

调节头皮衰老的研究进展

吕 宁 刘阳子*

(上海首尔丽格医疗美容医院, 上海 200082)

【摘要】生活水平和医疗技术的提高使抗衰变得个性化、全面化, 头皮抗衰就是依现代人的美容诉求应运而生, 改善内容包括头皮的厚度、头发的质量和数量等。虽然头皮老化的确切机制尚不明确, 但通过其组织学改变以及富血小板血浆注射、微针疗法等治疗脱发的生理学改变均已证实, 胶原蛋白的减少或增加是老化和抗衰的重要环节。向头皮中人工导入无动物源免疫源性的重组人源化III型胶原蛋白, 理论上是一项具有科学性和安全性的头皮抗衰治疗技术。

【关键词】头皮衰老; 脱发; 重组人源化III型胶原蛋白

中图分类号: R275.9

文献标识码: B

文章编号: 1671-8194 (2023) 35-0044-04

Progress of Regulating Scalp Senescence

LYU Ning, LIU Yangzi*

(ShangHai Qiao Jia Ren Medical Beauty Clinic, Shanghai 200030, China)

[Abstract] The improvement of living standards and medical technology makes anti-decay personalized and comprehensive. Scalp anti-aging is based on the beauty demands of modern people, and the improvement content includes scalp thickness, hair quality and quantity. Although the exact mechanism of scalp aging is not yet known, it has been confirmed that the decrease or increase of collagen is an important link in aging and anti-aging through its histological changes and physiological changes in the treatment of hair loss such as platelet-rich plasma injection and microneedle therapy. In theory, it is a scientific and safe scalp anti-aging treatment technology to introduce non-animal-derived recombinant type III collagen into scalp artificially.

[Key words] Scalp aging; Hair loss; Recombinant humanized type III collagen

随着人们生活品质的提高, 面部年轻化治疗的发展和普及, 抗衰范围已经由传统的颜面部扩展至头皮的护理。头发是面部与整体外观形象不可忽视的重要组成部分, 甚至在性别、生活质量和社会地位等方面起着决定性的作用, 有研究显示, 脱发会降低人们的年轻态和吸引力^[1]。截至目前, 医疗美容整形领域对头皮或头发的关注度及其抗衰研究相对较少, 但追求美容的人对头发年轻化的需求却与日俱增。因此, 如何提高头发的质量、延缓头皮衰老正成为一项全新的、亟待解决的医学问题。

1 头皮衰老

众所周知, 皮肤由表皮、真皮和皮下组织构成, 表皮的主要成分是角质形成细胞, 真皮则由纤维、基质和细胞成分组成, 其中胶原纤维、弹力纤维和基质都由成纤维细胞产生, 疏松结缔组织和脂肪小叶构成了皮下组织, 内含有血管、淋巴管、神经等, 毛囊、皮脂腺、汗腺等则作为皮肤的附属器分布在真皮层和皮下组织层^[2]。头皮的皮肤也同样具有上述结构, 但相较于身体其他部位而言, 其毛囊、皮脂腺和血管的比例较高^[3]。其中, 浓密的头发可以保护头皮免受紫外线、物理、化学、创伤等外界因素的破坏, 而头

皮则为毛囊的生长发育提供良好的环境和充足的营养物质, 二者相辅相成, 密不可分。故此, 头皮的衰老主要呈现在头发上, 包括: 脱发、白发、褪色、毛发密度和直径减少、毛发稀疏、红发增多等^[4]。早年间 Hori H等^[5]的研究就已经证实, 包括真皮、皮下组织层在内的头皮变薄是头皮衰老和脱发的生理性特征。考虑到成纤维细胞和脂肪细胞积极参与了头皮和毛囊中去氢表雄酮、睾酮、脱氢睾酮和雌二醇的转运, 故推测真皮和皮下组织可能是最先受到激素、酶或其他因素影响而导致头皮衰老或脱发的皮肤结构。

根据头皮衰老的特性和临床表现, 理论上, 通过人为补充真皮层的成分, 例如胶原蛋白, 可以增加真皮层的厚度, 使头皮整体饱满并接近年轻时的状态, 可为处于真皮层的毛囊提供更健康的生长环境, 进而改善发质或脱发。

2 脱发的非手术治疗

目前用于脱发最常见、最新的治疗方法包括: 富血小板血浆注射、微针疗法、美塑疗法、低能量激光照射、点阵激光和脂肪干细胞的应用^[6]。

2.1 富血小板血浆注射

富血小板血浆又称为PRP (platelet-rich plasma, PRP), 是通过离心方法从人体血液中提取的血小板浓缩物。有研究显示, PRP可调节毛发生长周期的相

*通信作者: 刘阳子, E-mail: liuyangzi315@163.com

关蛋白及信号通路,起到调节毛发生长周期及促进毛发再生的作用^[7];PRP联合毛发移植,可以改善头皮的缺血状态,增加毛囊周围血管结构,增加移植毛囊的成活率^[8]。PRP作为一种治疗脱发安全、有效的技术手段,虽其作用机制尚不明确,但现阶段的研究已证实,PRP所发挥的临床作用与其释放的20余种生长因子和细胞因子密不可分,包括血管内皮生长因子(VEGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)、表皮生长因子(EGF)、转化生长因子(TGF)、胰岛素样生长因子(IGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、白细胞介素1(IL-1)等^[9],它们可以调节上皮细胞、成纤维细胞、血管内皮细胞和间质细胞的增殖分化,促进细胞再生,以及促进胶原蛋白的合成和组织修复^[10]。既然PRP治疗的关键之一是增加胶原蛋白的含量,若直接向头皮中注入胶原蛋白,省去PRP的激发作用,理论上也可以获得同样的增发效果,可能在疗效的显著程度上存在差异。

2.2 微针疗法

微针疗法,又称为经皮胶原诱导疗法(percutaneous collagen induction, PCI),旨在保证皮肤组织结构完整的情况下,利用微细针状器械在皮肤上制造大量的微孔道。自2013年,Dhurat R等^[11]首次证明了微针疗法可成功治疗雄激素性脱发以来,该项操作已被广泛应用于脱发领域。微针疗法治疗脱发的作用机制主要分为两方面,一是联合药物或营养成分,即美塑疗法,借助微针形成的孔道,可增强米诺地尔、非那雄胺、度他雄胺、A型肉毒毒素、PRP、生长因子、铜三肽-1、多种氨基酸、维生素B族、矿物质锌、天然植物提取物等^[12]的渗透吸收,使药物可直达患处,解决了外用给药透皮吸收率低、口服给药不能局部起效的问题^[13]。另一方面则是微针对头皮的物理刺激,目前的研究结果显示,微针在操作过程中产生的微损伤,可启动机体天然的创伤修复机制,激活了VEGF、FGF、TGF及Wnt蛋白(包括:Wnt3a、Wnt10b蛋白等)的分泌和表达,促进了局部血管、上皮及成纤维细胞的增生,激活了Wnt/β联蛋白信号通路,使含有胶原蛋白、糖胺聚糖、蛋白聚糖的细胞外基质和毛囊血供增加,最终诱导毛发生长^[14-15]。鉴于微针疗法治疗脱发的原理涉及胶原蛋白的增加,若利用该疗法促进药物的透皮吸收,直接外涂胶原蛋白,加之此项操作自身也能产生胶原蛋白,理论上,微针联合胶原蛋白的设计可以使头皮胶原蛋白的最终含量远远大于单纯微针疗法的产量,这可能会进一步提高脱发治疗的效果。

2.3 点阵激光

点阵激光概念的提出来源于局灶性光热作用原

理,即对水具有强吸收性的激光在一定的能量密度下,可使表皮和真皮间形成数千个呈点阵排列的柱状显微热损伤灶(microscopic thermal zones, MTZs),MTZs被周围正常组织包绕,并启动皮肤的修复程序,实现皮肤的重建和胶原蛋白的新生^[16]。有研究已证实,点阵激光治疗后产生的MTZs可促进局部血流和血管的生成,从而诱发毛发的生长^[17];使用剥脱性CO₂点阵激光可激活对毛发调控至关重要的Wnt信号通路,进而使局部组织内WNT10b表达增加,诱导休止期毛囊向生长期转化;非剥脱性铒玻璃点阵激光可使局部TNF-α、IL-1β和IL-6表达量增加,通过产生适当的炎症反应而加速休止期毛囊向生长期的转变。虽然点阵激光治疗脱发的作用机理还待进一步探索和完善,但不可否认的是,无论以何种目的施用点阵激光,均可促使真皮内的胶原收缩、变性、再生和重塑。至此可以推测,由点阵激光引发的胶原再生在脱发治疗中发挥着不容忽视的作用。理论上,通过直接增加头皮真皮层中胶原蛋白的含量来模拟点阵激光治疗后的皮肤生理变化,在一定程度上也可以治疗或改善脱发。

3 胶原蛋白及重组人源化Ⅲ型胶原蛋白的作用及临床应用

3.1 胶原蛋白

无论是头皮衰老的生理性表现还是脱发治疗的作用机制,胶原蛋白都在其中扮演着至关重要的角色。胶原蛋白是哺乳动物体内含量最多、分布最广的功能性蛋白,约占总蛋白质含量的25%~30%^[18],主要存在于皮肤、软骨和肌腱等组织中。皮肤中胶原蛋白的主要作用包括:①作为细胞的生物支架,通过固定细胞来维持皮肤组织的三维结构及其机械稳定性、弹性和韧性;②除为细胞提供适宜的内环境外,还参与细胞的迁移、代谢和行为调控,使细胞发挥更准确的生物学功能;③胶原蛋白分子中含有大量的亲水基团,能够锁住水分,增加皮肤组织的保湿性能;④胶原蛋白参与诱导细胞行为,有利于细胞的增殖和分化,完成皮肤组织的新陈代谢;⑤胶原蛋白能促进伤口止血、愈合与组织再生^[19]。

3.2 Ⅲ型胶原蛋白

人体皮肤中的胶原蛋白主要为I型和Ⅲ型。其中,成人皮肤中I型胶原蛋白的比重较高,而在无瘢痕愈合的胎儿皮肤中Ⅲ型胶原蛋白的比重明显高于成人^[20]。在微针疗法诱导的创伤修复过程初期,主要合成的是Ⅲ型胶原蛋白^[21]。Walimbe等人^[22]的研究结果也进一步证实,相较于I型胶原蛋白,Ⅲ型胶原蛋白在创伤愈合和胶原生长发育中所占的比重较高。若通过人为植入的方法增加Ⅲ型胶原蛋白在皮肤中的含量,

可能不仅仅会增加皮肤的柔韧性、水润度以及屏障保护功能,抵御外界刺激如紫外线等对人体内部组织的损伤^[23],还有望提高皮肤修复、维持年轻化生理机能的能力。

3.3 重组人源化III型胶原蛋白

胶原蛋白因具有生物相容性、可降解性等优点而被广泛应用于生物医学、药学、再生医学和组织工程学等领域^[24]。目前市场上胶原蛋白类的产品主要为动物源性,如猪源性或牛源性^[25]。但在使用动物源性胶原蛋白时需要考虑其传播病毒、疾病和致敏性等安全问题^[26]。除此之外,天然胶原蛋白的纯化性和生产批次间的变异性也限制了它们的使用。

随着基因工程和合成生物学的发展,具有特定结构和功能的重组胶原蛋白被开发出来,重组人源化III型胶原蛋白就是其中之一,它是指由DNA重组技术在酵母或细菌等中制备并提取的III型人胶原蛋白基因编码的全长或部分氨基酸序列片段,或是含III型人胶原蛋白功能片段的组合。该胶原的优势在于非动物来源,无需溯源,无动物源免疫源性;温和生物发酵,绿色制造;蛋白序列确定,与人体胶原序列100%同源,保留了人III型胶原蛋白的生物学功能;无批次差异^[23]。众多研究者的研究结果已证实,重组人源化III型胶原蛋白能完美复刻III型人胶原蛋白的功能,例如它可以降低局部IL-6的表达,改善皮肤屏障功能,抑制炎症反应^[6];还可以防止表皮和真皮增厚,促进I型和III型胶原蛋白分泌,重塑细胞外基质^[23]。

4 重组人源化III型胶原蛋白治疗头皮衰老的可行性

虽然重组人源化III型胶原蛋白的生物学功能和头皮衰老的发生机制尚不甚明确,但现有的实验研究和临床循证研究均已证实,头发细软、无光、量少、质脆是头皮衰老的主要表现,其解剖生理学特点是以胶原蛋白为主要成分的真皮层变薄,头皮屏障保护功能减弱,头皮弹性变差,血液供应减少,终末微循环受影响。最新流行治疗脱发的技术手段富血小板血浆注射和微针均能刺激头皮胶原蛋白的再生;而胶原蛋白本身就具有保湿、抗炎、修复、调节细胞代谢等功能;重组人源化III型胶原蛋白的仿生技术可以安全地发挥胶原蛋白在人体中的各项功能。

因此基于以上理论分析,我们提出了一个全新的头皮抗衰技术,即将重组人源化III型胶原蛋白以微针疗法的形式导入头皮的真皮层,在使头皮增厚的同时,微针的微创操作启动机体损伤修复机制,胶原蛋白辅助该程序的正常运行,进而提高了头皮的含水量和胶原蛋白含量,改善了毛囊周围的血液循环,增强了皮肤屏障,提高了营养成分的供给,使头皮组织的

细胞外基质更稳定、更年轻态,为毛发的生长发育提供了一个健康的内环境。

目前国内、外尚无此项技术的临床试验报告,但从作用机理上来说,重组人源化III型胶原蛋白的头皮注射(以微针的形式或其他给药途径)是一项具有科学性、实用性的头皮抗衰技术。

参考文献

- [1] Calvo Peretti M, Caballero Uribe N, Régnier A, et al. Look at your hair the way you look at your face: Concept of total facial skin and hair care[J]. *Skin Appendage Disord*, 2020, 6(2):67-76.
- [2] 张学军, 郑捷. 皮肤性病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [3] Suchonwanit P, Triyangkulsri K, Ploydaeng M, et al. Assessing biophysical and physiological profiles of scalp seborrheic dermatitis in the Thai population[J]. *Biomed Res Int*, 2019: 5128376.
- [4] 周城. 脱发[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2020.
- [5] Hori H, Moretti G, Rebora A, et al. The thickness of human scalp: normal and bald[J]. *J Invest Dermatol*, 1972, 58(6): 396-399.
- [6] 程含晶, 赵钧. 头皮美塑疗法技术规范专家共识[J]. *中国整形美容外科杂志*, 2022, 33(5):6-11.
- [7] Zhu M, Kong D, Tian R, et al. Platelet sonicates activate hair follicle stem cells and mediate enhanced hair follicle regeneration[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(2):1786-1794.
- [8] Saxena K, Saxena DK, Savant SS. Successful hair transplant outcome in cicatricial lichen planus of the scalp by combining scalp and beard hair along with platelet rich plasma[J]. *J Cutan Aesthet Surg*, 2016, 9(1):51-55.
- [9] Emer J. Platelet-rich plasma (PRP): Current applications in dermatology[J]. *Skin Therapy Lett*, 2019, 24(5):1-6.
- [10] Steward EN, Patel H, Pandya H, et al. Efficacy of platelet-rich plasma and concentrated growth factor in treating androgenetic alopecia-A retrospective study[J]. *Ann Maxillofac Surg*, 2020, 10(2):409-416.
- [11] Dhurat R, Sukesh M, Avhad G, et al. A randomized evaluator blinded study of effect of microneedling in androgenetic alopecia: a pilot study[J]. *Int J Trichol*, 2013, 5(1):6-11.
- [12] Alsalhi W, Alalola A, Randolph M, et al. Novel drug delivery approaches for the management of hair loss[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2020, 17(3):287-295.
- [13] Chandrashekar B, Yepuri V, Mysore V. Alopecia areata-successful outcome with microneedling and triamcinolone acetamide[J]. *J Cutan Aesthet Surg*, 2014, 7(1):63-64.
- [14] 中华医学会皮肤性病学分会皮肤激光医疗美容学组, 中华医学会皮肤性病学分会激光技术应用研究中心, 中华医学会医学美学与美容学分会. 微针治疗临床应用中国专家共识(2022版)[J]. *实用皮肤病学杂志*, 2022, 15(4):193-196.
- [15] Starace M, Alessandrini A, Brandi N, et al. Preliminary

- results of the use of scalp microneedling in different types of alopecia[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2020, 19(3): 646-650.
- [16] Huang Y, Zhuo F, Li L. Enhancing hair growth in male androgenetic alopecia by a combination of fractional CO₂ laser therapy and hair growth factors[J]. *Lasers Med Sci*, 2017, 32(8): 1711-1718.
- [17] 孙睿爽, 张云松. 点阵激光治疗脱发的临床研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2023, 39(5): 647-650.
- [18] Amjad A, Abdulwahab N, Sahar H. Characterization of dexamethasone loaded collagen-chitosan sponge and in vitro release study[J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2020, 55: 101449.
- [19] 白爽, 夏志宽, 敖俊红, 等. 胶原蛋白与皮肤创伤修复[J]. *实用皮肤病学杂志*, 2022, 15(5): 296-298.
- [20] 刘彤, 郑兴锋, 李海航, 等. 重组人Ⅲ型胶原蛋白水凝胶对猪全层皮肤缺损创面修复的影响[J]. *中华损伤与修复杂志*, 2019, 14(2): 97-102.
- [21] 杨蓉娅, 廖勇. 美容微针疗法[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2022.
- [22] Walimbe T, Calve S, Panitch A, *et al.* Incorporation of types I and III collagen in tunable hyaluronan hydrogels for vocal fold tissue engineering[J]. *Acta Biomater*, 2019, 87: 97-107.
- [23] Wang J, Qiu H, Xu Y, *et al.* The biological effect of recombinant humanized collagen on damaged skin induced by UV-photoaging: an in vivo study[J]. *Bioact Mater*, 2022, 11: 154-165.
- [24] Arai Y, Choi B, Kim BJ, *et al.* Cryptic ligand on collagen matrix unveiled by MMP13 accelerates bone tissue regeneration via MMP13/Integrin α 3/RUNX₂ feedback loop[J]. *Acta Biomater*, 2021, 125: 219-230.
- [25] A. Fertala. Three decades of research on recombinant collagens: reinventing the wheel or developing new biomedical products?[J]. *Bioengineering*, 2020, 7(4): 155.
- [26] Bhagwat PK, Dandge PB. Collagen and collagenolytic proteases: a review[J]. *Biocatal Agricult Biotechnol*, 2018, 15: 43-55.