植物提取物防脱发功效的分子机制研究进展

杜一杰，贾焱*
（北京工商大学轻工科学与工程学院，北京，100700）

杜一杰

贾焱

摘　　要： 脱发作为一种常见的皮肤疾病，随着现代人压力、环境、生活方式等变化，脱发现象越来越普遍，对受累人群心理健康和社会交往产生深远的影响。现有临床治疗方案存在明显的副作用，故此植物替代疗法由于其长久的临床应用历史而被广泛关注。文章从调整毛发生长周期、改善雄激素代谢、促进毛囊干细胞功能正常表达、改善微循环障碍四个方面综述近年来国内外关于植物提取物防脱发功效的分子作用机制，以期为脱发新的治疗策略提供参考。

关 键 词： 防脱；植物；分子机制

作者简介： 杜一杰，北京工商大学在读博士，太和康美（北京）中医研究院有限公司研发负责人，研究方向：精准护肤。E-mail: duyijiedyj@163.com。

***通讯作者简介：** 贾焱，博士，教授，北京工商大学化妆品研究院常务院长。研究方向：精准护肤。E-mail: jiayan@btbu.edu.cn。

脱发是指头发逐渐减少或脱落[1]。脱发是一种多方面的疾病，受众多因素的影响，如：遗传、生理、心理、环境、生活方式选择。脱发男女均可罹患，但表现为不同的脱发模式和患病率。影响约50%的中年白人男性，到80岁时比例为80%，亦影响老年妇女，70岁以上的妇女中40%患有某种程度的女性雄激素性脱发[2-3]。在我国，男性患病率约为21.3%，女性患病率约为6.0%[4-5]，且脱发发病率都会随年龄的增长而增加。脱发虽不影响身体健康，往往对心理健康和社会交往产生深远的影响。

目前临床常用米诺地尔、非那雄胺、度他雄胺三种药物来改善脱发。米诺地尔最初作为一种通过扩张血管来降低血压的药物开发，但意外发现其可以刺激毛发生长，因此被开发为毛发生长促进剂。部分患者反馈外用米诺地尔会引发皮肤刺激、红斑、瘙痒[6]。非那雄胺、度他雄胺为5α-还原酶抑制剂，防止睾酮转换为二氢睾酮。部分患者反馈口服此类药物会引发性功能障碍，且长期使用会导致骨质疏松、免疫抑制等全身副作用[7]。

故此寻求安全、有效的替代疗法成为防脱领域的研究热点，其中植物替代疗法由于其长久的临床应用历史而被广泛关注。为此，本综述总结近年国内外关于植物成分防脱发的分子机制，以期有助于了解植物替代疗法在防脱领域的研究现状与前景，为脱发新的治疗策略提供参考。

1. 调整毛发生长周期紊乱

毛囊具有生长、衰退、再生循环往复周期性变化的特点，每个毛囊均会经历连续的三个阶段：生长期、退行期、休止期[8]，毛发生长周期的不同阶段受到不同信号通路的调控（表1）。脱发往往伴随毛发生长周期的紊乱，而对不同信号通路相关靶点的干预，成为植物提取物改善脱发的重要途径。

表1 不同信号通路对毛发生长的调控作用

靶点/通路	具体机制
Wnt/β-catenin信号通路	雄激素能抑制Wnt/β-catenin信号，从而抑制其对真皮乳头细胞的促生长作用，Wnt抑制性分子的高表达可能是导致雄激素脱发发生的重要原因之一[9]。
Shh信号通路	Shh信号在基板形成和毛乳头细胞发育之间的串联中起着关键作用，是胚胎期间真皮乳头细胞形态发生以及调节成熟真皮乳头细胞生长和循环所必需的，研究表明局部应用Shh激动剂可有效促进真皮乳头细胞的生长[10]。
TGF-β信号通路	转化生长因子（TGF）是一个细胞因子家族，控制细胞生长、增殖、分化和凋亡，通常表现出抑制性。TGF-β1在真皮乳头细胞的退行期起着重要作用，已成为公认的退化标记物[10]。

wnt/β-catenin信号通路在毛囊再生中起核心作用，被认为是调控毛发周期的“主开关”，能够推动毛囊从静止期重启生长期，从而促进新的毛发生成。山茱萸提取物能够激活体外培养的人毛囊外根鞘细胞中的wnt/β-catenin信号通路促进细胞增殖和迁移[6]。何首乌水提物可通过激活Wnt/β-catenin信号通路，促进毛发进入生长期，并增加毛囊数量[11]。芒草花的甲醇提取物能够通过激活Wnt/β-catenin信号通路来促进毛乳头细胞的增殖[6]。富含黄酮醇苷、二萜三内酯（银杏内酯A、B、C）和戊二烯白果内

酯的银杏叶提取物，可激活 wnt/β-cantenin通路[12]。黄芩苷、肉豆蔻酸、苦参碱、氧化苦参碱能够通过激活 wnt信号通路，增强毛囊细胞的增殖[6]。

Shh信号通路除了能够促进毛囊从休止期进入生长期之外，对维持毛囊干细胞的活性与特性同样至关重要。同时 shh通路异常还会导致毛囊对雄激素敏感性增加，从而影响毛发生长周期。侧柏叶水提物[6]、何首乌水提物[6]、洋葱提取物[12]能够促进 Shh蛋白表达的上调。同时有研究表明何首乌中主要成分2,3,5,4-四羟基苯甲酸乙二醇酯-2-O-葡萄糖苷，其可通过调节 Shh蛋白表达水平，从而促进毛发生长[11]。一项对水稻副产物研究显示[13]，富含γ-谷维素、维生素 E、阿魏酸和绿原酸的水稻副产物能够显著激活 Shh信号通路中的关键蛋白 Shh、Smo、Gli1。阿拉比卡咖啡果皮的超临界萃取物，富含酚类、黄酮类化合物以及咖啡因，同样可显著上调 Shh信号通路中的毛发生长因子基因表达[14]。

TGF-β 信号通路可以促进毛发从生长期进入退行期和休止期，从而调控毛发的生长和脱落，TGF-β 拮抗剂可以通过防止进入退行期来促进头发生长。侧柏叶的乙醇提取物能够降低 II型5α-还原酶和二氢睾酮水平，从而间接影响 TGF-β 信号通路，因为 DHT能够诱导 TGF-β 的表达[15]。红花乙醇提取物、芒草花甲醇提取物、苦参根甲醇提取物均能够降低 TGF-β 1水平，从而有助于促进毛发生长[6]。采用超临界 CO2提取的稻米糠提取物（富含亚油酸、γ-谷维素）能够降低 TGF-β 水平，从而有助于延长生长期并防止毛囊萎缩[16]。

有研究表明红参提取物可通过延缓生长期，从而促进毛发生长，其中在裸鼠背部皮肤上局部施用人参皂苷 Re达45天，可显著增加毛干长度和毛发存在时间，其促毛发生长作用于 TGF-β 途径相关基因的下调有关[17]。

2.改善雄激素代谢及脂质代谢紊乱

雄激素脱发作为最为广泛的脱发类型，雄激素代谢紊乱是其发病的主要原因[18]。雄激素脱发患者头皮受累部位与非受累部位相比，二氢睾酮与雄激素受体表达明显升高。其中 II型5α 还原酶将睾酮转化为生理活性更强的二氢睾酮，与雄激素受体强烈结合，从而驱动真皮乳头细胞产生自分泌和旁分泌调节因子，串扰多种信号通路如： Wnt信号通路、TGF-β 信号通路来改变毛囊生长周期[19]。雄激素可刺激真皮乳头细胞合成和分泌 TGF-β，促进毛发从生长期进入退行期和休止期。Wnt配体拮抗剂 Dickkopf1（DKK1）表达在对 DHT的应答中上调，引起与真皮乳头细胞共培养的毛囊角化细胞凋亡。

同时，二氢睾酮通过与雄激素受体结合，启动过量的脂肪酸合成，通过影响脂质代谢对毛发生长周期产生干预作用。本课题组前期通过 UPLC-Q-TOF/MS分析健康女性与雄激素脱发女性毛发根部脂质组成具有显著性区别，差异性特征脂质聚焦在脂肪酸代谢、鞘磷脂类代谢产物，也进一步证实了脂质代谢紊乱与脱发之间的关系[20]。

基于此，5α 还原酶抑制剂一直是防脱药物研究重点关注领域，植物中存在大量对5α 还原酶具有抑制作用的成分，李永辉等人[21]系统研究了植物中抑制5α 还原酶的活性成分，具有5α 还原酶抑制效果的成分以脂溶性成分为主，包括苯丙素类、萜类、醌类、三萜及甾体类，水溶性化合物主要包括鞣质类、黄酮类化合物，对比其活性三萜类化合物、甾体类化合物与鞣质类化合物的活性较强。侧柏叶黄酮[15]、灵芝三萜[17]、人参甾体皂苷 Re、Rf[17]均可通过抑制5α 还原酶，减少睾酮转化为二氢睾酮，从而减少脱发。

除此之外，为了调控雄激素代谢及脂质代谢，雄激素受体也成为重点关注靶点。有研究表明，富含月桂酸、肉豆蔻酸、油酸的锯叶棕提取物，除了可抑制5α 还原酶对雄激素受体也具有抑制作用[22]。同样，富含植物甾醇及多不饱和脂肪酸的南瓜子提取物，可抑制5α 还原酶与雄激素受体，且南瓜籽提取物与锯叶棕提取物相结合，对脱发可产生有益效果[22]。

3.促进毛囊干细胞功能正常表达与自噬调控

毛囊干细胞能够增殖产生所有类型的毛发，具有高增殖潜力和克隆形成能力。毛囊干细胞在毛发生长周期初期增殖并再生新的毛球下部毛囊，然后保持静止，随着毛囊下部周期性再生而发挥作用[23]。在这个过程中通过自噬来调控毛囊干细胞的代谢行为[24]，对毛囊干细胞的激活至关重要。年龄、肥胖、精神压力等都会影响毛囊干细胞正常功能表达，导致毛囊干细胞耗竭，从而加速头发稀疏。毛囊干细胞可通过多条信号通路，如 Wnt、Notch、TGF-β 、Shh、Pi3K/AKT信号通路来干预毛发生长周期[10]。故此通过调控毛囊干细胞的代谢行为从而改善脱

发，成为毛发再生领域研究热点。

一项来自泰国的研究表明，蝴蝶豌豆、余甘子果、青柠、大豆可通过诱导真皮乳头细胞中的自噬，提高干细胞转录因子的表达，从而增强干细胞的特性[25]。生姜来源的细胞外囊泡能使脱发小鼠的秃发区域迅速恢复，并通过网络药理学分析表明，其作用机制与促进毛囊干细胞增殖具有密切关系[26]。使用C57BL/6小鼠模型，局部涂抹应用冷真空分离的仙人掌细胞提取物，发现其毛发能够显著再生，并通过定量蛋白质组学发现其作用机制与影响细胞自噬、维持毛囊干细胞有关[27]。黑加仑提取物可通过提升毛囊干细胞表达水平，明显增加绝经大鼠的毛发数目[28]。斑鸠菊为中国维吾尔族传统草本植物，有研究表明其乙醇提取物可通过增加毛囊干细胞增殖从而逆转P物质胁迫下的毛囊生长抑制进一步起到防脱效果[29]。

4.改善微循环障碍

微循环障碍为影响脱发的关键因素，有研究表明，脂溢性脱发患者中血液高粘滞与微循环障碍存在明显的正相关。同时微循环障碍也会导致头皮局部的血管收缩，使供血减少，从而造成毛囊营养不良，进而对头发脱落造成影响。红参油，含有高水平的不饱和脂肪酸，如油酸、亚油酸和亚麻酸以及植物甾醇、生育酚。有研究表明红参油可以增加血管内皮生长因子（VEGF）和胰岛素样生长因子1（IGF-1）的水平，从而改善C57BL/6小鼠模型的毛发生长[30]。VEGF是一种具有高特异性的重要促血管生成活性的生长因子，在微循环中，VEGF可通过促进内皮细胞的增殖和新生血管的形成，从而改善微循环的血流供应。IGF-1具有血管保护作用，可防止微血管衰老。积雪草苷可通过改善毛乳头细胞VEGF的表达，从而促进毛发再生[31]。

5.结语

脱发问题成为广泛关注的热点皮肤问题，改善临床用药的局限性，提供更有效的解决策略，成为目前重要研究方向之一。植物原料多成分通过多靶点发挥治疗效果的特点，在防脱领域显示出巨大潜力和良好的开发前景。但目前依然缺乏从植物原料活性成分、防脱作用机理、临床疗效观察到应用安全性评估，完整系统的研究工作，因此在未来研究中值得重点关注，以期推动植物原料在防脱领域的科学、精准应用。

参考文献

[1] Jin, X. and X. Song, Autophagy Dysfunction: The Kernel of Hair Loss? Clin Cosmet Investig Dermatol, 2024. 17: p. 1165-1181.

[2] Krause K, Foitzik K. Biology of the hair follicle: the basics. Semin Cutan Med Surg. 2006 Mar;25(1):2-10.

[3] Schneider MR, Schmidt-Ullrich R, Paus R. The hair follicle as a dynamic miniorgan. Curr Biol. 2009 Feb 10;19(3):R132-42.

[4] Wang TL, et al. Prevalence of androgenetic alopecia in China: a community-based study in six cities. Br J Dermatol. 2010 Apr;162(4):843-7.

[5] Xu F, et al. Prevalence and types of androgenetic alopecia in Shanghai, China: a community-based study. Br J Dermatol. 2009 Mar;160(3):629-32.

[6] Dhariwala MY, Ravikumar P. An overview of herbal alternatives in androgenetic alopecia. J Cosmet Dermatol. 2019 Aug;18(4):966-975.

[7] Cho EC, Kim K. A comprehensive review of biochemical factors in herbs and their constituent compounds in experimental studies on alopecia. J Ethnopharmacol. 2020 Aug 10;258:112907.

[8] IGF-I at physiologic concentrations is an important regulator of hair follicle growth in vitro. J Invest Dermatol.

[9] Choi BY. Targeting Wnt/β-Catenin Pathway for Developing Therapies for Hair Loss. Int J Mol Sci. 2020 Jul 12;21(14):4915.

[10] Al-Refu K. Stem cells and alopecia: a review of pathogenesis. Br J Dermatol. 2012 Sep;167(3):479-84.

[11] Li Y, Han M, Lin P, He Y, Yu J, Zhao R. Hair Growth Promotion Activity and Its Mechanism of Polygonum multiflorum. Evid Based Complement Alternat Med. 2015;2015:517901.

[12] Ruksiriwanich W, et al. Phytochemical Constitution, Anti-Inflammation, Anti-Androgen, and Hair Growth-Promoting Potential of Shallot (*Allium ascalonicum* L.) Extract. Plants (Basel). 2022 Jun 2;11(11):1499.

[13] Zhang H, Shi Q, Nan W, Wang Y, Wang S, Yang F, Li G. Ginkgolide B and bilobalide promote the growth and increase β-catenin expression in hair follicle dermal papilla cells of American minks. Biofactors. 2019 Nov;45(6):950-958.

[14] Muangsanguan A, et al. Hair Growth Promotion and Anti-Hair Loss Effects of By-Products Arabica Coffee Pulp Extracts Using Supercritical Fluid Extraction. Foods. 2023 Nov 13;12(22):4116.

[15] 张岩. 侧柏叶生发有效部位和有效成分CE及其制剂的活性研究[D]. 沈阳药科大学，2018.

[16] Choi JS, et al. In vivo hair growth-promoting effect of rice bran extract prepared by supercritical carbon dioxide fluid. Biol Pharm Bull. 2014;37(1):44-53.

[17] Choi BY. Hair-Growth Potential of Ginseng and Its Major Metabolites: A Review on Its Molecular Mechanisms. Int J Mol Sci. 2018 Sep 11;19(9):2703.

[18] Lai JJ, Chang P, Lai KP, Chen L, Chang C. The role of androgen and androgen receptor in skin−related disorders. Arch Dermatol Res. 2012 Sep;304(7):499−510.

[19] Ceruti JM, Leirós GJ, Balañá ME. Androgens and androgen receptor action in skin and hair follicles. Mol Cell Endocrinol. 2018 Apr 15;465:122−133.

[20] Yu XQ, He CF, Tian Y. Study on hair root lipids of female androgenetic alopecia based on UPLC−Q−TOF/MS results. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023 May;37(5):e593−e596.

[21] 李永辉，杨义芳，孔德云．植物中抑制5α－还原酶的活性成分研究进展 [J]. 中草药，2006(11):1740−1744.

[22] Dhariwala MY, Ravikumar P. An overview of herbal alternatives in androgenetic alopecia. J Cosmet Dermatol. 2019 Aug;18(4):966−975.

[23] Al−Refu K. Stem cells and alopecia: a review of pathogenesis. Br J Dermatol. 2012 Sep;167(3):479−84.

[24] Jin X, Song X. Autophagy Dysfunction: The Kernel of Hair Loss? Clin Cosmet Investig Dermatol. 2024 May 20;17:1165−1181.

[25] Ei ZZ, Kowinthanaphat S, Hutamekalin P, Chowjarean V, Chanvorachote P. Combination of Autophagy and Stem Cell Enhancing Properties of Natural Product Extracts in Human Dermal Papilla Stem Cells. In Vivo. 2024 Jul−Aug;38(4):1767−1774.

[26] Hao Y, Yang Q, Zhang H, Bai C, Liu X, Gao Y. Ginger−Derived Extracellular Vesicles: A Natural Solution for Alopecia. Curr Drug Deliv. 2024 Sep 10.

[27] Shibato J, et al. Examining the Effect of Notocactus ottonis Cold Vacuum Isolated Plant Cell Extract on Hair Growth in C57BL/6 Mice Using a Combination of Physiological and OMICS Analyses. Molecules. 2023 Feb 6;28(4):1565.

[28] Nanashima N, Horie K. Blackcurrant Extract with Phytoestrogen Activity Alleviates Hair Loss in Ovariectomized Rats. Molecules. 2019 Apr 1;24(7):1272.

[29] Wang Q, Wang Y, Pang S, Zhou J, Cai J, Shang J. Alcohol extract from Vernonia anthelmintica willd (L.) seed counteracts stress−induced murine hair follicle growth inhibition. BMC Complement Altern Med. 2019 Dec 17;19(1):372.

[30] Truong, V.L.; Jeong, W.S. Red ginseng (*Panax ginseng* Meyer) oil: A comprehensive review of extraction technologies, chemical composition, health benefits, molecular mechanisms, and safety. *J. Ginseng. Res.* 2022, *46*, 214–224.

[31] Jin, G.R.; Zhang, Y.L.; Yap, J.; Boisvert, W.A.; Lee, B.H. Hair growth potential of *Salvia plebeia* extract and its associated mechanisms. *Pharm. Biol.* 2020, *58*, 400–409.

Review on the Molecular Mechanisms of Hair Loss Prevention by Plant Extracts

Du Yi-Jie, Jia Yan*

(Beijing Technology and Business University School of Light industry Science and Engineering, Beijing, 100700)

Abstract： As a common skin disease, alopecia has become more and more common with the changes of modern people's stress, environment and lifestyle, which has a far-reaching impact on the mental health and social interaction of the affected people. The existing clinical treatment schemes have obvious side effects, so plant substitution therapy has been widely concerned because of its long clinical application history. In this paper, the molecular mechanism of plant extracts in preventing alopecia at home and abroad in recent years is reviewed from four aspects: adjusting hair growth cycle, improving androgen metabolism, promoting normal expression of hair follicle stem cells and improving microcirculation disturbance, in order to provide reference for new therapeutic strategies for alopecia.

Keywords： **hair loss prevention; plant; molecular mechanisms**