

表没食子儿茶素没食子酸酯在皮肤光老化炎症反应中的研究进展

武思敏^{1,2}, 袁梅^{1,2}, 高梓琪^{1,2}, 满佳旭^{1,2}, 黄业伟¹, 张冬英^{1*}

(1. 云南农业大学 普洱茶学教育部重点实验室, 昆明 650201; 2. 云南农业大学 食品科学与技术学院, 昆明 650201)

摘要: 皮肤吸收过量紫外线后引起的红肿、晒斑、皱纹等一系列现象被称为皮肤光老化。表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)作为茶叶中主要的活性成分, 除具有抗氧化、抗突变和抑制肿瘤形成和迁移的作用外, 在抗炎方面也有着显著作用。研究表明在紫外线引起的皮肤炎症反应中 EGCG 可以通过直接(清除炎症小体和炎症标记物)和间接[抑制核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎症信号转导通路]的方式保护皮肤细胞免受炎症损伤; 此外 EGCG 还可以通过抑制诱导型一氧化氮合酶基因(inducible nitric oxide synthase gene, iNOS)的表达和 NO 的生成, 减轻 NO 引起的炎症反应。本文综述了 EGCG 在皮肤光老化中炎症反应的防治效果和作用机制, 以期为深入开发抗皮肤光老化的功能产品提供实验依据和理论基础

关键词: 表没食子儿茶素没食子酸酯; 光老化; 炎症

Development of epigallocatechin gallate in the inflammatory response of skin photoaging

WU Si-Min^{1,2}, YUAN Mei^{1,2}, GAO Zi-Qi^{1,2}, MAN Jia-Xu^{1,2}, HUANG Ye-Wei¹, ZHANG Dong-Ying^{1*}

(1. Key Laboratory of Puer tea, Ministry of Education, Yunnan Agricultural University, Kunming 650201, China;
2. College of Food Science and Technology, Yunnan Agricultural University, Kunming 650201, China)

ABSTRACT: A series of phenomena, such as redness and swelling, sunburn, wrinkles caused by the skin absorption of excessive UV light, are called skin photoaging. EGCG, as the main active ingredient in tea, exhibited significant anti-inflammatory effects in addition to its antioxidant, antimutagenic, and inhibitory effects on tumor formation and migration. Studies have shown that EGCG can protect skin cells from inflammatory damage in both direct (scavenging inflammasomes and inflammatory markers) and indirect ways [nuclear factor kappa-B(NF- κ B), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and other inflammatory signal transduction pathways] during the UV induced skin inflammatory response. In addition EGCG could also attenuate no induced inflammatory response by inhibiting the expression of inducible nitric oxide synthase gene (iNOS) and the production of NO. This paper reviewed the effect and mechanism of EGCG in the prevention and treatment of inflammation in skin photoaging. In order to provide experimental basis and theoretical basis for the further development of anti-skin photoaging

基金项目: 国家自然科学基金项目(31760226)、云南省重大科技项目(2018IA060)

Fund: Supported by National Natural Science Foundation of China (31760226), and Major Science and Technology Projects of Yunnan Province (2018IA060)

***通信作者:** 张冬英, 博士, 教授, 主要研究方向为茶及特色植物资源开发利用。E-mail: 757664982@qq.com

***Corresponding author:** ZHANG Dong-Ying, Ph.D, Professor, Key Laboratory of Pu'er tea Ministry of education, No.452, Fengyuan Road, Panlong District, Kunming 650201, China. E-mail: 757664982@qq.com.

functional products.

KEY WORDS: epigallocatechin gallate; photoaging; inflammation

0 引言

皮肤作为人体最大的器官,是保护机体免受外界应激的第一道屏障。然而外界应激,如生物类(病原体感染)、物理类(射线、紫外线、机械损伤)、化学类(强酸、强碱、有毒物质)等都会给皮肤带来不同程度的损伤,从而导致皮肤衰老甚至病变^[1]。其中由日光中紫外线引起的皮肤光老化是外源性皮肤老化的主要原因^[2]。光老化的主要表现为皮肤干燥、红肿、皱纹、皮屑等,其主要原因是由于紫外线包括长波紫外线(ultraviolet a, UVA) (UVA 320~400 nm)和中波紫外线(ultraviolet b, UVB)(UVB 280~320 nm)导致皮肤细胞产生大量的自由基,进而通过信号转导或者氧化反应引起线粒体、细胞核和细胞基质内的生物大分子的损伤^[3]。目前皮肤光老化关注较多为抗氧化方面,但是由于紫外线引起的细胞的炎症应激,往往会造成细胞的持续性损伤,并且很难恢复。所以由紫外线引起的皮肤光老化中的炎症反应亟需提高关注。

茶叶在防治皮肤光老化方面已有研究报道^[4]。茶叶是山茶科植物的芽叶,拥有广泛的生理作用,主要是因为其中富含多种活性成分,如:多酚类化合物、生物碱类、茶色素类、茶多糖和茶氨酸等。其中 EGCG 是茶叶中含量最高的茶多酚组分,约占总量的 50%。EGCG 分子结构具有多个酚羟基,因此具有极强的供氢能力,在抗氧化方面有着突出的表现^[5-6]。此外 EGCG 具有抑菌、抗癌、清除人体自由基等生物活性。在抗炎方面 EGCG 也有较多研究,已有研究证明,EGCG 在肾炎、肿瘤炎症、银屑病的炎症反应、脑出血诱发炎症、神经炎症等方面单独使用或者与现有药物联用均有较好的疗效^[7-10]。目前市面上抗皮肤光老化的功能产品主要集中在向防晒霜制剂中添加维生素 E、C 等抗氧化物质,值得探讨的有青岛科技大学研究的一类以根皮素、三七总皂苷和红景天苷为主要成分的护肤组合物^[11]。本文综述了 EGCG 在皮肤光老化中炎症反应的防治效果和作用机制,以期深入开发抗皮肤光老化的功能产品提供一定实验依据和理论基础,同时也为茶叶的综合利用提供新思路。

1 皮肤光老化概述

皮肤老化可分为内源性老化和外源性老化 2 大类。内源性老化指由于年龄增长而引起的自然衰老现象;外源性老化是皮肤在外界不良环境刺激诱发的衰老表现。其中阳光中紫外辐射是引起皮肤外源性老化的主要原因,受到紫

外线照射后,皮肤会出现红肿、晒斑等一系列老化现象,称为皮肤光老化。轻度的紫外辐射会使皮肤产生皱纹、松弛等老化现象,而重度紫外辐射则会引发多种皮肤病,甚至是良性或者恶性肿瘤^[12]。

皮肤光老化中的炎症反应主要是由于皮肤细胞接受过量的紫外线辐射而引起的炎症细胞浸润型反应,在机体中具体表现为瘙痒、红肿、皮屑等炎症反应。日光中的紫外线主要由 UVA 和 UVB 组成,分别占总量的 95%和 5%。其中 UVB 能够诱导皮肤角质细胞产生白介素 8(interleukin-8, IL-8)、白介素 6(interleukin-6, IL-6)、白介素 1(interleukin-1, IL-1)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、粒系巨噬细胞-集落刺激因子(granulocyte macrophage-colony stimulating factor, GM-CSF)等炎症因子,诱发皮肤的炎症反应^[13-15]。UVA 则会诱导细胞内产生大量的活性氧(reactive oxygen species, ROS),进而通过表皮因子生长受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)/胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)途径促进基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-1 和 MMP-9 的表达,导致炎症细胞浸润和基质胶原蛋白降解,从而导致皮肤真皮纤维结构中胶原蛋白和弹性纤维的流失,使皮肤出现褶皱、皮屑、黯淡无光泽^[16-18]。此外 UVA 和 UVB 均能不同程度增加细胞炎症信号传导通路的主要介质抑制核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)的表达,进一步加重细胞的炎症反应。

具体炎症机制如图 1 所示。在轻微的炎症反应中,一方面 IL-1、IL-6、TNF- α 等炎症因子可以直接或间接造成组织和细胞的破坏,另一方面通过炎症充血和渗出反应,以稀释、清除炎症因子。此外还能通过实质和间质细胞修复受损的组织^[19]。所以炎症反应在一定程度上是细胞损伤与修复的动态平衡。但是过量的紫外线会增加炎症的损伤作用抑制细胞的修复作用。在炎症的刺激下,血管反应性增高,皮肤内肥大细胞和角质形成细胞分泌的炎症因子会导致血管的高反应和血管扩张,最终表现为白细胞和红细胞漏出,毛细血管和淋巴管增生,同时伴随淋巴管回流障碍^[20]。此外过量的炎症应激导致免疫反应的加重。经表皮水分丢失率升高、皮肤保水性下降、皮肤干燥、紧绷甚至脱屑。并且炎症会影响角质形成细胞增殖使皮肤受损后难以修复。

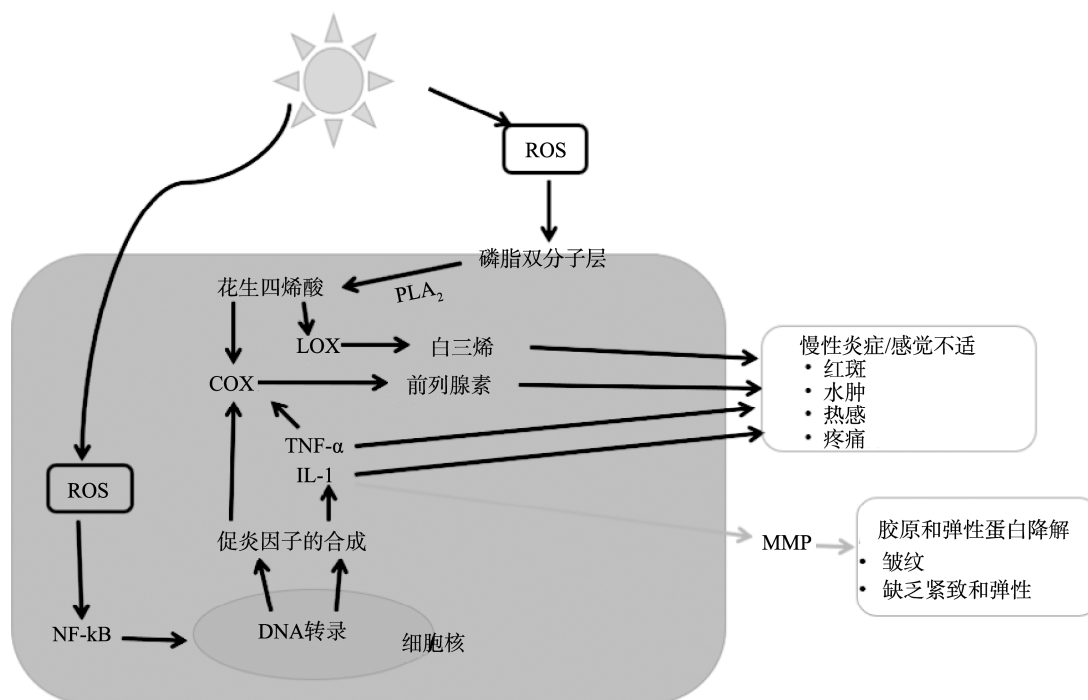


图 1 炎症机制图

Fig.1 Inflammatory mechanism map

2 EGCG 抑制 NF-κB 信号通路的活化

NF-κB 是广泛存在于各种动物细胞中的选择性结合在 B 细胞 κ-轻链增强子上用于调控多种基因表达的一种蛋白家族。NF-κB 复合蛋白是由 P50(NF-κB1)和 P65(ReIα)2 个 ReI 蛋白家族成员所组成的二聚体, 在没有炎症因子(白介素、肿瘤坏死因子、活性氧等)刺激时 NF-κB 与其抑制子 I-κB 结合以三聚体的形式存在于细胞质内, 不发挥核转录活性。促炎细胞因子与其细胞膜表面受体结合时, 通过 TNF 受体相关因子 6(TNF-α receptor-association factor 6, TRAF6)将 K63 位多聚泛素化链转移到 Ikk 激酶的 γ 亚基使之泛素化, 进一步将 I-κBα 磷酸化, 进而进入蛋白酶降解系统被降解, 被抑制的 NF-κB 二聚体得到释放, 进入细胞核启动转录功能, 促使一系列炎症因子被翻译表达。

现有研究表明 NF-κB 信号通路与机体炎症反应、免疫应答和肿瘤生成有着密切的关系。EGCG 作为天然小分子抗氧化剂其与 NF-κB 通路密切相关。ZHANG 等^[21]的研究表明 20 μmol 的 EGCG 在体外培养的条件下可以通过抑制 NF-κB 信号通路进而抑制 A549 和 H1299 细胞的增殖和迁移, 诱导细胞凋亡。EGCG 通过调节 NF-κB 降低由环境污染引起皮肤细胞基质金属蛋白酶增加^[22]。日本静冈大学茶科学中心的研究表明绿茶和 EGCG 能够充当抗氧化剂以清除活性氧, 进而下调 NF-κB 的活性^[23]。长波紫外线辐射可以促进 IL-6 的分泌, 进而活化 NF-κB 导致炎症应激, 而 EGCG 通过抑制 NF-κB 易位入核, 从而抑制 IL-6 的分泌,

降低细胞炎症^[24]。此外 EGCG 还可以通过抑制 IκBα 和 IKKα 的降解, 抑制 UVB 激活的 NF-κB 途径, 进而缓解皮肤氧化损伤^[25]。在 HaCaT 细胞中, EGCG 通过降低 NF-κB 的磷酸化与非磷酸化水平进而调控细胞生长、凋亡和周期阻滞^[26]。这些结果表明 NF-κB 可能是 EGCG 发挥抗炎作用的一个重要靶点。

3 EGCG 调控丝裂原激活蛋白激酶家族信号通路

丝裂原激活的蛋白激酶/MAP 激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)是一组能被细胞因子、神经递质、细胞应激等激活的丝/苏氨酸蛋白激酶。作为真核细胞中一类保守的丝/苏氨酸蛋白激酶, 其参与多种细胞生命活动(生长、增殖、分化、运动、凋亡)的调控, 此外还能通过多种细胞信号通路作用于细胞炎症、肿瘤生成与转移等生理过程。

研究中发现 EGCG 通过参与 MAPK 信号通路对细胞生理活动发挥功能。紫外线辐射可以增加细胞中的活性氧, 诱导细胞凋亡并抑制细胞 MAPK 中的 JNK 的磷酸化水平, 进而造成炎症积累。而 EGCG 可以作为氨基末端激酶(jun N-terminal kinase, JNK)的激活剂降低其磷酸化水平进而保护细胞免受炎症应激^[27]。黄龙月^[28]研究表明 EGCG-米糠白蛋白提取物(RBAI, rice bran albumin extract, RBAI)在抑制 MAPK 下游炎症信号表达方面的能力优于 EGCG, 且能

通过 Nrf2 基因改变细胞氧化与还原的状态。在急性 UV 辐射所致的小鼠皮肤光损伤中, EGCG 能通过抑制 TNF- α 表达, 并抑制 P38 MAPK 通路从而保护细胞免受紫外光损伤, 但在低剂量 UV 辐射所致的小鼠皮肤慢性光损伤中, EGCG 却会上调 P38 MAPK 信号通路, 其具体原因尚不明确^[29]。另有研究者发现 EGCG 可以一方面抑制 ROS 生成, 阻止其激活 MAPK 信号通路的级联反应, 另一方面通过抑制 ERK1/2 和 P38 MAPK 的活化降低炎症趋化因子 IL-8 的产生, 从而下调细胞的炎症反应, 防止细胞凋亡^[30]。BHARDWAJ 等^[31]通过基因测序和蛋白质组学的技术手段发现 EGCG 对 MAPK 信号通路的调控作用可能是通过信号通路中的 microRNA 实现的。来自埃及开罗 AL-AZHAR 大学^[32]的研究表明, EGCG 预处理可以下调 P38 MAPK 表达水平进而降低 TGF- α 和 IL-1 β 的表达, 降低庆大霉素治疗引起的肾炎发生率。综上所述, MAPK 信号通路在炎症发生机制中起着不可或缺的作用, 但是由于其三级级联反应的作用机制使确认 EGCG 的具体作用位点变得复杂。可以确认的是 MAPK 信号通路也是一个 EGCG 用以抑制炎症发生的信号通路, 但其具体机制仍需深入研究。

4 EGCG 靶向 Notch 信号通路

Notch 是一类高度保守并广泛存在于各种动物中的信号通路, 由 Notch 受体、Notch 配体及细胞内效应器分子 3 部分组成。Notch 受体作为细胞膜表面受体主要通过相邻细胞之间的相互作用调节细胞的增殖、凋亡、死亡。

一直以来 Notch 通路都被认为是通过一步化快速响应参与多种疾病的发生与发展^[33-36]。近年来有研究表明 Notch 除参与诸多疾病的调控, 还与早期炎症有着密切的关系^[37]。在各种神经退行性疾病中, 神经细胞的炎症积累都是诱因, EGCG 可以降低 cleaved Notch-1 的表达水平且不影响细胞存活率, 这证明 EGCG 可能通过 Notch-PI3K-AKT 通路降低炎症反应^[38]。EGCG 还可以与顺铂联用, 通过降低 Notch 转录水平抑制其信号传导进而降低顺铂诱导的细胞炎症^[39]。此外, 在 UV 诱导的皮肤氧化应激中, 炎症因子与细胞表面 Notch 受体结合在激活 Notch 通路的同时, Notch1 能够诱导 NF- κ B 启动子活化, 进而增加 NF- κ B 的表达水平, 增加细胞内的炎症积累。EGCG 则能抑制炎症因子与 Notch 受体结合, 从而降低细胞炎症水平^[40-41]。来自复旦大学附属华东医院的一份研究证明 EGCG 显著降低了炎症因子和活性氧的表达水平, 是 EGCG 通过抑制 Notch-1 信号通路达成的^[42]。总之在炎症的早期发展阶段, EGCG 可以通过 Notch 通路达成抗炎的功效。

5 EGCG 抑制白介素炎症因子表达

白细胞介素是一类发生在白细胞与免疫细胞之间相

互作用的淋巴因子, 主要参与调节免疫细胞辅助介导淋巴 B、T 细胞活化、增殖和分化, 从而完成免疫应答。作为一类信息因子, 白介素家族在炎症反应中也起到重要的作用, 是细胞中一类重要的炎症因子。

皮肤免疫系统可分泌少量 IL-1、IL-6 等多种白细胞介素。其中 IL-6 作为一种致炎和免疫调节因子, 可引起发热反应和炎症相关蛋白的合成和分泌^[43]。紫外线辐射会引起细胞内白介素等炎症因子的表达水平上调, NIU 等^[44]用 UVA 照射细胞, 发现上清中 IL-6 和 IL-8 的含量显著增加。IL-1 β 是早期炎症中表达的一类炎症因子, 作为一类优秀的免疫调节物质, 正常情况下它能激活细胞的免疫应答, 但是过多的 IL-1 β 会刺激细胞产生大量的自由基, 导致细胞的炎症损伤, 降低血浆中 IL-1 β 的含量和活性可以有效降低炎症反应。EGCG 可以通过降低自由基和过氧化氢含量进而降低 IL-1 β 、IL-2、IL-6 的表达, 保护细胞免受炎症损伤^[45]。宋秀祖等人的研究表明 EGCG 对于由 UVB 引起的细胞 TNF- α 和 IL-1 β 表达水平的增加有明显的抑制作用, 由此得出 EGCG 可以降低紫外线引起的细胞炎症反应^[46]。此外 EGCG 还可以阻断尿酸单钠晶体诱导的原代小鼠巨噬细胞中白介素-1 β 的产生, 进而抑制炎症小体, 降低小鼠的痛风炎症反应^[47]。由此可见 EGCG 发挥抗炎功效可能是通过抑制一部分白细胞介素的合成和分泌实现的。

6 EGCG 激活核因子 NF-E2 相关因子信号通路

核因子 NF-E2 相关因子 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 是碱性亮氨酸拉链转录因子家族中一种重要的氧化还原转化因子, 通过诱导细胞内 II 相解毒酶和抗氧化酶的组成型和主要诱导型表达, 进而调节细胞氧化-还原稳态。在细胞的正常状态下 Nrf2 与 Keap1 以二聚体的形式滞留于细胞质中, 当细胞受到 ROS、自由基或亲电体攻击时, Keap1 被泛素化标记然后被蛋白酶降解, Nrf2 转运进入细胞核激活 AU 富含原件 (AU-rich element, ARE) 与 DNA 结合调控抗氧化酶的生成。

近年来研究发现 Nrf2 不仅参与细胞氧化应激状态的调控, 还能调节细胞的炎症状态^[48]。在体内 Nrf2 一方面参与炎症因子的负调控, 另一方面通过增加血红素加氧酶 1 (heme oxygenase-1, HO-1) 的表达降低炎症趋化因子的表达。有研究表明相较野生型小鼠, Nrf2 敲除的小鼠其体内 CXC、CC 等炎症趋化因子的表达量显著增加^[49]。EGCG 能够通过修饰 Keap1 的氨基酸残基, 使之泛素化进程加速, 进而释放和活化 Nrf2^[50]。另外因为信号通路的“对话”特性, EGCG 还能够通过对 ERK, p38, JNK 以及 PI3K 等信号通路调节活化 Nrf2 以发挥其抗氧化和抗炎的功效^[51]。来自埃及扎加齐克大学的一项研究发现将顺铂与 EGCG 联用可以显著降低顺铂诱导的脑部炎症, 这一现象的机制或是

EGCG 预处理和联用均可通过上调 Nrf2 活性从而增加其下游 HO-1 的表达,从而抑制脑部炎症和氧化损伤^[52]。由此可见 EGCG 或可能通过 Nrf2 通路调节紫外线诱导的皮肤细胞炎症积累。

7 EGCG 抑制诱导型一氧化氮合酶表达

NO 作为一种气体自由基能够自由地透过细胞膜损伤多种细胞器,但是在正常情况下它能够协助巨噬细胞使病原体的遗传物质氧化猝灭,从而杀灭病原体。NO 在体内的合成主要有 3 种酶诱导,分别是神经元型一氧化氮合酶(nNOS)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、内皮型一氧化氮合酶(eNOS),前两者对神经细胞有一定的毒性,后者有神经保护作用。nNOS 和 eNOS 产生的 NO 在体内存在时间很短,而 iNOS 产生的 NO 存在时间较长,是造成细胞器损伤的主要 NO 来源。

大量的实验表明 iNOS 的过量表达在炎症反应中起着重要的作用,并且 NO 还能通过介导白细胞介素和肿瘤坏死因子的表达加重炎症反应。国内有一项研究利用 HaCaT 细胞通过体外培养发现 UVB 辐射可以上调 HaCaT 细胞中 iNOS 信使 RNA 的表达和 NO 的生成,而 EGCG 呈剂量依赖的方式下调 iNOS 和 NO 的表达,起到了和 iNOS 抑制剂相似的效果^[53]。来自韩国的 AHN 等^[54]认为 EGCG 是通过降低血管紧张素 II 的水平进而减少由其诱导的 iNOS 的表达,原因是因为 EGCG 的作用时间相较 iNOS 抑制剂短一些。近期的研究表明 EGCG 还可能通过降低细胞微炎症状态时的促炎介质 TNF- α , IL-1 β 和 IL-6 的表达从而降低 NO 的表达^[55]。虽然各位学者对于 EGCG 通过什么途径降低 iNOS 的表达水平这一问题仍存在分歧,但是对于 EGCG 能够通过调节 iNOS 的表达来实现抗炎功效早已达成共识。

8 展 望

综上所述 EGCG 无论在体内还是体外实验中,均能降低紫外诱导的炎症反应,具有减轻皮肤光老化的功效,这为开拓 EGCG 的临床应用提供了理论依据。由于 EGCG 的生物利用率较差,其临床应用一直受限。近年来随着纳米技术的不断发展,EGCG 碳纳米点等纳米技术均不同程度的提高了 EGCG 的生物利用率。随着相关研究的不断深入,天然绿茶提取物 EGCG 因其副作用少、抗氧化、抗炎性能良好,其临床应用将会越来越广。

参考文献

- [1] 李鹏琴,张桂云,李雪,等. 皮肤光老化的研究进展[J]. 中国美容医学, 2020, 29(5): 174-177.
 - [2] GA-EUN L, JUNG EP, YEONG HC, *et al.* Alpha-neoendorphin can reduce UVB-induced skin photoaging by activating cellular autophagy [J]. Arch Biochem Biophys, 2020, 689: 108437.
 - [3] 干春霞,武思敏,高梓琪,等. 茶叶成分抗皮肤光老化作用研究进展[J]. 福建茶叶, 2019, 41(12): 9-11.
 - [4] 路婷婷,陈亚泽,卢涛,等. 紫外线的皮肤损伤机制及具有紫外线防护作用的天然产物的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2012, 28(12): 1655-1659.
 - [5] ROH E, KIM JE, KWON JY, *et al.* Molecular mechanisms of green tea polyphenols with protective effects against skin photoaging [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2017, 57(8): 1631-1637.
 - [6] 顾瑛. 茶多酚抗氧化效果在化妆品领域的应用与发展研究[J]. 福建茶叶, 2018, 40(6): 309.
 - [7] ARAFA MH, ATTEIA HH. Protective role of epigallocatechin gallate in a rat model of cisplatin-induced cerebral inflammation and oxidative damage: Impact of modulating NF- κ B and Nrf2 [J]. Neurotox Res, 2020, 37(2): 380-396.
 - [8] WANG D, GAO Q, WANG T, *et al.* Green tea polyphenols and epigallocatechin-3-gallate protect against perfluorodecanoic acid induced liver damage and inflammation in mice by inhibiting NLRP3 inflammasome activation [J]. Food Res Int, 2020, 127: 108628.
 - [9] 朱婉琦,贾丽,陈冠璇,等. 表没食子儿茶素没食子酸酯对放射性食管炎动物模型的作用研究[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2019, (12): 899-903.
 - [10] 周方,张杨波,郑新,等. 白茶提取物对 LPS 诱导的 RAW264. 7 细胞炎症的影响[J]. 茶叶通讯, 2019, 46(4): 455-462.
 - [11] 黄山,范成德,李斌. 一种含有根皮素、红景天苷抗皮肤光老化作用的护肤组合物, 中国: CN109908022A[P]. 2019-06-21.
 - [12] 王小燕,刘子菁,马仁燕,等. 皮肤光老化研究新进展[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2019, 35(5): 305-308, 312.
 - [13] 李建民,杨柳,王业秋,等. 黄芩素对 HaCaT 细胞光老化模型 ERK 信号通路的影响[J]. 中草药, 2017, 48(20): 4289-4295.
- LIU Y, WANG YQ, *et al.* Effects of baicalin on the ERK signaling pathway in a photoaging model of HaCaT cells [J]. Chin Herbal Med, 2017, 48(20): 4289-4295.
- LQ PENG, GUI YZ, XUE L, *et al.* Advances in skin photoaging [J]. Chin Aesthet Med, 2020, 29(5): 174-177.

- [14] HU L, SATO Y, TAKAGI K, *et al.* LB926 Hyaluronic acids (HAs) molecular size-dependent biological functions on UVB-induced DAMPs-mediated keratinocyte inflammation [J]. *J Invest Dermatol*, 2020, 140(7): B6.
- [15] PEGORARO NS, CAMPONOGARA C, GEHRCKE M, *et al.* Oleic acid-containing semisolid dosage forms exhibit in vivo anti-inflammatory effect via glucocorticoid receptor in a UVB radiation-induced skin inflammation model [J]. *Inflammo Pharmacol*, 2020, 28(3): 773–786.
- [16] WANG PW, HUNG YC, LIN TY, *et al.* Comparison of the Biological Impact of UVA and UVB upon the Skin with Functional Proteomics and Immunohistochemistry [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2019, 8(12): 569.
- [17] JO YD, KIM J, CHOUNG SY. Protective effects of quercetin-3-O- α -L-arabinopyranoside against UVA induced apoptosis via regulating inflammatory pathways in ARPE-19 cells and Balb/c mice [J]. *J Funct Foods*, 2019, 62: 103541–103541.
- [18] 谷炎培, 韩建欣, 姜春鹏, 等. 植物提取物延缓皮肤光老化作用的研究进展[J]. *精细化工*, 2020, 37(2): 217–221, 241.
GU YP, HAN JX, JIANG CP, *et al.* research progress on delayed photoaging of skin by plant extracts [J]. *Fine Chem*, 2020, 37(2): 217–221, 241.
- [19] NAVARRETE F, SARAVIA F, CISTERNA G, *et al.* Assessment of the anti-inflammatory and engraftment potential of horse endometrial and adipose mesenchymal stem cells in an in vivo model of post breeding induced endometritis [J]. *Theriogenology*, 2020, 155: 33–42.
- [20] HAWKSHAW NJ, PILKINGTON SM, MURPHY SA, *et al.* UV radiation recruits CD4⁺GATA3⁺ and CD8⁺GATA3⁺ T cells while altering the lipid microenvironment following inflammatory resolution in human skin *in vivo* [J]. *Clin Transl Immunology*, 2020, 9(4): e01104.
- [21] ZHANG L, XIE J, GAN R, *et al.* Synergistic inhibition of lung cancer cells by EGCG and NF- κ B inhibitor BAY11-7082 [J]. *J Cancer*, 2019, 10(26): 6543–6556.
- [22] WANG L, LEE W, CUI YR, *et al.* Protective effect of green tea catechin against urban fine dust particle-induced skin aging by regulation of NF- κ B, AP-1, and MAPKs signaling pathways [J]. *Environ Pollut*, 2019, 252(Pt B): 1318–1324.
- [23] OHISHI T, GOTO S, MONIRA P, *et al.* Anti-inflammatory action of green tea [J]. *Antiinflamm Antiall Agents Med Chem*, 2016, 15(2): 74–90.
- [24] 夏济平, 宋秀祖, 孙蔚凌, 等. 表没食子儿茶酚没食子酸酯对紫外线辐射诱导角质形成细胞产生 IL-6 和 NF- κ B 的影响[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2006, (12): 705–707, 729.
XIA JP, SONG XZ, SUN YL, *et al.* Effects of epigallocatechol gallate on IL-6 and NF- κ B production by keratinocytes induced by ultraviolet radiation [J]. *Chin J Dermatol*, 2006, (12): 705–707, 729.
- [25] MARINOVIC MP, MORANDI AC, OTTON R. Green tea catechins alone or in combination alter functional parameters of human neutrophils via suppressing the activation of TLR-4/NF κ B p65 signal pathway [J]. *Toxicol In Vitro*, 2015, 29(7): 1766–1778.
- [26] HAN DW, LEE MH, KIM HH, *et al.* Epigallocatechin-3-gallate regulates cell growth, cell cycle and phosphorylated nuclear factor- κ B in human dermal fibroblasts [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32(5): 637–646.
- [27] CAO G, CHEN M, SONG Q, *et al.* EGCG protects against UVB-induced apoptosis via oxidative stress and the JNK1/c-Jun pathway in ARPE19 cells. *Mol Med Rep*, 2012, 5(1): 54–59
- [28] 黄龙月. 新型微米复合物提高茶叶活性成分 EGCG 稳定性及抗炎效果的研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2019.
HUANG LY. A novel micro complex for improving the stability and anti-inflammatory effects of EGCG, an active ingredient of tea [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2019.
- [29] 徐晶. 绿茶提取物光保护作用系列研究-EGCG 干预 UVB 辐射后 BALB/c 小鼠皮肤细胞凋亡及其机制研究[D]. 南京: 南京医科大学, 2007.
XU J. A serial study of the photoprotective effects of green tea extract EGCG intervention on apoptosis and the underlying mechanism in BALB/c mouse skin after UVB irradiation [D]. Nanjing: Nanjing Med University, 2007
- [30] LIANG Y, IP MSM, Mak JCW. (–)-Epigallocatechin-3-gallate suppresses cigarette smoke-induced inflammation in human cardiomyocytes via ROS-mediated MAPK and NF- κ B pathways [J]. *Phytomedicine*, 2019, 58: 152768.
- [31] BHARDWAJ V, MANDAL AKA. Next-generation sequencing reveals the role of epigallocatechin-3-gallate in regulating putative novel and known microRNAs which target the MAPK pathway in non-small-cell lung cancer A549 Cells [J]. *Molecules*, 2019, 24(2): 368.
- [32] AHMED HI, MOHAMED EA. Candesartan and epigallocatechin-3-gallate ameliorate gentamicin-induced renal damage in rats through p38-MAPK and NF- κ B pathways [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2019, 33(3): e22254.
- [33] 牛春雪, 马蕾, 薛海波, 等. Notch1 信号通路参与自身免疫性疾病发病机制的研究进展[J]. *现代免疫学*, 2020, 40(1): 67–71.
NIU CX, MA L, XUE HB, *et al.* Involvement of Notch1 Signaling in the pathogenesis of autoimmune diseases: A review [J]. *Mod Immunol*, 2020, 40(1): 67–71.
- [34] YANG L, LI X, BROOKS YS. 115 Dysregulated estrogen signaling through CYP1B1 contributes to Notch deficiency in squamous cell carcinoma [J]. *J Invest Dermatol*, 2020, 140(7): S14.
- [35] GIURANNO L, ROIG EM, WANSLEEBEN C, *et al.* NOTCH inhibition promotes bronchial stem cell renewal and epithelial barrier integrity after irradiation [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2020, 9(7): 799–812.
- [36] 刘兆国, 朱智杰, 周梁, 等. Notch 信号通路与肿瘤研究[J]. *中国药理学通报*, 2012, 28(8): 1045–1048.
ZHAO GL, ZHI JZ, LIANG Z, *et al.* Notch signaling and cancer research [J]. *J Pharmacol*, 2012, 28(8): 1045–1048.
- [37] 王腾飞. EGCG通过Notch信号通路抑制早期炎症的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2017.
WANG TF. A study of EGCG inhibits early inflammation through the Notch signaling pathway [D]. Changchun: Jilin University, 2017.
- [38] CHENG YY, DING YX, BIAN GL, *et al.* Reactive astrocytes display pro-inflammatory adaptability with modulation of Notch-PI3K-AKT signaling pathway under inflammatory stimulation [J]. *Neuroscience*, 2020, 440: 130–145.
- [39] LEE SH, NAM HJ, KANG HJ, *et al.* Epigallocatechin-3-gallate attenuates head and neck cancer stem cell traits through suppression of notch pathway [J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(15): 3210–3218.
- [40] FUKUNAGA-KALABIS M, HRISTOVA DM, WANG JX, *et al.* UV-Induced Wnt7a in the human skin microenvironment specifies the fate of neural crest-like cells via suppression of notch [J]. *J Invest*

- Dermatol, 2015, 135(6): 1521–1532.
- [41] ROH E, KIM JE, KWON JY, *et al.* Molecular mechanisms of green tea polyphenols with protective effects against skin photoaging [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2017, 57(8): 1631–1637.
- [42] XIE H, SUN J, CHEN Y, *et al.* EGCG attenuates uric acid-induced inflammatory and oxidative stress responses by medicating the NOTCH pathway [J]. Oxid Med Cell Longev, 2015, 2015: 214836.
- [43] DAN L, WEI M, XIANG FL, *et al.* Photoprotective effects of hydroxychloroquine and TCMS on human keratinocytes damaged from ultraviolet irradiation [J]. J Nanjing Med Univ, 2004, 18(4): 172–177.
- [44] NIU X, LIN X, CHEN X, *et al.* Long-wave ultraviolet ray promotes inflammation in keloid-derived fibroblasts by activating P38-NF κ B1 signaling pathway [J]. J Burn Care Res. 2020, 41(6): 1231–1239.
- [45] TANG H, HAO S, CHEN X, *et al.* Epigallocatechin-3-gallate protects immunity and liver drug-metabolism function in mice loaded with restraint stress [J]. Biomed Pharm, 2020, 129: 110418.
- [46] 宋秀祖, 夏济平, 毕志刚. 茶多酚和芦荟甙对 UVB 诱导人角质形成细胞合成和分泌 TNF- α 及 IL-1 β 的影响[J]. 中国中西医结合皮肤性病杂志, 2002, (1): 7–10.
- SONG XZ, XIA JP, ZHI GB. Effects of tea polyphenols and aloe glycosides on the synthesis and secretion of TNF- α and IL-1 β by UVB induced human keratinocytes [J]. Chin J Int Trad Chin Med Dermatol, 2002, (1): 7–10
- [47] LEE HE, YANG G, PARK YB, *et al.* Epigallocatechin-3-gallate prevents acute gout by suppressing NLRP3 inflammasome activation and mitochondrial DNA synthesis [J]. Molecules, 2019, 24(11): 2138.
- [48] 万志刚, 李正宇, 殷小平. HO-1 调控脑出血后炎症过程的研究进展[J]. 南昌大学学报(医学版), 2018, 58(3): 82–85.
- WAN ZG, LI ZY, YIN XP. Research progress on HO-1 regulation of inflammatory processes after intracerebral hemorrhage [J]. J Nanchang Univ (Med), 2018, 58(3): 82–85.
- [49] 陈绍斐, 王刚, 刘会娟, 等. 加味茵陈蒿汤影响 Nrf2/HO-1 信号通路抗大鼠皮肤光老化作用[J]. 中国医疗美容, 2020, 10(2): 80–83.
- CHEN SF, WANG G, LIU HJ, *et al.* Effect of Jiawei Yinchenhao decoction on Nrf2/HO-1 signaling pathway and anti-aging effect of skin in rats [J]. Chin Med Beau, 2020, 10(2): 80–83.
- [50] 樊启文, 陈芳, 赵娜, 等. 植物化学物质生理调节作用关键信号通路研究进展[J]. 动物营养学报, 2019, 31(3): 1009–1019.
- FAN QW, CHEN F, ZHAO N, *et al.* Critical signaling pathway research progress in physiological regulation of phytochemicals [J]. J Anim Nutr, 2019, 31(3): 1009–1019.
- [51] 覃思, 侯德兴. 植物化学物质的生物功能及其在家畜中的应用研究——以 Nrf2/Keap1 系统为目标[J]. Engineering, 2017, 3(5): 351–381.
- QIN S, HOU DX. Biological functions of phytochemicals and their use in Livestock Research – targeting the Nrf2/Keap1 system [J]. Engineering, 2017, 3(5): 351–381.
- [52] ARAFA MH, ATTEIA HH. Protective role of epigallocatechin gallate in a rat model of cisplatin-induced cerebral inflammation and oxidative damage: Impact of modulating NF- κ B and Nrf2 [J]. Neurotox Res, 2020, 37(2): 380–396.
- [53] SONG XZ, BI ZG, XU AE. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate inhibits the expression of nitric oxide synthase and generation of nitric oxide induced by ultraviolet B in HaCaT cells [J]. Chin Med J (Eng), 2006, 119(4): 282–287.
- [54] AHN HY, KIM CH. Epigallocatechin-3-gallate regulates inducible nitric oxide synthase expression in human umbilical vein endothelial cells [J]. Lab Anim Res, 2011, 27(2): 85–90.
- [55] ALMATROODI SA, ALMATROUDI A, ALSAHLI MA, *et al.* Epigallocatechin-3-gallate (EGCG), an active compound of green tea attenuates acute lung injury regulating macrophage polarization and krüppel-like-factor 4 (KLF4) expression [J]. Molecules, 2020, 25(12): 2853.

(责任编辑: 王 欣)

作者简介



武思敏, 硕士研究生, 主要研究方向为营养代谢免疫学研究。
E-mail: 1332129180@qq.com



张冬英, 博士, 教授, 主要研究方向为茶及特色植物资源开发利用。
E-mail: 757664982@qq.com