缝隙连接蛋白 43 在长波紫外线诱发人皮肤光老化中的作用

史正涵，娄炜增，任群翔，黄涛

（沈阳医学院，辽宁 沈阳 110034）

摘要：目的 探讨缝隙连接蛋白 43（connexin 43，Cx43）在长波紫外线（ultraviolet A，UVA）诱发人皮肤光老化中的作用。**方法** （1）体外培养原代人皮肤成纤维细胞（human dermal fibroblasts，HDFs），分为对照组、UVA 照射组，采用 CCK-8 实验筛选出安全条件后，使用 5 J/cm^2 UVA 照射实验组细胞 1 h；在照射后 0 h、6 h、12 h、24 h 分别收集细胞及培养上清液，采用 ELISA 法检测细胞上清中基质金属蛋白酶-1（matrix metalloproteinases-1，MMP-1）和 MMP-9 的水平；采用 qRT-PCR 法和 Western blot 法检测细胞内 Cx43 mRNA 和蛋白的表达水平。（2）瞬时转染 Cx43-siRNA，采用 ELISA 法检测细胞上清中 MMP-1 和 MMP-9 的水平。（3）将 HDFs 分为对照组、UVA 组、UVA+TNF 受体 1 中和抗体组，经 UVA 照射后，采用 qRT-PCR 和 ELISA 法检测细胞中 Cx43 mRNA 表达和上清中肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）和 MMP-1 水平。**结果** （1）与对照组相比，UVA 组 MMP-1 和 MMP-9 水平呈时间依赖性上升（$P<0.001$），同时 Cx43 mRNA 和蛋白表达水平均明显下降（$P<0.01$）；（2）Cx43-siRNA 显著下调 Cx43 表达后，MMP-1 和 MMP-9 水平显著上升（$P<0.001$）；（3）与对照组相比，UVA 组 TNF-α 和 MMP-1 水平显著上升（$P<0.01$），同时 UVA+TNF 受体 1 中和抗体组 Cx43 和 MMP-1 水平无明显升高。**结论** Cx43 可能参与介导了 UVA 通过诱导 TNF-α 信号通路引发的皮肤光老化过程，这种介导作用可能是通过 Cx43 对皮肤中 MMP-1 的调控得以实现。

关键词：缝隙连接蛋白 43（Cx43）；长波紫外线（UVA）；肿瘤坏死因子-α（TNF-α）；光老化

中图分类号：R758 **文献标识码**：A **文章编号**：1002-221X(2022)02-0110-05 **DOI**：10.13631/j.cnki.zggyyx.2022.02.003

Role of connexin 43 in photoaging of human skin induced by ultraviolet A

SHI Zheng-han, LOU Wei-zeng, REN Qun-xiang, HUANG Tao

(*Shenyang Medical College*, *Shenyang* 110034, *China*)

Abstract: Objective To investigate the role of connexin 43 (Cx43) in skin photoaging induced by ultraviolet A (UVA). **Methods** (1) Primary human dermal fibroblasts (HDFs) cultured in vitro, were divided into control group and experiment (UVA-irradiated) group, the HDFs of experiment group were irradiated with UVA (5 J/cm^2) for 1 h, after screening out the safe conditions by CCK-8 experiment, then the cells and culture supernatants were collected at 0 h, 6 h, 12 h and 24 h, respectively after irradiated, detect the levels of MMP-1 and MMP-9 in supernatants by ELISA, measure the expression of Cx43 mRNA and the content of protein in HDFs by qRT-PCR and Western blot. (2) After transient transfection with Cx43-siRNA, the levels of MMP-1 and MMP-9 in supernatants were detected by ELISA. After UVA irradiation, the expressions of Cx43 mRNA in the HDFs from control, UVA and UVA+TNF receptor 1 neutralizing antibody groups, and the levels of TNF-α, and MMP-1 in cell supernatant were detected by qRT-PCR and ELISA, respectively. **Results** The results showed that (1) Compared with control group, the levels of MMP-1 and MMP-9 in UVA group increased in a time-dependent manner ($P<0.01$), while the expression of mRNA and protein of Cx43 were decreased significantly ($P<0.01$). (2) The levels of MMP-1 and MMP-9 were significantly increased ($P<0.01$) after Cx43 expression was down-regulated by Cx43-siRNA. (3) Compared with control group, the levels of TNF-α and MMP-1 in UVA group were significantly increased ($P<0.01$), meanwhile, the levels of Cx43 and MMP-1 in UVA + TNF receptor 1 neutralizing antibody group were not increased. **Conclusion** The results suggested that Cx43 may be involved in the photoaging process of skin induced by UVA via the induction of TNF-α signaling pathway, and this mediating effect may be achieved through the regulation of MMP-1 in skin by Cx43.

Keywords: connexin 43 (Cx43); ultraviolet A (UVA); tumor necrosis factor-α (TNF-α); photoaging

基金项目：国家自然科学基金（31400706）；辽宁省科技厅科学技术计划项目（20141098）；辽宁省教育厅科学技术研究项目（SYYX202001）

作者简介：史正涵（1988—），男，硕士研究生，研究方向：缝隙连接在炎症反应中的作用。

通信作者：黄涛，副教授，E-mail：huangtaorrr@163.com；任群翔，教授，E-mail：renqunxiang@163.com

皮肤是保护人体免受外界损伤的第一道屏障，它不仅会因内源性因素而自然老化，还会因包括紫外线（ultraviolet，UV）、红外线、化学烟雾等各种外界刺激而加速老化，称为“光老化”。在诸多外部因素中，尤以紫外线辐射（UV radiation，UVR）最为重要，长期辐照还可诱发皮肤过早老化、炎症、免疫抑制及恶性肿瘤等[1,2]。缝隙连接蛋白（connexin，Cx）是构成细胞间缝隙连接（gap junction，GJ）的基础，GJ 作为相邻细胞间的通道性结构，允许小分子物质互相传递，实现缝隙连接细胞间通讯（gap junctional intercellular communication，GJIC）。研究表明，Cx 以及 GJ 介导的 GJIC 对于细胞的存活、老化、增殖、分化以及内环境稳定等多种生理及病理过程都有重要作用[3,4]。Cx43 是 Cx 家族中分布最广、表达最丰富的亚型，在人类皮肤中主要分布在表皮的角化细胞和真皮的成纤维细胞。

近期研究表明，UVR 可影响人皮肤中 Cx43 的表达、磷酸化水平及其构成的 GJIC 功能[5,6]，在皮肤、心脏、脑等组织器官发生肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）介导的炎症反应中 Cx 的表达及其构成的 GJIC 均受到显著影响[7-9]。早期的研究显示[10]，在人皮肤成纤维细胞（human dermal fibroblasts，HDFs）中 Cx43 作为重要因子参与了细胞外基质（extracellular matrix，ECM）主要降解酶基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinases，MMPs）的调控。鉴于 MMPs 在皮肤光老化中的重要作用，我们推测 Cx43 很可能介导了 UVR 通过 TNF-α 炎症反应诱发皮肤光老化的过程，而这种介导作用主要通过 Cx43 对皮肤中 MMPs 的调控来实现。为此，本研究选用长波紫外线（UVA）照射 HDFs 建立皮肤光老化模型，旨在探讨 Cx43 在 UVA 诱导皮肤光老化过程中的作用及机制。

1 材料与方法

1.1 主要试剂和仪器 原代 HDFs，中乔新舟；DMEM 高糖培养基、胎牛血清、青-链霉素、丙酮酸钠、磷酸盐缓冲液（PBS）和胰蛋白酶-EDTA 消化液，Biological Industries 公司；二甲基亚砜（DMSO），北京兰博利德公司。CCK-8 试剂盒，Abcam 公司；人 TNF-α、MMP-1、MMP-9 ELISA 试剂盒，联科生物；Cx43-siRNA，吉玛基因；Opti-MEM，Gibco 公司；Lipofectamin©2000，Invitrogen 公司；TNF 受体 1 中和抗体，Bio-Techne 公司；抗 Cx43 抗体，Sigma 公司；抗 GAPDH 抗体，Merck Millpore 公司；抗 MMP-1、MMP-9 抗体，Abcam 公司；Western blot 用二抗 DyLight 680/800 Conjugate，Immuno Reagents 公司；Western blot 试剂盒，Cell Signaling 公司，上海碧云天生物技术有限公司；RNeasy™ Mini 试剂盒，QIAGEN 公司；SuperScript™ VILO™ cDNA 合成试剂盒，Life Technologies 公司；iQ™ SYBR 绿色荧光染料，Bio-Rad 公司。ZF-1A型三用紫外分析仪，北京北信科仪分析仪器有限公司。

1.2 方法

1.2.1 HDFs 培养 将 HDFs 置于含 15%PBS、1%青-链霉素、1%丙酮酸钠的 DMEM 完全培养基中，于 37℃、5%CO_2的培养箱中培养，按 1∶2 传代，取 3~8 代细胞进行实验。

1.2.2 细胞活性检测 使用 CCK-8 法检测 UVA 辐照后 HDFs 的相对活力。将细胞以 1.0×10^4个/孔的密度接种于 96 孔板中，细胞贴壁后将培养基换成 PBS，分别以 365 nm 波长的 5、10、20、40 J/cm^2 UVA 辐照细胞 1 h，换培养基继续于 37℃培养 24 h 每孔加入 10∶1 CCK-8 试剂，孵育 2 h 后用酶标仪以 460 nm波长测定吸光度（吸光度与细胞相对活力成正比），最后基于吸光度统计细胞的相对活力。

1.2.3 光老化 HDFs 模型 将 HDFs 接种至 4 个 60 mm 培养皿中，待细胞密度为 80%~90%时，弃掉培养基，PBS 清洗 2 次，加入 2 ml PBS，将细胞置于距光源 5 cm 处进行 UVA 辐照 1 h，取出培养皿，辐照后立即(0 h 组)收集其中 1 个培养皿的 PBS 上清和细胞，其余 3 个培养皿弃掉 PBS，以完全培养基继续培养至 6 h、12 h、24 h，收集培养上清和细胞，于 -80℃冻存待测。

1.2.4 瞬时转染 siRNA 将 HDFs 接种到 6 孔板中，密度为 1.0×10^5个/孔，待细胞融合度达到 60%~70%，在 Opti-MEM 培养基中利用 Lipofectamin™2000 试剂将阴性对照 siRNA 和 Cx43-siRNA 分别转染，终浓度为 20 nmol/L。培养 6 h 后弃去培养基，以上述完全培养基培养 48 h。阴性对照 siRNA、siRNA-1 和 siRNA-2 由课题组设计，吉玛生物公司合成。见表 1。

1.2.5 酶联免疫吸附实验（ELISA） 检测前将所有试剂、样本平衡至室温。设定 7 个标准品孔（S1~S7）和 1 个空白对照孔，S1~S7 依次加入 100 μl 2 倍比稀释的标准品，空白孔加入 100∶1 培养基；样本孔分别加入 100∶1 的样本，以上各孔均设 4 个复孔。严格按照说明书步骤进行实验，终止显色后使用酶标仪在 450 nm 和 570 nm 处测定吸光度值，再通过标准曲线换算出相应物质的真实浓度。

表 1　引物序列

引物	正义链（5′-3′）	反义链（5′-3′）
阴性对照 siRNA	UUCUCCGAACGUGUCACGUTT	ACGUGACACGUUCGGAGAATT
人 Cx43-siRNA-1	GGUGUGGCUGUCAGUACUUTT	AAGUACUGACAGCCACACCTT
人 Cx43-siRNA-2	UGCUGCGAACCUACAUCAUTT	AUGAUGUAGGUUCGCAGCATT

1.2.6　实时荧光定量聚合酶链反应（qRT-PCR）　根据 RNeasy™Mini Kit 操作手册，提取总细胞样本的总 RNA，并依据 SuperScript™VILO™ cDNA 合成试剂盒的说明书将总 RNA 逆转录成 cDNA，利用 SYBR 绿荧光染料进行 qRT-PCR 检测 Cx43 的 mRNA 水平。*GJA*1（*Cx*43 基因）引物上游 5′-GTTTACACTTGCAAAAGAGATC-3′，下游 5′-GAGCAGCCATTGAAATAAGC-3′。反应条件：95℃预变性 2 min，95℃变性 15 s，53℃退火 30 s，40 个循环。以 18S rRNA 为参照，使用相对定量法进行统计分析。

1.2.7　蛋白免疫印迹（Western blot）　将细胞裂解后以 BCA 法蛋白定量，100℃变性 5 min 后进行 SDS-PAGE 凝胶电泳，转印至 PVDF 膜后用含 5% BSA 的 PBS-Tween 20（PBST）室温下封闭 1 h，再置于一抗溶液中 4℃过夜。1∶5 000 荧光标记二抗中避光孵育 2 h后使用 Odyssey 双色红外成像系统扫描采集图像，并进行剪切处理，整理制作成蛋白条带的实验结果。

1.3　统计分析　数据均以 $\bar{x}\pm s$ 表示，采用 Sigma Stat 3.5 软件进行统计分析，两组间比较采用 t 检验，多组间比较采用单因素方差分析（One-Way ANOVA），$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　不同剂量 UVA 对 HDFs 活力的影响　为选择合适安全的 UVA 剂量，分别以 5、10、20、40 J/cm^{2}UVA 照射 HDFs，并采用 CCK-8 法检测细胞相对活力。与对照组相比，5 J/cm^2 UVA 照射后 HDFs 相对活力的差异无统计学意义（$P>0.05$）；当辐照剂量≥10 J/cm^{2}时，与对照组相比细胞相对活力显著降低（$P<0.001$）。见表 2。因此，本研究选用 5 J/cm^2 UVA 作为辐照剂量。

表 2　不同剂量 UVA 辐照后 HDFs 的相对活力（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	细胞相对活力（%）
对照组	12	100.00
UVA 照射组		
5 J/cm^2	12	97.75±0.87
10 J/cm^2	12	74.20±1.71^b
20 J/cm^2	12	42.15±2.80^c
40 J/cm^2	12	23.46±0.28^c

注：与对照组比较，b，$P<0.01$；c，$P<0.001$。

2.2　UVA 辐照对 MMP-1 和 MMP-9 的影响　ELISA 法检测结果显示，与对照组比较，UVA 显著增加了皮肤光老化指标 MMP-1 和 MMP-9 在细胞外液中的水平（$P<0.001$），且在 24 h 内呈时间依赖性上升。见表 3。

表 3　UVA 辐照后不同时间 HDFs 中 MMP-1 和 MMP-9 的相对水平（$\bar{x}\pm s$）

组别		n	MMP-1	MMP-9
对照组		12	1	1
UVA 照射组				
辐照后时间（h）	0	12	1.25±0.17	1.14±0.14
	6	12	1.58±0.27	2.58±0.17^c
	12	12	3.28±0.38^c	4.19±0.46^c
	24	12	5.00±0.50^c	4.11±0.41^c

注：c，与对照组比较 $P<0.001$。

2.3　UVA 辐照对 HDFs 中 Cx43 表达的影响　使用 5 J/cm^{2}UVA 辐照细胞，qRT-PCR 法检测结果显示，与对照组相比，UVA 辐照后 12 h 内，HDFs 中 Cx43 mRNA 水平明显降低（$P<0.05$）。见表 4。

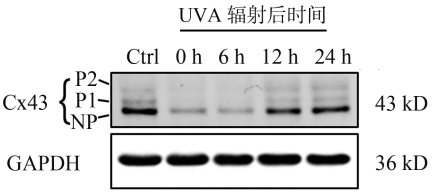
表 4　UVA 辐照后不同时间 HDFs 中 Cx43 mRNA 和蛋白表达的相对水平（$\bar{x}\pm s$）

组别		n	Cx43 mRNA	Cx43
对照组		12	1	1
UVA 照射组				
辐照后时间（h）	0	12	0.42±0.05^c	0.52±0.04^c
	6	12	0.58±0.04^c	0.53±0.07^c
	12	12	0.88±0.10^a	0.64±0.09^b
	24	12	0.95±0.08	0.85±0.12

注：与对照组比较，a，$P<0.05$；b，$P<0.01$；c，$P<0.001$。

Western blot 显示，与对照组相比，UVA 辐照 12 h 内 HDFs 中 Cx43 蛋白水平明显降低（$P<0.01$），24 h 后接近正常水平（图 1），说明 UVA 可以下调 HDFs 中 Cx43 蛋白的表达。

2.4　Cx43 表达降低对 MMP-1 和 MMP-9 的影响　设计并订购合成了两种分别作用于 *Cx*43 基因 *GJA*1 不同位点的 siRNA，分别瞬时转染 48 h。Western blot 显示 siRNA-1 和 siRNA-2 都明显抑制了 Cx43 的蛋白水平（$P<0.001$），说明两种 siRNA 转染成功，且能有效沉默 Cx43 的表达。见表 5。



注：NP、P1、P2 为 Cx43 不同程度磷酸化的条带

图 1　UVA 对 HDFs 中 Cx43 蛋白表达的影响

表 5　转染 Cx43 siRNA 后 HDFs 中 Cx43、MMP-1 和 MMP-9 的相对水平（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	Cx43	MMP-1	MMP-9
空白对照组	3	1	1	1
阴性对照组	3	1.12±0.05	1.11±0.45	1.06±0.07
siRNA-1 组	3	0.31±0.09[c]	2.98±0.53[c]	3.25±0.41[c]
siRNA-2 组	3	0.42±0.10[c]	3.31±0.72[c]	2.93±0.43[c]

注：c，与阴性对照组比较 $P<0.001$。

Western blot 显示，与阴性对照组比较，瞬时转染 siRNA-1 和 siRNA-2 组中 MMP-1 和 MMP-9 的水平显著上升（$P<0.01$），说明 Cx43 参与调控了光老化的过程。见图 2。

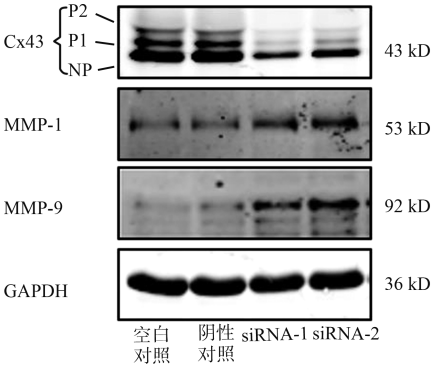


图 2　Cx43 表达降低对 MMP-1 和 MMP-9 的影响

2.5　UVA 辐照对 HDFs 中 TNF-α 的影响　由于 TNF-α 生物学特性不同于 MMP-1，选择不同时间点（0、2、4、6 h）检测 UVA 对 TNF-α 产生水平的影响。ELISA 法检测结果显示，与对照组相比，UVA 辐照明显诱导了 TNF-α 的产生（$P<0.01$），且在辐照后 2 h 达到峰值，约 6 h 后接近正常水平。见表 6。

表 6　UVA 辐照后 HDFs 产生 TNF-α 的相对水平（$\bar{x}\pm s$）

组别		n	TNF-α
对照组		12	1
UVA 照射组			
辐照后时间(h)	0	12	2.05±0.31[b]
	2	12	2.78±0.55[b]
	4	12	1.34±0.16
	6	12	1.18±0.20

注：b，与对照组比较 $P<0.01$。

2.6　TNF 受体 1 中和抗体对 HDFs 中 Cx43 和 MMP-1 水平的影响　为验证 Cx43 下降是否与 TNF-α 信号通路相关，采用 TNF 受体 1 中和抗体阻断 TNF-α 受体。首先用 TNF 受体 1 中和抗体（10 μg/ml）预处理 HDFs 1 h，再对细胞 UVA 辐照。ELISA 法检测结果显示，UVA 辐照细胞 12 h 后，与对照组相比，UVA 组 MMP-1 水平显著升高（$P<0.001$），UVA+抗体组 MMP-1 水平的差异无统计学意义（$P>0.05$）。qRT-PCR 法检测结果显示，UVA 辐照细胞 2 h 后，与对照组相比，UVA 组 Cx43 mRNA 表达显著降低（$P<0.001$），UVA+抗体组 Cx43 水平的差异无统计学意义（$P>0.05$）。提示 UVA 可能通过 TNF-α 炎症信号通路影响 Cx43，再通过 Cx43 对 MMP-1 的调节作用实现对皮肤光老化的调控。见表 7。

表 7　TNF 受体 1 中和抗体对 HDFs 中 Cx43 和 MMP-1 相对水平的影响（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	MMP-1	Cx43 mRNA
对照组	12	1	1
UVA 组	12	3.19±0.63[c]	0.54±0.05[c]
UVA+抗体组	12	1.39±0.32	0.87±0.07
抗体组	12	0.89±0.10	1.15±0.02

注：c，与对照组比较 $P<0.001$。

3　讨　论

日光中的 UVA（320~400 nm）占可及地表紫外线的 95%以上，约 98%的 UVA 可穿透臭氧层到达地表，引起人皮肤真皮深层光老化和损伤[11]；另外，某些特殊职业的人群也会长期受到紫外线刺激而导致眼部组织及体表皮肤的损伤。其机制主要包括氧化应激、DNA 损伤、炎症反应、MMPs 降解作用等。大量研究证实，UVR 可刺激皮肤角质化细胞、黑色素细胞、成纤维细胞、朗格汉斯细胞等释放更多的炎症因子，包括 TNF-α、白细胞介素（IL-1、IL-2、IL-3、IL-6 等）、转化生长因子-β、干扰素 γ 等，其中以 TNF-α 和 IL-1 的变化最为显著[12-15]。TNF-α 除了可以通过与自身受体结合诱导细胞凋亡外，还可通过皮肤细胞因子介导诱发皮肤炎症，促进皮肤光老化。

人真皮成纤维细胞中分布丰富的 Cx43，在大鼠和小鼠的成纤维细胞中 TNF-α 可以通过 v-Scr 和 PI3K/Akt 通路实现对 Cx43 及其构成的 GJ 进行调节[7]。此外，在多种组织器官中，TNF-α、IL-1 等炎性因子均可通过 MAPK、NF-κB 等通路对 Cx43 的表达及功能产生影响[16,17]。同时，在 HDFs 中 Cx43 作为重要因子可以对光老化指标 MMPs 进行调控。本研

究显示，在原代培养的 HDFs 中，UVA 辐照可呈时间依赖性地提高 HDFs 中光老化指标 MMP-1 和 MMP-9 的水平，符合 MMPs 的合成、释放属性。同时，细胞中 Cx43 的表达明显下降，说明 Cx43 可能参与了 UVA 诱导皮肤光老化的过程。在瞬时转染 siRNA 对 *Cx*43 基因沉默以后，MMP-1 和 MMP-9 的水平也出现了显著升高，进一步说明了 Cx43 与此过程的相关性。对 TNF 受体 1 拮抗以后，本被 UVA 下调的 Cx43 表达及上调的 MMP-1 水平都有所恢复，且接近正常水平，说明 UVA 可能通过促进 TNF-α 炎症信号通路影响 Cx43 表达，再通过 Cx43 对光老化指标 MMP-1 的调节作用实现对皮肤光老化的调控。有研究表明[18]，TNF-α 可通过 PI3K/Akt、JNK、NF-κB 等信号通路，在多种组织器官中影响 Cx43 蛋白的自身结构、表达水平、磷酸化水平、GJ 的构成方式及其构成的 GJIC 功能。关于 UVA 诱导的 TNF-α 炎症反应究竟是通过何种机制调控 Cx43，进而诱发光老化尚有待进一步深入探讨。

综上，Cx43 可能参与介导了 UVA 通过 TNF-α 诱导炎症反应诱发皮肤光老化的过程，而这种介导作用可能通过 Cx43 对皮肤中 MMP-1 的调控来实现，这可能为 UVR 诱发的皮肤老化及损伤提供一条新机制，有助于为防治 UVR 相关的职业病、开发新的抗皮肤老化甚至肿瘤的药物提供新的理论基础。

参考文献

[1] Christensen L, Suggs A, Baron E. Ultraviolet photobiology in dermatology [J]. Adv Exp Med Biol, 2017 (996): 89-104.

[2] Teng Y, Yu Y, Li SJ, *et al*. Ultraviolet radiation and basal cell carcinoma: An environmental perspective [J]. Front Public Health, 2021, 9: 666528.

[3] Zhu Y. Gap junction-dependent and-independent functions of connexin43 in biology [J]. Biology (Basel), 2022, 11 (2): 283.

[4] Beyer EC, Berthoud VM. Gap junction gene and protein families: Connexins, innexins, and pannexins [J]. Biochim Biophys Acta Biomembr., 2018, 1860 (1): 5-8.

[5] Provost N, Moreau M, Leturque A, *et al*. Ultraviolet A radiation transiently disrupts gap junctional communication in human keratinocytes [J]. American Journal of Physiology Cell Physiology, 2003, 284 (1): C51-C59.

[6] Bellei B, Mastrofrancesco A, Briganti S, *et al*. Ultraviolet A induced modulation of gap junctional intercellular communication by P38 MAPK activation in human keratinocytes [J]. Experimental Dermatology, 2008, 17 (2): 115-124.

[7] Satoko I, Toshinori H, Hitoki H, *et al*. PI3K/Akt signaling is involved in the disruption of gap junctional communication caused by v-Src and TNF-α [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2010, 400 (2): 230-235.

[8] Saraf A, Rampoldi A, Chao M, *et al*. Functional and molecular effects of TNF-alpha on human iPSC-derived cardiomyocytes [J]. Stem Cell Res, 2021 (52): 102218.

[9] Zhou KQ, Green CR, Bennet L, *et al*. The role of connexin and pannexin channels in perinatal brain injury and inflammation [J]. Front Physiol, 2019 (10): 141.

[10] 王宁，张艳，张珉，等. 缝隙连接蛋白 43 对成纤维细胞中 Ⅰ 型胶原蛋白的调节作用 [J]. 中国老年学杂志，2019，39 (10): 2441-2445.

[11] Mohania D, Chandel S, Kumar P, *et al*. Ultraviolet radiations: Skin defense-damage mechanism [J]. Adv Exp Med Biol, 2017 (996): 71-87.

[12] Awad F, Assrawi E, Louvrier C, *et al*. Photoaging and skin cancer: Is the inflammasome the missing link? [J]. Mechanisms of Ageing and Development, 2018 (172): 131-137.

[13] Lin TY, Wu PY, Hou CW, *et al*. Protective effects of sesamin against UVB-induced skin inflammation and photodamage in vitro and in vivo [J]. Biomolecules, 2019, 9 (9): 479.

[14] Santhanam RK, Fakurazi S, Ahmad S, *et al*. Inhibition of UVB-induced pro-inflammatory cytokines and MMP expression by Zanthoxylum rhetsa bark extract and its active constituent hesperidin [J]. Phytotherapy Research, 2018, 32 (8): 1608-1616.

[15] Lopes DM, McMahon SB. Ultraviolet radiation on the skin: A painful experience? [J]. CNS Neurosci Ther, 2016, 22 (2): 118-126.

[16] McArthur L, Riddell A, Chilton L, *et al*. Regulation of connexin 43 by interleukin 1β in adult rat cardiac fibroblasts and effects in an adult rat cardiac myocyte: Fibroblast co-culture model [J]. Heliyon, 2020, 6 (1): e03031.

[17] Liang JY, Chen PJ, Li CX, *et al*. IL-22 Down-regulates Cx43 expression and decreases Gap junctional intercellular communication by activating the JNK pathway in psoriasis [J]. Journal of Investigative Dermatology, 2019, 139 (2): 400-411.

[18] Tacheau C, Laboureau J, Alain M, *et al*. TNF-alpha represses connexin43 expression in HaCat keratinocytes via activation of JNK signaling [J]. J Cell Physiol, 2008, 216 (2): 438-444.

（**收稿日期**：2022-01-20；**修回日期**：2022-03-20）

· 声　明 ·

关于网络上出现假冒“中国工业医学杂志网站”及在线投稿的声明

《中国工业医学杂志》官网地址 http://zggyyx.ijournals.cn，作者注册登录后可在线投稿。目前，网络上出现的假冒“中国工业医学杂志网站”及在线投稿系统与本刊无关，望广大作者和读者认真鉴别，谨防受骗。

本刊编辑部