

天然抗氧化剂维生素 E、维生素 C、辅酶 Q 10 的光保护作用

洪钢 方红

摘要 研究表明光损害是由于光照后皮肤中产生大量活性氧簇,消耗皮肤中的抗氧化系统包括抗氧化酶和低分子抗氧化剂,进而使脂质、蛋白质氧化, DNA 破坏,金属酶激活等,使皮肤产生一系列变化。维生素 C、维生素 E、辅酶 Q 10 作为天然的抗氧化剂通过消除活性氧簇,在保护皮肤免于光损害,阻止光老化的进展方面显示了较好的作用。

关键词 光刺激 抗氧化剂 维生素 E 维生素 C 泛醌

由于人类户外休闲活动的增多,以及工业化引起的大气中臭氧层的变薄使人体皮肤遭受到的光源性损害在过去的 10 年里明显增多。光损害指从急性的晒伤到长期持续接触光所产生的光老化的谱状改变。临床表现为皮肤免疫功能受到抑制,黑素沉着,皮肤光敏反应、光老化、日光性角化病、皮肤癌等多种损害。

一、光损害引起皮肤氧化与抗氧化的失衡

研究显示光损害的机制之一是由于皮肤中氧化和抗氧化系统的失衡所致^[1]。由于急性和长期暴露于太阳光,皮肤中产生大量的自由基:如活性氧和氮[活性氧簇(reactive oxygen species ROS)]等。在皮肤各层中有很多潜在的位点作为自由基氧化损害的对象。这些位点包括脂质、蛋白质与 DNA。ROS 促发脂质、蛋白质的过氧化以及 DNA 的损伤。如线粒体 DNA 的突变最多见的为位于 4 977 碱基对的缺失,称为普通缺失,在光老化的皮肤中明显增加。正常人体成纤维细胞中的普通缺失与 UVA 暴露时间及剂量呈正相关^[2]。上述损害都将导致皮肤发生病理性改变。

另一方面,皮肤在长期的内源性和外源性的氧化压力下,会形成强大的抗氧化系统。该系统主要由两部分组成:抗氧化酶和低分子抗氧化剂。前者包括多种水解酶、过氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶等;后者主要为维生素 E、维生素 C、辅酶 Q 10 等。如果皮肤中 ROS 流量超过抗氧化剂的再生,则氧化剂和抗氧化剂之间出现不平衡,细胞的氧化还

原态向氧化侧转移,此时氧化还原敏感信号传导通路和相应基因表达上调,引起皮肤光损害的病理过程。

光照射由于剂量和持续时间的不同,对皮肤内的抗氧化系统产生的影响是不同的。短期内较大剂量的光照,使皮肤内的抗氧化系统受到明显的破坏,产生急性光损害。例如接受 10 倍最小红斑剂量 UV 照射,皮肤中上述 4 种主要抗氧化酶及抗氧化剂均明显下降^[3]。慢性持续的光损害会使皮肤抗氧化系统产生复杂的适应性改变。光老化的表皮中过氧化氢酶活性是正常表皮的 163%,在真皮中活性则是正常皮肤的 67%。在光老化的表皮中维生素 E 的含量仅为正常人皮肤的 56%,真皮中的维生素 E 含量变化不明显。而维生素 C 的含量在光老化的表皮及真皮中含量分别为正常皮肤含量的 69%与 63%^[4]。因此人们认为针对光损害的防治策略中除了使用遮光剂以遮挡皮肤的光吸收外还可通过额外补充抗氧化剂来阻断自由基介导的氧化损害,从而达到延缓或阻断光损害的病理生理过程。

二、维生素 E、维生素 C、辅酶 Q10 对皮肤氧化及抗氧化系统的调节

维生素 E、维生素 C、辅酶 Q 10 是良好的天然自由基清除剂,对紫外线引起的皮肤光损害具有保护作用。

(一) 维生素 E: 多项研究表明维生素 E 对光损害有保护作用。维生素 E 是人体内的最主要的亲脂的非酶类抗氧化剂,其中以 α - 维生素 E 含量最高,表皮中含量为 31 nmol/g,真皮中为 16 nmol/g,

比其他非暴光组织中低的多。表皮内的维生素 E 从外向内呈逐步递增趋势。目前认为皮肤内维生素 E 的消失是一个早期而敏感的光诱导氧化标志。研究显示 UV 能降低角质层内的维生素 E 含量,且和 UV 剂量相关^[5]。维生素 E 发挥光保护作用的机制可能是通过上调机体抗氧化系统。局部外用维生素 E 后表皮和真皮内 4 种抗氧化酶含量都有不同程度的增加,维生素 C 的含量也增加了,脂质过氧化物则显著减少^[3]。维生素 E 亦可能是通过直接抗氧化和间接增厚表皮的机制发挥光保护作用。小鼠外用维生素 E,一周后予以 UVB 照射,组织病理检查显示维生素 E 治疗组比对照组表皮增厚伴有角化不全,光损伤细胞减少^[6]。维生素 E 对细胞代谢也有保护作用。它能使细胞 pH 保持稳定,维持谷胱甘肽水平及膜电位,并能增加细胞的生存能力。人体成纤维细胞在暴露于 UVB 后产生大量的自由基,维生素 E 可以提供较强的保护作用^[7]。维生素 E 也可通过抑制蛋白激酶 C 的活性,减少胶原酶的表达,抑制胶原降解,改善老化的体征^[8]。

已有一些维生素 E 的制剂能增加皮肤中维生素 E 的浓度,显示了良好的疗效。如维生素 E 的琥珀酸盐和乙酸盐制剂外用及维生素 E 口服能显著地减轻 UV 诱导的急慢性皮肤炎症反应和色素沉着,并能延缓和减少皮肤肿瘤的发生^[9]。药代动力学研究显示局部应用维生素 E 乙酸盐,2 h 后药物在皮肤代谢成为有活性的维生素 E,6~12 h 达峰值浓度。维生素 E 的十四酸异丙酯溶液较之维生素 E 乙酸盐溶液的作用更强。1.5% 维生素 E 十四酸异丙酯溶液与 5% 维生素 E 乙酸盐的作用相当^[10]。

维生素 E 还具有抑制皮肤肿瘤的作用。研究显示人和动物经 UV 诱导的皮肤肿瘤中,50%~100% 可见到 p53 基因突变。大多数的突变发生在双嘧啶序列。局部应用维生素 E 能减少表皮 p53 基因的环丁烷嘧啶二聚体的形成,从而减少 p53 基因的突变^[11]。McVean 等亦发现 UVB 照射可以诱导多种皮肤损害包括诱导 DNA 产生环丁烷嘧啶二聚体,该二聚体的聚集将导致关键基因的突变并促使皮肤的非黑素性肿瘤的发生。局部外用维生素 E 制剂能减少环丁烷嘧啶二聚体的形成^[12]。但也有持相反的观点,认为维生素 E 的补充会增加皮肤肿瘤的发生机会。Nocentini 等发现如事先用维生素 E 进行预处理,可增加人工培养的正常人成纤维细胞对光诱导的 DNA 单链断裂的易感性,提示补充

维生素 E 反而加强了 UVA 照射诱导的成纤维细胞的 DNA 损害,增加细胞毒和基因突变的危险^[13]。

(二) 维生素 C: 维生素 C 是 1928 年由 Szent-Gyorgyi 首次分离出来的水溶性的抗氧化剂。维生素 C 在皮肤中的含量为 0.4~1 mg/100g 湿组织。人表皮中的含量为 3.8 μmol/g,比真皮中 0.7 μmol/g 的含量高。在体外维生素 C 有很强的抗氧化特性。维生素 C 能有效地灭活单氧、超氧化物、过氧化氢和水溶性过氧化自由基。维生素 C 还可以使氧化的维生素 E 还原,使维生素 E 再生^[14]。暴露于 UVA、UVB 后维生素 C 表现为两种反应模式。在照射剂量为 0~5 J/cm² 时,迅速解离,而在 5~25 J/cm² 时,却较少受到影响^[15]。外用维生素 C 能被皮肤所吸收,使皮肤中的维生素 C 含量升高。动物实验表明应用合适的剂型,维生素 C 的吸收率可高达 20%^[16]。

连续服用维生素 C 50 d 后角质形成细胞中维生素 C 含量提高,但无光保护作用。若与维生素 E 联合服用,角质形成细胞中维生素 E 和维生素 C 的含量均提高,且显示有较好的光保护作用^[17]。但局部单独外用维生素 C 也有明显的光保护作用。在一项为期 3 个月的随机、双盲、安慰剂对照实验中,Traikovitch 等^[18]对 19 例 36~72 岁有轻到中度光损害的患者一侧面颊部外用维生素 C,另一侧外用安慰剂,患者的问卷结果和客观的计算机辅助图象分析均显示治疗侧较对照侧有明显改善。研究发现维生素 C 能上调 fra-1 基因,进而下调激活蛋白-1 (AP-1) 的目标基因,维生素 C 也通过阻止 e-Jun 氨基端激酶(JNK) 的磷酸化和该酶的激活而抑制内源性的 e-Jun 蛋白的磷酸化进而降低激活蛋白-1 的活性来对抗 UV 诱导的细胞损害和死亡^[19]。

由于维生素 C 极易氧化,使局部应用受到一定限制。近年来通过化学方法合成了多种维生素 C 的衍生物,如对维生素 C 进行酰基化,使其性质稳定,溶解性好,局部外用已显示具有良好疗效^[20]。

(三) 辅酶 Q10: 辅酶 Q10 在皮肤表皮中的含量为 7.66 nmol/g,真皮中的含量为 3.15 nmol/g。在真皮中 90% 以氧化的形式存在,而在表皮中只有 55%。研究发现光老化的发生与内源性的抗氧化剂辅酶 Q10 的含量减少有关。局部外用辅酶 Q10 能穿透表皮层,减少氧化剂的水平,并使皮肤皱纹变浅。辅酶 Q10 对 UVA 介导的对角质形成细胞氧化应激有明显的保护作用。它能清除硫醇,激活特异

性磷酸酪氨酸激酶并阻断氧化导致的 DNA 损伤。辅酶 Q10 也能显著抑制人皮肤成纤维细胞内胶原激酶的表达从而减少皮肤内胶原的降解。因此, 它可阻断光老化引起的多方面损害^[21]。

(四) 抗氧化剂的联合应用: 大量研究表明联合应用抗氧化剂可以产生协同或相加效应, 从而提高疗效。羟基乙酸和维生素 E 联合应用能提高 250% 的协同抗脂质氧化作用, 羟基乙酸和褪黑素联合应用疗效较单独应用增加 80%。上述三者联合应用基本上能阻断脂质的氧化^[22]。联合应用褪黑素和维生素 E、维生素 C 能明显增强光保护作用^[23]。联合应用类胡萝卜素和维生素 E 比单独应用类胡萝卜素的效果要好^[24]。

总之, 近年来光损害的预防和治疗方面的研究逐渐成为热点。天然抗氧化剂如维生素 C、维生素 E、辅酶 Q10 在皮肤氧化过程中发挥调节作用, 起到有效的防治光老化的作用。但目前临床上被广泛认可的有效制剂并不多, 而且其机理也尚未完全阐明。故有待进一步研究开发更为有效、快捷、方便的天然抗氧化剂制剂。

参 考 文 献

- Black HS. Potential involvement of free radical reactions in ultraviolet light-mediated cutaneous damage. *Photochem Photobiol*, 1987, 46(2): 213-221.
- Berneburg M, Grether-Beck S, Kurten V, et al. Singlet oxygen mediates the UVA-induced generation of the photoaging-associated mitochondrial common deletion. *J Biol Chem*, 1999, 274(22): 15345-15349.
- Lopez-Torres M, Thiele JJ, Shindo Y, et al. Topical application of alpha-tocopherol modulates the antioxidant network and diminishes ultraviolet-induced oxidative damage in murine skin. *Br J Dermatol*, 1998, 138(2): 207-215.
- Rhie G, Shin MH, Seo JY, et al. Aging- and photoaging-dependent changes of enzymic and nonenzymic antioxidants in the epidermis and dermis of human skin in vivo. *J Invest Dermatol*, 2001, 117(5): 1212-1217.
- Thiele JJ, Traber MG, Packer L. Depletion of human stratum corneum vitamin E: an early and sensitive in vivo marker of UV induced photo-oxidation. *J Invest Dermatol*, 1998, 110(5): 756-761.
- Ritter EF, Axelrod M, Minn KW, et al. Modulation of ultraviolet light-induced epidermal damage: beneficial effects of tocopherol. *Plast Reconstr Surg*, 1997, 100(4): 973-980.
- Amann S, Reinke C, Valet G, et al. Flow-cytometric investigation of cellular metabolism during oxidative stress and the effect of tocopherol. *Int J Vitam Nutr Res*, 1999, 69(5): 356-361.
- Ricciarelli R, Maroni P, Ozer N, et al. Age-dependent increase of

- collagenase expression can be reduced by alpha-tocopherol via protein kinase C inhibition. *Free Radic Biol Med*, 1999, 27(7-8): 729-737.
- Burke KE, Clive J, Combs GF Jr, et al. Effects of topical and oral vitamin E on pigmentation and skin cancer induced by ultraviolet irradiation in Skh:2 hairless mice. *Nutr Cancer*, 2000, 38(1): 87-97.
- Rangarajan M, Zatz JL. Kinetics of permeation and metabolism of alpha-tocopherol and alpha-tocopheryl acetate in micro-Yucatan pig skin. *J Cosmet Sci*, 2001, 52(1): 35-50.
- Chen W, Barthelman M, Martinez J, et al. Inhibition of cyclobutane pyrimidine dimer formation in epidermal p53 gene of UV-irradiated mice by alpha-tocopherol. *Nutr Cancer*, 1997, 29(3): 205-211.
- McVean M, Liebler DC. Inhibition of UVB induced DNA photo-damage in mouse epidermis by topically applied alpha-tocopherol. *Carcinogenesis*, 1997, 18(8): 1617-1622.
- Nocentini S, Guggiari M, Rouillard D, et al. Exacerbating effect of vitamin E supplementation on DNA damage induced in cultured human normal fibroblasts by UVA radiation. *Photochem Photobiol*, 2001, 73(4): 370-377.
- Guo Q, Packer L. Ascorbate-dependent recycling of the vitamin E homologue Trolox by dihydroliipoate and glutathione in murine skin homogenates. *Free Radic Biol Med*, 2000, 29(3-4): 368-374.
- Shindo Y, Witt E, Han D, et al. Dose-response effects of acute ultraviolet irradiation on antioxidants and molecular markers of oxidation in murine epidermis and dermis. *J Invest Dermatol*, 1994, 102(4): 470-475.
- Pinnell SR, Yang H, Omar M, et al. Topical L-ascorbic acid: percutaneous absorption studies. *Dermatol Surg*, 2001, 27(2): 137-142.
- Fuchs J, Kern H. Modulation of UV-light-induced skin inflammation by D-alpha-tocopherol and L-ascorbic acid: a clinical study using solar simulated radiation. *Free Radic Biol Med*, 1998, 25(9): 1006-1012.
- Traikovich SS. Use of topical ascorbic acid and its effects on photo-damaged skin topography. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1999, 125(10): 1091-1098.
- Catani MV, Rossi A, Costanzo A, et al. Induction of gene expression via activator protein-1 in the ascorbate protection against UV-induced damage. *Biochem J*, 2001, 356(Pt 1): 77-85.
- Yamamoto I, Tai A, Fujinami Y, et al. Synthesis and characterization of a series of novel monoacylated ascorbic acid derivatives, 6-O-acyl-2-O-alpha-D-glucopyranosyl-L-ascorbic acids, as skin antioxidants. *J Med Chem*, 2002, 45(2): 462-468.
- Hoppe U, Bergemann J, Diembeck W, et al. Coenzyme Q10, a cutaneous antioxidant and energizer. *Biofactors*, 1999, 9(2-4): 371-378.
- Morreale M, Livrea MA. Synergistic effect of glycolic acid on the antioxidant activity of alpha-tocopherol and melatonin in lipid bilayers and in human skin homogenates. *Biochem Mol Biol Int*, 1997, 42(6): 1093-1102.
- Dreher F, Galhard B, Schwindt DA, et al. Topical melatonin in combination with vitamins E and C protects skin from ultraviolet-induced erythema: a human study in vivo. *Br J Dermatol*, 1998, 139(2): 332-339.
- Stahl W, Heinrich U, Jungmann H, et al. Carotenoids and carotenoids plus vitamin E protect against ultraviolet light-induced erythema in humans. *Am J Clin Nutr*, 2000, 71(3): 795-798.

(收稿日期 2002-09-06)