

doi: 10.3788/gzxb20134209.1129

皮肤基底细胞癌症组织荧光特性理论模拟与分析

南妙晴^a, 王爽^b, 王凯歌^b, 贺庆丽^a

(西北大学 a. 物理学系; b. 光子学与光子技术研究所, 西安 710069)

摘要: 理论模拟与分析了皮肤基底细胞癌症组织的自体荧光光谱特征. 在实验分析基底细胞癌症组织显微荧光图像特征基础上, 建立相应的八层组织光学模型. 采用蒙特卡罗模拟方法, 分析基底细胞癌症组织在可见光波段的漫反射特征, 并对光学模型进行完善. 同时, 基于光与组织的相互作用机理与蒙特卡罗方法, 模拟分析皮肤组织结构对其自体荧光光子的吸收和散射作用, 讨论自体荧光在组织内部的传输机制, 并最终重构在体基底细胞癌症组织的荧光光谱. 结果表明, 理论重构的荧光光谱与在体实验结果基本一致. 本研究工作为分析研究癌症病变组织内的光谱特性, 阐述生物组织内部自体荧光产生与传播机制, 提供了一种理论研究方法.

关键词: 基底细胞癌; 蒙特卡罗方法; 可见光波段; 自体荧光特性

中图分类号: R739.5; Q63; O435 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-4213(2013)09-1129-6

Theoretical Study on Autofluorescence Characteristics of Skin Basal Cell Carcinoma

NAN Miao-qing^a, WANG Shuang^b, WANG Kai-ge^b, HE Qing-li^a

(a. Department of Physics; b. Institute of Photonics and Photon-Technology, Northwest University, Xi'an 710069, China)

Abstract: Autofluorescence characteristics of Basal Cell Carcinoma skin were studied by Monte Carlo method. Based on the microscopic autofluorescence image, an eight-layered optical model of skin Basal Cell Carcinoma was constructed. By Monte Carlo simulation, the light distribution in the model was calculated, and the diffuse reflectance process was modeled in visible wavelength range in order to perfect the multi-layer tissues optics model. Monte Carlo method was used to simulate the tissues reabsorption and rescattering effect on intrinsic autofluorescence based on the light-tissue interactions. The escaping process of autofluorescence photons from tissue surface was discussed, and the *in vivo* autofluorescence spectra of skin Basal Cell Carcinoma were reconstructed. The results show that the rebuilt skin autofluorescence spectra achieve a good agreement with the experimental results. This study will provide a practical theoretical method to study transmission process of intrinsic autofluorescence in skin cancer lesions, and revealed autofluorescence characteristics of skin cancer.

Key words: Basal cell carcinoma; Monte Carlo simulation; Visible wavelength; Autofluorescence spectra

基金项目: 陕西省教育厅专项基金(No. 2010JK868)、科技部中美合作项目(No. S2012ZR0391)和西北大学科学研究基金(自然科学类)(No. 12NW11)资助

第一作者: 南妙晴(1989-), 女, 硕士研究生, 主要研究方向为生物光学. Email: karolina1989@163.com

导师(通讯作者): 贺庆丽(1960-), 女, 教授, 博士, 主要研究方向为生物光学. Email: heqingli@nwu.edu.cn

收稿日期: 2013-01-25; **录用日期:** 2013-03-18

0 引言

在特定激发光条件下,生物组织中存在的荧光物质和分子成分(如蛋白质、NADH、卟啉类化合物、血红蛋白和黑色素等)能够产生携带组织内部信息的荧光光谱^[1-2].通过分析荧光光谱形状和强度,可以区分不同生物组织成分,并进行病变组织生化成分特异性分析.因此,利用荧光光谱作为分析手段,研究皮肤组织的光学特性,分析恶性皮肤疾病的生物组织成分与发病机理,发展新型生物医学早期诊断方法,已成为生物医学光子学领域的一个重要研究方向^[3-5].

基底细胞癌(Basal Cell Carcinoma, BCC)是一种常见的非黑色素皮肤癌,多发生于白色人种群体内,病灶主要分布于人体头部和面部^[6].BCC 癌恶性度不高,但发病率高,并且随着年龄的增长而增加^[7].研究表明,环境中高强度的紫外线,以及肤色种族都与 BCC 的发病率有关^[6,7].近年来,研究工作集中于 BCC 的早期诊断和临床治疗,以及利用不同的技术手段分析其生物组织成分与发病机理^[8-9].

理论分析激光激发生物组织自体荧光过程,需要深入了解光在组织内的传输规律,详细分析生物组织对光的吸收与散射作用,并对生物组织的光学特性进行合理描述.蒙特卡罗模拟能处理各种边界问题,已经广泛用于分析光在组织中的传输问题^[10-11].其基本物理思想是:运用光子吸收和散射的原理来跟踪光子通过混沌介质的过程;通过统计大量光子的模拟结果得到激发光能量在组织内部的分布情况^[12-13].本文基于 BCC 皮肤组织荧光图像的实验研究结果,建立 BCC 皮肤八层光学模型,在此基础上重构 BCC 皮肤的漫反射光谱和自体荧光光谱,并与在体测量结果进行对比,从理论上分析自体荧光在癌症组织内的传输规律,探讨癌变过程对皮肤组织产生的影响.

1 基底细胞癌皮肤的光学模型

1.1 BCC 皮肤组织切片的显微荧光光谱

图 1 为实验室搭建的显微荧光光谱装置^[14].实验装置采用 442 nm He-Cd 激光作为荧光激发光源,倒置显微镜作为显微探测单元,光谱仪作为光谱分析单元.实验测量了 36 例未染色的 BCC 皮肤组织切片的显微荧光图像,如图 2.

显微测量实验使用的皮肤样本均来自病人的面部皮肤,切片厚度为 16 μm .实验结果表明,BCC 组织和正常皮肤组织之间存在明显的边界结构,并且相比于其周围的正常组织,BCC 病变区域的显微荧

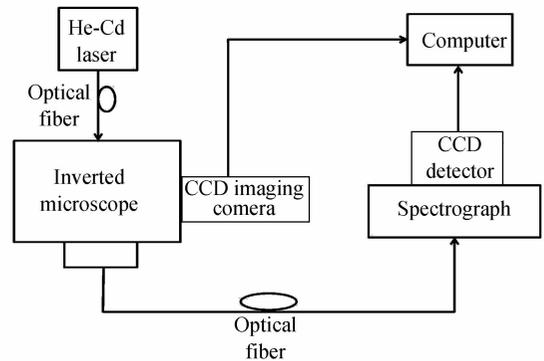


图 1 荧光测量和成像的显微分光系统
Fig. 1 Setup of the microspectrophotometer (MSP) system for microscopic fluorescence and imaging of biological tissue

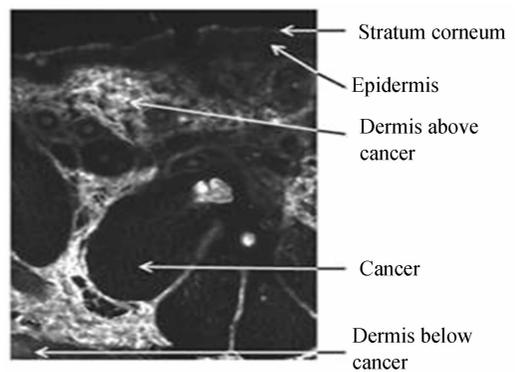


图 2 未染色的 BCC 组织切片在 442 nm 激发光下的荧光图像

Fig. 2 Typical microscopic autofluorescence images of unstained BCC tissue section obtained with the MSP system at 442 nm excitation

光光谱强度较弱,图像呈现出暗斑结构.在此实验基础上,结合多层皮肤组织光学模型,从理论上构建 BCC 皮肤组织的光学模型.

1.2 正常皮肤组织的光学模型

表 1 为 442 nm 激发光条件下正常皮肤的光学模型及其特征参量^[15-16](厚度 d 、折射率 n 、吸收系数 μ_a 、散射系数 μ_s 、各项异性因子 g).整个皮肤模型

表 1 正常皮肤 7 层光学模型在 442 nm 激发波长下的组织光学参量(μ_a , μ_s , g , n)

Table 1 The transport parameters (μ_a , μ_s , g , n) at 442 nm of the seven-layer skin optical model

Layer	$d/\mu\text{m}$	n	$\mu_a/(\text{cm}^{-1})$	$\mu_s/(\text{cm}^{-1})$	g
Air	-	1.0	-	-	-
Stratum corneum	10	1.45	207.4	580	0.748 2
Epidermis	80	1.4	58.2	580	0.748 2
Papillary dermis	100	1.4	6.72	681.5	0.748 2
Upper blood plexus	80	1.39	97.26	654.35	0.770 9
Reticular dermis	1 500	1.4	6.72	681.5	0.748 2
Deep blood plexus	70	1.34	821.58	518.15	0.956 7
Dermis	160	1.4	6.72	681.5	0.748 2
Subcutaneous fat	-	1.46	-	-	-

厚度为 2 mm,各层组织具有不同的厚度与光学参量.皮肤模型表面与空气接触,空气折射率为 1.0,最下层与皮下脂肪层相接,皮下脂肪折射率为 1.46^[17].在各层皮肤组织中,角质层折射率为 1.45^[18];由于表皮层和真皮层含水量为 70%~80%,折射率为 1.4^[19];血液和水的折射率都为 1.33.角质层、表皮层和真皮层的光学特性参量是由 Van Gemert 等编译的^[20].模型中血液层是由人体血液和真皮组织按一定比例组合而成,其中,上层血液层是由 90%真皮组织与 10%血液组成,下层血液层是由 10%真皮组织与 90%血液组成.上层和下层的光学参量(μ_a, μ_s, g, n)通过矩阵公式(1)计算^[15-16]

$$\begin{bmatrix} \mu_a \\ \mu_s \\ g \\ n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mu_a^1 & \mu_a^2 \\ \mu_s^1 & \mu_s^2 \\ g^1 & g^2 \\ n^1 & n^2 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} f_1 \\ f_2 \end{bmatrix} \quad (1)$$

式中, f_1 和 f_2 分别代表构成该层组织的不同成分的比例.比如,在组织光学模型中,上层是由 90%的真皮组织($f_1=0.9$)和 10%的血液($f_2=0.1$)组成.因此它的折射率 $n=1.4 \times 0.90 + 1.33 \times 0.10 = 1.39$.

1.3 基底细胞癌皮肤的光学模型

根据实验测得的荧光图像,在正常皮肤组织模型基础上^[15-16]加入一个厚度为 400 μm 的 BCC 层,位于网状真皮层上部,网状真皮层的厚度由原来的 1 500 μm 减小到 1 100 μm ,整个皮肤层厚度仍为 2 mm. BCC 皮肤层吸收系数和散射系数是由 Elena Salomatina 等的实验研究所得^[21].实验采用分光光度计积分球对 BCC 皮肤离体组织切片进行测量,得到 BCC 层的漫反射率和透射率,通过反向蒙特卡罗技术进一步计算出它的吸收系数和散射系数. Elena

表 2 BCC 皮肤 8 层光学模型在 442 nm 激发波长下的组织光学参量(μ_a, μ_s, g, n)

Table 2 The transport parameters (μ_a, μ_s, g, n) at 442 nm of the eight-layer BCC skin optical model

Layer	$d/\mu\text{m}$	n	$\mu_a/(\text{cm}^{-1})$	$\mu_s/(\text{cm}^{-1})$	g
Air	-	1.0	-	-	-
Stratum corneum	10	1.45	207.4	580	0.748 2
Epidermis	80	1.4	58.2	580	0.748 2
Papillary dermis	100	1.4	6.72	681.5	0.748 2
Upper blood plexus	80	1.39	97.26	654.35	0.770 9
BCC Layer	400	1.4	6.03	206.78	0.8
Reticular dermis	1100	1.4	6.72	681.5	0.748 2
Deep blood plexus	70	1.34	821.58	518.15	0.956 7
Dermis	160	1.4	6.72	681.5	0.748 2
Subcutaneous fat	-	1.46	-	-	-

Salomatina 等在研究中使用的 11 组 BCC 样本分别来自病人的面部、头皮和颈部.其他皮肤组织层的光学特性参量与正常皮肤光学模型中参量的获取方法一致.其中,角质层、表皮层和真皮层光学特性参量由 Van Gemert 等编译^[20].BCC 层折射率和各向异性因子分别为 1.4 和 0.8^[21].表 2 为本文建立的 8 层 BCC 皮肤组织的光学模型.为了模拟荧光逃逸过程,还需要在可见光波段分别进行建模.

2 蒙特卡罗模拟过程

首先,直接用蒙特卡罗程序^[11-22]计算正常皮肤组织和 BCC 皮肤组织的漫反射系数,重构漫反射光谱,验证并完善多层组织理论模型;其次,结合组织的显微荧光光谱特性,考虑到荧光光子产生和传输过程中的各项异性,修改蒙特卡罗程序^[23],重构在体荧光光谱,具体过程包括以下几步:

1)利用蒙特卡罗程序计算皮肤模型中的激发光能量分布 $\varphi(\lambda_{\text{ex}}, r, z, \theta)$.模拟计算 442nm 激发光在多层组织模型中的能量分布.

2)获得本征荧光系数, $\beta(\lambda_{\text{ex}}, \lambda_{\text{em}}, z)$ ^[15-16,24].皮肤组织具有层状结构,对每一层,认为 β 是个常量,因此 β 只是深度 z 的函数.利用连接到显微光谱系统上的 CCD 相机获得组织切片的荧光图像,分析不同组织位置处的荧光图像特征,计算荧光团密度 $\rho(z)$.用显微荧光系统测量不同皮肤层的本征荧光光谱, $I_{\text{norm}}(\lambda_{\text{ex}}, \lambda_{\text{em}}, z)$. β 可以通过式(2)获得

$$\beta(\lambda_{\text{ex}}, \lambda_{\text{em}}, z) = \rho(z) \times I_{\text{norm}}(\lambda_{\text{ex}}, \lambda_{\text{em}}, z) \quad (2)$$

3)计算荧光光子逃逸函数 $E(\lambda_{\text{em}}, r, z)$.皮肤组织内部中某一深度 z 处的荧光点光源所产生的荧光光子逃逸函数,只与其分布深度有关^[25].因此,利用荧光点光源所发出的荧光光子具有各向异性传输的特点,完善和修改蒙特卡罗程序,并进行理论模拟分析.计算 480~700 nm 范围内以 10 nm 为间隔的 23 种不同荧光发射波长,每个发射波长下 60 种不同深度荧光点光源产生的荧光光子的逃逸过程.

4)重构荧光光谱 $F(\lambda_{\text{ex}}, \lambda_{\text{em}}, r)$.结合以上各个步骤的模拟结果,计算激发光分布函数 Φ ,本征荧光系数 β 和荧光逃逸函数 E 的卷积,理论重构正常皮肤组织与 BCC 病变皮肤组织的荧光光谱^[14].

$$F(\lambda_{\text{ex}}, \lambda_{\text{em}}, r) = \int_0^{D/2} \int_0^{2\pi} \int_0^{\infty} \Phi(\lambda_{\text{ex}}, r', z', \theta) \beta(\lambda_{\text{ex}}, r', z') \times E(\lambda_{\text{em}}, \sqrt{r^2 + r'^2 - 2rr' \cos \theta}, z') r' dr' d\theta dz' \quad (3)$$

3 结果与讨论

利用蒙特卡罗程序,理论分析正常皮肤组织和 BCC 皮肤组织从 480~700 nm 每 10 nm 间隔激发

波长条件下的漫反射光谱(图3). 由模拟结果可知, 正常皮肤和 BCC 皮肤曲线形状相似, 只在强度上略有差别. 正常皮肤的反射光谱更强, 尤其在 600~700 nm 之间光谱强度差别较大. 这主要是由于, 本文所构建的皮肤模型中加入的 BCC 层吸收系数在长波长范围减小较快, 而真皮层吸收系数在长波长范围变化很小. 其次, 由于血红蛋白分子对漫反射光的吸收作用, 正常组织和 BCC 皮肤组织在 540 nm 和 580 nm 处都出现了两条明显的血红蛋白吸收峰. 因此, 在模型中加入厚度为 400 μm BCC 层可以进行 BCC 皮肤组织的光学模拟.

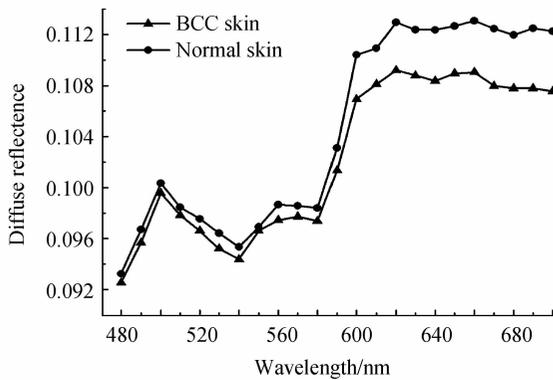


图3 蒙特卡罗模拟漫反射光谱曲线

Fig. 3 Monte Carlo calculated reflectance spectra

利用蒙特卡罗程序模拟 442 nm 激发光在 BCC 皮肤组织中的传输和分布状态, 分析激发光分布函数随深度 z 变化的变化规律, 记为 $\Phi(z)$. 图4为激发光(442 nm)在 BCC 皮肤组织内的分布特征. 可以看出, 442 nm 激发光在 BCC 皮肤组织内光强度随深度 z 增加而减小, 只有少量光子进入深层真皮层 ($z > 570$). 由于角质层, 表皮层和真皮上层含有大量的激发光强度分布, 因此, 较大的荧光激发现象会出现在这层组织中.

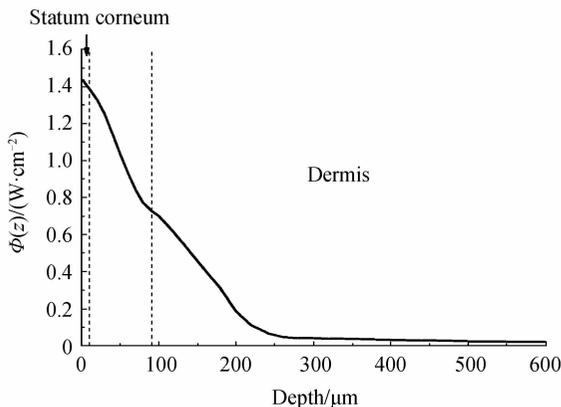


图4 蒙特卡罗模拟激发光(442 nm)在 BCC 皮肤组织内的分布

Fig. 4 The excitation light (442 nm) distribution as a function of depth z inside the skin tissue

图5为显微荧光光谱系统获得的未染色的

BCC 皮肤组织切片的荧光光谱. 相比于其他组织层次, 皮肤上血层和真皮下层聚集了较为大量的生物荧光团, 因此, 这两层会产生较强的显微荧光光谱信号. 根据这项实验测量结果, 通过式(2)得到皮肤 BCC 组织的本征荧光系数 $\beta(\lambda_{\text{ex}}, \lambda_{\text{em}}, z)$.

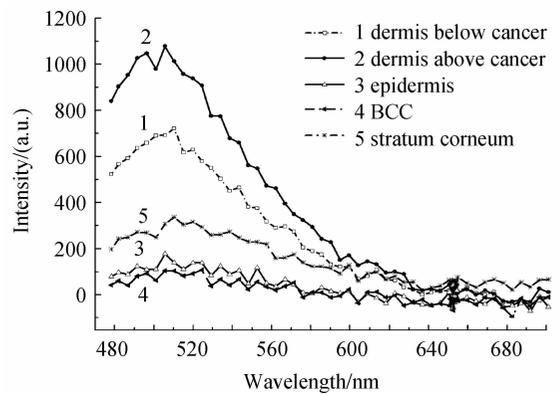


图5 442 nm 激发光下实验测得未染色 BCC 组织切片各层荧光光谱

Fig. 5 The intrinsic fluorescence spectra of different skin tissue layers measured from a BCC tissue section at 442 nm excitation

图6为皮肤 BCC 组织中不同深度下荧光逃逸函数 $E(\lambda, z)$ 分布特征. 可以看出, 在组织表面 $E(\lambda, z)$ 曲线较为平滑, 表明荧光逃逸过程中, 皮肤表面荧光光子的再吸收和散射作用对逃逸函数影响很小. 随着深度增加, 这种作用会逐渐增大, 这是因为皮肤组织的吸收系数 (μ_a) 和散射系数 (μ_s) 随波长增加而减小. 此外, 由于上血层和下血层中血红蛋白对逃逸荧光信号的吸收作用, 540 nm 和 580 nm 处的血红蛋白吸收峰也随深度增加变得更为明显.

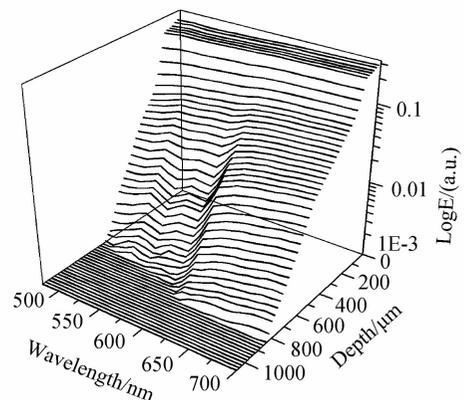


图6 BCC 皮肤组织不同深度下荧光逃逸函数随波长 λ 变化的函数图

Fig. 6 Fluorescence escape efficiency, $E(\lambda, z)$, as a function of wavelength at different depth inside the tissue

图7为 BCC 皮肤组织在不同波长下荧光逃逸函数 $E(\lambda, z)$ 分布特征图. 可以看出, 逃逸函数 $E(\lambda, z)$ 随深度增加迅速减小, 由于皮肤组织的吸收系数 (μ_a) 和散射系数 (μ_s) 随波长增加而减小, 这表明了, 短波长下的荧光光子比长波长下的光子更难

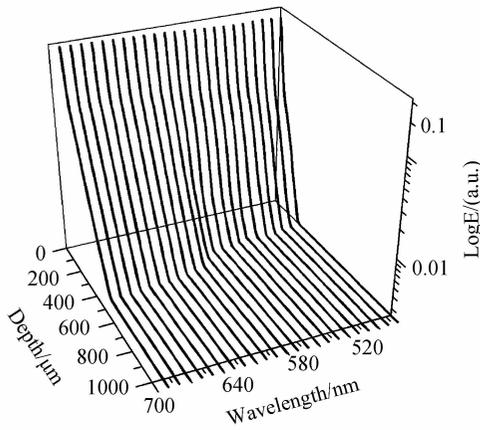


图 7 BCC 皮肤组织不同波长下荧光逃逸函数随深度 z 变化的函数图

Fig. 7 Fluorescence escape efficiency, $E(\lambda, z)$, as a function of depth within the tissue at different wavelengths 逃逸出皮肤组织表面.

如图 8 为模拟计算得到的 BCC 皮肤角质层和真皮层荧光探测效率 η 随波长变化的函数关系图. 从真皮层荧光探测效率曲线可以明显看到血液吸收作用的影响, 曲线在 540 nm 和 580 nm 处出现了两个凹陷. 角质层荧光探测效率曲线较平滑, 说明角质层虽然靠近皮肤表面, 但是由于其厚度较小, 对荧光影响很小. 真皮层厚度较大, 并且大量荧光团分布在其中, 有助于产生较大量荧光激发和辐射作用, 因此, 真皮层 η 曲线随波长增大. 图 2 实验测得荧光图像中真皮层荧光图像具有较高强度, 探测效率也最大, 因此本文的模拟结果与实验结果相符.

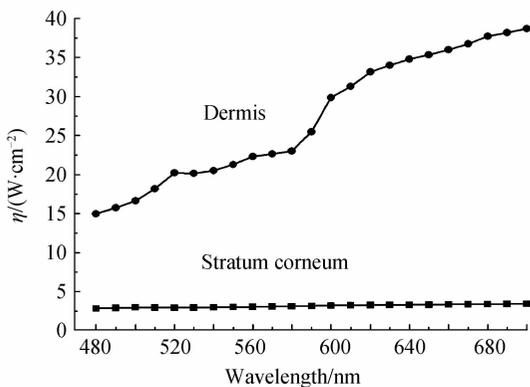


图 3 BCC 皮肤角质层和真皮层荧光探测效率 η 随波长变化函数

Fig. 8 Fluorescence detection efficiency, η , as a function of wavelength for the dermis layer and the stratum corneum layer

图 9 为蒙特卡罗模拟重构的 BCC 皮肤组织荧光光谱与临床测量的荧光光谱对比结果. 利用文献 [16] 中的实验装置和方法, 在体测量了 BCC 皮肤组织在可见光波段的荧光光谱特征. 为了方便实验与理论模拟结果相对比, 本文将理论重构的 BCC 皮肤组织荧光光谱曲线, 在体实验测量得到的 BCC 皮肤

组织荧光光谱曲线, 以及在体测量得到的正常皮肤组织荧光光谱曲线, 进行归一化处理, 如图 9. 蒙特卡罗模拟 BCC 皮肤组织结果与实测结果有类似特征, 它们与正常皮肤光谱形状基本符合, 三条曲线荧光峰都在 510~520 nm 之间. 此外, 在 520~700 nm 之间光谱强度均随着荧光波长逐渐减小. 这一结果表明, 利用本文所建立的 8 层 BCC 皮肤组织光学模型, 重构 BCC 皮肤组织的荧光光谱结果与在体实验测量结果一致.

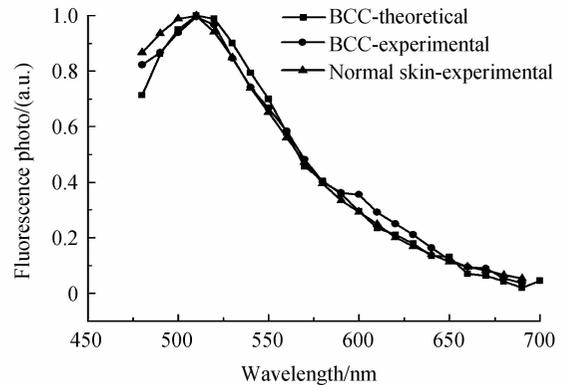


图 9 模拟重构的 BCC 皮肤组织荧光光谱与临床测量的荧光光谱对比

Fig. 9 Comparison of the reconstructed BCC skin autofluorescence by the Monte Carlo simulation with the in vivo spectra of normal and BCC skin

4 结论

本文根据实验测得的 BCC 皮肤荧光图像, 建立了 BCC 皮肤的多层光学模型, 利用蒙特卡罗方法模拟重构 BCC 皮肤的漫反射光谱和荧光光谱, 并探讨了正常和癌变组织具有的不同光谱特性. 将重构的漫反射光谱曲线和实测结果进行对比, 完善新建的光学模型中各皮肤层的厚度, 最终确定模型. 结合模型进行蒙特卡罗模拟, 重构的荧光光谱与在体测量实验得到的荧光光谱结果基本一致, 从理论上重现了实测荧光光谱的主要光学特征. 本文所建立的多层皮肤组织光学模型和理论模拟方法还可用于研究人体其它病变组织的光学特性分析工作, 并为分析组织内自体荧光产生与传输规律提供一种新的研究思路.

参考文献

- [1] GONG Wei, XIE Shu-sen. Optical model and optical properties of human skin [J]. *Chinese Journal of Laser Medicine & Surgery*, 2010, **19**(2): 114-118.
龚玮, 谢树森. 皮肤的光学模型和光学性质 [J]. *中国激光医学杂志*, 2010, **19**(2): 114-118.
- [2] CHEN Rong, HUANG Bao-hua, WANG Yue-yun, et al. The optical model of human skin [J]. *Acta Laser Biology Sinica*, 2005, **14**(6): 401-404.
陈荣, 黄宝华, 王月云, 等. 皮肤的光学模型 [J]. *激光生物学报*, 2005, **14**(6): 401-404.

- [3] BRANCALEON L, DURKIN A J, TU J H, *et al.* In vivo fluorescence spectroscopy of nonmelanoma skin cancer[J]. *Photochemistry and Photobiology*, 2001, **73**(2): 178-183.
- [4] CHEN Rong, ZENG Hai-shan, HUANG Bao-hua, *et al.* Fluorescent spectrum of skin with trichrome vitiligo[J]. *Acta Optica Sinica*, 2007, **27**(1): 124-128.
陈荣,曾海山,黄宝华,等.具有三种颜色的白癜风皮肤的荧光光谱[J].*光学学报*,2007,**27**(1): 124-128.
- [5] WANG Yan-qiu, LIN Ling, LI Gang, *et al.* Theory and technology of nondestructive measurement for biological tissue optical properties[J]. *Optical Technique*, 2001, **27**(4): 355-358.
王艳秋,林凌,李刚,等.生物组织光学特性参量的无创检测理论与技术[J].*光学技术*,2001, **27**(4): 355-358.
- [6] GAO Xiao-man, CHANG Jan-min. Correlation of histopathological subtypes of Basal Cell Carcinoma with gender, age and location of skin lesions[J]. *International Journal of Dermatology and Venereology*, 2011, **37**(4): 200-202.
高小曼,常建民.基底细胞癌组织病理类型与性别、年龄及部位的相关性分析[J].*国际皮肤性病学期刊*,2011, **37**(4): 200-202.
- [7] MADAN V, LEAR J T, SZEIMIES R. Non-melanoma skin cancer[J]. *The Lancet*, 2010, **375**(9715): 673-685.
- [8] YANG Xi-chuan, YAN Heng, YE Qing-yi, *et al.* Clinical and pathological analysis of Basal Cell Carcinoma in skin[J]. *Chinese Journal of Aesthetic Medicine*, 2007, **16**(5): 671-673.
杨希川,阎衡,叶庆侑,等.皮肤基底细胞癌的临床病理分析[J].*中国美容医学*,2007, **16**(5):671-673.
- [9] SHI Lei, ZHAO Tian-en. The latest research on skin Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma[J]. *Foreign Medical Sciences (Section of Dermatology and Venereology)*, 2002, **28**(5): 313-315.
石磊,赵天恩.皮肤基底细胞癌和鳞状细胞癌的研究现状[J].*国外医学皮肤性病学期分册*,2002,**28**(5): 313-315.
- [10] LUO Qing-ming, GONG Hui, LIU Xian-de, *et al.* Simulation and testing of laser propagation in biological tissues[J]. *Acta Photonica Sinica*, 1995, **24**(2): 125-128.
骆清铭,龚辉,刘贤德,等.生物组织中激光传输规律的模拟与检验[J].*光子学报*,1995, **24**(2): 125-128.
- [11] WANG L, JACQUES S L, ZHENG L. MCML-Monte Carlo modeling of light transport in Mmulti-layered tissues[J]. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 1995, **47**(2): 131-146.
- [12] WANG Xi-chang, HUA Zhen, MENG Zhao-kun. Time domain model of light transport in multi-layer matched biological tissues[J]. *Acta Photonica Sinica*, 2006, **35**(7): 1061-1064.
王喜昌,华臻,孟兆昆.光在多层匹配生物组织中的时域传输模型[J].*光子学报*,2006, **35**(7): 1061-1064.
- [13] REN Xiao-nan, WEI Shou-shui, YANG Xian-zhang, *et al.* Study on optical energy transmission in biotic tissues by Monte Carlo method [J]. *Journal of Biomedical Engineering*, 2010, **27**(3): 652-657.
任晓楠,魏守水,杨宪章,等.光能量在生物组织中传输的蒙特卡罗研究[J].*生物医学工程学杂志*,2010, **27**(3): 652-657.
- [14] ZENG H, MACAULAY C, MCLEAN D I, *et al.* Novel microspectrophotometer and its biomedical applications[J]. *Optical Engineering*, 1993, **32**(5): 1809-1814.
- [15] ZENG H, MACAULAY C E, PALCIC B, *et al.* Monte Carlo modeling of tissue autofluorescence measurement an dimaging [J]. *The International Society for Optical Engineering*, 1994, **2135**: 94-104.
- [16] ZENG H, MACAULAY C, MCLEAN D I, *et al.* Reconstruction of *in vivo* skin autofluorescence spectrum from microscopic properties by Monte Carlo simulation[J]. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 1997, **38**(2-3): 234-240.
- [17] BOLIN F P, PREUSS L E, TAYLOR R C, *et al.* Refractive index of some mammalian tissue using a fiber optic cladding method[J]. *Applied Optics*, 1989, **28**(12): 2297-2303.
- [18] SOLAN J L, LADEN G. Factors affecting the penetration of light through stratum corneum[J]. *Journal of the Society of Cosmetic Chemists*, 1977, **28**(3): 125-138.
- [19] WILSON B C, JACQUES S L. Optical reflectance and transmittance of tissue: principles and applications[J]. *The Institute of Electrical and Electronics Engineer: Journal of Quantum Electronics*, 1990, **26**(12): 2186-2198.
- [20] GRAAFF R, DASSEL A C M, KOELINK M H, *et al.* Optical properties of human dermis *in vitro* and *in vivo*[J]. *Applied Optics*, 1993, **32**(4): 435-447.
- [21] SALOMATINA E, JIANG B, NOVAK J, *et al.* Optical properties of normal and cancerous human skin in the visible and near-infrared spectral range[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2006, **11**(6): 064026 - 064029.
- [22] WANG L, JACQUES S L, ZHENG L. Conv-convolution for responses to a finite diameter photon beam incident on multi-layered tissues[J]. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 1997, **54**(3): 141-150.
- [23] ZENG H. Human skin optical properties and autofluorescence decay dynamics [D]. Vancouver: The University of British Columbia, 1993.
- [24] CHEN R, HUANG Z, LUI H, *et al.* Monte Carlo simulation of cutaneous reflectance and fluorescence measurements - The effect of melanin contents and localization [J]. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 2007, **86**(3): 219-226.
- [25] WANG Shuang, ZHAO Jian-hua, LUI Harvey, *et al.* Monte Carlo simulation of near infrared autofluorescence measurements of *in vivo* skin[J]. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2011, **3**(105): 183-189.