

天然药物对毛发生长影响因素调节作用的研究进展

李云飞, 林佩, 贺嫣然, 周路明, 顾雯, 俞捷*, 赵荣华*

云南中医学院药学院, 云南昆明 650500

摘要: 毛发的生长是一个循环周期性的过程, 主要经过生长期(anagen stage)、退行期(catagen stage)、休止期(telogen stage) 3个过程。毛发的生长不仅受到年龄、性别、部位的影响, 还受到机体激素水平、病因和外界因素等的影响。从毛发的结构、影响生长的因素总结了毛发生长的规律, 以及天然药物在促进毛发生长中的重要应用价值, 为天然药物在治疗脱发、发白等方面提供重要的研究依据和基础, 为今后天然药物在皮肤科学、美容方面的研究发挥重要的价值。

关键词: 毛发生长周期; 天然药物; 脱发; 皮肤; 美容

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2014)11-1655-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.11.029

Research progress in regulation of natural medicine on influence factor for hair growth cycle

LI Yun-fei, LIN Pei, HE Yan-ran, ZHOU Lu-ming, GU Wen, YU Jie, ZHAO Rong-hua

College of Pharmacy, Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650500, China

Key words: hair growth cycle; natural medicine; alopecia; skin; cosmetology

近年来, 对于各种因素导致的脱发、发白等备受医学和美容人士的关注。在有关脱发的治疗中, 最常见的就是采用化学合成药物治疗, 如在对于雄性激素引起的脂溢性脱发(androgenic alopecia, AGA)的治疗中, 常使用的药物是5 α -还原酶抑制剂非那雄胺, 雄激素受体竞争抑制剂西咪替丁、安体舒通、氟他胺等, 生物学反应调节剂米诺地尔^[1]。文献报道显示, 目前应用于毛发生长的天然药物种类有限, 大部分的研究都是关于女贞子、何首乌、川芎等几种天然药物的研究。关注单一天然药物生发活性的研究较少, 多数研究均是评价多种天然药物的联合用药对乌发、生发的作用, 范卫新等^[2]采用55种中药材混合煎剂对小鼠触须毛囊进行体外培养生物学特性的研究。红花、当归、侧柏叶3味中药混合煎剂对体外培养的小鼠毛发生长起促进作用, 并可以促进毛囊球部细胞增殖^[3]。同时, 多数研究均未阐明天然药物中具有疗效的物质基础。

因此, 本文对近些年的毛发生长的规律、毛发

的结构、毛发的生长周期及天然药物对毛发生长影响因素包括信号通路、参与调解的蛋白或细胞因子、激素相关研究进行了总结, 为天然药物在治疗脱发、发白等方面提供了一定的理论基础, 为今后在毛发生长中的新靶点和天然药物的有效成分的研究提供重要的依据。

1 毛发结构及天然药物对其生长周期过程的影响

毛发是皮肤的附属物, 是由表皮的角质形成细胞角化而成的特殊组织, 从组织结构上来看, 毛发由毛干和毛囊组成。毛发在毛囊中生长, 外露于皮肤表皮的部分称毛干(hair shaft)。毛干从里到内呈同心圆性的排列, 分为毛髓质(medulla)、毛皮质(hair cortex)和毛小皮(hair cuticle)3层。

毛囊(hair follicle)起源于表皮, 包裹于毛根外的即是毛囊, 毛囊由内而外为内、外毛根鞘和结缔组织鞘3层, 内、外毛根鞘起源于表皮, 结缔组织鞘起源于真皮^[4]。内毛根鞘由里向外还可分为3层, 即鞘小皮(cuticle)、赫胥黎层(huxley layer)、

收稿日期: 2013-12-28

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81060337, 81260553); 中医药管理局中医药行业科研专项(201107007-08); 云南省自然科学基金资助项目(2010ZC105, 2012FD043)

作者简介: 李云飞(1989—), 女, 硕士研究生, 研究方向为天然药物作用及机制研究。Tel: 18314555630 E-mail: 969064967@qq.com

*通信作者 俞捷, 女, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 主要从事药理学及药物分析学研究。Tel: 15887251422 E-mail: cz.yujie@gmail.com

赵荣华, 男, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事中药炮制研究。Tel: 13888074508 E-mail: kmzhaoronghua@hotmail.com

亨勒层 (Henle layer)。毛球 (hair bulb) 是毛囊位于皮肤深处的末端膨大部分, 毛球包围着毛乳头 (dermal papilla), 围绕毛乳头的部分为毛母质^[4], 其中最主要的部分是毛乳头, 毛乳头里含有丰富的毛细血管神经和组织, 能够营养毛囊而且具有感觉功能, 如毛乳头萎缩或受伤, 毛发就会停止生长, 并出现脱发。

毛囊发育成熟后, 毛囊开始终生周期性生长, 即进入毛发周期。毛囊生长的周期性表现在毛囊形态和毛囊基因表达随时间呈周期性变化^[5], 主要经历快速生长期 (初期)、凋亡促使的退行期 (中期) 和相对休止期 (末期)^[6]。各毛囊独立进行周期性变化, 即使临近的毛囊也并不处于同一生长周期。毛发在不同生长周期的组织形态特征变化见表 1。

表 1 毛发生长周期组织形态特征变化

Table 1 Histomorphology changes in hair growth cycle

毛发生长周期	形态特征变化
生长期 ^[4,7-8]	此期间是毛囊生长最为旺盛的时期, 处于生长期的毛球和毛乳头表现为变大, 毛球细胞快速增殖, 毛干和内根鞘细胞分化, 具体可分为 6 个期, 其中 I~V 期是生长前期, VI 期是生长后期
退行期 ^[4-5]	退行期细胞凋亡发生于毛母质和外根鞘的上皮细胞, 真皮乳头由于存在抗凋亡蛋白 2 (B-cell/lymphoma-2, Bcl-2), 因此, 毛乳头细胞并不发生细胞凋亡, 退行期的毛囊下部的有丝分裂逐渐停止, 毛发毛乳头逐渐缩小, 细胞数目减少, 内毛根鞘分解消失, 毛囊逐渐缩短, 毛根上升, 真皮乳头上移动, 真皮乳头与上皮接触, 毛发停止增生
休止期 ^[4-5]	休止期又称为毛发的静止期, 处于休止期的毛发毛根部的角化逐渐向下延伸, 最终与毛乳头分离, 毛囊萎缩, 使毛发易脱落; 随着新的毛乳头逐渐形成, 又有新的毛发开始新的生长周期

有研究采用红花和当归等中药煎剂对体外培养的小鼠毛囊毛发生长和毛小球发育进行实验, 结果表明, 红花、当归等中药混合煎剂对体外培养的小鼠毛囊毛发生长起促进作用, 可促进毛囊球部细胞增殖^[3]。在女贞子等中药对人头皮毛囊体外培养影响的研究中发现: 采用野山楂、女贞子、猪苓、白及提取物混合剂对体外培养的人头皮毛囊给药, 测定毛发的生长速度、毛发长度、毛发生长时间和毛囊形态, 结果显示低剂量的几种中药提取物混合剂对体外培养的人头皮毛囊生长存在促进作用^[9]。黄芪、女贞子、人参等混合煎剂可减缓生长期毛囊受化疗药导致的毛囊内细胞凋亡损伤, 可减少退行期毛囊内细胞凋亡, 诱导和延长其生长期, 推迟退行期的发生, 从而促进毛发生长^[10]。采用何首乌水提取物对小鼠进行体内外毛发生长研究, 结果表明何首乌提取物能诱导小鼠毛发生长, 使其从休止期进入生长期, 从而加速毛发生长^[11]。

2 天然药物对毛囊生长与毛发生长周期的调控

2.1 毛发生长周期过程中参与的相关信号通路及相关蛋白的研究

毛囊的生长和毛发的生长关系十分密切, 因此, 毛囊生长与毛发生长周期的信号调控因素也是相似的^[12]。

Wnt 是参与高等动物生物体发育过程的关键信

号通路, 在动物体中为维持组织内稳定状态发挥着重要的作用, 因此, Wnt 信号传导通路与细胞的增殖、分化和运动途径密切相关。在目前的研究中, 已知 Wnt 信号途径在表皮干细胞、表皮生长因子以及毛囊发育等重要表皮修复的相关因素中发挥重要作用^[13]。其中, 在参与毛发的生长中最主要的是 Wnt/ β -连蛋白 (β -catenin) 信号通路, 它具有调控皮肤上皮组织的形态发生和调节毛囊的发育及相关细胞的分化作用^[14]。除 Wnt 信号通路参与毛囊的形态发生和毛发生长周期的调控外, 还有 FGF 信号通路、BMP/转化生长因子- β (TGF- β) 信号通路、HGF 信号通路、Notch 信号通路、Shh 信号通路等, 均参与毛发生长周期的调控^[12,15]。

2.1.1 毛发生长过程中 β -catenin 的研究 β -catenin 作为 Wnt 通路的重要成员, 其蛋白稳定性和活性的调节是 Wnt 通路中的关键之一。Wnt 基因属于原癌基因, 其编码的 Wnt 蛋白是一种分泌型糖蛋白, 该蛋白可以阻止 β -catenin 的水解, 提高细胞质内 β -catenin 水平; 然后大量 β -catenin 被转运至细胞核内, 通过与细胞核内的淋巴细胞增强因子 (lymphoid enhancer factor, Lef) / T 细胞转录因子结合, 激活相关靶基因的转录, 进而促进毛囊干细胞更新、增殖与分化。同时, Lef1 基因的显性负突变能够导致 Lef1 或 β -catenin 过度表达, 然后引起 β -catenin 信

号通路阻断,对 Wnt 信号通路产生负性调节作用,抑制毛囊滤泡分化,导致毛囊形成异常,但却促进了毛囊干细胞向皮脂腺和毛囊滤泡间上皮分化^[16]。 β -catenin mRNA 在毛囊周期中呈规律性表达,但是有研究者推测指出,毛囊中 β -catenin 的表达的周期性变化与毛囊、毛发的生长和色素生成的周期性变化是不同步的, β -catenin 的表达随毛囊周期呈现周期性的变化,其表达高峰在生长早期,低谷在退行期,而毛囊的生长和色素生成的高峰在生长中期,低谷在休止期^[17]。 β -catenin 对毛囊的生长具有重要的促进作用,是毛囊生长、周期维持重要的调节因子,用 Wistar 大鼠进行研究,实验结果表明 β -catenin 在毛囊生长早期中呈强表达,但是在退行期和休止期表达较少,通过 β -catenin 来影响毛囊干细胞的活性可能是维持毛囊周期的另一个重要途径^[18]。采用免疫组化方法对不同毛色羊驼皮肤中的 β -catenin 进行研究,结果表明 β -catenin 在羊驼皮肤的表皮、毛乳头、毛根鞘中均有极显著的表达,在棕色羊驼皮肤中的量比在白色羊驼皮肤中高,提示 β -catenin 还参与毛色形成^[19]。

2.1.2 毛发生长过程中骨桥蛋白及相关蛋白 (BMP) 的研究 骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP),除 BMP-1 外其余均属于 TGF- β 超家族的成员。BMP 最早是从骨头里提取出来的,BMP 在胚胎发育以及成年时期在细胞增殖、分化、凋亡方面起着重要的调节作用,并且通过信号通路途径参与大量的生理生化反应^[20]。在毛囊生长的过程中,BMP-2、BMP-4 在毛干祖细胞上是激活的,BMP-4 同时也在毛乳头中表达,BMP-7 表达于毛囊的内外毛根鞘和毛乳头里,其骨形成蛋白受体在出生后的第一周期的内外毛根鞘里有特异的转录,并且多种生物分子可通过 BMP 对毛囊的发育与毛囊的组成部分的分化等生物学特性产生调节作用^[21]。BMP 在不同的毛囊周期中表达不同,有研究显示,在毛囊生长期的真皮乳头中,BMP-2 和 BMP-4 及其受体 BMPR-IA、IB 均表达^[17],在毛母质区表达其受体 BMPR-IA、IB^[22-23];而在毛囊休止期,毛根部表达 BMPR-IA,真皮乳头及根部高水平表达 BMP-4^[22-23]。头蛋白 (Noggin) 是存在于毛囊间充质细胞中的一种蛋白,在胚胎皮肤器官培养模型中,敲除鼠的皮肤中的 Noggin 显示毛囊形成延迟,但加入 Noggin 中和 BMP-4 时即可以恢复刺激毛囊的产生,原因是由于 Noggin 可以特异性地与 BMP 结合,并抑制 BMP

的信号转导^[21,24]。Noggin 调控 BMP 信号是毛囊生长周期循环所必需的^[15]。

2.1.3 毛发生长过程中 Sonic Hedgehog 蛋白的研究 Sonic Hedgehog (SHH) 蛋白是 Hedgehog 通路中的一种分泌糖蛋白^[25],Hedgehog 通路主要参与许多组织器官如神经管、肢体、肺、皮肤、毛发等形态学的发生^[26]。外用何首乌的实验中动物毛囊数量及毛囊长度均显著增加,免疫组化研究显示局部外用何首乌组的实验动物中 SHH 蛋白及 β -catenin 的表达量都明显增加^[27]。SHH 蛋白与 β -catenin 在牦牛与黄牛毛囊形态发生中的作用均与毛囊发育阶段相关,但牦牛的信号表达强度远高于黄牛,在牦牛蹄缘毛囊形态发生过程中,SHH 蛋白对表皮的作用强于间充质,结果表明,SHH 蛋白和 β -catenin 信号在蹄缘毛囊形态发生过程的表皮-间充质相互作用中起着极为重要的作用^[28-29]。据推测,SHH 蛋白负责发出信号指导细胞分化,决定细胞命运,SHH 蛋白的表达时间、强度差异可能是决定近蹄端和远蹄端毛囊形态发生时间的关键因素,SHH 蛋白的表达时间、强度差异可能对于毛囊类型具有重要作用^[28-29]。此外,SHH 蛋白的最主要作用就是诱导毛发进入生长期。

2.2 天然药物对毛发生长周期中细胞因子调控的影响

目前一致认为调节毛囊形态发生的信号分子主要有骨形成蛋白家族、同源异形基因和生长因子等^[19]。由此可知,毛囊的生长与毛发的生长周期除了与一些信号通路级联蛋白相关外,目前的研究指出,某些细胞因子如胰岛素样生长因子、肝细胞生长因子、角化细胞生长因子等与毛囊的形成和毛发周期有关。

2.2.1 毛发生长过程中胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 的研究 IGF-1 是胰岛素家族成员之一^[30],IGF-1 与胰岛素结构具有相当的同源性,可促进培养毛囊的生长,并呈浓度依赖性^[31]。IGF-1 具有促进细胞增殖分化,调节物质代谢等多种生物活性的作用^[32]。IGF-1 是强有丝分裂原,生理浓度的 IGF-1 刺激体外毛发的生长,延缓毛囊进入退行期,对毛发生长期的维持起重要作用,IGF-1 基因缺陷鼠出现毛发生长和分化的异常。李英春等^[33]研究发现,IGF-1 对人体外培养的毛囊具有保持其生长形态的作用,并可促进其生长。IGF-1 的生物学功能是通过与特异性的靶细胞表面受体 IGF-1R 结合来实现,通过 IGF 结合蛋白来调

节的^[34-35]。Su等^[36]总结了IGF-1、IGF-1R、IGF结合蛋白在毛囊中的表达。IGF-1表达于毛乳头和毛母质细胞中，IGF-1R表达于毛乳头、毛母质细胞、基底细胞，而IGF结合蛋白仅表达于毛乳头。由此推测IGF-1通过自分泌的方式作用于毛乳头细胞本身，通过旁分泌的方式促进表皮细胞的增殖分化和毛母质细胞的增殖、角化，进而诱导毛囊再生、毛发生长^[37-38]，同时受到毛乳头细胞的调节。对体外培养的毛乳头细胞，采用免疫组化法和流式细胞仪检测在凝集性与非凝集性生长的毛乳头中IGF-1的表达情况，毛乳头细胞的凝集性生长状态的改变可能与IGF-1的表达下降有关，IGF-1可明显刺激毛乳头细胞增殖^[32]，实验采用MTT法检测了IGF-1对人毛乳头细胞增殖的影响，结果表明2.5~100 μg/L IGF-1均可明显刺激毛乳头细胞的增殖，以2.5 μg/L作用最强^[32]。

2.2.2 天然药物对毛发生长过程中肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)的影响 HGF是一种多功能因子，其作用无种属特异性，但有器官特异性，此特异性可能与HGF通过受体发挥作用有关^[39]。HGF受体是原癌基因e-Met编码的一种跨膜蛋白，称为Met，具有II型酪氨酸激酶受体的结构。Prat等^[40]发现大鼠的正常组织如肾、脑、胎盘、皮肤等处均有e-Met原癌基因表达。Met的活动方式不太明确，其机制可能是HGF与Met结合后，激活的Met发生自动磷酸化，其酪氨酸激酶活性增强，导致多种底物蛋白的酪氨酸磷酸化，继而发挥调节细胞增殖分化和运动功能^[41]。HGF的功能是促进细胞分裂作用，除对肝细胞有此作用外，HGF还能刺激近端肾小管上皮细胞、黑色素细胞、角质细胞分裂^[42]；同时HGF也有促进细胞运动及促进肝细胞再生的作用^[43]。毛囊中HGF是毛乳头的主要生长因子，对毛发的生长周期有重要的调节作用，对毛发生长有促进作用。

有研究显示，女贞子通过促进HGF的分泌而促进毛囊生长^[44]。新生小鼠皮肤局部注射HGF可使毛囊生长期延长，使注射部位毛囊变长变粗^[45]。在采用中药育发液（一种含女贞子的复方提取物）对脂溢性脱发大鼠性激素、HGF水平的影响实验中，发现脂脱模型组大鼠HGF水平降低，血清睾酮(testosterone, T)升高，雌二醇(estrodiol, E₂)降低，T/E₂比值升高；采用中药育发液对脂溢性脱发造模成功后的SD大鼠给药，从实验结果可以发

现中药育发液高剂量组HGF量升高，T/E₂比值趋于正常，从而减少毛发的脱落，并推测中药育发液促毛发生长的机制之一可能是通过促进毛乳头HGF的分泌而促进毛囊生长^[46]。

2.2.3 毛发生长过程中角化细胞生长因子的研究 角化细胞生长因子也称为成纤维细胞生长因子-7(fibroblast growth factor-7, FGF-7)，仅特异地刺激角质形成细胞和其他上皮细胞的增殖，对成纤维细胞和内皮细胞无作用^[32]。王泽等^[47]通过实验发现重组人角化细胞生长因子-2(recombinant human keratinocyte growth factor-2, rhKGF-2)对秃发大鼠的毛发生长有再生作用，它主要是通过增加毛囊组织中因子的表达、毛囊血管数及毛囊数，促进毛发的生长。它能与表达于上皮细胞的激酶受体FGFR1IIIb和FGFR2IIIb相结合，通过间质-上皮细胞相互作用的旁分泌方式发挥作用，特异性促进上皮细胞的增殖、分化和迁移。此外，许多研究发现，FGF-7等对毛发生长有明显的调节作用，它能够促进毛发进入生长期。有研究显示，毛乳头细胞凝集性生长与其诱导毛发生长有关。毛乳头细胞分泌的多种生长因子如FGF-7可能对毛乳头细胞生长具有重要的影响^[32]。

2.2.4 天然药物对毛发生长过程中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的影响 VEGF又称血管渗透因子(vascular permeability factor, VPF)或血管调理素(vasculotropin)，该家族是一类多功能的细胞因子，参与众多生理病理状态下血管的发生和生长^[48-49]。VEGF起源于毛囊血管，在体内外均具有促进毛发生长的作用，作为血管生成因子，VEGF不仅仅局限于诱导毛囊周围的血管形成，而且还能够直接促进毛乳头细胞增殖^[49]。用C57B2LP6J小鼠触须毛囊体外培养模型，对VEGF促毛囊生长的生物学特性进行研究，结果显示VEGF有明显促毛发生长作用，且具有浓度依赖性^[50]。研究采用女贞子及齐敦果酸子等与小鼠毛囊体外混合培养，对毛囊生长周期中不同阶段的VEGF mRNA进行测定，发现生长期各个阶段的毛囊都有VEGF mRNA的表达，而在退行期的毛囊中未检测到VEGF mRNA的表达^[45]。刘燕茹等^[51]的研究发现海藻多糖硫酸酯能促进毛囊VEGF和HGF的表达。

2.2.5 毛发生长过程中血小板衍生因子(platelet derived growth factor, PDGF)的研究 PDGF是一种强促细胞分裂的因子，表达于正在发育的表皮和毛囊上

皮,以一种自分泌或旁分泌的方式发挥作用。对斑秃患者的血清进行研究,PDGF参与对毛囊形成及真皮间质生长所需的表皮-毛囊相互作用及真皮间质-毛囊相互作用,在毛囊发育及毛发生长的调节中起重要作用,并有可能涉及诱导退行期的发生^[52]。

2.2.6 毛发生长过程中淋巴增强因子 (lymphoid enhancer factor-1, Lef-1) 的研究 Lef-1 是 Wnt/ β -catenin 信号通路的一种关键核内转录因子。在毛囊、乳腺、牙齿等一系列上皮性来源的组织中, Lef-1 通过调节上皮细胞和间充质细胞间的相互作用,促进其正常发育, Lef-1 主要表达于毛囊的毛母质和外根鞘的细胞核内,随着生长的推进,核表达逐渐转化为细胞质表达;退行期 Lef-1 表达明显减弱,毛母质中弱表达,外根鞘内表达消失;静止期 Lef-1 重新出现在 bulge 区的外侧,在内根鞘中的表达明显增强^[53]。大量研究显示 Lef-1 基因敲除小鼠触须毛囊完全消失,背皮毛囊生长停止;而 Lef-1 过表达时在上皮中出现大量新生的毛囊,而且随着时间的推移,最终导致皮肤肿瘤的出现。因此, Lef-1 因子在毛囊发育和生长的过程中起到重要的调节作用^[54]。

2.3 天然药物对毛发生长周期中激素的调控

2.3.1 天然药物对毛发生长过程中雄激素与雌激素的影响 雄激素对改变人毛发生长起到主要的调节作用^[55]。在毛囊中,普遍认为雄激素受体 (androgen receptor, AR) 只局限表达于毛乳头细胞 (dermal papilla cell, DPC), 即 DPC 是雄激素的靶细胞。 5α -还原酶可分为 I 型和 II 型, I 型 5α -还原酶在人体各部位毛囊的 DPC 中普遍存在,而 II 型 5α -还原酶只在胡须和头顶前部毛发的 DPC 中表达。在毛囊中, II 型 5α -还原酶将睾酮转变成二氢睾酮,后者和 DPC 中的 AR 结合,使 DPC 通过旁分泌产生不同的生长因子作用于毛囊上皮细胞,进而影响毛发生长 (雄激素和毛发)^[55]。国外相关研究者为了避免因细胞传代引起的 AR 表达下降将 AR 的真核表达质粒转染给胡须和 AGA 患者头顶前部毛囊的 DPC,再将 DPC 和角质形成细胞 (替代毛囊中的上皮细胞) 共培养,雄激素作用于该共培养体系来模拟雄激素的作用模式,结果发现雄激素刺激和胡须部 DPC 共培养的角质形成细胞生长达 40%;对和 AGA 患者头顶前部 DPC 共培养的角质形成细胞生长有明显抑制作用,抑制率达 50%^[55]。雄性激素是否在毛发的各个生长周期中都

有表达,这个问题在李远宾等^[56]的实验中得到了证实,实验中采用免疫组织化学方法检测 AR 表达,发现毛囊干细胞在整个毛囊周期中均有 AR 的表达,是雄激素作用的靶点细胞。同时发现 AR mRNA 在毛囊生长周期中呈现规律性表达,提示雄激素和受体 AR 的相互作用可能对毛囊干细胞的分化起到促进作用^[56]。有实验证实,真皮乳头细胞中存在着 AR,雄激素通过毛细血管到达毛乳头细胞,并与其中的 AR 结合,促发了激素应答元件,改变了毛乳头细胞旁分泌产生可溶性的细胞因子,作用于毛囊细胞,从而影响毛发的生长^[57]。在雄激素代谢中,除 5α -还原酶将睾酮转化为二氢睾酮外,存在于头发毛囊外根鞘中的 P450 芳香酶可将雄激素转化为雌激素^[57-58]。在关于毛囊体外培养的实验研究中指出,雌激素中的 17β -雌二醇会抑制毛发的生长,促进毛囊细胞的凋亡^[59]。大鼠颈后 sc 丙酸睾酮 60 d 后,脂脱模型组大鼠血清中 T 显著增高, E_2 显著降低, T/ E_2 明显升高,表明性激素严重失调,给予中药育发液后发现,大鼠血清中 T 降低, E_2 显著升高,使 T/ E_2 趋于平衡,以防止失调部位毛发的脱落^[46]。本文将目前在雄性激素引起的 AGA 治疗中常用的天然药物总结于表 2。

2.3.2 毛发生长过程中甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 调节的研究 甲状旁腺激素相关蛋白是与甲状旁腺激素同源的一种多肽类物质,二者结合于同一种细胞膜受体^[71]。甲状旁腺激素相关蛋白及其受体广泛分布于人体的各种组织,通过旁分泌或自分泌方式除具有调节钙、磷代谢的功能外,还参与组织发生、细胞增殖、分化的调节^[72]。甲状旁腺激素相关蛋白及其受体对人皮肤的增殖分化、毛囊的发育及毛发的生长也有重要作用,可能成为相关皮肤病的一个新的药物治疗靶点^[71]。研究发现,甲状旁腺激素对毛发周期有调节作用,PTH 的多肽片段 (7~34) 能诱导 C57BL6 小鼠的毛发由休止期进入生长期,有报道过度表达 PTH 受体的小鼠可出现毛囊发育障碍^[73]。

2.4 其他因素对毛发生长周期的调控影响

同源异型盒基因 (homeotic gene), 即 Homeobox (Hox) 基因, Hoxc13 属于 Hox 基因家族 Abd-B 类成员之一^[74], 其作用机制主要是调控细胞分裂、纺锤体方向以及硬毛、附肢等部位发育的基因。Hox 基因在真核生物的个体发育及细胞分化的调控中起着重要作用, Hox 基因作为一类重要的转录因子,

表 2 天然药物在 AGA 治疗中的应用

Table 2 Application of natural medicine in AGA treatment

天然药物	在 AGA 治疗中作用
黄芪 ^[60]	主要成分毛蕊异黄酮是雄激素的拮抗剂, 可以扩张血管, 改善血液循环, 促进毛发生长发育
甘草 ^[60]	主要成分甘草甜素和甘草次酸, 分别具有肾上腺皮质激素样作用, 能促进毛发生长和抗菌, 并抑制小鼠体内的 T 的产生, 对治疗 AGA 有利
鼠尾草、小连翘、辣薄荷、母菊、山金车、麝香草、迷迭香和啤酒花等的乙醇提取物 ^[60]	能有效抑制 5 α -还原酶和皮脂形成, 阻断睾酮转变为 5 α -二氢睾酮
紫檀 ^[61-62]	紫檀浸膏对 5 α -还原酶有一定的抑制作用, 紫檀浸膏高剂量组与模型组比较, 大鼠脱毛数量明显减少, 显微镜下亦见毛囊较多, 分布较密集
锯齿棕树皮和果实的提取物 ^[63]	主要含有脂肪酸和脂甾醇类化合物, 均能抑制 5 α -还原酶的活性
中药制剂益发 A 口服液 (主要由何首乌、女贞子、黄芪、山楂、蒲公英等组成), 中药制剂益发 B 外用酊 (主要由刺五加、人参叶、川椒、侧柏叶、川芎、冰片等组成) ^[64]	患者血清 T 水平下降, T/E ₂ 比值下降, 治疗脂溢性脱发 576 例, 总有效率为 97.6%
中药育发液 (干姜、川椒、川芎、红花、蔓荆子、防风、当归、黄芩) ^[65]	可著降低血清中雄性激素水平, 升高雌二醇浓度, 减少皮肤油脂的分泌, 具有改善由 T 所致的性激素紊乱, 调节皮脂腺的分泌的功能, 对由雄性激素引起的 AGA 有很好的治疗作用
中药舒发康 (土荆皮、何首乌、红花、熟地、丹参等) ^[66]	扩张小鼠真皮浅层毛细血管, 增加局部供血量, 改善局部微循环, 改善毛囊营养, 刺激毛囊再生, 促进毛发生长和再生
自拟生发汤 (芡实、金樱子、女贞子、旱莲草、黄柏、知母、茯苓、蚕沙、羌活、防风、天麻、侧柏叶、甘草) ^[67]	治疗组 AGA 患者 40 例进行给药, 总有效率为 92.5%
口服煎剂 (何首乌、白鲜皮、山楂、女贞子, 旱莲草、白芍、当归、丹参、生地、白术、黄芩), 外用擦剂 (侧柏叶、何首乌、当归、川芎、人参、丹参、苦参、黄芪、黄柏、冰片) ^[68]	治疗组 AGA 患者 100 例进行给药, 总有效率为 84%
中药生发擦剂 (炮山甲、水蛭、红花、血余炭、细辛、青皮) ^[69]	毛发生长, 毛囊恢复生长, 且高浓度组较低浓度效果更加明显
复方桑白皮酊 (桑白皮、生姜、枸杞子、黄芪、何首乌、川椒、红花用乙醇浸泡) ^[70]	治疗组 AGA 患者 30 例, 2 周后有 16 例长出新发

在毛囊细胞的生长、分化、迁移及毛囊特异性基因的表达中都有重要的作用^[75]。

3 结语

毛发生长周期中受到多种信号通路和相关蛋白、细胞因子的影响, 而这些因素的影响也得到多位研究者的证实, 但在天然药物的应用方面, 始终具有一定的局限性, 这种局限性需要在未来的时间里通过对天然药物的开发和对其药理活性的进一步研究来得到解决。如大部分信号通路、骨桥蛋白及

相关蛋白、IGF 和 FGF 等影响因素虽然已经得到许多研究者的实验证实与毛发生长显著相关, 但是在中药制剂对毛发生长的研究中, 这些因素尚未得到研究。因此, 天然药物应用于毛发生长的研究是一个十分广阔的平台, 需要深入的研究和探索。

参考文献

- [1] 黎伟珍, 魏跃钢. 脂溢性脱发的中西医研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2004, 13(20): 2786-2787.
- [2] 范卫新, 朱文元. 55 种中药对小鼠触须毛囊体外培养

- 生物学特性的研究 [J]. 临床皮肤科杂志, 2001, 30(2): 81-84.
- [3] 吴巧云. 红花、当归和生侧柏叶煎剂对鼠毛囊生长影响的体外研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2006.
- [4] 刘辅仁. 实用皮肤科学 [M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [5] 王宁, 荣恩光, 闫晓红. 毛囊发育与毛发生产研究进展 [J]. 东北农业大学学报, 2012, 43(9): 6-12.
- [6] 宋瑞超. 毛发生长周期 [J]. 畜牧兽医科技信息, 2012(1): 21-22.
- [7] 马馨, 陈洋, 姜怀志. 哺乳动物毛囊结构特征及调控机制 [J]. 中国草食动物科学, 2013, 33(1): 53-56.
- [8] Laura A, Elaine F. The hair cycle [J]. *J Cell Sci*, 2006, 119(3): 391-393.
- [9] 孙宇, 杨淑霞, 涂平, 等. 女贞子等对人头皮毛囊体外培养影响的研究 [J]. 中华皮肤科杂志, 2005, 38(5): 303-305.
- [10] 赵玉磊, 黄芪, 女贞子, 人参等中药促毛发生长的在体研究及其对化疗后脱发的影响 [D]. 南京: 南京医科大学, 2003.
- [11] 何红梅, 朱红霞, 刘强, 等. 何首乌提取物对C57BL/6J小鼠毛囊生长和毛发生长周期的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(23): 216-219.
- [12] 武晓英, 任有蛇, 张春香, 等. 毛囊周期发育相关信号通路的研究进展 [J]. 中国兽医杂志, 2010, 46(6): 69-71.
- [13] 秦云龙, 李喆昱, 李玉红. 表皮修复过程中Wnt信号途径的研究进展 [J]. 生物医学工程学杂志, 2012, 29(3): 579-582.
- [14] Andl T, Reddy S T, Gaddapara T, et al. WNT singals are required for the initiation of hair follicle development [J]. *Dev Cell*, 2002, 2(5): 643-653.
- [15] 田婷, 范卫新. 毛囊相关信号转导研究进展 [J]. 国际皮肤性病学期刊, 2006, 32(4): 238-240.
- [16] 许永安, 付小兵. 毛囊干细胞增殖与分化相关信号通路研究进展 [J]. 中国修复重建外科杂志, 2010, 24(2): 161-164.
- [17] 邓芳. β -catenin 在小鼠衰老性白发生成中作用的初步研究 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2011.
- [18] 张艺, 杨恬, 王韵. β -连环蛋白在毛囊周期中基因表达的实验研究 [J]. 现代医药卫生, 2004, 20(21): 2208-2209.
- [19] 于秀菊, 董常生, 范阔海, 等. β -catenin 在不同毛色羊驼皮肤中的表达和定位 [J]. 畜牧兽医学报, 2010, 41(3): 335-340.
- [20] 田月珍, 黄锡霞, 柏妍, 等. 与毛囊生长发育及羊毛、羊绒品质相关基因的研究进展 [J]. 中国草食动物科学, 2013, 33(3): 55-58.
- [21] 吴贤杰, 郑敏, 吕中法. 骨形成蛋白在毛囊中表达意义的研究进展 [J]. 浙江大学学报: 医学版, 2004, 33(4): 97-101.
- [22] Kulesa H, Turk G, Hogan B L. Inhibition of Bmp signaling affects growth and differentiation in the anagen hair follicle [J]. *EMBO J*, 2000, 19(24): 6664-6674.
- [23] Botchkarev V A, Botchkareva N V, Nakamura M, et al. Noggin is required for induction of the hair follicle growth phase in postnatal skin [J]. *FASEB J*, 2001, 15(12): 2205-2214.
- [24] Botchkarev V A, Botchkareva N V, Roth W, et al. Noggin is a mesenchymally derived stimulator of hair-follicle induction [J]. *Nat Cell Biol*, 1999, 1(3): 158-164.
- [25] 戎祯祥, 方驰华, 朱达坚, 等. Sonic hedgehog 信号通路 Smo 蛋白及其下游转录因子 Gli1 蛋白在胃癌组织中的表达及其意义 [J]. 南方医科大学学报, 2006, 26(12): 1728-1731.
- [26] 刘靳波. SHH 信号通路核转录因子 Gli1 在肝癌中的作用研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2009.
- [27] 张兴洪, 范卫新. 何首乌、女贞子等中药煎剂对体外培养的猪毛囊毛发生长的影响 [J]. 中华皮肤科杂志, 2005, 38(2): 102-104.
- [28] 李静. 牦牛睫毛毛囊的形态发生及其 SHH 与 β -catenin 的表达 [D]. 西安: 西北农林科技大学, 2008.
- [29] 赵云辉. SHH 和 β -catenin 在牦牛蹄缘不同位点毛囊形态发生中的时空表 [D]. 西安: 西北农林科技大学, 2008.
- [30] 刘姝, 徐永平, 王宇, 等. 胰岛素样生长因子-I 对动物生长发育的调节作用 [J]. 中国饲料, 2006(11): 14-17.
- [31] 杨希川, 郝飞. 细胞因子对毛囊形成及毛发周期的调控 [J]. 中国医师杂志, 2004(增刊): 338-340.
- [32] 张国强, 程毅, 李玲, 等. 胰岛素样生长因子 1 和成纤维细胞生长因子 7 与乳头细胞的生长 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 50(14): 9346-9349.
- [33] 李英春, 韩勇, 李琳. 胰岛素样生长因子-1 对人体外培养毛囊生长的影响 [J]. 山东医药, 2006, 46(7): 13-14.
- [34] Weger N, Schlake T. Igf-I signalling controls the hair growth cycle and the differentiation of hair shafts [J]. *J Invest Dermatol*, 2005, 125(5): 873-882.
- [35] Rudman S M, Philpott M P, Thomas G A, et al. The role of IGF-I in human skin and its appendages: morphogen as well as mitogen? [J]. *J Invest Dermatol*, 1997, 109(6): 770-777.
- [36] Su H Y, Hickford J G, Bickerstaffe R, et al. Insulin-like growth factor 1 and hair growth [J]. *Dermatol Online J*, 1999, 5(2): 1.
- [37] Kwack M H, Shin S H, Kim S R, et al. l-Ascorbic acid 2-phosphate promotes elongation of hair shafts via the secretion of insulin-like growth factor-1 from dermal papilla cells through phosphatidylinositol 3-kinase [J]. *Br J Dermatol*, 2009, 160(6): 1157-1162.
- [38] Weger N, Schlake T. Igf-I signalling controls the hair growth cycle and the differentiation of hair shafts [J]. *J Invest Dermatol*, 2005, 125(5): 873-882.

- [39] 谢明, 贾克明, 陈乃玲, 等. 肝细胞再生因子 [J]. 解放军医学杂志, 1989, 14(1): 63.
- [40] Part M, Narsimhan R P, Cerpaldi T. The receptor encoded by the human e-Met oncogene is expressed in hepatocyte epithelial cells and solid tumors [J]. *Int Cancer*, 1991, 49(3): 323-328.
- [41] 马骊, 王小宁, 郭亚军, 等. HGF 的基础和临床研究进展 [J]. 中国生物制品学杂志, 1996, 9(3): 139-142.
- [42] Miyazawa K, Tsubouchi H, Naka D, et al. Molecular cloning and sequence analysis of cDNA for human hepatocyte growth factor [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1989, 163(2): 967-973.
- [43] 董薇, 蔡美英. 肝细胞生长因子及其临床应用研究进展 [J]. 微生物免疫学进展, 2001, 29(3): 87-91.
- [44] 范文新, 朱文元. 女贞子等中药对小鼠毛囊生长周期中生长因子 mRNA 表达的影响 [J]. 中华皮肤科杂志, 2000, 33(4): 229-231.
- [45] Jindo T, Tsuboi R, Takamori K, et al. Local injection of hepatocyte growth factor/scatter factor (HGF/SF) alters cyclic growth of murine hair follicles [J]. *J Invest Dermatol*, 1998, 110(4): 338-342.
- [46] 李耿, 赵冉, 张榕文, 等. 中药育发液对脂溢性脱发大鼠性激素、肝细胞生长因子水平的影响 [J]. 中药材, 2011, 34(6): 958-961.
- [47] 王泽, 黄鹏煌, 赵海洋, 等. 重组人角质细胞生长因子-2 对实验秃毛大鼠的毛发再生作用 [J]. 中国药理学通报, 2012, 28(12): 1741-1746.
- [48] 黎智, 阎国富, 何威, 等. phVEGF165 基因导入促进硬皮病小鼠模型毛发生长及再生 [J]. 第三军医大学学报, 2005, 27(11): 1103-1105.
- [49] 周乃慧. 血管生成素在人毛囊中的表达及其促毛发生长的作用研究 [D]. 南京: 南京医科大学, 2008.
- [50] 范卫新, 朱文元. 血管内皮细胞生长因子对小鼠触须毛囊体外培养的研究 [J]. 临床皮肤科杂志, 1999, 28(2): 80-83.
- [51] 刘燕茹, 朱晓芳, 王琴, 等. 海藻多聚糖硫酸酯对小鼠毛囊生长周期的影响 [J]. 扬州大学学报: 农业与生命科学版, 2010, 31(2): 10-13.
- [52] 许冰, 王勇刚, 吴灵娇. 斑秃患者血清中几种细胞因子的检测 [J]. 中华皮肤科杂志, 2006, 39(4): 219-220.
- [53] 施春英, 张艺, 陈伟, 等. 淋巴增强因子-1 在大鼠触须毛囊生长周期中的表达 [J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(1): 43-45.
- [54] 施春英. 淋巴增强因子-1 (Lef-1) 在毛囊 Bulge 干细胞分化中可能作用的初步研究 [D]. 重庆: 重庆大学, 2008.
- [55] 朱海琴, 范卫新. 雄激素和毛发生长 [J]. 中国麻风皮肤杂志, 2007, 23(2): 149-152.
- [56] 李远宾, 王韵, 杨恬, 等. 雄激素受体在大鼠触须毛囊干细胞中的表达研究 [J]. 第三军医大学学报, 2006, 28(9): 889-891.
- [57] 巫珊, 张海州. 脂溢性脱发的发生机制及治疗研究进展 [J]. 日用化学工业, 2012, 35(2): 29-33.
- [58] Sawaya M E, Price V H. Different levels of 5 α -reductase type I and II, aromatase, and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia [J]. *J Invest Dermatol*, 1997, 109(3): 296-300.
- [59] 杨壮群, 屠军波, 姚天华, 等. NGF 与雌激素对离体培养的人头皮毛囊影响的实验研究 [J]. 中华整形外科杂志, 2004, 20(1): 47-49.
- [60] 刘维, 陈达灿. 中草药治疗雄激素性脱发的药理与实验研究概况 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学期刊, 2003, 2(3): 191-193.
- [61] 党娟, 喻凯, 王瑶. 紫檀浸膏对大鼠雄激素性脱毛的治疗作用 [J]. 华西药学杂志, 2010, 25(3): 320-322.
- [62] 喻凯. 紫檀浸膏对 5 α -还原酶的抑制作用 [J]. 华西药学杂志, 2007, 22(5): 506-507.
- [63] 陈伟. 锯齿棕的药理作用及临床应用研究进展 [J]. 国外医学: 中医中药分册, 2002, 24(3): 144-147.
- [64] 栩国维, 陈灿达, 胡东流. 中药“益发”治疗脂溢性脱发的临床与实验研究 [J]. 实用医学杂志, 1997, 13(4): 265.
- [65] 姜倩娥. 中药育发液外用治疗脂溢性脱发的疗效观察及育发机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2012.
- [66] 哈斯其美格. 中药“舒发康”治疗脂溢性脱发的实验研究 [J]. 西北民族大学学报: 自然科学版, 2009, 30(4): 61-64.
- [67] 徐诗玉. 自拟生发汤治疗脂溢性脱发 40 例疗效观察 [J]. 实用中西医结合临床, 2013, 13(1): 43-44.
- [68] 朱智生, 李锦鸣. 中医药治疗脱发的研究与分析 [J]. 中国卫生产业, 2012(35): 159.
- [69] 李荣群, 卜夏威, 景佐. 中药生发擦剂治疗雄激素性脱发的实验研究 [J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(3): 552-554.
- [70] 宋宁静, 许筱云. 自制复方桑白皮酊治疗男性型脱发 30 例 [J]. 皮肤病与性病, 2001, 23(4): 20.
- [71] 吴剑波, 郑家润. 甲状腺激素相关蛋白与皮肤 [J]. 国际皮肤性病学期刊, 2007, 33(6): 363-365.
- [72] 王莹, 杨淑霞, 秦俭, 等. 小鼠毛发周期中甲状腺激素受体 mRNA 表达的研究 [J]. 中华皮肤科杂志, 2002, 35(2): 63-64.
- [73] 王莹, 杨淑霞, 秦俭, 等. 甲状腺激素对小鼠毛发周期和毛发生长的影响 [J]. 临床皮肤科杂志, 2002, 31(4): 210-212.
- [74] 吴江鸿, 闫祖威, 胡斯乐, 等. Hoxc13 在毛囊发育中的作用 [J]. 遗传, 2010, 32(7): 656-662.
- [75] 张燕军, 李金泉, 尹俊, 等. Homeobox 基因对毛囊生长发育作用机制的研究进展 [J]. 中国畜牧兽医, 2010, 37(3): 75-78.