

白藜芦醇药理学作用及其衍生物改善光性皮肤病的研究进展



袁瑞琪¹, 桂明安¹, 杨贵斌¹, 王嗣岑^{1, 2}

1. 西藏大学医学院药理学系 (拉萨 850001)

2. 西安交通大学医学部药学院 (西安 710061)

【摘要】白藜芦醇 (Res) 是存在于天然植物中的多酚类化合物, 具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、神经保护、调节脂代谢和改善心血管疾病等多种药理活性。近年来关于天然产物和活性单体对皮肤疾病的改善和治疗研究日益增多, Res 对皮肤病的良好治疗表现受到广泛关注。研究表明, 针对紫外光造成的光性皮肤病, Res 治疗效果良好, 这与 p38/促分裂原活化的蛋白质激酶 (MAPK) / 基质金属蛋白酶 (MMP)、核因子 κ B (NF- κ B) / 肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、p53/AMP 活化的蛋白质激酶 (AMPK)、核转录因子红系 2 相关因子 2 (Nrf2) 等信号通路密切相关。本文以紫外线保护为前提, 通过对 Res 及其衍生物在抗炎症、抗氧化、调节细胞自噬、延缓光致色素沉积、调节皮肤细胞免疫、改善光致皮肤癌和抑制皮肤有害菌等方面进行综述, 以期 Res 在光性皮肤病方面的进一步研究提供参考。

【关键词】白藜芦醇; 皮肤老化; 皮肤炎症氧化; 调节自噬; 色素沉积; 光致皮肤癌; 药理作用

【中图分类号】R961

【文献标识码】A

Research progress of pharmacological effects of resveratrol and its derivatives on photodermatoses

YUAN Ruiying¹, GUI Mingan¹, YANG Guibin¹, WANG Sicen^{1,2}

1. Department of Pharmacy, College of Medicine, Tibet University, Lhasa 850001, China

2. School of Pharmacy, Health Science Center, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

Corresponding author: WANG Sicen Email: wangsc@mail.xjtu.edu.cn

【Abstract】Resveratrol (Res), a polyphenolic compound found in natural plants, has various pharmacological activities including anti-inflammatory, antioxidant, anticancer, neuroprotective effects, regulation of lipid metabolism, and improvement of cardiovascular diseases. In recent years, research on the improvement and treatment of skin diseases by natural products and active ingredients has been increasing, and the excellent therapeutic performance of Res in skin diseases has received widespread attention. Studies have shown that Res has good therapeutic effects on photodermatoses caused by ultraviolet light, and this is closely related to signaling pathways such as p38/MAPK/MMP, NF- κ B/TNF- α , p53/AMPK, and Nrf2. This paper

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202406023

基金项目: 西藏自治区中央引导地方科技发展基金 (自由探索类基础研究) 项目 (XZ202301YD0016C); 西藏自治区拉萨市科技计划项目 (LSKJ202321); 西藏大学“高水平人才培养计划”项目 (2022GSP-S125)

通信作者: 王嗣岑, 博士, 教授, 博士研究生导师, Email: wangsc@mail.xjtu.edu.cn

reviews the effects of Res and its derivatives on anti-inflammation, antioxidation, regulation of autophagy, delaying photoageing, regulation of skin cell immunity, improvement of photoaged skin cancer, and inhibition of skin pathogens, with the premise of ultraviolet protection. It is expected to provide reference for further research on the effects of Res on photodermatoses.

【Keywords】 Resveratrol; Skin aging; Skin inflammation and oxidation; Autophagy regulation; Pigment deposition; Photo-induced skin cancer; Pharmacological action

皮肤是人体最大的器官, 皮肤健康问题是当前面临的重要健康问题之一^[1]。日常生活中, 部分皮肤不可避免地暴露于自然光照下, 过度的光线照射会导致皮肤细胞衰老和光损伤, 加速皮肤光老化或光性皮肤病进程^[2-4]。自然界可见光区约占太阳辐射总能量的 50%, 红外区约占 43%, 紫外区的太阳辐射能较少, 约只占总量的 7%。研究发现, 紫外线 (ultraviolet ray, UV) 强度与海拔的高度成正相关^[5]。UV [主要是长波 UV (UVA) 和中波 UV (UVB)] 是引起光老化、皮肤红斑、色素沉着、皮肤光毒性反应、光敏反应及皮肤肿瘤等光损伤和皮肤病的一个重要因素^[6]。

白藜芦醇 (resveratrol, Res) 是一种天然存在的多酚类化合物, 常见于一些植物, 如: 葡萄、松树、花生、桑叶和虎杖等^[7]。本文对 Res 改善光性皮肤病进行综述, 旨在归纳近年来 Res 在抗炎症、抗氧化、改善细胞自噬、延缓色素沉积、维持皮肤免疫系统稳定和抑制皮肤癌症进程等方面来改善 UV 介导的皮肤病作用机制, 为 Res 在保护和抵抗光致皮肤疾病研究提供参考。

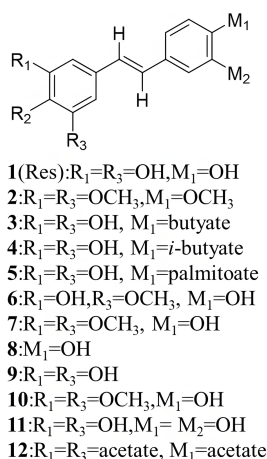


图1 Res及其具有改善光性皮肤病的衍生物的结构式

Figure 1. Structural formulae of Res and its derivatives with ameliorative properties in photodermatoses

1 Res及其衍生物化学结构

Res 及其类似物的生物活性主要取决于羟基的数目和位置, 分子内氢键、立体异构体和双键常用 Res 为先导化合物, 添加或替换官能团, 修饰二苯乙烯的骨架结构, 获得药效改善的 Res 衍生物, 从而应用于皮肤疾病领域^[8]。使用丁酸、异丁酸、棕榈酸酯、乙酸盐和双乙酸盐 5 种官能团 (化合物 3、4、5、6、7) 对 Res 进行结构修饰, 改变了皮肤细胞的基因表达, 发挥改善皮肤健康的作用^[9]。Res 的天然衍生物包括紫檀芪 (化合物 10)、白皮杉醇 (化合物 11)、乙酰化 Res (化合物 12)。而反式 3,5,4'-三甲氧基二苯乙烯 (化合物 2)、反式 4'-羟基二苯乙烯 (化合物 8)、反式 3,5-二羟基二苯乙烯 (化合物 9) 等, 也是 Res 重要的活性衍生物。

2 Res的药理作用

2.1 抗炎、抗氧化

Res 抗炎、抗氧化作用显著, 可以通过直接调节炎症因子表达、抑制丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路、核因子 κB (nuclear factor κB, NF-κB) 通路发挥抗炎作用。在体外研究过程中发现, Res 对羟基自由基、过氧化氢自由基有较高的清除率, 同时能够抑制脂质过氧化和还原铁离子^[10]。Res 还可以促进抗氧化因子的产生, 恢复氧化/抗氧化平衡^[11]。Chupradit 等^[12]研究发现, Res 显著降低各种促炎细胞因子的表达来抑制肝脏炎症, 其还抑制引起炎症级联反应的转录因子 NF-κB, 此外 Res 显著降低丙二醛和一氧化氮的含量, 显著提高过氧化氢酶、超氧化物歧化酶和还原型肝谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 的水平来降低肝组织中的氧化应激。

2.2 抗肿瘤

Res 对多种癌症具有抑制作用, 对肿瘤细胞生长具有拮抗作用。Res 可以调节细胞外生长因子,

对于细胞代谢、增殖和凋亡进行调控,抑制肿瘤中血管的生成,促进肿瘤细胞的凋亡^[13]。关于 Res 对皮肤癌、乳腺癌、前列腺癌、结直肠癌、肝癌、胰腺癌和肺癌的临床前研究证明,其具有良好的抗癌活性^[14]。Patel 等^[15]通过临床试验发现,结肠癌受试者在接受 1 g/d Res 的给药后,结直肠肿瘤增殖标志物 Ki-67 的表达明显降低,肿瘤细胞的增殖被减缓。

2.3 神经保护

Res 可以通过改善线粒体功能障碍、改善神经元炎症、减轻神经细胞氧化应激损伤和抗凋亡作用发挥神经保护作用^[16]。Bellaver 等^[17]研究发现,Res 通过血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 途径保护海马星状胶质细胞免受叠氮化物造成的细胞毒性,并抑制 p38 MAPK 和 NF- κ B 活化从而减轻线粒体损伤和神经元炎症。目前研究发现,Res 对阿尔兹海默症和帕金森疾病具有改善作用,这可能与抵抗 β -淀粉样蛋白肽和 Tau 蛋白的积累和线粒体凋亡有关^[18-19]。

2.4 心血管保护

Res 对血管保护作用主要体现在动脉粥样硬化和缺血/再灌注损伤方面的保护作用^[20]。Leticia 等^[21]研究发现,Res 通过降低血管内皮生长因子和 C-反应蛋白浓度,减轻动脉粥样硬化。Ji 等^[22]研究表明,Res 通过磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) /Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路,减低总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇水平,改善小鼠动脉粥样硬化。此外 Res 可以提高一氧化氮的生物利用度,舒张血管改善组织灌注,改善心肌缺血^[23]。Soltan 等^[24]研究发现,Res 能够对抗左心室肥大造成的缺血性再灌注损伤,通过增加血管紧张素的水平对心脏损伤进行修复。

3 Res对光性皮肤病的改善作用

3.1 通过抗炎途径改善光性皮肤病

UV 带有较高的能量,会导致细胞内效应破坏,引发皮肤的炎症反应,使皮肤出现红斑、水肿、毛细血管扩张等症状,加速皮肤损伤和老化。皮肤中衰老成纤维细胞和角质形成细胞分泌大量肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α)、白细胞介素 (interleukin, IL)-1、IL-6 等衰老

相关分泌表型蛋白与炎症有着密切的关系^[25]。Shirley 等^[26]从皮肤组织中分离纯化出人肥大细胞,发现低浓度 Res 直接抑制免疫球蛋白 E 依赖性前列腺素 (prostaglandin, PG) D2 生物合成,发挥抑制炎症的作用。Shin 等^[27]证明,通过对环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) /PGE2 和促炎细胞因子的表达的抑制,Res 对于人角质形成细胞炎症模型具有改善作用。

UVB 促使 MAPK 信号级联反应,引起基质金属蛋白酶 (mitochondrial membrane permeability, MMP)-1、MMP-3 和 MMP-9 等上调,导致胶原蛋白的流失并引起皮肤炎症^[28]。通过 UVB 照射建立 ICR 小鼠的光老化模型,Cui 等^[29]证明 Res 通过抑制活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 介导的 MAPK 和 COX-2 信号通路来降低 MMPs 的表达,减轻胶原蛋白降解,同时抑制炎症因子 IL-6 和 TNF- α 以及 COX-2 蛋白的表达,减少 UVB 照射引起的炎症,起到对 ICR 小鼠的光损伤保护作用。UVB 也会激活 NF- κ B/TNF- α 炎症通路,引起皮肤炎症反应,Adhami 等^[30]研究表明,Res 可以抑制角质形成细胞中 UVB 介导的 NF- κ B 活化,阻止 NF- κ B 转位到细胞核,调节参与炎症、细胞增殖和凋亡通路基因的表达。根据 Res 的抗炎活性,保护皮肤的功效,研究发现填充 Res 的水凝胶对大鼠的皮肤缺损创面进行修复具有良好作用^[31]。

此外,将 Res 的羟基全部甲基化可得到反式 3,5,4'-三甲氧基二苯乙烯是目前为止发现的活性最强的 Res 甲基化衍生物,可有效抑制 NF- κ B 的活化^[32]。

3.2 通过调节细胞自噬改善光性皮肤病

自噬通路是维持细胞内环境稳态的重要途径之一。UVB 的能量会造成细胞中 DNA 损伤,DNA 损伤修复机制激活,但大范围的 DNA 损伤无法被修复,此时细胞自噬通路 AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 激活,维持细胞稳态^[33]。

苏双等^[34]研究发现,Res 可以诱导自噬,减轻过氧化氢诱导的 THP-1 巨噬细胞的炎症性衰老。Res 通过促进 p53/AMPK 磷酸化,激活皮肤成纤维细胞自噬,同时减少 ROS 的产生,抑制细胞凋亡,共同恢复正常细胞周期。Xia 等^[35]研究发现,对于 UVA 诱导的雄性小鼠光老化模型中,

Res 通过磷酸化 AMPK 诱导自噬, 并且上调 LC3 和 Beclin-1 的表达, 降低 p62 和 p21 的水平, 减少了 UVA 诱导的 G1 细胞周期停止, 缓解了细胞凋亡, 从而减轻光损伤和老化。Res 还可以通过上调抗凋亡分子 HSP27 表达、增加 Bcl-2/Bax 比值、抑制 caspase-3 活性和 p65 表达、抑制线粒体中半胱天冬酶依赖性凋亡途径, 起到减轻光老化的作用^[36]。

3.3 通过抗氧化途径延缓光性皮肤病

氧化应激是皮肤损伤和衰老的重要原因, 在受到外源性刺激如 UV、空气污染、毒性物质等, 皮肤中的氧化 / 抗氧化平衡失衡, 就会破坏皮肤细胞的 DNA, 加速皮肤损伤和衰老^[37-38]。

Chan 等^[39]研究发现, Res 对 UV 辐照的人角质形成细胞 (HaCaT) 具有保护作用, 能够改善 HaCaT 细胞的增殖活性、超氧化物歧化酶、GSH-Px 活性, 降低丙二醛含量, 缓解 HaCaT 细胞超微结构损伤。Liu 等^[40]研究证明, HaCaT 在 UVA 暴露下, Res 下调 Keap1 蛋白, 并且解离 Keap1-NF-E2 相关因子 -2 (Nrf2) 复合物, 游离的 Nrf2 易位到细胞核中, 并结合抗氧化反应元件增强抗氧化酶基因表达, 抑制氧化应激。Kim 等^[41]研究进一步证实, Res 通过 Nrf2/HO-1 途径, 减轻 UV 诱导的小鼠皮肤皱纹形成, 减轻 UVB 诱导的光老化。

Stojanovic 等^[42]在自由基清除实验中也得出了类似的结论, 发现反式 4'-羟基二苯乙烯和 Res 的自由基清除能力相近, 而反式 3,5-二羟基二苯乙烯的自由基清除能力比 Res 弱得多, 从而提出 Res 的抗氧化能力主要取决于其结构中 4' 位的羟基而不是 3,5 间二酚羟基。在苯环上的 3,5-二羟基和环上的 4'-羟基能够提供还原氢, 使其在生物体内产生抗炎抗氧化作用^[43]。紫檀芪可以维持皮肤抗氧化防御 (即 GSH 水平、过氧化氢酶、超氧化物和过氧化物酶活性) 抑制 UVB 诱导的氧化损伤 (用作生物标志物 8-羟基 -2'-脱氧鸟苷、蛋白质羰基和异前列腺素) 发挥抑制光性皮肤病^[44-45]。Res 衍生物白皮杉醇和乙酰化 Res 均对接受照射的淋巴母细胞 AHH-1 具有一定的辐射防护作用, 其作用机制与提高机体免疫能力、清除 ROS、保护造血组织免于辐射诱发的损伤有关^[46-47]。

3.4 通过降低皮肤色素沉积改善光性皮肤病

黑色素由皮肤中的色素细胞产生, 由酪氨酸参与合成, 人体皮肤产生的黑色素可以对阳光照

射起到保护作用, 但皮肤细胞衰老或 UV 导致的黑色素异常沉积会引起多种与黑色素沉着有关的疾病, 如黄褐斑、雀斑、老年斑等^[48]。

Res 是一种直接的酪氨酸酶抑制剂, Park 等^[49]研究发现, Res 对于小鼠和人源酪氨酸酶具有显著的抑制作用, 对于人源性酪氨酸酶抑制能力优于阳性药物熊果苷。在 Lee 等^[50]的研究中, 将 1% Res (10 mg/mL) 施用于豚鼠, 并暴露于 390 mJ/cm² UVB 辐射环境, 结果发现 Res 治疗通过抑制酪氨酸酶和相关转录因子的表达, 抑制黑色素的产生。此外, 研究发现 Res 还可以通过诱导自噬来抑制黑色素生成, Res 治疗抑制了 α -促黑激素诱导的酪氨酸酶和酪氨酸酶相关蛋白 1 的上调, 但显著增加了 LC3 蛋白的转化, 促使自噬体吞噬黑色素和黑色素体, 降低了黑色素 A 细胞中黑色素的积累^[51]。贾丽丽等^[52]通过临床研究发现, Res 制剂外涂具有一定的美白功能, 受试者在 4 周治疗后, Res 淡化了慢性光老化皮肤的色素沉着, 同时 Res 对于急性模拟日光照射引起的皮肤红斑起到了抑制作用。

3.5 通过维持皮肤免疫系统稳定减轻光性皮肤病

大量高强度光照会破坏皮肤免疫系统稳态, UV 照射引起免疫介导的光敏性皮肤病包括: 日光性荨麻疹、多形性光疹、慢性光化性皮炎、光化性瘙痒症和皮肤红斑等, 这类疾病是因为 UV 引起的免疫失调, 进展成不同程度的自身免疫^[53]。

研究发现 Res 可以抑制 T 细胞的增殖和干扰素 γ (interferon γ , IFN- γ) 和 IL-4 的分泌, 抑制 B 细胞的增殖和免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) G1 和 IgG2a 的产生, 下调促炎因子 IL-1、IL-6、TNF- α 和上调抗炎因子 IL-10。通过抑制 Th1 和 Th2 细胞活性, 介导体液免疫和细胞免疫, 同时发现 Res 对于参与细胞免疫过程的巨噬细胞有着抑制作用, 并通过 CD28/CTLA-4 和 CD80 途径抑制免疫反应^[54]。现有研究发现, Res 对于皮肤相关的自身免疫性疾病, 如: 银屑病, 红斑狼疮, 有着明显的改善作用^[55]。鉴于 Res 对于自身免疫性疾病的改善作用和对于皮肤抗炎抗氧化的作用, 临床研究发现, 使用含有 1% Res 对皮肤光损伤患者进行为期 12 周的治疗, 通过调节血管内皮因子表达, 降低炎症反应引起的免疫异常, 药物改善了皮肤红斑、皱纹、色素沉着等症状^[56]。

3.6 抑制皮肤癌症进程治疗光性皮肤病

常见的皮肤癌包括基底细胞癌、鳞状细胞癌和恶性黑色素瘤，且与太阳 UV 辐射密切相关^[57]。皮肤鳞状细胞癌的病变前体是光化性角化病，临床表现为角质增生和角化过度，UV 会诱变单个角质形成细胞，并做最终导致浸润性肿瘤发展^[58]。早期发现 Res 对于在 UVB 照射或 DMBA 诱导的裸鼠皮肤癌模型中，Res 对癌症具有一定的抑制作用^[59]。Zhang 等^[60]研究 Res 对皮肤鳞状细胞增殖、迁移和侵袭的影响时发现，Res 通过上调 miR-126 基因的表达，降低皮肤鳞状细胞的生长速率，抑制其迁移和侵袭。利用人皮肤细胞 SSC A431 异种移植入裸鼠中建立鳞状皮肤癌疾病模型，郝玉琴等^[61]研究发现，Res 通过上调 p53 的蛋白和 mRNA 表达，降低 HSC 的蛋白和 mRNA 表达，通过抑制 caspase-3 激活，抑制裸鼠中人皮肤鳞状细胞癌 A431 生长。研究发现，转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 因子可驱动上皮细胞肿瘤进展，而 Res 通过下调蛋白激酶 B 介导的 TGF- β 2 表达，调节小鼠的 TGF- β 2 通路，来抑制肿瘤细胞侵袭和转移^[62]。

黑色素瘤是黑色素细胞病变导致的恶性皮肤肿瘤，UV 导致的皮肤光老化是黑色素瘤的重要发病机制，黑色素瘤与皮肤细胞的 DNA 损伤、ROS 产生、细胞衰老等生理机制有关^[63-64]。Zhao 等^[65]研究发现，Res 通过抑制甲硫氨酸脑啡肽 (methionine enkephalin;Met-enkephalin, MEK) / 胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 信号通路，下调 HT-144 黑色素瘤细胞活性和增值能力，表现其治疗黑色素瘤的作用。此外，Res 还可能通过下调 Erk/PKM2/Bcl-2 轴，抑制黑色素瘤细胞增殖并诱导细胞凋亡。研究表明，Res 作为核酸内切酶 -1/ 氧化还原因子 -1

抑制剂，抑制氧化还原因子 -1 激活的激活蛋白 -1 DNA 结合活性以及氧化还原因子核酸内切酶活性，可与达卡巴肼联用来治疗人黑色素瘤^[66]。Res 可以通过抑制一些非编码 RNA 肿瘤抑制因子 miR-506、miR-31、miR-221，下调黑色素瘤细胞的增殖、侵袭和迁移能力在 RNA 水平上产生抗肿瘤作用^[67-69]。同时作为 Res 的衍生物，白皮杉醇能够在体外抑制恶性黑色素瘤细胞的迁移、侵袭等功能，在体内抑制恶性黑色素瘤的生长^[70]。

3.7 通过抑菌作用改善皮损伤和老化

人体皮肤具有复杂的微生物系统，包括细菌、古细菌、真菌和病毒等，而微生物稳态会影响宿主的皮肤状况，有害的微生物会进一步损害皮肤健康，引发皮肤疾病，导致衰老^[71]。痤疮杆菌在油性皮肤部位占主导地位，在免疫调节、上皮屏障维持和保护宿主免受病原体侵害方面具有关键作用，乳酸菌可以诱导抗炎 Treg 细胞，以减少 UV 辐射引起的炎症损伤^[72-75]。Zhang 等^[76]从高海拔藏族人群的皮肤中分离出一种特征性细菌 *Pantoea eucrina* KBFS172，发现其通过参与类胡萝卜素生物合成代谢途径修复 UV 损伤。

Res 具有良好的抗菌活性，研究发现 Res 的给药浓度为 25~50 $\mu\text{g/mL}$ 时，皮肤癣菌如毛癣菌、表皮毛球菌和石膏小孢子菌等生长受到抑制，Res 浓度为 171~342 $\mu\text{g/mL}$ 时抑制金黄色葡萄球菌、粪肠球菌和铜绿假单胞菌，抑制有害菌导致的瘙痒、毛囊炎、脓疱病等^[77]。Res 可以结合 ATP 合酶抑制细菌 ATP 水解和合成功能，从而抑制微生物生长^[78]。Res 能够减少有害菌的生物膜生成、抑制细菌运动和干扰群体感应，显示出抗毒力特性^[79]。预示着 Res 通过抗菌作用对于 UV 造成的皮肤衰老和损伤，以及对皮肤菌群失衡有着一定的恢复能力。Res 改善光性皮肤病的机制见表 1。

表 1 Res改善光性皮肤病的机制

Table 1. Mechanism of the improvement of photodermosis by Res

Res及的作用	部分衍生物	机制/通路	(动物/细胞)实验模型
抗皮肤炎症	反式3,5,4'-三甲氧基二苯乙烯 (化合物2)	抑制炎症因子TNF- α PGD2 PGE2; 抑制p38/MAPK/ COX-2/MMP通路; 抑制NF- κ B/TNF- α 通路	人真皮成纤维细胞、人肥大细胞小鼠的光老化模型人角质形成细胞
调节细胞自噬		激活p53/AMPK通路	小鼠、人角质形成细胞
抗氧化	反式4'-羟基二苯乙烯、反式3,5-二羟基二苯乙烯、紫檀芪、白皮杉醇、乙酰化Res	激活Nrf2/HO-1通路、减少ROS	人角质形成细胞、成纤维细胞、小鼠
降低色素沉积		降低 α -促黑激素，增加LC3蛋白的转化	小鼠、人源酪氨酸酶

续表1

Res及的作用	部分衍生物	机制/通路	(动物/细胞) 实验模型
维持免疫系统 稳定		抑制T细胞的增殖，抑制IFN-γ和IL-4 的分泌；抑制B细胞的增殖和IgG1， IgG2a的产生激活CD28/CTLA-4和 CD80途径抑制免疫反应	T细胞、B细胞、巨噬细胞
抑制癌症	白皮杉醇	激活TGF-β2通路；抑制MEK/ERK 信号通路；抑制Erk/PKM2/Bcl-2通路； 抑制氧化还原因子-1激活；抑制非编 码RNA	人皮肤鳞状细胞移植裸鼠、 HT-144黑色素瘤细胞
抑菌作用		抑制细菌ATP水解和合成功能；减少 有害菌的生物膜生成	

4 结语

Res 作为一种天然化合物，有着较好的药理活性，对多种疾病有着显著的改善作用，而且广泛存在于自然界中，易于提取加工，Res 及其衍生物有很高的成药价值。本综述介绍了 Res 对于过量光照导致的皮肤疾病的改善作用，突出了 Res 对皮肤光损伤和光老化进程中的炎症、自噬、氧化、色素沉积、自体免疫、光致癌和微生物稳态等症状的缓解和治疗特点，并且对部分具有皮肤保护的 Res 衍生物进行概述，希望为更好地开发利用 Res 提供依据。

参考文献

1 Farley A, McLafferty E, Hendry C. The anatomy and physiology of the locomotor system[J]. Nurs Stand, 2012, 27: 35–43. DOI: [10.7748/ns2012.10.27.7.35.c9358](#).

2 Franco AC, 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](#).

3 Trautinger F. Mechanisms of photodamage of the skin and its functional consequences for skin ageing[J]. Clin Exp Dermatol, 2001, 26(7): 573–577. DOI: [10.1046/j.1365-2230.2001.00893.x](#).

4 Khoo SW, Tay YK, Tham SN. Photodermatoses in a Singapore skin referral centre[J]. Clin Exp Dermatol, 1996, 21(4): 263–268. DOI: [10.1111/j.1365-2230.1996.tb00090.x](#).

5 Fu TT, Sun YB, Gao W, et al. The highest-elevation frog provides insights into mechanisms and evolution of

defenses against high UV radiation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A. 2022, 119(46): e2212406119. DOI: [10.1073/pnas.2212406119](#).

6 李雅静, 沈洪云, 兰梦, 等. 人参对光损伤皮肤的保护作用及研究现状 [J]. 人参研究, 2024, 36(2): 56–59. [Li YJ, Shen HY, Lan M, et al. The protective effect of ginseng on photodamaged skin and its research status [J]. Renshen Yanjiu, 2024, 36(2): 56–59.] DOI: [10.19403/j.cnki.1671-1521.2024.02.014](#).

7 Colica C, Milanović M, Milić N, et al. A systematic review on natural antioxidant properties of resveratrol[J]. Nat Prod Comm, 2018, 13(9): 1195–1203. DOI: [10.1177/1934578X1801300923](#).

8 Ovesná Z, Horváthová–Kozics K. Structure–activity relationship of trans–resveratrol and its analogues[J]. Neoplasma, 2005, 52(6): 450–455. [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16284688/](#).

9 Lephart ED, Andrus MB. Human skin gene expression: natural (trans) resveratrol versus five resveratrol analogs for dermal applications[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2017, 242(15): 1482–1489. DOI: [10.1177/1535370217723628](#).

10 厉彦翔, 任禹思, 张苗苗, 等. 白藜芦醇苷的体外抗氧化活性研究 [J]. 中国民族民间医药, 2019, 28(16): 24–26. [Li YX, Ren YS, Zhang MM, et al. Study on the antioxidant activity of polydatin[J]. Chinese Journal of Ethnomedicine and Ethnopharmacy, 2019, 28(16): 24–26.] DOI: [10.3969/j.issn.1007-8517.2019.16.zgmzmjyzz201916008](#).

11 Farris P, Krutmann J, Li YH, et al. Resveratrol: a unique antioxidant offering a multi-mechanistic approach for treating aging skin[J]. J Drugs Dermatol, 2013, 12(12): 1389–1394. [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24301240/](#).

- 12 Chupradit S, Bokov D, Zamanian MY. Hepatoprotective and therapeutic effects of resveratrol: a focus on anti-inflammatory and anti-oxidative activities[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2022, 36(3): 468–485. DOI: [10.1111/fcp.12746](https://doi.org/10.1111/fcp.12746).
- 13 Varoni EM, Fabrizio LFA, Javad SR. Anticancer molecular mechanisms of resveratrol[J]. *Front Nutr*, 2016, 3: 8. DOI: [10.3389/fnut.2016.00008](https://doi.org/10.3389/fnut.2016.00008).
- 14 Ko JH, Sethi G, Um JY, et al. The role of resveratrol in cancer therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(12): 2589. DOI: [10.3390/ijms18122589](https://doi.org/10.3390/ijms18122589).
- 15 Patel KR, Brown VA, Jones DJL. Clinical pharmacology of resveratrol and its metabolites in colorectal cancer patients[J]. 2010. 70(19): 7392–7399. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-10-2027](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-2027).
- 16 Dos Santos MG, Schimith LE, André-Miral C, et al. Neuroprotective effects of resveratrol *in vivo* and *in vitro* experimental models of Parkinson's disease: a systematic review[J]. *Neurotox Res*, 2022, 40(1): 319–345. DOI: [10.1007/s12640-021-00450-x](https://doi.org/10.1007/s12640-021-00450-x).
- 17 Bellaver B, Bobermin LD, Souza DG. Signaling mechanisms underlying the glioprotective effects of resveratrol against mitochondrial dysfunction[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(9): 1827–1838. DOI: [10.1016/j.bbadis](https://doi.org/10.1016/j.bbadis).
- 18 Chen J, Liu Q, Wang Y. Protective effects of resveratrol liposomes on mitochondria in substantia nigra cells of parkinsonized rats[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(3): 2458–2468. DOI: [10.21037/apm-19-426](https://doi.org/10.21037/apm-19-426).
- 19 Azargoonjahromi A, Abutalebian F. Unraveling the therapeutic efficacy of resveratrol in Alzheimer's disease: an umbrella review of systematic evidence[J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2024, 21(1): 15. DOI: [10.1186/s12986-024-00792-1](https://doi.org/10.1186/s12986-024-00792-1).
- 20 Cho S, Namkoong K, Shin M. Cardiovascular protective effects and clinical applications of resveratrol[J]. *J Med Food*, 2017, 20(4): 323–334. DOI: [10.1089/jmf.2016.3856](https://doi.org/10.1089/jmf.2016.3856).
- 21 Leticia F, César GJ. Effect of resveratrol on seric vascular endothelial growth factor concentrations during atherosclerosis[J]. *Clin Investig Arterioscler*, 2018, 30(5): 209–216. DOI: [10.1016/j.arteri.2018.04.003](https://doi.org/10.1016/j.arteri.2018.04.003).
- 22 Ji WG, Sun J, Hu ZH. Resveratrol protects against atherosclerosis by downregulating the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in atherosclerosis model mice[J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23(6): 414. DOI: [10.3892/etm.2022.11341](https://doi.org/10.3892/etm.2022.11341).
- 23 Bonnefont-rousselot D. Resveratrol and cardiovascular diseases[J]. *Nutrients*, 2016, 8(5): 250. DOI: [10.3390/nu8050250](https://doi.org/10.3390/nu8050250).
- 24 Soltan F, Dahej ME, Yadegari M. Resveratrol confers protection against ischemia/reperfusion injury by increase of angiotensin (1–7) expression in a rat model of myocardial hypertrophy[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2021, 78(1): e55–e64. DOI: [10.1097/FJC.0000000000001035](https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001035).
- 25 Schumacher B, Pothof J, Vijg J, et al. The central role of DNA damage in the ageing process[J]. *Nature*, 2021, 592(7856): 695–703. DOI: [10.1038/s41586-021-03307-7](https://doi.org/10.1038/s41586-021-03307-7).
- 26 Shirley D, McHale C, Gomez G. Resveratrol preferentially inhibits IgE-dependent PGD2 biosynthesis but enhances TNF production from human skin mast cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1860(4): 678–685. DOI: [10.1016/j.bbagen.2016.01.006](https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2016.01.006).
- 27 Shin JW, Lee HS, Na JI, et al. Resveratrol inhibits particulate matter-induced inflammatory responses in human keratinocytes[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10): 3446. DOI: [10.3390/ijms21103446](https://doi.org/10.3390/ijms21103446).
- 28 Nisar MF, Liu T, Wang M, et al. Eriodictyol protects skin cells from UVA irradiation-induced photodamage by inhibition of the MAPK signaling pathway[J]. *J Photochem Photobiol B*, 2022, 226: 112350. DOI: [10.1016/j.jphotobiol.2021.112350](https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2021.112350).
- 29 Cui B, Wang Y, Jin J, et al. Resveratrol treats UVB-induced photoaging by anti-MMP expression, through anti-inflammatory, antioxidant, and antiapoptotic properties, and treats photoaging by upregulating VEGF-B expression[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 6037303. DOI: [10.1155/2022/6037303](https://doi.org/10.1155/2022/6037303).
- 30 Adhami VM, Afaq F, Ahmad N. Suppression of ultraviolet B exposure-mediated activation of NF- κ B in normal human keratinocytes by resveratrol[J]. *Neoplasia*, 2003, 5(1): 74–82. DOI: [10.1016/s1476-5586\(03\)80019-2](https://doi.org/10.1016/s1476-5586(03)80019-2).
- 31 Zheng Y, Yuan W, Liu H, et al. Injectable supramolecular gelatin hydrogel loading of resveratrol and histatin-1 for burn wound therapy[J]. *Biomater Sci*, 2020, 8(17): 4810–4820. DOI: [10.1039/d0bm00391c](https://doi.org/10.1039/d0bm00391c).
- 32 曾清华, 饶慧, 高洁生. 三甲氧基二苯乙烯对小鼠巨噬细胞产肿瘤坏死因子- α 及细胞核因子- κ B活性的作用研究[J]. *中国药业*, 2014: 12–14. [Zeng QH, Rao H, Gao JS. Effects of 3, 5, 4-trimethoxystilbene

- on TNF- α production and NF- κ B activity in murine macrophages[J]. *China Pharmaceuticals*, 2014: 12–14.] DOI: [CNKI:SUN:YYGZ.0.2014-14-007](#).
- 33 白根龙, 王姿月, 王萍, 等. 自噬在皮肤光损伤中的作用[J]. *重庆医学*, 2021, 50(6): 1044–1047, 1052. [Bai GL, Wang ZY, Wang P, et al. Roles of autophagy in UV-induced skin damage[J]. *Chongqing Medicine*, 2021, 50(6): 1044–1047.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-8348.2021.06.030](#).
 - 34 苏双, 阮云军, 马懿, 等. 白藜芦醇对过氧化氢诱导巨噬细胞炎症衰老的抑制作用及机制[J]. *山东医药*, 2017, 57(37): 37–39. [Su S, Ruan YJ, Ma Y, et al. Resveratrol on hydrogen peroxide induced macrophage inflammatory inhibitory effect and mechanism of aging[J]. *Shandong Medical Journal*, 2017, 57(37): 37–39.] DOI: [10.3969/j.issn.1002-266X.2017.37.012](#).
 - 35 Xia Y, Zhang H, Wu X, Xu Y, Tan Q. Resveratrol activates autophagy and protects from UVA-induced photoaging in human skin fibroblasts and the skin of male mice by regulating the AMPK pathway[J]. *Biogerontology*, 2024, 25(4): 649–664. DOI: [10.1007/s10522-024-10099-6](#).
 - 36 Zhou F, Huang X, Pan Y, et al. Resveratrol protects HaCaT cells from ultraviolet B-induced photoaging via upregulation of HSP27 and modulation of mitochondrial caspase-dependent apoptotic pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 499(3): 662–668. DOI: [10.1016/j.bbrc.2018.03.207](#).
 - 37 Baek J, Lee MG. Oxidative stress and antioxidant strategies in dermatology[J]. *Redox Rep*, 2016, 21(4): 164–169. DOI: [10.1179/1351000215Y.0000000015](#).
 - 38 Panich U, Sittithumcharee G, Rathviboon N, et al. Ultraviolet radiation-induced skin aging: the role of DNA damage and oxidative stress in epidermal stem cell damage mediated skin aging[J]. *Stem Cells Int*, 2016, 2016: 7370642. DOI: [10.1155/2016/7370642](#).
 - 39 Chan CM, Huang CH, Li HJ, et al. Protective effects of resveratrol against UVA-induced damage in ARPE19 cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(3): 5789–5802. DOI: [10.3390/ijms16035789](#).
 - 40 Liu Y, Chan F, Sun H, et al. Resveratrol protects human keratinocytes HaCaT cells from UVA-induced oxidative stress damage by downregulating Keap1 expression[J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 650(1): 130–137. DOI: [10.1016/j.ejphar.2010.10.009](#).
 - 41 Kim J, Oh J, Averilla JN, et al. Grape peel extract and resveratrol inhibit wrinkle formation in mice model through activation of Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *J Food Sci*, 2019, 84(6): 1600–1608. DOI: [10.1111/1750-3841.14643](#).
 - 42 Stojanovic S, Sprinz H, Brede O. Efficiency and mechanism of the antioxidant action of transresveratrol and its analogues in the radical liposome oxidation[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2001, 391(1): 79–89. DOI: [10.1006/abbi.2001.2388](#).
 - 43 Fan GJ, Liu XD, Qian YP, et al. 4,4'-Dihydroxy-trans-stilbene, a resveratrol analogue, exhibited enhanced antioxidant activity and cytotoxicity[J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17(6): 2360–2365. DOI: [10.1016/j.bmc.2009.02.014](#).
 - 44 Ghazali AR, Rajab NF, Zainuddin MF, et al. Assessment of skin irritation and sensitisation effects by topical pterostilbene[J]. *Bio Phar J*, 2021, 14: 1917–1927. DOI: [10.13005/bpj/2290](#).
 - 45 Sirerol JA, Feddi F, Mena S, et al. Topical treatment with pterostilbene, a natural phytoalexin, effectively protects hairless mice against UVB radiation-induced skin damage and carcinogenesis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 85: 1–11. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2015.03.027](#).
 - 46 王春燕, 齐雪松, 佟鹏, 等. 白皮杉醇和乙酰化白藜芦醇对小鼠辐射损伤的防护作用[J]. *中国生物制品学杂志*, 2015, 28(4): 368–371. [Wang CY, Qi XS, SX, Tong P, et al. Protective effect of piceatannol and acetylated resveratrol on radiation damage in mice[J]. *Chinese Journal of Biologicals*, 2015: 368–371.] DOI: [10.13200/j.cnki.cjb.000849](#).
 - 47 王春燕, 郝述霞, 佟鹏, 等. 白藜芦醇衍生物白皮杉醇和乙酰化白藜芦醇辐射防护作用研究[J]. *癌变·畸变·突变*, 2012, 24(5): 345–348. [Wang CY, Hao SX, Tong P, et al. Radiation-protective effects of piceatannol and acetylated resveratrol[J]. *Canceration, Aberration, Mutation*. 2012, 24(5): 345–348.] DOI: [10.3969/j.issn.1004-616x.2012.05.005](#).
 - 48 Vashi NA, Wirya SA, Inyang M, et al. Facial hyperpigmentation in skin of color: special considerations and treatment[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2017, 18(2): 215–230. DOI: [10.1007/s40257-016-0239-8](#).
 - 49 Park J, Boo YC. Isolation of resveratrol from *Vitis vinifera* caulis and its potent inhibition of human tyrosinase[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 645257. DOI: [10.1155/2013/645257](#).

- 10.1155/2013/645257.
- 50 Lee TH, Seo JO, Baek SH, et al. Inhibitory effects of resveratrol on melanin synthesis in ultraviolet B-induced pigmentation in Guinea pig skin[J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2014, 22(1): 35–40. DOI: [10.4062/biomolther.2013.081](https://doi.org/10.4062/biomolther.2013.081).
- 51 Kim ES, Chang H, Choi H, et al. Autophagy induced by resveratrol suppresses α -MSH-induced melanogenesis[J]. *Exp Dermatol*, 2014, 23(3): 204–206. DOI: [10.1111/exd.12337](https://doi.org/10.1111/exd.12337).
- 52 贾丽丽, 李远宏, 吴严, 等. Res 外涂美白功效及安全性的临床观察 [J]. *中国美容医学*, 2012, 21(9): 1340–1342. [Jia LL, Yuan HL, Wu Y, et al. Clinical observation the whitening efficacy and safety of resveratrol[J]. *Chinese Journal of Aesthetic Medicine*, 2012, 21(9): 1340–1342.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-6455.2012.09.028](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-6455.2012.09.028).
- 53 Gutierrez D, Gaulding JV, Motta Beltran AF, et al. Photodermatoses in skin of colour[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018, 32(11): 1879–1886. DOI: [10.1111/jdv.15115](https://doi.org/10.1111/jdv.15115).
- 54 Sharma S, Chopra K, Kulkarni SK, et al. Resveratrol and curcumin suppress immune response through CD28/CTLA-4 and CD80 co-stimulatory pathway[J]. *Clin Exp Immunol*, 2007, 147(1): 155–163. DOI: [10.1111/j.1365-2249.2006.03257.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2006.03257.x).
- 55 Švajger U, Jeras M. Anti-inflammatory effects of resveratrol and its potential use in therapy of immune-mediated diseases[J]. *Int Rev Immunol*, 2012, 31(3): 202–222. DOI: [10.3109/08830185.2012.665108](https://doi.org/10.3109/08830185.2012.665108).
- 56 Farris P, Yatskayer M, Chen N, et al. Evaluation of efficacy and tolerance of a nighttime topical antioxidant containing resveratrol, baicalin, and vitamin e for treatment of mild to moderately photodamaged skin[J]. *J Drugs Dermatol*, 2014, 13(12): 1467–1472. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25607790/>.
- 57 Garbe C, Forsea AM, Amaral T, et al. Skin cancers are the most frequent cancers in fair-skinned populations, but we can prevent them[J]. *Eur J Cancer*, 2024, 204: 114074. DOI: [10.1016/j.ejca.2024.114074](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.114074).
- 58 Harwood CA, Proby CM, Arron ST. Genomics of SCC: tumor formation, progression, and future therapeutic implications for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. in: schmults, c. (eds) *High-Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma*[M]. Springer, Berlin, Heidelberg, 2016, 67–102.
- 59 Aziz MH, Reagan-Shaw S, Wu J, et. Chemoprevention of skin cancer by grape constituent resveratrol: relevance to human disease?[J]. *FASEB J*, 2005, 19(9): 1193–1195. DOI: [10.1096/fj.04-3582je](https://doi.org/10.1096/fj.04-3582je).
- 60 Zhang B, Najafi ML. Resveratrol inhibits skin squamous cell carcinoma proliferation, migration and invasion through up-regulating miR-126[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2020, 66(5): 142–147. DOI: [10.14715/cmb/2020.66.5.25](https://doi.org/10.14715/cmb/2020.66.5.25).
- 61 郝玉琴, 黄维星, 冯红霞, 等. 凋亡相关因子在 Res 抑制人皮肤鳞状细胞癌裸鼠移植瘤生长中的调节作用 [J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(6): 464–468. [Hao YQ, Huang WX, Feng HX, et al. The inhibition of resveratrol to human skin squamous cell carcinoma A431 xenografts in nude mice[J]. *National Medical Journal of China*, 2013, 93(6): 464–468.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.06.018](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.06.018).
- 62 Kim KH, Back JH, Zhu Y, et al. Resveratrol targets transforming growth factor- β 2 signaling to block UV-induced tumor progression[J]. *J Invest Dermatol*, 2011, 131(1): 195–202. DOI: [10.1038/jid.2010.250](https://doi.org/10.1038/jid.2010.250).
- 63 Liu J, Zheng R, Zhang Y, et al. The cross talk between cellular senescence and melanoma: from molecular pathogenesis to target therapies[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(9): 2640. DOI: [10.3390/cancers15092640](https://doi.org/10.3390/cancers15092640).
- 64 Craig S, Earnshaw CH, Virós A. Ultraviolet light and melanoma[J]. *J Pathol*, 2018, 244(5): 578–585. DOI: [10.1002/path.5039](https://doi.org/10.1002/path.5039).
- 65 Zhao H, Han L, Jian Y, et al. Resveratrol induces apoptosis in human melanoma cell through negatively regulating Erk/PKM2/Bcl-2 axis[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 8995–9006. DOI: [10.2147/OTT.S186247](https://doi.org/10.2147/OTT.S186247).
- 66 Yang S, Irani K, Heffron SE, et al. Alterations in the expression of the apurinic/aprimidinic endonuclease-1/redox factor-1 (APE/Ref-1) in human melanoma and identification of the therapeutic potential of resveratrol as an APE/Ref-1 inhibitor[J]. *Mol Cancer Ther*, 2005, 4(12): 1923–1935. DOI: [10.1158/1535-7163.MCT-05-0229](https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-05-0229).
- 67 孙正杨, 刘楠楠, 范学菲, 等. Res 通过 miR-512-3P/DUSP1 轴抑制葡萄膜黑色素瘤细胞的自噬并促进细胞凋亡 [J]. *中国药理学通报*, 2024, 40(2): 292–298. [Sun ZY, Liu NN, Fan XF, et al, Resveratrol inhibits autophagy and promotes apoptosis in uveal melanoma cells via miR-512-3P/DUSP1 axis[J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2024, 40(2): 292–298.] DOI: [34.1086.R.20240129.1111.030](https://doi.org/10.341086.R.20240129.1111.030).

- 68 张一楠. 白藜芦醇通过下调 miR-31 调节铁死亡治疗结肠癌的机制 [D]. 太原: 山西医科大学, 2022. DOI: [10.27288/d.cnki.gsxyu.2022.000631](https://doi.org/10.27288/d.cnki.gsxyu.2022.000631).
- 69 Wu F, Cui L. Resveratrol suppresses melanoma by inhibiting NF- κ B/miR-221 and inducing TFG expression[J]. Arch Dermatol Res, 2017, 309(10): 823–831. DOI: [10.1007/s00403-017-1784-6](https://doi.org/10.1007/s00403-017-1784-6).
- 70 余波, 刘伟, 胡敏琪, 等. 白皮杉醇抗恶性黑色素瘤的体内外实验研究 [J]. 华西口腔医学杂志, 2021, 39(4): 413–418. [Yu B, Liu W, Hu MQ, et, Effect of piceatannol against malignant melanoma *in vivo* and *in vitro*[J]. West China Journal of Stomatology, 2021, 39(4): 413–418.] DOI: [10.7518/hxkq.2021.04.006](https://doi.org/10.7518/hxkq.2021.04.006).
- 71 Eisenstein M. The skin microbiome[J]. Nature, 2020, 588(7838): S209. DOI: [10.1038/d41586-020-03523-7](https://doi.org/10.1038/d41586-020-03523-7).
- 72 Howard B, Bascom CC, Hu P, et al. Aging-associated changes in the adult human skin microbiome and the host factors that affect skin microbiome composition[J] J Invest Dermatol, 2022, 142(7): 1934–1946. e21. DOI: [10.1016/j.jid.2021.11.029](https://doi.org/10.1016/j.jid.2021.11.029).
- 73 Belkaid Y, Tamoutounour S. The influence of skin microorganisms on cutaneous immunity[J]. Nat Rev Immunol, 2016, 16(6): 353–366. DOI: [10.1038/nri.2016.48](https://doi.org/10.1038/nri.2016.48).
- 74 Oh S, Kim SH, Ko Y, et al. Effect of bacteriocin produced by *Lactococcus* sp. HY 449 on skin-inflammatory bacteria[J] Food Chem Toxicol, 2006, 44(8): 1184–1190. DOI: [10.1016/j.fct.2005.08.008](https://doi.org/10.1016/j.fct.2005.08.008).
- 75 Garlet A, Andre-Frei V, Del Bene N, et al. Facial skin microbiome composition and functional shift with aging[J]. Microorganisms, 2024, 12(5): 1021. DOI: [10.3390/microorganisms12051021](https://doi.org/10.3390/microorganisms12051021).
- 76 Zhang Z, Ran H, Hua Y, et al. Screening and evaluation of skin potential probiotic from high-altitude Tibetans to repair ultraviolet radiation damage[J]. Front Microbiol, 2023, 14: 1273902. DOI: [10.3389/fmicb.2023.1273902](https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1273902).
- 77 Chan MM. Antimicrobial effect of resveratrol on dermatophytes and bacterial pathogens of the skin[J] Biochem Pharmacol, 2002, 63(2): 99–104. DOI: [10.1016/s0006-2952\(01\)00886-3](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(01)00886-3).
- 78 Vestergaard M, Ingmer H. Antibacterial and antifungal properties of resveratrol[J]. Int J Antimicrob Agents, 2019, 53(6): 716–723. DOI: [10.1016/j.ijantimicag.2019.02.015](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.02.015).
- 79 Mattio LM, Catinella G, Dallavalle S, et al. Stilbenoids: a natural arsenal against bacterial pathogens[J] Antibiotics (Basel), 2020, 9(6): 336. DOI: [10.3390/antibiotics9060336](https://doi.org/10.3390/antibiotics9060336).

收稿日期: 2024 年 06 月 23 日 修回日期: 2024 年 08 月 16 日
本文编辑: 李 阳 钟巧妮