

## · 综述 ·

## 毛囊干细胞衰老与脱发相关机制的研究进展

刘慧慧<sup>1</sup> 王 千<sup>2</sup> 牛旭平<sup>2</sup>1 山西医科大学第九临床医学院皮肤科, 山西太原, 030009; 2 山西医科大学附属太原市  
中心医院皮肤科, 山西太原, 030009

通信作者: 牛旭平, E-mail: nmxpp1978@sina.com

[摘要] 近年来研究表明毛囊干细胞及其微环境在维护组织稳态和调控毛发生长周期中起着关键作用, 这一发现为脱发治疗开辟了新的视角和策略。随着年龄的增长, 毛囊干细胞的活性和功能会逐渐降低, 毛囊的自我修复与再生能力随之下降。本文综述了毛囊干细胞及其微环境的相关内容以及毛囊干细胞衰老的内外机制, 以期脱发治疗带来新的启发。

[关键词] 脱发; 毛囊干细胞; 微环境; 衰老

基金项目: 山西省基础研究计划, 青年科学研究项目(编号: 202203021222409); 太原市科技项目计划(编号: 202214)

DOI: 10.12144/zgmfskin202504314

## Update of mechanisms related to hair follicle stem cell aging and hair loss

LIU Huihui<sup>1</sup>, WANG Qian<sup>2</sup>, NIU Xuping<sup>2</sup>1 Department of Dermatology, The Ninth Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan  
030009, China; 2 Taiyuan Central Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Taiyuan 030009, China

Corresponding author: NIU Xuping, E-mail: nmxpp1978@sina.com

[Abstract] In recent years, scientific research has revealed that hair follicle stem cells and their niche play a key role in maintaining tissue homeostasis and promoting hair growth cycle, which opens up new perspectives and strategies for hair loss treatment. With age, the activity and function of hair follicle stem cells gradually decreases, and the ability of hair follicles to self-repair and regenerate is weakened. This paper reviewed the basic contents of hair follicle stem cells and niche, and the internal and external mechanisms of the aging process of hair follicle stem cells, in order to bring new inspirations for the treatment of hair loss.

[Key words] hair loss; HFSCs; niche; cell aging

DOI: 10.12144/zgmfskin202504314

毛发的功能包括保护皮肤、调节体温、感知触觉等。相关疾病如雄激素性脱发、休止期脱发、多毛症等, 都会对人类健康产生负面影响<sup>[1]</sup>。这一问题在全球范围内广泛存在, 严重影响患者的生活质量<sup>[2]</sup>。脱发通常与多种因素密切相关, 比如体内激素水平的失衡、心理压力的累积、自然衰老过程及接受化疗治疗等<sup>[3]</sup>。遗憾的是, 目前脱发治疗面临诸多挑战, 如治疗药物疗效有限, 且停药后存在复发等问题。

毛囊是毛发的基本单位, 而毛囊的再生受到定植于隆突部和毛基质的毛囊干细胞(hair follicle stem cells, HFSCs)调控。毛囊干细胞是成体干细胞的一种, 具有未分化性、自我更新和体外增殖能力强等特点。毛囊干细胞在组织损伤后及毛囊再生过程中发挥重要作用, 并且受到衰老的影响, 伴随发量减少、毛发变白以及衰老性秃顶等问题<sup>[4]</sup>。毛囊干细胞通过促进毛囊再生和修复、血管形成、表皮及附属器官分化、调控细胞内信号等作用机制, 在毛发再生方面展

现出广泛的应用潜力<sup>[5]</sup>。

基于毛囊干细胞衰老、毛囊干细胞微环境的复杂性在调节毛囊再生中的关键作用, 以及毛发衰老过程的毛囊干细胞的内在和外在机制及其联系如何, 本文综述如下。

## 1 毛囊及毛囊干细胞

毛囊是皮肤的重要附属器, 在毛囊干细胞的激活下产生毛发。毛囊由真皮乳头、基质、真皮鞘、内外毛根鞘和隆突组成, 是皮肤中的复杂微型器官。隆突区域含有丰富的毛囊干细胞。毛囊的微环境被称为“Niche”, 支持其干细胞群的功能并参与调控连续的头发生长周期。静止的毛囊干细胞位于隆突区域, 而活跃的毛囊干细胞位于次生毛基质中。毛囊的再生周期分为休止期、生长期和退行期。毛囊干细胞在生长初期被短暂激活, 并向下生长, 形成毛囊的下部。在休止期, 毛球收缩, 毛囊的下部通过逐渐缩短的上皮链退回到休止期毛囊, 而次级毛基质和隆突处的毛

囊干细胞保持失活状态<sup>[6]</sup>。

毛囊干细胞参与表皮组织损伤后再生。在 20 世纪 40 年代,研究人员首次报道了毛囊的去分化细胞有助于伤口愈合,并且毛囊完整的浅表伤口相对愈合更快<sup>[7]</sup>。Liu 等<sup>[8]</sup>发现毛囊干细胞在促进表皮愈合及治疗慢性皮肤伤口方面显示出巨大的潜力。Burgess 等<sup>[9]</sup>发现隆突区和毛囊峡部的毛囊干细胞都可以迁移到损伤部位,并在伤口愈合过程中促进再上皮化。因此,毛囊干细胞的分化和再生能力对表皮再生至关重要,然而,其相关机制是复杂的,值得探索。

## 2 毛囊干细胞微环境

微环境的概念是 Rando 等<sup>[10]</sup>于 1978 年首次提出的,他观察到稳定的微环境可以调控造血干细胞增殖分化,并将这样的区域称为微环境。毛囊干细胞附近的多种细胞和细胞外基质成分形成了丰富的微环境,通过提供营养和生长因子、维持机械稳定性、调控细胞行为及免疫调节等多种方式,共同维持和调节毛囊干细胞的生理活动<sup>[4,11]</sup>。与毛囊和毛囊干细胞密切相关的细胞包括真皮成纤维细胞、脂肪组织、肌肉、各种先天和适应性免疫细胞等<sup>[12]</sup>。研究揭示了这些细胞在调节毛囊干细胞生理活动中发挥了重要作用。

皮肤是一个复杂的器官,其表皮由角质形成细胞和树突状细胞构成,真皮由结缔组织组成并含有神经、血管、淋巴管、肌肉及毛囊等皮肤附属器。在毛囊干细胞周围,不同类型细胞聚集在一起,形成一个局部微环境,调节干细胞行为和控制毛发生长。在隆突内部,一层角蛋白 6 阳性(K6<sup>+</sup>)的隆突内细胞(IBC<sub>s</sub>)位于毛囊干细胞周围并维持其静止状态<sup>[11]</sup>。在毛发周期中,真皮乳头细胞作为信号中心调控毛囊干细胞的行为。这些细胞共同建立一个复杂的微环境,并根据来自皮肤的信号调节毛囊干细胞的再生活动<sup>[13]</sup>。

除了在生理状态下提供激活或抑制信号微环境细胞外,还存在其他功能的微环境细胞,使毛囊干细胞能够感知局部及外部环境的变化,调整其活性以满足局部和机体的需要<sup>[12,13]</sup>。Chen 等<sup>[14]</sup>根据微环境细胞具有的不同功能,将微环境细胞分为三个功能模块,包括信号、传感和信息传递。信号细胞通过配体分泌或细胞接触直接为毛囊干细胞提供激活或抑制信号。感应细胞通过检测局部环境信号的变化,直接或间接地指示毛囊干细胞保持静止或激活。信息传递细胞能够将远程信号传输到毛囊干细胞微环境,直接或间接地调节毛囊干细胞的活动。

## 3 毛囊干细胞的衰老

毛囊的生长和再生受年龄、遗传、激素水平、生活习惯等多种因素的影响,这是一个复杂的过程<sup>[15,16]</sup>。在雄激素性脱发中,可以观察到毛囊干细胞损伤相关的毛囊渐进式微型化<sup>[11]</sup>。据报道,随着衰老,毛囊再

生变得不同步,毛囊干细胞活性降低,在衰老过程中离开毛囊或分化为表皮角质形成细胞<sup>[17]</sup>。毛囊衰老的特征是真皮乳头的萎缩和缺失。毛囊干细胞在衰老过程中发生分化,并从隆突部中逃逸<sup>[6]</sup>。

此外,有研究已阐明毛囊干细胞微环境的变化导致毛囊干细胞行为改变和皮肤再生能力下降<sup>[18]</sup>。因此,了解毛囊干细胞及其微环境在衰老和代谢紊乱过程中的相互作用,对于研究毛发再生和脱发治疗至关重要。研究表明将衰老的毛囊干细胞置于相对年轻的真皮环境中,这些干细胞仍具有再生能力,这表明微环境老化是决定干细胞行为的关键<sup>[19]</sup>。随着年龄的增长,XVII型胶原蛋白(COL17A1)(毛囊干细胞的基底膜锚定物)被耗尽,从而导致毛囊微型化<sup>[16]</sup>。细胞外基质成分表达的改变增加了基底膜的厚度和刚度,从而抑制衰老的毛囊干细胞激活<sup>[20]</sup>。

除了皮肤微环境的改变,其他因素如饮食、生活习惯、代谢途径等也会影响头发的生长和再生。据报道,高脂肪饮食所致肥胖通过抑制 Shh 信号和诱导毛囊干细胞向表皮角质形成细胞分化而加速毛囊损伤与衰老<sup>[21]</sup>。研究已揭示了几种代谢途径在毛囊干细胞激活中的重要性(如乳酸生成与毛囊干细胞激活可能密切相关)<sup>[22]</sup>。此外,因为谷氨酸转运体 Slc1a3 对进入生长期至关重要,所以谷氨酸信号在毛囊干细胞激活中也很重要<sup>[23]</sup>。神经酰胺合成酶 4 失活导致毛囊干细胞活化,表明表皮神经酰胺成分在调节毛囊干细胞行为中起重要作用<sup>[24]</sup>。

**3.1 毛囊干细胞的内在衰老机制** 与毛囊干细胞相关的主要信号通路包括 Wnt 信号和 BMP 信号。Wnt 信号与毛囊干细胞激活有关,而 BMP 信号与毛囊干细胞静止有关<sup>[25]</sup>。Wnt 信号和 BMP 信号通过相互竞争调节毛囊干细胞的激活-静止转变过程<sup>[26]</sup>。Wnt 信号在休止期到生长期的转变中增加,而 BMP 信号在毛囊干细胞处于休止期时表达增加<sup>[27]</sup>。衰老的毛囊干细胞增殖能力以及自我更新能力减弱与细胞内在敏感性和 BMP 信号通路的升高密切相关<sup>[28]</sup>。Wnt 信号可分为与  $\beta$ -catenin 相关的典型途径和与细胞内钙相关的非典型途径<sup>[29]</sup>。在衰老的毛囊干细胞中,经典 Wnt 信号通路减少,非经典 Wnt5a 信号通路增加并拮抗前者<sup>[29]</sup>。此外,Wnt5a 活性的增加可致 Cdc42 的活性升高,并改变了 Cdc42 在毛囊干细胞中的空间分布。用 Cdc42 抑制剂 CASIN 处理老年毛囊干细胞,可恢复衰老的毛囊干细胞中典型的 Wnt 信号,这表明其衰老可能与 Cdc42 活性升高有关<sup>[30]</sup>。

转录因子是一种结合特定 DNA 序列或转录因子基序并调节基因转录速率的蛋白质,近年来转录因子被认为是调节毛囊干细胞静止与激活的重要因子,如 Runx1、Lhx2、NFATc1、Sox9、Foxc1<sup>[31-34]</sup>。这些转录因

子和各种靶向基因通过作用于各种信号通路来影响毛囊干细胞的稳态。转录因子 Foxc1 和 NFATc1 通过调控毛囊干细胞休止期、细胞黏附和细胞外基质来调节毛囊衰老。BMP 信号调节的 Nfatc1 通路是衰老的毛囊干细胞进入生长期的关键因素<sup>[33]</sup>。与年轻的毛囊干细胞相比,衰老的毛囊干细胞的 Nfatc1 水平相对较高<sup>[18]</sup>。NFATc1 可以通过抑制 Cdk4 的表达来维持毛囊干细胞的静止,这与休止期 G1/S 期进展有关。Foxc1 的表达增加可促进 Nfatc1 和 BMP 信号传导,致使毛囊干细胞处于静止状态,而 Foxc1 的缺失促进毛发生长<sup>[34]</sup>。

Sirt7 是一种 NAD<sup>+</sup> 依赖性脱羧酶,以去乙酰化依赖方式促进 NFATc1 降解,是毛囊干细胞从休止期到生长期转变的关键激活因子,在衰老的毛囊干细胞中其表达下降,使毛囊干细胞休止期延长。增加衰老毛囊干细胞中 Sirt7 的表达可以抑制衰老相关的毛囊生长缺陷。因此,Sirt7 可能作为衰老相关脱发的潜在治疗靶点<sup>[35]</sup>。综上所述,与 Wnt 和 BMP 信号相关的因子会随衰老而改变,进而影响毛囊干细胞的功能。

**3.2 毛囊干细胞的外在衰老机制** 毛囊干细胞的微环境在衰老过程中也起着重要作用。与年轻的毛囊干细胞相比,衰老的毛囊干细胞的活性和增殖能力降低,而且在体外生长缓慢。将衰老的毛囊移植到生长活力旺盛的小鼠中,能够刺激衰老毛囊毛干的生长,这表明年轻小鼠可以为移植的毛囊提供更合适的生长环境,并激活毛囊<sup>[36,37]</sup>。然而,毛囊干细胞衰老的外在机制尚未明确。

微环境的退化可导致毛囊干细胞衰老。Matsumura 等<sup>[16]</sup> 分析发现衰老的毛囊干细胞中 COL17A1 水解,导致表皮角质形成细胞从皮肤表面脱落,并引发毛囊干细胞衰老,继而逐渐被清除,从而导致毛囊微型化。毛干是毛囊干细胞的中心组成部分,毛干的脱落或萎缩对毛囊干细胞产生机械应力,通过机械敏感钙通道 Piezo 转化为信号,诱导毛囊干细胞的衰老与凋亡,并降低了组织再生潜能<sup>[38]</sup>。此外,细胞外基质成分的变化也会产生机械应力,促使毛囊干细胞衰老<sup>[20]</sup>。

此外,研究表明炎症细胞因子水平的变化可以影响毛囊干细胞衰老。据报道,在衰老小鼠的表皮中,各种炎症细胞因子的表达水平与年龄成正相关<sup>[39]</sup>。在老年小鼠中,真皮脂肪组织中的炎症因子(如 CX-CL1)水平也显著增加,而在抗炎治疗后,老年小鼠毛囊可恢复再生,这表明炎症因子可能会抑制毛囊干细胞的功能<sup>[40]</sup>。

#### 4 小结

毛囊再生周期中复杂的调节机制是毛发多种生物功能的保障。毛囊干细胞作为核心参与者,通过其

独特的信号转导通路和再生能力,对毛发的生长和再生过程进行调控。未来研究将进一步揭示具体的调控机制及潜在的应用前景目前已经开发出了几种治疗脱发的方法。其中,据报道,低能量激光治疗和微针治疗等治疗方法可以刺激部分头发生长<sup>[41]</sup>。低能量激光治疗通过光生物调节刺激毛囊活性,促进头发生长,这一过程涉及细胞吸收光能。微针疗法是另一种新颖的治疗方法,它用一种微小的带针装置在头皮上制造小的穿刺伤口,从而通过增加头皮的血流量并促进生长因子的释放来刺激头发生长。然而,这些方法的潜在特异性调节机制仍然未知。

综上所述,这些治疗手段的涌现无疑为饱受脱发困扰的群体提供了新思路。然而,这些疗法的实际成效受脱发根本病因及个体差异的影响。因此,我们亟需深入探索毛囊干细胞在毛发生长机制中的关键作用,以及微环境调控对逆转脱发过程的精确影响,从而开发更为高效、个性化的治疗方案。

#### 参 考 文 献

- [1] Schneider MR, Schmidt-Ullrich R, Paus R. The hair follicle as a dynamic miniorgan[J]. *Curr Biol*, 2009, 19(3): R132-142.
- [2] Guo H, Gao WV, Endo H, et al. Experimental and early investigational drugs for androgenetic alopecia[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2017, 26(8): 917-932.
- [3] Hu XM, Li ZX, Zhang DY, 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.
- [4] 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.
- [5] Cao W, Li L, Kajiura S, et al. Aging hair follicles rejuvenated by transplantation to a young subcutaneous environment [J]. *Cell Cycle*, 2016, 15(8): 1093-1098.
- [6] Keyes BE, Segal JP, Heller E, et al. Nfatc1 orchestrates aging in hair follicle stem cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(51): E4950-4959.
- [7] Toma AI, Fuller JM, Willett NJ, et al. Oral wound healing models and emerging regenerative therapies[J]. *Transl Res*, 2021, 236: 17-34.
- [8] Liu JQ, Zhao KB, Feng ZH, et al. Hair follicle units promote re-epithelialization in chronic cutaneous wounds: A clinical case series study[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(1): 25-30.
- [9] Burgess M, Valdera F, Varon D, et al. The Immune and Regenerative Response to Burn Injury [J]. *Cells*, 2022, 11(19): 3073.
- [10] Rando TA. Stem cells, ageing and the quest for immortality [J]. *Nature*, 2006, 441(7097): 1080-1086.
- [11] Zhang C, Wang D, Wang J, et al. Escape of hair follicle



- stem cells causes stem cell exhaustion during aging[J]. *Nat Aging*, 2021, 1(10): 889–903.
- [12] Fan SM, Chang YT, Chen CL, et al. External light activates hair follicle stem cells through eyes via an ipRGC–SCN–sympathetic neural pathway[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(29): E6880–E6889.
- [13] Plikus MV, Mayer JA, de la Cruz D, et al. Cyclic dermal BMP signalling regulates stem cell activation during hair regeneration[J]. *Nature*, 2008, 451(7176): 340–344.
- [14] Chen CL, Huang WY, Wang EHC, 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.
- [15] Ho BS, Vaz C, Ramasamy S, et al. Progressive expression of PPARGC1 $\alpha$  is associated with hair miniaturization in androgenetic alopecia[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 8771.
- [16] Matsumura H, Mohri Y, Binh NT, et al. Hair follicle aging is driven by transepidermal elimination of stem cells via COL17A1 proteolysis [J]. *Science*, 2016, 351(6273): aad4395.
- [17] Chen CC, Murray PJ, Jiang TX, et al. Regenerative hair waves in aging mice and extra-follicular modulators follistatin, dkk1, and sfrp4[J]. *J Invest Dermatol*, 2014, 134(8): 2086–2096.
- [18] Ge Y, Miao Y, Gur-Cohen S, et al. The aging skin microenvironment dictates stem cell behavior[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(10): 5339–5350.
- [19] Salzer MC, Lafzi A, Berenguer–Llargo A, et al. Identity Noise and Adipogenic Traits Characterize Dermal Fibroblast Aging[J]. *Cell*, 2018, 175(6): 1575–1590.e22.
- [20] Koester J, Miroshnikova YA, Ghatak S, et al. Niche stiffening compromises hair follicle stem cell potential during ageing by reducing bivalent promoter accessibility[J]. *Nat Cell Biol*, 2021, 23: 771–781.
- [21] 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.
- [22] Flores A, Schell J, Krall AS, et al. Lactate dehydrogenase activity drives hair follicle stem cell activation[J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(9): 1017–1026.
- [23] Reichenbach B, Classon J, Aida T, et al. Glutamate transporter Slc1a3 mediates inter–niche stem cell activation during skin growth[J]. *EMBO J*, 2018, 37(9): e98280.
- [24] Peters F, Vorhagen S, Brodesser S, et al. Ceramide synthase 4 regulates stem cell homeostasis and hair follicle cycling[J]. *J Invest Dermatol*, 2015, 135(6): 1501–1509.
- [25] Kobiela K, Stokes N, de la Cruz J, et al. Loss of a quiescent niche but not follicle stem cells in the absence of bone morphogenetic protein signaling[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(24): 10063–10068.
- [26] Kandyba E, Leung Y, Chen YB, et al. Competitive balance of intrabulge BMP/Wnt signaling reveals a robust gene network ruling stem cell homeostasis and cyclic activation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(4): 1351–1356.
- [27] Lien WH, Polak L, Lin M, et al. In vivo transcriptional governance of hair follicle stem cells by canonical Wnt regulators[J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(2): 179–190.
- [28] Daszczuk P, Mazurek P, Pieczonka TD, et al. An Intrinsic Oscillation of Gene Networks Inside Hair Follicle Stem Cells; An Additional Layer That Can Modulate Hair Stem Cell Activities[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 595178.
- [29] Veeman MT, Axelrod JD, Moon RT. A second canon. Functions and mechanisms of beta–catenin–independent Wnt signaling[J]. *Dev Cell*, 2003, 5(3): 367–377.
- [30] Tiwari RL, Mishra P, Martin N, et al. A Wnt5a–Cdc42 axis controls aging and rejuvenation of hair–follicle stem cells [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(4): 4778–4793.
- [31] Crabtree GR, Olson EN. NFAT signaling: choreographing the social lives of cells[J]. *Cell*, 2002, 109: S67–79.
- [32] Horsley V, Aliprantis AO, Polak L, et al. NFATc1 balances quiescence and proliferation of skin stem cells[J]. *Cell*, 2008, 132(2): 299–310.
- [33] Wang L, Siegenthaler JA, Dowell RD, et al. Foxc1 reinforces quiescence in self–renewing hair follicle stem cells [J]. *Science*, 2016, 351(6273): 613–617.
- [34] Lay K, Kume T, Fuchs E. FOXC1 maintains the hair follicle stem cell niche and governs stem cell quiescence to preserve long–term tissue–regenerating potential[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(11): E1506–E1515.
- [35] Li G, Tang X, Zhang S, et al. SIRT7 activates quiescent hair follicle stem cells to ensure hair growth in mice[J]. *EMBO J*, 2020, 39(18): e104365.
- [36] Chen CC, Murray PJ, Jiang TX, et al. Regenerative hair waves in aging mice and extra–follicular modulators follistatin, dkk1, and sfrp4[J]. *J Invest Dermatol*, 2014, 134(8): 2086–2096.
- [37] Ji J, Ho BS, Qian G, et al. Aging in hair follicle stem cells and niche microenvironment [J]. *J Dermatol*, 2017, 44(10): 1097–1104.
- [38] Xie Y, Chen D, Jiang K, et al. Hair shaft miniaturization causes stem cell depletion through mechanosensory signals mediated by a Piezo1–calcium–TNF– $\alpha$  axis[J]. *Cell Stem Cell*, 2022, 29(1): 70–85.e6.
- [39] Doles J, Storer M, Cozzuto L, et al. Age–associated inflammation inhibits epidermal stem cell function [J]. *Genes Dev*, 2012, 26(19): 2144–2153.
- [40] Chen J, Fan ZX, Zhu DC, et al. Emerging Role of Dermal White Adipose Tissue in Modulating Hair Follicle Development During Aging [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 728188.
- [41] Yang G, Chen Q, Wen D, et al. A Therapeutic Microneedle Patch Made from Hair–Derived Keratin for Promoting Hair Regrowth[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(4): 4354–4360.