

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.11.033

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.11.033>

· 综述 ·

金属蛋白酶在皮肤光老化信号通路中的研究进展

林芳 综述 马良娟 审校

(哈尔滨医科大学附属第二医院皮肤性病科, 哈尔滨 150001)

[摘要] 皮肤光老化(skin photoaging)是指皮肤长期受紫外线(ultraviolet, UV)辐射引起的皮肤老化。紫外线照射后诱导产生活性氧, 活性氧可以通过多条信号通路转导, 使有活性的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)过度表达。MMPs在胶原蛋白降解过程中起关键作用, 其主要生物学特征是真皮中成纤维细胞功能受到破坏, 合成和分泌胶原蛋白的能力下降, 特异性降解细胞外基质成分, 破坏胶原蛋白(纤维)的正常结构, 最终导致皮肤光老化。

[关键词] 紫外线; 皮肤光老化; 金属蛋白酶; 信号通路

Research progress of metalloproteinases in signaling pathways of photoaging of skin

LIN Fang, MA Liangjuan

(Department of Dermatology and Venerology, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract Skin photoaging refers to the skin's long-term skin aging caused by ultraviolet (UV) radiation. UV irradiation induces the production of reactive oxygen species, which can be transmitted through multiple signaling pathways to overexpress active matrix metalloproteases (MMPs). MMPs play a key role in collagen degradation, and its main biology is characterized by the destruction of fibroblast function in the dermis, the decreased ability to synthesize and secrete collagen, the specific degradation of extracellular matrix components, the destruction of the normal structure of collagen (fiber), and ultimately the photoaging of the skin.

Keywords ultraviolet; skin photoaging; matrix metalloproteinase; signal pathway

自然界有不同类型的光, 其中紫外光是其重要组成部分。慢性紫外线(ultraviolet, UV)照射可能导致皮肤损伤, 破坏皮肤屏障功能, 并促进皱纹形成。紫外线还诱导氧化应激和炎症, 导致真皮细胞外基质降解和表皮增生, 最终导致光老化。

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)及其相关通路在皮肤光老化中起重要作用, MMPs特异性降解几乎所有细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分, 造成正常胶原成分和弹性纤维降解, 最终导致皮肤光老化。

收稿日期 (Date of reception): 2018-08-16

通信作者 (Corresponding author): 马良娟, Email: maliangjuan@qq.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81502706)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81502706).

1 皮肤光老化

皮肤老化的过程是一种复杂的生物现象,是内源性因素与外源性刺激相互作用的结果,即自然老化和外源性老化。前者是机体正常衰老的过程,后者是由环境因素如UV、化学、物理刺激引起,其中UV等环境因素引起的过度老化是皮肤老化的最重要因素。

太阳发出不同的UV^[1]: UVA(320~400 nm), UVB(280~320 nm)和UVC(200~280 nm)。UV的能量水平与其波长成反比,其中UVC对生命细胞杀伤力最强,但几乎所有的UVC都被臭氧层吸收,不能到达地面。因此UVA和UVB是导致皮肤光老化的重要因素。UVA穿透力极强,是UVB的500~1 000倍,可深达皮肤基底层和真皮层,是使皮肤晒黑的主要因素^[2];而UVB作用于皮肤表皮层,是引起皮肤红斑和色素沉着及使皮肤粗糙、多皱的主要因素。

光老化的临床表现轻者表现为皮肤表面粗糙、皱纹、色素沉着及毛细血管扩张,严重者有恶性肿瘤的产生。目前,临床上根据面部老化情况,特别是面部皱纹的情况,采用Glogau法^[3]对皮肤老化分为4级: I级为“无皱纹”,是光老化中的最轻型,没有皱纹或仅有少量皱纹,有轻微的色素沉着,没有皮肤角化及肉眼可见的毛细血管,此型常在20~30岁多见; II级为“动态纹”,即运动时产生皱纹,有明显的色素沉着,有少量的皮肤角化及扩张的毛细血管,30~40岁多见; III级为“静态纹”即静止时就有肉眼可见的皱纹,色素沉着、皮肤角化、扩张的毛细血管明显可见,这一型常在50~60岁多见; 60~70岁皮肤就到了老化的IV级,皱纹分布广泛,皮肤晦暗,皮肤角化严重,甚至出现癌前期病变或者肿瘤。其他评价光老化严重程度的方法还有面部皱纹量表(Facial Wrinkle Scale, FWS),并在临床上作为病情严重程度和治疗预后的标准。光老化的组织病理表现为表皮层厚薄不均一,角质形成细胞增大且部分角化不全;真皮层成纤维细胞、肥大细胞等细胞成分数量减少、体积变小,细胞外基质结构中胶原成分减少和弹性纤维变性沉积,这是光老化的主要表现,该层血管周围有炎细胞浸润。

2 基质金属蛋白酶与皮肤光老化

UV辐射诱导ROS生成和真皮炎症^[4]。人皮肤成纤维细胞是皮肤真皮网织层中最重要的细胞,

可以产生胶原蛋白及纤维粘连蛋白等细胞外基质蛋白(ECM蛋白)。胶原蛋白是真皮中的主要结构蛋白,在成纤维细胞中合成^[5]。由于ECM蛋白(包括弹性蛋白、胶原蛋白和纤维粘连蛋白)的降解及异常弹性纤维沉积,UV照射会激活与胶原蛋白降解相关的信号转导途径^[1],引起上述胶原纤维的碎裂。MMPs是真皮成纤维细胞中的主要成分,对组织细胞外基质的分解和构建有重要的作用。

2.1 基质金属蛋白酶

MMPs是一类高度保守的含锌原子的内切蛋白水解酶,具有广泛的底物特异性^[6],几乎能降解细胞外基质的所有成分^[7]。MMPs由角质形成细胞和真皮成纤维细胞分泌来应对多种刺激,如氧化应激、紫外线辐射和细胞因子。迄今为止,至少有28种不同类型的MMPs在各种病理生理过程中发挥重要作用^[8],包括光老化、伤口愈合、骨骼生长和重塑、关节炎、炎症、血管生成和致癌。

根据其底物特异性和结构特征的不同,MMPs可以分为5个主要亚组^[8]: 1)胶原酶(MMP-1, MMP-8, MMP-13)。主要为MMP-1(间质胶原酶),可作用于多种底物,可降解I型和III型纤维胶原蛋白^[9],在ECM的修复中起关键作用。2)明胶酶(MMP-2, MMP-9)。主要为MMP-9(明胶酶-B),在光老化中起作用,可由间质细胞以酶原的形式分泌,被激活后形成IV胶原酶,能够消化大量的ECM成分,例如IV型胶原蛋白。3)间质溶解素(MMP-3, MMP-10, MMP-11)具有类似于胶原酶的结构域排列,能够降解I型纤维胶原蛋白,并能激活MMP-1, 7, 9;然而,它们不能降解IV型纤维状胶原蛋白。4)解素(MMP-7, MMP-26)缺乏血红素结合蛋白样结构域并降解IV型胶原而不是I型胶原。5)膜型基质金属蛋白酶(membrane-type matrix metalloprotease, MT-MMP; MMP-14, MMP-15和MMP-16)具有另外的C-末端跨膜并带有短的胞质尾部的区域。MMP-14和MMP-16均降解纤维型胶原I型蛋白。

除上述5个亚组外,还有几个MMPs没有分入这些类别中,如金属弹性蛋白酶(MMP-12),血管紧张素系统阻断剂(renin angiotensin system inhibitor, RASI-1),即MMP-19,解素(MMP-20)和溶血素(MMP-28)^[10]。

2.2 UV调控MMPs表达上调的机制

MMPs的表达通过基因转录、酶原活化(pro-MMPs)和活化后金属蛋白酶组织抑制因子(tissue

inhibitors of metalloproteinase, TIMPs)抑制3个方面进行调节。UV照射通过多条信号转导途径增加MMPs的表达, 其中起主要作用的有2条: 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和核因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)信号通路。

2.2.1 MAPK 通路^[11]

经紫外线照射真皮成纤维细胞后, 细胞表面受体活化并产生过量的ROS, 激活MAPK家族来增加皮肤组织MMPs的表达。MAPKs是由脯氨酸介导的丝氨酸/苏氨酸激酶的家族, 包含细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK), p38丝裂原活化蛋白激酶(P38MAP kinase, p38MAPK)和c-Jun氨基末端激酶(c-Jun NH2-terminal kinase, JNK)3条信号通路^[1]。ROS是指化学性质活跃的含氧原子或原子团, 为一种二级信使, 如单线态氧($^1\text{O}_2$), 超氧化物阴离子($\cdot\text{O}_2^-$), 过氧化氢(H_2O_2)和羟基自由基($\text{OH}\cdot$), ROS的产生可以启动体内氧化应激通路, 由此激活该信号通路的下游信号^[11]: MAPK, ERK, JNK和p38等的活化。ERK可以刺激c-Fos的表达, 而JNK和p38的磷酸化使转录因子c-Jun激活, 这些转录因子与c-Jun的启动子结合, 从而使c-Jun表达上调。上调的c-Jun与c-Fos二聚体以及其他蛋白因子组合形成转录因子活化蛋白-1(transcription factor activator protein-1, AP-1), c-Jun N-末端激活区的磷酸化激活AP-1, AP-1抑制前胶原基因的表达, 加速胶原蛋白和真皮细胞外基质结构蛋白的破坏, AP-1与MMPs的启动子结合从而使MMPs表达。同时AP-1抑制TGF- β , TGF- β 在人皮肤中产生前胶原I型蛋白的主要调节剂, TGF- β 的损伤导致前胶原合成减少, 最终导致胶原蛋白降解, 随后导致光老化, 这在MMP-1, MMP-3和MMP-9的转录调控中起重要作用。

2.2.2 NF- κ B 信号通路

紫外线照射人体皮肤, 也可通过ROS的产生来激活核因子NF- κ B信号通路, 从而导致MMPs的转录调控^[12]。无论是健康还是疾病状态, NF- κ B是调节生长基因表达的通用转录因子, 同时调节趋化因子、细胞因子和细胞黏附分子的表达^[11]。NF- κ B有5种类型: RelA(p65), RelB, C-Rel, NF- κ B(p50), NF- κ B2(p52), 都具有Rel同源区, 能形成同二聚体或异二聚体, 来启动不同的基因转录^[13]。NF- κ B二聚体最初与NF- κ B的抑制因子- κ B抑制蛋白(inhibitory protein of NF- κ B, I κ B)结合成三聚体, 以未活化的状态存在于细胞质。UV照射可

以激活I κ B激酶(I κ B kinase, IKK), 活化的IKK使IKK磷酸化, 促使NF- κ B从复合物中释放出来, 并转移到细胞核, 通过与MMPs启动子的NF- κ B位点结合诱导多种MMPs的转录^[14]。据报道^[15], NF- κ B的激活是MMPs受体上调的原因, 如真皮成纤维细胞的MMP-1和MMP-3。Wu等^[16]也有报道黄芩素抑制人角质形成细胞中TNF- α 诱导的炎症和过氧化氢诱导的氧化损伤, 还能抑制UVB诱导的磷酸肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)表达, 以及蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)磷酸化和NF- κ B激活, 以改善真皮中的胶原降解。

2.2.3 其他相关通路

PPAR δ 通路: 过氧化物酶体增殖激活受体(peroxisome proliferators-activated receptors, PPAR)分为PPAR α , δ (或 β)和 γ 3种亚型, PPAR δ 是一种转录因子, 与皮肤稳态有关的多种生物学功能有关。它可以延缓损伤部位炎症因子如TNF α 和IFN γ 的产生, 调节细胞适应氧化应激状态, 远离炎症因子引起的凋亡信号^[17]。PPAR δ 也是一种内源性抗衰老分子, 被激活的PPAR δ 可通过上调磷酸酶和张力蛋白同源物, 来抵抗UVB诱导的细胞衰老, 同时调节PI3K/Akt信号, 最终减少角质细胞中ROS的生成。

MAPK信号转导通路中还有一个应急激活的蛋白激酶(stress activated protein kinase, SAPK)通路^[18], 该信号通路的启动转导机制尚不明确, 但通过SAPK通路诱导MMPs表达的过程中, 有JNK和P38MAPK两条通路参与此过程。

最近的一些研究^[19]表明: 芳香烃受体(aromatic hydrocarbon receptor, AHR)在UVB诱导的信号通路中起作用, 作为一种配体激活的转录因子, 在皮肤各类细胞如角质形成细胞、人成纤维细胞和黑素细胞中均有表达。人成纤维细胞中的AHR被激活后, MMP-1表达增加, 继而参与皮肤的老化过程, 可能与激活各类外源性化学物质、细胞增殖分化相关基因及炎症相关基因有关^[20]。AHR还与其他过敏性皮肤病及皮肤肿瘤有关, 其在皮肤上相关生理病理学功能仍是目前研究的热点^[21]。

金属蛋白酶的抑制剂(tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, TIMPs)是多效性的细胞外蛋白质, 被认为是MMPs的内源性调节因子。MMPs是一种具有参与细胞内稳态, 适应和组织重塑的蛋白水解活性的胞外酶家族。除了它们作为内源性强效MMP抑制剂的作用之外, 越来越多的证据表明TIMP具有阻断MMP活性的能力^[22]。

2.3 MMPs 相关通路对皮肤光老化的影响

2.3.1 对胶原蛋白的影响

已有大量的研究证明紫外线辐射可以增加人体皮肤中MMPs的表达。MMPs可以降解几乎所有已知的ECM蛋白质组分,如胶原蛋白、纤维连接蛋白、弹性蛋白和蛋白多糖,从而促进光老化。Lee等^[23]报道,人真皮成纤维细胞在紫外线照射后主要产生MMP-1, MMP-3和MMP-9,并认为他们在光老化的过程中起很大的作用。

胶原蛋白是ECM和结缔组织中主要的不溶性纤维蛋白。I型胶原蛋白是在皮肤结缔组织内发现的最丰富的胶原亚型。胶原酶是指一类具有降解天然胶原蛋白能力的MMP,在各种情况下对于胶原ECM的降解起关键作用^[9]。纤细的胶原蛋白在特定的位点被裂解产生三重螺旋片段,在37℃时自发地变性为明胶。这些碎片可被其他MMPs进一步降解,其中间质胶原酶(MMP-1)、嗜中性粒细胞胶原酶(MMP-8)和胶原酶3(MMP-13)的作用最明显^[24]。因为底物特异性差异很小,所以他们有类似的构型和酶功能。作为MMPs家族中的胶原酶主要成员, MMP-1能特异性降解基质中的I, II, III型胶原,同时也能协同其他MMPs一起作用于VII和IX型胶原、明胶等而破坏ECM的正常结构和生理功能,从而促进光老化发展^[25]。最近的研究表明MMP-8在皮肤UV介导的胶原损伤中的作用有限。虽然这种酶的发现是由紫外光诱导的,但它的上调限度是最小的^[26]。与I型和III型胶原相比, MMP-13对裂解胶原II型蛋白显示更高的特异性,也比其他胶原酶更有效地裂解胶原蛋白。但是,在光老化过程中, MMP-8和MMP-13可能对胶原蛋白的整体结构损伤造成的影响很小。

称为间质溶解素-1的MMP-3,具有广泛的底物特异性,可以降解大量的ECM蛋白,如纤维连接蛋白、层粘连蛋白、弹性蛋白、胶原蛋白I和II及蛋白多糖^[27]。因为不能消化I型胶原蛋白而与胶原酶不同。MMP-3的主要功能是在ECM中激活MMPs的酶原形式(pro-MMPs)^[27],例如胶原酶、明胶酶B和基质溶素。紫外线照射皮肤后引起MMP-1和MMP-3的表达增加,在MMP-1裂解I型和III型胶原蛋白后, MMP-3进一步促进胶原蛋白的降解。MMP-10(间质溶解素-2)也有类似于MMP-3的作用,但是其裂解IV型和V型胶原蛋白的催化功能与MMP-3相比较弱。

MMP-9^[28],又称明胶酶B,在多条信号转导途径中, MAPK途径与促炎症因子诱导MMP-9表达关系最为密切,其表达在很大程度上取决于AP-1的

活化。MMP-9是由人表皮细胞表达,可以裂解明胶, IV, V, VII和X型胶原弹性纤维,破坏基底膜完整性^[29]。表皮基底膜负责表皮-真皮黏附,这对于表皮完整性至关重要。如上所述, MMP-1降解胶原蛋白、使胶原纤维断裂后,被增多的MMP-9和MMP-2进一步降解,因而他们在胶原酶初始降解胶原蛋白后分解胶原纤维片段是必不可少的^[29]。

2.3.2 对弹性蛋白的影响

除皮肤胶原蛋白降解外,弹性蛋白也发生了变化,在导致光老化的过程中有明显的改变。虽然弹性蛋白在皮肤中含量较少,但是弹性蛋白是组织弹性和抗张能力的主要组成部分。弹性蛋白水平的降低与各种疾病如动脉粥样硬化和关节炎有关。弹性蛋白降解也会导致皮肤老化^[9]。称为巨噬细胞金属弹性蛋白酶的MMP-12是抗弹性蛋白的最有效的MMP。巨噬细胞和成纤维细胞分泌MMP-12应对急性紫外线辐射。除弹性蛋白外, MMP-12可以裂解ECM中的其他底物,例如胶原IV型片段、纤连蛋白、纤溶酶原-1、层粘连蛋白、内含子、肝素和硫酸软骨素。MMP-12还负责其他MMPs(如MMP-1, MMP-3和MMP-9)前体的激活^[27]。除MMP-12之外, MMP-7(基质溶素)可有效降解弹性蛋白。在紫外线照射下, MMP-7不仅可以分解弹性蛋白,而且可以分解ECM的许多其他底物,如IV型胶原、内含子、纤连蛋白、层粘连蛋白和软骨蛋白多糖聚集体。其他MMPs,如膜型基质金属蛋白酶,可以破坏真皮内弹性纤维的结构而损害皮肤弹性,导致皮肤皱纹形成。

3 结语

长期暴露于紫外线照射是引起人皮肤光老化的主要原因,其中, UVB引起MMPs的异常表达在皮肤光老化的病理生理机制中起主要作用。紫外线照射会导致几种MMPs的上调,损害了ECM的各种组成部分。已知ECM的这些改变会导致皮肤皱纹的产生,这是皮肤过早老化的主要特征。因此,调节MMPs是防止皮肤光损伤的策略之一,降低MMPs的活性以减少皱纹的产生,从而延缓光老化。

参考文献

1. Muthusamy V, Piva TJ. The UV response of the skin: a review of the MAPK, NFkappaB and TNFalpha signal transduction pathways[J]. Arch Dermatol Res, 2010, 302(1): 5-17.

2. 曾丽, 胡晗菲, 谢红炬, 等. 皮肤光老化的研究进展[J]. 中南医学科学杂志, 2015, 43(2): 226-229.
ZENG Li, HU Hanfei, XIE Hongju, et al. Research progress of skin photoaging[J]. Medical Science Journal of Central South China, 2015, 43(2): 226-229.
3. 刘仲荣, 张国威, 刘荣卿. 皮肤光老化的诊断[J]. 国外医学(皮肤性病学分册), 2000, 26(3): 138-141.
LIU Zhongrong, ZHANG Guowei, LIU Rongqing. Diagnosis of skin photoaging[J]. Foreign Medical Sciences Section of Dermatology and Venereology, 2000, 26(3): 138-141.
4. Kammeyer A, Luiten RM. Oxidation events and skin aging[J]. Ageing Res Rev, 2015, 21: 16-29.
5. Weihermann AC, Lorencini M, Brohem CA, et al. Elastin structure and its involvement in skin photoaging[J]. Int J Cosmet Sci, 2017, 39(3): 241-247.
6. Kim J, Lee CW, Kim EK, et al. Inhibition effect of Gynura procumbens extract on UV-B-induced matrix-metalloproteinase expression in human dermal fibroblasts[J]. J Ethnopharmacol, 2011, 137(1): 427-433.
7. Quan T, Qin Z, Xia W, et al. Matrix-degrading metalloproteinases in photoaging[J]. J Invest Dermatol Symp Proc, 2009, 14(1): 20-24.
8. Kerkelä E, Saarialho-Kere U. Matrix metalloproteinases in tumor progression: focus on basal and squamous cell skin cancer[J]. Exp Dermatol, 2010, 12(2): 109-125.
9. Bae JY, Choi JS, Choi YJ, et al. (-)Epigallocatechin gallate hampers collagen destruction and collagenase activation in ultraviolet-B-irradiated human dermal fibroblasts: Involvement of mitogen-activated protein kinase[J]. Food Chem Toxicol, 2008, 46(4): 1298-1307.
10. 黄震, 张长春, 朱坤, 等. 基质金属蛋白酶-28的研究进展[J]. 安徽医学, 2015, 36(1): 127-131.
HUANG Zhen, ZHANG Changchun, ZHU Kun, et al. Research progress of matrix metalloproteinase-28[J]. Anhui Medical Journal, 2015, 36(1): 127-131.
11. Pittayapruek P, Meephansan J, Prapapan O, et al. Role of matrix metalloproteinases in photoaging and photocarcinogenesis[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(6): E868.
12. Vicentini FT, He T, Shao Y, et al. Quercetin inhibits UV irradiation-induced inflammatory cytokine production in primary human keratinocytes by suppressing NF- κ B pathway[J]. J Dermatol Sci, 2011, 61(3): 162-168.
13. Zang J, Sha M, Zhang C, et al. Senescent hepatocyte secretion of matrix metalloproteinases is regulated by nuclear factor- κ B signaling[J]. Life Sci, 2017, 191: 205-210.
14. Yan Y, Li L, Xu HX, et al. Receptor interacting protein 1 involved in ultraviolet B induced NIH3T3 cell apoptosis through expression of matrix metalloproteinases and reactive oxygen species production[J]. Chinese Medical Journal, 2013, 126(22): 4327-4333.
15. Muthusamy V, Piva TJ. The UV response of the skin: a review of the MAPK, NF κ B and TNF α signal transduction pathways[J]. Arch Dermatol Res, 2010, 302(1): 5-17.
16. Wu PY, Lyu JL, Liu YJ, et al. Fisetin regulates Nrf2 expression and the inflammation-related signaling pathway to prevent UVB-induced skin damage in hairless mice[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(10): E2118.
17. Yun J, Kim C, Kim MB, et al. Piper retrofractum Vahl. Extract, as a PPAR δ and AMPK activator, suppresses UVB-induced photoaging through mitochondrial biogenesis and MMPs inhibition in human dermal fibroblasts and hairless mice[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018: 6172954.
18. 李柏建, 牛兆山, 王国英. 光老化皮肤中基质金属蛋白酶增高的信号转导机制及防治策略[J]. 中华医学美容杂志, 2004, 10(3): 187-188.
LI Baijian, NIU Zhaoshan, WANG Guoying. Signal transduction mechanism and prevention strategy of matrix metalloproteinase increase in photoaged skin[J]. Chinese Journal of Medical Aesthetics and Cosmetology, 2004, 10(3): 187-188.
19. Dunagin WG. Cutaneous signs of systemic toxicity due to dioxins and related chemicals[J]. J Am Acad Dermatol, 1984, 10(4): 688-700.
20. Bekki K, Vogel H, Wen L, et al. The aryl hydrocarbon receptor (AhR) mediates resistance to apoptosis induced in breast cancer cells[J]. Pestic Biochem Physiol, 2015, 120: 5-13.
21. Hidaka T, Ogawa E, Kobayashi EH, et al. The aryl hydrocarbon receptor AhR links atopic dermatitis and air pollution via induction of the neurotrophic factor artemin[J]. Nat Immunol, 2016, 18(1): 64-73.
22. 郑锦芬, 陆春, 赖维. 基质金属蛋白酶抑制剂抗光老化的研究进展[J]. 中国美容医学, 2010, 19(7): 1087-1090.
ZHENG Jinfen, LU Chun, LAI Wei. Progress in anti-photoaging of matrix metalloproteinase inhibitors[J]. Chinese Journal of Aesthetic Medicine, 2010, 19(7): 1087-1090.
23. Lee HJ, Hwang E, Park B, et al. Methanol extract of bitter melon alleviates UVB-induced MMPs expression via MAP kinase and AP-1 signaling in human dermal fibroblasts in vitro[J]. Phytother Res, 2016, 30(9): 1519-1526.
24. Liu Y, Ranish JA, Aebbersold R, et al. Yeast nuclear extract contains two major forms of RNA polymerase II mediator complexes[J]. J Biol Chem, 2001, 276(10): 7169-7175.
25. 闫越, 孔毅, 杨天雨. 基质金属蛋白酶-1的研究进展[J]. 西北药学杂志, 2012, 27(6): 607-609.
YAN Yue, KONG Yi, YANG Tianyu. Research progress of matrix metalloproteinase-1[J]. Northwest Pharmaceutical Journal, 2012, 27(6): 607-609.
26. Lee EJ, Choi MJ, Lee G, et al. Regulation of neuroinflammation by matrix metalloproteinase-8 inhibitor derivatives in activated microglia and astrocytes[J]. Oncotarget, 2017, 8(45): 78677-78690.

27. Sbardella D, Fasciglione GF, Gioia M, et al. Human matrix metalloproteinases: an ubiquitous class of enzymes involved in several pathological processes[J]. *Mol Aspects Med*, 2012, 33(2): 119-208.
28. Steinbrenner H, Ramos MC, Stuhlmann D, et al. UVA-mediated downregulation of MMP-2 and MMP-9 in human epidermal keratinocytes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 308(3): 486-491.
29. 李燃, 陈斌. 皮肤光老化中细胞信号转导的研究进展[J]. *临床皮肤科杂志*, 2010, 39(5): 327-329.
- LI Ran, CHEN Bin. Research progress of cell signal transduction in skin photoaging[J]. *Journal of Clinical Dermatology*, 2010, 39(5): 327-329.

本文引用: 林芳, 马良娟. 金属蛋白酶在皮肤光老化信号通路中的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(11): 2502-2507. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.11.033

Cite this article as: LIN Fang, MA Liangjuan. Research progress of metalloproteinases in signaling pathways of photoaging of skin[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(11): 2502-2507. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.11.033