

双波长红外激光诱发痛觉刺激研究

穆志明 杨基春 董晓曦 胡 勇 金文东 李迎新

中国医学科学院生物医学工程研究所, 天津 300192

摘要 搭建红外波段双波长(1940 nm 和 980 nm)激光诱发痛觉刺激系统,探索基线温度控制、激光吸收导热涂层、致痛区域控制对痛觉刺激效果的影响。利用热电偶测温模块实时监测基线温度控制及涂抹 20% 氧合血红蛋白溶液时离体猪皮皮肤表面温度的变化;利用滤光片实现致痛区域控制。利用 1940 nm 激光模块实现了 40 ℃ 基线温度控制,结合 980 nm 脉冲激光模块完成了联合痛觉刺激实验;皮肤表面涂抹 20% 氧合血红蛋白溶液时温降时间(110 ms)远低于空白对照(1.2 s)和风冷散热(341 ms),可提升痛觉信号质量;列举了三种不同尺寸滤光片下的温度场分布情况,证明了致痛区域的可控性。双波长红外激光诱发痛觉系统提出的三种技术对痛觉刺激效果有较好的促进作用,证明了这种痛觉刺激模式的可行性和可信性。

关键词 激光光学; 痛觉; 激光诱发电位; 基线温度; 氧合血红蛋白; 致痛区域

中图分类号 R318.51 **文献标识码** A

doi: 10.3788/CJL201542.0104002

Research of Pain Stimulus Induced by Dual-Wavelength Infrared Laser System

Mu Zhiming Yang Jichun Dong Xiaoxi Hu Yong Jin Wendong Li Yingxin

Institute of Biomedical Engineering, Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300192, China

Abstract A 1940 nm and 980 nm laser pain stimulus system is built to explore the effect of baseline temperature control, oxyhemoglobin solution and laser irradiation area control on laser pain stimulus. With pig skin, a thermocouple module is used to monitor the change of the skin temperature under baseline temperature control and 20% oxyhemoglobin solution; the shape and size of the light is controlled with the help of filters. By using the 1940 nm laser control of baseline temperature of 40 ℃ is realized and joint pain stimulus experiment is carried out with the help of the 980 nm laser. Surface temperature drop time under the condition of 20% oxyhemoglobin solution (110 ms) is much lower than the blank control (1.2 s) and air cooling heat dissipation (341 ms), proving that this is an ideal method to improve pain signal quality. Temperature field distribution with three different filters is listed, proving that the shape and size of the pain stimulus is controllable. The three technologies in the dual-wavelength pain stimulus mode mentioned above can improve the result of the laser pain stimulus and prove the feasibility and credibility of this system.

Key words laser optics; pain; laser evoked potentials; baseline temperature; oxyhemoglobin; laser irradiation area

OCIS codes 140.3070; 140.5960; 280.6780

1 引 言

痛觉是有机体对损伤的报警信号,其检测具有十分重要的意义。其中,痛觉诱发电位检测以脑电信号的幅值、波形为检测依据,与传统的定量感觉检查方法相比,避免了受试者主观感受对检测结果的影响,结

收稿日期: 2014-09-05; 收到修改稿日期: 2014-10-13

作者简介: 穆志明(1987—),男,硕士研究生,主要从事激光医学方面的研究。E-mail: muzhiming1987@aliyun.com

导师简介: 李迎新(1959—),男,教授,博士生导师,主要从事激光医学方面的研究。

E-mail: yingxinli2005@126.com(通信联系人)

果更为真实、客观^[1]。激光痛觉刺激研究开始于Mor等^[2],并被广泛应用于医学和神经学研究中。非接触的激光方式可以保证激活伤害性感受器的同时并不刺激机械性感受器,且整个传导通路均与痛觉有关,更易检出痛觉诱发电位^[3]。激光痛觉刺激下瞬时温度升高、温升时间短,激光痛觉诱发电位(LEPs)信号的同步性更好,在受试者发生闪避反射前即可完成刺激^[4]。

激光照射下组织温度达到60℃以上时,蛋白质和胶原蛋白将产生变性,导致组织不可逆的热损伤,因此研究激光刺激下皮肤表面的温度特性尤为重要^[5],特别是基线温度的不同往往会造成LEPs信号的误判^[6]。研究表明,将基线温度提升至40℃时,利用很小的能量和短暂的脉冲时间即可达到相同致痛阈值,极大地提升了LEPs信号的同步性。但是目前激光痛觉研究中的激光器大多为单一脉冲激光器,脉冲激光相对于连续激光更容易调节曝光辐照剂量,有利于临床曝光参量的选取^[7],但是这种激光器对基线温度控制技术的研究相对较少。Churyukanov等^[8]利用脉冲宽度调制(PWM)方式控温的激光器实现痛觉刺激,保证了温控的精确性和较高的温升速度,但是设备结构复杂。

另外,激光吸收导热涂层技术也常被用于LEPs信号研究。通过在皮肤表面涂抹高吸收率物质,形成导热涂层,改变激光照射下的温度场分布,达到改变致痛效果的目的。Leandri等^[9]对比普通照射和使用印度墨水涂黑受试者表面皮肤照射,结果表明,在相同激光脉冲能量照射下使用印度墨水的受试者皮肤表面最高温度远高于普通皮肤,且其温降速度也比普通皮肤高很多。但在本实验系统中,考虑到激光器可能在印度墨水表面产生的能量过于集中、容易造成皮肤表面灼伤,而氧合血红蛋白对于980 nm波长的激光具有强烈的吸收特性^[10],且作为有机体的主要成分之一,在皮肤表面不会产生毒副作用,因此提出将氧合血红蛋白溶液作为导热涂层,用来精确控制和改变皮肤表层温度特性。

除此之外,致痛区域控制在LEPs研究中不可或缺。一方面,被照射面积不同会造成刺激痛觉神经的数量不同,影响LEPs幅值、造成误判;另一方面,照射面积得以控制后,可将诱发电位的幅值和被照射面积的比值作为表皮内伤害性感受器的分布密度指标,从而成为一种无创的检测小神经病变的方法^[11]。接触热刺激诱发电位技术(CHEPs)通过改变热盘形状可实现致痛区域控制,但由于是接触刺激,诱发电位易受机械性感受器的干扰,且容易对皮肤造成热损伤。因此研究一种新的致痛区域控制方法是很有必要的。

研究激光刺激下目标区域温度特性对于LEPs研究有着重要意义。本研究的目的在于通过研究基线温度控制、氧合血红蛋白导热涂层和致痛区域控制技术,探讨激光照射过程中的皮肤表层温度特性,以更好支持LEPs信号的研究。

2 材料和方法

2.1 双波长激光器刺激器系统

2.1.1 波长选择

在痛觉研究中,激光器的穿透深度决定了其激活伤害性感受器的方式^[9],是神经生理学家关注的参数之一。本系统采用波长为1940 nm的Tm:YAG激光器和波长为980 nm的半导体激光器作为痛觉刺激源。1940 nm波长作为水的吸收峰^[12],在水中的穿透深度达740 μm,因此被照射区域的中心和痛觉感受器分布深度(20~570 μm)内的温差较小,只要能够测出照射区域的中心温度,结合痛觉相关受体的痛觉阈值,即可反映激光器的刺激效果,同时便于基线温度控制技术的实现,将波长为1940 nm的Tm:YAG连续输出激光器应用于痛觉研究中;980 nm激光器在临床实践中已得到成功应用,穿透深度较深(约为20 mm),可直接刺激皮肤中的伤害性感受器,以便获得更好的短暂刺痛或掐痛的刺激效果。

2.1.2 激光痛觉刺激器系统

双波长激光痛觉刺激器如图1所示,其基本组成为输出功率达15 W、波长为1940 nm的连续输出激光模块和输出功率达150 W、波长为980 nm的脉冲输出激光模块及对应激光电源、定制光学系统等;为防止光纤弯折,两个激光模块的输出光纤均为带铠光纤;两个过电压保护器组成的保护电路接在数据采集卡控制电压输出端,以控制输出电压在安全范围内;一台制冷功率为800 W的水冷机用来对激光模块进行循环制冷;定制软件和K型热电偶用于温度的实时测量。

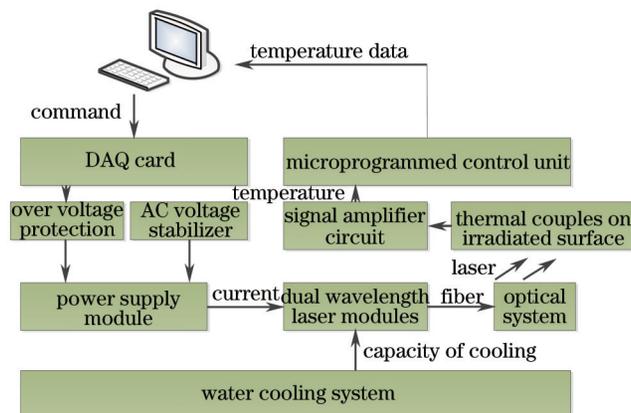


图1 激光痛觉刺激器系统

Fig.1 Dual-wavelength LEPs system

2.2 激光能量和温度测量

2.2.1 激光能量测量

实验过程中利用SOLO2激光功率/能量计(Gentec Electro-Optics, Inc. Quebec, Canada)来测量激光器的功率/能量。

2.2.2 温度测量

激光与组织光热效应的研究可减小激光应用的风险,其中光热实验主要是进行组织温度测量^[13]。

实验中采用FILR I7红外热像仪(FLIR Systems Inc., Wilsonville, USA)和0.5 mm直径铠装针丝热电偶模块测量目标皮肤上的温度分布情况。FILR I7红外热像仪的主要用途是利用其“等温分布线之下”模式测出温度在43℃以上区域作为致痛区域;采用热电偶模块测温时将其置于皮肤上激光指示光光斑的中心点处,读取的温度信息以RS485串口通讯的方式实时传输至上位机。

2.3 离体实验

2.3.1 离体实验材料

实验采用离体猪皮模型探讨激光照射下痛觉刺激与皮肤表面温度之间的关系。

实验过程中将从周边农贸市场获得的新鲜、不带皮下组织的猪皮切成9 cm²大小的方块,并置于实验平台上。实验室温度保持为22℃,水冷机温度维持在(20±0.5)℃。

2.3.2 基线温度控制下持续致痛及联合痛觉刺激实验

基线温度控制的实现方案:将热电偶模块测温端置于光斑中心处后上电,打开激光器使其处于出光状态,利用热电偶模块测温板上的RS485串口,通过串口调试助手,给热电偶模块发送指令,设定目标温度为40℃时,热电偶负反馈温度控制系统开始启动,由于当前温度和目标温度相差较大,故1940 nm激光器开始按照Bang-Bang控制方式输出3 V、100 ms脉冲电压来控制激光输出功率,当温度快速稳定后,按外控电压值进行输出和反馈调节,温度稳定在(41±1)℃。

持续致痛实验:使用1940 nm激光器并通过上述算法实现(41±1)℃的基线温度。当温度稳定后,向热电偶模块发送指令,令其目标温度为52℃,当用秒表计时为15 s时,再次向热电偶模块发送指令,令其温度重新恢复至(41±1)℃;

联合痛觉刺激实验:将980 nm激光光学系统固定在垂直游标卡尺上,1940 nm激光光学系统则利用可任意弯曲的金属软管控制其到目标皮肤的照射距离和角度,保持两种光学系统下的光斑重合。控制1940 nm激光输出以使基线温度保持在(41±1)℃,在此基础上,分别使用1.5 J、10 ms以及0.75 J、5 ms的980 nm脉冲激光进行联合刺激实验。进行20次重复实验。

2.3.3 激光吸收导热涂层技术对皮肤表面温度变化影响

实验使用1.5 J、10 ms的980 nm脉冲激光。用风冷或涂抹20%氧合血红蛋白,观察两者对皮肤表面温度变化的影响。风冷采用12 V、1 A的风扇,因其可改变皮肤表面热传导率;而20%氧合血红蛋白可改变皮肤

表面的吸收系数,特别是后者具有 980 nm 的吸收峰^[4],均会对皮肤表面温度分布产生影响。

2.3.4 致痛区域控制实验

使用 I7 红外热像仪测出 43 °C 以上致痛区域的形状和大小,利用照相机对照射光斑的实际大小进行拍摄,照相机和 I7 红外热像仪均用可定位的架子固定,以确保所获得图像的可重复性和可信性。

3 实验结果

3.1 基线温度控制下联合痛觉刺激温度控制实验

15 s 持续致痛控制的实验结果如图 2 所示。由图 2 可知,基线温度的变化范围小于等于 2 °C,能较好地满足痛觉刺激相关要求。基线温度控制情况下的联合痛觉刺激实验结果如图 3 所示。重复实验后,利用脉冲激光造成的温度曲线的最高点对温度曲线进行对齐和校准,可得到如图 3 所示带有误差限的温度曲线。1.5 J 激光脉冲的温升速度可达 1051.9 °C/s,最高温度为 (117±7.79) °C;而 0.75 J 激光脉冲的温升速度为 590.9 °C/s,最高温度为 (81.25±0.96) °C。

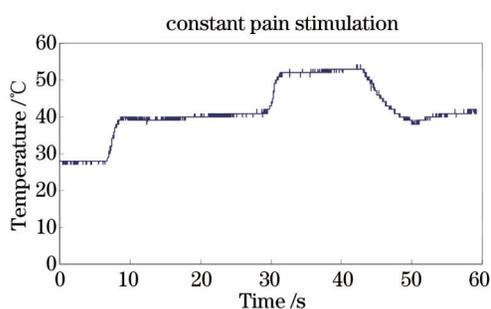


图 2 基线温度控制和持续致痛温度控制

Fig.2 Baseline temperature control and constant high temperature above tonic pain threshold

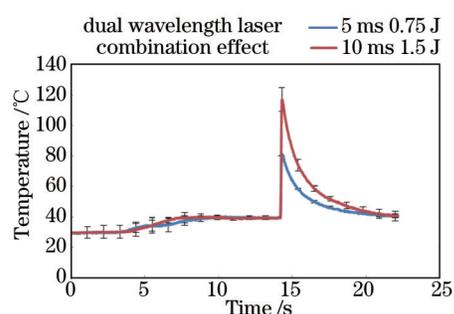


图 3 基线温度控制条件下的联合痛觉实验

Fig.3 Joint pain experiment under 1940 nm baseline temperature control

3.2 激光吸收导热涂层技术对皮肤表面温度变化影响

图 4 显示了不同影响因素对皮肤表面温度变化的影响。在温度上升阶段:使用风冷、表面涂抹 20% 氧合血红蛋白与不施加任何影响因素的温升时间均在 80 ms 左右。温度下降阶段:不施加任何影响因素时,从最高温度降低至 43 °C 所需时间为 1.2 s 左右;对于风冷,该时间约为 341 ms;而在表面涂抹 20% 氧合血红蛋白溶液时,温降时间缩短至 110 ms 以内。

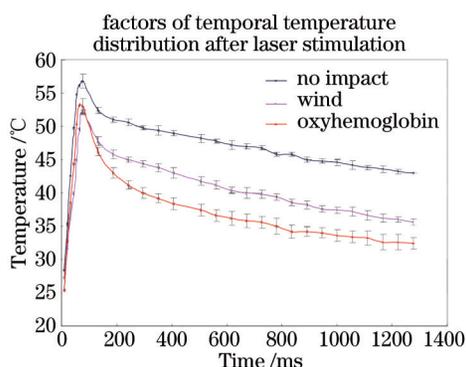


图 4 风冷和使用吸收导热涂层对皮肤表面温度变化的影响

Fig.4 Influence of heat convection and wind on temperature change of irradiated skin

3.3 致痛区域控制实验

图 5(a)~(c)分别为使用直径为 1 mm、6 mm 两种圆形滤光片和 8 mm²(2 mm×4 mm)矩形滤光片的情况下用照相机拍摄的 1940 nm 激光指示光光斑的实际变化。图 5(d)~(f)为对应位置的 I7 红外热像仪拍摄的激光照射下皮肤表面温度场变化情况,此时,将 I7 红外热像仪的工作模式设定为“43 °C 之下”,图中白色的区域即为 43 °C 以上的温度分布区域。

图6所示为与上述条件相同时,加入20%氧合血红蛋白溶液后致痛区域的变化情况。与图5相比,使用方孔滤光片时,致痛区域即白色区域更接近圆形。这是因为导热涂层通过溶液中的水将热量均匀传导至更大覆盖区域所致。

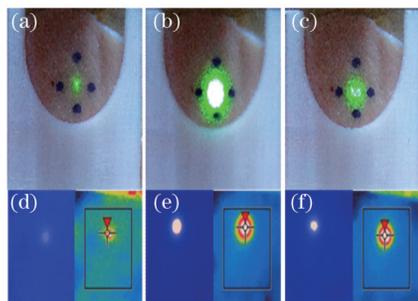


图5 致痛区域控制条件下皮肤温度的空间场分布
Fig.5 Spatial distribution of skin surface temperature under 1940 nm laser irradiation and area control

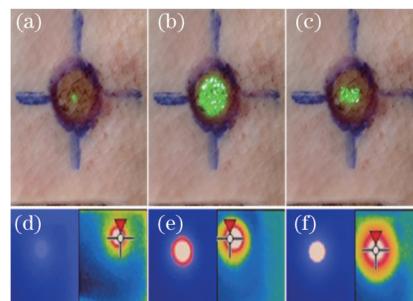


图6 涂抹导热涂层状态下的温度分布
Fig.6 Temperature distribution after application of heat transfer coating

4 讨 论

基线温度提升至40℃时,使用1.5 J与0.75 J激光脉冲时温升均可超过痛觉阈值(52℃),但是1.5 J激光脉冲下较长脉宽(10 ms)和较高的能量更易对皮肤造成损伤。因此在能达到相同致痛效果时应尽量使用脉宽更短、能量更小的激光脉冲^[15],特别是在基线温度提高的条件下,必须注意降低激光能量。

由3.2节可知,虽然三种条件下温升时间大致相同,但是涂抹20%氧合血红蛋白溶液时温降速度(110 ms)远高于空白对照(1.2 s)和风冷(341 ms)两种条件,使得LEPs信号的同步性更好,是比较理想的提升LEPs信号质量的方案,且可降低皮肤表面的损伤。这是因为氧合血红蛋白在980 nm激光处有吸收峰,涂抹20%氧合血红蛋白实质上是改变了皮肤表面对激光的吸收率^[16]。在Leandri等^[9]的实验中,使用1.5 J Nd:YAP激光在白人志愿者身上进行实验,也取得类似的结果。但是不同浓度氧合血红蛋白溶液对痛觉刺激的影响效果还有待进一步探讨。

在致痛区域控制实验中,涂抹20%氧合血红蛋白溶液时致痛面积增加,区域内温度分布不均匀的现象也得到了改善。故导热涂层法更有利于较大面积上痛觉刺激的实现。

5 结 论

实验利用双波长激光痛觉刺激器研究了三种与痛觉诱发电位密切相关的方法,即基线温度控制、氧合血红蛋白吸收导热涂层、致痛区域控制技术,通过离体实验研究了三种技术以及氧合血红蛋白与致痛区域控制两种技术联合作用下激光照射与皮肤表面温度分布的关系,结果表明这三种技术在痛觉研究中是可行的,有利于痛觉诱发电位信号的精确控制和提取。考虑到动物实验和痛觉诱发电位实验的复杂性,后续工作将充分利用该激光痛觉刺激系统的优势对在体痛觉诱发电位的提取展开进一步研究。

参 考 文 献

- 1 Ragé M, van Acker N, Knaapen M W, *et al.*. Asymptomatic small fiber neuropathy in diabetes mellitus: Investigations with intraepidermal nerve fiber density, quantitative sensory testing and laser-evoked potentials[J]. *Journal of Neurology*, 2011, 258(10): 1852-1864.
- 2 Mor J, Carmon A. Laser emitted radiant heat for pain research[J]. *Pain*, 1975, 1(3): 233-237.
- 3 Svensson P, Baad-Hansen L, Pigg M, *et al.*. Guidelines and recommendations for assessment of somatosensory function in oro-facial pain conditions - a taskforce report[J]. *Journal of Oral Rehabilitation*, 2011, 38(5): 366-394.
- 4 Lu P, Hsu S, Tsai M, *et al.*. Temporal and spatial temperature distribution in the glabrous skin of rats induced by short-pulse CO₂ laser[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2012, 17(11): 117002.
- 5 Li Hejie, Zhang Xuexue, Liu Jing. Heat transfer analysis on laser-tissue thermal interaction using heterogeneous model[J]. *Chinese*

- J Lasers, 2002, 29(5): 465-470.
- 李和杰, 张学学, 刘 静. 激光与生物组织热相互作用的多层结构模型[J]. 中国激光, 2002, 29(5): 465-470.
- 6 Hole K, Tjølsen A. The tail-flick and formalin tests in rodents: Changes in skin temperature as a confounding factor[J]. Pain, 1993, 53(3): 247-254.
- 7 Ding Haifeng, Huang Meizhen, Tong Yaxing, *et al.*. Research on opto-thermal response of human skin irradiating by CW and pulsed laser based on FEM simulation[J]. Acta Optica Sinica, 2008, 28(10): 1983-1988.
- 丁海峰, 黄梅珍, 童雅星, 等. 激光辐照下皮肤组织光热响应有限元分析[J]. 光学学报, 2008, 28(10): 1983-1988.
- 8 Churyukanov M, Plaghki L, Legrain V, *et al.*. Thermal detection thresholds of A δ - and C-fibre afferents activated by brief CO₂ laser pulses applied onto the human hairy skin[J]. PloS one, 2012, 7(4): e35817.
- 9 Leandri M, Saturno M, Spadavecchia L, *et al.*. Measurement of skin temperature after infrared laser stimulation [J]. Clinical Neurophysiology, 2006, 36(4): 207-218.
- 10 Hu Liming, Liu Yun, Lu Zhihua, *et al.*. Skin welding with a combination of 980 nm and 1064 nm lasers[J]. Chinese J Lasers, 2011, 38(4): 0404001.
- 胡黎明, 刘 云, 芦志华, 等. 980 nm/1064 nm 双波长半导体激光皮肤焊接[J]. 中国激光, 2011, 38(4): 0404001.
- 11 Lauria G, Cornblath D R, Johansson O, *et al.*. EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy [J]. European Journal of Neurology, 2005, 12(10): 747-758.
- 12 Zhang Bin, Li Jianguo, Cai Jinghui. Cryogenic operation of Tm:YAG laser based on pulse tube cooler[J]. Chinese J Lasers, 2014, 41(1): 0102001.
- 张 斌, 李建国, 蔡京辉. 基于脉冲管制冷机的低温 Tm:YAG 激光器[J]. 中国激光, 2014, 41(1): 0102001.
- 13 Li Xiaoxia, He Jun, Han Xuemei. Laser-induced biological-tissues photothermal effect based on RC circuit model[J]. Acta Optica Sinica, 2013, 33(1): 0117001.
- 李小霞, 何 俊, 韩雪梅. 基于 RC 电路模型的激光诱导生物组织光热效应[J]. 光学学报, 2013, 33(1): 0117001.
- 14 Parker S. Verifiable CPD paper: Laser-tissue interaction[J]. British Dental Journal, 2007, 202(2): 73-81.
- 15 Kramer J L, Haefeli J, Curt A, *et al.*. Increased baseline temperature improves the acquisition of contact heat evoked potentials after spinal cord injury[J]. Clinical Neurophysiology, 2012, 123(3): 582-589.
- 16 Gülsoy M, Durak K, Kurt A K, *et al.*. The 980-nm diode laser as a new stimulant for laser evoked potentials studies[J]. Lasers in Surgery and Medicine, 2001, 28(3): 244-247.

栏目编辑: 吴秀娟