

油菜花粉通过提高 bFGF 和 VEGF 水平改善小鼠雄激素源性脱发

潘红烨^{1,2,3}, 朱凤^{1,2}, 俞佳玉^{1,2}, 顾月婷³, 胡蔚同³, 何厚洪^{1,2}, 姚建标^{1,2}, 高建青³, 胡江宁^{1,2*}

(1.浙江康恩贝制药股份有限公司, 杭州 310052; 2.浙江省中药制药技术重点实验室, 杭州 310052; 3.浙江大学药学院, 杭州 310058)

摘要: 目的 探索油菜花粉对小鼠雄激素源性脱发的改善作用并研究其作用机制。方法 设立空白组、模型组、阳性药组及给药组,通过脱毛后涂抹 0.2%睾酮诱导建立小鼠雄激素源性脱发模型,采用市售 5%米诺地尔为阳性药物,0.4 g·mL⁻¹油菜花粉油溶液为给药组,分别观察小鼠毛发生长速度。通过扫描电子显微镜(scanning electron microscope, SEM)、病理组织 HE 染色观察小鼠毛发质量及毛囊情况。使用免疫荧光染色、免疫印迹试验检测皮肤中 VEGF、bFGF 水平,ELISA 检测血清性激素及活性氧水平。**结果** 与模型组相比,油菜花粉能显著促进小鼠毛发生长,且能够改善小鼠毛发毛鳞片的状态。机制探究试验表明油菜花粉不能通过调节小鼠激素水平或抗氧化应激起到促进毛发再生作用,但油菜花粉可以提高造模部位皮肤血管生成相关因子 bFGF 和 VEGF 的表达。**结论** 油菜花粉可以促进雄激素源性脱发小鼠毛发再生,其作用机制可能是通过提高 bFGF 和 VEGF 水平,促进毛囊周围血管再生从而达到促进毛发再生作用。

关键词: 油菜花粉; 雄激素源性脱发; 毛发再生; 血管生成

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2023)16-2203-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20222939

引用本文: 潘红烨, 朱凤, 俞佳玉, 等. 油菜花粉通过提高 bFGF 和 VEGF 水平改善小鼠雄激素源性脱发[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(16): 2203-2209.

Rape Pollen Promote Androgenic Alopecia Mice by Increasing bFGF and VEGF Levels

PAN Hongye^{1,2,3}, ZHU Feng^{1,2}, YU Jiayu^{1,2}, GU Yueting³, HU Weitong³, HE Houhong^{1,2}, YAO Jianbiao^{1,2}, GAO Jianqing³, HU Jiangning^{1,2*} (1.Zhejiang CONBA Pharmaceutical Co., Ltd., Hangzhou 310052, China; 2.Zhejiang Provincial Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Pharmaceutical Technology, Hangzhou 310052, China; 3.College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the improvement effect of rape pollen on androgenic alopecia mice and its mechanism. **METHODS** The blank group, model group, positive drug group and administration group were set up, the androgenic alopecia mice model was induced by applying 0.2% testosterone after hair removal. The hair growth rate of mice were observed by using 5% minoxidil as positive drug and 0.4 g·mL⁻¹ rape pollen oil solution as administration group. The hair quality and follicle condition of mice were observed by scanning electron microscope(SEM) and HE staining of skin tissue, respectively. The level of VEGF and bFGF in skin were detected by immunofluorescence staining and Western blotting, while the level of serum sex hormones and reactive oxygen species were detected by ELISA. **RESULTS** Rape pollen could significantly promote the hair growth in mice and improve the state of mice hair scales compared with model group. Mechanism exploration experiments showed that rape pollen could not promote hair regeneration of mice by regulating hormone levels or anti-oxidative stress. However, rape pollen could increase the expression of bFGF and VEGF related to skin angiogenesis at the modeling site. **CONCLUSION** Rape pollen can promote hair regeneration in androgenic alopecia mice. Its mechanism may be that it promotes perifollicular vascular regeneration by increasing bFGF and VEGF level.

KEYWORDS: rape pollen; androgenic alopecia; hair regeneration; angiogenesis

脱发为皮肤科常见疾病,虽不威胁生命健康,但对患者造成巨大的精神困扰^[1]。2019 年国家卫健委调查结果显示,中国脱发人群已>2.5 亿,平均 6 个人中就有 1 个有脱发症状,而这些人中 30 岁前脱发的比例高达 84%,较上一代人的脱发年龄提前了 20 年,呈现明显的低龄化趋势。雄激素源性脱发(androgenetic alopecia, AGA)是一种最常见的脱发类型,是起始于青春期或青春后期的一

种进行性毛囊微小化的脱发疾病^[2]。油菜花粉是中国最常见的蜂花粉之一,富含多种活性成分,研究发现油菜花粉中的长链脂肪酸类和黄酮类化合物可以在激素的受体水平上发挥抗雄激素的作用^[3], α -亚麻酸能够抑制 5 α -还原酶活性,类黄酮能抑制 COX-2 起到抗炎的作用^[4],这些都有利于改善 AGA。此外,油菜花粉富含蛋白质、氨基酸、维生素、微量元素、脂类等多种营养成分,这些营

作者简介: 潘红烨,女,博士 E-mail: panhy1@conbapharm.com

*通信作者: 胡江宁,男,正高级工程师 E-mail: hujn@conbapharm.com

养成分对毛囊的能量代谢、免疫、修复等均起重要作用,也有利于毛发生长^[5]。因此,笔者推测油菜花粉可能能够促进 AGA 小鼠的毛发再生。

为研究油菜花粉的促毛发再生作用,本研究建立了 AGA 小鼠模型,并对油菜花粉促毛发再生的机制进行了研究,为油菜花粉在防脱生发方面的潜在作用提供理论依据。

1 仪器与试剂

睾酮(上海易思化学技术有限公司,批号:RH318027);脱毛膏(嘉宝娜,批号:7BRU);乙醇(上海阿拉丁生化科技股份有限公司,批号:L2116550);5%米诺地尔(浙江万晟药业有限公司,批号:20211210);油菜花粉(浙江康恩贝制药股份有限公司,批号:210502);三溴乙醇(上海毕得医药科技股份有限公司,批号:BPZ788);BCA 蛋白浓度测定试剂盒(Beyotime,批号:P0010);PVDF 转印膜(Millipore,批号:IPVH00010);碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)抗体(Thermo Fisher,批号:PA5-116495);血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)抗体(批号:ab214424)、 β -actin(批号:ab8226)均购自 Abcam;小鼠活性氧检测试剂盒(批号:YB-ROS-Mu)、小鼠睾酮检测试剂盒(批号:YB-T-Mu)、小鼠双氢睾酮检测试剂盒(批号:YB-DHT-Mu)、小鼠雌二醇检测试剂盒(批号:YB-E2-Mu)均购自上海钰博生物科技有限公司;T-TBS(北京索莱宝科技有限公司,批号:20211104)。

AL204 电子天平(瑞士 Mettler Toledo 公司);CP-5200 宠物剃毛器(科德士电器有限公司);DE337T 手持式毛发镜(美国 Belmont 公司);Nano 450 扫描电子显微镜(美国 Thermo Nova 公司);Eclipse CI 正置光学显微镜、Eclipse Ti-s 倒置荧光显微镜均购自日本 Nikon 公司;JXFSTPRP24 研磨仪(上海净信实业发展有限公司);Allegra 64R 台式高速冷冻离心机(美国 Beckman Coulter 公司);FA25 剪切分散乳化机(上海氟鲁克流体机械制造有限公司);M5 多功能酶标仪(美国 Molecular Devices 公司)。

C57BL/6 小鼠(♂,6 周龄)购于上海斯莱克实验动物有限公司,合格证编号为 20170005069026,饲养在标准清洁级屏障环境下,动物使用许可证号:SYXK(浙)2018-0016。所有动物实验操作均在浙江大学实验动物伦理审查委员会相关法规与指导原则的规定下进行。

2 方法

2.1 动物造模及给药

参照文献建立涂抹睾酮诱导的 AGA 模型^[6-8],取 6 周龄雄性 C57BL/6 小鼠 24 只,适应性饲养一周后,以背脊线为中线,两侧脱毛面积分别为 1 cm×1 cm,剃毛器剃毛处理后,再使用脱毛膏进行脱毛处理,脱毛时间 3 min。取脱毛后的小鼠,随机分为空白组、模型组、油菜花粉组,阳性对照米诺地尔组,每组 6 只。

空白组:从脱毛后第 1 天起,每天灌胃 100 μ L 生理盐水。

模型组:从脱毛后第 1 天起,每天在小鼠背部均匀涂抹 100 μ L 0.2%睾酮溶液(溶于 50%的乙醇溶液),同时每天灌胃 100 μ L 生理盐水。

米诺地尔组:从脱毛后第 1 天起,每天在小鼠背部均匀涂抹 100 μ L 0.2%睾酮溶液(溶于 50%的乙醇溶液),同时每天在脱毛区域涂抹 5%米诺地尔溶液(市售药物)。

油菜花粉组:称取 20 g 油菜花粉,用 50 mL 葵花籽油混合均匀,25 000 r·min⁻¹ 高速剪切,同时冰浴,剪切 2 min,暂停 2 min,循环 5 h,制备得 0.4 g·mL⁻¹ 破壁油菜花粉油溶液,给药前涡旋混匀。从脱毛后第 1 天起,每天在小鼠背部均匀涂抹 100 μ L 0.2%睾酮溶液(溶于 50%的乙醇溶液),同时每天灌胃 100 μ L 0.4 g·mL⁻¹ 油菜花粉油溶液。

2.2 毛发再生情况

在脱毛后第 1, 10, 14, 21, 28 天分别拍照记录造模区域皮肤的变化情况,用 Image J 软件分别定量统计新生毛发覆盖率(新生毛发覆盖率=新生毛发覆盖面积/脱毛区总面积×100%)。脱毛后第 28 天,SEM 观察各组毛发的毛鳞片状态。

2.3 组织学检测

2.3.1 病理组织 HE 染色 取脱毛后第 28 天小鼠的背部脱毛区域皮肤,在 4%甲醛溶液中固定过夜,脱水后进行石蜡包埋。切片后,将切片放入二甲苯中脱蜡 5 min,重复 2 次,再将切片依照浓度梯度分别放入 100%, 100%, 90%, 80%, 70% 乙醇中脱水 5 min。流水冲洗 5 min,重复 3 次,确保去除有机溶剂。将切片放入苏木精染液中染色 3 min,甩干后再用 1%乙酸分化 1 min,再次用流水冲洗,用 1%氨水反蓝。再次流水冲洗 5 min,伊红染液染色 1 min,流水冲洗 5 min。将切片放入浓度梯度乙醇中脱水,即在 70%, 80%, 90%, 100%, 100%乙醇中各浸泡 5 min,随后放入二甲

苯中 5 min, 重复 2 次。自然晾干后滴加中性树脂封片, 在光学显微镜下观察并记录扫描结果。在 20×倍镜下统计各组生长期和静止期毛囊的数目, 每组选取 5 个视野。

2.3.2 免疫荧光染色 取脱毛后第 28 天小鼠的背部脱毛区域皮肤, 在 4%甲醛溶液中固定过夜, 脱水后进行石蜡包埋。切片后, 将切片放入二甲苯中脱蜡 5 min, 重复 2 次, 再将切片依照浓度梯度分别放入 100%, 100%, 85%, 75%乙醇中脱水 5 min。随后蒸馏水冲洗 5 min, 重复 3 次, 确保去除有机溶剂。将血清加到抗原修复完成的切片中, 封闭 30 min。切片再与 bFGF 一抗或 VEGF 一抗染液共孵育过夜, 再次用一抗相应的二抗标记组织, 用 DAPI 复染细胞核。自然晾干后滴加抗荧光淬灭封片剂封片, 在荧光显微镜下观察并记录扫描结果。采用 Image J 统计 bFGF 和 VEGF 荧光的面积, 每组选取 5 个视野。

2.4 免疫印迹试验

取脱毛后第 28 天小鼠的背部脱毛区域皮肤, 液氮冷冻研磨后采用 RIPA Buffer(含 Protease Inhibitor Cocktail)进行总蛋白的提取, 然后采用 BCA 定量试剂盒进行总蛋白定量。配制 8%~12% 分离胶和 5%浓缩胶, 每个孔 60 μg 总蛋白进行上样, 浓缩胶 60 V, 分离胶 80 V 进行电泳 2 h 左右。PVDF 膜甲醇中浸泡 20 s, 然后转移到 Tris-Glycine 转移缓冲液(含 5%甲醇)中平衡至少 5 min; SDS-PAGE 凝胶在 Tris-Glycine 转移缓冲液平衡至少 30 min; 在冷却条件下以 100 V 恒压全湿转膜 2 h。转膜结束后, 放到 T-TBS(含 5% BSA), 室温封闭 1 h, 然后 T-TBS 漂洗 5 min, 重复 3 次。一抗以一定比例溶于 T-TBS(含 3%BSA), 4℃孵育过夜; 然后 T-TBS 漂洗 5 min, 重复 4 次。二抗以一定比例溶于 T-TBS(含 3% BSA)室温孵育 1 h, 然后 T-TBS 漂洗 5 min, 重复 5 次。采用 SuperSignal® West Dura Extended Duration Substrate, 按说明书操作, 制备约 1 mL ECL 工作液, 室温孵育转印膜 1 min, 然后去除多余 ECL 试剂, 保鲜膜密封, 暗盒中放上 X-ray film 曝光 5~10 min 后进行显影和定影。采用 Image J 分析条带的光密度值, 每个条带重复 3 次, 目的蛋白相对表达量=[目的蛋白(光密度值)/内参(光密度值)]×10。

2.5 小鼠皮肤中睾酮、二氢睾酮、雌二醇和活性氧(reactive oxygen species, ROS)含量测定

取脱毛后第 28 天小鼠的背部脱毛区域皮肤,

称重并记录皮肤质量。将皮肤组织剪碎后加入研磨用离心管中, 加入钢珠和 500 μL 磷酸盐缓冲液, 使用研磨仪(65 Hz, 2 min)将皮肤组织充分研磨制成皮肤匀浆液。在 4℃下 13 400×g 离心 30 min 收集上清液, 参照 Elisa 试剂盒的说明测定上清液中的睾酮、二氢睾酮、雌二醇和 ROS 含量。

2.6 统计学分析

所有数据均采用 Graphpad Prism 软件进行统计分析, 实验结果以 $\bar{x} \pm s$ 值表示, 使用 One-way ANOVA 进行 2 组以上组间差异的统计学分析。P<0.05 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 毛发再生及质量评价情况

各组小鼠毛发再生情况见图 1, 脱毛后第 1 天, 健康未做任何处理的 C57BL/6 小鼠(7 周龄)皮肤为粉色, 此时皮肤中的毛囊均处于静止期。空白组在脱毛后第 7~8 天脱毛区发生色素沉着, 根据毛发覆盖率变化可以看到, 模型组和空白组相比, 毛发覆盖率在脱毛后第 14 天有显著性差异(P<0.01), 见图 2A, 因此可以判断 AGA 造模成功, 毛发再生的速度显著减慢。米诺地尔组在脱毛后第 8~10 天发生色素沉着, 脱毛后第 14 天毛发覆盖率显著高于模型组(P<0.01)。同样, 油菜花粉组在脱毛后第 8~11 天发生色素沉着, 脱毛后第 14 天毛发覆盖率显著高于模型组(P<0.01)。

在脱毛后第 1, 10, 14, 21 和 28 天分别拍照记录造模区域皮肤的变化情况, 分别统计毛发覆盖率。在 SEM 下观察新生毛发的直径和毛鳞片状态, 从整体情况来看发现模型组的新生毛发表层分布着较为细小的毛鳞片, 而空白组、米诺地尔组和油菜花粉组的新生毛发表层均分布着较为完整的毛鳞片, 见图 2B。

综上, 相较于空白组, 模型组毛发再生的速度显著减慢、毛鳞片细小, 提示 AGA 造模成功。与模型组相比, 米诺地尔组显著促进毛发再生, 油菜花粉组次之。米诺地尔、油菜花粉组能在一定程度上改善毛鳞片的状况。

3.2 毛囊周期转变速率

皮肤 HE 染色结果显示, 脱毛后第 28 天, 空白组、米诺地尔组和油菜花粉组皮肤中的部分毛囊毛球部膨大、有黑色素生成, 提示这部分毛囊已从静止期进入生长期。此时, 模型组大部分毛囊位于皮肤浅表组织, 说明模型组的大部分毛囊仍处于静止期, 见图 3A。根据毛囊的形态、位置、组成等统

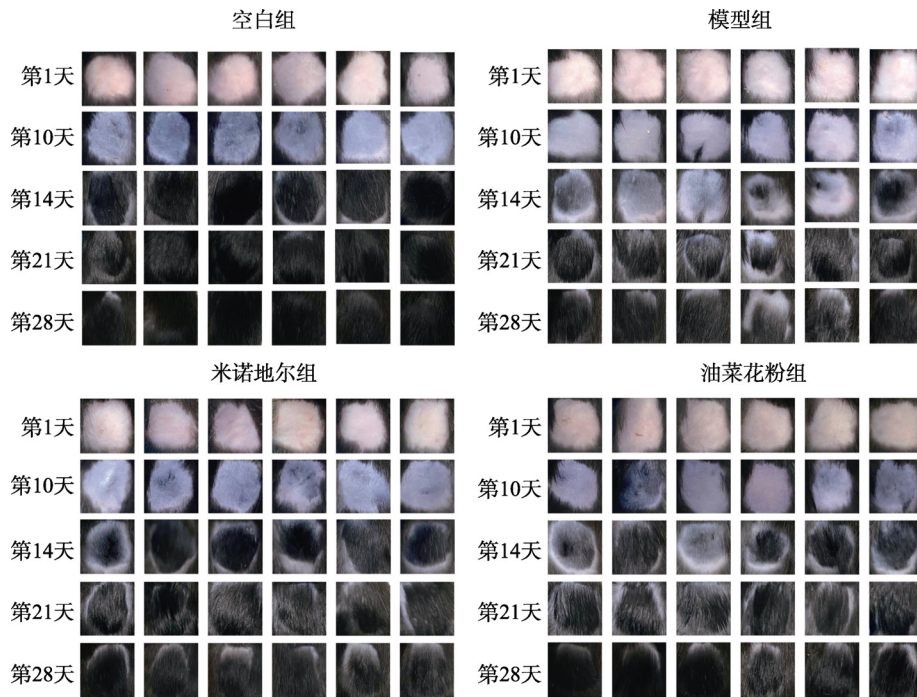


图1 各组小鼠毛发再生情况($n=6$)

Fig. 1 Hair regeneration status of mice in each group($n=6$)

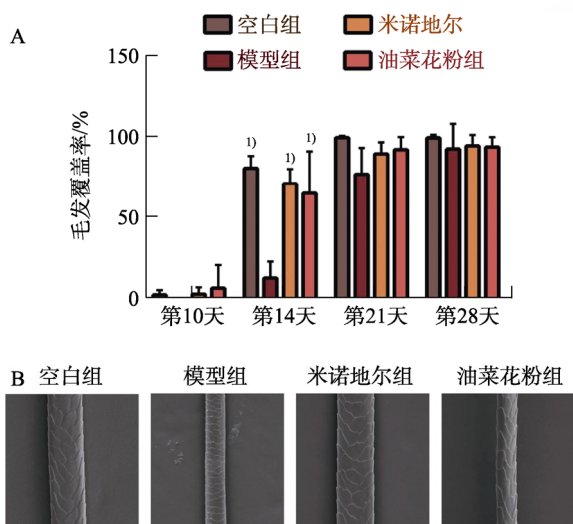


图2 各组小鼠新生毛发质量评价

A-脱毛后第10、14、21、28天时的再生毛发覆盖率($n=6$)。与同一时间点的模型组进行比较,¹⁾ $P<0.01$; B-脱毛后第28天SEM下各组小鼠新生毛发的代表性图像。

Fig. 2 Quality evaluation of the regenerated hair in each group of mice

A-regenerated hair coverage rate on 10th, 14th, 21th, and 28th day post-depilation($n=6$). Compared with model group at the same time point, ¹⁾ $P<0.01$; B-representative images of regenerated hair detected by SEM on 28th day post-depilation.

计各组处于生长期或静止期的毛囊数目^[9],发现空白组的总毛囊数目最多,米诺地尔组的毛囊总数量虽然较少,但是处于生长期的毛囊比例较大,见图3B。同时,统计生长期毛囊占毛囊总数的百分比,结果见图3C。与模型组相比,空白组、米诺

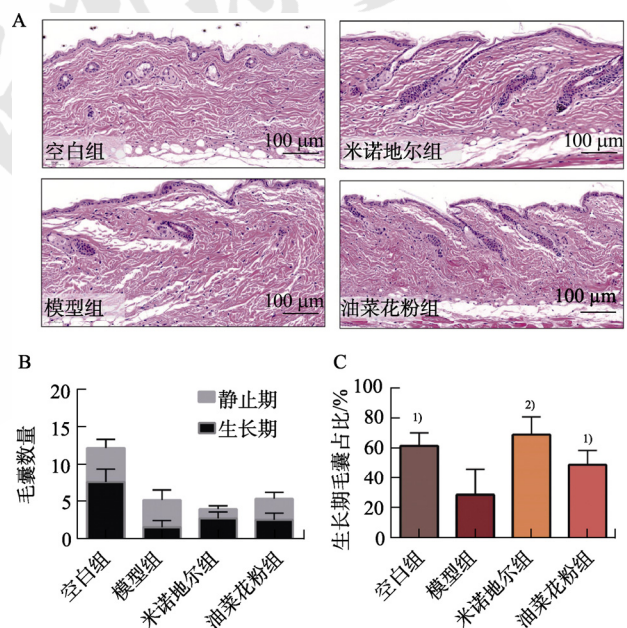


图3 脱毛后第28天各组小鼠造模部位毛囊周期转变情况

A-HE染色结果; B-处于生长期和静止期毛囊的数量($n=5$); C-生长期毛囊占毛囊总数的百分比($n=5$)。与模型组相比,¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$ 。

Fig. 3 Changes in hair follicle cycle at the modeling site of mice in each group on 28th day post-depilation.

A-HE staining; B-number of hair follicles in the anagen and resting phase($n=5$); C-percentage of growing hair follicles in total hair follicles($n=5$). Compared with model group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$.

地尔组生长期毛囊的占比显著增加($P<0.05$ 或 $P<0.01$),油菜花粉组生长期毛囊的占比也展现出增加趋势,促进了毛囊从静止期向生长期的转变。

3.3 血管生成相关蛋白测定

血管新生主要是通过调节毛囊周围的营养供给来调控毛囊生长周期,进而影响毛发生长^[10-11]。bFGF 是一种多功能生长因子和血管生长因子,具有促进细胞有丝分裂以及诱导血管新生的作用;VEGF 能够促进血管内皮细胞的增殖和迁移,调控微血管的通透性,是调控血管新生的重要因子之一^[12-13]。因此,笔者考察了脱毛后第 28 天各组小鼠脱毛区域皮肤内的 bFGF 和 VEGF 水平,见图 4A~4B。各组的毛囊周围均有 bFGF 的阳性表达,各组间没有显著性差异。米诺地尔组与油菜花粉组毛囊周围均出现了 VEGF 较强的阳性表达,而模型组毛囊周围 VEGF 的阳性表达较少,见图 4A 和 4C。从半定量统计结果可以看到,米诺地尔组与油菜花粉组 VEGF 表达量均显著高于模型组($P<0.05$),而各组 bFGF 表达量没有显著性差异,分析原因可能是因为不同视野下的毛囊数目有较大差异,而 bFGF 大多数分布在毛囊周围,导致各组组内差异较大,差异无统计学意义。

由于免疫荧光染色受毛囊数目影响较大,因此进一步通过 Western blotting 来测定皮肤内 bFGF

蛋白和 VEGF 蛋白的含量。与模型组相比,米诺地尔组和油菜花粉组的 bFGF 蛋白和 VEGF 蛋白均显著增加($P<0.01$ 或 $P<0.05$),推测油菜花粉可能可以通过促进血管再生相关因子的表达来促进毛发再生。结果见图 5。

3.4 小鼠皮肤中睾酮、二氢睾酮、雌二醇和 ROS 含量测定

AGA 的发病机制非常复杂,目前尚未被完全阐明,主要认为与遗传、激素失衡、毛囊微环境紊乱等因素有关^[14]。在睾酮代谢物二氢睾酮的影响下,毛囊发生小型化,毛干缩小,处于静止期毛囊的百分比增加,甚至整个毛囊丧失,导致发量减少^[15-16]。氧化应激是造成毛囊周围微环境紊乱的主要因素之一,过量 ROS 的积累会诱导毛囊乳头细胞的凋亡,并通过调控毛发生长相关信号通路促进毛囊进入退行期,阻碍毛发生长^[17]。因此,通过造模部位皮肤内的激素含量和 ROS 含量的测定来对油菜花粉组能否诱导毛发再生进行机制方面的深入探究。从测定结果来看,模型组的睾酮含量、二氢睾酮含量以及雌二醇含量均高于空白组,但由于动物组内差异较大,无统计学意

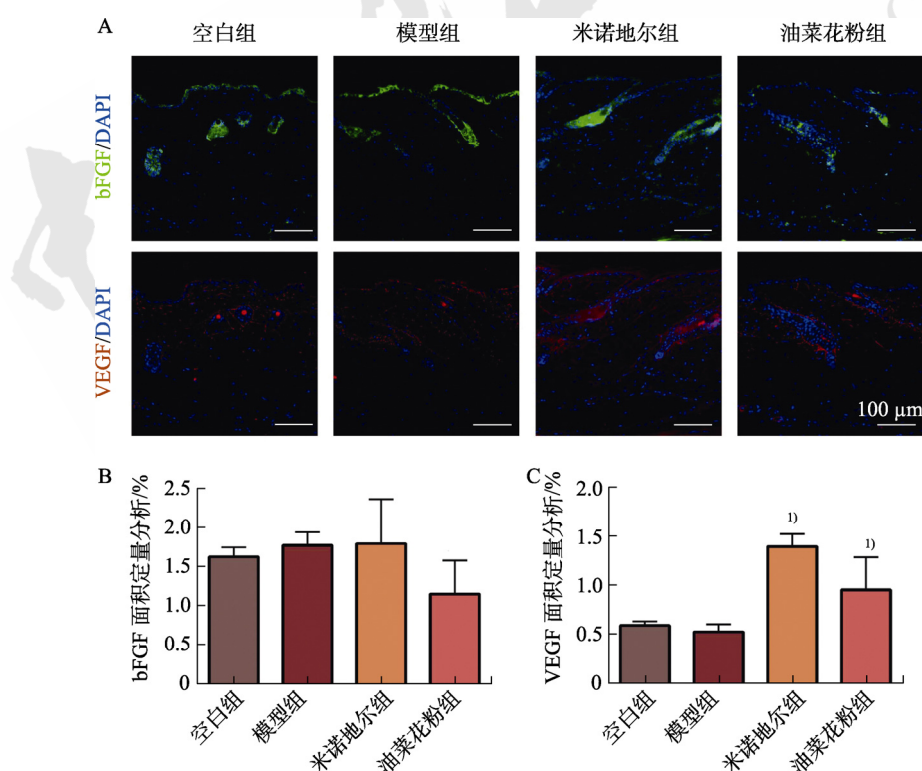


图 4 脱毛后第 28 天各组小鼠造模部位皮肤免疫荧光染色

A-皮肤内 bFGF(绿色)和 VEGF(红色)免疫荧光染色; B-bFGF 面积定量分析($n=5$); C-VEGF 面积定量分析($n=5$)。与模型组相比, ¹⁾ $P<0.05$ 。

Fig. 4 Immunofluorescence staining of treated skin for each group on 28th day post-depilation

A-immunofluorescence staining of bFGF(green) and VEGF(red) in the treated skin; B-quantitative analysis of bFGF area($n=5$); C-quantitative analysis of VEGF area($n=5$). Compared with model group, ¹⁾ $P<0.05$.

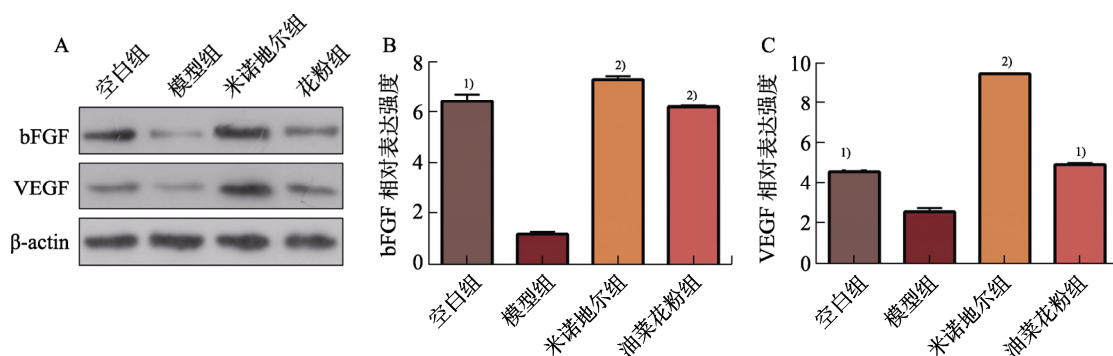


图5 脱毛后第28天各组小鼠造模部位皮肤内血管生成相关蛋白含量测定

A—Western blotting 测定结果；B—bFGF 蛋白相对表达量($n=3$)；C—VEGF 蛋白相对表达量($n=3$)。与模型组相比，¹⁾ $P<0.05$ ，²⁾ $P<0.01$ 。

Fig. 5 Determination of angiogenesis related protein content in the skin of each group of mice at the modeling site on 28 th day post-depilation

A—results detected by Western blotting; B—relative intensity of bFGF($n=3$); C—relative protein expression of VEGF($n=3$). Compared with model group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$.

义，见图 6A~6C，而且油菜花粉组小鼠皮肤中的睾酮含量、二氢睾酮和雌二醇含量与模型组相比均没有显著性差异，提示油菜花粉未能表现出抑制雄激素相关代谢通路的作用。从皮肤中 ROS 含量结果可以看到，与模型组相比，米诺地尔组皮肤中 ROS 的含量显著降低($P<0.05$)，见图 6D，这可能与米诺地尔促进血管生成进而促进 ROS 的代谢有关，但油菜花粉未表现出明显的抗氧化应激作用。

4 讨论

AGA 目前仍缺乏有效的治疗手段^[18]，而油菜花粉可能是一种有效药物。本研究选取最常用的造模动物之一 C57BL/6 小鼠，结合局部涂抹睾酮溶液的方法建立 AGA 小鼠模型。从本实验结果中看到，油菜花粉可以促进毛发再生，改善新生毛发的毛鳞片状态。同时，机制探究试验还说明油菜花粉可以提高造模部位皮肤血管生成相关因子 bFGF 和 VEGF 的表达，提示油菜花粉可能是通

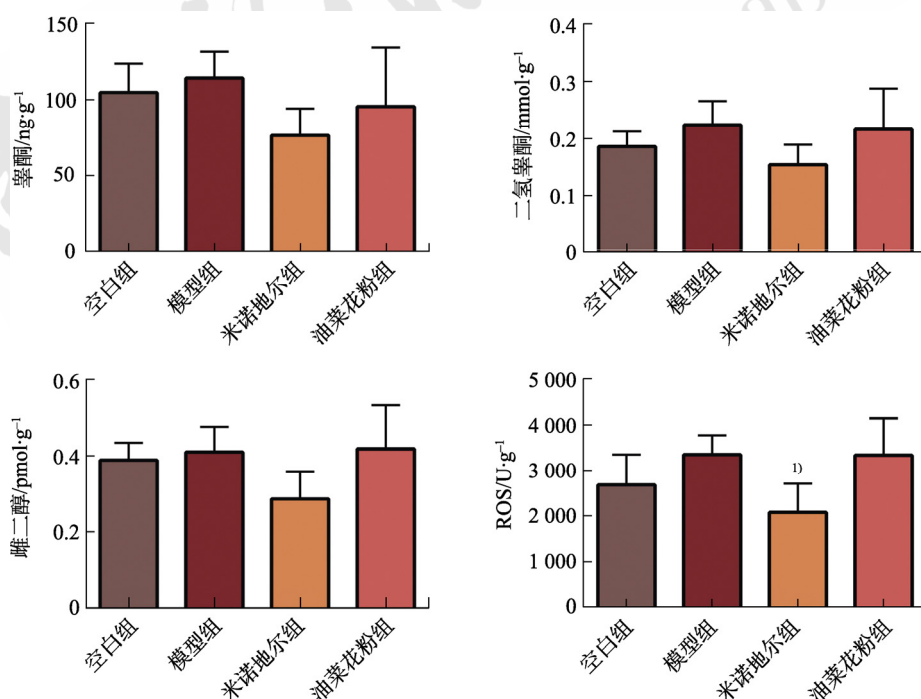


图6 脱毛后第28天各组小鼠造模部位皮肤内性激素和 ROS 含量测定($n=5$)

与模型组相比，¹⁾ $P<0.05$ 。

Fig. 6 Determination of sex hormones and ROS content in the skin of each group of mice at the modeling site on 28th day post-depilation($n=5$)

Compared with model group, ¹⁾ $P<0.05$.

过促进造模部位皮肤的血管生成发挥促进毛发再生、改善毛发质量的作用。毛囊是无血管的结构,它依赖于毛囊周围血管提供营养,AGA 的发病与血管不足相关^[19-21]。当毛囊进入生长期时,高水平的 VEGF 可以促进毛囊周围血管化,改善毛囊微环境,对实现毛发快速生长和毛囊密度增加尤为重要^[22]。

本研究系统地评估了油菜花粉对于 AGA 小鼠的治疗效果,提示油菜花粉可能通过提高血管生成相关蛋白的表达从而促进 AGA 小鼠的毛发再生,有助于了解油菜花粉改善 AGA 的可能机制,也为油菜花粉用于 AGA 临床应用的研究提供参考。

REFERENCES

- [1] HAN A, MIRMIRANI P. Clinical approach to the patient with alopecia[J]. *Semin Cutan Med Surg*, 2006, 25(1): 11-23.
- [2] IORIZZO M, TOSTI A. Treatments options for alopecia[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16(15): 2343-2354.
- [3] HAN H Y. Studies on the bioactive constituents of Qian Lie Kang and *Brassica napus* L. pollen[D]. Shenyang Pharm Univ(沈阳药科大学), 2007.
- [4] LI Z, LI L, SHI X F. Research progress of chemical constituents and pharmacological effects of rape pollen[J]. *Gansu Med(甘肃医药)*, 2018, 37(5): 394-398.
- [5] CHEN L, FAN W X. Nutrition and alopecia[J]. *J Clin Dermatol(临床皮肤科杂志)*, 2010, 39(4): 262-264.
- [6] YUAN A R, XIA F, BIAN Q, et al. Ceria nanozyme-integrated microneedles reshape the perifollicular microenvironment for androgenetic alopecia treatment[J]. *ACS Nano*, 2021, 15(8): 13759-13769.
- [7] RYU J Y, WON E J, LEE H A R, et al. Ultrasound-activated particles as CRISPR/Cas9 delivery system for androgenic alopecia therapy[J]. *Biomaterials*, 2020(232): 119736.
- [8] HUANG D, LENG J, YIN G Q, et al. Research progress on animal models of androgenic alopecia[J]. *Chin J Exp Surg(中华实验外科杂志)*, 2020, 37(11): 2163-2167.
- [9] MÜLLER-RÖVER S, et al. A comprehensive guide for the accurate classification of murine hair follicles in distinct hair cycle stages[J]. *J Invest Dermatol*, 2001, 117(1): 3-15.
- [10] COLIN-PIERRE C, BERTHÉLÉMY N, BELLOY N, et al. The glypican-1/HGF/C-met and glypican-1/VEGF/VEGFR2 ternary complexes regulate hair follicle angiogenesis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021(9): 781172.
- [11] YANO K, BROWN L F, DETMAR M. Control of hair growth and follicle size by VEGF-mediated angiogenesis[J]. *J Clin Invest*, 2001, 107(4): 409-417.
- [12] ELAIMY A L, MERCURIO A M. Convergence of VEGF and YAP/TAZ signaling: Implications for angiogenesis and cancer biology[J]. *Sci Signal*, 2018, 11(552): eaau1165.
- [13] VIAÑA-MENDIETA P, SÁNCHEZ M L, BENAVIDES J. Rational selection of bioactive principles for wound healing applications: Growth factors and antioxidants[J]. *Int Wound J*, 2022, 19(1): 100-113.
- [14] 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.
- [15] TANAKA Y, ASO T, ONO J, et al. Androgenetic alopecia treatment in Asian men[J]. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2018, 11(7): 32-35.
- [16] YANG G, CHEN Q, WEN D, et al. A therapeutic microneedle patch made from hair-derived keratin for promoting hair regrowth[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(4): 4354-4360.
- [17] JADKAUSKAITE L, COULOMBE P A, SCHÄFER M, et al. Oxidative stress management in the hair follicle: Could targeting NRF2 counter age-related hair disorders and beyond?[J]. *Bioessays*, 2017, 39(8). Doi: 10.1002/bies.201700029.
- [18] LIU Z D, HE Z H, GUO T, et al. Study on the effect of Chinese medicine ingredients combined with minoxidil against androgenic alopecia[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2022, 39(8): 1075-1081.
- [19] GOLDMAN C K, TSAI J C, SOROCEANU L, et al. Loss of vascular endothelial growth factor in human alopecia hair follicles[J]. *J Invest Dermatol*, 1995, 104(5 Suppl): 18S-20S.
- [20] HEILMANN-HEIMBACH S, HEROLD C, HOCHFELD L M, et al. Meta-analysis identifies novel risk loci and yields systematic insights into the biology of male-pattern baldness[J]. *Nat Commun*, 2017(8): 14694.
- [21] ZENG Q F, WANG Z X, XUE Y Q, et al. Therapeutic effect and mechanism of *Ligusticum wallichii* extract and the prescription on testosterone-induced hair loss in C57BL/6 mice[J]. *Pharm Today(今日药学)*, 2022, 32(7): 510-515.
- [22] GENTILE P, GARCOVICH S. Advances in regenerative stem cell therapy in androgenic alopecia and hair loss: Wnt pathway, growth-factor, and mesenchymal stem cell signaling impact analysis on cell growth and hair follicle development[J]. *Cells*, 2019, 8(5): 466.

收稿日期: 2022-08-18

(本文责编: 陈怡心)