

Wnt/ β -catenin 信号通路在脂溢性脱发中的作用及 中药干预的研究进展

徐玲玲¹, 玄敏², 李挺¹, 魏雅平¹, 吴仪¹, 玄振玉^{1,3*}

(1. 上海中医药大学 中药学院, 上海 200120; 2. 山东省青岛市第八人民医院, 山东 青岛 266000;
3. 苏州玉森新药开发有限公司, 苏州 215028)

【摘要】 脂溢性脱发是一种多因素引起的慢性皮肤科疾病,多发病于20~30岁的青壮年男性,临床表现主要为头发油腻、瘙痒、多屑、发际线后移、头顶部毛发稀疏脱落、额颞区进行性脱发等。脂溢性脱发虽不致命,但有碍容颜,严重影响患者自尊,给患者带来极大的心理困扰。Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路广泛存在于多细胞真核生物中,是一种基本的生长调控途径,具有调节细胞的增生、分化,维持干细胞的活性及器官稳态,影响细胞的迁移等作用。目前,国内外已有研究报道,Wnt/ β -catenin 信号通路与脂溢性脱发的发生发展及药物作用机制密切相关。中药具有多成分、多靶点、多途径的治疗优势,可以通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路促进毛囊基板发生、毛囊干细胞增殖、分化及毛囊周期性变化等,从而改善脂溢性脱发。本文综述了 Wnt/ β -catenin 信号通路及其中关键靶点蛋白因子与脂溢性脱发的关系,以明确 Wnt/ β -catenin 信号通路对脂溢性脱发的重要作用。同时,对靶向调控 Wnt/ β -catenin 信号通路从而治疗脂溢性脱发疾病的中药进行系统性总结,以期对脂溢性脱发疾病的治疗以及进一步的药物开发提供理论依据。

【关键词】 Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路; 脂溢性脱发; 中药; 作用机制

【中图分类号】 R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9903(2022)04-0254-08

【doi】 10.13422/j.cnki.syfjx.20220401

【网络出版地址】 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20211203.2151.005.html>

【网络出版日期】 2021-12-06 18:52

Role of Wnt/ β -catenin Signaling Pathway in Seborrheic Alopecia and Its Intervention with Traditional Chinese Medicine: A Review

XU Ling-ling¹, XUAN Min², LI Ting¹, WEI Ya-ping¹, WU Yi¹, XUAN Zhen-yu^{1,3*}

(1. School of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shanghai University of TCM, Shanghai 200120, China;
2. The Eighth People's Hospital of Qingdao, Qingdao 266000, China;
3. Suzhou Youseen New Drug R&D Co. Ltd, Suzhou 215028, China)

【Abstract】 Seborrheic alopecia is a chronic dermatological disease caused by multiple factors. It occurs frequently in young and middle-aged men aged 20-30 years. The main clinical manifestations are greasy hair, itching, excessive dandruff, receding hairline, sparse hair on the top of the head, and progressive hair loss in the frontotemporal area. Seborrheic alopecia is not fatal, but it affects the appearance of patients, seriously harming their self-esteem and bringing great psychological distress to them. The Wnt/ β -catenin signaling pathway widely exists in multicellular eukaryotes and is a basic growth regulatory pathway which regulates cell proliferation and differentiation, maintains stem cells activity and organ homeostasis, and affects cell migration. At present, it has been reported in China and abroad that Wnt/ β -catenin signaling pathway is closely related to the occurrence and

【收稿日期】 20210909(012)

【基金项目】 国家“重大新药创制”科技重大专项(2018ZX09731016)

【第一作者】 徐玲玲,在读硕士,从事新药研发与评价研究,E-mail:2487668252@qq.com

【通信作者】 *玄振玉,博士,教授,从事中药新药研发与评价研究,E-mail:xuanzhenyu@163.com

development of seborrheic alopecia and the action mechanism of drugs. Traditional Chinese medicine (TCM) has multi-component, multi-target, and multi-pathway advantages, and it can promote the formation of hair follicle laminae, the proliferation and differentiation of hair follicle stem cells, and the periodic changes in hair follicles by regulating the Wnt/ β -catenin signaling pathway, thereby alleviating seborrheic alopecia. This article reviewed the relationship of Wnt/ β -catenin signaling pathway and its key target protein factors with seborrheic alopecia to clarify the important role of Wnt/ β -catenin signaling pathway in seborrheic alopecia. At the same time, the TCM that targeted the Wnt/ β -catenin signaling pathway to relieve seborrheic alopecia were summarized, so as to provide reference for the treatment of seborrheic alopecia and further development of new drugs.

[Keywords] Wnt/ β -catenin signaling pathway; seborrheic alopecia; traditional Chinese medicine (TCM); action mechanism

脂溢性脱发是一种多因素引起的慢性皮肤疾病,特点是毛乳头萎缩及毛囊的小型化^[1]。多发病于青壮年男性,临床表现为头发油腻、瘙痒、发际线后移、额颞区进行性脱发等。据统计,脂溢性脱发约影响全球总人口的60%~70%,占脱发总人数的84.8%^[2]。目前,中国脱发人口超2亿,其中男性超1.3亿,且脱发人数逐年上升,以90后增长最快^[3]。脂溢性脱发虽不危及生命,但严重影响患者自尊和生活质量,导致心理困扰。

脂溢性脱发致病机制复杂,尚未完全明确,目前普遍认为与遗传易感性、性腺分泌失调、皮脂分泌异常、病菌感染、精神紧张等有关^[4-7]。中医则认为脂溢性脱发与“肝肾不足”“脾胃湿热”“血热风燥”等有关,多为虚实夹杂或本虚标实,治宜补肾养血、益气健脾、活血化痰等^[8-10]。目前,脂溢性脱发缺乏有效的治疗手段。临床用药多是米诺地尔、非那雄胺、螺内酯等,但长时间用药具有较强的副作用和毒性,如头皮干燥、皮肤刺激、性欲下降、勃起功能障碍等^[11-13]。中药因可以多靶点、多途径、多方面改善脱发症状而得到广泛关注,并具有标本兼治、一方多效的优势。

Wnt信号通路是一种复杂的蛋白质作用网络,主要包括经典途径Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)通路、非经典途径Wnt/polarity通路,Wnt/ Ca^{2+} 通路^[14]。其中,Wnt/ β -catenin信号通路会影响毛囊发育及被毛形成,在毛囊生理生化过程中发挥关键作用^[15]。近年来,有众多研究表明中医药对脂溢性脱发的治疗作用与Wnt/ β -catenin信号通路密切相关,中药对此通路中关键靶点的调控成为治疗脂溢性脱发新的方向^[16]。基于此,本文通过查阅近年来脂溢性脱发国内外相关文献,对Wnt/ β -catenin信号通路在脂溢性脱发的作用、中药对其干预作用进行系统的归

纳总结,以期对脂溢性脱发疾病的治疗及进一步的药物开发提供理论参考依据。

1 Wnt/ β -catenin 信号通路与脂溢性脱发疾病的关系

脂溢性脱发的主要特点包括毛囊逐渐小型化及毛发周期异常,导致毛发变细变淡并逐渐脱落^[1]。其中,毛囊是控制毛发周期性生长的皮肤附属器官,由属上皮成分的内、外根鞘和真皮成分的毛乳头等构成,毛乳头细胞在诱导和维持毛囊的生长、再生及增长方面有重要的作用^[17-18]。Wnt信号通路是调节毛囊生长的最重要信号之一,可以促进真皮乳头细胞的增殖和诱导毛囊再生^[19],这提示Wnt/ β -catenin信号通路或许是治疗脂溢性脱发的关键信号通路。

近年来,众多学者研究发现通过激活调节Wnt/ β -catenin信号通路,可有效治疗毛囊小型化现象,防止脂溢性脱发病情的进一步发展。钟淑贤^[20]通过对C57BL/6小鼠建立脂溢性脱发模型进行研究,发现模型组小鼠终毛/毳毛下降,毛囊微型化且数量减少,毛发生长周期缩短。龟板酊治疗组小鼠毛囊数量及终毛/毳毛比值明显升高,且毛发休止期缩短。龟板酊通过促进毛囊上皮分泌Wnt10b配体触发激活Wnt/ β -catenin信号通路,并抑制由双氢睾酮(DHT)激活的负调节因子丝苏氨酸蛋白激酶-3 β (GSK-3 β)和分泌性蛋白DKK1(Dickkopf-1),促使信号顺利传导,毛发进入生长期,促进毛发生长。SHARMA等^[21]研究发现山柰酚可积极调控Wnt/ β -catenin信号通路,促进毛囊干细胞的增殖,对毛发再生及促进皮肤修复有重要作用,达到治疗脂溢性脱发的目的。此外,研究表示Wnt/ β -catenin信号通路调控异常可导致毛囊周期紊乱,毛发生长阻滞等现象,证明该信号通路与脂溢性脱发的发生发

展及治疗密切相关^[22-23]。

上述研究提示 Wnt/ β -catenin 信号通路可以作用于毛囊,是治疗脂溢性脱发疾病的研究新方向,在将来或许能够为脂溢性脱发治疗提供新的思路与方法,造福广大患者。

2 Wnt/ β -catenin 信号通路及各信号因子作用机制

Wnt/ β -catenin 信号通路可以调控皮肤上皮组织的形态发生、调节毛囊的发育及相关细胞分化,是脂溢性脱发疾病的一条重要信号转导通路^[24],并且通路中各信号因子相互联系并彼此制约,共同参与毛囊发育的各个阶段并调控脂溢性脱发疾病进程。

2.1 Wnt/ β -catenin 信号通路 Wnt/ β -catenin 信号通路具体表现为(见图1),在 Wnt/ β -catenin 信号通路处于“关”的状态,即 Wnt 信号未被激活,缺乏 Wnt 配体的情况时,细胞内的腺瘤结肠息肉蛋白(APC),糖原合酶激酶-3 β (GSK-3 β),酪蛋白激酶 1 α (CK1 α)及 Axin 等共同形成多蛋白复合体,其降解 β -catenin,使细胞质内游离 β -catenin 含量水平持续显著降低,不能入核,无法激活 Wnt/ β -catenin 信号通路^[25]。

在 Wnt/ β -catenin 信号通路处于“开”的状态时, Wnt/ β -catenin 信号通路被激活, Wnt 配体与卷曲蛋白(Frd)和低密度脂蛋白相关受体蛋白 5/6(LRP5/6)共受体结合,并将信号通过胞质内的散乱蛋白(DSH)传递,致 GSK-3 β 磷酸化并脱离蛋白降解复合物使其失活, β -catenin 得以聚集入核并结合淋巴增强因子/T细胞因子(LEF/TCF)转录因子复合体,进一步诱导下游靶基因的激活^[26]。此外,在 Wnt/ β -catenin 信号通路中, DKK1 是一种强效抑制剂,可以通过竞争性结合 Wnt 蛋白的共同受体 LRP5/6 来抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路激活,进而调控下有靶基因的转录^[27-28]。

2.2 各信号因子作用机制 β -catenin 是 Wnt/ β -catenin 信号通路的分子开关及转导途径中的核心环节^[29]。研究发现在小鼠胚胎发育期时敲除 β -catenin,毛囊的基板形成就会受阻;而在毛囊形成后敲除 β -catenin,毛囊无法进入下一个生长期;相反, β -catenin 持续稳定表达,小鼠毛囊生成数量增多,这表明 β -catenin 是启动毛囊诱导程序的初始发育信号,影响毛囊的周期循环^[30]。

目前,在人体内发现的 Wnt 蛋白有 19 种,包括 Wnt1, Wnt2, Wnt3a, Wnt10b 等,其中 Wnt10b 是一种分泌性糖蛋白,是 Wnt 家族重要成员之一,可以调控毛囊再生、生长和发育^[31-32],其在毛囊胚胎发育时

高表达,集中在毛母质部位,并可以启动毛囊周期,促进毛囊提前从静止期不应期进入生长期^[33-34]。此外, Wnt10b 可以在毛囊再生的过程中调节其大小,包括毛球的直径,毛乳头的大小和毛干总体的厚度等^[31]。

GSK-3 β 可以磷酸化近 100 种底物,并影响许多细胞进程,包括增殖、调节代谢和信号途径等,是 Wnt 信号通路的负反馈调节因子,抑制毛囊的生长发育等。钟淑贤^[20]通过脂溢性脱发模型小鼠毛发研究实验发现,龟板酊实验组小鼠 GSK-3 β 表达较少,毛囊数量较多。丘角菱提取物可以抑制 GSK-3 β ,从而促进人毛囊真皮乳头细胞增殖^[35]。

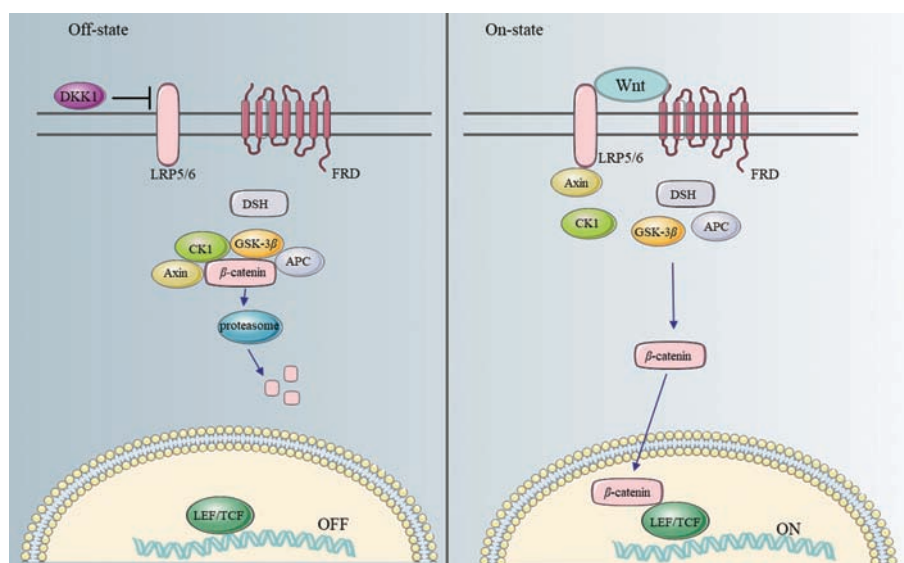
此外, LEF-1 存在 Wnt 信号通路的下游,被认为是诱导毛发生成、毛囊分化和控制毛发相关基因转录的必要效应因子,在脂溢性脱发病程进展中发挥重要作用^[36]。可以使胚胎毛囊发育分化增殖并形成毛干,其过表达是促进 β -catenin 易位进入细胞核并激活 Wnt 信号通路的关键^[37]。芦桂青^[38]通过对脂溢性脱发男性患者临床研究发现,患者脱毛区毛囊组织中 LEF-1 的表达明显下降,表达被明显抑制,说明 LEF-1 在脂溢性脱发的发病中起重要作用。

综上, Wnt/ β -catenin 信号通路在脂溢性脱发疾病中发挥重要作用,可以参与基板形成、毛囊发育、毛发分化、毛囊再生及周期调控等各个阶段。其主要通过 Wnt 蛋白, LRP5/6, DSH, GSK-3 β 等因子的综合调节,改变细胞内 β -catenin 水平、位置等,促进下游靶基因的表达,刺激细胞增殖,进而对脂溢性脱发引起的毛囊萎缩及数量变少、毛发变细变短变淡等有不同程度的改善作用。对 Wnt/ β -catenin 信号通路的继续深入研究,在将来极有可能为脂溢性脱发治疗提供更多有效途径。

3 中药对脂溢性脱发的干预作用

脂溢性脱发是皮肤科难治疾病之一,困扰众多患者。目前临床上常用的药物米诺地尔、非那雄胺等虽然可以一定程度改善毛囊损伤、减少毛发脱落,但易复发且副作用大,如皮肤干燥、性欲下降等。近年研究发现,中药可以多靶点、多途径、多方面改善脱发症状,并具有标本兼治、一方多效的优势,因此得到广泛关注。Wnt/ β -catenin 信号通路是脂溢性脱发进程中的一条重要通路,研究显示众多中药对该通路起到调控作用。

3.1 中药活性成分 近年来,研究人员发现众多中药活性成分对 Wnt/ β -catenin 信号通路具有调控作用,并成为脂溢性脱发疾病 Wnt/ β -catenin 信号通路



FRD. 卷曲蛋白(Frizzled);LRP5/6. 低密度脂蛋白相关受体蛋白5/6;LEF/TCF. 淋巴增强因子/T细胞因子;APC. 腺瘤结肠息肉蛋白;GSK-3 β : 糖原合酶激酶-3 β ;CK1. 酪蛋白激酶11;DSH. 散乱蛋白;Axin. 支架蛋白;proteasome. 蛋白酶体

图1 Wnt/ β -catenin信号通路

Fig. 1 Wnt/ β -catenin signaling pathway

靶点治疗的一个热点研究方向。

研究发现,调控Wnt/ β -catenin信号通路中药活性成分多为黄酮类、皂苷类等成分。表1列举了一些代表性的中药活性成分及其所属的类别、作用机制等。Wnt10b,GSK-3 β , β -catenin,DKK1,LEF-1等均是中药活性成分对Wnt/ β -catenin信号通路调控靶点,可以通过诱导毛囊基板形成、促进毛囊增殖、启动毛囊周期等多种途径调节毛发生长发育。如黄芪可以清热燥湿,是中医治疗脱发常用药物之一,黄芩苷是其主要活性成分。邢飞^[39]研究发现黄芩苷通过作用于胞浆中Axin/CK1 α /APC/GSK3 β 复合体分子激活Wnt/ β -catenin通路,促进毛发生长。莫诺苷是山茱萸有效成分之一,其可以通过上调Wnt10b, β -catenin和lef1,激活Wnt/ β -catenin信号通路,刺激外根鞘细胞增殖与迁移等^[40]。

由此可见,中药活性成分作为调控Wnt/ β -catenin信号通路的研究热点,将来或许可以解决广大脂溢性脱发患者的困扰。

3.2 中药提取物 目前,众多研究表明中药提取物可以调控Wnt/ β -catenin信号通路,从而促进细胞增殖分化,毛发生长期延长等,达到治疗脂溢性脱发的目的,部分中药提取物及其作用机制见表2。

雷萌^[46]通过侧柏叶挥发油提取物作用于C57BL/6小鼠,发现毛囊细胞中的 β -catenin蛋白表达水平显著上调,表明侧柏叶挥发油提取物通过诱导 β -catenin蛋白的表达促进毛囊的再生。有研究

表明,知母提取物可以通过对多种通路及蛋白因子的调控影响毛囊单位相关细胞^[47]。如对毛生发基质细胞的作用通过Wnt10b/ β -catenin和GSK-3 β 信号实现调节;对毛囊外根鞘细胞的作用通过 β -Catenin,Wnt-10b得以发生;对毛囊内根鞘细胞的作用通过 β -catenin,GSK-3 β 等信号实现调节。

脂溢性脱发是一种多因素引起的慢性疾病,发病机制尚未完全明确,中药提取物中含有多种成分,可以发挥多靶点效应阻断未知的疾病途径,从而修复疾病状态的不平衡,达到治疗目的。

3.3 常用中药类别 通过靶向调控Wnt/ β -catenin信号通路从而治疗脂溢性脱发的中药在类别上多为补虚药、清热药、利水渗湿药及活血化瘀药等。

张佳音^[54]基于数据挖掘分析得出治疗脱发的前15位高频中药为制何首乌、当归、生地黄、川芎、茯苓、甘草、女贞子、墨旱莲、丹参、泽泻、白术、熟地黄、侧柏叶、菟丝子、白鲜皮,从药物功效上来看偏重滋补肝肾、健脾除湿清热、活血,这与调控Wnt/ β -catenin信号通路常用的中药类别相同,也与脂溢性脱发病因病机相符合:因先天禀赋不足等,肝肾亏虚,经血不足,发失濡养而脱落^[55];喜食肥甘厚味,致脾失运化,湿热内蕴,久之阻滞脉络,使毛窍失于濡养,毛囊萎缩,毛发脱落^[56];热入血分,火热之邪上升头部,发根熏灼,头发因此松动脱落等^[57]。

因此,在今后深入研究中中药调控Wnt/ β -catenin信号通路时,或许可以参考中医对脂溢性脱发的辨

表 1 中药活性成分靶向 Wnt/ β -catenin 信号通路治疗脂溢性脱发的研究模型及作用机制

Table 1 Research model and mechanism of Chinese medicine active ingredients in treatment of seborrheic alopecia by targeting Wnt/ β -catenin signaling pathway

活性成分	分类	模型	剂量	作用机制	参考文献
黄芩苷	黄酮类	背部毛囊重构 BALB/c-nu 裸鼠	50,100 $\mu\text{mol}\cdot\text{d}^{-1}$	通过作用于胞浆中 Axin/CK1 α /APC/GSK3 β 复合体上游分子激活 Wnt/ β -catenin 通路,促进毛发生长	[39]
莫诺苷	环烯醚萜苷	健康人头皮毛囊分离的外根鞘细胞	0,1,10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	上调 Wnt10b, β -catenin 和 lef1,激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,刺激外根鞘细胞增殖与迁移	[40]
莫诺苷	环烯醚萜苷	背部脱毛诱导生长的 C57BL/6 小鼠	100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	增加 β -catenin 的表达,并延长生长期	[40]
银杏内酯 B	二萜类	水貂皮肤分离毛囊及真皮乳头细胞	0,25,50,100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	增加 β -catenin 的活性	[41]
白果内酯	倍半萜类	水貂皮肤分离毛囊及真皮乳头细胞	0,25,50,100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	增加 β -catenin 的活性	[41]
甘草酸二铵	三萜类化合物 产品	体外分离人毛囊器官	甘草酸二铵浓度为 0.1,0.01,0.001,0.000 1 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 Williams E 培养基 500 μL	激活 Wnt/ β 连环蛋白信号通路,从而增强毛母质细胞增殖活性,延迟毛囊进入退行期,促进人毛囊生长	[42]
绞股蓝皂苷	三萜类	B16-F10(小鼠皮肤黑色素瘤细胞)	-	上调 β -catenin 的表达	[43]
龙血素 A	黄酮类	大鼠毛囊干细胞	5,10,20,40,80,160 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度龙血素 A 培养液 0.1 mL	激活 Wnt/ β -catenin 通路,GSK-3 β 表达减少, β -catenin 表达增多	[44]
橄榄苦苷	环烯醚萜苷类	背部脱毛的 C57BL/6 小鼠	0.4 mg	显著上调 Wnt10b, β -catenin,LEF1,降低 DKK1 水平,激活 Wnt10b/ β -catenin 信号通路	[45]

表 2 中药提取物靶向 Wnt/ β -catenin 信号通路治疗脂溢性脱发的研究模型及作用机制

Table 2 Research model and mechanism of Chinese medicine extracts ingredients in treatment of seborrheic alopecia by targeting Wnt/ β -catenin signaling pathway

中药提取物	模型	剂量	作用机制	参考文献
侧柏叶挥发油	硫化钠背部脱毛 C57BL/6 小鼠	10%,20%,30% 浓度挥发油 0.1 mL $\cdot\text{d}^{-1}$	诱导了小鼠毛囊细胞中的 β -catenin 蛋白的表达,进而促进了毛囊再生	[46]
知母提取物	毛囊内根鞘细胞	25~200 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	通过调控 β -catenin,GSK-3 β 信号,影响毛囊细胞生长	[47]
光核桃仁油	硫化钠背部脱毛 C57BL/6 小鼠	0.47~60.26 $\text{mg}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$	增加了 β -catenin 的 mRNA 蛋白表达,激活 Wnt/ β -catenin 通路	[48]
何首乌提取物	剃毛器剃去背部毛发的 C57BL/6 小鼠	0.292 5,0.585 0,1.170 0 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	促进 β -catenin 的表达	[49-50]
侧柏叶水提取物	背部脱毛的 C57BL/6 小鼠	0.2 mL	增加 β -catenin 蛋白的表达	[51]
乌头根提取物	背部脱毛的 C57BL/6 小鼠	10 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 质量浓度的提取物每日外涂 0.1 mL	通过增强 β -catenin 转录激活 Wnt/ β -catenin 信号通路	[52]
冬葵子提取物	人毛乳头细胞	10 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 质量浓度的提取物每日培养基中培养	通过增强 β -catenin 转录激活 Wnt/ β -catenin 信号通路	[53]

证分型、遣方用药的规律,合理精准选择药物,也为脂溢性脱发的临床诊断、治疗和研究提供一定的参考。

4 结语与展望

近年来,在脂溢性脱发疾病的研究中,Wnt/ β -catenin 信号通路参与及其发挥的作用机制常被报道。Wnt/ β -catenin 信号通路是毛囊生长的初始信

号,参与形态发生及周期性循环的各个阶段,在毛囊基板发生、毛囊干细胞增殖、分化、毛囊周期性变化等过程发挥关键的调控作用, β -catenin,Wnt10b,LEF-1,DKK1,GSK-3 β 等是其中关键的靶点蛋白因子,在脂溢性脱发疾病的治疗中发挥关键作用并具有独特优势。

中药因其多成分、多靶点、多途径的治疗优势

表3 靶向Wnt/ β -catenin信号通路治疗脂溢性脱发的常用中药类别及代表性中药

Table 3 Categories and representative traditional Chinese medicine in treatment of seborrheic alopecia by targeting Wnt/ β -catenin signaling pathway

功能类别	代表性中药
补虚药	白术、当归、制何首乌、墨旱莲、女贞子、熟地黄、菟丝子、甘草
清热药	生地黄、白鲜皮、蒲公英、苦参、赤芍
利水渗湿药	茯苓、泽泻、薏苡仁、茵陈
活血化瘀药	川芎、丹参、红花、桃仁、鸡血藤
解表药	羌活、防风、柴胡、蝉蜕、桑叶
安神药	夜交藤、酸枣仁、远志
止血药	侧柏叶
其它	温里药(干姜)、理气药(陈皮)、开窍药(石菖蒲)

逐渐成为科研领域的研究热点,并作为脂溢性脱发的治疗潜力药物,逐渐向临床方向发展。本文通过对治疗脂溢性脱发的相关中药进行总结,认为其可以调控Wnt/ β -catenin信号转导途径中的关键靶点信号因子等发挥作用,并集中在补虚药、清热药、利水渗湿药及活血化瘀类。但目前中药研究多为活性成分及单味药提取物,鲜有中药复方。中药复方是中医临床治疗的特色之一,如乌柏生发汤^[58-59]、七宝美髯丹^[60-61]、二至丸^[62]、六味地黄丸^[63]及早地乌生发液^[64]等均是治疗脱发的常用方剂,按照“君臣佐使”配伍,多成分间发挥协同作用,不仅提高疗效,还可以降低不良反应,疗效显著。中药复方是中医药文化的瑰宝,对于保障人类健康具有重要意义。由于中药复方所含药效物质及作用靶点复杂,使中药复方研究难度增加,但同时也带来了重大的创新空间。

综上,Wnt/ β -catenin信号通路是人体内一条重要的信号转导途径,对于治疗脂溢性脱发,促进毛囊形态发生及周期性变化具有重要意义。同时,中药可以多途径、多靶点调控Wnt/ β -catenin信号通路,阻断未知的疾病途径,从而修复疾病状态的不平衡,达到治疗目的。因此,对Wnt/ β -catenin信号通路及其信号因子的系统深入研究,明确其相互作用,是当前学者们研究脂溢性脱发疾病治疗的重要任务。其次,对中药复方进行现代化研究,包括中医与现代医学的结合,体内与体外联合分析,宏观与微观数据共同观察等,从而实现中药复方的科学内涵解释,是未来研究中药治疗脂溢性脱发的重中之重,更是促进中药国际化、现代化的重要手段。

[参考文献]

[1] PREMANAND A, RAJKUMARI B R. Androgen modulation of Wnt/ β -catenin signaling in androgenetic alopecia [J]. Arch Dermatol Res, 2018, 310 (5) : 391-399.

[2] KELLY Y, BLANCO A, TOSTI A. Androgenetic alopecia: an update of treatment options [J]. Drugs, 2016, 76(14):1349-1364.

[3] 何秋星,张太军,梁国康,等. 生发技术及评价模型的研究进展[J]. 中国美容医学, 2018, 27(10):159-163.

[4] ALMOHANNA H M, AHMED A A, TSATALIS J P, et al. The role of vitamins and minerals in hair loss: a review [J]. Dermatol Ther (Heidelb), 2019, 9 (1) : 51-70.

[5] SUZUKI K, INOUE M, CHO O, et al. Scalp microbiome and sebum composition in Japanese male individuals with and without Androgenetic Alopecia [J]. Microorganisms, 2021, 9(10):2132.

[6] 雷鸣,冯苏云,王继萍. 男性雄激素性脱发患者遗传特征分析[J]. 西部医学, 2018, 30(7) : 1029-1031, 1036.

[7] 邱月荣,付思祺,罗帅寒天,等. 2020年雄激素性脱发的研究进展[J]. 中华皮肤科杂志, 2021, 54(9) : 835-838.

[8] 于晓飞,王科军,刘莹,等. 雄激素性脱发中医病因病机浅析[J]. 中国中医药现代远程教育, 2021, 19(5) : 129-131.

[9] 张晓瑞,万晓刚. 万晓刚从邪正关系论治脱发经验介绍[J]. 新中医, 2021, 53(8):206-209.

[10] 唐雪纯,杭晓屹,黄祥实,等. 当代中医名家辨治脱发用药规律研究[J]. 中医学报, 2019, 34(8) : 1651-1659.

[11] 张璐璐,王志朋,张栋益. 雄激素性脱发的非手术治疗进展[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(9) : 1028-1031.

[12] JAMES J F, JAMERSON T A, AGUH C. Efficacy and safety profile of oral spironolactone use for androgenic alopecia: a systematic review [J]. J Am Acad Dermatol, 2021, doi:10.1016/j.jaad.2021.07.048.

[13] YORK K, MEAH N, BHOYRUL B, et al. A review of the treatment of male pattern hair loss [J]. Expert Opin Pharmacother, 2020, 21(5):603-612.

[14] 兰雪梅,杨希川. Wnt/ β -catenin信号通路与毛囊的生长[J]. 实用皮肤病学杂志, 2015, 8(3):205-207.

[15] 贾琪,刘艳光,罗新惠,等. 毛囊干细胞主要信号分子调控研究进展[J]. 延边大学农学报, 2021, 43(3) : 101-108.

[16] HERMAN A, HERMAN A P. Mechanism of action of

- herbs and their active constituents used in hair loss treatment[J]. *Fitoterapia*, 2016, 114: 18-25.
- [17] 李婷婷, 丹丹, 要乐, 等. 毛囊发育相关因子和信号通路研究进展[J]. *中国农学通报*, 2018, 34(29): 98-103.
- [18] MADAAN A, VERMA R, SINGH A T, et al. Review of hair follicle dermal papilla cells as *in vitro* screening model for hair growth[J]. *Int J Cosmet Sci*, 2018, 40(5): 429-450.
- [19] 刘公言, 白莉雅, 李福昌, 等. 毛囊发育与周期性生长的调控信号通路研究进展[J]. *畜牧与兽医*, 2021, 53(1): 125-129.
- [20] 钟淑贤. 龟板酊调控 Wnt/ β -catenin 信号诱导毛囊干细胞防治雄激素性脱发[D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.
- [21] SHARMA A R, NAM J S. Kaempferol stimulates WNT/ β -catenin signaling pathway to induce differentiation of osteoblasts[J]. *J Nutr Biochem*, 2019, 74: 108228.
- [22] 孙建林, 吕新翔. 雄激素性脱发的发病机制与治疗进展[J]. *内蒙古医科大学学报*, 2020, 42(1): 106-108, 112.
- [23] HUANG P, YAN R, ZHANG X, et al. Activating Wnt/ β -catenin signaling pathway for disease therapy: challenges and opportunities [J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 196: 79-90.
- [24] 冯自强, 孙永峰, 宋玉朴, 等. Wnt/ β -catenin 信号通路参与毛囊发育及周期循环调控的研究进展[J]. *中国畜牧杂志*, 2021, 57(6): 88-95.
- [25] VELTRI A, LANG C, LIEN W H. Concise review: Wnt signaling pathways in skin development and epidermal stem cells [J]. *Stem Cells*, 2018, 36(1): 22-35.
- [26] 吴晓玲, 刘诗迪, 杨盛波. Wnt 信号通路调控毛囊形成与周期循环的研究进展[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2020, 34(2): 214-219.
- [27] 兰维娅, 唐芳, 马武开, 等. Wnt/ β -catenin 抑制剂 DKK1 调控类风湿关节炎的研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(8): 2015-2017.
- [28] HUANG Y, LIU L, LIU A. Dickkopf-1: current knowledge and related diseases [J]. *Life Sci*, 2018, 209: 249-254.
- [29] CHOI B Y. Targeting Wnt/ β -catenin pathway for developing therapies for hair loss[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14): 4915.
- [30] 胡慧艳, 墨锋涛, 贾青, 等. 毛囊形态发生的信号转导通路及相关因子研究进展[J]. *黑龙江畜牧兽医*, 2015, 17: 89-92.
- [31] WU Z, ZHU Y, LIU H, et al. Wnt10b promotes hair follicles growth and dermal papilla cells proliferation via Wnt/ β -catenin signaling pathway in Rex rabbits [J]. *Biosci Rep*, 2020, doi: 10. 1042/BSR20191248.
- [32] 程晓印, 姜怀志. Wnt10b 调控动物毛囊周期的概述[J]. *现代畜牧兽医*, 2016, 3: 28-31.
- [33] ZHANG T, LIU L, FAN J, et al. Low-level laser treatment stimulates hair growth via upregulating Wnt10b and β -catenin expression in C3H/HeJ mice [J]. *Lasers Med Sci*, 2017, 32(5): 1189-1195.
- [34] 马印尼, 夏汝山, 杨莉佳. Wnt 信号通路 with 毛囊相关作用的研究进展[J]. *临床皮肤科杂志*, 2019, 48(9): 578-582.
- [35] NAM G H, JO K J, PARK Y S, et al. Bacillus/Trapa japonica fruit extract ferment filtrate enhances human hair follicle dermal papilla cell proliferation via the Akt/ERK/GSK-3 β signaling pathway [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1): 104.
- [36] 吴素芳, 马涛, 李健宇, 等. 调控毛囊发育的 Wnt 信号通路研究进展[J]. *动物医学进展*, 2019, 40(4): 92-95.
- [37] DOUMPAS N, LAMPART F, ROBINSON M D, et al. TCF/LEF dependent and independent transcriptional regulation of Wnt/ β -catenin target genes[J]. *Embo J*, 2019, 38(2): e98873.
- [38] 芦桂青. 雄激素性秃发发病机制中 Wnt/ β -catenin 与 TGF- β /Smad 信号转导通路交联作用的研究[D]. 南京: 南京医科大学, 2016.
- [39] 邢飞. 中药活性成分黄芩苷促进毛发生长的相关机制研究[D]. 武汉: 武汉大学, 2018.
- [40] ZHOU L, WANG H, JING J, et al. Morroniside regulates hair growth and cycle transition via activation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 13785.
- [41] ZHANG H, SHI Q, NAN W, et al. Ginkgolide B and bilobalide promote the growth and increase β -catenin expression in hair follicle dermal papilla cells of American minks [J]. *Biofactors*, 2019, 45(6): 950-958.
- [42] 韩乐, 刘本, 陈贤燕, 等. 甘草酸二铵对人毛囊生长作用及对 Wnt/ β 连环蛋白信号通路的影响[J]. *中华皮肤科杂志*, 2018, 51(2): 138-142.
- [43] TSANG T F, CHAN B, TAI W C, et al. Gynostemma pentaphyllum saponins induce melanogenesis and activate cAMP/PKA and Wnt/ β -catenin signaling pathways[J]. *Phytomedicine*, 2019, 60: 153008.
- [44] 陈杏晔. 七厘散促组织工程皮肤修复创面及龙血素 A 对毛囊干细胞 Wnt/ β -catenin 信号通路的调控[D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.

- [45] TONG T, KIM N, PARK T. Topical application of oleuropein induces anagen hair growth in telogen mouse skin[J]. PLoS One, 2015, 10(6):e0129578.
- [46] 雷萌. 侧柏叶挥发油诱导 C57BL/6 小鼠毛发生长的作用机制[D]. 西安:西北大学, 2018.
- [47] 肖蕾. 三角褐指藻和知母提取物对毛囊更新和毛发生长活性及其机制研究[D]. 广州:华南理工大学, 2020.
- [48] ZHOU Y, TANG G, LI X, et al. Study on the chemical constituents of nut oil from *Prunus mira* Koehne and the mechanism of promoting hair growth [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 258:112831.
- [49] 高超. 制何首乌基于 Wnt/ β -catenin 信号通路改善糖尿病脑病认知功能障碍机制的研究[D]. 贵阳:贵州医科大学, 2019.
- [50] LI Y, HAN M, LIN P, et al. Hair growth promotion activity and its mechanism of *Polygonum multiflorum* [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015:517901.
- [51] ZHANG N N, PARK D K, PARK H J. Hair growth-promoting activity of hot water extract of *Thuja orientalis* [J]. BMC Complement Altern Med, 2013, 13:9.
- [52] PARK P J, MOON B S, LEE S H, et al. Hair growth-promoting effect of *Aconiti Ciliare Tuber* extract mediated by the activation of Wnt/ β -catenin signaling [J]. Life Sci, 2012, 91(19/20):935-943.
- [53] LEE E Y, CHOI E J, KIM J A, et al. *Malva verticillata* seed extracts upregulate the Wnt pathway in human dermal papilla cells[J]. Int J Cosmet Sci, 2016, 38(2):148-154.
- [54] 张佳音. 基于数据挖掘的中医治疗脂溢性脱发的处方用药规律研究及中医药治疗脂溢性脱发的 meta 分析[D]. 成都:成都中医药大学, 2019.
- [55] 杜长明, 陈继红. 钟以泽治疗脱发经验探析[J]. 江苏中医药, 2017, 49(11):25-27.
- [56] 朱宝华, 陈怡欢, 朱红柳, 等. 湿热型脂溢性脱发中医研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(10):203-206.
- [57] 吴华, 吴景东. 从玄府学说辨治脂溢性脱发[J]. 环球中医药, 2021, 14(9):1653-1656.
- [58] 熊佳丽. 乌柏生发汤联合微针域发治疗肝肾不足型斑秃的临床疗效观察[D]. 南昌:江西中医药大学, 2021.
- [59] 牛蔚露, 张社峰, 崔伟锋. 基于数据挖掘名老中医治疗不同类型脱发的用药规律分析[J]. 河南中医, 2019, 39(11):1719-1722.
- [60] 张秀霞, 杨顶权. 七宝美髯丹方剂解析及其在皮肤病治疗中的应用[J]. 中国医学文摘(皮肤科学), 2017, 34(2):206-210, 7.
- [61] 刘永信, 杨春梅. 七宝美髯丹合枇杷清肺饮加减治疗脂溢性脱发临床观察[J]. 中国社区医师, 2018, 34(35):100, 2.
- [62] 莫俊熙, 黄咏菁, 禰国维, 等. 国医大师禰国维运用二至丸治疗皮肤病经验摘要[J]. 中国医药导报, 2021, 18(8):14114-4.
- [63] 窦金金, 瑞雪, 张喜武. 白发病发病机制及中医药治疗现状[J]. 中医药导报, 2021, 27(10):118-126.
- [64] 王玉斐, 骆中华, 朱凤琴, 等. 旱地乌生发液生发乌发及对酪氨酸酶活性作用研究[J]. 亚太传统医药, 2019, 15(7):23-25.

[责任编辑 周冰冰]