

透明质酸在皮肤美容领域的应用研究进展

陈心馨, 罗安玲, 李佳洛, 郑有丽, 丛峰松*

上海交通大学生命科学技术学院, 上海 200240

摘要:透明质酸是一种天然的高分子线性粘多糖,在生物体中具有重要的生物学功能,目前广泛应用于医药、化妆品、食品、生物材料等领域。本文综述了透明质酸的结构、理化性质和来源,阐述了透明质酸在化妆品中的保湿、抗氧化、修复、抗皱等作用以及透明质酸在注射式美容中的应用。

关键词:透明质酸;化妆品;保湿;抗氧化;美容

中图分类号:Q539

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2019)Suppl-0177-04

DOI:10.16333/j.1001-6880.2019.S.029

Application of hyaluronic acid in skin beauty

CHEN Xin-xin, LUO An-ling, LI Jia-luo, ZHENG You-li, CONG Feng-song*

School of Life Sciences and Biotechnology, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China

Abstract: Hyaluronic acid is a kind of natural polymer linear polysaccharide, which has important biological functions in organism. It is widely used in the fields of medicine, cosmetics, food, biological materials and so on. This review summarizes the structure, physicochemical properties and sources of hyaluronic acid. Meanwhile, the functions of hyaluronic acid in cosmetics such as moisturizing, anti-oxidation, repair, anti-wrinkle and the application of hyaluronic acid as injection filler are described.

Key words: hyaluronic acid; cosmetic; moisturizing; anti-oxidation; beauty

透明质酸是一种天然多糖。1934年, Karl Meyer和他的助手 John Palmer 在牛眼睛的玻璃体中发现了一种新的糖胺聚糖,并将其命名为透明质酸(hyaluronic acid, HA)^[1,2]。在哺乳动物中,透明质酸广泛地分布于结缔组织、皮肤、神经组织、心脏瓣膜、脐带、眼睛的玻璃体、骨骼组织和滑液中^[3],是组成细胞外基质(ECMs)最主要成分,在皮肤的真皮层中含量最为丰富。透明质酸具有保留组织水份,保持渗透平衡,调节细胞的迁移、粘附、增殖等过程以及促进血管生成,参与伤口愈合和炎症作用等多种重要的生理功能^[4,6,13]。目前,透明质酸在多种领域中均有深入的研究与应用。例如,关节内透明质酸注射是治疗膝关节骨性关节炎的有效手段,透明质酸良好的粘弹性和生物相容性具有为关节提供有效的减震、软骨保护和膝内抗炎等作用的能力^[7];癌症治疗方面,在肿瘤中高表达的 CD44 受体

对透明质酸具有很高的亲和力,因此用透明质酸凝胶与抗癌药物交联作为药物释放载体是当前肿瘤靶向治疗的一大研究热点^[8-10];眼科疾病方面,含有 0.1%~0.5% (W/V) 透明质酸的滴眼液被广泛用于干眼症等相关症状,透明质酸的高亲水性和保水性可以润滑眼部表面,防止角膜干燥、减轻眼组织摩擦从而有效缓解干眼症^[11]。

尽管近几年透明质酸在疾病治疗方面研究进展丰富,药用市场增长迅速,但目前透明质酸应用的最为广泛且市场最大的仍是皮肤美容领域。透明质酸因其强大的保湿锁水能力而被国际公认为最理想的天然保湿因子(natural moisturizing factor, NMF),现已广泛添加于各种类型的化妆品、日用品和注射式皮肤填充剂中。据报道称,至 2016 年,全球天然透明质酸与发酵法生产的透明质酸年总产量已接近 400 吨,其中主要源于国际美容业对透明质酸的巨大需求。目前全球透明质酸用于美容业的年销售额已超过 20 亿美元,远超药用透明质酸的销售额,化妆品级透明质酸已成为国际市场上新崛起的原料产

品。现将透明质酸在皮肤美容领域的应用做一综述。

1 透明质酸的结构和理化性质

透明质酸是以双糖结构为重复单位串联而成的高分子线性粘多糖,每个双糖单位由 D-葡萄糖醛酸与 N-乙酰葡萄糖胺通过 β -1,3-糖苷键连接,双糖单位之间通过 β -1,4-糖苷键串联,这类高分子的分子链长度从几千到几千万道尔顿不等^[2,12]。在人体中,它主要由动脉壁细胞(如成纤维细胞,内皮细胞和平滑肌细胞)和肝星状细胞合成^[13]。天然透明质酸通常以其钠盐的形式存在,呈白色粉末状,易溶于水、不溶于有机溶剂。透明质酸聚合链由于链上羟基之间的氢键而缠绕成螺旋状的线圈结构,柱内的大量羟基使透明质酸具有极强的亲水性,可以吸附自身重量 1 000 倍的水分^[5]。透明质酸溶液具有分子量依赖性粘度的流变学性质,高浓度的透明质酸溶液可以显示出水凝胶或海绵状的形态,但当其处于压力下时又极易移动,因此被称为“伪塑料”,常被用于功能性材料的研发^[5,14]。

2 透明质酸的来源

透明质酸的提取方法主要有组织提取法和微生物发酵法。透明质酸在动物组织中广泛存在,传统的透明质酸就是从鸡冠、牛眼、人脐带等动物组织中分离提取得到的,但由于这些原料获取困难并且透明质酸含量很低,使得该方法成本昂贵且产量很低,无法商品化。因此工业化生产透明质酸多用微生物发酵法。发酵法由日本资生堂首次报道,国外已达到产业化阶段^[15]。微生物发酵产透明质酸原料稳定、产物纯度高、成本低、产量大,但发酵法前期设备投入较大,产物多为低分子量透明质酸,保湿性较差。同时,国内的发酵工艺还不成熟,出现过某些生产商生产的透明质酸被检测出有毒性的报道,因此发酵法在我国还不能完全代替传统的组织提取法。除此之外,近年来也报道了一些新的提取方法,主要集中在从一些廉价易得且含有丰富透明质酸的海洋生物中提取得率和纯度高、保湿和抗氧化性好并且安全无毒的透明质酸,来源主要是多种海洋鱼眼中的玻璃体^[16-18]、软体动物双贝类^[19]和鱼肝^[20]等,具有良好的发展前景。

3 透明质酸在化妆品中的应用及功效

透明质酸是目前市场上炙手可热的功能性化妆品原料,因其强大的保水作用和对皮肤的亲和性以及天然无毒性受到消费者的认可,广泛地添加在化妆水、乳霜、精华、面膜、口红、沐浴露、洗护发剂等不

同种类的产品中。除了透明质酸最广为人知的保湿功效外,近年来科学家们发现透明质酸在抗氧化、损伤修复、抗皱等方面也表现出良好的功效。同时,不同分子量的透明质酸由于对人皮肤的渗透能力的差异也会显示出不同的功效。

3.1 保湿作用

透明质酸最重要的作用同时也是最先被人们熟知的就是它天然的保湿能力。水对于皮肤的正常结构和功能是必不可少的,不同的皮肤层内有精确的水平平衡调节机制。皮肤组织中透明质酸含量的下降会导致皮肤缺水而出现松弛、起皱等自然老化的现象^[3]。在水溶液中,螺旋状的透明质酸链舒展开,链与链之间相互缠绕交联成网状,分子链上丰富的羟基与水分子之间形成氢键,将水分子牢牢地锁在透明质酸网中,使其具有极强的保湿锁水能力。高分子量的透明质酸网状结构致密,能够在皮肤表面形成一层保水薄膜,保湿性好,且分子量越高的透明质酸保湿效果越好;低分子量的透明质酸保湿效果相对较弱,但其渗透能力强,可以穿透角质层为真皮层细胞提供营养^[21-22]。因此,在同一产品配方中加入多种不同分子量的透明质酸可以起到综合多功效改善皮肤的作用^[33]。

透明质酸的成膜性使其在护发产品上也得到了广泛应用,在头发表面形成的透明质酸水膜可以起到防止头发干枯分叉、消除静电等作用。

3.2 抗氧化与抗炎作用

皮肤老化的外部因素主要是紫外线照射、环境污染或各种辐射所产生的活性氧自由基(ROS)。自由基会导致细胞出现 DNA 损伤、脂质过氧化等现象,从而破坏细胞膜,引起胶原蛋白分解和色素沉着,使细胞衰老凋亡。皮肤氧化时其组织结构、含水量、弹性、光滑度和顺应性均下降,皮肤会呈现出粗糙暗沉的衰老表型^[23,24]。研究发现,透明质酸可以抑制氧化应激或紫外诱导的皮肤细胞的衰老,提高内源性的一些抗氧化酶如 SOD、GSH-Px 的活性,具有很强的抗氧化衰老、清除活性氧自由基以及修复受损细胞的作用^[25-31]。除了抑制皮肤的光老化,透明质酸也能有效清除体内一些炎症过程中白细胞和巨噬细胞所释放的自由基,同时促进粒细胞吞噬活性,也表现出一定的抗炎作用^[26,36]。因此,在日常护肤品中加入透明质酸能起到一定的抗氧化、抗衰老和抗炎的功能。

3.3 损伤修复和屏障作用

透明质酸在细胞外基质中含量丰富,对细胞的

迁移、粘附起到调节作用,同时能够促进细胞的增殖和血管的生成。当皮肤受到刺激而受损时,受损处的皮肤中透明质酸含量将会增加。透明质酸一方面可以促进表皮细胞的增殖和分化,使创面得到修复和再生,保持皮肤的完整性,改善皮肤屏障的结构和功能^[32-35];另一方面能够在皮肤外形成一层水膜屏障,将脆弱的受损处与环境中的细菌和灰尘隔离,为上皮组织的修复提供一个稳定的环境;同时,低分子量透明质酸被发现具有抑菌能力,能够在损伤修复中起到消炎作用^[32]。

3.4 抗皱作用

透明质酸的抗皱作用与其保湿作用是密切相关的,低分子量的透明质酸渗透进入皮肤细胞后不仅能够为细胞提供营养、填充细胞间质,同时也能增强皮肤细胞的吸水储水能力,使细胞形态圆润膨大,从而有效防止皮肤细胞缺水干瘪而产生的皱纹。另外,有研究表明透明质酸能够剂量依赖性地促进成纤维细胞中胶原蛋白的表达^[36,37],从而增加皮肤弹性,起到保湿抗皱的功效。

4 透明质酸在注射美容领域的应用

随着医学技术的发展和公众对微创整形接受度的提高,注射填充法在整形美容行业中的应用越来越广泛。注射填充式美容是指在真皮下注射一些填充物质来重塑外观或者填充面部褶皱从而暂时恢复光滑的皮肤和年轻的外观。这一方法可以用于医美整形中的除皱、隆鼻、丰唇等多种手术中^[38-42]。

传统的注射填充剂是肉毒杆菌毒素。肉毒素具有良好的除皱效果,但常出现不良反应和并发症,因此需要寻找更安全有效的填充剂。而透明质酸是目前应用最为广泛的替代品^[38-42]。在美容效果上,透明质酸具有重现性好,持久,简单,无痛的特点;在安全性上,透明质酸无过敏反应、无致癌作用、不良后遗症和炎症反应较小。透明质酸在体内降解缓慢,目前报道注射透明质酸后抗皱效果维持时间最长的已超过9个月^[38]。虽然注射透明质酸在各方面具有优越的性质,但目前仍然无法避免少量因个人体质或医生操作技术等原因造成的不良反应和后遗症,安全性还有待进一步提升。

5 前景与展望

随着人们对化妆品功能诉求的日益增加,化妆品行业发展迅速,越来越多的功能性化妆品被开发出来,化妆品原料市场的竞争也越发激烈。透明质酸因其强大的保湿功效成为新一代化妆品原料中炙手可热的添加剂。最初,在化妆品中添加透明质酸

主要利用其大分子网状结构带来的保湿锁水功能,因此市场上青睐于添加高分子量的透明质酸;近几年,随着透明质酸探究的深入,人们发现小分子的透明质酸具有良好的渗透性、促进血管生成和抗炎等效果。目前,在同一产品中添加不同分子量的透明质酸成为主流。透明质酸的功能不再单一的局限在保湿能力上,科学家们发现透明质酸在抗氧化、损伤修复等方面也起着重要作用,揭示了科学家们发现透明质酸在抗氧化、损伤修复等方面也起着重要作用,揭示了其在抗老、防晒等产品中的应用前景。

参考文献

- 1 Meyer K, et al. The polysaccharide of the vitreous humor [J]. J Bio Chem, 1934, 107: 629-634.
- 2 Weissmann B, et al. The Structure of Hyaloburonic Acid and of Hyaluronic Acid from Umbilical Cord 1, 2 [J]. J Am Chem Soc, 1954, 76: 1753-1757.
- 3 Zhang W, et al. A decrease in moisture absorption-retention capacity of N-deacetylation of hyaluronic acid [J]. Glycoconjugate J, 2013, 30: 577-583.
- 4 Sudha PN, et al. Chapter nine beneficial effects of hyaluronic acid [J]. Adv Food Nutr Res, 2014, 72: 137-176.
- 5 Salwowska NM, et al. Physiochemical properties and application of hyaluronic acid: a systematic review [J]. J Cosmet Dermatol, 2016, 15: 520-526.
- 6 Weindl G, et al. Hyaluronic acid in the treatment and prevention of skin diseases: molecular biological, pharmaceutical and clinical aspects [J]. Skin Pharmacol Physiol, 2004, 17: 207-213.
- 7 Altman RD, et al. Product differences in intra-articular hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee [J]. Am J Sports Med, 2015, 94: 1352-1354.
- 8 Thomas RG, et al. Paclitaxel loaded hyaluronic acid nanoparticles for targeted cancer therapy: *in vitro* and *in vivo* analysis [J]. Int J Biol Macromol, 2015, 72: 510-518.
- 9 Rankin KS, et al. Hyaluronan in cancer from the naked mole rat to nanoparticle therapy [J]. Soft Matter, 2016, 12: 3841-3848.
- 10 Wickens JM, et al. Recent advances in hyaluronic acid-decorated nanocarriers for targeted cancer therapy [J]. Drug Discov Today, 2017, 22: 665-680.
- 11 Lee D, et al. Targeted delivery of hyaluronic acid to the ocular surface by a polymer-peptide conjugate system for dry eye disease [J]. Acta Biomater, 2017, 55: 163-171.
- 12 Laurent TC, et al. The structure and function of hyaluronan: An overview [J]. Immunol Cell Biol, 1996, 74(2): 1-7.
- 13 Papanastasiopoulou C, et al. Cardiovascular risk and serum

- hyaluronic acid: a preliminary study in a healthy population of low/intermediate risk[J/OL]. *J Clin Lab Anal*, 2017.
- 14 Ni Y, et al. Tough and elastic hydrogel of hyaluronic acid and chondroitin sulfate as potential cell scaffold materials[J]. *Int J Biol Macromol*, 2015, 74:367-375.
- 15 Luo RM. Research status of hyaluronic acid(HA) at home and abroad[J]. *J Agr Sci(农业科学研究)*, 2001, 22(1): 62-64.
- 16 Yao MQ, et al. Study on the extraction technology of hyaluronic acid from squid eyes[J]. *Food Sci Tech(食品科技)*, 2009, 34:241-244.
- 17 Chen SJ, et al. Extraction of hyaluronic acid from eyeball of tilapia by ultrasonic-assisted enzyme method[J]. *J Nucl Agr Sci(核农学报)*, 2014, 28:1446-1452.
- 18 Li M, et al. Studies on the antioxidant and wound heal properties of hyaluronic acid from cuttlefish[J]. *J Chin Institute Food Sci Tech(中国食品学报)*, 2017, 10(10):30-36.
- 19 Volpi N, et al. Purification and characterization of hyaluronic acid from the mollusc bivalve *Mytilus galloprovincialis*[J]. *Biochimie*, 2003, 85:619-625.
- 20 Sadhasivam G, et al. Isolation and characterization of hyaluronic acid from the liver of marine stingray *Aetobatus narinari*[J]. *Int J Biol Macromol*, 2013, 54(3):84-89.
- 21 Profire L, et al. Sulfadiazine modified CS/HA PEC destined to wound dressing[J]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 2013, 117:525-531.
- 22 Essendoubi M, et al. Human skin penetration of hyaluronic acid of different molecular weights as probed by Raman spectroscopy[J]. *Skin Res Technol*, 2016, 22(1):55-62.
- 23 Wu SM, et al. Mechanisms and treatments of skin photoaging by ultraviolet radiation[J]. *Med Recapitulate(医学综述)*, 2018, 24:341-346.
- 24 Zhu RC, et al. Progress of reactive oxygen species, oxidative stress, cell apoptosis and antioxidant in animals[J]. *J Tradit Chin Vet Med(中兽医医药杂志)*, 2015, 3:21-25.
- 25 Cirillo N, et al. A hyaluronic acid-based compound inhibits fibroblast senescence induced by oxidative stress *in vitro* and prevents oral mucositis *in vivo*[J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230: 1421-1429.
- 26 Balogh GT, et al. Effect of different metal ions on the oxidative damage and antioxidant capacity of hyaluronic acid[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2003, 410(1):76-82.
- 27 Macri A, et al. Evaluation of oxidative stress levels in the conjunctival epithelium of patients with or without dry eye, and dry eye patients treated with preservative-free hyaluronic acid 0.15% and vitamin B12 eye drops[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2015, 253:425-430.
- 28 Kim JK, et al. Structural and antioxidant properties of gamma irradiated hyaluronic acid[J]. *Food Chem*, 2008, 109:763-770.
- 29 Gocmen G, et al. The antioxidant and anti-inflammatory efficiency of hyaluronic acid after third molar extraction[J]. *J Cranio Maxill Surg*, 2015, 43:1033-1037.
- 30 Campo GM, et al. Hyaluronic acid and chondroitin-4-sulphate treatment reduces damage in carbon tetrachloride-induced acute rat liver injury[J]. *Life Sci*, 2004, 74:1289-1305.
- 31 Campo GM, et al. The antioxidant and antifibrogenic effects of the glycosaminoglycans hyaluronic acid and chondroitin-4-sulphate in a subchronic rat model of carbon tetrachloride-induced liver fibrogenesis[J]. *Chem Biol Interact*, 2004, 148: 125-138.
- 32 Neuman MG, et al. Hyaluronic acid and wound healing[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2015, 18(1):53-60.
- 33 Stern R, et al. Hyaluronan fragments: an information-rich system[J]. *Eur J Cell Biol*, 2006, 85:699-715.
- 34 Liu HF, et al. Influence of the concentrations of hyaluronic acid on the adhesion and proliferation of human fibroblasts[J]. *Chin Polym Bull(高分子通报)*, 2006, 9(6):68-74.
- 35 Sundaram H, et al. Pilot comparative study of the topical action of a novel, crosslinked resilient hyaluronic acid on skin hydration and barrier function in a dynamic, three-dimensional human explant model[J]. *J Drugs Dermatol*, 2016, 15: 434-441.
- 36 Zhao JY, et al. Effect of exogenous hyaluronate on wound healing[J]. *Chin J Injury Repair Wound Healing. Elec Ed(中华损伤与修复杂志:电子版)*, 2011, 6(1):65-67.
- 37 Rooney P, et al. Angiogenic oligosaccharides of hyaluronan enhance the production of collagens by endothelial cells[J]. *J Cell Sci*, 1993, 105:213-218.
- 38 Franca Wanick FB, et al. Skin Remodeling using hyaluronic acid filler injections in photo-aged faces[J]. *Dermatol Surg*, 2016, 42:352-359.
- 39 John HE, et al. Perspectives in the selection of hyaluronic acid fillers for facial wrinkles and aging skin[J]. *Patient Prefer Adherence*, 2009, 3:225-230.
- 40 Kim ZH, et al. A composite dermal filler comprising cross-linked hyaluronic acid and human collagen for tissue reconstruction[J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2015, 25:399-406.
- 41 Li Q. Clinical application and complications of hyaluronic acid injection in medical cosmetology[J]. *Cardiovas Dis J Integ Traditi Chin Western Med(中西医结合心血管病电子杂志)*, 2017, 5(30):42-43.
- 42 Landau M, et al. Science of hyaluronic acid beyond filling: Fibroblasts and their response to the extracellular matrix[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2015, 136:188-195.