

## 皮肤光老化发生机制及预防

殷花<sup>1,2</sup>, 林忠宁<sup>3</sup>, 朱伟<sup>1</sup>

**摘要**: 皮肤老化是一个复杂、多因素所致的过程,其结果是皮肤弹性和功能发生改变。引起皮肤老化的原因包括内源性(如年龄等)和外源性(如紫外线等)因素,后者所致的皮肤老化即皮肤光老化。本文以国外文献为基础,着重介绍皮肤光老化的发生机制,描述与之相关的主要信号通路,总结皮肤光老化的预防措施,以指导进一步的研究。

**关键词**: 皮肤光老化; 发生机制; 内源性因素; 外源性因素; 预防

**Mechanisms and Prevention of Skin Photoaging** YIN Hua<sup>1,2</sup>, LIN Zhong-ning<sup>3</sup>, ZHU Wei<sup>1</sup> (1.Guangzhou Center for Disease Control and Prevention, Guangdong 510440, China; 2.College of Public Health, Sun Yat-sen University, Guangdong 510080, China; 3.College of Public Health, Xiamen University, Fujian 361102, China). Address correspondence to ZHU Wei, E-mail: 13710083695@126.com · The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

**Abstract**: Skin aging is a very complicated process with many factors involved, which will lead to changes in skin elasticity and functions. Skin aging can be triggered by both intrinsic (e.g., age) and extrinsic (e.g., ultraviolet light) factors. The latter is also called skin photoaging. This paper reviewed the mechanisms of photoaging and related prevention approaches based on international literature. It also described the major signaling pathways involved in the process of photoaging so as to inform further studies.

**Key Words**: skin photoaging; mechanism; intrinsic factor; extrinsic factor; prevention

皮肤衰老是一个复杂的、多因素综合作用的过程,可导致皮肤组织学和功能性损伤。皮肤衰老通常分为内源性衰老和外源性衰老,前者即自然衰老,后者是指由于环境因素如紫外线辐射、吸烟、风吹日晒或接触有毒有害化学物质等引起的皮肤老化。由于紫外线辐射是环境因素中导致皮肤老化的主要因素,所以皮肤外源性衰老又称为皮肤光老化(photoaging)<sup>[1]</sup>。本文拟就皮肤光老化的表现、发生机制和预防治疗措施作一综述报道,以期预防皮肤光老化研究提供参考资料。

### 1 皮肤光老化的临床表现和组织学改变

#### 1.1 临床表现

皮肤光老化主要发生于被阳光紫外线辐照的暴露皮肤,常表现为皮肤松弛、结节、皮革样外观、明显干燥和脱屑,光老化部位皮肤呈黄色或灰黄色、较粗糙、用力伸展时皱纹不会消失,久之则出现色素斑点或类似老年斑等色素沉着异常,甚至

表现为深浅不均的色素失调现象。长期日光照射还可诱发一系列增生性病损,如脂溢性角化病、胶样粟丘疹、光线性肉芽肿、日光性角化病等,严重者可能发生皮肤癌等恶性肿瘤。

值得注意的是,皮肤光老化在不同肤色人种中的表现不完全一致。由于黑色素对皮肤有一定的保护作用,故在强光下浅色人种更易发生皮肤光老化<sup>[2]</sup>,皮肤易松弛且产生皱纹,因此浅色人种应该更加注重预防皮肤光老化。但也有报道指出,在阳光照射下,深色人种更容易发生色素沉淀、产生红斑以及肤色不均等皮肤变化<sup>[3]</sup>。

#### 1.2 组织学改变

光老化皮肤组织病理学改变主要见于表皮和真皮。光老化发生时,皮肤表皮轻微损伤表现为表皮层小幅度修复性增厚,严重损伤时表皮萎缩、基底层细胞发生异质性改变,使皮肤革化、变脆、变硬,甚至出现水疱<sup>[4]</sup>。黑色素细胞随年龄的增长逐渐减少,但光老化可导致色素过度沉着,表现为肤色不均及出现雀斑、黑色素过少症等。此外,光老化皮肤表皮中朗格汉斯细胞(Langerhans cell)亦明显减少<sup>[5]</sup>,严重者可减少约50%,由于朗格汉斯细胞是皮肤中重要的抗原提呈细胞,因此其减少可能导致机体抗迟发性超敏反应能力下降。

真皮主要成分包括弹性纤维、胶原纤维、氨基多糖和蛋白多糖等基质。发生光老化时真皮层明显增厚,形成大量无功能、退化的或功能紊乱、易被降解的弹性纤维,从而使皮肤松弛、变皱,过度伸展后可出现皮肤裂纹。此外,光暴露致皮肤老化后皮肤胶原纤维数量明显减少、功能发生紊乱。且强烈日光照射可使氨基多糖裂解、可溶性增加,从而影响其结构和功

DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2014.0134

[基金项目] 国家自然科学基金青年项目(编号:81101562);广东省科技计划项目(编号:2012B060300005);广东省自然科学基金面上项目(编号:S2012010009633)

[作者简介] 殷花(1989—),女,硕士生;研究方向:卫生检验; E-mail: yinhua1989@126.com

[通信作者] 朱伟, E-mail: 13710083695@126.com

[作者单位] 1.广州市疾病预防控制中心,广东 510440; 2.中山大学公共卫生学院,广东 510080; 3.厦门大学公共卫生学院,福建 361102

能。另有研究报道,日光照射可引起真皮慢性炎性反应。

## 2 皮肤光老化的发生机制

紫外线可通过诱导蛋白激酶信号通路活化、诱导活性氧生成、激活表皮细胞生长因子及诱导金属蛋白酶类表达等途径诱发皮肤光老化。概言之,紫外线作用后,皮肤组织内活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平明显上升,可直接导致DNA损伤或通过抑制酪氨酸磷酸酯酶(protein tyrosine phosphatases, PTP),并激活基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)基因。活性蛋白-1(activator protein-1, AP-1)是一种包含c-Fos和c-Jun杂合二聚体的转录因子复合物,紫外线亦可直接上调转录因子c-Jun并下调视黄酸(retinoic acid, RA)受体,从而降低RA对AP-1的抑制作用,而AP-1过度激活将引起MMP表达增加和胶原降解<sup>[6]</sup>。此外,紫外线还可改变核因子 $\kappa$ B(nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)和转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor, TGF- $\beta$ )表达<sup>[7]</sup>,而这些分子的表达与胶原合成、降解及炎症细胞因子产生有关,且最终可引发皮肤光老化。

### 2.1 紫外线辐射诱导的主要信号转导通路

从紫外线辐射到机体损伤这一过程涉及很多信号转导分子,1999年科学家ENGLISH J等在前人研究的基础上发现,紫外线可于照射皮肤1h内激活蛋白激酶信号通路,在照射4h之后蛋白激酶信号通路分子表达达到峰值并可进一步激活磷酸化激酶<sup>[8]</sup>。后者被激活后上调AP-1(c-Jun及c-Fos蛋白)表达,从而促进基质降解酶如MMP-1、MMP-3及MMP-9基因的转录,使相应基质金属蛋白酶合成增加。此外,AP-1也可干扰真皮中胶原蛋白基因表达,从而使胶原合成减少。最新的研究结果显示,紫外线作用于皮肤后,细胞生长因子活化并进一步活化三磷酸鸟苷(guanosine triphosphate, GTP)结合蛋白家族成员(包括Ras, Rac, cdc42)其后,丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)家族成员氨基末端激酶(jun n-terminal kinase, JNK), p38 MAPK和细胞外信号调节酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)均被活化<sup>[9]</sup>。JNK和p38 MAPK协同作用可使激活转录因子-2(activating transcription factor, ATF-2)和c-Jun发生磷酸化,磷酸化ATF-2和c-Jun启动子结合从而上调c-Jun表达。此外,生长因子受体激活ERK使其进入细胞核,促进转录因子ELK-1磷酸化及c-Fos表达。而c-Jun、c-Fos与蛋白因子一起构成了AP-1,促使MMP表达增加。

此外,报道显示紫外线还可通过激活NF- $\kappa$ B增加真皮MMP表达并诱导其他基因激活,如白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等,从而持续激活NF- $\kappa$ B信号通路,增强对皮肤的损伤作用<sup>[10]</sup>。

### 2.2 表皮生长因子和细胞因子受体

紫外线照射可激活细胞表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)受体。体外人体皮肤实验表明,紫外线暴露可激活EGF、IL-1和TNF- $\alpha$ 等因子的受体。同时,紫外线也是JNK的强烈激活剂,而EGF协同IL-1或TNF- $\alpha$ 也可激活JNK,且当上述3种配体(EGF、IL-1和TNF)与其相应受体结合时,JNK激活程度与紫外线辐射引起JNK激活程度相似<sup>[11]</sup>。

目前,关于紫外线照射激活体内受体相关机制研究尚不充

分,仅有一间接的试验结果可证明这一观点,即光化学反应产生ROS从而阻碍酪氨酸磷酸盐生成、抑制酪氨酸激酶受体并最终导致磷酸化受体逐渐增加<sup>[12]</sup>。

### 2.3 ROS与光老化

低浓度ROS是信号传导过程中重要的生物学介质,而高浓度ROS却可引起DNA损伤。研究表明,紫外线辐射可诱导产生ROS,其主要机制是细胞表面受体被紫外线激活后与相应配体结合并激发下游信号分子,且激活还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶从而产生大量过氧化氢及超氧阴离子<sup>[13]</sup>。活性氧(如过氧化氢)可激活表皮生长因子受体,该过程可被抗氧化剂阻断,且抗氧化剂能阻断紫外线辐射后活性氧的产生。另一方面,有研究者用过氧化苯甲酰作为自由基诱导生物,多次外用无毛鼠SKH1(hr/hr)的皮肤后观察皮肤厚度和“日光晒伤”细胞数、氨基葡聚糖含量等参数。结果表明,外用过氧化苯甲酰可使皮肤出现与低剂量UVB辐射后相似的光老化特征<sup>[14]</sup>。

### 2.4 MMPs与皮肤光老化

作为皮肤蛋白质的主要成分,胶原占人体真皮蛋白质含量约90%,其中主要为I型胶原(80%)和少量III型胶原(10%),胶原的功能是使皮肤保持一定的强度和弹性。皮肤损伤后组织重建需要细胞外基质成分降解、清除及新成分合成、沉积。其中,MMPs发挥降解细胞外基质的功能,在光老化组织学表现和皱纹形成中发挥了重要作用<sup>[6]</sup>。MMP-1主要降解I型胶原以利于其被蛋白酶如胰蛋白酶水解<sup>[15]</sup>,而MMP-2和MMP-9分别降解弹性蛋白和基底膜,MMP-3主要降解IV型胶原、蛋白聚糖、纤维黏连蛋白和板层素。MMPs作用后真皮完整性逐渐被破坏,其持续作用可使皮肤胶原严重受损,从而导致皮肤光老化发生。

体外试验研究结果显示,紫外线辐照成纤维细胞可使MMP-1、MMP-3mRNA高表达<sup>[16]</sup>。动物试验结果表明,紫外线照射后,小鼠皮肤提取物中MMP-9和MMP-2水平明显升高,且这些酶活性主要存在于照射后出现皱纹的小鼠表皮中。研究显示,局部应用特异性MMPs抑制剂可减弱紫外线辐照所致基底膜损伤、表皮增生和胶原降解。

此外,活性氧也参与了MMPs表达水平的改变过程。研究显示,活性氧可致成纤维细胞MMP-2mRNA表达增加约2倍,提示活性氧可能通过增加MMP-2表达水平降解基质胶原,从而导致皮肤光老化过程中观察到的诸如结缔组织的变化<sup>[17]</sup>。

## 3 皮肤光老化的预防

与皮肤自然老化这一生理过程不同,皮肤光老化的许多病变可以通过药物及防晒品等多种措施来改善和逆转。皮肤光老化预防及治疗可分为3个方面:第一,即在皮肤光老化发生前尽量减少甚至消除危险因素的暴露;第二,针对光老化发病机制采用各种天然或合成抗氧化剂预防或减缓早期皮肤光损伤,尤其是潜在、无明显症状的损伤;第三,对已发生光老化的皮肤进行相应的局部或全身药物治疗。

### 3.1 减少暴露

日光紫外线防护是最根本、最有效和较少不良反应的皮肤光老化预防措施,以衣、帽等遮蔽暴露皮肤为最合适和重要的

防护方式。在某些特定场合(如海滩、野外游泳或登山时),防晒霜是有效的防晒用品。根据其防晒原理可分为物理型和化学型两类,前者反射紫外光而后者吸收紫外光。总体而言,防晒霜价格昂贵且质量参差不齐,保护效果不尽相同。理想的防晒用品应是广谱防晒或紫外线全波段防护。防晒品对 UVB 的防护效果可用日光防护系数(sun protect factor, SPF)表示。在紫外线照射下,防晒用品 SPF 值可通过分别测定产品保护和保护皮肤的最小红斑量求得。在一定范围内,防晒品 SPF 值越大其防晒效果越强,SPF 值达 30 时,其对 UVB 的阻断率可达 95% 以上。防晒用品对 UVA 的防护效果用 UVA 防护系数(protection factor of UVA, PFA)表示,PFA 在一定范围内其值越大,表示防晒黑效果越强。研究人员用无毛鼠<sup>[18]</sup>建立动物模型发现,防晒霜对光老化有一定的预防作用。最近的一篇研究防晒霜对人皮肤光老化的预防作用报道,通过对 1 621 位小于 55 岁的成年人进行为期 5 年的队列研究<sup>[19]</sup>,结果显示,有规律的、每日正常使用防晒霜可有效延缓皮肤光老化的发生。

### 3.2 化学预防

早期皮肤光老化表现为轻微色素沉淀及少许皱纹,针对这些改变,可采用天然(包括食品)或合成抗氧化剂及根据皮肤光老化发生机制所选用的类雌激素等进行护理。

3.2.1 日常饮食 研究表明,喂饲高脂饲料可使老鼠在紫外线照射下皮肤癌易感性明显增大<sup>[20]</sup>。近年来,多位研究人员均报道,相对于喂饲饱和脂肪酸的老鼠,以富含不饱和脂肪酸饲料为食的老鼠在紫外线照射下会更易产生黑色素沉着组织和皮肤癌。这些结果提示,日常饮食中脂肪摄入与皮肤光老化有关。此外,多摄入海洋生物类食品对预防皮肤光老化也有一定效果,原因在于它含有的辅酶 Q10·叶黄素·硒复合物可保护皮肤纤维细胞<sup>[21]</sup>。

3.2.2 类维生素 A 类维生素 A 常被用于预防和治疗光老化,其中 0.05% 全反式维 A 酸霜是目前惟一被美国 FDA 批准治疗皮肤光老化的产品。研究者应用全反式维甲酸(all-trans retinoic acid, t-RA)制剂涂抹光老化鼠,6 周后发现其皮肤弹性纤维的线性与皱纹均得到改善,皮肤弹性也轻度改善<sup>[22]</sup>。一项样本量为 2 297,为期 5 年的临床试验提示,维生素 A 可作为紫外线引发皮肤疾病的化学预防药物<sup>[23]</sup>。维生素 A 及其衍生物都具有这方面的作用,而类维生素 A 还可抑制胶原酶活性、增加胶原纤维合成、抑制异常弹性纤维出现及阻断炎症反应、促进黑色素或噬黑素细胞清除。此外,t-RA 还可下调 c-Jun 蛋白、AP-1 和 MMP 表达。

3.2.3 抗氧化剂 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。

3.2.4 维生素 C 维生素 C 是很强的抗氧化剂,在紫外线暴露后,它可有效减少红斑和晒伤细胞的形成,还可促进皮肤胶原和金属蛋白酶组织抑制剂的合成。一项为期 6 个月、使用安慰剂的双盲随机对照试验结果显示,使用维生素 C 能有效降低皱纹的产生<sup>[24]</sup>。

(1)口服“复合补充剂”。研究表明,包括脯氨酸、赖氨酸、锰、铜、锌、槲皮素、葡萄籽提取物、乙酰葡萄糖胺以及葡萄糖胺等的补充剂可以改善皱纹<sup>[25]</sup>。包含维生素 E、维生素 C、

类胡萝卜素、硒和花青素的补充剂可抑制 MMP 表达和红斑的产生。

(2)辅酶 Q10。辅酶 Q10 是线粒体电子转移链成分,在皮肤组织中高表达,其在表皮中含量比真皮中高 10 倍。试验表明,辅酶 Q10 可明显减轻皮肤皱纹<sup>[26]</sup>。

(3) $\alpha$  硫辛酸。 $\alpha$  硫辛酸属抗氧化剂和抗炎性剂,可下调转录因子如 NF- $\kappa$ B 表达,并间接影响炎症细胞因子表达。临床上也常用以预防皮肤光老化。

(4)雌性激素。雌激素在皮肤光老化时可通过角质细胞释放 EGF,保护皮肤中透明质酸和基质蛋白聚糖<sup>[27]</sup>,减轻皮肤褶皱、增加皮肤韧性和弹性。

### 3.3 光老化治疗

皮肤光老化因影响人群广泛而广受关注,但已通过临床研究的有效治疗措施较少,主要是针对皮肤受损表现进行局部治疗和缓解疼痛。

3.3.1 非甾体抗炎类药物(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 紫外线照射引起皮肤急性损伤、毛细血管扩张、大量淋巴细胞和巨噬细胞进入组织引起炎症反应(临床表现为红斑),同时还可引起真皮层炎症细胞增加,这种慢性作用也可导致皮肤光老化。局部使用阿司匹林<sup>[28]</sup>等 NSAIDs 可延缓或减轻红斑效应及预防治疗慢性光损伤。

3.3.2 化学药物  $\alpha$  羟基酸(AHAs)、水杨酸、三氯乙酸在临床上常用于治疗痤疮、粉刺、皮肤光老化以及黑色素异常沉着<sup>[29]</sup>。可改善皮肤纹理、减少皱纹、角质细胞数量,还可使角质层和表皮变薄并增加真皮层胶原厚度。缺点在于化学药物常有不良反应,如增加晒伤细胞形成、诱导皮肤产生红斑等。

3.3.3 皮肤重塑技术 即通过插入盐溶液中的电极将低频辐射能量传至皮肤而去除皮肤表层角质,此技术又叫微晶换肤术<sup>[30]</sup>。该技术可激活真皮创面修复进而增加细胞因子、MMP、I 型胶原前体 mRNA 表达。再者,该技术能增加真皮乳突层厚度、改善弹性纤维和胶原纤维组成、缓解黑色素异常沉着。其不足之处是易引起表皮中层的血管病变。

3.3.4 激光技术 即选择性光热破坏皮肤发色团产生,但不破坏正常的皮肤组织。最常用的是 CO<sub>2</sub> 激光及 Er:YAG 激光。研究表明,高能 CO<sub>2</sub> 脉冲激光能从超微结构水平上逆转表皮和真皮光老化改变<sup>[31]</sup>。CO<sub>2</sub> 激光照射后,主要的分子生物学变化包括细胞因子(IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1)mRNA、I 型和 III 型胶原前体以及 MMPs 表达增加。与 CO<sub>2</sub> 脉冲激光相比,Er:YAG 激光创伤较轻,临床愈合较快<sup>[32]</sup>,但疗效略差。也有研究者将这两种方法联合起来达到提高治疗效果、减轻创伤反应的效果。

3.3.5 软组织填充术 主要用于解决皮肤光老化所致皮肤萎缩,因安全性高、技术相对简单而广受好评<sup>[33]</sup>。牛源胶原是填充物首选,它包括两种成分:牛源胶原前体和戊二醛交联牛胶原蛋白。人源性真皮组织,包括胶原纤维、弹性纤维及黏多糖,也可用作填充物,其优点在于具有更好的同源性,一般不会产生免疫应答反应。

### 4 结语

和所有器官一样,皮肤也会随着年龄的增长而逐渐老化,

而日光紫外线照射皮肤还会发生皮肤光老化,影响皮肤外观。最近,一些关于皮肤光老化机制的研究以及预防治疗措施的出现,为预防和治疗皮肤光老化提供了很好的方法。然而,对于皮肤光老化的发生机制及选用何种天然或合成化学物进行预防和有效阻断皮肤光老化发生等方面的研究尚不充分,仍需进一步研究。

· 作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

#### 参考文献 :

- [ 1 ] GILCHREST BA. Photoaging[ J ]. J Invest Dermatol , 2013 , 133( E1 ) : E2-E6.
- [ 2 ] HALDER RM , NOOTHETI PK. Ethnic skin disorders overview[ J ]. J Am Acad Dermatol , 2003 , 48( 6 Suppl ) : S143-148.
- [ 3 ] GRIMES P , EDISON BL , GREEN BA , et al. Evaluation of inherent differences between African American and white skin surface properties using subjective and objective measures[ J ]. Cutis , 2004 , 73( 6 ) : 392-396.
- [ 4 ] BATTISTUTTA D , PANDEYA N , STRUTTON GM , et al. Skin surface topography grading is a valid measure of skin photoaging[ J ]. Photodermatol Photoimmunol Photomed , 2006 , 22( 1 ) : 39-45.
- [ 5 ] PATRIOTA RC , RODRIGUES CJ , CUCE LC. Intense pulsed light in photoaging : a clinical , histopathological and immunohistochemical evaluation[ J ]. An Bras Dermatol , 2011 , 86( 6 ) : 1129-1133.
- [ 6 ] RABE JH , MAMELAK AJ , MCELGUNN PJ , et al. Photoaging : mechanisms and repair[ J ]. J Am Acad Dermatol , 2006 , 55( 1 ) : 1-19.
- [ 7 ] TANAKA K , HASEGAWA J , ASAMITSU K , et al. Prevention of the ultraviolet B-mediated skin photoaging by a nuclear factor kappaB inhibitor , parthenolide[ J ]. J Pharmacol Exp Ther , 2005 , 315( 2 ) : 624-630.
- [ 8 ] ENGLISH J , PEARSON G , WILSBACHER J , et al. New insights into the control of MAP kinase pathways[ J ]. Exp Cell Res , 1999 , 253( 1 ) : 255-270.
- [ 9 ] CHIANG HM , CHEN HC , CHIU HH , et al. *Neonauclea reticulata* ( Havil. ) merr stimulates skin regeneration after UVB exposure via ROS scavenging and modulation of the MAPK/MMPs/collagen pathway [ J ]. Evid Based Complement Alternat Med , 2013 , 2013 : 324-864.
- [ 10 ] TANAKA K , ASAMITSU K , URANISHI H , et al. Protecting skin photoaging by NF-kappaB inhibitor[ J ]. Curr Drug Metab , 2010 , 11( 5 ) : 431-435.
- [ 11 ] AN L , DONG G Q , GAO Q , et al. Effects of UVA on TNF-alpha , IL-1 beta , and IL-10 expression levels in human keratinocytes and intervention studies with an antioxidant and a JNK inhibitor[ J ]. Photodermatol Photoimmunol Photomed , 2010 , 26( 1 ) : 28-35.
- [ 12 ] ELLIS DR , SALT DE. Plants , selenium and human health[ J ]. Curr Opin Plant Biol , 2003 , 6( 3 ) : 273-279.
- [ 13 ] KOMATSU J , KOYAMA H , MAEDA N , et al. Earlier onset of neutrophil-mediated inflammation in the ultraviolet-exposed skin of mice deficient in myeloperoxidase and NADPH oxidase[ J ]. Inflamm Res , 2006 , 55( 5 ) : 200-206.
- [ 14 ] JIBBOTSON SH , MORAN MN , NASH JF , et al. The effects of radicals compared with UVB as initiating species for the induction of chronic cutaneous photodamage[ J ]. J Invest Dermatol , 1999 , 112( 6 ) : 933-938.
- [ 15 ] OH HI , SHIM JS , GWON SH , et al. The effect of xanthorrhizol on the expression of matrix metalloproteinase-1 and type-i procollagen in ultraviolet-irradiated human skin fibroblasts[ J ]. Phytother Res , 2009 , 23( 9 ) : 1299-1302.
- [ 16 ] CHERNG JY , CHEN LY , SHIH MF. Preventive effects of beta-thujaplicin against UVB-induced MMP-1 and MMP-3 mRNA expressions in skin fibroblasts[ J ]. Am J Chin Med , 2012 , 40( 2 ) : 387-398.
- [ 17 ] HERRMANN G , WLASCHEK M , BOLSEN K , et al. Photosensitization of uroporphyrin augments the ultraviolet A-induced synthesis of matrix metalloproteinases in human dermal fibroblasts[ J ]. J Invest Dermatol , 1996 , 107( 3 ) : 398-403.
- [ 18 ] SAMBANDAN DR , RATNER D. Sunscreens : an overview and update [ J ]. J Am Acad Dermatol , 2011 , 64( 4 ) : 748-758.
- [ 19 ] HUGHES MC , WILLIAMS GM , BAKER P , et al. Sunscreen and prevention of skin aging : a randomized trial[ J ]. Ann Intern Med , 2013 , 158( 11 ) : 781-790.
- [ 20 ] BAUMANN CA , RUSCH HP. Effect of diet on tumors induced by ultraviolet light[ J ]. Am J Cancer , 1939 , 35 : 213-221.
- [ 21 ] MAROTTA F , KUMARI A , YADAV H , et al. Biomarine extracts significantly protect from ultraviolet A-induced skin photoaging : an ex vivo study[ J ]. Rejuvenation Res , 2012 , 15( 2 ) : 157-160.
- [ 22 ] GILCHREST BA. Skin aging and photoaging : an overview[ J ]. J Am Acad Dermatol , 1989 , 21( 3 ) : 610-613.
- [ 23 ] MOON TE , LEVINE N , CARTMEL B , et al. Effect of retinol in preventing squamous cell skin cancer in moderate-risk subjects : a randomized , double-blind , controlled trial. Southwest Skin Cancer Prevention Study Group[ J ]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev , 1997 , 6( 11 ) : 949-956.
- [ 24 ] HUMBERT PG , HAFTEK M , CREIDI P , et al. Topical ascorbic acid on photoaged skin. Clinical , topographical and ultrastructural evaluation : double-blind study vs. placebo[ J ]. Exp Dermatol , 2003 , 12( 3 ) : 237-244.
- [ 25 ] MURAD H , TABIBIAN MP. The effect of an oral supplement containing glucosamine , amino acids , minerals , and antioxidants on cutaneous aging : a preliminary study[ J ]. J Dermatolog Treat , 2001 , 12( 1 ) : 47-51.
- [ 26 ] PRAHL S , KUEPER T , BIERNOTH T , et al. Aging skin is functionally anaerobic : importance of coenzyme Q10 for anti aging skin care[ J ]. Biofactors , 2008 , 32( 12/3/4 ) : 245-255.
- [ 27 ] RÖCK K , MEUSCH M , FUCHS N , et al. Estradiol protects dermal hyaluronan/versican matrix during photoaging by release of epidermal growth factor from keratinocytes[ J ]. J Biol Chem , 2012 , 287( 24 ) : 20056-20069.
- [ 28 ] ULIASZ A , SPENCER JM. Chemoprevention of skin cancer and

- photoaging[ J ]. Clin Dermatol , 2004 , 22( 3 ) : 178-182.
- [ 29 ] RENDON MI , BERSON DS , COHEN JL , et al. Evidence and considerations in the application of chemical peels in skin disorders and aesthetic resurfacing[ J ]. J Clin Aesthet Dermatol , 2010 , 3( 7 ) : 32-43.
- [ 30 ] KARIMIPOUR DJ , KARIMIPOUR G , ORRINGER JS. Microdermabrasion : an evidence-based review[ J ]. Plast Reconstr Surg , 2010 , 125( 1 ) : 372-377.
- [ 31 ] TIERNEY EP , HANKE CW , PETERSEN J. Ablative fractionated CO<sub>2</sub> laser treatment of photoaging : a clinical and histologic study[ J ]. Dermatol Surg , 2012 , 38( 11 ) : 1777-1789.
- [ 32 ] BERLIN AL , HUSSAIN M , PHELPS R , et al. Treatment of photoaging with a very superficial Er : YAG laser in combination with a broadband light source[ J ]. J Drugs Dermatol , 2007 , 6( 11 ) : 1114-1118.
- [ 33 ] YAMAUCHI PS. Soft tissue filler and botulinum toxin treatment techniques[ J ]. G Ital Dermatol Venereol , 2012 , 147( 1 ) : 29-44.
- ( 收稿日期 : 2013-09-17 )  
( 英文编辑 : 汪源 ; 编辑 : 王晓宇 ; 校对 : 徐新春 )
- 
- ( 上接第 564 页 )
- [ 24 ] ALAVANJA MC , SAMANIC C , DOSEMECI M , et al. Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the Agricultural Health Study cohort[ J ]. Am J Epidemiol , 2003 , 157( 9 ) : 800-814.
- [ 25 ] MAHAJAN R , BONNER MR , HOPPIN JA , et al. Phorate exposure and incidence of cancer in the agricultural health study[ J ]. Environ Health Perspect , 2006 , 114( 8 ) : 1205-1209.
- [ 26 ] ARONSON KJ , WILSON JW , HAMEL M , et al. Plasma organochlorine levels and prostate cancer risk[ J ]. J Expo Sci Environ Epidemiol , 2010 , 20( 5 ) : 434-445.
- [ 27 ] SRIDHAR M , VENKATARAMAN P , DHANAMMAL S , et al. Impact of polychlorinated biphenyl( Aroclor 1254 ) and vitamin C on antioxidant system of rat ventral prostate[ J ]. Asian J Androl , 2004 , 6( 1 ) : 19-22.
- [ 28 ] SELVAKUMAR K , SHEERIN BL , KRISHNAMOORTHY G , et al. Differential expression of androgen and estrogen receptors in PCB ( Aroclor 1254 )-exposed rat ventral prostate : impact of alpha-tocopherol[ J ]. Exp Toxicol Pathol , 2011 , 63( 1/2 ) : 105-112.
- [ 29 ] MURUGESAN P , MUTHUSAMY T , BALASUBRAMANIAN K , et al. Polychlorinated biphenyl( Aroclor 1254 ) inhibits testosterone biosynthesis and antioxidant enzymes in cultured rat Leydig cells[ J ]. Reprod Toxicol , 2008 , 25( 4 ) : 447-454.
- [ 30 ] HARDELL L , ANDERSSON SO , CARLBERG M , et al. Adipose tissue concentrations of persistent organic pollutants and the risk of prostate cancer[ J ]. J Occup Environ Med , 2006 , 48( 7 ) : 700-707.
- [ 31 ] PRINCE MM , RUDER AM , HEIN MJ , et al. Mortality and exposure response among 14 , 458 electrical capacitor manufacturing workers exposed to polychlorinated biphenyls( PCBs )[ J ]. Environ Health Perspect , 2006 , 114( 10 ) : 1508-1514.
- [ 32 ] RITCHIE JM , VIAL SL , FUORTES LJ , et al. Comparison of proposed frameworks for grouping polychlorinated biphenyl congener data applied to a case-control pilot study of prostate cancer[ J ]. Environ Res , 2005 , 98( 1 ) : 104-113.
- [ 33 ] STOKER TE , LAWS SC , CROFTON KM , et al. Assessment of DE-71 , a commercial polybrominated diphenyl ether( PBDE ) mixture , in the EDSP male and female pubertal protocols[ J ]. Toxicol Sci , 2004 , 78( 1 ) : 144-155.
- [ 34 ] STOKER TE , COOPER RL , LAMBRIGHT CS , et al. *In vivo* and *in vitro* anti-androgenic effects of DE-71 , a commercial polybrominated diphenyl ether( PBDE ) mixture[ J ]. Toxicol Appl Pharmacol , 2005 , 207( 1 ) : 78-88.
- [ 35 ] XIE W , YEUEH MF , RADOMINSKA-PANDYA A , et al. Control of steroid , heme , and carcinogen metabolism by nuclear pregnane X receptor and constitutive androstane receptor[ J ]. Proc Natl Acad Sci U S A , 2003 , 100( 7 ) : 4150-4155.
- [ 36 ] KURODA M , OIKAWA K , OHBAYASHI T , et al. A dioxin sensitive gene , mammalian WAPL , is implicated in spermatogenesis[ J ]. FEBS Lett , 2005 , 579( 1 ) : 167-172.
- [ 37 ] MATTHEWS J , GUSTAFSSON JA. Estrogen receptor and aryl hydrocarbon receptor signaling pathways[ J ]. Nucl Recept Signal , 2006 , 4 : e16.
- [ 38 ] KO K , THEOBALD HM , MOORE RW , et al. Evidence that inhibited prostatic epithelial bud formation in 2 , 3 , 7 , 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-exposed C57BL/6J fetal mice is not due to interruption of androgen signaling in the urogenital sinus[ J ]. Toxicol Sci , 2004 , 79( 2 ) : 360-369.
- [ 39 ] VEZINA CM , LIN TM , PETERSON RE. AHR signaling in prostate growth , morphogenesis , and disease[ J ]. Biochem Pharmacol , 2009 , 77( 4 ) : 566-576.
- [ 40 ] EGELAND GM , SWEENEY MH , FINGERHUT MA , et al. Total serum testosterone and gonadotropins in workers exposed to dioxin[ J ]. Am J Epidemiol , 1994 , 139( 3 ) : 272-281.
- [ 41 ] GUPTA A , KETCHUM N , ROEHRBORN CG , et al. Serum dioxin , testosterone , and subsequent risk of benign prostatic hyperplasia : a prospective cohort study of Air Force veterans[ J ]. Environ Health Perspect , 2006 , 114( 11 ) : 1649-1654.
- [ 42 ] AKHTAR FZ , GARABRANT DH , KETCHUM NS , et al. Cancer in US Air Force veterans of the Vietnam War[ J ]. J Occup Environ Med , 2004 , 46( 2 ) : 123-136.
- [ 43 ] PAVUK M , MICHALEK JE , KETCHUM NS. Prostate cancer in US Air Force veterans of the Vietnam war[ J ]. J Expo Sci Environ Epidemiol , 2006 , 16( 2 ) : 184-190.
- ( 收稿日期 : 2013-10-21 )  
( 英文编辑 : 汪源 ; 编辑 : 王晓宇 ; 校对 : 徐新春 )