

文章编号:1004-7220(2022)03-0467-06

评定增生性瘢痕激光疗效的力学模型

梁亚亚¹, 沈金翠², 李 炜¹

(1.西南交通大学 摩擦研究所,材料先进技术教育部重点实验室,成都 610031; 2.成都市第二人民医院 皮肤科,成都 610017)

摘要:目的 通过试验研究与数值模拟相结合,建立兔耳增生性瘢痕(hypertrophic scar,HPS)治疗过程中以激光治疗次数为自变量的力学模型,用以评估HPS的临床疗效。**方法** 利用CO₂激光器建立兔耳早期HPS模型,随后进行了连续3次脉冲染料激光(pulsed dye laser,PDL)联合CO₂点阵激光治疗,并在每次治疗恢复后测试HPS的单轴压缩力学性能,用以拟合Ogden超弹性本构模型,得到治疗过程中HPS力学参数,并通过LM最优化算法建立HPS力学参数与激光治疗次数之间的函数关系。**结果** HPS力学参数随激光治疗次数的增加而增大,并逐渐趋于1个常数,即正常皮肤的力学参数;且随着激光治疗次数的增加,HPS力学参数的增幅逐渐减小,初始增幅为60%,3次治疗后降为4.09%。**结论** 激光治疗初始疗效最明显,随着症状的减轻,激光单次疗效不再显著。

关键词: 力学模型; 激光治疗; 增生性瘢痕; 压缩力学性能

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2022.03.013

Mechanical Model for Evaluating Curative Effect of Laser on Hypertrophic Scar

LIANG Yaya¹, SHEN Jincui², LI Wei¹

(1. Key Laboratory for Advanced Technology of Materials of Ministry of Education, Tribology Research Institute, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, China; 2. Department of Dermatology, the Second People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610017, China)

Abstract: Objective To establish a mechanical model with times of laser treatment as the independent variable in treatment process of rabbit ear hypertrophic scar (HPS) by combining experimental research and numerical simulation, so as to evaluate the curative effect of HPS. **Methods** Firstly, the HPS model of rabbit ear was established by CO₂ laser instrument, and then the HPS was treated for continuous three times by pulsed dye laser (PDL) combined with CO₂ lattice laser. After each treatment, the uniaxial compressive mechanical properties of HPS were tested to fit Ogden hyperelastic model to obtain mechanical parameters of HPS during the treatment. The functional relationship between mechanical parameters of HPS and times of laser treatment was established by LM optimization algorithm. **Results** Mechanical parameters of HPS increased with the increase of laser treatment times, and gradually became a constant, namely, mechanical parameters of normal skin. With the increase of laser treatment times, the growth ratio of HPS mechanical parameters gradually decreased. The initial growth ratio was 60% and decreased to 4.09% after three times of treatment. **Conclusions** The initial curative effect of laser therapy is the most obvious, and with the relief of symptoms, the effect of single laser therapy is no longer significant.

Key words: mechanical model; laser therapy; hypertrophic scar; compressive mechanical properties

收稿日期:2021-06-13; 修回日期:2021-08-10

基金项目:国家自然科学基金项目(51675447),四川省科技计划项目(2018JY0552),成都市卫生健康委员会科研课题(2021106)

通信作者:李炜,研究员,博士生导师,E-mail:liweijiani@home.swjtu.edu.cn

皮肤组织在受到灼烧、切割、手术等创伤感染后,异常修复会导致损伤区域组织过度增生,形成增生性瘢痕(hypertrophic scar, HPS),是人类真皮层特有的纤维代谢性疾病^[1]。临床上,激光技术已经广泛应用于HPS治疗,并且取得了较好的疗效^[2]。其作用机制是基于选择性光热原理,包括破坏瘢痕内血管、抑制胶原合成、诱导细胞凋亡等方法^[3-4]。激光治疗生物组织时会发生多种效应,主要包括热效应、光化学效应、机械效应等。目前关于HPS治疗修复过程中的机械效应等研究已经展开,但HPS力学性能的相关研究较少,同时激光治疗次数与HPS力学性能之间的联系也未建立。

目前,生物力学领域针对正常皮肤的力学特性研究较为丰富,研究内容从早期的经验模型发展到建立组织微观结构与宏观应力-应变之间的联系。结果表明,皮肤具有各向异性、非线性、黏弹性等特点^[5-6]。当皮肤出现HPS后,组织内部结构和成分就会发生改变,其力学特性不同于正常皮肤^[7]。Corr等^[8]通过应力松弛和失效联合实验对猪离体瘢痕组织和正常皮肤进行研究。结果表明,瘢痕组织与正常皮肤相比具有较高的刚度,大大降低了瘢痕的抗失效能力。姜日花等^[9]对人体离体瘢痕疙瘩和正常皮肤进行松弛、蠕变和拉伸试验,结果显示,瘢痕疙瘩的弹性模量是正常皮肤6%,断裂强度是正常皮肤5%。吕营^[10]对离体猪背部瘢痕组织进行单轴拉伸试验。结果显示,瘢痕组织的弹性模量小于正常皮肤。以上研究均表明,瘢痕组织抵抗变形的能力弱于正常皮肤。目前,激光治疗对HPS力学性能影响的研究鲜有报道。

本文探究激光治疗对HPS力学性能的影响,提出与HPS激光治疗次数相关的力学模型,期望为瘢痕皮肤的临床激光疗效提供新的评估方法。

1 试验方法

1.1 HPS模型建立

采用CO₂激光器高温烧灼法制作兔耳HPS模型。选取20只体重2.0~2.5 kg健康成年新西兰大耳兔(四川省动物实验中心提供),经兔耳耳缘静脉注射3%戊巴比妥钠溶液麻醉后,利用CO₂激光器在每只耳朵腹侧面中部位置高温灼烧4个直径为7~8 mm圆形创面,共计160个创面(见图1)。术后使

用碘伏创面消炎,分笼饲养35 d后形成HPS模型。排除有感染和坏死的创面,挑选直径约为5 mm的HPS共计120个用于激光治疗及力学试验。

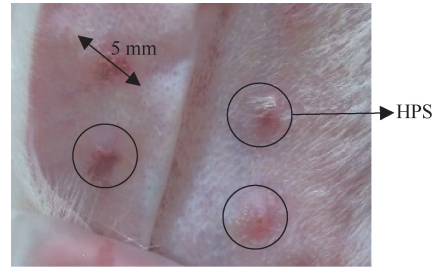


图1 兔耳HPS模型

Fig.1 HPS model of rabbit ear

1.2 HPS激光治疗实验

选取100个HPS采用脉冲染料激光(pulsed dye laser, PDL)和CO₂点阵激光进行联合治疗,20个HPS作为对照组。将大耳兔麻醉消毒后,使用绷带固定在激光试验台上。首先应用PDL进行治疗,能量密度为7.5 J/cm³,脉冲时间为4 ms,光斑直径为7 mm;然后使用CO₂点阵激光治疗,激光功率为30 W、脉冲能量为30 mJ、密度为100点/cm²,均为单次照射。图2展示了兔耳首次治疗后表面形貌图。HPS每次治疗后经过35 d修复,总计进行3次相同剂量的激光治疗及修复。单次治疗修复35 d后,在其中25个固定的HPS上进行单轴压缩力学试验。

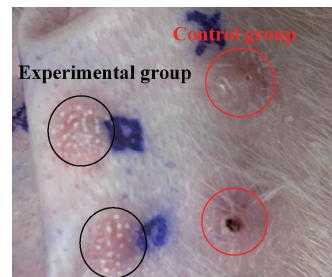


图2 激光首次治疗后兔耳形貌

Fig.2 Morphology of rabbit ears after the first laser treatment

1.3 HPS压缩力学实验

HPS单轴压缩试验在微机控制电子万能材料试验机(HY-0580,上海衡翼精密仪器有限公司)上进行^[11][见图3(a)]。图3(b)为单轴压缩试验示意图,试验测头是直径6 mm圆柱形压头,与装有力传感器的上夹具相连;下夹具为直径100 mm柱形平台。

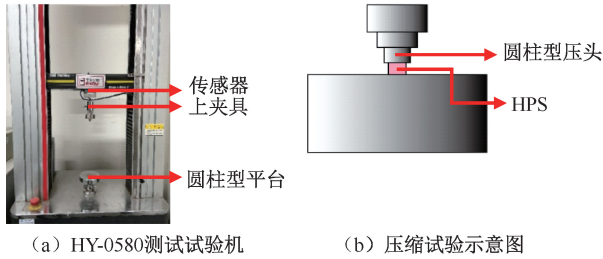


图3 试验设置

Fig.3 Test set-up (a) HY-0580 testing machine, (b) Schematic diagram of compression test

实验采用力值控制方式,加载速度为 1 mm/min ,试验过程中记录力-位移曲线。分别计算组织的名义应力-应变:

$$\sigma = F/A \quad (1)$$

$$\varepsilon = (H_0 - H)/H_0 \quad (2)$$

式中: F 为压缩载荷; A 为压头与组织接触面积, $A = \pi R^2$, R 为压头半径; H_0 为组织的原始厚度; H 为组

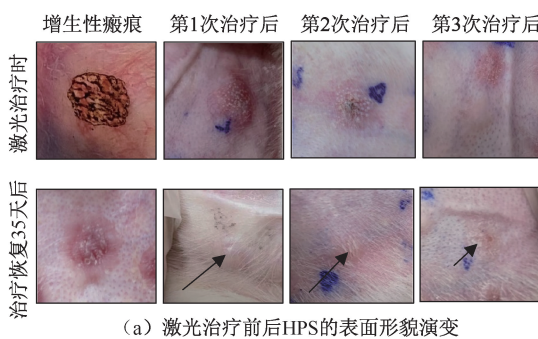


图4 早期 HPS 激光治疗效果

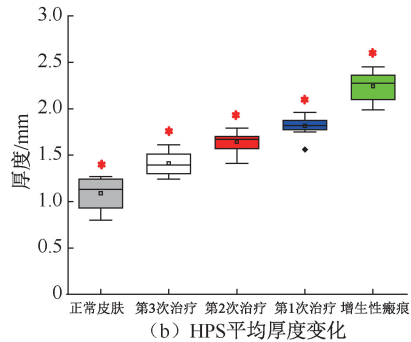
Fig.4 Early HPS results of laser treatment (a) Evolution of HPS surface morphology before and after laser treatment, (b) Change of average thickness of HPS

织压缩瞬时厚度。考虑到 HPS 的恢复周期,试验分为 4 个时段进行:第 1 次在激光灼伤 35 d 后,测试对象是 HPS 和正常皮肤;后 3 次试验分别在每次激光治疗后,HPS 经过 35 d 恢复后进行。相同实验条件下每组实验进行 5 次重复操作。

2 结果

2.1 激光治疗后 HPS 表面变化

未治疗的 HPS 表面潮红且凹凸不平,形成褶皱,平均厚度为 $(2.24 \pm 0.15) \text{ mm}$,是正常皮肤厚度的 2 倍。第 1、2 次激光治疗后,HPS 表面水肿明显,经过 35 d 恢复后组织表面的红肿褶皱现象消失,表面变光滑,瘢痕面积减小。在第 3 次治疗后,HPS 的特征明显变淡,组织变软变平,与周围正常皮肤几乎没有区别,此时 HPS 平均厚度为 $(1.41 \pm 0.12) \text{ mm}$ 。随着激光治疗次数的增加,HPS 表面逐渐变平,颜色、质地以及厚度逐渐接近正常皮肤组织(见图 4)。



2.2 力学结果

由正常皮肤和不同激光治疗时段 HPS 的应力-应变关系可知,所有组织的变形均表现出非线性,且在相同的应力条件下未治疗的 HPS 具有大应变,说明 HPS 抗变形的能力明显小于正常皮肤。随着激光治疗次数的增加,HPS 的最大应变逐渐接近于正常皮肤(见图 5)。

2.3 HPS 有限变形理论

由上述结果可知,正常皮肤以及 HPS 组织具有典型的超弹性,故其应力-应变关系可以通过应变势能函数 W 描述。假设兔耳是各向同性材料,其应变势能函数可以表示为应变不变量函数,即

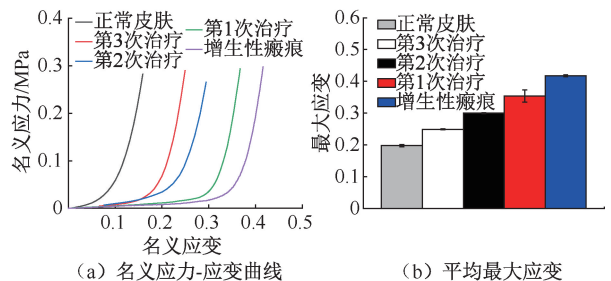


图5 正常皮肤和不同治疗次数下 HPS 力学性能

Fig.5 mechanical properties of normal skin and HPS after different treatments (a) Nominal stress-strain curves, (b) Mean maximum strain

$$W = W(I_1, I_2, I_3) \quad (3)$$

式中: I_1, I_2, I_3 为 Cauchy 应变张量的 3 个不变量, 表示为拉伸比 λ_i 相关的表达式。

目前国内外学者经过大量的理论实验研究, 提出了多种描述超弹性材料的本构关系。Ogden^[12] 提出主伸长比 λ_i 作为自变量的应变能函数:

$$W = \sum_{i=1}^N \frac{2\mu_i}{\alpha_i^2} (\bar{\lambda}_1^{\alpha_i} + \bar{\lambda}_2^{\alpha_i} + \bar{\lambda}_3^{\alpha_i} - 3) + \sum_{i=1}^N \frac{1}{D_i} (J - 1)^{2i} \quad (4)$$

$$\bar{\lambda}_i = J^{-\frac{1}{3}} \lambda_i \quad (5)$$

式中: $\bar{\lambda}_i$ 是主拉伸偏量; $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ 分别为 3 个主方向上的拉伸比; μ_i, α_i, D_i 为材料力学参数; N 为多项式阶数。当组织受力时, 其第二 Piola-Kirchoff 应力 S 与应变势能函数 W 、右 Cauchy-Green 张量 C 之间的关系为:

$$S = -pJC^{-1} + 2 \frac{\partial W}{\partial C} \quad (6)$$

式中: p 为静水压力; J 是体积比。

Cauchy 应力 σ_i 可以通过第二 Piola-Kirchoff 应力 S 表示:

$$\sigma = J^{-1} F S F^T \quad (7)$$

式中: F 为变形梯度。

对于不可压缩超弹性材料 ($J=1$), 各向同性单轴变形的伸长量为:

$$\lambda_1 = \lambda = 1 - \varepsilon \quad (8)$$

$$\lambda_2 = \lambda_3 = \frac{1}{\sqrt{\lambda}} \quad (9)$$

则变形梯度为:

$$F = \begin{pmatrix} \lambda & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{\sqrt{\lambda}} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{\sqrt{\lambda}} \end{pmatrix} \quad (10)$$

在单轴压缩中 $S_2 = S_3 = 0$, 通过化简可以得到压缩方向上第二 Piola-Kirchoff 应力为:

$$S_1 = 2 \left(\frac{1}{\lambda} - \frac{1}{\lambda^4} \right) \left(\lambda \frac{\partial W}{\partial I_1} + \frac{\partial W}{\partial I_2} \right) \quad (11)$$

式中: 应变不变量 I_1 和 I_2 可以通过主伸缩量 λ 表示:

$$I_1 = \left(\lambda^2 + \frac{2}{\lambda} \right) \quad (12)$$

$$I_2 = \left(2\lambda + \frac{1}{\lambda^2} \right) \quad (13)$$

将结果代入式(7)可以得出 Ogden 本构模型单轴 Cauchy 应力^[13]:

$$\sigma = \lambda \frac{\partial W}{\partial \lambda} = \sum_{i=1}^N \frac{2\mu_i}{\alpha_i} \left(\lambda^{\alpha_i} - \lambda^{-\frac{\alpha_i}{2}} \right) \quad (14)$$

式中: λ 为载荷方向 HPS 组织的压缩比, 即组织变形时瞬时厚度 H 和初始厚度 H_0 之比; ε 是组织的名义应变。将图 5(a) 组织的名义应力-应变与式(14)进行非线性最小二乘法拟合, 得到组织的力学参数 μ 和 α (见表 1)。

表 1 正常皮肤和不同激光治疗次数下 HPS 力学参数
Tab. 1 Mechanical parameters of normal skin and HPS after different times of laser treatment

参数	增生性 瘢痕	第 1 次 治疗	第 2 次 治疗	第 3 治疗	正常皮肤
μ/kPa	0.7	8	14.6	17	24
α	20	32	38	43	48.5

2.4 力学模型

由表 1 可见, 随着激光治疗次数的增加, HPS 的力学参数 μ 和 α 都呈现出增长的趋势, 且增长幅度逐渐减小。根据基本函数特性, 本文假设激光治疗次数与 HPS 力学参数之间的函数关系如下:

$$\mu = a \arctan(bt) + \mu_0 \quad (15)$$

$$\alpha = c \arctan(et) + \alpha_0 \quad (16)$$

式中: t 为激光治疗次数; μ_0, α_0 表示未治疗 ($t=0$) 时 HPS 的材料属性, $\mu_0=0.7 \text{ kPa}$, $\alpha_0=20$ 。将表 1 数据与上述函数关系通过 LM 最优化算法拟合 [见图 6(a)、(b)]。根据拟合数据建立如下函数模型:

$$\mu = 15 \arctan(0.63t) + 0.7 \quad (17)$$

$$\alpha = 19 \arctan(0.7t) + 20 \quad (18)$$

本文认为, 理想状态下随着激光治疗次数的增加, HPS 会恢复至正常皮肤状态, 其力学参数 μ 和 α 最终趋于一个常数。因此, 对上式进行极限求解, 计算结果如下:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \mu = 24.26$$

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \alpha = 49.8$$

计算得出的理论值与实际试验数据对比如图 6(c) 所示, 其中 μ 的相对误差在 1.1%, α 的相对

误差在 5.13%,误差在可接受范围之内。误差存在的原因是本文所依据的理论公式本身的近似性和数据拟合残差的存在,以及实验条件无法达到理论公式所规定的要求。

将式(17)、(18)代入式(14)中可以得到激光治疗次数与兔耳 HPS 应力-应变相关的一阶 Ogden 超弹性本构模型:

$$\sigma W = \frac{30\arctan(0.63t) + 1.4}{19\arctan(0.7t) + 20} \times \left[(1 - \varepsilon W)^{19\arctan(0.7t) + 20} - (1 - \varepsilon W)^{-9.5\arctan(0.7t) - 10} \right] \quad (19)$$

2.5 讨论

图 6(d)和(e)所示为根据函数模型预测的 HPS 力学参数随激光治疗次数的变化,由其曲线变化趋势可以得出激光初始治疗时,HPS 力学参数 μ 和 α 增长十分迅速,当激光治疗次数达到 40 次时,函数曲线趋于水平,增长率几乎为 0。图 6(f)对比

了 6 次激光治疗过程中 HPS 力学参数 μ 和 α 的增长率,结果发现,激光首次治疗力学参数增长率远远大于第 6 次治疗,说明 HPS 治疗过程中随着激光治疗次数的增加疗效逐渐降低。因此,考虑到治疗成本以及环境保护等方面,激光治疗 HPS 的次数可以设定为 3~5 次。

目前关于 PDL 联合 CO₂ 点阵激光的治疗方法仍在研究更新当中,其中 PDL 可以封闭 HPS 内部血管,达到去红的效果,CO₂ 点阵激光可以降解胶原,使得胶原重组,恢复组织功能^[14]。本文联合治疗兔耳 HPS 的结果显示,联合治疗可以降低 HPS 厚度等指标。从皮肤组织力学性能角度出发,组织内部胶原纤维是影响皮肤组织力学性能的主要因素,胶原纤维数量和结构的改变均会造成组织力学性能的改变,而血管数量的增多会提高组织内部黏性流体的占比^[5]。经过 PDL 和 CO₂ 点阵激光的治疗,组织外观泛红现象消失,厚度减少,意味组织内部血管数量减少,胶原降解,其力学性能也随之改变。本文利用 HPS 力学参数的变化评估 HPS 的激

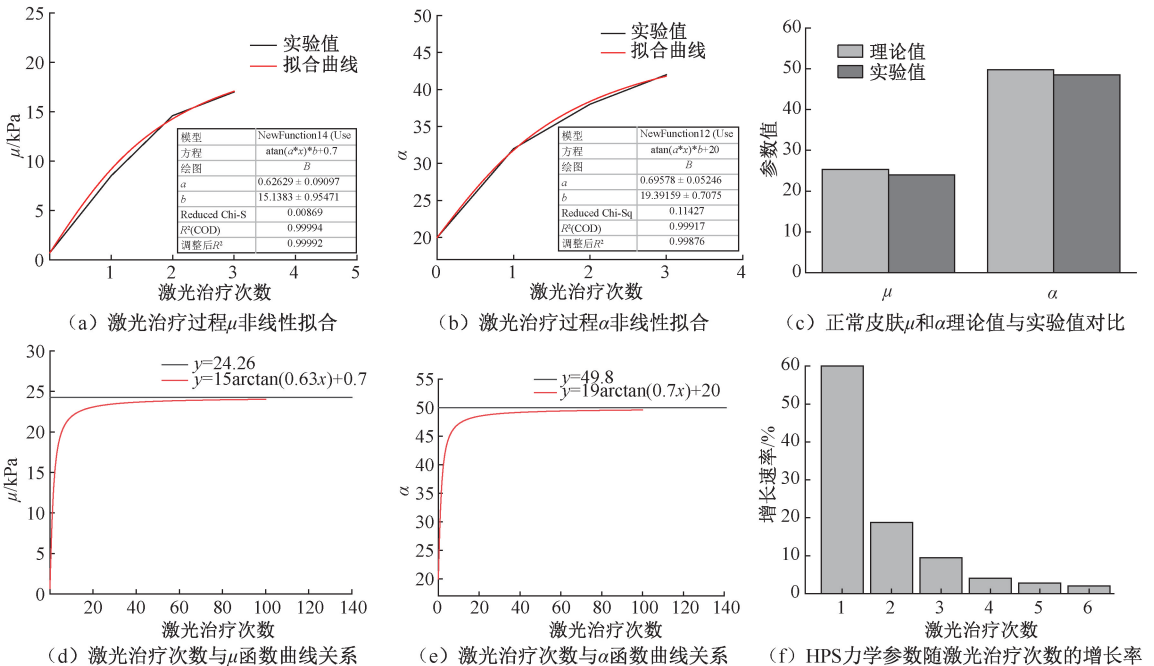


图 6 HPS 力学参数随激光治疗次数的变化趋势

Fig.6 Mechanical parameters of HPS varied with the number of laser treatments (a) Nonlinear fitting of parameters μ during laser treatment, (b) Nonlinear fitting of parameters α during laser treatment, (c) Comparison of theoretical and experimental values of normal skin mechanical parameters μ and α , (d) Function curve of laser treatment numbers and parameters μ , (e) Function curve of laser treatment numbers and parameter α , (f) Growth ratio of HPS mechanical parameters with laser treatment numbers

光疗效,建立激光治疗次数与HPS疗效之间的函数模型,在不考虑激光治疗剂量对HPS二次损伤的理想状态下,随着激光治疗次数的无限增加,HPS逐渐恢复至正常皮肤状态。但是在临床治疗中,随着HPS症状的减轻,激光治疗剂量应适当减轻,防止过大的激光热效应对HPS产生不可逆损伤。目前,HPS临床治疗过程中激光治疗次数和激光治疗剂量通常由医生主观判断确定,故后续研究还将考虑激光治疗剂量与HPS疗效之间的量化关系。

3 结论

本文结果表明,经过3次激光治疗后,兔耳HPS表面变平滑,瘢痕面积减小,联合激光疗效明显;HPS力学性能与激光治疗次数之间具有较强的相关性,随着激光治疗次数的增加,HPS的力学性能逐渐接近正常皮肤;HPS力学参数与激光治疗次数之间的函数模型表明,HPS的力学参数随激光治疗次数的增加而增大,并逐渐趋于正常皮肤值,可较好评估HPS的激光疗效。

参考文献:

- [1] 李广帅,陈言汤,牛扶幼,等.病理性瘢痕的发病机制[J].郑州大学学报,2006,41(6):1025-1027.
- [2] LIU A, MOY RL, OZOG DM. Current methods employed in the prevention and minimization of surgical scars [J]. *Dermatol Surg*, 2011, 37(12): 1740-1746.
- [3] BOUZARI N, DAVIS SC, NOURI K. Laser treatment of keloids and hypertrophic scars [J]. *Int J Dermatol*, 2007, 46(1): 80-88.
- [4] OZOG DM, LIU A, CHAFFINS ML, *et al.* Evaluation of clinical results, histological architecture, and collagen expression following treatment of mature burn scars with a fractional carbon dioxide laser [J]. *JAMA Dermatol*, 2013, 149(1): 50-57.
- [5] 卢天健,徐峰.皮肤力学性能概述[J].力学进展,2008,38(4):393-426.
- [6] 吴新丰,康国政,钱林茂.猪背部皮肤生物力学特性的循环实验研究[J].医用生物力学,2009,24(6):452-457. WU XF, KANG GZ, QIAN LM. Experimental Study on biomechanical property of the skin in pig's back under cyclic loading [J]. *J Med Biomech*, 2009, 24(6): 452-457.
- [7] 宋关斌,杨力.组织损伤修复中的生物力学问题[J].医用生物力学,2016,31(5):376-378. SONG GB, YANG L. Biomechanics in tissue injury and repair [J]. *J Med Biomech*, 2016, 31(5): 376-378.
- [8] CORR DT, HART DA. Biomechanics of scar tissue and uninjured skin [J]. *Adv Wound Care*, 2013, 2(2): 37-43.
- [9] 姜日花,白爽,戴跃,等.瘢痕疙瘩的生物力学特性[J].吉林大学学报,2011,41(6):1675-1677.
- [10] 吕营.应力分布对瘢痕形成的影响[D].太原:太原理工大学,2016.
- [11] JIA ZG, LI W, ZHOU ZR. Mechanical characterization of stomach tissue under uniaxial tensile action [J]. *J Biomech*, 2015, 48(4): 651-658.
- [12] OGDEN RW. Large deformation isotropic elasticity: On the correlation of theory and experiment for compressible rubberlike solids [J]. *Proc R Soc A Math Phys Eng*, 1972, 328(1575): 567-583.
- [13] HOLZAPFEL GA, GASSER TC, OGDEN RW. A new constitutive framework for arterial wall mechanics and a comparative study of material models [J]. *J Elast*, 2000, 61(1-3): 1-48.
- [14] OUYANG HW, LI GF, LEI Y, *et al.* Comparison of the effectiveness of pulsed dye laser vs pulsed dye laser combined with ultrapulse fractional CO₂ laser in the treatment of immature red hypertrophic scars [J]. *J Cosmet Dermatol*, 2018, 17(1): 54-60.