

· 综述 ·

干细胞治疗雄激素脱发的研究进展

晏文静, 刘建兴, 金 亮*

(中国药科大学生命科学与技术学院, 南京 211198)

摘 要 雄激素性脱发(androgenetic alopecia, AGA)是最常见的进行性脱发。目前,药物治疗是治疗 AGA 的主要方法,然而,药物治疗具有明显的副作用。干细胞具有组织修复和维持微环境稳态的作用,可为治疗 AGA 提供新策略。本文综述了 AGA 的发病机制,探讨了传统药物治疗的缺陷,同时论述了干细胞及干细胞衍生物在治疗 AGA 中的研究进展,以期全面反映干细胞治疗 AGA 的前景。

关键词 雄激素脱发;干细胞治疗;干细胞衍生物;机制

中图分类号 R758.71 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2023)03-0372-08

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.2023020802

引用本文 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.

Cite this article as: YAN Wenjing, LIU Jianxing, JIN Liang. Advances in stem cells treatment of androgenetic alopecia[J]. J China Pharm Univ, 2023, 54(3): 372 - 379.

Advances in stem cells treatment of androgenetic alopecia

YAN Wenjing, LIU Jianxing, JIN Liang*

School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract Androgenetic alopecia (AGA) is the most prominent type of progressive hair loss in humans. At present, medication is the main treatment for AGA, however, drug therapy has significant side-effects. Stem cells provide a new strategy for the treatment of AGA, because of their role in tissue repair and maintenance of microenvironmental homeostasis. This paper reviews the pathogenesis of AGA, discusses the defects of traditional drug therapy, and discusses the research progress of stem cells and stem cell derivatives in the treatment of AGA, in order to provide a comprehensive review of the prospects of stem cell therapy for AGA.

Key words androgenetic alopecia; stem cell therapy; stem cell derivatives; mechanism

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81570696); the National High Technology Research and Development Program of China (863 Program) (No. 2015AA020314); and Jiangsu Provincial Fund for Distinguished Young Scholars (No. BK20140029)

脱发分为瘢痕性脱发和非瘢痕性脱发,雄激素脱发(androgenetic alopecia, AGA)是瘢痕性脱发中最常见的类型。流行病学数据显示,约 80% 的男性和 30% 的女性在整个生命过程中存在着 AGA 的困扰,在不同国家或地区的发病率有着显著差

异^[1]。AGA 是一种进行性疾病,具有遗传倾向,其特点为毛囊小型化并伴随炎症反应^[2-3]。AGA 的患者多集中于 20 ~ 30 岁,早期 AGA 通常发生在青春期中^[4],表现为头发细软,油脂分泌过剩。随着病情的发展而不采取措施干预最终发展为秃发。AGA

收稿日期 2023-02-08 * 通信作者 Tel: 025-83271152 E-mail: ljstemcell@cpu.edu.cn

基金项目 国家自然科学基金资助项目(No. 81570696);国家“863”计划项目资助项目(No. 2015AA020314);江苏省杰出青年基金资助项目(No. BK20140029)

带来的影响不仅仅为患者的外观,更表现为对患者的社会心理的影响。因此需要科学家的广泛关注。

目前,AGA的一线治疗方法为局部涂抹米诺地尔和口服非那雄胺,然而这两种药物一般需要长期使用,从而造成药物耐受及其他副作用;并且在停药后容易恢复脱发^[5]。随着再生医学的进步,基于干细胞疗法开辟了新的途径来解决脱发传统治疗所面临的问题。已有研究证明干细胞对于皮肤中毛囊再生起到重要作用^[6]。因此,本文在AGA分子机制的基础上主要论述干细胞及干细胞衍生物在治疗AGA中的作用和机制,以期丰富和完善AGA的治疗方法,并为将来干细胞治疗AGA

的临床转化提供理论依据。

1 AGA的发病机制

头发是皮肤的附属物。一个毛发单位在结构上分为3个亚单位,即毛干、毛根和皮脂腺。在皮脂腺下方靠近外根鞘的“隆突”部位存在着干细胞库(图1-A),这些干细胞具有不对称自我更新的特性,可转变为过渡放大细胞并沿毛囊表面向上分化为表皮角质形成细胞或向下移动至毛囊基质分化为毛干^[7],从而驱动毛发的生长周期。成人的毛囊具有独立的生长周期,毛囊周期由3个阶段组成,即(a)退行期——退化阶段(b)休止期——静止期和(c)生长期——毛发生长阶段(图1-B)。

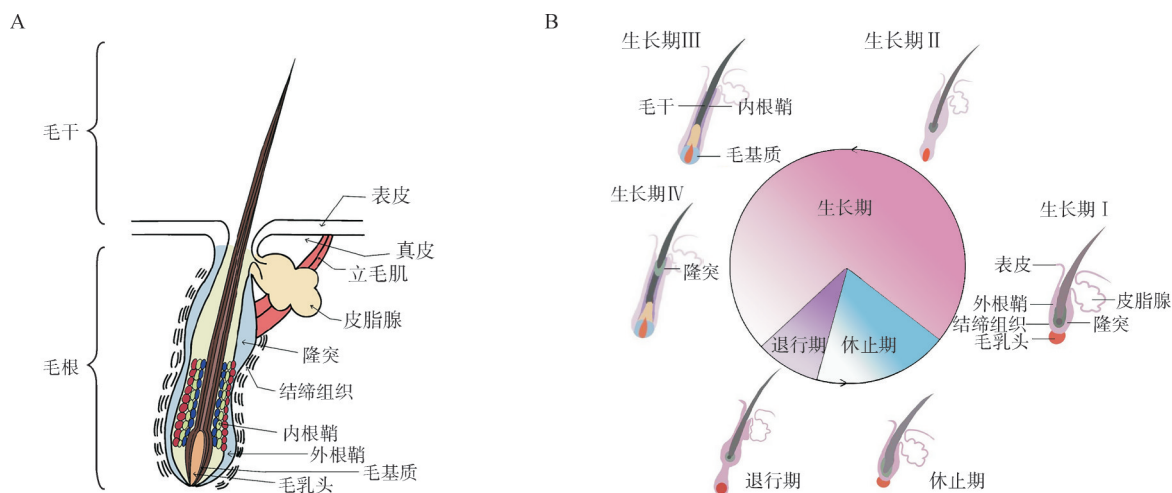


图1 毛囊结构图(A)和不同时期的毛囊特征(B)^[8]

额头发际线呈“M”型衰退和头顶毛发变薄是男性型的AGA典型模式特征。该过程主要是由于Ⅱ型5 α 还原酶的表达差异造成的。这种酶主要存在于毛囊的内根鞘中,可以将睾酮转化为与雄激素受体具有更高亲和力的二氢睾酮(dihydrotestosterone, DHT)。与枕部头皮不同,顶部头皮的毛囊表达更多的Ⅱ型5 α 还原酶,进而对雄激素更敏感^[9]。这样导致头顶毛囊的生长期缩短,退行期和休止期延长,使得毛囊小型化转化为毳毛。

研究表明Wnt/ β -catenin、TGF- β 、BMP等信号通路以及多种细胞因子相互串扰调控着毛发的生长周期,在AGA发病过程中这些信号通路会受到影响(图2)^[10-11]。研究发现,Wnt/ β -catenin信号通路的中断在DHT导致的脱发中具有重要作用,包

括Wnts配体的减少及其拮抗蛋白的异常高表达。Wnt/ β -catenin通路的生理抑制剂Dickkopf相关蛋白1(DKK1)在脱发区域高表达^[12],DKK1的表达与雄激素性脱发患者头皮内生长期毛囊的显著减少相关^[13]。DHT处理毛乳头细胞,增加了该细胞中DKK1的表达,从而诱导毛囊角质形成细胞凋亡^[12]。将AGA患者来源的毛乳头细胞与角质形成细胞共培养,研究发现源于AGA患者的毛乳头细胞中Wnt3a的表达明显降低,共培养后抑制了角质形成细胞的增殖,最终导致毛发不能正常生长^[14]。此外细胞实验表明,DHT处理的毛乳头细胞的上清液能够抑制毛囊干细胞的分化。这些结果表明,DHT对毛乳头细胞的持续刺激抑制了毛囊中Wnt/ β -catenin信号通路的传导,这对于抑制毛发生

长和毛囊分化具有关键作用^[15]。此外,研究还表明 Wnt/ β -catenin 对毛发生长的调控除了经典的 Wnt 配体-受体模式外,毛乳头细胞中的 AR 还可以直接竞争性地结合 β -catenin,从而抑制毛乳头细胞中 β -catenin 的信号传导以及下游靶基因表达^[16]。

骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)属于转化生长因子(transforming growth factor, TGF)超家族的一种分泌蛋白,主要参与毛囊干细胞的分化过程。BMP 配体通过与特定的受体相互作用发挥生物活性。研究发现 BMP 的拮抗剂 Noggin 与 BMP 蛋白受体竞争性结合,可调节毛囊干细胞的增殖与分化。Noggin 由间充质细胞分泌和表达,可诱导胚胎中的毛囊形态发生。Noggin 活性在毛囊生长期逐渐增加,在静止期减弱,表明 Noggin 表达随毛发生长周期变化而变化^[17]。研究发现,雄激素可下调毛乳头细胞中的人骨形态发生蛋白-2(bone morphogenetic protein-2, BMP2)和人骨形态发生蛋白-4(bone morphogenetic protein-4, BMP4),导致毛乳头细胞不能被激活从而不能

诱导毛囊干细胞分化^[18]。此外,研究发现 DHT 刺激毛乳头细胞中 TGF- β 2 的合成,促进上皮细胞凋亡,导致毛囊不能正常生长最终脱发^[19]。因此,未来靶向 Wnt/ β -catenin、BMP、TGF- β 等信号通路的合成药物的开发用于治疗脱发将很有应用前景^[20]。

细胞因子的调控在毛发生长中起着关键作用,例如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor VEGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)等。体外研究表明,干细胞对血管和毛囊生长的促进作用与这些营养因子的分泌密切相关。营养因子可以促进毛发生长时毛囊周围血管形成,增加毛乳头细胞和毛囊的大小从而加速毛发的生长。临床已经证实,在 AGA 患者头皮中,VEGF 的表达受阻,因此毛发不能正常生长^[21],而米诺地尔用于治疗患有 AGA 的男性和女性的毛发生长也与其扩张毛囊中的血管相关。因此,干细胞对毛发生长的调控作用除了直接激活毛发生长的信号外,还可通过分泌各种营养因子支持和维护毛发的生长。

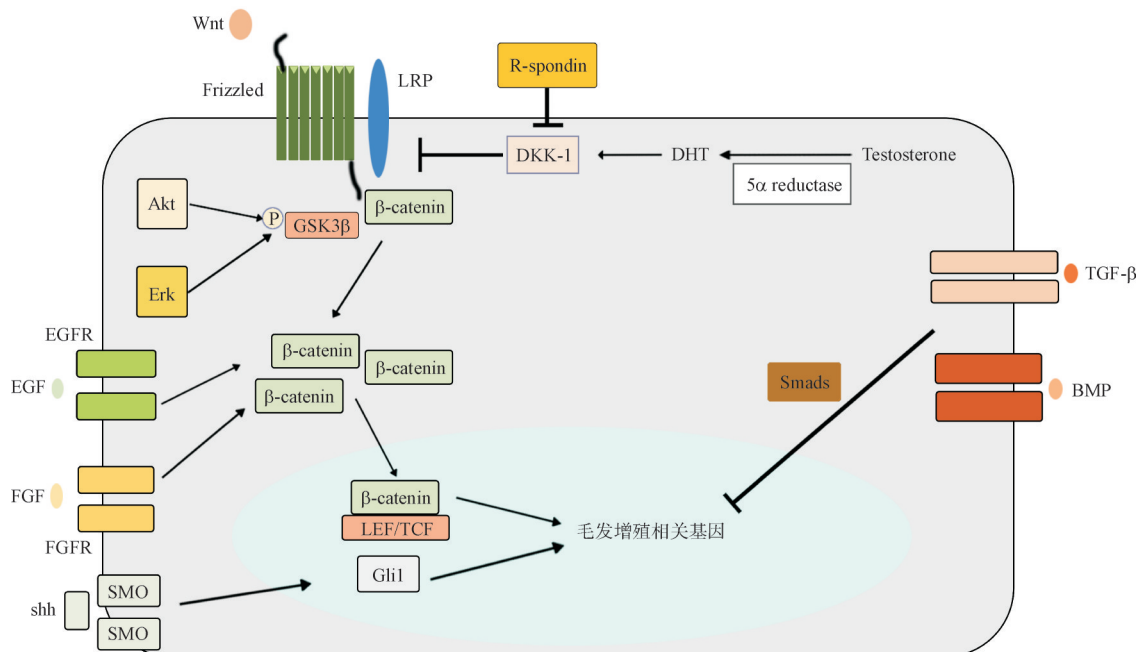


图2 雄激素脱发中毛发生长的信号调控^[22]

Wnt: 无翼/集成蛋白; Frizzled: 卷曲受体; LRP: 低密度脂蛋白; R-spondin: 重组脊柱蛋白; DKK-1: Dickkopf 相关蛋白 1; DHT: 二氢睾酮; 5 α reductase: 5 α 还原酶; Testosterone: 睾酮; Akt: 蛋白激酶 B; Erk: 细胞外调节激酶; Gsk3 β : 糖原合成激酶-3; β -catenin: β -连环蛋白; LEF/TCF: 淋巴增强结合因子/转录因子; Gli1: Gli 家族锌指蛋白 1; Smads: smad 家族蛋白; TGF- β : 转化生长因子 β ; BMP: 骨形态发生蛋白; EGFR: 表皮生长因子受体; EGF: 表皮生长因子; FGFR: 成纤维细胞生长因子受体; FGF: 成纤维细胞生长因子; shh: 音猬因子蛋白; SMO: 平滑受体。(→: 促进或激活; ⊥: 抑制)

2 AGA 的药物治疗

目前,美国食品药品监督管理局(FDA)批准的临床上用于治疗雄激素的药物为非那雄胺和米诺地尔^[23],但目前有一些其他药物或疗法也具有促进毛发生长的作用(表 1)。

表 1 治疗雄激素脱发的方法及副作用

药物/疗法	机 制	副作用
米诺地尔	血管扩张剂	接触性皮炎、多毛症
非那雄胺	5 α 还原酶抑制剂	性功能障碍、心理疾病
度他雄胺	5 α 还原酶抑制剂	性功能障碍
螺内酯	雄激素受体拮抗剂	高钾血症、月经紊乱
高浓度血小板血浆	生长因子促进头发 生长	过敏、血肿
手术移植	头发再生	供体毛囊要求高

非那雄胺是 II 型 5 α 还原酶的抑制剂,通过降低血清和头皮中的 DHT 浓度,从而促进毛发生长;而米诺地尔则可扩张血管、诱导 VEGF 高表达,从而增加血管分布和对真皮乳头的营养供应以促进毛发生长^[24-25]。然而,非那雄胺连续服用 1 年以上才能观察到毛发生长,并且需要持续使用才能维持毛发生长;一旦停药超过 6 个月,毛发再生效果将丧失。同样,米诺地尔也必须连续使用 1 年以上方能见效,效果也会随着药物的停止而丧失。可见,这两种药物在治疗 AGA 中需要患者具有极佳的依从性。然而长期使用非那雄胺和米诺地尔会带来诸多不良反应,非那雄胺易导致男性勃起和射精功能障碍、男性乳房发育、睾丸疼痛和抑郁^[26-27];而米诺地尔易导致接触性皮炎、刺激性皮炎和面部多毛症^[28]。

3 干细胞治疗 AGA 及机制

1868 年,德国著名生物学家 Ernst Haeckel 首次使用“干细胞”一词来描述具有自我更新和分化潜能的细胞,这些细胞能够分化为多个细胞谱系,是组织不断更新和再生的基础。根据来源的不同,可将干细胞分为胚胎干细胞和成体干细胞,而基于这些细胞的治疗统称为干细胞疗法。目前,用于干细胞疗法的干细胞大部分为成体干细胞,已经发现成体干细胞对多种疾病均具有显著疗效。这些作用一方面依赖于直接修复人体内受损

伤的细胞或组织^[29],另一方面通过旁分泌因子,如 VEGF、PDGF、FGF、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)、胰岛素样生长因子(insulin like growth factor, IGF)、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素 7(interleukin-7, IL-7)、白细胞介素 10(interleukin- 10, IL-10)、趋化因子受体 2(C-C motif chemokine ligand 2, CCL2)、趋化因子受体 5(C-C motif chemokine ligand 5, CCL5)、趋化因子受体 9(C-X-C motif chemokine ligand 9, CXCL9)等激活邻近细胞或恢复病变部位的微环境稳态。已有大量临床前研究表明,干细胞可以通过免疫调节或旁分泌作用延缓肾、肺、心、肝等多个器官疾病的发生发展^[30-33]。目前也有多个临床试验将干细胞及干细胞衍生物运用于治疗 AGA(表 2)。

表 2 干细胞治疗雄激素脱发的临床试验概述

干细胞种类	临床试验 NCT 码	研究状态
脂肪来源间充质干细胞	NCT03388840	Ⅳ期临床
脂肪干细胞条件培养基	NCT05296863	Ⅲ期临床
基质血管组分(SVF)	NCT02865421	Ⅱ期临床
毛囊真皮鞘细胞(毛囊干细胞)	NCT01286649	Ⅱ期临床
脐带血间充质干细胞条件培养基	NCT03676400	临床前研究
脂肪干细胞成分提取物	NCT02594046	临床前研究

干细胞被认为是一种可行且安全的治疗方法。细胞来源、供体来源、产品生产和受体疾病状态是干细胞治疗的安全性和有效性相关的重要因素^[34]。目前有多个研究发现间充质干细胞以及干细胞衍生物具有治疗 AGA 及促进头发生长的作用。

3.1 脂肪间充质干细胞

脂肪来源的间充质干细胞(adipose-derived stem cells, ADSCs)存在于皮下等脂肪组织中,较易获得^[35]。脂肪组织是再生分子的仓库,可从脂肪组织中提取到各种再生产物包括纳米脂肪、血管基质组分(stromal vascular fraction, SVF)、间充质干细胞、脂肪来源的干细胞条件培养基(adipose-derived stem cells-conditioned medium, ADSC-CM)和细胞外囊泡(extracellular vesicles EV)等。SVF 具有抗炎和抗雄激素特性,因此对 AGA 有一定的

治疗作用^[36]。ADSCs可以分泌多种生物活性分子,例如VEGF、IGF、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)和血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)。这些生长因子可作用于周围细胞从而调节毛囊生长的微环境,它们对于新血管形成起重要作用,这在许多类型脱发治疗中起着至关重要的作用。脂肪组织来源的干细胞治疗脱发的作用受到广泛关注,头发移植前将自体来源的ADSCs注射到头皮中,能够增加头皮的血管分布,增加移植头发的存活率^[36]。许多研究表明,在使用脂肪来源的细胞和产品治疗脱发方面取得了相当大的成果^[37]。一项研究表明,从健康女性中收集脂肪提取间充质干细胞并在体外培养,收集脂肪来源的间充质干细胞分泌的蛋白质制成冻干粉^[38],经皮内注射到AGA患者的头皮中,使得患者的毛发的数量及密度在视觉上有明显的增加。ADSCs可分泌较多的表皮细胞生长因子(epidermal growth factor, EGF)、VEGF等,其在促进毛发生长中起到关键作用^[39]。

3.2 毛乳头细胞

毛乳头细胞位于毛囊底部向内凹陷的毛球中,属于真皮源性干细胞。毛乳头细胞可以刺激毛囊干细胞,调节毛发生长周期^[40]。毛乳头细胞中表达丰富的雄激素受体,当雄激素与雄激素受体结合后,会以受体配体复合物的形式转移到细胞核,作用于染色质上雄激素受体反应元件引起下游靶基因的表达,从而对毛发生长周期产生影响。由于AGA患者脱发区域Ⅱ型5 α 还原酶活性显著升高,导致产生更多与雄激素受体亲和力更高的DHT,当DHT与雄激素受体结合,毛乳头细胞会释放一些细胞因子抑制毛发生长或者使毛发生长周期紊乱^[41]。研究证明毛乳头细胞在体外培养,传代几次后失去诱导毛囊形成的能力^[42]。Li等^[43]提取毛乳头细胞分泌的外泌体可以介导毛囊间细胞的信息交流,其刺激HFSC后,促进HFSC的增殖,抑制了HFSC的凋亡,从而对毛囊的生长起到促进作用。Osada等^[44]通过三维球形培养物包裹毛乳头细胞,可恢复毛乳头细胞的诱导能力,并能够在人体皮肤中诱导新毛囊产生。Lou等^[45]收集毛乳头细胞的条件培养基,通过皮下注射的方

式给予18例女性AGA患者进行治疗,结果发现治疗部位有明显毛发生长。

3.3 脐带血间充质干细胞

人脐带血间充质干细胞(human umbilical cord blood mesenchymal stem cells, hUCBMSCs)来源于新生儿的脐带组织,从脐带静脉血管中分离得到^[46]。hUCBMSCs具有组织修复能力^[47],可直接修复损伤组织或通过旁分泌作用分泌生长因子发挥作用。旁分泌作用是hUCBMSCs发挥作用的主要机制^[48],在治疗脱发时他们主要作用于毛乳头细胞。体内、外研究证明,hUCBMSCs治疗后通过激活毛乳头细胞中的Wnt/ β -catenin通路,动员毛乳头细胞分泌促进毛发生长信号,从而打破休止期^[49]。体外实验表明,hUCBMSCs与毛乳头细胞共培养后,可以引起胰岛素样生长因子结合蛋白1(insulin like growth factor binding protein 1, IGFBP-1)和VEGF表达上调^[46]。一项双盲安慰剂对照研究,表明源自hUCBMSCs的条件培养基对AGA患者进行局部注射治疗,观察到治疗后患者毛发密度、生长速度显著增加。此外,MSC分泌迁移抑制因子(migration inhibitory factor, MIF),通过激活Wnt/ β -catenin通路调节毛乳头细胞分泌VEGF,从而促进头发生长。

3.4 脐带间充质干细胞

人的脐带血管包裹在胶状物质中,这种胶状物质称为华通氏胶。分离华通氏胶,经体外培养可获得间充质干细胞成为脐带间充质干细胞(human umbilical cord mesenchymal stem cells, hUCMSCs)。hUCMSCs较成体干细胞来源更加初始,免疫原性低、倍增时间短,且在获得时对人体不会带来任何伤害。目前hUCMSCs的使用不涉及任何道德伦理问题^[50],因此是作为间充质干细胞的理想来源。Aljitawi等^[51]研究表明,hUCMSCs具有发育成外胚层谱系细胞的能力,当hUCMSCs在促进骨分化的培养基中培养时可产生CK19阳性细胞和毛发样结构。本课题组研究发现,通过皮内多点注射hUCMSCs可激活AGA模型小鼠毛囊进入生长期,从而促进了小鼠的毛发生长;同时在体外,通过hUCMSCs与DHT刺激后的毛囊干细胞共培养,可明显促进毛囊干细胞的增殖,其可能是

通过激活了 Wnt/ β -catenin 信号通路促进与增殖相关靶基因的表达。

3.5 其他来源的干细胞

除上述介绍的干细胞可用于治疗 AGA, 目前还有少部分文献报道其余来源的干细胞可用于治疗 AGA。研究发现, 在动物模型的真皮内注射骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMMSCs) 后, 可激活毛囊从静止期到生长期, 可促进毛发的生长^[52]。BMMSCs 具有入侵性, 且获得时需骨髓穿刺给患者带来巨大痛苦, 亦必须充分了解 BMMSCs 的生物学功能以及治疗 AGA 的机制后才能应用于临床。

4 总结与展望

脱发是一种难以治疗的疾病, 单独使用 FDA 批准的药物治疗往往伴随着较大的副作用和停药后复发。本文总结了可用的干细胞疗法, 几乎所有的体内外实验均表现出干细胞治疗可改善脱发促进毛发生长, 并且没有副作用, 因此具有广阔的应用前景。干细胞治疗 AGA 的机制主要是通过旁分泌作用分泌细胞因子和生长因子, 调节毛囊生长的微环境, 从而调控毛发的生长。随着再生医学的探索, 干细胞衍生的分泌蛋白 (包括囊泡和外泌体) 已成为治疗多种疾病的重要选择, 它较干细胞直接治疗具有成本低, 易于储存和运输等优势。但是目前将干细胞及干细胞的产品 (细胞及细胞产品移植数量以及移植方法) 运用于临床试验中缺乏一致性和标准化, 这限制了研究结果的比较, 这可能也限制了干细胞运用于临床研究的进步。这些疗法虽然存在着挑战和不确定性, 但是它们在再生医学中的潜力是不可否认的, 并且对该领域的影响仍然很大。因此, 需要克服目前干细胞运用于临床的局限性以及障碍, 结合新的技术以及研究改进干细胞在再生医学中使用合理性、有效性、规范性, 从而推动再生医学的发展。

References

[1] Kanti V, Messenger A, Dobos G, *et al.* Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men-short version[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018, **32**(1): 11-22.

[2] Yang CC, Hsieh FN, Lin LY, *et al.* Higher body mass index is associated with greater severity of alopecia in men with male-pattern androgenetic alopecia in Taiwan: a cross-sectional study [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2014, **70**(2): 297-302.

[3] Zhou LB, Cao Q, Ding Q, *et al.* Transcription factor FOXC1 positively regulates SFRP1 expression in androgenetic alopecia[J]. *Exp Cell Res*, 2021, **404**(1): 112618.

[4] Wang TL, Zhou C, Shen YW, *et al.* Prevalence of androgenetic alopecia in China: a community-based study in six cities[J]. *Br J Dermatol*, 2010, **162**(4): 843-847.

[5] Anudeep TC, Jeyaraman M, Muthu S, *et al.* Advancing regenerative cellular therapies in non-scarring alopecia[J]. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(3): 612.

[6] Owczarczyk-Saczonek A, Krajewska-Włodarczyk M, Kruszezewska A, *et al.* Therapeutic potential of stem cells in follicle regeneration[J]. *Stem Cells Int*, 2018, **2018**: 1049641.

[7] Tumber T, Guasch G, Greco V, *et al.* Defining the epithelial stem cell niche in skin[J]. *Science*, 2004, **303**(5656): 359-363.

[8] Lin XY, Zhu L, He J. Morphogenesis, growth cycle and molecular regulation of hair follicles[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, **10**: 899095.

[9] Moon IJ, Yoon HK, Kim D, *et al.* Efficacy of asymmetric siRNA targeting androgen receptors for the treatment of androgenetic alopecia[J]. *Mol Pharm*, 2023, **20**(1): 128-135.

[10] Liu QM, Tang YL, Huang Y, *et al.* Insights into male androgenetic alopecia using comparative transcriptome profiling: hypoxia-inducible factor-1 and Wnt/ β -catenin signalling pathways[J]. *Br J Dermatol*, 2022, **187**(6): 936-947.

[11] Salhab O, Khayat L, Alaaeddine N. Stem cell secretome as a mechanism for restoring hair loss due to stress, particularly alopecia areata: narrative review[J]. *J Biomed Sci*, 2022, **29**(1): 77.

[12] Kwack MH, Sung YK, Chung EJ, *et al.* Dihydrotestosterone-inducible dickkopf 1 from balding dermal papilla cells causes apoptosis in follicular keratinocytes[J]. *J Invest Dermatol*, 2008, **128**(2): 262-269.

[13] Mahmoud EA, Elgarhy LH, Hasby EA, *et al.* Dickkopf-1 expression in androgenetic alopecia and alopecia areata in male patients[J]. *Am J Dermatopathol*, 2019, **41**(2): 122-127.

[14] Kitagawa T, Matsuda KI, Inui S, *et al.* Keratinocyte growth inhibition through the modification of Wnt signaling by androgen in balding dermal papilla cells[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, **94**(4): 1288-1294.

[15] Leirós GJ, Attorresi AI, Balañá ME. Hair follicle stem cell differentiation is inhibited through cross-talk between Wnt/ β -catenin and androgen signalling in dermal papilla cells from patients with androgenetic alopecia[J]. *Br J Dermatol*, 2012, **166**(5): 1035-1042.

- [16] Kretschmar K, Cottle DL, Schweiger PJ, *et al.* The androgen receptor antagonizes Wnt/ β -catenin signaling in epidermal stem cells[J]. *J Invest Dermatol*, 2015, **135**(11): 2753-2763.
- [17] Zhang JW, He XC, Tong WG, *et al.* Bone morphogenetic protein signaling inhibits hair follicle anagen induction by restricting epithelial stem/progenitor cell activation and expansion[J]. *Stem Cells*, 2006, **24**(12): 2826-2839.
- [18] Ceruti JM, Oppenheimer FM, Leirós GJ, *et al.* Androgens down-regulate BMP2 impairing the inductive role of dermal papilla cells on hair follicle stem cells differentiation[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2021, **520**: 111096.
- [19] Oshimori N, Fuchs E. Paracrine TGF- β signaling counterbalances BMP-mediated repression in hair follicle stem cell activation[J]. *Cell Stem Cell*, 2012, **10**(1): 63-75.
- [20] Choi BY. Targeting Wnt/ β -catenin pathway for developing therapies for hair loss[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(14): 4915.
- [21] Xia JF, Minamino S, Kuwabara K, *et al.* Stem cell secretome as a new booster for regenerative medicine[J]. *Biosci Trends*, 2019, **13**(4): 299-307.
- [22] Shin DW. The molecular mechanism of natural products activating Wnt/ β -catenin signaling pathway for improving hair loss[J]. *Life*, 2022, **12**(11): 1856.
- [23] Kelly Y, Blanco A, Tosti A. Androgenetic alopecia: an update of treatment options[J]. *Drugs*, 2016, **76**(14): 1349-1364.
- [24] Lachgar S, Charveron M, Gall Y, *et al.* Minoxidil upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in human hair dermal papilla cells[J]. *Br J Dermatol*, 1998, **138**(3): 407-411.
- [25] Marubayashi A, Nakaya Y, Fukui K, *et al.* Minoxidil-induced hair growth is mediated by adenosine in cultured dermal papilla cells: possible involvement of sulfonylurea receptor 2B as a target of minoxidil[J]. *J Invest Dermatol*, 2001, **117**(6): 1594-1600.
- [26] Mella JM, Perret MC, Manzotti M, *et al.* Efficacy and safety of finasteride therapy for androgenetic alopecia: a systematic review[J]. *Arch Dermatol*, 2010, **146**(10): 1141-1150.
- [27] Rahimi-Ardabili B, Pourandarjani R, Habibollahi P, *et al.* Finasteride induced depression: a prospective study[J]. *BMC Clin Pharmacol*, 2006, **6**: 7.
- [28] Lucky AW, Piacquadio DJ, Ditre CM, *et al.* A randomized, placebo-controlled trial of 5% and 2% topical minoxidil solutions in the treatment of female pattern hair loss[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2004, **50**(4): 541-553.
- [29] Biehl JK, Russell B. Introduction to stem cell therapy[J]. *J Cardiovasc Nurs*, 2009, **24**(2): 98-103.
- [30] Frank CN, Petrosyan A. Kidney regenerative medicine: promises and limitations[J]. *Curr Transplant Rep*, 2020, **7**(2): 81-89.
- [31] Miteva K, Pappritz K, El-Shafeey M, *et al.* Mesenchymal stromal cells modulate monocytes trafficking in coxsackievirus B3-induced myocarditis[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, **6**(4): 1249-1261.
- [32] Tsuchiya A, Takeuchi S, Watanabe T, *et al.* Mesenchymal stem cell therapies for liver cirrhosis: MSCs as conducting cells for improvement of liver fibrosis and regeneration[J]. *Inflamm Regen*, 2019, **39**: 18.
- [33] Xu TK, Zhang YY, Chang PY, *et al.* Mesenchymal stem cell-based therapy for radiation-induced lung injury[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, **9**(1): 18.
- [34] Hartman N, Loyal J, Fabi S. Update on exosomes in aesthetics [J]. *Dermatol Surg*, 2022, **48**(8): 862-865.
- [35] Marquez-Curtis LA, Janowska-Wieczorek A, McGann LE, *et al.* Mesenchymal stromal cells derived from various tissues: biological, clinical and cryopreservation aspects[J]. *Cryobiology*, 2015, **71**(2): 181-197.
- [36] Epstein GK, Epstein JS. Mesenchymal stem cells and stromal vascular fraction for hair loss: current status[J]. *Facial Plast Surg Clin North Am*, 2018, **26**(4): 503-511.
- [37] Festa E, Fretz J, Berry R, *et al.* Adipocyte lineage cells contribute to the skin stem cell niche to drive hair cycling[J]. *Cell*, 2011, **146**(5): 761-771.
- [38] Fukuoka H, Narita K, Suga H. Hair regeneration therapy: application of adipose-derived stem cells[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2017, **12**(7): 531-534.
- [39] Andjelkov K, Eremin II, Korac A. Different levels of EGF, VEGF, IL-6, MCP-1, MCP-3, IP-10, Eotaxin and MIP-1 α in the adipose-derived stem cell secretome in androgenetic alopecia[J]. *Exp Dermatol*, 2022, **31**(6): 936-942.
- [40] Greco V, Chen T, Rendl M, *et al.* A two-step mechanism for stem cell activation during hair regeneration[J]. *Cell Stem Cell*, 2009, **4**(2): 155-169.
- [41] Lolli F, Pallotti F, Rossi A, *et al.* Androgenetic alopecia: a review[J]. *Endocrine*, 2017, **57**(1): 9-17.
- [42] Ohya M, Zheng Y, Paus R, *et al.* The mesenchymal component of hair follicle neogenesis: background, methods and molecular characterization[J]. *Exp Dermatol*, 2010, **19**(2): 89-99.
- [43] Li JL, Zhao BH, Yao SY, *et al.* Dermal papillacell-derived exosomes regulate hair follicle stem cell proliferation via LEF1[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(4): 3961.
- [44] Osada A, Iwabuchi T, Kishimoto J, *et al.* Long-term culture of mouse vibrissal dermal papilla cells and *de novo* hair follicle induction[J]. *Tissue Eng*, 2007, **13**(5): 975-982.
- [45] Luo Y, Du H, Wang J, *et al.* Clinical effect of human dermal papilla cells conditioned medium on female androgenetic alopecia[J]. *Med J Nat Def Force Northwest China* (西北国防医学杂志), 2011, **32**(1): 1-3.

- [46] Bak DH, Choi MJ, Kim SR, *et al.* Human umbilical cord blood mesenchymal stem cells engineered to overexpress growth factors accelerate outcomes in hair growth[J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2018, **22**(5): 555-566.
- [47] Chung JY, Song M, Ha CW, *et al.* Comparison of articular cartilage repair with different hydrogel-human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cell composites in a rat model[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2014, **5**(2): 39.
- [48] Li XY, Zheng ZH, Li XY, *et al.* Treatment of foot disease in patients with type 2 diabetes mellitus using human umbilical cord blood mesenchymal stem cells: response and correction of immunological anomalies[J]. *Curr Pharm Des*, 2013, **19**(27): 4893-4899.
- [49] Oh HA, Kwak J, Kim BJ, *et al.* Migration inhibitory factor in conditioned medium from human umbilical cord blood-derived mesenchymal stromal cells stimulates hair growth[J]. *Cells*, 2020, **9**(6): 1344.
- [50] Kassem DH, Kamal MM. Wharton's jelly MSCs: potential weapon to sharpen for our battle against DM[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2020, **31**(4): 271-273.
- [51] Aljitawi OS, Xiao YH, Zhang D, *et al.* Generating CK19-positive cells with hair-like structures from Wharton's jelly mesenchymal stromal cells[J]. *Stem Cells Dev*, 2013, **22**(1): 18-26.
- [52] Dong L, Hao HJ, Xia L, *et al.* Treatment of MSCs with Wnt1a-conditioned medium activates DP cells and promotes hair follicle regrowth[J]. *Sci Rep*, 2014, **4**: 5432.

·本刊讯·

《中国药科大学学报》连续入选中国科学引文数据库(CSCD)核心库

2023年6月,中国科学院文献情报中心发布中国科学引文数据库(Chinese Science Citation Database, CSCD)来源期刊遴选报告(2023—2024年度),《中国药科大学学报》再次入选 CSCD 核心库。

CSCD 来源期刊每两年遴选一次。每次遴选均采用定量与定性相结合的方法,定量数据来自于中国科学引文数据库,定性评价则通过聘请国内专家定性评估对期刊进行评审。定量与定性综合评估结果构成了中国科学引文数据库来源期刊。**CSCD 是中国最具权威的收录数据库之一,被 CSCD 收录标志着入选期刊在该领域的领先水平。**

2023—2024 年度中国科学引文数据库收录来源期刊 1339 种,其中中国出版的英文期刊 316 种,中文期刊 1 023 种。中国科学引文数据库来源期刊分为核心库和扩展库两部分,其中核心库 995 种;扩展库 344 种。

据统计,药学类中文期刊 10 种入选了 CSCD 核心库,结合 2020 年版《中文核心期刊要目总览》(简称北大核心期刊)药学期刊,同时被这两个权威核心数据库收录的**药学类中文期刊仅有 9 本**,《中国药科大学学报》位列其一,彰显了我刊在药学类中文期刊中的学术地位。

衷心感谢主编和编委会的指导和引领,感谢审稿专家、作者和广大读者的鼎力支持和帮助!编辑部将继续秉承办刊宗旨,砥砺前行,充分展示药学科科研成果,促进药学科发展,争取再创佳绩!

(本刊编辑部)