

## 氧化应激与皮肤病相关性的研究进展

杨玲<sup>综述</sup> 许速<sup>\* 审校</sup>

(成都军区昆明总医院皮肤科,云南 昆明 650031)

**【摘要】** 皮肤微环境中氧化应激和抗氧化的平衡失调是皮肤疾病发生、发展的重要基础,紫外线已成为引起皮肤氧化应激损伤的越来越主要的原因。本文综述了氧化应激尤其是紫外线产生的氧化应激损伤与临床上常见皮肤疾病发生、发展的相关性。

**【关键词】** 氧化应激;紫外线;皮肤病

中图分类号:R363.1<sup>+</sup>22.R751 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1002-1310.2011.06.009

### Progress of oxidative stress and its correlation with dermatoses

YANG Ling , XU Su

(Department of Dermatology , Kunming General Hospital of PLA , Kunming 650032 , China)

**【Abstract】** A disequilibrium between oxidative stress and antioxidization in skin micro-environment forms an important foundation of dermatoses. Ultraviolet (UV) has become an increasingly major cause for oxidative stress. In this paper , the correlation between oxidative stress , especially caused by UV , and occurrence and development of common clinical dermatoses was reviewed.

**【Key words】** Oxidative stress , Ultraviolet , Dermatoses

氧化应激(oxidative stress, OS)是指在有害刺激因素作用下,活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生过多或发生代谢障碍并超过内源性抗氧化防御系统对其的清除能力时,ROS在体内增多并参与氧化生物大分子的形成,直接或间接氧化或损伤DNA、蛋白质和脂质,最终导致细胞的氧化损伤。皮肤一方面作为机体系统的组成部分,系统环境失衡所引起的氧化应激可影响到皮肤;另一方面作为人体与外界的防御屏障,皮肤较之机体其它器官,可更多更直接地受到外界各种刺激(特别是日光中的紫外线)形成的氧化应激,从而引起多种皮肤疾病。深入研究氧化应激致皮肤损伤的作用机制对于疾病的有效预防或提高临床疗效具有重要的意义。本文就氧化应激尤其是紫外线照射产生的氧化应激损伤与临床上常见皮肤疾病发生、发展的相关性进行综述。

#### 1 氧化应激概述

ROS是氧化还原反应的正常代谢产物,除由线粒体呼吸链代谢产生外,NADPH氧化酶、一氧化氮合酶(NOS)、环氧合酶(COX)、脂氧合酶(LO)、细胞色素P450单氧酶和黄嘌呤氧化酶所催化的反应均伴有ROS的生成。正常生理条件下,机体具备完善的抗氧化防御机制,主要包括两类抗氧化系统:一类是酶抗氧化系统,包括超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等;另一类是非酶抗氧化系统,包括维生素C、维生素E、谷胱甘肽、褪黑素、 $\alpha$ -硫辛酸、类胡萝卜素、微量元素(铜、锌、硒)等。当机体受到内源性或外源性有害因素刺激时,可致ROS生成增加,一旦超过机体抗氧化

系统的清除能力,就会出现氧化应激。

氧化应激的产生因素分为外源性和内源性两类,外源性因素除包括接触环境污染、石化制品或重金属等以外,还与不良生活方式有关,如吸烟、饮酒、暴食、过量运动、服用药物等;内源性因素包括慢性或急性疾病,如外伤、肿瘤、糖尿病、高血压等,营养物质的缺乏也会导致氧化应激,如微量元素(硒、维生素E、维生素A等)缺乏,无法提供机体用以维护抗氧化系统正常工作的必要因素,从而引起氧化应激。

值得注意的是,随着全球臭氧层的破坏和紫外线辐射量的增加,皮肤光老化出现泛发趋势,紫外线(ultraviolet, UV)引起的炎症性皮肤病(如慢性光化性皮炎、多形性日光疹等)与皮肤肿瘤(如鳞状细胞癌、基底细胞癌等)的发病率也逐年上升。皮肤在接受一定累积剂量的紫外线辐射后可发生一系列细胞内变化,包括细胞内ROS和氧化应激标志物(8-氧-鸟核苷、异前列烷、硝基酪氨酸等)水平升高、细胞核染色体断裂和线粒体DNA突变,激活与炎症或肿瘤相关的信号转导途径,并进一步调节其下游基因的表达,最终启动皮肤的损伤、衰老、病变甚至癌变等过程<sup>[1]</sup>。因此,紫外线照射产生的氧化应激在皮肤损伤的作用机制中已占有越来越大的比重。

#### 2 氧化应激对皮肤细胞的损伤

角质形成细胞(keratinocyte, KC)是皮肤的重要细胞成分,也是中波紫外线(UVB)作用的靶部位,在皮肤防御外界刺激的过程中,细胞内炎症信号传导机制被激活,通过表达或分泌一系列炎症细胞因子,

**【收稿日期】**2011-08-18 \* 通讯作者

参与机体的免疫和炎症反应<sup>[2,3]</sup>。此外,UV还可引起KC的凋亡,可能的作用机制包括对DNA的直接损伤、诱导ROS的形成及活化细胞膜表面死亡受体等<sup>[4]</sup>。黑素细胞(melanocyte)在表皮细胞中仅占小部分,但它们对于维持皮肤耐受紫外线辐照的能力具有重要的意义。但有关黑素细胞氧化损伤的具体机制目前还不十分明确,有研究表明自由基损伤可能参与其中<sup>[5]</sup>,此外,Abdel-Naser等<sup>[6]</sup>还发现黑素细胞经UVB照射后发生树突数目增多、细胞肿胀等形态改变。

成纤维细胞是合成胶原和弹性纤维的主要场所,最近有报道认为,尽管成纤维细胞位于表皮下的真皮层,却更易发生氧化损伤<sup>[7]</sup>。Leccia等<sup>[8]</sup>发现中低剂量的日光照射成纤维细胞即可引起GSH-Px、SOD和CAT的活性降低。杨国等<sup>[9]</sup>利用过氧化氢(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)作为外源性氧化剂制作大鼠皮肤创面的氧化应激模型,实验显示,随着H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>浓度的升高,成纤维细胞活力明显呈降低趋势,表明在作用时间一定的情况下H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>的浓度是影响细胞活力的主要因素。此外,同KC一样,UV也可诱导成纤维细胞发生凋亡。

### 3 氧化应激损伤与皮肤疾病的发生

系统疾病可影响皮肤细胞中活性氧代谢的动态平衡,而外界环境因素特别是紫外线照射可引起皮肤产生自由基,因此多种皮肤疾病的发生或发展均在一定程度上直接或间接地与氧化应激损伤有关。近年来,针对皮肤疾病中氧化应激损伤的作用机制已进行了大量的研究。

**3.1 皮肤老化** 皮肤老化分为自然老化和光老化。基因表达在皮肤自然老化过程中起着决定性的作用,同时一些内源性因素(如营养、内分泌及免疫等)也通过对整个机体的作用而对皮肤的自然老化产生影响。另一方面,大量的流行病学资料表明日光中的紫外线,特别是UVB与皮肤光老化的发生密切相关,长波紫外线(UVA)因具有较深的穿透力,可对成纤维细胞和结缔组织产生影响。

对于UV引起光老化的机制,多数研究发现ROS在其中起着关键的作用。一方面,ROS可攻击细胞膜脂质、蛋白质和DNA等,直接引起氧化性损伤;另一方面,ROS可作为第二信使,参与启动UV辐射后的细胞内信号传导,激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)及其下游基因,进而上调弹力蛋白、基质金属蛋白酶(MMP)等基因表达,或下调胶原蛋白基因的表达,促进胶原降解<sup>[10]</sup>。

**3.2 表皮肿瘤** 日光中的紫外线是表皮肿瘤发生的主要原因,特别是UVB最具致癌性或突变性。紫

外线所致氧化应激中产生的ROS可损伤DNA及DNA修复的相关酶系,活化原癌基因,引起细胞内多种信号分子及调控基因的异常,最终导致细胞癌变。例如,长期日光照射可导致KC中p53基因发生突变,并在皮肤癌发生发展中发挥着重要作用<sup>[11]</sup>。Arun等<sup>[12]</sup>发现UVB能以时间和剂量依赖性方式,并通过Src基因介导,激活蛋白激酶D(PKD)一种高表达于皮肤基底细胞癌的基因,而抗氧化剂可有效地抑制上述过程,这说明PKD引起皮肤肿瘤的发生与氧化损伤密切相关。恶性黑素瘤的发生也可能与氧化应激有关,因为有研究发现恶性黑素瘤中诱导型一氧化氮合酶(iNOS)表达升高<sup>[13]</sup>,而NO又是一种自由基,能与O<sub>2</sub>-结合生成过氧亚硝基,后者可直接或通过分解成许多小分子毒性物质而损伤细胞。

**3.3 色素障碍性皮肤病** 实验发现<sup>[14]</sup>,黄褐斑患者血清中脂质过氧化物(LPO)含量明显增高,SOD活性显著降低,提示氧化与抗氧化失衡可能是产生黄褐斑不可忽视的因素。另有实验在白癜风中发现患者血液及表皮局部均存在氧化-抗氧化格局的改变。例如,Agrawal<sup>[15]</sup>等报道白癜风患者外周血红细胞中SOD活性及脂质过氧化水平显著升高,而GSH-Px活性显著降低。Schallreuter等<sup>[16]</sup>在进展期白癜风患者表皮检测到H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>的持续蓄积,这是氧化应激参与白癜风发病最直接的证据之一。

**3.4 皮肤创伤及愈合** 皮肤创伤的过程实质上是有刺激作为一种氧化应激因素导致皮肤内环境平衡失调而引起的组织损害。在创伤愈合的过程中,各种炎症细胞如巨噬细胞、中性粒细胞甚至内皮细胞和成纤维细胞都可以产生活性氧等自由基,适量的自由基对创面的愈合能起到有利的作用,但活性氧会引起修复细胞的迁移、增殖能力下降及细胞外基质合成障碍<sup>[17]</sup>。

糖尿病性皮肤病是一种特殊的氧化应激损伤。在糖尿病状态下,高血糖代谢紊乱使维生素C、维生素E、GSH等抗氧化剂水平下降,体内抗氧化系统遭到破坏,明显削弱了机体清除自由基的能力,从而引起皮肤的氧化应激,这可能是造成糖尿病皮肤病易发生自发性溃疡和创面难愈的原因<sup>[18]</sup>。

**3.5 炎症性皮肤病** 活性氧可作为某些特殊配基(如转化生长因子β、血小板源生长因子、表皮生长因子-2、内皮素等)下游的第二信使,参与细胞内炎症信号转导通路的调控<sup>[19,20]</sup>,也能调节一些炎症转录因子(如核因子-κB、活化蛋白-1等)的活性<sup>[21]</sup>。因此,活性氧对于调节炎症具有重要的作用。Hadshiew等<sup>[22]</sup>发现抗氧化剂可以显著降低多形性日光疹的严重程度,因此提出光暴露部位皮肤在UV

照射后形成的氧自由基在多形性日光疹的发病机制中可能占有重要地位。此外,银屑病患者也存在抗氧化能力的减弱,大量的超氧阴离子等自由基可对生物膜结构造成广泛损伤,从而引起皮肤炎症的发生<sup>[23]</sup>。

3.6 病毒感染性皮肤病 氧化应激不利于细胞抗病毒状态的建立,而炎症介质(如肿瘤坏死因子)的聚集则进一步加重氧化应激。Lim等<sup>[24]</sup>发现带状疱疹皮损的炎细胞及坏死的KC中NO含量明显增加,并推测其与带状疱疹皮损中的水疱、炎症或坏死的形成过程密切相关。国内研究除发现上述类似变化外,还发现SOD水平也明显低于恢复期与对照组,证明带状疱疹的皮肤炎症、坏死、水疱与氧化应激状态有关<sup>[25]</sup>。

3.7 其它 研究证实,过敏性紫癜患儿存在氧化应激状态,并可能与其肾脏并发症的发生发展有关,表现为体内脂质过氧化产物和晚期氧化蛋白产物水平增高<sup>[26]</sup>。

#### 4 总结与启示

综上所述,皮肤微环境中氧化应激和抗氧化的平衡失调是皮肤疾病发生、发展的重要基础,紫外线已成为引起皮肤氧化应激损伤的越来越主要的原因。如何科学和全面地认识氧化应激,并维护皮肤的氧化/抗氧化平衡,对于预防皮肤疾病、增进皮肤健康具有重要的意义。而有关氧化应激与皮肤疾病的相关性尚有许多需要探索的问题,如:实现皮肤中氧化/抗氧化平衡状态的具体机制?不同类别皮肤疾病的氧化应激机制是否有其特异性?除了目前发现的氧化应激的标志物外,是否还有其它标志物或靶分子?不同波长的紫外线在皮肤中不同层次、不同细胞的氧化应激作用?等等。未来的研究除了着力于解决上述问题外,更重要的是进一步筛选和评价抗氧化应激的系统或局部用药,以更好地应用于皮肤疾病的治疗。

#### 参考文献:

[1] Punnonen K, Autio P, Kiiastala U, et al. In-vivo effects of solar-simulated ultraviolet irradiation on antioxidant enzymes and lipid peroxidation in human epidermis [J]. *Br J Dermatol*, 1991, 125(1): 18-20.

[2] Skiba B, Neill B, Piva TJ. Gene expression profiles of TNF- $\alpha$ , TACE, furin, IL-1 $\beta$  and matrilysin in UVA- and UVB-irradiated HaCat cells [J]. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2005, 21(4): 173-182.

[3] Di Girolamo N, Wakefield D, Coroneo MT. UVB-mediated induction of cytokines and growth factors in pterygium epithelial cells involves cell surface receptors and intracellular signaling [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47(6): 2430-2437.

[4] Kulms D, Schwarz T. Molecular mechanisms of UV-induced apoptosis

[J]. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2000, 16(5): 195-201.

[5] Seo SJ, Fisher DE. Melanocyte photobiology, ultraviolet radiation and melanoma. *G Ital Dermatol Venereol*, 2010, 145(5): 603-611.

[6] Abdel-Naser MB, Krasagakis K, Garbe C, et al. Direct effects on proliferation, antigen expression and melanin synthesis of cultured normal human melanocytes in response to UVB and UVA light [J]. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2003, 19(3): 122-127.

[7] Marionnet C, Pierrard C, Lejeune F, et al. Different oxidative stress response in keratinocytes and fibroblasts of reconstructed skin exposed to non extreme daily-ultraviolet radiation [J]. *P LoS One*, 2010, 5(8): e12059.

[8] Leccia MT, Yaar M, Allen N, et al. Solar simulated irradiation modulates gene expression and activity of antioxidant enzymes in cultured human dermal fibroblasts [J]. *Exp Dermatol*, 2001, 10(4): 272-279.

[9] 杨国, 王润秀, 林源, 等. 氧化应激对大鼠真皮成纤维细胞生物学行为的影响 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 11(32): 6428-6431.

[10] Fish GJ, Datta SC, Talwar HS, et al. Molecular basis of sun-induced premature skin ageing and retinoid antagonism [J]. *Nature*, 1996, 379(6563): 335-339.

[11] Basset-Séguin N, Molès JP, Mils V, et al. TP53 tumor suppressor gene and skin carcinogenesis [J]. *J Invest Dermatol*, 1994, 103(5 Suppl): 102S-106S.

[12] Arun SN, Kaddour-Djebbar I, Shapiro BA, et al. Ultraviolet B irradiation and activation of protein kinase D in primary mouse epidermal keratinocytes [J]. *Oncogene*, 30(13): 1586-1596.

[13] Massi D, Franchi A, Sardi I, et al. Inducible nitric oxide synthase expression in benign and malignant cutaneous melanocytic lesions [J]. *J Pathol*, 200, 194(2): 194-200.

[14] 张子平, 施秀明, 刘茁, 等. 色素障碍性皮肤病患者血液SOD、LPO、GSH-Px、GSH测定及意义初探 [J]. *皮肤病与性病*, 1997, 19(3): 8.

[15] Agrawal D, Shajil EM, Marfatia YS, et al. Study on the antioxidant status of vitiligo patients of different age groups in Baroda [J]. *Pigment Cell Res*, 2004, 17(3): 289-294.

[16] Schallreuter KU, Moore J, Wood JM, et al. In vivo and in vitro evidence for hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) accumulation in the epidermis of patients with vitiligo and its successful removal by a UVB-activated pseudocatalase [J]. *J Invest Dermatol Symp Proc*, 1999, 4(1): 91-96.

[17] Moseley R, Hilton JR, Waddington RJ, et al. Comparison of oxidative stress biomarker profiles between acute and chronic wound environments [J]. *Wound Repair Regen*, 2004, 12(4): 419-429.

[18] Stitt AW, Jenkins AJ, Cooper ME. Advanced glycation end products and diabetic complications [J]. *Expert Opin Invest Drugs*, 2002, 11(9): 1205-1223.

[19] Sawyer DB, Siwik DA, Xiao L, et al. Role of oxidative stress in myocardial hypertrophy and failure [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2002, 34(4): 379-388.

[20] Griendling KK, FitzGerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury: part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS [J]. *Circulation*, 2003, 108(16): 1912-1916.

[21] Hsu TC, Young MR, Cmarik J, et al. (上转第328页)

必须使用系统用药时可优先选择环孢素,其安全性优于 MTX 和阿维 A。

## 2 红皮病型银屑病

红皮病型银屑病也是银屑病中的重症类型,需要迅速采取有效措施控制病情。系统用药的原则、选择和注意事项同泛发性脓疱型银屑病,有文献显示 CyA 的见效速度快于 MTX 和阿维 A。因患者多伴有明显的低蛋白血症,给予血浆或白蛋白输注纠正后有助于病情的恢复。

外用治疗方面宜选择柔和无刺激的糖皮质激素制剂、角质促成剂或润肤保湿剂,注意避免外用刺激性强的药物;淀粉浴有助于缓解皮肤瘙痒、肿胀等症状;进入恢复期后可慎重尝试小剂量窄谱中波紫外线(NB-UVB)光疗,如果能够耐受则有利于系统用药的减量和撤除。

## 3 关节病型银屑病

关节病型银屑病治疗的关键是缓解关节肿痛,保护功能,防止畸形发生。轻症患者可采用非甾体类抗炎药(NSAIDs),重症患者则需要应用缓解病情抗风湿药(disease-modifying antirheumatic drug, DMARD)或生物制剂。在无禁忌症的情况下首选 MTX,也可选用 CyA,用法用量同前。对以关节症状为主,皮肤损害轻或无皮损的患者可选用来氟米特,用法是先给予饱和量 50mg/d,连续 3 天,然后予维持量 20mg/d。来氟米特是异噁唑类免疫抑制剂,通过抑制二氢乳清酸脱氢酶活性而影响活化淋巴细胞的嘧啶合成,对淋巴细胞介导的自身免疫和炎症反应性疾病具有良好疗效。临床研究表明,来氟米特对关节病型银屑病关节症状的改善效果与 MTX 相当,但对皮损的疗效低于 MTX。来氟米特的主要不良反应包括肝酶升高、血细胞减少、胃肠道不适等,发生率明显低于 MTX。FDA 妊娠期安全性评级为 F。

近年陆续上市的生物制剂对关节病型银屑病具有良好的疗效,常用的有 TNF- $\alpha$  拮抗剂、白介素 12/23 单抗等,适用于重症或顽固的病例。依那西普(Etanercept)是 TNF- $\alpha$  受体与人 IgG1 Fc 融合蛋白,

通过与 TNF- $\alpha$  结合而中和其活性,用法为 25mg ~ 50mg,每周 2 次皮下注射,预期起效时间为 6 ~ 8 周,体内半衰期 4 天;英夫利西(Infliximab)是抗 TNF- $\alpha$  人-鼠嵌合抗体,是第一个批准用于银屑病的单克隆抗体,用法为 5mg/kg,静脉点滴,第 0、2、6 周各 1 次,以后每 8 周 1 次维持治疗。预期起效时间为 1 ~ 2 周,体内半衰期 9 天,美国 FDA 妊娠期安全性分级为 B。阿达木(Adalimumab)是抗 TNF- $\alpha$  完全人源性单抗,在其他 TNF- $\alpha$  抑制剂效果不佳时阿达木仍可能有效,用法是初次 80mg,以后每 2 周 40mg,皮下注射。阿达木的预期起效时间为 4 周,半衰期 2 周,美国 FDA 妊娠安全性分级为 B。

白介素 12/23 单抗(Ustekinumab)是针对 IL-12/IL-23 P40 亚单位的完全人源性单抗,2009 年批准上市用于关节病型银屑病及中重度斑块型银屑病,用法是 45mg ~ 90mg 皮下注射,第 0、4 周各 1 次,以后每 12 周 1 次。预期起效时间为 2 周,最大疗效出现在 20 ~ 24 周,初步观察疗效和安全性优于 TNF- $\alpha$  拮抗剂。

特别顽固的病例对单一生物制剂或免疫抑制剂反应差者,可考虑进行联合治疗。生物制剂与 MTX 联合不仅具有协同作用,还可通过抑制抗-抗体的产生而减少副作用,使疗效更好、更持久。不推荐生物制剂与环孢素、霉酚酸酯联合治疗。

虽然以上生物制剂对关节病型银屑病的疗效确切,但也不能忽视其不良反应,潜在感染灶的再活动以及机会性感染是生物治疗中值得注意的问题。生物制剂长期应用的安全性也有待于进一步观察。

总之,重症银屑病的治疗需要全面考虑临床分型、严重程度、患者个体因素和对治疗的反应等情况进行综合判断,既要迅速控制病情,又要尽可能避免不良反应,还需注意到长期的巩固、维持和安全性。对不同的患者要进行具体分析,制定个体化方案以取得最佳效果。

参考文献从略

## (上接第 335 页)

Activator protein1 (AP-1) and nuclear factor kappaB (NF-kappaB)-dependent transcriptional events in carcinogenesis [J]. Free Radic Biol Med, 2000, 28(9): 1338-1348.

[22] Hadshiew I, Stä b F, Untiedt S, et al. Effects of topically applied antioxidants in experimentally provoked polymorphous light eruption [J]. Dermatology, 1997, 195(4): 362-8.

[23] 王晓华,毛薇,钱大宁,等. 银屑病患者血清一氧化氮、一氧化氮合酶、总抗氧化能力、维生素 E 水平的变化[J]. 浙江医学,

2002, 24(5): 270-272.

[24] Lim YJ, Chang SE, Choi JH, et al. Expression of inducible nitric oxide synthase in skin lesions of acute herpes zoster [J]. J Dermatol Sci, 2002, 29(3): 201-205.

[25] 祁凤娥,徐月明,谢明星,等. 带状疱疹患者氧化应激状态的研究[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2008, 24(7): 538-540.

[26] 姜红,王淑兰,王若梅,等. 过敏性紫癜患儿脂质过氧化及抗氧化化的研究[J]. 中华儿科杂志, 1997, 12(4): 663-664