

黑色素光保护作用研究进展

鲁浩

内蒙古医科大学第一临床医学院, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2022年7月3日; 录用日期: 2022年7月29日; 发布日期: 2022年8月5日

摘要

阳光含有大量的紫外线(UV)射线, 导致各种影响体内的稳态。抵御紫外线的防御策略已经被广泛研究, 因为过度暴露在紫外线下会导致晒伤、光老化和光致癌。抵御紫外线伤害的主要防线是分布在角质层的黑色素, 黑色素主要可分为真黑素、棕黑素、异黑色素三大类。本文主要综述了紫外线对皮肤的损伤和黑色素的光保护作用, 并介绍了当前光保护作用评价参数和黑色素的获取途径。本文旨在帮助研究人员了解这一领域的当前研究及应用前景, 并有可能规划未来的研究。

关键词

紫外线, 黑色素, 光保护, 提取途径

Research Progress of Melanin Photoprotection

Hao Lu

The First Clinical Medical College of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Jul. 3rd, 2022; accepted: Jul. 29th, 2022; published: Aug. 5th, 2022

Abstract

Sunlight contains a lot of ultraviolet (UV) rays, which cause various effects on homeostasis in the body. Defense strategies against UV rays have been extensively studied, as overexposure to UV rays can lead to sunburn, photoaging and light cancer. The main defense against UV damage is the distribution of melanin in the stratum corneum. Melanin can be divided into eumelanin, brown melanin, isomelanin three categories. In this paper, UV damage to skin and the photoprotective effect of melanin are reviewed, and the current evaluation parameters of photoprotective effect and the way to obtain melanin are introduced. This paper aims to help researchers understand the current research and application prospects in this field, and may plan future research.

Keywords

Ultraviolet (UV), Melanin, Light Protection, Extracting Way

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言：太阳辐射与皮肤光损伤

太阳能是环境中与生命相互作用的一个主要因素，对生物的出生、生长、衰老和死亡都有积极或消极的影响[1]。穿过大气层到达地球表面的太阳辐射包括大量的电磁辐射，包括紫外线(UV，波长约为180~380 nm)、可见光(Vis，波长约为380~800 nm)和红外光(约为1~3 μm) [2]。在到达地球表面的这些辐射中，紫外线辐射是最具能量和潜在危害的，高水平的紫外线会对生物体造成直接伤害。根据波长的不同，紫外线辐射通常被细分为三个区域：长波紫外线(UVA, 320~380 nm)、中波紫外线(UVB, 280~320 nm)、短波紫外线(UVC, 180~280 nm)，UVC在穿越臭氧层时会被有效的过滤掉，因此不能到达地球表面[3]。

UVB和UVA部分被大气过滤，但到达地球表面的辐射量很大。在人类皮肤中，穿透能力较弱的UVB对皮肤的作用主要局限于表皮，而UVA的穿透能力较强主要作用于真皮[4]。紫外线对人类皮肤有一些重要的有益作用，包括抗菌能力、促进伤口愈合、预防黄疸，以及通过紫外线诱导固醇前体形成活性维生素D [5] [6]。然而，长期暴露在紫外线下是皮肤损伤的潜在风险，如果紫外线太强烈或皮肤的防御能力不够，损害是不可避免的，会导致负面后果，如加速皮肤老化、皱纹和下垂、晒伤，甚至突变，导致不同类型的皮肤癌的发生[7]。紫外线通过两种不同的方式损害DNA，第一种是通过直接损伤而产生的，从而增加了被称为紫外线损伤DNA标志物(嘧啶二聚体或6-4光产物)；第二种机制是间接的，紫外线可以通过与其他生物色素相互作用产生活性氧(ROS)，产生有害的细胞效应并能到达细胞核，导致DNA氧化修饰和链断裂[8]；在这两种情况下，DNA的累积损伤最终都会诱导细胞凋亡或导致癌症的出现。

2. 黑色素的产生和光保护作用

黑色素是一种由黑色素细胞产生的聚合色素，棕黑素和真黑素是黑色素的主要形式，存在于皮肤、头发、眼睛虹膜和内耳血管纹中，而神经黑色素存在于大脑中[9]。在人类皮肤中，表皮黑素细胞存在于真皮和表皮的交界处，单位面积皮肤上的黑素细胞数量在个体间没有很大差异；然而，来自不同肤色个体的黑素细胞具有不同的活动，导致或多或少地产生棕黑素或真黑素，从而导致人体肤色的差异[10]。黑色素不仅是决定人体肤色的最重要的色素，也是抵御紫外线辐射的最重要物质。

黑色素的生成发生在黑素细胞的特殊细胞器黑素小体中，真黑素和褐黑素都是由酪氨酸为底物经过一系列的氧化还原反应产生的，简单的来说酪氨酸在酪氨酸酶的作用下生成左旋多巴，左旋多巴氧化生成多巴醌，在半胱氨酸含量丰富pH值稍低时，多巴醌被转化为半胱氨酸基多巴，然后经过一系列步骤形成棕黑素，当半胱氨酸耗尽pH值接近中性时多巴醌才会继续反应最终生成真黑素[7]，半胱氨酸的可用性和pH值决定了黑素小体中产生的真黑素和棕黑素的比例[8]。黑色素存在于自然界的所有生命形式中，它的存在为生物体提供了多种功能，如色素沉着、清除自由基、保护辐射和热调节[11]，特别是黑色素对于紫外线的防护作用也是人们一直探究的焦点，经过多年的研究人们普遍认为，真黑素通过限制紫

紫外线在表皮内的渗透程度和清除活性氧自由基,具有光保护作用;相比之下,棕黑素不仅对紫外线的光保护能力较弱,而且具有很强的光毒性,能增强紫外线诱导的活性氧的产生,进一步损害细胞[9]。虽然真黑素与棕黑素的作用逐步被人们挖掘,但是这些结果大部分是通过真黑素与棕黑素的中间产物或者体外模拟条件而来的,在人体中真黑素与棕黑素紧密结合被隔离在黑素小体中,无法在不破坏其生理结构的情况下将二者分开。黑色素的产生完全也意味着黑素小体的成熟,成熟的黑素小体会在角质形成细胞发出的信号刺激下转移至周围的角质形成细胞中,并在其细胞核周围形成帽状结构抵御辐射对DNA的损伤。

3. 光保护作用的评价

尽管人类皮肤中存在一定量的黑色素来抵御太阳光辐射,但单单靠生理作用抵御紫外线是远远不够的,特别是对于缺少真黑素的皮肤类型人群。没有皮肤保护的阳光暴露在任何时间和任何地方都是有害的,尤其是在夏天,防晒霜作为光保护策略的一个组成部分在世界范围内被广泛使用,使用防晒霜是目前必不可少的光保护措施[12]。

防晒霜的光防护效率是通过防晒系数(SPF)和对长波紫外线(PA)的防护等级两个主要参数来确定的。防晒霜行业的标准参数是SPF,它直接测量在标准化条件下对紫外线引起的皮肤红斑(晒伤)的保护,这种影响主要是由中波紫外线造成的。根据美国食品和药物管理局(FDA)条例,商业产品必须标有SPF值,表明它们抵御中波紫外线辐射的时间[13]。SPF值一般在10 25、25 50和50 100(实际上FDA规定是50+)之间,分别对应低、高和非常高的保护,如果需要非常高的防护,最低防晒系数为50。患有白化病和白癜风等疾病的人也是如此,他们由于无法产生黑色素,极易受到紫外线的影响。相比之下,深色皮肤的人需要较低的保护,为20左右的SPF值。

SPF的含义应该被很好地理解,重要的是,SPF值主要是指对中波紫外线的保护能力,但这不足以评估进入皮肤的紫外线辐射总量。一方面,SPF值为20的防晒霜意味着它能吸收95%的中波紫外线辐射,而SPF值为50的防晒霜能阻隔98%的辐射[14]。一些观点认为,这两种产品没有太大的区别,提供了相对较高的保护,95%和98%;但就市场价格而言,SPF 50的防晒霜明显比SPF 20的贵。然而,当使用SPF值为50的产品与SPF值为20的产品相比时,只有不到一半的红斑性UVB辐射(恰好只有40%)会穿透皮肤,这可能会造成很大的差异。另一方面,标准的SPF测量主要集中在UVB波长上,防晒霜不仅应该防止中波紫外线的影响,还应该防止其他危险区域(例如,长波紫外线、蓝光,甚至是红外线)。需要考虑的是,长波紫外线对人体皮肤的穿透性更强,这种辐射到达真皮和表皮真皮交界处,那里是黑色素细胞最多的地方。因此,UVA在没有红斑证据的情况下诱导色素沉着和可能的黑素细胞表型改变的影响可能是显著的,因为UVB会被过滤掉。不幸的是,这一事实经常被忽视,除了提高SPF值外,还需要创新的防晒霜作为广泛的光保护剂。

因此,大约20年前,日本化妆品行业引入了一种评估防晒霜长波紫外线辐射(UVA)功效的替代方法,该方法是基于在使用假定的光保护产品处理的皮肤上的体内持久性色素暗化(PPD)的结果。由此可见,除SPF外,防晒霜的防护等级可以从PA+到PA++++,标记为PA+的防晒霜意味着低防护性,而PA++++代表防晒效率高的产品[14]。与对紫外线辐射的防护效率一致,PA+防晒霜的成分和产品数量都低于PA++++防晒霜。它由至少8个UVA滤光片和其他添加剂组成,根据吸收、反射和散射太阳辐射的能力将损害降至最低。

4. 黑色素的获取

人们对黑色素的探索不断进行,但是由于黑色素的特殊性质黑色素的获取一直是一个难点,目前黑色素的获取途径主要包括从动植物体内和微生物获取以及体外模拟黑色素合成获取。

4.1. 动物黑色素

动物黑色素主要由真黑素和棕黑素组成,几十年的研究表明真黑素都表现出光保护特性,因为它们具有很强的紫外线和可见光吸收能力以及抗氧化性能;而棕黑素的光保护作用弱于真黑素,并且有研究表明在紫外线照射后棕黑素很容易成为光敏剂,通过刺激脂质过氧化等反应,导致大量 ROS 和后续不良反应,所以人们普遍认为使用真黑素用作防晒霜是一个较好的选择。

大部分动物的真黑素和棕黑素都是紧密结合的,目前想要从动物中提取真黑素一般只能通过乌骨鸡、乌贼墨汁等[15]。人类皮肤中的黑色素会被隔离在一种名为黑色小体的特殊膜结合器中,目前的技术无法在不破坏正常生理结构的情况下将紧密结合的真黑素和棕黑素分开;因此,黑素小体的提取也是目前获取黑色素的一个理想的途径。

4.2. 植物黑色素

植物源黑色素主要有三种,除了真黑素和棕黑素外,植物中还存在着一种名为异黑色素,而且异黑色素也是植物中的主要黑色素[16]。目前已有大量研究和专利从植物原料中提取黑色素,例如香蕉皮、黎豆种皮、薏仁种壳等。从植物中提取黑色素的方法有许多,对于不溶于水的植物黑色素可以通过强碱 NaOH、KOH 在水浴或高压状态下汽液回流对底物进行碱处理的方法对黑色素进行提取;对于可溶于水或乙醇等极性溶剂的植物源黑色素,可以使用乙醇溶解、超声波提取等法从植物中提取黑色素[17];然而通过酸碱水解获得的天然黑色素,很大程度上在脱羧过程中发生分解而使物化性质发生改变,使用酶解法会降低这种改变,因此这种方法常被用于动物黑色素的提取。

随着人们的不断探索与研究,目前从植物中获取防晒材料不仅局限于黑色素,许多植物提取物或成分已被证明可以减弱细胞、动物和人类因紫外线暴露而引起的炎症反应[18];例如西蓝花苗[19]、黑莓[20]、栀子花[21]等。

4.3. 微生物黑色素

微生物中黑色素是由各种微生物类群产生的,包括链霉菌、假单胞菌、根瘤菌、芽孢杆菌、木霉、希瓦氏菌、曲霉、气单胞菌等[21],但产量不足以满足大规模应用。因此,分离高黑色素产生或有机体,并确定增强微生物黑色素产生的手段是当务之急。一个理想的生物生产微生物必须利用广泛的碳和氮源,对 pH 值、温度、矿物质浓度的耐受性,以及必须提供可伸缩的收益。

目前有很多从微生物中提取的方法已被研究,不同的黑色素来源,如真菌、细菌及其细胞内或细胞外定位,为选择其提取和纯化方法提供了基础平台[22]。一些工艺需要酸水解,而其他工艺则使用有机溶剂进行连续洗涤,例如透析和柱层析[23]。以海洋放线菌链霉菌(*Streptomyces* sp. MVCS13)为例[24],采用酸沉法提取黑色素,透析纯化,离子交换层析,产率为 238.57 $\mu\text{g/mL}$ 。由于从微生物中可以获得大量的黑色素并且成本较低,因此微生物合成获取黑色素是目前最有潜力的途径。

4.4. 合成黑色素

在过去的几年里,人们提出了其他与黑色素相关的化合物,以增加天然黑色素的吸收和一般性质,以便用于化妆品。在这方面,在探讨羧基在聚合物中的维护作用时,研究发现 DHICA 甲酯的使用提高了最终聚合物的抗氧化和保护作用,特别是通过提高对 UVA 光的吸收[25]。目前提出的合成黑色素方法是使用多巴胺和巴的脱羧类似物,多巴胺可以很容易地聚合成一种叫做聚多巴胺的聚合物。在适当的条件下,聚多巴胺会产生类似于墨汁中的黑色素颗粒的类黑色素纳米颗粒[26]。当这些纳米颗粒的悬浮体与人角质形成细胞一起培养时,它们被细胞吸收,并像天然黑色素一样分布在细胞核周围。在这方面,这种

物质类似于天然的黑素体或黑色素颗粒，它是一种色素，可以立即使皮肤变黑。此外，它还能保护 DNA 不受紫外线的伤害，比其他不能被表皮细胞吸收的防晒霜成分更持久。

除聚多巴胺外，其他模拟天然黑色素的聚合物模型如儿茶酚/醌异二聚体等也在研究中[27]，但它们显然属于化学合成而非自然手段获得的光保护剂。

5. 未来展望

随着经济的高速发展和人民生活水平的提高，越来越多的人开始关注紫外线的防护，基于黑色素的抗氧化和抗辐射等特性，黑色素在未来光保护方面有很广泛的应用前景。但是目前关于黑色素的研究还处在发展阶段，关于黑色素如何发挥作用还有许多未解之谜，还需要研究人员进一步探索其奥秘。此外，要想大量获得黑色素还需解决提取纯化方法复杂、成本过高等问题。

参考文献

- [1] Rapf, R. and Vaida, V. (2016) Sunlight as an Energetic Driver in the Synthesis of Molecules Necessary for Life. *Physical Chemistry Chemical Physics: PCCP*, **18**, 20067-20084. <https://doi.org/10.1039/C6CP00980H>
- [2] Lucas, R.M., Yazar, S., Young, A.R., et al. (2019) Human Health in Relation to Exposure to Solar Ultraviolet Radiation under Changing Stratospheric Ozone and Climate. *Photochemical & Photobiological Sciences: Official Journal of the European Photochemistry Association and the European Society for Photobiology*, **18**, 641-680. <https://doi.org/10.1039/C6CP00980H>
- [3] Costin, G. and Hearing, V. (2007) Human Skin Pigmentation: Melanocytes Modulate Skin Color in Response to Stress. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, **21**, 976-994. <https://doi.org/10.1096/fj.06-6649rev>
- [4] Niu, Y., Sun, W., Lu, J.J., et al. (2016) PTEN Activation by DNA Damage Induces Protective Autophagy in Response to Cucurbitacin B in Hepatocellular Carcinoma Cells. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2016**, Article ID: 4313204. <https://doi.org/10.1155/2016/4313204>
- [5] Hossein-Nezhad, A. and Holick, M. (2013) Vitamin D for Health: A Global Perspective. *Mayo Clinic Proceedings*, **88**, 720-755. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.05.011>
- [6] Juzeniene, A. and Moan, J. (2012) Beneficial Effects of UV Radiation Other than via Vitamin D Production. *Dermato-Endocrinology*, **4**, 109-117. <https://doi.org/10.4161/derm.20013>
- [7] Hammiller, B., Karuturi, B.V.K., Miller, C., et al. (2017) Delivery of Antioxidant Enzymes for Prevention of Ultraviolet Irradiation-Induced Epidermal Damage. *Journal of Dermatological Science*, **88**, 373-375. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2017.07.015>
- [8] Antoniou, C., Kosmadaki, M.G., Stratigos, A.J. and Katsambas, A.D. (2010) Photoaging: Prevention and Topical Treatments. *American Journal of Clinical Dermatology*, **11**, 95-102. <https://doi.org/10.2165/11530210-000000000-00000>
- [9] Burmasova, M., Utebaeva, A.A., Sysoeva, E.V. and Sysoeva, M.A. (2019) Melanins of *Inonotus Obliquus*: Bifidogenic and Antioxidant Properties *Biomolecules*, **9**, Article No. 248.
- [10] Hearing, V. (2005) Biogenesis of Pigment Granules: A Sensitive Way to Regulate Melanocyte Function. *Journal of Dermatological Science*, **37**, 3-14. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2004.08.014>
- [11] Boo, Y.C. (2020) Emerging Strategies to Protect the Skin from Ultraviolet Rays Using Plant-Derived Materials. *Antioxidants*, **9**, Article No. 637.
- [12] Pathak, M. (1996) Sunscreens: Progress and Perspectives on Photoprotection of Human Skin against UVB and UVA Radiation. *The Journal of Dermatology*, **23**, 783-800. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.1996.tb02702.x>
- [13] Jou, P. and Tomecki, K. (2014) Sunscreens in the United States: Current Status and Future Outlook. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **810**, 464-484.
- [14] Wang, S., Stanfield, J. and Osterwalder, U. (2008) *In Vitro* Assessments of UVA Protection by Popular Sunscreens Available in the United States. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **59**, 934-942. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.07.043>
- [15] 李和生, 李晓, 董亚辉, 等. 乌贼墨黑色素的超微结构及抗氧化活性研究[J]. 中国食品学报, 2012, 12(10): 62-66.
- [16] 樊荣, 王春生, 赵蕊, 等. 植物病原真菌 1,8-间苯二酚黑色素研究进展[J]. 微生物学通报, 2020, 47(11):

- 3671-3677.
- [17] Glagoleva, A., Shoeva, O. and Khlestkina, E. (2020) Melanin Pigment in Plants: Current Knowledge and Future Perspectives. *Frontiers in Plant Science*, **11**, Article No. 770.
- [18] Svobodová, A., Psotová, J. and Walterová, D. (2003) Natural Phenolics in the Prevention of UV-Induced Skin Damage. A Review. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*, **147**, 137-145. <https://doi.org/10.5507/bp.2003.019>
- [19] Dinkova-Kostova, A.T., Fahey, J.W., Benedict, A.L., *et al.* (2010) Dietary Glucoraphanin-Rich Broccoli Sprout Extracts Protect against UV Radiation-Induced Skin Carcinogenesis in SKH-1 Hairless Mice. *Photochemical & Photobiological Sciences: Official Journal of the European Photochemistry Association and the European Society for Photobiology*, **9**, 597-600. <https://doi.org/10.1039/b9pp00130a>
- [20] Murapa, P., Dai, J., Chung, M., *et al.* (2012) Anthocyanin-Rich Fractions of Blackberry Extracts Reduce UV-Induced Free Radicals and Oxidative Damage in Keratinocytes. *Phytotherapy Research: PTR*, **26**, 106-112. <https://doi.org/10.1002/ptr.3510>
- [21] Pham, T.Q., Cormier, F., Farnworth, E., *et al.* (2000) Antioxidant Properties of Crocin from *Gardenia jasminoides* Ellis and Study of the Reactions of Crocin with Linoleic Acid and Crocin with Oxygen. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **48**, 1455-1461. <https://doi.org/10.1021/jf991263j>
- [22] Agadzhanian, A., Asaturian, R.A., Ambartsumian, A.A., *et al.* (2011) [Obtaining of Water Soluble Microbial Melanin and Study of Its Some Properties]. *Prikladnaia Biokhimiia i Mikrobiologiya*, **47**, 551-557.
- [23] Stuart-Fox, D. and Moussalli, A. (2009) Camouflage, Communication and Thermoregulation: Lessons from Colour Changing Organisms. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, **364**, 463-70. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0254>
- [24] Suryanarayanan, T.S., Ravishankar, J.P., Venkatesan, G. and Murali, T.S. (2004) Characterization of the Melanin Pigment of a Cosmopolitan Fungal Endophyte. *Mycological Research*, **108**, 974-978. <https://doi.org/10.1017/S0953756204000619>
- [25] Panzella, L., Ebato, A., Napolitano, A. and Koike, K. (2018) The Late Stages of Melanogenesis: Exploring the Chemical Facets and the Application Opportunities. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article No. 1753.
- [26] Roy, S., Kim, H.C., Kim, J.W., *et al.* (2020) Incorporation of Melanin Nanoparticles Improves UV-Shielding, Mechanical and Antioxidant Properties of Cellulose Nanofiber Based Nanocomposite Films. *Materials Today Communications*, **24**, Article ID: 100984.
- [27] Micillo, R., Iacomino, M., Perfetti, M., *et al.* (2018) Unexpected Impact of Esterification on the Antioxidant Activity and (Photo)Stability of a Eumelanin from 5,6-Dihydroxyindole-2-Carboxylic Acid. *Pigment Cell & Melanoma Research*, **31**, 475-483. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12689>