

化妆品光刺激性和光致敏性的安全评价方法进展

蔡睿,何文丹,唐颖,盘瑶,赵华

(北京工商大学理学院北京市植物资源研究开发重点实验室,北京 100048)

摘要:阐述了光刺激和光致敏的定义、区别与联系,从光化学反应、细胞、组织和器官模型、动物和人体试验等不同水平介绍了国内外常用的试验评价方法及进展,比较分析了各方法的适用范围和优缺点,并对目前化妆品皮肤光敏感研究的挑战和发展趋势进行了总结和展望。

关键词:化妆品;光刺激性;光致敏性;安全评价方法

中图分类号:TQ658 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1803(2017)10-0588-05

DOI:10.13218/j.cnki.csdc.2017.10.011

Progress with respect to safety evaluation methods for cosmetic photoirritation and photoallergy

CAI Rui, HE Wen-dan, TANG Ying, PAN Yao, ZHAO Hua

(Beijing Key Laboratory of Plant Resources Research and Development, School of Science, Beijing Technology and Business University, Beijing 100048, China)

Abstract: The definition, differentiation and association of photoirritation and photoallergy were elucidated, and various assessment tools for evaluating cosmetic photoirritation and/or photoallergy used conventionally in domestic and international as well as the progress in this field covering various aspects such as photochemical reactions, cultured cells, tissue and organ models, animal testing and *in vivo* human testing were introduced. The application scope, advantages and disadvantages of each method were compared and discussed. The development trends and challenges in the current research work on cosmetic skin photosensitivity were summarized and prospected.

Key words: cosmetics; photoirritation; photoallergy; safety evaluation method

化妆品中的一些光敏感物质(如化学防晒剂二苯酮-3和精油中的呋喃香豆素等)在日光照射(主要为UVA和UVB)下可导致皮肤出现接触性光感性皮炎等不良反应。这种由化妆品引起的光感性皮炎按发生机制可分为光刺激反应(photoirritation reaction)和光致敏反应(photoallergic reaction)。光刺激反应或狭义的光毒性反应(phototoxic reaction),是光敏剂吸收适当波长光能后产生光化学反应引起皮肤的非免疫性组织损伤的反应^[1]。光致敏反应又称光变态反应,是经皮吸收/代谢的光敏原(光变应原)在光照下形成抗原或半抗原后引发的免疫原性皮肤反应^[1]。二者在发生

率、潜伏期、激发剂量及临床表现等方面均存在差异。光刺激反应是一种速发型皮肤刺激性反应,只要接触足够剂量的光刺激物和光辐射,可发生于任何人,无免疫系统参与,无潜伏期,发生率较高。光致敏反应取决于个体特异性,属于迟发型超敏反应,由获得性免疫系统介导,有潜伏期(5~10 d),发生率较低,但小剂量接触和微弱光照下也可能发生^[1,2]。临床表现上,光刺激反应和光致敏反应都可能产生红斑、水疱、瘙痒和疼痛,前者常伴有色素沉着,而后者以湿疹为主,有扩散性和反应持久性,一般无色素沉着^[2]。近年来,化妆品引起的光敏感问题日益得到消费者和行业的关注。

收稿日期:2017-06-21;修回日期:2017-09-27

基金项目:国家自然科学基金资助项目(51403006);北京市教委科技面上项目(KM201410011007);“十三五”时期北京市属高校高水平教师队伍建设支持计划资助项目(CIT&TCD201704043)

作者简介:蔡睿(1993-),女,安徽巢湖人,硕士研究生,E-mail:674351510@qq.com。

通讯联系人:唐颖,博士,副教授,E-mail:tangying@th.btbu.edu.cn。

笔者对目前国内外关于光刺激反应和光致敏反应的预测评价的常用试验方法及进展进行综述介绍,旨在为化妆品企业和评价机构提供思路和参考。

1 活性氧(ROS)测定

光刺激反应和光致敏反应在初始阶段有相同点,即在紫外线照射下光敏感物质由基态转变为激发态。光敏感物质的特征包括对特定波长光能的吸收(在 290~700 nm 的摩尔消光系数 $\varepsilon > 1\ 000\ \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)和能激发产生包括单线态氧、超氧阴离子自由基和羟自由基等活性氧簇^[3]。日本辉瑞公司^[4]经研究发现 32 种光敏感物质(包括光刺激物和光敏原物质)在 UVA/UVB 光照下(25 mW/cm² 照射 1 h)均能产生单线态氧和超氧化物,而 6 种非光敏感物质(包括强紫外线吸收剂苯佐卡因和硫代苯酮)均没有 ROS 产生。因此,ROS 测定可用作光敏感物质的筛选试验,尽管其并不能区分光刺激性和光致敏性。2014 年,国际人用药品注册技术协调会(ICH)的 S10 指南将紫外光谱分析、ROS 测定和 3T3 中性红摄取光毒性试验列为 3 种已验证的药物光安全性体外评价方法^[5]。Onoue 等^[6]对这 3 种方法的比较研究发现,ROS 测定的灵敏度(100%)和特异性(85.7%)均高于紫外光谱分析(95.7%和 57.1%)。另有文献^[7]报道 ROS 测定对化妆品原料光刺激性的预测准确率和特异性分别为 90%和 76.9%。目前常用于 ROS 测定的方法有分光光度法^[6]、电子自旋共振捕捉法(ESR)^[8]、荧光探针法^[9]和化学发光法^[10]等。其中,ESR 可直接对 ROS 进行测定,而其他方法为间接测定,因而 ESR 是最直接有效的方法。但化学发光法由于成本低、操作简便等优点而被广泛使用。

2 基于细胞的试验方法

2.1 3T3 中性红摄取光毒性试验(3T3 NRU PT)

3T3 NRU PT 是一种针对光刺激物的筛选方法。试验通过测定 Balb/c 3T3 成纤维细胞经化学物质与 UVA 照射联合作用后的细胞存活率,判断受试物是否具有光刺激性。该方法在 2000 年通过了欧洲替代动物实验方法验证中心(ECVAM)的验证,并于 2002 年被经济合作与发展组织(OECD)接受为唯一的体外替代试验方法(TG 432)^[11]。2016 年,国家食品药品监督管理总局也将该方法收录于《化妆品安全技术规范》(2015 年版)^[12]中。3T3 NRU PT 灵敏度高、重现性好,其不足之处在于存在溶剂依赖性和较高的假阳

性率(85%)^[11]。Kejlová 等^[13]曾报道 3T3 NRU PT 判定为阳性的佛手柑精油(溶剂包括水、乙醇和二甲基亚砜),在人体试验中仅有其水溶液表现为光刺激性。此外,3T3 细胞对 UVB 不耐受,对于一些主吸收波段在 UVB 区的物质也可能出现假阴性结果^[11]。因此,3T3 NRU PT 需要结合光-红细胞联合试验或皮肤模型试验来提高其预测准确性。

2.2 光-红细胞联合试验(RBC PT)

RBC PT 测试受试物在光照作用下包括哺乳动物红细胞膜溶解和血红蛋白的氧化变性 2 个试验终点。该方法可用于筛选光刺激物和研究其对生物膜和血红蛋白光动力学反应的作用机制^[14]。杨晓冉等^[15]采用大鼠红细胞建立了该方法并用于防晒化妆品的光刺激性筛选。欧洲化妆品盥洗用品及香水协会(COLIPA)在对 RBC PT 的验证报告中认为该方法简单经济、重现性好、并可提供重要的光反应动力学信息^[16]。RBC PT 的另一优点是红细胞对 UVB 有耐受性,能测试 UVA 和 UVB 的联合作用,可作为 3T3 NRU PT 的一种简便、有效的辅助试验手段。

2.3 人角质形成细胞系试验

角质细胞系试验采用人角质形成细胞株 NCTC2544、HaCaT 或原代细胞。在细胞耐受剂量的 UVA 或 UVB 光照后,通过检测细胞存活率和炎症因子的释放量来预测其光敏感性。HaCaT 细胞曾被报道用于化妆品原料(氨基酸表面活性剂和纳米防晒剂)的光刺激性及机制研究^[17-19]。2013 年,Galbiati 等^[20]报道了采用 NCTC2544 细胞联合 UVA(3.5 J/cm²)建立的光敏原筛选方法,通过对 15 种标准品的研究,发现仅 5 种光敏原物质处理过细胞的白介素-18(IL-18)释放呈剂量依赖性增加,而其他光刺激物和阴性对照则无此变化。NCTC2544 细胞试验因此被认为具有预测光致敏物的潜力,并可在一定程度上区分光敏原物质和光刺激物,但目前尚无更多的验证数据支撑。

2.4 外周血单核细胞诱导的树突细胞试验

作为抗原呈递细胞,树突细胞(DC)在免疫反应的起始过程中起着十分关键的作用。2010 年,德国拜耳斯道夫公司建立了基于人外周血单核细胞诱导的 DC 细胞体外光致敏性筛选方法,将暴露于受试物 48 h 的 DC 细胞接受 UVA 照射(1.0 J/cm²),然后采用流式细胞术检测 DC 细胞表面 CD86 的表达情况来预测受试物的光敏感性^[21]。实验发现,光敏原(6-甲基香豆素)引起的 CD86 表达与未照射对照组相比呈剂量依

赖性增加,而单纯的过敏原(α -己基肉桂醛)引起 DC 细胞表面 CD86 的增加与光照无关^[21]。因此,该模型可以区分过敏原和光敏原,但似乎不能排除一些既有光致敏性又具有光刺激性的物质。该方法的另一缺陷是,不同供体外周血单核细胞诱导的 DC 细胞可能存在个体差异,因此越来越多的研究开始转向使用类 DC 细胞系(如 THP-1)。

2.5 人单核细胞光活化试验(Photo h-CLAT)

THP-1 细胞系来源于人的髓系白血病单核淋巴瘤细胞。2009 年,日本资生堂^[22]采用 UVA 和可见光(5.0 J/cm^2)预照射化学品处理的 THP-1 细胞,发现光敏原(6-甲基香豆素)而非光刺激物(吡啶)能导致 THP-1 细胞表面抗原 CD86/54 的表达增强。并根据 18 种标准化学品的试验结果,建立了一个基于 THP-1 细胞表面 CD86/54 的表达情况的决策树,判断受试物为光刺激物还是光敏原物质。Martínez 等^[23]也报道了将 THP-1 细胞进行 UVA 光照(5.0 J/cm^2)和 24 h 孵育后,通过检测细胞存活率和白介素-8(IL-8)的释放量来评价受试物的光致敏性。试验结果发现,虽然一些光刺激物也能诱导细胞 IL-8 释放量略有增加,但光敏剂处理后细胞 IL-8 释放呈剂量相关性增加,且在 7 个光敏剂中有 6 个对 IL-8 的刺激指数达到 2 以上,而非光敏剂的刺激指数低于 2,推测 IL-8 的刺激指数(以 2 为阈值)可作为判断光敏原的预测模型。Photo h-CLAT 是一种极具潜力的光敏原体外筛选试验,但要发展成为法规认可的标准方法,还需进一步的多方验证和与体内数据进行比对。

3 基于组织和器官模型的试验方法

3.1 三维重组皮肤模型光毒性试验(H3DPT)

三维重组皮肤模型是采用人源皮肤细胞在体外构建的具有三维皮肤结构的人工组织模型^[24]。在利用皮肤模型进行化妆品光刺激性检测时,可采用无细胞毒性的 UVA 或可见光剂量照射皮肤组织,然后检测细胞存活率和炎症因子释放量,或者通过对最低光刺激性效应剂量的比较来预测受试物的光刺激性。Lelièvre 等^[25]将 17 种样品通过局部施用或直接加入到 EpiSkin™ 培养基中的方式模拟出局部和全身给药途径,再通过细胞存活率和白介素-1 α (IL-1 α)的释放量来评测样品的光刺激性(UVA, 50.0 J/cm^2),其结果显示 EpiSkin™ 对光刺激物的预测敏感性为

92.3%,特异性为 100%,平均精确度高达 94.1%。皮肤模型的另一个优点是具有多层细胞结构和完整的角质层,能更好地模拟真人皮肤对化妆品的吸收、代谢过程,暴露光线的光谱也更接近真实的自然环境,能提供与人体相关性更高的试验数据^[26,27]。除了 EpiSkin™,其他模型如 EpiDerm™^[27,28]、SkinEthic™^[29] 和黑素表皮模型^[30]在化妆品原料光刺激性评价中的应用也多有报道。但由于缺少免疫细胞,皮肤模型只适用于光刺激性评价,不能用于光敏原的筛选和光致敏反应的研究。

3.2 光鸡胚试验(PHET)

PHET 是在血管丰富的鸡胚尿囊膜绒毛膜(CAM)上通过引入光照而得到的一种适用于光刺激性检测的体外试验,该方法由德国人 Neumann 建立。试验采用 4 日龄鸡胚,对 CAM 给药后采用 UVA 照射(5.0 J/cm^2),通过观察胚胎死亡、CAM 膜变色和出血来判断受试物的光刺激性^[31]。在 PHET 中,相对于暗对照,光照后的血卟啉或 8-甲氧基补骨脂(光刺激物)的 CAM 在 8~12 h 后均出现了严重的膜变色和出血现象,24 h 后的光致死率分别高达 41.7% 和 100%^[31]。2005 年,Neumann 等^[32]还分别用 PHET、3T3 NRU PT、小鼠局部淋巴结试验(LLNA)和光豚鼠试验测试了 13 种化合物,认为 PHET 可准确区分从弱至强程度的光刺激物,但不适用于判断光敏原。相对于昂贵的皮肤模型,鸡胚是一种经济简便、灵敏度高的体外模型。该方法目前的缺点是重复性较差,其作为替代方法的有效性仍然需要进一步的评价和验证。

4 在体试验

4.1 动物光照试验

我国的《化妆品安全技术规范》(2015 年版)^[33]即采用了动物光照试验判断化妆品原料的光毒性。试验时,将一定量的受试物涂抹于动物去毛的背部皮肤,然后在一定的时间内观察 UVA 照射区皮肤的红斑、水肿程度^[33]。常用的实验动物有豚鼠、家兔、裸鼠、大鼠和小鼠^[14]。豚鼠和小鼠还常通过设置诱导和激发光照应用于光致敏性的评价,观察指标包括皮肤红斑、水肿或耳肿胀(小鼠)^[34]。动物光照试验的优点在于可以模拟人的日常接触方式,可对受试物的光刺激性或光致敏性开展系统的毒理学研究^[35],但是动物和人存在种属差异,其结果外推到人时应持谨慎态度。

4.2 光小鼠局部淋巴结试验(UV-LLNA)

LLNA 是一种筛查过敏原的优化动物试验,2002

年被 OECD 正式接受为检测化妆品皮肤致敏性的标准方法 (TG 429)。Ulrich 等^[36]报道了一种改良的 LLNA,通过设置 UVA 光照 (10 J/cm²) 和暗对照组后,将 CD4⁺ T 淋巴细胞增殖的剂量-效应关系与细胞因子 (包括 IL-2、IFN- γ 、IL-4 和 IL-10) 的转录上调和释放相结合,可对光敏原 (咪唑酮和四氯水杨酸苯胺) 和光刺激物 (8-甲氧基补骨脂和吡啶) 进行有效的区分,并得到量化的数据。此外,也有 UV-LLNA 结合小鼠耳肿胀试验判断光敏原的报道^[37]。

4.3 人体光斑贴试验

人体光斑贴试验是通过在人体皮肤表面直接敷贴受试物,同时接受一定剂量适当的紫外线照射,以检测诱发光刺激反应或光致敏反应的一种皮肤试验方法^[14]。人体光斑贴试验方法结果真实有效,是一种理想的评价光刺激性和光致敏性的试验方法。人体光斑贴试验的局限性在于对一些反应强烈的受试物,可能会产生伦理学和依从性问题。

5 结语

随着欧盟 2013 年全面禁止化妆品动物试验,开发和建立对光刺激性和光致敏性进行预测和评价的体外替代方法已是大势所趋。目前虽然已经有许多方法应用于化妆品行业,但灵敏度差异大,各有优缺点。对于化妆品光敏感的安全性评价还有几个问题亟待解决:1) 相对于反应机理清晰、并具有评价标准 (3T3 NRU PT) 的光刺激反应,光致敏反应的发生机制尚未完全阐明,目前对于光敏原的筛选亦未形成统一的科学标准和生物标记物;2) 目前常用的体外试验或体内动物模型对受试物的纯度、pH、测试浓度、照射用的光源 (包括辐照范围和光剂量)、细胞株或实验动物的光敏感性、来源等均有一定的要求,不同模型的有效性尚需要进行更多的验证工作;3) 体外试验相较于动物试验结果的敏感性、准确性和特异性,以及体内和体外试验结果与临床数据的相关性仍需进行进一步的评价;4) 随着计算机毒理学的发展,基于软件模拟 (如 DEREK 和 QSAR) 的光刺激性或光致敏性预测模型也在不断发展,未来化妆品光安全性风险评估还应思考如何整合多维度数据,推动建立统一标准的决策模型。

参考文献:

[1] Onoue S, Seto Y, Sato H, et al. Chemical photoallergy: photobiochemical mechanisms, classification, and risk assessments [J]. *Journal of Dermatological Science*, 2017, 85(1): 4-11.

[2] 王广进, 张福仁. 药物诱发的光敏反应 [J]. *中国中西医结合皮肤性病学期刊*, 2009, 8(2): 131-132.

[3] Pelkonen O. *Toxicology of herbal products* [M]. Berlin: Springer Inter-

national Publishing, 2017: 237-269.

- [4] Onoue S, Igarashi N, Yamada S, et al. High-throughput reactive oxygen species (ROS) assay: an enabling technology for screening the phototoxic potential of pharmaceutical substances [J]. *Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis*, 2008, 46(1): 187-193.
- [5] International Council on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH guideline S10 Guidance on photosafety evaluation of pharmaceuticals [S]. 2014.
- [6] Onoue S, Ohtake H, Suzuki G, et al. Comparative study on prediction performance of photosafety testing tools on photoallergens [J]. *Toxicology in Vitro*, 2016, 33: 147-152.
- [7] Kyuri K, Hyeonji P, Kyung-Min L. Phototoxicity: its mechanism and animal alternative test methods [J]. *Toxicological Research*, 2015, 31(2): 97-104.
- [8] Sawada T, Yoshino F, Kimoto K, et al. ESR detection of ROS generated by TiO₂ coated with fluoridated apatite [J]. *Journal of Dental Research*, 2010, 89(8): 848.
- [9] 张鑫, 王旗. 细胞中活性氧的荧光探针检测法研究进展 [J]. *现代预防医学*, 2010, 37(22): 4316-4318.
- [10] Kambayashi Y, Ogino K. Reestimation of Cypridina luciferin analogs (MCLA) as a chemiluminescence probe to detect active oxygen species - cautionary note for use of MCLA [J]. *Journal of Toxicological Sciences*, 2003, 28(3): 139-148.
- [11] Ceridono M, Tellner P, Bauer D, et al. The 3T3 neutral red uptake phototoxicity test: Practical experience and implications for phototoxicity testing - The report of an ECVAM - EFPIA workshop [J]. *Regulatory Toxicology & Pharmacology*, 2012, 63(3): 480-488.
- [12] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于将化妆品用化学原料体外 3T3 中性红摄取光毒性试验方法纳入化妆品安全技术规范 (2015 年版) 的通告 [EB/OL]. (2016-11-11) [2017-06-18]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/166246.html>.
- [13] Kejlová K, Jírová D, Bendová H, et al. Phototoxicity of bergamot oil assessed by *in vitro* techniques in combination with human patch tests [J]. *Toxicology in Vitro An International Journal Published in Association with Bibra*, 2007, 21(7): 1298-1303.
- [14] 温巧玲, 潘芳, 许崇辉, 等. 国内化妆品皮肤光毒性试验方法概述 [J]. *科技资讯*, 2010(24): 239-240.
- [15] 杨晓冉, 郑洪艳, 董益阳, 等. 应用红细胞光毒性模型评价防晒化妆品光毒性 [J]. *毒理学杂志*, 2009(6): 514-517.
- [16] Pape W J, Maurer T, Pfannenbecker U, et al. The red blood cell phototoxicity test (photohaemolysis and haemoglobin oxidation): EU/COLIPA validation programme on phototoxicity (phase II) [J]. *Alternatives to Laboratory Animals Atla*, 2001, 29(2): 145-162.
- [17] Yin J J, Liu J, Ehrenshaft M, et al. Phototoxicity of nano titanium dioxides in HaCaT keratinocytes - generation of reactive oxygen species and cell damage [J]. *Toxicology & Applied Pharmacology*, 2012, 263(1): 81-88.
- [18] Wang C C, Wang S, Xia Q, et al. Phototoxicity of zinc oxide nanoparticles in HaCaT keratinocytes - generation of oxidative DNA damage during UVA and visible light irradiation [J]. *Journal of Nanoscience & Nanotechnology*, 2013, 13(6): 3880-3888.
- [19] Kyadarkunte A, Patole M, Pokharkar V. *In vitro* cytotoxicity and phototoxicity assessment of acylglutamate surfactants using a human keratinocyte cell line [J]. *Cosmetics*, 2014, 1(3): 159-170.
- [20] Galbiati V, Bianchi S, Martinez V, et al. Establishment of an *in vitro*

- photoallergen test using NCTC2544 cells and IL-18 [J]. *Toxicology in Vitro An International Journal Published in Association with Bibra*, 2013, 27(1):103-110.
- [21] Karschuk N, Tepe Y, Gerlach S, et al. A novel *in vitro* method for the detection and characterization of photosensitizers [J]. *Plos One*, 2010, 5(12):58.
- [22] Hoya M, Hirota M, Suzuki M, et al. Development of an *in vitro* photosensitization assay using human monocyte-derived cells [J]. *Toxicology in Vitro*, 2009, 23(5):911-918.
- [23] Martínez V, Galbiati V, Corsini E, et al. Establishment of an *in vitro* photoassay using THP-1 cells and IL-8 to discriminate photoirritants from photoallergens [J]. *Toxicology in Vitro*, 2013, 27(6):1920-1927.
- [24] 孔雪, 赵华, 唐颖. 皮肤模型在化妆品功效评价中的应用研究进展 [J]. *日用化学工业*, 2017, 47(2):228-231.
- [25] Lelièvre D, Justine P, Christiaens F, et al. The episkin phototoxicity assay (EPA): Development of an *in vitro* tiered strategy using 17 reference chemicals to predict phototoxic potency [J]. *Toxicology in Vitro*, 2007, 21(6):977-995.
- [26] 杨颖. 皮肤光毒性体外替代试验方法研究进展 [J]. *中国预防医学杂志*, 2005, 6(1):79-80.
- [27] Jírová D, Kejlová K, Bendová H, et al. Phototoxicity of bituminous tars - correspondence between results of 3T3 NRU PT, 3D skin model and experimental human data [J]. *Toxicology in Vitro*, 2005, 19(7):931-934.
- [28] Kejlová K, Jírová D, Bendová H, et al. Phototoxicity of essential oils intended for cosmetic use [J]. *Toxicology in Vitro An International Journal Published in Association with Bibra*, 2010, 24(8):2084-2089.
- [29] Bernard F X, Barrault C, Deguercy A, et al. Development of a highly sensitive *in vitro* phototoxicity assay using the SkinEthic reconstructed human epidermis [J]. *Cell Biology and Toxicology*, 2000, 16(6):391-400.
- [30] Lee J H, Ji E K, Kim B J, et al. *In vitro* phototoxicity test using artificial skin with melanocytes [J]. *Photodermatology Photoimmunology & Photomedicine*, 2007, 23:73-80.
- [31] Neumann N J, Hölzle E, Lehmann P, et al. Photo hen's egg test: a model for phototoxicity [J]. *British Journal of Dermatology*, 1997, 136(3):326-330.
- [32] Neumann N J, Blotz A, Wasinska-Kempka G, et al. Evaluation of phototoxic and photoallergic potentials of 13 compounds by different *in vitro* and *in vivo* methods [J]. *Journal of Photochemistry & Photobiology B Biology*, 2005, 79(1):25-34.
- [33] 国家食品药品监督管理总局. 化妆品安全技术规范(2015年版) [EB/OL]. (2015-12-23) [2017-06-18]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/140161.html>.
- [34] 王晓彦, 刘玲玲, 朱学骏. 豚鼠和小鼠光变态反应性接触性皮炎模型的建立及比较 [J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2000, 10(5):296-297.
- [35] Nakazawa T, Shimo T, Chikamatsu N, et al. Study on the mechanism of photosensitive dermatitis caused by ketoprofen in the guinea pig [J]. *Archives of Toxicology*, 2006, 80(7):442-448.
- [36] Ulrich P, Homey B, Vohr H W. A modified murine local lymph node assay for the differentiation of contact photoallergy from phototoxicity by analysis of cytokine expression in skin-draining lymph node cells [J]. *Toxicology*, 1998, 125(2/3):149-168.
- [37] Latour J, van Huygevoort T, Scase K, et al. The UV local lymph node assay (LLNA) for the assessment of the photoallergic and phototoxic (photoirritant) potential of drugs and compounds [J]. *Toxicology Letters*, 2015, 238(2):133.

(编辑:周婷)

(上接第561页)

- [2] 刘杨, 乔兆磊, 李珊珊, 等. 木薯渣纤维制备发泡缓冲包装材料的研究 [J]. *包装工程*, 2012, 33(19):39-41, 47.
- [3] Wicklein B, Kocjan A, Salazar-Alvarez G, et al. Thermally insulating and fire-retardant lightweight anisotropic foams based on nanocellulose and graphene oxide [J]. *Nat Nanotechnol*, 2015, 10(3):277-283.
- [4] Heydarifard S, Pan Y, Xiao H, et al. Water-resistant cellulosic filter containing non-leaching antimicrobial starch for water purification and disinfection [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2017, 163:146-152.
- [5] Wang Xiangyun, Xu Shimei, Tan Yun, et al. Synthesis and characterization of a porous and hydrophobic cellulose-based composite for efficient and fast oil-water separation [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2016, 140:188-194.
- [6] Nie S, Liu X, Wu Z, et al. Kinetics study of oxidation of the lignin model compounds by chlorine dioxide [J]. *Chem Eng J*, 2014, 241:410-417.
- [7] Liu Y, Lu P, Xiao H, et al. Novel aqueous spongy foams made of three-dimensionally dispersed wood-fiber: entrapment and stabilization with NFC/MFC within capillary foams [J]. *Cellulose*, 2017, 24(1):241-251.
- [8] Madani A, Zeinoddini S, Varahmi S, et al. Ultra-lightweight paper foams: processing and properties [J]. *Cellulose*, 2014, 21(3):2023-2031.
- [9] 陈洪龄, 吴玮. 颗粒稳定乳液和泡沫体系的原理和应用(IV): 颗粒与表面活性剂的协同作用对泡沫稳定性的影响 [J]. *日用化学工业*, 2013, 43(4):253-258.
- [10] Cervin N T, Johansson E, Benjamins J W, et al. Mechanisms behind the stabilizing action of cellulose nanofibrils in wet-stable cellulose foams [J]. *Biomacromolecules*, 2015, 16(3):822-831.
- [11] Al-Qararah A M, Hjelt T, Koponen A, et al. Bubble size and air content of wet fibre foams in axial mixing with macro-instabilities [J]. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2013, 436:1130-1139.
- [12] Yi H, Yang Y, Gu X J, et al. Multilayer composite microcapsules synthesized by Pickering emulsion templates and their application in self-healing coating [J]. *Journal of Materials Chemistry A*, 2015, 3(26):13749-13753.
- [13] Mira I, Andersson M, Boge L, et al. Foam forming revisited Part I. Foaming behaviour of fibre-surfactant systems [J]. *Nord Pulp & Paper Research Journal*, 2014, 29(4):679-688.

(编辑:杨旭)