

光清透剂对激光疗效影响的实验研究

马俊 陈斌 李东 吴文娟

西安交通大学动力工程多相流国家重点实验室, 陕西 西安 710049

摘要 为了探究光清透剂在减少皮肤组织散射,提高到达靶组织激光能量方面的作用,利用皮肤仿体定量研究了可见-近红外波长下甘油的光清透效果。搭建了葡萄酒色斑激光治疗的体外模拟实验系统,研究光清透效果与多脉冲 Nd:YAG 激光作用下血液凝结特性之间的定量关系。结果表明,0.5 mL 无水甘油涂抹在仿体表面 10 min 后,在波长 1064 nm 处仿体的漫反射率降低 36.69%,透射率增加 38.73%。将无水甘油涂抹在仿体表面 4 min 后,仿体下毛细血管中血液凝结所需激光脉冲数目减少了 25%。作用 10 min 后,所需激光脉冲数目并未进一步减少,但血液凝结面积与 4 min 时相比增加了 34.1%。这说明甘油能有效提高病变血管对激光能量的吸收,改善葡萄酒色斑的疗效。

关键词 医用光学; 葡萄酒色斑; Nd:YAG 激光; 皮肤仿体; 光清透; 血液凝结

中图分类号 R318.51; R758.5

文献标识码 A

doi: 10.3788/CJL201643.1007001

Effect of Optical Clearing Agent on Laser Treatment

Ma Jun Chen Bin Li Dong Wu Wenjuan

State Key Laboratory of Multiphase Flow in Power Engineering, Xi'an Jiaotong University,
Xi'an, Shaanxi 710049, China

Abstract In order to study the optical clearing effect on reducing the skin scattering and increasing the laser energy reaching the target vessel, a quantitative study on the optical clearing effect of glycerol on the skin tissue phantom was conducted in the visible to infrared wavelength band. An *in vitro* experimental system for laser treatment of port wine stain was set up to obtain quantitative relationship between optical clearing effect and the blood coagulation properties under the irradiation of multi-pulse Nd:YAG laser. The results show that the diffuse reflectance of the skin tissue phantom decreases by 36.69% and the transmittance increases by 38.73% at 1064 nm after 0.5 mL anhydrous glycerol is applied on the skin phantom surface for 10 min. After 0.5 mL anhydrous glycerol is applied on the skin tissue phantom surface for 4 min, the number of laser pulses required for blood coagulation decreases by 25%. After application for 10 min, the number of laser pulses required for blood coagulation does not decrease further, but the blood coagulation area increases by 34.1% compared with that after 4 min. The results indicate that glycerol is effective to improve the laser treatment of port wine stain by increasing the laser energy reaching the target vessel.

Key words medical optics; port wine stain; Nd:YAG laser; skin tissue phantom; optical clearing; blood coagulation

OCIS codes 170.3890; 170.3660; 140.3538; 140.6810

1 引言

葡萄酒色斑(PWS)是一种真皮内毛细血管扩张引起的先天性血管畸形,在新生儿中发病率为 0.3%~0.5%^[1]。PWS 常见于面部和颈部,随着年龄的增加红斑颜色逐渐加深,病变部位增厚出现结节,受

收稿日期: 2016-05-03; **收到修改稿日期:** 2016-06-23

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(51336006)、中央高校基本科研业务费专项资金

作者简介: 马俊(1991—),女,硕士研究生,主要从事激光生物传热方面的研究。E-mail: junma68@stu.xjtu.edu.cn

导师简介: 陈斌(1971—),男,博士,教授,主要从事生物传热方面的研究。

E-mail: chenbin@mail.xjtu.edu.cn(通信联系人)

创伤后易出血,对患者的日常生活造成极大的困扰^[2]。Anderson等^[3]提出的选择性光热理论,使激光成为治疗PWS的有效手段。目前临床上多使用波长585 nm/595 nm的脉冲染料激光(PDL),对于埋藏浅、直径小的病变血管疗效显著。但由于585 nm/595 nm的可见光在皮肤组织中的穿透深度较浅,PDL对于埋藏较深的顽固性血管难以彻底清除。Yang等^[4]的实验研究表明,对于埋藏较深的病变血管,采用1064 nm Nd:YAG激光治疗效果优于PDL。吴文娟等^[5]采用多脉冲1064 nm Nd:YAG激光照射血管时,观察到血管膨胀、血液凝固以及血管收缩等现象。Jia等^[6]对比了532 nm多脉冲激光与单脉冲激光对血液的作用效果,发现多脉冲激光诱导血液凝固所需激光能量小于单脉冲。Verkruysse等^[7]发现多脉冲激光的脉冲间隔较小时,血液温度随着脉冲数的增加快速升高。因此可以推测,多脉冲1064 nm Nd:YAG激光治疗顽固性PWS的潜力较大。但血液在1064 nm处的吸收系数较低,需要强化。

Tuchin等^[8-12]发现,向组织中引入高渗透率、高折射率的光清透剂(OCA)可以显著降低组织的散射,增加到达靶组织的激光能量。现有的光清透剂有甘油^[13]、二甲基亚砷^[14]和丙二醇^[15]等。其中丙二醇折射率为1.438,光清透效果不明显;二甲基亚砷折射率为1.479,但对呼吸道系统和皮肤有刺激作用。相比之下,折射率为1.47的无水甘油无色无味且能溶于水,可作为皮肤组织的光清透剂。蒋景英等^[16]研究了1000~1700 nm波长范围内甘油体积分数(5%~20%)对皮肤仿体^[17-19]光学特性的影响,发现甘油体积分数越高,皮肤仿体的光清透效果越好。Vargas等^[20]将无水甘油涂抹在大鼠表皮上,有效降低了532 nm激光导致真皮毛细血管中血液凝固所需要的能流密度。Vargas等^[21]将体积分数为100%和75%的甘油直接滴加于仓鼠真皮血管,利用多普勒光学相干层析成像(DOCT)技术对血管成像,发现甘油会导致小静脉和小动脉的血液停滞,已证实这有利于降低血液凝固所需要的激光入射能量^[22]。

综上所述,向皮肤组织和血液中引入光清透剂可降低激光入射能量,减轻激光对表皮的热损伤。但目前甘油对皮肤组织光清透效果的定量研究还较为缺乏。为此,本文拟制备含有血管的皮肤仿体模型,排除皮肤组织生理结构及个体差异等因素的影响,定量研究甘油用量、甘油浓度以及甘油作用时间对皮肤仿体光学特性的影响,揭示不同甘油作用时间下多脉冲1064 nm Nd:YAG激光与血液凝结特性的关系,以期改善埋藏较深的畸形血管的激光疗效。

2 甘油对皮肤仿体光清透效果的影响

2.1 光清透技术的理论基础

由于真皮组织中的散射成分与水性基质的折射率存在差异,即折射率不匹配,导致光在皮肤组织中传播时存在较大的散射^[8]。散射成分折射率 n_s 与背景基质折射率 n_0 间的匹配程度可以用

$$m = n_s / n_0 \quad (1)$$

来衡量。皮肤组织的散射特性可由约化散射特性衡量^[9],即

$$\mu'_s = 3.28\pi a^2 \rho_s (2\pi a / \lambda)^{0.37} (m - 1)^{2.09}, \quad (2)$$

式中 μ'_s 为约化散射系数, a 为散射粒子的平均半径, ρ_s 为单位体积内散射粒子的数量, λ 为入射光波长。

从(2)式可以看出, m 值越接近1,皮肤组织的约化散射系数越小。光清透技术的基本原理是用高渗透、高折射率的光清透剂替换真皮组织中的水分,导致组织脱水。真皮组织中水的流出与高折射率光清透剂的流入,使得真皮组织中背景基质与散射成分间的折射率匹配,从而减少皮肤组织的散射,增加光在皮肤组织中的穿透深度。

2.2 实验材料与方法

分别以印度墨水(北京索莱宝科技有限公司)、浓度为20%(质量分数)的脂肪乳剂(华瑞制药有限公司)和琼脂(西格玛有限公司,美国)作为皮肤仿体的吸收成分、散射成分和基底制备皮肤仿体,各成分在皮肤仿体中的体积分数分别为1.2%,10%,1.5%。具体制备过程如下:将琼脂粉加入50 mL 70℃蒸馏水中并搅拌均匀加热到95℃,置于70℃恒温水浴;将70℃印度墨水和脂肪乳液的混合溶液与琼脂溶液混合并不断搅拌,定容至100 mL;利用磁力搅拌器搅拌仿体溶液至50℃;将仿体溶液浇注在长度为30 mm、宽度为25 mm、深度为1 mm的模具中,1~2 min后即可进行光学特性的相关测量。

以高渗透性、高折射率的甘油(上海生物工程技术有限公司)作为研究皮肤光清透效果的光清透剂,配制

一定量体积分数分别为 60%、80%、100% 的甘油与蒸馏水的混合溶液待用。

采用自带单积分球的 U4100 型紫外可见近红外分光光度计(Hitachi 公司,日本)测量皮肤仿体的漫反射系数及透射系数。如图 1 所示,测量漫反射系数时,将标准片(反射率为 100%)放置在反射球口进行基线扫描,然后将样品放置在反射球口,测量样品反射光谱。测量透射系数时,将标准片放置在反射球口(理论透射率为 100%)进行基线扫描,然后将样品放置在透射球口测量透射光谱。

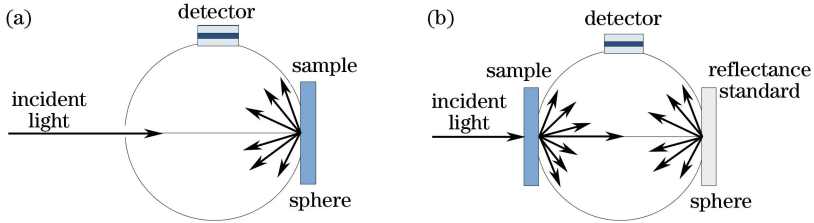


图 1 单积分球测量系统示意图。(a) 样品漫反射率测量;(b) 样品透射率测量

Fig. 1 Schematic of measurement system with a single integrating sphere.

(a) Diffuse reflectance measurement; (b) transmittance measurement

2.3 仿体的光学稳定性

首先按照制备流程分别配制 5 组相同的皮肤仿体,测量其漫反射率及透射率,进行重复性验证。皮肤仿体在 1064 nm 处的平均漫反射率为 26.9%,透射率为 35.4%。如图 2 所示,皮肤仿体透射率的 5 次测量结果与平均值的最大偏差为 1.46%,标准偏差为 0.11%;反射率与平均值的最大偏差为 0.78%,标准偏差为 0.004%,因此,可以认为皮肤仿体的光学稳定性较好,能够稳定模拟人体皮肤的光学参数,适用于光清透效果的研究。

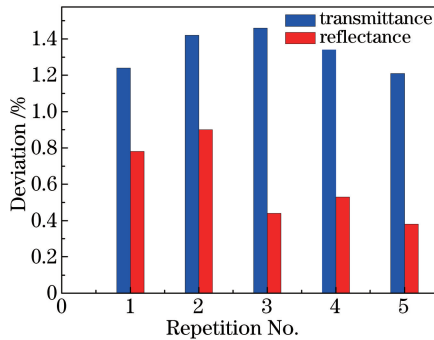


图 2 皮肤仿体漫反射率和透射率的重复性

Fig. 2 Repeatability in measuring diffuse reflectance and transmittance of skin tissue phantoms

2.4 可见-近红外波段皮肤仿体光清透效果的定量分析

将 0.25,0.50,0.75,1.00 mL 不同浓度的甘油涂抹在不同仿体表面,甘油在各个仿体表面作用时间分别为 0,2,4,6,8,10,12,14 min。用滤纸去除仿体表面多余的甘油后,采用紫外可见近红外分光光度计测量皮肤仿体的漫反射率及透射率以衡量皮肤仿体的光清透效果,漫反射率越低,透射率越高,光清透效果越好。

图 3~5 所示为光清透剂作用后皮肤仿体的漫反射率与透射率的测量结果。由于光度计采用的氙灯和卤钨灯两种光源在 850 nm 处自动切换,因此所得结果在 850 nm 附近有一定波动。图 3(a)、(b)分别为甘油作用时间对皮肤仿体透射光谱和漫反射光谱的影响,其中甘油用量为 0.50 mL,浓度为 100%,测量光谱范围为 500~1100 nm。如图 3 所示,随着甘油作用时间的增加,皮肤仿体的光透射率逐渐增加,漫反射率逐渐降低。在甘油作用 2 min 时,光清透效果明显增强;甘油作用 10 min 后,与对照组相比漫反射率在 1064 nm 处降低 36.69%,透射率增加 38.73%;甘油作用 12 min 之后,光清透效果与 10 min 相比并未进一步增强。图 4 (a)、(b)分别为甘油浓度对皮肤仿体透射光谱与漫反射光谱的影响,甘油用量为 0.5 mL,作用时间为 10 min,测量光谱范围为 500~1100 nm。如图 4 所示,甘油浓度越高,皮肤仿体的光清透效果越好。在 60% 甘油的作用下,1064 nm 处漫反射率降低 25.43%,透射率增加 22.30%。图 5 (a)、(b)分别为甘油涂抹量对

皮肤仿体透射光谱和漫反射光谱的影响,甘油浓度为 100%,作用时间为 10 min。从图 5 可以看出,在等面积的仿体上,0.50 mL 甘油的光清透效果优于 0.25 mL,而 0.75 mL 和 1.00 mL 与 0.50 mL 甘油的光清透效果相近。

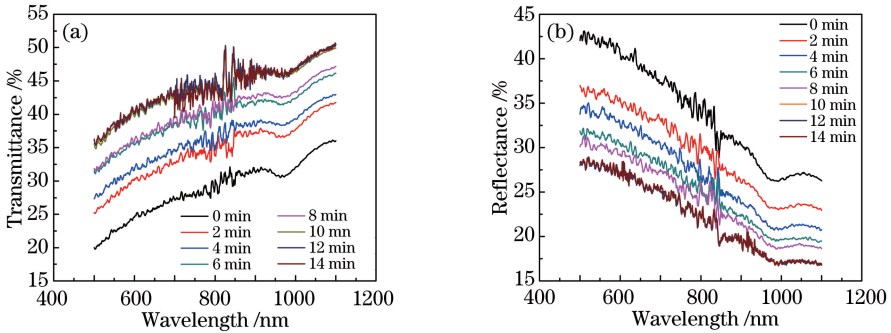


图 3 皮肤仿体(a)透射率与(b)漫反射率随甘油作用时间的变化

Fig. 3 Variation in (a) transmittance and (b) reflectance of the skin phantoms with glycerol action time

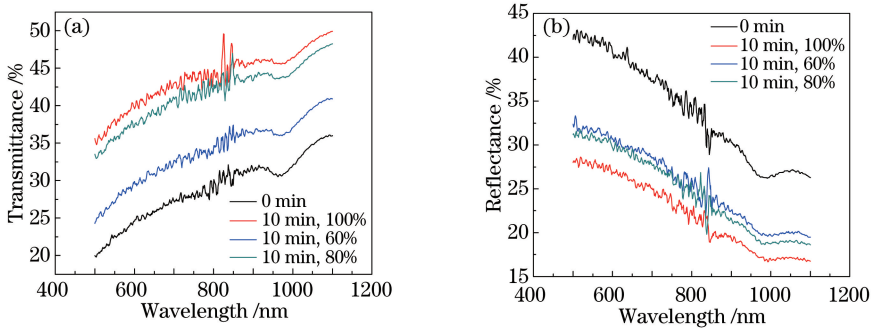


图 4 皮肤仿体(a)透射率与(b)漫反射率随甘油浓度的变化

Fig. 4 Variation in (a) transmittance and (b) reflectance of the skin phantoms with glycerol concentration

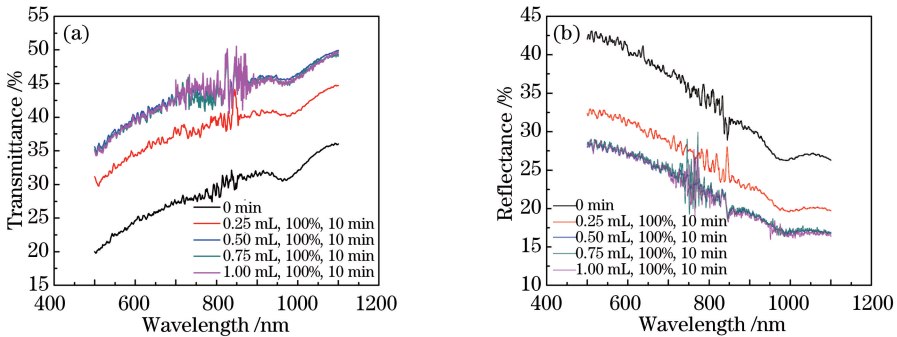


图 5 皮肤仿体(a)透射率与(b)漫反射率随甘油涂抹量的变化

Fig. 5 Variation in (a) transmittance and (b) reflectance of the skin phantoms with applied glycerol volume

表 1、2 分别总结了甘油用量和浓度对皮肤仿体光清透效果的影响。如表 2 所示,0.5 mL 100% 的甘油作用 10 min 效果最佳,皮肤仿体的反射率降低 36.69%,透射率增加 38.73%。甘油涂抹于皮肤仿体表面后,仿体外侧的甘油浓度较高,甘油以扩散的方式进入皮肤仿体中;而仿体内水分子的浓度较高,水分子以扩散的方式到达仿体表面。甘油在仿体中的扩散可用菲克第二定律^[23]近似表示,即甘油浓度越大,扩散作用越强,因而仿体光清透效果越好。皮肤仿体中的水分子向仿体表面扩散,对甘油起到了稀释作用,因此在甘油作用 2 min 内仿体的光清透效果最为显著。当仿体表面涂抹甘油量超过一定值时,从皮肤仿体中扩散出的水分对甘油稀释效果不明显,涂抹量对皮肤仿体的光清透效果影响较小。无水甘油的折射率为 1.47,甘油进入皮肤仿体中增加了背景基质的折射率,使得背景基质与散射成分折射率匹配。而折射率的匹配可使光散射减少,从而增大光在皮肤组织中的穿透深度。

表 1 甘油用量对皮肤仿体光清透效果的影响(1064 nm)

Table 1 Optical clearing effect of skin tissue phantoms with different volumes of glycerol (1064 nm)

Volume of glycerol /mL	Diffuse reflectance /%	Transmittance /%
0	26.90	35.38
0.25	20.12	43.88
0.50	17.03	49.10
0.75	16.99	48.61
1.00	16.78	48.32

表 2 甘油浓度对皮肤仿体光清透效果的影响

Table 2 Optical clearing effect of skin tissue phantoms with different glycerol concentrations

Volume of glycerol /mL	Glycerol concentration /%	Diffuse reflectance /%	$\frac{R_0 - R}{R_0} /%$	Transmittance /%	$\frac{T - T_0}{T_0} /%$
0.50	60	20.06	25.43	40.19	22.30
0.50	80	19.11	28.96	47.34	33.81
0.50	100	17.03	36.69	49.10	38.73

R_0 : reflectance before applying glycerol; R : reflectance after applying glycerol; T_0 : transmittance before applying glycerol; T : transmittance after applying glycerol.

3 光清透剂作用下血液凝结特性与激光脉冲数的关系

以上研究表明,甘油对皮肤仿体有较强的光清透效果。为定量研究甘油对激光透过皮肤仿体作用于血液引起的血液凝结效果的影响,搭建了一套 PWS 激光治疗体外模拟实验系统。如图 6 所示,使用内径 0.3 mm、长 100 mm 的毛细点样管模拟人体毛细血管。先用支架将皮肤仿体固定,再将充满成年男性志愿者静脉血液的毛细点样管固定在仿体的另一侧。使激光从侧面先穿过皮肤仿体再作用于毛细点样管上,可以有效模拟皮下 PWS 病变血管的激光治疗过程。

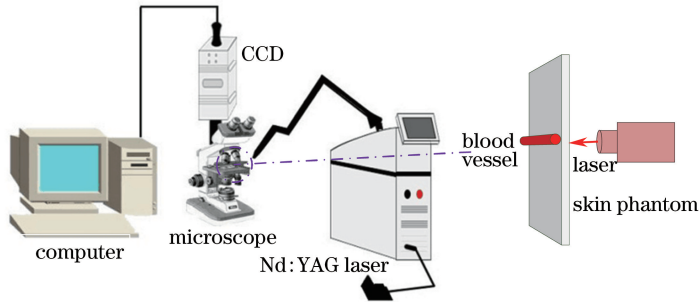


图 6 激光治疗 PWS 的体外模拟实验系统

Fig. 6 *In vitro* experimental system for laser treatment of PWS

将 0.5 mL 无水甘油涂抹在不同的仿体(长 30 mm,宽 25 mm,厚 1 mm)表面,作用时间分别为 0, 2, 4, 6, 8, 10 min,采用型号为 U-TVO.63XC,放大倍数为 4×、20×、40×的显微成像系统(Olympus 公司,日本)记录长脉宽 Nd:YAG 激光器(WON-COSJET TR, WON Technology, 韩国)作用过程中血液的凝结特性与激光脉冲数之间的关系。采用 Image-Pro-Plus 6.0 图像分析软件测量激光作用后的血液凝结面积,并与未涂抹甘油的皮肤仿体进行对比。Nd:YAG 激光器参数如表 3 所示。

图 7 对比了未涂抹甘油、甘油作用 2, 4, 10 min 时皮肤仿体下毛细管中血液随激光脉冲数增加的凝结状况。从图中可以看出,未涂抹甘油时,血液在激光作用的第 8 个脉冲时开始凝结,凝结部分的面积为 0.0725 mm²;甘油作用 2 min 后,血液出现凝结所需的最少脉冲数为 7,凝结部分的面积为 0.0248 mm²;甘油作用于皮肤仿体 4 min 后,血液出现凝结所需的最少激光脉冲数为 6,凝结部分的面积为 0.0637 mm²;甘油作用于皮肤仿体 10 min 后,血液出现凝结所需的最少激光脉冲数为 6,凝结部分的面积为 0.0854 mm²。图 8 所示为甘油作用不同时间对埋藏在仿体下血管中血液凝结效果的影响。甘油作用 4 min 时,血液凝结

表 3 激光参数

Table 3 Laser parameters

Parameter	Value
Wavelength /nm	1064
Pulse width /ms	0.3
Speckle /mm	2
Energy density /(J/cm^2)	53
Pulse number n_p	1-8
Frequency /Hz	10

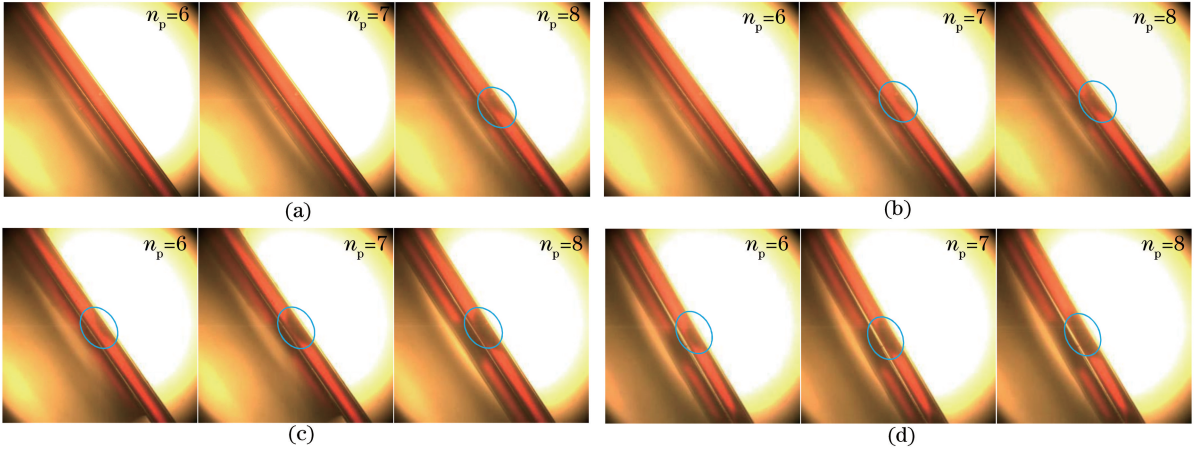


图 7 甘油作用时间对血液凝结所需激光脉冲数的影响。

(a)未涂抹甘油;(b)甘油作用 2 min;(c)甘油作用 4 min;(d)甘油作用 10 min

Fig. 7 Effect of glycerol action time on the laser pulse number required for blood coagulation. (a) Without glycerol; (b) with glycerol action for 2 min; (c) with glycerol action for 4 min; (d) with glycerol action for 10 min

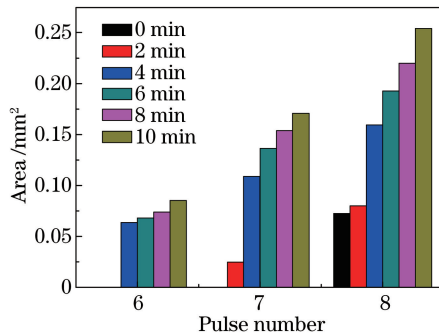


图 8 不同甘油作用时间时皮肤仿体下血液凝结面积随激光脉冲的变化

Fig. 8 Variation in the blood coagulation area with the number of laser pulses under different action time of glycerol

所需脉冲数目减少了 25%。进一步延长甘油作用时间,血液凝结所需脉冲数目并未进一步减少。甘油作用 10 min 时,第 6 个激光脉冲后血液凝结面积与 4 min 时相比增加了 34.1%。在仿体表面涂抹 0.5 mL 无水甘油并作用 10 min 时,第 6 个激光脉冲作用后仿体下血液凝结并完全堵塞血管。

在皮肤仿体表面涂抹甘油能够减少激光在皮肤中的散射,增加了光到达靶血管的能量。随着甘油作用时间的增加,光的透射率增加,到达埋藏在仿体下靶血管的能量增加,血液凝结所需的激光脉冲数目减少。使用甘油作为光清透剂,有望解决临床上激光治疗顽固性 PWS 存在的缺陷,即激光穿透深度不足及入射激光能量较大时易造成的组织损伤。

4 结 论

制备了与人体光学参数一致的皮肤仿体,定量研究了可见-近红外波长范围内甘油的体积、浓度及作用

时间与皮肤仿体光清透效果之间的关系。结果表明,在皮肤组织脱水和散射成分与背景基质折射率匹配两种光清透机理下,皮肤仿体的光清透效果随着甘油作用时间及浓度的增加而增强。其中 0.5 mL 100% 甘油作用 10 min 时效果最佳,皮肤仿体对波长为 1064 nm 的激光反射率降低了 36.69%,透射率增加了 38.73%。

搭建了 PWS 体外模拟实验系统,探索了光清透技术对 1064 nm Nd:YAG 激光治疗 PWS 的强化效果,定量研究了甘油光清透作用与埋藏在皮肤仿体 1 mm 下的血管中血液凝结所需激光脉冲数之间的关系。结果表明,甘油的使用减少了激光在皮肤仿体中的散射,使到达埋藏在皮肤仿体下靶血管的能量增加,使得血液凝结所需激光的脉冲数减少。其中 0.5 mL 100% 甘油涂抹在皮肤仿体表面 10 min,埋藏在皮肤仿体下血管中血液凝结所需的激光数目减少了 25%,且血液凝结面积为 0.0854 mm²,刚好堵塞血管(内径 0.1 mm)横截面。因此,1064 nm Nd:YAG 激光配合甘油的使用可以显著减少血液凝结所需激光脉冲数,改善激光对深层顽固性 PWS 的治疗效果,同时能降低治疗过程中激光对真皮组织的伤害。

实验结果对使用甘油实现生物组织光清透效果的定量控制,并将其应用于 PWS 激光辅助治疗具有很好的参考价值,有望提高激光治疗埋藏较深的顽固性 PWS 的疗效,同时避免周围正常组织的热损伤。

参 考 文 献

- Schneider B V, Mitsuhashi Y, Schnyder U W. Ultrastructural observations in port wine stains [J]. Archives for Dermatological Research, 1988, 280(6): 338-345.
- Tan O T. Pulsed dye laser treatment of adult port-wine stains[M]. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992: 83-99.
- Anderson R R, Parrish J A. Selective photothermolysis: Precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation [J]. Science, 1983, 220(4596): 524-527.
- Yang M U, Yaroslavsky A N. Long-pulsed neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser treatment for port-wine stains[J]. Journal of the American Academy Dermatology, 2005, 52(3): 480-490.
- Wu Wenjuan, Li Dong, Xing Linzhuang, et al. Dynamic characteristics of vascular morphology after 1064 nm laser exposure[J]. Chinese J Lasers, 2014, 41(3): 0304001.
吴文娟, 李 东, 邢林庄, 等. 1064 nm 激光照射下血管形态的动态变化[J]. 中国激光, 2014, 41(3): 0304001.
- Jia W C, Tran N, Sun V, et al. Photocoagulation of dermal blood vessels with multiple laser pulses in an *in vivo* microvascular model[J]. Lasers in Surgery and Medicine, 2012, 44(2): 144-151.
- Verkruysse W, van Gemert M J C, Smithies D J, et al. Modelling multiple laser pulses for port wine stain treatment[J]. Physics in Medicine and Biology, 2000, 45(12): N197-N203.
- Tuchin V V, Maksimova I L, Zimnyakov D A, et al. Light propagation in tissues with controlled optical properties[J]. Journal of Biomedical Optics, 1997, 2(4): 401-417.
- Tuchin V V. Optical clearing of tissues and blood[M]. Bellingham: SPIE Press, 2005: 1-129.
- Tuchin V V. Optical clearing of tissues and blood using the immersion method[J]. Journal of Physics, 2005, 38(15): 2497-2518.
- Genina E A, Bashkatov A N, Tuchin V V. Tissue optical immersion clearing[J]. Expert Review of Medical Devices, 2010, 7(6): 825-842.
- Zhu D, Larin K V, Luo Q, et al. Recent progress in tissue optical clearing[J]. Laser & Photonics Reviews, 2013, 7(5): 732-757.
- Plotnikov S, Juneja V, Isaacson A B, et al. Optical clearing for improved contrast in second harmonic generation imaging of skeletal muscle[J]. Biophysical Journal, 2006, 90(1): 328-339.
- Bui A K, McClure R A, Chang J, et al. Revisiting optical clearing with dimethyl sulfoxide (DMSO) [J]. Lasers in Surgery and Medicine, 2009, 41(2): 142-148.
- Wang R K, Xu X, Tuchin V V, et al. Concurrent enhancement of imaging depth and contrast for optical coherence tomography by hyperosmotic agents[J]. Journal of the Optical Society of America B, 2001, 18(7): 948-953.
- Jiang Jingying, Chen Wei, Xu Kexin. Optical clearing effects by glycerol based on tissue-like phantom [J]. Laser & Optoelectronics Progress, 2011, 48(2): 021702.
蒋景英, 陈 伟, 徐可欣. 基于皮肤仿体的甘油光透明效果研究[J]. 激光与光电子学进展, 2011, 48(2): 021702.
- Cubeddu R, Pifferi A, Taroni P, et al. A solid tissue phantom for photon migration studies[J]. Physics Medicine and Biology, 1997, 42(10): 1971-1979.
- Moes C J M, van Gemert M J C, Star W M, et al. Measurements and calculations of the energy fluence rate in a

- scattering and absorbing phantom at 633 nm[J]. *Applied Optics*, 1989, 28(12): 2292-2296.
- 19 Correia T, Banga A, Everdell N L, *et al.* A quantitative assessment of the depth sensitivity of an optical topography system using a solid dynamic tissue-phantom[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2009, 54(20): 6277-6286.
- 20 Vargas G, Barton J K, Welch A J. Use of hyperosmotic chemical agent to improve the laser treatment of cutaneous vascular lesions[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2008, 13(2): 021114.
- 21 Vargas G, Readinger A, Dozier S S, *et al.* Morphological changes in blood vessels produced by hyperosmotic agents and measured by optical coherence tomography[J]. *Photochemistry and Photobiology*, 2003, 77(5): 541-549.
- 22 Boergen K P, Birngruber R, Gabel V P, *et al.* Experimental studies on controlled closure of small vessels by laser irradiation[J]. *Lasers in Surgery, Medicine, and Biology*, 1977, 5: 15.1-15.9.
- 23 Cussler E L. Diffusion: Mass transfer in fluid systems[M]. Wang Yuxin, Jiang Zhongyi, Transl. Beijing: Chemical Industry Press, 2002: 1-10.
- 柯斯乐. 扩散流体系统中的传质[M]. 王宇新, 姜忠义, 译. 北京: 化学工业出版社, 2002: 1-10.