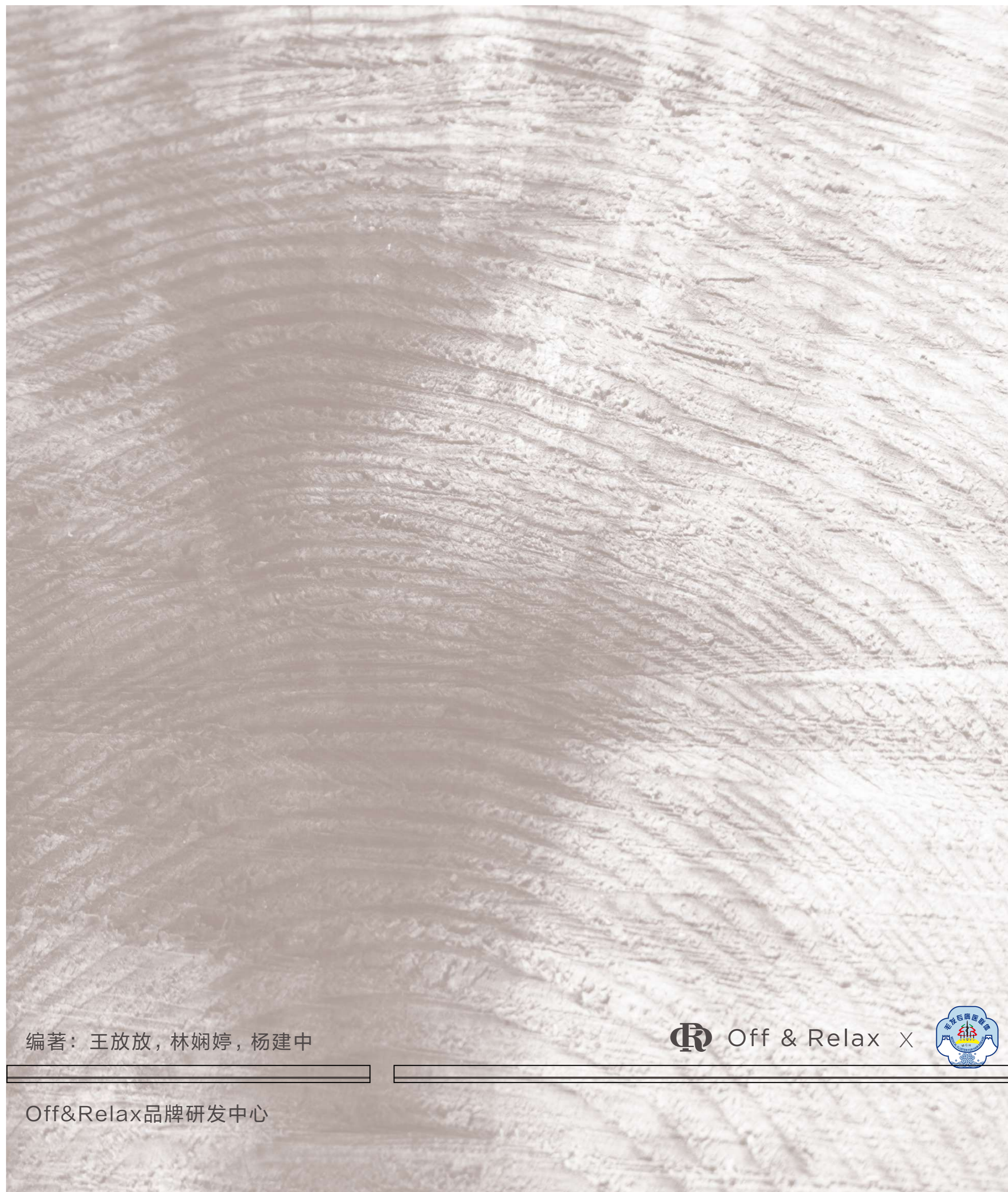



亚洲人头皮健康白皮书

[Off&Relax]
亚洲头皮健康养护专家

之屏障及护理



编著：王放放，林娴婷，杨建中

 Off & Relax X



Off&Relax品牌研发中心



Off意为洗净，洗去头皮表面脏污、为「发肤」减负的同时，也让「心」回归自然，得以自洽而开阔，让每一次浴发成为回归自我的Relax时光。

Off&Relax聚焦「亚洲人的头皮、发丝特性」，以温和有力的「长期养护主义」对抗现代人头皮环境的纷乱变化。

研发团队深耕亚洲头皮研究与洗护产品开发30余年，利用先进的成分和技术，寻找从根本上解决亚洲人头皮、发丝问题的护理方案，还原头皮和发丝的「健康稳态」。

索引

序言

绪言

01 物理屏障

02 化学屏障

03 生物屏障

3.1 免疫屏障

3.2 微生物屏障

04 敏感头皮及其测定方法

4.1 敏感头皮的定义

4.2 敏感头皮的测定方法

4.2.1 头皮屏障功能测定（防透过性物理屏障）

4.2.2 头皮角质层水分含量测定

4.2.3 头皮的皮脂量测定

4.2.4 头皮的过氧化脂质测定

4.2.5 头皮角质层的代谢测定

4.2.6 头皮瘙痒测定-组胺含量的测定

4.2.7 头皮的常在菌多样性及表皮葡萄球菌占比测定

4.2.8 In vitro头皮神经酰胺的定量测定

05 亚洲人头皮特殊性及其日常护理

5.1 亚洲人头皮及发丝的特点

5.2 亚洲人生活环境对头发产生的影响

5.3 亚洲人生活方式对头发产生的影响

06 讨论与展望

07 参考文献

序言

现如今脱发已经成为一个影响广泛人群健康的普遍的问题。《2023国民头发与头皮健康蓝皮书》显示，53%的受访者表示近两年中受到脱发问题的困扰，脱发不仅仅是中年男性的问题，也越来越多地影响到年轻人群和女性群体。提升大众对头皮和毛发的了解度和重视程度，树立对毛发和头皮疾病早期诊断和就医的核心意识，并能以科学的态度对待从日常养护到预防脱发再到疾病治疗的全过程，是整个毛发健康产业共同的努力方向。

《亚洲头皮健康白皮书》即将发布，从个人而言，我对此怀着热烈的期待，作为国家中西医结合医学中心毛发专病医联体的负责人，我很荣幸地见证了医联体与Off&Relax一路走来取得的阶段性成果。

由杨建中博士带队研发的Off&Relax聚焦亚洲人的头皮、发丝特性，以温和有力的长期养护主义对抗现代人头皮环境的纷乱变化，致力于寻找解决亚洲人头皮、发丝问题的护理方案，还原头皮和发丝的健康稳态。2023年医联体与Off&Relax建立战略合作以来，双方在学术交流、临床试验等、科学传播等方面展开深入探索，《亚洲头皮健康白皮书》是其中的重要里程碑。该白皮书由杨建中博士带领的研发团队主笔撰写，医联体专家提供基础研究与临床数据相关指导建议，从基因、环境影响、生活方式等方面解析亚洲人头皮发丝的特殊性，从物理、化学、生物维度详解头皮屏障，并为头皮屏障各项指标的测量和敏感头皮的养护提供了科学的方法。

关注国人乃至亚洲人的毛发生长，首先要研究亚洲人头皮和发丝的基础特征，了解其特殊性，探究影响头皮健康的因素、影响毛发生长的因素等，才能通过早期、长期、规范、联合和个体化的干预措施，在维护头皮健康的基础上，促进或恢复毛发的正常生长。因此，《亚洲头皮健康白皮书》的发布，对于亚洲洗护产品消费者、毛发疾病患者以及整个毛发健康行业来说都具有重要意义。它不仅为毛发医研人员提供了新的研究视角，为毛发健康行业提供了宝贵的数据支持和市场洞察，更为广大消费者提供了科学认知头皮、理性消费的通道，助力广大用户实现头皮健康与美丽的双重提升。

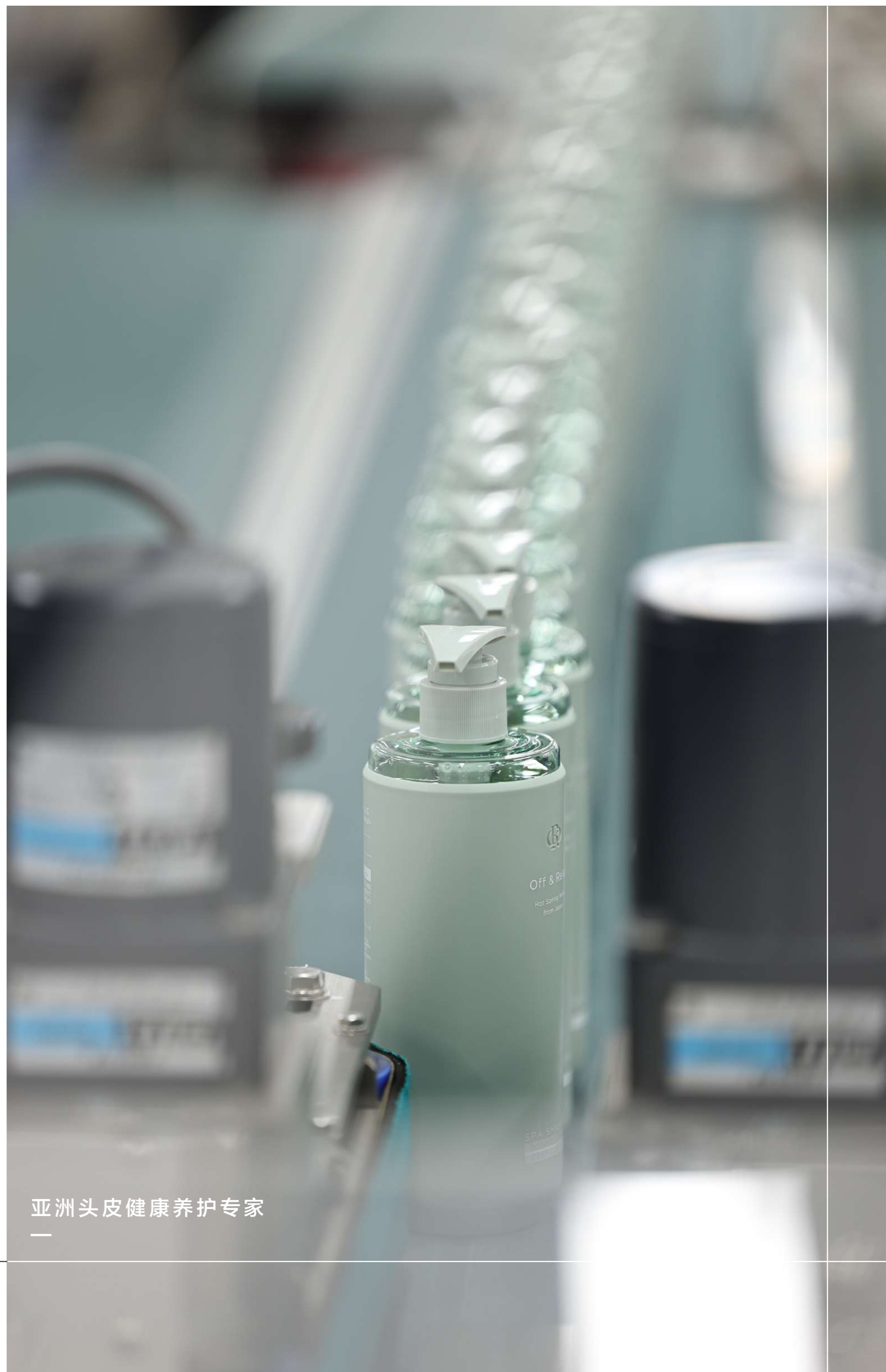
在此，我代表国家中西医结合医学中心毛发专病医联体，向Off&Relax表示最诚挚的祝贺，并向所有为白皮书付出辛勤努力的专家和同仁致以诚挚的敬意。未来，让我们携手并进，加强业内的交流与合作，共同推动毛发健康行业的持续进步和繁荣，为中国乃至亚洲毛发健康产业贡献我们的智慧和力量。



国家中西医结合医学中心毛发专病医联体负责人
中日友好医院毛发医学中心主任

杨顶权教授

A handwritten signature in black ink, appearing to read '杨顶权'.



亚洲头皮健康养护专家

绪言

头发依附在头皮上生长，头皮为头发生长提供营养和根基，因此，头皮的健康对头发的生长至关重要。同时，头发的生长状态、颜色、粗细、形状等又能间接反映出头皮的状态。

中华医学会的一项在5大洲24个族群中进行的对比研究显示，与高加索人和非洲人相比，亚洲人的毛发更粗，生长速度更快，而毛发密度则介于二者之间。正常的中国人头皮的毛囊平均密度为71.78FU/cm²，相当于137.08根/cm²，而白种人的平均毛囊单位密度为70-100FU/cm²，平均毛发密度为260(±)30毛/cm²。亚洲人的头发以每月约1.3厘米的速度增长，是所有种族中增长最快的，且亚洲人的毛囊与头皮垂直，因此表现出直发。这些都从侧面反映出，亚洲人的头皮状态与其他人群有所不同。

从头皮的结构来看，头皮和人体其它部位的皮肤结构一样，都是由表皮、真皮和皮下组织构成，皮脂腺、汗腺、毛囊是皮肤主要附属器官，分布着各种功能细胞、血管、淋巴管、神经纤维等。

亚洲人的表皮角质层比白人和黑人都薄。根据日本厚生劳动省产业医学综合研究所的调查显示，与白人相比，亚洲人的角质层只有白人的三分之二，但真皮及皮下组织却比白人要厚很多[1]。此外，亚洲人皮肤分泌的皮脂量大约比白人多20%，头皮上的皮脂腺密度大约是144-192个/平方厘米。且与身体其它皮肤部位相比，头皮中皮脂腺的分布是最多的，是脸部T字区的两倍，汗腺的分布也仅次于手足，位居第二。并且，亚洲人覆盖头部的体毛相对较长，从而导致头部皮肤油腻、微生物菌群失调，容易引发各种头皮问题；加之美发产品所带来的物理、化学性刺激等也易引发头皮炎症。

头皮同时又具有天然的屏障功能，具体分别从以下三个大的方面，物理屏障，化学屏障及生物屏障去阐述。其中，生物屏障又可细分为免疫屏障及微生物屏障。

01 物理屏障

健康的头皮具有天然的保护屏障功能。从物理层面上说，这属于双向防透过性屏障机能。一方面保护头皮免受外界物质的入侵（out-in barrier），另一方面防止体内水分的过量蒸发（in-out barrier）[2][3]。这种屏障功能主要得益于头皮的构造，尤其是表皮的生理结构。位于头部的表皮由外往里可分为角质层、颗粒层、棘层和基底层。角质层位于表皮的最外侧，由多层已经角化的角质形成细胞（角化细胞）组成。实际上，角化细胞已经是无核细胞，美容上称之为死皮。具有抗摩擦、防止体内组织液向外渗透、可防止体外化学物质和细菌侵入等的作用。角化细胞中含有角蛋白及天然保湿因子（NMF），能防止表面水分蒸发，有很强的吸水性。颗粒层则由2~4层菱形细胞组成，细胞核已萎缩，存在角蛋白颗粒，对光线反射有阻断作用，可防止异物侵入、过滤紫外线。棘层由厚度为4~8层带棘的多角形细胞组成，细胞棘突特别明显，它将基底层不断制造出的新细胞一层层往上推移，各细胞间有空隙，储存淋巴液，以供给细胞营养。基底层位于表皮最深处，成栅栏状排列，只有一层细胞可以分裂、慢慢演变，是表皮中唯一可以分裂复制的细胞。大多数表皮细胞是角质形成细胞。它们形成于表皮最下面的基底层。新生的角质形成细胞缓慢地向表皮的最上层迁移。一旦到达皮肤表面，便逐渐脱落，被下层向上迁移的新细胞代替，这一现象也被称为皮肤代谢周期（turnover）。每当表皮破损时，基底层细胞就会增长修复，从而使皮肤不留瘢痕。

从结构上看，头皮的天然保护屏障主要靠表皮中的角质层和颗粒层发挥作用。首先，角质层中的角化细胞与细胞间脂质的有序排列，组成了一道抵御外界入侵的类似城墙



的砖砂结构(图1)，角化细胞是砖块，除了维持角质层的坚固之外，其中含有的NMF、角蛋白等物质可以防止水分散失及体液的漏出，同时起到保湿的作用。细胞间脂质则像是砂浆，其中含有的神经酰胺、游离脂肪酸、胆固醇等物质组成了一个致密的片层结构，填充在角化细胞周围，维持了角质层的韧性，是头皮的第一道屏障。另外，位于角质层下的颗粒层中，颗粒层细胞与细胞之间形成非常紧密的排列(tight junction)，不仅防止头皮内侧水分及体液向外渗漏，也从内侧支撑了角质层的砖砂结构，使之更为稳固，这被认为是头皮的第二道屏障[4]。

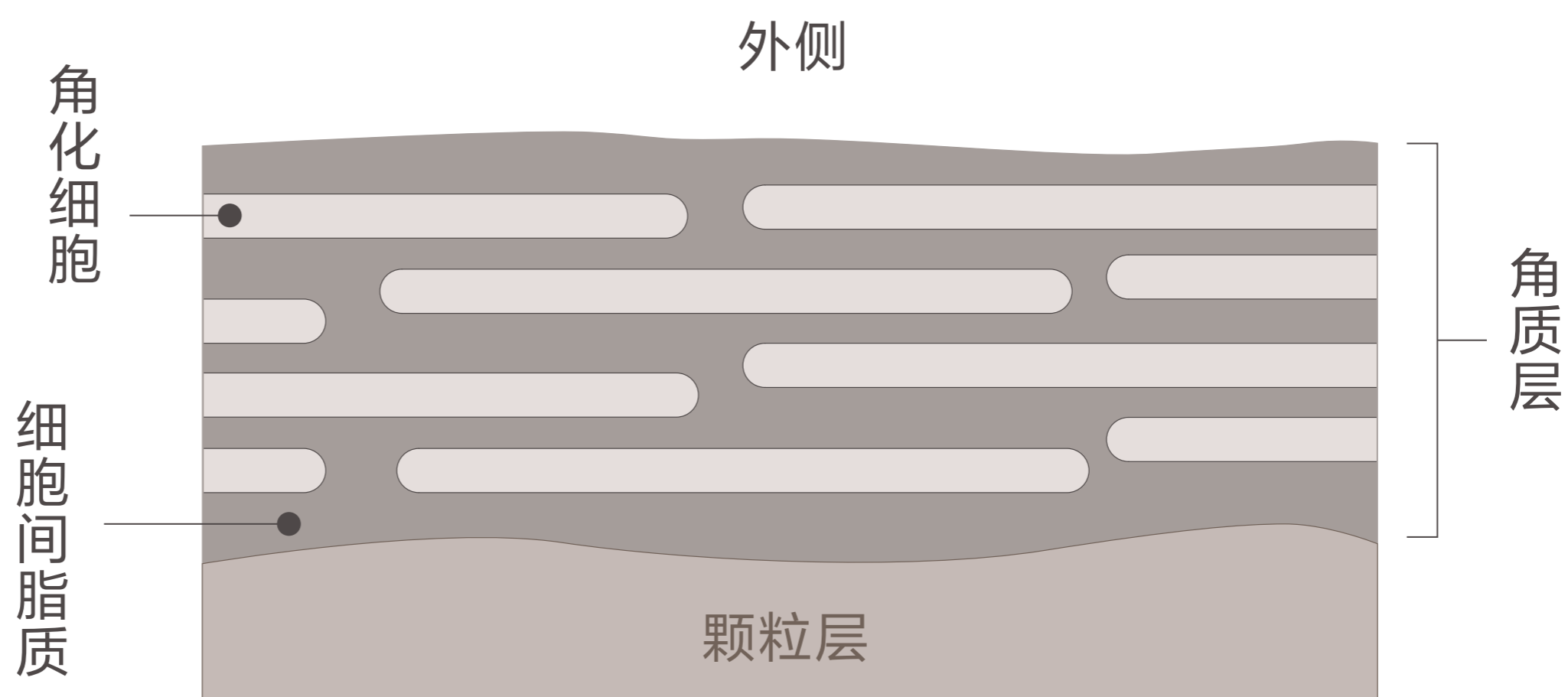
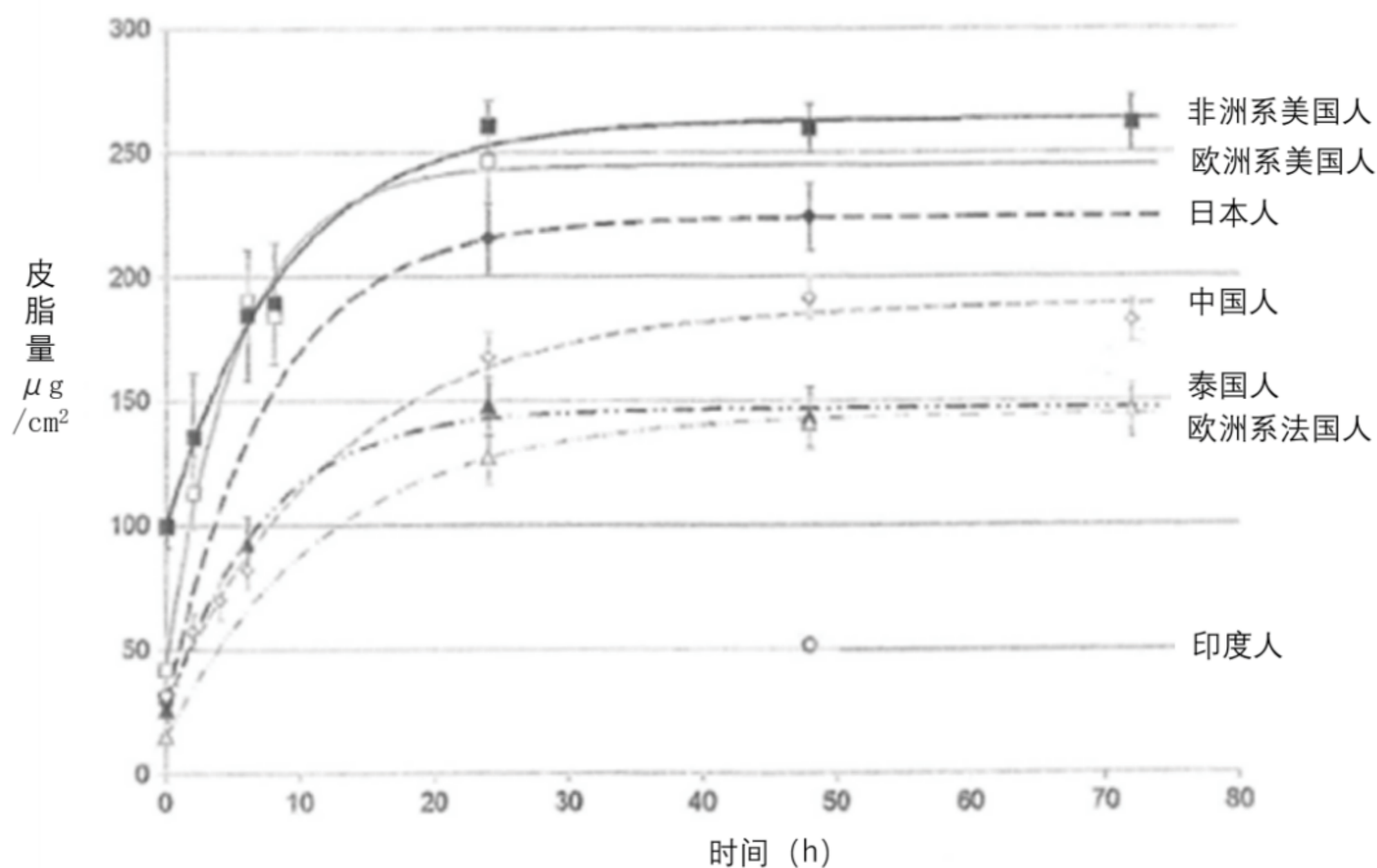


图1. 皮肤角质层的砖砂模型 八田一郎 日本接着学会志 Vol.52 No.5 2016

此外，研究表明角质层细胞间脂质的构造，如斜方晶、液晶、六方晶之间的排列顺序等也与头皮屏障功能有着密切的关系。如果角质层细胞间脂质按照液晶、六方晶、斜方晶的顺序排列，头皮屏障的机能会有所提高。最近，有报道称利用拉曼散射进行了活体观测，细胞间脂质中 CH_2 的不对称伸缩振动与 CH_2 的对称伸缩振动之比，与斜方晶系的比例成正比。而随着年龄的增长，斜方晶系的比例会下降，屏障功能也会随之降低[3]。

02 化学屏障

众所周知，头皮表面覆盖着大约10万根头发，除此之外还具有丰富的皮脂腺，是所有皮肤结构中皮脂腺含量最多的部位。皮脂腺每天可分泌出1-2克左右的皮脂。新鲜的皮脂主要由甘油三酯、脂肪酸、蜡酯、角鲨烯等物质组成，可以在头皮表面形成一层皮脂膜，在保护体内水分不被蒸发的同时，防止外界有害物质的入侵，具有增强头皮物理屏障的功能。皮脂量的变化也会根据温度、气候、季节等的不同而发生变化，皮脂量分泌在夏季最为旺盛。另根据一项针对7个不同国家人种头皮洗净后皮脂量的变化来看，非洲系美国人的皮脂分泌量最多，能达到 $260 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ，且洗净后仍保持在一个相对较高的水平。同属亚洲人的日本人皮脂量稍高于中国人；泰国人稍低于中国人；印度人皮脂量最低，最大也只达到 $50 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。但不管是欧美人还是亚洲人，基本都在洗净后的5个小时左右即可恢复到最大皮脂量的一半，在24小时左右达到最大[5]（图2）。



JOURNAL 2018

图2. 七种不同国家人种洗发后头皮皮脂量随时间的变化
横山惠美理 FRAGRANCE

所以即便是每天都洗头，头皮也会因为皮脂的持续分泌及其含有的脂肪酸而保持弱酸性的。正是这种弱酸性，使得头皮具有了天然的化学屏障的作用。因为弱酸性会使一些恶性微生物，比如金黄色葡萄球菌的繁殖受到抑制，同时刺激有益微生物比如表

皮葡萄球菌产生抗菌肽，这些将在微生物屏障部分详加叙述。撇开染发烫发等外因，弱酸性的头皮使得天然生长的头发也处于弱酸性，可使得头发的角质层实现最优化，使头发保持在最健康的状态（图3）。反之，过于酸性或是碱性的环境则会对头发产生不同程度的伤害。

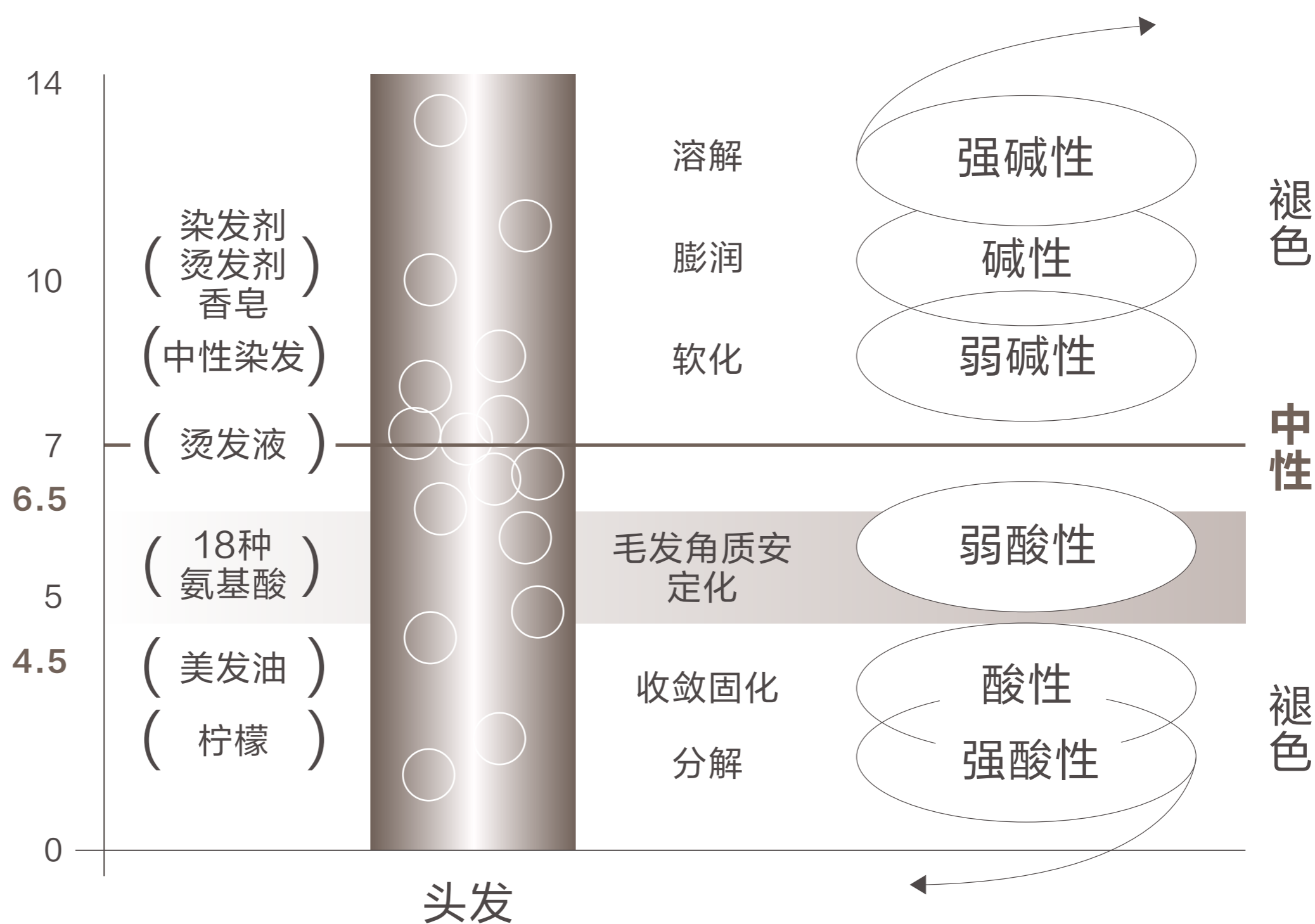


图3. 酸碱性与毛发状态的关系

虽然新鲜的皮脂能起到保护头皮的屏障作用，但长久放置的皮脂或是过剩的皮脂却可能成为引发头皮炎症的源头。首先，皮脂中的甘油三酯被头皮常在菌尤其是马拉色菌分解，产生出饱和脂肪酸和不饱和脂肪酸。不饱和脂肪酸对头皮有一定的刺激作用，易引发头皮产生炎症反应（图4）。同时，不饱和脂肪酸本身亦不稳定，容易被继续氧化成过氧化物，这些过氧化物会诱导头皮产生炎症反应。其次，皮脂中的角鲨烯也极不稳定，在空气中受紫外线、雾霾等因素影响后也易产生过氧化脂质，从而进一步引发头皮的炎症反应。所以，在日常生活中，我们应秉持理性态度对待皮脂的分泌，需认识到皮脂对头皮屏障及风险两方面的作用。同时，应考虑选用选择性清洗不饱和脂肪酸及有效针对皮脂过氧化物的皮脂抗氧化的洗护产品[6]（图5）。

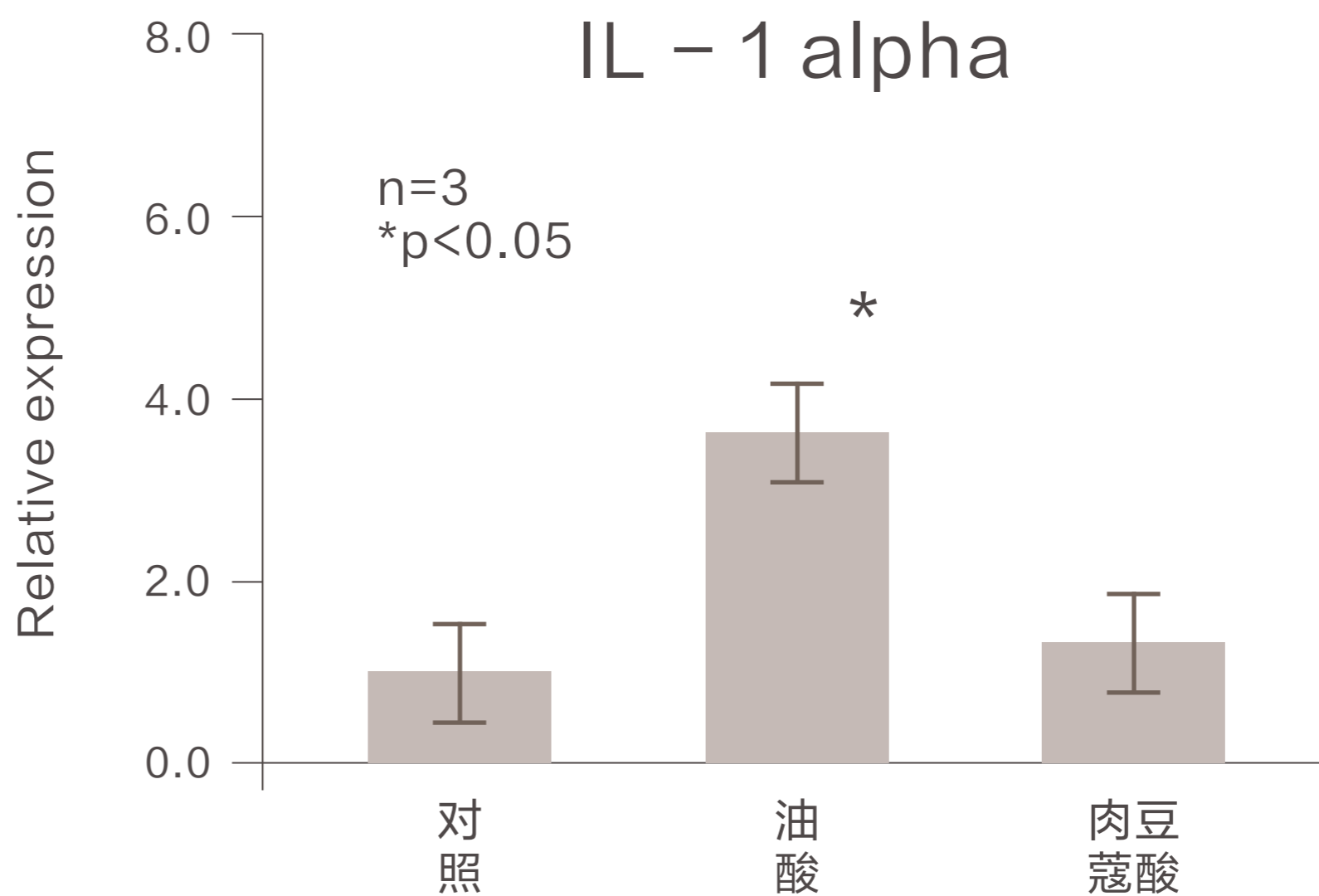


图4. 皮脂中的不饱和脂肪酸可引发头皮炎症反应 第31届IFSCC大会 2020 横滨
林娴婷, 中村美佐, 王亚琳, 前田憲寿, 杨建中

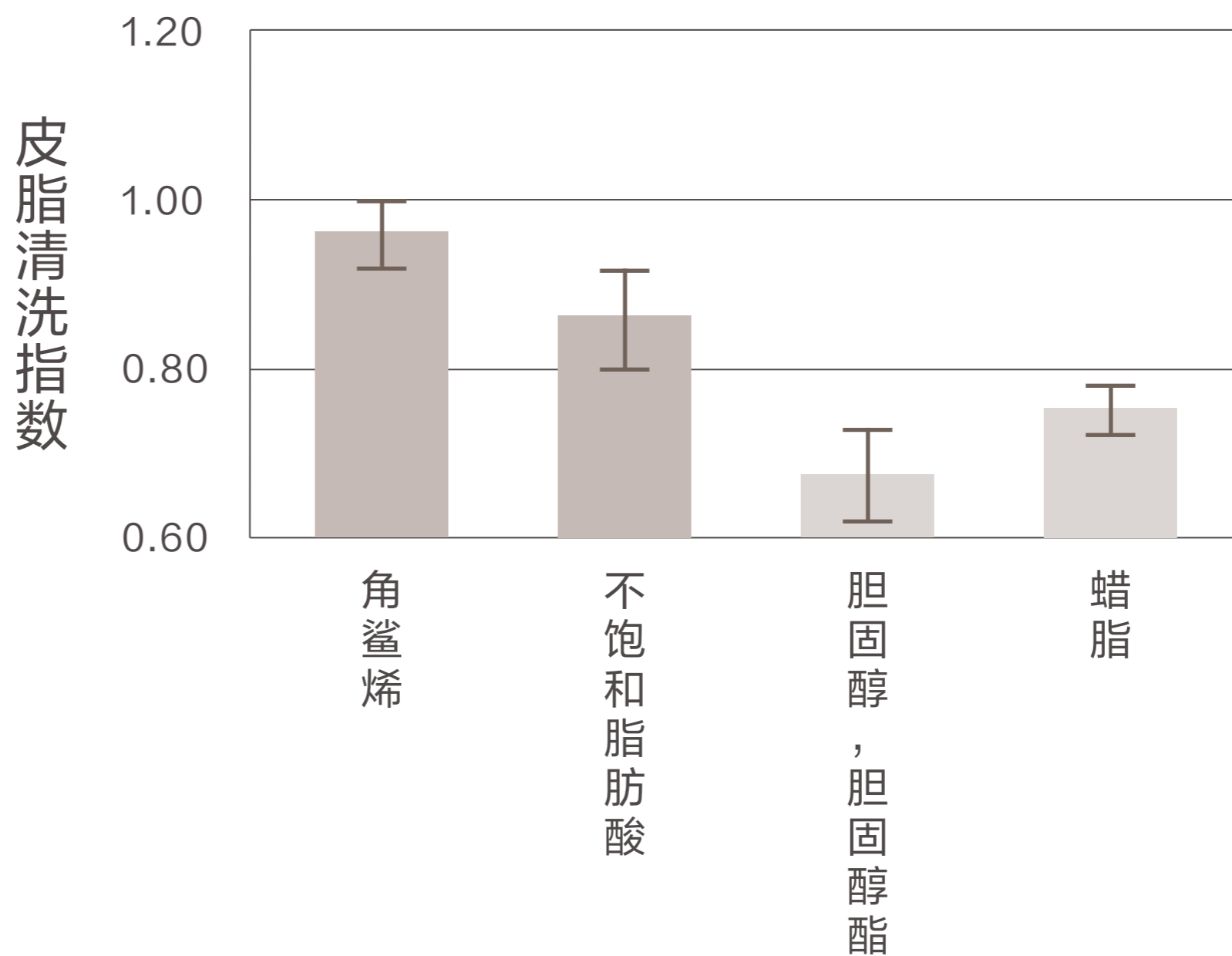
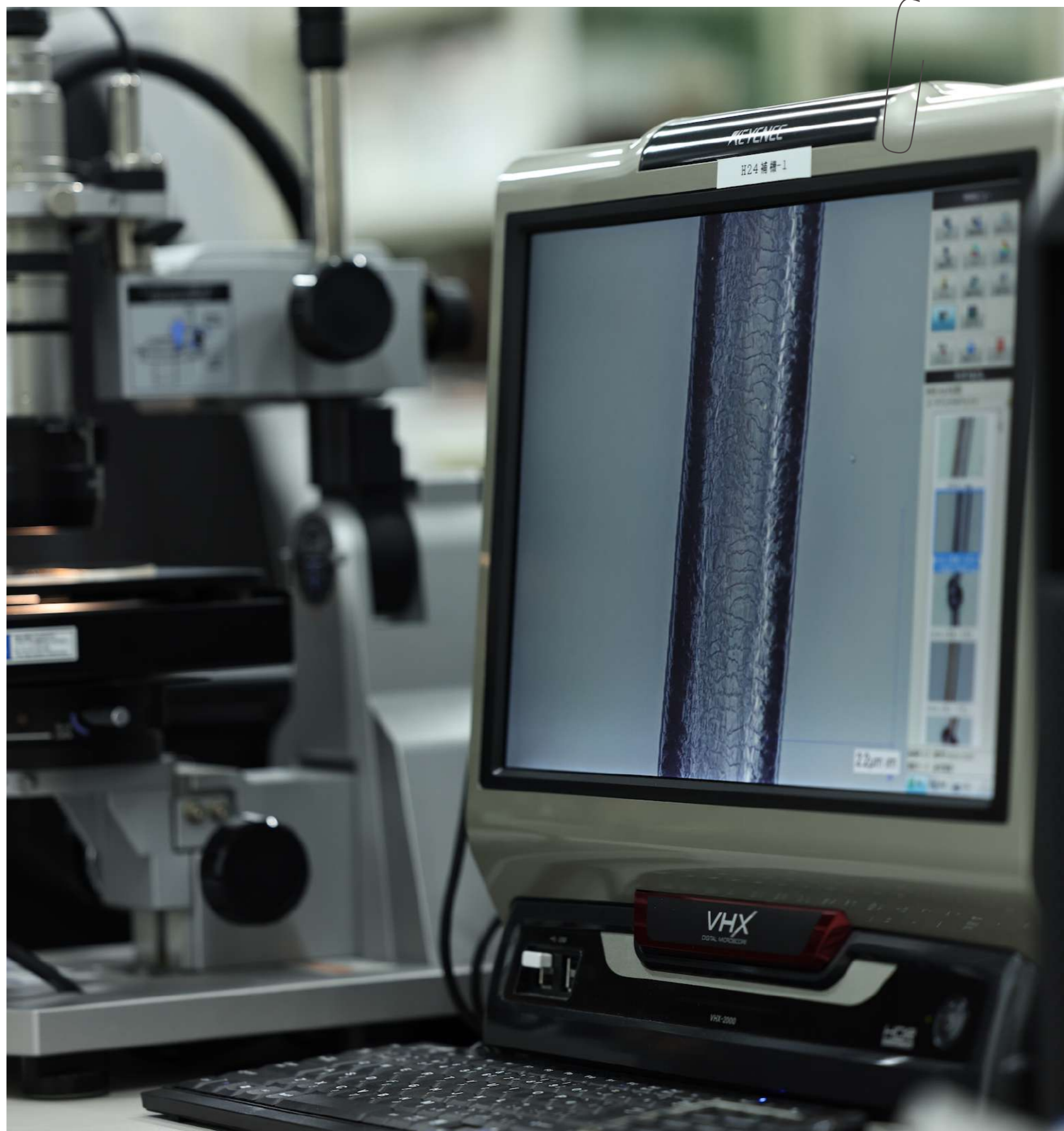


图5. 头皮皮脂清洗指数 杨建中, ‘理念指引创新, 科技改变市场
— 从头皮健康到纯净洗护’, 2023.06.16 [7]



亚洲头皮健康养护专家

03 生物屏障

3.1 免疫屏障

皮肤是人体最大的器官，也是人体最大的神经内分泌免疫器官。上皮组织的屏障功能不仅体现在防透过性的物理性屏障及使头皮保持微酸环境的化学屏障上，更具有由表皮免疫细胞肩负起的可分泌一系列细胞因子、趋化因子、蛋白酶和一组称为抗菌肽的低分子量蛋白质组成的免疫屏障功能。表皮免疫细胞主要有树突状表皮T细胞(DETC)和朗格汉斯细胞(LC)两大类。其中，DETC占表皮T淋巴细胞总数的95%以上，静息状态下通过分泌少量生长因子和炎症因子以维持皮肤稳态[8]。皮肤受损伤后，DETC被激活，活化的DETC开始分泌胰岛素样生长因子I、角质细胞生长因子1/2、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、 γ 干扰素、转化生长因子 β 等细胞因子，再通过调节角质形成细胞迁移、增殖、凋亡之间的动态平衡以及创缘周围表皮干细胞的分化，促进表皮维持稳态和再上皮化[9]。但DETC发育所必需的Skint1基因仅存在于啮齿动物中[10]。在人类中，与DETC同样来源的 $\gamma\delta$ T细胞大多位于真皮，但也有少量存在于表皮中[11]。由于人类表皮皮肤 $\gamma\delta$ T细胞主要表达V δ 1链，故此类细胞又被称为V δ 1T细胞。V δ 1T细胞没有独特的树突形状，因此将它们称为DETC似乎并不合适，但活化的V δ 1T细胞也会产生胰岛素样生长因子I(IGF-1)并促进伤口愈合[12]；除IGF-1外，从人表皮分离的T细胞亚群也皆能产生表皮角质细胞生长因子KGF-1/2[8]。所以人表皮中的V δ 1T细胞具有与DETC相似的免疫功能。

与DETC同样具有树突状结构的LC呈网格状分布于表皮棘层，占表皮总细胞数的3%~5%。正常情况下，LC处于不成熟状态。当遇到病原微生物等的刺激时，LC延伸至角质层下的树突摄取外界信息，然后诱导多种细胞因子IL-6、IL-10、IL-18、趋化因子等，及CD80和CD86等细胞表面共刺激因子的表达，并向淋巴结迁移，在此迁移过程中分化为成熟型LC[13]；到达局部引流淋巴结后，LC向T淋巴细胞递呈病原微生物信息并激活辅助性T细胞，介导免疫反应的发生。LC作为一群定居于表皮的独特细胞，一方面可启动免疫反应，另一方面又可诱导免疫耐受，保持着皮肤的免疫稳态[14]。

我们的身体有两种抵抗外界病原微生物入侵的免疫机制：先天免疫和后天获得性免疫。先天免疫能够直接对入侵的病原微生物迅速做出反应，并试图将其消灭；而后天获得性免疫则由抗体和淋巴细胞介导，根据入侵者的情况做出免疫反应。上述通过表皮免疫细胞介导的防御机制多属于后天获得性免疫，而树状细胞的抗原递呈作用也参与并帮助辅助性T细胞实现后天获得性免疫。其实在头皮上，除表皮免疫细胞可以介导免疫反应外，非免疫细胞的角质形成细胞也可以直接参与到免疫防御中来。它主要通过分泌抗菌肽直接灭杀病原菌，同时对病毒的复制也有很好的破坏作用，这属于典型的先天免疫。

抗菌肽 (antimicrobial peptides) 是一类仅有数十个氨基酸组成的短肽小蛋白分子，是机体最早进化出的防御机制之一。它们通常是带正电荷的两亲分子，分别具有亲水和疏水结构域，在进化过程中保持不变，几乎存在于所有物种中。抗菌肽一般由人体细胞（上皮组织和中性粒细胞）产生，在感染部位对入侵的微生物显示出强大的抗微生物活性。与青霉素等抗生素通过抑制细菌 DNA 的合成并阻止蛋白质的生成起到的杀菌作用不同，抗菌肽是通过直接攻击病原菌的细胞膜来发挥杀菌作用。因此，抗菌肽的作用不像抗生素那样容易产生抗生素耐药菌，所以抗菌肽具有更为广泛的生物活性，也被称为宿主防御肽。根据近年的最新报道，人角质形成细胞可以分泌至少九种抗菌肽：人 cathelicidin LL-37、1-4 型人 β -防御素、S100 肽、例如牛皮癣素 (S100A7)、钙卫蛋白 (S100A8/9)、koebnerisin (S100A15) 和 RNase 7 等[15]。

简单来说，抗菌肽的杀菌机制在于它被分泌到体外时，一端是带正电的亲水基团，另一端则形成带正电的类似弹簧的疏水螺旋结构，而大部分致病性微生物（包括细菌和真菌）的细胞膜带负电荷，因此两者相互吸引，抗菌肽得以附着在目标微生物的细胞膜上。这些肽蛋白中的螺旋结构与细胞膜上的脂质具有化学相容性，很容易穿透细胞膜。因此，大量的抗菌肽开始聚集在微生物细胞膜上，使得微生物的细胞膜形成一个开口，微生物细胞内容物泄露出去，目标微生物细胞也就此瓦解凋亡[16]。目前抗菌肽穿透细胞膜的方式大致有四种，桶板模型 (barrel-stave model)、环形孔模型 (toroidal-pore model)、地毯模型 (carpet-like model) 及聚合模型 (aggregate model)[17] (图6)。

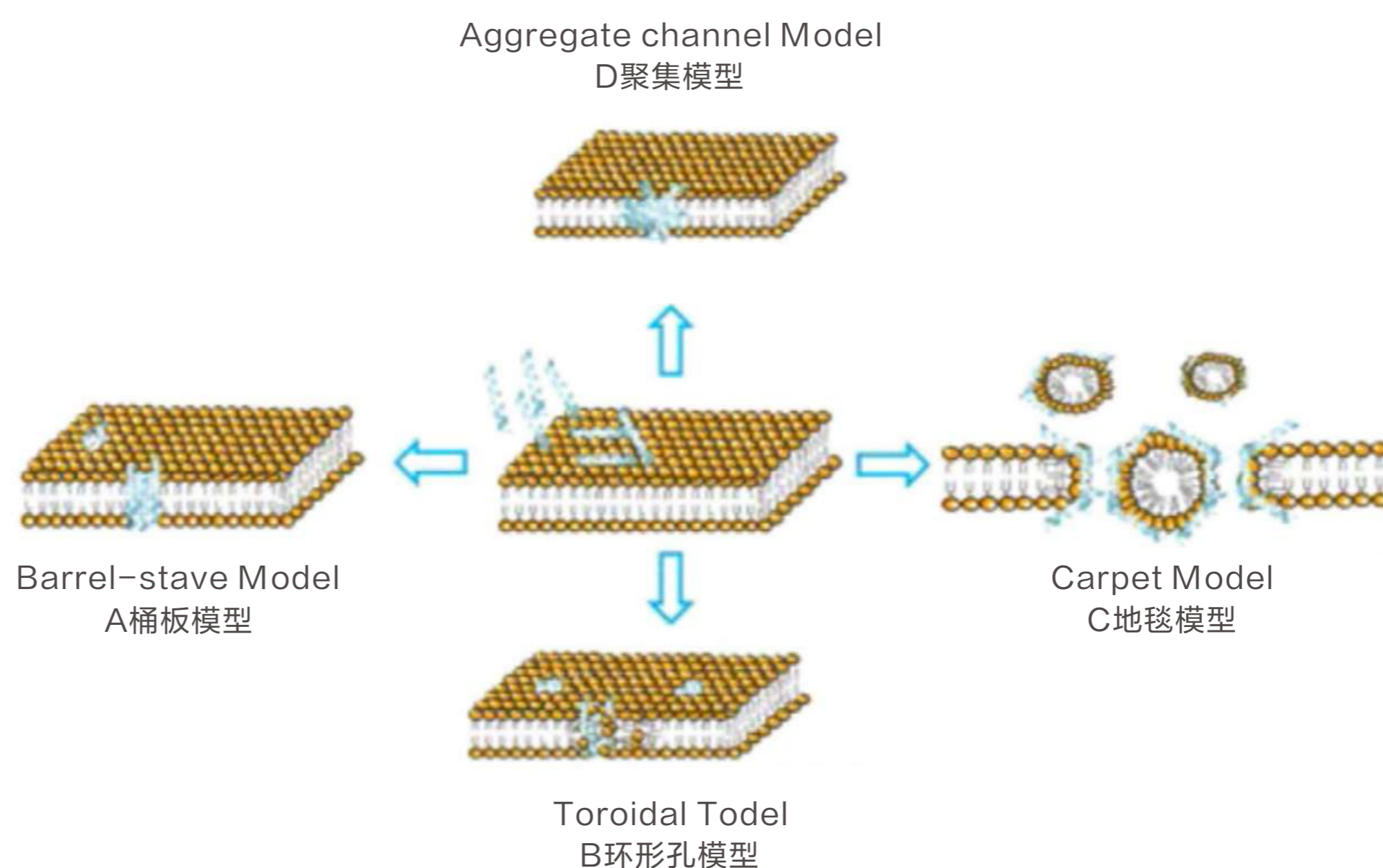


图6. 抗菌肽穿透细胞膜的四种方式 吴阳开, 金明昌, ‘抗菌肽的来源、作用机制及临床应用研究进展’, 临床医学进展, vol. 10, no. 8, pp. 1729 - 1742, Aug. 2020.[17]

除角质形成细胞以外，头皮常在菌中的有益菌表皮葡萄球菌在头皮的微酸环境下也能产生抗菌肽，用以遏制有害菌金黄色葡萄球菌、痤疮丙酸杆菌等的繁殖，这将在微生物屏障部分详细提及。研究表明，许多革兰氏阳性细菌，包括表皮葡萄球菌、乳酸球菌和链球菌，都能产生抗菌肽，抑制其他细菌的生长。那么不难推论出，既然痤疮和特应性皮炎等是由皮肤常在菌群失衡引起的，那么这种失衡很可能就是与抗菌肽的产生变化有关。因此，增加抗菌肽可能是一种对改善皮肤常在菌的平衡，并最终改善皮肤状况起到至关重要作用的方法。

据《2023国民头皮健康白皮书》数据显示，近九成的受访者会因头皮、头发的问题影响情绪，导致心理健康问题，如自信降低、社交焦虑、悲伤沮丧等。而负面情绪与心理压力又会降低自身的免疫能力，引发头皮炎症，影响头皮与毛发的健康。因此，保持头皮清洁及正向积极的情绪对于增强头皮的免疫屏障功能也是有很大帮助的。



亚洲头皮健康养护专家

3.2 微生物屏障

从生物角度来说，头皮的生物屏障除了由免疫细胞和抗菌肽缔造的免疫防御之外，还有一群由肉眼看不到的大量头皮微生物组成的一道微生物屏障，原因是健康的皮肤表面同肠道系统一样，也存在着一个微生物菌群。头皮是皮肤的一部分，且被厚厚的毛发覆盖，分泌的皮脂、汗液等不易挥散，更易成为养料被微生物利用，成为它们繁殖的温床和避风港。因此，这里聚集着成千上亿个不同种的微生物，它们之间可能形成部落，相互拮抗；也可能一方独霸，成为宿主皮肤特性的主导者。根据对人体的作用结果，大致可将它们分为有益菌和有害菌两大类。一般来说，健康头皮的微生物菌群是处于一种微生态平衡的状态，即有益菌数量要远大于有害菌，使得头皮天然地保有一种微生物屏障。头皮中的常在菌就像肠道中的细菌调节肠胃状况一样，随着年龄的增大、环境条件的变化等而不断变化。

头皮中的主要常在菌有细菌类的葡萄球菌、痤疮丙酸杆菌，和真菌类的马拉色菌等。其中葡萄球菌又包含表皮葡萄球菌和金黄色葡萄球菌。即使是同属葡萄球菌类，两者的致病性也有所不同。研究表明，表皮葡萄球菌的致病性较低，而金黄色葡萄球菌的致病性较高。表皮葡萄球菌以汗液和皮脂为食，将皮脂中的甘油三酯分解成甘油和脂肪酸，脂肪酸使皮肤保持微酸性并诱使表皮葡萄球菌产生抗菌肽，从而阻止化脓性金黄色葡萄球菌的繁殖。表皮葡萄球菌产生的甘油在维持皮肤屏障功能方面也发挥着重大作用，且表皮葡萄球菌向体外分泌的鞘磷脂酶能促进角质层中重要的保湿成分神经酰胺的生成[18]。因此，表皮葡萄球菌被认为是头皮中的有益菌。而金黄色葡萄球菌具有较强的致病性。一般情况下，少量的金黄色葡萄球菌并不会引起大的炎症反应，当皮肤受伤或是呈现碱性时就会大量繁殖，进而破坏皮肤的酸碱平衡，导致表皮葡萄球菌的数量骤减，从而引发炎症反应、脓肿和其他问题。因此，金黄色葡萄球菌被认为是有害菌[19]。

痤疮丙酸杆菌是头皮中的“摇摆菌”。它是一种厌氧菌，在含氧的环境中很难繁殖生存。因此，它们存在于毛孔和皮脂腺中，以皮脂为食，产生丙酸和脂肪酸，使皮肤表面保持弱酸性，抑制附着在皮肤上的致病菌生长，且能够提供给头皮和头发生长所需的营养成分。从这个角度来看，它是保持头皮表面屏障功能的有益菌。但是另一方面，与表皮葡萄球菌的有益不同的是，如果皮脂分泌增加或毛孔因某些异常而堵塞，痤疮丙酸杆菌就会过度生长并引起炎症，从而导致粉刺、黑头、痤疮等的生成，这也正是它的摇摆性所在[19]。

马拉色菌类属真菌，真菌在皮肤中存在的种类远少于细菌，且大多都是由马拉色菌构成。多年的研究表明，马拉色菌属有14个菌种，不管是在皮肤病患者或是健康人皮肤中都能检测到马拉色菌的存在[20]。而马拉色菌是出了名的“好脂性真菌”，它们的增殖对皮脂量的要求很高，因此，头皮中含有的马拉色菌数量要超过其它部位皮肤

中的含量。它们同样以皮脂为食，产生出饱和脂肪酸和不饱和脂肪酸，饱和脂肪酸随后也逐渐被降解，只剩下不饱和脂肪酸留存在头皮上。不饱和脂肪酸易渗透至头皮内部，导致表皮内部游离钙离子增加[21]，且进入到角化形成细胞中，引起头皮角质层细胞不能完全被角化就提前脱落的情况，头皮角质层屏障功能降低，引发炎症反应[22]。并且，不饱和脂肪酸极易被进一步氧化，产生出过氧化物，对头皮有更进一步的伤害作用。因此，马拉色菌与头屑的产生也有着很深的关系，可以说头屑就是马拉色菌利用皮脂的分解物产生出过量的不饱和脂肪酸及其过氧化物而导致的，继而引发头皮发红、发痒，产生炎症反应，它们也是导致脂漏性皮炎、异位性皮炎等炎症的罪魁祸首。

因头皮中的皮脂腺和汗腺都是非常发达的，所以头皮上分泌的皮脂和汗液相较其它部位会更多，也自然比其它的部位更容易引起微生物菌群失调。当微生物菌群之间的平衡被打破时，这些常在菌就会发展成头皮问题。因此，重要的是与常在菌和睦相处，以免打破平衡，而其重点则是避免减少表皮葡萄球菌的数量。由于表皮葡萄球菌存在于角质层中，任何强行剥落角质层的行为都可能导致表皮葡萄球菌数量的减少。例如，过度使用清洁剂、加大物理摩擦等，都会导致角质层过度脱落，使得表皮葡萄球菌的数量大幅降低。提高表皮葡萄球菌的生长，同时防止金黄色葡萄球菌和真菌等喜好碱性物质的致病菌的繁殖，对维持头皮的屏障功能至关重要。

过去，头屑产生的元凶一直被认为是马拉色菌的过度繁殖导致的。但2015年的一项研究表明，细菌与真菌的比例失衡是头屑形成的关键[23]。另2016年的一项研究表明，细菌中的葡萄球菌比真菌更能导致头屑的形成[24]。然而，这两项研究都未能分离出产生头屑的根源具体是哪一种葡萄球菌。2020年的一项最新研究则通过不同的生化分子测试，分离鉴定出细菌中的金黄色葡萄球菌是引起头屑的病原菌[25]。这对于洗护产品的开发有着关键性的指导作用，尤其是对于干燥性肌肤的人群。干燥会使皮肤表面更容易呈碱性，使得表皮葡萄球菌难以生存，而更利于金黄色葡萄球菌的繁殖[26]。因此，应根据自身肌肤的特点，针对性地选择合适的洗护用品，需特别注意避免破坏皮肤常在菌的平衡。

04 敏感头皮及其测定方法

4.1 敏感头皮的定义

上世纪70年代曾发生过由于使用了含焦油类色素化妆品而导致的里尔黑皮症（女性面部黑皮症）。此后，去除过敏成分及低刺激性的产品研发技术大大进步，化妆品的安全性也显著地提高了，敏感肌肤的概念也随之引发了关注。在之后的数十年里，有关敏感肌肤的研究也得到了深入地推进。由于敏感肌肤主要是主观性（感觉上）的症状，至今在皮肤病理学方面尚未有明确的定义。一般认为是“没有肉眼看得到的症状，由内因刺激（心理作用、荷尔蒙等）或外因刺激（紫外线、热气、寒冷、干燥、以化妆品为首的化学物质等）造成不适感的症状（辣刺感、针刺感、灼热感、痒感等）的肌肤”。根据人民卫生出版社出版的《美容皮肤科学》一书中给出的定义，敏感性皮肤特指皮肤在生理或病理条件下发生的一种高反应状态，临床表现为受到物理、化学、精神等因素刺激时皮肤易出现灼热、刺痛、瘙痒及紧绷感等主观症状，伴或不伴红斑、鳞屑、毛细血管扩张等客观体征。据《中国敏感性皮肤诊治专家共识》所述，接近56%的亚洲女性肌肤属于敏感肌。其中，中国女性敏感肌人群占比超过36.1%。据国联证券《敏感肌护肤龙头，持续构建皮肤健康生态版图》报告数据，预计到2030年，这一占比将达到48%。换句话说，中国敏感肌人群基数庞大，且呈不断增长态势。敏感肌肤的定义并不仅限于脸部，头皮也是常能感受到敏感症状的部位。而且如前文所述，头皮上皮脂腺及汗腺的分布之多、被毛发覆盖等这些生理特性决定着头皮似乎更易变成敏感肌肤。

从肌肤的生理特征来看，敏感肌肤的定义是介于正常肌肤和疾病肌肤之间的（图7），那么敏感头皮也应是介于正常和疾病状态之间，从表现形式上看，敏感肌肤有多种类

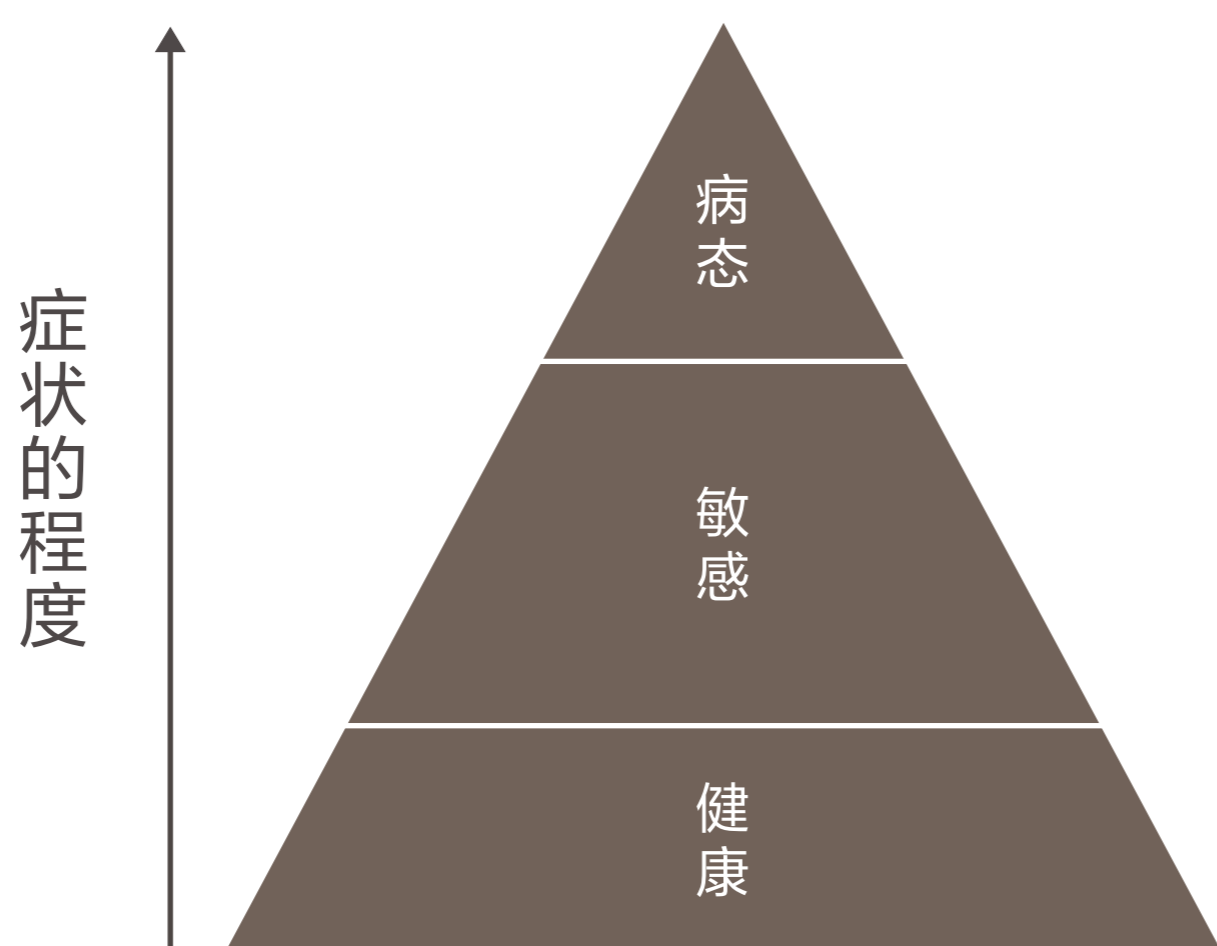


图7. 敏感皮肤的分类及症状的程度
对间秀利 日本化妆品学会志
Vol.45, No.3, pp.201-208 2021[27]

类型，如干燥型、粉刺小疙瘩型、屏障机能降低型、紫外线过敏型、遗传因素等过敏体质型、知觉神经过敏型等（图8）。但其实综合起来大致可分为三大类：干燥性敏感肌肤，油性敏感肌肤，和过敏性肌肤[27]（图9）。所以与之相对应敏感头皮也可分为三大类，干燥性头皮，油性头皮和过敏头皮。干燥性头皮意味着皮脂分泌量少，头屑增多，伴有鳞屑，甚至脱皮，发质干燥，头皮瘙痒等症状。油性头皮意味着皮脂分泌量过多，容易产生粉刺小疙瘩，同干燥性头皮一样也会产生很多头屑和瘙痒，常令人感觉黏腻的，放任不管的话容易造成一种不够清洁的观感。感觉性过敏头皮的概念则并没有一个统一的范畴，往往指的并不是到了要就医的过敏程度，而且倾向于对环境中的某些物质或是美发产品产生了类似过敏反应的刺激感，从而引发头皮产生泛红，瘙痒，甚至刺痛感等过敏性症状。一般来说，过敏性敏感头皮的角质层屏障功能是正常的。过敏性敏感头皮主要是外在因素诱发，比如包括部分化妆品成分在内的外来刺激性成分，使头皮产生刺激感，降低了头皮的感受阈值。皮肤刺激阈值降低的原因被认为是神经纤维延伸到了表皮角质层之下，导致神经生长因子（NGF）的增加，敏感皮肤角质层中的NGF含量高于非敏感皮肤[27]。值得强调的是，干燥性和油性敏感头皮都会使头皮天然的屏障机能降低。

敏感肌肤的类型并非单一一种

物理型刺激
化学物质刺激

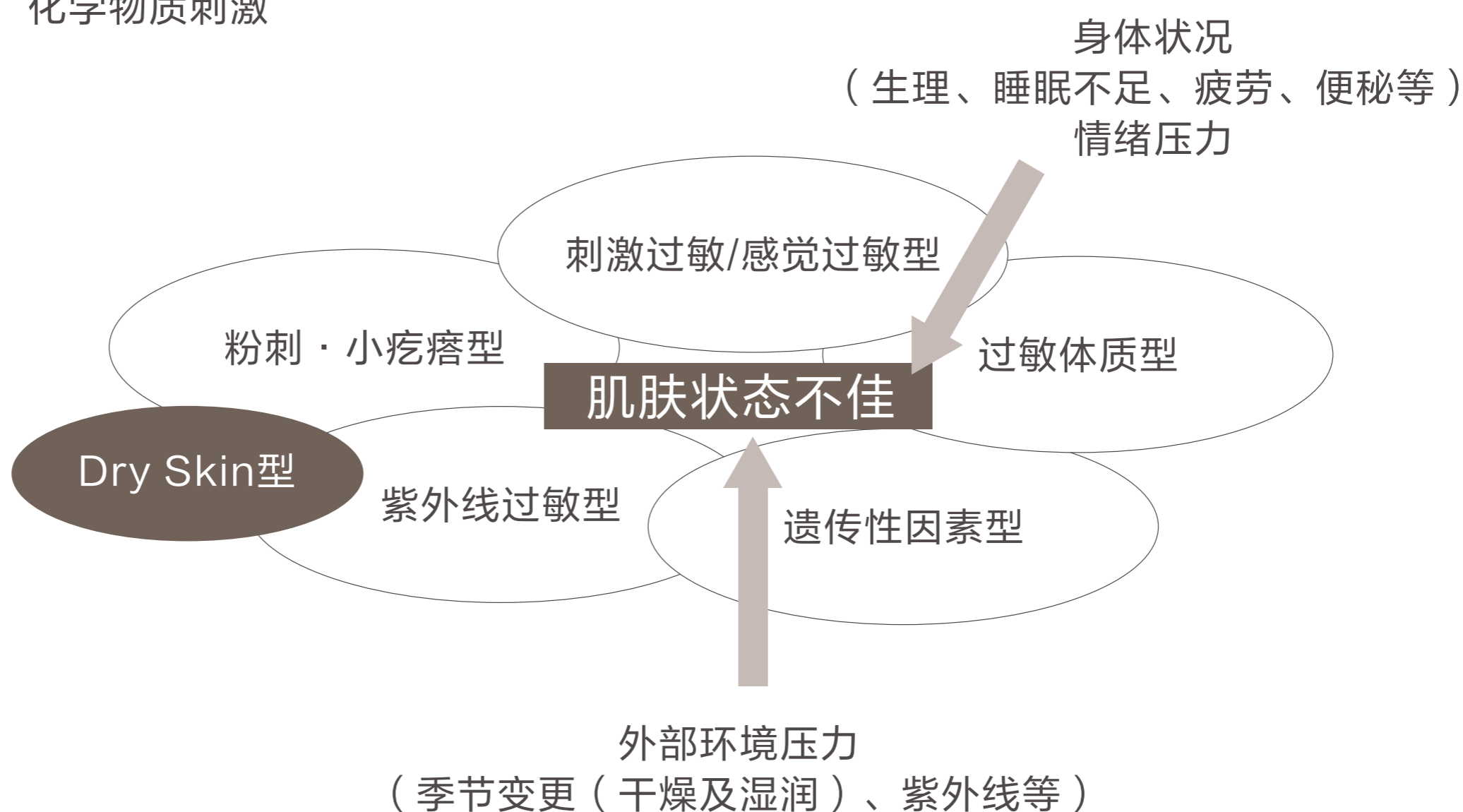


图8. 敏感肌肤的类型，针谷毅，日本化妆品学会志，35:23-27，2011

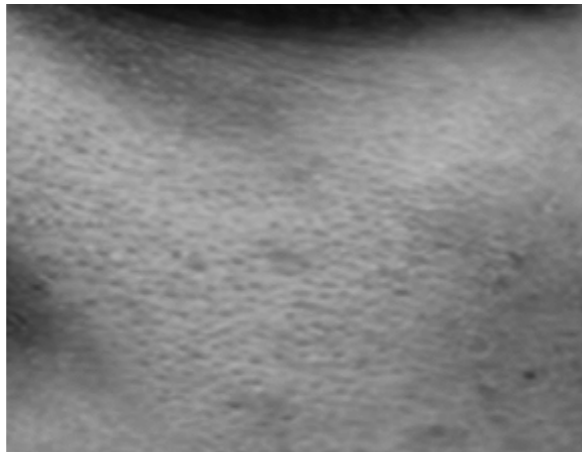


	油性敏感肌	干燥性敏感肌	过敏性肌肤
			
皮脂量	多	少	少~普通~多
角质层屏障机能	低	低	正常
肌肤感觉	过敏	过敏	过敏
症状	泛红，痒，粉刺小疙瘩	干燥，鳞屑，痒，泛红	痒，刺痛等过敏症状

图9. 敏感肌肤的分类，对间秀利，日本化妆品学会志，Vol.45, No.3, pp.201-208 2021[27]

根据《2023国民头皮健康白皮书》的调查，32%的人属于中性，11%的人属于干性头皮，包括汗湿性头皮在内的油性头皮占据53%，感觉性过敏头皮的人大约占3%。那么根据上文关于敏感头皮的定义，干性头皮及油性头皮均属于敏感头皮的范畴，因此，包括过敏性头皮在内，大约70%的人都属于敏感性头皮。除中国外，亚洲其它国家如日本也做过很多相关调查。狮王的头皮健康状态调查结果显示，健康的男女73人中，90%以上的男性与70%以上的女性有皮肤干燥和红斑症状。花王的调查结果显示，70%以上的健康男女在夏季和冬季都有头皮问题（红斑或炎症占70%、头屑占30%、头皮疙瘩占20%），有头屑问题的头皮，其含水量也减少，呈干燥状态。资生堂对20至59岁的日本女性101人进行的头皮健康状态调查也显示，有头皮发红、干燥、起疙瘩及头屑等问题的人占到66%[28]。根据这些调查结果，可以推测出敏感头皮的亚健康问题在亚洲人中普遍存在。

4.2 敏感头皮的测定方法

敏感头皮首先可采取肉眼直接进行观察的方法进行测定。通过观察头皮的状态（如头屑、鳞屑、皮肤粗糙、头皮发红、炎症、头皮疙瘩等）所取得的信息，直观、有用。观察方法大致有两种：即直接用肉眼观察以及用显微镜放大观察。在用肉眼评价时，先观察头部各部位（前头部、头顶部、侧头部及后头部）或整体头部，然后根据各项评价指标评分（比如采用“无”、“略微有”、“明显有”三个等级等）。用显微镜观察虽然适合于局部的细致细察，但结果难以数值化，为此一般只以图片形式表示。除了头皮状态以外，显微镜还可作为评价头发粗细、密度、成长速度、脱发以及颜色等的毛发图像分析技术（phototrichography）而使用。

除了直接观察得到的直观评价以外，需要考虑到角质层的物理屏障机能下降，导致其渗透性增加，使一般刺激物得以进入，从而导致皮肤敏感，这是不可忽视的原因。在可能导致渗透性增加的因素中，头皮的生理指标原则上也会发生相应的变化，其中有些指标是可以测量的。因此定量化头皮状态的生理指标，是测定是否是敏感头皮的常用手段。目前来说，头皮非侵袭性测试通常是测定头皮生理指标的重要依据。比如，头皮的防透过性屏障功能，角质层水分量的变化，皮脂量的分泌变化，头皮瘙痒程度等。

但目前的技术难点在于头皮被毛发覆盖的特殊性。对于头皮以外的皮肤，市面上早已开发出了许多专用的测试仪器，并在功效评价中广泛应用。但由于头皮上有密集的头发生长，在测试时不可避免地会产生影响。因此，能直接用于头皮的、且能避免头发干扰的测试仪器并不多。即便有，也往往由于仪器的探头与头皮的接触面积较小而造成测试结果的再现性不理想。想要得到更为真实的数据往往要求受试者剃掉一些头发，但这样的方式很难征集到足够多的受试者。正因如此，目前为止关于头皮测试结果的报告相对较少。对于秃头症患者，虽然可以采用已有的皮肤测试仪测定其头皮状态，但问题是所得的结果却未必能反映出健康人群的头皮状态。

尽管如此，这些方法仍可以作为判断敏感头皮的依据。另外，近年有关头皮瘙痒相关指数组胺含量测定及头皮常在菌的多样性变化等方法不断被发掘，在不改变受试者头部外观的情况下，可以更为准确地反映头皮的生理状况。以下将对这些测定方法及结果分析进行详细地阐述。

4.2.1 头皮屏障功能测定（防透过性物理屏障）

防透过性物理屏障功能越差的头皮越容易失水成为敏感头皮，因此，头皮的物理屏障功能可作为敏感头皮的判断依据之一。这种功能的强弱可以通过一些具体的测试进行评价。对于 in-out barrier 来说，通常根据头皮表面蒸发的水分量（经表皮失水率 Transepidermal Water Loss, TEWL），即在单位时间内单位面积上由体内向体外蒸发的水分量（g/m²/h）来评价头皮的屏障功能。TEWL 值越高表明屏障功能越低。一般采用 Tewameter (C+K, 德国) 或 Vapometer (Delfin Technology, 芬兰) 对头皮 TEWL 进行检测，但这些仪器常用于脸部测试，在对头皮进行检测时，需在测定前剪掉或剃光测试部位的头发。根据过去的调查，健康人群头顶部的 TEWL 值比额头部低，与前膊处于同等水平，即屏障功能相对较好 (17-21 g/m²/h)（图 10）。但是，中至重度头屑患者的头皮则约为 30 g/m²/h，相对较高。有报道说：这类人群在使用含有 ZPT（吡啶硫酮锌）的洗发水 3 个月后，其 TEWL 值降低到约 20 g/m²/h，而头皮粘附鳞屑评分 (ASF5) 也减少到原来的一半。另外，报告显示：使用含有 3% 桉树提取液的护发乳 3 个月后，TEWL 值降低、而电导率升高，说明头皮状态得到了改善。

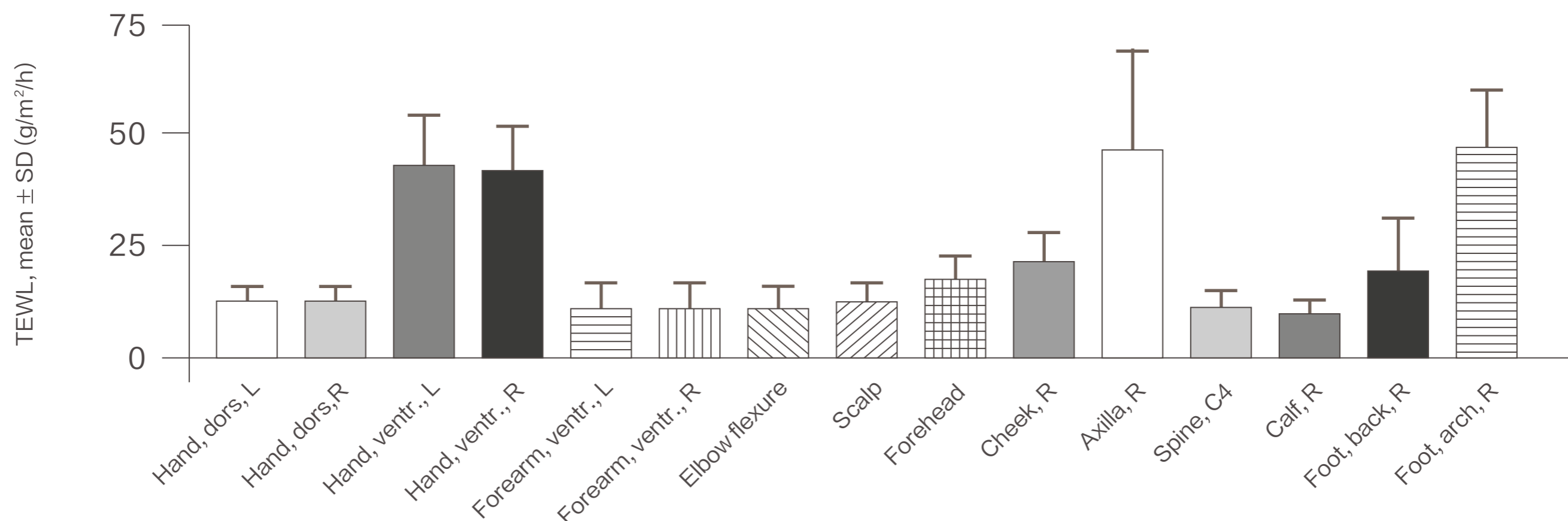


图 10. 头皮及其它部位经表皮失水率 TEWL 值 日中化妆品国际交流协会学术会议 2012

对于 out-in barrier 来说，常使用水溶性颜料接触皮肤一段时间后，对皮肤颜色变化进行测定的方法来检测。比如将柠檬黄溶于生理盐水，接触皮肤一定时间之后，测定皮肤前后颜色变化差，通过颜色增加率来评价外源物质由外向内渗透皮肤时皮肤的屏障功能。颜色变化越大，增加率越高，则说明 out-in barrier 屏障功能越差。虽说这种方法具有一定的局限性，但通常与 in-out barrier 的 TEWL 测定同时进行来提高皮肤屏障功能测定的准确度。

4.2.2 头皮角质层水分含量测定

同样地，角质层水分含量也是测定头皮状态时极为重要的一个指标。已被广泛用于脸部或前臂等部位皮肤测试的Corneometer (C+K, 德国) 或 Skicon (IBS, 日本滨松) 也可用于头皮的测定。此类仪器通过使印加电极与检出电极接近,并根据皮肤表面的电气特性(电气容量或电导率等)来测定水分含量,为此其电极直径必需在5mm以上。因此,使用该仪器测试时需要剃掉受试部位的头发,然后使用电极与头皮接触并进行测试。而电极与头皮往往接触不足,导致头部的测定数据的稳定性往往远低于身体其它部位的数据。

日本ASAHITECHNO LAB近年开始出售一种头皮专用的皮肤表面水分测定仪ASA-M3/R及ASA-MX100。ASA-MX100是ASA-M3/R的升级版,ASA仪器的特征是只使用检出电极与头皮接触,其直径只有2mm,因此不需要剃掉测试部位的头发。通过左右两手握住两个印加电极进行测定,测定时间只需5秒,同时还可测出角质层的厚度、弹性等。

近年,通过使一个前端直径约7mm的长管与共焦点拉曼显微镜相连接,能够测试出in vivo头皮角质层深处水分含量及天然保湿因子NMF的探测方法被开发出来。这种方法可以探测到深入头皮表面向内15至20 μm 深度的水分分布情况[3](图11)。通过这种方法可以了解到有头屑症的头皮水分及NMF的含量都较为低下,但在配合抗头屑成分ZPT(吡啶硫酮锌)的洗发水清洗一段时间后,头屑明显减少且水分含量也恢复到了正常水平。

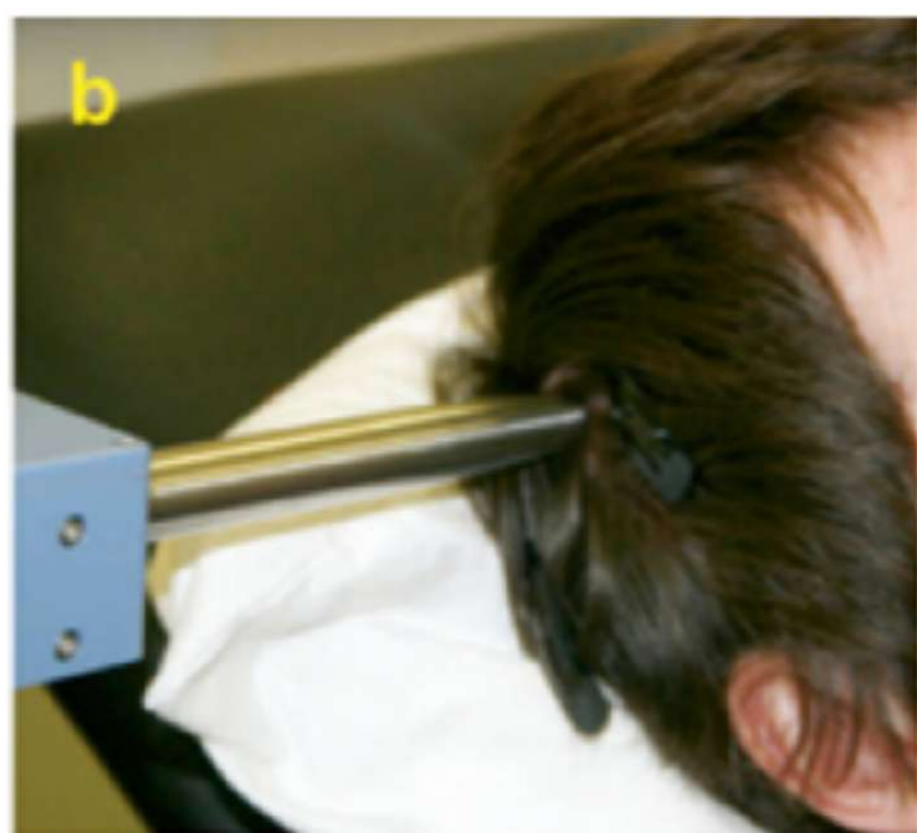


图11.
In vivo 共焦点拉曼显微镜测头皮水分含量
P.D.A. Pudney, et al,
Appl.Spectrosc.,66,882, 2012[3]

4.2.3 头皮的皮脂量测定

相关研究表明，敏感头皮与皮脂量的组成有很大的关系。有报告指出皮脂量越少，且皮脂中不饱和脂肪酸越多的人，越容易成为敏感头皮。皮脂过度分泌会使得头皮油腻，过氧化脂质含量增多，从而容易引起头皮的炎症。

皮脂的测定方法有几种，如将滤纸、玻璃片或多孔性塑胶膜等按在头皮上并吸附皮脂，然后用溶剂（丙酮或乙醇）萃取，再通过气相色谱仪(GC)或薄层色谱仪(TLC)等进行分析。也可采用半透明的塑胶膜吸附皮脂后，根据光透过度的变化进行测试。但此时必须注意以下几点：

- 1) 确保滤纸或胶带不接触头发而接触一定面积的头皮；
- 2) 将一定面积的滤纸或胶带均匀地与头皮接触。

此外，还可将直径约为 2mm 的毛细管插在头发之间的头皮表面，然后将溶剂注入其中并溶出头皮表面的皮脂，最后用GC或TLC法等进行分析。毛细管法虽能严密地定量（每头皮单位面积的皮脂量）并能分析其成分，但是操作起来却很复杂。而使用半透明胶带的光学测定法能够简便地获取皮脂分泌量（不是绝对量，而是相对量），但无法取得有关成分的信息，且因无法完全避免头发影响而很难获得再现性十分良好的数据。洗发后定时测定皮脂分泌量可获得皮脂恢复的数据。由于头部皮脂分泌的速度比额头要慢，达到饱和水平（casual level）所需的时间较长，为此一般要在一天（24小时）后再进行测试。此部分可以与皮脂中过氧化脂质测定相结合使用。

4.2.4 头皮的过氧化脂质测定

皮脂中的角鲨烯（squalene）与活性氧的反应速度常数较高，所以在皮肤脂质成分中，角鲨烯往往会最先成为被氧化的对象。头皮皮脂中的角鲨烯极易被紫外线氧化，生成刺激性的过氧化角鲨烯（squalene hydroperoxide），从而引起头皮炎症和头皮表皮细胞增生等各类头皮问题。实验结果表明，头屑多的人其头皮脂质中的过氧化脂质比例也越高（图12）。由此可以推断，皮脂腺分泌的脂质经氧化后，产生的过氧化脂质会给头皮状态带来不利的影响。

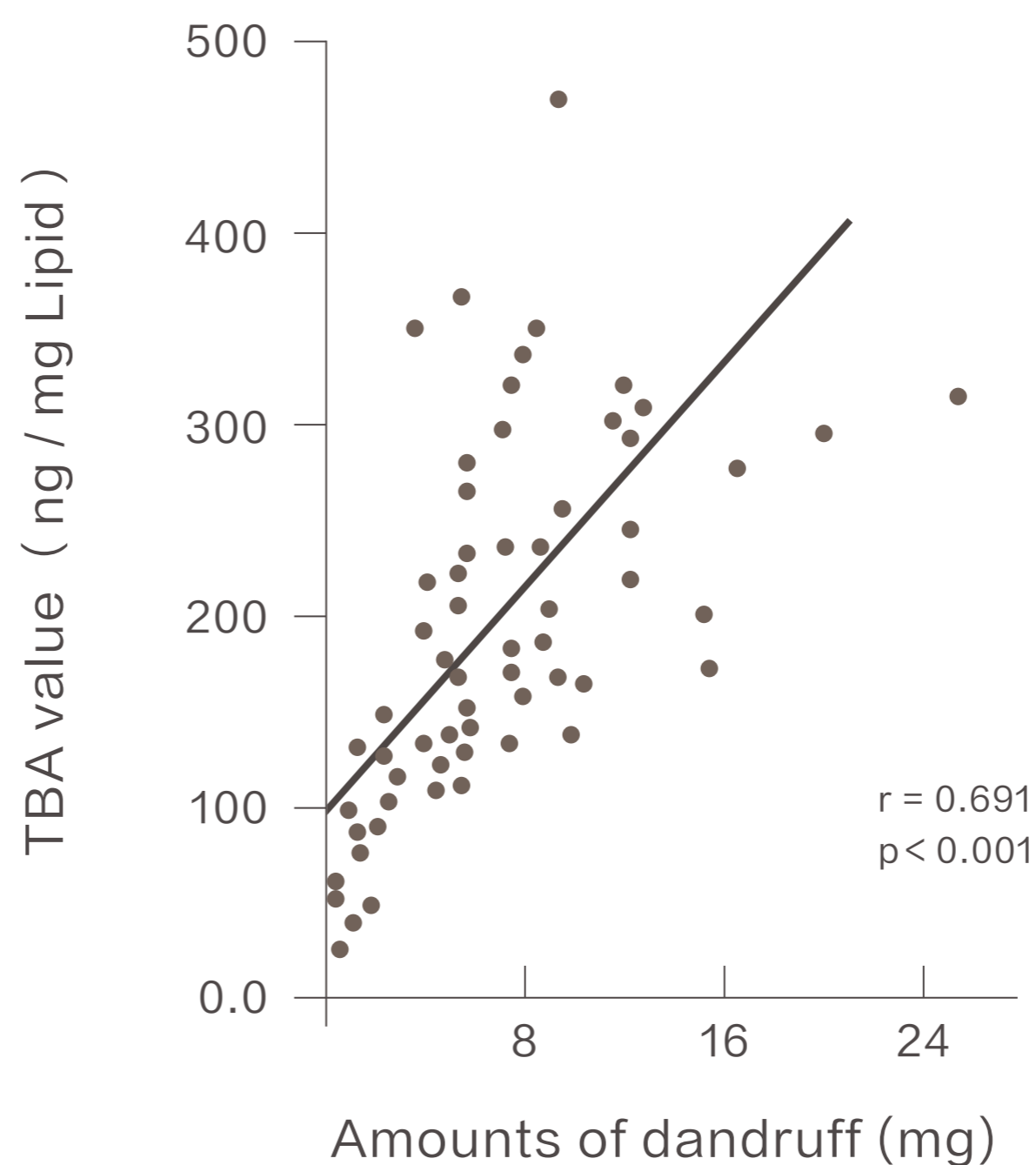


图12. 头屑量与过氧化脂质的比率 坂本哲夫等，妆技志，1993，27:394-408

过去常用作测定头皮过氧化脂质的方法是用硫代巴比妥酸测定法（TBA法），但这种方法的缺点是仅能测出脂质过氧化反应后，包括过氧化脂质、丙二醛、烷醇、烯醛等在内的一些综合产物的量，并不能单独测出过氧化脂质的含量。后有人发明出通过使用光化学对过氧化脂质有高敏感度检测手段的CL-HPLC法来测定头皮中过氧化脂质的量。具体方法是，用2.6mm的玻璃毛细管将浸泡过丙酮的脱脂棉插入至受试者头发中取出头皮皮脂，或是将干燥的头屑皮脂浸泡进丙酮溶液中30分钟，然后各自经过氮气减压干燥，再经1-丁醇稀释到恒定的浓度注入CL-HPLC系统进行测定[29]。结果表明，CL-HPLC可以检测到灵敏度低于1 pmol的单氢过氧化角鲨烯，头皮上的过氧化角鲨烯会刺激头皮引发炎症，使用抗酸化剂或是UV吸收剂能够有效对抗由于过氧化角鲨烯带来的过氧化反应。

4.2.5 头皮角质层的代谢测定

表皮最下层的基底层产生的角质形成细胞随着时间的推移不断向上迁移，最终在头皮的最外层形成一层角质进而脱落，大量、集中的角质层脱落即形成头屑。健康的头皮也会产生头屑，但这些头屑往往是非常细小的，肉眼不容易发现的，而我们日常所说的头屑多指肉眼可见的较大块的脱落的角质层。因为头屑中常检出有核细胞，且当头屑多时头皮角质层的更新速度也更快，所以可以推测出头屑与头皮炎症之间有着密切的关系，可以理解为头皮的炎症引发了角质层更快地脱落。因此，在判断头皮状态时，角质层更新速度可以作为一种较理想的指标。测定方法包括：先用丹磺酰氯 (Dansyl chloride) 使角质层染色，然后根据其荧光强度消失的日数来测得更新的速度。因为角质层细胞面积与角质层更新的速度呈正比关系，所以测试角质层细胞的大小也可以判断角质层的代谢周期。首先，将胶带切成适当大小，然后将其按在头皮表面并采集头皮样品。接着将该胶带的细胞附贴面密贴在涂抹聚氯乙烯（比如施敏打硬，CE-MEDINE)的细胞培养玻片上。先将其浸渍于乙醇中10分钟，然后再将其浸渍于二甲苯2个小时，最后用小钳子剥下胶带。待二甲苯蒸发后，用染色液（比如亮绿 Brilliant Green 0.5% 与龙胆紫 Gentian violet 1% 的混合液）染色附着于培养玻片上的细胞（图13），再用光学显微镜将细胞图像输入电脑，并通过图像解析法测试细胞的大小（面积）。

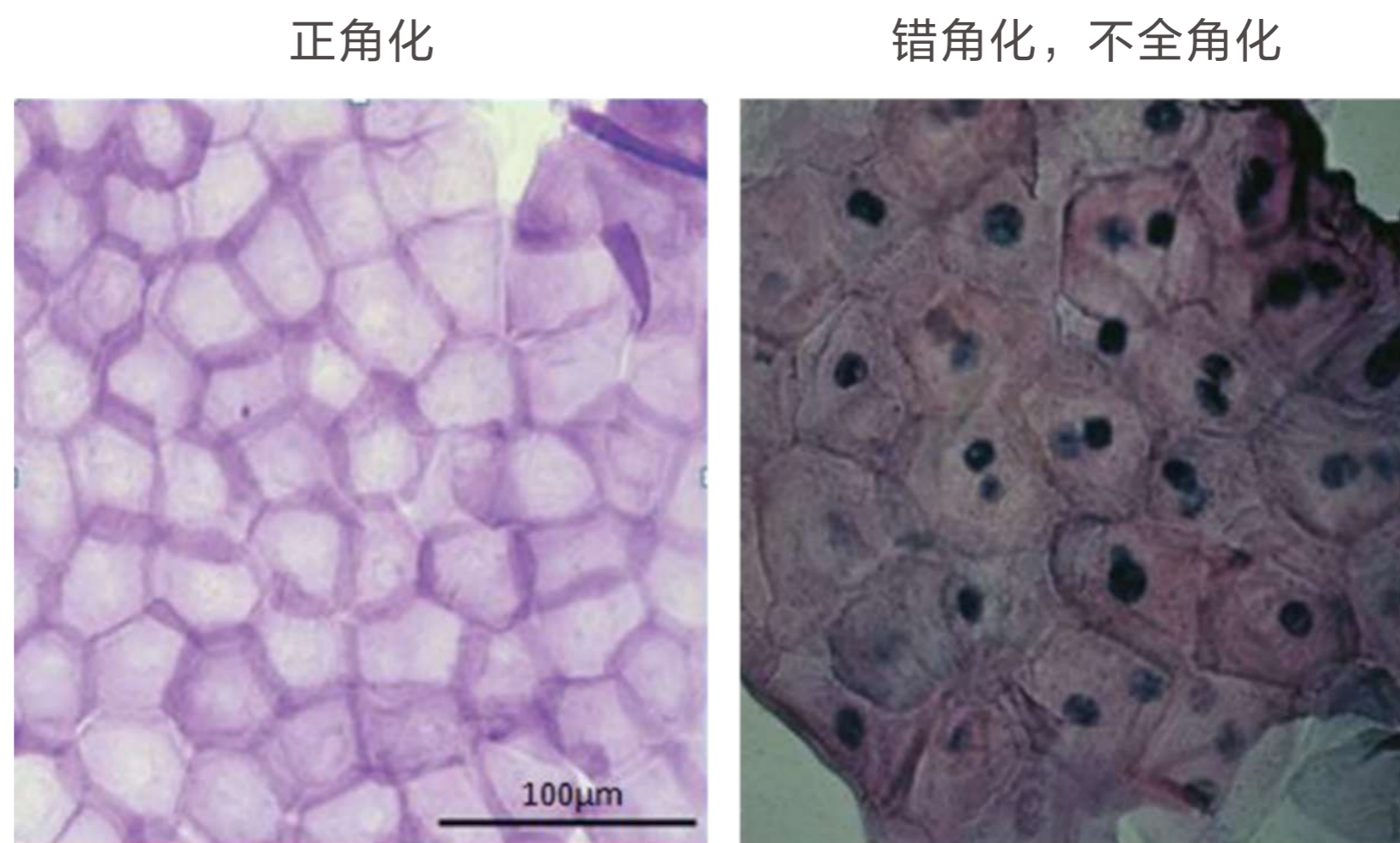


图13. 用胶带粘贴试验法采集头皮角质层细胞 日中化妆品国际交流协会学术会议2012

然后，再检测该试样的有核细胞比率，就能测定角化不全的程度，从而能判断角化的进程是否顺利。另外，将采集的头屑放进0.1%的 Triton X-100 水溶液中，使得角质层分

散至细胞水平，然后将其染色并对其显微镜图像使用电脑进行图像解析，这样也可测得细胞的大小（图14）。采用上述的方法对含有抗头屑剂（维生素E衍生物：EPC）的生发液效果进行检测。其结果显示：持续使用这类产品能够使头屑症患者头皮的角质层更新速度恢复正常。

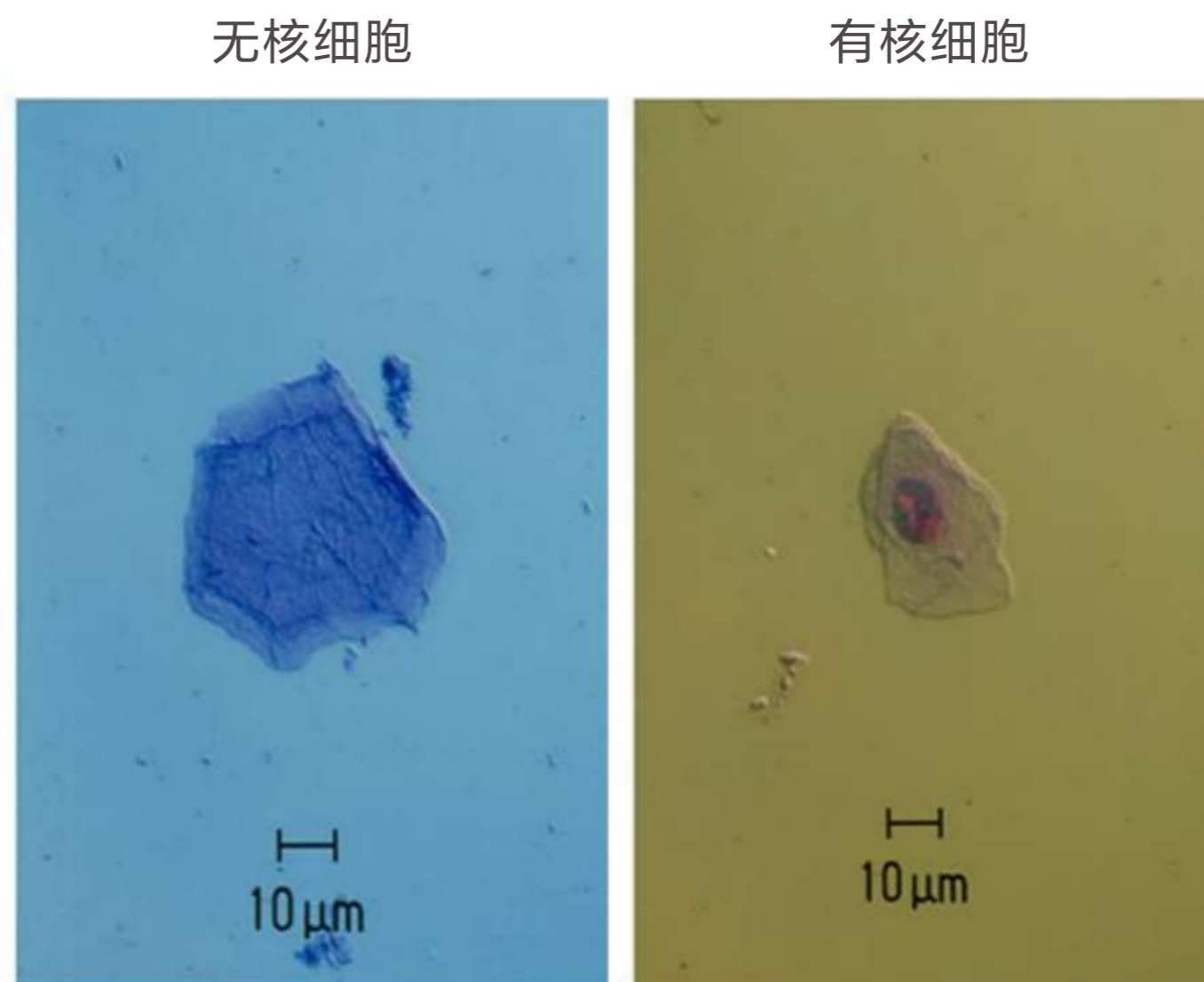


图14. 0.1% Triton X-100 水溶液中的角质层细胞 日中化妆品国际交流协会学术会议2012

4.2.6 头皮瘙痒测定-组胺含量的测定

不难发现,不管是哪一种敏感性头皮,都会产生瘙痒的感觉。瘙痒有两种表达通路:一种是C纤维神经末梢受到热、压力、电、组胺、蛋白酶、细胞因子等刺激而引发的“神经末梢瘙痒”(图15)。另一种是 β -内啡肽等阿片肽(opioid peptide)与存在于神经纤维上的受体(receptor)结合后引发的“中枢性瘙痒”。大部分瘙痒一般都是“神经末梢瘙痒”。

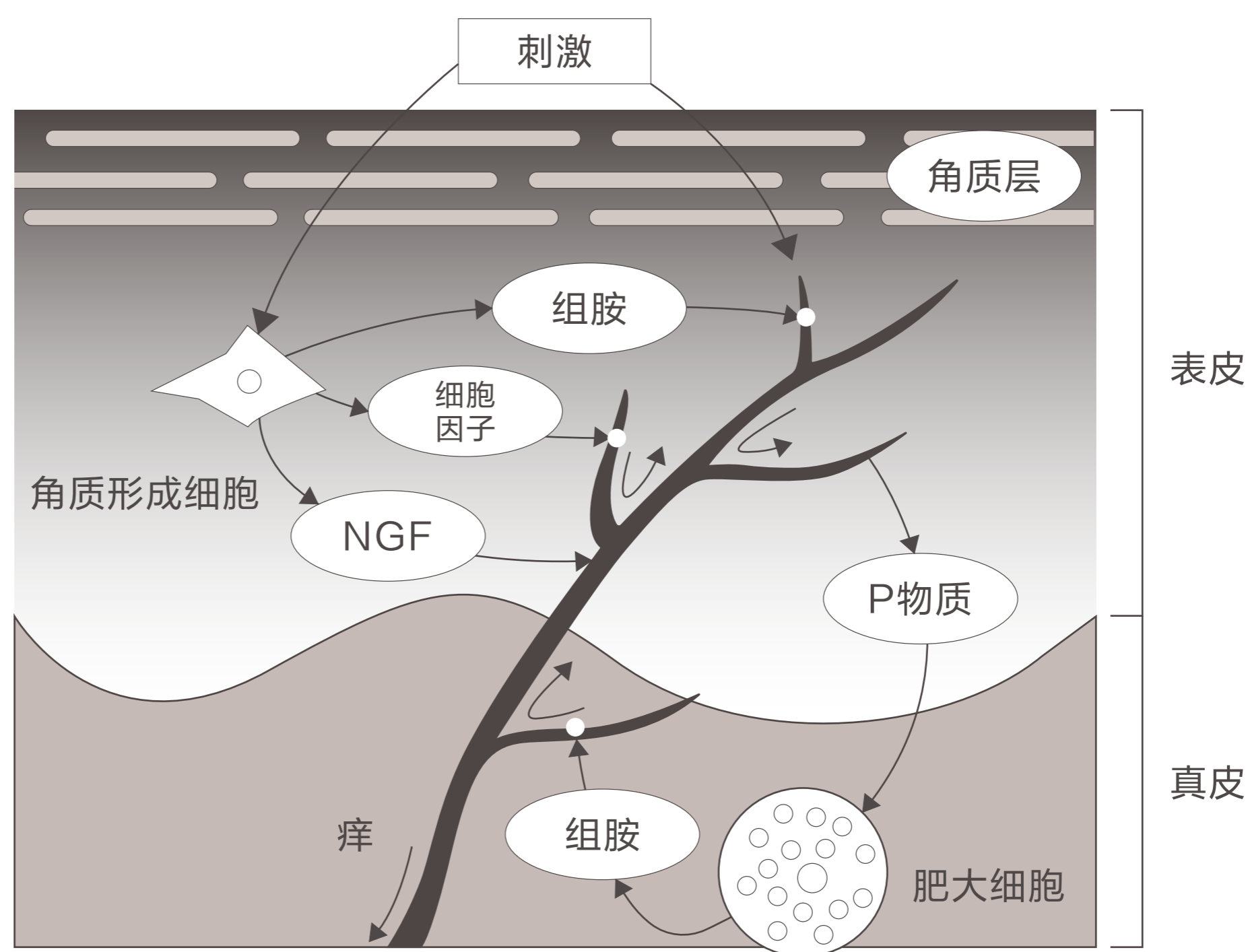


图15. 神经末梢瘙痒的发病机理 户仓新树, Kao Hygiene Solution, No.10, p10-12 2006

而在敏感头皮中,伴有头屑的头痒通常被认为与头皮角质层中的组胺含量有关。Kerr等发表的有关头皮角质层中组胺含量的测试方法是:用D-Squame的胶带粘贴试验法(tape stripping)采集头皮角质层样品后,从样品中萃取出组胺,然后用高速液相色谱仪与质谱仪组合进行分析、或用ELISA法进行定量测试。其发表的结果显示:头屑症患者角质层中的组胺总量是健康人群的两倍。但使用去屑洗发水连续三周洗发后,头屑症患者的组胺总量降低到健康人群的水平(图16)。随着组胺总量的减少,用VAS(Visual Analogue Scaling)即受试者本人直接对瘙痒的感官评价法测试的瘙痒程度也随之降低。

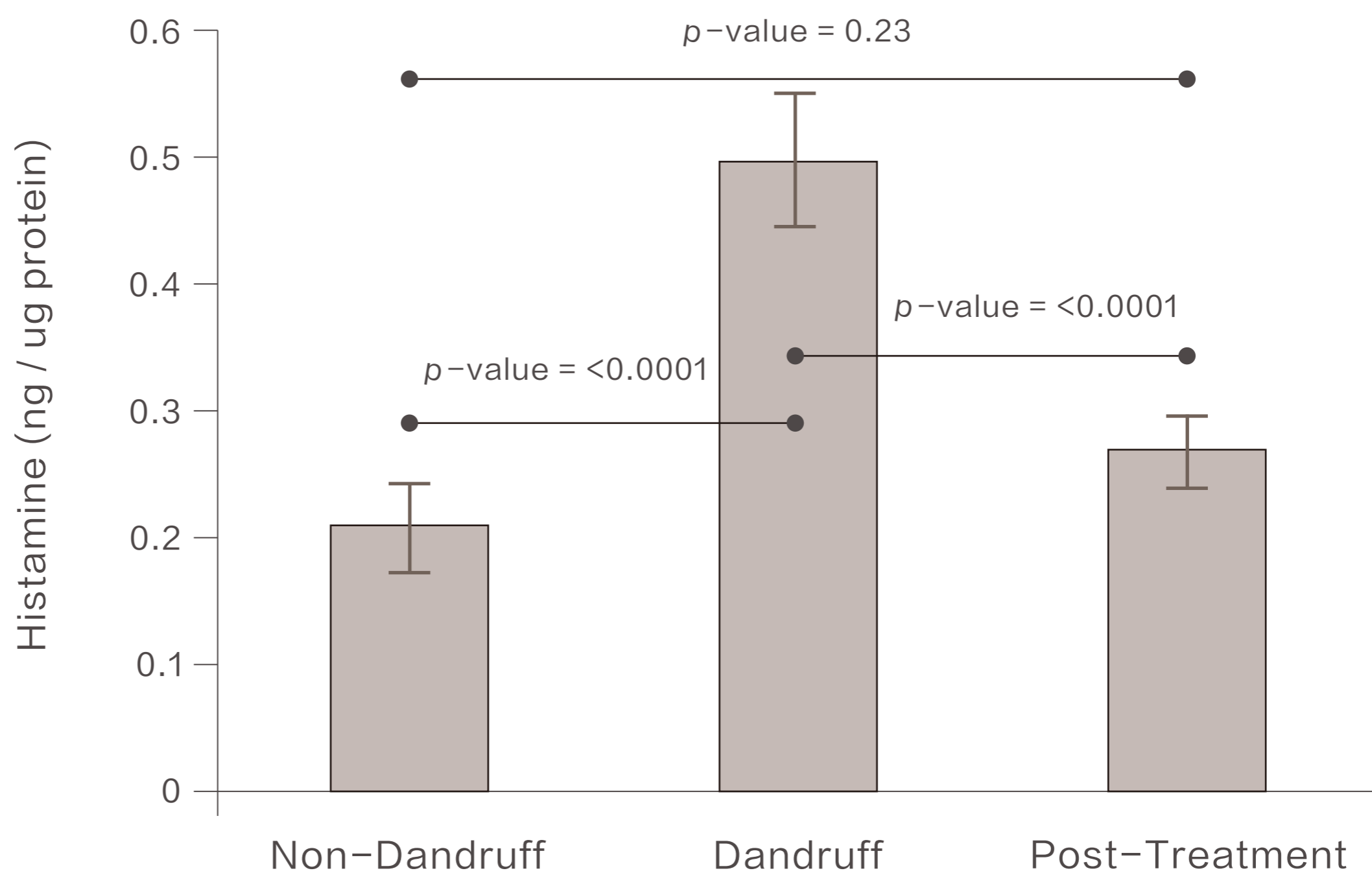


图16. 头屑症患者头皮角质层中的组胺含量
Kerr K et al, Acta Derma Venereol, 91:404-408, 2011

4.2.7 头皮的常在菌多样性及表皮葡萄球菌占比测定

头皮的微生物屏障告诉我们，头皮中存在着常在菌群，常在菌群的多样性，及以表皮葡萄球菌为首的益生菌的数量也与头皮的健康程度有着密切的关系。如果头皮上的常在菌数量减少，或是益生菌与恶性菌的比例失调都将会导致头皮屏障功能降低，使得健康头皮向敏感头皮过渡，更甚者造成问题头皮，比如特异性头皮炎及银屑病就与常在菌的失调有着重大的关联。资生堂做过一项调查研究，通过综合主观评价SPSS（Self-Perception Sensitive Skin）和乳酸刺激试验（LAST）对乳酸刺激做出的不同反应，将主观感受与乳酸刺激试验结果一致的受试者划分为敏感肌和非敏感肌两组，每组各22人，通过采集皮肤常在菌的DNA，进行16SrRNA基因序列分析，发现敏感肌人群的皮肤常在菌多样性较低（图17），且表皮葡萄球菌对痤疮丙酸杆菌的比例也很低 [30]（图18）。

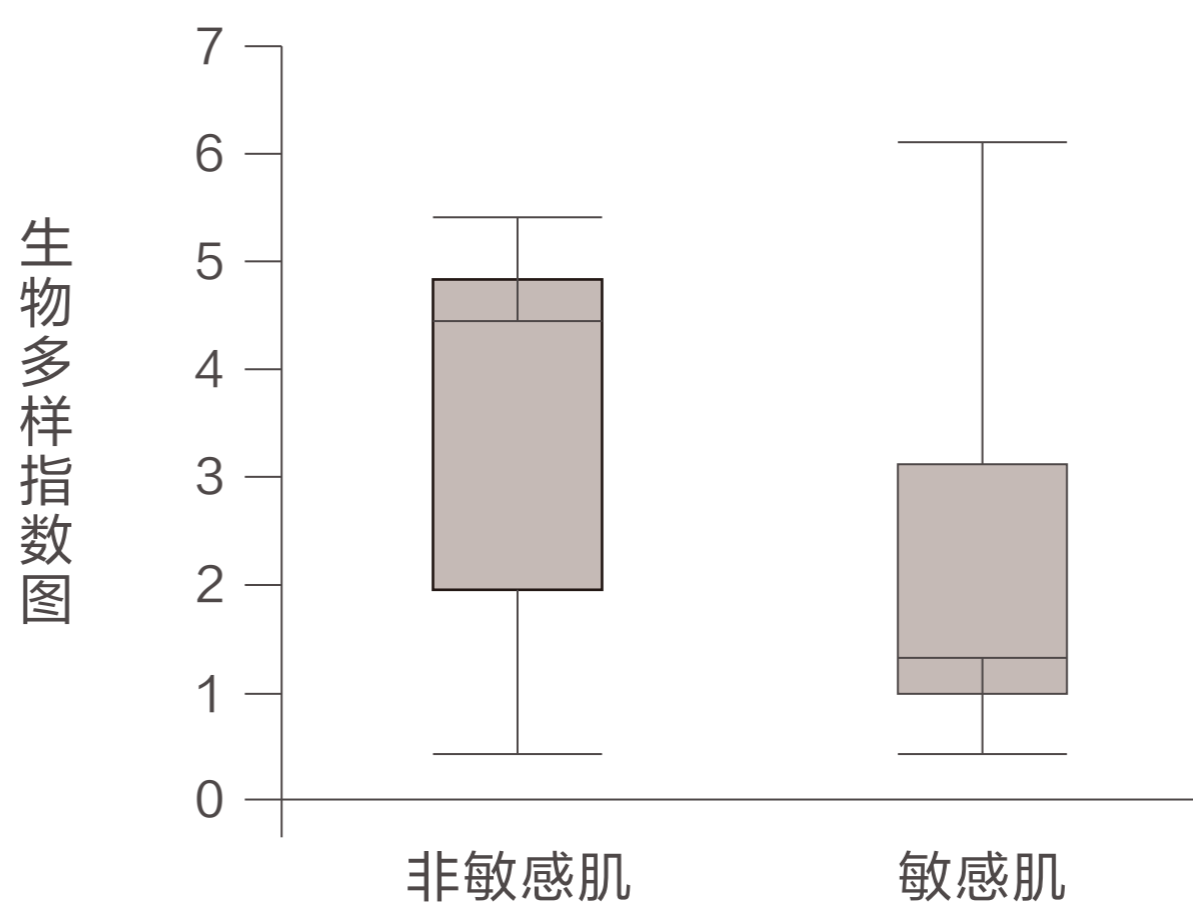


图17. 敏感肌与非敏感肌中头皮常在菌多样性比较 柴垣奈佳子, Oleoscience, 第23卷第11号, 2023[30]

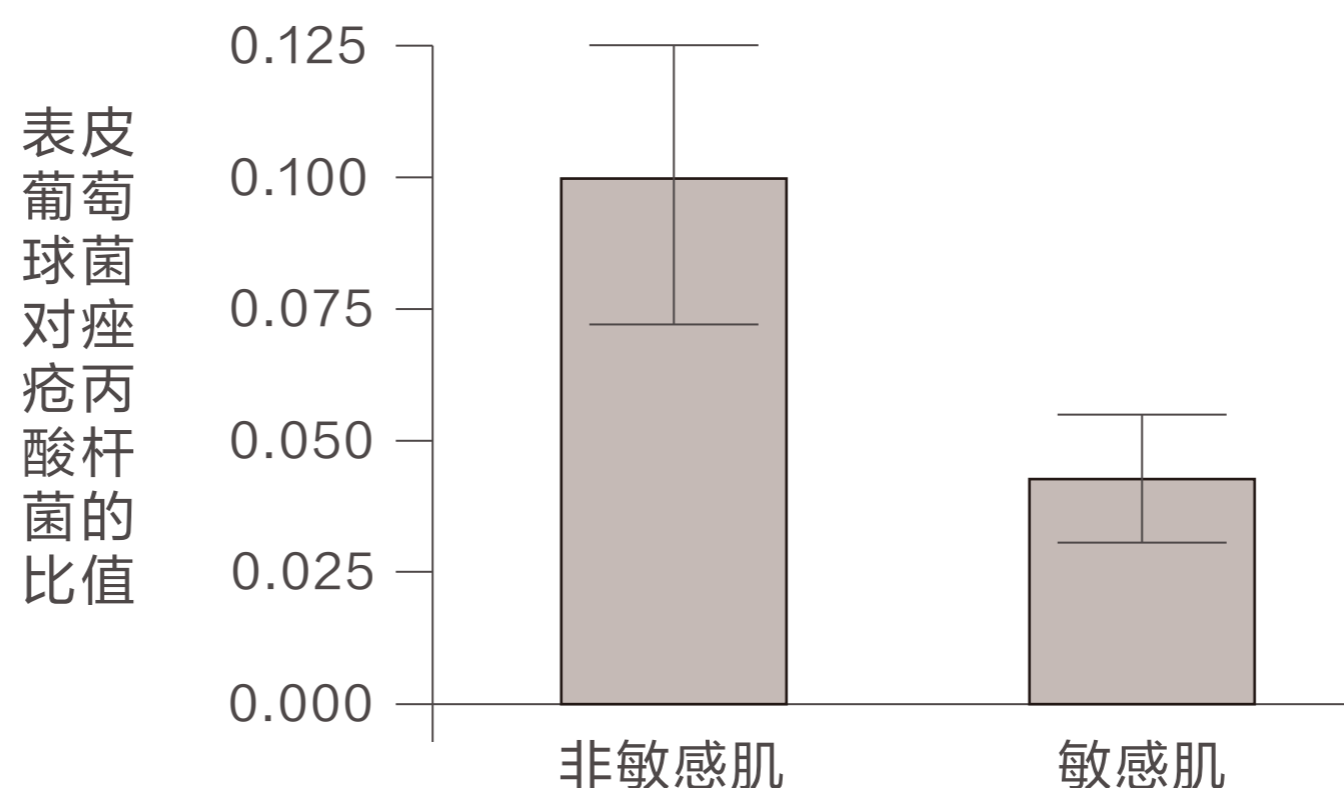


图18. 敏感肌与非敏感肌中表皮葡萄球菌对痤疮丙酸杆菌的比值 柴垣奈佳子, Oleoscience, 第23卷第11号, 2023[30]

4.2.8 In vitro 头皮神经酰胺的定量测定

神经酰胺是组成皮肤角质层中重要的一个成分，主要起到保湿作用。有研究表明神经酰胺的保湿功效是透明质酸的16倍，为高效保湿剂，易被皮肤吸收，同时能促进其他营养物质渗透，对老年干性皮肤保湿效果高达80%[31]。角质层中神经酰胺的含量低下就会导致头皮的屏障功能降低，成为干燥性敏感肌。所以针对头皮中神经酰胺的定量测定理论上也可以作为判断是否为敏感肌的一种方法。但因神经酰胺存在于角质层的细胞间脂质中，过去是采用在体外建立受试者头皮细胞模型，即人为割下一块受试者的头皮进行体外培养及鉴定，但这种操作会对受试者产生较大心理和身体上的负担，因此不常被采用。随着现代技术的发展，质谱法因灵敏度较高且利用电场和磁场将样品按质荷比进行分析的原理，被广泛应用于皮肤、头发等部位的神经酰胺的微量检测[32]。

我们需要知道的是，在日常护理中，为保持头皮清洁的洗发是必不可少的。但头皮经洗发用品清洗后，神经酰胺也常会因为洗发剂中含有的表面活性剂的刺激作用导致头皮渗透性增大而流失[27]（图19）。因神经酰胺不属于盐类，所以对头皮本身并无什么刺激作用，但价格较贵，过去很难应用于洗发剂等护理产品中，但现代工业的发展已经具备体外合成神经酰胺及其作为原料的技术，所以在未来洗发剂中适当添加神经酰胺将会是一种不错的护理方法。

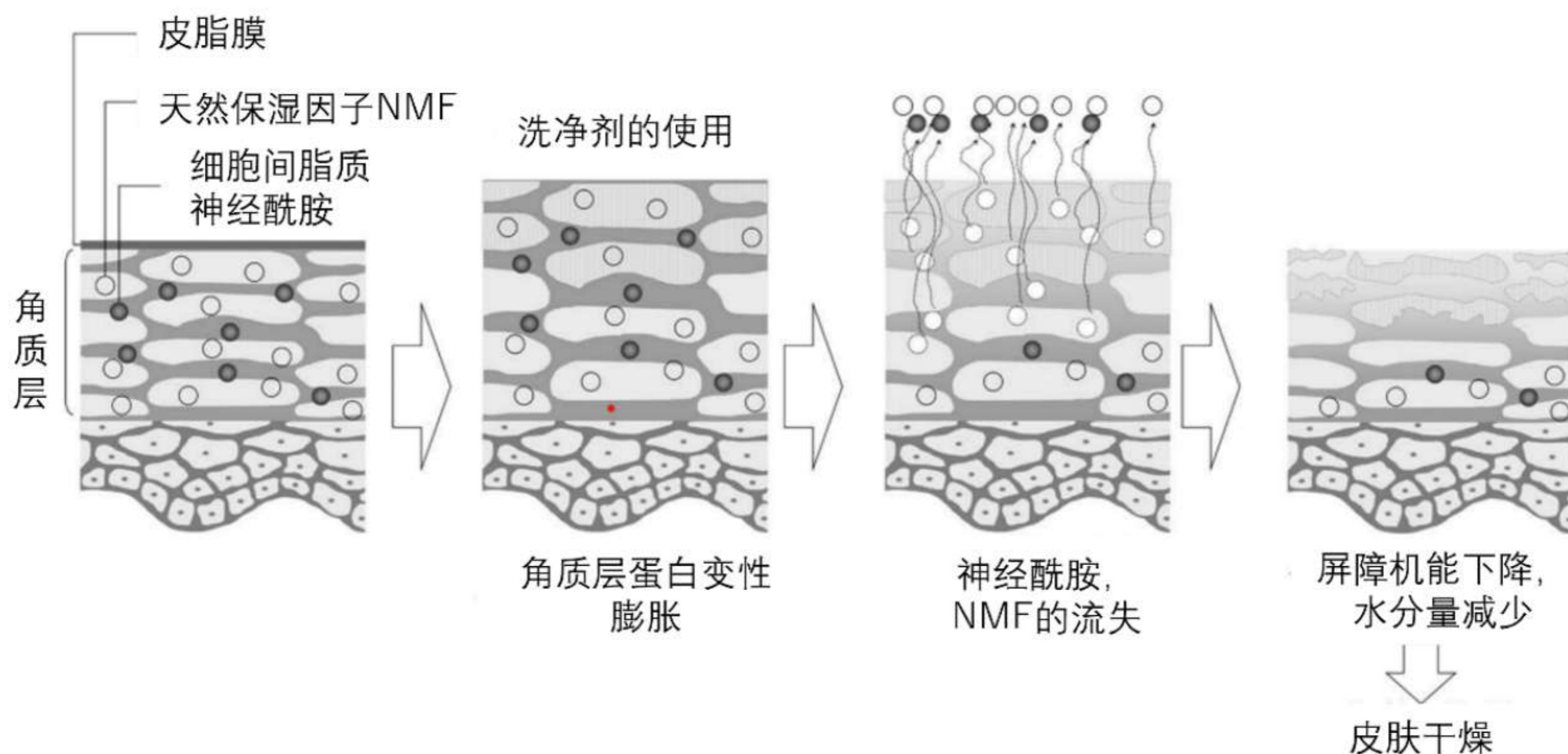


图19. 清洗带来的角质层神经酰胺的损失及皮肤的干燥 对间秀利，日本化妆品学会志，
Vol. 45, No. 3, pp. 201 - 208 2021[27]



亚洲头皮健康养护专家

—

05 亚洲人头皮特殊性 及日常护理

5.1 亚洲人头皮及发丝的特点

亚洲人皮肤比欧美皮肤皮脂分泌量更多，且易氧化、油腻，再加上角质层薄，相对容易敏感。而欧美人皮肤则相对角质层更厚，真皮层偏薄，更容易干瘪长皱纹。所以亚洲人变老皮肤会变黄变垮，而欧美人则是变得粗糙、皱纹泛滥。另外，根据《亚洲肤质白皮书》的调查表明，全球油皮比例约为65%；而干皮比例约为35%。其中，中韩人群的油皮约占比40.8%，干皮约57.7%；而美国高加索人群的油皮比例约为51%，略高于中韩人群；干皮比例约为49%，略低于中韩人群。但这一数据可能仅能说明美国的高加索人皮脂分泌高于东亚人，并不能代表所有的白人[33]。因为在雅诗兰黛所做的另一项研究中表明，生活在美国的高加索人头皮皮脂密度要高于东亚人（中国及日本），而欧洲白人的头皮皮脂分泌密度则要低于东亚人[5]。

在东亚人种中，根据一项对中、日、韩三国人脸部油脂分泌的调查发现，韩国人脸部油脂分泌较多，日本人头部油脂分泌相对较多，而中国人的脸部油脂分泌相对较低，且更容易产生哑光现象。同为亚洲人，中日韩三国之间皮肤油脂分泌的差异推测与所处的环境、气候等有关[34]。韩国地处亚洲东北部，四季分明，夏季炎热潮湿，冬季干燥且寒冷，且韩国地表水资源丰富，土壤相对湿润。日本地处亚洲大陆东南，四面环海，气候湿润，夏季炎热潮湿，冬季湿润寒冷。而中国地域辽阔，除局部地区外大部分地区的土壤及气候都相对干燥。因此可以看出，皮脂的分泌除了种族间的差异外，也受到地域及环境因素的影响。

除了头皮皮脂分泌的区别，头发的特征也受种族及环境因素的影响。直观来看，亚洲人多为黑直发；白种人发色较浅偏黄，呈波浪状；非洲人多为球状卷发。根据对毛发指数（毛发的最小直径与最大直径间比例的100倍）的调查，亚洲人毛发指数在85~100左右，白人在65前后，而非洲人最小大约只有45左右[35]。从结构上看，人类头发的毛干部从外向内主要分为三个部分：毛小皮（cuticle）、皮质(cortex)和髓质(medulla)。髓质存在于白发、浓发、胡须等毛发中，儿童的细发中则没有髓质，亚洲人头发中髓质比白种人多。最外层的毛小皮是由角质层组成。角质层是一个耐化学腐蚀的区域，由瓣状重叠鳞片（角化后的角质形成细胞）组成，在电子显微镜的观察下，鳞片状的外观犹如屋顶上的瓦砾。亚洲人的角质层通常由6-8层厚的鳞片组成，白种人的稍薄一些，非洲人的则更少。角质层越薄头发越容易断裂，因此非洲人的头发最容易断裂[36](图20)。

皮质层又分为正皮质层和副皮质层两种。在毛发卷曲波外侧的称为正皮质细胞，内侧的称为副皮质细胞。按卷曲程度进行分级，大致可以得到8个等级的弯曲程度，等级越高，卷曲程度越大（图21）[37]。亚洲人群中，约29%的人有直发，最多为等级2

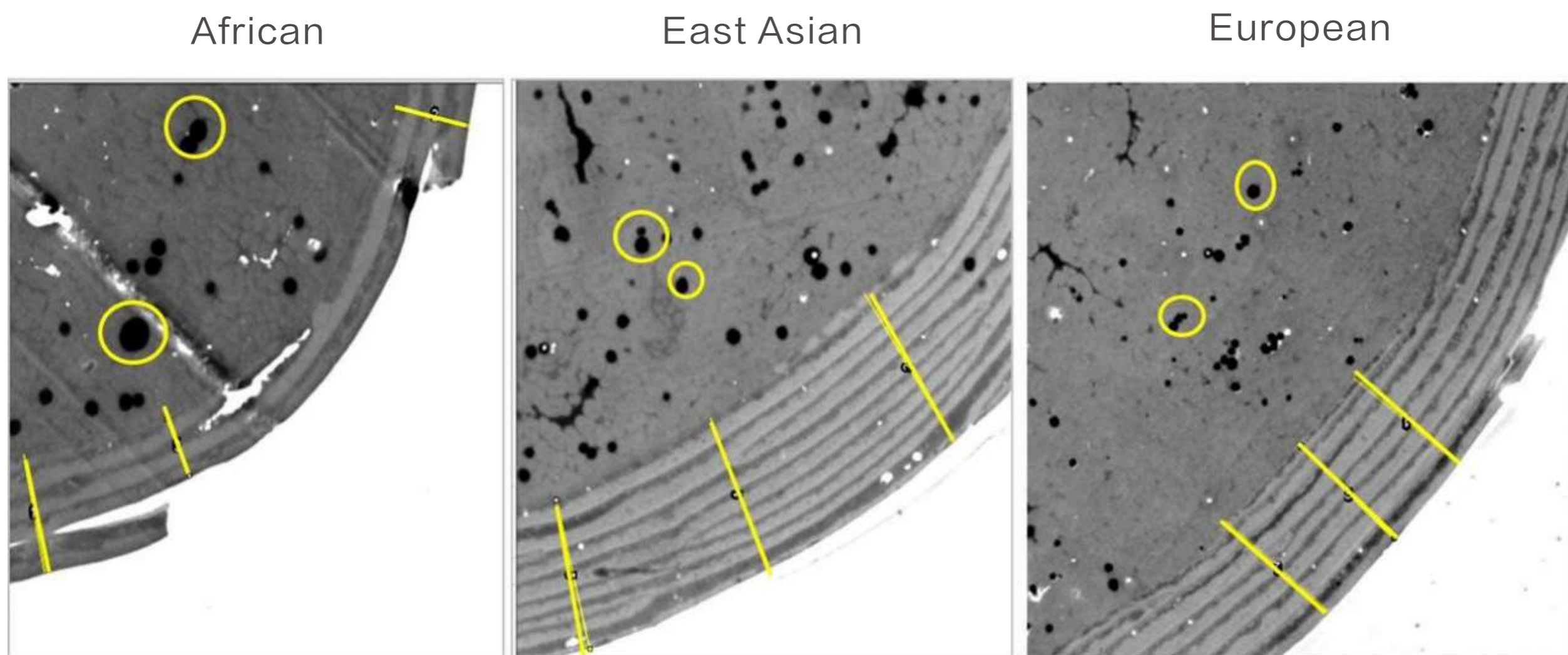


图20. 电子显微镜下欧亚非三大洲人头发角质层结构的差异

S. L. Koch et al., 'Variation in human hair ultrastructure among three biogeographic populations', J. Struct. Biol., vol. 205, no. 1, pp. 60 - 66, Jan. 2019[36]

的卷发约51%，剩下为约16%的等级3卷发和2%的等级4卷发。欧洲人群（高加索人）中，只有12%的人有纯粹的直发，36%有等级2的卷发，38%有等级3卷发，剩下的都是等级4的卷发。非洲人大多数都是等级5以上的卷发[38]。相关研究表明，毛发卷曲的关键并不在于细胞数量，而是在于细胞长度和排列方式。由于细胞的长度和排列方式差异，导致卷发外径长度比内径要长得多，所以出现了毛发卷曲。头发越直，内外的细胞长度越接近[39]。

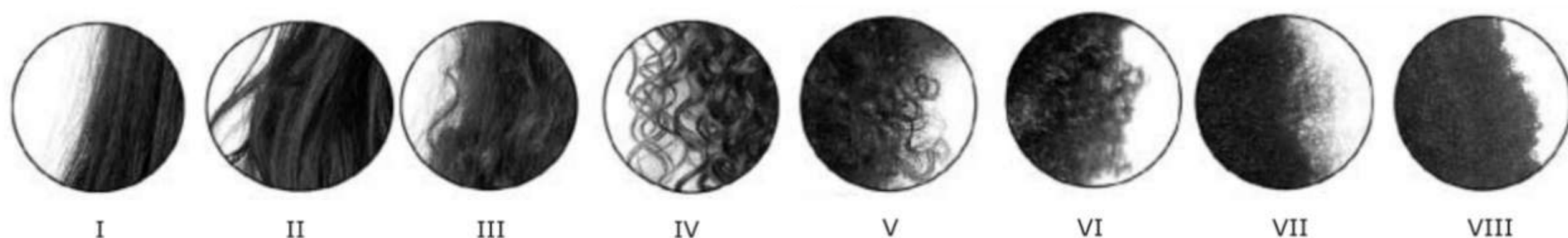


图21. 头发的8种卷曲等级

G. Lousouarn et al., 'Worldwide diversity of hair curliness: a new method of assessment', Int. J. Dermatol., vol. 46, no. s1, pp. 2 - 6, Oct. 2007 [37]

另根据一项基于五大洲不同国家和种族关于人类头发多样性的调查表明，头发的特征受种族影响较大，种族因素影响着超过70%的整体头发参数的变化。如，白种人整

体比非洲和亚洲人的头发密度大、发量多；亚洲人的头发直径最大，因此较粗，生长速度也最快，但头发密度较白种人低；非洲人头发密度低，生长速度较慢。该研究还对头发色调和卷曲度进行了分析，发现浅色的头发（>6）与较细的头发有着一定的相关性，且具有较低的T%值（休止期头发数量的比例），头发卷曲度增加似乎与较低的头发密度和较低的头发生长速度也有关。除此之外，该研究还通过对不同地区的中国和印度志愿者头发生长参数来了解外在因素如气候、营养、头发护理习惯等对头发生长参数的潜在影响。虽然该研究得出的结论是不同居住环境对相同种族志愿者的头发参数的影响较弱，但也不能排除这些因素带来的微弱差异，比如巴黎的中国志愿者的头发密度稍低于居住在大陆的中国志愿者；居住在上海的中国志愿者的T%略低于北京、广州或巴黎的中国志愿者[40]。

5.2 亚洲人生活环境对头发产生的影响

亚洲是世界七大洲当中面积最大的洲，加上亚洲各地地形复杂、距海的远近不同，从而形成了复杂多样的气候及生活环境。日照、温度、降雨、水质等的不同，可能都会引起头皮生理状况的变化，从而使发质发生一定程度的改变。环境因素中，紫外线对头皮及头发的影响是最大的。除了上文提到的紫外线将头皮上不饱和脂肪酸氧化成过氧化脂质对头皮产生的不良反应外，其它相关研究表明，长期暴露在自然光下，紫外线可能会使头皮及头发弹性组织变性[41]，会改变头发颜色及蛋白质损伤[42]，还会降低头皮头发中皮质醇等糖皮质激素的含量[43]。一项关于头发皮质醇含量与认知能力的调查发现，长期皮质醇暴露水平较低可能和HPA轴（下丘脑-垂体-肾上腺）昼夜节律失调有关[44]。另有实验发现，离体头皮皮肤经紫外线辐射（UVR）会诱发头皮皮肤细胞毒性和表皮损伤。高或低剂量的紫外线治疗也会诱导人类毛囊的氧化DNA损伤和细胞毒性，并减少毛囊外根鞘（ORS）和毛基质（HM）角质形成细胞的增殖并促进其凋亡，从而刺激退行期发育，差异调节毛囊生长因子的表达，并诱导毛囊周围肥大细胞脱粒。高UVR剂量照射后，毛囊损伤更加严重，但局部应用0.1%咖啡因不会引起皮肤或毛囊细胞毒性，并刺激近端毛囊中ORS中IGF-1的表达。因此，咖啡因可能充当光保护剂，将其作为原料添加到洗护产品中也许是一种不错的对抗光损伤的策略[45]。

另外，水质的硬度可能也是影响发质的另一要素。水质硬度代表水中所含有钙、镁、铁、铝、锌等离子的含量，主要由水中溶解的碳酸钙（CaCO₃）和硫酸镁（MgSO₄）的量决定，含量越高则硬度越大。根据世界卫生组织对水质软硬的标准，硬度为0~60mg/L之间的为软水；60~120mg/L为中度软水；120~180mg/L为硬水；180mg/L~以上为重度硬水。除爱丁堡和马德里等地区的水质较软以外，欧洲国家的水质整体硬度偏大。美国水质分布不均，软水和硬水的地区大约各占一半。日本则总体水质偏软，同为亚洲的中国，韩国及印度都较日本偏硬[46]。同一国家的不同地区，水的硬度也会有很大差别，我国的水质总体表现出北方比南方高的特点。根据iResearch艾瑞发布的《中国社区水质报告》显示，如将中国大陆划分为华东、华南、华中等七大区域，华北地区TDS值（水中溶解性物质的浓度，单位为毫克/升（mg/L））显著高于华南地区，水质硬度较好的城市集中分布在浙江与福建两省（图22）。虽然有研究发现，水的硬度对头发的拉伸强度以及弹性是没有影响的[47]。但更多相关研究又表明，与蒸馏水处理的头发表面相比，硬水处理的头发表面呈现褶皱外观，矿物质沉积较多且厚度减少[48]。硬水会降低头发的强度，从而增加断裂率[49]，用硬水处理的头发相较于去离子水，头发的拉伸强度明显降低了，导致头发的韧性明显变差[50]。这大概是因为，硬水中的阳离子过多，会增加头发的静电作用，容易破坏头发的蛋白结构，导致头发的韧性变差，加之头发与身体间的物理摩擦等因素，硬水处理过的头发更容易断裂。



图22. 全国七大区域水质TDS指数 iResearch《中国社区水质报告》2015

除此之外，空气中的盐分浓度、温度等都可能是影响发质的因素。空气中盐分浓度越高，头发最外层起保护头发作用的毛小皮受到的伤害程度就越大。一般来说，离海近的区域空气中的盐分浓度会越高。但这种伤害的程度到底有多大，目前并没有一个清晰的结论。另外，极端的温度（过热或过冷）也会导致头皮的干燥和刺激，进而影响头发的健康和生长。过热时，头皮的油脂分泌可能增加，导致油腻；而过冷时，头皮的血液循环可能减慢，影响头发的营养供应。

5.3 亚洲人生活方式对头发产生的影响

与环境这种外源性因素的作用不同，生活方式对头发及发质的影响既有内源性的调节，如饮食、睡眠及心理生理状况等，也有来自外源性的直接影响。一般情况下，人们并不能直观地感受到生活方式的差异对头发造成的影响，除非一些较大的改变。日常生活中常见的是，在心理压力过大的情况下直接导致的脱发[51]或是“一夜白头”[52]；更年期导致的女性脱发[53]；成年男性特有的男性脱发症[54]等现象。实际上，生活方式的改变，尤其是饮食，生理及心理变化等的作用在很多方面都可以反应在头发上。头发也经常被当作一种检验指标来检测身体上发生的变化。由于化学物质消失动力学的差异，体液中生物标志物的浓度随时间的变化等多会在头发中积累，因此可用于评估污染物、UV等的长期暴露[55]。通过调查头发微量元素的含量来探究生活方式与孕期头发微量元素的年龄相关性，发现高龄孕妇头发中的Zn（锌）、V（钒）和Cd（镉）含量均比年轻群体低得多。B（硼）的含量还受到是否吸烟等特殊饮食习惯的影响。但有趣的是，酒精摄入量并没有对头发微量元素含量产生显著影响[56]。还有一则对恒河猴毛发皮质醇浓度的调查发现，性别特异性社会地位的差异也能通过毛发皮质醇浓度的变化来体现[57]。

民以食为天，饮食在维持毛发的生长代谢及健康方面是起到决定性作用的。首先，头发的主要成分是角蛋白，是一种蛋白质，如果蛋白质的摄取不足，势必会影响头发的质量甚至引发脱发[58]；锌是一种微量元素，对头发的健康生长至关重要，它不仅能促进体内氨基酸合成头发的主要原料角蛋白，还能促进产生头发的毛状基质细胞的生长。缺锌会导致休止期脱发、头发稀疏、变白和脆弱，以及许多皮肤病问题[59]；维生素A由视黄醇、视黄醛和视黄酸等一系列不饱和化合物组成，是人类无法产生的必需营养素，因此必须从饮食中摄取[60]。维生素A能激活毛发周期发育和生长期来激活毛囊干细胞[61]，但有研究表明，摄入过少或过多维生素A都会导致脱发，应保持在一个最佳水平[62]；维生素B是一个水溶性家族，人体产生的唯一维生素B是B7（生物素），除了B7以外其它都必须通过饮食摄入。推荐每日摄入量包括泛酸、B2（核黄素）、硫胺素、烟酸、B6、B12和叶酸，脱发与B2、B7、B12和叶酸缺乏有关[63]；铁对于所有细胞功能都至关重要，缺铁会导致休止期脱发，是世界范围内最常见的饮食缺乏症[64]，铁治疗可以纠正铁缺乏症并刺激毛发生长[65]；维生素C是一种水溶性维生素，具有螯合和还原作用，能促进铁的动员和吸收，补充维生素C对于缺铁而导致脱发的患者至关重要[66]；维生素D是一种脂溶性类固醇激素，在动物研究中发现，通过附着在核维生素D受体（VDR）上，维生素D调节角质形成细胞的发育和分化[66]，可能是缺乏维生素D的佝偻病患者脱发的原因[67]。

在生活方式上，亚洲人区别于欧美人最大的不同首先在于饮食习惯的不同。如欧美等国以动物性食物为主，是以高脂肪、高蛋白、高热量、低膳食纤维为明显特征的西方膳食模式；印度、巴基斯坦、印尼、泰国为典型的素食结构；日本吸收东西方膳食

的优点，植物与动物蛋白搭配比较合理，也因此使得日本人均寿命位居世界前列；我国传统膳食结构以谷物为主，搭配足量的豆类及其制品，副食主要是新鲜蔬菜等天然食品，不作精细加工，曾被国外营养学家高度评价为预防“文明病”的最佳膳食。但近几十年来，随着经济的发展，国人膳食结构逐渐“西化”，吃高热量、高脂肪、高蛋白质的“洋快餐”及精细加工的食品、高糖饮品等趋势愈来愈明显[68]。因此，饮食习惯的不同也可能是白人比亚洲人更容易秃头的原因之一。日本经济新闻的一项报道对世界21国的秃头率进行了排名调查，捷克排在第一位，秃头率高达42.79%；其次是西班牙42.6%、德国41.24%、法国39.24%、英国39.23%；再其次是美国、加拿大、俄罗斯等，前13位均是欧美地区国家。而亚洲地区包括中国、日本、新加坡、泰国、马来西亚、韩国等排名靠后，其中中国（上海地区）排在最后一位（图23）。

世界21个国家及地区男性秃头率排名

顺位	国家 · 地区（城市名）	秃头率（%）
1	捷克（布拉格）	42.79
2	西班牙（马德里）	42.60
3	德国（法兰克福）	41.24
4	法国（巴黎）	39.24
5	英国（伦敦）	39.23
6	美国（纽约）	39.04
7	意大利（米兰）	39.01
8	波兰（华沙）	38.84
9	荷兰（阿姆斯特丹）	37.93
10	加拿大（蒙特利尔）	37.42
11	俄罗斯（莫斯科）	33.29
12	澳大利亚（悉尼）	30.39
13	墨西哥（墨西哥城）	28.28
14	日本（东京）	26.78
15	香港	24.68
16	新加坡	24.06
17	泰国（曼谷）	23.53
18	台北	22.91
19	马来西亚（吉隆坡）	22.76
20	韩国（首尔）	22.41
21	中国（上海）	19.04

图23. 世界21个国家及地区男性秃头排名 日本经济新闻，2011

其次，在关于头发护理的行为习惯上，比如染发烫发等，亚洲人也不同于欧美人。世界上超过80%的人口的自然发色范围从黑色到浅棕色，几乎50%的人口为深色或深褐色、深棕色头发；中等至浅色调主要限于白人；而亚洲和非洲头发的特点是颜色较深且多样性较少[69]。因此欧美人天生发色较浅，多呈波浪状，且富有多样性。亚洲人受“西化”的影响，将黑直发染成浅色或烫发的习惯远多于欧美人（图24）。



图24. 市场上销售的染发产品可能涵盖的不同发色

6R: 红色（类似凯尔特人的颜色） A. Galliano et al.,

‘Virtual approach of the aesthetical fit between hair colours and skin tones in women of different ethnical origin backgrounds’,
Skin Res. Technol., vol. 28, no. 3, pp. 455 - 464, May 2022[70]

关于洗头频率，不同的国家及地区也存在一定的差异。到底应该多久清洁一次头皮和头发，过去长久以来也一直存在着争议。《纽约时报》就此曾发表了2篇相关文章，其中一篇建议频繁清洁[71]；另一篇则提出完全相反的看法，建议避免经常洗头[72]。据Euromonitor公司对世界上16个国家对身体及头部清洁频度的调查发现，世界上大多数国家的人洗澡的频度要大于洗头的频度。平均来看，即使每日都对身体进行清洁，也并不一定清洁头部。只有墨西哥与日本基本保持每日身体与头部同步清洁的习惯；欧洲诸国如英国、法国、德国、西班牙、澳大利亚等每周洗澡5~8次不等，却只洗2~3次头发；位于拉丁美洲的哥伦比亚和巴西大概因为气候较为炎热，每周洗澡可高达12次，却仅仅洗头3~4次；同为东亚的中国在身体的清洁上与日本持平，但对于头部的清洁较之大约减少一半；而同为东南亚的印度与印度尼西亚之间的差别似乎更大，印度人平均洗澡6~7次/周而洗头的次数只有2次/周[73]（图25）。关于美国人每

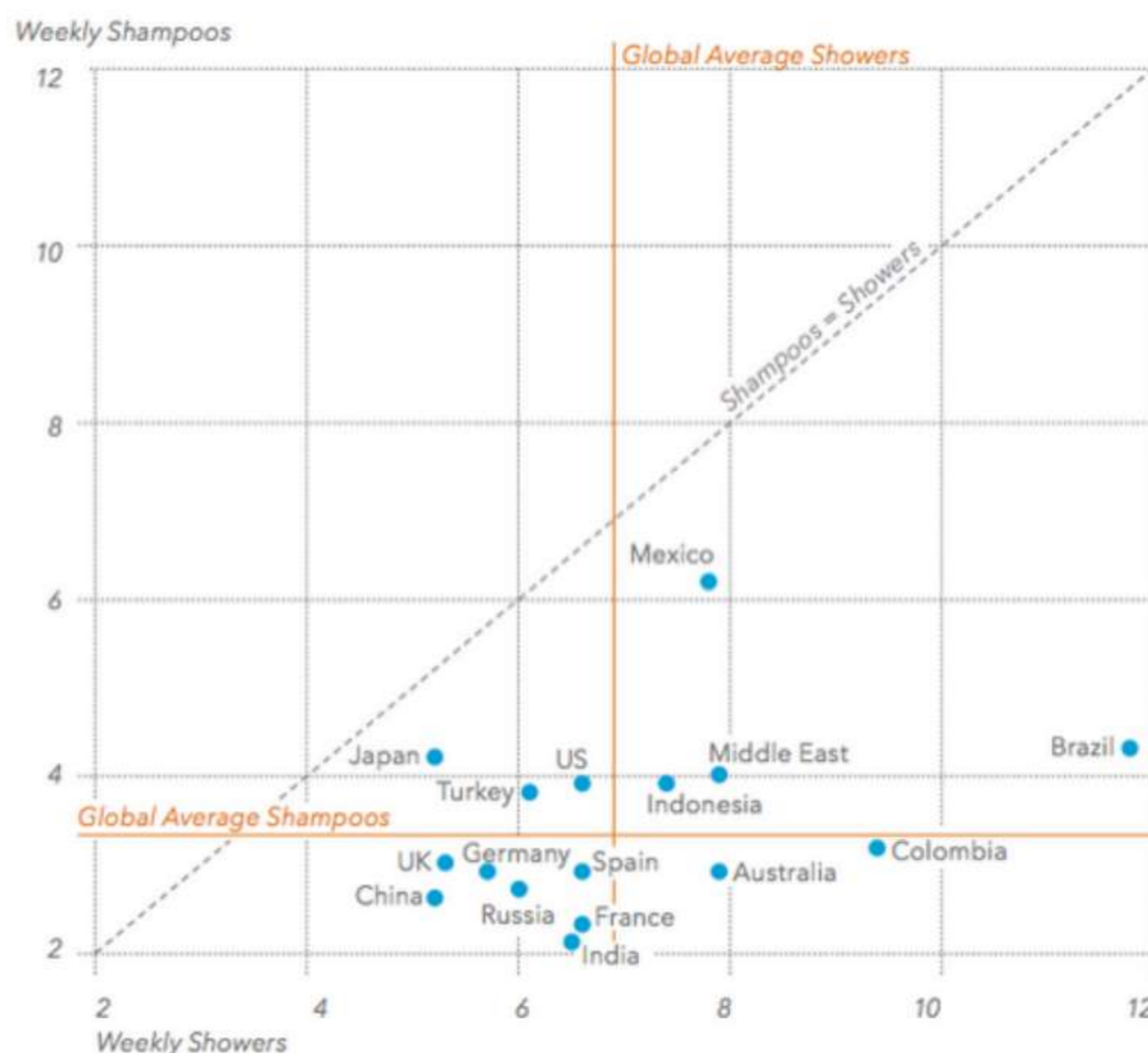


图25. 世界16个国家每周洗澡与洗发的频率 Social Studies Lab, 2015

周洗头的频度也有相关问卷调查。结果指出，在美国流传一种“洗头之后的第二天是最美的”说法，所以这意味着美国人并不是每天都洗头。尤其对于女性，每日都洗头与并非每日洗头的比例大约为49%：51%[74]。同时此问卷调查还对美国各州的女性洗头频率也进行了分析，结果加利福尼亚州名列前茅，大多数调查参与者表示他们每天洗一次头发；其次是德克萨斯州、佛罗里达州、俄亥俄州和北卡罗来纳州。而阿拉巴马州平均每5.5天一次；内华达州、科罗拉多州和马里兰州每6天一次；田纳西州平均每7天才洗一次[75]。那么频繁清洁对头皮和头发到底有没有伤害呢？根据宝洁公司关于亚洲人群的洗头频率对头皮和头发状况影响的调查显示，较高的洗涤频率比较低的洗涤频率更有益，对“过度清洁”的担忧无论从客观还是主观上来说都是毫无根据的[76]。



06 讨论和展望

纵观中国洗护发市场发展史，技术的革新推动着洗护理念的不断升级，消费者已经不再单纯地停留在清洁层面上的护发美发，开始关注起影响头发生长根基的头皮护理。目前关于头皮的研究已经取得了相当多的科研成果，尤其在头皮的生理功能及头发生长发育的机理等方面。正是有这些科研成果做支撑，洗护产品才得以层出不穷，不断更新迭代。随着衰老和生活节奏的不断变化，在清洁的基础之上，有三大方面在过去是、现在仍是乃至未来都将是洗护领域需要长期解决的重要课题：脱发、白发和发丝变细[77]。这三者之间虽然独立存在，但也可能是相同的原因所导致的不同结果。比如压力条件下有的人表现出脱发；有的人则表现出白发增多。细发的产生其实也是老化的一种表现，主要是毛囊的萎缩（miniaturize）导致。毛囊的萎缩使得生长期（anagen）的毛囊不能充分发育，过早地进入退行期（catagen）和休止期（telogen），因而产生一些不能充分发育的较细软的毛发，此过程也被称之为软毛化[78]。而压力或老化会首先导致毛囊萎缩，毛囊萎缩的最终结果是毛囊消失、脱发产生[79]。所以，发丝变细在某种程度上可被视为是脱发的前奏，如不及时加以调理和改善，最终会有脱发的风险。

在关于毛囊的衰老及分化研究过程中，XVII型胶原蛋白（COL17）作为一种跨膜蛋白近年备受关注。研究发现COL17的缺失会导致毛囊干细胞（Hair Follicle Stem Cell, HFSC）提前老化，老化的HFSC通过表皮终末分化为表皮角质形成细胞，周期性地从皮肤中清除[79]（图26）；在衰老和压力下，HFSC采取单一的不对称细胞分裂方式，最终导致HFSC从基底膜分离，HFSC生态位逐渐缩小，毛囊本身小型化，最终导致头发稀疏和脱落。但强制性维持COL17的表达可以抑制HFSC的衰老从而挽救脱发[80]。另外还有研究表明，COL17还与白发也有关。因为产生黑色素的黑色素细胞是由黑色素干细胞（melanocyte stem cell, McSC）分化而来，McSC本身不表达COL17，但它黏附在HFSC之上，COL17的缺失导致的HFSC生态位的丧失也会连动McSC的生态位流失，进而引起白发[81]。这些研究为人类因胶原蛋白COL17的缺失导致脱发、白发的潜在机制提供一种可能性的解释。目前市面上已经出现以COL17为靶点的防脱护发产品[82]。有研究表明，毛囊渗透可能为未来洗护发产品提供新的技术支撑。有关护肤品透皮的分子量上限一直以来存在一个普遍认知，即分子量500道尔顿，是护肤品(功效成分)透皮的分界线，意味着低于500道尔顿的物质才能被皮肤吸收[83]。在过去，经皮渗透被认为主要通过细胞间隙进行传递，皮肤附属器并不被认为是重要的透皮渗透途径，因为它们仅占皮肤表面积的约0.1%。但近年，有研究者注意到毛囊内陷，深入至真皮，可用于穿透的实际表面积显著增加，且毛囊周围血管丰富，沿毛囊管分化模式发生变化，毛囊具有有利于渗透的独特特征[84]。Toll等证明，直径为750nm和1500nm的微粒比直径为3000-6000nm的微粒能够更深入地渗透到头皮末端毛囊中；Vogt等发现，在小毳毛的毛囊中，大小范围为750nm的颗粒仍保留在漏斗部的浅表部分，而大小为40nm的颗粒则可以畅通无阻地深入至毛囊管[85]。所以未来通过毛囊渗透的方式，在

洗、护、养产品中直接添加功能性小分子乃至分子数级别的大分子，也许是一个可行的新方向。

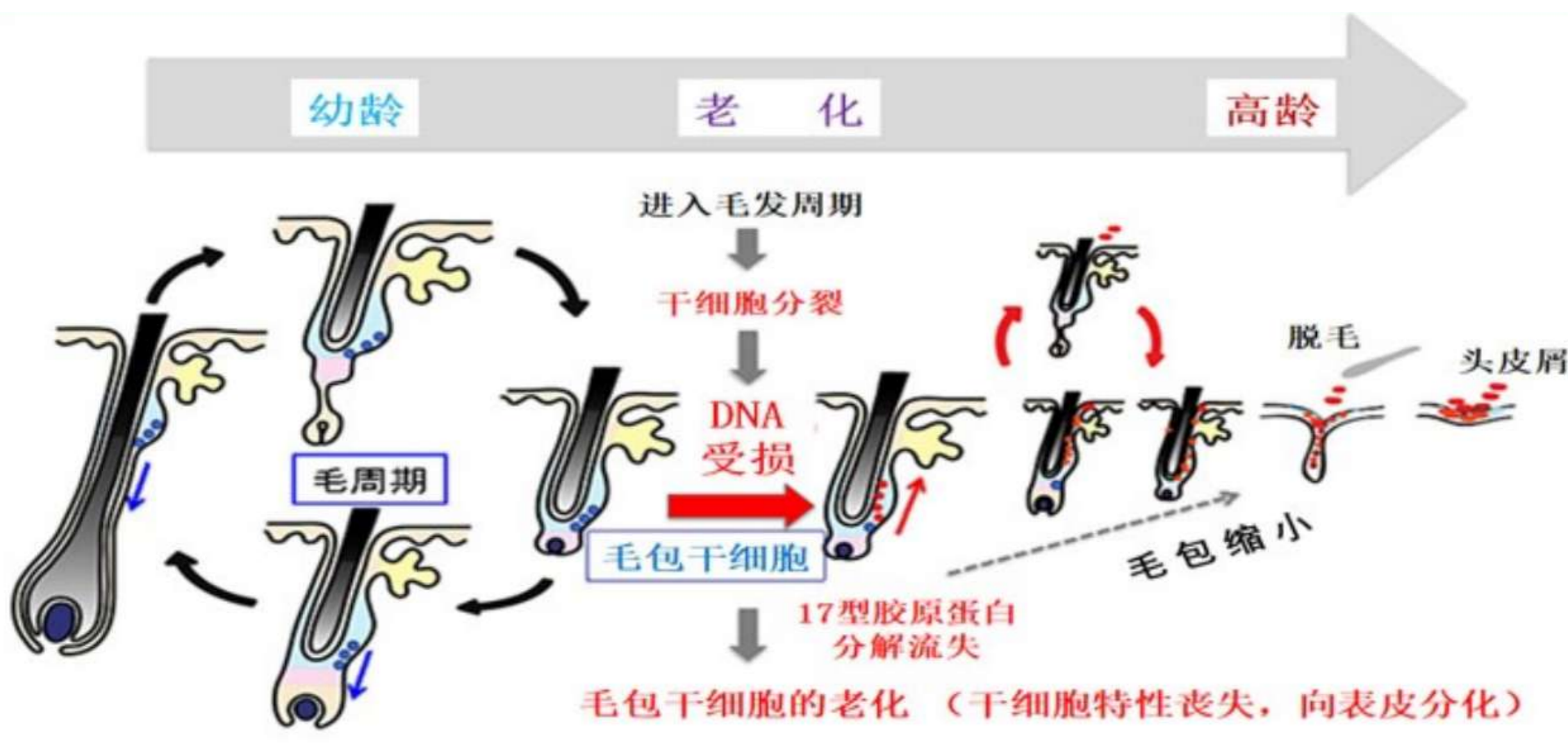


图25. COL17的缺失导致毛囊干细胞提前老化 H. Matsumura et al.,
'Hair follicle aging is driven by transepidermal elimination of stem cells via COL17A1 proteolysis',
Science, vol. 351, no. 6273, p. aad4395, Feb. 2016[79]

从器官的发育角度来说，毛发的生长依然逃脱不了在外胚层来源的上皮细胞与其下中胚层来源的间充质细胞之间相互诱导、相互作用共同调节下完成的命运[86]。就像生命体的诞生需要来自父母双方的供体细胞一样，毛囊及毛发的产生也需要来自上皮和间充质两方供体细胞的同时参与，缺一不可。外胚层来源的HFSC产生毛囊的所有上皮成分，包括皮脂腺和顶浆腺，而中胚层来源的间充质细胞将发育成毛乳头细胞和结缔组织鞘[86]。发挥上皮作用的HFSC，及发挥间充质作用的毛乳头细胞，毋庸置疑成为防脱育发的重要靶点。

在HFSC研究方面，目前为止，虽已取得很多的科研进展，如前文所说探索COL17锚定HFSC保持在其生态位，对预防和缓解脱发及白发有重大作用等，但依然有很多未知领域等待着被探索和更新。如当毛发开始生长时，HFSC被激活随后分化为毛囊外毛根鞘细胞（Outer Root Sheath,ORS）以提供毛囊生长所需的营养和毛发生长的支撑；但当毛发生长处于退行期时，部分外毛根鞘细胞会分化成新的HFSC。这种现象的发生实际上是由低氧环境和雷帕霉素靶蛋白复合体2（mTORC2）的重要组成蛋白之一Rictor信号引发的。研究表明，低氧会触发HFSC的增加，2%的氧气浓度即可增强ORS细胞逆转

为HFSC，原理是低氧环境会促进谷氨酰胺代谢转变为糖酵解，使得依赖于低氧糖酵解提供能量的HFSC的数量得到增加；研究人员还发现，使用谷氨酰胺酶抑制剂能够恢复Rictor缺陷型小鼠的HFSC功能[87]。HFSC的这种“命运可逆性”，在毛发生长过程中是独特的，对于毛发的再生也是非常重要的，也因此可以作为研究机理应用于临床，用以防止毛囊老化，未来有望成为脱发治疗的重要手段之一。另有一项新研究表明，衰老的黑素细胞会产生过量的骨桥蛋白（osteopontin）侵入HFSC，从而促进毛发生长。因此我们常能见到在一些黑痣中有毛发长出，其实这正是衰老的黑素细胞分泌了过量的骨桥蛋白，刺激了那里的HFSC长出了毛发，这也是机体为了避免过度增生而癌化的一种自我保护机制[88]。因此我们可以看到，利用骨桥蛋白促进毛发再生也可能会是一项令人期待的育发手段。

另一方面，间充质来源的毛乳头细胞在毛囊的形态学发生及其周期性生长调控中处于中心环节。虽然最初诱发毛发的信号是由上皮发出的[89]，毛囊的大部分也是由上皮细胞组成，包括毛干本身都是由HFSC分化而来的毛母质细胞产生的，但毛乳头细胞对毛母质细胞的生长和分化是必不可少的。毛乳头细胞被毛母质细胞所包绕，毛乳头细胞产生和分泌多种生长因子及信号分子构成细胞外基质（ECM）成分，这些ECM分子进而刺激毛母质细胞，诱导其进一步增生并生成毛发[90]。在体外实验中，如果将毛乳头细胞与生长中的毛囊分离，毛囊的生长将会停止[91]。另外在体外用真皮和成纤维细胞重建毛囊的研究中发现，早期的毛乳头细胞具有诱导真皮形成毛囊的能力，但培养至第6代以后的毛乳头细胞则渐渐失去了这种能力[92]，但毛乳头细胞的数量多少似乎在毛发大小、形态、颜色以及头发的再生频率方面发挥着关键作用[93]。2019年世界上第一个“毛囊银行”由英国的HairClone公司成立，研究团队从患者身上提取约100个毛囊，进行深度冷冻保存，在这些患者的头皮功能退化或是脱发发生时，将冷冻的毛囊取出，并将毛囊中的真皮乳头部分分离出来在体外进行细胞扩增，然后注射到患者的头皮中进行育发治疗，这项取之于患者并用之于患者的个人定制服务无疑将为那些深受脱发困扰的人群提供新的希望。但这种服务花费较大，储存100个毛囊的初始程序将花费约2,000英镑，然后每年另收取100英镑的储存费用[94]。这显然是一笔不小的花费，也不是一个可以满足日常生活中常规的育发手段。2023年日本横滨国立大学的福田淳二研究组发现催产素能够激活毛乳头细胞，促进生长因子的分泌，从而达到促进毛发生长的作用[95]。事实上，头发的生长受激素的影响很大[96]，但激素类的物质是无法直接添加到化妆品原料中使用的。因此关于用毛乳头细胞促进毛发再生的研究上，未来还应更多与基础研究相结合，探寻并开发出非激素类且能维持毛囊活力、促进毛发生长等功效并能够应用在洗护发或育发等产品中的相关原料。

在有关白发形成的调研中，研究学者了解到白发一般随着年龄的增长渐渐出现，主要取决于个体遗传因素，并与血缘关系和种族都有关。白种人平均发生在30-40岁的中期；亚洲人平均发生在30-40岁晚期；而非洲人则平均发生在40多岁[97]。在同等年龄下，亚洲和非洲人的白发数量要少于白人[98]。在研究白发形成的机理中，有关黑

素细胞干细胞 (McSC) 的相关研究成为焦点。过去有关头发变白的机理存在两种假设，一种是由于直接产生黑素体的子代黑素细胞的缺陷而引起，另一种是由提供它们的前体McSC的缺陷而引起。2009年日本东京大学西村荣美研究组通过使用黑色素细胞标记的转基因小鼠和衰老的人类毛囊，首次证明了头发变白是由McSC的自我维护缺陷而引起的，并发现在衰老的进程中，McSC会比HFSC更早衰竭[99]。这也解释了为什么年老的人依然可以长出头发，但却不再是黑色的原因。之后，2023年纽约大学Mayumi Ito团队进一步揭示了头发随着年龄增长而变白的机理[100]：在正常的毛发生长过程中，大多数McSC在干细胞状态和中间分化状态TA (transit-amplifying) 细胞之间来回切换，以实现自我更新和成熟后代的产生，仅当McSC位于毛胚 (Hair Germ, HG) 区时才会分化出毛发黑素细胞。在再生开始时，HG McSC既充当干细胞又充当TA细胞。衰老或是重复拔毛会促使更多的休止期McSC停留在隆突区 (bulge) 而并不是返回到HG里，因此，衰老或反复拔毛的毛囊产生白发的几率大幅提高。帮助被困在隆突区的McSC再次移动，可能会成为一种预防头发变白的新方法。

近年，随着对细胞自噬 (autophagy) 的深入研究，研究人员发现自噬可以通过调节角质形成细胞中黑素体的数量来调节皮肤颜色。有研究表明，白种人皮肤的角质形成细胞比源自非裔美国人皮肤的角质形成细胞表现出更高的自噬活性。自噬显著促进角质形成细胞中的黑素体降解，但在黑素细胞中则不然[101]。因此，自噬在毛发生成以及头发变白方面是否存在着某些关联，成为研究者关注的新课题。目前已知自噬最经典的信号通路是以哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, m-TOR) 为中心的信号系统，m-TOR激酶是自噬的负调控分子，可抑制自噬的发生[102]。但很多研究表明，mTOR是激活毛囊干细胞 (HFSC) 和进入毛发生长初期所必需的。如在休止期到毛发生长初期的转变过程中，雷帕霉素靶蛋白复合物1 (mTORC1) 信号在HFSC中被激活，消除或抑制成人皮肤上皮中的mTOR信号传导，HFSC激活被延迟且休止期被延长[103]；但同时对体外培养的人类头皮毛囊的研究中发现，灰/白色毛囊表现出高mTORC1活性，而使用雷帕霉素抑制mTORC1会刺激毛囊生长和色素沉着[104]，这显示出mTORC1对毛囊生长和着色的负调节机制。这两种研究结果看上去似乎有些矛盾，但在另一项关于mTORC1激酶在毛发形成过程中具有时间节律性的报道中，我们或许能找到毛发形成与mTORC1及自噬之间的关系，表现为mTORC1激酶在毛发生长初期表达量较高，在休止期表达量很少[105]。这可能反映出mTORC1在生长初期对毛发产生促进作用，在休止期时自动下调，可能是为了提升细胞自噬。而这种自噬的结果是为下一轮生长期提供必要的能量和物质储备，督促毛囊进入下一轮生长期。一项通过激活自噬的小分子刺激毛发生长的研究也表明，雷帕霉素对mTOR的适度抑制伴随自噬诱导可刺激毛发再生[106] (图27)。调节自噬的信号通路不止是mTOR一种，还有其它很多种，比如PI3K-AKT通路，MAPK-ERK1/2通路，AMPK通路等至少6、7种已知的信号通路[107]，生物体内自噬的发生可能是多信号通路共同调节的过程，有关自噬的其它信号通路与毛发形成的相关研究目前还比较少。

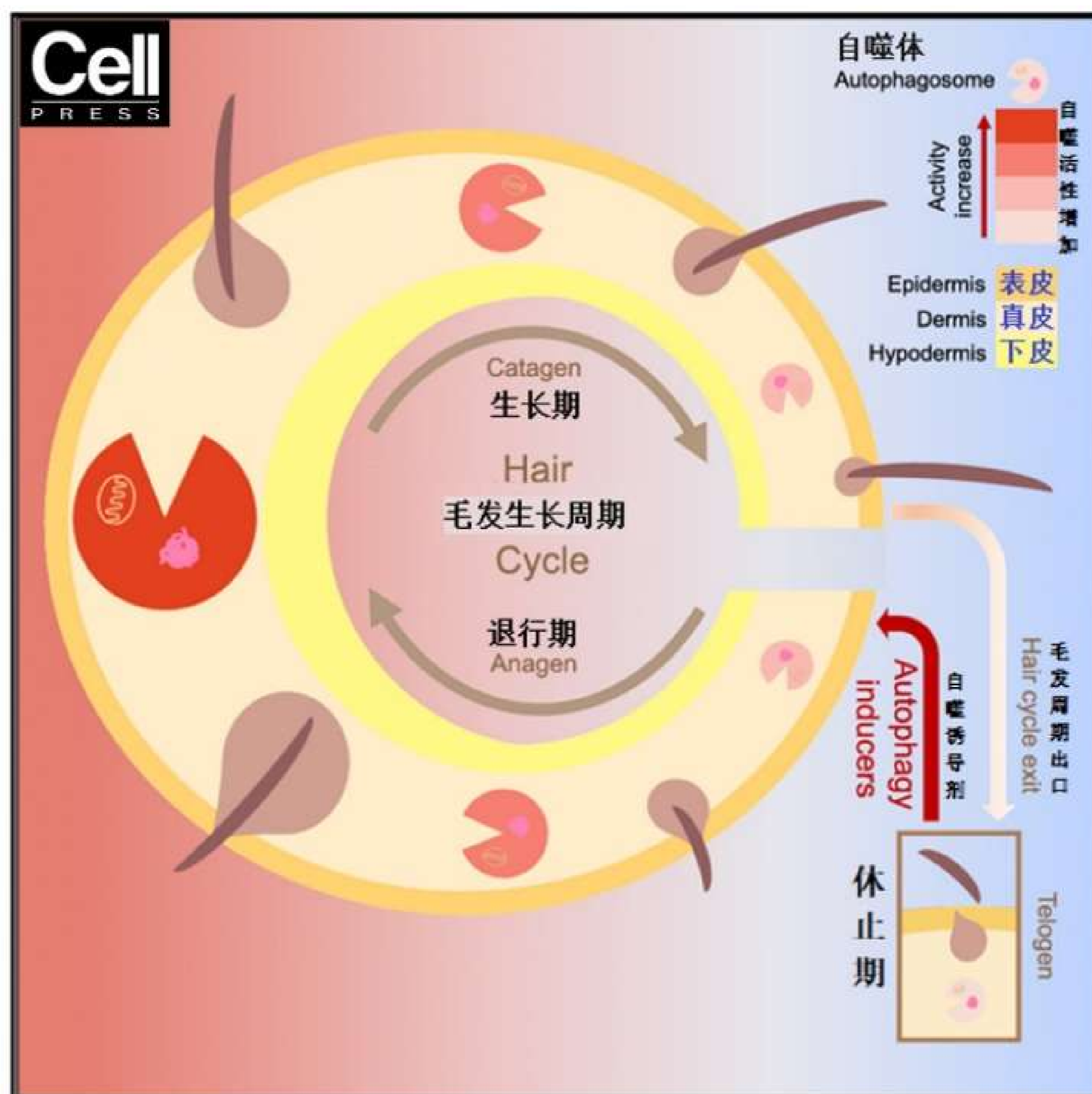


图27. 激活自噬的小分子刺激毛发生长 M. Chai et al.,
'Stimulation of Hair Growth by Small Molecules that Activate Autophagy',
Cell Rep., vol. 27, no. 12, pp. 3413-3421.e3, Jun. 2019[106]

自噬也有可能通过调节代谢的方式来调节毛发形成。有研究表明，自噬可通过调节糖酵解来诱导毛囊干细胞和毛发再生，研究发现毛囊干细胞HFSC中的自噬在休止期到毛发生长初期的过渡期间最高，用3-MA抑制自噬使毛囊提前进入退行期并延长休止期，再使用促进自噬的雷帕霉素，通过增加HFSC乳酸脱氢酶(Ldha)的表达和活性将HFSC代谢转变为糖酵解来激活HFSC，从而促进了毛发生长[108]。这项研究成果与前文所述的mTOR在毛发生长初期促进毛囊干细胞活性及休止期提升自噬的设想也是吻合的，同时指出了促进毛囊干细胞的糖酵解代谢以及提升休止期细胞自噬水平，可能是促进毛发生长防脱育发的新方向。

有关自噬与白发形成相关性的研究较少。虽有研究表明，黑素细胞必需的自噬基因 Atg7 依赖性自噬对于黑素细胞的完全增殖是必要的，但对黑色素的生成来说是不必要的[109]。类似的研究也表明，自噬在体外和体内黑素生成过程中是可有可无的，但自噬保护黑素细胞免受氧化应激反应的伤害，在黑素细胞衰老中起关键作用[110]。在一项对黑色素瘤细胞 MNT-1 的黑素体形成的研究中，研究人员用 WD 重复结构域磷酸肌醇相互作用物 1 (WIPI1) (一种自噬基因 ATG18 的同源物，显示定位于自噬体) 抑制 TORC1 的信号传导，导致成熟黑素体增多，但并不会导致自噬体的积累，揭示了 WIPI1 和 mTOR 信号在黑素生成中的作用不同于它们在自噬中的作用[111]。这些研究似乎都表明，黑色素的形成与自噬本身并无直接关系，但这似乎与前文所述角质形成细胞中自噬活性增加导致黑色素降解也是矛盾的，不排除它们可能是使用了不同的信号通路，或是在不同的细胞中所依赖的机制不同。因此，关于自噬与白发问题之间的确切相关性还有待更多的科学研究去探索。

此外，有关毛囊发育过程中线粒体活性的研究近几年也开始引发关注。相关研究表明，毛发生长过程中 HFSC 分化后线粒体会逐渐拉长、内嵴变得更加丰富、活性大幅提高、分化后的基质细胞 (毛母质细胞) 有氧呼吸活跃、能量供应更加充足[112]。根据多光子显微镜及激光片层扫描超清显微镜的观察，在生长期的毛囊中，靠近毛乳头细胞的毛母质细胞线粒体活性最高[113]。结合线粒体本身“能量工厂”的生物角色，不难看出，在生长期的毛囊中，保持线粒体活性是维持毛发正常生长的前提条件。因此，促进线粒体活性的提高或可成为促进毛发生长的手段之一。

而我们更应该看到，未来想要解决脱发、白发和发丝变细这三大问题，仅仅只关注头发和头皮可能是不够的，心理压力也可能是影响头发及头皮健康的重要因素。压力引起脱发和白发的事实在日常生活中屡见不鲜，且这其中的机理也已被揭露。脱发形成的机制是在压力的刺激下，肾上腺产生应激激素皮质酮 (在小鼠等啮齿类动物中是皮质酮，对应于人类则是皮质醇) 作用于毛囊的真皮乳头，抑制基因 Gas6 (growth arrest specific6) 的表达，从而抑制了毛囊干细胞的激活，毛发生长受到抑制 (图28)，恢复 Gas6 的表达则可以消除这种抑制[51]。而压力导致头发变白的原理则是，压力状态下激活了交感神经系统产生过多的去甲肾上腺素，作用于黑素细胞干细胞，使其快速进入增殖状态并提前分化并迁移，之后再长出的毛发因缺少黑素细胞干细胞的储备而产生白发[52] (图29)。心理活动作用于脑 (神经系统)，脑将指令下达给相应的内分泌系统，所分泌的激素直接作用于毛囊而产生一系列的生理反应。这其实就建立起了一种典型的心理-脑-毛囊之间信号传递的模型[114]，属于心理神经内分泌免疫学 (psychoneuroendocrinoimmunology, PNEI) 的范畴[115]。事实上，越来越多的研究表明，皮肤不仅是机体屏障，也是人体最大的神经内分泌免疫器官。神经美容化妆品 (Neuro-cosmetics) 的概念也随之应运而生，旨在强调皮肤和大脑之间生物来源的相似性以及两者之间的生理关联，实现大脑与皮肤之间的沟通[116]。这种沟通通常由一系列生物体内的信号传导来完成，而这些信号在传导的过程中所引发生理反应的前后

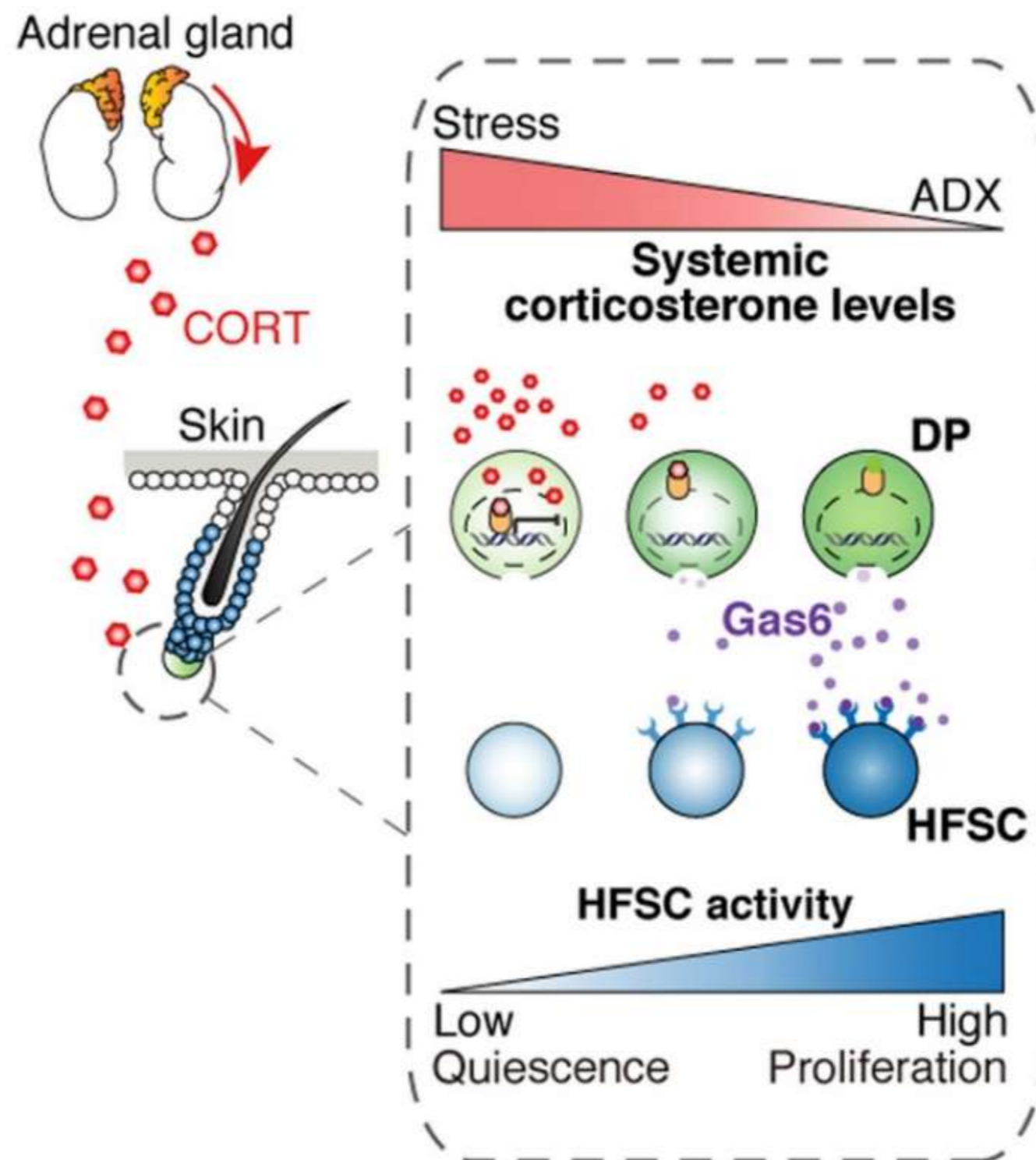


图28. 压力导致脱发的机理 S. Choi et al.,
‘Corticosterone inhibits GAS6 to govern hair follicle stem-cell quiescence’,
Nature, vol. 592, no. 7854, pp. 428 – 432, Apr. 2021[51]

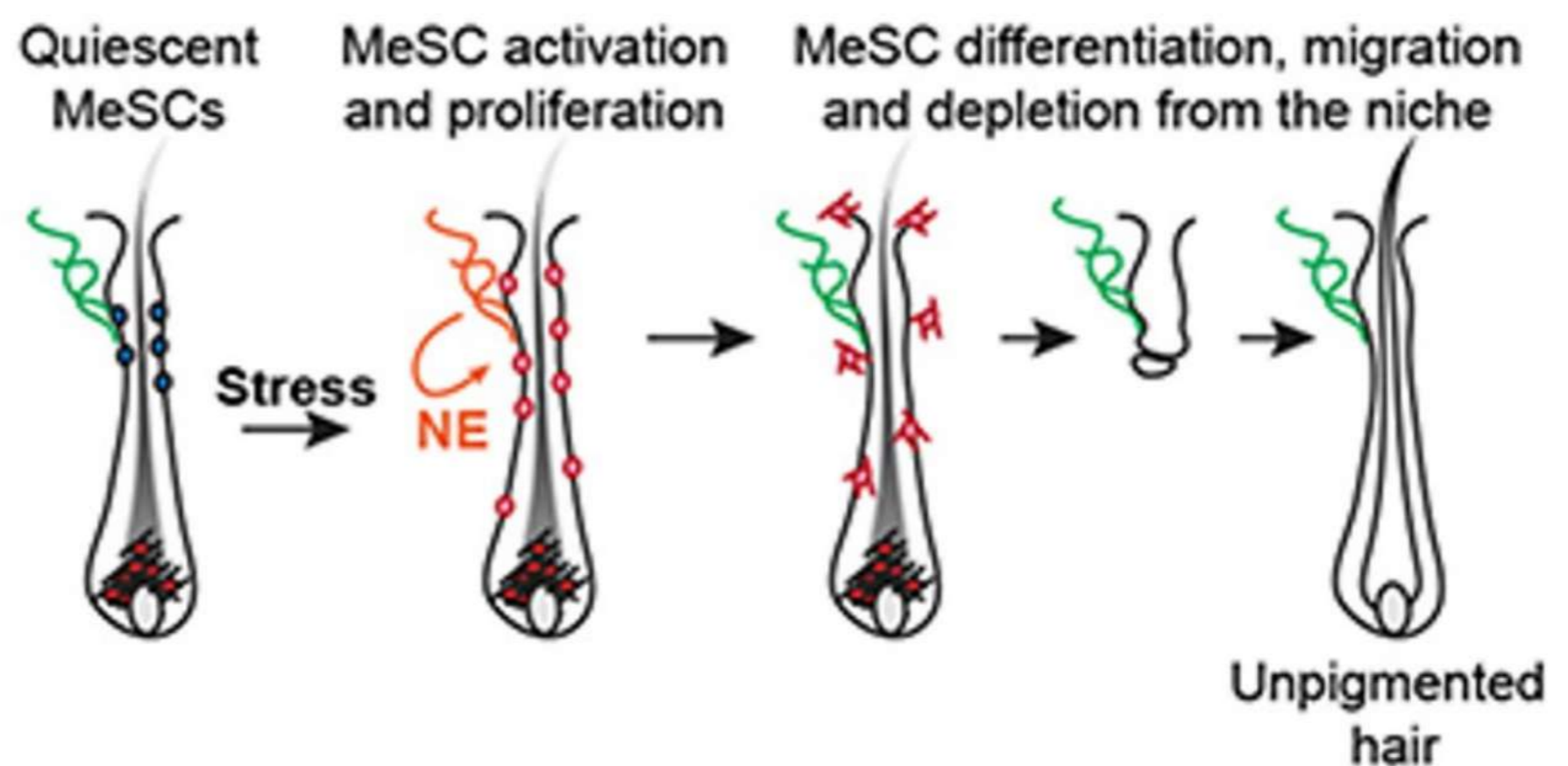


图29. 压力导致白发的机理 B. Zhang et al.,
‘Hyperactivation of sympathetic nerves drives depletion of melanocyte stem cells’,
Nature, vol. 577, no. 7792, pp. 676 – 681, Jan. 2020[52]

变化可以通过一些生理指标，如血压、心跳的变化[117]；皮肤血流的变化[118]；唾液中相关生物标记物的含量变化[119]；脑波的变化[120]等进行检测。比如日本高丝2022年从“Well-Being”的视角出发，推出建立肌肤与心灵沟通的具有深层附加价值感的呵护型化妆品，通过对39名20~50岁之间的男女进行为期一个月的人体实验，分别对使用前、使用一次后及连续使用一个月后的三次时间节点收集的实时（real-time）脑波数据、唾液中的催产素含量及肌肤的状态进行测定和分析。结果表明，此款化妆品不仅能够带给受试者很好的使用感，脑波数据显示出精神上的“满足度”也得到了提高，被形容为“幸福荷尔蒙”的催产素水平也实现了增长[121]。这就是通过神经化妆品实现对心理的呵护，从而产生有利于身心健康的信号反馈，使身体处于一个良性循环的标准案例。

在这类神经化妆品中，香氛对大脑具有更加直接的调节作用[122]。因为嗅觉是人类五个感官系统（视觉、听觉、嗅觉、味觉和触觉）中唯一一个直接与负责情绪的大脑边缘系统相连的器官[123]，香味到达大脑后仅需要0.1秒即可通过脑波呈现[124]。香氛对人体产生的心理及生理作用是多种多样的，如缓解压力、增加冲动、提高警惕、帮助睡眠等[125]，其中对于情绪的调节被研究得最多[126]。情绪的调节作为香氛作用的第一步，接下来，情绪与皮肤状态之间是否存在着直接的关系，开始引起了很多作为行业巨头的上市化妆品公司的关注和重视，有很多机构做过相关的调查。比如早在2018年，日本花王就对80名20~39岁没有肌肤问题的女性，通过使用某种化妆品得到的情绪体验，按照专家设定的从“没有：-3分”到“有：3分”之间的7个情感等级，进行临床实验和调查。结果表明，能唤起愉快情绪体验的化妆品使肤质在光泽度、透明感、亮白方面都有显著地改善，揭示了愉快情绪与肤质提升之间的直接相关性[127]。另外，根据2024日本资生堂旗下IPSA品牌对年龄段在10~60岁之间的男女700个受试者的最新调查显示，81%的人感觉到自己在压力情况下皮肤会变差，59%的人感觉当压力减轻，情绪变好之后皮肤状态也会跟着变好[128]。另外根据2020年丸善制药公司对消费者意识调查报告，32%的人认为高级化妆品除了需要关注化妆品的生理功效外，还应注重对“心理的影响”-即情绪的呵护[129]。这也暗示，未来化妆品行业的趋势，不仅要关注外在，也应关注消费者的心理健康，强调“由内而外”的双重调节。

香味除了通过心理作用间接对皮肤进行的调节之外，也可能直接作用于皮肤本身。资生堂在2022年时通过研究发现，香味可以促进随衰老而减少的皮肤中的触觉上皮细胞默克尔细胞（Merkel Cell）重新被活化，因为默克尔细胞上携带香味受体，使用檀木香刺激默克尔细胞后，香味分子与特定的受体结合，诱使默克尔细胞释放出促进表皮细胞、纤维细胞被活化的神经生长因子（Nerve growth factor, NGF），这一研究揭示了香味促使肌肤保持年轻态的可能性及生化机理[130]。香氛对人体心理及生理的影响，在未来也可以应用到对头皮和毛发的护理当中。

最后，随着人类对我们赖以生存的地球环境资源保护意识的增强，在未来，我们需要找到拥有明确成分来源和安全性（C: Clear）、减少不必要的成分、节省资源（L: Less is More）、自觉遵守道德规范、有意识减少环境负荷、成分、生产和包装方面符合联合国SDG发展目标（E: Ethical & Environmentally Conscious）、不以牺牲动物为代价（A: Animal-friendly）、部分或全部使用天然成分的产品（N: Naturality）、符合ECOCERT、COSMOS、ISO 16128等标准的纯净洗护（CLEAN Beauty）产品[7]。十几年来，以无硅油、无硫酸盐为代表的天然、温和洗护产品的兴起为纯净洗护的发展打下了良好的基础。作为个人护理品中消耗量最大的洗护产品，毫无疑问，Clean Beauty洗护理念将是未来的重头戏。在全球可持续发展目标越来越清晰和透明的今天，纯净洗护显得尤为重要。但目前由于各国洗护技术、产品乃至市场发展的不均衡，有关纯净洗护的标准还需要配套的验证方法，目前日本和欧美关于“天然”、“有机”、“可持续”等的认证体系都在快速崛起和完善，中国在这方面目前还处在初创阶段，还需要多向它们借鉴和学习。



亚洲头皮健康养护专家

—

07 参考文献

- [1] ‘日本人の肌と外国人の肌’
https://meijidori-clinic.jp/treatment/skin/dermatology_04.html. [Online]. Available: https://meijidori-clinic.jp/treatment/skin/dermatology_04.html
- [2] K. Natsuga, ‘Epidermal Barriers’, *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, vol. 4, no. 4, pp. a018218 – a018218, Apr. 2014, doi: 10.1101/cshperspect.a018218.
- [3] 高橋元次, ‘肌の状態を調べ、効能を評価するための非侵襲的皮膚計測技術’, *J Soc Cosmet Chem Jpn*, vol. 51(2), pp. 105 – 116, 2017.
- [4] 八田一郎, ‘皮膚のバイオサイエンス—皮膚角層の構造と機能’, *日本接着学会誌*, vol. Vol.52, no. No.5, p. 25[145], 2016.
- [5] 横山恵美理 等, ‘七つの異なった遺伝的・文化的背景を持つグループにおける頭皮上皮脂分泌の差異’, *vol. FRAGRANCE JOURNAL*, Nov. 2018.
- [6] 林娴婷, 中村美佐, 王亚琳, and 杨建中, ‘头皮‘控油’技术的三大组成部分’, 2020.
- [7] 杨建中, ‘理念指引创新, 科技改变市场 ——从头皮健康到纯净洗护’, presented at the “馨·赋能” 2023德之馨首届创新洗护研讨会, Jun. 2023.
- [8] 王珏 等, ‘树突状表皮T细胞在创面愈合中作用机制的研究进展’, *中华烧伤杂志*, vol. 第37卷, no. 第3期, 2021.
- [9] 贺微峰 and 罗高兴, ‘皮肤免疫在创面愈合中的作用’, *中华烧伤杂志*, vol. 第36卷, no. 第10期, 2020.
- [10] F. Thelen and D. A. Witherden, ‘Get in Touch With Dendritic Epithelial T Cells!’, *Front. Immunol.*, vol. 11, p. 1656, Jul. 2020, doi: 10.3389/fimmu.2020.01656.
- [11] Y. Sutoh, R. H. Mohamed, and M. Kasahara, ‘Origin and Evolution of Dendritic Epidermal T Cells’, *Front. Immunol.*, vol. 9, p. 1059, May 2018, doi: 10.3389/fimmu.2018.01059.
- [12] A. Toulon et al., ‘A role for human skin – resident T cells in wound healing’, *J. Exp. Med.*, vol. 206, no. 4, pp. 743 – 750, Apr. 2009, doi: 10.1084/jem.20081787.
- [13] 黄琼 and 郑志忠, ‘细胞因子与表皮朗格汉斯细胞的成熟和迁移’, *国外医学皮肤性病学分册*, vol. 第28卷, no. 第2期, 2002.
- [14] 毕新岭 and 顾军, ‘表皮朗格汉斯细胞的抗原表达及其生物学作用的研究进展’, *国外医学皮肤性病学分册*, vol. 第27卷, no. 第5期, 2001.
- [15] C. Chessa, C. Bodet, C. Jouselin, M. Wehbe, N. Lévêque, and M. Garcia, ‘Antiviral and Immunomodulatory Properties of Antimicrobial Peptides Produced by Human Keratinocytes’, *Front. Microbiol.*, vol. 11, p. 1155, Jun. 2020, doi: 10.3389/fmicb.2020.01155.
- [16] 中村公則 等, ‘抗菌ペプチドαディフェンシンによる腸内細菌叢の制御’, *腸内細菌学雑誌*, vol. 33, p. 129–135, 2019.

- [17] 吴阳开 and 金明昌, ‘抗菌肽的来源、作用机制及临床应用研究进展’, 临床医学进展, vol. 10, no. 8, pp. 1729 – 1742, Aug. 2020.
- [18] Y. Zheng et al., ‘Commensal Staphylococcus epidermidis contributes to skin barrier homeostasis by generating protective ceramides’, Cell Host Microbe, vol. 30, no. 3, pp. 01-313.e9, Mar. 2022, doi: 10.1016/j.chom.2022.01.004.
- [19] ‘皮膚の常在細菌について <https://www.thcu.ac.jp/research/column/detail.html?id=110>’, [Online]. Available: <https://www.thcu.ac.jp/research/column/detail.html?id=110>
- [20] 杉田隆 等, ‘ヒト皮膚常在真菌Malasseziaの菌叢解析に関するup to date’, Med. Mycol. J., vol. 第54巻, no. 第1号, 2013.
- [21] Y. Katsuta, T. Iida, S. Inomata, and M. Denda, ‘Unsaturated Fatty Acids Induce Calcium Influx into Keratinocytes and Cause Abnormal Differentiation of Epidermis’, J. Invest. Dermatol., vol. 124, no. 5, pp. 1008 – 1013, May 2005, doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23682.x.
- [22] Y. Katsuta, T. Iida, K. Hasegawa, S. Inomata, and M. Denda, ‘Function of oleic acid on epidermal barrier and calcium influx into keratinocytes is associated with N -methyl d-aspartate-type glutamate receptors’, Br. J. Dermatol., vol. 160, no. 1, pp. 69 – 74, Jan. 2009, doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08860.x.
- [23] L. Wang et al., ‘Characterization of the major bacterial – fungal populations colonizing dandruff scalps in Shanghai, China, shows microbial disequilibrium’, Exp. Dermatol., vol. 24, no. 5, pp. 398 – 400, May 2015, doi: 10.1111/exd.12684.
- [24] Z. Xu et al., ‘Dandruff is associated with the conjoined interactions between host and microorganisms’, Sci. Rep., vol. 6, no. 1, p. 24877, May 2016, doi: 10.1038/srep24877.
- [25] Professor Joarder DNA and Chromosome Research Lab., Department of Genetic Engineering and Biotechnology, University of Rajshahi, Rajshahi-6205, Bangladesh. et al., ‘Molecular Detection and Biological Control of Human Hair Dandruff Causing Microorganism Staphylococcus aureus’, J. Pure Appl. Microbiol., vol. 14, no. 1, pp. 147 – 156, Mar. 2020, doi: 10.22207/JPAM.14.1.16.
- [26] ‘肌の pH測定試験’, 株式会社きれいテストラボ. [Online]. Available: https://www.kirei-testing-labo.com/efficacy/detail/skin_ph.html
- [27] 對間秀利, ‘セラミドに着目した敏感肌のスキンケア’, 日本化粧品学会誌, vol. Vol.45, no. No.3, pp. 201 – 208, 2021.
- [28] 江浜律子 等, ‘頭皮トラブルが毛髪物性に及ぼす影響と植物由来エキスによるその予防’, J Soc Cosmet Chem Jpn, vol. 52, no. 1, pp. 16 – 23, 2017.
- [29] 河野善行, ‘ヒト表皮における脂質過酸化反応’, J Soc Cosmet Chem Jpn, vol. Vol.27, no. No.1, 1993.
- [30] 柴垣奈佳子, ‘敏感肌での皮膚常在菌叢’, Jpn. Oil Chem., vol. 第23巻, no. 第11号, 2023.
- [31] J. et al Wei, ‘Physiological effect of ceramide on skin and its application in cosmetics’, Cereals Oils, vol. 1, pp. 21 – 24, 2007.
- [32] H. WANG and C. HE, ‘Research and application status of ceramide in skin 皮肤中神经酰胺的研究及应用现状’, China Surfactant Deterg. Cosmet., vol. 49, no. 1, Jan. 2019.

- [33] ‘亚洲肤质白皮书’ . 2022.
- [34] ‘留学生皮肤调查：韩国人脸油、日本人头油、中国人哑光原因揭秘 <https://www.jpplanking.com/article/1408318>’ . [Online]. Available: <https://www.jpplanking.com/article/1408318>
- [35] 井上哲男 and 八木原陽一, 毛髪の科学と診断<改訂版>. 薬事日報.
- [36] S. L. Koch, M. D. Shriver, and N. G. Jablonski, ‘Variation in human hair ultrastructure among three biogeographic populations’ , *J. Struct. Biol.*, vol. 205, no. 1, pp. 60 – 66, Jan. 2019, doi: 10.1016/j.jsb.2018.11.008.
- [37] G. Loussouarn et al., ‘Worldwide diversity of hair curliness: a new method of assessment’ , *Int. J. Dermatol.*, vol. 46, no. s1, pp. 2 – 6, Oct. 2007, doi: 10.1111/j.1365-4632.2007.03453.x.
- [38] S. E. Medland et al., ‘Common Variants in the Trichohyalin Gene Are Associated with Straight Hair in Europeans’ , *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 85, no. 5, pp. 750 – 755, Nov. 2009, doi: 10.1016/j.ajhg.2009.10.009.
- [39] D. P. Harland et al., ‘Intrinsic curvature in wool fibres is determined by the relative length of orthocortical and paracortical cells’ , *J. Exp. Biol.*, vol. 221, no. 6, p. jeb172312, Mar. 2018, doi: 10.1242/jeb.172312.
- [40] G. Loussouarn, I. Lozano, S. Panhard, C. Collaudin, C. El Rawadi, and G. Genain, ‘Diversity in human hair growth, diameter, colour and shape. An in vivo study on young adults from 24 different ethnic groups observed in the five continents’ , *Eur. J. Dermatol.*, vol. 26, no. 2, pp. 144 – 154, Mar. 2016, doi: 10.1684/ejd.2015.2726.
- [41] R. M. Trüeb, ‘Effect of ultraviolet radiation, smoking and nutrition on hair’ , *Curr. Probl. Dermatol.*, vol. 47, pp. 107 – 120, 2015, doi: 10.1159/000369411.
- [42] A. C. Santos Nogueira and I. Joekes, ‘Hair color changes and protein damage caused by ultraviolet radiation’ , *J. Photochem. Photobiol. B*, vol. 74, no. 2 – 3, pp. 109 – 117, May 2004, doi: 10.1016/j.jphotobiol.2004.03.001.
- [43] V. L. Wester, N. R. P. van der Wulp, J. W. Koper, Y. B. de Rijke, and E. F. C. van Rossum, ‘Hair cortisol and cortisone are decreased by natural sunlight’ , *Psychoneuroendocrinology*, vol. 72, pp. 94 – 96, Oct. 2016, doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.06.016.
- [44] M. M. Pulopulos, V. Hidalgo, M. Almela, S. Puig-Perez, C. Villada, and A. Salvador, ‘Hair cortisol and cognitive performance in healthy older people’ , *Psychoneuroendocrinology*, vol. 44, pp. 100 – 111, Jun. 2014, doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.03.002.
- [45] J. Gherardini et al., ‘Transepidermal UV radiation of scalp skin ex vivo induces hair follicle damage that is alleviated by the topical treatment with caffeine’ , *Int. J. Cosmet. Sci.*, vol. 41, no. 2, pp. 164 – 182, Apr. 2019, doi: 10.1111/ics.12521.
- [46] ‘世界の水の硬度 <http://sekken-life.com/life/sekainokoudo.htm>’ . [Online]. Available: <http://sekken-life.com/life/sekainokoudo.htm>
- [47] G. Srinivasan, C. Srinivas, A. Mathew, and D. Duraiswami, ‘Effects of hard water on hair’ , *Int. J. Trichology*, vol. 5, no. 3, p. 137, 2013, doi: 10.4103/0974-7753.125609.
- [48] G. Srinivasan and S. Chakravarthy Rangachari, ‘Scanning electron microscopy of hair treated in hard water’ , *Int. J. Dermatol.*, vol. 55, no. 6, Jun. 2016, doi: 10.1111/ijd.13141.

- [49] M. W. Luqman, M. H. Ramzan, U. Javaid, R. Ali, M. Shoaib, and M. A. Luqman, 'To Evaluate and Compare Changes in Baseline Strength of Hairs after Treating them with Deionized Water and Hard Water and its Role in Hair Breakage', *Int. J. Trichology*, vol. 10, no. 3, pp. 113 - 117, 2018, doi: 10.4103/ijt.ijt_115_16.
- [50] M. W. Luqman, R. Ali, Z. Khan, M. H. Ramzan, F. Hanan, and U. Javaid, 'Effect of topical application of hard water in weakening of hair in men', *J. Pak. Med. Assoc.*, vol. 66, no. 9, pp. 1132 - 1136, Sep. 2016.
- [51] S. Choi et al., 'Corticosterone inhibits GAS6 to govern hair follicle stem-cell quiescence', *Nature*, vol. 592, no. 7854, pp. 428 - 432, Apr. 2021, doi: 10.1038/s41586-021-03417-2.
- [52] B. Zhang et al., 'Hyperactivation of sympathetic nerves drives depletion of melanocyte stem cells', *Nature*, vol. 577, no. 7792, pp. 676 - 681, Jan. 2020, doi: 10.1038/s41586-020-1935-3.
- [53] U. Blume-Peytavi, S. Atkin, U. Gieler, and R. Grimalt, 'Skin Academy: Hair, skin, hormones and menopause - current status/knowledge on the management of hair disorders in menopausal women', *Eur. J. Dermatol.*, vol. 22, no. 3, pp. 310 - 318, May 2012, doi: 10.1684/ejd.2012.1692.
- [54] 乾重樹, '男性型脱毛症', 2012, 公益社団法人 日本皮膚科学会: 2. doi: 10.14924/dermatol.122.349.
- [55] B. M. R. Appenzeller, M. Chadeau - Hyam, and L. Aguilar, 'Skin exposome science in practice: current evidence on hair biomonitoring and future perspectives', *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, vol. 34, no. S4, pp. 26 - 30, Jul. 2020, doi: 10.1111/jdv.16640.
- [56] All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Russia et al., 'The impact of lifestyle factors on age-related differences in hair trace element content in pregnant women in the third trimester', *Acta Sci. Pol. Technol. Aliment.*, vol. 17, no. 1, pp. 83 - 89, Mar. 2018, doi: 10.17306/J.AFS.0539.
- [57] J. J. Vandeleest, S. L. Winkler, B. A. Beisner, D. L. Hannibal, E. R. Atwill, and B. McCowan, 'Sex differences in the impact of social status on hair cortisol concentrations in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*)', *Am. J. Primatol.*, vol. 82, no. 1, p. e23086, Jan. 2020, doi: 10.1002/ajp.23086.
- [58] A. Kuzuhara, 'Structural Analysis of Cross-Sections of Hair Keratin Fibers Using Raman Spectroscopy: — Investigation of Chemical Damage Mechanism —', *Seni Gakkaishi*, vol. 75, no. 3, p. P-156-P-161, Mar. 2019, doi: 10.2115/fiber.75.P-156.
- [59] A. M. Finner, 'Nutrition and Hair: deficiencies and supplements', *Dermatol. Clin.*, vol. 31, no. 1, pp. 167 - 172, Jan. 2013, doi: 10.1016/j.det.2012.08.015.
- [60] S. A. Tanumihardjo et al., 'Biomarkers of Nutrition for Development (BOND)—Vitamin A Review', *J. Nutr.*, vol. 146, no. 9, pp. 1816S-1848S, Sep. 2016, doi: 10.3945/jn.115.229708.
- [61] L. Suo, J. P. Sundberg, and H. B. Everts, 'Dietary vitamin A regulates wingless-related MMTV integration site signaling to alter the hair cycle', *Exp. Biol. Med.*, vol. 240, no. 5, pp. 618 - 623, May 2015, doi: 10.1177/1535370214557220.
- [62] J. M. Thompson, M. A. Mirza, M. K. Park, A. A. Qureshi, and E. Cho, 'The Role of Micronutrients in Alopecia Areata: A Review', *Am. J. Clin. Dermatol.*, vol. 18, no. 5, pp. 663 - 679, Oct. 2017, doi: 10.1007/s40257-017-0285-x.

- [63] N. Gokce et al., ‘An overview of the genetic aspects of hair loss and its connection with nutrition’, *J. Prev. Med. Hyg.*, vol. 63 No. 253, p. E228 Pages, Oct. 2022, doi: 10.15167/2421-4248/JPMH2022.63.253.2765.
- [64] L. B. Trost, W. F. Bergfeld, and E. Calogeras, ‘The diagnosis and treatment of iron deficiency and its potential relationship to hair loss’, *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 54, no. 5, pp. 824 – 844, May 2006, doi: 10.1016/j.jaad.2005.11.1104.
- [65] X. Du et al., ‘The Serine Protease TMPRSS6 Is Required to Sense Iron Deficiency’, *Science*, vol. 320, no. 5879, pp. 1088 – 1092, May 2008, doi: 10.1126/science.1157121.
- [66] H. M. Almohanna, A. A. Ahmed, J. P. Tsatalis, and A. Tosti, ‘The Role of Vitamins and Minerals in Hair Loss: A Review’, *Dermatol. Ther.*, vol. 9, no. 1, pp. 51 – 70, Mar. 2019, doi: 10.1007/s13555-018-0278-6.
- [67] D. Vupperla, S. B. Lunge, and P. Elaprolu, ‘Vitamin D-Dependent Rickets Type II with Alopecia: A Rare Case Report’, *Indian J. Dermatol.*, vol. 63, no. 2, pp. 176 – 179, 2018, doi: 10.4103/ijid.IJD_434_17.
- [68] 赵霖, ‘食品、营养与人类健康 https://m.chinacdc.cn/jkzt/yyhspws/swzd_10879/201301/t20130106_75104.html’. [Online]. Available: https://m.chinacdc.cn/jkzt/yyhspws/swzd_10879/201301/t20130106_75104.html
- [69] I. Lozano, J. B. Saunier, S. Panhard, and G. Loussouarn, ‘The diversity of the human hair colour assessed by visual scales and instrumental measurements. A worldwide survey’, *Int. J. Cosmet. Sci.*, vol. 39, no. 1, pp. 101 – 107, Feb. 2017, doi: 10.1111/ics.12359.
- [70] A. Galliano et al., ‘Virtual approach of the aesthetical fit between hair colours and skin tones in women of different ethnical origin backgrounds’, *Skin Res. Technol.*, vol. 28, no. 3, pp. 455 – 464, May 2022, doi: 10.1111/srt.13146.
- [71] R. Tuminoc, ‘How often should you really wash your hair?’, *New York Times*, Oct. 2016.
- [72] B. Shapiro, ‘Are you not washing your hair enough?’, *New York Times*, Jan. 2017.
- [73] ‘Prediction: How many showers does the average American take each week?’ [Online]. Available: <https://socialstudieslab.org/starters/2015/3/13/shower-power>
- [74] ‘髪は毎日洗わない!? アメリカ人のヘアケア事情&おすすめのヘアケア方法’. [Online]. Available: <https://amenew.site/2022/01/12/haircare-usa/>
- [75] ‘Women In This State Wash Their Hair The Least Often’. [Online]. Available: <https://www.refinery29.com/en-us/2017/08/166504/clean-hair-dirty-state-by-state-usa-2017>
- [76] S. Punyani, A. Tosti, M. Hordinsky, D. Yeomans, and J. Schwartz, ‘The Impact of Shampoo Wash Frequency on Scalp and Hair Conditions’, *Skin Appendage Disord.*, vol. 7, no. 3, pp. 183 – 193, Apr. 2021, doi: 10.1159/000512786.
- [77] 鷲家真吾, 森務, and 酒井良明, ‘疑似毛髪及び育毛剤に関する技術動向’, *トライボロジスト*, vol. 60, no. 8, p. 527~533, Apr. 2015.
- [78] ‘「髪の毛が細くなったかも……」女性の髪が細くなる原因と対策’. [Online]. Available: <https://brand.taisho.co.jp/regenne/contents/016/>
- [79] H. Matsumura et al., ‘Hair follicle aging is driven by transepidermal elimination of stem cells via COL17A1 proteolysis’, *Science*, vol. 351, no. 6273, p. aad4395, Feb. 2016, doi:10.1126/science.aad4395.

- [80] H. Matsumura et al., ‘Distinct types of stem cell divisions determine organ regeneration and aging in hair follicles’, *Nat. Aging*, vol. 1, no. 2, pp. 190 – 204, Feb. 2021, doi: 10.1038/s43587-021-00033-7.
- [81] S. Tanimura et al., ‘Hair Follicle Stem Cells Provide a Functional Niche for Melanocyte Stem Cells’, *Cell Stem Cell*, vol. 8, no. 2, pp. 177 – 187, Feb. 2011, doi: 10.1016/j.stem.2010.11.029.
- [82] 杨建中, ‘以17型胶原蛋白为靶点的防脱发技术创新’, presented at the ICIC2024国际化妆品创新大会, Apr. 2024.
- [83] J. D. Bos and M. M. H. M. Meinardi, ‘The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs’, *Exp. Dermatol.*, vol. 9, no. 3, pp. 165 – 169, Jun. 2000, doi: 10.1034/j.1600-0625.2000.009003165.x.
- [84] F. Knorr, J. Lademann, A. Patzelt, W. Sterry, U. Blume-Peytavi, and A. Vogt, ‘Follicular transport route – Research progress and future perspectives’, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 71, no.2, pp. 173 – 180, Feb. 2009, doi: 10.1016/j.ejpb.2008.11.001.
- [85] J. Lademann et al., ‘Hair Follicles – An Efficient Storage and Penetration Pathway for Topically Applied Substances’, *Skin Pharmacol. Physiol.*, vol. 21, no. 3, pp. 150 – 155, 2008, doi: 10.1159/000131079.
- [86] M. R. Schneider, R. Schmidt-Ullrich, and R. Paus, ‘The Hair Follicle as a Dynamic Miniorgan’, *Curr. Biol.*, vol. 19, no. 3, pp. R132 – R142, Feb. 2009, doi: 10.1016/j.cub.2008.12.005.
- [87] C. S. Kim et al., ‘Glutamine Metabolism Controls Stem Cell Fate Reversibility and Long-Term Maintenance in the Hair Follicle’, *Cell Metab.*, vol. 32, no. 4, pp. 629-642.e8, Oct. 2020, doi: 10.1016/j.cmet.2020.08.011.
- [88] X. Wang et al., ‘Signalling by senescent melanocytes hyperactivates hair growth’, *Nature*, vol. 618, no. 7966, pp. 808 – 817, Jun. 2023, doi: 10.1038/s41586-023-06172-8.
- [89] 朱文元, 毛发疾病. 东南大学出版社, 2004.
- [90] 杨卫兵 and 郝飞, ‘毛乳头细胞在毛囊形态学发生和生长调控中的作用’, *国外医学皮肤性病学分册*, vol. 29, 2003.
- [91] V. A. Randall, ‘THE USE OF DERMAL PAPILLA CELLS IN STUDIES OF NORMAL AND ABNORMAL HAIR FOLLICLE BIOLOGY’, *Dermatol. Clin.*, vol.14, no.4, pp. 585 – 594, Oct.1996, doi: 10.1016/S0733-8635(05)70386-7.
- [92] C. B. Bratka - Robia, G. Mitteregger, A. Aichinger, M. Egerbacher, M. Helmreich, and E. Bamberg, ‘Primary cell culture and morphological characterization of canine dermal papilla cells and dermal fibroblasts’, *Vet. Dermatol.*, vol.13, no.1, pp.1 – 6, Feb. 2002, doi: 10.1046/j.0959-4493.2001.00276.x.
- [93] B. A. Morgan, ‘The Dermal Papilla: An Instructive Niche for Epithelial Stem and Progenitor Cells in Development and Regeneration of the Hair Follicle’, *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, vol. 4, no. 7, pp. a015180 – a015180, Jul. 2014, doi: 10.1101/cshperspect.a015180.
- [94] ‘HairClone launches World’s First Follicle Banking service’, Aug. 01, 2019. [Online]. Available: <https://hairclone.me/news/hairclone-launches-worlds-first-follicle-banking-service/>
- [95] T. Kageyama, J. Seo, L. Yan, and J. Fukuda, ‘Effects of oxytocin on the hair growth ability of dermal papilla cells’, *Sci. Rep.*, vol.13, no.1, p.15587, Oct.2023, doi:10.1038/s41598-023-40521-x.

- [96] M. Grymowicz et al., ‘Hormonal Effects on Hair Follicles’, *Int. J. Mol. Sci.*, vol.21, no.15, p.5342, Jul. 2020, doi: 10.3390/ijms21155342.
- [97] S. Wang, Y. Kang, F. Qi, and H. Jin, ‘Genetics of hair graying with age’, *Ageing Res. Rev.*, vol. 89, p. 101977, Aug. 2023, doi: 10.1016/j.arr.2023.101977.
- [98] S. Panhard, I. Lozano, and G. Loussouarn, ‘Greying of the human hair: a worldwide survey, revisiting the “50” rule of thumb’, *Br. J. Dermatol.*, vol.167, no.4, pp.865–873, Oct.2012, doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11095.x.
- [99] E. K. Nishimura, S. R. Granter, and D. E. Fisher, ‘Mechanisms of Hair Graying: Incomplete Melanocyte Stem Cell Maintenance in the Niche’, *Science*, vol.307, no.5710, pp.720–724, Feb. 2005, doi: 10.1126/science.1099593.
- [100] Q. Sun et al., ‘Dedifferentiation maintains melanocyte stem cells in a dynamic niche’, *Nature*, vol. 616, no. 7958, pp. 774 – 782, Apr. 2023, doi: 10.1038/s41586-023-05960-6.
- [101] D. Murase et al., ‘Autophagy Has a Significant Role in Determining Skin Color by Regulating Melanosome Degradation in Keratinocytes’, *J. Invest. Dermatol.*, vol. 133, no. 10, pp. 2416 – 2424, Oct. 2013, doi: 10.1038/jid.2013.165.
- [102] C. H. Jung, S.-H. Ro, J. Cao, N. M. Otto, and D.-H. Kim, ‘mTOR regulation of autophagy’, *FEBS Lett.*, vol. 584, no. 7, pp. 1287 – 1295, Apr. 2010, doi: 10.1016/j.febslet.2010.01.017.
- [103] Z. Deng et al., ‘mTOR signaling promotes stem cell activation via counterbalancing BMP-mediated suppression during hair regeneration’, *J. Mol. Cell Biol.*, vol. 7, no. 1, pp. 62–72, Feb. 2015, doi: 10.1093/jmcb/mjv005.
- [104] T. Suzuki et al., ‘mTORC1 activity negatively regulates human hair follicle growth and pigmentation’, *EMBO Rep.*, vol.24, no.7, p.e56574, Jul.2023, doi: 10.15252/embr.202256574.
- [105] A. J. Kellenberger and M. Tauchi, ‘Mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) may modulate the timing of anagen entry in mouse hair follicles’, *Exp. Dermatol.*, vol.22, no.1, pp. 77 – 80, Jan. 2013, doi: 10.1111/exd.12062.
- [106] M. Chai et al., ‘Stimulation of Hair Growth by Small Molecules that Activate Autophagy’, *Cell Rep.*, vol. 27, no. 12, pp. 3413-3421.e3, Jun. 2019, doi: 10.1016/j.celrep.2019.05.070.
- [107] 刘春蕾, 何云云, 李鑫, 王莉莉, and 何昆仑, ‘选择性自噬的研究进展’, *中华医学杂志*, vol. 94, no. 20, May 2014.
- [108] P. Sun et al., ‘Autophagy induces hair follicle stem cell activation and hair follicle regeneration by regulating glycolysis’, *Cell Biosci.*, vol.14, no.1, p.6, Jan.2024, doi:10.1186/s13578-023-01177-2.
- [109] C.-F. Zhang et al., ‘Suppression of Autophagy Dysregulates the Antioxidant Response and Causes Premature Senescence of Melanocytes’, *J. Invest. Dermatol.*, vol.135, no.5, pp.1348–1357, May 2015, doi: 10.1038/jid.2014.439.
- [110] V. Setaluri, ‘Autophagy as a Melanocytic Self-Defense Mechanism’, *J. Invest. Dermatol.*, vol.135, no.5, pp.1215 – 1217, May 2015, doi: 10.1038/jid.2015.19.
- [111] H. Ho, R. Kapadia, S. Al-Tahan, S. Ahmad, and A. K. Ganesan, ‘WIP1 Coordinates Melanogenic Gene Transcription and Melanosome Formation via TORC1 Inhibition’, *J.Biol.Chem.*, vol.286, no. 14, pp. 12509 – 12523, Apr. 2011, doi: 10.1074/jbc.M110.200543.

- [112] Y. Tang et al., ‘Mitochondrial aerobic respiration is activated during hair follicle stem cell differentiation, and its dysfunction retards hair regeneration’, PeerJ, vol. 4, p. e1821, May 2016, doi: 10.7717/peerj.1821.
- [113] J.J. Lemasters et al., ‘Compartmentation of Mitochondrial and Oxidative Metabolism in Growing Hair Follicles: A Ring of Fire’, J. Invest. Dermatol., vol. 137, no. 7, pp. 1434 – 1444, Jul. 2017, doi: 10.1016/j.jid.2017.02.983.
- [114] 甘智斌 and 杨建中, ‘用心理神经免疫学指引头皮护理与抗衰老’, Nov. 2023.
- [115] 神庭重信 and 久保田正春, 精神神経内分泌免疫学: 心とからだのネットワーク、その仕組み. 大阪: 診療新社, 2000.
- [116] V. Rizzi, J. Gubitosa, P. Fini, and P. Cosma, ‘Neurocosmetics in Skincare—The Fascinating World of Skin – Brain Connection: A Review to Explore Ingredients, Commercial Products for Skin Aging, and Cosmetic Regulation’, Cosmetics, vol.8, no.3, p.66, Jul.2021, doi: 10.3390/cosmetics8030066.
- [117] N. Mishima, S. Kubota, and S. Nagata, ‘Psychophysiological Correlates of Relaxation Induced by Standard Autogenic Training’, Psychother. Psychosom., vol.68, no.4, pp.207 – 213, 1999, doi: 10.1159/000012334.
- [118] 向江秀之, 望月美代, and 谷口洋介, ‘皮膚血流のリズムを用いた心身状態評価の研究’, 日本生理人類学会誌, vol. 11, no. 2, pp. 81 – 86, 2006.
- [119] 中野敦行, 長山優, and 山口昌樹, ‘香辛料により引き起こされる生理反応の唾液バイオマーカーを用いた評価’, ライフサポート, vol. 25, no. 2, 2013.
- [120] 児玉隆之, ‘「匂い」を脳波から捉える’, 感性工学, vol. 18, no. 4, Sep. 2020.
- [121] ‘コーセー独自のスキンケアテクニック「おもいやりメソッド」が肌と心にプラスの効果があることを確認/コーセー’, 健康美容EXPO. [Online]. Available: https://news.e-expo.net/release/2022/06/220613_r03.html/
- [122] ‘感性に働きかけるマインドフルフレグランスとは’, Jul. 15, 2021. [Online]. Available: https://sinnpurete.com/blogs/journal/articles/20210715_2.aspx
- [123] 光田恵, ‘家庭科とにおい教育’, 日本家政学会誌, vol. 66, no. 12, p. 633~638, 2015.
- [124] M. Kato et al., ‘Spatiotemporal dynamics of odor representations in the human brain revealed by EEG decoding’, Proc. Natl. Acad. Sci., vol. 119, no. 21, p. e2114966119, May 2022, doi: 10.1073/pnas.2114966119.
- [125] A. Sattayakhom, S. Wichit, and P. Koomhin, ‘The Effects of Essential Oils on the Nervous System: A Scoping Review’, Molecules, vol. 28, no. 9, p. 3771, Apr. 2023, doi: 10.3390/molecules28093771.
- [126] 中野良樹, 畑山俊輝, and 菊池晶夫, ‘香りによる快・不快感が心的作業に及ぼす影響’, 感情心理学研究, vol. 4, no. 2, pp. 44 – 54, 1997.
- [127] 花王, ‘花王、快感情が肌の質感向上に影響を与えるスキンケアの効果を確認’, 日本经济新闻, Oct. 12, 2018. [Online]. Available: https://www.nikkei.com/article/DGXLRSP492986_S8A011C1000000/

- [128] 株式会社イプサ, ‘「心のストレスが肌に影響があると感じる」人は8割以上! 脳科学の知見をもとに、セルフタッチのポジティブな効果を解明’, Mar. 27, 2024. [Online]. Available: <https://prtmes.jp/main/html/rd/p/000000027.000100029.html>
- [129] 丸善製薬株式会社, ‘“高級”スキンケア化粧品に関する消費者意識調査’, Nov. 2020.
- [130] 株式会社資生堂, ‘資生堂、触感を司るメルケル細胞が香り成分で活性化することを発見～長年の皮膚感覚研究に基づく肌の五感に着目した新たなアプローチ～’, Oct. 20, 2022. [Online]. Available: <https://prtmes.jp/main/html/rd/p/000002287.000005794.html>



 Off & Relax

敬请关注Off&Relax
品牌微信公众号，
获取更多品牌资讯。

如需进一步联系，
请发送邮件至offrelax@meiligu.com

