



基于mTOR信号通路的痤疮病理机制和药物干预研究进展

刘志伟, 胡振林, 丁小雷, 王娟

Research progress on acne pathogenesis and medicine intervention based on mTOR signaling pathway

LIU Zhiwei, HU Zhenlin, DING Xiaolei, WANG Juan

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202411019>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

中药复方调控相关信号通路治疗单纯性肥胖的研究进展

Progress on Chinese medicine compound formulae in modulating relevant signaling pathways for the treatment of simple obesity
药学实践与服务. 2026, 44(3): 120-125, 131 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202505004](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202505004)

食管癌的靶向治疗与免疫治疗研究进展

Research progress on targeted therapy and immunotherapy for esophageal cancer
药学实践与服务. 2024, 42(6): 231-237 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202306008](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202306008)

Keap1-Nrf2通路在炎症疾病中的研究进展

Research progresses on Keap1-Nrf2 pathway in inflammatory diseases
药学实践与服务. 2025, 43(3): 97-108, 116 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202405013](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202405013)

中药防治流感病毒性肺炎的作用及机制研究进展

Research progress on the role and mechanism of Traditional Chinese Medicine in preventing and treating influenza virus pneumonia
药学实践与服务. 2025, 43(11): 540-547 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202402033](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202402033)

病原真菌对药物高适应性的研究进展

Research progress on high adaptability of pathogenic fungi to drugs
药学实践与服务. 2026, 44(4): 178-184 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202510030](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202510030)

基于NLRP1炎症小体探讨百合知母汤抗抑郁的作用机制

Exploration of the antidepressant mechanism of Baihe Zhimu decoction based on NLRP1 inflammasome
药学实践与服务. 2024, 42(8): 325-333 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202401033](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202401033)



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 综述 ·

基于 mTOR 信号通路的痤疮病理机制和药物干预研究进展

刘志伟, 胡振林, 丁小雷, 王娟 (上海大学医学院, 上海 200444)

[摘要] 雷帕霉素靶蛋白(mTOR)是细胞内重要的信号转导枢纽, 调节细胞生长、增殖和代谢等过程。mTOR 信号通路的功能失调与多种炎症和过度增殖性皮肤病有关, 尤其在痤疮的病理机制中扮演重要角色。本文综述了 mTOR 信号通路在痤疮中的调控机制以及作为治疗靶标的研究进展。

[关键词] mTOR; 痤疮; 皮脂腺; 脂质生成; 治疗

[文章编号] 2097-2024(2026)00-0001-05 **[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202411019

Research progress on acne pathogenesis and medicine intervention based on mTOR signaling pathway

LIU Zhiwei, HU Zhenlin, DING Xiaolei, WANG Juan (School of Medical, Shanghai University, Shanghai 200444 China)

[Abstract] The mechanistic target of rapamycin (mTOR) is an important signaling functions as a central regulator of cell growth, proliferation and metabolism. Dysregulated mTOR signaling has been implicated in various inflammatory and hyperproliferative skin conditions. Emerging data suggest that mTOR signaling is tightly associated with acne pathogenesis. The regulatory mechanisms of the mTOR signaling pathway in the pathogenesis of acne were summarized and the current progress of therapeutic targeting mTOR pathway for acne were discussed in this paper.

[Key words] mTOR; Acne; Sebaceous glands; Lipogenesis; Therapy

哺乳动物 mTOR 是磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)家族的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 是细胞内关键的信号转导枢纽, 调节细胞增殖、分化、自噬和代谢等多种生理过程^[1]。mTOR 通过与不同的蛋白结合形成两种功能不同的复合物: 雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mTORC1)和雷帕霉素靶蛋白复合物 2(mTORC2) (图 1)。mTORC1 由关联调节蛋白(Raptor)、雷帕霉素靶蛋白复合物亚基 LST8(mLST8)、40kDa 富含脯氨酸的 AKT 底物(PRAS40)、含 DEP 结构域的 mTOR 相互作用蛋白(DEPTOR)组成。mTORC1 主要通过感知生长因子、营养物质和细胞能量信号调控下游信号。在生长因子, 如胰岛素(Insulin)、胰岛素样生长因子(IGF-1)等激活下, PI3K 磷酸化磷脂酰肌醇-4,5(PIP2)生成 PIP3。随后, PIP3 招募并结合磷脂酰肌醇依赖性激酶(PDK1), 使蛋白激酶 B(AKT)的 Thr-308 位点磷酸化。激活

的 AKT 磷酸化结节性硬化症复合物 1/2(TSC1/2), 解除其对脑中富集的 Ras 同源物(RHEB)的抑制作用, 最终激活 mTORC1。磷酸酯酶与张力蛋白同源物(PTEN)能抑制 PI3K 的功能。细胞的能量代谢状态主要通过腺苷单磷酸激活的蛋白激酶(AMPK)调控 mTORC1, 当细胞能量消耗时, ATP 水平降低, 导致 AMPK 被激活, 增强 TSC2 活性而抑制 mTORC1。激活的 mTORC1 磷酸化其下游的核糖体蛋白 S6 激酶 1(S6K1)和真核起始因子 4E 结合蛋白(4E-BPs)调节 mRNA 的翻译, 从而促进蛋白质合成。此外, mTORC1 还通过上调固醇调节元件结合蛋白 1(SREBP-1)和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)诱导一系列脂肪合成酶表达, 进而促进脂质生成。与 mTORC1 相比, mTORC2 的分子调控机制尚未完全明确。目前已知的是, 在生长因子刺激下, mTORC2 主要受 PI3K-AKT 信号通路调控。Insulin 诱导的 PI3K 可通过促进 mTORC2 与核糖体相互作用来激活 mTORC2。当 mTORC2 被激活时, 它会磷酸化 AKT 的 Ser473 位点, 这是 AKT 完全激活所必需的。这些分子事件最终参与调节细胞生长、存活和肌动蛋白骨架等过程 (图 1)。

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(82272278, 82204450); 国家重点研发计划(2023YFC2509000)

[作者简介] 刘志伟, 硕士研究生, 研究方向: 皮肤药理学, Email: 13564425768@shu.edu.cn

[通信作者] 王娟, 硕士生导师, 研究方向: 皮肤损伤修复, Email: juanw@shu.edu.cn

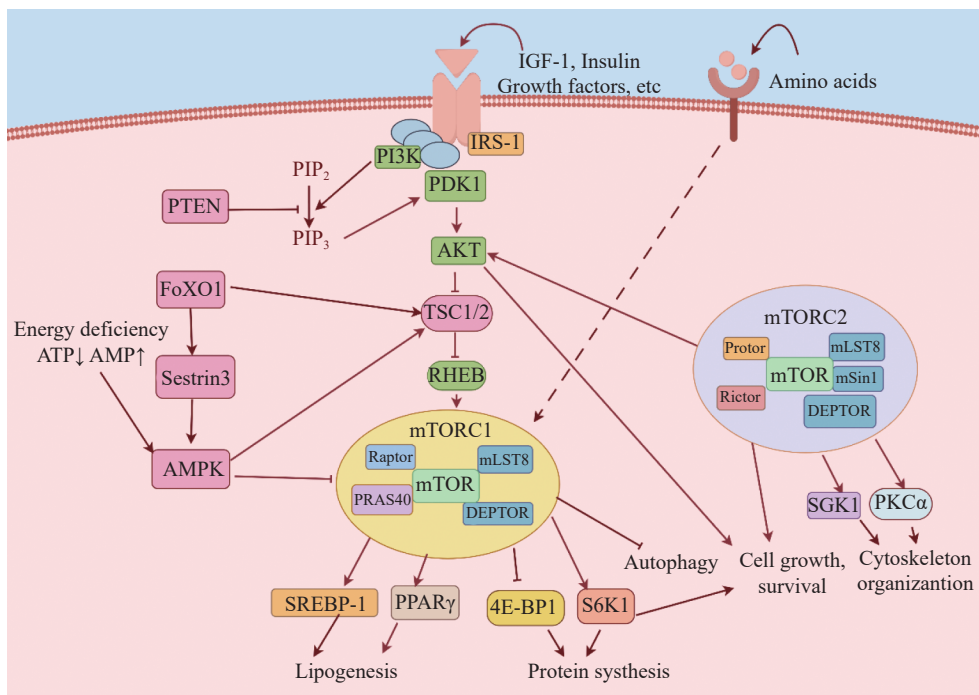


图1 mTOR 信号通路转导

1 痤疮的诱发与 mTOR 信号通路

mTOR 信号在皮肤形态发生和稳态调控中起着关键作用,其激活可增强细胞合成代谢并抑制分解代谢,进而调控蛋白质合成和脂质代谢相关基因的表达。痤疮患者皮肤中 mTOR 的表达水平显著高于健康皮肤,同时,在痤疮皮损发生过程中, mTOR 和 S6K1 的磷酸化水平持续增加,提示 mTOR 信号通路的过度活化在痤疮病理进程中可能起着重要作用^[2]。本文我们重点综述了 mTOR 信号通路调控痤疮发生发展的潜在机制,并总结了靶向调控 mTOR 信号在治疗痤疮的最新进展。

1.1 IGF-1 和 Insulin 通过激活 mTOR 信号通路诱发痤疮

寻常痤疮(AV)是一种发生于毛囊皮脂腺单位的慢性炎症性皮肤病,涉及皮脂腺过度分泌皮脂、皮脂腺导管上皮过度角化、痤疮丙酸杆菌(*C.acne*)异常定植,以及炎症介质的产生和释放等病理过程^[3]。AV 的发生与遗传、环境因素(如饮食和气候)、激素(如雄激素和 IGF-1)以及微生态失衡等因素有关。

IGF-1 在痤疮的发病机制中起关键作用^[4]。研究显示,血清 IGF-1 含量与痤疮皮损数量和皮脂分泌呈正相关^[4]。同时,IGF-1 在痤疮患者的表皮和毛囊皮脂腺单位中表达显著增加。有趣的是,先天性缺乏 IGF-1 的侏儒症(Laron 综合征)患者几乎不患痤疮,但以高剂量 IGF-1 治疗会诱发痤疮,而降

低 IGF-1 的剂量或停用 IGF-1 则使痤疮消退^[5]。粉刺是痤疮的早期表现形式。研究显示,IGF-1 可通过 IGF-1 受体(IGF-1R)激活 PI3K/AKT/mTORC1 信号通路,进而诱导毛囊漏斗部和皮脂腺导管角质形成细胞增殖,并促进皮脂腺细胞的增殖、分化和脂质生成,最终诱导粉刺形成^[6]。相应地,抑制 IGF-1 信号可缓解痤疮症状,如脂质生长、角质分化异常等^[7]。

Insulin 作用机制与 IGF-1 相似,通过作用于胰岛素受体(IRS-1)和 IGF-1R 激活 PI3K/AKT/mTOR 通路诱发痤疮^[4]。低分化的皮脂腺细胞对 Insulin 刺激更加敏感^[9]。胰岛素抵抗(IR)是 AV 发展的独立致病因素^[10]。IR 在痤疮患者中更为常见,而 mTORC1 信号转导增加则可能是 IR 和痤疮发生之间的关键节点。mTORC1 激活的 S6K1 可磷酸化 IRS-1,抑制 Insulin 信号转导,引起 IR 和高胰岛素血症^[9]。高水平的胰岛素继而激活皮脂腺细胞的 mTOR 信号通路,增加皮脂合成,最终诱发痤疮。多囊卵巢综合征、高雄激素血症、黑棘皮病患者也常伴有高胰岛素血症,并表现为皮脂分泌过多和痤疮^[8,10]。

SREBP-1 是调节脂质生成的关键转录因子。研究显示, mTORC1 可通过调控 SREBP-1 表达促进脂合成。mTORC1 可通过 S6K1 激活 SREBP 切割激活蛋白(SCAP),进而使 SREBP-1 以活性形式进入核内,上调脂质合成相关基因表达。Lipin-1 是 SREBP 的负调控因子^[11]。mTORC1 还可磷酸

化并抑制 Lipin-1 激活,解除 Lipin-1 对 SREBP-1 的抑制^[11]。在营养过剩或高 Insulin/IGF-1 条件下, SREBP-1 被激活;而低血糖负荷饮食后,痤疮患者皮肤中 SREBP-1 表达显著降低。*C.acne* 异常是导致痤疮发展的关键因素。研究显示,在 *C.acne* 和 IGF-1/Insulin 诱导的痤疮细胞模型中, SREBP-1 的表达显著增加,而抑制 SREBP-1 的表达能显著抑制皮脂生成^[7,12]。除脂质合成外, SREBP-1 还可通过调节脂质中单不饱和脂肪酸比例^[13],促进炎症应答,如 SREBP-1 调节的油酸可诱导角质形成细胞异常分化并释放 IL-1 α ,引起皮脂腺炎症,进而诱发痤疮^[4]。

叉头框蛋白 O1 (FoxO1) 是另一个调控 mTORC1 信号的关键转录因子,能通过诱导应激反应蛋白 Sestrin3 表达激活 AMPK,从而抑制 mTORC1^[14]。FoxO1 与痤疮发生发展有密切关系^[4]。IGF-1/Insulin 激活 PI3K/AKT 通路使 FoxO1 磷酸化并转移至胞质,解除 TSC1/TSC2 的抑制,激活 mTORC1 促进脂质合成^[15]。FoxO1 还可抑制 SREBP-1c、PPAR γ 和肝 X 受体 α (LXR α) 等一系列脂质生成转录因子活性,进而调控细胞内脂质稳态。IGF-1 还可通过 PI3K/AKT/FoxO1 通路上调皮脂腺细胞中 Toll 样受体 2/4 (TLR2/4) 的表达水平,促进 IL-1、IL-6、IL-8 等促炎细胞因子的产生,加剧痤疮的炎症反应^[16]。在痤疮患者皮肤中, FoxO1 表达水平降低,同时其向胞质转移增多,并且和血清 IGF-1 水平增高相关^[3,16]。这些研究提示, IGF-1/FoxO1 或许在痤疮发生发展中发挥作用,这有待进一步探索。综上, Insulin/IGF-1 不仅通过激活 mTORC1 通路增加皮脂从头合成,还可诱导炎症反应,促进痤疮进展。

1.2 高糖高乳饮食通过激活 mTOR 信号通路诱发痤疮

大量流行病学调查显示高碳水化合物饮食(高糖饮食)和高乳制品(奶制品、巧克力等)饮食与痤疮呈正相关。高糖饮食和奶制品升高餐后 Insulin/IGF-1 水平,激活 mTORC1 信号,进而诱发或加剧痤疮^[14,17]。相反,低糖饮食降低 IGF-1 水平,缓解痤疮症状,并且高乳饮食还可给机体提供大量氨基酸,如亮氨酸和谷氨酰胺,进而调控 mTORC1 的活性^[18]。比如,亮氨酸是 Insulin 激活 mTORC1 活性所必需的氨基酸^[19],谷氨酰胺与亮氨酸协同激活 mTORC1^[20]。皮脂腺细胞缺乏谷氨酰胺会导致增殖减慢和皮脂生成减少,提示谷氨酰胺在皮脂生成中具有重要作用^[21],这或许与 mTORC1 活性相关。新近研究显示,牛乳和母乳中含有丰富外泌体,这

些外泌体富含的生物活性分子可调节 mTOR 通路活性。例如,牛奶外泌体中通常含有的 microRNA-21 可抑制多种 mTOR 通路负调节因子的基因表达,包括 PTEN 和 FoxO1 等,激活 mTOR 信号,最终加剧皮脂分泌,促进痤疮发生^[6]。

1.3 雄激素在痤疮病理机制中的作用及其与 mTOR 信号通路的关系

雄激素在痤疮发生发展中有重要作用^[22]。雄激素水平与痤疮发病时期(青春期)高度吻合。此外,患有与雄激素过多相关疾病的患者患痤疮的概率更高,如多囊卵巢综合征和先天性肾上腺皮质增生症,而雄激素缺乏或不足患者往往不会患痤疮。雄激素受体 (AR) 在皮脂腺中广泛表达,而痤疮易发区域 AR 表达较高,以上均表明雄激素在痤疮进展中的重要作用。

雄激素可通过多环节影响痤疮进展。研究显示,雄激素睾酮和二氢睾酮 (DHT) 促进皮脂腺细胞增殖及脂合成相关酶表达。DHT 还能上调皮脂腺细胞中 TNF- α 、IL-6 等促炎细胞因子的表达,并通过促进成纤维细胞生长因子 10 (FGF10) 分泌影响角质形成细胞的增殖分化^[23]。

雄激素和 mTOR 信号通路存在多个层面的交叉调控。雄激素可提高男性系统或局部 IGF-1 水平,进而间接激活皮肤细胞内的 PI3K/AKT/mTOR 通路。反之,IGF-1/Insulin 可诱导雄激素合成,并且通过增强 5 α -还原酶活性促进睾酮转化为活性更强的 DHT^[8]。更重要的是,IGF-1/Insulin 可通过抑制 PI3K/AKT/FoxO1 信号轴来激活 AR 信号^[8,11]。因此,IGF-1/mTORC1 与雄激素的正向反馈调节是痤疮进展的重要因素。

2 mTOR 信号通路有望成为痤疮治疗的新靶标

目前,临床上治疗痤疮最有效的口服药物是异维甲酸,外用药主要是阿达帕林凝胶和过氧苯甲酰凝胶,其他常用的药物还有壬二酸、大环内酯类和四环素类抗生素等。研究表明多种痤疮治疗药物可能通过激活 FoxO1 和抑制 mTORC1 发挥治疗作用,如异维甲酸可诱导 FoxO1 基因表达,并提高痤疮患者皮脂腺细胞核内 FoxO1 水平;过氧化苯甲酰通过提高胞内 ROS 水平上调核 FoxO1 水平,进而通过诱导 Sestrin3 表达激活负调控 mTORC1 的 AMPK;壬二酸通过抑制线粒体呼吸链增加 ROS 生成,进而上调 FoxOs 和 Sestrin3 表达以及胞内 AMP 水平,从而激活 AMPK;四环素、红霉素和其他大环内酯类抗生素可通过抑制 NF- κ B 信号通路

发挥抗炎作用,同时也可能会增强 TSC1/TSC2 复合物对 mTORC1 的抑制活性^[11]。近年的研究发现治疗 2 型糖尿病的经典药物二甲双胍对痤疮也有治疗作用,其药理机制可能通过激活 AMPK 抑制 mTORC1,并且能降低血清 IGF-1 水平,从而减少皮脂分泌和减轻炎症^[24]。这些研究表明痤疮治疗药物可通过不同的机制抑制 mTOR 通路,从而减少皮脂分泌、抑制皮脂腺导管异常角化和减弱炎症反应,同时也提示 mTOR 信号通路有可能成为痤疮治疗的新靶标。

近年来越来越多的天然活性成分被发现通过抑制 mTOR 信号通路发挥痤疮治疗作用。没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)被发现是 PI3K/mTOR 的双重抑制剂^[25]。EGCG 可通过阻断 AKT/mTOR 信号转导抑制 IGF-1 刺激的 SZ95 人皮脂腺细胞生成脂质,并抑制 IL-1、IL-6 和 IL-8 等炎症因子表达^[16]。EGCG 还可通过激活 AMPK 抑制 mTORC1/SREBP-1 信号通路以减少皮脂生成。EGCG 外用可明显减小兔耳皮脂腺的体积和粉刺大小^[16],并且在一项为期 8 周的随机分组临床试验中显著改善痤疮^[26]。

白藜芦醇也能下调 PI3K/AKT/mTORC1 信号。它可通过阻断 PI3K/AKT 信号通路抑制 SZ95 人皮脂腺细胞生长,并且通过激活 AMPK 信号通路抑制亚油酸诱导的 SZ95 人皮脂腺细胞的脂肪生成和炎症应答^[27]。除抑制脂质生成和抗炎作用外,白藜芦醇还可抑制痤疮丙酸杆菌的生长,阻止其生物膜的形成,而且白藜芦醇凝胶局部治疗可显著减少痤疮患者面部的微粉刺、丘疹和脓疱的数量。

大黄素是一种存在于大黄和虎杖等药用植物中的蒽醌类化合物。大黄素能通过抑制 PI3K/AKT/FoxO1 通路抑制 IGF-1 诱导的皮脂腺脂质生成,并且与异维甲酸有协同作用^[28]。此外,大黄素还能够减少痤疮丙酸杆菌刺激的皮脂腺细胞和角质形成细胞中 IL-1 β 、IL-6 和 IL-8 等促炎细胞因子的表达,抑制角质形成细胞的过度增值,因而对痤疮可能具有治疗作用^[28]。

除了上述天然化合物之外,还有多种其他的天然成分也被发现具有调节皮脂腺细胞的 mTOR 信号通路和皮脂生成的作用,而且这些天然成分大多也同时具有抗炎或抑菌活性,有潜在的痤疮治疗作用(表 1)。

表 1 具有调节皮脂腺细胞 mTOR 信号通路作用的其他天然成分

中文名	英文名	来源	主要药理作用	参考文献
蜂毒素	Melittin	蜂毒	抑制IGF-1R/AKT/mTOR/SREBP-1信号通路,抑制IGF-1诱导的人皮脂腺细胞的脂质生成和促炎细胞因子的表达;在小鼠痤疮模型上通过阻断PI3K/mTOR信号通路抑制抑制痤疮丙酸杆菌诱导的皮脂生成和炎症反应,缓解痤疮皮损症状。	[7]
绿原酸	Chlorogenic acid	金银花、咖啡豆等	下调皮脂腺细胞中AKT/mTOR/FoxO1/SREBP-1信号通路,抑制脂质生成;缓解痤疮丙酸杆菌诱导的小鼠耳部肿胀和发红等痤疮症状,抑制痤疮丙酸杆菌刺激的皮脂腺细胞和HaCaT细胞中促炎细胞因子表达。	[29]
大麻籽己烷提取物	Hemp seed hexane extracts	大麻籽	调节AMPK和AKT/FoxO1信号通路,抑制IGF-1诱导的人皮脂腺细胞的脂质生成和炎症应答;抑制痤疮丙酸杆菌的增殖及其在HaCaT细胞中引起的炎症应答。	[30]
欧前胡素	Imperatorin	白芷	阻断AKT/SREBP-1通路,抑制IGF-1刺激的皮脂腺细胞合成皮脂。	[31]
银杏叶素	Bilobetin	银杏叶	阻断AKT/SREBP-1通路,抑制IGF-1刺激的皮脂腺细胞合成皮脂。	[32]
桔梗皂苷D	Platycodin D	桔梗	阻断皮脂腺细胞内的IGF-1R/PI3K/AKT/SREBP-1通路,抑制皮脂生成;抑制LPS刺激的角质形成细胞分泌促炎细胞因子。	[33]
羽扇豆醇	Lupeol	龙葵	阻断IGF-1R/PI3K/AKT/SREBP-1通路,抑制皮脂腺细胞的脂质生成,抑制痤疮丙酸杆菌刺激的皮脂腺细胞和HaCaT细胞的炎症应答;降低粉刺或皮脂腺周围浸润炎症细胞数量和IGF-1R、SREBP-1、TLR2、NF- κ B p65、IL-8、IL-1 α 等蛋白水平。	[34]

3 总结与展望

mTOR 信号通路是调控皮脂腺脂质生成、皮脂细胞增殖分化和炎症应答的关键通路,其功能失调在痤疮发生发展中起重要作用,因而已成为痤疮治疗的新靶标。尽管新近的研究让我们对 mTOR 信号轴和痤疮的关系有了新的认识,但这仅仅是一个开始,mTOR 信号轴到底是如何影响痤疮发展,其下游关键的信号分子如何,仍需进一步探索。此外,迄今已发现多种天然成分可通过靶向 mTOR

通路调节皮脂腺细胞脂质生成并抑制炎症反应,有望成为辅助或替代药物用于痤疮防治,但大多仍处于候选药物研发阶段,尚需开展进一步的临床前研究和临床试验评价其疗效和安全性。鉴于 mTOR 信号通路在痤疮病理进程中的重要作用,进一步深入探讨如何精准靶向调控这一关键通路将为痤疮防治提供新的靶点和治疗选择。

【参考文献】

[1] LIU X J, GUO B, LI Q Y, et al. mTOR in metabolic homeosta-

- sis and disease[J]. *Exp Cell Res*, 2024, 441(2): 114173.
- [2] AKDAĞ N, ATLI E, ZHURI D, et al. A Study of FoxO1, mTOR, miR-21, miR-29b, and miR-98 Expression Levels Regarding Metabolic Syndrome in Acne Vulgaris Patients[J]. *Cureus*, 2024, 16(3): e56562.
- [3] KIM H J, KIM Y H. Exploring acne treatments: from pathophysiological mechanisms to emerging therapies[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(10): 5302.
- [4] MELNIK B C. Acne transcriptomics: fundamentals of acne pathogenesis and isotretinoin treatment[J]. *Cells*, 2023, 12(22): 2600.
- [5] BEN-AMITAI D, LARON Z. Effect of insulin-like growth factor-1 deficiency or administration on the occurrence of acne[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011, 25(8): 950-954.
- [6] MELNIK B C. Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: an update[J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2015, 8: 371-388.
- [7] GU H, AN H J, GWON M G, et al. Bee venom and its major component melittin attenuated *Cutibacterium acnes*- and IGF-1-induced acne vulgaris via inactivation of Akt/mTOR/SREBP signaling pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6): 3152.
- [8] OKORO O E, CAMERA E, FLORI E, et al. Insulin and the sebaceous gland function[J]. *Front Physiol*, 2023, 14: 1252972.
- [9] OTTAVIANI M, FLORI E, MASTROFRANCESCO A, et al. Sebocyte differentiation as a new target for acne therapy: an *in vivo* experience[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020, 34(8): 1803-1814.
- [10] GRUSZCZYŃSKA M, SADOWSKA-PRZYTOCKA A, SZYBIAK W, et al. Insulin resistance in patients with acne vulgaris[J]. *Biomedicine*, 2023, 11(8): 2294.
- [11] PANWAR V, SINGH A, BHATT M, et al. Multifaceted role of mTOR(mammalian target of rapamycin)signaling pathway in human health and disease[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 375.
- [12] GU H, AN H J, GWON M G, et al. The effects of synthetic SREBP-1 and PPAR- γ decoy oligodeoxynucleotide on acne-like disease *in vivo* and *in vitro* via lipogenic regulation[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(12): 1858.
- [13] CAO K, LIU Y, LIANG N N, et al. Fatty acid profiling in facial sebum and erythrocytes from adult patients with moderate acne[J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 921866.
- [14] MOON K M, LEE M K, HWANG T, et al. The multi-functional roles of forkhead box protein O in skin aging and diseases[J]. *Redox Biol*, 2021, 46: 102101.
- [15] RYGUŁA I, PIKIEWICZ W, KAMINIÓW K. Impact of diet and nutrition in patients with acne vulgaris[J]. *Nutrients*, 2024, 16(10): 1476.
- [16] IM M, KIM S Y, SOHN K C, et al. Epigallocatechin-3-gallate suppresses IGF-I-induced lipogenesis and cytokine expression in SZ95 sebocytes[J]. *J Invest Dermatol*, 2012, 132(12): 2700-2708.
- [17] BALDWIN H, TAN J. Effects of diet on acne and its response to treatment[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2021, 22(1): 55-65.
- [18] GOUL C, PERUZZO R, ZONCU R. The molecular basis of nutrient sensing and signalling by mTORC1 in metabolism regulation and disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(12): 857-875.
- [19] POLIDORI N, GRASSO E A, CHIARELLI F, et al. Amino acid-related metabolic signature in obese children and adolescents[J]. *Nutrients*, 2022, 14(7): 1454.
- [20] YOSHIMURA R, NOMURA S. Co-ingestion of glutamine and leucine synergistically promotes mTORC1 activation[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 15870.
- [21] DOWNIE M T, KEALEY T. Human sebaceous glands engage in aerobic glycolysis and glutaminolysis[J]. *Br J Dermatol*, 2004, 151(2): 320-327.
- [22] HU T T, WEI Z Y, JU Q, et al. Sex hormones and acne: state of the art[J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2021, 19(4): 509-515.
- [23] GRATTON R, DEL VECCHIO C, ZUPIN L, et al. Unraveling the role of sex hormones on keratinocyte functions in human inflammatory skin diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6): 3132.
- [24] SZEFLER L, SZYBIAK-SKORA W, SADOWSKA-PRZYTOCKA A, et al. Metformin therapy for acne vulgaris: a meta-analysis[J]. *Pharmaceuticals*, 2024, 17(6): 728.
- [25] VAN ALLER G S, CARSON J D, TANG W, et al. Epigallocatechin gallate(EGCG), a major component of green tea, is a dual phosphoinositide-3-kinase/mTOR inhibitor[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 406(2): 194-199.
- [26] YOON J Y, KWON H H, MIN S U, et al. Epigallocatechin-3-gallate improves acne in humans by modulating intracellular molecular targets and inhibiting *P. acnes*[J]. *J Invest Dermatol*, 2013, 133(2): 429-440.
- [27] WEI Z Y, CHEN G J, HU T T, et al. Resveratrol ameliorates lipid accumulation and inflammation in human SZ95 sebocytes via the AMPK signaling pathways *in vitro*[J]. *J Dermatol Sci*, 2021, 103(3): 156-166.
- [28] LIU S, LUO X H, LIU Y F, et al. Emodin exhibits anti-acne potential by inhibiting cell growth, lipogenesis, and inflammation in human SZ95 sebocytes[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 21576.
- [29] LUO J, HE W Y, LI X, et al. Anti-acne vulgaris effects of chlorogenic acid by anti-inflammatory activity and lipogenesis inhibition[J]. *Exp Dermatol*, 2021, 30(6): 865-871.
- [30] JIN S, LEE M Y. The ameliorative effect of hemp seed hexane extracts on the *Propionibacterium acnes*-induced inflammation and lipogenesis in sebocytes[J]. *PLoS One*, 2018, 13(8): e0202933.
- [31] HWANG Y L, IM M, LEE M H, et al. Inhibitory effect of imperatorin on insulin-like growth factor-1-induced sebum production in human sebocytes cultured *in vitro*[J]. *Life Sci*, 2016, 144: 49-53.
- [32] WANG C, HWANG Y L, LI X M, et al. Inhibition of insulin-like growth factor-1-induced sebum production by bilobetin in cultured human sebocytes[J]. *Ann Dermatol*, 2019, 31(3): 294-299.
- [33] SUH Y, YANG J H, YOON J Y, et al. Platycodin D may improve acne and prevent scarring by downregulating SREBP-1 expression via inhibition of IGF-1R/PI3K/Akt pathway and modulating inflammation with an increase in collagen[J]. *Ann Dermatol*, 2018, 30(5): 581-587.
- [34] KWON H H, YOON J Y, PARK S Y, et al. Activity-guided purification identifies lupeol, a pentacyclic triterpene, as a therapeutic agent multiple pathogenic factors of acne[J]. *J Invest Dermatol*, 2015, 135(6): 1491-1500.