

多不饱和脂肪酸干预脱发症的研究现状及作用机制

邹匡月¹, 应明^{1,2}, 孙兆军³, 熊璞⁴, 吴波⁴, 杨雪薇^{1,2}

(1. 深圳大学 生命与海洋科学学院, 广东 深圳 518000; 2. 兴湾智造(深圳)科技有限公司, 广东 深圳 518000;
3. 深圳市人民医院(南方科技大学第一附属医院), 广东 深圳 518000; 4. 深圳市妇幼保健院, 广东 深圳 518000)

摘要:脱发症是皮肤科常见疾病之一, 发病率较高但临床治疗手段有限。大部分脱发症与毛囊周期的改变有关, 而 *Omega*-3 及 *Omega*-6 多不饱和脂肪酸被证实通过促进或抑制毛囊细胞释放信号分子, 从而促进毛囊生长、改善毛囊周期以及促进毛囊的再生。对多不饱和脂肪酸干预脱发症的研究现状及作用机制的国内外相关研究进行综述, 期望能够为多不饱和脂肪酸对各类脱发症的治疗提供新思路及深入探讨脱发症的治疗方法治疗机制提供借鉴, 为利用现代分子生物技术改善脱发症提供理论依据。

关键词: *Omega*-3 多不饱和脂肪酸; *Omega*-6 多不饱和脂肪酸; 毛囊; 脱发症; 细胞生长因子

中图分类号: Q-1; R275

文献标识码: A

文章编号: 1003-7969(2023)05-0069-04

Research status of polyunsaturated fatty acid in the intervention of alopecia and its mechanism of action

ZOU Kuangyue¹, YING Ming^{1,2}, SUN Zhaojun³, XIONG Ying⁴,
WU Bo⁴, YANG Xuewei^{1,2}

(1. College of Life Science and Oceanography, Shenzhen University, Shengzhen 518000, Guangdong, China;
2. Inova Bay Technology Co., Ltd., Shengzhen 518000, Guangdong, China; 3. Shenzhen People's Hospital
(Affiliated 1st Hospital of Southern University of Science and Technology), Shengzhen 518000,
Guangdong, China; 4. Shenzhen Maternal and Child Health Care Hospital,
Shengzhen 518000, Guangdong, China)

Abstract: Alopecia is one of the common diseases in dermatology, with a high incidence but limited clinical treatment. Most alopecia are associated with changes in hair follicle cycle, and *Omega*-3 and *Omega*-6 polyunsaturated fatty acids have been shown to promote or inhibit the release of signaling molecules by hair follicle cells to promote hair follicle growth, improve hair follicle cycle, and promote the regeneration of hair follicles. The research status of polyunsaturated fatty acids in the intervention of alopecia and the intervention mechanism were reviewed. It is expected to provide new ideas for the treatment of various types of alopecia by polyunsaturated fatty acids and to explore the treatment methods and mechanisms of alopecia, and to provide a theoretical basis for the improvement of alopecia by modern molecular biotechnology.

Key words: *Omega*-3 polyunsaturated fatty acids; *Omega*-6 polyunsaturated fatty acids; hair follicle; alopecia; cell growth factors

收稿日期: 2022-03-10; 修回日期: 2023-02-02

基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金
(2021A1515012557)

作者简介: 邹匡月(2003), 女, 在读本科, 研究方向为海洋真菌多不饱和脂肪酸的合成机制及应用研究(E-mail) zoukuangy@foxmail.com。

通信作者: 杨雪薇, 副研究员, 博士研究生(E-mail) yangxw@szu.edu.cn。

头发作为生长在头皮表面的皮肤附属物, 除了使人增加美感外, 主要是保护头脑。脱发是一种常见的生理现象, 与年龄、激素水平、自身免疫状态及遗传因素密切相关。2019 年国家卫健委的调查数据显示, 我国有 2.5 亿人受脱发困扰, 其中 20~40 岁人群占较大比例。随着人们对美感的提升及对外表期望值的提高与经济的发展, 有脱发治疗需求的患者日益增多。采用毛发移植术治疗的恢复期漫长

且过程较为痛苦,而现有的化学生发剂副作用强且作用有限^[1]。相比之下,天然产物在脱发治疗方面有着副作用小、成本低的优点,市场前景十分乐观。因此,研发天然活性物质用于脱发治疗十分必要。

多不饱和脂肪酸(PUFA)指含有两个或两个以上双键且碳链长度为18~22个碳原子的直链脂肪酸,通常分为Omega-3和Omega-6多不饱和脂肪酸。Omega-3多不饱和脂肪酸包括亚麻酸、二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)等,Omega-6多不饱和脂肪酸包括亚油酸(LA)和花生四烯酸(ARA)。研究表明,多不饱和脂肪酸具有抗炎、抗肿瘤、调节血脂、预防心血管疾病以及提高免疫力等多种生理功能^[2-6]。近年来研究发现,多不饱和脂肪酸还能促进毛发生长关键基因的表达,从而起到改善脱发的作用^[1]。多不饱和脂肪酸主要来源于植物油^[7]与海洋生物^[8],具有副作用小、容易获得、成本低的优点,有广阔的发展前景。本文在分析脱发病因基础上,对多不饱和脂肪酸干预脱发的研究进展进行了综述,归纳多不饱和脂肪酸对脱发的干预作用机制,以期为日后在临床中利用天然产物治疗脱发提供一定参考。

1 脱发症病因

毛囊是包围在毛发根部的囊状组织,是令毛发生长的皮肤细胞。毛囊发育成熟后开始终生周期性生长,即进入毛囊周期,通常划分为生长期(Anagen)、退行期(Catagen)和休止期(Telogen)^[9]。

在每一个毛囊周期中,新的毛干形成,而老的毛干最终脱落^[9]。大部分脱发症与毛囊周期的改变有关,如雄激素性脱发患者处于生长期或休止期毛囊比例较正常下降^[10],斑秃患者大部分毛囊提前发生同步退行性变、部分毛囊生长期停滞或受到影响^[11],压力导致的休止期脱发患者毛囊周期紊乱^[12]。研究表明,通过维持生长期或缩短退行期和休止期来控制毛囊周期,并促进毛囊周期进展为生长期被认为是脱发症的有效治疗途径^[13]。

2 多不饱和脂肪酸干预脱发症的研究情况

研究显示,多不饱和脂肪酸通过调节毛囊的生长周期以促进毛发再生,多不饱和脂肪酸对毛乳头细胞(DPC)等毛囊细胞具有显著的增殖效果^[1,14],并显著增加毛发的覆盖度及密度^[14]。

当前多不饱和脂肪酸对脱发症干预的研究中,主要采用膳食补充或外用两种方法,两种方法暂无具体比较实验,但在用药浓度、见效时长等方面有所区别。多不饱和脂肪酸局部外用的研究相对较多,且主要以小鼠为模型,而膳食补充多不饱和脂肪酸的研究较少,但研究对象更为多样。在局部外用实验中,使用的多不饱和脂肪酸或其提取物作用浓度多为5~20 μmol/L,且见效较快;在膳食补充实验中,需按实验对象体质量在膳食中补充一定比例的多不饱和脂肪酸,实验时间相对长,多为42~90 d。

表1、表2分别为膳食补充或外用Omega-3和Omega-6多不饱和脂肪酸干预脱发症的研究情况。

表1 Omega-3多不饱和脂肪酸干预脱发症的研究情况

Omega-3 PUFA	来源	方法	效果	文献
DHA	鲭鱼衍生的发酵鱼油	作用于 C57BL/6 小鼠模型表面,每隔 24 h 涂抹 5、10、20 μmol/L	在 DHA 5、10、20 μmol/L 浓度下 DPC 增殖分别为 112%、127% 和 112%	[14]
	鸕鸟贼卵和冰岛刺参体壁	对背部毛发脱除的雄性小鼠进行蓝光照射且喂食磷脂型 DHA 6 周	毛发长度增加 7.8%,覆盖率增加 10.1%	[15]
EPA	鸕鸟贼卵和冰岛刺参体壁	对背部毛发脱除的雄性小鼠进行蓝光照射且喂食磷脂型 EPA 6 周	毛发长度增加 8.7%,覆盖率增加 12.9%	[15]
DHA&EPA	鱼油	实验犬按每天每 10 kg 体质量服用 1 粒含 160 mg 甘油三酯型 EPA 和 100 mg 甘油三酯型 DHA 鱼油的胶囊,连续 90 d	显著改善犬皮毛和皮肤质量	[16]
	鱼油、黑醋栗籽油	脱发分级为 Ludwig scale 阶段一的女性营养补充剂 EPA 与 DHA,亚油酸与 γ-亚麻酸组合,持续 6 个月	6 个月后,62% 的营养补充受试者头发密度增加	[17]
	三角褐指藻	将含有 EPA 和 DHA 的三角褐指藻的提取物(PTE)施加至人 DPC	0.5~500 μmol/L 浓度 PTE 显著提高人 DPC 生长	[1]
	三角褐指藻	将含有 EPA 和 DHA 的三角褐指藻提取物(PTE)施加至人毛囊外根鞘细胞、人毛囊生发基质细胞和毛发上皮黑素细胞	在 PTE 质量浓度为 1~2 μg/mL 时对毛囊外根鞘细胞、人毛囊生发基质细胞生长有促进作用,质量浓度为 0.125~0.5 μg/mL 时显著诱导毛发上皮黑素细胞增殖	[18]

表 2 *Omega*-6 多不饱和脂肪酸干预脱发症的研究情况

<i>Omega</i> -6 PUFA	来源	方法	效果	文献
LA	锦葵种子	使用 3~30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 LA 处理 DPC 48 h	人 DPC 增殖率提高 21.46%	[19]
	米糠	将 100 μL 3% 的米糠超临界 CO_2 提取物涂抹在 C57BL/6 小鼠皮肤上,每天 1 次,连续 4 周	毛发生长指数明显提高,毛根到达皮下深层	[20]
	红花籽	将含 60%~70% LA 的红花籽油作用于头皮眉毛区域出现皮炎的 19 岁男性患者,持续 3 周	患者头皮鳞屑性皮炎消退	[21]
	锦葵种子	DPC 接种在 100 mm 培养皿中,孵育 24 h 后用测试材料处理 24 h	培养的人 DPC 中的 β -catenin 蛋白水平升高	[22]
ARA		雌性 C57BL/6 小鼠进入 Anagen VI 期后涂抹 ARA(2%)21 d	毛囊的大小、深度和长度增加,毛发生长期延长	[23]

从表 1、表 2 可看出,多不饱和脂肪酸对于哺乳动物(小鼠、犬、人)的毛发生长及质量改善效果显著。通过喂食或涂抹 DHA 或 EPA,对毛囊细胞的增殖效果显著,且动物毛发长度、覆盖率及皮肤质量均显著增加。由于不同种类的多不饱和脂肪酸对毛囊作用机制不完全相同,为达到更加显著的改善效果,多不饱和脂肪酸多以一定比例配伍使用。

3 多不饱和脂肪酸干预脱发症的作用机制

毛囊上皮细胞和真皮细胞(间充质细胞)间的互作在毛囊形态发生和毛囊周期中发挥着重要作用^[24]。DPC 是毛囊最重要的真皮成分,对促进毛囊生长期和头发生长具有最基础的作用。DPC 通过刺激上皮细胞,以旁分泌的方式分泌各种介质,或通过分泌骨形成蛋白抑制剂和转化生长因子 β -2,使毛囊干细胞(HFCS)进入生长期^[25-26],产生的信号分子如胰岛素生长因子 1(IGF-1)和成纤维细胞生长因子 7(FGF-7)可直接影响毛囊外根鞘细胞,调节头发生长周期^[27-28]。

表 3 为部分多不饱和脂肪酸影响毛发生长的关键基因及作用细胞。从表 3 可以看出,多不饱和脂肪酸主要通过促进毛囊细胞的生长及调控毛囊相关生长因子的释放调控毛囊周期,进而改善脱发。其中:DHA 增加了 DPC 在 DNA 合成期积累的细胞周期蛋白 A 和进展到 G2/M 期所必需的蛋白激酶 cdc2 p34 表达水平,从而导致 DPC 周期进展和增殖^[14];ARA 通过促进 DPC 中成纤维细胞生长因子的表达,从而激活 Wnt 信号,导致毛囊生长期提前^[23,26-27];LA 通过抑制毛囊细胞增殖的转化生长因子 β 1(TGF- β 1)减小 DPC 对雄激素的敏感性^[29-30],对睾酮诱导的脱发症干预治疗有效^[19];DHA 与 EPA 组合物及 LA 均可增加 DPC 的血管内皮生长因子(VEGF)及其受体的表达,通过调节 VEGFR-2/ERK^[31]刺激毛发成熟阶段的血管生

成^[32],通过增加毛囊外根鞘细胞角蛋白的表达可能从分子层面维持毛囊外根鞘细胞的分化潜力和增殖能力,从源头促进毛囊更新和毛发生长^[1]。

表 3 多不饱和脂肪酸影响毛发生长的关键基因及作用细胞

PUFA	关键基因	作用细胞	文献
DHA	cyclin D1 和 cdc2 p34	DPC	[14]
DHA&EPA	成纤维细胞生长因子 18(FGF18)和血管内皮生长因子(VEGF)	小鼠背部皮肤细胞	[15]
	角蛋白 k14、k15、k17、k19 和 k17	毛囊外根鞘细胞	[1]
ARA	Bcl-2、FGF-7 和 FGF-10	DPC	[23]
LA	VEGF、KGF、IGF-1 和 TGF- β	C57BL/6 小鼠皮肤组织细胞	[20]
	β -catenin、IGF-1、KGF 和 VEGF	DPC	[22]

4 结 语

多不饱和脂肪酸通过调控毛囊关键基因的表达,调节毛发生长周期,对多种类型的脱发症,如雄性激素脱发、异常性脱发、损伤性脱发、药物性脱发均具有显著的改善作用。通过对不同多不饱和脂肪酸的配比及使用方法的进一步优化,有望将其作为功能性食品、化妆品及药品应用于脱发症的治疗中。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] ERKKILÄ A, DE MELLO V D, RISÉRUS U, et al. Dietary fatty acids and cardiovascular disease: an epidemiological approach[J]. Prog Lipid Res, 2008, 47(3): 172-187.
- [3] 唐传核, 徐建祥, 彭志英. 脂肪酸营养与功能的最新研究[J]. 中国油脂, 2000, 25(6): 20-23.
- [4] 王萍, 张银波, 江木兰. 多不饱和脂肪酸的研究进展

- [J]. 中国油脂, 2008, 33(12): 42–46.
- [5] 汤勇才, 黄小媛, 廖军. 红细胞膜脂肪酸与慢性心力衰竭的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(14): 1752–1756.
- [6] 郭文萃, 冯伟捷, 谢伟. 舒降之、洛伐他汀及 *Omega-3* 不饱和脂肪酸治疗老年混合型高脂血症的疗效比较[J]. 山东医药, 2002(20): 21–23.
- [7] 王金萍, 李汶罡, 陆金莹. 膳食中多不饱和脂肪酸预防心血管病的研究进展[J]. 黑龙江科学, 2022, 13(2): 82–83.
- [8] GARG M L, LEITCH J, BLAKE R J, et al. Long-chain *n-3* polyunsaturated fatty acid incorporation into human atrium following fish oil supplementation [J]. *Lipids*, 2006, 41(12): 1127–1132.
- [9] 王宁, 荣恩光, 闫晓红. 毛囊发育与毛发生产研究进展[J]. 东北农业大学学报, 2012, 43(9): 6–12, 145.
- [10] 赵致然, 陈志强, 王生隆, 等. 脂溢性脱发的机制和药物治疗进展[J]. 西北药学杂志, 2016, 31(4): 440–442.
- [11] MCELWEE K J, GILHAR A, TOBIN D J, et al. What causes alopecia areata? [J]. *Exp Dermatol*, 2013, 22(9): 609–626.
- [12] ASGHAR F, SHAMIM N, FAROOQUE U, et al. Telogen effluvium: a review of the literature [J/OL]. *Cureus*, 2020, 12(5): e8320[2022-03-10]. <https://doi.org/10.7759/cureus.8320>.
- [13] GEYFMAN M, PLIKUS M V, TREFFEISEN E, et al. Resting no more: re-defining telogen, the maintenance stage of the hair growth cycle[J]. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2015, 90(4): 1179–1196.
- [14] KANG J I, YOON H S, KIM S M, et al. Mackerel-derived fermented fish oil promotes hair growth by anagen-stimulating pathways [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(9): 2770[2022-03-10]. <https://doi.org/10.3390/ijms19092770>.
- [15] 李晓月, 王成成, 段学锋, 等. 膳食补充磷脂型 EPA/DHA 结合蓝光照射对小鼠毛发再生的影响[J]. 水产学报, 2021, 45(7): 1225–1234.
- [16] COMBARROS D, CASTILLA-CASTANO E, LECRU L A, et al. A prospective, randomized, double blind, placebo-controlled evaluation of the effects of an *n-3* essential fatty acids supplement (Agepi(R) *omega-3*) on clinical signs, and fatty acid concentrations in the erythrocyte membrane, hair shafts and skin surface of dogs with poor quality coats [J/OL]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2020, 159: 102140[2022-03-10]. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2020.102140>.
- [17] LE FLOC'H C, CHENITI A, CONNÉTABLE S, et al. Effect of a nutritional supplement on hair loss in women [J]. *J Cosmet Dermatol*, 2015, 14(1): 76–82.
- [18] XIAO L, ZHANG X, CHEN Z, et al. ERK1/2 pathway is involved in the enhancement of fatty acids from *Phaeodactylum tricornutum* extract (PTE) on hair follicle cell proliferation [J/OL]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 2916104[2022-03-10]. <https://doi.org/10.1155/2020/2916104>.
- [19] RYU H S, JEONG J, LEE C M, et al. Activation of hair cell growth factors by linoleic acid in *Malva verticillata* seed [J/OL]. *Molecules*, 2021, 26(8): 2117[2022-03-10]. <https://doi.org/10.3390/molecules26082117>.
- [20] CHOI J S, JEON M H, MOON W S, et al. In vivo hair growth-promoting effect of rice bran extract prepared by supercritical carbon dioxide fluid [J]. *Biol Pharm Bull*, 2014, 37(1): 44–53.
- [21] SKOLNIK P, EAGLSTEIN W H, ZIBOH V A. Human essential fatty acid deficiency: treatment by topical application of linoleic acid [J]. *Arch Dermatol*, 1977, 113(7): 939–941.
- [22] 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.
- [23] MUNKHBAYAR S, JANG S, CHO A R, et al. Role of arachidonic acid in promoting hair growth [J]. *Ann Dermatol*, 2016, 28(1): 55–64.
- [24] SCHNEIDER M R, SCHMIDT-ULLRICH R, PAUS R. The hair follicle as a dynamic miniorgan [J]. *Curr Biol*, 2009, 19(3): R132–R142.
- [25] JI S, ZHU Z, SUN X, et al. Functional hair follicle regeneration: an updated review [J]. *Sign Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 723–733.
- [26] QUIST S R, QUIST J. Keep quiet: how stress regulates hair follicle stem cells [J]. *Sign Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 3161–3162.
- [27] PAUS R, COTSARELIS G. The biology of hair follicles [J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(7): 491–497.
- [28] COTSARELIS G, SUN T T, LAVKER R M. Label-retaining cells reside in the bulge area of pilosebaceous unit: implications for follicular stem cells, hair cycle, and skin carcinogenesis [J]. *Cell*, 1990, 61(7): 1329–1337.
- [29] LOLLI F, PALLOTTI F, ROSSI A, et al. Androgenetic alopecia: a review [J]. *Endocrine*, 2017, 57(1): 9–17.
- [30] 于笑乾, 马宇晨, 丁文玉, 等. 非生理性脱发种类及其发生机理研究进展 [J]. 日用化学工业, 2021, 51(11): 1118–1124.
- [31] LI W, MAN X Y, LI C M, et al. VEGF induces proliferation of human hair follicle dermal papilla cells through VEGFR-2-mediated activation of ERK [J]. *Exp Cell Res*, 2012, 318(14): 1633–1640.
- [32] 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.