

成,黄褐斑的治疗会较难取得满意的疗效。因此,我们提倡长期、综合管理,预防为主,在治疗中兼顾“抑色素、控炎症、修屏障、抗老化”的原则,正确理解和把握光电治疗的原理及适应证,避免可能诱发或加重黄褐斑的治疗方法或手段。

#### [参考文献]

- [1]Ogbechie-Godec OA,Elbuluk N.Melasma: an up-to-date comprehensive review[J]. Dermatol Ther (Heidelb),2017,7(3):305-318.
- [2]Torres-Álvarez B,Mesa-Garza IG,Castaneda-Cázares JP,et al. Histochemical and immunohistochemical study in melasma: evidence of damage in the basal membrane[J]. Am J Dermatopathol,2011, 33(3):291-295.
- [3]Chung JH,Eun HC.Angiogenesis in skin aging and photoaging[J]. Dermatol,2007, 34(9):593-600.
- [4]Na JI,Choi SY,Yang SH,et al.Effect of tranexamic acid on melasma: a clinical trial with histological evaluation[J].J Eur Acad Dermatol Venereol,2013,27(8):1035-1039.
- [5]Inomata S,Matsunaga Y,Amano S,et al.Possible involvement of gelatinases in basement membrane damage and wrinkle formation in chronically ultraviolet B-exposed hairless mouse[J].J Invest Dermatol,2003,120(1):128-134.
- [6]Lee HJ,Park MK, Lee EJ,et al. Histamine receptor 2-mediated growth-differentiation factor-15 expression is involved in histamine-induced melanogenesis[J].Int J Biochem Cell Biol,2012,44(12):2124-2128.
- [7]Passeron T.Long-lasting effect of vascular targeted therapy of melasma[J]. J Am Acad Dermatol,2013,69(3):e141-142.
- [8]Jo HY,Kim CK,Suh IB,et al. Co-localization of inducible nitric oxide synthase and phosphorylated Akt in the lesional skins of patients with melasma[J].J Dermatol, 2009,36(1):10-16.
- [9]Kim JY,Lee TR, Lee AY. Reduced WIF-1 expression stimulates skin hyperpigmentation in patients with melasma[J].J Invest Dermatol,2013,133(1):191-200.
- [10]Kwon SH,Na JI,Choi JY,et al. Melasma: Updates and perspectives[J].Exp Dermatol, 2018,13. doi: 10.1111/exd.13844.
- [11]Passeron T,Picardo M.Melasma,a photoaging disorder[J].Pigment Cell Melanoma Res,2018,31(4):461-465.
- [12]Hollinger JC,Angra K, Halder RM.Are natural ingredients effective in the management of hyperpigmentation? A systematic review[J]. J Clin Aesthet Dermatol, 2018,11(2):28-37.
- [13]Kang HY,Valerio L,Bahadoran P,et al. The role of topical retinoids in the treatment of pigmentary disorders: an evidence-based review[J].Am J Clin Dermatol, 2009,10(4):251-260.
- [14]Sheu SL.Treatment of melasma using tranexamic acid: what's known and what's next[J].Cutis,2018,101(2):E7-E8.
- [15]王玲,李承新,坚哲,等.1 064nm Q-switched Nd:YAG激光照射对表皮黑素细胞生物效应的影响[J].中国美容医学,2009,18(10):1467-1471.

[收稿日期]2019-03-26

本文引用格式: 李承新. 黄褐斑需要长期防治与综合管理[J].中国美容医学, 2019,28(5):2-4.

•论 著•

## 皮秒翠绿宝石激光点阵模式治疗黄褐斑疗效观察

张孟丽, 张二佳, 黄玉清, 林 彤

(中国医学科学院皮肤病医院激光科 江苏 南京 210042)

**[摘要]**目的: 观察皮秒翠绿宝石激光点阵模式治疗黄褐斑的疗效及安全性。方法: 分析在笔者科室进行皮秒翠绿宝石激光点阵模式治疗并随访3次以上的23例黄褐斑患者资料, 利用黄褐斑面积及严重程度评分(Melasma Area and Severity Index, MASI)和医生整体评价法(Physician Global Assessment, PGA)对疗效进行评估, 并记录不良反应。结果: 23例黄褐斑患者经过3次治疗后, 平均MASI评分较治疗前下降 $3.38 \pm 4.37$ , 差异有统计学意义( $P=0.001$ )。其中15例采用光斑6mm, 能量密度 $0.71\text{J}/\text{cm}^2$ 治疗, 8例采用光斑8mm, 能量密度 $0.4\text{J}/\text{cm}^2$ 治疗, 两组MASI评分较治疗前均有统计学意义( $P=0.009$ ,  $P=0.034$ ), 但两组比较, 差异无统计学意义( $P=0.452$ )。此外, 根据PGA评分, 3次治疗后黄褐斑为轻度改善。不良反应主要表现为轻微的红斑。结论: 皮秒翠绿宝石激光点阵模式治疗黄褐斑安全、有效。

**[关键词]**黄褐斑; 皮秒; 翠绿宝石激光; 点阵激光; 衍射微透镜阵列技术

**[中图分类号]**R758.4<sup>+</sup>2 **[文献标志码]**A **[文章编号]**1008-6455(2019)05-0004-04

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程重大协同创新项目(CIFMS-2017-12M-1-017)

通信作者: 林彤, 中国医学科学院皮肤病医院激光科主任、主任医师; 研究方向: 美容性皮肤病、皮肤激光治疗; E-mail: ddlin@hotmail.com

第一作者: 张孟丽, 主治医师; 研究方向: 激光美容; E-mail: zmlhlj@163.com

并列第一作者: 张二佳, 住院医师; 研究方向: 激光美容; E-mail: zej1228@163.com

# Efficacy of the Fractional Picosecond Alexandrite Laser in the Treatment of Melasma

ZHANG Meng-li, ZHANG Er-jia, HUANG Yu-qing, LIN Tong

(Department of Cosmetic Laser Surgery, Hospital of Dermatology, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Nanjing 210042, Jiangsu, China)

**Abstract: Objective** To investigate the efficacy and adverse reactions of the fractional picosecond Alexandrite laser in melasma treatment. **Methods** The patients with melasma treated with the fractional mode of picosecond Alexandrite laser in our department and followed up for more than three times were retrospectively analyzed. The efficacy was evaluated by the Melasma Area and Severity Index (MASI) and the Physician Global Assessment (PGA). Related adverse reactions were documented in detail. **Results** A total of 23 patients with melasma were analyzed in our study. After 3 treatments, the MASI score decreased by  $3.38 \pm 4.37$ , and the difference was statistically significant ( $P=0.001$ ). Among them, 15 were treated with a 6-mm spot size and energy density of  $0.71 \text{ J/cm}^2$ , 8 were treated with an 8-mm spot size and energy density of  $0.4 \text{ J/cm}^2$ . The changes of their MASI score in each group were statistically significant ( $P=0.009$  and  $P=0.034$  respectively), but the differences between the both groups were not statistically significant ( $P=0.452$ ). Besides, according to the PGA score, the melasma was slightly improved with 3 treatments of picosecond Alexandrite laser. Adverse reactions were mainly characterized by mild erythema. **Conclusion** The fractional picosecond Alexandrite laser with a diffractive lens array is safe and effective in the treatment of melasma.

**Key words:** melasma; picosecond; alexandrite laser; fractional laser; diffractive Lens array

黄褐斑是一种临床常见的获得性色素增加性皮肤病,表现为无自觉症状的淡褐色至深褐色的色素斑,通常对称分布于面颊部、前额、颧部、口周等部位,大小不一,形态不定,影响容貌,给患者带来精神上的痛苦,影响患者的生活质量。虽然治疗方法众多,但疗效欠佳。皮秒翠绿宝石激光是近年来新发展的激光设备,其点阵模式不仅可刺激胶原蛋白生成,起到嫩肤作用<sup>[1]</sup>,还可以提亮肤色,改善色素沉着。许多文献报道了皮秒激光在治疗各种色素性疾病方面的疗效,但是在黄褐斑治疗方面的文献报道相对较少。笔者回顾性分析了2016年5月-2018年5月科室利用皮秒翠绿宝石激光治疗的黄褐斑病例,以评估皮秒翠绿宝石激光点阵模式治疗黄褐斑的疗效与安全性。

## 1 资料和方法

1.1 临床资料:回顾性分析2016年5月-2018年5月在笔者科室接受皮秒翠绿宝石激光点阵模式治疗的黄褐斑患者资料。共23例黄褐斑患者符合要求并纳入分析,均为女性,年龄28~50岁,平均年龄( $40 \pm 6$ )岁, Fitzpatrick 皮肤类型:18例为III型,4例为IV型,1例为V型。黄褐斑临床分型:73.91%为蝶形型,21.74%为面中型,4.35%为泛发型。病程1~20年,平均病程( $6.8 \pm 5.6$ )年,其中8例有治疗史。

1.2 入选及排除标准:①符合诊断标准的黄褐斑患者<sup>[2]</sup>;②治疗记录卡个人信息、照片资料完整;③至少治疗及随访3次;④治疗过程中始终采用皮秒翠绿宝石激光同一种点阵模式进行治疗。排除标准:①资料不全可能影响诊断及疗效评价者;②同时进行口服或外用药物治疗者;③治疗前或治疗过程中采用其他激光或皮秒翠绿宝石激光其他模式进行治疗者。

### 1.3 方法

1.3.1 治疗前准备:对患者进行详细的病史采集,签署知情同意书。清洁治疗区皮肤,征求患者同意后,拍摄患者面部正位及双侧45°斜位照片。治疗前对治疗部位皮肤消毒,医生戴护目镜,患者戴眼罩。

1.3.2 治疗过程:采用皮秒翠绿宝石激光(Picosure, 美国Cynosure公司)的FOCUS™手具(点阵模式)进行治疗。激光波长755nm,频率5Hz,脉宽750ps,利用两种点阵模式进行治疗:①光斑6mm,能量密度 $0.71 \text{ J/cm}^2$ ;②光斑8mm,能量密度 $0.4 \text{ J/cm}^2$ 。每次治疗1遍,治疗间隔为1周~2月,术后冰袋冷敷30min。嘱患者术后避免日晒,外用防晒霜(SPF>30, PA+++).

1.3.3 疗效评价:每次治疗前及随访时均拍摄照片,尽可能采用相同的光线、角度及距离。由两名不参与研究、具有本专业背景知识的医师根据黄褐斑面积及严重程度评分(Melasma Area and Severity Index, MASI)<sup>[3]</sup>和医生整体评价法(Physician Global Assessment, PGA)<sup>[4]</sup>对黄褐斑治疗前后疗效进行评价。MASI评分<sup>[3]</sup>:按照黄褐斑的面积、颜色深度和颜色均匀性进行定量。皮损面积评估:前额(F)30%、右面颊(MR)30%、左面颊(ML)30%、下颌(C)10%四个区域进行评估。依皮损在这四个区域的比例,分别计分:1分为<10%,2分为10%~29%,3分为30%~49%,4分为50%~69%,5分为70%~89%,6分为90%~100%。颜色深度(D)和均匀性(H)评分:计为0~4分:0为无,1分为轻微,2分为中度,3分为明显,4分为最大限度。MASI=前额[0.3A(D+H)]+右面颊[0.3A(D+H)]+左面颊[0.3A(D+H)]+下颌[0.1A(D+H)]。最大为48分,最小为0。PGA评分<sup>[4]</sup>:根据皮损治疗后残留情况,计为0~6分:0分为完全清除

表1 皮秒翠绿宝石激光点阵模式治疗前后黄褐斑MASI评分比较

(例,  $\bar{x} \pm s$ )

例数	治疗前MASI	治疗3次后			治疗5次后		
		MASI值	MASI变化值	P值	MASI值	MASI变化值	P值
23 <sup>a</sup>	13.25 ± 7.17	9.88 ± 6.14	3.38 ± 4.37	0.001*			
15 <sup>b</sup>	14.47 ± 7.42	10.20 ± 6.33	4.27 ± 4.83	0.004*	9.62 ± 5.11	4.85 ± 4.45	0.001*

注: MASI变化值=治疗前MASI评分-治疗后MASI评分; <sup>a</sup>所有纳入分析的患者, 均完成3次治疗及随访; <sup>b</sup>完成5次治疗及随访的患者; \*与治疗前比较,  $P < 0.05$

(100%)或仅残留极少的色素沉着, 1分为皮损基本被清除( $\geq 90\%$ ), 2分为皮损明显改善(75%~90%), 3分为中度改善(50%~74%), 4分为轻度改善(25%~49%), 5分为无改善( $< 25\%$ ), 6分为较治疗前加重。此外, 对治疗中出现的不良反应进行总结。

1.4 统计学方法: 采用SPSS 18.0统计学软件进行数据分析。治疗前后比较采用配对 $t$ 检验, 组间比较采用独立样本 $T$ 检验,  $P < 0.05$ 有统计学差异。

## 2 结果

### 2.1 疗效评价

2.1.1 MASI评分: 如表1所示, 23例患者经过3次治疗, MASI值下降 $3.38 \pm 4.37$ , 差异有统计学意义( $P = 0.001$ )。其中有15例患者治疗了5次并完成随访, MASI评分由治疗前 $14.47 \pm 7.42$ 降低为 $10.20 \pm 6.33$ (治疗3次后)和 $9.62 \pm 5.11$ (治疗5次后), MASI变化值分别为 $4.27 \pm 4.83$ 和 $4.85 \pm 4.45$ , 与治疗前相比, 差异均有统计学意义( $P = 0.004$ 和 $P = 0.001$ )。随着治疗次数的增加, MASI评分进一步降低, 但治疗3次和治疗5次进行比较, 两者无统计学差异( $P = 0.557$ )。

23例黄褐斑患者中, 15例采用了点阵模式下6mm光斑治疗, 治疗3次后, MASI评分由治疗前的 $12.76 \pm 7.76$ 降低为 $8.88 \pm 5.30$ , 差异有统计学意义( $P = 0.009$ )。8例采用了点阵模式下8mm光斑治疗, 治疗3次后, MASI评分由治疗前的 $14.18 \pm 6.29$ 降低为 $11.74 \pm 7.50$ , 差异有统计学意义( $P = 0.034$ )。但两组之间比较, 差异无统计学意义( $P = 0.452$ ), 见表2。典型病例治疗前后图片见图1。

表2 皮秒翠绿宝石激光两种点阵模式治疗3次后疗效对比 (例,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗前MASI	治疗3次后MASI	MASI变化值	P值
6mm光斑组	15	12.76 ± 7.76	8.88 ± 5.30	3.88 ± 4.95	0.009*
8mm光斑组	8	14.18 ± 6.29	11.74 ± 7.50	2.43 ± 2.62	0.034*
P值					0.452

注: MASI变化值=治疗前MASI评分-治疗后MASI评分; \*与治疗前比较,  $P < 0.05$

2.1.2 PGA评分: 经过3次治疗, 23例黄褐斑患者的平均PGA评分为 $4.09 \pm 1.24$ (皮损清除率25%~49%), 提示平均疗效为轻度改善。其中1例为明显改善, 9例为中度改善, 4例为轻度改善, 5例无改善, 4例皮损较治疗前加重。

2.2 不良反应: 治疗后所有患者均出现轻微的红斑和水肿,



注: A1~C1. 治疗前; A2~C2. 治疗3次后; A3~C3. 治疗5次后

图1 皮秒翠绿宝石激光点阵模式(光斑6mm, 能量0.71J/cm<sup>2</sup>)治疗黄褐斑前后对比图

6mm光斑组较8mm光斑组红斑略明显, 持续30min至数小时缓解。无渗血渗液、结痂脱屑、色素减退或其他不良反应发生。

## 3 讨论

黄褐斑是一种常见的获得性、良性色素代谢障碍性疾病, 表现为面部对称性的色素加深。本病好发于深肤色人种即皮肤类型III~IV型人群, 亚洲人发病率高, 不同人种发病率有所不同, 8.8%~40.0%<sup>[5]</sup>。多见于育龄期女性, 但绝经期妇女、未婚青年女性及男性也可发生。黄褐斑的发病机制尚未明确, 可能与下列影响因素密切相关: 紫外线照射、性激素水平变化、遗传易感性、化妆品使用不当、血管内皮细胞功能及血液流变学、妊娠、口服避孕药、甲状腺异常、环境污染、光敏性药物、精神因素、皮肤炎症及屏障功能紊乱



等<sup>[6]</sup>。由于影响容貌,严重降低了患者的生活质量<sup>[7]</sup>。

目前,对黄褐斑仍缺乏特别有效的治疗手段,其治疗包括一般治疗、口服与外用药物治疗、化学剥脱、微针<sup>[8]</sup>以及多种激光与光子治疗<sup>[9]</sup>。一般治疗包括避免日晒、使用防晒霜、停用口服避孕药、调节睡眠及情绪等,常用的外用药物包括氢醌霜、熊果苷乳膏及含有氢醌、维A酸及糖皮质激素的复方制剂<sup>[10]</sup>。而近年来氨甲环酸在黄褐斑治疗中的作用也逐渐得到临床医生的认可<sup>[11]</sup>。激光与强脉冲光治疗一直是黄褐斑物理治疗中的重要手段,如强脉冲光<sup>[12]</sup>,大光斑低能量Q开关激光<sup>[13]</sup>及多种剥脱性与非剥脱性点阵激光<sup>[14]</sup>,但在治疗过程中,传统激光与强脉冲光的光热效应容易造成炎症反应,进而加重黄褐斑。

皮秒激光是近年来激光领域的重大发展<sup>[15-16]</sup>,在多种皮肤疾病尤其在色素性疾病如太田痣等方面具有治疗优势。它的脉宽更短,不仅能产生光热效应,还能产生更强的光机械效应,故更容易清除色素颗粒,但对周围正常组织的热损伤极小,因此大大降低了传统Q开关激光热损伤导致的炎症后色素沉着发生率。Chalermchai等<sup>[17]</sup>利用1 064nm皮秒激光点阵模式联合外用氢醌治疗黄褐斑,能量1.3~1.5mJ/microbeam,间隔4周,治疗3次后,mMASI评分降低4.18±2.03,较单独外用氢醌组(3.52±1.40,  $P=0.035$ )降低有统计学差异,表明皮秒激光点阵模式在治疗黄褐斑方面具有一定疗效。

皮秒翠绿宝石激光波长755nm,脉宽550~750ps,其点阵手具采用FOCUS™衍射透镜微阵列技术(Diffractive Lens Array, DLA),可使激光器发射的能量重新聚集,使得70%的能量发射到面积约10%的皮肤靶组织上,形成了低能量背景区环绕高能量区的能量输送模式,此种模式可进一步提高治疗的有效性,同时减少周边组织损害,提高治疗安全性<sup>[18]</sup>。本研究回顾性分析了皮秒翠绿宝石激光点阵模式治疗黄褐斑的疗效,结果提示治疗3次和5次后,患者平均MASI评分均较治疗前明显降低;PGA评分提示治疗3次后平均黄褐斑疗效呈轻度改善。随着治疗次数的增加,MASI评分进一步降低,提示增加治疗次数可能进一步提高疗效。但治疗3次和治疗5次进行比较,两者无统计学差异,可能与本研究样本数及治疗次数偏少等有关,需扩大样本量及适当增加治疗次数以进一步评估治疗次数与疗效的关系。此外,6mm和8mm两种光斑均能有效降低黄褐斑的MASI评分,但两者之间比较差异无统计学意义,鉴于本研究的局限性,故需设计前瞻性临床试验来进一步评价点阵模式下不同光斑的疗效差异。治疗后不良反应轻,主要表现为一过性轻度红斑,对工作生活影响较小。

总之,皮秒翠绿宝石激光点阵模式治疗黄褐斑有一定疗效,且相对安全,临床工作中需进一步探索其最佳治疗方案。

#### [参考文献]

- [1]Ge Y,Guo L,Wu Q,et al.A prospective split-face study of the picosecond alexandrite laser with specialized lens array for facial photoaging in Chinese[J].J Drugs Dermatol,2016,15(11):1390-1396.
- [2]中西医结合学会皮肤性病学专业委员会色素病学组.黄褐斑和白

癜风的诊疗标准(2010年版)[J].中华皮肤科杂志,2010,43(6):373.

- [3]Pandya AG,Hynan LS,Bhore R,et al.Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method[J].J Am Acad Dermatol,2011,64(1):78-83,83.e1-2.
- [4]Pandya A,Berneburg M,Ortonne JP,et al.Guidelines for clinical trials in melasma. Pigmentation Disorders Academy [J].Br J Dermatol,2006,156 Suppl 1:21-28.
- [5]Sheth VM,Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part II [J]. J Am Acad Dermatol, 2011,65(4):699-714.
- [6]Nomakhosi M,Heidi A.Natural options for management of melasma, a review [J].J Cosmet Laser Ther,2018,20(7-8):470-481.
- [7]Balkrishnan R,McMichael AJ,Camacho FT,et al.Development and validation of a health-related quality of life instrument for women with melasma [J].Br J Dermatol,2003, 149(3):572-577.
- [8]Lima EVA, Lima MMDA, Paixão MP, et al. Assessment of the effects of skin microneedling as adjuvant therapy for facial melasma: a pilot study [J].BMC Dermatol,2017,17(1):14.
- [9]Trivedi MK,Yang FC,Cho BK.A review of laser and light therapy in melasma[J].Int J Womens Dermatol,2017,3(1):11-20.
- [10]张孟丽,马鹏程.维A酸类药物治色素沉着性皮肤病的进展[J].国际皮肤性病杂志,2010,36(4):196-199.
- [11]栗倩雅,林彤.氨甲环酸治疗黄褐斑的研究进展[J].国际皮肤性病杂志,2015,41(2):83-85.
- [12]Zaleski L,Fabi S,Goldman MP.Treatment of melasma and the use of intense pulsed light: a review[J].J Drugs Dermatol,2012,11(11):1316-1320.
- [13]Kaminaka C,Furukawa F,Yamamoto Y.The clinical and histological effect of a low-fluence Q-Switched 1 064 nm Neodymium: Yttrium-Aluminum-Garnet Laser for the treatment of melasma and solar lentigenes in asians: prospective, randomized, and split-face comparative study[J].Dermatol Surg,2017,43(9):1120-1133.
- [14]Zhou HL,Hu B,Zhang C.Efficacy of 694nm fractional Q-switched ruby laser (QSRL) combined with sonophoresis on levorotatory vitamin C for treatment of melasma in Chinese patients[J].Lasers Med Sci,2016,31(5):991-995.
- [15]Chan JC,Shek SY,Kono T,et al.A retrospective analysis on the management of pigmented lesions using a picosecond 755nm alexandrite laser in Asians[J].Lasers Surg Med,2016,48(1):23-29.
- [16]Haimovic A,Brauer JA,Cindy Bae YS,et al.Safety of a picosecond laser with diffractive lens array (DLA) in the treatment of Fitzpatrick skin types IV to VI:A retrospective review[J].J Am Acad Dermatol,2016,74(5):931-936.
- [17]Chalermchai T,Rummaneethorn P.Effects of a fractional picosecond 1064 nm laser for the treatment of dermal and mixed type melasma[J].J Cosmet Laser Ther,2018, 20(3):134-139.
- [18]Wu DC,Fletcher L,Guiha I,et al.Evaluation of the safety and efficacy of the picosecond alexandrite laser with specialized lens array for treatment of the photoaging décolletage[J].Lasers Surg Med,2016,48(2):188-192.

[收稿日期]2019-03-26

本文引用格式:张孟丽,张二佳,黄玉清,等.皮秒翠绿宝石激光点阵模式治疗黄褐斑疗效观察[J].中国美容医学,2019,28(5):4-7.