

皮肤光老化中基质-免疫细胞互作网络 及其干预策略研究进展

杨先银^{1,2,3} 印明柱^{2,3} 钟莉⁴ 潘洋^{2,3} 张凌楠^{1,2,3} 侯星华^{2,3} 王梅^{1,2,3,4*}

(¹遵义医科大学基础药理教育部重点实验室, 遵义 563000; ²重庆市道地药材质量评价与鉴定技术创新中心, 重庆 404100; ³重庆大学附属三峡医院临床研究中心、医学病理中心、肿瘤早期诊治中心及转化医学研究中心, 重庆 404100; ⁴重庆大学生物工程学院, 生物力学与组织修复工程学科国家“111”计划创新引智基地, 生物流变科学与技术教育部重点实验室, 重庆 400044)

摘要 皮肤光老化是皮肤长期、反复暴露于紫外线辐射后发生的外源性衰老过程, 其主要病理特征包括氧化应激增强、DNA损伤累积、慢性炎症激活以及细胞外基质重塑异常。近年来, 随着皮肤微环境研究的深入, 基质细胞与免疫细胞在光老化发生发展中的动态调控作用受到广泛关注。该文围绕皮肤光老化的关键分子机制, 系统综述成纤维细胞、角质形成细胞等基质细胞以及巨噬细胞、朗格汉斯细胞等免疫细胞在光老化过程中的功能变化, 重点阐述两类细胞通过炎症因子、趋化因子、基质降解酶及衰老相关分泌表型等介导的相互作用机制及其在皮肤微环境失衡中的作用。在此基础上, 进一步总结靶向基质细胞-免疫细胞互作网络的潜在干预策略及其在光老化防护中的应用价值。最后, 对多组学整合分析、时空动态机制研究及临床转化方向进行展望, 以期皮肤光老化的预防和精准治疗提供理论依据与研究思路。

关键词 皮肤光老化; 紫外线; 基质细胞; 免疫细胞; 细胞互作; 干预策略

Research Progress on the Stromal-Immune Cell Interaction Network and Intervention Strategies in Skin Photoaging

YANG Xianyin^{1,2,3}, YIN Mingzhu^{2,3}, ZHONG Li⁴, PAN Yang^{2,3}, ZHANG Lingnan^{1,2,3},
HOU Xinghua^{2,3}, WANG Mei^{1,2,3,4*}

(¹Key Laboratory of Basic Pharmacology, Ministry of Education, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China; ²Chongqing Technical Innovation Center for Quality Evaluation and Identification of Authentic Medicinal Herbs, Chongqing 404100, China; ³Clinical Research Center, Medical Pathology Center, Cancer Early Detection and Treatment Center and Translational Medicine Research Center, Chongqing University Three Gorges Hospital, Chongqing University, Chongqing 404100, China; ⁴The 111 Project for Biomechanics and Tissue Repair Engineering, Key Laboratory of Biorheological Science and Technology of Ministry of Education, Bioengineering College, Chongqing University, Chongqing 400044, China)

Abstract Skin photoaging is an extrinsic aging process caused by long-term and repeated exposure to ultraviolet radiation. Its major pathological features include enhanced oxidative stress, cumulative DNA damage, chronic inflammatory activation, and abnormal extracellular matrix remodeling. In recent years, with the deepening

收稿日期: 2026-04-01 接受日期: 2026-08-05

国家自然科学基金(批准号: 82260788)、国家重点科技发展计划(批准号: 2022yfc3601802)和贵州省科技计划(批准号: 黔科合支撑(2023)一般428)资助的课题

*通信作者。Tel: 18886242697, E-mail: wangmei@cqu.edu.cn

Received: April 1, 2026 Accepted: August 5, 2026

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.82260788), the National Key Research and Development Program of China (Grant No.2022yfc3601802) and the Science and Technology Plan of Guizhou Province (Grant No.Qiankehe Support (2023) General 428)

*Corresponding author. Tel: +86-18886242697, E-mail: wangmei@cqu.edu.cn

understanding of the skin microenvironment, the dynamic regulatory roles of stromal cells and immune cells in the initiation and progression of photoaging have attracted increasing attention. Focusing on the key molecular mechanisms underlying skin photoaging, this review systematically summarizes the functional changes of stromal cells, including fibroblasts and keratinocytes, as well as immune cells, such as macrophages and Langerhans cells, during the photoaging process. It particularly elaborates on the interaction mechanisms between these two cell populations mediated by inflammatory cytokines, chemokines, matrix-degrading enzymes, and the senescence-associated secretory phenotype, as well as their roles in disrupting skin microenvironmental homeostasis. On this basis, the review further summarizes potential intervention strategies targeting the stromal-immune cell interaction network and discusses their application value in the prevention and treatment of skin photoaging. Finally, future directions are proposed, including multi-omics integrative analysis, spatiotemporal dynamic mechanism studies, and clinical translation, with the aim of providing a theoretical basis and new research perspectives for the prevention and precision treatment of skin photoaging.

Keywords skin photoaging; ultraviolet; stromal cells; immune cells; cell-cell interaction; intervention strategies

皮肤是人体最大的器官,作为机体抵御外界环境的第一道防线,承担着免疫防护、体温调节和感觉感知等多重生理功能^[1]。皮肤老化可分为内源性老化和外源性老化两种类型。内源性老化是一种自然生理过程,主要由年龄、遗传和生理因素等引起,表现为随着年龄增长,皮肤中胶原蛋白和弹性纤维逐渐减少,从而导致皮肤松弛、皱纹加深。外源性老化则主要受环境因素[如紫外线(ultraviolet, UV)辐射、空气污染等]影响,而UV辐射是引发皮肤光老化的关键因素,长期或反复暴露于UV可加速皮肤光老化进程。UV主要包括长波紫外线 (ultraviolet A, UVA, 320~400 nm)、中波紫外线(ultraviolet B, UVB, 280~320 nm)及短波紫外线(ultraviolet C, UVC, 100~280 nm)。其中UVC波长最短,绝大部分被臭氧层吸收和散射而无法到达地面;UVB可穿透表皮及真皮浅层,易引发皮肤红斑、晒伤等急性症状;而UVA具有极强的穿透力,可深入真皮层,破坏弹性纤维结构,造成持续性皮肤损伤^[2]。短期过度的紫外线暴露可导致皮肤色素沉着、干燥粗糙、松弛以及细纹等老化迹象,影响容貌及美观;长期累积紫外线辐射则损伤皮肤的组织结构及生理功能,增加日光性角化病、脂溢性角化病以及鳞状细胞癌等多种皮肤病的患病风险^[3]。因此,阐明皮肤光老化发生机制,不仅有助于预防紫外线导致的皮肤衰老,还可为降低相关皮肤癌变风险提供科学依据。

随着对光老化机制研究的不断深入,现有证据揭示,皮肤光老化是由氧化应激、DNA损伤、慢性

炎症、细胞外基质降解及内质网应激等多种机制共同调控的复杂过程^[4]。皮肤免疫系统在该调控网络中发挥着至关重要的作用,其中成纤维细胞、角质形成细胞、黑素细胞等基质成分与巨噬细胞、朗格汉斯细胞等免疫细胞相互作用^[5],形成复杂的动态网络,共同维持皮肤内环境稳态。近年来,关于皮肤光老化的发生机制及防治方法的研究已成为热点。本文旨在基于多细胞动态调控网络的视角,结合最新研究进展,对皮肤光老化过程中基质细胞与免疫细胞相互作用的分子机制进行系统综述。

1 皮肤光老化的发生机制

1.1 氧化应激

氧化应激是指细胞内氧化与抗氧化系统之间平衡失调的状态。通常情况下,皮肤中氧化与抗氧化系统处于动态平衡,共同调节细胞间信号传递、细胞增殖与凋亡等生理过程^[6]。UV刺激可诱导细胞产生大量活性氧(reactive oxygen species, ROS),此时,细胞内的抗氧化物质如过氧化氢酶、超氧化物歧化酶等能够及时清除代谢产生的ROS,从而维持皮肤稳态^[7]。当皮肤受到过量UV辐射时,细胞内抗氧化系统失衡,ROS无法被及时清除并在细胞内大量蓄积,引发脂质过氧化、线粒体损伤等氧化应激反应^[8]。同时,过量ROS还可作为上游信号诱导炎症反应和基质代谢异常,从而参与皮肤光老化的发生与发展^[9]。

1.2 DNA损伤

紫外线辐射可对皮肤细胞DNA造成直接或间

接损伤。由于不同波长的紫外线能量各异, 其对DNA的作用机制及所致损伤类型也存在显著差异。UVA可穿透真皮层, 直接影响成纤维细胞功能, 导致胶原蛋白和弹性纤维出现变性损伤^[10]; 而波长较短的UVB则主要作用于表皮细胞, 可直接诱导DNA形成环丁烷嘧啶二聚体和嘧啶-嘧啶酮(6-4)光产物, 从而引起DNA损伤^[11]。同时, UVA还可诱导ROS大量积聚, 对核DNA造成氧化损伤, 引起蛋白质变性、脂质过氧化及细胞功能障碍, 最终促进皮肤光老化的发生^[12]。

1.3 慢性炎症

过量UV辐射诱导皮肤表皮层中巨噬细胞等免疫细胞产生白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等多种炎症因子, 激活细胞内核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)等信号通路, 促进前列腺素生成并诱导环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)表达, 使皮肤出现炎症反应。而持续的炎症状态可诱导皮肤细胞炎性衰老, 衰老细胞可产生衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP), 通过p21、TGF- β /Smad及NF- κ B等通路放大局部炎症, 从而形成炎症与衰老相互促进的正反馈环路, 加速皮肤衰老进程^[13]。

1.4 细胞外基质失衡

细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是由胶原蛋白、弹性蛋白和蛋白聚糖构成的复杂纤维结构。胶原蛋白使皮肤具有一定的拉伸强度和抗塑性变形能力; 弹性蛋白为皮肤提供延展性和可逆回弹性, 使其能够耐受机械损伤; 蛋白聚糖与水分子结合, 使皮肤组织具有抗压弹性, 从而起到缓冲和机械保护作用^[14]。在正常皮肤生理状态下, ECM蛋白的合成与分解处于动态平衡。UV辐射诱导细胞产生过量ROS并激活MAPK/AP-1和NF- κ B信号通路, 上调基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)表达, 促进胶原蛋白与弹性蛋白发生降解, 其降解产物的累积还可进一步抑制新胶原蛋白合成, 最终导致皮肤组织松弛并形成皱纹^[15]。

1.5 内质网应激

内质网应激是指细胞受到外界刺激后, 未折叠或错误折叠的蛋白质在内质网聚集, 并伴随钙离

子稳态紊乱和未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)激活的细胞应激状态。在UV诱导的皮肤光老化过程中, 内质网应激可通过PERK、IRE1 α 及ATF6等UPR通路参与角质形成细胞损伤、炎症放大和细胞死亡^[16]。内质网应激程度受UV照射时间和强度影响, 适度的内质网应激有助于维持表皮角质形成细胞紧密连接^[17], 维持皮肤屏障功能; 而大量UV辐射诱导的氧化应激促进钙离子从内质网释放, 引起内质网过度应激, 最终诱导细胞凋亡^[18]。同时, 内质网过度应激可激活下游NF- κ B信号通路, 促使角质形成细胞分泌促炎因子, 加剧皮肤炎症反应^[19]。

综上所述, 氧化应激、DNA损伤、慢性炎症、细胞外基质降解以及内质网应激都是导致光老化的主要驱动因素。然而, 光老化的发生并非这些分子机制的简单集合, 近年来研究表明, 皮肤基质细胞与免疫细胞通过多种细胞因子构建复杂的相互作用网络, 在维持皮肤稳态、调控炎症和肿瘤等病理过程中具有重要意义^[20]。

2 皮肤基质细胞在光老化中的核心作用

皮肤基质细胞是光老化损伤的关键靶点与效应器, 主要包括成纤维细胞、角质形成细胞(keratinocytes, KCs)、黑素细胞(melanocytes, MCs)等皮肤常驻非免疫细胞, 它们分别通过胶原代谢紊乱、屏障功能受损及色素异常应答等机制协同驱动光老化的发生与发展。

2.1 成纤维细胞衰老与基质重塑

成纤维细胞是皮肤真皮层中的主要结构细胞, 同时具有重要的免疫功能, 主要参与ECM合成、组织损伤修复及上皮细胞的分化过程^[21]。UV辐射可诱导成纤维细胞发生氧化应激和细胞衰老, 使其分泌表型及基质合成功能发生改变, 表现为促炎介质释放量增加、胶原合成能力下降和基质降解活性增强^[21]。富半胱氨酸蛋白61(cysteine-rich protein 61, CYR61)是成纤维细胞分泌的重要基质蛋白。受UV诱导后, CYR61在成纤维细胞中表达上调, 其通过抑制胶原蛋白合成及上调MMPs表达, 介导皮肤胶原降解^[22]。胰岛素样生长因子1(insulin like growth factor 1, IGF-1)是刺激成纤维细胞合成胶原蛋白的关键因子^[23], 反复UV辐射可诱导成纤维细胞衰老及相关IGF-1合成信号减弱, 导致胶原蛋白合成不足和真皮

基质退变^[24]。

光老化中的ECM重塑是细胞与基质相互作用的结果,主要由成纤维细胞和巨噬细胞等共同调控^[25]。成纤维细胞可以分泌MMPs及其组织抑制剂,两者共同调控ECM的生理性降解与重塑,而UV辐射加速成纤维细胞衰老,使ECM中胶原蛋白合成量减少、基质降解加快,导致皮肤胶原代谢紊乱^[26-27]。

2.2 角质形成细胞的功能失调

KCs作为表皮的主要细胞类型,占表皮细胞总数的90%以上^[28],在维持皮肤屏障功能、介导免疫应答以及驱动炎症性皮肤病的发展中均发挥关键作用。UV辐射后,KCs可产生并释放IL-1 α 、IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子,促使表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)磷酸化,其中,IL-1 β 可通过激活细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)和EGFR通路,上调MMPs的表达^[29]。另外,短期大量的UV辐射可直接诱发KCs程序性死亡,继而诱发炎症反应,导致KCs功能失调^[18]。在正常生理条件下,KCs中线粒体抗氧化系统与细胞内氧化还原调节机制共同维持ROS稳态,UV照射可导致线粒体功能障碍和ROS过度生成,激活JNK、NF- κ B等应激及炎症信号,促使KCs释放多种炎症介质,并通过旁分泌作用影响邻近表皮细胞和真皮细胞^[30]。

2.3 黑素细胞的光保护作用

MCs是皮肤的常驻细胞之一,主要分布在表皮基底层,在表皮细胞数量中占比不到5%^[31]。MCs通过合成黑色素发挥光保护作用,黑色素可吸收UV辐射、减轻UV诱导的DNA损伤,从而降低皮肤晒伤、光老化及皮肤癌发生风险。黑素细胞还可与KCs构成表皮黑素单元,并向KCs转运黑素小体,使黑色素分散在整个表皮层中,为皮肤建立天然的保护屏障^[32]。长期或反复UV暴露可导致皮肤产生慢性炎症,微环境中的IL-1 β 、ROS等介质可持续干扰黑色素合成、黑素小体转运及色素空间分布,促进色素沉着不均、炎症后色素沉着和日光性黑子形成^[33-34]。此外,UV可诱导黑素细胞衰老^[35],衰老的MCs可以自主分泌各种炎症因子和SASP,引起KCs和成纤维细胞旁分泌端粒功能障碍,抑制基底细胞增殖^[36]。MCs还具有一定的免疫调节作用,可反馈调节成纤维细胞和T淋巴细胞的炎症因子表达^[37]。因此,MCs在光老化中兼具早期光保护作用和慢性损伤阶段的色素及炎

症调节作用。

3 光老化中免疫调控与基质-免疫互作

皮肤光老化并非单一细胞损伤所致,而是在长期UV照射下,KCs、成纤维细胞与T细胞、巨噬细胞等免疫细胞持续动态互作,并伴随ECM不断降解与重塑的过程。UV诱导受损的基质细胞释放炎症因子、趋化因子、SASP和损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs),介导免疫细胞募集、活化及功能重塑;活化的免疫细胞又通过分泌细胞因子、生长因子及MMPs等进一步调控基质细胞的衰老状态、胶原代谢及ECM重塑,从而形成持续放大的基质-免疫反馈调控网络。随着UV暴露持续累积,这一互作网络逐渐由早期以组织修复和损伤清除为主的保护性免疫反应,转变为免疫耐受增强、免疫监视功能下降和慢性低度炎症长期共存的病理状态^[38]。因此,光老化中的免疫调控并非单一免疫细胞数量或功能的改变,而是免疫细胞与受损表皮细胞间互作模式的转换,最终导致皮肤微环境稳态失衡。

3.1 角质形成细胞-抗原呈递细胞免疫转换

在急性UV损伤阶段,表皮细胞发生DNA损伤并诱发氧化应激,同时释放DAMPs等信号分子,快速触发皮肤免疫系统损伤应答。KCs不仅是UV损伤的直接靶细胞,也是急性炎症信号的重要来源。急性UV辐照可诱导受损KCs通过STING和炎症相关通路启动局部免疫应答^[20]。朗格汉斯细胞(Langerhans cells, LCs)和树突状细胞(dendritic cells, DCs)等抗原呈递细胞(antigen-presenting cells, APCs)可识别KCs释放的损伤信号,参与抗原识别和局部免疫调节^[39]。高剂量UV暴露后,LCs可通过调控局部趋化因子反应及TNF- α 介导的相关信号通路,促进DNA受损KCs清除;而LCs缺失则可导致受损细胞残留增加^[40]。因此,急性阶段的KCs-APCs互作主要发挥损伤识别、异常细胞清除及表皮稳态恢复等作用。

随着UV反复暴露,皮肤免疫反应可逐渐由损伤清除转向免疫耐受^[41]。LCs和DCs的抗原摄取、迁移及呈递功能逐渐减弱,导致皮肤免疫监视能力下降。研究表明,UV可通过髓样分化因子88(myeloid differentiation primary response 88, MyD88)相关机制抑制DCs活性,并下调主要组织相容性复合体II(major histocompatibility complex class II, MHC-II)

类分子的表达, 削弱抗原呈递能力和后续T细胞免疫应答^[42]。与此同时, 调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)增多, IL-10等免疫抑制信号增强, 进一步减轻过度炎症反应造成的组织损伤, 同时降低皮肤对DNA损伤细胞和异常抗原的免疫监视能力, 使KCs-APCs互作由早期保护性清除逐渐转变为免疫抑制状态^[43]。

3.2 T细胞亚群动态调控

在UV损伤早期, 组织驻留记忆T细胞(tissue-resident memory T cells, TRM)可快速响应局部损伤信号, 参与炎症反应和组织稳态调节; Tregs可通过整合素 $\alpha\text{v}\beta 8$ 激活TGF- β , 调控KCs中C-X-C基序趋化因子配体5(C-X-C motif chemokine ligand 5, CXCL5)表达及炎症细胞募集, 从而限制损伤反应的过度放大^[44]。随着UV反复刺激, TRM数量、组织驻留状态及功能表型均发生改变。研究发现, 老年皮肤中CD4⁺/CD8⁺ T细胞数量增加, 且与局部细胞接触更加频繁, 这种增强的细胞互作有助于维持皮肤稳态, 而UV暴露可破坏这种稳态联系^[45]。进入慢性光老化阶段后, 效应T细胞分泌IFN- γ 、TNF- α 、IL-17等炎症因子, 这些因子可持续作用于KCs以及其他基质细胞, 促进局部炎症反应。此外, 老化皮肤中CD4⁺辅助性T细胞逐渐偏向IL-17分泌表型转化; 阻断IL-17信号可降低皮肤炎症基因表达水平, 改善角化异常并恢复损伤修复能力^[46]。现有研究提示, T细胞在光老化早期主要参与损伤防御与炎症调控, 反复UV暴露后, 其亚群组成及组织驻留特性发生重塑, 慢性阶段则以IL-17等炎症信号持续输出为主要特征。

3.3 成纤维细胞-巨噬细胞正反馈环路

UV及ROS可诱导成纤维细胞衰老, 并释放IL-6、IL-8、CXCLs等SASP因子^[47]。这些SASP因子不仅促进邻近成纤维细胞和角质形成细胞发生旁分泌性衰老, 还可募集单核细胞和巨噬细胞(macrophages, M ϕ)浸润至受损区域。在急性损伤阶段, M ϕ 主要参与细胞碎片及异常基质成分的吞噬清除, 促进炎症消退与组织修复。M ϕ 可根据活化状态分为经典活化的促炎M1型巨噬细胞(classically activated M1 macrophages)和替代活化的修复M2型巨噬细胞(alternatively activated M2 macrophages)。由于M ϕ 具有较强的功能可塑性, 可在M1样促炎状态和M2样修复状态之间转换^[48]。随着持续UV刺激及衰老微环境形成, M ϕ 逐渐向促炎表型极化, 而吞噬清除和

组织修复能力下降^[49]。M ϕ 持续释放的炎症介质可进一步促进成纤维细胞衰老, 抑制胶原合成并加速基质降解^[50-51]。因此, 衰老成纤维细胞可通过SASP相关因子募集并调节M ϕ , M ϕ 又可反向加重成纤维细胞功能障碍, 形成炎症、细胞衰老和基质破坏相互强化的正反馈环路, 最终共同导致皮肤微环境稳态失衡。

3.4 细胞外基质重塑介导的基质-免疫交互

在光老化进程中, ECM不仅为皮肤提供结构支撑, 还作为调控免疫细胞黏附、迁移及功能状态的重要信号平台^[52-53]。长期UV辐射可导致ECM组成、力学性质及空间结构发生改变, 使其由维持组织稳态的生理支架逐渐转变为具有免疫调控功能的信号平台。ECM降解产生的胶原片段及透明质酸低聚片段等基质降解产物可作为DAMPs, 与免疫细胞表面的CD44或Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)等结合, 促进M ϕ 和DCs的募集及炎症活化, 进入受损组织的免疫细胞进一步释放趋化因子和MMPs, 加速基质成分的破坏与降解^[54]。在光老化皮肤中, 巨噬细胞向M1型促炎型偏移与I、V、VI型胶原蛋白含量减少密切相关^[51]; 体外研究进一步证实, M1型巨噬细胞来源的炎症因子可显著上调成纤维细胞MMPs表达并抑制胶原纤维聚合, 而M2修复表型则可部分恢复成纤维细胞的胶原合成功能^[55]。因此, ECM受损并非光老化的被动结果, ECM降解片段可作为信号介质, 介导基质损伤、免疫细胞活化及真皮重塑。

4 靶向基质-免疫互作的干预策略

鉴于基质-免疫细胞互作在光老化中的核心作用, 相关干预不应仅停留在单独保护基质细胞或调节免疫细胞活性上, 而应聚焦于阻断UV损伤后形成的持续性炎症通信网络。基质损伤作为信号来源, 可持续驱动免疫炎症反应, 最终形成基质破坏与免疫激活相互放大的恶性循环。因此, 靶向基质-免疫互作, 从免疫细胞重编程、抑制SASP分泌、促进基质修复与抗氧化治疗等方面进行干预, 可调节细胞间炎症信号传递、抑制免疫细胞异常激活和恢复ECM稳态, 有望削弱基质损伤与免疫异常活化之间的持续性反馈, 从而为皮肤光老化防治提供新的策略。

4.1 细胞重编程: 逆转基质-免疫细胞衰老表型

细胞重编程是指在不改变基因序列的情况下, 通过DNA甲基化、组蛋白修饰等表观遗传调控改变

细胞分化和功能状态的过程^[56]。重编程可调整免疫细胞对衰老基质信号的反应,使其由持续促炎转向炎症消退和组织修复状态,从而削弱光老化微环境中的异常免疫效应。UV诱导衰老成纤维细胞和受损ECM持续释放IL-6、MMPs等信号,促进免疫细胞募集和促炎表型维持,而促炎性免疫细胞进一步加剧氧化应激和促进基质降解^[57-58]。因此,重编程策略的意义不仅在于改变免疫细胞本身,也在于切断其与衰老基质细胞之间的正反馈环路。

已有研究表明,将衰老的成纤维细胞重编程为多能干细胞^[59],可通过下调p21和p16表达、恢复端粒长度等方式改善衰老细胞功能状态^[60]。Amor等^[61]通过T细胞重编程获得衰老细胞清除型CAR-T细胞,该细胞可靶向衰老细胞表面的尿激酶型纤溶酶原激活物受体,选择性识别并清除微环境中的衰老细胞。因此,有望通过细胞重编程技术,重置表观遗传状态,减少SASP和DAMPs的持续释放,抑制免疫细胞异常招募和激活,调节基质-免疫互作网络。

4.2 靶向SASP: 阻断基质-免疫细胞的促炎通信

SASP是衰老细胞形成的一种异常分泌表型,其组成包括促炎因子、趋化因子、生长因子及蛋白酶等。SASP相关因子不仅可诱导邻近细胞发生旁分泌性衰老,还可促进免疫细胞募集和慢性炎症维持^[62]。因此,抑制SASP形成、释放或下游效应,是调节基质细胞与免疫细胞异常通信的重要策略。

mTOR、NF- κ B等通路是调控SASP形成的重要节点,近年来研究也提示,抑制mTOR/NF- κ B信号可延缓UVB诱导的皮肤衰老^[63]。沉默信息调节因子1(silent information regulator 1, SIRT1)是一种组蛋白脱乙酰酶,是调控细胞能量代谢、氧化应激及衰老相关病理过程的关键分子靶点。靶向SIRT1-mTOR信号通路有助于抑制SASP因子释放,阻断衰老成纤维细胞对免疫细胞的异常活化,从而减轻继发性炎症损伤^[64]。因此,靶向SASP相关信号通路不仅能够减少基质细胞炎症信号输出,还可抑制免疫细胞促炎效应,从而减弱基质细胞与免疫细胞之间的持续炎症通信。

4.3 基质修复与抗氧化治疗: 重置基质-免疫网络稳态

恢复ECM稳态并减轻氧化应激,是调节光老化基质-免疫互作的重要途径。ECM组分与理化特性的改善,可降低异常损伤信号的暴露水平,减少免疫细胞浸润,同时抑制下游炎症反应;抗氧化干预则有助

于减轻基质细胞损伤和减少SASP相关因子释放^[57-65]。因此,基质修复与抗氧化治疗的作用不仅体现在改善胶原和弹性纤维结构,还可能通过重塑免疫细胞所处的微环境,间接调节局部炎症状态。Wei等^[66]研发出一种可注射的自组装重组I胶原纳米纤维,该材料可在体内构建模拟天然ECM的纳米网络,经PI3K/Akt途径介导真皮ECM重塑,修复皮肤屏障功能并降低氧化应激水平。牡丹籽提取物富含多酚及维生素E等活性成分,可通过中和自由基减轻细胞氧化损伤^[67];牡丹籽油也被证实可抑制MMP-1表达、ECM降解,表现出良好的抗光老化活性^[68]。因此,ECM修复与抗氧化治疗不仅改善组织结构,更通过重塑免疫细胞感知的微环境信号,实现对基质-免疫互作网络的间接调控。

4.4 新兴靶点探索: 精准干预细胞间通信网络

随着对光老化微环境中细胞间通信机制认识的不断深入,干预策略已逐渐从单一细胞保护转向对基质-免疫互作网络关键节点的精准调控。

组织蛋白酶-溶酶体轴是连接基质细胞损伤、炎症小体激活与免疫细胞异常募集的重要节点。近期研究显示,UV暴露可上调成纤维细胞中组织蛋白酶B(cathepsin B, CTSB)表达,促进NLRP3炎症小体活化和细胞焦亡,并进一步诱导巨噬细胞炎症反应;靶向CTSB可减轻UV诱导的皮肤炎症损伤^[69]。此外,自噬-溶酶体通路也参与UV驱动的皮肤光老化,调控衰老细胞自噬有助于降低氧化应激水平、减轻炎症损伤,并抑制SASP与DAMPs持续释放,进而阻断免疫细胞的异常活化。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是一类具有自我更新、多向分化和免疫调节能力的干细胞,其分泌体可携带miRNA、蛋白质和脂质等活性分子,通过细胞间通信同时调节基质细胞和免疫细胞功能。近期研究显示,毛囊MSC来源分泌体可通过miR-125b-5p/TGF- β 1/Smad轴促进胶原形成、改善成纤维细胞衰老表型并缓解UVB诱导的皮肤光老化,从而为基质修复与炎症微环境提供潜在策略^[70]。然而,MSCs相关疗法仍面临来源差异、成分差异及潜在免疫反应等问题,其安全性和临床转化仍需进一步验证。

5 挑战与未来方向

5.1 多组学技术的整合应用

由于光老化的发生机制十分复杂,传统的单一

组学分析具有局限性, 需整合多组学技术, 有效结合单细胞转录组、空间转录组、蛋白组、代谢组等多维度数据, 进一步分析各类细胞间的作用机制和药物治疗的靶向途径。在时空维度上高分辨率解析不同皮肤区域、不同衰老阶段基质细胞与免疫细胞亚群的互作特征, 可为光老化的精准靶向治疗提供蓝图。

5.2 临床转化瓶颈

尽管靶向基质-免疫互作展现出潜力, 但UV驱动的光老化机制较为复杂, 现有研究模型难以全面模拟真实光老化过程, 从而限制其临床转化研究。例如, 在光老化干预过程中, 如何在抑制SASP等炎症介质、减少胶原降解的同时, 尽可能保留皮肤局部免疫细胞的监视与防御功能(如抗感染、清除癌前细胞), 防止造成机体的免疫系统紊乱, 是目前急切需要解决的问题。未来需要建立更加客观、精准的皮肤光老化模型, 并持续开展安全性和有效性评价。

5.3 个性化抗衰老策略

在设计临床试验时, 可根据年龄、皮肤类型、光损伤程度、遗传背景等因素对受试者进行分层, 定义不同的皮肤免疫衰老亚型, 根据不同亚型制定个体化治疗方案, 最大限度提高疗效。

6 结论

综上, 皮肤光老化是长期、反复UV暴露引起的皮肤外源性衰老过程, 涉及氧化应激、DNA损伤、细胞衰老、ECM异常重塑及免疫调控失衡。皮肤常驻基质细胞、ECM与免疫细胞可通过SASP相关因子、DAMPs、趋化因子及基质降解酶形成复杂的双向调控网络, 推动慢性炎症和组织结构损伤持续发展。靶向细胞间异常通信、衰老细胞及ECM稳态可能为皮肤光老化防治提供新的干预思路, 但相关策略仍需在长期光老化模型和临床研究中进一步验证。

参考文献 (References)

- [1] Harris-Tryon T A, Grice E A. Microbiota and maintenance of skin barrier function [J]. *Science*, 2022, 376(6596): 940-945.
- [2] Guan L L, Lim H W, Mohammad T F. Sunscreens and photoaging: a review of current literature [J]. *American Journal of Clinical Dermatology*, 2021, 22(6): 819-828.
- [3] 赵宇馨. 皮肤光老化机制及治疗方法研究进展[J]. *智慧健康*, 2024, 10(22): 27-29.
- Zhao Y X. New progress in the mechanism and treatment methods of skin photoaging [J]. *Smart Healthcare*, 2024, 10(22): 27-29.
- [4] 尧阿敏, 欧阳梦婷, 温磊, 等. 皮肤光老化发生机制研究进展[J]. *皮肤科学通报*, 2024, 41(5): 562-568.
- Yao A M, Ouyang M T, Wen L, et al. Research progress on the pathogenesis of skin photoaging [J]. *Dermatology Bulletin*, 2024, 41(5): 562-568.
- [5] Liu Q, Ranallo R, Rios C, et al. Crosstalk between skin microbiota and immune system in health and disease [J]. *Nature Immunology*, 2023, 24(6): 895-898.
- [6] 邓映, 杜宇, 刘萍, 等. 氧化应激在皮肤光老化中的作用[J]. *中国医疗美容*, 2020, 10(8): 117-122.
- Deng Y, Du Y, Liu P, et al. The role of oxidative stress in skin photoaging [J]. *China Medical Cosmetology*, 2020, 10(8): 117-122.
- [7] Papaccio F, D'Arino A, Caputo S, et al. Focus on the contribution of oxidative stress in skin aging [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(6): 1121.
- [8] Kaltchenko M V, Chien A L. Photoaging: current concepts on molecular mechanisms, prevention, and treatment [J]. *American Journal of Clinical Dermatology*, 2025, 26(3): 321-344.
- [9] Liu H L, Li H, Zhao P W, et al. Collagen type III resists UVB induced photoaging of HaCaT cells by regulating mTOR signaling pathway [J]. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 2025, 267: 113153.
- [10] Liu F C, Grimsrud T K, Veierød M B, et al. Ultraviolet radiation and risk of cutaneous melanoma and squamous cell carcinoma in males and females in the Norwegian Offshore Petroleum Workers cohort [J]. *American Journal of Industrial Medicine*, 2021, 64(6): 496-510.
- [11] Sun X Y, Zhang N, Yin C Q, et al. Ultraviolet radiation and melanomagenesis: from mechanism to immunotherapy [J]. *Frontiers in Oncology*, 2020(10): 951.
- [12] Letsiou S. Tracing skin aging process: a mini-review of *in vitro* approaches [J]. *Biogerontology*, 2021, 22(3): 261-272.
- [13] Schneider L A, Raizner K, Wlaschek M, et al. UVA-1 exposure *in vivo* leads to an IL-6 surge within the skin [J]. *Experimental Dermatology*, 2017, 26(9): 830-832.
- [14] Sutherland T E, Dyer D P, Allen J E. The extracellular matrix and the immune system: a mutually dependent relationship [J]. *Science*, 2023, 379(6633): eabp8964.
- [15] Ivaskiene T, Viskelis J, Streimikyte P, et al. Collagen supplementation and regenerative health: advances in biomarker detection and smart material integration [J]. *Frontiers in Nutrition*, 2025, 12: 1716166.
- [16] Tai M L, Chen J L, Chen J W, et al. Endoplasmic reticulum stress in skin aging induced by UVB [J]. *Experimental Dermatology*, 2024, 33(1): e14956.
- [17] Seo S H, Kim S E, Lee S E. ER stress induced by ER calcium depletion and UVB irradiation regulates tight junction barrier integrity in human keratinocytes [J]. *Journal of Dermatological Science*, 2020, 98(1): 41-49.
- [18] Tang Z T, Tong X L, Huang J H, et al. Research progress of keratinocyte-programmed cell death in UV-induced skin photodamage [J]. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, 2021, 37(5): 442-448.
- [19] Reverendo M, Mendes A, Argüello R J, et al. At the crossway of

- ER-stress and proinflammatory responses [J]. *The FEBS Journal*, 2019, 286(2): 297-310.
- [20] Narayanan D, Sim S L, Kumari S. Skin immunity and inflammation: cellular interactions and communication [J]. *Clinical & Translational Immunology*, 2025, 14(11): e70053.
- [21] Kim J M, Kim S Y, Noh E M, et al. Reversine inhibits MMP-1 and MMP-3 expressions by suppressing of ROS/MAPK/AP-1 activation in UV-stimulated human keratinocytes and dermal fibroblasts [J]. *Experimental Dermatology*, 2018, 27(3): 298-301.
- [22] Quan T H, Xiang Y P, Liu Y C, et al. Dermal fibroblast CCN1 expression in mice recapitulates human skin dermal aging [J]. *The Journal of Investigative Dermatology*, 2021, 141(4S): 1007-1016.
- [23] Werner H. The IGF1 signaling pathway: from basic concepts to therapeutic opportunities [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(19): 14882.
- [24] Wen S Y, Ng S C, Noriega L, et al. Echinacoside promotes collagen synthesis and survival via activation of IGF-1 signaling to alleviate UVB-induced dermal fibroblast photoaging [J]. *Biofactors*, 2025, 51(1): e2152.
- [25] McCabe M C, Hill R C, Calderone K, et al. Alterations in extracellular matrix composition during aging and photoaging of the skin [J]. *Matrix Biology Plus*, 2020, 8: 100041.
- [26] Zorina A, Zorin V, Kudlay D, et al. Age-related changes in the fibroblastic differon of the dermis: role in skin aging [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(11): 6135.
- [27] Jipu R, Serban I L, Goriuc A, et al. Targeting dermal fibroblast senescence: from cellular plasticity to anti-aging therapies [J]. *Biomedicines*, 2025, 13(8): 1927.
- [28] Ni X H, Lai Y P. Keratinocyte: a trigger or an executor of psoriasis? [J]. *Journal of Leukocyte Biology*, 2020, 108(2): 485-491.
- [29] Oh J H, Joo Y H, Karadeniz F, et al. Syringaresinol inhibits UVA-induced MMP-1 expression by suppression of MAPK/AP-1 signaling in HaCaT keratinocytes and human dermal fibroblasts [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(11): 3981.
- [30] Han X J, Zhang T Y, Zhang X H, et al. AMPK alleviates oxidative stress-induced premature senescence via inhibition of NF- κ B/STAT3 axis-mediated positive feedback loop [J]. *Mechanisms of Ageing and Development*, 2020, 191: 111347.
- [31] Hong S, Lim H, Kim D H. Biological roles of melanin and natural product-derived approaches for its modulation [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2026, 27(2): 653.
- [32] Jia X R, He L. Unveiling the dual-edged roles of melanocytes: key insights into skin photoaging and therapeutic avenues [J]. *Pharmacological Research*, 2025, 218: 107848.
- [33] Zhao J M, Dan Y J, Liu Z Q, et al. Solamargine alleviated UVB-induced inflammation and melanogenesis in human keratinocytes and melanocytes via the p38 MAPK signaling pathway, a promising agent for post-inflammatory hyperpigmentation [J]. *Frontiers in Medicine*, 2022, 9: 812653.
- [34] Duval C, Bourreau E, Warrick E, et al. A chronic pro-inflammatory environment contributes to the physiopathology of actinic lentigines [J]. *Scientific Reports*, 2024, 14(1): 5256.
- [35] Kalegari P, Leme D M, Disner G R, et al. High melanin content in melanoma cells contributes to enhanced DNA damage after rose bengal photosensitization [J]. *Photochemistry and Photobiology*, 2022, 98(6): 1355-1364.
- [36] Victorelli S, Lagnado A, Halim J, et al. Senescent human melanocytes drive skin ageing via paracrine telomere dysfunction [J]. *The EMBO Journal*, 2019, 38(23): e101982.
- [37] Zhang H J, Xia M M, Li H Y, et al. Implication of immunobiological function of melanocytes in dermatology [J]. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 2025, 68(1): 30.
- [38] Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Photoaging: UV radiation-induced inflammation and immunosuppression accelerate the aging process in the skin [J]. *Inflammation Research*, 2022, 71(7/8): 817-831.
- [39] Jiménez-Cortegana C, Palomares F, Alba G, et al. Dendritic cells: the yin and yang in disease progression [J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14: 1321051.
- [40] Ortner D, Strandt H, Tripp C H, et al. Langerhans cells orchestrate apoptosis of DNA-damaged keratinocytes upon high-dose UVB skin exposure [J]. *European Journal of Immunology*, 2024, 54(12): e2451020.
- [41] Hart P H, Norval M. More than effects in skin: ultraviolet radiation-induced changes in immune cells in human blood [J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 694086.
- [42] Sherwani M A, Mier Aguilar C A, Mcrae C, et al. MyD88 plays an important role in UVB-induced suppression of dendritic cell activity, T cell function, and cutaneous immune response [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2025, 26(19): 9361.
- [43] Ghajar-Rahimi G, Yusuf N, Xu H. Ultraviolet radiation-induced tolerogenic dendritic cells in skin: insights and mechanisms [J]. *Cells*, 2025, 14(4): 308.
- [44] Moreau J M, Dhariwala M O, Gouirand V, et al. Regulatory T cells promote innate inflammation after skin barrier breach via TGF- β activation [J]. *Science Immunology*, 2021, 6(62): eabg2329.
- [45] Oka T, Hasegawa T, Lee T, et al. Langerhans cells directly interact with resident T cells in the human epidermis [J]. *JID Innovations*, 2025, 5(1): 100324.
- [46] Solá P, Mereu E, Bonjoch J, et al. Targeting lymphoid-derived IL-17 signaling to delay skin aging [J]. *Nature Aging*, 2023, 3(6): 688-704.
- [47] Zhang J, Yu H Y, Man M Q, et al. Aging in the dermis: fibroblast senescence and its significance [J]. *Aging Cell*, 2024, 23(2): e14054.
- [48] Chen S Z, Saeed A F U H, Liu Q, et al. Macrophages in immunoregulation and therapeutics [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2023, 8(1): 207.
- [49] Hu X R, Du S, Chen M, et al. Single-cell sequencing combined with transcriptome sequencing to explore the molecular mechanisms related to skin photoaging [J]. *Journal of Inflammation Research*, 2024, 17: 11137-11160.
- [50] Gather L, Nath N, Falckenhayn C, et al. Macrophages are polarized toward an inflammatory phenotype by their aged microenvironment in the human skin [J]. *Journal of Investigative Dermatology*, 2022, 142(12): 3136-3145.e11.
- [51] Horiba S, Kawamoto M, Tobita R, et al. M1/M2 macrophage skewing is related to reduction in types I, V, and VI collagens with aging in sun-exposed human skin [J]. *JID Innovations*, 2023, 3(6): 100222.
- [52] Quan T H. The matrisome as an immunomodulator: a role far beyond its structural support [J]. *Biomolecules*, 2026, 16(3): 408.
- [53] Yao Y, Zhang Z L, Zhang J, et al. *In vitro* modelling of extracellular

- matrix changes during skin aging: from static 2D to 3D dynamic microphysiological systems [J]. *Microsyst Nanoeng*, 2026, 12(1): 70.
- [54] Malta M D, Cerqueira M T, Marques A P. Extracellular matrix in skin diseases: the road to new therapies [J]. *Journal of Advanced Research*, 2023, 51: 149-160.
- [55] Uno E, Kim F, Yoshino M, et al. Targeting inflammatory macrophages with hyaluronan tetrasaccharide: effects on fibroblast collagen degradation and synthesis [J]. *Frontiers in Immunology*, 2025, 16: 1592751.
- [56] Morris S A. Cell identity reprogrammed [J]. *Nature*, 2019, 575: 44-45.
- [57] Fitsiou E, Pulido T, Campisi J, et al. Cellular senescence and the senescence-associated secretory phenotype as drivers of skin photoaging [J]. *The Journal of Investigative Dermatology*, 2021, 141(S4): 1119-1126.
- [58] Lee Y I, Choi S, Roh W S, et al. Cellular senescence and inflammation in the skin microenvironment [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(8): 3849.
- [59] Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors [J]. *Cell*, 2006, 126(4): 663-676.
- [60] Tang C Y, Zhang Z, Yang C S, et al. Molecular time machines unleashed: small-molecule-driven reprogramming to reverse the senescence [J]. *Stem Cells Translational Medicine*, 2026, 15(1): szaf069.
- [61] Amor C, Fernández-Maestre I, Chowdhury S, et al. Prophylactic and long-lasting efficacy of senolytic CAR T cells against age-related metabolic dysfunction [J]. *Nature Aging*, 2024, 4(3): 336-349.
- [62] Birch J, Gil J. Senescence and the SASP: many therapeutic avenues [J]. *Genes & Development*, 2020, 34(23/24): 1565-1576.
- [63] Dai Q L, Wang Z W, Wang X, et al. Vorinostat attenuates UVB-induced skin senescence by modulating NF- κ B and mTOR signaling pathways [J]. *Scientific Reports*, 2025, 15(1): 10905.
- [64] Abdulkhaliq A A, Alasiri G, Khan J, et al. SIRT1 in aging and diseases [J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2025, 126(10): e70069.
- [65] Zheng J Y, Wang S S, Sun J M, et al. Dermal fibroblast senescence: the central hub of skin aging-from intrinsic dysfunction to microenvironmental remodeling [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2026, 27(4): 1653.
- [66] Wei N N, Zhang Y C, Tian X Y, et al. Injectable self-assembled recombinant collagen nanofiber restores ECM homeostasis for photoaged skin repair [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2026, 338(Pt 1): 149710.
- [67] 韩婕珺, 洪铮怡, 龚天贵, 等. 牡丹籽乙醇提取物对UVB诱导HaCaT细胞光老化的保护作用及机制研究[J]. *食品工业科技*, 2024, 45(15): 351-359.
- Han J J, Hong Z Y, Gong T G, et al. Protective effect and mechanism of *Paeonia suffruticosa* seed ethanol extract on photoaging of HaCaT cells induced by UVB [J]. *Science and Technology of Food Industry*, 2024, 45(15): 351-359.
- [68] 梁栋, 房盟盟, 马康, 等. ‘凤丹’牡丹籽油抗光老化功效[J]. *林业科技通讯*, 2023(2): 76-78.
- [69] Yao Z C, Lu L, Yu M P, et al. Targeting Cathepsin B-mediated pyroptosis in fibroblasts alleviate ultraviolet-induced skin inflammation and injury [J]. *Cell Commun Signal*, 2025, 24(1): 97.
- [70] Cui H, Fu L Q, Teng Y, et al. Human hair follicle mesenchymal stem cell-derived exosomes attenuate UVB-induced photoaging via the miR-125b-5p/TGF- β 1/Smad axis [J]. *Biomaterials Research*, 2025, 29: 0121.