的分泌,可以解除一定程度的自噬抑制,减少皮脂的异常分泌。但本研究只是初步确定此种方法治疗痤疮的可能性,还需要经过大量的基础研究和临床试验来进行完善。

参考文献

- [1] 李宗超,叶伟. 枇杷清肺饮治疗寻常痤疮的疗效观察及对性激素水平的影响[J]. 中华中医药杂志,2016,31(2):731-733.
- [2] 董文娇,王玉霞,杨海婷,等. 雄激素受体基因(CAG)_n多态性对多囊卵巢综合征形成的影响[J]. 国际生殖健康计划生育杂志,2017,36(1):70-73.
- [3] 丁春丽,侯丽辉,郝松莉,等. 多囊卵巢综合征患者中医体质与性激素、脂代谢的相关性分析[J]. 中医杂志,2016,57(15):1303-1307.
- [4] 薛凯文,柏茂盛,赵建宇. 磨损微粒诱导的成骨细胞自噬对肿瘤坏死因子- α 及白细胞介素-6分泌的影响[J]. 医学研究生学报,2018,31(4):368-372.
- [5] 胡忠波,吴淑华,张卫国,等. 干预癫痫大鼠自噬活性对小胶质细胞激活状态及肿瘤坏死因子- α 分泌的影响及意义[J]. 国际神经病学神经外科学杂志,2016,43(5):441-446.
- [6] 刘娜,董晓莉,叶俊丽,等. 细胞自噬诱导剂雷帕霉素对小鼠小胶质细胞线粒体 ROS 表达及炎性细胞因子分泌水平的影响

- [J]. 山东医药,2016,56(27):33-35.
- [7] 代歆悦,莫子茵,高爱莉,等. 茶多酚诱导的 Nrf2 通路和自噬在痤疮发病机制中的作用[J]. 中国激光医学杂志,2018,27(2):79.
- [8] Dessinioti C, Tzanetakou V, Zisimou C, et al. A study of androgenic signs and disorders in Greek female patients with acne[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol,2018,32(7):e279-e282.
- [9] Tian JC, Xia JY, Jiang J, et al. Effect of androgen deprivation on the expression of aquaporins in rat prostate and seminal vesicles[J]. Andrologia,2016,48(3):268-276.
- [10] Rocha M, Sanudo A, Bagatin E. The effect on acne quality of life of topical azelaic acid 15% gel versus a combined oral contraceptive in adult female acne: a randomized trial[J]. Dermatoendocrinol,2017,9(1):e1361572.
- [11] Park JH, Bienenfeld A, Orlov SJ, et al. The use of hormonal antiandrogen therapy in female patients with acne: a 10-year retrospective study[J]. Am J Clin Dermatol,2018,19(3):449-455.
- [12] Uçar A, Öner N, Özek G, et al. Evaluation of the glucocorticoid, mineralocorticoid, and adrenal androgen secretion dynamics in a large cohort of patients aged 6-18 years with transfusion-dependent β -thalassemia major, with an emphasis on the impact of cardiac iron load[J]. Endocrine,2016,53(1):240-248.
- [13] Sanches BD, Zani BC, Maldarine JS, et al. Postnatal development of Mongolian gerbil female prostate: an immunohistochemical and 3D modeling study[J]. Microsc Res Tech,2016,79(5):438-446.
- [14] Weber MM, Luppa P, Engelhardt D. Inhibition of human adrenal androgen secretion by ketoconazole[J]. Klin Wochenschr,1989,67(14):707-712.
- [15] Navarro G, Xu WW, Jacobson DA, et al. Extranuclear actions of the androgen receptor enhance glucose-stimulated insulin secretion in the male[J]. Cell Metab,2016,23(5):837-851.
- [16] Xu WW, Niu TH, Xu BB, et al. Androgen receptor-deficient islet β -cells exhibit alteration in genetic markers of insulin secretion and inflammation. A transcriptome analysis in the male mouse[J]. J Diabetes Complicat,2017,31(5):787-795.
- [17] 由长辉. 寻常性痤疮患者临床治疗分析[J]. 心理医生,2016,22(13):52-53.
- [18] 刘光涛,李菲菲,曹建佳,等. 去势抵抗前列腺癌患者抗雄激素撤除综合征的临床研究[J]. 中国保健营养,2016,26(13):16.
- [19] 聂军,罗卫平,蒋科,等. 去势术后间歇性与持续性雄激素阻断治疗晚期前列腺癌的临床效果[J]. 现代医药卫生,2016,32(23):3668-3670.
- [20] 王田,王骁,肖龙,等. 更换抗雄激素药物治疗去势抵抗性前列腺癌 58 例临床分析[J]. 重庆医学,2018,47(1):109-111.
- [21] 陈征,高新,庞俊,等. 前列腺癌患者单个 CTCs RNA 测序揭示了抗雄激素治疗耐药后非经典 Wnt 信号转导机制[J]. 中华腔镜泌尿外科杂志(电子版),2016,10(1):73.
- [22] 李卫贤. 手术去势间断联合抗雄激素药物治疗晚期前列腺癌临床疗效分析[J]. 临床研究,2016,24(4):116-117.
- [23] 曾浩,种铁,贺大林,等. 去势抵抗性前列腺癌最新指南解读——暨中国西部专家共识[J]. 现代泌尿外科杂志,2017,22(2):85-94.