

DOI: 10.3969/j.issn.1004-4949.2024.10.032

## 皮肤ECM的分类、组装与动态变化

韩淑琪<sup>1</sup>, 杨光<sup>2</sup>, 石志军<sup>2</sup>, 张力<sup>3</sup>, 田静<sup>4</sup>

1. 上海铂舍生物科技有限公司, 上海 200062;
2. 华中科技大学生命科学与技术学院, 湖北 武汉 430074;
3. 复旦大学附属华山医院, 上海 200040;
4. 西北大学生命科学与医学部, 陕西 西安 710069)

**[摘要]** 细胞外基质 (ECM) 是皮肤结构的重要组成部分, 本文探讨了皮肤ECM的分类、组装、动态变化及调控机制, 重点关注胶原蛋白、弹性蛋白、糖蛋白等关键成分, 这些成分在维持皮肤健康和抗皮肤衰老中有重要作用。随着年龄增长, ECM的变化直接影响皮肤的弹性和外观。针对这一问题, 研究新的细胞外基质调控靶点, 成为当前研究的热点。

**[关键词]** 细胞外基质; 胶原蛋白; 弹性蛋白; 皮肤抗衰老

**[中图分类号]** R34

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1004-4949 (2024) 10-0116-08

### Classification, Assembly and Dynamic Change of Skin ECM

HAN Shu-qi<sup>1</sup>, YANG Guang<sup>2</sup>, SHI ZHI-jun<sup>2</sup>, ZHANG Li<sup>3</sup>, TIAN Jing<sup>4</sup>

1. Shanghai Platinum Biotechnology Co., Ltd, Shanghai 200062, China;
2. School of Life Science and Technology, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074, Hubei, China;
3. Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China;
4. Department of Life Sciences and Medicine, Northwestern University, Xi'an 710069, Shaanxi, China)

**[Abstract]** Extracellular matrix (ECM) is an important component of skin structure. This paper discusses the classification, assembly, dynamic change and regulatory mechanism of ECM, focusing on key components such as collagen, elastin and glycoprotein, which play an important role in maintaining skin health and anti-aging skin. With the aging, changes in ECM directly affect the elasticity and appearance of the skin. In order to solve this problem, research on new targets of extracellular matrix regulation has become a hot spot in current research.

**[Key words]** Extracellular matrix, Collagen, elastin, Skin anti-aging

皮肤是人体最大的器官, 其结构和功能复杂多样, 由多种类型的细胞和细胞外基质 (ECM) 共同组成。ECM在维持皮肤组织的结构、生物活性等方面发挥着关键作用。随着人们对皮肤ECM研究的深入, 逐渐认识到皮肤不仅是静态的支持结构, 更是一个动态调控的网络系统。本文将回顾目前对不同皮肤ECM成分的分类, 及其在生理、病理条件下的功能; 深入探讨皮肤ECM的

组装过程, 解析其复杂的分子相互作用机制; 关注皮肤ECM的动态变化, 着眼于其在生命周期中的调控机制, 及其对各种生理过程的影响。通过全面分析皮肤ECM的分类、组装与动态变化, 为皮肤再生领域的研究奠定新的理论基础。

#### 1 皮肤ECM的分类和组成

皮肤ECM由胶原蛋白、弹性蛋白、糖蛋白、

蛋白聚糖、糖胺聚糖等分子组成，细胞表面的受体将ECM信号传导到细胞中，调节多种细胞功能。ECM是一个高度动态的结构网络，在正常条件下和病理条件下不断经历几种基质降解酶介导的反应。ECM组成和结构的失调与皮肤衰老有关，ECM提供多种生长因子和信号分子的附着位点，且能控制其释放，帮助细胞间信号传导。基质蛋白提供结构支持，与细胞表面受体相互作用，指导细胞迁移并通过降解提供生物活性信号<sup>[1]</sup>。

**1.1 胶原蛋白** 胶原蛋白是皮肤最丰富的纤维形成蛋白，能提升组织的抗拉强度，调节细胞粘附，并指导组织发育。有研究表明<sup>[2]</sup>，在皮肤存在的20多种胶原亚型中，I型和III型胶原分别占人体皮肤总胶原的70%~90%和10%~21%，V型占2%~8%，其他胶原亚型占比微量。人体皮肤表达的胶原蛋白有I、III、IV、V、VI、VII、XIV、XVII及XVIII型。但关于胶原蛋白周转率的研究较少，这可能由于长寿命蛋白质的周转率难以测量，目前应用最广泛的周转率测量方法是通过测量氨基酸测量周转率，这种方法计算出皮肤中胶原蛋白的半衰期为15年<sup>[3]</sup>。胶原可分为原纤维亚型和非原纤维亚型，胶原XVII是半桥粒基底膜复合体的主要成分，IV型胶原蛋白是基底膜中的主要成分，占基底膜蛋白的50%，其对基底膜结构维持至关重要<sup>[4]</sup>。胶原VII是基底膜致密层下锚定原纤维的主要成分，连接基底膜与下基质。基底膜角质形成细胞衍生的胶原XVII构成角质形成细胞与基底膜之间的半桥粒结构，对于角质细胞附着于基底膜至关重要。胶原XVIII是一种普遍存在的基底膜蛋白聚糖，具有胶原蛋白和蛋白多糖的特征，分布于不同的基底膜区，在维持基底膜的完整性方面具有重要作用。成熟的胶原XVIII与基膜中的层粘连蛋白、基底膜聚糖、巢蛋白和腓骨蛋白相互作用，形成复杂的网络，发生相互作用。此外，胶原XVIII水解后可释放内皮抑素，抑制血管生成。

**1.2 弹性蛋白** 弹性蛋白是弹性纤维的主要构建单元，占皮肤干重的2%~4%<sup>[5]</sup>，其具有独特的弹性和可伸缩性，可拉伸自身8倍的长度，使皮肤有较好的弹性和柔韧性，从而维持皮肤的结构和功

能。弹性蛋白在妊娠中期和产后发育之间有一个狭窄窗口期表达，其周转期约为70~80年，这意味着在此期间合成的弹性蛋白将持续一生<sup>[6]</sup>。弹性蛋白前体是在细胞内合成的前弹性蛋白，每个前弹性蛋白分子均由一条肽链构成，分子量为120~130 kDa<sup>[7]</sup>。前弹性蛋白合成后被蛋白水解酶脱去其羧基端的部分氨基酸残基，成为原弹性蛋白，分子量为70 kDa，可溶于水<sup>[8]</sup>。分泌的原弹性蛋白进入细胞（一般是在细胞表面的皱褶中）原纤维蛋白微原纤维（FMF）簇的中央部位，随后每4个分子交联聚合为一个不溶于水的弹性蛋白大分子。4条多肽链中的3条赖氨酰残基被结合在FMF上的赖氨酰氧化酶氧化脱去， $\epsilon$ 位的氨基形成醛基，这3条多肽链上的醛基和另一条原弹性蛋白肽链上未被氧化脱氨的赖氨酰残基发生缩合反应，交联为弹性蛋白。赖氨酸氧化酶的不足、受抑制或其辅助因子缺乏均可导致弹性纤维的形成发生障碍，出现松皮病、先天性肺气肿等疾病<sup>[9]</sup>。

**1.3 糖蛋白** 糖蛋白是构成皮肤ECM的关键组分，包括层黏连蛋白、原纤维蛋白、微原纤维相关糖蛋白、纤连蛋白等。这些蛋白负责连接细胞与ECM，调节细胞行为，维持组织的结构和功能。Laminins是一类由三亚基蛋白组成的蛋白质，形成横向的交联结构，类似于连接ECM和细胞膜的桥梁。它们定位于皮肤基底膜，与多种基底膜分子形成广泛、复杂的基底膜结构，为上皮细胞提供支持，促进细胞的黏附和迁移。当缺乏Laminin-332时，容易出现皮肤粘膜起泡，在严重情况下，容易加大患者死亡率。MAGP作为纤维蛋白微原纤维的一部分，对纤维的组装和稳定发挥着关键作用。MAGP通过与原纤维蛋白相互作用，调节弹性纤维的形成，进一步增强ECM的机械性能。纤连蛋白也在维持皮肤ECM的完整性和功能方面发挥着重要作用，通过参与细胞与ECM之间的相互作用，主要介导细胞粘附、迁移，促进伤口愈合及维持细胞结构。FN是一种二聚体，分子量为450 kDa，有整合生长因子和其他蛋白质结合位点的能力<sup>[10]</sup>。FN纤维的形成需要展开和改变构象，包括结构域展开和暴露一个隐藏的FN结合位点。FN通过一个多方面的组装过程形成纤

维, 这个过程涉及细胞和其他蛋白质, 如富含亮氨酸的小蛋白聚糖, 以控制纤维的大小和结构。纤维连接蛋白在创面愈合早期沉积在纤维蛋白凝块上, 在稳定纤维蛋白和调节成纤维细胞迁移、生长、扩散和收缩方面起着关键作用<sup>[11]</sup>。

**1.4 蛋白聚糖** 蛋白聚糖是一种非纤维形成分子, 其功能是创造一个带电的渗透活性空间, 它由一种与糖胺聚糖结合的核心蛋白质组成, 包括 Aggrecan、Versican、Decorin、Biglycan、Perlecan 等, 它们在调控细胞行为和维持组织结构方面发挥着重要作用。蛋白聚糖以水合凝胶的形式填充组织的大部分细胞外间隙, 发挥独特的机械缓冲、水合等作用, 还可结合生长因子, 为酶促反应提供存储库。Aggrecan 是一种大分子量的蛋白聚糖, 主要存在于软骨和皮肤基底膜中。Versican 是一种富含硫酸的蛋白聚糖, 存在于皮肤组织的间隙。Decorin 和 Biglycan 是两种小分子量的蛋白聚糖, 通过紧密结合结构域与胶原纤维连接, 不仅能调节胶原纤维的直径和间隔, 还能通过影响细胞信号通路, 调控细胞增殖和迁移。Perlecan 是一种含有多个结构域的蛋白聚糖, 存在于基底膜和间质中, 常结合其他 ECM 蛋白, 如胶原 (I、VI、XII 和 XIV 型) 和纤维连接蛋白, 它还可以诱导基质金属蛋白酶的表达, 因此 Decorin 在 ECM 的组装、组成和周转中起关键作用。这些蛋白聚糖的作用, 不仅能提供结构支持, 而且能参与调控细胞生物学的行为, 如细胞增殖、迁移和信号传导等。

**1.5 糖胺聚糖** 糖胺聚糖 (GAGs) 是皮肤 ECM 中的重要组成部分, 包括透明质酸、硫酸软骨素、硫酸皮肤素、硫酸角质素和硫酸乙酰肝素, 这是最常与蛋白聚糖结合的五大类 GAGs。这些糖胺聚糖不仅影响 ECM 的物理性质, 还通过与其他 ECM 成分和细胞表面受体的相互作用, 调节细胞的生物学行为, 在维持皮肤的弹性、抗拉性和保水性方面, 发挥着协同作用。

**1.6 基质金属蛋白酶** 基质金属蛋白酶 (MMPs) 是一类在 ECM 降解和重塑中发挥关键作用的蛋白酶家族。这一家族包含多个成员, 如 MMP-1、MMP-2、MMP-9 等, 在生理和病理条件下参与细胞迁移、ECM 降解、组织修复和发育等生物学过

程。MMPs 的主要功能在于调节 ECM 的代谢, 切割和降解多种 ECM 分子, 包括胶原蛋白、弹性蛋白、纤维蛋白等, 从而影响组织的结构和力学性能, 对于组织修复、细胞迁移, 以及炎症过程都具有重要意义<sup>[12]</sup>。根据结构和功能的不同, 可以把 MMPs 分为胶原酶类、明胶酶类、溶血素类、基质溶解素类, 以及金属弹性蛋白酶。MMPs 在生理和病理条件下发挥多种关键作用, 在细胞迁移、组织修复和发育等过程中, 促进 ECM 的降解和重塑。通过释放嵌藏在细胞外基质中的生长因子和细胞因子, 调控细胞的增殖、分化和凋亡<sup>[13]</sup>。尽管 MMPs 在正常生理过程中是必需的, 但其过度活化与多种疾病的发生和发展密切相关, 如炎症、肿瘤转移和创伤。对基质金属蛋白酶的深入研究, 有助于理解生理过程中 ECM 的调控机制, 并为疾病治疗提供潜在的靶点。通过精准调控 MMPs 的活性, 可以有效干预和治疗与 MMPs 异常活化相关的疾病, 为临床医学和生物医学研究提供新的方向。

**1.7 生长因子** 生长因子 (GFs) 是一类在生物体内调控细胞生长、分化和功能的蛋白质分子。在皮肤中, 生长因子参与多种细胞增殖、细胞迁移、细胞存活等过程, 是具有调节作用的蛋白质。衰老的真皮主要表现为 ECM 含量较低, 同时在真皮中也发现细胞外基质中生长因子的含量下降, 如转化生长因子  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 和胰岛素样生长因子 1 (IGF-1)、成纤维细胞生长因子 (FGF) 等。这些生长因子通过与细胞表面受体结合, 激活细胞内信号通路, 从而调节细胞的生物学行为。TGF- $\beta$  与成纤维细胞表面受体结合可以增强 ECM 基因 (胶原、FN、Decorin、Versican) 的表达, 同时通过下调 MMPs 和上调金属蛋白酶组织抑制因子 (TIMPs) 抑制 ECM 降解。FGF 主要通过其残基的自磷酸化与酪氨酸激酶受体结合, 促进特定靶蛋白如 Raf-1、MAPK/Erk 激酶和细胞外信号调节激酶-1 的丝氨酸、苏氨酸和酪氨酸残基的磷酸化, 它们是 MAP 激酶 (丝裂原活化蛋白激酶) 级联的一部分。FGF 启动细胞内的信号级联反应, 通过磷酸化激活下游激酶, 进而导致细胞功能的改变。此外, FGF 在抗衰老治疗中的表现较好, 因其与皮肤弹性蛋白合成激活有关, 这些特征会随着皮肤老

化而减弱<sup>[14, 15]</sup>。有证据表明<sup>[16]</sup>, IGF-1信号通路参与皮肤衰老, IGF-1信号通路始于IGF-1R $\beta$ 的磷酸化, 随后发生一系列下游通路如PI3K/AKT/p70S6K或Ras/Raf/MEK/ERK的激活, 进而调节细胞周期和蛋白质生物合成。IGF-1通路可因年龄相关的超氧阴离子积累而失调, 导致成纤维细胞增殖和胶原沉积受限。与衰老相关的IGF-1水平降低和IGF-1信号受损可能导致老年人皮肤、肌肉和骨骼萎缩。然而, 用IGF-1长期治疗原代人皮肤成纤维细胞可能诱导过早衰老表型。因此, 需要进一步的研究来阐明IGF-1信号在皮肤衰老中的作用。生长因子的功能, 不仅限于细胞生长和分化, 还参与调控ECM的合成、细胞间的相互作用, 以及免疫反应等生物学过程。深入研究生长因子的结构和功能, 不仅有助于理解皮肤的生发和发育机制, 而且为皮肤再生领域的研究提供了潜在的靶点。

## 2 ECM的组装

**2.1 胶原纤维的组装** 胶原蛋白是皮肤ECM中最主要的成分之一, 其能使皮肤具有较好的抗拉强度, 其独特的三螺旋结构形成直径较大且坚固的纤维束, 为皮肤提供机械支持。虽然胶原I是形成胶原纤维的主要分子, 但胶原纤维的组装需要多种细胞外基质成分的参与与调节才能形成成熟的胶原纤维。其组装过程经历多个关键步骤: 原胶原 $\alpha$ -链在转录和翻译后进入粗面内质网,  $\alpha$ -链在粗面内质网被修饰, 形成三螺旋的原胶原; 高尔基体前胶原的修饰及其囊泡包装; 前胶原蛋白分泌到细胞外并通过金属蛋白酶转化为胶原蛋白; 赖氨酸氧化酶催化胶原分子之间的交联, 以形成稳定的胶原超分子结构<sup>[17]</sup>。在胶原微原纤维形成过程中胶原V与原纤维表面相互作用, 通过位阻和电荷相互作用限制原纤维的横向生长。虽然胶原V在数量上相对于胶原I是一个次要成分, 但它被认为是纤维形成的主要调节因子。胶原微原纤维组装完成后, 短微原纤维可合并或生长为原纤维, 这些转变受到各种分子的调节。动物实验表明<sup>[18]</sup>, 具有胶原结合特性的富含亮氨酸的小重复蛋白聚糖(SLRPs), 包括Decorin、Biglycan、纤维调节蛋白和lumican, 可以影响纤维的生长速度、大小、形态和含量。大多数异型胶原原纤维由

纤维状胶原的混合物组成, FACIT(纤维相关胶原, 具有中断的三螺旋)胶原整合到原纤维中, 选择性地改变胶原原纤维的表面特性及其与其他ECM分子(如SLRPs)的相互作用。在整个原纤维的组装和生长过程中, 组装原纤维、附属大分子和细胞粘附受体之间的相互作用形成原纤维<sup>[19]</sup>。为了形成成熟的胶原纤维, 在胶原纤维聚集体的组装过程中进行进一步修饰。在胶原生物合成的最后一步, 相邻胶原单体的N端和C端相互作用, 并通过赖氨酸氧化酶(LOX)共价交联, 在微纤维内部和之间都是如此, 这种共价交联被引入到分子组装中, 以提供稳定性和增强机械性能。此外, FN在胶原基质沉积过程中也是必不可少的, 一项研究<sup>[20]</sup>进一步探讨了这两种蛋白之间的关系, 发现胶原蛋白在ECM中与松弛的FN共定位。虽然胶原基质不会在没有FN的情况下沉积, 但一旦胶原基质建立, 它就会提供限制FN拉伸的结构<sup>[21]</sup>。因此, 纤维和FACIT胶原之间的相互作用, 以及胶原、FN、蛋白聚糖和交联酶之间的相互作用, 可以作为纤维胶原组织的关键调节因子, 导致纤维及结构的组成在组织、阶段上的巨大差异。

**2.2 弹性纤维的组装** 弹性纤维由不溶性核心组成, 核心由无定形弹性蛋白组成, 核心被含有微原纤维的原纤维包裹<sup>[22]</sup>。弹性蛋白是单体分泌前体弹性蛋白的交联聚合物, 弹性蛋白是一种60~70 kDa的蛋白质, 含有间歇性疏水和赖氨酸的交联结构域, 其赖氨酸残基被LOX或LOX样蛋白修饰, 形成稳定不溶聚合物。弹性蛋白的疏水结构域负责网络的弹性。研究表明<sup>[23]</sup>, 微原纤维为弹性蛋白分子的排列和交联提供了支架。微原纤维的主要成分是原纤维蛋白(Fibrillin-1/2/3)及微原纤维相关蛋白(MFAP), 微原纤维相关蛋白为MFAP1~5; 其中MFAP-2和MFAP-5又称为微原纤维相关糖蛋白(MAGP-1和MAGP-2), 它们最有可能在微原纤维的组装中发挥结构作用, 而其他相关蛋白可能发挥调节作用。这些结构基序的存在表明, 原纤维蛋白可能直接向细胞发出信号, 而原纤维蛋白的组装可能需要特定细胞表面受体的引导<sup>[24]</sup>。微原纤维相关糖蛋白(MAGP-1和MAGP-2)定位于微原纤维, 属于相对较小的糖蛋白(约20 kDa)。Fibulins参与弹性纤维的

形成, 其中短Fibulins (Fibulin-3/4/5) 在弹性形成中起核心作用。有研究提出<sup>[25]</sup>, Fibulin-4、5对成熟的弹性纤维组装发挥着重要作用, 参与弹性形成的其他成分 (Tropoelastin、Fibrillin-1、LOX和LOX样蛋白) 的相互作用。弹性蛋白微纤维界面定位蛋白1 (EMILIN-1) 是另一种存在于无定形弹性蛋白和微纤维界面的糖蛋白。EMILIN-1可能通过稳定弹性纤维组分之间的分子相互作用来调节弹性发生。弹性纤维装配模型, 包括以下步骤: 分泌的弹性蛋白交联并在细胞表面形成聚集体, 可能与细胞表面的蛋白聚糖和LOX蛋白相互作用。与这些聚集体结合的Fibulin-4、5可以促进交联或控制聚集体的大小, 同时积累新的弹性蛋白分子。聚集体沉积到ECM中预先形成的微原纤维中, 微原纤维通过与整合素的结合与细胞表面结合。Fibulin-4、5都与微纤维蛋白如Fibrillin-1结合, 可能促进聚集体的重新定位。最后, 聚集体进一步凝聚形成更大的结构, 这些结构由LOX蛋白交联, 形成成熟的功能性弹性纤维。了解弹性纤维的组装机制, 有助于深入理解皮肤的机械性质, 为皮肤疾病治疗和再生医学研究奠定理论基础。

**2.3 皮肤真皮表皮连接区 (DEJ) 的ECM组装** DEJ也称皮肤基底膜 (basement membrane), 是皮肤中一个重要的结构, 其组装直接影响着皮肤的结构和功能。此外, DEJ在生理条件下参与表皮更新 (如参与伤口愈合), 为角质形成细胞提供一个高度动态的微环境, 在这些情况下, DEJ都发挥着粘附支架的作用, 对信号发挥着重要影响。基底膜可以通过隔离生长因子和其他配体作为信号传导平台。基底膜还可以实现受体-配体相互作用产生和传递机械信号<sup>[26]</sup>。DEJ的形成涉及到复杂的ECM分子相互作用和组装动态。DEJ的主要结构元件由两个聚合物网络组成, 包括Laminins和胶原IV, 它们主要通过Nidogens和Perlecan相互连接。Nidogen-1、2是Laminins和胶原IV网络之间的连接元件, 能促进基底膜的形成和稳定。Perlecan是基底膜和其他ECM结构的重要蛋白聚糖, 在基底膜中具有结构桥接功能, 并有助于在分子上层结构内组装主要成分。Perlecan作为的肝素结构结合生长因子, 限制其扩散并促进其作用于基底膜

两侧细胞。Fibulins-1、2存在于DEJ, Nidogen-1和层粘连蛋白  $\gamma$ -2链是Fibulin-1、2的配体, 而Perlecan与Fibulin-2相互作用。胶原XVIII是一种基底膜相关胶原, 是由3条相同的  $\alpha_1$ 链组成的三聚体, 非胶原C端含有内皮抑素肽, 可通过蛋白水解裂解释放。胶原XVIII呈极化取向, 内皮抑素嵌入在致密层内, N端部分面向基底膜-纤维ECM界面。内皮抑素与基底膜组分的许多相互作用已被确定, 体内研究证实其锚定在Perlecan上<sup>[27]</sup>。DEJ区的锚定复合物是维持基底膜结构的必要组件, Laminin-332是锚定丝的主要成分, 它与整合素  $\alpha_3\beta_1$ 和  $\alpha_6\beta_4$ 的相互作用介导角化细胞粘附。整合素  $\alpha_6\beta_4$ 通过与细胞骨架交联剂粘附细胞质角蛋白中间丝的粘连蛋白相互作用, 启动半桥粒的形成。基底角质形成细胞聚集由整合素  $\alpha_6\beta_4$ 、Plectin-1a、大疱性类天疱疮抗原1亚型e (BPAG1e, 也称为BP230)、大疱性类天疱疮抗原2 (BPAG2, 也称为BP180或胶原XVII) 和跨膜四蛋白CD151组成的半桥粒体, 它们负责角化细胞粘附、极化和组织结构的空间组织。锚原纤维是二硫键稳定的胶原VII二聚体, 可与锚定丝直接结合。它们是中心对称的交叉带状纤维状结构, 起源于致密层并延伸至真皮层, 形成环状进入乳头状真皮层上部区域并重新插入致密层。这些环包围并包裹纤维性真皮成分, 将基底膜固定在真皮层上。层粘连蛋白也与胶原XVII的细胞外胶原结构域相互作用。胞外结构域延伸至致密层并绕回透明层, 其胞质尾部与整合素  $\alpha_6\beta_4$ 、BP230和Plectin结合。因此, 胶原XVII被认为是连接细胞质结构成分与ECM的重要细胞表面受体<sup>[28]</sup>。在DEJ的组装过程中, 细胞外基质中的生长因子也发挥着关键作用。这些生长因子通过与表皮细胞表面的受体结合, 激活下游信号通路, 调控表皮细胞的生物学行为, 促进DEJ的形成和维护。尤其是转化生长因子 (TGF- $\beta$ ) 等, 在细胞迁移和基底膜合成方面发挥着特殊调控作用。

### 3 ECM的动态调控

**3.1 ECM含量、成分、结构在衰老皮肤中的变化** 首先, 在年轻皮肤中, 胶原纤维以紧密有序的方式排列, 为皮肤提供支持。随着年龄的增

长, 衰老皮肤中的胶原纤维受到酶类的过度降解, 特别是MMPs的活性升高, 导致纤维的断裂和稀疏化, 使皮肤失去弹性, 呈现出松弛的特征。MMPs导致的胶原破碎会增加受损细胞内的氧化水平, 从而导致皮肤老化和成纤维细胞损伤。与年轻皮肤相比, 在年龄老化的皮肤中, 胶原合成在绝经后急剧减少, 且真皮胶原蛋白的生成随年龄增长而减少, 在年龄 $\geq 80$ 岁的老年人群中胶原蛋白含量比年轻人群低75%<sup>[29]</sup>。胶原减少导致成纤维细胞的机械张力和胶原合成效率降低, 且会导致皮肤弹性下降, 临床上表现为皱纹和下垂。其次, 弹性纤维数量逐渐减少, 而与弹性纤维连接的弹性蛋白也会发生降解, 进一步导致皮肤弹性下降。在年轻皮肤中, 弹性纤维能保持良好的结构和功能, 使得皮肤具有较好的回弹性。然而在衰老皮肤中, 弹性蛋白的减少导致皮肤失去原有的弹性, 呈现出松弛和失去弹性的特征。在乳头状真皮层中, 弹性纤维相关的富含原纤维蛋白的微原纤维在年龄增长过程中被选择性地分解。Fibulin-5 (FLBN5) 与原弹性蛋白前体Tropoelastin或FLBN1结合, 作为支架蛋白组织弹性纤维而发挥作用。FLBN5与真皮弹性纤维重塑有关, 在年轻人的皮肤中, FLBN5分布于整个真皮层, 在光保护的老化皮肤中, FLBN5不进行表达。再次, 糖蛋白和蛋白聚糖的含量和结构也在衰老皮肤中发生变化。在年轻皮肤中, 这些分子的结构和功能有序而紧密, 维持了正常的细胞-ECM相互作用。然而, 在衰老皮肤中, 由于糖蛋白和蛋白聚糖的异常积累和结构松弛, 影响细胞与ECM的黏附, 引起了细胞信号传导的改变, 最终影响皮肤的生物学活性和修复能力。最后, 在衰老皮肤中, 生长因子活性降低, 直接影响细胞的生长、分化和修复功能, 相比之下, 年轻皮肤中的生长因子含量和活性相对较高, 有助于维持皮肤的正常生理状态。这些ECM的具体变化, 包括胶原纤维、弹性纤维、糖蛋白、蛋白聚糖和生长因子等, 共同导致衰老皮肤形态和功能的衰退, 产生皱纹、弹性减弱和皮肤松弛等老化特征。深入了解这些变化有助于制定更有针对性的护肤策略, 延缓皮肤老化的过程。

3.2 细胞-ECM间的相互作用 细胞-ECM间的相互作用, 对于维持皮肤的结构和功能至关重要。

这种相互作用不仅影响细胞的形态和生物学行为, 还参与了皮肤的发育、修复和免疫反应等生理过程。首先, 细胞通过黏附在ECM的结构蛋白上, 建立起稳定的结合。例如FN是一种关键的结构蛋白, 可通过与细胞表面的整合素相互作用, 形成细胞外基质的支架结构。这种连接不仅提供了机械支持, 还传递外界信号, 影响细胞的行为。其次, 细胞-ECM相互作用影响了细胞的运动和迁移。以表皮细胞为例, 通过与基底膜上的层粘附蛋白和胶原纤维相互作用, 实现在皮肤中的迁移。这对于伤口修复和皮肤发育中的表皮再生过程至关重要。细胞-ECM间相互作用还调控了细胞的信号传导。例如胶原纤维中的蛋白聚糖如Decorin, 可以影响细胞外基质中生长因子的活性, 从而调节细胞的增殖和分化。这种相互作用在维持正常的细胞功能和组织结构中发挥了关键作用。最后, 细胞通过ECM中的整合素感知外界环境, 调控细胞的生存和凋亡。当细胞感知到ECM发生变化, 比如受到创伤或炎症刺激时, 细胞可以通过整合素介导的信号通路做出相应的生理反应, 如促进细胞迁移或启动炎症反应。

#### 4 ECM调控的新靶点

ECM在维持组织结构和调控细胞行为方面发挥关键作用, 寻找和研究新的ECM调控靶点, 具有重要的治疗价值, 以下是一些具有潜在新靶点的方向。

4.1 胶原纤维 胶原纤维的稳定性可以通过调控脯氨酸羟化酶 (prolyl hydroxylase) 和LOX等酶的活性来实现, 这些酶参与胶原纤维的合成和交联, 影响其结构和稳定性。通过针对这些酶的调控, 可以探索新的方法增强胶原纤维的稳定性, 例如, 通过抑制过度活化的蛋白氧化酶, 来减缓胶原纤维的降解, 从而提高皮肤的弹性和整体结构的稳定性。

4.2 弹性纤维 弹性纤维的增强和修复可以通过调控与其合成和交联相关的关键蛋白质来实现, 比如LOX。LOX参与弹性纤维的氧化交联过程, 影响纤维的连接和稳定性。通过研究赖氨酸氧化酶的调控机制, 可以寻找新的手段, 例如通过促进

LOX的活性或提高其表达水平,从而增强和修复弹性纤维。这为治疗皮肤衰老和弹性丧失提供了有希望的新途径。

**4.3 糖蛋白和蛋白聚糖** 精确调控糖蛋白和蛋白聚糖的合成和降解可通过调控特定酶的活性实现。以糖蛋白为例,调控糖基转移酶的活性和选择性,如通过调节MGAT3( $\beta$ -1,6-N-乙酰基葡萄糖胺基转移酶)活性,可以影响糖蛋白的分支结构,从而调控其在细胞-ECM相互作用中的功能。这一精确的调控策略为干预相关疾病提供了新的治疗途径。有研究发现<sup>[30]</sup>,纤维连接蛋白能改变胶原组装动力学,提高胶原蛋白的组装效率。与纤维连接蛋白纤维相比,含有胶原蛋白和纤维连接蛋白的纤维具有更高的弹性模量和极限应力值。这表明纤维连接蛋白在胶原纤维组装过程中的重要调节作用,这种调节作用可能在细胞外基质的重塑过程中发挥重要作用。

**4.4 生长因子** 精确调节生长因子的产生和活性是促进组织修复和再生的关键。例如,通过调控表皮生长因子受体(EGFR)信号通路,可以影响上皮细胞的增殖和分化,促进伤口愈合。另一方面,对于基本成纤维细胞生长因子(bFGF)的精确调控可影响血管生成和组织修复。通过了解这些生长因子的调节机制,能够开发新的治疗策略,有望在创伤、疾病和老化方面取得创新性进展。

**4.5 基质金属蛋白酶** 精准控制基质金属蛋白酶(MMPs)的活性对于组织修复至关重要。例如,通过调节MMP-2和MMP-9的活性,可以影响血管生成和炎症过程,有助于治疗心血管疾病。此外,精准控制MMPs在肿瘤微环境中的作用,可防止肿瘤侵袭和转移。深入了解基质金属蛋白酶的精准调控机制将为治疗多种疾病提供新的方向。这些新的ECM调控靶点的研究,有望为开发更具创新性和针对性的治疗策略提供理论基础。精细调控ECM的特定组分和过程,有望带来更有效的药物和治疗方法,为维持组织健康和促进组织修复开辟新的途径。

## 5 对ECM含量有调控作用的活性物

对ECM含量有调控作用的原料主要涉及一

些生物活性物质和化学成分,这些原料可以在细胞水平上影响ECM的合成、分泌和降解,从而调控组织结构和细胞行为,以下是一些具有这种调控作用的原料。第一类为细胞外机制类如胶原蛋白、弹性蛋白、纤连蛋白,透明质酸等,胶原蛋白及其衍生物在皮肤护理和组织工程中发挥着关键作用。例如,胶原蛋白肽是一种广泛应用于化妆品中的成分,它能够渗透皮肤,促进胶原的合成,增强皮肤弹性。胶原蛋白基膜作为一种组织工程材料,可用于伤口愈合和组织修复,提供支持和促进新组织的生成。皮肤涂抹弹性蛋白可减轻光损伤小鼠的炎症反应,有效抑制表皮异常增生,并明显缩短皮肤愈合周期<sup>[31]</sup>。弹性蛋白水解产物有助于提升光损伤的成纤维细胞细胞存活率,此外,弹性蛋白水解产物能提升光损伤的成纤维细胞中的胶原蛋白I和弹性蛋白含量,且能够有效抑制光损伤成纤维细胞中弹性蛋白酶和胶原蛋白酶含量的升高,说明弹性蛋白水解产物能通过降低弹性蛋白酶和胶原蛋白酶含量来减少UV诱导的胶原蛋白和弹性蛋白的流失。透明质酸(HA)作为一种天然多糖,被广泛用于皮肤护理。例如,透明质酸注射在医学美容中常用于填充皮肤,改善皱纹,增加皮肤弹性。在化妆品中,添加透明质酸可以提高产品的保湿效果,促进细胞合成糖蛋白,增加ECM的含水量,使皮肤保持良好的水合状态。这突显了透明质酸在维护皮肤水分和改善皮肤弹性方面的应用价值。硫酸软骨素(chondroitin sulfate)是一种多糖类物质,常见于软骨组织。在皮肤护理中,添加软骨素有助于调节ECM的稳定性,通过与胶原蛋白等蛋白质相互作用,影响细胞对ECM的黏附性和信号传导。这样的调控作用有助于提高皮肤的弹性和稳定性,为细胞-ECM相互作用提供了重要支持,进而影响皮肤的生物学活性。其他类型原料通过不同作用机制如抑制细胞氧化应激、调节细胞信号通路、调节细胞因子等发挥调节ECM的作用,如虾青素、视黄醇、补骨脂酚、白藜芦醇等。

## 6 总结

在皮肤ECM中,胶原蛋白、弹性蛋白、糖蛋

白等成分，在维持皮肤健康和生物学活性方面发挥着关键作用。随着人们的年龄增长，ECM变化直接影响皮肤的弹性、光滑度和整体外观。针对这些变化，研究新的ECM调控靶点，创新胶原蛋白、透明质酸等原料的使用方法，可以为皮肤抗衰老、皮肤再生等前沿领域提供参考。

### [参考文献]

- [1]潘家豪,潘炜松,邱健,等.重组胶原蛋白表达体系研究进展[J].合成生物学,2023,4(4):808-823.
- [2]相婷,梅焕平.微小RNA相关亚型在转化生长因子- $\beta$ 介导的肺纤维化中的作用[J].世界临床药物,2020,41(5):370-374.
- [3]吕生华,曹兴中,刘相,等.纤维状蛋白质基智能材料研究进展[J].陕西科技大学学报,2023,41(3):7-19.
- [4]邵美丽,王少丽,吉婷,等.子宫颈机能不全孕妇血清松弛素、弹性蛋白表达意义及对妊娠结局的评估价值研究[J].现代生物医学进展,2023,23(23):4596-4600.
- [5]戚悠飞.主动脉管壁纤维结构的研究进展[J].中国普通外科杂志,2023,32(6):929-935.
- [6]陈爱春,彭伟,汪生鹏.亲和标签在重组蛋白表达与纯化中的应用[J].中国生物工程杂志,2012,32(12):93-103.
- [7]Sevieri M, Pinori M, Chesi A, et al. Novel Bioengineering Strategies to Improve Bioavailability and In Vivo Circulation of H-Ferritin Nanocages by Surface Functionalization[J]. ACS Omega, 2023, 8(8):7244-7251.
- [8]袁志发,张通,蔡金池,等.肠道菌群、IGF-1与骨代谢联系机制的研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2021,27(4):599-604.
- [9]Mohindra R, Mohindra R, Agrawal DK, et al. Bioactive extracellular matrix fragments in tendon repair[J]. Cell Tissue Research, 2022, 390(2):131-140.
- [10]崔福斋,冯庆玲.生物材料学[M].北京:清华大学出版社有限公司,2020,26-35.
- [11]韩洪帅,宋秘钊,王彦珍,等.静电纺胶原蛋白纳米纤维的研究进展[J].棉纺织技术,2023,51(1):73-79.
- [12]邵婷,吴斯宇,高彩霞,等.基因II型草鱼呼肠孤病毒病毒样颗粒的构建与鉴定[J].水产学报,2023,47(7):150-159.
- [13]孙辰,田绍东,吴寒冰,等.重组人血管内皮抑素不同给药方式的研究进展[J].生命科学仪器,2022,20(3):15-22.
- [14]陈绍斐.艾灸配合超声波治疗皮肤光老化的疗效观察[J].上海针灸杂志,2020,39(7):880-884.
- [15]吕生华,曹兴中,刘相,等.纤维状蛋白质基智能材料研究进展[J].陕西科技大学学报,2023,41(3):7-19.
- [16]边俊,张培超,位印.病理性瘢痕的中医和西医防治策略与进展[J].中国中西医结合外科杂志,2021,27(3):532-537.
- [17]章毅,陈侃俊,伍婷,等.人脐带间充质干细胞对人真皮成纤维细胞增殖和细胞外基质基因表达的影响[J].中国医药生物技术,2019,14(3):215-223.
- [18]白爽,夏志宽,敖俊红,等.胶原蛋白与皮肤创伤修复[J].实用皮肤病学杂志,2022,15(5):296-298.
- [19]刘洋.弹性蛋白肽的抗皮肤光老化功效及其作用机制研究[D].广州:华南理工大学,2020.
- [20]任自强,王梦灿,张海灵,等.CHO细胞表达糖蛋白的研究进展[J].中国生物工程杂志,2022,42(6):54-65.
- [21]温晓洲,孙爱华,李广平,等.基质金属蛋白酶9的研究进展[J].岭南急诊医学杂志,2021,26(2):216-218.
- [22]刘莉,马沁梅,于嘉霖,等.基质金属蛋白酶对结核肉芽肿形成及免疫调控作用的研究进展[J].中国病理生理杂志,2022,38(6):1113-1119.
- [23]韦坤辰,谢芸,李青峰.皮肤软组织扩张的相关研究进展[J].组织工程与重建外科,2023,19(1):70-74,96.
- [24]毛汉潇,刘汝兰,谭自敏,等.Nrf2信号通路调控自噬对UVA诱导人真皮成纤维细胞凋亡的作用[J].中国皮肤性病学杂志,2023,37(5):524-529.
- [25]么林妍.胶原蛋白仿生多肽的设计与性质研究[D].兰州:兰州大学,2021.
- [26]Holmes DF, Lu Y, Starborg T, et al. Collagen Fibril Assembly and Function[J]. Curr Top Dev Biol, 2018, 130:107-142.
- [27]Krakhotkin DV, Chernylovskiy VA, Mottrie A, et al. New insights into the pathogenesis of Peyronie's disease: A narrative review[J]. Chronic Diseases and Translational Medicine, 2020, 6(3):165-181.
- [28]王惠芬,翟志芳.弹性纤维假黄瘤研究进展[J].罕见病研究,2023,2(2):313-318.
- [29]Blair MJ, Jones JD, Woessner AE, et al. Skin structure-function relationships and the wound healing response to intrinsic aging[J]. Advances Wound Care, 2020, 9(3):127-143.
- [30]洪民华.多肽复配组合物对皮肤结构相关效应蛋白促进表达协同增效的研究[J].中国化妆品,2022(3):86-90.
- [31]Roig-Rosello E, Rousselle P. The human epidermal basement membrane: a shaped and cell instructive platform that aging slowly alters[J]. Biomolecules, 2020, 10(12):1607.