

基于 NSGA- II 的离体皮肤组织激光融合工艺参数的多目标优化

黄俊^{1,2*}, 陈子博¹, 刘其蒙¹, 李聪¹, 王克鸿^{1,2}

¹南京理工大学材料科学与工程学院, 江苏 南京 210094;

²南京理工大学受控电弧智能增材技术工业和信息化部重点实验室, 江苏 南京 210094

摘要 以激光功率、激光脉冲频率、扫描速度为优化变量,建立了激光离体皮肤组织融合工艺参数的多目标优化模型。基于 MATLAB 软件,应用第二代非支配排序遗传算法(NSGA-II)寻求帕累托最优解集,得到了最优工艺参数,分析了优化目标对工艺参数变化的响应灵敏度。在优化的工艺参数下,测试了切口黏结强度,分析了微观组织。结果表明:切口黏结强度对激光工艺参数具有更高的灵敏度,激光功率对切口黏结强度、组织峰值温度的影响比较显著;所提优化工艺可以实现离体皮肤组织的全层融合,在组织峰值温度降低的情况下,离体皮肤组织切口的黏结强度比单目标优化结果提高了 5.6%。

关键词 医用光学; 多目标优化; 响应面法; NSGA-II; 激光组织融合

中图分类号 TN249

文献标识码 A

doi: 10.3788/CJL201946.0207001

Multi-Objective Optimization for Laser Closure Process Parameters *in vitro* Skin Tissue Based on NSGA- II

Huang Jun^{1,2*}, Chen Zibo¹, Liu Qimeng¹, Li Cong¹, Wang Kehong^{1,2}

¹School of Material Science and Engineering, Nanjing University of Science and Technology,

Nanjing, Jiangsu 210094, China;

²Key Laboratory for Controlled Arc Intelligent Material Additive Technology, Ministry of Industry Informatization, Nanjing University of Science and Technology, Nanjing, Jiangsu 210094, China

Abstract By selecting laser power, laser pulse frequency and scanning speed as optimization variables, we establish a multi-objective optimization model of laser closure process parameters *in vitro* skin tissue. Based on MATLAB software, we use second generation non-dominant sequencing genetic algorithm (NSGA-II) to find the Pareto optimal solution set, obtain the optimal process parameters, and then analyze the response sensitivity of optimization objectives to the variation of process parameters. Under the optimized process parameters, the tensile strength of the incision is tested and the microstructure is analyzed. The results show that the incision tensile strength has high sensitivity to the laser process parameters, and the laser power has significant effect on the incision tensile strength and the tissue peak temperature. The proposed optimized process can achieve the *in vitro* skin tissue closure in full-thickness. In the case of tissue peak temperature decreasing, the tensile strength of *in vitro* skin tissue incision is 5.6% higher than that of single-objective optimization.

Key words medical optics; multi-objective optimization; response surface method; NSGA-II; laser tissue closure

OCIS codes 170.6940; 140.3390; 140.3510; 160.1435

1 引 言

激光生物组织融合技术是通过激光能量诱发被

连接组织的分子结构发生热改变,从而达到组织融合目的的技术。随着激光技术的迅速发展以及其在医学领域中的广泛应用,生物组织在激光作用下融

收稿日期: 2018-09-20; 修回日期: 2018-10-16; 录用日期: 2018-10-24

基金项目: 总装预研基金资助项目(7131532)

* E-mail: huangjun0061@126.com

合效果的研究已成为国内外学者广泛关注的热点^[1-2]。例如:Leclère 等^[3]研究了脉冲激光作用下生物组织的融合效果;Belfort 等^[4]研究了近红外光皮秒和飞秒激光焊接豚鼠皮肤的融合效果;Vincelette 等^[5]研究了不同光斑直径的连续光纤激光引起的猪皮在热损伤阈值下的持续时间。然而,激光生物组织融合过程涉及激光功率、扫描频率、扫描速度等诸多影响因素,并且各因素之间还存在着复杂的交互作用,这可能会导致工艺稳定性以及适应性不足、切口融合质量和可靠性不易控制等问题,从而限制了激光生物组织融合技术的进一步应用。

多目标优化的算法有很多,带精英策略的第二代非支配排序遗传算法(NSGA-II)是其中的一种。该算法采用快速非支配排序,降低了计算复杂度;采用拥挤度和拥挤度比较算子,保持了种群的多样性;通过引入精英策略,扩大了采样空间,避免了最佳个体的丢失,提高了算法的运算速度和稳健性。因此,多目标优化算法被广泛应用于处理冲突的目标问题^[6-8]。例如:Saha 等^[9]采用 Technique for Order Preference by Similarity to an Ideal Solution (TOPSIS)优选法建立了表面硬化工艺参数与表面性能之间的多目标优化模型,得到了焊缝尺寸以及接头达到最佳性能的工艺参数;Yang 等^[10]采用克里金(Kriging)插值法结合 NSGA-II 算法优化激光复合焊的多目标工艺参数,减少了接头的焊后缺陷;Jiang 等^[11-12]采用 NSGA-II 算法针对 316L 不锈钢的激光焊接建立了多目标优化模型,采用优化后的工艺获得了高性能焊接接头。NSGA-II 算法在化工、机械、材料等领域的工艺参数优化方面得到了广泛应用,但目前尚未见到其在生物组织领域中应用的报道。

评价组织融合质量的主要指标包括切口的最大黏结强度和组织的热损伤程度。因此,如何设置合适的激光参数,以确保生物组织在融合过程中的温度控制在蛋白质的可逆变性范围内,在达到组织最大黏结强度的同时控制热损伤最小,一直是激光生物组织融合技术研究的难点之一。在达到最优生物组织融合质量的同时确保组织热损伤程度最小属于多目标优化问题,建立激光生物组织融合过程中精确的多目标优化模型,采用有效的算法寻求最优工艺参数,可以提高切口融合的质量,进一步提高工艺的稳定性 and 适应性。这对于提高激光在生物组织融合过程中应用的安全性、可靠性和有效性等方面具有重要的实际意义。

本课题组在前期研究的基础上,建立了以激光功率、激光脉冲频率、扫描速度为优化变量,以组织切口黏结强度、组织峰值温度为优化目标的激光生物组织融合工艺参数优化模型,采用 MATLAB 软件编程,应用多目标 NSGA-II 寻求最优解,分析组织切口的融合效果,以获得优化后的融合工艺参数,并进行实验验证。

2 实验材料与实验方法

鉴于猪皮肤与人体皮肤具有相似性,选取新鲜的离体猪背部皮肤组织,将其制成 30 mm × 20 mm × 2 mm 的实验样本(含皮下脂肪层 0.5 mm),切口长度为 20 mm。实验前,将实验样本放在质量分数为 5% 的牛血清蛋白(BSA)溶液中浸泡 20 min。实验组织样品及实验装置如图 1 所示,采用波长为 1064 nm 的 Nd:YAG 光纤激光器发射的光源照射组织样本进行融合实验。

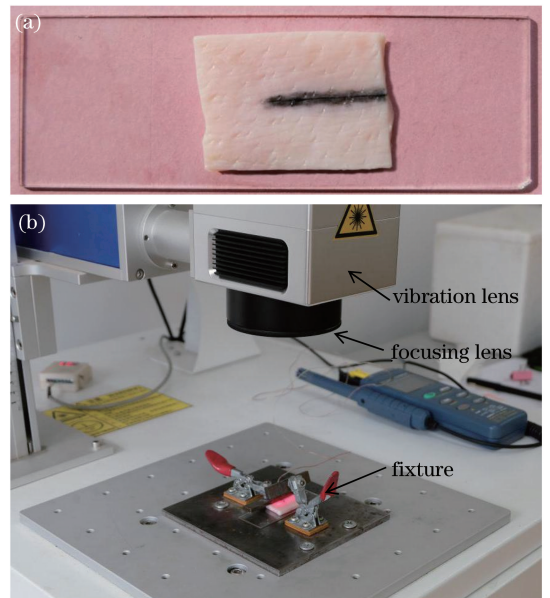


图 1 (a) 实验组织样品; (b) 实验装置
Fig. 1 (a) Experimental tissue sample;
(b) experiment setup

采用 Box-Behnke 响应面实验设计方法,选取激光功率、激光脉冲频率、扫描速度三因素设计实验方案。实验过程中采用红外热像仪测量样本的温度分布,焊后采用 SF-30 数字显示推拉力计测试切口的黏结强度,实验参数设计及实验结果如表 1 所示。

3 多目标优化模型

3.1 优化变量及约束条件

影响离体皮肤组织切口黏结强度与热损伤程度

表 1 实验参数及结果
Table 1 Experimental parameters and results

Number	Power	Speed v /	Frequency	Tensile strength	Peak temperature
	P /W	(mm·s ⁻¹)	F /kHz	σ_b /(N·cm ⁻²)	T /°C
1	3.5	250	150	38.2	49.2
2	4	200	50	27.3	53.0
3	3	150	50	40.2	50.0
4	4	250	100	28	53.5
5	4	150	100	36.7	58.0
6	3.5	200	100	43.8	53.5
7	3	250	50	37.5	49.0
8	3	150	100	22.1	42.0
9	3	250	100	27.2	39.8
10	3.5	200	100	45.7	52.7
11	3	200	50	27.3	40.8
12	3.5	150	150	28.9	53.3
13	4	200	150	44.7	56.5
14	3.5	200	100	45.9	53.1
15	3.5	200	100	42.4	54.5
16	3	200	150	23.6	40.8
17	3.5	200	100	45	54.2

的因素有很多,在前期的研究中,通过方差分析得出,激光功率、激光脉冲频率、扫描速度这 3 个参数的概率值小于 0.05^[13],说明其对切口融合质量及性能的影响比较显著,因此选取这 3 个参数作为优化变量。在激光融合生物组织过程中,优化变量应满足约束条件,在前期研究^[14]的基础上确定优化变量的约束条件如表 2 所示。

表 2 工艺参数取值区间

Table 2 Value range of process parameters

Welding parameters	Value		
P /W	3	3.5	4
v /(mm·s ⁻¹)	150	200	250
F /kHz	50	100	150

3.2 目标函数

在激光生物组织融合过程中,激光照射到生物组织表面,与生物组织发生热相互作用,产生的热效应使组织中的自由分子、蛋白质吸收能量,导致组织内部温度升高^[15]。当组织温度达到 50 °C 以上,激光产生的热效应使两断端组织的纤维蛋白单体和胶原纤维变性,导致纤维蛋白多聚及胶原纤维黏并,当达到一定的黏结强度时,组织切口才能融合。同时,如果组织温度过高,激光产生的热效应有可能导致临近组织发生热损伤。因此,生物组织融合切口黏结强度是衡量组织融合质量及性能的重要力学性能指标,而组织峰值温度是激光生物组织融合过程中的一个决定性参数,是表征生物组织在激光辐射作

用下产生热损伤程度的量化指标。本研究以融合切口黏结强度和峰值温度作为优化目标,寻求激光生物组织融合的最优工艺参数。

求解生物组织融合多目标优化问题,需要建立切口融合质量与工艺参数之间的关系模型。响应面法可以采用多元二次回归方程来拟合因素与响应之间的函数关系,激光工艺参数与切口融合质量性能之间是非线性关系,并且各参数之间还存在复杂的交互作用,因此,采用的二阶响应曲面模型为^[13]

$$Y = \beta_0 + \sum_{i=1}^k \beta_i X_i + \sum_{i=1}^k \beta_{ii} X_i^2 + \sum_k \beta_{ij} X_i X_j, \quad (1)$$

式中: Y 为响应; X_i 、 X_j 为不同变量的编码值; k 为优化变量的数量,这里取 $k=3$; β_0 为常数项系数; β_i 为一次项系数; β_{ii} 为平方项系数; β_{ij} 为交叉项系数。

基于响应面法,采用 Design-Export 软件对表 1 中的实验数据进行拟合。为解决各因素不同量纲以及不同取值范围的问题,将优化变量进行数据处理,变换到 $[-1, 1]$ 区间。进行数据处理的表达式为

$$X_i = (x_i - x_0) / \Delta x, \quad (2)$$

式中: X_i 为优化变量 x_i 归一化后的值; x_0 为优化变量的中间值; $\Delta x = x_{\max} - x_0$, x_{\max} 为变量的最大值。

融合切口黏结强度与组织峰值温度的 RSM 回归方程分别为

$$Y_1 = 43.9 + 5X_1 + 0.94X_2 + 0.39X_3 - 3.58X_1X_2 + 5.08X_1X_3 + 3X_2X_3 - 10.88X_1^2 - 4.9X_2^2 - 2.85X_3^2, \quad (3)$$

$$Y_2 = 53.56 + 7.33X_1 - 1.50X_2 + 0.72X_3 - 0.58X_1X_2 + 0.58X_1X_3 - 0.82X_2X_3 - 3.79X_1^2 - 1.44X_2^2 - 1.79X_3^2, \quad (4)$$

式中： X_1 为激光功率； X_2 为激光脉冲频率； X_3 为扫描速度； Y_1 为融合切口的黏结强度； Y_2 为组织的峰值温度。

通过方差分析得出相关系数 R^2 分别为 0.9131 和 0.9985，表明(3)、(4)式所示回归方程的拟合度很好，可以作为融合切口黏结强度、组织峰值温度与激

光工艺参数之间的关系模型。

3.3 NSGA-II 多目标优化算法

激光生物组织融合既要求切口黏结强度满足要求，又要求避免对临近组织造成热损伤。为解决这类优化目标的冲突问题，通常采用多目标 NSGA-II 寻求模型最优解集，以获得最优的工艺参数，进而分析各参数变化对优化目标影响的灵敏度。NSGA-II 多目标遗传算法采用非支配排序，可以得到种群快速收敛并且均匀分布的非劣最优解，具有很强的适应性和稳定性^[16]。NSGA-II 多目标优化算法的流程图如图 2 所示(G_{en} 为遗传代数)，具体步骤如下：

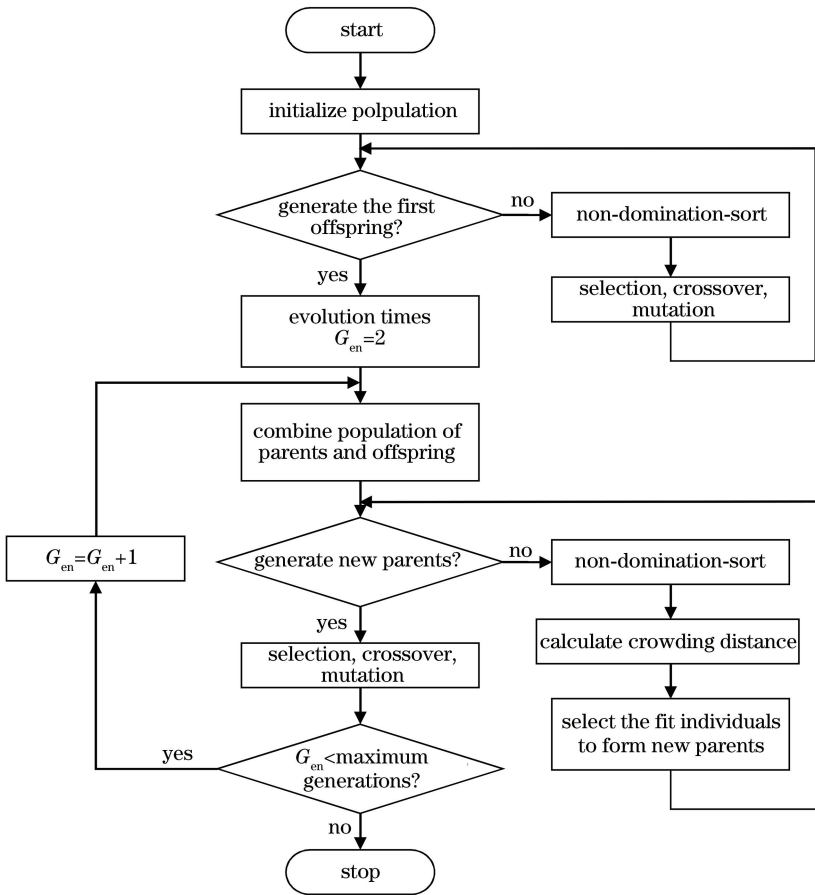


图 2 NSGA-II 流程图

Fig. 2 Flow chart of the NSGA-II

- 1) 随机生成初始种群；
- 2) 对非支配排序后的初始种群进行选择、交叉、变异操作，生成第一代子代种群；
- 3) 从第二代开始，将父代种群与子代种群合并，进行快速非支配排序；
- 4) 对每个非支配层中的个体进行拥挤度计算，根据非支配关系以及个体的拥挤度选取合适的个体组成新的父代种群；

- 5) 达到满足程序结束的条件后，算法终止，否则返回步骤 2)。

4 结果分析与讨论

采用 MATLAB 软件编程，对建立的激光生物组织融合多目标优化模型[即(3)、(4)式]进行求解，遗传算法相关参数设置为：种群大小 50，进化代数 150，初代交叉率 0.6，变异率 0.1，初始化父代种群采

用随机取值的方法赋值。

4.1 Pareto 优化结果

多目标优化问题通常存在一个解集,这些解之间就全体目标函数而言是无法比较优劣的,在改进一个目标函数的同时可能会削弱其他目标函数,这种解称作非支配解或帕累托(Pareto)最优解^[16]。采用 NSGA-II 对优化模型进行求解得到的 Pareto 最优前端如图 3 所示,横坐标表示切口黏结强度,纵坐标表示组织峰值温度。在多目标优化问题中,所有的最优前沿上的解均可作为优化方案解。由激光生物组织融合机理可知:当组织温度接近 60 °C 时,组织中的蛋白质和胶原蛋白发生变性凝固,实现组织融合;当组织温度高于 60 °C 后,生物组织薄膜被穿透,甚至气化、碳化,造成严重的热损伤。融合切

口黏结强度达到 40 N/cm² 以上为有效连接^[17]。因此,以最大黏结强度和最小热损伤为优化目标,由图 3 确定的三组 Pareto 最优解如表 3 所示。

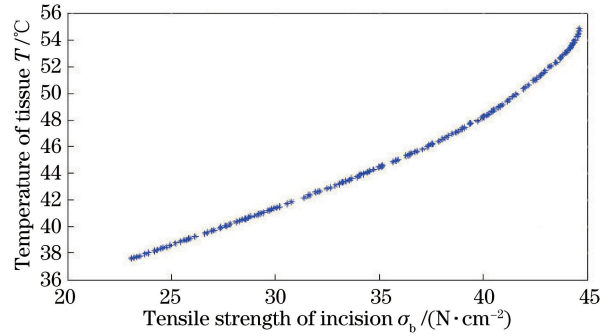


图 3 切口黏结强度和和组织温度的 Pareto 最优前端
Fig. 3 Pareto-optimal front for incision tensile strength and tissue temperature

表 3 Pareto 最优解
Table 3 Pareto-optimal solution

Number	Laser power	Laser frequency	Welding speed	Tensile strength	Tissue temperature
	P / W	F / kHz	$v / (mm \cdot s^{-1})$	$\sigma_b / (N \cdot cm^{-2})$	$T / ^\circ C$
1	3.65	119.81	205.33	44.79	53.29
2	3.57	121.41	220.97	44.23	53.57
3	3.59	129.36	216.52	44.42	53.87

4.2 目标函数对优化变量的响应灵敏度分析

当样本数据不准确或发生变化时,灵敏度分析可以用来研究最优解的稳定性,评价优化模型的稳健性。优化变量变化±10%对应的融合切口黏结强度以及组织峰值温度的变化情况如表 4 所示。其中: ΔP 为激光功率的变化; Δv 为扫描速度的变化; ΔF 为激光脉冲频率的变化; ΔT_p 为组织峰值温度的变化; $\Delta \sigma_b$ 为切口黏结强度的变化。

表 4 目标函数对优化变量的响应灵敏度

Table 4 Sensitivity of the response of objective functions to the decision variables

Parameter	Range / %	$\Delta \sigma_b / (N \cdot cm^{-2})$	$\Delta T_p / ^\circ C$
$\Delta P / W$	+10	+4.1	+3.5
	-10	-3.2	-4.5
$\Delta v / (mm \cdot s^{-1})$	+10	+3.4	+0.50
	-10	-3.0	-0.80
$\Delta F / kHz$	+10	+2.1	+0.6
	-10	-2.4	-0.4

从表 4 可以看出:对于优化变量,切口黏结强度具有更高的灵敏度;激光功率对切口黏结强度、组织峰值温度的影响最大;扫描速度和激光脉冲频率对切口黏结强度的变化影响较大,对组织峰值温度的

变化影响相对较小。

4.3 优化实验验证

为验证表 3 中优化结果的正确性和适应性,采用表 3 中的三组优化参数的平均值进行实验验证。为了测试优化工艺参数的可靠性,进行 5 组重复实验,测得的融合切口的黏结强度及组织温度如表 5 所示。

表 5 实验验证结果

Table 5 Experimental verification results

Number	1	2	3	4	5	Average
$\sigma_b / (N \cdot cm^{-2})$	47.9	47.7	46.3	45.1	46.5	46.7
$T / ^\circ C$	51.2	52.5	49.3	48.6	52.4	50.8

由表 5 可以看出,与采用响应面法单目标优化^[13]相比,采用 NSGA-II 优化生物组织融合工艺多目标参数,在组织峰值温度降低近 5 °C 的情况下,融合组织切口的黏结强度提高了 5.6%。融合组织正面、背面、侧面的融合情况如图 4 所示,微观组织如图 5 所示。

从图 4 可以看出,组织切口融合后,表面平整,无瘢痕,表皮颜色稍有加深,未产生气化、碳化等现象,组织可达到全层融合,组织背面出现的细小缝隙是由脂肪层和脂肪粒造成的。由激光与生物组织的相互作用原理可知:当组织温度达到 50 °C 以上,组织内的

胶原蛋白出现可逆性松散,蛋白质和胶原蛋白发生变性;当激光停止照射后,切口处的胶原蛋白再次交联融合,迅速形成新的连接,使组织切口呈“愈合”状

态^[18],组织被凝结是切口融合的典型特征。从图 5 中可以看出,与周围组织相比,切口连接区域的颜色变暗,表明切口处组织发生了凝结,切口融合。

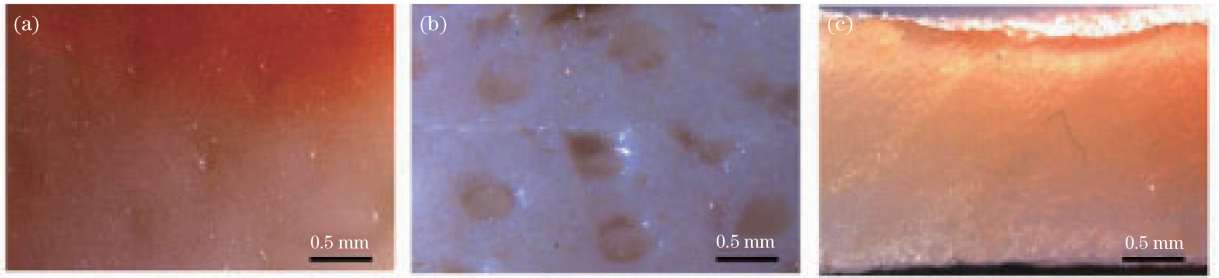


图 4 优化参数下离体猪皮组织的融合形貌。(a)正面;(b)背面;(c)截面

Fig. 4 Appearances of *in vitro* pigskin tissue closure with optimized parameters.

(a) Front side; (b) reverse side; (c) cross-section

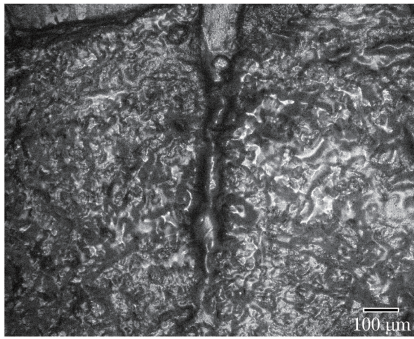


图 5 离体猪皮组织的激光融合微观照片

Fig. 5 Micrograph of laser closure *in vitro* pigskin tissue

5 结 论

将响应面法与 NSGA-II 相结合,对激光生物组织融合工艺参数进行多目标寻优,建立了以切口黏结强度、组织峰值温度为目标函数,以激光功率、激光脉冲频率、扫描速度为优化变量的多目标优化模型,得到的主要结论如下:

1) 获得了生物组织激光融合工艺参数的 Pareto 最优解集,在本约束条件下,得到的最优工艺参数为:激光功率 3.6 W,激光脉冲频率 125 kHz,扫描速度 215 mm/s。在最优的工艺参数下,切口黏结强度与组织峰值温度均最佳。

2) 切口黏结强度对激光工艺参数的灵敏度很高,激光功率对切口黏结强度、组织峰值温度的影响显著,扫描速度和激光脉冲频率对组织峰值温度的变化影响相对较小。

3) 采用 NSGA-II 多目标优化工艺,可以实现组织全层融合,并且离体皮肤组织切口黏结强度比单目标优化结果提高了 5.6%,同时组织温度降低,进一步减小了热损伤。

参 考 文 献

- [1] Watanabe W, Li Y, Itoh K. Ultrafast laser micro-processing of transparent material [J]. *Optics & Laser Technology*, 2016, 78(1): 52-61.
- [2] Tripathi P B, Nelson J S, Wong B J. Posttraumatic laser treatment of soft tissue injury[J]. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, 2017, 25(4): 617-628.
- [3] Leclère F M, Schoofs M, Vogt P, *et al.* 1950-nm diode laser-assisted microanastomoses (LAMA): an innovative surgical tool for hand surgery emergencies [J]. *Lasers in Medical Science*, 2015, 30(4): 1269-1273.
- [4] Belfort M, Bateni Z, Haydel D M, *et al.* Evaluation of the effects of laser tissue welding on the spinal cord and skin in a 30 day study of simulated spina bifida repair in rabbits[J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2017, 216(1): S60.
- [5] Vincelette R, Noojin G D, Harbert C A, *et al.* Porcine skin damage thresholds for 0.6 to 9.5 cm beam diameters from 1070-nm continuous-wave infrared laser radiation [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2014, 19(3): 035007.
- [6] Sudhagar S, Sakthivel M, Mathew P J, *et al.* A multi criteria decision making approach for process improvement in friction stir welding of aluminum alloy [J]. *Measurement*, 2017, 108: 1-8.
- [7] Yan W, Zhang H, Jiang Z G, *et al.* Multi-objective optimization of arc welding parameters: the trade-offs between energy and thermal efficiency[J]. *Journal of Cleaner Production*, 2017, 140: 1842-1849.
- [8] Shao Q, Xu T, Yoshino T, *et al.* Multi-objective optimization of gas metal arc welding parameters and sequences for low-carbon steel (Q345D) T-joints[J].

- Journal of Iron and Steel Research, International, 2017, 24(5): 544-555.
- [9] Saha A, Mondal S C. Multi-objective optimization of manual metal arc welding process parameters for nano-structured hardfacing material using hybrid approach[J]. Measurement, 2017, 102: 80-89.
- [10] Yang Y, Cao L C, Zhou Q, *et al.* Multi-objective process parameters optimization of Laser-magnetic hybrid welding combining Kriging and NSGA-II[J]. Robotics and Computer-Integrated Manufacturing, 2018, 49: 253-262.
- [11] Jiang P, Wang CC, Zhou Q, *et al.* Optimization of laser welding process parameters of stainless steel 316L using FEM, Kriging and NSGA-II [J]. Advances in Engineering Software, 2016, 99: 147-160.
- [12] Cao L C, Yang Y, Jiang P, *et al.* Optimization of processing parameters of AISI 316L laser welding influenced by external magnetic field combining RBFNN and GA [J]. Results in Physics, 2017, 7: 1329-1338.
- [13] Liu Q M, Huang J, Wang K H, *et al.* Multivariate nonlinear regression model of laser fusion *in vitro* skin incision performance based on RSM[J]. Chinese Journal of Lasers, 2018, 45(8): 0807002.
- 刘其蒙, 黄俊, 王克鸿, 等. 基于响应面法的离体皮肤组织激光融合切口性能多元非线性回归模型[J]. 中国激光, 2018, 45(8): 0807002.
- [14] Huang J, Li C, Wang K H, *et al.* Laser welding characteristics of biological tissue *in vitro* [J]. Chinese Journal of Lasers, 2017, 44(4): 0407001. 黄俊, 李聪, 王克鸿, 等. 离体生物组织激光焊接特性实验研究[J]. 中国激光, 2017, 44(4): 0407001.
- [15] Jonasson T H, Zancan R, de Oliveira Azevedo L, *et al.* Effects of low-level laser therapy and platelet concentrate on bone repair: histological, histomorphometric, immunohistochemical, and radiographic study [J]. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 2017, 45(11): 1846-1853.
- [16] Zhou Q, Yang Y, Jiang P, *et al.* A multi-fidelity information fusion metamodeling assisted laser beam welding process parameter optimization approach[J]. Advances in Engineering Software, 2017, 110: 85-97.
- [17] Li C, Wang K H, Huang J. Simulation of the effect of spot size on temperature field and weld forming in laser tissue welding[J]. Optik, 2018, 155: 315-323.
- [18] Nóbrega S, Coelho P J. A parametric study of thermal therapy of skin tissue[J]. Journal of Thermal Biology, 2017, 63: 92-103.