网络出版时间:2023-10-08 16:52:11 网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20230929.1234.030

常见天然产物及其与纳米载体相结合的防晒作用的研究进展

孙家锐,刘蕴瑶,顾馨,崔映月 综述 强磊 审校

摘要 阳光中的紫外线可以使皮肤变黑、水肿甚至可以穿透皮肤对 DNA 造成损伤,引起细胞凋亡,甚至可引起皮肤癌的产生。对于紫外线对皮肤的伤害,防晒剂的使用是最主要的保护措施,但目前使用的有机或无机防晒剂可能会带来安全风险,所以具有光保护潜力的天然产物则受到关注。在防晒剂中加入适量天然产物可以提高防晒剂的防晒功效。但天然产物具有水溶性差,不稳定等缺陷,而纳米载体则可以靶向药物递送到皮肤,增加药物稳定性等优点。所以将纳米载体与天然产物相结合能够更好地提高天然产物的利用率。该文主要阐述了 5 种常见天然产物(白藜芦醇、槲皮素、花青素、橙皮素、虾青素)的防晒作用及其与纳米载体相结合的研究进展,对提高防晒剂的防晒效果具有重要意义。

关键词 紫外线;天然产物;纳米载体;皮肤;防晒

中图分类号 R 758.1

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2023)11-1979-04
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.11.031

当皮肤长期暴露于紫外线下会导致皮肤光老化形成不规则的色素沉着、皱纹、皮肤弹性降低等,更为严重的后果是免疫抑制、基因突变,最终导致皮肤肿瘤^[1]。紫外线照射产生的自由基是诱发皮肤损伤的原因之一,自由基包括活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮(reactive nitrogen species, RNS),能够与生物分子(如蛋白质和 DNA)相互作用导致 DNA 损伤,最终导致细胞死亡。多种天然产物可以作为抗氧化剂,抗氧化剂可以抑制由自由基引起的损伤^[2]。

纳米载体为具有或不具有可生物降解特性的亚微米尺寸(直径 > 200 nm)的载体,包括纳米颗粒、纳米球、纳米胶囊、纳米乳液和纳米尺寸的囊泡载体^[3]。在研究^[4]中纳米载体作为药物递送系统受到广泛关注,纳米载体可以解决药物释放,生物利用

率低和降低药物毒性等问题。该文主要选取了 5 种天然产物,对其防晒作用及机制,以及其与纳米载体相结合的相关研究进展进行总结,以供参考。

1 白藜芦醇

白藜芦醇(3,5,4'-三羟基反式二苯乙烯)是一种多酚,常见于葡萄皮和种子以及红酒中,具有抗氧化、抗炎和神经保护、抗衰老等作用^[5]。

白藜芦醇对雌激素蛋白受体具有亲和力,刺激 I 型和 II 型胶原蛋白的产生,同时通过降低激活蛋白-1(activator protein-1, AP-1)和核因子 κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)的表达,保护细胞免受自由基和紫外线辐射对皮肤产生的氧化损伤,减缓皮肤的光老化^[6]。

白藜芦醇的水溶性较差,很容易被紫外线、高温、碱性 pH 或酶降解。白藜芦醇以顺式和反式两种异构形式存在,通过紫外线的照射可以将反式异构体向顺式异构体转化,然而白藜芦醇的抗炎抗氧化等作用则是通过反式异构体产生的作用,该特征是因为羟基的空间位置不同所导致的^[7],所以人们引入纳米技术来克服这些缺点。有研究^[8]表明,纳米结构脂质载体的低黏度性质会很快被皮肤防御机制清除,不利于药物停留在皮肤表面,而水凝胶则具有适当的黏度,延长药物的作用时间。所以将白藜芦醇、脂质载体、水凝胶三者结合探究其抗紫外线照射和抗氧化活性,结果表明白藜芦醇纳米颗粒凝胶提高了白藜芦醇在紫外线照射下的稳定性。

2 槲皮素

槲皮素(3,3',4',5,7-五羟基黄酮)是一种天然存在的多酚,存在于各种水果和蔬菜中,是一种极好的自由基清除剂。据报道,槲皮素可引起多种有益作用,包括抗氧化、抗炎和抗致癌活性^[9]。

研究^[10]表明槲皮素可以阻断紫外线诱导的环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)、基质金属蛋白酶-1(matrix metalloproteinases-1, MMP-1)和人体皮肤中的胶原蛋白降解。槲皮素能够直接抑制皮肤光老化标志物蛋白激酶 C-δ(protein kinase C-δ, PKC-

2023-06-22 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81974425);中国博士后科学基金(编号:2021M693513);江苏省自然科学基金(编号:BK20210419、BK20211578)

作者单位:中国药科大学基础医学与临床药学院,南京 210000

作者简介:孙家锐,男,硕士研究生;

强磊,男,博士生导师,责任作者, E-mail: lqiang@cpu.edu.cn

δ) 和非受体酪氨酸激酶 2 (janus kinase 2, JAK2) 活性。槲皮素通过激活 NF-κB 和 AP-1 途径在 HaCaT 细胞和黑色素瘤细胞中发挥抗炎、抗氧化、保湿和抗黑色素生成特性^[11]。

槲皮素具有极强的疏水性, 且具有光不稳定性^[12]。聚(D, L-丙交酯-co-乙交酯) [Poly (lactide-co-glycolide), PLGA] 是一种经美国 FDA 批准的可生物降解聚合物, 具有良好的生物相容性和生物降解性^[12]。生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯 (D-α-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate, TPGS) 是天然维生素 E 的水溶性衍生物, 具有两亲性结构。TPGS 共轭 PLGA 纳米颗粒与槲皮素相结合可以显著抑制 COX-2 上调并阻断 UVB 照射的 HaCaT 细胞中 NF-κB 的活化, 增加槲皮素的亲水性, 提高抵抗 UVB 效果^[13]。

3 花青素

花青素 (C₁₅H₁₁O₆) 为类黄酮类化合物, 可以从大多数高等植物中提取。花青素具有强大的抗氧化特性, 可以保护植物免受各种生物和非生物胁迫, 如干旱和紫外线辐射^[14]。花青素在人类疾病中也发挥了很大作用, 如降低血压、改善视力、抗炎和抗菌等^[15]。

花青素对 UVB 诱导的皮肤损伤的保护作用可以通过与丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和 NF-κB 信号通路相互作用激活核因子 E2 相关因子 2 (nuclear erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 调节氧化应激和限制细胞凋亡^[16]。另有研究^[17]表明花青素通过抑制 UVB 诱导内质网应激介导的 ROS 产生来保护 HaCaT 细胞免受 UVB 照射产生的损伤。

花青素的稳定性较差限制了其利用率, 有研究^[18]采用 Fe₃O₄ 制备了 Fe₃O₄/花青素磁性生物复合材料, 采用扫描电子显微镜 (SEM)、动态光散射 (DLS) 对此复合材料进行表征, 结果显示花青素可以被这种磁性生物复合材料有效地吸附和释放可以有效的提高花青素的利用率。还有研究^[19]表明将花青素与大豆磷脂酰胆碱和胆酸钠制成的脂质体相结合, 检测了制成纳米颗粒的尺寸、zeta 电位、变形能力并以 HaCaT 细胞和人胚肾 293 细胞系进行体外细胞毒性测定, 结果表明此种方法可有效的保护皮肤免受阳光损伤。

4 橙皮素

橙皮素 (3,5,7-三羟基-4-甲氧基黄酮) 是一

种生物类黄酮, 在柑橘类水果中含量丰富, 近期研究^[20]表明橙皮素对皮肤具有多种益处, 包括促进伤口愈合、抗氧化、抗炎、免疫调节、抗菌和皮肤美白。

一些研究^[21]表明, 橙皮素通过增强内源性酶抗氧化防御机制, 提高超氧化物歧化酶和谷胱甘肽水平显示出抗氧化活性。此外, 抗炎作用通过减少细胞因子 (如 TNF-α、IL-6 和 COX-2) 来抑制炎症。有研究^[22]表明, 橙皮素通过 UVB 诱导的无毛小鼠皮肤光老化模型中的 MAPK 信号通路激活 MMP-9 表达来发挥抗老化作用。在 UVA 的作用下橙皮素抑制了人真皮成纤维细胞内 ROS 水平, 通过增加抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达和降低促凋亡蛋白 Bax 的表达来发挥抗凋亡作用来预防 UVA 诱导的皮肤损伤^[23]。

由于橙皮素的低溶解度会导致利用率降低, 有研究开发负载橙皮素脂质聚合物杂化纳米颗粒, 采用乳液-溶剂蒸发法制备了乳液-溶剂, 以水包油包水为基础, 制备纳米颗粒。以 zeta 电位、药物释放和包埋效率等方法检测数据显示具有良好效果, 增强了橙皮素的稳定性提高了橙皮素的局部生物利用度^[24]。还有研究^[25]采用了一种丙烯酰胺二甲基牛磺酸铵/VP 共聚物 (ammonium acryloyldimethyltaurate/Vp copolymer, AAMVPC) 的半固体载体, 能够使目标药物在皮肤上停留更长时间, 从而延长其作用。将含有橙皮素的 AAMVPC 凝胶涂抹于大鼠皮肤上并使其暴露在 UVA-UVB 辐射下, 通过检测红斑情况、脂质过氧化、抗氧化酶、过氧化氢酶和超氧化物歧化酶的活性等评估其光保护作用。结果表明, 含有 10% 浓度橙皮素的 AAMVPC 凝胶可保护皮肤免受 UVA-UVB 辐射诱导的损伤。

5 虾青素

虾青素 (3,3'-二羟基-β, β-胡萝卜素-4,4'-二酮) 属于类胡萝卜素含氧衍生物的叶黄素家族, 存在于各种藻类和海鲜中。花青素可以防止紫外线照射引起的皮肤炎症、异常角质化、色素沉着和皱纹^[26]。

研究^[27]表明虾青素可以显著抑制 UVB 诱导的正常人表皮角质形成细胞的凋亡, 减少 ROS 的产生。采用人真皮成纤维细胞作为研究对象, 虾青素可以上调 COX-2 和白细胞介素 (interleukin, IL)-8 的表达, 并降低 IκB 激酶 (inhibitor of kappa B kinase, IKK) 的活化来阻断 NF-κB 向细胞核易位, 导致磷酸化的 IκB 下调从而抑制 NF-κB 的释放。

虾青素的稳定性会受到温度、辐射、碱性或酸性溶液等因素影响^[28]。因此,将虾青素与大豆磷脂酰胆碱制成的脂质体相结合,采用动态光散射、X射线衍射等方法分析了虾青素纳米脂质体的包封效率,与单一的虾青素相比,包封后的虾青素的热稳定性提高^[28]。有研究^[29]采用乳化溶剂蒸发法优化了聚乳酸乙醇酸纳米颗粒负载虾青素,提高了虾青素的稳定性并以 HaCaT 细胞的 UVB 辐射光损伤模型为研究对象,与单纯使用虾青素相比,聚乳酸乙醇酸纳米颗粒负载花青素具有更好的抗氧化活性。

6 总结与展望

对氨基苯甲酸、氧苯酮、3-(对甲苯基亚甲基)樟脑、甲氧基肉桂酸辛酯、奥克立林等是目前用于防晒的主要化学物质,但长期使用会增加患癌风险。而以天然成分为主的防晒剂通常具有低过敏性,消费者无需担心对皮肤产生刺激,基于天然成分的药妆制剂能够维持皮肤稳态,增强皮肤屏障作用,维护皮肤健康^[30]。随着人们研究的不断深入,将纳米载体与天然产物相结合,提升了皮肤对天然化合物的利用率,更好地改善了对紫外线的防护作用。就目前来看,对防晒产物研究的成果仍有许多不足,应用到临床的成果相对较少。总的来说,我们还需要更多的研究发现各种天然化合物的功能。因此,需要开展更多的体内外的研究,让研究成果转化为实际应用。

参考文献

- [1] Ke Y, Wang X J. TGF β signaling in photoaging and UV-induced skin cancer [J]. *J Invest Dermatol*, 2021, 141(4s):1104–10.
- [2] Jesus A, Mota S, Torres A, et al. Antioxidants in sunscreens; which and what for? [J] *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(1): 138.
- [3] Jain A K, Thareja S. *In vitro* and *in vivo* characterization of pharmaceutical nanocarriers used for drug delivery [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 524–39.
- [4] Kumari S, Goyal A, Sönmez Gürer E, et al. Bioactive loaded novel nano-formulations for targeted drug delivery and their therapeutic potential [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(5): 1091.
- [5] Zhou D D, Luo M, Huang S Y, et al. Effects and mechanisms of resveratrol on aging and age-related diseases [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:9932218.
- [6] Ratz-Lyko A, Arct J. Resveratrol as an active ingredient for cosmetic and dermatological applications; a review [J]. *J Cosmet Laser Ther*, 2019, 21(2): 84–90.
- [7] Bononi I, Tedeschi P, Mantovani V, et al. Antioxidant activity of resveratrol diastereomeric forms assayed in fluorescent-engineered human keratinocytes [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(2): 196.
- [8] Li Q, Gong S, Yao W, et al. PEG-interpenetrated genipin-crosslinked dual-sensitive hydrogel/nanostructured lipid carrier compound formulation for topical drug administration [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2021, 49(1): 345–53.
- [9] Deepika, Maurya P K. Health benefits of quercetin in age-related diseases [J]. *Molecules*, 2022, 27(8):2498.
- [10] Shin E J, Lee J S, Hong S, et al. Quercetin directly targets JAK2 and PKC δ and prevents UV-induced photoaging in human skin [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(21): 5262.
- [11] Ha A T, Rahmawati L, You L, et al. Anti-inflammatory, antioxidant, moisturizing, and antimelanogenesis effects of quercetin 3- β -D-glucuronide in human keratinocytes and melanoma cells via activation of NF- κ B and AP-1 pathways [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 433.
- [12] Zhou Y, Chen D, Xue G, et al. Improved therapeutic efficacy of quercetin-loaded polymeric nanoparticles on triple-negative breast cancer by inhibiting uPA [J]. *RSC Adv*, 2020, 10(57): 34517–26.
- [13] Zhu X, Zeng X, Zhang X, et al. The effects of quercetin-loaded PLGA-TPGS nanoparticles on ultraviolet B-induced skin damages *in vivo* [J]. *Nanomedicine*, 2016, 12(3): 623–32.
- [14] Tapia G, Castro M, Gaete-Eastman C, et al. Regulation of anthocyanin biosynthesis by drought and UV-B radiation in wild tomato (*Solanum peruvianum*) fruit [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(9): 1639.
- [15] Guo Z, Huang Y, Huang J, et al. Formation of protein-anthocyanin complex induced by grape skin extracts interacting with wheat gliadins; multi-spectroscopy and molecular docking analysis [J]. *Food Chem*, 2022, 385: 132702.
- [16] Li K, Zhang M, Chen H, et al. Anthocyanins from black peanut skin protect against UV-B induced keratinocyte cell and skin oxidative damage through activating Nrf2 signaling [J]. *Food Funct*, 2019, 10(10): 6815–28.
- [17] Karunaratne W A H M, Molagoda I M N, Lee K T, et al. Protective effect of anthocyanin-enriched polyphenols from hibiscus syriacus L. (malvaceae) against Ultraviolet B-induced damage [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(4): 584.
- [18] Jiang X, Guan Q, Feng M, et al. Preparation and pH controlled release of Fe(3)O(4)/anthocyanin magnetic biocomposites [J]. *Polymers (Basel)*, 2019, 11(12): 2077.
- [19] Bucci P, Prieto M J, Milla L, et al. Skin penetration and UV-damage prevention by nanoberrries [J]. *J Cosmet Dermatol*, 2018, 17(5): 889–99.
- [20] Man M Q, Yang B, Elias P M. Benefits of hesperidin for cutaneous functions [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 2676307.
- [21] Khan A, Ikram M, Hahm J R, et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of citrus flavonoid hesperetin; special focus on neurological disorders [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(7): 609.

Beckwith-Wiedemann 综合征产前诊断的临床进展

安祥友 综述 袁 静,杨媛媛 审校

摘要 Beckwith-Wiedemann 综合征(BWS)是一种过度生长和胚胎性肿瘤易感性疾病,与染色体 11p15.5 区域印记基因簇表达异常相关。临床上主要表现为巨舌、腹壁缺陷(脐膨出、脐疝)、偏侧增生、内脏肿大、耳朵特殊折痕、新生儿低血糖、胚胎性肿瘤易感等。BWS 的诊断主要根据出生后新生儿的临床表型及基因检测,产前诊断存在一定困难,现通过对相关文献的总结与分析,对 BWS 的产前诊断进行综述。

关键词 Beckwith-Wiedemann 综合征;表型;产前诊断;鉴别诊断;遗传咨询

中图分类号 R 714.55

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2023)11-1982-05
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.11.032

Beckwith-Wiedemann 综合征(Beckwith-Wiede-

mann syndrome, BWS)是一种过度生长和胚胎性肿瘤易感的印记障碍性疾病,与染色体 11p15.5 区域的遗传或表观遗传异常导致的亲本等位基因表达异常有关。据报道^[1-2],BWS 发病率约为 1/10 000 ~ 1/13 700,通过辅助生殖技术(assisted reproductive techniques, ART)妊娠的胎儿患 BWS 的风险比自然受孕胎儿增加 10 倍^[3]。BWS 具有临床异质性,主要表现为巨舌、腹壁缺陷、偏侧增生、内脏肿大、耳朵特殊折痕、新生儿低血糖、胚胎性肿瘤易感等。BWS 具有遗传多样性,11p15.5 区域包括受印记中心 1(imprinting center 1, IC1)调控的 H19 和 IGF2 及 IC2 调控的 KCNQ1、KCNQ10T1、CDKN1C。约 80% 的 BWS 患儿在 11p15.5 区域内有分子缺陷^[4],其中 IC2 区域的甲基化缺失(loss of methylation, LOM)约见于 50% 的患者,IC1 区域的过度甲基化(gain of methylation, GOM)约见于 5% ~ 10% 的患者,父源性单亲二倍体(paternal uniparental isodisomy, pUPD)约见于 20% 的患者,CDKN1C 突变约见于 5% 的散发性 BWS 和 40% 的家族遗传性病例,另有少部分患者为染色体结构异常^[5]。BWS 患者中约 85% 为散发性病例,15% 为家族遗传性病例。

2023-06-23 接收

基金项目:国家重点研发计划项目(编号:2021YFC1005303)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院妇产科,合肥 230022

作者简介:安祥友,男,硕士研究生;

袁 静,女,副主任医师,责任作者,E-mail:yuanjing_ahmu@163.com;

杨媛媛,女,副教授,主任医师,硕士生导师,责任作者,E-mail:wj69513@sina.com

- [22] Lee H J, Im A R, Kim S M, et al. The flavonoid hesperidin exerts anti-photoaging effect by downregulating matrix metalloproteinase (MMP)-9 expression via mitogen activated protein kinase (MAPK)-dependent signaling pathways [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18(1): 39.
- [23] Lu Z, Xia Q, Cheng Y, et al. Hesperetin attenuates UVA-induced photodamage in human dermal fibroblast cells [J]. *J Cosmet Dermatol*, 2022, 21(11): 6261-9.
- [24] Jangde R, Elhassan G O, Khute S, et al. Hesperidin-loaded lipid polymer hybrid nanoparticles for topical delivery of bioactive drugs [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(2): 211.
- [25] de Araújo Andrade T, Heimfarth L, Dos Santos D M, et al. Hesperetin-based hydrogels protect the skin against UV radiation-induced damage [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2022, 23(6): 170.
- [26] Imokawa G. Intracellular signaling mechanisms involved in the biological effects of the xanthophyll carotenoid astaxanthin to prevent the photo-aging of the skin in a reactive oxygen species depletion-independent manner: the key role of mitogen and stress-activated

protein kinase 1 [J]. *Photochem Photobiol*, 2019, 95(2): 480-9.

- [27] Chung B Y, Park S H, Yun S Y, et al. Astaxanthin protects Ultraviolet B-induced oxidative stress and apoptosis in human keratinocytes via intrinsic apoptotic pathway [J]. *Ann Dermatol*, 2022, 34(2): 125-31.
- [28] Martínez-Álvarez Ó, Calvo M M, Gómez-Estaca J. Recent advances in astaxanthin micro/nanoencapsulation to improve its stability and functionality as a food ingredient [J]. *Mar Drugs*, 2020, 18(8): 406.
- [29] Hu F, Liu W, Yan L, et al. Optimization and characterization of poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles loaded with astaxanthin and evaluation of anti-photodamage effect *in vitro* [J]. *R Soc Open Sci*, 2019, 6(10): 191184.
- [30] Opriş O, Lung I, Soran M L, et al. Efficient extraction of total polyphenols from apple and investigation of its SPF properties [J]. *Molecules*, 2022, 27(5): 1679.