

doi: 10.3969/j.issn.1007-7146.2012.04.002

308 nm 准分子激光治疗白癜风皮肤病进展

马 跃¹, 杨春俊², 邓赞红¹, 林 颖¹, 江海河¹, 方晓东^{1,3*}

(1. 中国科学院安徽光学精密机械研究所, 安徽省光子器件与材料重点实验室, 安徽 合肥 230031;
2. 安徽医科大学第一附属医院皮肤性病科, 安徽 合肥 230022;
3. 中国科学技术大学, 安徽 合肥 230029)

摘 要: 临床研究表明波长 308 nm 准分子激光治疗白癜风皮肤病效果明显。治疗效果与病人的性别、年龄、病程没有明显关联, 但与皮肤类型、皮损部位、治疗频度和疗程等有明显关联。在一定剂量范围内随治疗剂量和治疗时间增加治疗效果越来越明显, 呈线性变化。而皮损部位的影响, 疗效从明显到不明显的顺序是: 面部, 颈部和头皮, 生殖器, 四肢, 躯干, 手脚或肢端关节。皮肤类型对治疗效果影响明显。另外, 在一定的观察时间内发现 308 nm 准分子激光疗效明显高于 NB UVB。

关键词: 308 nm 准分子激光; 激光疗法; 白癜风皮肤病

中图分类号: R751.05

文献标识码: A

文章编号: 1007-7146(2012)04-0294-05

Advances in Vitiligo Treatment by 308 nm Excimer Laser

MA Yue¹, YANG Chunjun², DENG Zanhong¹, LIN Ying¹, JIANG Haihe¹, FANG Xiaodong^{1,3*}

(1. Anhui Provincial Key Laboratory of Photonic Devices and Materials, Anhui Institute of Optics and Fine Mechanics, Chinese Academy of Sciences, Hefei 230031, Anhui, China; 2. Dept of Dermatology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui, China; 3. University of Science and Technology of China, Hefei 230029, Anhui, China)

Abstract: This study is a retrospective review of the clinical efficacy of 308 nm excimer laser in vitiligo treatment. Clinical studies have reported that 308 nm excimer laser shows effective treatment of vitiligo. The treatment efficacy has showed no obvious correlation with the patients' sex, age and course of disease, but obviously correlated with skin type, skin lesions, treatment frequency and duration. The treatment efficacy increased linearly with the dose and duration of treatment in a certain dose range. The treatment response showed anatomical preferences, in a decline order of face, neck, scalp, genitals, limbs, trunk, extremities joints. Another factor on the efficacy was skin type. In addition, 308 nm excimer laser treatment appears to be more effective than NB UVB phototherapy in a certain observation period.

Key words: 308 nm excimer laser; laser therapy; vitiligo

收稿日期: 2012-04-12; 修回日期: 2012-05-12

作者简介: 马跃(1970-), 女, 助研, 主要从事激光技术与应用的研究。(电话) 0551-5591054

* 通讯作者: 方晓东(1963-), 男, 研究员, 主要从事激光技术与材料学研究。(电话) 0551-5593661; (电子邮箱) xdfang@aiofm.ac.cn

0 引言

白癜风是一种常见的后天性表皮色素脱失皮肤病,发病人口分布世界各地,平均发病率 0.1% ~ 4%^[1]。发病年龄分布统计表明从幼儿直到老年的任何年龄段都可能发病,但 20 岁以前发病的约占 50%^[2]。白癜风现行的治疗方法有激素治疗、免疫调节剂治疗、外科手术治疗和中医药治疗等。光疗法也是有效的治疗方法之一^[3]。光疗法包括补骨脂素联合使用长波紫外线(PUVA)和窄谱中波紫外线疗法(NB UVB)等。最近几年 308 nm 准分子激光疗法异军突起,成为治疗白癜风皮肤病的最有效的光治疗方法之一,其疗效比传统治疗手段明显优越。

1 308 nm 准分子激光治疗系统

1.1 准分子激光

通常准分子激光按照分子构成分类可分为四类:

- 1) 稀有气体准分子激光,如 Xe₂、Kr₂、Ar₂ 等;
- 2) 稀有气体卤化物准分子激光,如 XeF、ArF、XeCl 等;
- 3) 卤素气体准分子激光,如 F₂ 等;
- 4) 稀有气体和卤素气体三原子准分子激光,如 Ar₂Cl、Ar₂F 等。

准分子激光的光子能量高,可以有效地切断组织分子内化学链而不产生过多的热能,能最大限度地减小受伤组织范围。另外,准分子激光衍射极限小,切割的深度和宽度都非常精细。因此准分子激光在医疗领域应用广泛。其中常见的用于医疗的有:输出激光波长为 193 nm 为 ArF 准分子激光和输出波长为 308 nm 的 XeCl 准分子激光,分别适用于眼角膜修饰手术和皮肤病治疗。

1.2 用于皮肤病治疗的准分子激光系统及其参数指标

临床研究中使用的准分子激光皮肤治疗系统或准分子激光器主要有 Xtrac (PhotoMedex, USA)^[4-6]、Lambda Physics LPX105E^[7-10]等。表 1 是相关文献中在研究 308 nm 准分子激光治疗白癜风皮肤病时所采用的准分子激光系统及其参数。

目前市场上有几类用于白癜风和银屑病治疗的 308 nm 准分子激光治疗仪。典型的有美国的 PhotoMedex 公司的 Xtrac 准分子激光皮肤治疗系统,德国的 Wavelight 公司的 TALOS 准分子激光治疗系统等。国内也有 308 nm 准分子激光治疗白癜风临床研究以及准分子激光治疗仪研发的相关报道^[17-18]。

PhotoMedex 公司的 Xtrac 准分子激光皮肤治疗系统的参数指标如表 2 所示。

表 1 准分子激光系统及其参数

Tab. 1 Eximer laser system and parameters

文献	采用的准分子激光系统	准分子激光参数					
		波长 (nm)	脉宽 (ns)	脉冲能量 (mJ/cm ²)	重复频率 (Hz)	输出光斑 直径 [*]	激光能量通量 (固定)
[2]	Phaross 准分子激光治疗仪 (美国)	308	30	3	200	0.7 英寸	100 mJ/cm ² - 2 100 mJ/cm ² , 每 50 mJ/cm ² 递增
[11]	Stella 1.0 Tuilaser 准分子激光治疗仪(德国)	308	60	-	200	1.41 cm ²	-
[12]	Xtrac 准分子激光治疗仪 Photomedex(美国)	308	30	3	200	2* 2 cm ²	-
[13]	laser 准分子激光治疗仪 (德国)	308	30	-	200	1.5* 1.5cm ²	200 mW/cm ²
[14]	Xtrac 准分子激光治疗仪 Photomedex(美国)	308	-	-	100	1.5* 1.5cm ²	-
[15]	Xtrac 准分子激光治疗仪 Photomedex(美国)	308	30	3	200	-	100 mJ/cm ² - 2 100 mJ/cm ² , 每 50 mJ/cm ² 递增
[16]	Lambda Physics LPX 105E 准分子激光器(美国)	308	15	5.5	20	直径 3 cm	49.5 mJ/cm ² ,每 49.5 mJ/cm ² 递增

* 激光器输出的激光通过导光系统(光纤或导光关节臂)传到皮损处的光斑

表 2 XTRAC 准分子激光(型号: AL8000)

Tab. 2 XTRAC excimer laser (Model: AL8000)

波长	308 nm
脉冲重复频率	≤250 Hz
脉冲宽度(FWHM)	近似 30 ns
光束直径	系统的光束直径大约 0.75 in. (2 cm × 2 cm), 正方形
正常运行时的脉冲能量	2 - 3 mJ/cm ²
电源	100 - 230 VAC, 50/60 Hz, 1kVA, 通用电源
重量	2 201 lb/100 kg(近似值)
气体系统	自动控制供气和专用的气体混合系统
尺寸	长 = 39 in(107 cm), 宽 = 18 in (46 cm), 高 = 34 in(91 cm)
最大激光能量	15 mJ ± 5%
光束发散度	750 mRad

2 308 nm 准分子激光治疗白癜风皮肤病临床效果

波长为 308 nm 的 XeCl 准分子激光器于 1997 年被首次用于治疗银屑病,取得了很好疗效^[19]。随后有学者把该激光器用于白癜风的治疗也取得了明显的疗效,从而开创了 308 nm 准分子激光治疗各类皮肤病的新局面^[20]。这种采用 XeCl 单波长准分子激光(波长为 308 nm 的紫外光)用于白癜风和银屑病等皮肤病治疗的优点是:激光具有高能量、小光斑、治疗次数少、见效快、周围正常皮肤影响小和适用范围广等特点。激光波长为 308 nm,与 NB UVB 的 305 ~ 311 nm 中波紫外线相接近,因此两种方法具有相近的光生物学效应^[21-22]。

2.1 治疗结果分析

白癜风、银屑病等皮肤病的发病是由于激活的 T 淋巴细胞渗透表皮和真皮表皮界面^[23],准分子激光能有效的导致 T 细胞凋零是其治疗皮肤病原因^[24]。治疗是通过激光照射皮损部位导致色素沉积达到治疗效果。治疗结果判断采用通常的 0-4 级的 5 个级别的定量分级判别^[11, 14, 25]: 无色素沉积(0 级),色素沉积差(1% - 25% 之间,1 级),色素沉积中等(26% - 50% 之间,2 级),色素沉积良好(51% - 75% 之间,3 级),色素沉积优(>75% 之间,4 级)。

近年来国内外已经采用 308 nm 准分子激光治疗

白癜风,临床研究结果显示性别和年龄对治疗结果无明显影响,但是皮损部位、皮损大小、皮肤类型(Fitzpatrick 分类)、病程和既往光疗史等因素对疗效有一定的影响^[4, 6-7, 9-10, 13, 15, 26-27]。治疗剂量、两次治疗间隔时间和治疗次数等对疗效反应^[16, 28]存在一定的线性关系,不同的患者随着治疗次数的增加,和治疗累积剂量的不断上升,逐步呈现出一个平台期,即在治疗到一定次数后,尽管剂量增加明显,患者皮损的改善出现停滞。表 3 归纳了近年文献报道的 308 nm 准分子激光治疗白癜风皮肤病的临床研究效果。

一些研究选取许多曾经使用过其他治疗方式(PUVA, NB UVB 等)没有获得疗效的病例为研究对象,比较 308 nm 准分子激光治疗白癜风皮肤病与其他光疗方法的临床效果^[4, 6-7, 9-10, 15, 26-27],发现准分子激光治疗获得了明显的疗效。这样的病人占到研究对象的比例高达 49%^[12]。

2.2 308 nm 准分子激光治疗的安全性和不良反应

与 NB UVB 长期作用皮肤后可能产生癌变和皮肤老化等可能的风险不同,目前尚没有关于 308 nm 准分子激光长期作用于局部皮损后造成皮肤老化和皮肤癌等的报道。

308 nm 准分子激光治疗皮肤病的不良反应主要表现为激光照射范围内的皮肤灼伤、刺痛、中度至严重红斑、水肿或水疱等。其发生主要是因为单次治疗剂量过大所致,尤其是在首次治疗时,或患者在间隔一段较长时间的间隔后,没有在再次治疗时进行最小红斑量测定,或者没有恰当减小治疗剂量所致^[13]。

2.3 308 nm 准分子激光与 NB UVB 关于疗效和适应症的比较

准分子激光以序列短脉冲的形式(宽度 30 ns)通过光纤传输到皮损处。每个脉冲能量 3 mJ,脉冲重复频率可高达 200 Hz。激光可以用固定的能量通量(剂量)发射,从 100 mJ/cm² 至 2 100 mJ/cm²,以 50 mJ/cm² 的量递增。

从光生物学的角度看,准分子激光波长 308 nm 位于 NB UVB 光波段内,所以两者的穿透深度和光生物学效应非常相似。最近, Trehan M 研究了准分子激光治疗银屑病的高疗效机制。寻常性银屑病发病是由于激活的 T 淋巴细胞渗透表皮和真皮表皮界面^[23]。UVB 光治疗炎症性皮肤病主要机理是对渗

透 T 淋巴细胞的细胞毒性效果,细胞死亡可能源于细胞凋零。UVB 光导致 T 细胞凋零的能力与其临床治疗效果一致^[26-27]。Novak 等人^[24]演示了准分子激光通过玻璃辐照 T 细胞导致凋零的细胞数高于同剂量 NB UVB 照射的情况。准分子激光更有效的导致 T 细胞凋零应该是其具有更好的临床效果的原因。相同波长的光,具有相干性激光的生物学效应可能

与非相干性的光线不同。通常的 UVB 光源发射多色、连续、非相干光,而准分子激光发射单色、相干的短脉冲光。这会导致一些重要的光疗参数的变化,如光脉冲频率和功率密度。这些准分子激光的光学特性被认为是其比 NB UVB 更有效治疗白癜风的原因^[29]。实验结果也证明了准分子激光比 NB UVB 能更有效治疗白癜风。

表3 近年一些文献报道的 308 nm 准分子激光治疗白癜风皮肤病的临床效果比较

Tab.3 A comparative of clinical efficacy of 308 nm excimer laser in vitiligo treatment reported in recent years

参考文献	治疗次数		部位及皮损数	治疗响应率%	2 级以上的色素沉积效果(级)
	治疗频度	治疗时间			
【5】	2 次/周	6 个月	全身	49%	4 级
				43%	3 级
【8】	3 次/周	4-30 次治疗	全身	25%	4 级
				21%	3 级
【9】	3 次/周	最多 12 次治疗	近身体中央四肢	9%	4 级(6 次治疗以后)
				18%	4 级(12 次治疗以后)
				0%	3 级(60 次治疗以后)
【10】	2 次/周	最多 60 次治疗	手部/脚部	20%	2-3 级(50 次治疗以后)
			面部/颈部	100%	4 级(40 次治疗以后)
			腋部	33%	4 级(60 次治疗以后)
			面部	71.50%	4 级
			面部	76.20%	3 级
			头部/颈部	60%	4 级
			头部/颈部	80%	3 级
			生殖器	50%	4 级
			生殖器	75%	3 级
			躯干	40%	4 级
【24】	30 次治疗		躯干	40%	3 级
			四肢	47%	4 级
			四肢	60%	3 级
			头部/面部	0%	4 级
			头部/面部	20%	3 级
			面部/颈部	33.30%	4 级
			面部/颈部	53.90%	3 级
			四肢	10.50%	4 级
			四肢	15.80%	3 级
			肢端部/关节	0%	4 级
【26】	20-30 次治疗		肢端部/关节	0%	3 级
			躯干	12.50%	4 级
			躯干	31.30%	3 级
			全身	29%	4 级
【27】	2 次/周	9 个月	全身	25%	3 级

3 结论

308 nm 准分子激光治疗白癜风和银屑病等疗效显著,并且安全性高,不良反应小。实验结果还证明了准分子激光比 NB UVB 能更有效治疗白癜风。一般用于治疗的准分子激光器参数为波长 308 nm,能量密度 100 mJ/cm^2 – 200 mJ/cm^2 ,重复频率 100–200 Hz。可以预见,准分子激光在白癜风皮肤病治疗中显著的临床效果为准分子激光继眼科手术(193 nm波长的 KrF 准分子激光)之后提供了又一个很好的应用方向,准分子激光皮肤治疗仪具有较好的市场前景。

参考文献

- [1] BALTAS E, CSOMA Z, IGNACZ F, *et al.* Treatment of vitiligo with the 308-nm xenon chloride excimer laser[J]. *Arch Dermatol*, 2002, 138: 1619-1620.
- [2] CHO S, ZHENG Z, PARK Y, *et al.* The 308-nm excimer laser: a promising device for the treatment of childhood vitiligo[J]. *Photodermatol Photo*, 2011, 27: 24-29.
- [3] ANDERSON R R, PARRISH J A. The optics of human skin[J]. *J Investigative Dermatology*, 1981, 77(1): 13-19.
- [4] 楼祺洪. 准分子激光器的发展和应用[J]. *中国激光*, 1994, (5): 361-364.
LOU Qihong. The development and application of excimer laser[J]. *Chinese Journal of Lasers*, 1994, (5): 361-364.
- [5] OVERTON G, ANDERSON G S, BELFORTE A D, *et al.* Reviews and forecasts for 2009-2010 global laser market[J]. *Laser Focus World China*, 2010, (1): 8-14.
- [6] BASTING D, MAROWSKY G. Excimer laser technology[M]. Germany Berlin: Springer, 2005, 41-103.
- [7] BASTING D, PIPPERT K, STAMM U. History and future prospects of excimer lasers[J]. *SPIE*, 2002, 4426: 25-34.
- [8] 楼祺洪,徐捷,傅淑芬,等. 脉冲放电气体激光器[M]. 北京: 科学出版社, 1993, 238-293.
LOU Qihong, XU Jie, FU Shufen, *et al.* Pulse discharge gas lasers[M]. China Beijing: Science Press, 1993, 238-293.
- [9] RHODES C K, BRAU C A. Excimer lasers[M]. New York: Springer-Verlag, 1984, 5-42.
- [10] BASOV N G, DANILYCHEV V A, POPOV Y M, *et al.* Laser operating in vacuum region of spectrum by excitation of liquid xenon with an electron beam[J]. *Jetp Letters-Ussr*, 1970, 12(10): 329-331.
- [11] GREVE B, RAULIN C, FISCHER E. Excimer laser treatment of vitiligo-critical retrospective assessment of own results and literature overview[J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2006, 4(1): 32-40.
- [12] KOEHLER H A, REDHEAD D L, FERDERBE L J, *et al.* Stimulated vuv Emission in high-pressure xenon excited by high-current relativistic electron-beams[J]. *Appl Phys Lett*, 1972, 21(5): 198-200.
- [13] HOFER A, HASSAN A S, LEGAT F J, *et al.* Optimal weekly frequency of 308-nm excimer laser treatment in vitiligo patients. [J]. *Br J Dermatol*, 2005, 152(5): 981-5.
- [14] SUHAIL M HADI, JAMES M SPENCER, MARK LEBWOHL. The use of the 308-nm excimer laser for the treatment of vitiligo [J]. *Dermatol Surg*, 2004, 30: 983-986.
- [15] HONG S B, PARK H H, LEE M H. Short-term Effects of 308-nm Xenon-chloride excimer laser and narrow-band ultraviolet B in the treatment of vitiligo: a comparative study[J]. *J Korean Med Sci*, 2005, 20(2): 273-278.
- [16] BALTAS E, NAGY P, BONIS B, *et al.* Repigmentation of localized vitiligo with the xenon chloride laser[J]. *Br J Dermatol*, 2001, 144: 1266-7.
- [17] 李翠华,刘仲荣,杨慧兰,等. 308 nm 准分子激光治疗儿童白癜风疗效观察[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2007, 21(1): 29-31.
LI Cuihua, LIU Zhongrong, YANG Huilan, *et al.* A Efficacy Observation of 308 nm excimer laser for the treatment of child vitiligo [J]. *The Chinese Journal of Dermatovenereology*, 2007, 21(1): 29-31.
- [18] 刘毅,方晓东,梁勤,等. 用于白癜风治疗的 308 nm XeCl 准分子激光系统研究[J]. *中国激光*, 2012, 39(6): 0601002-4:0601002-6.
LIU Yi, FANG Xiaodong, LIANG Xu, *et al.* 308 nm XeCl excimer laser system used for treatment of vitiligo [J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2012, 39(6): 0601002-4:0601002-6.
- [19] BONIS B, KEMENY L, DOBOZY A. *et al.* 308 nm UVB excimer laser for psoriasis[J]. *Lancet*, 1997, 350: 1522.
- [20] ASAWANONDA P, ANDERSON R R, CHANG Y, *et al.* 308-nm excimer laser for the treatment of psoriasis: a dose-response study[J]. *Arch Dermatol*, 2000, 136(5): 619-624.
- [21] ONGENAE K, VAN G N, NAEYAERT J M. Evidence for an autoimmune pathogenesis of vitiligo [J]. *Pigment Cell Res*, 2003, 16: 90-100.
- [22] CUI J, SHEN L Y, WANG G C. Role of hair follicles in the repigmentation of vitiligo [J]. *J Invest Dermatol*, 1991, 97: 410-416.
- [23] TREHAN M, TAYLOR C R. High-dose 308-nm excimer laser for the treatment of psoriasis[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2002, 46: 732-737.
- [24] NOVAK Z, BONIS B, BALTAS E, *et al.* Xenon chloride ultraviolet B laser is more effective in treating psoriasis and in inducing T cell apoptosis than narrow-band ultra-violet B [J]. *J Photochem Photobiol B*, 2002, 67: 32-38.
- [25] SEIRAFI H, DANESHPAZHOUB M, KHEZRI S, *et al.* 308-nm excimer laser plus topical calcipotriol in the treatment of vitiligo: a single blind randomized clinical (下转第 339 页)

子机制奠定实验基础。

参考文献

- [1] RUDNICKI M A , LE GRAND F , MCKINNELL I , *et al.* The molecular regulation of muscle stem cell function [J]. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* , 2008 , (73) : 323-331.
- [2] KANDALLA P K , GOLDSPIK G , BUTLER-BROWNE G , *et al.* Mechano growth factor E peptide (MGF-E) , derived from an isoform of IGF-1 , activates human muscle progenitor cells and induces an increase in their fusion potential at different ages. [J]. *Mech Ageing Dev* , 2011 , 24(1) : 55-59.
- [3] WHITE G E , COTTERILL A , ADDLEY M R , *et al.* Suppressor of cytokine signalling protein SOCS3 expression is increased at sites of acute and chronic inflammation [J]. *J Mol Histol* , 2011 , 106(2) : 1009-1013.
- [4] XINSHOU OUYANG , MINORU FUJIMOTO , REIKO NAKAGAWA , *et al.* SOCS-2 interferes with myotube formation and potentiates osteoblast differentiation through upregulation of JunB in C2C12 cells [J]. *Journal of Cellular Physiology* , 2006 , 207(2) : 428-436.
- [5] MCDANELD T G , SPURLOCK D M. Ankyrin repeat and suppressor of cytokine signaling (SOCS) box-containing protein (ASB) 15 alters differentiation of mouse C2C12 myoblasts and phosphorylation of mitogen-activated protein kinase and akt [J]. *Journal of Animal Science* , 2008 , 86(11) : 2897-2902.
- [6] TIMOTHY RAVASI , HARUKAZU SUZUKI , CARLO VITTORIO CANNISTRACI , *et al.* An atlas of combinatorial transcriptional regulation in mouse and man [J]. *Cell* , 2010 , 140(5) : 744-752.
- [7] SCHWARZ D S , DING H , KENNINGTON L , *et al.* Designing siRNA that distinguish between genes that differ by a single nucleotide diance [J]. *PLoS Genetics* , 2006 , 2(9) : 1307-1318.
- [8] HANNON G J. RNA Interference [J]. *Nature* , 2002 , 418(6894) : 244-251.
- [9] ELBASHIR S M , HARBORTH J , LENDECKEL W , *et al.* Duplexes of 21-Nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells [J]. *Nature* , 2001 , 411(6836) : 494-498.
- [10] study [J]. *Iran J Dermatol* , 2011 , 14: 58-63.
- [26] OZAWA M , FERENCZI K , KIKUCHI T , *et al.* 312-nanometer ultraviolet B light (narrow-band UVB) induces apoptosis of T cells within psoriatic lesions [J]. *J Exp Med* , 1999 , 189: 711-718.
- [27] BIANCHI B , CAMPOLMI P , MAVILLA L , *et al.* Monochromatic excimer light (308 nm) : an immunohistochemical study of cutaneous T cells and apoptosis-related molecules in psoriasis [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol* , 2003 , 17: 408-413.
- [28] HOFER A , HASSAN A S , LEGAT F J , *et al.* Optimal weekly frequency of 308-nm excimer laser treatment in vitiligo patients [J]. *British Journal of Dermatology* , 2005 , 152 , 981-985.
- [29] BALTAS E , CSOMA Z , IYNACZ F , *et al.* Treatment of vitiligo with the 308-nm xenon chloride excimer laser [J]. *Arch Dermatol* , 2002 , 138: 1619-1620.

(上接第 298 页)