

太赫兹技术在医学领域的应用与展望*

张 恭^{1,2}, 王 斐¹, 刘 荣¹

(1 解放军总医院第一医学中心 北京 100853; 2 解放军医学院 北京 100853)

摘要: 太赫兹 (THz) 波也被称作 T 射线, 通常是指频率范围在 0.1 THz~10 THz 之间的电磁波。近几年来, 随着太赫兹仪器的改进, 太赫兹系统变得更容易使用, 极大地促进了对许多潜在应用的研究。太赫兹波具有良好的探测能力和非电离的特点, 其在研究生物分子的结构特性和动力学, 以及在医学生物组织的成像方面有重要的应用价值。本文主要介绍了太赫兹技术的特点及其在医学领域的应用和发展趋势。

关键词: 太赫兹; 临床医学; 发展趋势

中图分类号: R-1 文献标识码: A 文章编号: CN11-1780(2021)04-0003-09

DOI: 10.12347/j.ycyk.20210425001

引用格式: 张恭, 王斐, 刘荣. 太赫兹技术在医学领域的应用与展望[J/OL]. 遥测遥控, 2021, 42(4): 36-44[20XX-XX-XX]. [http:// ycyk.brit.com.cn/ycyk/article/abstract/20210425001](http://ycyk.brit.com.cn/ycyk/article/abstract/20210425001).

Application and development of terahertz technology in medical field

ZHANG Gong^{1,2}, WANG Fei¹, LIU Rong¹

(1. The First Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100853, China;

2. Medical School Of Chinese PLA, Beijing 100853, China)

Abstract: Terahertz (THz) waves, also called T-rays, usually refer to electromagnetic waves with a frequency range of 0.1 to 10 THz. In recent years, with the improvement of terahertz instruments, terahertz systems have become easier to get applied, which have greatly promoted the research of many potential applications. Owing to its good detection ability and non-ionizing characteristics, it has important application value in studying the structural properties and dynamics of biomolecules, as well as in imaging of medical biological tissues. This article mainly introduces the characteristics of the terahertz technology and its application in the medical field, and finally forecasts the development trend of the terahertz technology in the medical field.

Key words: Terahertz; Medicine; Development trend

DOI: 10.12347/j.ycyk.20210425001

Citation: ZHANG Gong, WANG Fei, LIU Rong. Application and development of terahertz technology in medical field [J/OL]. Journal of Telemetry, Tracking and Command, 2021, 42(4): 36-44[20XX-XX-XX]. <http://ycyk.brit.com.cn/ycyk/article/abstract/20210425001>.

引 言

太赫兹 THz (Terahertz) 波在电磁波谱中位于微波和红外线之间, 其频率位于 0.1 THz~10 THz 范围内, 与红外光谱相比, 太赫兹波的频率更低。许多生物大分子内的基团振动转动和构象改变、生物分子与周围分子和介质弱相互作用的振动频率大多处于太赫兹范围内 (10^{11} Hz~ 10^{13} Hz), 因此太赫兹成为研究生物大分子指纹特征和弱相互作用的有效手段之一^[1]。太赫兹辐射的另一个吸引人的特性是它能够穿透光学不透明的材料, 如衣服、纸板、塑料。在某种程度上, 还可以穿透生物组织。上世纪 80 年代以前, 由于缺乏有效的太赫兹光源和检测方法, 太赫兹研究受到了限制, 后来随着材料学及光学的进步, 太赫兹技术得到迅猛发展, 在国防军事、质量控制、生物医学等多个领域均具有重大的应

*基金项目: 国防科技创新特区 (19-H863-02-ZT-008-012-01)

收稿日期: 2021-04-25 收修改稿日期: 2021-06-10

用潜力^[2,3]。

近年来,太赫兹技术因其低能量、特征指纹性、强穿透性、瞬态性、稳定性等特征^[4],逐渐受到重视并被应用于医学领域中,如太赫兹生物大分子检测、太赫兹细胞组织检测、太赫兹生物体检检测、太赫兹生物成像检测等诸多领域。按照检测方式的不同,太赫兹技术可以分为太赫兹光谱技术和太赫兹成像技术两大类^[5]。太赫兹光谱技术能够用来研究生物大分子间的弱作用力,可在分子层面上为疾病的诊疗提供良好的信息反馈,而实时动态观察多种生物大分子,可进一步深层次地揭示细胞在疾病过程中的病理生理反应。太赫兹成像技术可以通过对比不同组织对太赫兹波吸收特性的不同来区别癌变组织和正常组织,随着太赫兹技术的不断发展,太赫兹成像将有可能取代现有的医学影像学技术。本文介绍了太赫兹技术在医学领域的应用和近年来太赫兹技术的研究难点,并进一步探讨了该技术的前景及发展方向。

1 太赫兹光谱技术在医学领域的应用

1.1 太赫兹光谱技术

太赫兹光谱技术主要原理是通过测量太赫兹波在物质内部传播后得到的吸收系数等光学信息,或测量从物体表面反射的太赫兹辐射脉冲,然后通过分析吸收或反射的差异来对物质进行识别。常见的太赫兹光谱技术分为时域光谱、时间分辨光谱和太赫兹发射光谱技术^[6]。目前,太赫兹时域光谱系统 THz-TDS(Terahertz Time Domain System) 的研究最为普遍。THz-TDS 的组成装置包括飞秒激光器、太赫兹产生装置、太赫兹探测装置和时间延迟控制装置^[7]。根据测量装置的不同,THz-TDS 可分为反射式和透射式,其基本工作流程是:通过飞秒激光发射器产生光束,光束通过分光镜分为泵浦光和探测光,泵浦光进入太赫兹波发生装置经过延时系统后产生太赫兹脉冲,探测光则与太赫兹脉冲一同进入到太赫兹探测装置中,最后通过计算机得到太赫兹时域图谱^[8]。太赫兹光谱技术目前在生物医学中的应用研究如图 1 所示,具体范围包括了分子、细胞、生物组织等各种类型。

1.1.1 氨基酸、多肽、蛋白质

人体的各种生命活动主要是通过蛋白质来实现的。蛋白质是由多肽链构成的,而多肽链又是由氨基酸组成的,因此在生命科学研究中,对氨基酸、多肽、蛋白质的分析研究十分重要。但是大多数氨基酸本身不能用常规手段检测,传统的检测方法多采用衍生化分析,如氨基酸紫外吸收衍生分析、氨基酸间接光热吸收和间接电化学检测等。因此,如何使用常规物理手段解决蛋白质、多肽、氨基酸的分析问题成为了当前具有挑战性的课题之一。近年来,已经有各种研究来测量氨基酸的太赫兹吸收特性,揭示了 20 种天然氨基酸在 1 THz~15 THz 范围内有一组密集的吸收谱^[9]。但是,目前对于氨基酸的测量是在水溶液中进行的,氨基酸的太赫兹特征被水吸收而掩盖。通过开发一种能够过滤水的聚合物膜,使氨基酸的 THz 透射光谱检测能得到更好的结果^[10]。近年来,利用太赫兹时域光谱技术对氨基酸的研究逐渐转向对氨基酸的鉴定和分类,包括检测各种氨基酸的异构体,研究不同氨基酸的共晶体,以及对氨基酸的无损定量检测。虞江萍等人^[11]采用可调温 THz-TDS,测量了四种氨基酸在低温下的温度特性,结果表明:脂肪族和芳香族氨基酸太赫兹光谱对温度变化的响应存在差异,并且随着温度降低,吸收峰位置发生蓝移现象。此外,LIU Y 等人^[12]利用 THz-TDS 采集了丙氨酸、蛋氨酸、亮氨酸以及缬氨酸在 0 THz~3.0 THz 的光谱图,如图 2 所示。研究发现对映异构体和外消旋化合物的吸收光谱存在明显差异。

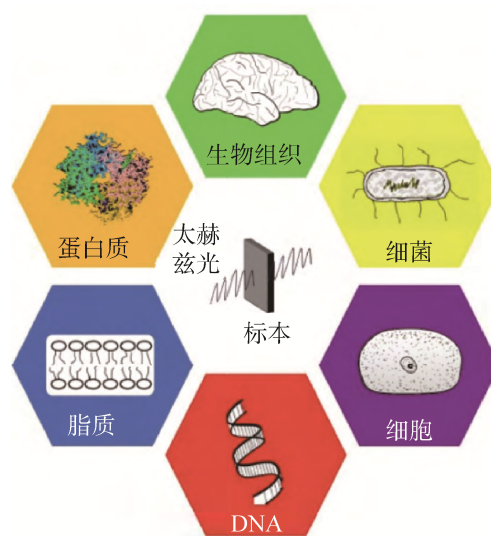
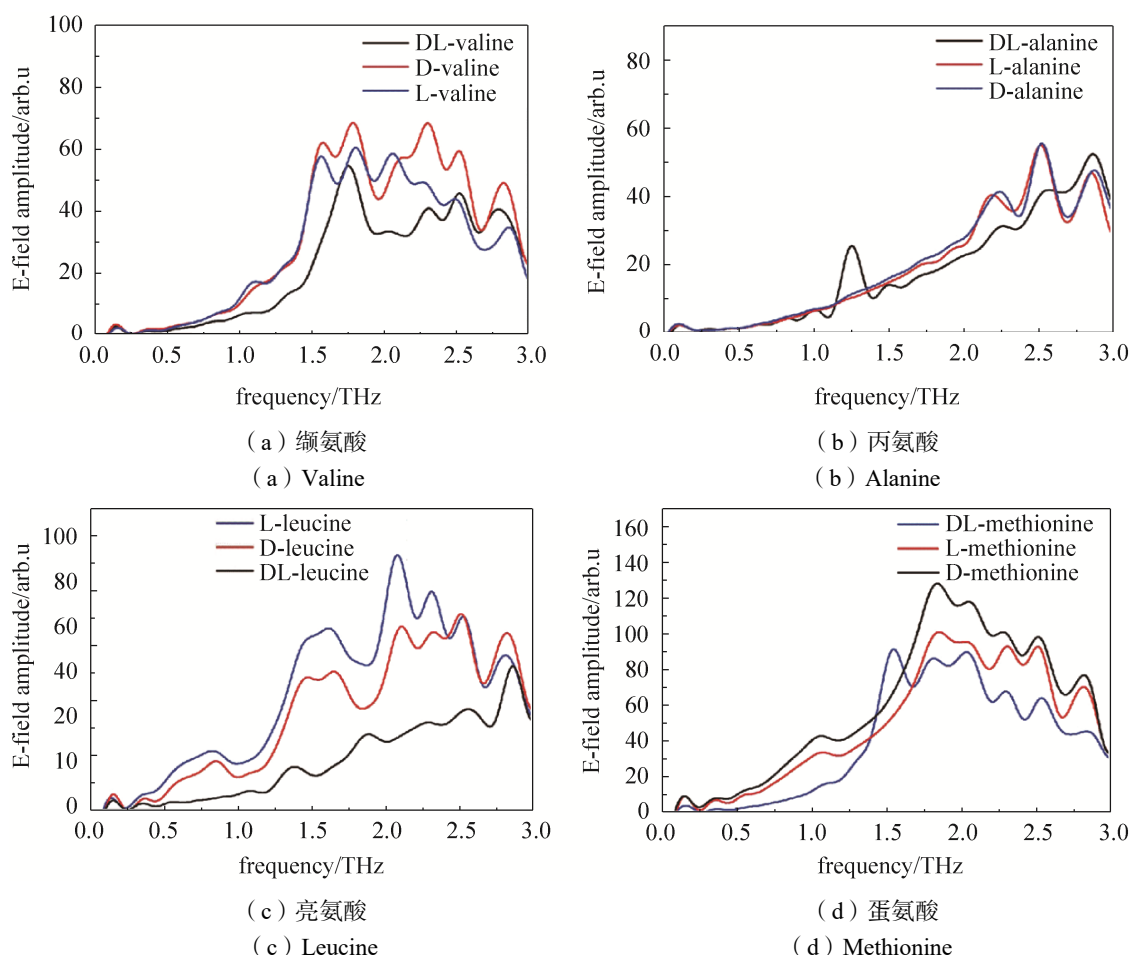


图 1 太赫兹光谱技术在生物医学中的应用^[6]
Fig. 1 Applications of terahertz spectroscopy in biomedicine^[6]

图 2 不同氨基酸的 THz 吸收光谱图^[12]Fig. 2 The THz absorption spectra of different amino acids^[12]

对蛋白质的太赫兹研究, 主要研究的是蛋白质的构象变化和分子间相互作用^[13]。蛋白质的构象变化影响着蛋白质的功能, 并且直接影响了太赫兹的吸收频谱。2010 年 TYCH K M 等人^[14]首次对大分子蛋白质晶体的太赫兹时域吸收反应进行了研究, 发现蛋白质晶体的脱水对太赫兹吸收系数降低有影响。ZANG Z 等人^[15]使用 THz-TDS 对不同温度、不同 pH 的肽溶液进行了测量, 结果显示在温度或 pH 变化明显的情况下, THz 吸收系数、折射率和介电常数有显著变化, 证明了 THz 光谱方法在检测蛋白质药物方面具有的可行性和巨大潜力。2012 年, 滕学明等人^[16]采用 THz-TDS 和红外光谱分析技术研究了 3 种奶粉、杏仁粉和白砂糖的光学性能和光谱特性, 发现蛋白质含量较高的样品的吸收系数和折射率较高, 因而可以利用这项技术去判定营养品中蛋白质的含量。

1.1.2 核酸

核酸是脱氧核糖核酸 (DNA) 和核糖核酸 (RNA) 的总称, 是由许多核苷酸单体聚合成的生物大分子化合物, 是构成生命的基本物质之一。目前, 对于核酸的检验主要通过 PCR 技术和高通量检测技术来实现, 但是现在这两种技术均存在所需设备昂贵、检验耗时较长的问题。太赫兹技术的出现给核酸检验提供了一个新思路, 这是用作核酸检测的太赫兹光谱的基础。四个碱基 [腺嘌呤 (A)、胞嘧啶 (C)、鸟嘌呤 (G) 和胸腺嘧啶 (T)] 在太赫兹波段有不同的吸收系数。有研究证实了单链 DNA 和双链 DNA 具有不同的太赫兹吸收特性。BOLIVAR P H 等人^[17]的研究表明, 分析多核苷酸的 THz 透射结果, DNA 分子的折射率与它们的杂交状态 (杂交/变性) 有很强的相关性。通过太赫兹信号, 可以推断出寡核苷酸和多核苷酸的结合状态, 从而可以确定未知 DNA 序列的遗传组成。王芳等人^[18]利用 THz-TDS 研究了松

材线虫、拟松材线虫、鲱鱼、鲑鱼和白杨树等不同 DNA 分子的吸收光谱,部分样品红外吸收谱如图 3 所示,在图 3(b)中 Bm 表示的为松材线虫, Bx 为拟松材线虫,两者为相似物种,它们的样品吸收谱形状和吸收峰位置都比较接近,只存在一些细小的区别,这说明相似物种的 DNA 分子中绝大部分碱基排列一致。TANG M 等人^[19]的研究表明有可能在 DNA 分子中的单碱基突变上检测到太赫兹特征谱的变化,表明 THz 光谱技术在基因检测和基因突变的诊断方面有着很大的潜力。

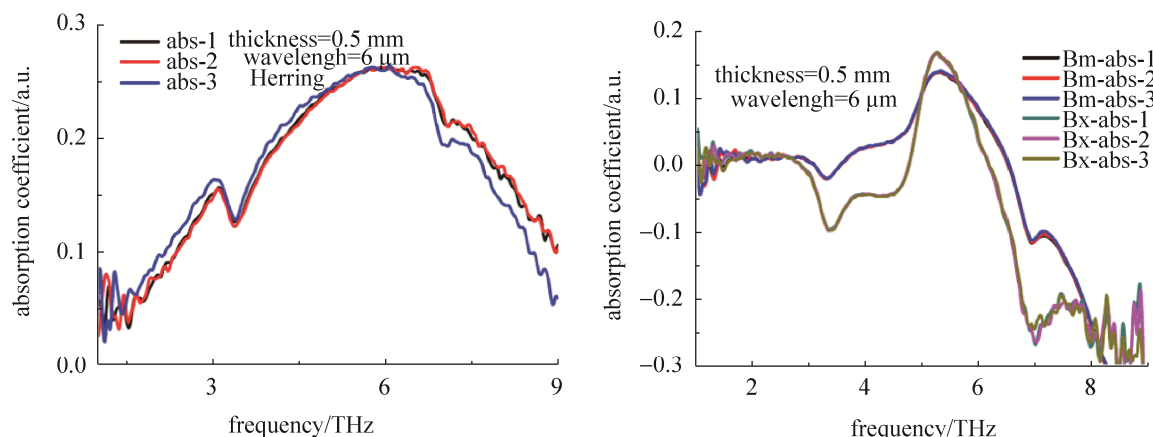


图 3 不同 DNA 样品的傅里叶红外光谱^[18]

Fig. 3 FTIR of different DNA samples^[18]

尽管太赫兹技术在氨基酸、蛋白质、核酸等生物分子的检测方面有成功的报道,但是目前在太赫兹生物分子检测上仍存在几个问题:① 生物分子的亲水性可能会导致检测结果出现较大的误差,特别是在蛋白质检测中。② 需要建立一条标准化的样品制备流程,使得不同的研究结果有可比性。③ 必须建立统一和授权的生物分子太赫兹光谱数据库,作为参考评估不同的研究结果。

1.1.3 细胞、生物组织

病理学诊断是疾病诊断的金标准之一。国内外现有的对细胞或组织的病理检验技术主要是通过 HE (Hematoxylin-Eosin staining) 染色后在显微镜下人工观察,根据 HE 染色的不同情况来判断细胞或组织的不同类型。但这种方法步骤繁琐、消耗时间长,往往患者在手术后 5~10 天才可以取到自己的病理检测报告。太赫兹技术具有快速响应、灵敏度高的特点,目前其在细胞领域的研究主要集中在癌细胞和细菌上。SHIRAGA K 等人^[20]使用太赫兹光谱技术对三种癌细胞的介电常数进行了研究,结果表明可以通过不同的介电常数来区分各种培养的人类癌细胞。SHIRAGA K 等人^[21]也通过 ATR 光谱,对完整的 HeLa 细胞单层的水合状态进行了研究。太赫兹还可以根据不同的光谱特征谱对不同类别的细菌进行区分。ZHANG W 等人^[22]的研究显示,THz 检测的芽孢杆菌,以 955 GHz 和 1 015 GHz 为中心具有两个不同的特征。GLOBU T 等人^[23]的研究表明大肠杆菌和枯草芽孢杆菌具有不同的太赫兹频谱。BERRIER A 等人^[24]证明了太赫兹时域光谱技术是研究微生物的一种快速、无损的方法,可以获取有关微生物的性质信息,并对细菌的革兰氏类型进行选择识别。

一项对人体皮肤的研究表明,根据含水程度不同,不同的皮肤组织具有不同的吸收系数和折射率^[25]。此外,ZAYTSEV K I 等人^[26]的研究显示,可以根据健康皮肤及增生或者非增生痣的 THz 介电常数差异,对非增生性皮肤痣和黑色素瘤进行无损早期诊断。HOU D 等人^[27]对脱水的正常组织和癌组织进行了 THz-TDS 检测,结果显示正常组织和癌组织在吸收光谱的形状和幅度上都表现出明显差异。PNG G M 等人^[28]通过太赫兹时域光谱 THz-TDS 检测发现阿尔兹海默症患者的脑组织折射率要明显高于正常患者脑组织,这可能是由于患病组织的病理变化:往往阿尔兹海默症患者的脑组织样本中会含有数量异常增加的蛋白斑。目前,太赫兹组织学检测被生物组织样品类型及组织可检测的面积小所限制。相比之下,THz 成像技术可以更直观、更方便地分析组织。因此,把 THz 光谱技术和 THz 成像技术集成到一个系统中,将能够在临床应用中收集到更全面的信息。

2 太赫兹成像技术在医学领域的应用

2.1 太赫兹成像技术

近些年来,随着科技的进步,医学影像学获得了巨大的进步,出现了 X 射线、CT、核磁共振、PET-CT 等多种影像学诊断方法。但是这些诊断方法存在诊断效率低、诊断领域受限制,或对人体具有辐射危害等缺陷,仍然缺少一种完美的影像学诊断方式来完成对疾病的诊断。太赫兹因为其无创、安全、分辨率高的特点以及在成像方面潜在的优势,逐渐被人们重视并应用于医学影像学的研究中。太赫兹成像技术主要基于正常组织与病变组织的水分含量的不同,使得太赫兹成像出现一定的差异性,如图 4^[29]所示。太赫兹波容易被分子键强烈吸收,例如水中的氢键和蛋白质中的 N-H 键,生物组织发生病变的时候会导致水分含量或血液流量的增加,太赫兹会对这些变化非常敏感。

太赫兹成像技术在临床医学上的应用主要分为在体成像和离体成像两部分。在体成像的应用主要集中在动物实验以及皮肤浅表组织,例如皮肤烧伤、皮瓣移植、乳腺癌鉴别等方面;离体成像实验主要集中在对良恶性离体组织的鉴别上,对离体的肿瘤组织进行病理组织学的比较。

2.1.1 太赫兹在体成像

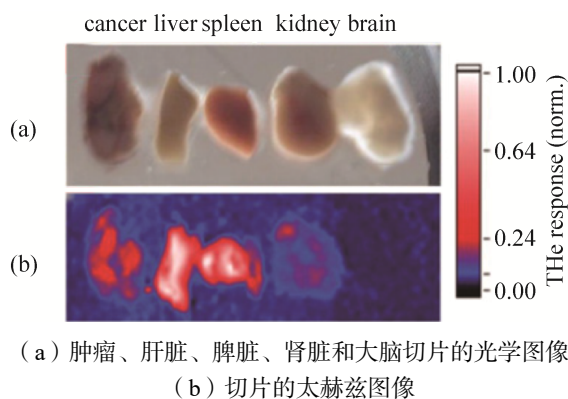
太赫兹在体成像的研究基本上都是基于水分含量的变化。TAYLOR Z D 等人^[30]首次使用中心频率分别为 0.1 THz 和 0.525 THz 的太赫兹反射系统对活体兔的角膜进行太赫兹成像。他们的实验结果表明,THz 成像可以测量活体角膜的含水量,角膜组织含水量分布的变化与角膜中心厚度没有必然的相关性。他们还对比烧伤引起的水肿部位进行成像,将 THz 结果与磁共振成像 MRI (Magnetic Resonance Imaging) 中的 T2 加权(核磁的一个图像层次,在确定病变范围上有重要作用)的结果进行了比较,结果显示 THz 反射率结果与 MRI 结果显示出高度的相关性^[31]。这项研究表明,太赫兹可以在烧伤后的愈合监测中起到很大作用。

太赫兹成像技术还可以用来检测和观察疤痕愈合。最近有一项研究^[32],使用太赫兹成像技术对四名受试者的疤痕和周围皮肤进行检测,发现其折射率之间有明显的差异。随后 6 个月继续监测疤痕的愈合过程,结果显示疤痕组织与正常组织间的吸收系数差异随着时间的延长而减少,但两者间的折射率仍然有显著差异,这显示太赫兹在定量测量活体皮肤细微变化方面具有一定的潜力。

皮瓣是用于皮肤移植的一大块新鲜皮肤组织,在转移到另一个部位时需要保持皮瓣自身的血液供应。最近一项太赫兹研究显示,有希望通过太赫兹成像技术评估早期皮瓣移植(24 小时内)的活力^[33]。研究人员比较了 3 个带蒂皮瓣(保留血液供应的皮瓣)和 3 个没有血液供应的大鼠皮瓣术后 7 天的太赫兹图像和视觉图像,发现 THz 图像在术后 24 小时就显示了组织含水量的局部差异,而视觉图像需要 48 小时才能显示出来。这是因为坏死的皮瓣中水分含量较少,而且太赫兹成像对水分的变化非常敏感。太赫兹成像技术为皮瓣的存活提供了一种客观的评价方法。

PICKWELL E 等人^[34]的研究表示,基底细胞癌(BCC)的太赫兹光谱显示基底细胞癌具有比周围的健康组织更高的折射率和吸收系数。VINCENT P 等人^[35]发现基底细胞癌与正常组织在 0.2 THz~2.0 THz 范围内吸收系数的差异和在 0.25 THz~0.9 THz 范围内的折射率差异有统计学意义,吸收差异最大的地方在 0.5 THz。这些太赫兹波段的变化意味着太赫兹成像有可能识别皮肤癌区域。

同样,乳腺癌的太赫兹光谱与健康的乳腺脂肪和纤维组织具有不同的太赫兹特征谱^[36]。没有钙化的乳腺恶性肿瘤具有隐蔽性,通常不会显示在 X 光片上,也不会被触诊所识别,因此常常在保乳手术中被



(a) 肿瘤、肝脏、脾脏、肾脏和大脑切片的光学图像
(b) 切片的太赫兹图像
(a) Visible images of the tumor, liver, spleen, kidney, and brain samples; (b) Terahertz image of tissue slices

图 4 体内组织切片的太赫兹图像^[29]
Fig. 4 Terahertz images of tissue slices in the body^[29]

遗漏。而当乳腺癌处于原位癌不伴钙化时,其太赫兹图像甚至能够显示与其他组织的差异。根据这种结果的差异性,已经在进行开发太赫兹探头的研究,其可用于在手术中识别手术切除后切缘周围是否有乳腺癌肿瘤残留^[37]。

2.1.2 太赫兹离体成像

在生物医学领域,太赫兹成像技术作为一种新的成像技术,其常用的

太赫兹光斑的空间分辨率最高可达 $50\text{ }\mu\text{m}$,对不同的组织会检测出不同的太赫兹特征谱,易于分辨肿瘤和非肿瘤组织。相对于太赫兹在体成像,离体成像相对容易,可以与组织的病理学检验进行对比研究。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研究成果,可以极大地提高临床效率。近年来,在 THz 离体组织成像方面出现了较多的研究,研究涉及到牙齿、口腔、大脑及皮肤等,尤其是在肿瘤显像方面,这项技术有望实现恶性肿瘤早期诊断中病理组织的无损快速成像。目前,国内外有多个研究小组对其开展了深入研究。

KARAGOZ B 等人^[38]通过 THz 成像技术对龋齿进行对比研究,试验结果表明,健康牙齿和龋齿不同区域对 THz 的吸收速率不同,可以通过这项技术对两者进行区分。同时,THz 成像技术对牙体结构缺陷及其他疾病也可以起到早期诊断的作用。

口腔癌的症状容易表现为常见的口腔溃疡,因此导致许多患者错过了最佳治疗时间。口腔癌最常见的诊断措施是病理学活检,但这项检查很耗时并且受限于取材组织的大小。2013 年 SIM Y C 等人^[39,40]在 -20°C 和 20°C 下对七个新鲜切除的口腔癌组织和口腔恶性黑色素瘤组织进行太赫兹成像对比。结果显示,与相邻的健康组织相比,前两种类型组织的成像对癌症区域(通过组织学鉴定)具有更大的敏感性,并且观察到在 -20°C 时,口腔癌组织和正常粘膜之间的折射率和吸收系数的较大差异。

韩国延世大学的 OH S J^[41]对比了脑组织切片样品的可视图、太赫兹反射图像和核磁共振图像,通过太赫兹的反射率,可以清楚地反映肿瘤情况,如图 6 所示。不同的组织根据其含水量的不同在太赫兹频谱上会有不同的表现,通过这个特征有助于分辨肿瘤和非肿瘤组织。ZAYTSEV 等人^[42]使用太赫兹成像及光谱技术对正常大鼠的胃肠道组织进行测量,发现复层鳞状上皮细胞水分含量明显降低,与胃肠道其他正常组织相比,其 THz 信号及频谱有着明显的不同。可见水分含量在 THz 检测中起到了重要的作用。

3 太赫兹技术在医学领域的发展展望

虽然太赫兹光子能量很低,但作为一种电磁辐射,仍具有辐射效应,可以为疾病治疗提供理论依据。已经有既往的实验发现太赫兹辐射能够促进酵母细胞的生长,并有一定的统计学规律。对烧伤患者进行太赫兹辐射可能会加快皮肤的修复,缩短患者的治疗时间。但是目前涉及到太赫兹治疗的研究实验多为探索性的动物实验,距离现实的临床应用还有很长的路要走。

近些年来,纳米颗粒作为增强剂被应用于太赫兹成像中。纳米颗粒具有良好的生物相容性和生物降

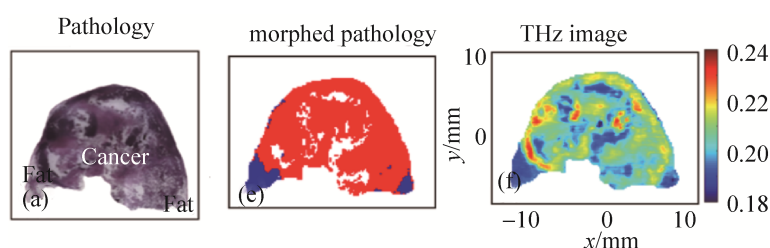


图 5 乳腺癌的病理及太赫兹光谱图^[36]
Fig. 5 Terahertz spectrum of breast cancer^[36]

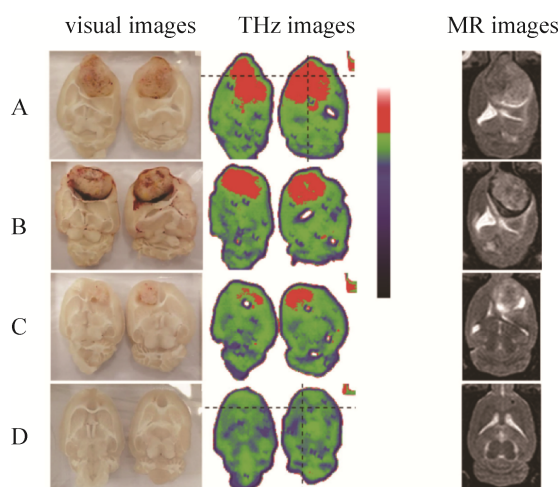


图 6 不同程度脑肿瘤的成像结果^[41]
Fig. 6 Imaging results of different degrees of brain tumors^[41]

解性,在红外激光源的照射下,热效应使带有纳米颗粒表面等离子体单元 SPPs(Surface Plasma Polaritons)的肿瘤细胞温度上升。肿瘤细胞比正常细胞内含有更多的水分,所以 SPPs 会更容易富集于肿瘤细胞,而太赫兹波对细胞内水温变化高度敏感,从而会大大提高肿瘤组织与正常组织之间的信号差异,增加信噪比,使得太赫兹对肿瘤组织的显像成为可能。

目前,太赫兹对血糖水平的研究已经有了一些进展,有希望开发出新的血糖监测设备^[43,44]。有研究显示 THz-ATR 光谱具有监测血糖水平的潜力。通过监测 6 名健康受试者手掌反射的 THz 信号,观察到 ATR 波幅与血糖浓度之间可能存在相关性^[45]。但是目前尚需做更多的工作去解释 ATR 波幅及血糖之间的关系。

虽然太赫兹技术取得了喜人的进步,但是目前其在医疗领域的应用在以下方面需进行进一步研究:① 机制问题,目前对太赫兹成像的对比机制问题仍然不清楚,需要深入研究太赫兹与生物组织相互作用的机制原理。② 分辨率问题,达不到光学显微镜的分辨水平,目前的分辨率为 20 μm ~200 μm 。③ 样品标准问题,目前各项研究中的太赫兹样品的制备,包括石蜡切片、冰冻组织、新鲜组织,缺少统一样品的制备标准。④ 生物安全性问题,对较高能量的太赫兹使用的生物安全性仍需要进一步研究。⑤ 现有的太赫兹检测一般为定性检测,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。

THz 技术的主要优势是无损快速识别,在临床实践中可以无损快速地对生化指标及病理学标本进行检测。随着 THz 技术的发展、相关设备的研发,THz 将在无损临床检验中发挥出巨大的潜力。在可预见的将来,THz 技术将为医疗领域带来更准确、更快速、更高效的实时检测手段,THz 光谱的临床应用将为医学领域带来巨大的技术变革。

参考文献

- [1] 张卓勇,张欣.太赫兹光谱和成像技术在生物医学领域研究与应用[J].光谱学与光谱分析,2018,38(S1):309-310.
ZHANG Zhuoyong, ZHANG Xin. Research and application of terahertz spectroscopy and imaging technology in the field of biomedicine[J]. Spectroscopy and Spectral Analysis, 2018, 38(S1): 309-310.
- [2] AUSTON D H, NUSS M C. Electrooptical generation and detection of femtosecond electrical transients[J]. IEEE Journal of Quantum Electronics, 2002, 24(2): 184-197.
- [3] DULING I, ZIMDARS D. Terahertz imaging: Revealing hidden defects[J]. Nature Photonics, 2009, 3(11): 630-2.
- [4] 曹恩达,于勇,宋长波,等.太赫兹光谱探测技术发展现状与趋势[J].遥测遥控,2020,41(3):3-12.
CAO Enda, YU Yong, SONG Changbo, et al. Development status and trend of terahertz spectroscopy detection technology[J]. Journal of Telemetry, Tracking and Command, 2020, 41(3): 3-12.
- [5] XIANG Y, XIANG Z, KE Y, et al. Biomedical applications of terahertz spectroscopy and imaging[J]. Trends in Biotechnology, 2016, 34(10): 810-24.
- [6] 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):1-10.
YE Hui, CHEN Mingrong, CAO Hanyu, et al. Application and research progress of terahertz technology in medical science [J]. Opto-Electronic Engineering, 2018, 45(5): 1-10.
- [7] 刘澜涛,牧凯军,邓朝,等.太赫兹波谱与成像技术[J].红外与激光工程,2013,42(1):51-6.
LIU Lantao, MU Kaijun, DENG Chao, et al. Terahertz spectroscopy and imaging technology [J]. Infrared and Laser Engineering, 2013, 42(1): 51-6.
- [8] 陈小婉,蒋林华.太赫兹技术在生物医学中的应用[J].激光生物学报,2020,29(2):5-13,27.
CHEN Xiaowan, JIANG Linhua. The application of terahertz technology in biomedicine[J]. Acta Laser Biology Sinica, 2020, 29(2): 5-13,27
- [9] 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.
- [10] KIKUCHI N, TANNO T, WATANABE M, et al. A membrane method for terahertz spectroscopy of amino acids[J]. Analytical Sciences the International Journal of the Japan Society for Analytical Chemistry, 2009, 25(3): 457.
- [11] 虞江萍.氨基酸太赫兹光谱的温度相关性研究[D].南京:南京林业大学,2017.

- YU Jiangping. Study on the temperature correlation of terahertz spectra of amino acids[D]. Nanjing: Nanjing Forestry University, 2017.
- [12] LIU Y, ZHOU T, CAO J C. Terahertz spectral of enantiomers and racemic amino acids by time-domain-spectroscopy technology[J]. *Infrared Physics & Technology*, 2019, 96(1): 17-21.
- [13] LIJUAN, XIE, YIBIN, et al. The application of terahertz spectroscopy to protein detection: A review[J]. *Applied Spectroscopy Reviews*, 2014, 49(6): 448-461.
- [14] TYCH K M, BURNETT A D, WOOD C D, et al. Applying broadband terahertz time-domain spectroscopy to the analysis of crystalline proteins: a dehydration study[J]. *Journal of Applied Crystallography*, 2010, 44(1): 129-133.
- [15] ZANG Z, YAN S, HAN X, et al. Temperature- and pH-dependent protein conformational changes investigated by terahertz dielectric spectroscopy[J]. *Infrared Physics & Technology*, 2019, 98(3): 260-265.
- [16] 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): 91-4.
TENG Xueming, TIAN Lu, ZHAO Kun. Terahertz technology for the study of protein content in nutritional products[J]. *Modern Scientific Instruments*, 2012(1): 91-4.
- [17] BOLIVAR P H, BRUCHERSEIFER M, NAGEL M, et al. Label-free probing of the binding state of DNA by time-domain THz sensing[J]. *Applied Physics Letters*, 2000, 77(24): 4049-4051.
- [18] 王芳, 蔡蒙, 刘云飞. THz 时域光谱技术在生物 DNA 鉴定中的应用[J]. *红外技术*, 2016, 38(4): 342-347.
WANG Fang, CAI Meng, LIU Yunfei. The application of THz time-domain spectroscopy in biological DNA identification [J]. *Infrared Technology*, 2016, 38(4): 342-347.
- [19] TANG M, HUANG Q, WEI G D, et al. Terahertz spectroscopy of oligonucleotides in aqueous solutions[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2015, 20(9): 095009.
- [20] 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.
- [21] SHIRAGA K, SUZUKI T, KONDO N, et al. Hydration state inside HeLa cell monolayer investigated with terahertz spectroscopy[J]. *Applied Physics Letters*, 2015, 106(25): 253701-253701.
- [22] ZHANG W, BROWN E R, VIVEROS L, et al. Narrow terahertz attenuation signatures in bacillus thuringiensis[J]. *Journal of Biophotonics*, 2015, 7(10): 818-824.
- [23] 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): 143-54.
- [24] AUDREY, BERRIER, MARTIJN, et al. Selective detection of bacterial layers with terahertz plasmonic antennas[J]. *Biomedical Optics Express*, 2012, 3(11): 2937-2949.
- [25] 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.
- [26] ZAYTSEV K I, KUDRIN K G, KARASIK V E, et al. In vivo terahertz spectroscopy of pigmentary skin nevi: Pilot study of non-invasive early diagnosis of dysplasia[J]. *Applied Physics Letters*, 2015, 106(5): 053702.
- [27] HOU D, LI X, CAI J, et al. Terahertz spectroscopic investigation of human gastric normal and tumor tissues[J]. *Physics in Medicine & Biology*, 2014, 59(18): 5423-5440.
- [28] PNG G M, F LOOK R, NG W H, et al. Terahertz spectroscopy of snap-frozen human brain tissue: an initial study[J]. *Electronics Letters*, 2009, 45(7): 343-345.
- [29] SON J H. Molecular imaging with terahertz waves[C]//35th International Conference on Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves, 2010.
- [30] TAYLOR Z D, GARRITANO J, SUNG S, et al. THz and mm-wave sensing of corneal tissue water content: in vivo sensing and imaging results[J]. *IEEE Transactions on Terahertz Science & Technology*, 2015, 5(2): 184-196.
- [31] BAJWA N, SUNG S, GARRITANO J, et al. In vivo confirmation of hydration based contrast mechanisms for terahertz medical imaging using MRI[C]//Proceedings of the SPIE Optical Engineering and Applications, 2014.
- [32] FAN S, UNG B, PARROTT E, et al. In vivo terahertz reflection imaging of human scars during and after the healing process[J]. *Journal of Biophotonics*, 2017, 10(9): 1143-1151.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] VINCENT P, WALLACE, ANTHONY J, et al. Terahertz pulsed spectroscopy of human basal cell carcinoma[J]. Applied Spectroscopy, 2006, 60(10): 1127–1133.
- [36] BOWMAN T, CHAVEZ T, KHAN K, et al. Pulsed terahertz imaging of breast cancer in freshly excised murine tumors[J]. Journal of Biomedical Optics, 2018, 23(2): 1–13.
- [37] ASHWORTH P C, O'KELLY P, PURUSHOTHAM A D, et al. An intra-operative THz probe for use during the surgical removal of breast tumors[C]//Proceedings of the International Conference on Infrared, 2008.
- [38] KARAGOZ B, ALTAN H, KAMBUROGLU K. Terahertz pulsed imaging study of dental caries[C]//Proceedings of the Conference on Medical Laser Applications and Laser-Tissue Interactions VII, 2015.
- [39] SIM Y C, AHN K M, PARK J Y, et al. Temperature-dependent terahertz imaging of excised oral malignant melanoma[J]. IEEE Transactions on Terahertz Science and Technology, 2013, 17(4), 779–784.
- [40] 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.
- [41] OH S J, KIM S H, JI Y B, et al. Study of freshly excised brain tissues using terahertz imaging[J]. Biomedical Optics Express, 2014, 5(8): 2837–2842.
- [42] ZAYTSEV K I, GAVDUSH A A, CHERNOMYRDIN N V, et al. Highly accurate in vivo terahertz spectroscopy of healthy skin: Variation of refractive index and absorption coefficient along the human body[J]. IEEE Transactions on Terahertz Science & Technology, 2015, 5(5): 817–827.
- [43] GUSEV S I, BOROVKOVA M A, STREPITOV M A, et al. Blood optical properties at various glucose level values in THz frequency range[C]//Proceedings of the Clinical and Biomedical Spectroscopy and Imaging IV, 2015.
- [44] KHROMOVA I, KUZEL P, BRENER I, et al. Near-field THz time-domain spectroscopy of anisotropic dielectric micro-particles[C]//2016 41st International Conference on Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves(IRMMW-THz). IEEE Computer Society Press, 2016
- [45] CHERKASOVA O, NAZAROV M, SHKURINOV A. Noninvasive blood glucose monitoring in the terahertz frequency range[J]. Optical and Quantum Electronics, 2016, 48(3): 217.1–217.12.

[作者简介]

张 恭 1993 年生, 在读博士研究生, 主要研究方向为肝胆胰临床研究。

王 斐 1976 年生, 博士, 副主任医师, 主要研究方向为肝胆胰转化治疗和医工结合。

刘 荣 1964 年生, 博士, 主任医师, 主要研究方向为肝胆胰机器人手术与医学智能化。

(本文编辑: 潘三英)