

·基础医学·

DOI:10.16605/j.cnki.1007-7847.2022.08.0188

发色形成机理及白发病治疗药物研究进展

刘少英¹, 张晓鸥¹, 曹丛丛¹, 王瑞妍^{2*}

(1. 华熙生物科技股份有限公司, 中国山东 济南 250101; 2. 北京华熙海御科技有限公司, 中国北京 100022)

摘要: 发色取决于毛发中的黑色素。发色形成过程包括3个相对独立的阶段: 黑色素细胞的增殖分化、黑色素的胞内合成、黑色素的转运, 3个阶段的调节机制不同。目前, 促进毛发黑色素生成的物质主要有激素类、营养素类、抗氧化类以及其他作用机制类药物。本文综述了发色形成机理及抗白发病药物的研究进展, 分析了发色形成机制尚未阐明的重要问题, 并对抗白发病药物领域的研究方向和前景进行了展望, 有助于本领域研究人员对当前发色形成机理和白发病的解决方案快速建立完整的认识。

关键词: 白发病; 毛囊; 色素沉积; 黑色素细胞; 抗氧化剂; 药物

中图分类号: Q491.5, R758.71

文献标志码: A

文章编号: 1007-7847(2023)05-0414-12

Research Progress of Hair Pigmentation and Drugs Against Premature Gray Hair

LIU Shaoying¹, ZHANG Xiaou¹, CAO Congcong¹, WANG Ruiyan^{2*}

(1. Bloomage Biotechnology Co., Ltd., Jinan 250101, Shandong, China; 2. Beijing Bloomage Hyngc and Technology Co., Ltd., Beijing 100022, China)

Abstract: The hair color comes from melanin. Hair pigmentation can be divided into 3 relatively independent stages: proliferation and differentiation of melanocytes, synthesis of melanin in melanocytes, and melanin transportation. The regulation mechanisms of these 3 stages are different. At present, the substances that promote the generation of hair melanin mainly include hormones, nutrients, antioxidants, and other drugs with various action mechanisms. This paper reviews the research progress of the mechanism of melanin synthesis and drugs for treating premature gray hair, analyzes some unclear and important problems involved in hair color formation, and the prospects of related drugs, in order to provide better understanding of mechanism of hair color formation and find more effective measures for preventing premature gray hair.

Key words: premature gray hair; hair follicle; pigmentation; melanocyte; antioxidant; drug

(*Life Science Research*, 2023, 27(5): 414-425)

头发是人类个体最重要的外貌特征之一。头发的颜色既影响美的感受, 同时也是机体健康、年轻、活力的重要表现。发色来源于黑色素。黑色素是一种高分子无定形聚合物, 由酚类和吲哚类化合物聚合形成, 其分子结构至今仍未确定。黑色素分子形成类似石墨的平面薄片, 薄片堆积形成胶体颗粒, 黑色素颗粒的直径可以达到数百纳米^[1]。黑色素分为棕/黑色的真黑素和红/黄色的褐黑素两种类型, 真黑素和褐黑素的含量与比例不

同导致头发颜色呈现一定差异^[2]。

头发脱色是指头发内黑色素积累减少, 颜色随之变浅, 甚至成为灰色或白色。引起头发脱色的原因有两种。一种是机体程序性老化, 或称自然老化, 其过程由遗传因素控制, 随时间而发展, 具有不可抗性。头发脱色是程序性老化的固有现象之一。通常, 头发褪色变白现象开始出现的时间因种族而异, 高加索人种和亚洲人种的平均年龄为30多岁, 非洲人的平均年龄为40多岁^[3]。另

收稿日期: 2022-08-12; 修回日期: 2022-11-09; 网络首发日期: 2023-02-22

作者简介: 刘少英(1986—), 女, 河南安阳人, 工程师; *通信作者: 王瑞妍(1985—), 女, 北京人, 博士, 主要从事合成生物学及生物活性原料研究, Tel: 010-85670099, E-mail: wangry@bloomagebiotech.com。

一种头发脱色的原因是偶然因素,包括家族特殊的基因序列、早衰类疾病、饮食营养、精神压力等,它们均可能造成机体在正常衰老之前发生头发脱色,过早出现白发,临床上称之为白发病。即使不伴随任何其他病理症状,仅仅部分头发变白也会给个体带来巨大困扰,常会降低自我认同,不利于社会交往。

本文综述了毛发黑色素的合成和转运机制,总结了发色调控的主要通路,同时也对白发病的药物进行了归纳,以期为本领域的研究提供参考。

1 发色形成机制

毛发生长于毛囊(hair follicle)之中,毛囊从皮肤表皮(epidermis)向下伸入真皮(dermis)约1 cm深度,是一个结构复杂、相对独立的微型器官,包括多种组织和细胞^[4],具体见图1。其中,毛囊最底部是真皮乳头(dermal papilla),其向毛囊内突起,内含丰富的血管(blood vessel),可向毛囊提供营养。毛囊附近有立毛肌(arrector pilli muscle),遇寒冷、惊吓等刺激时可收缩。毛囊中部有皮脂腺(sebaceous gland, SG)开口,皮脂腺产生的脂类可保护皮肤和毛发。毛囊中下部有黑色素细胞(melanocyte),黑色素在此形成,并被转运至毛干祖细胞。毛干祖细胞经分裂并有序堆叠,形成毛发,毛发根部的膨大部分为毛球(hair bulb),其余部分为毛干(hair shaft)。毛发因接收了黑色素而呈现特定颜色。黑色素进入毛干后,通常情况下不再代谢,持续存在直到伴随头发脱落^[5]。

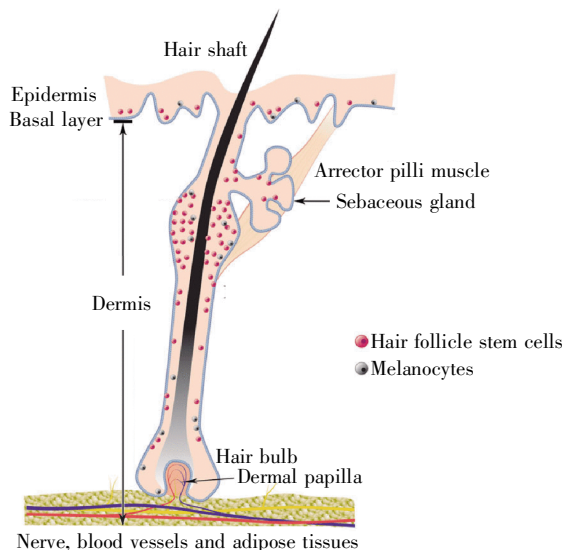


图1 毛发结构(改编自参考文献[4])

Fig.1 The structure of hair (adapted from the Reference [4])

哺乳动物毛发颜色形成的分子机制研究是生物学的一个重要课题。当前,黑色素代谢及调控机制的研究日益完善,已有688个基因被发现在人类黑色素的合成及代谢中发挥调控作用^[6],并形成一个高度复杂的调控网络。发色形成过程可分为3个阶段:1)黑色素细胞的增殖分化;2)黑色素的胞内合成;3)黑色素的转运。

1.1 黑色素细胞的增殖分化

1.1.1 黑色素细胞的增殖分化过程

黑色素细胞的分化最早可追溯至胚胎发生过程,部分中胚层神经嵟多能干细胞在成纤维细胞生长因子的作用下,分化成为黑素母细胞。其中,部分黑素母细胞迁移进入毛囊,成为黑素干细胞^[7]。黑素干细胞尚未获得合成黑色素的能力。关于黑素干细胞,也有研究将其称为前黑素细胞,或者再分为黑素祖细胞、黑素干细胞等多种亚类,但当前尚未形成定论^[8]。定植于毛囊以后,黑色素细胞的增殖、分化、凋亡等过程通常与毛囊的生长周期保持一致。毛囊的每个周期持续3~5年^[9]。毛囊结构的周期性变化分为3个阶段(图2)^[9]。在毛囊静止期(telogen),整个毛囊结构较小,毛囊干细胞(hair follicle stem cell, HFSC)与黑素干细胞(melanocyte stem cell, McSC)位于毛囊隆突区(bulge),且均处于静止状态,无明显分裂增殖;在毛囊生长期(anagen),毛囊体积变大,黑素干细胞分裂分化,形成黑色素细胞,并迁移至毛囊底部的毛球处,获得黑色素合成能力,在毛发生长阶段持续合成黑色素;在毛囊退行期(catagen),成熟的黑色素细胞与毛基质和角质形成细胞一起经历凋亡^[9]。

毛囊黑色素细胞与表皮黑色素细胞的分化来源相同,但由于最终定位的局部微环境不同,具有不同的特性。毛囊黑色素细胞的体积更大、树突更丰富、高尔基体和粗糙的内质网更发达,能产生体积更大、数量更多的黑素体(melanosome)。这可能是由于毛发生长迅速,整个生长期对黑色素有持续、大量的需求。毛囊与表皮的黑色素细胞在某些情况也可以相互转化,比如:白癜风患者的皮肤失去色素,但毛发可仍然含有色素,而且毛囊黑色素细胞产生的黑色素可能在表皮沉积^[5]。

1.1.2 黑色素细胞的增殖分化调节

小眼畸形相关转录因子(microphthalmia-associated transcription factor, MITF)是黑色素细胞中最重要的调节因子。其编码基因的缺陷性突变可导致黑色素细胞数量减少^[10]。MITF表达调控的上游

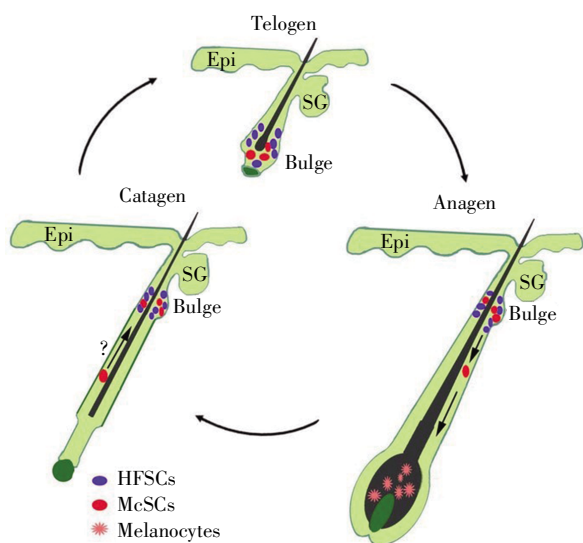


图2 黑色素细胞随毛囊周期的变化(源自参考文献[9])
HFSCs: 毛囊干细胞; McSCs: 黑素干细胞; Epi: 表皮; SG: 皮脂腺。

Fig.2 Cyclical regeneration of melanocytes during hair cycling (derived from the Reference [9])

HFSCs: Hair follicle stem cells; McSCs: Melanocyte stem cells; Epi: Epidermis; SG: Sebaceous gland.

信号通路已有许多研究,其中包括 α -MSH/MC1R/cAMP信号通路。在该信号通路中,促黑细胞激素(melanocyte stimulating hormone, MSH)在细胞表面与黑皮素-1受体(melanocortin-1 receptor, MC1R)结合;之后腺苷酸环化酶被激活,环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)的产生量提高;cAMP进而激活蛋白激酶A,最终引起MITF的表达提高。此外,Wnt/ β -catenin信号通路、PI3K/Akt/GSK3 β 信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路也均可激活MITF的表达,从而提高黑色素细胞的活力,促进细胞增殖^[11]。

黑色素细胞增殖、分化的调节因素还有多种。其中,原癌基因RET(编码一种受体酪氨酸激酶,其突变可导致癌细胞的产生)可扰乱酪氨酸激酶的信号转导,从而降低黑色素细胞数量^[12];B细胞淋巴瘤2(B cell lymphoma 2, Bcl-2)可抑制黑色素细胞凋亡^[13];转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、Notch蛋白(细胞表面受体,可影响细胞形态发生)、内皮素-3、酪氨酸酶相关蛋白2(tyrosinase-related protein 2, TYRP2)等信号通路对黑色素细胞的增殖也起到重要作用^[7, 13-15]。此外,细胞自噬有助于维持胞内正常的自由基水平,可减缓黑色素细胞的衰老^[16]。有研究显示,毛囊黑色

素细胞对活性氧的敏感度较高,紫外辐射引发毛发变白的原因是活性氧损伤了黑色素细胞,相比之下,表皮黑色素细胞在紫外辐射下会增加黑色素形成^[5]。

1.2 黑色素的胞内合成

1.2.1 黑色素的胞内合成过程

黑色素的生物合成发生在黑色素细胞内的黑素体中,包含一系列反应(图3)^[17]。首先,酪氨酸(tyrosine)在酪氨酸酶(tyrosinase, TYR)催化下生成3,4-二羟基苯丙氨酸(3,4-dihydroxy-L-phenylalanine, DOPA),即L-多巴(L-DOPA),L-多巴进一步氧化生成多巴醌(DOPAquinone)。随后,多巴醌通过两条不同的反应途径,分别生成真黑素和褐黑素两类不同颜色的黑色素。其中,真黑素合成的反应途径如下:1)多巴醌经非酶促的多聚化反应与氧化反应生成多巴色素(DOPAchrome)。2)多巴色素既可以不经酶催化转变为中间产物5,6-二羟基吲哚(dihydroxyindole, DHI),之后经过多步骤形成二羟基吲哚黑色素(DHI-melanin),最终形成真黑素;也可以在酪氨酸酶相关蛋白2(TYRP2,也称多巴色素异构酶)的作用下形成5,6-二羟基吲哚羧酸(dihydroxyindole carboxylic acid, DHICA),然后在酪氨酸酶相关蛋白1(tyrosinase-related protein 1, TYRP1)的作用下形成二羟基吲哚羧酸黑色素(DHICA-melanin),最终形成真黑素。褐黑素合成的反应途径:多巴醌形成后,半胱氨酸(cysteine)加入,生成半胱氨酰多巴,半胱氨酰多巴经过一系列氧化聚合最后形成褐黑素。毛囊与皮肤的黑色素合成过程一致。

1.2.2 黑色素的胞内合成调节

酪氨酸发生羟基化形成L-多巴是黑色素合成的限速步骤,该步骤由酪氨酸酶催化。研究显示,酪氨酸酶的转录过程可被转录因子MITF激活^[18]。因此,对MITF表达起调节作用的信号通路均可调节酪氨酸酶的表达,包括 α -MSH/MC1R/cAMP信号通路、Wnt/ β -catenin信号通路、PI3K/Akt/GSK3 β 信号通路、MAPK信号通路等。不仅如此,酪氨酸酶的互补抑制性微RNA可减少其表达^[19];过氧化氢可损伤酪氨酸酶的甲硫氨酸残基,降低酶活^[20];辅因子、pH和其他生化因素对酪氨酸酶活性也有重要影响^[8]。另有研究报道,过量的活性氧会损害细胞的正常生命活动,可减少黑色素生成相关蛋白质的表达,包括酪氨酸酶、酪氨酸酶相关蛋白1、酪氨酸酶相关蛋白2、MC1R和MITF,

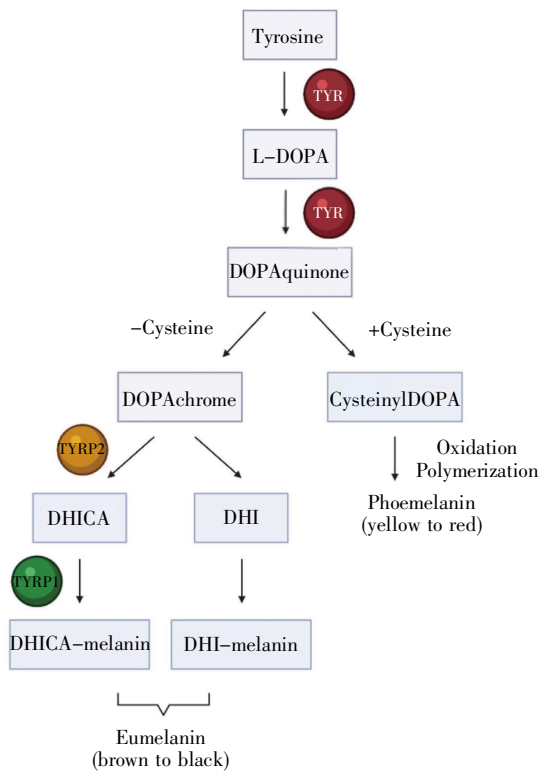


图 3 黑色素合成过程(改编自参考文献[17])
Fig.3 Chemical process of melanin synthesis (adapted from the Reference [17])

从而减少黑色素的生成^[8]; 黑色素细胞的自噬作用可对抗负面刺激和氧化损伤, 从而调节黑色素的生物合成^[21-22]。此外, 黑色素合成过程的反应底物酪氨酸、多巴也能促进黑色素生成。

黑色素合成调节在毛囊和表皮之间存在差异。机体衰老对二者的影响程度不同。伴随机体衰老, 毛囊黑色素细胞中酪氨酸酶及过氧化氢酶的表达量均出现剧烈下调, 其下调幅度显著高于表皮黑色素细胞。其中, 酪氨酸酶减少直接导致黑色素合成减少; 过氧化氢酶减少则导致毛囊黑色素细胞承受的氧化压力增加, 间接影响黑色素合成^[23]。

1.3 黑色素的转运

1.3.1 黑色素的转运过程

黑色素在黑色素体中合成和转运。黑色素的胞内运输伴随着黑色素体的形成和成熟(图 4)^[13]。黑色素体最初来源于高尔基体(Golgi), 从反面高尔基网状结构(*trans*-Golgi network, TGN)游离出来的分泌小泡, 经过 4 个阶段形成成熟黑色素体。其中, I、II 两个阶段的黑色素体不产生黑色素。在阶段 III, 酪氨酸酶和酪氨酸酶相关蛋白进入黑色素体, 开始黑色素的合成和累积。阶段 IV 的黑色素体为成熟黑色素

体。随着黑色素体的形成, 黑色素体沿微管(microtubule)向细胞周边移动, 动力蛋白(dynein)与驱动蛋白(kinesin)参与其中。成熟黑色素体沿纤维状肌动蛋白(filamentous actin, F-actin)继续移动, 通常转移到黑色素细胞的树突边缘^[13]。

黑色素体转运至相邻毛干祖细胞的机制有两种模型和假说^[24]: 1) 黑色素体离开黑色素细胞时, 先包被一层细胞膜形成囊泡, 囊泡膜与毛干祖细胞膜融合, 将黑色素体释放进入毛干祖细胞; 2) 黑色素体离开黑色素细胞时, 没有包被细胞膜, 而是直接进入毛干祖细胞。

皮肤与毛发的黑色素转运过程基本一致, 但在黑色素体跨细胞转运过程有部分区别。其中, 皮肤黑色素转运进入皮肤角质形成细胞, 而毛囊黑色素转运进入毛干祖细胞。毛干祖细胞分为 3 个类群, 分别分化为毛表皮、毛皮质和毛髓质。毛囊黑色素 90% 以上转运进入毛皮质, 少量进入毛髓质, 而转运进入毛表皮的黑色素极少^[5]。

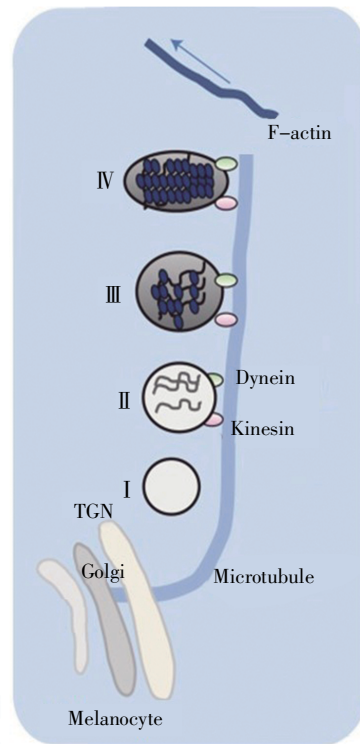


图 4 黑色素胞内运输(改编自参考文献[13])
Fig.4 Transport of melanin in a melanocyte (adapted from the Reference [13])

1.3.2 黑色素的转运调节

前黑色素体蛋白(pre-melanosomal protein, PMEL)是重要的黑色素体功能蛋白质, 其基因多态性可造成鸡羽毛颜色的变化^[25]。研究显示, MITF 能激

活 PMEL 蛋白的表达^[26]。眼部白化病 1 型蛋白(ocular albinism type 1, OA1)是一种 G 蛋白偶联受体,可调节 PMEL 的表达,相关报道指出,OA1 基因失活后 PMEL 蛋白的表达量明显减少;此外,小鼠黑色素瘤相关抗原(melanoma antigen recognized by T cells, MART)是黑素体的组成蛋白质,其也可调节 PMEL 的表达^[27]。

黑素体的离子环境对其功能的维持非常重要,多种因子参与离子转运。其中,眼皮肤白化病蛋白 2 (type 2 oculocutaneous albinism, OCA2)参与 pH 的调节及酪氨酸酶的跨膜转运;溶质载体家族 45 成员 2 (solute carrier family 45 member 2, SLC-45A2)、双孔蛋白 2 (two-pore channel 2, TPC2)参与氢离子的转运,维持黑素体的 pH 稳定;溶质载体家族 24 成员 5 (solute carrier family 24 member 5, SLC24A5)可能参与钠离子、钾离子、钙离子的转运,调节膜电位^[28]。

在黑素体转运过程中,RAB27A (Ras-like GTP-binding protein 27A,参与细胞内囊泡运输)、MYO5A (myosin VA,为囊泡运输提供能量)^[13, 24]、MLPH (melanophilin,黑素亲和素)^[13]可协调黑素体沿微管的长距离转运和沿肌动蛋白丝的短距离转运,并在随后的色素沉着中起到重要作用。

当前,黑素体向角质形成细胞的转运调控机制尚未完全阐明。研究显示,RAB11B (Ras-like GTP-binding protein 11B)的表达降低会导致黑色素的跨细胞转运受抑制^[29]。

2 抗白发病药物

白发病是指人类发色在正常衰老之前过早变灰或变白的现象。当前,该疾病最主流的应对方法是用化学染料对头发染色。染发过程常常对头发及头皮造成不利影响。如何找到针对性的解决

方案,恢复头发自身的黑色素沉积功能,重新获得天然发色,一直是备受关注的研究方向。遗憾的是,目前尚未有任何一个药物能普遍有效地解决该问题;而且,白发病的临床治疗,尚未形成被广泛接受的专家共识或诊疗指南类的方案。不过现有研究显示,部分药物能在一些具体条件下促进头发黑色素生成,主要包括激素类药物、营养素类药物、抗氧化类药物等。

2.1 激素类药物

2.1.1 阿黑皮素原类

阿黑皮素原(pro-opiomelanocortin, POMC)是一种前体多肽,人体 POMC 含有 267 个氨基酸残基,自身无活性。在翻译后修饰过程中,根据组织或细胞的不同,POMC 被进一步加工,最终被切割形成一系列具有活性的产物,包括 MSH、促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、 β -内啡肽(β -endorphin, β -EP)、 β -促脂素(β -lipotropin, β -LPH)等^[30]。

MSH 在机体多种组织中均有分布,包含 α 、 β 、 γ 3 个亚型。在皮肤和毛囊的黑色素细胞中, α -MSH 的受体亲和力最高,发挥主要作用^[31]。 α -MSH 可激活 cAMP 依赖性途径,从而促进黑色素细胞增殖,以及黑色素细胞的树突形成; α -MSH 也可参与酪氨酸酶的转录、翻译或翻译后修饰,提高酪氨酸酶活力,进而直接增加黑色素合成水平^[31]。有临床试验用皮下注射 16 mg MSH (每月 1 次)的方法治疗白癜风,结果显示有积极效果,但部分受试者产生轻度不良反应^[32]。

ACTH 是脊椎动物垂体分泌的一种多肽类激素,不同种属来源的 ACTH 结构不完全相同。ACTH 最主要的功能是维持肾上腺健康和刺激肾上腺应对压力刺激,也参与昼夜节律的形成和调节。在临床上,ACTH 可用于治疗强直性脊柱炎、

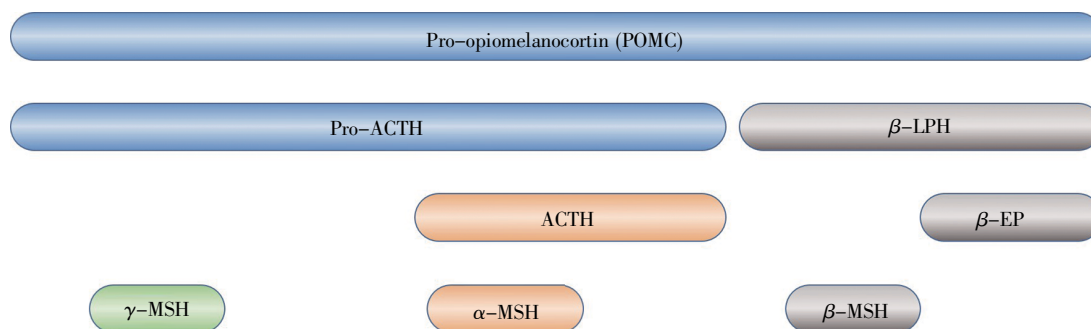


图 5 POMC 剪接产生功能性蛋白质(改编自参考文献[30])

Fig.5 POMC processing generates functional splice variants (adapted from the Reference [30])

银屑病关节炎等。有研究显示, ACTH 可延长毛囊生长期, 长期服用合成 ACTH 会导致人体皮肤和毛发色素沉着, 以及多毛症^[33]。在体外培养的黑色素细胞中, 肾上腺素激活磷脂酶 C, 后续激活蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC), PKC 催化酪氨酸酶分子上两个丝氨酸残基的磷酸化, 从而提高酪氨酸酶活力, 增加黑色素的合成^[33]。目前, 尚无以发色调控为目标的 ACTH 临床试验。

β -EP 及其阿片受体具有比吗啡更出色的镇痛功能。在发色调控过程中, β -EP 可促进黑色素生成。研究者用 β -EP 处理正常培养的表皮黑色素细胞后, 检测到黑色素生成增加; 此外, β -EP 还可促进黑色素细胞的树突形成, 加速黑色素体向受体角质形成细胞的转运^[34]。在人体中, 紫外辐射引起的表皮黑色素增加, 伴随着血清 β -EP 含量的提高^[33]。

β -LPH 是 β -EP 的前体, β -LPH 含量的提高可能与人类的全身性色素沉着有关。研究显示, 在紫外线 A (ultraviolet A, UVA) 引起的色素沉着个体的血清中, β -LPH 含量提高^[33]。

2.1.2 前列腺素

前列腺素(prostaglandin, PG)是一系列半衰期很短的脂肪酸类激素, 根据结构, 分为 A、B、C、D、E、F、G、H、I 等类型。不同类型的前列腺素具有不同的功能, 其中, PGE_1 在临床上常被用作血管扩张剂和血小板凝集抑制剂; PGE_2 在临床主要用于引产、催产过程, 发挥促进子宫收缩的作用(PGE_1 和 PGE_2 的分子结构如图 6 所示)。研究报道, 在正常培养的小鼠黑色素瘤细胞中, PGE_1 和 PGE_2 可提高细胞的酪氨酸酶活性, 前列腺素类似物白三烯也具有刺激黑色素生成的功能^[35]。用前列腺素局部治疗白癜风可能引发边缘色素沉着。有研究采用局部外用前列腺素的方法治疗人类白发病, 结果显示约 3 年后白发重新着色^[36]。

2.1.3 褪黑素

褪黑素(melatonin)属于吲哚杂环类化合物, 其化学名是 *N*-乙酰基-5-甲氧基色胺, 分子结构如图 6 所示。褪黑素是一种抗氧化剂, 可捕获和灭活由氧化应激产生的活性氧和氮。褪黑素的生理功效包括调节生理节律、抗癌、抗氧化, 以及抑制细胞凋亡。在医药保健领域, 褪黑素主要用于改善睡眠。研究报道, 褪黑素可影响毛囊生理, 延长毛发生长期, 增加黑色素细胞的数量, 从而促进头发的色素沉着^[33]。

2.1.4 内皮素

内皮素(endothelin)是调节心血管功能的重要物质, 包含 21 个氨基酸残基。内皮素通常在毛干祖细胞内低水平表达, 受到紫外辐射后, 表达量提高, 对人体黑色素细胞的增殖和分化有显著的促进作用^[37]。此外, 内皮素可减少紫外线诱导的 DNA 损伤并增强其修复, 能与 α -MSH 发挥协同作用, 促进黑色素合成^[38]。在老年性雀斑皮损处皮肤中, 内皮素-1 含量高于周围正常皮肤; 向正常培养的人表皮黑色素细胞中加入内皮素-1 后, 研究者可检测到酪氨酸酶活力提高, 同时酪氨酸酶相关蛋白 1 表达增加^[37]。内皮素在白发病领域尚没有临床研究。

2.1.5 甲状腺素

甲状腺素(thyroxine)即四碘甲腺原氨酸(tetraiodothyronine, T_4), 分子结构如图 6 所示。甲状腺素能促进细胞的物质和能量代谢, 以及机体和智力的发育。对于毛发, 甲状腺素能整体改善毛囊功能, 诱导静止期的毛囊进入生长期, 使毛囊的毛发生长期延长; 同时可促进毛干祖细胞的增殖, 刺激毛干生长, 并促进毛发色素沉着^[39]。

激素类药物参与调节的生命活动范围广, 容易产生多方面的全身性影响, 因此在用药安全上有较大的风险, 当前并没有成为白发病的常用治疗药物。但目前已经有局部皮肤外用甲状腺素的安全性评价研究。研究显示, 局部外用 L-甲状腺素安全性良好, 在脱发及白发病治疗方面均有临床应用潜力^[40]。

2.2 营养素类药物

饮食营养影响毛发黑色素沉积的观点已被广泛认可, 贫困、饥饿、疾病中的人群, 更容易发生头发颜色发红变浅、粗糙, 甚至脱发^[8]。现阶段, 营养素调控发色的分子机制尚不明确; 在针对白发病的医疗手段中, 均衡营养是重要的应对方式, 与发色相关的营养素及推荐的每日补充剂量如表 1^[41]所示。

2.2.1 氨基酸类

多种氨基酸均表现出促进毛发色素沉积的性质。L-酪氨酸和 L-多巴在黑色素合成中具有双重功能, 既是反应底物, 也有调控功能, 能促进黑色素的生物合成^[42]。研究报道, 即使动物饮食中的酪氨酸和苯丙氨酸已经足量, 再增加剂量也不会提高体重增长速度, 但继续在饲料中增加酪氨酸和苯丙氨酸, 仍可上调猫^[43]、犬^[44]毛发中的黑色素含

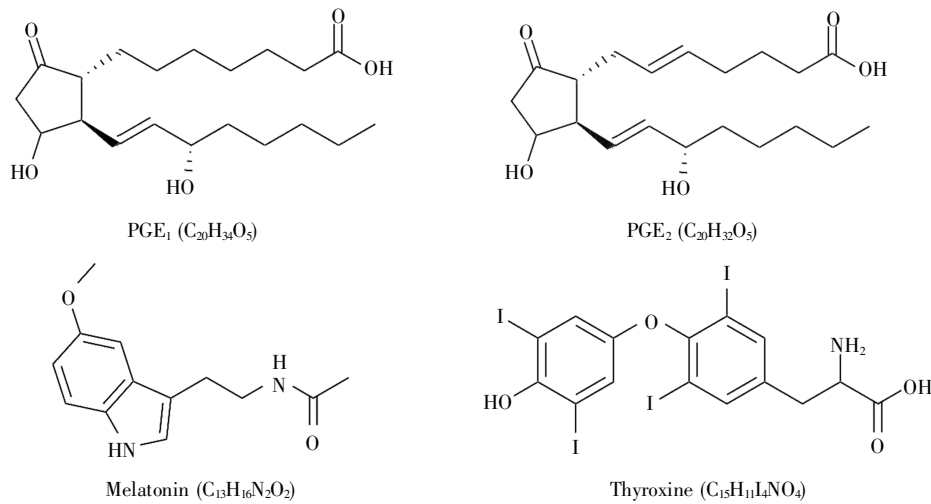


图6 调控黑色素代谢过程的小分子激素类药物
Fig.6 Small molecule hormones modulating melanin metabolism

量。L-酪氨酸主要辅助酪氨酸酶在内质网中的正确折叠,避免其提前进入降解途径,并促进其在高尔基体中的糖基化修饰,以及其向黑素体的转运,最终增加黑色素沉着;L-多巴对酪氨酸酶也有类似的剂量依赖性的激活作用^[42]。磷酸化L-多巴可增加小鼠黑色素瘤细胞中MSH受体的表达,并促进 β -MSH肽的促黑素反应;此外,磷酸化L-多巴与紫外线协同作用,能促进皮肤黑色素沉着^[42]。

2.2.2 锌元素

锌元素与不饱和脂肪酸的吸收有关。遗传、疾病、饮食习惯等因素均可能诱发锌元素的缺乏,导致不饱和脂肪酸吸收受阻,继而引发皮肤炎症、免疫力下降、脱发、头发脱色等一系列症状。研究报告,每天膳食补充8~10 mg 锌元素,即可扭转症状;但没有证据表明,过量补充锌元素可持续增加毛发黑色素合成^[41]。

2.2.3 铜元素

铜离子是酪氨酸酶的辅因子,是酪氨酸酶维持活性的必需成分,直接参与了黑色素的生物合成反应^[45]。研究报告,在日粮中添加氨基酸螯合铜,乌鸡组织的黑色素含量提高^[45]。但尚没有证据表明,过量补充铜元素可持续增加人体毛发黑色素合成。

2.2.4 其他饮食营养成分

相关研究显示,低血清铁蛋白(<20 ng/mL)与白发病之间有统计学上的显著相关性^[46]。另有研究收集了白发病患者的临床数据,经分析发现血清生物素、维A酸、维生素B₃、维生素B₁₂及叶酸水平与过早白发病有一定的关系^[47-49]。此类研究虽然给出了特定营养成分与白发病之间的相关性判断,但没有揭示可能的机理。

2.3 抗氧化类药物

毛发与皮肤的黑色素沉积过程并不完全相

表1 发色相关的营养素及推荐的每日补充剂量(源自参考文献[41])

Table 1 Nutrients relevant to hair pigmentation and their recommended daily allowances (derived from the Reference [41])

Nutrient	Recommended daily allowance
Vitamin A/mg	6
Biotin/ μ g	300
Niacin (vitamin B ₃)/mg	20
Folic acid/ μ g	300
Riboflavin (vitamin B ₂)/mg	1.7
Pantothenic acid (vitamin B ₅)/mg	5
Pyridoxine (vitamin B ₆)/mg	1.5
Cyanocobalamin (vitamin B ₁₂)/ μ g	3
Vitamin E/IU	10
Zinc/mg	15
Cuprum/mg	2
Selenium/ μ g	50

同,其中最重要的区别之一是对紫外辐射的反应。紫外辐射可以增加皮肤中的黑色素,但在毛发中会导致黑色素沉积减少^[5]。与此类似,抗氧化剂可减少皮肤黑色素,但在毛发中,可增加黑色素沉积。2006年,Arck等^[50]认为,过量自由基是引发头发脱色的主要原因,在毛发的活跃生长期,黑色素在毛囊持续生成;黑色素生成过程包含一系列氧化还原反应,伴随大量活性氧自由基的产生;毛囊中的活性氧生成与代谢通常维持平衡,一旦某种因素打破平衡,活性氧自由基积累过多,就可能损害黑色素细胞,导致色素沉着减少。例如,紫外线的光子能量被细胞的原子或分子吸收,引起原子的电子能级状态改变,产生大量活性氧自由基。此外,射线、污染、情绪或炎症等也会导致活性氧大量增加。氧化压力的积累可能引起毛发黑色素沉积减少,导致毛发褪色。在毛发褪色的毛囊中,研究者常可见到黑色素细胞凋亡和氧化损伤,而活性氧增加可导致毛发褪色的加重^[5]。2004年,有研究发现槲皮素可增加黑色素细胞的黑色素合成^[51]。2014年,相关研究报道多种黄酮类化合物均可增加黑色素生成^[52]。抗氧化剂来源广泛,其中一部分来自传统食用或药用植物,安全性较高。在前述激素类、营养素类药物中,部分成员也具有抗氧化特性,比如褪黑素、叶酸等。关于抗氧化剂的乌发效果,相关研究越来越多,其中部分研究取得了突出的效果。

2.3.1 二苯乙烯苷

二苯乙烯苷(tetrahydroxy stilbene glycoside)是中药药何首乌的有效成分之一,分子结构如图7所示。有研究制备了毛发脱色的小鼠模型,经口饲喂二苯乙烯苷后发现,受试组毛发从白色变为黑色;进一步的理化分析显示, α -MSH及受体表达增加,酪氨酸酶活性提高,黑色素生成量明显

提高^[53]。

2.3.2 7-O-甲基圣草酚

7-O-甲基圣草酚,又名sterubin,分子结构如图7所示。7-O-甲基圣草酚属于黄酮类药物,主要存在于印第安人的传统药用植物北美圣草。在细胞水平,7-O-甲基圣草酚可降低细胞内的活性氧水平,减少DNA突变和线粒体损伤;在体试验显示,局部外用0.1%的7-O-甲基圣草酚2~4周后,受试者的白发有一部分变回黑色。根据上述结果,研究者推测7-O-甲基圣草酚发挥乌发作用的潜在机理为:其可降低活性氧对细胞的损伤,抑制炎症反应,从而促进毛发细胞恢复健康状态^[54]。

2.3.3 莱菔素

中药成分莱菔素(sulforaphene)主要存在于十字花科植物的成熟种子中,其分子结构如图7所示。莱菔素具有优良的抗氧化作用,也可发挥解毒、抗菌、阻断肿瘤发展的作用,在乌发方面效果突出。多位受试者经口每天摄入10~30mg莱菔素或其衍生物,1个月后,头发均明显由白转黑^[55-56]。

2.3.4 其他发挥抗氧化作用的药物

除了上述提及的3种化合物外,还有多种抗氧化剂及相关酶、辅酶等,显示出乌发效果,比如:槲皮素^[51]、木犀草素^[57]、齐墩果酸^[58]、叶绿醌^[59]、过氧化氢酶^[48]、阿维A酸^[60]、维拉帕米^[61]等。表2整理了部分抗氧化类物质的乌发原料。

2.4 其他物质

2.4.1 米诺地尔

米诺地尔(minoxidil)是一种钾离子通道开放剂,临床上常用于松弛血管平滑肌,扩张小动脉,其分子结构如图8所示。米诺地尔是治疗脱发的主流药物。其乌发效果也被广泛认可,在众多研究中充当乌发的阳性对照药物。其乌发原理可能在于:钾离子通道开放引起皮肤血流量增加及血

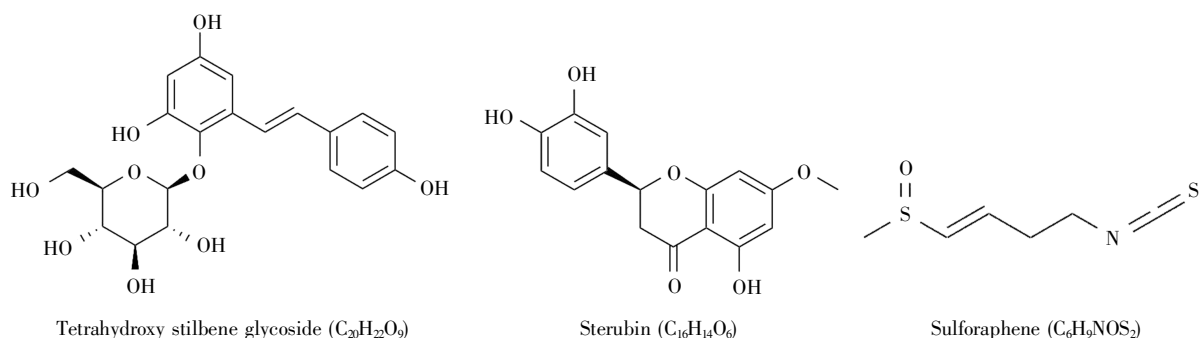


图7 调控黑色素代谢过程的抗氧化物

Fig.7 Antioxidants modulating melanin metabolism

表 2 抗氧化类乌发原料
Table 2 Antioxidants increasing hair pigmentation

Drug	Source	Mechanism of action
Catalase ^[48]	Fermentation or bio-extraction	Free radical scavenger
Quercetin ^[51]	Various plants	Activator of tyrosinase which increases melanin content
Chrysin ^[52]	Oroxylum seed	Activator of tyrosinase which increases melanin content
Genistein ^[52]	Legume	Activator of tyrosinase which increases melanin content
Sterubin ^[54]	<i>Yerba santa</i>	Free radical scavenger which protects hair follicle cells
Sulforaphene ^[55-56]	Seeds of radish	Activator of MITF
Luteolin ^[57]	Various plants	Free radical scavenger, activator of tyrosinase
Oleanolic acid ^[58]	Various plants	Promotor of hair follicle regeneration
Plastoquinone ^[59]	Chemical synthesis or plants	Free radical scavenger
Acitretin ^[60]	Chemical synthesis	Not clear
Verapamil ^[61]	Chemical synthesis	Not clear

液循环加快,从而加速代谢,同时毛乳头中血管内皮生长因子的含量升高,促进毛囊生长以及毛囊黑色素细胞增殖,进而促进黑色素生成^[62-63]。

2.4.2 环磷酸腺苷

环磷酸腺苷(cAMP)是一种非常重要的细胞内第二信使,由腺苷酸环化酶催化 ATP 环化形成。cAMP 通过激活下游的蛋白激酶 A 推动一系列代谢过程,其分子结构如图 8 所示。 α -MSH/MC1R/cAMP 信号通路会刺激转录因子 MITF 的表达,通过 MITF,不仅能促进黑色素细胞的增殖,而且可增加酪氨酸酶的表达,促进黑色素生物合成^[64-66]。

2.4.3 其他

由于发色形成机制复杂,因此潜在的起调节作用的物质种类很多。除上述机制较为明确的促黑色素生成药物类别之外,还有部分物质可增加黑色素生成。其中,神经递质类包括组胺、5-羟色胺、乙酰胆碱酯酶等^[67-68];细胞因子类包括血管内皮生长因子、结缔组织生长因子、肝细胞生长因子等^[69-70];蛋白质类包括钙黏蛋白^[71]、酸性蛋白酶^[61]、阿替利珠单抗^[61]等;植物提取物包括咖啡单宁酸^[72]、芝麻素^[73]、黄芩提取物^[73]等;微生物发酵类包括嗜酸乳杆菌发酵产物^[74]、葡萄球菌属菌株发酵液^[75]等。

3 总结与展望

本综述尝试将头发色素沉积的过程分为 3 个部分:黑色素细胞的增殖分化、黑色素分子的胞内合成、黑色素的转运,并分析了每一部分的调控方式,以此阐述毛发色素沉积的机理。此外,本综述总结了潜在的乌发药物,力争从实用角度,分类展示具有潜在可行性的各种药物,希望能帮助人们对白发病的解决方案有全局性的认识。

当前,毛发色素沉积机理领域还有许多问题尚未得到透彻解答。1) 关于黑色素转运:从黑色素细胞到角质形成细胞的具体过程如何;有哪些因素在其中起调节作用;转运过程与黑色素形成过程有没有相互影响;等等。2) 关于毛发与表皮色素沉积的区别:紫外辐射对毛发色素沉积有抑制作用,然而对表皮色素沉积有促进作用,这其中的根本原因在哪里?有研究显示,毛囊黑色素细胞比表皮黑色素细胞对活性氧更敏感^[76],这是不是决定性因素,还有没有其他因素也在发挥作用?3) 关于抗白发病药物:它们促进色素沉积的机理是什么;如何能找到更普遍有效、效力更高的药物;如何将药物原料制备成更有效、更稳定、更易吸收、更便于使用的制剂形式,最终从理论研究

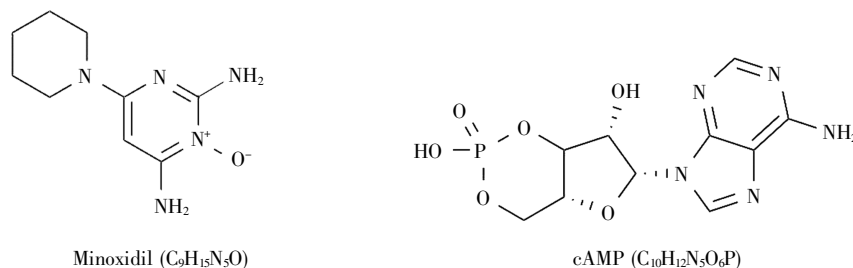


图 8 米诺地尔与环磷酸腺苷的分子结构
Fig.8 Chemical structures of minoxidil and cAMP

过渡到临床应用,有针对性地根除人们的白发病;等等。这些问题仍然需要更深入的探索。

参考文献(References):

- [1] CORDERO R J B, CASADEVALL A. Melanin[J]. *Current Biology*, 2020, 30(4): R142–R143.
- [2] 彭海月, 汪婷, 李国瑞, 等. 黑色素的合成及小分子对其功能的调控[J]. *高等学校化学学报*(PENG Haiyue, WANG Ting, LI Guorui, *et al.* Synthesis of melanin and its function regulation by small molecules[J]. *Chemical Journal of Chinese Universities*), 2021, 42(11): 3357–3366.
- [3] MAYMONE M B C, LAUGHTER M, POLLOCK S, *et al.* Hair aging in different races and ethnicities[J]. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 2021, 14(1): 38–44.
- [4] JI J, HO B S, QIAN G, *et al.* Aging in hair follicle stem cells and niche microenvironment[J]. *The Journal of Dermatology*, 2017, 44(10): 1097–1104.
- [5] TOBIN D J. The cell biology of human hair follicle pigmentation[J]. *Pigment Cell & Melanoma Research*, 2011, 24(1): 75–88.
- [6] BAXTER L L, MONTOLIU L, PAVAN W J, *et al.* Updated list of pigmentary genes[EB/OL]. (2022–12–08) [2023–05–22]. <http://www.esper.org/micemut>.
- [7] 章誉兴, 吴宏, 于黎. 哺乳动物毛色调控机制及其适应性进化研究进展[J]. *遗传*(ZHANG Yuxing, WU Hong, YU Li. Progress on coat color regulation mechanism and its association with the adaptive evolution in mammals[J]. *Hereditas* (Beijing)), 2021, 43(2): 118–133.
- [8] O’SULLIVAN J D B, NICU C, PICARD M, *et al.* The biology of human hair greying[J]. *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society*, 2021, 96(1): 107–128.
- [9] QIU W M, CHUONG C M, LEI M X. Regulation of melanocyte stem cells in the pigmentation of skin and its appendages: biological patterning and therapeutic potentials[J]. *Experimental Dermatology*, 2019, 28(4): 395–405.
- [10] NGUYEN M, ARNHEITER H. Signaling and transcriptional regulation in early mammalian eye development: a link between FGF and MITF[J]. *Development*, 2000, 127(16): 3581–3591.
- [11] 陈灿灿, 李杰, 马友记, 等. 表皮黑色素细胞研究进展[J]. *黑龙江畜牧兽医*(CHEN Cancan, LI Jie, MA Youji, *et al.* Progress in the study of epidermal melanocytes[J]. *Heilongjiang Animal Science and Veterinary Medicine*), 2018(23): 27–31.
- [12] IIDA M, TAZAKI A, YAJIMA I, *et al.* Hair graying with aging in mice carrying oncogenic RET[J]. *Aging Cell*, 2020, 19(11): e13273.
- [13] YAMAGUCHI Y, HEARING V J. Melanocytes and their diseases[J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2014, 4(5): a017046.
- [14] SLOMINSKI A, WORTSMAN J, PLONKA P M, *et al.* Hair follicle pigmentation[J]. *Journal of Investigative Dermatology*, 2005, 124(1): 13–21.
- [15] NISHIMURA E K. Melanocyte stem cells: a melanocyte reservoir in hair follicles for hair and skin pigmentation[J]. *Pigment Cell & Melanoma Research*, 2011, 24(3): 401–410.
- [16] ZHANG C F, GRUBER F, NI C Y, *et al.* Suppression of autophagy dysregulates the antioxidant response and causes premature senescence of melanocytes[J]. *Journal of Investigative Dermatology*, 2015, 135(5): 1348–1357.
- [17] MERECZ-SADOWSKA A, SITAREK P, KOWALCZYK T, *et al.* The modulation of melanogenesis in B16 cells upon treatment with plant extracts and isolated plant compounds[J]. *Molecules*, 2022, 27(14): 4360.
- [18] PRAETORIUS C, GRILL C, STACEY S N, *et al.* A polymorphism in IRF4 affects human pigmentation through a tyrosinase-dependent MITF/TFAP2A pathway[J]. *Cell*, 2013, 155(5): 1022–1033.
- [19] BIAN Y M, WEI G, SONG X, *et al.* Global downregulation of pigmentation-associated genes in human premature hair graying[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2019, 18(2): 1155–1163.
- [20] WOOD J M, DECKER H, HARTMANN H, *et al.* Senile hair graying: H₂O₂-mediated oxidative stress affects human hair color by blunting methionine sulfoxide repair[J]. *The FASEB Journal*, 2009, 23(7): 2065–2075.
- [21] KIM J Y, KIM J, AHN Y, *et al.* Autophagy induction can regulate skin pigmentation by causing melanosome degradation in keratinocytes and melanocytes[J]. *Pigment Cell & Melanoma Research*, 2020, 33(3): 403–415.
- [22] QIAO Z H, XU Z Y, XIAO Q, *et al.* Dysfunction of ATG7-dependent autophagy dysregulates the antioxidant response and contributes to oxidative stress-induced biological impairments in human epidermal melanocytes[J]. *Cell Death Discovery*, 2020, 6: 31.
- [23] KAUSER S, WESTGATE G E, GREEN M R, *et al.* Human hair follicle and epidermal melanocytes exhibit striking differences in their aging profile which involves catalase[J]. *Journal of Investigative Dermatology*, 2011, 131(4): 979–982.
- [24] WU X F, HAMMER J A. Melanosome transfer: it is best to give and receive[J]. *Current Opinion in Cell Biology*, 2014, 29: 1–7.
- [25] 苏握瑜, 田小龙, 冯静, 等. 雪域白鸡群体中 *PMEL17* 基因多态性分析[J]. *黑龙江畜牧兽医*(SU Woyu, TIAN Xiaolong, FENG Jing, *et al.* Polymorphism analysis of *PMEL17* gene in snowy white chicken population[J]. *Heilongjiang Animal Science and Veterinary Medicine*), 2022(5): 42–45.
- [26] DU J Y, MILLER A J, WIDLUND H R, *et al.* *MLANA/MART1* and *SILV/PMEL17/GP100* are transcriptionally regulated by MITF in melanocytes and melanoma[J]. *The American Journal of Pathology*, 2003, 163(1): 333–343.
- [27] GIORDANO F, BONETTI C, SURACE E M, *et al.* The ocular albinism type 1 (OA1) G-protein-coupled receptor functions with MART-1 at early stages of melanogenesis to control melanosome identity and composition[J]. *Human Molecular Genetics*, 2009, 18(23): 4530–4545.
- [28] WIRIYASERMKUL P, MORIYAMA S, NAGAMORI S. Membrane transport proteins in melanosomes: regulation of ions for pigmentation[J]. *Biochimica et Biophysica Acta-Biomembranes*, 2020, 1862(12): 183318.
- [29] BEAUMONT K A, HAMILTON N A, MOORES M T, *et al.* The recycling endosome protein Rab17 regulates melanocytic filopodia formation and melanosome trafficking[J]. *Traffic*, 2011, 12(5): 627–643.
- [30] HARNO E, GALI RAMAMOORTHY T, COLL A P, *et al.* POMC: the physiological power of hormone processing[J]. *Physiological Reviews*, 2018, 98(4): 2381–2430.
- [31] SLOMINSKI A, TOBIN D J, SHIBAHARA S, *et al.* Melanin pigmentation in mammalian skin and its hormonal regulation[J]. *Physiological Reviews*, 2004, 84(4): 1155–1228.
- [32] LIM H W, GRIMES P E, AGBAI O, *et al.* Afamelanotide and narrowband UV-B phototherapy for the treatment of vitiligo: a randomized multicenter trial[J]. *JAMA Dermatology*, 2015, 151(1): 42–50.
- [33] TOBIN D J, KAUSER S. Hair melanocytes as neuro-endocrine sensors: pigments for our imagination[J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2005, 243(1/2): 1–11.

- [34] KAUSER S, THODY A J, SCHALLREUTER K U, *et al.* Beta-endorphin as a regulator of human hair follicle melanocyte biology[J]. *Journal of Investigative Dermatology*, 2004, 123(1): 184–195.
- [35] D’MELLO S A N, FINLAY G J, BAGULEY B C, *et al.* Signaling pathways in melanogenesis[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2016, 17(7): 1144.
- [36] BELLANDI S, AMATO L, CIPOLLINI E M, *et al.* Repigmentation of hair after latanoprost therapy[J]. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2011, 25(12): 1485–1487.
- [37] YUAN X H, JIN Z H. Paracrine regulation of melanogenesis[J]. *British Journal of Dermatology*, 2018, 178(3): 632–639.
- [38] SWOPE V B, ABDEL-MALEK Z A. Significance of the melanocortin 1 and endothelin B receptors in melanocyte homeostasis and prevention of sun-induced genotoxicity[J]. *Frontiers in Genetics*, 2016, 7: 146.
- [39] HARDMAN J A, HASLAM I S, FARJO N, *et al.* Thyroxine differentially modulates the peripheral clock: lessons from the human hair follicle[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0121878.
- [40] PAUS R, RAMOT Y, KIRSNER R S, *et al.* Topical L-thyroxine: the Cinderella among hormones waiting to dance on the floor of dermatological therapy?[J]. *Experimental Dermatology*, 2020, 29(9): 910–923.
- [41] TRÜEB R M. Effect of ultraviolet radiation, smoking and nutrition on hair[J]. *Current Problems in Dermatology*, 2015, 47: 107–120.
- [42] SLOMINSKI A, ZMIJEWSKI M A, PAWELEK J. L-Tyrosine and L-dihydroxyphenylalanine as hormone-like regulators of melanocyte functions[J]. *Pigment Cell & Melanoma Research*, 2012, 25(1): 14–27.
- [43] ANDERSON P J B, ROGERS Q R, MORRIS J G. Cats require more dietary phenylalanine or tyrosine for melanin deposition in hair than for maximal growth[J]. *The Journal of Nutrition*, 2002, 132(7): 2037–2042.
- [44] WATSON A, WAYMAN J, KELLEY R, *et al.* Increased dietary intake of tyrosine upregulates melanin deposition in the hair of adult black-coated dogs[J]. *Animal Nutrition*, 2018, 4(4): 422–428.
- [45] 吴亮, 罗潜, 黄英飞, 等. 日粮中添加氨基酸螯合铜对广西乌鸡生长性能、组织乌度和血清生化指标的影响[J]. 黑龙江畜牧兽医(WU Liang, LUO Qian, HUANG Yingfei, *et al.* Effects of dietary supplementation of amino acid copper chelate on growth performance, tissue blackness and serum biochemical indexes in Guangxi black-bone chickens[J]. *Heilongjiang Animal Science and Veterinary Medicine*), 2023(4): 93–97, 103.
- [46] EL-HUSSEINY R, ALRGIG N T, ABDEL FATTAH N S A. Epidemiological and biochemical factors (serum ferritin and vitamin D) associated with premature hair graying in Egyptian population[J]. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 2021, 20(6): 1860–1866.
- [47] 马铭, 任汉强. 血清生物素、维生素 B₁₂ 及叶酸对过早白发病的价值[J]. 检验医学(MA Ming, REN Hanqiang. Roles of serum biotin, vitamin B₁₂ and folic acid in premature white hair disease[J]. *Laboratory Medicine*), 2019, 34(7): 622–625.
- [48] KAUR K, KAUR R, BALA I. Therapeutics of premature hair graying: a long journey ahead[J]. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 2019, 18(5): 1206–1214.
- [49] 王大光, 朱文元, 马慧军, 等. 维 A 酸促毛囊外毛根鞘无色素黑素细胞分化的实验研究[J]. 临床皮肤科杂志(WANG Da-guang, ZHU Wenyuan, MA Huijun, *et al.* All-trans retinoic acid induced the differentiation of amelanotic melanocytes of human hair follicle[J]. *Journal of Clinical Dermatology*), 2004, 33(11): 656–658.
- [50] ARCK P C, OVERALL R, SPATZ K, *et al.* Towards a “free radical theory of graying”: melanocyte apoptosis in the aging human hair follicle is an indicator of oxidative stress induced tissue damage[J]. *The FASEB Journal*, 2006, 20(9): 1567–1569.
- [51] TAKEYAMA R, TAKEKOSHI S, NAGATA H, *et al.* Quercetin-induced melanogenesis in a reconstituted three-dimensional human epidermal model[J]. *Journal of Molecular Histology*, 2004, 35(2): 157–165.
- [52] TAKEKOSHI S, NAGATA H, KITATANI K. Flavonoids enhance melanogenesis in human melanoma cells[J]. *The Tokai Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 2014, 39(3): 116–121.
- [53] HAN M N, LU J M, ZHANG G Y, *et al.* Mechanistic studies on the use of *Polygonum multiflorum* for the treatment of hair graying[J]. *BioMed Research International*, 2015, 2015: 651048.
- [54] TAGUCHI N, HATA T, KAMIYA E, *et al.* Reduction in human hair graying by sterubin, an active flavonoid of *Eriodictyon angustifolium*[J]. *Journal of Dermatological Science*, 2018, 92(3): 286–289.
- [55] 袁其朋, 刘朋涛, 程立. 莱菔素在制备用于改善和治疗白发和/或脱发的药物组合物中的用途(YUAN Qipeng, LIU Pengtao, CHENG Li. Use of raphanin in preparation of pharmaceutical composition for alleviating and treating white hair and/or alopecia): CN202111203285.5[P]. 2022-01-07.
- [56] 袁其朋, 程立, 刘朋涛. 用于改善和治疗白发和/或脱发的药物组合物及其制备方法(YUAN Qipeng, CHENG Li, LIU Pengtao. Pharmaceutical composition for improving and treating leukotrichia and/or alopecia and preparation method thereof): CN202111202516.0[P]. 2021-11-26.
- [57] TAGUCHI N, YURIGUCHI M, ANDO T, *et al.* Flavonoids with two OH groups in the B-ring promote pigmented hair regeneration[J]. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 2019, 42(9): 1446–1449.
- [58] 张迪敏, 李永伟, 尉晓冬, 等. 女贞子对培养的黑素细胞酪氨酸酶活性和黑素合成的影响[J]. 中华皮肤科杂志(ZHANG Dimin, LI Yongwei, WEI Xiaodong, *et al.* Effects of Fructus Ligustri Lucidi on the tyrosinase activity and melanogenesis of cultured human melanocytes[J]. *Chinese Journal of Dermatology*), 2006, 39(4): 197–199.
- [59] KUMAR A B, SHAMIM H, NAGARAJU U. Premature graying of hair: review with updates[J]. *International Journal of Trichology*, 2018, 10(5): 198–203.
- [60] WARD P D, MILLER H L, SHIPMAN A R. A case of repigmentation and curling of hair on acitretin therapy[J]. *Clinical and Experimental Dermatology*, 2014, 39(1): 91–92.
- [61] FERNANDES B, CAVACO-PAULO A, MATAMÁ T. A comprehensive review of mammalian pigmentation: paving the way for innovative hair colour-changing cosmetics[J]. *Biology*, 2023, 12(2): 290.
- [62] 刘学. 生发、乌发中草药复方的筛选及其药效学研究[D]. 上海: 中国医药工业研究总院(LIU Xue. Screening and Pharmacodynamics Study of Chinese Medicine Compound of Stimulating Hair Growth or Blackening Hair[D]. Shanghai: China State Institute of Pharmaceutical Industry), 2020.
- [63] ANDERSON Z T, PALMER J W, IDRIS M I, *et al.* Topical RT1640 treatment effectively reverses gray hair and stem cell loss in a mouse model of radiation-induced canities[J]. *Pigment Cell & Melanoma Research*, 2021, 34(1): 89–100.
- [64] RACHMIN I, OSTROWSKI S M, WENG Q Y, *et al.* Topical treatment strategies to manipulate human skin pigmentation[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2020, 153: 65–71.

- [65] KIM M, JEON K, SHIN S, *et al.* Melanogenesis-promoting effect of *Cirsium japonicum* flower extract *in vitro* and *ex vivo*[J]. International Journal of Cosmetic Science, 2021, 43(6): 703-714.
- [66] HWANG Y S, OH S W, PARK S H, *et al.* Melanogenic effects of maclurin are mediated through the activation of cAMP/PKA/CREB and p38 MAPK/CREB signaling pathways[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2019, 2019: 9827519.
- [67] ENKHTAIVAN E, LEE C H. Role of amine neurotransmitters and their receptors in skin pigmentation: therapeutic implication[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(15): 8071.
- [68] LOITE U, RAAM L, REIMANN E, *et al.* The expression pattern of genes related to melanogenesis and endogenous opioids in psoriasis[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(23): 13056.
- [69] ÜSTÜN Y, REIBETANZ M, BRACHVOGEL B, *et al.* Dual role of laminin-511 in regulating melanocyte migration and differentiation[J]. Matrix Biology, 2019, 80: 59-71.
- [70] 孙超, 雷铁池. 真皮乳头细胞促毛发生长和黑素生成的分子调节机制研究进展[J]. 中国医学科学院学报(SUN Chao, LEI Tiechi. Updated molecular regulation of hair growth and pigmentation by dermal papilla cells[J]. Acta Academiae Medicinae Sinicae), 2021, 43(4): 607-611.
- [71] SAMUELOV L, SPRECHER E, SUGAWARA K, *et al.* Topobiology of human pigmentation: P-cadherin selectively stimulates hair follicle melanogenesis[J]. Journal of Investigative Dermatology, 2013, 133(6): 1591-1600.
- [72] BEJAOU M, VILLAREAL M O, ISODA H. 3,4,5-Tri-*O*-caffeoylquinic acid promoted hair pigmentation through β -catenin and its target genes[J]. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2020, 8: 175.
- [73] 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(DOU Jinjin, RUI Xue, ZHANG Xiwu. Research progress on the effect of traditional Chinese medicine on white hair disease and its mechanism[J]. Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacology), 2021, 27(10): 118-126.
- [74] 王瑞. 一种具有乌发功能的益生菌植物发酵产品和制备方法(WANG Rui. Probiotic plant fermentation product promoting hair pigmentation and preparation method thereof): CN202011460-024.7[P]. 2021-08-24.
- [75] 李东杰, 姜承贤, 庆瑞娟, 等. 葡萄球菌属菌株及其用途(LI Dongjie, JIANG Chengxian, QING Ruijuan, *et al.* *Staphylococcus* strains and uses thereof): CN202010487042.8[P]. 2021-03-05.
- [76] TOBIN D J. Aging of the hair follicle pigmentation system[J]. International Journal of Trichology, 2009, 1(2): 83-93.

(上接第 413 页)

- [46] 李建军, 李柱一, 李宏增, 等. Tau 蛋白过度磷酸化对脑淀粉样蛋白生成的影响[J]. 临床神经病学杂志(LI Jianjun, LI Zhuyi, LI Hongzeng, *et al.* Effect of hyperphosphorylated tau protein on the formation of brain amyloid[J]. Journal of Clinical Neurology), 2007, 20(2): 119-121.
- [47] NALIVAEEVA N N, FISK L, KOCHKINA E G, *et al.* Effect of hypoxia/ischemia and hypoxic preconditioning/reperfusion on expression of some amyloid-degrading enzymes[J]. Annals of the New York Academy of Sciences, 2004, 1035(1): 21-33.
- [48] AGHSAMI M, SHARIFZADEH M, SEPAND M R, *et al.* A cAMP analog attenuates beta-amyloid (1~42)-induced mitochondrial dysfunction and spatial learning and memory deficits[J]. Brain Research Bulletin, 2018, 140: 34-42.
- [49] KOMAKI H, FARAJI N, KOMAKI A, *et al.* Investigation of protective effects of coenzyme Q10 on impaired synaptic plasticity in a male rat model of Alzheimer's disease[J]. Brain Research Bulletin, 2019, 147: 14-21.
- [50] TANG B L. Amyloid precursor protein (APP) and GABAergic neurotransmission[J]. Cells, 2019, 8(6): 550.
- [51] OLAJIDE O J, CHAPMAN C A. Amyloid- β (1-42) peptide induces rapid NMDA receptor-dependent alterations at glutamatergic synapses in the entorhinal cortex[J]. Neurobiology of Aging, 2021, 105: 296-309.
- [52] O'KEEFE J, DOSTROVSKY J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat[J]. Brain Research, 1971, 34(1): 171-175.
- [53] HAFTING T, FYHN M, MOLDEN S, *et al.* Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex[J]. Nature, 2005, 436(7052): 801-806.
- [54] LONG X Y, ZHANG S J. A novel somatosensory spatial navigation system outside the hippocampal formation[J]. Cell Research, 2021, 31(6): 649-663.
- [55] ERIKSEN M S, BRAMHAM C R. Molecular physiology of Arc/Arg3.1: the oligomeric state hypothesis of synaptic plasticity[J]. Acta Physiologica, 2022, 236(3): e13886.