

用于微针经皮给药成像的扫频 OCT 系统

宋思雨^{1,2}, 李中梁^{1,2*}, 高云华^{2,3}, 余俊杰¹, 南楠¹, 王琯^{1,2}, 袁春晓¹, 王向朝^{1,2}

¹中国科学院上海光学精密机械研究所信息光学与光电技术实验室, 上海 201800;

²中国科学院大学, 北京 100049;

³中国科学院理化技术研究所光化学转换与功能材料重点实验室, 北京 100190

摘要 微针经皮给药结合了注射和经皮给药两者的优势, 可提高大分子药物的经皮吸收量, 对皮肤几乎无损害, 因此具有良好的应用前景。然而, 此技术仍处于发展阶段, 需要利用成像手段对微针刺入皮肤的深度、药物颗粒的吸收/释放行为等进行研究。利用圆环达曼光栅产生的贝塞尔光束照射样品, 搭建了一套扫频光学相干层析成像 (OCT) 系统。该系统能够在更长的焦深范围内保持高的横向分辨率, 实测系统的有效焦深为 1.68 mm, 共焦位置附近的横向分辨率为 3.61 μm , 满足微针经皮给药的成像要求。利用搭建的系统对可溶性微针刺入皮肤前后进行成像, 能够清晰地看到微针的边缘、刺入深度和在皮肤上留下的微通道, 并观察到了微针在皮肤内的溶解过程。

关键词 医用光学; 扫频光学相干层析成像; 微针经皮给药; 贝塞尔光束; 圆环达曼光栅

中图分类号 TN247

文献标识码 A

doi: 10.3788/CJL201845.0807001

Swept Source Optical Coherence Tomography System for Transdermal Drug Delivery Imaging by Microneedles

Song Siyu^{1,2}, Li Zhongliang^{1,2*}, Gao Yunhua^{2,3}, Yu Junjie¹,
Nan Nan¹, Wang Xuan^{1,2}, Yuan Chunxiao¹, Wang Xiangzhao^{1,2}

¹Laboratory of Information Optics and Optoelectronic Technology, Shanghai Institute of Optics and Fine Mechanics, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201800, China;

²University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China;

³Key Laboratory of Photochemical Conversion and Optoelectronic Materials, Technical Institute of Physics and Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China

Abstract Transdermal drug delivery by microneedles combines the advantages of both injection and transdermal drug delivery techniques, greatly enhances the percutaneous absorption of macromolecular drugs with almost no damage to skin, thus has good prospect. However, this technology is still in its infancy, and it is necessary to study the penetration depth of microneedles in the skin and absorption/release behavior of drug particles by means of imaging. A swept source optical coherence tomography system is developed, which uses the Bessel beam, generated by a circular Dammann grating, to illuminate samples. This system exhibits high lateral resolution along an axially extended focal range, the effective depth of focus of the measured system is 1.68 mm and the lateral resolution around the confocal position is 3.61 μm , which can meet the imaging requirements for transdermal drug delivery by microneedles. The proposed system is used to image the dissolving microneedles before and after inserting into the skin, the edge of microneedles, penetration depth and microchannels left on the skin are clearly visible, and the dissolution process of microneedles in skin is observed.

Key words medical optics; swept source optical coherence tomography; transdermal drug delivery by microneedles; Bessel beam; circular Dammann grating

OCIS codes 170.3880; 170.4500; 110.3175

收稿日期: 2018-02-02; 修回日期: 2018-03-19; 录用日期: 2018-03-25

基金项目: 上海市科技创新行动计划(15441905600)、广西高校光电信息处理重点实验室开放基金(KFJJ2016-04)

* E-mail: lizhongliang@siom.ac.cn

1 引 言

微针的概念是 1976 年由 Gerstel 等^[1]提出的,但是受到微电子产业的限制,直到 20 世纪 90 年代才被制造出来^[2]。微针技术的应用有很多,其中,应用最广泛的是将微针用于经皮给药,由 Henry 等^[3]在 1998 年首次提出。它结合了注射和经皮给药两者的优点,可在皮肤上产生微米级的药物运送通道,提高了药物的经皮吸收量^[4],且不限制药物的相对分子质量、脂溶性、熔点等^[5-6],因其穿刺深度未触及神经末梢,不会产生痛觉,具有良好的发展前景。根据给药方式的不同,微针可分为五种:实心微针、空心微针、包衣微针、可溶性微针和溶胀微针,常用的微针长度在 50~1500 μm 之间,微针针尖直径为 15~40 μm 。

然而,微针给药的发展依然存在一些需要解决的问题,如微针制备材料的选择、微针刺入皮肤的深度、微针在皮肤内保留的时间等^[7]。由于皮肤的弹性和表面的不规则性,微针成功穿刺皮肤需要有一定的机械强度,所以研究微针刺入皮肤的深度十分重要,它不仅可以为微针制备材料的筛选提供依据,还有助于助推器的研制。此外,由于微针不一定全部进入皮肤,通过对刺入深度的检测,可以计算出进入皮肤的微针体积与微针总体积的比例,从而推算出药物的利用率。

对于微针刺入皮肤深度的测试,有组织切片法^[8]、激光扫描显微镜法^[9]、共聚焦显微镜法^[10-12]、双光子显微镜法^[13]、光学相干层析成像(OCT)法^[14-18]等。其中,组织切片法是一种损伤性的体外方法,切片过程会破坏针孔结构,切片的位置很难精确控制在微孔中心区域;此外,切片前需要冷冻皮肤,冷冻失水和机械损伤会改变皮肤结构,导致测量结果不准确。显微镜法的成像深度有限,一般只有 200~300 μm ,无法对更深处的皮肤成像。OCT 法是测试微针刺入皮肤深度最常用的技术手段,主要优势在于它作为非破坏性“光学活检”的一种形式,允许在体内实时和原位成像,不需要对组织进行预处理或去除,对皮肤的成像深度能达到 2 mm,在成像前无需进行过多的成像准备,也不必使用染色剂和放射性标记。

然而,将传统的 OCT 系统用于微针经皮给药的测试存在一些问题。在给药过程中,研发人员希望看到药物颗粒(直径为数微米)的释放/吸收行为,以便更好地判断药物是否被有效释放以及确定取出

微针的适宜时间;对于空心微针,还需要对针尖边缘微细结构清晰成像,观察其在刺入皮肤后是否有堵塞情况。这些测试需求要求用于成像的 OCT 系统具有高的横向分辨率。但传统的 OCT 系统采用高斯光束照射样品,高斯光束的束腰半径与纵向焦深成反比,当超出焦深时,横向分辨率较低,无法实现微针边缘微细结构的清晰成像;采用短焦物镜可以获得小的束腰半径,但会降低焦深,减小 OCT 系统的有效成像深度。文献[14-18]中用到的 OCT 系统的横向分辨率可以满足要求,但没有解决焦深短的问题。因此,研发高分辨率、大焦深的 OCT 系统对于微针经皮给药的测试具有重要意义。

本文利用中心波长为 1310 nm、扫频频率为 50 kHz 的扫频激光光源和圆环达曼光栅(CDG)等器件搭建了一套扫频 OCT(SSOCT)系统。通过对微球成像,测试了系统的横向分辨率和焦深,利用该系统对可溶性微针刺入皮肤前后进行成像,并观察微针随时间在皮肤内的溶解过程。

2 基于贝塞尔光束的 SSOCT 系统

贝塞尔光束的概念是 1987 年由 Durnin 等^[19]提出的,这种光束的聚焦光场同时拥有小的横向光斑半径和超长的聚焦深度,受到了极大关注。理想的零阶贝塞尔光束的光强分布在垂直于传播方向的横截面上,表现为一个中心光斑和许多同心的圆环,光强由内及外递减,且在横向和纵向上的分布保持不变,如图 1 所示,其中, r 为径向半径。

在实际的光学系统中,由于光学元件有限孔径的限制,只能得到近似贝塞尔光束(以下简称为 Bessel 光束)。其无衍射特性表现为:光束中心光斑的光强和大小在某一有限传播距离范围内基本保持不变^[19]。这个有限的传播范围即为焦深。在 Bessel 光束的中心光斑半径和高斯光束束腰半径相同的条件下,Bessel 光束中心光斑的无衍射传输距离远大于高斯光束的瑞利长度。将 Bessel 光束用于 OCT 系统的方法有很多,最常用的方法是使用锥棱镜^[20-24]。然而,锥棱镜的尖端加工误差对其后轴向光场能量的分布有影响,尤其是当入射光束直径较小时,会导致明显的失真,降低成像质量。为了避免锥棱镜尖端加工误差的影响,Lorenser 等^[25]和 Curatolo 等^[26]用空间光调制器(SLM)产生了 Bessel 光束,但所用 SLM 的价格比较高(10 万元以上)、响应时间长(40 ms)、衍射效率不够高(65%~75%),且要同时具有高的空间分辨率(8 μm)和海量像素数。

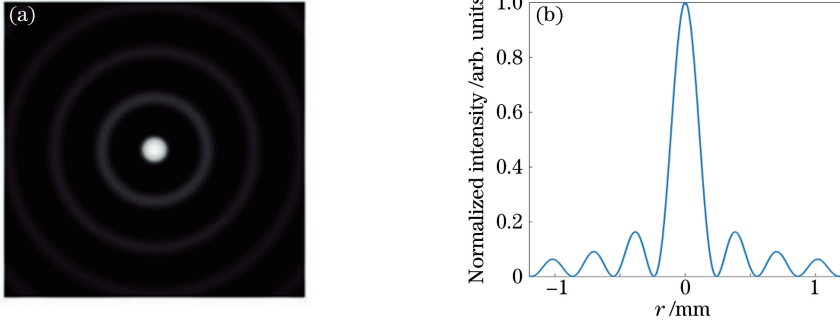


图 1 (a)横截面上的光强分布;(b)一维横向光强分布

Fig. 1 (a) Intensity distribution in cross-section; (b) one-dimensional horizontal intensity distribution

本研究利用一阶 CDG^[27-28]产生 Bessel 光束,其原理是将达曼相位编码的思想引入到圆光栅中,从而使衍射光场的能量主要集中在一级衍射光上。CDG 不会引入响应时间,且加工成本低、误差小,只需要控制归一化半径和刻蚀深度。余俊杰^[29]已经给出了不同阶次 CDG 结构的最优解,一阶 CDG 的一级衍射效率可以达到 80% 以上,入射光的能量利用率较高。再利用 4f 透镜系统和空间滤波器实现对光束能量场的重新分布,使其产生的 Bessel 光束与锥棱镜产生的 Bessel 光束等效,如图 2 所示。

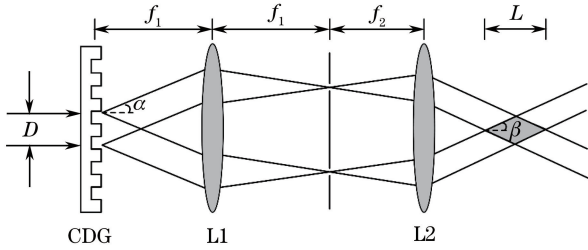


图 2 利用 CDG 产生高质量 Bessel 光束的示意图

Fig. 2 Schematic of high-quality Bessel beam generated by CDG

设 CDG 的径向周期为 d ,入射光束的直径为 D ,光栅的一级衍射角为 α ,透镜 L1 和 L2 的焦距分别为 f_1, f_2 ,产生的 Bessel 光束的会聚角为 β ,焦深为 L ,中心光斑的半径为 ρ ^[30]。经计算可得:

$$L = \frac{Dd}{\lambda} \left(\frac{f_2}{f_1} \right)^2, \quad (1)$$

$$\rho = \frac{1.2024\lambda}{\pi} \sqrt{1 + \frac{1}{\left(\frac{f_1\lambda}{f_2d} \right)^2}} \approx \frac{1.2024}{\pi} \cdot \frac{f_2d}{f_1}, \quad (2)$$

式中: λ 为中心波长。由(1)、(2)式可以看出,4f 透镜系统的焦距比 f_1/f_2 可以改变 Bessel 光束中心光斑的半径和焦深。

利用 CDG 产生 Bessel 光束照明的 SSOCT 系统如图 3 所示。光源(HSL-20 型,Santec 公司,日本)发出的光通过 90/10 的光纤耦合器后分为两路,其中 90% 的光进入样品臂,10% 的光进入参考臂。进入样品臂的光经准直器准直后垂直照射在一阶 CDG 上,然后通过由 L1 和 L2 组成的 4f 透镜系统,其共焦面上放置孔径光阑和平面反射镜,起到空间滤波器的作用,从而获得环形的光场。孔径光阑的作用是滤除二级及以上级次的衍射光和杂散光。背向放置的平面反射镜可以遮挡零级光斑,改变样品返回光的传播方向,使得照明光与返回光相分离,且返回光束的直径小于该处环形照明光的内径,可以避免样品表面直接反射回来的光过强而造成探测器的饱和^[23,31]。为了使用二维振镜扫描样品,利用透镜 L3 将环形光束聚焦到振镜上,第二个 4f 透镜系统(L4、L5)将此环形光束成像在物镜 L6 的前焦面上,在 L6 的后场得到 Bessel 光束,照射样品后返回。最终形成的 Bessel 光束中心光斑的半径和焦深分别为

$$\rho = \frac{1.2024\lambda}{\pi} \sqrt{1 + \frac{1}{\left(\frac{f_1f_3f_5\lambda}{f_2f_4f_6d} \right)^2}} \approx \frac{1.2024}{\pi} \cdot \frac{f_2f_4f_6d}{f_1f_3f_5}, \quad (3)$$

$$L = \frac{Dd}{\lambda} \left(\frac{f_2f_4f_6}{f_1f_3f_5} \right)^2. \quad (4)$$

系统中使用的 L1 的焦距为 125 mm,入射到 CDG 上光束的直径 $D = 3.4$ mm,L2~L6 的焦距 $f_2 \sim f_6$ 分别为 50,100,75,100,30 mm。孔径光阑的内径为 3.2 mm,背向放置的平面反射镜直径为 2.6 mm。

为满足微针经皮给药成像深度的需求,系统的焦深需要大于 2 mm,将焦深代入到(4)式中,要求

$d > 95.134 \mu\text{m}$; 但 d 与 ρ 成正比, 为了保证高的横向分辨率, d 不宜过大, 取 $d = 100 \mu\text{m}$, 则 $\rho =$

$3.5 \mu\text{m}, L = 2.1 \text{ mm}$ 。为了使经 M 反射后进入准直器的光是平行的, 相邻的两个透镜都要共焦。

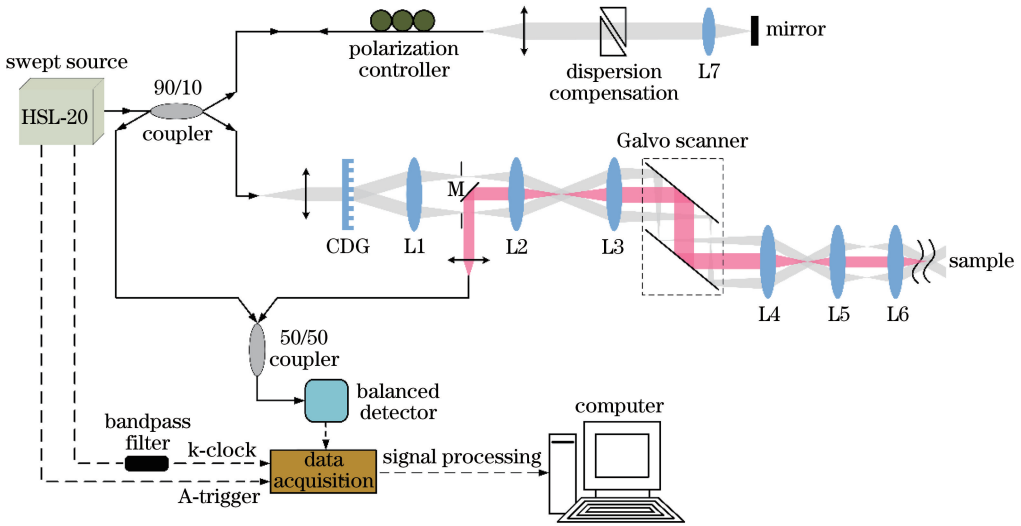


图 3 SSOCT 系统示意图(实线表示光信号, 虚线表示电信号)

Fig. 3 Schematic of SSOCT system (the solid line represents the optical signal and the dotted line represents the electrical signal)

进入参考臂的光依次通过偏振控制器、准直器、色散补偿块, 再由透镜聚焦到反射镜上, 反射光沿原路返回, 由 90/10 的光纤耦合器的另一个端口输出。偏振控制器的作用是调节光的偏振态; 色散补偿块是为了补偿两臂的色散差, 减小色散对系统纵向分辨率的影响。样品臂的返回光和参考臂的返回光在 50/50 的光纤耦合器中发生干涉, 由平衡探测器 (PDB480C-AC 型, Thorlabs 公司, 美国) 接收并实现光电转换, 最后由数据采集卡 (U5303A 型, Keysight Technologies 公司, 美国) 对干涉信号进行

高速采集, 将数据传递给计算机。

系统的数据处理流程如图 4 所示, 采集卡同时对光源的 k-clock 信号和 OCT 干涉信号进行密集采样。图中: abs 指取绝对值。由于 k-clock 信号的相位并不是严格线性的, 因此需要对采集到的 k-clock 信号的相位进行线性校正。利用线性化的 k-clock 信号对干涉信号进行重采样, 获得 k 域等间隔的干涉信号后, 对信号施加汉宁窗进行光谱整形, 然后对数据进行快速傅里叶变换 (FFT)、取对数、去背景后, 重建样品图像。

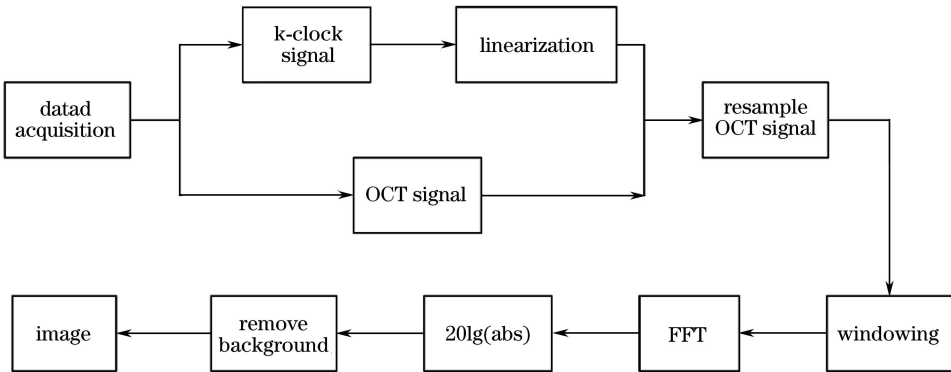


图 4 数据处理算法流程图

Fig. 4 Flow chart of data processing algorithm

3 实验与结果

OCT 系统的成像分辨率分为纵向分辨率和横向分辨率。横向分辨率由照射到样品上的光束半径

决定, 纵向分辨率主要由光源的光谱形状、中心波长和光源功率谱的半峰全宽决定。

当光源光谱为高斯型时, 纵向分辨率的计算公式为

$$\Delta z = \frac{2 \ln 2}{\pi} \frac{\lambda_0^2}{n \Delta \lambda}, \quad (5)$$

式中： λ_0 为光源的中心波长； $\Delta \lambda$ 为光源功率谱的半峰全宽； n 为样品的折射率。空气中理论的纵向分辨率为 $9.32 \mu\text{m}$ ，皮肤组织中的纵向分辨率为 $6.8 \mu\text{m}$ 。

实际系统的纵向分辨率是以反射镜作为样品，通过测量其点扩展函数得到的，实测位置在光程差为 $500 \mu\text{m}$ 处，空气中的纵向分辨率为 $10 \mu\text{m}$ ，如图 5(a) 所示，则皮肤组织内的纵向分辨率为 $7.3 \mu\text{m}$ 。可能是受扫频光源稳定性、同步触发硬件的精度等影响，也可能是 k-clock 信号的起始点与干涉信号之间有一个不确定的延时，因此重采样后的干涉信号在 k 域并不是严格等间隔的，从而造成分辨率下降^[32-34]。

由于 Bessel 光束的旁瓣可能会对样品的背向散射光信号有所贡献，因此不能使用分辨率板来测量系统的横向分辨率^[35]，故而本研究通过分析微球的 OCT 图像，得到单个微球的横向点扩展函数，进而验证系统的横向分辨率^[36-38]。实验中对单分散聚

苯乙烯微球成像，微球直径为 $3 \mu\text{m}$ ，体积分率为 0.25% ，将微球溶液放置在直径为 5mm 、高度为 10mm 的圆柱形容器中，溶液高度为 8mm ，照射到样品上的功率为 5mW 。A-scan 的采样点数为 4096 ，每帧 B-scan 包含 256 个 A-scan，扫描长度为 1.2mm 。图 5(b) 是对微球的成像结果，红线部分表示可以明显分辨出微球的区域，代表了有效焦深^[35]，长度约为 1.68mm ，其比理论焦深值小是因为样品的返回光是通过高斯共焦探测的，贝塞尔场的高斯切趾会使焦深减小，但横向分辨率在焦深范围保持不变^[35,39]。在图 5(b) 中的有效焦深范围内，从下至上选取 3 个更小的 $x-z$ 区域，确保该区域只出现一个微球颗粒，用带颜色的方框标记。通过软件获得各个小区域中灰度值沿横向的一维分布，经过高斯拟合，得到对应的横向点扩展函数，从下至上依次为图 5(c)、图 5(d) 和图 5(e)。共焦位置附近的横向分辨率为 $3.61 \mu\text{m}$ ，比较接近理论值，远离共焦位置处的分辨率分别为 $3.85 \mu\text{m}$ 和 $3.88 \mu\text{m}$ ，略有下降，这是因为受到了 Bessel 光束旁瓣的影响^[20]。

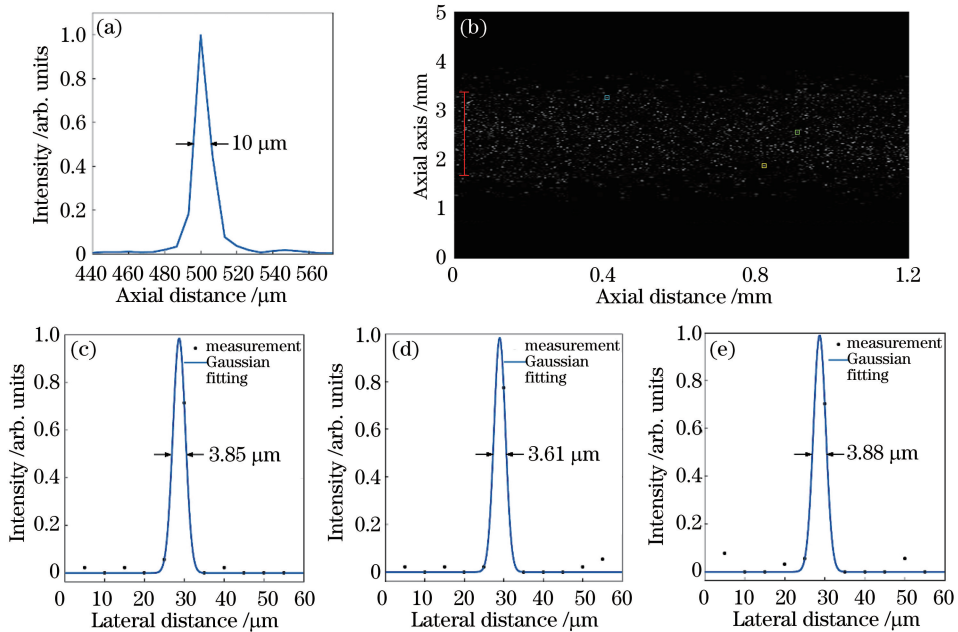


图 5 (a) 纵向点扩展函数；(b) $3 \mu\text{m}$ 微球图像；(c)~(e) 横向点扩展函数

Fig. 5 (a) Axial point spread function; (b) image of $3 \mu\text{m}$ microbeads; (c)-(e) lateral point spread functions

用搭建的 SSOCT 系统对可溶性微针刺入皮肤前后的过程进行成像。微针阵列的高度为 $500 \mu\text{m}$ ，宽度为 $100 \mu\text{m}$ ，在基底上的分隔距离为 $400 \mu\text{m}$ ，如图 6 所示。将该微针阵列按压于手腕，如图 7(a) 所示，微针刺入皮肤后从针尖开始慢慢溶解。图 7(b) 给出了将微针按压在手腕之前对皮肤的成像结果。

为了观察微针在皮肤中的溶解过程，分别在微针刺入皮肤 $0, 30, 60 \text{min}$ 时对皮肤成像。由图 7(c) 可知，将微针按压到手腕后，由于皮肤阻力等作用，微针并没有全部进入皮肤，基底的下面与角质层之间有间隔。黄色箭头表示微针刺破角质层后留下的微通道，微针的边缘比较清晰，刺入皮肤的深度约为

400 μm 。由图 7(d)、(e)可知:微针刺入皮肤 30 min 时,针尖已经明显溶解;刺入皮肤 60 min 时,微针已经全部溶解,此时基底的下表面与角质层基本重合,只留下了微通道。将基底取走后,微通道不再明显,

但对比图 7(b)还是能够观察出来。实验结果表明,利用该系统可以清晰地观察微针边缘、刺入深度和产生的微通道,并观察到了微针在皮肤内的溶解过程。

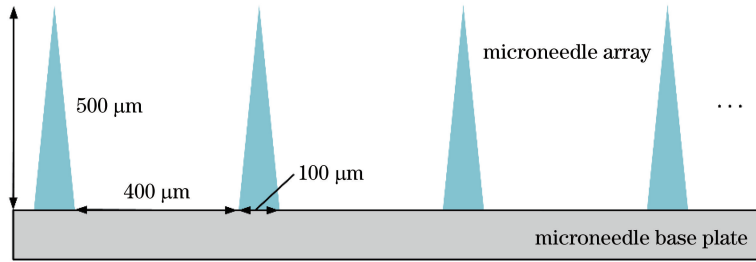


图 6 微针阵列及其几何形状的示意图

Fig. 6 Schematic of a microneedle array and its geometrical shape

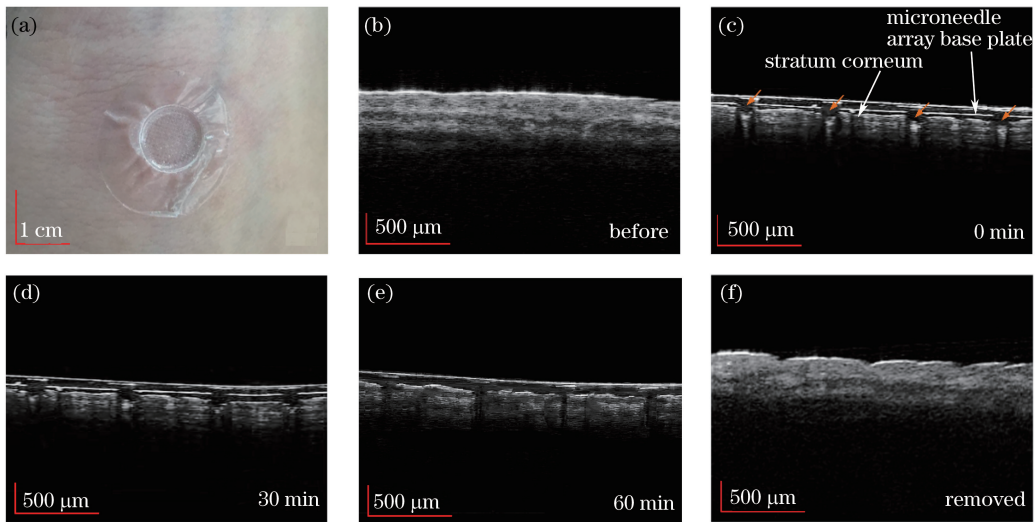


图 7 (a)刺入皮肤的微针图像;(b)微针刺入前的 OCT 图像;

(c)~(e)微针分别刺入 0,30,60 min 时的 OCT 图像;(f)将微针基底取走后的 OCT 图像

Fig. 7 (a) Image of microneedle array inserted into the skin; (b) OCT image before inserting the microneedle;

(c)-(e) OCT images of microneedle array inserted into the skin for 0, 30, 60 min, respectively;

(f) OCT image after removing the microneedle base plate

4 结 论

利用 CDG 等器件搭建了一套基于贝塞尔光束照明的 SSOCT 系统。该系统的 A-scan 成像速率为 50 kHz,理论横向分辨率和焦深分别为 3.5 μm 和 2.1 mm。为了验证横向分辨率和焦深,对直径为 3 μm 的微球成像,得到系统的有效焦深为 1.68 mm,共焦位置附近的横向分辨率为 3.61 μm ,远离共焦位置处的横向分辨率略有下降,但均高于 4 μm 。利用该系统对可溶性微针刺入皮肤前后进行成像,从获得的图像中可以清晰地观察到微针的边缘、刺入皮肤的深度和产生的微通道,并观察到了微针在皮肤内的溶解过程。实验结果证明了该系统

可以满足微针经皮给药的成像需求,可为微针制备材料的生物相容性、微针长时间作用于皮肤的安全性及微针制备工艺的优化等提供依据。

参 考 文 献

- [1] Gerstel M S, Place V A. Drug delivery device: US3964482[P]. 1976-06-22.
- [2] Escobar-Chávez J J, Bonilla-Martinez D, Villegas-González M A, *et al* Microneedles: a valuable physical enhancer to increase transdermal drug delivery[J]. Journal of Clinical Pharmacology, 2013, 51(7): 964-977.
- [3] Henry S, McAllister D V, Allen M G, *et al*. Micromachined needles for the transdermal delivery of drugs [J] Proceedings of the IEEE, 1998: 494-

- 498.
- [4] Xie Y, Xu B, Gao Y H. Controlled transdermal delivery of model drug compounds by MEMS microneedle array [J]. *Nanomedicine: Nanotechnology Biology & Medicine*, 2005, 1(2): 184-190.
- [5] Gao Y H. Development of transdermal delivery system of microneedles [J]. *Journal of External Therapy of Traditional Chinese Medicine*, 2005, 14(3): 3-7.
高云华. 微针透皮给药系统研究进展[J]. *中医外治杂志*, 2005, 14(3): 3-7.
- [6] Qiu Y Q, Xue J Q, Gao Y H. Review and analysis of patents on microneedle technology in China [J]. *Pharmacy Today*, 2016, 26(9): 672-675.
邱玉琴, 薛建强, 高云华. 中国微针技术相关专利综述与分析[J]. *今日药学*, 2016, 26(9): 672-675.
- [7] Chen G G, Qi P, Wei P. Research and development of microneedles for transdermal drug delivery [J]. *Journal of Nanjing University of Technology (Natural Science Edition)*, 2007, 29(4): 107-110.
陈国广, 齐鹏, 韦萍. 微针给药系统的研究进展[J]. *南京工业大学学报(自然科学版)*, 2007, 29(4): 107-110.
- [8] Wang P M, Cornwell M, Prausnitz M R. Minimally invasive extraction of dermal interstitial fluid for glucose monitoring using microneedles [J]. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 2005, 7(1): 131-141.
- [9] Bal S, Kruithof A C, Liebl H, *et al.* *In vivo* visualization of microneedle conduits in human skin using laser scanning microscopy [J]. *Laser Physics Letters*, 2010, 7(3): 242-246.
- [10] Mukerjee E V, Collins S D, Isseroff R R, *et al.* Microneedle array for transdermal biological fluid extraction and *in situ* analysis [J]. *Sensors & Actuators A: Physical*, 2004, 114(2/3): 267-275.
- [11] Noh Y W, Kim T H, Baek J S, *et al.* *In vitro* characterization of the invasiveness of polymer microneedle against skin [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2010, 397(1/2): 201-205.
- [12] Lee I C, He J S, Tsai M T, *et al.* Fabrication of a novel partially dissolving polymer microneedle patch for transdermal drug delivery [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2015, 3(2): 276-285.
- [13] Rattanapak T, Birchall J, Young K, *et al.* Transcutaneous immunization using microneedles and cubosomes: mechanistic investigations using optical coherence tomography and two-photon microscopy [J]. *Journal of Controlled Release*, 2013, 172(3): 894-903.
- [14] Donnelly R F, Garland M J, Morrow D I J, *et al.* Optical coherence tomography is a valuable tool in the study of the effects of microneedle geometry on skin penetration characteristics and in-skin dissolution [J]. *Journal of Controlled Release*, 2010, 147(3): 333-341.
- [15] Coulman S A, Birchall J C, Alex A, *et al.* *In vivo, in situ* imaging of microneedle insertion into the skin of human volunteers using optical coherence tomography [J]. *Pharmaceutical Research*, 2011, 28(1): 66-81.
- [16] Enfield J, O'Connell M L, Lawlor K, *et al.* *In-vivo* dynamic characterization of microneedle skin penetration using optical coherence tomography [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2010, 15(4): 046001.
- [17] Liu R, Zhang M T, Jin C Y. *In vivo* and *in situ* imaging of controlled-release dissolving silk microneedles into the skin by optical coherence tomography [J]. *Journal of Biophotonics*, 2016, 10(6/7): 870-877.
- [18] Tsai M T, Lee I C, Lee Z F, *et al.* *In vivo* investigation of temporal effects and drug delivery induced by transdermal microneedles with optical coherence tomography [J]. *Biomedical Optics Express*, 2016, 7(5): 1865-1876.
- [19] Durnin J, Miceli J J, Eberly J H. Diffraction-free beams [J]. *Physical Review Letters*, 1987, 58(15): 1499-1501.
- [20] Blatter C, Grajciar B, Eigenwillig C M, *et al.* Extended focus high-speed swept source OCT with self-reconstructive illumination [J]. *Optics Express*, 2011, 19(13): 12141-12155.
- [21] Blatter C, Grajciar B, Eigenwillig C M, *et al.* High-speed functional OCT with self-reconstructive Bessel illumination at 1300 nm [J]. *Proceedings of SPIE*, 2011, 8091: 809104.
- [22] Lee K S, Vo S, Rolland J P. Optical coherence tomography using Bessel beams [J]. *Proceedings of SPIE*, 2011, 7891: 78910M.
- [23] Yoon Y, Li Q Y, Le V H, *et al.* Dark-field polarization-sensitive optical coherence tomography [J]. *Optics Express*, 2015, 23(10): 12874-12886.
- [24] Blatter C, Weingast J, Alex A, *et al.* *In situ* structural and microangiographic assessment of human skin lesions with high-speed OCT [J]. *Biomedical Optics Express*, 2012, 3(10): 2636-2646.
- [25] Lorenser D, Singe C C, Curatolo A, *et al.* Energy-efficient low-Fresnel-number Bessel beams and their application in optical coherence tomography [J]. *Optics Letters*, 2014, 39(3): 548-551.
- [26] Curatolo A, Villiger M, Lorenser D, *et al.*

- Ultrahigh-resolution optical coherence elastography [J]. *Optics Letters*, 2016, 41(1): 21-24.
- [27] Zhou C H, Jia J, Liu L R. Circular Dammann grating [J]. *Optics Letters*, 2003, 28(22): 2174-2176.
- [28] Jia J, Zhou C H, Liu L R. Circular Dammann grating [J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2003, 40(12): 41-45.
贾佳, 周常河, 刘立人. 圆环形达曼光栅 [J]. *激光与光电子学进展*, 2003, 40(12): 41-45.
- [29] Yu J J. Three-dimensional focus reshaping using binary optical elements [D]. Shanghai: Shanghai Institute of Optics and Fine Mechanics, Chinese Academy of Sciences, 2012: 83-88.
余俊杰. 基于二元光学元件的三维聚焦光场整形技术 [D]. 上海: 中国科学院上海光学精密机械研究所, 2012: 83-88.
- [30] Ding Z H, Ren H W, Zhao Y H, *et al.* High-resolution optical coherence tomography over a large depth range with an axicon lens [J]. *Optics Letters*, 2002, 27(4): 243-245.
- [31] Villiger M, Pache C, Lasser T. Dark-field optical coherence microscopy [J]. *Optics Letters*, 2010, 35(20): 3489-3491.
- [32] Lu Y, Li Z L, Nan N, *et al.* A delay correction algorithm for swept source optical coherence tomography based on cross correlation operation [J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2017, 44(6): 0607001.
卢宇, 李中梁, 南楠, 等. 基于互相关运算的扫频光学相干层析成像延时校正算法 [J]. *中国激光*, 2017, 44(6): 0607001.
- [33] Braaf B, Vermeer K A, Sicam V A D P, *et al.* Phase-stabilized optical frequency domain imaging at 1- μm for the measurement of blood flow in the human choroid [J]. *Optics Express*, 2011, 19(21): 20886-20903.
- [34] Chen X J, Bai B P, Chen X D, *et al.* An automatic delay correction algorithm for improving imaging resolution of swept source optical coherence tomography system [J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2015, 42(12): 1204001.
陈效杰, 白宝平, 陈晓冬, 等. 一种提高扫频光学相干层析成像分辨率的延时自动校正算法 [J]. *中国激光*, 2015, 42(12): 1204001.
- [35] Leitgeb R A, Villiger M, Bachmann A H, *et al.* Extended focus depth for Fourier domain optical coherence microscopy [J]. *Optics Letters*, 2006, 31(16): 2450-2452.
- [36] Woolliams P D, Ferguson R A, Hart C, *et al.* Spatially deconvolved optical coherence tomography [J]. *Applied Optics*, 2010, 49(11): 2014-2021.
- [37] Dong C Y, Koenig K, So P T C. Characterizing point spread functions of two-photon fluorescence microscopy in turbid medium [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2003, 8(3): 450-459.
- [38] Woolliams P D, Tomlins P H. Estimating the resolution of a commercial optical coherence tomography system with limited spatial sampling [J]. *Measurement Science and Technology*, 2011, 22(6): 065502.
- [39] Villiger M, Goulley J, Friedrich M, *et al.* *In vivo* imaging of murine endocrine islets of Langerhans with extended-focus optical coherence microscopy [J]. *Diabetologia*, 2009, 52(8): 1599-1607.