光學老化與分段光熱分解雷射

張浩燦[1]　劉樹泉[2]



前言

紫外線暴露會產生活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)，減少膠原蛋白的組成，造成黑色素(melanin)沉積、微血管擴張(telangiectasia)，斑駁的膚色(mottling)，與深刻的靜態皺紋。關於紫外線引起的皮膚老化，一般的非汽化性雷射(non-ablative laser)，需要多次治療且效果不佳。分段光熱分解雷射(fractional photothermolysis, FP)，可以破壞表皮與真皮層間的結合(dermal-epidermal junction)，使被破壞的皮膚組織可以快速被排出(extrusion)。分段光熱分解雷射造成的顯微熱區(microscopic thermal zone, MTZ)，可以誘發深層的皮膚修復與長效的組織重整與膠原蛋白再生，藉由膠原蛋白的再生，使充滿凹疤與皺紋的皮膚，重新恢復平滑整齊，達到皮膚回春(rejuvenization)的效果。

皮膚老化

1 耕莘醫院 家庭醫學科 住院醫師
2 耕莘醫院 家庭醫學科 主任
關鍵字：photoaging, photorejuvenation, fractional photothermolysis

影響皮膚老化的因素，分為內在因子(intrinsic or chronological factors)及外在因子(exogenous factors)。內在因子影響皮膚老化，最廣為接受的理論，是端粒(telomere)理論，端粒是(TTAGGG)n的序列，長度約150鹼基對(base pairs)，位於染色體兩端。隨著細胞的複製，端粒的長度逐漸減短，當端粒長度減少至某個長度時，細胞便會衰老(senescence)或凋亡(apoptosis)，因此，端粒可以視為細胞的生命時鐘。皮膚細胞是人體細胞中，分裂最頻繁的細胞之一，皮膚細胞端粒隨時間縮短，皮膚也隨年齡增加而自然老化。

光學老化

陽光曝曬導致光學老化(photoaging)是皮膚老化的主要原因。因為自然年齡增加所引起的皮膚老化，通常是細微的皮膚變化，例如：輕微皮膚萎縮(atrophy)，細紋(fine wrinkling)，加深的動態紋。而因為長期紫外線照射，造成的光學皮膚老化，通常比較顯著而深刻，例如：較深的靜態皺紋，皮膚粗糙(rough texture)，乾燥(dryness)，鬆弛(laxity)，曬斑及微血管擴張。

造成皮膚光學老化的主要因子，為

陽光中的紫外線(Ultraviolet, UV)，紫外線波長越短，能量越高；反之，波長越長，能量越低，但穿透力越強。即使在室內，長波長的紫外線，也大量存在。紫外線中，UVC(100-280nm)波長最短，通常被雲層及大氣所阻擋吸收，UVB(280-315nm)波長次之，主要造成皮膚曝曬後的紅腫(erythema)，UVA(315-400nm)波長最長，穿透力也最強，UVA可以穿透至真皮層，在環境中的數量，比UVB多10倍，是紫外線中造成皮膚老化的主因。

雷射與光學回春術

愛因斯坦首先於1917年提出雷射(light amplification by stimulated emission of radiation，Laser)的觀念。1960年，美國Maiman使用氙氣(xenon)激發紅寶石晶體(ruby crystal)，發展出第一台紅寶石雷射。1963年，Goldman 發表文章，探討紅寶石雷射應用於治療各種皮膚疾病。1964年，氬雷射及二氧化碳雷射發明。1983年，Anderson與Parrish提出「選擇性光熱分解效應 (selective photothermolysis)」的觀念，說明不同組織會吸收特定波長的光能量，因此，特定波長的雷射，會選擇性破壞特定組織，而周圍的組織仍然保持完好。要達到選擇性光熱分解效應，必須具備三個條件：

一、 波長：必須是被目標組織最大吸收的波長，波長愈長對皮膚的穿透愈深。

二、 脈衝寬度(pulse duration)：脈衝寬度必須短於目標物吸收後的熱緩解時間(thermal relaxation time)，以避免熱傳導到周圍組織，對周圍組織造成破壞。熱緩解時間定義為：組織吸收能量增溫後，在未將熱量傳導至鄰近組織的情況下，90%組織降溫至最高溫度(peak temperature)一半所需之時間。

三、 能量密度(fluence，單位：J/cm^2)：必須達到有治療效果，卻又不會造成不必要的熱傷害。

依據選擇性光熱分解效應理論，在1980年代，10,600nm波長的汽化性二氧化碳雷射，首先被提出來運用在治療皮膚老化的各種問題，多年以來，二氧化碳雷射一直被奉為雷射皮膚再造術(resurfacing，reepithelialization)的黃金標準。

近年來，不同功能及波長的雷射技術被發展出來，大量應用在醫學美容上，用來除去歲月及紫外線造成的皮膚皺紋，鬆弛，雜色曬斑，及微血管擴張，稱之為光學回春術(photorejuvenation)。

汽化性雷射與非汽化性雷射

應用在醫學美容的雷射，可概略分為(1)非汽化性(2)汽化性雷射。

非汽化性雷射加熱凝結(coagulation)皮膚組織，並未汽化移除皮膚組織。例如：1064nm釹雅鉻雷射(Nd:YAG)(俗稱淨膚雷射)、810nm二極體雷射(diode laser)(

俗稱粉餅雷射)、1540nm鉺玻璃雷射(erbium:glass)，多是屬於非汽化雷射，這些雷射多將波長設定在黑色素細胞吸收的特定範圍內，對黑色素造成破壞，達到美白的效果。同時，以熱能對皮膚組織造成溫和傷害，誘導膠原蛋白變性(denature)與重組(remodeling)，達到皮膚緊緻的效果。非汽化性雷射，因為破壞性小，故效果循序漸進，具有復原時間(down-time)短的優點，復原時間少則數10分鐘，多則不超過7天。

汽化性雷射波長主要屬於紅外光區。其標的物主要是水，皮膚構造內含有大量水分，所以會產生非選擇性破壞。足夠能量的汽化性雷射，可以將特定深度的皮膚整層汽化。相較於非汽化性雷射，汽化性雷射對皮膚破壞較多，引發皮膚修復、膠原蛋白重組與再生的反應也愈大。皮膚的復原時間因破壞增加而增加，並且容易引起永久性疤痕，色素增加(hyperpigmentation)與色素減少(hypopigmentation)。汽化性雷射，例如：10,600nm二氧化碳雷射、2940nm 鉺雅鉻雷射(Er:YAG)，具有高能量與脈衝時間極短的特性，藉由汽化細胞內外的水分，汽化表皮及部分真皮，刺激膠原蛋白及彈力素形成。儘管汽化性雷射效果迅速，但是，病患必須忍受數週至數個月的皮膚紅腫、結痂、傷口疼痛，甚至感染。(表一)

分段雷射皮膚再造術

一般的非汽化雷射，可用於治療自然皮膚老化及輕微的光學老化。但是對於嚴重的光學老化、青春痘凹疤、手術及創

表一　非汽化性雷射與汽化性雷射比較

	非汽化性雷射Nonablative Laser	汽化性雷射Ablative Laser
作用原理	加熱凝結	加熱凝結 + 汽化皮膚組織
作用深度	表皮100-300μm	表皮全層、部分真皮300-400μm
適應症	光學老化、青春痘、黑斑、刺青、除毛、微血管擴張	青春痘疤，深皺紋、手術疤痕、光學老化、脂漏性增生
副作用	紅腫、青春痘惡化、反黑	紅腫、燒灼疼痛、粟粒腫 青春痘惡化、結痂、搔癢、 出血、感染、永久性疤痕
復原時間	數小時-7天	數週-數個月
雷射種類 (參考資料7)	1540-nm 鉺玻璃雷射(erbium：glass) 1550-nm鉺光纖雷射(erbium-doper laser) 1320nm釹雅鉻雷射(Nd：YAG) 1440-nm鋦雅各雷射(Cold Touch) QS 1064-nm鋦雅各雷射(Affirm) 810nm二極體雷射(diode) 595nm脈衝染料雷射(PDL)	10,600nm二氧化碳雷射 2940nm 鉺雅鉻雷射(Er：YAG) QS 755nm 亞歷山大雷射(Alexandrite)

傷疤痕、肝斑(melasma)、深皺紋(deep rhytid)、皮膚鬆弛(laxity)或妊娠紋(striae distensae)，則效果不佳。Manstein et al於2004年，首先提出分段光熱分解術。Manstein使用分段光熱分解雷射的原型機(prototype)，1550nm鉺光纖雷射，直徑100 μm雷射光束組成光點矩陣，達到300-400 μm的真皮層治療深度。治療眼睛周圍的皺紋，得到重大的改善，在30位病患中，有34%的病患，對皺紋得到中度到高度的改善，47%的病患，對皮膚膚質(skin texture)得到中度到高度的改善。分段光熱分解雷射現今被廣泛運用於醫學美容領域。

分段光熱分解雷射的原理

一般的雷射，使用毫米(mm)等級的光束直徑(spot size)，對皮膚進行來回掃描(moving scan)，對皮膚造成面狀破壞，而分段光熱分解雷射使用微米(μm)等級微光束(microscopic beam)，建構光束陣列(beam array) (圖1)，高能量的細微雷射光束，穿透皮膚造成深層微傷口(microwound)，構成微小熱區MTZ，對皮膚造成點狀破壞。

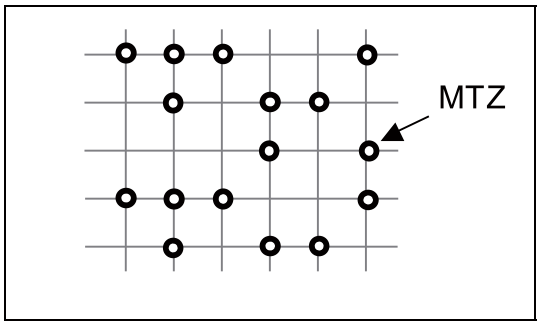
每一個雷射光束所產生的微小熱區，都被健康的皮層所環繞。雖然破壞的深度達到300-400 μm的真皮層，卻只需要短暫的復原時間(24小時內)。微米等級的光束，只會在雷射光束照射的地方，造成微米大小的傷口壞死(necrosis)，而在壞死傷口周圍的大部分皮膚，仍然是完好的。一次只治療約6%- 30%的病灶皮膚，而非全面性的破壞。

傷口癒合(wound healing)分為止血期(hemostasis)、炎症期(inflammation)、增生期(proliferation)、成熟及重塑期(remodeling)四階段，傷口癒合的增生期包含上皮形成(epithelialization)的過程。上皮形成的過程中，角質細胞在基底層(basal layer)行有絲分裂而增生，然後角質細胞從基底層向皮膚表面移行，形成新生上皮細胞覆蓋傷口。分段光熱分解雷射可以提供較快的復原，是因其造成較小的傷口及提供較快的角質細胞移行(keratinocyte migration)路徑。在分段光熱分解雷射的傷口中，大部分的角質層(stratum corneum)是未受損的(6-30%治療面積)，而且MTZ周圍的基底層存在許多未受傷的角質細胞，藉由角質細胞的移行與被破壞組織排出，表皮的修復可以在治療的24小時內快速進行。

Hantash et al的研究，使用彈性素抗體(elastin antibody)證實，分段光熱分解雷射的微米光束，穿透並破壞表皮及真皮間的結合。在Manstein et al的研究中，在分段光熱分解雷射治療後約一天內，使用皮表透光顯微鏡(Epiluminescence Microscope)，發現許多橢圓狀或按鈕狀(spheroid or button-shaped)的壞死碎片聚集在角質層下方，橫切面大小約為40x80 μm，經Fontana-Masson染色後，發現其中包含許多黑色素，而在暗色皮

膚(dark skin type)中，包含的黑色素更多。此物質被稱為微小滲出壞死碎片(microscopic exudative necrotic debris, MEND)。MEND可以當作載體(vehicle)，運送破壞退化的黑色素與組織，經由被破壞的表皮真皮結合，迅速被運送到表皮外移除。

圖1 以亂數建立(Random Spray)的雷射光束陣列，形成微米大小的壞死傷口，構成微小熱區MTZ，傷口周圍的皮膚並未受到雷射傷害。



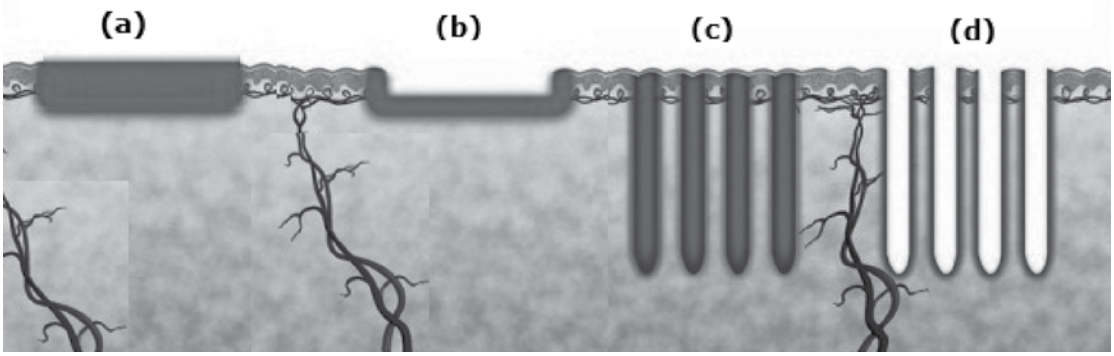
非汽化性與汽化性分段光熱分解雷射

分段光熱分解雷射也有非汽化性(Nonablative FP, NAFP)與汽化性(ablative FP, AFP)的分別。兩者最主要的差別，在於AFP施行後，會在組織汽化後，形成融合性(confluent)的表皮真皮通道(transdermal-epidermal column)(圖2)。

Hantash同時運用免疫組織化學發現，相較於NAFP，AFP治療後會有較長的傷口重組(prolonged wound remodeling)，至少3個月以上，因此促成較長時間的膠原蛋白新生及重組。因此，AFP適合中至重度的皮膚病灶，例如：中重度青春痘疤，或是中重度光學老化。相較於NAFP，AFP會有比NAPF稍長一些的復原時間，卻有相似的低程度副作用。(表二)

分段光熱分解雷射適應症

圖2 (a)非汽化性雷射：加熱凝結皮膚組織。(b)汽化性雷射：加熱凝結皮膚組織，並將特定深度的皮膚組織汽化移除，形成傷口。(c)非汽化性分段光熱分解雷射：以微米直徑的光點將皮膚組織加熱凝結，周圍的皮膚並未受到傷害(d)汽化性分段光熱分解雷射：以微米直徑的光點將皮膚組織加熱凝結，並將柱狀的皮膚組織汽化移除。



表二　非汽化性與汽化性分段光熱分解雷射比較

	非汽化性分段光熱分解雷射	汽化性分段光熱分解雷射
雷射類型	1540nm鉺玻璃雷射(Er:Glass)	10,600nm二氧化碳雷射 2940nm 鉺雅鉻雷射(Er：YAG)
作用深度	200-1500μm	400-2200μm
熱效應直徑	40-300μm	180-500μm
標的物	水	水
作用原理	加熱凝結 光點矩陣分段光熱分解	加熱凝結 + 汽化皮膚組織 光點矩陣分段光熱分解
傷口	無傷口，皮膚泛紅	微小點狀傷口，表皮呈現許多點狀小痂皮
恢復期	較短	較長(7-14天)
適應症	輕微-中度皮膚病灶： 例如：青春痘疤、細紋、輕度光學老化、太田氏母斑(nevus of Ota)、肝斑、poikiloderma of Civatte等。	中度-重度皮膚病灶： 例如：青春痘疤、深皺紋、中重度光學老化等。

分段雷射凝結(汽化)皮膚組織後，形成的通道，加上MEND載體，形成皮膚修復的快速捷運系統(shuttle)，可以讓皮膚的修復與被破壞黑色素的移除，更快速地進行。高能量而深層的微傷害，會誘發比一般雷射更強的皮膚再造與膠原再生。因此分段光熱分解雷射，適合較深的凹疤及皺紋(圖3)。同時分段光熱分解雷射也適合一些皮膚沉著疾病，例如：膠狀粟疹(colloid milium)、黏液沉著症(mucinosis)、類澱粉沉著症(amyloidosis)等。

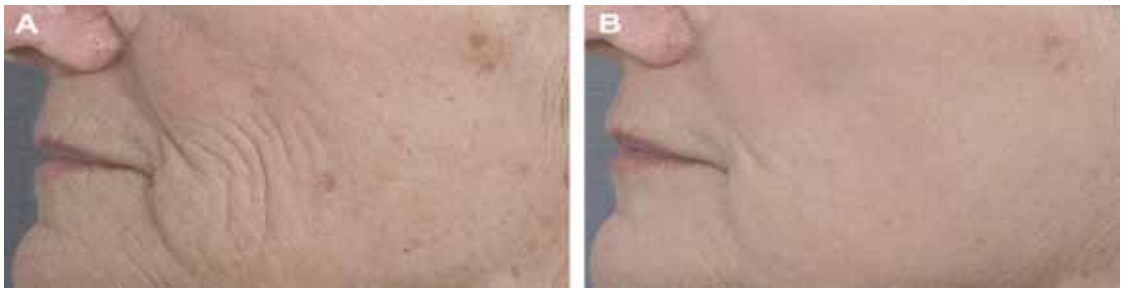
分段光熱分解雷射在表皮色素斑的去除非常有效。傳統汽化性雷射會把表皮色素層完全移除，導致永久性色素減少(permanent hypopigmentation)。Manstein使用分段光熱分解雷射，設定中低密度MTZ，治療暗色皮膚(dark-skinned)的病患，卻沒有導致嚴重的色素變化(圖4)。Manstein運用組織學分析發現，黑色素

表三　分段光熱分解雷射的適應症及改善效果

適應症	改善效果Improvement Rate
青春痘疤痕Acne sacr	30-87%
手術及創傷疤痕	60-86.8%
妊娠紋	90%
微血管擴張，血管瘤	70-80%
臉部光學老化	25-75%
肝斑Melasma	30-45%

資料來源：參考資料1

圖3 汽化性二氧化碳分段光熱分解雷射可用來治療各種光學老化，圖中使用汽化性二氧化碳分段光熱分解雷射治療深度皺紋(A)術前(B)術後三個月後，皺紋顯著減少。



資料來源：參考資料3

圖4 非汽化性分段光熱分解雷射透過適當的參數設定，可治療各種青春痘疤痕，效果顯著。下圖使用1550nm非汽化性分段光熱分解雷射治療青春痘疤痕，Fitzpatrick skin type V。為了避免術後色素沉澱，設定中低密度MTZ。(A)治療前(B)治療後，青春痘疤得到顯著改善。



資料來源：參考資料2

被分段光熱分解雷射破壞移除後，周圍的黑色素會利用MEND作載體，以雷射凝結汽化造成的貫穿表皮真皮間通道，重新分布黑色素。所以，不會造成永久性色素減少。許多研究發現，分段光熱分解雷射在治療肝斑(Melasma)、太田母斑(Nevus Ota)、四環黴素導致的色素沉著，色素沉著疤痕或脫色疤痕，都有顯著的效果。(表三)

結論

紫外線暴露產生的活性氧自由基，是造成皮膚老化的最主要原因。關於光學老化引起的皮膚問題、青春痘疤痕或是各種皮膚沉著疾病，分段光熱分解雷射運用選擇性光熱分解效應，製造MTZ、表皮真皮間通道及微小滲出壞死碎片，組成皮膚修復的捷運系統。讓每個微小雷射傷

口周圍，圍繞著健康的皮膚，因此可以克服傳統非汽化性雷射療效不佳與汽化性雷射副作用太大的限制，提供與汽化性雷射相當的療效與快速的皮膚修復。使用分段光熱分解雷射技術，雖不能完全阻斷皮膚老化的原因及過程，但是對於皮膚回春卻佔有重要的地位。

參考資料

1. Tierney EP, Kouba DJ, Hanke CW:Review of fractional photothermolysis: Treatment indications and efficacy. Dermatol Surg 2009;35:1445–61.
2. Narurkar VA：Nonablative fractional laser resurfacing. Dermatol Clin 2009; 27:473-8.
3. Brightman LA, Brauer JA, Anolik R, et al.：Ablative and fractional ablative lasers. Dermatol Clin 2009; 27:479–89.
4. Manstein D, Herron GS, Sink RK et al.: Fractional photothermolysis: a new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury. Lasers Surg Med 2004;34:426–38.
5. Hantash BM, Bedi VP, Sudireddy V et al.: Laser-induced transepidermal elimination of dermal content by fractional photothermolysis. J Biomed Opt 2006;11:041115.
6. Hantash BM, Bedi VP, Kapadia B et al : In vivo histological evaluation of a novel ablative fractional resurfacing device. Lasers Surg Med 2007;39:96–107.
7. 郭旭東、陳奕澄、張天長：光療法在皮膚醫學上的概況與進展。台灣醫界。 2011；54：24-33。
8. Anderson RR, Parrish JA.：Selective photothermolysis：precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation, Science 1983; 220:524-7.