

人头皮毛囊脱发的综合因素浅析与治疗药物发展方向

Analysis on the Comprehensive Factors of Hair Loss of Human Hair Follicle and the Development Direction of Therapeutic Drugs

伍景鹏 王姝之*

Jingpeng Wu Shuzhi Wang*

南华大学衡阳医学院
中国·湖南 郴州 421000
Hengyang Medical College, University of South
China,
Chenzhou, Hunan, 421000, China

【摘要】人头皮毛囊由毛根周围复层上皮与结缔组织构成,即依据组织特异性可分为上皮根鞘与结缔组织根鞘。上皮根鞘底部与毛发底部的毛球结构相互延续,而毛球结构是毛发的生长点。当多种因素影响毛球旁神经分泌、营养供给与毛球细胞分化再生能力时,毛发过早进入退化期或静止期,便会导致人头皮毛囊脱发的发生。论文旨在总结介绍引起人头皮毛囊脱发的具体原因,并提出对于未来新型药物发展方向的见解,以期对新型毛发再生药物提供参考。

【Abstract】The human hair follicle is composed of lamellar epithelium and connective tissue around the hair root, which can be divided into epithelial root sheath and connective tissue root sheath according to tissue specificity. The bottom of the root sheath of the epithelium continues with the hair bulb structure at the bottom of the hair, which is the growth point of the hair. When multiple factors affect the secretion, nutrient supply and the ability of hair cells to differentiate and regenerate the hair cells, it will lead to premature hair degeneration or resting stage and hair loss in human hair follicle. The purpose of this paper is to summarize the causes of hair loss in human hair follicle, and to provide some ideas for the future development of new drugs.

【关键词】人头皮毛囊;脱发因素;药物发展方向

【Keywords】human hair follicle; hair loss factors; drug development direction

【DOI】10.36012/pmr.v2i2.1828

1 引言

人头皮毛囊脱发原因复杂,涉及毛母质细胞与周围结缔组织神经营养与血管能源物质供给,大致包含疾病因素、物理与化学因素以及生理因素。笔者认为,一方面,周围组织根据毛母质细胞生长要求适应性提供多种表皮生长因子(Epidermal Growth Factor, EGF)、神经生长因子(Nerve Growth Factor, NGF)、毛发基本构成元素与特异性氨基酸;另一方面,毛母质细胞根据周围生长因素适应性调节细胞受体表达。当多种因素破坏毛发生长调节平衡,导致生长活性不足或提早进入毛发退行期,毛囊脱发即可发生。研究表明,EGF、NGF等

生长因子调控、雌激素、雄激素等内分泌状况与毛母质细胞生长周期调节、增生分化水平也存在密切联系^[1,2]。因此,毛发生长是特异性氨基酸、微量金属元素、多种生长因子、内分泌稳态、植物神经调节等多方面共同作用的结果。

2 疾病因素

疾病因素包括甲状腺功能低下、斑秃、男性脱发症等。

当甲状腺功能低下时,甲状腺激素(TH)分泌不足,直接导致TH的NGF诱导效应下降、神经元细胞骨架发育不良、毛乳头细胞中酶类与结构蛋白表达不足、毛母质细胞旁毛乳头神经营养作用下降、甲状腺素生理功能的特异性缺失,最终毛发

生长周期失调而提早脱发。目前针对此类疾病仍处在对症治疗阶段,如血压血糖控制、心血管治疗,近年来较为有效的药物为左旋甲状腺素,其药物机理是外源性补充甲状腺素,以谋求弥补自身甲状腺素不足状态。但目前研究表明,长期使用替代性激素会发生医源性甲亢、房颤与骨质疏松,这可能与下丘脑-腺垂体-甲状腺轴调节失灵有关^[9]。除此之外,由于甲状腺具有自身调节功能,神经调节与免疫调节亦参与其中,长期使用外源性甲状腺素可导致甲状腺缓冲 TH 能力下降、免疫活性物质与细胞受体因子表达下调,最后影响甲状腺细胞的生长以及激素的合成分泌。未来的新药发展方向可以为 TH 促分泌药、特异性甲状腺营养药,从病因上促进甲状腺功能的逐步恢复。左旋甲状腺素作为目前一线用药在纠正血脂异常与代谢紊乱方面具有重要意义^[9]。左旋甲状腺素也可作为辅助用药发挥促进肝脏 LDL 受体活性的作用,协助机体恢复其余指标。

目前的观点主要认为斑秃是内分泌、遗传、免疫共同作用的结果。有报道表明,HLA-II 与斑秃的发生存在统计学上的紧密关联,并且能够根据基因扫描中 DRB1*03(DR4)抗原阳性与 DQB1*0301(DQ7)抗原频率区别患者在全秃与普秃的疾病易感性,这为斑秃疾病的精细划分提供了新的基因路径^[9]。而 Michie H J 等人也发现毛囊特异性 CD8+T 细胞可注射后直接引发 Dundee 斑秃模型鼠的斑秃,而原有发现的两个基因座仍然隶属于 HLA-II 类抗原基因。因此,能够以遗传导致的免疫功能失调理解斑秃疾病,目前治疗的较优思路是以糖皮质激素类药物拮抗淋巴细胞介导的免疫反应。而要从根本上解决此疾病,可以以细胞免疫 MHC 分子阻断、细胞内基因介入治疗为目标的新药研究思路,搭配局部刺激治疗如地萘酚刺激毛囊再生,再搭配阿托品解除小血管痉挛,改善毛母质细胞活性与增生分化能力。

男性脱发症(雄激素源性脱发,AGA)困扰了中国约一亿男性,是男性最常见的脱发疾病类型。随着年龄的增长,发病率逐步增高。其发生发展与雄激素二氢睾酮(DHT)含量的变化密切相关,也与营养、遗传、精神压力、免疫反应、病理损伤等因素密切相关^[9]。随着 AGA 的发生发展,人头皮毛囊不断萎缩,生长期缩短,退行期与静止期延长,最终脱发区域毛母质细胞大部分位于异常的静止期,表现出毛母质细胞虽然存在却丧失分裂增殖能力的病理状态。目前临床用药主要以抑制 DHT 分泌药与钾离子通道开放药米诺地尔为主,前者通过抑制雄激素的分泌去除 AGA 的发展诱因,后者通过开放钾通道、扩张血管改善组织营养、诱导 EGF 与前列腺素合成、抑制转化生长因子(TGF)合成使毛母质细胞活化,从而生长期细胞比例增大,抑制毛囊萎缩^[9]。但是,两类一线用药均有难以弥补

的缺陷:以非那雄胺为代表的雄激素分泌抑制药可导致男性乳腺发育、女性化等副作用;以米诺地尔为代表的血管扩张药在停用后有较大的停药反跳。笔者认为,目前针对这一广泛的皮肤疾病,应该深入研究其基因机制,通过新开发细胞因子受体诱导药优化治疗路径,通过局限性雄激素核受体拮抗药改善米诺地尔的严重不良反应。

3 物理与化学因素

物理与化学因素较为常见,主要包括放射药物与抗癌药物治疗、烫发频繁、发根拉力过大、食源性或水源性重金属超标。

毛发的生长,依赖于毛母质细胞活跃的增生分化能力。而放射药物可直接杀伤增殖分裂迅速的细胞,而并不具备靶向药物高度的针对性,类似毛母质细胞、肠上皮细胞这样的增殖分化活跃细胞首当其冲。除此之外,五氟尿嘧啶等抗癌药物的作用机理是阻断脱氧核糖核苷酸的正常转化,非特异性阻碍分裂增殖迅速的细胞异型增生,毛母质细胞作为毛发增生分化的源头自然也受到杀伤与抑制作用,最后提早进入退行期,导致毛发脱落。目前尚无特异性改善化疗导致的脱发用药,治疗思路仍然以停药后恢复、用药期间营养补充为主要治疗路径^[9]。开发新药的思路可以为局限性生发剂、局限性化疗药物拮抗剂与局限性 DNA 结合稳定剂,为保障原有疾病治疗效果,新药的特异性局限性为研究重点,在谋求保障治疗效益的前提下最大限度地保障患者的生活质量,体现出医学的人文关怀。

烫发频繁与时间过长、发根拉力过大时,可通过毛发直接剥脱、组织细胞直接损伤、交感系统兴奋、细胞应激反应、微循环毛细血管收缩等途径使毛母质细胞增生分化能力减弱。若毛母质细胞未发生实质性凋亡,通过改善不良生活习惯、补充营养摄入,细胞微环境稳态可再度建立,毛母质细胞仍可恢复正常的增生分化能力,不需要特异性治疗方案。若烫发时间过长或温度过高、拉力过大,毛母质细胞感知应激源信号发生强烈细胞应激反应,可反应发生不可再生的凋亡。治疗策略为及时去除诱因,搭配微循环改善药、人头皮毛囊刺激药。若效果不良,应该考虑异体人头皮毛囊种植,未来的发展前景一定在于开发普适性基因敲除异体种植毛囊,即可达到真正的根本性治疗,更大幅度地提升治疗满意度。

食源性或水源性重金属超标主要是指铊中毒,脱发是铊中毒的重要三大特征之一。在病程的前三周可出现头发的束状脱落,严重的病例可出现毛发终身不可再生,指甲上出现典型白点与新月条纹。宋治等人的研究表明,其原理可能与钾离

子竞争、巯基结合失活、脂质体膜属性改变、诱导氧化应激、与维生素 B₂ 结合破坏电子传导路径有关,目前铊中毒的常规治疗以催吐洗胃为主,其他治疗策略包括金属络合剂、普鲁士蓝口服、血液灌流等,未来开发新药的发展方向能够以综合性铊解救药为主,将多种治疗策略的药剂整合为新型剂型,提升治疗效率。

4 生理因素

脱发的生理因素最为常见,容易被忽视,主要包括精神压力、月经期间的雌激素水平降低、女性更年期后的激素撤退、男性雄激素刺激油脂分泌堵塞毛囊。

精神压力过大可对人体植物神经元产生显著影响。毛囊周围的植物神经分布呈现周期性变化,从侧面说明了神经对毛囊生长的调控作用,组织学上体现了毛发生长与神经的密切关系,其中的机制为神经分泌、神经营养因子调控毛囊的增殖、分化、凋亡。Yandley G 等人发现 NGFmRNA 与其翻译产物可发现在毛球部与分化细胞中有所表达,且 TrkA 等神经营养因子受体在毛囊的形态发生中也有表达,这无疑是神经调节人头皮毛囊生长发育的直接证据。当精神压力过大时,交感神经长时间兴奋,可导致受体对 NGF 脱敏或毛球部 NGF 基因下调,最终导致人头皮毛囊周期节律改变,毛发脱落。关于精神压力源性脱发,一般以心理咨询辅助治疗、生物反馈治疗为主,必要时可搭配交感神经抑制药或精神类用药。发展前景仍然在于开发新型的疗效佳、不良反应低的精神类用药。

过度减肥节食也是脱发的常见原因。头发的成分是角蛋白与微量金属元素,不同人种头发颜色的区分与头发所含的金属元素不同有关,黑色头发含有等量的铜元素、铁元素、黑色素;灰色头发含有更多的镍元素;红棕色含有更多的钴元素;绿色头发含有更多的铜元素。而过度减肥节食可通过两种机制导致脱发,一方面蛋白质与微量元素摄入不足,从而毛囊细胞合成原料不足导致毛囊母细胞退行性变;另一方面由于脂质摄入不足,毛发缺少油脂的支持保护作用,毛发过长时不易维持结构,毛发更易干枯脱落。由减肥导致的脱发常常无须治疗而要改善生活习惯,开发新药的思路可以以整合护发类微量元素与特异氨基酸为发展方向。

内分泌失调的因素常常需要通过医院检查才能发现。杨

壮群等人发现毛囊是雌激素的靶器官,在毛囊的外皮根鞘与毛乳头中都存在雌激素受体,推测可能是高浓度的雌激素使毛囊 EGF 受体水平升高,而 EGF 可以抑制毛发生长,也有可能是雌激素直接对毛囊有抑制作用。由于内分泌类治疗需要长期进行血液检测、精细调控与个体化治疗,发展新药路径较为困难,目前许多学术论文发现中西医结合治疗能达到更好的临床治疗效果,发展新型中西医结合类药或许是新的思路^[9]。

5 结语

目前针对人头皮毛囊脱发尚无特效药,人工植发反而占有更多市场。现有的药剂大多具有各方面的副作用,并且效果较为单一,如常用药米诺地尔的停药反跳等。而脱发作为当今社会最常见的皮肤病之一,疾病原因复杂,治疗方法角度多样。随着社会竞争与压力加大,精神压力类脱发患者人数必然增多。社会迫切需要副作用低并兼具有其他良性作用的、从各个角度治疗人头皮毛囊脱发的新型药剂。不难预见,这类药物未来的社会效应和市场前景将会不可估量。

参考文献

- [1]杨淑霞,钟志红,秦俭,等.表皮生长因子对游离毛囊生长的影响[J].中华皮肤科杂志,2000(2):27-29.
- [2]黄丽结,祝宁侠,谢小琴,等.乳头细胞诱导毛囊再生的研究现状[J].科学咨询(科技·管理),2019(12):120-121.
- [3]王晶荣,张志利.关于亚临床甲减治疗的研究现状[J].中国实用医药,2010,5(7):251-252.
- [4]黄晓燕,张高之.左旋甲状腺素对亚临床甲减、临床甲减患者疗效及血脂水平的影响[J].亚太传统医药,2011,7(2):98-99.
- [5]陈炜,刘维达.斑秃病因的研究进展[J].国际皮肤性病杂志,2001,27(1):16-19.
- [6]范卫新.雄激素性脱发的发病机理和治疗进展[J].临床皮肤科杂志,2001,30(6):401-403.
- [7]付国强.治疗雄激素性脱发药物的研究进展[J].国际皮肤性病学杂志,2000(2):68-72.
- [8]吕明子.浅析化疗致脱发患者护理干预的常见问题及改进策略[J].实用临床护理学电子杂志,2018,3(1):136+139.
- [9]杨壮群,屠军波,姚天华,等.NGF 与雌激素对离体培养的人头皮毛囊影响的实验研究[J].中华整形外科杂志,2004,20(1):48-50.