

·综述·

皮肤光老化、活性氧簇与抗氧化剂

Skin photoaging, reactive oxygen species and antioxidant

杨斌 综述, 郝飞 审校

(第三军医大学西南医院皮肤科 重庆市 400038)

[摘要]皮肤长期反复暴露于日光紫外线(UV)下可导致皮肤光老化。近年来研究表明活性氧簇(ROS)在UV致皮肤光老化过程中起重要作用。UV可在皮肤中诱生高浓度ROS,这些具有一个或多个未配对电子的原子或分子如不能被皮肤抗氧化系统及时清除则会和皮肤中的核酸、脂质、蛋白质等生物大分子发生化学反应,并影响相关细胞信号转导途径和基因表达,导致皮肤光老化发生,使用抗氧化剂清除ROS可能成为一种重要的光老化防治策略。

[关键词]光老化;活性氧簇;抗氧化剂;紫外线

[中图分类号]R758.14 [文献标识码]A [文章编号]1008-6455(2005)05-0637-02

Skin photoaging, reactive oxygen species, and antioxidant

YANG Bin, HAO Fei

(Department of Dermatology, Xinan Hospital, the Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Long-term and chronic exposure to solar ultraviolet(UV) irradiation can cause skin photoaging, characterized by wrinkles, loss of skin tone and resilience. It is demonstrated by the fact that reactive oxygen species play a major role in photoaging. UV generate severe oxidative stress in skin cells via interaction with skin chromophores, resulting in transient and permanent genetic damage, and in the activation of cytoplasmic signal transduction pathways that are related to growth, differentiation, replicative senescence and connective tissue degradation. Efficient antioxidants which can decrease ROS load in skin may represent promising strategies to prevent photoaging.

Key words: photoaging; reactive oxygen species; antioxidant; ultraviolet

长期暴露于日光紫外线(ultraviolet, UV)下可引起皮肤光老化(photoaging)。皮肤光老化与自然老化相比具有特征性的临床表现:皱纹、松弛、粗糙肥厚和色素异常,并伴有相应的组织学及分子生物学水平的改变。活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)是一组具有一个或多个未配对电子的原子或分子,包括超氧阴离子(superoxide anion, $O_2^{\cdot-}$)、单线态氧(singlet oxygen, O^1)、过氧化氢(hydrogen peroxide, H_2O_2)、羟自由基(hydroxyl radical, $HO\cdot$)等。UV可通过多种途径使皮肤中ROS浓度异常升高,高浓度的ROS具有活泼的化学性质,可与皮肤组分发生复杂的化学反应产生多种生物学效应。越来越多的证据表明ROS在UV致皮肤光老化过程中起重要作用。

1 UV与ROS

皮肤中存在大量天然UV色素(chromophor)包括DNA、反式尿刊酸、核黄素、色氨酸、酪氨酸、泛醌、卟啉、尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸、还原型尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸和蛋白糖基化终产物(advanced glycation end-products, AGEs)等^[1]。色素分子吸收UV光子能量后呈激发态,随即与

皮肤中的分子氧发生I型或II型光动力学反应,并在多种酶和过渡金属离子参与下生成ROS。使用电子顺磁共振(Electron Paramagnetic Resonance)的方法可实时观测UV照射在皮肤中诱生ROS的过程^[2]。

除直接诱生ROS外,UV照射还可通过一些间接的方式使皮肤中ROS浓度异常升高。UV照射后数小时皮肤局部可以出现白细胞浸润,这些白细胞可产生大量的 H_2O_2 和一氧化氮,为皮肤中异常升高的ROS来源之一。研究发现UV照射后浸润至皮肤的CD11b⁺白细胞是主要的ROS生成细胞^[3]。在正常能量代谢过程中,来源于线粒体呼吸链的电子被传递给氧原子可产生少量ROS并随即被皮肤抗氧化系统清除。UV反复照射可导致皮肤成纤维细胞线粒体DNA出现大范围缺失性突变,该突变导致线粒体功能损害,损害的线粒体存在电子传递和氧化磷酸化功能缺陷,可在能量代谢中产生大量ROS使皮肤中ROS浓度异常升高^[4]。

正常皮肤具有相对完善的抗氧化防御系统,具有清除ROS的作用。该系统包括多种酶及非酶性抗氧化物质。酶性抗氧化物质包括:谷胱甘肽还原酶、谷胱甘肽过氧化物酶、超氧化歧化酶及过氧化氢酶等。非酶性抗氧化物包括:维生素

通讯作者:郝飞,重庆第三军医大学西南医院皮肤科

综
述

C、维生素 E、谷胱甘肽、尿酸、辅酶 Q 及泛醌等。与正常皮肤相比,光老化表皮中超氧化歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶活性无变化,而过氧化氢酶及谷胱甘肽还原酶活性明显增加;光老化真皮中除过氧化氢酶活性明显下降外,其余 3 种酶的活性均无变化;非酶性低分子抗氧化剂维生素 E、维生素 C 及谷胱甘肽在光老化表皮和真皮中均有不同程度的下降^[9]。UV 照射部位皮肤抗氧化防御系统活性下降进一步使皮肤中 ROS 数量增加并在局部蓄积。

2 ROS 与皮肤光老化

UV 照射后皮肤中产生的高浓度 ROS 如不能被皮肤中的抗氧化系统及时清除则会对组织中核酸、脂质、蛋白质造成损害,并影响相关细胞信号转导和基因表达导致皮肤光老化发生。光老化最显著的临床特征是皮肤粗糙皱纹形成和松弛,真皮细胞外基质(主要为胶原纤维和弹性纤维)质和量的改变是主要原因。胶原成分的损伤表现为成熟胶原减少,研究者使用羟基脯氨酸高压液相色谱分析、Northern 印迹、免疫组化等方法发现构成皮肤结缔组织主要成分的 I 型胶原在人和鼠科动物光老化皮肤中均减少^[9]。弹性纤维的损害表现为弹性纤维日光变性,是光老化特征性病变,表现为真皮中、上部出现大量的异常弹性纤维样物质。免疫组化证实这些物质由构成正常弹性纤维的成分组成,但结构紊乱,没有正常弹性纤维的功能^[7]。

2.1 胶原成分改变与 ROS: 胶原成分约占正常皮肤干重的 80%, 主要为 I 型胶原纤维。光老化皮肤中正常胶原成分显著减少,基质金属蛋白酶(matrix-metalloproteinases, MMPs)活性异常升高是主要原因。间质胶原酶(MMP-1)、92Kd 明胶酶(MMP-9)、72Kd 明胶酶(MMP-2)、间质溶解素-1(MMP-3)四种 MMPs 协同作用可以完全降解皮肤基质。UV 可通过 GTP 结合蛋白激活 MAPK 信号转导途径,引起 c-jun 和 c-fos 表达升高。这两种转录因子和其他蛋白因子一起构成了转录因子复合体活化蛋白(activator protein-1, AP-1)。AP-1 水平升高导致 MMPs 过表达,造成正常胶原成分降解^[9]。此外,UV 照射还可以激活核转录因子 NF-κ B 调控下游基因表达,促进局部白细胞浸润,浸润的白细胞分泌 MMP-8 可加重皮肤基质的降解^[9]。实验证明 UV 激活 AP-1 和 NF-κ B 刺激 MMP 分泌的过程均可由 ROS 介导。 1O_2 和 H_2O_2 在 UVA 诱导 MMP-1、MMP-2、MMP-3 表达中起介导作用, $HO\cdot$ 和脂质过氧化产物在 UVB 诱导 MMP-1、MMP-3 表达中起介导作用^[10]。此外 ROS 还可灭活基质金属蛋白酶抑制因子(tissue inhibitor of matrix-metalloproteinases, TIMPs)、抑制前胶原蛋白合成并对正常胶原纤维有直接破坏作用,在光老化皮肤胶原成分损伤中也起一定的作用。

2.2 弹性纤维改变与 ROS: 异常弹性纤维样物质在真皮中上部大量蓄积是光老化特征性的组织学变化^[1]。这些失去功能的异常物质由正常弹性纤维组构成,弹力蛋白是其主要

成分,组成弹性纤维的其他成分也明显可见。这些变性物质最初成因尚不明确,可能由正常弹性纤维降解和弹力蛋白及纤蛋白成分表达异常升高共同造成。体外黄嘌呤氧化酶系统产生的 ROS 可上调弹力蛋白基因表达,这种效应可被相应的抗氧化剂抑制^[11]。弹性纤维降解主要源于皮肤中弹性蛋白酶活性升高, MMPs 特别是 MMP-2 也起重要作用^[10]。UV 照射在皮肤中诱生的 ROS, 可通过诱导炎症因子和 MMPs 异常表达在弹性纤维降解中起一定的作用^[10]。

2.3 光老化皮肤中细胞的改变与 ROS: 暴露部位皮肤比非暴露部位皮肤来源的细胞体外倍增次数明显减少,PUVA 治疗的患者皮肤标本培养的成纤维细胞倍增时间显著延长,PUVA 处理体外培养成纤维细胞使细胞出现不可逆转的衰老表型^[12]。以上事实提示 UV 辐射可导致皮肤细胞衰老。上述 PUVA 处理后成纤维细胞的表型转换由 UV 诱生的超氧化物阴离子和过氧化氢介导^[12],低剂量过氧化氢也可表现为明显的促进细胞衰老的作用。研究发现 UVA 诱生的单线态氧可导致真皮成纤维细胞线粒体 DNA 大范围缺失突变,这种突变会导致线粒体氧化磷酸化功能缺陷,促进 ROS 的产生,导致更多的线粒体 DNA 缺失,最终使细胞处于衰老状态^[4]。ROS 还可导致细胞端粒缩短,促进细胞衰老,在 UV 辐射的皮肤内也存在这种现象^[13]。衰老的成纤维细胞中 MMPs 表达增加而 TIMPs 表达减少,胶原合成功能降低,从胶原合成表型转变为胶原降解表型。这种功能异常的真皮成纤维细胞在皮肤中蓄积是光老化皮肤的明显特征。更为重要的是光老化导致的细胞衰老和增龄导致的细胞衰老在分子水平上有相似之处,因此对于皮肤光老化的研究可为机体自然衰老的研究提供一些有益的线索和启示。

3 抗氧化剂在皮肤光老化防治中的作用

长期以来,遮光剂被认为是预防 UV 损伤皮肤的金标准。但由于不正确的使用遮光剂、使用窄光谱遮光剂和遮光剂本身的毒性等原因,在预防皮肤光老化的实际应用中其作用有限,必须寻找其他更为有效的皮肤光老化防治方法。鉴于 ROS 在皮肤光老化发生中的重要作用,使用抗氧化剂清除 ROS 可能是一种合理有效的皮肤光老化防治策略。传统的抗氧化剂维生素 C、维生素 E、β-胡萝卜素、锌和硒等具有一定的 UV 防护作用,能否用于光老化的预防还有待研究。近来研究表明几种植物抗氧化剂如 Ectoin(一种在埃及水域中发现的植物)、茶叶提取物(epigallocatechin-3-gallate)、水龙骨科植物(polypodium leucotomos)提取物、番茄红素(lycopene)、N-乙酰基半胱氨酸(N-Acetyl Cysteine)、金雀异黄酮(genistein)等具有一定的预防光老化的作用^[14-16]。随着近年来皮肤光老化分子机制研究的深入,ROS 在皮肤光老化过程中发挥作用的具体途径和方式日渐清晰。这些新的知识有助于筛选出具有针对性的抗氧化剂用于光老化预防,也有助于选择合理的指标对抗氧化剂预防皮肤光老化的效果进

行正确评价。

[参考文献]

- [1]Nishigori C,Hattori Y,Arima Y,et al.Photoaging and oxidative stress[J]. Exp Dermatol,2003,12(2):18-21.
- [2]Hiroyuki Yasui,Hiromu Sakurai.Chemiluminescent detection and imaging of reactive oxygen species in live mouse skin exposed to UVA [J].Biochemical and Biophysical Research Communications,2000,269(2):131-136.
- [3]Mittal A,Elmets CA,Katiyar SK.CD11b⁺ cells are the major source of oxidative stress in UV radiation-irradiated skin:possible role in photoaging and photocarcinogenesis[J].Photochem Photobiol,2003,77(3):259-264.
- [4]Berneburg M,Plettenberg H,Medve-Konig K,et al.Induction of the photoaging associated mitochondrial common deletion in vivo in normal human skin [J].J Invest Dermatol,2004,122(5):1277-1283.
- [5]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].J Invest Dermatol,2001,117(5):1212-1217.
- [6]Chung JH, Hanft VN, Kang S. Aging and photoaging[J].J Am Acad Dermatol,2003,49(4):690-697.
- [7]VP Werth,SE Kalathil,C Jaworsky.Elastic fiber-associated proteins of skin in development and photoaging[J].Photochem Photobiol,1996,63(1):308-313.
- [8]Fisher GJ, Voorhees JJ.Molecular mechanisms of photoaging and its prevention by retinoic acid:ultraviolet irradiation induces MAP kinase signal transduction cascades that induce Ap-1-regulated matrix metalloproteinases that degrade human skin in vivo [J].J Invest Dermatol Symp Proc,1998,3(1):61-68.
- [9]Fisher GJ, Kang S, Varani J, et al.Mechanisms of photoaging and chronological skin aging [J].Arch Dermatol,2002,138(11):1462-1470.
- [10]Fisher GJ.The pathophysiology of photoaging of the skin[J].Cutis, 2005,75(2):5-8.
- [11]Bernstein EF.Reactive oxygen species activate the human elastin promoter in a transgenic model of cutaneous photoaging [J].Dermatol Surg,2002,28(2):132-135.
- [12]Herrmann H, Brenneisen P, Wlaschek P, et al.Psoralen photoactivation promotes morphological and functional changes in fibroblasts in vitro reminiscent of cellular senescence [J].J Cell Sci,1998,111(6):759-767.
- [13]Kosmadaki MG, Gilchrist BA.The role of telomeres in skin aging/photoaging[J].Micron, 2004,35(3):155-159.
- [14]Uliasz A, Spencer JM.Chemoprevention of skin cancer and photoaging[J].Clin Dermatol,2004,22(3):178-182.
- [15]Buenger J, Driller H.Ectoin: an effective natural substance to prevent UVA-induced premature photoaging [J].Skin Pharmacol Physiol,2004,17(5):232-237.
- [16]刘仲荣 杨军 杨慧兰 等.抗皮肤老化化妆品活性成分的研究进展[J].中国美容医学,2005,14(3):362-365.

[收稿日期]2005-04-27 [修回日期]2005-07-10

编辑 / 李阳利

尿道下裂的临床治疗方法和进展

Surgical techniques and progresses of hypospadias repair

潘勇 综述, 郭树忠 审校

(第四军医大学西京医院整形外科 陕西省西安市 710032)

尿道下裂是男性下尿路及外生殖器常见的先天性畸形,属常染色体显性遗传。据统计,在出生男婴中占0.4%~0.8%,组织胚胎学认为该病是由于胎儿在母体发育过程中尿生殖褶合并不良所致,尿道外口在阴茎下方形成尿道下裂。尿道下裂的解剖学特征主要有:尿道外口异位;阴茎下弯;系带缺失。

尿道的形成始于胎儿期第8周,完成于第15周。由于胎儿睾酮缺乏或其作用不足,演化停顿于不同阶段发生不同类型的尿道下裂;又因尿道沟是由近端向远端逐渐闭合,故远端尿道下裂更多见。尿道周围的海绵体发生纤维化则导致阴茎下弯。临床上按尿道开口位置分为五型:龟头型或冠状沟型:尿道开口在冠状沟腹侧中央。此型除尿道开口较窄外,

一般不影响排尿和性交功能,可不必手术治疗。若要强调美容,主张采用手术将尿道外口前移至正常位置;阴茎型:尿道外口开于阴茎腹侧,需手术矫正;阴茎阴囊型:尿道开口于阴囊阴茎交界处,阴茎严重弯曲;阴囊型:尿道外口位于阴囊,除具有尿道下裂的一般特征外,阴囊发育也差,可有不同程度对裂,其内有时无睾丸;会阴型:尿道外口位于会阴,外生殖器发育极差,阴茎短小而严重下曲,阴囊对裂,形如女性外阴。

尿道下裂一般都需要手术治疗,治疗目的是使患者的外生殖器外观接近正常,并能站立排尿,在成年之后能进行正常性生活。尿道下裂修复术后的成功标准为^[3]:阴茎下弯畸形矫正满意;尿道口在阴茎头接近正常位置;排尿通