

黄褐斑发病机制中黑色素相关的信号分子及通路

顾汉江 综述, 曾维惠 审校

(西安交通大学第二附属医院皮肤科 陕西 西安 710004)

[摘要]黄褐斑是一种常见的获得性对称性色素沉着性皮肤病,常累及面部的颧颊处,好发于具有遗传易感性的中青年女性;病情顽固,严重影响患者的身心健康。然而黄褐斑的发病机制目前尚不清楚,可能涉及多种黑色素合成相关的信号分子及通路。本文将对涉及的信号分子及通路做一综述,以期对黄褐斑治疗能够提供帮助。

[关键词]黄褐斑;黑色素;信号分子;信号通路;色素沉着

[中图分类号]R758.4⁺2 **[文献标志码]**A **[文章编号]**1008-6455(2019)05-0019-03

The Signal Molecules and Pathways Related to Melanin in the Pathogenesis of Melisma

GU Han-jiang,ZENG Wei-hui

(Department of Dermatology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi,China)

Abstract: Melasma is a common acquired symmetrical hyperpigmentary disorder, which often affects the cheekbone of the face and usually occurs in young and middle-aged women with genetic susceptibility. The disease is stubborn and seriously affects the physical and mental health of the patients. However, the pathogenesis of melasma is still unknown, which may involve a variety of signal molecules and pathways related to the synthesis of melanin. This article will review the signaling molecules and pathways involved in order to provide help for the treatment of melasma.

Key words: melasma; melanin; signal molecule; signal pathway; hyperpigmentation

黄褐斑是一种常见的获得性色素增加性皮肤病,常发生于日光暴露部位,主要累积面部,也可发生于脖颈及前臂,偶发生于腹股沟、外生殖器等部位。累及面部的皮损常对称性地发生于颧部及颞部,表现为蝶状或弥漫分布的浅褐色至深褐色斑片,边界清楚、大小不等。一般无自觉症状,病程不定,可持续数月或数年。皮损呈冬重夏轻的特点,常随日晒、情绪、睡眠等因素变化^[1]。组织学发现黄褐斑病灶内表皮基底层及棘层黑素细胞的活性增强且黑素含量增加,但黑素细胞并无增殖,真皮浅层和深层均发现嗜黑素细胞数量增加。

黄褐斑的病因复杂多样,主要是遗传易感性、长期紫外线照射。另外妊娠、口服避孕药、雌激素治疗、甲状腺功能紊乱、化妆品及光毒性药物、慢性疾病等也可引起黄褐斑^[2]。其发病机制不甚清楚,但是近年对黄褐斑发病机制有许多的新发现,涉及CDH11、H19、PI3K/Akt、iNOS、MSH/cAMP、KIT和WNT等分子及信号通路。下面将对其进行概述。

1 黑色素概述

人类肤色主要受黑色素影响。黑色素是由黑素细胞产生的一种致密的高分子量棕色色素,浓度越高颜色越深,主要分布在表皮基底层,偶尔也可见于真皮层。黑素细胞中含有大量的黑素颗粒,称为黑素小体。每个黑素细胞通过其树枝状突起与周围10~36个角质形成细胞形成一个表

皮黑素单位。其中,角质形成细胞可吞噬含有黑素的树枝状突起,黑素细胞也可通过短暂的膜融合直接将黑素小体释放到角质形成细胞,从而表现为外观可见的肤色,同时对皮肤起着保护作用^[3-4]。

黑素小体是一种溶酶体相关的细胞器,能够合成并储存黑色素。此外,核糖体合成的酪氨酸酶也贮存于黑素小体中。酪氨酸是黑色素合成的原始材料,在黑素小体内酪氨酸酶的作用下经过一系列化学反应合成黑色素。在同一种族,黑素细胞的含量是一定的,但是黑素小体的含量明显不同。因而,人类皮肤及毛发颜色的形成主要取决于黑素小体内黑色素的活性、合成速率以及黑素小体的大小、数量、组成、分布以及其物质本身的化学特性。当然,其他一些因素也会影响人类的肤色,比如:真皮毛细血管内含氧血红蛋白的含量及类胡萝卜素^[5-6]。

黑色素是由L-苯丙氨酸羟基化为L-酪氨酸或直接由L-酪氨酸产生合成的。L-酪氨酸经酪氨酸酶羟基化生成3,4-L-二羟基苯丙氨酸,后者进一步被氧化为多巴醌酮。此后,多巴醌酮作为底物通过两条途径分别产生真黑素和褐黑素。黑色素产生过程中,微量邻苯二甲酸相关转录因子(Microphthalmia-associated transcription factor, MITF)起着中心因子的作用,其通过与启动子区域的M-box基序结合,上调酪氨酸酶的表达。此外,MITF还参与黑素小体转运的调控和黑素细胞树突形成的调节,而MITF的表达主要受以下几条信号通路的调控^[5,7-8]。

2 MSH/cAMP信号通路

黑素细胞刺激素 (melanocyte-stimulating hormone, MSH) 是垂体中叶产生的多肽类激素, 可促进皮肤黑素细胞产生黑色素。MSH分为 α -MSH、 β -MSH、 γ -MSH三种亚型, 与促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 组成黑素皮质素系统。它们均来源于阿黑皮素原 (pro-opiomelanocortin, POMC) 链的多肽链, 且作用于类似的目标受体 (MCR1-MCR5)。MCR1和MCR5是皮肤的特征性受体。MCR1在黑素细胞的胞浆及膜均有表达, 与 α -MSH结合后导致自身的活化, 并与G α s蛋白结合, 进而激活腺苷酸环化酶 (adenylate cyclase, AC)。随之, AC催化腺嘌呤核苷三磷酸转化为环磷酸腺苷 (cyclic Adenosine monophosphate, cAMP)。cAMP直接激活蛋白激酶A (Protein kinase A, PKA), 后者经一系列途径转移到黑素细胞核内并发生磷酸化后上调cAMP反应元件结合蛋白 (cAMP-responsive element-binding proteins, CREB) 的表达。CREB与MITF基因启动子中的CRE结构域结合, 导致MITF基因的转录。紧接着, MITF靶向于酪氨酸酶基因中的一个特异序列, 导致酪氨酸酶表达上调, 进而催化酪氨酸的分解, 致使黑色素的含量增加。另 β -雌二醇可增加黑素细胞中 α -MSH和MCR1的表达, 这与妊娠、口服避孕药及雌激素治疗引发或加重黄褐斑相一致^[5-6, 9-11]。增加的 α -MSH和前列腺素E2可通过促进黑素细胞丝状伪足递送和脱落球状颗粒的数量来驱动黑素体转移^[12]。此外, ACTH与MSH共有前13个氨基酸序列, 因此, 具有相似的活性^[9], 当与黑素细胞表面的MCR2结合后发挥与MSH相似的作用。这一系列的过程最终导致黄褐斑的形成和/或加重。

在黄褐斑的发生发展中, 紫外线照射是重要的外在刺激。紫外线通过增强P53的表达直接刺激表皮产生 α -MSH, 而后通过MSH/cAMP信号通路产生过量的黑素, 导致黄褐斑的产生或加重^[13]。

3 SCF/KIT信号通路

黄褐斑病灶内检测到干细胞因子 (stem cell factor, SCF) 在真皮的表达和KIT在表皮的表达显著高于周围正常皮肤。KIT是一种生长因子受体, 调节胚胎期和出生后干细胞的增殖和/或存活^[14]; 同时也是一种蛋白酪氨酸激酶受体^[15]。研究发现, SCF表达于角质形成细胞、成纤维细胞和黑素细胞, 而KIT主要表达于皮肤的黑素细胞, 也少量表达于成纤维细胞^[16]。SCF与KIT结合后参与调节多种生物过程, 包括配子的发生、造血、肥大细胞的发育和功能以及黑素生成^[16]。

在胚胎发育过程中, SCF/KIT对黑素成纤维细胞从神经嵴的迁移起控制作用, 并允许成人角质形成细胞与黑素细胞之间进行信号传递。KIT由胞外结构域、跨膜区段、近膜区段和含约80个氨基酸残基插入物的蛋白激酶结构域组成^[17]。在黑素细胞中, SCF与KIT的胞外结构域结合后引起KIT的二

聚化, 导致蛋白激酶结构域的激活。活化的KIT在酪氨酸残基处发生自磷酸化, 而后招募适配蛋白 (SHC同源性2结构域转化蛋白1、SHP2), 引起下游RAS的激活, 进一步导致RAF的活化 (磷酸化), 接着通过磷酸化激活MAPK级联反应。即SCF/KIT信号通路通过RAS/MAPK通路调控MITF的表达或磷酸化, 进而控制参与黑素合成的关键酶转录。在此过程中, p38的磷酸化对MITF起正向调节作用, 促进黑色素生成相关蛋白的合成, 并最终导致黑色素合成的增加^[15-16, 18-19]。此外, SCF/KIT通路能被ACK2抑制 (特异性地阻断SCF激活KIT), 导致黑素细胞的凋亡, 致使黑色素合成减少。在黄褐斑的形成中, 长期的紫外线照射对黄褐斑的发生发展起着重要的作用。研究表明, 角质形成细胞在UVB的照射下能够增强巨噬细胞游走抑制因子的生成, 后者反过来可以刺激角质形成细胞中SCF的生成, 进而黑色素生成增加, 最终导致黄褐斑的产生或者加重^[20]。

4 Wnt/ β -catenin信号通路

Wnt信号通路可分为三类: 经典通路 (又称Wnt/ β -catenin通路)、非经典通路和钙依赖通路。其中经典信号通路 (Wnt/ β -catenin通路) 参与调节黑素细胞从神经嵴的分化发育以及黑色素的生成^[21]。Wnt1与一种跨膜受体FRZED受体 (本质为G蛋白偶联受体) 结合, 使GSK3 β 失活, 促进 β -catenin的积累和稳定^[8, 13]。 β -catenin以与淋巴增强结合因子-1/T细胞因子 (lymphoid-enhancer binding factor-1/T-cell factor, LEF-1/TCF) 结合形成转录活化复合物的形式进入细胞核, 增强MITF的表达, 导致黑色素合成增加。此外, Wnt1和Wnt3a能够促进神经嵴细胞向黑素细胞的分化。其中Wnt1向黑素母细胞发出信号, 增加黑素细胞的数量, Wnt3a作用于黑素母细胞以维持MITF的表达并促进黑素母细胞分化为黑素细胞。同时, β -catenin和LEF1通过LEF1结合位点协同调控MITF-M启动子的表达^[8, 10], 启动下游信号通路, 增加黑色素含量, 导致黄褐斑的发生发展。

此外, Wnt信号通路可以被CDH11强化。CDH11作为角质形成细胞中H19基因的表达产物, 可通过N-钙黏着蛋白诱导邻近黑素细胞内Wnt和AKT信号通路上调酪氨酸酶、MITF及 β -catenin的表达, 从而参与黑色素的生成^[22]。

5 PI3K/Akt信号通路

在黑色素的生成过程中, PI3K/Akt信号通路可能起着双向调控作用。紫外线照射使细胞内cAMP显著增加, cAMP通过抑制磷脂酰肌醇3-激酶 (Phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 激活Akt, 从而磷酸化激活糖原合成酶激酶 β (Glycogen synthetase kinase, GSK β), 增强了MITF与MITF-M启动子的亲和力, 进一步激活酪氨酸酶相关基因, 增强黑色素的生成^[8, 23]。相反的是SCF与黑素细胞表面的受体KIT结合后发生二聚化并激活下游信号通路, 其中

包括PI3K。该信号通路磷酸化MITF并抑制其活化,从而抑制黑素生成^[24]。最近的研究表明,芝麻酚通过PI3K/AKT信号通路增加 GSK β 的磷酸化,从而抑制MITF的磷酸化,使酪氨酸酶的表达和黑色素的合成受阻^[25]。这为临床治疗黄褐斑等色素增加性疾病提供了新的思路。

6 其他分子信号通路

在UVB的照射下,角质形成细胞可以有效地分泌多种细胞因子,如:内皮素-1(Endothelin-1, EDN-1)。EDN-1通过激活PLC γ 与EDNRB结合,引发多磷脂酰肌醇水解,生成三磷酸肌醇(inositol triphosphate, IP3)和二酰甘油(diacylglycerol, DAG), DAG激活蛋白激酶C(Protein kinase C, PKC)。活化的PKC直接磷酸化RAF或RAF-1,然后RAF-1通过磷酸化激活MAPK级联。最终调控 MITF的表达,导致黑色素的产生。此外,EDN-1和SCF之间存在着相互作用,通过EDN-1诱导PKC的激活和SCF诱导KIT的自磷酸化,协同刺激黑色素的合成^[19, 26]。

相关研究表明,黄褐斑皮损处iNOS的表达显著增加,且直接依赖于NF- κ B的激活,而NF- κ B可被PI3K/Akt信号通路激活。紫外线的照射可以促进活性氧的生成,与此同时,雌激素在紫外线的照射下可以协同激活PI3K/Akt和NF- κ B通路,导致角质形成细胞产生iNOS和NO。而NO通过活化可溶性鸟苷酰环化酶增加酪氨酸酶的含量并提高其活性,导致色素沉着的发生^[27]。

7 结论与展望

黑色素合成增加及其活性增强在黄褐斑的发病机制占有重要作用,涉及多种信号分子及通路,深入了解其相关的信号分子及通路,有助于开发针对性的药物和技术,从而帮助临床医师更好地选择高效的治疗措施,帮助黄褐斑患者取得最佳的治疗效果。

【参考文献】

- [1] Passeron T, Picardo M. Melasma, a photoaging disorder[J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2018, 31(4):461-465.
- [2] Lee BW, Schwartz RA, Janniger CK. Melasma[J]. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia: organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia*, 2017, 152(1):36-45.
- [3] Yang Z, Zeng B, Pan Y, et al. Autophagy participates in isoliquiritigenin-induced melanin degradation in human epidermal keratinocytes through PI3K/AKT/mTOR signaling[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97:248-254.
- [4] Xiong XX, Ding GZ, Zhao WE, et al. Differences in the melanosome distribution within the epidermal melanin units and its association with the impairing background of leukoderma in vitiligo and halo nevi: a retrospective study[J]. *Arch Dermatol Res*, 2017, 309(5):323-333.
- [5] Speeckaert R, Van Gele M, Speeckaert MM, et al. The biology of hyperpigmentation syndromes[J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2014, 27(4):512-524.
- [6] Miot LD, Miot HA, Silva MG, et al. Physiopathology of melasma[J]. *An Bras Dermatol*, 2009, 84(6):623-635.
- [7] Kawasaki A, Kumasaka M, Satoh A, et al. Mitf contributes to melanosome distribution and melanophore dendricity[J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2008, 21(1):56-62.
- [8] Pillaiyar T, Manickam M, Jung S H. Downregulation of melanogenesis: drug discovery and therapeutic options[J]. *Drug Discov Today*, 2017, 22(2):282-298.
- [9] Bergler-Czop B, Miziolek B & Brzezinska-Wcislo L. Alopecia areata - hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis is a myth? [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017, 31(9):1555-1561.
- [10] D'Mello SA, Finlay GJ, Baguley BC, et al. Signaling pathways in melanogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(7):1144.
- [11] Lee AY. Recent progress in melasma pathogenesis[J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2015, 28(6):648-660.
- [12] Ma HJ, Ma HY, Yang Y, et al. α -Melanocyte stimulating hormone (MSH) and prostaglandin E2 (PGE2) drive melanosome transfer by promoting filopodia delivery and shedding spheroid granules: Evidences from atomic force microscopy observation[J]. *J Dermatol Sci*, 2014, 76(3):222-230.
- [13] Esposito ACC, Brianezi G, de Souza NP, et al. Exploring pathways for sustained melanogenesis in facial melasma: an immunofluorescence study[J]. *Int J Cosmet Sci*, 2018, 40(4):420-424.
- [14] Todaro F, Campolo F, Barrios F, et al. Regulation of kit expression in early mouse embryos and ES cells[J]. *Stem Cells*, 2019, 37(3):332-344.
- [15] Roskoski RJr. Structure and regulation of Kit protein-tyrosine kinase-the stem cell factor receptor[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 338(3):1307-1315.
- [16] Serre C, Lebleu A, Bergeron L, et al. Microarray profiling of gene expression in human keratinocytes suggests a new protective activity against UV-induced DNA damage for a compound previously known to interact with SCF-KIT signalling pathway[J]. *Int J Cosmet Sci*, 2011, 33(5):398-407.
- [17] Roskoski RJr. Signaling by Kit protein-tyrosine kinase-the stem cell factor receptor[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 337(1):1-13.
- [18] Wu LC, Lin YY, Yang SY, et al. Antimelanogenic effect of c-phycocyanin through modulation of tyrosinase expression by upregulation of ERK and downregulation of p38 MAPK signaling pathways[J]. *J Biomed Sci*, 2011, 18:74.
- [19] Pillaiyar T, Manickam M, Jung SH. Recent development of signaling pathways inhibitors of melanogenesis[J]. *Cell Signal*, 2017, 40:99-115.
- [20] Enomoto A, Yoshihisa Y, Yamakoshi T, et al. UV-B radiation induces macrophage migration inhibitory factor-mediated melanogenesis through activation of protease-activated receptor-2 and stem cell factor in keratinocytes[J]. *Am J Pathol*, 2011, 178(2):679-687.
- [21] Yamada T, Hasegawa S, Inoue Y, et al. Accelerated differentiation of melanocyte stem cells contributes to the formation of hyperpigmented maculae[J]. *Exp Dermatol*, 2014, 23(9):652-658.
- [22] Kim NH, Choi SH, Lee TR, et al. Cadherin 11, a miR-675 target, induces

- N-cadherin expression and epithelial-mesenchymal transition in melasma[J]. J Invest Dermatol, 2014, 134(12):2967-2976.
- [23] Ploper D, De Robertis EM. The MITF family of transcription factors: Role in endolysosomal biogenesis, Wnt signaling, and oncogenesis[J]. Pharmacol Res, 2015, 99: 36-43.
- [24] Jang JY, Kim HN, Kim YR, et al. Partially purified components of Nardostachys chinensis suppress melanin synthesis through ERK and Akt signaling pathway with cAMP down-regulation in B16F10 cells[J]. J Ethnopharmacol, 2011, 137(3):1207-1214.
- [25] Wu PY, You YJ, Liu YJ, et al. Sesamol inhibited melanogenesis by regulating melanin-related signal transduction in B16F10 cells[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(4):1108.

- [26] Imokawa G, Ishida K. Inhibitors of intracellular signaling pathways that lead to stimulated epidermal pigmentation: perspective of anti-pigmenting agents[J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(5):8293-8315.
- [27] Jo HY, Kim CK, Suh IB, et al. Colocalization of inducible nitric oxide synthase and phosphorylated Akt in the lesional skins of patients with melasma[J]. J Dermatol, 2009, 36(1):10-16.

[收稿日期] 2019-03-26

本文引用格式: 顾汉江, 曾维惠. 黄褐斑发病机制中黑色素相关的信号分子及通路[J]. 中国美容医学, 2019, 28(5):19-22.

黄褐斑药物治疗新进展

夏志宽 张金侠 综述, 杨蓉娅 审校

(中国人民解放军总医院第七医学中心皮肤科 北京 100700)

[摘要] 黄褐斑是一种常见的慢性色素增加性皮肤病, 常见于Fitzpatrick III~VI型皮肤的青中年女性, 病因复杂且发病机制不清。临床上目前治疗方法繁多, 一般采用联合疗法, 其中药物治疗是最主要的方法。不管是外用药物还是口服药物, 均以酪氨酸酶抑制剂为主, 通过抑制酪氨酸酶合成及黑素小体转运等途径来达到治疗目的。本文综述了近年来黄褐斑药物治疗的新进展, 以期为相关的临床防治和学术研究提供参考。

[关键词] 黄褐斑; 药物治疗; 新进展; 色素沉着

[中图分类号] R758.4⁺2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-6455(2019)05-0022-03

New Progress of Drug Therapy For Melasma

XIA Zhi-kuan, ZHANG Jin-xia, YANG Rong-ya

(Department of Dermatology, the Seventh Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100700, China)

Abstract: Melasma is a common chronic pigmented skin disease in clinic. And it usually affects young and middle-aged women who are Fitzpatrick type III-VI skin. The etiology and nosogenesis of melasma are complex and its pathogenesis is unknown. At present, there are many treatments. In clinic, combined therapy which includes sunscreen and drug therapy as its important part is adopted through external and oral drugs. Tyrosinase inhibitors are mainly used to inhibit tyrosinase synthesis and melanosomes transport to achieve therapeutic purposes. This paper wants to summarize the new research progress with the aim to provide a road map to guide the relevant studies and prevention and treatment of melasma.

Key words: melasma; chloasma; drug therapy; new progress; hyperpigmentation

黄褐斑一种慢性色素增加性皮肤病, 常见于Fitzpatrick III~VI型皮肤的亚裔及拉丁美洲孕龄女性, 临床表现为面部对称分布的蝶状或不规则形的褐黄色斑片。黄褐斑病因复杂, 包括遗传、雌激素、紫外线、妊娠等, 日晒、精神紧张、熬夜及劳累等都可使其加重, 发病机制尚不明确, 可能与黑色素代谢异常有关。黄褐斑是一种损容性疾病, 因而影响患者的心理健康及生活质量。目前治疗方法多样, 除了注意防晒外, 一般采用联合疗法, 其中药物治疗是最主要的方法, 包括外用和口服药物^[1-2]。本文总结了近年来黄褐斑药物治疗的新进展, 通过给药方式分类, 现综述如下。

1 外用药物

1.1 氢醌: 即对苯二酚, 是一种已使用几十年的皮肤脱色剂, 与黑素前体结构相似, 治疗原理是通过竞争性结合酪氨酸酶受体并抑制其活性, 阻断多巴转化为黑素, 使黑素小体合成减少, 促进其分解代谢。临床上常使用的规格是2%~5%氢醌乳膏, 避光使用, 白天注意防晒。有学者^[3]观察了4%氢醌乳膏治疗黄褐斑的疗效, 选取48例患者, 每日2次, 疗程3个月, 治疗组的治愈率为38%, 远高于对照组的8%。Taghavi等^[4]也采用随机双盲对照的方法, 在20例黄褐斑的女性患者双侧面部分别外用传统的4%氢醌乳膏和脂质