

# 皮肤衰老过程中磷脂的代谢特征、功能影响及研究展望

任雪洁, 尚靖\*

中国药科大学中药学院, 江苏 南京

收稿日期: 2026年2月3日; 录用日期: 2026年2月26日; 发布日期: 2026年3月6日

## 摘要

皮肤是人体与外界环境接触的最大器官, 其结构与正常生理功能依赖于细胞膜脂质的动态平衡。磷脂是生物膜的重要组成成分, 参与体内多种细胞信号传导。随着机体衰老, 皮肤磷脂含量、组成发生显著变化, 这些变化与皮肤屏障功能减退、含水量减少、弹性下降等密切相关。本文系统总结了皮肤磷脂的合成与分布、核心功能及近年来与机体衰老相关的磷脂变化研究进展, 重点关注磷脂酰胆碱、鞘磷脂、心磷脂等主要磷脂种类的变化, 为基于磷脂代谢的皮肤抗衰老干预策略提供理论依据。

## 关键词

皮肤健康, 皮肤衰老, 皮肤磷脂

# The Role of Phospholipids in Skin Health and Organism Aging

Xuejie Ren, Jing Shang\*

School of Traditional Chinese Medicine, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

Received: February 3, 2026; accepted: February 26, 2026; published: March 6, 2026

## Abstract

The skin is the largest organ in the human body that comes into contact with the external environment. Its structure and normal physiological functions rely on the dynamic balance of lipid components in the cell membrane. Phospholipids are important components of biological membranes and are involved in various cellular signal transduction processes within the body. As the body ages, the content and composition of phospholipids in the skin undergo significant changes, which are closely

\*通讯作者。

文章引用: 任雪洁, 尚靖. 皮肤衰老过程中磷脂的代谢特征、功能影响及研究展望[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 1158-1168. DOI: 10.12677/acm.2026.163892

related to the decline of skin barrier function, reduction in water content, and decrease in elasticity. This article systematically summarizes the synthesis and distribution of skin phospholipids, their core functions, and the research progress related to phospholipid changes in relation to aging in recent years. It focuses on the changes in major phospholipid types such as phosphatidylcholine, sphingomyelin, and cephalin, providing a theoretical basis for skin anti-aging intervention strategies based on phospholipid metabolism.

## Keywords

Skin Health, Skin Aging, Skin Phospholipids

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

皮肤是人体与外界环境接触的第一道屏障, 具有感觉、免疫、体温调节、保护等多种生理学功能。皮肤衰老由内源性生理因素与外源性环境因素共同作用, 其核心表现是皱纹加深与皮肤松弛, 涉及皮肤屏障功能衰退与脂质代谢稳态失衡等机制[1]。经典衰老理论聚焦于氧化应激、端粒缩短、衰老相关分泌表型与及细胞外基质降解等[2]。目前外用抗衰策略多针对上述通路, 例如使用维生素 C、维生素 E 等减少氧化损伤, 或使用视黄醇、多肽等促进胶原蛋白合成[3], 然而这些方法并未考虑到皮肤衰老过程中脂质代谢的复杂性。近期研究表明, 皮肤老化与脂质代谢失衡密切相关, 而磷脂代谢的动态平衡对维持皮肤结构与功能具有重要作用[4]。

磷脂不仅维持细胞膜完整性、流动性, 还广泛参与细胞信号转导、物质运输、能量代谢等过程。皮肤表面脂质中磷脂含量极低且相关分解代谢酶活性较弱[5], 但磷脂代谢平衡对维持皮肤屏障至关重要。磷脂在角质形成细胞、成纤维细胞膜结构中发挥重要作用, 同时磷脂代谢产物还参与皮肤屏障的维持与修复。例如, 磷脂酸(Phosphatidic acid, PA)、磷脂酰肌醇(Phosphatidylinositol, PI)参与细胞增殖、分化的调控与炎症反应, 进而影响皮肤稳态[6]。此外, 磷脂分子可保护细胞膜脂质免受氧化损伤, 其代谢紊乱与皮肤老化、炎症及屏障功能障碍密切相关[7]。

本文系统性综述磷脂在皮肤健康与机体衰老中的作用, 聚焦衰老相关的磷脂代谢调控机制的最新研究进展。阐述磷脂的结构与分类、在皮肤中的核心功能及外源性补充磷脂的抗衰老作用, 为基于磷脂生物学的个性化护肤与机体抗衰策略提供理论依据。

## 2. 皮肤中磷脂的合成与分布

皮肤组织分为表皮层(epidermis)、真皮层(dermis)和皮下组织(hypodermis)。表皮层即皮肤最外层, 是抵御各种外界刺激的第一道防线也是微生物的定居的部位。大多数部位的表皮具有 4 个亚层, 从上至下依次为角质层(stratum corneum, SC)、颗粒层(stratum granulosum, SG)、棘层(stratum spinosum, SP)、基底层(stratum basale, SB)。皮肤最厚的部位如脚底、手掌等具有 5 个亚层, 即透明层(stratum lucidum, SL), 其位于 SC 和 SG 之间[8]。最内层的三个表皮亚层通常被统称为活性表皮, 角质形成细胞是表皮的主要细胞类型, 约占表皮细胞的 95%以上[9]。

随着角质形成细胞在 SP 层的分化, 开始形成含有前体屏障脂质的板层小体[10]。在角质形成细胞内, 脂肪酸磷酸化形成磷脂, 神经酰胺形成葡萄糖神经酰胺, 二者与胆固醇一起储存在板层小体中。当角质形

成细胞迁移至 SG 层, 板层小体数量增加, 脂质合成能力不断加强。最后板层小体的膜与 SG 层最上层的细胞质膜融合, 板层小体的内容物和脂质分解代谢酶通过胞吐的方式释放到 SG 层与 SC 层之间的细胞间隙[11][12], 酸性- $\beta$ -葡萄糖苷酶将鞘磷脂被转化神经酰胺, 磷脂酶将磷脂转化为游离脂肪酸和甘油, 未水解的甘油磷脂和鞘磷脂在活的表皮中持续积累[13]。角质形成细胞质膜具有高水平的磷脂, SC 层中仅残留微量的 PC 和 PE [14], 因此部分研究认为 SC 层中磷脂持续消耗且磷脂含量可忽略不计, 即磷脂不存在于 SC 层中[5]。磷脂分布在整个活的表皮和真皮中, 其中 SB 层主要由 70%磷脂、13%胆固醇及其衍生物和 11%甘油三酯组成[15]。1998 年 Meneses 等人[16]首次采用 31P 核磁共振光谱技术系统分析了人体皮肤(全层皮肤、表皮、真皮)的磷脂组成, 共检测到 12 种磷脂。其核心结论(如表 1)表明: (1) 在所检测组织中, PC、SM 均为含量最丰富的磷脂; (2) 表皮富含 CL、PA 等磷脂且其亲水性磷脂相对比例较高, 这可能与其独特的代谢状态和水合能力有关; (3) 真皮层与全层皮肤的磷脂组成更接近, 这表明皮肤中磷脂的组成和分布与不同皮肤层特定生理功能密切相关。

目前关于表皮磷脂的合成调节及特定磷脂代谢酶的表达研究较少, 体外培养的角质形成细胞缺乏板层小体和终末细胞分化条件, 难以模拟真实的三维分层表皮中的动态代谢过程。因此, 探究磷脂在表皮中的合成、转运、代谢存在困难, 阻碍深入理解磷脂在表皮不同层的变化情况[17]。

**Table 1.** The core phospholipid composition and functions of human skin

**表 1.** 人体皮肤的主要磷脂组成与功能

磷脂类别	代表磷脂	表皮(%)	真皮(%)	全层皮肤(%)	主要功能
主要结构磷脂	PC	28.00 ± 3.9	37.09 ± 0.9	41.13 ± 0.8	活细胞膜的核心成分: 含量随皮肤深度递增, 可促进活性成分渗透[7]。
	SM	11.22 ± 2.2	15.86 ± 1.3	19.64 ± 2.2	细胞膜结构与信号传导: 是生成角质层神经酰胺的关键前体[18]。
代谢活跃磷脂	CL	4.13 ± 0.8	2.04 ± 0.4	1.71 ± 0.3	线粒体活性: 主要存在于线粒体内膜, 对维持其结构与能量代谢至关重要[19]。
	PA	3.36 ± 0.1	2.03 ± 0.6	1.91 ± 0.6	脂质信号分子: 在表皮中较高, 参与细胞增殖与分化过程[6]。
信号磷脂	PI	5.31 ± 0.9	5.17 ± 0.5	4.31 ± 0.4	脂质信号分子: 在各层分布相对均匀, 参与膜运输、细胞骨架调节等[6]。
	PS	9.49 ± 0.8	8.82 ± 0.6	9.48 ± 0.7	膜不对称与凋亡信号: 通常位于细胞膜内叶, 是细胞凋亡的关键信号标志; 参与膜的不对称性维持[7]。
特征磷脂	Eplas	11.49 ±	9.83 ± 1.2	7.19 ± 1.7	膜抗氧化剂: 清除自由基以保护细胞膜结构与通透性完整性[19]。
	AAPC	11.17 ± 2.6	6.56 ± 0.4	3.91 ± 0.7	可能具有抗炎、抗过敏与细胞抑制作用[19]。
磷脂比率	(PE + Eplas + PI + PA)/PC	1.30	0.62	0.49	评估组织含水量: 比率从表皮到真皮、全层皮肤显著下降, 比值越高, 含水量越低[19]。

### 3. 磷脂在皮肤中的核心功能

#### 3.1. 皮肤屏障与稳态的结构基石

磷脂与神经酰胺等其他脂质共同构成皮肤脂质基质, 增加表皮屏障的流动性, 优化脂质层的结构, 共同维持皮肤屏障完整性、增强屏障的稳定性和修复能力, 防止水分流失[18]。同时, 磷脂通过参与角质层的脂质组成, 间接影响皮肤的水合能力, 帮助维持皮肤弹性[20]。当皮肤屏障受损时, 磷脂通过板层小体的分泌和代谢, 被分泌型磷脂酶 A2 (secretory phospholipase A2, sPLA2)水解为游离脂肪酸参与表皮屏

障的快速修复[21]。生物膜是细胞内外环境进行物质交换的通道, 当生物膜受到自由基的攻击而损伤时, 磷脂也可重新修复被损伤的生物膜。SM 是维持皮肤物理屏障与免疫屏障的作用脂质成分。研究表明, SM 缺失会导致 JAK/STAT3 通路的异常激活, 引发或加重皮肤炎症。外源性补充鞘磷脂能够有效抑制 STAT3 过度激活并改善屏障功能, 表明靶向鞘磷脂代谢或 JAK/STAT3 通路的治疗策略在治疗皮肤屏障疾病方面具有重要意义[22]。

皮肤中 PC 在磷脂酶 A 与磷脂酶 D 作用下代谢生成胆碱和甘磷酸胆碱, 常用作渗透调节剂。这些代谢物通常无法自由穿透细胞膜, 可在膜内外形成稳定的渗透压, 从而促进水分的定向保留与分布。磷脂及其代谢产物的吸水性维持其在皮肤屏障水合状态中的生理作用[19]。外敷家兔脑磷脂能显著提高皮肤角质层水分含量, 显著降低角质细胞脂质过氧化物和脂褐素含量, PC 效果最佳[23]。皮肤前体屏障中磷脂水解后产生的游离脂肪酸有助于角质层酸化并维持皮肤表面弱酸性环境, 水解后的甘油在角质层中起着关键作用, 作为保湿剂有助于保持角质层的水化程度, 还可调节表皮 DNA 合成并抑制皮肤炎症反应[24]。表皮磷脂分解代谢异常会导致 SC 层 pH 值升高及表皮增厚, 将引起  $\beta$ -葡萄糖苷酶和酸性鞘磷脂酶的活性降低, 抑制神经酰胺生成, 导致细胞外脂质膜结构异常和渗透屏障功能降低, 这种功能缺陷可通过局部应用磷脂脂肪酸来逆转[25]。

### 3.2. 细胞信号传导的信使

磷脂可作为信号分子和细胞外囊泡的组成成分[26], 在细胞内和细胞间的通讯中起着重要作用, 影响衰老细胞的清除[27]、神经酰胺的合成[28]、介导炎症与免疫反应[29]、促进伤口愈合[30]。磷脂及磷脂代谢酶的组成、含量、代谢及其动态平衡与皮肤的整体健康和稳态密切相关。

脂筏是细胞膜上富含 SM 和胆固醇的特定微结构域, 也是重要的信号传导平台, 能募集和整合表皮生长因子受体、细胞因子受体等多种膜受体[31]。SM 广泛分布于髓鞘和皮肤表皮, 通过脂筏调节信号传导, 其信号通路受 TNF- $\alpha$ 、IL-1 等细胞因子诱导, 在细胞凋亡、损伤、分化、氧化应激反应等信号通路中发挥重要作用[32] [33]。

由磷脂酶作用下产生的许多脂质及衍生物被认为是信号转导中的介质和第二信使, 如 LPA、PS。LPA 在皮肤细胞信号传导中充当核心介质, 通过与特异性 G 蛋白偶联受体结合, 激活下游多条信号通路, 从而广泛调控皮肤生理与病理过程[34] [35]。PS 正常生理状态下位于细胞膜内叶, 其在细胞凋亡过程中外翻至外叶, 可作为“吃我”信号被吞噬细胞识别, 并参与凝血酶原复合物等蛋白组装, 具有信号开关功能[36]。PC、PE 等膜磷脂被 PLA2 水解后释放的花生四烯酸是合成前列腺素、白三烯等类二十烷酸信号分子的前体, 介导炎症、疼痛及免疫应答[37]。鞘氨醇-1-磷酸(Sphingosine 1-phosphate, S1P)可作用于细胞膜特定的 G 蛋白偶联受体, 促进细胞增殖、迁移与血管生成, 进而促进伤口愈合[38]。

## 4. 主要磷脂种类的衰老相关变化

### 4.1. PC 的变化及其影响

PC 是哺乳动物细胞膜中最丰富的磷脂, 占膜磷脂的 40~50%, 在包括表皮角质形成细胞、真皮成纤维细胞等所有皮肤细胞中均构成其生物膜结构的基础[39]。PC 分子种类组成在衰老过程中发生显著改变, 年轻细胞膜 PC 富含多不饱和脂肪酸, 特别是  $\omega$ -3 和  $\omega$ -6 脂肪酸, 而衰老细胞膜中 PC 的脂肪酸组成趋向饱和化, 这种改变直接影响角质形成细胞与成纤维细胞膜的流动性、渗透性与稳定性, 可能与衰老皮肤屏障功能减弱、修复能力下降及水分保持障碍密切相关。一项针对长寿人群的研究发现, 其红细胞膜磷脂含量显著下降但膜 PC 中 PUFA 含量显著升高, 提示维持 PC 组成的完整性对细胞乃至组织健康衰老具有普遍意义[40]。

PC 的变化会对皮肤结构和功能产生多种影响。一方面, 磷脂是细胞膜的主要结构成分, 其饱和度降低会减少膜的流动性, 从而影响膜蛋白功能、细胞信号转导效率及物质运输效率, 加速皮肤老化[41]; 另一方面, PC 是重要信号分子的前体, 其代谢紊乱会改变细胞内的信号网络。近期研究表明, PC 合成减少是驱动皮肤细胞衰老的重要机制之一。在高代谢的人皮肤成纤维细胞中, PC 合成关键酶——磷酸乙醇胺甲基转移酶的表达随年龄增长而降低, 导致 PC 生成量减少。补充胆碱等 PC 合成前体能有效逆转线粒体碎片化, 恢复线粒体代谢。该研究首次将 PC 合成下降确立为驱动细胞器衰老与皮肤功能减退的可调控因素, 为靶向磷脂代谢延缓皮肤衰老提供了新机制和干预策略[42]。在衰老的人真皮成纤维细胞中, 细胞膜磷脂组成发生特异性变化, 含有硬脂酸和花生四烯酸的 PC (18:0\_20:4)水平显著升高。外源性补充花生四烯酸可使整合进磷脂分子中, 但不会加速细胞衰老进程。研究表明, 这种 PC 可能在细胞膜脂筏或线粒体膜等特定区域积累, 可能与衰老相关的膜结构与功能变化有关, 反映出细胞衰老过程中膜脂质组成的动态适应性变化[43]。

## 4.2. SM 的变化及其影响

鞘磷脂是皮肤前体屏障的重要组成成分, 在衰老过程中发生显著变化, 衰老人群皮肤的鞘脂代谢较慢[44]。神经酰胺作为鞘脂代谢的核心分子, 在衰老皮肤中表现出总量减少和亚类比例失衡的特征。不同类型神经酰胺的合成由特定的神经酰胺合成酶(Ceramid synthase, CerS)催化, CerS4 则主要合成 C18-C22 链长的神经酰胺, 参与调节表皮干细胞生长。研究显示, 表皮中特异性敲除 CerS4 的小鼠表现出毛囊干细胞异常分化、皮肤屏障功能障碍及渐进性脱发, 这些变化与人皮肤衰老的特征相似。这表明鞘脂代谢对维持皮肤稳态至关重要, 与衰老相关的鞘脂变化可能是特定合成酶活性的变化引起的[45]。

在鞘脂代谢中, S1P 在皮肤衰老中起重要作用[46]。外源性激活鞘氨醇激酶调节 S1P 水平, 进而介导非 PLC/IP3 依赖的  $Ca^{2+}$  信号通路, 激活内质网及细胞外  $Ca^{2+}$  内流, 激发持续的钙振荡, 这一信号过程促进人真皮成纤维细胞增殖及前胶原合成, 并在衰老小鼠皮肤中显著增加真皮厚度、成纤维细胞数量及胶原含量, 改善衰老皮肤的结构与功能。研究表明, S1P 通过其对真皮与表皮的双向调节作用, 在促进真皮修复的同时增强表皮分化, 为衰老皮肤的干预提供了基于鞘脂代谢调节的新策略[47]。

## 4.3. 溶血磷脂的变化及其影响

皮肤衰老伴随磷脂代谢重编程, 主要表现为 cPLA2 激活, 溶血磷脂增加。溶血磷脂酰胆碱(Lysophosphatidylcholine, LPC)在衰老的真皮成纤维细胞中普遍升高, 并作为衰老相关分泌表型(Senescence-Associated Secretory Phenotype, SASP)因子诱导非衰老的成纤维细胞释放趋化因子[48]。中性鞘磷脂酶在衰老过程中活性增强, 促进鞘磷脂转化为神经酰胺。这些变化不仅影响衰老细胞的信号传导和衰老相关分泌表型, 还通过细胞外囊泡等方式调节周围细胞的炎症反应和免疫应答, 影响皮肤的衰老进程和伤口愈合能力[34]。

细胞膜流动性降低会影响受体、离子通道、转运蛋白的构象与功能, 损害细胞信号传导与物质交换。细胞膜结构改变而产生的级联反应是推动衰老及相关疾病的机制之一, 膜结构改变可激活膜结合的 PLA<sub>2</sub> 特异性水解甘油磷脂 sn-2 位的酯键, 释放出亚油酸、花生四烯酸等大量游离的多不饱和脂肪酸, 释放的游离 PUFAs 是脂氧合酶(Lipoxygenase, LOX)的底物。LOX 催化生成具有手性的脂质氢过氧化物可诱导细胞凋亡[49]。

## 4.4. 氧化磷脂与炎症衰老

皮肤衰老伴随氧化还原稳态失衡, 过度的氧化应激导致磷脂 sn-2 位的脂肪酸链发生断裂, 形成截短氧化磷脂产物(Truncated Oxidized Phospholipids, Tr-OxPLs) [50]。这些内源性氧化截短产物不再是细胞膜

的结构成分被束缚于脂质双分子层中, 而是作为典型的损伤相关分子模式(Damage-associated molecular patterns, DAMPs)与多条分子通路、多种靶点相互作用, 驱动皮肤慢性低度无菌性炎症, 即“炎症衰老(Inflammaging)”。研究表明特定组分(如 PEIPC)被细胞内吞后, 重编程细胞代谢, 诱导线粒体氧化磷酸化与有氧糖酵解并维持高代谢状态, 依赖谷氨酰胺代谢使草酰乙酸累积, 持续上调 IL-1 $\beta$  等炎症介质的表达, 为慢性无菌性炎症提供持续代谢动力[51]。

DAMPs 能显著重编程皮肤免疫细胞(巨噬细胞、朗格汉斯细胞)及结构性细胞(成纤维细胞)的代谢状态, 这种由氧化磷脂驱动的免疫代谢失调与 SASP 产生协同作用。衰老细胞通过 SASP 分泌 IL-1 $\beta$ 、IL-6 等炎症介质, 破坏细胞外基质。DAMPs 诱导细胞衰老, 引发的持续性炎症与代谢重编程又进一步加剧 SASP 表达, 二者共同导致真皮结构紊乱、表皮屏障受损和皮肤免疫功能失调, 表明皮肤结构性衰老与系统性“炎症衰老”的紧密关联。因此, 靶向 Tr-OxPLs 的产生及其介导的代谢重编程, 可能成为干预皮肤炎症衰老的潜在策略[52]。

#### 4.5. 其他磷脂的衰老相关变化

除上述主要磷脂外, 其他磷脂亚类也在衰老过程中发生特异性变化。PE 是细胞膜组成的重要磷脂, 在衰老中发挥重要作用。PS 在细胞凋亡和免疫识别中起关键作用, 在细胞凋亡过程中外翻至外叶, 引起膜电位下降[53]。PI 及其磷酸化产物作为重要的信号分子, 其代谢和功能在衰老皮肤中也可能发生改变, 影响 PI3K/Akt 多种细胞信号通路[54]。

### 5. 基于磷脂代谢的抗衰老策略

#### 5.1. 膳食磷脂的抗衰老作用

与甘油三酯型  $\omega$ -3 脂肪酸相比, 磷脂型脂肪酸更易被肠道吸收并整合入细胞膜, 具有更高的生物利用度与组织靶向性, 能够通过多种分子通路发挥系统抗衰老功效。大豆磷脂可显著提高 ICR 小鼠背部皮肤中胶原蛋白含量, 拮抗过氧化损伤, 维持细胞膜正常形态, 延缓皮肤衰老[55]。大豆磷脂还能有效促进皮肤组织生长和细胞再生, 减少脂褐素的形成, 改善皮肤色素沉着, 消除老年斑。磷脂具有乳化、降低表面张力的性能, 可以改善皮肤营养从而保持皮肤细嫩, 减少皱纹[56]。南极磷虾磷脂富含 DHA、EPA 等多不饱和脂肪酸, 其不饱和键能有效清除体内自由基, 减轻氧化应激及有害脂质过氧化物的产生, 从而保护皮肤细胞免受氧化损伤。南极磷虾磷脂可有效改善由 D-半乳糖诱导的小鼠表皮变薄、皮肤结构破坏、基底层紊乱、真皮层萎缩等衰老表型且效果优于大豆磷脂[57]。

#### 5.2. 局部活性磷脂的抗衰老作用

磷脂是构建和修复皮肤屏障的活性脂质成分, 也可制成纳米递送系统, 如脂质体、转移体、醇质体等。研究发现部分磷脂分子具有抗紫外线诱导的皮肤衰老功效, PS 能抑制紫外诱导的真皮成纤维细胞、人体皮肤中 I 型前胶原减少和基质金属蛋白酶的增加, 阻断 UV 诱导的炎症因子 IL-6、COX-2 的表达增加[28]。大豆 PC 可显著增加人真皮成纤维细胞透明质酸的释放, 降低 MMP-1 的活性, 表明含有 90% PC 的大豆磷脂酯胆碱具有保湿作用, 减少胶原蛋白的降解从而产生抗衰老效果[22]。磷脂具有乳化、降低表面张力的性能, 可改善皮肤营养从而减少皱纹[58]。磷脂具有两亲性可作为包封抗衰活性物质的载体, 增强在皮肤表面的滞留, 促进与角质层的融合或渗透提高药物的透皮效率。研究表明, 白藜芦醇纳米脂质体有效改善了白藜芦醇的透皮渗透和保留, 增强白藜芦醇的抗衰老功效[59]。此外, 将活性成分与磷脂直接复合形成“磷脂复合物”是一种高效的外用抗光老化递送系统, 能显著提升植物提取物的皮肤渗透性和生物利用度。槲皮素-磷脂复合物凝胶显著提高了槲皮素的皮肤渗透性, 体内外均具有抗衰老作用,

抗衰老机制与激活 Nrf2、调节 MAPK 信号通路有关[60]。

### 5.3. 靶向脂质代谢酶的抗衰老效应

脂质代谢酶是脂质合成、分解、转运过程中的重要活性分子, 部分脂质酶活性异常会导致磷脂组分失衡, 进而引发细胞衰老表型, 因此靶向脂质代谢酶调控脂质代谢动态平衡是重要的抗衰老策略。磷脂代谢过程涉及多种脂质代谢酶, 包括磷脂酶、酰基转移酶、脂氧合酶等, 其中 PLA2、鞘磷脂磷酸二酯酶 3 等在衰老调控中发挥关键作用。靶向 PLA2 的活性, 可降低磷脂的异常水解, 减少溶血磷脂等促炎性脂质的生成, 抑制 IL-6、TNF- $\alpha$  等炎症因子的表达, 从而减轻细胞衰老相关的炎症损伤[61]。磷脂酶 A2 受体 1 (Phospholipase A2 receptor 1, PLA2R1) 是介导早衰蛋白诱导细胞与组织衰老的关键因子。抑制 PLA2R1 可显著减少成纤维细胞 SA- $\beta$ -Gal、p21、IL-8 等衰老标志物的表达, 逆转细胞核畸形并改善早衰小鼠骨骼衰老表型, 其机制涉及 PLA2R1/p53/法尼基二焦磷酸合酶(Farnesyl Diphosphate Synthase, FDPS)信号轴, FDPS 抑制剂双磷酸盐能模拟 PLA2R1 敲低的效果发挥抗衰效果[62]。

## 6. 分析与展望

### 6.1. 主要研究总结

皮肤衰老过程中的磷脂变化复杂, 涉及含量、组成和代谢动力学的改变。主要研究内容包括: (1) 总磷脂含量随衰老呈下降趋势, 也有研究报道皮肤组织总磷脂含量升高; (2) 磷脂脂肪酸趋于饱和化, 影响膜的流动性和功能; (3) SM 是神经酰胺的重要前体, 其组成改变与皮肤屏障密切相关; (4) 磷脂改变不仅是衰老的结果, 也通过影响膜性质、信号传导和细胞器功能影响衰老进程。这些变化与皮肤衰老的屏障功能减退、水分保持能力下降、弹性丧失、修复能力减弱等多种表型存在因果关系, 为理解皮肤衰老机制提供了脂质生物学视角。

### 6.2. 研究局限

目前衰老相关磷脂变化仍存在许多研究局限和待解决问题。皮肤磷脂的动态检测、代谢机制存在核心空白, 填补这些空白不仅深化皮肤脂质代谢的理解, 也为开发基于皮肤脂质代谢重编程的治疗策略奠定基石。

皮肤磷脂在表皮屏障稳态中扮演着关键角色, 其合成、运输、代谢复杂。由于磷酸基团、脂肪酸链的长度及饱和度各异使磷脂分子繁多, 传统质谱难以实现多种同分异构体的区分和低丰度磷脂信号的准确定量。探究皮肤磷脂含量及空间分布, 依赖于高空间分辨率、高化学特异性的原位分析技术。近年来质谱成像技术进展显著, 基质辅助激光解吸电离成像技术已成功用于皮肤切片中内源性脂质的分布可视化研究, 但空间分辨率局限于 10~50  $\mu\text{m}$ , 难以分辨单个角质形成细胞或板层小体等亚细胞结构, 基质应用可能引起脂质分子的局部扩散与重排影响鉴定结果[63]。飞行时间二次离子质谱可提供纳米级的空间分辨率, 并能同时成像内源性脂质与外源性化合物的分布, 但灵敏度较低、基质效应强、绝对定量困难[64]。

目前对表皮磷脂组成与皮肤微生物群的代谢互作研究较少, 皮肤常驻微生物可通过分泌磷脂酶利用宿主表皮磷脂, 但特定菌群代谢物调控宿主角质形成细胞磷脂代谢的关键分子通路尚未阐明。二者代谢互作共同塑造皮肤屏障的研究仍存在空白。皮肤脂质组受遗传、年龄、环境等多因素影响, 个体差异大, 鉴定出与皮肤屏障功能障碍相关的核心磷脂代谢谱仍存在困难。

### 6.3. 未来研究方向

未来研究方向包括: (1) 利用单细胞脂质组学技术解析不同皮肤细胞在衰老过程中的磷脂代谢谱; (2)

开发能够追踪活体皮肤内磷脂代谢图谱的动态监测技术; (3) 开发具有生物活性的海洋磷脂。深入研究磷脂代谢的分子机制, 开发基于磷脂调控的干预策略, 可能会为延缓皮肤衰老、维持皮肤健康提供新方法。

## 参考文献

- [1] Furman, D., Auwerx, J., Bulteau, A., Church, G., Couturaud, V., Crabbe, L., *et al.* (2025) Skin Health and Biological Aging. *Nature Aging*, **5**, 1195-1206. <https://doi.org/10.1038/s43587-025-00901-6>
- [2] Thau, H., Gerjol, B.P., Hahn, K., von Gudenberg, R.W., Knoedler, L., Stallcup, K., *et al.* (2025) Senescence as a Molecular Target in Skin Aging and Disease. *Ageing Research Reviews*, **105**, Article ID: 102686. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2025.102686>
- [3] Quan, T. (2023) Human Skin Aging and the Anti-Aging Properties of Retinol. *Biomolecules*, **13**, Article 1614. <https://doi.org/10.3390/biom13111614>
- [4] Sethi, P., Mishra, A.K., Ghosh, S., Singh, K.K., Sharma, S., Stojchevski, R., *et al.* (2025) Lipid Metabolism-Signaling Crosstalk in Metabolic Disease and Aging: Mechanisms and Therapeutic Targets. *Nutrients*, **17**, Article 3699. <https://doi.org/10.3390/nu17233699>
- [5] Lampe, M.A., Burlingame, A.L., Whitney, J., Williams, M.L., Brown, B.E., Roitman, E., *et al.* (1983) Human Stratum Corneum Lipids: Characterization and Regional Variations. *Journal of Lipid Research*, **24**, 120-130. [https://doi.org/10.1016/s0022-2275\(20\)38005-6](https://doi.org/10.1016/s0022-2275(20)38005-6)
- [6] Bouwstra, J.A., Nădăban, A., Bras, W., McCabe, C., Bunge, A. and Gooris, G.S. (2023) The Skin Barrier: An Extraordinary Interface with an Exceptional Lipid Organization. *Progress in Lipid Research*, **92**, Article ID: 101252. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2023.101252>
- [7] Casares, D., Escribá, P.V. and Rosselló, C.A. (2019) Membrane Lipid Composition: Effect on Membrane and Organelle Structure, Function and Compartmentalization and Therapeutic Avenues. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 2167. <https://doi.org/10.3390/ijms20092167>
- [8] Arda, O., Göksügür, N. and Tüzün, Y. (2014) Basic Histological Structure and Functions of Facial Skin. *Clinics in Dermatology*, **32**, 3-13. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2013.05.021>
- [9] Trompette, A. and Ubags, N.D. (2023) Skin Barrier Immunology from Early Life to Adulthood. *Mucosal Immunology*, **16**, 194-207. <https://doi.org/10.1016/j.mucimm.2023.02.005>
- [10] Gruber, F., Marchetti-Deschmann, M., Kremslehner, C. and Schosserer, M. (2021) The Skin Epilipidome in Stress, Aging, and Inflammation. *Frontiers in Endocrinology*, **11**, Article 607076. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.607076>
- [11] Ananthapadmanabhan, K.P., Mukherjee, S. and Chandar, P. (2013) Stratum Corneum Fatty Acids: Their Critical Role in Preserving Barrier Integrity during Cleansing. *International Journal of Cosmetic Science*, **35**, 337-345. <https://doi.org/10.1111/ics.12042>
- [12] Kendall, A.C., Kiezel-Tsugunova, M., Brownbridge, L.C., Harwood, J.L. and Nicolaou, A. (2017) Lipid Functions in Skin: Differential Effects of N-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Cutaneous Ceramides, in a Human Skin Organ Culture Model. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Biomembranes*, **1859**, 1679-1689. <https://doi.org/10.1016/j.bbmem.2017.03.016>
- [13] Cui, L., Jia, Y., Cheng, Z., Gao, Y., Zhang, G., Li, J., *et al.* (2016) Advancements in the Maintenance of Skin Barrier/Skin Lipid Composition and the Involvement of Metabolic Enzymes. *Journal of Cosmetic Dermatology*, **15**, 549-558. <https://doi.org/10.1111/jocd.12245>
- [14] de Szalay, S. and Wertz, P.W. (2023) Protective Barriers Provided by the Epidermis. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 3145. <https://doi.org/10.3390/ijms24043145>
- [15] Knox, S. and O'Boyle, N.M. (2021) Skin Lipids in Health and Disease: A Review. *Chemistry and Physics of Lipids*, **236**, Article ID: 105055. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2021.105055>
- [16] Meneses, P., Crane, J.M. and Ennis, W.J. (1998) A <sup>31</sup>P NMR Study of Extracted Phospholipid Composition of Human Skin: Full Thickness Skin, Dermis, Epidermis and Granulation Tissue. *Skin Research and Technology*, **4**, 71-78. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0846.1998.tb00089.x>
- [17] Reynier, M., Allart, S., Gaspard, E., Moga, A., Goudounèche, D., Serre, G., *et al.* (2016) Rab11a Is Essential for Lamellar Body Biogenesis in the Human Epidermis. *Journal of Investigative Dermatology*, **136**, 1199-1209. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.02.001>
- [18] Smith, K.R. and Thiboutot, D.M. (2008) Thematic Review Series: Skin Lipids. Sebaceous Gland Lipids: Friend or Foe? *Journal of Lipid Research*, **49**, 271-281. <https://doi.org/10.1194/jlr.r700015-jlr200>
- [19] van Hoogevest, P. and Fahr, A. (2019) Phospholipids in Cosmetic Carriers. In: Cornier, J., Keck, C.M. and Van de Voorde, M., Eds., *Nanocosmetics*, Springer, 95-140. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-16573-4\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-030-16573-4_6)

- [20] Gehring, W., Wenz, J. and Gloor, M. (1997) Influence of Topically Applied Ceramide/Phospholipid Mixture on the Barrier Function of Intact Skin, Atopic Skin and Experimentally Induced Barrier Damage. *International Journal of Cosmetic Science*, **19**, 143-156. <https://doi.org/10.1046/j.1467-2494.1997.171710.x>
- [21] Feingold, K.R. (2009) The Outer Frontier: The Importance of Lipid Metabolism in the Skin. *Journal of Lipid Research*, **50**, S417-S422. <https://doi.org/10.1194/jlr.r800039-jlr200>
- [22] Komuro, M., Nagane, M., Fukuyama, T., Luo, X., Hiraki, S., Miyanabe, M., *et al.* (2022) Sphingomyelin Maintains the Cutaneous Barrier via Regulation of the STAT3 Pathway. *The FASEB Journal*, **36**, e22111. <https://doi.org/10.1096/fj.202100721rr>
- [23] 衣艳君. 卵磷脂对皮肤稳态的实验研究[J]. 中国公共卫生, 2001(6): 33-34.
- [24] Man, M.Q., Feingold, K.R., Jain, M. and Elias, P.M. (1995) Extracellular Processing of Phospholipids Is Required for Permeability Barrier Homeostasis. *Journal of Lipid Research*, **36**, 1925-1935. [https://doi.org/10.1016/s0022-2275\(20\)41111-3](https://doi.org/10.1016/s0022-2275(20)41111-3)
- [25] Feingold, K.R. (2007) Thematic Review Series: Skin Lipids. The Role of Epidermal Lipids in Cutaneous Permeability Barrier Homeostasis. *Journal of Lipid Research*, **48**, 2531-2546. <https://doi.org/10.1194/jlr.r700013-jlr200>
- [26] Borghesan, M., Fafián-Labora, J., Eleftheriadou, O., Carpintero-Fernández, P., Paez-Ribes, M., Vizcay-Barrena, G., *et al.* (2019) Small Extracellular Vesicles Are Key Regulators of Non-Cell Autonomous Intercellular Communication in Senescence via the Interferon Protein Ifitm3. *Cell Reports*, **27**, 3956-3971.e6. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.05.095>
- [27] Buratta, S., Urbanelli, L., Sagini, K., Giovagnoli, S., Caponi, S., Fioretto, D., *et al.* (2017) Extracellular Vesicles Released by Fibroblasts Undergoing H-Ras Induced Senescence Show Changes in Lipid Profile. *PLOS ONE*, **12**, e0188840. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188840>
- [28] Gerbens, L.A.A., Prinsen, C.A.C., Chalmers, J.R., Drucker, A.M., von Kobyletzki, L.B., Limpens, J., *et al.* (2016) Evaluation of the Measurement Properties of Symptom Measurement Instruments for Atopic Eczema: A Systematic Review. *Allergy*, **72**, 146-163. <https://doi.org/10.1111/all.12959>
- [29] Kendall, A.C., Pilkington, S.M., Massey, K.A., Sassano, G., Rhodes, L.E. and Nicolaou, A. (2015) Distribution of Bioactive Lipid Mediators in Human Skin. *Journal of Investigative Dermatology*, **135**, 1510-1520. <https://doi.org/10.1038/jid.2015.41>
- [30] Thorlakson, H.H., Engen, S.A., Schreurs, O., Schenck, K. and Blix, I.J.S. (2017) Lysophosphatidic Acid Induces Expression of Genes in Human Oral Keratinocytes Involved in Wound Healing. *Archives of Oral Biology*, **80**, 153-159. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2017.04.008>
- [31] Ogawa, Y., Kinoshita, M., Shimada, S. and Kawamura, T. (2018) Zinc in Keratinocytes and Langerhans Cells: Relevance to the Epidermal Homeostasis. *Journal of Immunology Research*, **2018**, Article ID: 5404093. <https://doi.org/10.1155/2018/5404093>
- [32] Pinto, B.F., Lopes, P.H., Trufen, C.E.M., Ching, A.T.C., De Azevedo, I.D.L.M.J., Nishiyama, M.Y., *et al.* (2023) Role of ERBB and IL-1 Signaling Pathways in the Dermonecrotic Lesion Induced by *Loxosceles* Sphingomyelinases D. *Archives of Toxicology*, **97**, 3285-3301. <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03602-4>
- [33] Jensen, J., Schütze, S., Neumann, C. and Proksch, E. (2000) Impaired Cutaneous Permeability Barrier Function, Skin Hydration, and Sphingomyelinase Activity in Keratin 10 Deficient Mice 1 part of This Study Was Presented at the 66th Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology (SID), April 23-27, 1997, Washington, DC. *Journal of Investigative Dermatology*, **115**, 708-713. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2000.00103.x>
- [34] Pils, V., Terlecki-Zaniewicz, L., Schosserer, M., Grillari, J. and Lämmermann, I. (2021) The Role of Lipid-Based Signalling in Wound Healing and Senescence. *Mechanisms of Ageing and Development*, **198**, Article ID: 111527. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2021.111527>
- [35] Lei, L., Su, J., Chen, J., Chen, W., Chen, X. and Peng, C. (2019) The Role of Lysophosphatidic Acid in the Physiology and Pathology of the Skin. *Life Sciences*, **220**, 194-200. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.12.040>
- [36] Sakuragi, T. and Nagata, S. (2023) Regulation of Phospholipid Distribution in the Lipid Bilayer by Flippases and Scramblases. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **24**, 576-596. <https://doi.org/10.1038/s41580-023-00604-z>
- [37] Hugo, C., Asante, I., Sadybekov, A., Katritch, V. and Yassine, H.N. (2024) Development of Calcium-Dependent Phospholipase A2 Inhibitors to Target Cellular Senescence and Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. *Antioxidants & Redox Signaling*, **41**, 1100-1116. <https://doi.org/10.1089/ars.2024.0794>
- [38] Kawanabe, T., Kawakami, T., Yatomi, Y., Shimada, S. and Soma, Y. (2007) Sphingosine 1-Phosphate Accelerates Wound Healing in Diabetic Mice. *Journal of Dermatological Science*, **48**, 53-60. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2007.06.002>
- [39] Li, Z. and Vance, D.E. (2008) Thematic Review Series: Glycerolipids. Phosphatidylcholine and Choline Homeostasis. *Journal of Lipid Research*, **49**, 1187-1194. <https://doi.org/10.1194/jlr.r700019-jlr200>

- [40] Caprari, P., Scuteri, A., Salvati, A., Bauco, C., Cantafora, A., Masella, R., *et al.* (1999) Aging and Red Blood Cell Membrane: A Study of Centenarians. *Experimental Gerontology*, **34**, 47-57. [https://doi.org/10.1016/s0531-5565\(98\)00055-2](https://doi.org/10.1016/s0531-5565(98)00055-2)
- [41] O'Leary, E.I., Jiang, Z., Strub, M. and Lee, J.C. (2018) Effects of Phosphatidylcholine Membrane Fluidity on the Conformation and Aggregation of N-Terminally Acetylated  $\alpha$ -Synuclein. *Journal of Biological Chemistry*, **293**, 11195-11205. <https://doi.org/10.1074/jbc.ra118.002780>
- [42] Poliezhaieva, T., Pernas, P.A., Espada, L., *et al.* (2024) Aging-Associated Decline of Phosphatidylcholine Synthesis Is a Malleable Trigger of Natural Mitochondrial Aging. <https://doi.org/10.1101/2024.04.25.591184>
- [43] Naru, E., Takanezawa, Y., Kobayashi, M., Misaki, Y., Kaji, K. and Arakane, K. (2008) Increased Levels of a Particular Phosphatidylcholine Species in Senescent Human Dermal Fibroblasts *in Vitro*. *Human Cell*, **21**, 70-78. <https://doi.org/10.1111/j.1749-0774.2008.00052.x>
- [44] Jacques, I.P. (2015) Distribution of Gangliosides in Human Epidermis, Dermis and Whole Skin. *Journal of Clinical & Experimental Dermatology Research*, **6**, Article ID: 1000282. <https://doi.org/10.4172/2155-9554.1000282>
- [45] Peters, F., Höfs, W., Lee, H., Brodesser, S., Kruse, K., Drexler, H.C.A., *et al.* (2025) Sphingolipid Metabolism Orchestrates Establishment of the Hair Follicle Stem Cell Compartment. *Journal of Cell Biology*, **224**, e202403083. <https://doi.org/10.1083/jcb.202403083>
- [46] Igawa, S., Ohzono, A., Pham, P., Wang, Z., Nakatsuji, T., Dokoshi, T., *et al.* (2021) Sphingosine 1-Phosphate Receptor 2 Is Central to Maintaining Epidermal Barrier Homeostasis. *Journal of Investigative Dermatology*, **141**, 1188-1197.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.09.026>
- [47] Youm, J., Jo, H., Hong, J.H., Shin, D.M., Kwon, M.J., Jeong, S.K., *et al.* (2008) K6PC-5, a Sphingosine Kinase Activator, Induces Anti-Aging Effects in Intrinsically Aged Skin through Intracellular  $Ca^{2+}$  Signaling. *Journal of Dermatological Science*, **51**, 89-102. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2008.03.002>
- [48] Narzt, M., Pils, V., Kremslehner, C., Nagelreiter, I., Schosserer, M., Bessonova, E., *et al.* (2021) Epilipidomics of Senescent Dermal Fibroblasts Identify Lysophosphatidylcholines as Pleiotropic Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP) Factors. *Journal of Investigative Dermatology*, **141**, 993-1006.e15. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.11.020>
- [49] Spitteller, G. (2002) Are Changes of the Cell Membrane Structure Causally Involved in the Aging Process? *Annals of the New York Academy of Sciences*, **959**, 30-44. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb02080.x>
- [50] McIntyre, T.M. (2012) Bioactive Oxidatively Truncated Phospholipids in Inflammation and Apoptosis: Formation, Targets, and Inactivation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Biomembranes*, **1818**, 2456-2464. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2012.03.004>
- [51] Di Gioia, M., Spreafico, R., Springstead, J.R., Mendelson, M.M., Joehanes, R., Levy, D., *et al.* (2019) Endogenous Oxidized Phospholipids Reprogram Cellular Metabolism and Boost Hyperinflammation. *Nature Immunology*, **21**, 42-53. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0539-2>
- [52] Pilkington, S.M., Bulfone-Paus, S., Griffiths, C.E.M. and Watson, R.E.B. (2021) Inflammaging and the Skin. *Journal of Investigative Dermatology*, **141**, 1087-1095. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.11.006>
- [53] Petrosillo, G., Matera, M., Moro, N., Ruggiero, F.M. and Paradies, G. (2009) Mitochondrial Complex I Dysfunction in Rat Heart with Aging: Critical Role of Reactive Oxygen Species and Cardiolipin. *Free Radical Biology and Medicine*, **46**, 88-94. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2008.09.031>
- [54] Liu, Y., Liu, Q., Zhang, Z., Yang, Y., Zhou, Y., Yan, H., *et al.* (2023) The Regulatory Role of PI3K in Ageing-Related Diseases. *Ageing Research Reviews*, **88**, Article ID: 101963. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.101963>
- [55] 巩菊芳, 邵邻相. 大豆磷脂对小鼠皮肤胶原蛋白含量的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2003(6): 292-293.
- [56] 夏锦明, 张颖, 康廷国, 等. 活性磷脂抗皮肤老化的实验研究[J]. 实用药物与临床, 2007(1): 7-8.
- [57] 赵静. 南极磷虾磷脂提取纯化及抗衰老实验研究[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 中国海洋大学, 2013.
- [58] Wang, F.C., Hudson, P.L., Burk, K. and Marangoni, A.G. (2022) Encapsulation of Cycloastragenol in Phospholipid Vesicles Enhances Transport and Delivery across the Skin Barrier. *Journal of Colloid and Interface Science*, **608**, 1222-1228. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2021.10.143>
- [59] Zhang, X., Chen, S., Luo, D., Chen, D., Zhou, H., Zhang, S., *et al.* (2023) Systematic Study of Resveratrol Nanoliposomes Transdermal Delivery System for Enhancing Anti-Aging and Skin-Brightening Efficacy. *Molecules*, **28**, Article 2738. <https://doi.org/10.3390/molecules28062738>
- [60] Rana, L., Harwansh, R.K. and Deshmukh, R. (2025) A Novel Quercetin-Phospholipid Complex Gel for Enhanced Skin Permeability and Photoprotection—*Ex Vivo* and *In Vivo* Studies. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **104**, Article ID: 106574. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2024.106574>
- [61] van der Rijt, S., Molenaars, M., Kamble, R., Li, W., Schomakers, B.V., Dane, A.D., *et al.* (2025) Targeting Phospholipase

- PLAG-15 Promotes Healthy Aging in *C. elegans* via Lysosomal-Related Genes. *iScience*, **28**, Article ID: 112880. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2025.112880>
- [62] Griveau, A., Wiel, C., Le Calvé, B., Ziegler, D.V., Djebali, S., Warnier, M., *et al.* (2018) Targeting the Phospholipase A2 Receptor Ameliorates Premature Aging Phenotypes. *Aging Cell*, **17**, e12835. <https://doi.org/10.1111/acer.12835>
- [63] Sjövall, P., Skedung, L., Gregoire, S., Biganska, O., Clément, F. and Luengo, G.S. (2018) Imaging the Distribution of Skin Lipids and Topically Applied Compounds in Human Skin Using Mass Spectrometry. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 16683. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34286-x>
- [64] Starr, N.J., Johnson, D.J., Wibawa, J., Marlow, I., Bell, M., Barrett, D.A., *et al.* (2016) Age-Related Changes to Human Stratum Corneum Lipids Detected Using Time-Of-Flight Secondary Ion Mass Spectrometry Following *in Vivo* Sampling. *Analytical Chemistry*, **88**, 4400-4408. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.5b04872>