

剥脱性点阵激光辅助用药的影响因素

张佩莲^{*}, 叶建州

(云南省中医医院中医皮肤病专科医院, 云南 昆明 650000)

【摘要】 剥脱性点阵激光 (AFXL) 作为一种先进的皮肤给药技术正在迅速发展。本文综述了激光不同的参数如波长、脉冲宽度、能量、光斑、密度和其他因素等对药物传输的影响, 提高透皮吸收的疗效和安全性, 指导临床实践。

【关键词】 剥脱性点阵激光; 参数; 疗效; 副作用

中图分类号: R454.2; R751 文献标志码: A doi: 10.3969/j.issn.1002-1310.2021.04.010

Review of the influencing factors of stripped-assisted laser therapy

ZHANG Pei-lian^{*}, YE Jian-zhou

(Hospital of traditional Chinese medicine dermatology, Yunnan provincial hospital of traditional Chinese medicine, Kunming, Yunnan 650011, China)

【Abstract】 Ablative fractional laser (AFXL) is rapidly evolving as one of the foremost techniques for cutaneous drug delivery. This review aims to provide an overview of AFXL-assisted drug delivery of influence factors, focusing on different laser parameters such as wavelength, pulse width, energy, spot, density and other factors. To improve the efficacy and safety of transdermal absorption and guide clinical practice.

【Key words】 Ablative fractional laser; Parameter; Curative effect; Side reaction

皮肤角质层的天然屏障作用, 一直是透皮给药系统和光电技术领域研究的难点和热点问题^[1]。激光辅助透皮给药 (laser-assisted drug delivery, LADD) 的文章首次发表于 1991 年^[2], 激光设备增强了药物的透皮吸收, LADD 的作用是改变角质层、表皮和真皮, 以促进药物、激光或细胞对目标药物的透皮吸收, 随着激光技术的发展, 剥脱性点阵激光技术 (Ablative Fractionated Lasers, AFXL) 代表了一种创新的、非侵入性的方法, 它具有增强药物透皮吸收的作用。研究显示, AFXL 治疗后, 卟啉荧光在表皮和真皮中的吸收和穿透深度增加了 10 倍^[3]。同时具有简单、成本 - 效益高等优点, 越来越受到重视, 但其疗效受很多因素的影响, 现将目前研究的进展做一综述指导临床, 使透皮吸收达到最佳状态。

1 剥脱性点阵激光的原理

剥脱性点阵激光是利用光热作用原理, 在治疗部位皮肤打出若干精准矩阵样排列的垂直通道又叫微剥脱通道 (microscopic ablation zones, MAZs) 也叫微小治疗区 (microscopic treatment zones, MTZs), MTZs 周围的组织凝固区破坏了表皮及真皮, 同时在激光后立即将药物注入皮肤表面, MTZs 为外用药物或大分子物质经皮渗透提供了路径, 而周围未经损伤的皮肤组织是干细胞、生长因子及炎性细胞的贮存库, 使受损的皮肤组织快速愈合, 提高安全性。确切机制仍然不清楚, 主要如下: ① 光机械效应促渗, 激光能量转化为机械效应, 光机械波作用在皮肤上的压力上升速率

可达每秒几十亿个大气压, 电镜观察发现, 当光机械波作用在角质层细胞间脂质亲水性区域中的自由水受压, 在约束的空间下发生膨胀, 形成暂时有效的连续通道, 其次机械波还可通过作用在药物的表面活性剂十二烷基硫酸钠上, 促进药物的经皮渗透; ② 激光的热效应使角质层细胞间脂质的流动性增加致角质细胞膨胀, 激光对表皮、真皮组织的直接气化凝固作用形成的 MTZs 途径, 角质层细胞内有效通道增加, 还有真皮组织中胶原纤维、弹力蛋白和透明质酸组成的间质基质的细胞间有效通道也增加, 共同促进药物尤其大分子药物的透皮吸收; ③ 激光光热作用原理对疾病本身固有的治疗效果, 使之与药物透皮吸收起到协同作用, 如热损伤形成“损伤相关的分子模式” (damage-associated molecular patterns, DAMPs), 有招募抗肿瘤的 N1- 中性粒细胞以及含抗原的细胞碎片的树突状细胞向 T 细胞表达用以刺激细胞毒性 T 细胞反应, 热损伤引起的固有免疫刺激效应, 增强角质形成细胞药理学免疫治疗的潜力。

LADD 以 AFXL 为代表是至今报道的通过经皮转运最大直径乳胶颗粒的技术, 而且对亲水性药物的经皮渗透促进作用明显, 因此对于很难透过皮肤的药物, 尤其是亲水性的大分子药物或药物制成的微粒, AFXL 是非常有效的经皮给药技术之一。

2 剥脱性点阵激光辅助用药的影响因素

2.1 传输药物本身的物理化学性质 药物透皮吸收都以 Fick 扩散定律为基础, 即稳态扩散时, 一定时间

内浓度不随时间变化,扩散通量与浓度梯度成正比;非稳态扩散时,浓度随时间变化而变化。由于角质形成细胞嵌在脂质基质中,药物完全渗透到皮肤,通常半亲脂性(非带电/非极性)和分子量小($< 500\text{da}$)的物质易吸收,反之亲脂性药物和大分子亲水药物不能穿过正常完好的皮肤^[4]。皮肤透皮促渗的能力对分子量小、水溶性的药物具有更好的吸收能力,还与药物的pH值、药物分子结构、扩散系数和浓度、剂型等有关。建议最好使用经FDA批准或研究用于真皮的药物或分子,提高安全性及疗效。

2.2 激光波长 随着激光技术的发展,有各种波长的激光做成点阵技术,最常用的有 $10\ 600\text{nmCO}_2$ 点阵和 $2\ 940\text{nmEr:YAG}$ 点阵、 $Q694\text{nm}$ 点阵等,点阵激光的选择要根据疾病病理特点和临床表现,选择与激光光热作用原理匹配的波长,如对于色素性疾病可以优先选择 $Q694\text{nm}$ 红宝石点阵激光,对于增生性疤痕优先选择 $10\ 600\text{nmCO}_2$ 点阵激光,激光与药物可发挥协同作用。

2.3 MTZs的影响因素 药物的透皮吸收率与AFXL的MTZs区的密度、深度、凝固区的厚度以及其在真皮中的开放时间等因素有关,这些因素影响药物传递量、传递速率和药物生物分布等从而影响药物疗效^[5],而这些影响因素是通过设置AFXL的波长及调整其MTZs密度、光斑直径、能量大小、脉宽时间、重复遍数及其治疗周期等参数来实现。

2.3.1 与MTZs密度的关系 MTZs密度是指通过激光固定扫描模式下MTZs覆盖的比例。理论上讲通道密度越大透皮吸收越强,Arne等^[6]报道用 CO_2 点阵激光和Er:YAG点阵激光在同一深度 10mm 的预处理后,使用阿替卡因/肾上腺素溶液闭塞 15min , 15% 的密度比 5% 更有效。

Bachhav等^[7]人使用Er:YAG点阵激光在离体猪模型中研究了MTZs密度 0 (对照)、 150 、 300 、 450 和 900 个/ 3cm^2 通道(激光强度一致),在 24h 内局部利多卡因皮肤累计透过量 300 、 450 和 900 个孔隙数据之间没有统计学上的显著差异,可能与药物吸收消耗的影响有关。因此,外用药物在激光辅助治疗中有一个最佳的通道密度,密度过大及过小都会影响其疗效,密度过大副作用也增加。同时还应注意不同药物的理化性质、浓度、剂型对最佳透皮吸收效果匹配的最佳MTZs密度的影响。

2.3.2 与MTZs的深度的关系 Taudorf等^[8]用Er:YAG激光进入表皮(11mJ/MTZs)真皮浅表(26mJ/MTZs),和真皮中(256mJ/MTZs)探讨激光MTZs深度对局部MTX($1\%[\text{w/v}]$)传递透皮吸收的影响,AFXL治疗前,全层皮肤的MTX浓度为 0.07mg/cm^2 ,治疗后分别增加了 6 、 9 和 11 倍($P < 0.001$)。表明MTZ的深度可能对亲水分子的局部释放很重要,其他文献^[9-11]也支

持对亲水物质的渗透,随MTZ的加深而加深,由于较深剥脱的MTZs迅速充满间质液,容纳溶液的容积更大,与周围皮肤组织的接触面增加,为亲水性药物提供了比疏水性药物更有利的环境。最佳MTZs深度还应与疾病临床表现及病理结合,如增生性疤痕病变主要在真皮的乳头层和网状层的胶原异常增生,深度为($200 \sim 3\ 000$) μ ,设置MTZs的深度应与之相似,使辅助药物透皮吸收更加有效^[12]。

2.3.3 与MTZs的凝固区厚度的关系 MTZs的凝固区组织可防止渗血和出血,凝固组织的扩散系数小于正常组织,故AFXL透皮吸收与激光MTZs周围凝固组织的厚度有关,凝固区可能作为二级扩散的屏障,并可作为药物逐渐释放到组织中的蓄水池。LADD目的是将药物输送到真皮,而不是对全身系统的输送,凝固区可以有效阻止药物进入全身血液循环,减少全身副作用起到积极的作用。由于 CO_2 激光 $10\ 600\text{nm}$ 波长被水吸收的效率低于 $2\ 940\text{nm}$ 波长的激光,理论上 CO_2 激光被认为比Er:YAG激光具有更宽的凝固区,但实际上MTZs凝固区厚度与脉冲能量、脉冲宽度和叠加脉冲的数量更加密切^[13]。Banzhaf等^[14]采用荧光显微镜(FM)和流式细胞仪研究了 CO_2 点阵激光MTZ密度一致时,凝固区厚度分别为 0 、 20 和 $80\mu\text{m}$,深度为 700 、 500 、 $90\mu\text{m}$,发现凝固区的厚度对亲水小分子和亲脂小分子药物在透皮吸收中存在差异,以 $20\mu\text{m}$ 时最佳。因此,应该根据不同激光及疾病组织病理特点选择匹配的脉冲能量、脉冲宽度和脉冲叠加数量达到适宜的凝固厚度。

2.3.4 与MTZs持续开放的时间关系 Banzhaf等^[15]用 CO_2 点阵激光(密度 5% ,光束直径 $120\mu\text{m}$ 、能量 15mJ)治疗后(0min 、 2min 、 5min 、 10min 、 30min 、 60min 、 90min 、 6h 、 24h 和 48h)的特定时间点,在激光治疗后 30min 内吸收最强,而在 0min 、 2min 、 5min 、 10min 和 30min 的吸收相似,在 30min 后的 $24 \sim 48\text{h}$,随时间延长MTZ通道逐步关闭致使吸收也逐渐降低(30min 时打开 100% , 6h 打开 75% ,($24 \sim 48$) h 打开 3%)。在AFXL治疗后的 6h 内,经TEWL测量也证实了皮肤完整性的丧失,而到($24 \sim 48$) h 时,激光治疗后和非激光治疗皮肤的完整性相似。结论:AFXL治疗后维持增强给药的时间范围持续数小时,在AFXL治疗后 24h 内给药可以明显提高亲水性小分子药物透皮吸收的能力。

2.4 不同激光的参数 影响MTZ的密度、深度、凝固带厚度及修复时间等因素是由激光本身的波长及其脉宽、能量、光斑直径、扫描遍数等决定。因此激光的波长、能量、光斑、脉冲时间、使用周期等都是影响药物吸收的重要因素。

2.4.1 激光波长 Er:YAG点阵及 CO_2 点阵激光二者的靶基是水,表皮内水分对其有较强的吸收能力,都

能使皮肤组织加热 100℃, Er:YAG 点阵激光, 波长为 2 940nm, 对水的吸收约为 CO₂ 激光的 10 ~ 20 倍, 它以较小的穿透深度、热损伤而产生较好的表皮剥脱效果, 随着治疗时间的延长皮肤出血增加。CO₂ 激光波长为 10600nm, 其产生的热效应较 Er:YAG 激光显著, MTZs 通道周围的热损伤(凝固区)增加, 除了产生剥脱效果, 还能增加药物在角质层的渗透能力, 可以凝固直径 < 0.5mm 的血管, 治疗后不易出血, 但术后疼痛、红斑和水肿略重。

2.4.2 激光能量 Zorec 等^[16]发现, 当能量设置为每脉冲 80mJ、230mJ、380mJ 时, 随着能量的增大, MTZs 深度加深; Yang 等^[17]用 CO₂ 点阵激光(参数扫描场大小: 6mm×6mm, 脉冲持续时间: 3.5ms, 覆盖率: 10%)对甲板分别以能量 20mJ、30mJ、40mJ 和 50mJ 处理后观察发现, MTZs 的深度分别对应为 266μm、303μm、332μm 和 359μm, MTZs 平均直径随着能量的增加成正比而加深和增大。照射能量越大, 光热解作用越强, 周围组织气化凝固越多。

2.4.3 扫描遍数 使用 Er:YAG 激光治疗达到组织发生表皮剥脱, 能量密度为 5J/cm² 时需要 4 遍扫描, 能量密度(8 ~ 12) J/cm² 时只需要 2 遍扫描; 用较长脉冲时间(10 ~ 50) ms 的可变脉冲立即可引起组织收缩, 其愈合速度介于短脉冲时间(250 ~ 350) us 的 Er:YAG 激光和 CO₂ 激光之间^[18]。在 MTZs 深度和密度相同的情况下, 认为叠加多个脉冲的 Er:YAG 点阵激光预处理比单脉冲 CO₂ 点阵激光预处理更有效^[13]。因此, 激光、脉冲时间、扫描遍数不同透皮吸收效果是不一样的。

2.4.4 激光光斑直径 CO₂ 脉冲激光^[18]在 1ms 脉冲时间, 组织被穿透大约(20 ~ 30) μm 和凝固区厚度约(100 ~ 150) μm, 但也有凝固厚度到 1mm 的报道。CO₂ 脉冲激光能量 5J/cm² 时皮肤温度上升到(120 ~ 200)℃达到气化组织的作用。光束直径在(100 ~ 300) μm 时是快速加热气化, 但若光束直径 > 2mm 引起的是非汽化加热, 增加深部热损伤的风险, 因此在使用剥脱性激光进行药物透皮吸收时, 常选择较长脉冲时间(毫秒级)低能量密度、光斑直径不宜大, 以精确控制烧蚀深度和热损伤程度。

3 剥脱性点阵激光副反应的防控

AFXL 虽然是安全有效的新技术, 局部反应最常见的是皮肤结痂、出血、疼痛等副作用, 但还应注意: ① 药物潜在的全身毒性, 因为 AFXL 的 MTZs 区深达真皮, 真皮内有丰富的皮肤血管网, 药物通过皮肤血管网可以进入全身的血循环, 在一个猪皮模型中透皮给药利多卡因后, 血清中检测到了利多卡因和代谢物的水平^[19]; ② 皮肤剥脱及 MTZs 通道或非无菌的局部药物制剂可以引入病原体出现局部和全身感染; ③ 来自药物和添加剂的过敏风险; ④ 联合药物治疗产生的促生长因子等可能会促进异常细胞的增殖;

⑤ 儿童应用时还应考虑体重和体表面积。

临床医生要掌握好 AFXL 技术, 要理解激光的工作原理和物理知识, 以及药物渗透的生物细节, 还需要大数据的科学设计来优化 AFXL 辅助透皮给药的最佳波长、剂量、时间、频率、疗程等, 匹配不同理化性质的药物及结合疾病本身的临床及病理特点, 最终确保药物持续释放到真皮网状层, 提高疗效和安全性, 进一步阐明 AFXL 作用模式的细胞和分子机制。AFXL 从实验室到临床的成功转化表明, 该技术有可能成为一种广泛应用的模式, 提高疗效, 尤其适合各种皮肤病的局部治疗。总之, AFXL 辅助透皮给药是一种独特的、有前途前景的治疗方法。

参考文献:

- [1] Sandberg C, Halldin C B, Ericson M B. Bioavailability of amino-laevulinic acid and methylaminolaevulinate in basal cell carcinomas: a perfusion study using microdialysis in vivo[J]. The British journal of dermatology, 2008, 159(5): 1170-1176.
- [2] Nelson J S, Mc C J L, Glenn T C. Mid-infrared laser ablation of stratum corneum enhances in vitro percutaneous transport of drugs[J]. J Invest Dermatol, 1991, 97(5): 874-879.
- [3] Luo M, Shi L, Zhang F, et al. Laser immunotherapy for cutaneous squamous cell carcinoma with optimal thermal effects to enhance tumour immunogenicity[J]. Int J Hyperther, 2018, 34(8): 1337-1350.
- [4] Zhou J, Wang G, Chen Y, et al. Immunogenic cell death in cancer therapy: Present and emerging inducers[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(8): 4854-4865.
- [5] Issa M C A, Pires M, Silveira P, et al. Transepidermal drug delivery: a new treatment option for areata alopecia?[J]. J Cosmet Laser Ther, 2015, 17(1): 37-40.
- [6] Arne A M, Marilyn J N, Sanja K, et al. Parameters in Fractional Laser Assisted delivery of topical anesthetics: role of laser type and laser settings[J]. Lasers Surg Med, 2018, 50(8): 813-818.
- [7] Bachhav Y, Summer S, Heinrich A, et al. Effect of controlled laser microporation on drug transport kinetics into and across the skin[J]. J Control Release, 2010, 146(1): 31-36.
- [8] Taudorf E H, Lerche C M, Erlendsson A M, et al. Fractional Laser-Assisted Drug Delivery: Laser Channel Depth Influences Biodistribution and Skin Deposition of Methotrexate[J]. Lasers Surg Med, 2016, 48(5): 519-529.
- [9] Haak C S, Farinelli W A, Tam J, et al. Fractional laser-assisted delivery of methyl aminolevulinate: impact of laser channel depth and incubation time[J]. Lasers Surg Med, 2012, 44(10): 787-795.
- [10] Erlendsson A M, Doukas A G, Farinelli W A, et al. Fractional laser-assisted drug delivery: active filling of laser channels with pressure and vacuum alteration[J]. Lasers Surg Med, 2016, 48(2): 116-124.
- [11] Arne A M, Marilyn J N, Mitra A, et al. Drug penetration enhancement techniques in ablative fractional laser assisted cutaneous delivery of indocyanine green[J]. Lasers Surg Med, 2019, 51(8): 709-719.
- [12] Jill S W, Ashley R, Deborah R S, et al. Update of Ablative Fractionated Lasers to Enhance Cutaneous Topical Drug Delivery[J]. Adv Ther, 2017, 34(8): 1840-1849.

(下转第 494 页)

云南省 2015—2020 年艾滋病确证实验室血清学检测考核结果分析

杨 敏, 孙鹏艳, 金晓媚, 陈会超, 戴 洁, 董莉娟, 曾志君, 杨朝军, 杨 莉, 陈 敏^{*}

(云南省疾病预防控制中心性病艾滋病防制所, 云南 昆明 650022)

【摘要】 目的 了解云南省艾滋病确证实验室的检测水平, 及时发现并解决实验室检测中存在的问题, 提升云南省艾滋病确证实验室检测能力。**方法** 每年度由云南省疾病预防控制中心艾滋病确证中心实验室组织全省艾滋病确证实验室血清学检测考核。以应参加考核实验室数、实际参加实验室数和满分实验室数, 参加率、最低分、平均分、满分实验室比例对云南省艾滋病确证实验室(2015—2020)年参加的 HIV 血清学考核成绩进行分析。**结果** (2015—2020)年, 云南省分别有 41 家、64 家、72 家、96 家、114 家和 118 家艾滋病确证实验室参加考核, 包括省级、州市级和县级实验室, 涵盖疾控中心、医疗机构、妇幼计生、监管场所和采供血机构。HIV 抗体快速试验和酶联免疫/化学发光试验考核的平均分均为 100 分, 满分实验室比例均为 100%。HIV 免疫印迹试验和条带判读考核的平均分在 (98.9~99.6) 分, 最低分在 (60~92) 分, 满分实验室比例为 71.2%~96.9%。**结论** 云南省艾滋病确证实验室网络建设在不断扩大的同时, 保持了较好的检测能力, 针对考核中发现的问题, 要进一步加强技术指导和人员复训, 同时发挥各级疾控中心在实验室质量管理中的作用。

【关键词】 艾滋病确证实验室; 血清学检测; 考核结果

中图分类号: R512.91 文献标志码: B doi: 10.3969/j.issn.1002-1310.2021.04.011

HIV 抗体检测是艾滋病实验室的核心检测技术, 在艾滋病的筛查和确证中起着关键的作用。为加强云南省艾滋病确证实验室的质量管理, 确保检测质量, 根据《全国艾滋病检测工作管理办法》^[1], 云南省疾控中心艾滋病确证中心实验室每年组织全省艾滋病确证实验室进行艾滋病血清学检测质量考核, 分析查找云南省艾滋病确证实验室在血清学检测方面存在的问题。笔者对云南省艾滋病确证实验室(2015—2020)年血清学检测考核成绩进行分析, 现将结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 组织实施 云南省疾病预防控制中心艾滋病确证中心实验室组织全省除出入境检验检疫系统以外

的所有艾滋病确证实验室进行 HIV 血清学检测考核。使用商品化的考核盲样, 每套考核盲样包含 5 份样品, 考核项目包括 HIV 抗体快速试验、酶联免疫/化学发光试验、免疫印迹试验(WB 试验)以及条带判读。根据考核通知, 要求在指定时间内完成检测并回报结果。

1.2 结果分析 艾滋病确证中心实验室汇总各实验室反馈的结果进行统计分析。根据所有参加考核的实验室的检测结果确定预期值(采取所有实验室 80% 的一致性)^[2], 每个考核项目满分 100 分, 每个样品 20 分。WB 试验及条带判读结论错误扣 20 分, 结论正确, 条带判读错误一个(p17, p24, p31, gp41, p51, p55,

(上接第 493 页)

- [13] Marilyn J N, Arne A M, Mitra A, et al. Enhanced topical cutaneous delivery of indocyanine green after various pretreatment regimens:—comparison of fractional CO₂ laser, fractional Er:YAG laser, microneedling, and radiofrequency[J]. *Lasers in Medical Science*, 2020, 35(6):1357–1365.
- [14] Banzhaf C A, Ortner V K, Philipsen P A, et al. The Ablative Fractional Coagulation Zone Influences Skin Fluorescence Intensities of Topically Applied Test molecules—An in Vitro Study With Fluorescence Microscopy and Fluorescence Confocal Microscopy[J]. *Lasers Surg Med*, 2019, 51(1):68–78.
- [15] Banzhaf C A, Petersen D T, Bay C, et al. Fractional Laser-Assisted Drug Uptake: Impact of Time-Related Topical Application to Achieve Enhanced Delivery[J]. *Lasers Surg Med*, 2017, 49(4):348–354.

- [16] Zorec B, Škrabelj D, Marin ek M. The effect of pulse duration, power and energy of fractional Er:YAG laser for transdermal delivery of differently sized FITC dextran[J]. *Int J Pharm*, 2017, 516(1–2): 204–213.
- [17] Yang C H, Tsai M T, Shen S C, et al. Feasibility of ablative fractional laser-assisted drug delivery with optical coherence tomography[J]. *Biomed Opt Express*, 2014, 5(11):3949–3959.
- [18] Yona T, Adrian G, Ahinoam L S, et al. Light and energy Based therapeutics for genitourinary syndrome of menopause: consensus and controversies[J]. *Lasers Surg Med*, 2017, 49(2):137–159.
- [19] Oni G, Brown S A, Kenkel J M. Can fractional lasers enhance transdermal absorption of topical lidocaine in an in vivo animal model?[J]. *Lasers Surg Med*, 2012, 44(2):168–174.