

点阵激光改善皮肤光老化作用机制的研究进展

马少吟 赖维

【摘要】 点阵激光已广泛用于治疗各种皮肤疾病,包括皮肤光老化、痤疮瘢痕和色素性疾病等,其利用点阵光热分解的原理,点阵激光作用皮肤后形成微治疗区,周围仍见正常组织,角质形成细胞快速从周围迁移、增殖和上皮化,从而促进快速愈合,停工期短。主要概述点阵激光改善皮肤光老化的研究进展,从组织学改变和分子水平作用机制进行阐述。

【关键词】 光; 细胞衰老; 点阵激光; 治疗结果

Mechanisms underlying the therapeutic effect of fractional laser on photoaging Ma Shaoyin*, Lai

Wei. *Guangzhou Institute of Dermatology, Guangzhou 510095, China

Corresponding author: Lai Wei, Email: drlaiwei@163.com

【Abstract】 Fractional laser has been widely accepted as a treatment modality for a variety of skin conditions including photoaging, acne scars and pigmentary diseases. Based on the theory of local photothermolysis, fractional laser creates multiple microthermal zones (MTZs) surrounded by normal skin, followed by fast migration, proliferation and epithelialization of keratinocytes, which allows the timely wound healing with minimal downtime. This article presents an overview of recent advances in the treatment of skin photoaging with fractional laser, with an emphasis on histological changes and molecular mechanisms underlying fractional resurfacing.

【Key words】 Light; Cell aging; Fractional laser; Treatment outcome

Manstein 等^[1]于 2004 年提出点阵光热分解 (fractional photothermolysis, FP) 原理,点阵激光作用皮肤后形成微治疗区,每个微治疗区周围仍见正常组织,周围角质形成细胞快速迁移使表皮快速恢复,修复微治疗区,这个过程也促使微小表皮坏死碎片 (MEND) 的形成,启动表皮修复,真皮组织重塑,促进真皮胶原纤维增生、重排。点阵激光广泛应用于皮肤光老化、皱纹、各种外伤性瘢痕、色素性疾病和辅助药物导入等,取得很好疗效。

1 点阵激光改善皮肤光老化的临床疗效

点阵激光改善皮肤光老化的疗效判定为色素斑、皱纹和皮肤质地的改善。Li 等^[2]报道 12 例皮肤

类型为Ⅲ和Ⅳ型的中国妇女接受 1 个疗程的点阵 CO₂ 激光治疗,能量 75 ~ 150 mJ,频率 75 ~ 200 Hz,光斑 5 ~ 9 mm,密度 3 ~ 5,治疗后深皱纹变浅,细纹消失,毛孔变细,皮肤质地较前光滑有弹性,肤色变有光泽且更均匀。

Tretti 等^[3]调查 301 例光老化患者,年龄 35 ~ 73 岁,接受点阵 CO₂ 激光治疗后,痂皮脱落的平均时间为 (3.9 ± 1.1)d,红斑持续 (13.9 ± 2.1)d,在治疗后 3 个月其皮肤纹理、色素斑和皮肤粗糙程度的改善最明显。76.74% 患者表示总体改善超过 75%,2 年后随访其改善程度和半年后相似。Stebbins 等^[4]用点阵 CO₂ 激光治疗 10 例手部皮肤光老化患者,能量 20 W,光点间距 500 μm,脉宽 500 ~ 700 ms,不重叠,间隔 4 ~ 6 周,共 3 个疗程,皱纹、色素斑和皮肤纹理的改善率分别达 26% ~ 50%、51% ~ 75% 和 26% ~ 50%。

2 点阵激光改善皮肤光老化后组织学改变

点阵激光的靶组织为水,不是血红蛋白或黑素,故 FP 对富含水分的组织,例如,角质形成细胞、胶

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4173.2014.02.005

基金项目:广州市医药卫生科技项目(20131A010024)

作者单位:510095 广州市皮肤病防治所(马少吟);中山大学第三附属医院皮肤科(马少吟、赖维)

通信作者:赖维,Email: drlaiwei@163.com

本文主要缩写:FP:点阵光热分解,MEND:微小表皮坏死碎片,HSP:热休克蛋白,MMP:基质金属蛋白酶,TGF:转化生长因子,TIMP:金属蛋白酶组织抑制剂,IL:白介素,TNF:肿瘤坏死因子,TGF:转化生长因子,TLR:Toll 样受体

原纤维和不同深度的血管造成热损伤后,组织学即刻见表皮、真皮产生微治疗区,边缘锐利陡直,宽度和深度随着能量大小、脉宽而变化;数小时后,皮肤快速修复,见每个微治疗区边缘的角质形成细胞快速移行;24 h 后,通过微治疗区边缘的角质形成细胞将受损的表皮慢慢移出,MEND 开始形成,直径约 50 ~ 200 μm ,富含黑素,它的存在提示角质形成细胞参与一过性的损伤修复过程。FP 导致表皮剥脱,真皮热凝固,但不破坏基底层结构,对于保护微小创面意义重大;3 d 后,MEND 位于表皮角质层和基底层之间,表皮再生完成,基底膜的功能大部分恢复;5 d 后,MEND 位于角质层;1 周后,MEND 开始脱落,将黑素一同排出,Ⅲ型胶原开始合成;1 个月后,MEND 已经脱落,Ⅲ型胶原被 I 型胶原代替;3 个月后,新生胶原已完全将微治疗区替代,真皮浅层黏蛋白明显增多,治疗区表皮突明显增多,而老化的皮肤表皮突明显消失,故推测黏蛋白的增加可能改善皮肤光老化的临床症状^{1,5-6}。

Berlin 等⁷也证实,点阵 CO₂ 激光治疗后乳头层见大量的纤维增生,电镜见直径较小的Ⅲ型胶原纤维沉积。点阵激光促进新的胶原沉积,改善皮肤皱纹和纹理。点阵激光治疗后启动损伤修复,促进新胶原、新血管的形成和肌纤维母细胞的增殖,这可能是点阵光改善皮肤皱纹的作用机制⁸。有学者⁹推测,FP 不直接作用于弹性纤维,但国内学者则证实点阵激光治疗 3 个月后弹性纤维排列更规则¹⁰。

Starnes 等¹¹采用非剥脱点阵激光治疗 3 例光老化患者后,治疗后第 1 天 I 型胶原 A1(Col1A1)和Ⅲ型胶原 A1(collagen 3A1,Col3A1)出现一过性下降,第 7 天已是治疗前的 6.5 倍,阐明了点阵激光治疗后早期真皮损伤修复反应过程。点阵激光治疗后损伤修复过程中缺乏明显的炎症反应,由于微治疗区的密度较为稀疏,故少见有炎症细胞或肉芽组织形成,如微治疗区密度很高则可能出现明显炎症反应和肉芽组织增生¹¹。

3 点阵激光改善皮肤光老化的分子生物学机制

皮肤创伤 1 h 内启动表皮再生,修复组织缺陷和完善皮肤屏障功能。角质形成细胞从创面边缘开始迁移,改变细胞与细胞间、细胞与基质间的黏附力,创面细胞再重组,迁移的角质形成细胞调整其终末分化程序,例如表达与分化相关的角蛋白 1(K1)和 K10,重新产生与受伤相关的 K6、K16 和 K17。在某些方面损伤修复的边缘很像上皮细胞间质转型,

后者主要发生在胚胎形成和肿瘤转移。上皮细胞间质转型的过程是丢失细胞间黏附能力,增加细胞外基质-降解蛋白酶类的分泌,将角蛋白转换成波形蛋白中间产物,增强细胞的运动性。转录因子 Snail 家族被认为是调整上皮细胞间质转型的发展,有证据证实,Snail 转录因子 Slug(Snail 2)调整角质形成细胞上皮细胞间质转型样的过程,包括角质形成细胞迁移、增殖和损伤修复。创伤 72 h 后切口边缘 Slug 的表达达到高峰,抑制 E-钙黏蛋白和 K8 的表达¹²。

尽管人们对点阵激光治疗皮肤光老化后组织学变化较为清楚,但对其作用机制尚未完全清楚,通过对热休克蛋白、细胞因子和 Toll 样受体等变化推测其损伤修复的作用机制。

3.1 热休克蛋白(HSP):在不同的应激,包括物理、化学和热损伤等诱导下产生,能增强细胞处理各种异常情况的能力,参与损伤修复的过程,或是通过易化异常蛋白的重折叠,或是参与新蛋白的合成从而代替那些不可逆损伤的蛋白。HSP70 为伴侣蛋白,可作为热损伤的标记物,保护蛋白避免热变性,感应热损伤。点阵 CO₂ 激光治疗 4 h 后 HSP70 在棘层和微治疗区连接处表达明显增加,5 d 达到高峰,1 个月后仍可见,3 个月后逐渐降低。HSP47 促进促胶原形成,反映损伤修复过程,在治疗后 5 d 真皮凝固带周围表达明显增多,3 ~ 6 个月后仍比治疗前增多,1 年后接近原来水平。HSP72 作为皮肤热损伤的信号,在治疗后 2 d 可见,直到 3 个月后消失。HSP70 和 HSP47 在治疗后很长一段时间仍表达,说明点阵激光作用的长效性^{10-11,13}。

3.2 促炎因子:白介素(IL)-1 β 和肿瘤坏死因子(TNF)- α 为促炎因子,能介导点阵激光治疗后早期炎症反应和促进基质金属蛋白酶(MMP)的表达。在治疗后第 1 天点阵激光能促进 TNF- α 明显升高,升高与能量呈正比,7 d 后快速下降。而 IL-1 β 在 14 d 仍保持较高的浓度¹⁴。

3.3 生长因子:

3.3.1 转化生长因子(TGF)- β :对组织重塑起重要作用,它刺激基质蛋白(例如胶原蛋白)合成,抑制蛋白酶的产生,增强有丝分裂;激活和趋化巨噬细胞、粒细胞释放促炎因子(IL-1、IL-6 和 TNF- α);介导内皮细胞增殖和迁移;能增强角质形成细胞从周边皮肤迁移,刺激细胞的增殖和分化。TGF- β 受各种细胞因子调节(例如 TNF- α),通过活化 c-Jun N-终端激酶中止 TGF- β /Smad 信号,对抗 TGF- β 1 介导

I、Ⅲ型胶原和成纤维细胞的上调,如果产生过量,则可能形成瘢痕。点阵激光治疗 2~3 d 后,TGF-β1 和 TGF-β2 升高,而 TGF-β3 在 14 d 后出现表达增高,伴发炎症细胞浸润^[14-15]。

3.3.2 血小板衍生生长因子在损伤修复炎症早期起重要作用,能趋化单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞;促进纤维细胞和平滑肌细胞有丝分裂;刺激成纤维细胞产生细胞外基质,在急性创伤修复的水平明显提高,其过度表达亦与增生性瘢痕和瘢痕疙瘩的发生有关。点阵激光治疗后快速增加,于 3 d 达到高峰,然后逐渐回落^[15]。

3.3.3 内皮生长因子:在表皮上皮化起重要作用,促进角质形成细胞增殖、迁移和表皮再生修复,促进血管形成和调节血管的生长。点阵激光治疗后快速上升然后迅速回落^[15]。

3.4 MMP 和金属蛋白酶组织抑制剂(TIMP):在老化皮肤中,MMP 处于被激活的状态,尤其当 TIMP 减少的情况下。MMP-1 是一种降解胶原蛋白的酶,CO₂ 点阵激光治疗后第 1 天 MMP-1 快速增多,7 d 降至治疗前水平^[11]。

3.5 朗格汉斯细胞(CD1a)和 Toll 样受体(TLR):Odo 等^[16]通过检测 LC(CD1a)和 TLR 2、3、9 的动态变化反映点阵激光治疗后表皮防御外来细菌和病毒的能力,治疗后第 14 天,CD1a、TLR9 持续下降,直到 28 d 才恢复到基线水平;TLR2 在治疗后 7 d 逐渐下降,然后逐渐回升;TLR3 治疗后 3 d 与治疗前持平后逐渐回升。TLR 受体是天然免疫系统中的主要模式识别受体,在宿主对微生物感染的防御中起重要作用。在治疗 2 周内由于 TLR、格汉斯细胞下降,机体可能增加各种机会性感染的风险。

3.6 基因的改变:Kim 等^[17]通过 RT-PCR 的方法测量 CO₂ 点阵激光作用皮肤 2 h 和 24 h 后基因的表达,结果 Wnt5a 编码和半胱氨酸丰富血管生成诱导因子 6 上调。

3.7 细胞凋亡:点阵激光作用皮肤后促进损伤修复,同时也激活凋亡旁路的活化。Prignano 等^[18]检测 CO₂ 点阵激光治疗光老化皮肤 24~72 h 后,促凋亡标记物膜联蛋白 VII 和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9 升高,7 d 后开始下降,而抗凋亡标记物 Bel-2 在治疗后 7 d 开始上升。

4 点阵激光治疗皮肤后引起生理指标的改变

Oh 等^[19]比较剥脱性点阵 CO₂ 激光和非剥脱性点阵钕玻璃激光治疗皱纹后皮肤生理指标的变化。

经表皮失水量反映皮肤屏障功能,两种点阵激光治疗后第 1 天,经表皮失水量急剧增加并达到高峰,1 周后降至治疗前水平。故治疗后各种机会性感染增加,包括单纯疱疹病毒的感染等与经表皮失水量的增高有关;黑素指数能反映肤色的改变。两种激光治疗 3 d 后黑素指数明显升高,1 周后稍下降,剥脱性点阵 CO₂ 激光侧在 4 周仍小幅度上升,而非剥脱性点阵钕玻璃激光(波长 1 550 nm)侧逐渐下降;治疗 1 d 后两侧红斑指数均升高,点阵 CO₂ 激光侧比点阵钕玻璃激光侧高。

Shin 等^[20]通过共聚焦显微镜观察点阵激光治疗后生理指标的一过性改变。治疗后即刻皮肤明显变粗,3 d 后缓慢改善,2 周改善最明显;经表皮水丢、黑素化的比例和真皮乳头层的活跃程度在 3 d 明显升高。

目前国内学者对点阵激光改善光老化机制的探讨日益深入,但在分子生物学方面的作用机制研究仍较少,多数研究主要侧重胶原的再生、重排,由于临床上病理取材困难,故缺少大样本的研究。

参 考 文 献

- [1] Manstein D, Herron GS, Sink RK, et al. Fractional photothermolysis: a new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury [J]. *Lasers Surg Med*, 2004, 34(5): 426-438.
- [2] Li YH, Chen JZ, Wei HC, et al. A Chinese experience of fractional ultrapulsed CO₂ laser for skin rejuvenation [J]. *J Cosmet Laser Ther*, 2010, 12(6): 250-255.
- [3] Tretti Clementoni M, Galimberti M, Toulaki A, et al. Random fractional ultrapulsed CO₂ resurfacing of photodamaged facial skin: long-term evaluation [J]. *Lasers Med Sci*, 2013, 28(2): 643-650.
- [4] Stebbins WG, Hanke CW. Ablative fractional CO₂ resurfacing for photoaging of the hands: pilot study of 10 patients [J]. *Dermatol Ther*, 2011, 24(1): 62-70.
- [5] Hantash BM, Mahmood MB. Fractional photothermolysis: a novel aesthetic laser surgery modality [J]. *Dermatol Surg*, 2007, 33(5): 525-534.
- [6] Geronemus RG. Fractional photothermolysis: current and future applications [J]. *Lasers Surg Med*, 2006, 38(3): 169-176.
- [7] Berlin AL, Hussain M, Phelps R, et al. A prospective study of fractional scanned nonsequential carbon dioxide laser resurfacing: a clinical and histopathologic evaluation [J]. *Dermatol Surg*, 2009, 35(2): 222-228.
- [8] Tannous Z. Fractional resurfacing [J]. *Clin Dermatol*, 2007, 25(5): 480-486.
- [9] Laubach HJ, Tannous Z, Anderson RR, et al. Skin responses to fractional photothermolysis [J]. *Lasers Surg Med*, 2006, 38(2): 142-149.
- [10] Xu XG, Luo YJ, Wu Y, et al. Immunohistological evaluation of skin responses after treatment using a fractional ultrapulse carbon dioxide laser on back skin [J]. *Dermatol Surg*, 2011, 37(8): 1141-1149.
- [11] Starnes AM, Jou PC, Molitoris JK, et al. Acute effects of fractional laser on photo-aged skin [J]. *Dermatol Surg*, 2012, 38

- (1): 51-57.
- [12] Helbig D, Paasch U. Molecular changes during skin aging and wound healing after fractional ablative photothermolysis[J]. Skin Res Technol, 2011, 17(1): 119-128.
- [13] Hantash BM, Bedi VP, Kapadia B, et al. *In vivo* histological evaluation of a novel ablative fractional resurfacing device [J]. Lasers Surg Med, 2007, 39(2): 96-107.
- [14] Orringer JS, Rittié L, Baker D, et al. Molecular mechanisms of nonablative fractionated laser resurfacing [J]. Br J Dermatol, 2010, 163(4): 757-768.
- [15] Prignano F, Campolmi P, Bonan P, et al. Fractional CO₂ laser: a novel therapeutic device upon photobiomodulation of tissue remodeling and cytokine pathway of tissue repair [J]. Dermatol Ther, 2009, 22(Suppl 1): S8-15.
- [16] Odo LM, Odo ME, Guedes F, et al. Immunohistochemical evaluation of skin before and after micro-ablative fractional erbium-doped yttrium aluminum garnet laser treatment [J]. Dermatol Surg, 2011, 37(2): 246-248.
- [17] Kim JE, Won CH, Bak H, et al. Gene profiling analysis of the early effects of ablative fractional carbon dioxide laser treatment on human skin[J]. Dermatol Surg, 2013, 39(7): 1033-1043.
- [18] Prignano F, Ricceri F, Bonan P, et al. Induction of apoptosis by fractional CO₂ laser treatment[J]. J Cosmet Laser Ther, 2012, 14(6): 267-271.
- [19] Oh BH, Hwang YJ, Lee YW, et al. Skin characteristics after fractional photothermolysis[J]. Ann Dermatol, 2011, 23(4): 448-454.
- [20] Shin MK, Kim MJ, Baek JH, et al. Analysis of the temporal change in biophysical parameters after fractional laser treatments using reflectance confocal microscopy [J]. Skin Res Technol, 2013, 19(1): e515-520.

(收稿日期:2013-07-22)

食物依赖-运动诱发过敏反应的研究进展

吴威 晏洪波

【摘要】 食物依赖-运动诱发的过敏反应是食物过敏导致严重过敏反应的一种独特类型, 临床较少见, 单纯进食致敏食物或运动本身均不会导致其发生, 但两者联合则会诱发不同程度的过敏反应, 严重时危及生命。发病机制尚不完全明了, 各种假设包括: 胃肠道通透性增加、血液的重新分布、阿司匹林的摄入、血液 pH 值的改变等。治疗上以抗组胺药物、肾上腺素和糖皮质激素等对症治疗为主。

【关键词】 运动诱发性; 食物过敏; 过敏反应

Food-dependent exercise-induced anaphylaxis Wu Wei, Yan Hongbo. Wuhan General Hospital of Guangzhou Military Command, Wuhan 430070, China

Corresponding author: Yan Hongbo, Email: hbyan2002@sina.com

【Abstract】 As a unique form of food allergy, food-dependent exercise-induced anaphylaxis (FDEIA) is a rare and potentially life-threatening clinical syndrome. It only occurs in the presence of both ingested sensitizing food and exercise, and either of them alone cannot induce its development. The pathophysiology of FDEIA is not fully understood, and relevant hypotheses include increase in gastrointestinal permeability, redistribution of blood flow, ingestion of aspirin, alteration in plasma pH, and so on. Symptomatic therapy remains the mainstay of treatment for FDEIA, such as anti-histamines, epinephrine and glucocorticoids.

【Key words】 Exercise-induced; Food hypersensitivity; Anaphylaxis

食物依赖-运动诱发的过敏反应(food-dependent exercise-induced anaphylaxis, FDEIA)是食物过敏引起严重过敏反应的一种特殊类型, 单纯进食致敏食物或单纯运动均不会导致过敏反应, 仅有两种因素结合起来才会诱发不同程度的严重过敏反应, 轻者表现为皮肤瘙痒、风团、口唇或肢体血管性水肿, 重者会出现呼吸困难、气管痉挛、喘鸣、窒息、头

晕、血压下降甚至晕厥、意识丧失, 如不及时救治, 可能危及生命。现将临床特点、发病机制、诊断和鉴别诊断以及治疗概述如下。

1 临床特点

1.1 流行病学: FDEIA 临床较少见, 多见于 10~30 岁, 以青少年居多, 年龄最大 85 岁^[1]。男女之比约为 2:1。1979 年 Maulitz 等首次报道 1 例进食贝类食物后运动诱发的严重过敏反应。1983 年 Kidd 等^[2]首次提出 FDEIA 的概念。1985 年 Kushimoto 等^[3]首先报道了小麦相关的 FDEIA, 被称为小麦依赖-运动诱发的严重过敏反应(wheat-dependant exercise-

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4173.2014.02.006

作者单位: 430070 广州军区武汉总医院

通信作者: 晏洪波, Email: hbyan2002@sina.com

文中主要缩写: FDEIA: 食物依赖-运动诱发的过敏反应, WDEIA: 小麦依赖-运动诱发的严重过敏反应, tTC: 组织型转谷氨酰胺酶