

拉曼光谱在皮肤领域的研究进展

郭博远, 赵鹏翔*, 王惠, 王振, 姚婷婷, 刘梦昱, ADZAVON Yao Mawulikplimi, 谢飞

北京工业大学环境与生命学部基础医学研究室, 抗病毒药物北京市国际科技合作基地, 北京 100124;

摘要: 拉曼光谱是一种新型的光学检测技术,常用于材料鉴定。近年来,随着无创检测需求的增加,拉曼光谱逐渐应用于疾病诊断、物质鉴别等生物领域。综述了拉曼光谱在皮肤领域的研究进展,及其对皮肤组织成分鉴别和皮肤疾病诊断的价值,以期推动拉曼光谱广泛应用于皮肤病学的机理研究和临床诊断。

关键词: 拉曼光谱;皮肤;疾病诊断;机理研究

DOI: 10.19586/j.2095-2341.2021.0056

中图分类号: Q954.539, O657.37

文献标志码: A

Research Progress of Raman Spectroscopy in the Field of Dermatology

GUO Boyuan, ZHAO Pengxiang*, WANG Hui, WANG Zhen, YAO Tingting, LIU Mengyu, ADZAVON Yao Mawulikplimi, XIE Fei

Beijing International Science and Technology Cooperation Base of Antivirus Drug, Basic Medicine Laboratory, Faculty of Environment and Life, Beijing University of Technology, Beijing 100124, China

Abstract: Raman spectroscopy is a new optical detection technology, which is often used in material identification. In recent years, with the increasing demand for noninvasive detection, Raman spectroscopy has been gradually applied to biological fields such as disease diagnosis and substance identification. This paper reviewed the research progress of Raman spectroscopy in the field of skin and its value in the identification of skin tissue components and the diagnosis of skin diseases, in order to promote the wide application of Raman spectroscopy in the mechanism research and clinical diagnosis of dermatology.

Key words: Raman spectroscopy; skin; disease diagnosis; mechanism research

皮肤作为人体最大的器官,是保护人体不受外界物质入侵的屏障,皮肤中含有水分、胶原蛋白、类胡萝卜素和脂质等物质,各种物质协同作用共同维持皮肤结构的完整,皮肤的完整性对于维持人体正常的生理功能十分重要。通过分析皮肤中各种组织成分的含量和分布可以评价皮肤的健康状况。

拉曼光谱作为一种新型的无损原位检测技术,近年来,已广泛应用于疾病诊断、物质鉴别等生物领域。同时可以通过判断物质微观的官能团

震动推断出物质的组成,是一种实用的光谱测量工具。拉曼光谱能够实时无损伤地完成对皮肤各种物质的检测,为皮肤疾病的诊断提供了一种新的思路。日常生活中的各种化学类药物和化妆品应用越来越频繁,拉曼光谱可以实时检测药物在皮肤的渗透情况,同时还可以评价保湿产品的效果,具有广阔的应用前景。本文针对拉曼光谱在皮肤领域的研究进展进行了综述,以期对拉曼光谱的广泛应用及其对皮肤病学的机理研究和临床诊断提供参考。

收稿日期: 2021-04-16; 接受日期: 2021-06-02

基金项目: 国家自然科学基金项目(81602408); 军民融合重大课题(BHJ17L018); 北京市博士后科研经费资助(Q6005012202003); 北京工业大学2018年新人才项目(015000514118003)。

联系方式: 郭博远 E-mail: 83578091@qq.com; *通信作者 赵鹏翔 E-mail: zpx@bjut.edu.cn

1 拉曼光谱对皮肤组织成分的定量分析

拉曼效应是1928年拉曼发现的,指光在不同介质间传播会发生3种不同的结果,在理想状态下,光在介质中的传播可以被认为是没有波长变化的。光具有波粒二象性,即光子在透过不同介质时没有与介质分子之间发生碰撞时,不会产生波长和能量的变化,并称这一散射为瑞利散射。但非理想状态下光子在穿过不同介质时会发生能量的转移,造成波长的变化。如果散射光波长大于入射光,称这一散射为反斯托克斯散射,如果散射光波长小于入射光,称这种散射为斯托克斯散射。折射后的能量变化如图1所示。光透过不同基团后散射光和入射光的波长变化是不同的,类似于分子指纹,拉曼光谱就是基于这一特性^[1]。拉曼散射被发现后主要用于材料学中物质成分的检测,由于生物信号比较微弱,拉曼光谱在生物学的应用受到了很大程度的限制。近年来,随着多学科多领域相互交叉的深入,拉曼光谱通过表面增强拉曼光谱技术使信号强度得到了很大的提升,有望运用于生物学领域。

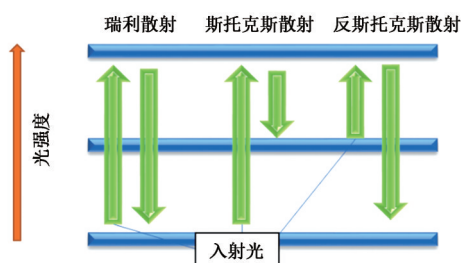


图1 光散射前后能量图

Fig.1 Energy map before and after light scattering

1.1 皮肤的主要结构和成分

皮肤主要分为表皮层和真皮层,皮肤中的水分含量较高,占全身的20%左右,充足的水分对维持皮肤的正常生理功能具有重要意义。水分的变化会直接影响皮肤的健康程度,如果角质层中的水分含量过低,皮肤就会产生蜕皮、干燥等一系列问题。皮肤中的蛋白质主要以胶原蛋白的形式存在于皮肤的真皮层中,真皮层中胶原蛋白占真皮干重的75%,体积高达30%,为皮肤提供一定程度的弹性和韧性。胶原蛋白是脊椎动物的主要蛋白质,可以协调骨骼、肌腱、皮肤和其他组织的形

式和功能。胶原蛋白在止血、伤口愈合、血管生成和生物矿化中发挥作用,其功能障碍导致纤维化、动脉粥样硬化、癌症转移和脆性骨病^[2]。胶原蛋白是含羟脯氨酸最多的蛋白质,而羟脯氨酸可以被拉曼光谱检测。脂质作为皮肤的重要组成部分,主要分布于表皮和皮下脂肪层,在皮肤屏障中具有十分重要的作用,脂质成分和结构发生改变会引发一系列的疾病^[3]。

1.2 拉曼光谱对皮肤组织中主要成分含量和分布的测定

皮肤中各物质相对含量的稳定是十分必要的,拉曼光谱可以检测皮肤组织血液、脂质、蛋白质含量的分布情况,还可以研究水在皮肤中的存在形式。2012年Fu等^[4]运用一种新颖的多路复用方法,使用傅立叶变换同时检测多种物质,得到了离体小鼠皮肤组织中血液、脂质和蛋白质的三维高分辨率成像结果,并得到了这3种混合化学成分的相对含量。同时Zhang等^[5]通过化学计量方法从角质层体内共聚焦拉曼光谱中分离出了水、蛋白质和脂质的拉曼成像,拉曼光谱实现了在皮肤脂质生物学和生物医学成像中的快速无损以及指纹识别能力的应用。2020年Yang等^[6]分析了动物皮肤样本脂肪、肌腱和肌肉组织的拉曼光谱,确定了皮肤中次甲基和羟基的光谱代表的物质。证明了皮肤中蛋白质比脂质具有更高的水容量和更大的保水能力,对维持皮肤水合有益。同时证明了水分在脂肪中主要以未结合的形式存在,而部分水分在肌肉中以结合的形式存在。

1.3 拉曼光谱对皮肤其他成分含量和分布的测定

类胡萝卜素是一类植物营养素,可以通过抗氧化作用缓解紫外线对皮肤的损伤^[7],类胡萝卜素可以作为体内表皮抗氧化状态的标志物,对皮肤有抗氧化、抗癌症、延缓皮肤衰老等作用^[8]。因此对于皮肤类胡萝卜素含量分布的检测不仅可以评价皮肤的健康情况,还可以分析类胡萝卜素与具体健康指标之间的关系,如分析不孕症皮肤类胡萝卜素和胚胎发生率、乳腺癌幸存者皮肤类胡萝卜素和肥胖症之间的关系等,同时还可以研究皮肤类胡萝卜素含量的影响因素。Morovati等^[9]研究表明拉曼光谱可作为离体皮肤类胡萝卜素含量的检测工具。2021年Dancik^[10]、Toh^[11]和Jung等^[12]通过拉曼光谱研究不同摄食人群的皮肤类胡

胡萝卜素的状态发现,食入不饱和脂肪酸和维生素C会影响皮肤类胡萝卜素的含量。通过共振拉曼光谱法测定不育症夫妇男性皮肤类胡萝卜素状态发现,皮肤类胡萝卜素状态与良好的胚胎发生率密切相关^[13]。Cartmel等^[14]通过共振拉曼光谱法对乳腺癌幸存者进行了皮肤类胡萝卜素评分评估发现,皮肤类胡萝卜素与乳腺癌幸存者的肥胖呈负相关。Horowitz等^[15]使用拉曼光谱测量儿童皮肤类胡萝卜素含量,结果发现对学前儿童父母进行营养教育可改善儿童皮肤的类胡萝卜素含量。Jontony等^[16]用拉曼光谱研究了运动员皮肤类胡萝卜素变化与身体组成的关系,发现类胡萝卜素的变化与体脂百分比之间存在中等程度的负相关。

拉曼光谱可以对皮肤中主要物质成分的相对含量进行检测,进而可监测皮肤健康状况,且结合相应的医学手段可预防一系列的皮肤疾病,在生物学和医学领域有广阔的应用前景。

2 拉曼光谱在常见皮肤疾病鉴别及治疗效果评价中的应用

拉曼光谱可以为一些皮炎、皮肤癌黑色素瘤以及常见的皮肤烧伤等病症的鉴别提供新的思路。皮肤类的疾病在临床上大多依赖医生的主观判断,常用的检测手段会对患者造成伤害,缺乏无创检测手段。所以对皮肤疾病的快速无创诊断是目前临床急需的检测手段。

2.1 皮炎

皮肤炎症会破坏皮肤对于外界的屏障作用,因此皮肤炎症的诊断和分类十分重要^[17]。拉曼光谱为皮肤炎症的诊断提供了一种新型的无标签临床高分辨率成像诊断方法,可以实现快速早期诊断。2019年Zhang等^[18]采用多变量曲线分辨率解析皮肤共聚焦拉曼数据中高波数的水、蛋白质和脂质3种成分,分析出这3种物质的相对质量,证明了非病变和皮炎病变皮肤部位的拉曼光谱存在统计学差异。通过分析不同病变程度的拉曼光谱发现,发生皮炎的皮肤组织中核酸、脂质和蛋白质的峰值更高^[19]。进一步通过手持式共聚焦拉曼光谱仪量化皮肤中天然保湿因子的浓度和皮肤中的生化成分,可以对特异性皮炎的严重程度进行区分^[20]。2020年Knig等^[21]使用基于红外激光的拉曼

层析成像得到了皮炎患者、牛皮癣患者和正常皮肤组织的弹性蛋白/胶原蛋白的比率,可以清楚地确定受皮炎和牛皮癣影响的皮肤区域。拉曼光谱同时可以评价牛皮癣的治疗效果,局部使用环孢菌素的拉曼光谱弹性蛋白/胶原蛋白的比率明显上升^[22]。

2.2 黑色素瘤

皮肤黑色素瘤是最致命的皮肤癌形式,在过去的30年中,其发病率一直在上升。尽管在大多数情况下是可以切除的,但是较厚的黑色素瘤和局部淋巴结受累者复发风险较高^[23],因此,对于皮肤黑色素瘤快速准确的诊断是十分必要的。传统方法对于黑色素瘤的排查需要对人体的痣进行大量活检,其中包含很多的良性痣,而对良性痣的检测不仅对皮肤造成伤害,且浪费时间和经济成本,拉曼光谱为黑色素瘤的检测提供了一种新的思路,利用拉曼光谱技术可以减少不必要的皮肤活检,这是临床上将拉曼光谱技术用于黑色素瘤筛查的重要原因^[24]。2020年Zhang等^[25]利用拉曼光谱实现了人皮肤中黑色素瘤的快速非侵入性体内检测,为黑色素瘤相关的无损非离体检测提供了一种新方法。Kristo等^[26]通过拉曼光谱非侵入性活检快速准确地诊断出皮肤非黑色素瘤细胞癌。2018年Santos等^[27]分析了新切除的疑似黑色素瘤的各种高波段不同峰位的拉曼光谱,客观诊断了所有类型的黑色素瘤。

拉曼光谱还可以评价黑色素瘤的治疗效果,2020年Palombo等^[28]运用拉曼光谱成像技术研究光化学清除剂结合光动力疗法治疗小鼠皮肤黑色素瘤组织的变化,结果表明光学清除剂与光动力疗法在深度为725 μm 时更加均匀,效果更好。拉曼光谱还可以分析白癜风的发病机理,白癜风普遍被认为是由表皮中过度的氧化应激导致黑色素细胞的损失造成的,白癜风病变表皮中的过氧化氢含量高于正常皮肤,Zailaie^[29]使用便携式拉曼光谱仪对病变和非病变皮肤进行测量,发现875 cm^{-1} 处代表过氧化氢的峰位绝对强度在病变组织明显升高,证明氧化应激是白癜风发病的标志。

2.3 皮肤老化

皮肤长期暴露在阳光下会破坏皮肤的胶原蛋白网络,导致光老化,形成皱纹。皮肤的正常衰老和光化学衰老同样可以用拉曼光谱区分,2020年

Kourbaj 等^[30]通过拉曼光谱检测不同的人群发现,真皮中的水分含量可用于评价人体光老化程度。

拉曼光谱还可以对皮肤的烧伤程度进行分类,烧伤严重程度的判定对于后续的治疗至关重要,使用拉曼光谱和光学相干断层扫描可以对不同程度的烧伤进行分类,总体光谱显示随着烧伤程度的增加,蛋白质和氨基酸相关的条带已显示出结构变化,准确率达85%^[31-32]。

由于皮肤长期与外界环境接触,容易受到病毒和细菌等有害物质的感染,皮炎和黑色素瘤等一系列皮肤疾病是最常见的,拉曼光谱对于这些病症的诊断准确率较高,大大缩短了皮肤疾病的诊断周期,有利于皮肤疾病的早发现、早治疗。

3 拉曼光谱在化妆品和药物对皮肤的渗透效果评价中的应用

角质层对于涂抹类的化妆品或者药物的渗透有很大的阻碍,渗透促进剂是克服角质层屏障功能所必需的,拉曼光谱可以通过研究涂抹试剂后皮肤脂质结构的变化以及药物渗透入角质层的含

量,评价渗透剂的促渗透效果^[33]。

Zeng 等^[34]用共聚焦拉曼光谱法通过绘制皮肤中增强剂的动态分布图观察渗透增强剂的渗透效果。聚乙二醇作为乳化剂在制药和化妆品工业中得到广泛的应用。2020年Liu等^[35]研究了具有不同亲脂性和亲水性链长的聚乙二醇对皮肤的影响,拉曼光谱成像结果表明聚乙二醇改变了皮肤的脂质百分比含量变化,增大了含水量。干性皮肤易对女性日常生活造成困扰,因此,对于保湿产品效果的评价十分重要。2020年Stettler等^[36]针对保湿产品对于干性皮肤的保湿结果进行评价,体内拉曼光谱结果表明随着胆固醇、游离脂肪酸和神经酰胺的水平以及角质层脂质薄片双层的平均长度的增加,脂质/蛋白质的比率也有所增加。说明在使用测试产品后,与干性皮肤发育相关的特征显著降低。

如图2所示,拉曼光谱作为一种新型的检测技术,多用于非生物材料的成分含量分析,通过表面增强拉曼光谱技术增强样品的生物信号后,可用于皮肤各主要物质成分相对含量的检测,快速无损伤,为皮肤健康的监测以及皮肤疾病的检测提供了一种新的手段。

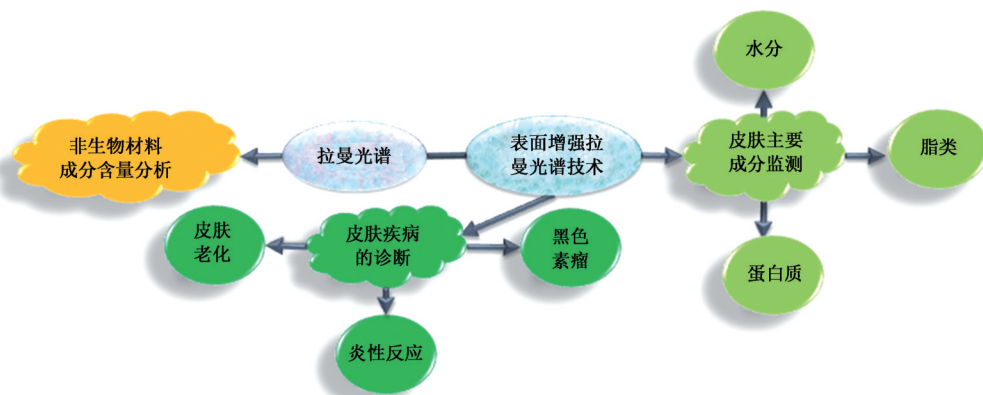


图2 拉曼光谱的广泛应用

Fig.2 Wide range applications of Raman spectroscopy

4 展望

拉曼光谱是一种新型的无损原位检测技术,可以检测皮肤组织中的水分、氨基酸、蛋白质和脂类等物质的相对含量和分布,从而实时监测皮肤的健康状态,预防皮肤疾病的发生。在发生病变

的皮肤组织中,皮肤主要成分的含量和分布可能会发生变化,拉曼光谱可以针对这一特性完成对于部分皮肤类疾病的分级和诊断,灵敏度高,检测快。拉曼光谱同样可以对渗透增强剂和保湿产品的效果进行快速评价。随着科技的发展,表面增强拉曼光谱技术改善了拉曼光谱灵敏度低的缺

点,便携式拉曼光谱仪使拉曼光谱可以随时随地进行检测。

皮肤特征拉曼谱峰可以分辨蛋白质、脂质等分子,提示因血液和唾液等可以便捷得到的体液,是否可以将拉曼光谱应用于其各项指标的检测,评价人体的健康状态,从而对人体常发性疾病,如高血糖、高血脂等进行诊断和预防。目前仍在流行的新型冠状病毒肺炎疫情,是否可以通过进一步增加拉曼光谱的灵敏度,利用血液进行快速准确的辅助诊断值得深入研究,从而为新型冠状病毒肺炎的诊断提供思路,以利于患者早诊断、早治疗。

此外,拉曼光谱的适用性虽然很强,但是拉曼光谱成像的普遍应用性不高,而且国际上缺少统一标准型的拉曼光谱成像数据的格式以及处理方式。这需要我们在今后的工作中多方面学习跨学科知识,简化拉曼光谱成像的操作步骤,并且通过大量的实验设计统一度、认可度高的数据保存格式以及简便的数据处理方式,推动拉曼光谱广泛的应用。相信随着科学技术的发展,拉曼光谱今后将广泛应用于临床医疗诊断和药物渗透性相关的各个领域。

参 考 文 献

- [1] WANG D, HE P, WANG Z, *et al.* Advances in single cell Raman spectroscopy technologies for biological and environmental applications-Science Direct[J]. *Curr. Opin. Biotechnol.*, 2020, 64:218-229.
- [2] ANTONIO J S, JACENKO O, FERTALA A, *et al.* Collagen structure-function mapping informs applications for regenerative medicine[J/OL]. *Bioengineering*, 2021, 8(1):3[2021-10-20]. <https://doi.org/10.3390/bioengineering8010003>.
- [3] KNOX S, O'BOYLE N M. Skin lipids in health and disease: a review[J/OL]. *Chem. Physics. Lipids*, 2021, 236:105055[2021-10-20]. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2021.105055>.
- [4] FU D. Quantitative chemical imaging with multiplex stimulated Raman scattering microscopy[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, 134(8):3623-3626.
- [5] ZHANG L, CAMBRON T, NIU Y, *et al.* Resolving water, proteins, and lipids from in vivo confocal raman spectra of stratum corneum through a chemometric approach[J/OL]. *J. Visual. Exp.*, 2019, doi: 10.3791/60186[2021-10-20]. <https://dx.doi.org/10.3791/60186>.
- [6] YANG S, SEN C, THOMPSON R, *et al.* An in vitro Raman study on compositional correlations of lipids and protein with animal tissue hydration[J/OL]. *Vibrat. Spectros.*, 2020, 107: 103022[2021-10-20]. <https://doi.org/10.1016/j.vibspec.2020.103022>.
- [7] CATANZARO E, BISHAYEE A, FIMOGNARI C. On a beam of light: photoprotective activities of the marine carotenoids astaxanthin and fucoxanthin in suppression of inflammation and cancer[J/OL]. *Marine Drugs*, 2020, 18(11): 544[2021-10-20]. <https://doi.org/10.3390/md18110544>.
- [8] BALI A, MOKOS M. Do we utilize our knowledge of the skin protective effects of carotenoids enough? [J/OL]. *Antioxidants*, 2019, 8(8): 259[2021-10-20]. <https://doi.org/10.3390/antiox8080259>.
- [9] MOROVATI A, ANSARI M A, TUCHIN V V. In vivo detection of human cutaneous beta-carotene using computational optical clearing[J/OL]. *J. Biophot.*, 2020, doi:10.1002/jbio.202000124. <https://doi.org/10.1002/jbio.202000124>.
- [10] DANKI Y, KICHOU H, EKLOUH-MOLINIER C, *et al.* Freezing weakens the barrier function of reconstructed human epidermis as evidenced by Raman spectroscopy and percutaneous permeation[J/OL]. *Pharmaceutics*, 2020, doi: 10.1002/jbio.202000124[2021-10-20]. <https://doi.org/10.1002/jbio.202000124>.
- [11] TOH D W K, LOH W W, SUTANTO C N, *et al.* Skin carotenoids status and plasma carotenoids: Biomarkers of dietary carotenoids, fruits and vegetables for middle-aged and older Singaporean adults[J]. *Br. J. Nutr.*, 2021, 126(9):1-28.
- [12] JUNG B, DARVIN M E, JUNG S, *et al.* Kinetics of the carotenoid concentration degradation of smoothies and their influence on the antioxidant status of the human skin in vivo during 8 wks daily consumption[J]. *Nutr. Res.*, 2020, 81:38-46.
- [13] CHEN W J, TZENG S L, CHENG E H, *et al.* Correlation of skin carotenoid levels with embryo development and pregnancy result of in vitro fertilization cycles for couples with unexplained infertility[J]. *Food Sci. Nutr.*, 2020, 8(7):3353-3361.
- [14] CARTMEL B, ANDERSON C, IRWIN M L, *et al.* Skin carotenoids are inversely associated with adiposity in breast cancer survivors[J]. *Nutr. Res.*, 2020, 79:77-86.
- [15] HOROWITZ M, KAISER L L, MANZO R D, *et al.* Influence of pre-schooler and parent nutrition education on carotenoid levels of Mexican-heritage children[J]. *Public Health Nutr.*, 2020, 23(13):1-9.
- [16] JONTONY N, HILL E B, TAYLOR C A, *et al.* Diet quality, carotenoid status, and body composition in NCAA division I athletes[J]. *Am. J. Health Behav.*, 2020, 44(4):432-443.
- [17] GUNTER N V, TEH S S, YANG M L, *et al.* Natural xanthones and skin inflammatory diseases: multitargeting mechanisms of action and potential application[J/OL]. *Front. Pharmacol.*, 2020, 11: 594202[2021-12-21]. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.594202>.
- [18] ZHANG L, CAMBRON T, NIU Y, *et al.* MCR approach revealing protein, water, and lipid depth profile in atopic dermatitis patients' stratum corneum via in vivo confocal raman spectroscopy[J]. *Analyt. Chem.*, 2019, 91(4):2784-2790.
- [19] LANDULFO S, CARLOS A, BENITO B, *et al.* Normal-subtracted preprocessing of Raman spectra aiming to discriminate skin actinic keratosis and neoplasias from benign lesions and normal skin tissues [J]. *Lasers Med. Sci.*, 2019, 35(5): 1141-1151.

- [20] HO C J H, YEW Y W, DINISH U S, *et al.*. Handheld confocal raman spectroscopy (CRS) for objective assessment of skin barrier function and stratification of severity in atopic dermatitis (AD) patients[J]. *J. Dermatol. Sci.*, 2020, 98(1): 20-25.
- [21] KNIG K, BREUNIG H G, BATISTA A, *et al.*. Translation of two-photon microscopy to the clinic: multimodal multiphoton CARS tomography of in vivo human skin[J]. *J. Biomed. Optics*, 2020, 25(1): 1-12.
- [22] LI Q, LI F, QI X, *et al.*. Pluronic F127 stabilized reduced graphene oxide hydrogel for the treatment of psoriasis: In vitro and in vivo studies[J/OL]. *Coll. Surfaces B: Biointerfaces*, 2020, 195: 111246[2021-12-21]. <https://doi.org/10.1016/j.col-surf.2020.111246>.
- [23] TROIANI T, FALCO V D, NAPOLITANO S, *et al.*. How we treat locoregional melanoma[J/OL]. *ESMO Open*, 2021, 6(3): 100136 [2021-12-21]. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100136>.
- [24] YAKIMOV B P, SHIRSHIN E A, SCHLEUSENER J, *et al.*. Melanin distribution from the dermal-epidermal junction to the stratum corneum: non-invasive in vivo assessment by fluorescence and Raman microspectroscopy[J/OL]. *Sci. Rep.*, 2020, 10(1): 14374[2021-12-21]. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71220-6>.
- [25] ZHANG Y, MOY A J, FENG X, *et al.*. Assessment of raman spectroscopy for reducing unnecessary biopsies for melanoma screening[J/OL]. *Molecules*, 2020, 25(12): 2852[2021-12-21]. <https://doi.org/10.3390/molecules25122852>.
- [26] KRITO M, ITUM M, EOVI R. Noninvasive imaging techniques for the diagnosis of nonmelanoma skin cancers[J]. *Acta Dermatovenerol. Croat.*, 2020, 28(3): 157-165.
- [27] SANTOS P I, VAN D R, CASPERS P J, *et al.*. Improving clinical diagnosis of early-stage cutaneous melanoma based on Raman spectroscopy[J]. *Br. J. Cancer*, 2018, 119(11): 1339-1346.
- [28] PALOMBO L, IERMAK I, MARIYAMA L, *et al.*. Optical clearing agent increases effectiveness of photodynamic therapy in a mouse model of cutaneous melanoma: an analysis by Raman microspectroscopy[J]. *Biomed. Optics Express*, 2020, 11(11): 6516-6527.
- [29] ZAILAIE M Z. Epidermal hydrogen peroxide is not increased in lesional and non-lesional skin of vitiligo[J]. *Arch. Dermatol. Res.*, 2016, 309(1): 31-42.
- [30] KOURBAJ G, BIELFELDT S, SEISE M, *et al.*. Measurement of dermal water content by confocal RAMAN spectroscopy to investigate intrinsic aging and photoaging of human skin in vivo[J]. *Skin Res. Technol.*, 2020, 27(3): 404-413.
- [31] YE H, KRUGER U, WANG T, *et al.*. Burn-related collagen conformational changes in ex vivo porcine skin using Raman spectroscopy[J/OL]. *Sci. Rep.*, 2019, 9(1): 19138[2021-12-21]. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55012-1>.
- [32] YE H, KRUGER U, WANG T, *et al.*. Raman spectroscopy accurately classifies burn severity in an ex vivo model[J/OL]. *Burns*, 2021, 47(4): 812-820.
- [33] TAKAMASA S, TOMOHIRO A, MASATO S, *et al.*. Enhancement of skin permeation of a hydrophilic drug from acrylic-based pressure-sensitive adhesive tape[J]. *Pharm. Res.*, 2021 Feb; 38(2): 289-299.
- [34] ZENG L J, SONG W T, HE W H, *et al.*. Unconventional passive enhancement of transdermal drug delivery: toward a mechanistic understanding of penetration enhancers releasing from acrylic pressure-sensitive adhesive of patches[J/OL]. *Pharm. Res.*, 2020, 37(9): 169[2021-12-21]. <https://doi.org/10.1007/s11095-020-02901-0>.
- [35] LIU Y, LUNTER D J. Tracking heavy-water-incorporated confocal Raman spectroscopy for evaluating the effects of PEGylated emulsifiers on skin barrier[J/OL]. *J. Biophot.*, 2020, 13(12): e202000286[2021-12-21]. <https://doi.org/10.1002/jbio.202000286>.
- [36] STETTLER H, CROWTHER J M, BRANDT M, *et al.*. Targeted dry skin treatment using a multifunctional topical moisturizer[J]. *Int. J. Cosm. Sci.*, 2020, 43(2): 191-200.