

# 基于光学相干层析成像技术的光老化皮肤嫩肤 实验观察

章小曼<sup>1,2,3</sup> 李 晖<sup>1,2,3</sup> 吴淑莲<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> 福建师范大学医学光电科学与技术教育部重点实验室, 福建 福州 350007  
<sup>2</sup> 福建师范大学福建省光子技术重点实验室, 福建 福州 350007  
<sup>3</sup> 福建师范大学物理与光电信息科技学院, 福建 福州 350007

**摘要** 利用光学相干层析成像(OCT)技术监测了活体小鼠光老化皮肤的嫩肤效果。利用强脉冲光(IPL)照射经过紫外线诱导后的光老化皮肤,采用 OCT 观察该皮肤,得到不同能量密度 IPL 作用前后的光老化皮肤光衰减系数的变化情况,用来判断光老化皮肤的光热损伤程度及修复过程。结果表明,IPL 能对光老化皮肤进行有效的嫩肤治疗;OCT 是活体监测生物组织胶原修复情况的有力工具。

**关键词** 医用光学;光子嫩肤;胶原修复;衰减系数;光学相干层析成像;光老化

中图分类号 R318.51

OCIS 170.1870 170.1610 160.4760

文献标识码 A

## Monitoring of Rejuvenation of Photoaged Mouse Skin Irradiated by Intense Pulsed Light Based on Optical Coherence Tomography

Zhang Xiaoman<sup>1,2,3</sup> Li Hui<sup>1,2,3</sup> Wu Shulian<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Key Laboratory of Optoelectronic Science and Technology for Medicine, Ministry of Education, Fujian Normal University, Fuzhou, Fujian 350007, China

<sup>2</sup> Fujian Provincial Key Laboratory of Photonic Technology, Fujian Normal University, Fuzhou, Fujian 350007, China

<sup>3</sup> School of Physics and Optoelectronics Technology, Fujian Normal University, Fuzhou, Fujian 350007, China

**Abstract** The optical coherence tomography(OCT) technology is used to monitor the treatment of photoaged mouse skin, which is irradiated by intense pulsed light(IPL). A photoaged mouse skin irradiated by ultraviolet, is treated by IPL. The OCT technology is used to observe the process of the collagen remodeling in dermis. The change of optical characteristic parameter such as attenuation coefficient during the skin rejuvenation is gotten, and the magnitude of optical-thermal damage based on the changes of optical parameter is estimated. The results indicate that IPL can be used for symptoms of photoaged skin as a nonablative method, and OCT has potential as a method for characterization of collagen remodeling in vivo in clinic.

**Key words** medical optics; photorejuvenation; collagen remodeling; attenuation coefficient; optical coherence tomography; photoaged

## 1 引 言

光子嫩肤是广泛用于治疗光老化皮肤的非消融性技术<sup>[1,2]</sup>,它在对病变组织进行有效治疗的同时,能最

收稿日期: 2010-04-01; 收到修改稿日期: 2010-06-08

基金项目: 国家自然科学基金(60578056),教育部优秀青年教师资助计划(BD0050)和福建省教育厅项目(JB09072)资助课题。

作者简介: 章小曼(1982—),女,硕士研究生,助教,主要从事激光生物医学光子学方面的研究。

E-mail: xmzhang@fjnu.edu.cn

导师简介: 李 晖(1963—),男,教授,博士生导师,主要从事生物医学光子技术及其应用等方面的研究。

E-mail: hli@gjnu.edu.cn(通信联系人)

大程度地避免对周围正常组织的损伤。光子嫩肤主要是利用生物组织的选择性光热解效应<sup>[3]</sup>,选择特定波长和能量密度的强脉冲光(IPL)作用于皮肤组织,通过组织对光子能量的选择性吸收、分解,使得真皮层的胶原纤维和弹力纤维进行重新排列,皮下的胶原组织增厚,血管组织功能增强,起到增强皮肤弹性,消除细小皱纹或缩小毛孔的作用。光学相干层析成像(OCT)是一种层析成像技术,依靠宽带光源的时间相干性,检测生物组织不同深度层面对入射弱相干光的后向散射信号。OCT具有快速、分辨率高、成像深度大、非侵入式的独特优点<sup>[4~6]</sup>,因此也被用于皮肤的临床诊断与基础研究中。

本文用不同能量密度的强脉冲光对光老化皮肤进行嫩肤治疗,并通过OCT对活体光老化皮肤的嫩肤效果进行跟踪监测,得到不同能量密度IPL作用前后的光老化皮肤光衰减系数的变化情况。由此判断光老化皮肤的光热损伤程度及修复过程,并将所得结果与HE染色切片的显微观察结果进行比较。

## 2 实验

### 2.1 材料与方

昆明小白鼠10只,鼠龄4周。采用两个波段的紫外(UV)灯管模拟日光照射,其中UVB灯管2根(40W,光谱集中在308nm),UVA灯管1根(40W,光谱集中在365nm),并列穿插安装到自制模拟日光箱中<sup>[7]</sup>。UVA总辐射强度为45.37J/cm<sup>2</sup>,UVB总辐射强度为21.32J/cm<sup>2</sup>。

照射周期为12周,采用隔日照射方式。第1周每次照射时间为1h;第2~6周,每次照射时间为2h;第7~12周,每次照射时间为3h。照射过程中如果小鼠背部皮肤出现溃烂等症状,立即停止照射1~2次,至情况改善后继续照射。

用质量分数为2%的戊巴比妥钠0.3mL对小白鼠进行腹腔注射,实施麻醉。用脱毛膏脱去背部毛发,注意不能损伤皮肤。取光老化小鼠背部皮肤作为治疗区域,分为4个区,如表1所示,其中右边为IPL作用的治疗区(A组),左边为无IPL作用的对照区,即光老化组(A-1组)。

表1 IPL治疗基本参数

Table 1 Basic parameter of IPL treatment

A <sub>1</sub> -1	A <sub>1</sub> :36 J/cm <sup>2</sup>
A <sub>2</sub> -1	A <sub>2</sub> :40 J/cm <sup>2</sup>

### 2.2 IPL参数选择

IPL的参数选择主要包括3个方面:波长选择、辐射曝光时间(脉宽)的选择以及辐射曝光剂量选择。采用的IPL系统光源的输出波长范围为560~1200nm,该光谱滤除了对人体有害的紫外光,能有效地刺激胶原增加,适合用来进行嫩肤实验<sup>[8]</sup>。

在辐射曝光时间的选择上,选择的脉宽为3.4ms和2.8ms。这主要是综合考虑皮肤组织的光热响应,在集中能量破坏靶组织的同时,把对周围正常组织的损伤降到最低。因此所选择的辐射曝光时间,即脉宽应小于靶组织的热弛豫时间<sup>[9,10]</sup>。而皮肤组织的热弛豫时间理论值为

$$\tau_r = \delta^2 / (4\alpha), \quad (1)$$

式中 $\delta$ 为光在组织中的穿透深度, $\alpha = k / (\rho c)$ 为热扩散率, $k$ 为组织的导热系数, $\rho$ 为密度, $c$ 为比热。通过计算,可得皮肤热弛豫时间的理论值大约为8ms,即选择的辐射曝光(脉宽)时间小于8ms即可。

在辐射曝光剂量的选择上,所选择的剂量必须能在靶组织上产生足够的温升从而达到破坏靶组织的目的<sup>[9]</sup>。根据反复预实验验证,实验中将辐射曝光剂量确定为36J/cm<sup>2</sup>和40J/cm<sup>2</sup>。

实验使用的是武汉奇致公司的Queen IPL光子嫩肤系统(专业版),所用强脉冲光源是一种高强度、宽光谱、非连续性的光源。在输出方式上,采用多脉冲独立可调技术,将高能量密度的光脉冲用2~3个子脉冲释放出来,这样既可以减少光对表皮的损伤,又能保证靶组织充分受热。在实验中,所设置的脉冲数为2。根据光老化皮肤的病变状态,选择脉冲持续时间为35ms,在常温状态下对每个治疗区域照射2个光斑,每个光斑尺寸为8mm×24mm。

### 2.3 OCT活体跟踪观察

OCT装置光源中心波长为842nm,光谱宽度为49nm,横向分辨率为15 $\mu$ m,纵向分辨率为20 $\mu$ m。对

皮肤进行横向扫描,在所获 OCT 图像的基础上,利用 OCT 散射模型来多次提取衰减系数的变化情况。

采用的模型是在单次散射模型的基础上进行修改的。首先,在图像中选择一个比较均匀的区域,在区域内取得轴向扫描信号,通过求平均值来消除电子噪声。其次,在所求得平均值上取一个区间,对初始信号进行归一化处理,使所有的干涉信号强度值都可以得到反映,并用线性拟合求出该区间拟合曲线的斜率<sup>[11]</sup>。

该斜率即为组织的衰减系数,根据朗伯比尔定律,光在组织中的传输方程为

$$I(z) = I_0 \exp(-\mu_t z), \quad (2)$$

光在组织中的传输是呈指数衰减变化的。因为生物组织是高散射介质,散射系数  $\mu_s$  远大于吸收系数  $\mu_a$ ,所以

$$I(z) \approx I_0 \exp(-\mu_s z). \quad (3)$$

因此,从 OCT 图像中所提取的衰减系数即为散射系数,其 OCT 深度信号模型只与组织的光学散射系数  $\mu_s$  有关。

### 3 结果与讨论

实验所用 IPL 的能量密度为  $36 \text{ J/cm}^2$  和  $40 \text{ J/cm}^2$ ,在 IPL 作用后的第 0,7 和 14 天对皮肤进行 OCT 扫描跟踪,并对所得 OCT 图像进行分析,如图 1 所示。

图 1 显示的是 IPL 作用前和修复后的小鼠皮肤的 OCT 图像。图 1(a)是 IPL 作用前光老化皮肤的 OCT 图像,图 1(b)、(c)分别是能量密度为  $36 \text{ J/cm}^2$  的 IPL 作用后第 0 天,第 14 天的 OCT 图像,图 1(d)、(e)分别是能量密度为  $40 \text{ J/cm}^2$  的 IPL 作用后第 0 天,第 14 天的 OCT 图像。图像为红色表明接收到的光强度大,蓝色表明接收到的光强度小(彩图见网络版),图中突起部分是活体观察时样品的呼吸无法精确控制所致。图 1(b)、(d)中可以看到强脉冲光照射区域图像明显变暗,即组织表现出低强度信号。因为 OCT 测量的是后向散射光的强度,所以这表明被 IPL 照射过的组织真皮层内后向散射光强度变小。这主要是因为真皮层的主要成分是胶原纤维和弹性纤维,其中胶原纤维是皮肤组织主要的散射介质,正常组织的胶原纤维是呈螺旋状集中,它们所表现出的空间各向密度分布差异很大。这种高的空间密度分布差异产生了折射率

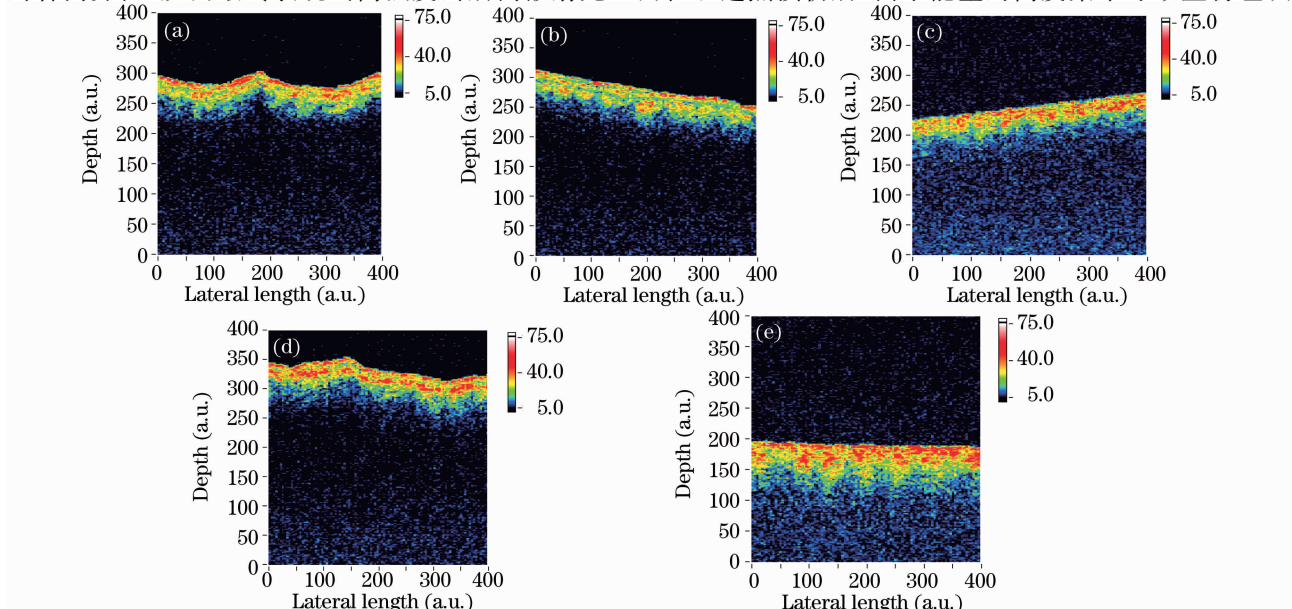


图 1 OCT 图像。(a)未受到 IPL 辐照的光老化皮肤,第 0 天;(b)IPL 辐照后的光老化皮肤, $36 \text{ J/cm}^2$ ,第 0 天;(c)IPL 辐照后的光老化皮肤, $36 \text{ J/cm}^2$ ,第 14 天;(d)IPL 辐照后的光老化皮肤, $40 \text{ J/cm}^2$ ,第 0 天;(e)IPL 辐照后的光老化皮肤, $40 \text{ J/cm}^2$ ,第 14 天

Fig.1 OCT images. (a) photoaged skin before IPL irradiation, 0 day after; (b) photoaged skin with IPL irradiation,  $36 \text{ J/cm}^2$ , 0 day after; (c) photoaged skin with IPL irradiation,  $36 \text{ J/cm}^2$ , 14 day after; (d) photoaged skin with IPL irradiation,  $40 \text{ J/cm}^2$ , 0 day after; (e) photoaged skin with IPL irradiation,  $40 \text{ J/cm}^2$ , 14 day after

局部温度上升,当温度达到  $65\text{ }^{\circ}\text{C}$  以上,胶原纤维出现凝固坏死,胶原质结构的改变,表现出空间密度分布规则,从而导致散射光强度变弱<sup>[12]</sup>。图 1(c)、(e)中显示随着真皮层的修复,胶原纤维重组,它的空间各向密度分布差异逐渐增大,因此后向散射光强度随之加强,这是因为受到热损伤的胶原质的新生使得胶原纤维的结构得到逐步修复,而新生的胶原质是以收缩的胶原质为支架而形成了新的紧密的组织结构<sup>[13,14]</sup>,从而使后向散射光强度发生变化。

图 2 所示为利用 OCT 单次散射模型计算得到的嫩肤后皮肤真皮层的散射系数的变化情况。

从表 1 中的数据分析可得,对照组(光老化组)随着时间的推移其散射系数缓慢增加,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),这是其自身胶原修复速度缓慢的体现,而 IPL 作用组的散射系数随着时间的推移而呈现增大趋势,而且能量密度越大,散射系数增加的幅度越大( $P < 0.05$ ),其自身胶原修复情况越好,这与我们的 HE 染色结果一致,如图 3 所示。

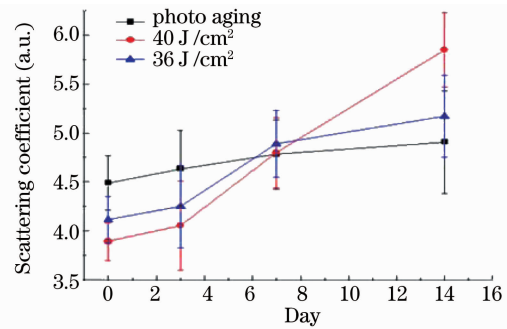


图 2 不同 IPL 作用下小鼠皮肤散射系数的变化情况  
Fig. 2 Scattering coefficient of photoaged mouse skin changing with different IPL irradiations

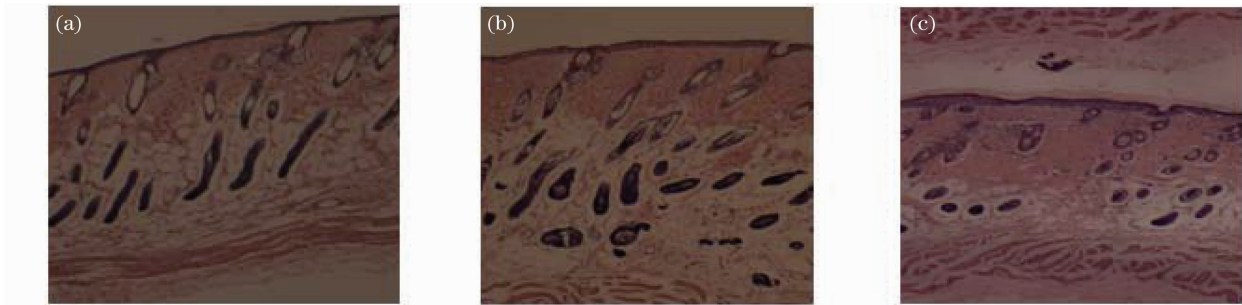


图 3 HE 染色切片。(a)未受到 IPL 辐照的光老化皮肤,第 14 天;(b)IPL 辐照后的光老化皮肤,36 J/cm<sup>2</sup>,第 14 天;  
(c)IPL 辐照后的光老化皮肤,40 J/cm<sup>2</sup>,第 14 天

Fig. 3 Histological section with HE staining. (a) photoaged skin without IPL irradiation, 14 day after; (b) photoaged skin with IPL irradiation, 36 J/cm<sup>2</sup>, 14 day after; (c) photoaged skin with IPL irradiation, 40 J/cm<sup>2</sup>, 14 day after

## 4 结 论

实验结果表明,IPL 对光老化的治疗是有效的,它对真皮层的作用明显,能刺激新胶原的生成,使得真皮层厚度增加,而且对表皮层有一定的刺激作用。能量密度越大的 IPL 作用后,真皮层的胶原纤维数量增加越多。所得结果是从 OCT 图像信号观察和单次散射模型计算得出的,OCT 所得到的图像信息可以反映组织形态的变化。OCT 单次散射模型所提取的组织光衰减系数,在 IPL 作用下的第 0 天其数值比对照组低,这是由于胶原质结构改变导致的,到了第 14 天由于胶原修复,其空间各向密度分布差异增大,从而使得衰减系数又逐渐增大,并且能量密度越大其作用表现得越明显。这说明可以使用 OCT 对热损伤皮肤的胶原质修复和结构改变情况做无损的监测,该系统可以有力地评价光热损伤作用情况,其所测结果与 HE 染色分析结果一致。OCT 是无损地监测皮肤组织的光热损伤程度以及修复情况的有力工具。

## 参 考 文 献

- 1 Patrick H. Bitter, Jr., MD. Noninvasive rejuvenation of photodamaged skin using serial, full-face intense pulsed light treatments[J]. *Dermatologic Surgery*, 2000, **26**(9): 835~845
- 2 Gregg M. Menaker, David A. Wrong, Ronda M. Williams *et al.*. Treatment of facial rhytids with a nonablative laser: A clinical and histologic study[J]. *Dermatologic Surgery*, 1999, **25**(6): 440~444
- 3 R. R. Anderson, J. A. Parrish. Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation[J]. *Science*, 1983, **220**(4596): 524~527

- 4 D. Huang, E. A. Swanson, C. P. Lin *et al.*. Optical coherence tomography[J]. *Science*, 1991, **254**(5035): 1178~1181
- 5 A. F. Fercher, W. Drexler, C. K. Hitzenberger *et al.*. Optical coherence tomography principles and applications[J]. *Rep. Prog. Phys.*, 2003, **66**(2): 239~303
- 6 R. K. Wang, J. B. Elder. High-resolution optical tomography imaging of soft biological tissues[J]. *Laser Phys.*, 2002, **12**(2): 611~616
- 7 Xiao Zhengying. Experimental study of noninvasive optical measurement for mouse skin based on optical coherence tomography[D]. Fuzhou: Fujian Normal University, 2009. 8~10  
肖郑颖. 基于 OCT 技术的小鼠皮肤光学无损监测的实验方法的研究[D]. 福州: 福建师范大学, 2009. 8~10
- 8 Wu Shulian. Microscopic observation and mechanism analysis of photobiological interaction on skin of rat[D]. Fuzhou: Fujian Normal University, 2006. 2~40  
吴淑莲. 小鼠皮肤光生物过程的光学显微观察与分析[D]. 福州: 福建师范大学, 2006. 2~40
- 9 Xie Shusen, Gong Wei, Li Hui. Mechanism of photorejuvenation[J]. *Journal of Optoelectronics • laser*, 2004, **15**(10): 1260~1262  
谢树森, 龚 玮, 李 晖. 光子嫩肤的作用机制[J]. *光电子·激光*, 2004, **15**(10): 1260~1262
- 10 Ding Haifeng, Huang Meizhen, TongYaxing *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): 1983~1987  
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): 1983~1987
- 11 Wei Gong, Yimei Huang, Suseng Xie. Quantitative measurement of skin tissue response during laser irradiation in photorejuvenation[J]. *Chin. Opt. Lett.*, 2009, **7**(6): 512~514
- 12 T. Yeh Alvin, Bunsho Kao, WoongGyu Jung *et al.*. Imaging wound healing using optical coherence tomography and multiphoton microscopy in an in vitro skin-equivalent tissue model[J]. *J. Biomed. Opt.*, 2004, **9**(2): 248~253
- 13 A. T. Yeh, B. Choi, Stuart Nelson *et al.*. Reversible dissociation of collagen in tissues[J]. *Invest. Dermatol.*, 2003, **121**: 1332~1335
- 14 He Youwu. Construction of OCT system and its application in monitoring the skin tissue of thermal damage[D]. Fuzhou: Fujian Normal University, 2007. 42~46  
何友武. OCT 系统的构建以及在热损伤皮肤组织监测中的应用[D]. 福州: 福建师范大学, 2007. 42~46