

太赫兹光谱与成像在生物医学领域中的应用*

刘尚建^{1,†} 余菲² 李凯³ 周静⁴

(1 北京中医药大学东直门医院 北京 100700)

(2 首都师范大学物理系 北京市太赫兹波谱与成像重点实验室 太赫兹光电子学教育部重点实验室 北京 100048)

(3 大恒新纪元科技股份有限公司光电研究所 北京 100085)

(4 国家知识产权局审查协作北京中心 北京 100081)

2013-08-11 收到

† email: liushangjian1974

@sina.com

DOI: 10.7693/wl20131104

The application of terahertz spectroscopy and imaging in biomedicine

LIU Shang-Jian^{1,†} YU Fei² LI Kai³ ZHOU Jing⁴

(1 Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

(2 Physics Department, Capital Normal University, Beijing Key Laboratory for Terahertz Spectroscopy and Imaging, Key Laboratory of Terahertz Optoelectronics Ministry of Education, Beijing 100048, China)

(3 The Insititute of Opto-Electronics of Daheng New Epoch Technology, Inc, Beijing 100085, China)

(4 Patent Examination Cooperation Center of the Patent Office, SIPO, Beijing 100081, China)

摘要 太赫兹科学技术的良好发展势头已经在医药领域逐渐得到了重视与应用。与红外辐射、核磁共振、X射线、超声波等传统医疗诊断技术相比较,太赫兹电磁波技术具有低能量、高空间分辨率和宽带光谱分析能力等独特优势,从而为人体成像以及太赫兹波与人体组织相互作用研究提供了一种可靠的技术方法;由于太赫兹波的穿透性强,且指纹峰的专属性较高,能够在药物的检测与鉴别等方面发挥重要作用。基于太赫兹波段的以上优异特点,文章在介绍太赫兹光谱与成像技术在生物医学领域中的应用时,重点分析了太赫兹电磁波技术对人体皮肤组织的研究,人体的基因表述,对生物体细胞影响的研究,对癌症和骨头等组织的研究,以及对药物的研究等方面的现状和发展。基于上述的研究进展,文章介绍了太赫兹科学技术在未来的医学领域中面临的挑战,并展望了发展前景。

关键词 太赫兹光谱, 太赫兹成像, 生物医学

Abstract Terahertz (THz) science and technology is gaining increasing attention in the biomedical field. Compared with traditional medical diagnosis methods using infrared radiation, nuclear magnetic resonance, X-rays or ultrasound, THz radiation has low energy, high spatial resolution, a broad spectral range, and is a reliable means of imaging for the human body. Terahertz waves have strong penetration and high fingerprint specificity, so they can play an important role in drug detection and identification. This paper reviews the special techniques based on conventional THz time-domain setups in disease detection and drug identification. With regard to the biomedical fields, we focus on the application of THz radiation in studies of skin tissue, gene expression, cells, cancer imaging, the quantitative analysis of drugs, and so on. We also present an overview of the future challenges and prospects of THz research in medicine.

Keywords terahertz spectroscopy, terahertz imaging, biomedicine

*国家科技部“国家重大科学仪器设备开发专项”(批准号: DH-2012YQ14005-09-01)、国家自然科学基金(批准号: 11204190)资助项目

1 引言

可见光、X射线、电子束、中红外、近红外和超声波是在医学诊断领域中广泛应用的主要信号源，而近年来迅速发展的太赫兹技术由于其比上述光源具有独特的优势，使得太赫兹波逐渐在医学领域中占有一席之地，并且必将得到蓬勃的发展。

太赫兹 (THz) 波是指频率在 0.1—10 THz ($1 \text{ THz} = 10^{12} \text{ Hz}$) 之间的电磁波。该波段位于毫米波和红外之间，是宏观电子学向微观光子学过渡的重要区域。与以上传统的医学诊断光源相比，THz 电磁波对于某些电介质材料具有很强的穿透效果，除了可以测量由材料吸收而产生的反映空间密度分布的变化外，还可以通过相位测量得到折射率的空间分布，从而获得与材料相关的更多信息，这是太赫兹时域光谱的独特优点。太赫兹电磁波成像，相对于可见光和 X 射线具有非常强的互补特征，特别适合于可见光不能透过而 X 射线成像的对比度又不够的场合，使得图像更清晰，对比度更高。此外，THz 电磁波的光子能量非常低 ($1 \text{ THz} = 4.1 \text{ meV}$)，没有 X 射线的电离性质 (光子能量在 keV 量级)，可以穿过衣服透视整个人体，但是它不会像 X 射线一样对人体造成伤害，并且它对于所穿过的物体成分的极为微小的变化也非常敏感，用它作为成像技术中的辐射源可以避免以往用 X 射线医学成像技术带来的副作用。因此可大量应用到细胞及器官的鉴定以及成像、放射诊断和遗传基因的研究中。

THz 波不仅可以成像，而且可以作为一种特殊而有效的探针，对物质内部进行深入的研究，提供关于物质的化学及生物成分、波谱特性、THz 标记、分子动力学过程，生物样品和生物过程的辐射作用，乃至量子相互作用过程等重要信息。有关学科的研究工作者和医学

工作者已经利用蓬勃发展的 THz 技术在医学成像、癌症检查、药学研究和生物细胞等多方面进行了大量的研究，并取得了令人振奋的进展。

2 太赫兹光谱与成像技术在生物医学领域中的应用

2.1 人体皮肤组织

太赫兹波对皮肤等组织中水的含量非常敏感，可以利用太赫兹波探测皮肤中的水含量，从而得知皮肤的各种状态。一般来说，皮肤炎症或者损伤的皮肤中水含量的分布与正常皮肤相比是不同的，皮肤等组织中含水量越高，往往伴随着细胞或者蛋白密度变大等结构变化，这些生化反应在太赫兹波谱上的表现是，太赫兹波的吸收率变高以及折射率发生变化。根据这些有利因素，近两年来，皮肤烧伤的太赫兹光谱与成像的诊断研究尤其引人注目。美国华盛顿大学的 Arbab 等人^[1]在老鼠的皮肤表面形成烧伤的创伤组织表面，利用太赫兹时域光谱反射技术，从实验上比

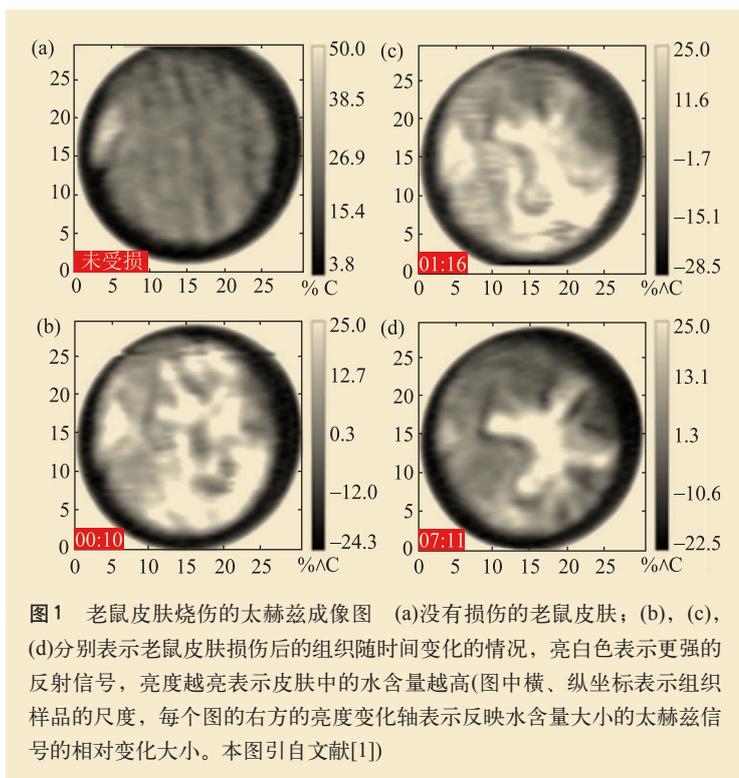


图1 老鼠皮肤烧伤的太赫兹成像图 (a)没有损伤的老鼠皮肤；(b)，(c)，(d)分别表示老鼠皮肤损伤后的组织随时间变化的情况，亮白色表示更强的反射信号，亮度越亮表示皮肤中的水含量越高(图中横、纵坐标表示组织样品的尺度，每个图的右方的亮度变化轴表示反映水含量大小的太赫兹信号的相对变化大小。本图引自文献[1])

较了创伤表面与正常老鼠皮肤表面的反射光谱。

实验发现, 烧伤组织比正常组织在 0.5 THz 到 0.7 THz 范围的太赫兹波表现出更高的反射率, 特别是对于不同程度的烧伤组织更是如此。研究发现, 3 度烧伤的皮肤组织在这个频率范围内比正常的皮肤组织的反射率要高 30% 左右, 这可能是由烧伤后形成的水肿导致烧伤部位的更高的水含量造成的^[2]。在对不同程度的烧伤组织随着时间变化的研究中发现, 烧伤度级别的确认大致与烧伤形成后第三天的太赫兹反射光谱数据有关, 说明烧伤度级别确认的光谱数据不是立即对皮肤创面进行测量所能获得的, 这个光谱数据的准确度与时间相关。因此利用太赫兹对皮肤烧伤部位的成像, 能够较快速与准确地对烧伤部位和烧伤的程度给予描述, 同时成像研究也发现, 在第三天的太赫兹成像结果最能反映皮肤烧伤程度。

另外, 皮肤的毛囊、汗腺等组织引起的结构散射也都会对太赫兹信号的大小的重要贡献。针对这种实验结果, 根据 Bruggeman 介电常数近似理论以及双德拜介电弛豫模型来解释皮肤中不同层组织的介电函数变化情况, 对皮肤反射太赫兹信号进行了模拟仿真^[3]。

2.2 人类的基因表达

当太赫兹直接辐射在各种组织上的时候, 由于太赫兹的能量很小, 并不会引起生物组织的电离现象, 那么这是不是就说明, 太赫兹辐射与生物组织之间就没有强的相互作用了呢? 最新的研究结果表明, 答案是否定的。太赫兹强度的大小以及其对生物组织(特别是细胞组织)照射时间的长短, 对组织的健康是有影响的, 但是这个问题目前远远没有研究和认识清楚, 甚至还未引起众多研究者的重点关注。Titova 等人^[4]在实验中把强太赫兹源直接照射在皮肤组织上, 10 分钟后, 发现引起 H2AX 抗体(组蛋白的一个种类, 普遍存在于整个基因组中)的磷酸化现象以及基因组表达被破坏, 这说明太赫兹辐射可能会引起皮肤组织中

DNA 破坏, 而这些被影响的基因更是能够直接影响人类的癌症发生。与此同时, 太赫兹脉冲的直接照射作用还会让一些与癌症有关联的基因表达组产生积极的保护作用, 比如能引起细胞周期性调控由肿瘤抑制功能引起的某些蛋白质的增多, 这将开启生物体内的 DNA 的修复机制。这些不同的现象说明, 细胞对脉冲式太赫兹辐射具有各种不同的明显的反映。这将为人们研究太赫兹辐射下皮肤组织中基因所发挥的作用提供方法。

2.3 太赫兹辐射的热效应对生物体细胞的影响

众所周知, 红外辐射具有很强的热辐射效应, 能够活化细胞组织, 促进人体血液的微循环。那么太赫兹具有的热辐射效应能够对细胞带来什么影响呢? 英国利物浦大学的 Rachel Williams 等人^[5]考察了高峰值功率、低平均功率的太赫兹辐射对人体上皮细胞和干细胞的形态、生殖、分化等功能的影响。初步的研究发现, 经过太赫兹辐射与未经过太赫兹辐射的细胞在上述细胞功能上并没有引起显著的变化, 这一现象说明, 部分细胞自身能够补偿外界热辐射带来的负面效应, 也就是说, 细胞具有一定的自我调节功能。另一方面, 哈佛大学医学院以及洛斯阿拉莫斯国家实验室的研究人员指出^[6], 太赫兹热辐射方法可能会为非接触式地控制细胞基因组提供一种实现途径, 但是目前的这些新发现仍需要进一步的相关实验证明, 不过从这里可以看到, 太赫兹对细胞的影响研究已经涉及到了细胞内的各种物质的动力学行为研究。

2.4 太赫兹技术用于对癌症、骨头等组织的研究

太赫兹成像技术是一种非结构性破坏的、非电离成像的技术方法, 通常可以包括两种成像手段: 一种是建立在太赫兹量子级联激光器基础上的单频率太赫兹成像, 它通常可用于区别肺组织中健康区域与癌症区域; 另外一种是以宽谱太赫

兹时域光谱方法为基础，可以对骨组织进行全方位成像研究。澳大利亚的 A. J. Fitzgerald 等人^[7]，利用太赫兹成像技术以及主成分分析的辅助数据统计，区分肿瘤与正常的乳腺组织，实验发现，肿瘤区分度能够达到 92%。法国的 Maryelle Bessou 等人^[8]开发了新的三维的太赫兹波段的计算机断层扫描新方法，对腰椎、头骨等干燥的人骨进行了成像研究，通过实验测量得到的太赫兹宽谱范围内的吸收与折射率的参数信息，获得了骨密度的分布情况，这是普通的 X 射线方法所不能观察到的。

THz 时域光谱技术在医学领域中的一个重要的未来应用是 THz-CT (terahertz computed tomography)。与简单的平面成像相比，CT 拥有更先进的成像模式，可以提供多重的视场角和样品的内部结构。THz-CT 的 THz 成像系统如图 2 所示，它可以用来探测信号之间的强度、深度和材料的光学性质。THz-CT

工作时，THz 辐射照射在样品边界上的单点上，样品安装在线性平移台上，线性平移台与一个旋转平移台相连，故样品可从多角度观测到。移动中的样品在不同位置和旋转角度时的数据，可以通过光电探测器或者 CCD 相机收集。这些 THz 光谱数据测量值与 CT 技术相结合，利用吸收系数、折射率，或者利用与时间相关的参数(例如时间延迟)等物理量来提高固有目标的对比度。

利用 THz-CT 技术可以实现对骨头组织的成像诊断。Bessou Maryelle 等法国研究人员^[9]，利用二维太赫兹成像以及三维太赫兹成像技术，分析干燥后的人骨头，在 0.3—2.75 THz 范围内，获得了骨头的吸收与折射率分布情况。实验发现，由于骨组织对高频段的太赫兹具有较强的吸收，所以低于一个太赫兹频率的波段将会被用来更好地进行成像分析。实验上发现，采用工作频率为

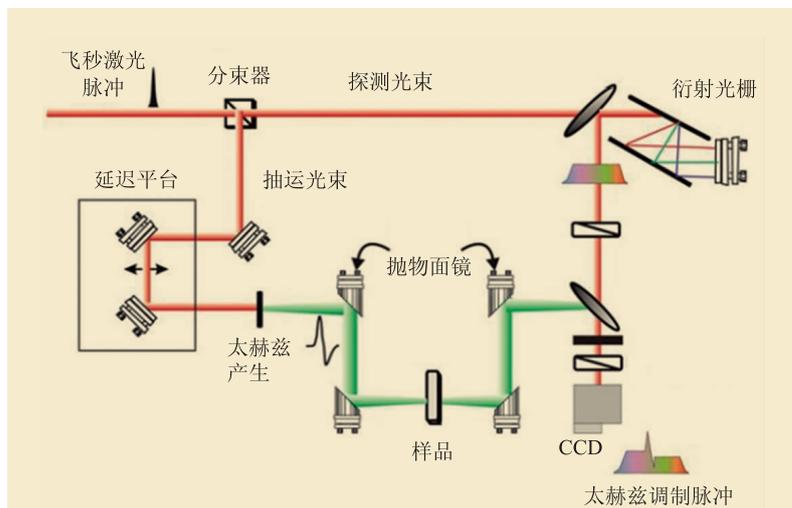


图 2 THz-CT 成像系统(引自文献[9])

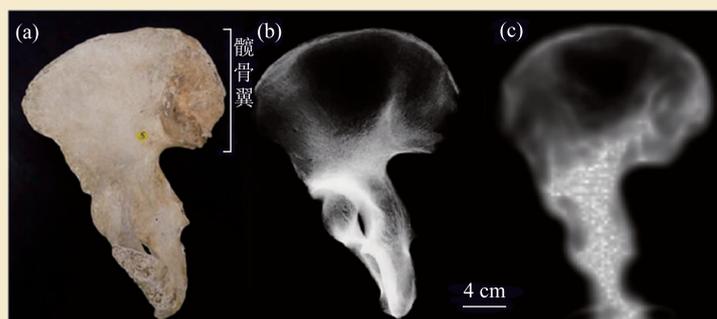


图 3 (a) 人的右髌骨的实物照片；(b) X 射线成像图；(c) 太赫兹成像图(引自文献[9])

0.11 THz 的耿氏二极管作为源，太赫兹能够成为区分密质骨和松质骨的一个很好的方法。图 3 是从实验上对人的右髌骨进行了不同光波手段的成像分析研究。通过 X 射线成像我们可以看到，髌骨翼对 X 射线透过性很高，而髌骨的下方看上去是 X 射线不可透过的。这个医学现象说明，髌骨翼含有更多的海绵组织，髌骨的下方含有密质骨的成分更多。太赫兹成像技术却能够很好地通过色度的变化展现出髌骨的构成变换情况。

2.5 太赫兹技术用于对药物的研究

医学的治疗离不开药物，所以对药物的性状、质量的研究十分重要。目前，人们采用太赫兹脉冲光谱与太赫兹脉冲成像技术，已经在多晶型药物的区分与定量分析，固态药品在外界环境

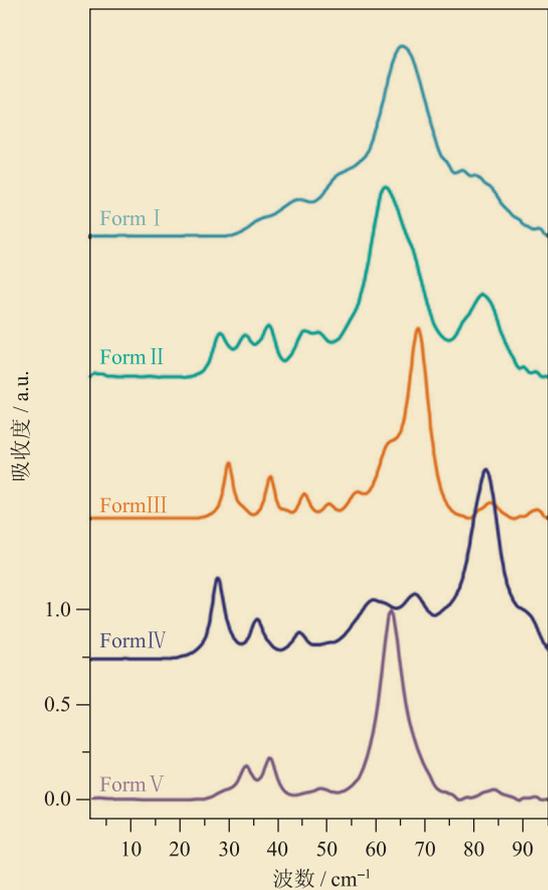


图4 磺胺塞唑药品的5种多晶形式的太赫兹指纹谱(引自文献[10])

影响下的转换, 以及药品外包衣层的离线或者在线的量化检测等方面展开了应用研究。在药品的多态性以及结晶性方面, Zeitler 等人^[10]成功地运用太赫兹指纹谱对磺胺塞唑药品的5种多晶形式进行鉴别, 如图4所示。在药品的定量分析方面, 通过统计方法的应用, 可以实现对混合药品中的某一成分进行定量分析, 比如Strachan 等人^[11]对吡哌美辛的无定形和结晶形式混合物实现了不同性状的成分识别; 在药品的固相转换方面, Zeitler 等人^[12]观察到了卡马西平(Carbamazepine)药物会随着外界温度变化, 其固相形式也在发生明显的变化。

在药物的成像应用领域, 药物的包衣层厚度的测量是一个很重要的课题, 太赫兹脉冲成像的测量方法对药片厚度的测量有着重要的意义。Ho 等人^[13]对药片实现了三维彩色成像, 不同的颜色代表了药片的不同包层的厚度。在药片的密度与硬度分析方面, palermo 等人^[14]利用成像技术, 通过测量折射率的变化, 可以反映药片受压制力作用的情况。

在化学物质成像(chemical mapping)领域, 太赫兹数据中的折射率可用作对药片的密度分布情况进行成像(如图5所示), 太赫兹吸收率的数值则可为药品的固体剂型的成像研究提供基础, 通过对这些

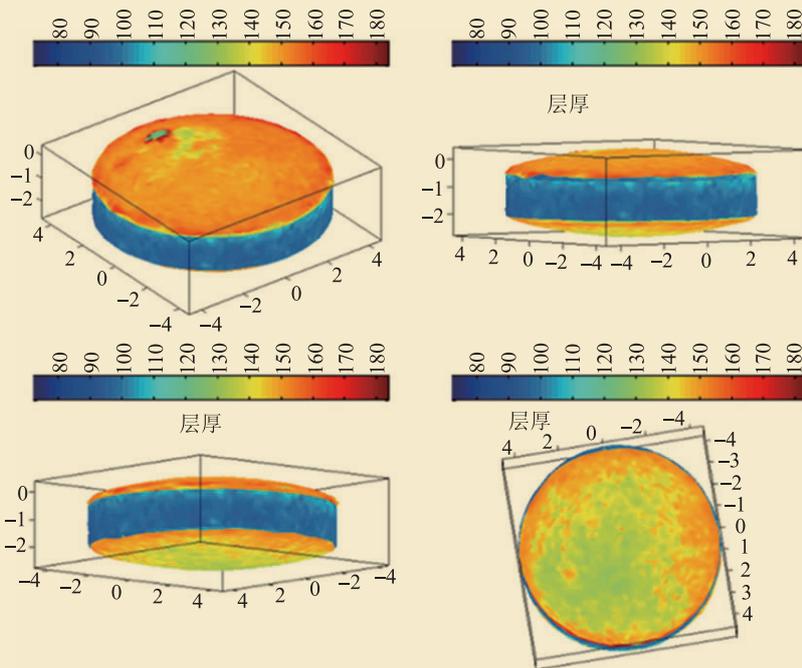


图5 两种药品表面和中心位置的三维成像图。颜色标度尺表示包衣层的厚度变化(单位是微米)。空间图示的三维坐标的单位是毫米。从图示可以看到, 围绕着药片中心位置的包衣层厚度比附着在药片表面的要薄很多。(引自文献[15])

样品的太赫兹成像分析, 结合统计模型, 能够对样品实现定量的成像分析^[15]。

3 结束语

综上所述, 太赫兹光谱与成像在生物医学方面已经从几年前的广泛范围的组织研究, 过渡到目前的以皮肤、细胞、癌症成像以及药物定量分析等为主要范围的集中研究, 这都是由于太赫兹的一系列技术特点能在这些生物医学方面表现得更加突出; 同时, 太赫兹辐射的热效应对人类基因的影响与控制也是军方与医学界研究人员开始认识并逐步开展研究的新的领域。

参考文献

- [1] Arbab M H, Dickey T C *et al.* Biomedical Optics Express, 2011, 2(8): 2339
- [2] Arbab M H, Winebrenner D P *et al.* A Noninvasive Terahertz Assessment of 2nd and 3rd Degree Burn Wounds. Conference on Lasers and Electro-Optics, 2012, OSA Technical Digest(Optical Society of America, 2012), paper CTu3B.3
- [3] Bennett D B, Li W Z *et al.* IEEE Sensors Journal, 2011, 11(5): 1253
- [4] Bajwa N, Nowroozi B *et al.* Reflective THz and MR Imaging of Burn Wounds: A Potential Clinical Validation of THz Contrast Mechanisms. In: Proceedings of the SPIE, volume 8496, article id. 84960X, 7 pp., 2012
- [5] Williams R, Schofield A *et al.* Physics in Medicine and Biology, 2013, 58(2): 373
- [6] Alexandrov B S, Phipps M L *et al.* Scientific Reports, 2013, 3: 1184
- [7] Fitzgerald A J, Pinder S *et al.* Journal of Biomedical Optics, 2012, 17(1): 016005
- [8] Bessou M, Duday H *et al.* Optics Communications, 2012, 285(21, 22): 4175
- [9] Bessou M, Chassagne B *et al.* Applied Optics, 2012, 51(28): 6738
- [10] Zeitler J A, Taday P F *et al.* Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2007, 59(2): 209
- [11] Strachan C J, Taday P F, Newnham D A *et al.* J. Pharm. Sci., 2005, 94: 837
- [12] Zeitler J A, Newnham D A *et al.* 2005, 436(1, 2): 71
- [13] Ho L, Muller R *et al.* Journal of Controlled Release, 2007, 119(3): 253
- [14] Palermo R, Cogdill R P *et al.* Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2008, 46(1): 36
- [15] Shen Y C, Taday P F *et al.* Semiconductor Science and Technology, 2005, 20(7): S254

实验室低温制冷系统

更多信息, 请访问我们美国材料
秋季年会 (MRS) 展台 #310



4K-1100K
光谱学应用



<1.7K冷头
非光学



超低振动
显微应用



超高真空
原子级分辨率

产品特色:

更低温度, 1.5K
更高温度, 1100K
超低振动, <5nm
超过真空, 1E-11Torr
更大制冷功率
更多...

产品应用:

光学
非光学
磁学
XRD
低振动
UHV...



**Advanced Research
Systems**

Email: ars@arscryo.com

www.arscryo.com