

皮肤抗氧化策略的流程、评估与新趋势

唐榕珩, 李臣鸿*

中南民族大学生物医学工程学院, 湖北 武汉

收稿日期: 2026年3月5日; 录用日期: 2026年5月6日; 发布日期: 2026年5月15日

摘要

为系统梳理皮肤抗氧化领域的当前进展与挑战, 本文综述了以氧化应激为核心的皮肤老化机制及多层次评估策略。文章通过聚焦氧化应激这一皮肤老化的核心枢纽, 详细地梳理并整合了从基础功效研究到探索分子机制与临床验证的多层次、递进式评估策略框架, 着重探讨了新兴科技如何驱动该领域向更精准、客观、便利的方向发展, 例如分析了组学技术与人工智能等新方法在揭示作用机制与提升评估效能方面的最新应用, 并最终展望了跨学科融合与个性化干预的未来趋势, 以期对相关研究者与从业者提供全面的参考与指引。相较于既往研究, 本综述提出并强调了跨学科整合与个性化策略的未来趋势, 旨在为研究者提供一套系统的评估框架与前沿视角, 推动皮肤抗氧化研究向更精准、规范化的方向发展。

关键词

皮肤老化, 抗氧化, 氧化应激, 活性氧(ROS), 抗衰老, 研究策略

Process, Evaluation, and New Trends of Skin Antioxidant Strategies

Rongxu Tang, Chenhong Li*

College of Biomedical Engineering, South-Central Minzu University, Wuhan Hubei

Received: March 5, 2026; accepted: May 6, 2026; published: May 15, 2026

Abstract

To systematically synthesize the current advances and challenges in the field of skin antioxidant research, this review summarizes the mechanisms of skin aging centered on oxidative stress and multi-level evaluation strategies. By focusing on oxidative stress as the core hub of skin aging, this

*通讯作者。

article comprehensively organizes and integrates a multi-level, progressive evaluation strategy framework spanning basic efficacy studies, molecular mechanism exploration, and clinical validation. It specifically investigates how emerging technologies drive the field toward greater precision, objectivity, and accessibility—for instance, analyzing the latest applications of omics technologies and artificial intelligence in elucidating mechanisms of action and enhancing evaluation efficacy. Finally, it anticipates future trends in interdisciplinary integration and personalized intervention, with the aim of providing comprehensive references and guidance for relevant researchers and practitioners. In contrast to prior studies, this review proposes and emphasizes the future trends of interdisciplinary integration and personalized strategies, seeking to equip researchers with a systematic evaluation framework and cutting-edge perspectives, thereby facilitating the advancement of skin antioxidant research toward greater precision and standardization.

Keywords

Skin Aging, Antioxidant, Oxidative Stress, Reactive Oxygen Species (ROS), Anti-Aging, Research Strategies

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

作为人体最大的器官, 皮肤直接暴露于多种环境胁迫中, 其老化状态深刻影响个体的外观、生理功能及生活质量。皮肤老化主要可分为内源性老化(固有老化, 由遗传因素和自然衰老进程决定)和外源性老化(主要体现为光老化, 由环境因素引起)。其中, 紫外线(UV)辐射是导致外源性老化的最关键因素, 占比高达约 80% [1]。

氧化应激是贯穿两类老化过程的核心机制。当皮肤受到 UV 辐射、环境污染等刺激时, 细胞内活性氧(ROS)生成急剧增加。在生理条件下, 皮肤自身的抗氧化防御系统(如超氧化物歧化酶 SOD、过氧化氢酶 CAT 等)能够有效清除 ROS, 维持氧化还原稳态。然而, 持续或过度的 UV 暴露会打破这一平衡, 导致氧化应激。过量 ROS 可通过多种途径加速皮肤老化[2] [3], 例如攻击细胞膜上的不饱和脂肪酸, 破坏膜结构的完整性致使脂质过氧化; 氧化细胞内的结构蛋白和功能酶, 导致胶原蛋白、弹性蛋白交联、变性和降解; 引起 DNA 链断裂和突变, 造成 DNA 损伤, 加速细胞衰老或凋亡; 激活细胞凋亡信号通路等[4]。

因此, 通过外源性补充抗氧化剂(如维生素 C、维生素 E、多酚类化合物等)中和过量 ROS, 已成为干预和延缓皮肤老化(尤其是光老化)的重要策略[5]。

2. 抗氧化研究的技术路径与评估体系

为系统性探索、测试与评估抗氧化剂的有效性、安全性及作用机制, 研究通常遵循从体外到体内、从微观到宏观, 各研究阶段层层递进的整合路径。

2.1. 细胞模型

细胞研究是初步筛选与效果探索的基础环节, 能够高效率地评估测试药物的抗氧化活性, 并初步揭示其细胞层面的保护机制。该阶段常采用人永生角质形成细胞(如 HaCaT)或真皮成纤维细胞(如 HDFs),

通过建立紫外线(UVA/UVB)照射诱导等[6]的氧化应激模型进行操作。关键检测指标包括活性氧(ROS)水平、细胞活力与增殖[7] (常用 MTT、CCK-8 等方法)以及 β -半乳糖苷酶衰老相关染色[8]等。例如, 在研究裸盖菇素对代谢应激诱导的皮肤老化的影响时, 便采用了 BJ5ta 成纤维细胞模型, 系统地评估了其细胞活力、凋亡和衰老标志物的调节作用[9]。

此研究策略快速高效, 以较少的损耗确定药物功效。但其所测得的药物功效不稳定, 一是细胞系不同药效可能不同, 二是研究层面较为平面, 环境单一, 研究效果在立体与复杂环境条件下不确保具有同等效果。

2.2. 3D 皮肤模型

3D 皮肤模型将研究提升至组织水平, 能够在保留皮肤完整三维结构和部分生理功能的体系中验证功效。常用模型包括手术切除的人体皮肤、动物(如猪、鼠)皮肤组织, 以及能模拟人体皮肤复杂结构的、由各层次细胞(如表皮层 HaCat 细胞、真皮层 HSF 细胞)层层培育而成的人工皮肤模型[10][11]。这类模型主要用于评估抗氧化剂的透皮吸收能力, 以及其在组织层面抵抗紫外线引起的形态学改变(如角质层增厚、弹性纤维变性)、炎症和氧化损伤标志物的保护作用[12]。例如, 在评估“早 C 晚 A”(指护肤领域“早晨使用维生素 C (VC)产品抗氧化提亮, 晚间使用维生素 A (VA)类成分抗衰老”的搭配方式)精华组合的协同抗衰功效时, 研究建立了紫外照射的离体皮肤组织模型, 并通过免疫荧光技术检测了细胞外基质成分的表达变化, 从而在组织层面验证了其保护效果[13]。

相比细胞的平面测效, 此类模型更立体, 考虑到了结构对药物功效的影响, 并且模型建立与给药测效操作较为简便, 但局部的立体难以替代整体的完整性, 且推行度较低, 少有研究以此策略进行, 缺乏同型研究之间的可比性。

2.3. 动物模型

动物模型用于模拟皮肤在整体生理环境下光老化的复杂表型与病理过程, 如皱纹形成、皮肤弹性丧失、表皮增生和真皮胶原降解等。无毛小鼠(如 SKH-1)或剃毛昆明白小鼠是该模型的常用动物, 通过长期、规律性的 UV 照射(通常为 UVB 照射)来模拟慢性光损伤[14]。评估手段包括对皱纹深度与数量的宏观分析、组织学分析[15] (如 H&E 染色、弹性纤维 Verhoeff-Van Gieson 染色)、皮肤组织内抗氧化酶活性[16]的测定以及胶原蛋白含量的检测等。一项应用实例是研究膳食富含豆黄素对 UVA 诱导的无毛小鼠光老化的预防作用, 结果表明其能有效改善皮肤弹性并减少胶原降解[17]。

在动物整体概念上探索药效, 兼顾了整体的概念与复杂的环境, 所获得的结果认可度高, 且动物实验可以在最低损耗与成本的情况下, 尽可能地模拟得到药物在人体上的效果。同时, 动物模型的弊端也较为明显, 其耗时长, 在未知药物是否有功效的初步探索阶段风险较大, 鼠系差异与雌雄差异也会影响药物效果, 造模条件与时长各实验室有各自的考量与决定, 难以建立造模的统一标准, 导致造模效果无保障, 药物效果自然难以横向同类比较。

2.4. 分子机制

分子机制研究作为药物效果研究的深化, 旨在精准揭示抗氧化剂作用于皮肤氧化应激的具体信号通路、基因调控网络及关键靶点分子。通常以细胞或动物为样本进行, 利用生物分子技术[18] (如 Western blot、qPCR、报告基因实验等)探究抗氧化剂如何调控氧化应激核心通路[19] (如 Nrf2/ARE、NF- κ B、MAPK)、衰老相关基因(如 p16、p21)以及细胞外基质代谢[20] (如胶原蛋白合成、MMP 表达)。例如, 一项研究揭示 METTL3 介导的 m6A RNA 甲基化修饰可通过调控 miR-208a-5p 影响皮肤成纤维细胞的衰老进程, 从

表观遗传层面阐释了抗氧化干预的新机制[21]。

此研究策略可以探索与揭示药物作用的机制与靶点等,能以较快速度获得有效的结果,实验特异性强,但影响因素较多且实验成本高,对于实验室的设备条件也有较高的要求。

2.5. 临床测试

临床评估是最终验证抗氧化策略人体功效与安全性的金标准。研究通常采用随机、双盲、安慰剂对照[22]的试验设计,由专业皮肤科医生使用标准化评分量表(如 Glogau 光老化分级)对受试者使用前后的皮肤状况进行客观评分。评估指标涵盖皮肤表面纹理、弹性、色素沉着、表皮水分含量等多项客观测量参数[23]。例如,一项为期 12 周的随机双盲临床试验证实,口服含有透明质酸和小麦油提取物的护肤补充剂,能通过仪器测量显著改善受试者的鱼尾纹和皮肤光滑度[24]。

临床评估所获得的结论真实可信,同时也可以较为全面地观测与评估测试药物于人体上的效果,但此策略所需条件高,一般实验室难以应用此方式,且观测周期一般较长,受试者的招募不仅需要安全做以保障,还需要考虑受试者之间的个体差异是否会影响测试药物的作用,并且观测者的主观感受难以控制,也易出现判断偏差。

由浅入深、由平面到整体、由简单快速到复杂长久的一系列研究策略,一整个研究体系相互弥补了部分缺陷,但从以上对各层面研究策略的描述与评估中,可以了解到总体缺陷依旧为缺乏标准化指标,缺乏同一可比较的观测性。综上所述,这一多层次、递进式的综合研究体系,不仅体现了皮肤抗氧化研究方法的严谨性与完整性,也反映了从单一测效探索向复杂系统机制深入的科学发展趋势。

3. 从基础到临床的转化挑战

皮肤抗氧化研究的最终目标是实现基础研究成果向临床应用的转化,为皮肤老化的预防与治疗提供安全、高效的干预策略。但目前,从细胞、3D 皮肤、动物、分子等基础模型到人体临床测试的转化过程中,仍存在诸多难以突破的瓶颈,导致多数具有潜在抗氧化活性的化合物难以进入临床应用阶段。已有研究系统性地总结了皮肤抗氧化研究从基础到临床的转化瓶颈[25],本节将以经典抗氧化剂白藜芦醇为例,对比其在不同研究模型中的效果差异,深入剖析抗氧化剂从基础研究转化为临床应用过程中所遇到的障碍与核心原因,并结合研究失败案例与抗氧化剂的潜在风险,实现更客观、全面的论述。

3.1. 不同模型中白藜芦醇抗氧化效果的差异对比

白藜芦醇作为天然多酚类抗氧化剂,广泛存在于葡萄、花生等植物中,因其明确的抗氧化、抗炎及抗衰老活性,成为皮肤抗氧化研究的经典对象。但不同研究模型中,其抗氧化效果呈现明显差异,具体对比见表 1,这些差异直接影响了基础研究结果向临床转化的可能性与准确性。

Table 1. Antioxidant effects of resveratrol in different models

表 1. 不同模型中白藜芦醇的抗氧化效果

研究模型	实验条件	核心检测指标	白藜芦醇作用效果
HaCaT 细胞模型	UVB 照射(30 mJ/cm ²)诱导氧化应激,白藜芦醇预处理(10~50 μmol/L)	ROS 水平、SOD 活性、MMP-1 表达	显著降低细胞内 ROS 含量,提升 SOD 活性,抑制 MMP-1 表达,细胞保护率达 75%以上[26]
3D 人工皮肤模型	UVA 照射(10 J/cm ²)构建光老化模型,白藜芦醇局部涂抹(200 μmol/L)	透皮吸收量、表皮厚度、胶原含量	透皮吸收率约 32%,可轻微降低表皮增厚程度,胶原含量提升 18%,效果弱于细胞模型[27]

续表

SKH-1 无毛小鼠模型	UVB 长期照射(每周 3 次, 每次 100 mJ/cm ²), 白藜芦醇腹腔注射(50 mg/kg)	皮肤皱纹评分、MDA 含量、Nrf2 通路激活	皱纹深度降低 25%, MDA 含量下降 30%, 可激活 Nrf2 通路, 但效果存在个体差异[28]
分子机制研究模型	HaCaT 细胞 + UVB 诱导(30 mJ/cm ²), 白藜芦醇干预(10~50 μmol/L)	Nrf2/ARE 通路相关蛋白(Nrf2、HO-1)及 mRNA 表达	显著上调 Nrf2、HO-1 蛋白及 mRNA 表达, 激活 Nrf2/ARE 通路, 抑制氧化应激损伤[26]
人体临床实验	随机双盲对照, 受试者每日涂抹含 1%白藜芦醇的乳膏, 持续 12 周	皮肤弹性、皱纹数量、抗氧化标志物水平	皮肤弹性轻微提升(8%), 皱纹数量无显著减少, 部分受试者出现皮肤刺激反应[29]

上述不同模型中白藜芦醇效果的差异, 本质是模型的层次与特点、药物递送效率及生理环境差异共同作用的结果, 也是基础到临床转化的核心问题所在。首先, 细胞模型为单一细胞类型, 环境可控, 白藜芦醇可直接作用于靶细胞, 无需考虑透皮吸收、代谢降解等问题, 因此效果最显著; 而 3D 皮肤模型虽具备完整皮肤结构, 但角质层的屏障作用会阻碍白藜芦醇的透皮吸收, 导致局部药物浓度不足, 抗氧化应激效果随之下降; 动物模型整体生理环境的模拟虽接近人体, 但小鼠与人类的皮肤结构、代谢酶等系统存在物种差异, 白藜芦醇在小鼠体内的代谢速率、靶点结合能力与人体不同, 且腹腔注射的给药方式与人体临床常用的局部涂抹差异较大, 进一步放大了抗氧化效果的差异; 从表 1 中的分子机制研究结果可以得知, 虽然 HaCaT 细胞模型和 SKH-1 无毛小鼠模型都激活 Nrf2/ARE 通路, 抑制氧化应激损伤, 但通路激活的效率无法比较, 只能说明白藜芦醇在 HaCaT 细胞、SKH-1 无毛小鼠上都具有抗氧化衰老作用但作用效果的差异无法通过其通路的激活效率进行对比; 最后, 人体临床实验中, 受试者的皮肤类型、年龄、生活习惯存在显著个体差异, 且皮肤老化是多因素协同作用的结果, 单一使用白藜芦醇难以逆转长期积累的老化损伤, 同时其自身不稳定性的透皮递送效率低等问题, 也导致临床效果远不及细胞等基础模型。

此外, 研究方法的标准化缺失进一步加剧了转化难度。不同实验室采用的 UV 照射剂量、药物给药浓度、检测指标与方法存在差异, 例如部分研究采用低剂量 UV 诱导轻度氧化应激, 白藜芦醇易发挥作用, 而临床中皮肤面临的是长期、复杂的氧化应激环境, 导致基础研究结果难以复刻。同时, 多数基础研究仅关注短期效果, 而临床皮肤老化干预需要长期坚持, 白藜芦醇的长期安全性与有效性缺乏足够的基础数据支撑, 也限制了其临床转化应用。

3.2. 抗氧化剂的转化失败案例与潜在风险

目前, 多数皮肤抗氧化剂的基础研究成果未能转化为临床应用, 甚至部分抗氧化剂临床阶段的研究最终失败, 其中最典型的案例为白藜芦醇外用制剂的临床开发。某制药企业曾开展一项为期 24 周的随机双盲临床试验, 评估含 2%白藜芦醇的乳膏对皮肤光老化的改善效果, 共招募 120 名受试者, 结果显示, 与安慰剂组相比, 实验组的皮肤皱纹、弹性等指标无显著差异, 且有 15%的受试者出现皮肤发红、刺痛等刺激反应, 最终该临床试验宣告失败[30]。分析失败原因, 主要是白藜芦醇的透皮递送效率低, 难以到达真皮层发挥作用, 且其在体外易被氧化失活, 乳膏中的白藜芦醇在储存与使用过程中大量降解, 导致实际作用于皮肤的有效浓度不足。近年来, 微针介导的透皮递送技术被尝试用于改善白藜芦醇的透皮效率, 研究证实该技术可显著提升白藜芦醇在皮肤组织中的传递量, 增强其实际应用于皮肤上的抗光老化功效[31], 为解决这一转化难题提供了新的思路。

除了转化失败的风险, 抗氧化剂本身还存在其他的潜在安全隐患, 其中最受关注的是促氧化效应。抗氧化剂的作用具有浓度依赖性, 低浓度时可清除 ROS、发挥保护作用, 而高浓度时则可能成为促氧化剂, 诱导 ROS 生成, 加重皮肤损伤。例如, 有研究发现, 当白藜芦醇浓度超过 100 $\mu\text{mol/L}$ 时, 不仅无法保护 HaCaT 细胞免受 UVB 诱导的氧化损伤, 反而会增加 ROS 含量, 促进 ROS 累积, 导致细胞活力下降、细胞凋亡率升高[32]。此外, 部分抗氧化剂可能干扰皮肤自身的抗氧化防御系统, 长期外源性补充可能抑制皮肤内源性 SOD、CAT 等抗氧化酶的活性, 导致皮肤对氧化应激的抵抗力下降, 从而加速皮肤老化[33]。同时, 抗氧化剂的过敏反应、皮肤刺激等问题也较为常见, 如维生素 C、视黄醇等经典抗氧化剂, 高浓度使用时易导致皮肤发红、脱皮, 限制了其临床应用范围。

这些失败案例与潜在风险表明, 皮肤抗氧化研究不能仅关注基础模型中的活性筛选与药效测试, 更需要重视转化过程中的实际问题, 兼顾药物的稳定性、递送效率、安全性及个体差异, 才能实现基础研究向临床应用的有效转化。

4. AI 与组学技术在皮肤抗氧化研究中的实例应用

随着科技的大力发展与丰富创新, 通过在各研究层级间建立更紧密的数据关联, 并深度融合新兴技术, 例如人工智能(AI)与影像分析技术的引入, 使得对皮肤老化表型(如皱纹、松弛度)的自动、精准量化成为可能, 大大提高了评估的客观性和效率[34][35], 将有望实现对抗氧化机制与功效的多层面精准解析。

4.1. 深度学习在皮肤图像分析中的应用实例

深度学习技术凭借强大的图像识别与量化能力, 已逐步应用于皮肤老化表型的精准评估, 解决了传统人工评分主观性强、效率低的问题, 其中一项具有代表性的研究为 He 等[34]开展的基于光声显微镜成像与深度学习的皮肤老化标志物自动提取研究。该研究构建了一种基于 U-Net 改进的深度学习模型, 模型架构采用编码器-解码器结构, 编码器负责提取皮肤光声图像的特征信息, 解码器负责将特征映射为像素级的分割结果, 同时引入注意力机制, 提升对皮肤细微结构(如胶原纤维、毛细血管)的识别精度。

该研究的数据集包含 120 名受试者的皮肤光声图像, 其中 80 例作为训练集, 20 例作为验证集, 20 例作为测试集, 受试者年龄跨度为 20~75 岁, 涵盖不同程度的皮肤老化表型。模型训练过程中, 采用 Dice 系数作为评价指标, 优化模型参数以提升分割准确性。测试结果显示, 该深度学习模型对皮肤胶原纤维、毛细血管的分割准确率分别达到 92.3%和 89.7%, 能够自动提取皮肤老化相关标志物(如胶原纤维密度、毛细血管数量), 并实现对皮肤老化程度的量化评分, 与专业皮肤科医生的人工评分一致性较高(Kappa 值 = 0.85)。该研究表明, 深度学习技术可实现皮肤老化表型的自动、精准量化, 为抗氧化剂的功效评估提供了客观、高效的工具, 显著提升了评估效率与准确性。

另一项代表性研究为 McMullen 等[35]开展的基于机器学习的皮肤年龄预测研究, 该研究构建了随机森林与卷积神经网络(CNN)结合的混合模型, 数据集包含 5000 余张面部皮肤图像, 涵盖不同年龄、性别、皮肤类型的受试者, 图像均经过标准化预处理(如尺寸调整、灰度归一化)。模型输入为面部皮肤图像的纹理特征、色素沉着特征等, 输出为皮肤的预测年龄。测试结果显示, 该混合模型的皮肤年龄预测误差仅为 2.3 岁, 显著优于传统的皮肤年龄评估方法, 且能够识别出影响皮肤老化的关键特征(如皱纹深度、色素斑数量), 为抗氧化剂的功效评估提供了新的量化指标, 可用于动态监测抗氧化干预过程中皮肤老化状态的变化。

4.2. 组学技术在皮肤抗氧化研究中的应用实例

转录组学技术作为组学研究的核心手段之一, 已被广泛应用于皮肤老化中新生物标志物与抗氧化新

靶点的筛选, 其中一项具有代表性的研究为 Huang 等[21]开展的基于转录组学与 m6A 甲基化修饰的皮肤衰老机制研究。该研究以 D-半乳糖诱导的皮肤成纤维细胞衰老模型为研究对象, 采用 RNA-seq 技术对衰老组与正常组细胞进行转录组测序, 筛选差异表达基因(DEGs), 共鉴定出 1243 个显著差异表达基因, 其中 689 个上调, 554 个下调。

通过 GO 与 KEGG 富集分析发现, 差异表达基因主要富集于氧化应激反应、细胞衰老、胶原代谢等通路, 其中 METTL3 基因的上调最为显著。进一步研究证实, METTL3 通过介导 m6A RNA 甲基化修饰, 调控 miR-208a-5p 的表达, 进而抑制皮肤成纤维细胞的增殖, 促进细胞衰老。该研究通过转录组学技术, 成功发现了 METTL3/m6A/miR-208a-5p 这一全新的皮肤衰老调控通路, 为皮肤抗氧化干预提供了新的靶点, 同时也为抗氧化剂的筛选提供了新的分子标志物。

另一项代表性研究为采用蛋白质组学技术筛选皮肤抗氧化新靶点的研究[36], 该研究以 UVB 诱导的 HaCaT 细胞氧化应激模型为研究对象, 采用同位素标记相对和绝对定量(iTRAQ)技术, 对比正常组、UVB 损伤组、抗氧化剂干预组的蛋白质表达差异。结果共鉴定出 287 个差异表达蛋白质, 其中抗氧化剂干预后, 有 112 个蛋白质的表达恢复至正常水平, 这些蛋白质主要参与 ROS 清除、氧化应激信号通路调控、细胞凋亡抑制等过程。其中, 热休克蛋白 70 (HSP70)的表达在 UVB 损伤后显著下调, 经抗氧化剂干预后显著上调, 进一步验证证实, HSP70 可通过清除 ROS、抑制细胞凋亡, 发挥皮肤保护作用, 成为新的皮肤抗氧化靶点。该研究表明, 蛋白质组学技术可快速筛选出抗氧化相关的关键蛋白质, 为抗氧化剂的作用机制研究与靶点筛选提供了高效的技术手段。此外, 蛋白质组学与转录组学的整合分析, 可更全面地揭示皮肤氧化应激诱导老化的分子机制, 筛选出更可靠的皮肤老化生物标志物[37]。

5. 当前挑战与未来展望

尽管基于抗氧化策略的皮肤抗衰老研究已取得显著进展, 但仍存在若干关键挑战待解决。

从各类研究模型中可以得知不同实验室的细胞模型、UV 照射剂量、动物品系、临床评估标准存在差异, 导致结果难以直接比较和整合, 功效评价标准化缺失; 以及皮肤研究领域常有的问题, 许多抗氧化剂(如维生素 C)在配方中易失活, 且难以有效渗透至皮肤靶部位, 活性成分的稳定性与递送效率不稳定; 从上文分子机制的研究中, 我们可以发现多数研究仍集中于单一分子或通路, 或是研究已在探索的通路, 如 Nrf2/ARE、NF- κ B 等, 对抗氧化剂在复杂生物网络中的系统作用理解尚浅, 目前对于机制研究的深度与全面性都不足。

此外, 新兴技术在皮肤抗氧化研究中的应用仍处于初步阶段, 多数研究仅停留在概念性阐述, 缺乏具体的应用实例支撑, 未能充分发挥技术优势推动研究发展。同时, 新型递送系统、皮肤自噬与抗氧化的关联、环境污染物诱导的氧化应激等领域的研究仍不够深入, 相关机制与干预策略尚未明确, 也是当前研究面临的重要挑战。其中, 纳米结构脂质载体等新型递送系统可显著提升抗氧化剂的透皮效率, 为解决活性成分递送难题提供了新路径[38]; 外泌体作为新型递送载体, 其在皮肤抗氧化药物递送中的应用也逐渐受到关注, 有望进一步提升抗氧化剂的生物利用度[39]; 皮肤自噬与氧化应激之间存在双向调控网络, 自噬激活可通过调控 Nrf2/ARE 通路增强皮肤成纤维细胞的抗氧化能力[40], 为皮肤老化的干预提供了新的靶点; 而 PM2.5 等环境污染物可通过诱导皮肤氧化应激加速老化, 其具体机制涉及氨基酸代谢紊乱等多个方面[41], 且 lncRNA NEAT1 也参与了 PM2.5 诱导的皮肤氧化应激与老化过程[42], 这些研究为环境污染导致皮肤老化的研究策略提供了新的思路。

综合以上提到的各种研究策略与潜在问题, 面向未来, 皮肤研究领域的发展趋势可以聚焦于: 跨学科融合, 结合材料科学(开发高效递送系统)、数据科学(利用 AI 进行多组学数据整合与表型预测)等推动研究的创新; 精准定制个性化的皮肤抗氧化策略, 通过生物标志物分析、基因分型等技术, 实现抗氧化

策略设计的“量肤定制”，针对不同老化类型、皮肤状态及遗传因素设计个性化方案；标准化与规范化，推动建立皮肤研究领域广泛认可的模型建立流程、功效评估指南与数据报告标准，提升研究的可重复性与可比性。

6. 结论

氧化应激是皮肤衰老的核心驱动机制，而外源性补充抗氧化剂是有效且易操作的干预策略。通过整合细胞体外筛选、3D 皮肤模型验证、动物体测效、相关分子机制探索与临床研究的多层次研究体系，可以较为全面地、安全地开发各类抗氧化药物，但也从中能得知目前仍有建模与测效评估标准化缺失、抗氧化药物利用率低、抗氧化机制探索单一化的问题，同时从基础到临床的转化过程中存在模型差异、递送效率不足等瓶颈，抗氧化剂自身也存在促氧化等潜在风险。若未来能结合其他学科(如材料学、数据分析等)、AI 等新型技术，深入探索新型递送系统、皮肤自噬与抗氧化的关联、环境污染物诱导氧化应激的机制，我们能够更全面、更深入地揭示抗氧化剂的作用机理并评估其功效，皮肤抗氧化研究将朝着更精准、高效、个性化的方向迈进，最终实现从一刀切到精准护肤的范式转变。

参考文献

- [1] Rittie, L. and Fisher, G.J. (2015) Natural and Sun-Induced Aging of Human Skin. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **5**, a015370. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a015370>
- [2] Schafer, M. and Werner, S. (2008) Oxidative Stress in Normal and Impaired Wound Repair. *Pharmacological Research*, **58**, 165-171. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2008.06.004>
- [3] Pillai, S., Oresajo, C. and Hayward, J. (2005) Ultraviolet Radiation and Skin Aging: Roles of Reactive Oxygen Species, Inflammation and Protease Activation, and Strategies for Prevention of Inflammation-Induced Matrix Degradation—A Review. *International Journal of Cosmetic Science*, **27**, 17-34. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2494.2004.00241.x>
- [4] Fisher, G.J., Kang, S., Varani, J., Bata-Csorgo, Z., Wan, Y., Datta, S., et al. (2002) Mechanisms of Photoaging and Chronological Skin Aging. *Archives of Dermatology*, **138**, 1462-1470. <https://doi.org/10.1001/archderm.138.11.1462>
- [5] Poljšak, B. and Dahmane, R. (2012) Free Radicals and Extrinsic Skin Aging. *Dermatology Research and Practice*, **2012**, 1-4. <https://doi.org/10.1155/2012/135206>
- [6] 姜小丽, 段德鉴, 胡青梅, 等. 咖啡因可保护致人皮肤成纤维细胞的损伤[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2013, 29(12): 753-755.
- [7] Kim, D.S., Kim, M.J., Park, M., Ahn, B., Yu, W., An, S., et al. (2024) Essential Oils Extracted from Nine Different Plants Exhibit Differential Effects on Skin Antioxidation and Elasticity. *FEBS Open Bio*, **14**, 613-625. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.13778>
- [8] Wang, Y., Lin, J.L., Yu, Z.H., et al. (2024) Rigid-flexible Nanocarriers Loaded with Active Peptides for Antioxidant and Anti-Inflammatory Applications in Skin. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **236**, Article ID: 113772. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2024.113772>
- [9] Norouzkhani, F., Gojani, E.G., Wang, B., Li, D., Shujat, S., Shrestha, A., et al. (2025) Psilocybin Alleviates High-Glucose and High-Lipid-Induced Skin Aging in BJ5Ta Fibroblasts. *Biochemistry and Cell Biology*, **103**, 1-15. <https://doi.org/10.1139/bcb-2025-0250>
- [10] Saguie, B.O., Martins, R.L., Fonseca, A.D.S.D., Romana-Souza, B. and Monte-Alto-Costa, A. (2021) An *Ex Vivo* Model of Human Skin Photoaging Induced by UVA Radiation Compatible with Summer Exposure in Brazil. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, **221**, Article ID: 112255. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2021.112255>
- [11] Ng, K.W. and Lau, W.M. (2015) Skin Deep: The Basics of Human Skin Structure and Drug Penetration. In: *Percutaneous Penetration Enhancers: Chemical Methods in Penetration Enhancement*, Springer, 3-11. https://doi.org/10.1007/978-3-662-45013-0_1
- [12] 刘菲, 王倩, 庄开颜, 等. 不同分子质量透明质酸对皮肤紫外损伤的保护作用[J]. 香料香精化妆品, 2025(4): 135-141.
- [13] 宋雅玲, 沈轶昕, 徐慧琳, 等. 新型早 C 晚 A 组合精华液协同抗衰功效研究[J]. 日用化学品科学, 2025, 48(4): 43-49.
- [14] 黎静, 谢露, 覃钰, 等. 海带多糖对光老化皮肤金属蛋白酶活性影响的实验研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(14): 2370-2373.

- [15] Feng, Z., Qin, Y.F., Huo, F., *et al.* (2022) NMN Recruits GSH to Enhance GPX4-Mediated Ferroptosis Defense in UV Irradiation Induced Skin Injury. *Biochimica et Biophysica Acta—Molecular Basis of Disease*, **1868**, Article ID: 166287. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2021.166287>
- [16] Abbas, H., Kamel, R. and El-Sayed, N. (2018) Dermal Anti-Oxidant, Anti-Inflammatory and Anti-Aging Effects of Compritol ATO-Based Resveratrol Colloidal Carriers Prepared Using Mixed Surfactants. *International Journal of Pharmaceutics*, **541**, 37-47. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.01.054>
- [17] Liu, S., Mohri, S., Tsukamoto, M., Yanai, Y., Manabe, Y. and Sugawara, T. (2025) Preventive Effects of Dietary Fucoxanthin on Ultraviolet a Induced Photoaging in Hairless Mice. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, **105**, 453-464. <https://doi.org/10.1002/jsfa.13842>
- [18] Park, H., Stumpf, A., Broman, K., Jansen, J., Dunn, T., Scott, M., *et al.* (2021) Role of Lycopene in Mitochondrial Protection during Differential Levels of Oxidative Stress in Primary Cortical Neurons. *Brain Disorders*, **3**, Article ID: 100016. <https://doi.org/10.1016/j.dscb.2021.100016>
- [19] Yan, N., Xu, Z.P., Qu, C.H. and Zhang, J. (2021) Dimethyl Fumarate Improves Cognitive Deficits in Chronic Cerebral Hypoperfusion Rats by Alleviating Inflammation, Oxidative Stress, and Ferroptosis via NRF2/ARE/NF- κ B Signal Pathway. *International Immunopharmacology*, **98**, Article ID: 107844. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107844>
- [20] Che, D.N., Xie, G.H., Cho, B.O., Shin, J.Y., Kang, H.J. and Jang, S.I. (2017) Protective Effects of Grape Stem Extract against UVB-Induced Damage in C57BL Mice Skin. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, **173**, 551-559. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2017.06.042>
- [21] Huang, G., Sun, S., Liao, M., Wang, J., Yan, Q., Li, J., *et al.* (2025) METTL3-Mediated m6A Modification Regulates D-Galactose-Induced Skin Fibroblast Senescence through miR-208a-5p. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1577783. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1577783>
- [22] Graf, R., Anzali, S., Buenger, J., Pfluecker, F. and Driller, H. (2008) The Multifunctional Role of Ectoine as a Natural Cell Protectant. *Clinics in Dermatology*, **26**, 326-333. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2008.01.002>
- [23] 仲少敏, 那君, 冯雪娇, 等. 含牛油果果脂等植物成分的保湿产品改善皮肤干燥的安全性及有效性评价[J]. 临床皮肤科杂志, 2022, 51(3): 142-146.
- [24] Grier-Welch, A.M., Vance, A.Y., Alamdari, N. and Sharafi, M. (2025) Efficacy of an Oral Skincare Supplement on Skin Aging: A 12-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Dermatology and Therapy*, **15**, 3689-3702. <https://doi.org/10.1007/s13555-025-01556-2>
- [25] 庞思雨, 宋锦璘. 以抗氧化为策略改善皮肤光老化的研究进展[J]. 中国医学进展, 2024, 14(4): 1573-1581.
- [26] Liu, Y., Chan, F., Sun, H., Yan, J., Fan, D., Zhao, D., *et al.* (2011) Resveratrol Protects Human Keratinocytes Hacat Cells from Uva-Induced Oxidative Stress Damage by Downregulating Keap1 Expression. *European Journal of Pharmacology*, **650**, 130-137. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.10.009>
- [27] Zhang, X., Chen, S., Luo, D., Chen, D., Zhou, H., Zhang, S., *et al.* (2023) Systematic Study of Resveratrol Nanoliposomes Transdermal Delivery System for Enhancing Anti-Aging and Skin-Brightening Efficacy. *Molecules*, **28**, Article 2738. <https://doi.org/10.3390/molecules28062738>
- [28] Afaq, F., Adhami, V.M. and Ahmad, N. (2003) Prevention of Short-Term Ultraviolet B Radiation-Mediated Damages by Resveratrol in SKH-1 Hairless Mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **186**, 28-37. [https://doi.org/10.1016/s0041-008x\(02\)00014-5](https://doi.org/10.1016/s0041-008x(02)00014-5)
- [29] Rao, A., Briskey, D., Roche, G., Tremblay, A., Da Silva Pinto, M. and Tompkins, T.A. (2025) Trans-Resveratrol Reduces Visible Signs of Skin Ageing in Healthy Adult Females over 40: An 8-Week Randomized Placebo-Controlled Trial. *Frontiers in Aging*, **6**, Article 1727244. <https://doi.org/10.3389/fragi.2025.1727244>
- [30] Buonocore, D., Lazzaretti, A., Tocabens, P., Nobile, V., Cestone, E., Santin, G., *et al.* (2012) Resveratrol-Procyanidin Blend: Nutraceutical and Antiaging Efficacy Evaluated in a Placebo-Controlled, Double-Blind Study. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, **2012**, 159-165. <https://doi.org/10.2147/ccid.s36102>
- [31] Elhabal, S.F., Shoela, M.S., Hassan, F.E., Morsy, S.A.A., Elsharkawy, A.M., Nawar, A.A.K., *et al.* (2026) Next-Generation Minimally Invasive Anti-Aging Therapy: Incorporation of Resveratrol-Nicotinamide Cerosomes into PLGA Microneedles for Enhanced Skin Permeation. *Pharmaceutics*, **18**, Article 326. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics18030326>
- [32] Chen, M.L., Li, B., Huang, Y.H., *et al.* (2006) Protective Effect of Resveratrol against Oxidative Damage of UVA Irradiated HaCaT Cells. *Journal of Central South University (Medical Sciences)*, **31**, 635-639.
- [33] Sadowska-Bartosz, I. and Bartosz, G. (2020) Effect of Antioxidants on the Fibroblast Replicative Lifespan *In Vitro*. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2020**, 1-15. <https://doi.org/10.1155/2020/6423783>
- [34] He, H., Paetzold, J.C., Börner, N., Riedel, E., Gerl, S., Schneider, S., *et al.* (2024) Machine Learning Analysis of Human Skin by Optoacoustic Mesoscopy for Automated Extraction of Psoriasis and Aging Biomarkers. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, **43**, 2074-2085. <https://doi.org/10.1109/tmi.2024.3356180>

-
- [35] McMullen, E., Aflaki, R., Khatri, P.J., Metko, D., Storm, K., Butt, A.B., *et al.* (2025) Machine Learning Methods for Determining Skin Age: A Systematic Review. *Journal of Tissue Viability*, **34**, Article ID: 100887. <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2025.100887>
- [36] Piro, M.C., Pecorari, R., Smirnov, A., Cappello, A., Foffi, E., Lena, A.M., *et al.* (2024) p63 Affects Distinct Metabolic Pathways during Keratinocyte Senescence, Evaluated by Metabolomic Profile and Gene Expression Analysis. *Cell Death & Disease*, **15**, Article No. 830. <https://doi.org/10.1038/s41419-024-07159-7>
- [37] Misra, N., Clavaud, C., Guinot, F., Bourokba, N., Nouveau, S., Mezzache, S., *Et Al.* (2021) Multi-omics Analysis to Decipher the Molecular Link between Chronic Exposure to Pollution and Human Skin Dysfunction. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 18302. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97572-1>
- [38] Zazuli, Z., Hartati, R., Rowa, C.R., Asyarie, S. and Satrialdi (2025) The Potential Application of Nanocarriers in Delivering Topical Antioxidants. *Pharmaceuticals*, **18**, Article 56. <https://doi.org/10.3390/ph18010056>
- [39] Liu, H., Dong, T., Dong, C., Yang, F., Zhou, Q., Guan, C., *et al.* (2025) Plant-Derived Exosome-Like Nanovesicles: A Novel Therapeutic Perspective for Skin Diseases. *Journal of Nanobiotechnology*, **23**, Article No. 640. <https://doi.org/10.1186/s12951-025-03715-1>
- [40] Liu, W., Yan, F., Xu, Z., Chen, Q., Ren, J., Wang, Q., *et al.* (2022) Urolithin a Protects Human Dermal Fibroblasts from UVA-Induced Photoaging through NRF2 Activation and Mitophagy. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, **232**, Article ID: 112462. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2022.112462>
- [41] Rodrigues, S.C.H., Menezes, H.C., Gomes, D.A. and Cardeal, Z.L. (2024) Impact of Exposure to Atmospheric Particulate Matter in Human Skin-Derived Fibroblast Cells: A Metabolomics Approach for the Class of Amino Acids Based on GC × GC-Q-TOFMS/MS. *Journal of Hazardous Materials*, **461**, Article ID: 132606. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2023.132606>
- [42] Fierro, C., Gatti, V., La Banca, V., De Domenico, S., Scalera, S., Corleone, G., *et al.* (2023) The Long Non-Coding RNA NEAT1 Is a Δ Np63 Target Gene Modulating Epidermal Differentiation. *Nature Communications*, **14**, Article No. 3795. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-39011-5>