

• 综述 •

肿瘤患者化疗药物所致脱发的防治研究进展^{*}杨慧 综述, 陆颖[△], 黄海欣 审校

545005 广西 柳州, 广西医科大学第四附属医院 肿瘤科

[摘要] 化疗药物所致脱发(chemotherapy induced alopecia, CIA)是肿瘤综合治疗中较常见的毒副反应,会对肿瘤患者产生一定的心理困扰,从而影响肿瘤患者治疗依从性。但 CIA 发生的机制尚不明确,缺乏明确的防治规范与共识。本文通过对 CIA 的发生机制、影响因素及物理干预、药物治疗、基因治疗等防治手段的研究进展进行综述,为肿瘤患者化疗药物所致脱发的防治提供新选择及今后研究思路。

[关键词] 化疗所致脱发;机制及影响因素;物理干预;药物治疗;基因治疗

[中图分类号] R730.53;R730.6 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.02.020

引文格式:Yang H, Lu Y, Huang HX. Advances in prevention and treatment of alopecia caused by chemotherapeutic drugs in cancer patients [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(2):196-202. [杨慧,陆颖,黄海欣. 肿瘤患者化疗药物所致脱发的防治研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗,2020,33(2):196-202.]

Advances in Prevention and Treatment of Alopecia Caused by Chemotherapeutic Drugs in Cancer Patients

Yang Hui, Lu Ying, Huang Haixin

Department of Oncology, Fourth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Liuzhou 545005, Guangxi, China

Corresponding author: Lu Ying, E-mail: 1786734840@qq.com

This study was supported by grants from Health and Family Planning Commission of Guangxi Province (NO. Z20180506).

[Abstract] Chemotherapy-induced alopecia (CIA) is a common side effect in the comprehensive treatment of cancer, which may cause some psychological problems for cancer patients and affect the compliance of cancer patients. However, the mechanism of CIA occurrence is not clear, and there is no clear prevention and control norms and consensus. In this paper, the mechanism, influencing factors, physical intervention, drug therapy, gene therapy and other prevention and treatment methods of CIA were reviewed, so as to provide new options and future research ideas for the prevention and treatment of alopecia caused by chemotherapy drugs in cancer patients.

[Key words] Alopecia caused by chemotherapeutic drugs; Mechanism and influencing factors; Physical intervention; Drug therapy; Gene therapy

根据国家癌症中心的最新数据显示,2015 年我国恶性肿瘤新发病例约为 392.9 万人,死亡约 233.8 万人^[1],恶性肿瘤发病率呈持续上升态势。恶性肿瘤多选择以手术、放化疗、靶向、免疫为主的综合治疗模式,肿瘤的局控率及生存率得到改善,肿瘤治疗

过程中毒副反应的全程管理越来越被人们所重视,其中脱发是肿瘤患者治疗后最为常见的不良反应,对患者造成一定的心理困扰,在女性患者中的影响更为明显和突出。

化疗药物、针对头颈部及中枢神经系统的放射治疗、靶向药物、免疫检查点抑制剂、内分泌治疗等都可能引起脱发。其中化疗是导致脱发率最高的治疗方式^[2-4]。既往研究中约 77% 的肿瘤患者将脱发视为痛苦的症状,恐惧不安,甚至失去治疗信心^[5-8]。因此,减少肿瘤患者化疗药物所致脱发

[收稿日期] 2019-08-05 [修回日期] 2019-11-11

[基金项目] * 广西卫生与计划生育委员会自筹费科研课题(编号:Z20180506)

[通讯作者] [△]陆颖, E-mail: 1786734840@qq.com

(chemotherapy induced alopecia, CIA) 的发生率及减轻脱发程度成为肿瘤规范治疗中亟需解决的问题,但国内外的肿瘤治疗指南及规范对 CIA 的预防及治疗尚无明确共识。有鉴于此,本文将就肿瘤患者 CIA 的发生机制及影响因素、物理及药物干预、基因研究的进展进行综述。

1 肿瘤患者 CIA 的发生机制

1.1 肿瘤患者 CIA 的直接机制

肿瘤患者 CIA 的发生机制尚未能明确阐述,有研究认为化疗药物对毛囊的直接作用可以导致脱发。毛囊是皮肤内的附属器,毛发的生长经历生长期、休止期和退化期,周而复始,终身循环和再生。通常高达 90% 的头皮毛发处于生长期, CIA 主要作用于生长期毛囊,生长期毛囊的主要特征是上皮室发生增生,鳞茎基质细胞为了形成毛干显示出最大的增殖活性。而化疗药物可能引起鳞茎基质细胞有丝分裂活动突然停止,导致已角化发干的近端部分减弱、变窄,从而发管破裂,引起脱发,此时脱发迅速且量大(80%~90%),并且常发生在化疗后的几天到几周内^[9]。另外,也有研究假设 CIA 是药物对高度增殖的基质角质形成细胞以及滤泡色素系统直接产生毒性的结果,研究认为生长期的毛基质和真皮乳头有丝分裂率较高,此时期的毛基质和真皮乳头发对化疗药物非常敏感,一些化疗药物可能导致毛球体积减小,毛囊快速凋亡,从而导致脱发。但如果毛囊处于晚期生长期(以较低的有丝分裂率为特征),则化疗可能加速其向正常生长期的过渡,此时对脱发的影响较小。此外,有研究认为,多个信号分子参与毛发周期的调控,包括声波刺猬蛋白(sonic hedgehog, SHH)、缺口蛋白、骨形态发生蛋白和 Wnt (Wingless/Integrated) 信号通路^[10]。这些信号分子在脱发发病机制中的确切作用尚不清楚,一项动物研究显示,3~7 周大的小鼠皮肤中 SHH 基因短暂过度的表达,可以导致环磷酰胺化疗诱发脱发后毛发的再生加速^[11]。通过对这些途径的深入研究及了解可能有助于制定更好的策略减轻脱发程度或促进患者头发再生。

1.2 肿瘤患者 CIA 的间接机制

人类头皮的毛囊内含有大量的雌激素和雄激素受体,随着年龄增长,无论是女性还是男性均可能因为体内激素水平异常改变而出现脱发。临床上较多的此类研究是在乳腺癌患者中进行的,针对男性肿瘤患者化疗后激素改变导致脱发的研究较少。国外

学者在乳腺癌患者中进行的研究认为,患者经化疗及内分泌治疗后体内激素水平改变,可能会影响毛囊区域外根鞘中雄激素受体的表达,从而影响雄激素与雄激素受体结合,使得毛发生长周期改变、生长环境异常,导致脱发^[12]。此外,用于乳腺癌治疗的芳香化酶抑制剂(来曲唑、阿那曲唑、依西美坦)可引起的雌激素水平的降低从而导致脱发。选择性雌激素受体调节剂(三苯氧胺)可引起雌激素效应减少,使毛囊进入静止期,干扰毛发生长的正常周期,抑制毛囊的增殖,导致毛发生长受到抑制^[13]。

2 肿瘤患者 CIA 的影响因素

2.1 化疗药物对脱发的影响

CIA 的发生率及脱发程度取决于药物的类型及作用机制、药物剂量和给药时间、给药方式。

2.1.1 药物类型及作用机制对脱发的影响 化疗是恶性肿瘤综合治疗模式中最为常用的手段,其中紫杉类及蒽环类化疗药导致的脱发率高达 80% 左右^[2-4]。CIA 通常发生在第一次化疗后的 1~3 周内^[14],此后随着化疗周期数的增加逐渐加重,甚至可能发展为永久性脱发。

不同类型化疗药物的作用机制不一样,作用于细胞周期的时限不一样,导致脱发的发生率也有所不同。抗微管药物属于细胞周期特异性药物,干扰细胞有丝分裂,此类药物治疗后患者脱发率约 80%;烷基化剂属于细胞周期非特异性药物,对各时期的细胞均有杀伤作用,此类药物治疗后患者脱发率约 60%;拓扑异构酶抑制剂属于细胞周期特异性药物,干扰脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)的合成,此类药物治疗后患者脱发率约 60%~100%;抗代谢药属于细胞周期特异性药物,作用于核酸合成期,此类药物治疗后患者脱发率约 10%~50%;蒽环类药物属于细胞周期非特异性药物,抑制 DNA 和核糖核酸(ribonucleic acid, RNA)合成,此类药物治疗后患者脱发率高于紫杉类等其他药物,脱发率约 80%~100%^[4]。

2.1.2 药物剂量及给药时间对脱发的影响 高剂量药物化疗后,可能在 1~2 周内出现脱发,发根变薄或收缩,随后出现弥漫性的脱发。低剂量化疗后,发根可能只有节段性变薄或变窄,头发折断及脱落较少^[9]。多药联合化疗比单药化疗 CIA 发生率更高,多西他赛单药治疗实体瘤时脱发率达 54%,紫杉类与蒽环类的双药方案治疗乳腺癌时脱发率可达 80%~100%,而环磷酰胺、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶三药

联合方案或氟尿嘧啶、表柔比星、环磷酰胺三药联合方案治疗乳腺癌时脱发率可高达 90 ~ 100%^[15]。另外,随着化疗周期数的增加,CIA 发生率逐步增高,多柔比星单药治疗 4 周期时脱发率达 50%,而多柔比星单药治疗 6 周期时脱发率最高可达 100%^[15]。此外,给药时间长,化疗药物在毛囊中的浓度过高,也会明显增加脱发发生概率。

2.1.3 给药方式对脱发的影响 给药方式不同,导致脱发的概率和程度也有所不同。静脉注射化疗药通常能使更多的药物进入人体组织发挥抗肿瘤作用,增加化疗药物对全身的毒性反应,导致更迅速和更广泛的脱发,而口服治疗往往经过消化道的首过效应,减少药物的活性及毒性,可能导致更少的脱发。有研究观察到,肿瘤患者口服化疗药后脱发发生率约 10 ~ 50%,而静脉化疗后患者脱发发生率 60 ~ 100%^[16]。

2.2 综合治疗模式对脱发的影响

2.2.1 化疗药物与靶向药物联合治疗对脱发的影响 靶向治疗药物,包括表皮生长因子受体抑制剂、鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌基因同源体 B1 抑制剂等,易导致患者发生继发细菌感染。在继发细菌感染后,患者也可能会出现脱发,发生率约 15% ~ 30%^[4,16]。由于作用机制不同,化疗药物与靶向药物联合后通常会加重脱发。有研究显示,人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2,HER-2)阳性的乳腺癌患者化疗联合抗 HER-2 靶向治疗,前期因毛囊细胞受到化疗药物损害而迅速出现脱发,此后与靶向药物毒性反应叠加导致脱发率增加,脱发程度加重,化疗药物与靶向药物联合治疗后脱发发生率最高达 100%^[17]。

2.2.2 化疗药物与内分泌联合治疗对脱发的影响

有研究对紫杉烷辅助化疗序贯辅助内分泌治疗的乳腺癌患者进行观察,发现化疗期间,化疗药物攻击生长期毛囊的毛球,导致生长期脱发,此后球蛋白抗原暴露破坏了球蛋白周围的免疫区,产生炎性物质,同时残留的毛囊和潜在的末级纤维束闭塞,导致毛发生长循环受阻,以至于辅助使用雌激素受体拮抗剂或芳香化酶抑制剂时进一步加重脱发^[12]。导致化疗药物与内分泌药物联合后,脱发发生率约 2% ~ 25%^[4,16]。

2.2.3 化疗药物与免疫治疗联合对脱发的影响

免疫检查点抑制剂,包括抗细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4、程序性细胞死亡蛋白-1 受体,可引起毛囊抗原的炎症反应激活,毛囊环境中免疫耐受的平衡,

最终导致脱发,脱发发生率约 2 ~ 27%^[4,16,18]。免疫检查点抑制剂在肿瘤患者治疗中应用时间不长,目前尚缺少针对化疗与免疫检查点抑制剂联合治疗导致脱发的观察性研究数据。

2.2.4 化疗药物与放疗联合治疗对脱发的影响

接受放射治疗的头颈部及中枢神经系统恶性肿瘤患者,采用光子放射治疗或质子放射治疗引起毛囊的急性损伤,导致照射部位区域脱发,发生率为 75% ~ 100%^[4,16],但范围较局限。针对头颈部或中枢神经系统的局部放疗与化疗联合可能导致更为严重的脱发,由于既往研究观察内容的局限性,缺少化疗与放疗联合治疗导致脱发的研究数据。

3 CIA 的防治现状及进展

3.1 物理干预在预防 CIA 中的作用

3.1.1 头皮止血带在预防 CIA 中的作用 头皮止血带是一种特殊的止血带,由头带和注气球组成的充气止血带和由扁平、条形橡胶带组成的头皮扎条构成,将它紧贴住头皮区域,以阻断表面血流,从而减少输送到毛囊的药量。头皮止血带在血浆药物浓度达到峰值时使用,即从最后 10 分钟输液到停药后 10 分钟。有研究显示长春新碱、环磷酰胺和阿霉素诱导的肿瘤患者通过止血带预防 CIA 有一定疗效。但是,由于施加的高压会导致患者头痛、恶心等不适,因此临床上很少推荐使用^[19]。

3.1.2 头皮冷却治疗在预防 CIA 中的作用 近年来已有 30 多个国家,在肿瘤患者化疗期间使用头皮冷却预防 CIA。英国、法国、荷兰和加拿大地区将头皮冷却作为 CIA 预防的常规干预措施,其中荷兰实体肿瘤患者头皮冷却的使用率高达 80%。但在美国,头皮降温的效果和安全性没有得到共识,直到近期,美国食品药品监督管理局(FDA)才批准头皮冷却治疗可用于 CIA 预防^[20]。在我国,头皮冷却治疗也没有做为常规手段用于 CIA 预防。

头皮冷却疗法作用机制尚未完全清楚,有研究认为^[21-22],低温状态下可减少头皮血流灌注,使头皮层毛囊中细胞代谢活性下降,有可能导致化疗药物毒性降低,从而减少 CIA 发生率^[23-24]。19 世纪 70 年代人们已开始采用装有冰块的软袋降低头皮温度,1977 年有研究针对乳腺癌化疗患者使用软冰袋等简易方法进行头皮冷却治疗,脱发率小于 50%,无严重不良反应发生^[25]。如今国外医院多采用现代头皮冷却装置实现头皮低温。最近的一项荟萃分析认为^[26],头皮冷却是唯一能显著降低 CIA 发

生风险的干预措施。一项研究评估使用“dignicap”现代头皮冷却装置预防 CIA 的效果,对早期乳腺癌患者化疗期间使用头皮冷却预防 CIA,头皮冷却系统温度设置在 3℃,5% 患者未发生脱发,30% 患者出现 1 级脱发,30% 患者出现 2 级脱发,而未接受头皮冷却干预患者均发生不同程度脱发^[17]。另一项使用现代头皮冷却装置的研究分析了“paxman”冷却装置在乳腺癌化疗患者中的作用,发现化疗前使用头皮冷却系统的患者中 2~4 级脱发的发生率为 49.5%,未使用头皮冷却系统患者 2~4 级脱发的发生率为 100%。头皮冷却系统治疗的患者仅出现轻度头痛、恶心、头皮疼痛等,未发生严重不良反应^[27]。国内也有学者使用普通冰帽冷敷预防乳腺癌新辅助化疗患者脱发,认为化疗期间佩戴冰帽持续头部冷敷可以显著降低化疗后脱发率,使用安全,患者治疗依从性好^[28]。

然而,头皮冷却预防 CIA 在临床推广中也存在一些争议,有研究认为头皮冷却治疗有导致头皮转移的风险,可能会影响生存^[21,29]。为了进一步了解 CIA 对生存的影响,有研究^[30]将头皮冷却治疗用于接受化疗的早期乳腺癌患者,结果认为头皮冷却治疗组与非头皮冷却治疗组的中位总生存相似(6.3 年 *vs* 8 年, $P > 0.05$)。一些研究^[24]为了验证上述结论进行了进一步探索,认为化疗期间头皮冷却帽不会导致脑组织的损害,也不会增加脑转移的发生率。也有研究认为,头皮冷却方法尚未在临床上常规推广使用,临床经验不多,应尽量避免用于血液恶性肿瘤(淋巴瘤、白血病)、冷凝集素病、冷球蛋白血症和创伤后冷损伤患者及肝功能不全患者^[31-33]。

3.2 药物治疗在防治 CIA 中的作用

人们在药物防治 CIA 方面也进行多项研究。新型脂质体化疗药物的使用,减少脱发发生率^[34]。局部使用米诺地尔、比马前列素和骨化三醇已经在人类受试者中进行了初步探索^[35-37],需要完成进一步 III 期临床研究确定其在防治 CIA 方面是否有可重复性及显著的改进。此外,苯妥英钠、细胞因子、细胞周期调节剂、细胞凋亡抑制剂预防 CIA 的研究是在动物模型中完成的,需进一步的研究证实其疗效。

新型脂质体化疗药物,采用脂质体技术与化疗药物结合,具有使药物靶向网状内皮系统,体内分布呈现肿瘤靶向性,进入正常组织的剂量减少,大大改善了现有抗癌化疗药物的药代动力学特性,提高疗效的同时,明显减轻化疗毒副反应,CIA 发生率明显下降。脂质体阿霉素广泛用于恶性肿瘤化疗,研究

认为脂质体阿霉素与普通阿霉素相比,其疗效相当,化疗反应明显减轻,用药期间脱发减少,脱发程度减轻^[34]。

局部使用米诺地尔是雄激素性脱发的一线治疗和斑秃的二线治疗,其在防治 CIA 方面的数据非常有限,目前仅有两项随机临床试验。一项研究评估了米诺地尔预防阿霉素化疗固体肿瘤患者脱发的效果。尽管米诺地尔耐受性很好,但与安慰剂相比,它不能阻止严重脱发的发生^[35]。另外一项研究纳入接受氟脲嘧啶、阿霉素和环磷酰胺辅助化疗的乳腺癌患者,发现局部米诺地尔不能预防脱发,但加速了脱发后毛发再生,故认为局部使用米诺地尔可促使毛发再生^[38]。

比马前列素是一种前列腺素类似物,能促进斑秃患者睫毛生长。一项随机试验对特发性或化疗导致的睫毛脱落患者进行研究^[36],比马前列素眼液治疗患者有 37.5% 的患者未发生睫毛脱落,而对照组患者有 18.2% 的患者未发生睫毛脱落,研究认为外用比马前列素可预防化疗导致的睫毛脱落。

骨化三醇(1,25-二羟维生素 D₃)对角质形成细胞有影响,通过在 G₀/G₁ 间期细胞周期停滞抑制 DNA 合成,引起细胞分化,抑制增殖细胞核抗原 ki67 表达,抑制细胞生长。研究表明^[37],局部骨化三醇预处理对细胞因子诱导的 CIA 有保护作用,骨化三醇能预防 CIA,但不会影响化疗疗效。然而,在另一接受蒽环素和环磷酰胺化疗的乳腺癌患者中,局部骨化三醇对预防 CIA 无效^[39]。

苯妥英钠是一种常用的抗惊厥药物,会诱发不必要的毛发生长。有研究^[40]观察苯妥英钠对环磷酰胺治疗大鼠脱发的影响;在给予苯妥英钠治疗的大鼠组中,观察到生长期缩短,生长期不同阶段毛囊数量增加。研究表明,口服苯妥英钠有助于预防化疗诱导的大鼠脱发,但仍需要进一步研究支持苯妥英改善脱发的机制,并评估其在预防 CIA 临床治疗中的潜力。

白细胞介素 1(IL-1)在调节炎症和免疫对感染的反应中起到作用,而与核糖体相关的天然膜泡(natural membrane vesicles associated with ribosomes, imuvirt)是一种具有从粘质杆菌衍生的免疫刺激特性生物反应调节剂,已被报道用于保护新生大鼠免受细胞周期特异性药物(即阿拉比胞嘧啶)诱导的 CIA 的影响。imuvirt 和 IL-1 都能诱导多种细胞因子或生长因子的释放,提示 imuvirt 是通过 IL-1 发挥作用^[41]。这些药物在新生大鼠实验模型中有预

防 CIA 的应用前景,但还未在临床上进行 CIA 预防试验。

细胞周期蛋白依赖激酶 2 (cyclin-dependent kinase 2, CDK2) 抑制剂在细胞周期从 DNA 合成前期 (G1) 向 DNA 合成后期 (G2) 的过渡过程中起关键作用,可阻断从 G1 晚期向 DNA 合成期 (S 期) 的进展,降低头皮毛囊细胞对化疗药物的敏感性,减少依托泊苷、5-氟尿嘧啶、紫杉醇、顺铂和阿霉素诱导的毛囊细胞凋亡。在新生大鼠中,局部应用 CDK2 抑制剂可减少应用部位依托泊苷介导的脱发率达 50%,在阿霉素和环磷酰胺联合诱导的 CIA 中减少脱发率达 33%,但此类药物还需要在人体中进行临床试验进一步验证^[19]。

细胞凋亡抑制剂 (caspase-3) 是细胞凋亡的关键介质,许多化疗药物可以刺激 caspase-3 活化途径。研究表明局部注射 M50054 (caspase-3 抑制剂) 可降低依托泊苷诱导的新生大鼠模型 CIA^[42]。进一步的实验还没能阐明该方法是否可以预防人类化疗后的 CIA。

3.3 基因治疗在预防肿瘤患者 CIA 中的作用

多靶铁螯合剂 M30 [5-(N-甲基-N-丙二醇胺基甲基)-8-羟基喹啉] 是一种新型的抗氧化剂,在一系列疾病中对氧化应激具有保护作用。既往研究认为多靶铁螯合剂 M30 有预防和治疗阿尔茨海默病、帕

表 1 CIA 防治方法汇总

Table 1. Summary of Prevention and Control Methods of CIA

Therapeutic method	Effect	Reference
Scalp tourniquet	Scalp tourniquet can prevent CIA. However, patients may have headaches and nausea.	Dunnill CJ, et al. 2018 [19]
Scalp cooling	The treatment of scalp cooling during chemotherapy can reduce the rate of hair loss by 50%, with only mild adverse reactions.	Nangia J, et al. 2017 [27]
Scalp cooling	Patients with early breast cancer receiving chemotherapy, the median overall survival was similar between the scalp cooling group and the non scalp cooling group.	Lemieux J, et al. 2015 [30]
Pegylated liposomal doxorubicin	Compared with the common adriamycin, the efficacy of liposome adriamycin is similar, the side effects of chemotherapy are obviously reduced, the hair loss is reduced and the degree of hair loss is reduced.	Ruoyang Li, et al. 2019 [34]
Local use of minoxidil	Local use of minoxidil can accelerate hair regeneration in breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy.	Duvic M, et al. 1996 [38]
Local use of bimatoprost	Topical bimatoprost can prevent the loss of eyelashes caused by chemotherapy.	Glaser DA, et al. 2015 [36]
Local use of calcitriol	Calcitriol can prevent CIA without affecting the effect of chemotherapy.	Jimenez JJ, et al. 1995 [37]
Local use of calcitriol	Local calcitriol has no effect on the prevention of CIA.	Hidalgo M, et al. 1999 [39]
Oral phenytoin	Oral administration of phenytoin can reduce the rate of hair loss induced by cyclophosphamide chemotherapy in rats.	Onalapo AY, et al. 2018 [40]
IL-1	IL-1 can prevent chemotherapy-induced hair loss in rats.	Hussein AM. 1993 [41]
CDK2	CDK2 can prevent chemotherapy-induced hair loss in rats.	Dunnill CJ, et al. 2018 [19]
Caspase-3	Caspase-3 can decrease the CIA of neonatal rat model induced by etoposide.	Tsuda T, et al. 2001 [42]
Antioxidant multi-target iron chelator M30	A novel antioxidant multi-target iron chelator M30 can reduce the rate of hair loss induced by cyclophosphamide chemotherapy in rats.	Lim YC, et al. 2019 [43]

CIA: Chemotherapy-induced alopecia.

金森病和其他神经退行性疾病的作用。有研究发现多靶铁螯合剂 M30^[43] 可防治肿瘤患者 CIA,通过动物模型分析全基因组微阵列,观察到与正常皮肤相比,环磷酰胺治疗后的皮肤 7722 个基因发生了显著的转录变化,其中有 3422 个基因上调,4300 个基因下调。研究进一步观察到多靶铁螯合剂 M30 恢复了抗环磷酰胺转录上调和下调的基因。研究结果表明,多靶铁螯合剂 M30 对 C57BL/6 小鼠环磷酰胺诱导的脱发具有预防作用,经多靶铁螯合剂 M30 处理的小鼠脱毛后毛发能正常生长。

这些结果为支持流行病学数据提供了新的信息,表明多靶铁螯合剂 M30 或许是防治环磷酰胺引起脱发的一种有前景的治疗策略,并且肿瘤坏死因子受体超家族成员 19 (tumor necrosis factor receptor superfamily member 19, TNFRSF19)、切除修复交叉互补基因 2 (excision repair cross-complementing 2, ERCC2)、层粘连蛋白 5 (laminin 5, LAM5)、组织蛋白酶 L (cathepsin L, CTSL) 和钟基因 1 (period 1, PER1) 有可能参与了环磷酰胺引起脱发的病理学,这些基因在环磷酰胺引起的脱发中具有独特的预防作用。然而,需要进一步的研究验证多靶铁螯合剂 M30 对 CIA 防治的作用及多靶铁螯合剂 M30 补充剂使用的安全性问题。CIA 防治的方法见表 1。

4 总结及展望

CIA 是癌症治疗中最为常见的副作用之一,大多数肿瘤患者化疗期间都会脱发。CIA 给肿瘤患者带来极大的困扰,有效防治 CIA 可进一步提高患者治疗依从性。脱发过程受多种因素影响,因此 CIA 的发生机制目前尚未能明确阐明,但是,通过对改变化疗药物选择或改变给药方式、给药时间、探索最佳适宜人群等影响因素干预,可能进一步减轻化疗药物对脱发的影响。近期,物理干预在 CIA 防治中取得一定疗效,头皮冷却治疗被认为是安全有效的 CIA 防治手段,但仍然缺乏相关指南及规范指导临床治疗。而药物干预 CIA 也处于研究阶段,需要进一步深入研究确定药物的疗效及安全性。此外,在肿瘤精准治疗时代,针对 CIA 的基因治疗取得初步进展,寻找更有效的防治肿瘤患者 CIA 的相关基因将成为今后研究探索的方向。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志,2019,41(1):19-28.
- [2] Kang D, Kim IR, Choi EK, et al. Permanent chemotherapy-induced alopecia in patients with breast cancer: A 3-year prospective cohort study[J]. *Oncologist*,2019,24(3):414-420.
- [3] Komen MMC, van den Hurk CJG, Nortier JWR, et al. Patient-reported outcome assessment and objective evaluation of chemotherapy-induced alopecia[J]. *Eur J Oncol Nurs*,2018,33:49-55.
- [4] Freitas-Martinez A, Shapiro J, Goldfarb S, et al. Hair disorders in patients with cancer[J]. *J Am Acad Dermatol*,2019,80(5):1179-1196.
- [5] Hoffman RM, Li L, Cao W, et al. Hair-shaft growth in gelfoam histoculture of skin and isolated hair follicles[J]. *Methods Mol Biol*,2018,1760:133-144.
- [6] Rossi A, Caterina Fortuna M, Caro G, et al. Monitoring chemotherapy-induced alopecia with trichoscopy[J]. *J Cosmet Dermatol*,2019,18(2):575-580.
- [7] Stoeck JR, Choi JN, Colavincenzo M, et al. Off-label use of topical minoxidil in alopecia: A review[J]. *Am J Clin Dermatol*,2019,20(2):237-250.
- [8] Choi EK, Kim IR, Chang O, et al. Impact of chemotherapy-induced alopecia distress on body image, psychosocial well-being, and depression in breast cancer patients[J]. *Psychooncology*,2014,23(10):1103-1110.
- [9] Kligman AM. Pathologic dynamics of human hair loss[J]. *Arch Dermatol*,1961,83:175-198.
- [10] Cotsarelis G, Millar SE. Towards a molecular understanding of hair loss and its treatment[J]. *Trends Mol Med*,2001,7(7):293-301.
- [11] Sato N, Leopold PL, Crystal RG, et al. Effect of adenovirus-mediated expression of Sonic hedgehog gene on hair regrowth in mice with chemotherapy-induced alopecia[J]. *J Natl Cancer Inst*,2001,93(24):1858-1864.
- [12] Fonia A, Cota C, Setterfield JF, et al. Permanent alopecia in patients with breast cancer after taxane chemotherapy and adjuvant hormonal therapy: Clinicopathologic findings in a cohort of 10 patients[J]. *J Am Acad Dermatol*,2017,76(5):948-957.
- [13] Rossi A, Iorio A, Scali E, et al. Aromatase inhibitors induce male pattern hair loss in women[J]. *Ann Oncol*,2013,24(6):1710-1711.
- [14] Yun SJ, Kim SJ. Hair loss pattern due to chemotherapy-induced anagen effluvium: A cross-sectional observation[J]. *Dermatology*,2007,215(1):36-40.
- [15] Shin H, Jo SJ, Kim DH, et al. Efficacy of interventions for prevention of chemotherapy-induced alopecia: A systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Cancer*,2015,136(5):E442-E454.
- [16] Rubio-Gonzalez B, Juhász M, Fortman J, et al. Pathogenesis and treatment options for chemotherapy induced alopecia: A systematic review[J]. *Int J Dermatol*,2018,57(12):1417-1424.
- [17] Rugo HS, Klein P, Melin SA, et al. Association between use of a scalp cooling device and alopecia after chemotherapy for breast cancer[J]. *JAMA*,2017,317(6):606-614.
- [18] Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): A multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial[J]. *Lancet*,2016,387(10030):1837-1846.
- [19] Dunnill CJ, Al-Tameemi W, Collett A, et al. A clinical and biological guide for understanding chemotherapy-induced alopecia and its prevention[J]. *Oncologist*,2018,23(1):84-96.
- [20] Shah VV, Wikramanayake TC, DelCanto GM, et al. Scalp hypothermia as a preventative measure for chemotherapy-induced alopecia: A review of controlled clinical trials[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*,2018,32(5):720-734.
- [21] Lemieux J, Amireault C, Provencher L, et al. Incidence of scalp metastases in breast cancer: A retrospective cohort study in women who were offered scalp cooling[J]. *Breast Cancer Res Treat*,2009,118(3):547-552.
- [22] Rugo HS, Melin SA, Voigt J, et al. Scalp cooling with adjuvant/

- neoadjuvant chemotherapy for breast cancer and the risk of scalp metastases : Systematic review and meta-analysis [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2017, 163 (2) : 199-205.
- [23] Baldry M, Timchenko V, Menictas C, et al. Thermal modelling of controlled scalp hypothermia using a thermoelectric cooling cap [J]. *J Therm Biol*, 2018, 76 : 8-20.
- [24] Ekwall EM, Nygren LM, Gustafsson AO, et al. Determination of the most effective cooling temperature for the prevention of chemotherapy-induced alopecia [J]. *Mol Clin Onco*, 2013, 1 (6) : 1065-1071.
- [25] Edelstyn GA, MacDonald M, MacRae KD, et al. Doxorubicin-induced hair loss and possible modification by scalp cooling [J]. *Lancet*, 1977, 2 (8031) : 253-254.
- [26] Shin H, Jo SJ, Kim DH, et al. Efficacy of interventions for prevention of chemotherapy-induced alopecia : A systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136 (5) : E442-E454.
- [27] Nangia J, Wang T, Osborne C, et al. Effect of a scalp cooling device on alopecia in women undergoing chemotherapy for breast cancer the SCALP randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2017, 317 (6) : 596-605.
- [28] 柴凡, 梁燕, 张大伟, 等. 头皮冷却帽减少乳腺癌新辅助化疗患者脱发的临床研究 [J]. *中华乳腺病杂志 (电子版)*, 2018, 12 (6) : 340-345.
- [29] Shaw JM, O'Brien J, Chua S, et al. Barriers and enablers to implementing scalp cooling in Australia : A qualitative study of health professionals' attitudes to and experience with scalp cooling [J]. *Support Care Cancer*, 2018, 26 (1) : 305-312.
- [30] Lemieux J, Provencher L, Perron L, et al. No effect of scalp cooling on survival among women with breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 149 (1) : 263-268.
- [31] Breed WPM, van den Hurk C, Peerbooms M, et al. Presentation, impact and prevention of chemotherapy-induced hair loss : Scalp cooling potentials and limitations [J]. *Expert Rev Dermatol*, 2011, 6 (1) : 109-125.
- [32] Komen MM, Smorenburg CH, van den Hurk CJ, et al. Factors influencing the effectiveness of scalp cooling in the prevention of chemotherapy-induced alopecia [J]. *Oncologist*, 2013, 18 (7) : 885-891.
- [33] Lemenager M, Lecomte S, Bonnetterre ME, et al. Effectiveness of cold cap in the prevention of docetaxel-induced alopecia [J]. *Eur J Cancer*, 1997, 33 (2) : 297-300.
- [34] Li RY, Tian FG, Qi YX, et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer [J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1) : 18135.
- [35] Rodriguez R, Machiavelli M, Leone B, et al. Minoxidil (Mx) as a prophylaxis of doxorubicin-induced alopecia [J]. *Ann Oncol*, 1994, 5 (8) : 769-770.
- [36] Glaser DA, Hossain P, Perkins W, et al. Long-term safety and efficacy of bimatoprost solution 0.03% application to the eyelid margin for the treatment of idiopathic and chemotherapy-induced eyelash hypotrichosis : A randomized controlled trial [J]. *Br J Dermatol*, 2015, 172 (5) : 1384-1394.
- [37] Jimenez JJ, Alvarez E, Bustamante CD, et al. Pretreatment with 1, 25 (OH) 2D3 protects from Cytoxan-induced alopecia without protecting the leukemic cells from Cytoxan [J]. *Am J Med Sci*, 1995, 310 (2) : 43-47.
- [38] Duvic M, Lemak NA, Valero V, et al. A randomized trial of minoxidil in chemotherapy-induced alopecia [J]. *J Am Acad Dermatol*, 1996, 35 (1) : 74-78.
- [39] Hidalgo M, Rinaldi D, Medina G, et al. A phase I trial of topical calcitriol (calcitriol, 1, 25-dihydroxyvitamin D3) to prevent chemotherapy-induced alopecia [J]. *Anticancer Drugs*, 1999, 10 (4) : 393-395.
- [40] Onaolapo AY, Adebayo AA, Onaolapo OJ, et al. Oral phenytoin protects against experimental cyclophosphamide-chemotherapy induced hair loss [J]. *Pathophysiology*, 2018, 25 (1) : 31-39.
- [41] Hussein AM. Chemotherapy-induced alopecia : New developments [J]. *South Med J*, 1993, 86 (5) : 489-496.
- [42] Tsuda T, Ohmori Y, Muramatsu H, et al. Inhibitory effect of M50054, a novel inhibitor of apoptosis, on anti-Fas-antibody-induced hepatitis and chemotherapy-induced alopecia [J]. *Eur J Pharmacol*, 2001, 433 (11) : 37-45.
- [43] Lim YC, Kim H, Lim SM, et al. Genetic analysis of a novel antioxidant multi-target iron chelator, M30 protecting against chemotherapy-induced alopecia in mice [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19 (1) : 149.