February 2024

GLOBAL PERSONAL CARE

INGREDIENTS • FORMULATION • MANUFACTURE

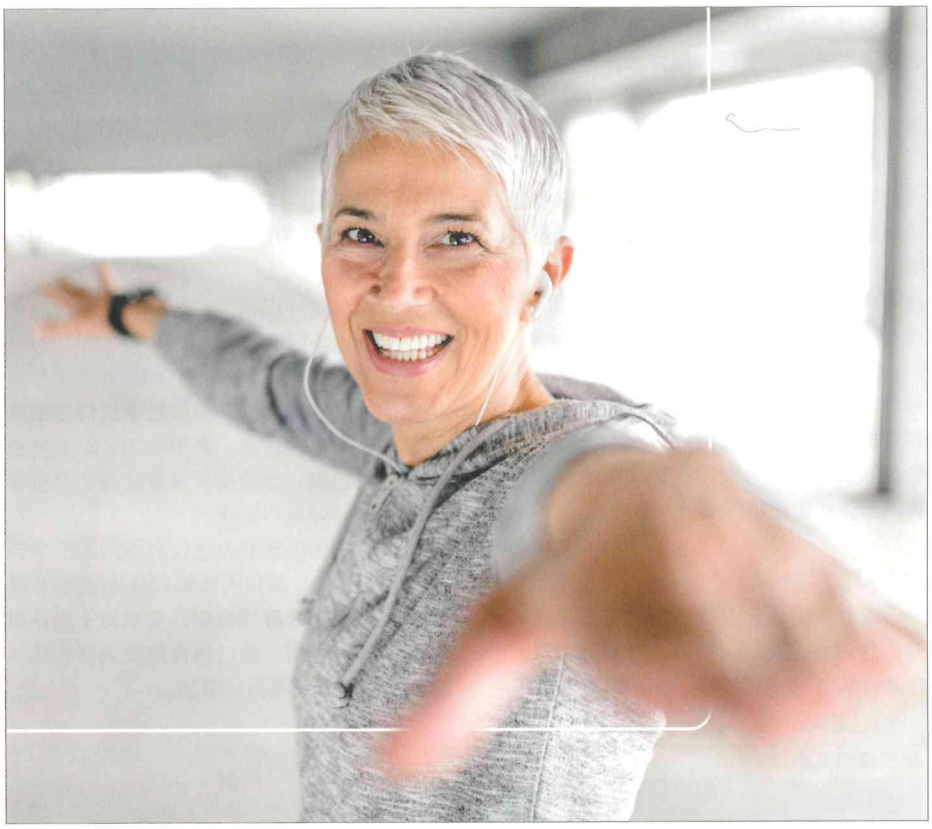
Interview: Bloom Regulatory founder Olivia Santoni

In focus: Sun care, Skin care

加：中國人語言部分

意大利腊菊——皮肤和血管健康

Stefan Hettwer, Emina Besic Gyenge, Brigit Suter, Loya Schöffel, Sandra Peyer, Barbara Obermayer – Rahn



许多因素可能会导致皮肤发生不好的明显变化。其中之一就是水肿，它会造成组织肿胀。水肿是体液在细胞外空间积累的结果，例如在真皮中。形成水肿的原因各式各样。

下层的一般结缔组织常常会变弱，影响真皮结构和血管结构。结缔组织弱化对女性的影响通常更大，因为女性和男性的真皮胶原结构不同。[1]

慢性水肿会导致组织肿胀。这尤其容易发生在腿部，因为此处的液体静压最大。许多人都有“双腿沉重”的问题，特别是当他们直立较长时间以后，两条腿会感觉疲劳、沉重，并可能肿胀。

慢性水肿对皮肤起不利作用，使皮肤变薄，甚至可能形成溃疡（开放性溃疡），这种渗液伤口很难愈合。糖尿病患者特别会受影响。当然，这是一种临床症状的表现，无法用美容措施来处理。然而，发生水肿的风险随年龄增长而升高。[2]所以尽早使用化妆品提供支持，可以防止水肿，这不失为一种抗衰老身体护理方式。

不过，水肿也可能发生在面部；眼周肿胀或肿眼泡是眼睛下方体液积累的结果，其原因是淋巴引流不足。这使双眼看起来疲惫不堪，黯淡无光。当然，睡眠不足也会造成这样的情况。

淋巴液可以在眼睛下方的眼袋部位聚积，特别是趴着睡的人，醒来后就会发现眼睛浮肿。这种肿胀通常上午就会消失，但随着年龄增长，肿胀持续时间会延长。

在衰老过程中，这个娇嫩器官处的皮肤会变薄，紧致度和弹性下降。结缔组织弱化、吸烟、饮酒都会促使眼袋永久化。一项内部调查显示，86%的人认为肿眼泡比皱纹更糟糕（n = 91，年龄21 - 70岁）。因此肿眼泡是一项会大大降低舒适感的因素。

另一项难看的皮肤变化是蜘蛛网状血丝，即皮肤表面下方的细血管扩张。这只是个美容问题，并不代表实际发生了疾病，但可以说明下层普遍性静脉功能不全。蜘蛛网状血丝（毛细管扩张）最容易发生在腿部和鼻子周围的面部，呈深红色到蓝色静脉纹，有多条分支。

蜘蛛网状血丝常常是因为下层静脉回流问题，导致血瘀，使血管变得明显可见，造成周围组织水肿。面部的蜘蛛网状血丝也可能是由阳光损伤引起。[3]胶原和弹性蛋白分解（日光性弹性组织变性）使接近皮肤表面的静脉变得更加明显。所以，皮肤老化对于面部蜘蛛网状血丝的形成也有一定作用。

其他参与形成蜘蛛网状血丝的因素有过度饮酒、吸烟、缺少锻炼、怀孕、肥胖、久站或久坐导致静脉血瘀。[4,5]女性更容易发生，因为她们的结缔组织往往比男性弱。要完全防止蜘蛛网状血丝是几乎不可能的，但如果遵守某些基本规则，可以将其风险降至最低。

最好避免久站或久坐，多活动活动，通过脚部运动和抬腿动作刺激小腿静脉泵。总的来说，务必防止静脉血瘀。到目前为止，还没有什么经过实践检验的方法能避免面部产生蜘蛛网状血丝。不过，避免饮酒过度无疑会起到重要作用。

细胞外液量由周围组织阻力和肾功能进行调节，并受其他因素影响。由一氧化氮合成酶（NOS）产生的一氧化氮（NO）会促使

摘要

血管瑕疵会导致皮肤外观难看。一个常被忽视的原因是水肿，这会造成眼睛浮肿，使微小血管更加明显。在活体试验中，通过利用从意大利腊菊得到的水提取物，可以显著减少肿眼泡和蜘蛛网状血丝。这项研究的数据以及体外试验都表明，一氧化氮 (NO) 在这些皮肤瑕疵的产生过程中起负面作用。

静脉扩张，造成静脉曲张。[6]它可以减少全身血管阻力和动脉血压，增加血管通透性，从而促使体液在组织中积累。[7,8]组织液量持续增加会形成水肿，例如面部的肿眼泡。研究表明，通过抑制NOS，可以减少由NO引起的水肿。[9]

此外还证明，抑制NOS并清除活性氧（ROS）可以有效防止晒伤。[10]在这种条件下，NO的活性会使微循环大大增加。

这意味着NOS抑制剂对皮肤会有舒缓作用。所以，使用这类物质或许是一种普遍方法，可以减轻皮肤的急性和慢性炎症血管扩张响应，从而减少发红、水肿和可见的蜘蛛网状血丝以及“双腿沉重”感。有意思的是，咖啡酰奎宁酸（例如绿原酸，特别是二-O-咖啡酰奎宁酸）已被证明能抑制NOS，发挥抗氧化剂的作用。[11,12]

Rahn Cosmetic Actives发现意大利腊菊（白叶腊菊、不凋花）的一种水提取物是上述问题的完美解决方案。事实上，腊菊提取物（Perfeline®-Fit；INCI名称：水、丙二醇、白叶腊菊花提取物、柠檬酸）在体外试验中对人NOS有直接抑制作用。

除了绿原酸，我们还检测到提取物中有另外三种二-O-咖啡酰奎宁酸。在处理与水肿有关的美容问题（例如肿眼泡、蜘蛛网状血丝和双腿沉重）时，腊菊提取物可作为完美的身体和面部护理成分。

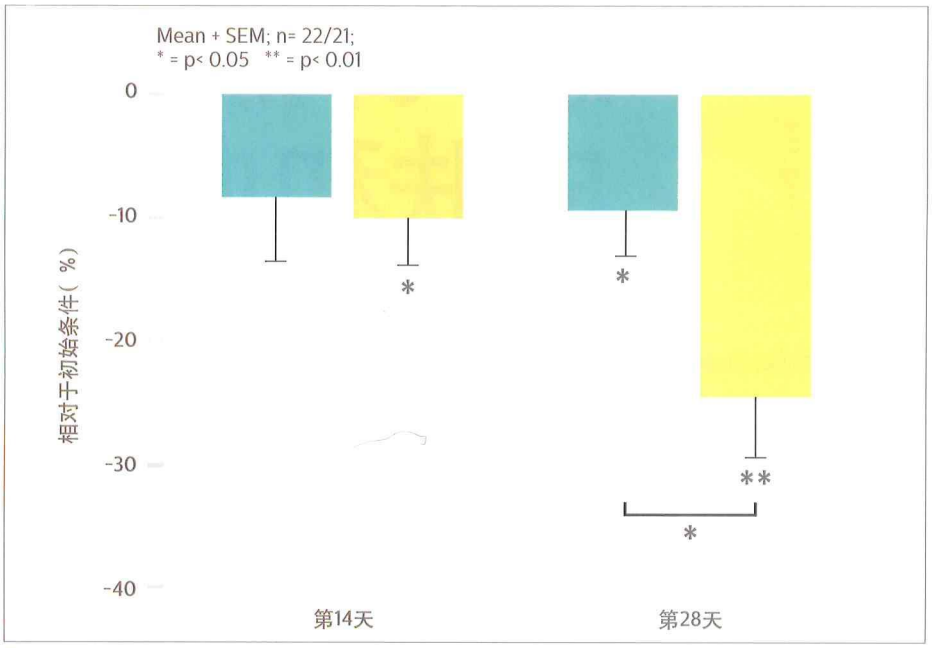


图1： 眼袋体积减小，由皮肤学家测定（临床评分）

材料与方法

双盲、安慰剂对照活体试验采用43名女性志愿者（年龄30–65岁，平均55.0岁），让其在腿部（5%活性成分）、眼睛（3%活性成分）和面部（1%活性成分）使用化妆品配方28天，每天两次。

采用Vectra-XT研究对于蜘蛛网状血丝的作用（摄影图像）。由皮肤学家评估蜘蛛网状血丝的严重程度。采用Vectra-XT研究面部的红色结构。由皮肤学家评估眼袋严重程度，并以AEVA进行量化。

使用激光多普勒血流仪测定眼部的微循环。在第0天、第14天和第28天测量所有参数。在使用配方后30分钟，测量对于皮肤微循环的即时作用。通过用自热探测器将组织加热到42°C，使微循环增加。

为了计算释放一氧化氮对于增加微循环的贡献，进行快速傅里叶变换和小波分析。[14]为此记录基线8分钟，然后进行热刺激，再继续测量7分钟。

为了测定腊菊提取物对于一氧化氮合成酶的抑制作用，用人eNOS酶与放射性标记的L-精氨酸和氧气反应，产生一氧化氮和L-瓜氨酸。通过闪烁计数法测定所得L-瓜氨酸的数量。在有不同浓度活性成分的条件下进行反应。

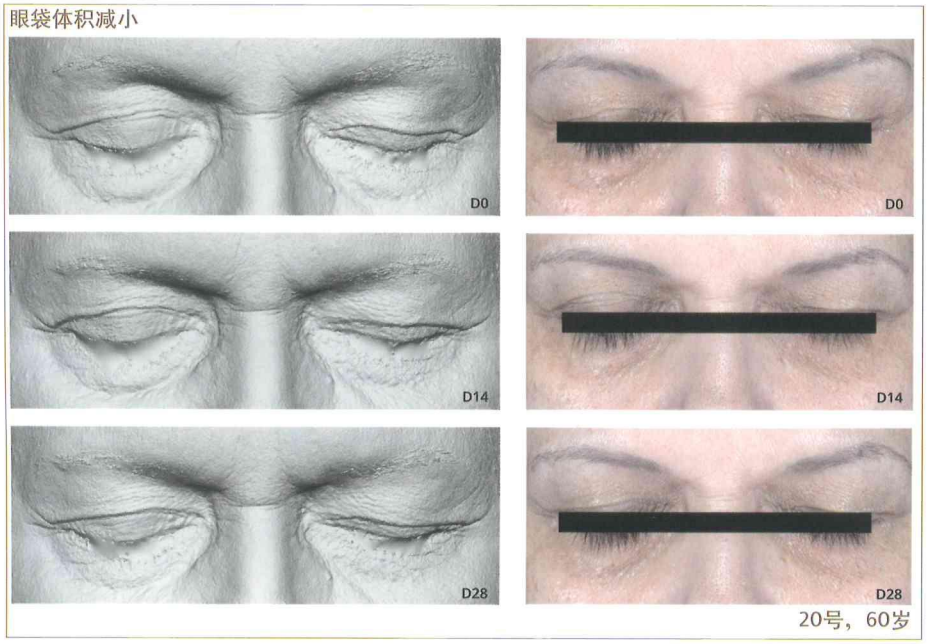


图2： 3%腊菊提取物对于眼袋体积的作用。左：采用AEVA进行条纹投影。右：AEVA的可视通道

结果与讨论

为了研究将腊菊提取物用于整个面部时的功效，我们使用了两种配方。其中一种乳液含有1%腊菊提取物或不含提取物（安慰剂）。另一种是针对眼部的凝胶，含有3%腊菊提取物或不含提取物（安慰剂）。使用金属球涂抹器，作为走珠产品使用。一组志愿者只使用乳霜，另一组只使用安慰剂，每天两次，持续使用28天。针对腿部，使用含有5%腊菊提取物的乳液。

在14天和28天后，腊菊提取物使眼袋体积减小了10%，与基线相比具有统计显著性（图1）。28天后，皮肤学家证明眼袋体积减小了25%，与基线和安慰剂相比十分显著。这些作用得到AEVA测量结果（未显示）的证实，清晰可见（图2）。

28天后用Vectra-XT测量，发现腊菊提取物使红点显著减少了16%（未显示）。红色通道的照片还明确显示可见的毛细血管减少（图3）。

14天后，肿眼泡区域的皮肤微循环基础水平下降了10.5%，与基线和安慰剂相比具有显著性（图4，左）。28天之后，此值仍

保持在相同范围内（7.4%）。值得一提的是，使用产品后仅30分钟就已经产生了这种效果（未显示）。

当皮肤受到应激（热刺激）时，微循环会增加，而使用3%腊菊提取物28天后，微循环的最大增加幅度显著缩小了将近20%（图4，中）。与基线和安慰剂相比这种效果具有显著性。安慰剂完全没有减少热介导微循环。

相反，使用安慰剂时，介导微循环反而显著增加了20%以上。看起来，基础化妆品配方降低了皮肤对于外界应激因素的抵抗力，而用腊菊提取物作为补充后，这种抵抗力实际有所提高。通过研究一氧化氮对于微循环增加程度的贡献，发现3%腊菊提取物显著减少了这种血管扩张剂的释放量（图4，右）。

使用后30分钟就可以看到这种效果，28天后与基线和安慰剂相比仍具有显著性。微循环结果说明，一氧化氮合成酶（NOS）在一定程度上受到抑制。基础活动涉及eNOS（内皮NOS），后者被结构性（永久性）表达。如果微循环受到刺激，eNOS还负责释放更多的NO。[15,16]

腊菊提取物可以在受到应激的皮肤中减少微循环，所以也可作为皮肤舒缓剂。腊菊提取物抑制eNOS，IC50为0.66%（体外试验）。浓度为1%时，抑制程度达62%（结果未显示）。

我们测试了它对于腿部蜘蛛网状血丝的作用，因为周围皮肤的NO含量增加会对这种血丝产生影响。的确，临床评分显示，与基线和安慰剂相比，腿部蜘蛛网状血丝的可见度显著减小，使用14天和28天后分别减小了10%和18%（结果未显示）。图5清晰地显示了这种效果。

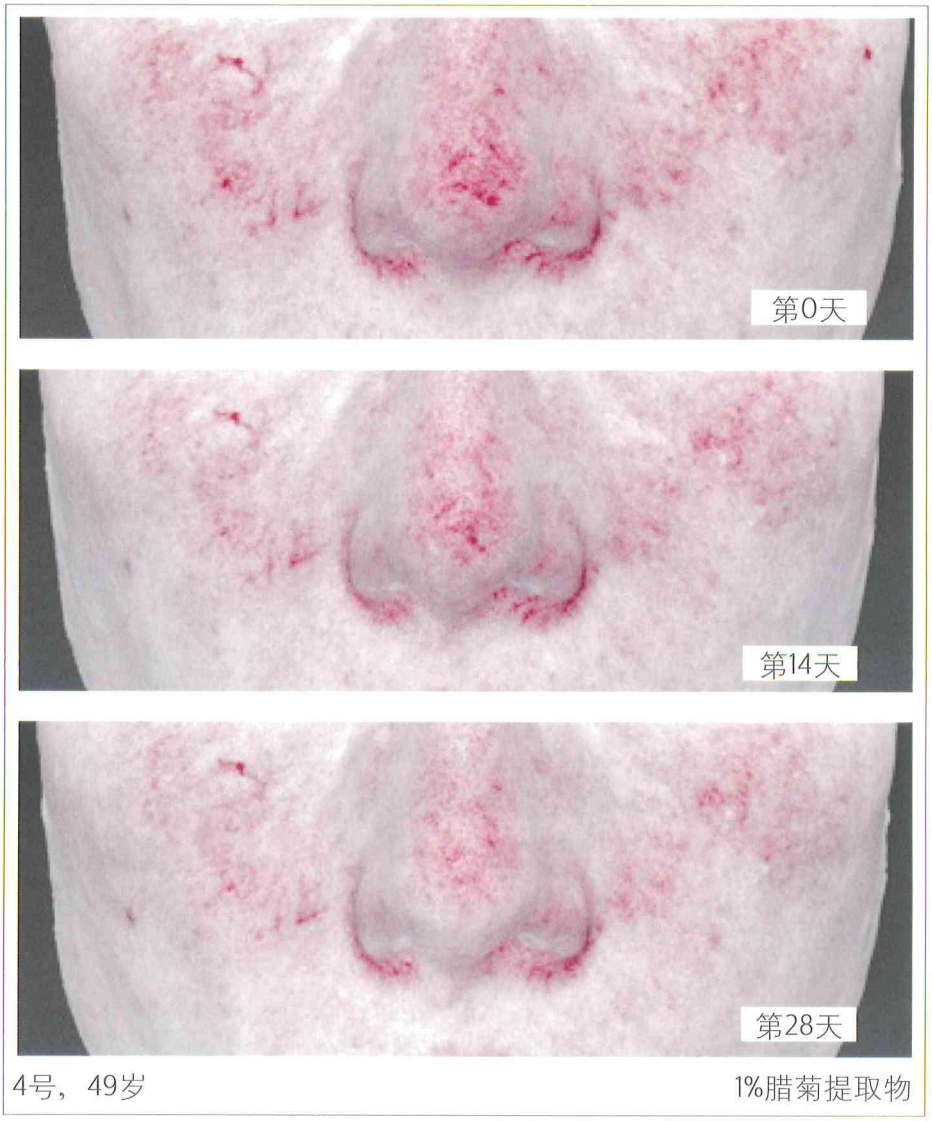


图3： 使用1%腊菊提取物后，红点和可见的毛线血管减少

结论

Perfeline®-Fit含有咖啡酰奎宁酸，已知这种物质能抑制一氧化氮合成酶。[17]依据这一背景，在本研究工作中观察到的效果非常合理。抑制NOS时，会造成释放的NO减少，从而防止血管过度舒张和血管通透性增加。永久性血管舒张会导致出现明显的毛细血管和蜘蛛网状血丝以及水肿。

我们发现，意大利腊菊提取物能减少难看的肿眼泡，降低蜘蛛网状血丝的可见度。因此Perfeline-Fit是完美的护肤解决方案，可针对面部和全身。这种天然化妆品原料温和而高效，可以扫除压力和疲劳迹象，带来清新的外观和感受。 PC

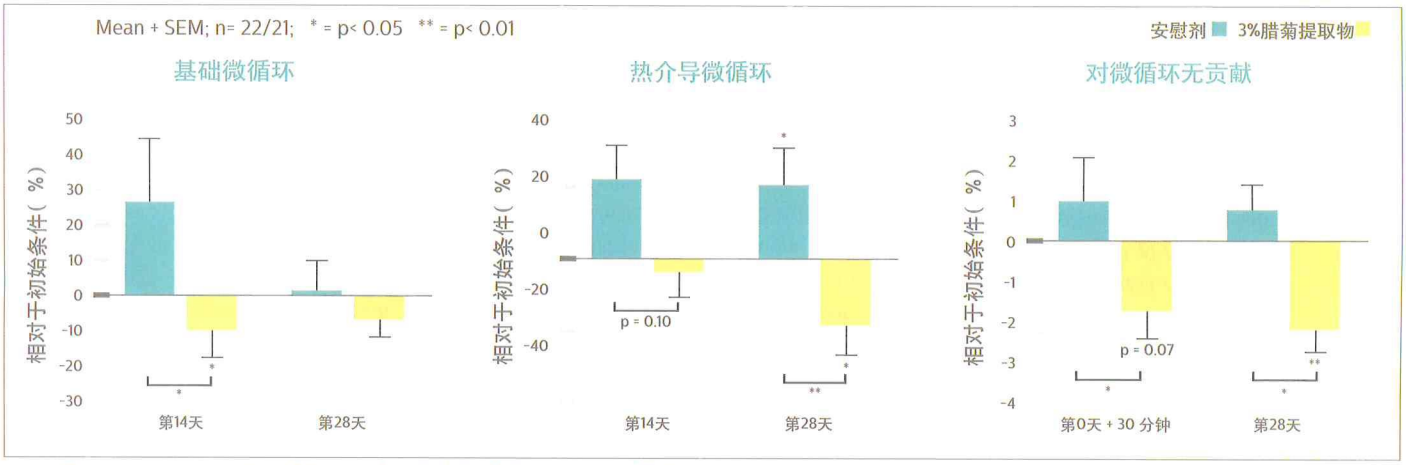


图4： 微循环减少。左：基础微循环。中：热介导微循环。右：对微循环无贡献

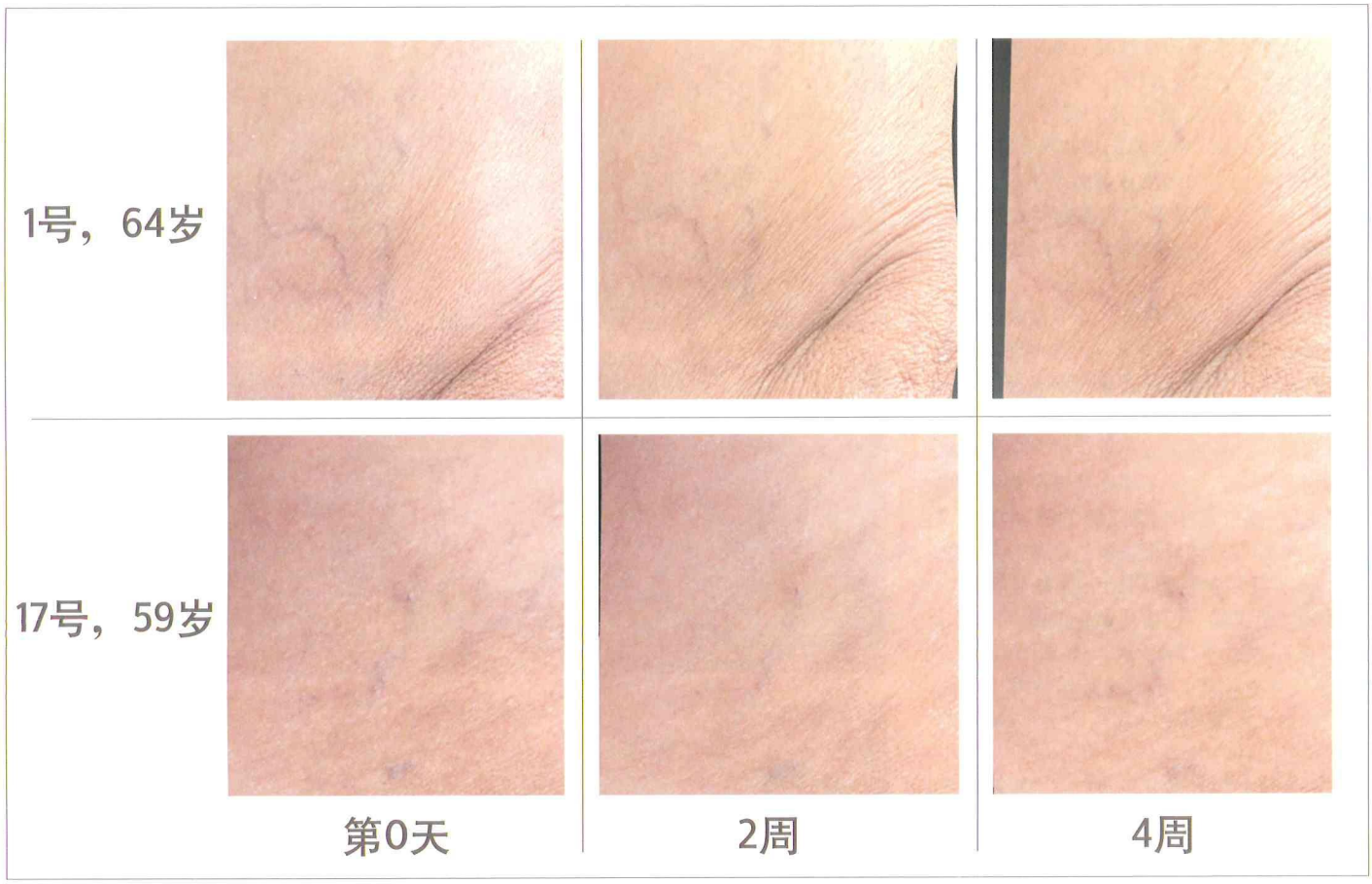


图5： 使用5%腊菊提取物后腿部蜘蛛网状血丝明显减少。上：膝盖。下：大腿

参考文献

1. Nürnberger F, Müller G. So-called cellulite: an invented disease. *J. Dermatol Surg Oncol* 1978, 4: 221-229
2. Alexander N. Wuchereria bancrofti infection and disease in a rural area of Papua New Guinea. *P N G Med J.* 2000, 43: 166-171
3. Kennedy C, Bastiaens MT, Bajdik CD, Willemze R, Westendorp RG, Bouwes Bavinck JN. Effect of smoking and sun on the aging skin. *J Invest Dermatol.* 2003, 120: 548-554
4. Ahti TM, Mäkivaara LA, Luukkaala T, Hakama M, Laurikka JO. Lifestyle factors and varicose veins: does cross-sectional design result in underestimate of the risk? *Phlebology.* 2010, 25: 201-206
5. Ismail L, Normahani P, Standfield NJ, Jaffer U. A systematic review and meta-analysis of the risk for development of varicose veins in women with a history of pregnancy. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2016, 4: 518-524.e511
6. Raffetto J, Reslan O, Khalil R. Role of Vein Tissue Nitric Oxide and Hyperpolarization in Venous Relaxation: Implications in Venous Insufficiency Disease. *Journal of Vascular Surgery.* 2011, 53: 257-257
7. Perez-Rojas JM, Kassem KM, Beierwaltes WH, Garvin JL, Herrera M. Nitric oxide produced by endothelial nitric oxide synthase promotes diuresis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010, 298: R1050-1055
8. Durán WN, Breslin JW, Sánchez FA. The NO cascade, eNOS location, and microvascular permeability. *Cardiovasc Res.* 2010, 87: 254-261
9. Kaestle SM, Reich CA, Yin N, Habazettl H, Weimann J, Kuebler WM. Nitric oxide-dependent inhibition of alveolar fluid clearance in hydrostatic lung edema. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology.* 2007, 293: L859-L869
10. Russo PA, Halliday GM. Inhibition of nitric oxide and reactive oxygen species production improves the ability of a sunscreen to protect from sunburn, immunosuppression and photocarcinogenesis. *Br J Dermatol.* 2006, 155: 408-415
11. Alcázar Magaña A, Kamimura N, Soumyanath A, Stevens JF, Maier CS. Caffeoylquinic acids: chemistry, biosynthesis, occurrence, analytical challenges, and bioactivity. *The Plant Journal.* 2021, 107: 1299-1319
12. Jang G, Lee S, Hong J, Park B, Kim D, Kim C. Anti-Inflammatory Effect of 4,5-Dicaffeoylquinic Acid on RAW264.7 Cells and a Rat Model of Inflammation. *Nutrients.* 2021, 13
13. Daly JW. Caffeine analogs: biomedical impact. *Cell Mol Life Sci.* 2007, 64: 2153-2169
14. Stewart JM, Taneja I, Goligorsky MS, Medow MS. Noninvasive measure of microvascular nitric oxide function in humans using very low-frequency cutaneous laser Doppler flow spectra. *Microcirculation.* 2007, 14: 169-180
15. Kellogg DL, Jr., Zhao JL, Wu Y. Roles of nitric oxide synthase isoforms in cutaneous vasodilation induced by local warming of the skin and whole body heat stress in humans. *J Appl Physiol* (1985). 2009, 107: 1438-1444
16. Bruning RS, Santhanam L, Stanhewicz AE, Smith CJ, Berkowitz DE, Kenney WL et al. Endothelial nitric oxide synthase mediates cutaneous vasodilation during local heating and is attenuated in middle-aged human skin. *J Appl Physiol* (1985). 2012, 112: 2019-2026
17. D' Antuono I, Carola A, Sena LM, Linsalata V, Cardinali A, Logrieco AF et al. Artichoke Polyphenols Produce Skin Anti-Age Effects by Improving Endothelial Cell Integrity and Functionality. *Molecules.* 2018, 23