

综述

皮肤自体荧光检测技术在疾病诊断中的应用

郭林秀美, 章一新

上海交通大学医学院附属第九人民医院整复外科, 上海 200011

[摘要] 皮肤是人体最大的器官, 其组织学改变既可能为局部病变, 也可以是全身性疾病的局部反应。皮肤内的部分分子可以吸收特定波长的激发光并发射波长更长的发射光, 这些分子被称为内源性荧光团, 产生的发射光即为皮肤自体荧光 (skin autofluorescence, SAF)。不同的内源性荧光团具有其特定的荧光光谱。皮肤发生病理改变后, 皮肤内的某些内源性荧光团的含量会发生变化, 甚至产生新的内源性荧光团。SAF 检测技术是一种无创、便捷、低成本、无毒性和不良反应的光学检测手段, 包括自体荧光显像和自体荧光光谱分析。它通过分析皮肤不同内源性荧光团的荧光强度以及激发光和发射光的光谱, 评估皮肤的病理改变, 在多种皮肤疾病的诊断和鉴别诊断中发挥重要且独特的作用, 特别是疾病的早期诊断及治疗后长期随访评估。目前, SAF 技术可用于鉴别银屑病、特应性皮炎、接触性皮炎等多种炎症性皮肤病以及监测治疗效果, 定量评估皮肤伤口愈合及瘢痕纤维化情况并预测形成瘢痕的类型, 量化或校准皮肤老化及光老化, 鉴别诊断不同种类皮肤恶性肿瘤和在外科手术中指导皮肤肿瘤切除范围等。除皮肤病领域外, 由晚期糖基化终末产物产生的 SAF 还可以作为内分泌系统、神经系统、心血管系统、泌尿系统等多种系统疾病的风险分级指标之一。文章简要介绍了 SAF 检测技术的原理, 对以往 SAF 检测技术在各类皮肤病诊断中的应用进行回顾和总结, 介绍了其在该系统疾病中的应用, 并对 SAF 检测技术未来的发展前景做出展望, 以期对相关医学领域提供参考。

[关键词] 皮肤自体荧光; 荧光光谱; 炎症性皮肤病; 皮肤恶性肿瘤; 伤口愈合; 老化; 光老化

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.02.020 **[中图分类号]** R445 **[文献标志码]** A

Application of skin autofluorescence detection technique to diagnosis of diseases

GUO Lin-xiu-mei, ZHANG Yi-xin

Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China

[Abstract] Skin is the largest organ of human body. Its histological changes may reflect local lesions and serve as the manifestation of systemic diseases. Some molecules in the skin can absorb exciting light of a specific wavelength and emit emission light with a longer wavelength. These molecules are called endogenous fluorophores, and the emission light is called skin autofluorescence (SAF). Different endogenous fluorophore has its specific fluorescence spectrum. When the skin undergoes pathological changes, the content of certain endogenous fluorophores in the skin will change, and even new endogenous fluorophores will be produced. SAF detection technique is a non-invasive, convenient and low-cost optical measurement without toxic side effects, which contains autofluorescence imaging and autofluorescence spectroscopy. It plays a vital and distinctive role in the diagnosis and differential diagnosis of various skin diseases and evaluation of skin pathological changes by analyzing the fluorescence intensity and the excitation or emission spectrum of skin endogenous fluorophores, especially in the early diagnosis of the disease and long-term follow-up after treatment. So far, SAF technology has been used in differential diagnosis of psoriasis, atopic dermatitis, contact dermatitis and other types of inflammatory dermatosis, in monitoring the treatment effect, quantitatively evaluating skin wound healing and scar fibrosis and predicting the type of scar formation, in quantifying and calibrating skin aging and photoaging, in differential diagnosis of multiple types of benign or malignant skin tumors, in guidance of the scope of resection in surgical operations, etc. In addition, SAF produced by advanced glycation end products can also be used as one of the risk grading indicators for various system diseases such as endocrine system, nervous system, cardiovascular system, and urinary system. This article briefly introduces the principle of SAF detection technique, reviews the application of SAF technology to the diagnosis of diseases, supplements the application of other systemic diseases and provides an outlook on the future development of SAF detection technique, in order to provide reference for related medical fields.

[Key words] skin autofluorescence (SAF); fluorescence spectrum; inflammatory dermatosis; skin malignancy; wound healing; aging; photoaging

皮肤是人体最大的器官, 由表皮、真皮 (包括乳头管、淋巴管、神经、肌肉及各种皮肤附属器, 承担着防御、感觉、吸收、分泌排泄和体温调节等重要作用^[1-2]。状真皮和网状真皮) 及皮下脂肪组成, 还包含丰富的血

[基金项目] 国家自然科学基金 (81772098, 81801917, 81801918); 上海市教育委员会高峰高原学科建设计划 (20152227); 上海市科学技术委员会优秀技术带头人计划 (18XD1423700)。

[作者简介] 郭林秀美 (1997—), 女, 博士生; 电子信箱: glxm1006@163.com。

[通信作者] 章一新, 电子信箱: zhangyixin6688@163.com。

[Funding Information] National Natural Science Foundation of China (81772098, 81801917, 81801918); Shanghai Municipal Education Commission—Gaofeng Clinical Medicine Grant Support (20152227); Outstanding Professional and Technical Leader Program of Shanghai Municipal Science and Technology Commission (18XD1423700)。

[Corresponding Author] ZHANG Yi-xin, E-mail: zhangyixin6688@163.com。

皮肤内的部分分子(包括细胞内及细胞外)可以吸收特定波长的入射光(也称为激发光)进入激发态,并迅速发射波长更长的光重新回到基态,产生的发射光即为皮肤自体荧光(skin autofluorescence, SAF);这些分子被称为内源性荧光团。目前已知的皮肤内源性荧光团有卟啉(porphyrin)、晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)、黄素、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(reduced nicotinamide adenine dinucleotide, NADH)、黄素腺嘌呤二核苷酸(flavin adenine dinucleotide, FAD)、苯丙氨酸、色氨酸、胶原蛋白、弹性蛋白、脂褐素和角蛋白等^[3]。荧光团具有2种特征光谱,即激发光谱和发射光谱。激发光谱为固定发射光波长后,荧光强度随激发光波长变化的光谱;而发射光谱为特定波长激发光下,产生的发射光的荧光强度在不同波长处的分布情况。这些光谱中荧光强度达到峰值处的波长构成了荧光团的激发/发射对($\lambda_{\text{excitation}}/\lambda_{\text{emission}}$, $\lambda_{\text{EX}}/\lambda_{\text{EM}}$)^[4]。由于每种荧光团的 $\lambda_{\text{EX}}/\lambda_{\text{EM}}$ 是特定的,因此自体荧光显像及自体荧光光谱具有作为皮肤组织病理及生理状态的分子标记的功能。

目前,包含自体荧光显像及自体荧光光谱的SAF检测技术已在多种疾病上显示出其独有的优势及作用。本文对其在皮肤病诊断中的应用做出总结,并介绍了该技术在有AGEs累积的其他系统疾病中的应用。

1 炎症性皮肤病

1.1 银屑病

银屑病是最常见的慢性炎症性皮肤病之一,由炎症及自身免疫共同介导^[5],典型的病理表现为角质形成细胞的异常增殖和功能障碍,树突状细胞、巨噬细胞、T细胞和嗜中性粒细胞等炎症细胞浸润及新生血管形成^[6]。Bissonnette等^[7]及Wang等^[8]分别使用波长442 nm及(405±10) nm的激发光照射银屑病患者病变及非病变部位的皮肤发现,病变部位皮肤的发射光光谱中在635 nm处有一荧光发射峰,且其峰值荧光强度与银屑病病变严重程度呈正相关($r=0.627\ 5$, $P=0.002$),而非病变部位的皮肤和其他皮肤病患者无此峰值;产生荧光发射峰的原因是患者病变部位的鳞屑中原卟啉IX(protoporphyrin IX, PpIX)的水平升高。因此,SAF检测可作为银屑病诊断及疗效评估的工具。

1.2 特应性皮炎

特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)是一种慢性、复

发性、炎症性皮肤病,以剧烈瘙痒和湿疹为主要表现,可发生于所有年龄段,但在儿童中高发(儿童患病率15%~20%)^[9]。目前尚无公认的诊断AD的组织或血液生物标志物,主要依靠临床表现、家族史和既往病史诊断。但对于部分临床表现不典型的患者,尤其是婴幼儿,皮损处有时表现为苔藓样改变,易与银屑病混淆而造成误诊,需要通过皮肤活检方可鉴别这2类疾病^[10-11]。Yim等^[12]发现这2类疾病的病变部位在408 nm波长的激发光下产生的荧光光谱有显著不同:AD患者病变部位的SAF在620 nm、530 nm和470 nm波长处的荧光强度及总体荧光强度均低于非病变部位($P=0.000\ 8$, $P=0.000\ 7$, $P=0.000\ 5$, $P=0.000\ 3$),并在620 nm、530 nm波长处的荧光强度及总体荧光强度低于健康对照($P=0.000\ 0$, $P=0.000\ 0$, $P=0.000\ 0$);而银屑病患者病变部位的SAF在620 nm波长处的荧光强度显著高于健康对照($P=0.011\ 9$),但在530 nm和470 nm波长处的荧光强度及总体荧光强度均与非病变部位和健康对照差异无统计学意义;这可能是AD患者病变部位水肿和表皮中的海绵状变性、真皮炎症细胞浸润导致内源性荧光团(例如角蛋白和胶原蛋白)的含量降低所致。因此,SAF检测可为无创鉴别这2类疾病提供思路。

1.3 接触性皮炎

接触性皮炎指皮肤黏膜接触某些外源性物质后,在接触部位发生的急慢性炎症反应。根据发病机制的不同可将其分为刺激性接触性皮炎(irritant contact dermatitis, ICD)和变应性接触性皮炎(allergic contact dermatitis, ACD)。目前,临床上主要根据病史、临床表现及斑贴试验等区分。ICD患者多自觉灼痛,而ACD患者则以皮损处瘙痒为主要表现,但ICD和ACD的皮损均边界清晰,而且同一患者可能同时存在ICD和ACD,因此仅从病史及临床表现上鉴别较为困难;而斑贴试验操作复杂、耗时长,且目前尚无明确的生物标志物可辅助诊断^[13]。Shin等^[14]发现使用408 nm激发光照射CD患者的病变部位及正常皮肤组织,不论是ICD患者还是ACD患者,病变部位产生的荧光强度都低于正常皮肤,这可能与角质层破坏和真皮层的炎症浸润有关;而ICD和ACD病变部位的荧光强度无明显差异,说明单纯SAF检测在鉴别这2种类型的皮炎上尚存在局限性。而在斑贴试验结果可疑时,临床医师可通过观察斑贴试验检测部位在408 nm激发光产生的荧光照片对结果进行判定(阳性标准为照片的4个角中3个及以上或整张照片面积的50%~70%以上颜色较深),从而提高诊断的准确性^[15]。

2 皮肤伤口愈合

皮肤伤口愈合是一个由多种细胞及细胞因子参与的复杂过程,涉及炎症反应、上皮化、肉芽组织形成、血管再生、伤口收缩和基质重塑等^[16]。目前临床评估伤口愈合除肉眼观察大体表现外,常需进行组织活检、针吸等侵入性操作,这可能会导致进一步的组织损伤和伤口延迟愈合^[17]。Wang等^[18]建立了体外人皮肤创面愈合模型,伤口部位真皮层中胃蛋白酶分解的胶原交联产生的自体荧光 $[\lambda_{\text{EX}}(335\text{ nm})/\lambda_{\text{EM}}(390\text{ nm})]$ 可定量评估伤口大小、闭合程度和间隙,而分布于表皮层的色氨酸产生的自体荧光 $[\lambda_{\text{EX}}(295\text{ nm})/\lambda_{\text{EM}}(340\text{ nm})]$ 可评估表皮细胞增殖和定量评估上皮化的状态。尽管上述实验为体外实验,但为SAF检测技术应用在无创性评估人体皮肤伤口愈合程度提供了思路。在基质重塑阶段,伤口处的细胞外基质大量合成并沉积,形成瘢痕。Zhao等^[19]在体外实验中比较了瘢痕患者的全厚皮片和瘢痕活检组织发现,在488 nm激发光下,瘢痕组织的荧光强度在548 nm处达到峰值(176.71±20.69),而正常皮肤真皮乳头层及网状层在该波长处的荧光强度分别为103.91±15.23和169.24±9.18;使用荧光显微镜观察瘢痕切片可在自体荧光背景下清楚地显示胶原纤维的结构,包括其松散度、厚度、边界、大小和形态差异,这可为伤口愈合后瘢痕组织的纤维化程度评估提供一个简单有效的方法和指标。Viktoriya等^[20]通过测量正常瘢痕、增生性瘢痕及瘢痕疙瘩患者瘢痕部位及正常皮肤中的自体荧光强度,发现脂褐素 $[\lambda_{\text{EX}}(535\text{ nm})/\lambda_{\text{EM}}(585\text{ nm})]$ 的减少可作为诊断瘢痕疙瘩的指标之一,并获得高达81.8%的敏感度和93.9%的特异度。由于瘢痕疙瘩患者的正常皮肤中也存在脂褐素含量的降低,因此SAF检测还可以运用于术前预测瘢痕疙瘩形成的风险并指导手术方案的制定。

3 皮肤老化及光老化

皮肤随着时间流逝逐渐变化的过程为时序老化,同时皮肤长期暴露于外界紫外线环境产生的老化,被称为光老化^[21]。皮肤时序老化及光老化均表现出表皮内角质形成细胞增殖减少、表皮-真皮交接处变平、黑素细胞减少、色素沉着及色素不均,真皮内胶原蛋白生成减少及弹性纤维结构破坏等^[22]。

3.1 时序老化

时序老化在295 nm激发光下产生的发射光的荧光

强度降低,与表皮内角质形成细胞增殖减少所致的色氨酸含量减少有关,而在335~340 nm激发光下产生的发射光的荧光强度增加,与胃蛋白酶分解的胶原蛋白增加有关^[23]。Na等^[24]在对人体无紫外线暴露的臀部皮肤的色素沉着及发红进行校正后发现,其在 $\lambda_{\text{EX}}(330\text{ nm})/\lambda_{\text{EM}}(375\text{ nm})$ 时的荧光强度与年龄呈正相关($r^2=0.25$, $P=0.002$),每年增加约2%;而在 $\lambda_{\text{EX}}(370\text{ nm})/\lambda_{\text{EM}}(455\text{ nm})$ 时的荧光强度则与年龄无关,此处的荧光主要由胶原酶分解的胶原蛋白交联产生^[25]。然而,Sandby-Møller等^[26]采用同样的方法发现,受试者的前额、前臂背侧、肩膀及臀部皮肤在 $\lambda_{\text{EX}}(370\text{ nm})/\lambda_{\text{EM}}(455\text{ nm})$ 时的荧光强度均与年龄呈正相关($r^2=0.08\sim0.26$, $P<0.001$),而上述部位皮肤在 $\lambda_{\text{EX}}(330\text{ nm})/\lambda_{\text{EM}}(370\text{ nm})$ 时则没有这种年龄依赖性。这些研究的结果并不完全一致,但总的来说,年龄会导致胶原蛋白交联相关的SAF增加。因此,SAF技术未来可用于校准或量化皮肤老化,如非侵入性地监测糖尿病等疾病相关的皮肤过早老化等。

3.2 光老化

皮肤长期暴露于紫外线会诱导激发光谱中270 nm和305 nm处的新荧光团的出现,这可能与慢性光损伤和炎症反应相关^[23]。急性紫外线A(ultraviolet A, UVA)暴露则表现为激发光谱中295 nm处荧光强度增加而335 nm处荧光强度降低,这种变化代表对光暴露的急性反应^[4],且其先于组织学改变,可用于急性光损伤的早期评估。Togsverd-Bo等^[27]对30位器官移植后的患者进行分析发现,在370 nm处激发的荧光强度与紫外线暴露程度及皮肤光损伤导致的晒斑的密度有关,因此该处的荧光强度可作为临床上客观量化光损伤的指标,并可为器官移植后患者的光老化加速提供可靠的预测指标。

4 皮肤恶性肿瘤

皮肤恶性肿瘤包括恶性黑色素瘤(malignant melanoma, MM)及非黑色素瘤皮肤癌(non-melanoma skin cancer, NMSC),其中NMSC又分为鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)和基底细胞癌(basal cell carcinoma, BCC)等类型。由于肿瘤细胞和周围正常皮肤细胞的增殖分化以及代谢明显不同,因此肿瘤组织与正常皮肤的SAF存在差异,可辅助诊断皮肤恶性肿瘤。外源性光敏剂在皮肤恶性肿瘤临床显像中已有应用,

如PpIX可作为NMSC检测和光动力疗法的光敏剂。5-氨基乙酰丙酸(5-aminolevulinic acid, ALA)是PpIX的可溶性前体,局部外敷含ALA的乳膏约3 h后,ALA可被有核细胞吸收并经血红素合成途径转化为PpIX;肿瘤组织内的血红素合成相对较高,因此积累了更多的PpIX并得以与正常组织区分^[28]。而Na等^[29]证明BCC病变部位的皮肤在370 nm激发光下产生的SAF在455 nm处达到峰值,其峰值荧光强度较正常皮肤明显降低($P<0.001$),可能与NADH、胶原蛋白、弹性蛋白等荧光团的减少有关,可以代替PpIX诱导的荧光对肿瘤边界进行界定。由于SAF可直接测量而无需提前施用外源性光敏剂,因此可减少肿瘤切除的术前准备时间。Brancaleon等^[30]检测了BCC及SCC患者病变部位的SAF强度发现,在295 nm的激发光下,肿瘤部位色氨酸残基引起的荧光强度比正常皮肤组织高,这是肿瘤部位表皮细胞功能活跃或过度增殖所致;相反,在350 nm激发光下,肿瘤部位与真皮的胶原蛋白交联有关的荧光强度通常比正常组织低,这可能是肿瘤细胞释放的酶导致结缔组织的降解或侵蚀所致。此外,由于皮肤肿瘤血供相对丰富,血红蛋白对荧光有吸收作用,在410 nm激发光下,NMSC患者病变部位的皮肤比周围正常组织产生的荧光强度更低^[31]。根据NMSC部位和正常皮肤在上述波长位置产生荧光强度的不同,SAF技术可帮助临床医师进行诊断。使用K-邻近(K-nearest neighbor, K-NN)算法分析SAF光谱可以区分不同病因导致的增生性或炎性病变,包括浅表BCC、结节性BCC、鲍恩病和银屑病,均可达到92%以上的特异度和灵敏度;但此种算法需将未知光谱与已知光谱的数据库进行比较,因此需要事先建立较大的数据库方可获得较高的准确度^[32]。综上,SAF检测技术可用于NMSC的辅助诊断。对于MM,Lihachev等^[33]发现其在405 nm发光二极管(light emitting diode, LED)照射下产生的SAF三原色(red green blue, RGB)图像的荧光强度明显低于BCC和色素痣,但需要扩大临床病例数确定其是否存在统计学差异。Wang等^[34]使用近红外荧光成像对蓝痣、脂溢性角化病、皮内痣及恶性雀斑样痣(MM的癌前病变)进行分析发现,通过黑素荧光分布的不同特点可区分这几类皮肤病。此外,Tamošiūnas等^[35]研究皮肤癌术后瘢痕内SAF的增长趋势,认为瘢痕SAF的暂时减少可能是皮肤癌局部复发的标志,因此推测SAF检测可以应用于皮肤癌的长期随访和复发的早期评估。

除了单独运用SAF检测技术诊断外,SAF检测也可联合其他检测方式以提高诊断的准确度。使用SAF和 δ -

氨基酮戊酸诱导荧光相结合的双光谱成像方法检测得出的侵袭性BCC的肿瘤边界,比单独使用 δ -氨基酮戊酸诱导荧光成像更接近实际的肿瘤边界^[36]。使用SAF对PpIX荧光检测进行归一化处理后(灵敏度97%,特异度100%),对NMSC定位的准确性比单独使用PpIX荧光检测明显升高(灵敏度27%,特异度39%)^[37]。而使用拉曼光谱、可见光激发的SAF光谱和近红外光激发的SAF光谱等3种光谱联合分析,通过对BCC、MM患者病变部位皮肤与正常皮肤的黑素、卟啉、黄素、脂质和胶原蛋白含量等多项指标进行分类,可达到97.3%的分类准确率,适用于肿瘤的快速分类和大规模筛查^[38]。Khristoforova等^[39]同样联合SAF光谱及拉曼光谱,通过变量投影重要度(variable importance in projection, VIP)分析及偏最小二乘法(partial least square, PLS)回归分析,可良好地区分MM、BCC及其他皮肤良性肿瘤(皮肤纤维瘤、血管瘤、角化病等)。

5 有AEGs累积的其他系统的疾病

除皮肤病外,SAF检测技术可用于无创评估皮肤中AGEs的累积以辅助其他系统疾病的诊断^[40]。AGEs是非酶糖基化反应的终产物,在组织中的累积与许多年龄相关的慢性疾病发展有关,如动脉粥样硬化、糖尿病、慢性肾功能衰竭、阿尔茨海默病等。SAF检测设备(如AGE-Reader™)通常使用300~420 nm的激发光照射前臂的皮肤区域,并用分光光度计收集并检测皮肤内源性荧光团产生的420~600 nm发射光的荧光强度,通过计算及标准化得出SAF强度^[41]。目前SAF检测在临床中已运用在内分泌系统、泌尿系统、心血管系统、神经系统等系统疾病的诊断。例如,SAF可用于糖尿病高危人群的风险分级,为糖尿病检测提供评估工具^[42]。AGEs在肾脏病患者中也有累积,尤其与慢性肾脏疾病的预后相关^[43]。急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)患者的SAF低于慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者,并且与预期的肾衰竭持续时间有关,因此早期测量SAF有助于区分AKI和CKD^[44]。SAF还可作为心血管病高风险患者全因死亡率和心血管病死亡率的预测指标^[45]。在神经认知功能方面,轻度认知功能障碍患者的SAF明显高于正常认知功能受试者的SAF(2.56 ± 0.55 vs 2.10 ± 0.41 , $P<0.001$),而高SAF($SAF>2.27$)与轻度认知障碍存在显著相关($odds=6.402$, $P=0.009$)^[46],因此SAF有望作为轻度认知障碍的诊断工具。另外,SAF与

尿液中可替宁N-氧化物(一种尼古丁暴露的生物标志物)的浓度呈正相关($\beta=0.06$, $P=0.03$),可代替问卷作为简易评估尼古丁暴露程度的工具^[47]。在评估其他系统疾病时,SAF主要作为AGEs的定量评估工具,因此其应用均为AGEs相关的疾病。总而言之,SAF技术在评估AGEs的组织累积上已十分成熟,并且可在多系统疾病的诊断中发挥作用。

6 结语与展望

SAF检测技术具有无创、便捷、成本低等优点,此外由于SAF检测不需要注射外源性荧光团(即光敏剂),可避免光敏剂类型及剂量选择、光敏剂施加至检测间隔时间的设定及光敏剂不良反应等问题^[48]。但是,SAF检测目前仍有许多局限性:①不同性别及人体不同部位的SAF强度基线不同^[49],因此需对不同性别及检测部位的SAF强度进行标准化。②皮肤表皮层的黑素及真皮层内的血红蛋白均会吸收荧光^[24,26,50],较深肤色(Fitzpatrick皮肤分型为V型和VI型)的皮肤易吸收激发光使皮肤反

射率(skin reflectance percentage, SR%)低于6,导致SAF无法准确测量^[32,41,43],因此SAF检测的结果需要对皮肤色素沉着及发红进行校正。③SAF检测还受护肤霜的影响,导致SAF相关数值测量误差升高和SR%降低,这可能是由于护肤霜吸收紫外线辐射保护皮肤的特性所致^[51]。④内源性荧光团的激发和发射光谱较宽,可能会出现光谱重叠使不同荧光团难以区分。尽管如此,SAF成像及荧光光谱技术仍在多种疾病的诊断上显示出其特有的优势。例如:无创性操作及低成本可提高患者的接受度或治疗后随访的依从性;在术前无需患者接受额外的光敏剂注射即可在术中指导术者肿瘤切除的范围,减少医患双方围术期的准备工作等。

目前SAF检测技术在临床上尚未大规模应用,原因可能是采集病例数据库较小、没有一致的统计算法和缺乏统一的判定标准,使研究结果缺乏可推广性。进一步扩大研究的样本量并规范算法及阳性结果的判定标准仍然是未来需要解决的问题。随着自体荧光检测技术的不断发展和数据库、算法、评判标准的不断完善,SAF检测技术在疾病诊断中的应用会越来越广。

参·考·文·献

- [1] Gravit L. Skin[J]. Nature, 2018, 563(7732): S83.
- [2] Dainichi T, Kitoh A, Otsuka A, et al. The epithelial immune microenvironment (EIME) in atopic dermatitis and psoriasis[J]. Nat Immunol, 2018, 19(12): 1286-1298.
- [3] Giovannacci I, Magnoni C, Vescovi P, et al. Which are the main fluorophores in skin and oral mucosa? a review with emphasis on clinical applications of tissue autofluorescence[J]. Arch Oral Biol, 2019, 105: 89-98.
- [4] Franco W, Gutierrez-Herrera E, Kollias N, et al. Review of applications of fluorescence excitation spectroscopy to dermatology[J]. Br J Dermatol, 2016, 174(3): 499-504.
- [5] Sticherling M. Psoriasis and autoimmunity[J]. Autoimmun Rev, 2016, 15(12): 1167-1170.
- [6] Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(6): 1475.
- [7] Bissonnette R, Zeng H, McLean DI, et al. Psoriatic plaques exhibit red autofluorescence that is due to protoporphyrin IX [J]. J Invest Dermatol, 1998, 111(4): 586-591.
- [8] Wang B, Xu YT, Zhang L, et al. Protoporphyrin IX fluorescence as potential indicator of psoriasis severity and progression[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2017, 19: 304-307.
- [9] Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors[J]. Ann Nutr Metab, 2015, 66(Suppl 1): 8-16.
- [10] Bozek A, Zajac M, Krupka M. Atopic dermatitis and psoriasis as overlapping syndromes[J]. Mediators Inflamm, 2020, 2020: 7527859.
- [11] Barrett M, Luu M. Differential diagnosis of atopic dermatitis[J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2017, 37(1): 11-34.
- [12] Yim JH, Jeong KH, Shin MK. Comparative study of skin autofluorescence expression in atopic dermatitis and psoriasis: a prospective *in vivo* study[J]. Skin Res Technol, 2017, 23(2): 169-175.
- [13] Agner T. Biomarkers in contact dermatitis[J]. Br J Dermatol, 2017, 176(6): 1434-1435.
- [14] Shin EJ, Gwak MJ, Jeong KH, et al. Lack of differentiation of allergic and irritant reactions by skin autofluorescence[J]. Contact Dermatitis, 2017, 76(5): 318-321.
- [15] Shin EJ, Seo JK, Lee EJ, et al. Diagnostic utility of skin autofluorescence when patch test results are doubtful[J]. Skin Res Technol, 2019, 25(1): 96-99.
- [16] Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, et al. Wound healing: a cellular perspective[J]. Physiol Rev, 2019, 99(1): 665-706.
- [17] Deka G, Wu WW, Kao FJ. *In vivo* wound healing diagnosis with second harmonic and fluorescence lifetime imaging[J]. J Biomed Opt, 2013, 18(6): 061222.
- [18] Wang Y, Gutierrez-Herrera E, Ortega-Martinez A, et al. UV fluorescence excitation imaging of healing of wounds in skin: evaluation of wound closure in organ culture model[J]. Lasers Surg Med, 2016, 48(7): 678-685.
- [19] Zhao HL, Zhang CP, Zhu H, et al. Autofluorescence of collagen fibres in scar[J]. Skin Res Technol, 2017, 23(4): 588-592.
- [20] Viktoriya A, Irina R, Anastasiia G, et al. Laser fluorescence spectroscopy in predicting the formation of a keloid scar: preliminary results and the role of lipopigments[J]. Biomed Opt Express, 2020, 11(4): 1742-1751.
- [21] Kohl E, Steinbauer J, Landthaler M, et al. Skin ageing[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2011, 25(8): 873-884.
- [22] Rittié L, Fisher GJ. Natural and sun-induced aging of human skin[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2015, 5(1): a015370.
- [23] Kollias N, Gillies R, Moran M, et al. Endogenous skin fluorescence includes bands that may serve as quantitative markers of aging and photoaging[J]. J Invest Dermatol, 1998, 111(5): 776-780.
- [24] Na R, Stender IM, Henriksen M, et al. Autofluorescence of human skin is age-related after correction for skin pigmentation and redness[J]. J Invest Dermatol, 2001, 116(4): 536-540.
- [25] Gillies R, Zonios G, Anderson RR, et al. Fluorescence excitation spectroscopy provides information about human skin *in vivo*[J]. J Invest Dermatol, 2000, 115(4): 704-707.

- [26] Sandby-Møller J, Thieden E, Philipsen PA, et al. Skin autofluorescence as a biological UVR dosimeter[J]. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2004, 20(1): 33-40.
- [27] Togsverd-Bo K, Philipsen PA, Høedersdal M, et al. Skin autofluorescence reflects individual seasonal UV exposure, skin photodamage and skin cancer development in organ transplant recipients[J]. *J Photochem Photobiol B*, 2018, 178: 577-583.
- [28] Tyrrell J, Paterson C, Curnow A. Regression analysis of protoporphyrin IX measurements obtained during dermatological photodynamic therapy[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(1): 72.
- [29] Na R, Stender IM, Wulf HC. Can autofluorescence demarcate basal cell carcinoma from normal skin? a comparison with protoporphyrin IX fluorescence[J]. *Acta Derm Venereol*, 2001, 81(4): 246-249.
- [30] Brancalion L, Durkin AJ, Tu JH, et al. *In vivo* fluorescence spectroscopy of nonmelanoma skin cancer[J]. *Photochem Photobiol*, 2001, 73(2): 178-183.
- [31] Panjehpour M, Julius CE, Phan MN, et al. Laser-induced fluorescence spectroscopy for *in vivo* diagnosis of non-melanoma skin cancers[J]. *Lasers Surg Med*, 2002, 31(5): 367-373.
- [32] Maciel VH, Correr WR, Kurachi C, et al. Fluorescence spectroscopy as a tool to *in vivo* discrimination of distinctive skin disorders[J]. *Photodyn Ther*, 2017, 19: 45-50.
- [33] Lihachev A, Lihacova I, Plorina EV, et al. Differentiation of seborrheic keratosis from basal cell carcinoma, nevi and melanoma by RGB autofluorescence imaging[J]. *Biomed Opt Express*, 2018, 9(4): 1852-1858.
- [34] Wang S, Zhao JH, Lui H, et al. *In vivo* near-infrared autofluorescence imaging of pigmented skin lesions: methods, technical improvements and preliminary clinical results[J]. *Skin Res Technol*, 2013, 19(1): 20-26.
- [35] Tamošiūnas M, Plorina EV, Lange M, et al. Autofluorescence imaging for recurrence detection in skin cancer postoperative scars[J]. *J Biophotonics*, 2020, 13(3): e201900162.
- [36] Stenquist B, Ericson MB, Strandeberg C, et al. Bispectral fluorescence imaging of aggressive basal cell carcinoma combined with histopathological mapping: a preliminary study indicating a possible adjunct to Mohs micrographic surgery[J]. *Br J Dermatol*, 2006, 154(2): 305-309.
- [37] van der Beek N, de Leeuw J, Demmendaal C, et al. PpIX fluorescence combined with auto-fluorescence is more accurate than PpIX fluorescence alone in fluorescence detection of non-melanoma skin cancer: an intra-patient direct comparison study[J]. *Lasers Surg Med*, 2012, 44(4): 271-276.
- [38] Bratchenko IA, Artemyev DN, Myakinin OO, et al. Combined Raman and autofluorescence *ex vivo* diagnostics of skin cancer in near-infrared and visible regions[J]. *J Biomed Opt*, 2017, 22(2): 27005.
- [39] Khristoforova YA, Bratchenko IA, Myakinin OO, et al. Portable spectroscopic system for *in vivo* skin neoplasms diagnostics by Raman and autofluorescence analysis[J]. *J Biophotonics*, 2019, 12(4): e201800400.
- [40] Meerwaldt R, Graaff R, Oomen PHN, et al. Simple non-invasive assessment of advanced glycation endproduct accumulation[J]. *Diabetologia*, 2004, 47(7): 1324-1330.
- [41] Da Moura Semedo C, Webb M, Waller H, et al. Skin autofluorescence, a non-invasive marker of advanced glycation end products: clinical relevance and limitations[J]. *Postgrad Med J*, 2017, 93(1099): 289-294.
- [42] Fokkens BT, van Waateringe RP, Mulder DJ, et al. Skin autofluorescence improves the Finnish Diabetes Risk Score in the detection of diabetes in a large population-based cohort: the lifelines cohort study[J]. *Diabetes Metab*, 2018, 44(5): 424-430.
- [43] Viramontes Hörner D, Taal MW. Skin autofluorescence: an emerging biomarker in persons with kidney disease[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2019, 28(6): 507-512.
- [44] Lavielle A, Rubin S, Boyer A, et al. Skin autofluorescence in acute kidney injury[J]. *Crit Care*, 2017, 21(1): 24.
- [45] Caverro-Redondo I, Soriano-Cano A, Álvarez-Bueno C, et al. Skin autofluorescence-indicated advanced glycation end products as predictors of cardiovascular and all-cause mortality in high-risk subjects: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(18): e009833.
- [46] Igase M, Ohara M, Igase K, et al. Skin autofluorescence examination as a diagnostic tool for mild cognitive impairment in healthy people[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 55(4): 1481-1487.
- [47] van Waateringe RP, Mook-Kanamori MJ, Slagter SN, et al. The association between various smoking behaviors, cotinine biomarkers and skin autofluorescence, a marker for advanced glycation end product accumulation[J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0179330.
- [48] Calin MA, Parasca SV, Savastu R, et al. Optical techniques for the noninvasive diagnosis of skin cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013, 139(7): 1083-1104.
- [49] Morvová M Jr, Jeczko P, Šikurová L. Gender differences in the fluorescence of human skin in young healthy adults[J]. *Skin Res Technol*, 2018, 24(4): 599-605.
- [50] Sandby-Møller J, Poulsen T, Wulf HC. Influence of epidermal thickness, pigmentation and redness on skin autofluorescence[J]. *Photochem Photobiol*, 2003, 77(6): 616-620.
- [51] Papaioannou TG, Alexandraki KI, Karamanou M, et al. Association of skin autofluorescence with arterial properties: a closer look at AGE Reader and EndoPAT 2000 commercial devices[J]. *Exp Gerontol*, 2017, 98: 207-208.

[收稿日期] 2020-08-24

[本文编辑] 包 玲

