

羟基酪醇在制备、抗皮肤衰老方面的研究与应用进展

唐嘉, 张兴江, 孙丹丹, 刘睿颖, 黄庆*, 吴建新*

中国药科大学中药学院, 江苏 南京

收稿日期: 2026年2月28日; 录用日期: 2026年3月23日; 发布日期: 2026年3月31日

摘要

近年来, 羟基酪醇(hydroxytyrosol, HT)作为橄榄来源的天然酚类化合物, 凭借优异的抗衰老活性, 在化妆品活性成分研究领域备受关注, 成为开发高效、绿色抗衰产品的核心研究对象。基于国内外相关文献, 本文旨在具体综述HT的制备技术与皮肤抗衰医学研究的进展, 包括分析植物提取、化学合成及生物合成三大路径的技术优势与局限, 深入阐述HT通过调控氧化应激、抑制炎症反应及诱导细胞自噬等多维度发挥抗皮肤衰老的作用机制与市场应用现状。最后, 总结并指出现阶段研究仍然存在的问题, 并对该成分在皮肤健康领域的未来发展方向进行了展望, 旨在为该成分在皮肤医学研发领域的深度研究与产业化应用提供参考。

关键词

羟基酪醇, 理化性质, 制备, 抗皮肤衰老, 市场应用

Research and Application Progress of Hydroxytyrosol in Preparation and Anti-Aging of the Skin

Jia Tang, Xingjiang Zhang, Dandan Sun, Ruiying Liu, Qing Huang*, Jianxin Wu*

School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

Received: February 28, 2026; accepted: March 23, 2026; published: March 31, 2026

Abstract

In recent years, hydroxytyrosol (HT), a natural phenolic compound derived from olives, has attracted significant attention in the field of active cosmetic ingredients due to its excellent anti-aging

*通讯作者。

文章引用: 唐嘉, 张兴江, 孙丹丹, 刘睿颖, 黄庆, 吴建新. 羟基酪醇在制备、抗皮肤衰老方面的研究与应用进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 561-569. DOI: 10.12677/acm.2026.1641281

properties, becoming a key research focus for developing efficient and eco-friendly anti-aging products. Based on relevant domestic and international literature, this article aims to specifically review the preparation techniques and advancements in skin anti-aging medical research of HT, including a detailed analysis of the technical advantages and limitations of the three main approaches: plant extraction, chemical synthesis, and biosynthesis. It further elaborates on the multidimensional mechanisms by which HT exerts anti-skin aging effects, such as regulating oxidative stress, inhibiting inflammatory responses, and inducing cellular autophagy, as well as its current market applications. Finally, the article summarizes existing research challenges and provides insights into future development directions for this compound in the field of skin health, aiming to offer reference for in-depth research and industrial application of HT in dermatological medicine.

Keywords

Hydroxytyrosol, Physical and Chemical Properties, Preparation, Skin Anti-Aging, Market Application

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

HT 是一种天然存在于橄榄科植物中的多酚类活性物质,以其独特的儿茶酚结构为核心,展现出卓越的抗氧化、抗炎、抗血栓、抗动脉粥样硬化、调节血糖及促进神经再生等多重生物活性,因此在食品科学、药学研究及医学应用等多个领域备受关注,已成为当前天然产物开发的热点之一[1]。近年来,随着化妆品行业的快速发展与消费者对皮肤健康管理的日益重视,尤其在对活性成分作用机制认识不断深化的背景下,HT 在护肤领域的潜力逐步凸显。目前,国内已有 5 家企业成功完成 HT 作为化妆品新原料的备案,标志着其产业化应用进入新阶段。与此同时,HT 在皮肤抗衰老方面的功效逐渐被揭示,相关基础研究也日益增多。鉴于此,本文旨在系统梳理 HT 的主要制备方法与技术进展,重点阐述其在抗氧化、抗炎及调控细胞自噬三个维度的抗衰老作用机制与市场应用现状,同时客观分析当前研究与应用中仍存在的技术瓶颈与挑战,并对其在化妆品领域的未来发展趋势进行合理展望,以期 HT 在皮肤健康产品中的深度研发与创新应用提供系统的理论依据与实践参考。

2. HT 的基本属性

HT 的化学名称为 3,4-二羟基苯乙醇,如图所示(图 1),分子式为 $C_8H_{10}O_3$,相对分子量为 154.16,属于环烯醚萜类羟基芳族化合物[2],主要以酯类形式存在于橄榄叶和果实中[3]。在溶解性方面,HT 属于双亲性分子,兼具良好的水溶性和一定的脂溶性,易溶于水、甲醇、二甲基亚砜等极性溶剂,在水中的溶解度可达到 50 mg/mL [4],这种双亲性特征使其能够穿透皮肤角质层脂质双分子层,为经皮吸收提供了结构基础。在稳定性方面,HT 总体稳定性较差,对氧气、光照、金属离子、pH 值变化较为敏感,高纯度的 HT 本身是一种无色至黄色的油状物[5],但其邻苯二酚结构易被氧化生成醌类物质及其二聚体,导致其变红乃至加深[6],并丧失活性,而酚羟基呈现弱酸性,因此其在弱酸性环境中相对稳定。此外,HT 的热分解表观活化能较高约 100~120 kJ/mol,在水溶液或有氧环境中,高温会显著加速其氧化速率,而在氮气等惰性气氛中对热相对稳定,可在室温氮气氛围下贮存 4~5 年[7]。

HT 作为一种公认的强抗氧化剂,其抗氧化活性与结构优势密不可分。主要通过儿茶酚母核结构从三大途径实现: 1) 直接清除活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)。苯环上的两个邻位酚羟基可作为氢供

体,将单线态氧、超氧阴离子自由基等还原为稳定的三线态氧,降低氧化损伤的风险;2)螯合金属离子。两个邻位酚羟基能与 Fe^{2+} 、 Cu^{2+} 等金属离子形成稳定螯合物,抑制其通过反应催化活性氧生成,与直接清除自由基形成协同效应,提升抗氧化效果[8];3)阻断氧化链式反应。反应生成的酚氧自由基因苯环共轭效应稳定,可捕获脂质过氧化自由基等,阻断链式反应传递,抑制氧化损伤扩大[9]。

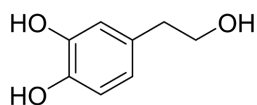


Figure 1. Structure of HT
图 1. HT 的结构

3. HT 的获取途径

HT 作为极具应用价值的天然活性成分,其高效制备是产业转化的关键。目前 HT 的获取途径主要包括植物提取、化学合成与生物合成三类。三者基于不同技术原理与工艺逻辑,在原料选择、生产工艺等方面各有特性,共同构成 HT 多元化制备体系,为其在多领域的应用提供了重要支撑。

3.1. 天然植物提取

植物提取是获取 HT 的重要途径之一。HT 作为一种天然活性物质,目前已用于提取的植物包括油橄榄、青果、女贞子、紫丁香等[10]-[13]。油橄榄是广泛研究的对象,然而对其不同部位的研究,发现橄榄叶的 HT 含量通常高于橄榄果,因此橄榄叶也成为 HT 的重要提取来源之一。田立鹏[14]采用回流提取法提取橄榄油发现,水提取物中 HT 含量最高约 20 mg/L,且随着乙醇体积分数增加,HT 含量反而下降。同样,郭晓强等[15]采用超声提取法对橄榄叶的研究也显示,以水为溶剂的提取效果 0.057 ± 0.004 mg/g 优于乙醇和甲醇体系。这说明水提法在 HT 的提取过程中具有成本低、操作简便等实用价值。针对油橄榄叶中另一主要成分橄榄苦苷的不稳定性,其可在高温、酸性或碱性条件下水解为 HT 的特点(见图 2)[16],王子怡[17]以盐酸水溶液为提取剂,通过响应面法优化提取工艺,最终确定在 79.5°C 、1.1 mol/L 盐酸、液料比 64.5:1 mL/g 的条件下,超声提取 120 min,使 HT 提取量显著提升至 28.35 ± 0.07 mg/g。后续采用乙酸乙酯萃取,并进一步经 DA-201 型大孔树脂进行富集纯化,HT 纯度由萃取后 18.69% 提升至 68%。近年来,随着橄榄油产业规模的扩大,其加工废弃物(如果渣、废水)也成为提取 HT 的廉价原料,资源的最大化利用使这些废弃物不仅有助于降低提取成本,也能减轻直接排放带来的环境毒性,实现经济与环保双重效益[18]。同时,低共熔溶剂绿色提取技术的发展也为 HT 提取提供了新方向[19]。刘月含等[20]首次采用超声波辅助低共熔溶剂提取油橄榄果渣中的 HT,在优化条件下提取率达到 19.76%。该方法利用氯化胆碱与苹果酸构成的低共熔溶剂,具有易于制备、价格低廉、绿色安全的特点,体现了现代提取技术向高效环保发展的趋势。总体来说,从植物提取或者水解转化的方法较为天然的制备手段,但该方法通常受限于产量低和提取效率低,且多数需要使用大量溶剂,废水的处理与回收也值得考虑。

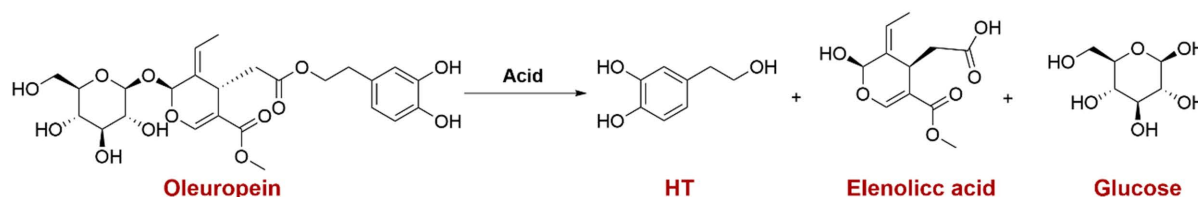


Figure 2. Acid hydrolysis of oleuropein to HT
图 2. 橄榄苦苷酸水解生成 HT

3.2. 化学合成

化学合成是通过键合、氧化、还原等化学反应生成目标成分，在一定程度上具有效率高、过程可控等优点[21]。在合成过程中，反应底物与条件的选择至关重要。目前 HT 的合成多以酪醇或 3,4-二羟基苯乙酸还原为主要途径，但两者均因原料成本较高而受到限制。为此，研究人员致力于寻找更经济的合成前体。研究发现，儿茶酚的结构与 HT 母核相近且廉价易得，具有成为替代原料的潜力。AD Kalampaliki 等[22]以儿茶酚为起始物，先经 POCl_3 酰化，再在三乙基硅烷与路易斯酸作用下还原羰基得到 HT 的氯化衍生物，最后通过微波辅助水解脱氯，高效转化为 HT，其产率 $> 92\%$ ，该方法路线较为简洁且产率较高，但其条件多数需在 100°C 下进行。Paolo Ziosi 等[23]也开发了一种以儿茶酚为底物的两步合成工艺(见图 3)：先在碱性水溶液中羟基化生成中间体，再于 80°C 水中在 Pd/C 催化作用下加氢还原得到 HT。该路线反应条件温和，数小时内即可完成，HT 产率可达 70%，且避免了传统合成中常见的卤素试剂或计量型还原废物，具有步骤简便、环境友好的优势。尽管化学合成法能获得高纯度 HT 并具备规模化潜力，但其弊端依旧较为显著，如某些工艺需在高温、强酸或重金属催化剂条件下进行，不仅能耗较高，也存在安全与环境污染隐患，同时有的步骤较为繁琐，难以直接应用于工业化生产，导致部分合成工艺尚停留在实验室阶段。因此，如何在保证合成效率的同时进一步提高产率、降低成本，仍是该领域亟待突破的关键问题。

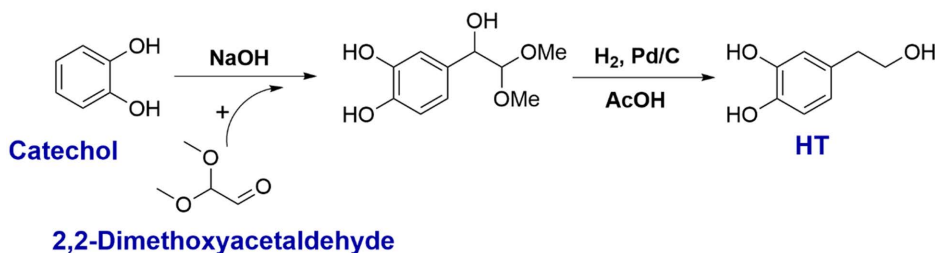


Figure 3. Two-step synthetic route from catechol to HT
图 3. 儿茶酚两步化学合成法制 HT

3.3. 生物合成

生物合成是利用酶或微生物细胞等生物催化剂在温和条件下合成目标产物的方法，具有温和、绿色、环保等优势。目前 HT 的生物合成研究主要集中在全细胞催化、静息细胞催化 and 体外酶催化等方向[24]。以全细胞催化为主的生物合成法，已能够在大肠杆菌、酿酒酵母等宿主中实现 HT 的从头合成。其核心合成途径以葡萄糖、甘油、蔗糖等为碳源，以莽草酸途径为基础路线，通过内源性埃里希途径或引入异源转氨酶/脱羧酶获得前体酪醇，最后借助酪氨酸酶、双组分核黄素依赖单加氧酶或细胞色素 P450 酶对酪醇进行 C2 位羟基化，从而生成 HT [25]。此外，尽管酿酒酵母可以通过内源埃里希途径合成酪醇，其羟基化酶活性较低。为此，Yingjie Liu 等[26]以酿酒酵母为宿主细胞，在该宿主中引入铜绿假单胞菌来源的高羟化酶活性 *paHD* 基因，使酪醇转化率达到 76%，HT 产量可达 308.65 mg/L ，为 HT 的微生物合成提供了高效路径。而另一种常用的体外酶催化法则是直接使用从细胞中提取、纯化的特定酶进行反应，能有效减少微生物自身代谢所产生的副产物，避免合成后常见的分离纯化难题。Zenaty 等[27]构建了双酶耦合体系(见图 4)，利用来自大芽孢杆菌的纯化酪氨酸酶催化酪醇转化为 HT，同时考虑到 HT 在合成过程中易被氧化为醌类副产物，借助从大肠杆菌提取得到的葡萄糖脱氢酶产生还原剂 NADH，从而抑制 HT 进一步的氧化。该协同策略下，HT 的转化率从单酶体系的 25% 提高至 99%，最高产量可达 7.68 g/L 。总体而言，HT 生物合成的效率与纯度主要受关键酶催化性能的限制，因此，优化酶源与催化体系是提升生

物合成效果的核心方向。

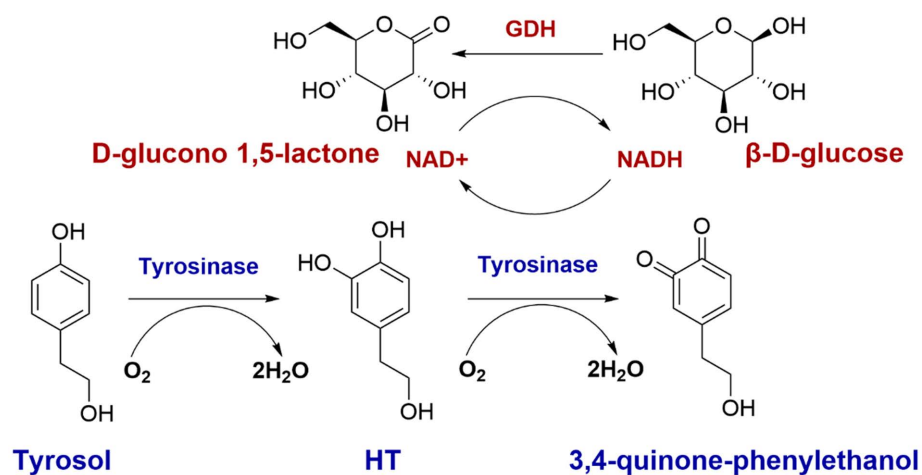


Figure 4. Bioconversion of tyrosol to HT

图 4. 酪醇生物合成 HT

总体而言，植物提取适合天然导向型产品，化学合成适配规模化生产需求，生物合成是未来实现绿色转型的核心发展关键，三者的协同优化与技术融合，将推动 HT 实现效率、成本与环保的平衡，助力其产业转化与广泛应用。

4. 抗皮肤衰老功效

皮肤衰老是内源性老化与外源性环境因素共同作用的结果(见图 5) [28]，可导致 DNA 损伤、胶原降解及弹性纤维断裂，最终表现为皱纹、松弛等表型[29]。然而，HT 作为一种多效性抗衰成分，通过强效抗氧化、抗炎及促进细胞自噬等多重途径，在皮肤衰老干预中展现出重要潜力。

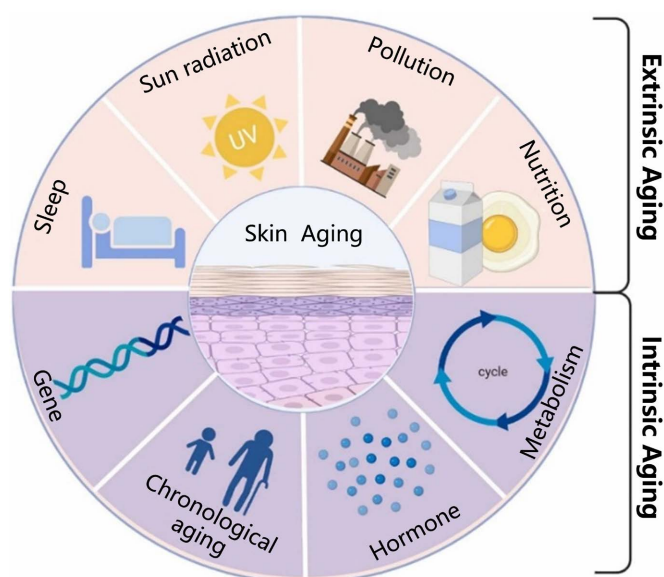


Figure 5. Factors related to skin aging [28]

图 5. 皮肤衰老相关因素[28]

4.1. 调控氧化应激

皮肤的氧化应激主要由细胞内 ROS 过量积累引起, 其能够破坏胶原蛋白并上调基质金属蛋白酶 (Matrix metalloproteinases, MMPs) 表达, 导致胶原蛋白、弹性蛋白、波形蛋白等细胞外基质降解, 进而引发皮肤松弛、皱纹形成等老化现象[30]。因此, 抑制或清除 ROS 活性对维持皮肤稳态和抗皮肤衰老至关重要。研究显示, HT 的抗氧化能力可达绿茶的十倍、辅酶 Q10 的两倍, 其自由基清除能力亦优于槲皮素与儿茶酚[31]。由于在日常生活中难以避免紫外线照射, 近年来, 皮肤光老化机制的研究备受关注。研究表明, 过度的紫外线辐射可诱导 ROS 大量生成, 进而激活 MMPs 的分泌[32]。而 HT 强大的抗氧化活性恰好为减轻光诱导的氧化损伤、维持细胞外基质稳态提供了重要的分子基础。Rosanna Avola 等[33]利用角质形成细胞和成纤维细胞构建体外皮肤模型, 先进行 HT 给药对模型预保护, 再使用紫外线照射近似模拟太阳辐射以构建体外光老化模型。结果表明, HT 能够显著降低紫外线辐射引起的 DNA 氧化损伤标志物 8-OHdG 水平, 同时抑制 MMP-1、MMP-12 等 MMPs 的过度表达与活化, 有效减少其对真皮层 I 型胶原蛋白和弹性纤维的降解。因此, HT 通过调控氧化应激与基质降解的关键通路, 保护角质形成细胞和成纤维细胞, 从而有效预防皮肤光老化。

4.2. 抑制炎症反应

慢性低度炎症, 即“炎症性衰老”, 已被确认为驱动全身及皮肤衰老的核心病理生理机制, 其主要由细胞内 ROS 等上游信号激活, 进而启动促炎因子释放、炎症通路激活等下游反应。在皮肤层面, 持续的炎症微环境可通过激活炎症小体等关键信号通路, 导致胶原蛋白降解、细胞外基质破坏及皮肤屏障功能损伤, 最终加速皱纹形成、皮肤松弛, 并降低皮肤的修复能力[34]。而 HT 在此过程中展现出多层次的抗炎活性。Antonella Smeriglio 等[35]在体外重建人表皮模型的研究中证实, 含 HT 的配方不仅具有良好的透皮吸收性能, 更能显著抑制促炎细胞因子 IL-1 α 和 IL-8 的释放, 其抗炎效力甚至超过临床上常用抗炎药物地塞米松, 有效缓解了特应性皮炎的皮肤屏障损伤与炎症状态, 凸显了其在表皮层面的直接抗炎与修复潜力。进一步从细胞衰老的深层机制出发, Meng Liu 等[36]分别使用 HaCaT 细胞模型和小鼠银屑病模型, 证实 HT 能够通过调控细胞中的 ERK 和 NF- κ B 信号通路, 降低促炎药物诱导后皮肤细胞中的 p65 和 ERK 磷酸化水平, 并下调 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-17 A、IL-22 等多种促炎因子的表达, 从而有效缓解银屑病炎症反应。J Wang 等[37]以 UVB 照射构建皮肤光老化模型, 探究了橄榄叶来源的 HT、橄榄苦苷和毛蕊花糖苷混合物抗 UVB 诱导皮肤光老化的作用及机制。结果显示, 该混合物优势显著, 能有效提升 UVB 照射后人真皮成纤维细胞和角质形成细胞活力, 抑制细胞凋亡与衰老, 减少 ROS 生成及 DNA 氧化损伤; 其核心机制为抑制 MAPK/NF- κ B 通路, 下调 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等促炎因子及 MMPs 表达, 同时上调 Nrf2 抗氧化通路及胶原蛋白的合成。因此, HT 通过有效抑制炎症介质释放、调控核心炎症通路, 形成了多通路协同的抗炎抗衰老网络。这为其通过遏制“炎性衰老”来延缓皮肤衰老进程提供了有力依据, 并奠定了其在功能性护肤品及皮肤健康干预领域的重要应用价值。

4.3. 诱导细胞自噬

HT 在抗皮肤衰老方面的作用机制不仅限于其直接的抗氧化与抗炎作用, 更涉及对细胞自噬这一关键细胞稳态调节过程的调控。细胞自噬是细胞通过降解并清除 ROS 引发的氧化产物及炎症相关蛋白, 从而协同发挥抗炎和抗氧化作用、维持内环境稳态的重要过程。因此, 通过增强皮肤细胞在衰老过程中的自我修复与稳态维持能力, 或提升自噬在衰老细胞中的清除能力, 能够有效实现延缓细胞和组织功能衰退[38]。通常情况下, 皮肤附属物毛囊会正常衰老并脱落, 但在氧化还原失衡的情况下, 会出现异常脱发甚至斑秃现象。为解决这一问题, Chen 等[39]研究发现, HT 可提供大鼠真皮乳头细胞在 ROS 条件下的自

噬水平, 显著上调自噬标志物 LC3-II 的表达并促进自噬小体形成, 减轻 ROS 诱导的细胞损伤, 抑制了 IL-6、TNF- α 等炎症因子的释放, 同时促进与组织修复及毛囊生长相关的因子表达。此外, 研究者还通过使用自噬抑制剂氯喹进行反向验证, 证实了 HT 的保护效应依赖于自噬通路的激活。因此, 以 HT 为代表的外源性自噬诱导剂, 为通过自噬调控来实现抗皮肤衰老提供了重要的研究思路和潜在应用前景。

综上所述, HT 的抗衰机制以抗氧化为基础、以抗炎为关键支撑, 并佐以细胞自噬协同调控, 三者在维持皮肤健康、延缓皮肤衰老的过程中具有高度协同性, 相互关联、互为支撑, 共同构成 HT 多维度抗皮肤衰老的理论基础。

5. HT 的应用现状

在全球健康市场迅猛发展的背景下, HT 凭借其“多通路协同抗衰”的机制, 不仅为其延缓衰老提供了科学基础, 也驱动了其在皮肤或机体健康干预领域的商业化进程。据 FMI 报告显示, 2024 年全球 HT 市场规模为 7.512 亿美元, 预计 2035 年将增至 15 亿美元; 在中国市场, 2023 年规模约为 15 亿元, 预计 2030 年将突破 50 亿元, 市场增长潜力显著。

从国际市场来看, HT 在欧美等成熟市场已实现多元化布局。在化妆品领域, HT 作为核心抗氧化成分融入高端抗衰产品, 德国 Oliveda 公司推出专研 HT 系列眼霜与面部精华产品, 主打抗衰功效; 在食品与医药领域, 欧盟于 2017 年将其列入新型食品目录, 但 HT 仍然多以橄榄叶提取物形式应用, 美国 YIYAK 品牌推出由内而外的抗氧化、维系皮肤与机体健康的橄榄提取物 HT 胶囊, 德国 ratiopharm 则以橄榄叶提取物为原料制成片剂, 用于辅助治疗轻度高血压, 扩增其在医药中的应用价值。相比之下, 国内 HT 应用尚处于早期阶段。在化妆品领域, 目前已有 5 款原料完成了新原料备案, 为产品合规开发奠定基础, 且依托专利技术研究的敏感肌抗衰面霜[40]、以增强抗衰为目的的 HT 修饰纳米纤维微针透皮贴片[41]等创新产品已涌现; 在食品领域, HT 于 2024 年 7 月获批准作为食品添加剂使用, 为口服美容与健康食品的开发开辟了新路径。然而, 在药品领域方面, 国内研发仍集中于临床前或早期临床研究阶段, 尚未有相关药品获批上市。总之, HT 在国内市场发展空间广阔、潜力巨大, 未来还有望进一步推动抗皮肤衰老产品向更高效、更精准、更贴合市场需求的方向升级, 催生更多创新产品与应用场景。

6. 总结与展望

HT 作为一种重要的酚类活性成分, 制备方式多样, 凭借突出的抗氧化、抗炎及调节细胞自噬等多重机制, 在皮肤抗衰方面效果显著, 应用前景广阔。然而, 当前研究仍存在以下瓶颈: 1) 制备方法有待优化。植物提取效率与产量偏低, 化学合成条件苛刻, 生物合成路径尚需完善; 2) 稳定性较差。尽管通过酯化、酰基化、硫酸化或共晶构建等手段修饰结构以提升 HT 的稳定性, 但部分衍生物在稳定性改善的同时活性下降, 制约其实际应用[42] [43]; 3) 功效评价方式存在局限。现有评价主要依赖细胞或动物模型, 与人体皮肤复杂结构和真实环境差异较大, 难以客观反映其在人体皮肤中的实际效用; 4) 应用场景较为单一。除皮肤抗衰外, 目前 HT 在抗皮肤痤疮领域虽有一定实验室研究[44], 但已有的相关文献与系统性研究仍较为匮乏。

为促进 HT 的高效应用, 未来研究可从以下方向展开: 1) 发展绿色高效的制备工艺。在提升得率的同时控制成本, 实现效益平衡; 2) 设计智能递送系统。通过脂质体、纳米乳、微囊等包裹技术, 增强 HT 的稳定性与维持功效, 并提升透皮能力与缓释性能; 3) 建立多维评价体系。结合体外 3D 皮肤模型, 可搭配微流控及生物传感技术模拟人体皮肤环境, 并补充志愿者临床验证, 形成体内外完整证据链, 为 HT 的市场应用提供可靠支撑; 4) 拓展皮肤领域相关研究。探索 HT 在美白、保湿等方面的功效, 或通过成分协同开发更多应用场景。

技术的突破、评价体系的完善以及应用的深入拓展,必将助力 HT 在国内化妆品、食品及医药领域的发展,填补国内相关市场的缺口,将推动国内抗皮肤健康产业的升级,为全球抗皮肤健康领域贡献出具有中国特色的产业力量。

参考文献

- [1] Bertelli, M., Kiani, A.K., Paolacci, S., Manara, E., Kurti, D., Dhuli, K., *et al.* (2020) Hydroxytyrosol: A Natural Compound with Promising Pharmacological Activities. *Journal of Biotechnology*, **309**, 29-33. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2019.12.016>
- [2] 李春燕. 油橄榄叶中羟基酪醇的提取及橄榄酒的研制[D]: [硕士学位论文]. 成都: 西华大学, 2014.
- [3] 罗成, 陈明智, 李艳. 羟基酪醇的药理作用研究进展[J]. 中国药学杂志, 2019, 54(20): 1642-1646.
- [4] 张燕琴, 曹健. 新型天然活性物质羟基酪醇的研究进展[J]. 成都医学院学报, 2016, 11(2): 270-272.
- [5] 臧皓, 张露云, 徐倩, 等. 羟基酪醇药理作用研究的新进展[J]. 人参研究, 2021, 33(1): 54-59.
- [6] Wong, Y.L., Boulos, S. and Nyström, L. (2025) The Olive Biophenol Hydroxytyrosol in Neutral Aqueous Solutions—A UPLC-MS/MS Investigation of Its Stability and Oxidative Color Formation. *Frontiers in Nutrition*, **12**, Article 1532087. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1532087>
- [7] 原姣姣, 叶建中, 王成章, 等. 羟基酪醇的热稳定性和分解动力学研究[J]. 林产化学与工业, 2016, 36(6): 87-92.
- [8] 杨子琪, 龙建纲, 刘健康. 羟基酪醇的生物学活性及其代谢特征[J]. 中国药理学通报, 2016, 32(9): 1189-1193.
- [9] Karković Marković, A., Torić, J., Barbarić, M. and Jakobušić Brala, C. (2019) Hydroxytyrosol, Tyrosol and Derivatives and Their Potential Effects on Human Health. *Molecules*, **24**, Article 2001. <https://doi.org/10.3390/molecules24102001>
- [10] 徐保鑫, 李转梅, 张学兰, 等. 女贞子中橄榄苦苷与羟基酪醇在大鼠血浆中的药动学差异[J]. 中成药, 2017, 39(7): 1387-1390.
- [11] 鞠星可. 中药青果中羟基酪醇的提取、衍生化及活性研究[D]: [硕士学位论文]. 西安: 陕西科技大学, 2021.
- [12] 张邦全, 胡静. 油橄榄提取物的应用探讨[J]. 口腔护理用品工业, 2018, 28(2): 16-20.
- [13] 刘香萍. 紫丁香主要活性成分制备及抗氧化应激活性评价[D]: [博士学位论文]. 哈尔滨: 东北林业大学, 2013.
- [14] 田立鹏. 油橄榄叶提取物的制备及生物活性研究[D]: [硕士学位论文]. 兰州: 甘肃农业大学, 2022.
- [15] 郭晓强, 曹敏, 梁立, 等. 油橄榄叶水提物的有效成分与抗氧化活性研究[J]. 食品研究与开发, 2019, 40(10): 26-31.
- [16] Borjan, D., Leitgeb, M., Knez, Ž. and Hrnčić, M.K. (2020) Microbiological and Antioxidant Activity of Phenolic Compounds in Olive Leaf Extract. *Molecules*, **25**, Article 5946. <https://doi.org/10.3390/molecules25245946>
- [17] 王玉洁. 油橄榄叶中羟基酪醇的制备及其抗氧化活性研究[D]: [硕士学位论文]. 雅安: 四川农业大学, 2020.
- [18] Britton, J., Davis, R. and O'Connor, K.E. (2019) Chemical, Physical and Biotechnological Approaches to the Production of the Potent Antioxidant Hydroxytyrosol. *Applied Microbiology and Biotechnology*, **103**, 5957-5974. <https://doi.org/10.1007/s00253-019-09914-9>
- [19] Gao, Y., Fan, M., Cheng, X., Liu, X., Yang, H., Ma, W., *et al.* (2024) Deep Eutectic Solvent: Synthesis, Classification, Properties and Application in Macromolecular Substances. *International Journal of Biological Macromolecules*, **278**, Article ID: 134593. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.134593>
- [20] 刘月含, 吕明俊, 姜晓坤. 超声辅助低共熔溶剂提取油橄榄果渣中羟基酪醇的工艺优化研究[J]. 东北农业科学, 2024, 49(2): 102-107.
- [21] Wang, E., Jiang, Y. and Zhao, C. (2024) Hydroxytyrosol Isolation, Comparison of Synthetic Routes and Potential Biological Activities. *Food Science & Nutrition*, **12**, 6899-6912. <https://doi.org/10.1002/fsn3.4349>
- [22] Kalampaliki, A.D., Giannouli, V., Skaltsounis, A. and Kostakis, I.K. (2019) A Three-Step, Gram-Scale Synthesis of Hydroxytyrosol, Hydroxytyrosol Acetate, and 3,4-Dihydroxyphenylglycol. *Molecules*, **24**, Article 3239. <https://doi.org/10.3390/molecules24183239>
- [23] Ziosi, P., Paolucci, C., Santarelli, F., Tabanelli, T., Passeri, S., Cavani, F., *et al.* (2018) A Two-Step Process for the Synthesis of Hydroxytyrosol. *ChemSusChem*, **11**, 2202-2210. <https://doi.org/10.1002/cssc.201800684>
- [24] 刘英梅, 郭新艳, 张秀华, 等. 响应面法优化羟化酶催化酪醇合成羟基酪醇工艺[J]. 化学与生物工程, 2024, 41(7): 44-49, 55.
- [25] 汪鑫, 孙涛, 孙美莉, 等. 生物合成功能性食品原料羟基酪醇的研究进展[J]. 生物技术通报, 2025, 41(11): 35-46.

- [26] Liu, Y., Liu, H., Hu, H., Ng, K.R., Yang, R. and Lyu, X. (2022) *de Novo* Production of Hydroxytyrosol by Metabolic Engineering of *saccharomyces Cerevisiae*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **70**, 7490-7499. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.2c02137>
- [27] Deri-Zenaty, B., Bachar, S., Rebroš, M. and Fishman, A. (2020) A Coupled Enzymatic Reaction of Tyrosinase and Glucose Dehydrogenase for the Production of Hydroxytyrosol. *Applied Microbiology and Biotechnology*, **104**, 4945-4955. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10594-z>
- [28] Zhang, C., Gao, X., Li, M., Yu, X., Huang, F., Wang, Y., *et al.* (2023) The Role of Mitochondrial Quality Surveillance in Skin Aging: Focus on Mitochondrial Dynamics, Biogenesis and Mitophagy. *Ageing Research Reviews*, **87**, Article ID: 101917. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.101917>
- [29] Böhm, M., Stegemann, A., Paus, R., Kleszczyński, K., Maity, P., Wlaschek, M., *et al.* (2025) Endocrine Controls of Skin Aging. *Endocrine Reviews*, **46**, 349-375. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnae034>
- [30] 吕永博, 曲召辉, 宋阳, 等. 皮肤氧化损伤途径及皮肤抗氧化屏障系统[J]. 香料香精化妆品, 2025(5): 23-30.
- [31] Bovicelli, P. (2007) Radical-Scavenging Polyphenols: New Strategies for Their Synthesis. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **59**, 1703-1710. <https://doi.org/10.1211/jpp.59.12.0013>
- [32] Fitsiou, E., Pulido, T., Campisi, J., Alimirah, F. and Demaria, M. (2021) Cellular Senescence and the Senescence-Associated Secretory Phenotype as Drivers of Skin Photoaging. *Journal of Investigative Dermatology*, **141**, 1119-1126. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.09.031>
- [33] Avola, R., Graziano, A.C.E., Pannuzzo, G., Bonina, F. and Cardile, V. (2018) Hydroxytyrosol from Olive Fruits Prevents Blue-Light-Induced Damage in Human Keratinocytes and Fibroblasts. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 9065-9076. <https://doi.org/10.1002/jcp.27584>
- [34] 戴韵佳, 张建中, 邓丹琪, 曹文婷. 炎症与皮肤衰老: 机制、干预与未来展望[J]. 中国皮肤性病杂志, 2026, 40(3): 237-243.
- [35] Smeriglio, A., Denaro, M., Mastracci, L., Grillo, F., Cornara, L., Shirooie, S., *et al.* (2019) Safety and Efficacy of Hydroxytyrosol-Based Formulation on Skin Inflammation: In Vitro Evaluation on Reconstructed Human Epidermis Model. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, **27**, 283-293. <https://doi.org/10.1007/s40199-019-00274-3>
- [36] Liu, M., Fan, R., Chen, L., Zhang, D. and Chen, C. (2025) Hydroxytyrosol Ameliorates Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Dermatitis by Modulating ERK and NF- κ B Signaling Pathways in Mice. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 30125. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-16198-9>
- [37] Wang, J., Yuan, M., Li, Q., Shen, C., Zhang, X., Zhu, C., *et al.* (2025) Combined Protection against UVB-Induced Photoaging by Oleuropein, Hydroxytyrosol, and Verbascoside through Modulation of Inflammation, Oxidative Stress, and Collagen Homeostasis. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 41008. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-24845-4>
- [38] Eckhart, L., Tschachler, E. and Gruber, F. (2019) Autophagic Control of Skin Aging. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **7**, Article 143. <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00143>
- [39] Chen, Q., Sun, T., Wang, J., Jia, J., Yi, Y., Chen, Y., *et al.* (2019) Hydroxytyrosol Prevents Dermal Papilla Cells Inflammation under Oxidative Stress by Inducing Autophagy. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, **33**, e22377. <https://doi.org/10.1002/jbt.22377>
- [40] 广州腾麟生物科技有限公司. 一种敏感肌适用的抗衰老面霜及其制备方法[P]. 中国专利, CN121059456A. 2025-12-05.
- [41] 北京青颜博识健康管理有限公司, 北京大学. 一种可溶性纳米纤维微针透皮贴片、其制备方法及应用[P]. 中国专利, CN121287590A. 2026-01-09.
- [42] 江宇航. 共晶技术改善羟基酪醇的物理性状及稳定性[D]: [硕士学位论文]. 上海: 中国科学院上海药物研究所, 2021.
- [43] Martins, B.T., Faria, N.A., Macedo, A.C., Miragaia, M., Serra, A.T., Bronze, M.R., *et al.* (2024) Exploring the Biological Potential of Hydroxytyrosol and Derivatives: Synthetic Strategies and Evaluation of Antiproliferative, Antioxidant, and Antimicrobial Activities. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **72**, 26699-26710. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.4c06179>
- [44] Zhang, X., Wang, P., Hu, Y., Ke, H., Wang, R., Zhang, X., *et al.* (2024) The Impact of Cistanche on the Therapeutic Potential of Acne after Fermentation with *Beauveria bassiana*. *Food Science and Human Wellness*. <https://doi.org/10.26599/fshw.2024.9250393>