

植物乳植杆菌 CCFM1352 发酵代谢产物对毛囊周期的作用及机制探讨

王哲, 唐鑫, 毛丙永, 张秋香, 赵建新, 陈卫, 崔树茂*

江南大学 食品学院, 江苏 无锡

王哲, 唐鑫, 毛丙永, 张秋香, 赵建新, 陈卫, 崔树茂. 植物乳植杆菌 CCFM1352 发酵代谢产物对毛囊周期的作用及机制探讨[J]. 微生物学报, 2026, 66(7): 3366-3381.

WANG Zhe, TANG Xin, MAO Bingyong, ZHANG Qiuxiang, ZHAO Jianxin, CHEN Wei, CUI Shumao. Effects and mechanistic insights of *Lactiplantibacillus plantarum* CCFM1352 fermentation metabolites on hair follicle cycling[J]. *Acta Microbiologica Sinica*, 2026, 66(7): 3366-3381.

摘要: 【目的】针对脱发治疗维持性差、长期用药受限等问题, 本研究利用体外人真皮乳头细胞(human dermal papilla cells, HDPCs)模型和休止期 C57BL/6 小鼠模型, 研究植物乳植杆菌(*Lactiplantibacillus plantarum*) CCFM1352 发酵代谢产物及菌体组分对毛囊周期的调控作用及相关机制。【方法】体外以不同浓度的 CCFM1352 发酵代谢产物或菌体裂解物处理 HDPCs, 检测细胞活力及 Wnt/ β -catenin、生长期与退行期转换、细胞凋亡相关分子的表达水平; 体内于休止期 C57BL/6 小鼠连续口服发酵代谢产物或灭活菌体 21 d, 评估毛发覆盖率、毛囊形态结构及相关信号分子的变化。【结果】体积分数为 10% 的 CCFM1352 发酵代谢产物可将 HDPCs 活力提升至 135.30%, 并上调 Wnt10b、FGF-7 表达, 下调 DKK1、TGF- β 1 表达, 同时伴随 Bcl-2 上调与 Bax 下调, 整体呈现有利于毛囊生长期的分子信号变化。体内实验表明, 连续口服 CCFM1352 发酵代谢产物可促进毛囊由休止期向生长期转变, 毛发覆盖率提高至 61.62%, 毛囊密度和真皮厚度显著增加, 同时增强 β -catenin 积累及核转位。相比之下, 菌体组分在体内外模型中的调控作用整体较弱, 仅在部分指标上表现出有限改善。【结论】CCFM1352 发酵代谢产物可通过调节 Wnt/ β -catenin 信号通路相关分子, 以及 FGF-7、TGF- β 1、Bcl-2、Bax 等关键因子的表达促进毛囊由休止期向生长期转变, 在毛发健康维护方面具有潜在应用价值。本研究为益生菌来源生物活性代谢产物在毛发健康领域的开发利用提供了实验依据。

关键词: 植物乳植杆菌 CCFM1352; 发酵代谢产物; 毛囊周期; Wnt/ β -catenin 信号通路

*Corresponding author. E-mail: cuishumao@jiangnan.edu.cn

Received: 2025-12-25; Accepted: 2026-02-04; Published online: 2026-02-14

Effects and mechanistic insights of *Lactiplantibacillus plantarum* CCFM1352 fermentation metabolites on hair follicle cycling

WANG Zhe, TANG Xin, MAO Bingyong, ZHANG Qiuxiang, ZHAO Jianxin, CHEN Wei, CUI Shumao*

School of Food Science and Technology, Jiangnan University, Wuxi, Jiangsu, China

Abstract: [Objective] To address the limitations of current hair-loss treatments, we employed an *in vitro* human dermal papilla cell (HDPC) model and a telogen C57BL/6 mouse model to study the effects of *Lactiplantibacillus plantarum* CCFM1352 fermentation metabolites and bacterial preparations on the hair follicle cycle and decipher the associated molecular mechanisms. **[Methods]** HDPCs were treated with different concentrations of CCFM1352 fermentation metabolites or bacterial lysates *in vitro*, and cell viability as well as the expression of molecules related to Wnt/ β -catenin signaling, anagen/catagen regulation, and apoptosis was assessed. Telogen C57BL/6 mice were administrated with the fermentation metabolites or heat-killed bacterial cells by gavage for 21 days, and changes in hair coverage, follicular structure, and associated signaling molecules were analyzed. **[Results]** CCFM1352 fermentation metabolites at a volume fraction of 10% increased the viability of HDPCs to 135.30%, up-regulated Wnt10b and FGF-7, down-regulated DKK1 and TGF- β 1, and increased Bcl-2 and decreased Bax, inducing a favorable change pattern associated with the anagen phase. Continuous gavage of the fermentation metabolites promoted the transition of hair follicles from telogen to anagen, increased the hair coverage to 61.62%, and enhanced hair follicle density, dermal thickness, and β -catenin accumulation and nuclear translocation. However, the regulatory effects of bacterial lysate and heat-killed bacteria were weaker in both models and showed only limited improvements in some indices. **[Conclusion]** CCFM1352 fermentation metabolites could modulate Wnt/ β -catenin-related molecules and the expression of key factors such as FGF-7, TGF- β 1, Bcl-2, and Bax, which favors the transition of hair follicles from telogen to anagen and suggests an important role in promoting hair growth. This study provides experimental evidence for the application of bioactive metabolites from probiotics in the field of hair health.

Keywords: *Lactiplantibacillus plantarum* CCFM1352; fermentation metabolites; hair follicle cycle; Wnt/ β -catenin signaling pathway

脱发已成为全球性常见的皮肤健康问题，且呈现低龄化趋势。尽管脱发不直接危及生命，但常引发自卑、焦虑及抑郁等心理负担^[1]。临床常见的脱发类型包括雄激素性脱发(androgenetic alopecia, AGA)、斑秃(alopecia areata, AA)与休止期脱发(telogen effluvium, TE)。虽然各型脱发的

诱因不同，但其共同病理基础均为毛囊周期紊乱，该过程受毛囊局部微环境及多条信号通路的综合调控。

毛囊是由上皮与间充质相互作用构成的微型器官，其底部的真皮乳头细胞(dermal papilla cells, DPCs)是调控毛囊周期的核心信号中心，

可通过分泌多种生长因子调控周围上皮干细胞的增殖与分化,从而维持毛囊生长活性与周期稳态^[2-3]。毛囊在生长期、退行期和休止期之间持续往复,其中生长期以细胞快速增殖为特征,退行期以程序性凋亡为主导,休止期则处于相对静止状态^[4]。

毛囊周期的循环受多条信号通路共同调节,其中 Wnt/ β -catenin 通路在生长期的启动中尤为关键,其激活伴随着 β -catenin 在细胞核内的积累增加。DPCs 产生的 Wnt 配体(如 Wnt10b)可促进细胞增殖与毛囊重建,而 Dickkopf 相关蛋白 1 (dickkopf Wnt signaling pathway inhibitor 1, DKK1)则通过抑制 Wnt 信号降低 β -catenin 活性^[5-7]。此外,转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)等抑制因子通过诱导凋亡促使毛囊进入退行期或休止期^[8],而真皮来源的生长因子如成纤维细胞生长因子 7 (fibroblast growth factor 7, FGF-7)则通过促进上皮细胞增殖维持毛囊处于生长期^[9]。Bcl-2 家族包括抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤 2 (B cell lymphoma 2, BCL-2)和促凋亡蛋白 BCL-2 相关 X 蛋白 (BCL-2-associated X protein, BAX), Bcl-2/Bax 的表达平衡在毛囊细胞凋亡调控中发挥重要作用,进而影响毛囊周期的走向^[10]。上述信号分子的协同变化共同调控毛囊周期的进程。

目前临床常用的脱发治疗药物(如米诺地尔与非那雄胺)虽可在一定程度上改善毛发状况,但存在疗效有限、不良反应相对明显及停药后易出现复发等问题。近年来,益生菌发酵代谢产物及其生物活性成分因成分复杂、作用途径多样而备受关注。已有研究表明,乳酸菌发酵产物可通过影响毛囊周期相关信号通路(包括 Wnt/ β -catenin、TGF- β 等)及增强 DPCs 生长因子分泌等途径促进毛囊发育与毛发生长^[11-13]。然而,其具体调控机制,尤其是对 DPCs 功能及其相关信号网络的作用仍有待进一步系统阐明。

本研究以植物乳植杆菌(*Lactiplantibacillus plantarum*) CCFM1352 发酵代谢产物与菌体组分

为研究对象,探讨其对毛囊周期的调控作用。首先在人真皮乳头细胞(human dermal papilla cells, HDPCs)模型中评估两类组分对毛囊相关信号通路的影响,继而在休止期 C57BL/6 小鼠模型中验证其体内功效。研究重点聚焦 Wnt/ β -catenin 信号通路,并结合 FGF-7、TGF- β 1 及凋亡相关指标的变化探索 CCFM1352 发酵代谢产物及菌体组分在毛囊生长期启动中的潜在作用,旨在为益生菌来源活性物质在毛发健康领域的深入研究提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 菌株和实验动物

植物乳植杆菌(*Lactiplantibacillus plantarum*) CCFM1352 来源于江南大学食品生物技术保藏中心(江苏无锡)。SPF 级雄性 C57BL/6 小鼠,斯贝福(北京)生物技术有限公司。本研究所有动物实验均获得江南大学动物伦理委员会批准,编号为 JN. No. 20250430c1360607[267]。

1.1.2 主要试剂和仪器

DMEM 培养液, ThermoFisher Scientific 公司;胎牛血清、胰酶、青霉素-链霉素, Gibco 公司; CCK-8 试剂盒、RNA 提取试剂盒、反转录试剂盒及 RT-qPCR 相关试剂盒, 南京诺唯赞生物科技股份有限公司; Wnt10b、DKK1、 β -catenin、FGF-7 和 TGF- β 1 ELISA 试剂盒, 上海酶联生物科技股份有限公司; BCA 蛋白浓度测定试剂盒, 上海碧云天生物科技股份有限公司; 米诺地尔, 北京索莱宝科技有限公司; 非那雄胺, 上海麦克林生化科技股份有限公司; 常规试剂与 MRS 培养基成分, 国药集团化学试剂有限公司。

酶标仪, ThermoFisher Scientific 公司; 实时定量 PCR 仪, Bio-Rad 公司; 高速冷冻离心机, Eppendorf 公司; 冷冻干燥机, 宁波新芝生物科技股份有限公司; 数字切片扫描仪,

3DHISTECH 公司。

1.1.3 培养基

MRS 液体培养基(g/L): 无水葡萄糖 20.0, 牛肉膏 10.0, 蛋白胨 10.0, 酵母粉 5.0, 三水合磷酸氢二钾 2.6, 无水乙酸钠 2.0, 柠檬酸氢二铵 2.0, 七水合硫酸镁 0.5, 一水合硫酸锰 0.25, 吐温-80 1.0 mL。sMRS 培养基(g/L): 葡萄糖 8.0, 酵母提取物 5.0, 乙酸钠 2.0, 磷酸氢二钾 2.6。

1.2 CCFM1352 不同组分制备

1.2.1 种子液制备

将植物乳植杆菌 CCFM1352 接种常规 MRS 平板上, 37 °C 培养 48 h 后挑取单菌落接种于液体 MRS 培养基(pH 7.0, 121 °C 灭菌 20 min), 37 °C 恒温培养 24 h。待 CCFM1352 生长至对数期(OD_{600} 约为 3.5), 以 2% 接种量转接至新鲜液体 MRS 培养基中活化, 连续活化 2 代, 获得种子液。

1.2.2 发酵上清液及产物冻干粉制备

发酵基质采用成分简化的 MRS 培养基(sMRS), 以尽可能降低培养基成分对后续分析的干扰。将种子液以 2% 接种量接种至液体 sMRS 培养基, 37 °C 静置培养 24 h; 随后于 4 °C、8 000×g 离心 15 min, 收集上清液经 0.22 μm 滤膜除菌, 调节 pH 至 7.2–7.4, 即得 CCFM1352 发酵上清液(CCFM1352-F), 分装后于-80 °C 保存, 用于细胞实验。

取部分发酵上清液冻干, 制得 CCFM1352 发酵产物冻干粉, -20 °C 保存, 动物实验前以无菌生理盐水复溶。

1.2.3 菌体裂解物的制备

发酵液经 4 °C、8 000×g 离心 15 min, 收集菌泥, 以无菌水重悬后经高压均质裂解(100 MPa)。裂解液于 4 °C、8 000×g 离心 10 min 去除未破碎固形物, 调节 pH 后进行巴氏杀菌处理(65 °C, 30 min), 经平板培养确认无活菌生长。收集上清即为菌体裂解物(CCFM1352-L), 于

-80 °C 保存, 用于体外细胞实验。

1.2.4 灭活菌体的制备

种子液按 1.2.1 节方法活化后, 以 2% 接种量接种至 sMRS, 37 °C 静置培养 24 h。测定活菌数后, 于 4 °C、8 000×g 离心 20 min 收集菌体, 以无菌生理盐水洗涤后重悬, 随后进行巴氏杀菌(65 °C, 30 min)灭活, 经平板培养验证无活菌检出。灭活菌悬液经冻干制得灭活菌体粉(CCFM1352-HK), 于-20 °C 保存, 动物实验前以无菌生理盐水复溶。

1.2.5 对照培养基制备

细胞实验中, sMRS 以液体形式按体积分数加入培养基; 动物实验中, sMRS 对照组按与 CCFM1352-F 冻干粉相同流程制备, 使用前以无菌生理盐水复溶。sMRS 对照用于评估培养基成分本身可能产生的影响。

1.3 细胞实验方法

1.3.1 HDPCs 培养与处理

HDPCs 采用 DMEM 完全培养基(含 10% 胎牛血清和 1% 青霉素-链霉素的 DMEM 培养基), 于 37 °C、5% CO₂ 条件下培养。细胞生长至约 80% 融合度时, 以 0.25% 胰酶消化, 按 1:2 比例传代。

1.3.2 细胞活力检测

将 HDPCs 以 1×10^4 个/孔接种于 96 孔板, 贴壁培养 24 h。弃去原培养基, 分别加入不同处理: 体积分数为 5%、10%、15% 和 20% 的 CCFM1352-F 或 CCFM1352-L; 阴性对照为等体积分数的无菌 sMRS; 阳性对照为 0.1 μmol/L 米诺地尔(Minoxidil); 另设空白组和调零孔。每组设 3 个复孔。处理 24 h 后, 每孔加入 10 μL CCK-8 溶液, 继续孵育 2 h, 于 450 nm 处测定吸光度, 计算细胞活力。

1.3.3 细胞上清液中细胞因子含量测定

将对数生长期 HDPCs 以 3×10^5 个/孔接种于 6 孔板, 培养 24 h 待细胞贴壁后弃去培养基。分别加入 10% 体积分数的 CCFM1352-F、5% 体

积分数的 CCFM1352-L、15% 体积分数的无菌 sMRS 和 0.1 μmol/L 米诺地尔，每组设 3 个复孔。处理 24 h 后收集细胞上清液，采用 ELISA 试剂盒检测 Wnt10b、DKK1、FGF-7 和 TGF-β1 含量。实验独立重复 3 次。

1.3.4 细胞 RNA 提取与实时荧光定量 PCR

细胞分组及处理同 1.3.3 节。培养 24 h 后弃去上清，以预冷 PBS 洗涤 3 次，加入 RNA 提取试剂盒裂解液裂解并收集细胞。提取总 RNA 后逆转录为 cDNA，采用 RT-qPCR 检测 β-catenin、Bcl-2 和 Bax 的 mRNA 表达水平，以 GAPDH 为内参基因，采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算相对表达量。引物序列见表 1。引物根据 NCBI 数据库中公布的目标基因 mRNA 序列设计，由生工生物工程(上海)股份有限公司合成。

1.4 动物实验方法

1.4.1 C57BL/6 小鼠休止期脱发模型建立与分组

选取 6 周龄 SPF 级雄性 C57BL/6 小鼠 ($n=30$)，适应性饲养 1 周后开始实验。用电动剃毛器将背部毛发修剪为约 2 cm×3 cm 的裸露区域，涂抹脱毛膏 1–2 min 后，以生理盐水棉球擦拭去除残余毛发。当裸露皮肤呈粉红色且无可见毛囊凸起时判定毛囊已同步进入休止期，即成功建立休止期 C57BL/6 小鼠模型^[14]。

表1 细胞实验RT-qPCR引物序列

Table 1 RT-qPCR primer sequences for cell experiments

Primer names	Primer sequences (5'→3')
β-catenin	F: GCTCTTGTGCGTACTGTCCTTC R: TGGTGTCGGCTGGTCAGATG
Bcl-2	F: CGAGTGCGGATGCGGGAGATG R: CGGGATGCGGCTGGATGG
Bax	F: CGGGAGCGGCTGTTGGG R: ATGGTGAGTGAGGCGGTGAG
GAPDH	F: ACACCCACTCCTCCACCTTTG R: TCCACCACCCTGTTGCTGTAG

皮肤稳定 24 h 后，将小鼠随机分为 5 组，每组 6 只。每日灌胃体积为 0.2 mL/只。冻干粉均以无菌生理盐水复溶至指定浓度后使用。模型对照组(Model)：灌胃等体积无菌生理盐水；阳性对照组(Finasteride)：非那雄胺按 10 mg/kg 体重灌胃^[15]；sMRS 对照组(sMRS)：灌胃与 CCFM1352-F 组等质量的未接菌 sMRS 培养基冻干粉复溶液，以排除培养基成分的影响；CCFM1352 发酵代谢产物组(CCFM1352-F)：每只小鼠每日灌胃的冻干粉量等效于 1×10^{10} CFU CCFM1352 在相同条件下发酵所产生的上清代谢物；CCFM1352 灭活菌体组(CCFM1352-HK)：每只小鼠每日灌胃的冻干粉量等效于 1×10^{10} CFU CCFM1352 菌体经灭活处理后所得的菌体量。

1.4.2 毛发生长期激活与覆盖率评估

于干预第 0、7、14、21 天拍摄小鼠背部皮肤照片。采用 ImageJ 软件对第 14 天图像进行毛发区域分割，计算毛发覆盖率，结果以毛发面积占初始脱毛面积的百分比表示。

1.4.3 皮肤组织病理学分析

第 21 天处死小鼠，取背侧皮肤组织，以 4% 多聚甲醛固定，石蜡包埋后切片(厚度 4 μm)，苏木精-伊红(H&E)染色。每组随机选取 3 只小鼠($n=3$)，每只取 3 个视野测定真皮层厚度并统计单位面积毛囊数量，经 ImageJ 分析后，毛囊密度以个/mm² 表示，3 处均值作为该动物数据用于组间比较。

1.4.4 β-catenin 免疫荧光染色

采用免疫荧光染色观察小鼠皮肤组织中 β-catenin 的表达与定位。石蜡切片经脱蜡、复水后，以柠檬酸缓冲液(pH 6.0)进行抗原修复，3% BSA 室温封闭 30 min；β-catenin 一抗(1:200)于 4 °C 孵育过夜，CY3 标记二抗(1:300)室温避光孵育 50 min，DAPI 复染后封片；另设阴性对照(省略一抗)。荧光显微镜在统一曝光条件下采集图像，比较各组间相对荧光强度。

1.4.5 小鼠皮肤组织蛋白与细胞因子测定

剪取背部皮肤组织 30 mg，加入预冷 PBS

匀浆, 于 4 °C、3 000×g 离心 15 min, 取上清液于 -80 °C 保存。按照 ELISA 试剂盒说明书测定 β -catenin、Wnt10b、DKK1、Bcl-2 和 Bax 含量, 并以 BCA 试剂盒测定总蛋白浓度进行归一化。

1.4.6 小鼠皮肤 RNA 提取与基因表达分析

提取皮肤组织总 RNA 并逆转录为 cDNA, 采用 RT-qPCR 检测 FGF-7 和 TGF- β 1 mRNA 表达水平, 以 GAPDH 为内参基因, 采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算相对表达量。引物序列见表 2, 设计及合成方法同细胞实验。

1.5 数据统计分析

采用 GraphPad Prism 10.1.0 软件进行统计学分析。组间差异比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA), 多重比较采用 Dunnett's 检验。

表2 动物实验RT-qPCR引物序列

Table 2 RT-qPCR primer sequences for animal experiments

Primer names	Primer sequences (5'→3')
FGF-7	F: GGCTCGGCGTGCTCTCC
	R: CCAGGGCGTAGAGGGTGAC
TGF- β 1	F: CTGCCCTCGGACGCTTCG
	R: CATGGAAGTGTGCGCTGACAG
GAPDH	F: ACACCCACTCCTCCACCTTTG
	R: TCCACCACCCTGTTGCTGTAG

2 结果与分析

2.1 植物乳植杆菌 CCFM1352 各组分对 HDPCs 功能的影响

2.1.1 对 HDPCs 活力的调控

采用 CCK-8 法检测不同浓度 CCFM1352 发酵上清液 (CCFM1352-F)、菌体裂解物 (CCFM1352-L) 及其培养基 (sMRS) 处理 24 h 后的细胞活力。如图 1 所示, CCFM1352-F 在 10% 体积分数时显著提高细胞活力至 135.30% ($P<0.001$), 其提升幅度高于 sMRS 在 15% 体积分数条件下的促进作用 (126.10%, $P<0.001$)。CCFM1352-L 在 5%–15% 体积分数范围内细胞活力维持在 80.00%–85.00%。

真皮乳头细胞活力是毛囊由休止期向生长期转化的重要基础。CCFM1352-F 在适宜浓度下显著增强 HDPCs 活力, 且其提升幅度高于 sMRS 处理组, 提示该作用并非完全来源于培养基成分。进一步结合已有研究可见, 该活力增强的变化方向与文献报道的 HDPCs 活力调节趋势一致^[16-17]。基于上述结果, 选取体积分数为 10% 的 CCFM1352-F、体积分数为 5% 的 CCFM1352-L 和体积分数为 15% 的 sMRS 用于后续机制研究。所选条件下各处理组细胞活力

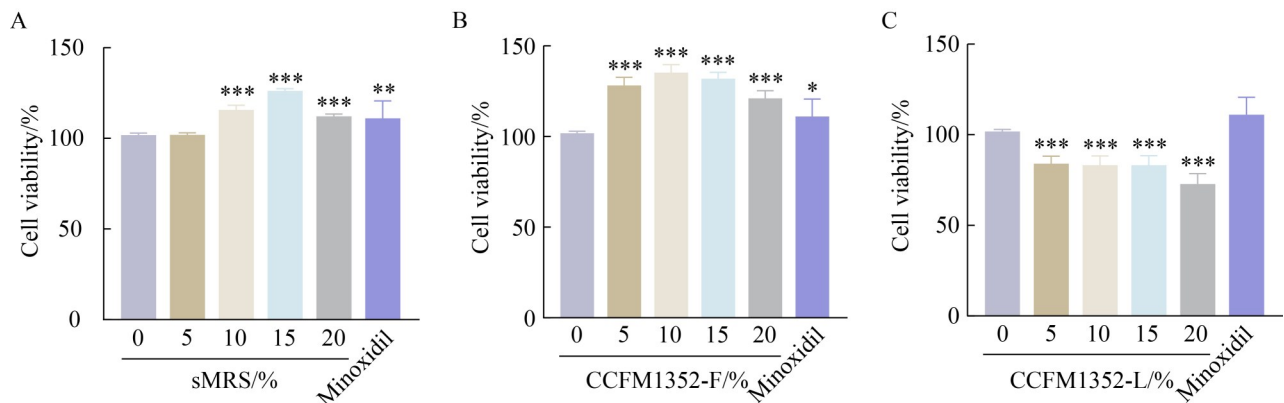


图1 不同处理24 h对HDPCs活力的影响

Figure 1 Effects of different treatments on HDPCs viability for 24 h. A: sMRS; B: CCFM1352-F; C: CCFM1352-L. * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ vs. the 0 concentration control.

均高于 80.00%，未见明显细胞毒性。

2.1.2 对 HDPCs 中 Wnt/ β -catenin 信号关键分子表达的调控

Wnt/ β -catenin 信号通路在毛囊周期调控中发挥核心作用，其中 Wnt10b 的激活及 DKK1 的抑制与毛囊生长启动密切相关^[5,18]。基于此，本研究检测了 HDPCs 中 β -catenin mRNA 表达及 Wnt10b、DKK1 蛋白含量以评估 Wnt/ β -catenin 通路的变化。如图 2 所示，与 Control 组相比，CCFM1352-F 和 CCFM1352-L 均显著下调 β -catenin 表达（分别降至 0.46 和 0.44，均 $P<0.001$ ）。sMRS 处理后虽能显著降低 DKK1 蛋白水平（39.40%， $P<0.01$ ），但对 Wnt10b 蛋白水平和 β -catenin mRNA 表达无显著影响；相比之下，CCFM1352-F 显著提高 Wnt10b 含量（31.78%， $P<0.05$ ）并降低 DKK1 含量（53.08%， $P<0.001$ ）。CCFM1352-L 对 Wnt10b 和 DKK1 均无显著影响。

上述结果表明，CCFM1352-F 通过提高 Wnt10b 并降低 DKK1 含量在上游调控层面呈现出有利于 Wnt/ β -catenin 通路活化的变化趋势，该变化方向与毛囊生长期启动相关的信号特征

相符。此外，与 sMRS 组相比，CCFM1352-F 在 Wnt10b 上调和 DKK1 下调方面呈现出更大的变化趋势。

2.1.3 对 HDPCs 中 FGF-7 与 TGF- β 1 分泌的调控

为评估毛囊生长期与退行期相关信号的变化，检测 HDPCs 上清液中 FGF-7 与 TGF- β 1 的蛋白含量。如图 3 所示，CCFM1352-F 显著提高 FGF-7 含量，较 Control 组增加 14.00%（ $P<0.01$ ），而 sMRS 和 CCFM1352-L 均降低 FGF-7 含量。对于 TGF- β 1，仅 Minoxidil 组和 CCFM1352-F 组显著降低其含量，分别下降 37.78% 和 24.81%（均 $P<0.001$ ）。

FGF-7 通常与毛囊生长期的维持及上皮细胞增殖相关，而 TGF- β 1 则多被视为与毛囊退行期诱导相关的抑制性因子，二者含量的变化对毛囊周期的推进具有影响^[19]。CCFM1352-F 处理在体外模型中同时提高 FGF-7 并降低 TGF- β 1，表明在毛囊由休止期向生长期转变过程中，其作用特征体现为促生长信号增强并伴随抑制性信号减弱。sMRS 处理未能促进 FGF-7 分泌，且对 TGF- β 1 的降低作用不明显。

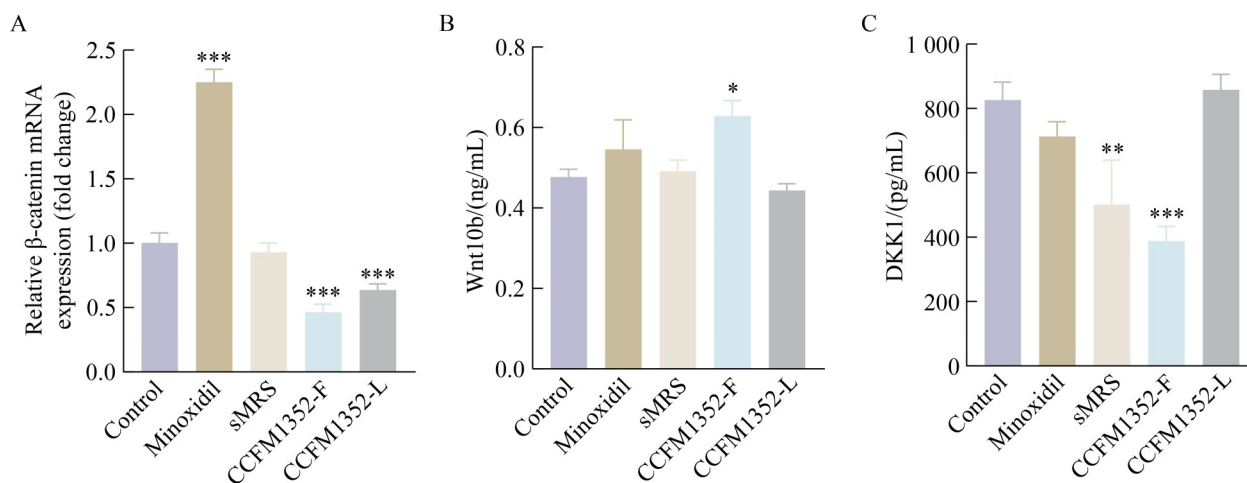


图2 不同处理对HDPCs中Wnt/ β -catenin信号通路关键分子的影响

Figure 2 Effects of different treatments on key molecules of the Wnt/ β -catenin signaling pathway in HDPCs. A: Relative mRNA expression of β -catenin; B: Protein level of Wnt10b; C: Protein level of DKK1.

* $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ vs. the Control group.

2.1.4 对 HDPCs 凋亡相关基因表达的调控

为评估 HDPCs 凋亡相关变化, 检测 Bcl-2 与 Bax 的 mRNA 表达水平。如图 4 所示, 仅

Minoxidil 组与 CCFM1352-F 组显著上调 Bcl-2 表达, 分别为 Control 组的 1.66 倍($P<0.05$)和 1.84 倍($P<0.01$), 而 CCFM1352-L 组未产生显著

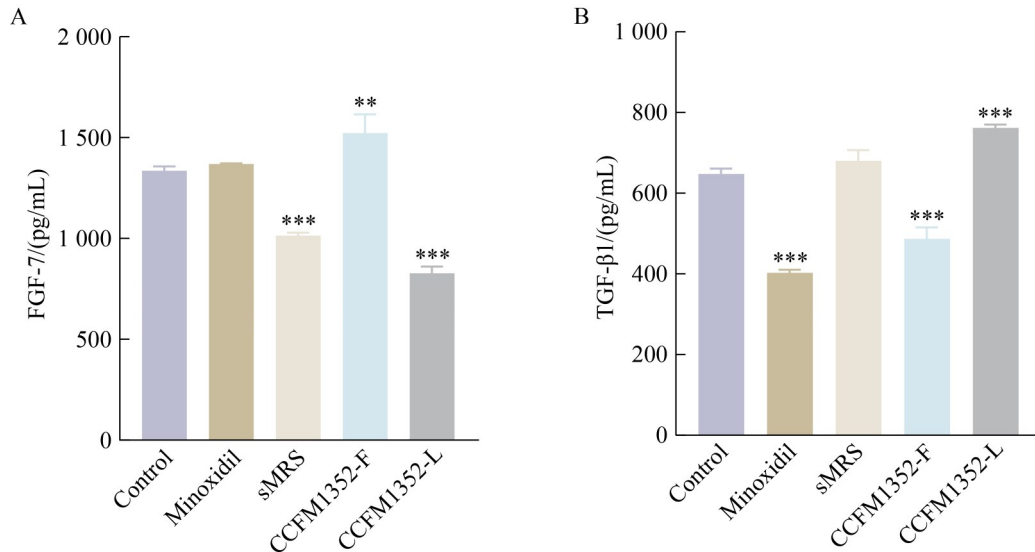


图3 不同处理对HDPCs中FGF-7与TGF-β1分泌的影响

Figure 3 Effects of different treatments on FGF-7 and TGF-β1 secretion in HDPCs. A: Protein level of FGF-7; B: Protein level of TGF-β1. * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ vs. the Control group.

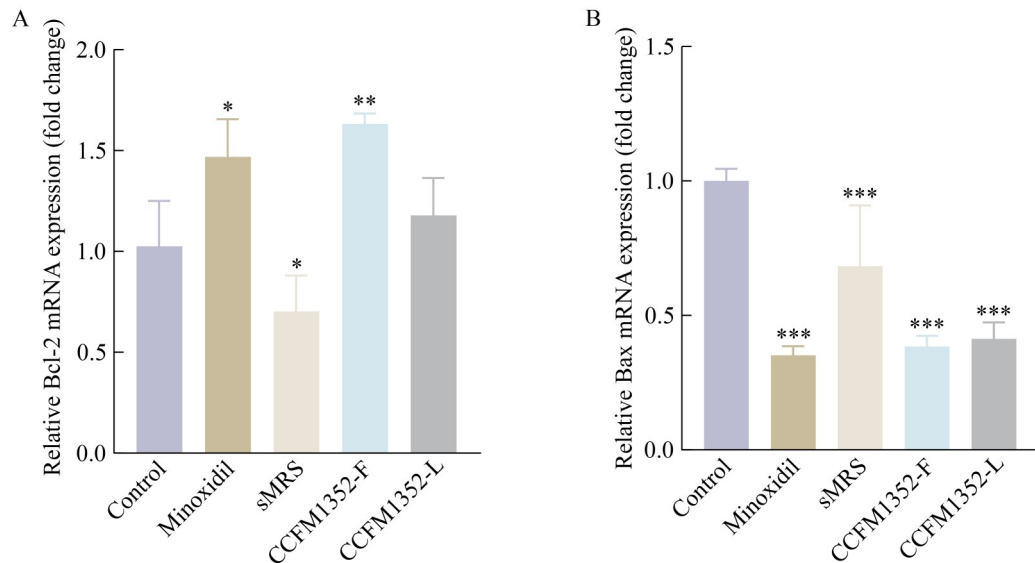


图4 不同处理对HDPCs凋亡相关基因表达的影响

Figure 4 Effects of different treatments on the expression of apoptosis-related genes in HDPCs. A: Relative mRNA expression of Bcl-2; B: Relative mRNA expression of Bax. * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ vs. the Control group.

影响。各处理组均显著抑制 Bax 表达, 其中 CCFM1352-F 组和 CCFM1352-L 组分别降至 Control 组的 0.38 和 0.41 (均 $P<0.001$)。

体外细胞实验中, sMRS 处理组在基因水平上虽抑制了 Bax 表达, 但同时也抑制了 Bcl-2 的表达, 表明 sMRS 处理并不完全有利于细胞存活。CCFM1352-F 处理组 Bcl-2 mRNA 表达显著升高, Bax mRNA 表达显著降低, 该变化方向与既往关于益生菌来源生物活性成分通过调节 Bcl-2/Bax 平衡影响真皮乳头细胞功能的报道一致^[13], 表明 CCFM1352-F 处理后更有利于细胞存活, 有助于 HDPCs 功能的维持及毛囊生长期的延长。

2.2 植物乳植杆菌 CCFM1352 各组分对小鼠毛囊周期及毛发生长的影响

2.2.1 促进小鼠背部毛发生长

在休止期 C57BL/6 小鼠模型中各处理组连续 21 d 口服干预, 每隔 7 d 记录背部皮肤颜色及毛发覆盖情况。该模型中毛囊进入生长期后背部皮肤由粉红色逐渐转为灰黑色并伴随毛干萌出, 因此皮肤颜色及毛发覆盖程度可作为毛囊周期进程的直观指标^[20]。非那雄胺为口服阳

性对照。研究表明, 在 C57BL/6 小鼠脱毛诱导模型中脱毛后 7–14 d 对应毛囊由休止期向生长期过渡的阶段, 且该时间段对干预刺激更为敏感, 常被视为干预响应较为明显的阶段^[21–22]。因此, 本研究选择第 14 天作为毛发覆盖率的主要定量分析时间点, 用以评估各处理组在毛囊生长期启动中的潜在作用。

如图 5A 所示, 脱毛处理后小鼠背部皮肤均呈均一的粉红色, 表明模型建立成功。干预 7 d 后, 各组脱毛区域皮肤颜色由粉红向深色转变, 表明毛囊已开始向生长期转变。

干预 14 d 时, Finasteride 组和 CCFM1352-F 组的毛发密度及覆盖程度均较 Model 组明显增加。毛发覆盖率结果(图 5B)显示, Model 组毛发覆盖率仅为 27.37%, 而 CCFM1352-F 组与 Finasteride 组分别达到 61.62% ($P<0.01$)和 70.52% ($P<0.001$), CCFM1352-HK 组和 sMRS 组与 Model 组间未见显著差异。CCFM1352-F 组在第 14 天时毛发覆盖率明显高于 Model 组, 且背部皮肤颜色呈现由粉红向深色转变的趋势; CCFM1352-HK 组和 sMRS 组在毛发覆盖率方面未见显著改善, 提示其在整体毛发生长表型上的促进作用相对有限,

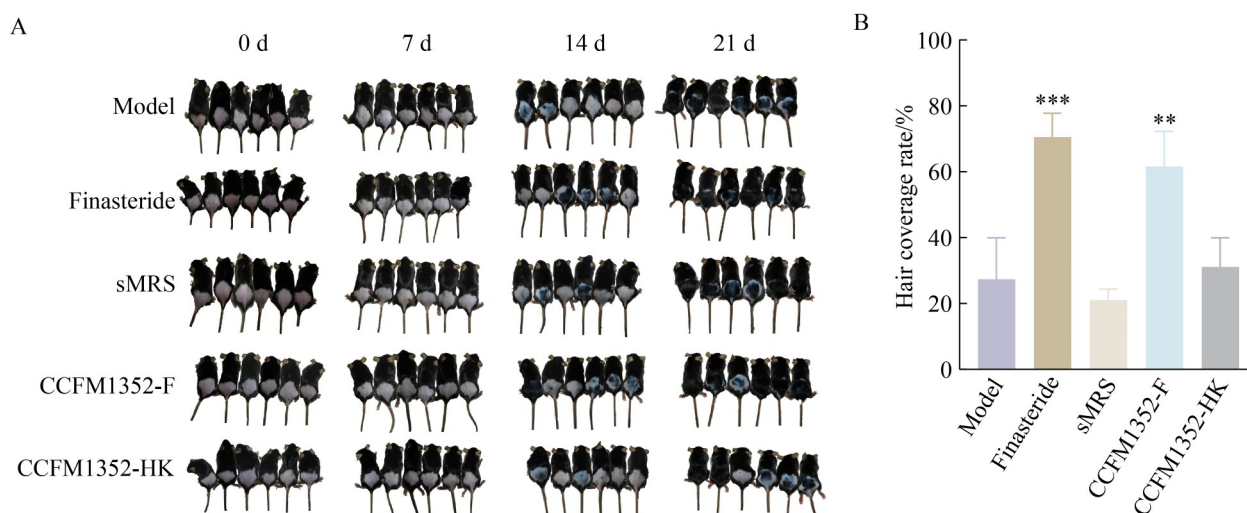


图5 不同处理对休止期C57BL/6小鼠背部毛发生长的影响

Figure 5 Effects of different treatments on hair regrowth in telogen C57BL/6 mice. A: Dorsal hair coverage in mice ($n=6$ per group); B: Hair coverage rate on day 14. ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ vs. the Model group.

其组织学层面的变化需结合后续结果进一步分析。

2.2.2 毛囊发育相关组织学结构的变化

纵切面 H&E 染色结果显示(图 6A), Finasteride 组毛囊向真皮深层延伸最为明显; CCFM1352-F 组毛囊也出现延伸, 但程度低于 Finasteride 组。Model 组和 CCFM1352-HK 组毛囊整体较短, 形态特征与休止期毛囊相似。横切面观察中, CCFM1352-F 组和 CCFM1352-HK 组单位面积内毛囊数量均有所增加, 且可见毛囊周围色素

沉积。

定量分析结果(图 6B、6C)显示, Model 组平均毛囊密度为 (36.75 ± 3.11) 个/ mm^2 , CCFM1352-F 组显著提高至 (48.75 ± 7.27) 个/ mm^2 ($P < 0.01$), 与 Finasteride 组 $[(48.30 \pm 2.98)$ 个/ $\text{mm}^2]$ 相当; CCFM1352-HK 组同样显著提高至 (49.00 ± 9.24) 个/ mm^2 ($P < 0.01$)。纵切面分析中, Model 组真皮层厚度为 (575.60 ± 61.60) μm , Finasteride 组与 CCFM1352-F 组分别增加至 (664.50 ± 59.40) μm ($P < 0.01$) 和 (645.90 ± 72.57) μm

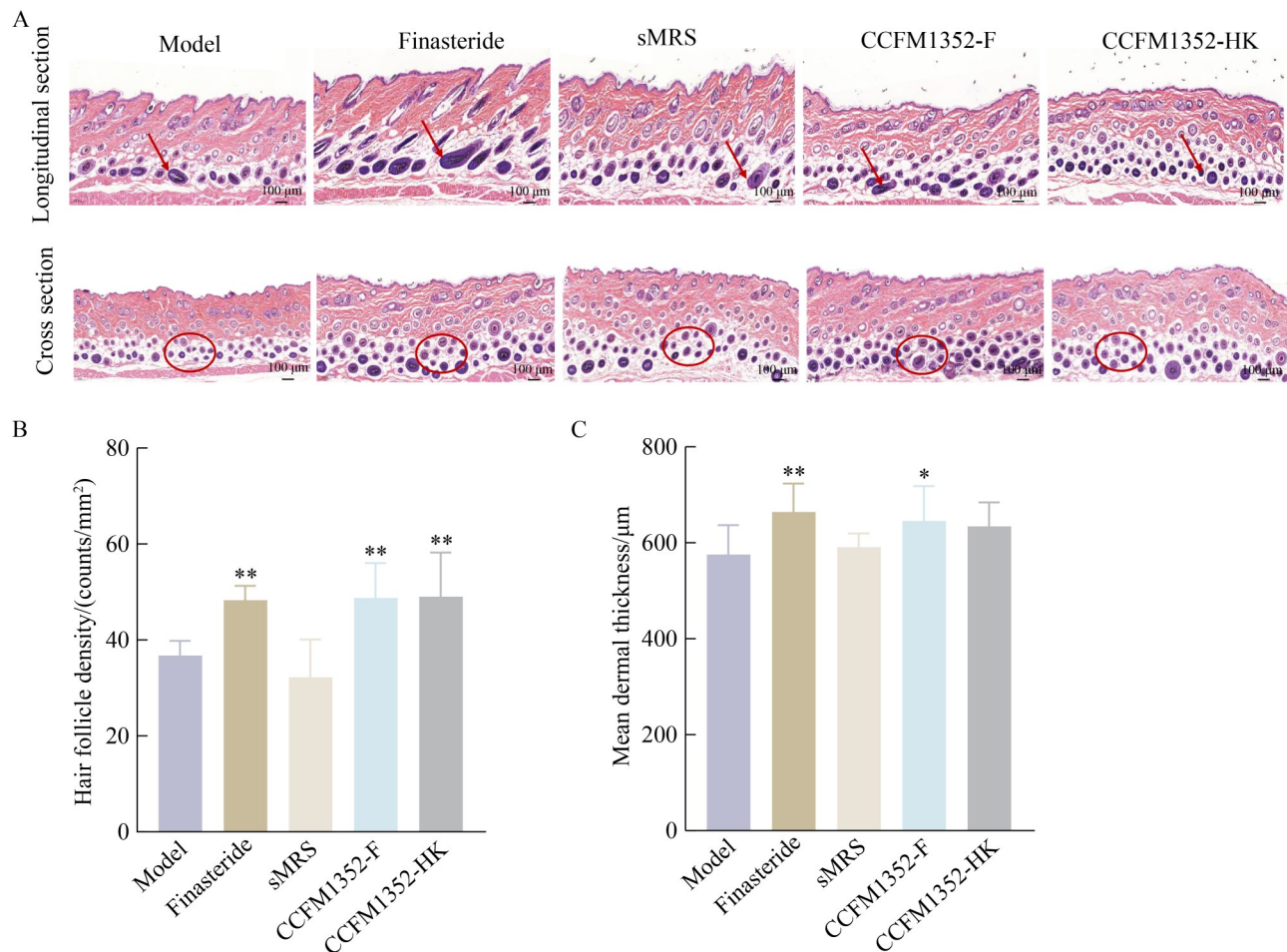


图6 不同处理对C57BL/6小鼠背部皮肤毛囊发育的组织学影响

Figure 6 Histological effects of different treatments on hair follicle development in dorsal skin of C57BL/6 mice. A: Longitudinal and cross-sectional H&E staining of skin tissue (scale bar=100 μm); B: Quantification of follicle density in cross-sections ($n=3$); C: Quantification of dermal thickness in longitudinal sections ($n=3$). * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs. the Model group.

($P<0.05$), 均显著高于 Model 组; CCFM1352-HK 组与 Model 组相比未见显著差异。sMRS 组在毛囊密度和真皮层厚度方面与 Model 组相比均无显著差异。

CCFM1352-F 组毛囊密度增加并伴随真皮层增厚, 其变化方向与毛发覆盖率结果相符。相比之下, CCFM1352-HK 组毛囊密度虽同样增加, 但真皮层厚度无显著变化。已有研究指出, 毛囊密度增加和真皮层增厚常被用于反映毛囊向生长期方向的发育状态^[23-24]; 此外, 乳酸菌干预所致的类似组织学改变也有相关报道^[25]。

2.2.3 不同处理对小鼠皮肤 Wnt/ β -catenin 信号通路的调控作用

为评估 Wnt/ β -catenin 通路相关分子的变化, 检测皮肤组织中 β -catenin、Wnt10b 和 DKK1 的蛋白水平(图 7A)。与 Model 组相比, CCFM1352-F 显著上调 β -catenin 蛋白水平, 提高 146.83% ($P<0.001$), 其提升幅度高于 Finasteride 组(70.04%, $P<0.001$); 并显著下调 DKK1 蛋白水平, 降低 32.67% ($P<0.05$), 变化方向与 Finasteride 组一致。CCFM1352-HK 同样可显著提高 β -catenin (提高 62.16%, $P<0.05$), 并显著降低 DKK1 (降低 44.80%, $P<0.01$)。与 Model 组相比, sMRS 组 β -catenin 蛋白水平同样显著提高(提高 108.52%, $P<0.001$), 但其提升幅度低于 CCFM1352-F 组。此外, 上述 3 组处理均未对 Wnt10b 蛋白水平产生显著影响。

β -catenin 的核转位被认为是 Wnt/ β -catenin 通路活化的关键环节^[26]。免疫荧光结果显示(图 7B、7C), CCFM1352-F 组皮肤组织内 β -catenin 荧光信号增强, 在毛囊区域可见较为明确的核内定位; Finasteride 组同样表现出类似的核转位现象。与 Model 组相比, CCFM1352-HK 组和 sMRS 组 β -catenin 荧光信号强度无明显增强, 且未见明显核内积累, 主要分布于胞质内。

综合以上数据, CCFM1352-F 处理不仅显著提高 β -catenin 蛋白水平, 还伴随更为明确的核内定位变化, 整体上更有利于 Wnt/ β -catenin 信

号通路的活化。CCFM1352-HK 组虽 β -catenin 蛋白水平有所升高并伴随 DKK1 降低, 但 β -catenin 的亚细胞定位仍主要停留于胞质, 未表现出通路激活所需的核转位特征。sMRS 处理后虽能提高 β -catenin 蛋白水平, 但其亚细胞定位与 CCFM1352-HK 组相似, 未能促进 β -catenin 核转位, 表明 sMRS 对 Wnt/ β -catenin 信号通路的活化作用有限。

2.2.4 不同处理对 FGF-7 与 TGF- β 1 表达的影响

FGF-7 表达上调与生长期维持相关, 而 TGF- β 1 表达下调有利于毛囊由休止期向生长期转化^[27-28]。基于此, 检测连续干预 21 d 后皮肤组织 FGF-7 与 TGF- β 1 的 mRNA 表达水平(图 8)。与 Model 组相比, CCFM1352-F 显著上调 FGF-7 表达至 Model 组的 1.52 倍($P<0.001$), 并显著下调 TGF- β 1 表达至 Model 组的 0.27 倍($P<0.001$), 表明 CCFM1352-F 同时促进 FGF-7 上调并抑制 TGF- β 1 表达, 更符合毛囊由休止期向生长期转变过程中促生长信号增强、抑制信号减弱的分子特征。CCFM1352-HK 显著上调 FGF-7 表达至 1.43 倍($P<0.05$), 但对 TGF- β 1 表达未产生显著影响, 提示 CCFM1352-HK 在一定程度上促进毛囊进入生长期, 但未体现对毛囊退行期相关抑制信号的协同调节。sMRS 组未影响 FGF-7 表达, 仅下调 TGF- β 1 表达, 其变化特征更偏向于减缓退行期相关信号, 不足以支持毛囊由休止期向生长期转变。

2.2.5 不同处理对皮肤组织凋亡相关蛋白表达的影响

毛囊在生长期或由休止期向生长期转变时常伴随细胞凋亡下降与细胞存活能力提升^[15]。因此, 本研究检测了皮肤组织 Bcl-2 与 Bax 蛋白水平以评估不同处理对凋亡相关指标的影响(图 9)。

与 Model 组相比, CCFM1352-F 显著上调 Bcl-2 蛋白水平(提高 218.08%, $P<0.001$), 并显著下调 Bax 蛋白水平(降低 49.84%, $P<0.05$), 其

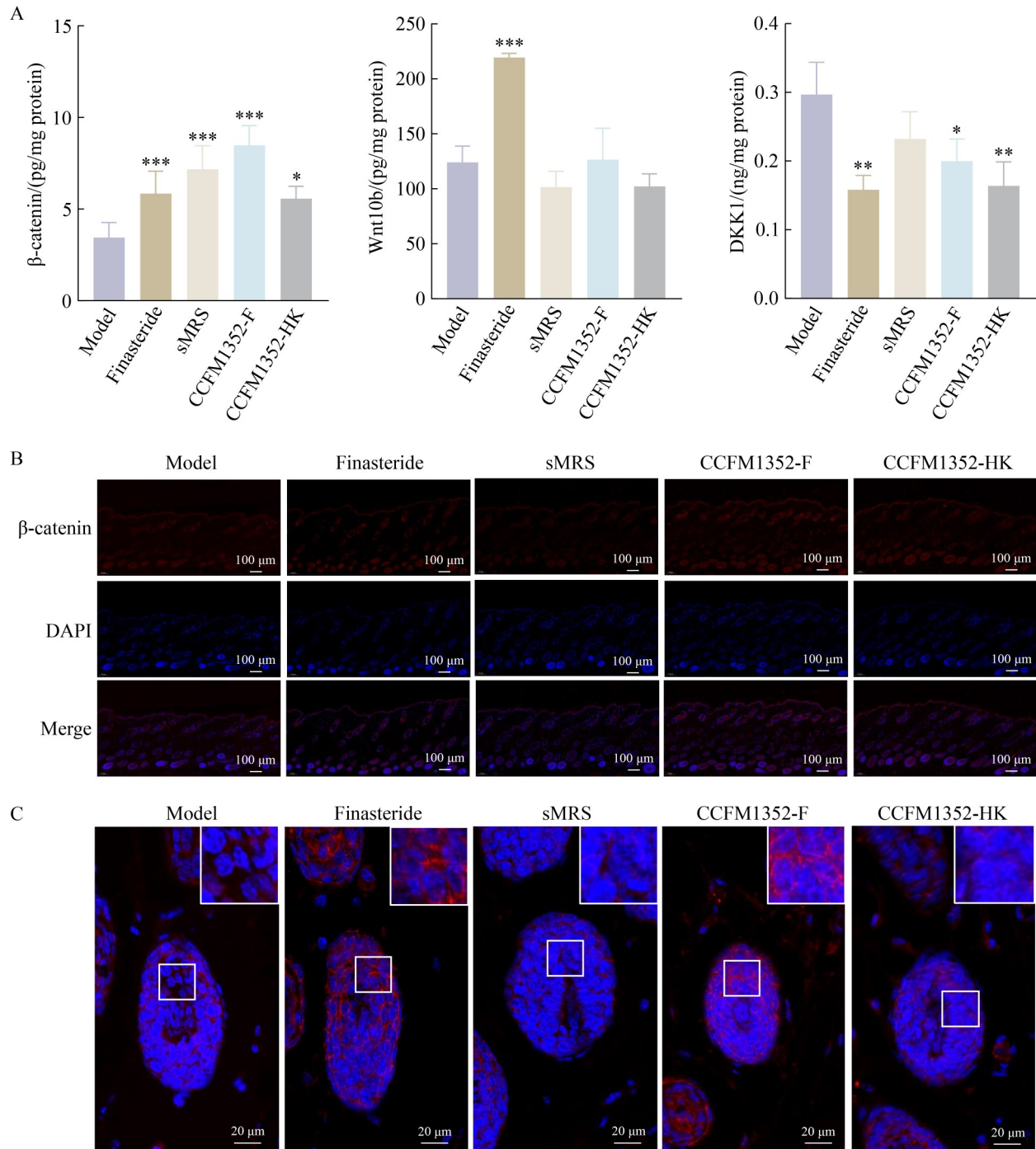


图7 不同处理对小鼠背部皮肤Wnt/β-catenin信号通路相关蛋白表达的影响

Figure 7 Effects of different treatments on the Wnt/β-catenin signaling pathway in dorsal skin of mice. A: Protein levels of β-catenin, Wnt10b, and DKK1 in mouse skin tissue (normalized by BCA) (* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs. the Model group); B: Representative immunofluorescence images of β-catenin in skin tissue (Red indicates β-catenin, and blue indicates DAPI-stained nuclei); C: Subcellular localization of β-catenin in follicle regions (The white box marks the enlarged area showing nuclear translocation).

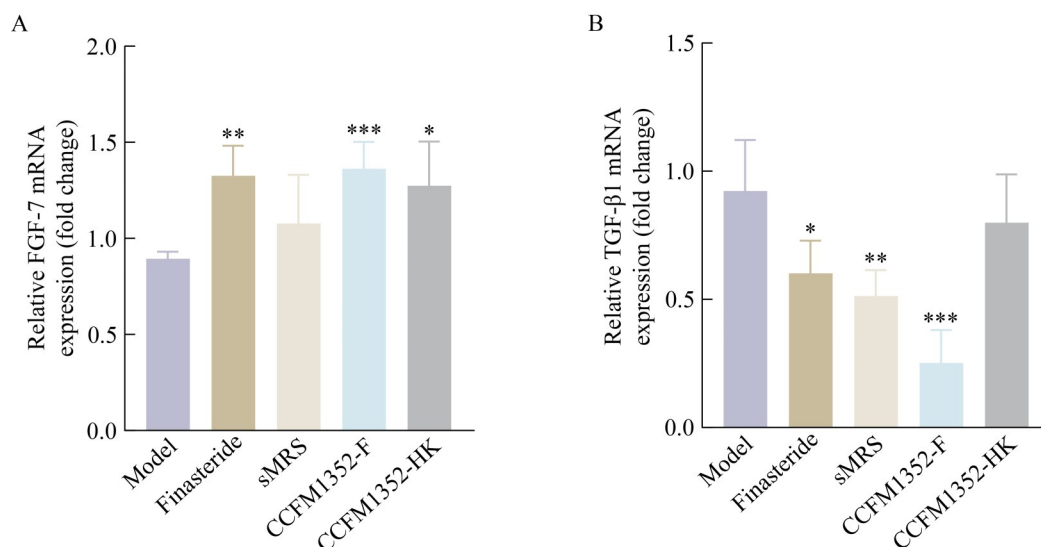


图8 不同处理对小鼠皮肤组织中FGF-7与TGF-β1 mRNA表达的影响

Figure 8 Effects of different treatments on FGF-7 and TGF-β1 mRNA expression in mouse skin. A: Relative mRNA expression of FGF-7; B: Relative mRNA expression of TGF-β1. * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ vs. the Model group.

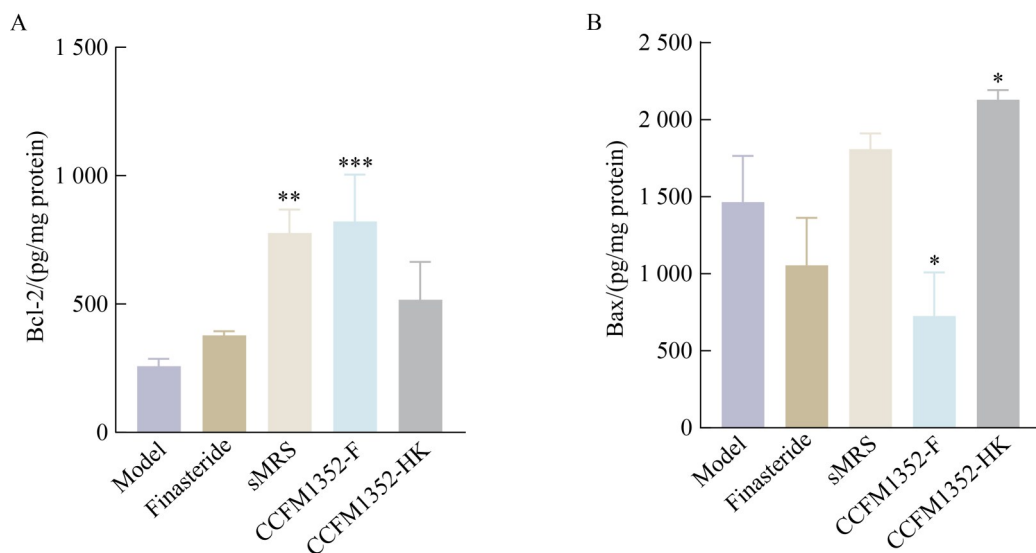


图9 不同处理对小鼠背部皮肤细胞凋亡相关蛋白水平的影响

Figure 9 Effects of different treatments on apoptosis-related protein expression in dorsal mouse skin. A: Protein level of Bcl-2 in mouse skin tissue; B: Protein level of Bax in mouse skin tissue. * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ vs. the Model group.

变化趋势与 Finasteride 组一致。CCFM1352-HK 对 Bcl-2 无显著影响，但可显著上调 Bax 水平 (提高 47.20%, $P<0.05$)。与 Model 组相比，sMRS

组仅可显著提高 Bcl-2 蛋白水平。

在小鼠皮肤组织中，CCFM1352-F 处理组显著提高 Bcl-2 蛋白水平并降低 Bax 蛋白水平，其

变化特征整体上更符合细胞存活状态增强的表达模式,与毛囊由休止期向生长期转变过程中凋亡水平降低的特征一致。sMRS 处理虽在 Bcl-2 蛋白水平上呈现一定提高,但未伴随 Bax 的显著降低,这种仅针对抗凋亡信号(Bcl-2)的单向调节难以反映细胞凋亡水平的整体下降。

3 讨论与结论

本研究基于 HDPCs 体外模型和休止期 C57BL/6 小鼠模型发现,植物乳植杆菌 (*Lactiplantibacillus plantarum*) CCFM1352 发酵代谢产物在体内外均呈现有利于毛囊由休止期向生长期转变的变化特征。具体而言,发酵代谢产物能够改善 HDPCs 活力、调节促生长因子及凋亡相关分子等多项功能指标,整体变化方向与毛囊由休止期向生长期转变的特征一致;菌体裂解物仅在部分指标上表现出一定影响。在体内模型中发酵代谢产物不仅改善毛发覆盖和毛囊结构,还在多项信号指标上呈现有利于生长期的变化趋势;相比之下,灭活菌体的整体作用较弱。

Wnt/ β -catenin 信号通路在毛囊由休止期进入生长期过程中发挥关键作用^[5,29]。本研究 CCFM1352 发酵代谢产物在体外呈现 Wnt10b 升高、DKK1 降低的变化趋势;在体内呈现 β -catenin 升高 DKK1 降低,并能显著促进 β -catenin 核转位。上述变化方向与既往文献报道的 Wnt/ β -catenin 通路活化状态下的分子特征基本一致^[6],也与益生菌来源成分促进毛囊活化的相关报道相符^[25],提示 CCFM1352 发酵代谢产物更有利于 Wnt/ β -catenin 通路的活化。相比之下,CCFM1352 菌体相关组分虽在体内能够提高 β -catenin 蛋白水平并降低 DKK1 蛋白水平,但未能促进 β -catenin 核转位,表明其调控作用主要局限于蛋白表达层面,未体现通路活化所需的下游核定位变化。同样,sMRS 对照培养基成分虽在体内提高了 β -catenin 蛋白水平,但未能有效促进其核转位,表明 sMRS 对照的作

用特征更多表现为单一指标的变化,难以反映 Wnt/ β -catenin 通路的整体激活状态。

FGF-7 的表达通常与毛囊生长期维持相关,而 TGF- β 1 则多被视为与毛囊退行期诱导相关的抑制性因子^[30-32]。本研究中,CCFM1352 发酵代谢产物在体内外模型中均呈现 FGF-7 相对上调、TGF- β 1 相对下调的变化趋势,该变化方向与毛囊处于生长期时相关因子的表达特征一致,也与部分天然来源或发酵产物促进毛囊生长期相关因子表达的报道相符^[33],提示 CCFM1352 发酵代谢产物能同时调控毛囊促生长与抑制性信号。相比之下,菌体相关组分和 sMRS 对照培养基成分仅能够调控单一指标,即菌体相关组分主要体现在体内 FGF-7 表达的上调,而 sMRS 对照培养基成分主要表现为对 TGF- β 1 表达的抑制,二者均未体现毛囊由休止期向生长期转变过程中促生长信号增强与抑制信号减弱的协同调控特征。

Bcl-2 和 Bax 常被作为反映细胞存活与凋亡状态的功能性指标,其表达平衡在毛囊细胞凋亡调控及毛囊周期转换中具有重要意义^[34-35]。本研究中,CCFM1352 发酵代谢产物在体内外均呈现 Bcl-2 上调、Bax 下调的变化方向,整体上与毛囊生长期相关的细胞存活特征一致。相比之下,菌体相关组分和 sMRS 对照培养基成分在体内外均未同时表现出 Bcl-2 上调与 Bax 下调的变化趋势,表明其在调控毛囊相关细胞存活状态方面的作用相对有限。

综合体内外实验结果,CCFM1352 发酵代谢产物在多项与毛囊活化相关的指标上呈现一致的促进作用,提示其在推动毛囊由休止期向生长期转变过程中具有一定应用潜力。需要指出的是,本研究采用的 HDPCs 体外模型和休止期 C57BL/6 小鼠模型主要反映毛囊生长期启动的早期阶段,难以完全覆盖雄激素性脱发或炎症性脱发等更复杂的病理情境,未来有必要在更具代表性的疾病模型中进一步验证其适用性。此外,CCFM1352 发酵代谢产物的具体活性成

分尚未明确, 仍需借助代谢组学及活性成分分离等技术阐明其主要活性物质及其作用关联靶点, 推动相关机制研究的深入开展。

作者贡献声明

王哲: 实验操作、数据收集与分析、初稿撰写、论文修改; 唐鑫: 实验指导、审阅、论文修改; 毛丙永: 细胞实验方案指导、审阅; 张秋香: 动物实验方案指导、审阅; 赵建新: 研究资源提供、论文修改; 陈卫: 研究资源提供、研究宏观指导、论文修改; 崔树茂: 研究构思和设计、审阅、论文修改。

作者利益冲突公开声明

作者声明不存在任何可能影响本文研究结果的潜在利益冲突。

参考文献

- [1] Chen DX, Yu FL, Wang CC, Chen HW, Tan J, Shi QY, He XH, Liu XY, Wang F, Zhao HB. Anti-hair loss effect of a shampoo containing caffeine and adenosine[J]. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 2024, 23(9): 2927-2933.
- [2] Morgan BA. The dermal papilla: an instructive niche for epithelial stem and progenitor cells in development and regeneration of the hair follicle[J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2014, 4(7): a015180.
- [3] Zheng QB, Zhang XL, Bao PJ, Zhou XL, Chu M, Guo X, Liang CN, Pan HP, Yan P. Understanding mammalian hair follicle ecosystems by single-cell RNA sequencing[J]. *Animals*, 2022, 12(18): 2409.
- [4] Houschyar KS, Borrelli MR, Tapking C, Popp D, Puladi B, Ooms M, Chelliah MP, Rein S, Pforringer D, Thor D, Reumuth G, Wallner C, Branski LK, Siemers F, Grieb G, Lehnhardt M, Yazdi AS, Maan ZN, Duscher D. Molecular mechanisms of hair growth and regeneration: current understanding and novel paradigms[J]. *Dermatology*, 2020, 236(4): 271-280.
- [5] Chen XY, Liu B, Li Y, Han L, Tang X, Deng WJ, Lai W, Wan MJ. Dihydrotestosterone regulates hair growth through the Wnt/ β -catenin pathway in C57BL/6 mice and *in vitro* organ culture[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2020, 10: 1528.
- [6] Wu ZY, Zhu YL, Liu HL, Liu GY, Li FC. Wnt10b promotes hair follicles growth and dermal papilla cells proliferation *via* Wnt/ β -catenin signaling pathway in Rex Rabbits[J]. *Bioscience Reports*, 2020, 40(2): BSR20191248.
- [7] Kwack MH, Kim MK, Kim JC, Sung YK. Dickkopf 1 promotes regression of hair follicles[J]. *Journal of Investigative Dermatology*, 2012, 132(6): 1554-1560.
- [8] Foitzik K, Lindner G, Mueller-Roeber S, Maurer M, Botchkareva N, Botchkarev V, Handjiski B, Metz M, Hibino T, Soma T, Dotto GP, Paus R. Control of murine hair follicle regression (catagen) by TGF- β 1 *in vivo*[J]. *The FASEB Journal*, 2000, 14(5): 752-760.
- [9] Han MR, Li CX, Zhang CY, Song CL, Xu Q, Liu QQ, Guo JM, Sun Y. Single-cell transcriptomics reveals the natural product Shi-Bi-Man promotes hair regeneration by activating the FGF pathway in dermal papilla cells[J]. *Phytomedicine*, 2022, 104: 154260.
- [10] Adams JM, Cory S. The Bcl-2 protein family: arbiters of cell survival[J]. *Science*, 1998, 281(5381): 1322-1326.
- [11] Hu YD, Wei ZY, Wu XS, Peng MJ, Sun G, Liu QM, Liu Q, Zhang SY. Efficacy of *Thermus thermophilus* fermentation extract in promoting hair growth and improving scalp health in androgenic alopecia: a clinical and *in vitro* study[J]. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 2025, 24(3): e70095.
- [12] Woo YM, Kim OJ, Jo ES, Jo MY, Ahn MY, Lee YH, Li CR, Lee SH, Choi JS, Ha JM, Kim A. The effect of *Lactobacillus plantarum* hydrolysates promoting VEGF production on vascular growth and hair growth of C57BL/6 mice[J]. *Journal of Analytical Science and Technology*, 2019, 10: 18.
- [13] Yoon YC, Ahn BH, Min JW, Lee KR, Park SH, Kang HC. Stimulatory effects of extracellular vesicles derived from *Leuconostoc holzapfelii* that exists in human scalp on hair growth in human follicle dermal papilla cells[J]. *Current Issues in Molecular Biology*, 2022, 44(2): 845-866.
- [14] 管堂飞, 洪灿辉, 杨鑫, 吴广俊, 肖培云, 张成桂, 何正春. 石蜡/松香混合脱毛法、硫化钠脱毛法、脱毛膏脱毛法建立的小鼠脱发模型特点对比观察[J]. *山东医药*, 2025, 65(3): 51-57.
- [15] Guan TF, Hong CH, Yang X, Wu GJ, Xiao PY, Zhang CG, He ZC. Comparison of characteristics of mouse alopecia models established by paraffin/rosin mixed depilation method, sodium sulfide depilation method, and depilatory cream depilation method[J]. *Shandong Medical Journal*, 2025, 65(3): 51-57 (in Chinese).
- [15] Fu HJ, Li WX, Weng ZW, Huang ZG, Liu JY, Mao QQ, Ding B. Water extract of *cacumen platycladi* promotes hair growth through the Akt/GSK3 β / β -catenin signaling pathway[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2023, 14: 1038039.
- [16] Muangsanguan A, Ruksiriwanich W, Linsaenkart P, Tangjaidee P, Sringarm K, Arjin C, Rachtanapun P, Sommano SR, Chaisu K, Satsook A, Castagnini JM. Germination enhances phytochemical profiles of *Perilla* seeds and promotes hair growth *via* 5 α -reductase inhibition and growth factor pathways[J]. *Biology*, 2025, 14(7): 889.
- [17] Ham S, Lee YI, Jang Y, Lee SG, Suk J, Jung I, Park JH, Lee JH. Mixture of mastic gum and peppermint extracts promotes hair growth and health *in vitro* and in C57BL/6 mice[J]. *Yonsei Medical Journal*, 2025, 66(5): 310.
- [18] 周晓静, 江一舟. 毛囊再生修复机制及其研究进展[J]. *皮肤病与性病*, 2023, 45(6): 371-376, 381.
- [18] Zhou XJ, Jiang YZ. The research progress of hair follicle regeneration and repair[J]. *Dermatology and Venereology*, 2023, 45(6): 371-376, 381 (in Chinese).

- [19] Rho SS, Park SJ, Hwang SL, Lee MH, Kim CD, Lee IH, Chang SY, Rang MJ. The hair growth promoting effect of *asiasari radix* extract and its molecular regulation[J]. *Journal of Dermatological Science*, 2005, 38(2): 89-97.
- [20] Bin Hwang S, Park HJ, Lee BH. Hair-growth-promoting effects of the fish collagen peptide in human dermal papilla cells and C57BL/6 mice modulating Wnt/ β -catenin and BMP signaling pathways[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(19): 11904.
- [21] Umeda-Ikawa A, Shimokawa I, Doi K. Time-course expression profiles of hair cycle-associated genes in male mini rats after depilation of telogen-phase hairs[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2009, 10(5): 1967-1977.
- [22] Faia K, Mandley E, Dembski S, Pien C, MacDougall J, Hoyt J, Campbell M, Grenier L, Lin G, Lo P, Read M, McGovern K. Depilation-induced anagen as a model to study hedgehog pathway antagonist IPI-926: implications for biomarker development[J]. *Cancer Research*, 2008, 68(9 Suppl): 2827.
- [23] Lim JH, Yi C, Chung EH, Jeong JS, Kim JH, Boo SY, Lee SH, Ko JW, Kim TW, Kim YH. Hair growth and health promoting effects of standardized *Ageratum conyzoides* extract in human follicle dermal papilla cells and in C57BL/6 mice[J]. *Nutrients*, 2025, 17(16): 2617.
- [24] Rajan P, Natraj P, Kim NH, Kim JH, Choi HJ, Han CH. Effects of *Cudrania tricuspidata* and *Sargassum fusiforme* extracts on hair growth in C57BL/6 mice[J]. *Laboratory Animal Research*, 2023, 39: 4.
- [25] Lee H, Kim H, Kim JH, Park SD, Shim JJ, Lee JL. *Lactobacillus paracasei* HY7015 and *Lycopodium lucidus* Turcz. extract promotes human dermal papilla cell cytoprotective effect and hair regrowth rate in C57BL/6 mice[J]. *Molecules*, 2022, 27(23): 8235.
- [26] Park HJ, Zhang NN, Park DK. Topical application of *Polygonum multiflorum* extract induces hair growth of resting hair follicles through upregulating Shh and β -catenin expression in C57BL/6 mice[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2011, 135(2): 369-375.
- [27] Lee YI, Ham S, Lee SG, Jung I, Suk J, Yoo J, Choi SY, Lee JH. An exploratory *in vivo* study on the effect of *Annurca* apple extract on hair growth in mice[J]. *Current Issues in Molecular Biology*, 2022, 44(12): 6280-6289.
- [28] 俞佳玉, 朱凤, 庞锦萍, 沈雨佳, 杨松, 平夏婷, 胡江宁, 潘红烨. 银杏黄酮通过调节 VEGF 和 TGF- β 改善小鼠雄激素性脱发的研究[J]. *中国药理学杂志*, 2024, 59(5): 425-432.
- Yu JY, Zhu F, Pang JP, Shen YJ, Yang S, Ping XT, Hu JN, Pan HY. *Ginkgo* flavone treats androgenic alopecia in mice by regulating the expression of VEGF and TGF- β [J]. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 2024, 59(5): 425-432 (in Chinese).
- [29] Andl T, Reddy ST, Gaddapara T, Millar SE. WNT signals are required for the initiation of hair follicle development[J]. *Developmental Cell*, 2002, 2(5): 643-653.
- [30] Wang JC, Wang LS, Gao S, Li XK. Recent advances in the role of fibroblast growth factors in hair follicle growth[J]. *Biomolecules*, 2025, 15(8): 1198.
- [31] Richardson GD, Bazzi H, Fantauzzo KA, Waters JM, Crawford H, Hynd P, Christiano AM, Jahoda CAB. KGF and EGF signalling block hair follicle induction and promote interfollicular epidermal fate in developing mouse skin[J]. *Development*, 2009, 136(13): 2153-2164.
- [32] Botchkarev VA. Molecular mechanisms of chemotherapy-induced hair loss[J]. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, 2003, 8(1): 72-75.
- [33] Tang X, Zhang TT, Wang BT, Mao BY, Zhang QX, Zhao JX, Chen W, Cui SM. Biotransformation of *Cacumen platycladi* extract by *Lactiplantibacillus plantarum* CCFM1348 promotes hair growth in mice[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2024, 72(20): 11493-11502.
- [34] Ding YW, Li Y, Zhang ZW, Dao JW, Wei DX. Hydrogel forming microneedles loaded with VEGF and Ritlecitinib/polyhydroxyalkanoates nanoparticles for mini-invasive androgenetic alopecia treatment[J]. *Bioactive Materials*, 2024, 38: 95-108.
- [35] Wang WJ, Wang HL, Long YL, Li Z, Li JJ. Controlling hair loss by regulating apoptosis in hair follicles: a comprehensive overview[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(1): 20.