

网络药理学视角下多酚抑制黑色素生成的作用机制研究进展

肖永睿, 穆斯塔帕·木合塔尔江, 杨一帆, 再吐娜·阿塔吾拉, 肖筱思, 刘嘉曼*

新疆第二医学院基础医学院, 新疆 克拉玛依

收稿日期: 2026年5月27日; 录用日期: 2026年6月21日; 发布日期: 2026年6月29日

摘要

黑色素生成失调是导致皮肤色素沉着性疾病的主要原因, 寻找安全有效的天然黑色素生成抑制剂已成为研究热点。多酚类化合物作为植物来源的天然活性成分, 在抑制黑色素生成方面展现出显著潜力。网络药理学作为一种从整体角度揭示药物多成分、多靶点、多通路协同作用机制的研究方法, 为阐释多酚干预黑色素生成的复杂机制提供了新的视角。本文在系统梳理黑色素生成调控机制的基础上, 综述了网络药理学在多种多酚类化合物(黄酮类、芪类、鞣花酸类、儿茶素类等)抑制黑色素生成研究中的应用进展, 重点分析了多酚干预黑色素生成的核心靶点与关键信号通路, 并总结了“网络药理学预测 + 实验验证”的研究模式, 以期多酚类天然黑色素生成抑制剂的研究与开发提供参考。

关键词

多酚, 黑色素生成, 网络药理学, 酪氨酸酶, MITF

Research Progress on the Mechanism of Polyphenols in Inhibiting Melanogenesis: A Network Pharmacology Perspective

Yongrui Xiao, Musitapa·Muheta'erjiang, Yifan Yang, Zaituna·Atawula, Xiaosi Xiao, Jiaman Liu*

School of Basic Medical Sciences, Xinjiang Second Medical College, Karamay Xinjiang

Received: May 27, 2026; accepted: June 21, 2026; published: June 29, 2026

*通讯作者。

文章引用: 肖永睿, 穆斯塔帕·木合塔尔江, 杨一帆, 再吐娜·阿塔吾拉, 肖筱思, 刘嘉曼. 网络药理学视角下多酚抑制黑色素生成的作用机制研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(6): 2311-2319. DOI: 10.12677/acm.2026.1662453

Abstract

Dysregulation of melanin production is the main cause of skin pigmentation disorders. Consequently, the discovery of safe and effective natural melanogenesis inhibitors has emerged as a prominent research focus. As naturally active ingredients derived from plants, polyphenolic compounds demonstrate remarkable potential in inhibiting melanogenesis. Network pharmacology, a research method that reveals the synergistic mechanism of multi-component, multi-target and multi-pathway of drugs from an overall perspective, provides new insights into the complex mechanism of polyphenols in intervening melanin production. Based on a systematic review of the regulatory mechanism of melanin production, this article summarizes the application progress of network pharmacology in the study of melanin production inhibition by various polyphenolic compounds (flavonoids, stilbenes, ellagic acid, catechins, etc.). Specifically, it focuses on analyzing the core targets and key signaling pathways of polyphenols in interfering with melanin production, and summarizes the research model of “network pharmacology prediction coupled with experimental verification”, with the aim of providing a reference for the research and development of natural polyphenolic melanin production inhibitors.

Keywords

Polyphenols, Melanogenesis, Network Pharmacology, Tyrosinase, MITF

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. 引言

黑色素是存在于皮肤、毛发和眼睛中的重要生物色素，主要由黑素细胞中的黑素小体合成，其主要功能是吸收紫外线以保护机体免受光损伤。然而，黑色素的异常过度生成会导致雀斑、黄褐斑、老年斑甚至恶性黑色素瘤等多种色素沉着性疾病，严重影响患者的外貌美观和生活质量[1]。酪氨酸酶(tyrosinase, TYR)是黑色素合成过程中的关键限速酶，其表达与活性受到小眼畸形相关转录因子(microphthalmia-associated transcription factor, MITF)的精密调控[2]。目前临床上使用的一些合成类黑色素生成抑制剂虽有明确疗效，但存在细胞毒性、皮肤刺激及潜在致癌风险等副作用，因此，开发安全、高效的天然黑色素生成抑制剂已成为皮肤科学与药学研究的重要方向[3]。

多酚类化合物是一类广泛存在于植物界的次级代谢产物，包括黄酮类(如黄酮、异黄酮、黄酮醇、花青素等)、芪类(如白藜芦醇及其衍生物)、鞣花酸类、儿茶素类和酚酸类等。大量研究证实，多酚类化合物具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤、光保护等多种生物学活性，近年来其在抑制黑色素生成方面的作用日益受到关注[4]-[6]。然而，传统药理学研究往往聚焦于单一成分对单一靶点的作用，难以全面阐释多酚类化合物多靶点、多通路协同抑制黑色素生成的整体机制。

网络药理学的兴起为破解上述难题提供了全新思路。基于“药物-成分-靶点-疾病”相互作用的网络分析，网络药理学可在系统层面揭示中药复方或天然产物中多成分协同作用的分子网络，为天然产物抑制黑色素生成的研究提供了从“单靶单向”到“多靶网络”的方法论跃迁[7]。本文将基于黑色素生成调控机制为基础，综述近年来网络药理学在多酚类化合物抑制黑色素生成研究中的应用进展，并总结以“网络药理学预测 + 实验验证”为核心的研究范式，以期天然黑色素生成抑制剂的开发提供理论参考。

与方法借鉴。

2. 黑色素生成的分子调控机制概述

黑色素的生物合成是一个受多层次调控的复杂过程，主要发生在黑素细胞特有的细胞器——黑素小体中。TYR 是整个合成通路的限速酶，催化酪氨酸羟化为左旋多巴(L-DOPA)，进而将其氧化为多巴醌(Dopaquinone)，后者经非酶促或酶促反应进一步生成真黑色素或褐黑色素。除 TYR 外，酪氨酸酶相关蛋白 1 (TYRP1)和酪氨酸酶相关蛋白 2 (TYRP2)，即多巴色素异构酶也参与了黑色素的合成与转化过程[8]。

在转录调控层面，MITF 是黑色素生成的核心转录因子，负责激活 TYR、TYRP1 和 DCT2 等黑色素合成相关基因的转录[9]。MITF 的表达与活性受到多种上游信号通路的调控，主要包括 cAMP/PKA/CREB 通路、MAPK/ERK 信号级联和 PI3K/Akt 信号通路等，构成了一个复杂而精密的信号调控网络[10]。 α -黑素细胞刺激激素(α -MSH)与黑皮质素 1 受体(MC1R)结合后，激活腺苷酸环化酶，引发 cAMP/PKA/CREB 信号通路的级联反应，最终促进 MITF 的表达[11]。与此同时，MAPK/ERK 信号通路可通过磷酸化 MITF 影响其转录活性，提供一种“开启/关闭”式的精细调控机制[12]。PI3K/Akt 通路则在黑素细胞的增殖、存活及黑色素合成中发挥重要的双向调控作用[9]。此外，多种细胞因子(如内皮素-1)、炎症介质和氧化应激因子也可通过上述通路影响黑色素的生成[13]。

鉴于黑色素生成调控网络的复杂性，单一靶点的干预策略往往难以达到理想的抑制效果，而多靶点、多通路的协同干预策略则显示出更强的优势，这恰好与多酚类化合物多活性、多靶点的作用特征相契合。

3. 多酚类化合物抑制黑色素生成的研究概况

多酚类化合物在植物界中分布广泛，根据其化学结构的差异，主要可分为黄酮类、芪类、酚酸类、单宁类等亚类[14]。近年来，越来越多的研究表明，上述各类多酚化合物均能通过多种机制有效抑制黑色素的生成。

3.1. 黄酮类化合物

黄酮类化合物是研究最为广泛的一类多酚黑色素生成抑制剂[15]。山奈酚可通过调控氧化应激、铁死亡和黑色素代谢等过程作用于黑色素细胞，并能下调铁死亡通路蛋白 GPX4 的表达[16]。槲皮素、杨梅素等常见黄酮类化合物也被证实能够显著抑制 TYR 活性，减少 B16F10 黑色素瘤细胞中黑色素的含量[17]。此外，二氢杨梅素已被证实通过调节 α -MSH/MITF 通路抑制 B16F10 黑色素瘤细胞的黑色素生成[17]。

3.2. 儿茶素类化合物

儿茶素类化合物属于黄酮类中的黄烷醇亚类，以绿茶中含量丰富的表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)为代表。EGCG 等儿茶素类成分能够显著抑制 B16F10 黑色素瘤细胞中黑色素的生成，其作用机制涉及下调 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的活性[18]。EGCG 还可通过诱导硫氧还蛋白还原酶 1、超氧化物歧化酶、过氧化氢酶等抗氧化酶的表达，保护黑素细胞免受氧化损伤[19]。

3.3. 芪类化合物

芪类化合物以白藜芦醇为代表。研究表明，白藜芦醇作为一种非肽类内皮素拮抗剂，可通过 TYR、TRP-1、MAPK、PKC、PKA 和 KIT 六条信号通路拮抗内皮素-1 诱导的黑色素生成，从而发挥美白祛斑作用[20][21]。其中，MAPK/ERK 通路的调控是其抑制黑色素生成的核心机制之一[22]。

3.4. 其他多酚化合物

鞣花酸作为一种天然多酚化合物，已在皮肤科被公认为安全有效的淡斑美白成分。研究表明，鞣花

酸能够下调黑素细胞中 TYR 活性, 同时还能抑制黑素向角质形成细胞的传递, 展现出从抑制黑素合成到阻断黑素转运的双重作用[23]。

上述研究表明, 多酚类化合物抑制黑色素生成的作用机制具有多样性与复杂性, 不同种类多酚的作用靶点和信号通路存在差异与交叉, 这为利用网络药理学从系统层面揭示多酚类化合物整体作用机制提供了科学基础。

4. 网络药理学在多酚抑制黑色素生成中的应用

4.1. 网络药理学研究方法流程概述

网络药理学在天然产物抑制黑色素生成机制研究中的应用遵循较为成熟的研究范式, 其基本流程主要包括以下步骤: ① 多酚活性成分及其作用靶点的获取——通过 TCMSP、PubChem、BATMAN 等数据库结合文献检索收集活性成分信息, 利用 SwissTargetPrediction、TargetNet、STITCH 等工具预测各成分的候选靶点; ② 黑色素生成相关疾病靶点的获取——以“melanogenesis”“hyperpigmentation”等关键词在 GeneCards、OMIM、TTD 及 DisGeNET 等数据库中检索黑色素生成相关的人类基因; ③ 共同靶点筛选——利用 Venny 工具将成分靶点与疾病靶点进行比较, 获得两者交集, 这些靶点被认为是多酚干预黑色素生成的潜在作用靶点; ④ 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建——通过 STRING 数据库构建 PPI 网络, 利用 Cytoscape 软件进行拓扑学分析, 筛选出度值、介数中心性和接近中心性排名靠前的核心靶点; ⑤ GO 功能注释与 KEGG 通路富集分析——借助 Metascape、DAVID 等平台进行 GO 分类和 KEGG 通路富集分析, 并利用微生信等工具进行可视化呈现; ⑥ “成分-靶点-通路”网络整合——通过 Cytoscape 构建多成分、多靶点、多通路的多维网络, 系统揭示多酚的协同作用机制; ⑦ 分子对接验证——选取核心靶点与活性成分进行分子对接模拟并计算结合能, 验证成分与靶点的直接互作可能性。

4.2. 多酚干预黑色素生成的核心靶点与通路复杂性

随着网络药理学在多酚抑制黑色素生成研究中的广泛应用, 一系列共有核心靶点在不同研究中反复出现, 初步揭示了多酚类化合物干预黑色素生成的共性作用规律。通过对多个研究案例的交集靶点进行综合比较, Akt1、p53、STAT3、EGFR、TNF、IL-6、ESR1、MAPK3、SRC、HIF1A 等靶点在不同来源的多酚类成分中均显示出较高的节点度值, 提示这些靶基因可能在多酚调控黑色素生成的分子网络中处于核心枢纽地位[24] [25]。

从多酚来源与靶点关联的角度分析, 不同多酚所涉及的核心靶点既有共性也存在差异。例如, 葡萄籽单宁中的儿茶素、儿茶素倍酰脂, 表儿茶素、表儿茶素倍酰脂 4 个活性成分通过 SwissTargetPrediction 和 TargetNet 数据库共获得 173 个潜在靶点, 与黑色素生成相关靶点取交集后获得 82 个共同靶点(图 1)。进一步 PPI 网络拓扑分析显示, Akt1、EGFR 和 TP53 是该网络中连接最广泛、信息流通最关键的枢纽节点(图 2)。这一结果表明, 多酚化合物往往不依赖于单一靶点发挥作用, 而是通过同时调控多个核心靶点的基础上形成更为广布的多节点协同网络。

值得注意的是, 上述核心靶点并非孤立发挥作用, 而是汇聚于一个共同的核心调控因子——MITF [26]。MITF 位于复杂的信号整合网络中心, 其功能具有双重性: 一方面转录激活 TYR、TYRP1、TYRP2 等黑色素合成酶基因, 直接驱动黑色素生成; 另一方面调控细胞存活程序与细胞周期进程[26]。这种双重功能意味着, 任何通过上游靶点影响 MITF 的信号, 都会同时改变黑色素细胞的代谢状态与生存状态, 从而产生复杂的生理效应。

在众多调控路径中, MAPK/ERK 与 PI3K/AKT 是研究最为深入的两条信号通路, 但其在 MITF 调控中的作用并非简单的“激活-抑制”二元关系。以羊栖菜多酚提取物为例, 在 α -MSH 刺激的 B16F10 黑

色素瘤细胞中,该提取物同时抑制 PI3K/AKT 和 MAPK/ERK 两条通路的磷酸化激活,从而下调 MITF 蛋白表达,进而抑制 TYR、TYRP1 及 TYRP2 的表达,最终减少黑色素生成。其分子机制具体表现为: ERK 磷酸化水平降低导致 MITF-Ser73 位点去磷酸化,促进其经泛素-蛋白酶体途径降解;同时 AKT 磷酸化受抑使 GSK-3 β Ser9 位点去磷酸化而恢复激酶活性,一方面通过促进 β -catenin 降解削弱 MITF 的转录激活功能,另一方面直接磷酸化 MITF Ser298 位点以降低其 DNA 结合活性。两条通路的抑制在功能上形成协同,共同抑制黑色素生成[27]。

然而,同属多酚类化合物的山奈酚却展现出截然不同的信号逻辑。山奈酚激活 p38 和 MAPK/ERK 信号通路,直接磷酸化 MITF-Ser73 位点,从而增强 MITF 蛋白稳定性及转录活性,上调 TYR 和 TYRP1 表达,促进黑色素生成[28]。在此过程中,PI3K/AKT 磷酸化水平虽同样被下调,但这一效应并未抵消 p38/ERK 的激活作用;相反,PI3K 抑制剂可增强山奈酚诱导的黑色素含量及 MITF 表达[28],提示 PI3K/AKT 通路的抑制可能与 p38/ERK 激活在这一特定情境下形成非经典的协同关系。上述对比清晰地表明羊栖菜多酚提取物通过双通路抑制降低 MITF 稳定性,而山奈酚则通过 p38/ERK 激活主导、AKT 下调协同的模式增强 MITF 稳定性。两条通路之间的复杂串扰关系共同决定了 MITF 的最终输出方向。

此外,TP53 介导的信号通路构成了黑色素细胞内另一条核心调控轴线。研究证实,TP53 可直接结合 POMC 基因启动子,促进 α -MSH 释放,后者以旁分泌方式激活黑素细胞表面 MC1R 受体,进而诱导 MITF 激活及 TYR 表达上调,最终促进黑色素合成[29]。在 UVB 诱导的 DNA 损伤状态下,这一级联反应被显著激活[29]。而槲皮素等部分多酚被报道能够诱导 TP53 表达,并通过 TP53 依赖途径调控细胞命运[30]。值得注意的是,TP53 并非孤立发挥作用——Akt 可通过调控 MDM2 影响 TP53 稳定性[31],这使得 TP53 通路 with PI3K/AKT 通路之间形成了更为广泛的串扰网络。

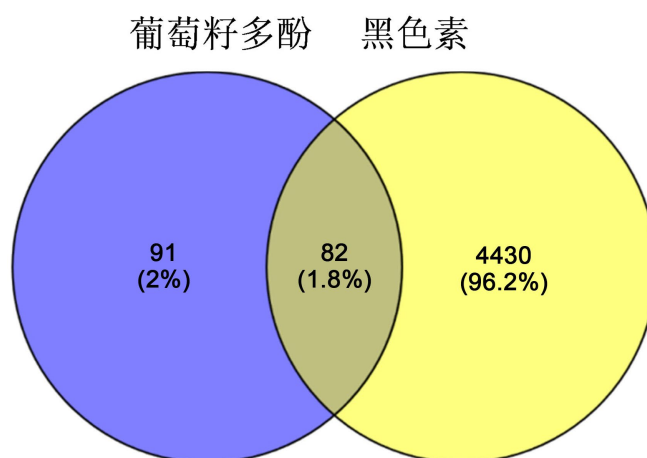


Figure 1. Venn diagram of intersection between targets of main active ingredients of grape seed tannins and melanogenesis targets

图 1. 葡萄籽单宁主要活性成分靶点与黑色素靶点交集韦恩图

不同多酚对通路的差异化作用,可能与其化学结构(羟基数目与位置、聚合度、疏水性、立体构型)的差异密切相关。这些结构特征决定了多酚与不同信号蛋白表面结合位点之间的亲和力。研究表明,姜黄素衍生物中 α,β -不饱和酮连接链及羟基位置等结构因素,可影响其抗酪氨酸酶活性和黑色素生成调控能力[32]。此外,人参酚酸中不同的组合可靶向黑色素代谢的不同环节: PAs(3) (原儿茶酸/香草酸/水杨酸)通过抑制 PAR2-Ca²⁺-PI3K-Akt-MAPK 通路阻断角质形成细胞对黑色素体的摄取;而 PAs(4) (加入对香豆酸)则通过下调 Myo Va、Mlph 和 Rab27a 表达,抑制黑色素细胞内的黑色素体运输[33]。正是这种结构 -

活性关系的多样性,加之 MAPK/ERK、PI3K/AKT、TP53 等通路之间复杂的串扰网络,使得不同多酚能够在共享部分核心靶点的前提下,产生迥异的黑色素调控效应。这一复杂性也为开发多靶点协同抑制黑色素生成的复方策略提供了科学基础:通过组合作用于不同节点的多酚分子,有望实现对黑色素生成网络的更精准、更高效的干预。

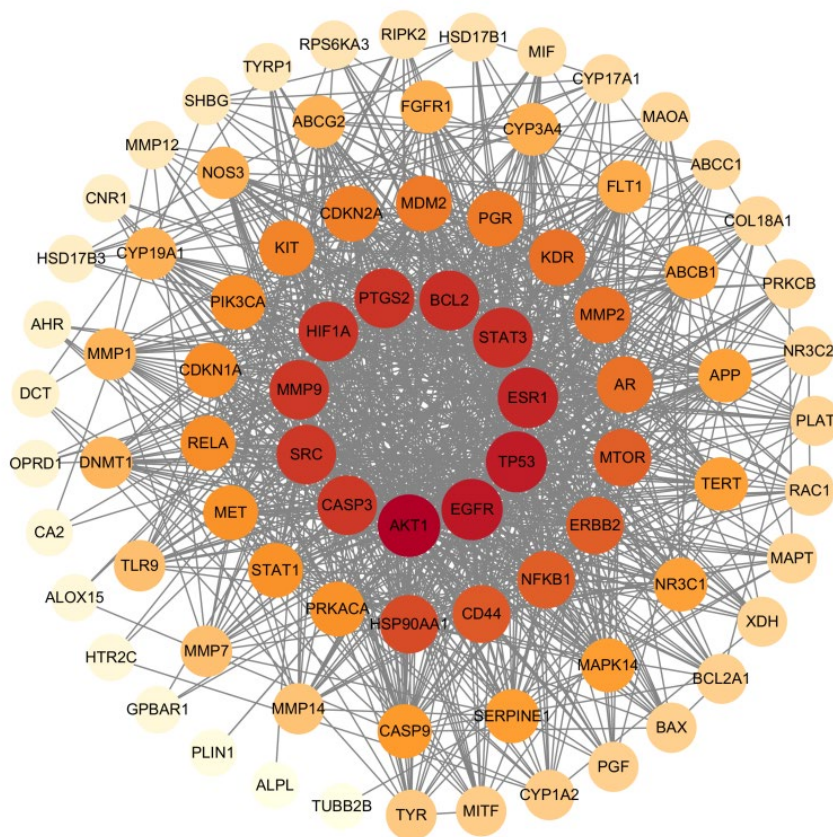


Figure 2. PPI diagram of grape seed tannins inhibiting melanogenesis
图 2. 葡萄籽单宁抑制黑色素生成的 PPI 图

4.3. 主要信号通路富集特征

为揭示多酚类化合物抑制黑色素生成的潜在分子机制,将筛选所得的核心靶点进行 KEGG 通路富集分析(图 3)。以显著性水平为评价指标,富集程度排名前 20 的通路如图 3 所示。结果显示,靶点显著富集于多条与黑色素生成、细胞增殖、炎症反应及氧化应激密切相关的信号通路中。其中,“癌症通路”(Pathways in cancer)的富集程度最高,涵盖了数量最多的核心靶点。该通路整合了 PI3K-Akt、MAPK 等多条经典信号级联,提示多酚可能通过调控癌症通路中的关键节点(如 Akt1、MAPK3、EGFR 等)间接影响黑色素细胞的存活、增殖与色素合成功能。值得注意的是,“黑色素生成通路”(Melanogenesis)同样显著富集,在所有通路中排名第 11 位。该通路直接包含 TYR、TYRP1 以及 MITF 等关键效应分子。PPI 网络分析也证实 TYR 和 TYRP1 处于网络的显著节点位置(图 4)。这一结果直接支持多酚通过抑制经典黑色素合成通路发挥美白作用的假说。综上,KEGG 富集分析表明,多酚类化合物可能优先通过调控癌症通路及黑色素生成通路,并协同影响 ErbB、PI3K-Akt、MAPK 等下游信号级联,最终下调 TYR 和 TYRP1 等黑色素合成酶的表达。这一结果为后续分子机制研究提供了明确的方向。

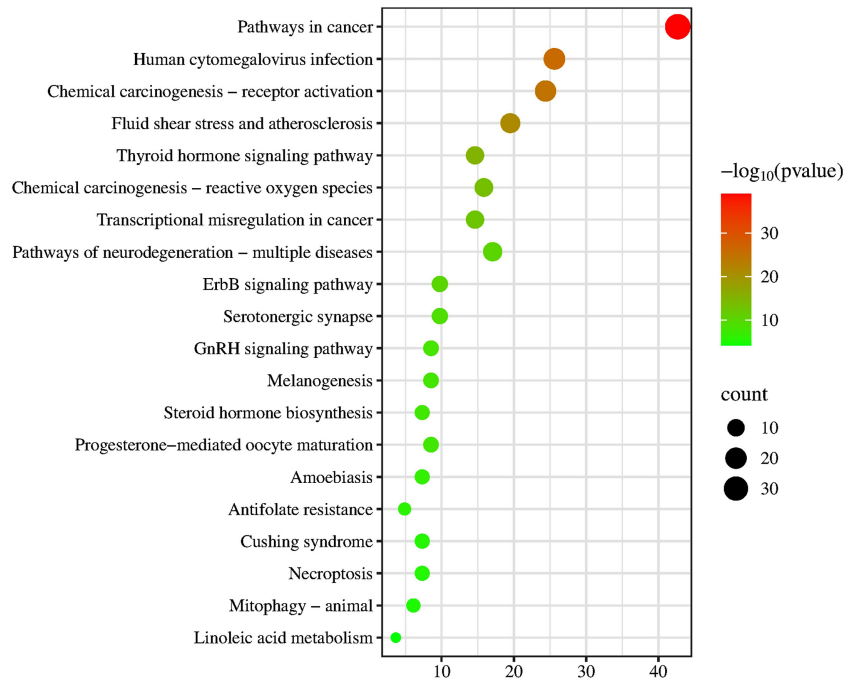


Figure 3. KEGG enrichment analysis bubble plot of potential targets of grape seed tannins
图 3. 葡萄籽单宁潜在靶点的 KEGG 富集分析气泡图

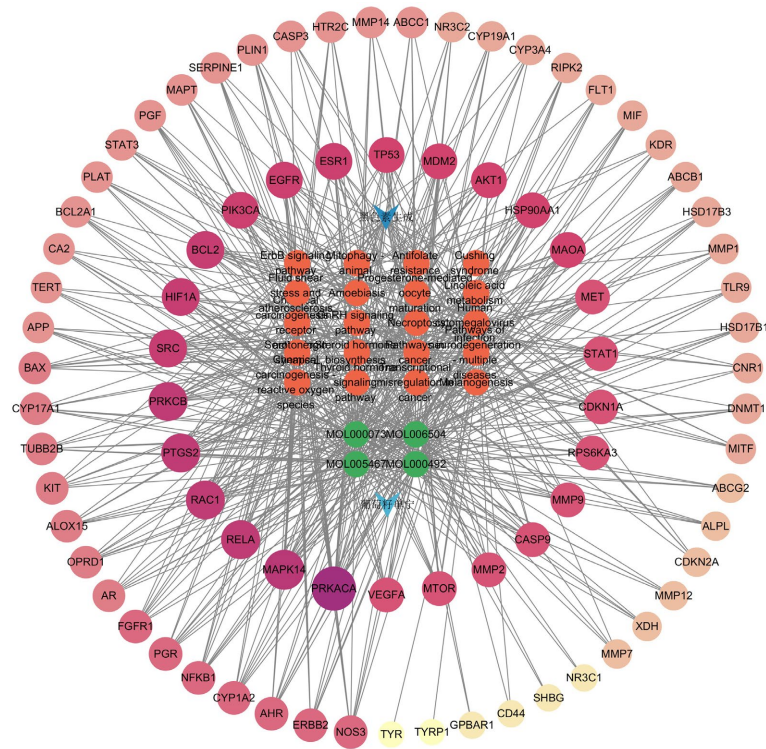


Figure 4. “Drug-component-target-pathway” network diagram (Note: The green circular nodes represent the active components of grape seed polyphenols, while the orange circular nodes indicate metabolic pathways; the transparency of node colors reflects their importance, with darker colors indicating greater significance)

图 4. “药物 - 成分 - 靶点 - 通路” 网络图(注: 绿色圆形节点为葡萄籽多酚的活性成分, 橙色圆形为通路; 节点颜色透明度代表其度数, 颜色越深说明该节点越重要)

4.4. 分子对接验证与实验协同

分子对接技术作为网络药理学的重要延伸与补充, 可从原子水平预测活性成分与核心靶蛋白的结合模式、结合位点与结合亲和力, 为“网络预测”提供初步的结构生物学证据。在黑色素生成研究中, 常用对接靶蛋白包括 TYR、MITF、Akt1、EGFR、ESR1 和 STAT3 等, 对接结合能一般低于 -5.0 kcal/mol 即被认为具有良好的结合活性。

然而, 分子对接结果的效力并非绝对, 高结合能并不总等于高生物活性。要验证多酚的真实药理效应, 仍需依托规范的体外实验, 如 B16F10 黑色素瘤细胞酪氨酸酶活性测定、黑色素含量检测、Western blot 验证靶蛋白表达变化等进行功能层面的验证。多酚的细胞摄取率、代谢转化模式以及体内药代参数等因素, 也是评价其实际生物活性的重要参考指标。当网络预测、分子对接与体外/体内实验三方面证据趋于一致时, 有关多酚作用机制的结论才具有更高的可信度和转化价值。

5. 问题与展望

尽管网络药理学在多酚抑制黑色素生成的作用机制研究中已取得显著进展, 但仍存在若干亟待解决的问题。首先, 数据库信息的完整性与质量参差不齐, 且存在一定的时滞性, 不同数据库之间关于化合物靶点的标注存在差异甚至矛盾, 可能影响预测结果的可靠性。其次, 网络药理学目前的预测主要依赖于受体-配体结合的二维算法评分, 难以准确反映多酚成分在生物体内的实际吸收、分布、代谢与排泄情况——口服利用度和类药性等参数只能作为初步筛选依据, 低口服利用度的多酚是否仍可通过透皮给药或其他途径发挥作用, 需要结合具体给药方式具体分析。再次, 网络药理学研究对“量-效”关系的解析相对薄弱, 相同多酚在不同浓度下可能呈现不同的靶点选择性和通路偏向性, 这是当前多数网络药理学分析尚未充分顾及的技术盲区。最后, 目前的 PPI 网络分析主要基于既有相互作用数据库, 针对黑色素细胞特异性背景的 PPI 网络建模尚不成熟, 黑素细胞特有的信号分子网络尚未被完全纳入分析体系。

展望未来, 网络药理学在多酚抑制黑色素生成领域的研究将向以下方向深入发展: 一方面, 应推动数据库标准化建设, 提高多酚成分逆向对接能力, 同时引入机器学习算法提升活性预测的准确性; 另一方面, 需要将单细胞测序、空间转录组等新技术与网络药理学相结合, 在更精准的细胞分型和空间定位层面揭示多酚的作用网络。此外, 构建多酚成分之间“共同靶向-通路协同”的功能联动网络分析模型, 有望为多酚复方美白产品的开发提供更完善的理论支持。通过数据驱动的网络分析与实验验证的持续对话, 网络药理学将在未来继续为从天然多酚中发掘安全高效的美白活性成分提供有力支撑。

参考文献

- [1] Hong, S., Lim, H. and Kim, D. (2026) Biological Roles of Melanin and Natural Product-Derived Approaches for Its Modulation. *International Journal of Molecular Sciences*, **27**, Article 653. <https://doi.org/10.3390/ijms27020653>
- [2] 王彤, 孙伟, 徐宇, 等. 肢端型黑色素瘤组织中 MITF 的表达及其与临床、病理学特征及预后的相关性研究[J]. 中国癌症杂志, 2025, 35(9): 859-866.
- [3] Orhan, I.E. and Deniz, F.S.S. (2021) Inhibition of Melanogenesis by Some Well-Known Polyphenolics: A Review. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, **22**, 1412-1423. <https://doi.org/10.2174/1386207323666201211102233>
- [4] 黄蕾, 张香飞, 范蓓, 等. 多酚类化合物生物活性及其增效技术研究进展[J]. 食品科技, 2025, 50(10): 224-230.
- [5] 宋贺, 田路明, 李静, 等. 梨多酚类物质研究进展[J]. 中国果树, 2026(4): 5-14.
- [6] 黄宁宇. 多酚类化合物的抗癌研究进展[J]. 山东化工, 2024, 53(23): 118-120.
- [7] 李玮婕, 毛霞, 郭秋岩, 等. 网络药理学研究策略在组合药物研究中的应用[J]. 转化医学电子杂志, 2018, 5(3): 3-16.
- [8] 陈巧庆, 谢海滨, 黄卫东, 等. 反刍动物瘤胃微生物与机体协同代谢酪氨酸-多巴通路机制研究进展[J]. 生命科学研究, 2024, 28(4): 320-326, 358.

- [9] 郭敏, 张大山, 李祥龙. TYR 基因及其与动物毛色关系的研究进展[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2017(1): 83-85.
- [10] 赵美娟, 卢晶晶, 倪辉, 等. 黑色素生成信号通路研究进展[J]. 生物工程学报, 2019, 35(9): 1633-1642.
- [11] 熊渺. α -MSH 和 cAMP 对泰和乌骨鸡黑色素细胞增殖及黑色素合成的影响研究[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 江西农业大学, 2014.
- [12] 张俊, 杜宇, 杨洪秋, 等. 黑色素瘤与 MAPK 信号通路[J]. 西南军医, 2017, 19(3): 282-284.
- [13] 汤文静, 李岳华, 林怡彤, 等. 干扰素- α 1b 辅助治疗IB 期黑色素瘤: 一项回顾性、标准治疗对照队列研究[J]. 临床军医杂志, 2026, 54(4): 336-340.
- [14] 牛敏, 包小琴, 徐国前. 植物多酚的系统分类研究进展[J]. 甘肃农业大学学报, 2025, 60(5): 65-85.
- [15] 余鹏, 田晶, 陈健. 黄酮类化合物在抗皮肤光老化中的作用及研究进展[J]. 华夏医学, 2025, 38(2): 12-17.
- [16] 周若宇. 山奈酚/汉黄芩素靶向 PDGFRB/MAPK 轴抑制胃癌侵袭的作用及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 扬州: 扬州大学, 2025.
- [17] 魏晓歌, 杨楠, 宋斐, 等. 槲皮素对中波紫外线诱导的黄褐斑模型豚鼠皮肤黑色素合成的影响及调控机制[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(24): 2715-2721.
- [18] 杜冰心. EGCG 和 ECG 基于 PI3K/AKT/mTOR 通路调节人黑色素瘤细胞的凋亡和自噬[D]: [硕士学位论文]. 无锡: 江南大学, 2022.
- [19] 李雪, 谭洋, 詹济华, 等. EGCG 和 AcEGCG 对细胞氧化应激影响的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(5): 527-532.
- [20] 袁瑞瑛, 桂明安, 杨贵斌, 等. 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[J]. 药学前沿, 2024, 28(12): 719-728.
- [21] 马姜嫄, 李智新, 王志忠, 等. 白藜芦醇及其衍生物药理作用的研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2023, 42(12): 787-792.
- [22] 买买提艾力·哈斯木, 籍素芝, 杨文鹏, 等. 长链非编码 RNA TRHDE-AS1 调控 SPRED1 介导 MAPK/ERK 信号通路影响黑色素瘤转移的机制[J]. 新疆医科大学学报, 2024, 47(09): 1193-1199.
- [23] 陈玫伶, 勾玲, 卢海啸. 鞣花酸药理作用研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2023, 25(1): 196-202.
- [24] 魏端. 油茶花黄酮的提取、纯化及对酪氨酸酶活性抑制作用研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 华南农业大学, 2023.
- [25] 王宝君. 三种桂花抗炎抗氧化活性比较及抗黑色素生成作用研究[D]: [硕士学位论文]. 成都: 成都中医药大学, 2022.
- [26] Widlund, H.R. and Fisher, D.E. (2003) Microphthalmia-Associated Transcription Factor: A Critical Regulator of Pigment Cell Development and Survival. *Oncogene*, **22**, 3035-3041. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206443>
- [27] Chen, B., Chen, H., Qiao, K., Xu, M., Wu, J., Su, Y., *et al.* (2024) Anti-Melanogenic Activities of *Sargassum fusiforme* Polyphenol-Rich Extract on α -MSH-Stimulated B16F10 Cells via PI3K/Akt and MAPK/ERK Pathways. *Foods*, **13**, Article 3556. <https://doi.org/10.3390/foods13223556>
- [28] Tang, H., Yang, L., Wu, L., Wang, H., Chen, K., Wu, H., *et al.* (2021) Kaempferol, the Melanogenic Component of *Sanguisorba officinalis*, Enhances Dendricity and Melanosome Maturation/Transport in Melanocytes. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **147**, 348-357. <https://doi.org/10.1016/j.jpsh.2021.08.009>
- [29] Cui, R., Widlund, H.R., Feige, E., Lin, J.Y., Wilensky, D.L., Igras, V.E., *et al.* (2007) Central Role of p53 in the Suntan Response and Pathologic Hyperpigmentation. *Cell*, **128**, 853-864. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.12.045>
- [30] Vargas, A.J., Sittadjody, S., Thangasamy, T., Mendoza, E.E., Limesand, K.H. and Burd, R. (2011) Exploiting Tyrosinase Expression and Activity in Melanocytic Tumors: Quercetin and the Central Role of p53. *Integrative Cancer Therapies*, **10**, 328-340. <https://doi.org/10.1177/1534735410391661>
- [31] Fenouille, N., Puissant, A., Tichet, M., Zimniak, G., Abbe, P., Mallavialle, A., *et al.* (2011) SPARC Functions as an Anti-Stress Factor by Inactivating P53 through Akt-Mediated MDM2 Phosphorylation to Promote Melanoma Cell Survival. *Oncogene*, **30**, 4887-4900. <https://doi.org/10.1038/ncr.2011.198>
- [32] Fahmi, M.S.A.M., Aizan, N.N.F.N., Adzahar, A.N., Zolkeflee, N.K.Z. and Faudzi, S.M.M. (2026) A Review of Curcuminoid Derivatives as Next-Generation Depigmenting Agents: Structure-Activity Relationships and Their Mechanisms. *Current Medicinal Chemistry*. <https://doi.org/10.2174/0109298673436172251211062625>
- [33] Guo, Y., Xu, X., Sun, G., Zhai, L., Li, Z., Wang, J., *et al.* (2026) Inhibition of Melanogenesis by Ginseng Phenolic Acids: Suppressed Melanosome Maturation, Melanocyte Transport, and Keratinocyte Uptake. *Journal of Ethnopharmacology*, **357**, Article ID: 120961. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2025.120961>