综 述

中波紫外线致皮肤色素沉着及其相关机制的研究进展

妥亚楠，李承新
解放军总医院，北京 100853

摘要：人类表皮色素沉着是对紫外线照射的一种适应机制，皮肤在各种内外因素的影响下，通过色素沉着形成防御系统来对抗日光照射。色素沉着主要由日光中的中波紫外线 (ultraviolet B，UVB) 导致。在 UVB 诱导下，机体通过一系列复杂的网络系统对黑素代谢的相关分子进行调控，直接或间接参与其中的基因多达 125 个。黑素代谢异常与色素沉着性皮肤病的发病密切相关，但其机制不明。本文就目前的研究成果做一综述，列出了可调控 UVB 致皮肤色素沉着相关的分子及结构：microRNA、MC1R、p38 MAPK、旁分泌因子、尿皮素受体 1 和半桥粒结构，阐明其具体的调控机制。

关键词：色素沉着；中波紫外线；黑素代谢
中图分类号：R 751 **文献标志码：**A **文章编号：**2095-5227(2016)09-1008-03 **DOI：**10.3969/j.issn.2095-5227.2016.09.024
网络出版时间：2016-05-24 09:49 **网络出版地址：**http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20160524.0949.012.html

Advances in pigmentation caused by UVB and its molecular mechanism

TUO Ya'nan, LI Chengxin
Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China
Corresponding author: LI Chengxin. Email: chengxinderm@163.com

Abstract: Pigmentation is an adaptive mechanism for UV irradiation. Skin can keep from UV irradiating through pigmentation with several internal and external factors. UVB is the most important factor of pigmentation. Our body regulates molecules of pigmentation with a complex network system in UV irradiating with 125 genes involved. In the past 10 years, we have known that exploration of mechanism of UVB-induced pigmentation is important, because the incidence of UV-induced disease is increasing and skin whitening is more and more popular. This article lists some molecules involved in UVB-induced pigmentation, such as microRNA, MC1R, p38 MAPK, paracrine factor, Ucn1 and hemidesmosome, and demonstrates their specific mechanism.
Keywords: pigmentation; ultraviolet B; melanin metabolism

黑素主要在黑素细胞合成，由黑素小体的形式转移至角质形成细胞，并最终在角质形成细胞中重排并降解。这一过程受到多种因子调控，中波紫外线(ultraviolet B，UVB)照射对上述环节均有不同程度的影响。紫外线照射后表皮内色素增多并重新排列，包括速发性色素沉着(immediate pigment darkening，IPD)和迟发性色素沉着(delayed tanning，DT)[1-2]。紫外线照射后IPD即刻发生，可持续几分钟至几天。这一阶段的色素沉着主要由黑素小体再分布导致，即黑素小体从黑素细胞核周向树突远端运动，并由树突进入到角质形成细胞中的过程。DT可在紫外线照射后3～4 d发生。其峰值持续时间达10 d～4周。数周后DT逐渐消失[3]。迟发性色素沉着的主要机制为黑素细胞增殖增多，树突及黑素小体数目增加，黑素合成增加，黑素小体向角质形成细胞的转运增加[4]。IPD主要由长波紫外线(ultraviolet A，UVA)引起，而DT主要由UVB引起。UVB照射下黑素代谢相关分子在mRNA及蛋白水平表达谱会发生明显变化，可能调控了黑素代谢过程。

1 UVB对色素沉着的影响

1.1 UVB促进黑素生成 黑素生成依赖于酪氨酸酶活性，UVB照射后黑素细胞中DNA残基激活酪氨酸酶从而使其mRNA及蛋白水平在96 h内呈上升趋势，促进黑素生成。Mizutani等[5]证实，UVB照射人黑素细胞后小眼畸形相关转录因子(microphthalmia-associated transcription factor，MITF)表达发生了时相改变。6 h内在mRNA水平表达降低，而后逐渐升高，在16 h达到顶峰，随后恢复正常。在蛋白质水平，3～6 h表达下调，12～24 h表达上调。MITF这一时相性改变说明UVB可诱导其表达变化，从而影响酪氨酸基因家族的表达，进而调控黑素代谢[6]。

1.2 UVB对黑素小体转运的影响 UVB照射体外模拟人表皮模型，可促进黑素小体转运，电镜下可观察黑素颗粒分布于表皮全层，黑素细胞的形态数目均发生变化。黑素小体转运的关键结构是树突，左付国和项蕾红[7]证实UVB照射B16小鼠黑素瘤细胞后，细胞胞体增大，树突增多，激光共聚焦显微镜下可观察到张力纤维解聚、纹理模糊。树突形成负调控分子RhoA的蛋白水平下降而正调控分子Rac的蛋白水平升高。Jian等[8]指出，UVB照射黑素细胞后树

收稿日期：2016-02-05
基金项目：国家自然科学基金项目 (81572680)
Supported by the National Natural Science Foundation of China (81572680)
作者简介：妥亚楠，女，在读硕士。研究方向：色素代谢异常性皮肤病。Email: 623733360@qq.com
通信作者：李承新，博士，主任医师，教授，主任。Email: chengxinderm@163.com

突的长度增加、数目增多，与HaCaT细胞联系增多，细胞形态发生显著变化。

2 UVB致色素沉着的机制

2.1 影响microRNA对黑色素代谢调控 最新研究表明，UVB可使细胞内microRNA表达谱发生变化，涉及到多种细胞功能，如DNA损伤、光老化、细胞生存、致癌、色素沉着等方面，尚没有证据表明其各个方面之间的调控有无联系[9]。UVB诱导的microRNA表达变化，不仅参与了银屑病、鳞状细胞癌等疾病的病理过程[10-11]，也与色素沉着相关，如miR-340、miR-629、miR-132、miR-602等[8,12]。大量证据显示microRNA可调控黑素代谢的相关分子。黑素细胞中转染miR-340 mimics并使用UVB照射，与对照组相比，RhoA在mRNA及蛋白水平下调，且树突长度增加，数目增多，黑素细胞与角质形成细胞联系增多。而转染miR-340 inhibitor则得到相反结论[8,13]。以上研究表明UVB可诱导miR-340与RhoA的mRNA结合，从而抑制其蛋白表达，解除其对树突的负调控作用，促进树突的生长和延伸。Goswami等[14]认为，在黑素瘤细胞中，miR-340可与MITF的mRNA 3'-UTR区结合从而介导MITF mRNA降解并抑制其蛋白的表达和活性。miR-25通过抑制MITF进而调控羊驼黑素细胞黑素生成的进程[15]。过表达或低表达miR-145可下调或上调Myo5a、Sox9、MITF、Tyr、Trp1、Rab27a和Fscn1[16]。表明microRNA也可调控促进黑素生成的MITF分子。Rambow等[17]研究指出，miR-330-5p可特异性结合酪氨酸酶的mRNA从而引起脱色。转染miR-330-5p mimics后，可发现TYR的mRNA及蛋白水平均下调，且黑素生成水平下降。Wu等[18]设计miR-434-5P的同系物作用于酪氨酸激酶，表明miRNA在细胞内及细胞外促皮肤颜色变淡的可行性。除此之外，miR-514可与MC1R结合从而调控黑素瘤细胞的代谢[19]；miR-203可与CREB1特异性结合进而调控下游分子MITF及Rab27a[20]；miR-224通过Cdc42进而调控细胞增殖与迁移[21]。上述研究均表明，UVB诱导下microRNA可在转录后水平调控黑素代谢的关键分子，在皮肤色素沉着过程中起到了至关重要的作用。

2.2 激活黑素皮质素受体1 黑素皮质素受体1 (melanovortin 1 receptor，MC1R)被认为是决定黑素表型最重要的基因，可以被促黑素细胞刺激素及促肾上腺皮质激素激活。Cao等[22]认为UVB照射后MC1R变异型被激活，并可调控同源性磷酸酶-张力蛋白，抑制其降解，激活WT通路。且MC1R还可激活腺苷酸环化酶进而影响cAMP途径，经过一系列级联反应最终促进MITF生成，调控黑素合成。

2.3 促进p38 MAPK激活和磷酸化 MAPK家族是高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，P38MAPK是该家族的成员之一。可因紫外线等刺激被激活。UVB可诱导MAPK磷酸化并促进黑素生成。Gu等[23]指出，UVB照射黑素细胞5 d后，可见黑素生成增多和JNK/p38/MITF/Tyrosinase活性增强，而后者为黑素合成的关键分子，说明UVB可促进黑素合成相关通路被激活进而促进黑素生成。Greussing等[12]的实验证明，UVB照射人黑素细胞后，通过诱导p38/CREB活化与磷酸化时间增长而使MITF呈时相性变化，使用p38抑制剂后CREB磷酸化较前降低，MITF表达降低。Tagashira等[24]证实UVB通过连续激活p38/MSK1/CREB/MITF途径从而刺激内皮素B受体，其为一种黑素细胞与角质形成细胞间的旁分泌因子，进一步激活MITF促进黑素生成。

2.4 促进旁分泌因子分泌 黑素细胞和角质形成细胞通过旁分泌作用分泌的细胞因子在调控UVB所致皮肤色素沉着中起关键作用。角质形成细胞与黑素细胞共培养体系中，UVB照射后黑素细胞中MITF、酪氨酸酶、酪氨酸相关蛋白-1表达明显上调，酪氨酸酶催化剂活性增强。UVB能提高内皮素-1表达，后者可促进黑素细胞中Raf-1、MEK、MITF和CREB磷酸化，从而促进黑素生成。内皮素-1的中和抗体可有效降低酪氨酸酶活性[25]。Lee等[26]研究表明，UVB可诱导角质形成细胞过表达一些生化因子如α-MSH、ET-1、SCF和PGE2，这些因子通过旁分泌的形式转移至黑素细胞并通过一系列信号通路激活MITF，经由酪氨酸相关蛋白途径促黑素生成。Kasamatsu等[27]研究证实，角质形成细胞分泌的膜结合性干细胞因子与受体Kit形成信号通路，激活邻近黑素细胞，对UVB所致色素沉着影响很大。除此之外，UVB所致氧化应激反应可促进黑素细胞生长并激活角质形成细胞相关因子，从而导致色素沉着。超氧化物歧化酶具有抗氧化性能，在B16F10黑素瘤细胞中可抑制α-MSH表达从而抑制UVB所致色素沉着[28]。由此可见，角质形成细胞在UVB诱导的色素沉着中起到了关键作用，其分泌的细胞因子作为重要的辅助因子可刺激黑素细胞中黑素形成。

2.5 上调尿皮素受体1的功能表达 尿皮素受体1在黑素瘤细胞中通过自分泌产生。Watanuki等[29]研究表明，在HMV-Ⅱ人黑素瘤细胞中，UVB可上调尿皮素受体1 mRNA和TRP1蛋白表达，尿皮素受体1可通过转录因子Nurr-1/Nur77进而调控TRP1基因表达，尿皮素受体1基因沉默后，可抑制UVB介导的TRP1蛋白水平的提高。由此表明，UVB可通过尿皮素受体1调控黑素生成。

2.6 促进角质形成细胞的半桥粒结构重塑 跨膜蛋白的胞外结构域与胞外基质相连，形似半个桥粒，这种连接即为半桥粒。该结构主要位于基底层细胞的底面，与下方基膜连接。紫外线照射后，基底层角质形成细胞中SOX7及其他半桥粒的组成结构(整合素α6β4和网蛋白)表达削减，促进角质形成细胞摄取黑素小体，介导表皮内细胞空间结构变化，半桥粒密度的减少提高了表真皮连接的可塑性[30]。由此可知，UVB照射可改变角质形成细胞结构，从而促进黑素小体转移。

3 结语

UVB所致皮肤色素包含了黑素生成、转运及代谢的多个环节，越来越受到重视，对其机制的研究近年来成为了一个热点。全面了解色素沉着过程及其影响因素有望解决色素性皮肤病治疗的难题。但黑素代谢由一个极其复杂的网络系统进行调控，涉及到多个基因、信号通路和转录因子，且干预该网络的因素众多，各个因素间相互作用复杂而交错，故目前上述机制尚未完全阐明，也给研究带来了很大

的挑战。至今的研究成果虽增进了我们对UVB引起的色素沉着性疾病的认知，为治疗色素代谢异常性皮肤病及皮肤美容美白提供了新的靶点，但仍需进一步更全面的基础研究和临床实践，以明确UVB所致皮肤色素沉着的具体调控机制。

参考文献

1 Kosmadaki MG，Naif A，Hee-Young P. Recent progresses in understanding pigmentation［J］. G Ital Dermatol Venereol，2010，145（1）：47-55.

2 Sklar LR，Almutawa F，Lim HW，et al. Effects of ultraviolet radiation，visible light，and infrared radiation on erythema and pigmentation：a review［J］. Photochem Photobiol Sci，2013，12（1）：54-64.

3 Moan J，Nielsen KP，Juzeniene A. Immediate pigment darkening：its evolutionary roles May include protection against folate photosensitization［J］. FASEB J，2012，26（3）：971-975.

4 Wolber R，Schlenz K，Wakamatsu K，et al. Pigmentation effects of solar-simulated radiation as compared with UVA and UVB radiation［J］. Pigment Cell Melanoma Res，2008，21（4）：487-491.

5 Mizutani Y，Hayashi N，Kawashima M，et al. A single UVB exposure increases the expression of functional KIT in human melanocytes by up-regulating MITF expression through the phosphorylation of p38/CREB［J］. Arch Dermatol Res，2010，302（4）：283-294.

6 Vachtenheim J，Borovanský J. "Transcription physiology" of pigment formation in melanocytes：central role of MITF［J］. Exp Dermatol，2010，19（7）：617-627.

7 左付国，项蕾红. Rho家族小GTP酶在黑素细胞树突形成和黏附中的作用［J］. 国际病理科学与临床杂志，2008，28（2）：181-184.

8 Jian Q，An Q，Zhu D，et al. MicroRNA 340 is involved in UVB-induced dendrite formation through the regulation of RhoA expression in melanocytes［J］. Mol Cell Biol，2014，34（18）：3407-3420.

9 Syed DN，Khan MI，Shabbir M，et al. MicroRNAs in skin response to UV radiation［J］. Curr Drug Targets，2013，14（10）：1128-1134.

10 Dziunycz P，Iotzova-Weiss G，Eloranta JJ，et al. Squamous cell carcinoma of the skin shows a distinct microRNA profile modulated by UV radiation［J］. J Invest Dermatol，2010，130（11）：2686-2689.

11 李炳旻，唐浩文，丁香玉，等. 窄谱中波紫外线两种加量方式治疗银屑病的疗效比较［J］. 解放军医学院学报，2016，37（1）：47-49.

12 Greussing R，Hackl M，Charoentong P，et al. Identification of microRNA-mRNA functional interactions in UVB-induced senescence of human diploid fibroblasts［J］. BMC Genomics，2013，14（3）：224.

13 安庆. miR-340调控UVB诱导的黑素细胞树突形成的机制研究［D］. 西安：第四军医大学，2013.

14 Goswami S，Tarapore RS，Poenitzsch Strong AM，et al. MicroRNA-340-mediated degradation of microphthalmia-associated transcription factor（MITF）mRNA is inhibited by coding region determinant-binding protein（CRD-BP）［J］. J Biol Chem，2015，290（1）：384-395.

15 Zhu Z，He J，Jia X，et al. MicroRNA-25 functions in regulation of pigmentation by targeting the transcription factor MITF in Alpaca（Lama pacos）skin melanocytes［J］. Domest Anim Endocrinol，2010，38（3）：200-209.

16 Dynoodt P，Mestdagh P，Van Peer G，et al. Identification of miR-145 as a key regulator of the pigmentary process［J］. J Invest Dermatol，2013，133（1）：201-209.

17 Rambow F，Bechadergue A，Saintigny G，et al. miR-330-5p targets tyrosinase and induces depigmentation［J］. J Invest Dermatol，2014，134（11）：2846-2849.

18 Wu DTs，Chen JS，Chang DC，et al. Mir-434-5p mediates skin whitening and lightening［J］. Clin Cosmet Investig Dermatol，2008，1：19-35.

19 Stark MS，Bonazzi VF，Boyle GM，et al. miR-514a regulates the tumour suppressor NF1 and modulates BRAFi sensitivity in melanoma［J］. Oncotarget，2015，6（19）：17753-17763.

20 Noguchi S，Kumazaki M，Mori T，et al. Analysis of microRNA-203 function in CREB/MITF/RAB27a pathway：comparison between canine and human melanoma cells［J/OL］. http：//dx.doi.org/10.1111/vco.12118.

21 Ke TW，Hsu HL，Wu YH，et al. MicroRNA-224 suppresses colorectal cancer cell migration by targeting Cdc42［J］. Dis Markers，2014（1）：66-69.

22 Cao J，Wan L，Hacker E，et al. MC1R is a potent regulator of PTEN after UV exposure in melanocytes［J］. Mol Cell，2013，51（4）：409-422.

23 Gu WJ，Ma HJ，Zhao G，et al. Additive effect of heat on the UVB-induced tyrosinase activation and melanogenesis via ERK/p38/MITF pathway in human epidermal melanocytes［J］. Arch Dermatol Res，2014，306（6）：583-590.

24 Tagashira H，Miyamoto A，Kitamura S，et al. UVB stimulates the expression of endothelin B receptor in human melanocytes via a sequential activation of the p38/MSK1/CREB/MITF pathway which can be interrupted by a French maritime pine bark extract through a direct inactivation of MSK1［J］. PLoS One，2015，10（6）：e0128678.

25 Niwano T，Terazawa S，Nakajima H，et al. Astaxanthin and withaferin A block paracrine cytokine interactions between UVB-exposed human keratinocytes and human melanocytes via the attenuation of endothelin-1 secretion and its downstream intracellular signaling［J］. Cytokine，2015，73（2）：184-197.

26 Lee HS，Goh MJ，Kim J，et al. A systems-biological study on the identification of safe and effective molecular targets for the reduction of ultraviolet B-induced skin pigmentation［J］. Sci Rep，2015，5：10305.

27 Kasamatsu S，Hachiya A，Shimotoyodome Y，et al. The inhibitory effect of a Platycodon root extract on ultraviolet B-induced pigmentation due to a decrease in Kit expression［J］. J Nat Med，2014，68（3）：643-646.

28 Oh CT，Lee D，Koo K，et al. Superoxide dismutase 1 inhibits alpha-melanocyte stimulating hormone and ultraviolet B-induced melanogenesis in murine skin［J］. Ann Dermatol，2014，26（6）：681-687.

29 Watanuki Y，Kageyama K，Takayasu S，et al. Ultraviolet B radiation-stimulated urocortin 1 is involved in tyrosinase-related protein 1 production in human melanoma HMV-II cells［J］. Peptides，2014，61：93-97.

30 Coelho SG，Valencia JC，Yin L，et al. UV exposure modulates hemidesmosome plasticity，contributing to long-term pigmentation in human skin［J］. J Pathol，2015，236（1）：17-29.