

# 中药及其复方抗皮肤光老化的机制及应用研究进展

刘陶, 刘洋, 夏庆梅, 于亚君, 王爽, 熊可, 晏一淇, 李楠\*  
(天津中医药大学 中医药研究院, 天津 301617)

**[摘要]** 皮肤光老化是由于皮肤长期接受日光照射所引起的损害,属于外源性老化,是引起皮肤衰老的重要原因之一,主要的症状表现为皮肤干燥、粗糙、松弛、皱纹产生,局部出现色素沉着等。引起皮肤光老化的机制多种多样且极其复杂,主要涉及氧化应激、细胞凋亡、基质金属蛋白酶的作用、炎症反应等方面,而皮肤光老化的防治方法主要包括防晒剂、抗氧化剂和抗炎制剂的使用等。近年来,皮肤光老化的防治与改善已成为国际上的热点问题,因此,开发具有确切抗光老化作用的药物并阐明其抗光老化的作用机制是目前亟待解决的问题。临床上虽然维甲酸等药物可改善皮肤光老化,但长期大量使用会出现中枢神经系统的副作用,并且大部分药物对皮肤有较强刺激及损伤。中药具有取材天然,作用平稳,毒副作用小等优势,并且中药及其复方在中医美容应用历史悠久、疗效确切且具有独特的作用,本文意在探讨近年来中药抗皮肤光老化的机制以及现代应用研究进展,以期探究皮肤光老化的机制与防治工作提供一些参考。

**[关键词]** 中药; 皮肤; 光老化; 紫外线; 机制

**[中图分类号]** R2-0;R22;R285.5;R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)13-0224-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20191207

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190228.1625.005.html>

**[网络出版时间]** 2019-03-04 9:58

## Mechanism of Traditional Chinese Medicine and Its Compound in Resisting Skin Photoaging and Application

LIU Tao, LIU Yang, XIA Qing-mei, YU Ya-jun, WANG Shuang, XIONG Ke, YAN Yi-qi, LI Nan\*  
(Traditional Chinese Medicine (TCM) Research Institute, Tianjin University of TCM,  
Tianjin 301617, China)

**[Abstract]** Skin photoaging is caused by long-term exposure to sunlight. It is a kind of exogenous aging and one of the important causes of skin aging. The main symptoms include dry skin, roughness, sagging, wrinkles and localized pigmentation. There are diverse and complex mechanisms for causing skin photoaging, mainly involving oxidative stress, apoptosis, the role of matrix metalloproteinases, inflammatory reactions. The prevention and treatment methods of skin photoaging mainly include sunscreens, antioxidants and anti-inflammatory preparations. In recent years, the prevention and improvement of skin photoaging have become hotspots in the world. Therefore, the development of drugs with a defined anti-photoaging effect and clear anti-photoaging mechanism is urgent. Clinically, although retinoic acid and other drugs can alleviate skin photoaging, long-term use can cause side effects on central nervous system, and most of them have a strong irritation and damage to the skin. Traditional Chinese medicine (TCM) has the advantages of natural material, stable action, less toxic and side effects; furthermore, TCM and its compound have a long history in curative application, with a unique effect. This paper explores the anti-skin photoaging mechanism of TCM in recent years, its modern application and study

**[收稿日期]** 20181123(020)

**[基金项目]** 国家自然科学基金青年基金项目(81803862);天津市高等学校科技发展基金计划项目(2017KJ131)

**[第一作者]** 刘陶,在读硕士,从事中药药理学研究,E-mail:LiuTao\_1223@163.com

**[通信作者]** \*李楠,博士,助理研究员,从事中药药理学研究,E-mail:linan20080402@163.com

progress, in order to provide some reference for exploring the mechanism and prevention of skin photoaging.

[Key words] traditional Chinese medicine; skin; photoaging; ultraviolet; mechanism

皮肤衰老通常分为内源性衰老和外源性衰老,外源性衰老主要是指由紫外线(UV)辐射、吸烟、风吹、日晒及接触有害化学物质等环境因素导致的衰老。UV辐射是环境因素引起皮肤衰老的主要原因,因此皮肤外源性衰老又称为皮肤光老化。而人体的皮肤每天都在接受日光中UV的照射,日积月累将会导致皮肤光老化,表现为皮肤粗糙、干燥、松弛、下垂等,甚至可能出现各种良性或恶性肿瘤。近年来,国内外研究者发现,中药在防治皮肤光老化方面有着它独特的优势,并且很多研究从机制上肯定了其作用<sup>[1-3]</sup>,因此,本文将近年来中药抗皮肤光老化的机制及其应用综述如下。

## 1 氧化应激

氧化应激是指机体在遭受各种有害刺激或清除机体的老化细胞时,体内的一些高活性分子,如活性氧(ROS)及活性氮自由基(RNS)产生过多,超出了机体对其的清除能力时,导致氧化还原系统失衡,从而引起细胞内脂质、蛋白质和核酸的氧化性损伤,最终引发细胞凋亡和组织器官损伤<sup>[4]</sup>。氧化应激是引起光老化的一个重要原因。有研究表明,UV照射可以诱导超氧阴离子( $\cdot O_2^-$ ),羟自由基( $\cdot OH$ )和过氧化氢( $H_2O_2$ )等ROS的大量产生,其机制是UV通过激活细胞表面生长因子受体和细胞因子受体,使其与相应的配体结合从而激发下游信号分子,导致还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸激活,进而产生ROS<sup>[5]</sup>。而大量ROS的产生,会直接或间接的损害细胞蛋白质结构,ROS通过启动核转录因子- $\kappa B$ (NF- $\kappa B$ )以释放促炎细胞因子<sup>[6]</sup>。这些炎性细胞因子可以上调基质金属蛋白酶(MMPs),包括MMP-1和MMP-3,进而改变细胞外基质(ECM)中胶原蛋白和弹性蛋白成分来降低皮肤结构的完整性,从而导致皮肤老化的发生。此外,大量ROS的产生,可以活化丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号,诱导氨基端激酶(c-Jun)磷酸化和细胞癌基因Fos(c-Fos)表达,导致激活子蛋白-1(AP-1)/脱氧核糖核酸(DNA)结合增加,促进MMP-1,MMP-3和MMP-9等金属蛋白酶降解胶原<sup>[7-9]</sup>。

研究发现,采用中药肉桂中提取的主要酚类化合物反式肉桂酸(t-CA)预处理人包皮成纤维细胞衍生的(Hs68)细胞和裸鼠皮肤,可以减少长波长黑斑效应紫外线(UVA)诱导的光老化/胶原降解,

保护皮肤的结构完整。t-CA预处理抑制了Hs68细胞内ROS产生。t-CA通过抑制c-Fos激活进而影响AP-1活化,逆转UVA诱导的Hs68细胞中MMP-1/MMP-3的上调和I型原胶原的降解。t-CA同时促进核因子E2相关因子2(Nrf2)的核转位,诱导Hs68细胞中血红素氧化酶-1(HO-1)和 $\gamma$ -谷氨酰半胱氨酸合成酶催化亚基( $\gamma$ -GCLC)抗氧化基因表达<sup>[10-11]</sup>。Bae等<sup>[12]</sup>发现,紫苏叶提取物(PLE)通过抑制ROS的产生及其下游MAPK信号的传导,同时抑制了c-Jun磷酸化和c-Fos的表达,降低AP-1/DNA结合活性从而降低UV诱导的MMP-1和MMP-3表达,同时促进I型前胶原的产生,发挥其延缓皮肤光老化的作用。

## 2 细胞凋亡

细胞凋亡是指为维持内环境稳定,由基因控制的细胞发生自主、有序的死亡,它是一种主动的过程,包括基因激活、表达和调控等一系列作用。UV照射可导致线粒体功能障碍,最终引起细胞凋亡。目前细胞凋亡的发生主要有2条通路参与,即死亡受体通路和线粒体通路。死亡受体通路主要为Fas/FasL信号转导途径。Fas/FasL信号途径中,FasL,Fas,死亡结构域蛋白和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(Caspase)-8构成死亡诱导信号复合体,导致下游Caspase裂解,进而引起级联反应导致细胞凋亡过程<sup>[13]</sup>。作为内源性凋亡通路的线粒体通路可调控B淋巴细胞瘤-2基因(Bcl-2),通过抑制Bcl-2和激活B淋巴细胞瘤-2基因相关X蛋白(Bax)来诱导线粒体释放细胞色素C同时和凋亡蛋白活化因子三磷酸脱氧腺苷结合成凋亡复合体来激活凋亡蛋白酶Caspase-9,进而使下游效应蛋白酶Caspase-3裂解来切割不同的底物,使蛋白级联的切割放大,最终导致细胞凋亡<sup>[14]</sup>。

严慧等<sup>[15]</sup>研究发现UV照射可使人正常皮肤永生角质形成细胞(HaCaT)细胞表达Fas增加,表达Bcl-2减少,预给予青蒿素的甲基醚衍生物蒿甲醚可以降低UV照射所致的HaCaT细胞表达Fas增加,增加Bcl-2表达,从而减少UV诱导的HaCaT细胞凋亡,对皮肤具有一定的保护作用。研究者发现<sup>[16-18]</sup>,户外紫外线(UVB)辐射可诱导HaCaT细胞的凋亡,甘草苷干预可以显著降低HaCaT细胞的总凋亡率。UVB辐射可显著降低HaCaT细胞Bcl-2

mRNA 和蛋白表达水平,升高 Bax, Caspase-3 及 Caspase-9 mRNA 和蛋白表达水平。预给予甘草苷后, Bcl-2 mRNA 和蛋白表达升高, Bax, Caspase-3 及 Caspase-9 mRNA 和蛋白表达降低。提示甘草苷可通过促进抗凋亡因子 Bcl-2 的表达,抑制促凋亡因子 Bax 的表达,减少 Caspase 家族的表达,进而抑制 UVB 诱导的 HaCaT 细胞凋亡,发挥抗光老化作用。王洁等<sup>[19]</sup>研究发现, UVA 照射可上调人皮肤成纤维细胞(HSF)中 Bax 的表达,下调 Bcl-2 的表达,升高 Caspase-3 mRNA 和蛋白表达,进而使细胞发生凋亡。在使用绞股蓝总皂苷(Gyp)含药血清后, Bax mRNA 和蛋白及 Caspase-3 mRNA 和蛋白表达下降, Bcl-2 mRNA 和蛋白表达上升。Gyp 通过抑制 Bax 和 Caspase-3 的表达,上调 Bcl-2 的表达来逆转 UVA 诱导的 HSF 细胞凋亡,进而延缓 HSF 细胞的光老化现象<sup>[20-22]</sup>。

### 3 胶原修复

胶原主要包括 I 型胶原和少量的 III 型胶原,为皮肤蛋白质的主要成分。其使皮肤具有一定的强度和弹性,胶原的含量直接反映皮肤的老化程度<sup>[23]</sup>。MMPs 是一组由锌依赖性蛋白内切酶构成的蛋白家族,可降解纤维类胶原,也可分解包括弹性蛋白、明胶等 ECM 的其他蛋白和基底膜<sup>[24]</sup>;其抑制剂基质金属蛋白酶抑制剂(TIMPs)可以抑制 MMPs 活性,一方面通过氨基末端决定簇与 MMPs 以 1:1 结合抑制其活性,拮抗 MMPs 对 ECM 中胶原蛋白的降解,另一方面通过与酶原接触,抑制酶原激活,进而抑制 MMPs 生理功能<sup>[25-28]</sup>。UV 辐射皮肤后可激活细胞表面的表皮生长因子受体,继而激活 MAPK 通路,刺激 MMPs 基因的转录,使 MMPs 的表达量迅速增加;同时,UV 照射使氧化型谷胱甘肽的浓度增加,进而促进了 MMPs 酶原的激活<sup>[29]</sup>。此外,UV 还可以诱导转录因子 c-Jun, c-Fos 数量的增加,激活 c-Jun 氨基末端激酶和 p38 MAPK 通路,活化核转录活性蛋白 1,升高了 MMPs 的表达,进而刺激胶原酶的产生,最终抑制胶原蛋白的合成并促进其降解<sup>[30-32]</sup>。

研究者使用人皮肤成纤维细胞 HS68 来研究杜仲提取物桃叶珊瑚苷的光保护作用,与 UVB 照射的细胞相比,用桃叶珊瑚苷预处理显著抑制 MMPs 产生的 57%<sup>[33-35]</sup>,另外,衰老相关的  $\beta$ -半乳糖苷酶(SA  $\beta$ -gal)活性显著降低,这表明桃叶珊瑚苷具有抗光老化作用。刘大旭等<sup>[36]</sup>通过研究发现,杜仲的有效成分  $\beta$ -萘黄酮能够升高 HSF 细胞活力、促进前

胶原产生和抑制 MMP-1 表达,进而发挥其对皮肤光老化的保护作用<sup>[37]</sup>。杨智荣等<sup>[38]</sup>研究发现,羟脯氨酸(HP)是氨基氨基酸之一,是胶原组织的主要成分之一,且为胶原中特有的氨基酸,约占胶原氨基酸总量的 13%,外用黄精可以使皮肤中羟脯氨酸的含量升高,表明黄精可以促进胶原纤维的合成,从而发挥其抗光老化的作用。王萍<sup>[39]</sup>研究发现,UV 辐射能够促进机体产生自由基,导致皮肤细胞内羟化酶在自由基作用下直接影响基因表达,导致大分子交联,失去羟化功能,进而使得脯氨酸不能羟化为羟脯氨酸(HYP),使 HYP 含量下降,使得细胞合成胶原蛋白的能力下降。使用低、中、高 3 个剂量的敦煌养颜面脂能够提高 HYP 的含量,恢复了细胞合成胶原蛋白的能力,提示敦煌养颜面脂具有抵抗皮肤光老化的作用。佟佳馨<sup>[40]</sup>研究发现,转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )是一类分泌型多肽细胞因子,可以调节胶原蛋白,进而促进 I 型、III 型胶原的产生。TGF- $\beta$  一方面刺激胶原合成另一方面通过抑制参与胶原降解的酶来阻止胶原丢失。研究表明,UV 照射减少了人真皮微血管内皮细胞(HDMEC)分泌的 TGF- $\beta_1$  的含量,并抑制了 TGF- $\beta$  RI II mRNA 和蛋白的表达,降低了 TGF- $\beta$ /Smad 传导通路的活性,进而减少了成纤维细胞胶原的合成,桃红四物汤可以促进损伤 HDMEC 分泌 TGF- $\beta_1$ ,增加了 TGF- $\beta$  RI II mRNA 和蛋白的表达,进而增强了 TGF- $\beta$ /Smad 传导通路的活性,增加成纤维细胞胶原的合成,从而达到抗皮肤光老化的作用<sup>[41-42]</sup>。

### 4 炎症反应

UV 照射能够激活神经内分泌系统释放神经内分泌介质,从而合成和释放出多种促炎介质如组胺、5-羟色胺、激肽等,他们的释放增加了真皮层炎性细胞,导致炎症损伤,进而形成皮肤老化。UV 照射使角质层释放促炎细胞因子白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ),引起皮肤的炎症反应。IL-1 $\beta$  同时激活人成纤维细胞表皮生长因子受体,诱导细胞外信号调节激酶(ERK)途径磷酸化,导致 MMP-1 增加,促进相关胶原蛋白降解,导致光老化的发生。UV 照射还可诱导肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的过度表达,诱导 MMP 基因的转录。MMP 的过量产生加速了胶原纤维的降解进而导致皮肤光老化的发生<sup>[43-44]</sup>。

杨柳等<sup>[45]</sup>研究发现,黄芩素可以下调 UV 照射后 HaCaT 细胞 TNF- $\alpha$  蛋白的表达,抑制炎症的产生发挥其抗皮肤光老化的作用。CHEN 等<sup>[46]</sup>研究发现,UVB 照射小鼠皮肤后增加了 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的

产生,导致表皮增生和弥漫性炎症。用从当归干燥根茎中提取的当归毛竹油(AO)治疗小鼠后,显著抑制了UVB引起的TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 的过量产生,同时明显抑制了表皮上皮内炎症的增殖。AO的应用改善了UVB辐射诱导的受损皮肤的状态,其作用机制与抑制炎症细胞因子的产生有关。Misawa等<sup>[47]</sup>研究发现,芦荟凝胶提取物(AVGE)给药后显著抑制了UVB照射后小鼠皮肤中IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 的增加,抑制了MMPs的表达。另一方面,过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)激动剂可抑制UVB诱导的炎症反应、胶原降解和皱纹形成。芦荟凝胶的主要活性成分芦荟甾醇可作为PPAR的配体进而发挥芦荟甾醇的抗光老化作用。研究者发现,红景天苷通过降低UV辐射引起的TNF- $\alpha$ ,IL-1 $\beta$  mRNA的增加,发挥延缓成纤维细胞凋亡的过程<sup>[48-50]</sup>。

## 5 透明质酸

透明质酸(HA)是一种酸性黏多糖,在与水分子结合后可以形成具有黏弹性的物质。其主要存在于人体的皮肤和结缔组织中,是真皮成纤维细胞合成的一种重要细胞外基质成分,参与细胞迁移、皮肤组织修复等过程,具有皮肤保湿的功效。UV辐射皮肤后诱导产生的自由基导致HA糖骨架结构被破坏,使皮肤含水量降低,加剧了皮肤的松弛与干燥,研究表明,UV照射人成纤维细胞后,透明质酸的分泌明显减少<sup>[51-52]</sup>。透明质酸合成酶(HAS)是一类存在于质膜上,能够特异性作用于HA合成过程中的酶,UV照射的过程中,是HAS表达显著下降,使皮肤中的HA合成减少,从而导致皮肤出现老化的现象<sup>[53]</sup>。

王璐等<sup>[54]</sup>研究发现,UV照射后可使小鼠皮肤中HA含量下降,沙参麦冬汤干预组对UV照射引起的皮肤组织HA含量的下降有抑制的作用。推测作用机制可能是通过提高超氧化物歧化酶(SOD),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性以及降低ROS含量,从而升高机体内自由基的清除能力、降低脂质过氧化物堆积来抑制HA的减少,进而维持HA保持皮肤含水量和营养皮肤的功能,达到抑制皮肤干燥和皱纹产生的作用。Jeong等<sup>[55]</sup>研究发现,艾蒿的乙醇提取物能够增加HaCaT细胞中HAS-2,HAS-3的表达,进而促进了HA的合成,维持了皮肤水分的稳态。倪庆纯等<sup>[56]</sup>研究发现,由杭白菊、当归、珍珠粉、丹参组成的中药组方能够升高衰老小鼠皮肤中HA的含量,进而改善皮肤的水分含量发挥抗衰老的作用。

## 6 免疫抑制

免疫功能影响皮肤衰老一方面是由于UV辐射产生过多的自由基从而损害各种生物大分子进而破坏机体免疫功能<sup>[57-58]</sup>;另一方面,机体免疫功能失常使机体生化代谢过程中呼吸链自由基代谢失去平衡,两者相互作用导致整个机体的衰老。HaCaT与朗格汉斯细胞(LC)存在于皮肤的表皮层中<sup>[59]</sup>,HaCaT细胞通过Toll样受体识别多种抗原,分泌抗菌肽直接杀死病原体,此外通过分泌多种细胞因子,与其他免疫细胞进行协同作用;LC来源于骨髓和脾脏<sup>[60]</sup>,之后迁移到皮肤内,主要分布于表皮中上部,表皮LC细胞是UV照射的主要靶细胞,它能够表达免疫应答(Ia)抗原,参与免疫监督,能够摄取、处理与携带或提呈抗原、激活淋巴细胞,在免疫反应中起重要作用<sup>[61]</sup>。研究者发现,UV照射可使表皮LC密度降低、形态学改变、破坏树突结构,下调B71/B72和细胞间黏附分子-1(ICAM-1)的表达,阻断LC激活T淋巴细胞,从而使T淋巴细胞数目减少,对微生物、病原体等感染抵抗力降低,影响皮肤健康<sup>[62]</sup>。

王杰等<sup>[63]</sup>研究发现由刺五加、海龙、杜仲、巴戟天、淫羊藿、菟丝子6味中药组成的复方可以增加正常小鼠免疫器官的质量,升高网状内皮系统吞噬功能,还可以降低亚急性衰老模型小鼠血中过氧化脂质(LOP)含量及心肌脂褐质含量,进而提高皮肤HYP的含量,达到抗皮肤衰老的作用。薛德钧等<sup>[64]</sup>研究发现,肉苁蓉的2种成分D-甘露醇和肉苁蓉多糖在延缓皮肤衰老,提高机体免疫功能,激活超氧化物歧化酶和降低体内脂褐质堆积方面具有明显的作用。D-甘露醇还可以使老年鼠LOP/SOD活性向正常成年鼠逆转。研究发现,玉屏风散能够增加表皮LC数量和Ia抗原的表达,进而改善衰老大鼠的免疫功能,增强其对UV照射的抵抗能力,从而达到抗皮肤光老化的作用<sup>[65-67]</sup>。

## 7 结论

UV照射引起皮肤光老化损伤的机制主要有氧化应激、细胞凋亡、炎症反应、基质金属蛋白酶的作用及免疫抑制等(见图1)。中药具有取材天然,作用平稳,毒副作用小等优势,随着现代医学对皮肤光老化机制研究的深入,人类对于中药抵抗皮肤光老化的研究也取得了相应的进展。研究表明,中医药抗皮肤光老化主要通过①抗氧化应激,皮肤受到UV辐射后产生大量的ROS,中药能够通过调节Nrf2核转位诱导SOD,GSH-Px,过氧化氢酶(CAT)

抗氧化系统酶的表达从而减轻 ROS 引起的细胞损伤,维持机体氧化还原动态平衡;②抗炎症反应,中药主要通过抑制 MAPK 信号通路活化下游细胞外信号调节激酶(ERK), p38 来减少相应的炎症因子 [IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , 晚期糖基化终末产物(AGEs)] 的释放来降低 MMPs 的水平改善胶原的降解;③抗细胞凋亡,中药通过抑制 Bcl-2 的降低和 Bax 的升高来延缓下游 Caspase 裂解从而抑制 MMPs 的升高来改善胶原的降解。此外,中药还可以通过提高人体皮肤内透明质酸含量水平和调节免疫系统进而改善 UV 引起皮肤内水分的失衡和免疫功能的失常,最终达到延缓机体老化的发生。中药从清除自由基、提高抗氧化酶活性、抑制炎症反应、修复胶原、升高 HA 酸含量水平、调节机体免疫功能、改善皮肤微循环等方面延缓皮肤光老化的相关研究越来越多,但对更加深入的机制研究和对成分复杂的复方研究尚少,在今后的研究中,应将现代医学的研究方法与中医基础理论结合,更加系统深入的研究相关机制以及中药复方在防治皮肤光老化中的作用,发挥中药在对抗皮肤衰老领域的独特作用<sup>[68-71]</sup>。

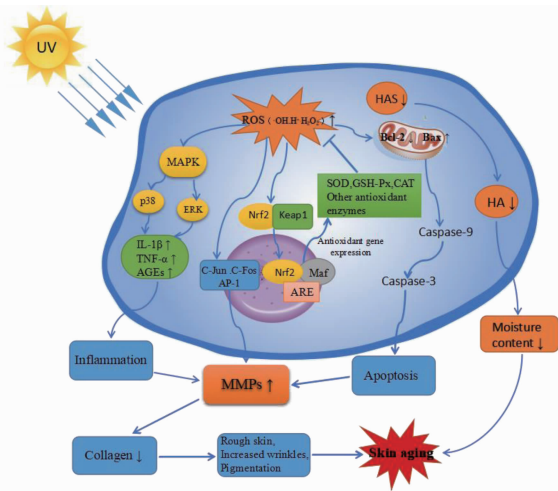


图 1 紫外线诱导光老化损伤机制

Fig.1 UV-induced photoaging damage mechanism

[参考文献]

[1] 苏跃,徐丽敏.光老化的中医药防治研究进展[J].中国美容医学,2011,20(7):1185-1187.  
 [2] 陈绍斐,马雨俐.中药对皮肤光老化防治作用的研究进展[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2008,7(1):57-60.  
 [3] 张余光,王炜,张涤生.皮肤衰老与延缓皮肤衰老方法的研究进展[J].实用美容整形外科,1995,6(2):75-80.

[4] 陈高敏,王顺春,王璐,等.中药植物多糖抗皮肤光老化的研究进展[J].南京中医药大学学报,2016,32(4):396-400.  
 [5] 吴斯敏,杨慧龄.紫外线引起皮肤光老化机制及防治的研究进展[J].医学综述,2018,24(2):341-346.  
 [6] 林芳,马良娟.金属蛋白酶在皮肤光老化信号通路中的研究进展[J].临床与病理杂志,2018,38(11):2502-2507.  
 [7] 王医林,邓丹琪.光老化及其机制[J].医学综述,2009,15(3):377-379.  
 [8] 刘媛,李福民,廖金凤,等.皮肤光老化机制研究进展[J].临床皮肤科杂志,2016,45(6):479-481.  
 [9] 洪梓德,莫志贤.中药抗肿瘤机制中的 11 种信号通路[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(21):205-218.  
 [10] Hsu Y C, Korivi M, LIN F Y, et al. Trans-cinnamic acid attenuates UVA-induced photoaging through inhibition of AP-1 activation and induction of Nrf2-mediated antioxidant genes in human skin fibroblasts [J]. J Dermatol Sci, 2018,90(2):123-134.  
 [11] Kim S Y, Lamichhane S, JU J H, et al. Protective effect of octylmethoxycinnamate against uv-induced photoaging in hairless mouse via the regulation of matrix metalloproteinases [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(7):e1836.  
 [12] Bae J S, HAN M, Shin H S, et al. Perilla frutescens leaves extract ameliorates ultraviolet radiation-induced extracellular matrix damage in human dermal fibroblasts and hairless mice skin [J]. J Ethnopharmacol, 2017, 195:334-342.  
 [13] JIA L T, CHEN S Y, YANG A G. Cancer gene therapy targeting cellular apoptosis machinery[J]. Cancer Treat Rev, 2012, 38(7):868-876.  
 [14] Aoki H, Kang P M, Hampe J, et al. Direct activation of mitochondrial apoptosis machinery by c-Jun N-terminal kinase in adult cardiac myocytes [J]. J Biol Chem, 2002,277(12):10244-10250.  
 [15] 严慧,邓丹琪,王金焕,等.蒿甲醚对紫外线照射后 HaCaT 细胞表达 Fas 和 Bcl-2 的影响[J].昆明医学院学报,2008,37(7):434-437.  
 [16] 张丽宏,傅云,廖建,等.甘草苷对 中波紫外线诱导人皮肤角质形成细胞凋亡的影响[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(6):96-101.  
 [17] 张丽宏,傅云,廖建,等.甘草次酸对 UVB 诱导 HaCaT 细胞光老化的保护作用及相关细胞因子的影响[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(23):129-133.  
 [18] 杨锐.熊果酸和山奈酚对 UVB 损伤 HaCaT 细胞的保护作用及机制研究[D].哈尔滨:黑龙江中医药大学,2017.

- [19] 王洁,何振兴,赵菊花,等. 绞股蓝总皂苷对光老化人皮肤成纤维细胞凋亡及 Caspase-3 信号通路的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(19): 3632-3635,3645.
- [20] 王继慧,张小卿,马月丹,等. 绞股蓝总皂苷对光老化人皮肤成纤维细胞 Caspase-3 信号通路的影响[J]. 中国全科医学,2014,17(18):2109-2114.
- [21] 王继慧,张小卿,马月丹,等. 绞股蓝总皂苷对光老化人皮肤成纤维细胞凋亡的影响[J]. 郑州大学学报:医学版,2014,49(2):194-197.
- [22] 陶冶,张小卿,马贤德,等. 绞股蓝总皂苷含药血清对光老化 HaCaT 细胞 NF- $\kappa$ B 通路的影响[J]. 安徽医科大学学报,2012,47(10):1178-1181.
- [23] 殷花,林忠宁,朱伟. 皮肤光老化发生机制及预防[J]. 环境与职业医学,2014,31(7):565-569.
- [24] 刘少英,孟祥璟,张祥奎,等. 皮肤光老化机制及抗光老化药物[J]. 生理科学进展,2018,49(4):265-269.
- [25] 董丽琴,王小平,蔡惠群,等. 中医药促进慢性创面愈合机制的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志,2018,27(16):1822-1824.
- [26] 杨锡彤,秦燕,王光明. MMPs 和 TIMPs 与肿瘤关系的研究进展[J]. 广东医学,2018,39(16):2538-2541.
- [27] 王晶晶,车雅敏,刘原君,等. 中波紫外线对角质形成细胞 MMP-1 及 TIMP-1 的影响[J]. 皮肤性病诊疗学杂志,2012,19(2):61-64.
- [28] 王晶晶,车雅敏,刘原君,等. 中波紫外线对角质形成细胞 MMP-9 及 TIMP-1 的影响[J]. 天津医药,2012,40(7):651-654.
- [29] 季德胜. 羊栖菜多糖分离纯化、结构鉴定及拮抗 UVB 辐射造成的皮肤光老化损伤研究[D]. 广州:华南理工大学,2017.
- [30] JING L, GUO J H, TU X L, et al. Tiron inhibits uvb-induced ap-1 binding sites transcriptional activation on MMP-1 and MMP-3 promoters by mapk signaling pathway in human dermal fibroblasts [J]. PLoS One, 2016,11(8):e0159998.
- [31] WANG Y, CHEN H, WANG W, et al. N-terminal 5-mer peptide analog P165 of amyloid precursor protein inhibits UVA-induced MMP-1 expression by suppressing the MAPK pathway in human dermal fibroblasts [J]. Eur J Pharmacol,2014,734(1):1-8.
- [32] 曹迪. 皮肤光老化 SD 大鼠模型的构建及 p38MAPK 通路的组织学表达[D]. 重庆:重庆医科大学,2016.
- [33] Ho J N, Lee Y H, Park J S, et al. Protective effects of aucubin isolated from *Eucommia ulmoides* against UVB-induced oxidative stress in human skin fibroblasts [J]. Biol Pharm Bull, 2005, 28(7):1244-1248.
- [34] 田己鑫. 桃叶珊瑚苷抗皮肤光老化作用机制研究[J]. 河南大学学报:医学版,2016,35(4):244-248.
- [35] 陈丽娟. 桃叶珊瑚苷通过 ROS/P38 通路抑制 UVA 诱导的 HSF 细胞凋亡机制研究[J]. 中药材,2016,39(11):2620-2623.
- [36] 刘大旭,高晓波,祁永华,等. 杜仲有效成分  $\beta$ -萘黄酮对 UVB 诱导人皮肤成纤维细胞光老化保护作用研究[J]. 中医药学报,2016,44(3):41-43.
- [37] 李建民,徐艳明,陈巧云,等. 杜仲抗 UVB 致 HaCaT 细胞光老化活性部位的初步筛选[J]. 中医药信息,2011,28(1):24-26.
- [38] 杨智荣,赵文树,李建民,等. 外用黄精制剂对小鼠衰老皮肤胶原纤维影响的实验研究[J]. 中医药学报,2005,33(4):42-43.
- [39] 王萍. 敦煌养颜面脂对光老化皮肤胶原纤维含量的影响[J]. 新中医,2009,41(4):98-100.
- [40] 佟佳馨. 桃红四物汤对 UV 辐射受损人真皮微血管内细胞 TGF- $\beta_1$  及其受体影响的实验研究[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2015.
- [41] 张宇,张小卿,吴景东,等. 桃红四物汤对光老化小鼠皮肤组织中 MMP-1、MMP-3、MMP-12、Smad-2 蛋白表达水平影响的实验研究[J]. 辽宁中医杂志,2015,42(10):2011-2014.
- [42] 张宇,曹南开,张小卿,等. 桃红四物汤对光老化小鼠皮肤组织中 MMP-1、MMP-3 mRNA 及血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 含量表达的影响[J]. 中华中医药学刊,2015,33(4):919-921.
- [43] 夏济平,毕志刚. 皮肤光老化机制研究进展[J]. 国际皮肤性病学期刊,2002,28(5):288-291.
- [44] 金星姬,程杉,陈周,等. 甘油三酯代谢对紫外线照射后 HaCaT 细胞的影响及机制研究[J]. 现代生物医学进展,2014,14(33):6454-6459.
- [45] 杨柳,王业秋,张宁,等. 黄芩素对 UVB 诱导 HaCaT 细胞光老化及相关 p38 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(16):139-144.
- [46] CHEN D K, DU Z Y, LIN Z R, et al. The chemical compositions of *Angelica pubescens* oil and its prevention of UV-B radiation-induced cutaneous photoaging [J]. Chem Biodiversity, 2018, 15(10): 105-112.
- [47] Misawa E, Tanaka M, Saito M, et al. Protective effects of Aloe sterols against UVB-induced photoaging in hairless mice [J]. Photodermatol Photoimmunol Photomed, 2017, 33(2):101-111.
- [48] 史飞,蔡庆,王毅侠,等. 红景天苷对 UVA/UVB 辐射的成纤维细胞中 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  mRNA 表达的影响[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2013,29(7):450-452.
- [49] 戚秀中,张田野,苏永华,等. 具有抗紫外线皮肤损伤作用的常用中药[J]. 中国美容医学,2010,19(11):

- 1728-1730.
- [50] 申梦洁. 红景天苷对 UVB 辐射损伤 HaCat 细胞增殖活性及内源性凋亡的影响[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2017.
- [51] 黄小忠, 管国强. 透明质酸生理功能及其应用研究进展[J]. 畜牧与饲料科学, 2015, 36(1): 21-25.
- [52] 刘少英, 孟祥瑞, 张祥奎, 等. 皮肤光老化机制及抗光老化药物[J]. 生理科学进展, 2018, 49(4): 265-269.
- [53] Papakonstantinou E, Roth M, Karakiulakis G. Hyaluronic acid: a key molecule in skin aging[J]. Derm Endocrinol, 2012, 4(3): 253-258.
- [54] 王璐, 李中平, 曹艳亚, 等. 沙参麦冬汤对皮肤光老化模型小鼠的保护作用[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(6): 1628-1631.
- [55] Jeong D, Lee J, Jeong S G, et al. Artemisia asiatica, ethanol extract exhibits anti-photoaging activity [J]. J Ethnopharmacol, 2018, 220: 57-66.
- [56] 倪庆纯, 郭健敏, 肖百全, 等. 两种中药组方对 D-半乳糖诱导的衰老模型小鼠皮肤的影响[J]. 中草药, 2012, 43(9): 1808-1813.
- [57] 王倩, 蔡念宁, 金力. 中药延缓皮肤衰老的研究现状[J]. 中国美容医学杂志, 2006, 15(2): 219-221.
- [58] 马卓飞, 郑莹, 林艳明. 中草药防治皮肤光老化机制研究现状[J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(1): 209-211.
- [59] 任颖朗. 龙须菜多糖结构表征及拮抗光老化免疫抑制研究[D]. 广州: 华南理工大学, 2017.
- [60] 唐庆. 紫外线、低温冷冻对人表皮 Langerhans 细胞影响[D]. 广州: 中山医科大学, 1999.
- [61] 李春雨, 张丽宏, 张宁, 等. 紫外线诱导皮肤光老化的形成机制[J]. 中国美容医学, 2009, 18(3): 416-419.
- [62] Hase T, Shinta K, Murase T, et al. Histological increase in inflammatory infiltrate in sun-exposed skin of female subjects: the possible involvement of matrix metalloproteinase-1 produced by inflammatory infiltrate on collagen degradation[J]. Br J Dermatol, 2000, 142(2): 267-273.
- [63] 王杰, 田刚, 韩中明. 复方刺五加提取液抗衰老作用研究[J]. 中国老年学杂志, 1998, 18(3): 170-171.
- [64] 薛德钧, 章明. 肉苁蓉抗衰老活性成分的研究[J]. 中国中药杂志, 1995, 20(11): 687-688.
- [65] 李春雨. 玉屏风散对老化皮肤免疫功能影响的实验研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2009.
- [66] 杨智荣, 李春雨, 张宁, 等. 玉屏风散对大鼠光老化皮肤 HYP 含量、LC 数量及形态的影响[J]. 中国美容医学, 2009, 18(7): 1009-1011.
- [67] 贡亚立, 夏立君, 蒋靖, 等. 外用玉屏风凝胶对皮肤慢性光老化小鼠模型 HaCaT 角蛋白 CK5 和 CK14 表达的影响[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2016, 30(9): 945-948.
- [68] 李伟, 陈丽娟, 王加志. 补肾益气中药抗皮肤光老化作用研究进展[J]. 中国美容医学, 2014, 23(13): 1122-1124.
- [69] 王璐, 杜沛, 陈高敏, 等. 中药抗皮肤光老化实验研究十年进展[J]. 中医文献杂志, 2015, 33(2): 64-68.
- [70] 赵敏玲. 中医药防治皮肤光老化的研究进展[J]. 中国美容医学杂志, 2012, 21(6): 1076-1078.
- [71] 张丽宏, 傅云, 廖建, 等. 中医药防治皮肤光老化研究进展[J]. 泸州医学院学报, 2017, 40(5): 515-518.

[责任编辑 周冰冰]