

DOI: 10.7524/AJE.1673-5897.20240101001

何琪钰, 李雯琪, 李雨瞳, 等. 紫外线对人体皮肤的光毒性效应及机制[J]. 生态毒理学报, 2024, 19(2): 66-74

He Q Y, Li W Q, Li Y T, et al. Photo-toxicity effects and mechanisms of ultraviolet on human skin [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2024, 19(2): 66-74 (in Chinese)

紫外线对人体皮肤的光毒性效应及机制

何琪钰, 李雯琪, 李雨瞳, 杭晓明*

大连海事大学环境科学与工程学院, 大连 116026

收稿日期: 2024-01-01 录用日期: 2024-02-08

摘要: 紫外线(ultraviolet, UV)辐射是由太阳和人造光源发射的一种非电离辐射。保护性臭氧层减少导致的户外 UV 辐射增加,以及 UV 在医疗和生产中日益广泛的应用,使其成为环境中最重要的物理因素之一。皮肤是 UV 直接作用于人体的靶器官,UV 辐射会导致一系列皮肤问题,如红斑、晒黑、光老化、炎症和色素沉着等。在极地及青藏高原地区,因高剂量 UV 辐照引起的皮肤损伤是极地特异性高发疾病之一。本文系统综述了 UV 在氧化应激(oxidative stress)、DNA 损伤(DNA damage)、炎症反应(inflammation)、免疫抑制(immunosuppression)和光老化(photoaging)等方面对人体皮肤的光毒性(phototoxicity)作用及相关机制,为特定环境下 UV 辐射的生物损伤及健康风险评价、抗 UV 产品的生物有效性及安全性评价提供帮助。

关键词: 紫外线; 人体皮肤; 光毒性; 风险评价

文章编号: 1673-5897(2024)2-066-09 中图分类号: X171.5 文献标识码: A

Photo-toxicity Effects and Mechanisms of Ultraviolet on Human Skin

He Qiyu, Li Wenqi, Li Yutong, Hang Xiaoming*

College of Environmental Science and Engineering, Dalian Maritime University, Dalian 116026, China

Received 1 January 2024 accepted 8 February 2024

Abstract: Ultraviolet (UV) radiation is a form of non-ionizing radiation that is emitted by the sun and artificial light. The increasing outdoor UV radiation induced by reduction of the protective ozone layer, as well as the widespread application of UV in medical and production, making UV one of the most important physical factors in the environment. Human skin is the target organ of UV and UV radiation can cause a series of skin problems such as erythema, tanning, photoaging, inflammation and pigmentation. In polar and Qinghai-Tibet Plateau regions, skin damages caused by high dose of UV radiation are polar specific and highly prevalent diseases. In this article, we systematically reviewed the photo-toxicity effects and mechanisms of UV on human skin in oxidative stress, DNA damage, inflammation, immunosuppression and photoaging, which might be valuable for the biological damage and health risk assessment of UV radiation under specific environment, as well as the effectiveness and safety evaluation of anti-UV products.

Keywords: ultraviolet; human skin; photo-toxicity; risk assessment

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(41201521)

第一作者: 何琪钰(2000—), 女, 硕士, 研究方向为环境有毒物质生物毒理、有效性及风险研究, E-mail: qiyuhe2000@163.com

* 通信作者 (Corresponding author), E-mail: hangxiaoming@dlnu.edu.cn

日光中的紫外线(ultraviolet, UV)是地球上生物UV暴露的主要来源。UV是非电离辐射,其光子能量被原子或分子吸收后,可引起原子、分子、电子能级的跃迁,进而引起生物体细胞内多种生物学效应。UV按照波长和生物学作用差异,可分为UVA(320~400 nm)、UVB(290~320 nm)和UVC(180~290 nm)。在自然环境中,UVC几乎全部都被臭氧层吸收,无法到达地球表面。能够到达地球表面的UV中,可穿透皮肤表皮层的UVB占5%,可穿透真皮层的UVA占95%^[1]。

皮肤是人体最大的器官之一,其主要功能是保护机体内部组织或器官免受外界理化因素的损害。皮肤主要由表皮、真皮及皮下组织三部分组成^[2]。表皮主要包含角质形成细胞(keratinocytes, KC),少量朗格汉斯细胞(Langerhans cell, LC)、黑素细胞(melanocytes)和默克尔细胞(Merkel cell, MC),具有防止体液流失和修复伤口等作用。真皮构成皮肤的主体,主要由胶原和弹性蛋白组成,起到支撑表皮和提供弹性功能。皮下组织由脂肪细胞组成,将真皮与肌肉连接,起到维持皮肤稳定、调节温度和缓冲等作用。

由于臭氧层的破坏导致户外UV辐射增加^[3],及人类对UV应用的增加(诱虫灯、美甲灯、紫外消毒灯、光疗、日光浴床等),UV辐射已经成为环境中重要的物理因素之一,对人体健康的潜在危害风险也随之增加。UV辐射会导致一系列皮肤问题,如红斑、晒黑、光老化、炎症和色素沉着等,甚至诱发皮肤癌^[4]。极地及青藏高原地区臭氧层稀薄,因高剂量UV辐射引起的皮肤损伤是极地特异性高发疾病之一^[5]。

本文将从氧化应激(oxidative stress)、DNA损伤(DNA damage)、炎症反应(inflammation)、免疫抑制(immunosuppression)和光老化(photoaging)等方面,系统综述UV对人体皮肤的光毒性(phototoxicity)作用及相关机制,为特定条件下UV辐射的生物损伤及健康风险评估、抗UV产品的生物有效性及安全性评价提供帮助。

1 UV诱导的氧化应激(UV induced oxidative stress)

1.1 UV提高皮肤细胞活性氧自由基水平

UV可诱导羟基自由基($\text{HO}\cdot$)、超氧阴离子自由基(O_2^-)、过氧化氢(H_2O_2)和单态氧($^1\text{O}_2$)等活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)的产生^[6]。研究表明,UVA诱导细胞内ROS水平升高主要是通过

吸收UVA的发色团介导的^[7]。UVA暴露后,内源性发色团P会吸收UVA的光子,导致光激发态的发色团 P^* 的形成,并与氧分子发生不同的反应。在电子转移过程中,光激发态的发色团可以与电子供体底物反应,生成 P^- 。 P^- 能够与氧反应,生成 O_2^- 和一系列反应还原产物。 O_2^- 在超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的作用下分解生成 H_2O_2 。 H_2O_2 分别由亚铁离子(Fe^{2+})和 O_2^- 提供电子,通过Fenton和Haber-Weiss反应生成 $\text{OH}\cdot$ 。在能量转移过程中,光激发态的发色团 P^* 可以与分子氧反应,形成氧化底物的 $^1\text{O}_2$ ^[8]。UV的过度照射不但会导致皮肤内产生大量的ROS,还会降低抗氧化酶的活性进一步引起ROS的堆积,从而氧化损伤脂质、蛋白质和DNA等细胞内重要物质。

1.2 UV对皮肤细胞抗氧化酶活性的影响

少量活性氧对皮肤细胞正常生理活动至关重要,维持体内的氧化还原稳态有赖于由抗氧化酶和非酶类抗氧化物组成的强大抗氧化系统。内源性的抗氧化酶主要包括SOD、过氧化氢酶(catalase, CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)、血红素氧合酶1(heme oxygenase 1, HO-1)及NAD(P)H:醌氧化还原酶1(NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1, NQO1)等。研究发现,不同剂量的UV辐照虽然均可不同程度地提高皮肤细胞ROS水平,但对抗氧化酶活性的影响不尽相同。Mo等^[9]研究发现经 $12\text{ J}\cdot\text{cm}^{-2}$ 的UVA辐照后,人真皮成纤维细胞HSF中ROS和 H_2O_2 含量及SOD活力均显著升高,且在个体水平,小鼠皮肤组织总抗氧化能力及保湿能力均显著降低。罗秀玲等^[10]发现 $60\text{ mJ}\cdot\text{cm}^{-2}$ 的UVB辐照后,人永生表皮细胞HaCaT中ROS水平明显升高,但抗氧化酶CAT、SOD和GPx活力降低,总抗氧化能力明显降低。

1.3 UV诱导皮肤细胞ROS调控的细胞信号通路

ROS作为第二信使可调控多条细胞信号通路,引起级联反应,主要途径包括丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)^[4]、Kelch样环氧丙烷相关蛋白1-核因子E2相关转录因子2(Keap1-Nrf2)^[9]和核因子- κB (nuclear factor- κB , NF- κB)/p65^[11]通路(图1)。MAPKs为脯氨酸导向的丝氨酸/苏氨酸激酶家族,由细胞外信号调节激酶(extracellular regulated protein kinases, ERKs)、p38和c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)组成,可被表皮生长因子受体(epidermal growth factor

receptor, EGFR)和细胞因子受体激活。ERK 在刺激 c-Fos 表达中起重要作用,而 p38 和 JNK 活化对 c-Jun 的表达起关键作用。c-Jun 与 c-Fos 结合形成转录因子激活蛋白-1(activator protein-1, AP-1)^[12]。AP-1 在基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)编码基因的转录调控中发挥重要作用, MMP-1、MMP-3 和 MMP-9 的上调表达可导致皮肤细胞中的胶原降解^[13-15]。此外,MAPK 可促进下游分子环氧合酶-2(COX-2)^[16]和 NF- κ B^[11]表达,从而激活炎症细胞因子和前列腺素表达^[11,16]。Keap1-Nrf2

是 UVA 诱导的氧化应激的重要调控通路之一^[9]。在细胞稳态中,Nrf2 主要在细胞质中通过与 Keap1 相互作用,然后被蛋白酶体迅速泛素化并降解。当 UVA 辐照导致细胞内 ROS 大量蓄积后,ROS 激活磷酸化 Nrf2 的特定激酶,从而影响其与 Keap1 的结合。新合成的 Nrf2 稳定并积累在细胞核中,与抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)相互作用,引起多种抗氧化酶和解毒酶(如 SOD、HO-1 和 NQO1 等)的表达上调,清除细胞内过多的 ROS,减轻细胞的氧化应激损伤。

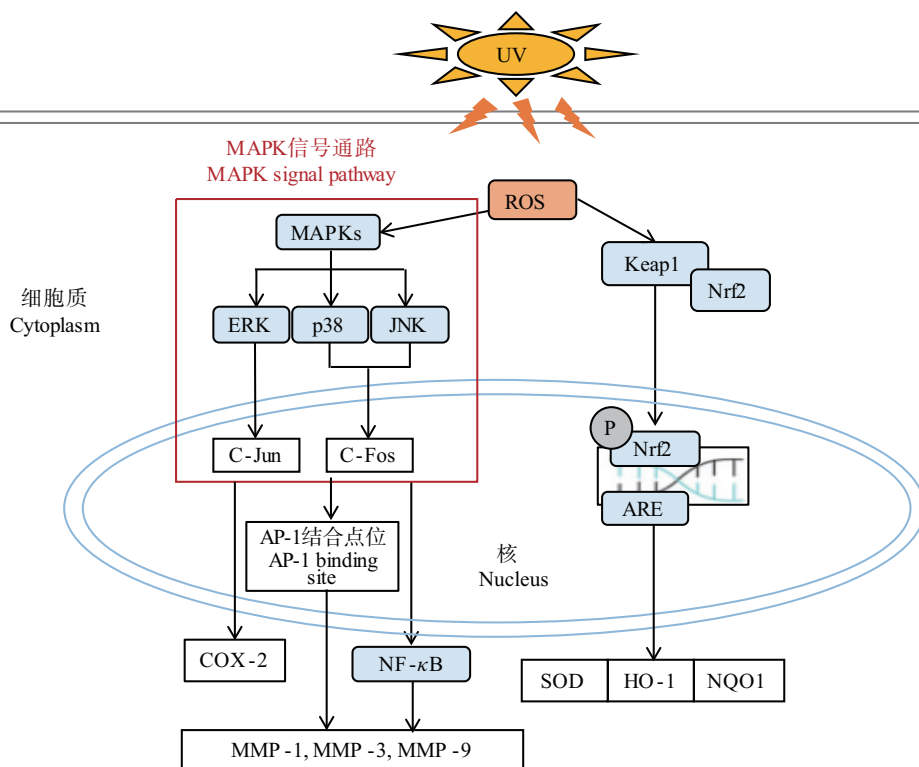


图1 UV 诱导皮肤细胞 ROS 调控的细胞信号通路

Fig. 1 UV induced cellular signaling pathways regulated by ROS in skin cells

2 UV 诱导的 DNA 损伤(UV induced DNA damage)

2.1 UV 诱导的基因组 DNA 损伤

皮肤癌的发生主要是 UV 辐射导致的基因组 DNA 损伤与基因突变累积的结果^[17-18]。DNA 的损伤程度主要取决于 UV 的波长。DNA 的紫外吸收峰在 260 nm, 对应 UVC 的波长范围, 但由于 UVC 几乎全部被臭氧层吸收不能到达地面, 所以通常不考虑其对人体皮肤的损伤。UVB 波段处于蛋白质和 DNA 的吸收峰周围, 被表皮细胞吸收后, 可引起 KC 的损伤和皮肤屏障功能紊乱, 严重时导致细胞的基因发生突变和免疫功能抑制, 是皮肤肿瘤发生

的主要原因之一^[1]。KC 被一定累积能量的 UVB 照射后, DNA 将受到损伤, 主要表现为单链或双链断裂、碱基降解、DNA-DNA 交联、DNA-RNA 交联、DNA-蛋白交联、染色体畸变等; 也可诱导产生阻断 RNA 和 DNA 聚合酶活性的光产物, 如环丁烷-嘧啶二聚体(cyclobutane pyrimidine dimers, CPDs)和 6-4 嘧啶酮光产物(pyrimidine (6-4) pyrimidone photo-products, 6-4PPs)等, 诱导细胞死亡和突变, 严重时导致细胞癌变发生^[19-20]。虽然 DNA 直接吸收 UVA 比 UVB 要弱得多, 但 UVA 仍然可能通过直接激发或光敏作用(即其他分子吸收紫外线的能量并随后转

移给 DNA) 诱导 CPDs 的形成^[20]。在以小鼠为模型的体外实验中, 75 kJ·cm⁻² UVA 照射小鼠 2 h 后, 小鼠黑色素细胞中 CPDs 的累积达到峰值, 而后由于 DNA 的修复作用 CPDs 逐渐下降^[21]。虽然在相当的剂量下, UVA 诱导 CPDs 的形成不如 UVB, 但是 UVA 作用后的 CPDs 水平最高的部位在人体皮肤的基底层, 与皮肤癌变起源的位置相对应^[22]。UVA 除了诱导 CPDs 的形成, 还可诱导多种氧化性 DNA 损伤, 如单链断裂和氧化碱基, 其中最常见的是 8-氧代-7,8-二氢鸟嘌呤(8-oxoG), 常被作为 UVA 诱导 DNA 损伤的生物标记物^[23]。最新研究表明, 不同波长和时长的 UV 辐照对 BRAF 原癌基因突变小鼠的黑色素瘤发生发展作用不同^[24], 同样是每周给予一次辐照, 1.6 kJ·cm⁻² 的宽波长 UV(280~380 nm) 和 1.5 kJ·cm⁻² 的短波 UVB(310~315 nm) 在辐照 20 周后, 增加了基因突变小鼠皮内痣的大小和数量, 加速了体内黑色素瘤的形成; 而 150 kJ·cm⁻² 的长波 UVA(350~400 nm) 相同辐照时长只增加了小鼠皮内痣的大小, 不会导致数量的改变, 甚至在照射 43 周后, 也不会导致黑色素瘤的形成。

2.2 UV 诱导的线粒体 DNA 损伤

UV 引起的氧化应激也会导致线粒体 DNA(mitochondrial DNA, mtDNA) 的大量缺失^[25]。由于 mtDNA 缺乏组蛋白及对 DNA 的修复能力有限^[26], 线粒体特别易受 UV 的影响引起 mtDNA 基因丢失、错义及突变, 导致线粒体某些蛋白异常或缺乏, 无法行使正常的生理功能, 进而诱发细胞凋亡等^[27]。Cohen 等^[28]通过分析暴露在阳光和一定剂量 UV 下的皮肤样本发现, 随着 UV 剂量的增加, mtDNA 基因表达显著降低。Zakaria 等^[29]使用 40 mJ·cm⁻² 的 UV(300~400 nm) 对 HaCat 细胞进行辐照, 发现其能够显著损伤 mtDNA。受损的线粒体导致电子传递和氧化磷酸化功能缺陷, 在能量代谢过程中又会产生大量 ROS, 进一步扩大 UV 引起的细胞损伤。

3 UV 诱导的炎症反应 (UV induced inflammation)

UV 既可能导致皮肤细胞产生炎症反应, 如引起红斑或局部组织红肿等光敏性皮肤病, 也具有抗炎和杀菌作用, 如应用 UV 光疗缓解和治疗银屑病、白癜风和皮肤瘙痒等多种皮肤疾病^[30]。

3.1 UV 对皮肤细胞的促炎作用

UV 引起的皮肤细胞炎症反应与 ROS 的积累密切相关, ROS 可激活 MAPK 信号通路, MAPK 可

启动转录因子 AP-1 及 NF- κ B, 影响致炎细胞因子, 如白细胞介素(interleukin, IL)IL-1、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α), 各种黏附分子和一氧化氮(nitric oxide, NO)等的表达, 进而引发炎症反应^[31]。研究发现 60 mJ·cm⁻² UVB 辐照可使裸鼠皮肤发生明显的炎症反应, 并引起人永生化表皮细胞 HaCaT 中炎症因子的表达发生显著上调^[32]。30 J·cm⁻² UVA 也可引起人表皮样癌细胞系 KB 细胞中的 IL-1 α 、IL-6、IL-8 和 TNF- α 表达水平上调^[33]。另外, UV 辐射可直接刺激细胞因子受体, 如 TNF- α 和 IL-1 受体的活化, 使得炎性细胞发生聚集, 损伤皮肤组织^[31,34]。形态学上也发现, 正常女性农民每天在日光中暴露 ≥ 1 h, UV 暴露部位的皮肤中炎症浸润细胞数目增加^[35]。炎症过程还会进一步诱导 ROS 和活性氮自由基(reactive nitrogen species, RNS)的产生, 从而加大氧化应激压力, 形成 ROS-炎症因子-皮肤损伤的恶性循环^[36]。

3.2 UV 对皮肤细胞的抗炎作用

细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)被认为是 UV 对皮肤具有抗炎和促炎双重作用的分子基础^[37-38]。ICAM-1 又称 CD54, 其表达是角质形成细胞与白细胞相互作用的重要先决条件^[39], UV 能够对 ICAM-1 的表达产生独立甚至相反的作用。对 KC 使用 10~100 mJ·cm⁻² 太阳模拟器(UVA 和 UVB 的混合)辐照发现, 在辐照早期(24 h) ICAM-1 的表达被抑制, 表现出抗炎作用, 但在 48、72 和 96 h 后, ICAM-1 被诱导表达, 促进了炎症反应^[37]。另有研究表明, UVB 和 UVA 辐射诱导 ICAM-1 调节的光生物学机制是不同的, UVB 诱导的 ICAM-1 表达的调节是通过诱导 DNA 损伤介导的, 而 UVA 辐射效应涉及 ROS 中间体的产生^[38]。

综上, UV 对皮肤细胞具有抗炎和促炎双重作用, 因此在评价 UV 的生物损伤及健康风险、抗 UV 产品的生物有效性及安全性时, 要根据 UV 的辐照剂量和时间进行具体分析。

4 UV 诱导的免疫抑制 (UV induced immunosuppression)

小剂量急性的 UV 辐照仅会在被照射部位产生局部免疫抑制作用, 而大剂量急性及慢性的 UV 辐照除产生局部免疫抑制外, 还产生系统性免疫抑制作用^[40]。免疫抑制程度可通过迟发型超敏反应(delayed type hypersensitivity, DTH)和接触性过敏反应(contact hypersensitivity, CHS)来衡量^[41]。大量动物

实验或体外研究表明,UV可通过不同的受体细胞,激发复杂的信号网络导致皮肤产生免疫抑制作用^[42]。

4.1 UV 诱导免疫抑制的效应细胞

UV可作用于皮肤中LC、KC、中性粒细胞、黑色素细胞和调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)等,引起免疫抑制效应。LC属于树突状细胞,是重要的表皮抗原提呈细胞,UVA和UVB辐照均可导致表皮LC数量减少、形态异常和抗原提呈功能受损^[43-44]。KC经过UV照射后可产生一系列细胞因子,如IL-1、IL-6、IL-8和TNF- α 等,促进炎症反应和中性粒细胞活化^[11]。UV辐照可诱导照射部位皮肤发生中性粒细胞浸润,并导致ROS产生和前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)分泌增多,从而减少DTH和CHS反应^[45]。UV还可通过NO等分子与KC组成网络共同活化黑色素细胞^[46]。UV诱导的免疫抑制还与Treg细胞密切相关,这些细胞在UV辐照后生成IL-10,阻断抗原递呈细胞的功能及IL-12的产生^[47]。

4.2 UV 诱导免疫抑制的信号分子

尿刊酸(urocanic acid, UCA)、PGE2、 α -促黑激素(α -MSH)、TNF- α 和IL等多种细胞因子的释放能被UV有效加强^[42]。UCA是组氨酸的去氨基代谢产物,因KC中缺乏相应的分解酶,故可在表皮中累积。研究表明,顺式UCA(cis-UCA)具有免疫抑制作用,可直接或间接影响抗原递呈细胞的功能^[48]。 α -MSH能抑制IL-1、IL-2、IL-6、IFN- γ 、TNF- α 等免疫炎症因子的产生和活性,下调脂多糖或TNF- γ 诱导的ICAM-1的表达,抑制脂多糖或IL-1 β 介导的NF- κ B的表达^[49]。参与UV诱导免疫抑制的主要介质是IL-10,其作用可被IL-12对抗。多项实验证明经UVB暴露后IL-10水平升高,IL-12水平降低^[40]。除IL-12外,IL-18和IL-23也被证实能够对抗UV介导的免疫抑制^[50]。

5 UV 诱导的皮肤光老化 (UV induced skin photoaging)

皮肤光老化是由于皮肤长期和反复接受UV照射导致的真皮胶原纤维减少和弹性纤维变性及其异常沉积。在皮肤光老化过程中,表皮主要起屏障作用,真皮支持着表皮,决定皮肤的强度与弹性。对单侧日晒病的研究发现,那些通过玻璃暴露在UV下的人(如卡车司机),受UVA照射的一侧脸比另一侧脸皮肤光老化的迹象更加严重^[51]。

5.1 UV 诱导蛋白质羰基化导致的皮肤光老化

在UV辐照的早期,通过蛋白质氧化裂解,某些氨基酸残基的直接氧化或及与活性羰基衍生物发生反应,可使皮肤细胞中的某些蛋白质羰基化^[52]。ROS对皮脂中的脂质过氧化作用产生活性醛化合物,如丙烯醛,它与皮肤蛋白中的氨基残基反应形成羰基化蛋白(carbonylated proteins, CPs)^[53]。CPs在光老化皮肤的角质层和真皮层的细胞外基质中特异性堆积,在角质层的堆积还会导致皮肤保湿功能的丧失^[54]。长期暴露在UV下的皮肤中,蛋白质羰基化可导致弹性蛋白、胶原蛋白及MMPs等结构和功能受损的蛋白积累^[55-56],并导致真皮基质的改变。CPs还会导致真皮基质相关蛋白和mRNA水平的变化,如上调MMP-1和IL-8,并可引起成纤维细胞形态的改变^[57]。在体内实验中,表皮层受蛋白质氧化的影响比真皮层要小,这可能与表皮层具有更高的抗氧化能力有关。

5.2 UV 诱导胶原降解导致的皮肤光老化

胶原蛋白比例下降是皮肤衰老的主要原因之一。UV引起的炎性细胞浸润会释放MMPs,MMPs特异性降解几乎所有细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分,导致胶原含量减少,弹性纤维降解,从而造成皮肤出现光老化^[58]。UV还可通过ROS介导的MAPK和NF- κ B信号通路调控MMPs的表达(图2)。ROS以三级激酶级联的方式激活MAPK信号通路并进行信号传导,依次激活MAP3K、MAP2K、MAPK,引起下游JNK、ERK、p38磷酸化,进而引起c-Fos和c-Jun蛋白磷酸化,并进入细胞核与AP-1结合,导致MMP-1、MMP-3和MMP-9的上调表达,引起胶原降解^[13-15]。ROS还可磷酸化激活I κ B激酶(I κ B kinase, IKK),NF- κ B是一个由I κ B- α 、P50、P65组成的三聚体,IKK激活会导致I κ B- α 泛素化,使P50、P65入核,与细胞核中mmp基因启动子区NF- κ B位点结合后,调控多种mmp基因的转录^[59]。研究表明,8 J \cdot cm⁻²的UVA连续辐照8周可观察到小鼠皮肤弹性显著下降、皱纹加深,组织中MMPs水平上升,I型和III型胶原合成蛋白(collagen, COL)含量均显著下降^[60]。

5.3 UV 诱导胶原蛋白合成抑制导致的皮肤光老化

UVA可通过TGF- β /Smad信号通路抑制胶原蛋白的合成,进一步导致皮肤胶原流失,进而导致皮肤光老化^[61],其具体分子机制如图2所示。在成纤维细胞中,TGF- β 1与其特定的受体复合物(TGF- β type

I 的受体 $T\beta R I$ 和 $TGF-\beta$ type II 的受体 $T\beta R II$ 结合, $T\beta R II$ 可磷酸化激活 $T\beta R I$, $T\beta R I$ 再磷酸化 Smad2/3, 磷酸化的 Smad2/3 与 Smad4(调节 I 型胶原合成的转录因子)形成多聚体, Smad4 入核后,

通过转录调控促进胶原蛋白的合成^[62]。当成纤维细胞受到 $10 J \cdot cm^{-2}$ UVA 辐照时, Smad7 表达上调并与 $T\beta R I$ 相互作用, 阻止 Smad2/3 的激活, 进而抑制胶原蛋白的合成^[63]。

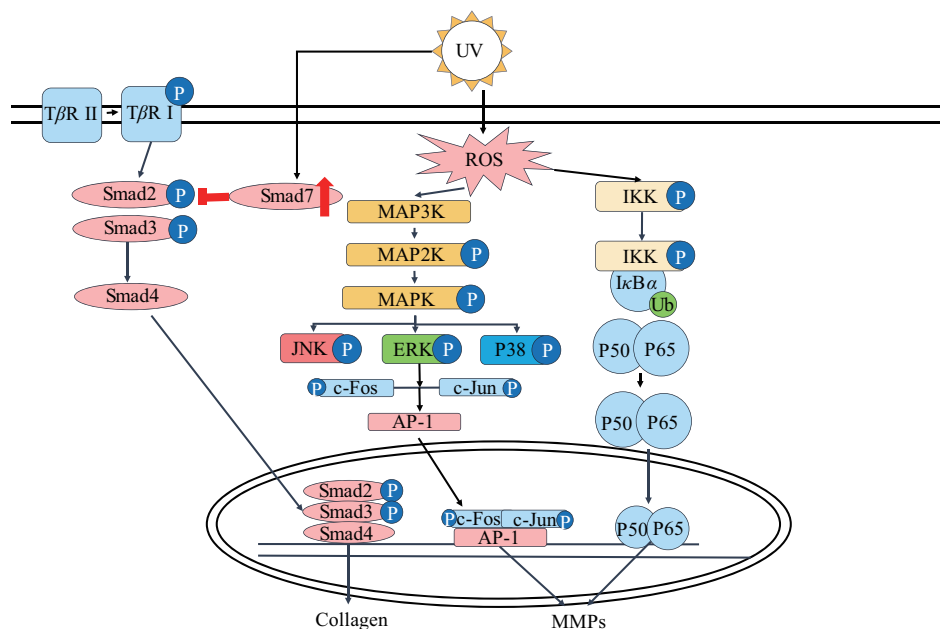


图2 UV 诱导皮肤光老化的分子机制

Fig. 2 Molecular mechanisms of UV-induced skin photoaging

6 结论与展望 (Conclusion and prospect)

近年来,由于工业化发展导致的平流层臭氧不断消耗,以及 UV 在医疗和生产中日益广泛的应用,使人类皮肤暴露于 UV 的风险持续增加。UV 可引起皮肤细胞的氧化应激、DNA 损伤、炎症反应、免疫抑制和光老化等多种光毒性效应,特定 UV 环境下的皮肤损伤及光毒性评价应引起足够的重视。目前,尚缺乏针对不同波段及辐射剂量下 UV 致皮肤损伤及癌变相关数据的系统研究,UV 辐射导致氧化应激介导的信号传导通路及关键分子尚待进一步发现及阐明。无论是健康风险评估还是抗 UV 产品的开发,均要建立在在对 UV 光毒性作用分子机制充分了解的基础上。

通信作者简介:杭晓明(1972—),女,生物化工工学博士,教授,主要研究方向为细胞及分子毒理学。

参考文献 (References):

[1] Matsumura Y, Ananthaswamy H N. Toxic effects of ultraviolet radiation on the skin [J]. *Toxicology and Applied*

Pharmacology, 2004, 195(3): 298-308

[2] Fuchs E. Scratching the surface of skin development [J]. *Nature*, 2007, 445(7130): 834-842

[3] McKenzie R L, Aucamp P J, Bais A F, et al. Ozone depletion and climate change: Impacts on UV radiation [J]. *Photochemical & Photobiological Sciences: Official Journal of the European Photochemistry Association and the European Society for Photobiology*, 2011, 10(2): 182-198

[4] López-Camarillo C, Ocampo E A, Casamichana M L, et al. Protein kinases and transcription factors activation in response to UV-radiation of skin: Implications for carcinogenesis [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2012, 13(1): 142-172

[5] 余建, 王宗琰, 李鹏鹏, 等. 中国南极科学考察人员常见伤病分析[J]. *临床军医杂志*, 2022, 50(4): 355-358

Yu J, Wang Z Y, Li P P, et al. Analysis of common injuries and diseases of the Chinese Antarctic expedition members [J]. *Clinical Journal of Medical Officers*, 2022, 50(4): 355-358 (in Chinese)

[6] Beissert S, Granstein R D. UV-induced cutaneous photobiology [J]. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 1996, 31(5-6): 381-404

- [7] Wondrak G T, Jacobson M K, Jacobson E L. Endogenous UVA-photosensitizers: Mediators of skin photodamage and novel targets for skin photoprotection [J]. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 2006, 5(2): 215-237
- [8] Baptista M S, Cadet J, di Mascio P, et al. Type I and type II photosensitized oxidation reactions: Guidelines and mechanistic pathways [J]. *Photochemistry and Photobiology*, 2017, 93(4): 912-919
- [9] Mo Q T, Li S P, You S Q, et al. Puerarin reduces oxidative damage and photoaging caused by UVA radiation in human fibroblasts by regulating Nrf2 and MAPK signaling pathways [J]. *Nutrients*, 2022, 14(22): 4724
- [10] 罗秀玲, 周源, 赵斌斌, 等. 光老化人角质形成细胞模型的构建[J]. *广西医科大学学报*, 2022, 39(2): 246-250
- Luo X L, Zhou Y, Zhao B B, et al. Construction of photoaging human keratinocyte model [J]. *Journal of Guangxi Medical University*, 2022, 39(2): 246-250 (in Chinese)
- [11] Magné N, Toillon R A, Bottero V, et al. NF-kappaB modulation and ionizing radiation: Mechanisms and future directions for cancer treatment [J]. *Cancer Letters*, 2006, 231(2): 158-168
- [12] Fisher G J, Kang S, Varani J, et al. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging [J]. *Archives of Dermatology*, 2002, 138(11): 1462-1470
- [13] Kim J, Lee C W, Kim E K, et al. Inhibition effect of *Gynura procumbens* extract on UV-B-induced matrix-metalloproteinase expression in human dermal fibroblasts [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2011, 137(1): 427-433
- [14] Chiang H M, Chen H C, Chiu H H, et al. *Neonauclea reticulata* (Havil.) Merr. stimulates skin regeneration after UVB exposure via ROS scavenging and modulation of the MAPK/MMPs/collagen pathway [J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013, 2013: 324864
- [15] Park J E, Pyun H B, Woo S W, et al. The protective effect of *Kaempferia parviflora* extract on UVB-induced skin photoaging in hairless mice [J]. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, 2014, 30(5): 237-245
- [16] Bachelor M A, Bowden G T. UVA-mediated activation of signaling pathways involved in skin tumor promotion and progression [J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2004, 14(2): 131-138
- [17] Amaro-Ortiz A, Yan B, D' Orazio J A. Ultraviolet radiation, aging and the skin: Prevention of damage by topical cAMP manipulation [J]. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 2014, 19(5): 6202-6219
- [18] Narayanan D L, Saladi R N, Fox J L. Ultraviolet radiation and skin cancer [J]. *International Journal of Dermatology*, 2010, 49(9): 978-986
- [19] Pfeifer G P. Mechanisms of UV-induced mutations and skin cancer [J]. *Genome Instability & Disease*, 2020, 1(3): 99-113
- [20] Cadet J, Douki T, Ravanat J L. Oxidatively generated damage to cellular DNA by UVB and UVA radiation [J]. *Photochemistry and Photobiology*, 2015, 91(1): 140-155
- [21] Premi S, Wallisch S, Mano C M, et al. Photochemistry. Chemiexcitation of melanin derivatives induces DNA photoproducts long after UV exposure [J]. *Science*, 2015, 347(6224): 842-847
- [22] Tewari A, Sarkany R P, Young A R. UVA1 induces cyclobutane pyrimidine dimers but not 6-4 photoproducts in human skin *in vivo* [J]. *The Journal of Investigative Dermatology*, 2012, 132(2): 394-400
- [23] Douki T, Perdiz D, Gróf P, et al. Oxidation of guanine in cellular DNA by solar UV radiation: Biological role [J]. *Photochemistry and Photobiology*, 1999, 70(2): 184-190
- [24] Trucco L D, Mundra P A, Hogan K, et al. Ultraviolet radiation-induced DNA damage is prognostic for outcome in melanoma [J]. *Nature Medicine*, 2019, 25(2): 221-224
- [25] Berneburg M, Plettenberg H, Medve-König K, et al. Induction of the photoaging-associated mitochondrial common deletion *in vivo* in normal human skin [J]. *The Journal of Investigative Dermatology*, 2004, 122(5): 1277-1283
- [26] Clayton D A, Doda J N, Friedberg E C. The absence of a pyrimidine dimer repair mechanism in mammalian mitochondria [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1974, 71(7): 2777-2781
- [27] Birch-Machin M A, Swalwell H. How mitochondria record the effects of UV exposure and oxidative stress using human skin as a model tissue [J]. *Mutagenesis*, 2010, 25(2): 101-107
- [28] Cohen T, Medini H, Mordechai C, et al. Human mitochondrial RNA modifications associate with tissue-specific changes in gene expression, and are affected by sunlight and UV exposure [J]. *European Journal of Human Genetics*, 2022, 30(12): 1363-1372
- [29] Zakaria N N A, Okello E J, Howes M J, et al. *In vitro* protective effects of an aqueous extract of *Clitoria ternatea* L. flower against hydrogen peroxide-induced cytotoxicity and UV-induced mtDNA damage in human keratinocytes [J]. *Phytotherapy Research*, 2018, 32(6): 1064-1072
- [30] Baron E D, Suggs A K. Introduction to photobiology [J]. *Dermatologic Clinics*, 2014, 32(3): 255-266
- [31] Clydesdale G J, Dandie G W, Muller H K. Ultraviolet

- light induced injury: Immunological and inflammatory effects [J]. *Immunology and Cell Biology*, 2001, 79(6): 547-568
- [32] 翟一森. 根皮苷保护表皮细胞抵抗 UVB 损伤的作用及分子机制研究[D]. 上海: 华东师范大学, 2014: 27-45
Zhai Y M. The molecular mechanism of phlorizin protecting skin cells from UVB damage [D]. Shanghai: East China Normal University, 2014: 27-45 (in Chinese)
- [33] Morita A, Grewe M, Grether-Beck S, et al. Induction of proinflammatory cytokines in human epidermoid carcinoma cells by *in vitro* ultraviolet A1 irradiation [J]. *Photochemistry and Photobiology*, 1997, 65(4): 630-635
- [34] Wang Q, Turlington A, Heo S, et al. Extracellular matrix activity and caveolae events contribute to cell surface receptor activation that leads to MAP kinase activation in response to UV irradiation in cultured human keratinocytes [J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2005, 15(4): 633-640
- [35] 康玉英. 炎症浸润细胞及基质金属蛋白酶参与光老化发生机制研究[D]. 北京: 中国协和医科大学, 2009: 17-23
Kang Y Y. Studies on the mechanism of inflammatory cells and matrix metalloproteinases in skin photoaging [D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2009: 17-23 (in Chinese)
- [36] Mittal M, Siddiqui M R, Tran K, et al. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury [J]. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2014, 20(7): 1126-1167
- [37] Norris D A, Lyons M B, Middleton M H, et al. Ultraviolet radiation can either suppress or induce expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) on the surface of cultured human keratinocytes [J]. *The Journal of Investigative Dermatology*, 1990, 95(2): 132-138
- [38] Krutmann J, Grewe M. Involvement of cytokines, DNA damage, and reactive oxygen intermediates in ultraviolet radiation-induced modulation of intercellular adhesion molecule-1 expression [J]. *The Journal of Investigative Dermatology*, 1995, 105(Suppl.1): 67S-70S
- [39] Bui T M, Wiesolek H L, Sumagin R. ICAM-1: A master regulator of cellular responses in inflammation, injury resolution, and tumorigenesis [J]. *Journal of Leukocyte Biology*, 2020, 108(3): 787-799
- [40] 冷红, 骆肖群, 郑志忠. 树突细胞在 UV 诱导皮肤免疫抑制中的作用[J]. *国际皮肤性病杂志*, 2008, 34(4): 235-237
Leng H, Luo X Q, Zheng Z Z. Role of dendritic cells in immunosuppression induced by ultraviolet irradiation on skin [J]. *International Journal of Dermatology and Venereology*, 2008, 34(4): 235-237 (in Chinese)
- [41] Norval M, McLoone P, Lesiak A, et al. The effect of chronic ultraviolet radiation on the human immune system [J]. *Photochemistry and Photobiology*, 2008, 84(1): 19-28
- [42] 金颂良, 骆丹. 紫外线诱导的皮肤免疫抑制研究进展 [J]. *中国美容医学*, 2006, 15(8): 987-989
Jin S L, Luo D. Progress of study on skin immunosuppression by ultraviolet inducing [J]. *Chinese Journal of Aesthetic Medicine*, 2006, 15(8): 987-989 (in Chinese)
- [43] Dumay O, Karam A, Vian L, et al. Ultraviolet A1 exposure of human skin results in Langerhans cell depletion and reduction of epidermal antigen-presenting cell function: Partial protection by a broad-spectrum sunscreen [J]. *British Journal of Dermatology*, 2001, 144(6): 1161-1168
- [44] Cooper K D, Oberhelman L, Hamilton T A, et al. UV exposure reduces immunization rates and promotes tolerance to epicutaneous antigens in humans: Relationship to dose, CD1a-DR+ epidermal macrophage induction, and Langerhans cell depletion [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1992, 89(18): 8497-8501
- [45] Grewe M, Trefzer U, Ballhorn A, et al. Analysis of the mechanism of ultraviolet (UV) B radiation-induced prostaglandin E2 synthesis by human epidermoid carcinoma cells [J]. *The Journal of Investigative Dermatology*, 1993, 101(4): 528-531
- [46] Nicolay J F, Levrat B. A keratinocytes-melanocytes coculture system for the evaluation of active ingredients' effects on UV-induced melanogenesis [J]. *International Journal of Cosmetic Science*, 2003, 25(1-2): 15-19
- [47] Kasahara S, Aizawa K, Okamiya M, et al. UVB irradiation suppresses cytokine production and innate cellular immune functions in mice [J]. *Cytokine*, 2001, 14(2): 104-111
- [48] Beissert S, Rühlemann D, Mohammad T, et al. IL-12 prevents the inhibitory effects of cis-urocanic acid on tumor antigen presentation by Langerhans cells: Implications for photocarcinogenesis [J]. *Journal of Immunology (Baltimore, Md: 1950)*, 2001, 167(11): 6232-6238
- [49] Luger T A, Scholzen T E, Brzoska T, et al. New insights into the functions of alpha-MSH and related peptides in the immune system [J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2003, 994: 133-140
- [50] Schwarz T, Schwarz A. Molecular mechanisms of ultraviolet radiation-induced immunosuppression [J]. *European Journal of Cell Biology*, 2011, 90(6-7): 560-564
- [51] Gordon J R S, Brieva J C. Images in clinical medicine. Unilateral dermatoheliosis [J]. *The New England Journal of*

- Medicine, 2012, 366(16): e25
- [52] Levine R L, Williams J A, Stadtman E R, et al. Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins [J]. *Methods in Enzymology*, 1994, 233: 346-357
- [53] Negre-Salvayre A, Coatrieux C, Ingueneau C, et al. Advanced lipid peroxidation end products in oxidative damage to proteins. Potential role in diseases and therapeutic prospects for the inhibitors [J]. *British Journal of Pharmacology*, 2008, 153(1): 6-20
- [54] Mizutani T, Sumida H, Sagawa Y, et al. Carbonylated proteins exposed to UVA and to blue light generate reactive oxygen species through a type I photosensitizing reaction [J]. *Journal of Dermatological Science*, 2016, 84(3): 314-321
- [55] Sander C S, Chang H, Salzmann S, et al. Photoaging is associated with protein oxidation in human skin *in vivo* [J]. *The Journal of Investigative Dermatology*, 2002, 118(4): 618-625
- [56] Tanaka N, Tajima S, Ishibashi A, et al. Immunohistochemical detection of lipid peroxidation products, protein-bound acrolein and 4-hydroxynonenal protein adducts, in actinic elastosis of photodamaged skin [J]. *Archives of Dermatological Research*, 2001, 293(7): 363-367
- [57] Yamawaki Y, Mizutani T, Okano Y, et al. The impact of carbonylated proteins on the skin and potential agents to block their effects [J]. *Experimental Dermatology*, 2019, 28(Suppl.1): 32-37
- [58] Quan T H, Qin Z P, Xia W, et al. Matrix-degrading metalloproteinases in photoaging [J]. *The Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, 2009, 14(1): 20-24
- [59] Lee Y R, Noh E M, Jeong E Y, et al. Cordycepin inhibits UVB-induced matrix metalloproteinase expression by suppressing the NF-kappaB pathway in human dermal fibroblasts [J]. *Experimental & Molecular Medicine*, 2009, 41(8): 548-554
- [60] Lan C C E, Hung Y T, Fang A H, et al. Effects of irradiance on UVA-induced skin aging [J]. *Journal of Dermatological Science*, 2019, 94(1): 220-228
- [61] Park B, Hwang E, Seo S A, et al. *Eucalyptus globulus* extract protects against UVB-induced photoaging by enhancing collagen synthesis via regulation of TGF- β /Smad signals and attenuation of AP-1 [J]. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2018, 637: 31-39
- [62] Gambichler T, Skrygan M, Tomi N S, et al. Significant downregulation of transforming growth factor-beta signal transducers in human skin following ultraviolet-A1 irradiation [J]. *The British Journal of Dermatology*, 2007, 156(5): 951-956
- [63] Liu X M, Zhang R Z, Shi H X, et al. Protective effect of curcumin against ultraviolet A irradiation-induced photoaging in human dermal fibroblasts [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2018, 17(5): 7227-7237 ◆