

文章编号: 2095-4980(2016)06-0838-05

肝脏和肺组织的太赫兹光谱成像

马 品, 杨玉平*, 范丽洁, 陈根祥

(中央民族大学 理学院, 北京 100081)

摘 要: 与红外辐射、X射线、核磁共振、超声波等传统医疗诊断技术相比, 太赫兹技术具有能量低、空间分辨力高和带宽宽等独特分析能力, 成为人体成像或人体组织癌症诊断技术的补充技术。分别对肝脏和肺的正常组织与肿瘤组织做了太赫兹光谱检测与太赫兹成像研究, 通过肝脏的光谱检测与成像实验总结出相关经验, 使得肺癌组织太赫兹成像得到了明显的效果, 并且发现肺癌肿瘤组织在 1.0 THz~1.75 THz 频率范围内的太赫兹成像能够明显区分出正常组织与肿瘤组织, 且频率越高, 成像分辨力越高。

关键词: 太赫兹光谱; 太赫兹成像; 肝脏; 肺

中图分类号: TN201; O433.05 **文献标志码:** A **doi:** 10.11805/TKYDA201606.0838

Terahertz spectrum and imaging of liver and lung tissues

MA Pin, YANG Yuping*, FAN Lijie, CHEN Genxiang

(School of Science, Minzu University of China, Beijing 100081, China)

Abstract: Compared with traditional medical diagnostic technologies, infrared radiation, X-rays, nuclear magnetic resonance and ultrasound, etc, terahertz technology has become the complementary technology of human imaging or human tissue cancer diagnosis due to its low energy, high spatial resolution and unique analysis ability. Using Terahertz-Time Domain Spectrum (THz-TDS) and terahertz imaging technology, the normal and tumor tissues of the liver and lung are imaged respectively. Based on the relevant experiences from the terahertz spectral detection and imaging measurements of liver, significant results about the terahertz imaging of lung cancer tissue in the range of 1.0 THz–1.75 THz are obtained. The normal and tumor tissues can be clearly distinguished by the point-to-point terahertz pulse imaging; and the higher the selected frequency within the range, the higher imaging resolution can be achieved.

Keywords: terahertz spectrum; terahertz imaging; liver; lung

由于太赫兹(Terahertz, THz)波能量低, 不会对生物体产生电离危害, 能对患者进行安全的无损检测和筛查; 太赫兹波对物质水分含量或者化学物质的微小变化极其敏感, 有利于太赫兹医学诊断研究。另外, 太赫兹波在某些方面比红外和 X 射线表现得更好, 比如对于低密度类型, 太赫兹波成像比 X 射线图像在相位和幅度上呈现出更好的对比度; 对一些不透光材料, 比如布、牙齿等太赫兹的穿透能力会更强。所以, 太赫兹技术在诊断和处理某种癌症和其他疾病等方面具有重要的科学价值和广阔的应用前景。

由于新鲜组织样本中水分对太赫兹辐射的强吸收, 早期 THz 射线在医学上的应用主要停留在表皮附近的组织。但成人癌症的 85%, 包括皮肤癌、乳腺癌、食管癌、结肠癌、膀胱癌及前列腺癌等, 都发生在上皮组织(鳞上皮、腺上皮、移行上皮、被覆上皮等), 因此研究人员认为使用 THz 射线有可能检测到这些癌症^[1]。以皮肤组织为例, 研究发现炎症组织(包括癌症组织和烧伤组织等)与正常组织对太赫兹辐射的吸收特性明显不同, 并且根据数据可以进一步推算肿瘤组织的深度和烧伤程度^[2-5]。此外, 通过分析折射率的改变还可以分辨皮肤各层之间的分界及厚度, 观察角质层的水合作用, 监测和评价伤口愈合过程及烧伤组织的程度和范围等。Fitzgerld 等^[6]使用太赫兹脉冲成像技术对乳腺癌患者进行了初步研究, 结果发现 THz 射线能够区分癌组织与健康组织, 并且与

收稿日期: 2016-03-16; 修回日期: 2016-04-20

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(11574408, 11204191, 11374378); 国家重大科学仪器设备开发专项资助项目(2012YQ14000508); 留学人员科技活动择优资助项目; 国家民委“光传感与光子系统集成”创新团队和大学生创新性试验计划资助项目(URTP2015110036)

*通信作者: 杨玉平 email: ypyang_cun@126.com

组织学结果一致。Globus 等^[7]研究发现,通过比较前列腺和膀胱细胞的透射光谱特性,可将2种癌细胞区分开来。

也有一部分癌症(如肝癌和肺癌等),不仅在上皮组织发生,而且往往发生在组织内部(间叶组织肌瘤、畸胎瘤、白血病等),不管是透射式还是反射式 THz 光谱(或成像)系统、都很难探测到新鲜组织的内部信息,这也是阻碍太赫兹癌症诊断应用的关键瓶颈^[8-12]。近几年,石蜡封装处理的癌变组织(对新鲜组织进行水洗、脱水、透明、浸蜡、包埋、切片等处理)为太赫兹癌症诊断技术提供了更为广阔的空间。首先,对样品进行脱水处理后,可以增加癌症组织与太赫兹波的作用距离,探测内部信息;其次,处理后的样品更加固定和稳定,便于夹持且不受环境影响(一般逐点扫描成像的时间较长,且放在干燥环境中)。2010年,Stanley 等^[13]采用大鼠的肝硬化组织和正常肝组织分别进行了太赫兹光谱检测。研究表明,肝硬化组织的吸收系数和水含量均高于正常组织。即使使用福尔马林溶液固定后,肝硬化组织和正常组织的太赫兹光谱仍然存在明显差别,进一步的太赫兹谱图分析表明,水含量的不同和2类组织之间结构的差异都是造成2类组织太赫兹光谱差异的原因。Siegel 等^[14]利用太赫兹成像技术对皮下肝炎组织和肿瘤组织分别进行了研究。分析了不同患病程度的组织样本(样本经过酒精脱水,石蜡包埋再切片)的太赫兹性质。结果证明,太赫兹成像技术能够清晰地分辨肿瘤和正常组织。

但是与红外辐射、X射线、核磁共振、超声波等传统医疗诊断技术相比,太赫兹技术在癌症和其他疾病的诊断与应用还有待进行深入和系统的研究,特别是样本的有效处理和结果分析。本文分别以肝脏和肺的正常与肿瘤组织为研究对象,通过对样品的不同处理,对不同厚度的石蜡封装组织进行太赫兹光谱检测与太赫兹成像,使得2.6 mm的肺癌组织太赫兹成像得到了明显的效果。

1 实验

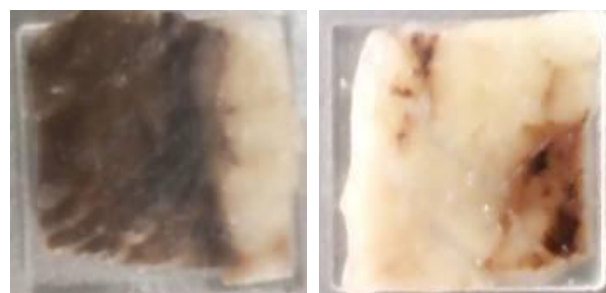
1.1 样品准备

将肝脏的正常组织和肿瘤组织经过固定、水洗、脱水、透明、浸蜡、包埋等步骤制成蜡块,然后分别加工成0.5 mm和0.8 mm两种厚度的切片,并均贴于10 mm×10 mm的石英片上,如图1所示。其中白色部分为肿瘤组织,黑色部分为正常组织。利用同样方法制备出厚度为2.6 mm的肺组织切片,由于样品比较厚,易于操作,则没有放在石英片上。

1.2 实验测试

光谱测试:正常组织与肿瘤组织的 THz 光谱检测采用光电导的 THz-TDS 系统^[15],需要强调的是,由于组织空间分布的各点存在误差,为了得到更精确的实验结果,每个样品均被测量2次,且第2次检测时的样品放置方向相对于第1次旋转90°,最终结果取平均值。

成像:扫描装置是基于晶体 THz-TDS 的逐点扫描太赫兹成像系统^[16]。本部分的研究对象为15 mm×15 mm的肿瘤与正常组织共存的肝脏切片,找到中心位置后将样品固定在二维扫描平台上,并调节X、Y轴分别向负方向移动8 mm,使扫描起始点在样品的一个角上。设置8 mm是为了让扫描范围大于样品实际尺寸,以防偏差引起的样品扫描不完整。待扫描完成后存储实验数据,运行 Matlab 软件加载成像扫描数据并编写程序,从得到的实验数据中提取到频域信息后,将其进行20倍的扩大插值并做相应处理,使得所成图像更为圆润平滑,完成不同成像显示模式。



(a) normal liver tissue (b) tumor liver tissue
Fig.1 0.5 mm slices of normal and tumor liver tissues
图1 0.5 mm 肝脏正常组织与肿瘤组织切片图

2 结果与讨论

图2(a)和图2(b)分别为0.5 mm和0.8 mm厚的正常组织与肿瘤肝脏组织的 THz 吸收谱,左上角插图为二者的频谱。其中黑色曲线为正常组织的吸收谱(即相对吸收率: $a \propto -\ln[E_{\text{sam}}(\omega)/E_{\text{ref}}(\omega)]$),红色曲线为肿瘤组织的吸收谱。整体来说,肿瘤组织的吸收率在整个频谱范围内均浮于正常组织的吸收率的上方,即肿瘤组织的吸收率大于正常组织的吸收率。这是由于肿瘤组织内部相对于正常组织含有较多的水分,对 THz 波有较强的吸收性等因素造成。但0.8 mm厚的肝脏肿瘤组织的吸收曲线则较为曲折,与0.5 mm厚的肿瘤组织相比,其吸收率在1.0 THz~1.5 THz之间增长程度较大,这可能是由于肿瘤组织切片之间的个体差异、不同部位、不同肿瘤化程度等造成的。

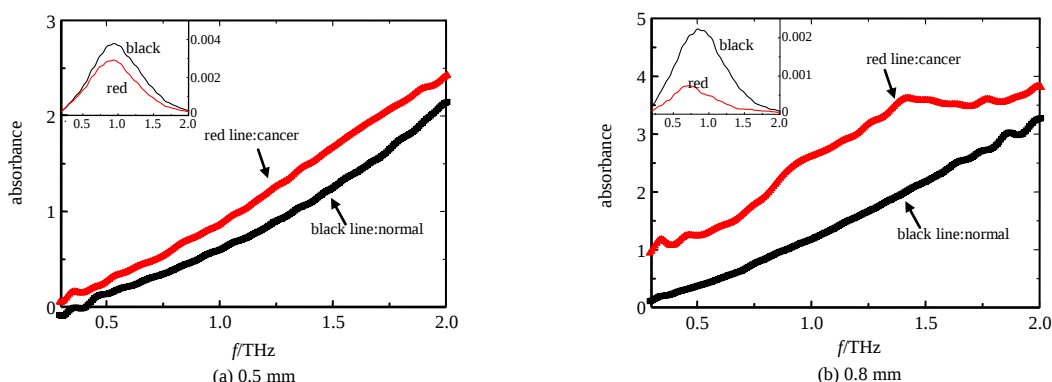


Fig.2 THz spectra of normal and tumor liver tissues with 0.5 mm and 0.8 mm thicknesses respectively
图 2 0.5 mm 和 0.8 mm 正常与肿瘤肝脏组织的太赫兹吸收谱

选取 0.5 mm 厚的正常组织与肿瘤肝脏组织(如图 1(a)所示)用于太赫兹成像研究。图 3 为时域显示模式下的太赫兹成像重构图像, (a)为最大值成像, (b)为最小值成像, (c)为峰峰值成像。其中, 黑框圈起来的部分为对应的肿瘤组织成像部分, 剩下部分为正常组织成像部分。比较图中 3 种时域显示可以看出, 峰峰值显示模式的对比度较高, 其中正常组织颜色偏红, 即 THz 波透过率都较高, 肿瘤组织部分颜色程度整体低于正常组织部分。

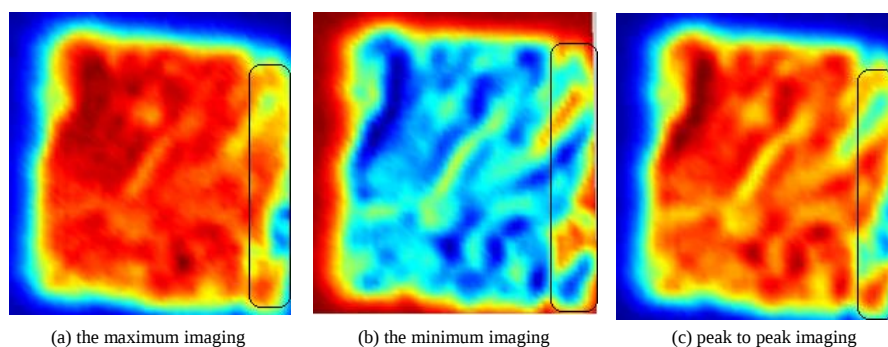


Fig.3 THz imaging of liver tumors in time domain display mode
图 3 时域显示模式下的肝肿瘤组织太赫兹成像

图 4 为频域显示模式下的太赫兹成像重构图像, 包括 0.83 THz, 1.25 THz 和 1.75 THz 处的强度分布。整体上看, 随着频率的增大, 成像的分辨力越来越高。但是, 由于信噪比较低, 1.75 THz 处成像质量较差, 基本不能区分正常组织与肿瘤组织, 而 0.83 THz 和 1.25 THz 的成像质量相对较好。

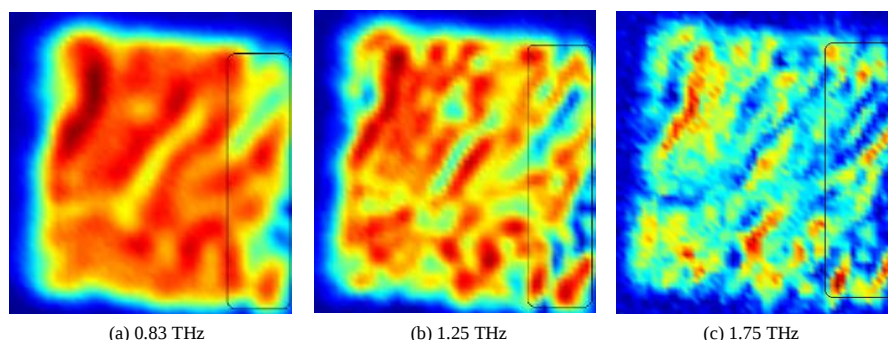


Fig.4 THz imaging of tumor tissue in the frequency-domain display mode
图 4 肿瘤组织太赫兹成像频域显示模式

综合来看, 0.5 mm 肝脏肿瘤的 THz 成像结果中, 肿瘤和正常组织的区分界线并不明显, 分析原因可能是因为切片厚度较薄, 受脱水等因素的影响, 组织与 THz 波相互作用时间太短, 通过样品的 THz 波不能够充分携带上样品的信息所致。另外, 同一组织内部的颜色浮动较大, 这可能是由于厚度不均匀造成的。还有, 前后表面的石英片也会对结果带来一定的影响。因此, 为了较精密地研究肿瘤组织的 THz 成像, 就必须排除以上干扰因素, 即需要提高切片的制作质量, 制作厚度均匀的组织切片, 并且尽量提高切片厚度, 增强组织与 THz 波相互作用, 降低厚度浮动对整体效果的影响。

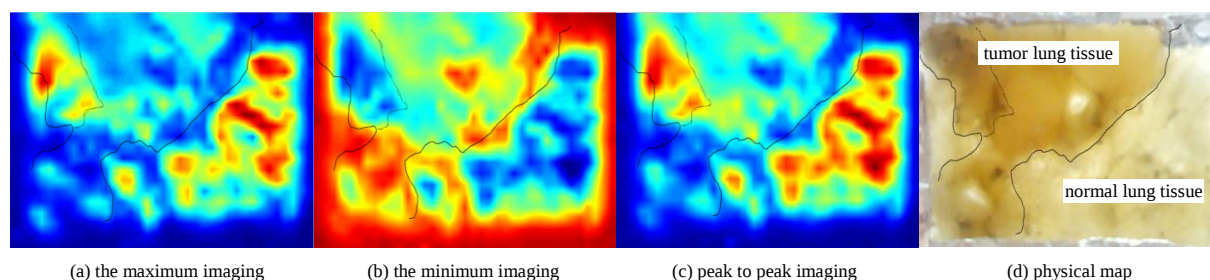


Fig.5 THz imaging of lung cancer in time-domain

图 5 时域显示下的肺癌组织的太赫兹成像图

接下来, 选用厚度为 2.6 mm, 独立支撑的肺组织切片作为成像样品, 如图 5(d)所示, 其中乳黄色部分为肿瘤组织, 乳白色部分为正常组织。图 5 为时域显示模式下的太赫兹成像重构图, (a)为最大值成像, (b)最小值成像, (c)峰峰值成像。其中, 实物图中用黑色线圈起来的乳白色部分为癌变肿瘤组织部分, 其他 3 个成像图中黑色圈起的部分是其对应部分, 并且可以看到肿瘤组织的信号幅值整体偏小, 这是因为肿瘤组织对 THz 波有更强的吸收性。从图中可见, 3 个时域成像模式下所成 THz 图像均可明显地区分正常组织与非正常组织, 而三者间成像效果相当, 其中峰峰值成像正常组织与肿瘤组织的对比效果更明显。

图 6 为肺癌肿瘤组织的 THz 成像的频域显示模式, 包括分别在 1.25 THz, 1.5 THz 和 1.75 THz 处的强度分布, 本次数据处理是将成像实验数据矩阵进行了 50 倍的插值扩大, 以获得更高的分辨力。对比图中圈起的肿瘤组织部分, 其对 THz 波有更强的吸收性。从图中可见, 几个频域位置所成图像均可较明显地区分出正常组织与肿瘤组织, 并且肿瘤组织的边缘部分能够基本识别出来。只是, 实物图中左上角被黑线圈起来的比肿瘤组织颜色稍微偏深的部分实际上看起来也是肿瘤组织的一部分, 但是其吸收强度却小于肿瘤组织部分, 这部分组织的性质有待确定, 需要结合医疗切片做进一步分析。图中可见, 在频率较低时, 成像的对比度较差, 这是由于空间衍射极限造成的, 如 1.25 THz 处所成图像。随着频率的提高, 边缘散射现象变得不是很明显, 图像的清晰度和对比度提高, 如在 1.5 THz 和 1.75 THz 处所成图像。因此, 选择合理范围内尽量高频的位置进行成像是获得高质量成像的关键。

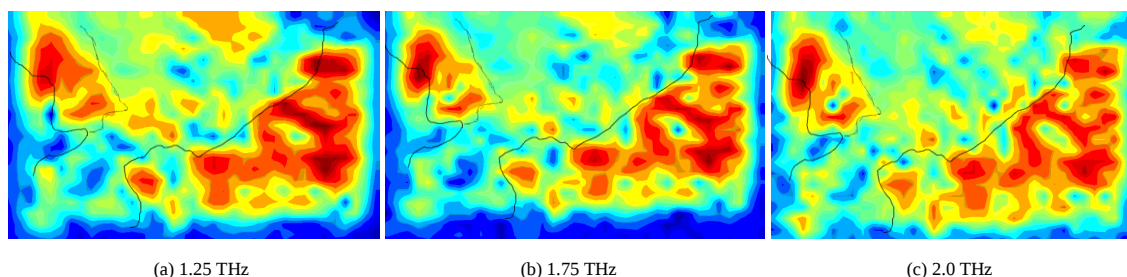


Fig.6 THz imaging of lung tumor tissue in frequency-domain mode at 1.25 THz, 1.75 THz and 2.0 THz

图 6 频域显示模式下的肺癌肿瘤组织在 1.25 THz, 1.75 THz 和 2.0 THz 处的太赫兹成像

实验过程中, 对样品的制作过程有严格的要求, 包括包埋的均匀性、切片整体厚度的一致性等。另外, 应该选择对 THz 透过性很高的石蜡, 尽管实验中所用石蜡对 THz 波没有明显的特征峰, 但是会对 THz 波产生吸收, 这样无疑会削弱穿过样品的信号幅度, 降低输出信号的信噪比, 因此寻找对 THz 波几乎透明的石蜡也是需要解决的问题。

3 结论

目前影像学是诊断早期癌症的重要检测手段, 但传统的医疗诊断技术对人体辐射强, 伤害大。而 THz 波具有相同的可以穿透物质的特性, 并且具有能量低、空间分辨力高和带宽宽等独特分析能力。本文分别对肝脏和肺的正常组织与肿瘤组织做了太赫兹光谱检测与太赫兹成像研究, 取得了明显效果, 为太赫兹技术在肿瘤诊断中的研究提供了依据, 并为其他组织的快速太赫兹诊断提供了重要参考。

参考文献:

- [1] BOWMAN T C, EL-SHENAWEE M, CAMPBELL L K. Terahertz imaging of excised breast tumor tissue on paraffin sections[J]. IEEE Transactions on Antennas & Propagation, 2015, 63(5):2088-2097.

- [2] WAHAIA F, KASALYNAS I, VENCKEVICIUS R, et al. Terahertz absorption and reflection imaging of carcinoma-affected colon tissues embedded in paraffin[J]. Journal of Molecular Structure, 2016(1107):214–219.
- [3] WALLACE V P. Terahertz pulse imaging in reflection geometry of skin tissue using time-domain analysis techniques[J]. Proceedings of SPIE—The International Society for Optical Engineering, 2002(4625):160–169.
- [4] PICKWELL E, FITZGERALD A J, COLE B E, et al. Simulating the response of terahertz radiation to basal cell carcinoma using ex vivo spectroscopy measurements[J]. Journal of Biomedical Optics, 2005, 10(6):064021.
- [5] WALLACE V P, PICKWELL E. Terahertz pulsed imaging of cancers[C]// Biomedical Optics 2003. [S.l.]: International Society for Optics and Photonics, 2003:353–359.
- [6] FITZGERALD A J, WALLACE V P, PYE R, et al. Terahertz imaging of breast cancer, a feasibility study[C]// 2004 and 12th International Conference on Terahertz Electronics, Infrared and Millimeter Waves. [S.l.]: IEEE, 2004:823–824.
- [7] GLOBUS T, WOOLARD D. Terahertz spectroscopic characterization of cancer cells[J]. Proceedings of SPIE—The International Society for Optical Engineering, 2005(5692):233–240.
- [8] BRUN M A, FORMANEK F, YASUDA A, et al. Terahertz imaging applied to cancer diagnosis[J]. Physics in Medicine & Biology, 2010, 55(16):4615–4623.
- [9] YU C, FAN S, SUN Y, et al. The potential of terahertz imaging for cancer diagnosis: a review of investigations to date[J]. Quantitative Imaging in Medicine & Surgery, 2012, 2(1):33–45.
- [10] OH S J, KANG J, MAENG I, et al. Nanoparticle-enabled terahertz imaging for cancer diagnosis[J]. Optics Express, 2009, 17(5):3469–3475.
- [11] FITZGERALD A J, WALLACE V P, JIMENEZLINAN M, et al. Terahertz pulsed imaging of human breast tumors[J]. Radiology, 2006, 239(2):533–540.
- [12] HUANG S Y, WANG Y D, AHUJA A, et al. Tissue characterization using terahertz pulsed imaging in reflection geometry[J]. Physics in Medicine & Biology, 2009, 54(1):149–160.
- [13] STANLEY S Y, HUANG S, WANG Y X, et al. Terahertz spectroscopy of liver cirrhosis: investigating the origin of contrast[J]. Physics in Medicine & Biology, 2010, 55(24):7587–7596.
- [14] SIEGEL P H. Terahertz pioneers a series of interviews with significant contributors to terahertz science and technology[J]. IEEE Transactions on Terahertz Science & Technology, 2015, 5(4):529–530.
- [15] YANG Yuping, LEI Xiangyun, YUE Ai, et al. Temperature-dependent THz vibrational spectra of clenbuterol hydrochloride[J]. Science China Physics Mechanics & Astronomy, 2013, 56(4):713–717.
- [16] 张振伟, 崔伟丽, 张岩, 等. 太赫兹成像技术的实验研究[J]. 红外与毫米波学报, 2006, 25(3):217–220. (ZHANG Zhenwei, CUI Weili, ZHANG Yan, et al. Terahertz time-domain spectroscopy imaging[J]. Journal of Infrared and Millimeter Waves, 2006, 25(3):217–220.)

作者简介:



马 品(1991–), 女, 河北省保定市人, 在读硕士研究生, 主要研究方向为太赫兹光谱表征. email:1511676741@qq.com.

杨玉平(1976–), 女, 山东省德州市人, 副教授, 硕士生导师, 主要研究方向为太赫兹光谱与成像.

陈根祥(1963–), 男, 山西省保德县人, 教授, 博士生导师, 主要研究方向为光电子器件、光纤通信、光传感、新型光学材料与器件等.

范丽洁(1989–), 女, 石家庄市人, 在读硕士研究生, 主要研究方向为太赫兹光谱与成像.