

加味二至丸联合外用米诺地尔酊治疗青年型男性脱发的临床观察

张睿

(商洛市中心医院药剂科, 陕西 商洛 726000)

摘要:目的 探讨加味二至丸联合外用米诺地尔酊对青年型男性脱发的疗效。**方法** 选取男性型脱发患者 126 例,按随机数字表法分为三组,即西药组(米诺地尔酊外用)、中药组(加味二至丸)和联合治疗组(加味二至丸加米诺地尔酊外用),每组 42 例。超声仪检测三组患者治疗前后血流动力学特征变化;高分辨率扫描电子显微镜-X 射线能谱仪测定秃发区微量元素 Ca、Fe、Zn、Cu 的含量;检测各组治疗后毛发生长速度、生长长度和毛囊状况,最后进行疗效判定。**结果** 与治疗前相比,三组患者治疗后血流阻力指数(RI)明显下降,流速时间积分(VT₁)和峰值流速(V_{max})明显升高,且联合治疗组血流动力学改善效果较西药组和中药组明显($P < 0.05$);联合治疗组发中微量元素 Fe、Ca、Zn、Cu 含量明显升高,且升高幅度大于单纯西药和中药组($P < 0.05$);联合治疗组毛发生长速度为 $(12.605 \pm 3.271) \times 10^{-2} \text{ mm} \cdot \text{d}^{-1}$,治疗后总有效率高达 92.9%,明显高于单纯中药组(76.2%)和西药组(54.8%),且联合治疗组毛囊生长期较另外两组延长($P < 0.05$)。**结论** 加味二至丸联合外用米诺地尔酊对男性型脱发患者疗效确切,值得临床推广应用。

关键词:加味二至丸;米诺地尔酊;男性脱发;微量元素;血流动力学

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.12.046

Clinical observation on the efficacy of Two Solstices Pill Decoction plus Minoxidil Tincture for treating the male pattern alopecia

ZHANG Rui

(Department of Pharmacy, Shangluo Central Hospital, Shangluo, Shaanxi 726000, China)

Abstract: Objective To investigate the efficacy of two solstices pill decoction plus minoxidil tincture for treating the male pattern alopecia. **Methods** Data of 126 cases with male pattern alopecia were collected. All patients were randomly assigned into three groups, the western medicine group (minoxidil tincture, $n = 42$), Chinese medicine group (two solstices pill decoction, $n = 42$) and the combining treatment group (two solstices pill decoction plus topical minoxidil tincture, $n = 42$). We detected the change of hemodynamic characteristics for three groups pre-treatment and post-treatment. The content of trace elements (Ca, Fe, Zn, Cu) of alopecia area were determined by high resolution scanning electron microscope and X rays. Then we detected the growth rate of hair and hair follicle length growth, and evaluated the efficacy of the treatment. **Results** Compared with pre-treatment, RI decreased significantly after treatment, VT₁ and V_{max} increased significantly in three groups, and the hemodynamic change in combining treatment group was more obvious than that in western medicine group and Chinese medicine group ($P < 0.05$). The content of trace elements (Ca, Fe, Zn, Cu) of alopecia area in combining treatment group increased significantly greater than that in western medicine or Chinese medicine group ($P < 0.05$). The hair growth rate was $(12.605 \pm 3.271) \times 10^{-2} \text{ mm} \cdot \text{d}^{-1}$ after treatment and the total effective rate was up to 92.9% in combining treatment group, which were significantly higher than the Chinese medicine (76.2%) and western medicine treatment group (54.8%, $P < 0.05$). **Conclusions** Two solstices pill decoction plus minoxidil tincture has good effect in the treatment of patients with male pattern alopecia, which was worthy of clinical application.

Key words: Two Solstices Pill Decoction; Minoxidil Tincture; Male pattern alopecia; Trace elements; Hemodynamics

男性型脱发(MPA)又称脂溢性脱发、雄激素性脱发,是一种常见的由多因素引起的毛发疾患,多发于青壮年男性(20~30岁)头顶及额颞区^[1],脱发呈渐进性发展,且常伴有皮肤油腻、脱屑、瘙痒等症状,约占全部脱发患者的95%^[2]。遗传、内分泌、职业、饮食、压力过大都是MPA的诱发因素,其中,遗传因素和双氢睾酮过高是MPA的主要致病因

素^[3,4]。中医认为MPA发病机制主要在于肝肾不足、血热风燥和胃肠湿热,发病位在皮毛,病本在脏腑气血,虚实夹杂而致^[5]。二至丸是由女贞子和旱莲草两味药组成,具有益肝肾、补阴血、壮筋骨、乌须发等功效,毒副作用低,临床用途广泛^[6]。研究发现加味二至丸治疗斑秃、脱发、脂溢性皮炎等疗效显著^[7],而米诺地尔是治疗MPA和斑秃的常用

药^[8]。因此,本研究通过探讨中西医结合方法(内服加味二至丸,外用米诺地尔酊)治疗青年 MPA 的疗效,以期为临床治疗 MPA 提供一种全新的思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 5 月—2016 年 4 月在商洛市中心医院门诊接受治疗的 MPA 患者 126 例,发病年龄 20~32 岁,平均年龄(25.36 ± 5.28)岁,病程为 5 个月~8 年,平均 3.19 年。按随机数字表法分为三组,即西药组、中药组和联合治疗组,每组 42 例。纳入标准符合《中国临床皮肤病学》^[9]和《中医皮肤病性病学》^[10]诊断标准,且患者治疗前半年内未使用任何生发类药物和其他局部治疗。排除标准:头皮有感染性疾病或湿疹;合并心脑血管、高血压等器质性病变;其他类型脱发的,如斑秃、头癣、外伤等。本研究经商洛市中心医院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.2 加味二至丸药方组成 参照文献[11-12]报道的治疗脱发的二至丸药方,确定加味二至丸基本药方为:女贞子 20 g,旱莲草 20 g,首乌 20 g,丹参 20 g,白芍 15 g,黑芝麻 15 g,核桃 12 g,茯苓 10 g,熟地 15 g,山茱萸肉 12 g,丹皮 10 g,泽泻 10 g,生甘草 6 g 等。血虚者加当归 30 g,枸杞子 20 g 养血补血;血热者加柴胡 12 g,黄芪 15 g,龙胆草 15 g 等辅以凉血清热。

1.3 治疗方法 西药组仅给予 5% 米诺地尔酊(浙江万马药业有限责任公司)涂抹脱发区,每天外用 2 次,每次 1 mL,用手按摩 3~5 min,疗程为 20 d;中药组给予加味二至丸口服,水煎取汁 300 mL,分早晚温服,每天 1 剂,共 20 剂;联合治疗组在米诺地尔酊外用涂抹基础上给予加味二至丸口服,具体服用剂量及涂抹剂量同西药组和中药组。

1.4 观察指标与疗效判定标准

1.4.1 头皮血流动力学检测 用 ACUSON 128XP/10 超声显像仪(探头频率为 7.0 MHz)检测患者脱发区初诊及诊疗 6 个月时血流动力学特征[动脉内径、峰值流速(V_{max})、血流阻力指数(RI)和流速时间积分(VT_1)]。

1.4.2 头发微量元素含量 在患者脱发区初诊及诊疗 6 个月时轻拉一根患者头发,并进行标记,用剪刀剪取离发根 2 cm 的头发,75% 乙醇冲洗 3 次,干燥后用胶带定于在载物台上,喷金处理,然后用高分辨率扫描电子显微镜-X 射线能谱仪(JSM-5610LV/NORAN-VANTAGE)测定所选区域内微量元素 Ca、Fe、Zn、Cu 的含量。

1.4.3 毛囊生长状况 用毛囊检测仪(200 倍)观

察治疗前后毛囊细胞健康程度,对秃发区用放大镜和镊子选取最长毛发 10 根,测定毛发生长长度。

1.4.4 疗效判定标准 痊愈:毛发停止脱落,新发完全长齐,且毛鳞片光泽度、毛发粗细和分布密度与健发区相同,皮脂分泌正常;显效:病情得到控制,新发部分生长(70%),毛鳞片光泽度、毛发粗细和分布密度与健发区接近,皮质分泌明显减少;有效:病情控制,但秃发区仅 30% 有新发生长;无效:毛发继续脱落且脱发再生不足 30%。

1.5 统计学方法 用 SPSS17.0 统计学软件进行数据分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 One-way ANOVA 法比较整体差异,采用 LSD 法进行组间多重比较,各指标治疗前后差异比较采用配对 t 检验;定性资料用例(%)表示,差异比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者治疗前后秃发区头皮血流动力学比较 治疗前三组各指标之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。与治疗前相比,西药组和中药组 RI 明显降低, VT_1 明显升高,而联合治疗组除 RI 和 VT_1 明显变化外, V_{max} 也明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后三组各指标之间比较显示,联合治疗组 RI 降低的幅度和 VT_1 上升的幅度明显大于单纯西药或中药治疗组($P < 0.05$),中药组和西药组各指标之间差异无统计学意义($P > 0.05$),结果说明综合治疗对血流动力学改变效果优于单纯中药或西药治疗,具体数据见表 1。

2.2 三组治疗前后头发中微量元素比较 三组治疗前头发中 Fe、Ca、Zn、Cu 含量相比,差异无统计学意义,具有可比性。经西药治疗后,Zn 含量较治疗前明显升高;中药治疗后头发中 Fe、Ca、Zn 含量较治疗前显著升高,而联合治疗组 Fe、Ca、Zn、Cu 含量均显著高于治疗前($P < 0.05$)。治疗后三组之间各微量元素含量相比,联合治疗组头发中 Fe、Ca、Zn、Cu 含量明显高于单纯西药或中药治疗组($P < 0.05$),而单纯中药和西药治疗组微量元素含量差异无统计学意义($P > 0.05$),说明联合治疗有助于改善头发中微量元素,具体数据见表 2。

2.3 三组患者治疗后毛囊生物学改变和新生区毛发生长状况比较 MPA 患者治疗 6 个月后,西药组毛发生长速度和生长长度明显低于中药组和联合治疗组,并联合治疗组高于中药组。中药组和联合治疗组毛囊生长情况优于西药组,生长期较长,进入退行期晚,毛囊毛球上移和倒置漏斗消失较晚,毛囊各层次结构清晰,具体数据见表 3。

表1 三组患者治疗前后秃发区头皮血流动力学比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	动脉内径/mm	$V_{\max}/\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$	RI/%	VT_1/cm
西药组	42				
治疗前		1.45 ± 0.23	24.35 ± 3.04	69.37 ± 12.18	80.46 ± 12.57
治疗后		1.49 ± 0.18	25.31 ± 4.05	64.25 ± 9.02	95.06 ± 13.64
前后差值		0.04 ± 0.01	0.96 ± 0.18	5.09 ± 1.46	14.61 ± 2.39
<i>t</i> 值		0.213	0.045	2.055	2.569
<i>P</i> 值		0.832	0.964	0.043	0.012
中药组	42				
治疗前		1.42 ± 0.27	24.62 ± 2.78	69.59 ± 12.46	79.28 ± 15.42
治疗后		1.51 ± 0.16	26.58 ± 3.14	62.18 ± 9.37	100.15 ± 15.58
前后差值		0.09 ± 0.02	1.96 ± 0.35	7.41 ± 3.26	20.87 ± 8.62
<i>t</i> 值		0.443	0.618	2.181	2.766
<i>P</i> 值		0.659	0.538	0.032	0.007
联合治疗组	42				
治疗前		1.39 ± 0.15	23.95 ± 1.96	67.14 ± 10.53	81.29 ± 13.17
治疗后		1.58 ± 0.23	27.35 ± 2.86	56.19 ± 7.56	116.49 ± 12.66
前后差值		0.19 ± 0.06	3.39 ± 1.28	10.95 ± 4.37	35.24 ± 10.30
<i>t</i> 值		1.922	2.132	2.718	3.191
<i>P</i> 值		0.058	0.036	0.008	0.002
组间整体比较(方差分析)					
治疗前 <i>F</i> 值		0.720	0.986	0.103	1.122
治疗前 <i>P</i> 值		0.489	0.376	0.902	0.329
治疗后 <i>F</i> 值		2.604	2.090	3.445	4.211
治疗后 <i>P</i> 值		0.078	0.128	0.035	0.017

表2 三组治疗前后头发中微量元素比较/ $(\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}, \bar{x} \pm s)$

组别	例数	Fe	Cu	Zn	Ca
西药组	42				
治疗前		17.25 ± 2.73	7.94 ± 0.85	182.45 ± 26.79	523.46 ± 66.28
治疗后		18.26 ± 2.15	8.46 ± 0.65	202.54 ± 22.35	529.17 ± 71.48
前后差值		1.01 ± 0.48	0.52 ± 0.31	20.09 ± 8.97	5.71 ± 2.08
<i>t</i> 值		1.721	0.988	0.262	1.938
<i>P</i> 值		0.089	0.326	0.794	0.056
中药组	42				
治疗前		16.93 ± 2.06	7.68 ± 1.12	179.23 ± 12.18	519.72 ± 65.04
治疗后		19.35 ± 1.86	8.76 ± 0.74	198.49 ± 29.47	532.18 ± 76.26
前后差值		2.42 ± 1.06	1.08 ± 0.52	19.26 ± 6.37	12.46 ± 8.64
<i>t</i> 值		2.026	1.533	2.120	2.718
<i>P</i> 值		0.046	0.129	0.037	0.008
联合治疗组	42				
治疗前		17.12 ± 2.45	8.13 ± 0.95	178.69 ± 25.19	525.57 ± 83.14
治疗后		21.38 ± 2.59	9.14 ± 1.35	215.96 ± 21.04	564.26 ± 76.15
前后差值		4.26 ± 1.01	0.99 ± 0.39	37.27 ± 12.69	38.69 ± 16.25
<i>t</i> 值		3.191	2.097	3.191	2.884
<i>P</i> 值		0.002	0.039	0.002	0.005
组间整体比较(方差分析)					
治疗前 <i>F</i> 值		0.959	2.932	2.432	0.918
治疗前 <i>P</i> 值		0.386	0.057	0.092	0.402
治疗后 <i>F</i> 值		3.090	0.646	3.719	4.340
治疗后 <i>P</i> 值		0.049	0.526	0.027	0.015

表3 三组患者治疗6个月新生区毛发生长状况比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	毛发生长速度/ $\times 10^{-2} \text{ mm} \cdot \text{d}^{-1}$	毛发生长 长度/ mm
西药组	42	3.93 \pm 0.32	7.28 \pm 1.38
中药组	42	8.76 \pm 3.00 ^a	13.14 \pm 2.69 ^a
联合治疗组	42	12.56 \pm 3.26 ^{ab}	18.41 \pm 4.05 ^{ab}
整体分析(方差分析)			
F 值		119.577	153.233
P 值		0.000	0.000

注:两两比较为LSD检验,和西药组比较,^a $P < 0.05$,和中药组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.4 三组患者治疗后疗效比较 三组MPA患者治疗后经 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2 = 5.279$, $P = 0.031$),联合治疗效果最好,具体数据见表4。

表4 三组患者治疗后疗效比较/例(%)

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
西药组	42	6 (14.3)	10 (23.8)	7 (16.7)	19 (45.2)	23 (54.8)
中药组	42	12 (28.6)	9 (21.4)	11 (26.2)	10 (23.8)	32 (76.2)
联合治疗组	42	24 (57.1)	9 (21.4)	6 (14.3)	3 (7.1)	39 (92.9)

3 讨论

健康成人头发总数平均有11~15万根,头发的生长受年龄、气候、环境和健康状况等因素影响^[13]。而MPA除受上述因素影响外,遗传易感性是其重要影响因素^[14]。目前我国男性脱发患者发病率高达19.9%,且中青年是主要的脱发人群^[15]。对秃发区头皮雄激素受体(AR)检测发现,秃发区AR阳性细胞百分率明显高于非秃发区,其AR大小与毛发稀稠度密切相关,证实了MPA是雄激素依赖型脱发^[16],因此,治疗的关键在于抗雄激素治疗^[17]。5%米诺地尔是美国食品药品监督管理局批准的用于治疗男性雄激素性脱发的外用药,且宫芮^[18]研究发现5%米诺地尔涂抹患区疗效优于2%,因此,本研究采用5%米诺地尔酊外用涂抹患者。

李子志等^[19]对MPA患者头皮血流动力学特征进行超声检测,发现患者RI显著增高,而VT₁明显减少,说明秃发患者头皮血流动力学异常。此外,大量研究表明MPA患者头发中微量元素含量大多异常,Fe、Ca、Zn、Cu、Mn含量下降,Pb含量升高;尤其是Cu、Zn、Fe是参与机体生命活动的重要微量元素,营养不良是导致脱发的重要致病因素^[20]。本研究结果显示,经治疗后,三组患者RI明显下降,VT₁

和V_{max}明显升高,但联合治疗组血流动力学特征较西药组或中药组改善更明显($P < 0.05$),头发中微量元素Fe、Ca、Zn、Cu含量升高幅度也明显大于西药组和中药组,说明中西医内外兼治可以明显改善患者秃发区血流动力学特征和微量元素含量,从而促进毛发生长,与车金录^[21]报道一致。

此外,本研究对治疗后毛发生长情况和疗效分析表明,西药组毛发生长速度最慢,毛囊较早进入退行期,总有效率为54.8%;而中药组毛发生长速度和生长量优于西药组,疗效也较高(76.2%);联合治疗组毛发生长速度为(12.605 \pm 3.271) $\times 10^{-2} \text{ mm} \cdot \text{d}^{-1}$,治疗后总有效率高达92.9%,明显高于中药组和西药组。中医认为“发为血之余”“肝藏血主疏泄”“肾藏精主生长发育”。加味二至丸治疗脱发主要从气、血、肝、肾、心、脾等方面入手,补益肝肾、养血生发,其中的女贞子、旱莲草可滋补肝肾,促进毛囊生长的功效;黑芝麻、核桃、首乌则可补肝肾益精血;茯苓健脾化湿助消化;丹参和黄芪还能增加毛囊营养,促进毛囊再生的功效,更可降低血液黏度;首乌和女贞子还可抑制毛囊细胞的凋亡,延缓生长期毛囊进入退行期;诸药联合使用,可以达到标本同治^[22-23]。而米诺地尔外用一定程度上可以促进毛囊上皮细胞的增殖和分化、促进血管生成,增加局部血液供应、还可开放钾通道调节毛发的生长。因此,中药内服联合西药外用可大大提高MPA患者的治愈率。

综上所述,加味二至丸联合外用米诺地尔对MPA疗效确切,可明显促进秃发区毛发再生,改善其血流动力学和微量元素含量,促进新的毛囊的生长,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 谭凤明,侯显曾,张滨岳,等.男性型脱发148例临床分析[J].广东医学,2012,33(13):1896-1899.
- [2] JAMIN C. Androgenetic alopecia [J]. Ann Dermatol Venereol, 2002,129(5 Pt 2):801-803.
- [3] 孙旭,张学军.雄激素(系)性脱发报告[J].安徽医学,2002,23(5):28.
- [4] 张迎春.男性青年脂溢性脱发与血清雄激素水平相关性研究[D].杭州:浙江大学,2014:19-21.
- [5] 马倩,王学岭.脂溢性脱发的中医研究概况[J].中医临床研究,2016,8(15):105-107.
- [6] 胡嘉元,雷飞,底君,等.生发乌发经典中医方剂的现代临床应用[J].中医药导报,2016,22(6):110-112,117.
- [7] 朱保霖,钱秋海.钱秋海教授治疗脂溢性脱发经验撷菁[J].云南中医中药杂志,2014,35(9):9-10.
- [8] 金汉鼎,何晓敏,李焱,等.中药汤剂配合米诺地尔酊治疗脂溢性脱发的临床疗效分析[J].中国医疗美容,2016,6(1):50-52.