

太赫兹技术在生物医学应用中的安全性探讨*

毛 莉, 刘 羽[#], 田晖艳, 杨 柯综述, 张 阳[▲], 府伟灵[△]审校

(陆军军医大学第一附属医院检验科, 重庆 400038)

摘 要:近十年来,太赫兹科学技术在生物医学领域得到了蓬勃发展和广泛应用。太赫兹技术因其独特的优势,为生物医学研究带来一种全新的、无标记的、非侵入的检测方法。与此同时,太赫兹辐射的安全性问题变得越发紧迫。该文重点总结了太赫兹辐射在生物体、生物组织、细胞和生物分子层次的生物学效应,对比总结了太赫兹不同频率、强度、时间条件下的生物学效应,并讨论了为加快太赫兹技术的临床应用所面临的挑战及未来努力的策略。

关键词:太赫兹辐射; 生物医学应用; 生物学效应

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.01.020

中图法分类号:R331

文章编号:1673-4130(2018)01-0074-03

文献标识码:A

在生物医学领域研究分析领域,光谱学一直发挥着重要作用。毫无疑问,太赫兹光谱因其无标记的、非侵入的独特优势,为生物医学提供了全新的检测手段,特别是在生物分子结构和动力学特性方面蕴含着巨大的潜力。然而,太赫兹辐射的安全性问题尚未进行系统的研究。本文谈论了不同频率、强度、时间条件下的太赫兹辐射在生物体、生物组织、细胞和生物分子层次的生物学效应,旨在加快太赫兹技术在临床中的应用。

1 太赫兹技术及其生物医学应用

1.1 太赫兹光谱技术概述 太赫兹(THz)波为频率范围在 0.1~10THz 或波数为 3.33~333/cm,或波长为 0.03~3 mm 的电磁波^[1]。因其在电磁波谱上位于红外线和微波之间,正是宏观电子学向微观光子学过渡的区域,所以赋予 THz 辐射独特的性能并在科学研究及应用上具有十分重要的价值。尽管其概念早在 20 世纪 70 年代就被提出,但由于 THz 波的产生、传输和检测技术的不成熟,这一波段一度被称为电磁波谱上的“THz 空隙”^[2]。自 20 世纪 80 年来以来,随着材料学、光学等学科技术的不断发展,不仅使这一空隙得到了补充,而且带来了 THz 技术的飞速发展,已被广泛应用于生物学、医学、农学、国防安全及通信等^[3-4],开启了 THz 研究的热潮,展示了其广阔且光明的发展前景。

1.2 太赫兹光谱在生物检测中的独特优势 相对于红外光谱、X 射线、MRI 等传统光谱分析技术,THz 技术在生物学上的广泛应用主要是由于具备以下独特优势:(1)THz 波的光子能量非常小(1THz=4.1 meV),可观察到近似生理状态下的生物状态,真实反

映生物物质信息;(2)THz 波能够检测低频分子振动,包括氢键,范德华力和(或)其他非键合相互作用,故每种生物分子均可产生特异的振动特征,即“THz 指纹”;(3)脂质、核酸、蛋白质和糖类等生物大分子的偶极子旋转及骨架振动频率恰好处于 THz 波段范围内,故此波段能够检测到其他电磁波段无法获得的生物大分子组成、结构和功能等信息^[5];(4)THz 波对极性分子极为敏感,如生物中的自由水,故可以通过检测生物体内自由水的状态来监测生物体的生命活动和判断生物体的生命状态^[6];(5)THz 波的脉宽在亚皮秒级,而生物分子内水分子的弛豫过程和分子间伸缩振动模式处于皮秒或亚皮秒范围内,因此可以在相同的时间尺度上对生物体进行瞬态光谱分析,一次测量便可获得大量的介电响应信息,且检测过程简单快捷。

1.3 太赫兹技术在生物医学中的应用 近年来,THz 技术在生物医学领域的应用已取得了突飞猛进的发展,研究已涉及太赫兹生物大分子检测、太赫兹细胞组织检测、太赫兹生物体检测、太赫兹生物成像检测等诸多领域,并逐步成为研究的焦点和热点。太赫兹波能够用来研究生物大分子间的弱作用力[包括氢键,范德华力和(或)其他非键合相互作用],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。同时,生物组织都是以细胞为基本组成单位,整个机体的新陈代谢活动都是以细胞为单位协调地进行的,太赫兹技术无疑带来了从分子层次揭示和表征更高层次生物体(细胞、组织及有机体)生命本质和规律的新方法。另一方

* 基金项目:国家重点基础研究发展计划(2015CB755400);国家自然科学基金重点项目(81430054)。

[#] 共同第一作者; [▲] 通信作者, E-mail: millen001@163.com; [△] 共同通信作者, E-mail: fwl@tmmu.edu.cn。

本文引用格式:毛莉,刘羽,田晖艳,等.太赫兹技术在生物医学应用中的安全性探讨[J].国际检验医学杂志,2018,39(1):74-76.

面,太赫兹生物成像技术作为一种高灵敏度、无损伤、无标记的新兴成像方法在医学上的应用得到了越来越多的关注,目前太赫兹生物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,相信随着太赫兹技术的不断发展,太赫兹生物成像将取代现有的影像学技术变得极为可能。

纵观波谱技术的发展史,每次技术突破都为生物检测技术带来重大变革,而对 THz 波的生物效应的研究,一方面可以全面深入地了解 THz 波对生物体各结构层次影响的机制,另一方面可以构建针对 THz 波的安全防护标准及损伤评估标准,为更好地应用 THz 技术提供理论依据。

2 太赫兹技术应用的生物安全性研究

目前,THz 波在生物医学领域的研究已经覆盖了各个结构层次,包括有机体、组织、细胞和生物大分子等,其检测意义涉及生命科学的多个研究领域,例如肿瘤的早期诊断、微生物的检测、病毒分子的鉴别等,这些研究关乎人类的健康与未来,因此 THz 辐射的生物安全性——生物学效应的研究也一直受到广泛关注。THz 辐射的生物学效应的研究主要从两方面入手:THz 波的物理参数如频率、能量、时间等及生物样本的性质,且大量研究数据表明,高能量 THz 辐射所产生的热效应可能是造成生物损伤最为重要的原因。

2.1 太赫兹辐射在有机体水平的生物学效应 THz 辐射对有机体影响的研究已经在小鼠、大鼠及果蝇等动物上广泛开展,且结果表明虽然 THz 辐射会对机体产生一定的影响,但这些影响都表现得极为轻微。在利用高能量的 THz 辐射(0.15 THz, 3 mW/cm², 60 min)对小鼠进行持续暴露的实验中,发现长时间的 THz 辐射能够使小鼠产生抑郁情绪^[7]。此外,THz 辐射还会使小鼠皮肤发生炎症改变(2.7 THz, 260 mW/cm², 30 min),或影响皮肤伤口的愈合(2.5 THz, 0.32 uW/cm², 60 min)^[8-9]。但是这些研究并没有发现小鼠皮肤温度的明显改变,且一些关于大鼠以及果蝇的研究也未见明显的温度变化^[10-11]。相反,一些研究表明 THz 辐射不仅不会对机体产生有害的生物效应,反而会加速烧伤组织的愈合、改变血小板的聚合能力、改善机体的血脂水平^[12-14]。可见,这些关于 THz 辐射的生物学效应的研究无疑为 THz 技术在疾病诊断及治疗上的应用做出了极为重要的前期探索。

2.2 太赫兹辐射在组织及细胞水平的生物学效应 随着研究的不断深入,实验表明 THz 辐射的生物学效应与其本身的频率及能量强度等参数有关。有研究者以 Arrhenius 损伤模型为标准,确立了离体组织在 THz 辐射下的损伤阈值,并发现较高能量级的 THz 辐射(1.89 THz, 189.92 mW/cm², 60 min)会使

猪蛋白发生肉眼可见的凝固现象,且这期间蛋白温度可上升 10~12 °C^[15]。同时体外湿鹿皮的 THz 辐射试验显示,高能量级的 THz 辐射(0.1~1.0 THz, 2 000~14 000 mW/cm²)在 7 160 mW/cm² 达到损伤阈值,而相对较低能量级 THz 辐射(1.89 THz, 189.92 mW/cm²),没能够引起明显的组织损伤,且蛋白中也没有出现凝固区域^[15]。对细胞的研究也得到了类似的结果,较高功率高能量级(2.52 THz, 84.8 mW/cm², 80 min)的 THz 辐射可直接导致近 10% 的人体原始真皮成纤维细胞死亡,同时细胞的温度升高了 3 °C^[16]。相比之下,较低功率低能量的 THz 辐射(0.02~0.37 mW/cm²)对人眼细胞系和胚胎干细胞的形态、附着、增殖或分化没有不利影响^[17]。值得注意的是,细胞膜可能在控制生物组织及细胞与 THz 辐射的相互作用方面具有重要意义,因为研究表明 THz 辐射(30~300 GHz)可以改变膜结构和功能特性,且可能与非线性热机制有关^[18]。

2.3 太赫兹辐射在生物大分子水平的生物学效应

由于 THz 辐射可诱导低频集体生物分子振动,因此一些研究人员预测低水平的 THz 辐射可能在分子水平上引起微热效应^[19]。当生物组织暴露于 THz 辐射时,生物分子(即脂质,蛋白质, mRNA, DNA)将发生构象变化和(或)变性,如 DNA 损伤,基因表达改变,蛋白质变化等^[19-21]。相反地,有些研究表明,在特定的频率下(2.3 THz),THz 辐射并没有造成明显的 DNA 损伤,对基因的变化也可忽略不计。此外,有些研究甚至观察到 THz 辐射可以使 DNA 损伤得到有效的修复^[19]。更重要的是,目前所应用于生物学效应研究的 THz 辐射能量、功率强度都远远高于现实实验室所选用的参数,因此在实际应用中 THz 辐射的生物学效应可以忽略不计。

3 太赫兹技术应用现状及面临的挑战

3.1 灵敏度问题 受限于物理衍射极限,THz 波的波长在 0.03~3.00 mm,而细胞检测的分辨率要求在微米甚至纳米量级,因此 THz 波的分辨率与细胞检测的需求存在尺度失配问题,目前仍无法探测到单个分子和细胞对 THz 波谱表征规律和成像模式的影响。

3.2 样本制备问题 生物组织一般由不同性状的细胞构成,而细胞内外也存在着大量不同性状的生物分子。当 THz 波无标记检测靶细胞及靶分子时,待测靶物质周围大量其他的生物分子、细胞等可产生严重的信号干扰,可导致靶细胞和靶分子的检测信号被干扰或淹没,因此合理的样本准备过程是解决这一问题的有效途径。

3.3 对水敏感性问题 由于 THz 波对水分子极为敏感,所以目前的研究多局限于固相或干燥状态下分子、细胞和组织的分析。然而实际的生物样本内富含大量的水,同时,检测环境中也存在水蒸气的干扰,因

此, THz 波谱检测必须克服对水敏感性及检测信号的干扰与淹没。

3.4 生物安全性问题 作为一种新兴的生物检测手段, THz 辐射效应对生物组织影响的研究尚处于初步阶段, 目前 THz 对生物有机体的影响尚无定论, 还需要进一步系统详尽的研究, 并随之建立规范有效的安全防护系统, 但目前的研究表明较低强度的太赫兹辐射不会对生物产生不利影响。

尽管面临一些技术瓶颈及检测问题, 但近年来的不断探索使 THz 光谱检测技术在生物医学领域的研究与应用取得了显著的突破, 势必将带来一次疾病诊断的革命性变革。THz 光谱的未来前景应着重于成功建立高灵敏度和高特异度的 THz 传感器应用于检测人体细胞及组织的结构、生理或疾病状态, 并能够在分子水平上诊断、监测、预测人体的健康状况。

4 总 结

由于 THz 波的独特性能, 所以一经发现便被逐步大量应用于生物医学研究, 且随着 THz 技术在生物医学领域的应用逐步成熟, 关于 THz 辐射对生物样本影响的研究也越来越受到重视。本文主要介绍了 THz 辐射在生物体、生物组织、细胞和生物分子层次的生物学效应, 旨在为进一步建立 THz 波检测的安全标准及对医疗人员的健康危害评估做好效应分析, 从而加快推进 THz 技术在临床实际应用的进程。可以预见, THz 技术必将为人类健康事业带来更准确、更快速、更高效的实时检测手段, THz 光谱的临床应用将为人类健康事业做出重大贡献。

参考文献

- [1] YU C, FAN S, SUN Y, et al. The potential of terahertz imaging for cancer diagnosis: a review of investigations to date[J]. *Quant Imag Med*, 2012, 2(1): 33.
- [2] GLOBUS T, FERRANCE J. Sub-terahertz vibrational spectroscopy with high resolution for biological molecules and cells identification[J]. *Bio Res*, 2016, 5(3): 150.
- [3] AUSTON D H, NUSS M C. Electrooptical generation and detection of femtosecond electrical transients[J]. *IEEE J Quant Electr*, 2002, 24(2): 184-197.
- [4] DULING I, ZIMDARS D. Terahertz imaging: Revealing hidden defects[J]. *Nature Photonics*, 2009, 3(11): 630-632.
- [5] WANG C, GONG J, XING Q, et al. Application of terahertz time-domain spectroscopy in intracellular metabolite detection[J]. *J Bioph*, 2010, 3(10/11): 641.
- [6] ELLIS R J. Macromolecular crowding: obvious but underappreciated[J]. *Trends in Bio Sci*, 2001, 26(10): 597-604.
- [7] KIRICHUK V F, EFIMOVA N V, ANDRONOV E V. Effect of high power terahertz irradiation on platelet aggregation and behavioral reactions of albino rats[J]. *Bull Exper Bio*, 2009, 148(5): 746-749.
- [8] HWANG Y, AHN J, MUN J, et al. In vivo analysis of THz wave irradiation induced acute inflammatory response in skin by laser-scanning confocal microscopy[J]. *Optics Express*, 2014, 22(10): 11465-11475.
- [9] ORLANDO A R, GALLERANO G P. Terahertz radiation effects and biological applications[J]. *J Infrared Mill*, 2009, 30(12): 1308-1318.
- [10] KIRICHUK V F, IVANOV A N, ANTIPOVA O N, et al. Sex-specific differences in changes of disturbed functional activity of platelets in albino rats under the effect of terahertz electromagnetic radiation at nitric oxide frequencies[J]. *Bull Exper Bio*, 2008, 145(1): 75-77.
- [11] WEISMAN N Y, FEDOROV V I, NEMOVA E F. Terahertz radiation improves adaptation characteristics in *Drosophila melanogaster*[J]. *Contem Pro Ecol*, 2015, 8(2): 237-242.
- [12] KIRICHUK V F, TSYMBAL A A. Effects of terahertz irradiation at nitric oxide frequencies on intensity of lipoperoxidation and antioxidant properties of the blood under stress conditions[J]. *Bull Exper Bio*, 2009, 148(2): 200-203.
- [13] KIRICHUK V F, TSYMBAL A A. Use of terahertz electromagnetic waves for correcting the hemostasis functions[J]. *Bio Engineering*, 2010, 44(1): 12-16.
- [14] BONDAR N P, KOVALENKO I L, AVGUTINOVICH D F, et al. Behavioral effect of terahertz waves in male mice[J]. *Bull Exper Bio*, 2008, 145(4): 401-405.
- [15] DALZELL D R, MCQUADE J, VINCELETTE R, et al. Damage thresholds for terahertz radiation[J]. *SPIE Photo West*, 2010, 75(62): 208.
- [16] 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]. *Las Surg*, 2011, 43(2): 152.
- [17] WILLIAMS R, SCHOFIELD A, HOLDER G, et al. The influence of high intensity terahertz radiation on mammalian cell adhesion, proliferation and differentiation[J]. *Phy Med*, 2013, 58(2): 373-391.
- [18] ORLANDO A R, GALLERANO G P. Terahertz radiation effects and biological applications[J]. *J Infrared Mill*, 2009, 30(12): 1308-1318.
- [19] TITOVA L V, AYESHESHIM A K, GOLUBOV A, et al. Intense THz pulses cause H2AX phosphorylation and activate DNA damage response in human skin tissue[J]. *Bio Optics Express*, 2013, 4(4): 559.
- [20] ALEXANDROV B S, GELEV V, BISHOP A R, et al. DNA breathing dynamics in the presence of a terahertz field[J]. *Phy Letters*, 2010, 374(10): 1214.
- [21] CHERKASOVA O P, FEDOROV V I, NEMOVA E F, et al. Influence of terahertz laser radiation on the spectral characteristics and functional properties of albumin[J]. *Optics Spec*, 2009, 107(4): 534-537.