网络出版时间:2018-11-5 15:39 网络出版地址:http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20181105.0926.034.html

◇综 述◇

Wnt/β-catenin 信号通路对毛囊干细胞增殖和分化的调控作用

夏肖雪[1,2] 综述 吕正梅[1],张守兵[1,2] 审校

摘要 毛囊干细胞参与胚胎时期毛囊的形态发生、维持成体中毛囊的再生,受多种信号通路及信号分子调控。Wnt/β-catenin 信号通路是目前研究较深入的一种保守的信号通路,研究其在毛囊形成、毛囊干细胞增殖、分化以及毛囊周期调控中的作用,有助于促进毛囊干细胞在皮肤损伤修复、治疗秃顶等方面的临床应用。本文概括了 Wnt/β-catenin 信号通路调控毛囊干细胞增殖和分化的研究结果和进展,并对后期研究方向提出了展望,以期为后继研究提供背景资料。

关键词 毛囊干细胞;Wnt/β-catenin 信号通路;增殖;分化;毛囊周期

中图分类号 R 644;Q 253

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2018)12-1971-05

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.12.034

毛囊干细胞(hair follicle stem cells,HFSCs)是一群位于毛囊隆突部的成体干细胞,具有一般干细胞的基本特性,即自我更新能力和多潜能性[1]。与胚胎干细胞的持续增殖和分化不同,它在大部分时间里处于静息状态,只在毛囊生长期早期被激活。它不仅维持正常皮肤中毛囊的再生,在皮肤损伤时移植毛囊干细胞还能重建毛囊、表皮和皮脂腺[2]。毛囊干细胞的增殖和分化受到严格调控,Wnt/β-catenin 信号通路是其中重要的调控通路之一。

1 毛囊干细胞在毛囊发生和毛囊周期中的作用

目前普遍认为,在胚胎期毛囊的发育过程中,表皮成分与真皮成分间一系列复杂的相互作用诱导毛囊的形态学发生:首先,真皮细胞发出信号,诱导表皮基底细胞增厚形成毛基板;之后,毛基板细胞释放趋化因子,诱导间充质成纤维细胞增生、聚集形成真皮聚集体,毛基板细胞增殖,形成毛芽,真皮聚集体最终发育成真皮乳头;真皮乳头细胞释放信号,刺激毛囊干细胞增生,形成毛钉,并分化成毛囊中的各种细胞,形成完整毛囊及毛干[3](图1)。

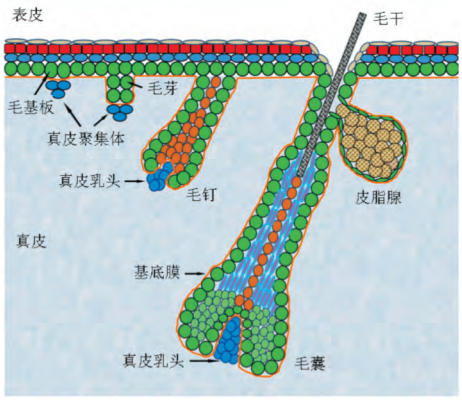

图1 毛囊发生示意图

毛发的生长不是连续的,而是呈现周期性,称为毛囊周期,包括生长期、退行期、静止期。在生长期末期,有丝分裂活动减缓并最终停止,继而凋亡活动加剧,毛囊进入退行期,最终剩余的细胞在隆突部下方形成毛芽,真皮乳头位于毛芽下方;在静止期,毛囊干细胞处于静息状态;之后,毛芽和隆突部中的干细胞在真皮乳头传递的信号刺激下被激活、增殖,毛囊进入下一个生长期,新形成的毛母质细胞包裹真皮乳头,不断增殖和分化,形成新的完整毛囊并产生毛干[4](图2)。

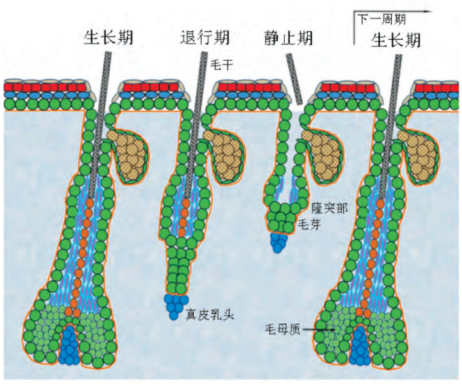

图2 毛囊周期示意图

2018-04-27 接收

基金项目:安徽医科大学博士科研资助基金(编号:XJ201224);国家自然科学基金(编号:81471504)

作者单位:安徽医科大学基础医学院[1] 组织胚胎学教研室、[2] 分子和细胞生物学中心实验室,合肥 230032

作者简介:夏肖雪,女,硕士研究生;

张守兵,男,副教授,硕士生导师,责任作者,E-mail:sdrzzhang@163.com

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

Wnt/β-catenin 信号通路广泛存在于多细胞真核生物中，高度保守。它在诱导毛囊形态发生、维持毛囊生长发育、干细胞聚集、迁移以及分化过程中发挥重要作用。在毛囊的周期性生长中，真皮乳头被认为是调节毛囊形态发生和毛发生长的信号转导中心，可通过 Wnt/β-catenin 信号通路诱导毛囊干细胞的增殖和分化。若 Wnt 失调，不仅会出现增殖和分化的失衡，还会导致肿瘤的发生[5]。

2 Wnt/β-catenin 信号通路

Wnt 蛋白是一类富含半胱氨酸的分泌性糖蛋白，可通过旁分泌或自分泌发挥作用，与细胞膜上的七次跨膜卷曲蛋白(Frizzled)受体家族及低密度脂蛋白受体相关蛋白(LDL receptor related protein，LRP)结合，稳定并积累胞质内的 β-catenin[6]。哺乳动物的基因组编码十七种 Wnt 蛋白，在皮肤中表达的有 Wnt3、Wnt4、Wnt5a、Wnt6、Wnt7a、Wnt7b、Wnt10a、Wnt10b、Wnt11 和 Wnt16[7]。

β-catenin 蛋白是 Wnt 信号通路的重要分子之一，参与胚胎形成及个体发育等多个生物学过程。在没有 Wnt 时，细胞中的 β-catenin 与 α-catenin 及钙黏素 E(E-cadherin)形成复合物，参与细胞间以及细胞与细胞外基质的黏合连接；而胞质中游离的 β-catenin 被核心蛋白轴蛋白(axis inhibition，Axin)、腺瘤样结肠息肉病蛋白(adenomatous polyposis coli，APC)、酪蛋白激酶-1α(casein kinase 1 alpha，CK1α)和糖原合成激酶-3β(glycogen synthase kinase 3 beta，GSK3β)组成的复合体磷酸化，E3 泛素连接酶 β-TrCP(β transducinrepeats-containing proteins，β-TrCP)识别磷酸化的 β-catenin，通过蛋白酶体途径将其降解，转录因子 LEF/TCF(lymphoid enhancer factor/T-cell factor)与转录抑制因子 TLE(transducin-like enhancer)结合，使染色体处于非活化状态(图 3A)。而当 Wnt 结合到 Frizzled 和 LRP5/6 时，激活胞质蛋白 Dvl(Dishevelled)，导致 LRP5/6 被 CK1α 和 GSK3β 磷酸化，Axin 与 LRP5/6 结合，胞质中游离的 β-catenin 不被磷酸化而积累下来。β-catenin 入核，取代 TLE 而与转录因子 LEF/TCF 结合，招募两种组蛋白修饰因子 CREB 结合蛋白(CREB-binding protein，CBP)和 Brg1 以及辅激活因子如 Bcl9 和 Pygo(Pygopus)，激活靶基因的表达(图 3B)[6,8]。

3 Wnt/β-catenin 信号通路在毛囊发生和毛囊干细胞增殖中的作用

3.1 Wnt/β-catenin 信号通路的激活诱导毛囊的发生 在胚胎期毛囊发育过程中，Wnt/β-catenin 信号通路的激活是毛基板形成的一个关键起始步骤[9]。分别在小鼠表皮角质细胞或真皮成纤维细胞中特异性地将 Wnt 分泌相关基因 Evi/Wls(Wntless)敲除后发现，表皮来源的 Wnt 配体对真皮上部 Wnt 信号通路的激活是至关重要的，而后者的激活最终导致毛基板的形成[9-10]。这些研究表明，Wnt 介导的信号首先出现在表皮内，其后才发生表皮和真皮间的复杂相互作用及形成毛囊。此外，过表达 Wnt 细胞外抑制剂 DKK1(Dkk-1)的转基因小鼠能

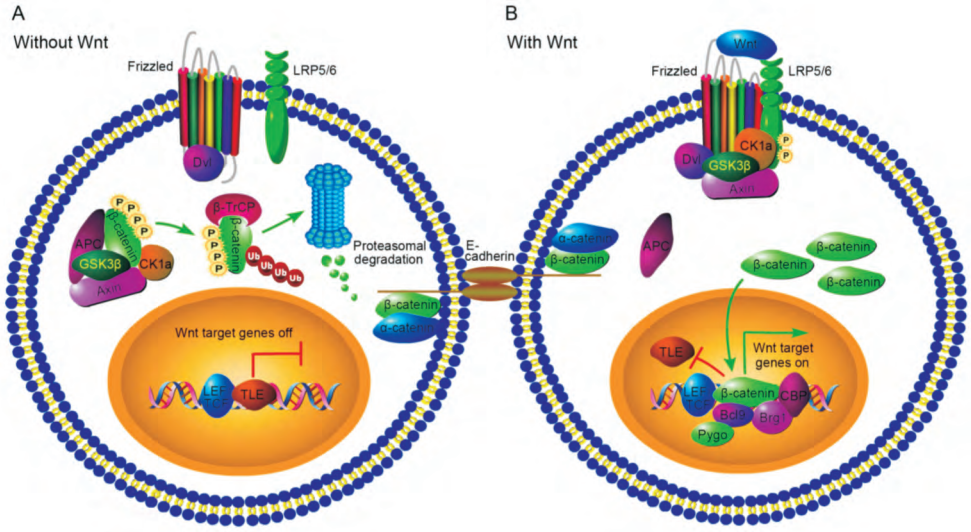

图 3 Wnt/β-catenin 信号通路

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

阻断 Wnt/β-catenin 信号通路,从而影响毛囊的发生和发育,甚至最终导致出生后小鼠毛囊的缺失[11]。在胚胎发生期,条件性敲除表皮中的 β-catenin 基因导致毛基板的形成受阻,从而阻断了毛囊的形态发生[12]。此外,毛基板形成后,在从毛芽到毛钉发育过程中,毛钉上部区域中的 Wnt/β-catenin 信号减弱,是毛囊干细胞形成的前提条件,因为 Wnt/β-catenin 信号抑制 SOX9,而后者是毛囊干细胞形成所必需的[13]。

3.2 Wnt 信号调控毛囊干细胞的增殖 毛囊形成后,在哺乳动物的一生中处于生长期、退行期和静止期的周期性循环中(图 2)。毛囊周期中,毛囊干细胞的静息和激活受到微环境细胞来源的骨形成蛋白(bone morphogenetic protein,BMP)信号和 Wnt 信号的严格调控。在静止期,真皮成纤维细胞表达 BMP4,皮下脂肪细胞表达 BMP2,隆突部内层角蛋白 $K6^+$ 细胞分泌高水平的 BMP6 和 FGF18。上述 BMP 蛋白和 FGF18 均抑制毛囊干细胞的增殖而将其维持在静息状态。静止期末期,BMP 表达降低,使毛囊干细胞较易于激活[5]。真皮乳头通过分泌 BMP 抑制因子 Noggin 将毛囊干细胞中的 BMP 信号关闭,转换为 Wnt/β-catenin 信号,从而激活毛囊干细胞增殖,毛囊进入生长期。实际上,从静止期早期到晚期,真皮乳头中毛芽激活因子如 FGF-7、FGF-10 和 TGF-β2 以及 BMP 抑制因子 Noggin 的水平是逐渐升高的[14]。如果去除真皮乳头,静止期毛囊不能进入生长期,说明真皮乳头对于毛囊干细胞的激活来说是必需的[14]。在表达的 Wnt 蛋白中,Wnt7b 可能在激活 Wnt/β-catenin 通路中起重要作用,该蛋白在出生后第一个生长期启动时(出生后第 21 天)表达,但在静止期不表达,若出生后敲除 Wnt7b,毛囊干细胞的激活被迟滞[15]。然而,虽然关于毛囊从静止期进入生长期调控机制的研究很多,但最早的激活机制是什么,或者说,上述信号通路又是被如何调控的,目前还不得而知。

Wnt、β-catenin 和下游的 LEF/TCF 都在毛囊的再生中发挥重要作用。2013 年,Choi et al[16] 通过分别在整个表皮中、毛囊干细胞中和在毛囊间表皮中敲除 β-catenin 并与异位表达 DKK1 的结果相比较发现,Wnt/β-catenin 信号通路对毛囊干细胞的增殖来说是必需的,但毛囊干细胞的维持不需要 β-catenin 存在于毛囊干细胞中。Lei et al[17] 的结果证明,小鼠触须 Wnt10b 蛋白的过表达可激活经典 Wnt 信号通路,促进毛母质细胞的增殖,从而诱导毛囊进入生长期;腺病毒介导的 Wnt10b 蛋白过表达诱导毛囊由静止期进入生长期。相反,siRNA 介导的 *Wnt10b* 基因敲除可阻止毛囊进入生长期[18]。Wnt10b 介导的 Wnt 通路异常激活会使处于增殖状态 $CD34^+$ 毛囊干细胞的数量增加,导致毛球、毛干和真皮乳头都变大[19]。这些结果都表明,Wnt10b 可通过激活 Wnt 信号通路促进毛囊干细胞增殖。

在成年小鼠的表皮中短暂表达 β-catenin,正常的毛囊周期被打断而进入生长期,并从头形成新的毛囊[20],表明依赖 β-catenin 的 Wnt 通路足以诱发毛囊干细胞的增殖及后继新毛囊的生长。而在成体毛囊的真皮乳头中敲除 β-catenin 基因,毛囊不能进入生长期[21],说明真皮乳头中的 β-catenin 对毛囊干细胞的增殖也具有调控作用。在体外培养条件下,β-catenin 敲除的毛囊干细胞能够自我更新和长期传代;但是在体内,毛囊干细胞高表达 TCF3/4,在没有 β-catenin 激活的情况下,长时间处于静息状态而不增殖。进一步研究表明,对毛囊干细胞增殖的激活来说,β-catenin 并不是必需的,如果 TCF3/4 的水平有效降低,不需要 β-catenin 即可激活增殖[22]。也就是说,TCF3/4 的水平下降或是 Wnt/β-catenin 的水平上升,都会打破毛囊干细胞的静息状态,使毛囊进入生长期。

Garza et al[23] 发现,雄激素性秃顶男性的头皮中,$K15^+$ α6-整合素$^+$ 的毛囊干细胞仍然存在,但前体细胞包括 $CD200^+$ α6-整合素$^+$ 和 $CD34^+$ 细胞均显著减少,可能是导致毛囊体积变小、毛干短小的原因。这说明在秃顶头皮中,毛囊干细胞的激活存在障碍,但是否是由于 Wnt 信号通路失调导致的,目前尚未发现相关研究。

关于静止期隆突部毛囊干细胞中的 Wnt/β-catenin 信号通路,很多结果倾向于认为其处于被抑制的状态,例如 Wnt 抑制因子 SFRP1、Dkk3 和 WIF1 在毛囊干细胞和真皮乳头中高表达,而 Wnt 蛋白 Wnt3 和 Wnt3a 表达下调 3 倍以上[5]。Dasgupta et al[24] 和 Lien et al[25] 分别发现,Wnt/β-catenin 信号通路的报告基因 TOPGAL 和 Axin2-LacZ 在静止期毛囊干细胞中处于失活状态,这与静止期隆突部毛囊干细胞核中无 β-catenin 是一致的。然而,2016 年,Lim et al[25] 发现,在整个静止期,Wnt/β-catenin 信号通路的关键分子之一 Axin2 在处于静息状态的隆突部外根鞘毛囊干细胞中持续表达,当 β-catenin

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

被条件性敲除时，*Axin*2 的表达缺失。因此，静止期毛囊干细胞中 *Axin*2 的表达依赖于 β-catenin 的存在，许多其他 Wnt 靶基因如 *Lgr*5 也是如此，这表明 Wnt/β-catenin 信号在静止期毛囊干细胞中可能是处于活化状态的。深入研究发现，在整个静止期中，*Wnt*1、*Wnt*4 和 *Wnt*7*b* 在隆突部都表达，在外根鞘细胞中表达最高，*Wnt*5*a* 不表达，而 *Wnt*3、*Wnt*6、*Wnt*10*a* 和 *Wnt*10*b* 虽然表达，但处于较低水平，这表明静止期隆突部毛囊干细胞本身即为 Wnt 信号的来源[25]。在从静止期向生长期过渡时，*Axin*2、*Wnt*1、*Wnt*4 和 *Wnt*7*b* 在隆突部持续表达，而 *Wnt*6、*Wnt*7*b*、*Wnt*10*a* 和 *Wnt*10*b* 在毛芽和真皮乳头交界处的细胞中表达上调，后者表明某些 Wnt 蛋白可能参与表皮成分与真皮成分间的相互作用，以激活毛芽中的干细胞，启动生长期[25]。

另外，很多观点认为，毛囊一旦进入生长期后，毛囊干细胞中的 Wnt 信号即处于被抑制状态，以减少其增殖次数，维持其“干性”。然而 Lim et al[25] 发现，*Wnt*4、*Wnt*7*b* 和 *Axin*2 在生长期毛囊的隆突部中持续表达，这表明在生长期，毛囊干细胞中的 Wnt 信号并没有被抑制，Wnt/β-catenin 信号处于活化状态，然而其功能有待深入研究。

Wnt/β-catenin 信号也可以通过下游转录因子实现其调控功能。最近，Telerman et al[26] 发现，转录抑制因子 Blimp1 是 Wnt/β-catenin 信号通路的下游靶蛋白之一，在胚胎第 12.5 天敲除真皮成纤维细胞中的 *Blimp*1 会迟滞毛囊发生，阻止创伤后新毛囊的形成，在表皮中过表达 β-catenin 能消除因 *Blimp*1 敲除而导致的表型。

4 Wnt/β-catenin 信号通路在毛囊干细胞分化中的作用

Wnt/β-catenin 信号通路促进毛囊干细胞进入细胞周期，并根据不同的细胞信号向相应的细胞谱系方向进行分化。实验结果显示，高表达 β-catenin 诱导毛囊干细胞向毛囊的构成细胞方向分化；β-catenin 低表达或缺乏时，毛囊干细胞不再参与毛发的自我更新，而是向着上皮角质细胞的方向分化[27]。Dasgupta et al[24] 在出现上述现象后，再次使 β-catenin 过表达，上述过程发生翻转，即本来分化成上皮方向的细胞向形成毛囊结构的方向分化，使毛发的生长可以继续进行。另外，有研究[28] 显示，提高稳定的 β-catenin 的含量，可诱导成年表皮新毛囊的形成。Lien et al[22] 的研究也发现，在没有 Wnt 信号时，TCF3/4 和 TLE 结合到普通染色体区域，该区域含一些被抑制基因，这些基因在发生毛囊干细胞命运决定时必须被经典 Wnt 信号抑制。

Wnt/β-catenin 信号通路中的其他关键蛋白也在毛囊干细胞分化调控中发挥作用。在 Wnt 处于激活状态时，LEF-1 最初表达于毛芽处的干细胞中，其后在短暂增殖的毛母质细胞进行定向分化并形成毛干时，在该群细胞中处于较高表达水平[22]。LEF-1 敲除的小鼠出生后致死，其毛囊短小，发育停滞在胚胎第 17 天的水平，出生后不能产生触须和体毛，其毛囊中虽然能够分化形成黑色素细胞，但其功能异常，不能产生黑色素。相反，在隆突部和毛囊间表皮中过表达 LEF-1，导致在表皮内形成毛芽样结构[29]。Wnt 分泌相关基因 *Evi*/*Wls* 也被发现在毛囊干细胞中表达，在胚胎毛囊发育时将其敲除会导致毛发稀少，表皮增厚[25]。

5 展望

关于 Wnt/β-catenin 信号通路在毛囊干细胞增殖中的调控作用已经有了较多研究；然而，虽然毛囊干细胞子代细胞的定向分化在新毛囊的形成中至关重要，但该方面的研究极其匮乏。另外，β-catenin 和 DNA 结合蛋白 LEF/TCF 是如何识别和调控其靶基因的，仍知之甚少。LEF/TCF 蛋白在不同细胞和组织中对染色体的修饰不同，提示它们的靶基因和辅因子依赖于细胞类型及所处环境。在皮肤受到损伤时，表皮中 Wnt/β-catenin 信号通路的激活促进创伤修复处新毛囊的产生，然而近期的研究[30] 显示，成年小鼠真皮成纤维细胞中 β-catenin 的上调抑制新毛囊的发生，具体原因有待进一步分析。

用毛囊干细胞构建组织工程皮肤，可用于临床治疗脱发患者的毛发再生、烧伤、烫伤与皮肤缺损患者的创面修复等。但是，早期的研究[2] 证明，毛囊干细胞具有强大的增殖能力，在进行临床移植时，其增殖和分化行为必须受到精确调控。深入研究毛囊干细胞增殖和分化的调控机制，可极大促进对毛囊干细胞生物学特性的了解和认识，为其应用于临床提供理论基础。

参考文献

[1] Yi R. Concise review: mechanisms of quiescent hair follicle stem cell regulation [J]. Stem Cells, 2017, 35(12): 2323-30.

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

[2] Zhang S, Hu H, Zhang H, et al. Hair follicle stem cells derived from single rat vibrissa *via* organ culture reconstitute hair follicles *in vivo* [J]. Cell Transplant, 2012, 21(6): 1075 – 85.

[3] Blanpain C, Fuchs E. Epidermal stem cells of the skin. [J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2006, 22: 339 – 73.

[4] Geyfman M, Plikus M V, Treffeisen E, et al. Resting no more: re – defining telogen, themaintenance stage of the hair growth cycle [J]. Biol Rev Camb Philos Soc, 2015, 90(4): 1179 – 96.

[5] Veltri A, Lang C, Lien W H. Concise review: Wnt signaling pathways in skin development and epidermal stem cells [J]. Stem Cells, 2018, 36(1): 22 – 35.

[6] Clevers H, Nusse R. Wnt/beta-catenin signaling and disease [J]. Cell, 2012, 149(6): 1192 – 205.

[7] Augustin I. Wnt signaling in skin homeostasis and pathology [J]. J Dtsch Dermatol Ges, 2015, 13(4): 302 – 6.

[8] Saito – Diaz K, Chen T W, Wang X, et al. The way Wnt works: components and mechanism [J]. Growth Factors, 2013, 31(1): 1 – 31.

[9] Fu J, Hsu W. Epidermal Wnt controls hair follicle induction by orchestrating dynamic signaling crosstalk between the epidermis and dermis [J]. J Invest Dermatol, 2013, 133(4): 890 – 8.

[10] Chen D, Jarrell A, Guo C, et al. Dermal beta-catenin activity in response to epidermal Wnt ligands is required for fibroblast proliferation and hair follicle initiation [J]. Development, 2012, 139(8): 1522 – 33.

[11] Yuan Y P, Huang K, Xu Y M, et al. Canonical and non-canonical Wnt signaling control the regeneration of amputated rodent vibrissae follicles [J]. J Mol Histol, 2016, 47(1): 1 – 8.

[12] Lim X, Nusse R. Wnt signaling in skin development, homeostasis, and disease [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2013, 5(2): a008029.

[13] Xu Z, Wang W, Jiang K, et al. Embryonic attenuated Wnt/beta-catenin signaling defines niche location and long-term stem cell fate in hair follicle [J]. Elife, 2015, 4: e10567.

[14] Hsu Y C, Li L, Fuchs E. Emerging interactions between skin stem cells and their niches [J]. Nat Med, 2014, 20(8): 847 – 56.

[15] Kandyba E, Leung Y, Chen Y B, et al. Competitive balance of intrabulge BMP/Wnt signaling reveals a robust gene network ruling stem cell homeostasis and cyclic activation [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(4): 1351 – 6.

[16] Choi Y S, Zhang Y, Xu M, et al. Distinct functions for Wnt/beta-catenin in hair follicle stem cell proliferation and survival and interfollicular epidermal homeostasis [J]. Cell Stem Cell, 2013, 13(6): 720 – 33.

[17] Lei M, Lai X, Bai X, et al. Prolonged overexpression of Wnt10b induces epidermal keratinocyte transformation through activating EGF pathway [J]. Histochem Cell Biol, 2015, 144(3): 209 – 21.

[18] Li Y H, Zhang K, Yang K, et al. Adenovirus – mediated Wnt10b overexpression induces hair follicle regeneration [J]. J Invest Dermatol, 2013, 133(1): 42 – 8.

[19] Lei M, Guo H, Qiu W, et al. Modulating hair follicle size with Wnt10b/DKK1 during hair regeneration [J]. Exp Dermatol, 2014, 23(6): 407 – 13.

[20] Lichtenberger B M, Mastrogiannaki M, Watt F M. Epidermal beta-catenin activation remodels the dermis *via* paracrine signalling to distinct fibroblast lineages [J]. Nat Commun, 2016, 7: 10537.

[21] Zhou L, Yang K, Carpenter A, et al. CD133-positive dermal papilla-derived Wnt ligands regulate postnatal hair growth [J]. Biochem J, 2016, 473(19): 3291 – 305.

[22] Lien W H, Polak L, Lin M, et al. *In vivo* transcriptional governance of hair follicle stem cells by canonical Wnt regulators [J]. Nat Cell Biol, 2014, 16(2): 179 – 90.

[23] Garza L A, Yang C C, Zhao T, et al. Bald scalp in men with androgenetic alopecia retains hair follicle stem cells but lacks CD200 – rich and CD34 – positive hair follicle progenitor cells [J]. J Clin Invest, 2011, 121(2): 613 – 22.

[24] Dasgupta R, Fuchs E. Multiple roles for activated LEF/TCF transcription complexes during hair follicle development and differentiation [J]. Development, 1999, 126(20): 4557 – 68.

[25] Lim X, Tan S H, Yu K L, et al. Axin2 marks quiescent hair follicle bulge stem cells that are maintained by autocrine Wnt/beta-catenin signaling [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(11): E1498 – 505.

[26] Telerman S B, Rognoni E, Sequeira I, et al. Dermal Blimp1 acts downstream of epidermal TGFbeta and Wnt/beta-catenin to regulate hair follicle formation and growth [J]. J Invest Dermatol, 2017, 137(11): 2270 – 81.

[27] Huelsken J, Vogel R, Erdmann B, et al. Beta-catenin controls hair follicle morphogenesis and stem cell differentiation in the skin [J]. Cell, 2001, 105(4): 533 – 45.

[28] Niezgoda A, Niezgoda P, Nowowiejska L, et al. Properties of skin stem cells and their potential clinical applications in modern dermatology [J]. Eur J Dermatol, 2017, 27(3): 227 – 36.

[29] Kretzschmar K, Clevers H. Wnt/beta-catenin signaling in adult mammalian epithelial stem cells [J]. Dev Biol, 2017, 428(2): 273 – 82.

[30] Rognoni E, Gomez C, Pisco A O, et al. Inhibition of beta-catenin signalling in dermal fibroblasts enhances hair follicle regeneration during wound healing [J]. Development, 2016, 143(14): 2522 – 3.

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net