

基于 LED 的光动力疗法光源设计

黄志勇 李步洪

(福建师范大学光电与信息工程学院, 医学光电信息科学与技术教育部重点实验室,
福建省光子技术重点实验室, 福建 福州 350007)

摘要 根据离体细胞光动力疗法实验研究对光源的基本要求,设计了一种基于 LED 的新型光源。以卟啉类光敏剂为应用对象,采用波长为 627 nm 的 LED 作为光源,利用 TracePro 对多个 LED 组成阵列光源后的光分布进行数值模拟,优化 LED 阵列的排列方式和间距,并对 LED 阵列光源进行二次光学设计。在数值模拟的基础上,设计并成功开发了应用于离体细胞光动力疗法实验研究的 LED 光源样机。测量结果表明:LED 光源辐照在标准细胞培养板区域内的平均功率密度为 13.7 mW/cm^2 ,照度均匀性达到 90%,可以满足离体细胞光动力疗法实验研究对光源的基本要求,有望得到推广应用。

关键词 光学设计;光动力疗法;LED;照度均匀性;功率密度

中图分类号 TN383 **文献标识码** A **doi**: 10.3788/LOP50.072203

Design of LED Light Source for Photodynamic Therapy

Huang Zhiyong Li Buhong

(Key Laboratory of Opto-Electronic Science and Technology for Medicine of Ministry of Education,
Fujian Provincial Key Laboratory for Photonics Technology, College of Photonic and Electronic Engineering,
Fujian Normal University, Fuzhou, Fujian 350007, China)

Abstract A novel LED-based light source is developed for the photodynamic therapy (PDT) treatment of cells *in vitro*. According to the characteristics of porphyrin-based photosensitizers for PDT applications, the red LED with emission wavelength of 627 nm is chosen. The arrangement mode and the distance between two LED units are optimized based on the simulation of light distribution for LED array by using TracePro software. Furthermore, the secondary optical design is performed in order to further improve the illumination uniformity. Based on the mathematical simulation, a novel LED-based light source is successfully developed, and the average power density and illumination uniformity are measured to be around 13.7 mW/cm^2 and 90%, respectively. The obtained results imply that the LED-based light source is a convenient and promising light source for *in vitro* PDT studies.

Key words optical design; photodynamic therapy; LED; illumination uniformity; power density

OCIS codes 220.2945; 230.3670; 170.5180

1 引言

光动力疗法(PDT)是一种联合利用光、光敏剂和氧分子,通过光动力反应选择性地治疗肿瘤、老年黄斑变性和鲜红斑痣等血管性疾病的新疗法^[1-5]。长期以来,在离体细胞 PDT 实验研究中,激光器是主要的辐照光源。以种植在标准细胞培养板(128 mm×85 mm)上的细胞 PDT 实验研究为例,细小的激光光束通常需要经过光束扩束系统准直扩束后再对细胞实施辐照。激光扩束面积较小,扩束光斑不可能覆盖细胞培养板整个区域,而且需要对不同孔中的细胞进行逐一照射。与此同时,在不同孔的细胞对照实验研究中,难以

收稿日期: 2013-03-04; **收到修改稿日期**: 2013-04-10; **网络出版日期**: 2013-06-04

基金项目: 国家自然科学基金(61275216)、教育部新世纪优秀人才支持计划(NCET-10-0012)

作者简介: 黄志勇(1986—),男,硕士研究生,主要从事 LED 照明与光学设计等方面的研究。

E-mail: hzy2006_@126.com

导师简介: 李步洪(1973—),男,教授,博士生导师,主要从事生物医学光子学方面的研究。

E-mail: bhli@fjnu.edu.cn(通信联系人)

保证各个孔中的细胞具有相同的光照条件。因此,开发新的光源以替代激光器,是开展细胞 PDT 实验研究的重要研究课题。近年来,随着不同波长高功率发光二极管(LED)的迅速发展,基于 LED 开发的各种新型光源已在生物医学领域获得广泛应用^[6-8]。以临床 PDT 为例,LED 光源已成功应用于治疗口腔疾病、皮肤病、风湿性关节炎等疾病^[9-11]。激光器作为离体细胞 PDT 实验的光源,光斑面积小,扩束光斑不可能覆盖标准细胞培养板,存在扩束面积受限、操作不便等不足。针对这些不足之处,本文设计了一种基于 LED 的新型光源,该光源照度均匀性好,能对细胞培养板中不同孔中的细胞同时实施辐照。

2 细胞 PDT 光源设计

2.1 光源设计的总体要求

根据离体细胞 PDT 实验的要求,光照面积必须覆盖标准细胞培养板的整个区域,该区域内平均功率密度大于 10 mW/cm^2 ,照度尽可能完全均匀,而且细胞吸收光后所产生的光热效应可以忽略。

2.2 LED 波长的选择

在 PDT 治疗中,理想光源选择的基本要求是:首先,光源的发射波长应与所选用光敏剂的最大吸收波长相匹配;其次,光源的发射波长在生物组织中有较大的穿透深度,以满足对深部组织的治疗^[12]。以目前国内临床 PDT 应用最广泛的卟啉类光敏剂为例,通常采用 630 nm 的红光作为治疗光源。因此,本文设计的离体细胞 PDT 光源选用波长为 627 nm 的 LED(LXHL-PM01-0090, Philips Lumileds)。

2.3 LED 排列方式和间距

根据离体细胞 PDT 实验研究对光源发光面积和功率密度的要求,可采用多个 LED 组合形成阵列。LED 阵列常见的排列方式有平面阵列(方形阵列、三角阵列和环形阵列等)和立体阵列(柱面阵列、球面阵列和自由曲面阵列等)。为了使标准细胞培养板的整个矩形区域内获得均匀光照,LED 阵列可采用方形阵列和三角阵列。由于三角阵列的照度分布不具有对称性,而且在相同条件下照度值小于方形阵列^[13],因此采用方形阵列设计 LED 光源。

本文所选择的 LED 为朗伯体光源,光强分布由发光角度的余弦方程决定,可近似表示为

$$I(\theta) = I_0 \cos^m \theta, \quad (1)$$

式中 I_0 为发光表面在法线方向的发光强度, $I(\theta)$ 为和法线成任意角度 θ 方向的发光强度, θ 为点光源发出的光束的光轴与面元的法线之间的夹角, m 值取决于 LED 的半光强角。

在 LED 阵列设计中,LED 间距是一个关键的参数。LED 是一种非相干光源,因此两个 LED 对平面上某一区域的光照度为两个 LED 照度的叠加,可表示为^[14]

$$E(x, y, z) = z^{m+1} I_0 \left\{ \left[\left(x - \frac{d}{2} \right)^2 + y^2 + z^2 \right]^{-(m+3)/2} + \left[\left(x + \frac{d}{2} \right)^2 + y^2 + z^2 \right]^{-(m+3)/2} \right\}, \quad (2)$$

式中 d 为相邻两个 LED 之间的距离。根据斯派罗法则,对(2)式求二次导数,令 $\frac{\partial^2 E}{\partial x^2} = 0$, 且 $x = 0, y = 0$, 得到

$$d_{\max} = z \sqrt{\frac{4}{m+3}}, \quad (3)$$

式中 z 为光照距离。由半光强角的定义可知:当 $\theta = 60^\circ$ 时, $I = 0.5I_0$, 由(1)式解得 $m = 1$ 。取 $z = 50 \text{ mm}$, 由(3)式解得 $d_{\max} = 50 \text{ mm}$ 。在选取 LED 间距时,最大间距只是作为参考值,还需要进一步通过数值模拟来确定 LED 的最佳间距。当 LED 间距在 $5 \sim 50 \text{ mm}$ 之间选取不同距离时,可以通过 TracePro 对不同间距的 LED 光照进行模拟,得出不同 LED 间距情况下 LED 的光强分布图。对模拟结果进行分析可知:随着 LED 间距的增大,两个 LED 附近区域光强分布均匀性降低,照度值缓慢减小。同时,LED 阵列光源的发光面积和散热效率也会随着 LED 间距的减小而减小。综合光强分布和散热等因素,LED 间距可选定为 15 mm 。当 LED 间距分别为 50 mm 和 15 mm 时,LED 阵列光源的发光光强如图 1 所示。根据图 1 分析可知,LED 间距为 15 mm 时,其光强分布比间距为 50 mm 时更均匀,因此选取 LED 间距为 15 mm 是可行的。

LED 阵列排列方式和间距确定后,根据标准细胞培养板的尺寸大小,需要设计一个 $300 \text{ mm} \times 220 \text{ mm} \times 300 \text{ mm}$ 的光源箱体,将 LED 阵列固定在箱体内高度为 200 mm 的平面中心,同时将细胞培养板

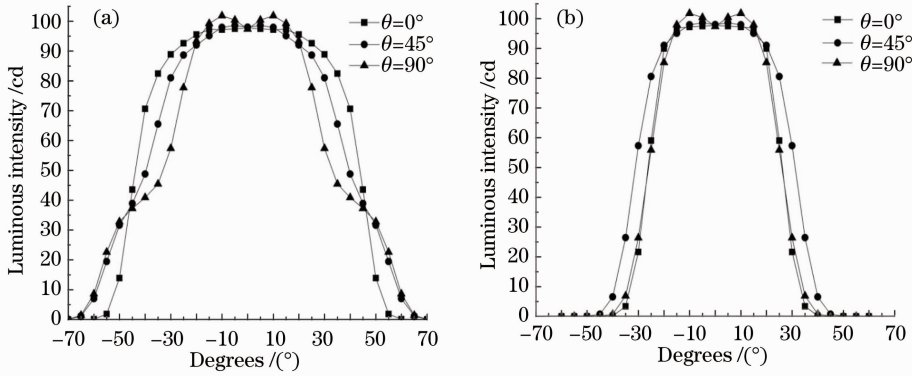


图1 LED光源的光强分布。(a) $d=50$ mm; (b) $d=15$ mm

Fig. 1 Luminous intensity distribution of LED light source for (a) $d=50$ mm and (b) $d=15$ mm

置于箱体底面中心,使光源垂直照射细胞培养板区域。根据离体细胞 PDT 实验研究对光源输出平均功率密度的要求(大于 10 mW/cm^2),LED 光电转换效率为 40% ,箱体内接受光照的总面积约 2600 cm^2 。根据这些参数计算出 LED 光源最小功率为 65 W ,可采用 70 个 1 W 的 LED,LED 阵列采用 7×10 方形阵列。

2.4 LED 阵列二次光学设计

LED 发光为朗伯体分布,LED 阵列光源发散角较大,光束较分散,光能利用率较低。如果没有经过光学优化设计,光源的照度均匀性就难以达到离体细胞 PDT 实验的要求。本文采用方杯式反射器,内部各面镀有高反射率膜,能有效提高照度均匀性和光照功率密度。LED 阵列置于反射器底面中心,根据 LED 阵列大小 ($135 \text{ mm} \times 90 \text{ mm}$) 设计反射器底面尺寸为 $165 \text{ mm} \times 105 \text{ mm}$,出光面必须大于细胞培养板区域,设计为 $215 \text{ mm} \times 165 \text{ mm}$ 。利用 TracePro 对在不同高度的反射器中的 LED 阵列光照进行多次模拟,模拟结果表明反射器高度为 48 mm ,出光面均匀性较好,反射器模型如图 2 所示。

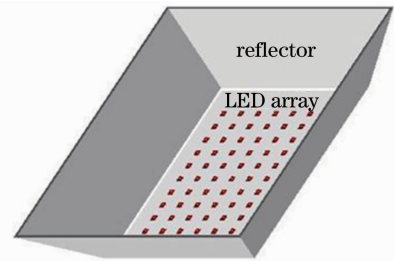


图2 LED光源的反射器模型

Fig. 2 Reflector model for LED light source

光扩散板采用 PMMA 材料,透光率为 80% ,使入射光发生漫反射和散射,使整个平面形成一个均匀的发光面。将光扩散板置于反射器出光面位置,能降低 LED 光源产生的热量向细胞培养板区域的传导,减小热效应。对 LED 阵列完成二次光学设计后,再次进行数值模拟,LED 光源在目标平面上的照度分布如图 3 所示。

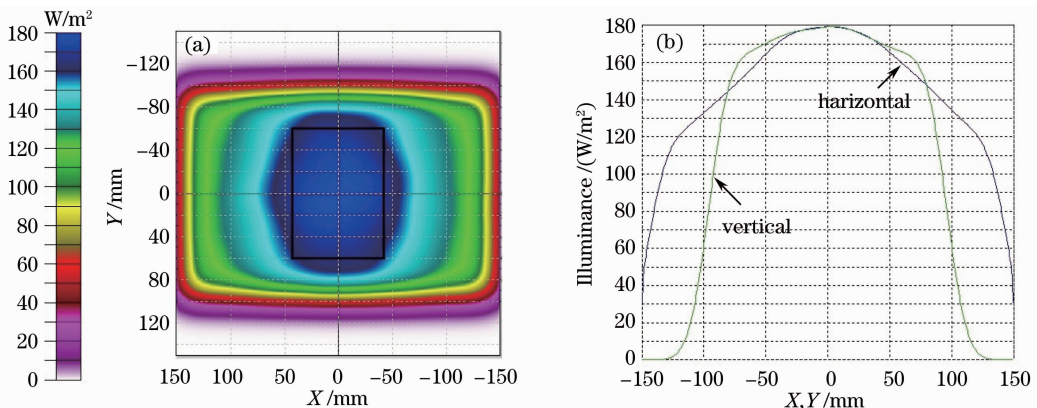


图3 (a) 指定平面上的照度分布和(b)水平、垂直方向照度分布

Fig. 3 (a) Illumination distribution on the selected plane and (b) illuminations distribution of the horizontal and vertical directions

根据图 3(a)的照度分布,选择平面中心矩形区域 $120\text{ mm} \times 80\text{ mm}$ 为细胞培养板放置区域。由 TracePro 模拟结果导出 $120\text{ mm} \times 80\text{ mm}$ 区域的功率密度数据,通过计算可知,在该区域内最小功率密度 $E_{\min} = 15.43\text{ mW/cm}^2$,最大功率密度 $E_{\max} = 17.95\text{ mW/cm}^2$,平均功率密度 $E_{\text{ave}} = 17.01\text{ mW/cm}^2$,并根据下式计算照度均匀性^[15]:

$$U = \left[1 - \frac{E_{\max} - E_{\text{ave}}}{E_{\text{ave}}} \right] \times 100\%, \quad (4)$$

计算得出 $U = 94.45\%$,能满足离体细胞 PDT 实验的光照要求。

3 LED 阵列的驱动电源与散热单元

LED 阵列驱动电源采用 100 W 隔离型恒流电源(MSL-T0350IC122.0-100Y2,深圳茂硕电源科技股份有限公司),驱动电流 350 mA 。在离体细胞 PDT 实验过程中采用定时器控制光照时间,从而控制光剂量。定时器采用微电脑时控器(HHQ9,欣灵电气股份有限公司),可设置 10 组开、关控制程序,时控范围 $1\text{ min} \sim 168\text{ h}$,计时精度高,时控范围宽,能精确地控制光照时间。为了解决大功率 LED 的散热问题,采用铝基板、散热器及风扇来提高散热效果。高导热铝基板提高热传导,鳍片式散热器有效增大散热面积,用两个 3500 r/min 的大功率风扇(AM2-20909)加快空气流动,提高散热效果,降低 LED 温度,确保 LED 稳定地工作。

4 LED 光源的性能测试

根据本文设计制作了 LED 光源样机,在实验室黑暗条件下,室温 $15.4\text{ }^\circ\text{C}$,分别采用光功率计和热电偶测温仪测量目标平面中心区域 $160\text{ mm} \times 120\text{ mm}$ 的功率密度和温度。将细胞培养板区域划分为 8×6 个边长为 20 mm 的正方形,分别测量每个正方形区域的功率密度和温度。实际测量中 48 个监测点的温度没有显著差异,且温度相对变化量较小。为此,选取了细胞培养板区域中心点的温度作为评价 LED 光源光热效应的参考值。将实际测量数值进行处理,目标平面照度分布如图 4 所示,图中矩形区域为细胞培养板区域。LED 光源的平均功率密度与温度随光照时间变化曲线如图 5 所示,在 30 min 内,光源的平均功率密度基本保持在 13.7 mW/cm^2 ,光照稳定。由于光热效应所引起的温升为 $0.5\text{ }^\circ\text{C}$,这一温度变化对开展细胞 PDT 实验没有显著影响。

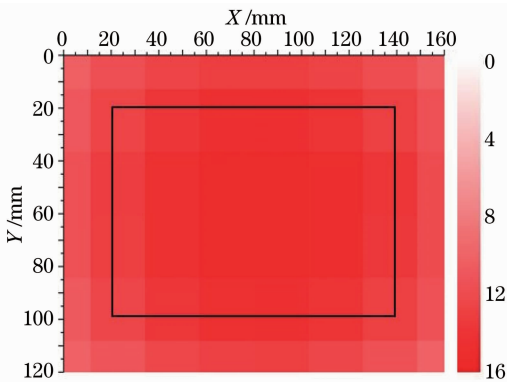


图 4 目标平面照度分布图

Fig. 4 Illumination distribution on the selected plane

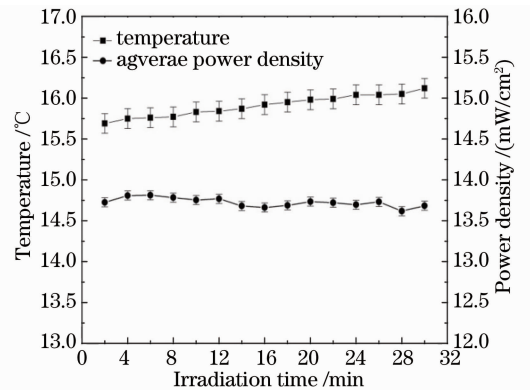


图 5 平均功率密度与温度随光照时间变化曲线

Fig. 5 Average power density and temperature versus irradiation time

LED 光源在细胞培养板区域的功率密度与照度均匀性如表 1 所示。结果表明:实际测量数值略小于模拟数值,这与 LED 光源的加工制作误差和测量误差有关。上述实际测量结果表明:LED 光源样机平均功率密度达到 13.7 mW/cm^2 且稳定性好,在细胞培养板区域的照度均匀性达到 90% 。与此同时,在光照 30 min 后箱体内部细胞培养板区域温度变化小于 $0.5\text{ }^\circ\text{C}$,光热效应对细胞 PDT 的影响可以忽略不计。设计制作的 LED 光源在功率密度、照度均匀性、光照稳定性及光热效应上都能满足离体细胞 PDT 实验研究的要求。

表1 LED光源的功率密度与照度均匀性
Table 1 Power density and illumination uniformity of LED light source

	$E_{\min}/(\text{mW}/\text{cm}^2)$	$E_{\max}/(\text{mW}/\text{cm}^2)$	$E_{\text{ave}}/(\text{mW}/\text{cm}^2)$	$U/\%$
Simulated	15.43	17.95	17.01	94.45
Measured	10.10	15.09	13.72	90.01

5 结 论

本文设计的LED光源为离体细胞PDT实验提供了一个不受外界光照干扰、光照均匀、光热效应小、光照时间可精确控制的光动力反应环境。该光源性能稳定,结构简单,操作方便,安全可靠,成本低廉,有望代替激光光源在离体细胞PDT实验研究中得到推广应用。最后,该LED光源的波长可以根据PDT所用的不同类型的光敏剂进行更换,以满足更多的离体细胞PDT实验研究和临床应用研究的需要。

参 考 文 献

- 1 R Darlenski, J W Fluhr. Photodynamic therapy in dermatology: past, present, and future[J]. *J Biomed Opt*, 2013, 18(6): 061208.
- 2 P Agostinis, K Berg, K A Cengel, *et al.*. Photodynamic therapy of cancer: an update[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(4): 250–281.
- 3 J P Celli, B Q Spring, I Rizvi, *et al.*. Imaging and photodynamic therapy: mechanisms, monitoring, and optimization[J]. *Chem Rev*, 2010, 110(5): 2795–2838.
- 4 Li Buhong, Xie Shusen, Huang Zheng, *et al.*. Advances in photodynamic therapy dosimetry[J]. *Progress in Biochemistry and Biophysics*, 2009, 36(6): 676–683.
李步洪, 谢树森, Huang Zheng, 等. 光动力学疗法剂量学的研究进展[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2009, 36(6): 676–683.
- 5 B C Wilison, M S Patterson. The physics, biophysics and technology of photodynamic therapy[J]. *Phys Med Biol*, 2008, 53(9): R61–R109.
- 6 W K Ong, H F Chen, C T Tsai, *et al.*. The activation of directional stem cell motility by green light-emitting diode irradiation[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(8): 1911–1920.
- 7 Chen Dufu, Zheng Huifen, Huang Zhiyong, *et al.*. Light-emitting diode based illumination system for *in vitro* photodynamic therapy[J]. *Int J Photoenergy*, 2012, 2012: 920671.
- 8 H J Lim, C H Oh. Indocyanine green-based photodynamic therapy with 785 nm light emitting diode for oral squamous cancer cells[J]. *Photodiagn Photodyn Ther*, 2011, 8(4): 337–342.
- 9 C D Enk, A Levi. Low-irradiance red LED traffic lamps as light source in PDT for actinic keratosis[J]. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2012, 28(6): 332–334.
- 10 J Neupane, S Ghimire, S Shakya, *et al.*. Effect of light emitting diodes in the photodynamic therapy of rheumatoid arthritis [J]. *Photodiagn Photodyn Ther*, 2010, 7(1): 44–49.
- 11 J W Lee, B J Kim, M N Kim. Photodynamic therapy: new treatment for recalcitrant malassezia folliculitis[J]. *Lasers Surg Med*, 2010, 42(2): 192–196.
- 12 Li Buhong, Xie Shusen. Functional photosensitizers for photodynamic therapy: recent developments[J]. *Chinese J Laser Medicine & Surgery*, 2007, 16(3): 179–185.
李步洪, 谢树森. 功能型光敏剂的研究进展[J]. *中国激光医学杂志*, 2007, 16(3): 179–185.
- 13 Huang Qilu, Wu Fengtie, Fan Dandan. Comparative analysis and simulation of LED arrays in uniform illumination[J]. *J Huaqiao University (Natural Science)*, 2012, 33(1): 13–16.
黄启禄, 吴逢铁, 范丹丹. 均匀照明的发光二极管阵列仿真与对比分析[J]. *华侨大学学报(自然科学版)*, 2012, 33(1): 13–16.
- 14 Wu Shumei. Simulation Study and Design of the LED Arrays Lighting Source[D]. Shijiazhuang: Hebei University of Science and Technology, 2009.
吴淑梅. LED阵列照明光源的仿真研究与设计[D]. 石家庄: 河北科技大学, 2009.
- 15 Liu Xu, Li Haifeng. Modern Projection Display Technology[M]. Hangzhou: Zhejiang University Press, 2009.
刘旭, 李海峰. 现代投影显示技术[M]. 杭州: 浙江大学出版社, 2009.