

•皮肤美容•

•论 著•

## Er:YAG 2 940nm激光与倍频KTP Nd:YAG激光联合免疫调节药物治疗顽固性扁平疣疗效分析

李蕊联<sup>1</sup>, 曾维惠<sup>1</sup>, 刘晨越<sup>2</sup>, 李晓莉<sup>1</sup>, 王 梅<sup>1</sup>, 刘 艳<sup>1</sup>

(1. 西安交通大学第二附属医院皮肤科 陕西 西安 710004; 2. 西安交通大学医学部 陕西 西安 710061)

**[摘要]**目的: 观察Er:YAG 2 940nm激光及倍频KTP Nd:YAG激光联合口服免疫调节药物治疗面颈部、手部顽固性扁平疣的疗效和安全性。方法: 收集2015年1月-2018年6月笔者科室门诊诊治的88例难治性多发性面颈部、手部扁平疣患者, 根据皮损颜色和皮损是否高出皮面分为三组。A组: 皮损呈肤色, 明显高出或未高出皮面, Er:YAG 2 940nm激光治疗; B组: 皮损呈褐色而未高出皮面, 倍频KTP Nd:YAG激光治疗; C组: 皮损呈褐色且高出皮面, 倍频KTP Nd:YAG激光治疗1个月后给予Er:YAG 2 940nm激光治疗。激光治疗各组同时口服免疫调节药物(转移因子胶囊)4周。另收集30例非激光治疗的扁平疣患者为对照组, 口服转移因子胶囊, 外用干扰素凝胶, 疗程4周。各组治疗后均随访6个月。结果: 激光联合口服免疫调节药物治疗后各组有效率分别为87.88%、79.41%、85.71%, 均显著高于对照组(20.00%,  $P < 0.0001$ )。结论: 根据扁平疣皮损的颜色和厚度选择合理的治疗方案, 可以取得较好的临床疗效, 治疗周期短, 不良反应少, 复发率低。

**[关键词]** 扁平疣; 顽固性; Er:YAG 2 940nm激光; 倍频KTP Nd:YAG激光; 免疫调节药物; 疗效

**[中图分类号]** R752.5<sup>+</sup>2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-6455(2019)09-0001-04

## The Curative Effect of Er:YAG 2 940nm Laser and KTP Nd:YAG Laser Combined with Immunomodulating Drugs in the Treatment of Refractory Flat Warts

LI Rui-lian<sup>1</sup>, ZENG Wei-hui<sup>1</sup>, LIU Chen-yue<sup>2</sup>, LI Xiao-li<sup>1</sup>, WANG Mei<sup>1</sup>, LIU Yan<sup>1</sup>

(1. Department of Dermatology, the Second Affiliate Hospital, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi, China; 2. Health Science Center, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi, China)

**Abstract:** **Objective** To observe the efficacy and safety of laser therapy combined with immunomodulating drugs for refractory multiple flat warts on the face, neck or hands for a better therapeutic regimen. **Methods** From January 2015 to June 2018, 88 patients with refractory multiple flat warts on the face, neck or hands were divided into three groups according to the color and thickness of lesions. Group A: The lesions had no obvious pigmentation and significantly higher or not higher than the skin, treated with Er 2 940nm laser in single spot mode; Group B: The lesions were brown but not raised above the skin treated with KTP 532nm laser; Group C: The lesions were brown and raised above the skin, treated with KTP Nd:YAG laser and Er:YAG 2 940nm laser in single spot mode. At the same time transfer factor capsules, one of the immunomodulatory drugs, were taken in every laser treatment group. 30 cases of flat wart patients, treated with oral transfer factor capsules and topical interferon gel, but without laser treatment were collected as control group. The course of treatment was 4 weeks. **Results** The effective rates in the three laser treatment groups were 87.88%, 79.41% and 85.71%, respectively. Which were significantly higher than that of the control group (20.00%,  $P < 0.0001$ ). **Conclusion** It is effective and safe to treat flat warts with Er 2 940nm laser or/and KTP Nd:YAG laser combined with immunomodulating drugs, resulting the satisfactory curative effects with short treatment period, less adverse reactions and low recurrence rate.

**Key words:** flat warts; refractory; Er:YAG 2 940nm laser; KTP Nd:YAG laser; immunomodulating drugs; curative effect

扁平疣是一种常见的病毒性皮肤病, 由人类乳头瘤病毒(HPV)感染皮肤黏膜引起, 儿童发病率为5%~20%, 青

少年为发病的高峰期<sup>[1-2]</sup>。皮损好发于面部、手背和小腿, 通常无明显自觉症状, 病程较长, 虽对身体健康无严重危

基金项目: 陕西省重点研发计划一般项目(编号: 2018SF-008)

通信作者: 刘艳, 西安交通大学第二附属医院皮肤科, 医学博士, 副主任医师, 硕士生导师; 研究方向: 遗传性皮肤病, 皮肤激光美容;

E-mail: liuyan95@126.com

第一作者: 李蕊联, 西安交通大学第二附属医院皮肤科, 博士在读; E-mail: liruilian731@163.com

害,但因好发于外露部位,影响容貌,可对患者的心理健康带来不良影响。研究显示扁平疣的发生、消退与机体的免疫功能密切相关,而皮肤损伤也是HPV感染的重要因素之一<sup>[3]</sup>。目前治疗扁平疣的口服药物包括抗病毒药物、免疫调节药物及维A酸类药物等,但通常治疗时间较长。局部治疗如冷冻、咪喹莫特和斑蝥素的治愈率分别为63%~69%,56%和80%<sup>[4]</sup>。这些治疗会出现疼痛不适,疗效不佳等,因此有必要寻找更为有效的治疗方法<sup>[5]</sup>。近年来激光基于选择性光热作用原理,直接作用于皮损,而不引起周围正常组织损伤,已经越来越广泛地应用于临床及扁平疣的治疗中。笔者于2015年1月-2018年6月应用激光联合口服免疫调节药物治疗扁平疣取得了较好的疗效。

## 1 资料和方法

1.1 一般资料:激光治疗组患者88例,年龄11~59岁,其中A组33例,男8例,女25例;B组34例,男4例,女30例;C组21例,男5例,女16例;D组30例,年龄12~65岁,男9例,女21例。各组患者临床资料见表1。

表1 各组患者临床资料比较 (例,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	性别		平均年龄(岁)	病程(月)
		男	女		
A组	33	8	25	26.18±11.39	16.42±5.14
B组	34	4	30	27.94±10.45	15.82±5.53
C组	21	5	16	25.38±11.47	15.52±5.69
D组	30	9	21	24.57±12.25	16.00±5.55
$\chi^2/t/Z$ 值		3.2897		2.9601	0.3894
P值		0.3491		0.3978	0.9422

注:部分资料不服从正态分布,采用多个独立样本的秩和检验

## 1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准:经西安交通大学第二附属医院伦理审批,所有患者均来自笔者医院皮肤科门诊,由皮肤科医生诊断,充分告知并根据患者意愿确定治疗方案,签署知情同意书。入选标准:①临床确诊为扁平疣者,病程6个月以上;②皮损累及面部、颈部、手部;③曾接受口服或外用药物治疗2个月以上无效或复发者;④近2周内未接受局部治疗,4周内未接受系统治疗者。

1.2.2 排除标准:①妊娠或哺乳期女性;②糖尿病、心脏病及有严重肝肾功能损害者;③个人或家族中有瘢痕体质者;④疑有或确诊为皮肤癌或癌前病变者;⑤近期服用光敏性药物、食物或接受阳光暴晒者;⑥近3个月口服或近1个月外用维A酸类药物者;⑦治疗部位或其附近有病毒性(如HSV)或细菌性感染(毛囊炎、疖肿)者;⑧近6个月内有皮肤磨削、化学剥脱、激光手术等面部美容治疗者。

1.3 治疗方法:激光治疗组(A、B、C组)根据患者皮损颜色和皮损是否高出皮面,分别给予Er:YAG 2 940nm激光或/和倍频KTP Nd:YAG激光治疗。A组:皮损呈肤色,明显高出

或未高出皮面,Er:YAG 2 940nm激光治疗;B组:皮损呈褐色而未高出皮面,倍频KTP Nd:YAG激光治疗;C组:皮损呈褐色且高出皮面,倍频KTP Nd:YAG激光治疗1个月后给予Er:YAG 2 940nm激光治疗。每组患者激光治疗时开始口服转移因子胶囊(成都利尔药业有限公司,每粒含6mg(多肽):200  $\mu$ g(核糖),6mg/次,2~3次/d,共4周,治疗结束后随访6个月。C组中KTP Nd:YAG激光治疗1个月后给予2 940nm激光,两次激光治疗后各口服转移因子胶囊1个月。

对各组患者治疗前皮损区照相存档。外敷复方利多卡因乳膏(每克含丙胺卡因25mg,利多卡因25mg,北京紫光制药有限公司),涂药后外敷食品保鲜膜约1h。治疗前清洁面部皮肤,常规消毒。治疗参数:Er:YAG 2 940nm激光(美国Sciton公司)single spot模式磨削,光斑2mm,剥脱深度10~15  $\mu$ m,频率5~10Hz;倍频KTP Nd:YAG激光(Fotona QX MAX),波长532nm,光斑直径为2~3mm,能量密度为2.0~3.0J/cm<sup>2</sup>,频率为2~5Hz,治疗时注意患者戴护目镜,治疗者戴专用激光防护眼镜。术中根据患者年龄、肤色、皮损的色泽及部位选择调整治疗参数。术后立即冰敷1h以减轻激光治疗对周围组织的热损伤。外涂抗生素软膏防止感染,交待患者避免沾水、日晒及搔抓,注意保湿,创面自然结痂、脱痂。

对照D组:非激光治疗组,给予口服转移因子胶囊,6mg/次,2~3次/d,外用重组人干扰素 $\alpha$ -2b凝胶(尤靖安,1.0 $\times$ 10<sup>5</sup>IU/克,5g/支,兆科药业有限公司),2次/d,共4周。治疗后随访6个月。

1.4 疗效判定标准:根据激光治疗前及疗程结束复诊时局部照片判定皮损消退百分率。痊愈:皮损完全消退或消退90%以上;显效:皮损消退达60%~89%;有效:皮损消退30%~59%;无效:皮损消退<30%。总有效率=(痊愈+显效)例数/总例数 $\times$ 100%。

1.5 统计学分析:应用Excel 2007收集和整理数据,计数资料采用百分比形式,SPSS 18.0分析数据, $P<0.01$ 为差异有统计学差异。

## 2 结果

2.1 临床疗效:激光治疗组88例患者,A组33例中有4例患者脱痂后皮损大部分未消退,3~4个月后给予第2次治疗,其余患者均治疗1次,有效率为87.88%;B组34例均治疗1次,有效率为79.41%;C组倍频KTP Nd:YAG激光治疗1~3个月后给予Er:YAG 2 940nm激光治疗1次,有效率为85.71%;D组有效率为20%。治疗后随访6个月疗效见表2。患者治疗前后见图1~2。

2.2 不良反应:各组激光治疗患者治疗过程中有轻度疼痛,术后立即冰敷1h左右可以明显减轻红肿疼痛,极少数患者轻微红肿疼痛持续1~2d后完全消失。A组色素沉着3例(9.09%),随访3月后逐渐消退;B组色素沉着7例(20.59%),随访3~6个月逐渐减淡或完全消退;C组色素沉着1例(7.69%)。无其他不良反应发生。

表2 各组患者疗效比较

[例(%)]

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	有效率(%)	$\chi^2$ 值	P值
A组	33	20 (60.6)	9 (27.3)	2 (6.1)	2 (6.1)	87.88	29.3236*	<0.0001*
B组	34	17 (50.0)	10 (29.4)	5 (14.7)	2 (5.9)	79.41	22.5242*	<0.0001*
C组	21	13 (61.9)	5 (23.8)	3 (14.3)	0 (0.0)	85.71	21.4119*	<0.0001*
D组	30	2 (6.7)	4 (13.3)	6 (20.0)	18 (60.0)	20.00		

注: \*本组各组分别与D组进行比较, 采用 $\chi^2$ 检验, 为减少统计学 I 类错误的发生, 因此检验水准调整为0.0167



注: A. 面部多发扁平疣; B. 倍频KTP Nd:YAG激光治疗1次口服转移因子胶囊1个月后; C. 倍频KTP Nd:YAG激光治疗1次, 1个月后+Er:YAG 2940nm激光联合口服转移因子胶囊治疗后6个月

图1 26岁女性患者面部扁平疣治疗前后(左侧)



注: A. 面部多发扁平疣; B. 倍频KTP Nd:YAG激光治疗1次口服转移因子胶囊1个月后; C. 倍频KTP Nd:YAG激光治疗1次, 1个月后+Er:YAG 2940nm激光联合口服转移因子胶囊治疗后6个月

图2 26岁女性患者面部扁平疣治疗前后(右侧)

2.3 随访及复发: 随访6个月, A组2例显效患者脱痂后2周非原皮损处出现数个皮色丘疹(6.06%), 其中1例6个月时新出皮疹自行消退; B组复发2例(5.88%), 于脱痂后1~2个月在非原皮损部位散在淡褐色扁平皮疹, 数量较少, 未继续增多; C组复发1例(4.76%), 在原皮损处出现3个淡褐色斑疹, 不高出皮面。其他治愈患者无复发。

### 3 讨论

扁平疣通常由HPV3和HPV10感染所致, 皮损表面光滑扁平或略隆起, 皮色或褐色, 圆形或不规则形, 直径1~5mm或更大。面部、手背和小腿是好发部位, 数量从单发到数百个不等, 可沿抓痕出现线状排列的连续皮损(Kobner现象)。组织病理表现: 表皮角化过度, 颗粒层均匀增厚、棘层肥厚, 棘层上部包括颗粒层有空泡化细胞, 部分扁平疣基底黑素含量增加, 真皮层无异常。

顽固性扁平疣往往对多种治疗方法包括口服、外用抗

病毒药物, 液氮冷冻等疗效不佳, 或暂时消退后复发。近年来美容激光治疗扁平疣逐渐受到关注, 取得了一定的疗效<sup>[6-8]</sup>。本组研究根据激光治疗原理和以往临床研究及治疗经验, 将不同皮损颜色和厚度的扁平疣患者进行分组治疗并联合口服转移因子胶囊。结果激光联合口服免疫调节药物转移因子胶囊治疗各组有效率显著高于单纯药物治疗组, 总有效率较高, 提示根据不同皮损颜色和皮损厚度选择不同的激光治疗方案可提高治愈率, 缩短疗程, 激光治疗后口服转移因子胶囊1个月可达到满意疗效, 大部分治疗有效患者激光治疗脱痂后皮损即消退, 且不良反应少, 复发率低。

Er:YAG 2940nm激光是目前唯一能逐层剥脱表皮细胞的激光, 剥脱深度可精确至微米级, 治疗后出现色素沉着少。2940nm接近水的吸收峰值, 水对钕激光的吸收系数要比CO<sub>2</sub>激光高10倍, 因此钕激光对皮肤组织的汽化深度和部位更精确, 对周围组织的热损伤更小<sup>[9]</sup>。Er:YAG 2940nm激光可将激光以微束形式作用于皮肤表面, 产生显微气化区域(MTZ)<sup>[10]</sup>, 其采用高峰值短脉冲技术, 可在瞬间准确地气化靶组织, 同时由于脉宽极短(ns级), 因此能最大限度地减少组织热损伤, 且轻微剥脱作用未达到真皮层, 在破坏疣体组织的同时不留瘢痕。Q开关激光治疗色素性病变的机制也是基于选择性光热作用原理<sup>[11]</sup>。色素较深的扁平疣疣体基底存在黑素颗粒, 倍频KTP Nd:YAG激光可穿透表皮, 瞬间释放出峰值功率, 疣体基底的黑素颗粒吸收能量, 骤然受热而瞬间发生爆破、气化, 与其下真皮组织出现裂隙, 同时可激活局部免疫系统, 使机体产生免疫应答, 导致疣体破坏和直接杀灭HPV, 对扁平疣治疗有效<sup>[12-13]</sup>。同时脉宽低于靶目标黑素颗粒热弛豫时间, 在去除色素的同时, 不会损伤周围正常组织<sup>[13-14]</sup>。但532nm激光穿透深度较浅, 约0.3mm, 对于皮损较厚, 高出皮面的扁平疣皮损治疗效果不佳。因此对于既有色素沉着, 且高出皮面的皮损笔者运用KTP Nd:YAG激光治疗1~3个月后再给予2940nm钕激光轻微剥脱治疗, 达到完全去除皮损并激活局部免疫系统的作用。激光治疗可祛除肉眼可见的皮损, 同时给患者口服免疫调节药物, 改善机体的免疫状态, 有助于杀灭激光治疗未能彻底清除的病毒。转移因子是一种临床应用广泛的免疫调节药物, 是从健康猪或牛脾脏中提取的小分子物质, 主要含有多肽、氨基酸及多核苷酸等, 作为一种非特异性生物免疫调节剂, 通过将细胞免疫活性转移至受体细胞, 从而增强机体的体液免疫功能以及细胞免疫功能, 改



善患者的免疫状态<sup>[15]</sup>，促进干扰素释放，选择性激发和增强机体细胞免疫反应，稳定机体内环境，从而抑制和杀灭病毒，对处于休眠期的病毒也可抑制和杀灭<sup>[16]</sup>。因此激光与转移因子联合治疗的优势是激光祛除破坏肉眼可见疣体，激活局部免疫系统后，再联合口服转移因子胶囊改善机体的免疫状态，进一步抑制和杀灭病毒，达到更为彻底的治疗治疗扁平疣，减少治疗后的复发。

本研究针对不同的皮损颜色和厚度选用不同的激光治疗方案再联合免疫调节药物治疗扁平疣，取得了较好的疗效。

#### [参考文献]

- [1] Bingol UA, Comert A, Cinar C. The overlapped triple circle pulse technique with Nd:YAG laser for refractory hand warts[J]. Photomed Laser Surg, 2015, 33(6): 338-342.
- [2] El-Mohamady Ael S, Mearag I, El-Khalawany M, et al. Pulsed dye laser versus Nd:YAG laser in the treatment of plantar warts: a comparative study[J]. Lasers Med Sci, 2014, 29(3): 1111-1116.
- [3] 徐光耀. 扁平偶治疗方法研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(11): 220-222.
- [4] Han TY, Lee JH, Lee CK, et al. Long pulsed Nd:YAG laser treatment of warts: report on a series of 369 cases[J]. J Korean Med Sci, 2009, 24(5): 889-893.
- [5] Hsu VM, Aldahan AS, Tsatalis JP, et al. Efficacy of Nd:YAG laser therapy for the treatment of verrucae: a literature review[J]. Lasers Med Sci, 2017, 32(5): 1207-1211.
- [6] 宋文婷, 张金娥, 景焕, 等. 2 940nm激光联合5-氨基酮戊酸光动力疗法治疗面部多发性难治性扁平疣的临床观察[J]. 临床皮肤科杂志, 2018, 47(3): 186-188.
- [7] 夏登梅, 李红林, 詹凌, 等. 调Q开关532nm Nd:YAG激光联合重组人干扰素 $\alpha$ -2b乳膏治疗面部扁平疣疗效分析[J]. 中国美容医学, 2018, 27(2): 76-78.
- [8] 杨凤元, 黄熙, 陈德华. 调Q Nd:YAG激光联合局部用药治疗扁平疣疗效观察[J]. 中国皮肤性病杂志, 2011, 25(9): 693-694.
- [9] Chrastil B, Glaich AS, Goldberg LH, et al. Fractional photothermolysis: a novel treatment for disseminated superficial actinic porokeratosis[J]. Arch Dermatol, 2007, 143(11): 1450-1452.
- [10] 周展超, 吴余乐. 皮肤美容激光[M]. 南京: 东南大学出版社, 2000: 64-76.
- [11] Anderson RR, Parrish JA. Selective photothermolysis: Precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation[J]. Science, 1983, 220: 224.
- [12] 陈楠, 张慧娟, 孔祥明, 等. Q开关532nm Nd:YAG激光治疗扁平疣疗效观察[J]. 中国美容医学, 2014, 23(3): 223-224.
- [13] 舒春梅, 刘金红, 杨爽. 调Q开关532nm激光联合重组人 $\alpha$ -2b干扰素凝胶治疗面部扁平疣疗效观察[J]. 中国美容医学, 2015, 24(13): 54-56.
- [14] Goldberg DJ. 激光与光(上)[M]. 周展超, 译. 北京: 人民军医出版社, 2007: 1-8.
- [15] 赵思成, 夏丹英, 赵翠扬, 等. 云芝胞内糖肽胶囊联合转移因子治疗面部扁平疣的疗效观察[J]. 医学临床研究, 2016, 33(5): 999-1001.
- [16] 童海涛, 张洪波, 任艳华. 转移因子口服液联合5%咪喹莫特治疗扁平疣疗效观察[J]. 中国中西医结合皮肤性病杂志, 2012, 11(1): 46.

[收稿日期] 2019-05-15

本文引用格式: 李蕊联, 曾维惠, 刘晨越, 等. Er:YAG 2 940nm激光与倍频KTP Nd:YAG激光联合免疫调节药物治疗顽固性扁平疣疗效分析[J]. 中国美容医学, 2019, 28(9): 1-4.

• 论 著 •

## 红蓝光联合多磺酸粘多糖乳膏治疗轻中度痤疮

姚莎, 林艳, 王雯, 王绥, 门万琪

(安徽医科大学第四附属医院皮肤性病科 安徽 合肥 230000)

**[摘要]**目的: 探究红蓝光联合多磺酸粘多糖乳膏在轻中度痤疮治疗中的应用价值。方法: 将120例轻中度痤疮患者, 随机分为观察组(60例)和对照组(60例)。对照组采用红蓝光进行治疗, 观察组在对照组基础上加用多磺酸粘多糖乳膏进行治疗。比较两组患者的免疫指标、皮损计数、皮肤生理功能指标及疗效。结果: 观察组的有效率为70.00%, 显著高于对照组(42.50%), 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者的炎性皮损数目、经皮水分丢失情况(TEWL)、补体C4水平均降低, 且观察组低于对照组( $P < 0.05$ )。治疗后两组患者表皮油脂含量及表皮含水量均升高, 且观察组显著高于对照组( $P < 0.05$ )。结论: 红蓝光联合多磺酸粘多糖乳膏治疗轻中度痤疮效果较好, 能有效减少患者炎性皮损数目, 改善皮肤生理指标, 但多磺酸粘多糖乳膏对患者免疫功能的影响有待进一步研究。

**[关键词]** 红蓝光; 多磺酸粘多糖乳膏; 痤疮; 皮肤生理功能指标; 免疫

**[中图分类号]** R758.73<sup>+</sup>3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-6455 (2019) 09-0004-03