

DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-04-003

· 综述 ·  
· REVIEW ·

## 毛囊形态发生、周期性发育和分子调控机制研究进展

陈博, 姚训文, 张华, 粟新新, 龚震宇

(桂林医学院附属医院烧伤创面修复整形外科/医学美容外科, 桂林 541001)

**摘要** 毛囊是连续重复生长和周期回归的微型器官, 在皮肤再生过程中起着重要的作用。毛囊与针对病原体的免疫反应、体温调节、皮脂生成、血管生成、神经发生和伤口愈合有关。毛囊的生长周期大致有3个阶段: 生长期、退行期和休止期。在每个周期中, 毛囊都会形成新的毛干, 而旧的毛发最终会脱落。毛干由毛囊产生的终末分化角质形成细胞组成。毛囊的形态发生和形态周期受到上皮细胞和间充质细胞之间的 Wnt、Shh、Notch、BMP 和其他多种信号通路相互作用的调控, 当这些信号分子异常表达时, 毛囊的发育和周期会随之发生改变, 从而导致脱发等疾病的发生。因此, 本文将对毛囊的形态发生、周期性发育和分子调控机制进行综述, 为今后脱发疾病的研究和形成功能性毛囊提供新的思路。

**关键词:** 毛囊; 形态发生; 周期性发育; 调控机制

中图分类号: R753.3

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2024)04-0020-07

## Research progress of hair follicle morphogenesis, periodic development and molecular regulation mechanism

CHEN Bo, YAO Xunwen, ZHANG Hua, SU Xinxin, GONG Zhenyu

(Department of Burn Wound Repair and Plastic Surgery, Affiliated Hospital of Guilin  
Medical University, Guilin 541001, China)

**Abstract** Hair follicles are miniature, which undergo continuous repetitive growth and cycle regression, and play an important role in the process of skin regeneration. Hair follicles are involved in immune response to pathogens, thermoregulation, sebum production, angiogenesis, neurogenesis, and wound healing. There are roughly three stages in the growth cycle of hair follicles: anagen, catagen and telogen. In each cycle, hair follicles form new hair shafts, while old hair eventually falls out. Hair shafts are composed of terminally differentiated keratinocytes produced by hair follicles. The morphogenesis and morphological cycle of hair follicles are regulated by the interaction of Wnt, Shh, Notch, BMP and other signaling pathways between epithelial cells and mesenchymal cells. When these signaling molecules are abnormally expressed, the development and cycle of hair follicles will be changed, and result

**基金项目:** 教育部科技发展中心产学研创新基金项目(2021JB017); 广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(S2023103); 桂林市科学研究与技术开发计划项目(20220116-1, 20200112)。

**第一作者:** 陈博, 硕士研究生, 研究方向为雄激素性脱发; 姚训文, 硕士研究生, 研究方向为烧伤整形外科。

**通信作者:** 龚震宇, 652519349@qq.com。

in the occurrence of diseases such as hair loss. Therefore, this article reviews the morphogenesis, periodic development, and molecular regulation mechanism of hair follicles, and provides new ideas for the future study of hair loss diseases and the formation of functional hair follicles.

**Keywords:** hair follicle; morphogenesis; periodic development; regulation mechanism

皮肤作为人体最大的器官,主要由表皮和真皮层组成。表皮层从外到基底可进一步分为角质层、透明层、颗粒层、棘层和基底层<sup>[1]</sup>。毛囊是皮肤的一部分,多个毛发结构在上面发育并得到滋养。本质上,毛囊是由表皮和真皮层相互作用形成的一个小器官。毛囊结构复杂、功能精细,是整个生物体中最具活力的皮肤结构,也是最活跃的皮肤结构之一,在哺乳动物的整个生命周期中呈现出周期性变化<sup>[2]</sup>。毛囊富含干细胞群,不仅有助于毛发的生长和再生,而且在皮肤损伤后的再生方面也具有重要作用。因此,毛囊在组织再生和系统生物学研究中具有重要价值。此外,毛囊的生长受到多种信号通路的调控以及年龄等诸多因素的影响。因此,探索毛囊的发生和分子调控机制对于解决脱发等毛囊相关疾病具有重要意义。

## 1 毛囊结构

毛囊是起源于外胚层的主要皮肤附属物,形态学结构上,毛囊分为内根鞘(inner root sheath, IRS)、外根鞘(outer root sheath, ORS)、连接组织鞘(connective tissue sheath, CTS)、毛球和毛干<sup>[3]</sup>。虽然毛囊的形状和大小可能因其在身体表面的具体位置差异而有很大的不同,但其都具有相同的基本结构。毛囊斜长在皮肤内,在皮肤表面呈钝角的一侧有一束平滑肌连接着毛囊和真皮层的乳头状层,称为立毛肌(arrector pili muscle, APM)。APM受交感神经系统的支配,当APM收缩时,其可导致皮肤表面毛发竖立,并促进相关的皮脂腺(sebaceous glands, SGs)的分泌。毛囊从上到下分为3个区域,即毛囊漏斗部、毛囊峡部以及毛囊下部。从毛囊开口到SGs开口处称为毛囊漏斗部,从SGs开口处到APM附着区域称为毛囊峡部。毛囊下部分为两部分,由APM的附着位置开始为球上区,其终止部位呈现扩大的球形结构成为球部<sup>[4]</sup>。毛囊的结构如图1所示。

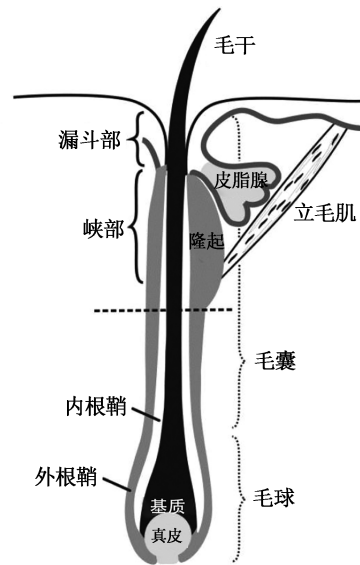


图1 毛囊的结构

上皮组织,如皮肤,依靠来自不同生态位的干细胞的可塑性来恢复损伤后的组织功能。在毛囊漏斗部和峡部的细胞组成相对稳定,但毛囊下部细胞中则包含了大量干细胞,在伤口愈合过程中具有重新填充表皮、修复受损组织的作用。自毛囊凸起和毛囊间表皮的表达Lgr5或Lgr6的细胞,已被证明有助于伤口再上皮化,球部区域位于APM和ORS的交界处。基于3H-TdR标记皮肤毛囊细胞实验<sup>[5]</sup>结果,表明在毛囊球部区域存在包含毛囊干细胞(hair follicle stem cells, HFSCs)等多种干细胞。HFSCs拥有典型的干细胞特性,具有高度的分化、增殖能力,对维持毛发生长和更新至关重要。毛囊下部的细胞组成变化更加多样,包括分化的上皮细胞、毛发基质和真皮乳头(dermal papilla, DP)<sup>[6]</sup>。球部位于毛囊的最低端,是毛发的活跃生长中心。毛囊斜长在真皮,而真皮在毛囊的生长、发育和提供营养方面起着关键作用<sup>[7]</sup>。球部由DP组成,其上的压痕由结缔组织的侵入导致,其中包含丰富的毛细血管和神经末梢。DP是真皮细胞聚集形成的多细胞组织结构,

可为毛发生长和毛囊维持功能提供相关营养物质,在诱导毛发生长中起重要作用<sup>[8]</sup>。真皮干细胞是一种具有自我更新能力的皮肤干细胞,在毛囊的真皮鞘等结构中含有大量的真皮干细胞,在毛发循环过程中真皮鞘不断再生,并将其中干细胞重新填充到DP中。相关研究<sup>[9]</sup>结果表明,毛囊损伤可以聚集大量的真皮干细胞分化成为真皮乳头细胞(dermal papilla cells, DPCs)。MADAAN等<sup>[10]</sup>研究结果表明,DPCs已成为一种有希望的靶细胞群,通过一系列生物标志物评估头发生长。

## 2 毛囊形态发生

毛囊形态发生始于一个早期胚胎阶段,并且依赖于上皮-间充质相互作用以及一系列信号通路的调控<sup>[2]</sup>。毛囊的形态发生有3个阶段,即诱导期、发生期、分化期,依次形成毛囊基板、真皮凝聚体、毛乳头,最终发育成一个新的毛囊<sup>[11]</sup>。在诱导阶段,在间充质细胞中首先发生Wnt信号通路的激活,诱导覆盖的上皮细胞增厚以形成基板。在发生期,多种信号分子互相调控,诱导真皮细胞增殖并形成真皮凝聚体,进而诱导向下生长至真皮。在分化阶段,真皮凝聚体被上皮细胞包裹,诱导生长因子作用于外胚层从而形成完整的毛囊。

毛囊是一个独特的微器官,在胚胎发育过程中由表皮和真皮之间的协调作用相互产生。表皮来源的细胞系包括SGs和角质形成细胞。角质形成细胞可以进一步分化为IRS细胞、ORS细胞和毛细胞<sup>[12]</sup>。神经嵴细胞可以形成黑素细胞,其也是毛发色素的来源。毛囊含有位于隆起区域的干细胞,被称为毛囊相关多能性(hair-follicle-associated pluripotent, HAP)干细胞。HAP干细胞可用于神经和脊髓修复,从而恢复运动活动<sup>[13]</sup>。目前,HAP干细胞在再生医学中具有较好的应用前景。

## 3 毛囊周期性发育

一旦形态发生完成,毛囊就会被未知的刺激提示进入第一个毛发周期。毛囊经历终生的周期性转变,包括生长期、退行期和休止期在内的各个阶段。

从休止期再生到生长期,毛囊角质形成细胞迅速增殖,毛干增粗延长,随后在其周期中进入退行期<sup>[14]</sup>。毛囊周期异常是许多人类头发生长障碍的基础。毛囊的成熟包括形态发生和第一次生长期之间的时期。相关研究<sup>[15]</sup>结果表明,在成熟毛囊真皮细胞中,巢蛋白和增殖标志物Ki67在生长期中高表达,而在休止期显著降低。毛囊周围Nestin<sup>+</sup>细胞在形态发生过程中分化成31<sup>+</sup>细胞簇。毛囊生长周期的3个阶段进展和时间也会受到许多因素的影响。相关研究<sup>[16]</sup>结果表明,毛发的正常生长周期与毛囊周围神经的营养供应具有密切相关性,雄激素也能影响毛发的生长和生长周期<sup>[17]</sup>。因此,通过探索激素对于毛囊周期的影响,对治疗雄激素性脱发具有重要的意义。

### 3.1 生长期

生长期是一个高度有丝分裂阶段,其特征是从毛囊产生毛干,而退行期和休止期分别描述毛囊的消退和静止,最终导致毛发脱落<sup>[18]</sup>。生长期是毛囊生长最活跃的时期,毛发可迅速生长并形成完整的毛干。从正常头皮上取下大约90%的毛发是生长期毛发。各种因素可以促进毛发从生长期向休止期的转变,减少生长,进入休止期,并最终导致毛发脱落。LI等<sup>[19]</sup>研究结果表明,小鼠中Sirt7的缺失可以阻碍毛囊从休止期到生长期的转变,从而导致毛发生长延迟。毛发生长和HFSCs的维持也存在复杂的信号调控。Hes1(一种主要的Notch下游转录抑制因子)在毛囊生长期起始中,对增强Shh信号传导起着关键的作用,它诱导足够的信号强度来扩展毛胚(hair germ, HG),并补充HFSCs以维持毛发周期稳态<sup>[20]</sup>。临床上,通常与化疗有关的生长期脱发,其病理机制就是生长期的毛发遭受毒性或炎症的损伤,从而导致毛干折断和脱发。

### 3.2 退行期

退行期表示的是从生长期到休止期的转变,持续约2周。在整个退行期,毛囊退化并与真皮(毛囊中的间充质细胞群)分离,导致毛囊球上皮细胞凋亡。毛囊进入退行期的典型特征是毛干停止生长,细胞增殖和分化能力开始下降,细胞发生凋亡,毛囊

迅速退化。毛囊基质和 ORS 上皮细胞发生凋亡, DP 的体积变小<sup>[21]</sup>。CHEN 等<sup>[22]</sup>研究结果表明, 人间充质干细胞分化诱导剂可以通过 TGF- $\beta$ 2/Smad 信号通路, 延迟小鼠毛囊的退行期并增加再生毛发长度, 并且已被鉴定为能够促进退行期。退行期枯竭诱导的分子包括: FGF5、BDNF、p75、p53、TGF $\beta$ 1 和 BMPRIa。退行期后, 真皮向上移动到毛囊隆起, 如果真皮在退行期间无法到达隆起, 毛囊循环就会终止, 导致毛发脱落。

### 3.3 休止期

在正常健康人的头皮中, 大约 9% 的头皮毛发都处于休止期。在退行期后, 毛囊进入休止期, 此时毛囊的生物活性最弱。人类毛囊休止期中的 HF<sub>s</sub>-IS 阶段可以经历外生期, 即活跃的毛发脱落阶段。因此, 休止期毛囊并不是真正“休息”。在休止期, DPCs 迁移到隆起的下部, DPCs 可以直接与隆起中的干细胞相互作用。而 DPCs 支持头发生长并调节头发周期<sup>[23]</sup>。当旧的毛发进入休止期时, 新头发开始在毛囊底部发育, 最终将旧头发推出。如果生长期过早进入静息期, 就会发生过度脱落和变薄, 称为休止期脱发。

## 4 毛囊形态发生的分子调控机制

毛囊形态发生取决于 WNT、Shh、Notch、BMP 和其他信号通路在上皮细胞和间充质细胞之间的相互作用。这些通路的失调会导致某些异常, 在某些情况下甚至会导致肿瘤生长。WNT 通路在毛囊诱导过程中起着至关重要的作用, Shh 参与形态发生和晚期分化, Notch 信号转导决定干细胞命运, 而 BMP 参与细胞分化。此外, miRNAs 在调节毛囊的形态发生和再生中也具有重要作用。不同的信号通路和细胞因子结合形成一个复杂的分子调控网络, 其活性决定毛囊的形态发生和再生。

### 4.1 毛囊形态发生中的信号通路

许多信号通路与毛囊的形成和生长息息相关, 包括 WNT、BMP、Notch 和 Shh 等在内的各种信号通路在调节毛囊结构形态发生中具有重要作用。调节毛发生长的分子开关如图 2 所示。

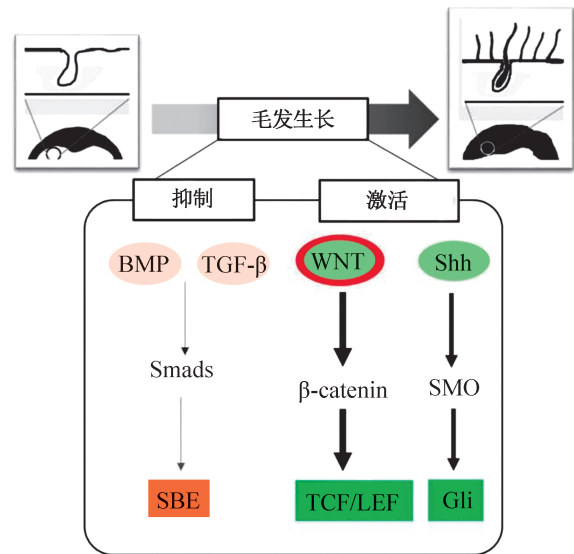


图 2 调节毛发生长的分子开关

4.1.1 WNT 信号通路 WNT/ $\beta$ -catenin 信号的激活在毛囊再生中起着核心作用, 这也是已知的最早通过调节基底板的形成来诱导毛囊发育的信号通路。该通路参与毛囊发育的所有阶段, 并决定毛囊细胞在发育过程中的分化命运。相关研究<sup>[24]</sup>结果表明, WNT 家族可分为初级 WNT 和次级 WNT, 初级 WNT 包括 WNT3、WNT4 和 WNT6。WNT3a 仅在突起期表达, 在生长期表达降低, 而在休止期完全不表达。次级 WNT 包括 WNT2、WNT7b、WNT10a 和 WNT10b。初级 WNT 能够诱导毛囊发生, 而次级 WNT 主要在毛囊的发育中发挥作用。在基底层细胞中, 上调的 WNT 信号转导诱导刺猬信号通路, 刺激具有低水平 WNT 信号相关蛋白的子细胞增殖, 这个过程导致 ORS 和隆起的形成。WNT/ $\beta$ -catenin 信号的激活在头发形态发生中的作用明确, 该信号通路的激活作为脱发治疗的潜在疗法。RYU 等<sup>[25]</sup>研究结果表明, KY19382 作为一种潜在的治疗药物, 通过激活用于脱发治疗的 WNT/ $\beta$ -catenin 信号传导, 表现出有效的头发再生能力。

4.1.2 BMP 信号通路 BMP 是 TGF- $\beta$  家族的信号分子, 通过与特异性受体结合发挥活性。BMP 与其他生长因子相互作用, 对皮肤及其附属物中的细胞增殖、分化和凋亡起调控作用。XIONG 等<sup>[26]</sup>研究结果表明, Toll 样受体 2 (TLR2) 主要通过抑制 HFSCs 中的 BMP 信号传导来调节毛发周期。因此, BMP 可

能作为抑制毛发生长的信号发挥作用。KIM 等<sup>[27]</sup> 研究表明,低分子量胶原蛋白肽以剂量依赖性方式增加新生毛囊,且与 DPCs 中的 BMP-2 表达的增加相关。BMP 通路由与特定受体连接的 BMP 二聚体启动,然后,二聚体磷酸化并激活 R-Smad (Smads 1/5/8),随后与 Smad 伙伴 Co-Smad 结合。HFSCs 中的 BMP 信号通路如图 3 所示。

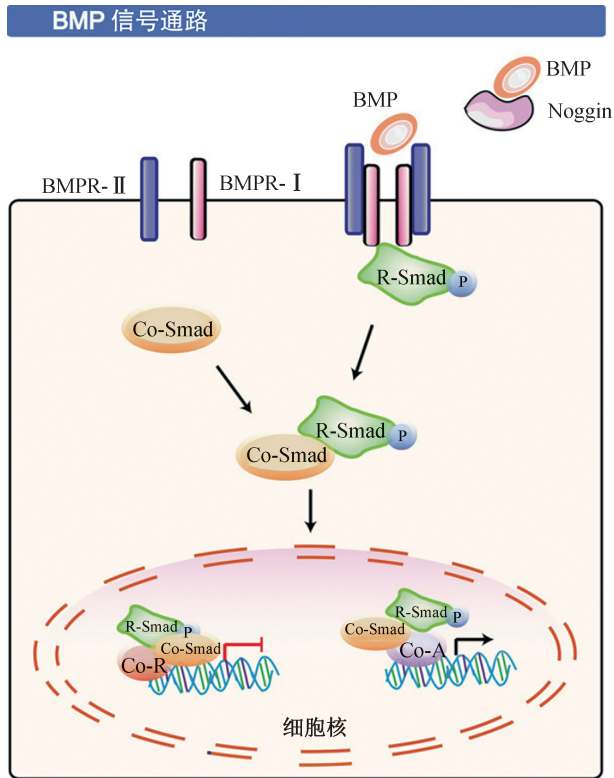


图3 HFSCs 中的 BMP 信号通路

4.1.3 Notch 信号通路 Notch 信号传导与头发健康和头发相关疾病之间的关联较为密切。Notch 通路在维持多个组织的自我更新过程中,Notch 信号传导与细胞增殖的促进或抑制、分化程序的失败或细胞命运密切相关<sup>[28]</sup>。Notch 信号在毛囊发育中扮演重要角色。在隆起中,Notch 是毛囊干细胞的调控开关。在毛球中,Notch 调控细胞分化,以确保毛干和内根鞘的正常发育。相关研究<sup>[29]</sup> 结果表明,ADAM10-Notch 信号轴介导的宿主-微生物共生调节,能够保护毛囊免受炎症破坏,这对在慢性炎症期间维持组织完整性的策略具有重要意义。与辅因子 RBP-J 相关的 Notch 也可以在 HFSCs 中发挥作用,

抑制下游基因,如类视黄醇代谢过程基因,揭示 Notch 信号在调节 HFSCs 代谢物中出现新的作用<sup>[30]</sup>。

4.1.4 Shh 信号通路 Shh 也调控毛发发育和循环,Shh 信号级联成员的失调功能会改变毛囊的形成并产生表皮瘤变。Shh 为小分子量的分泌糖蛋白,参与诱导细胞增殖、凋亡和多种组织发育等方面。跨膜蛋白和平滑蛋白是 Shh 信号通路的两个跨膜蛋白组成部分<sup>[31]</sup>。在生长期毛囊中,Shh 作为驱动生长期再生的有丝分裂原。YANG 等<sup>[32]</sup> 研究表明,过表达 Shh 后,HFSCs 的增殖活性显著增加,可连续稳定地分泌和表达 Shh,通过使优势干细胞和 Shh 结合以促进毛囊再生。通过 Shh 和 Bmp 信号传递的 WNT/ $\beta$ -catenin 信号是毛囊细胞命运变化的主要调控机制。此外,对 BMP2 启动子活性的评估表明, $\beta$ -catenin 信号转导是由 Shh 信号转导传递给 BMP2。这些研究表,涉及  $\beta$ -catenin 信号传导的生长因子信号串扰,该信号串扰调节毛囊命运。每个信号都随着参与 HFSCs 命运的调节因子而出现,这些途径 (Notch、BMP、WNT、Shh 等) 在 HFSCs 的生命周期中同时或不同时期以网络的形式出现。因此,Shh 信号转导也参与控制原发性和继发性毛囊的毛发周期启动。

## 4.2 miRNA 在调控毛囊形态发生的作用

miRNA 在所有生物体发育中起着重要的调节作用,包括毛囊的发育。miRNA 在哺乳动物的皮肤和毛囊中大量表达,具有调节毛囊生长发育的作用。HU 等<sup>[23]</sup> 研究表明,miR-218-5p 在 DP 球状体衍生的外泌体中显著上调,并且通过上调  $\beta$ -catenin 促进毛囊的发育。miR-22 在生长期和休止期的表达均高于衰老期。miR-22 通过抑制转录因子 DLX3、FOXN1 和 HOXC13 的表达,调节毛囊周期性变化,影响 IRS 和毛干的形成<sup>[33]</sup>。另一项研究<sup>[34]</sup> 结果表明,毛囊周期中的 miRNA-29a/b1 的过表达,缩短毛发生长期,并通过抑制基质细胞分化而导致脱发。miRNA-214 的过表达,能够通过改变细胞周期并破坏 WNT/ $\beta$ -catenin 信号的传导,以抑制 HFSCs 的增殖和分化。此外相关研究<sup>[35]</sup> 结果表明,miRNA-124 可以通过靶向 Sox9 和 pthp1 来促进 HFSCs 的分化。

## 5 结束语

毛囊的形态发生和周期性发育涉及多种信号分子,这些信号分子相互作用,形成复杂的调控网络。从参与毛囊形态发生的信号通路中获得的见解将有助于研究由信号失调引起的毛囊异常。目前,在治疗脱发等疾病时,尽管已经出现一些有前景的药物,能够靶向通路效应分子,在治疗毛囊异常方面取得一些成功。但由于潜在的致癌风险,治疗尝试仍然受到限制。最近在新型单细胞分析和空间转录组学方面的突破,从肉眼和光微观水平到分子水平,对毛囊细胞的细胞生物学、结构和代谢生物化学以及生物学功能有了更多的见解和理解。在未来的研究中,进一步探究在形态发育过程的调控网络可能是一个热门研究方向。总之,深入了解调控毛囊生长发育的机制是治疗脱发疾病的关键。

## 参考文献

- [1] KREMER M, BURKEMPER N. Aging skin and wound healing[J]. *Clin Geriatr Med*, 2024, 40(1):1-10.
- [2] LLAMAS-MOLINA J M, CARRERO-CASTAÑO A, RUIZ-VILLAVERDE R, et al. Tissue engineering and regeneration of the human hair follicle in androgenetic alopecia: literature review[J]. *Life*, 2022, 12(1):117.
- [3] 赫雪,谷英,斯登丹巴,等.毛囊形态发生过程相关研究进展[J]. *中国草食动物科学*, 2022, 42(5):63-67.
- [4] WELLE M M. Basic principles of hair follicle structure, morphogenesis, and regeneration [J]. *Vet Pathol*, 2023, 60(6):732-747.
- [5] CHEN C L, HUANG W Y, WANG E H C, et al. Functional complexity of hair follicle stem cell niche and therapeutic targeting of niche dysfunction for hair regeneration[J]. *J Biomed Sci*, 2020, 27(1):43.
- [6] O'SULLIVAN J D B, NICU C, PICARD M, et al. The biology of human hair greying[J]. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2021, 96(1):107-128.
- [7] LEE J, RABBANI C C, GAO H Y, et al. Hair-bearing human skin generated entirely from pluripotent stem cells[J]. *Nature*, 2020, 582(7812):399-404.
- [8] GE W, TAN S J, WANG S H, et al. Single-cell transcriptome profiling reveals dermal and epithelial cell fate decisions during embryonic hair follicle development[J]. *Theranostics*, 2020, 10(17):7581-7598.
- [9] SPARKS H D, ANJUM F, VALLMAJO-MARTIN Q, et al. Flowable polyethylene glycol hydrogels support the in vitro survival and proliferation of dermal progenitor cells in a mechanically dependent manner[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2019, 5(2):950-958.
- [10] MADAAN A, VERMA R, SINGH A T, et al. Review of hair follicle dermal papilla cells *in vitro* screening model for hair growth[J]. *Int J Cosmet Sci*, 2018, 40(5):429-450.
- [11] CARBONNEL S, DAS D, VARSHNEY K, et al. The karrikin signaling regulator SMAX1 controls *Lotus japonicus* root and root hair development by suppressing ethylene biosynthesis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(35):21757-21765.
- [12] HERNANDEZ-ESTRADA B, GONZALEZ-PUJANA A, CUEVAS A, et al. Human hair follicle-derived mesenchymal stromal cells from the lower dermal sheath as a competitive alternative for immunomodulation[J]. *Biomedicine*, 2022, 10(2):253.
- [13] HOFFMAN R M, AMOH Y. Hair follicle-associated pluripotent (HAP) stem cells [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2018, 160:23-28.
- [14] JING J, XU P, XU J L, et al. Expression and localization of Sox10 during hair follicle morphogenesis and induced hair cycle[J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(15):3498-3505.
- [15] CHEN R S, MIAO Y, HU Z Q. Dynamic Nestin expression during hair follicle maturation and the normal hair cycle[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(1):549-554.
- [16] ZHANG J R, CHEN R S, WEN L H, et al. Recent progress in the understanding of the effect of sympathetic nerves on hair follicle growth[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:736738.
- [17] GRYMOWICZ M, RUDNICKA E, PODFIGURNA A, et al. Hormonal effects on hair follicles[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15):5342.
- [18] NATARELLI N, GAHOONIA N, SIVAMANI R K. Integrative and mechanistic approach to the hair growth cycle and hair loss[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(3):893.
- [19] LI G, TANG X L, ZHANG S P, et al. SIRT7 activates quiescent hair follicle stem cells to ensure hair growth in mice[J]. *EMBO J*, 2020, 39(18):e104365.
- [20] SUEN W J, LI S T, YANG L T. Hes1 regulates anagen initiation and hair follicle regeneration through modulation of

- hedgehog signaling [J]. *Stem Cells*, 2020, 38 (2) : 301–314.
- [21] NICU C, WIKRAMANAYAKE T C, PAUS R. Clues that mitochondria are involved in the hair cycle clock; MPZL3 regulates entry into and progression of murine hair follicle cycling [J]. *Exp Dermatol*, 2020, 29 (12) : 1243–1249.
- [22] CHEN Y H, ZHOU L J, DING Y X, et al. Kartogenin regulates hair growth and hair cycling transition [J]. *Int J Med Sci*, 2022, 19 (3) : 537–545.
- [23] HU S Q, LI Z H, LUTZ H, et al. Dermal exosomes containing miR-218-5p promote hair regeneration by regulating  $\beta$ -catenin signaling [J]. *Sci Adv*, 2020, 6 (30) : eaba1685.
- [24] LI S L, CHEN J Y, CHEN F, et al. Liposomal honokiol promotes hair growth via activating Wnt3a/ $\beta$ -catenin signaling pathway and down regulating TGF- $\beta$ 1 in C57BL/6N mice [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2021, 141 : 111793.
- [25] RYU Y C, LEE D H, SHIM J, et al. KY19382, a novel activator of Wnt/ $\beta$ -catenin signalling, promotes hair regrowth and hair follicle neogenesis [J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178 (12) : 2533–2546.
- [26] XIONG L Y, ZHEVLAKOVA I, WEST X Z, et al. TLR2 regulates hair follicle cycle and regeneration via BMP signaling [J]. *bioRxiv*, 2023; 2023.08.14.553236.
- [27] KIM Y, LEE J O, LEE J M, et al. Lowmolecular weight collagen peptide (LMWCP) promotes hair growth by activating the Wnt/GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2024, 34 (1) : 17–28.
- [28] HU X M, LI Z X, ZHANG D Y, et al. A systematic summary of survival and death signalling during the life of hair follicle stem cells [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12 (1) : 453.
- [29] SAKAMOTO K, JIN S P, GOEL S, et al. Disruption of the endopeptidase ADAM10-Notch signaling axis leads to skin dysbiosis and innate lymphoid cell-mediated hair follicle destruction [J]. *Immunity*, 2021, 54 (10) : 2321–2337.
- [30] LU Z W, XIE Y H, HUANG H W, et al. Hair follicle stem cells regulate retinoid metabolism to maintain the self-renewal niche for melanocyte stem cells [J]. *Elife*, 2020, 9 : e52712.
- [31] MORINAGA H, MOHRI Y, GRACHTCHOUK M, et al. Obesity accelerates hair thinning by stem cell-centric converging mechanisms [J]. *Nature*, 2021, 595 (7866) : 266–271.
- [32] YANG Y Y, WANG G, YANG Q, et al. Effect study of Sonic hedgehog overexpressed hair follicle stem cells in hair follicle regeneration [J]. *Chin J Reparative Reconstr Surg*, 2023, 37 (7) : 868–878.
- [33] YUAN S K, ZHANG P T, WEN L Q, et al. MiR-22 promotes stem cell traits via activating Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in cutaneous squamous cell carcinoma [J]. *Oncogene*, 2021, 40 (39) : 5799–5813.
- [34] GE M X, LIU C C, LI L, et al. MiR-29a/b1 inhibits hair follicle stem cell lineage progression by spatiotemporally suppressing WNT and BMP signaling [J]. *Cell Rep*, 2019, 29 (8) : 2489–2504.
- [35] MOKABBER H, NAJAFZADEH N, MOHAMMADZADEH VARDIN M. MiR-124 promotes neural differentiation in mouse bulge stem cells by repressing Ptp1 and Sox9 [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234 (6) : 8941–8950.

[收稿日期: 2024-02-22]

[责任编辑: 杨建香 英文编辑: 周寿红]