

毛囊及相关干细胞在雄激素性脱发中的作用研究

杨莹莹,刁波,刘跃平,杨前,王刚

【关键词】 毛囊;毛囊干细胞;毛乳头细胞;雄激素脱发

【中图分类号】 R 758.71

【文献标识码】 A

doi:10.13730/j.issn.1009-2595.2022.05.018

随着人们生活节奏的日益加快,越来越多的人受到了脱发的影响。脱发会对人们的自信和自尊产生消极作用,从而影响心理健康甚至生活状态^[1]。各种病理性脱发中,雄激素性脱发(androgetic alopecia, AGA)为较普遍的一种病理脱发类型。在男性中,其发生最早时期开始在青春期前或青春期后,主要脱发病理改变表现之一是长期进行性的脱发部位毛囊组织微小化,疾病的发生常受遗传因素与雄激素的影响^[2]。AGA 在男性与女性中都有发病,男性早期通常表现是位于头顶部的一种进展性脱发,有些男性也表现为前额、双侧额角以及双侧额边鬓角上的发际线明显地向后移,而在女性中则主要表现为头顶部和双侧发际线边缘之间的部位毛发大范围稀少、变细,而前额两侧发际线的位置通常早期不会发生变化^[3]。研究表明,21.3%中国男性有 AGA,女性 AGA 的比例也有 6.0%,并且发病率都随年龄的增长而大幅度增加^[4]。毛囊是皮肤附属器官,毛囊中存在许多种形态和功能不同的细胞,毛囊生长发育所经历的生长期-退行期-休止期这一独特的周期循环和这些细胞间的相互作用是分不开的^[5-7]。在这些细胞中,毛乳头细胞(dermal papilla cells, DPCs)和毛囊干细胞(hair follicle stem cells, HFSCs)是典型的代表,它们之间的相互作用对毛囊早期的周期性生长发育过程是必不可少的^[8]。DPCs 表面有雄激素受体,HFSCs 具备形成毛囊、表皮和皮脂腺的能力,两者在促进毛囊再生和调控毛囊的生长发育中发挥重要作用^[9-12]。本文对毛囊及相关干细胞在 AGA 中的作用的的相关研究进行综述。

1 毛囊及相关干细胞

毛囊是人体为数不多的在生命中经过循环衰老与

再生的器官之一^[13-15]。毛囊自身的生长发育周期大致分为 3 个阶段,即从生长期、退行期到静止期,整个生发周期循环完成后又再次步入生长期^[14-17]。它作为一种囊状结构组织,包裹着人体毛发根部,并分为内外两层,内层和表皮皮肤相连,外层则和真皮皮肤相连,表皮成分主要包括外根鞘、内根鞘,真皮成分即结缔组织性成分,它包含着真皮乳头与真皮鞘^[16]。HFSCs 位于毛囊上半部的外根鞘隆突部位,DPCs 位于毛囊真皮基底部,这两种细胞都具有较强的干细胞特性^[18-20],被广泛用于再生医学、组织工程技术等方面。

2 AGA 的发病机制

AGA 是一种雄激素依赖的具有遗传倾向的多基因隐性遗传疾病^[21-22]。近年来侧重于研究头皮毛囊雄激素的代谢等因素^[23]。睾酮为多种类固醇激素中一类,主要由男性的睾丸分泌,女性的卵巢与肾上腺也有不同程度的分泌。人体内的 5 α -还原酶本身是一种依赖还原型辅酶的膜蛋白酶,它可以催化游离的睾酮转化成双氢睾酮(dihydrotestosterone, DHT),后者的生理活性更强^[24]。研究发现,在 AGA 患者脱发部位的头皮和未脱发部位的头皮中,5 α -还原酶的活性是不一样的,前者中的 5 α -还原酶的活性要高于后者,在脱发患者与健康未脱发人相同部位的头皮中也得出了相同的结论,DHT 含量也在脱发部位有所增多,这也说明了 5 α -还原酶和 DHT 是雄激素脱发致病过程中的重要因素^[25]。人体中的 5 α -还原酶主要有两种同工酶,分为 I 型和 II 型,其中 II 型 5 α -还原酶的活性在 AGA 患者中有所提高,这也使更多睾酮转变为活性更强的 DHT。当睾酮和 DHT 同时作用于相同的雄激素受体(androgen receptor, AR)时,后者对受体的亲和力约等于睾酮的 5 倍。当 DHT 与 AR 相结合后可使患者毛发的正常生长周期缩短,毛囊出现微小化或萎缩,进而脱发^[26]。目前普遍认为 AGA 患者血液循环中的雄激素水平是正常的,导致脱发的原因可能是由于体内

【基金项目】 湖北省卫生健康委员会面上项目(WJ2019M263)

【作者单位】 430072 湖北武汉,武汉科技大学医学院(杨莹莹);中部战区总医院基础医学实验室(刁波、刘跃平、杨前、王刚)

【通信作者】 刁波, E-mail: dpitao@163.com

雄激素受体表达的增加,进而导致了毛囊对雄激素的敏感性增加,产生脱发^[27]。国外也有研究报道,AGA 患者脱发部位的 AR 对雄激素的敏感性增高是该部位受体活性增强所导致的,与患者体内雄激素的表达水平无显著关联^[28]。此外,在 AGA 复杂的发病机制中,遗传因素占据主要地位,疾病的遗传率高达 80%~95%左右^[29]。AR 基因是第一个被发现的与 AGA 致病相关的基因^[30]。AR 基因中的 1 号外显子含有两种多态性位点,即(CAG)_n 和(GGN)_n,这两种多态性位点的变化与 AR 基因的转录活性密切相关。AR 基因的多态性与某些生殖内分泌疾病,如前列腺癌、多囊卵巢综合征以及与雄激素依赖有关的疾病相关^[31]。此外,欧洲学者在研究 AGA 的发病机制中的也证明了 rs5919324 等 5 个单核苷酸多态性位点的变化均与 AGA 的发病高度相关^[32]。体外实验研究发现的部分细胞因子也和 AGA 相关,如转化生长因子 β (transforming growth factor beta, TGF- β),其由 DPCs 在雄激素诱导下分泌,参与毛囊生长发育的调节过程,进而导致毛发脱落^[33]。还有其他因素如环境、睡眠障碍、头皮性质等都是 AGA 致病的高危因素^[34]。

3 AGA 的传统治疗

近年来研究表明,AGA 引起了毛囊的退化,即毛囊微型化,在疾病期毛囊毛发的生长周期缩短,具体表现在生长期缩短但休止期延长,脱发部位的毛发逐渐变细变小,颜色变浅,并从长而粗、颜色深的终毛逐步变成短而细、质地软、颜色较浅的毳毛,最终经过了一定时期,由于毳毛的脱落,毛囊的萎缩消失,仅留下脱发部位裸露的头皮^[35]。已证实,AGA 患者毛囊在遗传上、精神压力、放化疗等因素影响下受损或产生缺陷,是引起脱发的直接原因^[36-37]。早在 1959 年, Orentreich^[38] 就尝试用自体毛囊移植方式,将 AGA 患者枕部对雄激素不敏感的非脱发部位的毛囊移植到患者的脱发部位,观察到移植的毛囊在脱发部位仍有毛发生长,且不受脱发部位周围的毛发脱落的影响,至此“供区优势”这一概念被提出,毛发移植技术也逐步开始用于治疗。枕部非脱发部位的毛囊通常被作为毛发移植的安全供给区域,但对于有着较大面积脱发的患者而言,仅从患者枕部提取毛囊是远远不够的,由于部分人脑后枕部毛发面积和密度较低,手术的效果也会受到影响^[39]。毛囊单位提取术(follicular unit extraction, FUE)可从患者身体其他部位如腋下、四肢、胸部点状提取毛囊,增加用于毛发移植的毛囊单位的数量,提高治疗效果^[40-42]。除了手术治疗,还有一些非

手术方法用于治疗 AGA。目前在一些药物治疗中,临床上常用的药物有米诺地尔、非那雄胺等。非那雄胺是 II 型 5 α -还原酶的特异性抑制剂,通过有效阻止人体血清中睾酮转变为活性更强的 DHT,来有效改善毛囊微型化等情况^[43]。米诺地尔在临床上常被作钾离子通道开放剂,可直接松弛血管平滑肌,有强烈的小动脉扩张效果,促使头皮局部小血管增生、促进毛囊上皮细胞的生长增殖等作用^[44]。研究发现,在行毛发移植的同时联合应用非那雄胺比单一的毛发移植能获得更好的治疗效果^[45]。米诺地尔也同样可以提升移植的疗效^[46]。另有非手术疗法如注射自体富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)是通过诱导真皮乳头细胞的增殖来增加毛囊细胞的存活率,通过调节毛囊生长期来延长毛囊周期^[47]。激光治疗 AGA 也是一种很有潜力的选择, Suchonwanit 等^[48] 将 30 例男性 AGA 患者头皮分为两侧,试验组为随机一侧接受点阵激光联合外用 5% 米诺地尔溶液治疗,对照组为另一侧外用 5% 米诺地尔溶液单独治疗。经过一定治疗周期后,结果显示,试验组的毛发密度和直径增加幅度均大于对照组,试验组和对照组的毛发密度和直径较基线均显著增加。

4 HFSCs 和 DPCs 在 AGA 治疗中的作用

4.1 HFSCs

HFSCs 存在于毛囊上半部结构中的外根鞘隆突部,为成体干细胞的一种,其能分化形成多种类型的细胞,具备生长发育周期长、自我细胞更新速度快、细胞增殖率高和适应能力强等生物学特性^[49]。除了能诱导分化多种类型的细胞外, HFSCs 还具有向毛囊、表皮和皮脂腺等多系分化的能力^[50-52]。正常稳态下, HFSCs 可以通过自我复制来保持细胞数量,当相邻部位的毛囊受损时,一部分 HFSCs 还会进行活化增生并从隆突部迁出到处受损部位参与修复毛囊^[53]。一般 HFSCs 处在休眠或静止状态时,其细胞数量保持恒定^[54],但当有外部因素刺激机体时,如在系统性红斑狼疮^[55] 和毛发扁平苔癣^[56] 等疾病状态中,毛囊隆突部位的细胞生存环境被打破,此时 HFSCs 的数量和活性很可能会随着周围微环境的变化而变化,脱发问题就形成了。董佳辉等^[57] 采用对皮肤毛囊组织切片并进行双重免疫荧光染色等方法设置对照实验研究,结果发现 AGA 患者的枕部非脱发部位 HFSCs 的数量要显著多于脱发过渡区和脱发区,这也说明了在病理状况下 HFSCs 的生长繁殖也会受到一定程度的影响。Gentile^[58] 通过实验将人皮内和皮下脂肪组织来

源的 HFSCs 用于治疗 AGA 患者,经过一定的治疗周期后观察到患者毛发密度显著增加,在治疗后的第 23 周和第 44 周,毛发密度分别增加了 $33\% \pm 7.5\%$ 和 $27\% \pm 3.5\%$ 。此实验结果也在一定程度上表明了 HFSCs 对治疗 AGA、促使毛囊再生等具有一定的效果。Elmaadawi 等^[59]召集了 40 多名斑秃和 AGA 患者并对他们实施了自体 AGA 疗法,通过免疫染色和数字皮肤镜评估,患者毛发的数量较治疗前显著增加,且没有严重不良反应的报道。Garza 等^[60]用流式细胞术分析了 KRT15、CD200 和 CD34 的表达,通过评估 AGA 患者秃顶和毛发(即非秃头)头皮中的 HFSCs 和祖细胞亚群,发现秃头部位的 HFSCs 数量保持不变且 HFSCs 向祖细胞转化减少,证明了 HFSCs 在 AGA 中的保存,这一发现与目前的临床观念是一致的,即 AGA 是一种无瘢痕性脱发,并暗示了这种情况的潜在可逆性。最近干细胞来源的条件培养液和干细胞来源的外泌体等干细胞衍生物也受到广泛关注,作为一种新试剂,可增强 HFSCs 的活性,激活毛囊再生的信号通路^[61],对 AGA 的治疗又有了新的突破。由此可见,无论在何种类型的脱发发疾病中, HFSCs 都体现出了其促进毛发的生长发育及毛囊再生的重要作用^[62]。

4.2 DPCs

DPCs 存在于毛囊基底部向内凹陷的毛球中,属于毛囊真皮源性细胞,不但能够调控毛囊发育与生长周期循环,还具备凝集性的生长特性,表达与皮肤毛囊诱导能力有关的特异性标志物,有较强的干细胞特性^[63],在毛囊生长发育与周期性生长调控过程中起着主导作用^[9]。已证实 DPCs 表面表达 AR^[64]。在 AGA 患者中,各个区域皮肤毛囊中 AR 的数量是有差异的,AR 在胡须、腋窝和额部等雄激素敏感部位的毛囊 DPCs 中被检测到,而在雄激素非依赖的枕部头皮毛囊 DPCs 中则未被检测到^[65-68]。由于 AGA 患者脱发区 AR 活性显著增高,从而导致头皮毛囊对循环雄激素异常敏感,雄激素过多作用于 DPCs 中的 AR,诱导 DPCs 产生一些抑制因子或生长因子,改变了毛囊内间充质-上皮细胞的相互作用,进而影响了毛发的生长发育、真皮乳头的大小以及真皮乳头细胞的活性^[27]。Inui 等^[68]发现,DPCs 在体外传代过程中 AR mRNA 的表达显著减少,将 AR 表达载体瞬时转染 DPCs 后使之与角质形成细胞共培养,雄激素显著抑制角质形成细胞的生长繁殖,表明过表达 AR 可以在体内恢复 DPCs 对雄激素的反应性。储小燕等^[69]通过设计实验,构建了人类 AR 的 RNA 的干扰质粒,并

将其导入 DPCs 后,观察此干扰质粒对 DPCs AR 表达的有效抑制。此外一些研究人员注意到毛囊由初始生长发育后期转化成退行期的过程中,毛乳头周围的血管也出现了萎缩和退化的现象,这也可能表明毛发生长周期的变化有赖于毛乳头分泌释放的一些可溶性生长因子^[70-71]。罗洋等^[72]将 DPCs 条件培养液采用皮下注射的方法对 18 例女性 AGA 患者进行了脱发部位的治疗,结果发现经注射治疗过的脱发部位重新生长出毛发。

5 讨论与展望

AGA 又名脂溢性脱发,是目前临床上比较普遍的一种脱发类型,以男性高发,随着患者年龄的增长,患病率也逐渐上升,对其的治疗方法也成为了目前医学研究的热点和重点。目前,关于 AGA 的疗法主要分为毛发移植、口服药物和激光治疗等,但每一种治疗方法都存在一定局限性,如治疗疗程长、见效慢、个体效果差别较大、不良反应多、价格昂贵等。目前在干细胞疗法中,对毛囊相关干细胞的研发工作也在持续开展中,其具备干细胞多向分化潜能的特点,可以激发静止状态的 HFSCs,从而启动新的毛发生长循环,具有广阔的应用前景。但也面临着细胞分离的操作较复杂、培养时间周期较长、表面缺乏特异的标记物等限制,且大多数研究处于动物实验阶段,应用到临床应用仍需要一个过程。相信随着基础实验技术和科学研究的不断发展,干细胞疗法将逐步应用于临床,为脱发患者提供更多治疗选择。

参 考 文 献

- [1] 吴大兴,杨松标,钮正祥,等. 斑秃患者与雄激素性脱发患者心理状况比较[J]. 预防医学,2017,29(5):511-513,517
- [2] Shimomura Y, Christiano AM. Biology and genetics of hair[J]. Annu Rev Genomics Hum Genet,2010,11:109-132
- [3] 胡志奇,苗 勇. 中国人雄激素性脱发诊疗指南[J]. 中国美容整形外科杂志,2019,30(1):8-12
- [4] Wang TL, Zhou C, Shen YW, et al. Prevalence of androgenetic alopecia in China: A community-based study in six cities[J]. Br J Dermatol,2010,162(4):843-847
- [5] Paus R, Cotsarelis G. The biology of hair follicles[J]. N Engl J Med,1999,341(7):491-497
- [6] Taylor G, Lehrer MS, Jensen PJ, et al. Involvement of follicular stem cells in forming not only the follicle but also the epidermis[J]. Cell,2000,102(4):451-461
- [7] Bernard BA. The hair follicle enigma[J]. Exp Dermatol,2017,26(6):472-477
- [8] Millar SE. Molecular mechanisms regulating hair follicle development[J]. J Invest Dermatol,2002,118(2):216-225
- [9] 张建霞,马 刚. 毛乳头细胞与雄激素性秃发的关系[J]. 国际皮肤性病学期杂志,2010,36(1):37-39

- [10] Blanpain C, Fuchs E. Epidermal stem cells of the skin[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2006, 22: 339-373
- [11] Oshima H, Rochat A, Kedzia C, *et al*. Morphogenesis and renewal of hair follicles from adult multipotent stem cells[J]. *Cell*, 2001, 104(2): 233-245
- [12] Cotsarelis G. Epithelial stem cells: A folliculocentric view[J]. *J Invest Dermatol*, 2006, 126(7): 1459-1468
- [13] Chen CC, Plikus MV, Tang PC, *et al*. The modulatable stem cell niche: Tissue interactions during hair and feather follicle regeneration[J]. *J Mol Biol*, 2016, 428(7): 1423-1440
- [14] Müller-Röver S, Handjiski B, van der Veen C, *et al*. A comprehensive guide for the accurate classification of murine hair follicles in distinct hair cycle stages[J]. *J Invest Dermatol*, 2001, 117(1): 3-15
- [15] Chase HB. Growth of the hair[J]. *Physiol Rev*, 1954, 34(1): 113-126
- [16] Paus R, Cotsarelis G. The biology of hair follicles[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(7): 491-497
- [17] Rahmani W, Abbasi S, Hagner A, *et al*. Hair follicle dermal stem cells regenerate the dermal sheath, repopulate the dermal papilla, and modulate hair type[J]. *Dev Cell*, 2014, 31(5): 543-558
- [18] Cotsarelis G. Epithelial stem cells: A folliculocentric view[J]. *J Invest Dermatol*, 2006, 126(7): 1459-1468
- [19] Madaan A, Verma R, Singh AT, *et al*. Review of hair follicle dermal papilla cells as in vitro screening model for hair growth[J]. *Int J Cosmet Sci*, 2018, 40(5): 429-450
- [20] Li B, Hu W, Ma K, *et al*. Are hair follicle stem cells promising candidates for wound healing? [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2019, 19(2): 119-128
- [21] Wang TL, Zhou C, Shen YW, *et al*. Prevalence of androgenetic alopecia in China: A community-based study in six cities[J]. *Br J Dermatol*, 2010, 162(4): 843-847
- [22] Xu F, Sheng YY, Mu ZL, *et al*. Prevalence and types of androgenetic alopecia in Shanghai, China: A community-based study[J]. *Br J Dermatol*, 2009, 160(3): 629-632
- [23] 邱洁, 郑嘉雄, 陈昌鹏. 124 例雄激素源性脱发患者证候学观察[J]. *内蒙古中医药*, 2015, 34(4): 41-42
- [24] Inui S, Itami S. Molecular basis of androgenetic alopecia: From androgen to paracrine mediators through dermal papilla[J]. *J Dermatol Sci*, 2011, 61(1): 1-6
- [25] Inui S, Itami S. Androgen actions on the human hair follicle: Perspectives[J]. *Exp Dermatol*, 2013, 22(3): 168-171
- [26] 张建中. 《中国雄激素性秃发诊疗指南》解读[J]. *中国医学文摘(皮肤科学)*, 2016, 33(4): 406-408, 3
- [27] Randall VA. Androgens and hair growth[J]. *Dermatol Ther*, 2008, 21(5): 314-328
- [28] Millar SE. Molecular mechanisms regulating hair follicle development[J]. *J Invest Dermatol*, 2002, 118(2): 216-225
- [29] Redler S, Messenger AG, Betz RC. Genetics and other factors in the aetiology of female pattern hair loss[J]. *Exp Dermatol*, 2017, 26(6): 510-517
- [30] Hillmer AM, Flaquer A, Hanneken S, *et al*. Genome-wide scan and fine-mapping linkage study of androgenetic alopecia reveals a locus on chromosome 3q26[J]. *Am J Hum Genet*, 2008, 82(3): 737-743
- [31] 袁纯, 刘嘉茵, 崔毓桂. 雄激素受体基因多态性与雄激素代谢紊乱疾病的相关性[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2013, 32(1): 26-29
- [32] Marcińska M, Pośpiech E, Abidi S, *et al*. Evaluation of DNA variants associated with androgenetic alopecia and their potential to predict male pattern baldness[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0127852
- [33] Jain R, De-Eknamkul W. Potential targets in the discovery of new hair growth promoters for androgenic alopecia[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2014, 18(7): 787-806
- [34] Zhang H, Liao W, Chao W, *et al*. Risk factors for sebaceous gland diseases and their relationship to gastrointestinal dysfunction in Han adolescents[J]. *J Dermatol*, 2008, 35(9): 555-561
- [35] Yazdabadi A, Magee J, Harrison S, *et al*. The Ludwig pattern of androgenetic alopecia is due to a hierarchy of androgen sensitivity within follicular units that leads to selective miniaturization and a reduction in the number of terminal hairs per follicular unit[J]. *Br J Dermatol*, 2008, 159(6): 1300-1302
- [36] Strazzulla LC, Wang EHC, Avila L, *et al*. Alopecia areata: Disease characteristics, clinical evaluation, and new perspectives on pathogenesis[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2018, 78(1): 1-12
- [37] Owczarczyk-Saczonek A, Krajewska-Włodarczyk M, Kruszevska A, *et al*. Therapeutic potential of stem cells in follicle regeneration[J]. *Stem Cells Int*, 2018, 2018: 1049641
- [38] Orentreich N. Autografts in alopecias and other selected dermatological conditions[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1959, 83: 463-479
- [39] Park JH, Park JM, Kim NR, *et al*. Hair diameter evaluation in different regions of the safe donor area in Asian populations[J]. *Int J Dermatol*, 2017, 56(7): 784-787
- [40] Umar S. Body hair transplant by follicular unit extraction: My experience with 122 patients[J]. *Aesthet Surg J*, 2016, 36(10): 1101-1110
- [41] Umar S. Hair transplantation in patients with inadequate head donor supply using nonhead hair: Report of 3 cases[J]. *Ann Plast Surg*, 2011, 67(4): 332-335
- [42] Chouhan K, Kota RS, Kumar A, *et al*. Assessment of safe donor zone of Scalp and beard for follicular unit extraction in Indian men: A study of 580 cases[J]. *J Cutan Aesthet Surg*, 2019, 12(1): 31-35
- [43] 徐宇轩, 范卫新. 雄激素受体与雄激素性秃发相关性研究进展[J]. *临床皮肤科杂志*, 2019, 48(9): 572-577
- [44] Alsantali A, Shapiro J. Androgens and hair loss[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2009, 16(3): 246-253
- [45] Leavitt M, Perez-Meza D, Rao NA, *et al*. Effects of finasteride (1 mg) on hair transplant[J]. *Dermatol Surg*, 2005, 31(10): 1268-1276
- [46] Avram MR, Cole JP, Gandelman M, *et al*. The potential role of minoxidil in the hair transplantation setting[J]. *Dermatol Surg*, 2002, 28(10): 894-900
- [47] Schiavone G, Raskovic D, Greco J, *et al*. Platelet-rich plasma for androgenetic alopecia: A pilot study[J]. *Dermatol Surg*, 2014, 40(9): 1010-1019
- [48] Suchonwanit P, Rojhirunsakool S, Khunkhet S. A randomized, investigator-blinded, controlled, split-scalp study of the efficacy and safety of a 1550-nm fractional erbium-glass laser, used in combination with topical 5% minoxidil versus 5% minoxidil alone, for the treatment of androgenetic alopecia[J]. *Lasers Med Sci*, 2019, 34(9): 1857-1864
- [49] Yi R. Concise review: Mechanisms of quiescent hair follicle stem cell regulation[J]. *Stem Cells*, 2017, 35(12): 2323-2330
- [50] Blanpain C, Fuchs E. Epidermal stem cells of the skin[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2006, 22: 339-373
- [51] Oshima H, Rochat A, Kedzia C, *et al*. Morphogenesis and renewal

- of hair follicles from adult multipotent stem cells[J]. *Cell*, 2001, 104(2):233-245
- [52] Cotsarelis G. Epithelial stem cells: A folliculocentric view[J]. *J Invest Dermatol*, 2006, 126(7):1459-1468
- [53] Su YS, Miao Y, Jiang JD, *et al.* A simple and rapid model for hair-follicle regeneration in the nude mouse[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2015, 40(6):653-658
- [54] Giangreco A, Qin M, Pintar JE, *et al.* Epidermal stem cells are retained in vivo throughout skin aging[J]. *Aging Cell*, 2008, 7(2):250-259
- [55] Al-Refu K, Edward S, Ingham E, *et al.* Expression of hair follicle stem cells detected by cytokeratin 15 stain: Implications for pathogenesis of the scarring process in cutaneous lupus erythematosus[J]. *Br J Dermatol*, 2009, 160(6):1188-1196
- [56] Mobini N, Tam S, Kamino H. Possible role of the bulge region in the pathogenesis of inflammatory scarring alopecia: Lichen planopilaris as the prototype[J]. *J Cutan Pathol*, 2005, 32(10):675-679
- [57] 董佳辉, 万苗坚, 冯智英, 等. 男性雄激素源性脱发患者毛囊干细胞增殖和凋亡的初步研究[J]. *中国美容医学*, 2012, 21(3):403-405
- [58] Gentile P. Autologous cellular method using micrografts of human adipose tissue derived follicle stem cells in androgenic alopecia[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(14):3446
- [59] Elmaadawi IH, Mohamed BM, Ibrahim ZAS, *et al.* Stem cell therapy as a novel therapeutic intervention for resistant cases of alopecia areata and androgenetic alopecia[J]. *J Dermatolog Treat*, 2018, 29(5):431-440
- [60] Garza LA, Yang CC, Zhao T, *et al.* Bald scalp in men with androgenetic alopecia retains hair follicle stem cells but lacks CD200-rich and CD34-positive hair follicle progenitor cells[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(2):613-622
- [61] Li J, Jiang TX, Chuong CM. Many paths to alopecia via compromised regeneration of hair follicle stem cells[J]. *J Invest Dermatol*, 2013, 133(6):1450-1452
- [62] Madaan A, Verma R, Singh AT, *et al.* Review of hair follicle dermal papilla cells as in vitro screening model for hair growth[J]. *Int J Cosmet Sci*, 2018, 40(5):429-450
- [63] 刘官智, 伍津津. 毛乳头细胞生物学特性和功能研究进展[J]. *国际皮肤性病学杂志*, 2009, 35(5):324-326
- [64] Randall VA, Thornton MJ, Messenger AG. Cultured dermal papilla cells from androgen-dependent human hair follicles (e. g. beard) contain more androgen receptors than those from non-balding areas of scalp[J]. *J Endocrinol*, 1992, 133(1):141-147
- [65] Choudhry R, Hodgins MB, Van der Kwast TH, *et al.* Localization of androgen receptors in human skin by immunohistochemistry: Implications for the hormonal regulation of hair growth, sebaceous glands and sweat glands[J]. *J Endocrinol*, 1992, 133(3):467-475
- [66] Itami S, Kurata S, Sonoda T, *et al.* Interaction between dermal papilla cells and follicular epithelial cells in vitro: effect of androgen[J]. *Br J Dermatol*, 1995, 132(4):527-532
- [67] Hibberts NA, Howell AE, Randall VA. Balding hair follicle dermal papilla cells contain higher levels of androgen receptors than those from non-balding scalp[J]. *J Endocrinol*, 1998, 156(1):59-65
- [68] Inui S, Fukuzato Y, Nakajima T, *et al.* Androgen-inducible TGF-beta1 from balding dermal papilla cells inhibits epithelial cell growth: A clue to understand paradoxical effects of androgen on human hair growth[J]. *FASEB J*, 2002, 16(14):1967-1969
- [69] 储小燕, 范卫新, 许文嵘. 雄激素受体 RNA 干扰质粒的构建及其对毛乳头细胞雄激素受体表达的抑制作用研究[J]. *临床皮肤科杂志*, 2009, 38(5):283-286
- [70] Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, *et al.* Alopecia areata update: Part II. treatment[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2010, 62(2):191-202
- [71] Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, *et al.* Alopecia areata update: Part I. clinical picture, histopathology, and pathogenesis[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2010, 62(2):177-188
- [72] 罗 洋, 杜 华, 王 洁, 等. 人毛乳头细胞条件培养液治疗女性脱发的临床疗效观察[J]. *西北国防医学杂志*, 2011, 32(1):1-3

(2021-10-29 收稿)

文献类型标志

图书 M, 会议录 C, 汇编 G, 报纸 N, 期刊 J, 学位论文 D, 报告 R, 标准 S(S 标志的文献还包括政策、法律、法规等文件), 专利 P, 数据库 DB, 计算机程序 CP, 电子公告 EB, 联机网络 OL。