

抗氧化剂与紫外线相关性皮肤病

陈昆 常宝珠 郑家润

摘要 紫外线长期辐射后导致的氧化压力可诱发皮肤光老化、免疫抑制、皮肤肿瘤等紫外线相关性疾病。抗氧化剂可维持机体抗氧化内环境的稳定性,对上述疾病有一定的防治作用。综述多种抗氧化剂防治紫外线相关性疾病的体内及体外研究进展。

关键词 抗氧化剂 紫外线 皮肤疾病

人类皮肤始终暴露于具有氧化特性的环境中,紫外线(UV)辐射是氧化物的主要来源。要想攻克皮肤光老化及皮肤肿瘤等 UV 相关性疾病,就必须寻求防护皮肤免受日光损伤的新方法,维持抗氧化内环境的稳定性是重要的措施之一。防晒剂虽然有一定的作用,但其防护作用却不十分理想,这与其毒性、不能防护所有光谱以及未恰当使用等因素有关。合理运用抗氧化剂可有助于皮肤拮抗外源性氧化应激物,在防晒剂中加入抗氧化剂可提高光防护产品的安全性及疗效。目前常用的抗氧化剂包括:维生素 C、维生素 E、 β 胡萝卜素、辅酶 Q₁₀、硒、锌及茶多酚等。

一、维生素

(一)维生素 C:皮肤具有抗氧化防御系统拮抗氧化损伤,该系统包括维生素 C、维生素 E、辅酶 Q₁₀ 等多种成分,其中维生素 C 的抗氧化作用是其他抗氧化剂的 10 倍^[1]。人类皮肤局部外用维生素 C 可减少 UV 所致的炎症反应、免疫抑制作用。此外,维生素 C 与胶原代谢密切相关,并可调节胶原表达。Humbert^[2]将 5% 维生素 C 乳剂外用于 20 例女性光老化患者,每日 1 次,持续 6 个月。结果,皮肤弹性增加,皱纹减少。胶原 I 及胶原 III 的 mRNA 水平增加,而金属蛋白酶(MMP)1、2 及 9 无变化。提示维生素 C 用于治疗皮肤光老化的可能机制之一是激活胶原代谢。与一般防晒剂相比,维生素 C 等抗氧化剂可能具有更佳的疗效。这是由于维生素 C 等抗氧化剂一旦进入皮肤,可在皮内聚集成抗氧化剂储存库,当机体内存的抗氧化剂耗竭时,他们将为机体提供重要的防护作用。系统服用维生素 C 防治

UV 相关性皮肤疾病的疗效不理想,但联合服用维生素 E 则疗效可明显增加。

(二)维生素 E:维生素 E 是人类抗氧化防御系统的主要成分之一,也是人类皮脂的重要组成部分,其通过皮脂分泌而到达皮肤表面,在双颊、额部等富含皮脂腺的部位,维生素 E 的含量最高。研究表明^[3],面部与上臂皮肤角质层比较,其比值为 20:1,由内向外,皮肤的最外层维生素 E 浓度最低。这可能是由于角质层是皮肤生理周期的一部分,其不断被新分化的角质细胞所取代,而角质层最外层暴露于慢性氧化压力的时间最长,故角质层最外层中维生素 E 等抗氧化剂被消耗最多。

UV 照射后,皮肤角质层中的氧化损伤呈现早期病理生理学特征,皮肤屏障被破坏并出现炎症反应。UV 照射后维生素 E 明显耗竭是外界氧化作用的最早、最敏感的指标。局部外用维生素 E 可拮抗 UV 诱导的免疫抑制、慢性皮肤损伤、红斑、表皮朗格汉斯细胞(LC)的耗竭、DNA 氧化损伤及皮肤肿瘤等,系统服用维生素 E 则其光防护作用疗效较差^[4,5]。而 Eberlein-Konig 等^[6]的研究中,两组健康人群,一组服用安慰剂,另一组联合服用维生素 C 2 000 mg/d 及维生素 E 1 000 IU/d,UV 照射前及照射 8 d 后分别测定其最小红斑量,结果治疗组的最小红斑量从治疗前的 80 mJ/cm² 升至 96.5 mJ/cm²,而安慰剂组的最小红斑量从治疗前的 80 mJ/cm² 降至 68.5 mJ/cm²,提示联合服用维生素 E 及维生素 C 可降低人类皮肤的日晒反应。有研究表明^[3],用日光模拟器发出的 UV 照射鼠皮肤,仅照射亚红斑量即可使鼠皮肤中的维生素 E 下降 85%。Clement-Lacroix 等^[7]通过混合表皮细胞淋巴细胞反应发现,分离的人表皮细胞在 UVA(5~20 J/cm²)照射后,

作者单位:210042 南京,中国医学科学院、中国协和医科大学皮肤病研究所

抗原呈递能力呈剂量依赖性下降。若照射前表皮细胞先与维生素 E 孵育过夜,则可部分保护 LC 的抗原呈递功能,从而拮抗 UV 引起的免疫抑制作用。维生素 E 防治小鼠及人类皮肤光老化及皮肤肿瘤的发生的可能机制是:抑制环丁烷嘧啶光产物的形成、吸收紫外线。到目前为止,维生素 E 是除防晒剂外被研究得最广泛的光防护用品之一。食用富含维生素 E 的水果和蔬菜及外用维生素 E 均可提高皮肤中维生素 E 的含量。

(三)胡萝卜素、番茄红素:β 胡萝卜素及番茄红素能有效地清除光氧化过程中产生的单分子氧及过氧化氢自由基。Stahl 等^[8]研究了 β 胡萝卜素对日光模拟器所诱发的红斑的影响,发现单独服用 β 胡萝卜素或与维生素 E 联合服用 12 周,日光模拟器诱发的红斑可从第 8 周时消退,且 β 胡萝卜素与维生素 E 联合服用者的红斑消退更明显。食用富含番茄红素的食物也可达到相同的效果。食用相当于含有番茄红素 16 mg/d 的番茄酱,持续服用 10 周后,血清番茄红素及皮肤中类胡萝卜素的总量可增加。治疗第 4 周治疗组与基质组差异无显著性,而从第 10 周开始,服用番茄酱组的重斑明显低于基质组。因此,食用富含番茄红素的食物也可防治紫外线导致的红斑。

(四)维生素 A:哺乳动物的皮肤中存在维生素 A。维生素 A 在血中以视黄醇形式存在,在表皮中以视黄酯形式存在。表皮中维生素 A 的作用尚不明确,但作为维 A 酸的前体,维生素 A 也有清除自由基的潜在作用。此外,维生素 A 还可吸收日光中的 UV,使皮肤和系统免受 UV 损伤。

二、抗氧化性植物

近年来,具有防护日光 UV 辐射的抗氧化性植物已成为研究的热门,而茶多酚、姜黄素等在皮肤疾病中的抗炎、抗氧化和抗肿瘤中的作用也随之越来越受到人们的重视。

(一)绿茶:有许多多酚类抗氧化剂,包括:(-)-表儿茶酸,(-)-表没食子儿茶精,(-)-表儿茶酸-3-没食子酸盐及(-)-表没食子儿茶精-3-没食子酸盐(EGCG)。研究表明 EGCG 是绿茶中最主要的抗氧化剂,其抗氧化剂活性比维生素 C 及维生素 E 要强。绿茶中的多酚类物质对 UV 照射诱发皮肤癌有拮抗作用^[9]。最新研究表明,局部外用绿茶多酚类物质可拮抗 UV 诱导的 DNA 损伤。

随着 UV 量的增加,皮肤红斑反应及 DNA 损伤增加。在 UVB 照射前局部外用绿茶多酚类物质,不但可抑制红斑反应,而且可抑制 DNA 损伤^[10]。Katiyar 等^[11]发现给小鼠局部照射 UV (72 mJ/cm²) 之前,局部外用 EGCG 可使皮肤及引流淋巴结中的 IL-10 减少,使引流淋巴结中的 IL-12 的量增加。EGCG 可能是通过调节抗原呈递细胞的功能及阻止淋巴细胞移行至 UV 照射区而改变 IL-10 及 IL-12 的量。表明,EGCG 拮抗 UVB 诱发的免疫抑制作用可能与 EGCG 拮抗 UVB 诱发的光致癌作用相关。Ahmad 等^[9]研究了口服及外用绿茶多酚类物质对 UVB 照射诱发雌性 SKH-1 无毛鼠皮肤肿瘤的影响。在小鼠的饮用水中加入绿茶多酚类物质 (0.1%, W/V),可明显降低肿瘤的发生(发生肿瘤的动物数减少,每只小鼠发生的肿瘤数减少)。在 UVB 照射前,局部外用绿茶多酚类物质对光致癌也有防护作用。表明绿茶可降低 UV 照射诱发皮肤癌的发生率。绿茶的光老化防护作用也不可忽视。Kim 等^[12]用 100 J/cm² 的 UVA 局部照射无毛鼠,每周 3 次,持续 10 周。照射后立即外用 1% EGCG,对照组外用安慰剂。结果,治疗组皮肤损害远小于对照组,EGCG 可阻止 UVA 诱发的胶原合成下降。

(二)红茶:西方国家的人群更习惯于饮用红茶。红茶是全发酵茶,茶中多酚类物质主要是茶色素,茶色素是由儿茶素经多酚氧化酶与过氧化物酶的作用,氧化并聚合而成。UVA 可引起活性氧自由基大量增加,从而引起细胞膜及 DNA 损伤,促进皮肤肿瘤的发生。许多实验表明,红茶提取物能有效地清除 UV 诱导的活性氧自由基,避免自由基与 DNA 结合而引起 DNA 氧化损伤,从而起到保护 DNA 的作用^[13],提示红茶抑制光致癌的机制主要是通过其抗氧化剂的作用。另外,红茶还通过抑制癌基因及其产物的表达、抗突变、抗细胞增生及促进凋亡等机制抑制皮肤肿瘤的发生。

(三)姜黄素^[14]:姜黄素是从姜科类植物姜黄根中提取的一种黄色的成分,在印度餐中常作为着色剂。姜黄素具有抗氧化、抗炎及抗增殖的作用。其可拮抗 UV 辐射诱导的 DNA 损伤,这与其抗氧化特性,特别是可清除羟自由基相关。小鼠皮肤局部外用姜黄素后,皮肤中谷胱甘肽的含量以及谷胱甘肽 S-转移酶活性增加,而脂过氧化物的代谢受抑制。此外,姜黄素是 AP-1 及核因子-κB 的抑制物,其还可抑制 c-Jun N 端激酶的活性,这些可能与其抗

炎、抗致癌的特性相关。

三、金属元素

(一) 硒: 硒是细胞内抗氧化防御系统重要成分。与正常人相比, 黑素瘤患者血浆硒水平下降, 血浆硒水平低下被推测与多种肿瘤相关。硒具有抗炎特性及抗致癌性^[15], 其能防治许多机体内肿瘤, 但对于非色素性皮肤肿瘤疗效欠佳。有研究将硒制剂外用于皮肤, 结果 UV 最小红斑量值增加。另有研究表明, 亚硒酸钠可拮抗 UVB 诱导的人类角质形成细胞和黑素细胞的凋亡^[16]。硒防治光损伤性疾病的机制尚不明确, 但目前认为硒可促使人类自由基清除系统清除自由基。

(二) 锌: 机体的所有组织均有锌存在, 表皮中锌的浓度是真皮中的 5~6 倍。锌能拮抗 UV 辐射, 促进伤口愈合, 促进免疫及神经精神系统功能, 减少肿瘤及心血管疾病发生的相对危险性。锌是包括抗氧化酶、超氧化歧化酶在内的 200 多种金属酶的重要组成部分, 能影响这些酶的稳定性及活性。以二价锌的形式局部外用, 有抗氧化剂的作用, 其能拮抗自由基引起的损伤, 对皮肤有光防护作用。其抗氧化的机制可能有以下两点: 锌离子能够取代有氧化还原作用的活性分子, 如铁或铜, 这些活性分子常占据细胞膜及蛋白质的关键部位; 锌原子还可促进富含金属硫因的蛋白质的合成, 这些蛋白可拮抗自由基^[17]。

四、其他

(一) 谷胱甘肽: 谷胱甘肽作为机体抗氧化防御系统的一员, 其在拮抗外界氧化压力方面起着重要的作用。在肾及肠部位, 谷胱甘肽可通过 Na⁺ 依赖的谷胱甘肽转移系统将其从胞外转入胞内, 而在其他部位, 胞外谷胱甘肽是无法进入胞内的。Iwai 等^[18]研究发现, 将表皮细胞与谷胱甘肽孵育后, 可减轻 UVA 诱导的 LC 抗原呈递功能的抑制。

(二) 辅酶 Q10: 研究表明, 细胞内生的抗氧化剂辅酶 Q10 水平下降将导致细胞内氧化压力增加。局部外用辅酶 Q10 后, 其能穿透表皮, 降低由光辐射引起的氧化剂耗损。辅酶 Q10 防治光老化的可能机制是: UVA 可通过损耗硫醇而导致人类角质形成细胞中的氧化压力, 而辅酶 Q10 对此有拮抗作

用; 抑制 UVA 辐射后真皮胶原细胞中胶原酶的表达^[19]。

参 考 文 献

- 1 DeBuys HV, Levy SB, Murray JC, et al. Modern approaches to photo-protection. *Dermatol Clin*, 2000, 18(4):577-590.
- 2 Humbert P. Topical vitamin C in the treatment of photoaged skin. *Eur J Dermatol*, 2001, 11(2):172-173.
- 3 Thiele JJ. Oxidative targets in the stratum corneum. A new basis for antioxidative strategies. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 2001, 14(Suppl 1):87-91.
- 4 Parker L, Valacchi G. Antioxidants and the response of skin to oxidative stress: vitamin E as a key indicator. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 2002, 15(5):282-290.
- 5 Rhodes LE. Topical and systemic approaches for protection against solar radiation-induced skin damage. *Clin Dermatol*, 1998, 16(1):75-82.
- 6 Eberlein-Konig B, Placzek M, Przybilla B. Protective effect against sunburn of combined systemic ascorbic acid (vitamin C) and d-alpha-tocopherol (vitamin E). *J Am Acad Dermatol*, 1998, 38(1):45-48.
- 7 Clement-Lacroix P, Michel L, Moysan A, et al. UVA-induced immune suppression in human skin; protective effect of vitamin E in human epidermal cells in vitro. *Br J Dermatol*, 1996, 134(1):77-84.
- 8 Stahl W, Sies H. Carotenoids and protection against solar UV radiation. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 2002, 15(5):291-296.
- 9 Ahmad N, Mukhtar H. Cutaneous photochemoprotection by green tea: a brief review. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 2001, 14(2):69-76.
- 10 Elmets CA, Singh D, Tubesing K, et al. Cutaneous photoprotection from ultraviolet injury by green tea polyphenols. *J Am Acad Dermatol*, 2001, 44(3):425-432.
- 11 Katiyar SK, Ahmad N, Mukhtar H. Green tea and skin. *Arch Dermatol*, 2000, 136(8):989-994.
- 12 Kim J, Hwang JS, Cho YK, et al. Protective effects of (-)-epigallocatechin-3-gallate on UVA- and UVB-induced skin damage. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 2001, 14(1):11-19.
- 13 Ahmed NU, Ueda M, Nikaido O, et al. High levels of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine appear in normal human epidermis after a single dose of ultraviolet radiation. *Br J Dermatol*, 1999, 140(2):226-231.
- 14 Afaq F, Mukhtar H. Photochemoprevention by botanical antioxidants. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 2002, 15(5):297-306.
- 15 McKenzie RC. Selenium, ultraviolet radiation and the skin. *Clin Exp Dermatol*, 2000, 25(8):631-636.
- 16 Duthie MS, Kimber I, Norval M. The effects of ultraviolet radiation on the human immune system. *Br J Dermatol*, 1999, 140(6):995-1009.
- 17 Rostan EF, DeBuys HV, Madey DL, et al. Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin. *Int J Dermatol*, 2002, 41(9):606-611.
- 18 Iwai I, Hatao M, Naganuma M, et al. UVA-induced immune suppression through an oxidative pathway. *J Invest Dermatol*, 1999, 112(1):19-24.
- 19 Hoppe U, Bergemann J, Diembeck W, et al. Coenzyme Q10, a cutaneous antioxidant and energizer. *Biofactors*, 1999, 9(2-4):371-378.

(收稿日期:2003-03-24)