

文章编号: 2095-4980(2013)06-0827-09

太赫兹波生物医学研究的现状与未来

冯 华, 李 飞, 陈图南

(第三军医大学 西南医院神经外科&物理与生物医学交叉实验室, 重庆 400038)

摘 要: 20 世纪 90 年代以来, 一系列的电子学和光子学技术突破使得太赫兹(THz)技术从实验研究逐渐发展到非破坏性检测、安全、医疗、通信等重要领域的实际应用。新技术的发展广泛激发了研究太赫兹波与生物分子和组织间相互作用的兴趣。与此同时, 尽管太赫兹技术得到了广泛应用, 人们对太赫兹辐射的生物效应却知之甚少。可以肯定, 与高能辐射(如紫外线、X 射线、伽马射线等)和生物组织的相互作用所引起的生物损伤相比, 太赫兹辐射将引起独特的非电离非热生物效应。本文介绍了生物介质的太赫兹波表征技术研究和生物效应研究, 总结了太赫兹技术在生物医学中的最新进展, 进一步分析了太赫兹生物医学未来的发展和所面临的关键科学问题。

关键词: 生物效应; 表征技术; 太赫兹生物医学; 太赫兹生物医学空隙

中图分类号: TN29

文献标识码: A

doi: 10.11805/TKYDA201306.0827

Current situation and future trends for THz-biomedicine

FENG Hua, LI Fei, CHEN Tu-nan

(Department of Neurosurgery & Interdisciplinary Laboratory of Physics and Biomedical, Southwest Hospital,
Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Since early 1900s, a number of technical breakthroughs in electronics and photonics have started to bring terahertz(THz) wave technologies from laboratory demonstrations to industrial applications such as non-destructive testing, security, medicine, communications, etc. Recent advances in producing THz radiation have stimulated interests in studying the interaction between radiation and biological molecules and tissue. Despite this emerging ubiquity of THz applications, relatively little is known about the effect of THz radiation on biological systems. It is clear that the non-thermal mechanisms by which the non-ionizing THz radiation influences biological functions must be fundamentally different from those at play when high-energy(UV, X-ray, gamma, et al) radiation interacts and damages bio-matter. The latest application progresses of terahertz technique on biomedicine are overviewed by two parts: advances in characterization techniques and biological effects. Furthermore, the future trends and the key scientific problems of THz-biomedicine are also pointed out.

Key words: biological effects; characterization techniques; THz-biomedicine; THz-biomedicine gap

太赫兹(THz)是频率在0.1 THz~10 THz(波长为0.03 mm~3 mm)的电磁波, 在电磁波频谱中占有特殊位置。由于缺乏有效的太赫兹辐射产生和检测方法, 太赫兹频段的电磁波一直未能得到充分研究和应用, 太赫兹波在生物医学中的应用研究也受制于此。近年来, 随着电子学科学技术向THz长波段的发展和光子学科学技术向THz短波段的发展, 电磁波谱中的“太赫兹空隙”逐渐得到填补^[1-2], 太赫兹波在生物医学中的应用研究也随之成为可能。

由于生物体对THz波具有独特的响应, DNA、RNA、蛋白等重要生物大分子的旋转及振动能级多处于THz波段, 因此可以对生物大分子的结构、性质进行分析鉴定乃至精确操控和调节, 不仅可以获得目标样品的轮廓信息, 还可以对其成分进行分析。此外, THz波对组织有一定的穿透能力, 同时具有较高的时间分辨率和灵敏度, 信噪比高, 频率极宽, 能量只有X射线的百万分之一, 不会引起生物组织的光离化, 在生物医学成像方面非常安全, 适用于生物医学成像^[3]。这些特殊优势提示THz波的应用可能为生物医学研究带来革命性进展^[4-5], 因此, THz波一经产生就成为生物医学研究焦点。2004年, 美国政府将THz科技评为“改变未来世界的十大技术”之一;

收稿日期: 2013-03-15; 修回日期: 2013-09-11

基金项目: 国家自然科学基金委与中国工程物理研究院联合基金资助项目(NO:U1230128)

日本于2005年1月8日更是将THz技术列为“国家支柱十大重点战略目标”之首,并将太赫兹生物医学应用列为主要方向之一,举全国之力进行研发;欧洲、亚洲、澳大利亚等国家和地区政府、机构、企业、大学和研究机构纷纷投入到THz生物医学应用的研发热潮之中,向“太赫兹生物医学空隙”发起挑战。

国际上已经开展的太赫兹技术在生物医学中的应用包括疾病诊断^[6],蛋白状态识别^[7],检测受体绑定^[8],无标记DNA测序^[9],生物组织对太赫兹波的吸收及其差异机制^[10-11],对生物样本和生物过程的辐射影响等^[12]。这些研究的本质均在于研究太赫兹波与生物介质的相互作用并揭示其内在机制。一方面研究太赫兹波经过生物样品后波谱信息本身的特点,获得特征性物理参数(波谱指纹),成为生物大分子、细胞乃至病理或生理组织的波谱学检测标记,对样本进行物质识别或反应过程解读,并可进一步利用波谱差异或强度差异结合一定的数学方法实现多种成像;另一方面研究太赫兹波经过生物样品后生物样品的变化,获得生物性质变化指标,以研究太赫兹生物效应及其安全性或开发特殊的应用方式。这两方面的研究,前者可归纳为“太赫兹生物表征研究”,后者可归纳为“太赫兹生物效应研究”。两类研究相同点在于其核心内容均为太赫兹波与生物介质的相互作用,包括从生物分子到亚细胞结构、细胞、组织、器官、系统、个体等至少6个尺度的研究范围,均依赖于太赫兹技术本身的进步,均有待在不同检测环境(在体、离体、液相环境等)下获得发展;不同点在于检测分析手段不同,获得的数据不同,研究的出发点和应用的发展方向不同。下面将这两方面研究的代表性进展做简要综述。

1 太赫兹波生物表征技术研究进展

太赫兹波生物表征技术主要包括波谱检测和成像技术两大方面,而成像方法往往又依赖于成像对象的特征性太赫兹波谱信息,因此,被测物质的波谱特征成为太赫兹表征研究的重点。

生物分子检测方面,太赫兹波对糖、脂类、氨基酸乃至蛋白质的分子构象^[13]、状态以及水分子与蛋白质间相互作用十分敏感。Kikuchi等^[14]首次利用变角THz-TDS(Time-Domain spectroscopy System)测定L-半胱氨酸和L-组氨酸的氨基酸单晶体;Plusquellic等^[15-16]利用THz-FTIR(Fourier Transform Interferometer)技术检测不同晶型的多肽,获得了明显不同的THz波谱,并且发现短链晶型的多肽在THz波段有明显的特征吸收;中国北京大学Junhui Xue等^[17]利用0.2 THz~2.25 THz波段时域光谱仪检测了糖-金属复合物的太赫兹吸收光谱;中国西安光机所Zhuanping Zheng等^[18]报道了L-丙氨酸在0.5 THz~4.0 THz之间的光谱吸收特征。蛋白质太赫兹检测方面,2000年开始出现了太赫兹TDS系统被应用到蛋白质检测的文献报道^[19]。德国鲁尔大学研究人员利用太赫兹波清楚地观察到水分子与蛋白质之间的相互影响和相互作用^[20],发现太赫兹波可检测到不同温度、不同浓度下蛋白质与水之间相互作用的差异,测量并预计蛋白质对水分子的影响距离约为15 Å~20 Å;俄罗斯N N Brandt等^[21]利用太赫兹波检测蛋白内氨基酸和冠醚的相互作用,以预测蛋白功能改变,在1.3 THz, 2.1 THz和2.3 THz均发现冠醚特征峰;美国麻省理工学院Keith Johnson等^[22]研究了生物结合水纳米团簇的太赫兹振动特性,认为水纳米团簇是影响蛋白折叠和药物攻击癌细胞DNA效果的关键因素;法国里尔大学Abdenmour Abbas等^[23]利用集成太赫兹电路方法,设计了生物微型机电系统BioMEMS(Biological MicroElectro-Mechanical System),可测定0.14 THz~0.22 THz内检测频率,已用于离体一氧化碳合酶活性的活性检测,并在受伤水蛭的神经轴索周围实时测量了一氧化氮合酶的活性,为在体神经损伤探测提供了新的可能方法。蛋白质的动态结构变化也是太赫兹探测的重要靶标,美国纽约州立大学的Yunfen He等^[24]利用太赫兹时域光谱系统研究了血红蛋白不同氧化状态的分子群体动态;日本神户大学Shintaro Kawaguchi等^[25]利用时域光谱系统研究了短肽甘氨酸(Gly)和甘氨酸(Gly)、6球状蛋白、细菌视紫红质(BR)等生物分子的低频率动态;德国波鸿鲁尔大学Trung Quan Luong等^[26]研究了人血清白蛋白在70 °C和55 °C不可逆和可逆热变形过程中太赫兹吸收峰(0.1 THz~1 THz和2.1 THz~2.8 THz范围内)的特征性变化,发现太赫兹吸收峰也随着蛋白热变性的逆转表现出逆转特征,这一特征反应了血清白蛋白水合结构的动态变化。目前,对生物大分子的检测大多还仅限于物质识别阶段,虽有少量分子动力学方面的研究,如碱性磷酸酶活性^[27]和抗原抗体远距离相互作用的太赫兹检测等^[28-29],但运用太赫兹技术进行微量乃至单个生物分子静态结构和动态反应过程的研究仍有很长的路要走。

在特定生物组织检测方面,国际上众多研究机构对人体或模式动物在进行正常组织太赫兹特征研究的同时还进行了病变组织的诊断学研究。英国利兹大学Fitzgerald等^[30]对健康志愿者捐献的血液、横纹肌、皮肤、脂肪、静脉甚至神经组织进行了0.5 THz~2.0 THz之间的太赫兹折光率和吸光系数检测,研究结果发现太赫兹检测对人体不同组织具有良好的辨识度,初步证实了临床在体检测或成像研究的可行性;维也纳理工大学固态电子研究所J Darmo等^[31]在3.4 THz下对大鼠脑组织切片进行了成像研究(图1),发现该频率THz波谱可分辨脑组织不同区域中脂肪、水、蛋白含量的差异;首尔Yonsei大学等机构联合进行了太赫兹对新鲜脑组织的成像研究^[32],发现THz波

谱可区分脑灰质(神经元构成,是脑功能区的总和)与白质(神经轴突构成,主要为信号传导纤维)之间存在反射波谱差异(图2);韩国国家研究实验室Euna Jung等^[33]联合韩国蔚山大学医学中心等单位利用0.4 THz和0.8 THz波段时域光谱系统进行了正常关节软骨和炎性关节软骨水含量的定量研究;美国加州先进手术和介入技术中心David Bennett等^[34]研究了太赫兹波段眼角膜水化检测方法,拟应用于角膜疾病的早期诊断和屈光手术术中监测。

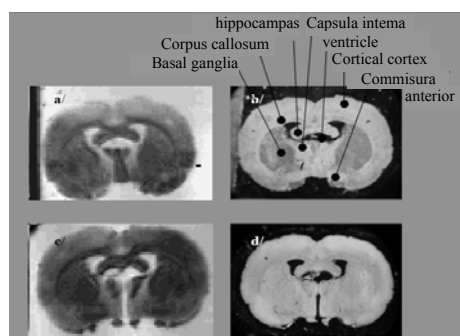


Fig.1 Imaging of rat brain slices at 3.4 THz
图1 3.4 THz波大鼠脑切片成像

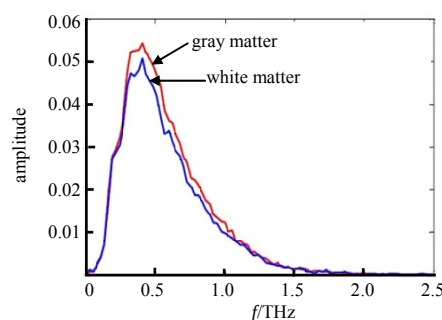


Fig.2 Spectral differences between white matter and gray matter
图2 脑白质与灰质THz反射波谱差异

近来较多的研究报道了THz光谱与成像可在肿瘤切除后对乳腺癌、皮肤癌、结肠癌、肝癌、口腔疾病等的病理学性质进行快速判定,其中乳腺、皮肤、口腔等浅表器官的病理组织检测已经开始进行在体研究,美国TERAVIEW公司推出了在体反射式组织病理检测试验性样机。在乳腺癌的诊断方面,英国剑桥大学Ashworth PC等利用0.15 THz~2.0 THz脉冲对乳腺癌病理切片进行检测,可准确区分出脂肪、病理组织和正常乳腺;澳大利亚Fitzgerald AJ等利用THz脉冲成像方法对乳腺癌离体切片和正常乳腺组织进行辨别,识别准确率达92%;台湾大学Chen等^[35-36]利用0.32 THz波近场成像系统对冰冻和脱水乳腺切片进行病理分析,并进一步对人乳腺癌细胞在裸鼠异种移植形成的乳腺癌进行检测,THz波谱分析能良好识别病变组织。在皮肤疾病诊断方面,英国剑桥大学R M Woodward等^[37]于2003年开始利用太赫兹时域和频域系统对皮肤基底细胞癌进行检测;美国洛厄尔大学Cecil S Joseph等^[38]进行了人类非黑色素瘤皮肤癌连续波太赫兹透射成像,工作频率为1.39 THz和1.63 THz,这2个频率下病理和正常组织数据之间存在60%左右的差异,可在手术中应用此方法划定手术区域;加州大学洛杉矶分校的Taylor Z D等^[39]利用0.5 THz反射式成像系统实现了猪和大鼠的表皮烧伤区域和正常皮肤的在体差异成像,验证了太赫兹检测技术在皮肤烧伤诊断中的可行性;美国华盛顿大学神经外科Dale P Winebrenner等^[40]通过反射式TDS系统研究大鼠实验性全层烧伤皮肤组织,确定0.5 THz~0.7 THz之间存在较强的特征反射。为明确THz波对皮肤疾病进行诊断的内在机制,英国剑桥大学E Pickwell等^[41]利用太赫兹有限时域差分系统对健康志愿者皮肤含水量进行了在体检测,研究认为,目前大量皮肤太赫兹病理检测结果都是基于正常和病理组织之间水含量的差异,一般认为THz波对受检标本内水成分具有高度的敏感性,水分子结合状态以及水含量是太赫兹检测炎症、肿瘤等病变组织的重要依据^[42]之一。天津大学Y Y Wang博士等^[43]利用太赫兹参量振荡技术,研究了不同生物组织薄皮中水的含量和区域分布,为研究生物水合组织病理的诊断关系开创了新方法。在牙科,太赫兹技术已被用于龋齿牙釉质脱矿^[44-45]、龋齿再矿化成像^[46]和光固化材料固化过程检测^[47]。对于深部病理组织,韩国延世大学Yong Min Huh等^[32]发现脑胶质瘤组织含水量高于正常脑组织,在太赫兹成像中表现出明显的特异性;日本上智大学Yasuhiro Miura等^[48]利用石蜡标本进行研究,发现转移肝癌组织、心肌梗死病灶在3.7 THz波段均存在明显特征光谱;香港中文大学Wai-Chi Kan等^[49]检测了关节软骨炎症的太赫兹反射波谱特征。

与以上对生物自体成分直接进行太赫兹波检测的方法同样值得注意的是,利用外源太赫兹波敏感物质间接反应生物信息的检测方法。北京大学Lei Yu等^[50]研究了碳水化合物半乳糖醇与金属离子铽和钐相互作用的太赫兹表征;日本东京大学Takayuki Hasebe等^[51]通过太赫兹波谐振激励方法,高灵敏度地检测到外源的凝集素CON-A与体内葡萄糖结合量的动态变化,提示抗生物素蛋白-生物素之间的相互作用可以成为太赫兹检测的靶点;韩国延世大学Seung Jae Oh等^[13]利用15 μm 大小的表面等离子体调制的纳米金探针标记了小鼠体表生长的A431表皮样癌细胞,利用THz检测技术可以准确地通过检测纳米金探针反应肿瘤的范围,这一检测方法较近红外探测技术灵敏度提高了4倍以上。

此外,太赫兹波生物检测技术还用于药物分析、药品质控、药代动力学乃至外科手术材料研究。中国河北大学的Li D等^[52]利用太赫兹波尝试分析了二氢吡啶类钙离子拮抗剂Azelinidipine的晶体结构;中国科学院Yuping Yang等^[53]与美国俄克拉荷马州立大学联合进行了中药复方金雀异黄素和鹰嘴豆芽素A的太赫兹光谱特征;美国

雪城大学M D King等^[54]研究了布洛芬晶体结构的太赫兹波谱特征；英国伦敦大学Gianluca Pastorelli等^[55]利用3D太赫兹脉冲成像方法，研究了整复外科塑形聚合物的结构组分；日本东京理科大学药学部Issei Takeuchi等^[56]研究了海藻糖二水合物微球的太赫兹结晶检测方法；日本三共株式会社Jin Hisazumi等^[57]利用太赫兹脉冲成像方法研究了水合与脱水茶碱片的太赫兹图像差异；日本大阪大学Markus Schirmer等^[58]对药片、人类牙齿、人类毛发进行了实时太赫兹彩色成像。越来越多的太赫兹波医药研究得到开展，甲芬那酸^[59]和甘露醇^[60]等常用药物的多晶型制剂太赫兹检测研究也已经见诸文献报道，可以预见，将来大多数药物的太赫兹波谱特征将得到全面研究，最终形成太赫兹波段药物波谱数据库。

综观以上太赫兹波生物医学表征技术的研究成果，可以发现，在接近在体条件的复杂检测环境中进行从组织到分子的多尺度生物标本检测是当前国际太赫兹生物医学应用研究的热点和难点。随着太赫兹波产生和探测技术的进步以及太赫兹技术生物医学应用经验的积累，其检测环境逐渐由固态向液态发展，检测对象由浅表宏观尺度标本向深部微观尺度发展，研究目标由现象发现向机制发掘不断深入，如，在检查环境方面，英国格拉斯大学Shimul C Saha等^[61]提出了一种矢量太赫兹频率对生物溶液环境中试样的透射检测方式，该装置利用硅微光栅结构得到人工绝缘双折射效果，可以测量液体的介电函数，在2 THz~5.5 THz波段，在溶液中测量了包括蔗糖、鲑鱼脱氧核糖核酸(DNA)、鲑鱼DNA与牛血清白蛋白等物质；最近，香港中文大学Edward P J Parrott等^[62]利用TERAVIEW公司产品，开展了太赫兹技术在体成像的小波分析研究。太赫兹技术组织检测技术逐渐开始向在体发展，太赫兹检测仪器和平台也向生物医学适应型发展，美国空军研究实验室Gerald J. Wilmsink(美国科学院院士)等^[63]制作了集成小型化的便携太赫兹生物医学检测仪，并对水和肌肉等生物组织进行了检测；日本东京医学与齿科大学M-A Brun等^[64]开发的太赫兹检测系统能够对完全依照现行临床肿瘤病理标本制作方法提供的样品进行检测，为太赫兹检测进入临床应用积极准备。因为太赫兹波谱识别和成像技术的响应结构一般认为在分子水平，能否达到足够微观的研究尺度是能否发现太赫兹生物响应机理的关键问题之一。不难看出，能否实现检测环境、检测尺度等方面的突破关系到太赫兹波最后能否成为科研和临床革命性技术方法。

2 太赫兹波生物效应及其安全性研究

近年来，太赫兹波越来越广泛地运用到了军事和民用领域，太赫兹波离人们的工作和生活越来越近，但是针对太赫兹生物效应的研究却非常少，远落后于应用研究的发展。与其他波段电磁波的生物效应研究类似，太赫兹波生物效应分为热效应和非热效应两大类。基于太赫兹波的低能性及其与生物大分子振动转动能级的重叠性，其非热生物效应可能具有独特的性质和应用前景。

太赫兹波生物热效应研究相对容易开展。目前大多数太赫兹波生物效应研究均为“THz-BRIDGE”这一国际合作项目所支持^[65]。该项目旨在研究太赫兹波与细胞和生物分子的相互作用机制，以期对可能的太赫兹辐射遗传毒性进行评估。与该项目有关的一些研究发现，太赫兹引起的生物效应主要由热机制介导，这一结论并不意外，因为水是所有生物体中最重要的溶剂，而太赫兹辐射可被水强烈吸收^[66]。一些THz-BRIDGE研究项目报告脂质体和细胞膜透性在太赫兹波的影响下发生变化，但尚无法明确这些效应背后的确切机制(热或非热调控机制)。美国军方研究机构出于国家战略目的，也对太赫兹波生物效应研究给予大力支持。美国空军研究实验室Wilmsink等^[67]研究了人类细胞暴露(1 min~40 min)在连续波太赫兹辐射(2.52 THz, 227 mW/cm²)下的基因毒性和细胞杀伤作用。该研究运用了流式细胞分析技术和MTT(Methylthiazolyldiphenyl-tetrazolium bromide)法对暴露在太赫兹照射下的Jurkat细胞的总死亡率和分别凋亡、坏死情况进行检测，结果发现，绝大多数的细胞暴露在上述太赫兹波中超过20 min后都发生了凋亡和坏死，其中60%的Jurkat细胞存活了30 min，只有20%活到40 min。在同一研究中，细胞应激反应基因如凋亡、代谢、蛋白质水解、分子伴侣、氧化还原调控和DNA修复等得到监测，研究发现太赫兹辐射影响的主要是编码炎性细胞因子的基因，主要有IL2诱导T细胞激酶(ITK)、ILRAP、RAD1同源蛋白(RAD1)，白细胞介素6，白细胞介素8，ATPVD2，杆状病毒IAP重复含有3(BIRC3)的，和B-细胞CLL/淋巴瘤11A-锌指蛋白(BCL11A)。在后续研究中^[68]，人皮肤纤维细胞暴露于连续的THz辐射(2.52 THz, 84.8 mW/cm²)长达80 min，结果表明细胞温度增加超过3 ℃，细胞活力受到明显影响，热休克蛋白和DNA损伤标记均呈现出表达升高迹象。同时，对照研究发现，仅仅简单地将细胞暴露于超过生理情况3 ℃以上的环境中时，相同的热休克蛋白表达升高也被观察到。因此，该组研究结果提示2.52 THz波对细胞的影响主要是通过温度升高所引起的热效应。然而，在对温度升高进行严格控制的实验中，太赫兹波也展现出较明显的非热生物效应。以色列特拉维夫大学A Korenstein-Ilan等证实^[69]，人体淋巴细胞接受一个非常薄弱的连续太赫兹波(0.1 THz, 0.031 mW/cm²)照射6 h以上，可能会导致基因组不稳定，细胞非整倍染色体数量增加30%以上。此外，俄罗斯Olshevskaya等^[70]报道，软体动物神经元直接

暴露在体外接受太赫兹辐射40 h~50 h后,神经元的细胞膜和细胞内结构出现形态异常。类似的,日本R Shiurba等^[71]报道,以非常低的功耗,非相干,广谱太赫兹辐射(30 THz以内)对低等真核生物进行较长时间(72 h)连续照射后,其基因组也发生异常变化。对于哺乳动物,Boian S Alexandrov等美、英科研人员研究了小鼠间充质干细胞对太赫兹波的反应。该研究运用了2个大功率太赫兹波源,一个可产生宽带太赫兹波(以10 THz为中心频率),另一个为连续波激光器(2.52 THz)。试验中严格控制温度升高,并使用定量PR-PCR技术检测热敏基因的转录活性变化,研究发现,HSP105、HSP90和CPR并没有受到影响,而一些非热敏基因的表达(脂联素, GLUT4, PPARG)却出现变化^[72]。以上的多项研究中,受测生物介质的温度均得到严格控制,避免了温度明显升高,所观察到的研究结果均为太赫兹波的非热生物效应。

与太赫兹波生物医学表征研究对生物大分子在介观尺度进行检测的挑战类似,太赫兹生物效应研究基本上对目前所知不同尺度生物结构进行了有益探索。英国诺丁汉大学生物医学院 N Bourne 等^[73]开展了太赫兹技术细胞水平的效应研究,研究了具有分化为神经元潜能的 ND7/23 细胞系和皮肤角质形成细胞与 0.14 THz 的相互作用,检测了 0.15 THz 作用 24 h 后谷胱甘肽(GSH)和热休克蛋白 70 的水平,评估了 THz 对角膜屏障的影响。美国哈佛医学院 J Bock 等与洛斯阿拉莫斯国家实验室联合^[74]进行了太赫兹对细胞的生物效应研究(图 3),研究了宽谱太赫兹辐射与基因改变的关系,发现太赫兹辐射可通过过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARG)促进细胞分化的作用,太赫兹辐射是一种潜在的细胞遗传信息重新编程的工具。德国维尔茨堡大学 H Hintzsche 等^[75]利用 0.106 THz 辐射源对单层培养的人-仓鼠杂交细胞在培养皿中进行照射,辐射功率密度从 0.043 mW/cm² 至 4.3 mW/cm²,以保持在深水条件下为阴性对照组。以非整倍体的诱导剂杀虫剂敌百虫(100 mg/ml)作为阳性对照,曝光周期为 6 h。研究结果显示,该 THz 辐射影响了细胞有丝分裂后期和末期染色单体的分离。以上研究说明,THz 辐射可在 DNA、蛋白、外加药物分子等多个水平与细胞成分相互作用。

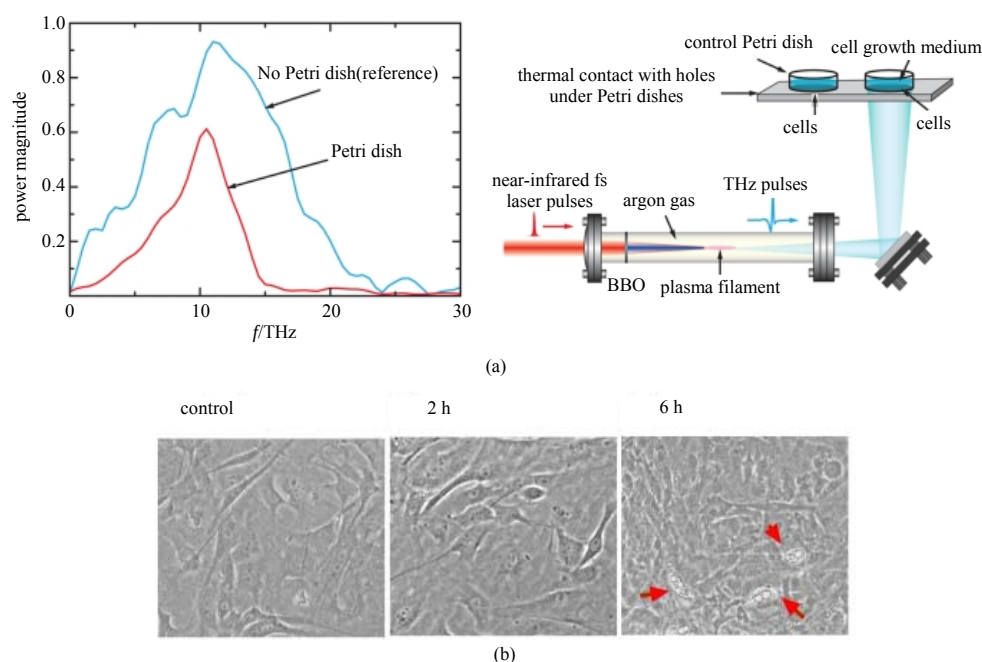


Fig.3 Effects of THz radiation on mouse stem cells
图3 太赫兹照射对小鼠干细胞分化的影响^[74]

在器官和个体水平,太赫兹的独特生物效应也得到了初步研究。德国 Knuttel 等^[76-77]发现人类皮肤盘绕的汗管系统具有螺旋天线的形态,加之皮肤特有的介电性能,使其在 0.07 THz~0.6 THz 范围内发生电磁响应。以色列希伯来大学 Safrai 等^[78]利用此原理研究发现在 0.11 THz 频段,人精神压力变化引起的排汗反应改变可被电磁信号记录下来,提示太赫兹波甚至有可能成为神经心理方面基础和应用研究中的刺激和记录手段。

3 太赫兹波生物医学应用的发展展望

目前,全谱段太赫兹波的产生和检测仍需交替使用多种技术分段加以实现,在未来,有望使用某种单一技术

(如等离子技术)实现全范围太赫兹波^[79-83],太赫兹生物检测系统光源将会向更宽的覆盖范围和更强的功率^[84-85]方面发展。随着太赫兹波高分辨率、高灵敏度近场成像,溶液检测乃至在体成像方法的不断研发,太赫兹波在生物医学中的应用具有更大的空间和更好的前景。

我国在太赫兹技术方面整体起步较晚,姚建铨院士等于2005年12月主持召开了我国第270次香山会议,首次探讨了“太赫兹科学技术的新发展”,填补了我国在太赫兹领域的空白,并计划到2015年我国在THz波谱技术等关键技术上取得重大成果。而具体到太赫兹生物医学应用领域的实质性研究工作仍凤毛麟角,特别是在太赫兹生物效应研究方面,国内尚属空白。从总体上说,我国太赫兹生物医学应用研究的规模和水平都十分有限,缺乏统一合理的战略规划和有效、系统的重点项目支撑。可喜的是,随着国内物理学界和生物医学界对这一全新领域的认识水平和重视程度的不断提高,相信越来越多的太赫兹生物医学研究项目和成果即将涌现。在当前太赫兹生物医学发展中,科研工作者可能将主要面临以下关键问题:

1) 明确太赫兹生物检测优势所在及其实现方法:明确THz具有优势的检测目标和研发方向;提出检测策略及如何解读检测意义;如何突破检测环境(溶液、在体环境等)、检测尺度和频率、功率限制;

2) 太赫兹生物效应的特殊性、安全性及其机制和应用研究:明确THz的特殊生物效应;明确安全范围和防护策略;发展THz生物效应的可能应用(DNA等生物大分子结构调控和肿瘤治疗等);

3) 太赫兹波和生物结构相互作用共同机理和作用模式:生物效应的作用靶点研究;THz检测的响应结构分析;建立物理模型和数学模型并探索若干种标准研究模式。

物理学知识是探索和认识生命体物理运动状态、性质和过程的基础,物理学方法和技术是基础生物医学研究和临床医学诊断、治疗的必备工具。回顾医学发展史,几乎所有重大的突破性进展都和物理特别是工程物理技术的发展密切相关。在所有物理技术中,电磁波技术对医学的促进作用尤其突出。仅以X光谱技术为例,在刚刚过去的一个世纪中获得了5项与生物医学相关的诺贝尔奖,当前广泛用于临床和基础生物学研究的CT和发现了DNA双螺旋结构的蛋白结构检测技术都基于X光的应用研究。同为电磁波的光学波谱生物检测技术也在生物领域发挥了极为重要的作用,如目前大量使用的紫外和可见光吸收光谱、荧光光谱、红外吸收光谱术以及拉曼光谱等,不难看出,每一个生物波谱技术的出现与发展,都引起了生物领域的革命。太赫兹波段作为电磁波谱最后一段能够加以利用的战略性资源,其对生命科学和临床医学的贡献难以估量,但其是否能和X光一样发挥巨大作用,还有待全球科研人员的共同努力。

参考文献:

- [1] Sirtori C. Applied physics: bridge for the terahertz gap[J]. *Nature*, 2002,417(6885):132-133.
- [2] Kimmitt M F. Restrahen to T-rays-100 years of terahertz radiation[J]. *Journal of Biological Physics*, 2003,29(2-3):77-85.
- [3] Sun Y, Fischer B M, Pickwell-MacPherson E. Effects of formalin fixing on the terahertz properties of biological tissues[J]. *Journal of Biomed Optics*, 2009,14(6):064017.
- [4] Wilmink G J, Ibey B L, Tongue T, et al. Development of a compact terahertz time-domain spectrometer for the measurement of the optical properties of biological tissues[J]. *Journal of Biomed Optics*, 2011,16(4):047006.
- [5] Tewari P, Taylor Z D, Bennett D, et al. Terahertz imaging of biological tissues[J]. *Studies in Health Technology Informatics*, 2011,163:653-657.
- [6] Woodward R M, Wallace V P, Pye R J, et al. Terahertz pulse imaging of ex vivo basal cell carcinoma[J]. *J. Invest. Dermatol.*, 2003,120(1):72-78.
- [7] Markelz A, Whitemire S, Hillebrecht J. THz time domain spectroscopy of bimolecular conformational modes[J]. *Phys. Med. Biol.*, 2002,47(21):3797-3805.
- [8] Mickan S P, Menikh A, Liu H B, et al. Label-free bioaffinity detection using terahertz technology[J]. *Phys. Med. Biol.*, 2002,47(21):3789-3795.
- [9] Bolivar P H, Brucherseifer M, Nagel M, et al. Label-free probing of genes by time domain terahertz sensing[J]. *Phys. Med. Biol.*, 2002,47(21):3815-3821.
- [10] Seibert K J, Löffler T, Quast H, et al. All-optoelectronic continuous wave THz imaging for biomedical applications[J]. *Phys. Med. Biol.*, 2002,47(21):3743-3748.
- [11] Fitzgerald A J, Berry E, Zinov'ev N N, et al. Catalogue of human tissue optical properties at terahertz frequencies[J]. *J. Biol. Phys.*, 2003,29(23):123-128.
- [12] Scarfi M R, Romano M, Pietro R D, et al. THz exposure of whole blood for the study of biological effects on human lymphocytes[J]. *J. Biol. Phys.*, 2003,29(2-3):171-176.

- [13] Oh S J, Choi J, Maeng I, et al. Molecular imaging with terahertz waves[J]. *Opt. Express*, 2011, 19(5):4009–4016.
- [14] Kikuchi N, Tanno T, Watanabe M, et al. A membrane method for terahertz spectroscopy of amino acids[J]. *Anal. Sci.*, 2009, 25(3):457–459.
- [15] Siegrist K, Bucher C R, Mandelbaum I, et al. High-resolution terahertz spectroscopy of crystalline trialanine: extreme sensitivity to beta-sheet structure and cocrystallized water[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2006, 128(17):5764–5775.
- [16] Ahmed Z, Chou S G, Siegrist K, et al. State-resolved THz spectroscopy and dynamics of crystalline peptide-water systems[J]. *Faraday Discuss*, 2011, 150:175–92.
- [17] Xue J, Hua X, Li W, et al. Sugar-metal ion interactions: the coordination behaviors of lanthanum with erythritol[J]. *Carbohydrate Research*, 2012, 361:12–18.
- [18] Zheng Z P, Fan W H. First principles investigation of L-alanine in terahertz region[J]. *Journal of Biological Physics*, 2012, 38(3):405–413.
- [19] Markelz A G, Roitbery A, Heilweil E J. Pulsed terahertz spectroscopy of DNA, bovine serum albumin and collagen between 0.1 and 2.0 THz[J]. *Chem. Phys. Lett.*, 2000, 32(1–2):42–48.
- [20] Ebbinghaus S, Kim S J, Heyden M, et al. An extended dynamical hydration shell around proteins[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 2007, 104(52):20749–52.
- [21] Brandt N N, Chikisher A Y, Mankova A A, et al. THz and IR Spectroscopy of Molecular Systems That Simulate Function-Related Structural Changes of Proteins[J]. *Spectroscopy-an International Journal*, 2012, 27(5–6):429–432.
- [22] Johnson K. Terahertz vibrational properties of water nanoclusters relevant to biology[J]. *Journal of Biological Physics*, 2012, 38(1):85–95.
- [23] Abbas A, Dargent T, Croix D, et al. Ex-vivo detection of neural events using THz BioMEMS[J]. *Med. Sci. Monit.*, 2009, 15(9):MT121–125.
- [24] He Y F, Chen J Y, Knab J R, et al. Evidence of Protein Collective Motions on the Picosecond Timescale[J]. *Biophysical Journal*, 2011, 100(4):1058–1065.
- [25] Kawaguchi S, Kambara O, Ponseca C S, et al. Low-frequency dynamics of biological molecules studied by terahertz time-domain spectroscopy[J]. *Spectroscopy-an International Journal*, 2010, 24(1–2):153–158.
- [26] Luong T Q, Verina P K, Mitra R, et al. Do Hydration Dynamics Follow the Structural Perturbation during Thermal Denaturation of a Protein: A Terahertz Absorption Study[J]. *Biophysical Journal*, 2011, 101(4):925–933.
- [27] Homenko A, Kapilevich B, Kornstein R, et al. Effects of 100 GHz Radiation on Alkaline Phosphatase Activity and Antigen-Antibody Interaction[J]. *Bioelectromagnetics*, 2009, 30(3):167–175.
- [28] Alijabbari N, Chen Y K, Sizov I, et al. Molecular dynamics modeling of the sub-THz vibrational absorption of thioredoxin from *E. coli*[J]. *Journal of Molecular Modeling*, 2012, 18(5):2209–2218.
- [29] Riss U. Theory of long distance interaction between antibodies and antigens[J]. *European Biophysics Journal with Biophysics Letters*, 2011, 40(8):987–1005.
- [30] Fitzgerald A J, Berry E, Zinov'ev N N, et al. Catalogue of human tissue optical properties at terahertz frequencies[J]. *Journal of Biological Physics*, 2003, 29(2–3):123–128.
- [31] Darmo J, Tamosiunas V, Fasching G, et al. Imaging with a Terahertz quantum cascade laser[J]. *Opt. Express*, 2004, 12(9):1879–1884.
- [32] Oh S J, Huh Y M, Kim S H, et al. Terahertz pulse imaging of fresh brain tumor[C]// 2011 36th International Conference on Infrared, Millimeter and Terahertz Waves (IRMMW-THz). Houston, TX: [s.n.], 2011:1–2.
- [33] Jung E, Choi H J, Lim M, et al. Quantitative analysis of water distribution in human articular cartilage using terahertz time-domain spectroscopy[J]. *Biomedical Optics Express*, 2012, 3(5):1110–1115.
- [34] Bennett D, Tayoor Z, Tewari P, et al. Assessment of corneal hydration sensing in the terahertz band: in vivo results at 100 GHz[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2012, 17(9):7.
- [35] Chen H, Lee W J, Huang H Y, et al. Performance of THz fiber-scanning near-field microscopy to diagnose breast tumors[J]. *Optics Express*, 2011, 19(20):19523–19531.
- [36] Chen H, Chen T H, Tseng T F, et al. High-sensitivity in vivo THz transmission imaging of early human breast cancer in a subcutaneous xenograft mouse model[J]. *Optics Express*, 2011, 19(22):21552–21562.
- [37] Woodward R M, Wallace V P, Arnone D D, et al. Terahertz pulsed imaging of skin cancer in the time and frequency domain[J]. *Journal of Biological Physics*, 2003, 29(2–3):257–261.
- [38] Joseph C S, Yaroslarsky A N, Neel V A, et al. Continuous Wave Terahertz Transmission Imaging of Nonmelanoma Skin Cancers[J]. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2011, 43(6):457–462.

- [39] Tewari P, Kealey C P, Bennett D B, et al. In vivo terahertz imaging of rat skin burns[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2012, 17(4):3.
- [40] Arbab M H, Dickey T C, Winebrenner D P, et al. Terahertz reflectometry of burn wounds in a rat model[J]. *Biomedical Optics Express*, 2011, 2(8):2339–2347.
- [41] Pickwell E, Cole B E, Fitzgerald A J, et al. In vivo study of human skin using pulsed terahertz radiation[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2004, 49(9):1595–1607.
- [42] Son J H. Terahertz bio-imaging for medical applications[C]// 2013 Conference on Lasers and Electro-Optics Pacific Rim (CLEO-PR). Kyoto:[s.n.], 2013:1.
- [43] Wang Y Y, Notake T, Tang M, et al. Terahertz-wave water concentration and distribution measurement in thin biotissue based on a novel sample preparation[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2011, 56(14):4517–4527.
- [44] Pickwell E, Wallace V P, Cole B E, et al. A comparison of terahertz pulsed imaging with transmission microradiography for depth measurement of enamel demineralisation in vitro[J]. *Caries Res.*, 2007, 41(1):49–55.
- [45] Crawley D A, Longbottom C, Cole B E, et al. Terahertz pulse imaging: a pilot study of potential applications in dentistry[J]. *Caries Res.*, 2003, 37(5):352–359.
- [46] Churchley D, Lynch R J M, Lippert F, et al. Terahertz pulsed imaging study to assess remineralization of artificial caries lesions[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2011, 16(2):8.
- [47] Schwerdtfeger M, Lippert S, Koch M, et al. Terahertz time-domain spectroscopy for monitoring the curing of dental composites[J]. *Biomedical Optics Express*, 2012, 3(11):2842–2850.
- [48] Miura Y, Kamataki A, Uzuki M, et al. Terahertz-wave spectroscopy for precise histopathological imaging of tumor and non-tumor lesions in paraffin sections[J]. *Tohoku J. Exp. Med.*, 2011, 223(4):291–296.
- [49] Kan W C, Lee W S, Cheung W H, et al. Pickwell-MacPherson E. Terahertz pulsed imaging of knee cartilage[J]. *Biomedical Optics Express*, 2010, 1(3):967–974.
- [50] Yu L, Hua X H, Pan Q H, et al. Interactions between metal ions and carbohydrates. Syntheses and spectroscopic studies of several lanthanide nitrate-D-galactitol complexes[J]. *Carbohydrate Research*, 2011, 346(14):2278–2284.
- [51] Hasebe T, Yamada Y, Tabata H. Label-free THz sensing of living body-related molecular binding using a metallic mesh[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2011, 414(1):192–198.
- [52] Li D W M, Yang C, Wang J, et al. Solid State Characterizations and Analysis of Stability in Azelnidipine Polymorphs[J]. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 2012, 60(8):995–1002.
- [53] Yang Y P, Harsha S S, Shutler A J, et al. Identification of Genistein and Biochanin A by THz(far-infrared) vibrational spectra[J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2012, 62:177–181.
- [54] King M D, Buchanan W D, Korter T M. Understanding the Terahertz Spectra of Crystalline Pharmaceuticals: Terahertz Spectroscopy and Solid-State Density Functional Theory Study of (S)–(+)-Ibuprofen and (RS)–Ibuprofen[J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2011, 100(3):1116–1129.
- [55] Pastorelli G, Trafela T, Taday P F, et al. Characterisation of historic plastics using terahertz time-domain spectroscopy and pulsed imaging[J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2012, 403(5):1405–1414.
- [56] Lee Y K, Choi S W, Han S T, et al. Detection of Foreign Bodies in Foods Using Continuous Wave Terahertz Imaging[J]. *Journal of Food Protection*, 2012, 75(1):179–183.
- [57] Hisazumi J, Suzuki T, Wakiyama N, et al. Chemical Mapping of Hydration and Dehydration Process of Theophylline in Tablets Using Terahertz Pulsed Imaging[J]. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 2012, 60(7):831–836.
- [58] Schirmer M, Fujio M, Minami M, et al. Biomedical applications of a real-time terahertz color scanner[J]. *Biomedical Optics Express*, 2010, 1(2):354–366.
- [59] Otsuka M, Nishizawa J I, Shibata J, et al. Quantitative Evaluation of Mefenamic Acid Polymorphs by Terahertz-Chemometrics[J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2010, 99(9):4048–4053.
- [60] Chakkittakandy R, Corver J A, Planken P C. Terahertz Spectroscopy to Identify the Polymorphs in Freeze-Dried Mannitol[J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2010, 99(2):932–940.
- [61] Saha S C, Grant J P, Ma Y, et al. Application of terahertz spectroscopy to the characterization of biological samples using birefringence silicon grating[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2012, 17(6):5.
- [62] Parrott E P J, Sy S M Y, Blu T, et al. Terahertz pulsed imaging in vivo: measurements and processing methods[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2011, 16(10):8.
- [63] Wilmink G J, Ibey B L, Tongue T, et al. Development of a compact terahertz time-domain spectrometer for the measurement of the optical properties of biological tissues[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2011, 16(4):10.

- [64] Brun M A, Formanek F, Yasuda A, et al. Terahertz imaging applied to cancer diagnosis[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2010, 55(16):4615–4623.
- [65] Tera-Hertz radiation in Biological Research. Investigation on Diagnostics and study of potential Genotoxic Effects[EB/OL]. [2004-12-01]. <http://www.frascati.enea.it/THz-BRIDGE/>.
- [66] Kristensen T T, Withayachumnankul W, Jepsen P U, et al. Modeling terahertz heating effects on water[J]. *Optics Express*, 2010, 18(5):4727–4739.
- [67] 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 Surg. Med.*, 2011, 43(2):152–163.
- [68] Wilmink G J, Ibey B L, Roth C L, et al. Determination of Death Thresholds and Identification of Terahertz(THz) Specific Gene Expression Signatures[J]. *Proc. of SPIE*, 2010, 7562:75620K1–8.
- [69] Korenstein–Ilan A, Barbul A, Hasin P, et al. Terahertz radiation increases genomic instability in human lymphocytes[J]. *Radiat Res.*, 2008, 170(2):224–234.
- [70] Olshevskaya J S, Ratushnyak A S, Petrov A K, et al. Effect of terahertz electromagnetic waves on neurons systems[C]// 2008 International Conference on Computational Technologies in Electrical and Electronics Engineering. Novosibirsk:[s.n.], 2008:210–211.
- [71] Shiurba R, Hirabayashi T, Masuda M, et al. Cellular responses of the ciliate, *tetrahymena thermophila*, to far infrared irradiation[J]. *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2006, 5(9):799–807.
- [72] Alexandrov B S, Rasmussen K O, Bishop A, et al. Non-thermal effects of terahertz radiation on gene expression in mouse stem cells[J]. *Biomedical Optics Express*, 2011, 2(9):2679–2689.
- [73] Bourne N, Clothier R H, D'Arienzo M, et al. The effects of terahertz radiation on human keratinocyte primary cultures and neural cell cultures[J]. *Altern Lab. Anim.*, 2008, 36(6):667–684.
- [74] Bock J, Fukuyo Y, Kang S, et al. Mammalian stem cells reprogramming in response to terahertz radiation[J]. *PLoS One*, 2010, 5(12):e15806.
- [75] Hintzsche H, Jastrow C, Kleine-Ostmann T, et al. Terahertz radiation induces spindle disturbances in human-hamster hybrid cells[J]. *Radiat Res.*, 2011, 175(5):569–574.
- [76] Knüttel A, Boehlau-Godau M. Spatially confined and temporally resolved refractive index and scattering evaluation in human skin performed with optical coherence tomography[J]. *J. Biomed Opt.*, 2000, 5(1):83–92.
- [77] Knüttel A, Bonev S, Knaak W. New method for evaluation of in vivo scattering and refractive index properties obtained with optical coherence tomography[J]. *J. Biomed Opt.*, 2004, 9(2):265–273.
- [78] Safrai E, Ishai B P, Caduff A, et al. The remote sensing of mental stress from the electromagnetic reflection coefficient of human skin in the sub-THz range[J]. *Bioelectromagnetics*, 2012, 33(5):375–382.
- [79] Smith P R, Auston D H, Nuss M C. Subpicosecond photoconducting dipole antennas[J]. *IEEE J. Quantum Electron.*, 1998, 24(2):255–260.
- [80] Fattering C, Grischkowsky D. Terahertz beams[J]. *Applied Physics Letters*, 1989, 54(6):490–492.
- [81] Cook D J, Hochstrasser R M. Intense terahertz pulses by four-wave rectification in air[J]. *Optics Letters*, 2000, 25(16):1210–1212.
- [82] Bartel T, Gaal P, Reimann K, et al. Generation of single-cycle THz transients with high electric-field amplitudes[J]. *Opt. Lett.*, 2005, 30(20):2805–2807.
- [83] Dai J, Xie X, Zhang X C. Detection of broadband Terahertz waves with a laser-induced plasma in gases[J]. *Phys. Rev. Lett.*, 2006, 97:103903–103906.
- [84] Weightman P. Prospects for the study of biological systems with high power sources of terahertz radiation[J]. *Physical Biology*, 2012, 9(5):10.
- [85] 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 and surgery*, 2012, 2(1):33–45.

作者简介:



冯 华(1964–), 男, 陕西省汉中市人, 教授, 博士生导师, 主要研究方向为神经系统创伤的救治与神经功能重建、神经系统肿瘤微创手术及综合治疗、脑血管病的发生发展机制研究及个性化防治、神经科学转化医学脑血管病的个性化微创手术与并发症防治。email: fenghua8888@aliyun.com.

李 飞(1978–), 男, 湖南省桃源县人, 博士, 讲师, 主要从事生物物理学及脑肿瘤治疗的基础与临床研究。

陈图南(1986–), 男, 云南省大理市人, 博士, 主要从事生物物理学及脑肿瘤治疗的基础与临床研究。