

DOI:10.13718/j.cnki.xsxb.2017.10.008

用于皮肤特征与溶液渗透测量的电容成像技术^①

张 翊, 克里斯托斯·邦特泽古鲁, 肖 蓬

伦敦南岸大学 工程学院, 英国, SE1 0AA

摘要: 电容成像技术在皮肤测量领域中具有非常大的潜力. 皮肤水分测试仪(Corneometer)是当前皮肤测量中应用最为广泛的基于电容接触测量原理的仪器之一, 但是其重复性较差, 无法校准, 并且不具备成像功能. 本文研究开发了一种新型无损伤的基于电容接触成像技术的仪器: 艾普西龙皮肤水分测试成像系统(Epsilon), 与 Corneometer 相比, Epsilon 具有可成像、重复性好和可校准的优势, 并能对皮肤损伤所形成的随时间变化的曲线, 以及溶液渗透状况进行分析. 文章通过 3 个实验来研究电容接触成像技术在皮肤测量中的应用: ① Epsilon 和 Corneometer 精确度和重复性的实验分析; ② 皮肤损伤特征分析: 深度洗涤, 发泡剂(SLS)刺激, 以及胶带剥离实验; ③ 体外猪皮溶液渗透的实验分析. 结果显示, Epsilon 与 Corneometer 相比, 具有更好的重复性和精确度, 通过 Epsilon 测量所产生的图像可以直观地观察皮肤水化以及溶液渗透皮肤的状况, 其测量结果形成的随时间变化的曲线可以反映出皮肤损伤和溶液渗透的程度, 通过不同形状的闭合曲线可以判断出皮肤损伤的方式, 而通过校准后仪器测量出的介电常数, 可以计算出皮肤中准确的水化含量, 从而进行更进一步的分析.

关键词: 电容成像技术; 重复性; 精确度; 仪器校准; 皮肤水化; 溶液渗透

中图分类号: Q491.5

文献标志码: A

文章编号: 1000-5471(2017)10-0034-09

活体皮肤中水分含量和溶剂渗透的测量对于皮肤特征的分析以及经皮给药技术的研究是非常重要的, 但同时也是非常困难的, 特别是将测量的结果进行量化处理. 胶带剥离技术是皮肤测量的常用技术之一, 它首先用胶带将皮肤表层细胞剥离下来, 再使用诸如红外光谱技术^[1]、核磁共振光谱技术^[2]、透射电镜技术(TEM)和 X 光技术^[3]等技术来分析胶带上的残留物, 可以测量出皮肤水化和溶液渗透状况, 但这种方法会对皮肤造成一定的损害. 微透析技术是另外一种常用的溶剂渗透测量技术^[4-5], 它是一种功能强大的、非标记性的检测技术, 可用于监测细胞外液组织中的溶液浓度. 但是, 它是一种侵入性的技术, 需要将探针插入被测量组织. 受激拉曼散射(SRS)是最近开发出的非标记化学成像技术, 但是它只能用于非生物样品的测量^[6]. 皮肤水分测试仪(Corneometer)是一种基于电容接触测量原理的用于皮肤测量的仪器, 它可以无损伤地对活体皮肤水分进行测量, 是当前应用最为广泛的仪器之一, 但是其重复性较差, 没有校准, 并且不具备成像功能.

本文研究开发了一种新型无损伤的基于电容接触成像技术的仪器: 艾普西龙皮肤水分测试成像系统(Epsilon), 与 Corneometer 相比, 具有更好的重复性, 其形成的图像可以直观地看到样品水化以及溶液渗透的状况, 同时, 测量结果取决于样品的介电常数, 通过校准功能, 可以测量皮肤的绝对介电常数, 随后通过绝对介电常数进一步计算出皮肤准确的含水量(或溶液含量). 该技术能够很好地用于测量皮肤的特性(包括水化和皮肤纹理分析)^[7-11], 在溶液渗透实验方面也具有非常大的潜能^[12-14], 甚至还可以用于头发

① 收稿日期: 2017-02-01

作者简介: 张 翊(1986-), 男, 重庆渝中区人, 博士研究生, 主要从事皮肤测量信号的采集和处理方面的研究.

和指甲的水化测量^[15], 在医疗、美容等领域均能展现出广阔的应用前景。

1 仪器和方法

1.1 仪器介绍

1.1.1 皮肤水分测试仪(Corneometer)

皮肤水分测试仪(Corneometer)是当前在皮肤测量领域中应用最为广泛的仪器之一, 其基于电容测量原理, 通过测量皮肤表面介电常数的变化, 来测量皮肤含水量的变化. Corneometer 测量单位使用的是任意单位(arbitrary units), 从 0(不含水)~120(测量含水量值最高). 因为没有校准, 所以其数值本身并没有什么意义.

1.1.2 艾普西龙皮肤水分测试成像系统(Epsilon)

艾普西龙皮肤水分测试成像系统(Epsilon)是基于富士通指纹传感器开发而成(Fujitsu, Ltd)的一种新型电容成像系统, 其像素点为 256×300 , 空间分辨率为 $50 \mu\text{m}$. 每个像素点相当于一个电容传感器, 可测量样品的介电常数或电容率, 每个像素点具有 8 位灰度的电容分辨率(0~255). 见图 1.

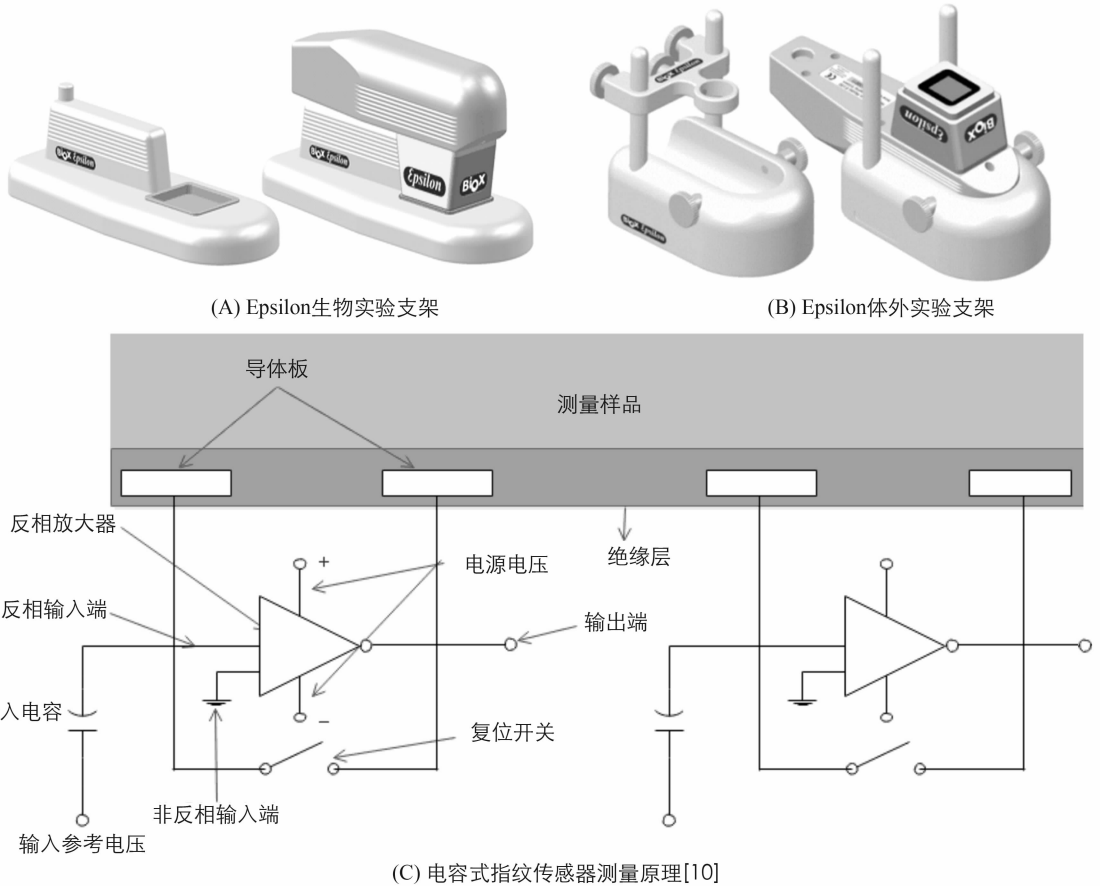


图 1 Epsilon 电容成像系统

1.2 仪器的校准

仪器的校准通过测量不同已知介电常数的溶液来完成, 校准后, 我们可以实现样品表面介电常数的线性响应, 如图 2 所示. 这正是 Epsilon 与 Corneometer 最根本上的不同. 该校准确保了仪器个体间的一致性. 使用校准后的 Epsilon 成像系统就可以测量出样品的绝对介电常数. 而 RGB 颜色则是通过图像亮度来表示介电常数值, 颜色越亮, 代表介电常数值越高, 反之则代表介电常数值越低.

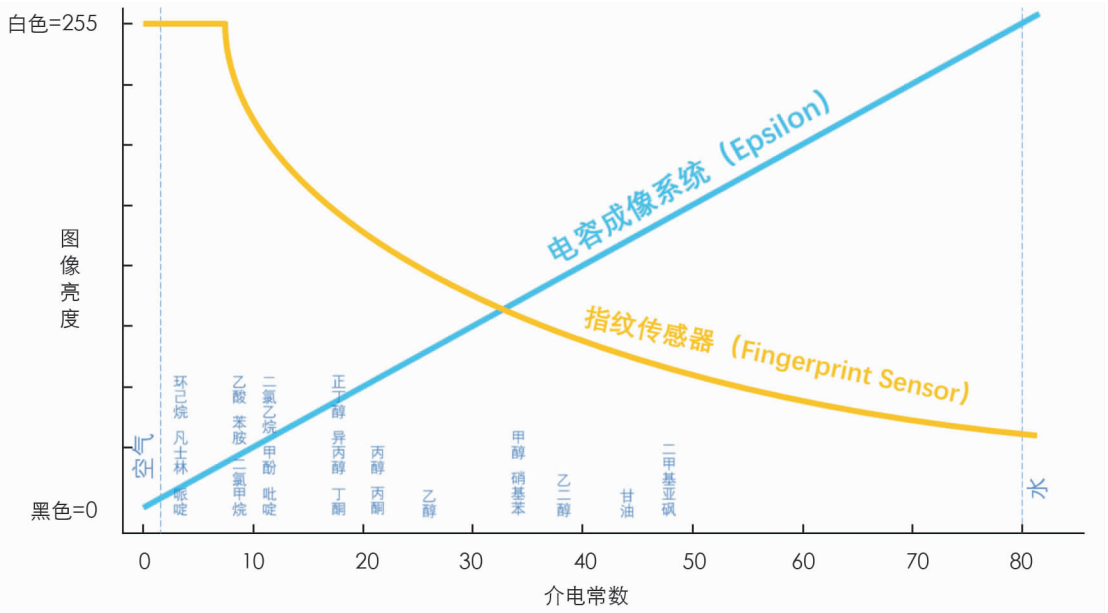


图 2 Epsilon 的校准曲线与介电常数的线性反应

1.3 变异系数的计算

变异系数是衡量资料中各观测值变异程度的一个统计量, 当多组测量数据单位或平均数不同时, 比较其变异程度就需采用标准差与平均数的比值来比较. 标准偏差(SD)与平均数($Mean$)的比值称为变异系数, 记为 $C \cdot V$, 其表达式为

$$C \cdot V = \frac{SD}{Mean} \times 100\% \quad (1)$$

一般来说, 测量值标准偏差越高, 其离散程度的测度值越大, 反之越小^[16].

1.4 皮肤含水量的计算

假设测量的皮肤的介电常数值(ϵ_m)与干燥皮肤(ϵ_{dry})和水(ϵ_{water})的介电常数值呈线性相关, 即

$$\epsilon_m = \epsilon_{dry} \times \left(1 - \frac{H}{100}\right) + \epsilon_{water} \times \frac{H}{100} \quad (2)$$

其中, H 为皮肤的含水量百分比(%), 通过式子(2), 我们可以推导出皮肤含水量的计算公式为

$$H = \frac{\epsilon_m - \epsilon_{dry}}{\epsilon_{water} - \epsilon_{dry}} \times 100 \quad (3)$$

在本文中, 水的介电常数为 $\epsilon_{water} = 80.1$, 干燥皮肤的介电常数为 $\epsilon_{dry} = 1$.

1.5 实验步骤

1.5.1 Epsilon 和 Corneometer 重复性和精确度实验

在该实验中, 我们选取 3 名具有健康皮肤的志愿者(25~35 岁), 并在志愿者身上分别选取 6 处地方的皮肤(前臂, 手掌, 额头, 脸颊, 脖子, 小腿). 使用 Epsilon 和 Corneometer 分别测量该 6 处皮肤的含水量, 每一处皮肤重复 5 次, 记录下各个皮肤含水量的测量数值并计算出其平均值($Mean$)和标准偏差(SD), 以此来判断 2 种仪器重复性和精确度的好坏.

1.5.2 皮肤损伤特征实验

在该实验中, 我们使用电容接触成像技术来分析使用 3 种损伤皮肤方法后皮肤所呈现的特征, 即深度洗涤、发泡剂(SLS-sodium lauryl sulphate, 十二烷基硫酸钠, 浓度 2%)刺激与胶带剥离实验. 选择一名具有健康皮肤的志愿者(30 岁)的手臂前臂的 2 处位置分别作为对照皮肤(S1)与测试皮肤(S2). 在深度洗涤和发泡剂刺激实验中, 分别使用洗涤剂 and 发泡剂对测试皮肤进行 3 min 的洗涤, 然后对测试前(baseline)与测试后即刻, 以及之后每 10 min 的皮肤状况进行测量(共 60 min). 在胶带剥离实验中, 使

用普通胶带对表面皮肤进行 14 次剥离, 然后对测试前(baseline)及每 2 次剥离后的皮肤状况进行测量. 测量方法为使用电容成像传感器(Epsilon)完全覆盖皮肤的测试部位 1 min, 在该过程中, Epsilon 会记录下每秒钟的电容图像(共 60 s), 同时, Epsilon 会在不同的时间点计算图像的平均 Epsilon 值以便进行后续的分析. 由于 Epsilon 值与皮肤水化值呈正比, 所以 Epsilon 值与时间的分布情况可以认为是皮肤水化与时间的分布情况.

1.5.3 溶液渗透实验

在该实验中, 我们使用相对干燥的体外猪皮(约 1 mm 厚)作为溶液渗透的样本, 将之放置于 Epsilon 表面(外表面朝上), 然后将 4 种溶液: 纯乙醇, 二甲基亚砷(Dimethyl sulfoxide, DMSO), 乙二醇以及甘油置于猪皮表面 60 min, 并利用 Epsilon 的视频模式记录下该溶液在 60 min 内的即时渗透状况.

2 结果与讨论

2.1 Epsilon 和 Corneometer 的重复性和精确度测量

图 3 显示了使用 Epsilon 和 Corneometer 分别重复测量 5 次后, 3 名志愿者(V1, V2, V3)在脸部皮肤的平均含水量以及其标准偏差(误差线)的值. 可以看到的是, Epsilon 测量含水量值的标准偏差非常的小, 而 Corneometer 测量含水量值的标准偏差相对较大.

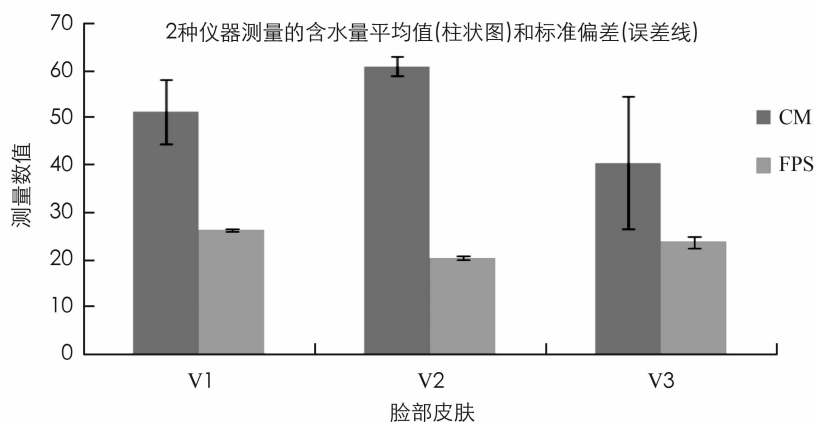
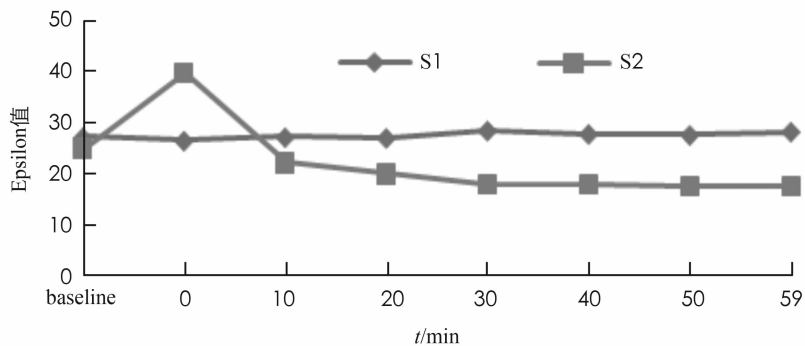


图 3 Epsilon(FPS)和 Corneometer(CM)测量的含水量平均值和标准偏差

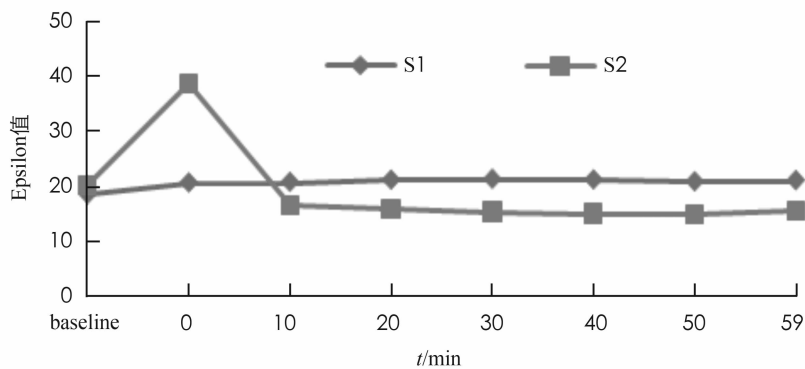
仪器的重复性和精确度是判断一个仪器优劣的重要因素. 从图 3 可以看到, Corneometer(CM)在 3 名不同的志愿者皮肤的测量值的标准偏差明显比 Epsilon(FPS)大, 而通过公式(1), 我们可以算出 2 种仪器测量值的变异系数分别为 7%(CM)和 3%(FPS). 因此 Epsilon 较之 Corneometer 具有更好的重复性. 另外, Epsilon 是可以校准的, 而 Corneometer 是不可以校准的, 所以 Epsilon 较之 Corneometer 具有更好的精确度.

2.2 皮肤损伤特征测量

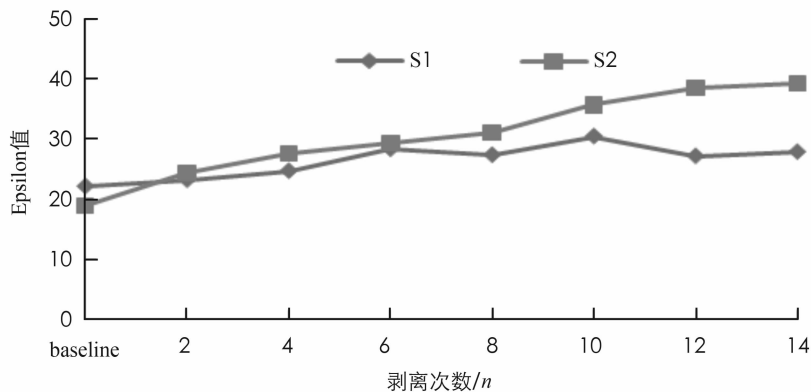
图 4 显示了 3 种皮肤损伤实验中, 对照皮肤(S1)和测试皮肤(S2)在实验前后 Epsilon 值随时间变化的曲线. 在实验前(baseline), S1 皮肤和 S2 皮肤的 Epsilon 值基本相等. 3 种实验的 S1 皮肤在测试时间内, Epsilon 值几乎保持不变. 在深度洗涤实验和 SLS 刺激实验中, 因为水溶液被皮肤吸收的缘故, 洗涤后立即测量的 Epsilon 值达到了一个较高的水平, 之后下降到明显低于 S1 皮肤 Epsilon 值的水平, 并在实验期间没有恢复到 S1 皮肤的水准. 在胶带剥离实验中, 随着每一次胶带的剥离, S2 皮肤的 Epsilon 值逐渐增加并在第 14 次胶带剥离后达到实验测量的最大值.



(A) 深度洗涤实验 Epsilon 值



(B) SLS 刺激实验 Epsilon 值



(C) 胶带剥离实验 Epsilon 值

图 4

图 5 显示了 3 种皮肤损伤实验中, 测量皮肤(S2)在每 10 min($t_0 \sim t_6$)测量(深度洗涤和 SLS 刺激实验)和每 2 次胶带剥离(aft2~aft14)测量(胶带剥离实验)时, Epsilon 在 1 min 测量时间内, 每秒钟电容接触成像的 Epsilon 值所形成(共 60 s)的变化曲线图. 可以看到, 在深度洗涤实验中, 洗涤后立即测量的 Epsilon (t_0)值达到了一个很高的水平, 之后逐渐下降到低于实验前(baseline)并达到一个极限的 Epsilon 值($t_4 \sim t_6$). 在 SLS 刺激实验中, 洗涤后立即测量的 Epsilon (t_0)值同样达到了一个很高的水平, 但与深度洗涤不同的是, 之后迅速下降到一个低于实验前(baseline)并达到一个极限的 Epsilon 值($t_1 \sim t_6$). 在胶带剥离实验中, Epsilon 值则随着胶带剥离次数的增加而逐渐增加(aft2~aft14).

从图 5 可以看到, 在深度洗涤与 SLS 刺激实验中, 测试皮肤(S2)的 Epsilon 值呈现了明显的下降情况, 并在实验期间没有恢复到对照皮肤(S1)的水平, 表明深度洗涤和 SLS 刺激能对皮肤产生强烈的干燥效果, 并且在一定时间内不能恢复到正常的状况. 在胶带剥离实验中, 测试皮肤(S2)的 Epsilon 值在剥离过程中逐步增加, 表明通过胶带剥离能带走皮肤表面干燥的部分(角质层), 从而测量到含水量更高的部分. 更值

得说明的是, 对电容接触成像所形成的曲线的形状进行分析能更好地判断出不同皮肤损伤的类型, 胶带剥离实验的曲线形状与另外 2 个实验完全不同, 而在皮肤明显干燥的情况下, 曲线的形状表明 SLS 刺激比深度洗涤对皮肤干燥的影响更大。

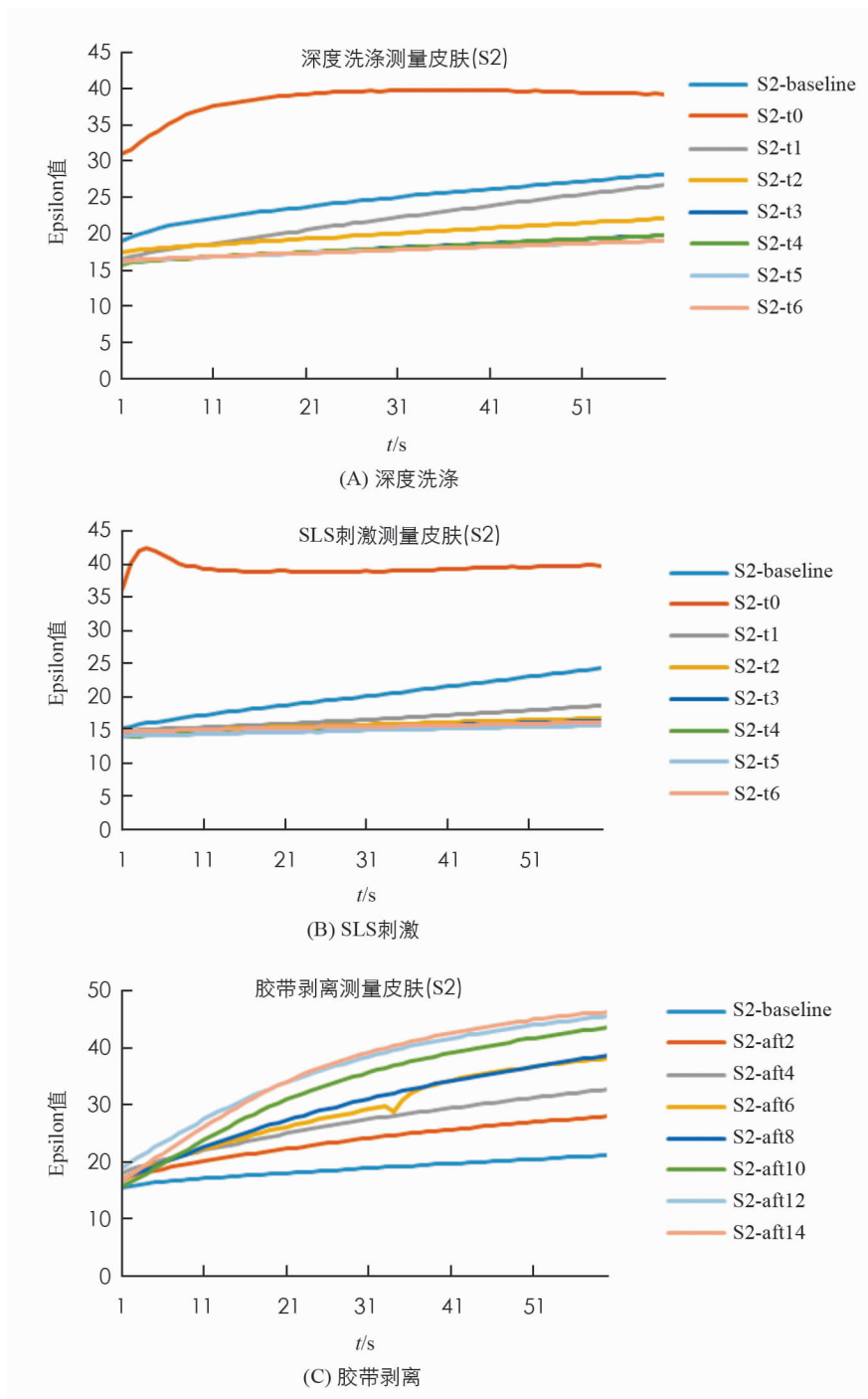


图 5 3 种皮肤损伤实验测试皮肤(S2)的 Epsilon 值

图 6 显示了在发泡剂(SLS)刺激实验(A)及胶带剥离实验(B)过程中对应的电容接触成像技术所形成的图像, 含水量越高, 图片亮度越亮, 反之则亮度越暗. 通过电容接触成像所形成的图像, 我们可以很直观地看到皮肤水化的变化情况与之前测量结果形成的随时间变化的曲线完全吻合。

因为使用了校准仪器 Epsilon 进行测量, 我们可以得到皮肤准确的介电常数值. 因此, 使用公式(3)可以计算出实验中皮肤含水量的变化. 在 SLS 刺激实验中, 皮肤含水量从初始的 20%下降至 11%. 而在胶带剥离实验过程中, 皮肤含水量在 12 次胶带剥离之后从 10%上升至 60%。

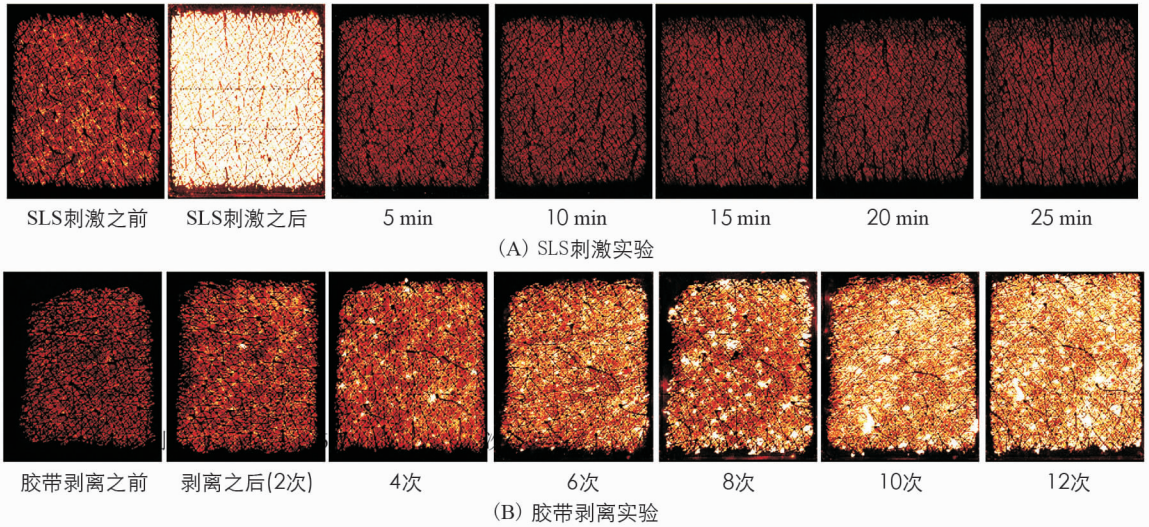


图 6 SLS 刺激实验(A)及胶带剥离实验(B)过程中前臂测试部位的电容接触成像的图像

2.3 溶液渗透实验

图 7 显示了体外猪皮样品使用 Epsilon 视频模式记录 60 min 内纯乙醇和乙二醇的渗透状况图像, 以及 4 种不同溶液 20 min 内随时间变化的渗透曲线. 通过图 7(A)可以看到, 纯乙醇测量部分的图像随着时间的增加变得更亮, 表明纯乙醇渗透进了样品皮肤, 乙二醇测量部分的图像基本未变, 表明乙二醇的渗透效果不佳. 通过 Epsilon 所形成的图像能够直观地看到溶液渗透的状况. 图 7(B)的渗透状况曲线表明纯乙醇在这 4 种溶液中具有最佳的渗透效果, 其次为二甲基亚砜, 而乙二醇及甘油的皮肤渗透能力不佳.

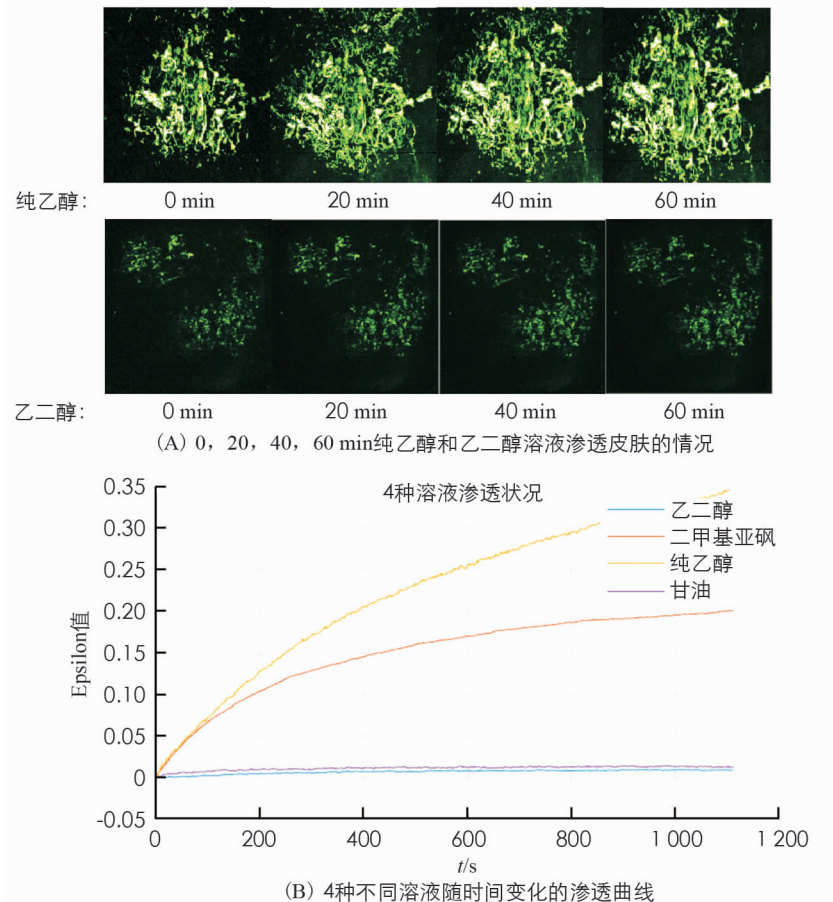


图 7 溶液渗透实验

3 结 论

本文讨论证明了艾普西龙皮肤水分测试成像系统(Epsilon)比现有的皮肤水分测试仪(Corneometer)具有更好的重复性和精确度, 而其测量所形成的图像可以直观地看到皮肤水化的变化情况, 其测量结果形成的随时间变化的曲线可以反映出皮肤损伤的程度, 并且与其形成的图像的变化结果完全吻合, 不同形状的变化曲线表明胶带剥离与深度洗涤和发泡剂(SLS)刺激的皮肤损伤类型完全不同, 同时, 不同形状的变化曲线还可以说明在相似的皮肤损伤类型下, SLS 刺激比深度洗涤对皮肤干燥的影响更大. 利用校准后的仪器 Epsilon, 我们可以测量出皮肤损伤实验前后的绝对介电常数, 通过绝对介电常数可以计算得出胶带剥离实验使得皮肤的含水量有所上升, 而 SLS 刺激实验使得皮肤的含水量有所下降. 通过 Epsilon 视频模式和测量结果形成的随时间变化的曲线可以看出, 纯乙醇和二甲基亚砷具有很好的皮肤渗透效果, 而乙二醇和甘油的皮肤渗透效果不佳. 通过实验研究结果证实了新型的电容接触成像系统 Epsilon 的准确度和重复性都比以前的测试方式更具优越性.

参考文献:

- [1] HOPPEL M, BAURECHT D, HOLPER E, et al. Validation of the Combined ATR-FTIR/Tape Stripping Technique for Monitoring the Distribution of Surfactants in the Stratum Corneum [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2014, 472(1/2): 88–93.
- [2] SCHWARZ J C, HOPPEL M, KÄHLIG H, et al. Application of Quantitative ^{19}F Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Tape-Stripping Experiments with Natural Microemulsions [J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2013, 102(8): 2699–2706.
- [3] JEONG S H, KIM J H, YI S M, et al. Assessment of Penetration of Quantum Dots Through In-vitro and In-vivo Human Skin Using the Human Skin Equivalent Model and the Tape Stripping Method [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2010, 394(3): 612–615.
- [4] MARCHAND S, CHAUZY A, DAHYOT-FIZELIER C, et al. Microdialysis as a Way to Measure Antibiotics Concentration in Tissues [J]. *Pharmacological Research*, 2016, 111: 201–207.
- [5] ERDÖ F, HASHIMOTO N, KARVALY G, et al. Critical Evaluation and Methodological Positioning of the Transdermal Microdialysis Technique [J]. *Journal of Controlled Release*, 2016, 233: 147–161.
- [6] SAARB G, CONTRERAS-ROJAS L R, XIE X S, et al. Imaging Drug Delivery to Skin with Stimulated Raman Scattering Microscopy [J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2011, 8(3): 969–975.
- [7] LEVEQUE J L, QUERLEUX B. SkinChip, A New Tool for Investigating the Skin Surface In-vivo [J]. *Skin Research and Technology*, 2003, 9(4): 343–347.
- [8] BATISSE D, GIRONF, LÉVÊQUE J L. Capacitance Imaging of the Skin Surface [J]. *Skin Research and Technology*, 2006, 12(2): 99–104.
- [9] BEVILACQUA A, GHERARDI A. Characterization of a Capacitive Imaging System for Skin Surface Analysis [C]// *Image Processing Theory, Tools and Applications*, 2008. IPTA 2008. First Workshops on. Sousse, Tunisia; IEEE, 2008: 1–7.
- [10] SINGH H. Development of a Measurement Instrument Using Capacitance Sensors Techniques to Image and Measure the Skin Surface Hydration [D]. London: London South Bank University, 2010.
- [11] SINGH H, XIAO P, ZHENG X, et al. In-vivo Skin Imaging for Hydration and Micro Relief-Measurement [C]// *Stratum Corneum V Conference*. Cardiff, UK: ISBS, 2007: 219–238.
- [12] XIAO P, ABDALGHAFOR H, LANE M E. Membrane Solvent Penetration Measurements Using Contact Imaging [M]// CHILCOTT R, BRAIN K R. *Advances in Dermatological Sciences*. London: RSC publishing, 2014: 355–360.
- [13] XIAO P, OU X, CIORTEA L I, et al. In Vivo Skin Solvent Penetration Measurements Using Opto-thermal Radiometry and Fingerprint Sensor [J]. *International Journal of Thermophysics*, 2012, 33(10/11): 1787–1794.
- [14] Ou X, Pan W, Xiao P. In Vivo Skin Capacitive Imaging Analysis by Using Grey Level Co-Occurrence Matrix (GLCM)

[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2014, 460(1/2): 28–32.

[15] XIAO P, BONTOZOGLOU C. Capacitive Contact Imaging for In-vivo Hair and Nail Water Content Measurements [J]. *Household and Personal Care Today*, 2015, 10(5): 62–65.

[16] 罗良清, 魏和清. 统计学 [M]. 北京: 中国财政经济出版社, 2011.

Capacitive Imaging for Skin Characterization and Solvent Penetration

ZHANG XU, CHRISTOS BONTOZOGLOU, XIAO PENG

School of Engineering, London South Bank University, 103 Borough Road, London SE1 0AA, UK

Abstract: Capacitive imaging has potentiality in skin measurement. Corneometer is the most popular used in skin measurement which is based on capacitive contact technology. But it has poor repeatability, non-calibration, and it cannot create images. In this paper, a new non-invasive capacitive contact imaging instrument Epsilon, which has much better repeatability, calibration and image based than Corneometer has been developed. Three experiments have been studied, repeatability investigation of Epsilon and Corneometer, Capacitive contact imaging is used for intensive wash, sodium lauryl sulphate (SLS) irritation, tape stripping measurement and in-vitro pig skin will be used as the sample for solvent penetration measurement. The results show that Epsilon has better repeatability and precision than Corneometer, the images created by capacitive contact imaging can observe the variation of skin hydration and solvent penetration directly. The hydration against time occlusion curves can reflect the condition of skin damage and solvent penetration, and different types of skin damages have different shapes of occlusion curves. Through calibration, we can get a linear, absolute, electric permittivity measurement, and through absolute permittivity we can also get absolute water content for further research. Compare with other skin measurement technologies, capacitive contact imaging has many advantages especially on accuracy and non-destructive.

Key words: capacitive imaging; repeatability; precision; calibration; skin hydration; solvent penetration

责任编辑 崔玉洁