

## 酶与皮肤抗衰

马雪岩<sup>1</sup>，周训勇<sup>2</sup>，张怡轩<sup>1,\*</sup>

(1. 沈阳药科大学生命科学与生物制药学院, 辽宁 沈阳 110016;  
2. 肽悦(沈阳)生物科技有限责任公司 110016;)

**摘要:** 皮肤老化受内源性生理过程与外源性环境因素双重调控, 主要表现为皱纹增多、弹性下降及屏障功能受损。酶是皮肤衰老的核心调控因子, 通过“促衰—抗衰”协同平衡模式介入老化进程。本篇综述系统梳理酶在皮肤老化中的调控机制, 重点解析国内外核心研究进展, 明确酶介导抗衰的分子靶点。在此基础上, 分析酶类在化妆品中的应用现状, 为功效型化妆品原料开发与靶向抗衰策略实施奠定理论基础, 并展望酶基化妆品未来研究方向, 推动抗衰技术从基础研究到产业化的衔接过渡, 促使皮肤抗衰迈向更精密且高效的阶段。

**关键词:** 皮肤衰老; 促衰酶, 抗衰酶; 抗衰机制; 酶基化妆品

**中图分类号:** G **文献标识码:** A **文章编号:** CCSJ-3007-9683-20250052

## Enzymes and Skin Anti-aging

MA Xueyan<sup>1</sup>, ZHOU Xunyong<sup>2</sup>, ZHANG Yixuan<sup>1</sup>

(1. School of Life Sciences and Biopharmaceutics, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China;  
2. Peptide Joy (Shenyang) Biotechnology Co., Ltd., Shenyang, 110016, China)

**Abstract:** Skin aging is dually regulated by intrinsic physiological processes and extrinsic environmental factors, mainly manifested as increased wrinkles, decreased elasticity, and impaired barrier function. Enzymes are core regulatory factors in skin aging and participate in the aging process through a "pro-aging-anti-aging" synergistic balance mode. This paper systematically sorts out the regulatory mechanisms of enzymes in skin aging, focuses on analyzing the core research progress at home and abroad, and clarifies the molecular targets of enzyme-mediated anti-aging. On this basis, it analyzes the application status of enzymes in cosmetics, lays a theoretical foundation for the development of functional cosmetic ingredients and the implementation of targeted anti-aging strategies, and prospects the future research directions of enzyme-based cosmetics. It also

收稿日期: 2025-11-05; 定用日期: 2025-11-23。

作者简介: 马雪岩(2001—), 女, 硕士研究生。E-mail: 3095395551@qq.com。

通讯作者: 张怡轩, 女, 教授, 博士生导师。E-mail: zhangyxzsh@163.com。

promotes the connection and transition of anti-aging technologies from basic research to industrialization, driving skin anti-aging toward a more precise and efficient stage.

**Key words:** skin aging; pro-aging enzymes; anti-aging enzymes; anti-aging mechanisms; enzyme-based cosmetics

## 引言

皮肤衰老是由内源性及外源性因素共同调控, 主要体现为皱纹加深、弹性减退和屏障功能下滑。酶类物质实现关键的正反双向调节: 衰老速度与促衰酶活性呈正相关, 而抗衰酶活性降低会削弱修复功能, 两者间的平衡调节是皮肤稳态的关键保障。国内外研究者在相关领域上采取不同研究路径, 国外着重探讨多靶点协同调控及其技术转化路径, 研究系统逐步走向成熟, 然而针对人群分层和个体差异的研究尚不充分; 国内主要聚焦于酶活性提升及产业化应用, 在酶工程技术及中西融合方面进展显著, 不过对于机理的深度挖掘及临床转化还需补足。

## 1 国内外研究现状

### 1.1 国外聚焦于系统调控与环境响应

国外皮肤抗衰研究采用“多靶点协同干预”模式, 通过调控多个关键分子路径实现全面抗衰, 搭建起理论创新与产品开发的研发体系。

针对性调节特定酶活性可提升皮肤自主修复及防御水平。PM2.5可激活芳香烃受体(AhR)<sup>[1]</sup>, 而AhR通过CaMKII/MAPK信号通路磷酸化转录因子AP-1, 进而上调基质金属蛋白酶(Matrix Metalloproteinases, MMPs)表达, 加速真皮基质降解; 而SIRT6可通过去乙酰化酶活性抑制AhR的核转位及促酶基因启动子激活<sup>[2]</sup>, 从而阻断胶原分解代谢, 为环境适应性抗衰技术开发提供新思路。

天然产物介导的酶活性精准调控在皮肤抗衰原料的应用前景逐渐显现。鱼子酱复合体系酶解后, 可竞争性抑制MMP-1对I型胶原的水

解, 同时保护角质形成细胞免受UVB损伤, 从而维持透明质酸合成酶2(Hyaluronan Synthase 2, HAS2)的活性与透明质酸的合成<sup>[3]</sup>, 为天然功效型化妆品酶调节剂开发提供临床数据支撑。

### 1.2 国内侧重于酶工程与应用转化

国内研究以酶活性强化和技术转化为核心, 形成“酶工程创新—本土药材调控酶—产业转化落地”的研究路径。

酶工程领域以超氧化物歧化酶(SOD)的改造为代表, 通过基因工程技术改造, 嗜热链球菌的SOD酶活性自2070 U/mg提升至2750 U/mg, 有效增强了菌株的抗氧化能力<sup>[4]</sup>。在纳米酶技术领域, 碳点SOD纳米酶催化效率超10,000 U/mg<sup>[5]</sup>, 可高效清除超氧阴离子并特异性靶向氧化损伤细胞, 为护肤品规模化添加提供技术支撑。

中药提取物抗衰研究围绕“本土药材—酶系统调控”展开。淫羊藿总黄酮可调控多个关键酶基因, 恢复18个脂质代谢相关转录本功能, 并整合12条代谢通路<sup>[6]</sup>。启复饮可特异性调节肠道菌群中8种碳水化合物活性酶功能, 从而构建了“肠道微生物—宿主认知功能”的桥梁<sup>[7]</sup>。以上研究表明, 以酶系统为枢纽解析本土药材机制, 推动中药抗衰老研究走向精准化与国际化。

## 2 酶在皮肤衰老中的作用

### 2.1 促衰酶

促衰酶是指一类在“内源性生理衰退+外源性环境胁迫”双重调控网络中, 专门打破“合成—降解”平衡、加速皮肤老化的酶。它们通过水解胶原、弹性蛋白及基质多糖, 直接削弱真皮

支撑结构；同时放大氧化应激与炎症信号，形成“结构破坏——功能衰退——炎症放大”的恶性循环，表现为皱纹加深、弹性下降、屏障受损。

### 2.1.1 细胞外基质降解酶破坏皮肤支撑结构

在细胞外基质金属蛋白酶（MMPs）家族中，MMP-1 率先切断 I、III 型胶原的三股螺旋<sup>[8]</sup>，MMP-3 水解变性胶原、弹性蛋白及基底膜聚糖，MMP-9 则降解 IV 型明胶和糖胺聚糖<sup>[9]</sup>。三者协同导致真皮厚度丢失、皮肤弹性与锁水力同步衰退。分子层面，UVB/UVA 诱导的活性氧（Reactive Oxygen Species, ROS）氧化激活表皮生长因子受体（Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR）<sup>[10]</sup>，继而通过 MAPK 级联反应磷酸化提升激活蛋白-1（Activator Protein 1, AP-1）的转录活性，上调 MMPs 基因表达。

### 2.1.2 氧化应激相关酶诱导损伤累积

皮肤中相当比例的 ROS 由烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶（Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidase, NADPH oxidase, NOX）家族催化产生。UVA/UVB、PM2.5 等刺激激活 NOX，使 NADPH 氧化生成超氧阴离子（ $O_2 \cdot^-$ ）<sup>[12]</sup>，经 SOD 歧化为  $H_2O_2$  后，在酸性环境下通过 Fenton 反应生成羟基自由基（ $\cdot OH$ ）。 $\cdot OH$  氧化胶原蛋白残基，断裂肽键； $O_2 \cdot^-$  与  $H_2O_2$  上调 MMPs 表达；过量 ROS 进一步攻击线粒体形成“ROS—线粒体损伤”正反馈，最终抑制成纤维细胞胶原分泌、阻断角质形成细胞增殖<sup>[13]</sup>。

### 2.1.3 炎症介导酶放大慢性炎症

在皮肤“炎症性衰老”阶段，环氧合酶-2（Cyclooxygenase-2, COX-2）及 5-脂氧合酶（5-Lipoxygenase, 5-LOX）在外源性刺激下，加速炎症性衰老。COX-2 介导花生四烯酸向前列腺素  $E_2$ （Prostaglandin  $E_2$ ,  $PGE_2$ ）的转化<sup>[14]</sup>。 $PGE_2$  结合 EP2/EP4 受体释放促炎因子，同时抑制 I 型胶原的 mRNA 表达<sup>[14]</sup>、干扰角质形成细胞分化。花生四烯酸经 5-LOX 催化生成白三烯  $B_4$ （Leukotriene  $B_4$ ,  $LTB_4$ ），介导巨噬细胞趋化<sup>[15]</sup>。巨噬细胞分泌的促炎因子可诱导 MMPs

的活化，推动细胞外基质破坏<sup>[14]</sup>；同时又反向上调 COX-2 与 5-LOX 的表达<sup>[15]</sup>，形成“炎症—降解”的恶性循环，共同加速炎症性衰老的进展<sup>[15]</sup>。

### 2.1.4 凋亡与糖基化相关酶加剧功能衰退

细胞凋亡稳态的破坏可由半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶（Cysteine-dependent aspartate-specific proteases, Caspases）异常激活引起<sup>[16]</sup>。氧化损伤、端粒缩短等信号诱导线粒体释放细胞色素 c，与凋亡蛋白酶激活因子 1（Apaf-1）结合形成凋亡小体，激活 caspase-9，进而引发 caspase-3 及 caspase-7 的活化级联<sup>[16]</sup>，快角质形成细胞和成纤维细胞凋亡，削弱皮肤的再生修复潜力。晚期糖基化终末产物（Advanced Glycation End-products, AGEs）可诱导胶原纤维形成病理性交联，同时结合 AGEs 受体（RAGE）激活下游信号通路，刺激活性氧（ROS）生成并促进促炎因子分泌<sup>[17]</sup>，加速皮肤衰老的进展。

## 2.2 抗衰老酶

抗衰老酶是指一类通过内源性生物催化作用，动态对抗皮肤衰老进程、维持组织结构与生理功能稳态的酶类统称，是皮肤天然防御体系的核心功能分子。这类酶通过多层次机制阻断或逆转衰老相关损伤，与促衰酶形成动态平衡，共同调控皮肤老化的进展速率。

### 2.2.1 抗氧化酶阻断氧化应激级联

谷胱甘肽过氧化物酶（Glutathione Peroxidase, GPx）与超氧化物歧化酶（SOD）、过氧化氢酶（CAT）共同组成活性氧协同清除网络<sup>[18]</sup>。SOD 催化氧阴离子（ $O_2 \cdot^-$ ）歧化为过氧化氢（ $H_2O_2$ ），实现活性氧的初步解毒<sup>[19]</sup>；CAT 将  $H_2O_2$  分解为水和氧气；GPx 依赖还原型谷胱甘肽（GSH）辅因子，清除残余  $H_2O_2$  与脂质过氧化物，弥补了 SOD 和 CAT 的局限性<sup>[20]</sup>。由此可见，三者覆盖胞质、线粒体、过氧化物酶体分级降解 ROS 维持氧化还原稳态、阻断氧化应激级联反应<sup>[18]</sup>。

### 2.2.2 细胞外基质合成与修复酶维持结构完整性

脯氨酰-4-羟化酶 (Prolyl 4-Hydroxylase, P4H)、赖氨酰氧化酶 (Lysyl Oxidase, LOX) 以及基质金属蛋白酶组织抑制剂 (Tissue Inhibitor of Metalloproteinases, TIMP) 联合维持细胞外基质的结构稳定及代谢平衡。P4H 需依赖  $\alpha$ -酮戊二酸、 $Fe^{2+}$  辅因子, 催化前胶原中脯氨酸残基羟化转化<sup>[21]</sup>; LOX 催化胶原蛋白与弹性蛋白中的赖氨酸/羟赖氨酸残基氧化, 形成分子间共价交联增强基质纤维的机械强度<sup>[22]</sup>; TIMP 竞争性阻断 MMPs 与底物的结合, 从而有效抑制促衰酶的活性, 维持“基质合成与降解”动态平衡<sup>[23]</sup>。以上三种酶的作用机制相辅相成, 共同构建“合成—强化—保护”网络, 确保细胞外基质在结构与功能上的协调稳定。

### 2.2.3 抗炎与免疫调节酶抑制炎症放大

血红素氧合酶-1 (Heme Oxygenase-1, HO-1) 可催化血红素分解为胆绿素、一氧化碳 (CO) 及游离铁。胆绿素转化为胆红素 (二者均具有抗炎抗氧化活性), 而 CO 可通过抑制 IKB 激酶 (IKK) 活性阻断核因子  $\kappa$ B (Nuclear Factor Kappa B, NF- $\kappa$ B) 的核转位与活化, 进而减少促炎因子的生成<sup>[24]</sup>。15-脂氧合酶 (15-Lipoxygenase, 15-LOX) 催化花生四烯酸生成 15-羟基二十碳四烯酸 (15-HETE), 再转化为脂氧素 (主要为脂氧素 A4, LXA4)。LXA4 激活 ALX/FPR2 受体, 阻碍中性粒细胞迁移与聚集并促进巨噬细胞清除炎症碎片, 从而推动炎症自主消退<sup>[25]</sup>。环氧合酶-1 (Cyclooxygenase-1, COX-1) 作为组成型表达酶, 维持低水平前列腺素的合成, 避免炎症信号过度激活<sup>[26]</sup>。三者对炎症进展实施多维干预, 有效遏制炎症反应的蔓延及慢性化进程, 避免“炎症—衰老”恶性循环的形成。

### 2.2.4 DNA 修复与代谢调节酶维持细胞活力

针对各类 DNA 损伤, 细胞采用不同的特异性响应机制: 嘧啶二聚体结构畸变主要依赖核苷酸切除修复 (Nucleotide Excision Repair, NER) 途径处理<sup>[27]</sup>; 而氧化应激所致的单个碱基损伤, 则需依赖碱基切除修复 (Base Excision Repair,

BER) 机制予以修复<sup>[28]</sup>。在 BER 机制中, 8-氧鸟嘌呤 DNA 糖基化酶 (8-Oxoguanine DNA Glycosylase, OGG1) 是核心分子, 可识别并切割损伤碱基, 由此启动修复过程, 减少基因突变与细胞衰老。

在维系染色体末端稳定性的过程中, 端粒酶激活端粒酶逆转录酶 (TERT), 为端粒添加重复序列 (TTAGGG), 从而维持皮肤干细胞的自我更新与分化潜能。伴随年龄增长端粒酶的活性逐步递减, 导致端粒长度不断缩短<sup>[29]</sup>, 最终引发皮肤干细胞自我更新能力下降、数量维持困难, 进而削弱皮肤的再生修复功能<sup>[30]</sup>。

在细胞能量平衡与抗氧化调控阶段, SIRT1 主要定位于细胞核, 通过去乙酰化方式激活叉头框蛋白 O (Forkhead box protein O, FOXO) 家族转录因子 (如 FOXO3a), 进而调控抗氧化酶的基因表达<sup>[31]</sup>; SIRT3 则主要驻留于线粒体基质, 通过对线粒体呼吸链复合物及代谢酶进行去乙酰化修饰, 提升线粒体呼吸链效率、促进 ATP 合成, 同时减少线粒体 ROS 的生成<sup>[32]</sup>。二者各司其职, 增强线粒体供能效率并阻断活性氧聚集, 最终实现细胞抗氧化防御体系与能量代谢稳态的整体强化。

## 2.3 酶的异常表达是衰老的核心失衡特征

皮肤老化主要是因促衰酶与抗衰酶双向调控失衡, 渗透至细胞代谢与功能系统的各个层面:

针对细胞外基质的代谢活动, 合成与降解之间的平衡状态丧失, 直接造成基质结构完整性破坏: MMPs 等促衰酶活性明显上升<sup>[9,14]</sup>, P4H、TIMP 等抗衰酶活性不足<sup>[23]</sup>, 最终导致胶原蛋白的流失速度远超其合成速度, 真皮支撑层逐步变薄, 支撑结构原有框架塌陷, 表现为皮肤松弛、皱纹加深。

涉及氧化还原过程的系统里, NOX2、NOX4 等促衰酶活化<sup>[12]</sup>, SOD、GPx、CAT 等抗衰酶的活性下降<sup>[18]</sup>, 这种失衡造成细胞内部氧化应激持续积累, 进而诱发脂质过氧化、DNA 链断裂与蛋白质功能紊乱等病理变化, 进一步推

动细胞衰老进程。

炎症稳态的破坏同样是酶失衡的关键结果：COX-2、5-LOX 等促衰酶的合成与活性上调，而 HO-1、15-LOX 等抗衰酶活性下降<sup>[24,25]</sup>，进一步加快胞外基质破坏及细胞功能紊乱进程。

细胞自我修复功能衰退，源于 OGG1 等抗衰酶功能退化<sup>[28]</sup>，DNA 损伤修复延迟，同时抗衰酶活性下降<sup>[29]</sup>，直接驱动皮肤干细胞端粒缩短与增殖潜能衰退<sup>[30]</sup>，二者共同作用造成皮肤自我修复与再生能力逐步下降。

### 3 酶在皮肤抗衰中的应用

#### 3.1 蛋白酶温和酶解焕新修护

蛋白酶能针对性裂解陈旧角质蛋白的肽键，成为温和焕肤产品的核心组分，与传统配方对比，低刺激性适合敏感型皮肤。最新研究表明，采用复合蛋白酶，能改善表皮粗糙度及毛孔外观。持续应用四周后，受试者皮肤粗糙度显著下降，同时经皮水分流失值显著降低，皮肤含水量显著提升；经 28 天处理后，受试者面部毛孔体积和数量均出现显著减少，黑头与白头粉刺数量也大幅下降<sup>[33]</sup>。在该研究中，蛋白酶与酸类成分通过超分子技术形成复合物，呈现出协同效应，二者借助“酶解 + 软化”的互补作用机制，协同加速角质细胞代谢更新，共同实现焕肤、控油、毛孔细化及屏障健康的多重功效。

#### 3.2 工程化 SOD 与递送系统突破

SOD 是皮肤抗氧化功能的关键酶，其应用需要高效的递送系统支持。研究表明，锰超氧化物歧化酶进行工程化改造，能显著提升其热稳定性与催化活性，优化变体在 90° C 下处理 1 小时后仍能保留约 70% 的活性，同时催化效率提升了约 2.2 倍<sup>[34]</sup>。此外，递送系统如聚合物微针贴片，能实现 SOD 的透皮递送，有效克服了传统递送方式生物利用率低的局限<sup>[35]</sup>。

在另一项研究中，脂质体被证明能有效提高难透皮成分的皮肤保留率与累积释放率。动物实

验进一步验证，通过此类递送系统递送的活性成分，能够显著提升皮肤组织中的 SOD 含量，并有效降低氧化应激标志物丙二醛（MDA）的水平<sup>[36]</sup>。AI 蛋白质工程与新型递送技术结合，共同为 SOD 在功能性护肤品领域的应用奠定了坚实的技术基础。

#### 3.3 透明质酸酶实现生物可逆性美容与靶向修复

在整形医学领域，透明质酸酶可特异性催化透明质酸水解，将大分子透明质酸分解为具有生物活性的小分子片段，这些片段在炎症修复中可发挥明确作用<sup>[37]</sup>。动物实验证实，硫酸化透明质酸在糖尿病小鼠伤口模型中，能降低局部炎症巨噬细胞活性等机制，有效加速创面愈合<sup>[38]</sup>。

在光电美容术后护理中，透明质酸酶可水解透明质酸，适度增加皮肤组织间隙通透性。研究表明，该机制能显著促进包括纳米晶体在内的大分子活性物质的透皮扩散<sup>[39]</sup>。应用透明质酸酶可基于相同原理，进而辅助提升超氧化物歧化酶（SOD）等大分子活性成分的透皮吸收效率，直接增强术后皮肤的抗衰、修复综合效果。

## 4 结论与展望

皮肤表皮衰老的核心调控机制在于促衰酶与抗衰酶的动态平衡：如 MMPs、COX-2 等促衰酶协同加速老化；SOD、CAT、P4H 等抗衰酶共同抑制老化。目前研究已从单酶分析转向酶网络调控探索，以蛋白酶焕肤、工程化 SOD 为核心的技术日趋成熟，为多靶点、多通路抗衰产品开发奠定基础，推动干预向靶向高效转型。

皮肤衰老的酶作用机制仍有待进一步阐明，如活性调控机制；皮肤组织无法模拟真实层状屏障和微环境调控功能；透皮吸收不良与制剂稳定性差是酶类成分应用的主要障碍。未来探索应优先布局以下研究路径：采用复合型技术方案探讨酶类相互作用的规律；建立拟真度更高的皮肤替代模型，搭建衰老相关酶活性数据库；构建酶载体与微生态协同的新型递送制剂，实现对皮肤老化过程的精准干预。

## 参考文献:

- [1] HAN B K, MIN G C, BO Y C, *et al.* Particulate Matter 2.5 Induces the Skin Barrier Dysfunction and Cutaneous Inflammation Via AhR - and T Helper 17 Cell - related Genes in Human Skin Tissue As Identified Via Transcriptome Analysis[J], *Journal of Investigative Dermatology*, 2023, 32(4): 547-554.
- [2] SILVIA D, JENNY S, RUBI S, *et al.* NAD<sup>+</sup> Loss, a New Player in AhR Biology: Prevention of Thymus Atrophy and Hepatosteatosis by NAD<sup>+</sup> Repletion.[J], *Scientific reports*, 2017, 7(1).
- [3] PARK J, KIM D, LEE M, *et al.* Enzyme-Treated Caviar Prevents UVB Irradiation-Induced Skin Photoaging[J], *Marine drugs*, 2022, 20(11).
- [4] KONG L, XIONG Z, SONG X, *et al.* Enhanced Antioxidant Activity in *Streptococcus Thermophilus* by High-Level Expression of Superoxide Dismutase[J], *Frontiers in microbiology*, 2020, 11.
- [5] GAO W, HE J, CHEN L, *et al.* Deciphering the Catalytic Mechanism of Superoxide Dismutase Activity of Carbon Dot Nanozyme[J], *Nature communications*, 2023, 14(1).
- [6] WU B, XIAO X, LI S, *et al.* Transcriptomics and Metabonomics of the Anti-Aging Properties of Total Flavones of *Epimedium* in Relation to Lipid Metabolism.[J], *Journal of Ethnopharmacology*, 2019, 229: 73-80.
- [7] XIAO Q, YE T, WANG X, *et al.* Effects of Qi-Fu-Yin on Aging of APP/PS1 Transgenic Mice by Regulating the Intestinal Microbiome[J], *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 2023, 12.
- [8] MIXON A, BAHAR-MONI A S, FAISAL T R. Mechanical characterization of articular cartilage degraded combinedly with MMP-1 and MMP-9[J]. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, 2022, 129: 105131.
- [9] QUAN T, LITTLE E, QUAN H, *et al.* Elevated Matrix Metalloproteinases and Collagen Fragmentation in Photodamaged Human Skin: Impact of Altered Extracellular Matrix Microenvironment on Dermal Fibroblast Function.[J], *Journal of Investigative Dermatology*, 2013, 133(5): 1362-1366.
- [10] CHIU L Y, WU N L, HUNG C F, *et al.* PARP - 1 Involves in UVB - induced Inflammatory Response in Keratinocytes and Skin Injury Via Regulation of ROS - dependent EGFR Transactivation and P38 Signaling[J], *FASEB Journal*, 2021, 35(3).
- [11] DUAN X, WU T, LIU T, *et al.* Vicenin-2 Ameliorates Oxidative Damage and Photoaging Via Modulation of MAPKs and MMPs Signaling in UVB Radiation Exposed Human Skin Cells[J], *Journal of photochemistry and photobiology. B, Biology*, 2019, 190: 76-85.
- [12] MAGNANI F, MATTEVI A. Structure and mechanisms of ROS generation by NADPH oxidases[J], *Current opinion in structural biology*, 2019, 59: 91-97.
- [13] KYUNG-A B, SEYEON O, SOSORBURAM B, *et al.* The Extracellular Matrix Vitalizer RATM Increased Skin Elasticity by Modulating Mitochondrial Function in Aged Animal Skin[J], *Antioxidants*, 2023, 12(3).
- [14] PEIRU W, MIN S, DAN L, *et al.* Prostaglandins Contribute to the Effects of Solar Ultraviolet Irradiation on Type I Collagen and Matrix Metalloproteinase-1 Expression in Human Skin[J], *Journal of Investigative Dermatology*, 2016, 136 10: 2105-2107.
- [15] VAZUNDHARA K, YUSUF M, HALADE G V. Interaction of Aging with Lipoyxygenase Deficiency Initiates Hypersplenism, Cardiac Dysfunction, and Profound Leukocyte Directed Non-Resolving Inflammation[J], *GeroScience*, 2021, 44(3): 1689-1702.
- [16] KESAVARDHANA S, MALIREDDI S R, KANNEGANTI T. Caspases in Cell Death, Inflammation, and Pyroptosis[J], *Annual Review of Immunology*, 2020, 38(1): 567-595.
- [17] LUDOVICA S, SUSANNA D P, CHIARA F, *et al.* Antioxidant and Antiglycation Effects of Polyphenol Compounds Extracted from Hazelnut Skin on Advanced Glycation End-Products (ages) Formation[J], *Antioxidants*, 2021, 10(3).
- [18] ASLANKOÇ R, DEMIRCI D, İNAN Ü, *et al.* Oksidatif stres durumunda antioksidan enzimlerin rolü-Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPX)[J]. *Medical Journal of Süleyman Demirel University*, 2019, 26(3): 362-369.
- [19] CLOTILDE P, JEAN B, HELENE C B, *et al.* SOD Mimics: from the Tool Box of the Chemists to Cellular Studies[J], *Current opinion in chemical biology*, 2022, 67.
- [20] JUN P, XINGYU P, GUANGHUI W, *et al.* Research Progress of Glutathione Peroxidase Family (GPX) in Redoxiation[J], *Frontiers in pharmacology*, 2023, 14.

- [21] ANTTI M S, PEKKA R, VALERIO I, *et al.* Collagen Prolyl 4-Hydroxylase Isoenzymes I and II Have Sequence Specificity Towards Different X-Pro-Gly Triplets.[J], *Matrix Biology*, 2024, 125: 73-87.
- [22] D S V, SYLVIE R. Lysyl Oxidases: from Enzyme Activity to Extracellular Matrix Cross-Links[J], *Essays in biochemistry*, 2019, 63(3): 349-364.
- [23] PENG Z, CHAO Y, SHAN Z, *et al.* The Imbalance of MMP-2/TIMP-2 and MMP-9/TIMP-1 Contributes to Collagen Deposition Disorder in Diabetic Non-Injured Skin[J], *Frontiers in endocrinology*, 2021, 12.
- [24] KRITIKA S, VIJITH V, KUKUH M, *et al.* TLR4 Activation Alters Labile Heme Levels to Regulate BACH1 and Heme Oxygenase-1 Expression in Macrophages.[J], *Free Radical Biology and Medicine*, 2019, 137: 131-142.
- [25] XU, JINGYUN L, YUAN Z, *et al.* Arachidonic Acid 15-Lipoxygenase: Effects of Its Expression, Metabolites, and Genetic and Epigenetic Variations on Airway Inflammation[J], *Allergy, asthma & immunology research*, 2021, 13(5): 684-696.
- [26] SYLWESTER D, KACPER L, BARTOSZ S, *et al.* Kidney Damage from Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs—myth or Truth? Review of Selected Literature[J], *Pharmacology research & perspectives*, 2021, 9(4).
- [27] GOOSEN N, ZAHER H. DNA Repair | Nucleotide Excision Repair in Eukaryotes[J], *Encyclopedia of Biological Chemistry III*, 2021: 260-264.
- [28] CHUNJIAO L, JUANJUAN L, YAO L, *et al.* The Oxidative Stress Responses Caused by Phthalate Acid Esters Increases Mrna Abundance of Base Excision Repair (BER) Genes in Vivo and in Vitro[J], *Ecotoxicology and environmental safety*, 2021, 208.
- [29] FRANCESCA R, DIANA J, JOÃO F P, *et al.* Telomere Dysfunction in Ageing and Age-Related Diseases[J], *Nature cell biology*, 2022, 24(2): 135-147.
- [30] NA L, YU Y, HAIYING W, *et al.* Telomere Dysfunction Impairs Epidermal Stem Cell Specification and Differentiation by Disrupting BMP/pSmad/P63 Signaling.[J], *PLoS genetics*, 2019, 15(9): e1008368-e1008368.
- [31] SAURABH G, MUHAMMAD A, NEETU A, *et al.* Harnessing the FOXO-SIRT1 Axis: Insights into Cellular Stress, Metabolism, and Aging[J], *Biogerontology*, 2025, 26(2): 1-22.
- [32] JARMILA N .Focus on Molecular Functions of Anti-Aging Deacetylase SIRT3[J].*Biochemistry (Moscow)*,2022,87(1):21-34.
- [33] HUWU Z, WENRONG Z, XUEWAN L, *et al.* Development and Clinical Evaluation of a Supramolecular Acid-Enzyme Complex for Skin Exfoliation, Sebum Control, and Pore Refinement[J], *Journal of Dermatologic Science and Cosmetic Technology*, 2025, 2(3).
- [34] NAYING Z, YUTING D, RUI L, *et al.* Engineering a Manganese Superoxide Dismutase with Enhanced Thermostability and Activity Via Protein Language Models: Toward Antioxidant and Anti-Inflammatory Applications in Biomedicine and Skincare[J], *Free Radical Biology and Medicine*, 2025, 239: 565-578.
- [35] YONGLI C, YANYAN Z, KAIMIN Z, *et al.* Transdermal Delivery of Superoxide Dismutase Using Polymeric Microneedle Patches to Inhibit Skin Aging[J], *Advanced therapeutics*, 2024, 7(12).
- [36] YUANYUAN J, DA L, ZHEN L, *et al.* Preparation and Evaluation of Liposomes and Niosomes Containing Total Ginsenosides for Anti-Photoaging Therapy[J], *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2022, 10.
- [37] AQEELA Y, YING R, JINGAN L, *et al.* Advances in Hyaluronic Acid for Biomedical Applications[J], *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2022, 10.
- [38] SOPHIA H, PAULA Z, NORBERT H, *et al.* Collagen/hyaluronan Based Hydrogels Releasing Sulfated Hyaluronan Improve Dermal Wound Healing in Diabetic Mice Via Reducing Inflammatory Macrophage Activity[J], *Bioactive materials*, 2021, 6(12): 4342-4359.
- [39] XIAOQING M, JINGRU Z, HONG X, *et al.* Hyaluronidase Promote Transdermal Diffusion of Small Sized Curcumin Nanocrystal by Dissolving Microneedles Delivery[J], *Pharmaceutics*, 2023, 15(3) .