

引用格式:

刘晓英, 韩萍, 太美灵, 吴诗颖, 杜志云. 芍药苷对 UVB 诱导的小鼠色素沉着的改善与调控机制研究[J]. 湖南农业大学学报(自然科学版), 2023, 49(4): 479–485.

LIU X Y, HAN P, TAI M L, WU S Y, DU Z Y. Enhancement and regulatory mechanism of paeoniflorin on UVB-induced pigmentation mice[J]. Journal of Hunan Agricultural University(Natural Sciences), 2023, 49(4): 479–485.

投稿网址: <http://xb.hunau.edu.cn>



芍药苷对 UVB 诱导的小鼠色素沉着的改善与调控机制研究

刘晓英¹, 韩萍², 太美灵¹, 吴诗颖², 杜志云^{3*}

(1.无限极(中国)有限公司, 广东 江门 529000; 2.佛山市康妮爱伦生物技术有限公司, 广东 佛山 528231; 3.广东工业大学生物医药学院, 广东 广州 510006)

摘要:为探讨芍药苷对皮肤色素沉着的改善作用及调控机制, 采用 UVB 反复诱导方法建立 C57 小鼠皮肤色素沉着模型, 评价芍药苷抑制皮肤色素沉着的作用及对酪氨酸酶(TYR)、小眼畸形相关转录因子(MITF)、转运蛋白 RAB27A(RAB27A)、前阿黑皮素(POMC)、碱性成纤维细胞生长因子(FGF2)、干细胞因子(SCF)、白介素-1 α (IL-1 α)的表达水平的调控作用, 同时利用分子对接法分析芍药苷与靶点之间的结合活性。结果表明:外用芍药苷降低了 UVB 诱导的 C57 小鼠的经皮失水率, 皮肤组织切片中的表皮厚度和黑色素含量显著降低, 皮肤组织中色素沉着相关的 TYR、MITF、RAB27A 蛋白的表达均极显著降低($P<0.01$), 黑色素细胞受体结合的旁分泌因子 POMC、SCF、FGF2 和炎症因子 IL-1 α 的蛋白表达均极显著降低($P<0.01$); 分子对接结果显示, 芍药苷对角质细胞分泌的 POMC 和 SCF 有极高的结合活性(活性总分值 >7)。表明芍药苷可通过抑制旁分泌因子来抑制黑色素合成, 发挥抑制皮肤色素沉着的作用。

关键词: 芍药苷; 皮肤色素沉着; 旁分泌因子; 干细胞因子; 前阿黑皮素

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-1032(2023)04-0479-07

Enhancement and regulatory mechanism of paeoniflorin on UVB-induced pigmentation mice

LIU Xiaoying¹, HAN Ping², TAI Meiling¹, WU Shiyang², DU Zhiyun^{3*}

(1.Infinitus (China) Company Ltd, Jiangmen, Guangdong 529000, China; 2.Allan Conney Biotechnology Company Ltd, Foshan, Guangdong 528231, China; 3.School of Biomedical and Pharmaceutical Sciences, Guangdong University of Technology, Guangzhou, Guangdong 510006, China)

Abstract: This study aimed to investigate the enhancement effect of paeoniflorin on skin pigmentation and its potential mechanism through molecular docking and UVB-induced animal models. A UVB-induced pigmentation model was established in C57 mice using repeated UVB exposure. Throughout the experiment, the expression level of TYR, MITF, RAB27A, POMC, FGF2, SCF, IL-1 α in the skin lesions were determined. The molecular docking software Sybyl-x2.0 was used to analyze the total score binding activity of paeoniflorin to the pigmentation regulatory targets. The findings indicated that topical application of paeoniflorin effectively mitigated UVB-induced skin pigmentation symptoms in mice, leading to reduce transdermal water loss rate, the epidermal layer thickness and melanin content. The paeoniflorin group significantly reduced expression levels of key targets in melanin synthesis and transport pathways TYR, MITF and RAB27A($P<0.01$). At the same time, the protein expressions of paracrine factor POMC, FGF2, SCF and inflammatory factor IL-1 α ($P<0.01$) were significantly decreased. Molecular docking results showed that paeoniflorin had extremely high binding activity to POMC and SCF secreted by keratinocytes(Total score >7). The outcomes demonstrated that

收稿日期: 2022-09-23

修回日期: 2023-07-27

基金项目: 广东省重点领域研发计划项目(2022B1111080003)

作者简介: 刘晓英(1977—), 女, 广东广州人, 硕士, 主要从事活性物护肤应用研究, Cindy.Liu@infinitus-int.com; *通信作者, 杜志云, 博士, 教授, 主要从事药食同源物活性成分调控机制研究, 892008284@qq.com

paeoniflorin significantly inhibit UVB-induced skin pigmentation, potentially through suppression of paracrine factors' expression in keratinocytes, thereby inhibiting melanin synthesis.

Keywords: paeoniflorin; skin pigmentation; paracrine; stem cell factor; pro-opiomelanocortin

皮肤色素沉着是常见的色素异常的疾病, 常见的病症有黄褐斑、雀斑、老年斑等。研究^[1]表明, 日晒、遗传、免疫及环境因素会诱发皮肤色素沉着, 其中, 紫外线辐射是导致皮肤色素沉着的主要因素。黑色素细胞保护皮肤细胞免受太阳辐射的损害, 在此过程中, 皮肤细胞角质形成细胞、成纤维细胞、内皮细胞通过分泌细胞因子, 调节黑色素细胞的应激反应, 维持皮肤机体的平衡。皮肤细胞的旁分泌网络被破坏、黑色素合成异常以及黑色素细胞或基因组稳定性损害均会引起皮肤色素性疾病^[2]。常见的皮肤细胞旁分泌因子有前阿黑皮素(POMC)、干细胞因子(SCF)、碱性成纤维细胞生长因子(FGF2)、内皮素 1 (ET-1)和前列腺素内过氧化物合成酶 2(PTGS2)等^[3-5]。目前, 皮肤色素沉着的治疗以激光治疗手段为主, 存在费用较高、易于复发等问题。外用治疗制剂氢醌也存在安全隐患。近几年, 临床上使用氨甲环酸治疗黄褐斑具有一定的效果^[6]。氨甲环酸可调控角质形成细胞的纤溶酶, 抑制血管因子内皮生长因子和 ET-1 的表达, 可以通过调控黑色素细胞相邻的皮肤细胞的旁分泌因子的表达来影响黑色素的合成, 可作为治疗皮肤色素沉着的有效方法之一。

芍药苷是中药赤芍的主要成分之一, 具有抗炎、降血糖、解痉、保护神经、免疫调节等多种药理作用^[7], 能抑制自身免疫性疾病, 如关节炎、银屑病和脑脊髓炎等^[8]。相关研究发现, 芍药苷通过核因子红蛋白 2 相关因子 2(Nrf2)的抗氧化通路抑制紫外线对成纤维细胞及小鼠皮肤的光损伤^[9], 对紫外线致人永生角质形成细胞(HaCaT)的凋亡也有保护作用^[10]; 临床上, 芍药苷作为滋补肝肾药方的主要成分, 具有保护黑色素细胞避免氧化、损伤、凋亡的作用。有研究报道, 芍药苷可通过下调 ET-1 水平, 调节血管平滑肌的张力, 起到保护血管内皮的作用^[11]; QIU 等^[12]发现芍药苷具有去色素潜能, 但是芍药苷调控皮肤色素沉着的机制并不清楚。本研究采用 UVB 诱导方法建立小鼠皮肤色素沉着模型, 研究芍药苷对皮肤色素沉着的作用机制, 同时利用分子对接对调控靶点进行预测分析, 旨在为芍药苷在临床外科用药、日常护理产品的应用提供数据支持。

1 材料与方法

1.1 试验动物

8 周龄的 SPF 级 C57 雌性小鼠, 采购于广东医学院实验动物中心(实验动物使用许可证为 SYXK(粤)2018-0186, 实验动物生产许可证为 SCXX(粤)2018-002)。饲养温度 18~24 °C, 相对湿度为 50%~70%, 自由进食和饮水。

1.2 主要药品、试剂及设备

TYR、MITF、RAB27A、FGF2、SCF、POMC、IL-1 α 试剂盒购自江苏酶标生物科技有限公司; BCA 试剂盒、4%多聚甲醛固定液购自上海碧云天生物技术有限公司; 芍药苷(纯度为 98%)购自成都植标化纯生物技术有限公司。

酶标仪(1510), 美国 Thermo Fisher 出品; 电子显微镜(BX50 型), 日本 Olympus 出品; 离心机(Z326K), 德国 Hermle 出品; 皮肤水分流失测试仪(TM300), 德国 CK 出品。

1.3 方法

1.3.1 分组

将 40 只小鼠随机分为 5 组, 分别为空白组、模型组、阳性对照组(α -熊果苷组)、芍药苷低剂量组和高剂量组。每组 8 只,

1.3.2 给药

参照文献^[13-14]的方法给药。剃除小鼠背部位置(约为 3 cm \times 3 cm)的毛发, 显露部分皮肤, 用体积浓度为 6%的硫化钠涂抹, 使绒毛充分脱掉。采用边照射边给药的方式。空白组不做照射处理, 模型组和处理组采用波长 280~320 nm 的 UVB 照射灯管, 距离背部 15 cm, 每次照射总量 500 mJ/cm², 隔日 1 次。空白组和模型组涂抹蒸馏水 100 μ L, 阳性组涂抹 100 μ L 质量浓度为 3 mg/mL 的 α 熊果苷, 芍药苷低剂量和高剂量组分别涂抹 100 μ L 质量浓度分别为 500、1000 μ g/mL 的芍药苷。每天涂抹 2 次, 涂抹 30 d。

1.3.3 小鼠经皮失水率的测定

每周记录小鼠皮肤的状态, 采用皮肤测试仪随

机检测小鼠背部受试区 3 处部位,记录经皮失水率,每组结果取平均值。

1.3.4 小鼠背部皮肤组织的染色检测

试验 30 d 终止后,采用颈椎脱臼法处死各组小鼠,取受损的皮肤组织,用体积分数 4%的多聚甲醛固定 24 h,常规脱水,石蜡包埋,切片后分别进行苏木精-伊红(HE)染色和 Masson-Fontana 银染色,光学显微镜下观察背部皮肤组织的病理变化,测量表皮层的厚度,计算表皮黑色素的积分光密度(IOD)。

1.3.5 ELISA 法检测皮损组织中的细胞因子水平

参照文献[5, 15]的方法对小鼠背部皮肤的样品进行处理,称取各组冻存的小鼠背部受损的皮肤组织 0.1 g,加入裂解液,制成匀浆,3000 r/min 离心 15 min,吸取上清液,-20℃保存。采用 BCA 法测定蛋白浓度;采用 ELISA 试剂盒的给定测试方法测定皮肤组织中的酪氨酸酶(TYR)、小眼畸形相关转录因子(MITF)、转运蛋白 RAB27A (RAB27A)、POMC、FGF2、SCF 和白介素-1α(IL-1α)的含量。各组平行测试 3 次。

1.3.6 分子对接

通过 PubChem 数据库下载芍药苷的 2D 分子结构,运用 Chem3D 软件将该配体进行结合能结构优化,获得最稳定的配体小分子的 3D 结构。

利用 Uniprot 数据平台,勾选 Reviewed、Human 筛选条件,进入目标基因靶点蛋白(靶点蛋白 TYR、MITF、RAB27A、POMC、FGF2、SCF、IL-1α)详情页面,在 Structure 中优先选择分辨率高且 X-RAY

分析、预览中有配体分子的靶点蛋白受体,利用 PDB 数据库下载受体文件。运用 Sybyl 2.0 软件对靶点蛋白受体进行去水加氢处理,计算并生成靶点蛋白的活性口袋,导入活性成分芍药苷的配体分子,进行靶点蛋白的分子对接。活性总分值越大,表明配体与蛋白靶点的结合能力越强,结合活性越高。利用 Maestro 13.1 软件导出分子对接结果中的分子-蛋白相互作用关系,采用 PyMOL、Discover Studio 4.5 对结果进行可视化处理。

1.3.7 数据统计与处理

采用 Image-Pro Plus 6.0 进行组织学测量;采用 SPSS 19.0 进行数据处理。各组间进行单因素方差分析。

2 结果与分析

2.1 芍药苷对皮肤色素沉着小鼠的经皮失水率和病理组织染色情况的影响

小鼠背部皮损部位的经皮失水率见表 1。与空白组相比,模型组经皮失水率显著升高;与模型组相比,α-熊果苷组和芍药苷的高、低剂量组的经皮失水率显著降低,其中芍药苷高剂量组的经皮失水率最低,2 个芍药苷处理组的组间差异不显著。模型组表皮层黑色素的 IOD 值显著增加($P<0.01$),表皮厚度显著高于空白对照组($P<0.01$)。与模型组相比,处理组表皮层的厚度和表皮层黑色素的 IOD 值均极显著降低,其中芍药苷高、低剂量组 2 个组间的差异不明显。

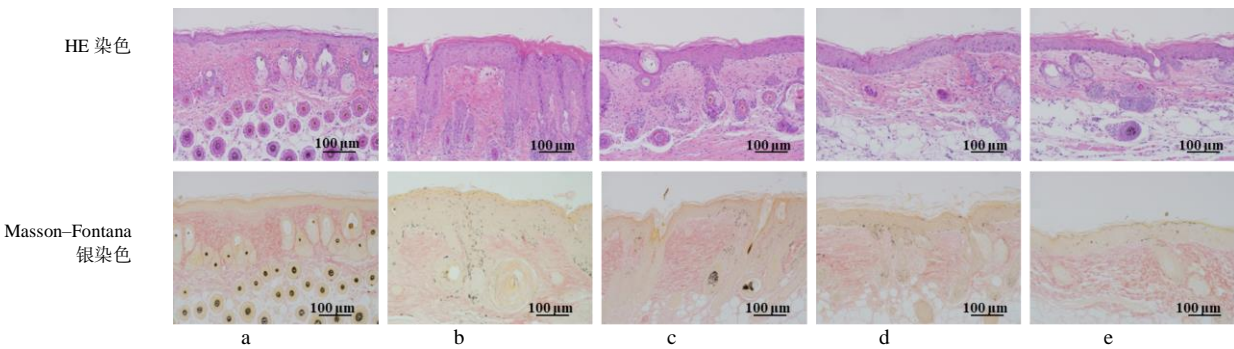
表 1 小鼠皮肤的经皮失水率、表皮层厚度和黑色素积分光密度

Table 1 Transdermal water loss rate, epidermal layer thickness and integrated optical density of melanin of mice			
组别	经皮失水率/%	表皮层厚度/μm	黑色素 IOD/(×10 ³)
空白组	8.76±1.24	20.47±12.92	0.69±0.51
模型组	(56.04±2.95)##	(53.30±17.15)##	(217.45±15.18)##
α-熊果苷组	(34.63±3.94)**	(33.37±23.79)**	(90.62±1.87)**
芍药苷低剂量组	(25.15±6.50)**	(36.16±8.73)**	(115.86±11.06)**
芍药苷高剂量组	(22.28±6.31)**	(29.60±10.42)**	(95.67±2.49)**

“##”示模型组与空白组的差异有统计学意义($P<0.01$); “**”示处理组与模型组的差异有统计学意义($P<0.01$)。

从图 1 可以看出,空白组(图 1-a)小鼠的背部皮肤组织无明显改变,皮肤各层结构完整,真皮与表皮分界清楚,表皮层没有黑色素颗粒的分布,仅在毛囊的部位有黑色素颗粒分布。模型组(图 1-b)背部皮肤可见严重的角化过度及角化不全现象,棘层明显肥厚,黑色素颗粒除了在毛囊处分布外,在表皮

层的各层均有分布,主要分布在基底层及附近区域,符合 UVB 照射后皮肤色素沉着的组织病理的表征。相对于模型组,α-熊果苷组和芍药苷高、低剂量组的黑色素的分泌减少,表皮角化过度的现象减轻(图 1-c、图 1-d、图 1-e)。



a 空白组; b 模型组; c α -熊果苷组; d 芍药苷低剂量组; e 芍药苷高剂量组。

图 1 各组小鼠 HE 染色和 Masson-Fontana 银染色病理结果

Fig.1 Skin HE staining and Masson-Fontana staining pathology of mice in each group

2.2 芍药苷对色素沉着调控因子的影响

由表 2 可知,与空白组相比,模型组的黑色素合成相关靶点 TYR、MITF 和黑色素转运蛋白

RAB27A 的含量均显著提升;与模型组相比,芍药苷高、低剂量组的含量均极显著降低($P<0.01$),说明芍药苷对皮肤黑色素的合成和转运有抑制作用。

表 2 各组小鼠皮肤组织中 TYR、MITF 和 RAB27A 的含量

Table 2 The contents of TYR, MITF and RAB27A in skin tissue of mice in each group				pg/mg
组别	TYR	MITF	RAB27A	
空白组	144.17 \pm 8.37	120.09 \pm 7.75	5.77 \pm 0.05	
模型组	(152.48 \pm 1.95)##	(149.18 \pm 7.16) #	(7.82 \pm 0.23)##	
α -熊果苷组	(130.30 \pm 8.33)*	(134.66 \pm 9.95)*	(6.35 \pm 0.34)*	
芍药苷低剂量组	(109.38 \pm 1.49)**	(98.81 \pm 4.86)**	(4.93 \pm 0.31)**	
芍药苷高剂量组	(108.97 \pm 1.56)**	(113.23 \pm 3.26)**	(4.74 \pm 0.12)**	

“#”“##”分别示模型组与空白组的差异有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$); “*”“**”分别示处理组与模型组的差异有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$)。

由表 3 可知,与空白组相比,模型组中的皮肤细胞旁分泌因子 POMC、SCF 和炎症因子 IL-1 α 的表达显著提升;与模型组相比,芍药苷低剂量组极显著降低了小鼠皮肤中旁分泌因子 POMC、FGF2、SCF 和 IL-1 α 的水平,芍药苷高剂量组显著降低了

小鼠皮肤中旁分泌因子 POMC、FGF2、SCF 的水平,极显著降低了炎症因子 IL-1 α 的表达水平,说明芍药苷可能参与细胞的旁分泌和免疫调控,抑制皮肤色素沉着。

表 3 各组小鼠皮肤组织中 POMC、FGF2、SCF 和 IL-1 α 的含量

Table 3 The contents of POMC, FGF2, SCF and IL-1 α in skin tissue of mice in each group					pg/mg
组别	POMC	FGF2	SCF	IL-1 α	
空白组	77.49 \pm 1.69	7.29 \pm 1.20	7.12 \pm 0.35	1.53 \pm 0.10	
模型组	(104.60 \pm 3.09) ##	7.54 \pm 0.34	(10.18 \pm 0.70) ##	(2.18 \pm 0.02) ##	
α -熊果苷组	102.36 \pm 0.97	6.61 \pm 0.57	(7.55 \pm 0.55)**	(1.35 \pm 0.07)**	
芍药苷低剂量组	(69.78 \pm 0.25)**	(5.05 \pm 0.42)**	(8.35 \pm 0.85)**	(1.68 \pm 0.06)**	
芍药苷高剂量组	(86.20 \pm 3.87)*	(5.34 \pm 0.19)*	(8.83 \pm 0.08)*	(1.31 \pm 0.09)**	

“##”示模型组与空白组的差异有统计学意义($P<0.01$); “*”“**”分别示处理组与模型组的差异有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$)。

2.3 芍药苷与黑色素合成靶点的结合度分析

采用分子对接分析芍药苷与黑色素合成靶点的结合度。从表 4 可知,芍药苷与 POMC 和 SCF 蛋白的结合活性较高,活性总分值分别为 9.19 和 8.85,表明芍药苷对角质形成细胞的旁分泌因子 POMC 和 SCF 具有较强的结合作用。其中芍药苷能

稳定对接到 POMC 的蛋白结构,通过氨基酸残基 LYSB:80、LYSA:429、LYSA:457 产生 H 键作用(图 2-a)。同时芍药苷能够对接 SCF 的蛋白结构,通过氨基酸残基 LYSA:136、GLYA:60、GLNA:140、ASPD:766、GLYB:152 产生 H 键作用(图 2-b)。

表 4 关键成分与核心靶点分子对接结合活性

成分	活性总分值						
	TYR	MITF	RAB27A	POMC	FGF2	IL-1α	SCF
芍药苷	6.41	6.12	4.63	9.19	4.69	3.39	8.85
α-熊果苷	6.86	6.12	5.24	6.63	7.38	4.13	6.56

活性总分值≥7 代表具有极高的结合活性。

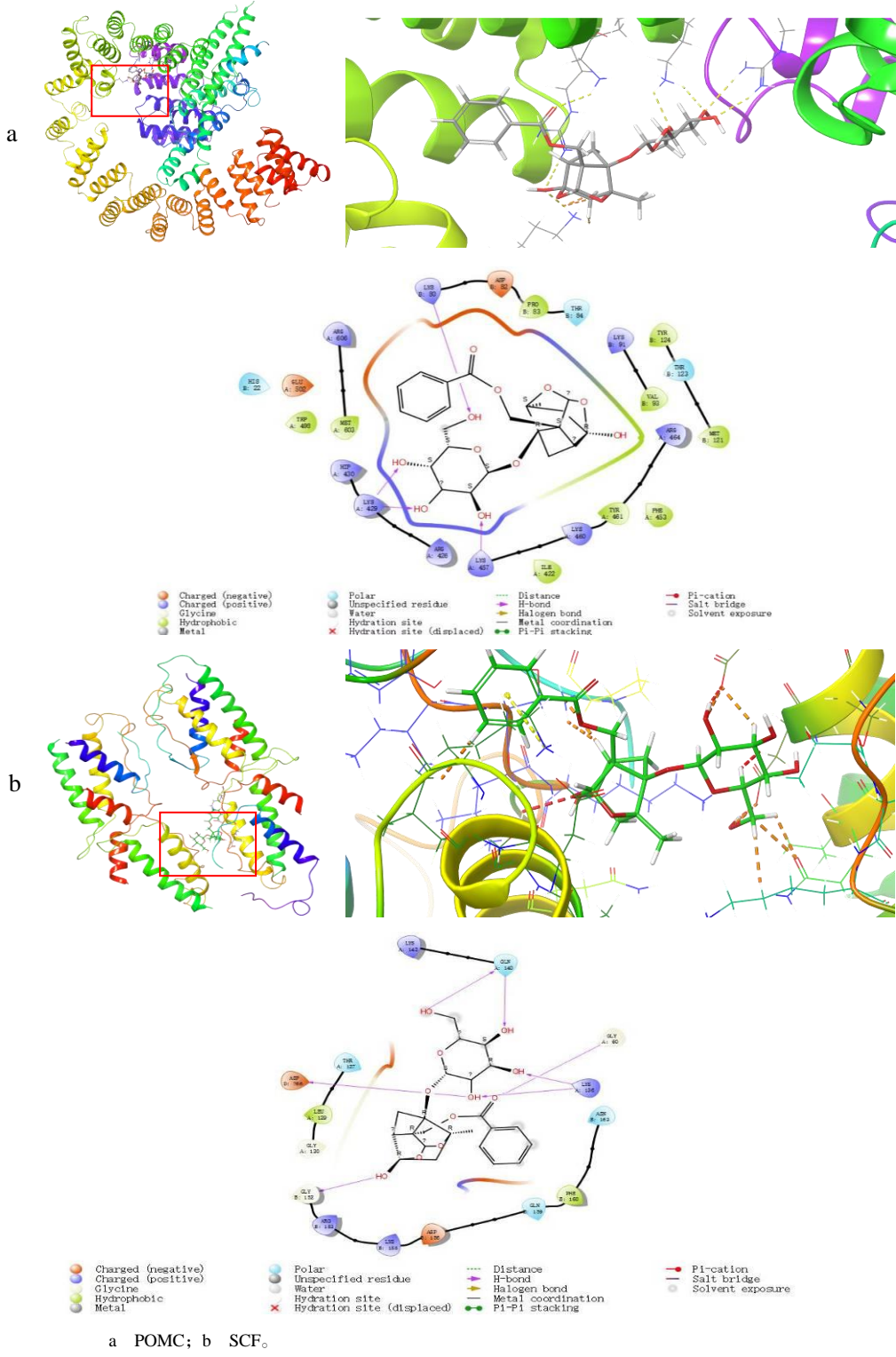


图 2 芍药苷与 POMC、SCF 分子对接结果
Fig.2 Binding site of paeoniflorin to POMC and SCF targets

3 结论与讨论

色素沉着是色素代谢异常的一种顽固性皮肤病,其发病机制复杂多样^[1]。在多种外界环境因素和生理因素,如紫外线辐射、炎症反应、皮肤老化的影响下,细胞会产生自分泌和旁分泌激素或细胞因子,局部形成自分泌、旁分泌网络,起到调节皮肤色素沉着的作用。UVB 照射后会引角质形成细胞的 DNA 损伤,介导 POMC 表达,促进 α -黑色素细胞刺激激素(α -MSH)的释放,进而与黑色素皮质激素受体 1(MC-1R)结合,调控 MITF 的转录,导致黑色素的异常合成^[2]。角质形成细胞分泌的 SCF 与黑色素细胞表面的 C-KIT 受体结合后,激活 MAPK 通路,刺激 MITF 的表达,促进黑色素的合成^[16]。研究^[17]发现,黄褐斑、日光性雀斑样痣和雀斑中均有 SCF 的阳性表达,且在皮损区的表达强度明显高于非皮损区。IL-1 α 的增加可以间接刺激角质形成细胞中 ET-1 的产生^[18]。角质形成细胞分泌的 FGF2 可通过信号转导转录激活因子 3 调节黑色素细胞的活力,有助于调节黑色素细胞的数量和黑色素水平^[19]。以上研究表明,皮肤细胞的旁分泌因子 POMC、SCF、ET-1、FGF2 可通过黑色素细胞相关受体对黑色素的合成、转运和黑色素细胞的活性进行调控,影响皮肤的色素沉着。

本研究中,分子对接的结果显示芍药苷对 POMC 和 SCF 具有较强的结合性,说明芍药苷可能是通过结合 POMC,减少了 α -MSH 的释放,抑制了 MITF 的转录,同时芍药苷通过与 SCF 作用,调控 cAMP 通路,抑制 MITF 的表达,起到调节皮肤色素沉着的作用。本研究结果还显示,芍药苷高、低剂量组均显著抑制 UVB 诱导的色素沉着小鼠皮肤中黑色素的沉积;对调控因子的研究发现,芍药苷可调控旁分泌因子 POMC、SCF、FGF2 和 IL-1 α 的表达,并抑制黑色素合成相关靶点 TYR 和 MITF 的表达。

皮肤色素沉着的形成机制复杂,皮肤角质形成细胞与黑色素细胞接触,参与黑色素的合成和转运,通过分泌细胞因子等参与黑色素调控。传统抑制黑色素细胞活性或单纯抑制酪氨酸酶的方式,往往会引起皮肤干燥、敏感等。本研究结果显示,芍药苷参与调控黑色素细胞受体结合的旁分泌因子,

抑制了黑色素合成,从而减缓小鼠背部皮肤色素沉着,说明芍药苷可望用于配制治疗和改善皮肤色素沉着的配方和制剂。

参考文献:

- [1] YARDMAN-FRANK J M, FISHER D E. Skin pigmentation and its control: from ultraviolet radiation to stem cells[J]. *Experimental Dermatology*, 2021, 30(4): 560–571.
- [2] UPADHYAY P R, HO T, ABDEL-MALEK Z A. Participation of keratinocyte- and fibroblast-derived factors in melanocyte homeostasis, the response to UV, and pigmentary disorders[J]. *Pigment Cell & Melanoma Research*, 2021, 34(4): 762–776.
- [3] YUAN X H, JIN Z H. Paracrine regulation of melanogenesis[J]. *British Journal of Dermatology*, 2018, 178(3): 632–639.
- [4] YAMAGUCHI Y, HEARING V J. Physiological factors that regulate skin pigmentation[J]. *Biofactors*, 2009, 35(2): 193–199.
- [5] PEI S Y, HUANG J H, CHEN J, et al. UVB-inhibited H19 activates melanogenesis by paracrine effects[J]. *Experimental Dermatology*, 2018, 27(10): 1120–1125.
- [6] KIM H J, MOON S H, CHO S H, et al. Efficacy and safety of tranexamic acid in melasma: a meta-analysis and systematic review[J]. *Acta Dermato- Venereologica*, 2017, 97(7): 776–781.
- [7] 张育贵, 张淑娟, 边甜甜, 等. 芍药苷药理作用研究新进展[J]. *中草药*, 2019, 50(15): 3735–3740.
- [8] ZHANG L L, WEI W. Anti-inflammatory and immunoregulatory effects of paeoniflorin and total glucosides of paeony[J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2020, 207: 107452.
- [9] LU Y S, JIANG Y, YUAN J P, et al. UVA induced oxidative stress was inhibited by paeoniflorin/Nrf2 signaling or PLIN2[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2020, 11: 736.
- [10] 杨秀华, 陈宏泉. 芍药苷对UVB所致HaCaT细胞凋亡的防护作用[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2016, 32(4): 193–195.
- [11] 赵迪, 董浩然, 刘学芳, 等. 芍药苷对缺氧人脐静脉血管内皮细胞的保护作用与摄取机制研究[J]. *中药药理学与临床*, 2021, 37(3): 56–60.
- [12] QIU J, CHEN M, LIU J, et al. The skin-depigmenting potential of *Paeonia lactiflora* root extract and paeoniflorin: *in vitro* evaluation using reconstructed pigmented human epidermis[J]. *International Journal of Cosmetic Science*, 2016, 38(5): 444–451.
- [13] HWANG G Y, CHOUNG S Y. Anti-melanogenic effects

- of *Aster spathulifolius* extract in UVB-exposed C57BL/6J mice and B16F10 melanoma cells through the regulation of MAPK/ERK and AKT/GSK3 β signalling[J]. The Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2016, 68(4): 503–513.
- [14] 刘逍遥, 范琼尹, 高健, 等. 关于黄褐斑动物模型的复制与思考[J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(10): 54–60.
- [15] JIANG L, HUANG J H, LU J Y, et al. *Ganoderma lucidum* polysaccharide reduces melanogenesis by inhibiting the paracrine effects of keratinocytes and fibroblasts via IL-6/STAT3/FGF₂ pathway[J]. Journal of Cellular Physiology, 2019, 234(12): 22799–22808.
- [16] YUN C Y, ROH E, KIM S H, et al. Stem cell factor-inducible MITF-M expression in therapeutics for acquired skin hyperpigmentation[J]. Theranostics, 2020, 10(1): 340–352.
- [17] ATEF A, EL-RASHIDY M A, ABDEL AZEEM A, et al. The role of stem cell factor in hyperpigmented skin lesions[J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2019, 20(12): 3723–3728.
- [18] ELIAS P M, MENON G, WETZEL B K, et al. Barrier requirements as the evolutionary “driver” of epidermal pigmentation in humans[J]. American Journal of Human Biology, 2010, 22(4): 526–537.
- [19] DONG L, LI Y, CAO J, et al. FGF₂ regulates melanocytes viability through the STAT3-transactivated PAX3 transcription[J]. Cell Death and Differentiation, 2012, 19(4): 616–622.
- (上接第 478 页)
- [21] 董世雷, 刘伟, 谢秀芝, 等. 抗菌肽及其应用前景概述[J]. 浙江农业报, 2011, 23(6): 1274–1281.
- [22] 何学文, 戴雨芸, 李欣越, 等. 肉桂醛体外对鼠伤寒沙门氏菌的抑菌机制[J]. 江西农业大学学报, 2020, 42(1): 150–156.
- [23] 王帆, 杨静东, 王春梅, 等. 肉桂醛对大肠杆菌和绿脓杆菌的作用机制[J]. 江苏农业学报, 2011, 27(4): 888–892.
- [24] 谢强, 林玉恒, 苗淑萍, 等. 香芹酚对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌细胞膜的影响[J]. 食品工业科技, 2014, 35(23): 54–58.
- [25] CHEN C Z, COOPER S L. Interactions between dendrimer biocides and bacterial membranes[J]. Biomaterials, 2002, 23(16): 3359–3368.
- [26] 张赟彬, 刘笑宇, 姜萍萍, 等. 肉桂醛对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抑菌作用及抑菌机理研究[J]. 现代食品科技, 2015, 31(5): 31–35.
- [27] 乔支红, 程永强, 鲁战会, 等. 乳酸对三种食源性致病菌的抑菌及杀菌作用[J]. 食品科技, 2008, 33(10): 187–191.
- [28] LI G H, WANG X, XU Y F, et al. Antimicrobial effect and mode of action of chlorogenic acid on *Staphylococcus aureus*[J]. European Food Research and Technology, 2014, 238(4): 589–596.
- [29] 袁中伟, 陈志英, 甘盈盈, 等. 百里香酚对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的抑菌作用机制[J]. 华南农业大学学报, 2018, 39(6): 18–23.
- [30] 张蒙蒙, 刘静, 张靖菊, 等. 中药及有效成分对动物源病原菌生物被膜抑制作用的研究进展[J]. 现代畜牧兽医, 2020(11): 60–64.
- [31] 贾雯, 郭瑞林. 肺炎克雷伯菌生物膜形成及调控机制的研究进展[J]. 中国医学科学院学报, 2021, 43(6): 936–944.

责任编辑: 毛友纯

英文编辑: 柳 正

责任编辑: 邹慧玲

英文编辑: 柳 正