

雄激素性脱发的治疗进展研究

三芬娟 郭砚
青海大学

DOI:10.12238/bmtr.v6i4.8503

[摘要] 脱发是临床上常见的一种毛发疾病,雄激素性脱发(Androgenic alopecia,AGA)是最常见的类型之一。其特征是明显的渐进性脱发。AGA主要发生在男性身上,由遗传易感性和毛囊对雄激素的过度敏感性引起,导致头皮终毛逐渐转变为毳毛。本文旨在通过对雄激素性脱发治疗方法相关文献的梳理和评价,进一步阐明雄激素性脱发的发病机制及不同治疗方案的临床有效性及安全性。为临床研究人员提供关于治疗雄激素性脱发全面、深入的了解。

[关键词] 雄激素性脱发; 发病机制; 治疗方法
中图分类号: R45 文献标识码: A

Advances in treatment of androgenic alopecia

fenjuan San Yan Guo
Qinghai University

[Abstract] Hair loss is a common hair disorder in clinical practice, and Androgenic alopecia (AGA) is one of the most common types. It is characterized by significant progressive hair loss. AGA occurs mainly in men and is caused by a genetic predisposition and hair follicle oversensitivity to androgens, resulting in a gradual transformation of scalp terminal hair into vellus hair. The purpose of this paper is to further clarify the pathogenesis of androgenic.

[Key words] androgenic alopecia; Pathogenesis; Treatment methods

近年来,随着人们生活方式的改变和工作压力的不断增加,雄激素性脱发的发病率呈现不断攀升的趋势且发病年龄趋于年轻化。逐渐成为临床上的一大难题。当今社会,由于对自我形象的重视日益提升,人们迫切希望出现一种快速且安全有效的治疗方法。除了传统的药物治疗,越来越多全新的治疗方案被广泛应用于临床并取得了较为满意的疗效。

1 雄激素性脱发的特点及发病机理

雄激素性脱发(Androgenic alopecia, AGA)亦称脂溢性脱发(Seborrheic alopecia, SA),AGA是一多基因相关遗传病,表现为毛囊进行性微小化、毛发生长期缩短,是男性最常见的一种脱发类型。虽然脱发对个人健康并无明显影响,但会严重影响患者的生活质量及心理健康,截至目前其发病机制尚不明确且现有的治疗方案及其疗效有限。目前,雄激素性脱发的发病年龄呈现年轻化趋势。雄激素性脱发的病因及发病机制尚未完全阐明,根据现有研究可认为与以下因素有关:

(1)雄激素受体相关性:研究表明脱发是由于雄激素受体(Androgenic Receptor, AR)表达的增加,而不是病人血液循环中雄激素升高。AR的升高导致毛囊对循环雄激素的敏感性异常提高,进而影响毛发的生长。雄激素睾酮经过毛乳头细胞中的5

α -还原酶催化转变成对雄激素受体亲和力更高的二氢睾酮(DHT)。当DHT与雄激素受体相结合后,促进毛发生长周期变短、变细,毛囊微小化甚至萎缩^[1],表现为典型的雄激素性脱发表现。

(2)遗传相关性:雄激素性脱发的遗传机制较为复杂,目前雄激素性脱发的具体遗传机制,相关分子机制等方面的研究尚不明确。有研究表明AGA的遗传力在80%~95%左右^[2]。分子机制方面,一般认为AGA中雄激素的致病基础是经过WNT/ β -catenin信号通路,WNT信号蛋白在毛囊生长期高度表达从而促进上皮分化和毛囊的早期发育。在休止期,WNT10b信号的表达可诱导毛囊从不期转变为诱发期,从而进入生长期。而DKK信号通路和BMP信号通路则对毛发生长起到负调控的作用。DKK可以抑制WNT通路,DKK-1可以诱导毛囊退化,在雄激素性脱发的发病中起到重要作用。BMP属于转化生长因子(tGF)超家族,是一种多功能生长因子,可抑制毛发生长信号^[3]。

(3)头皮相对微循环不足。头皮的血液供应来源于供应相对不足的外周,因而在颅顶和额峰形成了局部缺血区域。早在1996年,BE Goldman等人证实了AGA患者特定脱发区域微循环相对缺乏的猜想。特定脱发区域的头皮缺血会减缓毛细血管的充盈,从而使高浓度的DHT在局部沉积。同时,在低氧环境下,睾酮

会更多的转化为DHT, 而DHT是破坏毛囊并导致头发脱落的最直接因素^[4]。

(4)炎症反应: 皮脂腺功能亢进, 炎症因子释放增加进而导致毛囊的炎症反应, 促进脱发发生^[5]。

(5)不良生活习惯及压力: 一项纳入466名研究对象的病例对照研究发现脑力劳动、头皮油脂分泌旺盛、洗发间隔时间 ≤ 2 天、摄入咖啡因、减重、家族遗传史阳性是雄激素性脱发患病的重要影响因素^[6]。

2 雄激素性脱发的治疗药物及其机制

2.1 米诺地尔

米诺地尔(Minoxidil)是目前美国FDA唯一批准上市的治疗脱发的非处方药^[7]。于1970年首次作为抗高血压药物引入临床, 现在在全球范围内用于各种脱发疾病。它是第一个FDA批准的AGA药物, 用于许多其他脱发疾病, 如中央离心性瘢痕性脱发, 斑秃(AA)等。米诺地尔可有效扩张小动脉, 转化为活性代谢物硫酸米诺地尔后可激活外周动脉平滑肌上的钾通道, 诱导细胞增殖。此外, 研究发现米诺地尔可增加真皮细胞中的血管内皮生长因子(VEGF), 并刺激前列腺素E₂的产生, 导致生长期持续时间增加, 该作用呈剂量依赖性^[8]。米诺地尔剂型浓度分为2%和5%, 5%浓度多用于男性AGA患者, 2%浓度多用于女性AGA患者, 有效率可达50%~85%^[9]。多项研究证明外用米诺地尔对脱发有较好的疗效, 但需长期用药以维持疗效^[10]。使用中应注意的是对于局部皮肤破损的病人应停用, 避免引起心率加快, 水钠潴留等不良反应。

2.2 非那雄胺及度他雄胺

除米诺地尔外, 口服非那雄胺也是临床中治疗雄激素性脱发的一线用药。目前已有充分的临床证据证明口服非那雄胺的疗效良好, 但患者需连续用药3个月以上才能观察到脱发情况的改善^[11]。后续研究发现, 非那雄胺停药后疗效会发生逆转, 且常有不良反应的发生, 如勃起功能障碍、性欲丧失或射精异常^[12], 患者的依从性往往不是很好。

度他雄胺可以通过抑制2型5 α 还原酶发挥其治疗脱发的作用, 与非那雄胺相比, 疗效更佳且副作用更小, 但目前尚未成为美国FDA推荐用药^[13]。

2.3 螺内酯和环丙孕酮

环丙孕酮和螺内酯多用于女性AGA患者。环丙孕酮可阻断雄激素受体, 而螺内酯通过阻断靶组织中的雄激素受体并减少肾上腺中的睾酮生成来减缓雄激素的产生, 从而起到延缓脱发进程的作用。但由于存在肝毒性等副作用, 因此很少应用于临床^[14]。

2.4 盐酸左西替利嗪

花生四烯酸在环氧化酶(COX)、前列腺素合成酶的作用下可转变成具有生物活性的前列腺素, 如PGD₂、PGE₂、PGF₂ α 、PGI₂和TxA₂等。其中PGE₂和PGF₂ α 对毛发生长起促进作用, 而PGD₂则促进毛囊微型化并抑制毛发生长^[15]。研究发现盐酸左西替利嗪能抑制PGD₂-GPR44通道上相关因子的表达, 从而抑制毛囊微型化的进程, 延缓脱发^[16]。有学者发现AGA患者局部外用1%西替

利嗪后毛发的总密度明显增加, 毛发直径增粗, 而毳毛的密度显著降低^[17]。Hossein Mostafa Delaram等人的对照研究表明虽然米诺地尔组和西替利嗪组的总毛密度均显著增加, 但米诺地尔组疗效相对而言更显著^[18]。由于目前所进行的临床研究观察时间相对较短, 对于具体的治疗剂量及可能出现的不良反应等均未得到明确可靠的证据, 还需要进一步观察研究。

2.5 富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)

富血小板血浆是指通过离心的方法从全血中分离提纯得到的浓缩的血小板和血浆, 含有多种炎症调节因子和生长因子, 除皮肤科外, 在骨科、整形外科、口腔科、颌面医学乃至运动医学领域都有广泛应用。研究表明, 使用PRP可以刺激毛发生长、提高细胞存活率并延长毛发周期的活跃生长期, 从而增加毛发密度和直径^[19]。其主要的不良反应为局部注射所致疼痛, 感染、接触性皮炎、血肿等。然而, 由于缺乏标准化方案、长期随访结果和有限的临床证据, PRP的疗效尚不明确且目前尚缺乏富血小板血浆的统一制备和治疗方案, 仍需要大量的研究为其临床应用提供证据。

2.6 A型肉毒毒素

A型肉毒毒素是由肉毒梭菌产生的一种神经毒素, 通过抑制神经末梢乙酰胆碱的释放从而发挥降低肌张力、松弛肌肉的作用^[20]。A型肉毒毒素已广泛应用于美容领域, 并且其在美容领域的安全性已经得到充分证明。因其产生作用的特殊机制, 人们受到启发开始探索在脱发领域的应用。肉毒杆菌毒素A治疗AGA的主要机制如下: (1)促进毛囊血液微循环: A型肉毒毒素使头部周围的肌肉松弛, 使脱发部位的血流量和氧浓度增加, 进一步抑制DHT的活化和毛囊及其周围组织中雄激素的活性, 从而减少雄激素对毛囊的损害, 减少脱发的发生^[21]。(2)抑制皮脂腺分泌: 肉毒毒素注射可以通过抑制皮脂腺分泌, 改善脂溢状态及毛囊阻塞的情况, 抑制毛发的进一步脱落, 从而达到改善脱发的目的^[22]。(3)减少炎症反应: A型肉毒毒素可能通过抑制炎症因子的释放, 减少毛囊的炎症反应, 促进毛囊的生长和恢复, 减轻雄激素性脱发的症状^[23]。(4)生长因子途径: DHT能够诱导TGF- β 引发DPC凋亡, 而A型肉毒杆菌毒素已被证实能够抑制DPC分泌TGF- β 1, 从而延缓脱发进程^[24]。

2.7 非药物治疗低能量激光

低能量激光波长范围一般500nm~1100nm, 可促进伤口修复愈合、毛发生长和神经再生。据报道, 波长范围约650nm~900nm、功率小于5mW时的低能量激光, 可穿透表皮层, 促进毛发生长, 但其作用机制尚不完全明确^[25]。低能量激光(LLLT)在1960年代后期首次被证明可以增强小鼠的毛发生长。被剃光的小鼠在接受LLLT治疗后重新长出头发。2018年, FDA批准LLLT作为AGA的治疗方法。临床上常使用波长在600至1100nm之间的光来刺激头发再生^[26]。LLLT作为AGA一种非侵入性的治疗方法, 价格低廉, 治疗方便且不良反应少, 对于雄激素性脱发的患者来说是种不错的选择, 对于临床医生来说也是联合治疗AGA的首选辅助方法。

3 讨论

随着对AGA深入的理解,联合治疗模式逐渐受到重视,不仅可以提高疗效,还可以为临床提供更加个性化和全面的治疗方案。虽然现有的治疗手段能在一定程度上控制或逆转脱发进程,但仍存在效果不稳定,有较多副作用等问题。未来的研究需进一步阐明AGA的发病机制,探索更为安全有效的治疗策略,同时考虑患者的个体差异,实现真正意义上的精准医疗。

[参考文献]

[1]李盛,黄茜,陈敏.雄激素性脱发的发病机制与激光治疗[J].激光生物学报,2016,25(02):107-111.

[2]Stefanie H,K A K,Nadine F, et al.Androgenetic alopecia: identification of four genetic risk loci and evidence for the contribution of WNT signaling to its etiology.[J].The Journal of investigative dermatology,2013,133(6):1489-96.

[3]孙建林,吕新翔.雄激素性脱发的发病机制与治疗进展[J].内蒙古医科大学学报,2020,42(01):106-108+112.

[4]杨莹,付聪,凌佳琦,等.A型肉毒毒素治疗雄激素性脱发的机制及研究进展[J].中国美容整形外科杂志,2022,33(01):23-25.

[5]Maher SA,Ismail NA,Toraih EA,etal.Hair Follicle-Related MicroRNA-34a Serum Expression and rs2666433A/G Variant in Patients with Alopecia:A Cross-Sectional Analysis. Biomolecules.2022;12(5):

[6]刘琴月.雄激素性脱发患病影响因素分析[D].华北理工大学,2022.

[7]Kaliyadan F, Nambiar A,Vijayaraghavan S. Androgenetic alopecia:an update. Indian J DdermatolVenereolLeprol. 2013; 79(5):613.doi:10.4103/0378-6323.116730.

[8]MessengerAG,RundegrenJ.Minoxidil:mechanism so facti on on hair growth.Br JDermatol.2004;150(2):186-94.

[9]吴巍,赵宏伟.雄激素性脱发药物治疗及新药研究进展[J].组织工程与重建外科,2021,17(05):445-449.

[10]Ruiming H,Feng X,Youyu S, et al.Combined treatment with oral finasteride and topical minoxidil in male androgenetic alopecia: a randomized and comparative study in Chinese patients.[J].Dermatologic therapy,2015,28(5):303-8.

[11]A T,M B,P,M S. Evaluation of sexual function in subjects taking finasteride for the treatment of androgenetic alopecia.[J]. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology:JEADV,2001,15(5).

[12]吴大兴,吴丽峰.激光疗法在雄激素性脱发中的应用[J].中国麻风皮肤病杂志,2020,36(04):249-252.

[13]T.Arif,K.Dorjay,M.Adi1,M.SamiDutasteride in androgenetic alopecia:an update Curr Clin Pharmacol,12(2017), pp.31-35,10.2174/1574884712666170310111125.

[14]Ntshingila S,Oputu O,Arowolo A T,etal.Androgenetic alopecia:An update[J].JAAD international,2023,13:150-158.

[15]S H,R D N ,F F B , et al.No genetic support for a contribution of prostaglandins to the aetiology of androgenetic alopecia.[J].The British journal of dermatology,2013, 169(1):222-4.

[16]韦菊梅.盐酸左西替利嗪对人乳头细胞生长影响的初步研究[D].广西医科大学,2019.

[17]A R,D C ,C M F , et al.A preliminary study on topical cetirizine in the therapeutic management of androgenetic alopecia.[J].The Journal of dermatological treatment,2018,29 (2):149-151.

[18]DeLaram M H ,Aniseh S ,Somayah N , et al.Efficacy of Cetirizine 1% Versus Minoxidil 5% Topical Solution in the Treatment of Male Alopecia: A Randomized, Single-blind Controlled Study.[J].Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences:a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe canadienne des sciences pharmaceutiques,2021,24191-199.

[19]Stevens J,Khetarpal S.Platelet-rich plasma for androgenetic alopecia: A review of the literature and proposed treatment protocol[J].International Journal of Women's Dermatology,2019,5(1):46-51.

[20]Castro M F ,Grassi A S ,Rodrigo G , et al.Complications with the use of botulinum toxin type a in facial rejuvenation: report of 8 cases.[J].Aesthetic plastic surgery,2004,28(6):441-4.

[21]J B F,Marvin S. Treatment of male pattern baldness with botulinum toxin: a pilot study.[J]. Plastic and reconstructive surgery,2010,126(5).

[22]章燎.肉毒毒素注射联合中胚层疗法治疗雄激素性脱发[J].中国医疗美容,2018,8(06):12-14.

[23]崔晶,金珊,南美兰,等.A型肉毒毒素下调UVB诱导的HaCaT细胞炎症因子的表达[J].中国皮肤性病学杂志,2019,33(10):1121-1124.

[24]Hussein RS, Dayel SB, Abahussein O. Botulinum Toxin A for Hair Loss Treatment: A Systematic Review of Efficacy, Safety, and Future Directions. JPRAS open.2023 Sep 21.

[25]李翔英,廉翠红,陆原.低能量激光联合非那雄胺治疗雄激素性脱发的临床研究[J].中国医疗美容,2018,8(02):36-38.

[26]Huang W ,Foster A J ,Rogachefsky S A .Pharmacology of botulinum toxin[J].Journal of the American Academy of Dermatology,2000,43(2):249-259.