

# 皮肤光老化的研究进展

曾丽\*, 胡晗菲, 谢红炬, 陈碾, 李明, 邓颖

(南华大学附属第一医院医疗美容科, 湖南衡阳 421001)

**摘要:** 人体的皮肤每天都暴露于外在环境中, 长期受日光中紫外线的辐射、寒冷、风及有害化学物质等影响可导致皮肤光老化。尤其近年来, 随着空气污染的加重, 紫外线更容易透过大气层而作用于人类皮肤, 加重暴露皮肤的光损伤。皮肤光老化不仅可引起皮肤衰老, 还与多种皮肤病甚至皮肤肿瘤的发生发展密切相关, 因此如何对光老化皮肤的预防和治疗已成为当今人们关注的热门问题。本文主要对皮肤光老化的发病机制及目前相关的预防和治疗的研究进展进行综述。

**关键词:** 皮肤光老化; 发病机制; 预防; 治疗

**中图分类号:** R751 **文献标识码:** A

皮肤作为人体最大的一个器官, 功能强大, 是人体的第一道生理屏障, 可保护体内各种组织和器官免受物理性、机械性、化学性和病原微生物性的侵袭, 但人体皮肤同时也是受外在环境影响最大的器官。因紫外线辐射、寒冷、风及接触有害化学物质等外在环境因素所引起的外源性老化称光老化。光老化和自然老化在临床表现和组织病理上都有所不同, 光老化皮肤的主要临床特征是: 皮肤粗糙、干燥, 不规则色素沉着, 弹性降低及深在性的皱纹。光老化皮肤组织病理特征性改变是: 胶原纤维、弹力纤维组织结构缺失以及无定形弹力蛋白样物质的沉积。皮肤光老化不仅会引起皮肤衰老, 影响美观和容貌, 而且与临床上许多皮肤病密切相关, 如光化性角化病、光化性弹力纤维病、日光性雀斑样痣、鳞状细胞癌等, 因此了解光老化的病因及发病机制, 有效地对光老化进行预防和治疗已成为目前人们迫切关注的问题。

## 1 皮肤光老化的发病机制

紫外线是引起皮肤光老化最主要的影响因素, 而紫外线中又以 UVA 和 UVB 占主导作用, UVB (波长: 290 ~ 320 nm) 作用于皮肤表皮层, 是引起皮肤红斑、色素沉着、皮肤粗糙、多皱的主要因素; UVA (波长: 320 ~ 400 nm) 穿透力极强, 是 UVB 的 500 ~

1 000 倍, 可深至皮肤基底层和真皮层, 是皮肤晒黑的主要原因。不同的 UV 诱发光老化形成的机制不同, 目前认为 UVB 诱导光老化形成的机制包括: 基质异常降解、自由基及线粒体突变学说、免疫抑制等<sup>[1]</sup>, UVB 主要通过抑制朗格汉斯细胞、树突状细胞的免疫功能及改变体液免疫中某些细胞因子水平而抑制机体皮肤免疫系统, 在活体的正常表皮中引起 MMP-1, MMP-3 和 MMP-9 的表达, 抑制胶原的合成, 从而造成光老化皮肤特征性的改变<sup>[2]</sup>。UVA 诱导光老化形成的机制主要包括诱导皮肤中活性氧自由基 (ROS) 的产生 (主要是  $1O_2$  和  $H_2O_2$ ), 并进一步激活丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号传导通路, 促进 MMP 的表达, 同时可抑制胶原的合成, 从而造成光老化皮肤特征性的改变<sup>[3-4]</sup>。UVB 和 UVA 在诱导皮肤光老化形成中, 既有各自的特点, 又相互协同, 共同影响着皮肤的光老化的发生和发展。

## 2 光老化的临床分型及评价指标

目前关于光老化的基础及临床研究都较多, 但尚无光老化分型和评分的“金标准”。光老化分型临床上较常用的是 Glogau 法, 将光老化分为 I、II、III、IV 四型<sup>[5]</sup>。光老化常用评价方法包括半定量评价系统和定量评价系统, 半定量评价系统多用于临床观察, 由医生主观评定, 主要包括描述性评分方法和图像分析法; 而定量评价系统则需通过一些仪器和设备来进行, 多用以科学研究<sup>[6]</sup>。

### 3 皮肤光老化的预防和治疗

在光老化的发病机制中,紫外线是最主要的诱因和病因,对于光老化的预防,避免和减少紫外线的照射至关重要。因此,我们在日常生活要严格防晒,有效使用防晒霜,尽量减少紫外线等外在环境因素对我们皮肤的损伤。对已经形成的皮肤损伤,目前也可以通过以下措施还加以治疗和改善,包括药物、激光、注射填充、手术等。

#### 3.1 药物治疗

**3.1.1 维甲酸** 维甲酸作为被美国 FDA 唯一批准用于皮肤光老化治疗的药物,为目前治疗和预防皮肤光老化的主要外用药。外用维甲酸可调节黑素细胞功能和抗氧化、促进表皮细胞更新,调节表皮细胞的分化,促进细胞外基质的产生并抑制紫外线诱导的细胞外基质的降解,同时可调节细胞因子和(或)血管新生等,通过上述机制从而来预防和减轻皮肤光老化的发生与发展<sup>[7]</sup>。目前维甲酸已被广泛用于临床,直接外用或添加至化妆品中来预防和治理光老化,且疗效肯定<sup>[8]</sup>。

**3.1.2 抗氧化制剂** 常用的抗氧化制剂有维生素 C、维生素 E、辅酶 Q10、 $\beta$ -类胡萝卜素、谷胱甘肽、茶多酚、褪黑素等。在光老化的发病机制中,活性氧自由基的产生起着至关重要的作用,抗氧化剂主要通过清除自由基,达到有效的抗氧化和皮肤防护作用。多种抗氧化剂联合应用具有协同抗氧化作用。如有研究表明维生素 C、维生素 E 及茶多酚联合应用可极大提高了其抗氧化效果<sup>[9]</sup>。

**3.1.3 外用遮光剂** 遮光剂根据其成分不同可分为物理遮光剂和化学遮光剂。理想的遮光剂应是广谱的,即能有效对抗 UVB 又能防止 UVA,我们常通过防晒系数(sun protection factor, SPF)和 UVA 防护系数(protection factor of UVA, PFA)来评价遮光剂的有效性。

**3.1.4 化学剥脱剂** 化学剥脱剂即具有剥脱作用的化学物质,可刺激皮肤弹力纤维收缩,使皮肤收紧,促进表浅皱纹消失,在光老化的治疗中疗效肯定。Ghersetich et al<sup>[10]</sup>等通过观察 20 位光老化患者在 4 个治疗周期后光老化皮损的改变,每个治疗周期间隔 4 周,结果表明外用中度化学剥脱剂 50% 丙酮酸对光老化患者的皮肤质地、皱纹、色素都有明显的改善,且患者的耐受性很好。

**3.1.5 其他制剂** 包括用于延缓皮肤衰老的中药,

它们含有许多生物活性成分,具有促进机体细胞增殖、DNA 与蛋白质合成代谢、清除体内自由基、抗氧化等作用。目前虽有不少研究报道中药成分可减轻或延缓皮肤光老化的进程<sup>[11]</sup>,但具体尚有待于进一步研究和证实。

#### 3.2 激光

随着当今科技的飞跃发展,激光在光老化的预防和治理中起着举足轻重的作用。

目前治疗光老化的激光根据治疗目的不同可大致分为以下三类:针对光老化色素性病变的激光;针对光老化血管性病变的激光;针对光老化皮肤质地改变的激光。

**3.2.1 色素性病变的激光** 在光老化的临床特征中,不规则的色素沉着是人们最在乎并迫切想得到解决的一大问题。日光性雀斑是早期光老化的主要临床表现。Q 开关激光对这类皮肤色素异常有很好的疗效。Sadighha 等<sup>[12]</sup>观察和评估 Q 开关 694nm 红宝石激光治疗的 91 例 Fitzpatrick II、III、IV 型皮肤的日光性雀斑的临床疗效和不良反应,结果显示全部患者的皮损均完全清除,且在 6 个月后的复诊中无复发,证实了 Q 开关红宝石激光是治疗日光性雀斑安全有效的方法。同时有人通过 Q 开关 755 nm 翠绿宝石激光治疗 11 位患者共 32 处日光性雀斑,并用自身空白皮肤作为对照,结果亦表明改善率达 91% ~ 100%,与对照处皮损有显著差别<sup>[13]</sup>。1064nm Q 开关激光对皮肤的穿透性较强,作用深,一般用于较深层的色素性病变的治疗。

**3.2.2 血管性病变的激光** 光老化皮肤常伴有不同程度的毛细血管扩张,毛细血管扩张也是光老化皮肤临床特征中最常困扰人们的一大问题。波长为 532 nm、585 nm、595 nm 的脉冲激光都能有效地治疗扩张的血管,同时研究表明 595 nm 的脉冲染料激光对血管周围组织的热效应可以同时介导新生胶原的合成,改善皱纹和修复光损伤的皮肤<sup>[14]</sup>。Rostan 等<sup>[15]</sup>通过对 15 名女性光老化患者进行 4 个月长脉宽 595 nm 脉冲染料激光治疗,光损害症状有平均 18% 的临床改善。Kauvar 等<sup>[16]</sup>用 595 nm 脉冲染料激光治疗 24 位有不同程度血管性或色素性皮损的光老化患者,结果显示血管性皮损和色素性皮损均有中度改善。

**3.2.3 皮肤质地改变的激光** 光老化皮肤质地的改变主要包括皮肤粗糙、毛孔粗大、皱纹的出现和皮肤松弛。目前针对改善皮肤质地的激光很多,疗效

也是得到认可的。改善光老化皮肤质地的激光主要包括近红外激光和点阵激光。Bhatia 等<sup>[17]</sup>用 1 320 nm 钕铝石榴石激光治疗 34 例患者光老化患者,疗程结束 3~12 个月后评估结果显示患者满意率达 62%,皮肤质地改善率达 31%。2013 年,Kohi 等<sup>[18]</sup>用 CO<sub>2</sub> 点阵激光对 26 例女性患者眶周、口周、前额、颊部光老化皮肤进行 3 次治疗,所有患者四个部位皱纹的大小、深度均减少,以颊部疗效最佳,皱纹减少 58.3%,深度减少 51.3%,且皮肤的紧致度和光滑度也得到不同程度的改善。

### 3.3 强脉冲光

强脉冲光(Intensive Pulse Light, IPL)可改善多种光老化皮肤问题,包括不规则色素沉着、毛细血管扩张、皮肤粗糙和粗大毛孔等。Babilas 等<sup>[19]</sup>通过 IPL 治疗 152 例光老化患者,91.4% 患者的皮损评分下降 2~3 个等级,89.5% 的患者表示改善度达“完美”或“很好”。强脉冲光在治疗光老化性色素或血管性皮损上已成为除激光外的另一较佳选择,但除皱疗效仍有待进一步提高。

### 3.4 射频

射频(Radio Frequency, RF)是一种高频交流变化电磁波的简称,它通过双极水分子高速震动旋转,加热真皮层,促使真皮层胶原增生,新生的胶原数量增加、重新排列并可修复老化的胶原层,从而达到紧肤除皱的效果。Bassichis 等<sup>[20]</sup>

使用射频对 86 例光老化受试者前额和颞部进行治疗,研究表明使用 RF 治疗可减少眶周皱纹,且眉部皮肤有 1~4 mm 高度的持久提升,并可一定程度改善面部容貌。射频弥补激光和强脉冲光难以改善深层皮肤的不足,为皮肤年轻化美容技术的发展提供了一个新的台阶。

### 3.5 光动力疗法

国内外学者目前已将光动力(Photodynamic Therapy, PDT)应用于皮肤光老化的治疗,并开展了相关临床研究,希望以较少的治疗次数达到传统嫩肤的效果,同时预防和降低光损伤皮肤所引起的癌前期病变与皮肤癌<sup>[21]</sup>。Ji 等<sup>[22]</sup>对 14 例患者前臂伸肌的光老化皮肤分别用 PDT 和红光进行治疗,治疗后结果显示 PDT 治疗组较红光治疗组胶原蛋白和弹力蛋白的合成、角质层的水合作用均明显增加,且经皮水分丢失减少,此研究证实了 PDT 对光老化皮肤改善的疗效佳。

### 3.6 注射美容术

注射美容作为一种治疗面部光老化的有效手段,可显著改善动力性和静态性皱纹,在确保疗效的同时,又具有较小的治疗风险,目前已在医学美容领域广泛应用。目前应用最广泛的注射材料是肉毒素,用于减少动力性皱纹的产生。其次常用的是透明质酸,可用于改善皮肤静力性皱纹、瘢痕和皱褶。其它注射填充材料还包括胶原蛋白、自身干细胞、羊胎素等,不同的注射填充材料都有其各自的特点和适应范围,因此我们需要严格掌握其适应症和禁忌症。注射美容术虽然操作简单、易于掌握,但需规范操作,以避免注射所产生的不良反应<sup>[23]</sup>。

### 3.7 手术

对于严重的光老化,尤其是皮肤松弛严重的患者,单靠激光、注射来治疗和改善皱纹疗效是不明显的,同时微整形的注射美容也只针对皱纹疗效佳,解决不了皮肤松弛的问题,激光治疗亦只对部分表浅皱纹疗效佳,因此对于深在的皱纹和皮肤松弛要达到理想疗效,只能依靠传统的手术治疗。根据光老化严重程度及治疗目的不同,可选择不同的手术方案,如额部除皱术、全面部除皱术、内窥镜除皱术等<sup>[24]</sup>。手术疗效肯定,但损伤大,风险大,误工期长,不是所有患者都能接受的,故在行手术之前,医生要与患者进行良好沟通,严格评估它的风险性及必要性才能进行。

## 4 小 结

随着科学技术的飞速发展,我们可以有效地对光老化进行干预和治疗。临床应用较多的治疗技术包括激光和强脉冲光、肉毒素注射和组织填充、化学剥脱术。激光和强脉冲光对光老化的治疗应用广泛,根据治疗靶目标的不同可有针对性地进行选择,激光和强脉冲光对光老化色素性皮损和血管性皮损疗效最佳;肉毒素注射在治疗动力性皱纹方面具有独特的优势;组织填充主要针对凹陷性瘢痕和各种静力性皱纹;而化学剥脱术在某种程度和激光的作用相似,但不如激光应用广泛,主要与其副作用有关,其治疗疗效与剥脱剂以及操作者关系密切;手术治疗风险大,误工期长,患者一般难以接受。伴随着光老化治疗措施的不断增多,不同治疗设备间存在较大的差异,治疗参数的设置亦呈现明显的个性化,各种治疗手段各具其特色,故不管单独使用哪种方

法治疗皮肤光老化其效果均不是很完美,常需联合应用,才能达到最佳的疗效。因此紧密结合光老化患者不同的临床表现及不同治疗设备的性能特点进行光老化的个性化治疗已成为必须。

#### 参考文献:

- [1] 李春雨,张丽宏,张宁,等. 紫外线诱导皮肤光老化的形成机制[J]. 中国美容医学,2009,18(3):416-419.
- [2] Fisher GJ, Kang S, Varani J, et al. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging [J]. Arch Dermatol, 2002, 138(11):1462-1470.
- [3] Wenk J, Btenneisen P, Meewes C, et al. UV-induced oxidative stress and photoaging [J]. Curr Probl Dermatol, 2001, 29:83-94.
- [4] Xu Q, Hou W, Zheng Y, et al. Ultraviolet A-induced cathepsin K expression is mediated via MAPK/AP-1 pathway in human dermal fibroblasts [J]. PLoS One, 2014, 9(7):e102732.
- [5] Glogau RG. Physiologic and structural changes associated with aging skin [J]. Dermatol Clin, 1997, 15(4):555-559.
- [6] Gilchrist BA. Photoaging [J]. J Invest Dermatol, 2013, 133(E1):E2-6.
- [7] Hubbard BA, Unger JG, Rohrich RJ. Reversal of skin aging with topical retinoids [J]. Plast Reconstr Surg. 2014, 133(4):481e-490e.
- [8] Baldwin HE, Nighland M, Kendall C, et al. 40 years of topical tretinoin use in review [J]. J Drugs Dermatol, 2013, 12(6):638-642.
- [9] 孙世利,刘淑媚,赵超艺,等. 茶多酚与维生素 C/E 的协同抗氧化作用研究 [J]. 广东农业科学, 2013, 1:96-98.
- [10] Ghersetich I, Brazzini B, Peris K, et al. yruvic acid peels for the treatment of photoaging [J]. Dermatol Surg, 2004, 30(1):32-36.
- [11] Li J, Xie L, Qin Y, et al. Effect of laminarin polysaccharide on activity of matrix metalloproteinase in photoaging skin [J]. Zhong guo Zhong Yao Za Zhi, 2013, 38(14):2370-2373.
- [12] Sadigha A, Saatee S, Muhagheh-Zahed G. Efficacy and adverse effects of Q-switched ruby laser on solar lentigines: a prospective study of 91 patients with Fitzpatrick skin type II, III and IV [J]. Dermatol Surg, 2008, 34(11):1465-1468.
- [13] Ortonne JP, Pandya AG, Lui H, et al. Treatment of solar lentigines [J]. J Am Acad Dermatol, 2006, 54(5):262-271.
- [14] Yu W, Ma G, Qiu Y, et al. Prospective comparison treatment of 595 nm pulsed dye lasers for virgin port-wine stain [J]. Br J Dermatol, 2014, 8:18.
- [15] Rostan E, Bowes LE, Iyer S, et al. A double-blind, side-by-side comparison study of low fluence long pulse dye laser to coolant treatment for wrinkling of the cheeks [J]. J Cosmet Laser Ther, 2001, 3(3):129-136.
- [16] Kauvar AN, Rosen N, Khrom T. A newly modified 595nm pulsed dye laser with compression handpiece for the treatment of photodamaged skin [J]. Lasers Surg Med, 2006, 38(9):808-813.
- [17] Bhatia AC1, Dover JS, Arndt KA, et al. Patient satisfaction and reported long-term therapeutic efficacy associated with 1320nm Nd: YAG laser treatment of acne scarring and photoaging [J]. Dermatol Surg, 2006, 32(3):346-352.
- [18] Kohl E, Meier fer J, Koller M, et al. Fractional carbon dioxide laser resurfacing of rhytides and photoaging: a prospective study using profilometric analysis [J]. Br J Dermatol, 2014, 170(4):858-865.
- [19] Babilas P, Schrenl S, Szeimies RM, et al. Intense pulsed light: a review [J]. Lasers Surg Med, 2010, 42(2):93-104.
- [20] Bassichis BA, Dayan S, Thomas JR. Use of a nonablative radiofrequency device to rejuvenate the upper one-third of the face [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2004, 130(4):397-406.
- [21] Wan MT, Lin JY. Current evidence and applications of photodynamic therapy in dermatology [J]. Clin Cosmet Investig Dermatol, 2014, 21(7):145-163.
- [22] Ji J, Zhang LL, Ding HL, et al. Comparison of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy and red light for treatment of photoaging [J]. Photodiagnosis and Photodynamic therapy, 2014, 11(2):118-121.
- [23] 刘文阁. 注射美容的临床应用技巧 [J]. 中国生物美容, 2009(04):33-36.
- [24] Pepper JP, Baker SR. SMAS flap rhytidectomy [J]. Arch Facial Plast Surg, 2011, 13:108.

(此文编辑:秦旭平)