DOI: 10.14188/j.1671-8852.2023.0628
文章编号 1671-8852(2025)02-0267-05

雄激素性脱发动物模型建立的研究进展

乌日汗[1] 李 艳[2]
[1]内蒙古医科大学 内蒙古 呼和浩特 010059；
[2]内蒙古医科大学附属医院皮肤科 内蒙古 呼和浩特 010000

摘要 雄激素性脱发(AGA)是临床最常见的脱发类型，往往会对患者的身心健康产生不利的影响。AGA患病年龄逐渐年轻化，且发病率逐年增加，人们对AGA治疗的需求也相应上升，亟须研究确定能有效治疗AGA的药物。动物模型在研究治疗雄激素源性脱发中发挥着关键作用，根据具体需求选择适合的脱发模型可以达到事半功倍的效果。本文综述了常见雄激素性脱发动物模型的建立方法，旨在为研究者选择合适的动物模型，从而加速药物研发过程提供参考。

关键词 雄激素性脱发；动物；模型
中图分类号 R758.71
文献标识码 A
开放科学(资源服务)标识码(OSID)：

Research progress on the establishment of animal models of androgenetic alopecia

WU Rihan[1], LI Yan[2]
[1]Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059, Inner Mongolia, China;
[2]Dept. of Dermatology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000, Inner Mongolia, China

Abstract

Androgenetic alopecia (AGA) is the most common type of hair loss in the clinic and often harms the physical and mental health of patients. With the decreasing age of onset of AGA, the incidence rate increases year by year, and correspondingly, the demand for AGA treatment also rises, prompting research to determine effective drugs for AGA treatment. Animal models of androgenic alopecia play a key role in exploring its treatment, and selecting appropriate alopecia models according to different needs can significantly enhance the efficiency of the research. This paper reviews the commonly used methods for establishing androgenetic alopecia animal models, providing a reference for researchers selecting appropriate animal models and accelerating drug discovery and development.

Key Words Androgenetic Alopecia; Animals; Model

雄激素性脱发(androgenetic alopecia，AGA)既往称为寻常性脱发(common baldness)、脂溢性脱发(seborrhenic alopecia)或早秃(alopecia prematura)，是皮肤科常见病，多发病，也是难治疾病之一[1]。男女均可发病，我国21.3%的男性和6.0%的女性受其影响，但以20～30岁的男性较为多见，往往表现为额区

作者简介：乌日汗，女，1997—，医学硕士生，主要从事毛发相关疾病研究，E-mail:1909749556@qq.com
通信作者：李艳，女，1978—，医学博士，主任医师，硕士生导师，主要从事毛发相关研究、皮肤外科相关研究，E-mail:13948318299@163.com

及两侧鬓角发际线上行及头顶毛发稀疏,而枕区较少累及,常伴有头部皮肤油腻、脱屑、瘙痒等症状。

雄激素性脱发的发病机制复杂,过程繁琐,治疗方法有限,缺乏理想的有效药物。由于临床上获得该病的组织标本较困难,迄今为止,研究者们一直重视寻找和利用合适的动物模型来研究AGA的发病机制、治疗机理及检验新发药物的疗效。疾病动物模型是辅助筛选新疗法和探究疾病机制的重要工具,但国内外暂无公认的雄激素性脱发模型制备方法。选择合适的、类似人类雄激素性脱发发病机制的动物模型是探究其治疗方法、加速药物发展的第一关键。

1 实验动物及饲养条件

1.1 非人类灵长类动物模型 短尾猴(macaca arctoides)是最初的雄激素性脱发模型。Uno[2]在1967年开始研究自然性脱发,发现短尾猴青春期刚结束时(3~5岁)和人类一样表现出脱发的早期迹象,即自前额开始至头顶的毛发逐渐稀疏,这与性行为成熟相对应。其AGA样脱发的组织学变化与在人类中观察到的相似,即脱发与毛囊的微小化有关,额部头皮终毛向毳毛转变[3]。该模型主要为睾酮所激发,前额脱发区毛囊睾酮形成量明显高于枕部未脱发区毛囊,能够较好地模拟人临床雄激素源性脱发。

短尾猴的与年龄相关、雄激素依赖性的秃发特征与人类AGA很接近,是研究AGA的理想型动物模型。此外,在黑猩猩(pan-troglodytes)和南美红秃猴(cacajao rubicundus)中也会出现青春期后毛发逐渐变得稀少现象[3]。

上述自发性脱发动物模型与人类年龄相关所引起的脱发机制最为接近,但是脱发率低、发生脱发时间相对缓迟,研究费用高,所有动物同时发生脱发的概率低,影响实验效率。这些动物的数量有限,饲育费用高、体积大,而且应用模型时的实验周期长,缺乏实用性。

1.2 啮齿动物雄激素性脱发模型 考虑到非人类灵长类动物模型的体积及费用方面的局限性,为开发AGA的新型疗法,人们一直寻找啮齿动物模型。啮齿动物在遗传、生物学和行为上与人类相似,其体形小、生长快、成熟早、繁殖力强、饲养管理方便、易于控制、成本较低等优点非常适合作为实验动物大批量使用,更普遍用于医学研究的模型。

1.2.1 K5-hAR转基因小鼠 2010年,Crabtree等[4]首次介绍了基于角蛋白5-人雄激素受体(K5-hAR)转基因小鼠的AGA小鼠模型,将高水平的二氢睾酮暴露于该模型会导致头发再生延迟,此现象类似于人类的AGA,但是该小鼠模型价格昂贵,很难在脱发相关研究中普遍使用。

1.2.2 B6CBAF1/J小鼠 Matias等[5]报道了一种睾酮诱导的B6CBAF1/J小鼠脱发模型,该模型在小鼠12~14周龄时通过各种途径补充雄激素使其背部毛发出现脱落;如无外源性给予雄激素,不到1%的该型小鼠出现毛发自然脱落,这表明雄激素在B6CBAF1/J小鼠脱毛过程中起着主要作用。该模型经济实惠,造模过程易操作,在雄激素的介导下,容易造模成功,因此可以在雄激素性脱发相关实验中推广。

1.2.3 昆明(KM)小鼠 KM小鼠适应能力强,繁殖和育成率高,被广泛用于药理、毒理、微生物学等研究。王占娣等[6]在KM小鼠背部皮下连续注射丙酸睾酮,建立AGA模型,研究白蜡对激素水平的调节作用。景林等[7]建立雄激素性脱发KM小鼠模型,研究补气活血生发酊对其影响,得出补气活血生发酊具有一定促进毛发生长的作用的结论。该小鼠模型造模过程简单,是目前诸多研究者建立疾病动物模型时常选用的小鼠之一。

1.2.4 大鼠 大鼠体型大小适中,繁殖快,产仔多,易于饲养,给药方便,可以提供足够的一般实验分析所需的血液和体液,在实验研究中应用广泛;数量上仅次于小鼠,在实验动物中大鼠占20%以上。常用于脱发研究的大鼠有Wistar大鼠与SD大鼠,其毛发呈白色、繁殖力强、产仔数多、性周期稳定、抗病力强是两种大鼠的共性,但是SD大鼠生长发育较Wistar快,性格较Wistar大鼠稍凶猛且对雄激素敏感。胡嘉元等[8]通过皮下注射二氢睾酮来构建Wistar大鼠AGA模型,还通过研究发现丹参酮治疗AGA的机制与调节组织和循环的激素代谢水平及细胞因子作用相关。

1.2.5 仓鼠 和人类一样,在金色叙利亚仓鼠中,雄激素可以根据身体部位对毛发生长产生刺激和抑制作用。仓鼠侧腹的皮脂腺和毛囊是雄激素的靶组织。Mezick等[9]发现金色叙利亚仓鼠侧腹器官模型在研究雄激素对毛发生长有相反作用的机制方面具有价值。但是目前黄金仓鼠的数量越来越少,仓鼠侧腹器官模型无法普遍应用在医学研究中。

1.2.6　C57BL/6 小鼠　C57BL/6 小鼠是一种常见的近交品系实验鼠，其毛发为周期性生长，分为生长期、退行期和休止期三个阶段；该小鼠皮肤颜色的变化易于判断毛发生长周期变化，因此被广泛应用在雄激性脱发方面的研究。在 6～8 周时，C57BL/6 小鼠所有毛囊均由生长期进入静止期，且生理状态下不再自发进入生长期。杨淑霞等[10]采用该小鼠建立毛发周期动物模型时使用松香石蜡拔毛诱导其毛发自休止期进入生长期，发现在脱毛后的第 5～6 d 皮肤变黑色，相应地组织学改变符合生长期、第 17～19 天皮肤呈灰色，组织学上毛囊处于退行期改变、第 20 天后，皮肤颜色变回粉红色，组织学呈休止期表现。以上特征有利于观察该小鼠皮肤颜色变化、毛囊生长状态；且由于其毛发呈黑色，可直接通过肉眼观察脱毛区毛发生长情况。此外，C57BL/6 小鼠在易获取、成本低、实验周期短等方面优于其他啮齿类动物模型，目前在 AGA 新型治疗手段及发病机制的研究当中被广泛应用。

1.3　性别及体质量　一般选择 6～8 周、15～20 g 的小鼠，以及 6 周左右、180～220 g 的大鼠，雌雄各半或单一性别。选择雌性动物可能是因为其相对低含量的雄激素对实验的影响较小，制作 AGA 模型较易[11]。因此，可根据实验需要选择动物性别及其体质量。

1.4　饲养条件　自由饮食、饮水，室内通风干燥，温度（22±2）℃，相对湿度 50%～70%，提供适当的昼夜光变化周期（光照明暗交替为 12 h/12 h 或 14 h/10 h）。换风次数 15～20 次/h。

2　动物模型建立方法

2.1　脱毛方法　针对雄激素性脱发的在体实验研究中，研究人员通过脱毛诱导毛囊同时进入生长期并保证毛囊的同步化，以便于观察实验现象和统计结果数据。脱毛方法有激素脱毛法、拔毛法、脱毛膏脱毛法、硫化钠诱导脱毛法和激光脱毛法等。曾东等[12]发现可利用激光诱导细胞凋亡、破坏毛囊组织，造成毛囊不可逆损伤，从而达到脱毛的目的。在促毛发生长制剂的药理研究试验中，我们需要的往往是暂时性的脱毛，故以此方法建立的模型不宜进行后续药效学评价。其余脱毛方法试剂、作用机理、给予部位、给予方式、在建模方面的优劣和应用领域详见表 1。

表 1　各类脱毛方法造模情况及优缺点对比表

脱毛方法	造模试剂	造模试剂作用机理	给予部位	给予方式	优点	缺点	应用领域
激素脱毛	丙酸睾酮注射液	游离睾酮（T）在 5α-还原酶作用下转化为活性更高的二氢睾酮（DHT），DHT 与雄激素受体结合形成复合物，共同进入细胞核，抑制毛发生长基因的表达，对真皮乳头与毛囊细胞之间的信号传导产生修饰作用，显著影响头发生长期，头皮毛囊逐渐萎缩、微小化，终毛逐渐变成毳毛，最终引起脱发[10]	背部皮肤或颈后皮下	注射	与雄激素性脱发发病机制相似	该模型的脱毛具有可逆性	脱发机制、药物筛选、治疗效果的研究
	甲睾酮[13]		—	灌胃			
拔毛脱毛	松香和石蜡（1:1）	将松香与石蜡 1:1 混合加热融化至液体状后冷却至稍高于小鼠皮温（45 ℃），然后均匀涂抹于颈背部，其温度有助于扩张毛囊以利于毛发脱离，待松香石蜡冷却凝固后揭去以去除背毛[14]	背部皮肤	涂抹	操作简单，耗时短	与雄激素性脱发机制无关	评价毛发生长情况、毛发生长期的研究
脱毛膏脱毛	脱毛膏	使用脱毛膏软化并毁断构成毛发的角质蛋白分子链来造模，使毛发脱除	背部皮肤	涂抹	操作简单，耗时较短，无毛茬残留	停留时间过长会导致损伤皮肤或毛囊，影响实验结果	对后续毛发生长无要求的实验
硫化钠诱导脱毛	硫化钠	利用硫化钠的化学溶解作用使实验动物毛发角质蛋白胱氨酸中的二硫键受到破坏且提供暂时脱毛的作用[14]	背部皮肤	涂抹	操作简便，脱毛净，成本低	硫化钠的刺激极易发生皮肤烧伤，有时可能会引起接触性皮炎[15]	毛发生长期的研究

2.2 采血方法 实验动物血液标本是本研究甚至各种科学研究的重要研究材料,采血的成败是关键一步。目前有许多有效的方法,如用断头、眼球摘除、腹主动脉、心脏、内眦、断尾和尾静脉穿刺采血收集血样。采血时应遵守最大程度减少实验动物疼痛的原则,可以在麻醉下或无麻醉下采样[16]。对于初学者,断头采血及眼球摘除采血法易操作、时间短,小鼠可采血约0.5~1.1 mL,大鼠约5.0~10.0 mL,这适用于单次采集较多血液标本的实验。而腹主动脉和心脏采血法虽采血量也同样较多,但耗费时间较长、对初学者来说工作量较大。如果对血液标本量的需求少,可选择内眦采血、尾静脉穿刺或断尾采血法收集血样,其中断尾采血无须麻醉,且消毒比较彻底,采集到的血液不易溶血,可多次采血。研究者应根据实验的不同要求灵活选用采血方法,保证满足试验样本量的同时又遵守最大程度减少实验动物疼痛的原则。

2.3 麻醉方式 水合氯醛和戊巴比妥钠是国内目前较常用的,也是效果和安全性有所保证的两种麻醉药。张南文等[17]发现手术造模的实验麻醉,小鼠可选择5%水合氧醛按每10 g体质量0.1 mL腹腔注射。大鼠选择7%浓度的水合氧醛,按5 mL/kg腹腔注射为宜[18]。水合氯醛易获得且使用方便,但其属于非管制药物且有诸多不良反应,目前将其作为麻醉药物存在争议。研究指出,在实验动物中,应用水合氯醛有致癌、引起溶血和出现血尿的作用,且对肝脏和肾脏等器官有严重损伤、对心肺系统抑制明显、镇痛效果非常微弱[19]。鉴于其严重的副作用,美国兽医协会指出水合氯醛不是合适的安乐死药物,此时可选择戊巴比妥钠(大鼠3%,小鼠0.3%)或其他麻醉剂[20]。由于啮齿类动物代谢速率快,禁食时间应该尽可能缩短,在任何时候都不应该禁水。

3 成模周期

目前尚无公认的成模周期时间。孙位军等[11]对不同病理模型所使用动物种别、造模剂量、造模时间进行统计归纳后发现,不同的实验造模时间的差异很大,给药时间从21~60 d不等。在造模过程中由于造模时间过长,动物的病变可逐渐恢复正常,致使造模效率低、风险大,故应规范和统一造模时间。

4 造模成功判断标准

目前国内外尚未出现公认的严格的雄激素性脱发模型成功建立的判定标准,许多相关AGA机制及治疗的实验从肉眼观察、组织病理学以及血清学相关指标方面与空白组对比进行判定。谭素芳[21]选择在SD大鼠观察区皮肤皮下多点注射5 mg/(kg•d)剂量的丙酸睾酮,持续35 d,从肉眼观察、病理学结果及血清指标等方面判断造模成功;3周后,颈背部观察区毛发颜色变灰暗,失去光泽,于4周后逐渐出现毛发脱落、稀疏现象,尚存的毛发变得纤细、质脆,毛发易油腻;实验观察区取组织做HE染色观察毛囊总数量,模型组的毛囊密度明显减少、皮脂腺增多,部分腺体肥大;局部皮肤组织睾酮及二氢睾酮浓度较空白组高,结合以上变化视为AGA脱发模型成功建立。李琳琳[22]以同样的方法建立C57BL/6小鼠模型,发现6 d后DHT诱导的实验小鼠毛囊数量、真皮厚度小于其他组的小鼠;17 d后终毛/毳毛比值明显下降,且实验过程中皮肤颜色变化提示DHT诱导的实验小鼠延迟进入生长期,生长期缩短,提前进入休止期,表示这可能成为一种简单、可使用的AGA动物模型。

5 总结及展望

雄激素性脱发是多种机制联合作用的复杂疾病,尽管针对AGA的药物研究很多,但目前只有非雄那胺和米诺地尔是美国食品药品监督管理局(FDA)的推荐用药,且由于其疗程长、副作用多、停药后复发等问题,患者依从性较差。AGA的治疗相关问题仍困扰着患者和皮肤科医生,故发现更加有效,安全的药物显得尤为重要。疾病动物模型是辅助筛选新疗法和探究疾病机制的重要工具,由于造模方法不一致,成模效果也不同,理想的模型应具备疾病的发病发生发展过程,目前国内外无公认的脱发模型制备方法。

短尾猴一直是AGA的标准模型,因为它们具有雄激素性依赖性秃顶特征,在许多方面与人类AGA相似[3]。然而非人类灵长类的动物数量少、成本高且风险大,因此多年来使用此类动物进行的研究越来越少。假设需要观察毛囊周期的变化,最优选择雄性C57BL/6做实验;若无需观察毛囊周期,且实验时间和经济充足的条件下,则可选择除C57BL/6外其他啮齿类动物。寻找合适的脱毛方法,同样也是建立AGA模型研究的重点,在实际实

验过程中需根据实验需要选择相应的造模方法。性激素性脱发最贴近人类AGA发病机制；脱毛膏脱毛操作简单，耗时短，但是对部分毛囊有永久性损伤，对于没有足够时间建模的实验来说，这是一种方便的方法。若实验周期较长，则宜选择脱毛效果维持较长时间的松香/石蜡法。目前多采用拔毛脱毛法，并皮下多点注射DHT的方式进行模型诱导，较好地模拟雄激素性脱发发病机理的同时通过小鼠背部皮肤变化可评估毛发生长情况及生长周期，是目前药物评价使用最广泛的模型。

研究者选择动物、脱毛方法及造模指标时，应权衡利弊，考虑模型可获得性、伦理和经济方面的问题，尽可能使得实验方案细密，接近人雄激素性脱发机制，以期为临床提供严谨的科研依据，推动新型药物的发展。

参考文献

[1] 李耿，赵冉，张榕文，等．中药育发液对脂溢性脱发大鼠性激素、肝细胞生长因子水平的影响[J]．中药材，2011，34(6)：958-961.
Li G，Zhao R，Zhang R W，et al. Effect of traditional Chinese medicine Yufa liquid on the levels of sex hormones and hepatocyte growth factor in rats with seborrheic alopecia[J]. J Chin Med Mater，2011，34(6)：958-961.

[2] Uno H. Studies of common baldness of the stumptailed macaque. Ⅰ. Distribution of the hair follicles[J]. J Invest Derm，1967，49(3)：288-296.

[3] Sundberg J P，Beamer W G，Uno H，et al. Androgenetic alopecia：*In vivo* models[J]. Exp Mol Pathol，1999，67(2)：118-130.

[4] Crabtree J S，Kilbourne E J，Peano B J，et al. A mouse model of androgenetic alopecia[J]. Endocrinology，2010，151(5)：2373-2380.

[5] Matias J R，Orentreich N. The effect of testosterone，cyproterone acetate，and minoxidil on hair loss in the androchronogenetic alopecia mouse[J]. Clin Dermatol，1988，6(4)：169-176.

[6] 王占娣，李娴，孙龙，等．白蜡对模型小鼠雄激素性脱发的调节作用[J]．中国民间疗法，2019，27(18)：77-79.
Wang Z D，Li X，Sun L，et al. Regulation of *Fraxinus Fraxinus* on androgenic alopecia in model mice[J]. China′s Naturopathy，2019，27(18)：77-79.

[7] 景林，余志杰，胡婷婷，等．补气活血生发酊对小鼠雄激素性脱发的影响[J]．中成药，2020，42(3)：767-773.
Jing L，Yu Z J，Hu T T，et al. Effect of buqi Huoxue shengfa tincture on androgenic alopecia in mice[J]. Chin Tradit Pat Med，2020，42(3)：767-773.

[8] 胡嘉元，李锘，底君，等．丹参酮治疗雄激素性秃发大鼠模型的研究[J]．中国麻风皮肤病杂志，2021，37(3)：143-147.
Hu J Y，Li N，Di J，et al. Study on the therapeutic effect of Danshinone on androgenetic alopecia rat model[J]. China J Lepr Skin Dis，2021，37(3)：143-147.

[9] Mezick J A，Gendimenico G J，Liebel F T，et al. Androgen-induced delay of hair growth in the golden Syrian hamster[J]. Br J Dermatol，1999，140(6)：1100-1104.

[10] 杨淑霞，马圣清，钟志红，等．C57BL6小鼠毛发周期动物模型的建立[J]．中华皮肤科杂志，1999，32(4)：252.
Yang S X，Ma S Q，Zhong Z H，et al. Establishment of hair cycle animal model with C57BL6 mice[J]. Chin J Dermatol，1999，32(4)：252.

[11] 孙位军，甘大莉，王张，等．脱毛动物模型造模要素和药物防治的数据挖掘研究[J]．中药与临床，2017，8(6)：57-61.
Sun W J，Gan D L，Wang Z，et al. Study on the data mining of animal model of alopecia and medical treatment[J]. Pharm Clin Chin Mater Med，2017，8(6)：57-61.

[12] 曾东，余文林，毕媛，等．激光脱毛动物模型的建立[J]．南方医科大学学报，2009，29(4)：697-700.
Zeng D，Yu W L，Bi Y，et al. Effect of alexandrite laser treatment for hair removal in Tibet mini-pigs[J]. J South Med Univ，2009，29(4)：697-700.

[13] 李荣群，景佐，卜夏威，等．肾虚证雄性大鼠脱毛发模型的建立与评价[J]．中医学报，2013，28(11)：1669-1670.
Li R Q，Jing Z，Pu X W，et al. Establishment and evaluation of baldness model of kidney asthenia male rats[J]. China J Chin Med，2013，28(11)：1669-1670.

[14] 景林，侯丽，彭春桥，等．生发小鼠模型建立常用脱毛方法的系统比较[J]．中药药理与临床，2017，33(4)：205-209.
Jing L，Hou L，Peng C Q，et al. Systematically comparison of common hair removal methods in the mouse hair growth model[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med，2017，33(4)：205-209.

[15] 铁茹，刘利兵，李旭波，等．硫化钠脱毛剂最佳脱毛浓度的探讨[J]．陕西医学杂志，2009，38(10)：1283-1284.
Tie R，Liu L B，Li X B，et al. The study of sodium sulfide depilatory optimum unhairing concentration[J]. Shaanxi Med J，2009，38(10)：1283-1284.

（下转第 276 页）