

- Sp-d deficiency infers increased body weight in mice[J]. Scandinavian J Immunology, 2006, 64(6): 633.
- [13] Sin DD. The effects of fluticasone with or without salmeterol on systemic biomarkers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2008, 177(11): 1207.
- [14] Sims MW. Chronic obstructive pulmonary disease and inhaled steroids alter surfactant protein D (Sp-d) levels: a cross-sectional study[J]. Respiratory Research, 2008, 39(9): 545.
- [15] Glas J. Increased plasma concentration of surfactant protein D in chronic periodontitis independent of SFTPD genotype: potential role as a biomarker[J]. Tissue Antigens, 2008, 72(1): 21.
- [16] Sorensen GL. Genetic and environmental influences of surfactant protein D serum levels[J]. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology, 2006, 290(5): 1010.
- [17] Al-Salmi QA. Serum KL-6 and surfactant proteins A and D in pediatric interstitial lung disease[J]. Chest, 2005, 127(1): 403.
- [18] Janssen R. Study of clara cell 16, KL-6, and surfactant protein-D in serum as disease markers in pulmonary sarcoidosis[J]. Chest, 2003, 124(6): 2119.
- [19] 赵玲珑. 慢性阻塞性肺疾病发病因素的研究进展[J]. 广东医学, 2006, 27(9): 1420.
- [20] Yoshida M. Alveolar macrophages and emphysema in surfactant protein-D-deficient mice[J]. Respiratory, 2006, 246(17): 2205.
- [21] Mutti A. Exhaled metallic elements and serum pneumoproteins in asymptomatic smokers and patients with COPD or asthma[J]. Chest, 2006, 129(5): 1288.
- [22] Sin DD. Surfactant protein D and bronchial dysplasia in smokers at high risk of lung cancer[J]. Chest, 2008, 134(3): 582.
- [23] Sin DD. Circulating surfactant protein D as a potential lung-specific biomarker of health outcomes in COPD: a pilot study[J]. BMC Pulm Med, 2007, 7: 13.
- [24] Lomas DA. Serum surfactant protein D is steroid sensitive and associated with exacerbations of COPD[J]. Eur Respir J, 2009, 34(1): 95.
- [25] Sin DD, Pahlavan PS, Man SFP. Review: surfactant protein D: a lung specific biomarker in COPD? [J]. Therapeutic Advances in Respiratory Disease, 2008, 2(2): 65.
- [26] Manuel G, Cosio MD, Marina S, et al. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease[J]. New England J Med, 2009, 271(45): 12147.

(收稿日期: 2009-08-09 修回日期: 2009-11-17)

• 综 述 •

痤疮的物理治疗

黄 林, 高永良[△], 李 惠

(重庆医科大学附属第一医院皮肤科 400016)

关键词: 痤疮; 红蓝光; 强脉冲光; 激光; 光动力学; 射频疗法

中图分类号: R657.1805

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)12-1611-03

痤疮的发生有 4 个关键过程: 毛囊皮脂腺导管过度角化、皮脂分泌增多、痤疮丙酸杆菌(*P. acnes*)增殖以及毛囊炎症。传统治疗方法主要通过口服药物或局部用药来达到减少 *P. acnes* 和抑制皮脂分泌的目的^[1], 但疗程长且部分患者有不良反应发生, 从而导致患者不配合治疗。物理治疗不仅治疗方便、且不良反应小。常用的物理治疗主要有红蓝光疗法、强脉冲光、激光、光动力疗法、射频技术等, 了解每种治疗方法的差异性, 针对不同患者选择合适的物理治疗是临床医师及患者共同的需要。

1 红蓝光

P. acnes 能合成和储存大量卟啉, 卟啉能选择性吸收波长峰值为 415 nm 的蓝光而被激活, 成为高能量不稳定卟啉, 后者产生单态氧, 损伤细菌的细胞膜, 大量的单态氧作用于 *P. acnes* 使其破坏并被清除, 从而起到减轻或消除痤疮炎症皮损的作用。由于蓝光穿透能力较浅, 主要用于治疗轻中度具有炎症性皮损的痤疮患者。目前蓝光一般为每周治疗 2 次, 连续治疗 8 次为一个疗程, 如果不坚持连续治疗则有很高的复发率。近年发展起来的高能窄谱蓝光在轻到中度痤疮患者中的治疗也引起重视。有学者^[2]利用此种光源对 42 例中度痤疮患者每周进

行 2 次治疗, 连续治疗 5 周后, 痤疮皮损减少了 60%, 同时体外实验还表明此种疗法可以减少 *P. acnes* 的数量。

红光对卟啉的作用较蓝光弱, 不过其具有更强的组织穿透力, 不但能刺激巨噬细胞和其他细胞的抗炎症细胞因子, 达到一定的抗炎作用, 而且可以诱导新生胶原的表达, 刺激活化细胞中的纤维母细胞产生生长因子, 从而加速对损伤组织的修复过程。由于能更深地穿透组织, 红光对深在性的损害疗效较好^[3]。

联合红光的抗炎作用和蓝光的抗菌作用来治疗痤疮疗效更佳。Goldberg 和 Ressel^[4]利用 LED(light-emitting diode, LED)光源, 对 24 例轻到重度对称性面部痤疮患者交替予以 415 nm 蓝光(48 J/cm²)和 633 nm 的红光(96 J/cm²)进行治疗。每周治疗 2 次(每次间隔 3 d), 共进行 8 次治疗, 每次治疗前均对皮肤进行轻度打磨, 在接受治疗后第 2、4、8、12 周进行评估。最后分析结果表明, 在随访的第 4 周, 皮损计数平均减少了 46%($P=0.001$), 在随访的第 12 周皮损平均减少 81%($P=0.001$)。同时结果还表明该治疗对重度痤疮患者效果较好。

2 强脉冲光(IPL)

强脉冲光(IPL)是用于痤疮治疗的另一种不连续性光源。

[△] 通讯作者, 电话: 13908358023; E-mail: gao2418@126.com。

其波长范围较宽,需用滤光器精确缩窄波长范围,调整如脉宽、脉冲延迟等参数。黑色素和血红蛋白是其靶组织,它们吸收足够光子后被加热、破坏并被免疫细胞清除。同时强脉冲光可以造成胶原纤维的轻微热损伤,导致胶原纤维收缩、变性,并能刺激纤维母细胞的活化,从而改变真皮结构。IPL 主要用于治疗痤疮瘢痕、炎症及色素沉着。此疗法损伤小,恢复快。

IPL 对瘢痕的作用与其增加真皮组织中胶原蛋白Ⅲ、TGF- β 1 表达有关。Wong 等^[5]发现 IPL 照射 24 h 后真皮纤维母细胞中胶原蛋白Ⅲ、TGF- β 1 的表达就有明显增加,所得结果差异有统计学意义。

IPL 联合负压治疗是一种新的微创毛孔清理技术,也是一种治疗痤疮的新手段,该疗法分两个过程。首先将面部毛孔中多余的油脂利用一定负压轻柔地抽空以防止造成堵塞,然后再用 IPL 照射,溶解并清除掉皮肤中残留的不洁物质。有学者^[6]选取 20 例轻到中度面部痤疮患者,选择流量 3.6~4.2 J/cm² 的 IPL 和负压 3 psi,每 2 周治疗 1 次,共治疗 8 周,在治疗结束后第 1、3 个月分别评估,在多数患者中,痤疮皮损的数量以及患者临床外观都有明显改善。

3 激光

激光可以活化细菌内生卟啉,产生选择性的光热效应,从而达到抑制痤疮炎症反应的目的。这在一定程度上也间接减少瘢痕的生成^[7]。

目前,运用于痤疮治疗上的激光,主要有以下几种:

3.1 585 nm PDL 585 nm PDL(黄色)为血红蛋白吸收峰值之一,其能量大部分通过表皮进入真皮,选择一定脉宽可充分破坏毛细血管而不引起周围正常组织的热损伤。其对痤疮瘢痕的作用与组织中 TGF- β 蛋白表达的增加有关。Harto 等^[8]以 585 nm PDL 治疗 36 例轻到中度的痤疮患者,每 4 周治疗 1 次,脉宽为 350 ms,经过 3 次治疗后非炎症性皮损减少了 27%,炎症性皮损减轻了 43%,几乎没有不良反应。

585 nm PDL 使痤疮瘢痕中的血管受到破坏,所以对瘢痕有一定的作用。不过由于血管损伤致局部营养减少导致局部缺氧、细胞坏死、酶的变化,也会影响周围局部组织改变,从而使治疗效果受到影响。也有学者^[8]认为由于治疗时对周围组织也有一定的作用,对周围胶原内血管作用范围的扩大可以使瘢痕的治疗效果更加彻底。

3.2 1 064 nm 长脉冲 ND:YAG 激光 1 064 nm 长脉冲 ND:YAG 激光在治疗痤疮瘢痕上也与前面提到的 585 nm PDL 治疗痤疮一样,都与组织中 TGF- β 表达的增加有关。有学者^[9]选取大于 18 岁的轻到中度痤疮萎缩性瘢痕患者,患者一侧面部用流量为 10~11 J/cm²,脉宽为 40 ms 的 585 nm PDL 治疗,同一患者对侧面部用流量(能量密度)50~70 J/cm²,脉宽为 50~100 ms 的 1 064 nm 长脉冲 ND:YAG 治疗,患者每 2 周接受一次治疗,连续治疗 4 次。治疗结果通过 ECCA(clinical evaluation scale for acne scarring)评分系统进行评估疗效,结果分析表明:二者评分均下降,585 nm PDL 下降 18.35%($P=0.005$),ND:YAG 下降 18.75%($P=0.011$),不过二者的疗效之间差异无统计学意义。该学者从 14 例自愿者治疗前后的面部皮肤上取活检,通过苏木精伊红染色及马森三色染色剂染色发现,二者真皮乳头层胶原纤维均增加。

3.3 1 450 nm 二极管激光 1 450 nm 二极管激光治疗痤疮的原理是其对皮脂腺的热效应。临床上用于治疗轻到中度痤疮。虽然其对皮脂腺的选择性破坏作用使皮脂生成较少,却不会使皮脂过度减少而使皮肤干燥。在治疗过程中可能会产生一定程度的疼痛感。炎症皮损越多,选择流量越大,心理越紧

张,疼痛感越明显,一般首次治疗时疼痛感较明显。不过一般患者均能耐受。在经过 3 次该治疗后,痤疮面部炎症皮损的减少效果,可以维持到治疗后 12 个月^[10]。前面三者最常见的不良反应是一过性的红斑和水肿,可在 24 h 内消退,在深色人群中较长期的不良反应为色素沉着。

3.4 1 550 nm Er 点阵激光 点阵激光是 2004 年提出的一种新概念。利用其局灶光热作用原理,由特定的激光产生很多显微治疗孔,而微孔周围的皮肤则保持完好,有助于创伤迅速恢复。点阵激光在切除局灶病灶组织的同时,还可以刺激胶原重塑和新生胶原形成,在治疗痤疮瘢痕上起着重要作用,在难治性瘢痕治疗中的作用尤其明显。目前,临床上研究较多的点阵激光为 1 550 nm Er 点阵激光。Alster 等^[11]选取 53 例患者,利用 1 550 nm Er 点阵激光单次治疗后皮损改善 25%~50% 的患者占 91%,经过 3 次治疗后皮损改善 51%~75% 的患者占 87%,同时认为对深部皮损选择 25~40 mJ 能量较适宜。Niwa 等^[12]利用能量范围为 35~50 mJ 的 1 550 nm Er 点阵激光治疗 8 例增生性瘢痕患者 1 个月,结果表明点阵激光在治疗增生性瘢痕上安全有效,对色素沉着也有改善。其不良反应与前面几种光疗方法相同,不过由于其选择性较强,故对正常皮肤损害小^[13]。

4 光动力学(PDT)

光动力学(PDT)是利用光来激活细胞内或细胞外源或内源形成的光敏剂,形成单态氧或其他游离形式的自由基,通过光毒性反应、诱导细胞死亡以及刺激巨噬细胞释放细胞因子、促进皮损自愈来达到治疗痤疮的目的。目前用于 PDT 上的光敏物质主要有 ALA、MAL 及 ICG。

ALA 是转化为原卟啉 IX 的前体物质,能被蓝光、红光和绿光激活从而产生光动力学反应。以卟啉作为光敏物质的光动力学所需要的光有很多种选择,连续光波、IPL、PDL、二极管激光均可应用于 PDT。有学者^[14]选取 200 多例中到重度面部痤疮患者利用 ALA-PDT 治疗,观察结果发现炎症性皮损对此法见效快,随访 2 年发现不仅炎症性皮损的 87% 被清除,同时非炎症性皮损也有 78% 被清除。作者同时从组织病理上证实 ALA-PDT 还选择性破坏皮脂腺,在治疗面部皮损上有很好的长期效果。长期接触 ALA-PLT 会有一定不良反应,包括红斑、结痂、疼痛及色素沉着等。此疗法使皮损减少的时间比单独应用光疗法提前 1~3 个月^[15]。

MAL 是 ALA 的酯化物,相比较 ALA, MAL 有较强的亲脂性,其对皮损的穿透力较 ALA 更强。ALA 和 MAL 均可在炎症皮损处产生大量 PpIX,对比试验可见 MAL 侧较 ALA 侧产生 PpIX 多。不良反应如疼痛、红斑、水肿、脓疱疹等, MAL 侧红斑在 1 周内消退,ALA 侧需要 3 周。由于 ALA 在聚集于病变皮肤时,周围正常皮肤也受累,故不良反应也较 MAL 大^[16]。

靛氰绿(ICG)是一种被皮脂腺优先吸收的物质, ICG 对 800 nm 左右的光波有一吸收高峰,产生光动力学反应,破坏皮脂腺,使皮脂分泌减少,从而达到治疗痤疮的目的。由于对皮脂的影响也对细菌有一定的抑制作用^[17]。ICG 与红外线激光联合应用还可产生光热效应,破坏皮脂腺,后者是利用加热皮脂腺完成的,不同波长的激光加热程度不同^[18]。ICG 与 810 nm 的二极管激光联用在病理上可见皮脂腺选择性的坏死,在一个较长的时间清除或减少皮脂的分泌,不过在减轻皮脂分泌上的作用有限^[19]。

5 射频技术(RF)

射频技术(RF)是近年来应用于皮肤科的另一治疗手段,

它采用电磁能量,加热峰值可达 3~4 mm 真皮深度,由此抑制皮脂腺。仪器治疗头局部设有持续冷却装置,使真皮层加热的同时表皮受到一定的保护。RF 对真皮受热的同时,皮脂腺也受到热作用,这对炎症性皮损的治疗有一定好处。Ruiz-Esparza 和 Gomez^[20]曾报道在 22 例炎症性痤疮患者中有 82% 获得很好的效果。RF 可以与多种波长的脉冲光联合应用。Prieto 等^[21]曾报道脉冲光联合 RF 治疗痤疮上可以使毛囊周围的炎症得到控制以及皮脂腺减少,在治疗上差异有统计学意义。RF 产生的热作用可以使真皮胶原重塑及新生胶原形成,从而对痤疮瘢痕有一定的作用^[22]。RF 治疗后大多数患者有数小时轻度水肿、红斑。由于其受热并不被皮肤色素所影响,因此,可用于治疗色素较深的患者^[23]。

6 总 结

物理治疗是痤疮治疗的一个很有前景且发展较快的治疗方法。该法使用安全、方便、无明显不良反应。在治疗痤疮炎症的同时,对痤疮瘢痕亦有一定的作用,因而能满足患者的部分美观需求。其治疗手段的多样性给了临床医师更多的选择。随着各种物理治疗研究的不断深入和设备的不断更新,该治疗方法必将得到进一步的推广。

参考文献:

- [1] 张成勤,候中玉,谭乐成,等. 痤疮的病因及治疗进展[J]. 山东医药,2008,48(15):13.
- [2] Fukao M, Kawada A, Aragane Y, et al. An open study and in vitro investigation of acne phototherapy with a high-intensity, enhanced, narrowband, blue light source[J]. J Am Acad Dermatol, 2005, 52(3 Suppl):14.
- [3] Shnitkind E, Yaping E, Geen S, et al. Anti-inflammatory properties of narrow-band blue light[J]. J Drugs Dermatol, 2006, 5(7):605.
- [4] Goldberg DJ, Russell BA. Combination blue (415 nm) and red (633 nm) LED phototherapy in the treatment of mild to severe acne vulgaris[J]. J Cosmet Laser Ther, 2006, 8(2):71.
- [5] Wong WR, Shyu WL, Tsai JW, et al. Intense pulsed light effects on the expression of extracellular matrix proteins and transforming growth factor beta-1 in skin dermal fibroblasts cultured within contracted collagen lattices[J]. Dermatol Surg, 2009, 35(5):816.
- [6] Wanitphakdeedecha R, Tanzi EL, Alster TS. Photopneumatic therapy for the treatment of acne[J]. J Drugs Dermatol, 2009, 8(3):239.
- [7] Rivera AE. Acne scarring: A review and current treatment modalities[J]. J Am Acad Dermatol, 2008, 59(4):659.
- [8] Harto A, García-Morales I, Belmar P, et al. Pulsed dye laser treatment of acne. Study of clinical efficacy and mechanism of action[J]. Actas Dermosifiliogr, 2007, 98(6):415.
- [9] Lee DH, Choi YS, Min SU, et al. Comparison of a 585 nm pulsed dye laser and a 1 064 nm Nd:YAG laser for the treatment of acne scars: A randomized split-face clinical study[J]. J Am Acad Dermatol, 2009, 60(5):801.
- [10] Jih MH, Friedman PM, Goldberg LH, et al. The 1 450 nm diode laser for facial inflammatory acne vulgaris: Dose-response and 12-month follow-up study[J]. J Am Acad Dermatol, 2006, 55(1):80.
- [11] Alster TS, Tanzi EL, Lazarus M. The use of fractional laser photothermolysis for the treatment of atrophic scars[J]. Dermatol Surg, 2007, 33(3):295.
- [12] Niwa AB, Mello AP, Torezan LA, et al. Fractional photothermolysis for the treatment of hypertrophic scars: clinical experience of eight cases[J]. Dermatol Surg, 2009, 35(5):773.
- [13] Srivastava D, Mahmoud B, Ozog D, et al. The safety and efficacy of fractional laser treatments for acne scars in Fitzpatrick skin types IV to VI[J]. J Am Acad Dermatol, 2009, 60(3 Suppl):AB197.
- [14] Hwang EJ, Chang SH, Kim BS, et al. Treatment of acne vulgaris by photodynamic therapy with aminolevulinic acid: Clinical and histopathologic findings[J]. J Am Acad Dermatol, 2008, 58(2 Suppl):AB17.
- [15] Taub AF. A comparison of intense pulsed light, combination radiofrequency and intense pulsed light, and blue light in photodynamic therapy for acne vulgaris[J]. J Drugs Dermatol, 2007, 6(10):1010.
- [16] Wiegell SR, Wulf HC. Photodynamic therapy of acne vulgaris using 5-aminolevulinic acid versus methyl aminolevulinate[J]. J Am Acad Dermatol, 2006, 54(4):647.
- [17] 吴志刚. 联合药物治疗痤疮疗效观察[J]. 重庆医学, 2004, 33(6):816.
- [18] Bhardwaj SS, Rohrer TE, Arndt K. Lasers and light therapy for acne vulgaris[J]. Semin Cutan Med Surg, 2005, 24(2):107.
- [19] Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, et al. New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group[J]. J Am Acad Dermatol, 2009, 60(5 Suppl):S1.
- [20] Ruiz-Esparza J, Gomez JB. Nonablative radiofrequency for active acne vulgaris: the use of deep dermal heat in the treatment of moderate to severe active acne vulgaris (thermotherapy): a report of 22 patients[J]. Dermatol Surg, 2003, 29(4):333.
- [21] Prieto VG, Zhang PS, Sadick NS. Evaluation of pulsed light and radiofrequency combined for the treatment of acne vulgaris with histologic analysis of facial skin biopsies[J]. J Cosmet Laser Ther, 2005, 7(2):63.
- [22] Gold M, Biron J. Bipolar radiofrequency with vacuum apparatus in the treatment of acne scars[J]. J Am Acad Dermatol, 2007, 56(2 Suppl):AB206.
- [23] Alster TS, Lupton JR. Nonablative cutaneous remodeling using radiofrequency devices[J]. Clin Dermatol, 2007, 25(5):487.