



DOI: 10.12086/oe.2018.170528

太赫兹技术在医学科学中的应用及研究进展

叶 麾¹, 郗明蓉^{1,2}, 曹寒雨¹, 兰 峰^{3,4}, 侯敏敏^{1,3*}¹四川大学华西第二医院妇产科, 四川 成都 610041;²四川大学出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 四川 成都 610041;³太赫兹科学技术四川省重点实验室, 四川 成都 610054;⁴电子科技大学电子科学与工程学院太赫兹研究中心, 四川 成都 610054

摘要:近年来太赫兹光(0.1 THz~10 THz)因其良好的探测能力和非电离特性受到研究者们的关注。根据不同的检测方式和信号处理方法,可分为太赫兹成像技术和太赫兹光谱技术两大类。太赫兹技术在医学科学中发展迅速,其中生物大分子检测和组织成像令人印象深刻。水含量和结构差异是太赫兹成像技术的理论基础,据此可对生物组织进行检测识别。不同的生物组织具有不同的太赫兹特征谱,太赫兹光谱技术通过检测吸收系数、折射系数和反射系数来识别不同的生物分子、细胞或组织。实时、无标记的检测方式有望在临床实践中发挥重要作用,但仍需克服生物安全性不明等困难。综述介绍了太赫兹技术在医学科学中的应用及研究进展,同时探讨了太赫兹技术目前需要克服的难题和潜在的生物安全性问题。

关键词: 太赫兹成像; 太赫兹光谱; 医学

中图分类号: R312

文献标志码: A

引用格式: 叶麾, 郗明蓉, 曹寒雨, 等. 太赫兹技术在医学科学中的应用及研究进展[J]. 光电工程, 2018, 45(5): 170528

Applications of terahertz technology in medical science and research progress

Ye Hui¹, Xi Mingrong^{1,2}, Cao Hanyu¹, Lan Feng^{3,4}, Hou Minmin^{1,3*}¹Department of Obstetrics and Gynecology, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China;²Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Sichuan University, Ministry of Education, Chengdu, Sichuan 610041, China;³Terahertz Science and Technology Key Laboratory of Sichuan Province, Chengdu, Sichuan 610054, China;⁴Terahertz Research Centre, School of Electronic Science and Engineering, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, Sichuan 610054, China

Abstract: Terahertz radiation (0.1 THz~10 THz) has attracted extensive attention of researchers recently, because of its prominent detecting ability and its noninvasive and non-ionization properties. Terahertz technologies can be categorized into terahertz imaging and terahertz spectroscopy according to the manner of detection and signal processing. With the rapid development of terahertz technology, detection of macromolecule and imaging of tissues have achieved impressive progresses. Differences of water content and variations of structure or component are essential mechanisms of terahertz biomedical imaging, which was used in identifying different biomedical tissues.

收稿日期: 2017-10-07; 收到修改稿日期: 2018-03-05

基金项目: 太赫兹科学技术四川省重点实验室开放基金资助项目(SCTHZ2017002)

作者简介: 叶麾(1993-), 男, 博士, 主要从事太赫兹医学应用、妇科肿瘤方面的研究。E-mail: huaxiyehui@foxmail.com

通信作者: 侯敏敏(1979-), 女, 博士, 副教授, 主要从事太赫兹医学应用、妇科肿瘤方面的研究。E-mail: mayvenhou@126.com

Terahertz spectroscopy is an edge technology for recognizing biomolecules, cells and tissues, based on their individual terahertz spectral fingerprints by assessing their absorbance, reflective and refractive index. Based on its properties, terahertz technology has great potential ability for clinical application, especially for real-time and label-free identification. However, this technology needs to overcome several difficulties, like biological safety. In this review, we introduce the applications of terahertz imaging and spectroscopy in medical science and medical research progress, and also discuss the difficulties of terahertz technology and potential biological safety.

Keywords: terahertz imaging; terahertz spectroscopy; medicine

Citation: Ye H, Xi M R, Cao H Y, *et al.* Applications of terahertz technology in medical science and research progress[J]. *Opto-Electronic Engineering*, 2018, 45(5): 170528

1 引言

太赫兹光(Terahertz radiation, THz)又被称为太赫兹波或 T 射线,在电磁波谱中位于微波和红外线之间,其频率范围在 0.1 THz ~ 10 THz(1 THz=10¹² Hz, 或 1 THz =4.14 meV 光子能),波长范围在 30 μm ~ 3 mm,如图 1 所示。上世纪 80 年代以前,太赫兹研究受限于缺乏有效的太赫兹光源和检测方法,相对于微波和红外线的研究进展缓慢,被称为“Terahertz Gap”(太赫兹空隙)。随后,飞秒激光的出现提供了突破口^[1],太赫兹技术迅猛发展至今,在生物医学、质量控制、安保国防、环境监测和航空航天等领域前景开阔。太赫兹技术综合了电子学和光子学的特点,涉及多个领域,属于典型的交叉学科。

在生物医学领域上,研究热点集中在对生物有机分子或组织的检测与识别,主要是由于太赫兹技术具有下述特点:1) 生物分子间及分子内的低频运动(氢键、分子振动、分子转动、范德瓦尔斯力等)频谱落在太赫兹波段内,通过分析识别这些活动产生的独特的太赫兹特征光谱(spectral fingerprint),可以辨别不同的生物分子^[2];2) 对于像塑料、纸张等这些非极性分子材料具有穿透性。太赫兹波可以穿过大多数这些材质的外包装,无损检测包装内的物质^[3];3) 极性分子展现出了对于太赫兹波较高的吸收性。其中水分子表现出强烈的吸收性,这是一柄双刃剑,一方面可以利用

癌组织与正常组织不同的水含量来准确区分,另一方面由于水的吸收性较高,可能影响结果的准确性^[4];4) 与临床常用的 X 光相比,太赫兹光子辐射能低了数个能量级,具有非电离特性,不会造成电离损伤^[5],可更安全地用于活体检测;5) 相对于其他的光谱技术,太赫兹技术具有更好的时间和空间分辨率,更高的信噪比^[6],因此其可以应用于研究生物有机分子的运动模式。近年来太赫兹相关研究数量逐渐增加,如图 2 所示。目前根据不同的检测方式和信号处理方法,太赫兹技术可分为太赫兹成像技术和太赫兹光谱技术两大类^[7]。本文介绍了太赫兹技术在医学领域的应用,近年来的研究进展及难点,探讨了该技术的应用前景及发展方向。

2 太赫兹成像技术对疾病的诊断应用

近年来,随着太赫兹在各个领域研究的进展,研究者对其在医学科学上有了较多的探索,如表 1 所示。Hu 和 Nuss 最早报道了太赫兹时域光谱成像^[8]。太赫兹成像技术主要是基于病变组织和正常组织的水含量不同,水对太赫兹的高吸收性使得不同水含量的太赫兹成像具有差异;其次是基于组织本身的成份变化,如肝硬化细胞的结构改变也可以引起太赫兹成像的变化^[9]。因其是新兴高科技技术,相关技术及资料还处

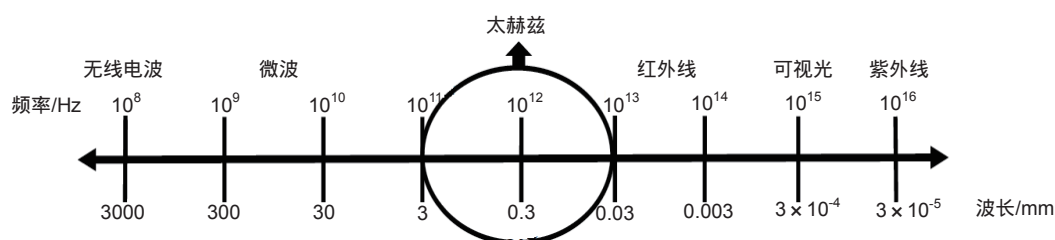


图 1 电磁频谱中的太赫兹域

Fig. 1 Terahertz band in the electromagnetic spectrum

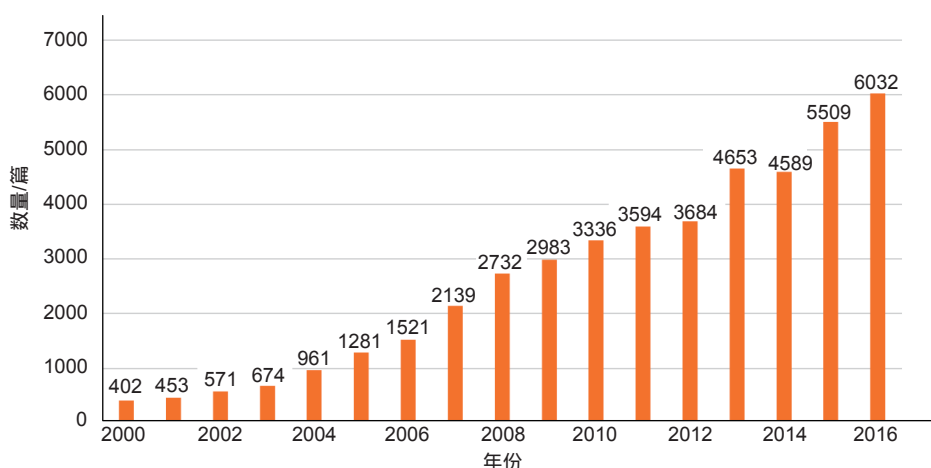


图 2 太赫兹相关研究检索结果(检索结果源于 Web of Scicence)

Fig. 2 The search results of terahertz in Web of Science

表 1 太赫兹成像技术的应用

Table 1 Applications of terahertz imaging

作者	年份	研究对象	标本处理方式	数量	太赫兹系统	分辨力	参考文献
Grootendorst	2017	乳腺恶性肿瘤	新鲜	46	太赫兹脉冲成像系统	1 mm	[10]
Fan	2017	皮肤黑色素瘤	新鲜	8	太赫兹脉冲成像系统	12 μm (横向分辨力)	[9]
Bajwa	2017	小鼠皮瓣	烧伤	2	太赫兹反射成像系统	1 mm	[18]
Hernandez-Cardoso	2017	糖尿病足	足底	12	太赫兹反射成像系统	-	[20]
He	2016	猪的肌肉、脂肪	冰冻	6	太赫兹时域光谱及光栅扫描成像系统	476 μm	[16]
Jung	2011	淋巴结	石蜡包埋	5	太赫兹时域光谱及光栅扫描成像系统	2 mm	[17]

于探索中，主要的体内成像试验相对较少，多数是动物实验和皮肤、乳腺等浅表组织试验，例如皮肤烧伤、皮瓣移植、牙齿缺损、乳腺癌等疾病鉴别方面；体外试验集中在对离体组织良恶性的鉴别(直肠肿瘤、乳腺肿瘤、皮肤肿瘤等)组织水肿等方面，成像结果再与病理组织学进行比较，然后评价太赫兹成像对疾病诊断的准确性、敏感性和特异性。

2.1 太赫兹体外成像诊断疾病

Grootendorst 等^[10]将其设计的掌上太赫兹脉冲成像仪对乳腺癌手术切除的组织进行太赫兹脉冲分析成像，再与病理组织切片相比较。结果显示太赫兹成像技术能够准确地识别浸润性乳腺癌组织，具有较好的敏感性(87%)和特异性(96%)。此外，由于太赫兹图像对不同的组织有特殊的太赫兹特征谱，易于分辨肿瘤和非肿瘤组织，Fan 及其同事^[11]研究发现，黑色素瘤

患者病变处组织与正常对照组在 0.47 THz 频段处投射比间存在显著差异。无创省时、操作简单等优势使得太赫兹成像可能比超声和 X 线等影像技术更加方便，更易于推广^[12]。

为提高成像质量，避免离体组织的水分丢失，研究者采用了多种方法进行改进，例如使用冻干法、福尔马林固定和琼脂包埋等方式处理标本^[13-15]。另有研究发现，当温度低于 0 °C，水的吸收性降低并且太赫兹光的穿透深度会增加^[16-17]。He 及其同事研究了不同温度及冻融快慢对组织太赫兹特征的影响^[18]。试验将猪的肌肉组织和脂肪组织分别采取两种方式处理，第一种是将标本冻于-20 °C三天，在室温下融解(缓冻缓融组)；第二种是将标本进行液氮速冻，储存于-80 °C三天，在水中融解(速冻速融组)。然后将新鲜标本与上述处理过的融解标本相比较。结果表明缓冻缓融组会影响标本的太赫兹特性，相比于脂肪，水含量越多

(肌肉)的组织受的影响越大,故在做相似处理时推荐采用速冻速融的方式来减少误差。太赫兹体外成像技术有望成为对病理组织分析的补充,其在疾病筛查,术中病灶性质鉴别等方面的进展,可以极大地提高临床效率和社会健康保障。

2.2 太赫兹体内成像病变分析

Jung 等使用太赫兹技术对早期宫颈癌患者淋巴结进行检测,实验对在体癌症引流区域的淋巴结进行分析成像,与术后淋巴结病理检查结果进行比较,结果发现淋巴结转移区域的反射峰振幅与正常淋巴结区域的反射峰振幅相比明显降低,太赫兹光谱成像能够显示最小约 3 mm 转移灶的轮廓^[19]。皮瓣是从人体健康处取下,带有血液供应的组织,其能否存活于损伤部位是皮瓣移植手术成功与否的关键。Bajwa 及其同事将 6 只小鼠背部取得的皮瓣分成 2 组:皮瓣存活组和皮瓣坏死组(由组织学证实),使用太赫兹成像技术动态监测了一周内两组皮瓣含水量的变化,结果表明,太赫兹成像可以先于肉眼观察 24 h 发现两组皮瓣的变化^[20]。Bajwa 等的另一项研究同样是基于水含量的变化来探讨太赫兹成像对比(magnetic resonance imaging, MRI),从而来评估烧伤程度,这是首次体内评估太赫兹成像的水含量对比度和探测深度^[21]。此外,

Hernandez-Cardoso 及其同事将太赫兹成像技术在糖尿病的早期诊断中进行了测试^[22]。其中糖尿病组 12 人、对照组 21 人。受试者坐在特定的装置上,对足底进行太赫兹成像,分别比较了大脚趾、足底中部和脚后跟的数据后,结果均显示糖尿病组皮肤组织中水含量明显少于对照组,如图 3 所示。

3 太赫兹光谱技术在生物医学中的应用

常见的太赫兹光谱技术有时域光谱、时间分辨光谱和太赫兹发射光谱技术。太赫兹光谱技术主要基于不同生物分子或生物分子间不同的结合方式所独有的太赫兹特性,分析吸收或反射系数的差异来识别目标物质。太赫兹光谱技术的研究覆盖了从分子到细胞,再到组织等不同生物水平的存在。如图 4 所示。

3.1 生物分子水平

3.1.1 氨基酸、多肽和蛋白质

氨基酸(Amino acid)是由氨基(-NH₂)和羧基(-COOH)与 R 侧链组成的有机分子;两个氨基酸以肽链链接形成二肽(bipeptide),三个及三个以上的氨基酸以肽键连接形成多肽(polypeptide);氨基酸经过脱水缩

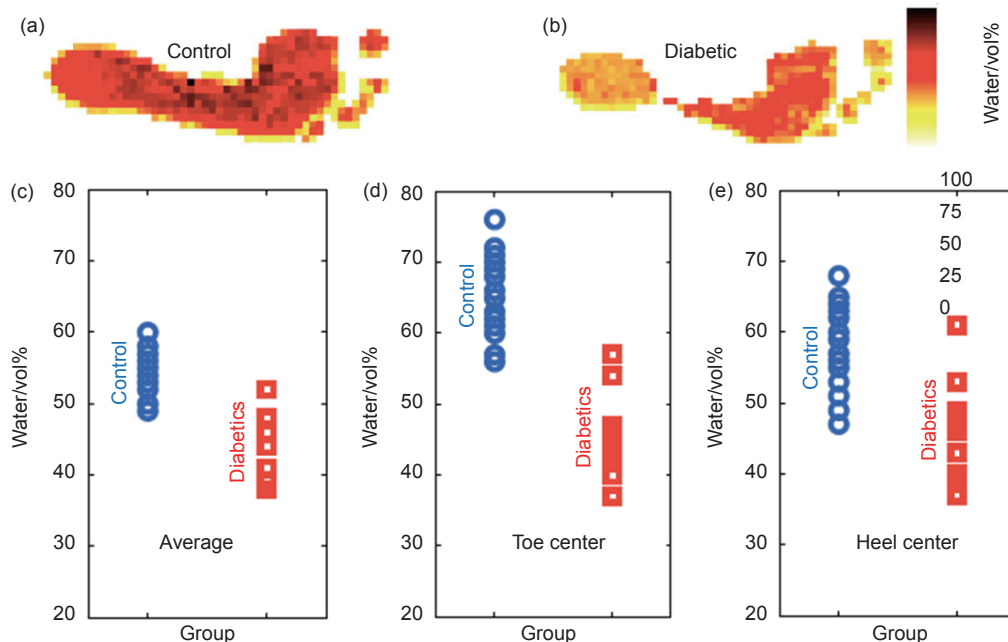


图 3 糖尿病足组与对照组的水含量的比较^[22]。(a) 对照组太赫兹成像图; (b) 糖尿病足组太赫兹成像图; (c) 足底水含量; (d) 拇趾中心水含量; (e) 脚后跟中心水含量

Fig. 3 Comparison between diabetic group and control group^[22]. (a) Terahertz image of a typical member of the control group; (b) Terahertz image of a typical member of the diabetic group; Volumetric fraction of water for control group members and diabetics (c) averaged over the foot sole, (d) at the center of the greater toe and (e) at the center of the heel

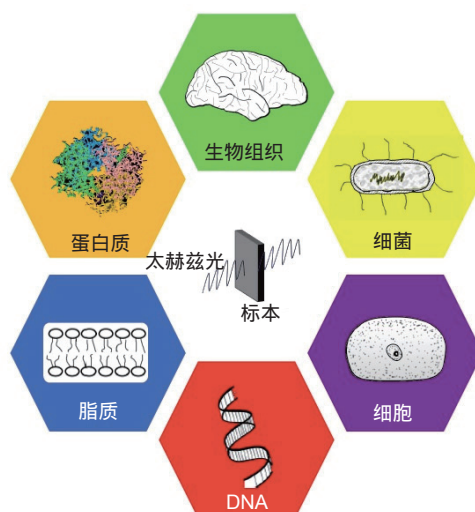


图 4 太赫兹光谱技术在生物医学中的应用

Fig. 4 Applications of terahertz spectroscopy in biomedicine

合、折叠等形成了蛋白质(protein)。

早在 2003 年, Kutteruf 及其同事发现 20 种天然氨基酸的太赫兹吸收谱在 1 THz ~ 15 THz^[23]。随后, 为了减少水的强吸收性对太赫兹光谱测量的影响, Kikuchi 及其同事使用一种高分子膜去滤水以得到更好的测量物质的光谱^[24], 使得太赫兹技术可用于水相。近来, 太赫兹技术被用于对混合物中不同氨基酸的定性定量分析^[25-26]。Yamamoto 等人用太赫兹时域光谱技术对甘氨酸、丙氨酸及其多肽进行测量, 频率为 1.37 THz 时发现了聚甘氨酸的振动谱带^[27]。太赫兹光谱技术被广泛用于研究蛋白质的构象改变、分子间作用和定量分析等^[28]。蛋白的淀粉样聚集和纤维化在阿尔兹海默症、帕金森等疾病中发挥重要作用。观察淀粉样纤维化的构象改变过程对临床诊治意义重大, Liu 及其同事尝试用太赫兹光谱技术来观察这一现象。结果发现在温度为 293 K, 太赫兹频率为 0.2 THz ~ 2.0 THz 时, 能够观察到胰岛素聚合物的太赫兹光谱吸收率和折射率均明显高于单体胰岛素^[29]。Chen 等人对卵清溶菌酶(HEWL)与 3-乙酰氨基葡萄糖(3NAG)的结合进行研究, 发现在温度为 270 K 时, HEWL+3NAG 的吸收系数明显低于游离的 HEWL, 证明了太赫兹光谱技术检测分子间作用的可行性^[30]。此外, 蛋白质是一类重要的营养物质, 对蛋白质的含量及种类评估是热点之一。2012 年, Teng 及其同事采用太赫兹时域光谱和红外光谱分别对牛奶粉末、杏仁核粉末和糖进行测量^[31], 结果表明蛋白质含量越高, 其吸收和反射系数越高。并且太赫兹光谱比红外光谱敏感性更好, 说明

太赫兹时域光谱技术可以在蛋白质的定性定量分析中发挥作用。

3.1.2 脂类

脂类(Lipid)是一类不能溶于水的人体重要的有机化合物, 其主要作用包括存储能量、传导信号和构成细胞膜等。

髓磷脂不足会引起一系列的中枢神经系统疾病, 但缺乏对髓磷脂不足的检测方法。2017 年, Zou 及其同事尝试用太赫兹光谱去诊断髓磷脂不足的恒河猴模型^[32]。结果显示, 频率为 0.5 THz 时髓磷脂不足组标准振幅值为 0.490 AU±0.023, 而对照组的标准振幅值为 0.609 AU±0.027(P<0.001); 频率为 1.0 THz 时, 髓磷脂不足组标准振幅值为 0.530 AU±0.034, 而对照组的标准振幅值为 0.914 AU±0.084(P<0.001), 这表明了该项技术能快速、强力地检测脑组织中的髓磷脂不足。

3.1.3 核酸

核酸(Nucleic acid)是一类重要的生物大分子, 是信号传导、遗传存储的载体。太赫兹光谱技术可以敏感地检测核酸的配对氢键和非共价键的相互作用(nonbonded interaction)。

有学者使用太赫兹时域光谱去研究固相下尿嘧啶和尿素间的相互作用, 结果发现其太赫兹吸收光谱在 0.8 THz 处有明显的吸收峰。这项发现加深了对 RNA 变性的认识, 同时也可以看到在制药或化学工程中太赫兹光谱技术可以是一个有效的质量控制工具^[33]。此外, 近来的研究探讨了太赫兹技术对 DNA 形态变化的检测。Tang 及其同事尝试用太赫兹光谱技术标记的

探测 DNA 的单碱基的变化来检测 DNA 突变^[34]。Cheon 及其同事通过分辨从不同细胞中提取具有基于甲基化的癌灶特征 DNA 来辨别不同的癌症, 其试验发现甲基化后的 DNA 在 1.29 THz, 1.74 THz 和 2.14 THz 时有三个吸收波峰, 表明了太赫兹技术可以在癌症的微创诊断过程中发挥重要作用^[35], 如图 5 所示。

3.2 生物组织水平

3.2.1 组织

目前, 太赫兹光谱技术对不同组织的检测依旧是主流, 其中正常组织与癌组织的鉴别是热点之一。Truong 及其同事的一系列研究检测乳腺癌组织和正常组织不同的太赫兹谱特征, 并且进一步探讨了不同乳腺癌组织的鉴别^[36]。阿尔兹海默症是一种退行性神经系统病变, 目前采用脑脊液检查、磁共振、神经系统查体等方法来诊断。这些方法花费高、耗时久并且可靠性依赖于疾病的严重程度。一项动物试验研究了阿尔兹海默症小鼠与正常小鼠脑组织的不同太赫兹光谱, 结果显示在 1.44 THz、1.8 THz 和 2.114 THz 时可以观察到阿尔兹海默症小鼠的吸收系数高于正常小鼠, 而阿尔兹海默症小鼠的折射系数均明显高于正常小鼠^[37]。水对太赫兹检测影响较大, 根据标本处理方式将其分为脱水标本和非脱水标本, 其中石蜡包埋是常见的脱水方法。Hou 及其同事成功地鉴别脱水正常组织和胃癌组织, 发现在 0.2 THz~0.5 THz 和 1 THz~1.5 THz 时可以观察到胃癌组织的太赫兹特征谱^[38]。Echchgadda 及其同事研究^[39]了前臂腹侧皮肤、前臂背侧皮肤、手掌皮肤的太赫兹特征, 结果发现由于不同

部位皮肤水含量的差异, 使其具有不同的吸收系数和折射系数。非脱水标本的太赫兹检测对于未来的医疗领域无损或微创实时组织性质的实时检测意义重大, 未来需要更多的研究完善。

3.2.2 细胞

太赫兹光谱技术已经能够实时鉴别生物组织, 然而生物材料和液体(水和血液)可能会干扰对目标组织的探测。Reid 及其同事研究比较了全血、血清、血细胞、血栓和水等的太赫兹吸收系数和折射系数, 观察到上述物质的吸收和折射系数均有较小的区别^[40]。Shiraga 及其同事将太赫兹光谱技术结合了衰减全反射法(THz-ATR), 用来研究 DLD-1、HEK293 和 HeLa 这三种癌细胞的介电常数。发现低于 1.0 THz 时, 癌细胞中水分子有着不同于细胞外液的介电响应^[41]。此外, 由于不同细菌特有的太赫兹光谱, 该技术还被用于鉴别细菌^[42-43]。细胞中的水与生物的活动和病理状态相关, 鉴于此, 前文提及的 THz-ATR 技术具有重要意义。同时还有一些学者研究了太赫兹波对细胞生物安全性的影响, 我们将在下文中探讨。

4 目前存在的问题

4.1 太赫兹技术的生物安全性

尽管太赫兹波没有电离特性, 但随着太赫兹技术的开展, 人们对太赫兹的生物安全性关注增加, 例如暴露于太赫兹光中是否会引起热损伤、是否会引自身结构变异或变性等^[44]。一些研究分别从分子到细胞等不同水平对此进行了探讨。Alexandrov 及其同事研

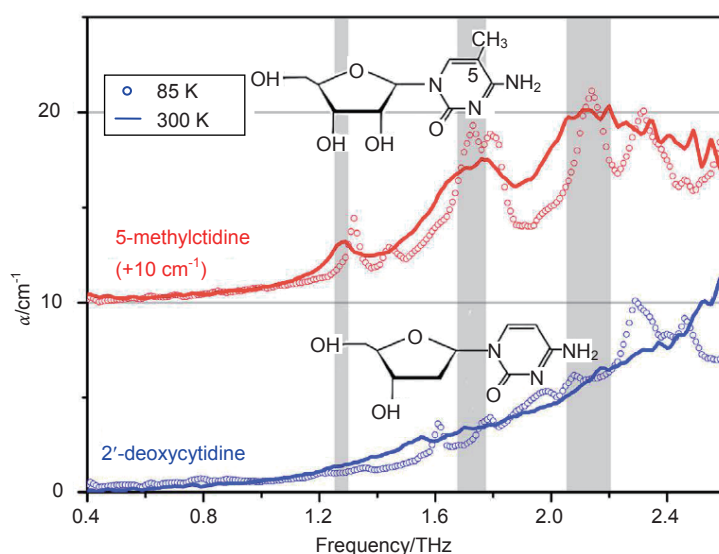


图 5 2'-脱氧胞苷和 5-甲基胞嘧啶的太赫兹吸收系数^[35]

Fig. 5 Absorption coefficients of 2'-deoxycytidine and 5-methylcytidine^[35]

究了太赫兹波对小鼠干细胞基因表达的影响,结果表明长时间的宽波太赫兹照射会促使细胞分化,并且太赫兹光源的 2 h 照射将影响多能干细胞的基因转录,但是没有观察到明显的温度上升^[45]。Wilmlink 及其同事的研究发现当用太赫兹波(2.52 THz, 84.8 mW/cm²)照射人类成纤维细胞 80 min,其温度升高了 3 °C,同时约 10%的细胞死亡^[46]。Borovkova 及其同事使用平均能量密度 3.2 mW/cm² 的连续太赫兹波(0.12 THz ~ 0.18 THz)照射小鼠胶质细胞,暴露 1 min 后凋亡细胞数量增加了 1.5 倍,暴露 3 min 后凋亡细胞数量翻倍^[47],如图 6 所示。然而,在另一项低能量密度太赫兹波(0.02 mW/cm² ~ 0.37 mW/cm²)的哺乳动物细胞研究中,试验组的细胞形态学、粘附性、增殖性和分化性与对照组比较后并未发现明显不同^[48],这可能与两项研究的试验标本不同有关,这些研究结果提示了在临床应用时需限制太赫兹光的能量密度和暴露时间。太赫兹的生物安全性主要取决两大因素:一是太赫兹波的参数,例如频率、光点大小、暴露时长及入射角度等;二是目标生物组织自身的特性,例如折射、反射及散射特性^[44]。虽然太赫兹生物安全性研究近年来增多,但其会对人体产生哪些影响远未完善。因此,需要避免高强度、长时间的暴露于太赫兹光中。进一步对太赫兹生物安全性的研究有助于探索太赫兹与生物间的作用本质,推动太赫兹技术的进步。

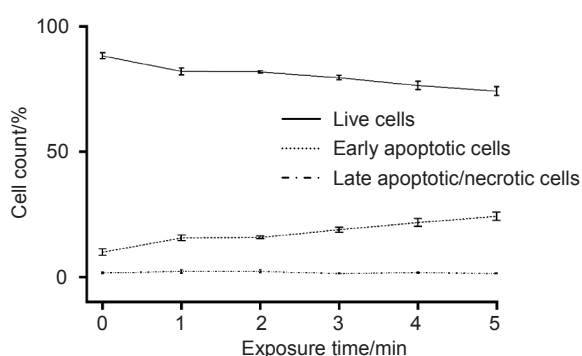


图 6 细胞凋亡与太赫兹暴露时间的关系^[47]

Fig. 6 The number of live cells and cells at early and late stages of apoptosis in the sample in relation of the THz radiation exposure time^[47]

4.2 太赫兹技术的难题

虽然近年来太赫兹技术取得了喜人的进步,但该新兴高尖技术仍然有所不足。一是目前太赫兹相关研究中标本来源不同、处理方式不同,这使得许多研究结果间可比性较差。常见的标本有手术切除标本、石

蜡包埋标本、甲醛固定标本、速冻标本、动物标本等。标本的性质也不尽相同,例如尽管都是癌组织,也有乳腺癌胃癌之分,故未来需要更多的研究来改善太赫兹技术检测的准确性和可重复性。二是水对太赫兹波的强吸收性,虽然可以根据组织不同的水含量加以鉴别(例如癌组织与正常组织、烧伤组织与正常组织等),但是水的强吸收性也可能遮蔽了被测物质的自身性质,从而影响了太赫兹技术的敏感性。学者们尝试了各种方法来增强太赫兹技术的敏感性和准确性,例如超材料、甘油太赫兹增强剂等^[49-50]。Ueno 的团队报道了一种金棒结构的硅基板,增强了太赫兹频率区域内的局部表面等离子体共振的信号^[51]。三是太赫兹技术的探测速度、信噪比、探测深度等灵敏特性需要从光源和探测接收两方面来进一步完善,克服不同温度的影响,使其能满足临床常规应用的要求。尚丽平及其同事提出了一种使用纳秒激光器加载高压直流电源的光导开关,可产生 0 kV ~ 9 kV 的可调连续偏置电压,改进了太赫兹光谱技术的发射装置^[52]。21 世纪以来,太赫兹光源问题已经得到有效突破并且持续改进,提高太赫兹技术的灵敏度对于该技术的发展至关重要。2011 年国内首次实现基于天线增强效应的自混频 GaN/ALGaN HEMT 探测器,其响应度达到 3.6×10^3 V/W,噪声等效功率达到 40 pW/Hz^{0.5},达到国际领先水平^[53]。今年该研究小组实现了基于硅透镜集成的高灵敏度室温太赫兹探测器。在 77 K 时,响应度达 100 kV/W,噪声等效功率下降至 1 pW/Hz^{0.5}^[54]。在生物医学研究方面,2002 年, Nagel 等人利用超材料滤波器实现了聚合态 DNA 的飞秒级别检测,灵敏度是传统时域光谱法的 1000 倍^[55]。2014 年,国外报道了一种基于 ELC 谐振单元的太赫兹微生物组织传感器,该器件采用的缝隙(gap)结构尺度与微生物分子相近,利用附着在超材料表面的液体微生物分子数量和种类的不同,使超材料 LC 谐振频率发生明显的偏移,从而实现了霉菌、细菌、真菌和酵母等微生物组织的快速、高灵敏度和高选择性的检测^[56]。目前,基于超材料的太赫兹生物传感检测技术尚不成熟,对于微量或低浓度的生物样本检测灵敏度还有待突破,生化检测机理和可靠性研究还有待进一步深入。如何在保证灵敏度的前提下提高生物样品与太赫兹波的互作用,成为研究太赫兹生物传感技术的关键问题。受限于太赫兹设备的生产和运行的高成本,该技术的大规模应用受限,今后随着相关生产技术的进步有望降低成本使得技术

得到发展及广泛使用。

5 总结

本文介绍了太赫兹成像技术和太赫兹光谱技术目前的应用及研究进展,太赫兹技术目前仍存在以下局限^[57]:1) 没有达到光学显微镜的分析水平,目前的分辨率为 $20\ \mu\text{m} \sim 200\ \mu\text{m}$; 2) 对成像的对比机制仍不十分清楚,需要全面了解太赫兹波与生物组织作用的机制; 3) 对于较高能量的太赫兹光,其生物安全性有待进一步的评估; 4) 现有的结论一般为定性,尚不能定量地分析生物组织中水和生物大分子的含量对成像的影响; 5) 不能定量区分肿瘤所处的阶段,但不同阶段的肿瘤图像具有一定的对比度。尽管如此,其主要特点和优点是无损快速识别,因此在临床中可用于无损快速检测生化指标,诊断病灶性质等。太赫兹技术还处于试验的初级阶段,相关理论还不够成熟。随着相关设备成本的进一步降低和普及、太赫兹理论的完善、实验的纵深发展,在医学诊断中,尤其是在无损无标记的临床实时检测方面潜力巨大。

参考文献

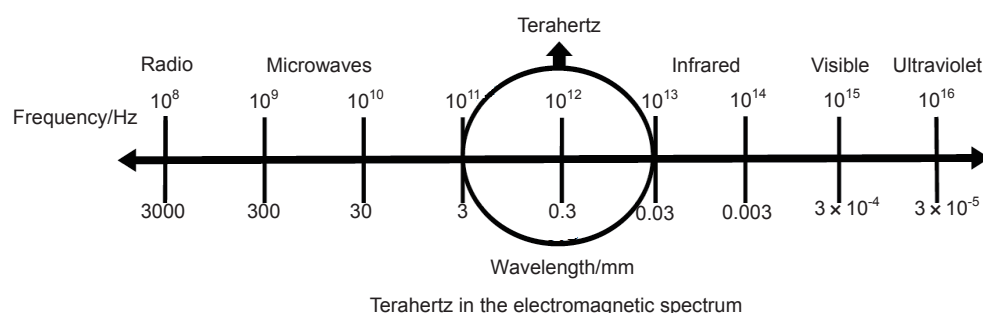
- [1] Moulton P F. Spectroscopic and laser characteristics of $\text{Ti:Al}_2\text{O}_3$ [J]. *Journal of the Optical Society of America B*, 1986, **3**(1): 125–133.
- [2] Bakopoulos P, Karanasiou I, Pleros N, et al. A tunable continuous wave (CW) and short-pulse optical source for THz brain imaging applications[J]. *Measurement Science and Technology*, 2009, **20**(10): 104001.
- [3] Pawar A Y, Sonawane D D, Erande K B, et al. Terahertz technology and its applications[J]. *Drug Invention Today*, 2013, **5**(2): 157–163.
- [4] Shumyatsky P, Alfano R R. Terahertz sources[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2011, **16**(3): 033001.
- [5] Fan S T, He Y Z, Ung B S, et al. The growth of biomedical terahertz research[J]. *Journal of Physics D: Applied Physics*, 2014, **47**(37): 374009.
- [6] Qi N, Zhang Z Y, Xiang Y H. Application of terahertz technology in medical testing and diagnosis[J]. *Spectroscopy and Spectral Analysis*, 2013, **33**(8): 2064–2070.
齐娜, 张卓勇, 相玉红. 太赫兹技术在医学检测和诊断中的应用研究[J]. *光谱学与光谱分析*, 2013, **33**(8): 2064–2070.
- [7] Yang X, Zhao X, Yang K, et al. Biomedical applications of terahertz spectroscopy and imaging[J]. *Trends in Biotechnology*, 2016, **34**(10): 810–824.
- [8] Hu B B, Nuss M C. Imaging with Terahertz Waves[J]. *Optics Letters*, 1995, **20**(16): 1716–1718.
- [9] Sy S, Huang S Y, Wang Y X J, et al. Terahertz spectroscopy of liver cirrhosis: investigating the origin of contrast[J]. *Physics in Medicine & Biology*, 2010, **55**(24): 7587–7596.
- [10] Grootendorst M R, Fitzgerald A J, de Koning S G B, et al. Use of a handheld terahertz pulsed imaging device to differentiate benign and malignant breast tissue[J]. *Biomedical Optics Express*, 2017, **8**(6): 2932–2945.
- [11] Fan B, Neel V A, Yaroslavsky A N. Multimodal imaging for non-melanoma skin cancer margin delineation[J]. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2017, **49**(3): 319–326.
- [12] Ahmed M, Rubio I T, Klaase J M, et al. Surgical treatment of nonpalpable primary invasive and *in situ* breast cancer[J]. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2015, **12**(11): 645–663.
- [13] Png G M, Choi J W, Ng B W H, et al. The impact of hydration changes in fresh bio-tissue on THz spectroscopic measurements[J]. *Physics in Medicine & Biology*, 2008, **53**(13): 3501–3517.
- [14] Sun Y W, Fischer B M, Pickwell-MacPherson E. Effects of formalin fixing on the terahertz properties of biological tissues[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2009, **14**(6): 064017.
- [15] Fan S T, Ung B, Parrott E P J, et al. Gelatin embedding: a novel way to preserve biological samples for terahertz imaging and spectroscopy[J]. *Physics in Medicine & Biology*, 2015, **60**(7): 2703–2713.
- [16] Hoshina H, Hayashi A, Miyoshi N, et al. Terahertz pulsed imaging of frozen biological tissues[J]. *Applied Physics Letters*, 2009, **94**(12): 123091.
- [17] Sim Y C, Park J Y, Ahn K M, et al. Terahertz imaging of excised oral cancer at frozen temperature[J]. *Biomedical Optics Express*, 2013, **4**(8): 1413–1421.
- [18] He Y Z, Ung B S, Parrott E P J, et al. Freeze-thaw hysteresis effects in terahertz imaging of biomedical tissues[J]. *Biomedical Optics Express*, 2016, **7**(11): 4711–4717.
- [19] Jung E A, Lim M H, Moon K W, et al. Terahertz pulse imaging of micro-metastatic lymph nodes in early-stage cervical cancer patients[J]. *Journal of the Optical Society of Korea*, 2011, **15**(2): 155–160.
- [20] Bajwa N, Au J, Jarrahy R, et al. Non-invasive terahertz imaging of tissue water content for flap viability assessment[J]. *Biomedical Optics Express*, 2017, **8**(1): 460–474.
- [21] Bajwa N, Sung S J, Ennis D B, et al. Terahertz imaging of cutaneous edema: correlation with magnetic resonance imaging in burn wounds[J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2017, **64**(11): 2682–2694.
- [22] Hernandez-Cardoso G G, Rojas-Landeros S C, Alfaro-Gomez M, et al. Terahertz imaging for early screening of diabetic foot syndrome: a proof of concept[J]. *Scientific Reports*, 2017, **7**: 42124.
- [23] Kutteruf M R, Brown C M, Iwaki L K, et al. Terahertz spectroscopy of short-chain polypeptides[J]. *Chemical Physics Letters*, 2003, **375**(3–4): 337–343.
- [24] Kikuchi N, Tanno T, Watanabe M, et al. A membrane method for terahertz spectroscopy of amino acids[J]. *Analytical Sciences*, 2009, **25**(3): 457–459.
- [25] Ueno Y, Ajito K, Kukutsu N, et al. Quantitative analysis of amino acids in dietary supplements using terahertz time-domain spectroscopy[J]. *Analytical Sciences*, 2011, **27**(4): 351.
- [26] Lu S H, Zhang X, Zhang Z Y, et al. Quantitative measurements of binary amino acids mixtures in yellow foxtail millet by terahertz time domain spectroscopy[J]. *Food Chemistry*, 2016, **211**: 494–501.
- [27] Yamamoto K, Tominaga K, Sasakawa H, et al. Terahertz time-domain spectroscopy of amino acids and polypeptides[J]. *Biophysical Journal*, 2005, **89**(3): L22–L24.
- [28] Xie L J, Yao Y, Ying Y B. The application of terahertz spectroscopy to protein detection: a review[J]. *Applied Spectroscopy Reviews*, 2014, **49**(6): 448–461.
- [29] Liu R, He M X, Su R X, et al. Insulin amyloid fibrillation studied by terahertz spectroscopy and other biophysical methods[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2010,

- 391(1): 862–867.
- [30] Chen J Y, Knab J R, Ye S J, *et al.* Terahertz dielectric assay of solution phase protein binding[J]. *Applied Physics Letters*, 2007, **90**(24): 243901.
- [31] Teng X M, Tian L, Zhao K. Investigation of protein content in nutriment by terahertz spectroscopy[J]. *Modern Scientific Instruments*, 2012(1): 91–94.
滕学明, 田璐, 赵昆. 太赫兹技术对营养品中蛋白质含量的研究[J]. *现代科学仪器*, 2012(1): 91–94.
- [32] Zou Y, Li J, Cui Y Y, *et al.* Terahertz spectroscopic diagnosis of myelin deficit brain in mice and rhesus monkey with chemometric techniques[J]. *Scientific Reports*, 2017, **7**: 5176.
- [33] Yang J Q, Li S X, Zhao H W, *et al.* Molecular recognition and interaction between uracil and urea in solid-state studied by terahertz time-domain spectroscopy[J]. *The Journal of Physical Chemistry A*, 2014, **118**(46): 10927–10933.
- [34] Tang M J, Huang Q, Wei D S, *et al.* Terahertz spectroscopy of oligonucleotides in aqueous solutions[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2015, **20**(9): 095009.
- [35] Cheon H, Yang H J, Lee S H, *et al.* Terahertz molecular resonance of cancer DNA[J]. *Scientific Reports*, 2016, **6**: 37103.
- [36] Truong B C Q, Tuan H D, Fitzgerald A J, *et al.* A dielectric model of human breast tissue in terahertz regime[J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2015, **62**(2): 699–707.
- [37] Shi L Y, Shumyatsky P, Rodriguez-Contreras A, *et al.* Terahertz spectroscopy of brain tissue from a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2016, **21**(1): 015014.
- [38] Hou D B, Li X, Cai J H, *et al.* Terahertz spectroscopic investigation of human gastric normal and tumor tissues[J]. *Physics in Medicine & Biology*, 2014, **59**(18): 5423–5440.
- [39] Echchgadda I, Grundt J A, Tarango M, *et al.* Using a portable terahertz spectrometer to measure the optical properties of *in vivo* human skin[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2013, **18**(12): 120503.
- [40] Reid C B, Reese G, Gibson A P, *et al.* Terahertz time-domain spectroscopy of human blood[J]. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 2013, **17**(4): 774–778.
- [41] Shiraga K, Ogawa Y, Suzuki T, *et al.* Characterization of dielectric responses of human cancer cells in the terahertz region[J]. *Journal of Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves*, 2014, **35**(5): 493–502.
- [42] Globus T, Dorofeeva T, Sizov I, *et al.* Sub-Thz vibrational spectroscopy of bacterial cells and molecular components[J]. *American Journal of Biomedical Engineering*, 2012, **2**(4): 143–154.
- [43] Mazhorova A, Markov A, Ng A, *et al.* Label-free bacteria detection using evanescent mode of a suspended core terahertz fiber[J]. *Optics Express*, 2012, **20**(5): 5344–5355.
- [44] Wilmink G J, Grundt J E. Invited review article: current state of research on biological effects of terahertz radiation[J]. *Journal of Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves*, 2011, **32**(10): 1074–1122.
- [45] Alexandrov B S, Phipps M L, Alexandrov L B, *et al.* Specificity and heterogeneity of terahertz radiation effect on gene expression in mouse mesenchymal stem cells[J]. *Scientific Reports*, 2013, **3**: 1184.
- [46] Wilmink G J, Rivest B D, Roth C C, *et al.* In vitro investigation of the biological effects associated with human dermal fibroblasts exposed to 2.52 THz radiation[J]. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2011, **43**(2): 152–163.
- [47] Borovkova M, Serebriakova M, Fedorov V, *et al.* Investigation of terahertz radiation influence on rat glial cells[J]. *Biomedical Optics Express*, 2017, **8**(1): 273–280.
- [48] Williams R, Schofield A, Holder G, *et al.* The influence of high intensity terahertz radiation on mammalian cell adhesion, proliferation and differentiation[J]. *Physics in Medicine & Biology*, 2013, **58**(2): 373–391.
- [49] Oh S J, Kim S H, Jeong K, *et al.* Measurement depth enhancement in terahertz imaging of biological tissues[J]. *Optics Express*, 2013, **21**(18): 21299–21305.
- [50] Tuniz A, Kaltenecker K J, Fischer B M, *et al.* Metamaterial fibres for subdiffraction imaging and focusing at terahertz frequencies over optically long distances[J]. *Nature Communications*, 2013, **4**: 2706.
- [51] Ueno K, Nozawa S, Misawa H. Surface-enhanced terahertz spectroscopy using gold rod structures resonant with terahertz waves[J]. *Optics Express*, 2015, **23**(22): 28584–28592.
- [52] Shang L P, Deng H, Liu J, *et al.* Terahertz time-domain spectrum system based on photoconductive semiconductor switch with offset voltage[J]. *Opto-Electronic Engineering*, 2011, **38**(3): 95–99.
尚丽平, 邓琥, 刘娟, 等. 基于光导开关脉冲偏置电压的太赫兹时域光谱系统[J]. *光电工程*, 2011, **38**(3): 95–99.
- [53] Sun Y F, Sun J D, Zhou Y, *et al.* Room temperature GaN/AlGaN self-mixing terahertz detector enhanced by resonant antennas[J]. *Applied Physics Letters*, 2011, **98**(25): 252103.
- [54] Sun Y F, Sun J D, Qin H, *et al.* High sensitivity room temperature terahertz detector based on silicon lens integration[J]. *Micronanoelectronic Technology*, 2017, **54**(11): 729–733.
孙云飞, 孙建东, 秦华, 等. 基于硅透镜集成的高灵敏度室温太赫兹探测器[J]. *微纳电子技术*, 2017, **54**(11): 729–733.
- [55] Nagel M, Bolivar P H, Brucherseifer M, *et al.* Integrated planar terahertz resonators for femtomolar sensitivity label-free detection of DNA hybridization[J]. *Applied Optics*, 2002, **41**(10): 2074–2078.
- [56] Park S J, Hong J T, Choi S J, *et al.* Detection of microorganisms using terahertz metamaterials[J]. *Scientific Reports*, 2014, **4**: 4988.
- [57] He M X, Chen T, Yang J L, *et al.* The application of terahertz imaging in tumor diagnosis[J]. *Tumor*, 2012, **32**(12): 1039–1042.
何明霞, 陈涛, 杨吉龙, 等. 太赫兹成像技术在肿瘤诊断方面的应用[J]. *肿瘤*, 2012, **32**(12): 1039–1042.

Applications of terahertz technology in medical science and research progress

Ye Hui¹, Xi Mingrong^{1,2}, Cao Hanyu¹, Lan Feng^{3,4}, Hou Minmin^{1,3*}

¹Department of Obstetrics and Gynecology, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China; ²Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Sichuan University, Ministry of Education, Chengdu, Sichuan 610041, China; ³Terahertz Science and Technology Key Laboratory of Sichuan Province, Chengdu, Sichuan 610054, China; ⁴Terahertz Research Centre, School of Electronic Science and Engineering, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, Sichuan 610054, China



Overview: Terahertz radiation has attracted extensive attention of researchers recently, because of its prominent detecting ability and its noninvasive and non-ionization properties. The frequency band of terahertz radiation spans from 0.1 THz to 10 THz, which locates in the infrared regions and the microwave of electromagnetic spectrum. Terahertz technologies can be categorized into terahertz imaging and terahertz spectroscopy according to the manner of detection and signal processing. It is a typical interdisciplinary subject which combines electronics and photonics. With the rapid development of terahertz technology, it can be promisingly applied in the fields, such as biomedicine, quality control, security, national defense, environmental monitoring and astronomy. We introduce the current medical application of terahertz imaging and spectroscopy, ranging from vivo to vitro, from animals to human beings, from biomolecules to cells and tissues. Differences of water content and variations of structure or component are essential mechanisms of terahertz biomedical imaging. Setting pathological biopsy as gold standard for comparison, terahertz imaging has been widely used in identifying differences between normal tissues and abnormal tissues, including a variety of solid tumors, diabetic foets and flaps transplantation, etc. Compared with ultrasound, X-ray, computed tomography and magnetic resonance imaging, the comprehensive advantages of terahertz imaging are non-ionization and rapidness with acceptable sensitivity. Additionally, artificial contrast enhancement has been applied in terahertz imaging, such as gold nano-rods. In recent years, terahertz spectroscopy attracts a great deal of attention in probing and identifying various biomaterials. It is an edge technology for recognizing biomolecules, cells and tissues, based on their individual terahertz spectral fingerprints. Because the majority of low-frequency biomolecular motions lies in the terahertz spectrum, like rotation and vibration of the molecular skeleton. Time-domain spectroscopy and time resolved spectroscopy are common terahertz spectroscopy technologies, which analysis the differences of absorption coefficient or refraction index to probe and recognize a variety of biomolecules, cells or tissues. At present, terahertz medical application has achieved impressive progresses in discrimination, such as the detection of macromolecule and the imaging of tissues. Based on its properties, terahertz technology has great potential ability for clinical application, especially for real-time and label-free identification combined with or without pathology biopsy. However, this technology needs to overcome several difficulties, like biological safety, sample processing, detection performance and cost-efficient management. In this review, we introduce the application of terahertz imaging, spectroscopy in medical science and medical research progress, and also discuss the difficulties of terahertz technology and potential biological safety.

Citation: Ye H, Xi M R, Cao H Y, *et al.* Applications of terahertz technology in medical science and research progress[J]. *Opto-Electronic Engineering*, 2018, 45(5): 170528

Supported by Terahertz Science and Technology Key Laboratory of Sichuan Province Fund (SCTHZ2017002)

* E-mail: mayvenhou@126.com