

# 成纤维细胞在皮肤老化中的作用机制研究进展

张美红

青海大学, 青海 西宁

收稿日期: 2022年3月26日; 录用日期: 2022年4月21日; 发布日期: 2022年4月28日

## 摘要

皮肤是人体最大的器官, 随着人们年龄的增长, 不仅会像其他器官一样出现功能减退, 引起各种疾病, 而且会逐渐出现皮肤老化的状态。皮肤老化反映在的细胞水平即是细胞老化。而皮下成纤维细胞则是真皮中最主要的细胞成份之一, 当皮肤衰老时, 成纤维细胞则有数量下降、形状变化, 以及分泌与合成功能下降的现象。深入研究成纤维细胞在皮肤老化中的作用机理, 主要涉及AGES、ROS-MMP、抑癌基因激活、miRNAs、LncRNA TERRA等, 为研究防止和推迟皮肤衰老提出了全新的思想和指导意义。本文将就成纤维细胞在皮肤衰老中的作用机理做出系统综述。

## 关键词

成纤维细胞, 皮肤老化, 作用机制

# Research Progress on the Mechanism of Fibroblasts in Skin Aging

Meihong Zhang

Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Mar. 26<sup>th</sup>, 2022; accepted: Apr. 21<sup>st</sup>, 2022; published: Apr. 28<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

The skin is the largest organ of the human body. As people age, not only will the function decline like other organs, causing various diseases, but also the state of skin aging will gradually appear. The cellular level reflected in skin aging is cellular aging. The subcutaneous fibroblasts are one of the most important cell components in the dermis. When the skin ages, the fibroblasts will decrease in number, change in shape, and decrease in secretion and synthesis functions. In-depth study of the mechanism of fibroblasts in skin aging, mainly involving AGES, ROS-MMP, tumor suppressor gene activation, miRNAs, LncRNA TERRA, etc., puts forward new ideas and guiding significance.

ance for the study of preventing and delaying skin aging. This article will provide a systematic review on the mechanism of fibroblasts in skin aging.

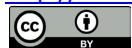
## Keywords

Fibroblast, Skin Aging, Mechanism of Action

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

皮肤是人体最大的器官,随着人的年龄增长,不仅会像其他器官一样出现功能减退,引起各种疾病,而且会逐渐出现皮肤老化的情况。皮肤衰老是多个原因共同影响的后果,它主要是由内部原因(如时间、遗传因素、激素)和外因因素(如紫外线照射、环境污染)所联合影响的过程结果[1]。太阳光中紫外线(ultraviolet rays, UV)长时间而不断的暴晒,是所有外在因素中影响人类皮肤衰老的最主要的原因,故也称为光衰老。皮肤光老化在外观上的表现为面颈部及手背部等暴露在光照下的皮肤暗淡、粗糙、增厚及粗深褶皱,即皮革样表现[2]。紫外线能穿透皮肤表层,诱导人类真皮成分、结构损伤,是引起皮肤光老化重要原因之一[3]。科学研究已证实,用紫外光照射人皮肤成纤维细胞,可使细胞增值分裂时出现 G1 期的增值阻滞,从而导致细胞凋亡[4]。表皮衰老反应在正常细胞水平下的主要表现即是细胞凋亡,成纤维细胞(human dermal fibroblasts, HDFs)是皮肤真皮中的主要细胞成分之一,其在增殖能力及功能行使上的逐渐衰退是导致皮肤老化改变的主要原因之一[5]。而衰老的皮肤则会发生弹力蛋白减少、胶原数量下降,以及皱纹增多等的改变,而上述变化也被认为与 HDFs 细胞数量的下降和/或其活力减弱有关相关[6] [7]。目前发现, HDFs 对诱发皮肤衰老的作用机理,主要与 AGES、ROS-MMP、抑癌基因激活、miRNAs、LncRNA TERRA 等相关,而上述机理也对皮肤衰老产生发展的过程,起到了举足轻重的意义。该文试图就 HDFs 对皮肤衰老的影响原因和发展趋势做出综述。

## 2. AGEs 机制

糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)是由还原糖类与蛋白质、脂类、核酸等物质之间经过非酶化学反应而形成的复杂物质。近年来, AGEs 在人类细菌老化过程中所扮演的重要人物渐渐变成了人类所关心的焦点问题。有研究证明,人皮肤组织内的 AGEs 浓度随着年纪的增加而发生性上升。AGEs 诱发成纤维细胞老化的途径,或许首先是由于与细菌表层上的 AGEs 受体(RAGE)融合后形成大规模的细菌活性氧物质,进而形成了细菌内的抗氧化反应。细菌抗氧化物力量显著减少,具体表现为细菌内超氧化物歧化酶(superoxide dismutate, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)等抗氧化酶活性显著减少,对细菌活性氧和过氧化氢的去除力量显著减少。SOD 也是人类机体内形成的重要抗氧化酶,其活力水平也能间接反映人类机体对高活性氧自由基的消除力量,与人类机体老化程度一致有关[8]。CAT 主要作用是消除在人类机体内形成的过多的过氧化氢,并以此达到保护细菌和人类机体内存在的高分子产物(如蛋白质、核酸,脂质)的正常构成的作用,它还是在抗老化科学研究中的主力军[9]。活力氧化合物自由基通过攻击细菌膜中的多种不饱和脂肪酸,形成类脂过抗氧化效应,从而生成脂质过氧化物如丙二醛(malondialdehyde, MDA)和新的活力氧化合物自主基等,而类脂过抗氧化效应则通过放大活力氧化合

物的功能,进而催化机体氧化应激反应,从而形成恶性循环。进而引起成纤维细胞衰老,导致皮肤老化。

### 3. ROS-MMP 机制

紫外线等外界环境的影响,产生了大量活性氧(reactive oxygen species, ROS),并形成光氧化应激,从而诱发皮肤细胞的凋亡[10]。同时,关于产生皮肤皱褶现象的机理,许多学者认为长时间的内源性、外源性过氧化应激伤害,导致了皮肤基质中金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)的表达增加,从而降解了皮肤中胶原纤维、透明质酸、弹力蛋白,从而引起了皮肤弹力变性、粗糙、产生皱褶现象形成[11][12]。基质金属蛋白酶是一群与胶原蛋白溶解相关的蛋白酶,其中 MMP-1、MMP-3 协同作用后能充分快速减少皮肤胶原蛋白,被认为与皮肤衰老关联较为紧密[13]。另有学者研究也证实,光氧化应激损伤通过诱导了细胞内氧自由基的积累等功能,从而促使了皮肤中成纤维的细胞衰老,进而改变了其生物学特征,从而促进了 MMP-1、MMP-3 的形成,使胶原纤维和弹性力纤维的总量明显减少,进而促使皮肤中老化皱纹的产生[14][15][16]。

### 4. 肿瘤抑制剂激活机制

紫外光辐照还能诱发生成纤维细胞的急性 DNA 光破坏和变形,当细菌经历 DNA 损伤、癌基因激活和光氧化应激等各种因素影响时, p53 被光活化从而调节了细菌生命周期,调节抗氧化恢复和新陈代谢物等有关遗传,在上述影响因素下还可引起细胞凋亡。细胞凋亡的产生主要依赖于 p53-p21 和 p16 两个途径,研究已证实衰老的启动和维持都取决于 p53 [17]。而 p53 是一类主要的抑癌基因体,在多种应激障碍信号下被活化,并通过诱发的细胞周期阻滞和细胞凋亡保持了基因体的稳定性。p21 为人类首先出现的同 p53 下游靶点基因之一,同 p53 的[18]可激 p21 抑制细胞周期蛋白质依赖性激酶(cyclin dependent kinase, CDK)活性,从而使人视网膜母细胞瘤抑制蛋白(pRb)去细胞磷酸化后与转录因子 E2F 结合,从而导致细胞生长被阻滞至 G1 阶段。p53 上调和活化,可直接或透过 p21/Rb 通路,导致细胞凋亡[19]。p16 的主要功能,是透过阻止 CyclinD-CDK4/6-RB 磷酸化负相调控细菌循环,使细菌的生长被阻滞在 G1 期;反之,细胞周期蛋白 CyclinD1 则是 G1/S 阶段最关键的正向调控作用因子,推动细胞周期发展,刺激细菌生长。p16 的表达水平上升则可抑制 CyclinD1 的活力,使其表达水平减少,进而使细菌生长被阻滞在 G1 阶段内而无法进入 S 阶段,从而造成了细胞周期阻滞。但是,除了 p53-p21 和 p16 两种途径通路之外,还存在着不依赖于这两个通路的机制来引起或维持细胞衰老,但总体来说, p53-p21 和 p16 通路在细胞衰老的发生过程中起着主要作用。

### 5. miRNAs 机制

在体外,由角质形成的细胞和真皮 HDFs 通过对多个细胞之间的相互作用力产生化学反应而能引起细胞凋亡,包含过度形成的 ROS 和减少的细胞端粒,而仅仅超过了其正常繁殖限度(即进入凋亡)。最近的研究成果表明,微小核糖核酸(microribonucleic acids, miRNAs)在调节神经细胞增殖与凋亡间的平衡中,扮演着关键作用[20]。在研究调节角质形成细胞和真皮 HDFs 细胞凋亡过程的 miRNAs 分子机理中发现,人老化 HDFs 细菌开始缺乏重塑和形成 ECM 细菌的力量,而这种改变大部分是由 miRNAs 所引起。有科学研究曾经证实, miR-152 和 miR-181a 都可以诱发成人 HDFs 增生。整合素  $\alpha 5$  (integrin subunit alpha 5, ITGA5)可透过活化黏着斑激酶,促使纤连蛋白细胞发生血小板黏附和转移的行为,而 miR-152 则透过拮抗 ITGA5,可明显降低 HDFs 的黏附[21]。另外,在细胞衰老 HDFs 中, x 型胶原蛋白(Collagen type x vialpha 1, Col16a1)的表现下调,并有研究数据指出, col16a1mRNA 是表达上调 miR-181a 的重要靶基因。Col16a 一是表皮 ECM 的次要成份,一般是在表皮与真皮交界部和真皮乳头处,和 ECM 蛋白质一起融合在蛋白

质上。总而言之, miR-152 和 miR-181a 都可以透过在真皮 ECM 重塑方面起到更复杂的效果, 从而促进表皮衰老[21]。也有科学研究证实, miR-29a 和 miR-30 能直接透过控制鸟类成髓细胞白血病病毒癌基因组 v-myB 同源相似物 2 (v-myB avian myeloblastosis viral oncogene homolog-like 2, b-MYB) 的表达而诱发人类皮肤衰老。B-MYB 是一类特异转录因子, 在细菌增殖过程中, 可透过调节多种转录基因来诱发新细胞凋亡[22]。有研究者指出, miR-17-92 簇和 miR-106a 在真皮成纤维细胞老化进程中表达水平是显著下调的[23]。研究发现, 经紫外线辐射体外培养人皮肤成纤维细胞后, miR-34 家族中 miR-34c 基因表达增加。MiR-34 家族作为一种高度保守的 miRNA 在细菌中发挥了主要功能, 可以导致细胞周期的阻滞、促使细菌凋亡, 甚至诱发细胞生长凋亡[24]等。amakuchi [25]等和 Tazawa 等[26]分别认为 miR-34 家族通过沉默 SIRT1 进而正反馈作用于 p53 或者通过抑制 E2F3 从而作用于 p53 调节网络, 最后形成 p53-miR-34s 正反馈调节循环。

## 6. LncRNA TERRA 机制

目前发现, 长链非编码 RNA(long noncoding RNA, lncRNA)是长度大于 200 个核苷酸的非编码 RNA [27], 主要调控转录、转录后和翻译后等水平的基因表达模式, 在衰老及相关疾病的发生与发展过程中发挥重要作用。某些特定的 lncRNAs 可通过激活 MAPK 通路抑制细胞凋亡, 从而延缓衰老进程[28]。端粒是真核细胞染色体末端特殊的异染色质核蛋白复合物[29], 可随着细胞的分裂而缩短, 对维持染色体完整性和细胞稳定性至关重要, 其缩短可导致细胞衰老。LncRNA TERRA 是一种长链非编码 RNA, 近年来研究发现, TERRA 异常表达可抑制成纤维细胞端粒延长而出现衰老[30]。Feuerhahn 等[31]发现, TERRA 水平升高可导致衰老相关疾病的发生, 而抑制 TERRA 的表达可通过延长成纤维细胞端粒长度, 进而抑制细胞衰老。

## 7. 结语

综上所述, HDFs 在皮肤衰老中所包含的影响机理也越来越被人们发掘。由于 HDFs 诱导的皮肤衰老过程中既包括了一个特定基因或蛋白质的调节机理, 又包括了一个涉及多种组合调控因素的影响机理。在通过对根据人体外表构建的皮肤衰老模型更深入的探讨, 可以提供了更多导致皮肤衰老的机理。由于皮肤衰老过程所造成的直观性的皮肤改变正日益受到人们的重视, 这也成为现代医学美容领域所关注的现象。也由于更多影响皮肤衰老机理被人们发掘, 给防止和推迟皮肤衰老过程带来了全新的线索和研究方法, 涉及全新的物理疗法或药物疗法, 同时也为对新型医疗手段的效果评价带来了一个新评判准则。希望有更多皮肤衰老机理和高效对抗皮肤老化的护理方式被发现并运用。

## 参考文献

- [1] Wang, A.S. and Dreesen, O. (2018) Biomarkers of Cellular Senescence and Skin Aging. *Frontiers in Genetics*, **9**, Article No. 247. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00247>
- [2] Young, A.R., Claveau, J. and Rossi, A.B. (2017) Ultraviolet Radiation and the Skin: Photobiology and Sunscreen Photoprotection. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **76**, S100-S109. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.09.038>
- [3] Lee, Y.R., Noh, E.M., Jeong, E.Y., et al. (2009) Cordycepin Inhibits UVB-Induced Matrix Metalloproteinase Expression by Suppressing the NF- $\kappa$ B Pathway in Human Dermal Fibroblasts. *Experimental & Molecular Medicine*, **41**, 548-554. <https://doi.org/10.3858/emmm.2009.41.8.060>
- [4] 马淑梅, 刘晓冬, 龚平生, 牟颖, 阎岗林, 罗贵民. 中波紫外线对成纤维细胞的损伤作用[J]. 吉林大学学报(医学版), 2005, 31(3): 365-367.
- [5] 李月玲, 杨佳音, 徐睿. 骨髓干细胞对皮肤成纤维细胞衰老及增殖能力的影响[J]. 上海口腔医学, 2020, 29(5): 466-470.



- [6] 乔廷廷, 郭玲. 花青素来源、结构特性和生理功能的研究进展[J]. 中成药, 2019, 41(2): 388-392.
- [7] 于长春, 孙添添. 三个不同地区黑枸杞花青素的抗氧化活性分析[J]. 吉林师范大学学报(自然科学版), 2019, 40(1): 95-99.
- [8] Giardino, R., Giavaresi, G., Fini, M., *et al.* (2002) The Role of Different Chemical Modifications of Superoxide Dismutase in Preventing a Prolonged Muscular Ischemia/Reperfusion Injury. *Artificial Cells, Blood Substitutes, and Biotechnology*, **30**, 189-198. <https://doi.org/10.1081/BIO-120004339>
- [9] Jin, S.L. and Yin, Y.G. (2012) *In Vivo* Antioxidant Activity of Total Flavonoids from Indocalamus Leaves in Aging Mice Caused by D-Galactose. *Food and Chemical Toxicology*, **50**, 3814-3818. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.07.046>
- [10] Zhou, B.R., Guo, X.F., Zhang, J.A., *et al.* (2013) Elevated miR-34c-5p Mediates Dermal Fibroblast Senescence by Ultraviolet Irradiation. *International Journal of Biological Sciences*, **9**, 743-752. <https://doi.org/10.7150/ijbs.5345>
- [11] Kim, J., Lee, C.W., Kim, E.K., *et al.* (2011) Inhibition Effect of *Gynura procumbens* Extract on UV-B-Induced Matrix-Metalloproteinase Expression in Human Dermal Fibroblasts. *Journal of Ethnopharmacology*, **137**, 427-433. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.04.072>
- [12] Sukanuma, K., Nakajima, H., Ohtsuki, M., *et al.* (2010) Astaxanthin Attenuates the UVA-Induced up Regulation of Matrix-Metalloproteinase 1 and Skin Fibroblast Elastase in Human Dermal Fibroblasts. *Journal of Dermatological Science*, **58**, 136-142. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2010.02.009>
- [13] 康玉英, 孙彩虹, 鞠梅, 等. 外周血单一核细胞的体外活化对成纤维细胞增殖和基质金属蛋白酶产生的影响[J]. 中华皮肤科杂志, 2015, 48(11): 801-806.
- [14] Permatasari, F., Hu, Y.Y., Zhang, J.A., *et al.* (2014) Anti-Photoaging Potential of Botulinum Toxin Type A in UVB-Induced Premature Senescence of Human Dermal Fibroblasts *In Vitro* through Decreasing Senescence Related Proteins. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, **133**, 115-123. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2014.03.009>
- [15] Bae, J.T., Ko, H.J., Kim, G.B., *et al.* (2012) Protective Effects of Fermented *Citrus unshiu* Peel Extract against Ultraviolet A Induced Photoageing in Human Dermal Fibroblasts. *Phytotherapy Research*, **26**, 1851-1856. <https://doi.org/10.1002/ptr.4670>
- [16] 刘仲荣, 刘荣卿, 张国威, 等. 基质金属蛋白酶表达在皮肤光老化皱纹形成中的作用[J]. 中华皮肤科杂志, 2003, 36(6): 332-334.
- [17] Kumar, M., Lu, Z., Takwi, A.A., *et al.* (2011) Negative Regulation of the Tumor Suppressor p53 Gene by MicroRNAs. *Oncogene*, **30**, 843-853. <https://doi.org/10.1038/onc.2010.457>
- [18] 沈和平. Bcl-2 家族和 p53 在肺癌细胞凋亡中的调控效应[J]. 世界临床医学, 2015, 9(12): 143.
- [19] 张仁峰, 公蕾. p53 基因与肿瘤治疗研究进展[J]. 现代免疫学, 2016, 36(2): 150-153+161.
- [20] Mancini, M., Lena, A.M., Saintigny, G., *et al.* (2014) MicroRNAs in Human Skin Ageing. *Ageing Research Reviews*, **17**, 9-15. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2014.04.003>
- [21] Mancini, M., Saintigny, G., Mahé, C., *et al.* (2012) MicroRNA-152 and -181a Participate in Human Dermal Fibroblasts Senescence Acting on Cell Adhesion and Remodeling of the Extra-Cellular Matrix. *Aging*, **4**, 843-853. <https://doi.org/10.18632/aging.100508>
- [22] Martinez, I., Cazalla, D., Almsteada, L.L., *et al.* (2011) MiR-29 and miR-30 Regulate B-Myb Expression during Cellular Senescence. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **108**, 522-527. <https://doi.org/10.1073/pnas.1017346108>
- [23] Hackl, M., Brunner, S., Fortschegger, K., *et al.* (2010) MiR-17, miR-19b, miR-20a, and miR-106a Are Down-Regulated in Human Aging. *Aging Cell*, **9**, 291-296. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2010.00549.x>
- [24] Kumamoto, K., Spillare, E.A., Fujita, K., *et al.* (2008) Nutlin-3a Activates p53 to Both Down-Regulate Inhibitor of Growth 2 and Up-Regulate mir-34a, mir-34b, and mir-34c Expression, and Induce Senescence. *Cancer Research*, **68**, 3193-3203. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-2780>
- [25] Yamakuchi, M., Ferlito, M. and Lowenstein, C.J. (2008) MiR-34a Repression of SIRT1 Regulates Apoptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **105**, 13421-13426. <https://doi.org/10.1073/pnas.0801613105>
- [26] Tazawa, H., Tsuchiya, N., Izumiya, M., *et al.* (2007) Tumor-Suppressive miR-34a Induces Senescence-Like Growth Arrest through Modulation of the E2F Pathway in Human Colon Cancer Cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **104**, 15472-15477. <https://doi.org/10.1073/pnas.0707351104>
- [27] 李欢, 何丽洁, 娄未娟, 等. Inc-MGC 对高糖诱导的人腹膜间皮细胞转分化的影响[J]. 解放军医学杂志, 2018, 43(3): 189-194.

- [28] Yang, X.C., Zhao, H., Lau, W.B., *et al.* (2018) lncRNA ENSMUST00000134285 Increases MAPK11 Activity, Regulating Aging-Related Myocardial Apoptosis. *The Journals of Gerontology: Series A*, **73**, 1010-1017. <https://doi.org/10.1093/gerona/gly020>
- [29] 李嘉蔚, 胡雪菲, 韩鹏, 等. 斑马鱼体内氧化损伤标志物筛选[J]. 郑州大学学报(医学版), 2018, 53(4): 499-502.
- [30] Gao, Y., Zhang, J., Liu, Y., *et al.* (2017) Regulation of TERRA on Telomeric and Mitochondrial Functions in IPF Pathogenesis. *BMC Pulmonary Medicine*, **17**, Article No. 163. <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0516-1>
- [31] Feuerhahn, S., Iglesias, N., Panza, A., *et al.* (2010) TERRA Biogenesis, Turnover and Implications for Function. *FEBS Letters*, **584**, 3812-3818. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2010.07.032>