皮肤神经内分泌多靶点调控在医疗美容中的研究进展

宋 姣[1] 周杰伦[2] 张文娟[1] 黄伟强[2] 许梦露[2] 综述，陆海亮[2] 鲁 楠[1] 审校

（1.上海康华时代生物医学科技有限公司 上海 200011；2.深圳理然化妆品有限公司 广东 深圳 518033）

摘要：皮肤作为人体最大的器官，其神经内分泌系统在维持皮肤健康和外观方面意义重大。皮肤既可作为效应器官，受中枢神经内分泌系统调控，又能够自主产生及分泌多种神经递质与激素。本文综述皮肤神经内分泌系统在伤口愈合、色素代谢、皮肤老化、神经源性炎症及毛发生长等生理病理过程中的作用，以期发掘相关皮肤病的潜在治疗靶点。

[关键词]神经内分泌；色素代谢；皮肤老化；玫瑰痤疮；脱发

[中图分类号]R751　[文献标志码]A　[文章编号]1008-6455（2025）09-0194-05

Advances in Multi-target Modulation of Cutaneous Neuroendocrine System for Aesthetic Medicine

SONG Jiao[1], ZHOU Jielun[2], ZHANG Wenjuan[1], HUANG Weiqiang[2], XU Menglu[2], LU Hailiang[2], LU Nan[1]

(1. Shanghai Kanghua Times Biomedical Technology Co., Ltd, Shanghai 200011, China; 2. Shenzhen Liran Cosmetics Co., Ltd, Shenzhen 518033, Guangdong, China)

Abstract: As the largest organ of the human body, the cutaneous neuroendocrine system plays a pivotal role in maintaining its health and appearance. The skin not only functions as an effector organ regulated by the central neuroendocrine system but also autonomously produces and secretes diverse neurotransmitters and hormones. This article reviews the critical roles of the cutaneous neuroendocrine system in physiological and pathological processes, including wound healing, pigment metabolism, skin aging, neurogenic inflammation, and hair growth, with the aim of exploring potential therapeutic targets for related skin disorders.

Key words: cutaneous neuroendocrine; pigment metabolism; skin aging; rosacea; hair loss

皮肤作为人体与外界环境间的关键屏障，在维持机体内环境稳态方面发挥着不可或缺的作用[1]。皮肤局部独立的神经内分泌系统如下丘脑-垂体-肾上腺（Hypothalamo-pituitary-adrenal，HPA）轴、下丘脑-垂体-甲状腺（Hypothalamo-pituitary-thyroid，HPT）轴等独立调节网络，协同生物胺、褪黑素等活性分子，感知与整合外部信号，协调局部与全身的生理活动[2-3]。该系统的失衡与色素代谢紊乱、皮肤老化、神经源性炎症、脱发等诸多皮肤问题密切相关[4-5]。现就皮肤内分泌系统对皮肤健康及美容的影响及相关临床研究进行综述。

1　皮肤的神经内分泌系统

1.1　皮肤作为中枢神经内分泌系统的效应器官：人体皮肤广泛表达神经激素及神经递质受体，因而长期以来被视作中枢神经内分泌系统的外周效应器官，在其调控下参与细胞增殖分化、血管调节、皮肤免疫等生理和病理生理过程。慢性压力条件下，下丘脑室旁核离散神经元产生促肾上腺皮质激素释放激素（Corticotropin-Releasing Hormone，CRH）激活垂体前叶的CRHR受体，促使其生成阿片促黑素细胞皮质素原（Proopiomelanocortin，POMC）并加工裂解成促肾上腺皮质激素（Adrenocorticotropic Hormone，ACTH）、黑素细胞刺激素（Melanocyte-stimulating hormone，α-MSH）、β内啡肽等多种神经肽，最终刺激肾上腺皮质产生并分泌糖皮质激素（GC）以抑制炎症、维持皮肤稳态[6-8]。生理情况下，GC通过负反馈机制抑制HPA轴的过度活化，但慢性应激会破坏该负反馈回路，致使HPA轴慢性激活，进而引发GC抵抗[9]。同时，皮肤附属器功能受多轴协同调控：下丘脑-垂体-性腺轴通过雄

通信作者：陆海亮，博士、高级工程师；研究方向为皮肤科学与化妆品技术，材料科学及其生物学效应、构效关系。E-mail：hailiang.lu@makesensegroup.com

共同通信作者：鲁楠，医学博士、高级工程师；研究方向主要为化妆品配方开发、消费者感官、功效评估，擅长中国人皮肤生理功能特征和发展规律研究和功效型化妆品/原料的皮肤美容学研究。E-mail：nan.lu@kanghuatimes.com

第一作者：宋姣，硕士、中级工程师；研究方向为化妆品安全与功效评估。E-mail：jiao.song@ceputest.com

共同第一作者：周杰伦，本科；研究方向为性别导致的皮肤差异及其分子机制。E-mail：jielun.zhou@makesensegroup.com

激素-受体信号调节毛囊生长及皮脂分泌[10]。而HPT轴的上游因子CRH和甲状腺激素能够激活人角质形成细胞的线粒体活动，参与皮肤能量代谢与屏障修复[4,11]。

1.2 皮肤作为自主神经内分泌器官：随着研究深入，大量证据表明除了被动接受中枢神经内分泌系统的调控，皮肤本身也是重要的神经内分泌器官。表皮、真皮、皮下组织及其附属器（毛囊、汗腺、皮脂腺）乃至皮肤菌群，均能够产生经典神经激素和神经递质，如CRH、ACTH、促甲状腺素释放激素（Thyrotropin-releasing hormone，TRH）、促甲状腺激素（Thyroid Stimulating Hormone，TSH）、α-MSH、褪黑素、β内啡肽、催乳素等[3,12]。这一发现合理地解释了为何人体外周血中TRH水平较低，而头皮组织中却存在丰富的TRH受体。皮肤局部也表达HPA轴同源物以协调对应激源的反应，但作用方式与中枢HPA轴有所不同。表皮细胞层次有序且排列紧密，皮肤HPA系统能够以旁分泌、自分泌和内分泌的方式协调或独立运作，细胞间兼具生产者与靶标的角色[3]。例如，角质形成细胞、黑素细胞和血管内皮细胞均可分泌CRH，诱导毛囊、汗腺及自身产生POMC[13-14]。早在2002年，Slominski AT等[15]就已检测到离体培养的人类皮肤和成纤维细胞表达TRH，后续研究进一步在正常皮肤（尤其是毛囊）中检测到TRH、TSH的mRNA及蛋白[16]，这些结果充分证明皮肤内分泌系统存在中枢HPT轴的同源等价物。

此外，皮肤分布着众多的神经纤维网络，拥有胆碱能、儿茶酚胺能系统，褪黑素和大麻素系统，同时也是类固醇合成的重要器官[17]，能够合成皮质类固醇、促性腺激素、雌激素、雄激素、P物质（Substance P，SP）、神经肽Y（Neuropeptide Y，NPY）、降钙素基因相关肽（Calcitonin gene-related peptide，CGRP）等众多神经肽和神经激素[18]。皮肤的色素代谢、皮脂分泌、氧化应激、炎症反应等生理病理过程与这些分子及其受体间的相互作用密切相关。

2 皮肤神经内分泌与伤口愈合

皮肤神经内分泌系统在伤口愈合中扮演多种调控角色，其通过激素、神经肽与免疫细胞的相互作用，控制炎症、组织再生及屏障重建。在伤口急性愈合阶段，伤害性感觉神经元释放的CGRP通过RAMP1受体激活中性粒细胞和巨噬细胞，诱导其凋亡加速并增强胞葬作用，从而促进炎症消退；同时，CGRP上调TSP-1表达，抑制免疫细胞过度迁移，并驱动巨噬细胞向M2型极化，为增殖期创造微环境；局部给予CGRP能够有效促进糖尿病小鼠伤口愈合[19]。褪黑素通过非受体依赖途径清除自由基，激活核因子E2相关因子2（Nuclear factor erythroid 2-related factor 2，Nrf2）通路增强抗氧化酶表达，并抑制NF-κB介导的炎症反应，其局部应用可促进血管内皮生长因子（Vascular endothelial growth factor，VEGF）依赖的血管生成[20]。慢性伤口中，miR-203异常高表达通过抑制p63阻碍角质形成细胞迁移，Toll样受体（Toll like receptor，TLR）2/4过度激活导致持续炎症，叠加皮肤菌群紊乱共同破坏上皮化进程[21]。表皮干细胞的动态平衡受皮质醇/肾上腺素调控，而运动可通过增强皮质醇应激反应性改善皮肤血流及氧供，显著加速愈合[22]。

3 皮肤神经内分泌与色素代谢

色素异常性皮肤病多由黑素细胞数量或功能异常引发。慢性压力或应激事件诱导的中枢及皮肤HPA轴活化在白癜风发病进程中具有重要作用[23]。研究发现，白癜风患者皮损处分泌NPY和CGRP的神经纤维数量增多[24]，泛发性白癜风患者血清中儿茶酚胺类神经递质水平显著高于健康人群[25]，表明在遗传易感性基础上，神经内分泌紊乱与色素异常密切相关。角质形成细胞受UVB照射后，可产生促进黑素细胞生成的激素（如α-MSH）[26]，并以旁分泌形式作用于黑素细胞内的黑皮质素1受体（Melanocortin 1 receptor，MC1R），激活下游小眼畸形相关转录因子（Microphthalmia-associated transcription factor，MITF）的转录，通过诱导酪氨酸酶、酪氨酸酶相关蛋白1和2的转录与活化促进黑色素合成，诱导褐黑素向真黑素转化，并增强细胞DNA修复和抗氧化能力[27-29]。1980年，Sawyer等合成了α-MSH类似物阿法诺肽[30]，随后大量临床试验验证了其单独或联合UVB或小分子抑制剂治疗白癜风的有效性与安全性[31-33]，另有研究者比较了白癜风患者光疗前后皮损处α-MSH和MITF的表达与皮损改善情况，认为α-MSH-MITF轴是判断白癜风光疗预后的有效指标[34]。此外，该外源性神经肽对多形性日光疹[35]、红细胞生成性原卟啉病[36]等光敏性皮肤病也有治疗作用。

与白癜风相反，皮肤细胞受UVA照射刺激后，会上调α-MSH或POMC等神经肽表达水平，诱导黑素细胞合成黑色素，引发皮肤老化、色素沉着及黄褐斑等系列问题[37-38]。一项临床研究显示，使用α-MSH拮抗剂十一碳烯酰苯丙氨酸治疗黄褐斑，12周治疗有效率达85%，且不良反应轻微[39]。在另一项自对照研究中，含α-葡萄素的外用制剂可抑制α-MSH、组胺等分子活性，降低了患者面部黄褐斑和雀斑的黑色素指数[40]。

4 皮肤神经内分泌与皮肤老化

皮肤老化表现为结构完整性和形态特征改变以及生理功能的逐渐衰退，其发生机制涉及基因与外界环境因素作用。随着年龄增长，人的毛囊皮脂腺中CRH和CRH1表达水平上升，皮肤局部对压力刺激逐渐敏感，提示皮肤HPA轴持续活化可能是皮肤老化的关键因素之一[41]。不良的生活习惯如熬夜使用电子设备所致生物钟紊乱及蓝光暴露可通过抑制干细胞再生能力及加剧氧化应激加速皮肤衰老并增加色素沉着[42]。褪黑素在人体昼夜节律调节和抗氧化应激中起重要作用，其不仅由松果体分泌，人体多种内脏器官及皮肤组织均可产生大量褪黑素，且遵循昼夜节律[43-44]。褪黑素参与皮肤抗衰过程有受体依赖性和非受体依赖性两种途径。其与膜结合褪黑素1型受体（MT1）或褪黑素2型受体（MT2）

结合后，可激活抗氧化酶表达，增强DNA修复[45-46]；还可通过非受体途径与醌还原酶-2、钙调蛋白等调节蛋白结合，发挥抗氧化作用维持线粒体稳态[47-48]。研究表明，褪黑素可增强角质形成细胞抵御UVB诱导的氧化应激和DNA损伤能力[49]，同时抑制加速衰老相关的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（Mammalian target of rapamycin，mTOR）受体1通路蛋白活性及基质金属蛋白酶（Matrix metalloproteinase，MMP）-1的表达，并上调VEGF-A及原纤维蛋白1的蛋白表达以促进胶原再生[50]。外用褪黑素制剂可改善皮肤弹性，减少鱼尾纹并减少吸烟所致的氧化损伤[51]。然而，目前临床证据仍较为有限，需更大规模的临床研究验证褪黑素干预皮肤老化的长效性和安全性，并进一步解析其作用机制及个体差异。

5 皮肤神经内分泌与神经源性炎症

皮肤是人体神经分布最为密集的器官之一，其各层次的感觉神经和自主神经纤维网构成皮肤神经内分泌系统的重要部分，并通过感知痛觉、触觉、温度、振动等刺激调控细胞增殖、分化和免疫应答，实现皮肤与神经、内分泌及免疫系统的动态交互[52-53]。然而，在部分炎症性皮肤病中，皮肤组织神经密度出现异常。例如，银屑病患者皮损处神经增生明显，SP、CGRP、生长抑素、VIP等神经肽的分泌增加，激活瘙痒相关信号通路并加剧局部炎症反应[54]。玫瑰痤疮皮损中，感觉神经元密度异常升高[55]，瞬时受体电位香草样型（Transient receptor potential vanilloid，TRPV）1、TRPV4、顺势电位受体锚蛋白（Transient receptor potential ankyrin，TRPA）1阳离子通道在神经、角质形成细胞、肥大细胞和/或免疫细胞上过度表达且高度敏感[56-57]，可被温度、机械、化学刺激激活，促使SP、CGRP、VIP等血管活性物质释放，引发毛细血管扩张[5,58]。其中，SP和VIP可诱导肥大细胞脱颗粒，释放VEGF、IL-1、IL-8、TNF-α等促炎细胞因子及CCL2、CXCL8等趋化因子，进一步放大毛细血管扩张及神经源性炎症[59]。针对神经-血管-炎症之间的交互作用，研究表明可通过注射A型肉毒毒素抑制乙酰胆碱等血管活性神经递质的释放并下调瞬时受体电位阳离子通道的表达治疗玫瑰痤疮[60]。

除了异常神经网络，CRH作为皮肤神经内分泌系统的核心分子之一，亦可引起肥大细胞脱颗粒、增加血管通透性、促进皮脂腺细胞分泌IL-6、IL-8等细胞因子，并通过MAPK和NF-κB途径诱导局部炎症反应[61]。同时，CRH可增加TLR表达，激活神经内分泌大麻素和香草素途径[62]，TLR受蠕形螨等病原体产生的病原体相关分子模式和损伤相关分子模式刺激后，可促进促炎细胞因子、趋化因子和抗菌肽（AMP）如cathelicidin类的产生与分泌[63]，后者在激肽释放酶5（KLK5）催化下裂解为活性形式LL-37，参与玫瑰痤疮的发生发展[64]。

6 皮肤神经内分泌与毛发疾病

人类毛囊作为高度敏感的神经内分泌微器官，兼具激素分泌与效应器官双重功能，其生理活动受遗传、内分泌和压力应激等多因素调控。研究证实，毛囊内存在完整的类固醇代谢通路：真皮乳头中高表达的类固醇硫酸酯酶可将脱氢表雄酮转化为5α-还原酶底物，进而生成二氢睾酮，通过与雄激素受体结合调控毛囊生长周期[14,65]，类固醇硫酸酯酶抑制剂通过靶向该通路已在雄激素性脱发及多毛症治疗中展现潜力[66]。与此同时，交感神经系统对毛囊干细胞呈现双向调节：急性压力通过去甲肾上腺素过度激活导致黑色素干细胞的β2-肾上腺素受体信号异常，触发黑素干细胞不可逆耗竭和永久性白发，而适度的低温刺激则通过NE激活干细胞促进毛发再生[67]，提示交感神经张力在毛囊稳态中的精细平衡。在免疫调控方面，斑秃患者毛囊局部SP基因表达显著升高，其通过NK1R受体诱发神经源性炎症和氧化应激，不仅破坏毛囊免疫豁免促进脱发[67-68]，还可能通过损伤黑素细胞线粒体功能加剧毛发变白，这与MC1R依赖的纤毛信号异常[69]及内源性大麻素系统失调[70]共同构成毛发疾病的交互网络。值得注意的是，外用褪黑素可通过拮抗氧化应激保护黑素细胞，缓解雄激素性脱发且不影响血清浓度；而TRH通过增强线粒体生物发生直接支持黑色素合成[70]。这些发现揭示了毛囊神经内分泌微环境通过肾上腺素受体信号异常、氧化应激及能量代谢失衡等多途径驱动毛发生长异常，为靶向去甲肾上腺素拮抗剂、褪黑素或线粒体激活剂等局部干预策略提供了理论依据。

7 小结

皮肤在人体生理机能中占据着独特且关键的地位，它既是抵御外界侵袭的首道防线，又是一个复杂且精密的神经内分泌枢纽。作为中枢神经内分泌系统的重要延伸与自主神经内分泌的核心驱动单元，皮肤神经内分泌系统通过一系列复杂的信号通路和分子机制，调控色素代谢、老化进程、炎症反应以及毛囊生理周期等关键生理病理过程，介导皮肤老化、玫瑰痤疮、黄褐斑、斑秃等损容性皮肤问题的发生发展。深入探究皮肤神经内分泌系统，精准靶向其关键分子与信号通路，在皮肤医学与美容学领域展现出广阔的应用前景，有望成为解决诸多皮肤疾病难题、促进皮肤健康及美容的重要策略与方法。

[参考文献]

[1]Fuchs E. Epithelial skin biology: three decades of developmental biology, a hundred questions answered and a thousand new ones to address[J]. Curr Top Dev Biol, 2016,116:357-374.

[2]Leis K, Mazur E, Jablonska M J, et al. Endocrine systems of the skin[J]. Postepy Dermatol Alergol, 2019,36(5):519-523.

[3]Slominski A T, Slominski R M, Raman C, et al. Neuroendocrine signaling in the skin with a special focus on the epidermal neuropeptides[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2022,323(6):1757-1776.

[4]Vidali S, Knuever J, Lerchner J, et al. Hypothalamic-pituitary-thyroid axis hormones stimulate mitochondrial function and biogenesis in human hair follicles[J]. J Invest Dermatol, 2014,134(1):33-42.

[5]Choi J E, Di Nardo A. Skin neurogenic inflammation[J]. Semin Immunopathol, 2018,40(3):249-259.

[6]Antoni F A. Hypothalamic control of adrenocorticotropin secretion: advances since the discovery of 41-residue corticotropin-releasing factor[J]. Endocr Rev, 1986,7(4):351-378.

[7]Douglass A M, Resch J M, Madara J C, et al. Neural basis for fasting activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis[J]. Nature, 2023,620(7972):154-162.

[8]Spencer R L, Deak T. A users guide to HPA axis research[J]. Physiol Behav,2017,178,43-65.

[9]Abelson J L, Khan S, Liberzon I, et al. HPA axis activity in patients with panic disorder: review and synthesis of four studies[J]. Depress Anxiety, 2007,24(1):66-76.

[10]Grymowicz M, Rudnicka E, Podfigurna A, et al. Hormonal effects on hair follicles[J]. Int J Mol Sci, 2020,21(15):5342.

[11]Knuever J, Poeggeler B, Gaspar E, et al. Thyrotropin-releasing hormone controls mitochondrial biology in human epidermis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012,97(3):978-986.

[12]Zouboulis C C. Human skin: an independent peripheral endocrine organ[J]. Horm Res, 2000,54(5/6):230-242.

[13]Roosterman D, Goerge T, Schneider S W, et al. Neuronal control of skin function: the skin as a neuroimmunoendocrine organ[J]. Physiol Rev, 2006,86(4):1309-1379.

[14]Skobowiat C, Slominski A T. UVB activates hypothalamic-pituitary-adrenal axis in C57BL/6 mice[J]. J Invest Dermatol, 2015,135(6):1638-1648.

[15]Slominski A, Wortsman J, Kohn L, et al. Expression of hypothalamic-pituitary-thyroid axis related genes in the human skin[J]. J Invest Dermatol, 2002,119(6):1449-1455.

[16]Cianfarani F, Baldini E, Cavalli A, et al. TSH receptor and thyroid-specific gene expression in human skin[J]. J Invest Dermatol, 2010,130(1):93-101.

[17]Nikolakis G, Stratakis C A, Kanaki T, et al. Skin steroidogenesis in health and disease[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2016,17(3):247-258.

[18]Slominski A, Zbytek B, Nikolakis G, et al. Steroidogenesis in the skin: implications for local immune functions[J]. J Steroid Biochem Mol Biol,2013,137(107-123).

[19]Lu Y Z, Nayer B, Singh S K, et al. CGRP sensory neurons promote tissue healing via neutrophils and macrophages[J]. Nature, 2024,628(8008):604-611.

[20]Sohn E H, Kim S N, Lee S R. Melatonin's impact on wound healing[J]. Antioxidants (Basel), 2024,13(10):1197.

[21]Pastar I, Stojadinovic O, Yin N C, et al. Epithelialization in wound healing: a comprehensive review[J]. Adv Wound Care (New Rochelle), 2014,3(7):445-464.

[22]Easterling M R, Engbrecht K M, Crespi E J. Endocrine regulation of epimorphic regeneration[J]. Endocrinology, 2019,160(12):2969-2980.

[23]Cao C, Lei J, Zheng Y, et al. The brain-skin axis in vitiligo[J]. Arch Dermatol Res, 2024,316(8):607.

[24]Tu C, Zhao D, Lin X. Levels of neuropeptide-Y in the plasma and skin tissue fluids of patients with vitiligo[J]. J Dermatol Sci, 2001,27(3):178-182.

[25]Basnet B, Bhushan A, Khan R, et al. Plasma & urinary catecholamines & urinary vanillylmandelic acid levels in patients with generalized vitiligo[J]. Indian J Med Res, 2018,147(4):384-390.

[26]Yardman-Frank J M, Fisher D E. Skin pigmentation and its control: from ultraviolet radiation to stem cells[J]. Exp Dermatol, 2021,30(4):560-571.

[27]Gibbs S, Murli S, De Boer G, et al. Melanosome capping of keratinocytes in pigmented reconstructed epidermis-effect of ultraviolet radiation and 3-isobutyl-1-methyl-xanthine on melanogenesis[J]. Pigment Cell Res, 2000,13(6):458-466.

[28]Del Marmol V, Beermann F. Tyrosinase and related proteins in mammalian pigmentation[J]. FEBS Lett, 1996,381(3):165-168.

[29]Aroca P, Urabe K, Kobayashi T, et al. Melanin biosynthesis patterns following hormonal stimulation[J]. J Biol Chem, 1993,268(34):25650-25655.

[30]Sawyer T K, Sanfilippo P J, Hruby V J, et al. 4-Norleucine, 7-D-phenylalanine-alpha-melanocyte-stimulating hormone: a highly potent alpha-melanotropin with ultralong biological activity[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1980,77(10):5754-5758.

[31]Grimes P E, Hamzavi I, Lebwohl M, et al. The efficacy of afamelanotide and narrowband UV-B phototherapy for repigmentation of vitiligo[J]. JAMA Dermatol, 2013,149(1):68-73.

[32]Liang J, Yu Y, Li C, et al. Tofacitinib combined with melanocyte protector alpha-MSH to treat vitiligo through dextran based hydrogel microneedles[J]. Carbohydr Polym, 2023,305:120549.

[33]Chong S, Wei C, Feng L, et al. Silk fibroin-based hydrogel microneedles deliver alpha-MSH to promote melanosome delivery for vitiligo treatment[J]. ACS Biomater Sci Eng, 2023,9(6):3368-3378.

[34]Monib K M E, Sorour N E, Alhusseini N F, et al. Could alpha MSH-MIFT axis and IDH2 be considered promising predictors of non-segmental vitiligo response to NB-UVB phototherapy?[J]. J Clin Aesthet Dermatol, 2023,16(1):41-46.

[35]Fabrikant J, Touloei K, Brown S M. A review and update on melanocyte stimulating hormone therapy: afamelanotide[J]. J Drugs Dermatol, 2013,12(7):775-779.

[36]Langendonk J G, Balwani M, Anderson K E, et al. Afamelanotide for erythropoietic protoporphyria[J]. N Engl J Med, 2015,373(1):48-59.

[37]Kim M, Shibata T, Kwon S, et al. Ultraviolet-irradiated endothelial cells secrete stem cell factor and induce epidermal pigmentation[J]. Sci Rep, 2018,8(1):4235.

[38]Flori E, Mastrofrancesco A, Mosca S, et al. Sebocytes contribute to melasma onset[J]. iScience, 2022,25(3):103871.

[39]Katoulis A, Alevizou A, Soura E, et al. A double-blind vehicle-controlled study of a preparation containing undecylenoyl phenylalanine 2% in the treatment of melasma in females[J]. J Cosmet Dermatol, 2014,13(2):86-90.

[40]Yun C Y, Mi Ko S, Pyo Choi Y, et al. alpha-Viniferin improves facial hyperpigmentation via accelerating feedback termination of cAMP/PKA-signaled phosphorylation circuit in facultative melanogenesis[J]. Theranostics, 2018,8(7):2031-2043.

[41]Elewa R M, Abdallah M, Youssef N, et al. Aging-related changes in cutaneous corticotropin-releasing hormone system reflect a defective neuroendocrine-stress response in aging[J]. Rejuvenation Res, 2012,15(4):366-373.

[42]Kumari J, Das K, Babaei M, et al. The impact of blue light and digital screens on the skin[J]. J Cosmet Dermatol, 2023,22(4):1185-1190.

[43]Matsui M S, Pelle E, Dong K, et al. Biological rhythms in the skin[J]. Int J Mol Sci, 2016,17(6):801.

[44]Slominski A T, Hardeland R, Zmijewski M A, et al. Melatonin: a cutaneous perspective on its production, metabolism, and functions[J]. J Invest Dermatol, 2018,138(3):490-499.

[45]Cecon E, Oishi A, Jockers R. Melatonin receptors: molecular pharmacology and signalling in the context of system bias[J]. Br J Pharmacol, 2018,175(16):3263-3280.

[46]Galano A, Tan D X, Reiter R J. On the free radical scavenging activities of melatonin's metabolites, AFMK and AMK[J]. J Pineal Res, 2013,54(3):245-257.

[47]Boutin J A. Quinone reductase 2 as a promising target of melatonin therapeutic actions[J]. Expert Opin Ther Targets, 2016,20(3):303-317.

[48]Bocheva G, Slominski R M, Janjetovic Z, et al. Protective role of melatonin and its metabolites in skin aging[J]. Int J Mol Sci, 2022,23(3):1238.

[49]Janjetovic Z, Nahmias Z P, Hanna S, et al. Melatonin and its metabolites ameliorate ultraviolet B-induced damage in human epidermal keratinocytes[J]. J Pineal Res, 2014,57(1):90-102.

[50]Samra T, Gomez-Gomez T, Linowiecka K, et al. Melatonin exerts prominent, differential epidermal and dermal anti-aging properties in aged human eyelid skin ex vivo[J]. Int J Mol Sci, 2023,24(21):15963.

[51]Milani M, Sparavigna A. Antiaging efficacy of melatonin-based day and night creams: a randomized, split-face, assessor-blinded proof-of-concept trial[J]. Clin Cosmet Investig Dermatol, 2018, 11:51-57.

[52]Peters E M, Ericson M E, Hosoi J, et al. Neuropeptide control mechanisms in cutaneous biology: physiological and clinical significance[J]. J Invest Dermatol, 2006, 126(9):1937-1947.

[53]Misery L, Loser K, Stander S. Sensitive skin[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2016, 30(Suppl 1):S2-S8.

[54]Saraceno R, Kleyn C E, Terenghi G, et al. The role of neuropeptides in psoriasis[J]. Br J Dermatol, 2006, 155(5):876-882.

[55]Jin R, Luo L, Zheng J. The Trinity of Skin: Skin homeostasis as a neuro-endocrine-immune organ[J]. Life (Basel), 2022, 12(5):1211.

[56]Mascarenhas N L, Wang Z, Chang Y L, et al. TRPV4 mediates mast cell activation in cathelicidin-induced rosacea inflammation[J]. J Invest Dermatol, 2017, 137(4):972-975.

[57]Sulk M, Seeliger S, Aubert J, et al. Distribution and expression of non-neuronal transient receptor potential (TRPV) ion channels in rosacea[J]. J Invest Dermatol, 2012, 132(4):1253-1262.

[58]Rainer B M, Kang S, Chien A L. Rosacea: epidemiology, pathogenesis, and treatment[J]. Dermatoendocrinol, 2017, 9(1):e1361574.

[59]Castellani M L, Galzio R J, Felaco P, et al. VEGF, substance P and stress, new aspects: a revisited study[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2010, 24(3):229-237.

[60]樊娟丽, 杨改娥, 郭芳, 等. 光动力联合A型肉毒毒素面部微滴注射治疗丘疹脓疱型玫瑰痤疮的临床疗效与安全性研究[J].中国美容医学,2024,33(8):107-111.

[61]Yang X, Cai M. New insights into the mutual promotion of rosacea, anxiety, and depression from neuroendocrine immune aspects[J]. Clin Cosmet Investig Dermatol, 2023, 16:1363-1371.

[62]Jamieson B B, Kim J S, Iremonger K J. Cannabinoid and vanilloid pathways mediate opposing forms of synaptic plasticity in corticotropin-releasing hormone neurons[J]. J Neuroendocrinol, 2022, 34(4):e13084.

[63]Meylan E, Tschopp J, Karin M. Intracellular pattern recognition receptors in the host response[J]. Nature, 2006, 442(7098):39-44.

[64]Yoon S H, Hwang I, Lee E, et al. Antimicrobial peptide LL-37 drives rosacea-like skin inflammation in an NLRP3-dependent manner[J]. J Invest Dermatol, 2021, 141(12):2885-2894.

[65]Hasan R, Juma H, Eid F A, et al. Effects of hormones and endocrine disorders on hair growth[J]. Cureus, 2022, 14(12):e32726.

[66]Hoffmann R, Rot A, Niiyama S, et al. Steroid sulfatase in the human hair follicle concentrates in the dermal papilla[J]. J Invest Dermatol, 2001, 117(6):1342-1348.

[67]Shi Y, Wan S, Song X. Role of neurogenic inflammation in the pathogenesis of alopecia areata[J]. J Dermatol, 2024, 51(5):621-631.

[68]Kim C, Shin J M, Kim D, et al. Role of substance P in regulating micro-milieu of inflammation in alopecia areata[J]. Ann Dermatol, 2022, 34(4):270-277.

[69]Tian X, Wang H, Liu S, et al. Melanocortin 1 receptor mediates melanin production by interacting with the BBSome in primary cilia[J]. PLoS Biol, 2024, 22(12):e3002940.

[70]Paus R, Langan E A, Vidali S, et al. Neuroendocrinology of the hair follicle: principles and clinical perspectives[J]. Trends Mol Med, 2014, 20(10):559-570.

[收稿日期]2025-01-13

本文引用格式：宋姣, 周杰伦, 张文娟, 等. 皮肤神经内分泌多靶点调控在医疗美容中的研究进展[J].中国美容医学,2025,34(9):194-198.