

第三章 精准护肤的组学基础

任传鹏 叶睿 马彦云 刘菲 卢云宇 李雪 潘毅

本章概要

- 精准护肤的暴露组学基础
- 精准护肤的基因组学基础
- 精准护肤的表观遗传学基础
- 精准护肤的转录组学基础
- 精准护肤的蛋白组学基础
- 精准护肤的代谢组学基础
- 精准护肤的免疫组学基础
- 精准护肤的微生物组学基础

第一节 精准护肤的暴露组学基础

一、暴露组学的概念和分类

在工业文明200多年的历史进程中，人类已经创造了巨大的经济增长和社会财富，但同时，因为快速的发展和消耗也造成了自然资源的过度开发，从而导致生物圈面临失衡和环境污染等一系列问题。其中，环境污染是一个全球关注的焦点。据世界卫生组织估计，每年有700多万人死于因环境和室内空气污染所引起的疾病。这些环境暴露包括空气污染、臭氧、水污染、致癌物质和颗粒物的职业暴露，以及重金属、化学品和铅污染土壤等问题。城市的环境污染比农村地区更为严重，城市地区的居民更易暴露于较高的温度、高分贝噪声和更强的光污染环境。

于1990年启动的人类全基因组计划，在2003年已基本完成了对人类基因组的测序和图谱绘制。人们期待这一计划能帮助找到造成慢性病死亡的病因及治疗方法。然而，对于大约2000个全基因组关联研究（genome wide association study, GWAS）的结果，虽然解码人类基因组增加了人们对疾病潜在遗传因素的了解，但是基因组分析只能解释疾病的一部分原因，如遗传因素仅能解释约10%的疾病，其余主要是环境因素的影响。根据相关研究发现，环境暴露和基因暴露相互作用是癌症和一些慢性疾病的主要原因。2005年，癌症流行病学家克里斯托弗·维尔德（Christopher Wild）博士提出了

暴露组的概念。暴露组学作为一种新的组学研究，是对GWAS的补充，强调了环境暴露对于人群慢性疾病及公共卫生健康的重要性。全暴露组关联研究（exposome wide association study, EWAS）是对GWAS的补充。

暴露组学，即研究暴露原的学科，包括人类从受孕到死亡整个过程的所有暴露的总和。人类暴露于各种环境中，包括化学、物理和社会环境等，并随着时间而变化。对于暴露原的分类，尤其对非遗传性因素，维尔德博士定义了3个重叠区域，分别为广义暴露组、狭义外源性暴露组及内源性暴露组（图3-1）。随后的研究者，米勒（Miller）和琼斯（Jones）对于暴露组的定义进行了扩展，涵盖人体与周围环境的动态互动关系。他们提出，暴露组为整个生命周期中环境影响和终生相关生物反应的累积量，包括环境、饮食、行为和内源性过程的暴露。

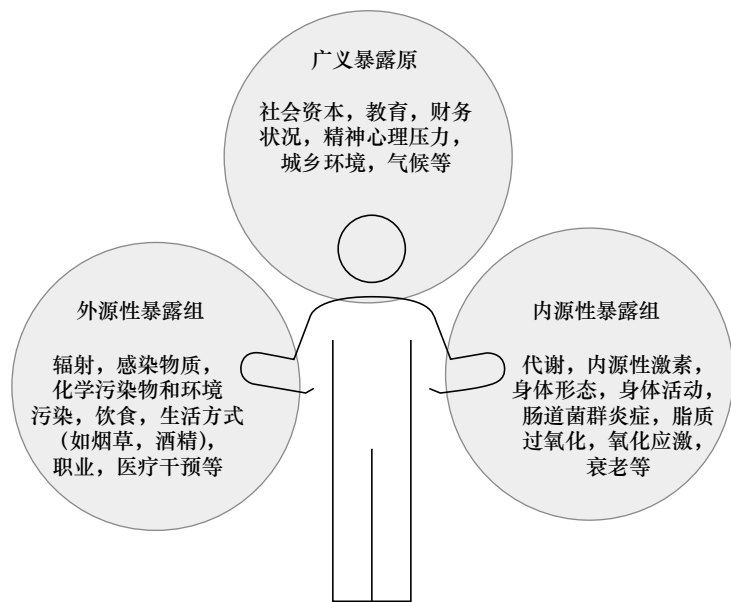


图3-1 非遗传性暴露原的分类

了解来自环境、饮食、生活方式等暴露如何与人类自身的独特特征（如遗传学、生理学和表观遗传学）相互作用，并如何影响人类的健康。通过暴露组学对包括环境暴露（化学物质、饮食、压力和物理因素）、行为和基因变异以及相应的整体生物反应的风险因素分析，对保护后代免受环境中越来越多的化学污染物的影响，将提供非常有意义的信息。

二、暴露组学的研究方法

十几年来，关于暴露组学的研究受到了科研人员越来越多的关注。然而，研究暴

露组的方法极其复杂，即便从定义上理解，测量全部的暴露总和（人一生中可接触上百种暴露原），并且分析暴露与健康的关系，也是极大的挑战，而且暴露原在整个生命过程中是不断变化的。暴露原的动态特征是其研究中最具挑战的因素之一。显然，使用一次只能测量一种暴露成分（one-agent-at-a-time）的测量手段对每个个体的暴露进行识别鉴定是不切实际的。更普遍的研究方法是将研究重点具体到一个特定领域，譬如一种慢性炎症性疾病，从而部分揭示已经存在的暴露和未显示出的暴露与疾病或健康之间的关系。

数十年来，科学家对基因组、蛋白质组和代谢组及其对人类慢性疾病影响的认识已经取得了重大进展。然而，环境暴露及其对疾病恶化的影响通常在很大程度上被忽视。描述暴露量的一个关键因素是准确测量暴露量和暴露效果的能力。许多“组学”技术有可能进一步加深人们对疾病起因和发展的理解。新兴的暴露组学旨在揭示环境与生物之间的这一相互作用，其中采用针对其他“组学”测量开发的高级系统生物学工具，可鉴定并关联内外源化学暴露与疾病风险。多组学技术，将帮助识别暴露与疾病之间因果关系的特征或其指征。多组学的研究及科学的大数据分析及统计学方法，也将极大地帮助人们理解暴露原背后的复杂机制与疾病的关系（图3-2）。

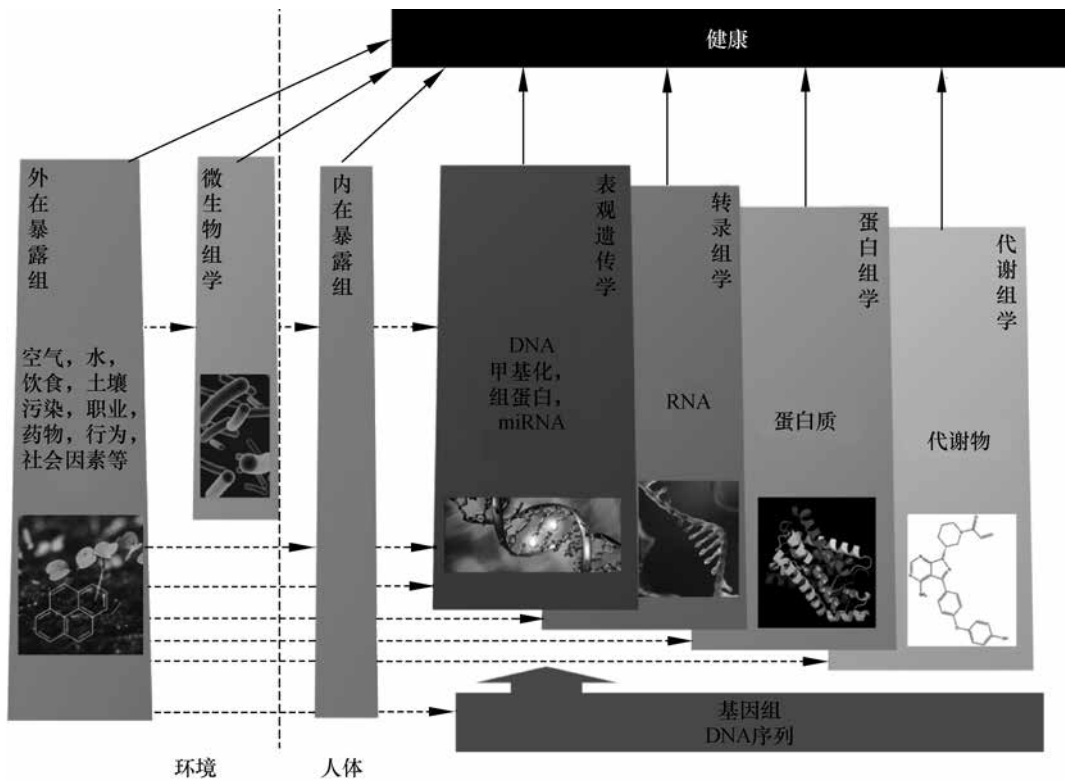


图3-2 通过组学研究的层次和通路揭示暴露原对健康的影响

科学家将环境暴露在生命周期中产生的破坏性影响归纳出八种特征，包括氧化应激和炎症、基因组改变和基因突变、表观遗传学改变、线粒体功能障碍、内分泌紊乱、细胞间通信改变、微生物群落改变，以及神经系统功能受损。这些特征在细胞和器官水平上，将复杂的环境暴露对健康的影响建立了联系，描述了基本的细胞机制和活动中所涉及的细胞和分子过程，并提供了一个新的框架，即在传统的环境暴露所关注的毒理学研究之外，又从细胞和器官水平上去理解暴露原的相互作用及其机制。这些特征能够将环境暴露与癌症等慢性疾病联系起来，也体现了在人体衰老的过程中环境暴露的参与。

三、皮肤暴露组及其对皮肤的影响

皮肤作为人体最大的器官，是身体和环境之间的主要屏障，更是抵御环境暴露的屏障。皮肤的健康不可避免地受到环境的各种威胁。影响皮肤的主要暴露原包括太阳辐射、污染物、激素、营养和生活方式，以及精神因素等，这些暴露原可在多个分子水平上产生生物学效应。虽然暴露原对皮肤的重要性已被普遍认识，但对于暴露原相互作用的复杂性及其对皮肤的影响，人们的理解还远远不够。然而，环境暴露确实会影响皮肤，引起包括皮肤老化、色素沉着、免疫反应、皮肤屏障特性、皮脂腺功能改变，甚至皮肤癌等，以及许多皮肤病，如牛皮癣、特应性皮肤病、痤疮或玫瑰痤疮等。

在大多数情况下，皮肤有多道防线：①作为化学及物理屏障的角质层；②作为免疫屏障的表皮和真皮层细胞；③存在于表皮细胞（如角质形成细胞）和抗原递呈细胞（如朗格汉斯细胞）中的各种异生生物代谢酶；④黑素细胞、角质形成细胞及其在色素沉着和紫外线辐射中的防护作用。在特定环境、职业或消费品中，皮肤暴露于各种异生物质，包括药物及化妆品可经皮吸收和渗透。影响暴露原作为异生物质吸收的因素主要包括它们在载体中的浓度、接触持续时间、暴露的表面积以及分子量和刺激性。同时，免疫介导的皮肤效应和全身效应也是主要因素。皮肤拥有多种有效的防御机制，如果这些屏障功能受到环境危害的严重影响，可能会导致严重的疾病，包括刺激性或过敏性接触性皮炎、特应性皮炎、光敏性皮肤病、荨麻疹、卟啉症和痤疮等。

近年来，针对不同暴露原与皮肤问题的机制性研究不断深入，尤其是对日光照射的研究。光老化、光致癌和色素变化是皮肤长期暴露于日光辐射的公认后果。由空气污染物，如颗粒物和二氧化氮等导致的皮肤老化、皮肤色素沉着和雀斑的研究也取得了一些进展。这些暴露原及其导致的皮肤问题和主要作用机制如图3-3（彩图3-3）所示。

（一）日光暴露

能够到达地球表面的太阳光根据不同的波长可分为：紫外线波长为200~400 nm，其中中波紫外线（UVB）波长为290~320 nm，长波紫外线（UVA）波长为320~400 nm，可见光波长为400~700 nm，红外线波长为700 nm至1 mm。从日光能量分布

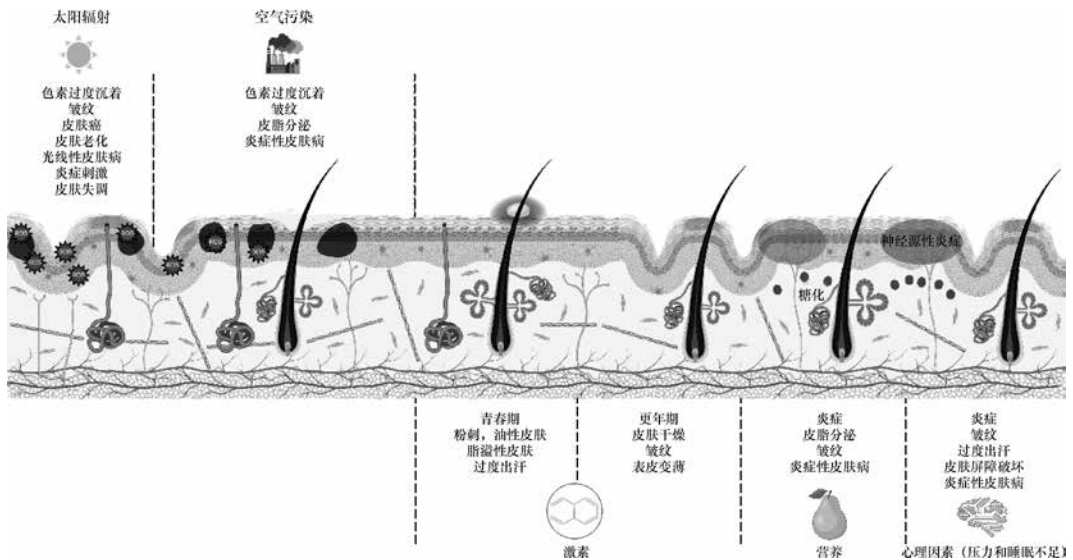


图3-3 皮肤暴露原及产生的皮肤问题

上，仅2%~5%的能量来自于紫外线，45%来自可见光，而50%来自红外线。

暴露在日光下的皮肤（如脸部和颈部皮肤）与非暴露区域（如躯干、大腿或腋下）相比，具有过早衰老的外观，并表现为包括皱纹、暗沉、色素变化、松弛、粗糙和毛细血管扩张等各种临床特征。日光辐射会诱导细胞产生ROS，这是引起皮肤损伤和光老化的主要原因。

1. 紫外线辐射

紫外线辐射是过去数十年来研究最多的皮肤老化的暴露因素。它影响皮肤的三层结构，即表皮、真皮和皮下组织。所有波段的紫外线（UVB，UVA2和UVA1）都会导致皮肤的光老化。每日低剂量的UVA辐射，尤其是长波段的UVA1是光老化的主要原因。暴露在紫外线下皮肤表皮可产生多种酶，如基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase, MMP）、尿激酶、纤溶酶和肝素酶，这些酶可降解真皮中的胶原纤维和弹性纤维及表皮基底膜的成分，从而导致皮肤过早出现衰老的表征。对紫外线的易感性受人体皮肤内源性防御系统的保护，如皮肤色素沉着、DNA修复、抗氧化防御等。

关于紫外线对皮肤影响的研究已有很久的历史。最初人们认为DNA是吸收UVB辐射主要的发色团，因此UVB辐射会导致DNA损伤。一些证据表明，UVB应激反应在一些核苷酸切除修复能力丧失的细胞中是增强的，而在外源性添加DNA修复酶的细胞中，UVB应激反应减弱。随后于2007年，福瑞兹（Fritsche）等人发现UVB也能激活皮肤表皮细胞中的芳香烃受体（aryl hydrocarbon receptor, AhR）。UVB照射可使表皮角质形成细胞中的色氨酸形成FICZ（formylindolo [3, 2-b] carbazole），该物质以配体形式与AhR结合激活下游反应，进而介导UVB应激反应中发生与DNA损伤无关的效应，如表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor, EGFR）的激活。UVB

激活的AhR通路可上调细胞色素P450 1A1 (CYP1A1) 和激活EGFR相关通路。当EGFR下游的胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK1/2) 通过磷酸化激活后即可诱导环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 和基质金属蛋白酶1的高表达, 从而诱发皮肤光老化的发生。

2. 可见光

可见光/蓝光的最主要来源是日光, 其他的来源包括电子屏幕, 如手机、电脑、电视的电子屏幕, 以及LED灯和荧光灯。因此, 人们在日常生活中的蓝光暴露是不可避免的。蓝光也可以生成ROS并引起皮肤的氧化应激损伤, 导致细胞功能和DNA受损。蓝光诱导皮肤细胞中的MMP生成, MMP可降解胶原蛋白和弹性蛋白对皮肤造成负面影响。这些MMP不仅会降解现有的胶原, 也会阻止新的胶原蛋白合成, 影响皮肤的正常修复, 引起皮肤的光老化。

另一研究表明, 蓝光照射会刺激黑素细胞并导致色素沉着问题, 如黄褐斑和老年斑。有研究提示蓝光和紫外光引起的色素沉着的机制不同, 蓝光诱导的黑色素沉着是通过视蛋白 (opsin, OPN, 一种表皮中的感光蛋白) 来实现的。视蛋白可以感知光线辐射并产生色素沉着。视蛋白3 (opsin 3, OPN 3) 信号会增加诱导皮肤色素沉着的蛋白质复合物的形成。这一机制具有钙依赖性, 涉及激酶依赖性的信号级联, 引起小眼症相关转录因子 (microphthalmia-associated transcription factor, MITF) 激活, 并进一步增加与黑素生成相关的酪氨酸酶和多巴色素异构酶的表达。这一机制在深色皮肤 (Fitzpatrick III~VI型皮肤) 的人中反应更为显著。

3. 红外线

红外线按波长又分为近红外线 (IR-A) 波长为760~1400 nm、短波红外线 (IR-B) 波长为1400~3000 nm和中长波红外线 (IR-C) 波长为3000 nm至1 mm。IR-A可穿透皮肤表皮、真皮, 到达皮下组织, 但不会使皮肤产生热效应。而IR-B、IR-C主要被表皮吸收, 可升高皮肤温度, 产生热效应。长期暴露于红外线带来的热损伤也是导致皮肤过早老化的环境因素之一。热损伤会促进人体皮肤MMP-1、MMP-3和MMP-12的表达。热量还可以调节许多细胞因子的产生, 包括转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、白介素 (IL-6和IL-12) 等, 随后这些细胞因子同样会调节人体皮肤中MMP的表达。红外线还通过激活辣椒素受体 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) 促进P物质释放和钙离子内流, 促进血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达, 并降低血小板反应蛋白 (TSP-1、TSP-2) 以及抗血管生成因子在表皮和真皮中的表达, 使血管扩张, 通透性增加, 加剧皮肤的炎症反应并导致皮肤光老化 (图3-4、彩图3-4)。

(二) 空气污染和香烟烟雾

污染是由化学、物理、生物物质引起的室内和室外环境污染的总称。空气污染主要由两类主要污染物组成: 颗粒物 (particulate matter, PM) 或者煤烟颗粒, 主要是细

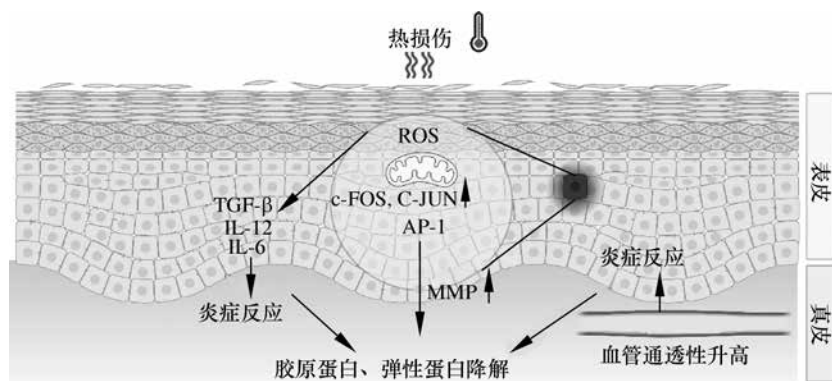


图3-4 皮肤热老化的机制

颗粒物 ($PM_{2.5}$) 和可吸入颗粒物 (PM_{10})；另一类主要是气体如臭氧、二氧化碳、一氧化碳、二氧化硫、二氧化氮或挥发性有机物等。空气污染和皮肤老化之间的关系，最早由萨利亚 (Salia) 提出，通过400名高年龄段高加索女性人群的流行病学研究发现，皮肤色素沉着斑点及皱纹增加等皮肤老化特征与PM暴露有关。

PM通过增加抗菌肽 (antimicrobial peptide, AMP) 和抑制丝聚蛋白 (filaggrin) 等细胞分化增殖相关的蛋白分子而破坏表皮屏障。PM可以激活 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR)，激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activation protein kinase, MAPK) 通路和核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路，从而促进下游炎性因子的表达，诱导MMP表达，导致皮肤屏障功能受损、皮肤免疫功能下降以及色素沉着和皮肤衰老的表征。PM也可通过激活 AhR/MAPK 信号通路和增加角质形成细胞的 α 促黑激素 (α -melanocyte-stimulating hormone, α -MSH) 旁分泌水平加剧色素沉着。

多环芳烃 (polycyclic aromatic hydrocarbon, PAH) 是与PM相关的一类有机污染物，可通过口鼻吸入和皮肤吸收等途径进入人体组织和血液。PAH通过激活 AhR 诱导外源性和内源性 ROS 的形成，发生氧化应激激活人体皮肤炎症级联反应。

香烟烟雾中含有超过3800种不同的化学物质，这些物质可促进皮肤皱纹生成，尤其是嘴周、上眼睑和眼睛等部位。香烟烟雾激活的 AhR 信号和 TGF- β 信号通路可能是参与胶原降解的主要原因，研究发现，吸烟人群皮肤细胞中 *MMP1* 基因呈高表达状态。

(三) 内分泌激素

各类激素受体广泛存在于人体皮肤细胞中 (图3-5、彩图3-5)。人体内分泌系统产生的激素与皮肤细胞上的高亲和力受体结合后，诱发一系列分子事件从而实现了对皮肤功能的调控。这些激素主要有生长激素/胰岛素样生长因子1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1)、神经肽、性类固醇激素、糖皮质激素、类维生素A、维生素D、过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) 以及褪黑素等。有趣的是，这些激素中大部分都能在特定的环境下由皮肤细胞自己合成。

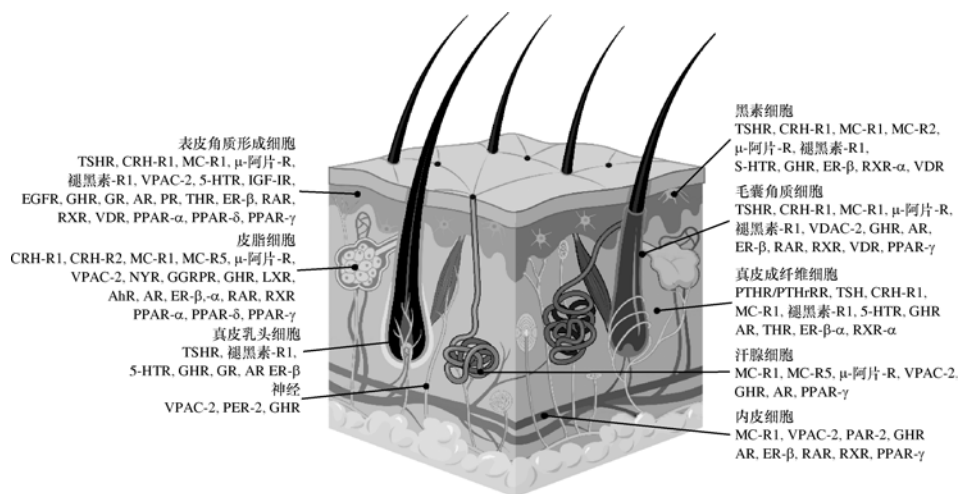


图 3-5 在人类皮肤细胞中发现的活跃激素受体

与激素水平相关的皮肤病非常多，常见的典型疾病为寻常痤疮和玫瑰痤疮。当激素作用于皮脂腺细胞时，可刺激皮脂分泌并产生相关的炎症反应。随着年龄增长而出现的生理激素下降也是皮肤衰老的主要原因。

（四）饮食和营养

饮食结构可能影响诸多生化过程如氧化反应和糖化反应。临床症状包括改变皮肤老化和敏感性，或出现各种皮肤疾病，如痤疮、玫瑰痤疮、特应性皮炎和银屑病等。

研究发现，高糖的饮食模式或是糖化终末产物（advanced glycation end product, AGE）产生的主要因素。在某些条件下人体摄入的糖类物质可能会与蛋白质和脂质发生糖化反应，产生AGE。皮肤中的纤连蛋白、层粘连蛋白、弹性蛋白和胶原蛋白上都可见AGE的蓄积。研究发现，35岁之后糖化反应会在真皮层中加剧，紫外线照射也会增加皮肤的糖化反应。一些研究表明，食物中的AGE可能会被肠道吸收而对皮肤产生影响。一般来说，肉类和脂肪中AGE含量较高，而水果、蔬菜、谷物和牛奶中AGE含量较低。烹调方式对此也有显著的影响，如烘烤、烧烤等干热方法可能会使AGE增加10~100倍。ROS和抗氧化剂的最佳平衡策略是进食水果和蔬菜，其中的营养物质有助于DNA修复，能防止修复过程中细胞辅酶I（NAD⁺）水平的消耗，从而提高细胞活性。另外，越来越多的证据表明，饮食结构影响胃肠道微生物群，而皮肤状况则与肠道-皮肤轴的调控有关。

（五）压力及精神因素

临床试验证明，压力会影响皮肤的完整性，但尚无证据表明压力会加重皮肤衰老。尽管所有的皮肤异常都会因压力而加重，且大脑和皮肤之间的反馈机制也有促炎症因子和神经性炎症通路的参与调节，但是缺乏直接的证据将生理压力与皮肤衰老联系起来。

大量的临床观察已经发现压力对脱发和白发的影响。研究人员根据十几名不同年龄、种族和性别的人的白发的研究定量绘制出了生活压力使头发变白之间的关系图。这也意味着衰老相关的过程与心理健康密切相关。

睡眠对包括皮肤在内的多种生理系统的影响都很重要。一项针对60名健康白人女性所进行的研究表明，与良好的睡眠（持续时间7~9小时）相比，质量差的慢波睡眠（持续时间≤5小时）与皮肤屏障功能降低、面部衰老迹象增多、吸引力和对外观的满意度较低有关。此外，严重的睡眠不足会影响皮肤的屏障、水分、弹性、毛孔、透明度、亮度和血液循环。尽管实际的睡眠是由中枢神经系统控制，但褪黑素和皮质醇却是决定昼夜节律和睡眠质量的重要激素。褪黑素的分泌依赖于昼夜节律的光，其受体在大多数皮肤细胞中表达，包括角质形成细胞、黑素细胞和成纤维细胞。褪黑素具有广泛的保护作用，包括显著的抗炎、抗氧化活性、线粒体保护、光保护、抗皱/防止皮肤损伤等作用。因此，褪黑素被认为是皮肤健康的有效活性物质之一，可以增强皮肤的防御和保护系统，防止外界的压力。如果褪黑素分泌水平长期处于较低水平，将对细胞周期性的修复作用造成显著影响。

四、皮肤暴露组学在精准护肤上的应用

了解皮肤的暴露原及其在皮肤表型形成中的作用和机制，可为精准护肤提供明确的靶点（图3-6、彩图3-6），并能借助这些靶点定向设计化妆品，实现精准防护。特别是在光防护领域，得益于多年来获得的知识，现在可以根据个体的皮肤类型、生活地点和习惯，以及潜在的皮肤疾病机制，向其建议相应的防护行为及有针对性的防晒产

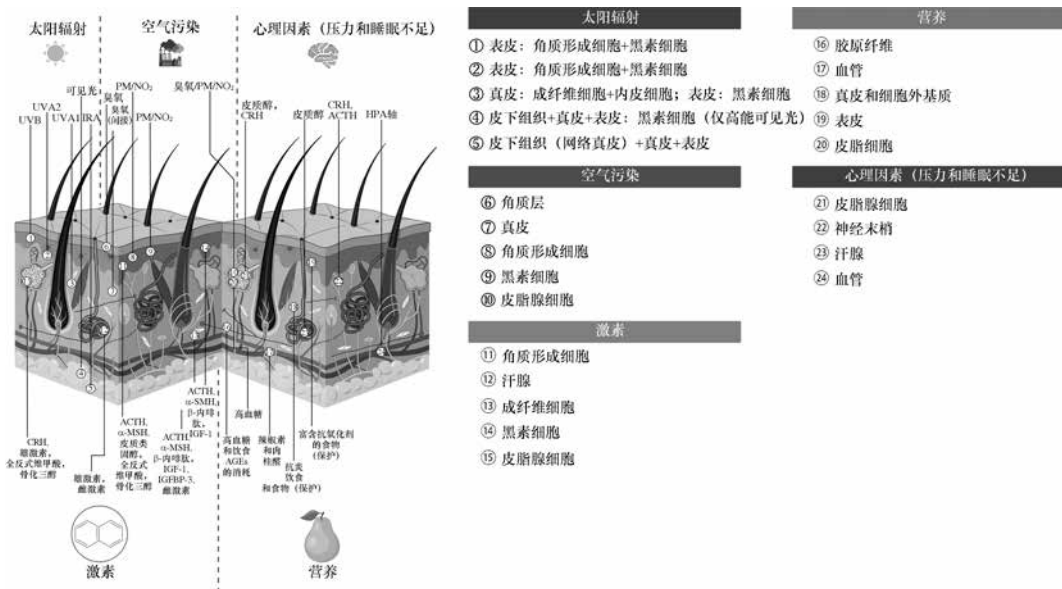


图3-6 皮肤暴露原及生活方式对皮肤的生理作用

品，实现既受益于阳光的积极作用，又免受有害损伤的目标。

在抗污染方面，有研究学者提出了“污染皮肤病”（polludermatoses）的新概念，目的是确定有风险的人群，并将揭示空气污染物对皮肤健康的有害影响，从而找到合适的治疗和预防方案。未来，参考防晒的标准，引入类似防晒系数的防污染系数（pollution protective factor, PPF），将成为一种可行的做法。目前的一些措施包括使用抗氧化物质，如维生素C、维生素E、酚类物质、植物抗氧化剂等，以清除ROS，降低诱导的氧化应激反应及炎症级联反应。使用保护线粒体的成分，如麦角硫因，能提高细胞的天然抗氧化活性。针对PAH激活AhR后引发的皮肤炎症及皮肤色沉的问题，可以通过开发靶向拮抗AhR的活性成分来解决。对于污染物带来的皮肤屏障破坏，需合理使用温和的清洁产品，既洗去皮肤上的污染，又避免过度清洗以防止损害皮肤的天然屏障。抗菌肽（antimicrobial peptide, AMP）具有潜在的应用价值，尤其在解决污染对于痤疮患者的威胁中，能兼顾抑菌和抗氧化。除此之外，定期使用防晒霜可防止日光暴露带来的光化学反应，为防污染起到积极和协同的效果。

人类的皮肤在进化过程中，已经表现出良好的环境适应性，而对于日光照射的适应性更是如此。正常情况下，人类会同时接触不同的环境暴露，由于皮肤接触的暴露物多种多样且异质性非常大，暴露原之间还会通过交叉作用影响皮肤。因此，精准防护环境暴露对皮肤的影响，需要开展深入、系统的环境暴露研究，以便开发有效的解决方案来降低皮肤损伤。多组学研究结合暴露组学开发新的评估方法和设备，了解不同暴露原的相互作用，在充分理解暴露原作用机制的基础上，才能开发出精准的防护策略。

第二节 精准护肤的基因组学基础

一、基因组学的发展

基因组学是以个人的所有基因，包括基因与基因之间、基因和环境之间的关系为研究内容的学科。基因组学的发展大致可以分为三个阶段：①人类基因组计划的完成；②千人基因组计划的完成；③基因元件百科全书计划。

（一）人类基因组计划

人类基因组计划（human genome project）由美国科学家于1985年提出，目标是检测人类30亿个碱基对，发现所有的基因并且确认其在染色体上的位置，从而完成对人类基因编码的破译。1986年诺贝尔获奖者杜尔贝科（Dulbecco）在《科学》（*Science*）杂志上发表文章《癌症研究的转折点：人类基因组测序》（“A turning point