

## A型肉毒素治疗雄激素源性脱发的临床观察

刘涛, 李志武, 丁街生, 董秀芹

(广东省人民医院//广东省医学科学院 皮肤科 广东 广州 510080)

**摘要:**【目的】了解A型肉毒素治疗雄激素源性脱发的疗效。【方法】72例雄激素源性脱发患者随机分为肉毒素治疗组(35例)和对照组(37例),治疗时间为半年,每组治疗前,治疗3个月和治疗6个月后拍照、评估。【结果】治疗3个月后,肉毒素治疗组毛发密度高于治疗前( $P<0.05$ ),但对照组没有区别治疗前后无差别( $P>0.05$ ),治疗6个月后肉毒素治疗组毛发密度高于治疗前( $P<0.05$ ),但与治疗3个月时无显著差异,对照组毛发密度高于治疗前,前后具有统计学差异( $P<0.05$ );治疗6个月后,肉毒素治疗组的有效率为91.4%,对照组有效率为86.5%,两组间无显著差异( $P>0.05$ )。两组均未发现明显副作用。【结论】A型肉毒素局部注射治疗雄激素源性脱发安全有效。

**关键词:** A型肉毒素;雄激素源性脱发;非那雄胺

**中图分类号:** R758.71      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1672-3554(2018)03-0467-05

### Local Injections of Botulinum Toxin A in Treatment of Androgenetic Alopecia

LIU Tao, LI Zhi-wu, DING Jie-sheng, DONG Xiu-qin

(Department of Dermatology, Guangdong General Hospital//Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China)

Corresponding to: DONG Xiu-qin, E-mail: dxq1996@163.com

**Abstract:** 【Objective】 To determine the efficacy and safety of local injections of botulinum toxin A in the treatment of androgenetic alopecia. 【Methods】 72 male patients were randomly into botulinum toxin An group ( $n=35$ ) and the control group ( $n=37$ ), the treatment time was 6 months. All the patients were photographed and evaluated, before the treatment, and 3 months and 6 months. 【Results】 After the treatment of half a year, a good result was observed, the hair density in the treatment group was higher after 3 months and 6 months than before the treatment ( $P<0.05$ ), but there was no difference between the after 3 months and 6 months ( $P>0.05$ ), the hair density in the control group was higher after 6 months than before the treatment and after 3 months ( $P<0.05$ ), but there was no difference between the after 3 months and before the treatment ( $P>0.05$ ); but there was no difference between the after 3 months and 6 months ( $P>0.05$ ); After 6 months, the effective ratio and in two group were 91.4% and 86.5% in treated group, it showed no significant difference ( $P>0.05$ ) 【Conclusion】 the treatment of local injections of botulinum toxin A has a marked effect on androgenetic alopecia, it is safe and effective.

**Key words:** botulinum toxin A; androgenetic alopecia; finasteride

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2018, 39(3): 467-471]

雄激素性脱发( androgenetic alopecia, AGA) 又称早秃,是由雄激素引起的一种常见脱发性疾

病。AGA分为男性脱发和女性弥漫性脱发,表现为头发密度进行性减少,毛囊变小,生长期缩短,

收稿日期: 2017-10-01

基金项目: 广东省科技计划项目(2012A030400031)

作者简介: 刘涛, 硕士, 主治医师, 研究方向: 医学美容、色素性疾病、白癜风、脱发等免疫性疾病机制, E-mail: andx@163.com; 董秀芹, 通信作者, 主任医师, 硕士生导师, E-mail: dxq1996@163.com

终毛被毳毛替代。目前认为,遗传因素和雄激素在AGA发病中起着重要的作用。在遗传因素方面,雄激素源性脱发的发病率与人种有关。男性白种人发病率最高,并随年龄增长发病率增加,发病率可高达96%,东方人种相对较低。相对于白种人,大部分黄种人在青春期后能保持前发际线,脱发发生率低,出现较晚,进展也较慢。非洲土著居民发生雄激素性脱发的几率更低<sup>[1-5]</sup>。脱发对于一个人的性别和社会身份有着重要作用,明显的脱发常被看成是身体衰老、机能衰退的表现,使患者感觉自我形象不佳,缺乏自信。由于雄激素源性脱发的发病原因并不完全清楚,其治疗也缺乏特效的方法<sup>[6]</sup>。我科室自2011年3月开始采取A型肉毒素注射治疗雄激素源性脱发治疗取得了显著的疗效,现报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

对2011年3月至2015年6月年来我科就诊的72例雄激素源性脱发患者(符合诊断标准)进行观察,随机分成两组,治疗组35例,采用注射肉毒素治疗,年龄在21~56岁之间,平均年龄35.7岁。对照组37例,口服保法止(非那雄胺)治疗,年龄在20~56岁之间,平均年龄35.7岁。

入选标准:入选标准:年龄在20~60岁的男性,依据雄激素源性脱发诊断标准诊断明确为雄激素源性脱发的患者。

排除标准:①颜面部有严重皮肤病者禁用;②有神经肌肉系统疾,如重症肌无力,多发性硬化症等禁用;③眼睑部疾病,如上睑下垂等禁用;④临床应用氨基糖苷类抗生素者禁用,因可能破坏BTX在突触处的作用;⑤瘦弱者禁用;⑥对白蛋白过敏者或有过敏性体质者禁用,以防过敏反应;⑦严重心、肝、肾、肺等内脏疾病者禁用;⑧结缔组织疾病者禁用。

剔除标准:①治疗过程中出现过敏性休克或其他潜在致命的全身不良反应;②不良反应明显,患者不能接受;③缺乏合作性,依从性差;④患者不愿意继续治疗。

### 1.2 方法

肉毒素注射:治疗前均签署相关知情同意书,

告知患者可能的作用及副作用。

1.2.1 A型肉毒素的配制 低温冷藏的肉毒素1支(本研究采用美国艾尔建公司生产的botox,每支100 U/mL),用生理盐水2 mL稀释,配置成50 U/mL,即配即用。

1.2.2 术前准备 术前2周停用活血化瘀(如阿司匹林、维生素E)及氨基糖甙类抗生素等药物治疗,询问是否过敏体质等,观察注射部位皮肤有无感染灶(如皮脂腺囊肿、毛囊炎等),注射当日勿使用化妆品。

1.2.3 拍照 术前嘱病人进行拍照。

1.2.4 注射方法 注射患者取坐位或仰卧位,注射依据脱发的部位仔细消毒,龙胆紫标记注射点(每个注射点相距1.5~2 cm),应用1 mL注射器将配制好的A型肉毒素溶液按标记点垂直进针稍有阻力进行注射(每个点注射约2.5 U),总注射剂量不超过100 U。

1.2.5 留观 因为BTXA本身为异性蛋白,制剂中一般加有人血白蛋白,故患者注射完后应留观30 min,观察有无过敏反应发生,不能平躺,不能按摩注射点。常规备用肾上腺素,以防偶发过敏性休克发生。

### 1.3 疗效评价

主要指标由独立的皮肤科专家于治疗前、治疗3个月及6个月后通过治疗前后头顶部照片的比较进行的评价,次要指标为患者的自我评价。

1.3.1 独立的专家对头顶部照片的客观评价 患者在治疗前和治疗后3个月及6月分别拍摄头顶部照片。采用我科室的专业拍摄设备,包括规定的拍摄固定钢架(固定患者头部,确保拍摄角度和距离的一致性)、相机(Nikon N-6006)、镜头(Nikor60mm f2.8,缩放比例固定于1:6,光圈采用f/11)、闪光灯(CSI双闪光灯)。设备专人专用。患者在照相前均要求洗发并吹干,头发以顶部为中心向周围呈辐射状梳理,治疗结束时发型和治疗前一致。由独立的皮肤科医生在盲态下进行综合评价,比较头发生长或脱落情况。采用7分法,根据治疗前后拍摄的头顶部脱发面积和脱发程度的变化,判断疗效,以7个分数表示,标准如下:-3=大量减少,-2=中度减少,-1=轻度减少,0=没有变化,+1=轻度改善,+2=中度改善,+3=明显改善。这套检测技术有较好的可重复性,并在之

前的临床研究中多次应用。

**1.3.2 患者自我主观评价** 每例患者均于治疗前、治疗3个月和治疗6个月后进行问卷调查,包括秃发、头屑、油脂分泌等情况。同时详细记录发生的不良反应及起止时间、严重程度。

**1.3.3 安全性评价** 包括实验室检查和不良反应报告,实验室检查包括血常规、尿常规;不良反应包括治疗期间出现的任何症状、病情加重,将迅速出现的气促、胸闷、大片红斑、风团等视为急性过敏反应或头痛、恶心等。

**1.3.4 统计** 采用SPSS17.0软件进行统计,肉毒素治疗组及和对照组之间的毛发密度比较采用 $t$ 检验,组间的治疗有效率比较采用 $\chi^2$ 检验,当 $P<0.05$ 认为有统计学差异。

## 2 结果

### 2.1 疗效

经统计分析,肉毒素治疗组及非那雄胺组患者毛发密度较治疗前均有增加趋势。非那雄胺组患者治疗6个月后毛发密度显著高于治疗3个月及治疗前,具有统计学意义( $P<0.05$ ),而治疗3个月与治疗前比较,差异无统计学意义;肉毒素治疗组治疗6个月后毛发密度显著高于治疗3个月及治疗前( $P<0.05$ ),治疗3个月后毛发密度高于治疗前( $P<0.05$ )。治疗6个月后,肉毒素治疗组的有效率为91.4%,对照组有效率为86.5%,两组间之间无显著差异( $P>0.05$ ,表1,表2,图1)。

表1 两治疗组不同时间毛发密度比较

Table 1 Comparison of hair density between two groups at different time ( $\bar{x} \pm s$ , root/cm<sup>2</sup>)

| Group             | Total | before treatment | 3 months after the treatment | 6 months after the treatment |
|-------------------|-------|------------------|------------------------------|------------------------------|
| Botulinum toxin A | 35    | 159.43±26.71     | 182.47±31.72                 | 203.56±30.13                 |
| Finasteride       | 37    | 161.42±19.62     | 175.78±30.63                 | 206.36±31.02                 |

表2 两治疗组6个月后临床有效率的比较

Table 2 Comparison of the clinical effective rates between the two groups after 6 months (cases)

| Group   | Total | Markedly effective number | Moderately effective number | Mildly effective number | Ineffective number | Effective rate | $\chi^2$ | $P$  |
|---------|-------|---------------------------|-----------------------------|-------------------------|--------------------|----------------|----------|------|
| Group 1 | 35    | 7                         | 16                          | 9                       | 3                  | 91.4           | 0.45     | 0.51 |
| Group 2 | 37    | 6                         | 18                          | 8                       | 5                  | 86.5           |          |      |

Group 1: Botulinum toxin A group; Group 2: Finasteride group

### 2.2 自觉症状

治疗过程中,2/3患者自觉头皮油腻、瘙痒、头屑较前有明显缓解,3/5患者自觉脱发较少,拔发减少。

### 2.3 不良反应

注射组术后未发生过敏等不适感觉,头部皮肤未见红肿、疼痛、坏死等。

## 3 讨论

肉毒毒素是目前最强的生物毒素之一,能引起人畜中毒死亡。根据其抗原的不同,肉毒毒素分

为7型,分别为A、B、C、D、E、F、G型,其中A型毒性最强,是一种神经毒素,也是一种肌肉松弛剂<sup>[7]</sup>。BTX能选择性作用于外周胆碱能神经,抑制神经介质乙酰胆碱的释放,从而阻断神经介质的传递;引起肌肉松弛性麻痹,使肌纤维不能收缩,肌张力下降<sup>[8]</sup>。目前在神经科、整形美容科、眼科广泛用于治疗12岁以上的肌肉张力性疾病,如斜视、眼肌痉挛、半侧面肌痉挛等肌张力障碍性疾病及除皱等,在皮肤科用于治疗腋臭症、多汗症等,取得了良好的疗效,并被认为是安全有效的,但由于操作医生的不熟练和应用浓度不恰当等,也会出现并发症<sup>[9-10]</sup>。



Group 1: Botulinum toxin A group; Group 2: Finasteride group

图1 两治疗组不同时间疗效比较

Fig.1 Comparison of clinical effectiveness between two groups at different time

雄激素源性脱发(androgonic alopecia, AGA)<sup>[1-3]</sup>, 亦称脂溢性脱发、男性型秃发等。本病主要发生于中青年男性,女性较少。临床表现为头部额颞区渐进性脱发,发际线后移。2/3的患者以头顶毛发脱落为主,枕后及头部两侧毛发基本正常,形成所谓的“地中海”<sup>[11]</sup>。脱发的进展速度及病情因人而异,往往无明显自觉症状,但严重影响患者美观及形象。雄激素源性脱发的病因及发病机理复杂,遗传因素、雄激素分泌、雄激素受体的分布及敏感度、局部微环境、毛囊细胞因子和生长因子等都与本病的发生有关<sup>[12-13]</sup>。同时周晴等研究发现雄激素源性脱发与血液流变学变化存在相关性,血液黏度增高、血瘀可能是本病发病机制之一,雄激素源性脱发患者存在红细胞变形能力下降<sup>[14]</sup>。

目前雄激素源性脱发的治疗主要为系统性口服抗雄激素代谢药物如非那雄胺、螺内酯等,局部

外用改善局部微循环的药物如氟罗地尔、米诺地尔等以及毛发移植等,取得了一定的疗效<sup>[15-17]</sup>;本研究也证明了非那雄胺具有良好的疗效,可控制病情的发展,促进毛发的恢复,同时可以明显缓解患者瘙痒、油腻等自觉症状。但长期系统口服药物往往存在一定的副作用的风险,且患者依从性较差;外用药物疗效不够确切,毛发移植则存在一定的手术风险及术后继续脱落等问题。随着目前生活水平的提高,雄激素源性脱发的发病率不断增高,人们对美的要求越来越高,寻找一种操作简单、疗效确切、依从性高,利于广泛开展的治疗手段变得尤为迫切。本研究证实采用A型肉毒素治疗雄激素源性脱发取得了良好的疗效,未发现明显的副作用,该治疗方法与口服非那雄胺相比,具有起效相对较快,治疗简单,依从性好等优点,同时治疗后患者自我感觉如头屑、瘙痒及油腻感明

显改善,该治疗方法对男女患者均适用,为雄激素源性脱发的治疗提供了一种新的有效的选择,值得广泛推广。同时我们比较了与口服非那雄胺治疗的花费情况,使用国产肉毒素治疗与口服非那雄胺治疗费用相差不大。

A型肉毒素局部注射起到松解局部肌肉、

改善头皮的血液循环作用,从而改善头皮的局部供氧及营养等,为该治疗可能的作用机理,但具体的作用机理目前尚不完全清楚,有待进一步的基础研究的发现。同时患者的远期治疗效果有待进一步观察,我科室会进一步进行相关的观察与研究。

#### 参考文献:

- [1] Zhang JZ. Guidelines for the diagnosis and treatment of androgenic alopecia in China [J]. *J Clin Dermatol*, 2014, 43(3): 182-186.
- [2] Norwood OT. Incidence of female androgenetic alopecia (female pattern alopecia) [J]. *Dermatol Surg*, 2001, 27(1): 53-54.
- [3] Hanneken S, Ritzmann S, Nothen MM, et al. Androgenetic alopecia: Current aspects of a common phenotype [J]. *Hautarzt*, 2003, 54(8): 703-712.
- [4] Severi G, Sinclair R, Hopper JL, et al. Epidemiology and health services research androgenetic alopecia in men aged 40-69 years: Prevalence and risk factors [J]. *Br J Dermatol*, 2003, 149(6): 1207-1213.
- [5] Nina O, Andreas MF, Jerry S. Androgenetic alopecia [J]. *Endocrin Metab Clin*, 2007, 36(2): 379-398.
- [6] Finasteride Male Pattern Hair Loss Study Group. Long-term (5-year) multinational experience with finasteride 1 mg in the treatment of men with androgenetic alopecia [J]. *Eur J Dermatol*, 2002, 12(5): 38-49.
- [7] Jorge O, Gu E. In traoperative injection of botulinum toxin A into the orbicularis oculi muscle for the treatment of crows feet [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2003, 112(5 Suppl): S151-157.
- [8] Huang W, Foster JA, Rogachefsky AS. Pharmacology of botulinum toxin [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2000, 43(2Pt1): 249-259.
- [9] Ferreira MC, Salles AG, Gimenez, et al. Complications with the use of botulinum toxin type a in facial rejuvenation [J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2004, 28(6): 441-444.
- [10] Khawaja HA, Hernandez-Perez E. Botox in dermatology [J]. *Int J Dermatol*, 2001, 40(5): 311-317.
- [11] Rhodes T, Girman CJ, Savin RC, et al. Prevalence of male pattern hair loss in 18-49 year old men [J]. *Dermatol Surg*, 1998, 24(4): 1330-1332.
- [12] Giles GG, Severi G, Sinclair R, et al. Androgenetic alopecia and prostate cancer: Findings from an Australian case-control study 1 [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers*, 2002, 11(6): 549-553.
- [13] Hibberts NA, Howell AE, Randall VA. Balding hair follicle dermal papilla cells contain higher levels of androgen receptors than those from non-balding scalp [J]. *J Endocrinol*, 1998, 156(1): 59-65.
- [14] Zhou Q, Wei YG, Hu Y, et al. The relationship between androgenic alopecia and hemorheological changes [J]. *Chin J Dermatovenereol Integ Tradit West Med*, 2006, 5(3): 147-148.
- [15] Camacho FM, García-Hernández MJ, Fernández-Crehuet JL. Value of hormonal levels in patients with male androgenetic alopecia treated with finasteride: Better response in patients under 26 years old [J]. *Br J Dermatol*, 2008, 158(5): 1121-1124.
- [16] Carmina E, Lobo RA. Treatment of hyperandrogenic alopecia in women [J]. *Fertil Steril*, 2003, 79(7): 91-95.
- [17] Sadick N. Elliptografting: The right fit [J]. *Dermatol Surg*, 2001, 27(3): 739-743.

(编辑 王晓鹰)