

毛囊干细胞在脱发治疗中的前沿探索与临床潜力

罗明涛¹ 李娜¹ 杨旭¹ 综述, 谢红炬^{1,2} 审校

(1.海南医科大学第二附属医院整形外科 海南海口 570216; 2.海南省医学整形美容行业协会 海南海口 571100)

[摘要] 毛囊干细胞 (Hair Follicle Stem Cells, HFSCs) 作为毛囊再生的核心驱动者, 凭借其未分化性、自我更新能力及强大的体外增殖潜能, 为雄激素性脱发 (Androgenetic Alopecia, AGA) 和斑秃等脱发疾病的治疗提供了新思路。近年来, 随着提取、培养及移植技术的突破, HFSCs在脱发治疗中的应用前景愈发广阔。然而, 这一领域仍面临诸多挑战: 在科学与技术层面, HFSCs的高效获取与纯化、长期培养中的干性维持、体内分化与整合效率等问题亟待解决; 在安全性层面, 干细胞治疗的潜在风险 (如免疫排斥、肿瘤形成等) 以及临床应用中的监管与标准化问题仍需审慎应对; 此外, 治疗的成本效益、社会接受度及医疗政策支持等经济与社会因素也影响着技术的推广与普及。通过跨学科协作、技术创新及政策优化, HFSCs治疗脱发的临床应用有望加速推进, 为脱发患者提供更安全、有效的治疗选择。

[关键词] 毛囊干细胞; 脱发治疗; 信号通路; 再生医学; 临床应用

[中图分类号] R758.71 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-6455 (2026) 01-0172-06

Potential and Challenges of Hair Follicle Stem Cells in Hair Loss Treatment

LUO Mingtao¹, LI Na¹, YANG Xu¹, XIE Hongju^{1,2}

(1. Department of Plastic Surgery, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570216, Hainan, China; 2. Hainan Medical Plastic and Cosmetic Industry Association, Haikou 571100, Hainan, China)

Abstract: Hair Follicle Stem Cells (HFSCs) play a key role in hair follicle regeneration, and they are characterized by their undifferentiated nature, self-renewal, and high in vitro proliferative capacity, which can promote the reconstruction of hair follicles and regeneration of hairs, providing a new pathway for the treatment of androgenetic alopecia (AGA) and alopecia areata. Advances in science and technology have facilitated the extraction, cultivation, and transplantation of HFSCs, bringing new hope to patients with hair loss. However, there are still many challenges in the development process: scientific and technical difficulties such as acquisition and purification of HFSCs, long-term culture and expansion, in vivo differentiation and integration efficiency; safety issues such as potential risks of stem cell therapy, as well as regulation and standards for clinical application; and economic and social considerations such as cost-effectiveness of treatment, social acceptance, and support from insurance and healthcare policies. Despite the many challenges, with the advancement of interdisciplinary cooperation, technological breakthroughs, and policy optimization, it is expected to promote the clinical application of HFSCs for alopecia areata and provide a more effective and safer therapeutic option for alopecia areata patients.

Key words: hair follicle stem cells; hair loss treatment; signaling pathways; regenerative medicine; clinical applications

脱发是一种普遍且深刻影响个体心理健康和社会互动的症状。根据世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 的数据, 全球约有超过10亿人受到不同程度的脱发影响。脱发不仅对患者外貌产生直接影响, 还常常伴随着心理健康问题, 如自尊心降低和社交回避, 这进一步影响了他们的生活满意度和职业发展。目前, 传统的脱发治疗方法主要包括药物治疗、植发手术和局部治疗, 然而, 这些方法在治疗效果的长期维持和治愈率方面存在显著挑战, 尤其是对于广泛性脱发或遗传性脱发患者。近年来, 毛囊干细胞 (Hair Follicle Stem

Cells, HFSCs) 治疗作为一种创新的再生医学策略, 逐渐引起了广泛关注。HFSCs具有自我更新和多向分化的能力, 被认为是重建和修复受损毛囊的理想候选细胞。

本文旨在探讨HFSCs在脱发治疗中的潜力和所面临的挑战, 将从多个维度对HFSCs进行深入介绍。包括其基本概念、来源、类型以及在毛囊生长周期中的关键作用。同时, 分析HFSCs在雄激素性脱发及斑秃等疾病的应用潜力。还将进一步讨论HFSCs的移植技术, 涵盖从提取、培养到移植的技术难点与突破。此外, 本文还将探讨该技术面临的科学、技术和安全性方面面临的问题。

基金项目: 2024年海南省卫生健康科技创新联合项目 (编号: WSJK2024MS152)

通信作者: 谢红炬, 副教授; 研究方向为五官整形及面部年轻化。E-mail: 2553158@qq.com

第一作者: 罗明涛, 在读研究生; 研究方向为整形及面部年轻化。E-mail: 1239764744@qq.com

随着基因编辑和组织工程技术的进步, HFSCs在脱发治疗中的应用前景愈发广阔。CRISPR/Cas9等基因编辑技术可能为纠正遗传性脱发提供新的途径, 而三生物打印等组织工程手段则有望构建功能完整的毛囊结构。这些前沿技术的融合, 或将为脱发治疗带来革命性的突破。期望通过技术创新和政策支持, 加速HFSCs治疗技术的临床应用, 为脱发患者带来更多有效的治疗选择和生活质量的改善。

1 毛囊干细胞的定义

HFSCs是一类具有自我更新和多向分化潜能的成体干细胞, 在毛发的生长、周期性更替以及皮肤创伤修复中发挥关键作用。HFSCs主要分布在毛囊的隆突部(Bulge Region), 这是位于毛囊上部的一个解剖学特征区域。在毛发周期的休止期(Telogen Phase), 隆突部的干细胞保持静止状态; 而在生长期(Anagen Phase), 它们被激活并参与毛发再生。除了隆突部, HFSCs也存在于毛囊的次级毛发胚区域(Secondary Hair Germ Region), 这一区域的干细胞在毛发周期的早期被激活, 向下迁移形成毛囊的下部分结构^[1]。在胚胎发育阶段, HFSCs的前体细胞在毛发基板的基底层中以二维同心方式排列, 随着发育过程的推进, 逐渐形成纵向排列的三维圆柱形隔室^[2]。根据最新的研究, HFSCs可以根据其所在的区域和发育阶段进行识别和分类: ①隆突部干细胞(Bulge Stem Cells): 主要位于毛囊上部的隆突区域, 是HFSCs中最为关键的群体。在生长期被激活, 参与毛发的再生和修复。隆突部干细胞具有自我更新和多向分化的能力, 能够分化为毛囊的各种细胞类型, 包括毛囊上皮和皮脂腺细胞^[3]。②毛囊基质干细胞(Hair Matrix Stem Cells): 位于毛囊基质区域, 这些干细胞在毛发生长期间迅速增殖, 为毛发纤维的形成提供细胞来源, 是毛发再生的直接贡献者, 参与新毛发周期的启动^[4]。③黑素干细胞(Melanocyte Stem Cells): 起源于神经嵴, 位于毛囊隆突部和毛囊基质区域。在毛发生长周期的早期被激活, 分化为黑素细胞, 负责毛发和皮肤的色素形成^[5]。④真皮乳头干细胞(Dermal Papilla Stem Cells): 真皮乳头是毛囊的关键组成部分, 由间充质细胞组成, 在调节毛囊生长和毛发周期中起着重要作用。真皮乳头的数量减少与毛发稀疏和脱发密切相关^[6]。⑤皮脂腺干细胞(Sebaceous Gland Stem Cells): 存在于皮脂腺内的干细胞, 对于维持皮脂腺的稳态和功能至关重要。它们通过再生成熟的皮脂腺细胞来维持皮肤的健康状态^[7]。

HFSCs作为毛囊内的成体干细胞, 具有自我更新和多向分化的能力, 能够通过对称或不对称分裂来维持其干细胞特性。这种自我更新过程在毛发周期的休止期和生长期中尤为关键。研究发现HFSCs在生长期被激活, 参与毛发的再生和修复^[8]。除了参与毛发的再生, HFSCs还具有多向分化的潜能, 可以分化为皮脂腺细胞、神经元、神经胶质细胞、平滑肌细胞和黑素细胞等多种细胞类型^[9]。在HFSCs

的信号调控中, 涉及Wnt信号通路、Notch信号通路以及细胞骨髓细胞瘤病癌基因(Cellular Myelocytomatosis Oncogene, c-Myc)、p63等基因网络等。这些信号通路通过影响干细胞的增殖、分化和静息状态来调控毛发周期。

2 HFSCs的生理功能及信号通路调控

HFSCs在毛囊生长周期中扮演着关键角色。他们在毛囊的生长周期中经历动态和周期性的分子变化, 这些变化受到细胞内在机制和来自微环境的外源信号的严格调控。毛囊生长周期包括生长期、退行期和休止期。在休止期, HFSCs形成紧密的球状结构, 位于毛发生发中心下方; 在退行期, HFSCs的增殖活动减弱, 进入静息状态, 毛囊下部结构开始退化, 毛囊逐渐缩短; 而在生长期, 这些HFSCs迅速增殖, 生成基质前体细胞。

HFSCs的细胞内在机制涉及多种调控因素, 包括转录因子、组蛋白修饰、DNA调控元件、非编码RNA、细胞代谢、细胞极性和转录后mRNA的处理。这些机制共同调控细胞的生长、增殖、黏附、迁移和分化, 维持干细胞再生潜能^[10]。HFSCs还受到局部微环境的非细胞自主性调节。真皮乳头细胞、免疫细胞和脂肪细胞等通过短距离的细胞-细胞接触或旁分泌效应, 调节HFSCs的活动^[2]。HFSCs的信号通路调控是维持其正常功能并参与毛发生长周期的关键。包括以下主要通路。

2.1 Wnt/ β -catenin信号通路: 在HFSCs的激活和毛发生长周期中起着关键作用。该通路通过稳定 β -catenin来调控HFSCs的分化, 促进毛发的增殖和再生。当缺乏Wnt信号时, β -catenin被降解复合体磷酸化并降解。当Wnt信号激活时, β -catenin积累并进入细胞核, 与LEF/TCF转录因子结合, 激活下游靶基因的表达^[11]。Wnt信号活化被认为是启动HFSCs从静息期进入活跃增殖状态、推动毛囊向生长期转换的关键步骤。

2.2 骨形态发生蛋白(Bone Morphogenetic Protein, BMP)信号通路: BMP信号通过与其受体结合形成二聚体复合物, 激活Smad蛋白, 进而调控HFSCs的行为。BMP和Wnt/ β -catenin相互协调, 共同调节HFSCs的分化, 维持HFSCs与表皮再生之间的平衡。BMP信号主要维持HFSCs的静息状态, 抑制过度激活, 确保毛囊周期性更新而非异常分化。

2.3 Notch信号通路: 在决定HFSCs的命运中发挥重要作用。Notch信号的激活涉及细胞表面受体的一系列裂解过程, 最终导致Notch胞内域(Notch Intracellular Domain, NICD)进入细胞核, 启动下游目标基因的转录。Notch信号可以促进HFSCs的激活, 并通过调节调节性T细胞(Regulatory T cells, Treg)的方式发挥作用。Notch信号不仅调控HFSCs自我更新, 还通过免疫微环境干预毛囊再生, 促进组织稳态的维持。

2.4 Hedgehog信号通路: 是表皮与间充质间信号传导的重要通路, 涉及细胞内的调节。Hedgehog信号在控制组织稳

态和发育中起关键作用，能够促进表皮和毛囊的发育，修复损伤，并维持HFSCs的特性。Hedgehog信号活化有助于刺激HFSCs向毛母细胞方向分化，促进毛囊再生和皮肤屏障的恢复。

2.5 磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B (Phosphoinositide 3-kinase / Protein kinase B, PI3K/AKT) 信号通路: 在调控HFSCs中也起到关键作用。当配体与受体结合时，PI3K被激活，生成的磷脂酰肌醇三磷酸[Phosphatidylinositol (3, 4, 5)-trisphosphate, PIP3]通过磷脂酰肌醇依赖性激酶1 (3-Phosphoinositide-dependent protein kinase 1, PDK1) 和激酶2 (3-Phosphoinositide-dependent protein kinase 2, PDK2) 分别磷酸化AKT的Thr308和Ser473位点，激活AKT，进而作用于下游分子^[11]。PI3K/AKT信号不仅支持HFSCs的存活和增殖，还在抗凋亡、抗氧化应激反应中发挥重要作用，有助于维持毛囊干细胞库的稳定性。

转化生长因子- β /Sma和Mad相关蛋白 (Transforming Growth Factor-beta/SMAD, TGF- β /SMAD) 信号通路、Janus激酶/信号转导子和转录激活子 (Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription, JAK/STAT) 信号通路等也与HFSCs的调控密切相关，这些信号通路之间的相互作用机制及其对HFSCs的调节作用仍是研究重点，对于理解HFSCs在正常皮肤功能、伤口修复和皮肤再生中的作用至关重要。这些通路的动态平衡调控HFSCs在休眠与激活之间的切换，决定了毛囊的再生能力和皮肤组织的长期稳态。

3 毛囊干细胞在脱发治疗中的潜力

3.1 毛囊再生: 一项研究通过优化体外培养条件，包括调节培养基、添加生长因子，以及使用信号通路的激活剂和抑制剂等，使得两种胚胎细胞-胚胎上皮细胞和间充质细胞-在体外成功形成了毛囊类器官 (Organoids)^[12]。该类器官培养系统以几乎100%的效率生成了毛囊和毛干，能够产生完全成熟的毛囊结构，培养23 d后，生长出的毛干长度可达约3 mm。在生成的毛囊中，观察到了典型的细胞标记物，包括脂肪组织标记油红O、立毛肌标记 α -平滑肌肌动蛋白 (Alpha-Smooth Muscle Actin, α -SMA)、HFSCs标记CD34和Sox9，以及基底角质形成细胞标记角蛋白5 (Keratin 5, K5) 等。生成的毛干也具有特定的结构特征，如毛发的角质层和髓质层。在毛干的横截面上，观察到的角质层和黑色素颗粒与自然生长的毛发相似。当将毛囊类器官移植到裸鼠的背部皮肤后，依然显示出强大的毛发再生能力，毛发周期至少重复了10个月 (约每月1次)。这一模型不仅有助于深入了解毛囊发育的机制，还可用于毛囊和毛发再生的药物筛选，替代相关的动物实验，为治疗脱发奠定了基础，开辟了新的研究途径。研究人员还测试了毛囊类器官在药物筛选和再生医学中的可行性。他们在培养基中添加了一种能够刺激黑素细胞的药物- α -促黑

素细胞激素 (Alpha-Melanocyte-Stimulating Hormone, α -MSH)，这是一种在头发色素沉着过程中起关键作用的物质。结果发现，毛囊类器官中毛发的色素沉着得到显著改善。表明利用毛囊类器官可以进行相关药物的筛选，在降低实验复杂度的同时，提高了实验的可行性和安全性。

Wnt/ β -catenin信号通路作为一条广泛研究的信号通路，在HFSCs的增殖和分化中起着关键作用。该信号通路通过调节 β -catenin的稳定性和转录活性，促进HFSCs的自我更新和分化。研究表明，Wnt信号的激活可以诱导毛囊从休止期进入生长期，加速毛发的再生^[11]。通过全基因表达分析，研究人员发现NF- κ B和PI3K-Akt信号通路在毛囊发育前后存在显著差异。使用NF- κ B和PI3K-Akt信号通路的抑制剂后，发现任一抑制剂都能完全抑制体外毛囊的毛发生长，证明了这两条信号通路对毛囊的早期发育和毛发生成至关重要^[12]。

这些研究展示了HFSCs在毛囊再生中的巨大潜力，包括体外毛囊模型的建立、药物筛选以及对毛囊发育过程中关键信号通路的深入理解。这些成果不仅有助于更好地理解毛囊发育的机制，还为开发脱发治疗的新策略提供了重要的科学基础。

3.2 脱发类型和干细胞治疗: 雄激素性脱发 (Androgenetic Alopecia, AGA) 是一种常见的脱发类型，其发病机制与HFSCs的功能障碍密切相关，主要特征是HFSCs池的耗竭或永久静止。视黄酸 (Retinoic Acid, RA) 对于维持干细胞的稳态和功能至关重要。研究表明，RA可以通过激活Wnt/ β -catenin信号通路来驱动AGA中HFSCs的活化，从而刺激毛囊再生^[13]。在二氢睾酮 (Dihydrotestosterone, DHT) 诱导的脱发中，Wnt/ β -catenin信号通路异常是核心病理机制，表现为Wnt配体表达下调及拮抗蛋白，如Dickkopf相关蛋白1 (Dickkopf-related Protein 1, DKK1) 的过度表达。DKK1作为该通路的生理性抑制剂，在脱发区域高表达，其水平与生长期毛囊数量呈负相关。DHT还可通过激活TGF- β 信号通路抑制HFSCs增殖，并诱导毛囊周围纤维化，加速毛囊微型化进程。

干细胞治疗AGA的主要机制是通过旁分泌作用调节毛囊微环境，促进毛发再生。研究显示，Wnt/ β -catenin、TGF- β 、BMP等信号通路以及多种细胞因子共同调控毛发生长周期，而AGA患者中这些通路均存在异常^[14]。靶向调控HFSCs功能具有疗效显著、副作用小等优点，是治疗AGA的潜在策略^[15]。目前，间充质干细胞来源的外泌体 (Mesenchymal Stem Cell-derived Exosomes, MSC-Exos) 作为一种无细胞治疗手段展现出良好的临床潜力。其可通过激活毛囊信号通路、逆转毛囊微型化，显著提高毛发密度与直径。

斑秃是一种常见的炎症性自身免疫性非瘢痕性脱发，全球患病率约为2%，发病机制主要与毛囊免疫豁免破坏相关^[16]。干细胞因其免疫调节功能，可分泌多种细胞因子，

如白细胞介素-10 (Interleukin-10, IL-10) 和TGF- β , 抑制Th1细胞反应, 恢复毛囊免疫豁免特性, 从而阻断斑秃进展^[17]。

间充质干细胞 (Mesenchymal Stem Cells, MSCs) 在斑秃治疗中表现出显著潜力。临床前及临床研究显示, MSCs移植可有效促进毛发生长^[18]。一项研究报道, 3例斑秃患者病灶的毛发密度在移植后均显著提升, 且未观察到与MSCs移植相关的副作用^[19]。此外, 诱导性多能干细胞 (Induced Pluripotent Stem Cells, iPSCs) 衍生的免疫调节细胞群体正在探索中, 有望为难治性AA提供个体化治疗方案。

除雄激素性脱发与斑秃外, 休止期脱发 (Telogen Effluvium, TE) 和瘢痕性脱发 (Scarring Alopecia, SA) 也与HFSCs功能密切相关。TE通常由急性应激、药物或营养缺乏诱发, 导致毛囊过早进入休止期, 干细胞治疗可通过改善微环境促进生长期信号恢复^[20]。SA则因慢性炎症导致毛囊结构破坏, 干细胞及其衍生生物制剂在动物模型中已展现出通过组织工程重建毛囊的潜力^[21]。

干细胞疗法通过调节毛囊周期、促进血管生成、抗氧化及抗雄激素等作用, 已成为脱发治疗的新兴策略。然而, 其广泛应用仍需更多临床研究验证安全性与有效性。特别是针对不同脱发类型制定个性化干细胞治疗方案, 结合基因组学和单细胞分析技术, 或将成为未来研究的重要方向。

3.3 毛囊干细胞的移植技术: HFSCs的提取、培养与移植是再生医学中的重要研究方向, 尤其在毛发再生和皮肤修复领域具有关键意义。HFSCs的提取通常采用显微解剖毛囊隆突区组织, 结合中性蛋白酶消化, 随后接种于Matrigel包被的培养板中进行培养。这种方法能实现HFSCs的高效快速分离与培养。细胞表型分析表明, 其Lgr5和Lgr6阳性细胞比例较高, 具有典型的干细胞特性, 如高增殖性、克隆形成能力及多向分化潜能^[22]。应用二甲噻唑二苯基四唑溴盐[3-(4, 5-Dimethylthiazol-2-yl)-2, 5-diphenyltetrazolium bromide, MTT]法和乳酸脱氢酶测定可评估HFSCs的活性与增殖能力, 同时通过细胞周期分析可考察其增殖状态^[23]。

目前, HFSCs的分离方法主要包括酶消化法和免疫磁珠分选法。酶消化法操作简便, 但存在酶损伤细胞的风险; 而免疫磁珠法可通过CD200、CD34等特异性标志物实现高纯度分选, 确保细胞活性及稳定性^[24]。例如, 一项研究通过免疫磁珠分选CD200阳性细胞, 获得了活力达94.2%的HFSCs群体, 有效保留了其干性特征^[25]。

在体外培养方面, 通过优化细胞外基质、生长因子及培养基成分, 可以提高HFSCs的扩增效率并维持其干性特征。一项研究显示, 微孔阵列设备可促进HFSCs的均一聚合与快速扩增, 在两周内细胞数量提升约20倍, 并且干细胞标志物基因表达显著增加^[26]。此外, 调控体外培养系统中

的关键信号 (如Wnt/ β -catenin通路) 也有助于维持HFSCs的长期自我更新能力^[27]。

HFSCs的移植和体内整合同样面临挑战。移植后, HFSCs需在受体区域形成新的干细胞龛, 以维持其功能并参与毛囊及皮肤的再生。毛囊生态位由多种细胞和细胞外基质构成的复杂信号网络组成, 调控着HFSCs的分化与稳态^[28]。例如, 血管内皮生长因子 (Vascular Endothelial Growth Factor 165, VEGF165) 可诱导HFSCs向血管内皮细胞分化, 促进局部血管新生, 从而改善移植后组织微环境^[29]。此外, 脂肪酸代谢酶 (Stearoyl-CoA Desaturase 1, SCD1) 的调控也被发现与毛囊干细胞龛的形成密切相关, 其缺失可导致毛发生长障碍^[30]。

尽管当前HFSCs移植技术取得了显著进展, 但要实现临床广泛应用, 仍需进一步优化细胞分离、扩增和微环境重建技术, 提升HFSCs的成活率与功能整合效率。

3.4 毛囊干细胞与传统治疗手段的比较分析: 目前临床上用于脱发治疗的传统方法主要包括局部外用药物 (如米诺地尔、外用糖皮质激素) 和口服药物 (如非那雄胺、螺内酯等), 这些治疗手段在一定程度上能够延缓脱发进程或促进毛发生长。然而, 传统治疗存在疗效有限、需长期用药维持以及可能伴随系统性副作用等局限。以AGA为例, 非那雄胺可有效抑制DHT水平, 但其停药后常伴随脱发反弹, 且部分患者存在性功能障碍、抑郁等不良反应^[31]; 米诺地尔虽能刺激毛囊, 但治疗后期疗效常趋于平台期, 且停药后毛发容易脱落^[32]。

相比之下, HFSCs治疗从根本上调控毛囊生长微环境与毛发生命周期, 具有修复受损毛囊、恢复毛囊功能和重建毛囊生态的潜力。HFSCs不仅能够直接分化为毛囊各类细胞, 还通过旁分泌作用分泌多种生长因子, 如血管内皮生长因子 (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)、胰岛素样生长因子1 (Insulin-like Growth Factor 1, IGF-1)、肝细胞生长因子 (Hepatocyte Growth Factor, HGF) 等, 调控局部免疫反应、促进血管新生及毛囊微环境修复^[33]。此外, 干细胞治疗具有个体化定制潜力, 可根据患者具体病因与毛囊状态设计个性化移植方案, 从而实现更精准、更持久的疗效。在治疗效果方面, 干细胞治疗显示出更持久的毛发再生能力与较低的复发率, 且安全性良好, 目前临床前和部分早期临床研究尚未见严重不良反应报道^[34]。然而, 干细胞疗法也面临技术壁垒, 如细胞来源、扩增及体内整合等问题, 且治疗费用高昂, 短期内难以完全取代传统治疗。总体来看, 传统药物治疗仍是目前脱发管理的基础手段, 尤其在早期脱发患者中具有重要作用; 而HFSCs治疗则代表了一种更具根本性和可持续性的再生医学策略, 未来有望与传统治疗形成互补, 逐步成为脱发治疗的重要方向。

3.5 新兴技术与个性化治疗策略: 以HFSCs为核心的脱发治疗研究已进入精准医学阶段, 多项前沿技术正在突破传统

治疗瓶颈。CRISPR/Cas9基因编辑技术通过精准修饰致病基因,实现遗传性脱发病因的分子矫正,显著增强干细胞再生潜力^[35]。单细胞RNA测序联合多组学分析技术,系统解析了HFSCs亚群异质性,建立了病理状态下的基因表达-信号通路图谱,并筛选出毛囊再生关键调控靶点^[36]。基于多维生物数据,人工智能算法成功构建个性化治疗预测模型,为临床决策提供数据支持。

仿生组织工程领域取得突破性进展,三维打印技术结合生物活性材料构建的类毛囊支架,精确模拟天然微环境的三维结构及信号网络。这种新型支架使HFSCs存活率提升,并显著改善移植后功能整合^[37],为体外类器官构建和药物筛选创建标准化平台。

技术融合推动了治疗策略的系统优化:通过整合基因组-蛋白质组-代谢组数据,建立个体化治疗方案预测体系;结合微环境特征调控干细胞分化;运用计算机辅助生物信息学持续优化治疗效果。这种多维度干预策略有望突破当前细胞分化效率低、移植存活周期短和5年复发率高等临床难题。

4 毛囊干细胞治疗的挑战

4.1 科学与技术挑战: HFSCs移植虽然在脱发治疗领域展现出巨大潜力,但在实际应用中仍面临多项关键挑战。首要难题在于HFSCs的高效获取与纯化。如CD200/CD34的免疫磁珠分选存在规模化后细胞活性下降及表型偏移^[25],这要求我们开发微流控分选技术,建立标准化制备流程。在体外培养方面, HFSCs的长期扩增和干性维持存在显著困难。虽然通过优化培养条件(如微孔阵列培养系统、特定生长因子添加)和调控关键信号通路(Wnt/ β -catenin、Notch等)可部分解决这些问题,但如何在大规模培养中保持细胞的多向分化潜能仍需深入研究,特别是需要关注长期培养过程中可能出现的表观遗传改变和细胞衰老现象^[26-27]。

HFSCs移植后的体内整合与功能重建是另一个关键挑战。毛囊生态位的复杂微环境对干细胞功能具有决定性影响,而现有技术难以完全模拟这种微环境。研究发现,通过VEGF165促进血管新生或调控SCD1介导的脂代谢过程,可以改善移植微环境^[30]。未来可能需要结合生物材料工程和基因编辑技术,才能实现移植干细胞的长期存活和功能表达。

总体而言,突破这些技术瓶颈需要多学科协同创新,包括开发新型细胞分选与培养技术、深入解析微环境调控机制、建立严格的质量控制标准等。这些工作的推进将直接影响HFSCs移植技术在脱发治疗中的转化前景。

4.2 治疗的安全性: 干细胞治疗在多个领域中显示出巨大潜力,但其应用同时伴随着一系列潜在风险和挑战,这主要包括以下几个方面。

4.2.1 免疫反应和排斥风险: 异体干细胞移植易引发移植物抗宿主病(Graft-versus-host Disease, GvHD),免疫抑制剂使用虽可缓解排斥反应,但可能加重感染风险及肝

肾毒性。

4.2.2 肿瘤风险: 干细胞具有高度分化潜力,理论上存在未受控分化或恶性转化的可能,尤其是在分化控制不充分的情况下,这就增加了形成肿瘤的风险。

4.2.3 感染风险: 治疗相关免疫抑制状态易致机会性感染,异源培养组分(如胎牛血清)存在病毒/朊病毒污染隐患。

4.2.4 治疗效果的不确定性: 现有研究中,干细胞治疗的效果与安全性存在较大差异,不同类型的干细胞、给药途径、注射时机与位置等因素均可能影响最终效果,使得单一研究结果难以推广到其他情况。

4.2.5 长期安全性与副作用: 尽管部分临床试验初步显示干细胞治疗相对安全,但由于随访时间有限,对于长期效果及潜在副作用(如肿瘤发生)的评估仍不充分,需要更多长期研究来验证安全性。

4.2.6 技术与操作风险: 干细胞的提取、培养和移植过程均十分复杂。每个步骤都有可能引入风险,例如,体外扩增过程中可能出现遗传不稳定性,或移植后干细胞无法与宿主组织正确整合^[38]。

4.3 监管措施和质量控制: 综合来看,干细胞治疗涉及免疫排斥、肿瘤形成、感染和操作风险等多个方面。为了保障患者安全,在推动干细胞治疗临床应用的同时,必须对其安全性进行全面、谨慎地评估,并采用严格的监管措施和质量控制标准。HFSCs的临床应用更是一个既充满前景又伴随伦理争议和监管挑战的领域。相关文献(如《干细胞临床使用有效性和安全性及其对监管的启示》)对不同类型干细胞的临床效果与安全性进行了综合评估,为政府部门制定监管政策提供了依据^[39]。国际指南(如ISSCR标准)要求建立风险分级制度,III期临床试验需纳入 ≥ 200 例样本并实施15年随访^[40]。由中国细胞生物学干细胞生物学会发布的《干细胞通用要求》规定了干细胞的术语、分类、伦理及质量控制要求,为规范行业发展、保障就医者权益提供了第一份标准性文件。此外,《关于印发干细胞临床研究管理办法(试行)的通知》明确规定了医疗机构在干细胞制剂和临床研究中的责任,强化了由国家卫生计生委和国家食品药品监管总局主导的政策制定与监督管理体系。

因此, HFSCs的临床应用必须在严格监管与标准化操作下进行,以确保治疗的安全性和有效性,同时保护就医者权益。随着干细胞技术不断进步,相关监管政策和行业标准也会持续更新,以适应新兴科学发现和临床需求。

4.4 伦理与社会接受度: HFSCs治疗在展现治疗潜力的同时,面临伦理规范与社会认同双重挑战。其推广需要构建:

①知情同意体系: 建立透明化沟通机制,明确告知治疗机制、10年内潜在风险谱系(含致癌率等8类不良反应)。②文化适应性方案: 针对6类宗教信仰群体设计差异化伦理沟通路径,解决干细胞来源争议等12项核心伦理冲突。③科学传播框架: 开发患者决策辅助工具。④信任度量化管理: 建立社会接受度指数,纳入伦理委员会参与评估^[39]。

伦理层面, 建立健全严格的伦理审查机制和监管体系至关重要。所有临床试验和治疗方案必须符合国际伦理标准, 并在试验过程中充分保护参与者的隐私和安全。监管机构应对干细胞临床应用进行定期评估, 动态监测技术发展、临床数据及不良事件, 确保潜在风险在技术广泛应用前得到充分预防与控制。此外, 针对跨学科、跨领域技术融合所带来的伦理挑战, 研究机构和医疗机构应积极构建多学科伦理委员会, 汇集生物学、医学、法律与社会学等领域的专家, 共同探讨并制定符合国情与国际趋势的伦理指引, 为干细胞治疗提供科学、公正的道德规范。

只有通过多方协同与广泛对话, 才能在推动科技进步的同时兼顾社会公共利益, 降低因技术快速发展所引发的伦理争议。未来, HFSCs治疗技术的持续发展, 必须依托科学严谨且公正的伦理监管体系, 并通过提升公众的科学素养和风险辨识能力, 促使社会逐步认可并支持新兴干细胞治疗技术, 从而实现科学突破与社会进步的协同发展。

5 小结

HFSCs凭借其自我更新及增殖特性, 成为脱发治疗的核心靶点。通过体外高效扩增技术, HFSCs已应用于雄激素性脱发和斑秃治疗。目前, 研究者正致力于开发无损分离技术, 攻克体内分化/整合效率低及免疫排斥难题。此外, HFSCs的获取与纯化仍存在一定难度, 需要开发更高效且无损的分离技术以保证细胞活性和特性, 要求通过严格的临床前研究与临床试验进行评估与控制。

随着技术的不断突破和临床验证, 治疗的成本效益低、长期疗效以及保险覆盖等问题也受到关注, 未来有望逐步得到解决。总体而言, HFSCs疗法在脱发治疗中展现出显著的前景, 但要实现其在临床上的广泛应用, 仍需持续深化技术研究和严格的安全性评估。展望未来, 通过跨学科合作(涵盖生物学、材料科学、临床医学等领域)及持续的研究努力, 本研究有望进一步推动HFSCs治疗技术的创新和临床转化, 从而全面释放其在促进毛发再生和改善患者健康方面的潜力。

[参考文献]

- [1]Lee J H, Choi S. Deciphering the molecular mechanisms of stem cell dynamics in hair follicle regeneration [J]. *Exp Mol Med*, 2024, 56(1):110-117.
- [2]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, 27:1-11.
- [3]Mahjoor M, Nobakht M, Kachouei F A, et al. In vitro differentiation of hair-follicle bulge stem cells into synaptophysin-expressing neurons: A potential new approach for neuro-regeneration [J]. *Human Cell*, 2024, 38(1):19.
- [4]Legué E, Nicolas J F. Hair follicle renewal: Organization of stem cells in the matrix and the role of stereotyped lineages and behaviors [J]. *Development*, 2005, 132:4143-4154.
- [5]张焯, 汪可欣, 刘莉萍. 黑素干细胞在色素性皮肤病中的应用[J]. *皮肤科学通报*, 2024, 41(5):473-478.
- [6]叶俊. 低氧环境调控下乳酸脱氢酶对毛囊真皮乳头细胞毛发诱导功能的实验研究[D]. 桂林: 广西医科大学, 2020.
- [7]Geueke A, Niemann C. Stem and progenitor cells in sebaceous gland development, homeostasis and pathologies [J]. *Exp Dermatol*, 2021, 30(4):588-597.
- [8]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.
- [9]Ji S, Zhu Z, Sun X, et al. Functional hair follicle regeneration: An updated review [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):66.
- [10]Lee S A, Li K N, Tumber T. Stem cell-intrinsic mechanisms regulating adult hair follicle homeostasis [J]. *Exp Dermatol*, 2021, 30(4):430-447.
- [11]Wang X, Liu Y, He J, et al. Regulation of signaling pathways in hair follicle stem cells [J]. *Burns Trauma*, 2022, 10:tkac022.
- [12]Kageyama T, Shimizu A, Anakama R, et al. Reprogramming of three-dimensional microenvironments for in vitro hair follicle induction [J]. *Sci Adv*, 2022, 8(42): eadd4603.
- [13]Wen L, Fan Z, Huang W, et al. Retinoic acid drives hair follicle stem cell activation via wnt/ β -catenin signalling in androgenetic alopecia [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2025, 39(1):189-201.
- [14]晏文静, 刘建兴, 金亮. 干细胞治疗雄激素脱发的研究进展[J]. *中国药科大学学报*, 2023, 54(3):372-379.
- [15]胡婕, 胡隽伟, 张晓雅, 等. 靶向调控毛囊干细胞功能治疗雄激素脱发的研究进展[J]. *药物资讯*, 2024, 13(3):187-197.
- [16]方红, 王乔. 国内外斑秃诊疗指南/共识比较[J]. *中华皮肤科杂志*, 2023, 56(9):885-888.
- [17]丁雨欣, 吕中法. 干细胞治疗斑秃的研究进展[J]. *中华皮肤科杂志*, 2022, 55(9):835-838.
- [18]Kim J E, Oh J H, Woo Y J, et al. Effects of mesenchymal stem cell therapy on alopecia areata in cellular and hair follicle organ culture models [J]. *Exp Dermatol*, 2020, 29(3): 265-272.
- [19]Elmaadawi I H, Mohamed B M, Ibrahim Z A S, 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.
- [20]Pietro G, Simone G. Systematic review: Impact of stem cells-based therapy, and platelet-rich plasma in hair loss and telogen effluvium related to covid-19 [J]. *Regenerative Therapy*, 2023, 24:267-273.
- [21]金易凡, 吴婷, 曹娟梅, 等. 中央离心型瘢痕性脱发研究进展[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2024, 38(7):811-816.
- [22]姜金豆, 胡葵葵, 陈容容, 等. 人毛囊干细胞分离培养与鉴定方法的研究[J]. *中国美容整形外科杂志*, 2015, 26(11):644-647.
- [23]肖锋, 谭军. 毛囊干细胞的分离培养及鉴定[J]. *中国美容医学*, 2015, 24(19):77-80.
- [24]洪甜, 李静雯, 李仁爱, 等. 磁性细胞分选技术的应用与生物学评价[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2024, 51(1):123-135.

- [25]谭挺, 胡志奇, 周洪军. 显微分离培养与免疫磁珠法分离纯化人毛囊干细胞[J]. 中国修复重建外科杂志, 2008, 22(2): 202-205.
- [26]Hirano S, Kageyama T, Yamanouchi M, et al. Expansion culture of hair follicle stem cells through uniform aggregation in microwell array devices [J]. ACS Biomater Sci Eng, 2023, 9(3): 1510-1519.
- [27]Takeo M, Asakawa K, Toyoshima K E, et al. Expansion and characterization of epithelial stem cells with potential for cyclical hair regeneration [J]. Sci Rep, 2021, 11(1):1173.
- [28]Zhang B, Chen T. Local and systemic mechanisms that control the hair follicle stem cell niche [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2024, 25(2):87-100.
- [29]Quan R, Du W, Zheng X, et al. Vegf165 induces differentiation of hair follicle stem cells into endothelial cells and plays a role in in vivo angiogenesis [J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(8):1593-1604.
- [30]Xue Y, Lin L, Li Q, et al. Scd1 sustains homeostasis of bulge niche via maintaining hemidesmosomes in basal keratinocytes [J]. Adv Sci, 2023, 10(4):2201949.
- [31]梁颜. 口服异维a酸联合非那雄胺治疗早期雄激素性脱发的疗效观察及安全性分析[J]. 成都: 成都医学院, 2024.
- [32]Baksanskaite J, Uribe N C, TRüEB R M. Secondary cutis verticis gyrata induced by long-term use of high-dose topical minoxidil [J]. Skin Appendage Disord, 2025, 11(1):93-97.
- [33]王文豪, 胡建锋. 生物材料支架在脊髓损伤修复中的研究进展[J]. 西部医学, 2024, 1(1):1-10.
- [34]李炳旻, 蹇奕苹, 杨宇光. 基于干细胞治疗非瘢痕性秃发的研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2022, 43(7):805-808.
- [35]Ryu J Y, Won E J, Lee H A R, et al. Ultrasound-activated particles as crispr/cas9 delivery system for androgenic alopecia therapy [J]. Biomaterials, 2020, 232:119736.
- [36]Luecken M D, Theis F J. Current best practices in single-cell rna-seq analysis: A tutorial [J]. Mol Syst Biol, 2019, 15(6):e8746.
- [37]陈鹏. 构建可控化的仿生人毛乳头微组织及其诱导毛囊再生的研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2020.
- [38]Baker C L, Pera M F. Capturing totipotent stem cells [J]. Cell Stem Cell, 2018, 22(1):25-34.
- [39]李欣, 陆东哲, 周萍, 等. 干细胞临床使用有效性和安全性及其对监管的启示[J]. 上海预防医学, 2022, 34(11):1165-1169.
- [40]周萍, 李昂, 李欣, 等. 干细胞研究与临床应用的伦理规范与监管[J]. 上海预防医学, 2022, 34(10):1053-1057.

[收稿日期] 2025-03-07

本文引用格式: 罗明涛, 李娜, 杨旭, 等. 毛囊干细胞在脱发治疗中的前沿探索与临床潜力[J]. 中国美容医学, 2026, 35(1):172-178.

5-氨基酮戊酸光动力疗法治疗头部脓肿性穿掘性毛囊周围炎的研究进展

蒋佳红^{1, 2} 高丽娜³ 王睿祺⁴ 高德静⁴ 综述, 郭海霞⁴ 审校

(1. 国家中医针灸临床医学研究中心 天津 300381; 2. 天津中医药大学第一附属医院疮疡及周围血管外科 天津 300381; 3. 天津中医药大学 天津 301617; 4. 天津市中医药研究院附属医院皮肤外科 天津 300120)

[摘要] 头部脓肿性穿掘性毛囊周围炎是一种慢性化脓性皮肤病, 严重影响患者的身心健康。常用的外科、抗感染、药物等治疗方法疗效欠佳。目前, 5-氨基酮戊酸光动力在治疗头部脓肿性穿掘性毛囊周围炎过程中表现出良好的有效性和安全性。本文旨在对5-氨基酮戊酸光动力疗法治疗头部脓肿性穿掘性毛囊周围炎的机制和临床应用进行综述, 为临床提供参考。

[关键词] 光动力治疗; 5-氨基酮戊酸; 头部脓肿性穿掘性毛囊周围炎; 研究进展; 头皮

[中图分类号] R734.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-6455 (2026) 01-0178-04

Research Progress of 5-aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy in the Treatment of Perifolliculitis Capitis Abscedens et Suffodiens

JIANG Jiahong^{1,2}, GAO Lina³, WANG Ruiqi⁴, GAO Dejing⁴, GUO Haixia⁴

(1. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300381, China; 2. Department of Ulcers and Peripheral Vascular Surgery, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China; 3. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 4. Department of Skin Surgery, Affiliated Hospital of Tianjin Institute of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300120, China)

通信作者: 郭海霞, 天津市中医药研究院附属医院皮肤外科副主任、主任医师; 研究方向为皮肤整形外科(瘢痕疙瘩、皮肤良恶性肿瘤、腋臭、女性会阴美容等)。E-mail: haixiawh@163.com

第一作者: 蒋佳红, 住院医师; 研究方向为皮肤整形外科、创面修复、周围血管疾病。E-mail: 949783688@qq.com