

天然活性成分抑制皮肤胶原蛋白流失的研究进展

胡楚娟, 王璐璐, 蒋建东, 李 瑞*

(中国医学科学院、北京协和医学院医药生物技术研究所, 北京 100050)

摘要: 皮肤是人体最大的器官, 也是人体抵抗外界侵害的第一道屏障。胶原蛋白是皮肤的重要组成部分, 皮肤胶原蛋白的流失不仅影响皮肤的美观, 同时损伤皮肤健康并影响正常功能的行使, 寻找延缓皮肤衰老与抑制胶原蛋白流失的方法具有重要意义。皮肤胶原流失的发生机制复杂、影响因素多样, 天然活性成分具有多靶点、多途径的特点, 在治疗皮肤胶原蛋白流失中具有独特优势。本文对皮肤中胶原蛋白流失的机制及天然活性成分通过促进胶原蛋白合成抗皮肤衰老的研究进展进行综述, 以为相关研究提供参考。

关键词: 胶原蛋白; 天然活性成分; 皮肤衰老; 线粒体

中图分类号: R966 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2025)02-0269-11

Research progress of natural bioactive products in resisting loss of skin collagen

HU Chu-juan, WANG Lu-lu, JIANG Jian-dong, LI Rui*

(Institute of Medicinal Biotechnology, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

Abstract: As the biggest tissue of human body, skin is the first barrier of resisting external aggression. Collagen is one of important parts of the skin, which could not only affect the aesthetics of skin, but also influence the health and normal function of skin. It is the great significance to find ways that could inhibit the loss of collagen. The mechanisms of the collagen degradation in skin are complex and multifaceted. Natural bioactive products have unique advantages in treating the loss of collagen, which have multi-targets and mechanisms. In this review, the mechanisms of skin collagen degradation are discussed, and the research progress of natural bioactive products in resisting skin aging through promoting collagen synthesis are reviewed, in order to provide references for futural research.

Key words: collagen; natural bioactive product; skin aging; mitochondria

随着生活水平的提高, 人们对于皮肤的美观与健康有了更高的追求; 而生态环境的改变、污染的加剧以及内源性衰老等因素都威胁着人类的皮肤健康。皮肤作为人体的第一道屏障, 对机体抵御外界侵害、维持内环境稳态具有重要意义。胶原蛋白又称胶原(collagen), 是皮肤的重要组成部分, 其含量是皮肤健

康的重要标志^[1]。胶原蛋白的减少和流失, 引起皮肤厚度变薄、弹性缺失、出现皱纹, 不仅影响美观, 也不利于皮肤发挥保护机体、维持机体稳态的功能。因此, 调节各类因素造成的胶原流失并促进皮肤中胶原蛋白的生成对于延缓皮肤衰老、防治皮肤问题具有重要意义。影响皮肤胶原生成和流失的因素较多且发生机制复杂, 植物或微生物来源的天然活性成分具有多靶点、多作用机制、安全性好的独特优势, 将天然活性成分用于延缓皮肤衰老、调节胶原蛋白的生成并抑制其流失具有重要的研究意义和经济价值。本文对影响皮肤胶原

收稿日期: 2024-09-06; 修回日期: 2024-10-30.

基金项目: 中国工程院战略研究与咨询项目 (2023-ZX-88); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (2022-12M-1-016).

*通讯作者 Tel: 86-10-63131808, E-mail: lirui2022@imb.cams.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2024-0871

蛋白生成和流失的分子机制,以及天然活性成分抑制皮肤衰老并促进皮肤胶原蛋白生成的研究进行综述,以期临床防治各类因素造成的皮肤胶原流失提供部分研究基础和启示。

1 皮肤的结构与功能

作为人体最大的器官,皮肤位于机体表层,通过物理屏障和免疫界面的形式保护身体免受外部环境的影响^[1]。皮肤主要由表皮层、真皮层与皮下组织构成(图1)^[2]。表皮层最外层的角质层主要由致密角质形成细胞连接而成,角质层下的各层由角化细胞、黑素细胞、朗格汉斯细胞等组成^[2],可防止外界各种不利于机体健康的因素(如物理、化学物质和病原微生物等)对机体造成损害^[3];真皮层以胶原纤维、弹性纤维、网状纤维等结缔组织为主体,由成纤维细胞、真皮树突细胞和肥大细胞等组成,为皮肤提供结构支撑并维持皮肤的强度和弹性,同时容纳毛发、腺体、血管和神经等其他组织^[4];皮下组织则可将皮肤固定在骨骼和肌肉的下层筋膜上,并通过胶原纤维、弹性纤维等松散结缔组织抵御物理冲击,同时能够作为机体能量代谢和脂肪酸储存的组织^[5]。与其他组织相比,皮肤的每一层都具有不同的结构和功能,对于维持机体稳态和内外环境的接触感知具有重要作用。近年研究表明,皮肤衰老反映并预示了其他组织器官衰老相关的功能失调,皮肤中的衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)的产生,影响了皮肤中免疫细胞、血管内皮细胞、神经细胞等细胞的衰老,并可进一步激活皮肤内的神经内分泌系统,进而造成免疫衰老与慢性炎症状态的形成^[6]。

真皮层中的成纤维细胞又称纤维母细胞,是胶原蛋白的重要分泌细胞。当成纤维细胞开始衰老,细胞增殖能力减弱,细胞功能退化,其分泌胶原蛋白的能力也随之下降。胶原蛋白是构成皮肤组织的主要蛋白质成分,其含量、形态、合成与代谢的能力与皮肤的健康密切相关。

胶原蛋白主要沉积在细胞外基质中,广泛存在于人体的各组织器官中^[7]。胶原蛋白由3条多聚肽链构成^[8]。在结构上,每条肽链上重复出现甘氨酸(Gly)-脯氨酸(Pro)-氨基酸残基(X)或Gly-X-羟脯氨酸(Hyp)结构并形成左手螺旋,各肽链之间在氨基酸残基的静电力等相互作用下构成右手螺旋,进一步形成被称为前胶原的稳定三股螺旋结构^[9,10]。前胶原在前胶原N蛋白酶和前胶原C蛋白酶的作用下切去N末端前肽及C末端前肽后形成原胶原,原胶原分子在依赖铜的赖氨酰氧化酶(lysyl oxidase)的作用下通过共价交联形成胶原蛋白的纤维状结构。目前证实人体中存在28种

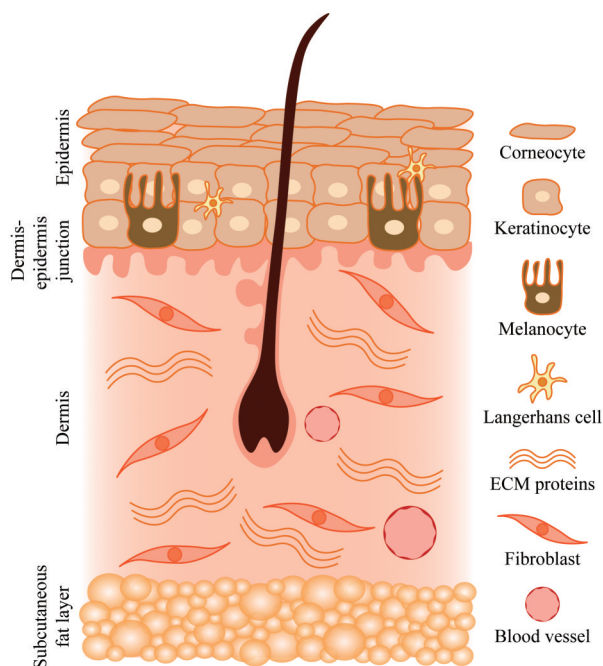


Figure 1 Illustration of skin. ECM: Extracellular matrix

胶原蛋白,广泛分布于皮肤、肌腱、血管、韧带、骨骼、软骨和肌肉等组织和器官中^[10],主要为I型、II型、III型和V型,前三者占人体胶原总含量的80%~90%^[11]。

真皮层大部分为无细胞成分的细胞外基质(extracellular matrix, ECM),胶原蛋白作为ECM的主要成分约占皮肤干重的75%^[12],对于维持皮肤拉伸能力与弹性具有重要作用。皮肤中所含的胶原主要为I型、III型和V型,其中I型胶原蛋白(collagen-1, COL-1)占皮肤中胶原蛋白总量的80%~90%,III型(collagen-3, COL-3)占8%~12%,V型则低于5%^[13],共同发挥维持皮肤结构形态、行使基本生理功能的作用。COL-1由异源三聚体组成,结构以甘氨酸-X-Y的形式存在(X、Y为任意氨基酸),具有2条 $\alpha 1$ 链和1条 $\alpha 2$ 链,分别由I型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链(collagen type I alpha 1 chain, COL1A1)与I型胶原蛋白 $\alpha 2$ 链(collagen type I alpha 2 chain, COL1A2)基因编码^[14]。新合成的具有三重螺旋结构的COL-1被分泌到真皮层细胞外空间,可与富含亮氨酸的小蛋白多糖等其他细胞外基质蛋白结合,形成规则排列的纤维状结构,即为COL-1蛋白束^[15],成为构成皮肤强度与弹性的“主力军”而维持皮肤的正常生理功能。

2 引起皮肤胶原蛋白流失的因素

充足的胶原蛋白是人体皮肤健康的表现,胶原蛋白的减少是皮肤老化、损伤的重要特征之一。内源性因素与外源性因素共同影响了皮肤的衰老^[16]。内源性老化与遗传、新陈代谢、激素、营养等内在因素或时间因素

有关,导致皮肤厚度降低、真皮-表皮交界处变薄、胶原蛋白和弹性蛋白流失,皮肤出现皱纹且弹性降低;紫外线与吸烟等外源性老化的特征主要以皮肤变厚、皱纹加深、弹性纤维呈现无定形状态及真皮层胶原蛋白碎片化为典型^[17]。皮肤出现皱纹、弹性降低的现象也是真皮层逐渐萎缩的结果。引起真皮层萎缩的主要机制则与真皮层中细胞外基质胶原蛋白的减少有关^[18]。

2.1 内源性因素及分子机制

机体免疫及内分泌功能随机体衰老而产生的变化称为内源性老化,随年龄增长而发生的自然衰老是最主要的内源性老化因素。皮肤的自然衰老主要体现在非暴露区域的改变^[19]。随着年龄增加,皮肤细胞的更新速度降低,胶原蛋白、弹性纤维逐渐减少。女性绝经前4年皮肤中胶原蛋白的含量可降低30%,此后以每年2%的速率持续下降^[20]。皮肤内源性老化的分子机制则与基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)家族蛋白的激活、转化生长因子- β (transforming growth factor-beta, TGF- β)/母对抗DPP同源物(small mothers against decapentaplegic, Smad)通路的抑制、线粒体功能障碍与糖化有关。

2.1.1 MMP家族蛋白激活 研究显示,胶原蛋白的整体水平下降,特别是COL-1、COL-3蛋白含量的降低,与成纤维细胞胶原蛋白合成的减少以及MMPs的增加有关。MMP家族是一类分泌型蛋白,在皮肤中主要由成纤维细胞和角质形成细胞产生并分泌,能够水解ECM中胶原纤维等蛋白质。参与皮肤老化的MMPs蛋白主要包括MMP-1、MMP-3以及MMP-9。其中MMP-1是引发胶原纤维裂解的主要蛋白酶。胶原被MMP-1分解后,进一步被MMP-3和MMP-9降解^[21]。MMPs受到特异性内源性金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, TIMPs)的调节,TIMPs可抑制MMPs的激活并调节ECM的降解、促进胶原蛋白合成^[18],对于维持皮肤胶原蛋白水平具有重要意义。

2.1.2 TGF- β /Smad通路的抑制 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)、磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositol-3 kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)、TGF- β /Smad、核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)等信号通路参与了成纤维细胞老化的调节^[22],并影响成纤维细胞胶原蛋白的合成。其中TGF- β /Smad通路在皮肤自然老化中具有重要意义,TGF- β 是属于转化生长因子超家族的细胞因子,同时也对角质形成细胞的生长产生抑制作用,并可作为真皮层组织的促坏死因子^[23]。在体内TGF- β 存

在4种受体,其中I型受体(TGF- β RI)和II型受体(TGF- β RII)是与信号转导直接关联的主要受体;III型受体和endoglin则为辅助受体,通过向I型或II型受体递送配体而参与信号转导过程。TGF- β 以latent TGF- β (L-TGF- β)的无活性形式分泌,经蛋白水解酶水解后转变为活化的TGF- β ^[23]。TGF- β 在体内有3种亚型,分别为TGF- β 1、TGF- β 2与TGF- β 3。在人体的体细胞中,TGF- β 1占比在90%以上且活性最强,具有广泛的作用,参与调节细胞的增殖分化^[24],对于皮肤而言则能够促进ECM成分的合成^[25]。Smad是TGF- β 1的重要下游信号分子,可分为受体调节型(Smad1、2、3、5、8)、共同受体型(Smad4)与抑制型(Smad6、7)。受体调节型Smad是TGF- β 受体的直接底物,参与特异性信号传递;共同受体型Smad则为TGF- β 家族的共同受体,抑制型Smad则可与TGF- β 竞争性地结合TGF- β RI,进而发挥负调节作用^[26]。在胞外,活化的TGF- β 1与TGF- β RII结合并磷酸化TGF- β RI,TGF- β RII与TGF- β RI形成复合体后进一步活化TGF- β RI的胞内段激酶,进而磷酸化Smad2与Smad3^[23];磷酸化的Smad2、Smad3可与Smad4结合并转运至细胞核,这一复合体中的Smad3组分可直接与特定的基因启动子(如COL-1与TIMPs)结合并启动转录^[27],从而促进COL-1的合成,同时减少COL-1的降解。TGF- β 1信号同时能够激活Smad7,Smad7可通过抑制Smad2、Smad3的磷酸化以及阻止Smad2、3与Smad4形成复合物而发挥TGF- β 抑制剂的作用^[23,28]。在自然衰老过程中,老化的真皮成纤维细胞体积减小、细胞机械力下降,进而TGF- β RII、TGF- β RI和Smad3基因表达发生下调(图2)。TGF- β 1/Smad3信号通路的抑制导致成纤维细胞COL-1合成减少,而由MMP-1诱导的COL-1降解却增加^[29],加速胶原流失而促进老化。

2.1.3 氧化应激 活性氧(reactive oxygen species, ROS)是一类由氧组成或含氧的物质,常见的ROS包括超氧阴离子($\cdot\text{O}_2^-$)、过氧化氢(H_2O_2)、高活性羟基自由基($\cdot\text{OH}$)等^[30],多由线粒体有氧呼吸电子传递链产生,在生理活动中积累并引起氧化应激。当ROS产生的损伤积累超过了机体抗氧化系统的修复能力,可导致蛋白质、核酸和脂质损伤,是除遗传因素外导致内源性老化的主要原因之一^[31,32]。ROS使蛋白质氧化,发生羰基化反应,累积的羰基化合物加重了细胞修复系统的负担,导致了更多异常蛋白质的积累。DNA在ROS的诱导下突变产生8-oxo-2'脱氧鸟苷,能够与腺嘌呤和胞嘧啶结合,诱导GC转变为TA;同时ROS能够诱导脂质过氧化,产生维持细胞衰老水平的2-羟基壬烯醛^[33]。此外,ROS可通过活化MAPK和激活c-Fos

原癌基因蛋白 (c-Fos proto-oncogene protein, c-Fos) 和 c-Jun 氨基端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, c-Jun) 组成的异源二聚体活化蛋白 1 (activator protein-1, AP-1) 来诱导 MMPs 的合成。AP-1 也可下调 TGF- β RI 与 TGF- β 的特异性结合, 抑制 TGF- β /Smad 信号通路, 进而抑制编码 COL-1、COL-3 前体的 COL3A1 和 COL1A1 基因的转录^[34], 导致 ECM 中胶原蛋白合成减少、降解增加, 促成并加剧皮肤皱纹的形成^[2]。ROS 还可调控磷脂酰肌醇 3,4,5-三磷酸 (phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate, PIP3) 使其去磷酸化, 在细胞中保持较高水平, 激活 PI3K/AKT 通路并促进成纤维细胞老化^[35]。此外, 高水平的 PIP3 激活 PI3K/AKT 诱导了还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶的表达和活性增强^[36], NADPH 氧化酶可在质膜上产生超氧化物等 ROS 成分并释放, 建立起细胞内产生 ROS 的自我循环, 加速了成纤维细胞的衰老。

2.1.4 线粒体功能障碍 与正常细胞相比, 衰老细胞通常具有较多的线粒体^[37]。在正常情况下, 受损的线粒体可以通过自噬清除; 而当皮肤细胞衰老后, 线粒体特异性自噬减少, 功能异常或衰老受损的线粒体积累, 导致 ROS 的生成增多^[38]。ROS 的增加又加剧了线粒体等细胞器的损伤, 与皮肤细胞的衰老水平呈正反馈调节。同时, 线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 易受到 ROS 的影响。mtDNA 外部缺乏组蛋白保护且损伤修复机制较为简单, 更易受到氧化应激的影响而造成 mtDNA 损伤。当 ROS 产生过多, 超出细胞的抗氧化能力时, mtDNA 易发生广泛缺失^[39], 影响电子传递链和氧化磷酸化过程, 进而影响 ATP 的产生, 最终导

致细胞衰老。研究发现, 氧化应激损伤的皮肤原代细胞及衰老小鼠皮肤中 mtDNA 与线粒体融合标志物均有所增加^[40], 使用抗氧化剂干预后, 线粒体功能得到恢复, 同时皮肤胶原蛋白的含量也有所上升。这表明衰老造成的线粒体功能障碍与 mtDNA 的突变参与调节皮肤胶原的流失与衰老 (图 2)。

线粒体移植技术已被证明可用于修复辐射损伤^[41,42]。Wu^[43]利用印章注射的方式将 Pep-1 肽修饰的线粒体注射进老年小鼠皮肤, 能够增加皮肤中真皮层胶原蛋白、生长期毛囊数量, 证明线粒体移植对于恢复衰老及脱发等相关症状具有良好效果。

2.1.5 糖化 糖化是还原糖与生物大分子如蛋白质、核酸、脂质等带有末端氨基的分子之间发生的非酶促反应^[44], 是一种自发且不可逆的反应。随着时间推移, 体内糖基化产生的高级糖化终产物 (advanced glycation end products, AGEs) 在真皮层的 ECM 中累积, 导致 ECM 中的胶原蛋白被葡萄糖丙烷等 AGEs 交联而无法被胶原蛋白酶降解, AGEs 随之进入真皮并在真皮中积聚^[45], 诱导皮肤成纤维细胞衰老凋亡同时增加 MMPs 生成, 表现为皮肤硬度增加、弹性下降, 最终导致皮肤功能受到破坏^[2,44,46]。

2.2 外源性因素及分子机制

外源性因素导致的皮肤损伤机制与内源性因素大体相同, 但外界因素又能通过特殊途径加剧皮肤损伤。

2.2.1 紫外线光损伤 在外源性因素中, 紫外线 (ultraviolet, UV) 造成的光损伤是影响皮肤老化的主要因素。紫外线辐射根据波长不同可分为 UVA (415~315 nm)、UVB (315~280 nm) 和 UVC (200~280 nm), UVA 与 UVB 能够不同程度地穿透皮肤, 造成皮肤细胞

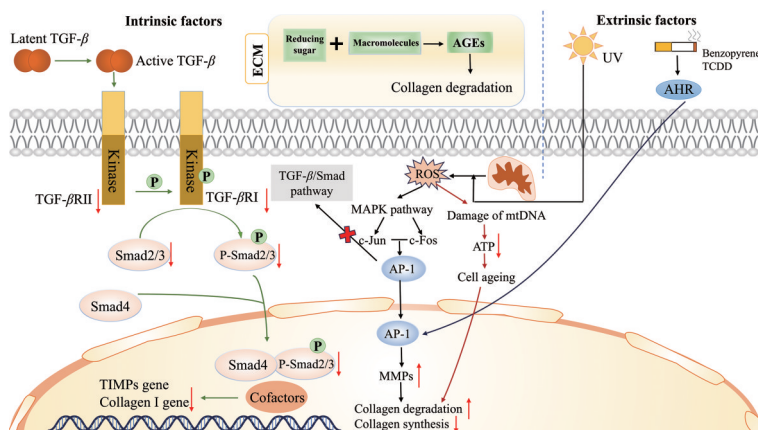


Figure 2 The factors of collagen degradation. TGF- β : Transforming growth factor-beta; Smad: Small mothers against decapentaplegic; AGEs: Advanced glycation end products; ROS: Reactive oxygen species; MAPK: Mitogen-activated protein kinases; c-Jun: c-Jun N-terminal kinase; c-Fos: c-Fos proto-oncogene protein; AP-1: Activator protein-1; mtDNA: Mitochondrial DNA; TIMPs: Tissue inhibitor of matrix metalloproteinases; MMPs: Matrix metalloproteinases; UV: Ultraviolet; TCDD: 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin; AHR: Aryl hydrocarbon receptor

损伤^[47],其中95%为UVA射线,5%为UVB射线。UVA射线波长较长,具有较强的穿透能力,能够渗透至皮肤的真皮层。短期的伤害包括黑色素沉积,长期照射造成的损伤主要与ROS积聚在皮肤中有关^[23],其引起的氧化应激可造成真皮层胶原蛋白和弹性纤维的减少和断裂,导致深层皱纹、皮肤松弛。UVB射线波长较短,穿透能力较弱但具有较强的诱变能力。大部分UVB可被皮肤表皮层吸收,少部分穿透皮肤表层到达真皮浅层。短期伤害包括晒伤、红斑,促进黑色素形成后可直接被DNA分子吸收,长期接触UVB易导致DNA发生损伤及突变,并激活AP-1和NF- κ B等转录因子,进一步降低TIMPs的转录水平^[48]。在皮肤光老化过程中,TGF- β /Smad通路被抑制,MMPs过量表达,并且中性粒细胞向皮肤聚集使促炎因子大量释放,进一步促进了MMPs的表达^[49],胶原蛋白逐渐降解,进而导致ECM结构功能被破坏^[50]。

2.2.2 吸烟 大量流行病学研究表明,吸烟与皮肤老化之间存在密切联系^[51]。烟草烟雾中含有3 800多种成分,其中水溶性提取物能刺激皮肤成纤维细胞产生氧化应激,显著影响胶原蛋白的生物合成;此外,烟草烟雾的己烷提取物含有苯并芘、2,3,7,8-四氯二苯并对二噁英(2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin, TCDD)等水不溶性多环芳烃,能够激活成纤维细胞与角质形成细胞芳烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AHR),进而诱导MMPs的表达,导致皮肤过早老化与永久性损伤^[52]。TCDD等成分还有可能激活皮肤中的黑色素细胞及转移能力强的黑色素瘤细胞表达AHR,增加这些细胞的MMPs表达,对皮肤外观产生负面影响的同时也增加癌症发生的风险^[53]。

3 天然活性成分抑制皮肤胶原流失研究进展

皮肤损伤与胶原蛋白减少是一个复杂的生物学过程,除了胶原合成减少、降解增加、MMPs过度表达等分子机制,也与细胞内如氧化应激、DNA损伤、细胞自噬等多种反应密切相关。植物和微生物来源的天然产物化学结构丰富、生物活性多样,在心血管、抗感染、代谢性疾病等的治疗中发挥了重要作用。我国天然药物研究历史悠久,天然活性成分在多种慢性疾病的治疗中所表现出的以多靶点为特点的“负熵”作用机制为抗衰老药物研究提供了启示^[54]。从天然产物中寻找调节胶原蛋白生成与降解并抑制皮肤细胞衰老的活性成分具有显著的经济效益和社会效益,为此,相关研究日渐广泛和深入(表1)^[55-72]。

3.1 黄酮

黄酮类化合物是具有2-苯基色原酮为母核而衍生的一类化合物,是植物为抵抗病原菌入侵、紫外线辐射

和物理损伤等胁迫行为而产生的一类次生代谢产物^[73]。竹叶黄酮由竹叶中分离提取,主要活性成分为4种碳糖苷类黄酮,研究发现UVB照射小鼠背部皮肤形成光损伤,经竹叶黄酮处理后小鼠背部皮肤表皮厚度趋于正常,MMP-3的表达被抑制,胶原纤维含量增加^[55]。鸢尾黄素是一种异黄酮类化合物,是鸢尾提取物的主要成分,Choo等^[56]利用角质形成细胞与皮肤成纤维细胞,模拟内源性或外源性压力造成皮质醇分泌过多导致的皮肤受损,鸢尾黄素能够恢复由皮质醇诱导的COL-1水平的降低与COL1A1表达水平的下降,其机制可能为阻断糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)的激活。圣草酚是一种存在于芸香科柑橘属植物中的类黄酮,研究发现经过圣草酚预处理可减少UVA诱导的MMP-1在角质形成细胞与皮肤成纤维细胞中的表达,同时通过抑制ROS形成来减少UVA照射的皮肤细胞中TIMP-1和COL-1蛋白表达的损失,促进皮肤细胞与ECM中胶原蛋白的合成^[57]。

3.2 酚酸

酚酸是一类含有酚环的有机酸,是在药用植物中广泛分布的芳香类次生代谢产物。在UVB诱导的无毛Balb/c小鼠皮肤光损伤模型中,研究人员发现人参酚酸可通过抑制编码MMP-1、MMP-2和MMP-9基因的表达来减少胶原纤维降解,维持ECM正常稳态及功能,减轻UVB照射后出现的皮肤干燥、厚度改变^[58]。丹酚酸B是从唇形科植物丹参中分离得到的一种水溶性酚酸,Meng等^[59]利用皮肤成纤维细胞-真皮微血管内皮细胞体外模型验证丹酚酸B影响胶原合成的机制,发现丹酚酸B上调了皮肤成纤维细胞的COL-1、COL-3的表达水平,降低MMP-1的表达,此外还可通过调节皮肤微循环,特别是微循环因子一氧化氮(NO)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)来促进皮肤成纤维细胞的胶原合成。羟基化肉桂酸酯衍生物咖啡酸(caffeic acid, CA)、芥子酸(sinapic acid, SA)对皮肤成纤维细胞具有更强的抗紫外线光损伤的细胞保护作用,研究发现CA、SA能够抑制UVB光损伤后皮肤成纤维细胞的MMP-1表达水平,增加总胶原蛋白分泌量,其机制可能与抑制UVB激活的MAPKs级联反应有关,抑制细胞外信号调节激酶1/2(extracellular signal-regulated kinase-1/2, ERK1/2)、p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38)和c-Jun通路的活化,下调AP-1的活性进而抑制MMP-1表达、ROS产生和总胶原降解,发挥其对于皮肤的保护作用^[60]。

3.3 皂苷

皂苷分为三萜皂苷与甾体皂苷两大类。山茶花是

Table 1 Types and mechanisms of natural active ingredients that inhibit reduction of skin collagen. GR: Glucocorticoid receptor; TIMP-1: Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1; COL: Collagen; NF- κ B: Nuclear factor kappa-B; IL-6: Interleukin-6; p-EGFR: Phosphorylated epidermal growth factor receptor; COX-2: Cyclooxygenase-2

| Type | Ingredient | Mechanism of action | Reference |
|----------------|---|---|-----------|
| Flavone | Bamboo leaf flavonoids | Inhibit MMP-3 expression, increase collagen fiber content | [55] |
| | Irigenin | Block the GR | [56] |
| | Eriodictyol | Inhibit the production of ROS and upregulate the expression of TIMP-1 | [57] |
| Phenolic acid | Meyer phenolic acid | Inhibit the expression of MMP-1, MMP-2 and MMP-9 | [58] |
| | Salvianolic acid B | Upregulate the expression of COL-1, COL-3, downregulate the expression of MMP-1 | [59] |
| | Caffeic acid and sinapic acid | Inactivate of the MAPKs/NF- κ B signaling pathway, downregulate the activation of AP-1, reduce the expression of MMP-1 | [60] |
| Saponin | Camellioside A | Inhibit the production of AP-1 and MMP-1 | [61] |
| | Ginsenoside Rk1 | Inhibit the expression of MMP-3 and MMP-9, stimulate the production of COL-1 and COL-3 | [62] |
| | Ginsenoside C-Mx | Alleviate the production of ROS and MMP-1, IL-6 expression, accelerate TGF- β /Smad and procollagen type I secretion | [63] |
| Polysaccharide | Peach gum polysaccharide | Inhibit the expression of MMP-1 and MMP-3 | [64] |
| | <i>Dendrobium officinale</i> polysaccharide | Upregulate signal transduction of TGF- β /Smad pathway, reduce MMP-1, MMP-3 expression | [65] |
| | <i>Saussurea medusa</i> Maxim. polysaccharide | Elevate the level of hydroxyproline, reduce the expression of p-EGFR, c-Jun, c-Fos and MMP-1 | [66] |
| Alkaloid | Higenamine | Attenuate the expression of MMP-1 and inhibit the degradation of elastic fiber and collagen | [67] |
| | Theophylline | Upregulate the expression of COL-1 and COL-3 mRNA, decrease MMP-2 and MMP-9 mRNA levels | [68] |
| | Trigonelline | Inhibit the degradation of procollagen and downregulate the expression of MMP-1, MMP-9 | [69] |
| Polyphenol | Resveratrol | Reduce the expression of MMPs by inhibiting the ROS-mediated MAPK and COX-2 signaling pathways | [70] |
| Polypeptide | Peptides from the oyster protein hydrolysates | Reduce the MMP-1 expression and upregulate the expression of TGF- β | [71] |
| Vitamin | Vitamin-C | Accelerate the COL-1, COL-3 mRNA levels | [72] |

一种具有药用价值的植物, 研究发现其中分离出的三萜皂苷山茶苷 A (CMDA) 能够逆转 UVA 照射造成的角质形成细胞 MMP-1 的产生和前胶原蛋白 I α 1 的释放减少。CMDA 还能够对 MAPK 信号的激活产生抑制作用, 抑制 p38、MAPK 和 ERK 的磷酸化, 抑制 AP-1 转录因子的形成进而抑制 MMP-1 的产生, 减少胶原蛋白的降解^[61]。Liu 等^[62]通过在角质形成细胞、Balb/c 裸鼠上建立 UVB 损伤模型, 发现人参皂苷 Rk1 在体内和体外模型上均能刺激 COL-1、COL-3 的分泌, 其机制可能与人参皂苷 Rk1 抑制 MMP-3、MMP-9 表达有关。人参皂苷 C-Mx 是一种从三七茎叶中分离得到的皂苷类化合物, 研究表明人参皂苷 C-Mx 可减少 UVB 诱导的细胞内 ROS 的产生, 抑制 MMP-1 和白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 的表达, 同时促进 I 型前胶原的分泌, 并通过激活 TGF- β /Smad 通路而抑制 Smad7 的表达, 逆转 UVB 诱导的前胶原合成减少^[63]。

3.4 多糖

多糖根据其组成可分为同多糖或杂多糖, 并且具有带电 (酸性和碱性) 或不带电 (中性) 性质。大量研

究证实, 天然植物多糖对皮肤光老化损伤具有良好的保护作用^[64]。由于结构复杂, 部分种类多糖在高温等环境因素下不稳定而产生不利于生物利用的变化, 因此人们通常将多糖结构进行修饰以提高其药效^[65]。桃胶多糖主要由甘露糖、葡糖醛酸、半乳糖、木糖和阿拉伯糖组成, Yang 等^[64]研究发现其能够显著降低角质形成细胞 UVB 损伤模型中 MMP-1、MMP-3 表达, 抑制胶原的降解。桃胶多糖还可促进小鼠皮肤光损伤模型中皮肤胶原纤维的修复, 皮肤组织中 MMP-1、MMP-3 含量均有所下降。铁皮石斛多糖 (DOP) 是铁皮石斛中一种重要的功能性成分, 经德氏乳杆菌保加利亚亚种发酵后降解为低分子量的多糖 (FDOP)。研究表明 DOP、FDOP 均能上调 TGF- β /Smad 通路相关基因的表达, 提高皮肤成纤维细胞 COL-1、COL-3 的表达, 并显著抑制 UVA 损伤后皮肤成纤维细胞中 MMP-1、MMP-3 的表达, 进而抑制 ECM 中胶原蛋白的降解, 维持 ECM 的支撑保护等作用。相较于 DOP, FDOP 对于 UVA 光损伤模型下的人皮肤成纤维细胞的保护作用显著增强^[65]。水母雪莲多糖是菊科高原生草本植物水母雪莲

的有效成分之一, Guo 等^[66]联合使用 UVB 照射与注射 D-半乳糖建立小鼠皮肤损伤模型, 使用水母雪莲多糖干预后, 小鼠皮肤老化损伤程度减轻, 胶原蛋白的特征氨基酸羟脯氨酸含量上升, 磷酸化表皮生长因子受体 (phosphorylated epidermal growth factor receptor, p-EGFR)、c-Jun、c-Fos 下调, MMP-1 表达降低; Masson 染色后发现相较于模型组, 给药组小鼠皮肤厚度趋于正常, 胶原纤维和弹性纤维排列整齐, 表明水母雪莲多糖对于皮肤损伤具有保护作用。

3.5 生物碱

天然来源的生物碱是一类含氮的有机化合物, 具有多种生物活性, 根据化学结构的不同可分为异喹啉类、有机胺类、萜类、吡啶类等。去甲乌药碱是来自于乌头属植物的天然生物碱, Kim 等^[67]利用去甲乌药碱干预细粉尘致角质形成细胞老化模型, 发现去甲乌药碱能够抑制 MMP-1 表达从而减少胶原蛋白与弹性纤维的降解。Bertolini 等^[68]将茶碱作用于体外培养的人皮肤组织, 发现茶碱能够增加组织中 COL-1、COL-3 mRNA 的表达, 同时下调 MMP-1、MMP-9 mRNA 的表达, 促进胶原蛋白合成的同时抑制其降解, 对于维持 ECM 稳定性具有积极作用。葫芦巴碱是药用植物葫芦巴的有效成分之一, 研究人员建立了 UVB 致 Balb/c 小鼠皮肤光损伤模型, 发现局部应用葫芦巴碱减少了小鼠皮肤中前胶原的降解, 恢复了其合成, 同时下调 MMP-1、MMP-9 表达, 抑制胶原蛋白的降解, 表明葫芦巴碱对于 UVB 引起的皮肤光损伤具有保护作用^[69]。

3.6 其他

除了上述黄酮类、酚酸类、皂苷类、多糖类及生物碱类化合物, 天然产物中的其他活性成分同样具有延缓皮肤衰老抑制皮肤胶原流失的作用, 如多酚类、多肽类及维生素类等。多酚是一种存在于植物中的多元酚化合物, 其特征是具有多个羟基和两个及以上的苯基官能团。白藜芦醇 (Res) 又称 3,4,5-三羟基二苯乙烯, 是一种多酚类植物抗毒素。研究发现, Res 对 UVB 诱导的角质形成细胞和 ICR 小鼠皮肤的光老化具有保护作用, 通过抑制 ROS 介导的 MAPK 和环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 信号通路来减少 MMP-1、MMP-3、MMP-9 的表达, 从而抑制小鼠皮肤中的胶原蛋白流失^[70]。天然胶原多肽源于动物机体的皮肤、骨骼、韧带及角膜等组织, 大部分具有较好的生理活性与独特的仿生学优势, 常用于改善皮肤状况。牡蛎蛋白水解物多肽 (Ops) 能够显著降低 UVB 照射造成的小鼠皮肤中 MMP-1 的生成, 减少胶原蛋白与弹性纤维的降解, 同时增加 TGF- β 蛋白的表达促进胶原蛋白合成^[71]。维生素 C 是一种水溶性维生素, 广泛存在于植

物组织中, 对于人体生理活动的正常进行至关重要。维生素 C 是胶原蛋白合成过程中脯氨酰羟化酶 (稳定胶原蛋白分子) 和赖氨酰羟化酶 (产生结构强度交联) 两种酶的必要辅助因子^[74], 外用维生素 C 可促进人体皮肤 COL-1、COL-3 mRNA 的表达, 增加人体皮肤组织胶原蛋白的合成^[72]。

天然活性成分在促进皮肤胶原生成、减轻皮肤损伤方面具有独特优势。然而, 这些成分的不稳定性及透皮吸收效果较为有限的特点限制了其临床应用。因此, 提高天然产物稳定性、延长作用时间、促进吸收的方法成为开发新型药物的可行方式。目前, 利用纳米技术是提高天然产物溶解度、稳定性、延长药物作用时间的主要方法。Zhang 等^[75]将 Res 装载入纳米脂质体 (nano liposome, NLP), 制备成具有高透皮递送效率的白藜芦醇纳米脂质体透皮递送系统 (Res-NLPs), 有效改善了 Res 的透皮渗透度和药物作用时间, 增强了细胞对 Res 的摄取, 提高了 Res 的抗氧化能力, 抑制了 MMP-1、MMP-3 的分泌, 从而促进 COL-1、COL-3 的合成, 增强了 Res 抗皮肤衰老的效果。C-藻蓝蛋白 (C-PC) 是一种从螺旋藻中提取的光合蛋白, Zhou 等^[76]采用油包固体 (S/O) 纳米分散技术将其制备为纳米分散体, 增加蛋白质药物对皮肤的渗透, 帮助亲水性蛋白质分子在制剂中油相的辅助下有效地穿透皮肤的疏水角质层。C-PC 制备为纳米分散体后, 抑制 UVB 诱导的表皮增厚, 增加小鼠皮肤中羟脯氨酸含量, 降低 MMP-1、MMP-3 和 MMP-9 表达的效果显著提升。二醇型人参皂苷在抗皮肤衰老方面具有显著功效, 但其极性大、透皮性能差、皮肤滞留量低的特点限制了其在经皮给药方面的应用。研究人员以 W/O 纳米乳作为载体制备人参皂苷纳米乳, 显著增强了二醇型人参皂苷对于小鼠皮肤的渗透性, 延长了其在皮肤组织中的滞留时间, 提高了二醇型人参皂苷的作用效果。二醇型人参皂苷纳米乳可通过上调 TIMP-1 和 TIMP-2, 下调 MMP-1 来抑制皮肤内胶原蛋白分解, 提高皮肤中胶原蛋白含量, 从而起到抗皮肤衰老的功效^[77]。

4 总结与展望

皮肤对于维持机体的稳态具有重要意义, 胶原蛋白流失对皮肤的美观、健康与功能产生多种不利影响。目前, 临床中使用的抗皮肤衰老的手段主要包括外用与内服。外用手段包括物理化学手段与外用药物, 理化手段如微创手术、单极射频、激光治疗。外用药物多开发为面膜、乳剂等产品, 如 Zhu 等^[78]开发的人参抗衰老面膜在临床功效测试中表现出增加皮肤弹性、减少皱纹产生的功效。内服药物中, 服用视黄醇、透明质酸等药物均能提高受试者皮肤中的胶原含量^[79], 作为中

药复方的养颜驻颜口服液、葆青口服液、养颜青蛾丸等同样在临床试验中表现出改善皮肤衰老状态的作用^[80]。我国天然药物资源丰富,众多已上市中药类药物具有巨大的创新研究潜力,天然活性成分作用机制多样的独特优势为开发安全有效的新型抗皮肤衰老药物提供了可能。虽然在应用中仍存在生物利用度较低、稳定性欠缺的问题,但递送系统的设计与应用为提升药效提供了新的思路,也成为开发新型药物的重要方向。

当前,促进皮肤胶原生成的物理化学手段发展迅速。在研究天然活性成分单独发挥药物治疗的同时,也应关注将其他医疗手段与药物治疗相结合,实现联合使用、共同起效、增强疗效的作用。此外,将天然活性成分应用于缓解其他医疗手段的不良反应也是值得探索的方向。但是在天然产物的使用中,药物的安全性同样是不可忽视的,部分天然活性成分也会对皮肤产生不利影响。如部分线性呋喃香豆素类成分具有光毒性,在UVA的辐射下光毒性增强,造成皮肤出现瘙痒、红斑等病理状态^[81,82];银杏酚酸等漆酚酸类成分能够引起接触性皮炎,接触者常出现红斑、丘疹、皮肤破损等皮损^[83];此外,也要注意药物的作用浓度,如茶多酚具有抗皮肤过敏的功效,但当其浓度超过 $6\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 时显示出一定的皮肤刺激性^[84]。多数天然活性成分具有温和有效、毒副作用小的特点,但在使用时也要注意使用的种类、剂量与时间,并进一步进行深入成分的毒理学研究,为使用的安全性提供保障。

作为细胞的动力工厂,线粒体功能障碍对于皮肤衰老、胶原蛋白的流失有重要影响,改善线粒体功能进而抑制皮肤衰老及胶原流失的方法具有可行性。寻找能够改善线粒体功能(如改善线粒体膜电位、促进ATP生成、提升线粒体生物合成)的天然活性成分,研究其对减轻皮肤细胞衰老状态、抑制胶原流失方面的作用和机制,可以为开发新型抗皮肤衰老药物提供研究基础。在后续通过调节线粒体功能抑制皮肤衰老的研究中,可基于传统的细胞和动物模型明确药效,结合新型药物筛选模型(如三维皮肤重组模型、3D生物打印皮肤组织^[85,86]),进一步明确天然活性成分调控线粒体功能、改善胶原含量的机制,探索新型给药方式,进而提升天然活性成分改善线粒体功能、抑制皮肤衰老的针对性及作用效率。

作者贡献: 胡楚涓负责文献检索、图片制作及综述撰写;王璐璐对综述内容给予了指导和修改;李瑞负责构建综述框架,并指导论文写作及整体修改;蒋建东指导论文写作,并对综述进行最终审核。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

References

- [1] Xu Z, Chen D, Hu Y, et al. Anatomically distinct fibroblast subsets determine skin autoimmune patterns [J]. *Nature*, 2022, 601: 118-124.
- [2] Bonté F, Girard D, Archambault JC, et al. Skin changes during ageing [J]. *Subcell Biochem*, 2019, 91: 249-280.
- [3] Chen JQ, Liang BH, Li HP, et al. The research progress in the stratum corneum structure and function [J]. *J Diagn Ther Derm Venereol* (皮肤性病诊疗学杂志), 2020, 27: 53-56.
- [4] Thulabandu V, Chen D, Atit RP. Dermal fibroblast in cutaneous development and healing [J]. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*, 2018, 7: e307.
- [5] Alexander CM, Kasza I, Yen CL, et al. Dermal white adipose tissue: a new component of the thermogenic response [J]. *J Lipid Res*, 2015, 56: 2061-2069.
- [6] Franco AC, Aveleira C, Cavadas C. Skin senescence: mechanisms and impact on whole-body aging [J]. *Trends Mol Med*, 2022, 28: 97-109.
- [7] Bai L, Wang Y, Tian XJ, et al. Potential of collagen peptide to improve skin and the countermeasures to improve its bioavailability [J]. *Chin J Tissue Eng Res* (中国组织工程研究), 2023, 27: 3382-3390.
- [8] Ricard-Blum S. The collagen family [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2011, 3: a004978.
- [9] Van Doren SR. Matrix metalloproteinase interactions with collagen and elastin [J]. *Matrix Biol*, 2015, 44-46: 224-231.
- [10] Liu XD, Li K, Zhang JX, et al. Progresses on study of collagen [J]. *Life Sci Res* (生命科学研究), 2016, 20: 542-547.
- [11] Li GY. Types and structural characteristics of collagen [J]. *Chin Leather* (中国皮革), 2002, 17: 20-21.
- [12] Narayanan AS, Page RC, Swanson J. Collagen synthesis by human fibroblasts. Regulation by transforming growth factor-beta in the presence of other inflammatory mediators [J]. *Biochem J*, 1989, 260: 463-469.
- [13] Shin JW, Kwon SH, Choi JY, et al. Molecular mechanisms of dermal aging and antiaging approaches [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 2126.
- [14] Naomi R, Ridzuan PM, Bahari H. Current insights into collagen type I [J]. *Polymers*, 2021, 13: 2642.
- [15] Rittié L, Fisher GJ. UV-light-induced signal cascades and skin aging [J]. *Ageing Res Rev*, 2002, 1: 705-720.
- [16] Tobin DJ. Introduction to skin aging [J]. *J Tissue Viability*, 2017, 26: 37-46.
- [17] Matsui MS, Pelle E, Dong K, et al. Biological rhythms in the skin [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17: 801.
- [18] Kohl E, Steinbauer J, Landthaler M, et al. Skin ageing [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011, 25: 873-884.
- [19] Xu XQ, Cheng H, Yang S. Update of the study of endogenous skin senescence [J]. *Chin J Leprosy Skin Dis* (中国麻风皮肤病

- 杂志), 2022, 38: 334-337.
- [20] Zouboulis ChC. Intrinsic skin aging. A critical appraisal of the role of hormones [J]. *Hautarzt*, 2003, 54: 825-832.
- [21] Brennan M, Bhatti H, Nerusu KC, et al. Matrix metalloproteinase-1 is the major collagenolytic enzyme responsible for collagen damage in UV-irradiated human skin [J]. *Photochem Photobiol*, 2003, 78: 43-48.
- [22] Xu YF, Wang C, Zhang ZJ, et al. The relationship between the molecular mechanism of fibroblast aging and skin aging and research progress [J]. *Chin J Aesthetic Med (中国美容医学)*, 2023, 32: 199-202.
- [23] Ke Y, Wang XJ. TGF-beta signaling in photoaging and UV-induced skin cancer [J]. *J Invest Dermatol*, 2021, 141: 1104-1110.
- [24] Massagué J. TGF-beta signal transduction [J]. *Annu Rev Biochem*, 1998, 67: 753-791.
- [25] Yin L, Morita A, Tsuji T. Tobacco smoke extract induces age-related changes due to modulation of TGF-beta [J]. *Exp Dermatol*, 2003, 127: 51-56.
- [26] Zhang QF, Hong L. The accommodative function of TGF- β 1/Smad pathway on collagen metabolism induced by mechanical force [J]. *Med Recapitulate (医学综述)*, 2016, 22: 209-212.
- [27] Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. TGF- β : the master regulator of fibrosis [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12: 325-338.
- [28] Jagadeesan J, Bayat A. Transforming growth factor beta (TGF-beta) and keloid disease [J]. *Int J Surg*, 2007, 5: 278-285.
- [29] Purohit T, He T, Qin Z, et al. Smad3-dependent regulation of type I collagen in human dermal fibroblasts: impact on human skin connective tissue aging [J]. *J Dermatol Sci*, 2016, 83: 80-83.
- [30] Cheung EC, Vousden KH. The role of ROS in tumour development and progression [J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22: 280-297.
- [31] Gu Y, Han J, Jiang C, et al. Biomarkers, oxidative stress and autophagy in skin aging [J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 59: 101036.
- [32] Kammeyer A, Luiten RM. Oxidation events and skin aging [J]. *Ageing Res Rev*, 2015, 21: 16-29.
- [33] Rinnerthaler M, Bischof J, Streubel MK, et al. Oxidative stress in aging human skin [J]. *Biomolecules*, 2015, 5: 545-589.
- [34] Gu YP, Han JX, Jiang CP, et al. Research progress on plant extracts delaying photoaging of skin [J]. *Fine Chem (精细化工)*, 2020, 37: 217-221.
- [35] Noh EM, Park J, Song HR, et al. Skin aging-dependent activation of the PI3K signaling pathway *via* downregulation of PTEN increases intracellular ROS in human dermal fibroblasts [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 6354261.
- [36] Nakanishi A, Wada Y, Kitagishi Y, et al. Link between PI3K/AKT/PTEN pathway and NOX proteinin diseases [J]. *Aging Dis*, 2014, 5: 203-211.
- [37] Csekés E, Račková L. Skin aging, cellular senescence and natural polyphenols [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 12641.
- [38] De Gaetano A, Gibellini L, Zanini G, et al. Mitophagy and oxidative stress: the role of aging [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10: 794.
- [39] Quan Y, Xin Y, Tian G, et al. Mitochondrial ROS-modulated mtDNA: a potential target for cardiac aging [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 9423593.
- [40] Byun KA, Oh S, Batsukh S, et al. The extracellular matrix vitalizer RATM increased skin elasticity by modulating mitochondrial function in aged animal skin [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12: 694.
- [41] Wang X, Gerdes HH. Transfer of mitochondria *via* tunneling nanotubes rescues apoptotic PC12 cells [J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22: 1181-1191.
- [42] Cabrera F, Ortega M, Velarde F, et al. Primary allogeneic mitochondrial mix (PAMM) transfer/transplant by MitoCeption to address damage in PBMCs caused by ultraviolet radiation [J]. *BMC Biotechnol*, 2019, 19: 42.
- [43] Wu HQ. Comparison of Mitochondrial Transplantation by Using a Stamp-Type Multi-Needle Injector and Platelet-Rich Plasma Therapy for Hair Aging in Naturally Aging Mice (利用线粒体移植或富含血小板血浆经由冲压电动式多针注射器来治疗自然衰老小鼠的毛发比较) [D]. Anhui: Anhui Medical University, 2023.
- [44] Zheng W, Li H, Go Y, et al. Research advances on the damage mechanism of skin glycation and related inhibitors [J]. *Nutrients*, 2022, 14: 4588.
- [45] Okano Y, Masaki H, Sakurai H. Dysfunction of dermal fibroblasts induced by advanced glycation end-products (AGEs) and the contribution of a nonspecific interaction with cell membrane and AGEs [J]. *J Dermatol Sci*, 2002, 29: 171-180.
- [46] Pigeon H, Bakala H, Monnier VM, et al. Collagen glycation triggers the formation of aged skin *in vitro* [J]. *Eur J Dermatol*, 2007, 17: 12-20.
- [47] Salminen A, Kaamiranta K, Kauppinen A. Photoaging: UV radiation-induced inflammation and immunosuppression accelerate the aging process in the skin [J]. *Inflamm Res*, 2022, 71: 817-831.
- [48] Hall MC, Young DA, Waters JG, et al. The comparative role of activator protein 1 and Smad factors in the regulation of TIMP-1 and MMP-1 gene expression by transforming growth factor [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278: 10304-10313.
- [49] Yin XX, Wang XH, Tian WH, et al. Protective effects of raspberry crude polysaccharides on UVB-induced photodamage in HaCaT cells [J]. *Chin J Biochem Mol Biol (中国生物化学与分子生物学报)*, 2022, 38: 1359-1369.
- [50] Quan T, Qin Z, Xia W, et al. Matrix-degrading metalloproteinases in photoaging [J]. *J Investig Dermatol Symp Proc*, 2009, 14: 20-24.
- [51] Morita A, Torii K, Maeda A, et al. Molecular basis of tobacco smoke-induced premature skin aging [J]. *J Investig Dermatol Symp Proc*, 2009, 14: 53-55.
- [52] Ono Y, Torii K, Fritsche E, et al. Role of the aryl hydrocarbon

- receptor in tobacco smoke extract-induced matrix metalloproteinase-1 expression [J]. *Exp Dermatol*, 2013, 22: 349-353.
- [53] Benbow U, Rutter JL, Lowrey CH, et al. Transcriptional repression of the human collagenase-1 (MMP-1) gene in MDA231 breast cancer cells by all-*trans*-retinoic acid requires distal regions of the promoter [J]. *Br J Cancer*, 1999, 79: 221-228.
- [54] Gao TL, Guo HH, Jiang JD. Neg-entropy mechanism as a target for natural medicines [J]. *Engineering*, 2024, 38: 11-12.
- [55] Gu Y, Xue F, Xiao H, et al. Bamboo leaf flavonoids suppress oxidative stress-induced senescence of HaCaT cells and UVB-induced photoaging of mice through p38 MAPK and autophagy signaling [J]. *Nutrients*, 2022, 14: 793.
- [56] Choo JH, Lee HG, Lee SY, et al. *Iris pallida* extract alleviates cortisol-induced decrease in type 1 collagen and hyaluronic acid syntheses in human skin cells [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2023, 45: 353-363.
- [57] Nisar MF, Liu T, Wang M, et al. Eriodictyol protects skin cells from UVA irradiation-induced photodamage by inhibition of the MAPK signaling pathway [J]. *J Photochem Photobiol B*, 2022, 226: 112350.
- [58] Li Z, Jiang R, Liu J, et al. *Panax ginseng* C. A. Meyer phenolic acid extract alleviates ultraviolet B-irradiation-induced photoaging in a hairless mouse skin photodamage model [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 9962007.
- [59] Meng H, Zhao MM, Yang RY, et al. Salvianolic acid B regulates collagen synthesis: indirect influence on human dermal fibroblasts through the microvascular endothelial cell pathway [J]. *J Cosmet Dermatol*, 2022, 21: 3007-3015.
- [60] Jeon J, Sung J, Lee H, et al. Protective activity of caffeic acid and sinapic acid against UVB-induced photoaging in human fibroblasts [J]. *J Food Biochem*, 2019, 43: e12701.
- [61] Karadeniz F, Oh JH, Kim HR, et al. Camellioside A, isolated from *Camellia japonica* flowers, attenuates UVA-induced production of MMP-1 in HaCaT keratinocytes via suppression of MAPK activation [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21: 16.
- [62] Liu Y, Qu L, Wan S, et al. Ginsenoside Rk1 prevents UVB irradiation-mediated oxidative stress, inflammatory response, and collagen degradation via the PI3K/AKT/NF-kappaB pathway *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70: 15804-15817.
- [63] Liu XY, Hwang E, Park B, et al. Ginsenoside C-Mx isolated from *Notoginseng* stem-leaf ginsenosides attenuates ultraviolet B-mediated photoaging in human dermal fibroblasts [J]. *Photochem Photobiol*, 2018, 94: 1040-1048.
- [64] Yang M, Tao L, Wang Z, et al. The mechanism of peach gum polysaccharide preventing UVB-induced skin photoaging by regulating matrix metalloproteinase and oxidative factors [J]. *Molecules*, 2023, 28: 4104.
- [65] Zhang Y, You S, Wang D, et al. Fermented *Dendrobium officinale* polysaccharides protect UVA-induced photoaging of human skin fibroblasts [J]. *Food Sci Nutr*, 2022, 10: 1275-1288.
- [66] Guo Y, Kong Y, Sun J, et al. Alleviation of ultraviolet-B radiation-induced photoaging using *Saussurea medusa* Maxim polysaccharide [J]. *Photochem Photobiol*, 2024, 100: 622-632.
- [67] Kim D, Yun J, Roh E, et al. Higenamine reduces fine-dust-induced matrix metalloproteinase (MMP)-1 in human keratinocytes [J]. *Plants (Basel)*, 2023, 12: 2479.
- [68] Bertolini M, Ramot Y, Gherardini J, et al. Theophylline exerts complex anti-ageing and anti-cytotoxicity effects in human skin *ex vivo* [J]. *Int J Cosmet Sci*, 2020, 42: 79-88.
- [69] A Nazir L, Tanveer MA, Umar SA, et al. Inhibition of ultraviolet-B radiation induced photodamage by trigonelline through modulation of mitogen activating protein kinases and nuclear factor- κ B signaling axis in skin [J]. *Photochem Photobiol*, 2021, 97: 785-794.
- [70] Cui B, Wang Y, Jin J, et al. Resveratrol treats UVB-induced photoaging by anti-MMP expression, through anti-inflammatory, antioxidant, and antiapoptotic properties, and treats photoaging by upregulating VEGF-B expression [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 6037303.
- [71] Peng Z, Chen B, Zheng Q, et al. Ameliorative effects of peptides from the oyster (*Crassostrea hongkongensis*) protein hydrolysates against UVB-induced skin photodamage in mice [J]. *Mar Drugs*, 2020, 18: 288.
- [72] Murray J, Darr D, Reich J, et al. Topical vitamin-C treatment reduces ultraviolet-B radiation-induced erythema in human skin [J]. *J Invest Dermatol*, 1991, 96: 587.
- [73] Lin CC, Dai DW, Dai JG. Advances of synthetic biology of flavonoids [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2022, 57: 1322-1335.
- [74] Zhuang J, Chen HJ, Wu X. Research progress of vitamin and its derivatives in anti photoaging of skin [J]. *China Clean Ind (中国洗涤用品工业)*, 2021, (04): 77-83.
- [75] Zhang X, Chen S, Luo D, et al. Systematic study of resveratrol nanoliposomes transdermal delivery system for enhancing anti-aging and skin-brightening efficacy [J]. *Molecules*, 2023, 28: 2738.
- [76] Zhou Y, Bai R, Huang Y, et al. The anti-photoaging effect of C-phycocyanin on ultraviolet B-irradiated BALB/c-nu mouse skin [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 11: 1229387.
- [77] Wu ZC, Ye C, Piao MG. Preparation of diol-type ginsenoside W/O nanoemulsion and research on anti-aging mechanism of skin [J]. *Chin Surfactant Deterg Cosmet (日用化学工业)*, 2021, 51: 963-968.
- [78] Zhu LP, Sun CL, Li ZA. The clinical effect and analysis of ginseng anti-aging facial mask [J]. *Chin J Aesthetic Med (中国美容医学)*, 2016, 25: 33-36.
- [79] He X, Wan F, Su W, et al. Research progress on skin aging and active ingredients [J]. *Molecules*, 2023, 28: 5556.
- [80] Wang XM, Zhou WC, Huang LZ, et al. Application progress on anti-skin aging effect of traditional Chinese medicine [J]. *Acta*

- Pharm Sin (药学报), 2023, 58: 1093-1102.
- [81] Zhang FL, Yang ZX, Yang WJ, et al. Introduction and consideration of EMA's reflection paper on risk associated with furocoumarins contained in preparations of *Angelica archangelica* [J]. Drug Eval Res (药物评价研究), 2021, 44: 1644-1652.
- [82] Ellis CR, Elston DM. Psoralen-induced phytophotodermatitis [J]. Dermatitis, 2021, 32: 140-143.
- [83] Ji J, Ding Y, Qian G. Airborne contact dermatitis caused by the sarcotesta of *Ginkgo biloba* [J]. Contact Dermatitis, 2016, 75: 384-385.
- [84] Li Y, Dong YM, Meng H, et al. Experimental study on anti-allergic effect of extracts from seven kinds of Chinese herbal medicine [J]. Chin J Exp Tradit Med Form (中国实验方剂学杂志), 2013, 19: 191-194.
- [85] Ding MM, Wei L, Chen CY, et al. Anti-photoaging effects and mechanisms of active ingredients of Chinese medicine: a review [J]. China J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2022, 47: 3709-3717.
- [86] Ho CY, Dreesen O. Faces of cellular senescence in skin aging [J]. Mech Ageing Dev, 2021, 198: 111525.