

皮肤老化过程中细胞及其作用机制的研究进展

孙 阳^{1,2}, 招冠钰², 黄英荷², 侯鉴基² 综述 左 勇^{2,3} 审校

(¹内蒙古自治区人民医院医学科学院医药工程研究所, 呼和浩特 010010;

²广东医科大学海洋与热带医学学院, 湛江 524000; ³上海交通大学基础医学院, 上海 200025)

摘要 皮肤是人体最大的器官,也是人体抵御环境危害的第一道屏障。皮肤老化是一个复杂的过程,受机体内源性变化和环境因素等外在因素的影响,反映了身体内部的健康状态。在皮肤老化过程中,不同细胞可能对衰老所产生刺激有不同反应。该文综述了细胞在皮肤老化过程中所发挥的作用及皮肤老化的治疗策略,并基于皮肤老化中细胞生物活动阐述皮肤微环境中细胞之间的相互作用机制。

关键词 皮肤;皮肤老化;机体衰老;细胞衰老;细胞相互作用;治疗策略

中图分类号 R 751

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2025)06-1160-06

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.06.027

机体衰老伴随着机体各脏腑组织器官功能的下降,是生物随着年龄增长而自发的必然过程,而皮肤老化的程度直接反映了机体的衰老水平^[1]。皮肤外在老化是由环境因素引起的,作为人体暴露在外部环境最大的器官,使得皮肤最易受到空气污染、吸烟和阳光照射等外部环境因素的影响。皮肤内在老化是生物必然的生理过程,主要由时间、基因等因素决定的^[2]。目前,皮肤老化机制研究主要集中在皮肤细胞衰老,研究人员发现随着年龄的增长,衰老细胞在皮肤中积累,这些衰老细胞会诱导其附近正常细胞发生与年龄相关的功能障碍^[3]。尽管当前针对皮肤老化的研究已取得初步成果,但是实验仍局限在小鼠体外模型和体内模型中^[4-5]。目前细胞衰老对皮肤老化的影响以及相关治疗策略研究正处于蓬勃发展阶段,本文旨在总结皮肤老化过程中细胞的生物活动及在微环境中的互作机制,为治疗皮肤老化提供治疗策略。

1 皮肤的组织结构

皮肤主要由表皮层、真皮层和皮下脂肪层组成。表皮是皮肤的最外层,包含角质层、透明层、颗粒层、

棘层和基底层,主要由角质形成细胞、黑色素细胞和朗格汉斯细胞构成。基底层的角质形成细胞自我更新,向表皮最外层移动形成角质层。此外,表皮基底层还含有黑色素细胞,能够产生黑色素并转移至角质细胞中,以防御紫外线^[6]。成纤维细胞(dermal fibroblasts, DFs)是真皮的主要细胞类型,通过产生细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分,如胶原蛋白和弹性蛋白等,从而维持皮肤结构完整性和弹性^[7]。真皮内不仅有DFs,还包括其他免疫细胞,它们对皮肤老化起着关键作用,年轻皮肤与老年皮肤结构对比见图1。

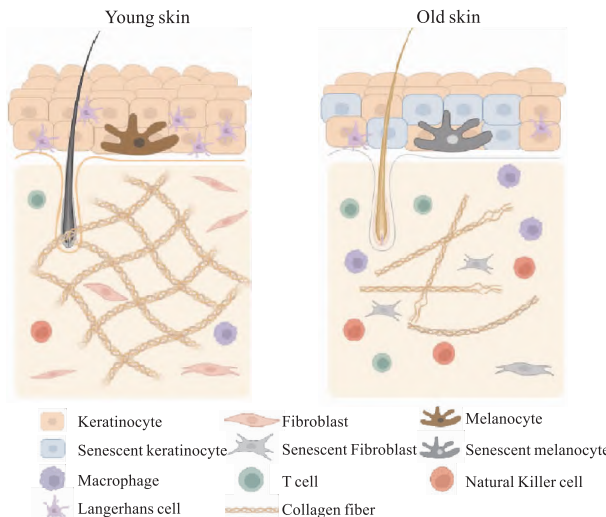


图1 年轻皮肤与老年皮肤结构对比

Fig.1 Comparison of the structure of young skin and aged skin

2025-04-25 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81870321);上海市科技计划项目(编号:23ZR1437000)

作者简介:孙 阳,女,硕士研究生;

左 勇,男,研究员,硕士生导师,通信作者, E-mail:

zuoyong@shsmu.edu.cn

2 皮肤老化与机体衰老的关系

皮肤老化是机体衰老最明显的表现,面部皱纹的严重程度与机体的健康状况、寿命和心血管疾病风险增加等存在显著相关性^[8]。皮肤能感知紫外线辐射、污染物和微生物等环境压力,并通过分泌激素、神经肽等物质协调机体反应,发挥类似下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴的功能。下丘脑-垂体-肾上腺轴的激活增加了下丘脑中促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)的产生和释放^[9]。而下丘脑通过生长激素释放激素、生长激素和胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)在调控机体的衰老进程中起着关键作用,随着年龄的增长,一些哺乳动物的生长激素释放激素水平下降,会导致生长激素水平降低,影响寿命^[10]。此外,皮肤的神经内分泌功能维持着皮肤和大脑之间的通信,Skobowiat et al^[11]研究显示,紫外线照射后,小鼠的脑和血浆中促肾上腺皮质激素释放激素、血浆促肾上腺皮质激素、 β -内啡肽和皮质酮水平升高,从而导致免疫抑制。

3 皮肤老化的表现

皮肤老化是一个复杂过程,受内外因素影响,导致皮肤结构、功能和外观变化。内在因素表现为细纹、皮肤变薄干燥和弹性下降,最显著的变化是表皮基底层细胞增殖减少和表皮变薄^[12]。外在因素主要由紫外线引起,表现为皮肤松弛、皱纹粗而深、粗糙、弹性丧失和色素沉着。与内在老化导致的表皮变薄不同,光老化会使皮肤表皮角质层增厚,这是由于在光照下,角质细胞桥粒无法正常降解造成的^[13]。紫外线照射会促进黑色素细胞增殖以保护皮肤免受光损伤,但同时也可能导致色素沉着^[6]。

4 皮肤衰老中的细胞衰老机制

4.1 DFs DFs 是重要的基质形成细胞,通过合成 ECM 的成分维持着皮肤的组织结构。在年轻皮肤中,DFs 黏附在其周围的 ECM 上,这种黏附性使 DFs 对周围的 ECM 施加机械力,维持着 ECM 的组成和结构^[14]。在老化的皮肤中,DFs 数量减少导致胶原蛋白和弹性蛋白合成减少,从而破坏了 DFs 和 ECM 之间的相互作用,最终其他 ECM 成分,包括弹性纤维、糖胺聚糖和蛋白聚糖的数量也会减少^[15]。

这进一步推动了胶原纤维的断裂,使 DFs 黏附性受损无法向周围 ECM 施加机械力,ECM 发生改变和降解,最终表现为真皮变薄、皱纹增加和弹性丧失^[14]。衰老的 DFs 还可能通过衰老相关分泌表型(SASP)对其周围的其他细胞和组织微环境产生有害影响^[16]。随着年龄的增加,衰老 DFs 会在皮肤中积累,产生白细胞介素(interleukin, IL)-6、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)和多种其他趋化因子^[17]。

综上所述,DFs 的衰老会引起其细胞数量减少以及产生 MMP 等物质,是导致皮肤老化的主要原因之一。有研究^[18]表明维甲酸可以通过激活 DFs 促进胶原蛋白的合成,同时抑制 MMPs 的表达,从而改善皮肤老化。另外,维甲酸还可诱导 ECM 中重要的结构性蛋白微纤维成分从头合成,重构真皮弹性纤维网络,使其成为对抗皮肤老化的关键治疗策略。Buranasudja et al^[19]发现积雪草提取物通过抑制 MMP-9 的蛋白表达发挥抗氧化和抗人真皮 DFs 衰老的作用。

4.2 朗格汉斯细胞 朗格汉斯细胞(Langerhans cells, LCs)是表皮中一种特殊的抗原呈递细胞,参与形成了皮肤免疫的第一道防线^[20]。研究^[21]结果显示,与年轻皮肤相比,老化的表皮中 LCs 的数量减少,这与老年皮肤中 IL-1 β 的表达水平降低有关。在老化的皮肤中,LCs 中抗菌肽人 β -防御素-3(human β -defensin-3, h β D3)表达降低,所以 LCs 数量的减少可能导致皮肤抗菌能力减弱。综上,LCs 对于皮肤老化至关重要,LCs 在皮肤衰老过程中数量减少以及细胞中 IL-1 β 等炎症因子、h β D3 物质表达降低,导致皮肤免疫功能减弱和修复能力的下降。因此,深入理解 LCs 在皮肤老化中的作用机制,对于开发新的抗衰老策略具有重要意义。

4.3 T 细胞 衰老过程中,在反复的抗原刺激后,人类抗原特异性 T 细胞会产生诱导耗竭和衰老等改变,其特征是高表达程序性细胞死亡蛋白 1(programmed death-1, PD-1)和 T 细胞的活性下降。与年轻皮肤相比,老年人皮肤中辅助性 T 细胞 4(CD4⁺ T)和辅助性 T 细胞 8(CD8⁺ T)上的 PD-1 表达均增加,这表明老年 T 细胞更容易通过 PD-1 信号传导受到抑制^[22]。另外,皮肤受到紫外照射后,芳香烃受体(AhR)的配体 FICZ 刺激角质形成细胞中环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)的表达,COX-

2/前列腺素 E2 (PGE2) 信号诱发了前列腺素受体 4 (EP4) 的激活,从而诱导了调节性 T 细胞 (Treg) 的产生并发生免疫抑制,促进了光老化的进程^[23]。针对芳香烃受体和 COX-2 信号通路的抑制剂目前在开发中,旨在阻断光老化相关的免疫抑制途径,从而延缓皮肤衰老。

4.4 巨噬细胞 皮肤中,巨噬细胞主要存在于真皮层,由组织常驻巨噬细胞和骨髓来源的单核细胞组成^[24]。在皮肤衰老过程中,巨噬细胞功能和表型会受到一些因素的干扰,比如当巨噬细胞营养感应失调时可以促进巨噬细胞糖酵解并抑制氧化磷酸化,从而有利于 M1 型巨噬细胞在老化皮肤中的积累^[25]。Gather et al^[26] 研究发现人类老年皮肤中的巨噬细胞至少增加了 50%,更多的巨噬细胞表现出 M1 样促炎特征,且这些巨噬细胞是从单核细胞发育而来的。在光老化中,巨噬细胞亦表现为促炎特征,紫外线照射会先在表皮细胞中引起氧化应激,导致受损细胞和氧化脂质的积累。受损细胞和氧化特异性抗原表位 (OSE) 会被补体系统识别,从而引发炎症,导致巨噬细胞的浸润和活化。活化的巨噬细胞会释放高水平的 MMP 和活性氧 (reactive oxygen species, ROS),降解 ECM。巨噬细胞释放促炎因子,引起慢性炎症和真皮的进一步损伤,从而加速光老化的进程^[27]。

综上,巨噬细胞在皮肤老化过程中扮演着重要角色,通过释放炎症因子和蛋白酶,参与皮肤的降解和修复过程。随着年龄的增长,巨噬细胞的功能可能会发生改变,导致炎症反应的持续和加剧,进而加速皮肤老化。有报道^[28] 指出抗氧化剂 (维生素 C、维生素 E、超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶和辅酶 Q10) 通过下调丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路,减少降解胶原蛋白的 MMP 合成,中和 ROS 来缓解皮肤老化。

4.5 干细胞 Lgr6⁺ 干细胞是胚胎早期形成整个表皮和附件的细胞,有研究者^[29] 通过激活皮肤中 Lgr6⁺ 干细胞后发现,受试者皮肤的皱纹和油脂减少,毛孔明显缩小,色素沉着变浅,皮肤弹性和水合能力也有改善的趋势。有证据^[30] 表明在皮肤衰老过程中,表皮干细胞的对称分裂和不对称分裂的平衡会发生变化,主要倾向于对称分裂。所以,随着年龄的增长,不对称分裂的减少会导致表皮变薄。另外,表皮干细胞中半桥粒成分胶原 XVII 在不同干细

胞之间存在差异表达以驱动细胞竞争,有助于维持皮肤的整体结构和完整性。但是,半桥粒成分胶原 XVII 的表达会随年龄增长、氧化应激和紫外线照射而下降,限制了干细胞之间的竞争,从而促使皮肤老化^[31]。高超^[32] 通过探讨人脐带间充质干细胞来源的外泌体对皮肤光老化模型的影响,发现其能缓解户外紫外线诱导的皮肤光老化损伤小鼠的炎症细胞浸润与皮肤弹性的下降,减少皱纹的产生,改善表皮细胞坏死,能极大的缓解皮肤光老化的发生。

综上,干细胞随着年龄的增长自我更新能力下降,导致皮肤修复和再生能力减弱。在皮肤老化治疗领域,干细胞技术的研究是近年来关注的热点。脂肪来源的干细胞产生一系列生长因子,如血管内皮生长因子、碱性 DFs 生长因子等对周围细胞发挥作用治疗皮肤老化^[33]。Charles-de-Sá et al^[34] 使用在体外扩增的自体脂肪来源的间充质干细胞注射于患者的面部皮肤内证明干细胞介导治疗皮肤老化是可行的。

4.6 皮肤老化中的细胞互作机制 皮肤老化过程中的一个主要组织学改变是 ECM 的变化。ECM 的重塑,包括其成分的沉积和降解,这一过程由 DFs 和巨噬细胞等细胞完成^[35]。Gather et al^[26] 通过巨噬细胞与皮肤成纤维共培养实验观察到,经 M1 型巨噬细胞条件培养基处理的 DFs 中 MMP-2 的表达明显增加,而原胶原蛋白的合成量下降 30%。经 M2 型巨噬细胞条件培养基处理的 DFs 中转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 表达增加,TGF- β 可增加原胶原蛋白的合成,并抑制 MMP-2 的表达。在皮肤中,M1 型巨噬细胞能够促使 DFs 释放趋化因子和炎症因子 (IL-6、IL-8、TNF- α 等) 来增强炎症水平,M2 型巨噬细胞分泌可溶性因子驱动 DFs 增殖并产生抗炎效应^[36]。相反,经 DFs 条件培养基处理的巨噬细胞中促炎细胞因子分泌减少,这表明巨噬细胞和 DFs 存在相互影响^[37]。这导致老化皮肤中 M2 型巨噬细胞的减少可能促进 DFs 分泌促炎因子,进一步又会促进巨噬细胞向 M1 型极化,导致炎症和慢性组织损伤的恶性循环^[26]。具体皮肤老化中巨噬细胞与 DFs 相互作用机制见图 2。

研究^[38] 表明衰老细胞可以通过激活炎症小体和产生 IL-1 α 等旁分泌的方式诱导邻近细胞发生衰老。小鼠模型中人 DFs 产生的衰老相关分泌表型通过 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 MAPK) 和核因

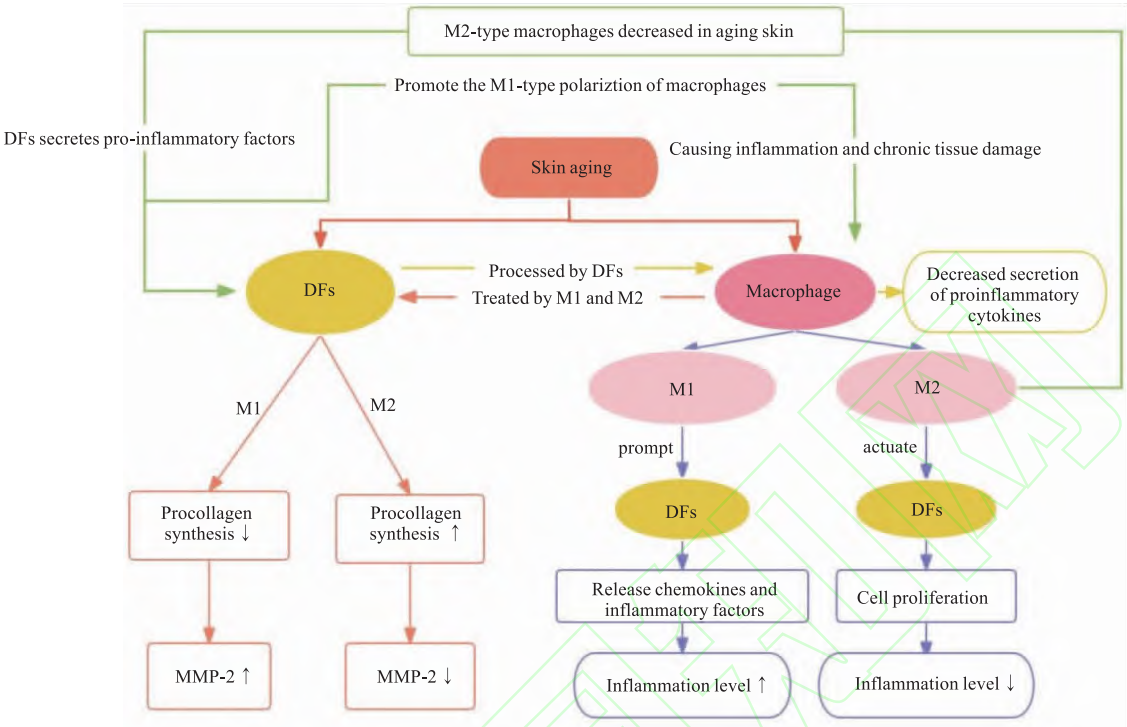


图2 巨噬细胞与 DFs 相互作用机制

Fig.2 Mechanisms of macrophage-DFs interactions

子 $\kappa\beta$ 通路上调 TGF- β 表达, TGF- β 刺激细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂的表达 (如 p16INK4A 和 p21/WAF1), 从而引发周围其他细胞衰老^[39]。真皮 DFs 分泌的 IGF-1 是角质形成细胞增殖的主要调节因子, 衰老 DFs IGF-1 表达下调导致角质形成细胞中无法维持适当的 IGF-1 受体 (IGF-1 receptor, IGF-1R)。在受到紫外线照射时, 活化的 IGF-1R 可以通过产生 ROS 和维持 p21 的表达使角质形成细胞过早衰老。而改变的 IGF-1/IGF-1R 会使角质形成细胞对紫外线诱导的细胞凋亡更敏感, 从而损害表皮的保护屏障功能^[40]。另外, 有研究^[3]表明, 细胞外囊泡也是可能的作用方式, 与非衰老 DFs 相比, 衰老 DFs 会分泌更多的细胞外囊泡, 从而减弱真皮对角质形成细胞的分化影响。

5 展望

皮肤老化的因素很多, 目前其影响因素并非完全明确。皮肤老化主要与 DFs、LCs、T 细胞、巨噬细胞、干细胞的生物活动相关, 在皮肤老化过程中, 不同的细胞对衰老所产生刺激有不同的反应。DFs 通过合成 ECM 的成分维持着皮肤的组织结构; LCs 在

皮肤老化过程中数量减少, 导致炎症细胞因子表达降低, 皮肤免疫功能和修复能力的下降; 在反复的抗原刺激后, T 细胞衰老过程中会产生诱导耗竭和衰老等改变; 巨噬细胞通过释放炎症因子和蛋白酶, 参与皮肤的降解和修复过程; 干细胞随着年龄的增长自我更新能力下降后会导致皮肤修复和再生能力减弱。皮肤中的多种细胞在微环境中通过直接接触或旁分泌等方式相互作用, 引发局部炎症反应, 导致免疫功能及修复能力下降。通过深入研究这些细胞的生物学行为及其相互作用机制, 为开发有效的抗皮肤老化策略提供理论依据。未来研究可聚焦于皮肤微环境的调控, 探索多细胞协同作用的分子机制, 为延缓皮肤老化提供新的治疗靶点。

参考文献

[1] Lowry W E. Its written all over your face: the molecular and physiological consequences of aging skin [J]. Mech Ageing Dev, 2020, 190: 111315. doi: 10.1016/j.mad.2020.111315.

[2] Zhang S, Duan E. Fighting against skin aging: the way from bench to bedside [J]. Cell Transplant, 2018, 27(5): 729 - 38. doi: 10.1177/0963689717725755.

[3] Franco A C, Aveleira C, Cavadas C. Skin senescence: mechanisms and impact on whole-body aging [J]. Trends Mol Med,

- 2022, 28(2): 97–109. doi: 10.1016/j.molmed.2021.12.003.
- [4] Zhu S, Jia L, Wang X, et al. Anti-aging formula protects skin from oxidative stress-induced senescence through the inhibition of CXCR2 expression[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 318: 116996. doi: 10.1016/j.jep.2023.116996.
- [5] Chen J, Tai M, Chen J, et al. Panax ginseng extract prevents UVB-induced skin photodamage by modulating VMP1-mediated ER stress[J]. *Phytomedicine*, 2024, 134: 156010. doi: 10.1016/j.phymed.2024.156010.
- [6] Bento-Lopes L, Cabaço L C, Charneca J, et al. Melanin's journey from melanocytes to keratinocytes; uncovering the molecular mechanisms of melanin transfer and processing[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(14): 11289. doi: 10.3390/ijms241411289.
- [7] Huang J, Heng S, Zhang W, et al. Dermal extracellular matrix molecules in skin development, homeostasis, wound regeneration and diseases[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2022, 128: 137–44. doi: 10.1016/j.semedb.2022.02.027.
- [8] Zhao J, Zhang M, He C, et al. A novel facial attractiveness evaluation system based on face shape, facial structure features and skin[J]. *Cogn Neurodyn*, 2020, 14(5): 643–56. doi: 10.1007/s11571-020-09591-9.
- [9] Bocheva G, Slominski R M, Slominski A T. Neuroendocrine aspects of skin aging[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11): 2798. doi: 10.3390/ijms20112798.
- [10] Bartke A. Growth hormone and aging: a challenging controversy[J]. *Clin Interv Aging*, 2008, 3(4): 659–65. doi: 10.2147/cia.s3697.
- [11] Skobowiat C, Postlethwaite A E, Slominski A T. Skin exposure to ultraviolet B rapidly activates systemic neuroendocrine and immunosuppressive responses[J]. *Photochem Photobiol*, 2017, 93(4): 1008–15. doi: 10.1111/php.12642.
- [12] Lee H, Hong Y, Kim M. Structural and functional changes and possible molecular mechanisms in aged skin[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12489. doi: 10.3390/ijms222212489.
- [13] Chaiprasongsuk A, Janjetovic Z, Kim T K, et al. Protective effects of novel derivatives of vitamin D(3) and lumisterol against UVB-induced damage in human keratinocytes involve activation of Nrf2 and p53 defense mechanisms[J]. *Redox Biol*, 2019, 24: 101206. doi: 10.1016/j.redox.2019.101206.
- [14] Cole M A, Quan T, Voorhees J J, et al. Extracellular matrix regulation of fibroblast function: redefining our perspective on skin aging[J]. *J Cell Commun Signal*, 2018, 12(1): 35–43. doi: 10.1007/s12079-018-0459-1.
- [15] Shin J W, Kwon S H, Choi J Y, et al. Molecular mechanisms of dermal aging and antiaging approaches[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9): 2126. doi: 10.3390/ijms20092126.
- [16] Demaria M, Desprez P Y, Campisi J, et al. Cell autonomous and non-autonomous effects of senescent cells in the skin[J]. *J Invest Dermatol*, 2015, 135(7): 1722–6. doi: 10.1038/jid.2015.108.
- [17] Veroutis D, Argyropoulou O D, Goules A V, et al. Senescent cells in giant cell arteritis display an inflammatory phenotype participating in tissue injury *via* IL-6-dependent pathways[J]. *Ann Rheum Dis*, 2024, 83(3): 342–50. doi: 10.1136/ard-2023-224467.
- [18] Griffiths T W, Watson R E B, Langton A K. Skin ageing and topical rejuvenation strategies[J]. *Br J Dermatol*, 2023, 189(Suppl 1): i17–i23. doi: 10.1093/bjd/ljad282.
- [19] Buranasudja V, Rani D, Malla A, et al. Insights into antioxidant activities and anti-skin-aging potential of callus extract from *Centella asiatica* (L.) [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 13459. doi: 10.1038/s41598-021-92958-7.
- [20] Liu X, Zhu R, Luo Y, et al. Distinct human Langerhans cell subsets orchestrate reciprocal functions and require different developmental regulation[J]. *Immunity*, 2021, 54(10): 2305–20. e11. doi: 10.1016/j.immuni.2021.08.012.
- [21] Pilkington S M, Dearman R J, Kimber I, et al. Langerhans cells express human β -defensin 3: relevance for immunity during skin ageing[J]. *Br J Dermatol*, 2018, 179(5): 1170–1. doi: 10.1111/bjd.16770.
- [22] Xia Y, Sandor K, Pai J A, et al. BCL6-dependent TCF-1(+) progenitor cells maintain effector and helper CD4⁺ T cell responses to persistent antigen[J]. *Immunity*, 2022, 55(7): 1200–15. e6. doi: 10.1016/j.immuni.2022.05.003.
- [23] Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Photoaging: UV radiation-induced inflammation and immunosuppression accelerate the aging process in the skin[J]. *Inflamm Res*, 2022, 71(7–8): 817–31. doi: 10.1007/s00011-022-01598-8.
- [24] Bian Z, Gong Y, Huang T, et al. Deciphering human macrophage development at single-cell resolution[J]. *Nature*, 2020, 582(7813): 571–6. doi: 10.1038/s41586-020-2316-7.
- [25] Guimarães G R, Almeida P P, de Oliveira Santos L, et al. Hallmarks of aging in macrophages: consequences to skin inflammaging[J]. *Cells*, 2021, 10(6): 1323. doi: 10.3390/cells10061323.
- [26] Gather L, Nath N, Falckenhayn C, et al. Macrophages are polarized toward an inflammatory phenotype by their aged microenvironment in the human skin[J]. *J Invest Dermatol*, 2022, 142(12): 3136–45. e11. doi: 10.1016/j.jid.2022.06.023.
- [27] Zhuang Y, Lyga J. Inflammaging in skin and other tissues - the roles of complement system and macrophage[J]. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2014, 13(3): 153–61. doi: 10.2174/1871528113666140522112003.
- [28] Boismal F, Serron K, Dobos G, et al. Skin aging: pathophysiology and innovative therapies[J]. *Med Sci (Paris)*, 2020, 36(12): 1163–72. doi: 10.1051/medsci/2020232.
- [29] Taub A F, Pham K. Stem cells in dermatology and anti-aging care of the skin[J]. *Facial Plast Surg Clin North Am*, 2018, 26(4): 425–37. doi: 10.1016/j.fsc.2018.06.004.
- [30] Charruyer A, Weisenberger T, Li H, et al. Decreased p53 is

associated with a decline in asymmetric stem cell self-renewal in aged human epidermis[J]. *Aging Cell*, 2021, 20(2): e13310. doi: 10.1111/ace1.13310.

[31] Liu N, Matsumura H, Kato T, et al. Stem cell competition orchestrates skin homeostasis and ageing[J]. *Nature*, 2019, 568(7752): 344–50. doi: 10.1038/s41586-019-1085-7.

[32] 高 超. 脐带间充质干细胞外泌体对皮肤光老化的保护作用[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2022. doi: 10.26921/d.cnki.ganyu.2022.000675.

[32] Gao C. The protective effect of umbilical cord mesenchymal stem cell exosomes on skin photoaging [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2022. doi: 10.26921/d.cnki.ganyu.2022.000675.

[33] Park B S, Jang K A, Sung J H, et al. Adipose-derived stem cells and their secretory factors as a promising therapy for skin aging [J]. *Dermatol Surg*, 2008, 34(10): 1323–6. doi: 10.1111/j.1524-4725.2008.34283.x.

[34] Charles-de-Sá L, Gontijo-de-Amorim N F, Rigotti G, et al. Photoaged skin therapy with adipose-derived stem cells[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2020, 145(6): 1037e–49e. doi: 10.1097/prs.0000000000006867.

[35] Kurose H. Cardiac fibrosis and fibroblasts[J]. *Cells*, 2021, 10

(7): 1716. doi: 10.3390/cells10071716.

[36] 窦涵钰, 崔白苹, 丁小雷. 创面瘢痕形成机制研究进展[J]. *上海大学学报(自然科学版)*, 2022, 28(5): 831–40. doi: 10.12066/j.issn.1007-2861.2442.

[36] Dou H Y, Cui B P, Ding X L. Advances in understanding the mechanism of wound scar formation[J]. *J Shanghai Univ Nat Sci Ed*, 2022, 28(5): 831–40. doi: 10.12066/j.issn.1007-2861.2442.

[37] Holt D J, Chamberlain L M, Grainger D W. Cell-cell signaling in co-cultures of macrophages and fibroblasts [J]. *Biomaterials*, 2010, 31(36): 9382–94. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.07.101.

[38] Birch J, Gil J. Senescence and the SASP: many therapeutic avenues[J]. *Genes Dev*, 2020, 34(23–24): 1565–76. doi: 10.1101/gad.343129.120.

[39] Tominaga K, Suzuki H I. TGF- β signaling in cellular senescence and aging-related pathology[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(20): 5002. doi: 10.3390/ijms20205002.

[40] Ho C Y, Dreesen O. Faces of cellular senescence in skin aging [J]. *Mech Ageing Dev*, 2021, 198: 111525. doi: 10.1016/j.mad.2021.111525.

Research advances on cellular mechanisms and their roles in skin aging

Sun Yang^{1,2}, Zhao Guanyu², Huang Yinghe², Hou Jianji², Zuo Yong^{2,3}

(¹*Institute of Medical Engineering, Academy of Medical Sciences, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot 010010*; ²*College of Marine and Tropical Medicine, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000*; ³*School of Basic Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025*)

Abstract Skin, the largest organ of the human body, serves as the primary barrier against environmental hazards. Skin aging is a complex process influenced by both intrinsic factors, such as endogenous physiological changes, and extrinsic factors, including environmental exposures, reflecting the internal health status of the body. During skin aging, various cell types exhibit diverse responses to aging-related stimulations. This paper systematically reviews the roles of cells in the pathogenesis of skin aging and explores potential therapeutic strategies for mitigating this process. Furthermore, based on the biological activities of cells during skin aging, we elucidate the interaction mechanisms among cells within the skin microenvironment.

Key words skin; skin aging; body aging; cell senescence; cell interaction; treatment strategy

Fund programs National Natural Science Foundation of China (No. 81870321); Shanghai Municipal Science and Technology Program (No. 23ZR1437000)

Corresponding author Zuo Yong, E-mail: zuoyong@shsmu.edu.cn