

# 用于皮肤荧光光谱检测的光纤探头设计

王贻坤 张龙 朱灵\* 杨三梅 刘勇 王安

(中国科学院安徽光学精密机械研究所光电子技术研究室, 安徽 合肥 230031)

**摘要** 为了提高皮肤荧光光谱的收集效率,对用于皮肤组织荧光光谱检测的光纤探头设计进行了重点研究。通过建立人体皮肤组织光学模型,并利用 Monte Carlo 方法模拟光在光纤探头及皮肤组织中的传播过程,研究光纤数量、光纤芯径、数值孔径、入射光纤与收集光纤近边缘距离、光纤探头与皮肤的距离等光纤探头各特性参数对荧光光谱检测的影响;设计、制作了一种光纤探头,应用于人体皮肤晚期糖基化终末(AGE)产物荧光光谱检测中,分析检测效果,并进行模拟与实验的对比研究。结果表明,较之于常规光纤探头,根据 Monte Carlo 模拟进行设计的光纤探头,荧光光谱检测性能有明显改进,且模拟与实验结果有一致的变化趋势,验证了通过 Monte Carlo 模拟进行光纤探头设计的可行性。光纤探头特性参数对皮肤荧光光谱检测有着显著影响,针对不同检测目的,设计特定的光纤探头,能够改善基于荧光光谱检测的医疗设备的性能。

**关键词** 医用光学;荧光光谱;光纤探头设计;蒙特卡罗法;皮肤组织

中图分类号 O433.1; TH773 文献标识码 A doi: 10.3788/LOP48.093003

## Fiber-Optic Probe Design for Detecting Skin Fluorescence

Wang Yikun Zhang Long Zhu Ling Yang Sanmei Liu Yong Wang An

(Optoelectronics Technology Research Laboratory, Anhui Institute of Optics and Fine Mechanics,  
Chinese Academy of Sciences, Hefei, Anhui 230031, China)

**Abstract** Fiber-optic probe design is studied to improve the efficacy of collection of tissue fluorescence. After optical models of human skin tissue is developed, Monte Carlo method is employed to simulate light propagation in fiber-optic probe and skin tissue, and to investigate the effect of fiber-optic probe parameters, including number of fibers, fiber diameter, numerical aperture, source-collection fiber separation distance, fiber-tissue spacer thickness, on light propagation and fluorescence collection. Then, a fiber-optic probe is designed to detect fluorescence of human skin advanced glycation end (AGE) products, the performance of the probe is analysed, and comparison between simulation and experiment was carried out. Results indicate that, compared with a common fiber-optic probe, the designed probe has better ability to collect fluorescence and decrease reflected light of skin tissue. In addition, the consistency of experiment and simulation result indicates that Monte Carlo method can be used in the design of fiber-optic probe. Fiber-optic probe parameters can affect light propagation and fluorescence detection obviously. Designing different fiber-optic probes according to different application purposes, can improve its efficacy of fluorescence based diagnostic devices.

**Key words** medical optics; fluorescence spectrum; fiber-optic probe design; Monte Carlo method; skin tissue

**OCIS codes** 300.6280; 120.3890; 170.6510

## 1 引言

荧光光谱技术具有无创、快速等优点,在医学诊断中具有广阔的应用前景<sup>[1~3]</sup>。对皮肤组织进行荧光光谱检测,进而获取人体相关信息,是生物医学光子学的一个重要研究方向,如皮肤荧光光谱技术在糖尿病检测中的应用研究<sup>[4]</sup>,荧光光谱技术用于人体组织癌变的早期诊断<sup>[5]</sup>。

收稿日期: 2011-02-18; 收到修改稿日期: 2011-04-12; 网络出版日期: 2011-07-25

基金项目: 中国科学院知识创新工程青年人才领域前沿项目(O83RC11124)资助课题。

作者简介: 王贻坤(1985—),男,博士研究生,主要从事生物医学光子学方面的研究。E-mail: wyk@aiofm.ac.cn

导师简介: 王安(1958—),男,博士,研究员,主要从事光谱学与光谱技术等方面的研究。E-mail: wangan@aiofm.ac.cn

\*通信联系人。E-mail: zhul@aiofm.ac.cn

光纤探头由数量不等的光纤组成,能够传输激发光,收集荧光,且易于控制,体积小,具有很强的抗干扰能力和抗震能力,可实现快速、方便、准确的检测,是皮肤荧光光谱检测系统的常见组成部分<sup>[6,7]</sup>。

然而,针对不同诊断目的进行人体皮肤荧光光谱检测,所依赖的荧光物质不同,其距皮肤表面的距离及光谱特性也存在差异。同时,光纤探头所收集到的荧光信号相对微弱,并常伴有皮肤反射光,且后者的光强通常比前者高数个量级。若能通过改进光纤探头设计,有选择地收集皮肤荧光,并且在增加荧光强度的同时,抑制皮肤反射光,则将有助于改善基于荧光光谱检测的医疗设备的性能。

Monte Carlo 方法也称统计模拟方法,是 20 世纪 40 年代中期由于科学技术的发展和电子计算机的发明,而被提出的一种以概率统计理论为指导的数值计算方法<sup>[8]</sup>。皮肤组织光学特性复杂,实际应用中无法得到基于传输方程的解析解,本文采用 Monte Carlo 方法模拟光在光纤探头及皮肤组织中的传播过程,研究光纤探头各特性参数对采集到的荧光、反射光强度的影响,在此基础上,设计、制作了一种光纤探头,并对此光纤探头在人体皮肤晚期糖基化终末产物(AGE)荧光光谱检测中的应用进行实验研究。

## 2 光学模型的建立及 Monte Carlo 模拟

### 2.1 “光纤探头-皮肤组织”光学模型

人体皮肤由表皮、真皮和皮下脂肪组成。皮肤的光学特性主要由黑色素、血红蛋白、胡萝卜素和胆红素决定,并受其厚度、粗糙度、血液中氧含量的影响<sup>[9,10]</sup>。

由多层不同结构构成的人体皮肤组织,其光学性质相当于具有高散射性的混沌介质。入射到皮肤表面的光束,首先直接被皮肤角质层与外表空气形成的界面反射,称为镜面反射光;而大部分入射光被皮肤表面折射后依次进入皮肤组织的表皮与真皮,并被皮肤组织散射与吸收,其中一部分光被多次散射后重新返回皮肤表面而进入空气中,这一部分散射光称为漫反射光;此外,皮肤内存在荧光物质,如果入射光含有某一荧光分子的激发波长,则能够激发该分子,进而发射荧光,荧光经多次散射后也能返回皮肤表面而进入空气中。光在皮肤组织表面反射及内部传播过程如图 1 所示。

对皮肤组织光学特性参数的测量已有几十年的历史,

本文根据皮肤组织典型光学参数<sup>[11]</sup>,建立两层结构的皮肤模型,表皮厚度为 0.1 mm,真皮厚度为 0.55 mm,且相应的横截面均为 4 mm×4 mm。荧光物质置于真皮层,模拟时采用的激发光波长为 370 nm,发射荧光波长为 480 nm。选取的激发光波长和发射荧光波长分别对应着人体皮肤晚期糖基化终末产物的激发峰值波长和荧光发射峰值波长<sup>[12,13]</sup>。激发峰值波长及荧光发射峰值波长对应的皮肤组织光学参数如表 1 所示。

表 1 模型中采用的皮肤组织光学参数

Table 1 Optical properties of skin tissue used in the model

	Optical property	Excitation (370 nm)	Emission (480 nm)
Epidermis	Absorption coefficient /cm <sup>-1</sup>	188	79
	Scattering coefficient /cm <sup>-1</sup>	135	57
	Anisotropy	0.73	0.75
	Index	1.335	1.335
Dermis	Absorption coefficient /cm <sup>-1</sup>	5.1	1.1
	Scattering coefficient /cm <sup>-1</sup>	135	57
	Anisotropy	0.73	0.75
	Index	1.37	1.37

光纤探头由入射光纤和收集光纤组成。入射光纤和收集光纤的根数,相应的纤芯直径、数值孔径(NA)、近边缘距离,以及光纤探头与皮肤间距等参数均根据模拟条件调整。此外,模型中,激发光源紧贴入

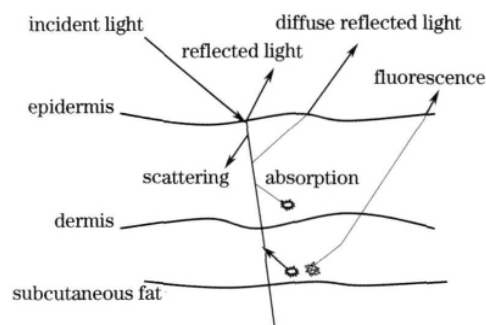


图 1 光在皮肤组织表面反射及在组织内部传播的过程

Fig. 1 Reflection of light on skin tissue surface and propagation of light in tissue

射光纤入口处,探测器紧贴收集光纤出口处。

建立的“光纤探头-皮肤组织”光学模型如图2所示,其中 $D_1$ ,  $NA$ ,  $D_2$ ,  $D_3$ 分别表示收集光纤纤芯直径、收集光纤数值孔径、入射光纤与收集光纤近边缘距离及光纤探头与皮肤之间的距离。

## 2.2 Monte Carlo 模拟

采用 Monte Carlo 方法模拟光在光纤探头及皮肤组织中的传播过程。初始状态下,确定入射光纤根数及收集光纤根数均为1,入射光纤纤芯直径为0.2 mm,收集光纤纤芯直径为0.6 mm,数值孔径均为0.

22,入射光纤与收集光纤近边缘距离为0.4 mm,光纤探头与皮肤之间的距离为0.4 mm。模拟过程中,先后改变入射光纤数、收集光纤数、收集光纤纤芯直径 $D_1$ 、收集光纤数值孔径 $NA$ 、入射光纤与收集光纤近边缘距离 $D_2$ 及光纤探头与皮肤间距 $D_3$ 等参数,记录收集到的反射光强度和荧光强度。

模拟结果表明,荧光光强、反射光光强与入射光纤根数、收集光纤根数均为正比例关系。收集光纤纤芯直径 $D_1$ 、收集光纤数值孔径 $NA$ 、入射光纤与收集光纤近边缘距离 $D_2$ 、光纤探头与皮肤之间距离 $D_3$ 对荧光强度及反射光强度的影响如图3所示。

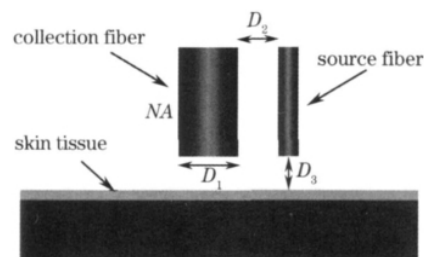


图2 “光纤探头-皮肤组织”光学模型

Fig.2 Optical model of fiber-optic probe and skin tissue

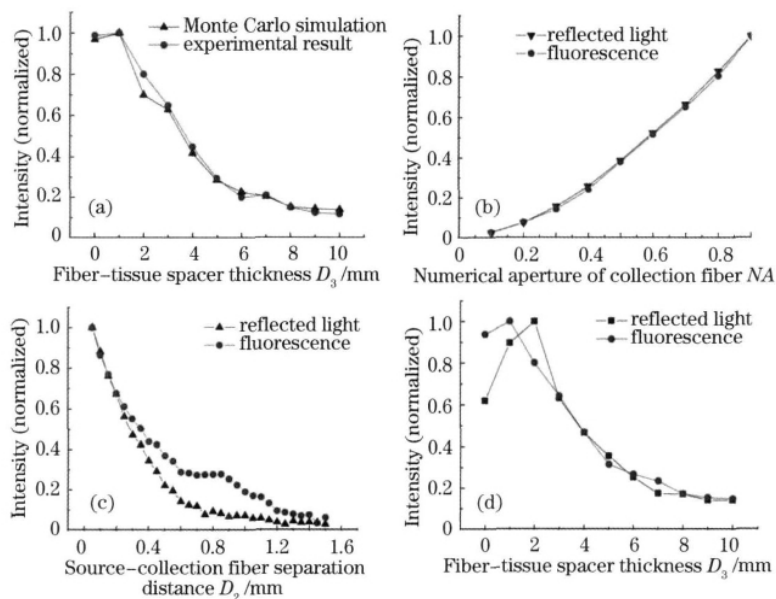


图3 收集光纤纤芯直径  $D_1$  (a) 收集光纤数值孔径  $NA$  (b) 对荧光检测的影响；

入射光纤与收集光纤近边缘距离  $D_2$  (c) 与光纤探头与皮肤之间的距离  $D_3$  (d) 对荧光检测的影响

Fig.3 Effect of collection fiber diameter  $D_1$  (a), numerical aperture  $NA$  of collection fiber on detected fluorescence (b), source-collection fiber separation distance  $D_2$  (c) and fiber-tissue spacer thickness  $D_3$  (d) on detected fluorescence

由图3可知,随着收集光纤芯径 $D_1$ 的增加,所探测到的荧光与反射光强度均以近乎完全相同的幅度递增,这是由于收集光纤的端面面积与其直径呈二次函数关系,端面面积增加,所探测到的光强增加。此外,随着收集光纤数值孔径 $NA$ 的增加,所探测到的荧光与反射光也均以单增规律变化,这与“光纤收集光的能力与其数值孔径呈正相关”理论相一致<sup>[6]</sup>。

值得注意的是,入射光纤与收集光纤近边缘距离 $D_2$ 、光纤探头与皮肤之间的距离 $D_3$ 这两个因素对荧光与反射光的影响程度并不一致,如图3(c),(d)所示:随着 $D_2$ 从0.1 mm增加到1.5 mm,反射光与荧光整体上均呈减弱趋势,但在0.6~0.9 mm这个区间,荧光强度几乎保持不变,在 $D_2$ 为0.9 mm时,归一化的荧光强度达到反射光强度的3.8倍;另外,随着 $D_3$ 从0单增到10 mm,反射光与荧光的变化幅度也不一致,并分别在 $D_3$ 为1 mm和2 mm处达到极强。

Monte Carlo 模拟结果表明,光纤探头各特性参数对荧光光谱检测有着不同程度的影响。评估光纤探头各特性参数对荧光光谱检测的影响程度,为光纤探头设计提供了依据。

### 3 组织荧光光纤探头设计

基于 Monte Carlo 模拟结果,并考虑到实际加工工艺的限制,设计了一种用于 AGE 荧光光谱检测的光纤探头以提高 AGE 荧光光谱检测能力,其与实验室已有的一种常规光纤探头的端面结构分别为图 4 中光纤探头 A 与 B 所示。

光纤探头 A(常规光纤探头)由 12 根 0.2 mm 芯径光纤作为入射光纤,由 1 根 0.6 mm 芯径光纤作为收集光纤,入射光纤以环形方式排列在收集光纤周围,入射光纤与收集光纤的近边缘距离  $D_2(A)$  为 0.05 mm。光纤探头 B(用于 AGE 荧光光谱检测的光纤探头)由 42 根 0.2 mm 芯径光纤作为入射光纤,由 1 根 0.6 mm 芯径光纤作为收集光纤,入射光纤以环形方式排列成两圈,收集光纤居中,并且,入射光纤与收集光纤的近边缘距离  $D_2(B)$  增大至 0.242 mm。上述光纤数值孔径均为 0.22,且光纤探头 A 与 B 的其他参数一致。

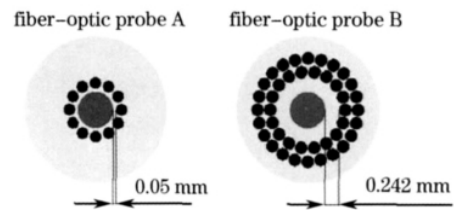


图 4 光纤探头端面

Fig. 4 Top view of fiber-optic probes

### 4 AGE 荧光光谱检测实验及分析

先后采用光纤探头 A 与 B 作为荧光光谱检测系统中的光传输与光收集器件,进行人体皮肤 AGE 荧光光谱的检测。荧光光谱检测系统原理如图 5 所示:紫外大功率发光二极管(LED)光源出射光经透镜组耦合后,经光纤探头入射光纤传输至人体皮肤上;AGE 受激产生的荧光及皮肤反射光又经光纤探头收集,经耦合透镜、滤光片后,传输至 CCD 光谱仪;最后,由计算机完成光谱信息的分析、处理及显示。

在光纤探头与皮肤间距为 0,并保证其他测量条件均一致的情况下,针对 30 名志愿者进行荧光光谱测量,所得光谱特征具有较高的一致性。其中具有代表性的测量结果如图 6 所示,图中 350~420 nm 波段为反射光,420~650 nm 波段为荧光。记反射光强度、荧光强度分别为

$$I_R = \int_{350 \text{ nm}}^{420 \text{ nm}} I(\lambda) d\lambda, \quad (1)$$

$$I_F = \int_{420 \text{ nm}}^{650 \text{ nm}} I(\lambda) d\lambda. \quad (2)$$

由图可见,光纤探头 B 所探测到的荧光光强明显高于光纤探头 A,计算得到  $I_F(B) = 3.22I_F(A)$ ,此外,荧光与反射光的光强之比  $I_F(A)/I_R(A)$ 、 $I_F(B)/I_R(B)$  分别为 0.37、0.76,后者明显高于前者。

上述实验结果表明,通过增加入射光纤根数能显著增强所探测到的荧光及皮肤反射光强度,通过合理增

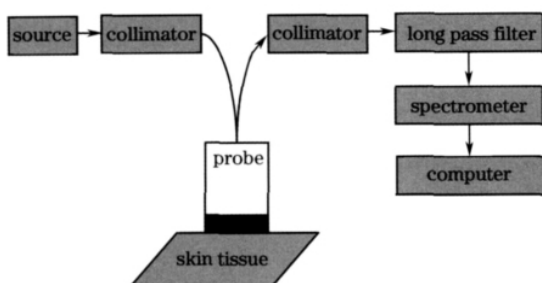


图 5 荧光光谱测量系统原理图

Fig. 5 Principle diagram of fluorescence spectrum detecting system

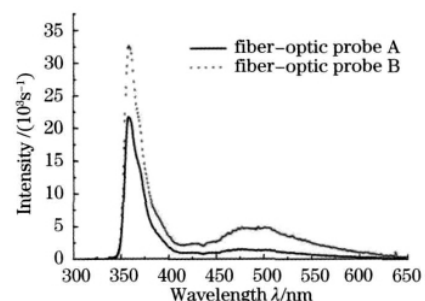


图 6 经两种不同光纤探头测量所得的人体皮肤光谱  
Fig. 6 Fluorescence of human skin tissue detected by different fiber-optic probes

加入射光纤与收集光纤的近边缘距离,能提高所收集到的荧光与皮肤反射光的比例,实验结果与模拟结果具有较高的一致性。

此后,在保证其他测量条件均一致的情况下,调整光纤探头 B 与皮肤之间的距离  $D_3$ ,研究  $D_3$  对所探测荧光光强及反射光光强的影响,同时,结合光纤探头 B 特性参数进行 Monte Carlo 模拟。Monte Carlo 模拟与实验结果对比如图 7 所示,图 7(a),(b) 分别表示  $D_3$  的改变对所检测到的荧光、皮肤反射光的影响。由图 7 可见,当  $D_3$  由 0 mm 增至 10 mm 时,模拟与实验结果均有一致的变化趋势,拟合曲线基本重合,验证了通过 Monte Carlo 模拟进行光纤探头设计的可行性。

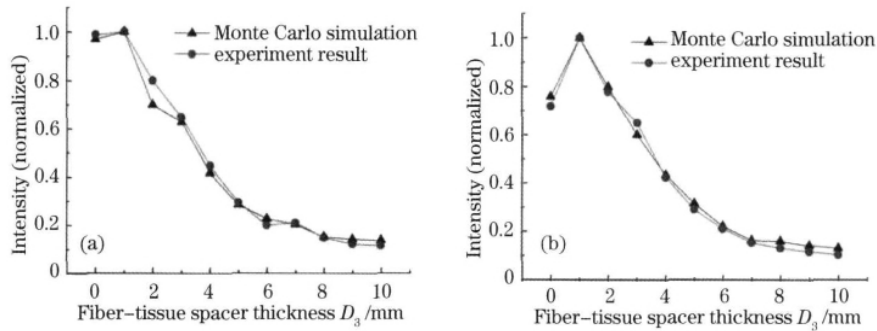


图 7 蒙特卡罗模拟及实验结果  $D_3$  对荧光强度(a)与反射光强度(b)的影响

Fig. 7 Comparison of simulation and experimental result about the effect of  $D_3$  on detected fluorescence (a) and reflected light (b)

## 5 结 论

通过 Monte Carlo 方法模拟光在光纤探头及皮肤组织中的传播过程,进而研究光纤探头各结构参数对皮肤荧光光谱检测的影响。模拟结果表明,光纤探头的各结构参数,包括入射光纤及收集光纤根数、收集光纤纤芯直径、数值孔径、入射光纤与收集光纤近边缘距离,还有光纤探头与皮肤之间的距离等,均能对荧光检测性能产生不同程度的影响。

将基于此研究结果进行设计的光纤探头应用于 AGE 荧光光谱的检测中,其荧光光谱检测效果较之于常规光纤探头有明显的改进。并且,对设计制作的光纤探头进行 Monte Carlo 模拟及实验研究比较,实验结果与模拟结果基本一致。系列实验验证了通过 Monte Carlo 模拟进行光纤探头设计的可行性。

总之,光纤探头特性参数对光谱检测性能具有非常重要的影响,针对各种检测目的,建立相应的光学模型,进行光纤探头的优化设计,将会给光谱检测技术的发展带来更大的贡献。

## 参 考 文 献

- 1 J. Ebenezer, P. Aruna, S. Ganesan. Synchronous fluorescence spectroscopy for the detection and characterization of cervical cancers in vitro[J]. *Photochem. Photobiol.*, 2010, **86**: 77~86
- 2 Li Jing, Zeng Hongjuan, Pang Xiaofeng. Study of autofluorescence spectrum between hepatic carcinoma cell and hepatic cell [J]. *Acta Optica Sinica*, 2009, **29**(8): 2261~2263  
李 静, 曾红娟, 庞小峰. 肝癌细胞和正常肝细胞的自体荧光光谱研究[J]. *光学学报*, 2009, **29**(8): 2261~2263
- 3 Lin Xiaogang, Pan Yingjun, Guo Yongcai. Study on autofluorescence spectral feature for cancer cell in different stages of cell cycle[J]. *Acta Optica Sinica*, 2009, **29**(5): 1328~1331  
林晓钢, 潘英俊, 郭永彩. 癌细胞细胞周期自体荧光光谱特征[J]. *光学学报*, 2009, **29**(5): 1328~1331
- 4 J. D. Maynard, C. M. Nguyen, M. Rohrscheib *et al.*. Noninvasive type 2 diabetes screening superior or sensitivity to fasting plasma glucose and A1C[J]. *Diabetes Care*, 2007, **30**(5): 1120~1124
- 5 R. R. Alfano, D. B. Tata, J. Cordero *et al.*. Laser induced fluorescence spectroscopy from native cancerous and normal tissues[J]. *IEEE J. Quantum Electron.*, 1984, **QE-20**(12): 1507~1511
- 6 T. J. Pfefer, L. S. Matchette, A. M. Ross *et al.*. Selective detection of fluorophore layers in turbid media; the role of fiber-optic probe design[J]. *Opt. Lett.*, 2003, **28**(2): 120~122

- 7 C. Lu, C. Gu, L. C. Cao *et al.*. Collectible optical power of various specially shaped multimode optical fiber probes for contact sensing[J]. *Opt. Engng.*, 2008, **47**(1): 1~3
- 8 Q. Liu, C. F. Zhu, N. Ramanujam. Experimental validation of Monte Carlo modeling of fluorescence in tissues in the UV-visible spectrum[J]. *J. Biomedical Optics*, 2003, **8**(2): 223~236
- 9 Huang Baohua. Reflectance and fluorescence of vitiligo skin and its Monte Carlo simulation[D]. Fuzhou: Fujian Normal University, 2006  
黄宝华. 白癜风皮肤的反射光谱和荧光光谱及其蒙特卡罗模拟[D]. 福州: 福建师范大学, 2006
- 10 Gong Wei, Huang Yimei, Li Hui *et al.*. Thermal responses of human skin melanin in vivo to 532 nm multi-pulse laser[J]. *Acta Optica Sinica*, 2010, **30**(8): 2366~2369  
龚 玮, 黄义梅, 李 晖 等. 532 nm 多脉冲光辐照人活体皮肤黑色素的热响应[J]. 光学学报, 2010, **30**(8): 2366~2369
- 11 Xu Liangyuan, Liu Yong, Zhang Gong *et al.*. Research on advanced glycation endproducts detecting methods [J]. *Transducer and Microsystem Technology*, 2008, **27**(10): 27~29, 32  
许良元, 刘 勇, 张 弓 等. 晚期糖基化终末产物检测方法的研究[J]. 传感器与微系统, 2008, **27**(10): 27~29, 32
- 12 Liu Yong, Wang Yikun, Zhang Long *et al.*. Application of spectrum correction technique in the detection of skin advanced glycation end products[J]. *Optical Technique*, 2010, **36**(2): 315~318  
刘 勇, 王贻坤, 张 龙 等. 光谱校正技术在皮肤晚期糖基化终末产物检测中的应用[J]. 光学技术, 2010, **36**(2): 315~318
- 13 H. S. Zeng, C. Macaulayi, B. A. Palcic *et al.*. Computerized auto-fluorescence and diffuse reflectance spectroanalyser system for in vivo skin studies[J]. *Phys. Med. Etiol.*, 1993, **38**(2): 231~240