

HBN[®]



GDCA
广东省化妆品学会



江南大学
化妆品创新中心

The White Book of Skincare
for Natural Fair Tone

原生白护肤白皮书



HONEYMATE BEAUTY NATURALISM

2023

Shenzhen · Guangdong

数据洞察支持

CBN DATA

序言

亚洲女性对于美白的追求可以追溯至古代，而这种观念一直延续到了今天。亚洲女性从小被灌输“肤白貌美”的观念，仿佛只有白皙的肤色才符合大众审美。到了现代，美白产品的市场需求依然稳步增长。然而，当前市面上的美白理念、产品鱼龙混杂，追求怎样的白皙？以什么方式美白才是真正健康科学的呢？

为深入梳理、解决这一问题，本白皮书开展了市场调研和科学研究，详细叙述了当前主流消费市场的美白观念，并剖析在不同观念的指引下不同美白方式带来的肌肤改变。以期通过严谨科学的文献梳理和实验研究，阐释肌肤暗沉的不同形成原因、黑色素生成和转运的机制，分析当前流行的多种科学美白途径及其优势，发布科学健康美白的最新研究成果。

亚洲人的基因决定了其固有肤色，是非损伤外力无法改变的。我们正式提出“原生白”的护肤理念。“原生白”是指个体的健康皮肤色，由基因决定的，没有特指的肌肤色值，是肌肤在历经紫外线、污染、代谢挑战之前的原生白皮肤。因此，追求肌底美白，避免急功近利，破坏肌肤健康生态的美白方式，应是适合亚洲肌肤的科学美白理念。

为了满足更多用户的需求，专家们也在思考，如何在满足消费者美白需求的同时确保过程的安全有效。近期和未来的科研热点将会落在如何确保主要功效成分活性，同时，通过复配其他功效成分，协同提升美白的真实效用及安全性。该内容也将是本白皮书重点关注的研发新进展。

国家药品监督管理局已于2020年正式颁布最新的《化妆品监督管理条例》，将美白祛斑类产品归为“特殊化妆品”进行注册制管理。凡宣称具备美白功效的化妆品，必须获得相应的“特证”方可生产，同时也必须经过严格的人体功效测评，美白必将趋于科学理性健康。

本白皮书联合业内权威发布，让越来越多的消费者理解原生白护肤的科学概念以及健康美白的重要性。认识到不恰当美白的风险，真正理解肌肤暗沉、变黑的原因、恢复白皙的作用原理，关注并保护自己的肌肤健康，展现每个人独特从容的原生之美。

目录

1. 中国女性美白现状及原生白护肤理念的提出	3
1.1. 中国消费者美白护肤市场发展情况	3
1.2. 中国消费者美白护肤认知及现状	6
1.3. “原生白护肤”的概念萌生	10
1.4. 中国女性美白现状及原生白护肤趋势总结	11
2. 肌肤结构与暗沉的形成原因及衍生问题	13
2.1. 皮肤的结构	13
2.2. 皮肤颜色的构成	13
2.3. 影响不同人种固有皮肤色素的因素	14
2.4. 影响可变皮肤色素的因素	14
2.5. 黑色素及皮肤暗沉	14
2.6. 黑色素的分类及形成机理	15
2.7. 与黑色素形成相关的作用机制	16
2.8. 黑色素的皮肤运输系统（黑色素形成后的转移）	17
2.9. 氧化应激	18
2.10. 糖化反应	19
2.11. 血红蛋白导致颜色异常	21
2.12. 角质层状态改变	22
3. 科学美白的基础技术地图	24
3.1. 皮肤黑色素内在干预策略与物质基础	24
3.2. 皮肤黑色素生理性干预策略与物质基础	31
3.3. 抗糖化	32
3.4. 血管	32
3.5. 角质层	32

4. 原生白护肤最新基础研究成果	35
4.1. 细胞毒性	35
4.2. 细胞内酪氨酸酶活性抑制和黑色素含量抑制	36
4.3. 斑马鱼黑色素生成模型	37
4.4. 细胞内光修护活性	38
4.5. 利用 qPCR 测定 α -熊果苷的抗衰、抗炎能力以及作用机制	39
4.6. 抗氧化活性实验 (ABTS 自由基)	40
5. 结语	43
6. 参考文献	44

中国女性美白现状 及原生白护肤理念的提出

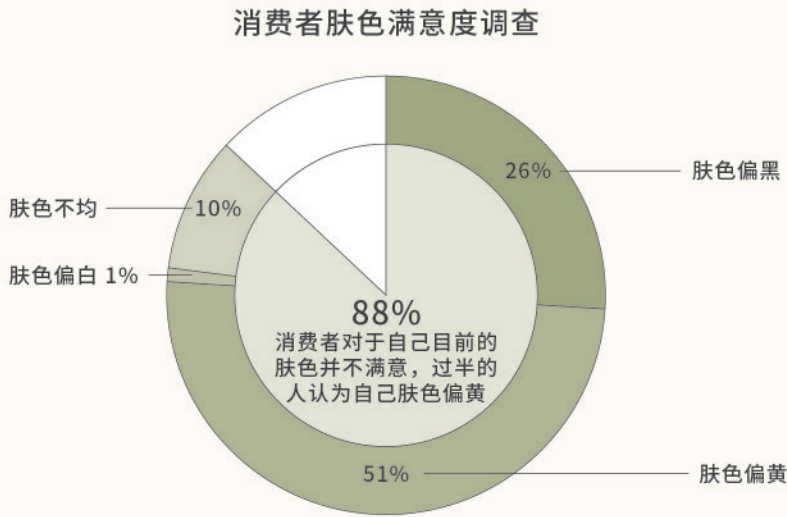
Current Status of Skin Whitening
among Chinese Women and the Emergence of
the Natural Fair Tone Skincare Concept

1. 中国女性美白现状及原生白护肤理念的提出

1.1. 中国消费者美白护肤市场发展情况

1.1.1. 近年来中国消费者对美白的关注和需求持续增长

调研数据表明，近九成的消费者对自己肤色不满，其中偏黄、偏黑是大家的核心困扰（图 1-1）。在此情况下，“美白”在各社媒平台的搜索量近年来一直在攀升，但并未有触达峰值的迹象（图 1-2）。而对于美白这一护肤需求，有的消费者可能已经在积极采取措施，有的可能仅停留在意识到需要美白的层面，尚未积极行动起来。因此可以预见的是，美白这一护肤需求，将在未来保持持续增长的趋势，并占据消费者护肤需求的前列。

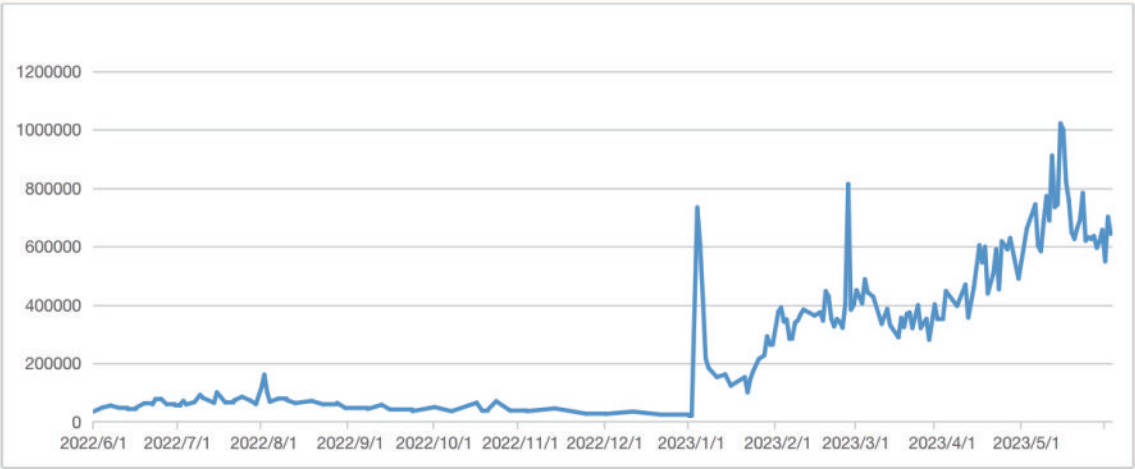


数据来源：CBNData2023 年 6 月中国美白护肤消费者调研
数据说明：您对自己目前的肤色满意吗？N=1000，单选

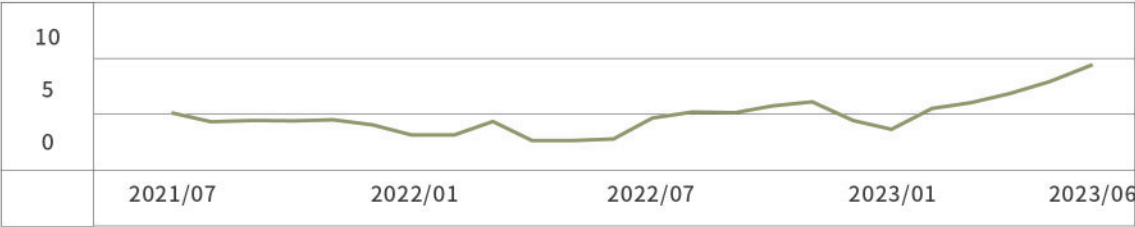
图 1-1

近年消费者美白需求和关注度调查

抖音平台“美白”相关关键词搜索指数变化



小红书平台“美白”相关笔记数（万条）情况

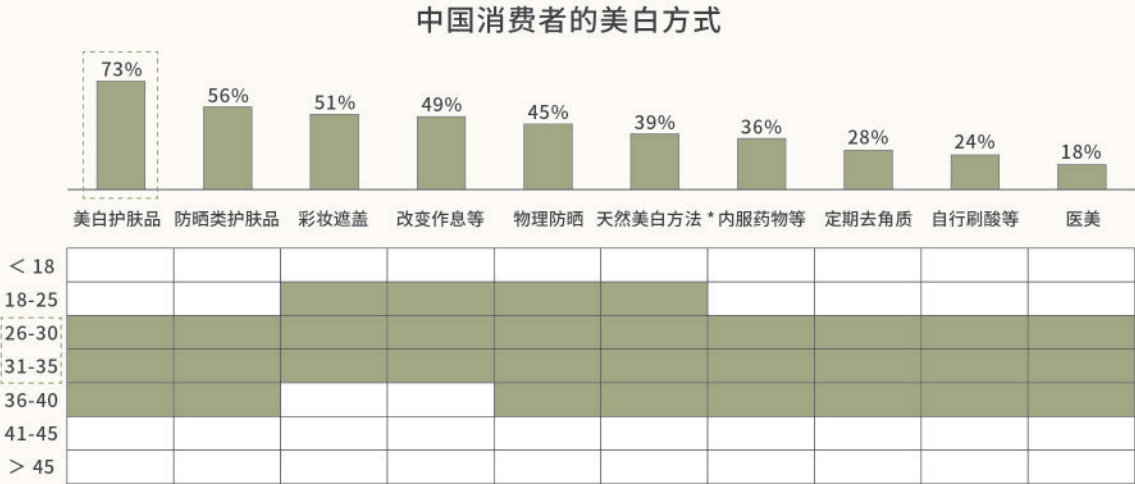


数据来源：果集；巨量引擎

图 1-2

1.1.2. 以功效性护肤品为主的美白方式日趋多样化，轻熟龄人群成为核心力量

在多样化的审美理念和消费习惯的驱使下，中国消费者开始尝试多样化的美白方式（图 1-3），其中“功效性护肤品”是消费者心中公认的美白 C 位，其次则是防晒、彩妆遮盖等手段。调研数据显示，轻熟龄人群对美白产品的需求日益增长，相较年轻群体，她们在美白方式的选择上更加多元，已经逐渐成为美白市场的核心力量。



数据来源：CBNData2023 年 6 月中国美白护肤消费者调研

数据说明：请问您曾尝试过以下哪几种美白方式？N=1000，多选

注释：TGI= 该人群选择该项比例 / 整体比例，>100 代表占比相对整体偏高，图中绿色色块代表 TGI 大于 100

* 文中天然美白方法指用黄瓜敷脸、牛奶浴等不经科学萃取、处理，直接将这蔬果植物、食物等施用于皮肤的方法

图 1-3

1.1.3. 消费者美白需求进一步具象化和细致化

消费者对美白产品的需求也在不断细化。数据显示（图 1-4），高年龄层人群对于改善肌肤暗沉，抑制黑色素和淡斑的更有需求，而年轻群体则更偏好去黄和匀净肤色。相较油性肌肤，干性皮肤和敏感肌对美白有更多的细分诉求。消费者对于美白类护肤产品的需求变得越来越精细，希望产品能够解决更具体的美白痛点。这一趋势在美白板块也有体现，护肤品牌需要不断进行成分研究和科学复配，以提供精准的解决方案，满足消费者对美白的需求。

消费者对美白产品的需求偏好

消费者对美白的细分需求	年龄段需求偏好			肤质诉求偏好	
提亮, 改善暗沉	65%	46-50 岁 (TGI: 123)	50 岁以上 (TGI: 123)	瑕疵皮 (TGI: 113)	混干皮 (TGI: 105)
肌肤透亮水润	58%	26-30 岁 (TGI: 102)	36-40 岁 (TGI: 106)	干皮 (TGI: 110)	敏感肌 (TGI: 105)
去黄, 抗黄气	57%	18 岁以下 (TGI: 108)	18-25 岁 (TGI: 111)	混干皮 (TGI: 111)	混油皮 (TGI: 108)
匀净肤色	55%	18 岁以下 (TGI: 109)	26-30 岁 (TGI: 108)	敏感肌 (TGI: 108)	干皮 (TGI: 108)
抑制黑色素生成	50%	36-40 岁 (TGI: 104)	45 岁以上 (TGI: 112)	敏感肌 (TGI: 117)	瑕疵皮 (TGI: 116)
淡斑祛斑	34%	26-30 岁 (TGI: 130)	36-40 岁 (TGI: 127)	敏感肌 (TGI: 132)	瑕疵皮 (TGI: 124)

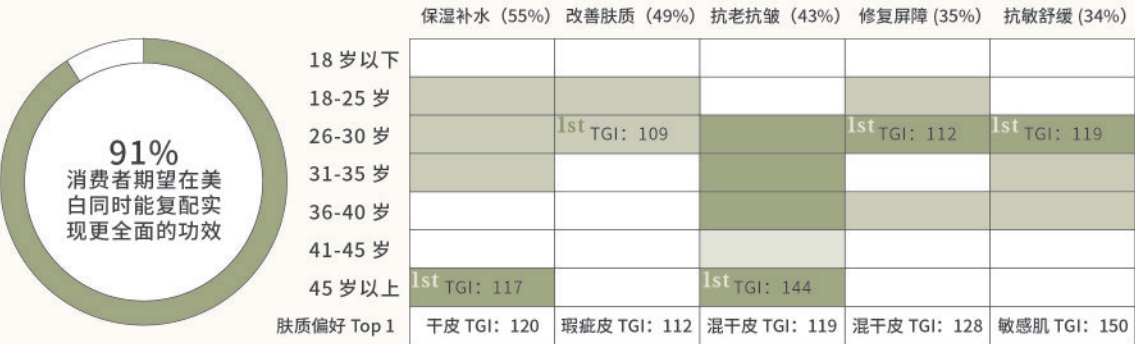
数据来源: CBNDData2023 年 6 月中国美白护肤消费者调研
数据说明: 请问您对美白有什么进一步的细分需求? N=1000, 多选
注释: TGI= 该人群选择该选项比例 / 整体比例, >100 代表占比相对整体偏高

图 1-4

1.1.4. 超九成消费者追求“美白+”，对行业及品牌研发创新提出更高期待

在不断增长的市场需求驱动下，消费者对于美白产品的期望也不再局限于简单的美白效果，他们追求的是更全面、更多元的功效。根据调研数据（图 1-5），超九成消费者期待在实现美白的同时，产品能够具备多重功效。具体而言，保湿补水是基本功能，同时，消费者还表达了对于抗衰老和修复肌肤屏障的诉求。面部是衰老最明显的体现之一，常见的表现有：眼角、额头、嘴角出现皱纹和细纹；面部轮廓下垂、颈部松弛；肤色暗沉、斑点显现；眼袋和黑眼圈也日益明显。因此，消费者更希望产品能够有效抵抗面部老化的痕迹，修复受损的肌肤屏障，使肌肤更加年轻健康。这一系列的需求升级，对于美白行业以及品牌的研发水平提出了更高的要求和挑战。品牌需要不断创新，推出更加多元化并具有复合功效的美白产品，以满足消费者对于“美白+”的需求。

消费者的多护肤功效诉求



数据来源: CBNDData2023 年 6 月中国美白护肤消费者调研
数据说明: 请问您期望在实现美白功效的同时还有哪些其他诉求? N=1000, 多选
注释: TGI= 该人群选择该选项比例 / 整体比例,
>100 代表占比相对整体偏高, 浅色色块为 TGI 低于 110, 深色色块为高于 110

图 1-5

1.2. 中国消费者美白护肤认知及现状

1.2.1. 半数消费者美白认知仍存误区，美白方式存在部分“用力过猛”情况

值得注意的是，在美白需求与理念日趋多元化的今天，消费者在追求白皙肌肤的过程中也不可避免地陷入了一些误区，认为皮肤“越白越好”（图 1-6）。其中，Z 世代和熟龄人群在这方面的追求较为明显，但也往往忽视了美白过程的综合性和客观性。我们实际上无法实现“越白越好”的美白目标。而一些消费者为了达到更好地美白效果，更是选择采取“频繁去角质、每天敷美白面膜、不分时间场合使用超高系数的防晒”等不恰当的美白方式。

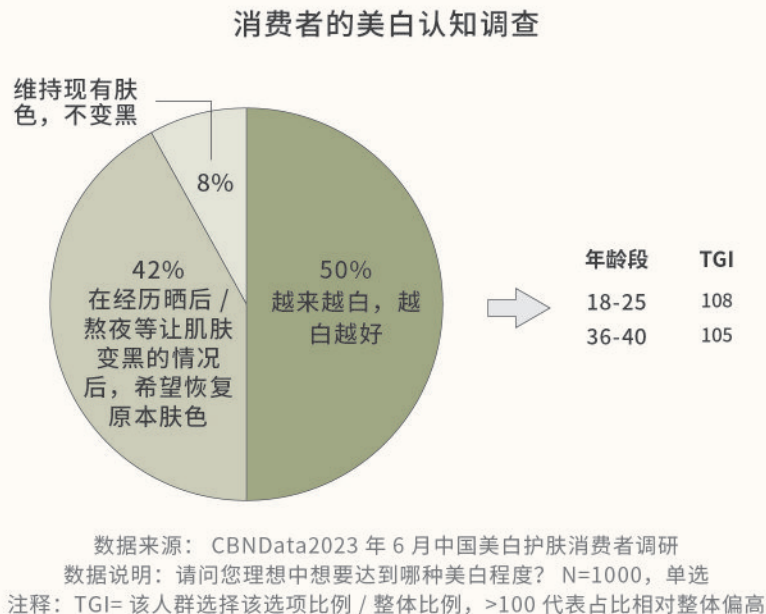


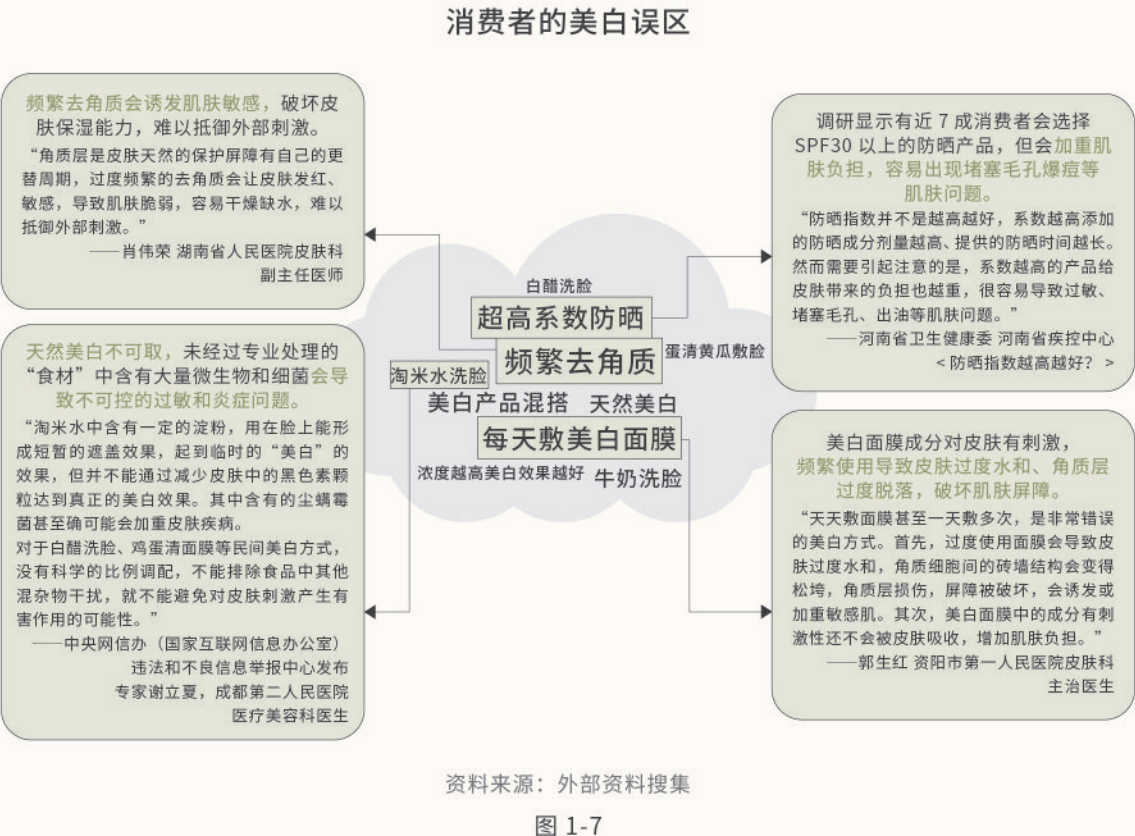
图 1-6

1.2.2. 不科学的美白方式的危害

古代由于一些知识和技术的局限性，女性们在追求“美白”时往往也会使用一些有毒的化妆品，如铅汞化物，对苯二酚和丙酸氯倍他索。这些物质虽然可以通过与酪氨酸酶中的铜竞争来抑制黑色素的产生，但长期低剂量暴露的累积效应也可能导致肾毒性和神经毒性，从而导致非常多的健康问题^{1,2}。

另外，通过频繁使用含酸类护肤品等手段去角质，虽然可以改善痤疮等皮肤问题，但由于这类护肤品中的主力成分 α -羟基酸（AHAs）能够诱导促进角质形成细胞凋亡³，从而增加皮肤对紫外线的敏感性，导致更严重的皮肤损伤。因此，要理性使用酸类护肤品，不能过量。

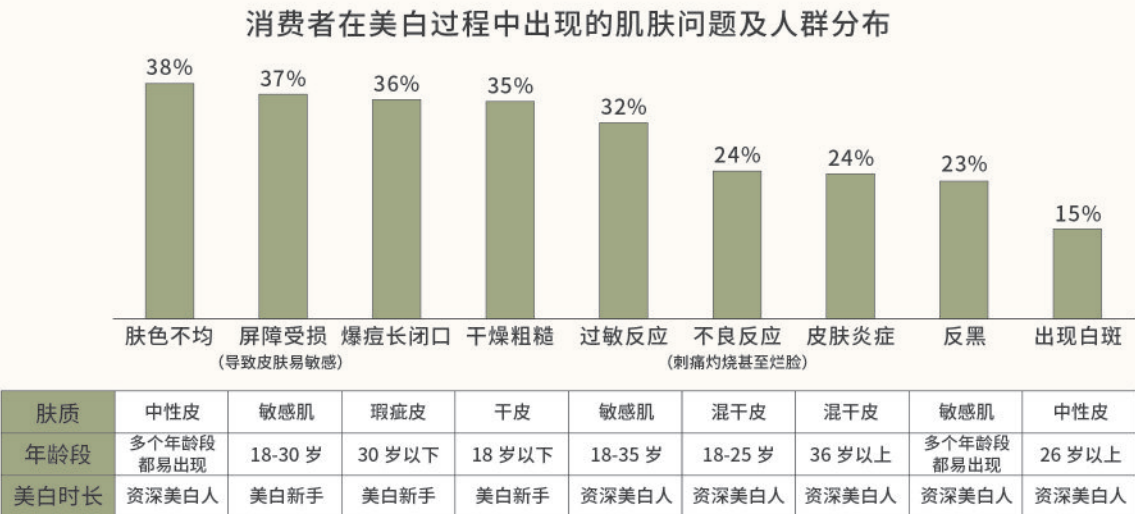
脱离安全有效剂量的高浓度堆砌美白成分，加重皮肤负担，破坏肌肤屏障，造成炎症反应，反而加速黑色素生成。另外，有报道证明，烟酰胺在高于临床或日常饮食补充剂量的情况下，会导致不良反应的发生，促进致癌物诱导的肿瘤发生⁴。



1.2.3. 无论是美白新手还是老手，不当的美白方式都让他们饱受皮肤问题的困扰

本次调查结果显示，超过半数的消费者由于不当的美白方式，遇到了各种皮肤问题（图 1-8）。特别是对美白新手来说，由于缺乏正确的美白方式，往往会加重原有的肌肤问题，导致皮肤负担过重。而那些经验丰富的美白达人，虽然对美白方式已经很熟悉，但依然受到美白后仍然肤色不均、甚至产生过敏反应等的困扰。

不同年龄段的消费人群也面临不同的问题。有趣的是，与之前的大量研究不同，皮肤屏障本该随着年龄的增长而逐渐变薄，从而丧失功能，导致敏感等问题^{5,6}。但根据最新的市场调研表明，在 18 到 30 岁之间的消费者，她们更容易出现屏障受损、过敏反应的问题。这可能是由于这个年龄段人群对于美白的过度在意，从而出现的不正确护肤方式导致的。同时，由于该年龄段受激素、生活习惯等影响，肌肤相对更容易出油，美白不当带来的粉刺、痘痘等问题也相对更突出。

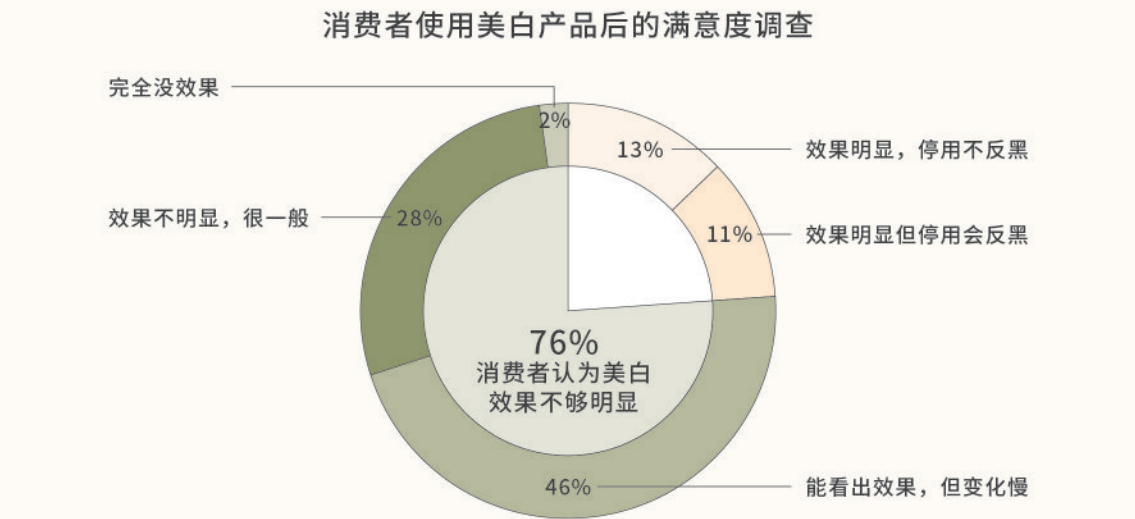


数据来源：CBNData2023 年 6 月中国美白护肤消费者调研
数据说明：请问因为美白给您带来的肌肤问题具体是什么？N=556，多选
注释：TGI= 该人群选择该选项比例 / 整体比例，>100 代表占比相对整体偏高

图 1-8

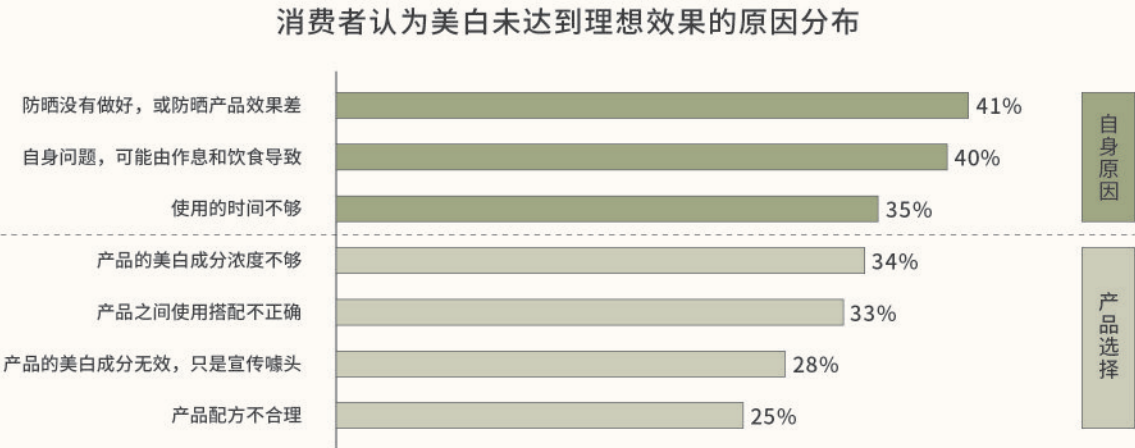
1.2.4. 未达预期是消费者美白后的普遍感知，防晒不足被认为是美白无效的主要原因

调研结果显示，虽然为了美白牺牲了部分的肌肤健康，甚至带来了不少的肌肤问题，但超过 7 成用户对实际的美白效果并不满意（图 1-9）。消费者普遍认为美白效果不佳的原因主要包括两方面，自身层面主要是防晒措施不足导致，而产品层面的原因更多来源于认为美白成分浓度不够、产品之间搭配不正确等（图 1-10）。这样的窘境，让她们开始重新审视自己的美白选择。



数据来源：CBNData2023 年 6 月中国美白护肤消费者调研
数据说明：请问您在采取过美白措施后是否达到了理想效果？N=1000，单选

图 1-9

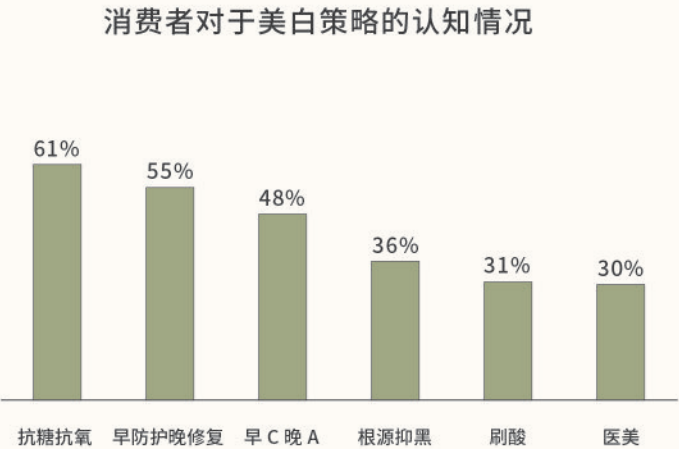


数据来源: CBNDData2023 年 6 月中国美白护肤消费者调研
数据说明: 您觉得美白没有效果或者效果一般的原因是什么? N=872, 多选

图 1-10

1.2.5. 美白尚无最优解, 兼顾安全与高效的美白方式将成主流

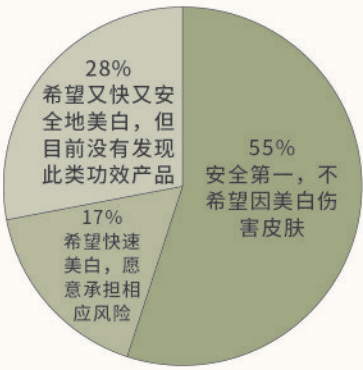
在现在的护肤理念中, 科学健康的护肤方式已成为主流, 近年“抗糖抗氧”、“早 C 晚 A”、“早 P 晚 R”等护肤策略盛行, 但关于高效美白的方式还没有一致的说法(图 1-11)。虽然最佳的美白方案还有待进一步探索, 但美白向科学健康发展的趋势毋庸置疑。消费者越来越关注安全性与高功效的兼得(图 1-12), 品牌和业界应该不断创新, 提供更加科学可靠的美白方案, 通过持续研发成分安全及配比科学的配方来满足消费者的需求。



数据来源: CBNDData2023 年 6 月中国美白护肤消费者调研
数据说明: 请问以下哪几种美白策略你有所了解并最为认可(无论是否尝试过)? N=1000, 多选

图 1-11

消费者对于美白效率的认知情况



数据来源: CBNDData2023 年 6 月中国美白护肤消费者调研
数据说明: 为了美白, 您愿意? N=1000, 单选

图 1-12

1.3. “原生白护肤”的概念萌生

根据研究，我们发现导致美白问题频发的主要原因是消费者对于美白的认知存在误区，没有掌握科学的美白理念。因此，为了改善这样的窘状，本白皮书提出“原生白护肤”。

人体肤色根据正常黑色素沉淀可以分为两种类型⁷，(1)固有皮肤色 (Constitutive Skin Color) 也称为基础皮肤色 (Basic Skin Color)，即遗传决定的未受日光照射和其他因素影响的皮肤颜色，如臀部和上臂内侧的皮肤。(2)可变皮肤色 (Facultative Skin Color) 是受一些调节因素比如日光照射、内分泌的刺激影响后的皮肤颜色。可变皮肤色在影响因素消失后或通过科学机制干预后可恢复到固有皮肤色。

1.3.1. 原生白的定义

“原生白”，也称为“健康白”，是指个体天生具备的皮肤颜色，受基因决定且不受外部因素影响的状态。基因决定皮肤内黑素小体的数量和结构、黑色素细胞的活性及合成黑色素的能力和速度等指标，这些指标不受非损伤性外力改变。“原生白”强调在不影响健康和正常皮肤生理结构的前提下，回补或修复受紫外线照射、污染物和不良生活习惯等因素造成的皮肤损伤。维持“原生白”意味着保持个体自然状态下的皮肤状态。

黑色素是一种有效的光吸收剂，具有光保护作用。它能够保护和减轻由于日光引起的氧化应激造成的急性和慢性皮肤损伤。过度美白会导致皮肤内黑色素缺失，进而产生许多皮肤问题。因此，需要充分理解原生白的概念。每个人都拥有不一样的美，不应将皮肤颜色作为美的唯一评判标准来过度追求不属于自己的白皙肤色。倡导肌底美白，避免急功近利，破坏肌肤健康生态的美白方式，是适合亚洲肌肤的科学美白理念。

1.3.2. 亚洲肌肤特性及相应的美白策略

相较于其他人种，亚洲人的皮肤有更明显的色素紊乱倾向，且更敏感。亚洲人是一个具有各种皮肤光型的群体，其中，中国人通常属于 Fitzpatrick II 型到 IV 型，如图 1-13 所示。相较于白人，亚洲人的皮肤天生拥有大量的黑色素，因此具有优越的光保护能力；但另一方面，亚洲人表现出更明显的色素紊乱倾向。研究表明，亚洲人的皮肤更容易出现炎症后色素沉着、黄褐斑、雀斑、太田痣和荷里痣。此外，与白人相比，东亚人皮肤细胞成熟度低，皮肤屏障较弱，容易更早出现色素的变化⁸。

据报道，亚洲人的皮肤具有较高的汗腺密度和较薄的角质层，这导致亚洲人对化学刺激更敏感⁹。因此，亚洲人群尤其是东亚人应该聚焦于皮肤美白及对抗异常黑色素沉着，不使用过度刺激的成分，避免炎症发生及色素反应。

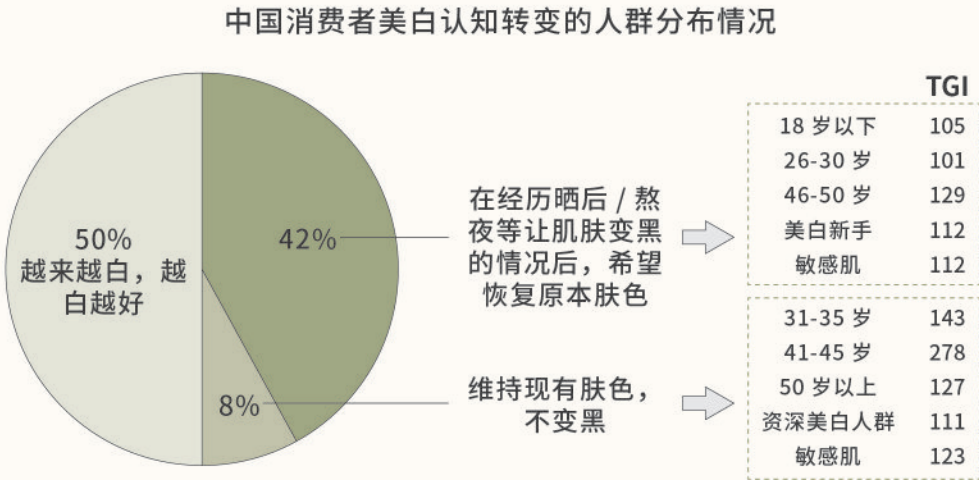


图 1-13

1.3.3. 通过科学健康的方式追求原生白将成为新的美白潮流

虽然有相当一部分的人期望追求“越白越好”的美白效果，但随着美白科学的不断进步和消费者的自我觉醒，也有半数消费者的美白观念发生了变化（图 1-14）。社会观念的改变引导越来越多的消费者开始追求真我，重新审视自己的美白选择。对于美白新手，他们更多意识到美白是一个长期积累的过程，不能期望在短时间内获得完美的白皙肌肤；对于资深的美白群体，因美白踩坑导致皮肤脆弱敏感，不想为了追求白皙肤色而伤害肌肤；敏感肌人群也倾向于保持自己原本肤色，不给肌肤增加额外的负担。总的来说，消费者开始意识到保持健康的肤色状态才是最适合自己的选择。

这种转变也带来了对美白认知的全面改变。年轻消费者开始关注肌肤的健康状况，不再一味追求白皙，而是追求肌肤的原生白，即最贴近原本肤色的状态。通过理性把握自身肌肤的需求，他们将美白视为一种健康、科学、持续的护肤过程，为美白市场注入了新的活力，同时也对美白行业提出新的要求。



数据来源：CBNData2023 年 6 月中国美白护肤消费者调研
数据说明：请问您理想中想要达到哪种美白程度？N=1000，单选
注释：TGI= 该人群选择该选项比例 / 整体比例，>100 代表占比相对整体偏高

图 1-14

1.4. 中国女性美白现状及原生白护肤趋势总结

对“美白效果不理想，甚至危害肌肤健康”的状况频出，越来越多的人，特别是年轻一代的消费者，开始重新思考美白这件事，曾经略显盲从偏激的美白观念和做法，正在逐步受到健康科学美白理念的冲击，消费者对美白提出了越来越高和越来越细致的要求，必将引导美白行业的研发与生产向更安全、更稳健、更全面的方向发展，而“原生白护肤”这一概念的萌生，正契合了这一发展趋势。

本白皮书市场调研数据来源为 CBNData2023 年 6 月中国美白护肤消费者调研
样本数量：N=1,000；为了保护消费者隐私和商家机密，所用数据均经过脱敏处理

肌肤结构与暗沉的 形成原因及衍生问题

Skin Dullness:
Understanding Skin Structure,
Causes and Derivative Issues

2. 肌肤结构与暗沉的形成原因及衍生问题

2.1. 皮肤的结构

皮肤由表皮、真皮和皮下组织构成，真皮和皮下组织分布着丰富的血管、淋巴管、神经组织（见图 2-1）。皮肤还含有许多附属器官如汗腺、皮脂腺、指（趾）甲以及血管、淋巴管、神经和肌肉等^{10,11}。

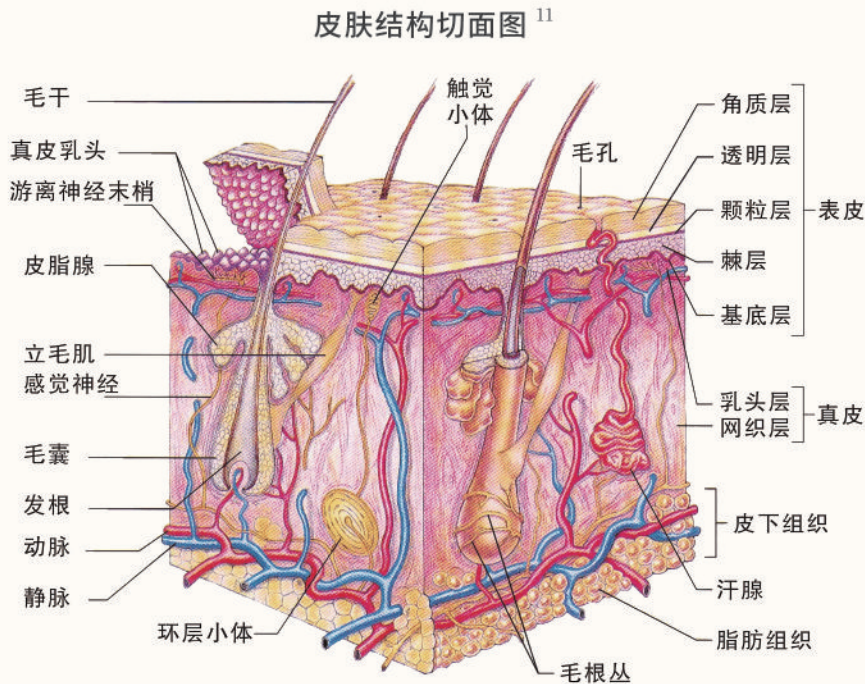


图 2-1

2.2. 皮肤颜色的构成

皮肤色素主要分为黑色素¹²、胡萝卜素¹³以及皮肤血管内血液内氧化与还原相关的血红蛋白（血红素）¹⁴。而黑色素来源于黑色素细胞，是一种氨基酸衍生物，通过酪氨酸或 3,4-二羟苯丙氨酸经过一连串化学反应所形成。皮肤内黑色素的含量多少决定了皮肤的颜色，是人体皮肤不可缺少的一部分。有关于黑色素的详细内容将在章节 2.5 进行论述。



图 2-2

2.3. 影响不同人种固有皮肤色素的因素

不同种族皮肤产生黑色素量不同，欧洲人、中国人和墨西哥人皮肤中黑色素量是印度人和非洲人的一半。但不同人种皮肤的酪氨酸酶（黑色素合成的关键酶）水平是相等的。这可能是因为除了酪氨酸酶，还有其他的酶参与了黑色素的生成¹⁵。已有研究报道非洲人和印度人皮肤中的酪氨酸酶相关蛋白 1（TRP-1）是浅色皮肤（如白人、中国人和墨西哥人）的 2.6 倍¹⁶。黄种人黑色素小体较黑种人小，较白种人略大，呈浅棕色、棕色或棕黑色；这主要是因为黑色素小体中优黑素和褐黑素的数量及比例造成的。

2.4. 影响可变皮肤色素的因素

2.4.1. 外在因素

导致皮肤中黑色素的生成因素有很多，其中最广泛的认知是太阳光，它包括可见光线、红外线、紫外线，其中 UVA（长波紫外线 320nm-400nm），能够到达真皮层，对人体细胞中的脱氧核糖核酸（DNA）具有伤害作用，导致肌肤色沉、干糙松弛。UVB（中波紫外线 280nm-320nm），会侵害表皮层，造成晒红晒伤、脱皮起屑。如果长期照射紫外线，会导致皮肤黑色素生成、皮肤病、皮肤癌等，严重的会导致基因突变。

雾霾主要包含二氧化硫、氮氧化物和可吸入颗粒物。二氧化硫和氮氧化物结合后，就会侵入肌肤的毛孔，发生反应导致黑色素的堆积，色斑沉淀。多补充含维生素 D、 β -葡聚糖的食物可以促进肌肤新陈代谢，预防黑色素沉淀。另外，气候和地理位置也会影响人体皮肤黑色素的含量和分布。

2.4.2. 内在因素

许多常见药物能刺激人体皮肤色素沉着，如某些抗生素（磺胺类药物和四环素），利尿药，非甾体抗炎药物，止痛药，和一些精神药物，口服避孕药，导致相关脸颊、额头和鼻子变色，类似于黄褐斑。

压力、偏食、睡眠不足等不良生活习惯，也会令黑色素增加。睡眠时间不稳定的人，皮肤的代谢率降低，导致黑色素分解速度减缓。经期时产生的黄体素及妊娠过程令内分泌特别容易失调，是黑色素产生的高峰期¹⁷。

雌激素在男性和女性生殖中也有表达组织和许多非生殖组织如肺、膀胱、胸腺、垂体和皮肤。雌激素对不同细胞类型有显著影响重要的皮肤生理，包括角质形成细胞，成纤维细胞和黑色素细胞。

2.5. 黑色素及皮肤暗沉

2.5.1. 表皮黑色素细胞和表皮黑色素单位

表皮黑色素细胞（图 2-3）是表皮的重要组成细胞之一，嵌插在基底层细胞之间，具有形成、分泌黑色素的功能。每一个黑色素细胞都是表皮中的独立细胞，由基底膜支撑¹⁸。黑色素细胞为球状细胞体，上面有不同长度的细胞分支—树突，伸展开。它们穿过与基底层相邻的角质细胞，这一含有一个黑色素细胞和 36 个相连的角质细胞的结构通常被称为“表皮层的黑色素细胞单位”¹⁹。皮肤黑色素的产生过程包括从

黑色素细胞的迁移，黑色素细胞的分裂成熟，黑素小体的形成，黑色素颗粒的转运到黑色素的排泄等一系列复杂的生理生化过程。

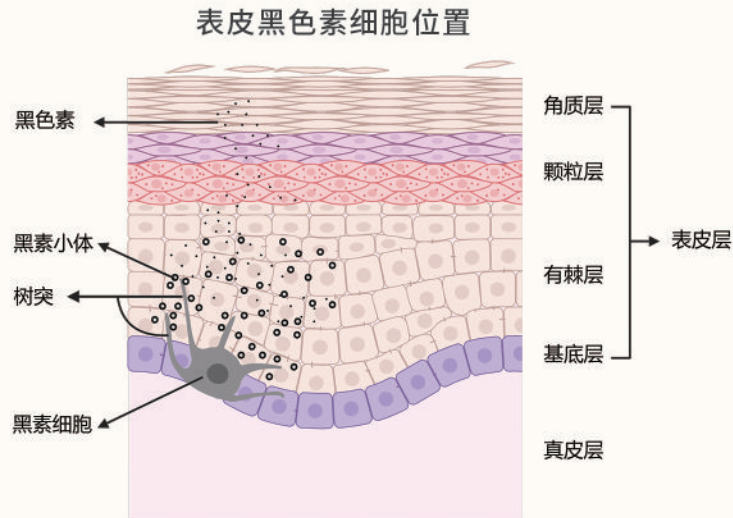


图 2-3

2.5.2. 皮肤暗沉分类

皮肤暗沉 (Skin Dullness) 是指皮肤偏暗、偏黑、没有光泽；皮肤暗哑 (Skin Sallowness) 是指皮肤偏黄、色素沉着、甚至蜡黄、没有润泽²⁰。

2.5.3. 皮肤暗沉成因

皮肤暗沉的原因：（1）紫外线照射；（2）角质层氧化；（3）缺少睡眠；（4）精神紧张；（5）食物摄入如紫云英、香菜、芹菜、芥菜、苋菜、灰菜、香菇等；（6）药物如避孕药、氯奎、氯丙嗪、环磷酰胺、砷、铋、铅等；（7）疾病如阿狄森病、库欣综合征、慢性肝病、慢性肾功能不全等。

暗哑的原因：（1）贫血；（2）压力；（3）睡眠不足；（4）生物钟紊乱；（5）食物²¹如橘柑、南瓜、柿子、柠檬等；（6）药物如 β -胡萝卜素²²、阿的平等；（7）疾病：溶血性黄疸、甲肝、慢性肝病、肝硬化等²⁰。

2.6. 黑色素的分类及形成机理

2.6.1. 黑色素的分类

黑色素通常包括三种类型：DHI 黑色素，DHICA 黑色素和 PHEO 黑色素²³。DHI 黑色素和 DHICA 黑色素合称优黑素，也有人称为真黑素；PHEO 黑色素称脱黑色素，也有人称为褐黑素。DHI 黑色素是三种色素中颜色最深的一种，呈黑色到暗棕色，其相对分子质量最大，且不溶于酸碱。它由酪氨酸酶催化氧化而来，是人们通常所讲的黑色素。DHICA 黑色素的颜色比 DHI 黑色素稍浅，呈棕色，且相对分子质量也比 DHI 黑色素小，微溶于酸碱。PHEO 黑色素颜色最浅，呈黄色到红棕色，其相对分子质量最低，可溶于碱²⁴⁻²⁶。

表 2-1 黑色素及其分类

黑色素	DHI 黑色素（即黑色素）	DHICA 黑色素	PHEO 黑色素
别称	合称优黑素 / 真黑素		脱黑色素 / 褐黑素
色值	颜色最深、呈黑色到暗棕色	中等，呈棕色	最浅，呈黄色到红棕色
化学特性	相对分子质量最大，不溶于酸碱	相对分子质量中等，微溶于酸碱	相对分子质量最低，可溶于碱

2.6.2. 黑色素的形成机理

黑色素形成的主要有三种酶：酪氨酸酶（TYR）、DHICA 氧化酶（TRP-1）、多巴色素互变异构酶（TRP-2）²⁷。而其中，酪氨酸酶又称多酚氧化酶，是一种铜蛋白，其活性中心的双核铜离子在酶催化中起重要作用，是黑色素生成的关键酶。TRP-1 是与酪氨酸酶同源的糖蛋白，具有二羟吲哚羧酸（DHICA）氧化酶活性²⁸⁻³⁰。TRP-2 是一种与酪氨酸酶有关的蛋白质，主要是在黑色素细胞内的多巴色素自发脱羧、重排生成 5, 6- 二羟基吲哚（DHI）同时，使另一部分多巴色素也发生重排，而生成 DHICA。

黑色素生成的初始阶段通过氨基酸中多巴醌的生成和酪氨酸的生成两个步骤开始。首先，L- 酪氨酸、L-DOPA 通过羟基化紧跟着氧化成多巴醌（DQ）。经过多步反应，最后，这些 DHI 和 DHICA 被氧化成真黑色素。TRP-1 被认为是催化 DHICA 氧化成真黑素的原因。另外，半胱氨酸的存在下，DQ 转换成 5-S- 半胱氨酸多巴和少量的 2-S- 半胱氨酸多巴。半胱氨酸多巴之后被氧化生成苯并噻唑中间体，最后生成褐色素（图 2-4）²⁷⁻³⁰。

2.7. 与黑色素形成相关的作用机制

2.7.1. 黑色素在细胞分子水平上的调控

黑色素的产生由许多信号传导系统和转录因子启动和调节，包括酪氨酸激酶受体 KIT、其配体 SCF 以及 MITF³¹。遗传、生化和药理学证据已经证实，MC1R 的信号传导是决定黑色素生成的主要因素，真黑素合成通过 MC1R 激动剂 α -MSH 和 ACTH 刺激³²， α -MSH 或 ACTH 激活 MC1R 会增加 cAMP 合成，间接诱导从褐黑素生产转向真黑素合成³³（图 2-4），SCF-KIT 受体酪氨酸激酶通路与 α -MSH-MC1R 信号通路一起，通过激活 MITF 转录因子（其中 M-MITF 亚型对黑色素细胞谱系具有特异性）参与黑色素细胞色素沉着和发育^{34,35}。

2.7.2. 与黑色素生成相关的信号通路

MITF 是一种碱性螺旋 - 环 - 螺旋亮氨酸拉链转录因子，可以同启动子区域的 M-box 基序（TYR、TRP-1、TRP-2 在启动子区域共享的一个高度保守序列，即

5' -AGTCATGTGCT-3') 结合之后调节 TYR、TRP-1、TRP-2 的表达, 从而调控黑色素的生成^{36,37}。MITF 是多种信号传导路径的最终靶向目标, 是黑色素生成的主要调节因子。黑色素生成涉及五大主要信号通路 (图 2-4)^{38,39}。

- MC1R/ α -MSH 相关受体⁴⁰⁻⁴⁹
- PI3K/Akt 信号通路⁵⁰⁻⁵²
- MAPK 信号通路^{40,48,49}
- Wnt/ β -catenin 信号通路⁵³⁻⁵⁵
- NO 信号通路^{34,56}

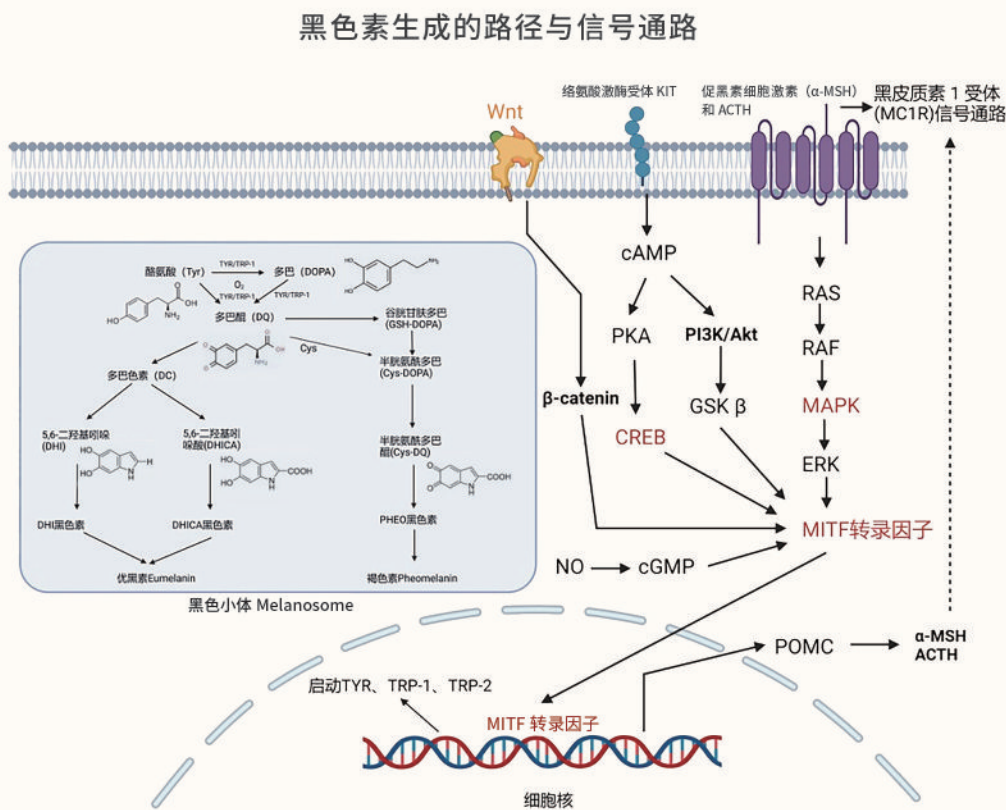


图 2-4

2.8. 黑色素的皮肤运输系统 (黑色素形成后的转移)

黑色素细胞中的黑色素颗粒在其树突状投影的帮助下, 每个表皮黑色素细胞为大约 36 个角质形成细胞提供黑色素⁵⁷。转移后, 黑色素被运送到角质形成细胞核的顶端, 在那里它保护遗传物质免受紫外线损伤^{58,59}。

黑色素体向角质层的转移首先采用依赖于微管的长距离双向运输。黑色素体以驱动蛋白 2 依赖的方式移动到细胞外围, 在那里它们与肌动蛋白细胞骨架相连⁶⁰⁻⁶⁸。在外围, 黑色素体在皮质肌动蛋白网络上表现出短程运动, 依赖于肌球蛋白 Va、嗜黑素和 Rab27a 形成的三方复合物⁶²⁻⁶⁷。 α -黑色素细胞刺激素 (α -MSH) 和内皮素-1 (ET-1) 具有诱导黑色素细胞分泌黑色素体的能力⁶⁹⁻⁷²。在哺乳动物中, 蛋白酶激

活受体-2 (PAR-2) 已被证明可以介导体内和体外角质形成细胞的吞噬作用, 从而刺激黑色素的转移和摄取。因此普遍认为, PAR-2 的激活导致的依赖性吞噬作用是黑色素囊泡转移的主要机制⁷⁹⁻⁷³。

黑色素的转移目前有四种拟议的模型来解释这一过程 (图 2-5)。

黑色素转移的模拟模型⁶⁸

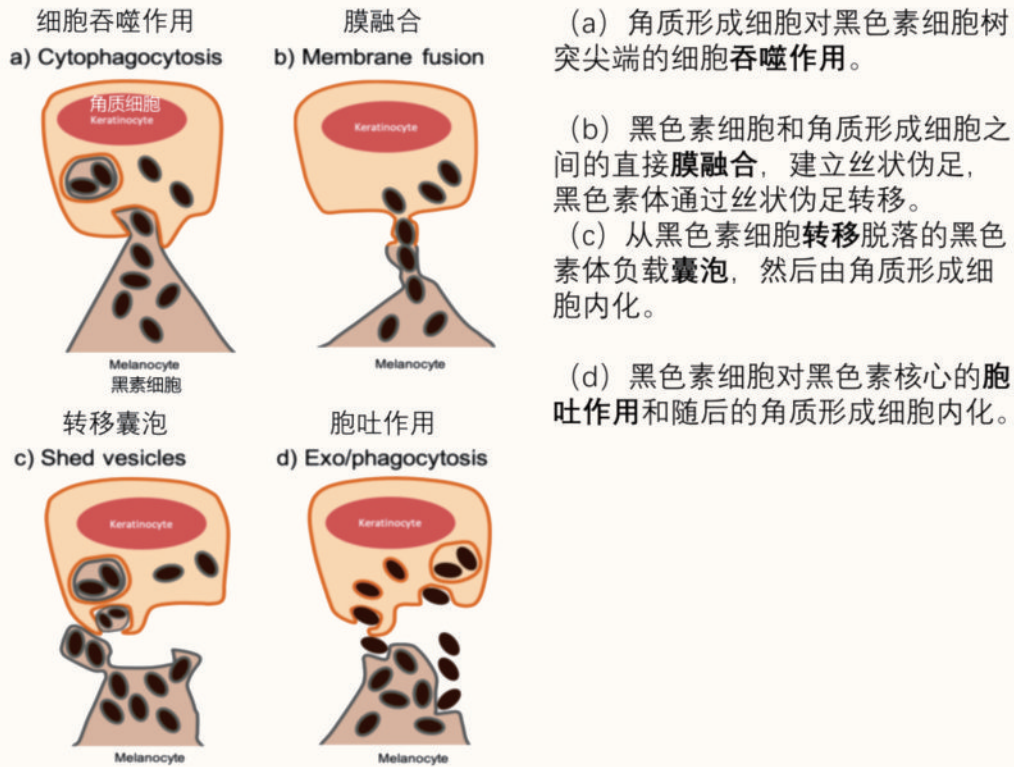


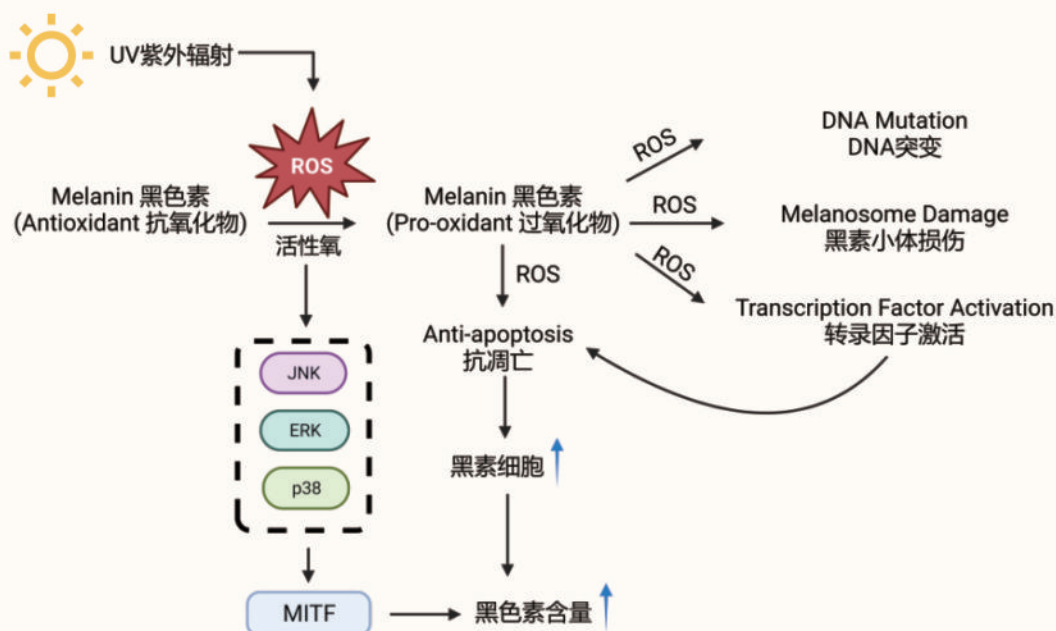
图 2-5

2.9. 氧化应激

活性氧 (ROS) 主要在线粒体和内质网中产生, 但它们也可以在其他细胞内结构中产生, 例如过氧化物酶体和黑色素体。因此氧化应激对黑色素生成过程具有一定的影响^{79,80}。

氧化应激导致黑色素生成具有一定的分子机制, 活性氧的作用 (ROS) 在 ERK 和 JNK 活化途径中起着重要作用, 说明了具有促进皮肤中的光敏和晒黑反应⁷⁶。核黄素 (RF)、血卟啉 (HP)、3-羧乙氧基补骨脂素 (3-CP) 和 8-甲氧基补骨脂素 (8-MOP) 在有氧条件下光激发后产生单线态 O_2 (1O_2)。RF、3-CP 和 8-MOP 也产生超氧阴离子 (O_2^-)。反应性 O_2 发现光敏射频、3-CP 和 8-MOP 产生的酪氨酸和多巴氧化成多巴色素, 随后它们转化为黑色素^{76,77}。

黑色素的合成和活性氧的生成作用分子机制图



图注：紫外线诱导的黑色素合成可以消耗还原性谷胱甘肽，并对黑色素细胞的抗氧化状态产生负面影响。此外，紫外线、细胞金属和细胞代谢破坏了促氧化剂和黑色素对 ROS 生成的抗氧化作用之间的平衡。黑色素的氧化逐渐导致氧化还原活性互变异构体（醌亚胺）的产生，细胞内氧化还原循环增强，导致黑素小体和 DNA 损伤，转录因子激活，导致黑色素细胞的天然抗凋亡表型的激活，导致黑色素细胞增长，黑色素含量上升。

图 2-6

2.10. 糖化反应

与西方白种人相比，亚洲黄种人更加追求白皙、莹润、有光泽的皮肤。亚洲区域化妆品研究人员更加注重对改善肤色的研究，但研究较多集中在黑色素本身对皮肤影响方面，而导致皮肤暗沉、蜡黄、色斑等其他因素与皮肤中脂褐素，褐黑素，AGEs 等的生成息息相关，而这些与皮肤中的糖基化反应离不开联系。

2.10.1. 非酶糖基化产物

糖化也称非酶性糖基化，是指在无酶催化条件下，还原性糖的醛基或酮基与蛋白质等大分子中的游离氨基酸反应生成可逆或不可逆结合物 - 高级糖基化终末产物的过程。AGEs 产生过程（如图 2-7）主要由具有还原性氨基的大分子与葡萄糖等含有醛基物质发生加成反应，形成可逆的 Schiff 碱，随后发生重排，形成 Amadori 产物，Amadori 产物经过一系列的脱水、重排，形成具有高度活性的羰基化合物，其与蛋白质的还原性氨基发生反应，生成 AGEs。

AGEs 生成途径⁷⁸

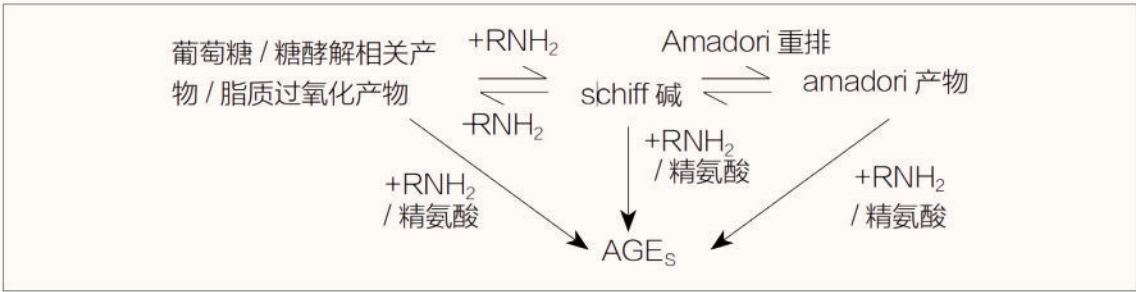
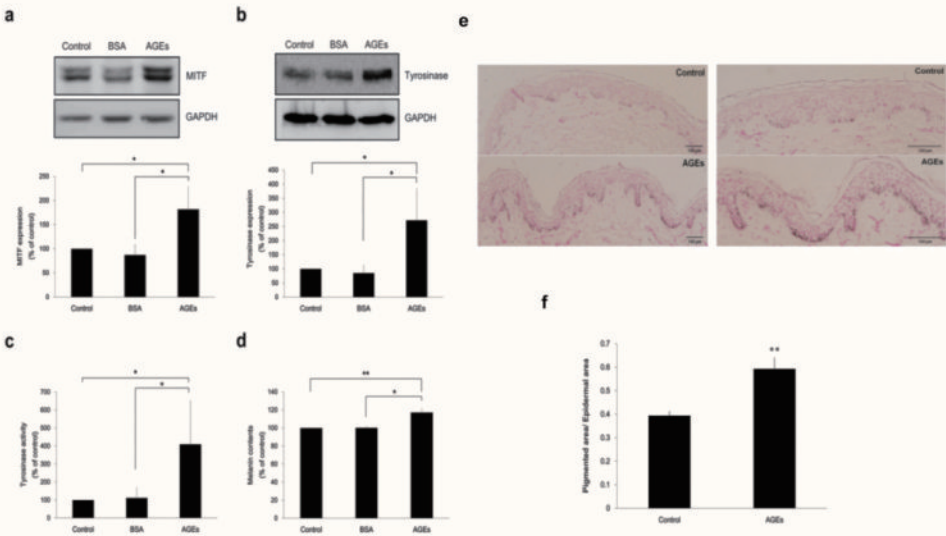


图 2-7

2.10.2.AGEs 与黑色素生成相关的分子机制

紫外线照射可诱导氧化应激，促进促炎细胞因子，并在皮肤中产生有害的 AGEs⁷⁹⁻⁸¹。研究表明⁸²，糖化反应的产物 AGEs 及其对应受体 RAGE 对皮肤黑色素的生成具有一定影响，在相关的细胞实验中，在 UVB 的诱导下角质形成细胞观察到 AGEs 的分泌和产生增加，进一步测试结果显示，AGEs 提高了酪氨酸酶活性、黑色素生成相关分子（包括 MITF 和酪氨酸酶）的表达以及黑色素的产生（见图 2-8）。此外，根据色素表皮区域与总表皮区域的比率（测试样品与对照），培养的人体皮肤切片通过 Fontana-Masson 染色在 AGEs 暴露后显示出成更高比例的黑色素色素沉着⁸²。

AGEs 诱导黑色素并增加黑色素生成相关分子在黑色素细胞中的表达，
及促进器官培养的人体皮肤的表皮色素沉着⁸²



图注：将黑色素 a 细胞的培养基改为无血清培养基，并处理 AGEs（200μg/ ml）。（a）在接触 AGEs4 小时后测定 MITF 水平。（b）酪氨酸酶表达和（c）其活性分别在第 3 天通过蛋白质印迹分析和酶谱确认。（d）测量暴露于 AGEs4 天的黑色素含量。（e）人体皮肤横切面染色（f）表皮色素沉着区域对比。*p < 0.05;**p < 0.01。所有数据表示为三个独立实验的平均 ±SD。

图 2-8

2.11. 血红蛋白导致颜色异常

2.11.1. 皮肤结构与皮肤血红蛋白

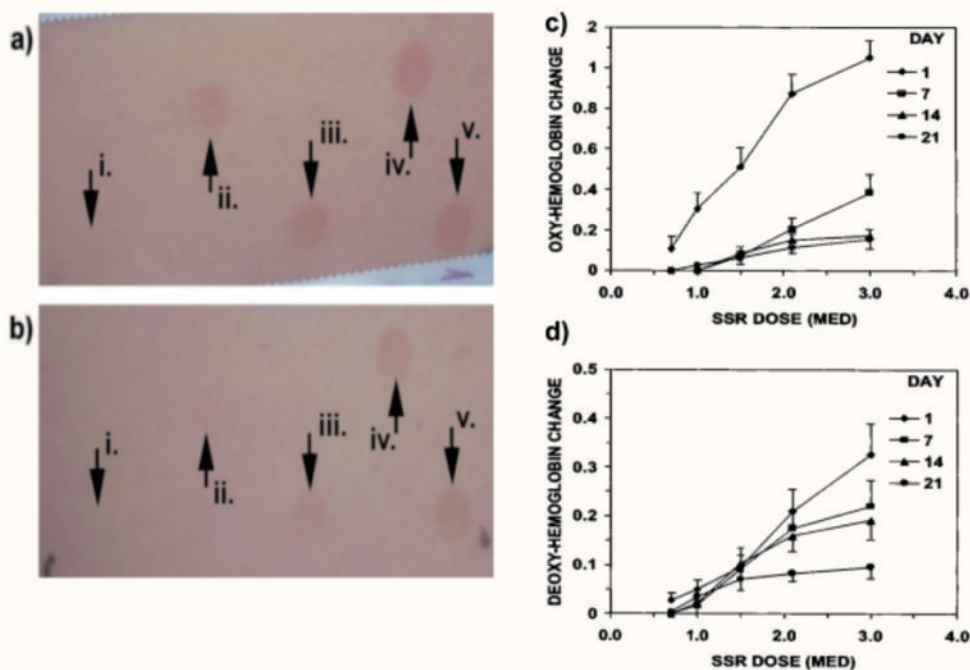
表皮本质上是一种由成纤维细胞构成的稀少的非细胞组织⁸³。它血红蛋白在表皮血供中发现，并负责皮肤的红色外观，如在红斑的情况。血红蛋白分子有四个血红素基团，可以结合并将氧分子输送到组织中。当这些结合部位没有被占据时，这种分子被称为去氧血红蛋白，当它们被氧分子占据时，它被称为氧化血红蛋白^{83,84}。

由局部血红蛋白积累减少引起的紫绀是色素沉着症的一种。因此，红色和棕色的肤色也可能源于各种类型的血管病变后，血液中血红蛋白的减少导致真皮中含铁血黄素的沉积，进而导致皮肤颜色异常⁸⁵。

2.11.2. 血红蛋白对皮肤色斑影响

有研究显示⁸³，紫外线诱导的红斑通常在辐照后的第1天进行评价（图 2-9 a），而色素沉着则在第7天进行评价（图 2-9 b），这与黑色素增加有关。并且在第7天，两种血球蛋白的水平都很显著，表明血管对观察反应有很大的贡献（图 2-9 c；d）⁸³。

UVB 诱导下的红色斑和氧化 - 血红蛋白和去氧 - 血红蛋白水平变化⁸³



图注：在太阳模拟暴露后的第一天，红斑伴随着氧化和去氧血红蛋白的增加，而第7天和14天观察到的色素则是黑色素和去氧血红蛋白吸收的结合。如图所示，浓度从基线和不同时间点的变化：(a, b) UVB 诱导下的红色斑 (c) 氧血红蛋白，(d) 缺氧血红蛋白。这些数据是20人在0日接受0.7、1.0、1.5、2.1和3.0秒的辐射安全系数剂量的平均计算值。所有显示的值都被引用到基线（0天）。

图 2-9

2.12. 角质层状态改变

角质层的状态也会影响肤色。既往研究表明，UVB 会对皮肤造成病理性损伤，如晒伤、光老化和皮肤癌等，这些研究还表明，UVB 会进一步影响表皮形态，破坏皮肤屏障，增加经表皮水分流失，减少角质层水合作用，进一步导致了皮肤癌⁸⁶。UVB 引起的氧化应激^{87,88}，会导致皮肤黑色素的生成，虽然一定量的黑色素沉着可以保护皮肤免于 UVB 导致的光损伤及炎症，但色素沉着过量则会带来另外的皮肤问题，如黄褐斑⁸⁹等。UVB 导致的皮肤屏障受损会刺激相关细胞因子，进一步促进黑色素的生成^{90,91}。

总的来说，只有通过了解肌肤结构和暗沉形成的机制，我们才能制定有效的美白护肤策略并恢复肌肤的原生白。肌肤暗沉受到多种因素的影响，除了遗传基因以外，还与日晒、荷尔蒙、年龄和炎症等因素的有关。其中，黑色素在肌肤暗沉中起重要作用，其形成机理涉及酪氨酸酶的作用和反应过程。此外，氧化应激和糖化反应也与肌肤暗沉关系密切。因此，只有了解肌肤结构和暗沉形成的机制，我们才能在保证健康的前提下，制定有效的美白护肤策略，实现恢复肌肤原本的白皙目标。

科学美白的基础技术地图

Advancements in Scientific Techniques
for Skin Whitening:
A Comprehensive Technological Roadmap

3. 科学美白的基础技术地图

3.1. 皮肤黑色素内在干预策略与物质基础

通过前期的研究,本报告总结了皮肤色素的干预策略,并以“Melanin/skin/whitening”为关键词,在PubMed/Sciencedirect上搜索,通过对相关的文献下载并阅读,针对皮肤美白这一块的外在干预策略与物质基础进行总结,其中主要从黑色素的产生、黑色素转运、黑色素代谢、外界因素及内在生理因素几个方面进行归纳和总结,研究不同物质基础对黑色素产生的“三酶一素”及相关通路信号因子、转运途径、代谢方式、外界因素及内在生理因素的作用机制,以期开发安全有效的皮肤美白化妆品提供理论与物质基础。

3.1.1. 酪氨酸酶、TRP-1、TRP-2 抑制剂

酪氨酸酶活性位点是双核 Cu^{2+} ,酪氨酸酶是在黑色素形成过程中的主要限速酶。通过抑制酪氨酸酶的活性,可以有效抑制黑色素的生成。通过对文献专利的调研及目前的化妆品市场的分析,美白产品的主要功效成分绝大多数是酪氨酸酶抑制剂。其中,天竺葵的提取物鞣花酸、海藻提取物、芦荟苦素、银杏黄酮、山奈酚、曲酸及其衍生物等是通过与酪氨酸酶活性位点双核 Cu^{2+} 起作用,破坏酪氨酸酶活性位点,抑制酪氨酸酶的活性,进而抑制黑色素生成⁹²。而 α/β -熊果苷、脱氧熊果、壬二酸及其衍生物主要是通过取代酪氨酸酶的作用底物,竞争性地抑制酪氨酸酶的活性,减少黑色素的形成^{93,94}。

此外多巴色素互变异构酶 (TRP-2)、DHICA 氧化酶 (TRP-1) 在黑色素生成过程中也起着非常重要的作用,多数的皮肤美白剂都是协同抑制酪氨酸酶、TRP-1、TRP-2 的⁹⁵。其中,人参提取物、金银花活性物当药苷、芡实提取物、金合欢素、白藜芦醇、氧化白藜芦醇、红景天醇提取物、石榴多酚、木犀草素-7-O-葡萄糖甙等,均是通过协同抑制酪氨酸酶、TRP-1、TRP-2 来抑制黑色素的生成,而非单一抑制酪氨酸酶的活性⁹⁶。

酪氨酸酶、TRP-1、TRP-2 的抑制剂主要来源可分为三类,一为化学合成,如间二苯酚(氢醌)、4-n-丁基间苯二酚,近来报道喹啉类化合物、苯并吡喃酮及香豆素类化合物对酪氨酸酶都有较好的抑制活性;苯并咪唑-2-巯基、苯基硫脲、苯基咪唑-2-嘧啶酪氨酸酶抑制剂,对酪氨酸酶有非常好抑制活性且很低的细胞毒性,其 $\text{IC}_{50}=0.07\mu\text{M}$ ⁹⁷。二为天然植物来源,在天然产物中,越来越多研究发现植物黄酮、多酚、多糖等活性物质具有良好的抑制酪氨酸酶的性能,从而抑制黑色素的生成,有可能作为皮肤美白剂使用。此外,大量文献报道了白藜、乌药、葡萄、鼠尾草、黄芩、燕麦、地榆、蓝莓、华桑、番石榴、玫瑰花、丹参、红花、裙带菜、过江藤和积雪草等系列植物提取物能不同程度地促进细胞增殖,对细胞内酪氨酸酶活性有明显抑制作用,同时能显著减少细胞内黑色素生成,已有部分植提物用于宣称美白化妆品中⁹⁸。第三类是生物来源的抑制剂,如曲酸及其衍生物、氨基酸和生物多肽等。

3.1.1.1. 合成与半合成类酪氨酸酶抑制剂

a. 吡啶、哌啶、吡啶酮和羟基吡啶酮衍生物

一些羟基吡啶酮衍生物^{99,100}，比如 3- 羟基吡啶 -4- 酮衍生物¹⁰¹，羟基吡啶酮 -L- 苯丙氨酸¹⁰² 和吡啶酮¹⁰³ 已被表征为抗酪氨酸酶活性抑制剂（图 3-1）。在这些抑制剂中，一种来自羟基吡啶酮 -1- 苯丙氨酸偶联物的混合型抑制剂名为（S）-（5-（苄氧基）-1- 辛基 -4- 氧代 -1, 4- 二氢吡啶 -2- 基）2- 氨基 -3- 苯基丙酸甲酯）对酪氨酸酶具有抑制作用，单酚酶和双酚酶 IC₅₀ 分别为 12.6 和 4.0 μM。

酪氨酸酶抑制剂哌啶衍生物¹⁰⁰

Compound	R	IC ₅₀ (μM)	
		L-Tyrosine	L-DOPA
1		113.34 ± 16.37	159.24 ± 18.65
2		28.55 ± 0.75	110.95 ± 18.55
3		28.85 ± 0.95	27.90 ± 0.99
4		5.87 ± 1.59	39.58 ± 9.61
5		13.98 ± 0.81	83 ± 6.54

Compound	IC ₅₀ (μM)	
	L-Tyrosine	L-DOPA
14	43.70 ± 2.61	286.83 ± 10.52
15	32.17 ± 4.19	116.0 ± 17.69

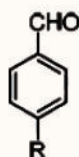
Compound	R'	R''	IC ₅₀ (μM)		Mechanism
			L-Tyrosine	L-DOPA	
6	H	H	175.00 ± 2.71	252.00 ± 3.60	----
7	5-OCH ₃	H	25.78 ± 1.80	197.45 ± 10.62	----
8	6-OCH ₃	H	67.25 ± 5.92	168.55 ± 14.01	----
9	5,6-(OCH ₃) ₂	H	57.24 ± 1.93	133.00 ± 2.32	----
10	H	F	9.45 ± 0.36	8.82 ± 0.38	non-competitive
11	5-OCH ₃	F	7.86 ± 3.02	14.15 ± 1.60	non-competitive
12	6-OCH ₃	F	9.40 ± 0.63	18.03 ± 0.91	noncompetitive
13	5,6-(OCH ₃) ₂	F	5.11 ± 0.36	7.56 ± 1.90	mixed-type

图 3-1

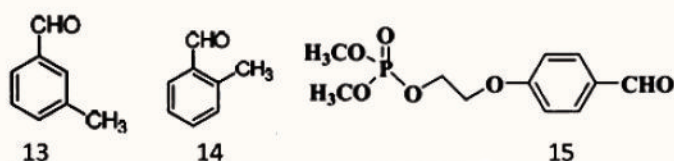
b. 苯甲醛衍生物

安息香醛及其衍生物^{104,105}、羟基或甲氧基取代的苯甲醛肟和苯甲醛 -O- 烷基肟¹⁰⁶、胡椒醛或 4-（亚甲二氧基）苯甲醛介离子衍生物¹⁰⁷、4- 羟基苯甲醛衍生物¹⁰⁸ 和茴香醛¹⁰⁹ 已研究出对酪氨酸酶具有明确抑制作用，汇总结果（如图 3-2）。

酪氨酸酶抑制剂苯甲醛衍生物¹⁰⁰



Compound	R	IC ₅₀ (μM)	Mechanism
		L-DOPA	
1	H	31.0	Partial Noncompetitive
2	CH ₃	70.5	Partial Noncompetitive
3	CH(CH ₃) ₂	376.7	Partial Noncompetitive
4	OCH ₃	1200.9	Partial Noncompetitive
5	O(CH ₂) ₂ CH ₃	----	----
6	O(CH ₂) ₃ CH ₃	----	----
7	CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃	318.0	Full Mixed
8	CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃	112.0	Full Mixed
9	C(CH ₃) ₃	455.7	Full Mixed
10	CH ₂ CH ₃	133.4	Partial Noncompetitive
11	C ₆ H ₅	----	----
12	OCH ₂ CH ₃	3604.2	Full Noncompetitive



Compound	IC ₅₀ (μM)	Mechanism
	L-DOPA	
13	287.8	Partial Noncompetitive
14	940.5	Partial Mixed
15	59	Noncompetitive

图 3-2

c. 醌衍生物

醌是一类小分子，主要来源于苯或萘等芳香族化合物。在这些化合物中，芦荟素作为一种来自芦荟的蒽醌-C-糖苷¹¹⁰，和来自虎杖的蒽醌¹¹¹以及丹参酮 IIA (IC₅₀=1214 μM) 已被验证为酪氨酸酶抑制剂¹¹²。

3.1.1.2. 天然类酪氨酸酶抑制剂

自然生物在千百年进化过程中，衍生出对有害紫外线辐射的保护方法，因此自然界是酪氨酸酶抑制剂的最佳来源。许多研究人员通过鉴定植物种属、研究真菌代谢物和验证海藻对酪氨酸酶的抑制作用，并建立它们的构效关系（SAR）来寻找酪氨酸酶抑制剂。与化学合成来源酪氨酸酶抑制剂相比，天然来源的酪氨酸酶抑制剂具有植物提取、纯天然、低毒性和小刺激性等优点⁹⁵。

a. 对苯二酚及其衍生物

对苯二酚及其一些已知的衍生物，包括熊果苷（图 3-3），被描述为酪氨酸酶抑制剂和底物^{113,114}，其中熊果苷及其第二代衍生物，因为其有效抑制剂量下的毒性较小¹¹⁵已被提议作为有希望来改善色素过度沉着或减轻皮肤病变的药物。熊果苷又分为 α -和 β -熊果苷两种异构体，其中 β -熊果苷主要存在于植物中，如小麦、梨和浆果。 α -熊果苷是天然熊果苷（ β -熊果苷）的异构体，是非天然的，可以由微生物或微生物酶生物合成。

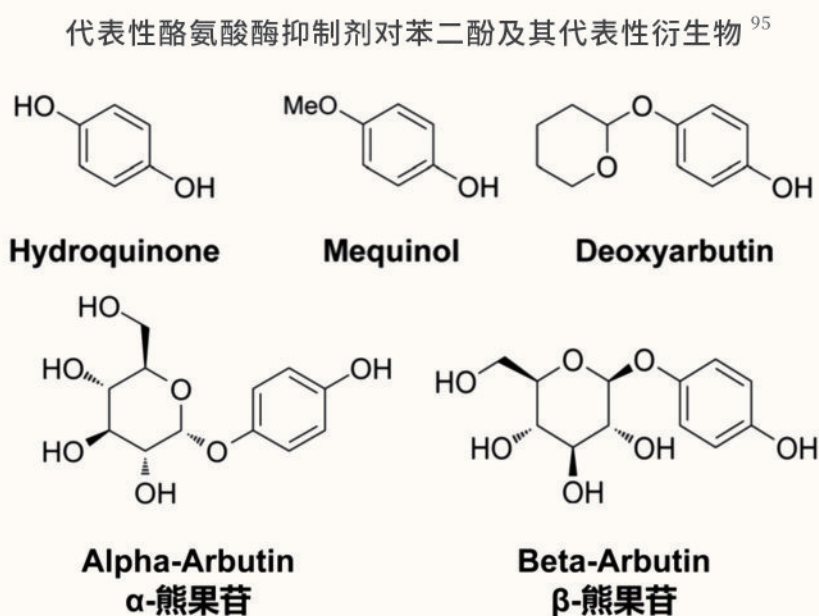


图 3-3

b. 黄酮类化合物

植物多酚作为次生代谢产物由高等植物产生。类黄酮是探索最多的多酚衍生物之一，由酚类和吡喃环组成，其分布在植物的叶子、种子、树皮和花朵中⁹⁵，通常分为六大类：黄烷醇、黄酮、黄酮醇、黄烷酮、异黄酮和花青素（图 3-4）。迄今为止，已鉴定出 4000 多种具有抗紫外线辐射的保护作用¹¹⁶的类黄酮。此外，类黄酮在最新天然酪氨酸酶抑制剂研究进展中占比最大。如山奈酚¹¹⁷、槲皮素¹¹⁸显示对酪氨酸酶的抑制活性，其他如儿茶素和鼠李素表现为底物并通过作为辅助因子（儿茶素）抑制酪氨酸酶活性¹¹⁹或充当自由基清除剂（鼠李素）¹²⁰而发挥着功效作用。

代表性酪氨酸酶抑制剂类黄酮⁹⁵

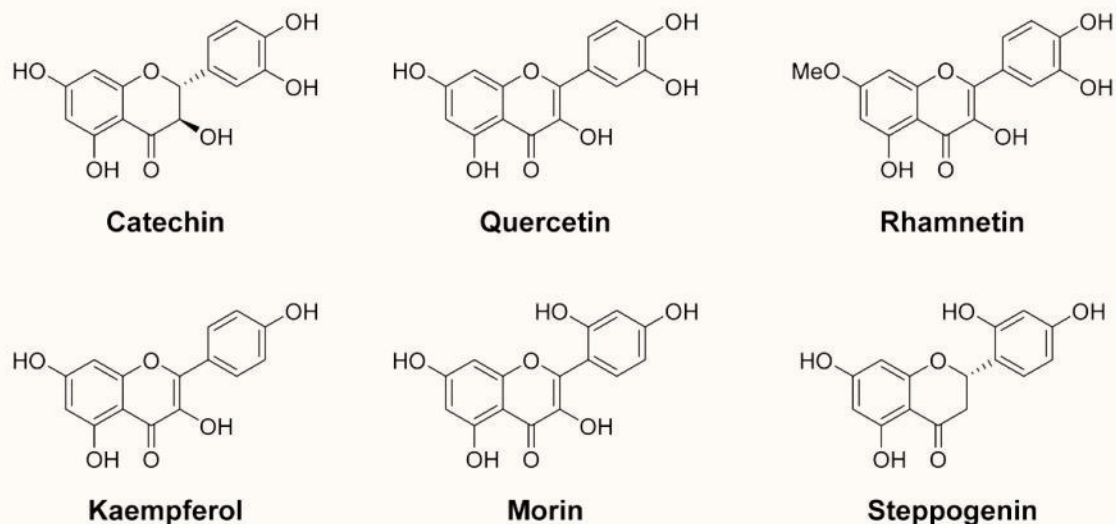


图 3-4

C. 芴苳及其衍生物

二芳基乙烯（二芳基乙烯）通过混合莽草酸盐 - 乙酸盐途径进行生物遗传生产¹²¹。许多天然存在的多氧二苯乙烯，如白藜芦醇¹²²、氧化白藜芦醇¹²³、叶绿素¹²⁴和安达拉辛 A¹²⁵等，均有报道具有酪氨酸酶抑制活性。

3.1.1.3. 植物源酪氨酸酶抑制剂

迄今为止，许多学者已经研究了植物提取物和植物化学物质在体外和体内的黑色素抑制作用，且系统地比较了不同研究的结果并总结不同植物和植物提取物的抑制作用机制，近年来，植物提取物应用于皮肤黑色素的调控已经成为各大品牌研发护肤品产品的热点。

3.1.2. 抑制黑色素生成信号通路

3.1.2.1. 通过 MC1R/ α -MSH 相关受体抑制黑色素的产生

3-O-乙基抗坏血酸（EAA）是抗坏血酸的醚衍生物，已知可抑制酪氨酸酶活性，广泛用于护肤配方。有研究表明，EAA 通过抑制 α -MSH 刺激的 B1F1 细胞中 cAMP-CREB 介导的 MITF 表达，下调 MC2R，TRP-16 / -10，酪氨酸酶表达和黑色素合成。斑马鱼模型的体内研究进一步证实，EAA 抑制酪氨酸酶表达 / 活性和内源性色素沉着¹²⁶。

3.1.2.2. 通过 PI3K/Akt 信号通路抑制黑色素的产生

橙皮苷是一种天然存在的类黄酮，可抑制正常人黑色素细胞和 B16 黑色素瘤细胞中的黑色素生成，其分子机制为强烈抑制细胞内酪氨酸酶活性，并通过 Erk1 / 2

和 Akt 介导的信号通路减少黑色素合成¹²⁷。此外多个研究表明, 戈米辛 N (Gomisin N)、没食子酸甲酯、丙酮酸、白桦酸等均可通过调节 PI3K / Akt 和 MAPK / ERK 途径来抑制黑色素的生成^{51,127-129}。

3.1.2.3. 通过 MAPK 信号通路抑制黑色素的产生

现有研究发现了许多能调控通路进而抑制黑色素生成的活性物, 如辛夷脂素, 有研究证明, 法格辛有效抑制小鼠 B16F10 黑色素瘤细胞、正常黑色素细胞系和斑马鱼中等剂量的黑色素产生, 辛夷脂素还有效抑制了 PKA/CREB 和 p38/ MAPK 的活化及其相互作用, 进而抑制了 MITF 和黑色素生成酶的表达¹³⁰。此外盐酸育亨宾¹³¹、甲基-2-乙酰氨基-3-(4-羟基-3, 5-二甲氧基苯甲酰硫基)丙酸酯 (MAHDP)¹³²、生育三烯酚¹³³、二氢杨梅素¹³⁴、绞股蓝皂苷等能有效抑制黑色素生成相关蛋白的表达, 包括 MC1R、MITF、ERK、MAPK、TYRP-1 和 TYRP-2¹³³。

3.1.2.4. 通过 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制黑色素的产生

烟酰胺单核苷酸 (NMN) 是一种具有代表性的抗衰老药物, 在小鼠中长期给药后, 可引起能量和脂质代谢的增加, 改善眼部功能, 免疫反应并增加胰岛素敏感性。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD) 是细胞内的一种 NMN 产物, 也降低了老年黑色素细胞中的 cAMP / Wnt 信号传导, 进而抑制黑色素生成¹³⁵。

此外, 茶碱通过上调丝裂原活化的蛋白激酶 16 (MEK 1/2) 和 Wnt/ β -catenin 连环蛋白信号通路, 促进了 B16F10 细胞的黑色素生成¹³⁶; 研究报道, 没食子酸、小豆蔻素 (Calchone) 等能通过抑制 Wnt/ β -catenin 连环蛋白信号通路参与了黑色素生成信号级联反应^{137,138}。

3.1.2.5. 通过 NO 信号通路抑制黑色素的产生

一氧化氮 (NO) 是角质形成细胞响应 UVB 照射产生的旁分泌因子之一。一些研究表明, NO 在诱导黑色素生成中起着至关重要的作用。NO 直接与含血红素的蛋白质相互作用并激活, 如鸟苷酸环化酶 (GC), 其诱导环鸟苷单磷酸 (cGMP) 的产生, 从而诱导 MITF 表达和黑色素生成¹³⁹。

据报道¹³⁹, 化合物 MHY498 可抑制 B16 黑色素瘤细胞中 NO 诱导的黑色素生成; MHY966 可抑制 B16 黑色素瘤细胞中 SNP 诱导的黑色素形成, 并随后抑制了 NO 生成。

3.1.3. 内皮素、促黑细胞激素拮抗剂 (ET、 α -MSH 抑制剂)

20 世纪 90 年代初, 日本 Imokawa⁹⁰ 等人发现, 在紫外线照射下, 角质细胞释放出一种细胞分裂素, 当其被黑色素细胞受体接受后, 会刺激黑色素细胞增殖并激发酪氨酸酶活性, 从而加大黑色素的合成量, 这种细胞分裂素即为内皮素。 α -MSH 作用主要为激活酪氨酸酶, 并促进酪氨酸酶合成, 从而促进黑色素合成, 因此, 干预内皮素和促黑细胞激素来抑制酪氨酸酶或黑色素生成也是一个重要的策略。

3.1.4. 抑制黑色素转运通路（抑制黑素小体的增殖和转移）

黑色素在黑色素细胞生成后，需要通过转运到角质层细胞中积聚，才能形成皮肤色素。这个过程需要分布于细胞树突微管上的微管发动蛋白推进。因此根据黑色素转移通路，可从抑制黑色素细胞突起形成、阻碍角质细胞对黑色素的摄取、抑制角质细胞吞噬活性。烟酰胺、酵母提取物抑制黑素小体的转移、运输，阻止黑色素沉积以至形成色斑、色块。

3.1.5. 加速黑色素分解代谢

在黑色素细胞中合成的黑色素经由树状突起分泌进入角质形成细胞，随角质形成细胞的脱落而排出体外。促进黑色素排泄即加速角质细胞中黑色素向角质层转移或软化角质层和加速角质层脱落。果酸等有机酸能加速基底层细胞不断分裂，逐渐向上推移，软化角质层，脱去死皮，使皮肤细腻、有光泽，最后角化脱落。

大多数美容产品中都声称含有果酸，它的使用往往与其他美白剂复配。天然果酸中有乳酸、苹果酸、水杨酸及其衍生物，研究表明 L- 乳酸的酪氨酸酶抑制率优于 VC 磷酸酯镁。 α 型果酸都具有较强的皮肤刺激性，而 β 型果酸则刺激性小，因此低刺激 β 型果酸是主要开发的方向。经过收集后相关活性物和作用机制见下表 3-1。

表 3-1 酸类物质对美白的作用机理

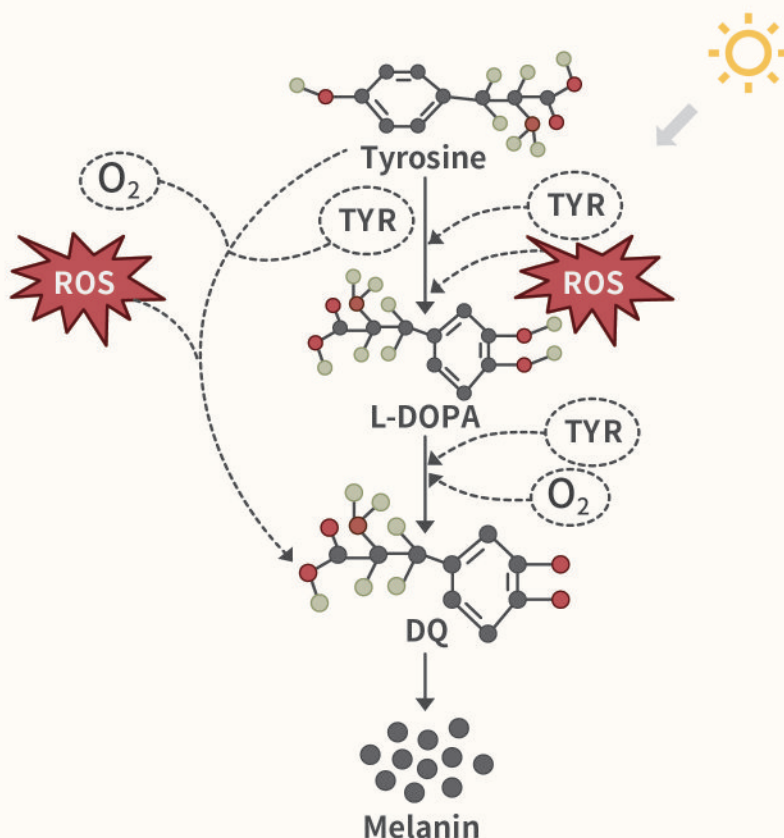
物质来源	活性化合物类型	作用机制
柳树皮	水杨酸	软化角质层，脱去死皮，使皮肤细腻、有光泽，最后角化脱落，加速黑色素的排出
合成	水杨酸衍生物	

3.1.6. 抑制氧化还原反应策略

黑色素生成过程包含了很多的氧化还原反应，因此降低黑色素细胞中 ROS 水平可能阻止黑色素细胞合成的活化还原黑色素过程的中间体，或与之结合阻断二羟基吲哚（DHI）聚合成黑色素（图 3-5）。关于这一类的氧化还原抑制剂主要包括维生素 C、维生素 C 磷酸酯镁、维生素 C 棕榈酸酯及系列维生素 C 的衍生物。相关研究表明¹⁴⁰，VC 乙基醚导致酪氨酸酶活性和黑色素含量以及细胞内活性氧（ROS）水平显著降低，表明 VC 乙基醚具有抗黑色素生成和抗氧化活性；光甘草定是光果甘草根的提取物，研究显示其在体外的抗炎作用是通过抑制超氧阴离子产生和环加氧酶活性产生的，此外，光甘草定是一种具有多种功能的独特化合物；不仅抑制黑色素生成，而且抑制皮肤炎症¹³⁶。研究表明，雪绒花（高山火绒草 *Leontopodium alpinum*）提取物中存在两种抗氧化剂，分别是 Leontopodic acid A（火绒草酸 A）和 3,5-dicaffeoylquinic acid（3,5-二咖啡酰基奎宁酸）¹⁴¹。这两种化合物可能是导致雪绒花提取物具有抗氧化活性的关键成分，它们通过不同的机制参与清除体内自由基，从而发挥抗氧化作用。此外，进一步的研究发现，雪绒花甲醇提取物表

现出较强的自由基清除活性 (122.19 ± 7.28 mg AAE/g dw), 进一步支持了雪绒花提取物的抗氧化活性^{142,143}。研究显示, 文献报道葡萄籽提取物、番石榴提物、生育酚乙酸酯通过降低黑色素细胞中 ROS 水平, 减少黑色素合成的中间体。目前各大化妆品品牌均采用抗氧还原剂作为配方组合用于美白功效产品, 以期提高美白效果。

抗氧化抑制黑色素生成途径⁹⁵



图注: 光可以催化 Ti-O_2 产生 ROS, 进而产生一系列强氧化活性物质, 将 L- 酪氨酸 (Tyrosine) 氧化为 L- 多巴 (L-DOPA), 从而加快黑色素的形成过程。

图 3-5

3.2. 皮肤黑色素生理性干预策略与物质基础

除受遗传因素影响外, 黑色素的合成及分解主要受体内激素、氨基酸、维生素、微量元素及环境等其他因素的调控。体内激素如促黑色素细胞激素、雌激素等能促进黑色素合成。此方向的抑制剂有如: 雌激素, 可刺激黑色素细胞分泌黑色素体; 孕激素则促使其转运扩散, 两者共同作用使皮肤颜色逐渐加深; 肾上腺皮质激素, 可抑制垂体分泌促黑色素细胞激素, 从而减缓黑色素的形成。VA、VB、VC、VE、泛酸、叶酸等也都可参与黑色素的形成; 微量元素在黑色素代谢中主要起促酶作用, 其中 Cu^{2+} 和 Zn^{2+} 尤为重要。因此, 植物提取物类化妆品汇集天然性、缓和性、安全性、功能性和疗效性的特性, 因此现在采用的美白原料来源更多倾向于天然植物。

3.3. 抗糖化

目前的许多研究试图从膳食植物、水果和草药中寻找有效的植物化学成分来抑制 AGEs 的形成¹⁴⁴。到目前为止，已经对一些植物提取物及其酚类成分的抗 AGEs 形成活性和抗氧化活性¹⁴⁵进行了评价。因此，对 AGEs 形成具有较强抑制作用的天然产物具有很大的进一步抑制潜力，经过收集，得到下表中的天然活性物（表 3-2）。

表 3-2 具有抗糖化作用的天然产物

物质来源	活性化合物类型	作用机制
青葱（皮）	50% 乙醇提取	在体外 BSA/ 果糖试验中抑制 AGEs 的形成。具有较强的抗氧化能力和自由基清除能力。
山茶树叶	水	通过捕获 α - 二碳基化合物来抑制 BSA/MGO 和 BSA/ 核糖模型中的 AGEs 的形成。降低餐后高血糖。
雪绒花提取物	水	在体外 NHEK 试验中，0.005% ALPAFLOR EDELWEISS CB 干提取物在糖基化诱导后显著增加丝聚蛋白至 39%。在体外 NHDF 试验中，0.004% ALPAFLOR EDELWEISS CB 干提取物，可以逆转 47% 的乙二醛（200 μ M）诱导带来的糖基化反应。人体实验结果显示，使用 ALPAFLOREDELWEISS CB 4 周后所有面部区域的 AGEs 显著降低。

3.4. 血管

血管内皮生长因子（Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF）等促血管生成因子的增加导致真皮血管的增殖。VEGF 可能通过位于黑色素细胞上的 VEGF 受体促进黑色素的合成。UVR 诱导真皮血管释放纤溶酶原也可能促进黑色素生成。传明酸（TXA）抑制纤溶酶 / 纤溶酶原通路，干扰黑色素细胞与角质形成细胞的相互作用，从而抑制黑色素的合成。TXA 还影响其他一些与黄褐斑相关的皮肤变化，如红斑，并且减少表皮和皮肤色素沉着¹⁴⁶。

3.5. 角质层

在 UVB 的照射下，皮肤角质层不仅会聚集大量的黑色素导致色斑和色素沉着黄褐斑等，还会损伤皮肤角质层，导致皮肤屏障受损¹⁴⁷。UVR 引起的，以及一些脂质代谢基因的下调（如过氧化物酶体增殖物激活受体 α ）会导致游离脂肪酸的生成受损，从而导致表皮屏障的破坏。目前，含有大豆胰蛋白酶抑制剂（STI）和 Bowman-Birk 胰蛋白酶抑制剂（BBI）可以通过修复皮肤屏障来减少 UVB 引起的色素沉着¹⁴⁷。同时，增强皮肤屏障功能的药剂还可分为：

- （1）润肤剂，可软化和抚平皮肤，例如鳄梨油^{147,148}。
- （2）闭塞剂，提供位于皮肤表面的屏障并防止经表皮水分流失，如蜂蜡和荷荷巴油¹⁴⁹。
- （3）保湿剂，如甘油，将水从真皮（皮肤深层）吸到表皮（外层），表皮也可能干燥，发痒，甚至可能看起来暗淡¹⁵⁰。

现有的科学美白对策，从不同的美白靶点出发，均有相关的功效成分及技术路线成果。如酪氨酸酶抑制剂和多种黑色素信号通路的抑制剂，正是目前行业的研究热点。抑制黑色素的转移和代谢、抗光损伤、抗氧化、抗糖化、调节血管因子和角质层等不同方面均可成为科学美白的基础。这些成果都为未来的原料开发及产品革新提供了重要的技术支持和指导，促进产品以安全科学的方式实现原生白的目标。下文将重点介绍，在此思路指导下的最新基础研究成果。

原生白护肤 最新基础研究成果

Latest Breakthroughs in
Natural Fair Tone Skincare

4. 原生白护肤最新基础研究成果

前文提及的酪氨酸酶抑制剂：熊果苷是对苯二酚的一类葡萄糖苷，由于其对人体酪氨酸酶活性的强烈抑制作用，受到高度关注和接受度，已经被广泛应用于美白护肤品中。熊果苷分为 α -熊果苷和 β -熊果苷，之前的研究主要集中在 β -熊果苷上的原因在于熊果苷作为天然产物，直接存在于许多植物中，并呈现出 β -异头形式的糖苷键。因此，通常所指的熊果苷是指 β -熊果苷，而非 α -熊果苷。然而，根据已有的研究发现， α -熊果苷作为天然熊果苷的异构体，其美白效果超过熊果苷 10 倍以上¹⁵¹。因此，近期的研究越来越多地将关注点转向 α -熊果苷。

本文以 HBN 生物实验室的研发成果为基础，旨在揭示 α -熊果苷的多重功效，以及在与多种功效成分（如光甘草定、VC 乙基醚、麦角硫因等）协同作用下，对于面部美白情况改善的重要性。这些实验结果将为进一步研究提供指导，使我们能够更好地利用 α -熊果苷，并通过与其他成分的组合发挥出更卓越的美白效果。

4.1. 细胞毒性

确保化妆品原料的安全性对于产品的研发和应用至关重要。细胞毒性测试是用于评估化妆品原料对皮肤细胞毒性水平的常用方法。这种体外细胞安全试验可以快速、高效地筛选活性成分，并确定它们的安全浓度范围，以确保产品在推出市场前符合安全要求。

如今很多化妆品的宣称或消费者心理可能仍受“唯浓度论”影响，即认为“化妆品成分浓度越高越好”。但很明显，这存在着很大的安全隐患。一方面，活性成分具有规定的安全浓度范围，超过用量限度会造成严重不良影响；另一方面，有些原料并不存在剂量依赖性，在超过一定浓度后，作用效果反而下降。

针对 α -熊果苷、麦角硫因和 VC 乙基醚在 NIH-3T3 小鼠成纤维细胞上的细胞毒性进行了检测。研究结果显示，在浓度为 31.25、62.5、125、250 μ M 的 α -熊果苷、麦角硫因和 VC 乙基醚处理 3T3 细胞 24 小时后，未观察到明显的细胞毒性。即使在 500 μ M 的 VC 乙基醚处理下，仍然未出现细胞毒性。

3T3 细胞在浓度为 250 μ M 的 α -熊果苷时，细胞活力为 $82.95 \pm 3.43\%$ ，表明在这个浓度下没有明显的细胞毒性。而在 500 μ M 浓度下，细胞活力急剧下降至仅有 $44.8985 \pm 5.0933\%$ 。因此，在后续实验中，选择 200 μ M 作为最高剂量浓度，以确保活性成分的安全性并避免可能的细胞毒性效应。

α -熊果苷, 麦角硫因和 VC 乙基醚对 3T3 小鼠成纤维细胞的细胞毒性
(数据来自 HBN 生物实验室)

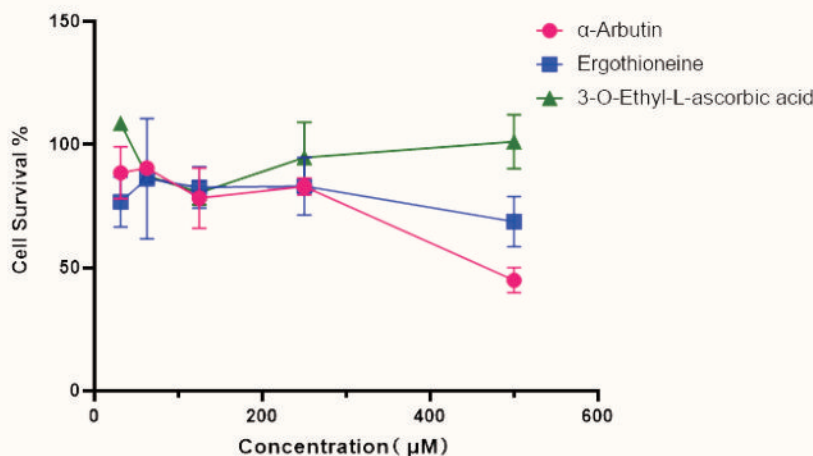


图 4-1

4.2. 细胞内酪氨酸酶活性抑制和黑色素含量抑制

人类皮肤的颜色主要由黑色素的含量和分布决定。在黑色素生成过程中, α -MSH 能够与黑色素细胞上的 MC1R 受体结合, 激活腺苷酸环化酶 (AC), 导致细胞内 cAMP 水平升高。而升高的 cAMP 水平通过激活 PKA 来促进酪氨酸酶的活性, 进而促进黑色素的生成。因此, 酪氨酸酶是黑色素生成过程中的关键限速酶。研究表明, 通过抑制机体内酪氨酸酶的活性, 可以显著减少黑色素的生成, 从而实现淡斑美白的效果。

为了研究 α -熊果苷在抑制黑色素生成方面的功效, 本实验使用更换培养基的方式处理 B16 F10 细胞, 以刺激酪氨酸酶的活性, 从而建立了高黑色素含量的细胞模型。通过对比研究 α -熊果苷以及多种活性成分复合后的源头抑黑能力, 可以更全面地了解 α -熊果苷的抗黑色素生成的功效, 进一步研究多种活性成分的复配对于源头抑黑能力的影响。

B16F10 细胞内酪氨酸酶活性和黑色素含量 (数据来自 HBN 生物实验室)

(a) 酪氨酸酶活性 (b) 黑色素含量

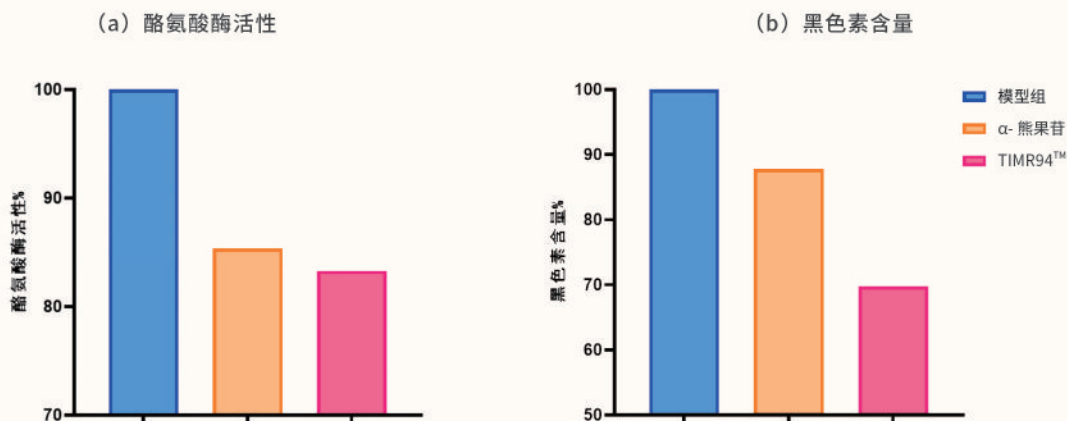


图 4-2

研究结果显示，经过 48 小时处理，浓度为 200 μ M 的 α -熊果苷使酪氨酸酶活性降低了 14.7%，黑色素生成量减少了 12%。此外，在添加一定浓度的光甘草定、VC 乙基醚及传明酸进行复配后，复配组合 TIMR94[™] 对酪氨酸酶活性的抑制效果显著提升（17%），更好地抑制了黑色素的合成（30%），相较于 α -熊果苷单一成分的抑黑效果得到明显提升（见图 4-2）。

这些结果表明， α -熊果苷作为主要成分之一，在复配多种功效成分后，能够更有效地抑制黑色素生成，达到美白的效果。复配产品中不同成分之间的协同作用可能进一步增强了抑黑效果。这项研究为开发更高效的美白产品提供了指导，为满足消费者对美白产品安全有效的需求提供了验证方法，为深入理解这些复配成分的作用机制提供了帮助，为开发更具创新性和高效性的美白护肤产品提供了支持。

4.3. 斑马鱼黑色素生成模型

除细胞模型外，选择斑马鱼模型进行抗黑色素生成活性评价。斑马鱼作为一种模式生物，具有光学通透性和丰富的黑色素细胞含量，这使得研究人员可以利用斑马鱼来筛选化妆品中具有美白活性的物质^{152,153}，评估酪氨酸酶调节的黑色素生物合成。根据 HBN 生物实验室与中国海洋大学课题组的共同研究发现， α -熊果苷在低浓度时可显著抑制斑马鱼黑色素的水平，高浓度时几乎无法观察到黑色素的生成。

α -熊果苷在斑马鱼模型中的抗黑色素生成活性评价
(中国海洋大学鲁芳博士提供)

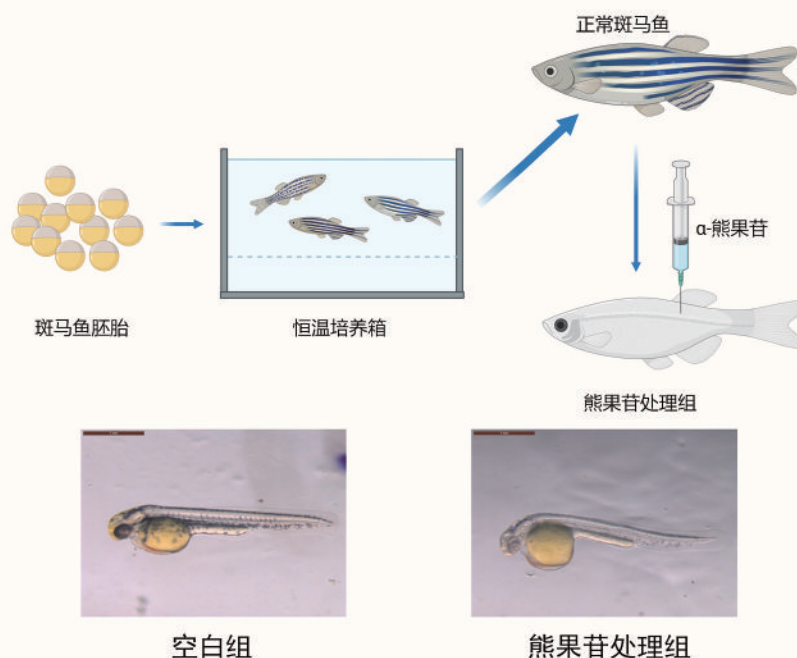


图 4-6

综合体内体外实验结果，确认 α -熊果苷具有出色的美白功效后，研究人员开始探索 α -熊果苷的其他活性作用，旨在通过与美白相关的多重功效，综合改善皮肤健康问题。

4.4. 细胞内光修护活性

阳光中的紫外线辐射（UVR）被认为是一种致癌剂，主要促进皮肤癌的发生。根据波长，UVR 可分为三种类型：UVC（100-280 nm）、UVB（280-320 nm）和 UVA（320-400 nm）。大部分 UVR 被臭氧层吸收（100% 的 UVC、90% 的 UVB 和少量的 UVA）；然而，只有 UVA 和 UVB 可以穿过大气，进而穿透皮肤，导致黑色素细胞 DNA 损伤、黑色素和金属蛋白酶过度产生，同时也可诱发氧化应激、活性氧（ROS）的产生，引发炎症细胞变化和成纤维细胞受损。这些因素都是导致皮肤光老化的主要诱发因素（图 4-3）。

光老化的表现

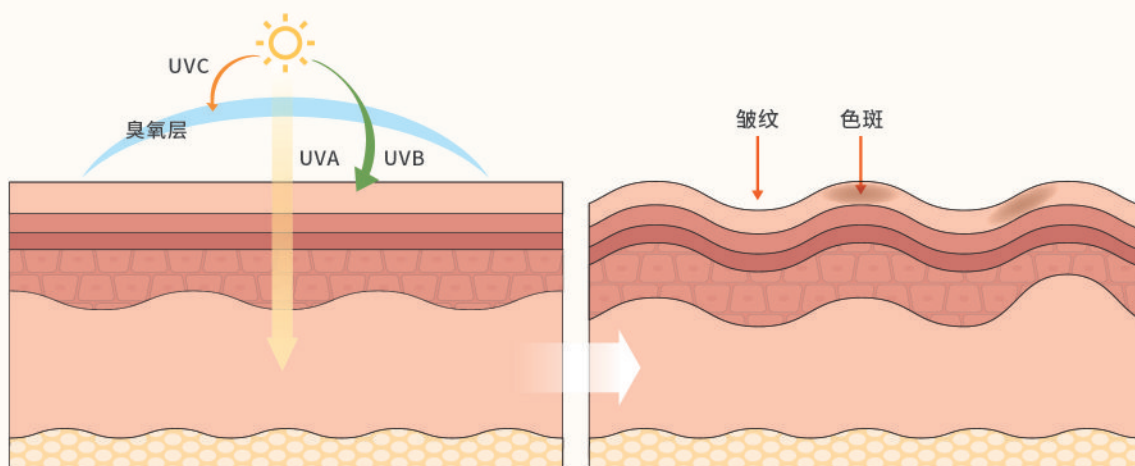


图 4-3

小鼠胚胎成纤维细胞 3T3，作为皮肤真皮中的主体细胞，具有合成和分泌胶原纤维、弹性纤维和其他基质成分的功能，这些成分与成纤维细胞共同维持真皮层的弹性。因此，研究活性成分对该模型的保护作用具有重要意义。

随着近年来对具有紫外线辐射（UVR）光修复作用的化合物的探索日益深入，人们发现， α -熊果苷具有潜在的光修复作用，能够改善紫外线对皮肤的损伤。

α -熊果苷在小鼠成纤维细胞 NIH-3T3 的光修护活性（数据来自 HBN 生物实验室）
 (a) UVA 光损伤模型；(b) UVB 光损伤模型。

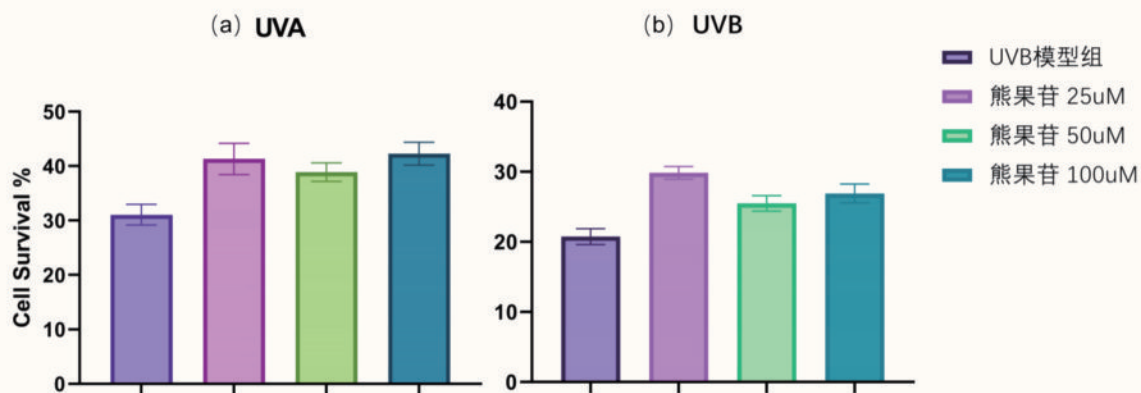


图 4-4

目前的研究发现，在 UVA 照射的 3T3 小鼠成纤维细胞模型中，使用 100 μ M 的 α -熊果苷细胞活力增加了约 33%，具有显著的光修护作用（图 4-4a）。此外，在 UVB 照射的 3T3 小鼠成纤维细胞模型下，使用 25 μ M 的 α -熊果苷增长达到近 50%，也表现出显著的光修护作用（图 4-4b）。这些结果都表明， α -熊果苷对于紫外线引起的光损伤具有显著的修护作用。

这些发现进一步验证了 α -熊果苷作为一种具有多重功效的活性成分，在美白的同时也能提供额外的光修护功能。 α -熊果苷的光修护作用可以帮助减轻紫外线照射引起的细胞损伤，促进细胞的恢复和生存。这对于保护皮肤免受紫外线的伤害，并减缓光老化过程具有重要意义。

4.5. 利用 qPCR 测定 α -熊果苷的抗衰、抗炎能力以及作用机制

在 UVB 刺激下，NF- κ B 信号通路被激活，导致大量促炎和免疫抑制细胞因子的释放，例如肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素-1 β (IL-1 β)。这些促炎和免疫抑制细胞因子的大量释放参与介导局部炎症反应，加剧光老化，并可能进入循环系统引发全身效应，导致更严重的黑色素异常沉着等皮肤问题。基于 MMP-1 在皮肤衰老过程中的重要作用，人们将抑制 MMP-1 活性、抑制异常胶原降解、减少皮肤炎症反应以及防止皮肤光老化作为延缓衰老的新途径。

为了进一步验证 α -熊果苷的抗炎和抗衰能力，我们利用 RT-PCR 方法来分析 α -熊果苷对 IL1 β 、TNF- α 、MMP-1，胶原蛋白 1 的表达量。通过这种方法，我们可以确认 α -熊果苷在基因转录水平上对上述细胞因子的表达具有抑制作用，并且能够促进胶原蛋白 1 的恢复。这将进一步证实 α -熊果苷具有抗炎和抗衰老的新功效，为其在护肤产品中的应用提供有力的科学依据。

α -熊果苷在小鼠成纤维细胞 NIH-3T3 的抗炎及抗衰功效评价
(数据来自 HBN 生物实验室)

(a) TNF- α 的 mRNA 水平; (b) IL-1 β 的 mRNA 水平;
(c) MMP-1 的 mRNA 水平; (d) 胶原蛋白 1 的 mRNA 水平。

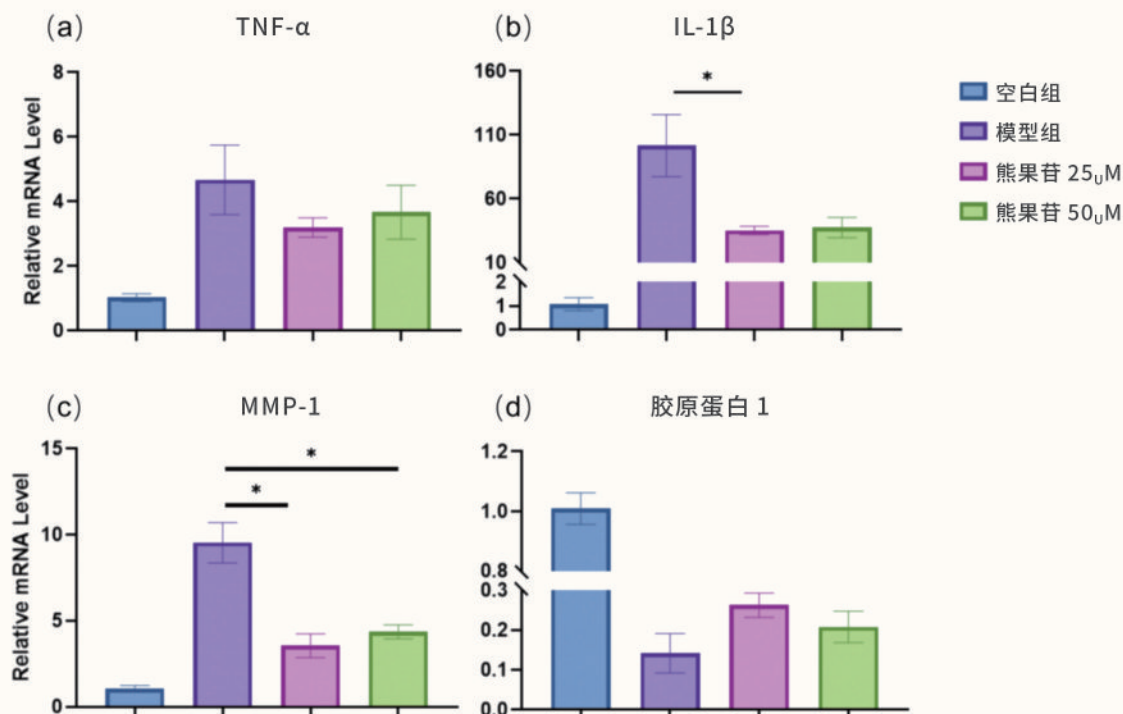


图 4-5

根据 HBN 生物实验室自研数据 (图 4-5) 可以得到, α -熊果苷对 UVB 诱导的 TNF- α 和 IL-1 β 具有很强的抑制作用, 展现出极佳的抗炎效果 (图 4-5a, b)。同时, α -熊果苷可以有效抑制 MMP-1 的表达量, 增加细胞内胶原蛋白 1 的含量, 从而说明了 α -熊果苷的抗衰活性。这项研究揭示了 α -熊果苷对皮肤炎症和衰老的调节作用, 从而为开发抗炎和抗衰老护肤产品提供了理论依据。

4.6. 抗氧化活性实验 (ABTS 自由基)

抗氧化活性是评价化妆品功效成分的重要指标。细胞内的活性氧 (ROS) 能与细胞内的脂质、核酸、蛋白质等发生反应, 从而导致细胞损伤, 影响细胞的功能。除此之外, 由于黑色素的生成过程是一个需氧反应, 因此过多的 ROS 会促进黑色素的生成, 抗氧化剂则能抑制这一过程。

为评估抗氧化活性, 我们可以采用 ABTS (2,2'-联氨基双 (3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸)) 自由基的检测方法。ABTS⁺ 是由强氧化剂与 ABTS 盐反应生成的一种稳定自由基, 其特征颜色在 645、734 和 815 nm 处显示最大吸收值。该方法的原理是基于抗氧化剂与 ABTS⁺ 自由基之间的相互作用, 其能通过测定抗氧化剂对水相和有机溶剂中生成的 ABTS⁺ 的清除能力来评估抗氧化活性¹⁵⁴。

(a) VC 乙基醚, (b) 光甘草定和 (c) 麦角硫因的抗氧化活性评价
(数据来自 HBN 生物实验室)

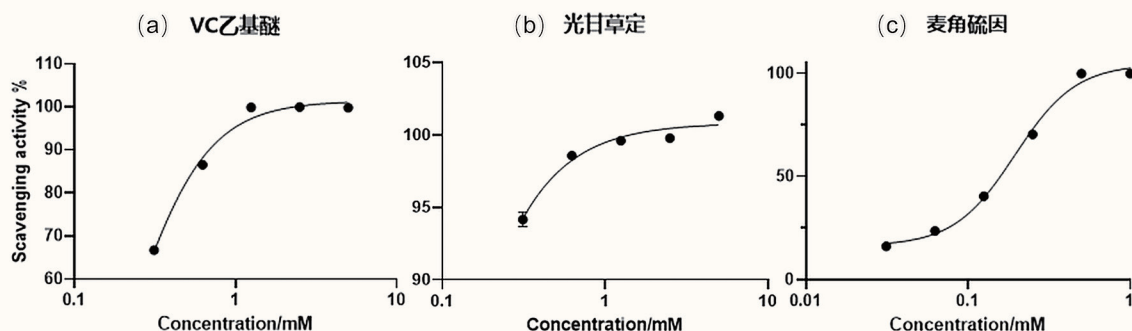


图 4-7

根据 HBN 生物实验室自研数据, VC 乙基醚, 光甘草定和麦角硫因的 IC_{50} 分别是 0.2224mM, 0.04776mM 和 0.1946mM。这说明 VC 乙基醚、光甘草定和麦角硫因在适当浓度下具有较强的活性氧清除能力。这些结果为它们在护肤产品中的应用提供了科学依据。

α -熊果苷与其复配组合 TIMR94™ 的抗氧化活性评价
(数据来自 HBN 生物实验室)

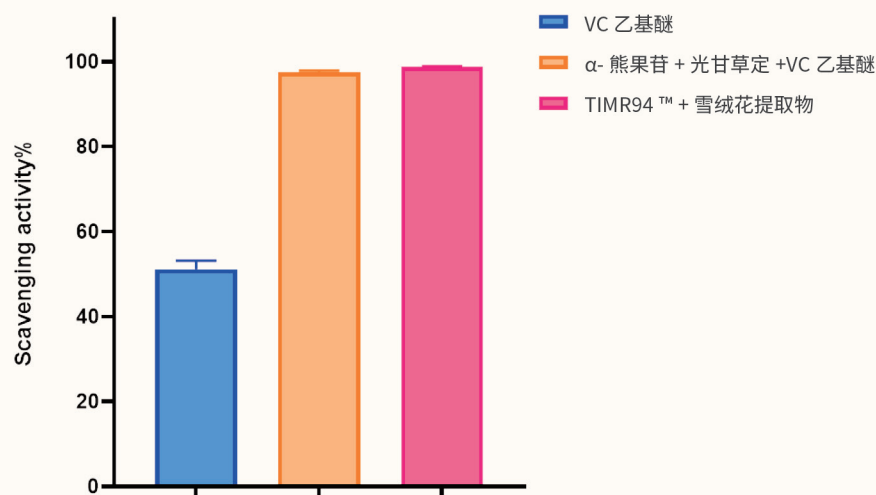


图 4-8

进一步的, HBN 生物实验室探究了 α -熊果苷与光甘草定、VC 乙基醚、麦角硫因、腺苷、传明酸和雪绒花提取物等功效成分复配后的抗氧化活性。如图 4-7, 相较于单独使用 VC 乙基醚, α -熊果苷与光甘草定和 VC 乙基醚的复配组合的氧自由基清除率增加了 90.6%; 相较于单独使用 VC 乙基醚, TIMR94™ 与雪绒花提取物的复配组合的氧自由基清除率增加了 93.2%。综上所述, 相较于单独使用 VC 乙基醚, α -熊果苷的复配组合在氧自由基清除率上更有优势。

这些复配组合能显著增强抗氧化活性，提高氧自由基的清除能力，从而为护肤产品提供更好的抗氧化保护，最终减少自由基引起的细胞损伤和氧化应激反应。

上述 HBN 生物实验室的实验结果表明， α -熊果苷在适当浓度下毒性低，并且具有出色的酪氨酸酶活性和黑色素含量的抑制能力，从而有效地抑制黑色素的产生。实验结果还证实了 α -熊果苷具有光修护、抗衰老和抗炎的功能，能够全方位地保护和修复皮肤细胞。除此之外， α -熊果苷与其他成分复配后，组合成分 TIMR94™ 的抑制黑色素能力显著提高，抗氧化能力也显著提升。这些研究结果证实了 α -熊果苷能作为一种抑黑和抗氧化的强效成分，并为后续美白产品的研发提供了理论依据。综上所述， α -熊果苷的机制研究是实现“原生白”，以健康安全的方式进行美白的科学基础。

结语

在调研了中国女性的美白现状后发现，许多人都有追求“越白越好”的美白观念，这种错误观念催生了许多皮肤问题。因此，在这种背景下，追求“原生白护肤”的科学理念显得尤为重要和紧迫。

掌握黑色素的合成原理，了解科学美白方式、功效成分和配方体系，是“原生白护肤”的关键。为了追求“原生白护肤”，消费者在选购美白产品时需留意其是否具有“美白特证”、是否有专业机构进行了符合国家标准的人体功效测验。同时，科研团队需不断研究，更新知识和技术，以便更好地实现科学健康美白。

本白皮书提出追求“原生白护肤”的重要性。追求“原生白护肤”不仅是科学的美白护肤方式，也是追求拥抱本我、遵循科学、摒弃盲目的审美观念。

护肤品行业势必将借助前沿科学技术，传递科学美白的知识，从而推动科学健康护肤理念的传播，最终让每个人都能享受到自然、健康、自信的美。

参考文献

- (1)Gbetoh, M. H.; Amyot, M. Mercury, Hydroquinone and Clobetasol Propionate in Skin Lightening Products in West Africa and Canada. *Environ. Res.* 2016, 150, 403–410. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.06.030>.
- (2)Mahé, A. The Practice of Skin-Bleaching for a Cosmetic Purpose in Immigrant Communities. *J. Travel Med.* 2014, 21 (4), 282–287. <https://doi.org/10.1111/jtm.12106>.
- (3)Tang, S.-C.; Yang, J.-H. Dual Effects of Alpha-Hydroxy Acids on the Skin. *Mol. J. Synth. Chem. Nat. Prod. Chem.* 2018, 23 (4), 863. <https://doi.org/10.3390/molecules23040863>.
- (4)Hwang, E. S.; Song, S. B. Possible Adverse Effects of High-Dose Nicotinamide: Mechanisms and Safety Assessment. *Biomolecules* 2020, 10 (5), 687. <https://doi.org/10.3390/biom10050687>.
- (5)Boireau-Adamezyk, E.; Baillet-Guffroy, A.; Stamatas, G. N. Age-Dependent Changes in Stratum Corneum Barrier Function. *Skin Res. Technol. Off. J. Int. Soc. Bioeng. Skin ISBS Int. Soc. Digit. Imaging Skin ISDIS Int. Soc. Skin Imaging ISSI* 2014, 20 (4), 409–415. <https://doi.org/10.1111/srt.12132>.
- (6)Chambers, E. S.; Vukmanovic-Stejic, M. Skin Barrier Immunity and Ageing. *Immunology* 2020, 160 (2), 116–125. <https://doi.org/10.1111/imm.13152>.
- (7)Naik, P. P.; Farrukh, S. N. Influence of Ethnicities and Skin Color Variations in Different Populations: A Review. *Skin Pharmacol. Physiol.* 2022, 35 (2), 65–76. <https://doi.org/10.1159/000518826>.
- (8)Chan, I. L.; Cohen, S.; da Cunha, M. G.; Maluf, L. C. Characteristics and Management of Asian Skin. *Int. J. Dermatol.* 2019, 58 (2), 131–143. <https://doi.org/10.1111/ijd.14153>.
- (9)See, J.-A.; Goh, C. L.; Hayashi, N.; Suh, D. H.; Casintahan, F. A. Optimizing the Use of Topical Retinoids in Asian Acne Patients. *J. Dermatol.* 2018, 45 (5), 522–528. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14314>.
- (10)Fore, J. A Review of Skin and the Effects of Aging on Skin Structure and Function. *Ostomy. Wound Manage.* 2006, 52 (9), 24–35; quiz 36–37.
- (11)Wong, R.; Geyer, S.; Weninger, W.; Guimberteau, J.-C.; Wong, J. K. The Dynamic Anatomy and Patterning of Skin. *Exp. Dermatol.* 2016, 25 (2), 92–98. <https://doi.org/10.1111/exd.12832>.
- (12)Cordero, R. J. B.; Casadevall, A. Melanin. *Curr. Biol. CB* 2020, 30 (4), R142–R143. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.12.042>.
- (13)Zerres, S.; Stahl, W. Carotenoids in Human Skin. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids* 2020, 1865 (11), 158588. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2019.158588>.
- (14)岳学状. 部分天然植物成分对皮肤微循环、黑素合成以及 VEGF 分泌的影响. 博士, 南京医科大学, 2006. https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=3uoqIhG8C447WN1SO36whBaOoOkzJ23ELn_3AAgJ5enmUaXDTPHrJS934RLgO7ER1y-gyCIXH35cRhFN2OjxWb-Lbu5eJbo&uniplatform=NZKPT (accessed 2023-06-28).
- (15)Tadokoro, T.; Yamaguchi, Y.; Batzer, J.; Coelho, S. G.; Zmudzka, B. Z.; Miller, S. A.; Wolber, R.; Beer, J. Z.; Hearing, V. J. Mechanisms of Skin Tanning in Different Racial/Ethnic Groups in Response to Ultraviolet Radiation. *J. Invest. Dermatol.* 2005, 124 (6), 1326–1332. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23760.x>.
- (16)陆洪光; A, P.; R, M. 不同肤色人种角质层细胞黑素含量和形态的比较. *中华皮肤科杂志* 2000, No. 4, 40–42.
- (17)Slominski, A. Neuroendocrine Activity of the Melanocyte. *Exp. Dermatol.* 2009, 18 (9), 760–763. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2009.00892.x>.
- (18)Lin, J. Y.; Fisher, D. E. Melanocyte Biology and Skin Pigmentation. *Nature* 2007, 445 (7130), 843–850. <https://doi.org/10.1038/nature05660>.
- (19)Seiberg, M. Keratinocyte-Melanocyte Interactions during Melanosome Transfer. *Pigment Cell Res.* 2001, 14 (4), 236–242. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0749.2001.140402.x>.
- (20)罗东辉. 皮肤三原色 (Skin tricolor) 与皮肤暗沉、皮肤暗哑的治疗. *中国医疗美容* 2019, 9 (9), 126–129. <https://doi.org/10.19593/j.issn.2095-0721.2019.09.034>.
- (21)Coyle, D. H.; Pezdirc, K.; Hutchesson, M. J.; Collins, C. E. Intake of Specific Types of Fruit and Vegetables Is Associated with Higher Levels of Skin Yellowness in Young Women: A Cross-Sectional Study. *Nutr. Res. N. Y.*

- N 2018, 56, 23–31. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2018.03.006>.
- (22) 葛小鹏; 陈兴玉; 华莉. 胡萝卜素性黄皮病 2 例分析. 中国误诊学杂志 2008, No. 31, 7788.
- (23)Hani, A. F. M.; Baba, R.; Shamsuddin, N.; Nugroho, H. Determination of Melanin Types and Relative Concentrations: An Observational Study Using a Non-Invasive Inverse Skin Reflectance Analysis. *Int. J. Cosmet. Sci.* 2014, 36 (5), 451–458. <https://doi.org/10.1111/ics.12147>.
- (24)Visscher, M. O. Skin Color and Pigmentation in Ethnic Skin. *Facial Plast. Surg. Clin. N. Am.* 2017, 25 (1), 119–125. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2016.08.011>.
- (25)Taylor, S. C. Skin of Color: Biology, Structure, Function, and Implications for Dermatologic Disease. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002, 46 (2 Suppl Understanding), S41–62. <https://doi.org/10.1067/mjd.2002.120790>.
- (26)Berardesca, E.; de Rigal, J.; Leveque, J. L.; Maibach, H. I. In Vivo Biophysical Characterization of Skin Physiological Differences in Races. *Dermatologica* 1991, 182 (2), 89–93. <https://doi.org/10.1159/000247752>.
- (27)Li, C.; Kuai, L.; Cui, R.; Miao, X. Melanogenesis and the Targeted Therapy of Melanoma. *Biomolecules* 2022, 12 (12), 1874. <https://doi.org/10.3390/biom12121874>.
- (28)Shim, J.-H. Inhibitory Effects of Cycloheterophyllin on Melanin Synthesis. *Mol. Basel Switz.* 2021, 26 (9), 2526. <https://doi.org/10.3390/molecules26092526>.
- (29)Lee, H. D.; Lee, W.-H.; Roh, E.; Seo, C.-S.; Son, J.-K.; Lee, S. H.; Hwang, B. Y.; Jung, S.-H.; Han, S.-B.; Kim, Y. Manassantin A Inhibits CAMP-Induced Melanin Production by down-Regulating the Gene Expressions of MITF and Tyrosinase in Melanocytes. *Exp. Dermatol.* 2011, 20 (9), 761–763. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2011.01296.x>.
- (30)Kim, J.; Kim, Y.-H.; Bang, S.; Yoo, H.; Kim, I.; Chang, S. E.; Song, Y. L-765,314 Suppresses Melanin Synthesis by Regulating Tyrosinase Activity. *Mol. Basel Switz.* 2019, 24 (4), 773. <https://doi.org/10.3390/molecules24040773>.
- (31)Hou, L.; Panthier, J. J.; Arnheiter, H. Signaling and Transcriptional Regulation in the Neural Crest-Derived Melanocyte Lineage: Interactions between KIT and MITF. *Dev. Camb. Engl.* 2000, 127 (24), 5379–5389. <https://doi.org/10.1242/dev.127.24.5379>.
- (32)Millington, G. W. M. Proopiomelanocortin (POMC): The Cutaneous Roles of Its Melanocortin Products and Receptors. *Clin. Exp. Dermatol.* 2006, 31 (3), 407–412. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2006.02128.x>.
- (33)Borovansky, J.; Riley, P. A. Melanins and Melanosomes: Biosynthesis, Structure, Physiological and Pathological Functions; John Wiley & Sons, 2011.
- (34)Bonaventure, J.; Domingues, M. J.; Larue, L. Cellular and Molecular Mechanisms Controlling the Migration of Melanocytes and Melanoma Cells. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2013, 26 (3), 316–325. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12080>.
- (35)Flaherty, K. T.; Hodi, F. S.; Fisher, D. E. From Genes to Drugs: Targeted Strategies for Melanoma. *Nat. Rev. Cancer* 2012, 12 (5), 349–361. <https://doi.org/10.1038/nrc3218>.
- (36)D' Mello, S. A.; Finlay, G. J.; Baguley, B. C.; Askarian-Amiri, M. E. Signaling Pathways in Melanogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17 (7), 1144.
- (37)Hwang, Y. S.; Kim, Y.-J.; Kim, M. O.; Kang, M.; Oh, S. W.; Nho, Y. H.; Park, S.-H.; Lee, J. Cannabidiol Upregulates Melanogenesis through CB1 Dependent Pathway by Activating P38 MAPK and P42/44 MAPK. *Chem. Biol. Interact.* 2017, 273, 107–114. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.06.005>.
- (38) 赵美娟; 卢晶晶; 倪辉; 姜泽东; 王力. 黑色素生成信号通路研究进展. *生物工程学报* 2019, 35 (9), 1633–1642. <https://doi.org/10.13345/j.cjb.190084>.
- (39)Feng, D.; Fang, Z.; Zhang, P. The Melanin Inhibitory Effect of Plants and Phytochemicals: A Systematic Review. *Phytomedicine* 2022, 154449.
- (40)Pillaiyar, T.; Manickam, M.; Jung, S.-H. Downregulation of Melanogenesis: Drug Discovery and Therapeutic Options. *Drug Discov. Today* 2017, 22 (2), 282–298. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.09.016>.
- (41)Jung, E.; Kim, J. H.; Kim, M. O.; Jang, S.; Kang, M.; Oh, S. W.; Nho, Y. H.; Kang, S. H.; Kim, M. H.; Park, S.-H.; Lee, J. Afzelin Positively Regulates Melanogenesis through the P38 MAPK Pathway. *Chem. Biol. Interact.*

2016, 254, 167–172. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2016.06.010>.

(42)Sun, M.; Xie, H.-F.; Tang, Y.; Lin, S.-Q.; Li, J.-M.; Sun, S.-N.; Hu, X.-L.; Huang, Y.-X.; Shi, W.; Jian, D. G Protein-Coupled Estrogen Receptor Enhances Melanogenesis via CAMP-Protein Kinase (PKA) by Upregulating Microphthalmia-Related Transcription Factor-Tyrosinase in Melanoma. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2017, 165 (Pt B), 236–246. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.06.012>.

(43)Pillaiyar, T.; Manickam, M.; Jung, S. H. Recent Development of Signaling Pathways Inhibitors of Melanogenesis. *Cell. Signal.* 2017, 40, 99–115.

(44)Lim, J. W.; Ha, J. H.; Jeong, Y. J.; Park, S. N. Anti-Melanogenesis Effect of Dehydroglyasperin C through the Downregulation of MITF via the Reduction of Intracellular CAMP and Acceleration of ERK Activation in B16F1 Melanoma Cells. *Pharmacol. Rep. PR* 2018, 70 (5), 930–935. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2018.02.024>.

(45)Chen, Y.-M.; Su, W.-C.; Li, C.; Shi, Y.; Chen, Q.-X.; Zheng, J.; Tang, D.-L.; Chen, S.-M.; Wang, Q. Anti-Melanogenesis of Novel Kojic Acid Derivatives in B16F10 Cells and Zebrafish. *Int. J. Biol. Macromol.* 2019, 123, 723–731. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.11.031>.

(46)Kim, B.-H.; Park, K. C.; Park, J. H.; Lee, C. G.; Ye, S.-K.; Park, J. Y. Inhibition of Tyrosinase Activity and Melanin Production by the Chalcone Derivative 1-(2-Cyclohexylmethoxy-6-Hydroxy-Phenyl)-3-(4-Hydroxymethyl-Phenyl)-Propenone. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2016, 480 (4), 648–654. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.10.110>.

(47)Newton, R. A.; Roberts, D. W.; Leonard, J. H.; Sturm, R. A. Human Melanocytes Expressing MC1R Variant Alleles Show Impaired Activation of Multiple Signaling Pathways. *Peptides* 2007, 28 (12), 2387–2396. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2007.10.003>.

(48)Azam, M. S.; Kwon, M.; Choi, J.; Kim, H.-R. Sargaquinoic Acid Ameliorates Hyperpigmentation through CAMP and ERK-Mediated Downregulation of MITF in α -MSH-Stimulated B16F10 Cells. *Biomed. Pharmacother. Biomedecine Pharmacother.* 2018, 104, 582–589. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.05.083>.

(49)Yun, C.-Y.; You, S.-T.; Kim, J.-H.; Chung, J. H.; Han, S.-B.; Shin, E.-Y.; Kim, E.-G. P21-Activated Kinase 4 Critically Regulates Melanogenesis via Activation of the CREB/MITF and β -Catenin/MITF Pathways. *J. Invest. Dermatol.* 2015, 135 (5), 1385–1394. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.548>.

(50)Khaled, M.; Larribere, L.; Bille, K.; Aberdam, E.; Ortonne, J.-P.; Ballotti, R.; Bertolotto, C. Glycogen Synthase Kinase 3 β Is Activated by CAMP and Plays an Active Role in the Regulation of Melanogenesis. *J. Biol. Chem.* 2002, 277 (37), 33690–33697. <https://doi.org/10.1074/jbc.M202939200>.

(51)Ko, H.-H.; Chiang, Y.-C.; Tsai, M.-H.; Liang, C.-J.; Hsu, L.-F.; Li, S.-Y.; Wang, M.-C.; Yen, F.-L.; Lee, C.-W. Eupafolin, a Skin Whitening Flavonoid Isolated from *Phyllanthus nodiflorus*, Downregulated Melanogenesis: Role of MAPK and Akt Pathways. *J. Ethnopharmacol.* 2014, 151 (1), 386–393. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.10.054>.

(52)Zhou, J.; Ling, J.; Song, J.; Wang, Y.; Feng, B.; Ping, F. Interleukin 10 Protects Primary Melanocyte by Activation of Stat-3 and PI3K/Akt/NF-KB Signaling Pathways. *Cytokine* 2016, 83, 275–281. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.05.013>.

(53)Huang, Y.-C.; Yang, C.-H.; Chiou, Y.-L. Citrus Flavanone Naringenin Enhances Melanogenesis through the Activation of Wnt/ β -Catenin Signalling in Mouse Melanoma Cells. *Phytomedicine Int. J. Phytother. Phytopharm.* 2011, 18 (14), 1244–1249. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2011.06.028>.

(54)Li, J.; Ji, L.; Chen, J.; Zhang, W.; Ye, Z. Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway in Skin Carcinogenesis and Therapy. *BioMed Res. Int.* 2015, 2015, 964842. <https://doi.org/10.1155/2015/964842>.

(55)Webster, M. R.; Kugel, C. H.; Weeraratna, A. T. The Wnts of Change: How Wnts Regulate Phenotype Switching in Melanoma. *Biochim. Biophys. Acta* 2015, 1856 (2), 244–251. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2015.10.002>.

(56)Wobst, J.; Schunkert, H.; Kessler, T. Genetic Alterations in the NO-CGMP Pathway and Cardiovascular Risk. *Nitric Oxide Biol. Chem.* 2018, 76, 105–112. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2018.03.019>.

- (57) Fitzpatrick, T. B.; Breathnach, A. S. [THE EPIDERMAL MELANIN UNIT SYSTEM]. *Dermatol. Wochenschr.* 1963, 147, 481–489.
- (58) Jimbow, K.; Lee, S. K.; King, M. G.; Hara, H.; Chen, H.; Dakour, J.; Marusyk, H. Melanin Pigments and Melanosomal Proteins as Differentiation Markers Unique to Normal and Neoplastic Melanocytes. *J. Invest. Dermatol.* 1993, 100 (3), 259S–268S. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12470103>.
- (59) Slominski, A.; Wortsman, J.; Plonka, P. M.; Schallreuter, K. U.; Paus, R.; Tobin, D. J. Hair Follicle Pigmentation. *J. Invest. Dermatol.* 2005, 124 (1), 13–21. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2004.23528.x>.
- (60) Hara, M.; Yaar, M.; Byers, H. R.; Goukassian, D.; Fine, R. E.; Gonsalves, J.; Gilchrist, B. A. Kinesin Participates in Melanosomal Movement along Melanocyte Dendrites. *J. Invest. Dermatol.* 2000, 114 (3), 438–443. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2000.00894.x>.
- (61) Jordens, I.; Westbroek, W.; Marsman, M.; Rocha, N.; Mommaas, M.; Huizing, M.; Lambert, J.; Naeyaert, J. M.; Neefjes, J. Rab7 and Rab27a Control Two Motor Protein Activities Involved in Melanosomal Transport. *Pigment Cell Res.* 2006, 19 (5), 412–423. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0749.2006.00329.x>.
- (62) Hume, A. N.; Ushakov, D. S.; Tarafder, A. K.; Ferenczi, M. A.; Seabra, M. C. Rab27a and MyoVa Are the Primary Mlp Interactors Regulating Melanosome Transport in Melanocytes. *J. Cell Sci.* 2007, 120 (Pt 17), 3111–3122. <https://doi.org/10.1242/jcs.010207>.
- (63) Nagashima, K.; Torii, S.; Yi, Z.; Igarashi, M.; Okamoto, K.; Takeuchi, T.; Izumi, T. Melanophilin Directly Links Rab27a and Myosin Va through Its Distinct Coiled-Coil Regions. *FEBS Lett.* 2002, 517 (1–3), 233–238. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(02\)02634-0](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(02)02634-0).
- (64) Gross, S. P.; Tuma, M. C.; Deacon, S. W.; Serpinskaya, A. S.; Reilein, A. R.; Gelfand, V. I. Interactions and Regulation of Molecular Motors in *Xenopus* Melanophores. *J. Cell Biol.* 2002, 156 (5), 855–865. <https://doi.org/10.1083/jcb.200105055>.
- (65) Alzahofi, N.; Welz, T.; Robinson, C. L.; Page, E. L.; Briggs, D. A.; Stainthorp, A. K.; Reekes, J.; Elbe, D. A.; Straub, F.; Kallemeijn, W. W.; Tate, E. W.; Goff, P. S.; Sviderskaya, E. V.; Cantero, M.; Montoliu, L.; Nedelec, F.; Miles, A. K.; Bailly, M.; Kerkhoff, E.; Hume, A. N. Rab27a Co-Ordinates Actin-Dependent Transport by Controlling Organelle-Associated Motors and Track Assembly Proteins. *Nat. Commun.* 2020, 11 (1), 3495. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17212-6>.
- (66) Jiang, M.; Paniagua, A. E.; Volland, S.; Wang, H.; Balaji, A.; Li, D. G.; Lopes, V. S.; Burgess, B. L.; Williams, D. S. Microtubule Motor Transport in the Delivery of Melanosomes to the Actin-Rich Apical Domain of the Retinal Pigment Epithelium. *J. Cell Sci.* 2020, 133 (15), jcs242214. <https://doi.org/10.1242/jcs.242214>.
- (67) Aktary, Z.; Conde-Perez, A.; Rambow, F.; Di Marco, M.; Amblard, F.; Hurbain, I.; Raposo, G.; Delevoe, C.; Coscoy, S.; Larue, L. A Role for Dynl1t3 in Melanosome Movement, Distribution, Acidity and Transfer. *Commun. Biol.* 2021, 4 (1), 423. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-01917-5>.
- (68) Moreiras, H.; Seabra, M. C.; Barral, D. C. Melanin Transfer in the Epidermis: The Pursuit of Skin Pigmentation Control Mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22 (9), 4466. <https://doi.org/10.3390/ijms22094466>.
- (69) Virador, V. M.; Muller, J.; Wu, X.; Abdel-Malek, Z. A.; Yu, Z.-X.; Ferrans, V. J.; Kobayashi, N.; Wakamatsu, K.; Ito, S.; Hammer, J. A.; Hearing, V. J. Influence of Alpha-Melanocyte-Stimulating Hormone and Ultraviolet Radiation on the Transfer of Melanosomes to Keratinocytes. *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* 2002, 16 (1), 105–107. <https://doi.org/10.1096/fj.01-0518fje>.
- (70) Potter, B.; Medenica, M. Ultramicroscopic Phagocytosis of Synthetic Melanin by Epidermal Cells in Vivo. *J. Invest. Dermatol.* 1968, 51 (4), 300–303. <https://doi.org/10.1038/jid.1968.132>.
- (71) Moreiras, H.; Pereira, F. J. C.; Neto, M. V.; Bento-Lopes, L.; Festas, T. C.; Seabra, M. C.; Barral, D. C. The Exocyst Is Required for Melanin Exocytosis from Melanocytes and Transfer to Keratinocytes. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2020, 33 (2), 366–371. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12840>.
- (72) Moreiras, H.; Bento-Lopes, L.; Neto, M. V.; Escrivente, C.; Cabaço, L. C.; Hall, M. J.; Ramalho, J. S.; Seabra, M. C.; Barral, D. C. Melanocore Uptake by Keratinocytes Occurs through Phagocytosis and Involves

Protease-Activated Receptor-2 Internalization. *Traffic Cph. Den.* 2022, 23 (6), 331–345. <https://doi.org/10.1111/tra.12843>.

(73)Correia, M. S.; Moreiras, H.; Pereira, F. J. C.; Neto, M. V.; Festas, T. C.; Tarafder, A. K.; Ramalho, J. S.; Seabra, M. C.; Barral, D. C. Melanin Transferred to Keratinocytes Resides in Nondegradative Endocytic Compartments. *J. Invest. Dermatol.* 2018, 138 (3), 637–646. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.09.042>.

(74)Liu-Smith, F.; Dellinger, R.; Meyskens, F. L. Updates of Reactive Oxygen Species in Melanoma Etiology and Progression. *Arch. Biochem. Biophys.* 2014, 563, 51–55. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2014.04.007>.

(75)Negri, S.; Faris, P.; Moccia, F. Reactive Oxygen Species and Endothelial Ca²⁺ Signaling: Brothers in Arms or Partners in Crime? *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22 (18), 9821. <https://doi.org/10.3390/ijms22189821>.

(76)Joshi, P. C.; Carraro, C.; Pathak, M. A. Involvement of Reactive Oxygen Species in the Oxidation of Tyrosine and Dopa to Melanin and in Skin Tanning. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1987, 142 (1), 265–274. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(87\)90480-3](https://doi.org/10.1016/0006-291x(87)90480-3).

(77)Wittgen, H. G. M.; van Kempen, L. C. L. T. Reactive Oxygen Species in Melanoma and Its Therapeutic Implications. *Melanoma Res.* 2007, 17 (6), 400–409. <https://doi.org/10.1097/CMR.0b013e3282f1d312>.

(78)王雅琴; 杜一杰; 许艳勇; 马来记. 皮肤泛黄机理及影响因素研究进展. *日用化学品科学* 2018, 41 (12), 36–39. <https://doi.org/10.13222/j.cnki.dc.2018.12.009>.

(79)Abdel-Malek, Z. A.; Kadekaro, A. L.; Swope, V. B. Stepping up Melanocytes to the Challenge of UV Exposure. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2010, 23 (2), 171–186. <https://doi.org/10.1111/j.1755-148X.2010.00679.x>.

(80)Hodis, E.; Watson, I. R.; Kryukov, G. V.; Arold, S. T.; Imielinski, M.; Theurillat, J.-P.; Nickerson, E.; Auclair, D.; Li, L.; Place, C.; Dicara, D.; Ramos, A. H.; Lawrence, M. S.; Cibulskis, K.; Sivachenko, A.; Voet, D.; Saksena, G.; Stransky, N.; Onofrio, R. C.; Winckler, W.; Ardlie, K.; Wagle, N.; Wargo, J.; Chong, K.; Morton, D. L.; Stemke-Hale, K.; Chen, G.; Noble, M.; Meyerson, M.; Ladbury, J. E.; Davies, M. A.; Gershenwald, J. E.; Wagner, S. N.; Hoon, D. S. B.; Schadendorf, D.; Lander, E. S.; Gabriel, S. B.; Getz, G.; Garraway, L. A.; Chin, L. A Landscape of Driver Mutations in Melanoma. *Cell* 2012, 150 (2), 251–263. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.06.024>.

(81)Imokawa, G.; Ishida, K. Inhibitors of Intracellular Signaling Pathways That Lead to Stimulated Epidermal Pigmentation: Perspective of Anti-Pigmenting Agents. *Int. J. Mol. Sci.* 2014, 15 (5), 8293–8315. <https://doi.org/10.3390/ijms15058293>.

(82)Lee, E. J.; Kim, J. Y.; Oh, S. H. Advanced Glycation End Products (AGEs) Promote Melanogenesis through Receptor for AGEs. *Sci. Rep.* 2016, 6, 27848. <https://doi.org/10.1038/srep27848>.

(83)Stamatas, G. N.; Kollias, N. Blood Stasis Contributions to the Perception of Skin Pigmentation. *J. Biomed. Opt.* 2004, 9 (2), 315–322. <https://doi.org/10.1117/1.1647545>.

(84)Anderson, R. R.; Parrish, J. A. The Optics of Human Skin. *J. Invest. Dermatol.* 1981, 77 (1), 13–19. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12479191>.

(85)Ortonne, J. P. Normal and Abnormal Skin Color. *Ann. Dermatol. Venereol.* 2012, 139 Suppl 4, S125–129. [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(12\)70123-0](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(12)70123-0).

(86)Biniek, K.; Levi, K.; Dauskardt, R. H. Solar UV Radiation Reduces the Barrier Function of Human Skin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2012, 109 (42), 17111–17116. <https://doi.org/10.1073/pnas.1206851109>.

(87)Wang, C.; Wang, D.; Dai, T.; Xu, P.; Wu, P.; Zou, Y.; Yang, P.; Hu, J.; Li, Y.; Cheng, Y. Skin Pigmentation - inspired Polydopamine Sunscreens. *Adv. Funct. Mater.* 2018, 28 (33), 1802127.

(88)Chan, T. K.; Bramono, D.; Bourokba, N.; Krishna, V.; Wang, S. T.; Neo, B. H.; Lim, R. Y. X.; Kim, H.; Misra, N.; Lim, S.; Betts, R. J. Polycyclic Aromatic Hydrocarbons Regulate the Pigmentation Pathway and Induce DNA Damage Responses in Keratinocytes, a Process Driven by Systemic Immunity. *J. Dermatol. Sci.* 2021, 104 (2), 83–94. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2021.09.003>.

(89)Lee, J.; Jung, E.; Lee, J.; Huh, S.; Boo, Y. C.; Hyun, C. G.; Kim, Y.-S.; Park, D. Mechanisms of Melanogenesis Inhibition by 2,5-Dimethyl-4-Hydroxy-3(2H)-Furanone. *Br. J. Dermatol.* 2007, 157 (2), 242–248. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.07934.x>.

- (90)Kim, J.; Kim, B. E.; Leung, D. Y. M. Pathophysiology of Atopic Dermatitis: Clinical Implications. *Allergy Asthma Proc.* 2019, 40 (2), 84–92. <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4202>.
- (91)Li, W.; Wang, Z.; Cao, J.; Dong, Y.; Chen, Y. Melatonin Improves Skin Barrier Damage Caused by Sleep Restriction through Gut Microbiota. *J. Pineal Res.* 2023, e12874. <https://doi.org/10.1111/jpi.12874>.
- (92)Zaidi, K. U.; Ali, S. A.; Ali, A.; Naaz, I. Natural Tyrosinase Inhibitors: Role of Herbals in the Treatment of Hyperpigmentary Disorders. *Mini Rev. Med. Chem.* 2019, 19 (10), 796–808. <https://doi.org/10.2174/1389557519666190116101039>.
- (93)Hassan, M.; Shahzadi, S.; Kloczkowski, A. Tyrosinase Inhibitors Naturally Present in Plants and Synthetic Modifications of These Natural Products as Anti-Melanogenic Agents: A Review. *Mol. Basel Switz.* 2023, 28 (1), 378. <https://doi.org/10.3390/molecules28010378>.
- (94)Kim, Y.-J.; Uyama, H. Tyrosinase Inhibitors from Natural and Synthetic Sources: Structure, Inhibition Mechanism and Perspective for the Future. *Cell. Mol. Life Sci. CMLS* 2005, 62 (15), 1707–1723. <https://doi.org/10.1007/s00018-005-5054-y>.
- (95)Lee, S. Y.; Baek, N.; Nam, T. Natural, Semisynthetic and Synthetic Tyrosinase Inhibitors. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2016, 31 (1), 1–13. <https://doi.org/10.3109/14756366.2015.1004058>.
- (96)Zhang, X.; Bian, G.; Kang, P.; Cheng, X.; Yan, K.; Liu, Y.; Gao, Y.; Li, D. Recent Advance in the Discovery of Tyrosinase Inhibitors from Natural Sources via Separation Methods. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2021, 36 (1), 2104. <https://doi.org/10.1080/14756366.2021.1983559>.
- (97)Bonesi, M.; Xiao, J.; Tundis, R.; Aiello, F.; Sicari, V.; Loizzo, M. R. Advances in the Tyrosinase Inhibitors from Plant Source. *Curr. Med. Chem.* 26 (18), 3279–3299.
- (98)Wu, B. Tyrosinase Inhibitors from Terrestrial and Marine Resources. *Curr. Top. Med. Chem.* 2014, 14 (12), 1425–1449. <https://doi.org/10.2174/1568026614666140523115357>.
- (99)Shao, L.-L.; Wang, X.-L.; Chen, K.; Dong, X.-W.; Kong, L.-M.; Zhao, D.-Y.; Hider, R. C.; Zhou, T. Novel Hydroxypyridinone Derivatives Containing an Oxime Ether Moiety: Synthesis, Inhibition on Mushroom Tyrosinase and Application in Anti-Browning of Fresh-Cut Apples. *Food Chem.* 2018, 242, 174–181. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.09.054>.
- (100)Zolghadri, S.; Bahrami, A.; Hassan Khan, M. T.; Munoz-Munoz, J.; Garcia-Molina, F.; Garcia-Canovas, F.; Saboury, A. A. A Comprehensive Review on Tyrosinase Inhibitors. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2019, 34 (1), 279–309. <https://doi.org/10.1080/14756366.2018.1545767>.
- (101)Saghaie, L.; Pourfarzam, M.; Fassihi, A.; Sartippour, B. Synthesis and Tyrosinase Inhibitory Properties of Some Novel Derivatives of Kojic Acid. *Res. Pharm. Sci.* 2013, 8 (4), 233–242.
- (102)Li, D.-F.; Hu, P.-P.; Liu, M.-S.; Kong, X.-L.; Zhang, J.-C.; Hider, R. C.; Zhou, T. Design and Synthesis of Hydroxypyridinone-L-Phenylalanine Conjugates as Potential Tyrosinase Inhibitors. *J. Agric. Food Chem.* 2013, 61 (27), 6597–6603. <https://doi.org/10.1021/jf401585f>.
- (103)Hider, R. C.; Lerch, K. The Inhibition of Tyrosinase by Pyridinones. *Biochem. J.* 1989, 257 (1), 289–290. <https://doi.org/10.1042/bj2570289>.
- (104)Nihei, K.-I.; Kubo, I. Substituent Effect of Benzaldehydes on Tyrosinase Inhibition. *Plant Physiol. Biochem. PPB* 2017, 112, 278–282. <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2017.01.009>.
- (105)Rafiee, M.; Javaheri, M. A Theoretical Study of Benzaldehyde Derivatives as Tyrosinase Inhibitors Using Ab Initio Calculated NQCC Parameters. *Mol. Biol. Res. Commun.* 2015, 4 (3), 151–159.
- (106)Ley, J. P.; Bertram, H. J. Hydroxy- or Methoxy-Substituted Benzaldoximes and Benzaldehyde-O-Alkyloximes as Tyrosinase Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 2001, 9 (7), 1879–1885. [https://doi.org/10.1016/s0968-0896\(01\)00084-0](https://doi.org/10.1016/s0968-0896(01)00084-0).
- (107)Lopes, N. D.; Chaves, O. A.; de Oliveira, M. C. C.; Sant' Anna, C. M. R.; Sousa-Pereira, D.; Netto-Ferreira, J. C.; Echevarria, A. Novel Piperonal 1,3,4-Thiadiazolium-2-Phenylamines Mesoionic Derivatives: Synthesis, Tyrosinase Inhibition Evaluation and HSA Binding Study. *Int. J. Biol. Macromol.* 2018, 112, 1062–1072. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.02.050>.

- (108)Yi, W.; Cao, R.; Peng, W.; Wen, H.; Yan, Q.; Zhou, B.; Ma, L.; Song, H. Synthesis and Biological Evaluation of Novel 4-Hydroxybenzaldehyde Derivatives as Tyrosinase Inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45 (2), 639–646. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.11.007>.
- (109)Ha, T. J.; Tamura, S.; Kubo, I. Effects of Mushroom Tyrosinase on Anisaldehyde. *J. Agric. Food Chem.* 2005, 53 (18), 7024–7028. <https://doi.org/10.1021/jf047943q>.
- (110)Huang, X.-X.; Liu, Q.-B.; Wu, J.; Yu, L.-H.; Cong, Q.; Zhang, Y.; Lou, L.-L.; Li, L.-Z.; Song, S.-J. Antioxidant and Tyrosinase Inhibitory Effects of Neolignan Glycosides from *Crataegus Pinnatifida* Seeds. *Planta Med.* 2014, 80 (18), 1732–1738. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1383253>.
- (111)Leu, Y.-L.; Hwang, T.-L.; Hu, J.-W.; Fang, J.-Y. Anthraquinones from *Polygonum Cuspidatum* as Tyrosinase Inhibitors for Dermal Use. *Phytother. Res. PTR* 2008, 22 (4), 552–556. <https://doi.org/10.1002/ptr.2324>.
- (112)Song, Y. M.; Ha, Y. M.; Kim, J.-A.; Chung, K. W.; Uehara, Y.; Lee, K. J.; Chun, P.; Byun, Y.; Chung, H. Y.; Moon, H. R. Synthesis of Novel Azo-Resveratrol, Azo-Oxyresveratrol and Their Derivatives as Potent Tyrosinase Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012, 22 (24), 7451–7455. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.10.050>.
- (113)Deri, B.; Kanteev, M.; Goldfeder, M.; Lecina, D.; Guallar, V.; Adir, N.; Fishman, A. The Unravelling of the Complex Pattern of Tyrosinase Inhibition. *Sci. Rep.* 2016, 6, 34993. <https://doi.org/10.1038/srep34993>.
- (114)Garcia-Jimenez, A.; Teruel-Puche, J. A.; Berna, J.; Rodriguez-Lopez, J. N.; Tudela, J.; Garcia-Canovas, F. Action of Tyrosinase on Alpha and Beta-Arbutin: A Kinetic Study. *PloS One* 2017, 12 (5), e0177330. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177330>.
- (115)Boissy, R. E.; Visscher, M.; DeLong, M. A. DeoxyArbutin: A Novel Reversible Tyrosinase Inhibitor with Effective in Vivo Skin Lightening Potency. *Exp. Dermatol.* 2005, 14 (8), 601–608. <https://doi.org/10.1111/j.0906-6705.2005.00337.x>.
- (116)Kubo, I.; Kinst-Hori, I.; Chaudhuri, S. K.; Kubo, Y.; Sánchez, Y.; Ogura, T. Flavonols from *Heterotheca Inuloides*: Tyrosinase Inhibitory Activity and Structural Criteria. *Bioorg. Med. Chem.* 2000, 8 (7), 1749–1755. [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(00\)00102-4](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(00)00102-4).
- (117)Kubo, I.; Kinst-Hori, I.; Ishiguro, K.; Chaudhuri, S. K.; Sanchez, Y.; Ogura, T. Tyrosinase Inhibitory Flavonoids From *heterotheca Inuloides* and Their Structural Functions. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1994, 4 (12), 1443–1446. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(01\)80510-2](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(01)80510-2).
- (118)Xie, L.-P.; Chen, Q.-X.; Huang, H.; Wang, H.-Z.; Zhang, R.-Q. Inhibitory Effects of Some Flavonoids on the Activity of Mushroom Tyrosinase. *Biochem. Mosc.* 2003, 68 (4), 487–491.
- (119)Kim, Y. J. Rhamnetin Attenuates Melanogenesis by Suppressing Oxidative Stress and Pro-Inflammatory Mediators. *Biol. Pharm. Bull.* 2013, 36 (8), 1341–1347. <https://doi.org/10.1248/bpb.b13-00276>.
- (120)Zheng, Z.-P.; Tan, H.-Y.; Chen, J.; Wang, M. Characterization of Tyrosinase Inhibitors in the Twigs of *Cudrania Tricuspidata* and Their Structure-Activity Relationship Study. *Fitoterapia* 2013, 84, 242–247. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2012.12.006>.
- (121)Likhitwitayawuid, K. Stilbenes with Tyrosinase Inhibitory Activity. *Curr. Sci.* 2008, 44–52.
- (122)Aggarwal, B. B.; Bhardwaj, A.; Aggarwal, R. S.; Seeram, N. P.; Shishodia, S.; Takada, Y. Role of Resveratrol in Prevention and Therapy of Cancer: Preclinical and Clinical Studies. *Anticancer Res.* 2004, 24 (5A), 2783–2840.
- (123)Shin, N. H.; Ryu, S. Y.; Choi, E. J.; Kang, S. H.; Chang, I. M.; Min, K. R.; Kim, Y. Oxyresveratrol as the Potent Inhibitor on Dopa Oxidase Activity of Mushroom Tyrosinase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998, 243 (3), 801–803. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1998.8169>.
- (124)Shimizu, K.; Kondo, R.; Sakai, K.; Lee, S. H.; Sato, H. The Inhibitory Components from *Artocarpus Incisus* on Melanin Biosynthesis. *Planta Med.* 1998, 64 (5), 408–412. <https://doi.org/10.1055/s-2006-957470>.
- (125)Likhitwitayawuid, K.; Sritularak, B. A New Dimeric Stilbene with Tyrosinase Inhibitory Activity from *Artocarpus Gomezianus*. *J. Nat. Prod.* 2001, 64 (11), 1457–1459. <https://doi.org/10.1021/np0101806>.

- (126)Chen, S.-J.; Hseu, Y.-C.; Gowrisankar, Y. V.; Chung, Y.-T.; Zhang, Y.-Z.; Way, T.-D.; Yang, H.-L. The Anti-Melanogenic Effects of 3-O-Ethyl Ascorbic Acid via Nrf2-Mediated α -MSH Inhibition in UVA-Irradiated Keratinocytes and Autophagy Induction in Melanocytes. *Free Radic. Biol. Med.* 2021, 173, 151–169. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.07.030>.
- (127)Lee, H. J.; Lee, W. J.; Chang, S. E.; Lee, G.-Y. Hesperidin, A Popular Antioxidant Inhibits Melanogenesis via Erk1/2 Mediated MITF Degradation. *Int. J. Mol. Sci.* 2015, 16 (8), 18384–18395. <https://doi.org/10.3390/ijms160818384>.
- (128)Chae, J. K.; Subedi, L.; Jeong, M.; Park, Y. U.; Kim, C. Y.; Kim, H.; Kim, S. Y. Gomisin N Inhibits Melanogenesis through Regulating the PI3K/Akt and MAPK/ERK Signaling Pathways in Melanocytes. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18 (2), 471. <https://doi.org/10.3390/ijms18020471>.
- (129)Cheng, Z. J.; Dai, G. F.; Hsu, J. L.; Lin, J. J.; Wu, W. T.; Su, C. C.; Wu, Y. J. Antimelanogenesis Effect of Methyl Gallate through the Regulation of PI3K/Akt and MEK/ERK in B16F10 Melanoma Cells. *Evid.-Based Complement. Altern. Med. ECAM* 2022, 2022, 5092655. <https://doi.org/10.1155/2022/5092655>.
- (130)Fu, T.; Chai, B.; Shi, Y.; Dang, Y.; Ye, X. Fargesin Inhibits Melanin Synthesis in Murine Malignant and Immortalized Melanocytes by Regulating PKA/CREB and P38/MAPK Signaling Pathways. *J. Dermatol. Sci.* 2019, 94 (1), 213–219. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2019.03.004>.
- (131)Fu, T.; Qin, X.; Ma, Y.; Yuan, X.; Wu, S.; Ye, X.; Dang, Y. Yohimbine Hydrochloride Inhibits Skin Melanin Synthesis by Regulating Wnt/ β -Catenin and P38/MAPK Signal Pathways. *J. Dermatol. Sci.* 2022, 107 (1), 17–23. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2022.06.005>.
- (132)Ha, J. H.; Jeong, Y. J.; Xuan, S. H.; Lee, J.-Y.; Park, J.; Park, S. N. Methyl-2-Acetylamino-3-(4-Hydroxyl-3,5-Dimethoxybenzoylthio)Propanoate Suppresses Melanogenesis through ERK Signaling Pathway Mediated MITF Proteasomal Degradation. *J. Dermatol. Sci.* 2018, S0923-1811(18)30169-5. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2018.04.011>.
- (133)Ng, L.-T.; Lin, L.-T.; Chen, C.-L.; Chen, H.-W.; Wu, S.-J.; Lin, C.-C. Anti-Melanogenic Effects of δ -Tocotrienol Are Associated with Tyrosinase-Related Proteins and MAPK Signaling Pathway in B16 Melanoma Cells. *Phytomedicine Int. J. Phytother. Phytopharm.* 2014, 21 (7), 978–983. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2014.03.003>.
- (134)Huang, H.-C.; Liao, C.-C.; Peng, C.-C.; Lim, J.-M.; Siao, J.-H.; Wei, C.-M.; Chen, C.-C.; Wu, C.-S.; Chang, T.-M. Dihydromyricetin from *Ampelopsis Grossedentata* Inhibits Melanogenesis through Down-Regulation of MAPK, PKA and PKC Signaling Pathways. *Chem. Biol. Interact.* 2016, 258, 166–174. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2016.08.023>.
- (135)Brito, S.; Baek, J.-M.; Cha, B.; Heo, H.; Lee, S.-H.; Lei, L.; Jung, S. Y.; Lee, S. M.; Lee, S. H.; Kwak, B.-M.; Chae, S.; Lee, M.-G.; Bin, B.-H. Nicotinamide Mononucleotide Reduces Melanin Production in Aged Melanocytes by Inhibiting CAMP/Wnt Signaling. *J. Dermatol. Sci.* 2022, 106 (3), 159–169. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2022.05.002>.
- (136)Huang, H.-C.; Yen, H.; Lu, J.-Y.; Chang, T.-M.; Hii, C.-H. Theophylline Enhances Melanogenesis in B16F10 Murine Melanoma Cells through the Activation of the MEK 1/2, and Wnt/ β -Catenin Signaling Pathways. *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.* 2020, 137, 111165. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111165>.
- (137)Su, T.-R.; Lin, J.-J.; Tsai, C.-C.; Huang, T.-K.; Yang, Z.-Y.; Wu, M.-O.; Zheng, Y.-Q.; Su, C.-C.; Wu, Y.-J. Inhibition of Melanogenesis by Gallic Acid: Possible Involvement of the PI3K/Akt, MEK/ERK and Wnt/ β -Catenin Signaling Pathways in B16F10 Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2013, 14 (10), 20443–20458. <https://doi.org/10.3390/ijms141020443>.
- (138)Cho, M.; Ryu, M.; Jeong, Y.; Chung, Y.-H.; Kim, D.-E.; Cho, H.-S.; Kang, S.; Han, J.-S.; Chang, M.-Y.; Lee, C.-K.; Jin, M.; Kim, H.-J.; Oh, S. Cardamonin Suppresses Melanogenesis by Inhibition of Wnt/Beta-Catenin Signaling. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009, 390 (3), 500–505. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.09.124>.

- (139)Roméro-Graillet, C.; Aberdam, E.; Clément, M.; Ortonne, J. P.; Ballotti, R. Nitric Oxide Produced by Ultraviolet-Irradiated Keratinocytes Stimulates Melanogenesis. *J. Clin. Invest.* 1997, 99 (4), 635–642. <https://doi.org/10.1172/JCI119206>.
- (140)Miao, F.; Su, M.-Y.; Jiang, S.; Luo, L.-F.; Shi, Y.; Lei, T.-C. Intramelanocytic Acidification Plays a Role in the Antimelanogenic and Antioxidative Properties of Vitamin C and Its Derivatives. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019, 2019, 2084805. <https://doi.org/10.1155/2019/2084805>.
- (141)Marlot, L.; Batteau, M.; Escofet, M.-C.; Nuccio, S.; Coquoin, V.; De Vaumas, R.; Faure, K. Two-Dimensional Multi-Heart Cutting Centrifugal Partition Chromatography–Liquid Chromatography for the Preparative Isolation of Antioxidants from Edelweiss Plant. *J. Chromatogr. A* 2017, 1504, 55–63. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2017.04.056>.
- (142)Cho, W. K.; Kim, H.-I.; Kim, S.-Y.; Seo, H. H.; Song, J.; Kim, J.; Shin, D. S.; Jo, Y.; Choi, H.; Lee, J. H.; Moh, S. H. Anti-Aging Effects of *Leontopodium Alpinum* (Edelweiss) Callus Culture Extract through Transcriptome Profiling. *Genes* 2020, 11 (2), 230. <https://doi.org/10.3390/genes11020230>.
- (143)Prælea, I.-E.; Moldovan, R.-C.; Țigu, A.-B.; Petrache, A.-M.; Hegheș, S.-C.; Mitoi, M.; Cogălniceanu, G.; Iuga, C.-A. Profiling of Polyphenolic Compounds of *Leontopodium Alpinum* Cass Callus Cultures Using UPLC/IM-HRMS and Screening of In Vitro Effects. *Plants* 2022, 11 (1), 100. <https://doi.org/10.3390/plants11010100>.
- (144)Velichkova, S.; Foubert, K.; Pieters, L. Natural Products as a Source of Inspiration for Novel Inhibitors of Advanced Glycation Endproducts (AGEs) Formation. *Planta Med.* 2021, 87 (10–11), 780–801. <https://doi.org/10.1055/a-1527-7611>.
- (145)Kaewnarin, K.; Niamsup, H.; Shank, L.; Rakariyatham, N. Antioxidant and Antiglycation Activities of Some Edible and Medicinal Plants. *Chiang Mai J Sci* 2014, 41 (1), 105–116.
- (146)Perper, M.; Eber, A. E.; Fayne, R.; Verne, S. H.; Magno, R. J.; Cervantes, J.; Alharbi, M.; AlOmar, I.; Alfuraih, A.; Nouri, K. Tranexamic Acid in the Treatment of Melasma: A Review of the Literature. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2017, 18 (3), 373–381. <https://doi.org/10.1007/s40257-017-0263-3>.
- (147)Ahmed, I. A.; Mikail, M. A.; Zamakshshari, N.; Abdullah, A.-S. H. Natural Anti-Aging Skincare: Role and Potential. *Biogerontology* 2020, 21 (3), 293–310. <https://doi.org/10.1007/s10522-020-09865-z>.
- (148)Lodén, M. Role of Topical Emollients and Moisturizers in the Treatment of Dry Skin Barrier Disorders. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2003, 4 (11), 771–788. <https://doi.org/10.2165/00128071-200304110-00005>.
- (149)Stamatas, G. N.; de Sterke, J.; Hauser, M.; von Stetten, O.; van der Pol, A. Lipid Uptake and Skin Occlusion Following Topical Application of Oils on Adult and Infant Skin. *J. Dermatol. Sci.* 2008, 50 (2), 135–142. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2007.11.006>.
- (150)Sethi, A.; Kaur, T.; Malhotra, S. K.; Gambhir, M. L. Moisturizers: The Slippery Road. *Indian J. Dermatol.* 2016, 61 (3), 279–287. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.182427>.
- (151)Saeedi, M.; Khezri, K.; Seyed Zakaryaei, A.; Mohammadamini, H. A Comprehensive Review of the Therapeutic Potential of α -Arbutin. *Phytother. Res.* 2021, 35 (8), 4136–4154. <https://doi.org/10.1002/ptr.7076>.
- (152)Chen, J.; Yu, X.; Huang, Y. Inhibitory Mechanisms of Glabridin on Tyrosinase. *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.* 2016, 168, 111–117. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2016.06.008>.
- (153)Jeong, Y. T.; Jeong, S. C.; Hwang, J. S.; Kim, J. H. Modulation Effects of Sweroside Isolated from the *Lonicera Japonica* on Melanin Synthesis. *Chem. Biol. Interact.* 2015, 238, 33–39. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2015.05.022>.
- (154)Boligon, A.; Machado, M.; Athayde, M. Technical Evaluation of Antioxidant Activity. *Med. Chem.* 2014.