

http://www.journals.zju.edu.cn/med

皮肤毛囊研究进展

郑敏, 吕中法

(浙江大学医学院附属第二医院皮肤科, 浙江 杭州 310009)

[摘要] 毛囊研究从19世纪初的毛发组织胚胎学一个小分支逐步发展成为现今一门日臻成熟的科学——毛发生物学。该学科涉及的研究包括毛囊生长周期的调控、毛囊细胞生物学、毛囊模型研究、毛囊重建及组织工程研究等。随着生物工程技术及分子遗传学的迅猛发展,各相关学科对毛囊研究不断提出新的要求。它已不再仅仅局限于对毛囊及其模型进行体外生物学观察和研究,而是已经发展到对毛囊重建及皮肤组织工程等方面的研究领域。

[关键词] 毛囊/细胞学; 皮肤毛囊; 生长期; 细胞生物学; 组织工程学

[中图分类号] R 751 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-9292(2004)04-0277-04

毛囊是皮肤的重要附属器官,具有独特的结构和周期性再生的能力,因此具有重要的生理病理、免疫、美容等功能,一直以来是组织胚胎学、细胞生物学、皮肤病学和皮肤美容学研究的热点。毛囊作为研究组织器官发育和再生过程中上皮细胞与相应的间充质细胞间的相互作用的理想模型,不仅引起皮肤科工作者的重视,而且也引起其它生物学领域的研究者的广泛关注。这与毛囊的一些重要特征有关:毛囊位于体表,易于获得和观察;毛囊具有明显的上皮细胞成份和间充质细胞成份;在哺乳动物的整个生命过程中毛囊具有周期性再生的特性;而毛囊的再生也离不开上皮-间充质细胞的相互作用;毛囊的胚胎发育与成年毛囊的周期性再生具有许多相似之处和不同的特点。随着分子生物学和基因技术在毛囊研究中的应用,有关毛囊生长周期的调控、毛囊细胞间的相互作用、毛囊重建和毛囊模型研究,以及在皮肤组织工程中的应用等方面均取得一些令人鼓舞的进展。

1 毛囊生长周期的调控

毛囊是一个解剖结构较为复杂的器官,其最显著的特点为周期性再生。在哺乳动物的一生中,毛囊反复周期性地经历生长期、退行期和休止期的过程。通过周期性的生长,显示出完全的自我再生能力。不同物种的毛囊各周期的时间长短不一,生长周期节律也可各异。例如,在人和豚鼠不同部位的毛囊的生长周期节律有所

不同,因此其生长是不同步的。而大多数脊椎动物,它们的生长节律是同步的。这个控制生长周期节律的生物钟位于何处?受什么因素的调节?这些问题目前尚待阐明^[1]。

启动毛囊生长期的因子来自何处,是毛囊生长期调控研究的热点。在毛囊生长周期中,我们最初观察到是毛乳头的变化,随后看到毛囊的毛母质部分重新形成,进而产生毛干,即典型的毛囊生长期形成。因此,一般认为毛囊形态学发生(morphogenesis)过程中的第一信号来自于间质(毛乳头),但是成熟毛囊从休止期进入生长期的启动信号及来源目前尚无一致看法。这种信号可来自于休止期毛乳头、休止期毛囊干细胞、邻近的表皮细胞,甚至从理论上说可来自血管和淋巴管。启动毛囊生长期的细胞必须具备以下特征:具有干细胞样的特点;具有自身固有的生长节律;具有将信号传送给周围毛囊上皮细胞和(或)间质细胞的能力^[1]。

控制毛囊生长周期调控的研究热点是各种生长因子和细胞因子。很多学者对比研究三个不同生长周期中的一些细胞因子表达差异、局部环境因素的刺激、细胞凋亡情况等,继而提出其可能的调控作用,但是所有这些还有待进一步深入研究。目前已经确定了多种参与毛囊生

收稿日期:2004-04-10 修回日期:2004-06-03

基金项目:浙江省科技厅科技计划重点项目(2003C23012)

作者简介:郑敏(1957-),男,博士,教授,博导,从事皮肤病学临床、教学与研究;E-mail:minz@mail.hz.zj.cn

长周期调控的可溶性因子,如胰岛素样生长因子是毛囊生长期表达的重要生长因子;转化生长因子在毛囊由生长期向退行期转变过程中起重要作用^[1];骨形成蛋白在休止期毛囊表达变化可能影响其向生长期变化^[2],但其作用的具体机制尚不完全明确。此外,中枢神经系统对毛囊生长周期的调控、肥大细胞和巨噬细胞在生长周期中的作用、毳毛-硬毛转化机制、毛囊对皮肤生物学的影响、部分毛囊永久退出毛囊生长周期等方面也都进行了大量的研究。

2 毛囊细胞生物学

毛囊干细胞的研究也是毛囊细胞生物学研究的基础,任何保持自我更新的组织或器官均有干细胞的存在,毛囊上皮干细胞在一定的环境因素刺激下可分化为毛囊、皮脂腺和表皮。以往研究曾认为,毛囊上皮干细胞位于毛囊球部,现在多数研究认为干细胞位于毛囊的隆突部或立毛肌附着处的下方和外根鞘的最外层。其特点是体积小,分化程度低,具有慢周期性,大多数能特异性表达 $\beta 1$ 整合素和角蛋白 19 型(keratin 19, K19)。由于毛囊上皮干细胞的标记研究尚未完全明确,有关其确切定位尚有争议。毛囊的隆突部的细胞有些方面符合干细胞的特征:具有缓慢的细胞增殖周期;相对的未分化;处于一个被保护和营养丰富环境;对毛囊的生长周期是必不可少的;在培养状态下毛囊隆突部位的细胞具有最大的细胞集落形成能力。毛乳头细胞的最重要的特性是具有诱导毛囊再生和支持毛发生长的作用,大量的研究证实,毛乳头细胞在体内外均有诱导毛囊再生和支持毛发生长的功能。有关毛囊真皮干细胞的研究相对较少,初步的研究显示,毛囊真皮干细胞可能位于毛囊的真皮鞘^[1,3]。

3 毛囊模型研究

毛囊模型研究是进行毛囊细胞生物学研究、毛囊生长调控、毛囊重建和毛囊药物筛选等研究的基础。常用于毛囊研究的动物有小鼠大鼠等鼠类、绵羊、猴、马、猫、兔、猪等,毛发疾病如斑秃的动物模型目前还不成熟,主要是猕猴。动物模型的特点是最相关,但影响因素多,不能

对单一因素进行逐一分析。近年发展起来的基因修饰动物有望解决这一难题。毛囊的体内外结合模型通过从体内分离出毛囊或毛囊细胞,在体外培养一段时间后再移植到体内,在这个过程中可对影响毛囊生长调控的因素进行研究。毛囊的体外培养模型包括含毛囊皮片培养、毛囊器官培养、毛囊器官型培养和毛囊细胞培养等,这些模型可用于研究毛囊生长期向退行期转化机制、药物筛选、真表皮间相互作用、细胞因子影响等。目前利用体外毛囊模型研究筛选和探讨各种药物(如米诺地尔、他克莫司^[5]等),包括各种中药成分(如生药等)的促进毛发的生长作用以及对临床上各种化疗药物引起的毛囊受损的保护作用(环孢素 A, 他克莫司^[6], 咪诺环素^[7]等)。但是这些模型的应用有其局限性:如均不能进行退行期和休止期的变化研究,且培养时间短,不能进行长时间研究观察。目前尚不能得到一个完整的模拟体内毛囊生长调控的体外模型。

4 毛囊重建及组织工程研究

4.1 毛囊的体内重建 Jahoda 等进行了大量的研究,把培养的毛乳头细胞移植到体内后可诱导毛囊形成,并且产生毛干。异体移植也获成功,该毛干的特征与取毛乳头细胞部位的毛干相一致,说明毛发的性状主要由毛乳头细胞决定。有人用真皮鞘细胞移植也得到类似毛乳头细胞样的结果。体外毛囊重建的进展相对缓慢,有人在胶原凝胶中重建出毛囊样结构,但不能产生毛发纤维。Reynold 等在体外分离的真皮鞘中重建出毛囊,可产生不规则的毛发纤维。这些研究的共同不足之处是毛发纤维的生长失去方向性。有关调控毛发纤维的生长方向的因素尚待确定,并且需要其它研究者的进一步证实^[8]。

采用器官型培养技术和裸鼠移植技术,观察毛乳头细胞诱导毛囊再生和毛囊重建情况。我们的结果证实,低传代培养的毛乳头细胞在体内外均具有诱导毛囊再生的能力^[9]。新近的研究还显示,毛乳头细胞与毛囊上皮细胞按一定比例混合后移植到裸鼠体内,可见完整的毛囊形成^[10]。另有研究发现,不同个体之间真皮

鞘的移植不会产生免疫排斥现象^[11]。这在临床上进行毛乳头细胞移植治疗难治性脱发提供了重要的实验依据。

4.2 毛囊生物学在皮肤组织工程的应用 毛囊生物学在皮肤组织工程的应用的优势可以体现在以下两个方面:①大多数制备皮肤的表皮来源于胚胎或胎儿已经发育良好的表皮,制备周期长,细胞增殖能力较低;而毛囊隆突部的干细胞可作为人工皮肤中表皮的来源,细胞增殖再生能力好;②用毛囊隆突部的细胞能够在毛乳头细胞的诱导下再生毛囊结构,可以在人工皮肤上构建毛囊结构;③在体外进行毛囊重建的研究中发现,器官型培养物中的细胞和胶原蛋白的浓度对毛囊重建产生重要影响^[12]。我们新近成功将乳鼠背部皮肤毛囊球部细胞植入人工合成的体内可降解的胶原/壳聚糖多孔支架,并在体外形成含有毛囊或毛囊样结构的人工皮肤替代物^[13]。如何使毛囊干细胞按实验要求定向分化是制备人工皮肤所面临的一个关键问题。

5 开展毛囊研究促进对毛发疾病发病机制的认识

大约有300种遗传性皮肤病伴有毛发异常,这提示毛发的结构异常与毛囊形成、分化、增殖及生长周期是受到许多基因调控的。近年来,通过对罕见的遗传性毛发异常综合征的研究,发现了EDA基因、Wnt途径、DLX基因、FGF5基因及EGF基因等在毛发的形态发生、分布及生长周期中起着重要作用。通过对突变小鼠及转基因小鼠模型的研究表明:FGFs、BMPs、Notch-1、Delta-1控制着毛囊基板的形成和空间分布,一旦基板的最初结构到了适当的位置,Wnt途径与Sonic Hedgehog(Shh)一起控制毛发最初的分化和增生。Shh表达的不对称使头发产生极性,即一定范围内毛发以一个方向向外生长;通过Engrailed途径的作用,身体的一些部位没有终毛;然而其他的部位,在Wnt蛋白的影响下形成终毛。Hairless(hr)基因则控制着出生后第一次毛发生长周期转换。这些毛囊基因调控研究的进展使人们对毛囊的形成以及遗传性毛发疾病有了更深的认识。随

着基因诊治技术的不断发展和成熟,有朝一日人类对遗传性毛发疾病会有解决的办法。

近年来研究证实生长期毛囊为免疫赦免部位,生长期毛球部主要组织相容性复合体Ⅰ类分子表达呈阴性^[14]。斑秃主要累及生长期毛囊,以毛囊周围淋巴细胞浸润和毛囊上皮细胞异常表达主要组织相容性复合体Ⅰ和Ⅱ类分子为特征。因此,目前认为斑秃发病与生长期毛囊丧失免疫赦免地位有关。雄激素性脱发也是临床的常见病,其病因不清楚,治疗上也一直没有确切有效的方法。现在发现雄激素性脱发的产生与遗传以及一种称之为双氢睾酮(DHT)的体内雄激素的代谢异常有关。当头皮血液中DHT的浓度升高时,头发的生长期缩短,毛囊渐呈萎缩,头发变得稀疏短小。根据这一发病机理在雄激素性脱发的治疗方面就有了新的对策。

6 展望

随着毛囊细胞生物学和生长调控及其相关研究的深入,正常的毛囊发生和生长周期的调控机制必将逐渐阐明,为治疗难治性毛发疾病如早秃、全秃、普秃等以及皮肤组织工程打下基础。同时,也为研究上皮分化、组织发生、肿瘤发生和形成、凋亡、表皮与真皮间相互作用等生物学现象提供一个理想的模型。

References:

- [1] STENN K S, PAUS R. Controls of hair follicle cycling [J]. *Physiological Reviews*, 2001, 81(1): 449-494.
- [2] BOTCHKAREV V A. Bone morphogenetic proteins and their antagonists in skin and hair follicle biology [J]. *J Invest Dermatol*, 2003, 120: 36-47.
- [3] BERNARD B A. Hair cycle dynamics: the case of the human hair follicle [J]. *J Soc Biol*, 2003, 197: 57-61.
- [4] RANDALL V A, SUNDBERG J P, PHILPOTT M P. Animal and in vitro models for the study of hair follicles [J]. *J Invest Dermatol Symp Proc*, 2003, 8(1): 39-45.
- [5] WU Xian-jie, ZHENG Min, LU Zhong-fa(吴贤杰, 郑敏, 吕中法). The biology property of mouse vibrissa follicles induced by FK506 in vitro organ culture [J]. *Chinese Pharmaceutical Journal* (中国药理学杂志), 2004, (39): 7-9. (in Chinese)
- [6] WU Xian-jie, ZHENG Min, LU Zhong-fa(吴贤杰, 郑敏,

- 吕中法). Protective effects of FK506 against hair follicle damage induced by cytosine arabinoside *in vitro* [J]. **Chinese Journal of Dermatology** (中华皮肤科杂志), 2004, 37(6): 365. (in Chinese)
- [7] WU Xian-jie, ZHENG Min, LU Zhong-fa (吴贤杰, 郑敏, 吕中法). Protective effects of minocycline against hair follicle damage induced by cytosine arabinoside *in vitro* [J]. **Journal of Zhejiang University: Medical Sciences** (浙江大学学报: 医学版), 2004, 33(4): 290—295. (in Chinese)
- [8] SAND S, TAKEDA J, YOSHIKAWA K. Tissue regeneration: hair follicle as a model [J]. **J Invest Dermatol Symp Proc**, 2001, 6: 43—48.
- [9] LU Zhong-fa, WU Jin-jin, LIU Rong-qing, et al (吕中法, 伍津津, 刘荣卿, 等). Histological study of reconstructed hair follicle in nude mice [J]. **Chinese Journal of Dermatology** (中华皮肤科杂志), 2000, 33(4): 232—234. (in Chinese)
- [10] LU Zhong-fa, CAO Yue-lan, ZHENG Min (吕中法, 曹越兰, 郑敏). Hair follicle regeneration after implantation of hair follicle cells into subcutis of nude mice [J]. **Journal of Zhejiang University: Medical Sciences** (浙江大学学报: 医学版), 2004, 33(4): 287—289. (in Chinese)
- [11] REYNOLDS A J, LAWRENCE C, CSERHALMI-FRIENDMAN P B, et al. Transgender induction of hair follicles [J]. **Nature**, 1999, 402(1): 33—34.
- [12] LU Zhong-fa, WU Jin-jin, LIU Rong-qing, et al (吕中法, 伍津津, 刘荣卿, 等). Factors related to collagen gel contraction in hair follicle organotypic culture [J]. **Journal of Zhejiang University: Medical Sciences** (浙江大学学报: 医学版), 2003, 32(4): 323—326. (in Chinese)
- [13] WU Xian-jie, ZHENG Min, LU Zhong-fa, et al (吴贤杰, 吕中法, 郑敏, 等). Skin-like structure generation from implantation of hair follicle bulb cells into collagen/chitosan porous scaffolds *in vitro* [J]. **Journal of Zhejiang University: Medical Sciences** (浙江大学学报: 医学版), 2004, 33(4): 281—286. (in Chinese)
- [14] NIEDERKORN J Y. Mechanisms of immune privilege in the eye and hair follicle. **J Invest Dermatol Symp Proc**, 2003, 8: 168—172.

[责任编辑 张荣连]