

DOI: 10.3969/j.issn.1004-4949.2023.08.048

## 超分子水杨酸在皮肤病中的应用研究进展

成春梅<sup>1</sup>, 刘婷婷<sup>1</sup>, 黄玲<sup>1,2</sup>, 马琼<sup>1</sup>

(1. 大理大学临床医学院, 云南 大理 671000;  
2. 云南省皮肤免疫性疾病临床医学中心, 云南 大理 671000)

**【摘要】**超分子水杨酸作为水杨酸的一种控缓释剂型, 对皮肤具有抗炎、抗菌、双向调节角质等作用, 因此近年来广泛应用于皮肤病的临床治疗中。本文详细介绍了超分子水杨酸的作用机理, 并结合相关文献报道综述超分子水杨酸在皮肤科的应用, 包括痤疮、玫瑰痤疮、黄褐斑、炎症后色素沉着及其他皮肤病, 以期超分子水杨酸的临床应用提供参考。

**【关键词】**超分子水杨酸; 玫瑰痤疮; 黄褐斑; 炎症后色素沉着

中图分类号: Q946.82+8.3

文献标识码: A

文章编号: 1004-4949 (2023) 08-0176-04

### Research Progress on the Application of Supramolecular Salicylic Acid in Skin Diseases

CHENG Chun-mei<sup>1</sup>, LIU Ting-ting<sup>1</sup>, HUANG Ling<sup>1,2</sup>, MA Qiong<sup>1</sup>

(1. Department of Clinical Medical College, Dali University, Dali 671000, Yunnan, China;

2. Yunnan Clinical Medical Center for Dermatological Immunological Diseases, Dali 671000, Yunnan, China)

**【Abstract】**Supramolecular salicylic acid, as a controlled and sustained-release formulation of salicylic acid, has anti-inflammatory, antibacterial, and bidirectional cutin regulation effects on the skin, so it has been widely used in the clinical treatment of skin diseases in recent years. This paper introduces the mechanism of supramolecular salicylic acid in detail, and reviews the application of supramolecular salicylic acid in dermatology, including acne, acne rosacea, chloasma, postinflammatory melanosis and other skin diseases, so as to provide reference for the clinical application of supramolecular salicylic acid.

**【Key words】**Supramolecular salicylic acid; Acne rosacea; Chloasma; Postinflammatory melanosis

水杨酸 (salicylic acid, SA) 是柳树皮提取物, 为脂溶性的有机酸, 具有广谱抗菌、双向调节角质、美白等作用, 但其有刺激性大、易挥发、不稳定等缺点, 在一定程度上限制了其临床应用。超分子水杨酸 (supramolecular salicylic acid, SSA) 利用超分子化学技术, 在不使用有机化学溶剂的情况下使水杨酸能稳定溶于水, 并根据皮肤温度的变化动态调节水杨酸的释放, 具有性质稳定、局部耐受性好、温和持续缓释等优点。为进一步了解其在皮肤领域中的应用, 本文对超分子水杨酸的作用机制及在常见皮肤病中的应用进行综述。

### 1 超分子水杨酸的作用机制

1.1 抗炎作用 水杨酸作为抗炎物质, 其作用最明显的浓度为0.5%~5% (重量比)<sup>[1]</sup>。水杨酸可以产生直接抗炎作用, 其机制主要为: 一方面水杨酸可通过抑制环氧化酶活性<sup>[2]</sup>, 影响花生四烯酸代谢, 减少炎症介质前列腺素的合成; 另一方面可减少IL-6、IL-1、TNF- $\alpha$ 等炎症因子表达<sup>[3]</sup>, 从而产生抗炎能力。国内对水杨酸抗炎作用机制的分析中指出水杨酸对转录因子NF-KB、白细胞激活的抑制也是其产生抗炎作用的重要机制<sup>[4]</sup>。

1.2 双向调节角质作用 水杨酸有双向的角质调节

基金项目: 1. 云南省教育厅科学研究基金项目 (编号: 2023J0891); 2. 云南省教育厅科学研究基金项目 (编号: 2023Y0979)

第一作者: 成春梅 (1997.5-), 女, 云南昭通人, 硕士研究生, 主要从事损容性皮肤病研究

通讯作者: 马琼 (1978.5-), 女, 云南大理人, 副教授, 硕士生导师, 主要从事损容性皮肤病研究

引用格式: 成春梅, 刘婷婷, 黄玲, 等. 超分子水杨酸在皮肤病中的应用研究进展[J]. 医学美容, 2023, 32(8): 176-179.

收稿日期: 2023-03-05

修回日期: 2023-03-18

作用,低浓度时有抗角化过度和角化不全作用,高浓度时有角质剥脱作用<sup>[5]</sup>。国外研究报道<sup>[6]</sup>,30%水杨酸用于无毛小鼠皮肤上的组织学变化,结果显示角质细胞的脱落甚至角质层的消失,其机制主要为水杨酸可促进角质形成细胞之间的桥粒蛋白溶解,从而破坏细胞连接,促进角质形成细胞脱落。在去除角质形成细胞的同时水杨酸可以刺激表皮更新,增加基底层和上基底层的厚度<sup>[7]</sup>,具有帮助构建成熟角质细胞的作用。有研究对无毛小鼠光暴露部位皮肤进行聚乙二醇载体水杨酸化学换肤治疗4次后,观察到小鼠皮肤不成熟角质套膜被成熟的角质套膜取代<sup>[8]</sup>,这说明水杨酸不仅能够去除不成熟、脆弱的角质套膜,还可以诱导成熟角质套膜的重建,促进皮肤屏障修复。

1.3 减少脂质生成 通过一项针对兔耳痤疮模型的研究发现<sup>[9]</sup>,水杨酸可下调腺苷单磷酸激活蛋白激酶(AMPK)/固醇反应元件结合蛋白-1(SREBP-1)通路,促进SEB-1皮脂细胞的凋亡,降低其细胞活力,从而减少皮脂分泌。研究发现<sup>[10]</sup>,30%水杨酸可以显著减少痤疮患者面部脂质,且疗效优于50%丙酮酸;另一研究证实这一观点的同时发现水杨酸还有抑制皮脂腺细胞过度增生的作用<sup>[11]</sup>,由于其亲脂性,水杨酸能够抵达毛囊底部,促进漏斗部皮脂物质的脱落,消除皮脂腺的堵塞,疏通毛囊漏斗部,纠正漏斗口的过度角化。

1.4 其他作用 水杨酸又称邻羟基苯甲酸,化学结构上属于酚酸,结构与酪氨酸相似,因此可以竞争性抑制酪氨酸酶,减少黑素颗粒的合成,具有美白作用<sup>[12]</sup>。作为广谱抗菌药物,其对革兰阴性菌、阳性菌、真菌等均有抑菌或杀菌作用<sup>[13]</sup>。

## 2 超分子水杨酸在皮肤科中的应用

2.1 痤疮 痤疮是毛囊皮脂腺单位的一种慢性炎症性皮肤病,其病因主要与痤疮丙酸杆菌感染、皮脂过多分泌、雄激素水平升高、毛囊皮脂腺导管异常角化、炎症等因素相关,皮损主要表现为粉刺、炎性丘疹、结节囊肿及由皮损炎症导致的痤疮瘢痕,具有一定的损容性,可对患者产生较大心理、精神压力,增加疾病负担<sup>[14]</sup>。化学换肤术是治疗寻常痤疮的常见方法,剥脱剂种类繁多,选择一种疗效好、安全性高的剥脱剂至关重要,超分子水杨酸可针

对痤疮发病的多个环节进行优化治疗,目前使用较为广泛。鲁亚青等<sup>[15]</sup>研究发现,SSA治疗寻常痤疮疗效确切,且在一定程度上改善皮肤屏障功能,治疗后患者面部皮肤屏障相关指标如角质层含水量、经皮水分丢失量均有明显改善。国外一项对Jessner溶液和水杨酸对轻中度寻常痤疮患者的疗效对比发现<sup>[16]</sup>,水杨酸对患者面部皮损的整体改善优于Jessner溶液。Dayal S等<sup>[17]</sup>发现30%的SA溶液与25%的三氯乙酸溶液效果相当,但水杨酸的安全性及耐受性更高。夏栩琼等<sup>[18]</sup>在对30%的SSA的疗效观察中发现对于炎症性皮损SSA的效果优于果酸,但刺激性却低于果酸。目前寻常痤疮的维持治疗多采用外用阿达帕林凝胶,但其对皮肤具有一定刺激性,患者容易产生红斑、脱屑等不良反应。相关研究发现<sup>[19]</sup>,外用2%超分子水杨酸对轻中度痤疮的治疗效果与5%过氧化苯甲酰联合0.1%阿达帕林的效果相当,且不良反应症状轻,可作为寻常痤疮患者的长期维持治疗的另一选择。痤疮的发病与多个因素相关,限制痤疮发病的多个环节有助于提高疗效,因此临床常采用联合治疗。研究表明<sup>[20, 21]</sup>,SSA联合光电治疗疗效均优于单独光电治疗,可有效减少患者面部粉刺,改善面部炎症后色素沉着、抑制痤疮瘢痕的形成。SSA与口服药物联合治疗中重度痤疮也具有良好的疗效,研究显示<sup>[22, 23]</sup>,SSA联合米诺环素、异维A酸治疗中重度痤疮疗效均显著高于单纯口服药物治疗组。基于上述研究,可看出SSA具有疗效好,安全性高、刺激性小等优点,值得临床推广。

2.2 玫瑰痤疮 玫瑰痤疮是一种以面中部皮肤潮红及红斑、丘疹、毛细血管扩张等为主要表现的慢性炎症性皮肤病,发病机制复杂,目前临床以口服抗生素治疗为主,治疗效果不佳。皮肤屏障受损与玫瑰痤疮的发生密切相关,而SSA具有改善皮肤屏障的功能,因此对玫瑰痤疮具有一定疗效。曹雅晶等<sup>[24]</sup>通过采用自身左右脸对照研究方式,对23例丘疹脓疱型玫瑰痤疮患者治疗侧外用2%水杨酸产品及30%SSA化学换肤术;对照侧不予治疗,结果显示SSA不仅能够有效改善玫瑰痤疮患者面部皮损,且皮肤屏障指标明显好转。侯燕等<sup>[25]</sup>的研究结果也证实了这一观点。另一方面表明常规药物联合SSA治疗玫瑰痤疮有效率高于单纯常规药物治疗。国内其他相关研究同样证实SSA联合药物

治疗玫瑰痤疮时有效率可显著提高<sup>[26-28]</sup>。玫瑰痤疮根据皮损表现可分为红斑毛细血管型、丘疹型以及鼻赘型,目前SSA多为辅助治疗用于玫瑰痤疮,单独治疗效果如何以及是否对不同类型的玫瑰痤疮都具有明显效果还未可知,还需开展进一步的临床研究、扩大样本数量深入分析。

**2.3 黄褐斑** 黄褐斑是一种色素增加性皮肤病,表现为颜面部对称分布的黄褐色色素沉着斑,多与氧自由基损害、内分泌变化,日晒、皮肤屏障受损等因素有关。患者虽无主观症状,但对心理及面部美观可造成一定影响。SSA可促进衰老的角质细胞脱落,刺激表皮更新,加快皮肤新陈代谢速度,减少色素颗粒<sup>[29]</sup>,可在一定程度上改善黄褐斑。国外有研究运用水杨酸对30例亚洲黄褐斑患者进行化学换肤治疗,治疗后患者皮损面积明显减少,且不良反应轻微<sup>[30]</sup>。目前临床主要采用SSA与光电治疗联合使用,国内研究采用SSA换肤联合点阵激光治疗黄褐斑,结果显示联合治疗组比单纯应用点阵激光可更有效减少患者面部皮损面积,且联合水杨酸换肤治疗后患者血清氧化应激指标明显改善<sup>[31]</sup>。目前关于SSA应用于黄褐斑的文献报道较少,探索更多联合治疗方法具有一定的价值,可为筛选黄褐斑有效治疗方案提供可靠的参考依据。

**2.4 炎症后色素沉着 (PIH)** PIH是皮肤在急性或慢性炎症过程后继发的皮肤色素沉着。国外研究发现<sup>[32, 33]</sup>,水杨酸可明显改善炎症后色素沉着,且治疗后的不良反应轻微且短暂,与邓映等<sup>[34]</sup>的研究结果一致,但在治疗中有患者出现了红斑、丘疹、水疱等不良反应,因此需警惕化学剥脱诱发新PIH的可能。

**2.5 其他皮肤病** 毛周角化病是一种慢性毛囊角化性皮肤病,皮肤呈鸡皮样外观,青春期发病率最高,治疗方法有外用维甲酸、尿素霜等,但效果不甚理想,薛竞等<sup>[27]</sup>通过对17例毛周角化患者采取2%SSA外用联合30%SSA化学换肤治疗,取得较好疗效,值得临床推广。既往研究显示<sup>[35, 36]</sup>,水杨酸对雄激素性脱发有一定疗效,使用含有水杨酸成分的洗发素后患者脱发减少,头皮油脂分泌减少,毛发较前增多,但目前关于此方面的文献报道甚少。

### 3 总结与展望

水杨酸由于其强大的药理作用被广泛应用于皮肤疾病中,但其缺点也限制了进一步发展,因此研究者们一直在寻找有效的载体以减少其刺激性、提高耐受性和安全性。SSA在保留水杨酸优点的同时,局部耐受性非常优越,应用前景广阔。但治疗中的不良发应如红斑、水肿等也应该引起重视,在治疗中应严密评估患者皮肤状态及详细告知注意事项。目前SSA的应用主要集中在寻常痤疮,探索其在其他皮肤病领域的疗效、远期疗效和安全性具有重要意义,可为SSA治疗皮肤疾病提供理论基础,并为临床提供更多安全有效的新方法。

### 参考文献

- [1] Arif T.Salicylic acid as a peeling agent:a comprehensive review[J].Clinical,Cosmetic and Investigational Dermatology,2015,8:455-461.
- [2] Klinge SA,Sawyer GA.Effectiveness and Safety of Topical versus Oral Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: A Comprehensive Review[J].The Physician and Sportsmedicine,2013,41(2):64-74.
- [3] Housby JN,Cahill CM,Chu B,et al.Non-steroidal anti-inflammatory drugs inhibit the expression of cytokines and induce HSP70 in human monocytes[J].Cytokine,1999,11(5):347-358.
- [4] 郑梦丹,刘莉莉,李娴静,等.基于水杨酸和硫脲碳纳米点的制备及其抗炎作用研究[J].口腔颌面外科杂志,2022,32(2):77-84.
- [5] 李敬,韩凤娟,石晶,等.火针联合超分子水杨酸治疗面部寻常痤疮的疗效对比研究[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2022,21(4):333-336.
- [6] Imayama S,Ueda S,Isoda M.Histologic Changes in the Skin of Hairless Mice Following Peeling With Salicylic Acid[J].Archives of Dermatology,2000,136(11):1390-1395.
- [7] Saint-Léger D,Lévêque J-L,Verschoore M.The use of hydroxy acids on the skin:characteristics of C 8 -lipohydroxy acid[J].Journal of Cosmetic Dermatology,2007,6(1):59-65.
- [8] Dainichi T,Ueda S,Furie M,et al.By the grace of peeling: the brace function of the stratum corneum in the protection from photo-induced keratinocyte carcinogenesis[J].Archives of Dermatological Research,2008,300(S1):31-38.
- [9] Lu J,Cong T,Wen X,et al.Salicylic acid treats acne vulgaris

- by suppressing AMPK/SREBP 1 pathway in sebocytes[J]. *Experimental Dermatology*,2019,28(7):786-794.
- [10] Marczyk B,Mucha P,Budzisz E,et al.Comparative study of the effect of 50% pyruvic and 30% salicylic peels on the skin lipid film in patients with acne vulgaris[J].*Journal of Cosmetic Dermatology*,2014,13(1):15-21.
- [11] Sgontzou T,Armyra K,Kouris A,et al.Repeated salicylic acid peels for the treatment of hyperplastic sebaceous glands in hypohidrotic ectodermal dysplasia[J].*Journal of Cosmetic and Laser Therapy*,2014,16(6):293-295.
- [12] 姚露,彭红霞,周文瑞,等.超分子水杨酸联合粉刺挤压治疗寻常型痤疮疗效观察[J].*皮肤病与性病*,2020,42(3):377-379.
- [13] 胡南,肖志平,温云鹏,等.超分子水杨酸联合胶原贴敷料治疗轻中度痤疮临床观察[J].*临床皮肤科杂志*,2018,47(7):464-467.
- [14] Tan JK,Bhate K.A global perspective on the epidemiology of acne[J].*Br J Dermatol*,2015,172 (Suppl)1:3-12.
- [15] 鲁亚青,段亚琼,范琳婵,等.超分子水杨酸治疗痤疮的效果及对皮肤屏障的影响[J].*中国美容医学*,2020,29(3):9-11.
- [16] Dayal S,Amrani A,Sahu P,et al.Jessner's solution vs 30% salicylic acid peels: a comparative study of the efficacy and safety in mild-to-moderate acne vulgaris[J].*Journal of Cosmetic Dermatology*,2017,16(1):43-51.
- [17] Dayal S,Singh S,Sahu P.Efficacy and Safety of 25% Trichloroacetic Acid Peel Versus 30% Salicylic Acid Peel in Mild-to-Moderate Acne Vulgaris: A Comparative Study[J].*Dermatol Pract Concept*,2021,11(3):e2021063.
- [18] 夏栩琼,徐慧,陆雯丽,等.30%超分子水杨酸治疗寻常痤疮的疗效观察[J].*中国皮肤性病杂志*,2019,33(5):616-619.
- [19] Zheng Y,Yin S,Xia Y,et al.Efficacy and safety of 2% supramolecular salicylic acid compared with 5% benzoyl peroxide/0.1% adapalene in the acne treatment:a randomized,split-face,open-label,single-center study[J].*Cutaneous and Ocular Toxicology*,2019,38(1):48-54.
- [20] 祝霞,孙丽玲.红蓝光、强脉冲光联合新型超分子水杨酸治疗寻常性痤疮疗效观察[J].*中国美容医学*,2016,25(6):65-67.
- [21] 周静芳,王艳玲,张维娜,等.强脉冲光、红蓝光联合超分子水杨酸对寻常痤疮患者免疫功能及炎性介质的影响[J].*中国美容医学*,2021,30(3):44-47.
- [22] 贾煜,顾汉江,刘亚乐,等.小剂量异维A酸联合2%超分子水杨酸治疗中重度痤疮疗效观察[J].*中国美容医学*,2020,29(5):16-19.
- [23] 李迪,刘晶,夏君,等.新型超分子水杨酸联合米诺环素胶囊与克林霉素磷酸酯凝胶治疗寻常性痤疮疗效观察[J].*中国美容医学*,2019,28(6):51-55.
- [24] 曹雅晶,仲少敏,苑辰,等.外用水杨酸在玫瑰痤疮治疗中的应用效果研究[J].*中国美容医学*,2019,28(4):31-35.
- [25] 侯燕,穆延芳,韩金斗.超分子水杨酸辅助治疗玫瑰痤疮疗效观察[J].*中国美容医学*,2021,30(2):22-25.
- [26] 周星,姚新宇,栗玉珍.超分子水杨酸联合米诺环素治疗玫瑰痤疮疗效观察[J].*中国美容医学*,2020,29(9):14-17.
- [27] 薛竞,王倩,周夕媛,等.超分子水杨酸治疗毛周角化病临床疗效研究[J].*中国美容医学*,2019,28(7):18-20.
- [28] Wang L,Li X,Wen X,et al.Retrospective analysis of 19 papulopustular rosacea cases treated with oral minocycline and supramolecular salicylic acid 30% chemical peels[J].*Experimental and Therapeutic Medicine*,2020,20(2):1048-1052.
- [29] 杨蓉娅,蒋献.化学剥脱术临床应用专家共识[J].*实用皮肤病学杂志*,2019,12(5):257-262.
- [30] Ejaz A,Raza N,Iftikhar N,et al.Comparison of 30% salicylic acid with Jessner's solution for superficial chemical peeling in epidermal melasma[J].*Coll Physicians Surg Pak*,2008,18(4):205-208.
- [31] 王洪燕.水杨酸换肤结合点阵激光在女性黄褐斑面部美容中的应用[J].*中国美容医学*,2021,30(11):69-74.
- [32] Joshi SS,Boone SL,Alam M,et al.Effectiveness, Safety, and Effect on Quality of Life of Topical Salicylic Acid Peels for Treatment of Postinflammatory Hyperpigmentation in Dark Skin[J].*Dermatol Surg*,2009,35(4):638-644.
- [33] Bari AU,Iqbal Z,Rahman SB.Tolerance and safety of superficial chemical peeling with salicylic acid in various facial dermatoses[J].*Indian J Dermatol Venereol Leprol*,2005,71(2):87-90.
- [34] 邓映,杜宇,杨洪秋,等.30%超分子水杨酸治疗痤疮炎症后色素沉着疗效观察[J].*中国美容医学*,2021,30(10):78-81.
- [35] Abadjieva TI.Treatment of androgenetic alopecia in females in reproductive age with topical estradiolbenzoate,prednisolon and salicylic acid[J].*Folia Med (Plovdiv)*,2000,42(3):26-29.
- [36] Anzai A,Pereira AF,Malaquias KR,et al.Efficacy and safety of a new formulation kit(shampoo+lotion)containing anti-inflammatory and antioxidant agents to treat hair loss[J].*Dermatol Ther*,2020,33(3):e13293.