

美国《激光辅助给药循证医学临床实践指南》 解读

Interpretation of Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Laser-Assisted Drug Delivery from the United States

丁颖, 石晨龙, 陶丛敏, 彭鹰, 黎炜, 易阳艳

DING Ying, SHI Chenlong, TAO Congmin, PENG Ying, LI Wei, YI Yangyan
南昌大学第二附属医院医疗美容科, 江西 南昌 330006

[摘要] 激光辅助给药(LADD)是一种通过激光设备改善经皮给药吸收率的治疗方法,可在不增加患者全身不良事件的情况下提高药物疗效。近年来,LADD引起了越来越多皮肤科医生的关注,但有关LADD一直缺少基于循证医学的指南。鉴于此,由美国皮肤病学、血液病学、肿瘤学、内科学和整形外科学的专家组成了多学科专家组,经过文献检索、系统回顾和小组讨论,多学科专家组于2022年8月发布了《激光辅助给药循证医学临床实践指南》,对LADD的适应证、禁忌证、操作参数、安全性等方面提出了推荐意见。本文对其进行解读,以期能为皮肤科医生使用LADD提供参考。

[关键词] 激光辅助给药;点阵激光剥脱性;点阵激光非剥脱性;安全性;循证医学

[中图分类号] R751 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-4963(2024)10-0621-04

doi:10.16761/j.cnki.1000-4963.2024.10.014

皮肤角质层屏障使得经皮给药的生物利用度可能低至1%~5%^[1]。近10年,临床医生不断地寻求有效、针对性强且低风险的局部给药治疗方案,用于治疗较传统方法需要更高剂量局部或全身用药的皮肤病患者,其中激光辅助给药(LADD)引起了越来越多学者的关注。LADD可通过激光和能量设备来改善经皮给药的吸收率,在不增加患者全身不良事件的情况下提高药物疗效。自1987年JACQUES等^[2]首次报告以来,LADD得到了迅速发展。LADD的最新研究进展是引入了点阵技术,点阵技术可在皮肤中形成微小的垂直热损伤通道,从而加快药物的输送^[3]。目前,剥脱性点阵(AF)和非剥脱性点阵(NAF)激光设备均已用于LADD^[4]。LADD具有广泛的临床适应证,从表皮镇痛到非黑素瘤皮肤癌的治疗均可采用LADD技术^[5]。

近年来,LADD引起了越来越多皮肤科医生的关注,但有关LADD一直缺少基于循证医学的实践指南。鉴于此,由美国皮肤病学、血液病学、肿瘤学、内科学和整形外科学的专家组成了多学科专家组,经过文献检索、系统回顾和小组讨论,制订了《激光辅助给药循证医学临床实践指南》,于2022年8月在JAMA Dermatol上发表。本指南旨在明确LADD的适应证,并为其安全及有效的使用提供建议^[6]。考虑到目前国内尚无关于LADD的指南,本文对该指南的重点内容进行解读,以

期为皮肤科临床医生使用LADD提供参考。

1 适应证及禁忌证

推荐意见1: 推荐所有 Fitzpatrick 皮肤类型的成人和青少年使用LADD(中等证据水平,强推荐)。

目前认为LADD对成人(≥ 18 岁)和青少年(12~<18岁)都是安全的,大多数研究仅报道了短期的激光相关不良反应(如疼痛、红斑及结痂),很少有治疗后感染的报道^[7]。尽管LADD也可用于儿童,并且通常用于镇痛或瘢痕治疗,但与成人相比,儿童的研究数据较少^[8]。考虑到儿童的体表面积更小,安全剂量范围较窄,因而采用LADD治疗儿童应该更加谨慎。

推荐意见2: LADD在免疫抑制患者中使用可能是安全的(低证据水平,有条件推荐)。关于免疫抑制患者使用LADD的文献较少,但在该人群中尚无严重不良事件的报道^[9]。

指南认为免疫抑制患者使用LADD可能是安全的,但还需要进一步研究。

推荐意见3: 推荐使用LADD治疗光化性角化病、光化性唇炎和皮肤鳞状细胞原位癌(中等证据水平,强推荐)。

目前已有足够的证据表明LADD能安全及有效地治疗光化性角化病^[10]、光化性唇炎^[11]以及皮肤鳞状细胞原位癌^[12]。总体来说,LADD是治疗上述疾病最有效的方法,治疗这些疾病通常是先进行LADD,再进行光动力疗法(PDT),PDT可以使用氨基乙酰丙酸甲酯或

收稿日期:2023-06-08,修回日期:2023-09-24

通信作者:易阳艳,Email:yy0218@126.com

氨基乙酰丙酸作为光敏剂。LADD 联合 PDT 治疗更深的病变或更多结节性病变的有效性和安全性还需进一步的研究来确认。相较于 NAF 激光,指南更推荐在 PDT 治疗前采用 AF 激光预处理。HAEDERSDAL 等^[3]报告有 2 种 AF 激光设备,分别是掺钕钇铝石榴石激光(Er:YAG)和二氧化碳(CO₂)激光,目前还没有比较这 2 种设备疗效的随机对照试验(RCT)。专家小组认为 Er:YAG 或 CO₂ 激光均可以使用。

推荐意见 4: 建议使用 LADD 治疗增生性瘢痕和瘢痕疙瘩(低证据水平,有条件推荐)。

对于烧伤、创伤和疫苗接种引起的增生性瘢痕或瘢痕疙瘩,在 LADD 过程中使用 CO₂ 或 Er:YAG 激光可能是一种安全且有效的治疗方法^[13]。指南推荐的外用药物包括 5-氟尿嘧啶和糖皮质激素(如软膏、霜剂或水溶液),也可考虑使用维拉帕米。PARK 等^[14]报告通常需要多次治疗才能达到预期的临床效果,间隔期一般是 1 个月。尽管有不良反应的报道,如瘢痕毛细血管扩张加重、炎症后色素沉着和治疗相关的短期不良反应(如疼痛、灼烧感和水肿),但患者对上述治疗的总体耐受性较好^[15]。

推荐意见 5 如果时间充足,推荐使用 LADD 进行表皮和真皮镇痛(中等证据水平,强推荐建议)。

一般来说,在儿童和成人患者中,单次 AF 激光(Er:YAG 或 CO₂)治疗后,再封包进行 5~15 min 的表面麻醉,可显著减轻皮肤手术后的疼痛。推荐的表面麻醉剂包括 4% 苯甲醇丁卡因和不含肾上腺素的利多卡因。无论使用哪种激光设备,高覆盖率比低覆盖率的参数能起到更好的麻醉效果,患者耐受性也更好。激光辅助镇痛可能特别适合需接受多次手术的患者,尤其是儿童或其他难以忍受疼痛者。激光治疗医生用药量不应超过病灶内注射的推荐剂量^[16]。

推荐意见 6 对于已知对所给药物过敏、局部皮肤存在活动性感染、合并基础疾病或酶异常(药物可能有使这些异常情况加重的风险)的患者,建议延迟 LADD(中等证据水平,强推荐建议)。

除了上述推荐意见中的人群不建议使用 LADD 以外,LADD 对于妊娠或哺乳期妇女也是相对禁忌的,即妊娠或哺乳期给药可能不合适,但使用激光促进药物向皮肤输送可能并不会增加风险。

2 报告参数

推荐意见 7 推荐在进行 LADD 时报告以下参数:激光能量密度或通道深度、覆盖率或表面积、光斑大小、作用时间(激光发射和药物应用之间的时间)、治疗次数、应用药物的总剂量和使用的配方类型(中等证据水平,强推荐)。

激光医生应根据所使用的设备、患者病情和皮肤病变的深度相应地调整 AF 和 NAF 参数(例如能量密

度或通道深度、覆盖率或表面积、光斑大小、作用时间、治疗次数、应用药物的总剂量、配方类型)^[17]。虽然更高的能量密度可以产生更深的激光通道,但深度增加并不一定能改善药物吸收。此外,较高的能量密度会向通道周围皮肤传导更多的热量,可能会增加局部不良事件(如疼痛、烧伤和瘢痕)的风险,并且随着能量密度和治疗次数的增加,这些不良事件的发生风险也会增加。指南建议覆盖率应 $\leq 5\%$ ^[17]。在激光治疗后立即给药可增加药物吸收和疗效。对 LADD 参数的全面报告可以促进治疗成功经验的推广,也可以更精确地调整治疗参数。

3 药物传输的优化

推荐意见 8 通过加热、加压、封闭和(或)选用低粘度制剂等方法可增加 LADD 药物的传输效果(低等证据水平,有条件建议)。

为了提高药物吸收率和疗效,可以在用药后使用加热、加压或封闭等技术^[18]。关于药物载体,低粘度制剂(如水溶液、洗剂或者凝胶)似乎能更有效地填充激光通道,从而加速药物输送。然而,考虑到载体需具有较长的接触时间、密闭性和亲水性,高粘度制剂(如霜剂或软膏)可能反而更好^[4]。最终采用哪种方法提高药物吸收率应根据治疗的疾病、治疗的部位和患者的考虑综合进行选择。

推荐意见 9 AF 激光作用的孔道直径应大于输送颗粒的直径(低等证据水平,有条件推荐)。

通道直径大于所输送颗粒的直径可以切实提高药物的渗透性。药物的渗透性可能受到药物有效颗粒大小的限制,尤其当药物是通过聚合物、微球、脂质体、纳米颗粒或类似的载体形式输送的。通道深度取决于能量密度,指南并没有具体的建议。理论上,深度越大,所输送药物渗透的范围越广,但在临床实践中更大的渗透深度并不一定会改善药物吸收。然而,亲水性和疏水性物质对通道深度的反应是不同的。对于亲水药物,更深的通道可能会增加药物吸收。总之,通道直径和深度应与所用药物以及治疗的疾病相适应^[19-20]。

推荐意见 10 传输药物时,使用冷的非空心的微针及射频微针可能是激光的替代治疗方式(低等证据水平,有条件推荐)。

非激光方式(如冷的非空心的微针、绝缘或非绝缘的射频微针)也可用于药物输送^[21]。这些方法对于拒绝激光治疗或存在激光治疗禁忌证的患者非常有帮助。这些治疗方式的安全性和有效性以及如何提高药物渗透率仍需进一步的研究。

4 安全性说明

推荐意见 11 使用 LADD 的医生应该认识到由于药代动力学的不同,药物的反应和药物的组织分布具

有一定的不可预测性(中等证据水平,强推荐)。

总的来说,LADD 是一项安全及有效的治疗方法。本方法的不良反应通常是短暂和轻微的(如结痂、红斑、炎症后色素沉着以及灼烧感)。然而,激光医生应该注意的是,当药物通过激光或其他能量设备输入皮肤时,由于药代动力学的改变,药物的反应和药物组织分布水平在一定程度上是不可预测的^[17]。此外,与不使用能量设备的药物治疗相比,LADD 发生药物相关局部不良事件的风险可能略有增加。

推荐意见 12:使用 LADD 的医生用药应谨慎,因为盲目地全身给药可能导致全身不良反应(中等证据水平,强推荐)。

理论上来说,与任何胃肠外用药物一样,LADD 也可能发生全身性不良反应。为将风险降至最低,药物应少量(通常 1~2 mL)使用。治疗前应详细了解患者既往病史,包括过敏史和近期用药史。

推荐意见 13:推荐医生在进行 LADD 时使用适当的设备保护眼睛(适用于激光平台),并佩戴外科口罩和手套进行操作(中等证据水平,强推荐);建议使用烟雾抽吸器,尤其是 AF 设备(低证据水平,有条件推荐)。

进行 LADD 时,推荐激光外科医生佩戴适当专用防护设备,如激光专用眼镜、外科口罩和外科手套。对于 AF 激光而言,建议使用烟雾抽吸器。此外,在治疗病毒性病变时,可考虑戴 N95 口罩,以降低患喉乳头状瘤的风险。

推荐意见 14:建议 LADD 仅与国家监管机构批准的注射药物制剂联合使用(低证据水平,有条件推荐)。

只有经国家食品药品监督管理局批准用于皮肤、皮下组织或血管内注射的药物才可用于 LADD。尽管此类批准过程非常有必要,但可能仍不足以确保药物的安全性(例如批准用于静脉注射的苯妥英钠,若注入皮肤深处时可能会导致组织坏死)。仅适用于皮肤表面外用的药物(如许多药妆、保湿剂、局部糖皮质激素、局部抗生素和防腐剂等)不应用于激光传输,否则可能引起过敏反应、肉芽肿、感染以及全身不良反应。

5 细菌、病毒和真菌感染的预防

推荐意见 15:建议健康成人、儿童和免疫抑制患者在接受 LADD 治疗时使用以下预防措施:建议仅在伤口愈合不良可能性较高的部位(如生殖器、小腿)预防性使用抗生素;当 LADD 用于面部或生殖器治疗时,建议预防性抗病毒治疗,但不建议预防性抗真菌治疗(低证据水平,有条件推荐)。

预防性抗生素使用仅用于伤口愈合不良可能性较高的部位(如生殖器、小腿)。治疗面部或生殖器皮损时,无论患者有无单纯疱疹病毒感染史,都应预防性抗病毒治疗。根据现有文献证据,通常不需要预防性抗真菌治疗。目前,是否需要根据患者年龄和免疫抑制状况来

改变预防方案仍证据不足。

LADD 是近期迅速发展的皮肤治疗的新技术,有关其常规的操作流程以及有效性和安全性的认识正在逐渐完善。本项指南是第一部有关 LADD 的循证医学实践指南,对 LADD 的适应证、禁忌证、操作参数及安全性等方面均提出了推荐意见,对皮肤激光治疗医生有很大的参考价值。然而,LADD 作为一项新兴的技术,仍有许多尚待解决的问题,比如儿童、妊娠或哺乳期妇女、免疫抑制等特殊患者使用 LADD 的安全性还需进一步验证,如何调整激光治疗参数来提高药物的渗透率并最大程度地减少不良反应等,仍有待更多 RCT 进一步明确。

参考文献

- [1] HAUCK W W. Bioequivalence studies of topical preparations: statistical considerations[J]. *Int J Dermatol*, 1992, 31(suppl 1): 29-33.
- [2] JACQUES S L, MCAULIFFE D J, BLANK I H, et al. Controlled removal of human stratum corneum by pulsed laser [J]. *J Invest Dermatol*, 1987, 88(1): 88-93.
- [3] HAEDERSDAL M, SAKAMOTO F H, FARINELLI W A, et al. Fractional CO₂ laser-assisted drug delivery [J]. *Lasers Surg Med*, 2010, 42(2): 113-122.
- [4] WENANDE E, ANDERSON R R, HAEDERSDAL M. Fundamentals of fractional laser-assisted drug delivery: an in-depth guide to experimental methodology and data interpretation[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 153(1): 169-184.
- [5] ALEXIADES-ARMENAKAS M R, DOVER J S, ARNDT K A. The spectrum of laser skin resurfacing: nonablative fractional, and ablative laser resurfacing[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2008, 58(5): 719-737.
- [6] LABADIE J G, IBRAHIM S A, WORLEY B, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for laser-assisted drug delivery [J]. *JAMA Dermatol*, 2022, 158(10): 1193-1201.
- [7] RUIZ-RODRIGUEZ R, LOPEZ L, CANDELAS D, et al. Enhanced efficacy of photodynamic therapy after fractional resurfacing: fractional photodynamic rejuvenation [J]. *J Drugs Dermatol*, 2007, 6(8): 818-820.
- [8] SINGER A J, WEEKS R, REGEV R. Laser-assisted anesthesia reduces the pain of venous cannulation in children and adults: a randomized controlled trial[J]. *Acad Emerg Med*, 2006, 13(6): 623-628.
- [9] LABADIE J G, KOSCHE C, KYLLO R, et al. Fractional CO₂ laser for the treatment of sclerodermatous eGVHD [J]. *J Cosmet Laser Ther*, 2020, 22(1): 49-51.
- [10] CHO Y R, SEO J W, KIM H J, et al. A comparison of the efficacy of ablative fractional laser-assisted photodynamic therapy according to the density of the ablative laser channel in the treatment of actinic keratosis: a prospective, randomized, controlled trial[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2021, 85(3): 750-752.
- [11] CHOI S H, KIM K H, SONG K H. Efficacy of ablative fractional laser-assisted photodynamic therapy for the treatment of actinic cheilitis: 12-month follow-up results of a prospective, randomized, comparative trial[J]. *Br J Dermatol*, 2015, 173(1): 184-191.
- [12] CROIX J, BURGE S, CHWALEK J, et al. Split-sided chest study of skin rejuvenation comparing low-energy, 1,927-nm thulium-

- um fractional laser treatment prior to photodynamic therapy versus photodynamic therapy alone [J]. *Lasers Surg Med*, 2020, 52(1) : 53–60.
- [13] SABRY H H, ABDEL RAHMAN S H, HUSSEIN M S, et al. The efficacy of combining fractional carbon dioxide laser with verapamil hydrochloride or 5-fluorouracil in the treatment of hypertrophic scars and keloids : a clinical and immunohistochemical study [J]. *Dermatol Surg*, 2019, 45(4) : 536–546.
- [14] PARK J H, CHUN J Y, LEE J H. Laser-assisted topical corticosteroid delivery for the treatment of keloids[J]. *Lasers Med Sci*, 2017, 32(3) : 601–608.
- [15] IBRAHIM O, IONTA S, DEPINA J, et al. Safety of laser-assisted delivery of topical poly-L-lactic acid in the treatment of upper lip rhytides : a prospective, rater-blinded study [J]. *Dermatol Surg*, 2019, 45(7) : 968–974.
- [16] MEESTERS A A, NIEBOER M J, KEZIC S, 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.
- [17] IBRAHIM O, WENANDE E, HOGAN S, et al. Challenges to laser-assisted drug delivery : applying theory to clinical practice[J]. *Lasers Surg Med*, 2018, 50(1) : 20–27.
- [18] ZALESKI-LARSEN L A, FABI S G. Laser-assisted drug delivery [J]. *Dermatol Surg*, 2016, 42(8) : 919–931.
- [19] RKEIN A, OZOG D, WAIBEL J S. Treatment of atrophic scars with fractionated CO₂ laser facilitating delivery of topically applied poly-L-lactic acid[J]. *Dermatol Surg*, 2014, 40(6) : 624–631.
- [20] BACHHAV Y G, HEINRICH A, KALIA Y N. Controlled intra- and transdermal protein delivery using a minimally invasive Erbium : YAG fractional laser ablation technology[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013, 84(2) : 355–364.
- [21] CHUNG H J, CHENG J, GONZALEZ M, et al. Factors affecting depth of penetration in microneedling- and laser-assisted drug delivery : the importance of timing of topical application[J]. *Dermatol Surg*, 2020, 46(12) : e146–e153.

思考题 :

1. 有哪些激光设备适合用于激光辅助给药 ?
2. 在进行激光辅助给药治疗时 , 建议记录哪些参数 ?
3. 提高激光辅助给药药物传输效果的方法有哪些 ?



欧莱雅(中国)研发和创新中心
赞助支持