

DOI: 10.3969/j.issn.1004-4949.2025.18.048

皮肤衰老的微循环机制与三重抗衰对策的研究进展

王燕亭, 徐艺丹

(厦门医学院公共卫生与医学技术系美容与皮肤科学研究中心, 厦门 福建 361023)

[摘要] 皮肤微循环是一个由皮肤微生态、血管微循环及细胞纤维代谢三大系统共同构成的复杂网络。这一网络在结构与功能上的变化, 与多种皮肤问题的发生发展密切相关。三大系统之间相互影响、协调运作, 共同维持皮肤健康的动态平衡。本文在系统解析皮肤微循环机制的基础上, 聚焦于内源性衰老与外源性衰老两大成因, 深入探讨其在皮肤衰老中的具体作用机制, 并进一步从抗氧化策略、通过活性DNA导入促进衰老细胞修复以及规避端粒酶相关风险3个维度, 提出有效干预皮肤衰老的策略, 以期为临床实践提供理论参考。

[关键词] 皮肤微循环; 皮肤抗衰; 抗氧化; 修复细胞

[中图分类号] R339.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-4949 (2025) 18-0191-04

Research Progress on Microcirculation Mechanism of Skin Aging and Triple Anti-aging Strategies

WANG Yanting, XU Yidan

(Research Center for Cosmetic and Skin Science, School of Public Health and Medical Technology, Xiamen Medical College, Xiamen 361023, Fujian, China)

[Abstract] Skin microcirculation is a complex network composed of three major systems: skin microecology, vascular microcirculation, and cellular fiber metabolism. Changes in the structure and function of this network are closely related to the occurrence and development of various skin problems. The three systems interact with each other and operate in coordination to jointly maintain the dynamic balance of skin health. Based on a systematic analysis of the skin microcirculation mechanism, this paper focuses on two major causes of aging (endogenous aging and exogenous aging), explores their specific mechanisms in skin aging in depth, and further proposes effective strategies for intervening in skin aging from three dimensions: antioxidant strategy, promotion of senescent cell repair through active DNA delivery, and avoidance of telomerase-related risks, in order to provide a theoretical reference for clinical practice.

[Key words] Skin microcirculation; Skin anti-aging; Antioxidation; Cell repair

皮肤衰老 (skin aging) 主要表现为胶原蛋白合成减少、弹性纤维退化, 进而引发皱纹、松弛等一系列问题, 同时伴随微循环功能下降及自我修复能力减弱。传统抗衰方法多侧重于对已发生的结构损伤进行修复或遮盖, 缺乏对衰老早期进程的主动干预与预防, 存在滞后性强、靶向单一等局限。同时此类方法往往过度聚焦于胶原蛋白或弹性纤维等结果性指标, 而忽视了驱动这些变化发生的更深层因素, 即微循环功能障碍^[1]。基

于此, 本文将从微循环层面出发, 系统分析皮肤衰老的内在机制, 并探讨相应的干预策略, 以期抗衰技术的进一步发展提供理论依据。

1 皮肤衰老的原因

1.1 内源性衰老 内源性衰老是由遗传因素和细胞自身代谢程序共同调控的一种不可避免的渐进性衰老过程, 它源于生物体内部的固有生物学机制, 是皮肤自然老化的核心驱动力。其核心机制

基金项目: 1. 福建省自然科学基金面上项目 (编号: 2023J011660); 2. 厦门医学院横向课题 (编号: HX202304)

第一作者: 王燕亭 (1984.12-), 女, 福建厦门人, 硕士, 讲师, 主要从事美容医学、创面修复研究方向工作

通讯作者: 徐艺丹 (1982.6-), 女, 山东临沂人, 博士, 教授, 主要从事美容抗衰老研究

主要包括以下2个方面: ①端粒缩短: 随着细胞不断分裂, 染色体末端的保护性结构端粒逐渐缩短; 当端粒长度耗尽至临界水平, 细胞即进入复制性衰老状态, 从而导致组织修复能力下降与老化现象; ②线粒体功能障碍: 线粒体作为细胞的能量工厂, 在ATP合成过程中会发生电子泄漏, 进而与氧分子反应生成活性氧(ROS); 随着年龄增长, 线粒体功能效率逐渐降低, 电子泄漏增加, 导致ROS过量积累; 高反应性的ROS可攻击线粒体内膜中的多不饱和脂肪酸, 造成膜结构损伤甚至出现漏洞, 并引起质子(H^+)泄漏, 破坏驱动ATP合成的质子梯度, 最终损害线粒体膜的完整性与能量代谢功能。

1.2 外源性衰老 外源性衰老主要由环境因素与不良生活方式等外部刺激引起, 其破坏程度可达自然衰老的3倍以上。以下2种机制尤为关键: ①紫外线辐射: 紫外线可穿透表皮, 被细胞中的DNA直接吸收, 导致相邻碱基形成异常共价连接, 产生环丁烷嘧啶二聚体, 造成典型的DNA直接损伤; 此外, 紫外线还会诱导ROS生成, 激活基质金属蛋白酶, 这类酶可特异性降解胶原蛋白和弹性纤维等细胞外基质成分, 进而加速胶原流失, 从而使皮肤出现皱纹; ②环境污染: 空气中的颗粒物携带有毒物质如多环芳烃(PAHs), 可通过皮肤接触激活细胞内芳香烃受体(AhR); 作为转录因子, AhR被激活后会上调炎症因子表达, 诱发皮肤炎症反应; 同时, AhR信号通路还会促进ROS及MMPs的生成, 最终导致真皮层结构损坏和功能衰退。

2 皮肤衰老的微循环机制

2.1 氧化应激 随着年龄增长, 人体抗氧化能力逐渐减弱, 抗氧化酶的活性也相应降低。在正常生理条件下, 机体代谢过程会持续产生ROS, 其生成与能量代谢、免疫反应等重要生命活动密切相关。人体依靠内源性抗氧化防御系统维持ROS的动态平衡。然而, 当抗氧化能力下降时, ROS无法被有效清除, 导致其在细胞内过量积累, 引发氧化应激。持续的氧化应激会损害皮肤细胞的结构与功能, 造成细胞损伤、破裂甚至凋亡, 从而加速皮肤衰老进程。ROS聚集促进皮肤衰老的作用机制主要包括以下3个方面: ①直接破坏作用: 一方面, ROS可激活基质金属蛋白酶; 当皮肤受到紫外线或污染等外界刺激时, 细胞内ROS水平

升高, 作为信号分子激活MAPK、NF- κ B等通路, 进而上调基质金属蛋白酶的表达与活性; 其中, MMP-1作为胶原酶, 可特异性切割I型胶原蛋白的三螺旋结构, 导致其降解^[2]; 另一方面, 氧化应激还会损害内皮型一氧化氮合酶(eNOS)功能; ROS通过氧化其关键辅因子或干扰磷酸化过程, 降低eNOS活性及生物利用度, 进而减少一氧化氮的生成, 影响皮肤微血管舒张功能; ②诱导细胞衰老: ROS积累可造成DNA双链断裂, 进而激活p53-p21信号通路, 促使细胞进入不可逆的衰老状态; ③蛋白质结构与功能损伤: ROS能够与多种氨基酸发生反应, 引起蛋白质结构改变和功能丧失, 进一步破坏皮肤微循环代谢, 导致角质层变薄、皱纹形成等衰老表现^[3]。

2.2 基因调控 组蛋白修饰作为一类重要的表观遗传调控机制, 通过改变染色质结构和调节基因转录活性, 在皮肤衰老过程中发挥着关键作用。其核心作用路径主要包括以下3个方面:

①H3K27me3水平升高: H3K27me3是一种典型的转录抑制性标记, 主要由多梳抑制复合物2催化形成; 该修饰促进染色质凝集, 阻碍转录因子及RNA聚合酶与启动子区域结合, 从而导致基因沉默; 在衰老皮肤中, H3K27me3水平异常上升会抑制胶原蛋白和弹性蛋白等重要细胞外基质成分的编码基因表达, 严重削弱真皮成纤维细胞的合成能力; ②H3K9me3水平升高: H3K9me3是一种强效的异染色质相关修饰, 通过招募异染色质蛋白1等效分子, 促使染色质高度浓缩和基因表达抑制; 该修饰在维持基因组稳定性中具有重要作用, 例如沉默重复序列和调控端粒区域功能^[4]; 在衰老过程中, H3K9me3水平升高会强力抑制包括胶原/弹性蛋白合成基因、抗氧化基因和DNA修复基因在内的多个维持皮肤稳态的关键基因, 最终导致细胞外基质减少、氧化应激加剧和修复能力衰退; ③H4K16ac水平降低: H4K16ac是一种与基因激活相关的组蛋白修饰, 其水平下降会引起染色质结构紧缩, 限制转录调控元件对启动子的访问, 从而抑制一系列有助于维持皮肤年轻状态的基因表达。

2.3 线粒体损伤 线粒体在皮肤微循环系统中扮演着信号中枢的角色, 其功能一旦受损, 将导致ATP合成减少, 难以满足微血管内皮细胞维持正常结构与功能的高能量需求, 进而引起内皮功能障碍。线粒体损伤主要通过以下机制影响皮肤微

循环：①ATP合成酶活性下降：皮肤真皮毛细血管内皮细胞的功能高度依赖ATP供能；ATP不足会损害紧密连接和粘附连接等结构的组装与修复，导致血管壁完整性破坏，引发血管渗漏、组织间轻度水肿及慢性炎症，从而加速皮肤衰老进程^[5]；②丙酮酸脱氢酶受抑制：ROS可诱导PDK1磷酸化并使其失活，进而抑制PDH活性，使得糖酵解代偿途径失效、乳酸堆积，导致皮肤微循环区域pH值下降至约6.8，进一步影响细胞代谢与皮肤健康；③肉碱缺乏与脂肪酸氧化障碍：OCTN2转运体表达下调，导致肉碱供应不足，长链脂肪酸无法进入线粒体进行 β -氧化，降低内皮细胞的能量生成效率；上述机制表明^[6]，线粒体功能障碍与内皮细胞衰老之间形成恶性循环，不断加剧皮肤微循环的衰退与整体老化。

2.4 端粒缩短 端粒缩短不仅是皮肤实质细胞衰老的内在驱动因素，也深刻影响皮肤微血管内皮细胞的功能状态，从而引发的微循环障碍^[7]。内皮细胞衰老会直接损害微血管功能，其核心表现为一氧化氮生物利用度降低，这成为血管功能障碍的起始关键。这一变化导致血管舒张能力减弱，使血管更易异常收缩，同时破坏内皮屏障完整性，增加血管通透性。随着衰老进程的推进，内皮细胞大量释放衰老相关分泌表型因子，进一步加剧局部炎症反应和血管壁硬化，共同促进微血管结构与功能的衰退，最终导致微血管密度下降和组织灌注不足。需要强调的是，由端粒缩短所引发的微循环障碍并非衰老的终点，而是持续放大组织缺氧和细胞损伤、形成衰老恶性循环的关键推动因素^[8, 9]。

3 微循环层面改善皮肤衰老的对策

3.1 抗氧化 抗氧化策略改善皮肤衰老的核心在于阻断氧化损伤的级联反应、激活内源性修复系统，并重建氧化还原稳态。具体机制与途径如下：①阻断氧化损伤级联反应：通过外用或口服抗氧化剂，如维生素C、维生素E、辅酶Q10和类胡萝卜素，直接清除过量ROS，阻断氧化链式反应；一项发表于《美国皮肤病学会杂志》的研究显示^[10, 11]，含15%维生素C、1%维生素E与0.5%阿魏酸的复配外用制剂，可使皮肤中红斑量提高约8倍，从而减轻紫外线引起的急性红斑和细胞损伤；②激活内源性修复系统：一方面，通过补充硒、锌、铜等必需微量元素；上述微量元素为

超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶和过氧化氢酶等关键抗氧化酶提供必需的辅因子，从而增强其活性，提升机体清除活性氧的能力；另一方面，利用白藜芦醇、姜黄素等植物活性成分激活Nrf2/ARE信号通路，进而上调包括血红素加氧酶-1和醌氧化还原酶在内的II相解毒酶表达，系统性地增强细胞的抗氧化应激能力；研究表明^[12]，白藜芦醇能够通过激活SIRT1，促进人真皮成纤维细胞的增殖，并增强其对氧化应激的抵抗能力，使衰老相关 β -半乳糖苷酶阳性细胞数量减少40%~50%。

在应对皮肤衰老的抗氧化策略中，构建分层防御体系是一种系统而高效的方法。该体系从不同层面阻断、减轻并修复氧化损伤，具体可分为以下4个层次：①预防层：通过物理防晒剂反射或散射紫外线，同时在皮肤表面应用维生素C等抗氧化剂直接中和环境自由基，从源头抑制ROS的生成；②拦截层：利用富勒烯、维生素E等具有良好渗透性的抗氧化成分进入表皮，高效清除已生成的活性氧，终止脂质过氧化链式反应，保护表皮细胞的存活与正常分化，维持皮肤屏障完整性^[13, 14]；③修复层：通过肌肽等成分逆转蛋白质糖基化损伤，并借助DNA修复酶直接修复氧化应激导致的DNA断裂，恢复细胞功能完整性；该层面致力于在分子和基因水平逆转已发生的损伤，直接针对衰老的核心驱动因素进行干预；④再生层：应用麦角硫因等活性成分激活Nrf2信号通路，上调内源性抗氧化物质如谷胱甘肽、超氧化物歧化酶的表达，系统增强细胞自身的抗氧化防御能力和修复功能，实现氧化还原稳态的长期维持^[15, 16]。

3.2 将活性DNA导入衰老细胞促进修复 利用生物技术向衰老细胞中导入活性DNA，是当前皮肤抗衰老研究的新兴方向。该策略旨在弥补衰老相关的基因缺陷，恢复细胞的正常代谢功能，从而为衰老细胞重新注入活力。目前具有代表性的活性DNA导入技术主要包括：①T4核酸内切酶V（T4N5）：该酶可特异性识别并切除紫外线引起的CPD损伤，直接促进DNA修复^[17]；②光裂合酶：能够利用蓝光能量直接逆转CPD结构，将其解聚为正常碱基，是一种更为直接的DNA修复机制；研究显示^[18]，在使用人成纤维细胞的实验中，采用携带T4N5基因的载体处理经紫外线损伤的细胞，可使CPD清除率提高50%以上，并提升

细胞存活率;这一结果表明,活性DNA导入技术在增强细胞自我修复能力、延缓皮肤衰老方面具有广阔的应用潜力。

3.3 规避端粒酶风险的对策 端粒酶作为一种核糖核蛋白复合体,能够以其自身RNA为模板,在染色体末端添加端粒重复序列,从而延长端粒、延缓细胞衰老。然而,目前直接导入活性端粒酶的研究仍主要局限于细胞实验和动物模型阶段,其潜在的致癌风险仍较高,限制了临床转化前景^[19]。在当前技术条件下,更为成熟和安全的替代策略主要包括以下2类:①清除衰老细胞:通过使用特异性衰老细胞清除剂,可选择性地清除积累的衰老细胞,改善局部微环境与皮肤微循环,促进周围健康细胞的功能恢复与组织再生;②促进细胞更新与胶原生成:维A酸可进入细胞核,与维A酸受体结合形成复合物,从而加速角质形成细胞的分化与增殖,促进老废角质脱落、加速新生细胞更替,改善皮肤粗糙与暗沉;肽类成分则主要通过作用于细胞膜上的特定受体,模拟体内天然蛋白质片段的功能,欺骗细胞以激活下游信号通路,刺激成纤维细胞合成更多胶原蛋白,增强真皮结构支撑^[20]。

4 总结

随着对细胞外基质降解、氧化应激、慢性炎症及细胞衰老等关键病理生理过程的深入理解,抗衰老策略已从单一的外用活性成分,发展为涵盖高效外用制剂、先进光电技术、精准注射治疗和靶向分子干预在内的多元化、多层次综合体系。未来研究将更加聚焦于干细胞技术、衰老细胞特异性清除、关键信号通路精准调控等前沿领域,以推动抗衰老策略向更精准、更长效的靶向干预方向发展。需要强调的是,任何有效的抗衰老实践都必须建立在严格防晒、健康生活方式以及个体化、综合化与长期化的皮肤健康管理基础之上。

[参考文献]

- [1]秦锋,顾建英.干细胞治疗与抗皮肤衰老的现状与未来[J].中华整形外科杂志,2022,38(9):961-969.
- [2]陈诗蕊,孙良丹,杨森.芳香烃受体在皮肤外源性衰老中的研究进展[J].中国麻风皮肤病杂志,2021,37(9):618-622.
- [3]王琪,赵珂,高雅萌,等.电离辐射对小鼠造血干/祖细胞线粒体功能的影响[J].中华放射医学与防护杂志,2022,42(5):321-327.
- [4]赵海英,王慧,李丽,等.微聚焦超声技术联合点阵激光对面部皮肤抗衰老治疗患者面部美容效果、外貌及皮肤状况的影响[J].医学美容美容,2025,34(3):101-104.
- [5]徐一风.成纤维细胞老化分子机制与皮肤衰老的关系及研究进展[J].中国美容医学,2023,32(7):199-202.
- [6]李桃.基于COOC和VOSviewer的皮肤抗衰老研究热点可视化分析[J].日用化学品科学,2025,48(1):29-37.
- [7]张子远,陆美琪,姜笃银.靶向皮肤衰老微环境的抗衰对策研究进展[J].中国美容医学,2025,34(5):170-173.
- [8]魏云,柳星宇,魏晓岚,等.柑橘类提取物在皮肤护理方面的应用进展[J].香料香精化妆品,2025(2):40-45.
- [9]刘倩,蒋雁冰,杨洁,等.针对不同抗皮肤老化通路的3种组合物的抗衰功效研究[J].日用化学品科学,2025,48(6):52-62.
- [10]方婷欢,郑婷,蒋晴,等.蚕丝丝肽嗜热栖热菌发酵液对皮肤抗炎抗衰功效的增效作用[J].日用化学工业(中英文),2023,53(9):1057-1064.
- [11]王婷,林福永,艾金伟,等.间充质干细胞及其外泌体在医学美容领域的研究进展[J].皮肤科学通报,2024,41(5):479-484.
- [12]夏俊英,余海霞,戚仕梅,等.长双歧杆菌胞外多糖对非酶糖基化的抑制作用[J].生物学杂志,2024,41(5):6-13,47.
- [13]熊娟,关亚琳,杨雨童,等.干细胞在皮肤抗衰老中的应用[J].中国组织工程研究,2023,27(6):948-954.
- [14]钟美莹,张浩,黄琴,等.基于表观遗传学的皮肤抗衰老及相关化妆品的研究与发展[J].日用化学工业(中英文),2023,53(10):1220-1226.
- [15]沈岷,陈玉容,廖勇.微针疗法应用于皮肤抗衰老的研究进展[J].实用皮肤病学杂志,2023,16(6):365-369.
- [16]刘媛媛,张星月,张名望,等.外泌体在皮肤抗衰老及年轻化领域研究进展[J].实用皮肤病学杂志,2023,16(1):33-37.
- [17]程琳,张峻岭.从中医“治未病”谈皮肤衰老的防治[J].西部中医药,2012,25(8):81-82.
- [18]程琳,张峻岭.从中医“治未病”谈皮肤衰老的防治[J].西部中医药,2012,25(8):81-82.
- [19]齐丹丹.ELAVL4编码的RNA结合蛋白HuD通过CDKN1A调控皮肤细胞衰老[D].大连:大连医科大学,2023.
- [20]吴倩.橄榄苦苷对皮肤的生物活性研究进展[J].香料香精化妆品,2023(5):52-58,150.

收稿日期: 2025-7-16 编辑: 张蕊