

毛囊及相关干细胞在创面无瘢痕愈合中的研究进展



周圳滔¹, 赵沁园², 赵钧³, 张菊芳²

1. 浙江中医药大学附属第四临床医学院(杭州 310013)
2. 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院整形外科(杭州 310006)
3. 南京医科大学(南京 211100)

【摘要】 目的 综述毛囊及相关干细胞在创面无瘢痕愈合中的研究进展。方法 广泛查阅近年国内外毛囊及相关干细胞与创面愈合及瘢痕形成的相关文献,从细胞功能及分子机制等方面进行总结讨论。结果 创面经毛囊及相关干细胞移植治疗愈合后形成的瘢痕更轻微,甚至无瘢痕形成。上述现象涉及的细胞种类及分子机制复杂,目前主要明确了与 BMP 信号通路及 Wnt 信号通路强相关。结论 毛囊及相关干细胞在创面无瘢痕愈合方面的研究尚处于起步阶段,需要加强机制研究,以期为创面和瘢痕的治疗提供新思路。

【关键词】 毛囊; 毛囊干细胞; 毛乳头细胞; 真皮鞘细胞; 创面愈合; 瘢痕形成

Research progress of hair follicle and related stem cells in scar-free wound healing

ZHOU Zhentao¹, ZHAO Qinyuan², ZHAO Jun³, ZHANG Jufang²

1. The Fourth Clinical College of Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou Zhejiang, 310013, P.R.China
 2. Department of Plastic Surgery, Affiliated Hangzhou First People's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou Zhejiang, 310006, P.R.China
 3. Nanjing Medical University, Nanjing Jiangsu, 211100, P.R.China
- Corresponding author: ZHANG Jufang, Email: zhjuf@vip.sina.com

【Abstract】 Objective To explore the research progress of hair follicle and related stem cells in scar-free skin healing in recent years. **Methods** The literature related to hair follicle and related stem cells, wound healing, and scar formation in recent years was extensively reviewed and summarized from the aspects of cell function and molecular mechanism. **Results** Scar tissue after wound healing treated with hair follicle transplantation and related stem cell therapy is more mild or even without scar formation. The cell types and molecular mechanisms of the above phenomena are complex, and the bone morphogenetic protein signal transduction pathway and Wnt signal transduction pathway are strongly correlated. **Conclusion** The research of hair follicle and related stem cells in scar-free skin healing is at the initial stage at present. Strengthening the mechanism research may provide new ideas for the treatment of wound and scar.

【Key words】 Hair follicle; hair follicle stem cells; dermal papilla cells; dermal sheath cells; wound healing; scarring

Foundation item: Hangzhou Medical and Health Science and Technology Projects (Z20200127)

全层皮肤缺损的创面组织结构无法再生,会以瘢痕形式修复。瘢痕不仅影响外观,而且缺乏皮肤附属器、纤维排列简单易挛缩、组织延展性及抗张能力差,严重影响患者生活质量。近年来,研究发现毛囊及相关干细胞能减少创面愈合后的瘢痕形成^[1];成年小鼠创面新生毛囊周围皮肤组织接近正常皮肤,提示毛囊可能是皮肤再生的关键^[2-3]。目

前,关于毛囊及相关干细胞在创面愈合过程中减少瘢痕形成机制的研究处于起步阶段,现就相关研究进展作一综述,以期为后续研究奠定基础。

1 毛囊与相关干细胞

毛囊是皮肤附属器官,由内根鞘、外根鞘、毛乳头、真皮鞘等组成,其外部有皮脂腺及立毛肌附着^[4]。毛囊单位(follicular unit, FU)是毛囊移植手术的基本计量单位,1个FU由1~5个毛囊组成^[5]。毛囊中有20多种形态及功能不同的细胞,细胞间

DOI: 10.7507/1002-1892.202005086

基金项目: 2020年杭州市卫生健康科技计划项目(Z20200127)

通信作者: 张菊芳, Email: zhjuf@vip.sina.com

相互作用调控毛囊的生发及特有的周期循环(生长期-退行期-休止期)^[6-7]。其中,毛囊干细胞(hair follicle stem cells, HFSCs)、毛乳头细胞(dermal papilla cells, DPCs)及真皮鞘细胞(dermal sheath cells, DSCs)具有干细胞多向分化特征,一直是组织再生领域研究热点。

2 创面愈合与瘢痕形成过程及影响因素

创面愈合与瘢痕形成是一个连续的生理过程,分为止血、炎症、增殖和成熟重塑4个阶段。皮肤损伤后,止血机制启动,同时炎症细胞趋化募集到伤口并进入创面,进行炎症反应控制感染。炎症细胞释放大量细胞因子,促进成纤维细胞增生、创面愈合。增殖期主要特征为肉芽组织形成、血管生成、再上皮化、胶原沉积,以期快速封闭创面。成熟重塑期大约需要1年,期间成纤维细胞凋亡、滋养血管消退以及胶原重塑,临床表现为明显的瘢痕软化以及体积缩小,颜色由粉红色变为灰白色^[8]。病理性瘢痕是创面愈合后最常见并发症之一^[9],具体形成机制尚未完全明确,但研究已证实过强的炎症反应和异常的成纤维细胞激活是瘢痕增生的促进因素^[10-11]。目前干预瘢痕形成的方法很多,但均未达理想疗效^[12]。

3 毛囊在创面愈合及瘢痕形成中的作用

Martínez等^[13]对比了毛囊和腹部皮肤治疗腿部静脉源性慢性创面的效果,发现前者明显促进创面愈合,分析可能是毛囊及相关干细胞改善了局部微环境,减轻了炎症反应。杨震^[14]采用毛囊移植治疗大面积难愈性创面,移植密度为0.65~0.84 FU/cm²,创面愈合后皮肤色泽与传统植皮相似,质地较柔软,无明显瘢痕增生,部分创面效果优于全厚皮片移植。随后Yang等^[15]比较了毛囊与非全厚皮片移植治疗慢性创面的效果,发现前者创面愈合后组织有更理想的厚度和弹性,形成的瘢痕也更少。刘家祺等^[16]发现创面经毛囊移植治疗愈合后,更耐摩擦、组织挛缩不明显,效果优于游离皮片移植。Narushima等^[17]使用人工真皮联合毛囊移植治疗头皮缺损患者,发现创面愈合后仅有少量瘢痕形成。上述研究结果均表明毛囊移植能减少创面愈合后的瘢痕形成。

Alam等^[11]采用毛囊移植治疗2例难愈性创面,移植密度分别为17 FU/cm²及10 FU/cm²。创面愈合后其边缘区域无毛发生长且组织结构接近正常皮肤,中心区域瘢痕增生明显且有毛发生长,病理检查发现两个区域组织的血管生成情况也有区

别。他们分析该结果可能与两个区域的物理应力、移植的毛囊中相关干细胞分化情况不同,以及细胞因子微环境存在差异有关;同时,他们提出了“纤维可塑”的概念,认为成纤维细胞可被毛囊诱导产生不同生理效应。上述研究提示毛囊以不同密度移植后,创面愈合后的瘢痕形成情况也存在差异。Willyard^[18]提出不同浓度细胞因子导致的细胞增殖分化及分泌结局不一样,结合上述研究结果分析,毛囊移植区域各种细胞因子浓度受移植的FU密度影响,这可能是最终导致创面愈合后瘢痕形成情况不同的原因。但目前尚缺少毛囊移植密度与瘢痕转归的研究,取得最理想修复效果的移植密度也是临床下一步研究方向。

BMP在HFSCs、DPCs、内根鞘细胞、外根鞘细胞中均有表达,生长期的毛囊高表达BMP。研究表明,BMP参与了组织损伤后再修复过程,能够减轻TGF- β 诱导的多种器官纤维化程度^[19]。毛囊源性细胞表达的BMP可能是抑制创面瘢痕增生的关键因素。Ito等^[20]在小鼠创伤性毛囊新生实验中发现创面中心出现了新生毛发,其周围成纤维细胞相对缺乏,皮肤外观及组织结构接近正常,而且皮下组织中含有脂肪细胞。Shh信号通路的激活在成纤维细胞转化为新生毛囊中发挥了不可或缺的作用^[3]。Plikus等^[2]在成年哺乳动物实验中发现,在毛囊参与下,肌成纤维细胞通过BMP信号通路可以分化为脂肪细胞。他们发现处于生长期的毛囊中BMP-2以及BMP-4表达上调,BMP拮抗剂Bambi和Grem1表达下调,进而激活肌成纤维细胞中的Zfp423信号,使其分化为脂肪细胞。他们进一步敲除小鼠BMP受体的Bmpr1a基因后,仅能在创面观察到毛囊新生,而无脂肪新生。肌成纤维细胞是形成增生性瘢痕及瘢痕疙瘩的主要效应细胞,过去认为其只能通过自身耗竭方式来消耗,Plikus等^[2]的研究发现了另一种消除肌成纤维细胞的方式,同时也发现毛囊可能是创面无瘢痕愈合的关键因素,为瘢痕增生或瘢痕疙瘩治疗的相关研究提供了新方向,使皮肤再生成为可能。

毛囊中含有多种干细胞,其改善创面愈合后瘢痕的机制可能包括提供创面愈合所需的种子细胞及细胞因子、减弱炎症反应强度、促进血管生成、影响成纤维细胞转归和促进上皮化等。

4 毛囊相关干细胞在创面愈合及瘢痕形成中的作用

4.1 HFSCs

HFSCs 位于立毛肌与毛囊相交处的隆突部以及峡部的内、外根鞘内。HFSCs 除参与周期性毛囊再生外, 还是皮肤损伤后上皮组织再生的重要细胞来源, 参与皮肤以及皮肤附属器的修复^[7-21]。HFSCs 具有多向分化能力, 可被诱导分化为多种皮肤组织相关细胞^[22]。创面周围的 HFSCs 能促进创面快速上皮化, 分化为上皮细胞修复皮肤屏障^[23-25]。Wang 等^[24]追踪到 HFSCs 还参与基底层形成。Alam 等^[1]认为移植到创面的 HFSCs 更趋向参与创面修复, 而非参与毛囊新生。此外, Jensen 等^[23]也发现 $Lrig1^+$ HFSCs 参与了皮脂腺的形成。在大鼠全层切除创面模型中, HFSCs 促进了新生血管的生成^[26]。Quan 等^[27]发现, $VEGF_{165}$ 可诱导 HFSCs 直接分化为内皮细胞。这些研究均表明, HFSCs 是促进创面愈合的效应细胞之一, 特别是在再上皮化和新生血管生成的环节中具有重要作用。HFSCs 能提供种子细胞、促进皮肤附属器新生、促进上皮化、改善增生期组织血供以及形成更致密的基底膜, 这些都是减少瘢痕形成的有利因素。

Wnt/ β -catenin 信号通路是与 HFSCs 密切相关的一条分子信号通路^[28]。Wnt 信号通路的激活可促进 HFSCs 分化为上皮细胞, 促进毛发生长和上皮再生, 它与毛囊的周期循环、创面愈合以及瘢痕形成与增生有着紧密关联^[29]。 β -catenin 上调会促进成纤维细胞增殖, 形成增生性瘢痕或瘢痕疙瘩^[30-31]。Bastakoty 等^[32]发现使用 Wnt 信号通路抑制剂治疗创面时, 能够改善创面愈合后皮肤的纤维化程度。但 Qiu 等^[33]发现 HFSCs 通过 Wnt/ β -catenin 信号通路分化为皮脂腺细胞和上皮细胞, 可以改善创面愈合后皮肤质量, 减少瘢痕形成。Wnt/ β -catenin 信号通路促进创面愈合及瘢痕增生已明确^[34], 但在 HFSCs 的参与下, 创面愈合后瘢痕形成情况有所改变, 是否可以通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路, 使瘢痕形成减少, 从而使创面完美修复, 是下一步研究目标。

4.2 DPCs

DPCs 位于毛囊底部的毛球结构中, 在毛囊形态发生和毛发周期循环中发挥重要作用, 其具有 MSCs 特性, 在特定条件下可向多种细胞分化^[35]。DPCs 可分化为真皮成纤维细胞, 参与创面真皮修复, 促进创面愈合^[36]。Qi 等^[37]在裸鼠实验中发现, 使用 DPCs 制成的组织工程皮肤可以促进表皮基底膜的再生, 使得创面收缩减少, 皮肤弹性及抗张能力增强, 愈合后更接近正常组织生理特性。Leirós 等^[38]利用 DPCs 构建了组织工程皮肤, 发现其有助

于新生血管的生成和成熟, 减少渗漏, 减轻炎症, 减少瘢痕形成和创面收缩。真皮成纤维细胞是最常用的组织工程皮肤种子细胞, 有研究对比了 DPCs 与真皮成纤维细胞, 发现两者重组胶原纤维的情况类似, 但 DPCs 可以降低与创面愈合相关的纤维化程度^[36]。也有研究对比了 HFSCs、DPCs 以及成纤维细胞, 发现只有 DPCs 能诱导出胚胎状毛发结构^[38]。组织工程皮肤是理想的人工皮肤替代物, DPCs 是一种较理想的种子细胞, 其能促进新生血管生成、减轻炎症、促进愈合, 改善后期瘢痕情况。

4.3 DSCs

与 DPCs 类似, DSCs 也具有 MSCs 的特性。Yoshida 等^[39]发现血管相关基因 CD36 在 DSCs 中的表达明显高于 DPCs 和成纤维细胞, 提示 DSCs 可能是促进血管生成的主要效应细胞。微血管病变是糖尿病创面难愈因素之一, 在糖尿病创面小鼠实验中发现, DSCs 能促进创面愈合, 而且与 BMSCs 相比, DSCs 治疗后创面表皮层更发达, 真皮层纤维化情况更轻微, 并且两种细胞治疗的创面愈合速度相当^[40]。Qiu 等^[33]发现 DSCs 也能向创面移动, 参与创面真皮成分修复, 通过 β -catenin 途径可转化为真皮成纤维细胞^[41]。李幼忱等^[42]发现 DSCs 能表达 α -平滑肌肌动蛋白促进创面的早期收缩。Higgins 等^[43]的临床研究证实了采用 DSCs 制作的组织工程皮肤的优越性, 相对于成纤维细胞, DSCs 不仅能促进上皮化, 还能促进与血管平滑肌细胞相关的 VI 型胶原合成, 使得创面愈合后形成更强的基底层, 增强愈合后组织的抗张能力。Kaur^[44]也提及毛囊来源的真皮细胞能为皮肤再生提供必要的信号。

综上所述, DSCs 能促进创面愈合及改善瘢痕质地, 在促进上皮化进程、血管生成, 增强创面愈合后基底膜强度方面优于 BMSCs 及成纤维细胞。此外, DSCs 目前已知具有免疫豁免性^[45], 使其在细胞疗法和组织工程皮肤中具有广阔的应用前景。

5 问题与展望

虽然临床观察到毛囊移植可以改善创面愈合后瘢痕质量, 但主要研究仍处于动物实验阶段。目前, 研究已明确毛囊及相关干细胞对创面愈合与瘢痕形成的影响, 主要包括: 促进血管新成熟, 减轻炎症反应; 诱导皮下脂肪组织再生, 减少成纤维细胞增生及胶原的过度堆积; 改善愈合后上皮组织强度, 使得组织更耐磨。具体哪种细胞、哪条信号通路在抑制瘢痕化、促进皮肤再生过程中起主导

作用, 以及是否是多种细胞和信号通路协同来实现该作用, 尚未完全阐明, 需要进一步研究。

作者贡献: 周圳滔负责收集资料, 撰写文章初稿; 赵沁园负责文章撰写及修改; 赵钧负责收集资料; 张菊芳对文章内容及框架进行审阅及修改。

利益冲突: 所有作者声明不存在利益冲突。课题经费支持没有影响文章观点及报道。

参考文献

- Alam M, Cooley J, Plotczyk M, *et al.* Distinct patterns of hair graft survival after transplantation into 2 nonhealing ulcers: Is location everything? *Dermatol Surg*, 2019, 45(4): 557-565.
- Plikus MV, Guerrero-Juarez CF, Ito M, *et al.* Regeneration of fat cells from myofibroblasts during wound healing. *Science*, 2017, 355(6326): 748-752.
- Lim CH, Sun Q, Ratti K, *et al.* Hedgehog stimulates hair follicle neogenesis by creating inductive dermis during murine skin wound healing. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4903.
- Bernard BA. The hair follicle enigma. *Exp Dermatol*, 2017, 26(6): 472-477.
- 张菊芳. 现代毛发移植技术. 杭州: 浙江科学技术出版社, 2018: 8.
- Paus R, Cotsarelis G. The biology of hair follicles. *N Engl J Med*, 1999, 341(7): 491-497.
- Taylor G, Lehrer MS, Jensen PJ, *et al.* Involvement of follicular stem cells in forming not only the follicle but also the epidermis. *Cell*, 2000, 102(4): 451-461.
- Janis JE, Harrison B. Wound healing: part I. Basic science. *Plast Reconstr Surg*, 2014, 133(2): 199e-207e.
- Berman B, Maderal A, Raphael B. Keloids and hypertrophic scars: pathophysiology, classification, and treatment. *Dermatol Surg*, 2017, 43(Suppl 1): S3-S18.
- Pakshir P, Hinz B. The big five in fibrosis: Macrophages, myofibroblasts, matrix, mechanics, and miscommunication. *Matrix Biol*, 2018, 68-69: 81-93.
- Eming SA, Wynn TA, Martin P. Inflammation and metabolism in tissue repair and regeneration. *Science*, 2017, 356(6342): 1026-1030.
- Chen Z, Wang Z, Jin T, *et al.* Fibrogenic fibroblast-selective near-infrared phototherapy to control scarring. *Theranostics*, 2019, 9(23): 6797-6808.
- Martínez ML, Escario E, Poblet E, *et al.* Hair follicle-containing punch grafts accelerate chronic ulcer healing: A randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*, 2016, 75(5): 1007-1014.
- 杨震. 毛囊单位移植对创面修复的作用及创面愈合质量的研究. 上海: 复旦大学, 2009.
- Yang Z, Liu J, Zhu N, *et al.* Comparison between hair follicles and split-thickness skin grafts in cutaneous wound repair. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(9): 15822-15827.
- 刘家祺, 何安琪, 杨燕文, 等. 毛囊单位移植在皮肤创面修复中的应用. *中国美容医学*, 2018, 27(2): 15-18.
- Narushima M, Mihara M, Yamamoto Y, *et al.* Hair transplantation for reconstruction of scalp defects using artificial dermis. *Dermatol Surg*, 2011, 37(9): 1348-1350.
- Willyard C. Unlocking the secrets of scar-free skin healing. *Nature*, 2018, 563(7732): S86-S88.
- Dituri F, Mancarella S, Cigliano A, *et al.* TGF- β as multifaceted orchestrator in HCC progression: signaling, EMT, immune microenvironment, and novel therapeutic perspectives. *Semin Liver Dis*, 2019, 39(1): 53-69.
- Ito M, Yang Z, Andl T, *et al.* Wnt-dependent de novo hair follicle regeneration in adult mouse skin after wounding. *Nature*, 2007, 447(7142): 316-320.
- Li B, Hu W, Ma K, *et al.* Are hair follicle stem cells promising candidates for wound healing? *Expert Opin Biol Ther*, 2019, 19(2): 119-128.
- Mathur AN, Zirak B, Boothby IC, *et al.* Treg-cell control of a CXCL5-IL-17 inflammatory axis promotes hair-follicle-stem-cell differentiation during skin-barrier repair. *Immunity*, 2019, 50(3): 655-667.
- Jensen KB, Collins CA, Nascimento E, *et al.* Lrig1 expression defines a distinct multipotent stem cell population in mammalian epidermis. *Cell Stem Cell*, 2009, 4(5): 427-439.
- Wang X, Chen H, Tian R, *et al.* Macrophages induce AKT/ β -catenin-dependent Lgr5⁺ stem cell activation and hair follicle regeneration through TNF. *Nat Commun*, 2017, 8: 14091.
- Snippert HJ, Haegerbarth A, Kasper M, *et al.* Lgr6 marks stem cells in the hair follicle that generate all cell lineages of the skin. *Science*, 2010, 327(5971): 1385-1389.
- Heidari F, Yari A, Rasoolijazi H, *et al.* Bulge hair follicle stem cells accelerate cutaneous wound healing in rats. *Wounds*, 2016, 28(4): 132-141.
- Quan R, Du W, Zheng X, *et al.* VEGF165 induces differentiation of hair follicle stem cells into endothelial cells and plays a role in *in vivo* angiogenesis. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(8): 1593-1604.
- Du KT, Deng JQ, He XG, *et al.* MiR-214 regulates the human hair follicle stem cell proliferation and differentiation by targeting EZH2 and Wnt/ β -catenin signaling way *in vitro*. *Tissue Eng Regen Med*, 2018, 15(3): 341-350.
- Choi YS, Zhang Y, Xu M, *et al.* Distinct functions for Wnt/ β -catenin in hair follicle stem cell proliferation and survival and interfollicular epidermal homeostasis. *Cell Stem Cell*, 2013, 13(6): 720-733.
- Wei J, Melichian D, Komura K, *et al.* Canonical Wnt signaling induces skin fibrosis and subcutaneous lipodystrophy: a novel mouse model for scleroderma? *Arthritis Rheum*, 2011, 63(6): 1707-1717.
- Cheon SS, Cheah AY, Turley S, *et al.* beta-Catenin stabilization dysregulates mesenchymal cell proliferation, motility, and invasiveness and causes aggressive fibromatosis and hyperplastic cutaneous wounds. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(10): 6973-6978.
- Bastakoty D, Saraswati S, Cates J, *et al.* Inhibition of Wnt/ β -catenin pathway promotes regenerative repair of cutaneous and cartilage injury. *FASEB J*, 2015, 29(12): 4881-4892.
- Qiu W, Lei M, Li J, *et al.* Activated hair follicle stem cells and Wnt/ β -catenin signaling involve in pathogenesis of sebaceous neoplasms. *Int J Med Sci*, 2014, 11(10): 1022-1028.
- Sato M. Upregulation of the Wnt/beta-catenin pathway induced by transforming growth factor-beta in hypertrophic scars and keloids. *Acta Derm Venereol*, 2006, 86(4): 300-307.
- Madaan A, Verma R, Singh AT, *et al.* Review of hair follicle dermal

- papilla cells as *in vitro* screening model for hair growth. *Int J Cosmet Sci*, 2018, 40(5): 429-450.
- 36 Rippa AL, Kalabusheva EP, Vorotelyak EA. Regeneration of dermis: scarring and cells involved. *Cells*, 2019, 8(6): 607.
- 37 Qi SH, Liu P, Xie JL, *et al.* Experimental study on repairing of nude mice skin defects with composite skin consisting of xenogeneic dermis and epidermal stem cells and hair follicle dermal papilla cells. *Burns*, 2008, 34(3): 385-392.
- 38 Leirós GJ, Kusinsky AG, Drago H, *et al.* Dermal papilla cells improve the wound healing process and generate hair bud-like structures in grafted skin substitutes using hair follicle stem cells. *Stem Cells Transl Med*, 2014, 3(10): 1209-1219.
- 39 Yoshida Y, Soma T, Kishimoto J. Characterization of human dermal sheath cells reveals CD36-expressing perivascular cells associated with capillary blood vessel formation in hair follicles. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 516(3): 945-950.
- 40 Ma D, Kua JE, Lim WK, *et al.* *In vitro* characterization of human hair follicle dermal sheath mesenchymal stromal cells and their potential in enhancing diabetic wound healing. *Cytotherapy*, 2015, 17(8): 1036-1051.
- 41 Tao Y, Yang Q, Wang L, *et al.* β -catenin activation in hair follicle dermal stem cells induces ectopic hair outgrowth and skin fibrosis. *J Mol Cell Biol*, 2019, 11(1): 26-38.
- 42 李幼忱, 刘杰, 王德文, 等. 毛囊真皮鞘细胞在皮肤创伤愈合中作用的实验研究. *军事医学科学院院刊*, 2009, 33(2): 144-147.
- 43 Higgins CA, Roger MF, Hill RP, *et al.* Multifaceted role of hair follicle dermal cells in bioengineered skins. *Br J Dermatol*, 2017, 176(5): 1259-1269.
- 44 Kaur P. Hair-follicle dermal papilla and sheath fibroblasts provide a supportive microenvironment for human skin regeneration. *Br J Dermatol*, 2017, 176(5): 1123-1124.
- 45 Reynolds AJ, Lawrence C, Cserhalmi-Friedman PB, *et al.* Transgender induction of hair follicles. *Nature*, 1999, 402(6757): 33-34.

收稿日期: 2020-05-22 修回日期: 2020-09-09

本文编辑: 刘丹