

## 拉坦前列素与毛发生长

张兴洪 周乃慧 范卫新

**摘要** 拉坦前列素是前列腺素 F<sub>2α</sub> 的类似物,广泛应用于开放性青光眼的治疗,取得了满意的疗效。研究发现部分青光眼患者在接受拉坦前列素治疗时,拉坦前列素诱导其睫毛及眼角、眼睑部位毛发的生长,包括毛发的延长、增粗、色素沉着和变得稠密。对鼠和短尾猴动物实验研究提示拉坦前列素诱导毛发生长和刺激毛囊的肥大。其可能涉及的机制有待深入研究。

**关键词** 前列腺素;毛发生长;毛囊

### 一、临床研究

(一)病例报告:拉坦前列素(latanoprost)是前列腺素 F<sub>2α</sub> 的类似物,广泛应用于开放性青光眼的治疗,取得了满意的疗效<sup>[1]</sup>。近年来研究发现,在接受拉坦前列素局部治疗(0.005%的拉坦前列素滴眼液)的患者中,拉坦前列素诱导其睫毛及眼角、眼睑部位毛发的生长,包括毛发的延长、增粗和色素沉着<sup>[2,3]</sup>。在欧洲、日本等地 829 例青光眼患者中进行的三期多中心临床试验中,也报告拉坦前列素在部分患者中诱导其睫毛及眼角、眼睑部位多毛表现。在拉坦前列素投入临床应用的 5 年多时间内,已有多例这样的报告。总结拉坦前列素诱导毛发生长的主要表现为:①毛发增多,变得稠密,特别是终末期毛发比例增高;②毛发延长;③毛发增粗;④色素沉着,颜色加深;⑤与皮肤的角度变得陡峭;⑥毛发卷曲;⑦裂隙灯下观察发现眼睑的毳毛变得更丰富,变长、变黑、增粗。

(二)与疗程的关系:Schlote<sup>[3]</sup>报告在接受拉坦前列素治疗超过 6 个月的青光眼患者中,大部分患者都具有睫毛的多毛和色素沉着表现。也有报告在接受拉坦前列素短期治疗(≤21 d)的患者中同样出现睫毛的多毛和色素沉着表现,说明是否出现多毛和色素沉着并不由疗程的长短来决定。更有仅使用 2 d 拉坦前列素局部治疗而出现多毛表现的报告<sup>[4]</sup>。这种情况令人吃惊,但却可以有一个合理的解释:对外胚层和中胚层的一个共同的诱导性因素

触发了毛囊的程序化发育过程。毛发周期的发动和维持对这种诱导性刺激在类型和持续时间上是否有特定的要求还不清楚<sup>[4]</sup>。可能这种刺激相当于一个分子开关信号,当施加这种刺激时,使细胞突然进入一个特定的分化途径,然后细胞自分泌信号分子来加强发育过程,并且在发育程序的进行中并不要求该刺激的持续存在。

(三)与剂量的关系:短期低剂量(总剂量≤3 μg)的拉坦前列素局部治疗超过 2 d 就可以出现多毛表现、睫毛增长、色素沉着,并且睫毛可以出现不规则卷曲。出现卷曲的原因可能是因为拉坦前列素并非均匀渗透到每个毛囊,因此出现毛囊和内根鞘的不对称性发育,这种多毛表现是可逆的<sup>[5]</sup>。当停止药物治疗后,生长期和休止期毛囊的比例可以恢复到治疗前的水平。累积性的高剂量拉坦前列素局部治疗似乎会出现抑制效应或敏感性下降,类似于米诺地尔(minoxidil),低浓度时促进毛乳头细胞和毛母质细胞的 DNA 合成,而高浓度时抑制上述细胞的 DNA 合成。也可能由于高浓度拉坦前列素治疗时使拉坦前列素的前列腺素受体敏感性下降<sup>[6]</sup>,而前列腺素受体与细胞内信号通路相关。因此在治疗时间和剂量上有一个值得优化选择的窗口。

### 二、其他诱导毛发生长的药物

(一)米诺地尔:米诺地尔和非那雄胺(finasteride)是美国 FDA 批准的治疗脱发的药物。米诺地尔作为磺酰脲受体(SUR)激动剂而发挥作用,他通过以下几种方式延长毛发生长期<sup>[7]</sup>:①诱导细胞生长因子如血管内皮细胞生长因子(VEGF)、肝细胞生长因子(HGF)、胰岛素样生长因子(IGF)-1 的产生及增强 HGF 和 IGF-1 的活性;②通过开放

作者单位:210029 南京,南京医科大学附属第一医院皮肤科

本文主要缩写: SUR:磺酰脲受体, VEGF:血管内皮细胞生长因子, HGF:肝细胞生长因子, IGF:胰岛素样生长因子, FGF:成纤维细胞生长因子

与线粒体内膜上的 SUR 受体相偶联的 Kir 6.0 通道抑制 TGF- $\beta$  诱导的毛基质细胞的凋亡;③通过开放与血管平滑肌浆膜上 SUR 受体相偶联的 Kir 6.0 通道,扩张毛乳头部位的血管,增加血供。另外, Michelet 等<sup>[8]</sup>报道米诺地尔可以通过上调人毛乳头细胞内前列腺素的产生而促进毛发生长。

(二)非那雄胺:雄激素性脱发被认为是渐进性毛囊发育性改变,表现为毛发生长期的缩短,毛囊缩小及产生毳毛方式上的改变。而毛囊的缩小是细胞数量减少的直接后果<sup>[9]</sup>。鼠动物模型研究提示当毛囊被炎症细胞浸润破坏后,脱发不可恢复<sup>[10]</sup>。有学者研究在雄激素性脱发患者的头顶脱发区毛乳头中较正常头皮的毛乳头含有更高水平的雄激素受体<sup>[11]</sup>。毛囊作为雄激素受体作用的靶器官,既与毛发生长有关(雄激素依赖性的胡须的生长),也与脱发有关(雄激素依赖性的男性脱发),这种差异性可能是由于胚胎发育过程中分化基因表达导致不同部位的毛囊对雄激素的敏感性不同而引起的<sup>[12]</sup>。5 $\alpha$ -还原酶能将睾酮转变为二氢睾酮,而二氢睾酮增强毛囊对雄激素的反应。非那雄胺延长雄激素性脱发患者的毛发生长期,其机制是通过阻滞 5 $\alpha$ -还原酶,减慢或逆转雄激素性脱发的进程<sup>[13]</sup>。

虽然多例报告拉坦前列素对睫毛及眼角、眼睑部位毛发的诱导生长作用,他是否如米诺地尔和非那雄胺一样能对雄激素性脱发具有治疗作用,有待于进一步研究。

### 三、动物模型

(一)鼠模型:C57BL/6 鼠是研究毛发生长周期的理想模型,其躯干部的皮肤颜色取决于毛囊中的黑素细胞而非表皮黑素细胞。在毛发生长期,毛囊中的黑素细胞增多,皮肤呈现灰/黑色,而在休止期,毛囊中黑素细胞消失,皮肤呈现粉红/白色。根据躯干皮肤颜色的变化来判断毛发生长周期。Shirai 等<sup>[14]</sup>报告局部应用环孢素 A 诱导生长期损伤的鼠毛囊的快速重建。

(二)短尾猴模型:短尾猴是研究雄激素性脱发的模型,用来筛选促进毛发生长的药物,包括米诺地尔和非那雄胺,初步实验研究提示拉坦前列素能增加短尾猴毛发的密度,使毳毛转变成终末期毛发<sup>[15]</sup>。

### 四、拉坦前列素诱导毛发生长可能涉及的机制

目前,拉坦前列素诱导毛发生长的机制尚不十

分明了,可能涉及以下一些方面。

(一)诱导毛发从休止期向生长期转变:比较起身体其他部位的毛发,睫毛中处于休止期的毛囊所占比例要高得多,约 50%。因为毛囊总的数量不会增多,拉坦前列素使眼部毛发数量增多,变得稠密,说明有许多毛囊从休止期向生长期转变。

(二)毛发生长期延长,从而整个毛发周期延长:拉坦前列素诱导毛发生长,使毛发变长的一个可能的假设是他使毛发生长期延长,延迟毛发退行期的出现,从而使整个毛囊周期延长<sup>[16]</sup>。短期拉坦前列素治疗就有多毛表现提示生长期的延长并不需要刺激的持续存在。另外,来自毛乳头细胞的刺激决定了基质细胞的分化<sup>[16]</sup>,而能分化形成毛球的基质细胞的数量决定毛囊的大小。一旦内根鞘形成,毛囊就无法再继续扩大。因此毛囊的大小是在生长期的早期就已决定了,这提示观察到的拉坦前列素使毛囊肥大也发生在生长期的早些阶段。

(三)生长因子:毛乳头细胞能产生 IGF-1、成纤维细胞生长因子(FGF)-7、HGF、VEGF,在毛球基质细胞中存在 IGF-1 和 FGF-7 的受体<sup>[17]</sup>。IGF-1 能维持和促进毛发的生长;HGF 能刺激细胞 DNA 合成,促进多种上皮细胞和黑素细胞的生长,使毛干延长;VEGF 促进毛囊细胞的增殖和移行。

FGF-5 与毛囊生长期的终止有关,缺乏 FGF-5 可以延长生长期;EGF 延缓毛发生长,其受体与毛发生长期的终止相关;蛋白激酶 C 在产生毛发生长抑制信号上发挥重要作用<sup>[18]</sup>。拉坦前列素可能影响上述一些生长因子的表达,从而影响到毛发的生长。对牛的动物实验和羊膜细胞系研究发现前列腺素能刺激如 TNF-2、IL-1、IL-6 等多种细胞因子的产生<sup>[19,20]</sup>。对人的巩膜研究发现,拉坦前列素促进生长因子 FGF-2 的渗透和吸收,促进前列腺素受体基因在成纤维细胞中的转录<sup>[21]</sup>。

(四)黏附分子:毛囊的发育是表皮和间皮组织相互作用的结果,并受到黏附分子和细胞外基质的影响,黏附分子与毛囊的形态形成相关<sup>[22]</sup>。涉及毛囊发育的黏附分子有:桥黏素、神经细胞黏附分子、细胞间黏附分子-1、整合素<sup>[23-25]</sup>。拉坦前列素可能通过影响整合素的作用<sup>[26]</sup>,上调细胞间黏附分子-1 等黏附分子的表达来影响毛囊的形态形成<sup>[27]</sup>。

(五)蛋白酶:有研究提示拉坦前列素通过影响核酸转录因子,增加蛋白酶的合成,从而影响细胞外基质的环境<sup>[28]</sup>。细胞外基质的减少可能通过 3 种

机制影响毛囊的行为<sup>[29]</sup>:①通过细胞外基质再塑,在毛发生长期有利于细胞的增殖,毛球扩大和毛囊单位的移行;②改变细胞的分化方式,这可以解释拉坦前列素诱导毳毛转变成终末期毛发的现象;③促进细胞增殖,抑制细胞凋亡,延长细胞周期,这支持拉坦前列素使毛发生长期延长的假设。

(六)前列腺素受体:拉坦前列素是细胞表面选择性的前列腺素受体激动剂<sup>[30]</sup>,拉坦前列素通过结合细胞表面的前列腺素受体,导致  $Ca^{2+}$  释放到胞浆,刺激蛋白激酶,并通过减少胶原、纤维连接素和增加金属蛋白酶的合成来改变细胞外基质环境<sup>[29]</sup>,促进细胞的营养代谢和增殖,从而促进毛发的生长。

### 五、拉坦前列素诱导毛发生长研究的展望

目前对拉坦前列素诱导毛发生长机制的研究仅是初步的,有许多问题未明了。拉坦前列素是否能诱导人头皮毛发的生长,对雄激素性脱发具有治疗作用;他使眼部毛发从休止期向生长期转变通过何种信号途径及涉及哪些重要的信号分子应进一步深入研究。

### 参 考 文 献

- 1 Camras CB, Wax MB, Ritch R, et al. Latanoprost treatment for glaucoma: effects of treating for 1 year and of switching from timolol. United States Latanoprost Study Group. *Am J Ophthalmol*, 1998, 126(3):390-399.
- 2 Strober BE, Potash S, Crossman ME. Eyelash hypertrichosis in a patient treated with topical latanoprost. *Cutis*, 2001, 67(2):109.
- 3 Schlote T. Side-effects and risk profile of latanoprost 0.005% (Xalatan). *Ophthalmologie*, 2002, 99(9):724-729.
- 4 Fuchs E. Beauty is skin deep: the fascinating biology of the epidermis and its appendages. *Harvey Lect*, 1998-99, 94:47-77.
- 5 O'Toole L, Cahill M, O'Brien C. Eyelid hypertrichosis associated with latanoprost is reversible. *Eur J Ophthalmol*, 2001, 11(4):377.
- 6 Linden C, Alm A. Latanoprost twice daily is less effective than once daily: indication of receptor subsensitivity? *Curr Eye Res*, 1998, 17(6):567-572.
- 7 Otomo S. Hair growth effect of minoxidil. *Nippon Yakurigaku Zasshi*, 2002, 119(3):167-174.
- 8 Michelet JF, Commo S, Billoni N, et al. Activation of cytoprotective prostaglandin synthase-1 by minoxidil as a possible explanation for its hair growth-stimulating effect. *J Invest Dermatol*, 1997, 108(2):205-209.
- 9 Whiting DA. Possible mechanisms of miniaturization during androgenetic alopecia or pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*, 2001, 45(3 Suppl):S81-86.
- 10 Ahmad W, Faiyaz ul Haque M, Brancolini V, et al. Alopecia universalis associated with a mutation in the human hairless gene. *Science*, 1998, 279(5351):720-724.
- 11 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 Endocrinol*, 1998, 156(1):59-65.
- 12 Randall VA, Hibberts NA, Thornton MJ, et al. The hair follicle: a paradoxical androgen target organ. *Horm Res*, 2000, 54(5-6):243.
- 13 Van Neste D, Fuh V, Sanchez-Pedreno P, et al. Finasteride increases anagen hair in men with androgenetic alopecia. *Br J Dermatol*, 2000, 143(4):804-810.
- 14 Shirai A, Tsunoda H, Tamaoki T, et al. Topical application of cyclosporin A induces rapid-remodeling of damaged anagen hair follicles produced in cyclophosphamide administered mice. *J Dermatol Sci*, 2001, 27(1):7-13.
- 15 Uno H, Zimbric ML, Albert DM, et al. Effect of latanoprost on hair growth in the bald scalp of the stump-tailed macaque: a pilot study. *Acta Derm Venereol*, 2002, 82(1):7-12.
- 16 Jahoda CA, Reynolds AJ. Dermal-epidermal interactions. Adult follicle-derived cell populations and hair growth. *Dermatol Clin*, 1996, 14(4):573-583.
- 17 Danilenko DM, Ring BD, Pierce GF. Growth factors and cytokines in hair follicle development and cycling: recent insights from animal models and the potentials for clinical therapy. *Mol Med Today*, 1996, 2(11):460-467.
- 18 McElwee K, Hoffmann R. Growth factors in early hair follicle morphogenesis. *Eur J Dermatol*, 2000, 10(5):341-350.
- 19 Koets AP, de Schwartz N, Tooten P, et al. Release of proinflammatory cytokines related to luteolysis and the periparturient acute phase response in prostaglandin-induced parturition in cows. *Theriogenology*, 1998, 49(4):797-812.
- 20 Keelan JA, Sato TA, Gupta DK, et al. Prostanoid stimulation of cytokine production in an amnion-derived cell line: evidence of a feed-forward mechanism with implications for term and preterm labor. *J Soc Gynecol Investig*, 2000, 7(1):37-44.
- 21 Weinreb RN. Enhancement of scleral macromolecular permeability with prostaglandins. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 2001, 99:319-343.
- 22 Hardy MH, Vielkind U. Changing patterns of cell adhesion molecules during mouse pelage hair follicle development. 1. Follicle morphogenesis in wild-type mice. *Acta Anat (Basel)*, 1996, 157(3):169-182.
- 23 Muller-Rover S, Peters EJ, Botchkarev VA, et al. Distinct patterns of NCAM expression are associated with defined stages of murine hair follicle morphogenesis and regression. *J Histochem Cytochem*, 1998, 46(12):1401-1410.
- 24 Muller-Rover S, Tokura Y, Welker P, et al. E- and P-cadherin expression during murine hair follicle morphogenesis and cycling. *Exp Dermatol*, 1999, 8(4):237-246.
- 25 Muller-Rover S, Bulfone-Paus S, Handjiski B, et al. Intercellular adhesion molecule-1 and hair follicle regression. *J Histochem Cytochem*, 2000, 48(4):557-568.
- 26 Berg A, Rubin K, Reed RK. Beta1 integrins and edema formation in acute inflammation-new therapeutic possibilities? *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2000, 120(26):3142-3146.
- 27 Noguchi K, Iwasaki K, Ishikawa I. Prostaglandin F2 alpha upregulates intercellular adhesion molecule-1 expression in human gingival fibroblasts. *J Periodontol Res*, 1999, 34(5):277-281.
- 28 Ocklind A. Effect of latanoprost on the extracellular matrix of the ciliary muscle. A study on cultured cells and tissue sections. *Exp Eye Res*, 1998, 67(2):179-191.
- 29 Ingber DE. The architecture of life. *Sci Am*, 1998, 278(1):48-57.
- 30 Anthony TL, Pierce KL, Stamer WD, et al. Prostaglandin F2 alpha receptors in the human trabecular meshwork. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1998, 39(2):315-321.

(收稿日期:2003-05-30)